

内閣府食品安全委員会
平成16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17年2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 36 物質等〔六価クロム、メチル水銀、セレン、鉛、ヒ素、シアン、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、ふっ素、ほう素、四塩化炭素、1,4-ジオキサン、1,1-ジクロロエチレン、シス-1,2-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、ベンゼン、臭素酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、ホルムアルデヒド、銅、マンガン、アンチモン、ウラン、ニッケル、亜硝酸性窒素、1,2-ジクロロエタン、トランス-1,2-ジクロロエチレン、1,1,2-トリクロロエタン、トルエン、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、1,1,1-トリクロロエタン、メチル-*t*-ブチルエーテル、バリウム〕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 17 年 2 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

クロム（六価クロム）	2-1
水銀（メチル水銀）	3-1
セレン	4-1
鉛	5-1
ひ素	6-1
シアン	7-1
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素／亜硝酸性窒素	8-1
ふっ素	9-1
ほう素	10-1
四塩化炭素	11-1
1,4－ジオキサン	12-1
1,1－ジクロロエチレン	13-1
シス－1,2－ジクロロエチレン／トランス－1,2－ジクロロエチレン	14-1
ジクロロメタン	15-1
テトラクロロエチレン	16-1
トリクロロエチレン	17-1
ベンゼン	18-1
臭素酸	19-1
クロロ酢酸	25-1
ジクロロ酢酸	26-1
トリクロロ酢酸	27-1
ホルムアルデヒド	28-1
銅	29-1
マンガン	30-1
アンチモン	31-1
ウラン	32-1
ニッケル	33-1
1,2－ジクロロエタン	35-1
1,1,2－トリクロロエタン	37-1
トルエン	38-1
フタル酸ジ（2－エチルヘキシル）	39-1
1,1,1－トリクロロエタン	46-1
メチル－t－ブチルエーテル	47-1
バリウム	48-1

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
 - (2) 短期（～中期）毒性
 - (3) 長期毒性
 - (4) 生殖・発生毒性
 - (5) 免疫毒性／神経毒性
 - (6) 遺伝毒性
 - (7) 発がん性
8. 国際機関等の評価

別冊

汚染物質のリスク評価資料集（文献集）

汚染物質のリスク評価資料集（抄録集）

汚染物質のリスク評価資料集（翻訳）

六価クロム (chromium)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁵⁶⁾)

名称：クロム

CAS No.：7440-47-3

元素：Cr

原子量：52.0

備考：化合物の例：

クロム酸ナトリウム (Na_2CrO_4)

塩化クロム (II) (CrCl_2)

塩化クロム (III) ($\text{CrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)

酸化クロム (VI) (CrO_3)

重クロム酸カリウム ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)

二酸化クロム (CrO_2)

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁵⁶⁾)

名称：	クロム	クロム酸ナトリウム	塩化クロム (II)	塩化クロム (III)
物理的性状：	青鼠色の光沢のある金属	黄色の吸湿性結晶	吸湿性の非常に高い様々な形状の固体	緑色～黒色～紫色の結晶
沸点 (°C)：	2642		1300	1300 (分解)
融点 (°C)：	1900	762	824	1152
比重 (水=1)：	7.14	2.7 g/cm ³	2.8 g/cm ³	2.8 g/cm ³
水への溶解性：	溶けない	53g/100mL (20°C)	非常によく溶ける	溶けない (無水物)；よく溶ける (六水和物)

名称：	酸化クロム (VI)	重クロム酸カリウム	二酸化クロム
物理的性状：	無臭で暗赤色の潮解性の結晶、薄片、あるいは顆粒状粉末	橙～赤色の結晶	茶色～黒色の粉末
沸点 (°C)：	250 (分解)	500 (分解)	—
融点 (°C)：	197	398	250～500 (分解)
比重 (水=1)：	2.70	2.7 g/cm ³	4.9 g/cm ³
水への溶解性：	よく溶ける	12g/100 mL (20°C)	溶けない

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績（厚生労働省 2003⁵⁶）

用途： 自然水中にはほとんど存在しないが、鉱山排水、工場排水などの混入によって含まれることがある。（H4 専門委員会報告）

クロム：クロムは金属であり融点が高いこと、耐酸化性が大である。合金の成分として特殊鋼分野、非鉄金属分野で広く利用されている。（13901）

使用実績： 名称： クロム
使用量： ー
生産量： ー
輸出量： 345,853 kg
輸入量： 2,267,576 kg

（13901）

4. 現行規制等（厚生労働省 2003⁵⁶，および内閣府食品安全委員会作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.05 mg/L（暫定）（WHO DWGL 3rd ed. 2004）

0.05 mg/L（日本 水質基準）

0.05 mg/L（Codex NMW）

0.05 mg/L（Codex BPW）

0.05 mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

0.05 mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.1 mg/L（総クロム）（EPA Maximum Contaminant Level）

0.1 mg/L（総クロム）（EPA Maximum Contaminant Level Goal）

0.05 mg/L（EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.005 mg/L、労働安全衛生法 ×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁵⁶⁾

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値(0.05 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,207	5,199	5	2	0	0	0	0	0	0	0	1	
	表流水	994	990	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	
	ダム・湖沼水	299	298	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	3,097	3,094	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	817	817	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	5,520	5,508	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	1,001	1,000	1	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	3,050	3,039	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	1,171	1,171	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	7 / 36,954	2 / 4,722	1 / 5,217	3 / 5,252	0 / 5,484	0 / 5,522	0 / 5,550	1 / 5,207
浄水	0 / 38,406	0 / 5,162	0 / 5,422	0 / 5,387	0 / 5,612	0 / 5,600	0 / 5,703	0 / 5,520

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 2003⁵⁶⁾

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP法（通常ネブライザ）、ICP法（超音波ネブライザ）、ICP-MS法により測定できる。

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP法（通常ネブライザ）、ICP法（超音波ネブライザ）、ICP-MS法による定量下限（CV10%）は、0.6 µg/L、20 µg/L、0.8 µg/L、0.2 µg/Lである。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

Cr(VI)は、Cr(III)より効率よく胃腸内で吸収されるが、摂取された六価クロムの吸収率は5%未満だと推定される。Donaldson & Barreras (1966¹³⁾)は、ラットおよびヒトにNa⁵¹CrO₄を食物に混ぜて与えた。尿への平均排泄量を基にして、ヒトでの⁵¹Crの吸収率は

2.1%と推定された。ラットでは、 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ を胃内投与した場合の ^{51}Cr の糞中排泄量を基に、投与した量の約 2%が吸収された。六価クロムの腸内吸収は、胃液と接触することによって有意な影響を受けられると思われる。 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ をヒトの十二指腸内に導入すると（胃液との接触を避けて）、糞中排泄によりクロムの約半分が吸収された。ラットに空腸投与したところ、これと同様の結果が得られた。ヒトおよびラットにそれぞれ十二指腸内または空腸内投与する前、胃液で六価クロムをインキュベートすると、クロムの吸収は実質的に消失した。三価クロム（ $^{51}\text{CrCl}_3$ ）の吸収率は、十二指腸内または空腸内投与によって上昇しなかった。著者らは、六価クロムが胃液によるインキュベーションによって還元されて三価の形になることを明らかにし、また、胃内における六価クロムの三価の形への還元が経口暴露経路による吸収を有意に低下させる、と結論した。胃液の還元能力がピークに達するのは食後 2～4 時間であり、最低になるのは食間および夜間である（DeFlora et al. 1987¹¹）。Anderson et al. (1983²) は、200 μg の CrCl_3 (III) を経口投与して、三価クロムの吸収率が低下することを確認した。

六価クロムはいったん吸収されて血流内に入ると、リン酸塩および硫酸塩の陰イオン交換キャリア経路を通じて容易に赤血球の中に入るが、一部は長期間血漿内に留まることがある（Wiegand et al. 1985⁵²）。Cr (III) 化合物はこの経路によっては赤血球膜を通ることができないが（Gray & Sterling 1950¹⁹）、ごく低い効率ではあっても、赤血球内に入る場合がある（Mertz 1969³¹, O'Flaherty 1996³⁶）。六価クロムは、グルタチオンの作用によって赤血球内で還元されて三価の形になる（Debetto & Luciani 1988¹⁰, Petrilli & De Flora 1978a³⁷）。還元されて三価の形になるあいだ、クロムは DNA などの細胞性高分子と相互作用を起こすか（Wiegand et al. 1985⁵²）、またはゆっくり細胞から放出される。

Vissek et al. (1953⁴⁸) は、静脈内注射される化学品の形態、原子価状態、妊娠状態、または同腹児数の如何にかかわらず、静脈内注射後 24 時間で、ごく微量の ^{51}Cr がラットの胎盤を通過することを報告した。いかなる場合も、胎児の放射能測定値が投与量の 0.13%を超えることはなかった。Danielsson et al. (1982⁹) は、マウスの母動物に静脈内注射したところ、重クロム酸ナトリウムは三塩化クロム (III) より容易に胎盤を通過することを報告した。Casey & Hembridge (1984⁶) は、クロムが母乳を通して乳児に移行する場合のあることを実証した。授乳中の女性 45 人の母乳中のクロム量は、平均して 0.3 $\mu\text{g/L}$ であった。

これらの濃度は、クロムへの主たる暴露が食物による暴露である女性のバックグラウンド濃度を表している、とされた。

最近、クロムのための生理学的根拠に基づくモデルが開発されたが、それには、全身にわたる Cr (VI) および Cr (III) の吸収および配置 (disposition) のスキームが組み込まれている (O'Flaherty 1996³⁶)。このモデルは、ラットを用いた溶解性 Cr (III) および Cr (VI) の、公表済み経口および気管内力学試験を参考にして較正されており、Cr (VI) の Cr (III) への還元も含めたクロム動態の主要な特性の大部分を説明している。このモデルは、クロムについて次のような *in vivo* 配置を示唆している。Cr (III) および Cr (VI) はどちらも、肺および胃腸管からわずかしか吸収されない。吸入暴露の場合、クロムは体循環内に吸収され、粘膜繊毛運動によって消化管に移送されるかまたは肺内に滞留する。Cr (VI) は、肺および消化管も含む全組織内で Cr (III) に還元される。Cr (III) および Cr (VI) はどちらも摂食状態より絶食状態において消化管からより良く吸収され、また、クロム (III) 塩の吸収効率は、Cr (III) 塩を作る陰イオンの性状だけでなく、動物の栄養状態に大きく依存する。このモデルは、Cr (VI) の還元は血漿内では起きない、としている。Cr (VI) は、リン酸塩および硫酸塩の陰イオン交換キャリア経路を通じて細胞内に入る。Cr (III) は、主としてアミノ酸やその他の有機酸、またグロブリンのような血漿蛋白と結合して、血流内を移動する。低分子量の配位子と結合した Cr (III) の錯体は、細胞膜を通過する可能性が最も高い (Mertz 1969³¹)。吸収されたクロムのかなりの量が骨内に取り込まれる (Weber 1983⁴⁹)、また、クロムは肝臓、腎臓および脾臓の組織内にも集合する。Cr (VI) はいったん細胞内に入ると還元されて Cr (III) となり、これは、その後、DNA などの細胞性高分子と相互に作用するか (Wiegand et al. 1985⁵²)、または細胞からゆっくり放出される。このモデルは、クロムの吸収過程が、特定のクロム源の毒性を決定する最も重要な要因であることを示唆している (O'Flaherty 1996³⁶)。

六価クロムは、硫酸塩輸送系を通して、細胞によって迅速に吸収される (Sugiyama 1992⁴³)。Cr (VI) はいったん細胞内に入ると、細胞性還元剤、たとえばアスコルビン酸、グルタチオン、そして、シトクローム P-450 グルタチオン還元酵素やリボフラビンのようなフラビン酵素によって三価の形に還元される。この Cr (VI) の細胞内還元によって、反応性クロム V およびクロム IV 中間体だけでなく、ヒドロキシル遊離基 ($\cdot\text{OH}$) および一重項酸

素 ($^1\text{O}_2$) が産生される。各種 DNA 損傷は、この Cr (VI) が Cr (III) に還元される間に発生しており、たとえば、DNA 鎖切断、アルカリ-レービル部位、DNA-蛋白および DNA-DNA 架橋、また、8-オキソ-デオキシングアノシンのような酸化的 DNA 損傷などである。Cr (VI) の毒性における種々のクロム錯体および酸化的 DNA 損傷の相対的重要性は、不明である。

7.2 ヒトへの影響

(1) 死亡・中毒事例（呼吸器、循環器、消化器、腎臓への影響）

量不明の重クロム酸ナトリウムを摂取した後心肺停止で死亡した 22 歳男性の解剖の結果、消化器の熱傷および出血、胸膜侵出、肺水腫、重度の気管支炎、急性気管支肺炎、心筋に初期の低酸素性変化、尿細管の壊死が認められた (Ellis et al. 1982¹⁵)。

重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 29 mg/kg 経口摂取した 17 歳男性は、病院治療中に心拍出量、心拍数および血圧が徐々に低下し心停止で死亡した。解剖の結果、両側性胸膜侵出を伴う鬱血肺、左心室の前乳頭筋に出血、尿細管の壊死、血液の凝固阻害、死亡原因の一つとされた消化器の重度の出血が認められた (Clochesy 1984⁸, Iserson et al. 1983²¹)。

重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 7.5 mg/kg を摂取した後死亡した 14 歳の少年が、死亡する前に腹部の痛みと嘔吐を経験した。摂取 24 時間後の血清中に、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）およびグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）といった肝臓酵素が高濃度に認められた。解剖した結果、消化器に潰瘍、肝臓および腎臓に壊死等の重度の損傷が認められた (Kaufman et al. 1970²⁷)。

44 歳の男性がクロム酸溶液による Cr (VI) 4.1 mg/kg を摂取した後、急性尿細管壊死と腎不全を起こし、1 か月後に重度の消化器出血で死亡した (Saryan & Reedy 1988³⁹)。また、重クロム酸アンモニウムを摂取した幼児 (Reichelderfer 1968³⁸) の死亡原因の 1 つは消化器の熱傷および出血であった。

誤って三酸化クロム (VI) 300 g/L を含むメッキ液（量不明）を飲んだクロム板金工では、蛋白尿、血尿およびそれに続く無尿を特徴とする急性腎不全、黄疸の発症やビリルビン量の増加および血清中乳酸脱水素酵素の増加を伴う明らかな肝臓の損傷、重度の出血に続いて貧血が起きたが、血液透析の治療を受け命をとりとめた (Fristedt et al. 1965¹⁶)。

また、重クロム酸カリウムを数グラム摂取した 18 歳女性の症例では、摂取後 4 日目にヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が低下し、総白血球数、網状赤血球数および血漿

ヘモグロビン濃度が上昇した。これらの影響は脈管内溶血があったことを示していた。また、蛋白尿、尿量過少、および腎臓の尿細管上皮の破壊が認められたが、透析後に腎機能を回復した。(Sharma et al. 1978⁴⁰)。

重クロム酸カリウム溶液を飲んだ 25 歳の女性では、多形核細胞の増加に由来する白血球の有意な増加が認められた (Goldman & Karotkin 1935¹⁸)。

(2) 疫学調査

発がん性

六価クロムが吸入暴露されることによりヒトに対して発がん性を示すことは明らかとされている。一方、経口暴露によるヒトへの発がん性について調査されたデータはあまりない。

1) 吸入暴露

六価クロム暴露による肺がんの過剰リスクが報告されている主な業種については次の 3 つがある。①クロム製造業 (ドイツ、イタリア、日本、英国、米国の六価クロムおよび三価クロムの種々のクロム化合物暴露) ②クロム色素製造業 (ドイツ、フランス、オランダ、ノルウェー、英国、米国でのクロム色素および水溶性六価クロム化合物暴露) ③クロムメッキ業 (英国、イタリアでの特にクロム電解槽労働歴 10 年以上の労働者)

②のクロム色素製造業での疫学研究のうち、クロム酸亜鉛暴露における肺がん過剰リスクが、その他のクロム色素暴露はあるが、明らかとされている (Davis 1978, 1979, 1984a, Sheffet et al. 1982, Hayes et al. 1989; IARC 1990²⁰)。

Hayes et al. (1989) は Sheffer et al. (1982) のコホート研究の追跡調査を次のように行った。米国ニュージャージー州の、クロム酸鉛およびクロム酸亜鉛製造業で 1940 年 1 月～1969 年 12 月のうち 1 か月以上勤務したことがある男性 1879 名について、1940 年から 1982 年まで調査した。米国の、白人および非白人それぞれについての年齢-特有および暦-特有の死亡率を比較値とした。調査期間終了時の生存は 1737 名 (92%) であった。空気中のクロム濃度は、後の測定値から $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^3$ と推定された。従事環境でのクロム酸鉛とクロム酸亜鉛の比率は約 9 : 1 で、その他少量のニッケル暴露もあった。全がんの標準化死亡率 (SMR) は 93 (死亡数 101, 95%CI: 76～113)、肺がんの総死亡数は 41 で SMR は 116 (95%CI: 83～158)、クロム酸塩粉塵暴露があった労働者の肺がん死亡数が 24 で SMR は 143 であった。

クロム暴露されていない労働者の肺がんの SMR は 92（死亡数 17、95%CI:53～147）勤務歴 1 年未満の労働者の SMR は 93（死亡数 7、95%CI:37～192）であった。クロム酸塩粉塵の累積暴露が 1～9 年の労働者の SMR は 176（死亡数 9、95%CI:80～334）、暴露 10 年以上では SMR が 194（死亡数 8、95%CI:83～383）、そのうち暴露 30 年以上では SMR が 321（死亡数 6、95%CI:117～698）であった。暴露労働者の肺がん以外のがんについて、消化器がんの過剰リスクは有意でなく、勤務 1 年未満、1～9 年、10 年以上の胃がんの SMR はそれぞれ 149、185、214 であった。

2) 経口暴露

中華人民共和国内でクロム精錬する合金工場近隣の汚染地区の住民について後ろ向き死亡率調査を行ったところ、肺がんおよび胃がんの発生率の上昇が認められた（Zhang & Li 1987⁵⁵）。この合金工場は 1961 年にクロム精錬を開始し、本格生産を始めた 1965 年にはクロム（VI）を含む排水が劇的に増加した。1970 年から 1978 年まで住民を追跡した。母集団の数は報告されていない。暴露した母集団について調整した全がん死亡率は、その地方の一般住民において 10 万人当たり 65.4 であるのに対して、71.89～92.66 であった。肺がんに対して調整した死亡率は、一般住民のそれが 10 万人当たり 11.21 であるのに対し、13.17～21.39 であった。胃がんに対して調整した死亡率は 10 万人当たり 27.67～55.17 であり、これはその地方全体の平均より高かった（対照群は報告されていない）。廃棄場近くの住民のがん発生率は上昇した。それ以外の情報は提供されておらず、したがって、汚染過程についての記述を基にして暴露濃度を推定することはできなかった。暴露母集団は、おそらく、環境に関連するすべての暴露経路（すなわち、大気、飲料水、食物、土壌）を通じて暴露したのであろう（ATSDR 2000³）。

追跡調査によってこのコホートが再評価された（Zhang & Li 1997⁵⁴）。分析した 6 地域の修正を施した全がん死亡率は、68.8、68.4、64.7、54.3、57.5 および 45.9 であった。これらの率は、6 つの暴露地域が存在する省全体の 66.1 という率とほぼ同等であった。汚染水を使用した地域の 5 つの村の全がん死亡率を合わせると、がん発生率は省のがん発生率より有意に上昇したことがわかる。しかし、全がん発生率、胃がん発生率、または肺がん発生率は、最低濃度の飲料水に暴露した村でその率が上昇しているため、クロム（VI）の暴露程度と相関しなかった。著者らは、これらのより最近行われた分析は、こうした地域のがんの原因であるクロム（VI）暴露よりも、むしろ生活様式や環境要因をおそらく反映して

いるとした (ATSDR 2000³⁾。

非発がん影響

前述の中華人民共和国の合金工場による汚染発生で、20 mg Cr (VI) /L を含む井戸水を飲んだ 155 人の村民について 1965 年に行った横断的調査では、汚染された飲料水の摂取と、口腔潰瘍、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐、白血球増加、未熟好中球増加間に関連性が認められた。他の村の 2 件の同様の調査でも同じ様な結果であったが、それ以上の詳細は得られなかった (Zhang and Li 1987⁵⁵)。それぞれ、デフォルトの飲水量 2 L/day と体重 70 kg (これらの数値は中国の調査母集団には適さないかもしれないことに注意) を用いると、Cr (VI) 20 mg/L の濃度は Cr (VI) 0.57 mg/kg/day の用量に相当する (ATSDR 2000³)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

クロム (III) またはクロム (VI) 化合物に暴露したラットの急性経口 LD₅₀ 値は、化合物の種類および動物の性別により異なる。クロム (VI) 化合物 (クロム酸ナトリウム、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム、および重クロム酸アンモニウム) の LD₅₀ 値は、雄ラットで 21~28 mg/kg、雌ラットで Cr (VI) として 13~19 mg/kg、である (Gad et al. 1986¹⁷)。クロム酸カルシウムのラットにおける LD₅₀ 値は、Cr (VI) として 249 mg/kg (雄) および 108 mg/kg (雌) と報告されている (ATSDR 2000³)。三酸化クロムのラットの LD₅₀ 値は、Cr (VI) として 29 mg/kg (雄)、25 mg/kg (雌) であった (ATSDR 2003³)。クロム酸ストロンチウムの雄ラットでの LD₅₀ 値は、Cr (VI) として 811 mg/kg という値が報告されている (Shubochkin & Pokhodzie 1980⁴¹)。雌の Swiss 系アルビノマウスに飲料水に溶かした重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 169 mg/kg/day の用量で暴露したところ、死亡率は 20% であった (Junaid et al. 1996²⁴)。同様に Cr (VI) として 89 mg/kg/day の用量で暴露したところ、Druckrey ラットの雌の死亡率は 15% であった (Kanojia et al. 1998²⁶)。この用量と前述の Gad et al. (1986¹⁷) の試験で確認された LD₅₀ 値との差は、投与方法 (飲水投与と強制経口投与) の違いに由来すると考えられる (ATSDR 2000³)。

(2) 一般毒性 (短期~長期)

クロム酸カリウムを Cr (VI) として 13.5 mg/kg/day で 20 日間強制経口投与されたラッ

トでは、組織化学的方法によって明らかになった脂質の蓄積の上昇 (Kumar & Rana 1982²⁸)、ならびに肝臓酵素 (アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、グルコース-6-ホスファターゼ、コリンエステラーゼ、およびリパーゼ) 活性の変化と肝小葉内での分布の増加 (Kumar et al. 1985²⁹) が認められた。また、対照群に比べ腎臓の種々の部位でトリグリセリドおよびリン脂質が蓄積された (Kumar & Rana 1982²⁸)。ラットへの同様な投与では、やはり腎臓で膜酵素 (アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、グルコース-6-ホスファターゼ、およびリパーゼ) の阻害が認められた (ATSDR 2000³)。

Wistar ラットの雄を用いて、クロム酸ナトリウムを Cr (VI) として 10、100 mg/kg/day で 28 日間飲水投与したところ、100 mg/kg/day 群に尿量過少および尿蛋白が認められた (Diaz-Mayans et al. 1986¹²)。

2 つの中期の重クロム酸カリウムの飲水投与試験で、体重増加量の有意な低下が報告されている。Cr (VI) として 42 mg/kg/day で 12 週間暴露した雄ラットの体重増加量は、19% 減少し (Bataineh et al. 1997⁴)、Cr (VI) 6 mg/kg/day で 12 週間暴露した雄マウスの体重増加量は 10% 減少した。重クロム酸ナトリウムを Cr (VI) として 40、60 mg/kg/day で強制経口投与したところ、体重増加量はそれぞれ 57% および 59% 低下した (Chowdhury & Mitra 1995⁷)。

9 週間の混餌試験で、Cr (VI) として 1.1、3.5、7.4、32 mg/kg/day を投与した雄マウスと Cr (VI) 1.8、5.6、12、48 mg/kg/day 投与の雌マウスでは、肝臓毒性の徴候が若干認められた (NTP 1996a³⁴, 1997³⁵)。肝実質細胞の細胞質空胞化が、雄では 3.5 mg/kg/day 群の 1/6 例、7.4 mg/kg/day 群の 2/5 例、32 mg/kg/day 群の 2/6 例に認められ、雌では、対照群 1/12 例、1.8 mg/kg/day 群 0/12 例、5.6 mg/kg/day 群の 3/12 例、12 mg/kg/day 群の 2/12 例、48 mg/kg/day 群の 4/12 例に認められた。空胞は小さく透明で、十分に分画されており、このことから脂質が蓄積されていることがわかる。動物数が少ないこと、明白な用量-反応関係がなかったことから、この影響が毒性学的に有意か否かについて確定的な結論は出せない (ATSDR 2000³)。

Sprague-Dawley ラット (NTP 1996b³³) の雄 24 匹、雌 48 匹から成る群に、0、15、50、

100、400 ppm の重クロム酸カリウムを 9 週間混餌投与し、その後 8 週間の回復期間を置く試験が実施された。3、6、9 週間の投与期間終了後、および 8 週間の回復期間終了後に、雄 6 匹および雌 12 匹を剖検した。動物の体重、飼料摂取量および飲水量、臓器重量、肝臓、腎臓および卵巣の病理組織学的検査、血液学的検査、精巣および精巣上体についての組織学的検査、および第 X 期または第 XI 期の精細管内のセルトリ細胞あたりの前レプトテニ期の精子細胞数、ならびにクロマチン分析について調べた。認められた唯一の血液への影響は、平均赤血球容積 (MCV) および平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の軽度の低下であった。MCV および MCH の数値は最高濃度 400 ppm 群の雌雄 (雄 8.4 mg/kg/day、雌 9.8 mg/kg/day) でのみ低下した。これらの影響は、低用量群 (雄 2.1 mg/kg/day 以下および雌 2.45 mg/kg/day 以下) においては認められなかった。MCV および MCH の傾向は大きくなく、標準範囲内にあったが、その傾向は BALB/c マウスを用いた試験 (NTP 1996a³⁴, 1997³⁵) の所見と矛盾せず、著者らは、その傾向を骨髄/赤血球反応の可能性を示唆するものと評価した [U.S. EPA 1998a⁴⁶]。著者らは、100 ppm (Cr(VI)として雄 2.1 mg/kg/day、雌 2.45 mg/kg/day) がこの試験の NOAEL であるとした [U.S. EPA 1998a⁴⁶]。

BALB/c マウスを用いて、上記のラットと同様の検査項目での 9 週間の混餌投与試験が実施された (NTP 1996a³⁴, 1997³⁵)。MCV および MCH の数値は最高用量群の雌雄 (雄 32.2 mg/kg/day、雌 48 mg/kg/day) で低下したが、低用量群 (雄 7.35 mg/kg/day 以下および雌 12 mg/kg/day 以下) においては認められなかった。

上記試験と同時に NTP が実施した BALB/c マウスを用いた重クロム酸カリウムの多世代混餌投与試験 (NTP 1997b^{35a}) では、雄 F₁ 動物の MCV は、Cr (VI) 16 および 36.7 mg/kg/day 群で減少し、MCH は 36.7 mg/kg/day 群で低下した。雌 F₁ 動物の MCV は、7.8 mg/kg/day 以上の群で用量依存的に低下した。Cr (VI) として 7.8 mg/kg/day はこの試験の最低用量であるため、無影響量は設定できなかった。MCV および MCH の統計学的に有意な減少は軽度であり、かつ、この動物種には正常な範囲内であることが多かったものの、これら 3 つの試験で上記の影響が一貫して認められたことから、NTP は、重クロム酸カリウムへの暴露は軽度の造血毒性を引き起こす、と結論した (ATSDR 2000³)。

MacKenzie et al. (1958³⁰) は、Sprague-Dawley 系ラットの雌雄 1 群あたり 8 匹に、水に溶解した重クロム酸カリウムを Cr(VI)として 0、0.45、2.2、4.5、7.7、11 ppm (mg/L) で 1

年間飲水投与した。対照群（雌雄各 10 匹）には蒸留水を与えた。別の実験では、1 群あたり雄ラット 12 匹、雌ラット 9 匹の 3 群を設定し、1 番目の群に重クロム酸カリウムを Cr(VI) として 25 ppm (mg/L)、2 番目の群には塩化クロムを Cr(III) として 25 ppm 投与し、対照群には蒸留水を投与した。

いずれの投与群も、外観、体重増加量および飼料摂取量に有意な有害影響は認められず、また、血液またはその他の組織に病理学的変化は認められなかった。25 ppm (mg/L) のクロム (K_2CrO_4) を投与したラットでは、飲水量が約 20% 減少した。この用量は、実際の体重および飲水量のデータから算出すると、Cr (VI) として 2.5 mg/kg/day に相当する (U.S. EPA 1998a⁴⁶)。月 1 回血液を、投与開始 6 か月（肝臓、腎臓、大腿骨）と 1 年に組織検査（肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨）を実施した。25 ppm 投与群（および対照群）では 6 か月後の剖検は行わなかったが同様に検査した。その結果、5 ppm を超える群あたりから、組織内クロム濃度が急激に上昇し、25 ppm 投与群では、六価クロムの投与群のクロムの組織内濃度は三価クロムの投与群の約 9 倍上昇した。著者らは、“明らかに、病理的变化が発生する前に、組織にかなりの量のクロムが蓄積されていた可能性がある”と述べている (U.S. EPA 1998a⁴⁶)。

(3) 生殖・発生毒性

重クロム酸カリウムを BALB/c マウスの雄各群 7 匹に Cr (VI) として 100、200、400 ppm (15.2、28、不明 mg/kg/day) で 7 週間混餌投与したところ、精子数の減少および輸精管の外側細胞層の退化が全群で認められた。28 mg/kg/day 群では、精子に形態学的変化が認められた (Zahid et al. 1990⁵³)。精巣重量および精巣上皮重量への影響は認められず、生殖機能は評価されなかった。著者は、雄の精巣への有害影響を認め、それらの影響は、精細管での最外側細胞層の不明瞭領域の退化、精細管あたりの精原細胞数の減少（もしくは欠如）、休止精母細胞期の生殖細胞の蓄積、精巣上体の精子数の減少、全用量レベルでの形態学的に異常な精子の割合の上昇等であった。著者は、投与群の精巣内で六価クロムが軽度にせよ有意に増加したことが有意な退化を誘発したと結論している。

Charles Foster 系の成熟雄ラット各群 10 匹に、重クロム酸ナトリウムを Cr (VI) として 20、40、60 mg/kg/day で 90 日間強制経口投与した (Chowdhury & Mitra 1995⁷)。40 および 60 mg/kg/day 群の精巣重量、ライディヒ細胞数、精細管の径、精巣蛋白、DNA、および RNA

はすべて有意に低下した。精原細胞数は投与による影響を受けなかったが、休止精母細胞数（高用量群）、パキテン期精母細胞数（高用量群、中用量群）および第7期精子細胞数（高用量群および中用量群）は有意に低下し、かつ用量依存性であった。（ATSDR 2000³）。

Sprague-Dawley 系雄ラットに重クロム酸カリウムを Cr（VI）として 42 mg/kg/day で 12 週間飲水投与したところ、性行動および攻撃行動に有意な変化が認められた（Bataineh et al. 1997⁴）。性行動の変化は、マウント回数の減少、射精率の低下、射精潜時および射精後インターバルの延長等である。攻撃行動への有害な影響としては、ラテラル現象の回数、他の雄ラットとのファイト回数、腹見せ回数の有意な減少等である。暴露した雄を未暴露の雌と交配させたところ、受精能に有意な変化は認められなかった。

マウスの精子形成に対する六価クロムの影響を比較する際に Zahid et al.（1990⁵³）が使用した条件で再現するため、BALB/C マウスを用いた試験（NTP 1996a³⁴）が実施された。雄 24 匹、雌 48 匹から成る群を、0、15、50、100 および 400 ppm〔雄 1.05、3.5、7.5 および 32.2 mg/kg/day、雌 1.8、5.7、12.0、48 mg/kg/day〕の重クロム酸カリウムを 9 週間混餌投与し、8 週間の回復期間を設けた。3、6、9 週間の投与期間終了後、および 8 週間の回復期間終了後に、雄 6 匹、雌 12 匹を剖検した。マウスの体重、飼料摂取量および飲水量、臓器重量、肝臓、腎臓および卵巣の病理組織学的検査、血液学的検査、精巣および精巣上体のセルトリ核についての組織学的検査および第 X 期または第 XI 期の精細管内の細糸前期精母細胞数、ならびにクロマチン分析について検査した。用量依存性の影響としては、400 ppm の雄および 100 ppm 群の雌の平均体重の軽度の減少、全用量における飼料摂取量の軽度の増加、400 ppm 群の MCV および MCH の軽度の減少、および 50、100 および 400 ppm 群の肝実質細胞の細胞質空胞化などである。Zahid et al.（1990⁵³）によって認められた精子形成に対する影響のうち、この試験で認められたものはなかった。50、100、400 ppm 群の肝実質細胞の細胞質空胞化を根拠として、著者らは、15 ppm〔Cr(VI)として雄 1.01 mg/kg/day、雌 1.8 mg/kg/day〕を NOAEL とした〔U.S. EPA 1998b⁴⁶〕。

より厳密で明確な方法を用いて Zahid et al.（1990⁵³）の結果を再現することを計画し、BALB/c 系マウスの連続交配試験による多世代生殖評価が実施された（NTP 1997b^{35a}）。重クロム酸カリウムを混餌投与した。雌雄マウスを 7 日間クロムに暴露し、次に、群ごとに

20 ペア (F_0) を 85 日間連続して交配させた。 F_0 動物の平均クロム (VI) 用量は、6.8、13.5 および 30.0 mg/kg/day であった。85 日間の交配期間を通して産生された同腹児を出生後 1 日目に調べた。ペアあたり平均同腹児数、一腹あたりの生存児数および死亡数、性別比、出生児体重、妊娠期間において、用量依存性の変化は認められなかった。雄の F_0 動物および雌の F_0 動物のいずれにも肉眼的検査での用量依存的な差はなく、相対臓器重量 (体重比) にも差はなかった。最高用量群の雌 F_0 動物の平均体重は、対照群よりも約 7% 減少した。精子数および精子運動能への影響は認められず、形態学的異常のある精子の増加もなかった。雌雄の F_0 動物の肝臓および腎臓を病理組織検査したところ、用量依存性の変化は認められなかった。85 日間の交配期間後に産生した F_1 児を、出生後 21 日の離乳まで母動物に哺育させた後隔離し、約 74 日間飼育した。この時点で 20 ペアを交配させ、 F_2 世代を作成した。 F_1 動物の平均クロム (VI) 用量は、7.8、16.0、36.7 mg/kg/day と算出された。 F_2 児は、出生後 21 日の離乳まで母動物が哺育した。投与群と対照群との間に、 F_2 のペアあたり平均同腹児数、一腹あたりの生存児数および死亡児数、性別比、出生児体重、および妊娠期間における差は認められなかった。雌雄どちらの F_1 動物にも、肉眼的、病理学的な臓器の用量依存的差異は認められず、相対臓器重量 (体重比) の差異も認められなかった。肝臓および腎臓の細胞に用量依存性の組織学的病変は認められず、発情周期に対してもクロム (VI) の影響は認められなかった (ATSDR 2000³⁾)。著者らは、100 ppm 群の雌に MCH の軽度の減少が認められたため、この試験では NOAEL を確定できないことを示唆した [U.S. EPA 1998b⁴⁶⁾]

Elbetieha & Al-Hamood (1997¹⁴⁾) は、NTP (1997b^{35a)}) が使用した濃度よりかなり高い濃度で、マウスの重クロム酸カリウム暴露後の受精能を調べた。性成熟した雌雄のマウスを、1,000、2,000、4,000 および 5,000 mg/L の重クロム酸カリウムを 12 週間飲水投与した。投与開始後 140 日に、受精能に対する影響を検査した。試験では、いずれの投与群の雌雄にも、死亡および一般状態の変化は認められなかった。六価クロム化合物に 12 週間暴露した雄マウスで、雄性生殖系および受精能に有害な影響が認められたが、交配能力は影響を受けなかった。5,000 mg/L 群の雄の受精能は有意に低下した。精巣重量は、2,000 および 5,000 mg/L 投与群の雄で有意に増加したが、精囊重量および包皮腺重量は 5,000 mg/L 投与群で有意に減少した。2,000 および 4,000 mg/L 群の雄によって妊娠した雌では、着床数および生存胎児数が有意に減少した。2,000、4,000 および 5,000 mg/L 群の妊娠マウスでは、着床

数および生存胎児数が有意に低下した。

妊娠12日から授乳20日まで、重クロム酸カリウム 1000 ppm (Cr (VI) として 66 mg/kg/day) で飲水投与した BALB/c 系雌マウスの出生児において、膈開口に有意な遅延が認められた。雌出生児を 60 日齢で未暴露の雄と交配させたところ、妊娠動物数、着床数、および生存胎児数の有意な減少も認められた。雄の出生児には発生影響は認められなかった (Al-Hamood 1998¹⁾。

マウスの妊娠期間 (妊娠 1-19 日) を通して重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 46 mg/kg/day (250 ppm) で飲水投与したところ、着床前および着床後の損失数が増加し、同腹児数が減少した。母動物の体重増加量は 98 mg/kg/day (500 ppm) 以上で低下した (Trivedi et al. 1989⁴⁵⁾。

Murthy et al. (1996³²⁾ は、Swiss 系アルビノ雌マウスに重クロム酸カリウムを 20 日間飲水投与したところ、生殖系への影響が数多く認められた。それらの影響は、Cr (VI) 60 mg/kg/day 以上の群における種々の成熟段階での卵胞数の有意な減少、120 mg/kg/day 群以上での動物あたりの卵子数の減少、180 mg/kg/day 群での発情周期の有意な延長、および 120 mg/kg/day 群以上での卵巣の組織学的変化 (血管の増生・拡張・鬱血、卵胞顆粒膜細胞における凝縮核、閉鎖卵胞など) である。生殖系への影響の重症度は用量依存的であった。著者らは、間細胞で認められた影響は脂質合成能の低下に由来し、これがステロイドホルモン産生の低下を招いたのであらうと示唆した [ATSDR 2000³⁾]。

Swiss 系雌アルビノマウス各群 15 匹に、重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 0、250、750 ppm (0、52、98、169 mg/kg/day) で 20 日間飲水投与し (Junaid et al. 1996a²³⁾、その後、未処置の雄と交配させた。52 mg/kg/day 群以上で、着床後損失胚の増加、胎児体重の減少が認められ、98 mg/kg/day 群以上では、さらに着床数、生存胎児数、吸収数、着床前損失および着床後損失数も減少した。169 mg/kg/day 群では、着床前損失数は 100%であった。98 mg/kg/day 群の胎児では、皮下出血斑数および曲尾、短尾の数が増加し、胎児体重および頭臀長が減少した。52 mg/kg/day 群では骨化の有意な遅延が認められ、また、98 mg/kg/day 群では胎児の尾骨、頭頂骨および頭頂間骨の骨化が有意に遅延した。

Junaid et al. (1996b²⁴) は、Swiss 系アルビノ雌マウス（各群 10 匹）の妊娠 6～14 日に、重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 250、500、750 ppm（53.2、101、152 mg/kg/day）で飲水投与した。101 および 152 mg/kg/day 群で、母動物の体重増加量の減少が認められた。試験中、血液中、胎盤中および糞中クロム量が用量依存的に上昇した。500 および 750 ppm 群に、胎児発生の遅滞、胎児体重の低下や母動物あたりの胎児数（生存および死亡胎児）の減少、死産および着床後損失の発生率の増加等、胚への影響および胎児への影響が認められた。また、500 ppm 以上の投与群では、胎児の骨化遅延が認められた。

Swiss 系雌アルビノラットを、交配開始前の 20 日間、重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 37、70 および 87 mg/kg/day の用量となる濃度で飲水投与した (Kanojia et al. 1996²⁵)。全投与群で、対照群と比べ、母動物の体重増加量の減少、発情周期の長さの用量依存的増加、着床後損失数の増加、および生存胎児数の減少が認められた。70/kg/day 以上の群では、胎児の骨化遅延の増加が認められた。さらに、胸部および腹部の皮下出血斑、曲尾および短尾の有意な発生率の増加が認められた。肉眼検査での内臓異常に用量依存性は認められなかった。

Druckrey 系雌ラット各群 10 匹に、交配開始前の 3 か月間、重クロム酸カリウムを Cr (VI) として 45、89、および 124 mg /kg/day の用量となる濃度で飲水投与した (Kanojia et al. 1998²⁶)。全投与群で、母動物の体重増加量の減少、着床前および着床後損失数の増加、胎児体重の減少、胎児の胸部および腹部の皮下出血斑が認められ、母動物の血液、胎盤および胎児中のクロム量が増加し、胎児の尾骨の骨化遅延が増加した。さらに、89 および 124 mg/kg/day 群では、吸収胚の増加、一腹あたりの黄体数および胎児数の減少、着床数の減少、胎盤重量の低下、胎児の頭頂骨および頭頂間骨の骨化遅延が増加し、また、胎児の頭臀長が減少した。肉眼検査による内臓異常に用量依存性は認められなかった。

(4) 免疫毒性

Fischer 344 ラットに、クロム酸カリウムを Cr (VI) として 16 mg/kg/day を 3 週間飲水投与して調製した脾臓細胞では、マイトジェンのコンカナバリン A (ConA) やリポ多糖 (LPS) に対するそれぞれ T-リンパ球および B-リンパ球の増殖性反応が、対照群の脾臓細胞と比べ

て上昇した。10 週間暴露したラットの脾臓細胞を未暴露ラットの脾臓細胞でインキュベートし、そのインキュベーションにさらにクロム（Cr（VI）0.1 mg/L）を添加したところ、マイトマイシン C に対する増殖性反応は、クロムを添加されない系と比べ 5 倍亢進した。これらの増殖性反応の亢進は、クロムによって感作が誘発されたことを示すものと思われる（Snyder & Valle 1991⁴²）。

(5) 遺伝毒性

六価クロムの遺伝毒性試験結果（ATSDR 2000³）を表 1 および 2 に示す。

六価クロムは、*in vitro* または *in vivo* においては、適切な還元剤の存在下においてのみ、*in vitro* もしくは *in viable* 細胞系において遺伝子毒性であることがわかっている。六価クロムは、哺乳動物活性化系の非存在下においては、細菌系において変異原性であるが、哺乳動物活性化系の存在下においては変異原性ではないことがわかっている。六価クロムはまた、真核性試験系において変異原性であり、培養哺乳動物細胞において染色体異常誘発性である（U.S. EPA 1998a⁴⁶）。

表1 六価クロム遺伝毒性試験結果 *in vivo*（ATSDR 2000³）

試験系	エンドポイント	結果	出典	化合物
ヒトリンパ球	染色体異常	+	Koshi et al. 1984; Sarto et al. 1982	ステンレス鋼溶接フューム, 三酸化クロム
ヒトリンパ球	染色体異常	-	Husgafvel-Pursiainen et al. 1982	ステンレス鋼溶接フューム
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換	+	Koshi et al. 1984; Lai et al. 1998; Sarto et al. 1982; Stella et al. 1982	クロムメッキ, ステンレス鋼溶接フューム, 三酸化クロム
ヒトリンパ球	DNA鎖切断, テオキシゲアノシンのヒドロキシル化	-	Gao et al. 1994	重クロム酸製品
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換	-	Nagaya et al. 1991	クロムメッキ
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換, DNA鎖切断	+	Werfel et al. 1998	溶接フューム
ヒトリンパ球	姉妹染色分体交換	-	Nagaya 1986	クロムメッキ
未成熟多染性赤血球	小核	+	LeCurieux et al. 1992	重クロム酸カリウム
ラット肺 (気管内投与)	DNA変性	+	Izzotti et al. 1998	重クロム酸ナトリウム
ラット肝 (気管内投与)	DNA変性	-	Izzotti et al. 1998	重クロム酸ナトリウム
ラット肝(経口投与)	DNA-タンパク架橋	+	Coogan et al. 1991a	クロム酸カリウム
ラット細胞核 (肝, 腎, 肺) (腹腔内投与)	DNA-タンパク架橋	+	Tsapalos et al. 1983b	重クロム酸ナトリウム
ラット肝細胞(経口投与)	不定期DNA合成	-	Mirsalis et al. 1996	クロム酸カリウム
マウス赤血球(経口投与)	小核	-	Shindo et al. 1989	クロム酸カリウム
マウス赤血球(腹腔内投与)		-		

マウス赤血球	小核	+	Itoh & Shimada 1997; Wild 1978	クロム酸カリウム
マウス赤血球(腹腔内投与)	小核	+	Itoh & Shimada 1996	クロム酸カリウム
マウス骨髓細胞(経口投与)	小核	-	Mirsalis et al. 1996	クロム酸カリウム
マウス骨髓細胞(強制経口投与)	染色体異常	+	Sarkar et al. 1993	三酸化クロム
マウス骨髓 (腹腔内投与)	細胞変異	+	Itoh & Shimada 1998	重クロム酸カリウム
マウス肝細胞(腹腔内投与)	細胞変異	+	Itoh & Shimada 1997, 1998	重クロム酸カリウム
マウス骨髓(腹腔内投与)	小核	+	Chorvatovičová et al. 1993, Wrońska-Nofer et al. 1999	重クロム酸カリウム
マウス (腹腔内投与)	優性致死	+	Paschin et al. 1982	重クロム酸カリウム

-: 陰性, +: 陽性

表2 六価クロム遺伝毒性試験結果 *in vitro* (ATSDR 2000)

試験系	エンドポイント	結果		出典	化合物
		活性化あり	活性化なし		
細胞レベル:					
<i>Escherichia coli</i> DNA	DNA-タンパク架橋	No data	－	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム
Nuclei of mouse L1210 leukemia cells	DNA断片化	No data	－	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム
Double-standed M13mp2 bacteriophage DNA transferred to <i>E. coli</i>	正突然変異	No data	＋	Snow and Xu 1989	クロム酸カリウム
Puc 19 plasmid DNA	遺伝子突然変異	No data	＋	Kortenkamp et al. 1996b	クロム酸カリウム
Papilloma virus	遺伝子突然変異	No data	＋	Kowalski et al. 1996	クロム酸カリウム
PSV2neo-based plasmid DNA	DNA ポリメラーゼ 停止	＋	－	Bridgewater et al. 1994b, 1998	重クロム酸ナトリウム
原核生物:					
<i>Bacillus subtilis</i>	組換え	No data	＋	Kanematsu et al. 1980; Nakamuro et al. 1975	クロム酸カリウム, 重クロム酸カリウム
<i>E. coli</i> PQ37, PQ35	SOS反応誘導	－	＋	Olivier and Marzin 1987	クロム酸カリウム, 重クロム酸カリウム
<i>E. coli</i> AB1157, GC2375, UA4202, PQ30	SOS反応誘導	No data	＋	Llagostera et al. 1986	クロム酸クロム, 重クロム酸カリウム, 三酸化クロム
<i>E. coli</i> Wp2, Hs30R, B/rWP2	復帰突然変異	No data	＋	Kanematsu et al. 1980; Nakamuro et al. 1978; Nestmann et al. 1979; Venitt and Levy 1974	重クロム酸カリウム, クロム酸カリウム, クロム酸ナトリウム

<i>E. coli</i> K-12/343/113	正突然変異	No data	—	Nestmann et al. 1979	クロム酸鉛
<i>E. coli</i> , WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	復帰突然変異	No data	+	Watanabe et al. 1998a	三酸化クロム, 重クロム酸ナトリウム
<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	塩基対置換	No data	+	DeFlora 1978	重クロム酸ナトリウム
<i>S. typhimurium</i> TA100	塩基対置換	No data	+	Bennicelli et al. 1983	重クロム酸ナトリウム
TA102	塩基対置換	No data	+		
TA92	塩基対置換	No data	+		
TA1535	塩基対置換	No data	—		
TA97	フレームシフト突然変異	No data	+		
TA1537, TA1538	フレームシフト突然変異	No data	—		
TA1978	フレームシフト突然変異	No data	(+)		
<i>S. typhimurium</i> TA100	塩基対置換	—	+	Nestmann et al. 1979	クロム酸鉛
TA1535	塩基対置換	—	—		
TA1537, TA1538	フレームシフト突然変異	—	+		
TA98	フレームシフト突然変異	+	+		
<i>S. typhimurium</i> TA1535	塩基対置換	—	(+)	Nakamura et al. 1987	重クロム酸カリウム
<i>S. typhimurium</i> TA100	塩基対置換	+	+	Venier et al. 1982	重クロム酸カリウム
TA1538	フレームシフト突然変異	—	—		
TA98	フレームシフト突然変異	—	(+)		
<i>S. typhimurium</i> TA100	塩基対置換	—	+	DeFlora 1981	重クロム酸ナトリウム, クロム酸カリウム, クロム酸カルシウム, クロム酸アンモニウム, 三酸化クロム
TA1535	塩基対置換	—	—		
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535	塩基対置換	No data	+	Haworth et al. 1983	クロム酸カルシウム
TA98, TA1537	フレームシフト突然変異	No data	+		
<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535	塩基対置換	No data	—	Kanematsu et al. 1980	重クロム酸カリウム
TA100, TA1537, TA1538	フレームシフト突然変異	No data	—		
<i>S. typhimurium</i> TA102, TA2638	復帰突然変異	No data	+	Watanabe et al. 1998a	三酸化クロム, 重クロム酸ナトリウム
真核生物:					
酵母類:					
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	有糸分裂遺伝子変換	No data	+	Fukunaga et al. 1982; Singh 1983	三酸化クロム
<i>S. cerevisiae</i> D7	復帰突然変異	No data	+	Singh 1983	重クロム酸カリウム
<i>S. cerevisiae</i> D7	復帰突然変異	—	+	Nestmann et al. 1979	クロム酸鉛
<i>S. cerevisiae</i> D7	有糸分裂交差	No data	+	Fukunaga et al. 1982	三酸化クロム
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	有糸分裂遺伝子変換	No data	+	Bonatti et al. 1976	重クロム酸カリウム
<i>S. pombe</i>	正突然変異	No data	+		
ニワトリ: 鶏胚	DNA 損傷, 架橋, DNA鎖切断, DNA-タンパク架橋	No data	+	Tsapakos et al. 1983a	クロム酸ナトリウム
哺乳類細胞:					
ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	DNA-タンパク架橋, DNA断片化	No data	+	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム

ヒト気管上皮細胞	DNA断片化	No data	+	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム
ヒト肺線維芽細胞	DNAポリメラーゼ停止, DNA-DNA架橋	No data	+	Xu et al. 1996	クロム酸ナトリウム
CHL DON 細胞	姉妹染色分体交換, 染色体異常	No data	+	Koshi 1979, Koshi & Iwaski 1983	クロム酸鉛, 三酸化 クロム, 臭素酸亜 鉛, クロム酸カルシウム, クロム酸カリウム
CHO細胞	染色体損傷	No data	+	Wise et al. 1993	クロム酸鉛
CHO細胞	染色体異常, DNA 断片化	No data	+	Blankenship et al. 1997	クロム酸鉛, クロム酸ナ トリウム
マウスL1210白血病細胞	DNA断片化, DNA-タ ンパク架橋	No data	+	Fornace et al. 1981	クロム酸カリウム
マウス胎児線維芽細胞	染色体異常	No data	+	Sugiyama et al. 1986	クロム酸カルシウム
マウスA18BcR細胞	不定期DNA合成	No data	+	Raffetto et al. 1977	重クロム酸カリウム
マウス胎児初代培養細胞	形質転換, 染色体異常	No data	+	Raffetto et al. 1977	重クロム酸カリウム
マウス乳腺FM3A 癌腫細胞	染色体異常	No data	+	Umeda & Nishimura 1979	重クロム酸カリウム, クロ ム酸カリウム, 三酸化 クロム
ラット肝上皮細胞	形質転換	No data	+	Briggs & Briggs 1988	クロム酸カリウム

–: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性

(6) 発がん性

マウスを3世代(880日間)にわたり、クロム酸カリウム 9 mg Cr (VI) /kg/day を飲水投与したところ、発がん性の形跡は認められなかった。投与群の雌 66 匹中 2 匹に噴門洞がんが、また、雌 66 匹中 9 匹、雄 35 匹中 1 匹に前胃および前胃の境界縁における乳頭腫が発生した。溶媒対照群でも前胃および前胃の境界縁における乳頭腫が認められたが(雌 79 匹中 2 匹、雄 47 匹中 3 匹)、がんは認められなかった。投与群の前胃および前胃の境界縁における腫瘍の発生率は対照群と比較して有意でなかった。同様のプロトコルでクロム酸カリウムおよび 3,4-benzopyrene の両方を同時投与したところ、クロム酸カリウムは 3,4-benzopyrene の発がん性を増強しなかった (Borneff et al. 1968⁵)。

重クロム酸カリウムを Cr (III) 2,040 mg/kg/day で含む餌を、週 5 日 2 年間投与した雌雄のラットに、発がん性の形跡は認められなかった。さらにまた、600 日間の観察期間終了後、これらのラットの出生児に発がん性の形跡は認められなかった (Ivankovic & Preussmann 1975²²)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、六価クロム化合物（吸入経路）を、「ヒトに対して発がん性を示す」（グループ 1）と判定している（IARC 1989²⁰）。

この総合判定は、疫学研究、実験動物における発がん性試験、及び標的細胞の影響部位で生じたクロム(VI)イオンが観察された発がん作用の原因であるという基本概念を支持する他のいくつかの関連データ、を統合した結果に基づいている。

IARC は、クロム(VI)化合物のヒトに対する発がん性の証拠は、クロム酸塩の製造工場、クロム顔料の製造工場、及びクロムメッキ工場の調査で十分に得られていると評価している（多くの国々の疫学調査で、肺がんや副鼻腔がんの吸入経路での過剰リスクが示されている）。

IARC は、実験動物に対する発がん性の証拠は、クロム酸カルシウム、クロム酸亜鉛、クロム酸ストロンチウム、及びクロム酸鉛は十分であり、クロム酸と重クロム酸ナトリウムでは限られており、そしてクロム酸バリウムでは不十分と評価している（IARC 1989²⁰）。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・ 第3版（WHO 2004⁵¹, 1996⁵⁰）

クロム(VI)は、ラットの吸入試験では発がん物質であることが証明されているが、経口経路では入手データが限られており、発がん性の証拠は得られていない。吸入経路によるクロム(VI)への暴露と肺がんの間の関連性は多くの疫学研究で認められている（WHO 2004⁵¹）。溶解性の異なるクロム(VI)化合物の混合物への暴露は、ヒトに最も高いリスクをもたらす可能性がある（WHO 1996⁵⁰）。クロム(VI)化合物は、*in vivo* 及び *in vitro* の広範な遺伝毒性試験で陽性を示している（WHO 2004⁵¹）。

〔参考〕

1993年のWHOガイドラインは、飲料水中のクロム化合物のガイドライン値を、暫定的に総クロム 0.05mg/L と定めている。NOAELの根拠となる毒性データが十分でないため、このガイドライン値は暫定的なものである。

このガイドライン値は最初、1958 年に健康影響に基づいて六価クロムのため提案されたが、1984 年に六価型のみの分析が困難であるという理由から、総クロムについてのガイドラインに変更された。1993 年の WHO ガイドラインは、六価クロムの吸入経路による発がん性やその遺伝毒性から、0.05 mg/L のガイドライン値に疑問を呈したが、実地的な処置として、更に多くの情報が得られるまで暫定値として保持することにした。検出限界は AAS で総クロム 0.05～0.2 µg/L。凝析を用いると、0.015 mg/L にまで処理が可能である。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1998b⁴⁷⁾)

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
影響の報告なし ラット 1 年間飲水投与試験 (MacKenzie et al. 1958 ³⁰)	NOAEL: K ₂ CrO ₄ 25 mg/L (換算値: Cr(VI)として 2.5 mg/kg/day) *	300 **	3 ***	3 × 10 ⁻³ mg/kg/day
LOAEL: 評価なし				

* ラットの飲水量を 0.1 L/kg/day として換算

** 種差 10×個人差 10×暴露期間が生涯より短いため 3

***Zhang & Li (1987⁵⁵) が報告した懸念 (疫学調査での発がん性) に対応して 3

[参考]

U.S. EPA の採用した上記 NOAEL 値から WHO の方式 (体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2L、TDI の飲料水からの寄与率を 10%) を参考に、仮にガイドライン値を算出すると、***となる。

(2) 発がん性 (U.S.EPA 1998b⁴⁷)

発がん性分類

1986 年の EPA ガイドラインでは、クロム(VI)化合物は吸入暴露でグループ A (既知のヒト発がん物質: known human carcinogen) と分類されている。経口暴露による発がん性は判定不可能とされ、グループ D に分類されている。

1996 年の EPA ガイドライン案では、クロム(VI)化合物は次のような理由に基づいて、吸入経路による既知のヒト発がん物質とされるとしている。

- ・クロム化合物へ職業暴露された労働者の疫学研究の結果は、何れの研究者や調査の母集団のものであっても、ほとんど同じであった。クロム化合物の吸入暴露と肺がんの間には、用量－反応関係が確立されている。クロムに暴露された労働者は、クロム(III)とクロム(VI)の両方の化合物に暴露されているが、動物試験ではクロム(VI)だけに発がん性が認められているので、クロム(VI)のみがヒト発がん物質に分類されるべきであ

ると結論された。

- ・動物試験のデータは、六価クロムに関するヒトの疫学研究の結果と一致している。六価クロム化合物はラットの吸入暴露や気管内投与で肺がん、ラットやマウスの筋肉内注射及びラットの胸膜内移植や気管支内移植でそれぞれの部位のがん、ラットの皮下注射で肉腫を引き起こしている。
- ・*in vitro* データは、六価クロムの発がんの予想される作用機序を示唆している。六価クロムによる発がんは、六価クロムが細胞内で三価にまで還元される時、酸化により突然変異を起こす DNA 損傷を発生させる可能性がある。

経口暴露によるリスク

米国 EPA は、経口経路での発がん性を示すデータがないため、クロム(VI)化合物の経口発がん性は評価できないとしている。

参考文献

- 1 ^{2T-20} Al-Hamood MH, Elbetieha A, Bataineh H. 1998. Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reproduction, Fertility and Development* 10:179-183.
- 2 ^{2TR-7} Anderson, RA; Polansky, MM; Bryden, NA; et al. 1983. Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *J Nutr* 113:276-281.
- 3 ^{2T} ATSDR. 2000. Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 4 ^{2T-76} Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha A, et al. 1997. Effect of long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chem Toxicol* 20(3):133- 149.
- 5 ^{2T-109} Borneff I, Engelhardt K, Griem W, et al. 1968. Carcinogenic substances in water and soil. XXII. Mouse drinking study with 3,4-benzopyrene and potassium chromate. *Arch Hyg* 152:45-53.
- 6 ^{2TR-26} Casey, CE; Hembridge, KM. 1984. Chromium in human milk from American mothers. *Br J Nutr* 52:73-77.

- 7 ^{2T-170} Chowdhury AR, Mitra C. 1995. Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 33:480-484.
- 8 ^{2T-178} Clochesy JM. 1984. Chromium ingestion: A case report. *J Emerg Nurs* 10:281-282.
- 9 ^{2TR-32} Danielsson, BRF; Hassoun, E; Dencker, L. 1982. Embryotoxicity of chromium: distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells in vitro. *Arch Toxicol* 51:233-245.
- 10 ^{2TR-36} Debetto, P; Luciani, S. 1988. Toxic effect of chromium on cellular metabolism. *Sci Total Environ* 71:365-377.
- 11 ^{2TR-37} DeFlora, S; Badolati, GS; Serra, D; et al. 1987. Circadian reduction of chromium in the gastric environment. *Mutat Res* 192:169-174.
- 12 ^{2T-227} Diaz-Mayans J, Laborda R, Nunez A. 1986. Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comp Biochem Physiol* 83C(1):191-195.
- 13 ^{2TR-41} Donaldson, RM; Barreras, RF. 1966. Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J Lab Clin Med* 68:484-493.
- 14 ^{2T-248} Elbetieha A, Al-Hamood MH. 1997. Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology* 116:39-47.
- 15 ^{2T-251} Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, et al. 1982. Effects of haemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 19(3):249-258.
- 16 ^{2T-345} Fristedt B, Lindqvist B, Schutz A, et al. 1965. Survival in a case of acute oral chromic acid poisoning with acute renal failure treated by haemodialysis. *Acta Med Scand* 177:153-159.
- 17 ^{2T-357} Gad SC, Powers WJ, Dunn BJ, et al. 1986. Acute toxicity of four chromate salts. In: Serrone DM, ed. *Chromium symposium 1986: An update*. Pittsburgh, PA.: Industrial Health Foundation inc., 43-58.
- 18 ^{2T-384} Goldman M, Karotkin RH. 1935. Acute potassium bichromate poisoning. *Am J Med Sci* 189:400-403.
- 19 ^{2TR-59} Gray, SJ; Sterling, K. 1950. The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. *J Clin Invest* 29:1604-1613.
- 19a ^{2IA-H1} Hayes RB, Sheffet A, Spirtas R. 1989. Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *Am J Ind Med* 16: 127-133.
- 20 ^{2IA} IARC (International Agency for Research on Cancer). 1989. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding: Volume 49*, 5-13 June 1989, IARC, Lyons, France. 1990.
- 21 ^{2T-477} Iserson KV, Banner W, Froede RC, et al. 1983. Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1:143-149.
- 22 ^{2T-482} Ivankovic S, Preussmann R. 1975. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 13:347-351.
- 23 ^{2T-494} Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. 1996a. Embryo- and fetotoxicity of chromium in pregestationally exposed mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 57:327-334.

- 24 ^{2T-495} Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. 1996b. Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: Exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 84:143-148.
- 25 ^{2T-504} Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. 1996. Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 89:207-213.
- 26 ^{2T-505, 2N-C121} Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. 1998. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: A longterm study. *Toxicol Lett* 95:165-172.
- 27 ^{2T-513} Kaufman DB, DiNicola W, McIntosh R. 1970. Acute potassium dichromate poisoning: Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child* 119:374-376.
- 28 ^{2T-568} Kumar A, Rana SVS. 1982. Lipid accumulation in chromium-poisoned rats. *Int J Tissue React* 4(4):291-295.
- 29 ^{2T-570} Kumar A, Rana SVS, Prakash R. 1985. Dysenzymuria induced by hexavalent chromium. *Int J Tissue React* 7(4):333-338.
- 30 ^{2T-673} MacKenzie RD, Byerrum RU, Decker CF, et al. 1958. Chronic toxicity studies: II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. *Arch Ind Health* 18:232-234.
- 31 ^{2TR-112} Mertz, W. 1969. Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev* 49:163-239.
- 32 ^{2T-758} Murthy RC, Junaid M, Saxena DK. 1996. Ovarian dysfunction in mice following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 89:147-154.
- 33 ^{2T-821, 2TR-117} National Toxicology Program (NTP). 1996b. Final report. Potassium dichromate (hexavalent): The effects of potassium dichromate on Sprague-Dawley rats when administered in the diet. December 13, 1996.
- 34 ^{2T-822, 2TR-118} National Toxicology Program (NTP). 1996a. Final report. Potassium dichromate (hexavalent): the effects of potassium dichromate in BALB/c mice when administered in the diet. November 27, 1996.
- 35 ^{2T-823, 2TR-119} National Toxicology Program (NTP). 1997. Final report. Potassium dichromate (hexavalent): reproductive assessment by continuous breeding when administered to BALB/c mice in the diet. February 18, 1997.
- 35a National Toxicology Program (NTP). 1997b. Reproductive toxicity of potassium dichromate (hexavalent) (CAS 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. February 25, 1997. (NTP report # RACB94014, NTIS # PB97-144919)
- 36 ^{2TR-123} O'Flaherty, EJ. 1996. A physiologically-based model of chromium kinetics in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 138:54-64.
- 37 ^{2TR-130} Petrilli, FL; DeFlora, S. 1978a. Metabolic deactivation of hexavalent chromium mutagenicity. *Mutat Res* 54:139-147.
- 38 ^{2T-907} Reichelderfer TE. 1968. Accidental death of an infant caused by ingestion of ammonium dichromate. *South Med J* 61:96-97.
- 39 ^{2T-944} Saryan LA, Reedy M. 1988. Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 12:162-164.
- 40 ^{2T-972} Sharma BK, Singhal PC, Chugh KS. 1978. Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 54:414-415.

- 41 ^{2T-988} Shubochkin LN, Pokhodzie YI. 1980. Toxic properties of strontium chromate. *Gig Sanit* 45:76-77.
- 42 ^{2T-1010} Snyder CA, Valle CD. 1991. Immune function assays as indicators of chromate exposure. *Environ Health Perspect* 92: 83-86.
- 43 ^{2TR-151} Sugiyama, M. 1992. Role of physiological antioxidants in chromium (VI)-induced cellular injury. *Free Rad Biol Med* 12:397-407.
- 44 ^{2TR-153} Suzuki, Y; Fukuda, K. 1990. Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. *Arch Toxicol* 64:169-176.
- 45 ^{2T-1095} Trivedi B, Saxena DK, Murthy RC, et al. 1989. Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. *Reprod Toxicol* 3:275-278.
- 46 ^{2TR} U.S. EPA 1998a. Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) August 1998 U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.
- 47 ^{2I} U.S.EPA 1998b. Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI) (CASRN 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD); Carcinogenicity assessment for lifetime exposure: Last Revised 09/03/1998
- 48 ^{2TR-176} Vissek, WJ; Whitney, IB; Kuhn, USG, III; et al. 1953. Metabolism of CR-51 by animals as influenced by chemical state. *Proc Soc Exp Biol Med* 84:610-615.
- 49 ^{2TR-181} Weber, H. 1983. Long-term study of the distribution of soluble chromate-51 in the rat after a single intratracheal administration. *J Toxicol Environ Health* 11:749-764.
- 50 ^{2W2} WHO 1996 Guidelines for Drinking-water Quality. SECOND EDITION. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization.
- 51 ^{2W3f} WHO 2004 Guidelines for Drinking-water Quality. THIRD EDITION. Volume 1 Recommendations. World Health Organization.
- 52 ^{2TR-184} Wiegand, HJ; Ottenwalder, H; Bolt, HM. 1985. Fast uptake kinetics *in vitro* of ⁵¹Cr(VI) by red blood cells of man and rat. *Arch Toxicol* 57:31-34.
- 53 ^{2T-1201} Zahid ZR, Al-Hakkak ZS, Kadhim AHH, et al. 1990. Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicol Environ Chem* 25:131-136.
- 54 ^{2T-1204} Zhang J, Li S. 1997. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in water. *J Occ Env Med* 39(4):315-319.
- 55 ^{2T-1205} Zhang J, Li X. 1987. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Journal of Chinese Prev Med* 21: 262-264.
- 56 ^{2MH} 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

メチル水銀の健康影響

1. 体内動態.....	2
2. ヒトに対する影響の概要	7
3. 循環器系への影響（ヒト）	10
3.1 頻脈および血圧上昇.....	10
3.2 心臓血管への影響（高濃度暴露）	11
3.3 心臓血管への影響（低濃度暴露）	12
4. 中枢神経系への影響（ヒト）	17
4.1 高濃度暴露.....	17
4.1.1 日本（水俣）	17
4.1.2 イラク	19
4.2 慢性低濃度暴露.....	23
4.2.1 フェロー諸島での研究	23
4.2.2 セイシェルでの研究（SCDS）	34
4.2.3 ニュージーランドでの研究	48
4.2.4 3研究の比較.....	51
4.3 大人の中枢神経系への影響	54
5. 実験動物及び <i>in vitro</i> 試験系での影響.....	60
5.1 急性毒性	60
5.2 腎毒性	60
5.3 免疫毒性	61
5.4 循環器系への影響.....	62
5.5 生殖毒性	63
5.6 発生毒性	63
5.7 神経毒性	64
5.8 遺伝毒性	69
5.9 発がん性	70
参考文献.....	71

1. 体内動態

メチル水銀 (MeHg) は消化管から急速に吸収され、成人および胎児の脳に容易に入り、そこに蓄積し、そこで徐々に無機水銀に変換される。水銀が神経毒性作用を生じる正確なメカニズムはわかっておらず、他の形態の水銀への暴露が MeHg の毒性にどのように影響するのかについてもデータは得られていない。(NRC 2000)

(吸収)

メチル水銀は摂取後消化管で効率的に吸収される。ヒトのボランティアによる魚の摂取では、魚中のメチル水銀のほぼ 94～95%が消化管から吸収された (Aberg et al. 1969, Miettinen 1971)。雌のカニクイザルに塩化メチル水銀 (0.5 mg-Hg/kg) を強制経口投与したところ、6 時間以内に完全に吸収された (Rice 1989a, b, c)。

(血液への分布)

メチル水銀は、消化管で吸収されるとすみやかに血液に吸収され、さらに全身の組織に分配される (Clarkson 1972)。Kershaw ら (1980) は、メチル水銀に汚染されたマグロを食べた 6 人の成人男性について水銀の血中濃度を調べ、組織への分配後に血液中に見られる水銀量は平均で全吸収量の 5.9%であると報告している。Miettinen ら (1971) は魚に含まれる ^{203}Hg -メチル水銀を摂取した男性 9 人と、女性 6 人のボランティアでは、暴露後数日で、体内蓄積総水銀量の約 10%が血液 1 L 中に存在したが、最初の 100 日で約 5%まで低下したと報告している。また、Sherlock et al. (1984) は、1 日当たり平均 43～233 $\mu\text{g/day}$ の魚中メチル水銀を 3 か月間摂取した被験者のデータを基に、全血液中水銀の水全吸収量に対する割合は用量と相関があり、血液 1 L 当たり、1.03%～1.26%の範囲にあったと報告している。成人の血液全量は約 5 L なので、血液全量換算では 5.15%～6.30%となる。血中のメチル水銀の約 90%は赤血球中に存在することが報告されている (Kershaw et al. 1980; Thomas et al. 1986)。

(胎児への分布)

メチル水銀は、ヒトや動物の血液-胎盤関門を容易に通過する。(Hansen 1988, Hansen et al. 1989, Nielsen & Andersen 1992, Soria et al. 1992, Suzuki et al. 1984)。いくつかの研究で、新生児の臍帯血から水銀が検出されている。臍帯血中のレベルは分娩直後の母親の血液中レ

ベルと同等 (Kuntz et al. 1982) あるいは若干高い (Suzuki et al. 1984) と報告されている。ラットにおいては、メチル水銀を経口摂取した母親から仔へのメチル水銀の移行は胎盤を通じての方が授乳を通じてよりも高く、胎内暴露の方が脳中濃度の血液中濃度に対する比が高いと報告されている (Sundberg & Oskarsson 1992)。

(脳への分布)

メチル水銀は SH 基との親和性が高く、タンパク質等に結合することにより脳血管関門を容易に通過して脳に運ばれる。メチル水銀への急性暴露では、脳内の水銀のほとんどはメチル水銀であるが、長期暴露では大部分が無機の状態であり、脳内で脱メチル化が進行するものと考えられる (Aschner & Aschner 1990)。Rice (1989a, 1989) は、サルでのメチル水銀への慢性暴露では脳中でのメチル水銀の組織半減期は、血中半減期よりかなり長いことを示している (Rice 1989)。

(腎への分布)

メチル水銀の体内での分布は一般に均一であるが、動物試験では、腎臓で高濃度になることが報告されている。Rice (1989b) は、塩化メチル水銀をリンゴジュースに溶かして、0.025 または 0.05 mg-Hg/kg/day をカニクイザルに、ほぼ 2 年間投与した。腎臓組織の水銀濃度は、投与をやめて 200 日以上経過した時点で測定すると、皮質で 10 から 28 ppm、髄質で 1 から 10 ppm の範囲であった。これに反して、他の組織での水銀濃度は 2 ppm 以下であった。

(頭髪中への分布)

水銀は、メチル水銀に暴露されたヒトや動物の毛髪に分布する。水銀の毛髪への結合は不可逆的であるため、メチル水銀暴露をモニターする有用な手段となる。髪を区分ごとに分析すると、暴露の履歴が分かる。多くの疫学的研究データをもとに、慢性的にメチル水銀に暴露されたヒトにおける頭髪中の水銀濃度と血液中の水銀濃度との比は 140-370 と報告されており、JECFA (2003) は全体的な平均値として 250 を使用している (JECFA 2003)

(母乳への分布)

メチル水銀は母乳にも出される (Bakir et al. 1973, Sundberg & Oskarsson 1992)。母乳に含

まれる水銀と全血液中の水銀との比率は、1971 年-1972 年にイラクで汚染された穀物を食べてメチル水銀暴露された女性では、約 1:20 であった (Bakir et al. 1973)。Skerfving (1988) は、ヒトの母乳中の水銀は、その 16%がメチル水銀であることを明らかにしている。メチル水銀を投与されたラットの乳汁においても一部は無機水銀となっていることが示唆されている (Sundberg & Oskarsson 1992)。乳汁中の水銀含有量は血漿中の水銀含有量に比例していた (Sundberg & Oskarsson 1992, Skerfving 1988)。

(分布における性別、年齢の影響)

メチル水銀の動物での分布は、年齢や性別で変化する。(Thomas et al. 1982, 1986, 1988)。メチル水銀に暴露されたラットの雌では、雄よりも腎臓でのメチル水銀のピーク濃度が高かった。水銀の蓄積は、成獣のラット (Thomas et al. 1982) よりも新生仔のラット (Thomas et al. 1988) の体内で高いことが見出されている。メチル水銀投与後 10 日で、投与量の 94% が新生仔で検出されたのに対して、成獣では約 60%であった (Thomas et al. 1988)。新生仔で水銀の滞留が長いのは、排泄機能が十分でないこと (Thomas et al. 1988) や胆汁輸送系が完全に発達していないことによると説明されている (Ballatori & Clarkson 1982)。

(代謝)

メチル水銀は吸収後、ラットでもヒトでも組織中で無機水銀に変換される (Norseth & Clarkson 1970, Bakir et al. 1973)。しかし、この機序は必ずしも明確ではない (NRC 2000)。

ラットの肝ミクロソームは、ヒドロキシラジカルの生成をコントロールする NADPH-シトクロム P-450 レダクターゼを介して、メチル水銀を無機水銀に代謝することができる (Suda & Takahashi 1986)。

程度は低いが、経口摂取された塩化メチル水銀は、腸内フローラ (細菌叢) によっても無機水銀に変換される (Nakamura et al. 1977, Rowland et al. 1980)。腸管壁は無機水銀を吸収する能力は低く、したがって、変換された無機水銀のほとんどは排出される。

メチル水銀への急性暴露では、脳内の水銀のほとんどはメチル水銀であるが、長期暴露では大部分が無機の状態であり、脳内で脱メチル化が進行するものと考えられる (Aschner & Aschner 1990)。

ヒト胎仔の肝臓にはメチル水銀の脱メチル化能があることが報告されている (Suzuki et al. 1984)。一方、メチル水銀に胎内で暴露され、出生後、暴露のない母乳を摂取した新生

ラットの血液中水銀の殆どがメチル水銀であったことから、ラットでは出生後 15 日間にはメチル水銀の脱メチル化が殆ど起こらないことが示唆されている (Sundberg and Oskarsson 1992)。

(体内からの排泄)

ヒトでは吸収されたメチル水銀のほぼ 90%が、糞便中に排泄される。尿を介しての排泄は比較的少ないが、時間と共に緩やかに増加する。ヒトの排泄の主たるルートは、胆汁および糞である (U.S. EPA 1997e)。

糞は、動物の成獣においてもメチル水銀の主たる排泄ルートである (Farris et al. 1993, Hollins et al. 1975, Thomas et al. 1987)。メチル水銀の胆汁排泄と腸内フローラにおける脱メチル化がラットで報告されている (Farris et al. 1993)。メチル水銀を単回経口投与すると、主たる排泄ルートは糞中 (投与量の 65%は無機水銀として、15%はメチル水銀として) であり、少量の排泄ルートとして尿中 (投与量の 1%は無機水銀として、4%はメチル水銀として) がある (Farris et al. 1993)。

ヒトにおけるメチル水銀の半減期についての研究報告が 5 件ある。3 件の研究は、半減期を約 70 日から 80 日の間としている (Aberg et al. 1969, Bernard & Purdue 1984, Miettinen, 1973)。Smith et al. (1994) は、メチル水銀を静脈注射した 7 人の成人男性の研究から、半減期を 44 日としている。Al-Shahristani and Shihab (1974) は、イラクで有機水銀を含む種用穀物を摂取した男女 48 人を調査し、毛髪の長さ方向の水銀分布から決定した半減期を、35~189 日、平均は 72 日と報告している。なお、メチル水銀は母乳中にも排泄されるため、授乳により血中水銀の浄化半減期は短縮する (男性および授乳をしていない女性が 75 日、授乳をしている女性が 42 日) (Bakir et al. 1973)。

体内でメチル水銀の半減期が比較的長いのは、胆汁に分泌されたメチル水銀が再吸収される (肝胆汁サイクル) ことも一因である (Norseth and Clarkson 1971)。このサイクルで、メチル水銀は肝細胞中のグルタチオンと複合体を形成し、複合体はグルタチオン・キャリアー蛋白質を介して胆汁に分泌される (Clarkson 1993)。胆汁中のメチル水銀 - グルタチオン複合体は、胆嚢と腸から血液中へ再吸収される。このサイクルは、腸内微生物がメチル水銀を脱メチル化して水銀イオンに変えることで終わりとなる (Rowland et al., 1980)。第二水銀は腸ではあまり吸収されず、再吸収されない部分は糞に排出される。

(新生児における排泄)

ラットやサルの新生仔では、メチル水銀の排泄は非常に低い (Lok 1983, Thomas et al. 1982)。生後 17 日以前に暴露されたラットでは、水銀の排泄はほぼゼロである (Thomas et al. 1982)。排泄速度は離乳期までに成獣のレベルにまで上昇する。新生児がメチル水銀を排泄できないのは、授乳期の児が胆汁を分泌できないこと (Ballatori and Clarkson 1982) と、腸内マイクロフロラ (細菌叢) のメチル水銀を脱メチル化する能力が授乳期間中は低いためであると考えられている (Rowland et al. 1977)。

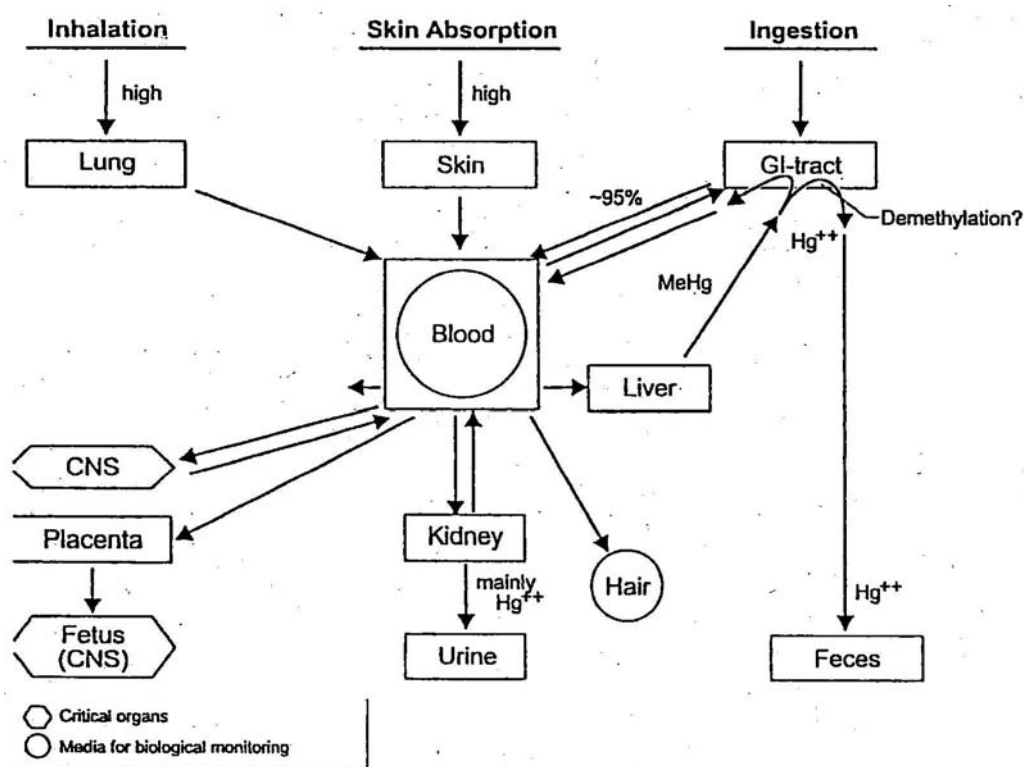


図 メチル水銀の代謝 (NRC 2000; Elinder et al. 1988)

2. ヒトに対する影響の概要

メチル水銀のヒトに対する影響は水俣病事件に見られるような高濃度暴露による影響、セイシェル島やフェロー島で見られるような低濃度慢性暴露による影響について調べられている。最も低濃度で生じると考えられているのは、胎内暴露を受けた子供の神経発達に対する影響であり、各国がこのような影響に基づいて耐容 1 日摂取量を定めている。その他に、循環器系への影響も低濃度で生じる影響として注目される (ATSDR 1999, NRC 2000)。

(1) 急性毒性

水俣でメチル水銀に汚染された魚を摂取したヒトや、イラクでメチル水銀やエチル水銀に汚染された穀類等を摂取したヒトに死亡事例がみられている。しかし、メチル水銀等の摂取量と死亡との量的、時間的關係は不明であり、急性毒性値は明らかになっていない (ATSDR 1999)。

(2) 腎毒性

水俣やイラクにおいてメチル水銀（有機水銀）で汚染された魚や穀類等を摂取して神経障害を発症した患者では腎障害が観察された例もあるが、報告はあまり多くなく、影響を生じる濃度も、神経障害を発症する濃度よりも低いと考えられる (NRC 2000, ATSDR 1999)。

(3) 免疫毒性

金属水銀に職業的に暴露されたヒトには免疫への影響が報告されているが、メチル水銀への暴露による免疫影響について調べた報告はない (NRC 2000, ATSDR 1999)。

(4) 循環器系への影響

水銀は心臓に蓄積し、有機および無機の水銀は血圧異常や心機能障害に関連がある。ヒトにおける数多くの中毒事例では著しい高血圧症や異常心拍数が報告されている。エチル水銀で汚染された豚肉を摂取して、数週間後に心不全で死亡した少年 2 人が心筋炎を引き起こしていたことが分かった。また、最近の疫学研究のうち、フィンランドにおいて魚の摂取により頭髪中の水銀濃度が 2 ppm を超えていたグループにおいて、それ以下のグループと比較して急性心筋梗塞のリスクが 2 倍高いことが報告されている (Solonen et al. 1995)。

低濃度で影響が見られているため、この項については後に詳述する（NRC 2000, ATSDR 1999, EPA 2001）。

（5）生殖毒性

メチル水銀暴露がヒトの生殖に与える影響を調べた研究はない（ATSDR 1999）。イラクにおいてメチル水銀（有機水銀）で汚染されたコムギで作ったパンを食べた市民コホートにおいて妊娠が低かったことが報告されている（Bakir et al. 1973）。ただし、この報告では因果関係についてのコメントはない。

（6）神経毒性

水俣やイラクにおけるメチル水銀等の有機水銀汚染事件において、ヒトに対する神経毒性の事例が多数報告されている。また、胎内で低濃度の水銀暴露を受けた子供の神経発達への影響について、いくつかの疫学調査が行われている。この項については次項とともに、後に詳述する（NRC 2000, ATSDR 1999, EPA 2001）。

（7）発生毒性

水俣におけるメチル水銀汚染事件およびイランにおける有機水銀汚染事件において、親のメチル水銀暴露による子供の脳性麻痺の事例が報告されている。この項についても前項と共に後に詳述する（NRC 2000, ATSDR 1999, EPA 2001）。

（8）遺伝毒性

水銀で汚染された魚等を摂取したヒトを対象として、血液中の水銀レベルと染色体異常との関連を調べた研究がある。

Skerfving ら（1970, 1974）はスウェーデンにおいて水銀で汚染された魚の摂取によると見られるヒトの赤血球中の水銀レベルと、リンパ球の培養で染色体異常の見られたものの割合とに連関があることを報告した。しかし、サンプル数は少なく（1970 年、1974 年の研究でそれぞれ 11 名、39 名）、喫煙等の交絡因子については調査していない。

Wulf ら（1986）は 92 人のグリーンランドエスキモーを対象としてとして、アザラシ肉の摂食頻度（週に 6 回、2-5 回、0-1 回）とリンパ球における姉妹染色分体交換（sister chromatid exchange, SCE）頻度との関連を調べ、血中水銀レベルが $10 \mu\text{g/L}$ 上昇すると細胞当たりの

SCE が 0.2 増加すると報告した。しかし、SCE は喫煙、食事、居住地域、カドミウム暴露とも正の相関を示した。

Franchi ら（1994）は魚食を通じて水銀に暴露された地中海の漁師 51 人について、末梢血リンパ球の小核形成について調べた。血中水銀レベルは 10.08-304.11 ng/g（平均 88.97 ± 54.09 ng/g）であった。小核頻度と血中水銀濃度および年齢との間に、統計学的に有意な相関が認められた。魚食の回数との間には弱い相関が認められたが、喫煙との間には相関は認められなかった。

（9）発がん性

水俣において水俣病患者の死亡原因をもとに、水銀暴露と発がんによる死亡率との関連を調べるいくつかの研究が行われている。Kinjo ら（1996）は熊本県と鹿児島県に居住し、毎日魚を食べていた水俣病認定患者 1351 人と鹿児島県に居住し、毎日魚を食べていた対照集団（5667 人）において、がん死亡率を比較した。年齢、性別、追跡期間を調整後、死亡率、全がん死亡、全非がん死亡において相対リスクの増加は認められなかった。しかし、部位特異的ながんについて解析したところ、水俣病患者では胃がんによる死亡が有意に減少していた（RR, 0.49; 0.26-0.94）。一方、白血病による死亡の相対リスクは対照群の 8 倍となっていた（RR, 8.35; 1.61-43.3）。著者らはこの白血病リスクの増加がメチル水銀暴露のみによるとは生物学的に考えにくいとし、更なる研究が必要であるとしている。

3. 循環器系への影響（ヒト）

高濃度または低濃度の水銀暴露による循環器系への影響が報告されている。下表にその概要を示す。

表 ヒトにおける心臓血管影響に関する研究

暴露源	影響	文献
塩化第 1 水銀の医薬品	小児の頻脈、血圧上昇	Warkany & Hubbard 1953
アルキル水銀蒸気への職業暴露	血圧上昇	Höök et al. 1954
アルキル水銀を含む小麦	不整脈	Jalili & Abbasi 1961
エチル水銀を含む食肉	不整脈、心不全、心筋炎	Cinca et al. 1979
酢酸フェニル水銀蒸気	高血圧症、頻脈	Aronow et al. 1990
金属水銀蒸気	血圧上昇、頻脈	Hallee 1969, Bluhm et al. 1992, Soni et al. 1992, Vroom & Greer 1972
歯科用合金	血圧上昇	Siblerud 1990
魚の高頻度摂取	循環器系疾患による死亡率増加	Salonen et al. 1995
水銀中毒（暴露源不特定）	小児の顕著な高血圧症	Wössmann et al. 1999
暴露源不特定	IDCM 患者の心筋中の水銀濃度増加	Frustaci et al. 1999
子宮内暴露	7 歳児における血圧上昇、心拍変動性の減少	Sørensen et al. 1999

3.1 頻脈および血圧上昇

Warkany と Hubbard（1953）は寄生虫病や歯の治療のために塩化第 1 水銀を含む医薬品の投与を受けた小児が、頻脈および血圧上昇を示した数例を報告している。高濃度の水銀蒸気の吸入によっても同様に血圧上昇と心拍数増加が報告されている（Hallee 1969, Soni et al. 1992, Bluhm et al. 1992）。なお、そのうちの 1 ケースでは、心拍数増加は洞頻脈（sinus tachycardia）と説明されている（Soni et al. 1992）。また急性水銀中毒の診断を受けて入院した 11 歳の女兒に著しい高血圧（160/120 mm Hg）と頻脈（120 回/分）が認められた（Wössmann et al. 1999）。また Vroom と Greer（1972）は温度計工場の従業員に高血圧症の発生頻度が高い（9 人中 5 人）ことを報告した。

(1) Hallee（1969）^{3NR5-90}

Hallee（1969）は約 30 mL の金属水銀が熱い鍋の上に誤ってこぼれ、一家 5 人が水銀蒸気の高濃度吸入暴露を受けた事例について報告している。事故後、最も重篤であった

父親に心拍数の上昇（100 回/分）、血圧の上昇（140/100 mmHg）が認められた。また 4 才の男児の心拍数は 128 回/分、血圧は 120/60 mmHg であった。事故後 4 日間の父親の尿による水銀の排泄量は初日からそれぞれ 193、557、406、191 $\mu\text{g}/24\text{ hr}$ で、4 才男児の事故後 2 日間の排泄量は 33.0、24.4 $\mu\text{g}/24\text{ hr}$ であった。

(2) Soni et al. (1992) ^{3NR5-196}

Soni ら（1992）も金属水銀蒸気の吸入暴露事例について報告している。密室内で約 10 mg の金属水銀を選鉱鍋で熱したために、一家 4 人が水銀蒸気の高濃度吸入暴露を受けた。1 歳の女兒は暴露から 6 時間後に死亡し、3 歳の男児には呼吸困難等の症状の他に、心拍数の上昇（160 回/分）と血圧の上昇（100/50 mm Hg）が認められた。このときの男児の暴露量や体内水銀濃度は明らかでない。

(3) Wössmann et al. (1999) ^{3NR5-222}

Wössmann ら（1999）は水銀暴露が原因とみられる女兒の高血圧と頻脈について報告している。台湾の 11 歳の女兒が高血圧（160/120 mmHg）および頻脈（120 回/min）となった。血中および尿中水銀濃度を調べたところそれぞれ 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、217 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。しかし水銀への暴露経路は不明であった。

(4) Vroom & Greer (1972) ^{3NR5-213}

Vroom と Greer（1972）は、1969 年フロリダの温度計工場において漏洩した水銀蒸気により重篤な水銀中毒となった労働者 9 人に関する事例を報告した。高血圧症は、9 人中 5 人に発生した。彼らの事故後の尿による水銀排泄量は 4～1,101 $\mu\text{g}/24\text{ hr}$ で 8～15 か月後の測定では 7～60 $\mu\text{g}/24\text{ hr}$ であった。2 人についてはその後、高血圧症の回復が認められたが、3 人については回復は認められなかった。

3.2 心臓血管への影響（高濃度暴露）

(1) Jalili & Abbasi (1961) ^{3NR5-109}

ヒトの有機水銀暴露による心臓血管への影響は、イラクの穀類摂取による水銀中毒の蔓延 (Iraqi grain poisoning epidemic) で入院していた患者について Jalili と Abbasi (1961) によって最初に報告された。1956 年の北イラクおよび、1960 年の中央イラクにおいて、

p-スルホンアニリドエチル水銀を含有（3.2%-Hg）する殺菌剤を用いた小麦の摂取で、多くの農業従事者とその家族に中毒患者と死者が出た。このうちの26人（7～60歳、平均23才）についての事例が報告されている。患者には不整脈と、心電図において心室異所性拍動、Q-T間隔の増加、STセグメントの短縮およびT波の反転が現れた。暴露量、血中・尿中濃度などは明らかでない。

(2) Cinca et al. (1979) ^{3NR5-38}

Cinca ら（1979）は食品経由の高濃度水銀暴露について報告している。1974年、誤って塩化エチル水銀を含有する農薬（クリプトジン：2.5%含有、FB₇：1.0%含有）を用いた飼料を与えていたブタの肉を摂取した一家4人全員に、摂取から約10日後に重篤な水銀中毒の症状が現れた。彼らの心電図において、S-Tセグメントの縮小とT波の反転を伴う心拍リズムの異常が認められた。発症から1か月半以内に、2人の子供が心不全で死亡し、解剖により心筋炎であったことが明らかになった。発症時の血中水銀濃度は、1か月半後に死亡した10歳の男児では5 µg/mL、回復した48歳の母親と13歳の女児ではそれぞれ1、3 µg/mLで、毛髪中濃度はそれぞれ542、160、152 µg/gであった。また、尿による排泄量は発症から1か月後に死亡した15歳の男児では57 µg/24 hr、10歳男児および母親と女児ではそれぞれ126、660、165 µg/24 hrであった。10日後の排泄量は10歳男児および母親と女児ではそれぞれ180、452、224 µg/24 hrであった。

(3) Aronow et al. (1990) ^{3NR5-7}

Aronow ら（1990）は塗料由来の水銀蒸気暴露の事例について報告している。1989年に、屋内の壁面に17ガロンの酢酸フェニル水銀を含むラテックス塗料を用いたところ、揮発した水銀の蒸気を吸入した4才の男児に頻脈および血圧上昇が認められた。男児の尿中の水銀濃度は65 µg/L（24時間値）であった。塗料には約930～955ppmの水銀が含まれていた。

3.3 心臓血管への影響（低濃度暴露）

(1) Sørensen et al. (1999) ^{3NR5-197, 3MH-63}

Sørensen ら（1999）はメチル水銀への胎内暴露が7歳における心臓血管機能に影響を及ぼすことを示した。フェロー諸島において1986～1987年の21か月間に出生し、1993

～1994 年に 7 歳となった子供 (n=917) を対象として、出生時の臍帯血中水銀濃度、分娩時の毛髪中水銀濃度、身長、体重、胎盤重量、授乳期間、母親の身長・体重、さらに 7 歳時の最低血圧、最高血圧、心拍、心拍変動性、身長、体重を測定した。出生時の臍帯血中水銀濃度が 1～10 $\mu\text{g/L}$ に増加すると、7 歳の時点での最低血圧、最高血圧は 13.9～14.6 mmHg 上昇した。また、男児では臍帯血中水銀濃度が 1～10 $\mu\text{g/L}$ に増加すると、心臓自律制御 (cardiac autonomic control) の指標である心拍変動性に 47%の減少が認められた。

(2) Grandjean et al. (2004) ^{3MH-35}

Sørensen ら (1999) の追跡調査として、Grandjean ら (2004) は 7 歳に加え 14 歳児における心機能 (自律神経活性) への影響を調査した。7 歳から 14 歳で低周波数帯域 (LF) および高周波数帯域 (HF) 値の両方が約 25%減少し、それらは血圧とよい相関を示した。メチル水銀の胎内暴露が倍になると LF と HF の値が約 6.7% ($P = 0.04$) 減少し、心電図の R-R 間隔変動係数 (CVRR) は 14 歳時で 2.7% ($P = 0.04$) であった。血圧への影響は認められなかった。LF 変動の減少は BAEP のピーク III 潜時の増加と関連したが、メチル水銀暴露と適合させると相関は極めて弱かった。著者らは、メチル水銀暴露が、心拍変動 (HRV) の調節における交感神経 (LF を調節) および副交感神経 (HF を調節) の減衰に関連があるとし、メチル水銀暴露と相関がある BAEP 潜時遅延は、おそらく脳幹細胞核へのメチル水銀の神経毒性が基になっているであろうとしている (Grandjean et al. 2004 ^{3MH-35})。

(3) Salonen et al. (1995) ^{3NR5-183}

Salonen らは 1984～1989 年に 1833 人のフィンランド人 (42～60 歳) の、魚と水銀の摂取量の比較と、毛髪および尿中水銀濃度と急性心筋梗塞 (AMI) の有病率および冠動脈性心臓病または心循環器疾患による死亡率を比較した。調査開始当時、被験者に心臓病、心臓発作、跛行、およびがん患者はいなかった。AMI リスク、冠動脈血栓および心臓血管性の死亡リスクを評価指標とした。魚の摂取量は 0～619.2 g/day (平均 46.5 g/day)、毛髪中水銀濃度は 0～15.67 ppm (平均 1.92 ppm) であった。水銀の摂取量は 1.1～95.3 $\mu\text{g/day}$ (平均 7.6 $\mu\text{g/day}$) であった。7 年間の観察期間において、毛髪中濃度の最高濃度群 (2 ppm 以上) では他の 2 つの低濃度群よりも 2.0 倍 AMI のリスクが高かった。

冠動脈血栓および心臓血管性の死亡の相対リスクも、数が少なかったために統計的に有意ではなかったが、同様の結果であった。30 g/day 以上の魚を摂取した人々は、AMI のリスクが 2.1 倍高かった。5 年間の AMI 発生のリスクは魚の消費量が 10 g ずつ増えるごとに 5%上昇した。

(4) Frustaci et al. (1999) ^{3NR5-75}

Frustaci ら (1999) は発性拡張型心筋症 (IDCM) と組織中の水銀濃度の関係を報告している。水銀暴露の履歴がない 13 人の IDCM 患者の心筋および筋組織中の微量元素を分析した。分析結果は同年齢の心臓弁膜症 (12 人) または虚血性心疾患 (13 人) の患者および、僧帽弁狭窄症患者 (10 人) の乳頭筋と骨格筋の生検、正常な被験者 (4 人) の左心室内膜心筋生検から得られた心筋および筋生検中の水銀濃度と比較された。アンチモン、金、クロム、コバルト濃度は IDCM 患者においてやや高かったが、特に大きな違いがあったのは水銀 (178,400 ng/g で対照群の 22,000 倍) とアンチモン (19,260 ng/g で対照群の 12,000 倍) であった。著者らは、IDCM 患者において認められた微量元素濃度の増加はミトコンドリアの活性および代謝に悪影響を及ぼし、細胞機能を低下させている可能性がある」と結論している。

(5) NRC (NRC 2001 ^{3NR})

魚の摂取量と循環器疾患のリスクについては多くの研究結果が報告されており、魚の摂取による循環器疾患の予防効果が強く指摘されている (NRC 2001 ^{3NR})。これはオメガ-3 脂肪酸やセレンのような魚に含まれる物質がもたらす効果である可能性があるとともに、肉を多くとらないという食生活の違いによるものである可能性がある。そこで魚の摂取と循環器疾患を解析する次のような研究が報告されている。

(6) Hallgren et al. (2004) ^{3KN-5}

Hallgren ら (2004 ^{3KN-5}) は最初の心筋梗塞を起こすリスクと赤血球中水銀濃度 (Ery-Hg)、赤血球中グルタチオンエトキシダーゼ活性 (Ery-GSH-Px)、および n-3 系多不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) の血漿中濃度 (P-PUFA) の関係を調査した。魚に多く含まれる n-3 系多不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) は虚血性心疾患 (CHD) のリスクを低減する保護因子であることが示唆されており、また Ery-Hg は、

ヒトの水銀の主要暴露源である魚摂取量の指標として頻繁に用いられる。スウェーデン北部の地域住民集団を対象としたネステッドケースコントロール前向き研究において初めて心筋梗塞を発症した 78 症例と 156 人の対照の Ery-Hg、P-PUFA、および Ery-GSH-Px を比較したところ、Ery-Hg と P-PUFA はいずれも 1 日 1 食以上魚を摂取している人で有意 ($p<0.0001$) に大きかったが、Ery-GSH-Px に同様の傾向は認められなかった。よって Ery-Hg と P-PUFA が、過去の長期間の魚摂取量の指標となることが示唆された。また低い心筋梗塞リスクは、高い Ery-Hg および高い P-PUFA とよい相関関係にあり、心筋梗塞リスクの多変量モデルにおいては、Ery-Hg と P-PUFA が高い人で心筋梗塞のリスクが非常に小さい結果となった (オッズ比 0.16、95% CI 0.04、0.65)。よって著者らは、初めて心筋梗塞になるリスクと魚摂取のバイオマーカーである Ery-Hg および P-PUFA の間には負の相関があり、これは従来からリスクファクターとされていた Ery-GSH-Px には依存しないと結論づけた。

(7) Chan & Egeland (2004) ^{3KN-1}

さらに Chan と Egeland (2004 ^{3KN-1}) は水銀の摂取と CHD のリスクについて、魚の摂取などの暴露の状況に関連して次のようにまとめている。

現状では、水銀の摂取と CHD リスクの関連性については大きな矛盾があり、証拠は不十分である。このような矛盾した結果の示唆するところは、おそらく水銀の高用量暴露は心臓血管の健全性に影響する可能性があるが、暴露の状況が様々な要素により異なっているということであろう。n-3 系多不飽和脂肪酸の含有量の違いに関しても、低脂肪と高脂肪の魚の選択とさらにそれぞれに多く用いられる調理方法による脂肪の減少具合により、高脂肪の魚かわりに低脂肪の魚から蛋白質を摂取することの健康的な価値も変わることになる。また食文化の違いによって、CHD のリスクを増減させる要因となるとされているバターやラードの使用や、食物繊維やセレンの同時摂取も影響し、水銀と CHD のリスクの関連性自体を評価することは現段階では困難である。

水銀と心疾患の関連性があるとした推論が非常に妥当であるとしても、公衆衛生に関するアドバイスをする上では、魚の摂取量と CHD に対する利点について現存する十分な科学的根拠にのっとり判断を継続すべきである。米国心臓協会 (AHA : American Heart Association) の食事指針 (Dietary Guideline) では、週に最低 2 回以上の魚の摂取、特に高脂肪の魚を強調して推奨しており、CHD 患者には 1 日 1 g のエイコサペンタエン

酸とドコサペンタエン酸の摂取を推奨している。しかし魚の摂取制限は現地住民には多大な負担となることが多く、また現存する矛盾したデータからこれ以上の魚消費に関する勧告をするのは時期尚早であろう。

(8) Matsuo et al. (1989)

Matsuo らは 46 体の死体から得たヒトの解剖組織中の水銀濃度を測定した。被験者（男性 32 人、女性 14 人、生後 4 か月～82 歳）は東京都民で水銀暴露の履歴はなかった。心臓細胞中の平均水銀濃度は 43 ng/g でその 80%がメチル水銀であった。

4. 中枢神経系への影響（ヒト）

4.1 高濃度暴露

4.1.1 日本（水俣）

概要

発生時期	1950 年代（水俣湾付近住民）
暴露経路	メチル水銀の蓄積した魚の摂取（特に胎児期の暴露による先天性（胎児性）水俣病 CMD）
症状	CMD：運動亢進、流涎過多、急発作、斜視、錐体路徴候（重篤例で智恵遅れ、反射障害、小脳性運動失調、成長障害、構語障害）等
暴露量	・原因物質の特定が発生から数年後と遅れたことにより、CMD 患者が胎内暴露された量の推定が困難である（CMD 児の出産後 5～8 年の母親の毛髪中水銀濃度：1.8～191 ppm）。 ・CMD の症状が重篤でない子供の多くが診断未確定とされていることから、CMD を引き起こすメチル水銀の最小用量を正確に見積もることができない。
水俣病（MD）の症例から示唆されていること	・メチル水銀による神経障害は暴露がなくなってから数十年後に起こる可能性がある。 ・障害の重篤度や発病遅延は患者の年齢に伴い増加する可能性がある。

詳細

1950 年代に日本の水俣湾付近の住民に起きた集団中毒は、メチル水銀による重篤な神経影響、特に胎児期暴露による重篤な神経影響を明らかにした。水俣での主な暴露経路は、水系での食物連鎖でメチル水銀が蓄積した魚を摂取したことによるものである。胎児期暴露による先天性（胎児性）水俣病（CMD）の小児のうち最も重篤な症例では、智恵遅れ、反射の発達障害、小脳性運動失調、成長障害、構語障害、手足の変形を示した（Harada et al. 1995^{3NR5-91,3Q134}）。影響を受けた小児のほとんどは、運動亢進（95%）、流涎過多（95%）、発作（82%）、斜視（77%）、錐体路徴候（75%）も示した。CMD の小児における脳性麻痺の頻度は高く、自然発生率が 0.2%～2.3%であるのに対して 3 つの村の 188 人の出生児においては 9%であった。症状のうちあるもの（発作、流涎過多、反射の

発達障害、手足の運動失調など）は時間と共に軽減したが、他の症状（知能低下や構語障害）は軽減しなかった（Harada et al. 1995^{3NR5-91,3Q134}）。重篤な CMD 患者のほとんどは社会で働くことができなかった。

CMD 患者におけるメチル水銀の用量を推定することは困難である。中毒原因が特定されたのは発生から数年後の 1959 年で、それまで毛髪や血液中の水銀量は測定されていなかった。子供が CMD である母親の出産後 5～8 年の毛髪中水銀濃度は 1.8～191 ppm であった（Harada et al. 1995^{3NR5-91,3Q-134}）。1950 年から 1969 年までの保管臍帯 151 サンプルの分析で、この期間に水銀の暴露が上昇したことが確認された（Harada et al. 1999^{3NR5-93,3Q-135}）。水銀濃度は CMD 患者で最も高く、水俣病（MD）患者では中間の値で、症状のないヒトでの濃度は最も低かった。これらのデータに基づき、Akagi et al.（1998^{3NR5-2}）は CMD 患者の母親の毛髪中水銀濃度の平均を約 41 ppm（範囲 3.8～133 ppm）と推算した。しかし、この推算にはかなりの不確実性がある。CMD 患者の確認は不完全であり、特に症状の軽い患者の確認は不完全であった。例えば、明らかな CMD 患者を除いても、1955 年から 1958 年に汚染地域で産まれた子供の精神遅滞の罹患率は 29% であり、予測される背景罹患率をはるかに上回っている。このことは、CMD としての症状が重篤でない多くの子供が、診断を下されていなかったことを示している。このような理由で、得られているデータに基づいて CMD を引き起こすメチル水銀の最小用量を正確に見積もることはできない。

MD に関するいくつかの所見（症例）から、メチル水銀による神経障害は暴露がなくなっても何十年もたってから起こる可能性があることや、障害の重さが患者の加齢に伴い増加する可能性があることが示唆されている。しかし、進行性神経障害に大人への水銀暴露の継続が何らかの形で関わっている可能性を完全に排除することは難しい。Harada（1995^{3NR5-91,3Q-134}）は、典型的でない、不完全な、あるいは症状がわずかである患者を（1）緩進行型、（2）発病遅延型、（3）エスカレータ式（段階的上昇）進行型、の 3 つのグループに区分した。メチル水銀の神経毒性発現の遅延と一致した証拠が、40 歳以上の MD 患者の 90%（1144 人）について実施された長期の追跡調査で報告されている。Kinjo et al.（1993^{3NR5-118,3Q-170}）は、「日常生活活動」（食事、入浴、着替えなど）に障害がある率が、患者では年齢と性別をマッチさせた対照よりも大きいだけでなく、これらの 2 つのグループにおける罹患率の違いが加齢に伴い有意に増加することも見出した。

加齢に伴う障害の増加と遅延型の影響は、動物試験でも認められている（Spyker et al.

1972, Rice 1996, 1998)。

4.1.2 イラク

概要

発生時期	1970 年代
暴露経路	メチル水銀を含む殺菌剤で処理した種用小麦を、小麦粉にして摂取したことによるもの

• Marsh et al. (1987^{3NR5-133})

被験者	当時、胎内暴露された 81 人
暴露指標	母親の毛髪中水銀濃度の最大値 (1~674 ppm)
エンドポイント	・ 児の神経学的検査 (考案した採点システムによる異常の判断) ・ 母親からの聞き取りによる児の発達基準のマイルストーン到達時期 (歩行、話しはじめ)
結果	・ 母親毛髪中水銀濃度 78~674 ppm の子供 : 7/28 例に発作あり ・ 母親毛髪中水銀濃度 100 ppm 以上の子供 : 多くは神経学的検査スコアが正常。通常期待される時期にマイルストーンに到達。

• Cox et al. (1989^{3NR5-44,3Q-78}) (Marsh et al. 1987^{3NR5-133,3Q-214} と同じデータセットの追加解析)

目的	用量反応曲線解析による神経毒性の閾値の推定
暴露指標	母親の毛髪中水銀濃度 (X 線蛍光法でのより正確な暴露ピークの推算)
統計解析法	複数の統計モデル (ロジット、ホッケースティック、ノンパラメトリック・カーネルスムージングモデル) による閾値の推算
結果	調査した人口集団の閾値推算値 : 約 10 ppm
NAS の評価	背景データの罹患率の仮定が乏しいデータに基づいているため、推定された閾値に含まれる不確実性が非常に大きい

• Crump et al. (1995^{3NR5-47,3C-59(1),,3Q-83})、Cox et al. (1995^{3NR5-45,3Q-79}) (同じデータの再解析)

著者の結論	イラクのデータは母親の毛髪メチル水銀濃度 80 ppm 以下での神経発達におけるどの有害影響の納得できる証拠も示していない (Crump et al.

1995^{3NR5-47,3C-59(1),3Q-83})。

NAS の評価 ・人口集団の閾値はモデルによって大きく左右され、異常の定義に敏感に変化する。

・推算閾値の統計学的変動は Cox et al. (1989^{3NR5-44,3Q-78}) により提供されたものよりも相当に大きい。

・イラクデータについての NAS の評価（データ自体の不正確さの指摘）

・子供が 30 か月前後の時期に行われた母親からの聞き取りデータに含まれる不正確さ（回想のあいまいさ、個人の数字の好み）

・バイアス選択範囲が特定されていない（抜き取りをした基の人口と医学的注意をはらうために母親と子供にした説明が不明なため）

・分母の不明は重大である（閾値や参照用量やベンチマーク用量の算出には、有害影響の背景罹患率と同様に分母（暴露を受けた全人口等）が、暴露による付加リスクを評価するために必要）

・発達異常の背景罹患率とされる値が非常に高い（母親の毛髪中水銀濃度が 10 ppm 以下の子供での歩行開始遅延が 36%）（幼児発達の Bayley スケール（第 1 版）で評価した米国の小児を基準とすると、イラクの調査の基準による歩行の遅れの罹患率は約 5%である。同様に、話しの遅れはイラクの小児では 22%（6/27）で、米国の MacArthur 式コミュニケーション発達指標の基準サンプルとなった小児では、生後 24 か月の 95%の小児が話す単語数は約 50 である。）

詳細

イラクでは 1970 年代初期に、メチル水銀を含む殺菌剤で処理した小麦種子を小麦粉にして摂取したことによるメチル水銀中毒が起こった。イラクでのメチル水銀暴露は、水俣湾住民に起きたものよりも、急性的で、高濃度の暴露を含んでいる。

胎児の発達期にメチル水銀暴露された最も重篤な小児についての初期の研究では、水俣で認められたものと一致した所見が見られ、重篤な知覚神経障害（失明、難聴）、全身性麻痺、反応過多、脳性麻痺、および精神発達障害が認められた（Amin-Zaki et al. 1974^{3NR5-4,3Q-8}）。

追跡調査において、Marsh et al. (1987^{3NR5-133,3Q-214}) は胎内暴露された 81 人を特定し、小児の神経発達について、各子供の神経学的検査および母親からの聞き取り（歩行やおしゃべりなど、子供の標準的発達指標（マイルストーン）に到達した時期）によりデータを集めた。胎児の暴露指標としては、子供が胎内にいた時期の母親の毛髪中水銀濃度の最大値を用いた（1～674 ppm）。生後 18 か月までに手放しで 2-3 歩、歩くことができないこと、あるいは生後 24 か月までに意味のある単語を 2 つ 3 つ話すことができないことを発達遅延と定義した。神経学的検査を採点するための評点法を考案し、3 点よりも大きい得点の場合を明らかな異常とした。最も多く認められた所見は、手足の緊張および足底の伸筋反射の持続を伴う深部腱反射の亢進であった。運動失調、緊張低下、無定位運動も報告された。男児の症状は女児よりも重篤のようであった。最高濃度の暴露を受けた小児 28 人中 7 人に発作が認められた（最低暴露を受けた小児 53 人では認められていない）。この 7 人の小児の母親の毛髪中水銀濃度は 78～674 ppm であった。なお、母親の毛髪中水銀濃度が 100 ppm を越える子供の多くは、神経学的検査スコアが正常であり、通常期待される時期にマイルストーンに到達していた。また、毛髪中水銀濃度が非常に高く、子供に発達遅延が見られた母親の多くは、軽度および一過性のメチル水銀毒性の徴候や症状しか示さなかった。

同じデータセットの追加解析が、用量-反応関係の形、特に神経毒性の有害影響の閾値（存在するならば）をより正確に決定するために実施された。Cox et al. (1989^{3NR5-44,3Q-78}) は母親の毛髪に X 線蛍光法を適用することにより、暴露ピークの正確な推算値を得た。種々の統計モデル（ロジット、ホッケースティック、ノンパラメトリック・カーネルスムージングモデル）を用いた解析により、調査した影響指標に関する人口集団の閾値は約 10 ppm と推定された（Fig 5-1, 5-2, 5-3）。しかし、この推定は、発達遅延の背景罹患率をどう仮定するかにより大きく変動した。（イラクの小児における発達遅延の真の背景罹患率データはない。）例えば、運動性の遅滞は背景データの罹患率が 0%から 4%に変化すると 95%信頼限界の上限値は 14 ppm から 190 ppm に上昇した。神経学的異常については、閾値推定値の 95%信頼限界値の上限値は 287 ppm（背景罹患率が 9%と仮定した場合）であった。

このデータの再解析を行った Crump et al. (1995^{3NR5-47,3C-59(1),3Q-83}) および Cox et al. (1995^{3NR5-45,3Q-79}) は、人口集団の閾値はモデルによって大きく左右され、異常の定義により大

きく変化し、歩行の遅れのケースについては、母親の毛髪中水銀濃度が 150 ppm 以下であった子供で見られた 4 例のみの歩行の遅れに大きく影響されることを示した。閾値推定値の統計学的変動は Cox et al. (1989^{3NR5-44,3Q-78}) により示されたものよりも相当に大きいようである。Crump et al. (1995^{3NR5-47,3C-59(1),3Q-83}) は、イラクのデータは母親の毛髪中メチル水銀濃度 80 ppm 以下では神経発達におけるいずれの有害影響についても納得できる証拠を示していないと結論した。

イラクのデータ評価において、母親からの聞き取り調査は子供が平均生後 30 か月の時期に行われた。しかし、子供が歩いたあるいはおしゃべりをしたと報告されている年齢は生後 72 か月以上のケースもあるため、何人かの子供はこれよりもかなり大きかったと考えられる。また、子供の誕生日はイラクの遊牧民にとっては一般的に重要ではない。そのため、子供がマイルストーンに到達した年齢に関する母親の記憶を、中毒などの他の事象と比べて確認しなければならなかった。これらのデータにかなり不正確さが存在することは、母親の回答に強い数字の好みが見られることによって示唆された。例えば、歩行を始めた生後月数の評価では、78 人中 70 人が偶数の回答をした。さらに、回答の 75% が 6 か月の倍数であった。話し始めた月数については、73 人中 70 人の回答が偶数であった。(しかし、神経学的スコアは子供の臨床検査に基づいており、記憶のバイアスは受けていない。) 最終的に、このコホートにおける選択バイアスの程度は明らかにできなかった。ベースとなる人口、および母親と子供が医療機関に行くようになった照会のメカニズムの両方が不明だからである。例えば、汚染穀物を多量に摂取し、子供の福利に懸念をもつ女性は名乗りでたかもしれないが、同様に多量の汚染穀物を摂取したが、子供の発達が良好な女性は名乗りでなかったかもしれない。閾値や参照用量、ベンチマーク用量の算出には、暴露により付加されたリスクを評価するために、有害影響の背景罹患率と共に分母 (例えば暴露を受けた全人口) が必要であるため、この問題は決定的に重要である。追跡調査されたイラクの子供における発達異常の背景罹患率は非常に高い値であった。歩行開始の遅れの罹患率は、母親の毛髪中水銀濃度が 10 ppm 以下であった子供 (従って、基本的に背景罹患率を算定する場合の対照群と見なしうる子供) で 36% (11/31) であった。これに対し、Baylay 幼児発達スケール (第 1 版) のベースとなっている米国の小児では、イラクの調査の基準による歩行の遅れの罹患率は約 5% であった。同様に、おしゃべり (生後 24 か月までに 2~3 の単語を話す) の遅れはイラクの

小児では 22% (6/27) であったが、米国の MacArther 式コミュニケーション発達指標の基準サンプルの生後 24 か月の小児の 95%は、約 50 の単語を話した (Fenson et al. 1993)。

4.2 慢性低濃度暴露

概要

母親の食事由来の低濃度メチル水銀の胎児期暴露が児の発達に与える影響を検証した下記の大規模疫学調査が行われている。

- (1) フェロー諸島前向き研究 (Faroe Islands Prospective Study)
- (2) セイシェル小児発達研究 (The Seychelles Child Development Study: SCDS)
- (3) ニュージーランド

フェローにおける研究では出生前メチル水銀暴露に関して 7 歳児のいくつかの神経心理学的検査の得点の低下 (神経・認知・行動への影響) が認められた。一方セイシェルの研究では上記フェロー諸島で認められたような影響は見出されていない。ニュージーランドの研究では 4、6 歳児の調査から、メチル水銀胎内暴露と心理学的試験成績の不振の相関が認められている。なお、(1) と (2) では対象集団規模、毛髪中水銀濃度が類似しており、(2) と (3) は暴露源とエンドポイントが類似している。

以下に各研究について記す。

4.2.1 フェロー諸島での研究

1) 背景

デンマーク自治領のフェロー諸島では母親の食事を通じたメチル水銀暴露が子供の発達に及ぼす影響を調べる疫学的研究、フェロー出生コホート研究が実施されている。

デンマーク自治領のフェロー諸島はスコットランドとアイスランドの間の北大西洋にある 18 の島からなる。フェローの住民は、文化や社会経済的には均質である。文化は主にスカンジナビア系で、伝統的に安定な家族単位で暮らしており、保健や教育、社会システムへのアクセスも容易である。食物に困ることはほとんど無く、アルコール摂取は少なく、未熟児の出産も少なく、母乳授乳率も少なくとも 12 か月間は高い (Budtz-Jorgensen et al. 2000^{3MH-8, 3Q-47, 3C-45(2)})。フェロー諸島では魚介類が平均的な食事の中心をなしている (Grandjean et al. 1995^{3MH-25, 3Q-120 3C-125})。メチル水銀の主たる源はゴ

ンドウクジラであり、古い慣習に従ってこのコミュニティで捕獲され分配されてきた (Grandjean et al. 1997^{3MH-27,3Q-122})。フェローでの他の食べ物は、ラム (羊肉)、ジャガイモ、乳製品、他国から輸入された食物である (Steurwald et al. 2000^{3MH-64, 3Q-335})。

1980 年代半ばに行われた予備調査では、妊娠可能な女性 (20~50 歳) 53 名の血中水銀濃度の中央値は 12.1 µg/L (範囲 2.6~50.1 µg/L) であり、デンマーク本土の女性の中央値 1.6 µg/L の約 8 倍であった。そのため、メチル水銀暴露が神経行動機能を低下させるかどうかを検証するために、大規模なヒトの前向き縦断研究が 1986 年 3 月 1 日から 1987 年 12 月末まで、Odense 大学 (現 Southern Denmark 大学) Grandjean 教授とフェロー諸島の Weihe 病院部長を中心に実施された (Murata and Dakeishi 2002^{3MH-51})。

前向き研究に先立って、パイロット研究が行われ、フェロー諸島における胎児の水銀暴露の大きさが評価された。生後 12 か月で追跡評価が行われ、そこで近隣の病院で 22 か月間に連続して生まれた子供を対象に前向き研究が始められた。

これらの研究集団が選択された理由は下記の通りである。

- ・病院制度や社会保障制度等が北欧社会と同じである (研究集団の一般化が容易)
- ・デンマークとの物理的距離があり人口移動が比較的少ない (コホート集団の追跡が容易)
- ・鯨を食べない人とともに鯨摂食による高濃度メチル水銀暴露者が存在する (暴露のレンジが広範)
- ・島民が共通の言語を使用している (言語依存性の検査が実施可能) 等

フェロー出生コホート研究では水銀暴露指標として出生時の臍帯血レベルと母親の毛髪水銀レベルの両方が測定されている。

2) パイロットスタディ

対象と調査時期：1986~1987 年の産まれの子と母 182 組への調査

- ・出生後 2 週の予備調査 (182 人)

測定内容： 母親毛髪、臍帯血、臍帯血漿中濃度

結果：

- ・母親毛髪総水銀濃度： 幾何平均 4.1 ppm (2.5~7.4 ppm)
- ・臍帯血総水銀濃度： 幾何平均 20.4 µg/L (11.8~40.0 µg/L)
- ・臍帯血漿総水銀濃度： 幾何平均 2.5 µg/L (1.7~3.7 µg/L)

胎内水銀暴露の程度を評価するための予備調査が、Grandjean et al. (1992^{3MH-21, 3Q-118, 3C-122}) によって、フェロー諸島の小さな漁村 Lorvik で行われた。血液サンプルが、住民登録で確認した 20 歳から 50 歳までの妊娠可能年齢にある 53 人の女性から集められた。1986 年～1987 年に、1023 の臍帯血サンプルが 3 つの地方病院での分娩の際に集められた。女性の血中濃度の中央値は 12.1 µg/L で、範囲は 2.6～50.1 µg/L であった。臍帯血中水銀濃度の中央値は全 250 サンプルで 40 µg/L を超え、うち 20 サンプルでは 100 µg/L 以上であった。毛髪中水銀レベルは 10 ppm を超え、5 つのサンプルでは 25 ppm 以上であった。34 の毛髪サンプルで、水銀レベルは 15 ppm を超えた。水銀濃度は、臍帯血の方が母親の静脈血より 20%～65% 高かった。母親の毛髪および胎児の臍帯血中の水銀濃度の高値は、母親のゴンドウクジラ摂取と関連していた。

3) メインスタディ

対象と調査時期：1986 年 3 月 1 日～1987 年 12 月末（22 か月間）に出産した母と子のコホート 1023 組（評価対象とした児：12 か月時 583 人、7 歳時 917 人）

方法：前向き縦断研究

暴露指標：胎内暴露：臍帯血および母親の毛髪中水銀濃度
出生後暴露：児の毛髪中水銀濃度

エンドポイント（児の発達指標）：

- (1) 12 か月：発達のマイルストーン（おすわり、はいはい、立ち上がり）到達時期
- (2) 7 歳：
 - ・神経心理学検査（NES）：運動速度（フィンガータッピング FT）、注意の持続力（CPT）、運動協調性（手および眼の協調性（HEC））テスト
 - ・詳細神経行動学検査、神経心理学的・神経生理学的検査：NES FT テスト、NES HEC テスト、Tactual Performance Test（触覚検査）、NES CPT、改訂版 Wechsler 小児知能スケール（WISC-R）、WISC-R Similarities、WISC-R ブロックデザイン、Bender ゲシュタルトテスト、California 小児言語学習テスト（CVLT）、Boston 命名テスト（BNT）、Nonverbal Analogue Profile of Mood States

共変量：詳細不明（Peters-Belson 法により補正）

交絡因子の可能性：ゴンドウクジラの脂肪摂取による PCB 暴露について解析実施

結果：

- (1) 12 か月： 発達のマイルストーン到達時期は、臍帯血（平均 174 $\mu\text{g/L}$ ）または母親の毛髪（約 15%が 50 nmol/g 以上）の何れの胎内暴露指標とも関連はなかった。（早期に到達した児の毛髪中水銀濃度は、そうでない子供に比べて有意に高かった。）
- (2) 7 歳： 臍帯血中水銀濃度幾何平均 22.8 $\mu\text{g/L}$ 、子供の毛髪中水銀濃度平均 11.68 ppm
神経心理学的検査で、統計学的に有意な水銀による機能障害が認められた。（言語、注意力、および記憶で最も顕著。空間視覚および運動機能にも関連あり。）
- (3) PCB 暴露の影響： 住民はゴンドウクジラの脂肪層の摂取により、交絡因子となり得る PCB にも暴露されている。臍帯組織中 PCB 濃度および臍帯血中水銀濃度と神経行動検査の関連について解析された。7 歳児の神経行動検査において、水銀濃度と PCB 濃度の両者を説明変数、暴露影響指標を目的変数とする重回帰分析を行うと、水銀は反応時間および Boston 命名テスト成績と有意に関連したが、PCB はいずれのエンドポイントに対しても有意な関連を認めなかったことが示された。
- (4) 再評価： 誘発電位潜時についての再評価でも、臍帯血濃度は有力な予測指標であり、潜時遅延が胎児期のメチル水銀暴露の増加に関係するという所見を裏付けている。
- (5) ケースコントロール研究： マッチさせたケースコントロール研究で得られた知見は、7 歳時の評価で全 900 人の子供で行われた回帰分析の結果と一致した。
- (6) ベンチマークモデル： ベンチマーク計算の結果は仮定した用量-反応モデルに大きく依拠する。
- (7) 7 歳児神経影響： 運動機能（FT）、注意（反応時間）、視覚空間（Bender 検査）、言語（BNT）、言語記憶（California Verbal Learning Test-short delay）が、出生時の母親の毛髪中水銀濃度および臍帯血中水銀濃度と有意な関連を示した。
- (8) 14 歳児神経影響： 聴性脳幹誘発電位潜時が水銀暴露量と有意な正の関連を示した。（7 歳児検査と同様の結果）
- (9) 7、14 歳児での心機能（自律神経活性）への影響：

心電図検査により、自律神経による調節を受ける心拍変動（HRV）の指標：低周波数値 LF または高周波数値 HF、R-R 間隔変動係数（CVRR）等の解析が行われ、胎内暴露との関連が示唆された。

詳細

(1) 12 か月の評価（Grandjean et al. 1995b^{3Q-121, 3C3-9}）

生後 12 か月の時点で、583 人の子供を選んでさらに評価を行った。これらの子供たちは生後 1 年間観察された。年齢に応じた 3 つの発達のマイルストーンについて評価された。すなわち「おすわり」「はいはい」「立ち上がり」である。発達のマイルストーンに到達した時期は、臍帯血（平均 174 µg/L）または母親の毛髪（母親の約 15%が毛髪中レベル 50 nmol/g 以上）の何れの水銀胎内暴露指標とも関連しなかった。早期にマイルストーンに達した乳幼児の生後 12 か月での毛髪中水銀濃度は、そうでない子供に比べて有意に高かった。子供の毛髪中の水銀濃度と授乳期間との間に強い相関が認められた。母乳を通してメチル水銀などの汚染物質が入っていくと考えられるが、同時に母親の抗体が移るなど、ある種の利点があることも知られている。著者らは、母乳によるメチル水銀暴露が、これらの 12 か月の乳幼児におけるマイルストーンの発達に何らかの有害影響を及ぼすとしても、その影響は授乳によって受ける利点で補われる、と結論付けている。

(2) 7 歳児の前向き研究

・ Dahl et al. (1996^{3Q-84})

この研究では、917 人の小児を 7 歳時点で評価した。研究では、コンピュータを用いた神経行動テストが行われ（Dahl et al. 1996^{3Q-84}）、それらが神経毒性の有意なパラメータとなるか否かに重点が置かれた。3 つの神経心理学的検査（Neurobehavioral Evaluation System: NES）を一部変更して実施した。この NES 検査は、運動速度（FT：フィンガー・タッピング）、注意の持続力（CPT：Continuous Performance Test）、および運動協調性（HEC テスト：Hand-Eye Coordination Test）を評価するために選ばれた。CPT は、就学前でアルファベットをよく知らない子供たちに配慮し、文字のかわりに動物の絵柄を刺激として用いるように変更された。

フィンガー・タッピングはほとんどの子供にとって容易なテストであったが、HEC テストは難しすぎたと考えられる。HEC テストを完了した子供 914 人のうち 755 人は、テ

ストの 25%以下に無反応であった。低い視力、斜視、眼鏡の使用、コントラストの感受性は、検査成績の低下（特に CPT）と明らかに関連していた。男児および年齢の高い児童は、女児および年齢の低い児童よりも成績が良かったが、これは、コンピュータやジョイスティックの扱いに馴れていることによるものと考えられた。著者らは、母親の毛髪中水銀濃度および臍帯血中水銀濃度は明らかに NES の結果、特に FT と CPT に関連があると結論した（Dahl et al. 1996^{3Q-84}）。

・ Grandjean et al. (1997^{3MH-27, 3Q-122})

パイロット研究で対象とした当初のコホートのうち、生存する 7 歳の子供 917 人を母集団とするコホートを選んだ。胎内暴露指標は臍帯血および母親の毛髪中の水銀とし、また出生後暴露指標は子供の毛髪中水銀とした。臍帯血中水銀濃度の幾何平均は 22.8 µg/L、子供の毛髪中水銀濃度は平均 11.68 ppm であった。詳細な神経行動学および身体検査、神経心理学および神経生理学的検査が実施された。神経心理学的検査（表 3-5）には、NES FT テスト、NES HEC テスト、Tactual Performance Test（触覚検査）、NES CPT、改訂版 Wechsler 小児知能スケール（WISC-R）、WISC-R Similarities、WISC-R ブロックデザイン、Bender-Gestalt テスト、California 小児言語学習テスト（CVLT）、Boston 命名テスト（BNT）、および Nonverbal Analogue Profile of Mood States などであった。これらのテストは、神経病理学的異常の検出感度が高いことで選定された。神経生理学的検査は、電気刺激を用いたり、測定に長時間を要する検査を除いたものが選ばれた。行われた検査は、ビノキュラでの全視野刺激を伴うパターン反転視覚誘発電位（pattern reversal visual-evoked potentials）、脳幹聴覚誘発電位（brain stem auditory-evoked potentials: BAEP）、ならびに平衡維持機能検査（postural sway）などである。

最も困難なテストの 3 つを完了した子供は 60%未満であった。WISC-R Similarities、NES HEC 検査、および Nonverbal Analogous Profile of Mood States は多くの子供にとっては難し過ぎるため、メチル水銀に関連する微妙な神経毒性影響を明らかにすることはできないことが明らかになった。情緒テストについては、自発的にテストを完了した子供の幾何平均臍帯血中水銀濃度が 22.3 µg/L であったのに対し、情緒テストを受けないかあるいはテストを拒否した子供 85 人では 29.5 µg/L であった。相互運動協調性および指の同時動きについては水銀暴露との関連は認められなかった。しかし、finger opposition（指の対置）テストでは、幾何平均血中水銀濃度が 21.8 µg/L の子供 465 人の成績が非常に良か

ったのに対して、幾何平均血中水銀濃度が 23.9 $\mu\text{g/L}$ の子供の成績はやや問題があるか劣っていた。

水銀による異常は、神経生理学的検査または臨床検査のいずれにおいても確認されなかった。しかし、神経心理学的検査では、統計学的に有意な水銀による機能障害が認められた。これは、言語、注意力、および記憶に関して最も顕著で、また、それより程度は軽い、空間視覚および運動機能にも認められた。共変量を補正し、母親の毛髪中水銀濃度が 10 ppm を超える子供を除外した後でも、相関は依然として認められた。これは、母親の毛髪中水銀濃度が 10 ppm となるよりも低い暴露量におけるメチル水銀の影響を示している。神経生理学的検査においては、電気生理学的検査で、女兒の誘発電位の潜時は男児よりも有意に短かった。BAEP 潜時に関しては、40 Hz と 20 Hz でのピーク I は、胎内水銀暴露の増加でやや遅れ、ピーク III と V での遅れは統計学的に有意であったが、ピーク間潜時に水銀との相関は認められなかった。身体動揺 (body sway) は、4 つの状態、すなわち、目を開けた状態でスポンジフォームなし、目を閉じた状態でスポンジフォームなし、目を開けた状態でスポンジフォームあり、目を閉じた状態でスポンジフォームあり、の全てにおいて水銀暴露との僅かな負の相関が認められた。

更に分析を行うために 4 つの検査が選ばれた。検査は次の脳機能、すなわち、運動機能 (利き手でのフィンガー・タッピング)、注意力 (CPT 反応時間)、空間視覚能力 (Bender Motor Visual Gestalt Test におけるエラースコア)、言語 (手がかりを与えた後の Boston Naming Test) ならびに記憶 (California Verbal Learning Test での想起の遅れ) のいずれかを反映する目的で選択された。Peters-Belson 法を用いて共変量を補正し、最低四分位数にあるスコアの子供たちが確認され、水銀暴露の四分位群に分類された (< 15、15~30、30~50、および > 50 $\mu\text{g/L}$)。これらの結果は、胎内水銀暴露量の増加とともに、注意、言語、および記憶検査に関して統計学的に有意な傾向があることを示していた (Grandjean et al. 1997^{3MH-27, 3Q-122})。

(3) PCB 暴露の影響

フェロー諸島の住民はゴンドウクジラの脂肪層も食べており、これが潜在的交絡因子である PCB への暴露を増加させた可能性がある。凍結保存されていた臍帯血は量が限られていたため、保存臍帯組織サンプル (n = 436) から PCB 濃度を分析した。回帰分析に PCB 暴露を共変量として含めた場合、BNT に関する回帰にのみ影響が認められた。著者

らは、拡大してデータ解析を行った結果、水銀の影響が PCB 暴露によって説明できる、あるいは、PCB 暴露が水銀による影響を助長するといった知見はないと結論付けた (Grandjean et al. 1997^{3MH-27, 3Q-122})。

著者ら (Grandjean et al. 2001^{3MH-33}) は、7 歳児調査に参加した子供の PCB 濃度を保存臍帯組織から測定し 435 人分のデータを得た。この中の 50 名についてはさらに臍帯血中 PCB 濃度を測定し、臍帯組織中 PCB 濃度と高い相関 ($r = 0.90$) を得た。7 歳児に対する 17 の神経心理学的検査項目のうち、CPT 反応時間、Boston Naming Test (BNT)、California Verbal Learning Test (長期記憶)、の 3 つの検査データが臍帯組織中 PCB 濃度と有意な関連を示した。水銀濃度と PCB 濃度の両者を説明変数、暴露影響指標を目的変数とする重回帰分析を行うと、水銀は反応時間および BNT の成績と有意に関連したが、PCB はいずれの暴露影響指標 (エンドポイント) に対しても有意な関連を認めなかった (Grandjean et al. 2001^{3MH-33}, Murata and Dakeishi 2002^{3MH-51})。

(4) 前向き研究の再評価

水銀暴露と誘発電位潜時 (evoked potential latencies) の遅れの間に関連があることから (Murata et al. 1999a^{3MH-50, 3Q-243})、前向き縦断研究のデータを再解析した。この解析は 1993 年のコホートの前半分に生まれた子供に限定された。2 年目のデータは、BAEP 潜時が短く、視覚誘発電位 (visual-evoked potentials) の潜時の遅れのために除外された。水銀暴露に関する 3 セットのデータを利用して回帰分析が行われた：(1) 臍帯血中の水銀 (幾何平均 23.0 $\mu\text{g/L}$ 、範囲 3.3~351 $\mu\text{g/L}$)、(2) 分娩時の母親の毛髪中の水銀 (幾何平均 4.49 ppm、範囲 0.9~39.1 ppm)、(3) 子供の毛髪中の水銀 (幾何平均 3.42 ppm、範囲 0.04~26.4 ppm)。母親の毛髪中の水銀濃度は、ピーク III 潜時と I-III インターバルの有力な予測指標であったが、検査時の子供自身の毛髪中水銀濃度は、これらの応答変数とは相関がなかった。しかし、臍帯血濃度は有力な予測指標であり、潜時遅延が胎児期のメチル水銀暴露の増加に関係するという所見を裏付けていた。

(5) ネステッド・ケースコントロール研究

前向き縦断研究での 7 歳時の評価に続いて、このデータについて、ネステッドケースコントロール研究 (nested case-control study) としての解析を行った。パイロットスタディにおける 1,022 人の最初のコホートから、母親の毛髪中水銀濃度を基に、ケース (症

例) とコントロール (対照) が選定された。母親の毛髪中水銀濃度が 10 から 20 ppm の子供 112 人のケース群を、母親の毛髪中水銀濃度が 3 ppm 以下の子供とマッチさせて対照群とした。年齢、性、検査時期、母親の Raven スコアをマッチングに用いた。2 つのグループの母親の毛髪中水銀濃度の中央値は、対照グループが 1.8 ppm、ケース群が 12.5 ppm で、7 倍の違いがあった。臍帯血中水銀濃度は、対照が 11.9、症例が 59.0 µg/L であった。評価した神経心理学的テストは、NES2 FT Test, NES2 HEC Test, NES2 CPT, WISC-R Similarities, WISC Block Designs, Bender Visual Motor Gestalt Test, CVLT および BNT についてである。ケース群は対照群に比較して成績が劣っていた。18 のテスト結果のうち 6 つでは、ケース群の低いスコアは統計的に有意であった。特にケース群は、Finger Tapping と hand-eye coordination で劣っていた。男児と女児では Bender Gestalt Test、California Verbal Learning Test、all three Finger Tapping conditions (3 つの Finger Tapping 条件の全て)、CPT reaction time、および平均の hand-eye coordination スコアの得点が異なっていた。Finger Tapping 反応時間では、女児では症例と対照に差は報告されなかったが、男児では症例グループは対照群に比べてこのテストの点数が低かった。運動協調性、とくに、両手による Finger Tapping の成績の低下は、男児でのみ有意性が高かった。著者は、このマッチさせたケース・コントロール研究で得られた知見は、7 歳時評価で全 900 人の子供で行われた回帰分析の結果、すなわち、メチル水銀の影響が、運動機能、言語、記憶を中心とする脳のいくつかの領域で表れる、という結果と一致していると述べている。

(6) ベンチマークモデル (Budtz-Jorgesen et al. 2000 ^{3MH-8,3Q-47,3C-45(2)})

7 歳時のフェローの小児から得たデータのベンチマークモデリングを、Budtz-Jorgesen et al. (2000 ^{3MH-8,3Q-47,3C-45(2)}) が報告している。暴露は臍帯血および母親の毛髪中水銀濃度の両方でモデリングされた。神経心理学的テストを終了した小児の数は、837 人から 901 人に亘る。脳機能の 5 つの領域それぞれを評価するにあたり、一つの神経心理学テストが選ばれた：

1. 動作速度： NES FT テスト
2. 注意力： NES2 CPT
3. 視覚空間能力： Bender 視覚運動 Gestalt テスト
4. 言語： BNT
5. 短期間の記憶： CVLT

運動機能、言語、記憶の各テストに対して、用量パラメータとして臍帯血中水銀濃度を用いた場合、線形の用量モデルよりも対数の用量－反応モデルの方がよりデータにフィットする傾向があった。デフォルト p_0 は 5% で、これは、非暴露母集団において 5% の確率で定義される異常なテスト成績のレベル (x_0) に等しい。フェローのコホートには非暴露の対照グループは含まれていない；したがって、非暴露の子供に対する能力レベルは、用量－反応曲線を全てのデータにフィットさせ、それを暴露ゼロに外挿することで求められた。次の 4 つの用量－反応モデルが採用された： k 指数、線形、二乗根、対数の 4 つである。

この分析の結果は、BMD や BMDL が大きく変動することを示していた。4 つのモデルのうち、対数の用量－反応モデルが、臍帯血中水銀濃度と最も密接な相関を示した出力変数に対して、最もよくフィットした。最も低い BMDL は平均して約 5 $\mu\text{g/L}$ (臍帯血) で、これは、母親の毛髪濃度約 1 ppm に相当する。毛髪中水銀濃度に対するほとんどの BMDL は、これより高かった。しかし、BMR5% に対する結果は、BMR が 10% としたときの臍帯血結果と同じオーダーの大きさである。著者らはベンチマーク計算の結果は仮定した用量－反応モデルに大きく依拠すると結論した。

(7) 14 歳児の神経影響調査 (Murata et al. 2004^{3MH-52})

前向き調査出生コホート ($N = 1022$) の生存者 1010 名のうち、2000 年および 2001 年の 4 月～6 月 (計 6 か月) に 14 歳になった子供 878 名 (最終的な有効サンプル数：859 名) が研究に参加した。暴露指標としては、臍帯血中水銀濃度、出生時の母親毛髪中水銀濃度を用いた。また、試験時点に毛髪サンプルを採取し、根元の 2cm の水銀濃度を分析した。神経学的検査として、聴性脳幹誘発電位 (BAEP) の測定を行い、暴露指標との関連を調べた。

出生前水銀暴露指標とは、BAEP のピーク I -III 潜時が有意な性の相関を示した。この結果は 7 歳児検査の場合と同様であり、胎内メチル水銀暴露によるある種の神経毒性が不可逆的であることが示された。一方、子供の毛髪中水銀濃度 (幾何平均値：0.96 ppm、現在の水銀暴露を反映) は BAEP のピーク III-V 潜時との有意な相関を示し、出生前水銀暴露濃度をモデルに含めても、相関は有意であった。

著者らはこれらについてベンチマークドースを求め、出生前水銀暴露の影響 (BAEP のピーク III 潜時) については 10 $\mu\text{g/g}$ 、出生後の水銀暴露の影響 (BAEP のピーク

クⅢ-V潜時) については $5\mu\text{g/g}$ という値を示している。

(8) 7 および 14 歳児における心機能(自律神経活性) への影響 (Grandjean et al. 2004^{3MH-35})

前向き調査出生コホート(N = 1022)の7歳および14歳の時点で、血圧、心拍変動(HRV) および自律神経に由来するその周波数成分、脳幹聴覚誘発電位(BAEPs)などの検査が行われた。両方の検査に参加した被験者は813人であった。水銀暴露指標は、臍帯血および児の毛髪中濃度とした。低周波数成分(LF) および高周波数成分(HF)の値の両方が7歳から14歳で約25%減少し、それらは血圧とよく関連した。メチル水銀の胎内暴露が倍になると14歳時のLFとHFの値が約6.7%($P = 0.04$)減少し、心電図のR-R間隔変動係数(CVRR)は2.7%($P = 0.04$)であった。血圧への影響は認められなかった。LF値の変動の減少はBAEPのピークⅢ潜時の増加と関連したが、メチル水銀暴露で調整すると相関は極めて弱くなった。著者らは、メチル水銀暴露は、心拍変動(HRV)の調節における交感神経(LFを調節)および副交感神経(HFを調節)の減衰に関連があると結論している。また、メチル水銀暴露と相関があるBAEP潜時の遅延は、おそらく脳幹細胞核へのメチル水銀の神経毒性が基になっているであろうとしている(Grandjean et al. 2004^{3MH-35})。

4) 第二のコホート

1994年から1995にかけて、フェロー諸島のThorshavnにある国立病院で連続出生した単生児(singleton term births)182人の子供を2番目のコホートとした(Steurwald et al. 2000^{3MH-64,3NR5-200})。母親の毛髪、血清、母乳、臍帯血の汚染物質を分析し、臍帯血についてはセレン、甲状腺ホルモン、脂肪酸を分析した。メチル水銀に加えて、PCBもテストの結果に影響する交絡因子と考えて調べた。出生後2週間で、乳児に神経学的検査を行った。機能的な能力、反射と反応、検査中の行動の安定性について、最適、疑わしい、難点ありの3つのスコアで評価した。神経学的最適スコア(NOS: Neurological Optimality Score)とは、全部で60項目のうち、最適とされた項目の数である。この研究の結果から、メチル水銀とPCBへの出生前暴露は、母親の魚介類摂取により増加することが示された。交絡を補正すると、臍帯血中水銀濃度の10倍の増加は、NOSの2.0の減少に対応した。この影響は、約3週間の妊娠期間短縮に相当する。著者らは、汚染された魚介類によるメチル水銀への出生前暴露は、神経発達不全のリスク増加につながると結論付け

ている。神経学的最適スコア（60 項目のうち、最適と評価されたものの数）に関して、必須脂肪酸やセレンの予防的ないしは有益な効果の証拠を観察することは出来なかった。

4.2.2 セイシェルでの研究（SCDS）

1) 背景

胎児期暴露においては低用量でもメチル水銀毒性が発揮され得ることと、そのような暴露は日常的な魚食で起こることから、魚食を主とする調査対象を探していた米国ニューヨーク州 Rochester 大学の研究グループに候補として選ばれた。

研究対象集団としての選択理由：

- ・魚の高い摂取量（住民の約 80%が毎日魚を食する）
- ・島国で人口移動が少ない
- ・英語、仏語がほぼ全域で通じ、言葉の壁がない
- ・医療水準（妊産婦死亡率、乳幼児死亡率が低い）
- ・貧富の差が少ない（子供の発達に対する家庭環境の影響の調整）
- ・農薬等の他の化学物質の暴露が低い
- ・政府が児の発達支援に力を入れていた 等

SCDS は、母親の魚摂取に由来する低濃度メチル水銀への胎児期曝露が、児の発達に与える影響を検証するために、1981 年に開始された。SCDS は、予備調査と本調査の 2 段階で行われた。予備的な断面調査は本調査の設計の手引きを与えるために実施された。1989 年にスタートした本調査は、二重盲検法、前向き研究、縦断的研究であり、出生後 6 か月から 66 か月の乳児と母親のペアのコホートを追跡調査した。

2) 横断的パイロットスタディ

(Myers et al. 1995a^{3MH-54,3Q-245,3C-247}, 1995b^{3MH-56,3Q-246, 3C-249}, 1995c^{3MH-55, 3Q-247,3C-248})

対象と調査時期：1987 年および 1989 年の Mahe 島産まれの子と母 804 組への 2 調査

- ・出生後 5～109 週の調査（789 組）
- ・出生後 66 か月（±3 か月）の調査（247 組）
- （・出生後 109 か月の一部の調査（子供 87 人））

エンドポイント（児の神経発達指標）：

デンバー式発達スクリーニングテスト改訂版（DDST-R）他

共変量： 児の性別、出生時体重、APGAR スコア、テスト時年齢、母親の年齢、
妊娠中のアルコール摂取と喫煙、病歴、社会経済因子

結果：

- (1) 5～109 週：（母親毛髪総水銀中央値 6.6 ppm）DDST-R スコアの「異常」と「疑わしい」を合わせた群で水銀の影響が認められた。神経学的検査結果と水銀レベルに相関はなかった。
- (2) 66 か月：（母親毛髪総水銀中央値 7.1 ppm）水銀暴露は McCarthy GCI と認知能力サブスケールの結果、トータル言語スコア、聴取理解力スコアとの相関が見られたが、外れ値と influential point を除外すると、就学前言語スケール聴取理解力のみ有意であった。
- (3) 108 か月：予備調査コホートの一部（87 人）のみに行ったテストの分析では、男児では水銀暴露と BNT、VMI、ペグボードのテスト成績が正の相関（好成績）を示したが、女児では認められず、ペグボードテストの成績が悪化する傾向が認められた。EPA はこのように被験者の数が少ない場合は、検定力がおそらく極めて小さいため、結果の解釈には注意が必要であるとしている。

詳細

(1) 5～109 週

1987 年から 1988 年まで、母親と乳児 789 組のコホートが選ばれた。胎児の暴露量は母親の毛髪中総水銀レベルを指標とし、測定結果は 0.59～36.4 ppm（中央値 6.6 ppm）であった。改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト（DDST-R：The Denver Developmental Screening Test-Revised）を用いた医学的、神経学的検査を、小児（生後 5 週～109 週）に対して実施した。母親の水銀レベルと児の発達との相関を推定するにあたりバイアスが生じる可能性があるため、児の性別、出生時体重、APGAR スコア、テスト時の年齢、病歴、母親の年齢、飲酒や喫煙の有無、病歴を、統計解析のための共変量とした。DDST-R スコアが異常と判断された群と疑わしい群を合わせた群において水銀の影響が認められ、男児においてより顕著で、テスト時の年齢が高くなるほど影響は減少した。DDST-R への応答率は、水銀濃度とは無関係に、一般に男児のほうが女児よ

りも高かった。しかし、水銀暴露と神経学的検査結果の間には相関は認められなかった。DDST-R スコアが“疑わしい”を通常のように“合格”として処理すると、胎児の水銀暴露と発達との相関が消滅することから、著者らは結果の解釈には注意が必要であると付記している (Myers et al. 1995b^{3MH-56, 3Q-246, 3C-249}, 1995c^{3MH-55, 3Q-247, 3C-248})。

(2) 66 か月

パイロット研究コホート (Myers et al. 1995a^{3MH-55, 3Q-247, 3C-248}) からの子供の部分集合 (サブセット) 217 人に、生後 66 か月で本調査向けの計画と同じ一連のテストを実施した。妊娠中の母親の毛髪総水銀レベルは、1.0~36.4 ppm (中央値 7.1 ppm) であった。この 2 番目の予備調査では、エンドポイントとして次の 9 項目が評価された。すなわち、「子供の能力に関する McCarthy スケール」による (1) 全般的認知指数 (GCI: general cognitive index)、(2) 認知能力、(3) 記憶力、(4) 運動能力。「就学前言語スケール (PLS)」による (5) トータル言語スコア、(6) 言語能力、(7) 聴取理解力 のサブスコア。さらに、「Woodcock-Johnson 式達成テスト」による (8) 文字識別 と (9) 応用問題 のサブスケールである。母親の毛髪総水銀レベルと児の発達間の相関は、多重回帰分析で評価された。胎児期の水銀暴露は、66 か月での McCarthy GCI と認知能力サブスケールの結果と相関があり、また、トータル言語スコアと聴取理解力スコアとの相関も見られた。しかし、外れ値と影響力の大きい値 (influential point) を除外すると、就学前言語スケール聴取理解力以外は、有意ではなかった。

(3) 参考：(パイロットコホート 108 か月の分析) (Davidson et al. 2000^{3MH-16, 3Q-87})

生後 108 か月の時点で、セイシェルのパイロットコホートの一部を対象に、更に分析が行われた (Davidson et al. 2000^{3MH-16, 3Q-87})。87 人の子供に、Wechsler 小児知能検査 WISC-III (Information, Block Design, Vocabulary, Digit Span, and Coding)、カリフォルニア小児言語学習テスト (CVLT: California Verbal Learning Test)、ボストン命名テスト (BNT: Boston Naming Test)、Beery-Buktenica Development Test of Visual Motor Integration (VMI) (幾何図形の写し取り)、フィンガー・タッピング、ペグボード (棒さし板)、描画 (鉛筆でなぞって図形を正確に描くこと) の 5 つのサブテスト、と Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML) (記憶を元に 4 つの幾何的デザインを描画すること) のデザイン記憶サブテストを課した。BNT、VMI、ペグボードのテスト成績は、男児では、

水銀暴露と正の相関（好成績）を示したが、女兒では影響は見られなかった。女兒では水銀暴露によってペグボードの成績が悪化する傾向（ $p = 0.07$ ）があり、フルモデルでも有意差に関して境界的な p 値を示したが、それ以上の分析は行われていない（Finger Tapping, digit span）。EPA（EPA 2001^{3Q}）は、著者らは検定力の計算（power calculation）については報告していないが、このように被験者の数が少ない場合、検定力はおそらく極めて小さく、したがって、このように大きな負の結果は、注意深く解釈する必要があるだろうとしている。

3) メインスタディ

対象と調査時期：Mahe 島の 1989 年と 1990 年の間に選定された新しいコホート 740 組の母親と乳児

方法：二重盲検法、前向き縦断的研究（出生後 6.5、19、29、66 か月）

児の発達指標：改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト（DDST-R）、神経学的検査、Fagan の幼児テスト 他（Table 3-1 参照）

共変量：（予備調査と同じ項目：）児の性別、出生時体重、APGAR スコア、テスト時年齢、母親の年齢、妊娠中のアルコール摂取と喫煙、病歴、社会経済因子

（本調査で追加：）出生した順番、妊娠期間、主たる養育者の知能、両親の教育レベル、母乳保育歴、家庭で使用する言語、家庭の収入、神経発達不良に関連する病歴

結果（母親毛髪総水銀 0.5～26.7 ppm、中央値 5.9 ppm）

- （1）6.5 か月：水銀暴露と DDST-R、神経学的検査、Fagan の幼児テストには相関がなかった。
- （2）19、29 か月：水銀暴露が男児では活動度を低下させる可能性があるが、水銀暴露増加の直接の結果かどうかは明確でない。
- （3）66 か月（5.5 歳）：66 か月時点での検査において出生後暴露が神経発達影響を与えるという納得できる理由は全くなかったが、いくつかの発達結果について少ないが統計的に有意な増加に関係した。（ただし、幼児のメチル水銀レベルが授乳期の長さを反映し、発達結果と正の相関をもつことを示す研究がある（Grandjean et al. 1992^{3MH-21,3Q-118,3C-122}）。）

(4) 107 か月 (8.9 歳) : (平均胎内メチル水銀暴露 6.9 ppm) 利き手でない方の手を用いた溝付きペグボード検査での時間の増加 (男児のみ)、Conner の教師評価スケールにおける活動亢進の 2 つのエンドポイントについて、暴露との関連が認められた (Myers et al. 2003^{3MH-59})。

(5) ベンチマーク分析 : 144 の分析における BMDL 平均値 : 母親の毛髪総水銀レベル 25 ppm (範囲 19~30 ppm)

メインスタディの計画

二重盲検法、前向き縦断的研究が、1989 年と 1990 年の間に選定された新しいコホート 740 組の母親と乳児について開始された。参加者は、セイシェル群島で最大の島の一つで、全セイシェル市民の 90%が住んでいる Mahe 島の住民である。母親の毛髪総水銀レベルが、胎児の水銀暴露の指標として使用された。毛髪中総水銀レベルは 0.5~26.7 ppm (中央値 5.9 ppm) であった。コホートは生後 6.5 か月から 66 か月までフォローされ、4 つの検査時期 (生後 6.5、19、29、66 か月) で評価が均一になるようにした (Myers et al. 1995)。実施されたテストを Table 3-1 に示す。

Table 3-1. SCDS 本調査で実施された発達評価およびテスト (Marsh et al. 1995, Davidson et al. 1998)

発達域 Developmental Domain	児の年齢 (月) Age of Child (months)			
	6.5	19	29	66
Marsh et al. (1995)				
包括的認識 Global-cognitive	DDST-R	BSID MDI	BSID MDI	MSCA GCI
視覚 Visual-perceptive	—	Kohen-Raz	Kohen-Raz	Bender-Gestalt MSCA Perceptual
言語 Speech-language	DDST-R	—	—	MSCA Verbal PLS Total Language Aud. Comprehension Verbal Ability
記憶力 Memory	Fagan Infantest	—	—	MSCA Memory
視覚注意力 Visual attention	Fagan Infantest	—	—	—
運動支配検査 Neuromotor exam	Neurological DDST-R	BSID PDI	BSID PDI	Bender-Gestalt MSCA Motor
行動 Behavioral	DDST-R	—	BSID IBR	CBCL
学習-達成度 Learning-achievement	—	—	—	Woodcock-Johnson
聴覚反応 Auditory response	—	—	—	Audiometry Tympanometry
Davidson et al. (1998)				
Global-cognitive	—	—	—	MSCA GCI

Visual-perceptive	—	—	—	Bender-Gestalt
Speech-language	—	—	—	PLS Total Score
Behavioral	—	—	—	CBCL
Learning-achievement	—	—	—	Woodcock-Johnson Letter and Word Recognition, Applied Problems

— = テストを実施せず

BSID = ベイリー・スケールによる幼児発達 (Bailey Scales of Infant Development)

IBR = 幼児行動記録 (Infant Behavior Record)

MDI = 精神発達指数 (Mental Developmental Index)

PDI = 精神運動発達指数 (Psychomotor Developmental Index)

CBCL = 小児行動チェックリスト (Child Behavior Checklist)

DDST-R = 改訂版デンバー式発達スクリーニングテスト (Denver Developmental Screening Test - Revised)

GCI = 一般的認識度指数 (General Cognitive Index)

MSCA = マッカーシー・スケールによる小児の能力 (McCarthy Scales of Children's Abilities)

PLS = 就学前言語スケール (Preschool Language Scale)

詳細

(1) 6.5 か月の評価 (Myers et al. 1995^{3MH-55,3Q-247,3C-248})

出生後 6.5 か月で、全ての子供に視覚認知記憶に関する標準テスト (Fagan の幼児テスト)、個人と社会、微細運動適応、言語、全体的運動発達を測定するための標準スクリーニングテスト (DDST-R)、ならびに一般的な医学的検査および神経学的検査が行われた。この本調査での共変量は、予備調査で評価されたものの他に、出生の順番、妊娠期間、主たる養育者の知能、両親の教育レベル、母乳保育歴、家庭で使用する言語、家庭の収入が追加された。神経発達不良と関連する病気がある場合は、統計解析時にこれも共変量に含めた。この調査結果では、水銀暴露と 6.5 か月児の DDST-R、神経学的検査、Fagan の幼児テストとの相関がないことを示している。このテストでは男児のスコアは女児より低かった。

(2) 19 および 29 か月の評価 (Davidson et al. 1995^{3MH-12,3Q-85})

生後 19 か月で、子供は Bayley の幼児発達スケール (BSID : Bayley Scales of Infant Development) を用いて評価され、主たる育児者に Raven Standard Progressive Matrices が実施された。コホートは再度 29 か月で評価された。幼児の知能は BSID 心理および精神運動性スケール (BSID Mental and Psychomotor Scales) で測定された。適応動作を調べるために、BSID 幼児行動記録 (BSID Infant Behavior Record) の修正版を 29 か月で実施した。生後 42~56 か月で、子供に Cadwell-Bradley の環境測定のための修学前家庭観察 (HOME : Pre-school Cadwell-Bradley Home Observation for Measurement of Environment)

を実施した。出生後の暴露を測定するために、生後 19 か月と 29 か月時に、全ての子供から毛髪サンプルを取り、総水銀レベルの分析を行った。生後 19 か月のコホートの母子 738 組については、妊娠中の母親の毛髪中水銀濃度中央値は 5.8 ppm であった。19 か月の子供の 22%は、毛髪中水銀レベルが 10 ppm 以上であった (Myers et al. 1995b^{3MH-56,,3Q-246,3C-249})。一次分析で用いたのと同じ共変量とモデリング方法が用いられている。19 か月および 29 か月のいずれにも、BSID スコアへの水銀の影響は見られなかった。この研究結果は、機能行動 (テスト時の子供の活動レベルについての試験者の主観的評価) が、男児においては、母親の毛髪総水銀レベルに関係付けられることを示していた (総水銀レベルが増加すると活動レベルが低下する)。水銀暴露に関係なく、活動レベルの評価は男児の方が高かった。本研究の著者らは、「これら 2 つの結果は水銀への胎児期暴露が男児では活動度を低下させる可能性があることを示している」と結論している。EPA は、この結果においては、男児の活動度の低下が水銀暴露増加の直接の結果かどうかは明確ではないため、注意深く解釈すべきであるとしている (EPA 2001^{3Q})。

(2-1) 19 か月の歩行とおしゃべりの評価 (Myers et al. 1997^{3MH-57, 3Q-247a, 3C-250})

生後 19 か月のコホートが、発育上の 2 つのマイルストーン (歩き初めと話し初め) を評価するために選定された。初めて歩いた年齢 (n = 720)、初めて話した年齢 (n = 680) のデータをそれぞれの子供の主たる養育者から得た。「初めて歩いた年齢」は子供が補助なしに歩いた年齢、「初めて話した年齢」は“ママ”や“パパ”以外の言葉を初めて話した年齢と定義した。初歩きの平均年齢は、女兒が 10.7 か月、男児が 10.6 か月であり、話し初めの平均年齢は、女兒が 10.5 か月、男児が 11.0 か月であった。多重回帰分析を使って、発育上のそれぞれのマイルストーンと、母親の水銀レベルや共変数の関係性を評価した。評価された共変数は、Davidson et al. (1995^{3MH-12,3Q-85}) の研究結果と同じであった。この研究では、母親の魚の摂取による胎児期の水銀暴露と男児が歩き始めた年齢との間には、わずかに有意な関係が認められたが、4 つの統計的外れ値の存在が大きかった。胎児期暴露と、女兒が歩き始めた年齢あるいは男女児が話し始めた年齢との間には、何ら相関は認められなかった。

(2-2) 19 か月のデータのモデリング (Axtell et al. 1998^{3MH-6,3Q-16})

SCDS に関する前向き縦断的本研究で使用された多重回帰分析に加えて、セミパラメ

トリックな一般加法モデル (GAM) を使って、胎児期のメチル水銀暴露と発達上のマイルストーン達成度との関係における非線形性を判定した。生後 19 か月の主要 SCDS コHORT (n = 738) で評価されたマイルストーンは、初めて歩いた年齢と初めて言葉を発した年齢である。初歩きは補助なしに何歩歩いたか、話し初めは“ママ”、“パパ”以外の何らかの単語を発したか、で定義した。母親の毛髪の水銀レベルを胎児暴露の指標とした。話し初めの年齢については、どのモデルでも水銀との有意な非線形関係は認められなかった。このことは、元の線形回帰モデルがこの分析にとって妥当であることを示唆している。一般加法モデル分析では、母親の毛髪水銀レベルと歩き初めの年齢との間の関係が線形ではないことを示していた。暴露が 0 から 7 ppm の範囲では、暴露の増加と共に初歩きが遅くなるが、7 ppm 以上では、水銀レベルが増加するとわずかに早くなるように見えた。しかし、どのモデルからも、暴露量の増加が更に初歩きの年齢を遅らせるという証拠は得られなかった。EPA は初歩きの年齢が、高レベルではなく、低レベルで遅延するという仮説は、生物学的にも発育学的にも存在しない、としている (EPA 2001^{3Q})。

(3) 66 か月の評価 (Davidson et al. 1998^{3MH-14,3Q-86,3C-65})

生後 66 か月の子供と母親 711 組の評価が行われた。この年齢で、6 種類の神経行動学的テストが実施された。すなわち、子供の能力に関する McCarthy スケール、就学前言語スケール、Woodcock-Johnson 応用問題 (Applied Problems)、文字と単語の理解達成度テスト、Bender Gestalt テスト、子供の行動チェックリスト (CBCL) の 6 つである。母親と子供の毛髪の水銀量を測定した。水銀暴露は、妊娠中の成長に対応する母親の毛髪断片の水銀量により評価した。母親の水銀レベルの平均値は 6.8 ppm、66 か月の子供では 6.5 ppm であった。共変量はそれまでの評価で設定した全部に、子供の聞く力 (hearing status) と家族の Hollingshead 社会経済的階層を加えた。2 つの多重線形回帰分析を 6 つの主要指標のそれぞれに施した。2 番目の分析は、発達結果と水銀暴露との間の相関は非線形であろうという仮説を検証した。6 つの尺度のうちの 4 つ (Bender Gestalt テストと Woodcock-Johnson 応用問題達成テストを除く全て) は、出生前および後のメチル水銀レベルが最高のグループの方が、低いグループよりも高いスコアを示した。出生前後のメチル水銀暴露については、発達上の有害影響は、よちよち歩きの幼児 (toddlers) では報告されていなかった。しかし、66 か月での出生後暴露は、メチル水銀

への暴露がそのような影響を与えるという納得できる理由は全くないものの、いくつかの発達結果についての、少ないが統計的に有意な増加に関係した。しかし、幼児のメチル水銀レベルが授乳期の長さを反映し、これは発達結果と正の相関をもつことを示す研究がある（Grandjean et al. 1992 ^{3MH-21,3Q-118,3C-122}）。

(3-1) 66 か月データの新たな解析 1：CBCL（Myers et al. 2000 ^{3MH-58,3Q-249,3C-252}）

セイシェル研究の主要コホートにおいて、全 T スコアで判定すると、生後 66 か月で実施した小児行動チェックリスト（CBCL）上では、水銀の影響を全く認めなかった（Davidson et al. 1998 ^{3MH-14,3Q-86,3C-65}）。CBCL は、次の 8 項目で養育者が採点したスコアの記録である。すなわち、内気さ、体調不良、心配症／意気消沈、社交問題、思考問題、注意問題、非行行動、攻撃行動。これらのサブスケールの分析が、このテストで評価された 711 人の子供に対して行われた（Myers et al. 2000 ^{3MH-58,3Q-249,3C-252}）。個々のサブスケールに関して、水銀の影響は認められなかった。

(3-2) 66 か月データの新たな解析 2（Axtell et al. 2000 ^{3MH-7,3Q-17}）

水銀暴露に関して非線形関係が存在するかどうかを明らかにするため、66 か月データを更に分析する研究が行われた（Axtell et al. 2000 ^{3MH-7,3Q-17}）。エンドポイントには、前に分析した 6 つの主変数が含まれる：すなわち、McCarthy GCI、就学前言語スケール（PLS）、Woodcock-Johnson 応用問題、Woodcock-Johnson 文字／単語認識、Bender コピーミス、CBCL 全 T スコア、である。暴露とテスト・スコアとの間にいかなる関係も想定しない一般化加法モデル（GAM）を使用した。妊娠中の母親の毛髪中濃度を、出生前暴露の尺度として使い、生後 66 か月の子供の毛髪中濃度を出生後暴露の尺度に使用した。出生前暴露と PLS および CBCL との間、ならびに、出生後暴露と McCarthy GCI との間に、非線形の関係が認められた。PLS に対しては、0～10 ppm では 0.8 ポイントの減少（能力低下）が、10 ppm 以上では 1.3 ポイントの増加の傾向が見られた。CBCL については、0～15 ppm では増加（スコア低下）、10 ppm で減少が見られた。GCI では、子供の毛髪の水銀濃度が 10 ppm までは 1.8 ポイント増加（改善）、10 ppm 以上では 3.1 ポイント低下した。これらの結果の解釈は困難であるが、母親の毛髪の水銀レベルが 10 ppm 以下では、2 つの尺度について、限定的ではあるが水銀暴露の有害影響の証拠を示しており、子供の毛髪濃度が 10 ppm 以上では GCI にもっと大きな有害影響のあることを示してい

る。著者らが指摘しているように、10 ppm 以上のデータは数が限られている（子供の毛髪の水銀ではとくにそうであるが）ので、このレベル以上での傾向は正確さを欠くきらいがある。

(3-3) 66 か月データの新たな解析 3 (Palumbo et al. 2000 ^{3MH-60,3Q-275})

セイシエル研究を行った研究者達は、さらに、66 か月で行った McCarthy GCI の結果を多重線形回帰によって調べている (Palumbo et al. 2000 ^{3MH-60,3Q-275})。彼等は、標準 MSCA サブスケールを分析し、フェロー諸島の研究で評価された認知機能の領域を近似するためのサブスケールを構築した：すなわち、注意力、実務機能、表現言語、受容言語、非言語性記憶、空間的視覚能力、視覚運動能力、総合的運動能力についてである。彼等は 66 か月での子供の毛髪の水銀レベルが、標準記憶サブスケールに限って正の相関を示すことを見出した。これらの変数に関するこれまでの全ての分析と同様、生のスコアを“標準的”スコアに変換した。OSTP パネル (NIEHS 1998、交絡因子と変数セクションに関する第 3.5 節) が指摘しているように、米国の基準をこの母集団に適用できるかどうかは不明であり、標準化されたスコアを使うことは、さまざまな生のデータを一つの標準スコアに折り込むために、感度を減じる恐れがある。

(3-4) 6.5、19、29、66 か月データの社会環境要因による変更に関する解析 (Davidson et al. 1999 ^{3MH-15,3C-56}, 2004 ^{3KN-3})

著者らは 6.5 か月、19 か月および 29 か月に検査した精神発達指標スコアについて、社会環境要因が結果に影響を与えているかどうかを解析した。6.5 か月における検査（視覚認知記憶および注視）については主な保育者の知能および家庭の収入および環境因子は影響を与えていなかったが、19 か月の検査における BSID (Bayley Scales of Infant Development) の Mental and Psychomotor Scales での精神発達指標 (MDI) については、母親の毛髪中水銀濃度と主な保育者の知能および家庭の収入の間に統計学的に有意な相互作用が認められ、主な保育者の知能指数および家庭の収入が高い子供においては、出生前メチル水銀暴露の増加に伴って MDI の増加が見られた。しかし、それ以外に相互作用は認められなかった (Davidson et al. 1999 ^{3MH-15,3C-56})。

著者らはさらに、66 か月の結果も含めて MDI スコアに対する毛髪中水銀濃度の影響におよぼす主な保育者の知能および家庭環境因子の影響について検証した (Davidson et

al. 2004^{3KN-3})。66 (±6) か月に実施された検査では、合計で下記 6 つのエンドポイントが評価された。

- ・子供の能力の MacCarthy スケールにおける GCI (一般認知指数)
- ・就学前言語スケールからのトータル言語スコア (PLS)
- ・描画と写しにおける Bender-Gestalt テスト
- ・文字-単語の認識
- ・Woodcock-Johnson の応用問題サブテスト
- ・子供の行動チェックリスト (CBCL) からのトータル T スコア

これらのエンドポイントのうち、Bender-Gestalt テストでは性別が、GCI、PLS、Woodcock-Johnson の応用問題サブテストでは家庭環境因子が、PLS では保育者の知能指数が出生前水銀暴露とこれらのエンドポイントのスコアの関係に影響を与えていた。しかし、66 か月の検査で認められた家庭環境因子や保育者の知能指数によるわずかな影響と、6.5 か月、19 か月、29 か月の検査における影響との間に一貫性が認められないことから、著者らはこれらの影響変化は偶然によるものと示唆している (Davidson et al. 2004^{3KN-3})。

(4) 107 か月 (8.9 歳) (Myers et al. 2003^{3MH-59})

643 人の子供 (オリジナルコホートの 83%、検査対象該当者の 90%) について 9 歳時の検査が実施された。神経認識、言語、記憶、運動、知覚運動、行動機能について評価する下記の検査を行った。

- ・知能 (ウィクスラーの知能スケールⅢ (WISC Ⅲ) (フルスケール IQ))
- ・学習および達成 (Woodcock-Johnson 達成テスト、文字-言葉の識別、応用問題サブテスト、California ことば学習テスト (CVLT))
- ・記憶 (記憶と学習の広範囲評価 (WRAML) の視覚記憶サブテスト)
- ・運動機能 (フィンガータッピング、溝付きペグボードテスト、運動熟度に関する Bruininks-Oseretsky テストの殆ど)
- ・言語 (Boston 命名テスト (BNT))
- ・視覚-運動統合 (視覚-運動統合に関する Beery-Buktenica 発達テスト、触覚マッチングテスト)

- ・ 注意力（Conner の継続能力テスト（CPT））
- ・ 行動（Conner の教師評価スケール（CTRS）、親-子行動チェックリスト）

解析には共変量として、子供の性別、検査者、家庭の豊かさ、家族の状態、HELPS（Henderson early learning process scale, 家庭における刺激の指標）、試験時の子供の年齢、子供の医療歴、母親の年齢、HOME スコア（Home observation for measurement of the environment, 家庭環境の指標）、K-Bit（Kaufman brief intelligence test to determine caregiver intelligence）、Hollingshead socioeconomic status、子供の聴力および子供の水銀レベルを含めた。セイシエルの女性には喫煙者や飲酒者が少ないため、これは含めなかった。

21 のエンドポイントについて出生前水銀暴露に対して線形回帰分析を行った結果、男児における溝付きペグボードの利き手でない方の手での所要時間の増加（ $p = 0.01$ ）、Conner の教師評価スケール（Conner's teacher rating scale）での活動亢進指標の改善（ $p = 0.004$ ）の 2 つについて、暴露との関連が認められた。

多数のエンドポイントについて検査を行ったため、上記の関連を示す p 値が偶然生じた可能性を検証するために、21 のエンドポイントに対する出生前暴露の影響の p 値の確率分布を調べたところ、この分布は、連関がないとしたときの分布と一致した。このことから、著者らは上記の分析に認められた二つのエンドポイントと出生前水銀暴露の関連は偶然である可能性があるとしている。

セイシエルにおける結果がフェローやニュージーランドの結果と異なる理由として、著者らは、セイシエルで食用とされている魚のメチル水銀含有量（平均 $0.3 \mu\text{g/g}$ ）がフェローで食用とされているクジラ（平均 $1.6 \mu\text{g/g}$ ）やニュージーランドで食用とされているサメ（平均 $2.2 \mu\text{g/g}$ ）よりも低く、そのために体内における代謝が異なる可能性があることを挙げている。

(4-2) 107 か月（8.9 歳）の新たな解析（Huang et al. 2005）

著者らはセイシエルにおける 109 か月の結果について、線形回帰分析ではなく、セミパラメトリック・アディティブ・モデルを用いて解析を行った。解析の対象は、109 か月の検査で調べた 21 のエンドポイントのうち、出生前水銀暴露との相関性に関する帰無仮説の解析で、両側での P 値が 0.2 よりも小さかった 6 つのエンドポイントとした。セミパラメトリック・アディティブ・モデルを用いた解析で、利き手を用いた溝付きペグボード試験のスコアは出生前水銀レベルに対して有意な相関を示した（自由度=3、 P 値

が 0.04)。自由度を 5 とした場合は、 P 値は全体として 0.08 となった。しかし両解析とも、出生前水銀レベルが約 12 ppm 以上においては、曲線は上向きとなり、この暴露レベルでの有害影響の可能性を示した。

著者らはこの解析では出生前メチル水銀摂取による有害影響についての一貫性のある証拠は得られなかったとし、以前の解析結果を支持するものであるとしている。しかし、12 ppm 以上の暴露については、有害影響の可能性が示唆され、この結果は Axtell et al. 2000 の結果と一致しているとしている。

(5) ベンチマーク分析 (Crump et al. 2000^{3MH-11})

ベンチマーク分析 (Crump et al. 2000^{3MH-11}) が SCDS のデータに対して行われた。目的はメチル水銀へのヒトの適切な暴露レベルを導出するための別の方法を模索するためである。モデリングされたデータは、出生後 6.5、19、29、66 か月で行われた一連の神経学的テストからの反応であった。さらに、発達のマイルストーン (初めて歩いた年齢と初めて話し出した年齢) のデータも分析された。この研究で測定された母親の毛髪中水銀レベルは、0.5~26.7 ppm であり、平均値は 6.8 ppm であった。

SCDS において測定されたエンドポイントのほとんどは、連続的な応答として記録されており、連続的データについての k -指数モデル、Weibull モデル、ロジスティックモデルが適用された。テストスコアの予め決定された値 (全体の 5%、 $P_0=0.05$) 以下が異常と考えた。この分析に対して、BMR は 10% (BMR=0.1) と定義された。

反応が二者択一 (異常/正常) で記録されている場合は、データは 2 値データに対する Weibull の用量 - 反応モデルを使ってモデリングされた。セイシェル研究での子供で記録されている 2 値反応には、深部腱反射、手足の調和、全体的な神経反応、精神運動指標がある。また、連続的反応は、全コホートの平均の反応から標準偏差の 2 倍以上 (有害な方向に) ずれている場合を異常反応と考えて 2 値反応に変換し、Weibull モデルを使って分析した。これらの分析では、BMD (Bench Mark Dose) は連続応答の分析の場合と同様の方法で定義した。

連続反応の分析は共変量を使わずに行った。2 値反応の分析を P_0 (暴露を受けない子供での異常テストスコアの確率) を特定して行う場合は、子供に対する次の共変量のうち、多いセットおよび少ないセットの二通りの共変量のセットを用いて分析した：性、出生時体重、出生順番、母乳保育かどうか、病歴、母親の年齢、妊娠中の母親の喫煙お

よび飲酒、母親の病歴、家庭で話される言語、家庭訪問でのスコア、Raven グループ（養育者の知能指数）、母親と父親の教育レベル、家庭の収入、妊娠期間、Hollingshead 社会経済スケール、聴覚スコア、子供の水銀レベル。一方、テストスコアが x_0 （それ以下の場合に異常と判定する値）を特定して分析する場合は、2 値応答分析でも、連続応答分析でも、共変量は含めなかった。

パラメータ推定値は最尤法（maximum likelihood method）を用いて求め、統計的信頼限界は、素描尤度法（profile likelihood method）によって計算した。BMDL（Bench Mark Dose Lower Limit）は従来通り、BMD における 95%の統計的信頼限界下限として定義した。最も信頼できる分析は、連続応答のモデル化により得られた 144 の BMD の統計的下限（BMDL、または、有害応答の確率において 0.1 の増加に相当する、母親の毛髪水銀レベルについての統計的下限）であった。

BMD モデリング結果を表 3-2 に示す。これらの 144 の分析における BMDL 平均値は母親の毛髪中水銀レベル 25 ppm で、その範囲は 19 から 30 ppm であった。大きな BMDL を与えた線形モデルを除き、連続的エンドポイントに適用された用量－反応モデルは全て同程度の BMDL を与えた。

Table 3-2. BMDL values (expressed as ppm mercury in maternal hair) for neurological responses and developmental milestones from the Seychelles Child Development Study (Crump et al. 2000)

Endpoint	Model						
	Weibull				K-Power		
	P_{0a}		α_{0b}	Quantal	P_{0a}		α_{0b}
	None	Exp. ^c	None	None	None	Exp.	None
6.5 Months							
Deep tendon reflexes	—	—	—	22.8	—	—	—
Limb tone	—	—	—	20.9	—	—	—
Overall neurological	—	—	—	15.8	—	—	—
Fagan visual recognition memory	26.0	26.0	27.4	19.7	26.0	26.0	26.9
Fagan attention	25.7	25.9	27.0	23.7	25.5	25.6	26.4
19 Months							
Mental development index	23.7	23.4	26.0	22.6	24.3	24.1	25.6
Psychomotor index	—	—	—	22.3	—	—	—
29 Months							
Mental development index	24.1	24.4	25.7	21.9	24.0	24.2	24.8
Psychomotor index	—	—	—	22.5	—	—	—
66 Months							
Bender gestalt errors	26.9	26.7	28.5	22.7	26.7	26.7	27.5
Child behavior checklist total	27.2	27.2	29.0	19.4	20.0	26.9	27.8
McCarthy general cognitive index	24.4	24.2	26.5	22.7	24.7	24.6	25.9
Preschool language total score	25.2	25.1	26.8	22.7	24.7	24.7	25.5
Woodcock-Johnson							
Applied problems	23.1	23.5	25.3	22.7	23.9	24.3	25.5

Letter-word recognition	23.7	23.7	25.3	22.7	23.8	23.9	24.7
Developmental milestones							
Age first walked unassisted	24.9	24.0	25.9	22.7	24.4	23.2	26.8
Age first talked	24.6	23.5	25.9	20.3	25.0	24.1	25.9

^a Abnormal defined as a response >2 standard deviations in adverse direction from mean response of entire cohort.

^b Abnormal defined so that 5% of responses are abnormal ($p_0 = 0.05$).

^c Exp. denotes use of an expanded range of covariates.

4.2.3 ニュージーランドでの研究

1) 背景

北ニュージーランド島において、母親の魚の摂取による子供の胎内でのメチル水銀暴露の研究が行われた。1982 年と 1983 年の間に、11,000 組の母子が髪を提供を求められ、詳細な食事に関する質問状への記入を依頼された。11,000 組のうち、およそ 1,000 人の母親は、妊娠 9 か月の間に、週に 3 度以上魚を食べていた。73 人は毛髪の水銀レベルが 6 ppm 以上で、最大値は 86 mg/kg であった。この研究は 2 段階で行われた。

2) 4 歳での予備試験

(Kjellstorm et al. 1986a^{3Q-172,3NR-119,3MH-72})

妊娠中に高い水銀暴露（6 ppm 以上）を受けた 73 人の母親から、目的に合致する全部で 31 組の親子を選出して、母親が魚を食べることによって胎内で水銀に暴露された子供への出生前メチル水銀暴露の影響を調べた。母親の人種、年齢、子供の出生地、出生日をマッチさせた対照の子供は、魚消費の多い群から選ばれたそれぞれの子供と同じ所に住んでいた子供である。妊娠中の水銀暴露は、母親の毛髪分析から決定された。高暴露と対照グループの平均毛髪中水銀濃度は、それぞれ 8.8 と 1.9 ppm であった。子供は 4 歳の時点で DDST を使ったテストを受けた。子供の視力および感覚の発達、標準的視力テストと感覚テストにより調べた。神経心理学的発達の遅れが認められた子供は、高濃度水銀暴露の母親の子供で 50%、対照群の母親の子供で 17%であった。これらの結果は統計的に有意であった。セクター毎の DDST 結果の分析によると、最も共通に見られる発達の遅れは、細かい運動機能と言語の部門であったが、実験群と対照群の違いは有意ではなかった。著者らは、毛髪の水銀レベルが 6 ppm 以上の母親に生まれた子供は、DDST テストで見る限り、発達が遅れるリスクが対照グループに比べて 2 倍になる、と結論付けている。

3) 6～7 歳での心理学的テスト

(Kjellström et al. 1986b^{3Q-173}, 1989^{3Q-174,3C-185(2),3MH-73})

子供達が 6、7 歳になった 1985 年、追跡調査が行われた。この研究で、高暴露を受けた 74 人の内の 61 人が、出生前の水銀暴露が低い 3 つの対照グループと比較された。この対照グループの毛髪中水銀濃度の平均値は、3～6 ppm と 0～3 ppm であった。母親の毛髪水銀レベルが 6～86 ppm の高暴露グループは、母親の人種、年齢、喫煙習慣、居住地、子供の性別について対照とマッチさせて選ばれた。それぞれの子供は、以下に述べる一連の 26 の学校テスト、心理学テスト、行動テストを受けた：すなわち、表 3-3 に記す言語発達テスト (TOLD : Test of Language Development)、ウェクスラー児童知能検査 (WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children)、子供の能力に対する McCarthy Scale、である。家庭で話される言葉、母親や父親の職業、母親のアルコール消費、世帯の子供の数のような交絡因子は、線形多重回帰分析によって調整された。

Table 3-3. 母親の魚食により水銀胎内暴露されたニュージーランドの小児について実施した発達評価テスト (Kjellström et al. 1986, 1989)

発達域	小児の年齢 (歳)	
	4	6
一般的認識 (General cognitive)	—	MSCA general WISC-R Performance IQ, Total IQ
視覚認知 (Visual-perceptual)	Sheridan-Gardiner Letter Matching test Miniature Toy Test	MSCA perceptual
言語 (Speech-language)	DDST	TOLD Spoken Language Quotient MSCA Verbal WISC-R Verbal Peabody Picture Vocabulary Test (1981)
記憶 (Memory)	—	MSCA memory
運動 (Motor)	DDST	MSCA motoric
学習-達成 (Learning-achievement)	—	Clay Diagnostic Survey Concepts, Letter Test, and Word Test MSCA quantitative Burt Word Recognition Test Key Math Diagnostic Arithmetic Test
個人と社会 (Personal-social)	DDST	Everts Behaviour Rating Scale

— = テスト実施せず

DDST = デンバー発達スクリーニングテスト (Denver Developmental Screening Test)

MSCA = マッカーシースケールの小児能力 (McCarthy Scales of Children's Abilities)

TOLD = 言語発達テスト (Test of Language Development)

WISC-R = 改訂版ウェクスラーの小児知能スケール (Wechsler Intelligence Scale for Children -Revised)

妊娠中の平均の毛髪水銀レベルが 13～15 ppm の場合、テスト成績の不振と一貫して相

関していた。心理学テストの結果は、人種的背景と社会階層に影響されていた。交絡因子をコントロールし外れ値を除外しても、出生前のメチル水銀暴露と心理学テストの成績不振の相関は変わらなかった。6歳時の WISC IQ で最も出来の悪かった子供達はまた、4歳時の DDST スコアが異常か疑問の残るスコアを示すことが多く、この追跡調査の結果は、4歳時の予備調査で認められる影響が確かなものであることを示していた。著者らは発達の遅れとなって表れるメチル水銀の影響は、後に心理学テストの不振という形で表れる可能性が高いと結論付けている。

4) 1985 年のデータのベンチマーク ドースモデル (Crump et al. 1998^{3Q-81, 3C-59(2), 3NR5-46})

Crump et al. (1998^{3Q-81, 3C-59(2), 3NR5-46}) は、Kjellstrom et al. の研究結果を再分析し BMD モデル化を行った。Crump らは、毛髪中の水銀レベルの指標ではなく、実際の毛髪の水銀レベルを使った；さらに、両親の教育、子供がテストを受けた年齢等の追加の交絡因子について調整した。彼等は、237 人に 6、7 歳時の子供に行った、26 の学校テストと心理学テスト (Table 3-3 に示す) 全てを評価した。水銀暴露と子供のテストスコアの間には、有意な相関は認められなかった。しかし、この結果は、1 人の子供の母親の水銀濃度が 86 ppm という他の母親の 4 倍にも達する異常に高い値に影響されるところ大であった。この外れ値を除外すると、次の 6 つのテストスコアは、母親の水銀濃度と有意に相関付けられることが見出された：①Clay リーディングテストの概念、②Clay リーディングテストのレターテスト、③McCarthy の一般的認識テスト、④McCarthy の認知、⑤TOLD (言語発達テスト) の文法完成、⑥TOLD の文法理解。5 つのテスト [TOLD の話し言葉指数、WISC (ウェクスラー小児知能スケール) の IQ、WISC のフルスケール IQ、McCarthy の認知、および McCarthy の運動性] から計算したベンチマーク ドース (BMD) は 32~73 ppm で、ベンチマーク ドース下限値 (BMDL) は 17~24 ppm であった。母親の水銀レベルが飛び抜けて高かった子供のデータを除外すると、BMD は 13~21 ppm、BMDL は 7.4~10 ppm であった (Table 3-4)。

Table 3-4. ニュージーランドの 6、7 歳小児神経行動エンドポイントについての BMD および BMDL
(母親の毛髪中水銀濃度：ppm) (Crump et al. 1998)

テスト	全ニュージーランド小児		母親の水銀濃度が最大であった子供を除外	
	BMD ^a	BMDL ^b	BMD	BMDL
TOLD –spoken language	45	20	15	9.5
WISC –performance IQ	73	24	15	10
WISC –full-scale IQ	51	21	15	10
McCarthy –perception	32	17	13	7.4
McCarthy –motoric	55	21	21	9.8

^a A background prevalence (P_0) of abnormal response of 5% and a benchmark response of 10% were used for these calculations

^b BMD の 95%信頼下限値 (95% lower confidence bound on BMD)

TOLD = 言語発達テスト (Test of Language Development)

WISC = ウェクスラーの小児知能スケール (Wechsler Intelligence Scale for Children)

4.2.4 3 研究の比較

上記のように、メチル水銀に関する二つの大規模な総合的な疫学的研究、すなわち、セイシェル子供発達研究 (SCDS) とフェロー諸島での研究では異なる結果が得られている。フェロー諸島の研究では母親を通じた水銀暴露は子供の神経生理学的発達に有害影響があることを示唆しているのに対し、SCDS ではこのような影響は認められていない。米国科学アカデミー (NAS 2000 ^{3MH-67}) は、これらの研究の相違点について考察している。最近まであまり注目を集めてこなかったニュージーランドにおける研究と合わせてこれらの相違点等を下表にまとめる。

項目	フェロー	セイシェル (SCDS)	ニュージーランド
水銀暴露と神経系影響との関連の評価	(関連あり)	(関連薄い)	(関連あり)
毛髪中水銀濃度	4.3 ppm (幾何平均)	6.8 ppm (算術平均)	6-86 ppm
暴露指標	臍帯血 母親の毛髪：3～9 cm 採取時期：出産時 (妊娠後半約 20 日の暴露を反映しない)	母親の毛髪：9 cm 採取時期：出産時と産後 6 か月	母親の毛髪 (妊娠期間平均濃度)
エンドポイント	臨床神経心理学的検査 (CVLT, BNT 等)	apical または多項目検査 (MSCA 等)	学力、言語テスト、McCarthy Scale, WISC-R
子供の検査時年齢 (下線：メインの研究)	12 か月、 <u>7 歳</u> 、 <u>14 歳</u>	6.5 か月、19 か月、29 か月、 <u>5.5 歳</u> (66 か月)、107 か月	4 歳、 <u>6 歳</u>
暴露源 〔暴露パターン〕	クジラ肉 (他の魚の 10-20 倍高濃度)、魚 〔パルス状＋一定量〕	魚 〔一定量〕	魚 〔一定量〕

PCB 暴露	高濃度暴露（クジラの脂肪層摂取）	ほとんどなし	言及無し
交絡因子の調整	主要な交絡因子の調整あり	主要な交絡因子の調整あるが、試験者による交絡については調整なし	主要な交絡因子の調整あり（ケースとのマッチングを含む）
集団としての感受性	人種（遺伝的感受性）および微量栄養素摂取、栄養状態等による相違あり		
研究の特徴	・サンプル数が多い ・2つの暴露指標（毛髪および臍帯血）の採用 ・データに対する幅広いピアレビューと精査	・サンプル数が多いが高暴露（>15ppm）の子供が相対的に少ない ・メインの研究では通常より発達が健全	・異民族からなるサンプル ・予測的妥当性の高い発達エンドポイントの採用

相違点としては、①水銀暴露の指標、②用いられた試験の種類と内容、③検査時の子供の年齢、④暴露源と暴露のパターン、⑤PCB 暴露、⑥交絡因子の調整、⑦集団としての感受性が挙げられているが、NAS のレポートはこれらの点について概略下記のような考察を加えている。

①：フェローの研究では臍帯血中の水銀レベルが用いられており、これは出生前の高感受性の時期における暴露を反映しているのに対し、セイシエルの研究では妊娠期間に相当する毛髪中の平均水銀濃度が使用されているため、胎児の特に感受性の高い時期における暴露を反映していない可能性がある。しかし、フェローでは毛髪中水銀レベルを暴露指標とした場合にも暴露と影響の相関が認められていること、また、影響を認めているセイシエルのパイロット研究やニュージーランドの研究でも相関が認められていることから、セイシエルで相関が認められなかった理由は臍帯血を用いなかった事によるものではないと考えられる。

②：セイシエルにおいては神経行動学的発達のエンドポイントとして、多くの神経学的領域の働きを総合するような全体的なものを採用している。これに対してフェローにおいては、臨床神経心理学で用いられるような、より領域特異的なエンドポイントが採用されている（例えば、記憶に関して McCarthy memory scale vs California Verbal Learning Test, 言語に関して McCarthy verbal scale vs Boston Naming Test）。また、同じ試験が用いられている場合（例えば Bender-Gestalt Test）、フェローの研究の方がより適切なスコアリング法（セイシエルでは Koppitz system、フェローでは Gettingen system）を用いている。

③：子供が急激に発達する時期では試験の感受性が低くなる。生後 60-72 か月は発達の急激な時期に当たるため、セイシエルでの 5.5 歳の試験は感度が低かった可能性がある。

ただし、ニュージーランドの研究やセイシエルのパイロット研究では McCarthy scale でも、また 5.5～6 歳でも影響が認められているため、セイシエルのメイン研究とフェロー研

究での結果の違いはこれらの違いによるものではないと考えられる。

④：フェローとセイシェルでは暴露源と暴露のパターンが異なっているが、このことが結果の違いに影響を及ぼしているかどうかは不明である。フェローにおける鯨を通じた水銀の高摂取は、毛髪中濃度を倍にするような高レベルではなく、低～中レベルであると考えられる。また、セイシェルにおいても水銀含有量が中～高レベルである魚を特別に多量に食べる場合があると考えられる。しかし、データがないため不明である。

⑤：フェローでは PCB を高レベルに含む鯨を摂取しており、体内の PCB レベルも比較的高い。しかし、PCB レベルにより集団を区分して解析を行った場合、PCB レベルの低い区分においても神経生理学的エンドポイントと水銀暴露との相関は同様に認められるため、認められた影響が PCB の交絡によるものとは考えられない。

⑥フェローの研究でもセイシェルの研究でも結果の解析にあたり、主要な交絡因子の調整が行われている。しかし、セイシェルの研究については試験実施者についての調整が行われていない。また、セイシェルの研究では年齢を調整するために、試験スコアの生データを米国の標準に合わせて調整しているが、この妥当性については疑問がある。

⑦フェローの集団とセイシェルの集団ではもともとの感受性に違いがある可能性はある。しかし、鉛の環境暴露の影響については、一般にこのような違いは認められていない。また、両集団とも良好な健康管理を受けており、もともとの健康状態が結果に影響を与えている可能性は考えにくい。

結論として NRC の報告書は、両研究における違いのどれ一つをとっても、結果の違いを明確に説明できるものではないとし、サンプルにおける変動の違い（セイシェルではサンプルサイズは大きい、高暴露を受けている子供の数は相対的に低い）やセイシェル研究では検査者に由来する交絡が調整されていないことに加え、セイシェルの住民の感受性が多少低い可能性や、セイシェル研究での暴露指標が妊娠期間全体での毛髪中水銀濃度平均値であることなどが組み合わさって、結果の違いを生み出している可能性があるとしている。

4.3 大人の中樞神経系への影響

概要

神経学的症状はメチル水銀の成人への高濃度慢性暴露についても主な症状である。

(1) 高用量暴露

- WHO (IPCS 1990^{3NR5-107}) の評価：

血中水銀濃度が 200 ppb の成人の 5%が明らかな知覚異常を示す可能性があり、血中水銀濃度 200 ppb (毛髪中水銀濃度 50 ppm 相当) が成人の知覚障害の LOAEL である。

- Kosatsky and Foran (1996^{3C-194(1), 3NR5-124}) によるレビューでの結論：

レビューした文献の著者らは血中水銀濃度が 200 ppb 以上の成人の少なくとも 11% (95%信頼区間で 4~22)、多くて 33% (95%信頼区間で 19~45) に神経学的影響が示唆されると結論していることから、これらのデータは WHO (IPCS 1990^{3NR5-107}) の結論を裏付けておらず、用量反応曲線の低用量部分を明らかにする追加研究が必要であるとしている。

(2) 現在進行中の低用量暴露の研究 (アマゾン川流域の小規模金採掘地域住民)

川の底質や付近の土壌から小規模で採掘した金の抽出に使用する大量の金属水銀により、作業者は高濃度の水銀蒸気暴露を受け、流域住民は魚を摂取することにより、河川に放出されて生物濃縮したメチル水銀暴露を受ける。

- Lebel et al. (1996^{3NR5-127}) の研究

被験者 予備調査参加者からランダムに選ばれた 15~35 歳の男女 29 人 (男 15、女 14)

暴露指標 毛髪中水銀濃度：幾何平均 14.0 ppm (5.6~38.4 ppm)

エンドポイント 行動量、視覚機能検査 (遠視力、近視力、色の識別、近位のコントラスト知覚、視野)、運動機能検査 (握力、手先の器用さ)。

結果

- 毛髪中水銀濃度に依存した色の識別力減衰
- 24 ppm 以上 (3 名) でのコントラストの知覚減衰
- 20 ppm 以上での視野狭窄の傾向 (10 ppm から 20 ppm への濃度上昇で約 10 度の狭窄)
- 高濃度暴露の女性：低濃度暴露の女性よりも手先の器用さと握力の両

方とも低い傾向があった。(男性では認められず、毛髪中水銀濃度と運動機能の関性に性特異性あり。)

・ Lebel et al. (1998^{3NR5-128,3Q-186}) の研究

被験者 (水銀濃度測定)

15～81 歳の成人 91 人 (村の成人人口の約 38%) (行動検査実施は 59 人)

暴露指標 1 cm の断片にした毛髪サンプル (全長は制限せず)

- ① 断片 (最大 24 断片) あたり平均総水銀
- ② 根元 1 cm 部分の総水銀
- ③ いずれかの 1 断片での最大総水銀
- ④ 根元 1 cm 部分のメチル水銀

測定結果 毛髪メチル水銀平均濃度 : 約 13 ppm (③が 50 ppm 以上であった人のサンプルは除外)

エンドポイント

- ・ 運動検査 (握力、手先の器用さ)
- ・ 視覚機能 (視力、色の識別、近位でのコントラスト識別、視野)
- ・ 臨床神経学的検査 (Branches Alternate Movement Task : BAMT) (連続的な手の動きの模倣テスト)、膝蓋腱および二頭筋反射等

検査結果 BAMT 異常 : ①～④全ての水銀測定値と有意に関連

視野異常 : ①、③と有意に関連

近位コントラスト知覚 (中等度以上の低下、近視力低下はなし)、手先の器用さスコア低下、筋肉疲労亢進 : ①、特に③の濃度依存的変化

握力 (女性のみ) : ③とともに変化

多くのエンドポイントが毛髪中水銀濃度と関連し、若い被験者 (35 歳以下) よりも年齢が高い被験者のほうが影響が大きかった。

著者らの評価 成人において、水銀中毒の一般症状は認められない濃度である 50 ppm 以下で、用量依存性の視覚障害および運動機能障害が起こった。

NRC の結論 このコホートのメチル水銀暴露は魚の摂取によるものと推定され、暴露パターンは安定している。事実、成人における神経行動学的障害は、現在受けている暴露よりも、胎児期に受けた暴露のほうがより影響が大きいという可能性は除外できない。

・ Beuter and Edwards (1998^{3NR5-17})、Beuter et al. (1999a^{3NR5-18}, 1999b^{3NR5-19}) の研究

被験者	36 人 (Cree 族のコホート、平均年齢 56 歳)
暴露指標	年間平均最大毛髪中水銀濃度 (調査期間 25 年以上) : 2.2 ~31.1 ppm
エンドポイント	①3 タイプの運動障害の罹患率と程度 (パーキンソン病の 21 人、小脳障害の 6 人、本態性振戦の 3 人、または対照 30 人との比較による評価) ②目と手の協調 eye-hand coordination 等のテスト ③3 条件の同型運動 diadochokinesia の持続性、範囲 (幅)、最大勾配、形状の類似性、なめらかさ、鮮明さ、一貫性の評価
結果	①静止振戦のエンドポイント 14 中 10、および動作時振戦のエンドポイント 8 つ中 5 つが、有意にその群 (Cree 族対 PD 対対照など) との関連あり。 ②Cree 族被験者は、振戦、Fitts 定数、不規則性が、対照群よりも 1 基準以上悪いほうに偏っていた。振戦についてネステッド解析と同様のタイプにおいて、3 つの全てのエンドポイントについて各群のスコア順は良いほうから、対照群、低水銀濃度群、高水銀濃度群であり、群間差は Fitts 定数と不規則性が有意であった。 ③群間の有意差がほとんどのエンドポイントにおいて認められ、ネステッド解析結果により群間の差はおそらく水銀濃度が誘因とされた。

詳細

大人の神経学的、神経生理学的、知覚的機能

・慢性高用量暴露

大人へのメチル水銀の慢性高用量暴露による重要な症状に神経学的症状がある。水俣病 (MD) には疾病特異的な検査というものがないため、特徴的な症状の組み合わせによって診断された。これらの症状には末梢神経異常 (手袋-靴下型の手足の知覚障害、口周囲の知覚異常など)、聴覚障害 (難聴など)、平衡障害 (めまい、失神など)、および頭痛、筋肉痛、関節痛、物忘れ、疲労などの自覚症状がある。古典的水俣病患者では、これらの症状の多くが 20 年後にもまだ明らかに存在する。より後期の水俣病患者の研究では、体の痛み感覚の鈍麻 (幹感覚減退) および手足の末端の痛み感覚の鈍麻が報告されている。

・慢性低用量暴露

Kosatsky and Foran (1996^{3C-194(1), 3NR5-124}) は、血中水銀濃度が 200 ppb の成人の 5% が知覚異常を示す可能性があるとしている WHO (IPCS 1990^{3NR5-107}) の推定を評価するために、長期の魚摂取者における神経学的状態についての 13 の研究をレビューした。彼らは多くの研究デザインに全体的に弱点があること（暴露および結果の測定が粗いこと、選択バイアスの可能性、盲検法をとっていないことなど）を認めたが、それらの研究で血中水銀濃度が 200 ppb 以上の大人の少なくとも 11%（95%信頼区間で 4～22）、多くて 33%（95%信頼区間で 19～45）に神経学的影響が示唆されるという結論に達した。従って、彼らはこれらのデータは WHO (IPCS 1990^{3NR5-107}) の結論である血中水銀濃度 200 ppb（毛髪中水銀濃度 50 ppm 相当）が大人の知覚障害の LOAEL であるということを裏付けていないと述べ、用量反応曲線の低用量部分（2-200 ppb）を明らかにする追加研究が必要であるとしている。

慢性的低用量メチル水銀暴露による大人の神経学的および知覚機能について、アマゾン川流域の魚を摂取している住民に対して行われている研究で、重要なデータが収集されつつある。この地域では土壌や川の底質から金の抽出が行われており、水銀が川に放出されている。Lebel et al. (1996^{3NR5-127,3Q-187}) は 29 人の青年・成人（15～35 歳、男 15 人、女 14 人）をランダムに選んで調べた。毛髪中水銀濃度の幾何平均は 14.0 ppm（範囲 5.6～38.4 ppm）であった。被験者は行動、知覚、および運動に関する定量的な検査を受け、視覚機能検査（遠視力および近視力、色の識別、近くでのコントラスト感度、周辺視野）および運動機能（最大握力、手先の器用さ）の試験も行った。毛髪中水銀濃度が高い人では色の識別力が減衰していた。毛髪中水銀濃度が 24 ppm 以上の 3 名ではコントラスト感度の減衰を示し、20 ppm 以上では周辺視野が狭まる傾向があった。10 ppm から 20 ppm への濃度の上昇で、視野は約 10 度変化した。高濃度暴露された女性は、低濃度暴露の女性よりも手先の器用さと握力の両方とも低い傾向があった。そのような傾向は男性では認められず、毛髪中水銀濃度と運動機能の関係には性特異性があることを示していた。

その後の研究で、Lebel et al. (1998^{3NR5-128,3Q-186}) は、対象とした村の成人人口の約 38% にあたる 91 人（年齢 15～81 歳）の別なサンプルを集めた。暴露量としては毛髪サンプル（長さは特定せず）の水銀濃度に基づく 4 つの値を用いた：①毛髪サンプル 1 cm の断片（最大 24 断片）あたりの水銀に基づく全毛髪水銀平均値、②根元 1 cm 部分の総水銀、

③いずれかの1断片での最大総水銀、④根元1 cm部分のメチル水銀。いずれかの断片のメチル水銀濃度が50 ppm以上の人は除外した。毛髪メチル水銀平均濃度は約13 ppmであった。運動検査（握力、手先の器用さ）と視覚機能（視力、色の識別、近位でのコントラスト感度）については以前と同じテストを行った。また、コホートのランダムなサンプル（被験者59人）に対して臨床神経学的検査を実施した。検査は、Branches Alternate Movement Task (BAMT)（規定された連続的な手の動きの模倣が要求される検査）などであった。BAMTの異常はすべての水銀測定値と有意に関連し、視野の異常は毛髪の水銀平均値および最大水銀濃度と関連した。過反射（膝蓋および二頭筋）は、いずれの水銀値とも関連しなかった。毛髪中水銀濃度（最も顕著なのは水銀最大濃度）の増加は、近位での中～高周波数領域での視覚コントラスト感度スコアの低下（近位での視力低下はなし）、手先の器用さテストのスコア低下、および筋肉疲労の亢進と関連した。女性では、握力が最大水銀濃度とともに変化した（男性ではなし）。多くのエンドポイントで毛髪中水銀濃度と成績の関連は、年齢が高い被験者に比べて若い被験者（35歳以下）で強かった。著者らは、用量に関係した視覚および運動機能障害が、水銀中毒の臨床症状が認められない濃度範囲である50 ppm以下で起こったということを力説している。このコホートの水銀暴露は安定したパターンでの魚の摂取によるものと推定され、メチル水銀の慢性的低用量暴露に伴うリスクの推定に直接関連する。実際には、成人の被験者の神経行動学的障害が、現在受けているメチル水銀暴露ではなく、胎児期に受けた暴露によるものである可能性も排除できない。

Beuter and Edwards (1998^{3NR5-17}) は、36人の成人Cree族コホート（平均年齢56歳）において、3タイプの軽微な運動障害の罹患率と程度について、パーキンソン病（PD）（被験者21人）、小脳障害（6人）、本態性振戦（3人）、または対照（30人）との比較調査を行った。25年間にわたる年間最大毛髪中水銀濃度の平均値は2.2～31.1 ppmであった。調べた静止時振戦についてのエンドポイント（視覚フィードバックあり）14のうち10、動作時振戦についてのエンドポイント（随意的指動作中）8つのうち5つが群（即ち、Cree族対PD対対照）と有意に関連していた。この群の相違が水銀によるものか、あるいは群のメンバーに関係する何らかの交絡因子によるものかについて検討するために、毛髪中水銀濃度が最も高かった6人（平均年間最大濃度24 ppm以上、範囲24.34～31.10 ppm）のCree族に対して水銀濃度が低いCree族6人（平均年間最大濃度6.02～11.89

ppm) および対照 6 人をマッチさせてネステッド解析を行った。人数が少ないにもかかわらず、いくつかのエンドポイントについて群の有意な相違が認められた。全体的に、群を最もよく識別する成績は、ドリフト（静止時振戦）、発生率（静止時振戦）、平均追跡エラー（動作時振戦）、および重心調和（静止時振戦）であった。

同じ群の被験者たちには、すばやく正確な近-遠動作（すなわち目と手の連動）のテストが実施された（Beuter et al. 1999a^{3NR5-18}）。律動的無定位運動測定器（eurythmkinometer）により被験者が入力ペンを目標に当てる動作を記録し、正確さ、不正確さ、振戦または Fitts 定数（速さと正確さの兼ね合いの指標）および不規則性についての測定を行った。Cree 族の被験者は、振戦や Fitts 定数、不規則性について、対照群よりも 1 基準以上悪いほうに偏っていた。振戦について行った前述のネステッド解析と同様の解析では、3 つの全てのエンドポイントについて各群のスコアは良いほうから、対照群、低水銀濃度群、高水銀濃度群であり、群間の差は Fitts 定数と不規則性について有意であった。

これらの群の被験者について、早い交互運動（拮抗反復）の評価を行った。具体的には、光学機器とフレキシブルな棒で連結された二つの球を 3 つの条件（①両手で自然なリズム、②右手と左手は別々に、早いリズム（できるだけ早く）、③両手で早いリズム）で回転させる（Beuter et al. 1999b^{3NR5-19}）。動作の 7 つの次元（持続性、範囲（幅）、最大勾配、形状の類似性、なめらかさ、急激性、一貫性）の測定が行われた。群間の有意差がほとんどのエンドポイントにおいて認められ、ネステッド解析結果において、群間の水銀濃度の違いがおそらく結果に寄与しているであろうという追加の証拠が示された。

5. 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

メチル水銀については実験動物を用いた多数の毒性試験が実施されている。これらの試験のうち、ヒトに対する影響を考える上で重要と考えられるものは、一般毒性（腎毒性）、免疫毒性、循環器系への影響、生殖毒性、発生毒性、神経毒性、遺伝毒性および発がん性である。

5.1 急性毒性

メチル水銀のマウスに対する急性毒性は系統および雌雄により異なっている。C57BL/6N Jcl に塩化メチル水銀を単回経口投与し7日目まで観察したところ、雄では 16 mg Hg/kg で6匹中4匹が死亡したのに対し雌では全く死亡は見られず、雌では 40 mg Hg/kg で6匹中4匹が死亡した（Yasutake et al. 1991）。

5.2 腎毒性

メチル水銀は消化管より吸収後、腎臓に比較的高く分布することが知られている。メチル水銀を含め、有機水銀に実験動物を暴露させて腎臓への影響を観察した結果を表に示す。

種	暴露	暴露	NOAEL ¹	LOAEL ¹	影響	文献等
SD ラット	生後 1-21 日	MMH ² 皮下注	—	0.86	腎機能の変化、肥大	Slotkin et al. 1985
albino ラ ット雌	12 週	MMD ³ 、 強制経口	—	0.84	雌の腎皮質に落屑、繊維症、炎症および病巣	Magos and Butler 1972
Wister ラット 雄3、雌6	12 週 1 濃度	MMC ⁴ 、 混餌		0.08 ⁵ 体重 375 g として計算	雌の遠位尿細管細胞に 電子顕微鏡的形態変化	Fowler 1972
Wister ラット	2 年	MMC 混餌	0.02	0.1	腎重量増加、遠位尿細 管酵素減少	Verschuuren et al. 1976
Wister ラット	2 年	PMA ⁶ 飲水	—	0.4 ⁵	腎ネフローゼ	Solecki et al. 1991
SD ラット	2 年	MMC 混餌	雄：0.01 雌：0.06	雄：0.07 雌：0.34	遠位尿細管上皮空胞 化、核肥大	Mitsumori et al. 1984
C57BL/6 N Jcl マウス	単回	MMC、強 制経口	雄：8 雌：24	雄：16 雌：32	機能低下、尿細管上皮 腫脹	Yasutake et al. 1991b
ICR	26 週	MMC	雄：0.03	雄：0.15	遠位尿細管の退化	Hirano et al.

¹ : mg Hg/kg/day

² : methylmercury hydroxide

³ : methylmercury dicyanidiamide

⁴ : methylmercury chloride

⁵ : 餌中濃度から NRC が計算

⁶ : phenylmercuric acetate

マウス		混餌	雌：0.11	雌：0.62		1986
B6C3F1 マウス	2 年	MMC 混餌	雄：0.03 雌：0.11	雄：0.15 雌：0.62	慢性腎症	Mitsumori et al. 1990

有機水銀は実験動物に腎障害を引き起こす。ラットおよびマウスで2年間の慢性毒性試験が行われているが、腎障害に対するNOAELはそれぞれ、0.01-0.02 mg Hg/kg/day、0.03 mg Hg/kg/dayと、同程度であった。またいずれの種でも雄の方が感受性が高い。

5.3 免疫毒性

有機水銀を実験動物に投与し免疫系への影響を調べた試験の結果を表に示す。

種	期間	暴露	影響濃度	影響	文献等
SD ラット	8 週	MMC ⁷ , MMS ⁸ 飲水	5 ppm (飲水中濃度)、 (0.35 μ g Hg/kg /day 相当) 500 ppm では影響なし	マイトゲンに対するリンパ球増殖反応の変化	Ortega et al. 1997
SD ラット	交配前 8 週間 + 妊娠期間 + 21 日	MMC ⁹ , 母親の飲水	5 ppm、500 ppm	生後 6、12 週におけるNK細胞活性の低下	Wild et al. 1997
SD ラット	交配前 11 週間 + 妊娠期間 + 15 日	MM、経胎盤、母乳 1 濃度	3.9 ppm (母獣の餌中 Hg 濃度)	経胎盤 + 母乳暴露された仔のNK細胞活性の低下	Ilback et al. 1991
C57Bl/6 マウス	4 週	MMH 飲水	3 ppm (飲料水中 MMH 濃度)	B 細胞、T 細胞のサブタイプの変化、脾臓細胞 GSH の減少	Thompson et al. 1998
Swiss Webster マウス	84 日	MMC 混餌	1 ppm (餌中 MMC 濃度)	脳炎ウイルス感染での死亡率の増加	Koller 1975
Balb/c マウス	12 週	MM 混餌	3.9 ppm (餌中 Hg 濃度)	coxsackievirus B3 感染に対する抵抗性低下、サイトカインレベル増加	Ilback et al. 1996
Balb/c CUM マウス	12 週	MM 混餌	3.9 ppm (餌中 Hg 濃度) (0.5 mg /kg /day)	NK 細胞活性の低下、胸腺重量の低下	Ilback 1991
Balb/c マウス	交配前 10 週間 + 妊娠期間 + 15 日	MM 混餌	0.5 ppm (母獣の餌中 Hg 濃度)	仔の胸腺リンパ球組成変化	Thuvander et al. 1996
マウス Balb/c 他 複数系統	4 週	MMC 皮下注	0.3 mg/kg/day (MMC として)	抗核小体抗体産生	Hultman & Hasson-Georgiadis 1999

メチル水銀暴露はラットおよびマウスの免疫系に影響を与える。SD ラットに 5 ppm の

⁷ : methylmercury chloride

⁸ : methylmercury sulfide

⁹ : methylmercury chloride

メチル水銀（0.35 μ g Hg/kg /day 相当）を8週間にわたり飲水投与した試験では、マイトゲンに対するリンパ球の増殖反応に変化が認められている（Ortega et al. 1997）。また、BALB/c マウスに0.5 mg Hg /kg/day のメチル水銀を12週間にわたり混餌当初した試験で、胸腺重量及び細胞数の減少（それぞれ22、50%）、脾臓および血液中のNK細胞活性の減少（それぞれ44、75%）が報告されている（Ilback 1991）。

メチル水銀に胎内および母乳を通して暴露されたラットおよびマウスの仔では成獣の免疫系で影響が認められる用量の1/10～1倍の用量で、免疫系への影響が報告されている。

5.4 循環器系への影響

サルやラットにメチル水銀を投与し、循環器系への影響を調べた実験を表に示す。

表 実験動物における心臓血管影響に関する研究

動物種	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	影響	文献
サル	なし	0.09	脳血管の変化、高血圧症、 内膜肥大	Shaw et al. 1979
SD ラット	0.05（雄） 0.06（雌）	0.28（雄） 0.34（雌）	結節性多発性動脈炎、動脈 壁の石灰化	Mitsumori et al. 1983, 1984
自然発生高 血圧ラット	なし	2（26日間）	雌の血圧上昇	Tamashiro et al. 1986
ラット	なし	0.4	高血圧症	Wakita 1987
ラット	なし	12（2日間）	18%の心拍数減少	Arito & Takahashi 1991

サル（アカゲザル27頭、カニクイザル1頭）に、メチル水銀水酸化物（90～120 μ g/kg/day）を長期間（285日以上）投与した実験で、高用量の4頭に高血圧症のヒトの内膜肥大や平滑筋細胞の増殖および外膜の線維症に似た脳血管の損傷が認められた（Shaw et al. 1979）。

SDラット（雌雄56匹）に塩化メチル水銀（雄0、0.011、0.054、0.28 mg-Hg/kg/day、雌0、0.014、0.064、0.34 mg-Hg/kg/day）を130週間、混餌投与したところ、最高用量で結節性多発性動脈炎および動脈壁の石灰化が認められた（Mitsumori et al. 1983, 1984）。組織学的検査では脾臓のヘモジデリン沈着症と髄外造血が認められた。

メチル水銀2 mg/kg/day を26日間連続投与した自然発生高血圧ラット（SHR）で、雌にのみ性特定的に血圧の上昇が認められた。なお、この試験では投与群および対照群のラットの血圧にはかなりのばらつきがあった。変化は試験期間中、第3週および5週の2回のみ観察された。

Wistar ラットの雄に塩化メチル水銀（0.4、1.2 mg/kg/day）を30日間、経口投与したところ、投与期間終了から42日後に高血圧症が発症し、1年以上高血圧が持続した（Wakita 1987）。

SD ラットの雄（各群 5～6 匹）に塩化メチル水銀（1.32、4、12 mg-Hg/kg/day）を 2 日間経口投与したところ、最高用量において心拍数が 18%減少した（Arito & Takahashi 1991）。

5.5 生殖毒性

メチル水銀暴露の雄性生殖系への影響を表に示す。

種	暴露	NOAEL	LOAEL	影響	文献
サル（雄）	経口、20 週間	なし	0.05	精子の運動性低下、形態異常	Mohamed et al. 1987
Wistar ラット（雄）	5-7 日		2.5	5-20 日後の受精での生胚数の低下	Khera 1973a
Wistar ラット（雄）	95-125 日		0.5	85-90 日後の受精での生胚数の低下	Khera 1973a
Swiss Webster マウス（雄）	7 日	5		生胚数の低下	Khera 1973a
Balb/c マウス（雄）	52 週	0.14	0.69	精子数の低下、精細管の萎縮	Mitsumori et al. 1990
ICR マウス（雄）	52 週	0.15	0.72	精子形成低下	Hirano et al. 1986

上記のように、メチル水銀暴露はサル、ラット、マウスの雄性生殖系に精子の運動性低下や精子形成異常等の影響を与える。特に、サルでは 0.05 mg/kg/day への 20 週間の暴露で、精子の運動性の低下と形態異常が認められている。この濃度はラットやマウスに影響を与える濃度より一桁低い。

5.6 発生毒性

母獣のメチル水銀暴露が生殖の成り行きに与える影響を調べた研究を表に示す。

種	暴露	NOAEL	LOAEL	影響	文献
サル（雌）		0.05	0.07（または母獣血中 Hg 濃度 > 1.5 ppm）	産仔数／母獣数の低下	Burbacher et al. 1988
F344 ラット（雌）	妊娠 7 日		10	胎児生存率低下（LD ₅₀ : 16.5 mg/kg） 胎児の奇形増加	Lee and Han 1995
SD ラット（雌）	妊娠 6-9 日	2	—	産仔の体重	Fredriksson et al. 1996
Wistar ラット	母獣の幼若期から妊娠期間中	0.25		胎児死亡率、胎児体重、骨格奇形	Khera et al. 1973
CFW マウス（雌）	妊娠 8 日	2	3	胎児の生存率低下	Hughes and Annau 1976

C57Bl マウス (雌)	妊娠 6-13 日		2	胎児の奇形	Fuyuta et al. 1978
Wistar ラット (雌)	妊娠 7-14 日	2	4	胎児の奇形	Fuyuta et al. 1978
Swiss-Wbster マウス	妊娠 6-17 日		1	産仔の小脳の発達遅延	Khera et al. 1973
Hartley モルモット (雌)	妊娠 3-7 週のうちに 1 回		6	胚の吸収	Inouye and Kajiwarara 1988
ネコ	妊娠 10-58 日	0.083	0.25	流産と胎児奇形	Khera 1973

母獣を通じた間接的なメチル水銀暴露により、胎児の死亡、体重減少、奇形、流産等が報告されている。影響は感受性の高い時期に 1 日暴露しただけでも見られている。このような影響の NOAEL はラットやマウスでは 0.25-2 mg/kg/day 程度であるが、ネコでは 0.083 mg/kg/day、サルでは 0.05 mg/kg/day という低い値が報告されている。

なお、これらの胎児期に高濃度のメチル水銀暴露を受けたサル、ネコ、齧歯類では、胎児性水俣病（MD）に見られるような神経病理学的な影響が生じる（小頭症、皮質の退化と萎縮、大脳および小脳における細胞消失、ミエリンの減少、脳室の膨張、グリオシス、細胞層の崩壊、異所性細胞の出現）。また、発作、痙縮、失明、重度の難聴が報告されている（NRC 2000）。

5.7 神経毒性

(1) 発達中の神経への影響

胎内あるいは出生直後の動物を低濃度のメチル水銀に暴露させて、行動、感覚あるいは認知への影響を調べる研究がサル、ラット、マウス等で行われている。げっし類の神経系への影響を調べた研究を表にまとめる。

種	暴露	NOAEL	LOAEL	影響	文献
Holtzman ラット	DG1-出生後 42 日 (68 日)		0.1 mg Hg /kg	遊泳異常、立ち直り反応異常、迷路学習低下	Olson and Boursch 1975
Holtzman albino ラット	DG1-出生、出生から 21 日、出生後 21 日から 30 日		2.5 mg Hg /kg	水中 T 迷路での学習低下	Zenick 1974
129/SvSl マウス	DG10 DG10-12	6 mg MMH /kg —	8 mg MMH /kg 4 mg MMH g /kg	離乳後の活動低下	Su and Okita 1976

Holtzman albino ラット	DG1-出生、出生から 21 日、出生後 21 日から 30 日		2.5 mg Hg /kg	視覚誘発電位異常	Zenick 1976
Long-Evans ラット	DG7 (胎内および授乳暴露)		5 mg MM /kg	視覚誘発電位異常	Dyer et al. 1978
Wistar/Neuherberg ラット	DG6-9 (胎内および授乳暴露)		0.05 mg MMC /kg	DRH オペラント試験での学習行動能力低下	Musch et al. 1978
Wistar ラット 4 か月齢	DG6-9 (胎内および授乳暴露)	0.005	0.01 mg MMC /kg	DRH オペラント試験での学習行動能力低下	Bornhausen et al. 1980
SD ラット	DG4 (胎内および授乳暴露)		10 mg MMC /kg	忌避行動学習低下、活動低下	Schalock et al. 1981
Long-Evans ラット	DG8 又は 15 (胎内および授乳暴露)		5 mg MMC /kg	離乳前の活動増加、シャトル箱での学習低下	Eccles and Annau 1982a,b
SD (CD) ラット	DG6-9 (胎内および授乳暴露)		2 mg MMC /kg	聴覚性驚愕反応増加、8 字迷路での活動増加	Buelke-Sam et al. 1985
SD ラット	DG6-9 (胎内および授乳暴露)	2	6 mg MMC /kg	平面立ち直り、遊泳行動発達遅延、離乳後の 8 字迷路活動低下、ビール型迷路での所用時間とエラーの増加	Vorhees 1985
SD ラット	DG6-15 (胎内のみ)	1.25	2.5 mg MMC /kg	水平立ち直り、背地走性遅延、遊泳行動発達遅延、オープンフィールド活動減少、聴覚性驚愕反応増加	Geyer et al. 1985
Wistar ラット	交配前 2 週から離乳まで		0.15 mg MMC /kg ¹⁰	DRF オペラント試験での触覚運動感覚機能の低下	Elsner 1991
129/SvSl マウス	GD7 または 9 (胎内および授乳暴露) 腹腔内		8 mg MMD /kg	オープンフィールド活動変化 遊泳行動異常	Spyker et al. 1972
CFW マウス	GD8 (胎内のみ)		3 mg Hg/kg	忌避学習の低下	Hughes and Annau 1976

げっ歯類での試験では、活動低下、遊泳異常、立ち直り反応異常等の行動への影響、視覚誘発電位異常や聴覚性驚愕反応の増加等の、感覚への影響、学習能力の低下等の影響が認められている。なかでも DRH オペラント試験での学習行動能力の低下は、0.01-0.05 mg/kg の塩化メチル水銀暴露で認められている。

サルをメチル水銀に出生直後から、あるいは胎内暴露させ、出生後の神経系への影響を調べる実験は、ワシントン大学の Burbacher のグループおよびカナダ保健省の Rice のグル

¹⁰ : NRC は 0.08mg/kg と記載。

ープ（カニクイザルを使用）、およびルンド大学の Newland のグループ（リスザルを使用）により実施されている。これらの実験を表にまとめて示す。

種	暴露	NOAEL	LOAEL	影響	文献
カニクイザル 3 歳	MMC、出生から 7 年間		0.05 mg Hg /kg	空間的視覚機能障害	Rice & Gilbert 1982
カニクイザル 13 歳	MMC、出生から 7 年間		0.05 mg Hg /kg	不器用さ、手足の触覚に異常	Rice 1989 Rice 1996b
カニクイザル 14 歳	MMC、出生から 7 年間		0.05 mg Hg /kg	高周波数に対する聴覚障害	Rice & Gilbert 1992
カニクイザル 18 歳	MMC、出生から 7 年間		0.05 mg Hg /kg	振動感覚障害	Rice and Gilbert 1995
カニクイザル 20 歳	MMC、出生から 7 年間	0.05 mg Hg /kg		中枢の処理速度	Rice 1998
カニクイザル 生後 30 日	MMC (10, 25, 50 μ g Hg /kg)、妊娠期間+出生後		0.025 mg Hg /kg	固定間隔強化における時間分別 ¹¹	Rice 1992
カニクイザル 30 日、3 歳	MMC (10, 25, 50 μ g Hg /kg)、妊娠期間+出生後	0.01 mg Hg /kg		非空間的分別逆転学習	Rice 1992
カニクイザル 5 歳、18 歳	MMC (10, 25, 50 μ g Hg /kg)、妊娠期間+4 年間		0.01 mg Hg /kg	視覚コントラスト感度減少	Rice & Gilbert 1990, Rice & Hayward 1999
カニクイザル 11 歳、19 歳	MMC (10, 25, 50 μ g Hg /kg)、妊娠期間+4 年間		0.01 mg Hg /kg	聴覚低下、齢と共に進行	Rice 1998
カニクイザル 15 歳	MMC (10, 25, 50 μ g Hg /kg)、妊娠期間+4 年間		0.01 mg Hg /kg	振動感覚障害	Rice & Gilbert 1995
カニクイザル 7-9 歳	MMC (0, 50, 70, 90 μ g Hg /kg)、妊娠期間	0.09 mg Hg /kg		空間記憶	Gilbertr et al. 1993
カニクイザル 8-10 歳	MMC (0, 50, 70, 90 μ g Hg /kg)、妊娠期間		0.05 mg Hg /kg	固定間隔強化における学習 ¹¹	Gilbertr et al. 1996
カニクイザル 14 日～	MMH (0, 50 μ g Hg /kg、妊娠前 4 または 48 か月+妊娠期間)		0.05 mg Hg /kg	対象永続性試験	Burbacher et al. 1986
カニクイザル 14 日～8 か月	MMH (0, 50 μ g Hg /kg、妊娠前 4 または 48 か月+妊娠期間)		0.05 mg Hg /kg	社会的行動減少、社会的遊技行動減少、非社会的受動行動増加	Burbacher et al. 1990b
カニクイザル 31、41、51 日 又は、50、60 日	MMH (0, 50, 70 μ g Hg /kg、妊娠前+妊娠期間)		0.05 mg Hg /kg	視覚的認知記憶 (Fagan Test of Infant Intelligence の一部) の低下	Gunderson et al. 1986 Gunderson et al. 1989
リスザル 5-6 歳	MMC (母獣血中濃度 0.7-0.9 ppm)、妊娠 11-14.5 週から出生 (22 週) まで			並立強化スケジュールの変更に対する行動変化の欠如 (学習障害)	Newland et al. 1994

サルを用いた研究では多数の個体を用いることができないため、多数の用量群を設置することや統計学的な処理が行えない場合が多いが、これまでの研究では、視覚コントラス

¹¹ : ごく軽微な影響

ト感度や聴覚、振動、触覚等の感覚機能への障害、不器用さにみられるような運動機能への障害、学習障害や視覚的認知記憶の低下、社会行動の減少等の影響が報告されている。

研究の数に限りがあるため、暴露時期の違い（妊娠前からの暴露、妊娠期間中の暴露、妊娠期間中＋乳児期の暴露、出生直後からの暴露）による影響の違いを明確にすることはできないが、いずれの研究も暴露終了後に影響が持続すること、また、ある種の影響（例えば聴覚低下等）は加齢に伴って進行することが報告されている。報告されている中で最も低濃度で影響が認められているのは、視覚コントラスト感度の減少、聴覚低下、振動感覚障害等の感覚機能への影響であり、0.01mg Hg/kg の塩化メチル水銀に母獣が妊娠期間を通じて暴露され、出生後 4 年間にわたり同濃度に暴露された仔で観察されている。

Rice (1996a) はサルおよびげっし類においてメチル水銀が発達中の個体の感覚及び認知に及ぼす影響をまとめている。サルについては、感覚系機能（視覚、聴覚、体知覚（振動））への影響が明確に見られるが、これらの影響の現れ方には個体差が見られている。また、サルでは暴露終了 6 年後になって不器用さや握る能力の遅れ等が見られていることから、遅延型の神経毒性が認められるとしている。一方、認知能力については影響はさほど明確ではないとしている。サルでは幼児期においては対象永続性試験や認知記憶試験で発達の遅れが認められているが、同じ動物で成熟後は同様の試験で障害がみとめられないという（根拠文献の引用なし）。このことから、認知能力への影響は「発達の遅れ」であり永続的な影響ではないであろうとしている。また、メチル水銀による認知への影響は特定の領域に限られるものでであろうとしている。

げっし類においては、妊娠中の一時期における高濃度暴露により運動機能障害が認められている。また、立ち上がり反応や遊泳能力発達の遅れや活動の低下、聴覚性驚愕反応の増加が認められているが、これらは塩化メチル水銀濃度で 2mg/kg 以上の高濃度で見られている。一方、DRH オペラント試験では塩化メチル水銀濃度で 0.01-0.05mg/kg という低濃度で学習行動能力の低下が認められている。Rice (1996a) はこの影響について、認知の欠陥が関係している可能性を認めながら、運動機能が障害された結果である可能性もあるとしている。結論として、Rice (1996a) はメチル水銀に暴露されたげっし類で最も顕著な影響は運動機能の障害であり、認知への影響についてはあまり明確ではないとし、今後は、感覚への影響についても調べる必要があるとしている (Rice 1996a)。

Burbacher ら (1990a) はメチル水銀の発達神経毒性をヒトと動物で比較している。定性的な比較では、高暴露により生じる重篤な神経行動学的影響は、ヒト、サル、げっし類で

共通しているとしている。また、反射行動、運動機能調節、視覚機能等についても2種以上の動物で影響が認められている。しかし、感覚および運動機能についての精密な評価はヒトではあまり行われていないとしている。

一方、彼らはメチル水銀の神経発達への影響の定量的な比較のために、脳中のメチル水銀濃度を指標として、ヒト、サル、げっ歯類での影響を表のようにまとめている。

ヒト	サル	げっ歯類
高脳中濃度 (12-20 ppm) 視覚障害、 聴覚障害、 脳性麻痺、 痙縮、精神 障害、発作	視覚障害、脳性麻痺、痙縮、 発作	視覚障害、脳性麻痺、痙縮、発 作
中程度の脳中濃度 (3-11 ppm) 精神障害、反射および筋緊張異 常	対象永続性、視覚識別記憶、 社会的行動発達遅延、視覚 障害、思春期の体重低下 (雄)	水迷路、聴覚驚愕、視覚誘発電 位、逃亡および忌避、オペラ ント課題 (DRH)、活動、薬剤に 対する反応の異常
低脳中濃度 (< 3 ppm) 精神運動発達の遅延	データなし	薬剤に対する反応、能動忌避、 オペラント課題 (DRH) の異常

Burbacher ら (1990a) は上記の総説の中で、ヒトへの影響に関して、ニュージーランドにおける研究 (Kjellstrom 1986) に基づくと、デンバー発達スクリーニング試験等での心理学的評価では、頭髮中濃度 6 ppm (胎児脳中濃度 0.3 ppm に対応) 以上で有意なリスクの増加が生じるとしている。サルやマウスについては、神経行動学的影響が認められている脳中レベルは 4-9 ppm である。ラットでは Zenick (1976) の研究で視覚誘起電位の異常が認められている脳中濃度は、出生前暴露群で 7 ppm、母乳暴露群で 0.26 ppm、離乳後暴露群で 3.9 ppm であった。DRH オペラント試験で異常を認めている Musch ら (1978)、Bornhausen ら (1980) の試験ではかなり低い暴露濃度で影響が認められているが、脳中濃度はバックグラウンドである 0.04 ppm よりは高いと考えられる。Burbacher ら (1990a) は DRH オペラント試験の結果が同じ研究室からのみ報告されており、他の研究室により再現されていないことから、さらに研究が必要であるとしている。

(2) 成獣における神経毒性

メチル水銀に暴露されたラット、マウス、ネコ、サルではヒトにみられるのと同様の神

経系への影響が認められる。代表的な試験の結果を表に示す。

種	暴露	用量	影響	文献
Wistar ラット	MMC、3日に1度、 15日間、胃内投与	10mg Hg/kg	小脳の顆粒細胞の凝縮 後脚交差	Leyshon and Morgan. 1991
ラット	MMC、26か月、混 餌	0.25 mg Hg /kg/day	体重減少、後脚交差、麻 痺、背根繊維の脱ミエリ ン化、座骨神経の損傷	Munro et al. 1980
B6C3F1 マウス	MMC、2年間	雌: 0.6 mg Hg /kg/day 雄: 0.7 mg Hg /kg/day	後半身不全麻痺、末梢感 覚神経損傷、背根繊維お よび座骨神経の脱ミエリ ン化、	Mitsumori et al 1990
ネコ	MM、2年間	0.046 mg Hg /kg/day	運動神経失調	Charbonneau et al. 1976
サル	MM、177-395日	0.07 mg Hg /kg/day	振戦、運動神経失調、失 明	Burbacher et al. 1988

ラット、マウス、ネコ、サルで約2年間の暴露試験が行われているが、ネコやサルではげっ歯類に比較して感受性が高く、ネコでは 0.046 mg Hg /kg/day、サルでは 0.07 mg Hg /kg/day でも水俣で観察されたような神経症状が観察されている。

5.8 遺伝毒性

Swiss albino マウス（各群雄5匹）への塩化第二水銀（3.0, 6.0, 12.0 mg/kg）の単回強制経口投与では、いずれの用量でも骨髄細胞の染色体異常が有意に増加しており、用量依存性が認められた（Ghosh et al. 1991）。一方、39か月にわたり 0.0084, 0.020, 0.046 mg Hg /kg/day のメチル水銀を混餌摂取したネコには、明確な不定期 DNA 合成の阻害は認められなかった。また、骨髄細胞の染色体異常には統計学的に有意な増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。この試験において、最高用量群では神経毒性のわずかな徴候が認められた（Miller et al. 1979）。

In vitro の試験系では、メチル水銀は *Bacillus subtilis* を用いる Rec assay で DNA 損傷を（Kanematsu et al. 1980）、ヒトリンパ球に構造変化と異数性を（Betti et al. 1992）、チャイニーズハムスターの V-79 細胞に用量依存性の突然変異を（Fiskesjo 1979）、ヒトの神経細胞および肺細胞の培養細胞に染色体異常を（Costa et al. 1991）引き起こすことが報告されている。メチル水銀は、変異原性は弱いが染色体異常誘発性を示すとされている（ATSDR 1999）。

5.9 発がん性

マウスを用いたいくつかの試験でメチル水銀に暴露された雄にのみ、腎腫瘍の増加が認められている。しかし、ラットを用いた長期暴露試験では腫瘍の増加は報告されていない。これらの結果を表に示す。

動物	期間	用量 (mg Hg/kg/day)	反応	文献
SD ラット	104 週	0, 0.012 (mg/kg/w)	なし	Newberne et al. 1972
Wistar ラット	104 週	0, 0.004, 0.02, 0.1	なし	Verschuuren et al. 1976
SD ラット	130 週	雄 : 0, 0.01, 0.05, 0.28 雌 : 0, 0.01, 0.06, 0.34	なし	Mitsumori et al. 1983, 1984
ICR マウス	78 週	雄 : 0, 1.6, 3.1 ¹² 雌 : 0, 1.6, 3.1	1/37, 11/16, NA 0, 0, NA	Mitsumori et al. 1981
ICR マウス	104 週	雄 : 0, 0.03, 0.15, 0.73 雌 : 0, 0.02, 0.11, 0.60	1/32, 0/25, 0/29, 13/26 全群で 0	Hirano et al. 1986
B6C3F ₁ マウス	104 週	雄 : 0, 0.03, 0.14, 0.69 雌 : 0, 0.03, 0.13, 0.60	0/60, 0/60, 1/60, 16/60 0/60, 0/60, 0/60, 1/60	Mitsumori et al. 1990

Mitsumori ら (1990) は ICR マウスおよび B6C3F₁ マウスを用いた試験を比較し、B6C3F₁ マウスの試験では最高用量群の雄では 60-100 週で死亡した動物が多かったことから、発がん性の評価に有効であった動物数は 30 以下と考えられるとし、両系統の雄動物における腎腫瘍の感受性は同等であると考察している。

Blakley (1984) は Swiss マウスに塩化メチル水銀 (0, 0.03, 0.07, 0.27 mg/kg/day) を 3 週間飲水投与後、1.5 mg/kg のウレタンを腹腔内に単回投与し、さらに合計 15 週間にわたり塩化メチル水銀を投与した。その結果、ウレタン暴露有りでのみ、腫瘍が誘導され、腫瘍の大きさおよび数に統計学的に有意なトレンドが認められた。このことから、メチル水銀には腫瘍プロモーター活性がある可能性が示唆される。

¹² : NRC の計算による

参考文献

- 1 ^{3Q-2} Aberg B, Ekman L, Falk R, Greitz U, Persson G, Snihs J. 1969. Metabolism of methyl mercury (Hg) compounds in man: excretion and distribution. Arch. Environ. Health 19:478-484.
- 2 ^{3NR5-2} Akagi H, Grandjean P, Takizawa Y, Weihe P. 1998. Methylmercury dose estimation from umbilical cord concentrations in patients with Minamata disease. Environ. Res. 77(2):98-103.
- 3 ^{3Q-5} Al-Shahristani H and Shihab KM. 1974. Variation of biological half-life of methyl mercury in man. Arch. Environ. Health 28:342-344.
- 4 ^{3NR5-4, 3Q-8} Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA et al. 1974. Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. Pediatrics 54(5):587-595.
- 5 ^{3NR5-6} Arito H, Takahashi M. 1991. Effect of methylmercury on sleep patterns in the rat. In Advances in mercury toxicology. Suzuki T, Imura N et al. ed. 381-394.
- 6 ^{3NR5-7} Aronow R et al. 1990. Mercury exposure from interior latex paint- Michigan. MMWR 39 (8) 125-136.
- 7 ^{3Q-14} Aschner M. and Aschner JL. 1990. Mercury neurotoxicity: mechanisms of blood-brain barrier transport. Neurosci. Biobehav. Rev. 14(2):169-176.
- 8 ^{3Q-16, 3MH-6} Axtell CD, Myers GJ, Davidson PW, Choi AL, Cernichiari E, Sloane-Reeves J, Cox C, Shamlaye C, Clarkson TW. 1998. Semiparametric modeling of age at achieving developmental milestones after prenatal exposure to methylmercury in the Seychelles child development study. Environ. Health Perspect. 106(9):559-564.
- 9 ^{3Q-17, 3MH-7} Axtell CD, Cox C, MyersGJ, Davidson PW, Choi AL, Chernichiari E, Sloane-Reeves J, Shamlaye CF, Clarkson TW. 2000. Association between methylmercury exposure from fish consumption and child development at five and a half years of age in the Seychelles child development study: an evaluation of nonlinear relationships. Environ. Res. Section A. 84:71-80.
- 10 ^{3Q-20} Bakir F, Damluji S, Amin-Zaki L. et al. 1973. Methylmercury poisoning in Iraq. Science 181:230-241.
- 11 ^{3Q-22} Ballatori N. and Clarkson T. 1982. Developmental changes in the biliary excretion of methyl mercury and glutathione. Science 216(2):61-63.
- 12 ^{3Q-27} Bernard S. and Purdue P. 1984. Metabolic models for methyl and inorganic mercury. Health Phys. 46(3):695-699.
- 13 ^{3NR5-16} Betti C, Davini T, Barale R. 1992. Genotoxic activity of methyl mercury chloride and dimethyl mercury in human lymphocytes. Mutat Res 281(4):255-260.
- 14 ^{3NR5-17} Beuter A, and Edwards R. 1998. Tremor in Cree subjects exposed to methylmercury: a preliminary study. Neurotoxicol. Teratol. 20(6):581-589.
- 15 ^{3NR5-18} Beuter A, de Geoffroy A, Edwards R. 1999a. Quantitative analysis of rapid pointing movements in Cree subjects exposed to mercury and in subjects with neurological deficits. Environ. Res. 80(1):50-63.
- 16 ^{3NR5-19} Beuter A, de Geoffroy A, Edwards R. 1999b. Analysis of rapid alternating

movements in Cree subjects exposed to methylmercury and in subjects with neurological deficits. *Environ. Res.* 80(1):64-79.

- 17 ^{3NR5-20} Blakley BR. 1984. Enhancement of urethane-induced adenoma formation in Swiss mice exposed to methylmercury. *Can J Comp Med* 48:299-302.
- 18 ^{3NR5-21} Bluhm RE et al. 1992. Elemental mercury vapour toxicity, treatment, and prognosis after acute, intensive exposure in chloralkali plant workers. Part I: History, neuropsychological findings and chelator effects. *HUMAN & EXPERIMENTAL TOXICOLOGY*. 11 (3) 201-210.
- 19 ^{3NR5-22} Bornhausen M, Musch MR, Greim H. 1980. Operant behavior performance changes in rats after prenatal methylmercury exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:305-316.
- 20 ^{3Q-47, 3C-45(2), 3MH-8} Budtz-Jørgensen EP, Grandjean N, Keiding et al. 2000. Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits. *Toxicol. Lett.* 112-113:193-199.
- 21 ^{3NR5-24} Buelke-Sam J, Kimmel CA, Adams, et al. 1985. Collaborative behavioral teratology study: Results. *Neurobehav Toxicol Teratol* 7:591-624.
- 22 ^{3NR5-25} Burbacher TM, Grant KS, Monnett C, et al. 1986. Retarded object permanence development in methylmercury exposed *Macaca fascicularis* infants. *Dev. Psychol.* 22(6):771-776.
- 23 ^{3NR5-26} Burbacher TM, Mohamed MK, Mottett NK. 1988. Methylmercury effects on reproduction and offspring size at birth. *Reprod Toxicol* 1(4):267-278.
- 24 ^{3NR5-27} Burbacher TM, Rodier PM, Weiss B. 1990. Methylmercury developmental neurotoxicity: a comparison of effects in human and animals. *Neurotoxicol. Teratol.* 12(3):191-202.
- 25 ^{3KN-1} Chan HM, Egeland GM. 2004. Fish consumption, mercury exposure, and heart diseases. *Nutrition Reviews*. 62(2):68-72.
- 26 ^{3NR5-36} Charbonneau S, Munro I, Nera E, et al. 1976. Chronic toxicity of methylmercury in the adult cat. Interim Report. *Toxicology* 5:337-349.
- 27 ^{3NR5-38} Cinca I et al. 1979. Accidental ethyl mercury poisoning with nervous system, skeletal muscle, and myocardium injury. *JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY*. 43 (2) 143-149.
- 28 ^{3Q-62} Clarkson TW. 1972. The pharmacology of mercury compounds. *Ann. Rev. Pharmacol.* 12:375-406.
- 29 ^{3Q-63} Clarkson TW. 1993. Molecular and ionic mimicry of toxic metals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:545-571.
- 30 ^{3NR5-42} Costa M, Christie NT, Cantoni O, et al. 1991. DNA damage by mercury compounds: An overview. In: Suzuki T, Imura N, Clarkson TW, eds. *Advances in mercury toxicology*. New York, NY: Plenum Press, 255-273.
- 31 ^{3NR5-44, 3Q-78} Cox C, Clarkson TW, Marsh DO et al. 1989. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methylmercury: An application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ. Res.* 49(2):318-332.
- 32 ^{3NR5-45, 3Q-79} Cox C, Marsh D, Myers G et al. 1995. Analysis of data on delayed development from the 1971-72 outbreak of methylmercury poisoning in Iraq: Assessment of influential

- points. *Neurotoxicology* 16(4):727-730.
- 33 ^{3NR5-47, 3C-59(1), 3Q-83} Crump K, Viren J, Silvers A. et al. 1995. Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode. *Risk Anal.* 15(4):523-532.
 - 34 ^{3Q-81, 3C-59(2), 3NR5-46} Crump K, Kjellstrom K, Shipp A, Silvers A, Stewart A. 1998. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: statistical analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal.* 18:701-713.
 - 35 ^{3MH-11} Crump KS, Van Landingham C, Shamlaye C et al. 2000. Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychells child development study. *Environ Health Perspect.* 108(3):257-263.
 - 36 ^{3Q-84} Dahl R, R.F. White RF, Weihe P, Sorensen N, Letz R, Hudnell HK, Otto DA, Grandjean P. 1996. Feasibility and validity of three computer-assisted neurobehavioral tests in 7-year old children. *Neurotoxicol. Teratol.* 19(4):413-419.
 - 37 ^{3Q-85, 3MH-12} Davidson P, Myers G, Cox C, Shamlaye C, Marsh D, Tanner M, Berlin M, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Choisy O, Choi A, Clarkson T. 1995. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. *NeuroToxicology* 16:677-688.
 - 38 ^{3Q-86, 3C-65, 3MH-14} Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Yang Y, Berlin M, Clarkson TW. 1998. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: Outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *JAMA* 280:701-707.
 - 39 ^{3Q-87, 3MH-16} Davidson PW, Palumbo D, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Sloane-Reeves J, Chernichiari E, Wilding GE, Clarkson TW. 2000. Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children from the pilot cohort at 108 months following prenatal exposure to methylmercury from a maternal fish diet. *Environ Res. Section A* 84:1-11.
 - 40 ^{3KN-2} Davidson PW, Myers GJ, Weiss B. 2004a. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics.* 113(4):1023-1029
 - 41 ^{3KN-3} Davidson PW. Myers GJ, Shamlaye C et al. 2004b. Prenatal exposure to methylmercury and child development: influence of social factors. *Neurotoxicology and Teratology.* 26(4):553-559.
 - 42 ^{3NR5-61} Dyer RS, Eccles CU, Annau Z. 1978. Evoked potential alterations following prenatal methyl mercury exposure. *Pharmacol Biochem Behav.* 8(2):137-41.
 - 43 ^{3NR5-62} Eccles CU, Annau Z. 1982a. Prenatal methyl mercury exposure: I. Alterations in neonatal activity. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 4(3):371-6.
 - 44 ^{3NR5-63} Eccles CU, Annau Z. 1982b. Prenatal methyl mercury exposure: II. Alterations in learning and psychotropic drug sensitivity in adult offspring. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 4(3):377-82.
 - 45 ^{3NR5-65} Elsner J. 1991. Tactile-kinesthetic system of rats as an animal model for minimal brain dysfunction. *Arch Toxicol* 65(6):465-473.
 - 46 ^{3Q-98} Farris FF, Dedrick RL, Allen PV, Smith JC. 1993. Physiological model for the pharmacokinetics of methyl mercury in the growing rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119:74-90.
 - 47 ^{3NR5-69} Fiskesjo G. 1979. Two organic mercury compounds tested for mutagenicity in

mammalian cells by use of the cell line V 79-4. *Hereditas* 90:103-110.

- 48 ^{3NR5-70} Fowler BA. 1972. Ultrastructural evidence for neuropathy induced by long-term exposure to small amounts of methylmercury. *Science* 175:780-781.
- 49 ^{3NR5-71} Franchi E, Loprieno G, Ballardini M, et al. 1994. Cytogenetic monitoring of fishermen with environmental mercury exposure. *Mutat Res* 320:23-29.
- 50 ^{3NR5-73} Fredriksson A, Dencker L, Archer T, et al. 1996. Prenatal coexposure to metallic mercury vapour and methylmercury produce interactive behavioural changes in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 18(2):129-134.
- 51 ^{3NR5-75} Frustaci A et al. 1999. Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33(6): 1578-83.
- 52 ^{3NR5-76} Fuyuta M, Fujimoto T, Hirata S. 1978. Embryotoxic effects of methylmercuric chloride administered to mice and rats during organogenesis. *Teratology* 18:353-366.
- 53 ^{3NR5-78} Geyer MA, Butcher RE, Fite K. 1985. A study of startle and locomotor activity in rats exposed prenatally to methylmercury. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 7(6):759-65.
- 54 ^{3NR5-82} Ghosh AK, Sen S, Sharma A, et al. 1991. Effect of chlorophyllin on mercuric chloride-induced clastogenicity in mice. *Food Chem Toxicol* 29(11):777-779.
- 55 ^{3NR5-80} Gilbert SG, Burbacher TM, Rice DC. 1993. Effects of *in utero* methylmercury exposure on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 123(1):130-6.
- 56 ^{3NR5-81} Gilbert SG, Rice DC, Burbacher TM. 1996. Fixed interval/fixed ratio performance in adult monkeys exposed *in utero* to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 18(5):539-46.
- 57 ^{3Q-118, 3C-122, 3MH-21} Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. 1992. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch. Environ. Health* 47:185- 195.
- 58 ^{3Q-120, 3C-125, 3MH-25} Grandjean P, Weihe P, Needham LL, Burse VW, Patterson Jr.DG, Sampson EJ, Jørgensen PJ, Vater M. 1995a. Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environ. Res.* 71:29-38.
- 59 ^{3Q-121, 3C3-9} Grandjean P, Weihe P, White R. 1995b. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. *NeuroToxicology* 16:27-34.
- 60 ^{3Q-122, 3MH-27} Grandjean P, Weihe P, White R, Debes F, Arak S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen P. 1997. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 20:1-12.
- 61 ^{3MH-33} Grandjean P, Weihe P, Burse VW et al. 2001. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol.* 23(4):305-317.
- 62 ^{3KN-4} Grandjean P, White RF, Weihe P et al. 2003. Neurotoxic risk caused by stable and variable exposure to methylmercury from seafood. *Ambul. Pediatr.* 3(1):18-23.
- 63 ^{3MH-35} Grandjean P, Murata K, Budtz-Jorgensen E, Weihe P. 2004. Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr.* 144(2):169-176.

- 64 ^{3NR5-88} Gunderson VM, Grant-Webster KS, Burbacher TM, et al. 1986. The effect of low-level prenatal methylmercury exposure on visual recognition memory in infant crab-eating macaques. *Child Dev.* 57(4): 1076-83.
- 65 ^{3NR5-89} Gunderson VM, Grant-Webster KS, Burbacher TM, et al. 1988. Visual recognition memory deficits in methylmercury-exposed *Macaca fascicularis* infants. *Neurotoxicol Teratol* 10(4):373-379.
- 66 ^{3NR5-90} Hallee TJ et al. 1969. Diffuse lung disease caused by inhalation of mercury vapor. *AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE.* 99 (3) 430-6.
- 67 ^{3KN-5} Hallgren CG, Hallmans G, Jansson JH et al. 2001. Markers of high fish intake are associates with decreased risk of a first myocardial infarction. *British Journal of Nutrition.* 86(3):397-404.
- 68 ^{3Q-131} Hansen J. 1988. Blood mercury concentrations in birth giving Greenlandic women. *Arctic. Med. Res.* 47(1):175-178.
- 69 ^{3Q-132} Hansen J, Reske-Nielsen E, Thorlacius-Ussing O. et al. 1989. Distribution of dietary mercury in a dog. Quantitation and localization of total mercury in organs and central nervous system. *Sci. Total Environ.* 78:23-43.
- 70 ^{3NR5-91, 3Q-134} Harada M. 1995. Minamata Disease: Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit. Rev. Toxicol.* 25(1):1-24.
- 71 ^{3NR5-93, 3Q-135} Harada M, Akagi H, Tsuda T, et al. 1999. Methylmercury level in umbilical cords from patients with congenital Minamata disease. *Sci. Total Environ.* 234(1-3):59-62.
- 72 ^{3NR5-94} Hirano M, Mitsumori K, Maita K, et al. 1986. Further carcinogenicity study on methylmercury chloride in ICR mice. *Jap J Vet Sci* 48(1):127-135.
- 73 ^{3Q-143} Hollins J, Willes R, Bryce F. et al. 1975. The whole body retention and tissue distribution of [203Hg]methyl mercury in adult cats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33:438-449.
- 74 ^{3NR5-98} Hughes JA, Annau Z. 1976. Postnatal behavioral effects in mice after prenatal exposure to methylmercury. *Pharmacol Biochem Behav* 4:385-391.
- 75 ^{3NR5-99} Hultman P. and Hansson-Georgiadis H. 1999. Methyl mercury-induced autoimmunity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 154(3):203-11.
- 76 ^{3NR5-102} Ilback NG, Sundberg J, Oskarsson A. 1991. Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats. *Toxicol Lett* 58(2):149-158.
- 77 ^{3NR5-101} Ilback NG. 1991. Effects of methyl mercury exposure on spleen and blood natural-killer (NK) cell-activity in the mouse. *Toxicology* 67(1):117-124.
- 78 ^{3NR5-104} Inouye M, Kajiwara Y. 1988. Developmental disturbances of the fetal brain in guinea-pigs caused by methylmercury. *Arch Toxicol* 62(1):15-21.
- 79 ^{3NR5-107} IPCS (International Programme on Chemical Safety). 1990. Environmental Health Criteria Document 101 - Methylmercury. Genova: World Health Organization.
- 80 ^{3NR5-109} Jalili HA. and Abbasi AH. 1961 Poisoning by ethyl mercury toluene sulphonanilide. *Br. J. Ind. Med.* 18: 303-308.
- 81 ^{3J} JECFA 2003 (体内動態引用文献)

- 82 ^{3NR5-111} Kanematsu N, Hara M, Kada T. 1980. REC assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 77:109-116.
- 83 ^{3Q-167} Kershaw TG, Clarkson TW, and Dhahir PH. 1980. The relationship between blood levels and dose of methyl mercury in man. *Arch. Environ. Health* 35:28-36.
- 84 ^{3NR5-115} Khera KS, Tabacova SA. 1973. Effects of methylmercuric chloride on the progeny of mice and rats treated before or during gestation. *Food Cosmet Toxicol* 11:245-254.
- 85 ^{3NR5-113} Khera KS. 1973. Reproductive capability of male rats and mice treated with methyl mercury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 24(2):167-77.
- 86 ^{3NR5-114} Khera KS. 1973. Teratogenic effects of methylmercury in the cat: note on the use of this species as a model for teratogenicity studies. *Teratology.* 8(3):293-303.
- 87 ^{3NR5-117} Kinjo Y, Akiba S, Yamaguchi N, Mizuno S, Watanabe S, Wakamiya J, Futatsuka M, Kato H. 1996. Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *J Epidemiol.* 6(3):134-8.
- 88 ^{3NR5-118, 3Q-170} Kinjo Y, Higashi H, Nakano A. et al. 1993. Profile of subjective complaints and activities of daily living among current patients with Minamata disease after 3 decades. *Environ. Res.* 63(2):241-251.
- 89 ^{3Q-172, 3NR-119, 3MH-72} Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S, Mantell C. 1986a. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 1: preliminary tests at age 4. Report 3080. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board.
- 90 ^{3Q-173} Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S. et al. 1986b. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2: interviews and psychological tests at age 6. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board, Report 3642.
- 91 ^{3Q-174, 3C-185(2), 3MH-73} Kjellstrom T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, Wutherspoon T, Mantell C. 1989. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2: interviews and psychological tests at age 6. Report 3642. Solna, Sweden: National Swedish Environmental Protection Board, p. 112.
- 92 ^{3NR5-121} Koller LD. 1975. Methylmercury: effect on oncogenic and nononcogenic viruses in mice. *Am J Vet Res.* 36(10):1501-4.
- 93 ^{3C-194(1), 3NR5-124} Kosatsky T and Foran P. 1996. Do historic studies of fish consumers support the widely accepted LOEL for methylmercury in adults. *Neurotoxicology* 17(1):177-186.
- 94 ^{3Q-181} Kuntz WD, Pitkin RM, Bostrom A, and Hughes MS. 1982. Maternal and cord blood background mercury levels: a longitudinal surveillance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143:440-443.
- 95 ^{3NR5-128, 3Q-186} Lebel J, Mergler D, Branches F et al. 1998. Neurotoxic effects of low-level methylmercury contamination in the Amazonian Basin. *Environ. Res.* 79(1):20-32.
- 96 ^{3NR5-127, 3Q-187} Lebel J, Mergler D, Lucotte M et al. 1996. Evidence of early nervous system dysfunction in Amazon populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology* 17(1):157-167.
- 97 ^{3NR5-129} Lee JH, Han DH. 1995. Maternal and fetal toxicity of methylmercuric chloride administered to pregnant Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 45(4):415-425.

- 98 ^{3NR5-130} Leyshon K, Morgan AJ. 1991. An integrated study of the morphological and gross-elemental consequences of methylmercury intoxication in rats, with particular attention on the cerebellum. *Scanning Microsc* 5(3):895-904.
- 99 ^{3Q-198} Lok E. 1983. The effect of weaning on blood, hair, fecal and urinary mercury after chronic ingestion of methylmercuric chloride by infant monkeys. *Toxicol. Lett.* 15:147-152.
- 100 ^{3NR5-132} Magos L, Butler WH. 1972. Cumulative effects of methylmercury dicyandiamide given orally to rats. *Food Cosmet Toxicol* 10:513-517.
- 101 ^{3NR5-133, 3Q-214} Marsh DO, Clarkson TW, Cox C et al. 1987. Fetal methylmercury poisoning: Relationship between concentration in single strands of maternal hair and child effects. *Arch. Neurol.* 44(10):1017-1022.
- 102 ^{3NR5-137} Matsuo N and Suzuki H. 1989. *ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH.* 44 (5) 298-303.
- 103 ^{3Q-229, 3NR5-172} Miettinen JK, Rahola T, Hattula T, Rissanen K, and Tillander M. 1971. Elimination of ²⁰³Hgmethylmercury in man. *Ann. Clin. Res.* 3:116-122.
- 104 ^{3NR5-140} Miller CT, Zawidska Z, Nagy E, et al. 1979. Indicators of genetic toxicity in leukocytes and granulocytic precursors after chronic methylmercury ingestion by cats. *Bull Environ Contam Toxicol* 21:296-303.
- 105 ^{3NR5-144} Mitsumori K et al. 1983. Chronic toxicity of methylmercury chloride in rats: Clinical study and chemical analysis. *THE JAPANESE JOURNAL OF VETERINARY SCIENCE.* 45(6): 747-757.
- 106 ^{3NR5-141} Mitsumori K et al. 1984. Chronic toxicity of methylmercury chloride in rats: Pathological study. *THE JAPANESE JOURNAL OF VETERINARY SCIENCE.* 46 (4) 549-557.
- 107 ^{3NR5-142} Mitsumori K et al. 1990. Chronic toxicity and carcinogenicity of methylmercury chloride in B6C3F1 mice. *FUNDAMENTAL AND APPLIED TOXICOLOGY.* 14 (1) 179-190.
- 108 ^{3NR5-143} Mitsumori K, Maita K, Saito T, et al. 1981. Carcinogenicity of methylmercury chloride in ICR mice: Preliminary note on renal carcinogenesis. *Cancer Lett* 12:305-310.
- 109 ^{3NR5-145} Mohamed M, Burbacher T, Mottet N. 1987. Effects of methyl mercury on testicular functions in *Macaca fascicularis* monkeys. *Pharmacol Toxicol* 60(1):29-36.
- 110 ^{3NR5-147} Mottet NK, Shaw CM, Burbacher TM. 1987. The pathological lesions of methylmercury intoxication in monkeys. pp. 73-103 in *The Toxicity of methyl mercury*, C.U. Eccles and Z Annau eds: Baltimore, MD: Johns Hopkins.
- 111 ^{3NR5-148} Munro IC, Nera EA, Charbonneau SM, Junkins B, Zawidzka Z. 1980. Chronic toxicity of methylmercury in the rat. *J Environ Pathol Toxicol.* 3(5-6):437-47.
- 112 ^{3MH-51} Murata K and Dakeishi M. 2002. Impact of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment in the Faroe Islands. *Nippon Eiseigaku Zasshi.* 57(3):564-570.
- 113 ^{3Q-243, 3MH-50} Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. 1999a. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 21:471-472.
- 114 ^{3MH-52} Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. 2004. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to

methylmercury. J Pediatr. 144(2):177-183.

- 115 ^{3NR5-152} Musch HR, Bornhausen M, Kriegel H, Greim H. 1978. Methylmercury chloride induces learning deficits in prenatally treated rats. Arch Toxicol. 27;40(2):103-8.
- 116 ^{3Q-245, 3C-247, 3MH-54} Myers G, Marsh D, Davidson P, Cox C, Shamlaye C, Tanner M, Choi A, Cernichiari E, Choisy O, Clarkson T. 1995a. Main neurodevelopmental study of Seychellois children following *in utero* exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. Neurotoxicology 16:653- 664.
- 117 ^{3Q-246, 3C-249, 3MH-56} Myers GJ, Marsh DO, Cox C, Davidson PW, Shamlaye CF, Tanner MA, Choi A, Chernichiari E, Choisy O, Clarkson TW. 1995b. A pilot neurodevelopmental study of Seychellois children following *in utero* exposure to methylmercury from a maternal fish diet. Neurotoxicology 16:629-638.
- 118 ^{3Q-247, 3C-248, 3MH-55} Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Tanner MA, Choisy O, Sloane-Reeves J, Marsh DO, Cernichiari E, Choi A, Berlin M, Clarkson TW. 1995c. Neurodevelopmental outcomes of Seychellois children sixty-six months after *in utero* exposure to methylmercury from a maternal fish diet: pilot study. Neurotoxicology 16:639-652.
- 119 ^{3Q-247a, 3C-250, 3MH-57} Myers GJ, Davidson PW, Shamlayee CF et al. 1997. Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychells child development study. Neurotoxicology. 18(3):819-829.
- 120 ^{3Q-249, 3C-252, 3MH-58} Myers GJ, Davidson PW, Palumbo D, Shamlaye C, Cox C, Chernichiari E, Clarkson TW. 2000. Secondary analysis from the Seychelles child development study: the child behavior checklist. Environ. Res. Section A 84: 12-19.
- 121 ^{3MH-59} Myers GJ, Davidson PW, Cox C et al. 2003. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychells child development study. Lancet. 361(9370):1686-1692.
- 122 ^{3Q-251} Nakamura I, Hosokawa K, Tamura H. et al. 1977. Reduced mercury excretion with feces in germfree mice after oral administration of methyl mercury chloride. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 17:528-533.
- 123 ^{3MH-67} NAS (National Academy of Science) 2000. Toxicological effects of methylmercury. Committee on the toxicological effects of methylmercury, Board on environmental studies and toxicology, Commission on life sciences, National Research Council. National Academy Press, Washington, DC.
- 124 ^{3NR5-158} Newberne PM, Glaser O, Friedman L, Stillings BR. 1972. Chronic exposure of rats to methyl mercury in fish protein. Nature. 5;237(5349):40-1.
- 125 ^{3NR5-159} Newland MC, Yezhou S, Logdberg B, Berlin M. 1994. Prolonged behavioral effects of *in utero* exposure to lead or methyl mercury: reduced sensitivity to changes in reinforcement contingencies during behavioral transitions and in steady state. Toxicol Appl Pharmacol. 126(1):6-15.
- 126 ^{3Q-256} NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences). 1998. Scientific issues relevant to assessment of health effects from exposure to methylmercury. Workshop organized by Committee on Environmental and Natural Resources (CENR) Office of Science and Technology Policy (OSTP), The White House, November 18-20, 1998, Raleigh, NC.
- 127 ^{3Q-257} Nielsen JB. and Andersen O. 1992. Transplacental passage and fetal deposition of mercury after low level exposure to methylmercury--effect of seleno-L-methionine. J. Trace Elem. Electrolyt. Health Dis. 6: 227-232.

- 128 ^{3Q-264} Norseth T. and Clarkson TW. 1970. Studies on the biotransformation of ²⁰³Hg-labeled methyl mercury chloride in rats. Arch. Environ. Health 21:717-727 (as cited in Gray, 1995).
- 129 ^{3Q-265} Norseth T. and Clarkson TW. 1971. Intestinal transport of ²⁰³Hg-labeled methyl mercury chloride. Arch. Environ. Health 22:568-577 (as cited in Gray, 1995).
- 130 ^{3NR5-163} Olson K, Boush GM. 1975. Decreased learning capacity in rats exposed prenatally and postnatally to low doses of mercury. Bull Environ Contam Toxicol 13:73-79.
- 131 ^{3NR5-164} Ortega HG, Lopez M, Takaki A, Huang QH, Arimura A, Salvaggio JE. 1997. Neuroimmunological effects of exposure to methylmercury forms in the Sprague-Dawley rats. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and lymphocyte responsiveness. Toxicol Ind Health. 13(1):57-66.
- 132 ^{3Q-275, 3MH-60} Palumbo DR, Cox C, Davidson PW, Myers GJ, Choi A, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Chernichiari E, Clarkson TW. 2000. Association between prenatal exposure to methylmercury and cognitive functioning in Seychellois children : a reanalysis of the McCarthy Scales of Children's Ability from the main cohort study. Environ. Res. Section A 84:81-88.
- 133 ^{3Q-299} Rice DC. 1989a. Delayed neurotoxicity in monkeys exposed developmentally to methylmercury. Neurotoxicology 10:645-650.
- 134 ^{3Q-300} Rice DC. 1989b. Brain and tissue levels of mercury after chronic methyl mercury exposure in the monkey. J. Toxicol. Environ. Health 27:189-198.
- 135 ^{3Q-301} Rice DC. 1989c. Blood mercury concentrations following methyl mercury exposure in adult and infant monkeys. Environ. Res. 49:115-126.
- 136 ^{3NR5-173} Rice DC. 1992. Effects of pre-plus postnatal exposure to methylmercury in the monkey on fixed interval and discrimination reversal performance. Neurotoxicology 13(2):443-452.
- 137 ^{3NR5-174} Rice DC. 1996a. Evidence for delayed neurotoxicity produced by methylmercury. Neurotoxicology 17(3-4):583-596.
- 138 ^{3NR5-175} Rice DC. 1998. Age-related increase in auditory impairment in monkeys exposed in utero plus postnatally to methylmercury. Toxicol. Sci. 44(2): 191-196.
- 139 ^{3NR5-176} Rice DC, Gilbert SG. 1982. Early chronic low-level methylmercury poisoning in monkeys impairs spatial vision. Science 216:759-761.
- 140 ^{3NR5-177} Rice DC, Gilbert SG. 1990. Effects of developmental exposure to methyl mercury on spatial and temporal visual function in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 102(1):151-163.
- 141 ^{3NR5-178} Rice DC, Gilbert SG. 1992. Exposure to methyl mercury from birth to adulthood impairs high-frequency hearing in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol 115(1):6-10.
- 142 ^{3NR5-179} Rice DC, Gilbert SG. 1995. Effects of developmental methylmercury exposure or lifetime lead exposure on vibration sensitivity function in monkeys. Toxicol Appl Pharmacol. 134(1):161-9.
- 143 ^{3Q-308} Rowland I, Davies M, and Grasso P. 1977. Biosynthesis of methylmercury compounds by the intestinal flora of the rat. Arch. Environ. Health. 32(1):24-28.
- 144 ^{3Q-307} Rowland I, Davies M, and Evans J. 1980. Tissue content of mercury in rats given methyl mercury chloride orally: influence of intestinal flora. Arch. Environ. Health.

35:155-160.

- 145 ^{3NR5-183} Salonen JT et al. 1995. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in Eastern Finish men. *CIRCULATION*. 91 (3) 645-55.
- 146 ^{3NR5-185} Schalock RL, Brown WJ, Kark RA, Menon NK. 1981. Perinatal methylmercury intoxication: behavioral effects in rats. *Dev Psychobiol*. 14(3):213-9.
- 147 ^{3NR5-188} Shaw CM et al. 1979. Cerebrovascular lesions in experimental methylmercurial encephalopathy. *NEUROTOXICOLOGY* 1 (1) 57-74.
- 148 ^{3Q-316} Sherlock J, Hislop J, Newton D, Topping G, and Whittle K. 1984. Elevation of mercury in human blood from controlled chronic ingestion of methylmercury in fish. *Hum. Toxicol*. 3:117-131.
- 149 ^{3Q-323} Skerfving S. 1988. Mercury in women exposed to methylmercury through fish consumption, and in their newborn babies and breast milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 41(4):475-482.
- 150 ^{3NR5-193} Skerfving S, Hansson K, Mangs C, et al. 1974. Methylmercury-induced chromosome damage in man. *Environ Res* 7:83-98.
- 151 ^{3NR5-194} Slotkin TA, Pachman S, Bartolome J, Kavlock RJ. 1985. Biochemical and functional alterations in renal and cardiac development resulting from neonatal methylmercury treatment. *Toxicology*. 36(2-3):231-41.
- 152 ^{3Q-326} Smith JC, Allen PV, Turner MD, Most B, Fisher HL, and Hall LL. 1994. The kinetics of intravenously administered methylmercury in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 128:251-256.
- 153 ^{3NR5-195} Solecki R, Hothorn L, Holzweissig M, et al. 1991. Computerised analysis of pathological findings in longterm trials with phenylmercuric acetate in rats. *Arch Toxicol (Supp 14)*:100-103.
- 154 ^{3NR5-196} Soni JP et al. 1992. Acute mercury vapor poisoning. *INDIAN PEDIATRICS* 29 (3) 365-8.
- 155 ^{3NR5-197, 3MH-63} Sørensen NK. et al. 1999. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology*. 10(4): 370-375.
- 156 ^{3Q-330} Soria ML, Sanz P, Martinez D, Lopez-Artiguez M, Garrido R, Grilo A, and Repetto M. 1992. Total mercury and methylmercury in hair, maternal and umbilical blood, and placenta from women in the Seville area. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*. 48:494-501.
- 157 ^{3NR5-199} Spyker JM, Sparber SB, Goldberg AM. 1972. Subtle consequences of methyl mercury exposure: Behavioral deviations in offspring of treated mothers. *Science* 177:621-623.
- 158 ^{3Q-335, 3MH-64, 3NR5-200} Steurwald U, Weihe P, Jorgensen P, Bjerpe K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P. 2000. Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J. Pediatr*. 136(5):599-605.
- 159 ^{3NR5-201} Su M, Okita GT. 1976. Behavioral effects on the progeny of mice treated with methylmercury. *Toxicol Appl Pharmacol* 38:195-205.
- 160 ^{3Q-338} Suda I. and Takahashi H. 1986. Enhanced and inhibited biotransformation of methyl mercury in the rat spleen. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 82:45-52.

- 161 ^{3Q-339} Sundberg J. and Oskarsson A. 1992. Placental and lactational transfer of mercury from rats exposed to methyl mercury in their diet: Speciation of mercury in the offspring. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 5 (1):47- 56.
- 162 ^{3Q-343} Suzuki T, Yonemoto J, Satoh H, Naganuma A, Imura N, and Kigama T. 1984. Normal organic and inorganic mercury levels in the human feto-placental system. *J. Appl. Toxicol.* 4(5):249-252.
- 163 ^{3NR5-203} Tamashiro H et al. 1986. Methylmercury exposure and mortality in southern Japan: A close look at cases of death. *JOURNAL OF EPIDEMIOLOG COMMUNITY HEALTH* 40(2) 181-185. 多分この文献は使っていない (本文の引用間違い)
- 164 ^{3Q-356} Thomas D, Fisher H, Hall L. et al. 1982. Effects of age and sex on retention of mercury by methyl mercury-treated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 62:445-454.
- 165 ^{3Q-357} Thomas D, Fisher H, Sumler M. et al. 1986. Sexual differences in the distribution and retention of organic and inorganic mercury in methylmercury-treated rats. *Environ. Res.* 41:219-234.
- 166 ^{3Q-359} Thomas D, Fisher H, Sumler MR. et al. 1987. Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by methyl mercury-treated rats. *Environ. Res.* 43:203-216.
- 167 ^{3Q-358} Thomas DJ, Fisher HL, Sumler MR. et al. 1988. Distribution and retention of organic and inorganic mercury in methyl mercury-treated neonatal rats. *Environ. Res.* 47:59-71.
- 168 ^{3NR5-205} Thompson SA, Roelich KL, Grossmann A, Gilbert SG, Kavanagh TJ. 1998. Alterations in immune parameters associated with low level methylmercury exposure in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 20(2):299-314.
- 169 ^{3NR5-206} Thuvander A Sundberg J Oskarsson A. 1996. Immunomodulating effects after perinatal exposure to methylmercury in mice. *Toxicology*;114(2):163-75.
- 170 ^{3Q} U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency) 2001. Water quality criterion for the protection of human health: methylmercury. - Final - Office of Science and Technology, Office of Water. EPA-823-R-01-001. January 2001.
- 171 ^{3Q-377} U.S. EPA. 1997e. Mercury study report to Congress. Vol. V. Health effects of mercury and mercury compounds. U.S. Environmental Protection Agency. December, 1997.
- 172 ^{3NR5-211} Verschuuren HG, Kroes R, Den Tonkelaar EM, et al. 1976. Toxicity of methylmercury chloride in rats. III. Long-term toxicity study. *Toxicol* 6:107-123.
- 173 ^{3NR5-212} Vorhees CV. 1985. Behavioral effects of prenatal methylmercury in rats: a parallel trial to the Collaborative Behavioral Teratology Study. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 7(6):717-25.
- 174 ^{3NR5-213} Vroom FQ and Greer M. 1972. Mercury vapour intoxication. *BRAIN.* 95 (2) 305-18.
- 175 ^{3NR5-214} Wakita Y. 1987. Hypertension induced by methyl mercury in rats. *TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY.* 89 (1) 144-7.
- 176 ^{3NR5-215} Warkany J and Hubbard DM. 1953. Acrodynia and mercury. *JOURNAL OF PEDIATRICS* 42 (3) 365-386.
- 177 ^{3NR5-222} Wössmann W et al. 1999. Mercury intoxication presenting with hypertension and tachycardia. *Arc. Dis. Child.* 80(6): 556-7.

- 178 ^{3NR5-223} Wulf HC, Kromann N, Kousgaard N, et al. 1986. Sister chromatid exchange (SCE) in Greenlandic Eskimos: Dose-response relationship between SCE and seal diet, smoking, and blood cadmium and mercury concentrations. *Sci Total Environ* 48:81-94.
- 179 ^{3NR5-224} Yasutake A, Hirayama Y, Inouye M. 1991b. Sex differences of nephrotoxicity by methylmercury in mice. In: Bach PH, et al., eds. *Nephrotoxicity: Mechanisms, early diagnosis, and therapeutic management*. Fourth International Symposium on Nephrotoxicity, Guilford, England, UK, 1989. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 389-396.
- 180 ^{3NR5-226} Zenick H. 1974. Behavioral and biochemical consequences in methylmercury chloride toxicity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2(6):709-13.
- 181 ^{3NR5-227} Zenick H. 1976. Evoked potential alterations in methylmercury chloride toxicity. *Pharmacol Biochem Behav.* 5(3):253-5.

セレン (selenium)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁸³⁾)

名称：セレン

CAS No. : 7782-49-2

元素：Se

原子量：79.0

備考：化合物の例：

オキシ塩化セレン (SeOCl_2)、セレン化水素 (H_2Se)、亜セレン酸 (H_2SeO_3)、
 亜セレン酸ナトリウム (Na_2SeO_3)、三酸化セレン (SeO_3)、二酸化セレン (SeO_2)、
 六フッ化セレン (SeF_6)

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁸³⁾)

名称：	セレン	オキシ塩化セレン	セレン化水素	亜セレン酸
物理的性状：	無臭の様々な形状の固体。暗赤茶～帯青黒色の非晶形固体、赤色透明の結晶、あるいは金属質の灰～黒色の結晶。	帯黄色～無色の液体	特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス	
沸点 (°C)：	685	176.4	-41	70
融点 (°C)：	170～217	8.5	-66	
比重：	4.8	2.42	2.1 (液体として)	3.0 g/cm ³
水への溶解性：	溶けない	反応する	270mL/100mL (22.5°C)	167g/100mL (20°C)
蒸気圧：	0.1 Pa (20°C)	132Pa (34.8°C)	878kPa (21°C)	266 Pa (15°C)
相対蒸気密度 (空気=1)	—	—	2.8	—
引火点：	—	—	引火性ガス	—

名称：	亜セレン酸ナトリウム	三酸化セレン	二酸化セレン	六フッ化セレン
物理的性状：	様々な形状の吸湿性の固体	—	—	—
沸点 (°C)：	—	沸点 (180°C) 以下で分解する	—	-34.5
融点 (°C)：	320	118	—	-39

比重：	—	3.6 g/cm ³	3.95 g/cm ³ (15℃)	—
水への溶解性：	85g/100mL (20℃)	非常によく溶ける	40g/100mL (20℃)	徐々に反応する
蒸気圧 (kPa)：	—	—	1.65 (70℃)	—
昇華点 (℃)：	—	—	315	-46
相対蒸気密度 (空気=1)：	—	—	—	6.7

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁸³)

用途： セレンは、自然水中に含まれていることがあるが、その多くは鉱山排水、工場排水などの混入による。(H4 専門委員会報告)

セレン：乾式複写機感光体、熱線吸収板ガラスの着色剤、鉛ガラスの消色剤、赤色顔料の原料、電子製品、テレビ用カメラ・光電セル、計算機の磁器コア、太陽電池（整流器、リレー）、触媒、動物飼料の添加物（13901）

使用実績： 名称：セレン

使用量：—

生産量：546,292 kg

輸出量：524,830 kg

輸入量：41,549 kg

(13901)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁸³、内閣府食品安全委員会事務局資料)

0.01 mg/L (WHO DWGL 2nd / 3rd Ed.)

0.01 mg/L (日本 水質管理目標)

0.01 mg/L (日本 環境基準)

0.01 mg/L (Codex NMW)

0.01 mg/L (Codex BPW)

0.01 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0.05 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

0.05 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

0.01 mg/L (EU)

その他基準 (日本)：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.001 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁸³⁾

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.01 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
H12	原水	5,206	5,189	11	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	994	989	3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	299	298	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	3,096	3,091	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	817	811	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	5,520	5,509	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	表流水	1,002	1,000	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	298	297	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	3,049	3,043	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	1,171	1,169	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	9 / 36,937	1 / 4,704	3 / 5,219	1 / 5,252	0 / 5,484	1 / 5,522	2 / 5,550	1 / 5,206
浄水	2 / 38,383	0 / 5,144	2 / 5,419	0 / 5,387	0 / 5,611	0 / 5,600	0 / 5,702	0 / 5,520

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 2003⁸³⁾

水素化物発生-（加熱吸収セル）原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP 法、ICP-MS 法により測定できる。

水素化物発生-（加熱吸収セル）原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP 法、ICP-MS 法による定量下限（CV10%）は、0.5 μg/L、20 μg/L、1 μg/L、0.4 μg/L、である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

セレンはヒトの必須元素である。セレン化合物は一般に、ヒトの消化管から容易に吸収される。経口摂取されたセレンの生物学的利用度は化合物の物理的状态（たとえば、固体か溶液か）、セレンの化学型（たとえば、有機、無機）、投与方法によって影響を受けることがある。一般に、ヒトにおける経口摂取後のセレンの吸収率は暴露レベルには左右されないようであるが、セレン欠乏症では吸収が高いことがある（ATSDR 2003¹⁾。

ヒトでは、亜セレン酸ナトリウムおよびセレノメチオニンは良く吸収され、投与量が少量でも比較的大量でも、吸収率は80%を超えうる（Griffiths et al. 1976²²⁾; Thomson 1974⁶²⁾; Thomson et al. 1977⁶⁵⁾）。水溶液として投与した少量の亜セレン酸ナトリウム（0.010 mg セレン/人）の90～95%が吸収された（Thomson 1974⁶²⁾）。また、大量の（1.0 mg/人）亜セレン酸ナトリウムまたはセレノメチオニンの吸収は、それぞれ投与量の90～95%および97%であった（Thomson et al. 1977⁶⁵⁾）。しかし、亜セレン酸ナトリウムの吸収率はセレノメチオニンよりも低い（30-46%）とする報告もある（ATSDR 2003¹⁾）

実験動物も、セレンへの暴露レベルに関係なく、セレン化合物を消化管から効率的に吸収する。幾つかの試験が、亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニンまたはセレノシスチンとして混餌投与したセレンのラットにおける吸収率を80～100%と報告している（ATSDR 2003¹⁾; Thomson and Stewart 1973⁶³⁾）。他の動物種も経口投与したセレン化合物を容易に吸収する。動物における消化管からのセレンの吸収はpHに依存し、また、スルフヒドリル基が存在すると、これと複合体を形成するために吸入が高まるとされている（ATSDR 2003¹⁾）。セレン酸およびセレノメチオニンは腸からほぼそのまま吸収されるが、亜セレン酸およびセレノシステインは吸収の過程で代謝される（ATSDR 2003¹⁾）。

分布

ほとんどの研究が、試験した有機セレン化合物、無機セレン化合物の分布パターンが同じであることを報告している。セレンは血漿中で、主に3種類の血漿タンパク質—すなわちセレノプロテイン P、グルタチオンペルオキシダーゼおよびアルブミン—に分布する（ATSDR 2003¹⁾）。セレンはタンパク合成に際してメチオニンの代わりにセレノメチオニンとして取り込まれ、および／あるいは、セレン—硫黄結合によりシステイン残基と結合す

る。セレノプロテイン P は血漿中の細胞外タンパク質であり、セレンの運搬に関与し、酸化剤として作用することが示唆されているが、その生化学的機能はまだ明確にされていない (ATSDR 2003¹; Yang et al. 1989b⁸¹)。

セレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムに由来するセレンは、経口暴露後、すべての組織に分布するが、ヒトでも動物でも肝臓及び腎臓に最高濃度で検出される。ヒトではセレノメチオニンは体内では合成されないが、メチオニンの代わりにタンパクに取り込まれる。そのため、セレノメチオニンは無機セレン化合物に比較して 3-10 倍高濃度で組織中に保持される (ATSDR 2003¹)。

セレンは経口投与後、ヒトの母乳で見いだされる (ATSDR 2003¹; Yang 1989b⁸¹)。セレンはマウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ、サルの乳汁でも見いだされる (ATSDR 2003¹; Mahan and Kim 1996⁴⁷)。セレンの経胎盤移動はヒト、ラット、ハムスター、イヌ、ブタおよびサルで示されている (ATSDR 2003¹; Mahan and Kim 1996⁴⁷)。

代謝

無機セレンはセレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインとしてセレノプロテインに取り込まれるか、あるいは、セレン化物のメチル化代謝物へと変換されて尿中に排泄される (Lobinski et al. 2000⁴⁵)。セレノシステイニル残基は UGA コドンによりコードされており、これ従ってセレノシステイニル tRNA へと変換されてセレノプロテインに取り込まれる。このように、セレンは哺乳動物の体内で主に炭素-セレン共有結合として存在し、特に、①セレノプロテイン P (血漿中の主要なセレノプロテイン)、および、②グルタチオンペルオキシダーゼ (ペルオキシダーゼの還元を触媒し細胞を酸化損傷から守る酵素)、③タイプ 1-ヨードチロニン脱ヨウ素酵素 (チロキシンからトリヨードチロニンへの脱ヨウ素反応を触媒する酵素)、④チオレドキシ還元酵素 (酸化的ストレスに対する細胞のシグナリングの引き金となる酵素) のようなセレン酵素の形で存在する (ATSDR 2003¹; Lobinski et al. 2000⁴⁵)。なお、セレノメチオニンはメチオニンの代わりに不特定のタンパクに取り込まれるが、セレノシステインはシステインの代わりに不特定のタンパクに取り込まれることはなく、UGA コドンに従って、セレノプロテインにのみ特異的に取り込まれる (ATSDR 2003¹)。

排泄

摂取されたセレンはセレノプロテインに取り込まれるか、あるいはメチル化されて尿中に排泄される。セレンのメチル化はセレンの解毒の重要な機序である。トリメチルセレノニウムイオンが尿中の主要な代謝物である。ヒトでのいくつかの研究によると、亜セレン酸ナトリウムは、経口投与または静脈注射後、最初の 24 時間に最も急速に尿中に排泄される (ATSDR 2003¹; Thomson and Stewart 1974⁶⁴)。Thomson and Stewart (1974⁶⁴) は、経口投与した微量 (0.01 mg セレン) の亜セレン酸ナトリウムの 24 時間以内の尿への排泄が 6% 未満であるのに対し、投与量が 1 mg セレンでは 64~73%が排泄されることを報告した (Thomson 1974⁶²)。Thomson et al. (1977⁶⁵) はまた、セレノメチオニンとして経口投与した 0.1 mg のセレンのうち、24 時間内に尿中に排泄される割合は、これより大量 (1.0 mg のセレン) を投与した場合よりも少ないことを見いだした。暴露後の 24 時間に尿中に排泄されるセレンの割合は、投与量が多いほど多くなる (ATSDR 2003¹)。

ヒトの場合、亜セレン酸ナトリウムの経口投与後の体内保持に関する研究によると、セレンの排出は 3 段階により行われる (Thomson and Stewart 1974⁶⁴)。約 1 週間続く第 1 段階では、セレンの排出が急速で、半減期は約 1 日である (Thomson and Stewart 1974⁶⁴)。その後約 1 週間続く第 2 段階では、半減期が 8~9 日と、セレンの排出が緩慢になる。第 3 段階では、セレンの排出が更にゆっくりとなり、半減期は 115~116 日と推定される。第 1 および第 2 排出段階は、吸収されなかったセレンが糞中に排出され、吸収されたが利用されなかったセレンが尿中に排泄される段階である (Thomson and Stewart 1974⁶⁴)。セレノメチオニンの排出も 3 段階である。ただし、その 3 段階目の半減期は亜セレン酸ナトリウムよりも長い。これら 3 段階におけるセレノメチオニンの平均半減期は、それぞれ、約 0.4~2、5~19 および 207~290 日であった (Griffiths et al. 1976²²)。

7.2 ヒトへの影響

7.2.1 ヒトに対する必要量

セレンは、ヒトおよび動物の必須微量元素であり、多数の重要なタンパク質に含まれている。セレノシステインは甲状腺ホルモン (T4, T3) の脱ヨウ素酵素の活性部位に含まれており、甲状腺ホルモンの活性調節に重要な役割を果たしている。このようなセレン脱ヨウ素化酵素が 3 種、知られている (ATSDR 2003¹)。

また、セレンはグルタチオンと共に、体内の抗酸化防御に関わっている。セレノメチオニンはグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) に似た活性を持つ。また、GPX の活性部位

にはセレンシステイン残基が含まれている。GPX は水素やリピドの過酸化物を、グルタチオン (GSH) を還元基質として還元する。また、別のセレンプロテインであるセレンプロテイン P やチオレドキシンレダクターゼにも抗酸化活性が示されている (ATSDR 2003¹)。

セレンは、摂取レベル次第で、栄養作用も、毒性影響も及ぼし得る。全米科学アカデミー (NAS) の下部機関である全米研究評議会の食物・栄養委員会 (Food and Nutrition Board) が定めるセレンの現行の栄養摂取勧告値 (Recommended Dietary Allowance: RDA) は成人男女で $55 \mu\text{g/day}$ (約 $0.8 \mu\text{g/kg/day}$) である。また、セレンの現行の NAS 耐容摂取上限値 (Tolerable Upper Intake Level: UL) は成人で $400 \mu\text{g/day}$ (約 $5.7 \mu\text{g/kg/day}$) である (NAS 2000⁵⁰)。セレンの過剰摂取は健康に有害影響を及ぼすこともあるが、有害影響が観察されるのは一般に RDA の 5 倍以上を摂取した場合であるとされている (ATSDR 2003¹)。

7.2.2 急性毒性

ATSDR (ATSDR 2003¹) によると、事故によるヒトのセレン中毒の報告はあるが、死亡例はほとんど報告されておらず、死亡に到った例でも、その暴露量は明らかでない。一般症状としては過度の流涎、息のニンニク臭、浅い呼吸、下痢などが報告されている。セレン酸ナトリウム溶液を経口摂取した 15 歳の女兒は、おそらく、直後に吐き出させたため、生存したと報告されている。このときの暴露量は、 $22 \text{ mg セレン/kg body weight}$ と推定されている (ATSDR 2003¹)。

7.2.3 短期暴露研究

二重盲検法により、120 日間にわたり低レベルまたは高レベルのセレンを含む食品による管理食を健常男性 (20~45 歳) に食べさせる臨床暴露研究が行われた。11 人の被験者に食事を通して $47 \mu\text{g/day}$ (ATSDR 2003 によると $0.0006 \text{ mg セレン/kg/day}$) を 21 日間 (ベース期間) 摂取させた後、 $13 \mu\text{g/day}$ (ATSDR.2003 によると $0.0002 \text{ mg セレン/kg/day}$) (被験者 6 人) または $297 \mu\text{g/day}$ (ATSDR.2003 によると 0.004 mg/kg/day) (被検者 5 人) を 99 日間摂取させ、精子および内分泌系 (Hawkes and Turek 2001²⁹)、血液系および免疫系 (Hawkes et al. 2001³⁰) への影響を調べた。本試験でのセレン摂取量は現行の RDA ($55 \mu\text{g/day}$; $\sim 0.8 \mu\text{g Se/kg/day}$) の範囲内であり、NAS 耐容摂取上限値 ($400 \mu\text{g/day}$; $\sim 5.7 \mu\text{g Se/kg/day}$) を大きく下回っていた。

血漿中セレン濃度は、低セレンおよび高セレン食の開始から 3 日以内に変化し始め、平

均血漿中セレン濃度は、第 17 週までに、高セレン食群で 109%上昇し、低セレン食群では 38.5%低下した。精漿中セレン濃度についても同様の变化パターンが見られたが、精子中のセレン濃度はいずれの群でも有意に変化しなかった。運動精子画分は、高セレン食群では 13 週目までにベース時から平均 32%低下し、17 週目には 18%低下していた。ベース時および終了時の運動精子画分は、高用量群でそれぞれ 0.588 ± 0.161 および 0.488 ± 0.193 であった (FDA によると $\geq 50\%$ 運動性を正常とみなす) (Hawkes and Turek 2001²⁹)。ATSDR (2003¹) は、高セレン食群における精子の運動性低下が暴露期間中一貫してはいなかったため、この影響を明確にセレンに帰すことはできないとしている。また、この値は正常範囲の下端にあつて、精子運動の他の指標 (進行ないし前進速度)、あるいは精子の数または形態の有意な変化を伴ってはいなかったため、暴露の有害影響とは考えられないとしている (ATSDR 2003¹)。

この試験においては、3 週目 (ベース時)、17 週目 (最終値) およびその間に数回、血液サンプルを採取し、セレン、甲状腺ホルモン等 (T_3 および TSH) および生殖ホルモン (テストステロン、濾胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、プロラクチン、エストラジオールおよびプロゲステロン) の血清中レベルを測定した (Hawkes and Turek 2001²⁹)。ベース時および第 17 週における血清中の総 T_3 値 (平均 $\pm$ SD) は、高セレン群では低セレン群に比べて有意に低かったが、いずれもヒトでの正常範囲 1.1~2.7 nM/L に含まれていた。血清 TSH 濃度は、高セレン食群でベース時から 32%と有意に上昇したが、低セレン食群では有意な変化はなかった。高セレン食群でのベース時および終了時の平均 TSH 値はそれぞれ 2.25 ± 0.81 および 2.96 ± 1.05 mU/L で、いずれも正常な範囲 0.3~4.0 mU/L 内であった。また、遊離または総テストステロン、濾胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、プロラクチン、エストラジオール、プロゲステロンの血清レベルについては、有意な変化はなかった (Hawkes and Turek 2001²⁹)。

血液系への影響の評価では、血球数 (白血球、リンパ球、顆粒球、血小板、赤血球、ヘマトクリット) にもヘモグロビン濃度の測定値にも、セレン添加の有害影響は認められなかった。また、免疫毒性の検査では高セレン食は毒性を示さず、軽度で一時的な免疫亢進のみが認められた (Hawkes et al. 2001³⁰)。

7.2.4 疫学的研究

中国における研究

Yang et al. (1983⁷⁹) は 1961 年に中華人民共和国に発生した住民の慢性セレン中毒について報告している。この中毒は、セレン含有量の多い石炭の使用に伴い、野菜中のセレン濃度が高まったことに由来するとされている。中毒症状としては、脱毛、爪の異常、皮膚、歯および神経系の異常が認められた。神経系の異常は影響の重かった一つの村で 22 人の住民のうち 18 人に観察され、手足の末梢知覚麻痺および疼痛の極端な症例では、激しい腱反射、痙攣、ならびにある程度の麻痺および半身麻痺が起こった。セレン濃度の高い地域における 1 日食事中セレン摂取量は、少なくとも 3.20 mg セレン/人、平均 4.99 mg セレン/人と推定された (Yang et al. 1983⁷⁹)。中国人男性の体重を 55 kg と仮定すると (Yang et al. 1989b⁸¹)、これら食事中レベルはそれぞれ 0.027 mg セレン/kg/day および 0.09 mg セレン/kg/day に相当する (ATSDR 2003¹)。

Yang et al. (1989a⁸⁰, 1989b⁸¹) は 1983 年の調査集団の追跡調査結果について報告している。セレン汚染の低、中、高レベル地域におけるセレン摂取量の平均および標準誤差は、それぞれ、男性で 70.5 ± 4.8 , 194.7 ± 22.9 , $1438.2 \pm 76.4 \mu\text{g/day}$ 、女性で 62.0 ± 3.6 , 198.1 ± 23.8 , $1238.5 \pm 64.6 \mu\text{g/day}$ (ATSDR 2003¹によると 0.0012 ± 0.00009 , 0.0037 ± 0.0004 , $0.025 \pm 0.001 \text{ mg/kg/day}$) であった。低、中および高レベル摂取地域におけるセレンの全血中濃度 (平均 $\pm$ 標準誤差) は、それぞれ、 0.16 ± 0.00 , 0.35 ± 0.02 , $1.51 \pm 0.05 \text{ mg/L}$ であった (Yang et al. (1989b⁸¹))。爪の障害が生じた最低血液中セレン濃度は 1.054 mg/L であり、この値をもとに Yang et al. (1989b⁸¹) が提示した回帰直線により 1 日食事中セレン摂取量を推定すると、この値は少なくとも 0.91 mg/day となる (Yang et al. 1989a⁸⁰)。中国人男性の体重を 55 kg、女性の体重を 53 kg と仮定すると、これは、 $0.016 \text{ mg セレン/kg/day}$ に相当する (ATSDR 2003¹)。著者らはこれらの研究で、プロトロンビン時間の遅れ及び全血中 GSH の低下が血中濃度 1.0 mg/L 、推定食事中セレン摂取量 0.85 mg/day で生じること、血漿中セレンレベルの赤血球中レベルに対する比の低下が血中濃度 0.9 mg/L 、推定食事中セレン摂取量 0.75 mg/day より生じることから、セレンの安全摂取量を $0.78\text{-}0.80 \text{ mg/day}$ 、あるいはこの値に安全係数 2.0 を適用して 0.40 mg/day とすることを提案している (Yang et al. 1989a⁸⁰)。

Yang et al. (1989a,b) が報告した中国の高セレン地方の住民で、1986 年の調査時点で明白なセレン中毒の症状 (脱毛および爪の抜け落ち) が診断された 5 人について、1992 年に

再調査が行われた (Yang and Zhou 1994⁷⁸)。調査の結果、これら住民はセレン中毒から回復しており、血液中の平均セレン濃度が $1,346 \mu\text{g/L}$ から $968 \mu\text{g/L}$ に下がっており、対応する食事中セレン摂取量は $819 \pm 126 \mu\text{g/日}$ であった。著者らは 0.015 mg セレン/ kg/day あるいは $800 \mu\text{g/day}$ を NOAEL とし、低い方の 95%信頼区間 $600 \mu\text{g/day}$ からさらに安全をみて、 $400 \mu\text{g/day}$ を最高 1 日摂取量とすることを提案している (Yang and Zhou 1994⁷⁸)。ATSDR はこの研究における NOAEL 0.015 mg セレン/ kg/day に安全係数 3 を適用し、 0.005 mg セレン/ kg/day という長期経口 MRL が導いているが、この MRL は、セレンについての NAS (2000⁵⁰) RDA、 $55 \mu\text{g/day}$ ($\sim 0.0008 \text{ mg/kg/day}$) の約 6 倍である。

米国における研究

Longnecker et al. (1991⁴⁶) はサウスダコタ州西部およびワイオミング州東部のセレン濃度が高い大農場地帯に住む住民から無作為抽出した 142 人の人々について、質問票、身体検査および血液、尿、爪の分析および食事の分析によりセレン暴露と健康影響の関係を調べた。半数以上の住民は 0.2 mg/day 以上のセレンを摂取しており、最大摂取量は 0.724 mg/day 、範囲は $0.067\text{--}0.724 \text{ mg/day}$ であり、これは $0.001\text{--}0.01 \text{ mg/kg/day}$ に相当した。被験者は詳細な身体検査と共に症状に関するアンケートおよび臨床検査を受けたが、爪の疾患を含め、臨床症状および血液生化学検査項目に生物学的に有意な変化は認められなかった (Longnecker et al. 1991⁴⁶)。

イタリアにおける研究

1972 年から 1988 年にかけて多量のセレン ($7\text{--}9 \mu\text{g/L}$) をセレン酸塩として含む飲料水に暴露した Reggio Emilia (イタリア) の住民 5,182 人のコホートでは、ヒトにおける原因不明の運動神経疾患である筋萎縮性側索硬化症の発生率が、セレン含有量 $1 \mu\text{g/L}$ 以下の市の水道水を飲用した周辺地域住民に比べて高かった (観察症例 4、期待値 0.97、標準化発生率比 = 4.14、95%信頼区間 [CI] = 1.13~10.60) (Vinceti et al. 1996⁷³)。これら住民のうち 1974 年 (この年から市の水道水の化学分析データがある) から暴露した 2,065 人のサブコホートについても調べると、発生率比がさらに高かった (観察症例 4、期待値 0.47、標準化発生率比 = 8.59、95%CI = 2.34~21.98) ((Vinceti et al. 1996⁷³))。しかし、ATSDR (2003¹) は、ここでの水中セレン濃度が一般には高いと考えられないこと、個々人のセレン暴露量が測定されていないこと、交絡因子に関する情報が充分でないなど、この研究には限界

があるとしている（ATSDR 2003¹⁾）。

上記の Reggio Emilia コホートについて、生殖への影響に関する疫学調査が行われた。1974 年の出生に関する調査では、Reggio Emilia 市（province）の非暴露母親からの出生と比較して、暴露母親では自然流産の有意でない増加が報告された（RR=1.73 ; 95%CI=0.62 ~4.80）。しかし、出生児の出生時の体重および身長は、暴露女性の子どもの非暴露女性の子どもの同程度であった。一方、1980-1988 年の出生児についての先天性異常の調査では、暴露母親の子どもの 353 人では、非暴露母親から生まれた 14,481 人と比べて、先天性異常の有病率に有意な上昇は認められなかった（Vinceti et al. 2000a⁷²⁾）。

Reggio Emilia コホートにおいて市の水道水に含まれる 7~9 μ g/L レベルのセレン酸塩に 1972~1988 年に暴露した 2,065 人から成るコホートでは、黒色腫の過剰発生率が報告されている。暴露コホートの 8 人で黒色腫が発生したのに対し、市の残りの人口（総人口は記されていない）中では 128 人であった。標準化死亡比（SMRs）は男性で 5.0（95%CI=1.6 ~12.0）、女性で 3.2（95%CI=1.0~7.7）であった。著者らはこの地域における食事からのセレン摂取量を 45~50 μ g/day、汚染された水道水中の過剰セレンを 10~20 μ g/day と推定している（Vinceti et al. 1998⁷⁴⁾）。しかし、ATSDR（2003¹⁾）は、飲水中のセレン濃度が一般には高いと見なされないこと、交絡因子に関する情報が不十分であること、個々人の暴露量測定が実施されていないこと、暴露あるいは非暴露が住所で分類されていることから、この調査には限界があるとしている。

セレンと発がんに関するその他の研究

上記のように、Vinceti（1998⁷⁴⁾）は飲料水を通じたセレン酸塩暴露と黒色腫発生の増加の関係について報告しているが、セレンががんの発生率を低めるとする報告もある。

セレンによる栄養補充の影響に関する研究では、全がんでの死亡率、および肺がん（RR=0.54、95%CI=0.3~0.98、p=0.04）、結腸・直腸がん（RR=0.42、95%CI=0.18~0.95、p=0.03）および前立腺がん（RR=0.37、95%CI=0.18~0.71、p=0.003）の発生率の有意な低下が報告されている（Clark et al. 1996a¹¹⁾）。この試験では皮膚がんの既往を有する患者（1,312 人）を無作為に 2 群にわけ、1 群には 200 μ g/day のセレン・サプリメント、別の群

にはプラセボを平均 4.5 年にわたり与え、その後平均 6.5 年間追跡した。セレン補充によって皮膚がんの発生率に差が出ることはなかったが、セレンが全がんおよび肺がん、結腸・直腸がん、前立腺がんに対して防御効果を有することが明らかになった (Clark et al. 1996a¹¹)。その後、フォローアップを 7 年に延長し、セレン投与群に 8 例、プラセボ群に 4 例の肺がんが加わったところで肺がんの再分析が行われた。その結果、セレンの補充による全母集団での肺がん発生率の低下は認められなかった ($RR=0.70$ 、 $95\%CI=0.40\sim1.21$ 、 $p=0.18$ ；危険比 [hazard ratio: HR] $=0.74$ 、 $95\%CI=0.44\sim1.24$ 、 $p=0.26$) が、ベースの血漿中セレン濃度が一番低い三分位に入る被験者において、みかけ上有意な低下が観察された ($HR=0.42$ 、 $95\%CI0.18\sim0.96$ 、 $p=0.04$)。ベースセレンレベルの中および最高 3 分位について分析すると、HR は 0.91 および 1.25 であり、セレン補充によって肺がんリスクが低下する傾向があることが示唆された (Duffield-Lillico et al. 2002¹⁵; Reid et al. 2002⁵⁵)。

Yoshizawa et al. (1998⁸²) は大規模な前向き研究において、セレンの前立腺がんに対する抗がん効果に関する研究を行った。1987 年に足指の爪を提供した 40～75 歳の男性医療関係者 33,737 人において、1989～1994 年の間に前立腺がんの新しい症例を質問票により調べたところ、爪のセレンレベルが高いと、前立腺がんのリスクは有意に低かった。家族の前立腺がん既往歴、BMI (body mass index)、カルシウム摂取量、リコピン摂取量、飽和脂肪摂取量、精管切除、居住地などの因子について補正した後のオッズ比 (OR) は、0.35 ($95\%CI=0.16\sim0.78$ 、傾向変動についての $p=0.03$) であり、診断前セレンレベルが高いほど前立腺がん発生率が低かった (Yoshizawa et al. 1998⁸²)。なお、Moyad (2002⁴⁹) は前立腺がんに対するセレンおよびビタミン E の効果に関する文献をレビューし、前立腺がんリスクが低下するのは一般にベースの血漿セレン濃度が低い被験者だけであり、正常または高い被験者は恩恵を受けず、前立腺がんリスクが高くなる場合もある、としている (Moyad 2002⁴⁹)。

Garland et al. (1993²⁰) による最近のレビューによると、乳がんを対象にした疫学研究では、組織中セレン濃度とがん発生率の間に逆相関、プラスの相関、相関なし、という結果が報告されている (Garland et al. 1993²⁰)。血漿中セレンと乳がんに関する患者対照研究では、血漿中セレン濃度が高く、セレン・サプリメントをのんでいない人でのみセレンの予防効果が認められた (Hardel et al. 1993²⁶)。この効果は、50 歳以上の女性、血清セレン濃

度が 0.08～0.09 mg/L の範囲において有意であった（オッズ比 0.38）。オランダ女性の乳がん患者 134 人を対象にした患者対照研究では、食事、血漿、赤血球または足爪中のセレン濃度について患者と対照 289 人の間に有意な差は検出されなかった（van't Veer et al. 1990⁷¹）。同様に、患者 434 人を扱った米国での大規模な前向き研究は、爪のセレン含有量（セレンの長期的マーカー）と乳がんとの間に相関を認めなかった（Hunter et al. 1990b³³）。なお、同じがん患者を対象にして最近実施された調査では、食事中的ビタミン A（レチノイド）と乳がんの間に逆相関が認められている（Hunter et al. 1993³²）。

その他、いくつかの前向き疫学研究が、血清セレン濃度が低いとがんの発生率が高くなることを報告している（ATSDR 2003¹）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

7.3.1 急性毒性

ヒト以外の動物において、経口摂取による急性毒性が最も強いセレン化合物は亜セレン酸ナトリウムおよびセレン酸ナトリウムであると考えられる（ATSDR 2003¹）。亜セレン酸ナトリウムの経口 LD₅₀ 値（単位 mg セレン/kg body weight）はラットで 4.8～7.0、ウサギで 1.0、マウスで 3.2、モルモットで 2.3 と報告されている（Commins and Kimura 1971; ATSDR 2003¹）。

L-セレノシスチンをマウスに与えた場合の経口 LD₅₀ 値は 35.9 mg セレン/kg と報告されている（Sayato et al. 1993⁵⁶）。

セレン元素は、溶解性が極めて低いため、たいていのセレン化合物より毒性が弱い。セレン元素を 0.5%メチルセルロース中懸濁液（粒径 1～30 μm）としてラットに経口投与した場合の LD₅₀ 値は、6,700 mg セレン/kg と報告されている（Cummins and Kimura 1971; ATSDR 2003¹）。

7.3.2 短期毒性

雌雄各 10 匹の F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスに 0, 3.75, 7.5, 15, 30, 60 ppm のセレン酸ナトリウムまたは 0, 2, 3, 8, 16, 32 ppm の亜セレン酸ナトリウムを 13 週間にわたり飲水投与する試験が行われた（NTP 1994⁵²）。セレン酸ナトリウムの試験では、用量は、雄ラットで 0, 0.29, 0.51, 0.92, 1.57, 2.54 mg セレン/kg/day、雌ラットで 0, 0.31, 0.47, 0.88, 1.35, 1.84

mg セレン/kg/day、雄マウスで 0, 0.55, 1.07, 1.87, 2.95, 5.45 mg セレン/kg/day、雌マウスで 0, 0.92, 1.29, 2.18, 4.10, 7.17 mg セレン/kg/day となる。また、亜セレン酸ナトリウムの試験では用量は、雄ラットで 0, 0.17, 0.29, 0.54, 0.98, 1.59 mg セレン/kg/day、雌ラットで 0, 0.17, 0.28, 0.50, 0.86, 1.67 mg セレン/kg/day、雄マウスで 0, 0.26, 0.56, 0.91, 1.61, 3.31 mg セレン/kg/day、雌マウスで 0, 0.37, 0.85, 1.25, 2.19, 3.83 mg セレン/kg/day となる。

セレン酸ナトリウムの試験では、60 ppm に暴露された雄雌ラットは全例死亡した。また 30 ppm に暴露したラットおよび 30, 60 ppm に暴露したマウスでは体重が対照よりも 13-29%低かった。15 ppm 以上に暴露したマウスでは飲水量が減少した。ラットでは 7.5 ppm 以上暴露群で腎乳頭の退化が認められた。マウスではセレン酸ナトリウム摂取に関係した損傷は認められなかった。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、32 ppm 暴露群の雌ラット 2 匹が死亡した。また、32 ppm 暴露群ではラット、マウスとも体重が対照よりも 17-54%低かった。ラットおよびマウスの飲水量は暴露量の増加に伴って減少した。ラットでは 8 ppm で腎乳頭の退化が認められたが、マウスでは亜セレン酸ナトリウム暴露に関係した損傷は認められなかった。

セレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムはマウスよりもラットに対して毒性が強い。また、これらの物質は、ラットの発情周期の延長を引き起こし、亜セレン酸ナトリウムはマウスでも発情周期の延長を引き起こした。NTP は、死亡率、体重減少、飲水量減少、腎乳頭損傷に基づいて、セレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムのラットにおける NOAEL を 0.4 mg/kg と推定した。体重減少、飲水量減少に基づいて、マウスに対する NOAEL を亜セレン酸ナトリウムについては 0.8 mg/kg、セレン酸ナトリウムについては 0.9 mg/kg と推定した (NTP 1994⁵²)。

Kolodziejczyk et al. (2000⁴²) は各群 11 匹の雄の Wistar ラットに 5 または 10 μ g/kg/day の亜セレン酸ナトリウム (2.3 または 4.6 μ g セレン/kg/day に相当) を 3 か月間混餌投与し、肝臓の組織学的検査を行った。用量が増加するに従って肝臓に損傷が認められた。2.3 μ g セレン/kg/day 群のラットでは肝門脈への少数の単球の浸潤およびクッパー細胞のわずかな活性化が認められた以外は顕著な形態学的変化は認められなかった。これに対し、4.6 μ g セレン/kg/day を投与したラットの肝臓では、主として肝門部近傍の拡張した洞様血管中にクッパー細胞の腫脹が認められ、肝細胞群の散発的壊死域が認められた (Kolodziejczyk et al. 2000⁴²)。

Sayato et al. (1993⁵⁶) は各 15 匹の雄 ICR マウスに 0.5% CMC-Na に溶解したセレノシスチン 10, 20, 30, 40 mg/kg/day (4.7, 9.4, 14.1, 18.8 mg セレン/kg/day に相当) を週 6 日、30 日間にわたり強制経口投与した。マウスには用量に依存した体重増加抑制が認められ、30, 40 mg/kg/day 群は 30 日後死亡した。10、20 mg/kg/day 群の肝および腎組織には投与に関係した変化は認められなかった。20 mg/kg/day 群で血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの活性が上昇した (Sayato et al. 1993⁵⁶)。Hasegawa et al. (1994²⁸) は各 10 匹の雄 ICR マウスに、0.5% CMC-Na に溶解したセレノシスチン 5, 10, 15 mg/kg/day (ATSDR (2003¹) によると、5, 10 mg/kg/day は 2.5, 4.7 mg セレン/kg/day に相当) を週 6 日、90 日間にわたり強制経口投与した。用量に依存した体重増加抑制が認められた。5 mg/kg/day 群では肝臓酵素に影響は観察されなかったが、10mg/kg/day 群では血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの活性が上昇した (Hasegawa et al. 1994²⁸)。

セレンに対しては、上記の一般的な試験の他にエンドポイントを絞った試験が実施されている。

甲状腺への影響

Hotz et al. (1997³¹) は 6-7 匹の雄の SD ラットにセレンを低、正常、高レベル (0.05, 0.23, 1.05 mg/kg) 含む餌 (低レベルのセレンを含む餌にセレン酸ナトリウムを加えて調製) を 6 週間、混餌投与し、甲状腺ホルモン代謝への影響を調べた (ATSDR (2003¹) によると正常、高レベルでの用量はそれぞれ、0.009, 0.09 mg セレン/kg/day)。0.009 mg セレン/kg/day を投与したラットに比べて、0.09 mg セレン/kg/day 群では TSH が有意に (～30%) 増加した。しかし、飼料中のセレンは血清 T₃、T₄ レベルおよび甲状腺グルタチオンペルオキシダーゼレベルに影響を及ぼさなかった。0.09 mg セレン/kg/day 群では、腎臓におけるタイプ I 脱ヨウ素酵素レベルが低下した (～10%) が、差は有意ではなく、肝臓中タイプ I 脱ヨウ素酵素レベルにも混餌セレンの影響は認められなかった (Hotz et al. 1997³¹)。

Behne et al. (1992⁶) は高レベル (2 mg/kg) のセレンを含有する飼料 (亜セレン酸ナトリウムとして 0.105 mg セレン/kg/day または L-セレノメチオニンとして 0.118 mg セレン

/kg/day 相当、ASTDR (2003¹⁾) の算出による) を雄 Wistar ラットに 110 日間与え、甲状腺ホルモン系への影響を調べた。T₃ および T₄ の甲状腺レベルには、適切量のセレン (亜セレン酸ナトリウムとして 0.0015 mg セレン/kg/day) を投与した対照ラットに比べて、有意な変化は認められなかった。しかし、高セレン飼料を与えたラットは対照ラットに比べて肝臓中のタイプ I 脱ヨウ素酵素活性の有意な低下を示し、T₄ からの T₃ 産生率が 29% 低下し、T₄ から 3,3'-ジヨードチロニンの産生率が 45% 低下した (Behne et al. 1992⁶⁾)。

免疫毒性

Johnson et al. (2000³⁷⁾) は BALB/c マウス (雄 5 匹/群) に 0、1、3、9 ppm のセレンを亜セレン酸ナトリウムとしてまたはセレノ-L-メチオニンとして含む飲料水 (ASTDR (2003¹⁾) によると亜セレン酸ナトリウムとして 0.024、0.17、0.38、0.82 mg セレン/kg/day、セレノ-L-メチオニンとして 0.024、0.17、0.47、1.36 mg セレン/kg/day) を 14 日間飲水投与し、免疫系への影響を調べた。セレノメチオニンを投与したマウスには、いかなるパラメータについても投与に関係した影響は認められなかった。亜セレン酸ナトリウムに暴露したマウスの 1 ppm 暴露群には何らの影響も認められなかった。3 ppm 群では、胸腺の相対重量が有意に低下した。9 ppm 群では食物摂取量および飲水摂取量が大幅かつ有意に低下 (それぞれ、21% および 43%) し、脾臓、胸腺の相対重量も有意に低下した。また、9 ppm 群では脾臓細胞数が 62% 減少した。投与群動物から採取した脾臓細胞について単細胞培養を行い、ミトゲン誘発性のリンパ球の胞胚形成およびサイトカイン産生に及ぼす影響を調べたところ、9 ppm 群のマウスの培養脾臓リンパ球は、細胞増殖率の有意な (260%) 上昇を示し、ミトゲン誘発性増殖に非有意な増加を示した。また、リポ多糖 (LPS) に刺激された脾臓マクロファージが産生する腫瘍壊死因子 α (TNF α) およびインターロイキン 1 β (IL-1 β) の量もまた有意に増加した (Johnson et al. 2000³⁷⁾)。ATSDR はこの結果の解釈について、亜セレン酸ナトリウムとして 9 ppm のセレン投与では食物摂取量および飲水摂取量も大幅かつ有意に低下したため、観察された影響 (たとえば、臓器重量の変化) の一部はセレンの毒性というよりも脱水の影響を反映したものである可能性があるとしている (ATSDR 2003¹⁾)。

Koller et al. (1986⁴¹⁾) は各 12 匹の雌の SD ラットに 0.5、2.0、5.0 ppm (0.07、0.28、0.7 mg セレン/kg/day 相当、ATSDR (2003¹⁾) の計算による) のセレンを亜セレン酸ナトリウムと

して含む水を 10 週間にわたり飲水投与し、抗体産生、遅延型過敏症（DTH）、NK 細胞活性、プロスタグランジン E₂ 合成、インターロイキン IL-1 活性に対する影響を調べた。0.7 mg セレン/kg/day の亜セレン酸ナトリウムを混入した水をラットに 10 週間与えると、投与した抗原に対する体液性抗体（IgG）産生およびプロスタグランジン合成が低下したが、ナチュラルキラー細胞（NKC）の細胞毒性に対する影響はなかった（Koller et al. 1986⁴¹）。低用量（0.07 または 0.28 mg セレン/kg/day）では、NKC 細胞毒性が有意に上昇し、抗原刺激に対する免疫が高まった。遅延型過敏症（DTH）はいずれの投与群でも有意に低下した。セレン投与はインターロイキン IL-1 活性には影響を及ぼさなかった（Koller et al. 1986⁴¹）。0.07 および 0.28 mg セレン/kg/day で NKC 活性が上昇したが 0.7 mg セレン/kg/day では上昇しなかったこと、また、0.7 mg セレン/kg/day で抗体およびプロスタグランジン合成が低下したことを考慮し、ATSDR は 0.7 mg セレン/kg/day が最低 LOAEL であるとしている。しかし、この試験では、0.28 mg セレン/kg/day で NKC 活性の上昇と DTH の低下という相矛盾した結果となったため、NOAEL を決定することはできないとしている（ATSDR 2003¹）。

神経毒性

セレンはオナガザルやブタ等に神経毒性作用あるいは神経系の組織学的病変を引き起こすことが示されている（ATSDR 2003¹）。オナガザルでは L-セレノメチオニンの 30 日間の投与で、0.12 mg セレン/kg/day を投与されたサル 5 匹中 2 匹で、重度の低体温が認められている（Cukierski et al. 1989¹²）。また、ブタでは 0.58～2.1 mg セレン/kg/day に暴露した動物で運動失調等の影響が認められている（ATSDR 2003¹）。

神経系への影響は、セレンに急性または中期暴露したマウスでも報告されている。Tsunoda et al. (2000⁶⁷) は各群 5 匹の雄 BALB/c マウスに 0、1、3 または 9 ppm セレンを亜セレン酸ナトリウムとして（0.03、0.24、0.58、1.34 mg セレン/kg/day）またはセレノメチオニンとして（セレノ-L-メチオニン：0.03、0.26、0.63、1.96 mg セレン/kg/day）含む飲料水を 14 日間にわたり飲水投与し、脳の部位におけるノルエピネフリン（NE）、ドーパミン（DA）、ジヒドロキシフェニル乳酸（DOPAC）、ホモバニリン酸（HVA）、セロトニン（5-HT）、5-ヒドロキシインド乳酸（5-HIAA）濃度の変化を調べた（Tsunoda et al. 2000⁶⁷）。セレノ-L-メチオニンを投与した場合、いずれの神経伝達物質にもその代謝物にも、有意な濃度変化は認められなかった。9 ppm のセレンを亜セレン酸塩として投与したマウスでは有意な摂

餌量および飲水量の低下および体重増加抑制が認められた。3 または 9 ppm のセレンを亜セレン酸塩として投与したマウスでは、線条体の DOPAC、DA および HVA レベルが上昇した。DOPAC については両濃度とも、また、HVA については 3 ppm で上昇が有意であったが、DA については両濃度とも有意ではなかった。NE、5-HT および 5-HIAA レベルについては、亜セレン酸ナトリウムを投与したマウスの脳のいずれの領域でも、変化は観察されなかった。

Boylan et al. (1990⁷⁾) は 30 匹の雌の BALB/c マウスに亜セレン酸ナトリウムとしてセレンを 0.2、1 ppm 含む飼料を 6 ヶ月間与え、オープンフィールド試験により行動への影響を調べた。1ppm (ATSDR (2003¹⁾) によると 0.21 mg セレン/kg/day 相当) 暴露群は適性セレン食 (0.2 ppm) を与えたマウスよりも、匂い嗅ぎ行動が有意に減少し、有意に活動性が高かった。著者らはこれらの行動は一般的覚醒状態を示すものであり、セレンの中枢神経系に対する影響に関係しているであろうとしている (Boylan et al. 1990⁷⁾)。

7.3.3 長期毒性

Schroeder and Mitchener (1971a⁵⁷⁾) は Long-Evans ラットに 2 ppm のセレン (1 年後に 3 ppm に変更) をセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムとして含む水を生涯にわたり飲水投与する試験を実施した (ATSDR (2003¹⁾) によると、用量は 0.28-0.42 セレン mg/kg/day) (Schroeder and Mitchener 1971a⁵⁷⁾)。各群の個体数は明確には示されていないが、雌雄各約 50 匹であった。亜セレン酸ナトリウムは毒性が強く、雄では 58 日目の死亡率が 50% となったため、亜セレン酸ナトリウムをセレン酸ナトリウムに変更した。雌では変更はしなかったが、強い体重の増加抑制が見られ、死亡率も高かった。セレン酸ナトリウムに暴露された雌雄では対照に比較して一貫性のある体重の変化は見られず、生存率も対照と有意に異ならなかった。ただし、21 か月目に対照も含む全コロニーに肺炎が流行したために、生存率は全体に低くなった。著者らは亜セレン酸ナトリウムは肝損傷を引き起こしたと報告しているが、病理組織学的なデータは示されていない (Schroeder and Mitchener 1971a⁵⁷⁾)。

Schroeder and Mitchener (1972⁵⁹⁾) は雌雄各約 50 匹の Swiss マウスに 3 ppm のセレンをセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムとして含む水を生涯にわたり飲水投与する試験を実施した (ATSDR (2003¹⁾) によると用量は雄 : 0.31-0.34 mg セレン/kg/day、雌 : 0.42

mg セレン/kg/day) (Schroeder and Mitchener 1972⁵⁹)。亜セレン酸ナトリウムを投与された雌では、体重が対照より軽く、寿命も有意に短かった。対照マウスの 30%、セレン暴露マウスの 58% ($p < 0.001$) で肺を含む主要臓器にアミロイド変性の発生が認められた (Schroeder and Mitchener 1971a⁵⁷)。

Tinsley et al. (1967⁶⁶)、Harr et al. (1967²⁷) は Wistar ラット (各群約 50 匹) を用いてセレンとして 0.5, 2.0, 8.0, 16.0 ppm のセレン酸ナトリウム、あるいはセレンとして 0.5, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0 ppm の亜セレン酸ナトリウムを加えて 2 年間にわたり混餌暴露させる試験を実施した。著者らは、体重増加および生存率に基づくと、セレン酸ナトリウムの方が亜セレン酸ナトリウムよりも毒性が強かったと報告している (Tinsley et al. 1967⁶⁶)。

この試験では、4.0 ppm (0.25 mg セレン/kg/day、ATSDR (2003¹) の算出による) 以上の亜セレン酸ナトリウムまたはセレン酸ナトリウムに暴露されたラットに急性肝炎が多く見られ、肝臓表面が斑入り状となり、実質性変性が認められ、死亡率も高かった。また、用量に依存して肝の炎症性病変が増加した (Harr et al. 1967²⁷)。著者らは飼料へのセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムの添加量が増えるに従い、絶対肝臓重量が低下し、セレン酸塩を投与したラットの平均肝臓重量は 14.5 g、亜セレン酸塩を投与したラットの平均肝臓重量は 7.2 g であったと報告しているが (Harr et al. 1967²⁷)、詳細は不明である。

7.3.4 生殖・発生毒性

NTP が実施したセレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムのラットおよびマウスに対する 13 週間の飲水投与試験では、0.29 mg セレン/kg/day のセレン酸塩投与群、0.17 mg セレン/kg/day の亜セレン酸塩投与群で、ラットの精子数の減少が観察された (NTP 1994⁵²)。また、雌ラットでは、0.31 mg セレン/kg/day のセレン酸塩投与群、0.86 mg セレン/kg/day の亜セレン酸塩投与群で発情周期への影響が認められた (NTP 1994⁵²)。一方、マウスでは、亜セレン酸塩投与群の発情周期延長が認められたが、精子への影響は認められなかった。セレン酸塩投与群では精子および発情周期への影響は観察されなかった (NTP 1994⁵²)。

E1-Zarkouny et al. (1999¹⁷) は 5 匹の雄のニュージーランドホワイトウサギに 0.3 mg セレン/kg の亜セレン酸ナトリウムを週 1 回 6 週間強制経口投与した。セレン投与により、

血清中テストステロンレベルは有意に上昇（49%）した。精子の運動性、精子濃度および精子の総生産量はいずれもセレン投与によって低下したが、これらデータの統計解析は提示されていない。（E1-Zarkouny et al. 1999¹⁷）。

Kaur and Parshad（1994³⁸）は野外で捕獲したラットに 2, 4 ppm のセレンを亜セレン酸ナトリウムとして含む餌を 5 週間にわたり混餌投与し、精子に対する影響を調べた。ATSDR（2003¹）によると、用量はそれぞれ、0.1 および 0.2 mg セレン/kg/day となる。セレン投与により異常な精子数は用量に依存して増加し、その割合は、0.1 mg セレン/kg/day で 3.9%、0.2 mg セレン/kg/day で 24.6%であった（Kaur and Parshad 1994³⁸）。

NTP（1996⁵³）は SD ラットに 0, 7.5, 15.0, 30.0 ppm の亜セレン酸ナトリウムを 30 日間にわたり飲水投与し、生殖への影響を調べた（NTP 1996⁵³）。群構成は、雄 1 群（10 匹）、および雌 3 群（受胎期暴露（10 匹）、妊娠期暴露（13 匹）、膣細胞診断群（10 匹））であり、雌ラットにおける用量は、平均、0.5, 0.8, 1.1 mg/kg/day であった。雄では、投与による異常精子あるいは精巣および精巣上体疾患の増加は認められなかった。30 ppm に受胎期暴露された雌では着床数、黄体数ともに対照より少なく、生産児数も少なかった。また、妊娠期間も延長した。妊娠期暴露群では児の生存率、体重が 15 ppm 以上で減少した。また、15 ppm 以上の母獣に肉眼的な器官の異常が認められた。膣細胞診断では 30 ppm 群に発情周期の異常が認められた（NTP 1996⁵³）。NTP は 15 ppm 以上で毒性影響が認められているが、この試験ではいずれの投与群でも飲水量の低下および体重減少が認められていることから、著者は亜セレン酸ナトリウムは選択的な生殖毒性物質ではないと結論している（NTP 1996⁵³）。

Nobunaga et al.（1979⁵¹）は雌の IVCS マウスに 0, 11.4, 22.8 nmol/mL の亜セレン酸ナトリウムを交配前の 30 日間および妊娠中の 18 日間にわたり雌マウスに投与した。ATSDR（2003¹）によるとこの用量は 0.17, 0.34 mg セレン/kg/day となる。セレンによる影響は発情周期のわずかな延長および高暴露群の出生児体重のわずかであるが有意な減少以外には、影響は認められなかった Nobunaga et al.（1979⁵¹）。

Schroeder and Mitchener（1971b⁵⁸）は 5 組の雌雄の CD マウスに 3 ppm のセレン（ATSDR

によると用量は 0.57 mg セレン/kg/day) をセレン酸ナトリウムとして飲水投与する 3 世代繁殖試験を実施した。催奇形性は認められなかったが、F1 世代、F2 世代では出生児の生存能力が低下し、生存児も多くが小型であった。最も顕著な影響は、第 3 世代における繁殖の失敗であり、23 匹の児しか生じず、そのうち 16 匹は小型であった (Schroeder and Mitchener 1971b⁵⁸)。

Tarantal et al. (1991⁶¹) は 0, 25, 150, 300 μ g/kg のセレンを L-セレノメチオニンとして妊娠 20~50 日目に毎日経口挿管法によりオナガサル (1 群あたり 10 匹) に投与し、催奇形性を調べた (Tarantal et al. 1991⁶¹)。母獣には用量に依存した毒性が認められ、体重増加抑制が認められた。また、25 μ g/kg/day, 300 μ g/kg/day 群で、胎児の死亡が認められたが有意ではなかった。投与に関係した有意な影響は妊娠 100 日目の解剖では認められなかった。なお、本試験では中および高用量は母動物毒性を示した (Tarantal et al. 1991⁶¹)。

Fern et al. (1990¹⁸) はセレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウムまたは L-セレノメチオニンを妊娠 8 日目のシリアンハムスターに単回経口または静脈内投与し 13 日目に胎仔の病理学的検査を行った。セレン酸ナトリウムの静脈内投与では、 ≥ 2.7 mg セレン/kg の用量で一腹あたりの異常胎児の割合が有意に増加した。胎児異常の発生率は対照では 0%、1.8 mg/kg では 7.3%、2.2 mg/kg では 2%、2.7 mg/kg では 10.6%、4 mg/kg では 21.4%、5 mg/kg では 23.7%、5.9 mg/kg では 37.5%であった。認められた奇形で最も多かったのは頭瘤であった。なお、母獣への毒性は ≥ 2.7 mg セレン/kg/day で認められ、 ≥ 2.7 mg セレン/kg/day で有意な体重減少を示し、5 mg/kg/day では死亡率が 40%、5.9 mg/kg では 50%であった (Fern et al. (1990¹⁸))。

7.3.5 遺伝毒性

ATSDR (2003¹) がまとめたセレンの遺伝毒性データを表 1 及び表 2 に示す。亜セレン酸ナトリウムおよびセレン酸ナトリウムについての細菌を用いた変異原性試験の結果は陽性のものと陰性のものとが混在している。亜セレン酸ナトリウムは *S. typhimurium* を用いた試験で塩基対置換突然変異を誘発し、*Bacillus subtilis* を用いた形質転換アッセイでも陽性であった (Kramer and Ames 1988; Nakamuro et al. 1976; Noda et al. 1979)。しかし、*S. typhimurium* および *B. subtilis* を用いた rec アッセイの両方で陰性の結果も報告されている

(Lofroth and Ames 1978; Noda et al. 1979)。他方、セレン酸ナトリウムについては、*S. typhimurium* (塩基対置換) および *B. subtilis* を用いた rec アッセイでは陽性であった (Lofroth and Ames 1978; Noda et al. 1979) が、*B. subtilis* を用いた形質転換アッセイでは陰性であった (Nakamuro et al. 1976)。

哺乳動物細胞系での結果も陽性と陰性が混在しているが、亜セレン酸ナトリウムは染色体異常、DNA 鎖切断、不定期 DNA 合成 (UDS)、姉妹染色分体交換のいずれでも陽性の結果を示している。一方、セレン酸ナトリウムはヒト白血球および培養ヒト線維芽細胞では染色体異常を誘発しなかった。

In vivo の遺伝毒性試験の結果はさらに、陽性と陰性の結果が入り交じっている。近年、セレンのがん抑制効果に関する報告が発表されている。また、セレンはヒトの必須栄養素でもある。セレンは体内で様々な重要な生物活性をもつと考えられることから、遺伝毒性試験の結果を解釈するためには、さらに多くの情報が必要であると考えられる。おそらく、体内における代謝や用量が、セレンが体内において遺伝毒性作用を生じるかどうかにかかわっているものと考えられる。

表 1 セレンの遺伝毒性 (*in vitro*) (ATSDR 2003¹)

Species (test system)	End point	Result		Reference
		With activation	Without activation	
Prokaryotic organisms:	Mutation			
<i>Salmonella typhimurim</i>	(Na ₂ SeO ₃)		–	Lofroth and Ames 1978
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	
<i>S. typhimurim</i>	(SeO ₂)	NT	+	van der Lelie et al. 1997
<i>S. typhimurim</i> TA100	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Noda et al. 1979
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1537		NT	–	
<i>S. typhimurium</i> TA100	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	
<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1537		NT	–	
<i>Bacillus subtilis</i> rec assay	(Na ₂ SeO ₃)	NT	–	Noda et al. 1979
<i>B. subtilis</i> rec assay	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	Kanematsu et al. 1980
	(SeO ₂)	NT	+	
<i>B. subtilis</i> transformation	(SeO ₂)	NT	+	Nakamuro et al. 1976
	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	–	
Eukaryotic organisms:				
Mammalian cells	Chromosomal aberrations			
Chinese hamster ovary	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Whiting et al. 1980
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	

Human leukocytes	(SeO ₂)	NT	+	Nakamuro et al. 1976
	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	—	
Human lymphocytes	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	Biswas 1997
Human lymphocytes	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Biswas et al. 2000
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	
Human lymphocytes	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Khalil 1989
	(Selenomethionine)	NT	+	
Cultured human fibroblasts	(Na ₂ SeO ₃)	+	+	Lo et al. 1978
	(Na ₂ SeO ₄)	—	—	
Chinese hamster V79 cells	Tetraploidy			
	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Ueda et al. 1997
	(Trimethylselenonium)	NT	+	
	DNA strand breaks			
Mouse mammary carcinoma cells	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Lu et al. 1995b
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	
	(Methylselenocyanate)	NT	—	
	(Se-methylselenocysteine)	NT	—	
	Unscheduled DNA synthesis			
Cultured human fibroblasts	(Na ₂ Se)	NT	+	Whiting et al. 1980
	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	
	(Na ₂ SeO ₄)	NT	+	
	Sister chromatid exchange			
Cultured human fibroblasts	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Ray et al. 1978
Human lymphocytes	(Na ₂ SeO ₃)	NT	+	Khalil 1989
	(Selenomethionine)	NT	+	
	(Selenocystine)	NT	+	Khalil 1994

— = negative result; + = positive result; DNA = deoxyribonucleic acid; NT = not tested; (Na₂Se) = sodium selenide; (Na₂SeO₃) = sodium selenite; (Na₂SeO₄) = sodium selenate; (SeO₂) = selenium dioxide

表2 セレンの遺伝毒性 (*in vivo*) (ATSDR 2003¹⁾)

Species (test system)	End point	Results	Reference
Human lymphocytes (Na ₂ SeO ₃)	Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges	—	Norppa et al. 1980a
Monkey(<i>Macaca fascicularis</i>) bone marrow (L-selenomethionine)	Micronuclei	+ (adult toxic dose) — (fetal at maternally toxic doses)	Choy et al. 1989 Choy et al. 1993
Mouse bone marrow (Na ₂ SeO ₃)	Chromosome breaks and spindle disturbances	+	Biswas et al. 1997
(Na ₂ SeO ₄)		+	
Mouse bone marrow (Na ₂ SeO ₃)	Chromosome breaks and spindle disturbances	+	Biswas et al. 1999a
(Na ₂ SeO ₄)		+	
Mouse bone marrow (H ₂ SeO ₃)	Micronucleus induction	+	Itoh and Shimada 1996
(Na ₂ SeO ₄)		+	
Mouse bone marrow (H ₂ SeO ₃)	Micronucleus induction	+	Rusov et al. 1996
Rat bone marrow (Na ₂ SeO ₃)	Chromosomal aberrations	+	Newton and Lilly 1986
Rat bone marrow (SeS)	Chromosomal aberrations	—	Moore et al. 1996b

Rat bone marrow (SeS)	Micronucleus induction	+	Moore et al. 1996b
Rat spleen (SeS)	Chromosomal aberrations	–	Moore et al. 1996b
Rat spleen (SeS)	Micronucleus induction	–	Moore et al. 1996b
Rat lymphocytes (Na ₂ SeO ₃)	Chromosomal aberrations	–	Newton and Lilly 1986

+ = positive result; – = negative result

7.3.6 発がん性

ATSDR (2003¹⁾) は、動物で発がん性が証明されているセレン化合物は硫化セレンのみであり、エチルセレナック (ジエチルジチオバルバミン酸セレン) についても発がん性の証拠があるが、これらの化合物は化学的に見て、食品および環境中に見いだされる有機および無機型セレンとは非常に異なるとしている (ATSDR 2003¹⁾)。セレン硫化物は飲料水中には存在しないとされている (厚生労働省 2003⁸³⁾)。

Schroeder and Mitchener (1971a⁵⁷⁾) は、雌雄各約 50 匹の Long-Evans ラットに 2 ppm のセレン (1 年後に 3 ppm に変更) をセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムとして含む水を生涯にわたり飲水投与する試験を実施した (用量は、ATSDR (2004) によると 0.28 ~ 0.42 mg セレン/kg/day)。亜セレン酸ナトリウム暴露群は死亡率が高く、1 年度にセレン酸ナトリウム添加に切り替えた。セレン酸ナトリウム暴露群では全腫瘍および悪性腫瘍の発生率が統計学的に有意に上昇したが (Schroeder and Mitchener 1971a⁵⁷⁾)、この試験には、解剖したラットすべてについて組織検査が行われていない、試験の間に発生した悪性肺炎の流行のため、いずれの群も死亡率が高かった、という限界がある。ATSDR は、セレン投与ラットの方が対照ラットよりも長生きであったため、生存期間が等しかった動物での腫瘍発生率を分析したところ、セレン投与ラットと対照ラットの間に腫瘍発生率に関する有意差は検出されなかったとしている (ATSDR 2003¹⁾)。

Schroeder and Mitchener (1972⁵⁹⁾) は雌雄各約 50 匹の Swiss マウスに 3 ppm のセレンをセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムとして含む水を生涯にわたり飲水投与する試験を実施した (Schroeder and Mitchener 1972⁵⁹⁾)。ATSDR (2003¹⁾) によるとこのときの用量は、雄で 0.31 ~ 0.34 mg セレン/kg/day、雌で 0.42 mg セレン/kg/day に相当する (ATSDR 2003¹⁾)。この試験ではセレン投与群の悪性腫瘍 (切片を作成した 88 匹中 13 匹、すなわち 15%) が、対照群 (切片を作成した 119 匹中 10 匹、すなわち 8%) よりも 7% 多かったが、

その差は統計学的に有意ではなかった。投与したセレン型は腫瘍の発生率に影響を及ぼさなかった (Schroeder and Mitchener 1972⁵⁹)。この試験においては、組織検査したのは、セレンを投与したマウス 211 匹中 88 匹、対照マウス 209 匹中 109 匹だけであり、すべてについて組織検査が行われていない、という限界がある。

Tinsley et al. (1967⁶⁶)、Harr et al. (1967²⁷) は Wistar ラット (合計 1437 匹) を用いてセレンとして 0.5, 2.0, 8.0, 16.0 ppm のセレン酸ナトリウム、あるいはセレンとして 0.5, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 16.0 ppm の亜セレン酸ナトリウムを加えて 2 年間にわたり混餌暴露させる試験を実施した。この試験には、溶媒対照群と 2 つの陽性対照群 (既知の肝がん誘発物質である *N*-2-フルオレニル-アセトアミド [FAA] を投与) を含んでいた。最高用量群 (0.8 mg セレン/kg/day ; ATSDR (2003¹) の算出による) は死亡率が高かったため、セレン投与を中止した。0.4 mg セレン/kg/day を投与した動物では寿命が短くなったが、これ以下の用量では寿命に変化はなかった。出発時の実験動物 1,437 匹のうち、1,126 匹を剖検した。FAA を与えたラット 88 匹のうち 43 匹に腫瘍が発生し、そのうちの 26 が肝臓がんであった。対照群では腫瘍発生率は 2.3% (482 匹中 11 個)、セレン投与群では 3.9% (482 匹中 19 個) であった。著者らは寿命の短縮が見られなかった 0.5, 2 ppm 群 (275 匹) とその対照群 (230 匹) における腫瘍の発生率 (それぞれ、2.9%、4.3%) に基づいて、本試験ではセレン暴露による腫瘍の誘導は認められなかったと結論している (Harr et al. 1967²⁷)。

Chen et al. (2000⁹) は、各群約 30 匹の雄の SD ラットに食道-十二指腸吻合手術と鉄の補充を行って食道腺がんを誘導し、これに対するビタミン E およびセレン補充の影響を調べた。通常の 10 倍量である 1.7 mg セレン/kg を亜セレン酸ナトリウムとして含む餌を 40 週間投与したところラットにおいて、食道腺がんの発生が有意に増加した (ATSDR (2004) によると用量は 0.06 mg セレン/kg/day)。

しかし、セレン補充は一般に、化学物質、ウィルスまた紫外線による腫瘍誘発を有意に阻害するとされている (ATSDR 2003¹)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、1975 年の評価においてセレンのヒトの発がん性を示唆する所見はなく、発がん死亡率とセレン摂取量の負の相関についても明らかでなく、動物の発がんデータも不十分であるとしており (IARC 1975³⁴)、セレンおよびセレン化合物をグループ 3 (ヒトの発がん性について分類できない) に分類している (IARC 1987^{34a})。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版 (WHO 2004⁷⁵) および第 2 版 (WHO 1996^{75a})

セレンはヒトの必須元素で、大人の推奨 1 日摂取量は約 $1 \mu\text{g/kg}$ である。セレン化合物は代謝活性化した *in vitro* 試験系で遺伝毒性を持つことが示されているが、ヒトでは認められていない。サルでは催奇形性の証拠は認められていない。ラットでは長期毒性として成長 (体重増加) 抑制と肝臓の病理変化が認められている。ヒトでは、セレンの長期暴露による有害影響は、爪、毛髪、肝臓に現れる。中国のデータは、1 日摂取量が 0.8 mg 以上で臨床症状あるいは生化学的変化が起こることを示している。臨床症状のあるベネズエラの子供の 1 日摂取量は、その子供の血中濃度と、中国における血中濃度と摂取量の関係から、約 0.7 mg と推定された。肝臓でのタンパク合成への影響が、食物由来のセレンに加えて 1 日 0.25 mg のセレンを投与されたリウマチ性関節炎の患者に認められている。平均 1 日摂取量が 0.24 mg (約 $4 \mu\text{g/kg}$) (最大 0.72 mg) の 142 人のグループでは、セレン中毒の臨床的および生化学的な徴候は報告されていない (Longnecker et al. 1991⁴⁶)。

[参考]

平均 1 日摂取量が約 $4 \mu\text{g/kg}$ の 142 人のグループで、セレン中毒の臨床的および生化学的な徴候は報告されていないことからヒトにおける NOAEL は約 $4 \mu\text{g/kg}$ と推定される。この値に寄与率 10%を割り振り、成人の体重を 60 kg 、飲水量を 1 日 2 L としてガイドライン値を 0.01 mg/L (端数処理値) とした (WHO 2004⁷⁵、WHO 1996^{75a})。

1958 年の WHO 飲料水国際基準では、健康懸念によりセレンの最大許容量を 0.05 mg/L と勧告した。1963 年の国際基準では、いくつかの種にとってセレンが必須微量元素であることを認識した上で、仮の上限濃度としてこの値は 0.01 mg/L に引き下げられた。飲料水質ガイドライ

ン第1版（1984年）では、同じ0.01 mg/Lの値としたが、食品からのセレン摂取量が相対的に高いあるいは低い地域においては、場合に応じて修正する必要があることが注記された。1993年のガイドライン（第2版）では、ヒトの研究からヒト健康に基づいて0.01 mg/Lの値を提案している。

8.4 米国 EPA（IRIS）

（1）経口 RfD（U.S. EPA 1991⁶⁹）

影響（Critical Effect）	用量*	不 確 実 係 数 （UF）	修正係数 （MF）	参照用量 （RfD）
セレン中毒	NOAEL: 0.015 mg/kg/day	3 （感受性の高い個人への適用）**	1	5×10^{-3} mg/kg/day
ヒト疫学研究 （Yang et al. 1989b ⁸¹ ）	LOAEL: 0.023 mg/kg/day			

* 回帰分析により NOAEL 0.853 mg/day, LOAEL 1.261 mg/day を算出。

（ $\log Y = 0.767 \log X - 2.248$ Y=血中セレン濃度, X=セレン摂取量, $r = 0.962$ (Yang et al. 1989b⁸¹), 大人の平均体重 55 kg）

** 推奨栄養所要量（RDA）を越えたセレンに生涯暴露されたが、セレン中毒を示していない2つの適度な大きさのヒト人口集団から、同様の NOAEL が得られていることから、フルの係数 10 は必要でないと考えられた。

（2）発がん性（U.S. EPA 1993⁶⁹）

発がん性分類

米国 EPA は、セレンについてのヒトの発がん性データが不十分で、実験動物での証拠も不十分であるとしている。種々のセレン化合物についての動物試験データや変異原性試験データには矛盾があり解釈が困難であるが、硫化セレンの証拠（U.S. EPA 1993⁷⁰: NCI 1980a^{*}）は十分であるとして、グループ B2（ヒト対して発がんの可能性が高い：probable human carcinogen）に分類している。

参考文献

* U.S. EPA IRIS 1993⁷⁰. #0458. Selenium sulfide (CASRN 7446-34-6); National Cancer Institute. 1980a. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity.

- 1 ^{4T} ATSDR. 2003. Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2 ^{4T-23} Al -Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, et al. 2001. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 108(10):1094-1097.
- 3 ^{4T-68} Barrington JW, Lindsay P, James D, et al. 1996. Selenium deficiency and miscarriage: A possible link? *Br J Obstet Gynaecol* 103:130-132.
- 4 ^{4T-69} Barrington JW, Taylor M, Bowen-Simpkins P. 1997. Selenium and recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 17(2):199-200.
- 5 ^{4T-72} Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. 1997. High risk of HIV-related mortality associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15(5):370-374.
- 6 ^{4T-83} Behne S, Kyriakopoulos A, Gessner H, et al. 1992. Type I iodothyronine deiodinase activity after high selenium intake, and relations between selenium and iodine metabolism in rats. *J Nutr* 122:1542-1546.
- 7 ^{4T-130} Boylan LM, Cogan D, Huffmam N, et al. 1990. Behavioral characteristics in open field testing of mice fed selenium-deficient and selenium-supplemented diets. *J Trace Elem Exp Med* 3:157-165.
- 8 ^{4T-151} Burk RF. 1974. *In vivo* ⁷⁵Se binding to human plasma proteins after administration of ⁷⁵SeO₃-2.
- 9 ^{4T-201} Chen X, Mikhail SS, Ding YW, et al. 2000. Effects of vitamin E and selenium supplementation on esophageal adenocarcinogenesis in a surgical model with rats. *Carcinogenesis* 21(8):1531-1536.
- 10 ^{4T-205} Chiachun T, Hong C, Haifun R. 1991. The effects of selenium on gestation, fertility, and offspring in mice. *Biol Trace Elem Res* 30(3):227-231.
- 11 ^{4T-220} Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al. 1996a. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA* 276(24):1957-1963.
- 12 ^{4T-264} Cukierski MJ, Willhite CC, Lasley BL, et al. 1989. 30-Day oral toxicity study of L-selenomethionine in female long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*). *Fundam Appl Toxicol* 13(1):26-39.
- 13 ^{4T-265} Cummins LM, Kimura ET. 1971. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. *Toxicol Appl Pharmacol* 20:89-96.
- 14 ^{4T-320} Ducros V, Laporte F, Belin N, et al. 2000. Selenium determination in human plasma lipoprotein fractions by mass spectrometry analysis. *J Inorg Biochem* 81:105-109.
- 15 ^{4T-325} Duffield-Lillico et al. 2002. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(7):630-639.
- 16 ^{4T-340} El-Bayoumy K. 2001. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res* 475:123-139.
- 17 ^{4T-346} El-Zarkouny SA, Ayoub MA, Ishak MHG, et al. 1999. Effect of carbosulfan

- pesticide and selenium on some semen characteristics and serum testosterone in male rabbits. *Int J Environ Health Res* 9:117-124.
- 18 ^{4T-443} Ferm VH, Hanlon DP, Willhite CC, et al. 1990. Embryotoxicity and dose response relationships of selenium in hamsters. *Reprod Toxicol* 4(3):183-190.
 - 19 ^{4T-446} Finley JW, Davis CD, Feng Y. 2000. Selenium from high selenium broccoli protects rats from colon cancer. *J Nutr* 130:2384-2389.
 - 20 ^{4T-492} Garland M, Willett WC, Manson JE, et al. 1993. Antioxidant micronutrients and breast cancer. *J Am Coll Nutr* 12(4):400-411.
 - 21 ^{4T-494} Gasmi A, Garnier R, Galliot-Guilley M, et al. 1997. Acute selenium poisoning. *Vet Hum Toxicol* 39(5):304-308.
 - 22 ^{4T-536} Griffiths NM, Stewart RDH, Robinson MF. 1976. The metabolism of [75Se]selenomethionine in four women. *Br J Nutr* 35:373-382.
 - 23 ^{4T-549} Guvenc M, Guvenc H, Karatas F et al. 2002. Low levels of selenium in miscarriage. *J Trace Elem Exp Med* 15:97-101.
 - 24 ^{4T-559} Hagmar L, Persson-Moschos M, Ckesson B, et al. 1998. Plasma levels of selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase and their correlations to fish intake and serum levels of thyrotropin and thyroid hormones: A study on Latvian fish consumers. *Eur J Clin Nutr* 52:796-800.
 - 25 ^{4T-574} Hansen JC, Deguchi Y. 1996. Selenium and fertility in animals and man – a review. *Acta Vet Scan* 37(1):19-30.
 - 26 ^{4T-579} Hardell L, Danell M, Angqvist CA, et al. 1993. Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes and the risk of breast cancer. A case control study. *Biol Trace Elem Res* 36(2):99-108.
 - 27 ^{4T-582} Harr JR, Bone JF, Tinsley IJ, et al. 1967. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth OH, Oldfield JE, Weswig PH, eds. *Selenium Biomed Proc 1st Int Symp*, Oregon State Univ, 1966. Westport, CT: AVI Publishing Co, 153-178.
 - 28 ^{4T-591} Hasegawa T, Taniguchi S, Mihara M, et al. 1994. Toxicity and chemical form of selenium in the liver of mice orally administered selenocystine for 90 days. *Arch Toxicol* 68:91-95.
 - 29 ^{4T-601} Hawkes WC, Turek P. 2001. Effect of dietary selenium on sperm motility in healthy men. *J Androl* 22(5):764-772.
 - 30 ^{4T-602} Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. 2001. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 81:189-213.
 - 31 ^{4T-649} Hotz CS, Fitzpatrick DW, Trick KD, et al. 1997. Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *J Nutr* 127:1214-1218.
 - 32 ^{4T-659} Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. 1993. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 329(4):234-240.
 - 33 ^{4T-661} Hunter DJ, Morris JS, Stampfer MJ, et al. 1990b. A prospective study of selenium status and breast cancer risk [see comments]. *JAMA* 264(9):1128-1131.
 - 34 ^{4IA1} IARC (International Agency for Research on Cancer). 1975. IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some Aziridines, N, S, &

O-mustards and Selenium, vol. 9, pp. 245–2. International Agency for Research on Cancer, Lyons, France.

- 34a^{4IA2} IARC (International Agency for Research on Cancer). 1987. IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Supplement 7, p.71. International Agency for Research on Cancer, Lyons, France.
- 35^{4T-678} Ip C, Birringer M, Block E, et al. 2000a. Chemical speciation influences comparative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention. *J Agric Food Chem* 48:2062-2070.
- 36^{4T-683} Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, et al. 2000b. *In vitro* and *in vivo* studies of methylseleninic acid: Evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention. *Cancer Res* 60:2882- 2886.
- 37^{4T-729} Johnson VJ, Tsunoda M, Sharma RP. 2000. Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. *Arch Environ Contam Toxicol* 39:243-250.
- 38^{4T-745} Kaur R, Parshad VR. 1994. Effects of dietary selenium on differentiation, morphology and functions of spermatozoa of the house rat, *Rattus rattus* L. *Mutat Res* 309:29-35.
- 39^{4T-759} Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. 1992. Regulation of cellular immune responses by selenium. *Biol Trace Elem Res* 33:23-35.
- 40^{4T-760} Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. 1994. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect of cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res* 41:115-127.
- 41^{4T-776} Koller LD, Exon JH, Talcott PA, et al. 1986. Immune responses in rats supplemented with selenium. *Clin Exp Immunol* 63:570-576.
- 42^{4T-777} Kolodzieczyk L, Put A, Grzela P. 2000. Liver morphology and histochemistry in rats resulting from ingestion of sodium selenite and sodium fluoride. *Fluoride* 33(1):6-16.
- 43^{4T-795} Kumar KSD, Kumar Shiva Prakash A, Swamy K, et al. 2002. Role of red blood cell selenium in recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol* 22:181-183.
- 44^{4T-852} Li H, Shi-mei Z. 1994. Selenium supplementation in the prevention of pregnancy induced hypertension. *Chi Med J* 107(11):870-871.
- 45^{4T-870} Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, et al. 2000. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. *Pure Appl Chem* 72(3):447-461.
- 46^{4T-876} Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, et al. 1991. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 53(5):1288-1294.
- 47^{4T-894} Mahan DC, Kim YY. 1996. Effect of inorganic or organic selenium at two dietary levels on reproductive performance and tissue selenium concentrations in first-parity gilts and their progeny. *J Anim Sci* 74:2711-2718.
- 48^{4T-895} Mahan DC, Magee PL. 1991. Efficacy of dietary sodium selenite and calcium selenite provided in the diet at approved, marginally toxic, and toxic levels to growing swine. *J Anim Sci* 69(12):4722-4725.
- 49^{4T-980} Moyad MA. 2002. Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer:

Evidence or embellishment? Urology 59:9-19.

- 50 ^{4T-1006} NAS. 2000. Selenium. In: Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Academy Press, 284-324.
- 51 ^{4T-1043} Nobunaga T, Satoh H, Suzuki T. 1979. Effects of sodium selenite on methylmercury embryotoxicity and teratogenicity in mice. Toxicol Appl Pharmacol 47:79-88.
- 52 ^{4T-1059} NTP. 1994. NTP technical report on toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Bethesda, MD: National Toxicology Program, Toxicity Report Series Number 38. NIH Publication 94-3387.
- 53 ^{4T-1060} NTP. 1996. Sodium selenate: Short term reproductive and developmental toxicity study when administered to Sprague-Dawley rats in the drinking water. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. NTIS PB 96 190 616.
- 54 ^{4T-1128} Peretz A, Neve J, Desmedt J, et al. 1991. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. Am J Clin Nutr 53(5):1323-1328.
- 55 ^{4T-1173} Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Garland L et al. 2002. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11(11):1285-1291.
- 56 ^{4T-1236} Sayato Y, Hasegawa T, Taniguchi S, et al. 1993. Acute and subacute oral toxicity of selenocystine in mice. Jap J Toxicol Environ Health 39(4):289-296.
- 57 ^{4T-1252} Schroeder HA, Mitchener M. 1971a. Selenium and tellurium in rats: Effects on growth, survival, and tumors. J Nutr 101:1531-1540.
- 58 ^{4T-1253} Schroeder HA, Mitchener M. 1971b. Toxic effects of trace elements on reproduction of mice and rats. Arch Environ Health 23:102-106.
- 59 ^{4T-1254} Schroeder HA, Mitchener M. 1972. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival and tumors. Arch Environ Health 24:66-71.
- 60 ^{4T-1307} Skowerski M, Czechowicz K, Konecki J, et al. 1997a. Effects of interaction between cadmium and selenium on hepatic metabolism in mice. Part II: Enzymatic activity and ultrastructure. Med Sci Monit 3(5):648-653.
- 61 ^{4T-1367} Tarantal AF, Willhite CC, Lasley BL, et al. 1991. Developmental toxicity of L-selenomethionine in *Macaca fascicularis*. Fundam Appl Toxicol 16(1):147-160.
- 62 ^{4T-1380} Thomson CD. 1974. Recovery of large doses of selenium given as sodium selenite with or without vitamin E. N Z Med J 80:163-168.
- 63 ^{4T-1385} Thomson CD, Stewart RDH. 1973. Metabolic studies of [75Se]selenomethionine and [75Se]selenite in the rat. Br J Nutr 30:139-147.
- 64 ^{4T-1386} Thomson CD, Stewart RDH. 1974. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br J Nutr 32:47-57.
- 65 ^{4T-1387} Thomson CD, Burton CE, Robinson MF. 1977. On supplementing the selenium intake of new Zealanders. 1. Short experiments with large doses of selenite or selenomethionine. Br J Nutr 39:579- 587.

- 66 ^{4T-1396} Tinsley IJ, Harr JR, Bone JF, et al. 1967. Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Selenium in biomedicine. Proceedings of the first annual symposium, Oregon State University, Oregon. 141-152.
- 67 ^{4T-1403} Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. 2000. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. *Arch Environ Contam Toxicol* 39:32-37.
- 68 ^{4T-1406} Turan B, Hotomaroglu Ö, Kilic M, et al. 1999a. Cardiac dysfunction induced by low and high diet antioxidant levels comparing selenium and vitamin E in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 29:142-150.
- 69 ^{4I1} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1991/1993. Integrated Risk Information System (IRIS). Selenium and Compounds (CASRN 7782-49-2) Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 70 ^{4I2} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1993. Integrated Risk Information System (IRIS). Selenium sulfide (CASRN 7446-34-6) Oral RfD Last Revised 09/01/1991, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 07/01/1993, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 71 ^{4T-1441} van't Veer P, van der Wielen RP, Kok FJ, et al. 1990. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to breast cancer: A case control study. *Am J Epidemiol* 131(6):987-994.
- 72 ^{4T-1454} Vinceti M, Cann CA, Calzolari E, et al. 2000a. Reproductive outcomes in a population exposed longterm to inorganic selenium via drinking water. *Sci Total Environ* 250:1-7.
- 73 ^{4T-1455} Vinceti M, Guidetti D, Pinotti M, et al. 1996. Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiology* 7(5):529-532.
- 74 ^{4T-1456} Vinceti M, Rothman KJ, Bergomi M, et al. 1998. Excess melanoma incidence in a cohort exposed to high levels of environmental selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7:853-856.
- 75 ^{4W3f} WHO 2004 Guidelines for Drinking-water Quality. THIRD EDITION. Volume 1 Recommendations. World Health Organization.
- 75a ^{4W2} WHO 1996 Guidelines for Drinking-water Quality. SECOND EDITION. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization.
- 76 ^{4T-1524} Woutersen RA, Appel MJ, Van Garderen-Hoetmer A. 1999. Modulation of pancreatic carcinogenesis by antioxidants. *Food Chem Toxicol* 37:981-984.
- 77 ^{4T-1529} Yaeger MJ, Neiger RD, Holler L, et al. 1998. The effect of subclinical selenium toxicosis on pregnant beef cattle. *J Vet Diagn Invest* 10:268-273.
- 78 ^{4T-1536} Yang G, Zhou R. 1994. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 8:159-165.
- 79 ^{4T-1538} Yang G, Wang S, Zhou R, et al. 1983. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr* 37:872-881.
- 80 ^{4T-1539} Yang G, Yin S, Zhou R, et al. 1989a. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine [published erratum appears in *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1989 Dec 3(4):250]. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*

3(3):123-130.

- 81 ^{4T-1540, 4I-1} Yang G, Zhou R, Yin S, et al. 1989b. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 3(2):77-87.
- 82 ^{4T-1549} Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al. 1998. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 90(16):1219-1224.
- 83 ^{4MH} 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

鉛 (lead)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003¹¹⁵⁾)

名称： 鉛

CAS No.： 7439-92-1

分子式： Pb

分子量： 207.21

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003¹¹⁵⁾)

名称：	鉛	硝酸鉛
物理的性状：	帯青色の柔らかい金属	無色の等軸晶系の結晶
沸点 (°C)：	1740	—
融点 (°C)：	327	—
比重 (水=1)：	11.34	4.53
水溶解度 (g/100mL (0°C))：	—	3.88
蒸気圧 (kPa (°C))：	—	—

(13901)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003¹¹⁵⁾)

用途： 鉛は、地質、工場排水、鉱山排水などに起因することがあるが、水道水中の鉛の存在は主に鉛給水管からの溶出によることが多い。(H4 専門委員会報告)

鉛：鉛管・板、蓄電池、電線被覆、リサーチ、鉛丹、鉛白、はんだ、活字

硝酸鉛：鉛化合物の原料、マッチ、爆薬、防腐剤 (13901)

使用実績：	名称	鉛 (H11)	鉛 (H 元)	硝酸鉛
	使用量	—	—	—
	生産量	227,122 t	260,000 t	—
	輸出量	13,760 t	25,000 t	—
	輸入量	11,670 t	78,400 t	—

(13901)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003¹¹⁵ および内閣府食品安全委員会事務局作成資料)

水質基準値又はガイドライン値：

0.01 mg/L (WHO DWGL 3rd Ed.)

0.01 mg/L (日本 水質基準)
 0.01 mg/L (Codex NMW)
 0.01 mg/L (Codex BPW)
 0.05 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))
 0.1 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))
 0 mg/L (U.S EPA MCLG)
 0.015 mg/L (U.S EPA TT (Treatment Technique) Action Level)
 2003 年までに 0.025 mg/L、2013 年までに 0.01 mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

(H150401 より) 薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.001 mg/L、

労働安全衛生法×

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003¹¹⁵)

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.05 mg/L)に対して											
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過	
H12	原水	5,207	5,142	48	8	3	0	1	1	1	1	0	2	
	表流水	994	963	23	4	2	0	0	0	0	0	0	2	
	ダム・湖沼水	299	293	4	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
	地下水	3,097	3,073	18	2	1	0	1	1	1	0	0	0	
	その他	817	813	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	5,523	5,415	78	19	3	4	1	1	0	0	1	1	
	表流水	1,002	987	11	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	299	290	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	3,049	2,990	45	10	0	2	0	1	0	0	0	1	
	その他	1,173	1,148	16	4	2	1	1	0	0	0	1	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	13 / 36,956	2 / 4,722	4 / 5,218	1 / 5,252	3 / 5,484	1 / 5,522	0 / 5,551	2 / 5,207
浄水	4 / 38,417	2 / 5,165	1 / 5,424	0 / 5,387	0 / 5,613	0 / 5,600	0 / 5,705	1 / 5,523

注) 合計の欄の測定地点数は 7 年間の延べ地点数である。

- ・基準値の超過理由は、給水装置部で鉛管を使用していたことによるものであり、給水装置の布設替えにより対応している。

6. 測定手法（厚生労働省 2003¹¹⁵）

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法（通常ネブライザ）、ICP 法（超音波ネブライザ）、ICP-MS 法により測定できる。

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法（通常ネブライザ）、ICP 法（超音波ネブライザ）、ICP-MS 法による定量下限（CV10%）は、7 µg/L、20 µg/L、5 µg/L、0.2 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

成人では食物中に含まれる鉛の約 10%を吸収するが、小児はその 4～5 倍も多く吸収する（Ziegler et al. 1978¹¹³）。口から摂取した土や埃中の鉛を子供が消化管から吸収する率は 30%近いと推定されている。食事からの鉄、カルシウム、リンの摂取量が少ないと鉛の吸収率が増加する。鉄は特に重要で、恵まれない家庭の子供が貧血症であることはよくあり、その場合の鉛の吸収率はより増加する（WHO 2003/1996¹¹⁰）。

分布

腸から体内組織に鉛を輸送する主な媒体は赤血球であり、鉛は主にヘモグロビンと結合し、ベータ鎖やデルタ鎖と親和性を持つ。特に胎児ではガンマ鎖と親和性がある。吸収された鉛は血液、肝臓、肺、脾臓、腎臓および骨髄からなる軟組織と骨に貯留される。軟組織ではターンオーバー速度は速く、骨でははるかに遅い。血中と軟組織での鉛の半減期は、成人でおよそ 36～40 日であり、そのため 3～5 週間前に摂取した鉛だけが血中の鉛濃度に反映される。骨では、鉛の半減期は約 17～27 年である。成人では鉛の総体内量のうち 80～95%が、子供では約 73%が骨に存在する。鉛の生物学的半減期は、成人よりも子供のほうがはるかに長い。長期の慢性暴露条件下では、異なる器官と器官系との間での鉛の分配は、通常定常状態にある。そのため血中の鉛濃度はあらゆるソースのよい暴露指標として用いられる。一般的に暴露と PbB 濃度の関係は、曲線型であると考えられている。ヒトでは、鉛の胎盤への移行は妊娠 12 週目ぐらいに起こり、胎児の鉛暴露は発育期間中継続する。臍帯 PbB 濃度は母親の PbB 濃度の 80～100%に相当する。この濃度は胎児の PbB 濃度として適用される（WHO 2003/1996¹¹⁰）。

代謝・排泄

無機鉛は体内では代謝されない。食事から摂取されたが吸収されなかった鉛は糞便中に

排泄される。吸収されても貯留されない鉛は腎臓または胆管を経由してそのままの形で排泄される (ATSDR 1999⁵)。乳幼児と小児での代謝のバランスの研究で、5 µg/kg/day 以上の鉛を経口摂取すると、鉛の正味の貯留量は平均して摂取量の 32%であったが、4 µg/kg/day 以下の摂取では貯留はなかった (すなわち排泄量が摂取量より多い) (Ziegler et al. 1978¹¹³)。乳幼児が食事以外から低濃度の鉛暴露を受け、食事から平均 3~4 µg/kg/day の鉛を摂取しても血中濃度は増加せず、このような代謝データが確認された (WHO 2003/1996¹¹⁰)。

7.2 ヒトへの影響

(1) 急性影響

急性中毒の明らかな症状には感情鈍麻、落ち着かない、怒りっぽい、注意力散漫、頭痛、筋肉の震え、腹部痙攣、腎障害、幻覚、記憶の喪失などがあり、脳障害は PbB 濃度が成人で 100~200 µg/dL、子供で 80~100 µg/dL で起こる (WHO 2003/1996¹¹⁰)。鉛中毒による急性脳障害では死亡のリスクがある (ATSDR 1999⁵)。

(2) 腎臓への影響

鉛暴露と腎機能の関係は、ベルギーで行われた Cadmibel Study (Staessen et al. 1992⁹⁷) で調査されている。コホートは無差別に抽出した 20 歳から 88 歳の、965 人の男性と 1,016 人の女性から構成されている。鉛の暴露は PbB 濃度と ZPP で推定され、クレアチニン排泄速度も全ての被験者で調べられている。PbB 濃度の幾何平均は男性では 11.4 µg/dL (範囲 2.3~72.5)、女性では 7.5 µg/dL (範囲 1.7~60.3)、ZPP の平均は男性が 1.0 µg/g ヘモグロビン、女性が 1.1 µg/g ヘモグロビンであった。データ解析から、クレアチニン排泄速度は、男性も女性も年齢、BMI、利尿処理 (血液と尿のカルシウムが解析における共分散) を補正した前後で、PbB と ZPP とは逆の相関を示した。PbB の 10 倍の増加は、クレアチニン排泄の減少 10~13 mL/minute と関連していた。男性では、血清 $\beta_{2\mu}$ -グロブリンと PbB、並びに、血清クレアチニンと ZPP の間に正の相関があり、血清 $\beta_{2\mu}$ -グロブリンと ZPP の間には両性で正の相関があった。これらの結果は、鉛への環境暴露が一般住民の腎障害を引き起こす可能性があることを示唆する。しかし逆の仮説、即ち、腎障害が PbB の増加を引き起こすという可能性も排除できない (ATSDR 1999⁵)。

完全なファンコーニ症候群 (腎尿細管機能異常) が、鉛脳症を持った子供に散見される

と報告されている (Chisolm 1968¹⁵)。ファンコーニ症候群は、脳症を持ち PbB 濃度がほぼ 150 µg/dL の子供の 3 人に 1 人が発症すると推定されている (ATSDR 1999⁵)。アミノ酸尿症は、急性の鉛中毒症状を持つ子供で、PbB 濃度が 80 µg/dL を超えると発症する (Chisolm 1962¹⁴)。アミノ酸尿症と鉛の毒性症状は、キレート化剤で処置すると消失する (Chisolm 1962¹⁴)。

鉛毒性の兆候である神経障害の徴兆を示す子供の研究から、アミノ酸尿症が、平均の PbB 濃度が 35 µg/dL の子供 43 人のうち 4 人で認められた (ATSDR 1999⁵)。43 人の子供の PbB 最高濃度は 68 µg/dL であった。アミノ酸尿症の子供の PbB 濃度は特に報告されてはいないが、おそらくは、高濃度の部類に属すると思われる (ATSDR 1999⁵)。

ルーマニアの鉛製錬所 (smelter) 近くに住む 3 歳から 6 歳までの子供 151 人の研究では、PbB 濃度と尿中の NAG 活性の間に有意な関係が認められた (Verberk et al. 1996¹⁰⁵)。子供全体の PbB の平均値は 34.2 µg/dL であった。NAG 活性は 10 µg/dL PbB あたり 14%増加した。腎機能の尿中マーカー (アルブミン、 $\alpha_1\mu$ -グロブリン、レチノール結合蛋白、アラニン・アミノペプチダーゼ等) と、PbB の間には有意な関係は見られなかった。血中カドミウム濃度は 2 µg/L 以下であり、NAG 活性の増加がカドミウム暴露によるものとは考えにくい。

Verberk et al. (1996¹⁰⁵) の研究によれば、PbB 濃度が 40 µg/dL 以下で、子供の尿細管が損傷を受ける可能性があるようである (ATSDR 1999⁵)。

・最近の評価

一般集団において、血中および累積した鉛は、腎機能の長期的な低下と関連することがわかった。ヒトにおける腎機能障害は、大人の高血圧患者に認められており、平均 PbB 濃度はわずか 4.2 µg/dL であった。これらの結果は、現在の米国での環境暴露濃度で腎臓が大人の Pb 影響の標的臓器であるという強い証拠を提供する (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(3) 心血管系への影響

米国国民健康栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey II : NHANES II) での男性のデータについて、サンプリング場所の変動によって交絡を受けるタイムト

レンドの影響に視点を据えて、解析が行われている (Schwartz 1988⁸⁶)。場所を重回帰分析の変数に含めると、男性の最高血圧、最低血圧とPbB濃度の間の相関が顕著になることが確認されている。Gartside (1988³⁹) はNHANES II データを個別に解析し、26の異なる年齢グループに対してPbBと最高血圧、最低血圧の相関を調べ、Schwartz (1988⁸⁶) が報告しているようなPbBと血圧に関して、明確な相関はないと結論している。forward stepwise重回帰分析では、156分析のうち、わずか24のみ (15%) に統計的に有意な相関があった。白人男性では、PbB値が2倍になる毎に最高血圧が1.1~4.4 mmHg増加し、最高値は高齢グループに見られた。しかし、どれも統計的に有意まで達していない。白人女性では、PbB値が2倍になる毎に最高血圧が0.9 mmHg減少から0.7 mmHg増加の範囲にあった。これらの変化も統計的に有意ではなかった。黒人における最高血圧は、高齢グループで4.7 mmHg減少、若年グループで5.7 mmHg増加し、後者の変動のみが統計的に有意性を示している。年齢グループ、性、人種をいっしょにグループ化した結果では、PbB値が2倍になると、最高血圧は平均1.1 mmHgの増加、最低血圧は平均1.4 mmHgの増加になる。これらの再解析の結果でNHANES II データから言えることは、PbB値と血圧の間の相関は“ない”か“弱い相関しかない”という結論になる。

一般住民を対象としたいくつかの別の調査からも、PbB 濃度と血圧の間に確固たる相関があるとの結論は得られていない (ATSDR 1999⁵)。

子供を対象にした研究では、PbB 濃度と血圧の間に弱い相関があると報告されている (Factor-Litvak et al. 1996³⁵)。この研究は、ユーゴ、コソボ州での前向き研究で、平均年齢 5.5 歳の 281 人の子供を対象にしている。子供のほぼ半分 (n=137) は鉛の汚染がひどい町に住み、残りの半分 (n=144) は比較的汚染の少ない町の子供である。平均の PbB 値は、前者が 37.3 µg/dL、後者が 8.7 µg/dL である。平均の最高血圧は前者が 100.5 mmHg、後者が 98.4 mmHg。同様に、最低血圧の平均値はそれぞれ、59.1 mmHg、58.4 mmHg である。補正前のデータでは、PbB 値が 10 から 30 µg/dL に増えると、最高血圧が 1.8 mmHg、最低血圧が 0.9 mmHg 増加する。関連する共分散を補正すると、最高血圧の回帰係数は補正前の 40%に減少するが、最低血圧については変わらない。PbB 値と血圧の相関の大きさは、母親の血圧と 5.5 歳でのヘモグロビン濃度で補正すると、更に小さくなる。

・最近の評価

疫学研究では、血圧と増加と高血圧症の発生率増加などの有害な心血管系へのリスク増

加と鉛暴露との十分な関連性を示している。複数の研究では、PbB 濃度が二倍になると、最高血圧が 1.0 mmHg 上昇することおよび最低血圧が 0.6 mmHg 上昇することと関連することを示している。また、累積した過去の鉛暴露（例えば、骨中鉛）が、（現在の鉛暴露量よりも）心臓血管の影響を評価する時に重要である可能性を見出した。心血管系の病気および死亡率と鉛との関連性の証拠は限定されるが、関連を支持するものである（U.S. EPA 2006¹⁰²）。

(4) 血液・造血系への影響

鉛がヘム生合成に顕著な影響を与えることは昔から知られていた。鉛は、ヘム生合成に関与するある種の酵素、例えば、 δ -アミノレブリン酸脱水酵素（ALAD）やフェロキレターゼの活性を失活させる。これらの変調の結果として、ヘム生合成が低下し、ヘムが阻害するフィードバック機能（生合成経路の律速酵素、 δ -アミノレブリン酸シンセターゼ（ALAS）の活性）が増大することになる。酵素活性の変化がもたらす最終的結果は、尿ポルフィリン、コプロポルフィリン、 δ -アミノレブリン酸（ALA）の増大、血液と血漿 ALA の増大、赤血球プロトポルフィリン（EP）、遊離プロトポルフィリン（FEP）、及び亜鉛プロトポルフィリン（ZPP）の増大である（U.S. EPA 1986a¹⁰⁴）。しかし、ヘモグロビン濃度や赤血球機能や生存に目立った影響がない低濃度の PbB 値でも見られる ALAD やピリミジン-5'-ヌクレオチターゼの活性低下の有害影響については、生物学的意義が明らかでない。

鉛の職業暴露を受けた大人で、ヘモグロビン減少を起こす PbB 濃度の閾値を、Baker et al. (1979⁸)、Wada et al. (1973¹⁰⁶) 等いくつかのデータ評価を基にして U.S. EPA (1986a¹⁰⁴) が推定した値は 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。PbB 濃度が 40～59 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である製錬所（smelter）労働者の 5%、60～79 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の 14%、80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の 36%が貧血である。平均の PbB 濃度が 51 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の鉛蓄電池工場労働者 98 人を対象とした研究では、ヘモグロビン濃度は、鉛の暴露を受けていない 85 人の対照と比べて有意な差はなかった。しかし、暴露労働者で 4 人、非暴露者では 0 人のヘモグロビン濃度が、貧血と定義される限界値（13 g/dL）よりも低かった。この 2 つの母集団で、平均赤血球数に有意差はなかった。Solliway et al. (1996⁹⁵) は、電池工場の労働者 34 人（平均 PbB 濃度 40.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 23～66 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）と非暴露の対照 56 人（平均 PbB 濃度 6.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、範囲 1～13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）とで、ヘモグロビン濃度に有意差はないとしている。しかし、赤血球数は、暴露労働者の方が有意に低かった。鉛が原因の貧血は、し

ばしば赤血球の好塩基性斑点を伴う。

子供におけるヘモグロビン減少の PbB 閾値は、約 40 µg/dL (U.S. EPA 1986a¹⁰⁴, IPCS 1977⁴⁸) と判定されている。しかし、PbB 濃度とヘマトクリットの相関を評価するために、鉛鉱石の製錬所 (primary lead smelter) の近くに住む 1～5 歳の子供 579 人を対象に横断的疫学研究が行われ、子供では低い PbB 濃度でさえも、ヘマトクリットに有害影響を与えることが明らかになった (Schwartz et al. 1990⁸⁸)。貧血をヘマトクリット 35%以下と定義して、PbB が 20 µg/dL では貧血は認められなかった。解析によると、PbB 濃度とヘマトクリットの間には、強い負の非線形の量-反応関係が存在することが判明した (すなわち、PbB 濃度の増加と貧血が起こる確率の間に強い相関がある)。20 µg/dL と 100 µg/dL の間では、ヘマトクリットの減少は、PbB 濃度の増加に比例する比率よりも大きい。影響は最も年齢の低い子供で最強となった。

サウジアラビアの少年 200 人に対する研究では、PbB の濃度で 2 つのグループ、すなわち、“高” PbB 濃度 (> 15 µg/dL、平均 19±3 µg/dL)、“標準” PbB 濃度 (< 15 µg/dL、平均 6.5 µg/dL) に分けて調べ、PbB 濃度と血液学的検査値すべての間に負の相関があることを見出している (Kutbi et al. 1989⁵⁷)。ヘマトクリットと平均血球容積の値は、僅かに正常範囲より低かった。赤血球とヘモグロビンは正常範囲の低い側にあった。平均の血球ヘモグロビン濃度と白血球細胞は正常範囲にあった。著者らによると、このパターンは小球性貧血の初期段階を示唆するもので、これまで安全と考えられていた低い PbB 濃度 (約 25 µg/dL) が、小球性貧血の初期段階を引き起こす可能性があるとして述べている。しかし、より高い暴露グループも、より低い暴露グループも、調べられた全ての血液学的検査値に低値を示しており、認められた最低値は最も低濃度の鉛暴露群での値である。したがって、他の要因、例えば鉄分やミネラル分の欠乏などが、報告されている影響の原因になり得るということも排除できない (ATSDR 1999⁵)。

・最近の評価

鉛暴露は子供とおとな両方でのヘム合成の攪乱に関連している。PbB 濃度約 20～30 µg/dL の増加は、赤血球 δ-アミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) 活性を半減し、赤血球プロトポルフィリン濃度を二倍にする (フェロキラーゼの顕著な抑制を伴う) (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(5) 免疫系への影響

最近の疫学研究の所見は、鉛暴露が細胞性および体液性免疫への影響と関連することを示唆している。これらは血清免疫グロブリン濃度の変化などである。子供の体液性免疫のバイオマーカー研究では、PbB 濃度が 10 µg/dL より低い場合に、PbB 濃度の増大と血清 IgE レベル間の有意な関連性が一貫して認められている (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(6) 生殖・発生への影響

多くの文献が、高濃度の鉛が、男女の生殖機能に広範な影響を与えることを明確に指摘している。女性、特に妊娠中に暴露された女性は、流産、死産を経験している。今の時点では、そのメカニズムは分かっていないが、妊娠前や妊娠中の母親の栄養摂取やホルモン状態等の間接的影響から、男女の生殖能力に影響する配偶子形成に直接影響するものまで、様々の要因が関わっている可能性がある。ヒトのデータは、比較的少数の被験者から得られたものであるので、統計的解析に供するまでに至らない。慢性の低濃度の鉛暴露による生殖影響は、さらに分かっていない。PbB 濃度が 10 µg/dL である女性についての 2 つの研究では、自然流産率には影響しないという結果が得られている。男性の研究では、精子への影響が PbB 濃度 40 µg/dL 位から表われ始めるのではないかとされている (ATSDR 1999⁵)。

ヒトの研究におけるエンドポイントとしての先天異常の証拠では、出生以前の低濃度の鉛暴露と重大な先天性異常発生との関連は示されていない (ATSDR 1999⁵)。

・最近の評価

疫学的証拠によって鉛暴露と男性の生殖影響(精液の質の変化と妊娠までの時間の延長)とにわずかな関連があることが示唆されている。鉛暴露と女性の受胎能を評価するための十分な疫学データはない。ほとんどの研究では関連性が見出せず、あるいは高濃度の職業暴露を受けた集団における鉛暴露と甲状腺ホルモンおよび男性の生殖に関連する内分泌との間の弱い関連性が認められたのみである (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(7) 神経系への影響

①子供への影響

オハイオ州シンシナティの都心で生まれた子供 (80%以上が黒人) を対象に、185 人の被験者に対して行った研究の中間報告と、その後行った 305 人の完全な追跡調査の結果が

Dietrich et al. (1987a²⁷, 1987b²⁸) によって報告されている。母親の PbB 濃度は、胎児期の最初の訪問時に測定された。臍帯の PbB は出産時に測定し、乳児の PbB は生後 10 日と 3 か月に測定し、神経反応テストは生後 3、6 か月に行った。平均 PbB 濃度は、胎児期（母体）8.0 µg/dL（範囲 1～27 µg/dL）、臍帯 6.3 µg/dL（範囲 1～28 µg/dL）、10 日後 4.6 µg/dL（範囲 1～22 µg/dL）、3 か月後 5.9 µg/dL（範囲 1～22 µg/dL）であった。出生時体重や妊娠年齢等の周産期の健康要因を交絡因子として、多重回帰分析した結果、胎児期または臍帯の PbB 濃度と 3 か月後の精神発達指標（MDI: Mental Development Index）テスト成績との間、胎児期または 10 日後の新生児 PbB 濃度と 6 か月後の MDI との間には、逆相関があった。PbB 濃度と PDI の間には有意な相関は見られなかった。男の乳児と社会経済的地位の低い乳児は、MDI への影響に、より感受性が高いようである。そこで、この 2 種類の乳児に回帰分析を施すと、共変量を補正後の MDI ポイントは PbB の 1 µg/dL あたり、胎児期で 0.84、10 日齢の新生児で 0.73 ポイント減少した（すなわち、PbB 値が 10 µg/dL 増加すると、約 8 ポイント減少する）（Dietrich et al 1987a²⁷）。

シンシナティでの鉛の研究から、4 歳児 258 人の認知発達が調べられた（Dietrich et al. 1991²⁹）。認知発達は、子供のためのカウフマン評価テスト（K-ABC）を用いて、2.5 歳から 12.5 歳までの子供に対して、一般的思考力、情報処理、学力を測定することで、評価された。新生児の PbB 濃度が高いと、全ての K-ABC サブスケールで成績が悪かった。しかし、新生児 PbB と社会経済的地位の間には有意な相互作用が存在した。相互作用の性質を決定するために別個に行われた回帰分析から、相関は最貧困層の子供に限定されることが判明した。著者らによると、これは、比較的高い社会経済的地位にある家庭の子供と比べて、社会的に恵まれない環境の子供は、低 PbB 濃度の者でも認知能力の欠乏を示すため、としている。胎児期（母親）の PbB 濃度は、4 歳の認知能力とは関係がなかった。出生後の PbB 濃度と K-ABC サブスケールの間には、補正を施さない回帰分析では、有意な負の相関があった。これらの相関は、3～4 歳での PbB 濃度と生涯平均 PbB 濃度において、最も矛盾なく有意を示した。1～2 歳での PbB 濃度は、K-ABC の成績とほとんど関係がなかった。共変量を補正すると、出生後の PbB 濃度が K-ABC サブスケールに、統計的に有意な何らかの影響を与えることはなかった。5 歳児の同じコホートに対して引き続いて行われた評価では、胎児（母親）、新生児、生後の PbB 濃度は、SCAN（聴覚障害スクリーニングテスト）の FWS（Filtered Word Subtest：簡易単語テスト）の成績と統計的に有意で、逆

相関を示した。更に、生後の PbB が高いほど、K-ABC の全ての認知発達サブスケールでの成績が悪かったが、HOME (Home Observation for Measurement of the Environment : 家庭環境) スコアと最も関係があると見られる母親の知能を補正すると、統計的有意性は失われた。

シンシナティの鉛研究コホート、253 人の子供について、およそ 6.5 歳時に再び WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)-Revised : 改定版ウェクスラー知能テスト) を施行した (Dietrich et al. 1993a²⁶)。このコホートでは、PbB 濃度は、出産前が 8.3 µg/dL、出産後が 5 µg/dL であった。3 か月から 60 か月までの PbB 濃度は、2 歳時にピークとなり、以後減少した。非補正データの解析では、出産前後の PbB 濃度は、6.5 歳時の知的能力とは関係がないが、生後暴露のほぼ全ての指数が、Wechsler Performance IQ (ウェクスラー行動 IQ) と、また、生後 66 か月、72 か月での PbB 濃度と相関があった。言語 IQ は、テストを行った時期の PbB 濃度とのみ相関があった。PbB 回帰係数を HOME スコアに対して補正すると、母親の IQ、出生時体重、身長、子供の性別、妊娠中の喫煙、生後の PbB は、低いパフォーマンス IQ (行動 IQ) と関係していた。生後 5、6 年目の平均の PbB 濃度は、ウェクスラー・フルスケール IQ と逆の相関があった。種々の余因子の中で、通常は母親の IQ が、子供の全体 IQ の最強の指標であった。更なる解析の結果、生存期間を通じた平均の PbB 濃度が 20 µg/dL を超えると、平均の PbB 濃度が 10 µg/dL 以下の子供に比べて、行動 IQ が 7 ポイントほど低下することも示された。著者らによると、生存期間を通じた平均の PbB 濃度が 20 µg/dL の子供の多くは、生まれて間もなくの頃の PbB 濃度がかなり高かったという。Dietrich et al. (1993a²⁶) は、統計的有意性は、母親の IQ や HOME スコアのような共変数に対して補正した後でも残ると述べており、より年長の子供を調査対象として得られる値の精度や信頼性の向上が欠かせないとしている。

Dietrich et al (1993a²⁶) が調査した同じコホートの 245 人の子供を、生後およそ 72 か月たった時点で、Bruininks-Oseretsky 運動熟達テスト (BOTMP) を使って、総合運動および緻密運動機能の総合評価ならびに標準化評価が行われた (Dietrich et al. 1993b²⁵)。著者らは、運動発育の度合いは、社会経済的地位の低い母集団では、認知や他の言語関係の指数よりも、社会的引き継ぎ (sociohereditary) の共因子による交絡を受けることが少ないとの仮説を立てている。BOTMP では、総合運動スキルは、徒競走、敏捷さ、バランス、左右協調、体力についてのサブテストで、緻密運動スキルは、反応スピード、視覚-運動コント

ロール、上肢スピード、機敏さ、についてのサブテストで、評価されている。子供達は、グループとしては、左右協調、体力、上肢の平衡、上肢スピード、機敏さでは平均的能力を示したが、バランス、反応スピード、視覚運動コントロールのサブテストでは、国の基準より劣っていた。共変量補正を行う前は、出産前後および新生児期の PbB 濃度は、バランス、体力、上肢の平衡、反応スピードと相関がなかった。しかし、出産後の母親または新生児、あるいはその双方での PbB 値は、左右協調、視覚運動コントロール、上肢スピード、機敏さのサブテストでは、緻密運動の総合評価と同様、そのスコアの低さと明らかな相関を示した。HOME スコア、母親の IQ、社会階級、子供の性別、人種に対する補正後でも、上述の 4 つ、左右協調、視覚運動コントロール、上肢スピード、機敏さ、と緻密運動の総合評価は、依然として出産後の母親または新生児、あるいはその双方での PbB 値とある程度有意な関係を維持した。ここでも、胎児期（母親）の PbB は BOTMP 能力と関係がなかった。しかし、新生児期 PbB 濃度は、上肢スピードと機敏さのサブテスト、並びに、緻密運動の総合評価の低さと有意な相関を示し、左右協調に関するスコアの低下とも僅かながら相関を示した。更なる解析の結果、生存期間の平均の PbB 濃度が 9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の子供は、最低濃度に属す子供に比べて、左右協調のサブテストと緻密運動の総合評価でスコアが低くなった。

いくつかの前向き研究では小児の持続的な神経行動学上の障害と鉛の暴露指標との間に反比例関係があることを報告している。

ユーゴスラビアのコソボにおけるコホート群研究では、誕生から 4 歳になるまで半年毎に計測された PbB はそれぞれの年齢の時点での GCI（一般認知指数）の低下と有意な関連があった（Wasserman et al. 1994¹⁰⁸）。四年間で GCI 値は推定 5 ポイント低下したが、一方で PbB は生後 24 か月から 48 か月の間に 10 から 25 $\mu\text{g}/\text{dL}$ まで上昇した。その後に行われた 7 歳時点での評価では、生涯における PbB 値の 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ への変化は約 4 ポイントの IQ 低下と関係があるとわかった（Wasserman et al. 1997¹⁰⁹）。

オーストラリアのポートピリーにおけるコホート研究では、6、24、36 か月の時点で小児の神経行動学テストと PbB レベルの対数値には有意な反比例関係があり、誕生から 4 歳までの総合平均も同様であった（McMichael et al. 1988⁶⁶）。PbB の累積平均が 10 から 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に増加すると推定 GCI はおよそ 7.2 ポイント低下した。7 歳では PbB レベルが 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に増加すると IQ はおよそ 4.4 から 5.3 ポイント低下した（Baghurst et al.

1992⁷⁾。この年齢では視覚行動成績と生涯の平均 PbB 値の関連が有意で、このパラメータが IQ より感受性の高い指標である可能性を示唆している (ATSDR 1999⁵⁾)。8 歳時点で行われたテストでは歯中の鉛濃度と知的発達にも反比例関係があった (McMichael et al. 1994⁶⁵⁾)。11 歳から 13 歳の時点で、このコホート群は神経行動学上の障害が持続していた (ATSDR 1999⁵⁾)。

2 つの研究が、低濃度の PbB で見出された知見について報告している。Wang et al. (1989¹⁰⁷⁾) は、中国の上海にあるバッテリー工場の近隣に居住する児童に関して報告している。鉛中毒の明らかな徴候のない子供において、PbB 濃度と神経心理学的所見の間に有意な量-反応関係が認められた。これらの子供 (6 歳から 14 歳) の PbB 濃度は 1~>30 µg/dL で、IQ は PbB 濃度が増加するにつれて低下した。この量-反応関係は交絡因子についてコントロールした後も認められた。また、PbB が 10 µg/dL 増加すれば、言語 IQ が 8 ポイント、行動 IQ が 7 ポイント、トータル IQ が 9 ポイント低下すると推定している。

Silva et al. (1988⁹⁴⁾) は、ニュージーランドの 11 歳児 579 人 (ヨーロッパ系と太平洋諸島出身のマオリ人の両方) を対象に、知能、読み、行動の面での問題を評価している。平均 PbB レベルは 11.1 µg/dL (範囲 4~50 µg/dL) であった。著者らは、PbB 濃度の増加とともに、行動面での問題 (注意力散漫と多動) が顕著に増加しているのを認めた。

PbB 濃度と神経行動学的発達との間には全く関連がないとする報告や、永続的ではない影響もあることを示唆する報告がなされている。胎生期または生後間もない時期における一般環境大気中の低濃度の鉛暴露は、4 歳で精神あるいは運動機能の発達に影響を及ぼすという仮説の検証を意図した研究で、オーストラリア人の子供に関するコホート調査が行われた (Cooney et al. 1989a¹⁶⁾)。予想される交絡因子を最小限にし、統計の信頼性を高めるために、厳密な基準を用いて均一なサンプルを選定した (n=207)。出生時 (臍帯血)、4 歳まで 6 か月間隔で、さらに 5 歳で再度 PbB 濃度を測定した。このサンプルは十分な教育を受けた中流層から抽出されている。出生時から 18 か月まで、平均 PbB 濃度は上昇し、その後 48 か月まで一様に低下した。生後 42 か月でオーストラリアのレベルに達したサンプルのパーセントは 1.5%で、48 か月では 0.5%であった。48 か月での幾何平均 PbB 濃度は 10.1 µg/dL であった。この研究では、現在ないしは以前の PbB 濃度と、4 歳時の発達面での結果との関連は認められていない。

13 の研究に対するメタ解析（用意されたデータは PbB と子供の IQ との間の逆の相関を示している）では、報告されている結果を得る同時確率は 10 億分の 3 以下だと結論付けている（Needleman 1987b⁷⁰）。この解析では、低濃度の PbB で観察された影響は、真実であり、偶然のものではないことを示している。

Needleman & Gatsonis（1990⁷¹）は 12 件の研究のメタ解析を行った。そのうち 7 件は暴露の測定に PbB 濃度を用い、5 件は歯の鉛量を測定していた。これらの研究で調査されていた共変量は社会経済的地位（SES）、親の要因（親の健康度など）、親の IQ、親による子供の養育度（rearing measures）、周産期要因（出生時体重、出産から退院までの日数など）、肉体的要因（年齢、体重、病歴）および性別である。一件の研究を除いたすべての研究で鉛の回帰係数 t 値はマイナスであり、PbB のグループでは $-0.36 \sim 0.48$ の範囲であり、歯の鉛含有量を調べたグループでは $-3 \sim -0.3$ の範囲であった。彼らの解析はまた、どの研究も単独で最終所見の有意性の決め手になるものはないことも示した。

Pocock et al.（1994⁷⁵）も 5 件の前向き研究と 14 件の PbB 濃度の横断研究、個別の歯の鉛濃度と全体的な濃度を調べた 7 件の研究を解析した。1979 年以降に発表された研究のみが解析の対象となった。前向き研究の解析では、臍帯血中の鉛量と妊娠中の母親の PbB 量のいずれもその後の IQ と関連がなかった。2 歳頃の PbB は IQ に対してわずかに有意差のある反比例関係を示し、それは学齢期以前の時期を通して平均的な PbB 値が与える影響より大きかった。推定平均変化は PbB が $10 \mu\text{g/dL}$ から $20 \mu\text{g/dL}$ で IQ ポイントがマイナス 1.85 であった。PbB の横断研究では PbB が $10 \mu\text{g/dL}$ から $20 \mu\text{g/dL}$ で IQ の平均的変化の総合推定値はマイナス 2.53 ポイントだった。歯の鉛濃度の横断研究では $5 \mu\text{g/dL}$ から $10 \mu\text{g/dL}$ でマイナス 1.03 ポイントだった。共変動を調整したものと調整を行わなかったものの関連を比較すると、少数の例外を除き、調整で関連は 1.5 ポイント以下に減少した。これら 26 の研究の解析は PbB 値が $10 \mu\text{g/dL}$ から $20 \mu\text{g/dL}$ に、または歯中の鉛が $5 \mu\text{g/dL}$ から $10 \mu\text{g/dL}$ に倍増すると、フルスケール IQ の平均値がおおよそ 1 から 2 ポイント減少することが示された。それ以下の値で鉛の影響が無視し得る閾値があるのかどうかは明らかでない。

Schwartz（1994⁸⁷）は学齢期の児童の PbB 濃度とフルスケールの IQ を関連付ける、長期的研究 3 件と横断研究 5 件の計 8 件の研究を解析した。交絡の可能性を調べるため、ベ-

スラインのメタ解析は感度解析を行い、交絡因子の可能性が高い、鍵になる要因が異なる研究結果の比較を行った。解析では PbB が 10 $\mu\text{g/dL}$ から 20 $\mu\text{g/dL}$ に増加すると IQ が推定 2.57 ポイント減少した。個人を扱った研究を除いた解析ではいずれの研究も単独では目立った結果が出ていないようである。長期的研究では IQ の低下は 2.96 で、横断研究では 2.69 であった。恵まれない環境にある集団の研究では IQ の推定減少ポイントは 1.85 で、そうでない集団では 2.89 であった。Schwartz の解析で興味深いのは、低い PbB 濃度で高い勾配が見られたことである。PbB の平均濃度が最低 (6.5 $\mu\text{g/dL}$) だったボストンでの前向き研究を直接解析したもの (Bellinger et al. 1992⁹) では、鉛が IQ に与える閾値の証拠は認められなかった。

ヨーロッパのマルチセンター研究 (Winneke et al. 1990¹¹²) では、固有の品質保証要素を持つ共通プロトコルで、ヨーロッパ 8 か国において行われた 8 件の単独の横断研究を組み合わせて評価した。6 歳から 11 歳までの合計 1879 名の児童が対象となった。PbB 濃度を暴露量の測定基準とし、その範囲は 5~60 $\mu\text{g/dL}$ であった。全体的な統計解析は uniform predetermined 回帰モデルを使用し、年齢、性別、父親の職業上の地位、母親の学歴を交絡因子または共変量とした。解析の結果、PbB と IQ にわずかな有意差 ($p<0.1$) のある反比例関係が認められ、PbB が 5 $\mu\text{g/dL}$ から 20 $\mu\text{g/dL}$ に増加すると IQ が 3 ポイント下がると推定された。はるかに高い有意差のある相関が、視覚-運動協調と連続選択反応の成績に見られた。しかし鉛の影響で説明される変動は決して総変動の 0.8%を超えることはなく、用量-反応曲線上にはっきりとした閾値も示されなかった。

無機鉛の環境保健基準に関わるタスクグループが 4 件の前向き研究と 4 件の横断研究について別のメタ解析を行った (IPCS 1995⁴⁹)。 (前述のヨーロッパマルチセンターの研究は解析に含められた横断研究のうちの一件である。) 6 歳から 10 歳までの児童のフルスケール IQ の測定結果が調査され、暴露の測定値としては PbB 濃度を用いた。暴露の測定値として特定の時期の値ではなく、蓄積値が使用された前向き研究の解析では、PbB と IQ の変化には統計的有意差がなかった ($p>0.05$)。しかしながら変数の逆数に基づいて重み付けすると、PbB 値が 10 $\mu\text{g/dL}$ 増加すると、フルスケール IQ において重み付けした平均が 2 ポイント減少するという結果を得た。特定な時期の血中濃度を検討した場合には、IQ との反比例関係は著しいもの、非常に強いもの、弱いもの、微妙なものまでさまざまだった。横断研究の解析では PbB 濃度の増加と IQ に有意な反比例関係が見られたのは 10 件のうち

2 件の研究であったが、統計的分散不均一性 (heterogeneity) の証拠は見られなかった。メタ解析ではフルスケールの IQ は PbB が 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ から 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に増加すると 2.15 ポイント減少すると推定された。IPCS (1995⁴⁹) はまた、鉛の測定値と社会的に恵まれない指標には正の相関があると確認した。社会的またその他の交絡因子がコントロールされれば、ほとんどの場合において鉛の測定値と IQ の関係は (反比例の) 向きは変わらないまでも、弱まる。

明らかな末梢神経障害が PbB 濃度 60~136 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の子供で認められている。Erenberg et al. (1974³³) がレビューした小児鉛神経障害、全 14 例の内、5 人 (内 4 人は黒人) は鎌型赤血球症でもあったことから、この文献の著者らは、鎌型赤血球症の子供は鉛神経障害に罹患しやすいのではないかと指摘している。しかし、人種への影響も排除できない。1 つの症例研究 (Seto & Freeman 1964⁹³) では、PbB 濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ の子供で末梢神経障害の兆候が現れると報告しているが、長骨に鉛のライン (lead lines) が認められることから、過去の暴露がピーク PbB レベルで $\geq 40 \sim 60 \mu\text{g}/\text{dL}$ に達し、場合によっては 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えている可能性もある (U.S. EPA 1986a¹⁰⁴)。NCV (神経伝導速度) の研究によると、アイダホ州 Kellogg にある製錬所 (smelter) の近くに住む子供では、個人の NCV と 13~97 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超える PbB 濃度の間には負の相関があることが示されている (Landrigan et al. 1976⁵⁸)。これらのデータを、この影響には閾値があるかどうかの観点から再解析された。3 つの異なった解析方法 (区分回帰、ロジスティック回帰、二次回帰) から、PbB 濃度 20~30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で NCV に閾値があることが判明した (Schwartz et al. 1988⁸⁶)。

末梢神経機能テスト (特に伝導速度) の結果全体では、PbB 濃度と伝導速度に反比例関係があると示唆されている。キレート療法により PbB が減少した労働者の運動神経伝導速度が著しく改善するのを発見した Araki et al. (1980⁴) の研究では、鉛の役割は明らかであった。研究によって結果が一致していないのは、評価された神経系、方法、鉛暴露の特徴づけ、交絡の調整の違いによるものかもしれない。Davis & Svendsgaard (1990²²) は 32 の研究のメタ解析を行い、中枢運動神経の受ける影響は他の神経に比べ信頼が置けることを見出した。成人に認められた神経伝道速度減少の LOAEL は PbB 濃度 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ とされた (Seppalainen et al. 1983⁹²)。末梢神経伝導速度の減少が、反応時間、握力、視覚-運動協調などを調べる行動テストの成績にいくらか影響したと考えられる (ATSDR 1999⁵)。

小児で鉛中毒の症状が認められない者には一致した結果は出ていない。しかし一般的に、

小児の鉛への暴露と認知力の発達には負の関係があると示唆されている。平均 PbB 値がおよそ 50~70 $\mu\text{g/dL}$ で IQ 約 5 ポイントの低下が見られる (de la Burde & Choate 1972²³, Rummo et al. 1979⁸⁴) などの神経行動学上の障害が起こると考えられている。PbB 値 30~50 $\mu\text{g/dL}$ では IQ が約 4 ポイント低下する (歯の象牙質の鉛量と U.S. EPA (1986a¹⁰⁴) によるその他のデータから推計) と考えられている (Needleman et al. 1979⁷²)。Hawk et al. (1986⁴³) は PbB 値 6~46 $\mu\text{g/dL}$ の範囲で IQ との間に有意な反比例関係を見出した。Schroeder & Hawk (1987⁸⁵) は、社会経済的階層が低い黒人の子供の間で PbB 値に明確な閾値が無く、ごく低い値でも IQ が減少することを発見した。スコットランドのエジンバラで行われた、それより高い、多様な社会経済的階層の地域の子供を研究した例でも、PbB の量と IQ に有意な反比例関係を見出したが、最も鉛量の多い、PbB が平均 22.1 $\mu\text{g/dL}$ のグループから最も低い 5.6 $\mu\text{g/dL}$ のグループまで、明らかな閾値は見られなかった (Fulton et al. 1987³⁸)。したがって PbB 値と認知機能の反比例関係に閾値が存在しないのは特別の社会経済的地位の子供に限らず、一般的に当てはまるということである。Fulton et al. (1987³⁸) のデータは PbB レベルが <25 $\mu\text{g/dL}$ の鉛暴露で IQ が低下するという証拠を示している (ATSDR 1999⁵)。

・最近の評価

乳児および子供 (7 歳以下) での発育初期 (胎児、新生児、および出生直後よりは後の期間) における鉛暴露の神経行動影響が、異なった試験デザイン、多様な人口集団、異なった発達評価プロトコルからなる多くの試験にわたって、顕著な整合性が認められている。神経認知能力および他の神経行動の結果への鉛の悪影響は、ごく最近の研究において、多くの交絡因子 (養育の質、親の知能、および社会経済学的状態など) を調整した後でも明らかである。これらの影響は不可逆的で、青年期および若い成熟期にまで持続するようである。鉛への暴露が幼稚園児および就学年齢児の学力に影響するという証拠は、PbB 濃度が、2~8 $\mu\text{g/dL}$ 以下で認められている。同時期の PbB 濃度が 1 $\mu\text{g/dL}$ から 10 $\mu\text{g/dL}$ まで増加すると、フルスケール IQ が 6.2 ポイント低下すると予測されており、それはいくつかの国で適切に実施された 7 つの前向き疫学研究のプール結果解析に基づいて算出された (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

②成人への影響

鉛蓄電池の男性労働者を、暴露濃度によって、低 (平均 PbB 濃度 20.4 $\mu\text{g/dL}$ 、範囲 11.1

～27.1 µg/dL)、中 (平均 PbB 濃度 31.7 µg/dL、範囲 26～35 µg/dL)、高 (平均 PbB 濃度 52.5 µg/dL、範囲 45～60 µg/dL) の 3 つに分けて、それぞれ 20 人ずつの調査が行われた (Campara et al. 1984¹³, Zimmerman-Tanselia et al. 1983¹⁴)。矛盾のない、有意な量 - 反応傾向が、食欲減退、下肢の感覚異常、上肢のだるさ、目的喪失などの兆候という形で観察されている。最も顕著な増加は、鉛濃度の高いグループでの神経症状である。また、鉛濃度の高い労働者で、神経行動学的試験成績が顕著に劣っており、識別試験や視覚-運動協調作業、言語推論能力 (verbal reasoning ability) が、最も大きく損なわれている (Campara et al. 1984¹³)。

低い暴露濃度で神経学的影響があるというこれらの研究の結果から、大人に明確な神経毒性兆候や症状が表れる最低濃度が、40～60 µg/dL の範囲にあることを示している。これらの神経兆候や症状は、鉛中毒による他の明確な兆候や症状 (消化器の不調など) の表れる PbB レベルとおおよそ同じ濃度で表れると考えられる (ATSDR 1999⁵)。

91 人の労働者を PbB 濃度を基に 3 つのグループ (<20 µg/dL、21～40 µg/dL、41～80 µg/dL) に分け、統語的推論、連続反応時間、カテゴリー探索、視覚空間記憶、カテゴリー探索思い出しなどの一連の神経心理学的テストが行われた (Stollery et al. 1989⁹⁹)。また、気分に関する検査リスト項目も全て行った。3 つの暴露グループで、気分には有意な差は認められなかった。PbB 濃度が高い労働者は、連続反応時間、カテゴリー探索テストに障害が明らかであり、統語的推論に軽微の難点があり、言葉の自由な思い出し (verbal free recall) に遅れを示した。一般に、障害の程度は PbB 濃度と相関があった。連続反応時間の障害が、PbB 濃度の最善の指標であった。これらの労働者 70 人の追跡調査は、以前の研究結果を裏付けている (Stollery et al. 1991¹⁰⁰)。主な障害は感覚運動反応時間の遅れで、これは課題の認知要求が低いときに最もはっきりと表れる。この反応は高 PbB 濃度の労働者に限定される傾向があった。

追加で行われた研究では、反応時間の遅れの根拠を明らかにするため、準備なしの 5 つの反応時間テストを自由に選ばせ、70 人の労働者の能力を試した (Stollery 1996⁹⁸)。その結果、鉛は簡単な動きを行うスピードと意思決定の両方を損ない、意思決定の遅れは、末梢神経的というよりも中枢神経的な要因によるものであることを示唆している。ATSDR は、これらの研究の限界は鉛被毒のない対照がなく、被験者の暴露期間がバラバラであり、断面的暴露データしか備わっていないことである (即ち、過去における PbB 濃度の履歴が不明であること) としている (ATSDR 1999⁵)。

鉛を取り扱う労働者の腕と脚を電気刺激し、神経の伝導速度を測定した末梢神経機能に関する利用可能な研究が数多くある。

前向き職業研究において、対照と比べ、PbB 濃度 30～48 µg/dL の労働者に神経伝導速度 (NCVs) の低下が認められた (Seppalainen et al. 1983⁹²) が、別の研究で PbB 濃度 60～80 µg/dL の労働者の NCVs には対照と比較して有意差は認められなかった (Spivey et al. 1980⁹⁶)。新規採用の高暴露労働者で、1 年間の暴露後の正中神経 (運動神経、知覚神経) および尺骨神経 (運動神経、知覚神経) において、また、2 年または 4 年間暴露後の同群の正中神経の運動神経伝導速度において NCVs の低下が見られた (Seppalainen et al. 1983⁹²)。NCVs への影響の程度は暴露が続くとともに弱まるようであるが、本研究での高暴露労働者の幾人かは雇用から 1、2 年後に退職している。従って、NCVs に明らかな改善が見られたのは、健康な労働者の効果による可能性がある。同様の健康な労働者の効果が、1 年以上暴露された 55 人の労働者を対象に尺骨神経 (運動神経、遅繊維(slow fiber)神経) および腓骨神経 (運動神経) を調べた Spivey et al. (1980⁹⁶) で陰性結果となった原因の可能性がある。研究デザインに違いがあり、一方は暴露歴を予想し、他方は過去にさかのぼって得ていた。測定したエンドポイントも異なり、Spivey et al. (1980⁹⁶) は正中神経を調べておらず、Seppalainen et al. (1983⁹²) の研究ではそれが最も感受性の高いエンドポイントであった。

・最近の評価

大人の神経系への鉛の影響は、認知の保存 (すなわち、脳の障害を補う能力) を検査する神経行動テストでは検出できない。競合するリスクファクターを考慮した場合、環境からの鉛暴露が、年配者の認知力成績低下と関連するという一貫した証拠は全くない (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(8) 発がん性

高濃度の職業曝露集団の疫学研究では、鉛と肺がん・胃がんの関係が示唆されている。しかし、様々な潜在的な交絡因子、例えば金属の共曝露 (ヒ素、カドミウムなど)、喫煙、および食事習慣などの存在により証拠は限られている (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

テトラエチル鉛に暴露した労働者における、発がん研究では、この物質への暴露と直腸

がんの間に、統計的に有意な相関（オッズ比＝3.7、90%信頼区間 1.3～10.2）が見出されている。このオッズ比は、高いまたは非常に高い累積暴露では、4 倍に増加し、量－反応関係を立証している。潜伏期間を 10 年と仮定すると、相関は更に明確になる。暴露労働者で、他の部位（脳、腎臓、肺、脾臓、骨髄）でのがんの発症は増加していない。1973 年から 1983 年にかけて鉛に暴露されたフィンランドの労働者 20,700 人についての研究では、PbB 濃度が、過去に 21 µg/dL 以上を示した労働者では、がん全体の発症率は 1.4 倍、肺がんのそれは 1.8 倍に増加している（Anttila et al. 1995³）。しかし、全コホートの死亡率は期待値より低く、ある病因の死亡率が大きくなるというはっきりとした証拠はなかった。肺がんと鉛への生涯暴露指数の間の相関を調べ、可能性のある交絡因子に関する情報を得るために、著者らは、肺がんの症例－対照研究を行った。解析結果から、鉛とエンジン排棄物への同時暴露が、肺がんのオッズ比増加となって表れることを示した。この同じコホートへの研究を継続し、PbB 濃度が 29 µg/dL 以上の労働者は、14.4 µg/dL を超えない労働者より、神経系のがん、特に、神経膠腫（gliomas）のリスク過剰があることを見出した（Anttila et al. 1996²）。しかし、この文献の著者らは、症例が少なく、追跡期間も短いので、確固たる結論を引き出すことは出来ないと述べている。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

鉛化合物の経口 LD₅₀ 値についての適切な文献はない（ATSDR 1999⁵）。LD_{Lo} については、酢酸鉛：191 mg Pb/kg（イヌ）、塩化鉛：1490 mg Pb/kg（モルモット）、硝酸鉛：313 mg Pb/kg（モルモット）、酸化鉛：1300 mg Pb/kg（イヌ）、硫酸鉛：1366 mg Pb/kg（イヌ）、20500 mg Pb/kg（モルモット）の値がある（ATSDR 1999⁵）。

(2) 一般毒性

・心血管系

毒性試験では心血管機能への鉛の影響が確認されている。遺伝的に血圧が正常な動物において、PbB 濃度 20～30 µg/dL を生じさせる鉛暴露後、休止期間を置いた後に、長期間持続する動脈の高血圧が遅れて現れている。*in vivo* と *in vitro* 試験の多くは、鉛によって引き起こされた高血圧症の病因として酸化ストレスの役割の証拠を示している。しかし、なぜ、低い（高くない）鉛暴露濃度が実験動物の高血圧症を起こすかについて、動物試験の鉛の

心血管系への実験的な検証では不明瞭である (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

・腎臓

実験動物の試験では、吸収した初期の鉛は主として腎臓に蓄積されることが実証されている。これは、主に糸球の濾過、続いて起こる再吸収、および（小程度であるが）血液からの直接吸収を通じて起こる。低用量鉛投与動物および高用量鉛投与動物の両方とも、鉛暴露の最初の3か月間に「過剰濾過」現象を示した。鉛によって引き起こされる腎毒性での生化学的変化についての調査は、酸化のストレスと、ニトロチロシンの有意な増加および窒素酸化物(NOx)の尿排出の実質的な減少を伴うNOの関与の役割を示唆した(U.S. EPA 2006¹⁰²)。

・ヘム合成

動物試験では、鉛中毒が赤血球の生存を妨げ、赤血球の活動が変更されることが示されている。血液学的パラメータ（平均血球容積 (MCV)、平均血球ヘモグロビン (MCH)、平均血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) など）もまた、鉛暴露によって有為に減少した。これらの影響は赤血球による鉛の吸収に起因している。赤血球膜を通過する鉛の輸送はエネルギーと無関係であり、キャリアの介在と鉛の摂取はバナジン酸塩感受性の経路を通して陰イオン交換により調整されるようである (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

赤血球 ALAD 活性比(酵素活性の活性化／比活性化の比率)は鉛の投与の様式を問わず、用量に依存した鉛暴露の測定で、感受性が高いことが明らかにされている。赤血球における競合酵素動態解析で、ヒトとカンクイザル両方から鉛による同様な抑制作用が示されている (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

(3) 生殖・発生毒性、神経発達

PbB 濃度が 30 µg/dL 以上で、雄ラットでは精子数への影響および精巣萎縮が認められ、雌ラットでは性周期への影響が報告されている (WHO 2003/1996¹¹⁰)。

鉛が雄性および雌性の生殖機能と発生に一時的および持続的影響を与えることと、視床下部－脳下垂体－性腺というラインに沿った複数のポイントで内分泌機能を攪乱するという、1986年の鉛のEPA大気質クライテリアドキュメント (U.S. EPA 1986a¹⁰⁴) で示された結論を、最近の毒性試験結果は支持している。作用機序について共通様式が存在する証拠はあるが、血中テストステロン濃度への一貫した影響が、鉛暴露された動物で毎回認められていないため、このエンドポイントについての用量反応関係を導くことは難しい (U.S.

EPA 2006¹⁰²⁾。

Hilderbrand et al. (1973^{43a)}) による試験で、雌雄の Sessco ラット (1 群 20 匹) に低用量の酢酸鉛 (雌 : 0、0.014、0.26 mg Pb/kg/day、雄 : 0、0.013、0.26 mg Pb/kg/day) を 30 日間経口投与したところ、PbB はそれぞれ雌 : 14、30、53 µg/dL、雄 : 14、19、30 µg/dL であった。雌では、両用量群で発情周期の不規則化が起こり、高用量では卵巣嚢胞が認められた。雄では、高用量群の精巣に損傷が認められ、両用量群で前立腺重量の増加が認められた。

雄ラット (系統、匹数不明) に酢酸鉛 0.0015、0.005、0.05 mg Pb/kg/day を 20～30 日間飲水投与した試験が旧ソ連で実施されている (Krasovskii et al. 1979^{56a)})。0.05 mg Pb/kg/day 群では、精子運動能の低下および酸性ホスファターゼ活性の増加が認められた。ライディッヒ細胞の異栄養性変化 (dystrophic changes) は 0.005 mg Pb/kg/day 群の性腺で認められた。

出産前の Long-Evans ラットに妊娠期間を通して、酢酸鉛 0、32、48、64 mg Pb/kg/day を経口投与したところ、認められた唯一の影響は高用量群の胎児の発育阻害である (Miller et al. 1982⁶⁷⁾)。胎児の脳や同腹児数に影響が見られないので、ラットの発生に鉛は影響しないということである。母動物の PbB 値は交配前には 80～92 µg/dL で、妊娠期間中は 53～92 µg/dL であった。対照群のラットの平均 PbB は 6～10 µg/dL であった。

同様な結果が妊娠 6 日目から 16 日目まで 390 mg/kg/day を強制経口投与されたラットにも観察された。胎児毒性 (骨格発達の遅延) は母動物毒性のある高用量では明らかだった (ATSDR 1999⁵⁾)。妊娠 5 日から 21 日まで、0.6% の酢酸鉛をラットに飲水投与したところ (推定用量 502 mg/kg/day)、死産児の発生率が対照群では 2% であるのに対して 19% の死産児が認められた (Ronis et al. 1996⁸¹⁾)。

同様な実験プロトコルを用いたその後の実験では、同じ研究者グループが妊娠 5 日から 21 日まで Sprague-Dawley ラットに 0.45% (約 377 mg/kg/day) の酢酸鉛を飲水投与したところ、死産児発生率は 28% であった (Ronis et al. 1998b⁸³⁾)。この暴露群の児の出生時平均 PbB レベルは 197 µg/dL であった。0.15% の酢酸鉛に暴露されると雄では出生時の体重と頭臀長が有意に減少し、雌雄とも肛門-生殖器間距離 (AGD) が短かった。生後 85 日まで 0.45% の酢酸鉛を飲水投与したラットは性成熟前 (puberty) とそれ以前での成長率が有意に劣っ

た。生後 55 日から 86 日までの成長率は対照群と変わらなかった。低濃度（0.15%および 0.05%酢酸鉛）暴露群では成長率の有意な変化は認められなかった（Ronis et al. 1998c⁸²）。この文献の著者らは鉛が成長ホルモンの分泌に影響する可能性を述べており、後にそのことが、成長ホルモン依存性がわかっているいくつかのエンドクリンと生化学的なパラメータを測定することで確認された（ATSDR 1999⁵）。

報告されている鉛の雄の生殖影響は、試験間で大きく異なり、ある試験では重篤な有害影響が認められ、別の試験では影響がないか、ほとんどない結果である。この変動しやすい所見は、ホルモン調節に関係する複雑なメカニズムと、鉛の作用部位が多数あることによるものと考えられている。Sokol et al. (2002^{94c}) は、試験間の結果の相違は、おそらくその一部は、用量と暴露期間に依存するいくつかの毒性影響の発現をおこさせる、視床下部-脳下垂体-性腺（HPG）ラインの順応性のあるメカニズムによるものであることを示唆している。この起こり得る順応化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない。鉛暴露が引き起こす、用量（PbB）に関連する血清テストステロン濃度および精子形成の低下は（PbB < 50 µg/dL において）視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の mRNA の増加を伴う。後者の影響（精子形成の低下）は、より高い暴露（PbB > 50 µg/dL）および暴露期間の増大によって弱められる（Sokol et al. 2002^{94c}）。Sokol & Berman (1991^{94b}) は、鉛によって生じる雄ラットの生殖毒性は暴露の時期が大きく影響することを発見した。ヒト以外の霊長類で行われた試験では、暴露時期の重要性を支持しており、雄の生殖への鉛の有害影響は、年齢（すなわち暴露された時期における発達段階）および暴露期間に依存することを裏づけている（Foster et al. 1993^{37a}, Singh et al. 1993a^{94a}）。これらの影響が鉛暴露のストレスへの生理学的適応によるものなのか、あるいは、HPG ラインにおける多数の影響への明確な用量-期間-反応関係がもたらすものなのかは、現在明らかでない（U.S. EPA 2006¹⁰²）。

交配前から妊娠期間を通じて 448 mg/kg/day の酢酸鉛を飲水投与した Long-Evans ラットの出生児を観察し、神経発達のエンドポイントについて評価した（Rabe et al. 1985⁷⁶）。出生児は生後 2 日目に鉛に暴露されていない養母に託された。暴露された母動物の児の生後 1 日目 PbB レベルは平均 98 µg/dL で 16 日目では 20 µg/dL であり、対照群の出生児はどちらの日齢でも 10 µg/dL であった。投与群の児の出生時体重は対照群に比べて少なかったが、生後 30 日では変わらなかった。生後 17 日目の児に、平面立ち直り反応と負の走地性反射、

空間識別、T 迷路での逆転学習のテストを行ったが、神経行動学上の機能は出生前の鉛暴露の影響を受けていなかった。

Draski et al. (1989³¹) により Binghamton Heterogeneous Stock (HET) マウスを用いて行われた試験では、妊娠中のマウスに酢酸鉛 (608 mg Pb/kg/day) を飲水投与した。同腹の出生児は出生以後も酢酸鉛の暴露を受けるように里子養育された。投与された母動物の PbB 値は 100 µg/dL (対照群は <10 µg/dL) で、生後 5 日から 15 日目では児マウスの PbB 濃度は 76 µg/dL ~ 130 µg/dL であった (対照群は 3 ~ 6 µg/dL)。オープンフィールド試験とホームケージに戻るまでの時間 (計測試験) においては、母動物が妊娠中暴露された期間の (胎児の) 発生の段階と、試験された齢と条件によって行動パターンに変化が見られた。

子宮内で酢酸鉛の暴露を受け、母乳で暴露を受け、飲水でも暴露を受けた 6 か月齢の Wistar ラットにもオープンフィールド試験を行った (Rodrigues et al. 1993⁸⁰)。鉛の用量は約 18、36、146 mg Pb/kg/day で、PbB 濃度はそれぞれの群で 51、67、169 µg/dL であった。中、高用量群では鉛の投与で行動パターンに異常が起き、オープンフィールドでは活動が増加し、環境に馴化できなかった。

ラットの出生前、出生後、さらに長期にわたる鉛への暴露研究のさまざまな局面が報告された。Kimmel et al. (1980⁵³) により行われた適切な試験では、雌の CD ラットに離乳後から交配、妊娠期間、授乳期間を通して酢酸鉛 0.07、0.7、3.5、35 mg Pb/kg/day を飲水投与した。児は離乳後から母動物と同じ水を飲んだ。さらに母動物の何匹かは妊娠 21 日目または 22 日目に剖検され、胎児と子宮が調べられた。母動物毒性 (用量依存的な体重のわずかな減少、膣開口の遅延) を引き起こす用量は 3.5 mg/kg/day 以上であると見なされた。鉛への暴露は、雌の受胎、分娩予定日までの妊娠の保持、分娩の能力に影響しなかった。胚・胎児毒性、奇形の発生率は、鉛投与群と対照群の間に明らかな差はなかった。妊娠期間と出生時体重には影響がなかったが、35 mg/kg/day 群の雌の出生児では、生後一日目の頭臀長が対照群に比べて有意に短かった。交配直前と妊娠 21 日目の平均 PbB 値は、対照群では 1 ~ 4 µg/dL、0.7 mg/kg/day 群では 9 ~ 12 µg/dL、3.5 mg/kg/day 群では 20 ~ 23 µg/dL、7 mg/kg/day 群では 24 ~ 35 µg/dL であったが、35 mg/kg/day 群の報告はない (Kimmel et al. 1980⁵³)。

ラットの行動反応を評価するために、Taylor et al. (1982¹⁰¹) は交配前から妊娠期間、授

乳期間を通じて酢酸鉛 28、56 mg Pb/kg/day を雌ラットに飲水投与した。暴露された動物から生まれた生後 11 日の児に行った、反応の習得テストには有意差が認められなかったが、報酬が与えられなくなってから反応が消失するまでの時間には有意な遅延が見られた。生後 21 日の PbB 値は対照群では 3.7 µg/dL、低用量群では 38.2 µg/dL、高用量群では 49.9 µg/dL であった。

Jett et al. (1997⁵¹) は交配 10 日前から妊娠期間中、そして授乳期間を通して雌の Long-Evans ラットに 250 ppm の酢酸鉛を混餌投与した。生後 21 日の児に水泳テストをすると学習障害が見られたが、56 日あるいは 91 日では見られなかった。PbB の値は報告されていないが、投与群の児ラットの海馬部位の鉛濃縮度は生後 21 日の値に比べ、56 日と 91 日の値は 41～47%低かった。著者らは日齢による能力差は鉛が神経発達に及ぼす影響の違いと作用部位の鉛濃縮度の違いの双方によるものかもしれないと述べている。

サルの子供への神経行動学的影響が、Bushnell & Bowman (1979a¹¹) によって、また交配以前から妊娠期間を通じて雌の大人のサルに酢酸鉛を 1.9 または 3.8 mg Pb/kg/day 経口投与した Levin & Bowman (1983⁵⁹) によって調べられた。誕生時の PbB 値はそれぞれ対照群 (5 頭) が 5 µg/dL、低用量群 (3 頭) が 30 µg/dL、高投与群 (5 頭) が 55 µg/dL であった。母動物への鉛投与は対照群と比較して乳児の初期の社会行動に変化をもたらさず、4～5 歳時に行った探しもの課題テストでも対照群と比較して学習能力に変化は見られなかった。しかし、PbB 濃度を維持するため実験期間中に投与量を変えているということは代謝に差があるということを意味している。

最近の研究では子宮内で鉛に暴露された 3 歳から 7 歳のリスザルに学習と運動機能の継続的な欠陥が報告されている (Newland et al. 1996⁷³)。暴露期間中、母体の PbB 濃度は 21～79 µg/dL の範囲であった。

(4) 神経毒性

出生後間もない雄の Wistar ラットに酢酸鉛を 19 日間 (生後 3 日～21 日) 強制経口投与した後、PbB レベルが 59 µg/dL で反射の発達が遅れることが報告されている (Kishi et al. 1983⁵⁴)。

若いラットの PbB が平均 65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で視覚誘導反応が異常になり、視覚明瞭度が低下した (ATSDR 1999⁵, Fox et al. 1997^{37b} 他)。生後 21 日で暴露が中止されたのにもかかわらず、視覚明瞭度低下は生後 90 日まで続いた (ATSDR 1999⁵)。

鉛に暴露されたラットを用いて、さまざまな弁別逆転学習テストとオペラント学習テストを行ったところ、神経行動学的な影響が認められた。PbB が 15～20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ という低いレベルでも、Long-Evans ラットの学習の遅れと頻繁に起こる不適切な反応が関係付けられた (Cory-Slechta et al. 1985²⁰)。鉛を含む母乳を飲んだ若いラットに神経行動学的な変化が認められたが、テスト時には PbB は検出下限を下回っていた (Cory-Slechta et al. 1992¹⁹)。

同様な実験がカニクイザルでも行われ、ラットと同様の結果が認められた。サルではラットよりさらに低い、ヒトの子供に微妙な影響を与える PbB 値と同等のレベルで有害影響が認められた。サルは誕生時から 3～4 歳、6～7 歳、9～10 歳の時に神経行動学テストを受けるまで、酢酸鉛 50、100 $\mu\text{g Pb}/\text{kg}/\text{day}$ を経口投与された。高用量群のピーク時の PbB は 15.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、定常状態では 10.9 $\mu\text{g}/\text{dL}$ で、弁別逆転学習と遅延交互課題が対照群より著しく劣っていた (Gilbert & Rice 1987⁴¹, Rice 1985b⁷⁸)。

生後一年間酢酸鉛を経口投与され、平均 PbB 濃度が 32 $\mu\text{g}/\text{dL}$ だったアカゲザルでは、投与中止後、PbB 値が対照群と事実上同じ 5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ に低下した 49～55 か月齢時点でも、神経行動学上の影響 (弁別逆転学習での障害) が持続していた (Bushnell & Bowman 1979b¹²)。

Lilienthal & Winneke (1996⁶⁰) は慢性的な鉛への暴露が終了して 18 か月目の、PbB 値がほとんど正常値に戻ったアカゲザルに、脳幹の聴覚性誘発反応の異常が長期間継続して見られると報告している。Ferguson & Bowman (1990³⁶) もまた、暴露中止から 3 年経過したアカゲザルに継続的な神経行動学的異常 (オープンフィールド行動) が見られると報告している。しかしながら、サルが 7 歳の時点でテストされたときにはそのような影響は見られなかった (Ferguson et al. 1996³⁷)。

動物の研究から得られた全体的な所見は、鉛がヒトに与える神経行動学上の影響の所見と一致する。Cory-Slechta (1995a¹⁸) によって指摘されたように、動物の研究は「行動プロセスそのものの直接的な測定を提供し、ヒトの研究で IQ に影響するとして知られている共変量 (社会経済的階層、親の IQ) が存在しない状態で行われた」。また、注目すべき

は、実験デザインが注意深く管理されている動物の研究では、暴露のタイミングが重要であること、さまざまな神経行動学上の転帰はそれぞれ異なった影響を受ける（閾値が異なる）こと、それに行動の異常のいくつかは他のものより長期に持続するということが示されたことである。

非発がん影響

番号	動物種・ 系統・ 性・ 動物数/群	試験種	用量（単位記載なしは mgPb/kg/day） [PbB]（ μ g/dL）	エンドポイント	NOAEL * mgPb/kg/ day	LOAEL * mgPb/kg/ day	著者
1 生	ラット Sessco 雄雌 20	30 日間経口投与	酢酸鉛 雄 0, 0.013, 0.26 雌 0, 0.014, 0.28 [PbB: 雄 14, 19, 30, 雌 14, 30, 53]	発情周期不規則化(雌 0.014-), 卵巣嚢胞(雌 0.28), 前立腺重量増加(雄 0.013-), 精巣損傷(雄 0.26)		雄 0.26 雌 0.28 [R]	Hilderbrand et al. 1973 ^{43a}
2	ラット LE 母動物 全合計 36	妊娠期間経口投与	酢酸鉛 0, 32, 48, 64 [母動物 PbB: 交配前 80~92, 妊娠期間 53~92, 対照群 6~10]	発育阻害(64) その他の発生影響なし	48 [R]		Miller et al. 1982 ⁶⁷
3	ラット SD 母動物 8~9	妊娠 5~21 日飲水投与	0.6%酢酸鉛 (502)	死産児発生率増加(502)		502 [R]	Ronis et al. 1996 ⁸¹
4	ラット SD 母動物 10~15	妊娠 5~21 日飲水投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377) [出生児 PbB: 197]	死産児発生率の増加(377), 雄児出生時体重・頭臀長減少, 雌雄 AGD 短縮(42)	42 [R]	377 [R]	Ronis et al. 1998b ⁸³
5	ラット SD 母動物 10~15	出生後 85 日間飲水投与	0.05%, 0.15%, 0.45% 酢酸鉛 (42, 126, 377)	性成熟前とそれ以前の成長率低下(377)	42 [R]	377 [R]	Ronis et al. 1998c ⁸²
6	ラット LE 母動物 12~16	交配前~妊娠期間飲水投与(出生児は無暴露動物に里子養育)	0.5%酢酸鉛 (448) [生後 1 日 PbB: 98, 16 日: 20, 対照群: 10]	出生時体重低下・神経行動学機能に影響なし			Rabe et al. 1985 ⁷⁶
7	マウス HET 雄雌 (全合計 208)	妊娠期間飲水投与	酢酸鉛 608 [母動物 PbB: 100 (対照群: <10), 出生児 (5-15 日) PbB: 76~130 (対照群 3~6)]	オープンフィールド試験と計測試験に変化あり(胎児の発生段階, 母動物の年齢の条件による)		608 [R]	Draski et al. 1989 ³¹
8	ラット SD 雄	交配前~妊娠・授乳期間飲水投与	酢酸鉛 0, 28, 56 [PbB: 3.7, 38.2, 49.9]	出生児(雄)の学習遅延		28 [R]	Taylor et al. 1982 ¹⁰¹
9	ラット LE 雌 3~6	交配 10 日前~妊娠・授乳期間混餌投与	酢酸鉛 250 ppm	生後 21 日の児の学習障害			Jett et al. 1997 ⁵¹

10	アカゲザル 雌 3~5	交配前~妊娠期間経口投与	酢酸鉛 0, 1.9, 3.8 [PbB: 5, 30, 55]	4~5 歳時の学習能力に変化なし			Levin & Bowman 1983 ⁵⁹
11	リスザル 雄雌 3~5	妊娠期間飲水・混餌投与	酢酸鉛 [暴露中母体 PbB: 21~79]	3~7 歳時学習・運動機能の継続的欠陥			Newland et al. 1996 ⁷³
12	ラット Wistar 雄 9~10	出生後 3~21 日 強制経口投与	0, 45, 90, 180 [生後 22 日 PbB: 10, 59, 152, 186]	反射の発達遅延 (45:- PbB59-)		45 [#]	Kishi et al. 1983 ⁵⁴
13	カニクイザル 雄雌 2~4	出生後 29 週間 (週 5 日)経口投与	酢酸鉛 0, 0.05, 0.1 [ヒール PbB: 3, 15.4, 25.4, 定常状態 PbB: 3, 10.9, 13.1]	弁別逆転学習・遅延交互課題の著しい劣り (9-10 歳まで継続) (0.1)	0.05 [R]	0.1 [R]	Gilbert & Rice 1987 ⁴¹ , Rice 1985b ⁷⁸
14	アカゲザル 雄雌	出生後 1 年間経口投与 (ミルク混合)	酢酸鉛 0, 0.287, 0.88 [PbB: 4.2, 32, 65] 投与群投与中止後 PbB: 5	神経行動学影響 (弁別逆転学習障害) の 49~55 か月齢時まで持続		0.3 [R]	Bushnell & Bowman 1979b ¹²
15	アカゲザル	生後 3~4 日から 365 日までパルスの長期経口投与	[ヒール PbB: 55, 平均 PbB: 36, 暴露終了後 3 年 (4 歳) 時 PbB: 5]	4 歳時検査で神経行動学的異常の継続 (7 歳時では認められず)	0.7 [R]		Ferguson & Bowman 1990 ³⁶ , Ferguson et al. 1996 ³⁷

*NOAEL/LOAEL

[A]: 著者による記載, [R]: 下記評価書内の記載, [#]: 評価書中に記載なし (表作成者の判断)

・評価書: Toxicological profile for lead (ATSDR 1999⁵) (ただし “Less Serious” とあるエンドポイントの NOAEL/LOAEL は表に含めていない。)

(5) 遺伝毒性

遺伝毒性試験は、DNA 損傷および小核形成によって鉛暴露との関連性を一貫して示している。しかし、発がんリスクのより確度の高い指標 (染色体異常) では関連に一貫性がない (U.S. EPA 2006¹⁰²)。

in vitro での哺乳動物の試験系 (シリアンハムスターまたはチャイニーズハムスター細胞) では、酢酸鉛は染色体構造異常については、相反する結果が得られている。酢酸鉛により、DNA 修復頻度が増加し、非染色性の損傷やギャップの頻度を増やす。酢酸鉛と硫酸鉛は共に、正常な有糸分裂を妨げる。硫化鉛と硝酸鉛は共に、チャイニーズハムスター V79 細胞のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルニリン酸転移酵素 (HPRT) の遺伝子座で、突然変異誘発性を示した。これらの研究者らは、上述の鉛化合物で処理した際に、姉妹染色分体交換や DNA の一本鎖損傷を起こすことを証明出来なかったため、DNA 修復酵素等による間接的遺伝子毒性の機序によるものであろうとしている。酢酸鉛のみと、それに紫外線照射を組み合わせた一連の実験から、鉛イオンの遺伝子毒性の機序が確かに間接

的なものであることを指摘している。酢酸鉛のみでは、HeLa 細胞での DNA 鎖の損傷や HPRT 座での突然変異を誘発しないし、V79 チャイニーズハムスター細胞での姉妹染色分体交換頻度も増加させない。しかし、調査された全てのエンドポイントに対して、鉛イオンは、紫外線が誘導する DNA 損傷のプロセスを阻害し、従って、測定されるエンドポイントの頻度を増加させる。これらの著者らは、ポリメラーゼやリガーゼのような修復酵素との干渉の可能性やカルシウムが規制するプロセスとの相互作用の可能性に言及している。カルシウムが規制するプロセス、例えば、カルモジュリンに変調を受けるプロセス等との相互作用は、カルシウム濃度との相互作用について観測されている事例とも矛盾しない。鉛は又、蛋白質のアミンやカルボキシル基と錯体を形成することが知られおり、これが、ひいては、酵素の不活性化につながる可能性がある。チャイニーズハムスター卵巣細胞を使った最近の研究によると、鉛の突然変異性は、鉛が触媒的に行う過酸化水素のような反応性酸素中間体の形成による可能性がある (ATSDR 1999⁵)。

遺伝毒性 (ATSDR 1999⁵)

種 (試験系)	エンドポイント	結果	出典 (ATSDR 1999 ⁵)
酢酸鉛	染色体構造異常	?	Bauchinger & Schmid 1972, Robison et al. 1984
酢酸鉛	DNA 修復	+	Robinson et al. 1984
酢酸鉛	DNA 損傷	+	Bauchinger & Schmid 1972
酢酸鉛	有糸分裂阻害	+	Bauchinger & Schmid 1972
硫酸鉛	有糸分裂阻害	+	Costa et al. 1982
硫化鉛、硫酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	+	Zelikoff et al. 1988
酢酸鉛	遺伝子突然変異 (HPRT 座)	—	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	姉妹染色分体交換	—	(ATSDR 1999)
酢酸鉛 チャイニーズハムスター V79 細胞	姉妹染色分体交換	—	(ATSDR 1999)
硫化鉛、硫酸鉛	DNA 一本鎖損傷	—	(ATSDR 1999)
酢酸鉛 HeLa 細胞	DNA 鎖損傷	—	(ATSDR 1999)

＋：陽性、－：陰性

(6) 発がん性

鉛は動物の発がん物質であり、メタロチオネインの役割を含むメカニズムに関係する理解を引き出す。特に、最近のデータでは、メタロチオネインが鉛の体内包含に関与することを示しており、従って鉛により引き起こされる腫瘍形成の防止または減少に役立つ。

鉛の齧歯類細胞での形質転換を評価した *in vitro* 細胞培養試験では矛盾した結果が存在

し、暴露の時間経過について慎重に行った試験は、鉛が齧歯類培養細胞の形質転換を実際に引き起こすかどうかを決定するのに必要である。鉛が共発がん物質あるいは他の化合物の発がんプロモーターである可能性を示唆する証拠が増えている。培養細胞試験は起こりうる疫学でのメカニズムまたは共変異原性影響を裏づけている（U.S. EPA 2006¹⁰²）。

ラット、マウス、ハムスターに高濃度の酢酸鉛、塩基性酢酸鉛、リン酸鉛を混餌投与したところ、腎腫瘍が誘発された。ラットを用いた別の実験で、飼料中鉛濃度として 5、18、62、141、548、1130、2102 ppm（用量で約 0.3、0.9、3、7、27、56、105 mg Pb/kg/day 相当）で、酢酸鉛を 2 年間混餌投与したところ、雄では餌中濃度 548 ppm 群以上に、雌では 2102 ppm 群のみに腎腫瘍（尿細管上皮の腺腫）が認められた（WHO 2003/1996¹¹⁰, Marcus 1986⁶³, Azar et al. 1972⁶）。

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	投与量・用量（単位記載なしは mgPb/kg/day） [PbB]（μg/dL）	エンドポイント	著者
1	ラット/ マウス/ ハムスター	混餌投与	高濃度 酢酸鉛/塩基性酢酸鉛/リン酸鉛	腎腫瘍誘発	(ATSDR 1999 ⁵)
2	ラット 雄雌 20~50 (対照群 100)	2 年間混餌投与	0.3, 0.9, 3, 7, 27, 56, 105 (5, 18, 62, 141, 548, 1130, 2102 ppm Pb) [24 か月時 PbB: 12.7, 11.0, 18.5, 35.2, 77.8, 98.6, 98.4]	腎腫瘍（尿細管上皮の腺腫）（雄 548 ppm-, 雌 1030 ppm）	Marcus 1986 ⁶³ , Azar et al. 1972 ⁶ , (WHO 2003/1996 ¹¹⁰)

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC（IARC 1987⁴⁵, 2004⁴⁴: 出版準備中）

IARC は、2004 年に無機および有機鉛化合物についてレビューし、発がん性の証拠を次のように判定した（IARC 2004⁴⁴: 出版準備中）。

無機鉛化合物	ヒトにおける発がん性の証拠は不十分 実験動物における発がん性の証拠は十分
有機鉛化合物	ヒトにおける発がん性の証拠は不十分 実験動物における発がん性の証拠は不十分

IARC は、上記の判定に基づいて発がん性を次のように分類した。

- 無機鉛化合物.....グループ 2A（ヒトに対しておそらく発がん性あり；probably carcinogenic to humans）
- 有機鉛化合物.....グループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない；not

classifiable as to their carcinogenicity to humans)

証拠の判定は以前の IARC (1987⁴⁵) の評価でも同様であったが、鉛および無機鉛化合物の発がん性分類は 2B であった。2004 年の評価の詳細は公表準備中であるが、概要は Web サイトに記載されている。

2004 年にワーキンググループが評価したのは、高濃度の鉛暴露がある 6 つの職業コホート研究で、それらは鉛電池労働者の研究（米国、英国）と、鉛製錬労働者（イタリア、スウェーデン、米国 2 件）のデータであった。

肺がんについては、6 コホートのうちの 1 つの製錬労働者研究において統計学的に有意な 2 倍の肺がんの過剰が認められたが、同時のヒ素暴露による可能性がある。

胃がんについては、6 コホートのうち 5 つの胃がんデータが評価のために適切であると判断され、この 5 研究のうち 4 つにおいて、外部の対照集団と比較して胃がんの明らかな過剰（30～50%）が認められた。

腎臓がんについては、6 つのうち 5 つの研究で腎臓癌が報告されており、1 つの研究では、外部の参照集団と比較して統計学的有意な 2 倍の腎臓がんの過剰が認められた。

脳については、6 つのコホートのうち 4 つで脳および神経系の腫瘍が報告されているが、研究間で一貫したパターンが認められていない。別のネステッドケースコントロール研究において PbB 濃度と神経膠腫（glioma）に、統計学的有意な用量依存の正の関係が認められた。

これら 2004 年の評価に関する根拠等の詳細は公表されていないため、1987 年の評価中の記載を以下に示す。

米国や英国、スウェーデンにおいて、鉛及び鉛化合物に暴露された作業員（鉛電池、鉛・銅製錬等）の疫学研究が報告されている（IARC 1980⁴⁶, Cooper et al. 1985¹⁷, Malcolm & Barnett 1982⁶², Selevan et al. 1985⁹¹, Gerhardsson et al. 1986b⁴⁰）。これら研究における呼吸器がんの増加は相対的に小さかったり、暴露期間や程度と明確な傾向を示さなかったり、喫煙やヒ素暴露のような交絡因子の影響を受けていた。その他、消化器系がんの統計的に有意な増加も見出されたが、短期間に限られていたり、雇用年数と共に標準化死亡率の低下傾向が認められた（Cooper et al. 1985¹⁷, Malcolm & Barnett 1982⁶²）。

鉛化合物の動物発がん性試験は次の通り報告されている（IARC 1980⁴⁶, 1976⁴⁷, NCI 1979⁶⁹）。

試験物質	動物種	投与経路	試験結果
酢酸鉛	ラット	経口	グリオーマの生成
塩基性酢酸鉛		皮下、腹腔内	腎腫瘍の生成
リン酸鉛	ラット	皮下、腹腔内	
塩基性酢酸鉛	マウス	経口	
		腹腔内	肺腺腫の生成
ジメチルジチオカルバミン酸鉛	雄マウス	経口	細網細胞肉腫の生成
	マウス、ラット		発がん性なし

8.2 JECFA (JECFA 2000⁵⁰)

JECFA は、暫定耐容 1 週間摂取量 (PTWI) を 0.025 mg/kg に設定している。(最新の評価は 1999 年)

PTWI 0.025 mg/kg は、第 53 回会合 (1999 年) においてそのまま維持された。委員会は、定量的リスク評価の結果を考慮し、現在食品中に見られる鉛の濃度では、幼児や子供の神経行動発達や知力発達に及ぼす影響は無視できると結論した。しかし、委員会は高レベルの鉛を含有する食品の例が市場に見られることに注目した。WHO Food Additives Series 44⁵⁰ に提示されているシミュレーションモデルは、鉛への暴露を減らすために提案された規制措置の効果を評価するために利用できるとし、食事からの鉛の摂取についての総合的なリスク評価では、他の暴露源もまた考慮されるべきであるとしている。

8.3 WHO飲料水質ガイドライン

・第 3 版 (WHO 2004¹¹¹) および根拠文書 (WHO 2003/1996¹¹⁰)

ヒトにおける鉛の胎盤通過は妊娠 12 週以降に起こり、胎児の発育中継続する。小児の鉛の吸収率は成人の 4~5 倍高く、生物学的半減期は成人よりもだいぶ長いと考えられている。鉛は一般に骨に蓄積する毒物であり、乳幼児や 6 歳までの子供や妊娠女性は鉛の健康への有害影響において最も感受性が高い。小児における δ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ポルホビリノーゲン合成酵素; ヘムの生合成に関する重要な酵素の 1 つ) の活性阻害が PbB 濃度 5 $\mu\text{g/dL}$ 以上で認められているが、このレベルでの活性阻害と有害影響は関連付けられていない。鉛は中枢神経系にも末梢神経にも毒性があり、準脳障害的神経および行動影響などを引き起こす。PbB 濃度が 30 $\mu\text{g/dL}$ よりも低い濃度で子供の神経系に影響を起こすという電気生理学的証拠がある。残りの証拠は、PbB 濃度 30 $\mu\text{g/dL}$ とそれ以上の群で知能指数が 4 ポイント有意に劣っていたとする横断的疫学研究からの証拠である。長期的前向き疫学研究の結果からは、出生前の鉛暴露は精神発達の初期に影響し、それは 4 歳以降は

継続しないことを示唆している。霊長類での研究は疫学研究結果を支持する結果であり、PbB 濃度 11~30 µg/dL を生じさせる出生後の暴露によって、行動および認知に有意な影響があるとしている。腎腫瘍は実験動物における高濃度の鉛混餌投与試験において誘導されており IARC (1987⁴⁵) は無機の鉛化合物をグループ 2B に分類している。しかしながら、ヒトの研究から、非発がん影響として低濃度で神経学的影響を引き起こす証拠が存在することから、この影響に基づいてガイドライン値を導くことは発がん影響からも保護されることになると考えられる。

鉛には蓄積性があり、乳幼児および小児に対して体内負荷があるべきでないことに基づき、PTWI (暫定耐容 1 週間摂取量) を 25 µg/kg/week (3.5 µg/kg/day に相当) とする。

[参考]

PTWI の飲料水からの寄与率を 50%、体重 5 kg の乳幼児の 1 日の飲水量を 0.75 L として、0.01mg/L のガイドライン値が導出された。

8.4 米国EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 2004¹⁰³ (協議中))

無機鉛及び鉛化合物への暴露による健康影響には、神経毒性、発育遅延、高血圧、聴覚障害、ヘモグロビン合成異常、及び男性生殖能力障害等がある。重大なことに、鉛による健康影響の多くは、明確な前兆なしに発生する。特に子供には、慢性影響が生じる通常の期間よりかなり前に、顕著な影響を及ぼす。6 才以下の子供は手をしゃぶる行動が頻繁なため、暴露のリスクが高い。

EPA は 1985 年に無機鉛の RfD の提出を検討したが、ある種の血清酵素の濃度や子供の神経行動発達への影響は、本質的に閾値が存在しないぐらい非常に低い血液中鉛濃度で生じることから、1 つの RfD を作成するのは不適當であると結論した。

EPA は今回 (2004 年 6 月) 鉛の健康影響に関する現在の文献のレビューを提出していないが、最新の鉛の薬物動態学の知見によると、鉛の既存の体内負荷量を正確に調べることは困難なので、標準の手法で求められたリスク値は潜在的なリスクを正確には示さないという。鉛は体内の、特に骨格に生物蓄積されるが、体内負荷量は年齢、健康状態、栄養状態、妊娠及び授乳中の母体の負荷量等によって著しく変動する。

こうした理由と、閾値が存在しないように見えるという状態が続いていることから、EPA は、鉛の参考値を作成することはまだ適當でないとしている。(米国疾病対策予防センター

(CDC) は 2004 年現在、血液中鉛濃度を再評価する仕事を進めている最中である。)

(2) 発がん性分類 (U.S. EPA 1993¹⁰³)

米国 EPA は、動物のデータが十分であり、ヒトにおける証拠は不十分であることを示す下記の証拠から、鉛のヒトに対する発がん性を「B2」(ヒトに対して恐らく発がん性あり)に分類している。

- ・ 数種の水溶性鉛塩についてのラットを用いた 10 試験およびマウスの 1 試験において、混餌および皮下投与により統計学的に有意な腎腫瘍の増加が認められている。
- ・ 複数のラットの系統で腫瘍の多様性が認められ、異なる研究施設での実験により再現性が認められている。
- ・ 短期試験では鉛は遺伝子発現に作用することが示されている。
- ・ ヒトの証拠は不十分である。

[参考]

ヒトデータの概要

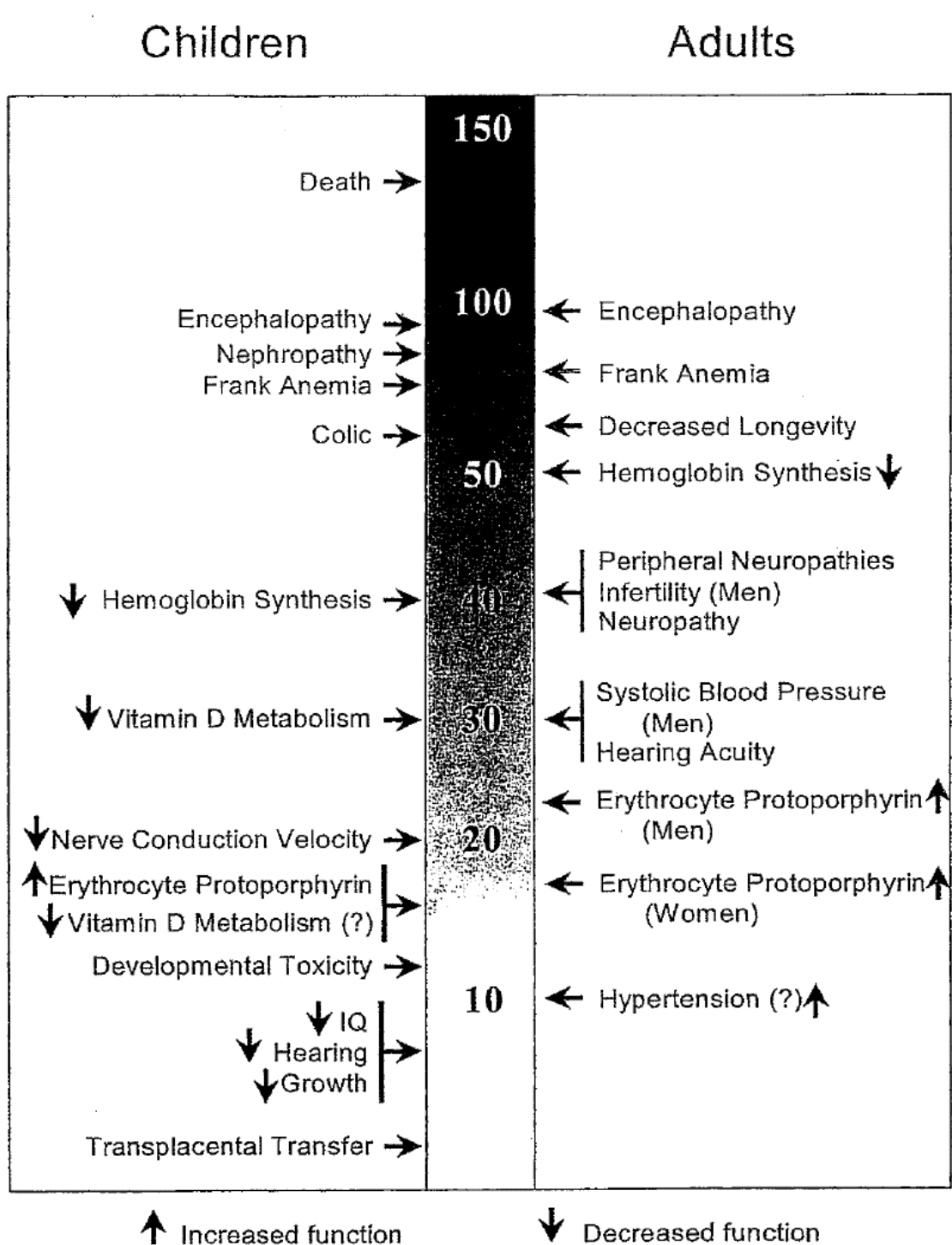
子供と大人における無機鉛の影響と PbB ($\mu\text{g/dL}$) (Mendola et al. 2002^{63a})

Fig. 1. Effects of inorganic lead ($\mu\text{Pb/dl}$) in children and adults—lowest observable adverse effect levels [Adapted from ATSDR, 1995].

参考文献

- 2 ^{5T-56} Anttila A, Heikkilä P, Nykyri E, et al. 1996. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 38 (2):131-136.
- 3 ^{5T-57} Anttila A, Heikkilä P, Pukkala E, et al. 1995. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 21:460-469.
- 4 ^{5T-60} Araki S, Honma T, Yanagihara S, et al. 1980. Recovery of slowed nerve conduction velocity in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 46:151-157.
- 5 ^{5T} ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 6 ^{5T-87} Azar A, Trochimowicz HJ, Maxfield ME. 1973. Review of lead studies in animals carried out at Haskell Laboratory: Two year feeding study and response to hemorrhage study. In: Barth D, Berlin A, Engel R, et al., eds. *Environmental health aspects of lead: Proceedings, International Symposium, October 1972, Amsterdam, The Netherlands*. Luxembourg: Commission of the European Communities, 199-210.
- 7 ^{5T-89} Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, et al. 1992. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. *New Engl J Med* 327:1279-1284.
- 8 ^{5T-94} Baker EL Jr, Landrigan PJ, Barbour AG, et al. 1979. Occupational lead poisoning in the United States: Clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322.
- 9 ^{5T-138} Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. 1992. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: A long-term follow-up study. *Pediatrics* 90:855-861.
- 11 ^{5T-208} Bushnell PJ, Bowman RE. 1979a. Effects of chronic lead ingestion on social development in infant Rhesus monkeys. *Neurobehav Toxicol* 1:207-219.
- 12 ^{5T-209} Bushnell PJ, Bowman RE. 1979b. Persistence of impaired reversal learning in young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 5:1015-1023.
- 13 ^{5T-218} Campara P, D'Andrea F, Micciolo R, et al. 1984. Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246.
- 14 ^{5T-273} Chisolm JJ Jr. 1962. Aminoaciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of aminoaciduria seen in other diseases. *J Pediatr* 60:1-17.
- 15 ^{5T-275} Chisolm JJ Jr. 1968. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. *J Pediatr* 73:1-38.
- 16 ^{5T-310} Cooney GH, Bell A, McBride W, et al. 1989a. Low-level exposures to lead: The Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 31:640-649.
- 17 ^{5T-317} Cooper WC, Wong O, Kheifets L. 1985. Mortality among employees of lead battery plants and lead producing plants, 1947-1980. *Scand J Work Environ Health* 11:331-345.
- 18 ^{5T-320} Cory-Slechta DA. 1995a. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:391-415.

- 19 ^{5T-332} Cory-Slechta DA, Pokora MJ, Widzowski DV. 1992. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res* 598:162-172.
- 20 ^{5T-337} Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox D. 1985. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 78:291-299.
- 22 ^{5T-371} Davis JM, Svendsgaard DJ. 1990. Nerve conduction velocity and lead: A critical review and meta-analysis. In: Johnson BL, et al., eds. *Advances in neurobehavioral toxicology*. Chelsea, MI: Lewis Publishers, 353-376.
- 23 ^{5T-376} de la Burde B, Choate MS Jr. 1972. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J Pediatr* 81:1088-1091.
- 25 ^{5T-391} Dietrich KN, Berger OG, Succop PA. 1993b. Lead exposure and the motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective study. *Pediatrics* 91:301-307.
- 26 ^{5T-392} Dietrich KN, Berger OG, Succop PA, et al. 1993a. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati lead study cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 15:37-44.
- 27 ^{5T-395} Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, et al. 1987a. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 80:721-730.
- 28 ^{5T-396} Dietrich KN, Krafft KM, Shukla R, et al. 1987b. The neurobehavioral effects of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 8:71-95.
- 29 ^{5T-398} Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, et al. 1991. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: The Cincinnati cohort lead study at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 13:203-211.
- 31 ^{5T-413} Draski LJ, Burright RG, Donovan PJ. 1989. The influence of prenatal and/or postnatal exposure to lead on behavior of preweanling mice. *Physiol Behav* 45:711-715.
- 33 ^{5T-547} Erenberg G, Rinsler SS, Fish BG. 1974. Lead neuropathy and sickle cell disease. *Pediatrics* 54:438-441.
- 35 ^{5T-565} Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, et al. 1996. Blood lead and blood pressure in young children. *Epidemiology* 7(6):633-637.
- 36 ^{5T-583} Ferguson SA, Bowman RE. 1990. Effects of postnatal lead exposure on open field behavior in monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 12:91-97.
- 37 ^{5T-584} Ferguson SA, Felipa HN, Bowman RE. 1996. Effects of acute treatment with dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol* 18:181-188.
- 37a ^{5AQ-5F} Foster WG, McMahon A, YoungLai EV, Hughes EG, Rice DC. 1993. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 7: 203-209.
- 37b ^{5T-611} Fox DA, Campbell ML, Blocker YS. 1997. Functional alterations and apoptotic cell death in the retina following developmental or adult lead exposure. *Neurotoxicology* 18(3):645-664.
- 38 ^{5T-632} Fulton M, Raab G, Thomson G, et al. 1987. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1:1221-1226.

- 39 ^{5T-640} Gartside PS. 1988. The relationship of blood lead levels and blood pressure in NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect* 78:31-34.
- 40 ^{5T-651} Gerhardsson L, Lundstrom NG, Nordberg G, et al. 1986b. Mortality and lead exposure: A retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 43:707-712.
- 41 ^{5T-659} Gilbert SG, Rice DC. 1987. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity (spatial discrimination reversal) in adult monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 91:484-490.
- 43 ^{5T-752} Hawk BA, Schroeder SR, Robinson G. et al. 1986. Relation of lead and social factors to IQ of low-SES children: A partial replication. *Am J Ment Defic* 91:178-183.
- 43a ^{5T-772} Hilderbrand DC, Der R. Griffin VWT, et al. 1973. Effect of lead acetate on reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 115:1058-1065.
- 44 ^{5IA04} IARC 2004. Recent meetings, Volume 87: Inorganic and organic lead compounds, 10-17 February 2004. (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr02a.php>)
- 45 ^{5IA87} IARC 1987. Lead and lead compounds. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Supplement 7. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 230-232.
- 46 ^{5IA80} IARC 1980. IARC Monographs, 23, 39-141, 325-415.
- 47 ^{5IA76} IARC 1976. IARC Monographs, 12, 131-135.
- 48 ^{5T-1584} IPCS 1977. United Nations Environmental Programme: Lead: Environmental Health Criteria 3. Geneva: WHO (World Health Organization).
- 49 ^{5T-827} IPCS (International Programme on Chemical Safety). 1995. Inorganic lead. Environmental Health Criteria 165 ed. Geneva: WHO (World Health Organization).
- 50 ^{5J} JECFA 2000. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) No.976. Lead. WHO Food Additives Series 44, IPCS INCHEM
- 51 ^{5T-841} Jett DA, Kuhlmann AC, Farmer SJ, et al. 1997. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 57(1-2):271-279.
- 53 ^{5T-876} Kimmel CA, Grant LD, Sloan CS, et al. 1980. Chronic low-level lead toxicity in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 56:28-41.
- 54 ^{5T-879} Kishi R, Ikeda T, Miyake H, et al. 1983. Effects of low lead exposure on neurobehavioral function in the rat. *Arch Environ Health* 38:25-33.
- 56a ^{5T-897} Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG. 1979. Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. *Environ Health Perspect* 30:47-51.
- 57 ^{5T-908} Kutbi II, Ahmed M, Saber A. et al. 1989. Measurement of blood-lead levels in school children of Jeddah Saudi Arabia and assessment of sub-toxic levels of lead on some sensitive hematological parameters. *J Environ Sci Health A24*:943-955.
- 58 ^{5T-919} Landrigan PJ, Baker EL Jr, Feldman RG, et al. 1976. Increased lead absorption with anemia and slowed nerve conduction in children near a lead smelter. *J Pediatr* 89:904-910.
- 59 ^{5T-954} Levin ED, Bowman RE. 1983. The effect of pre- or postnatal lead exposure on

- Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:391-394.
- 60 ^{5T-959} Lilienthal H, Winneke G. 1996. Lead effects on the brain stem auditory evoked potentials in monkeys during and after the treatment phase. *Neurotoxicol Teratol* 18:17-32.
 - 62 ^{5T-995} Malcolm D, Barnett HAR. 1982. A mortality study of lead workers: 1925-76. *Br J Ind Med* 39:404-410.
 - 63 ^{5W3b-62} Marcus WL. 1986. Lead health effects in drinking water. *Toxicol Ind Health* 2:363-407.
 - 63a ^{5NR-33} Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. 2002. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *MRDD Research Reviews* 8: 188-197.
 - 65 ^{5T-1026} McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani GV, et al. 1994. Tooth lead levels and IQ in school-age children: The Port Pirie cohort study. *Am J Epidemiol* 140:489-499.
 - 66 ^{5T-1027} McMichael AJ, Baghurst PA, Wigg NR, et al. 1988. Port Pirie cohort study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 319:468-476.
 - 67 ^{5T-1048} Miller CD, Buck WB, Hembrough FB, et al. 1982. Fetal rat development as influenced by maternal lead exposure. *Vet Hum Toxicol* 24:163-166.
 - 69 ^{5IA87-10} National Cancer Institute 1979. Bioassay of Lead Dimethyldithiocarbamate for possible carcinogenicity. (Tech Rep Ser No. 151; DHEW Publ. No.(NIH) 79-1707), Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare.
 - 70 ^{5T-1113} Needleman HL. 1987b. Low-level lead exposure and children's intelligence: A quantitative and critical review of modern studies. In: Lindberg SE, Hutchinson TC, eds. *International conference on Heavy Metals in the Environment*, Vol. 1, New Orleans, LA. September, Edinburgh, UK: CEP Consultants, Ltd., 1-8.
 - 71 ^{5T-1116} Needleman HL, Gatsonis CA. 1990. Low-level lead exposure and the IQ of children: A meta-analysis of modern studies. *J Am Med Assoc* 263(5):673-678.
 - 72 ^{5T-1118} Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. 1979. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 300:689-695.
 - 73 ^{5T-1128} Newland C, Yezhou S, Logdberg B, et al. 1996. In utero lead exposure in squirrel monkeys: Motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 18:33-40.
 - 75 ^{5T-1250} Pocock SJ, Smith M, Baghurst P. 1994. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br Med J* 309:1189-1197.
 - 76 ^{5T-1272} Rabe A, French JH, Sinha B, et al. 1985. Functional consequences of prenatal exposure to lead in immature rats. *Neurotoxicology* 6:43-54.
 - 78 ^{5T-1304} Rice DC. 1985b. Chronic low-lead exposure from birth produces deficits in discrimination reversal in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 77:201-210.
 - 80 ^{5T-1323} Rodrigues ALS, Rubin MA, Souza DO, et al. 1993. Lead exposure and latent learning ability of adult female rats. *Behav Neural Biol* 60:274-279.
 - 81 ^{5T-1334} Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1996. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicol Appl Pharmacol* 136:361-371.

- 82 ^{5T-1335} Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, et al. 1998c. Endocrine mechanisms underlying the growth effects of developmental lead exposure in the rat. *J Toxicol Environ Health* 54:101-120.
- 83 ^{5T-1336} Ronis MJJ, Gandy J, Badger T. 1998b. Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health* 54:77-99.
- 84 ^{5T-1360} Rummo JH, Routh DK, Rummo NJ, et al. 1979. Behavioral and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. *Arch Environ Health* 34:120-125.
- 85 ^{5T-1384} Schroeder SR, Hawk B. 1987. Psycho-social factors, lead exposure and IQ. *Monogr Am Assoc Ment Defic* S:97-137.
- 86 ^{5T-1391} Schwartz J. 1988. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22.
- 87 ^{5T-1394} Schwartz J. 1994. Low-level lead exposure and children's IQ: A meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 65:42-55.
- 88 ^{5T-1397} Schwartz J, Landrigan PJ, Baker EL Jr. 1990. Lead-induced anemia: Dose-response relationships and evidence for a threshold. *Am J Public Health* 80:165-168.
- 89 ^{5T-1399} Schwartz J, Otto D. 1991. Lead and minor hear impairment. *Arch Environ Health* 46:300-305.
- 91 ^{5T-1405} Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, et al. 1985. Mortality of lead smelter workers. *Am J Epidemiol* 122:673-683.
- 92 ^{5T-1406} Seppalainen AM, Hernberg S, Vesanto R, et al. 1983. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: A prospective study. *Neurotoxicology* 4:181-192.
- 93 ^{5T-1408} Seto DSY, Freeman JM. 1964. Lead neuropathy in childhood. *Am J Dis Child* 107:337-342.
- 94 ^{5T-1427} Silva PA, Hughes P, Williams S, et al. 1988. Blood lead, intelligence, reading attainment, and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. *J Child Psychol Psychiatry* 29:43-52.
- 94a ^{5AQ-5S1} Singh A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. 1993a. Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc Cytol Pathol* 25: 479-486.
- 94b ^{5AQ-5S2} Sokol RZ, Berman N. 1991. The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. *Toxicology* 69: 269-278.
- 94c ^{5AQ-5S3} Sokol RZ, Wang S, Wan Y-JY et al. 2002. Long-term, low dose, lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system int he male rat. *Environ Health Perspect* 110: 871-874.
- 95 ^{5T-1456} Solliway BM, Schaffer A, Pratt H, et al. 1996. Effects of exposure to lead on selected biochemical and hematological variables. *Pharmacol Toxicol* 78:18-22.
- 96 ^{5T-1461} Spivey GH, Baloh RW, Brown CP, et al. 1980. Subclinical effects of chronic increased lead absorption--a prospective study: III. Neurologic findings at follow-up examination. *J Occup Med* 22:607-612.
- 97 ^{5T-1466} Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al. 1992. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. the cadmibel study group. N

- Engl J Med 327(3):151-156.
- 98 ^{5T-1479} Stollery BT. 1996. Reaction time changes in workers exposed to lead. *Neurotoxicol Teratol* 18(4):477-483.
 - 99 ^{5T-1480} Stollery BT, Banks HA, Broadbent DE, et al. 1989. Cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 46:698-707.
 - 100 ^{5T-1481} Stollery BT, Broadbent DE, Banks HA, et al. 1991. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 48:739-749.
 - 101 ^{5T-1489} Taylor DH, Noland EA, Brubaker CM, et al. 1982. Low level lead exposure produces learning deficits in young rat pups. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4:311-314.
 - 102 ^{5AQC2d} U.S. EPA 2006. Air quality criteria for lead (second external review draft), National Center for Environmental Assessment-RTP Office, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC. EPA/600/R-05/144aB May 2006.
 - 103 ^{5I} U.S. EPA (2004/1993) (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0277 Lead and compounds (inorganic); CASRN 7439-92-1; 07/08/2004 (discussion), 11/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
 - 104 ^{5T-480} U.S. EPA 1986a Air quality criteria for lead. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office. EPA 600/8-83-028F.
 - 105 ^{5T-1535} Verberk MM, Willems TE, Verplanke AJ, et al. 1996. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 51(1):83-87.
 - 106 ^{5T-1554} Wada O, Yano Y, Ono T, et al. 1973. The diagnosis of different degrees of lead absorption in special references to choice and evaluation of various parameters indicative of an increased lead absorption. *Ind Health* 11:55-67.
 - 107 ^{5T-1560} Wang L, Xu SE, Zhang GD, et al. 1989. Study of lead absorption and its effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 2:325-330.
 - 108 ^{5T-1562} Wasserman GA, Graziano JH, Factor-Litvack P, et al. 1994. Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 16:233-240.
 - 109 ^{5T-1563} Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ, et al. 1997. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: The Yugoslavia prospective study. *Environ Health Perspect* 105(9):956-962.
 - 110 ^{5W3b} WHO 2003/1996. World Health Organization. Lead in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. WHO/SDE/WSH/03.04/09. English only. (Originally published in Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organization, Geneva, 1996.)
 - 111 ^{5W3f} WHO 2004. Guidelines for drinking-water quality. Third edition. Volume 1. Recommendations. World Health Organization, Geneva.
 - 112 ^{5T-1609} Winneke G, Brockhous A, Ewers U, et al. 1990. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 12:553-559.

- 113 ^{5T-1645} Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, et al. 1978. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 12:29-34.
- 114 ^{5T-1646} Zimmerman-Tanselia C, Campara P, D'Andrea F, et al. 1983. Psychological and physical complaints of subjects with low exposure to lead. *Hum Toxicol* 2:615-623.
- 115 ^{5MH} 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

ひ素 (arsenic)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁶⁷⁾)

名称 : ひ素

CAS No. : 7440-38-2

分子式 : As

分子量 : 74.9

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁶⁷、IPCS 2001²⁹⁾)

名称 :	ひ素	五酸化ひ素 (As ₂ O ₅)	三塩化ひ素 (AsCl ₃)	三酸化ひ素 (As ₂ O ₃)
物理的性状 :	無臭、脆く、灰色、金属様外観の結晶	白色の吸湿性粉末	刺激臭のある、無色、油状の発煙性液体	白色または透明な塊状物、あるいは結晶性粉末
沸点 (°C) :	—	315	130.2	457~465
融点 (°C) :	—	—	-16	275~313
密度 (g/cm ³) :	5.7	4.3	2.1	3.7~4.2
水溶解度 (g/100 mL) (20°C) :	溶けない	65.8	反応する	1.2~3.7
蒸気圧 :	—	—	1.17 kPa (20°C)	—
昇華点 (°C) :	613	—	—	193
相対蒸気密度 (空気=1) :	—	—	6.3	—
蒸気/空気混合気体の相対密度 (20°C) (空気=1) :			1.06	

(日本語版 ICSC)

ひ素は平均濃度 2 mg/kg で地殻中に広く分布する非金属元素であり、すべての岩、土壌、水、および空気に微量に存在する。ひ素には-3、0、+3、および+5 の 4 つの原子価状態がある。還元条件下では、亜砷酸塩 (As(III)) が主な形態で、砷酸塩 (As(V)) は、一般に酸化環境で安定した形態である。ひ素そのものは水に不溶である。ひ素塩は、pH およびイオンの環境に依存した様々な溶解性を示す (IPCS 2001²⁹⁾)。

環境中で主要な形態の無機ひ素化合物 (IPCS 2001²⁹⁾)

CAS No.	Name	Synonyms	Formula
無機ひ素、Ⅲ価			
1327-53-3	As(III) oxide 三酸化ヒ素	As trioxide, arsenous oxide, white As	As ₂ O ₃ (or As ₄ O ₆)
13768-07-5	arsenous acid 亜アルセネン酸	arsenious acid	HAsO ₂ [HO-As=O]
7784-34-1	As(III) chloride 三塩化ヒ素	As trichloride, arsenous trichloride	AsCl ₃
1303-33-9	As(III) sulfide 硫化ヒ素	As trisulfide orpiment, auripigment	As ₂ S ₃
無機ひ素、Ⅴ価			
1303-28-2	As(V) oxide 五酸化ヒ素	As pentoxide	As ₂ O ₅
7778-39-4	arsenic acid ヒ酸	ortho-arsenic acid	H ₃ AsO ₄ [(HO) ₃ As=O]
10102-53-1	arsenic acid アルセネン酸	meta-arsenic acid	HAsO ₃ [HO-As(=O) ₂]
	arsenates ヒ酸塩, salts of ortho-arsenic acid オルソ-ヒ酸塩		H ₂ AsO ₄ ⁻ , HAsO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁶⁷⁾)

用途： ひ素は、自然界にあっては主として銅、鉄、水銀、ニッケルなどの鉱物と共存し、自然水中に溶出することがある。鉱泉、鉱山排水、工場排水などの混入によっても含まれることがある。(H4 専門委員会報告)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁶⁷、内閣府食品安全委員会事務局資料)

水質基準値又はガイドライン値：

0.01 mg/L (WHO DWGL)

0.01 mg/L (日本 水質基準)

0.01 mg/L (Codex NMW)

0.01 mg/L (Codex BPW)

0.05 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

0.05 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0.01 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

* mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

0.01 mg/L (EU)

その他基準 (日本)：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.001 mg/L、労働安全衛生法 ×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁶⁷⁾）

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値(0.01 mg/ℓ)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
H12	原水	5,207	4,478	331	147	84	43	27	23	25	9	7	33
	表流水	994	825	86	39	19	5	2	3	3	2	1	9
	ダム・湖沼水	299	267	17	6	5	2	0	0	1	1	0	0
	地下水	3,097	2,666	190	84	44	34	18	15	16	3	6	21
	その他	817	720	38	18	16	2	7	5	5	3	0	3
	浄水	5,521	5,030	237	114	51	34	19	12	7	6	8	3
	表流水	1,002	948	27	15	5	4	0	0	2	0	0	1
	ダム・湖沼水	298	290	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	地下水	3,050	2,696	165	84	40	24	15	11	3	5	5	2
	その他	1,171	1,096	41	12	6	6	3	1	2	1	3	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	266/36,957	38 / 4,722	40 / 5,217	33 / 5,253	43 / 5,484	41 / 5,523	38 / 5,551	33 / 5,207
浄水	48 / 38,408	9 / 5,162	8 / 5,422	9 / 5,388	8 / 5,613	6 / 5,601	5 / 5,701	3 / 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。

- ・基準値の超過は主として地質由来のものであり、当該原水の希釈等により対応することとしている。

6. 測定手法（厚生労働省 2003⁶⁷⁾）

水素化物発生-（加熱吸収セル）原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP法、ICP-MS法により測定できる。水素化物発生-（加熱吸収セル）原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP法、ICP-MS法による定量下限（CV10%）は、それぞれ、0.5 µg/L、2 µg/L、1 µg/L、0.06 µg/Lである。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

元素としてのひ素は吸収されにくく、大部分は変化しないまま排泄される。可溶性のひ素化合物は消化管から速やかに吸収される (Hindmarsh et al. 1986²³)。

体内分布

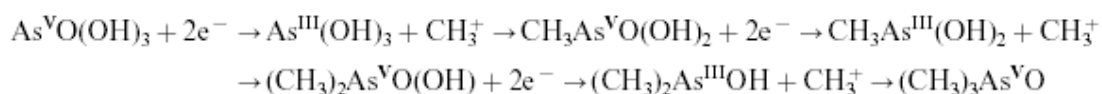
ヒトにおける全ひ素の体内分布を調べた研究では、インドでの事故者に対する中性子放射化分析 (NAA) で 4 (脳) ～20 (肺) ng/g 湿重量、日本人の脳溢血、肺炎、がん患者組織の HGAAS (水素化物発生原子吸光分析) では 76 (小脳) ～551 (大動脈) ng/g 湿重量と報告されている (IPCS 2001²⁹)。無機ひ素は皮膚、骨、肝臓、腎臓および筋肉に蓄積される可能性がある (Ishinishi et al. 1986³⁰)。

個人における無機ひ素の体内量は、尿に含まれるひ素化合物を測定することで判定することができる。ひ素への暴露歴がないとき、尿中に含まれる無機ひ素代謝物濃度は、欧州諸国では一般に 10 µg/L 未満と報告されているが、西ベンガルおよびバングラデシュでは 1 mg/L を超える濃度がしばしば観察されている (IPCS 2001²⁹)。

ヒトの場合、無機ひ素は血液脳関門を越えないようであるが、胎盤を通過することが報告されている (Gibson et al. 1982²⁰)。Concha ら (Concha et al. 1998^{15a}) によると、無機ひ素を 200 µg/L 以上含む飲料水を摂取している母親と新生児のペアでは、臍帯血中のひ素濃度 (7 µg/L) は母親の血中濃度 (9 µg/L) とほぼ同等であった。また、母親および新生児の血液中のひ素の殆どはメチル化代謝物であるジメチルアルシン酸 (DMA) であった。

代謝

吸収された無機ひ素は体内で還元／酸化反応を受け、血中には 3 価のひ素と 5 価のひ素が混在する (ATSDR 2000)。無機ひ素は順次チル化されてモノメチルアルソン酸 (MMA)、ジメチルアルシン酸 (DMA) になるが、メチル化の基質となるのは 3 価のひ素であり、5 価のひ素は 3 価に還元された後にメチル化される (Buchet et al. 1985⁶, ATSDR 2000²)。 (図 1)



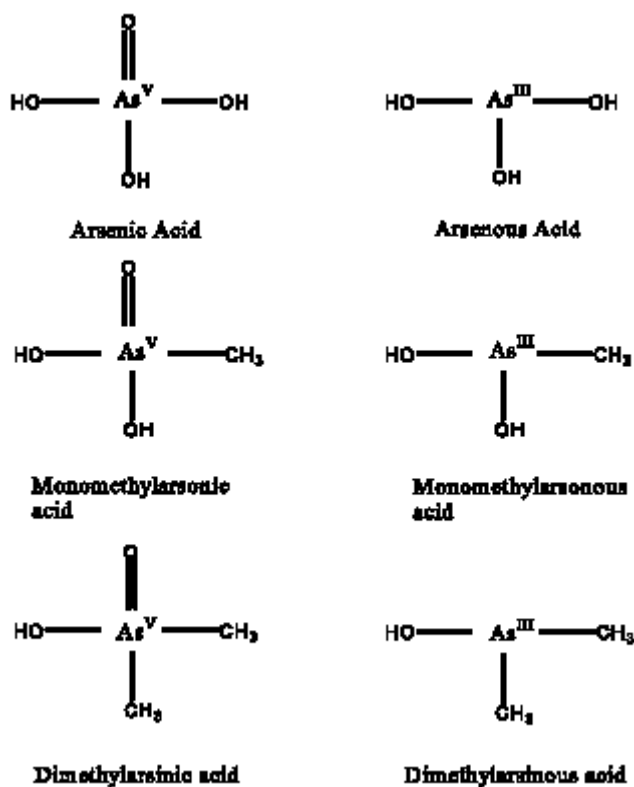


図1 無機ひ素の代謝経路と主要な代謝産物

この無機ひ素の還元反応にはグルタチオンが、またメチル化反応にはメチルトランスフェラーゼと S-アデノシルメチオニン (SAM) が関わっている (ATSDR 2000²⁾)。ヒトに関する限定された短期試験によると、無機ひ素のメチル化能は1日あたりの摂取量が 0.5 mg を超えると、完全ではないが徐々に飽和する (Buchet et al. 1981⁵⁾)。

魚介類等に含まれる有機ひ素化合物であるアルセノベタインは代謝を受けず、尿中には完全に排泄される (Luten et al. 1982³⁷⁾, Tam et al. 1982⁴⁹⁾)。

排泄

無機ひ素は、3価および5価の未変化のひ素として、また、3価および5価の状態でのモノメチルアルソン酸 (MMA) およびジメチルアルシン酸 (DMA) への逐次メチル化を経て尿中に排泄される (Buchet et al. 1981⁴⁾, Lovell et al. 1985³⁵⁾, Buchet et al. 1985⁶⁾)。ヒトにおける半減期は2~40日である (Pomroy et al. 1980⁴⁵⁾)。Buchet らは 500 µg (As) の MMA および DMA のヒトのボランティアへの単回投与試験で、4日間にそれぞれ 78.3%、75.1%が尿中に排泄されたと報告している (Buchet et al. 1981⁴⁾)。ヒトでは尿中のひ素の相対的な割

合は、DMA (40-60%)、無機ひ素 (20-25%)、MMA (15-25%) の順である (Buchet et al.1981⁴、ATSDR 2001²⁾。

最近まで、無機ひ素の体内におけるメチル化は 3 価のひ素の 5 価への転換と体外への排泄を伴う無毒化プロセスであると考えられていた。しかし、中間代謝物である 3 価のひ素を含む MMA および DMA がひ素を含む飲料水を摂取したヒトの尿中から検出されており (Thomas et al. 2001⁵⁰)、これらの化合物が直接 DNA と作用する遺伝毒性物質である可能性が示唆されたことから (Mass et al. 2001³⁸)、ひ素の毒性作用機序における 3 価のメチル化代謝物の役割およびそのリスク評価への影響が新たな注目を集めている (Thomas et al. 2001⁵⁰)。

7.2 ヒトへの影響

(1) 栄養素としての役割

ひ素が必須元素であることを証明しようとした試験は多数あるが、これまでのところ生物学的役割は証明されていない (NRC 2001⁴³)。ひ素がヒトにとって必須の元素であることはまだ証明されていない (IPCS 2001²⁹)。

(2) 急性毒性

ヒトにおけるひ素化合物の急性毒性は、主として体内からの排出速度に支配される。最も毒性が強い形態と考えられているのはヒ化水素 (アルシン: AsH_3) であり、次いで亜ヒ酸塩 (As(III))、ヒ酸塩 (As(V))、有機ひ素化合物の順である。ヒトにおける致死量は 1.5 mg/kg (三酸化二ひ素 As_2O_3) $\sim 500 \text{ mg/kg}$ (DMAA) である (Buchet & Lauwerys 1982⁷)。 1.2 mg/L および 21.0 mg/L のひ素を含有する井戸水の摂取と関連して、急性ひ素中毒が報告されている (Wagner et al. 1979⁶⁰, Feinglass et al. 1973¹⁶)。MMA(III)および DMA(III)は *in vivo* および *in vitro* において、ヒ酸塩よりも強い毒性を示す。

急性中毒の初期の臨床症状として、腹痛、嘔吐、下痢、筋肉痛、衰弱、皮膚潮紅などが見られる。これらの症状に続いて、手足のしびれや疼き、筋痙攣、丘疹状紅斑発疹が現れることが多い (Murphy et al. 1981⁴⁰)。1 か月以内に、手足の燃えるような異常感覚、掌蹠角化症、指の爪のミーズ線、運動反応および感覚反応の漸進的低下といった症状が現れる

(Murphy et al. 1981⁴⁰, Wesbey & Kunis 1981⁶², Fennell et al. 1981¹⁷)。

(3) 慢性毒性

概要

多くの疫学的研究でひ素に慢性的に暴露されたヒト集団に、皮膚病変、末梢神経障害、がん、心血管系への影響、糖尿病等が観察されている。

ひ素で汚染された飲料水を飲んだ集団において、色素沈着過剰およびまたは色素沈着減少などの皮膚病変、末梢神経障害、皮膚がん、膀胱がん、肺がん、末梢血管障害を含む慢性ひ素中毒の徴候が観察された (Tseng WP 1977⁵³, Tseng WP et al. 1968⁵², Borgoño et al. 1972³, Zaldivar 1980⁶⁶, Zaldivar & Ghai 1980⁶⁵, Valentine et al. 1982⁵⁹, Cebrian et al. 1983⁹, Hindmarsh et al. 1977²²)。最も多く観察された症状は皮膚病変で、約5年間の最短暴露期間の後に発症した。心血管系に及ぼす影響は、ひ素で汚染された水 (平均濃度=0.6 mg/L) を平均7年間にわたって飲んでいただけで観察された (Zaldivar 1980⁶⁶, Zaldivar & Ghai 1980⁶⁵)。台湾の、黒足病 (blackfoot disease) という風土病発生地域の住民の間で、糖尿病の有病率および死亡率が高かった。また、ひ素への累積暴露量と糖尿病有病率の間に暴露-反応関係も認められた。同様の暴露-反応パターンは、ひ素への暴露量の代わりに角化症の有病数を用いたバングラデシュにおける調査でも観察された (NRC 1999, 2001⁴³, IPCS 2001²⁹)。

心血管系への影響

飲料水を通じた慢性的ひ素暴露と動脈硬化症、虚血性心疾患等の心血管系疾患との関係が報告されている。

Wang らは台湾南西部の慢性ひ素中毒地域で、成人男女、それぞれ、199 人および 264 人の飲料水を通じたひ素暴露と頸動脈硬化症との関係を調べた。ひ素汚染飲料水の飲用期間、飲料水中の平均ひ素濃度、累積ひ素暴露量はいずれも、年齢および性別調整後、頸動脈硬化症と関連していた。累積暴露量が高い人 (≥ 20 mg/L-year) では、年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒について調整後も、暴露のない人に比較して頸動脈硬化症のリスクが有意に高く、オッズ比は 3.1 (95%信頼区間: 1.3-7.4) であった (Wang CH et al 2002^{60a})。

Tseng CH らは台湾南西部の黒足病発生地域の住民 462 人 (男性 205 名、女性 257 名) を

対象として、虚血性心疾患と飲料水を通じたひ素暴露の関連を調べた。合計 78 人の虚血性心疾患患者が見いだされた (16.9%)。累積暴露量 (井戸水中ひ素濃度×飲用年数) を 0, 0.1-14.9, ≥ 15.0 mg/L-year に区分して調べたところ、虚血性心疾患のオッズ比は、年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、高血圧、リポドプロファイルについて調整後、0.1-14.9 mg/L-year 暴露群、 ≥ 15.0 mg/L-year 暴露群で、それぞれ、1.60 (0.48, 5.34)、3.60 (1.11, 11.65) であり、累積ひ素暴露量との有意な関連が認められた (Tseng CH et al 2003^{51a})。

なお、米国で Lewis らが実施した 14-166 ppb のひ素を含む井戸水を飲用する住民に関する後ろ向き死亡率研究においては、高血圧性心臓病の相対リスクが高かったが (男性: 2.20、95%信頼区間 1.36-3.36 ; 女性: 1.73、95%信頼区間 1.11-2.58)、用量－反応関係は認められていない (Lewis et al. 1999³⁴)。

生殖影響

ひ素は容易に胎盤を通過し、胎児を暴露することが示されている (Concha et al. 1998^{15a})。バングラデシュおよびチリにおいて、高濃度のひ素を含む井戸水を飲んでいて母親の出産への影響が調べられた。

Ahmad らはバングラデシュにおいて、ひ素濃度の高い飲料水 (>0.05 mg/L、平均 0.24 mg/L) を 5 年以上飲用していた 15-49 歳までの経産婦 96 人、および年齢、社会経済的状況、教育、結婚年齢をマッチさせたひ素濃度の低い飲料水 (<0.02 mg/L) を飲用していた経産婦 96 人の妊娠結果について逆及的な調査を行った。暴露群の 98%は >0.1 mg/L のひ素を含む飲料水を飲用しており、43.8%はこのような水を 5-10 年以上、飲用していた。自然流産、死産、早産の割合は、暴露群で対照群と比較して有意に高く、また、15 年超暴露群で 15 年未満暴露群に比較して、有意に高かった (Ahmad et al. 2001^{1a})。

Hopenhayn-Rich らはチリの飲料水中のひ素濃度が高い地域 (Antofagasta、 $>$ 約 50 μ g/L) と低い地域 (Valparaiso、 $<$ 約 5 μ g/L) で、人口統計に基づき胎児、新生児、および乳児の死亡率を比較した。胎児死亡率、新生児死亡率、乳児死亡率はいずれも、Antofagasta で Valparaiso より有意に高かった。また、人為的理由により飲料水中のひ素濃度が高くなった時期には胎児死亡率も上昇したが、ひ素濃度が低くなると胎児死亡率も低下した (Hopenhayn-Rich et al. 2000^{24a})。

Hopenhayn-Rich らはさらに Antofagasta および Valparaiso で前向きコホート研究を行った。両地域の飲料水中のひ素濃度はそれぞれ、約 40 µg/L、1 µg/L であった。1998 年 12 月から 2002 年 2 月に生まれた単生児、それぞれ 424 人および 420 人の出生時体重を比較したところ、交絡因子を調整後、前者では後者より、出生時体重が 57 g 軽かった（95%信頼区間：9～123）（Hopenhayn-Rich et al. 2003^{24b}）。

糖尿病

バングラデシュおよび台湾における疫学的研究で慢性的ひ素暴露と糖尿病の関連が報告されている。

Rahman ら（Rahman et al. 1998^{45a}）はバングラデシュにおいて高濃度のひ素を含む井戸水の飲用を通してひ素に暴露された住民について糖尿病とひ素暴露との関連を調べた。角化症を暴露の指標とし、163 人の暴露者における糖尿病罹患率を非暴露地域の 854 人と比較したところ、罹患率比は 4.4（95%信頼区間：2.5-7.7）であり、年齢、性別、BMI で調整したところ、5.2（95%信頼区間：2.5-10.5）となった。各人のひ素暴露量を井戸におけるひ素濃度分析値から推定し、時間加重平均値により、<0.5 mg/L、0.5-1.0 mg/L、>1.0 mg/L に区分したところ、罹患率比は暴露量の最も低い区分を 1 として、それぞれ、1.0、2.6、3.9、8.8 となり、統計的に有意な量－反応の傾向を示した。

Tseng CH らは台湾の黒足病発生地域でひ素暴露と糖尿病の関係を調べる前向きコホート研究を行った（Tseng CH et al. 2000^{51c}）。黒足病発生地域の糖尿病患者ではない住民 446 人に対し 2 年ごとに経口的ブドウ糖負荷試験を行い、糖尿病の発生を追跡した。1499.5 人一年の追跡期間中、41 人の患者が発生した（発生率：27.4/1000 人一年）。糖尿病の発生率は年齢、BMI、ひ素累積暴露量と関連しており、変量調整後、ひ素累積暴露量が ≥17 mg/L の群の <17 mg/L に対する糖尿病発症の相対リスクは、2.1 であった。ひ素暴露のない街とひ素暴露のある村での発生率密度比は 5.5（95%信頼区間：2.2-13.5）であった。

バングラデシュと台湾で行われたひ素暴露と糖尿病の関係を調べた疫学的研究については、Tseng らの総説がある（Tseng CH et al. 2002^{51b}）。

(4) がん

ひ素によるがんに関する多くの疫学的研究があり、がんは最も重要な感受性の高いエンドポイントとされている。

EPAは以前は皮膚がん (Tseng WP 1977⁵³) のデータをもとにリスク評価を行っていたが、2001年の飲料水質基準の設定に際しては、内臓がん (Chen 1985¹³, 1992¹⁰, Wu 1989⁶⁴) のデータをもとにリスク評価を行った。これは、内臓がんに関するこれらの疫学的研究には、死亡率データががん登録から得られていること、井戸のひ素濃度が測定されており、住民の移動が低いため、暴露に関する不確実性が低いこと等の利点があるためである。

ここでは、EPA がリスク評価に用いた皮膚がん、内臓がんに関する研究、NRC (2001⁴³) が取り上げている主要ながんデータと、それ以降の新知見について記記載する。

皮膚がん

台湾で実施された大規模な研究では、40,421 名の集団を井戸水中のひ素含有量を基に 3 つの群に分けた (低濃度群 0.30 mg/L 未満、中濃度群 0.30~0.59 mg/L、高濃度群 0.60 mg/L 以上) (Tseng WP 1977⁵³)。ひ素への暴露量と、皮膚病変、“黒足病” (末梢血管障害) および皮膚がんの頻度との間に、明瞭な用量-反応関係があった。しかし、いくつかの方法論的な弱点 (調査者が盲検を行っていないこと等) が、結果の解釈を複雑にしている。さらに、黒足病を引き起こす他の原因の可能性 (たとえば、自噴井戸水に含まれるフミン酸) が考慮されていなかった。

内臓がん

Chen et al. (1985¹³) は、継続的なひ素暴露によって発症する独特な末梢血管の病気である黒足病の発症地域において、高濃度ひ素の自噴式井戸 (artesian well) 水と発がんの関連性について、疫学研究を実施した。台湾の一般人口集団と比較して、黒足病発症地域の標準化死亡率 (SMR) および累積死亡率は、膀胱、腎臓、皮膚、肺、肝臓、結腸のがんにおいて有意に高かった。がん (膀胱、腎臓、皮、肺、肝臓、結腸) の SMR は男性でそれぞれ 1100、772、534、320、170、160、女性では 2009、1119、652、413、229、168 であった。黒足病発症地域における、がんの SMR と集落および郡区の有病率の間に、用量反応関係が認められた。がんの SMR が高かった集落は、飲料水源として自噴式井戸だけ使用 > 自噴式と浅掘井戸使用 > 浅掘井戸だけ使用 の順であった。

また、Chen et al. (1992¹⁰) は、無機ひ素の経口摂取による内臓がんリスクの性差を評価するため、台湾南西沿岸部の慢性ひ素障害発症地域居住者における死亡率、および Armitage-Doll 多段階モデルを用いた発がん指数 (cancer potency indices) を算出した。観察人年 898,806 の調査において、がんによる死亡例数 (肝臓 202、肺 304、膀胱 202、腎臓 64) に基づくと、飲料水中のひ素濃度とがんによる死亡率の間に有意な用量反応関係が認められた。10 $\mu\text{g/kg/day}$ のひ素摂取による肝臓、肺、膀胱、腎臓の発がん指数は、対象地域の男性ではそれぞれ 4.3×10^{-3} 、 1.2×10^{-2} 、 1.2×10^{-2} 、 4.2×10^{-3} 、女性ではそれぞれ 3.6×10^{-3} 、 1.3×10^{-2} 、 1.7×10^{-2} 、 4.8×10^{-3} と算出された。

Wu et al. (1989⁶⁴) は、台湾南西部沿岸における黒足病発症地域居住者の、摂取ひ素濃度と、癌および血管障害のリスクとの用量反応関係を調べるため、年齢で調整した死亡率を解析した。井戸水のひ素濃度は、研究地域の 42 の村について 1964-1966 年に測定された値を用いた。一方、死亡率と人口データは 1973-1986 年の台湾の公的データを用いた。年齢で調整された、各種がんおよび血管障害による死亡率は、1976 年の世界の人口集団を標準集団として男女別に算出した。男女両方の膀胱、腎臓、皮膚、肺がん、および男性の肝臓および前立腺がんについて、井戸水中ひ素濃度とに有意な用量反応関係が認められた。鼻咽頭、食道、胃、結腸、子宮頸がん、および白血病には関連は全くなかった。用量反応パターンにおいては、井戸水ひ素濃度は末梢血管障害および心血管障害と関連したが、脳血管発作には関連しなかった。

NRC 2001 に紹介されている発がん性に関する主要な疫学研究

最近の疫学研究のうち、発がん性 (内臓がん) をエンドポイントとしている研究を中心に、以下に記載する。

• Chiou et al. (2001)¹⁵

台湾北東部において、1940 年代後半から 1990 年代半ばにひ素の混入した浅掘井戸水を飲料水として使用していた地域の前向きコホート研究が実施された (Chiou et al. 2001¹⁵)。調査数は 4586 世帯で、3901 の井戸から採取されたサンプルが分析され (フレイム原子吸光分光計、水素化物世代を分析)、暴露指標に用いられた。1991 年 10 月～1994 年 9 月に、被験者に対して井戸水飲用歴、居住年数、社会統計学的特徴、喫煙、個人および家族の病歴、職業、その他のリスクファクターの可能性について聞き取り調査した。被験者は登録

時（1991-1994 年）から 1996 年 12 月 31 日までの発がん罹患率（泌尿器系がんの総数、移行性上皮がん（TCC）の特定）について、複数の情報源を用いて追跡調査された。

総数結果

膀胱がん	9
腎がん	8
膀胱がんおよび腎がん	1
計	18 (TCC 11)

年齢・性別で調整した井戸水濃度別罹患率

井戸水中ひ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	観察人年	泌尿器系がん罹患率 (10^{-5})	TCC 罹患率 (10^{-5})
< 10.0	7978	37.6** [3 例]	12.5* [1 例]
10.1~50.0	6694	44.8 [4 例]	14.9 [1 例]
50.1~100.0	3013	66.4 [2 例]	66.4 [2 例]
> 100	5220	134.1 [7 例]	114.9 [6 例]

井戸水の暴露期間別罹患率

暴露期間 (年)	観察人年	泌尿器系がん罹患率 (10^{-5})	TCC 罹患率 (10^{-5})
≤ 20	1637	61.1 [1 例]	0** [0 例]
20.1~39.9	8561	46.7 [4 例]	46.7 [4 例]
≥ 40	12935	77.3 [10 例]	46.4 [6 例]

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ (傾向検定)

井戸水中ひ素濃度の不明泌尿器がん 3 例、TCC 1 例は除外。

Cox の比例ハザード回帰分析（性別、年齢、喫煙で調整）を行い、相対リスクおよび 95% 信頼区間をひ素濃度と暴露期間によって算出した。

time-window analysis において、ひ素による TCC の発症は 40 年以上井戸水を飲用した被験者で顕著であり、ひ素暴露による TCC の発症には長い潜伏期があることおよびまたは、累積用量の重要性を示唆している。

飲料水中ひ素濃度による泌尿器がん、TCC の多変量相対リスク

	泌尿器がん 相対リスク (95%信頼区間)			移行性上皮がん 相対リスク (95%信頼区間)		
	モデル 1	モデル 2	モデル 3	モデル 1	モデル 2	モデル 3
井戸水ひ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)						
0-10.0	1.0 ‡		1.0 ‡	1.0 †		1.0 †
10.1-50.0	1.5 (0.3-8.0)		1.6 (0.3-8.4)	1.9 (0.1-32.5)		1.9 (0.1-32.2)
50.1-100	2.2 (0.4-13.7)		2.3 (0.4-14.1)	8.2 (0.7-99.1)		8.1 (0.7-98.2)
> 100	4.8 (1.2-19.4*)		4.9 (1.2-20.0*)	15.3 (1.7-139.9*)		15.1 (1.7-138.5*)
暴露期間 (年)						
< 40		1.0	1.0		1.0	1.0
≥ 40		1.2 (0.4-3.7)	1.3 (0.4-3.9)		1.0 (0.2-3.1)	1.0 (0.2-3.3)

*: $p < 0.05$, †: $p < 0.05$ (傾向検定), ‡: $p < 0.01$ (傾向検定)。

TCC の多変量相対リスク

井戸水ひ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)	暴露期間 (年)			
	< 40		≥ 40	
	相対リスク	95%CI	相対リスク	95%CI
≤ 50.0	1.0 †		1.0 †	
> 50.0	5.2	0.5-50.3	15.3	1.5-153.3*

*: $p < 0.05$, †: 参照 (対照) .

NRC は、この研究における手法はほぼ適切であるとしているが、限界をいくつか指摘している。暴露評価手法については、変動が大きいと考えられる浅堀井戸水中ひ素濃度の、ある一点の濃度から長期間の暴露量を推定している点を指摘している。最も重要な弱点はフォローアップの期間が短いために観察人年が小さく、記録された罹患者数も限られたものになっていることとしている。相対リスク算出時にも、症例の数が少ないと CI の範囲が広がる。例数が少ないデータに基づくリスクの算出は、定量的リスク評価に用いるデータとしては不正確であるとしている。しかしこの研究データは他の研究と共に補足データとして役立ち、研究は継続されているので、今後観察人年が大きくなれば、より確実なリスク推定ができるとしている (NRC 2001⁴³)。

• Ferreccio et al. (2000)¹⁹

チリ北部の都市で 1958 年～1970 年の期間に飲料水中ひ素濃度上昇 ($860 \mu\text{g/L}$) があつた地域において、Ferreccio et al. (2000¹⁹) は肺がん罹患率についての症例対照研究を実施した。1994 年 11 月～1996 年 7 月の地域 I、II、III の 8 つの公立病院において条件を満たす 217 名の肺がん症例のうち、151 名 (70%) が被験者として参加した。対照 419 名はそれらの病院から 2 種類 (肺がん以外のがん症例、がんでない症例) が選択された。また、膀胱がんについても同様に症例と対照が選出された。被験者は、居住歴、経済状態、職歴 (銅精錬従事の確認)、喫煙、および他の要因となる事項について聞き取り調査された。

この研究の対照群は、全国の人口集団からランダムに選んだ健康なヒトではなく、非肺がんのがん患者としている。この方法は発がん疫学研究ではしばしば用いられ、聞き取り調査がし易いという利点がある。

ロジスティック回帰分析によって、飲料水ひ素濃度の増加 (65 年間平均: $>10 \mu\text{g/L}$ 、 $10-29 \mu\text{g/L}$ 、 $30-49 \mu\text{g/L}$ 、 $50-199 \mu\text{g/L}$ 、 $200-400 \mu\text{g/L}$) による肺がんオッズ比および 95% 信頼区間 (CI) はそれぞれ 1、1.6 (95%CI = 0.5-0.3)、3.9 (95%CI = 1.2-12.3)、5.2 (95%CI = 2.3-11.7)、8.9 (95%CI = 4.0-19.6) であり、明らかな傾向が認められた。また、飲料水によ

るひ素摂取と喫煙との間に相乗影響の証拠が認められ、飲料水ひ素暴露濃度 50 µg/L 未満の非喫煙者に比べ 200 µg/L（生涯平均）以上で暴露された喫煙者の肺がんのオッズ比は、32.0（95%CI = 7.2-198.0）であった。著者は、この研究により、無機ひ素の摂取が人の肺がんに関連があるという強い証拠を提供するとしている。

• Lewis et al. (1999) ³⁴

Lewis et al. (1999 ³⁴) は、飲料水中ひ素と死亡率の関連についてユタ州ミラードの居住者コホートにおける後ろ向き研究を行った。研究対象とされた町の飲料水ひ素濃度中央値は 14 ppb～166 ppb（濃度最高値は数百 ppb）であり、ユタ州の行政協力下で収集された公共水および私設水のサンプルが分析された。コホートメンバーは末日聖徒イエス・キリスト教会（モルモン教）の背景資料を用いて集められた。健康状態のフォローアップは 1996 年 12 月まで実施され、終了時の生存は 38.2%（1551 人）、死亡 54.3%（2203 人）、追跡脱落 7.4%（300 人）であった。コード化された死亡証明書の死因から、男女別、1 年間の累積暴露量（<1000 ppb/yr、1000-4999 ppb/yr、5000 ppb/yr）別、または全暴露量共通の場合について、標準死亡率（SMR）がユタ州全体の性別死亡率を対照として算出された。飲水量の情報は示されなかった。居住歴および飲料水ひ素濃度中央値を用いて、累積ひ素暴露とのマトリックスが作成された。暴露濃度カテゴリーを特定せず、コホートで統計的に有意であった死亡率増加の要因は、男性では高血圧性心臓病（SMR=2.20、95%CI：1.36-3.36）、腎炎およびネフローゼ（上皮性腎症）（SMR=1.72、95%CI：1.13-2.50）、および前立腺がん（SMR=1.45、95%CI：1.07-1.91）であった。同じく女性では、高血圧性心臓病（SMR=1.73、95%CI：1.11-2.58）、肺性心疾患、心膜炎、および他の心膜疾患を含むすべての他の心臓病カテゴリー（SMR=1.43、95%CI：1.11-1.80）であった。SMR 分析により、低、中、高濃度のひ素暴露による前立腺がんの用量関係が暗示された。暴露カテゴリーごとの SMR は男女両方の高血圧性心臓病で高かったが、低濃度から高濃度への濃度の増加に伴う増加は低く連続性がなかった。著者は、米国の人口集団において飲料水中のひ素暴露と健康影響との関係はきちんと確証されていないため、さらに、低暴露人口集団の影響を評価することによって確証されるとしている。

• Tsai et al. (1999) ⁵¹

Tsai et al. (1999 ⁵¹) は、台湾南西部沿岸でかつて浅掘井戸水使用による高濃度のひ素暴

露があった、黒足病発生特定地域での死因を解析し、ひ素暴露と種々のがんおよびがん以外の病気について関連性を研究した。1971 年～1994 年の病気ごとの標準化死亡率（SMR）を、局地（Chiayi 郡と Tainan 郡）および全国（台湾全体）の人口集団を参照群（対照群）として設定し、性別に算出した。局地集団よりも研究対象地域の死亡率が高かった死因は、がんについては男女とも、膀胱、腎、皮膚、肺、鼻腔、骨、肝、咽頭、結腸、胃、のがんであった。がん以外の影響について、同じく局地集団よりも研究対象地域の死亡率が高かったのは、循環器の病気（虚血性心疾患、真性糖尿病、気管支炎）を持っていた男女であることがわかった。その他の病気（直腸がん、脳血管性疾患、他）は局地集団よりも症例ごとの死亡率が高かった。著者は、局地対照集団とした地域は、黒足病発症地域と生活様式のファクターが非常に似ており、また、SMR が局地集団対比と全国対比であまり変わらないということは、重大な混乱がなかったことを示しているとしている。

この結果によって、ひ素の有害影響は全身的なものであり、今まで報告されている病気の他にこの研究で認められた影響も存在することが示された。NRC（2001⁴³）は、最終的にこの研究において、多くのがんがひ素暴露と関連することが示されたことは興味深く、集団へのひ素暴露が比較的高濃度であることと、観察人年の点で研究サイズが大きければ、このように統計学的に有意な増加が明らかにできるとしている。

標準化死亡率（SMR）〔死亡者数, SMR が大きいもののみ〕

死因	性別	死亡者数	参照群：局地集団	参照群：全国
			SMR (95%CI)	SMR (95%CI)
肺がん	男	699	3.10 (2.88 - 3.34*)	2.64 (2.45 - 2.84*)
	女	471	4.13 (3.77 - 4.52*)	3.50 (3.19 - 3.84*)
膀胱がん	男	312	8.92 (7.96 - 9.96*)	10.50 (9.37 - 11.73*)
	女	295	14.07 (12.51 - 15.78)	17.65 (5.70 - 19.79)
腎がん	男	94	6.76 (5.46 - 8.27*)	6.80 (5.49 - 8.32*)
	女	128	8.89 (7.42 - 10.57*)	10.49 (8.75 - 12.47*)

* p < 0.05

・ Kurttio et al. (1999)³³

Kurttio et al. (1999³³) は、フィンランドの井戸水中のひ素濃度を調べ、膀胱がんおよび腎臓がんのリスクと暴露の関係を、症例対照研究により評価した。被験者は登録簿に基づき全フィンランド人のうち自治体の上水供給が行われていない地域の居住者コホートから選ばれた（n = 144,627）。研究集団のうち 1981 年～1995 年最終的に診断された数は膀胱が

ん 61 人、腎がん 49 人であった。年齢および性別で調整した 275 人を同じ集団からランダムに選択して参照コホートとした。少なくとも 1967 年～1980 年の期間に被験者が使用した私設井戸から水のサンプルを採取し、分析した。参照コホートにおける井戸水の総ひ素濃度は、中央値 0.1 µg/L、最大値 64 µg/L と低く、10 µg/L より高い割合は 1%であった。膀胱がん症例 61 人のうち、41 人の飲用していた井戸水のひ素濃度は 0.5 µg/L 以下であった。膀胱がん症例の飲用井戸水中ひ素濃度の 95 パーセンタイル値は 3.0 µg/L であり、参照コホートでは 4.5 µg/L であった。行われた 1 つの解析方法では、暴露期間によって、がんと診断される以前の暴露期間が 3 か月～9 か月である「発症までが短いグループ」と、10 か月以上の「発症までが長いグループ」に、集団を層化して実施された。発症までが短いグループ（平均ひ素濃度 3.0 µg/L 以上）での、平均ひ素濃度 0.1 µg/L の集団に対する相対リスクは、2.44 (95%CI= 1.11-5.37, 19 症例) であった。発症までが長いグループでは顕著でなかった。ひ素暴露によるリスクの増加は 1970 年代に喫煙していた人に限られていた。発症までが短いグループでは、平均ひ素暴露濃度が 0.5 µg/L 以上であった喫煙者の相対リスクは 10.3 (95%CI= 1.16-92.6) で、同暴露濃度の非喫煙者の相対リスクは 0.87 (95%CI= 0.25-3.02) であった。同じ計算で、暴露ひ素濃度 0.1 µg/L 未満である人々（喫煙者または非喫煙者それぞれ）においても関連があった。

NRC は、この研究において低濃度ひ素における予測されるリスクをはるかに越えて、膀胱がんのリスクが増加していることを次のように評価している。この研究では発がん症例数（61 例）が少なく、低濃度暴露集団においては、飲料水よりも多くのひ素が食物から摂取される可能性があり、認められた所見はおそらく偶然によるものかあるいは測定されなかったバイアスによる可能性がある（NRC 2001⁴³）としている。

NRC の報告書以降に発表された主要な研究

最近になり、ひ素の内臓がんの関係について、さらにいくつかの疫学的研究が報告されている。

Guo は台湾において、飲料水中のひ素濃度データのある 138 の村について、1971 年 1 月 1 日から 1990 年 12 月 30 日までの死亡診断書をもとに、肺がんによる死亡とひ素暴露との関係を調べた。男性 673 名、女性 405 名の肺がん死亡者について、村の飲料水中のひ素濃度との関連を多変量回帰分析により調べたところ、年齢を調整後、男女とも、ひ素レベルが 0.64 mg/L 以上で肺癌による死亡との有意な連関が認められた。しかし、これ以下のレ

ベルでは有意な関係は認められなかった (Guo 2004^{20a})。

Bates らはアルゼンチンにおいて、ひ素レベルの高い井戸水を飲用している地域において、膀胱がんに関する症例－対照研究を行った。1996 年から 2000 年にかけて、年齢、性別、居住地域 (郡) をマッチさせた 114 の症例－対照ペアを確認し、ひ素暴露量を、現在および過去 40 年間に飲用に用いた井戸水中のひ素濃度から推定した。その結果、ひ素暴露推定値と膀胱がんに関連は認められなかったが、喫煙経験者においては、50 年以上前の井戸水の飲用と膀胱がんのリスクに関連性が示唆された (オッズ比 : 2.5、95%IC : 1.1-5.5)。著者らはひ素により誘発される膀胱がんの潜伏期は長い可能性があるとしている (Bates et al. 2004^{2a})。

同様の結果が米国においても同じグループの著者らにより報告されている。Steinmaus らは米国西部の 7 つの郡において、膀胱がんの症例－対照研究を行った。対象となった地域は歴史的に、ひ素濃度が 100 µg/L にも達する飲料水を飲用していた多数の人口を含んでいた。1994 年から 2000 年にかけて 181 人の症例と 328 人の対照を確認し、飲料水源、飲水パターン、喫煙その他の情報を入手した。飲料水中のひ素濃度が 80 µg/L 以上の群について、膀胱がんのリスク増加との関連性は認められなかった (オッズ比 0.94、95%IC : 0.56-1.57)。しかし、40 年以上前の暴露については、ひ素濃度 80 µg/L 以上の飲料水を飲用していた喫煙者において、膀胱がんのリスクのオッズ比が 3.67 (95%IC : 1.43-9.42) となった (Steinmaus et al. 2003^{48a})。

さらに米国で実施された飲料水中のひ素濃度と膀胱がんに関する大規模な疫学的研究においても、有意な連関は認められていない。飲料水を地下水に依存している米国の 133 の郡において膀胱がんに関する死亡率調査が行われた。1950 年から 1979 年の各郡における膀胱がん死亡率データと各郡における地下水中ひ素濃度との関連を層化して回帰分析により調べたところ、暴露 (3-60 µg/L) に関係する膀胱がんによる死亡の増加は認められなかった (Lamm et al. 2004^{33a})。

まとめ

さまざまながんのリスクと飲料水を通じたひ素摂取との関係を調べる数多くの疫学的研

究が行われた。これらの研究の多くは生態学的タイプの研究であり、その多くは特に暴露量の測定に関する方法論的欠陥がある。しかし、飲料水を通じたひ素摂取量の増加と、いくつかの部位（とりわけ、皮膚、膀胱および肺）におけるがんの発生との間に、因果関係があることを示す強力な証拠がある。世界の一部の地域では、ひ素によって誘発されるがんなどの病気が公衆衛生上の重大な問題になっている。これらの研究は、いくつかのレビュー（IPCS 2001²⁹, NRC 1999, 2001⁴³, ATSDR 2000²）で詳細に検討されている。3 価の無機ひ素は 5 価の無機ひ素に比べて反応性および毒性が強いため、一般に 3 価は発がん性物質であると信じられている。しかし、発がん性の機序および少量摂取時の用量-反応曲線の形状については、依然としてかなりの不確かさと議論がある。最近になって、3 価のメチル化代謝物（MMA(III)および DMA(III)）は無機ひ素よりも遺伝毒性が強いことが明らかになった。ひ素の発がん性についてこれらの代謝物がどのような意味を持っているのかはまだ分かっていない。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

無機ひ素の急性毒性データ概要一覧を表に示す（IPCS 2001²⁹）。

表 無機ひ素の急性 LD₅₀（IPCS 2001²⁹）

Chemical	動物種	齢	性	投与経路	LD ₅₀ (mgAs/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	出典
亜ひ酸	マウス a	young	M	経口	26–39	34.1–52.5	Harrison et al. (1958)
亜ひ酸	マウス	weanling	M	経口	26	34.5	Kaise et al. (1985)
亜ひ酸	ラット	adult	M/F	経口	15	20	Harrison et al. (1958)
亜ひ酸	ラット	adult	M/F	経口 b	145	188	Harrison et al. (1958)
亜ひ酸	ラット	adult	M/F	経口 c	293	385	Done & Peart (1971)
亜ひ酸ナトリウム	ラット	adult	M/F	経口 c	24	42	Done & Peart (1971)
亜ひ酸ナトリウム	マウス	young	M	筋注	8	14	Bencko et al. (1978)
ひ酸ナトリウム	マウス	young	M	筋注	21	87	Bencko et al. (1978)
亜ひ酸ナトリウム	ラット	young	— d	腹腔	4–5 e	9.7–10.9 e	Franke & Moxon (1936)
ひ酸ナトリウム	ラット	young	— d	腹腔	14–18 e	34–44 e	Franke & Moxon (1936)
ひ酸カルシウム	ラット	adult	F	経口	53	298	Gaines (1960)
ひ酸鉛	ラット	adult	F	経口	231	1050	Gaines (1960)
ひ酸カルシウム	ラット	adult	F	経皮	> 400	> 2400	Gaines (1960)
ひ酸鉛	ラット	adult	F	経皮	> 500	> 2400	Gaines (1960)

a 系統：Swiss albino, DbA, C₃H, C₅₇H₄₆, Webster

b 混餌 c ゼラチンカプセル投与 d 性別特定なし e LD₇₅

〔亜ひ酸 arsenic trioxide: As₂O₃、亜ひ酸ナトリウム sodium arsenite: AsNaO₂、ひ酸ナトリウム sodium arsenate: AsNa₃O₄、ひ酸カルシウム calcium arsenate: As₂Ca₃O₈、ひ酸鉛 lead arsenate: As₂O₈Pb₃〕

(2) 短期毒性試験

ひ酸ナトリウム（約 3、300 $\mu\text{g As/kg/day}$ ）を 28 日間飲水投与した雌の B6C3F1 マウス（Hughes & Thompson 1996²⁵）では、飼料摂取量、飲水量、体重増加量に変化は認められなかった。肝臓の空胞変性の用量依存的増加が認められた。高用量群で非タンパク質性 SH 基量が有意に減少し、血漿中グルコースの減少および血漿中クレアチニンの増加が認められた。また、両投与群で血漿中トリグリセリドの減少が認められた。血漿中クレアチニンの増加から、ひ素が腎臓に影響を及ぼした可能性があるが、尿検査では投与群の動物のアルカリフォスファターゼ（ALP）活性は対照群と比べて高くなく、腎の病理組織学的検査でも投与による影響は認められなかった。この試験におけるひ素の腎への影響は明らかではなかった。

(3) 長期毒性試験

50 $\text{mg/L}^{\text{§}}$ の As(III) を含有する飲料水を 18 か月間摂取した雄の Wistar ラットおよび 10 か月間摂取した雌の New Zealand White ウサギでは、心拍出量および 1 回拍出量が著しく減少した。これに対し、同濃度の As(V) を 18 か月間摂取したラットでは、心機能に対する影響は認められなかった（Carmignani et al. 1985⁸）。

(4) 生殖・発生毒性試験

Swiss-Webster マウスにおいて、ひ酸ナトリウム 45 mg/kg を妊娠 6～11 日のうち 1 日に腹腔内単回投与した結果、催奇形性が報告されている（Hood & Bishop 1972²⁴）。また、シリアンハムスター（LVG）の妊娠 4～7 日にひ酸ナトリウム（5.2～9.0 mg As/kg/day ）を、皮下にミニポンプを埋植して投与した結果、出生児に対して催奇形性を示した（Ferm & Hanlon 1985¹⁸）。奇形発生の原因となるひ素の具体的な形態は分かっていないが、亜ひ酸塩である可能性がある（Hanlon & Ferm 1986²¹）。別の研究者は、妊娠 6～15 日の CD-1 マウスに 0～48 mg/kg/day 、妊娠 6～18 日の NZW ウサギに 0～3 mg/kg/day のひ酸をそれぞれ経口投与したが、これらの試験では催奇形性は観察されなかった（Nemec et al. 1998⁴⁴）。

(5) 遺伝毒性試験

ひ素は、細菌および哺乳類の試験では変異原性を示さないようであるが、ヒト細胞を含

むさまざまな培養細胞種において直線的、用量依存的な染色体切断、染色体異常および姉妹染色分体交換を誘発する (U.S. EPA 1988⁵⁸, Jacobson-Kram & Montalbano 1985³¹)。As(III)はこの点に関して As(V)よりも約 1 桁影響が強い (U.S. EPA 1988⁵⁸)。最近になり、メチル化した 3 価のひ素代謝物も *in vitro* で遺伝毒性を示し、As(III)よりも著しく強い影響を示すことが報告された (Mass et al. 2001³⁸)。ひ素が遺伝毒性を示す機構については、反応性酸素種や DNA 修復の抑制などいくつかの機序が提案されているが (IPCS 2001²⁹)、まだ明らかになっていない。ひ素の遺伝毒性機構を含む発がんメカニズムに関しては、Huges (Huges 2002²⁶)、Rossman (Rossman 2003⁴⁶)、Schoen ら (Schoen et al 2004⁴⁷) の総説がある。

(6) 発がん性試験

従来の動物バイオアッセイでは、無機ひ素が発がん性を示すことは見出されていない。ひ素化合物がプロモータとして作用する可能性についての試験では、ジエチルニトロソアミン (30 mg/kg) を腹腔内注射で単回投与し、7 日後から最大耐量 160 mg/L (概算値* 16 mg/kg/day) の As(III)を含有する飲料水を 25 週間にわたって投与した雄の Wistar ラットにおいて、腎臓腫瘍の発生率が有意に増加することが観察された (Shirachi et al. 1986⁴⁸)。最近、C57BL/6J およびメタロチオネインをノックアウトしたマウスを 5 価の無機ひ素に暴露させた試験で発がん作用が証明された (IPCS 2001²⁹, Wang J-P et al 2002⁶¹)。これらはひ素ががんを引き起こす可能性のある機序を試験するのに役立つかもしれない。ひ素の発がん性に関する動物モデルについては、Wang J-P et al (2002⁶¹) が幅広く概説している。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、無機ひ素化合物を、ヒトにおける発がん性に関する十分な証拠および動物における発がん性に関する限られた証拠に基づき、グループ 1 (ヒトに対して発がん性を示す) に分類している (IARC 1987²⁷)。

8.2 JECFA

JECFA は、暫定耐容 1 週間摂取量 (PTWI) を 0.015 mg/kg と設定している (JECFA 1989³²)。

^{\$} 元文献に用量換算できるデータの記載なし。

* ラットの 1 日の飲水量を体重の 10%と仮定して算出した値。

委員会のコメント：

前回、無機ひ素の PTWI を 0.015 mg/kg と設定した時点で、疫学研究で有害影響があると報告されている摂取量と PTWI との間のマージンが狭いことが明らかであった。1 週間摂取量の最大値は、飲料水による高濃度無機ひ素暴露された個人のひ素摂取量を下げようとしているために引き続き暫定とし、当該暴露集団のさらなる疫学研究を勧告する。

海産物中の有機ひ素は、水中の無機ひ素とは別に考慮する必要がある。有機ひ素摂取量が約 0.05 mg/kg/day となる大量の魚を消費する多くの地域および民族集団がある。これらのグループでの悪影響は全く報告されていないが、水産物の自然由来の有機ひ素化合物暴露とヒト健康の関係を評価するための調査を行うことが望ましい。

水産物における自然由来の有機ひ素化合物の特定と濃度の調査、およびこれら特定の化合物についてさらなる動物試験を実施することは非常に望ましい。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト (WHO 2003⁶³)

内臓がんや皮膚がんと飲料水に含まれるひ素の摂取量との関係についてはかなりの量のデータベースが存在するが、低濃度での実際のリスクに関してはまだかなりの部分が不確かなままである。NRC (2001⁴³) は最新の評価において、“ひ素の作用機序に関する入手可能なデータは、直線または非直線のいずれかの外挿法を用いることについて生物学的根拠を与えていない”と結論づけた。ひ素を 10 µg/L 含有する飲料水に暴露した米国民の膀胱がんおよび肺がん発生についての直線外挿を用いた最尤推定値は、女性については 1 万人あたりそれぞれ 12 および 18 人、男性については 1 万人あたりそれぞれ 23 および 14 人である。現在の疫学的方法では、実際にこれらのリスク推定値によって示される数を検出することは非常に困難であろう。また、食品に含まれるひ素の影響（食品からの無機ひ素の摂取量が高ければ水に関するリスク推定値はそれだけ低くなる）や、ひ素の代謝や栄養状態の変動のような要因についても不確実性がある。さまざまなひ素の摂取に関連したがんリスクの推定が過大評価である可能性も残っている。

飲料水中のひ素について、いかなる影響も観察されない最高濃度はまだ決定されていない。また、ひ素が、がん（最も感受性の高い毒性エンドポイントと思われる）を引き起こす機序を解明することが急務である。

〔参考〕

実際の定量限界は 10 µg/L の領域であり、多くの状況ではこの濃度以下のひ素を除去することは困難である。ひ素の発がん性に関するリスク評価を取り巻く大きな不確実性、および飲料水からひ素を取り除くことの実際的な困難さを考慮して、10 µg/L というガイドライン値が維持される。科学的な不確実性を考慮すれば、このガイドライン値は暫定的なものである。多くの国では、このガイドライン値を達成することができないかもしれない。その場合には、濃度をできる限り低く保つためにあらゆる努力をするべきである（WHO 2003⁶³）。

8.4 米国 EPA（IRIS）

【経口 RfD】（U.S. EPA 1993⁵⁶）

影響（Critical Effect）	用量*	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
色素沈着過剰、角化症、血管合併症 （ヒト慢性経口暴露） （Tseng WP 1977, Tseng WP et al. 1968）	NOAEL: 0.009 mg/L （換算値: 0.0008 mg/kg/day） LOAEL: 0.17 mg/L （換算値: 0.014 mg/kg/day）	3 **	1	3×10^{-4} mg/kg/day

* NOAEL 0.009 mg/L はひ素濃度範囲 0.001～0.017 mg/L の算術平均。

食物からの摂取量を考慮するための、サツマイモ類とコメからのひ素摂取データがないため 0.002 mg/day と仮定。さらに、飲水量 4.5 L/day、体重 55 kg（Abernathy et al. 1989）とし、下記のように LOAEL も同様に算出。

$$\text{NOAEL} = [(0.009 \text{ mg/L} \times 4.5 \text{ L/day}) + 0.002 \text{ mg/day}] / 55 \text{ kg} = 0.0008 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{LOAEL} = [(0.17 \text{ mg/L} \times 4.5 \text{ L/day}) + 0.002 \text{ mg/day}] / 55 \text{ kg} = 0.014 \text{ mg/kg/day}$$

** 生殖毒性を critical effect としないと判断するためのデータがないことと、全ての感受性の高い個人のための NOAEL としての不確実性を合わせて 3。

【発がん性】（U.S. EPA 1998⁵⁶）

(1) 発がん性分類

A（ヒト発がん物質）：ヒトのデータからの十分な証拠に基づく。（主に吸入曝露された複数のヒト集団における肺癌死亡率の増加、無機ひ素を含む飲料水の高消費集団における多臓器（肝臓、腎臓、肺、膀胱）の癌による死亡率増加および皮膚癌発生率の増加）

(2) 定量評価

・ 経口傾斜係数（Oral Slope Factor）： 1.5 / mg/kg/day

・ 飲料水ユニットリスク： 5×10^{-5} / µg/L

- ・リスクレベルと飲料水中濃度（外挿法：時間、用量-反応多段階モデル（U.S. EPA 1988⁵⁸））

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	2 µg/L
10^{-5} (1/100,000)	0.2 µg/L
10^{-6} (1/1,000,000)	0.02 µg/L

- ・用量-反応データ

EPA リスクアセスメントフォーラムは、台湾においてひ素に飲水暴露された約 4 万人の男女別皮膚がん罹患率データ（Tseng WP et al. 1968⁵²、Tseng WP 1977⁵³）から、発がんリスクの再評価を実施した（U.S. EPA 1988⁵⁸）。台湾における仮定値のうち、体重と飲水量を米国での男女相当に換算した。米国人口集団の皮膚がんリスクは同様とした。無機ひ素摂取に関連した用量特異的および年齢特異的な皮膚がん罹患率予測のため、時間を入れた多段階モデルを適用し、データについて一次および二次式のモデルフィッティングが実施された。その結果、体重 70 kg で 1 日あたり 2 L 水を飲むヒトにおける皮膚がんリスクの最尤推定値 MLE（maximum likelihood estimate）は、1 µg/kg/day のひ素摂取により $1 \times 10^{-3} \sim 2 \times 10^{-3}$ であった。一つの値で表現すると、飲料水の発がんユニットリスクは $5 \times 10^{-5} / (\mu\text{g/L})$ である。

台湾の人口集団の内臓がんに対する用量反応データは明らかにされていない。内臓がんに関するデータは、不十分であると考えられる（U.S. EPA IRIS 1998⁵⁶）。

〔注：この 1998 年の EPA の評価以降の内臓がんの疫学研究は、前述の 7.2 ヒトへの影響を参照のこと。〕

8.5 EPA の飲料水質基準改定に際するリスク評価

EPA は 2001 年 1 月 22 日、ひ素に対する飲料水質基準を 10 µg/L に改定する規則を官報に公示した（U.S. EPA 2001⁵⁴）。EPA は Chen ら（Chen et al 1985¹³, 1992¹⁰）および Wu ら（Wu et al 1989⁶⁴）による台湾南西部の 42 の村の住民における井戸水からの無機ひ素摂取と内臓がん（肺がん、膀胱がん、肝臓がん、腎臓がん）に関する疫学的研究の Morales ら（Morales et al 2000³⁹）による解析を基準改定に用いた。Morales らは、10 種のモデルを用いた解析を行ったが、EPA は Morales らとの討議に基づき、比較群を設定しないモデル 1（直線モデル）を用いることとし、膀胱がん、肺がんのユニットリスクを下記のように算出した（U.S. EPA 2000⁵⁵）。

EPA がひ素の飲料水質基準改定に用いたひ素のユニットリスク値

	Bladder Cancer		Lung Cancer	
	Males	Females	Males	Females
ED ₀₁ (μg/L)	395	252	364	258
Mean for R _{0.01} (cases/person per μg/L)	2.53 x 10 ⁻⁵	3.97 x 10 ⁻⁵	2.75 x 10 ⁻⁵	3.88 x 10 ⁻⁵
LED ₀₁ (μg/L)	326	211	294	213
Upper 95% CL for R _{0.01} (cases/person per μg/L)	3.07 x 10 ⁻⁵	4.74 x 10 ⁻⁵	3.40 x 10 ⁻⁵	4.69 x 10 ⁻⁵

EPA は上記のユニットリスクにもとづき、基準値を 3, 5, 10, 20 μg/L とした場合に米国において避けられる膀胱がんおよび肺がんの数を算出し、コスト便益分析にもとづき基準値を 10 μg/L とした。EPA の計算によると、この基準を採用することにより米国全体で避けられる膀胱がんおよび肺がんによる死亡は 29.1-53.7 件、発がんは 51.1-100.2 件である。

参考文献

- 1 ^{6W3-61} Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. Archives of environmental health, 1989, 44:283-290.
- 1a ^{6N-6} Armad SA et al. 2001. Arsenic in Drinking Water and Pregnancy Outcomes. Environmental Health Perspectives. 109(6) 629-631.
- 2 ^{6W3-68} ATSDR 2000. Toxicological profile for arsenic (update). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2a ^{6N-16} Bates MN. 2004. Case-Control Study of Bladder Cancer and Exposure to Arsenic in Argentina. Am J Epidemiol. 159:381-389.
- 3 ^{6W3-50} Borgoño JM, Greiber R. Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. In: Hemphill DD, ed. Trace substances in environmental health, V. A symposium, Columbia, University of Missouri Press, 1972:13-24.
- 4 ^{6W3-25} Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. International archives of occupational and environmental health, 1981, 48:71-79.
- 5 ^{6W3-32} Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. International archives of occupational and environmental health, 1981, 48:111-118.

- 6 ^{6W3-31} Buchet JP, Lauwerys R, Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: relevance for the interpretation of observations in man. Archives of toxicology, 1985, 57:125-129.
- 7 ^{6W3-42} Buchet JP, Lauwerys RR. Evaluation of exposure to inorganic arsenic. Cahiers de médecine du travail, 1982, 19:15.
- 8 ^{6W3-34} Carmignani M, Boscolo P, Castellino N. Metabolic fate and cardiovascular effects of arsenic in rats and rabbits chronically exposed to trivalent and pentavalent arsenic. Archives of toxicology, 1985, 8 (Suppl.):452-455.
- 9 ^{6W3-54} Cebrian ME et al. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Human toxicology, 1983, 2:121-133.
- 10 ^{6NA01-13} Chen, C.J., C.W. Chen, M.M. Wu, and T.L. Kuo. 1992. Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. British Journal of Cancer 66:888-892.
- 11 ^{6W3-58} Chen CJ, Wang CJ, Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. Cancer research, 1990, 50:5470-5474.
- 12 ^{6NA01-67} Chen, C.J., M., Wu, S.S. Lee, J.D. Wang, S.H. Cheng, and H.Y. Wu. 1988. Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. Arteriosclerosis. 8:452-460.
- 13 ^{6W3-59} Chen CJ, et al. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. Cancer research, 1985, 45:5895-5899.
- 14 ^{6W3-60} Chen CJ, et al. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease area of Taiwan. British journal of cancer, 1986, 53:399-405.
- 15 ^{6NA01-17} Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. 2001. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. American Journal of Epidemiology 153(5): 411-418.
- 15a ^{6N-5} Concha G. et al. 1998. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. Toxicol Sci. 44(2):185-90.
- 16 ^{6W3-44} Feinglass EJ. Arsenic intoxication from well water in the United States. New England journal of medicine, 1973, 288:828-830.
- 17 ^{6W3-47} Fennell JS, Stacy WK. Electrocardiographic changes in acute arsenic poisoning. Irish journal of medical science, 1981, 150:338-339.
- 18 ^{6W3-37} Ferm HV, Hanlon DP. Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. Environmental research, 1985, 37:425-432.
- 19 ^{6NA01-24} Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. 2000. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. Epidemiology. 11(6):673-9. Erratum in: Epidemiology 2001 Mar;12(2):283.
- 20 ^{6W3-33} Gibson RS, Gage LA. Changes in hair arsenic levels in breast and bottle fed infants during the first year of infancy. Science of the total environment, 1982, 26:33-40.
- 20a ^{6N-15} Guo HR. 2004. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). Cancer Causes and Control 15: 171-177.

- 21 ^{6W3-39} Hanlon DP, Ferm VH. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 2. Acute exposure. *Environmental research*, 1986, 40:380-390.
- 22 ^{6W3-55} Hindmarsh JT et al. Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *Journal of analytical toxicology*, 1977, 1:270-276.
- 23 ^{6W3-3} Hindmarsh JT, McCurdy RF. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *CRC critical review in clinical laboratory sciences*, 1986, 23:315-347.
- 24 ^{6W3-36} Hood RD, Bishop SL. Teratogenic effects of sodium arsenate in mice. *Archives of environmental health*, 1972, 24:62-65.
- 24a ^{6N-7} Hopenhayn-Rich C. et al. 2000. Chronic Arsenic Exposure and Risk of Infant Mortality in Two Areas of Chile. *Environmental Health Perspectives*. 108(7) 667-673.
- 24b ^{6N-8} Hopenhayn C. et al. 2003. Arsenic exposure from drinking water and birth Weight. *Epidemiology*. Volume 14, Number 5,
- 25 ^{6E224-1} Hughes MF & Thompson DJ. 1996. Subchronic dispositional and toxicological effects of arsenate administered in drinking water to mice. *J Toxicol Environ Health*. 49:177-196
- 26 ^{6NA01-68} Huges 2002. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicology Letters*. 133, 1-16.
- 27 ^{6W3-62} IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyons, 100-106. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- 28 ^{6W3-2} IARC 1980. International Agency for Research on Cancer. Some metals and metallic compounds. Lyon (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Vol. 23).
- 29 ^{6W3-65} IPCS 2001. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds. WHO, Geneva.
- 30 ^{6W3-28} Ishinishi N et al. Arsenic. In: Friberg L et al., eds. *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed. Vol. II. Elsevier, Amsterdam, 1986:43-83.
- 31 ^{6W3-40} Jacobson-Kram D, Montalbano D. The reproductive effects assessment group' s report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environmental mutagenesis*, 1985, 7:787-804.
- 32 ^{6W3-63} JECFA 1989. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Cambridge, Cambridge University Press. 155-162 (WHO Food Additives Series, No. 24).
- 33 ^{6NA01-40} Kurtio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. 1999. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect*. 107(9)705-10.
- 33a ^{6N-12} Lamm SH. et al. 2004. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: An analysis based on 133 U.S. countries and 30 years of observation. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 46(3) 298-306.
- 34 ^{6NA01-43} Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. 1999. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*. 107(5):359-365.

- 35 ^{6W3-30} Lovell MA, Farmer JG. Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *Human toxicology*, 1985, 4:203-214.
- 36 ^{6W3-56} Lu FJ. Blackfoot disease: arsenic or human acid? *Lancet*, 1990, 336(8707):115-116.
- 37 ^{6W3-26} Luten JB, Riekwel-Booy G, Rauchbaer A. Occurrence of arsenic in plaice (*Pleuronectes platessa*), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man. *Environmental health perspectives*, 1982, 45:165-170.
- 38 ^{6W3-72} Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 14(4):355-61
- 39 ^{6NA01-48} Morales et al. 2000. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives*. 108(7) 655-661.
- 40 ^{6W3-45} Murphy MJ, Lyon LW, Taylor JW. Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 1981, 44:896-900.
- 43 ^{6W3-67} NRC 2001. National Research Council. Arsenic in drinking water, 2001 update. National Academy Press, Washington D.C.
- 44 ^{6W3-70} Nemec MD, Holson JF, Farr CH & Hood RD (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod Toxicol*, 12: 647–658.
- 45 ^{6W3-29} Pomroy C et al. Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicology and applied pharmacology*, 1980, 53:550-556.
- 45a ^{6N-9} Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. 1998. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 148(2):198-203.
- 46 ^{6NA01-69} Rossman 2003. Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutation Research* 533. 37–65.
- 47 ^{6NA01-70} Schoen et al. 2004. Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198. 253– 267.
- 48 ^{6W3-41} Shirachi DY, Tu SH, McGowan JP. Carcinogenic potential of arsenic compounds in drinking water. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, 1986 (EPA-600/S1-86/003).
- 48a ^{6N-14} Steinmaus C. et al. 2003. Case-Control Study of Bladder Cancer and Drinking Water Arsenic in the Western United States. *American Journal of Epidemiology*. 158(12) 1193–1201.
- 49 ^{6W3-27} Tam GK et al. Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 1982, 28:669-673.
- 50 ^{6NA01-71} Thomas et al. 2001. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 176, 127–144.
- 51 ^{6NA01-60} Tsai SM, Wang TN, Ko YC. 1999. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*. 54(3):186-93.
- 51a ^{6N-3} Tseng CH et al. 2003. Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicology Letters* 137, 15-21.
- 51b ^{6N-10} Tseng CH. et al. 2002. Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicology Letters* 133, 69–76.

- 51c ^{6N-11} Tseng CH. et al. 2000. Long-Term Arsenic Exposure and Incidence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Cohort Study in Arseniasis-Hyperendemic Villages in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*. 108(9) 847-851.
- 52 ^{6W3-49, 6I-57} Tseng WP et al. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute*, 1968, 40:453-463.
- 53 ^{6W3-48, 6I-58} Tseng WP. Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environmental health perspectives*, 1977, 19:109-119.
- 54 ^{6N-1} U.S. EPA 2001. 40 CFR Parts 9, 141, and 142. National Primary Drinking Water Regulations; Arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring; Final rule. *Federal Register*. 66(14) 6976-7066. Rules and Regulations.
- 55 ^{6N-2} U.S. EPA 2000. Arsenic Economic Analysis. Prepared by Abt Associate. EPA 815-R-00-026 December 2000.
- 56 ^{6I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS) 1993/1998. Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 58 ^{6W3-24, 6I-C6} U.S. EPA 1988. Special report on ingested inorganic arsenic; Skin cancer; Nutritional Essentiality. Risk Assessment Forum. July 1988. EPA/625/3-87/013.
- 59 ^{6W3-53} Valentine JL et al. Arsenic effects on human nerve conduction. In: Gawthorne JM, Howell JM, White CL, eds. *Proceedings of the 4th International Symposium on Trace Element Metabolism in Man and Animals*, Perth Western Australia, 11-15 May 1981. Berlin, Springer-Verlag, 1982:409-412.
- 60 ^{6W3-43} Wagner SL et al. Skin cancer and arsenical intoxication from Well Water. *Archives of dermatology*, 1979, 115:1205-1207.
- 60a ^{6N-4} Wang CH. et al. 2002. Biological Gradient Between Long-Term Arsenic Exposure and Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 105(15):1804-9.
- 61 ^{6W3-71} Wang J-P., Qi L., Moore MR., and Ng JC. (2002) A review of animal models for the study of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Letters*, 133: 17-31.
- 62 ^{6W3-46} Wesbey G, Kunis A. Arsenical neuropathy. *Illinois medical journal*, 1981, 150:396-398.
- 63 ^{6W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Arsenic (chemical draft 2003/6).
- 64 ^{6W3-57} Wu MM et al. 1989. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and cardiovascular diseases. *American journal of epidemiology*. 130: 1123-1132.
- 65 ^{6W3-52} Zaldivar R, Ghai GL. 1980. Clinical epidemiological studies on endemic chronic arsenic poisoning in children and adults, including observations on children with high-and low-intake of dietary arsenic. *Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene, Abteilung I: Originale*. B170:409-421.
- 66 ^{6W3-51} Zaldivar R. A morbid condition involving cardio-vascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. *Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene, Abteilung I: Originale*, 1980, B170:44-56.
- 67 ^{6MH} 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

シアン (cyanogen)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称: シアン

(ここでは、シアンイオン及び塩化シアンをあわせてシアンと定義する)

	シアン化 ナトリウム	シアン化カリウム	塩化シアン	チオシアン酸 ナトリウム
CAS No.	143-33-9	151-50-8	506-77-4	540-72-7
分子式	NaCN	KCN	ClCN	NaSCN
分子量	49.01	65.1	61.5	81.1

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	シアン化 ナトリウム	シアン化カリウム	塩化シアン	チオシアン酸 ナトリウム
物理的性状	特徴的な臭気のある(乾燥時は無臭)白色吸湿性の結晶性粉末	特徴的な臭気のある吸湿性の結晶あるいはさまざまな形状の固体	刺激臭のある無色の圧縮液化ガス	無色又は白色の潮解性の結晶
沸点 (°C)	1496	1625	13.8	
融点 (°C)	563	634	-6	約 300
密度 (g/cm ³)		1.52		
水溶解度 (g/100 mL)	よく溶ける	71.6		167 (21°C)
蒸気圧 (at 21.1°C)			1987 kPa	
相対蒸気密度 (空気=1)			2.16	

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途: シアンイオン: シアンは水道水中にはほとんど含まれていないが、めっき工場、選鉱精錬所などからの排水流入によって含まれることがある。(H4 専門委員会報告)

塩化シアン: 塩化シアンは、シアンイオンを塩素処理すると生成する。また、アンモニウムイオン、有機前駆体と残留塩素との反応によっても生成し、塩素消毒及びクロラミン消毒の副生成物の一つである。

チオシアン酸塩類: 合成樹脂、殺虫殺菌剤、色素の合成、写真、試薬、メッキ、

染色助剤、肥料などに使用され、また塩素処理すると塩化シアンを生成する。

使用実績（H11）： 名称： シアン化 ナトリウム シアン化 カリウム 塩化シアン チオシアン酸 ナトリウム
生産量： 30,373 t

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.07 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed.）

0.01 mg/L （日本 水質基準）

0.07 mg/L （Codex NMW）

0.07 mg/L （Codex BPW）

0.01 mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

0.01 mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.2 mg/L（遊離シアンとして）（EPA MCL）

0.2 mg/L（遊離シアンとして）（EPA MCLG）

0.05 mg/L（EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.001 mg/L、労働安全衛生法 ×

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

年度		測定 地点数	基準値(0.01 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,207	5,192	6	1	0	7	0	0	0	0	0	0	1
	表流水	995	991	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	296	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,097	3,092	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1
	その他	816	813	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,519	5,495	16	2	0	4	0	0	0	0	0	2	0
	表流水	1,002	1,000	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	298	296	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	地下水	3,050	3,038	10	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,169	1,161	5	0	0	3	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	12 / 36,919	1 / 4,714	4 / 5,208	1 / 5,248	1 / 5,481	3 / 5,515	1 / 5,546	1 / 5,207
浄水	0 / 38,383	0 / 5,157	0 / 5,412	0 / 5,385	0 / 5,609	0 / 5,600	0 / 5,701	0 / 5,519

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)

吸光光度法 (ピリジン・ピラズロン)、吸光光度法 (ピリジンカルボン酸・ピラズロン)、イオンクロマトグラム-ポストカラム法により測定できる。吸光光度法 (ピリジン・ピラズロン)、吸光光度法 (ピリジンカルボン酸・ピラズロン)、イオンクロマトグラム-ポストカラム法による定量下限 (CV10%) は、 $1 \mu\text{g/L}$ である

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

ヒトのシアン化物経口摂取後の急速な致死効果についての情報は、シアン化物が消化管から素早く吸収されることを示している。ある症例研究では、体重 80 kg の男性が、自殺目的でシアン化カリウムとして推定 12~25 mg CN⁻/kg を摂取した (Liebowitz and Schwartz 1948)。摂取から 2 時間後の血中シアン化水素濃度が 200 mg/L であったことから、摂取後 2 時間でこの患者の血中に存在するシアン化水素量は 1.2 g、体内の CN⁻は~2.3 g と推定された。

イヌ 3 匹に致死量のシアン化物を強制経口法で投与した。シアン化物の吸収量は、投与したシアン化物と胃および腸に残留したシアン化物の差から求めた (Getter and Baine 1938)。イヌは投与後それぞれ 8、21、155 分後に死亡し、それぞれ投与量の 17、24、72% を吸収していた。放射標識したシアン化カリウム 2 mg CN⁻/kg/day を強制経口法で投与してから 24 時間で、ラットは放射エネルギーの 47%を尿中に排出したが、これは、シアン化物の少なくとも 53%が 24 時間で吸収されたことを示していた (Farooqui and Ahmed 1982)。

分布

正常な血漿中には、微量ではあるけれども有意な量のシアン化物が存在しており、その濃度は 0~14 $\mu\text{g}\%$ である (Feldstein and Klendshoj 1954)。ビタミン B₁₂ はシアン化物を含

んでおり、このシアンの源は、腸内細菌によるシアン生成食物の分解によるものである。

シアン化ナトリウムを約 1,325 mg 摂取して 30 分後に死亡した女性のシアン化物レベルを mg% で示すと、胃内容物 3.2、脳 0.7、尿 0.5、血液 0.4、腎臓 0.2、胃壁 0.2、肝臓 0.1 であった (Ansell and Lewis 1970)。17～58 例の致死中毒症例におけるシアン化物イオンの平均器官内レベルを mg% で示すと、胃内容物 160、脾臓 3.77、血液 2.39、肝臓 1.62、脳 1.2、腎臓 0.61、尿 0.06 であった (Ansell and Lewis)。致死量のシアン化物を摂取した 4 名の脳のシアン化物レベルは、シアン化水素 0.06～1.37 mg/組織 100 g であった (Gettler and Baine 1938)。6 名の肝臓中のシアン化物レベルは、0.22～0.91 mg/組織 100 g であった。特定されていないシアン化物塩を未知量摂取して死亡した男性 2 例では、シアン化物濃度は胃内容物が最も高く、次に高かったのは肺と血液であった (Finck 1969)。

強制経口法でシアン化ナトリウムとして 7 または 21 mg CN⁻/kg を投与してから 3.3 および 10.3 分後に死亡した 9～10 匹のラットの複合データでは、組織の平均シアン化物濃度を 1 μg/g ww で示すと、肝臓 8.9、肺 5.8、血液 4.9、脾臓 2.1、脳 1.5 であった (Yamamoto et al. 1982)。シアン化カリウムとして 4 mg CN⁻/kg をラット 6 匹に投与すると、中枢神経系の毒性の徴候が観察され (Ahmed and Farooqui 1982)、投与から 1 時間後のシアン化物レベルは、肝臓で 3,380 μg/g、脳で 7843 μg/g、腎臓で 550 μg/g であった。放射標識したシアン化カリウムを経口投与した研究では、全血あるいは血漿から検出される放射能が、6 時間以内に急速に低下した。赤血球中から検出された低レベルの放射能のうち、回収された放射能の 94% は溶血血液に存在しており、そのうち 70% がヘム画分、14～25% がグロブリン、わずか 5～10% が細胞膜から検出された (Farooqui and Ahmed 1982)。シアン化水素として 11.9～20.3 mg CN⁻/kg を強制経口法で投与したウサギでは、死亡時の血中および血漿シアン化物レベルはそれぞれ 480 および 252 pg/dL であり、組織レベル (μg/100 g 組織湿重量) は、肝臓 512、腎臓 83、脳 95、心臓 105、肺 107、脾臓 72 であった (Ballantyne 1983a)。

無機シアン化物の慢性的な経口摂取後におけるシアン化物の血中および組織内での蓄積は、示されていない。シアン化水素を餌に <10.4 mg CN⁻/kg/day で添加して 2 年間投与した雄ラット 10 匹と雌ラット 10 匹では、血漿や腎臓からは実質的にシアン化物が見い出されなかった (Howard and Hanzal 1955)。赤血球中には低レベルに存在していた (平均 1.9 μg/100g)。シアン化物の毒性の低い一次代謝物であるチオシアン酸塩濃度は、血漿で 3.5 倍、赤血球で 3.3 倍、肝臓で 1.3 倍、腎臓で 2.5 倍に増加した。

代謝

放射性同位体の研究では、アルブミンが sulfane pool と反応し、血清 albuminsulfane sulfur carrier 複合体がシアン化物と反応できることが示された (Schneider and Westley 1969)。タンパク質を含まない飼料を 14 日間摂取したマウスは、対照飼料を摂取したマウスと比較して、肝ロダネーゼ値が高く血清アルブミン値が低かった (Rutkowski et al. 1985)。ロダネーゼ値が高いにもかかわらず、チオ硫酸塩の前投与の有無に関係なく、シアン化ナトリウムを腹腔内投与したときの死亡率は、タンパク質を含まない餌を摂取したマウスの方が高かった。対照飼料を少量摂取したマウスでは、対照群と比較して血清アルブミン値が高かった。餌が不足したマウスの死亡率も対照群と比較して高かったが、チオ硫酸も投与すると、シアン化物の投与量が高い場合に限られた。しかしイヌによる薬物動態学研究では、sulfane sulfur pool が、シアン化物の解毒の中心部分として重要な役割を担っていることを示唆している。(Sylverster et al. 1983 ; Way 1984)。

ロダネーゼの種および組織分布は非常に多様である (Himwich and Saunders 1948)。イヌでは副腎のロダネーゼ活性が最も高く、肝臓の活性の約 2.5 倍であった。サル、ウサギ、ラットのロダネーゼ活性は肝臓と腎臓で最も高く、副腎での活性は比較的低かった。総ロダネーゼ活性はイヌよりも他の種の方が高く、イヌはシアン化物に対する急性の影響を受けやすい点と一致している点に留意すべきである。この低い酵素活性は、さまざまな種の脳、精巣、肺、脾臓、筋肉で類似して見られる。

ラット組織を使用した *in vitro* 研究では、ロダネーゼ活性は肝臓よりも鼻粘膜の方が約 7 倍高いことが示された (Dahl 1989)。また、ミトコンドリアのロダネーゼの反応速度定数は、肝組織よりも鼻粘膜の方が高かった。

排泄

シアン化物の代謝物は、通常は尿中に排出され (Vassel et al. 1994)、少量は肺から消失する。シアン化カリウムを約 3~5 g (15~25 mg CN⁻/kg) 摂取した男性で、チオシアン酸塩の尿中排出がモニタリングされた (Liebowitz and Schwartz 1948)。結果は、患者が 72 時間で 237 mg のチオシアン酸塩を排出したことを示した。この量は、尿中のチオシアン酸塩の正常平均量 0.85~14 mg/24 時間をかなり上回っていた。加工の不十分なカサバから作られた粉末を摂取した小児 31 名の尿中の平均チオシアン酸塩レベルは 757 μ mol/L であり、一方十分に加工されたカサバを摂取した小児では 50 μ mol/L であった (Thylleskar et al. 1992)。他の研究 (Mlingi et al. 1993) で、Konzo 病以外の面は同じである村を比較したところ、Konzo 病が発生している村の尿中の平均チオシアン酸塩レベルは 490 μ mol/L であ

り、発生していない村では 350 $\mu\text{mol/L}$ であった。

シアン化カリウム 2 mg CN⁻/kg [¹²C] をラットに投与すると、尿中に排出される放射能は、投与から 24 時間以内に投与量の 47%に達した (Farooqui and Ahmed 1982)。¹⁴C シアン化ナトリウムをラットに 8.3 μmol で皮下投与したとき、シアン化カリウムとして 0.7 mg CN⁻/kg を含む飼料で 6 週間前処理した群と対照群との間では、放射能の消失に差が見られなかった (Okoh 1983)。放射能の大部分は尿から検出された (24 時間までで 89%)。チオシアン酸塩が主な代謝産物であった。放射能の約 4%が、主に二酸化炭素として呼吸によって排出された。

7.2 ヒトへの影響

ヒトにおけるシアン化物の平均致死量 1.52 mg/kg は、意図的または偶発的な中毒の症例報告研究から算出されている (EPA 1987a)。シアン化物のヒトでの最小経口致死量は 0.56 mg/kg である (Gettler and Baine 1938)。

呼吸器への影響

経口摂取によるシアン中毒後には呼吸が不規則になる。自殺を試みてシアン化カリウム約 15 mg CN⁻/kg を摂取した男性で、喘鳴を伴う深い急速な呼吸が報告された (Liebowitz and Schwartz 1948)。2 件の自殺未遂報告では、息切れと呼吸困難が認められた；1 件は 7.6 mg CN⁻/kg を (Goodhart 1994)、もう 1 件は 0.57 mg CN⁻/kg (Saincher et al. 1994) を摂取しており、いずれもシアン化カリウムであった。未知量のシアン化ナトリウム摂取後に入院した男性では呼吸が停止した (Grandas et al. 1989)。アブリコットの種を摂取してシアン中毒を起こした小児でも頻呼吸が報告された (Lasch and El Shawa 1981)。

循環器への影響

いくつかの症例研究で、ヒトにおけるシアン化物経口摂取後の循環器への影響が報告された。シアン化カリウム約 15 mg CN⁻/kg を摂取後に入院した昏睡状態の男性では、脈が弱く浅くなり、心音は聴取できなかった (Liebowitz and Schwartz 1948)。胃洗浄およびグルコース点滴後に脈拍と血圧が上昇した。心臓の肥大が認められた。回復期には循環器への影響はなかった。他の研究では、アブリコットの種で中毒を起こした小児に、入院時の低血圧を認めた (Lasch and El Shawa 1981)。

血液学的影響

シアン化物経口摂取後のヒトにおける血液学的影響に関する情報は少ない。シアン化カリウム 15 mg CN/kg を経口摂取した男性では、有害な血液学的影響は報告されなかった (Liebowits and Schwartz 1948)。

肝臓への影響

自殺目的で 0.57 mg CN/kg/day を摂取した男性で、血清クレアチニンおよび血清クレアチニンキナーゼの上昇が認められた (Saincher et al. 1994)。

内分泌系への影響

シアン化物は、カサバ、ダイズ、ハウレンソウ、タケノコなど、いくつかの植物で自然に存在しており、摂取後にシアン生成配糖体から作られる。食事の主な炭水化物をカサバから得ているヒトでは、慢性的にシアン化物を経口摂取しており、これは甲状腺中毒と関連している。この影響は、シアン化物の 1 代謝物であるチオシアン酸塩によるものと思われる、これは甲状腺のヨウ素取り込みを低下させる。地方病性甲状腺腫の発生率は、コンゴではカサバの摂取と相関しており、甲状腺腫発生地域を対照地域と比較すると、甲状腺の放射性ヨウ素取り込みが低下していた (Delange and Ermans 1971)。他の研究では、瘧疾不全対麻痺の流行が認められる村のコホートで、FT4I 値の低下、および FT3I 値、T₃/T₄ 比、TSH の上昇が測定された。しかし、地方病性甲状腺腫の発生率の上昇は、この村では認められなかった。対象者の個別調査でも、血清および尿中のチオシアン酸塩濃度が非常に高かった (Cliff et al. 1986)。

消化管への影響

シアン化ナトリウムおよびシアン化カリウムの溶液はアルカリ性であり、このため摂取後には胃に腐食性の応答を引き起こす可能性がある。アプリコットの種を大量に摂取した小児 (Lasch and El Shawa 1981) および 7.6 mg CN/kg を摂取した自殺未遂の男性 (Goodhart 1994) で嘔吐が報告された。未知量のシアン化カリウムを事故で経口摂取および吸入した男性では、胃腸痙攣が報告された (Thonmas and Brooks 1970)。未知量のシアン化ナトリウムを摂取した男性では、広汎性壊死の治療のために胃の手術が行われた (Grandas et al. 1989)。

眼への影響

シアン化物濃度不明のカサバを摂取したヒトで、黄斑変性症と視神経萎縮が報告された (van Heijst et al. 1994)。

代謝への影響

Yen et al. (1995) は、未知量のシアン化物の急性中毒患者の 67% で代謝性アシドーシスを報告した。

神経系への影響

シアン化物摂取後の神経系への影響は、暴露期間によってさまざまである。ヒトにおけるシアン化物中毒による神経系への影響は摂取量と相関していると思われるが、被害者が摂取した正確な投与量は通常不明である。シアン化銀 2.3%、シアン化ナトリウム 6.9% を含む液体の未知量を誤って摂取した患者で振戦が報告された (Chen and Rose 1952)。アブリコットの種を大量に摂取した小児は、頭痛から昏睡までさまざまな程度の神経系への影響を経験した (Lasch and El Shawa 1981)。影響の程度は、摂取した種の量に関係していた。シアン化カリウムとして 15 mg CN⁻/kg (Liebowitz and Schwartz 1948)、7.6 mg CN⁻/kg (Goodhart 1994)、144~229 mg CN⁻/kg (Kasamo et al. 1993)、および 5.7 mg CN⁻/kg (Valenzuela et al. 1992) を摂取後に昏睡した患者が入院した。

シアン化物摂取後の患者におけるパーキンソニズムの発症に関する報告が 4 件あった。軽い昏睡のある女性は、急性シアン化物中毒から 2 週間以内に、右側でバビンスキー徴候陽性であり、軽度の右不全片麻痺と発声障害を伴っていた (Carella et al. 1988)。5 年以内は、進行性のパーキンソニズム、ジストニア、右開眼失行があった。小脳の萎縮と大脳半球の鮮明な脳室拡張が、コンピュータ断層撮影法および磁気共鳴画像検査で明らかとなった。別の症例では、男性が未知量のシアン化ナトリウム摂取後に昏睡状態に陥った (Grandas et al. 1989)。後に男性は意識を回復したが、その後何年もの間、会話の減少を伴う無感情と平衡性の消失、ジストニアと重篤なパーキンソニズムを発症した。コンピュータ断層撮影では、被殻と外側淡蒼球に両側性の低吸収域が認められた。自殺目的でシアン化カリウムとして約 5.57 mg CN⁻/kg (Utti et al. 1985) および 8.57 mg CN⁻/kg (Rosenberg et al. 1989) をそれぞれ摂取した男性 2 名にも、重篤なパーキンソニズムが発症した。いずれの症例で

も、淡蒼球と被殻の障害が報告された。ただし、これらの研究はシアン化物への暴露とパーキンソニズムの真の因果関係を示していない点に留意すべきである。また、マンガンや一酸化炭素といった他の化学物質や、ある種の薬物による治療でも、パーキンソニズムに至る可能性がある。

シアン生成配糖体をヒトが慢性的に経口摂取したときの影響は、カサバ根を大量に消費する集団が存在するアフリカの複数の地域で研究された (Howlett et al. 1990; Ministry of Health, Mozambique ; Moneksso and Wilson 1966 ; Money 1958 ; Osuntokun 1968, 1972 ; Osuntokun et al. 1969 ; Tyllleskar et al. 1994)。いくつかの事例では、他の穀物がないために、食物はほとんどカサバ根に限られていた (Howlett et al. 1990)。これらの地域ではさまざまな神経障害が認められ、この所見は血中チオシアン酸塩濃度の上昇と相関しており、総称して“tropical ataxic neuropathy (熱帯性運動失調性神経障害)”と呼ばれる (Osuntokun 1973)。上肢の対称的な反射亢進、下肢の対称的な痙性不全対麻痺、痙性構音障害、視力低下、末梢神経障害、小脳症状、聴覚障害などが臨床所見であった (Ministry of Health, Mozambique 1984)。影響を受けた人では血漿ビタミン B₁₂ 濃度の低下も認められた (Monekosso and Wilson 1966)。

Konzo は、さまざまな程度の対称性、孤立性、非進行性の痙性不全対麻痺の突発的な発症を特徴とする明瞭な上位神経ニューロン疾患であり、アフリカの農村地域で発生し、加工が不十分な苦いカサバの消費による食物中の高濃度のシアン化物暴露と関連している (Tyllleskar et al. 1994)。しかし、最近の研究では、カサバ根からの強力な降圧・鎮痙薬であるスコポレチンの単離が報告された (Obidoa and Obasi 1991)。この物質はカサバの加工中も内部にとどまり、カサバを主食とする人々に見られる tropical ataxic neuropathy の原因物質は、シアン化物ではなくこの物質ではないかと示唆された (Obidoa and Obasi 1991)。また、タンパク質およびビタミンの欠乏が、熱帯地域でカサバを食料とする人々の tropical neuropathy (熱帯性神経障害) のリスクを高めていると考えられる (Makene and Wilson 1972 ; Osuntokun 1972 ; Osuntkun et al. 1969)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

経口 LD₅₀ (半数致死量) 値は、ラットの場合、シアン化ナトリウムで 3 mg CN⁻/kg (Ballantyne 1988) または 8 mg CN⁻/kg (Smyth et al. 1969) と計算された。飢餓ラットでは、LD₅₀ は 2.7 mg CN⁻/kg/day と報告された (Ballantyne 1988)。しかし、これらの動物は飢餓によって生理的に影響を受けやすくなるため、この値は信頼できるものと考えられるべきではない。ラットにおけるシアン化カルシウムの急性 LD₅₀ 値は 22 mg CN⁻/kg と報告された (Smyth et al. 1969)。ウサギでの急性 LD₅₀ 値は、シアン化水素酸、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムのいずれであっても大差がなかった (2.34~2.7 mg CN⁻/kg/day) (Ballantyne 1983a)。シアン化カリウムの形でラットに 4 mg CN⁻/kg、マウスに 6 mg CN⁻/kg をそれぞれ単回投与したとき、死亡率は高かった (Ferguson 1962)。投与量を水で希釈するほど死亡率が高くなった。ラットにシアン化銅 14.5 mg CN⁻/kg/day を 90 日間 (Gerhart 1987a)、および銀シアン化カリウム 2.6 mg CN⁻/kg/day を 90 日間 (Gerhart 1987b) 与えた場合に死亡率が上昇した。銅の毒性によるものと思われる溶血性貧血により、シアン化銅を投与したラットが死亡した (Gerhart 1987a)。0.2~12.5 mg CN⁻/kg/day を飲水から 13 日間摂取した雄および雌ラットでは、死亡は報告されなかった (NTP 1993)。

シアン化物の急性致死毒性について入手可能な情報を比較すると、経口摂取の場合、シアン化水素、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムの致死毒性モル量はよく似ていと結論された。ラットと比較して、ウサギはこれらの 3 種類の化合物の致死毒性に敏感であることが判った (Ballantyne 1988)。

(2) 短期毒性

一性別につき 10 匹のラットと 10 匹のマウスの群が、シアン化ナトリウムを 0、3、10、30、100、及び 300ppm の濃度で 13 週間 飲水投与された。シアン化ナトリウムの投与に起因した死亡は、どちらの種でも起こらなかった。300ppm に暴露された動物では、対照群に比較して、雄ラットでは最終平均体重と平均体重増加のわずかな低下があり、雌マウスでは最終平均体重のわずかな低下があった。100 と 300ppm 群のラットとマウスによる摂水量は、対照群より 10%から 30%低かった; しかし、シアン化ナトリウムの投与または脱水に帰することができる臨床的な症状は観察されなかった。とりわけシアン化物毒性に関

連した肉眼的または顕微鏡的な変化は、両種の雄または雌のどの部位にも起こらなかった。特に、病変は脳または甲状腺において見られなかった。暴露動物と対照動物の絶対と相対的な器官重量の相違は小さく、散発的であり、暴露濃度に依存しなかった；これらの相違は、シアン化ナトリウム投与と関連しているとは考慮されなかった。

ラットとマウスの血液学的、臨床化学的、及び尿検査の評価は、生物学的に重大であるとは考えられない最小限の変化を示したが、補足の臨床的病理試験の 300ppm 群の雄ラットにおいて観察された尿量の減少及び尿比重の増加は摂水量の減少と一致していた。尿中のチオシアン酸塩（シアン化物の主な代謝物質）の濃度は、すべての時間点で暴露濃度の増加と共に増加した。

精子運動性と腔の細胞学検査が、0、30、100、300ppm 群のラットとマウスで行われた。シアン化ナトリウムは、暴露された雄ラットのすべての群及び 300ppm に暴露された雄マウスにおいて、精巣上体尾部重量のわずかな減少をもたらした。雄ラットでは、300ppm 群の精巣当たりの精子細胞頭部の数は、対照群の数より少なく、すべての暴露群の精子運動性は対照群より限界近く低かった。シアン化ナトリウムは雌マウスの発情周期に有害な影響を及ぼさなかったが、より高い濃度（100 と 300ppm）では、シアン化ナトリウムは、雌ラットにおいて、発情期と発情後期に比べて発情前期と発情休止期の時間が有意に増加した（NTP 1993）。

14 週間 成長中の犬へ与えられた、gari の形でカッサバ(*Manihot esculenta* Crantz)を含んでいる飼料中のシアングルコシドである有毒素 linamarin の影響を決定するために研究が行われた。各々6匹からなる3群のイヌを用いた。第一群は炭水化物源としてコメの対照飼料で飼育され、第二群は炭水化物源であり、また 10.8 mg HCN/kg-調理食品を放出すると期待されたカッサバ(gari)で飼育され、第三群は gari から放出される HCN の影響をモニターするために、10.8 mg HCN/kg-調理食品を放出するよう給餌の時間に十分な NaCN を添加した対照飼料で飼育された。すべての飼料は 130g の粗蛋白質（N×6.25）/kg を含んでおり、ビタミンとミネラルが補充された。各々の動物は、試験期間中 約 100g 飼料/kg-体重を与えられた。検査された生化学的変数は、血漿電解質、血清蛋白質、血漿一遊離アミノ酸、血漿酵素及び尿蛋白質であり、いくつかの代謝的に活性な組織、すなわち肝臓、腎臓、心筋層、精巣及び副腎の組織が調査された。gari 飼料は、血漿チオシアン酸塩濃度の上昇

($p < 0.01$)、24 h 尿チオシアン酸塩排泄の上昇、尿蛋白排泄の上昇($p < 0.01$)、血清アルブミンの低下($p < 0.05$)、クワシオルコルで見られるものに類似した血漿-遊離アミノ酸プロファイル、血漿 K と Ca の低下($p < 0.05$)を起こした。コメ+シアン化物の飼料は、血漿チオシアン酸塩の上昇($p < 0.01$)、及び gari で飼育したイヌより有意に高かった($p < 0.01$) 24h 尿チオシアン酸塩の排泄を起こしたが、gari で飼育したイヌより有意に低かった($p < 0.01$) 尿蛋白の排泄、血清アルブミンの低下($p < 0.05$)、アミノ酸は対照(コメ)群と同程度には利用されていないが蓄積されていることを示す血漿-遊離アミノ酸プロファイルを起こした。どの飼料も、血漿 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(EC 2.3.2.2)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(EC 2.6.1.2)またはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(EC 1.1.1.42)の活性や、血漿 Na、Mg、P 濃度への影響はなかった。gari 飼料は、全身性の充血と出血、肝臓の門脈周囲の空胞化、腎臓の近位曲尿細管の上皮性細胞の腫脹や空胞化、破裂、心筋の変性及び副腎の変性を起こした (Kamalu 1993)。

カサバまたはシアン化ナトリウムで 1.04 mg CN⁻/kg/day を 14 週間摂取したイヌで、血清アルブミンの低下とカルシウムおよびナトリウム濃度の低下が報告された (Kamalu 1993)。

シアンに暴露した動物でも呼吸器への影響が認められた。強制経口法でシアン化銅 4.35 mg CN⁻/kg/day を 90 日間投与したラットで呼吸困難が報告された (Gerhart 1987a)。1.45 mg CN⁻/kg/day では影響は報告されなかった。銀シアン化カリウムをこれよりも低い投与量 0.8 mg CN⁻/kg/day で 90 日間ラットに投与すると呼吸困難が生じた (Gerhart 1987b)。解剖で認められた肺うっ血と肺出血は、シアン化物の直接的な影響ではなく、窒息によるものであった。別の研究では、飲水にシアン化ナトリウムを添加し、0.2~12.5 mg CN⁻/kg/day を 13 週間ラットに与えた。肺の絶対重量の変化が認められたが、その変化はわずかで散発的であり、著者はそれらの変化をシアン化物投与に関連するものとは考えなかった (NTP 1993)。餌にシアン化水素を混入し、標的投与量 10.4 mg CN⁻/kg/day で 2 年間ラットに与えた場合には、呼吸器への影響は報告されなかった (Howard and Hanzal 1955)。ただしシアン化水素が餌から蒸発するため、実際の投与量は 10.4 mg CN⁻/kg/day よりもかなり低いと思われる。

中枢神経系は、動物においても経口投与したシアン化物の主な標的である。強制経口法でシアン化カリウムとして 7.8 mg CN⁻/kg/day を 90 日間投与したラットで、振戦、痙攣、横臥、嗜眠が認められた (Gerhart 1987b)。この投与量では 40 匹中 28 匹が死亡したため、

これらの影響の幾つかは、死に至るまでの非特異的な症状を示している可能性がある。0.8 mg CN⁻/kg/day で試験を開始した全ての投与群で、活動低下が観察された。同様に、強制経口法でシアン化銅として ≥ 0.14 mg CN⁻/kg/day を 90 日間投与したラットでも活動低下が報告された。4.35 mg CN⁻/kg/day では固定姿勢が生じたが、明瞭な嗜眠は 14.5 mg CN⁻/kg/day で認められた。シアン化物 14.5 mg CN⁻/kg/day 投与で脳重量の低下が報告された (Gerhart 1987a)。どちらの研究でも投与量が増えるほど影響の程度も強くなっており、雌よりも雄の方がシアン化物毒性に敏感であるようであった。ただし、いずれの研究でも、観察された影響に銀や銅の毒性が寄与していた可能性がある。

無機シアン化物を中期的あるいは慢性的に経口摂取した後では、動物の循環器への影響は、あったとしても非常に小さい。銀シアン化カリウム 2.0 または 7.8 mg CN⁻/kg/day を 90 日間摂取したラットでは、有意な組織病理学的変化は認められなかった (Gerhart 1987b)。飲水にシアン化ナトリウムを溶解し、0.3~28.8 mg CN⁻/kg/day を 13 週間投与した雄および雌マウスで心臓の絶対重量の変化が認められたが、その変化はわずかで散発的であり、著者はそれらの変化がシアン化物投与に関連するものとは考えなかった (NTP 1993)。カサバを餌として 1.04 mg CN⁻/kg/day を 14 週間摂取したイヌは、心筋に出血、核濃縮、筋繊維の腫張を示したが、1.04 mg CN⁻/餌 kg をシアン化ナトリウムとしてライスに添加して与えた場合には、循環器への影響は認められなかった (Kamalu 1993)。また、推定投与量 10.4 mg CN⁻/kg/day になるよう餌にシアン化水素を添加して 2 年間与えたラットでも、循環器への影響はなかった (Haward and Hanzal 1955)。ただし、餌からシアン化水素が蒸発するため、実際の投与量は 1.04 mg CN⁻/kg/day とは異なっていると思われる。

シアン化銅 14.5 mg CN⁻/kg/day を 90 日間経口摂取したラットで、下痢が認められた (Gerhart 1987a)。4.35 mg/kg/day では影響は認められなかった。ただし、この下痢は銅の毒性によるものと思われた。銀シアン化カリウム 7.8 mg CN⁻/kg/day を 90 日間投与したラットでは、消化管への影響は見られなかった (Gerhart 1987b)。しかし、絶食させたブタでは、シアン化カリウム 0.7 mg CN⁻/kg/day という低用量を強制経口法で 24 週間で与えた時、嘔吐の増加が報告された。これらのブタはしかし、飢餓によって実験での影響を受けやすくなっていた (Jackson 1988)。20.27 mg CN⁻/kg/day を 14.5 ヶ月間投与したイヌでは慢性の消化管炎症が生じた (Hertting et al. 1960)。

シアン化カリウムとして 30 mg CN⁻/kg/day およびチオシアン酸塩として 67 mg CN⁻/kg/day を含む餌を 11.5 ヶ月間摂取したラットには、脊髄のミエリン変性が認められた (Philbrick et al. 1979)。カプセルでシアン化ナトリウムとして 0.27~1.68 mg CN⁻/kg/day を投与したイヌ 3 匹で、神経節細胞の変性変化が報告された (Hertting et al. 1960)。

シアン化物に暴露した動物で、甲状腺への影響が認められた。シアン化カリウムとして 30 mg CN⁻/kg/day を含む餌を 4 か月間摂取したラットでは、血清チロキシン値とチロキシン分泌率が有意に低下した。11 か月では、処理ラットはチロキシン濃度の有意な低下を示さなかったが、甲状腺の相対重量が有意に増加した (Philbrick et al. 1979)。妊娠中にシアン化カリウムを含む餌またはカサバの根を摂取したブタでは、11.3 mg CN⁻/kg/day を摂取後に、母胎の甲状腺重量増加と甲状腺機能不全が認められた (Tewe and Maner 1981b)。5.6 mg CN⁻/kg/day では甲状腺への影響は見られなかった。他の研究では、飲水にシアン化ナトリウムを溶解して 12.5 mg CN⁻/kg/day を 13 週間投与したラットや 24.3~28.2 mg CN⁻/kg/day を投与したマウスに、甲状腺への影響は認められなかった (NTP 1993)。しかし別の研究では、低用量でも甲状腺への影響が報告されている。絶食したブタにシアン化カリウムとして 0.4 mg CN⁻/kg/day を強制経口法で 24 週間投与したとき、甲状腺機能の低下が見られた。ただし、これらのブタは、飢餓によって実験での影響を受けやすくなっていた (Jackson 1988)。

副腎皮質の腫張、出血、線維症など副腎に対する影響が、カサバから 1.04 mg CN⁻/kg/day を 14 週間摂取したイヌで認められ、またシアン化ナトリウムを添加したライスから同量のシアンを同じ期間摂取したイヌでも認められた (Kamalu 1993)。

銀シアン化カリウム 2.6 mg CN⁻/kg/day を 90 日間摂取したラットで眼の混濁が見られた (Gerhart 1987b)。シアン化銅 14.5 mg CN⁻/kg/day を 90 日間摂取したラットでは、眼科学的検査時に病理所見は認められなかった (Gerhart 1987a)。

(3) 長期毒性

シアン化水素(青酸ガス)は、60 年間にわたり薫製に使用されている。シアン化水素 (青

酸ガス) で薫製消毒した食品のラットを用いた慢性毒性試験を実施した。投与濃度はシアン化水素 100 及び 300 ppm 含まれた食品を用い、2 年間にわたり実施した。その結果、シアン毒性症状の兆候は認められなかった。投与期間終了後の血液学的検査での各値は、正常範囲内であった。また、病理組織学的では、シアン化水素(青酸ガス) で薫製消毒した食品摂取に起因する異常な所見は、認められなかった。被検物質投与群での組織で、チオシアン酸の濃度の明らかな上昇が認められた。以上の試験結果は、シアン化水素の興行的及び農業的な幅広い利用においての安全性や危険性を評価する上で重要であると思われる(Howard & Hanzal 1955)。

(4) 生殖・発生毒性

カッサバは、ナイジェリア南東部において、26 の熱帯国における 4.5～5 億人のための主要な食糧として熱帯雨林で栽培されている灌木の塊根である。カッサバの摂取と様々なタイプの神経障害の発生との相関関係を示す記録がある (Money 1959, Monekosso & Wilson 1966, Osuntokun et al. 1968, 1969)。約 0.1～2 mg-シアン化物/100 g がヒドロラーゼの作用によりカッサバから放出される (Paula and Rangel 1946)。カッサバは、妊娠期間中過剰に消費された場合、先天性異常の原因として何人かの地方の臨床医によって疑われた。しかし、それは論争的になる問題のままであり、詳細な科学的データが欠けている。この試験は、アルビノラットに妊娠の最初の 5 日間、製粉したカッサバの粉末を飼料の 50%と 80%として与えることにより行なわれた。飼料の 80%としてカッサバを与えられたラット群から 20 日目に集めた胎児は、肢の欠陥や開いた目、小頭症、成長遅延の低発生率を示した。このデータを人間に当てはめる場合は、慎重になされるべきである。

ハムスターの妊娠 3～14 日において、カッサバ食餌：試験飼料(80:20)から成っている飼料を与えられた。一つの低シアン(甘い)カッサバ食餌、及び一つの高シアン(苦い)カッサバ食餌が試験された。追加の一群には、栄養価のあるカッサバに類似しているが、シアングリコシドに欠けている飼料を与えられた。カッサバ飼料を与えられた母動物の尿と血液で、チオシアン酸塩の濃度が有意に高くなった。組織中のチオシアン酸塩の濃度の上昇が、カッサバを与えた母動物から回収された胎児で観察された。カッサバを与えた母動物は対照群より体重増加が有意に低く、それらの出生児は胎児毒性の証拠を示した。胎児の体重減少、及び仙骨尾椎や中足、胸骨分節の骨化低下は、カッサバ飼料と関連付けられた。高シ

アンのカッサバ飼料はまた、低蛋白質または試験飼料のいずれをも与えた母動物から得られた同腹児に比較して、小動物の数の有意な増加と関連付けられた (Frakes et al. 1986)。

(5) 遺伝毒性

シアン化ナトリウムは、代謝活生化物質添加の有無によらず、*Salmonella typhimurium* の TA100、TA1535、TA97、または TA98 菌株で変異原性でなかった (NTP 1993)。

In vitro の遺伝毒性研究を表にまとめる。シアン化カリウムを使用して、*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 (De Flora 1981)、TA97、TA102 (De Flora et al. 1984) 株で試験し、陰性であった。代謝活性化を行っていない TA100 株で、シアン化水素の変異誘発陽性が報告された (Kushi et al. 1983)。培地に S-9 mix を添加すると、シアン化物による復帰変異体の誘導が非活性化時の反応の 40%に低下した。陰性結果は、シアン化カリウムで試験した *Escherichia coli* WP67、CM871、WP2 株の DNA 修復試験でも得られた (De Flora et al. 1984)。シアン化ナトリウムを使用して *S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 株で試験したが、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった (NTP 1993)。

In vivo 研究は 1 件だけ報告されている。マウスにシアン化カリウム 1 mg/kg を単回経口投与した後、精巣の DNA 合成阻害は検出されなかった (Friedman and Staub 1976)。この結果は、特に塩の形をとったシアン化物に遺伝毒性がないことを示している。

(6) 発がん性

シアン化合物の発がん性試験は実施されていない。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

評価なし

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

- ・第3版（WHO 2004）および第2版（WHO 1996）

ブタを用いた6か月の試験（Jackson 1988）における行動検査結果および血清生化学検査値への影響についての LOAEL 1.2 mg/kg/day に基づき、不確実係数 100（種差および個人差：認められた変化の生物学的意義を超えてしまうことが懸念されたため NOAEL でなく LOAEL を用いたことについては係数を付加しなかった）を適用して、TDI は 12 µg/kg/day と算出された。

〔参考〕

シアン化物の、飲料水以外による暴露は通常少なく、飲料水による暴露だけが時々起こることから、TDI の飲料水の寄与率を 20% とし、体重 60 kg の成人の1日の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.07 mg/L（端数処理値）と設定された。この値は急性暴露も慢性暴露にも対応できると考えられる（WHO 1996）。

8.4 米国 EPA（IRIS）

（1）経口 RfD（U.S. EPA 1993）

影響（Critical Effect）	用量	不 確 実 係 数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
ラット慢性混餌投与試験 （Howard & Hanzal 1955）	NOAEL: 10.8 mg CN/kg/day	100 *	5 **	2×10^{-2} mg/kg/day
体重減少、甲状腺への影響、 ミエリンの変性 （ラット亜慢性～慢性混餌 投与試験：Philbrick et al. 1979）	LOAEL: 30 mg CN/kg/day			

* 種差外挿 10×高感受性ヒト集団 10

** 強制経口投与や飲水投与よりも混餌投与の方が明らかに耐容があるため。

（2）発がん性分類（U.S. EPA 1991）

米国 EPA は、シアンの発がん性について考慮できる適切な文献がないため、「D」（ヒト発がん物質として分類できない）に分類している。

参考文献

- 1 ^{7T-5} Ahmed AE, Farooqui MYH. 1982. Comparative toxicities of aliphatic nitriles. *Toxicol Lett* 12:157-163.
- 2 ^{7T-110} De Flora S, Camoirano A, Zanicchi P, et al. 1984. Mutagenicity testing with TA97 and TA102 of 30 DNA-damaging compounds, negative with other *Salmonella* strains. *Mutat Res* 134: 159-165.
- 3 ^{7T-226} Frakes RA, Sharma RP, Willhite CC, et al. 1986a. Effect of cyanogenic glycosides and protein content in cassava diets on hamster prenatal development. *Fundam Appl Toxicol* 7: 191-198.
- 4 ^{7T-227} Frakes RA, Sharma RP, Willhite CC, et al. 1986b. Comparative metabolism of linamarin and amygdalin in hamsters. *Fd Chem Toxicol* 24(5):417-420.
- 5 ^{7T-269} Hertting GO, Kraupp E, Schnetz E, et al. 1960. [Investigation about the consequences of a chronic administration of acutely toxic doses of sodium cyanide to dogs.] *Acta Pharmacol Toxicol* 17:27-43.
- 6 ^{7T-278} Howard JW, Hanzal RF. 1955. Chronic toxicity for rats of food treated with hydrogen cyanide. *Agricultural and Food Chemistry* 3:325-329.
- 7 ^{7T-302} Kamalu BP. 1993. Pathological changes in growing dogs fed on a balanced cassava (*Manihot esculenta* Crantz) diet. *BR J Nutr* 69(3):921-934.
- 8 ^{7T-333} Kushi A, Matsumoto T, Yoshida D. 1983. Mutagen from the gaseous phase of protein pyrolyzate. *Agric Biol Chem* 47:1979-1982.
- 9 ^{7T-389} Monekosso GL, Wilson J. 1966. Plasma thiocyanate and vitamin B 12 in Nigerian patients with degenerative neurological disease. *Lancet* 14: 1062- 1064.
- 10 ^{7T-414} NTP. 1993. National Toxicology Program Technical Report on toxicity studies of sodium cyanide (CAS No. 143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice, NIH Publication 94-3386. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- 11 ^{7T-475} Rutkowski JV, Roebuck BD, Smith RP. 1985. Effects of protein-free diet and food deprivation on hepatic rhodanese activity, serum proteins and acute cyanide lethality in mice. *J Nutr* 115: 132- 137.
- 12 ^{7T-495} Singh JD. 1981. The teratogenic effects of dietary cassava on the pregnant albino rat: A preliminary report. *Teratology* 24:289-291.
- 13 ^{7T-518} Sylvester DM, Holmes RK, Sander C, et al. 1982. Interference of thiosulfate with potentiometric analysis of cyanide in blood and its elimination. *Toxicol Appl Pharmacol* 65: 116-121.
- 14 ^{7T-547a} Valenzuela R, Court J, Godoy J. 1992. Delayed cyanide induced dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):198-199.
- 15 ^{7T-549} van Heijst AN, Maes RA, Mtanda AT, et al. 1994. Chronic cyanide poisoning in relation to blindness and tropical neuropathy. *Clinical Toxicology* 32(5):549-556.
- 16 ^{7T} ATSDR. 1997. Toxicological Profile for Cyanide. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

(8) (34)

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素 (nitrate-nitrogen and nitrite-nitrogen)

亜硝酸性窒素 (nitrite-nitrogen)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称： 硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素（硝酸イオン及び亜硝酸イオンの量をこれらイオンに含まれる窒素の量で表したもの）

CAS No. : -

分子式 : $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$

分子量 : -

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	硝酸塩	亜硝酸塩
物理的性状	—	—
沸点 (°C)	—	—
融点 (°C)	—	—
密度 (g/cm ³ or mL (°C))	—	—
水溶解度 (mg/L (°C))	水に易溶	
蒸気圧 (mg/L (°C))	—	—
反応性	不活性	活性

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途： 水中に含まれる硝酸イオン中の窒素と亜硝酸イオン中の窒素の合計量であり、窒素肥料、腐敗した動植物、家庭排水、下水等に由来する。これらに含まれる窒素化合物は、水や土壤中では科学的・微生物学的に酸化及び還元を受け、アンモニア性窒素、硝酸性窒素、亜硝酸性窒素等になる。(H4 専門委員会報告)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料)

水質基準値又はガイドライン値：

	硝酸性窒素	亜硝酸性窒素
WHO DWGL (第3版)	急性 50 (硝酸塩として)	急性 3、慢性 0.2 (P) (亜硝酸塩として)
日本 水質基準	0.05 水質管理目標	
Codex NMW	50	0.02

(8) 硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素
(34) 亜硝酸性窒素

Codex BPW	50	3 (慢性 0.2)
日本 食品衛生法 MW (原水)	—	—
日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水)	—	—
EPA Maximum Contaminant Level	10	1
EPA Maximum Contaminant Level Goal	10	1
EU	50 (硝酸塩として)	0.5 (亜硝酸塩として)

その他基準 (日本) :

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 (硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素の和として) 1 mg/L、労働安全衛生法 ×

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003)

①水道統計 (硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素)

年度		測定 地点数	基準値(10 mg/ℓ)に対して										
			～0.50	～1.00	～2.00	～3.00	～4.00	～5.00	～6.00	～7.00	～8.00	～10.00	10.01～
H12	原水	5,226	1,988	1,066	1,102	466	221	128	85	59	35	45	31
	表流水	1,000	380	279	244	57	27	5	3	0	1	2	2
	ダム・湖沼水	299	147	93	45	7	6	0	0	0	1	0	0
	地下水	3,104	1,067	562	663	343	153	107	70	53	26	36	24
	その他	823	394	132	150	59	35	16	12	6	7	7	5
	浄水	5,607	1,486	1,309	1,439	636	326	161	93	59	41	51	6
	表流水	1,013	274	316	295	84	34	5	0	3	0	2	0
	ダム・湖沼水	300	110	107	72	6	4	0	0	0	0	1	0
	地下水	3,103	715	597	795	412	228	139	78	50	40	44	5
	その他	1,191	387	289	277	134	60	17	15	6	1	4	1

(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	207 / 37,098	23 / 4,753	33 / 5,242	19 / 5,269	30 / 5,494	40 / 5,538	31 / 5,576	31 / 5,226
浄水	47 / 38,793	5 / 5,259	5 / 5,453	6 / 5,427	7 / 5,660	10 / 5,644	8 / 5,743	6 / 5,607

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・ 基準値の超過理由は、農地で使用される無機肥料の影響等であり、他の水源との混合希釈等により対応している。

②監視項目統計（亜硝酸性窒素）

		測 定	指針値(0.05 mg/ℓ)に対して																			
年度		地点数	指針値(0.05 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
H12	原水	1,338	1,041	83	31	49	16	20	8	23	9	12	46									
	表流水	726	536	51	20	35	10	10	3	16	6	8	31									
	ダム・湖沼水	34	28	1	0	0	0	1	1	0	1	0	2									
	地下水	578	477	31	11	14	6	9	4	7	2	4	13									
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	浄水	337	331	3	0	2	0	1	0	0	0	0	0									
	表流水	168	163	2	0	2	0	1	0	0	0	0	0									
	ダム・湖沼水	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	地下水	159	158	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									

（指針値の超過状況）

	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	133 / 3,316	/	/	/	/	36 / 721	51 / 1,257	46 / 1,338
浄水	0 / 824	/	/	/	/	0 / 203	0 / 284	0 / 337

注）合計の欄の測定地点数は3年間の延べ地点数である。

- ・指針値の超過理由は、生活排水による原水の汚染等であり、他の水源との混合希釈等により対応している。

6. 測定手法（厚生労働省 2003）

（硝酸性窒素）

イオンクロマトグラフ法、吸光光度法により測定できる。イオンクロマトグラフ法、吸光光度法による定量下限（CV10%）は、それぞれ、5 μg/L、1 μg/L、である。

（亜硝酸性窒素）

イオンクロマトグラフ法、吸光光度法により測定できる。イオンクロマトグラフ法、吸光光度法による定量下限（CV10%）は、それぞれ、20 μg/L、1 μg/L、である。

（硝酸性窒素＋亜硝酸性窒素）

イオンクロマトグラフ法、吸光光度法により測定できる。イオンクロマトグラフ法、吸光光度法による定量下限（CV10%）は、20 μg/Lである。なお、吸光光度法では還元カラムの充填剤としてカドミウムを用いている。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

摂取された硝酸塩は、上部小腸から速やかに完全に吸収される。亜硝酸塩は胃と上部小腸の両方から直接吸収されるかもしれない。摂取された亜硝酸塩の一部は吸収される前に胃の内容物と反応する。

分配

硝酸塩は組織全体に素早く分配される。摂取された硝酸塩の約 25%が唾液中に活発に分泌され、口内の微生物フローラの作用により一部（20%）は唾液中で亜硝酸塩に還元される。その後、硝酸塩と亜硝酸塩は飲み込まれ、再度胃の中に入る。ヒトの消化管の他の部分でも細菌による硝酸塩の還元が起こるかもしれないが、通常は胃では起こらない。ただし、人工乳を与えられている乳児、塩酸の分泌が普通の人よりも遅い患者、制酸剤を使用している患者のような胃液酸度の低い人では、例外が報告されている (Colbers et al., 1995)。ラットでは、唾液中の硝酸塩の活発な分泌および還元が事実上起こらない (Walker, 1995)。ラットの全硝酸塩還元はおそらくヒトよりも少ない。

代謝

吸収された亜硝酸塩は、血液中で速やかに酸化されて硝酸塩になる。血流中の亜硝酸塩は Hb の metHb への酸化に関与する。すなわち、ヘムグループ中に存在する Fe^{2+} が Fe^{3+} に酸化され、残った亜硝酸塩がこの酸化された形態のヘムと強固に結合する。 Fe^{3+} の形は、酸素との結合が強いため、酸素の輸送を許さない (Jaffé 1981, US National Research Council, 1995)。したがって、メトヘモグロビン血症はチアノーゼを引き起こすことがある。

亜硝酸塩は、胎盤を越え、胎仔のメトヘモグロビン血症を引き起こすことがラットで証明されている。亜硝酸塩は、胃の内部でニトロソ化合物の前駆物質（たとえば、食物中の第 2 級アミン、第 3 級アミン、アミド）と反応して、N-ニトロソ化合物を生成することがある。そのような内因性のニトロソ化は、動物の胃液と同じようにヒトでも起こることが *in vivo* と *in vitro* の両方で証明されており、ほとんどはより高い pH 値で、亜硝酸塩とニトロソ化合物の前駆物質の両方が同時に存在するときに起こる (Shephard 1995, WHO 1996)。

排泄

摂取された硝酸塩の大部分は、最終的に硝酸塩、アンモニアまたは尿素として尿中に排泄され、糞便中への排泄はごくわずかである。亜硝酸塩はほとんど排泄されない (WHO

1985b, ICAIR Life Systems Inc. 1987, Speijers et al. 1989)。

硝酸塩および亜硝酸塩の内因性合成

低濃度の硝酸塩および亜硝酸塩の摂取後にしばしば観察された、過剰な硝酸塩の排泄は内因性の合成に由来する。生体内で合成される硝酸塩の量は、普通の健康な人では、平均 1 mmol/day であり、これは硝酸塩ならば 62 mg/day または亜硝酸塩性窒素ならば 14 mg/day に相当する。胃腸感染症は、少なくとも部分的には、おそらく哺乳類の細網内皮系の活性化によって誘発された、内因性の（非細菌性）硝酸塩合成が高まった結果として、硝酸塩の排泄を大いに高める（WHO 1985b, 1996, Speijers et al. 1989, Wishnok et al. 1995）。この内因性の硝酸塩合成は、硝酸塩のリスクアセスメントを複雑にする。

感染および炎症反応を誘発した動物で報告されているように、内因性の硝酸塩合成の増加はヒトでも観察された。内因性の硝酸塩合成の増加には、感染と非特異性下痢が役割を果たした（Tannenbaum et al. 1978, Green et al. 1981, Hegesh & Shiloah 1982, Bartholomew & Hill 1984, Lee et al. 1986, Gangolli et al. 1994）。これらの観察結果は、動物およびマクロファージについて記述された実験と同じように、炎症薬によって 1 つ以上の一酸化窒素シンターゼが誘発されることと完全に一致する。ヒトにおける一酸化窒素シンターゼの誘発は直接証明することが難しかったが、2 人の志願者に¹⁵N アルギニンを投与したところ、2 人とも ¹⁵N が尿中硝酸塩に取り込まれ、ヒトにおけるアルギニン-一酸化窒素経路が確認された（Leaf et al. 1989）。

ヒトが過剰に摂取した硝酸塩が排泄されることは 1916 年に報告されたが、この結果は 1970 年代末に、内因性のニトロソ化への硝酸塩の潜在的関与を理由に再調査されるまで知られないままであった。約 1 mmol の硝酸塩が比較的一定して毎日産生されることが確認された。内因性の硝酸塩合成の主要な経路は、マクロファージによってアルギニンが一酸化窒素およびシトルリンに転換され、次に一酸化窒素が酸化されて三酸化二窒素に変わり、この三酸化二窒素が水と反応して亜硝酸塩になる。亜硝酸塩は Hb と反応して速やかに酸化されて硝酸塩に変わる。マクロファージのほかに、多くの細胞タイプが、通常はアルギニンから一酸化窒素を作ることができる。ある種の条件下では、細菌が亜硝酸塩を還元して硝酸塩を作ることもある。pH が中性の領域では、これらのプロセスはおそらく三酸化二窒素との反応によって、アミンをニトロソ化することができる。アルギニン-硝酸塩経路を N-ニトロソ化合物への暴露によるがんリスクの増加と関係づけることができるのかどうかという問題は、依然として未解決のままである。一酸化窒素は培養内の細菌およびヒト

細胞に対して変異原性を有し、DNA ストランドの破断、脱アミノ化（おそらく三酸化二窒素を介して）および酸化的損傷を引き起こし、細胞の防御機構を活性化することができる。事実上すべての場合において、生物学的反応は最終的な硝酸塩濃度と釣り合う。したがって、生体内で生成された硝酸塩それ自体は毒性学的重要性が比較的低いかもしれないが、この物質の濃度は、その物質をもたらした潜在的に重要な一酸化窒素関連プロセスの指標として役に立つ可能性がある（Wishnok et al. 1995）。

硝酸塩は細菌および哺乳類の代謝経路によって、広く行き渡った硝酸塩還元酵素を介して亜硝酸塩に還元されることが、*in vitro* 研究と *in vivo* 研究の両方で示された（Gangolli et al. 1994）。ヒトの場合には、主要な亜硝酸塩生成部位は唾液である。食物に由来する硝酸塩の約 5%が亜硝酸塩に転換される（Spiegelhalder et al. 1976; Eisenbrand et al. 1980; Walters & Smith 1981; Gangolli et al. 1994）。pH 値の範囲が 1～7 の健康な人で、胃の pH と細菌のコロニー化と胃の亜硝酸塩濃度の間に直接的な相関があることが観察された（Mueller et al., 1983, 1986）。胃腸疾患および塩酸欠乏症の人では、高い濃度の亜硝酸塩が達成される場合がある（6 mg/L）（Rudell et al. 1976, 1978, Dolby et al. 1984）。新生児の場合の状況は明らかではない。生後 3 か月未満の乳児は、一般に成人よりも pH が高いため、胃の細菌による硝酸塩の還元作用を受けやすいかもしれないという考えが広く受け入れられている（Speijers et al. 1989）。しかしながら、胃の中に酸を作り出す乳酸菌が存在することは重要である。なぜなら、これらの生物は、硝酸塩を還元せず、硝酸塩還元菌によるコロニー形成を抑制するのに十分な低い pH を保つかもかもしれないからである（Bartholomew et al. 1980）。上で述べたように、亜硝酸塩もアルギニン-一酸化窒素経路を介して作られるのかもしれないが、速やかに酸化されて硝酸塩になってしまうため、検出は不可能であろう。しかし、この経路による亜硝酸塩生成の考えられる例は、下痢の幼児で観察されるメトヘモグロビン血症である（Gangolli et al. 1994）。

7.2 ヒトへの影響

【一般】

硝酸塩のヒトに対する毒性は、主として、亜硝酸塩への還元に起因する。亜硝酸塩がヒトに及ぼす主要な生物学的影響は、正常な Hb を metHb に酸化する反応への関与である。Hb は metHb に酸化されることによって、組織へ酸素を運ぶことができなくなる。酸素輸送の減少は、臨床的には、metHb 濃度が正常な Hb 濃度の 10%以上に達したときに現れる。

メトヘモグロビン血症と呼ばれるこの状態はチアノーゼを引き起こし、さらに濃度が高くなると仮死状態を引き起こす。ヒトの正常な metHb 濃度は 2%未満である。また、生後 3 か月未満の乳児の場合には 3%未満である。

年少の幼児の Hb は、年長の子どもや大人よりも metHb 形成を受けやすい。この高い感受性は、これらの幼児の血液中にまだ存在する胎児性 Hb の比率が高い結果であると考えられている。この胎児性 Hb は metHb よりも酸化されやすい。また、もう一つの理由は metHb を Hb に還元する metHb 還元酵素の欠乏である。このため、これらの幼児では、亜硝酸塩の投与が大人よりも高い metHb 生成を引き起こす。これらの年少の幼児は、硝酸塩の摂取量が比較的多く、また、胃酸の産生量が少ないために特定の条件のもとで胃内細菌による硝酸塩から亜硝酸塩への還元率が高い。このため、年少の幼児も硝酸塩の暴露に関してより危険な状態にある (Speijers et al. 1989, WHO 1996)。年少の幼児における硝酸塩の亜硝酸塩への還元率の高さは十分に定量されていない。また、胃腸感染症は、亜硝酸塩の産生を増やすことで metHb の生成を増やす危険を高めるように見える (ECETOC 1988, Speijers et al. 1989, Möller 1995, Schuddeboom 1995, WHO 1996)。

上記以外に metHb 形成に対する感受性が特に高い集団として、妊婦とグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症または metHb 還元酵素欠乏症の人が挙げられる (Speijers et al. 1989)。

【大人および生後 3 か月以上の子ども】

メトヘモグロビン血症の症例は、偶発的にまたは医学的治療として多量の硝酸塩を消費した大人について報告されてきた。4~50 g の硝酸塩（硝酸塩として 67~833 mg/kg body weight に相当）を 1 回で摂取した後に死亡した例が報告された (Speijers et al., 1989; WHO, 1996)。これらの死亡例の多くは、胃の酸性度が低下した特別なリスク群の中で起こった。中毒量－毒性の基準としての metHb の形成－は 2~9 g（硝酸塩として 33~150 mg/kg body weight）の範囲であった (WHO, 1996)。管理された試験において、硝酸アンモニウム 7~10.5 g の経口投与および硝酸ナトリウム 9.5 g の静脈内投与は、嘔吐および下痢を引き起こしたが、大人の metHb 濃度上昇を引き起こさなかった (Speijers et al., 1989; WHO, 1996)。

食物中に亜硝酸塩が存在していた結果として、ヒトに偶発的な中毒が起こったことが報告されている。ヒトの経口致死量は、亜硝酸塩として 33~250 mg/kg body weight と推定さ

れた。子どもや高齢者では致死量はさらに低くなる。メトヘモグロビン血症を引き起こす中毒量は 0.4～200 mg/kg body weight の範囲であった (WHO, 1996)。

ヒトの亜硝酸塩中毒に関するもう一つの情報源は、血管拡張の薬物治療として、またはシアン中毒の解毒剤としての亜硝酸ナトリウムの使用である。30～300 mg の用量 (0.5～5 mg/kg body weight に相当) は中毒を引き起こさないことが報告された (WHO, 1996)。

年長の子どもにおいて、少数ではあるがメトヘモグロビン血症の症例が報告されている。米国で行われた 1～8 歳の子どもを対象とした関連研究は、高濃度の硝酸塩を含有する井戸水 (硝酸性窒素として 22～111 mg/L) を飲んだ 64 人の子どもと、硝酸塩濃度の低い (硝酸性窒素として <10 mg/L) 水を飲んだ子ども 38 人の間で、metHb 濃度に差がなかったことを報告した。これらの濃度は、それぞれ硝酸塩として 100～500 mg/L、<44 mg/L に相当する。metHb 濃度はすべて正常範囲内であった。このことは、年長の子どもは硝酸塩の影響に対する感受性が比較的低いことを示唆している (Craun et al., 1981)。

【生後 3 か月未満の乳児】

低硝酸塩に関連するメトヘモグロビン血症の症例は、乳児だけにしか起こらないように見える。上で論じたように、生後 3 か月未満の乳児は、硝酸塩の亜硝酸塩への還元率が高く、metHb の生成量が多い。胃腸障害は決定的な役割を果たし、胃における硝酸塩の亜硝酸塩への還元は、これらの乳児の胃内の高い pH での細菌増殖によって促進される。したがって、成人よりもかなり低い硝酸塩用量で毒作用が誘発される。Corré & Breimer (1979) によれば、これらの乳児について硝酸塩の 80%が亜硝酸塩に還元されると仮定すると、毒性基準として metHb の生成率 10%を用いて、中毒量は亜硝酸塩として 1.5～2.7 mg/kg であった。しかし、報告されたメトヘモグロビン血症の症例では、摂取された硝酸塩の量がこれよりも多く、37.1～108.6 mg/kg、平均で 56.7 mg/kg であった (WHO 1996)。乳児性メトヘモグロビン血症の臨床症例または症状が現れる前の metHb 濃度の増加と飲料水中の硝酸塩濃度との間の考えられる関係を調査した研究では、一般に有意な関係が見出され、ほとんどの臨床症例 (97.7%) は 44.3～88.6 mg/L 以上の硝酸塩濃度で発生し (Walton 1951, WHO 1996)、ほとんどすべての症例が生後 3 か月未満の乳児に発生した (Walton 1951)。実際に、乳児メトヘモグロビン血症のいくつかの症例についての記述によれば、胃腸感染症の結果

としての内因性の硝酸塩（亜硝酸塩）合成の増加が唯一の原因因子であるように見えた（WHO 1996）。文献で報告されている乳児性メトヘモグロビン血症のほとんどの症例がしばしば細菌に汚染された自家用井戸の井戸水の消費と関連があったことから、感染が関与した可能性がかなり高い。したがって、これらの研究のほとんどは、健康な乳児に対する硝酸塩摂取リスクを定量的に評価するという点ではあまり適切ではないかもしれない。一方、人工栄養で育てられた生後3か月未満の乳児は、胃の酸性度が低いために胃腸感染症を発現する確率が高く、これは、リスク群としてこれらの乳児を考慮するもう一つの重要な理由である。

【発がん性】

亜硝酸塩はヒトの胃においてニトロソ化可能な化合物と反応して N-ニトロソ化合物を生成することが証明された。これらの N-ニトロソ化合物の多くは、試験したすべての動物種に発がん性を示すことが分かっている。ただし、N-ニトロソプロリンなどの最も生成しやすい化合物はヒトに発がん性を示さない。動物種に対して発がん性を示す N-ニトロソ化合物は、おそらくヒトに対しても発がん性を示す。しかし、多数の疫学的研究のデータは、せいぜい暗示的であるにすぎない。比較的高用量の亜硝酸塩とニトロソ化可能な化合物を同時に投与した場合には、いくつかの動物種でも内因性の N-ニトロソ化合物生成が観察される。したがって、硝酸塩および／または亜硝酸塩とニトロソ化可能な化合物の大量摂取の結果として、がんのリスクと内因性のニトロソ化との間の関係が考えられる（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。

疫学的研究についていくつかの概説が発表されている。これらの研究のほとんどは、推定される亜硝酸塩摂取を胃がんリスクと関連づける地理的相関研究である。米国学術研究会議（NRC）は、硝酸塩の高い摂取量と胃がんおよび／または咽頭がんとの間に関係が示唆されることを見出した（NAS 1981）。しかし、個々の暴露データが不足しており、それ以外にももっともらしい胃がんの原因が存在した。後の WHO の再調査（WHO 1985b）では、個々の暴露データの導入後または社会経済的要因について調整した後には、以前に報告された関連性のいくつかが弱められたように見えた。最大で 45 mg/L の硝酸塩を含有する飲料水の消費と胃がんとの間に、説得力のある証拠が見出されなかった。それ以上の濃度においても確固とした証拠は見出されなかったが、入手できるデータの不十分さのため

めに、関係を排除することができなかった。もっと最近になって行われた地理的相関試験および職業暴露試験は、試験そのものはうまく計画されていたにもかかわらず、やはり硝酸塩の摂取と胃癌リスクの間の明確な関係を証明することができなかった。硝酸塩および亜硝酸塩への食事を通じた暴露を詳細に推定したカナダの症例対照研究は、外因性の亜硝酸塩摂取（ほとんどが貯蔵肉に由来する）が胃癌を発現するリスクと有意に関係することを示した（ECETOC 1988）。一方、食物の頻度に関する質問票に基づく症例対照研究は、硝酸塩の推定摂取量が胃癌のリスクに対する防護効果を持っていることを示す傾向がある。たぶん、これは胃癌リスクに対して野菜と果物が持つ、よく知られた強い防護効果によるものであろう（Möller 1995, WHO 1996）。飲料水中の濃度または硝酸塩粉塵への暴露のような、野菜以外の発生源からの硝酸塩の影響を評価した研究は、胃癌リスクに対する防護効果を示さなかった。他の種類のがんについては、亜硝酸塩または硝酸塩の摂取との関係を確立するのに十分なデータがない（Gangolli et al. 1994, Möller 1995, WHO 1996）。

ビタミンCやビタミンEのように、野菜中に存在する特定の食品成分の摂取が胃癌のリスクを低下させることが立証されている。これは、硝酸塩から亜硝酸塩への転換およびN-ニトロソ化合物の生成が結果的に減少することも少なくとも一つの要因であると一般に考えられている。相関試験では、同時に消費された食物中の保護成分の拮抗効果によって、高濃度の硝酸塩の摂取が及ぼす影響それ自体が覆い隠される可能性がある。しかし、職業暴露研究でがんとの関係がなかったことは、この理論と一致しない。

胃の酸性度が低い状態で高まることが知られている胃癌のリスクは、内因性のN-ニトロソ化合物生成と関連づけることができる。塩酸欠乏症患者の胃液は、硝酸塩濃度が高いだけでなく、N-ニトロソ化合物の平均濃度も高いことが分かっている。このため、塩酸欠乏症患者は、硝酸塩と亜硝酸塩の観点から胃癌の特別なリスク群と考えなければならない（NAS 1981, WHO 1985b, 1996, ECETOC 1988, Speijers et al. 1989）。

【その他影響】

オーストラリアでは、先天性奇形は飲料水中の高い硝酸塩濃度と関連づけられてきた。しかしながら、これらの観察結果は確認されなかった。その他の研究も、先天性奇形と硝

酸塩摂取量の関係を実証することができなかった (WHO 1985b, ECETOC 1988)。

心血管系への影響を飲料水中の硝酸塩濃度と関連づける研究は、一貫した結果をもたらさなかった (WHO 1985b)。

硝酸塩はよう素の取り込みを競争的に抑制することが知られているため、硝酸塩の摂取と甲状腺への影響の間に考えられる関係も研究されてきた。動物実験および家畜で観察された、甲状腺に及ぼす硝酸塩の影響に加えて、ヒトでは硝酸塩に抗甲状腺効果があることが疫学的試験で明らかにされた。食物中のよう素が十分な範囲 (1 日あたりのよう素排泄量の 150~300 $\mu\text{g/day}$ に相当する) ならば、硝酸塩の効果は弱く、ゼロに近づく傾向がある。また、栄養学的なよう素欠乏症が同時に存在する場合には、硝酸塩は甲状腺機能に強い影響を及ぼす (Hörring et al. 1991, Hörring 1992)。

Hettche (1956a, b) は、飲料水中の高い硝酸塩濃度と甲状腺腫発生率の関係を 1955 年に記述した。同様に、Hörring & Schiller (1987)、Sauerbrey & Andree (1988)、Hörring et al. (1991)、Hörring (1992) および van Maanen et al. (1987) は、飲料水に含まれる無機硝酸塩が地方病性甲状腺腫の明らかな要因であることを発見した。Hörring et al. (1991) (飲料水中の硝酸塩濃度と甲状腺腫発生率の関係) および van Maanen et al. (1994) (飲料水中の硝酸塩濃度と甲状腺の体積の関係) は、用量・反応関係を実証することができた。飲料水中の硝酸塩は食物中の硝酸塩よりも甲状腺機能に対して強い影響を及ぼすという印象を、実験的研究と疫学的研究の両方が与える。飲料水を通じておよび食物を通じて摂取された後の硝酸塩の動態の違いは、甲状腺に対する影響の違いの原因になるかもしれない。しかし、現時点では、この疑問に関する十分な研究は存在しない。さらに、上で述べた研究の一部は、甲状腺腫の発生に及ぼす影響は食物中のよう素欠乏のほうが硝酸塩暴露よりも強いことを実証している。

ラットの副腎球状帯におよぼす亜硝酸塩の影響に加えて、亜硝酸ナトリウム (亜硝酸ナトリウムとして 0.5 mg/kg/day を 9 日間) は、尿中の 17-ヒドロキシステロイドおよび 17-ケトステロイドの濃度低下によって示されるように、副腎ステロイドの産生を減らすことがヒトに関する研究で明らかにされた (Til et al. 1988, Kuper & Til 1995)。同様の結果はウ

サギでも観察された (Violante et al. 1973)。その機構は明らかではないが、ラットで見られた亜硝酸塩の影響は、機械的研究がそれ以外の機構を立証しない限り、ヒトに対するハザード評価と関連があるように見える。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

実験動物に対する硝酸塩の急性経口毒性は低～中程度である。マウス、ラットおよびウサギでは、硝酸ナトリウムの LD₅₀ として 1,600～9,000 mg/kg が報告されている。第一胃における硝酸塩還元が高いことの報いとして、反芻動物は硝酸塩の影響に対する感受性が高い。硝酸ナトリウムに対するウシの LD₅₀ は 450 mg/kg である。亜硝酸塩は硝酸塩よりも毒性が強い。マウスおよびラットでは、亜硝酸ナトリウムの LD₅₀ 値として 85～220 mg/kg が報告されている (Speijers et al. 1989, WHO 1996)。

(2) 短期毒性

亜硝酸塩を含む飲料水をラットに 13 週間与える試験では、すべての用量 (亜硝酸カリウムとして 100、300、1,000、3,000 mg/L) で、用量と関連のある副腎球状帯の肥大が観察された。MetHB 濃度の増加は最高容量群だけで見られた (Til et al. 1988)。WHO (1995) は、この研究における亜硝酸カリウムの NOEL は 100 mg/L (亜硝酸イオンとして 5.4 mg/kg/day に相当) であると結論づけた。これは、この用量で見られた肥大が対照に比べて有意な違いを示さなかったためである。

より低用量の亜硝酸カリウムおよび 2 種類の用量の亜硝酸ナトリウム (低用量および高用量の亜硝酸カリウムと等モル) として亜硝酸塩を含有する飲料水をラットに与える 13 週間の追加試験が行われ、亜硝酸カリウムについては副腎球状帯の肥大が確認され、亜硝酸ナトリウムを与えられた動物も肥大を示した。副腎球状帯の肥大に関する NOEL は、亜硝酸カリウムの場合には 50 mg/L (亜硝酸カリウムとして 5 mg/kg/day に相当) であった (Kuper & Til 1995)。それ以降、この肥大の病因を明確にし、ヒトの健康に対する意味を確立するために計画された研究が部分的に実施され、現在も進行中である。すでに行われた研究は、もう 1 種類のラット系統において副腎肥大を確認した。しかし、影響はより高い用量でのみ見られた。30 日間の回復期間後も肥大があったが、60 日間の回復期間後には肥

大が消滅したことも明らかになった。亜硝酸塩によって誘発される肥大のメカニズムは、現在も明らかではない (Boink et al. 1995)。

さまざまな哺乳類に対する各種実験および実地試験は、無機硝酸塩が甲状腺腫誘発物質であることを確認した。そのことは、ラットを用いた試験において、亜硝酸カリウム (Wyngaarden et al. 1953, Bloomfield et al. 1961, Alexander & Wolff 1966, Wolff 1994)、干草に含まれる硝酸塩 (Lee et al., 1970) および硝酸ナトリウム (Hörring et al. 1985, Seffner & Hörring 1987a, b) の経口および非経口投与によって確認することができた。硝酸塩の抗甲状腺効果は、ヒツジを用いた実験 (Bloomfield et al. 1961) および硝酸カリウムを投与されたブタ (Jahreis et al. 1986, 1987) でも明らかになった。さらに、硝酸塩は家畜 (ブタ (Körber et al., 1983)、ウシ (Körber et al. 1983, 1985)、ヒツジ (Körber et al. 1983) およびヤギ (Prasad 1983)) に対して甲状腺腫誘発性を示した。

(3) 長期毒性

2 年間にわたって経口投与した後にラットに観察された唯一の硝酸塩の影響は成長阻害であった。これは飼料中濃度 5%以上の硝酸ナトリウムで見られた。この試験における NOEL は 1%であった。これは、硝酸塩として 370 mg/kg/day に相当する (Speijers et al. 1989, WHO 1996)。もっと最近の長期試験は、もっぱら発がん性に関する研究であり、硝酸塩として 1,820 mg/kg/day の最高用量は発がん影響を示さなかった。しかし、完全な病理組織学的検査が行なわれなかったため、この用量を NOEL と見なすことはできなかった (WHO 1996)。

さまざまな動物種で報告されている亜硝酸塩の長期影響の一つは、ビタミン A 欠乏症である。おそらくこれは、亜硝酸塩とビタミン A との直接反応によって引き起こされる。長期動物試験で報告されている最も重要な影響は、飲料水を通じて 2 年間にわたって亜硝酸塩を投与されていたラットにおける metHb 濃度の上昇と肺および心臓の病理組織学的変化であった。metHb 濃度が 5%になる LOAEL は、亜硝酸ナトリウムとして 100 mg/L であった。NOEL は亜硝酸ナトリウムとして 100 mg/L であった。これは亜硝酸ナトリウムとして 10 mg/kg/day (または、亜硝酸イオンとして表した場合には 6.7 mg/kg/day) であった。

(4) 生殖・発生毒性

モルモットの生殖行動は、亜硝酸塩濃度が非常に高いときだけ損なわれた（硝酸カリウムとして 30,000 mg/L）。NOEL は 10,000 mg/L であった（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。硝酸塩として 250 または 500 mg/L を 22 日間投与されたウサギは、引き続き妊娠後の生殖能力に有害な影響を示さなかった。ヒツジおよびウシでは、著しいメトヘモグロビン血症を引き起こす用量において流産は観察されなかった（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。

亜硝酸塩は、亜硝酸ナトリウムとして 200 および 300 mg/kg/day に相当する飲料水中濃度のとき、胎仔毒性を引き起こし、母獣の metHb 濃度を上昇させるように見えた。しかし、別の試験では、同様の用量を飼料を通じて投与された後のラットに胚毒性は観察されなかった。亜硝酸ナトリウムとして 0、50 または 60 mg/kg/day の用量を皮下注射によって投与されたモルモットの生殖毒性試験では、最高用量で胎仔の死亡と流産が起こった。マウスおよびラットについて報告された研究では、催奇形効果は観察されなかった（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。

(5) 遺伝毒性

硝酸塩は、*in vitro* 環境において細菌および哺乳類細胞に変異原性を示さない。亜硝酸塩の経口摂取後にラットの骨髄に染色体異常が観察されたが、これは外因性の N-ニトロソ化合物生成が原因だった可能性がある。亜硝酸塩は変異原性を示す。亜硝酸塩は *in vitro* 系において形態変換を引き起こす。ゴールデンハムスターの *in vivo-in vitro* 組合せ試験では、変異原性活性も見つかった。*In vivo* 実験の結果には賛否両論があった（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。

(6) 発がん性

硝酸塩は実験動物に対して発がん性を示さない。飼料を通じて亜硝酸塩をマウスまたはラットに与えたいくつかの研究は、腫瘍発生率がわずかに増加することを示したが、これらの研究では、外因性の N-ニトロソ化合物生成の可能性を排除することができなかった。高濃度の亜硝酸塩と高濃度のニトロソ化合物前駆物質を同時に投与した研究では、腫瘍発生率の上昇がみられた（Speijers et al. 1989, WHO 1996）。これらの種類の腫瘍は、内生的に生成した、対応する推定 N-ニトロソ化合物の特性を示すことがあった。しかし、この腫瘍

発生率の上昇は、飲料水中の濃度が 1,000 mg/L 程度の、極めて高い亜硝酸塩濃度だけで見られた。これよりも低い亜硝酸塩濃度では、腫瘍発生率はニトロソ化可能な化合物だけで処理された対照群の腫瘍発生率と似ていた。適切に実施され、報告された研究に基づいて、亜硝酸塩自体は動物に対して発がん性を示さないと結論づけられるかもしれない (Speijers et al. 1989, WHO 1996)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

評価なし

8.2 JECFA

(1) 硝酸塩

JECFA は、ADI を 0～3.7 mg/kg (硝酸イオンとして) に設定している。(最新の評価は 2002 年)

委員会は、硝酸塩に見られる主な毒性作用は、*in vivo* で亜硝酸塩に変換する結果であると結論した。委員会は、本会合 (第 59 回委員会、2002 年) において、亜硝酸イオンの ADI を 0～0.07 mg/kg に設定した ((1) 亜硝酸塩参照)。亜硝酸塩についての新しいデータは、硝酸塩について設定された以前の ADI を大きく変更する根拠を与えなかったため、委員会は、第 44 回会合 (1995 年) に設定した ADI 0～5 mg/kg (硝酸ナトリウムとして)、または 0～3.7 mg/kg (硝酸イオンとして) を維持することとした。

(2) 亜硝酸塩

JECFA は、ADI を 0～0.07 mg/kg (亜硝酸イオンとして) に設定している。(最新の評価は 2002 年) この ADI は、3 か月齢以下の幼児には適用されない。

委員会は、副腎の最小肥大は血圧の小さな変動に対する生理的な順応を反映しており、副腎への直接的な毒性作用と考えるべきではないと結論した。この結論は、安全性評価値が副腎球状帯の最小肥大についての NOEL (第 44 回委員会、1995 年で採用) から導かれるべきではなく、他のエンドポイントの NOEL に基づくべきであることを意味する。このため、5.4 mg/kg/日 (亜硝酸イオンとして) という NOEL は、上記の副腎への間接的な影響に基づいているため、もはや適切であるとは考えられなかった。6.7 mg/kg/日という NOEL

がラットによる2年間の試験で確認されたが、この試験では心肺への影響がNOELの次に高い用量で観察された。

委員会は、ラットの2年間の試験における心肺への影響から求めたNOEL 6.7 mg/kg/日及び安全係数100に基づいて、ADI 0～0.07 mg/kg（亜硝酸イオンとして）を設定した。

亜硝酸塩は、メトヘモグロビン血症を起こす。これは単回投与後に起こる可能性があるため、亜硝酸塩の急性参照用量を設定するのが適切であろう。本会合（第59回委員会、2002年）においてレビュー用に利用できるデータは主に長期毒性に関するものであり、急性参照用量を設定するには適切ではなかった。委員会は、亜硝酸塩の急性毒性が今後の会合においてレビューされるべきであると勧告した。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフトおよび第3版（WHO 2003, 2004）

慢性影響に関して、JECFAは最近、硝酸塩／亜硝酸塩の健康影響を評価し直し、硝酸イオンに関する0～3.7 mg/kg/dayというこれまでのADIを確認し、亜硝酸イオンに関するADIとして0～0.06 mg/kg/dayという値を設定した（WHO 1995）。しかし、これらのADIは生後3か月以下の乳児には適用されないことが注意事項として書き留められた。人工栄養で育てられた生後3か月以下の乳児は、飲料水中の硝酸塩／亜硝酸塩に暴露された後のメトヘモグロビン血症に対する感受性が最も高い。

乳児のメトヘモグロビン血症（急性影響）については、硝酸塩イオンに関する50 mg/Lという既存のガイドライン値が保護的であることが確認された。亜硝酸塩については、JECFAが見直したヒトに関するデータは、乳児へのメトヘモグロビン血症の誘発に基づいた3 mg/Lという現行の暫定的ガイドライン値を支持する。メトヘモグロビン血症を引き起こす亜硝酸塩の中毒量は、0.4～200 mg/kg以上である。

この中毒量の範囲の最低値（0.4 mg/kg）を用い、乳児体重5 kg、摂水量0.75 Lとする安全側の評価の後、3 mg/L（端数切捨て）という亜硝酸イオンに対するガイドライン値を導出することができる。ガイドライン値は暫定的な値ではない。

飲料水中に硝酸塩と亜硝酸塩が同時に存在する可能性があるため、それぞれの濃度（C）のガイドライン値（GV）に対する比の和は1を超えない。（式）

亜硝酸塩によって誘発される副腎、心臓および肺の形態学的変化を示す動物データに関するJECFAの分析に基づいて、慢性暴露に関する亜硝酸塩のガイドライン値を提案するこ

とは、賢明であるように見える。0.06 mg/kg body weight という JEFCA の ADI を用い、体重 60 kg の成人が 1 日あたり 2 L の水を飲むと仮定し、ADI の 10% を飲料水に割り当てることによって、亜硝酸イオンとして 0.2 mg/L（端数切捨て）というガイドライン値を算出することができる。しかし、観察されたヒトの健康に対する有害影響の関連性および動物と比較したときのヒトの感受性を取り巻く不確実性のために、このガイドライン値は暫定的な値と考えるべきである。

硝酸塩から亜硝酸塩への転換に関連する既知の種間変動のために、硝酸塩のヒトに対するリスクを評価するために動物モデルを用いることは適切ではないと判断された。

クロラミン処理は配水系の内部で亜硝酸塩の生成を誘発する可能性がある。これによって、水が配水系の末端に移動するにつれて亜硝酸塩の濃度が上昇する可能性がある。クロラミン処理を行っているすべての水道は、殺菌レベル、微生物学的品質および亜硝酸塩濃度を確認するために配水系を厳密に定期的に監視すべきである。硝化作用が認められたら（たとえば、殺菌剤残留物の減少、亜硝酸塩濃度の上昇）、安全な水質を維持するために、一連の処理工程または水化学を修正するための対策を取るべきである。効率的な殺菌作用を決して低下させてはならない。

8.4 米国 EPA（IRIS）

（1）経口 RfD（U.S. EPA 1997）

影響（Critical Effect）	用量	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
メトヘモグロビン症 （幼児の飲料水慢性暴露：Walton 1951）	NOEL: 飲料水中濃度 10 ppm （換算値: 1.0 mg/kg/day）* LOAEL: 飲料水中濃度 11-20 ppm	1 **	10 ***	1×10^{-1} mg/kg/day

* 体重 10 kg の子供の飲水量を 1 日 1 L として： $10 \text{ mg/L} \times 1 \text{ L/day} / 10 \text{ kg} = 1.0 \text{ mg/kg/day}$

** 感受性の高いヒト集団（幼児）への毒性影響（メトヘモグロビン症）の NOEL であること、暴露期間の長さから RfD 算出のための UF 不使用

***硝酸性窒素そのものの毒性（direct toxicity of nitrite）から 10

（2）発がん性評価

評価なし

参考文献

- 1 硝-2 R. E. Kinkead et al., "Reproductive Toxicity Screen of Liquid Propellant XM46 Administered in the Drinking Water of Sprague-Dawley Rats", NTIS, AL/OE-TR-1994-0101, WRAIR/TR-1994-0008 (1994)
- 2 硝-3 R. E. Kinkead et al., "Reproductive Toxicity Screen of Ammonium Dinitroamide Administered in the Drinking Water of Sprague-Dawley Rats", NTIS, AL/OE-TR-1994-0162, WRAIR/TR-94-0015 (1994)
- 3 硝-4 J. R. Bucher et al., "No Evidence of Toxicity or Carcinogenicity of Pentaerythritol Tetranitrate Given in the Diet to F344 Rats and B6C3F1 Mice for up to Two Years", *J. Appl. Toxicol.*, **10**, 353-357 (1990)
- 4 亜-1 H. I. Shuval et al., "Epidemiological and Toxicological Aspects of Nitrates and Nitrites in the Environment", *Environ. Health Perspect.*, **62**, 1045-1052 (1972)
- 5 亜-2 D. K. Gulati et al., "Final Report on the Reproductive Toxicity of Sodium Nitrite in CD-1 Swiss Mice", NTP 90-266, PB91132027 (1990)
- 6 亜-3 C. H. Hawkes et al., "Chronic Low-Dose Exposure of Sodium Nitrite in VM-Strain Mice: Central Nervous System Changes", *Hum. Exp. Toxicol.*, **11**, 279-281 (1992)
- 7 8W2a-1 Alexander WD, Wolff J (1966) Thyroidal iodide transport. 8. Relation between transport, goitrogenic and antigoitrogenic properties of certain anions. *Endocrinology*, **78**:581-590.
- 8 8W2a-3 Bartholomew BA, Hill MJ (1984) The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. *Food chemistry and toxicology*, **22**:789-795.
- 9 8W2a-5 Bartholomew BA et al. (1980) Gastric bacteria, nitrate, nitrite and nitrosamines in patients with pernicious anaemia and in patients treated with cimetidine. *IARC scientific publications*, **31**:595- 608.
- 10 8W2a-6 Bloomfield RA et al. (1961) Effect of dietary nitrate on thyroid function. *Science*, **134**:1961.
- 11 8W2a-13 Craun GF, Greathouse DG, Gunderson DH (1981) Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. *International journal of epidemiology*, **10**:309-317.
- 12 8W2a-14 Dolby JM et al. (1984) Bacterial colonization and nitrite concentration in the achlorhydric stomachs of patients with primary hypogammaglobulinaemia or classical pernicious anaemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*, **19**:105-110.
- 13 8W2a-17 Eisenbrand G et al. (1980) Carcinogenicity of *N*-nitroso-3-hydroxypyrrolidine and dose-response study with *N*-nitrosopiperidine in rats. *IARC scientific publications*, **31**:657-666.
- 14 8W2a-18 Gangolli SD et al. (1994) Assessment: nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds. *European journal of pharmacology, environmental toxicology and pharmacology section*, **292**:1-38.
- 15 8W2a-19 Green LC et al. (1981) Nitrate biosynthesis in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **78**:7764-7768.
- 16 8W2a-20 Hegesh E, Shiloah J (1982) Blood nitrates and infantile methaemoglobinaemia.

Clinica Chimica Acta, 125:107-115.

- 17 ^{8W2a-23} Höring H (1992) Der Einfluss von Umweltchemicalien auf die Schilddrüse. [The influence of environmental chemicals on the thyroid.] *Bundesgesundheitsblatt*, 35:194-197.
- 18 ^{8W2a-25} Höring H, Nagel M, Haerting J (1991) Das nitratbedingte Strumarisiko in einem Endemiegebiet. [The nitrate-dependent endemic thyroid areas.] In: Überla K, Rienhoff O, Victor N, eds. *Quantitative Methoden in der Epidemiologie*. Berlin, I. Guugenmoos-Holzmann, pp. 147-153 (Medizinische Informatik und Statistik, 72).
- 19 ^{8W2a-34} Jaffé ER (1981) Methaemoglobinaemia. *Clinical haematology*, 10:99-122.
- 20 ^{8W2a-35} Jahreis G et al. (1986) Effect of chronic dietary nitrate and different iodine supply on porcine thyroid function, somatomedin-C-level and growth. *Experimental and clinical endocrinology, Leipzig*, 88:242-248.
- 21 ^{8W2a-36} Jahreis G et al. (1987) Growth impairment caused by dietary nitrate intake regulated via hypothyroidism and decreased somatomedin. *Endocrinologia Experimentalis Bratislava*, 21:171- 180.
- 22 ^{8W2a-41} Leaf CD, Wishnok JS, Tannenbaum SR (1989) L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humans. *Biochemical and biophysical research communications*, 163:1032-1037.
- 23 ^{8W2a-42} Lee C, Weiss R, Horvath DJ (1970) Effects of nitrogen fertilization on the thyroid function of rats fed 40 percent orchard grass diets. *Journal of nutrition*, 100:1121-1126.
- 24 ^{8W2a-43} Lee K et al. (1986) Nitrate, nitrite balance and *de novo* synthesis of nitrate in humans consuming cured meat. *American journal of clinical nutrition*, 44:188-194.
- 25 ^{8W2a-45} Mueller RL et al. (1983) [Endogenous synthesis of carcinogenic N-nitroso compounds: bacterial flora and nitrite formation in the healthy human stomach.] *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene B*, 178:297-315 (in German).
- 26 ^{8W2a-46} Mueller RL et al. (1986) Nitrate and nitrite in normal gastric juice. Precursors of the endogenous N-nitroso compound synthesis. *Oncology*, 43:50-53.
- 27 ^{8W2a-48} Prasad J (1983) Effect of high nitrate diet on thyroid glands in goats. *Indian journal of animal sciences (New Delhi)*, 53:791-794.
- 28 ^{8W2a-51} Rudell WS et al. (1976) Gastric juice nitrite: a risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? *Lancet*, 2:1037-1039.
- 29 ^{8W2a-52} Rudell WS et al. (1978) Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet*, 1:521-523.
- 30 ^{8W2a-59} Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussmann R (1976) Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to *in vivo* formation of N-nitroso compounds. *Food and cosmetics toxicology*, 14:545-548.
- 31 ^{8W2a-60} Tannenbaum SR et al. (1978) Nitrite and nitrate are formed by endogenous synthesis in the human intestine. *Science*, 200:1487-1489.
- 32 ^{8W2a-61} Til HP et al. (1988) Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. *Food chemistry and toxicology*, 26(10):851-859.
- 33 ^{8W2a-66} van Maanen JM et al. (1994) Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. *Toxicology letters*, 72:365-374.

- 34 ^{8W2a-67} Violante A, Cianetti A, Ordine A (1973) Studio della funzione della corteccia surrenalica in corso di intossicazione con sodio nitrito. [Adrenal cortex function during subacute poisoning with sodium nitrite.] *Quaderni Sclavo di Diagnostica Clinica e di Laboratorio*, 9:907-920.
- 35 ^{8W2a-69} Walters CL, Smith PLR (1981) The effect of water-borne nitrate on salivary nitrite. *Food chemistry and toxicology*, 16:297-302.
- 36 ^{8W2a-70} Walton G (1951) Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate-contaminated water. *American journal of public health*, 41:986-996.
- 37 ^{8W2a-76} Wolff J (1994) Transport of iodide and other anions in the thyroid. *Physiology reviews*, 1:45-90.
- 38 ^{8W2a} WHO. 1998. Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition. Addendum to vol. 2. Nitrate and Nitrite.
- 39 ^{8J} JECFA 2002a. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Nitrate and potential endogenous formation of N-nitroso compounds. WHO Food Additives Series 50, IPCS INCHEM
- 40 ^{34J} JECFA 2002b. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Nitrite and potential endogenous formation of N-nitroso compounds, WHO Food Additives Series 50, IPCS INCHEM

ふっ素 (fluoride)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁷³)

名称： ふっ素
CAS No.： 7782-41-4
分子式： F
分子量： 38.0 (F₂)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁷³)

名称：	ふっ化ナトリウム (NaF)	ふっ化水素 (HF)
物理的性状：	白色結晶性粉末	無色液体か刺激臭を伴う気体
沸点 (°C)：	1695 (100 kPa)	19.5
融点 (°C)：	993	-83
密度 (g/cm ³)：	2.56	—
水溶解度 (mg/L)：	42000 (10°C)	20°Cで容易に溶解
その他 (酸度)：	—	液体では強酸、水に溶解すると弱酸

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁷³)

用途：水中にふっ素イオンが存在するのは、主として地質や工場排水の混入などに起因する。自然界に広く分布するホタル石はふっ化カルシウムが主成分であるため、温泉地帯の地下水、河川水に多く含まれることがある。(H4 専門委員会報告)

4. 現行規制等 (内閣府食品安全委員会事務局調べ)

水質基準値又はガイドライン値：

1.5 mg/L (WHO DWGL)

0.8 mg/L (日本 水質基準)

1 mg/L 以上「フッ化物含有の表示」(Codex NMW)

2 mg/L 以上「幼児及び7歳未満の児童に不適」(Codex NMW)

1.5 mg/L (Codex BPW)

2.0 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

0.8 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

その他基準 (日本):

薬品基準×、資機材基準及び給水装置基準 0.08 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003⁷³⁾)

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値(0.8 mg/ℓ)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	5,205	3,417	1,299	286	95	32	17	14	6	4	16	19
	表流水	994	633	268	47	22	7	2	4	1	2	5	3
	ダム・湖沼水	299	185	86	14	8	0	1	1	0	0	1	3
	地下水	3,095	2,030	744	199	56	21	11	8	5	2	9	10
	その他	817	569	201	26	9	4	3	1	0	0	1	3
	浄水	5,525	3,466	1,499	345	99	47	21	21	7	7	11	2
	表流水	1,002	671	247	45	14	9	3	5	2	4	2	0
	ダム・湖沼水	299	207	66	17	2	2	1	2	0	0	2	0
	地下水	3,052	1,842	838	229	68	33	15	12	5	2	7	1
	その他	1,172	746	348	54	15	3	2	2	0	1	0	1

(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	155/36,944	22 / 4,720	23 / 5,211	27 / 5,253	27 / 5,482	18 / 5,523	19 / 5,550	19 / 5,205
浄水	17 / 38,436	4 / 5,166	4 / 5,424	3 / 5,391	1 / 5,616	0 / 5,605	3 / 5,709	2 / 5,525

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・基準の超過は主として地質由来によるものであり、他水系の原水と混合希釈することにより対応している。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003⁷³⁾)

イオンクロマトグラフ法により測定できる。

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

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

水溶性ふっ化物は経口摂取後、消化管で速やかにほぼ完全に吸収される。水溶解度の小さいふっ化物は吸収の程度が小さい。吸収されたふっ化物は血液を介して運ばれる。飲料水から長期間にわたってふっ化物を摂取した場合には、血中濃度は飲料水中の濃度と同じとなる。この関係は飲料水中の濃度が 10 mg/L 以下の場合に成り立つ。ふっ化物は迅速に分散する。ふっ化物は歯や骨に取り込まれる。軟組織には事実上蓄積しない。歯や骨格組織への取り込みは可逆的である。暴露を中止した後では、これらの組織からの移行が起こる。ふっ化物は尿、糞および汗を通じて排泄される (U.S.EPA 1985⁶³, IPCS 1984²⁵, Janssens et al. 1988²⁸)。吸入された粒子状のふっ化物も吸収されるが、吸収の程度は粒子径と存在するふっ化物の溶解度によって異なる (IPCS 2002²⁶)。

7.2 ヒトへの影響

動物およびヒトにとって、ふっ素はおそらく必須元素である。しかし、ヒトの場合には、必須であることはまだ明白には示されておらず、最低栄養必要量を示すデータも得られていない。一方、高用量 (1 mg/kg 以上) のふっ化物の経口投与は急性ふっ化物中毒の徴候を引き起こす (Janssens et al. 1988²⁸)。

低濃度のふっ化物は特に子どもの虫歯予防になることが知られている。この保護効果はエナメル質との表面接触と関係があり、飲料水中のふっ化物濃度が約 2 mg/L までは濃度とともに増加する。この保護効果を発揮させるのに必要な、飲料水中のふっ化物の最低濃度は約 0.5 mg/L である。一方、飲料水を介したふっ化物の長期摂取によって起こりうる有害影響に関して、多くの疫学的研究が行われており、これらの研究は、ふっ化物が主として骨格組織 (骨および歯) に影響を及ぼすことをはっきりと立証している。

ふっ化物は歯のエナメル質に有害影響を及ぼすこともあり、飲料水中濃度 0.9~1.2 mg/L では軽度の歯牙ふっ素症 (斑状歯) を引き起こす可能性がある (有病率: 12~33%) (Dean 1942¹⁷)。このことは、その後のさまざまな研究で確認された。このうち、中国で最近行われた大規模な調査 (Chen et al. 1988⁵) は、ふっ化物を 1 mg/L 含有する飲料水の場合、調査した集団の 46% で歯牙ふっ素症が検出されることを示した。これらの研究では、食物か

らの暴露は明らかではなかった。一般に、飲料水中のふっ化物濃度が 1.5~2 mg/L 以下の温帯地域では歯牙ふっ素症は起こらない。より温暖な地域では、水の消費量が多いため、飲料水中のふっ化物濃度がそれ以下でも歯牙ふっ素症が起こる可能性がある (U.S. EPA 1985⁶³, IPCS 1984²⁵, CAO et al. 1992⁴)。飲料水以外の経路 (たとえば、空気、食事) からふっ化物摂取が多い地域では、飲料水中の濃度が 1.5 mg/L 以下でも歯牙ふっ素症が発現するであろうとされている (CAO et al. 1992⁴)。McDonagh et al. (2000) は飲料水中のふっ素濃度と歯牙ふっ素症の発生に関する 88 の疫学文献を検討し、得られた回帰モデルより、飲料水のふっ素濃度が 1.0 ppm のときの斑状歯の罹患率は 48%、そのうち美的に問題となる歯牙ふっ素症の罹患率は 12.5%と推定している。また、ふっ素濃度が 0.4 ppm から 1.0 ppm に上昇すると 6 人に一人が歯牙ふっ素症を発生し、このうちの 1/4 が美的に問題になると推定している (McDonagh et al. 2000³⁶)。

ふっ化物摂取量の増加は骨格組織にも、より重大な影響を及ぼす可能性がある。飲料水 1 L 中に 3~6 mg のふっ化物が含まれていると、骨ふっ素症 (骨格の有害な変化) が観察される。一般に、重度の骨ふっ素症は飲料水中のふっ化物濃度が 10 mg/L 以上のときに発現する (IPCS 1984²⁵)。米国 EPA は、濃度が 4 mg/L ならば重度の骨ふっ素症を防止できると考えている (U.S. EPA 1985⁶²)。IPCS (2002)²⁶ は、暴露と骨の有害影響について検討し、以下のように結論づけた。

『骨ふっ素症または骨折のリスクに関するいくつかの調査では、ふっ化物暴露濃度との用量-反応関係の定量的推定も行われている。中国およびインドで行われた研究は、飲料水中のふっ化物濃度が 1.4 mg/L 以上では骨ふっ素症の有病率が高まることを報告している (Xu et al. 1997⁷², Choubisa et al. 1997¹¹)。しかし、そのような研究には、(a) 診断基準が必ずしも具体的に記されておらず、または自己申告された症状に基づいて診断されている ; (b) 暴露源として飲料水だけが考慮されている、という 2 つの限界がある。少なくとも中国およびインドのいくつかの地域では、食物による寄与が水による寄与を大幅に上回る可能性があることを他の研究 (Liang et al. 1997³³, Ando et al. 1998¹) が推測しているため、後者の問題は重要であろう。したがって、飲料水中のふっ化物濃度が 1.4 mg/L を上回る地域の高い有病率が他の暴露源に起因するという可能性を排除できない。これらの研究では、総摂取量が 14 mg/day の場合には骨ふっ素症の明らかな過剰が認められるが、摂取量が 3~14 mg/day の範囲では罹患率に著しい不確かさがあるため、さまざまな発生源に由来するふっ

化物の総摂取量と骨ふっ素症のリスクとの間の定量的な関係を推定することはできない。

骨折に関する研究も、(a) ふっ化物への暴露範囲が判断できる研究は2報 (Kurtio et al. 1999³¹, Li et al. 2001³²) しかない、(b) 結果は矛盾する傾向があり、男女両方で、明確な傾向がない、(c) ふっ化物の総摂取量が推定されていない、という3つの理由のために、解釈が困難である。ただし、さまざまな暴露源を検討し、総摂取量の推定値を明らかにした中国の研究 (Li et al. 2001³²) は唯一の例外である。この研究では、ふっ化物濃度が1.45 ppm以上の飲料水に暴露した場合に総骨折のリスクが高まる傾向を示したが、相対リスクが統計学的に有意だったのは最も高い暴露濃度 (飲料水中ふっ化物濃度 > 4.32 ppm (総摂取量 14.13 mg/day)) だけであった (相対リスク=1.47、p=0.01)。飲料水中のふっ化物濃度が1.45~2.19 ppmの範囲 (総摂取量 6.54 mg/day に相当) では、総骨折の相対リスクは1.17であり、股関節部骨折の相対リスクは2.13であった (どちらも統計学的に有意でない)。

まとめると、主に中国での研究に基づく推定値 (Li et al. 2001³²) は次の2つのことを示している。すなわち、(a) 総摂取量 14 mg/day では、骨格への有害影響の過剰リスクが明らかに高まる、(b) ふっ化物の総摂取量が約 6 mg/day の場合、骨格に対する影響のリスクが高まることを示唆する証拠がある (IPCS 2002²⁶)。』

飲料水に含まれるふっ化物と集団内のがん発生率の関係についての、いくつかの疫学的研究がある。IARC は 1982 年と 1987 年にこれらの研究を評価し、ヒトの発がんの証拠としては不十分であると判断した (IARC 1982²³, IARC 1987²⁴)。また、McDonagh ら (2000³⁶) は 25 の文献データベースの検索等から得られた 26 の疫学的研究について検討し、発がん影響と水中ふっ素濃度との間に一貫性のある連関は認められなかったと報告している (McDonagh et al. 2000³⁶)。なお、IPCS (2002¹⁰) は、最新の疫学的データおよび実験動物データを検討し、全体として実験動物における発がん性の証拠は決定的なものではなく、証拠の重みからはふっ化物がヒトにがんを発生させるとは言えないとしている。しかし、殆どの疫学的研究では骨肉腫についての評価を行っておらず、骨肉腫に関するデータは相対的に限られているとしている。

飲料水中のふっ化物が妊娠結果に及ぼす有害影響についてのいくつかの疫学的研究の結果は、ダウン症候群または先天性奇形の発生率とふっ化物入り飲料水の消費との間に明白な関係がないことを示している (US EPA 1985⁶³, IPCS 1984²⁵, Janssenn et al. 1988²⁸, IPCS

2002²⁶⁾。英国厚生省からの委託により実施されたダウン症と飲料水中のふっ素レベルの関係についての疫学的研究のレビューでも同様の結論が得られている (Whiting et al. 2001⁶⁸⁾)。

Ortiz-Perez et al. (2003⁴¹⁾) はメキシコでふっ素 (3.0 mg/L) を含む飲料水に暴露されている 160 人の男性について、ふっ素暴露と性ホルモンレベルに関する疫学的研究を行った。被験者は飲料水のみを通じてふっ素暴露を受ける低暴露群 (LFEG) 27 人と、飲料水暴露に加えてふっ素に 1 年以上職業暴露を受けている高暴露群 (HFEG) 133 人に分類された。高暴露群の暴露量は、尿中のふっ素濃度等から、3.4~27.4 mg F/day と推定された。一方、低暴露群の暴露量は、尿中のふっ素濃度から、2~13 mg F/day と推定された。高暴露群では低暴露群に比較して血清中の卵胞刺激ホルモン (FSH) が有意に高く、インヒビン-B、フリーテストステロン、プロラクチンは有意に低かった。また、インヒビンに対する FSH の反応の感度が低暴露群と比較して有意に低かった。一方、精子のパラメータ (精子濃度、精子運動性、形態) にはいずれの暴露群にも異常は認められなかった。著者らは、3~27 mg F/day のふっ素暴露は生殖系に亜臨床的な影響を与えるとしている (Ortiz-Perez et al. 2003⁴¹⁾)。

特定の形態の腎機能障害を持つ人は、平均的な人に比べてふっ化物の影響に対する安全域が小さいことが知られている。しかし、この問題に関して入手できるデータは非常に限られているため、そのような人のふっ化物中毒に対する感受性の高まりを定量的に評価することはできない (US EPA 1985⁶³⁾, Janssenn et al. 1988²⁸⁾)

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ふっ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよび、ふっ化すず (SnF₂) のラットに対する経口 LD₅₀ はそれぞれ、31~101 mg-F/kg、75~102 mg-F/kg、45.7 mg-F/kg と報告されている (IARC 1982²³⁾, Whitford 1987⁶⁶⁾, 1990⁶⁷⁾, ATSDR 1993²⁾)。ふっ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよび、ふっ化すず (SnF₂) のマウスに対する経口 LD₅₀ はそれぞれ、44.3 および 58 mg-F/kg、54 および 94 mg-F/kg、25.5 および 31.2 mg-F/kg と報告されている (IARC 1982²³⁾, Whitford 1990⁶⁷⁾)。

ふっ化物の実験動物への急性経口投与により呼吸停止および心機能低下と共に、流涎、流涙、嘔吐および下痢の症状が認められた（IPCS 1984²⁵）。

ふっ化物の急性経口投与を受けた実験動物では腎毒性が生じるとされている（IPCS 1984⁷）。その後の試験でふっ化ナトリウムによるラットの急性腎毒性の重篤度がラットの齢数と関係することが示唆された。この試験では 1、8、15、29 日齢の雌雄の SD ラットにふっ化ナトリウム（13.6、21.8 mg-F/kg）を腹腔内に単回投与したところ、29 日齢群に腎尿細管壊死、および腎重量、尿の浸透圧と pH、塩化物排泄量の著しい変化が認められた。それよりも若い日齢の群では、これらの影響は軽度で重篤度は低かった（Daston et al. 1985¹⁶）。

急性毒性影響が認められる用量でふっ化物を投与した試験動物は、消化管に有害影響を生じることが報告されている。麻酔した雌の Wistar ラットの胃に、ふっ化ナトリウム（1、10、50 mmol-F/L で 0.1N HCl に溶解）を 1.5 mL（約 0.18、1.8、8.9 mg-F/kg）投与した試験では、投与後 30 分以内に 10、50 mmol-F/L 投与群の胃粘膜に病理組織学的影響（上皮表面の剥離、細胞減損および損傷など）が認められた（Easmann et al. 1984¹⁹）。また Holtzman ラットにふっ化ナトリウム 100 mmol/L を 1.5 mL（約 17.8 mg-F/kg 相当）を挿管法で投与したところ、胃粘膜に病理組織学的影響（出血、上皮の健全性および腺状構造の破壊、上皮細胞の消失および減損など）が認められた。投与後 48 時間には胃粘膜の状態に回復が認められた（Easmann et al. 1985¹⁸）。

(2) 短期毒性試験

ふっ化物については、実験動物を用いた試験が多数行われてきた。ふっ化物を 3～5 週間にわたってラットに経口投与する種々の研究において、骨の鉱質化や骨形成抑制、骨折治癒の遅延、骨量およびコラーゲン合成の減少等の、骨格に対する影響が観察されている。亜慢性試験では、ふっ化物の入った飲料水（> 4.5 mg/kg/day）を 6 か月投与したマウスにおいて、骨のリモデリングの変化、肝臓の巨赤血球増加症、腎症、心筋の鉱質沈着、精巣精細管の壊死または変性が観察された（IPCS 2002²⁶）。

(3) 長期毒性試験

大部分の長期試験は限定的なものである。ふっ化ナトリウムの飲水投与試験では骨格組

織への影響が認められた。ラットおよびマウスの2年間のふっ化ナトリウム 25、175 mg/L（ラットで 1.1、7.9 mg-F/kg/day 相当*、マウスで 2.2、16 mg-F/kg/day 相当**）の飲水投与試験において象牙質の変色と形成異常が両投与群に認められ、長骨の硬骨化が高用量群の雌にのみ認められた（Kubis 1985: WHO 1996⁷⁰）。

別のラットの2年間飲水投与試験ではふっ化ナトリウムの用量が 4 mg/kg/day（1.8 mg-F/kg/day）以上のすべての投与群において歯（エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断および奇形、エナメル質の形成不全）および骨（骨膜下の過角化）に影響が認められた（Dazik 1989: WHO 1996⁷⁰）。

ふっ化物の慢性毒性試験において雌雄のラットにふっ化ナトリウム 22.7、36.3 mg/L（1.0、1.6 mg-F/kg/day 相当*）を250日間飲水投与したところ、非腫瘍性影響として骨の石灰化（顕微分析による）の抑制が認められた（Qiu et al. 1987⁴³）。50 mg-F/L（5 mg-F/kg/day 相当*）のふっ化物を18か月間にわたり飲水投与した雄のSDラットでは、大腿骨の強度の低下が認められた（Turner et al. 1995⁶¹）。ふっ化ナトリウム 4.5 mg-F/kg/day を6～24か月間経口投与したウサギでは、赤血球のATPアーゼ（ナトリウムおよびカリウム）活性、血清中酸性ホスファターゼおよびアルカリホスファターゼの活性（Jain & Susheela 1987a²⁷）、海綿骨におけるデルマタン硫酸、コンドロイチン-4-硫酸およびコンドロイチン-6-硫酸の濃度（Sharma & Susheela 1988a⁴⁷）、血中の造血細胞数（Susheela & Jain 1983⁵⁵）、海綿骨から分離したグリコサミノグリカンの二糖類含有量（Sharma & Susheela 1988b⁴⁸）にわずかな異常が認められた。

同じくふっ化ナトリウム（4.5 mg-F/kg/day）を6～24か月間、経口投与したウサギでは、大動脈の石灰化の証拠（Susheela & Kharb 1990⁵⁷）、十二指腸（Susheela & Das 1988⁵⁴）と腎糸球体（Bhatnagar & Susheela 1998³）の形態変化、および皮膚のコラーゲン代謝異常（Sharma 1982b⁴⁶）も認められている。この用量のふっ化物を長期間投与したウサギに認められた他の影響では、赤血球の形態異常率（Susheela & Jain 1986⁵⁶）、血漿中のコルチゾールおよびコルチコステロンレベル（Das & Susheela 1991¹⁵）、血清中のシアル酸およびグ

* ラットの体重を約 200 g、飲水量を約 20 mL/day と仮定して換算。

** マウスの体重を約 30 g、飲水量を約 6 mL/day と仮定して換算。

リコサミノグリカンレベル (Jha et al. 1982²⁹)、腱および皮質骨由来のコラーゲン中のヒドロキシプロリン量 (Susheela & Sharma 1982⁵⁹) の異常があった。

2 mg-F/kg/day のふっ化ナトリウムを経口投与したブタ (Mosekilde et al. 1987³⁸, Kragstrup et al. 1989³⁰) および、0.32 mg-F/kg/day のふっ化ナトリウムを 6 か月間飲水投与したイヌ (Snow & Anderson 1986⁵⁰) に、骨再形成異常 (組織形態計測解析による) が認められた。

(4) 生殖・発生毒性試験

雄性生殖器への影響

9.1 mg-F/kg/day 以上で経口投与した雄のウサギおよび 4.5 mg-F/kg/day で 30 日間投与した雄のマウスに受精能の減少が認められた (Chinoy et al. 1991⁸, Chinoy & Sharma 1998¹⁰)。

4.5 mg-F/kg/day で 18～29 か月間経口投与した雄のウサギの精巢 (Susheela & Kumar 1991⁵⁸) や、4.5 mg-F/kg/day 以上で 30 日間経口投与した雄のマウスの精巢 (Chinoy & Sequeira 1989a⁶, 1989b⁷) において、病理組織学的変化が認められた。

4.5 mg-F/kg/day のふっ化ナトリウムを 30 日間経口投与したラットおよびマウスの精子の運動能および生存能力は低下した (Chinoy et al. 1995⁹, Chinoy & Sharma 1998¹⁰)。

250 mg/L のふっ化ナトリウム溶液 0.05 mL (約 5.6 µg-F 相当) を雄の SD ラットの精巢に直接注射したところ、この組織の明らかな形態学的影響は認められなかったと報告されている (Sprando et al. 1996⁵¹)。

0、25、100、175、200 mg/L (0、1.1、4.5、7.9、90 mf-F/kg/day 相当*) のふっ化ナトリウムを 14 週間飲水投与したラットおよび子宮内暴露と出生後の暴露を受けたそれらの児動物 F₁ について、精子形成影響 (精子数、精巢重量、組織の病理所見など) および内分泌影響 (血清テストステロン、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)) は認められなかった (Sprando et al. 1997⁵²)。追加の試験で形態計測解析を行ったところ、同程度の飲水投与により子宮内および出生後の暴露を受けた F₁ ラットの精巢に変化は認められなかった (Sprando et al. 1998⁵³)。

Ghosh et al. (2002) は 6 匹の雄の Wistar ラットに 20 mg/kg (9 mg-F/kg) のふっ化ナトリウムを 29 日間強制経口投与し、体重、雄性生殖器官重量、雄性ホルモンレベル、精巢上体中の精子濃度、精巢中の酵素活性等の測定および精巢の病理組織検査を行った。体重には

* ラットの体重を約 200 g、飲水量を約 20 mL/day と仮定して換算。

投与に関係した有意な違いは認められなかったが、精巣の相対重量は有意に増加し、前立腺および貯精嚢の相対重量は有意に減少した。また、血清中のテストステロンレベルおよび精巣中の $\Delta 5,3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ($\Delta 5,3\beta$ -HSD) および 17β -HSD レベルは有意に減少した。また、精巣上体中の精子濃度の有意な減少、精子ペレット中のカタラーゼおよびペルオキシダーゼ活性の有意な減少、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化（共役ジエンの生成）の有意な上昇が認められた。さらに精細管中の成熟精子数が減少し、精細管の拡張が認められた。これらのことから、著者らはふっ素は雄性生殖系に有害な影響を与え、この影響は酸化ストレスの誘導による可能性があるとは結論している (Ghosh et al. 2002²⁰)。

生殖への影響

交配後 6～15 日に 5.2 mg-F/kg/day 以上を経口投与した雌のマウスの子宮において、妊娠または着床は認められなかった (Pillai et al. 1989⁴²)。しかしこの試験の詳細はほとんど示されていない。高濃度でふっ素を含むドッグフード (56、460 mg-F/kg) を与えられたラットの試験では生殖への有害影響は認められなかった (Marks et al. 1984³⁴)。しかしこの試験には飼料摂取量と餌に含まれるふっ素のバイオアベイラビリティに関する正確な情報がないために用量が不明確であり、不確実性がある。

SW マウスをふっ素の含有量が少ない餌で飼育し、0、50、100、200 mg-F/L (0、10、20、40 mg-F/kg/day 相当**) で飲水投与する多世代生殖毒性試験が実施された。同腹児数および不妊率、初産時の齢数、分娩の間隔、分娩後妊娠の頻度において、50 mg-F/L 群では正常であったが、より高用量では母動物への毒性および生殖への機能障害が認められた (Messer et al. 1973³⁷)。

発生への影響

150 mg-F/L (15 mg-F/kg/day 相当*) のふっ化ナトリウムを妊娠前、妊娠期間中および授乳中に飲水投与した雌のラットに明らかな骨吸収が認められたが、これらの雌ラットから生まれた離乳した児の骨に影響は認められなかった (Ream et al. 1983a⁴⁴, 1983b⁴⁵)。

約 25 mg-F/kg/day で妊娠 0～20 日まで飲水投与した母ラット (CD) の胎児の成長に有害

** マウスの体重を約 30 g、飲水量を約 6 mL/day と仮定して換算。

* ラットの体重を約 200 g、飲水量を約 20 mL/day と仮定して換算。

影響は認められなかった (Collins et al. 1995¹²)。

妊娠した CD ラットおよび New Zealand White ウサギに、それぞれふっ化ナトリウム 300 mg/L (135 mg-F/L) 以下、400 mg/L (180 mg-F/L) 以下を妊娠 6～15 日、6～19 日に飲水投与した結果でも、胎児の成長は同様であった (Heindel et al. 1996²¹)。この試験における飼料摂取および飲水によるふっ素の最高用量群の総摂取量 (括弧内は餌のみによる摂取量) は、ラットでは 13.2 (1.0) mg/kg/day、ウサギでは 13.7 (0.7) mg/kg/day であった。

多世代生殖毒性試験

3 世代にわたり 0.5 未満、約 2、100 mg-F/kg で混餌投与した雌の Webster マウスでは種々の生殖機能 (生殖率、同腹児数および児体重など) に明らかな変化は認められなかった (Tao & Suttie 1976⁶⁰)。

雌雄各 48 匹のラット (CRL : CD-BR) を 0、25、100、175、250 ppm (0、1.1、4.5、7.9、11 mg-F/kg/day 相当*) のふっ化ナトリウムを含む飲料水に暴露させる 3 世代の生殖毒性試験が実施された。F₀ 世代を 10 週間暴露後、交配させ、各群 8 匹については妊娠 20 日目に帝王切開し、残りの個体は出産させた。F₁ 世代については、21 日の授乳期間後、F₀ 世代と同様に 10 週間暴露後、交配させた。F₁ の妊娠 20 日目に帝王切開し、生殖、および胎児への影響を調べた。F₀ および F₁ の雄および雌に対しては、ふっ化ナトリウムは暴露用量に依存した有意な影響を示さなかった。175 および 250 ppm 暴露群では飲水量が減少したが、これは味覚によるものであると判断された。F₀、F₁ 世代とも、生殖 (交配、受精、生存) に対する影響は認められず、臓器重量対体重比および臓器重量対脳重量比にも影響が認められなかった。これらの結果より、著者らはふっ化ナトリウムは 250 ppm までの濃度で生殖に影響を与えないと判断した (Collins et al. 2001a¹³)。

上記の生殖毒性試験の F₁ および F₂ についてふっ化ナトリウムによる発生毒性の有無が調べられた。黄体数、着床数、生存胎児数には暴露群による違いは認められなかった。F₂ 胎児において、用量依存性の内臓異常は認められなかったが、250 ppm で舌骨の骨化が有意に減少した。この結果より、著者らは 250 ppm を影響量、175 ppm を NOAEL と判断した (Collins et al. 2001b¹⁴)。

* ラットの体重を約 200 g、飲水量を約 20 mL/day と仮定して換算。

(5) 遺伝毒性試験

ふっ化物（通常はふっ化ナトリウム）を用いた多数の変異原性試験が行われてきた。経口による *in vivo* 試験として行われた細菌および昆虫における試験結果は陰性であった（Janssens et al. 1988²⁸, NIH NTP 1990⁴⁰, IARC 1987²⁴, IPCS 2002²⁶）。*in vitro* での哺乳類細胞では、ふっ化物は細胞毒性濃度（= 10 mg/L）においてのみ染色体異常を介して遺伝子損傷を引き起こし、その機序は DNA 合成に参与するたんぱく質の合成に及ぼす間接的影響であると提案されている（IPCS 2002²⁶）。この遺伝的影響は、おそらく実際のヒトの暴露については限られた意味しか持たないであろう（Janssens et al. 1988²⁸）。

(6) 発がん性試験

雄および雌の F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウスに最高 79 mg/L（ラットで 3.6 mg-F/kg/day 相当*、マウスで 7.2 mg-F/kg/day 相当**）のふっ化物をふっ化ナトリウムとして含有する飲料水を 2 年間にわたって投与する包括的発がん性バイオアッセイでは、いずれの暴露群においても腫瘍発生率の統計学的に有意な上昇は起こらなかったが、雄のラットでは、骨肉腫の発生率に統計学的に有意な上昇傾向が認められた。しかしながら、発生率は背景対照の範囲内であった（NIH NTP 1990⁴⁰, IPCS 2002²⁶）。

これとは別の、Sprague-Dawley ラットを飼料中最高 11.3 mg-F/kg/day に暴露する 2 年間発がん性バイオアッセイでも、骨肉腫またはその他の腫瘍の発生率に統計学的に有意な上昇は見られなかった（Maurer et al. 1990³⁵, IPCS 2002²⁶）。最高 11.3 mg-F/kg/day に暴露したマウスで骨腫の発生率が上昇したことを報告した別の研究は、動物が C 型レトロウィルスに感染したため、解釈が困難である（IPCS 2002²⁶）。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

1987 年の評価では、IARC（1987²⁴）は無機ふっ化物（飲料水添加に使用）を、ヒト発がん性物質に分類できない「グループ 3」（The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans）に分類している。

* ラットの体重を約 200 g、飲水量を約 20 mL/day と仮定して換算。

** マウスの体重を約 30 g、飲水量を約 6 mL/day と仮定して換算。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003⁷¹)

WHO が飲料水質ガイドライン第1版勧告値として1984年に定め^注、1993年の第2版勧告値として再確認した1.5 mg/Lというガイドライン値を改訂する必要があることを示唆する証拠は存在しない。この値を超える濃度は、歯牙ふっ素症のリスクを高め、濃度がさらに高くなると骨ふっ素症を引き起こす。この値は、水道水へのふっ素添加の推奨値（通常は0.5～1.0 mg/L）（Murray, WHO 1986³⁹）よりも高い。

ふっ化物の国内基準または地域ガイドラインを決定したり、ふっ化物への暴露によって考えられる健康影響を評価したりするときには、当該集団による水の摂取だけでなく、他の暴露源（たとえば、食物や空気）に由来するふっ化物の摂取も考慮することが不可欠である。摂取量が6 mg/dayに達しそうな場合または6 mg/dayを超えそうな場合には、基準または地域ガイドラインを1.5 mg/Lよりも低い濃度に設定するのが適切であろう。飲料水中に含まれる天然ふっ化物の濃度が高い地域では、状況によっては、利用可能な処理技術を用いてもガイドライン値を達成することが難しいかもしれない。

注) 第1版 第2巻 (1985^{\$}) の記述では『ふっ化物濃度が1.5～2.0 mg/Lになると、好ましくない斑状歯が起こる場合がある (National Research Council 1977)』とあり、引用されている National Research Council (1977) のレビューには1.5 mg/Lの値そのものの記載はないため、様々な研究結果全体を総括してWHOが判断した値と考えられる。1984年発行の Environmental Health Criteria #36 (IPCS 1984²⁵) には次の記載がある：『広範な研究により、Deanらは歯牙ふっ素症の重篤度に関する特別な分類法と重み付けを助けとして、ふっ素症の外観や重篤度を飲料水中のふっ素レベルと関係づけた。・・・(中略)・・・ Deanら(1942)によって公表された結果は、Myers(1978)のレビューにあるように、

^{\$} WHO 1984. Guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health Criteria and Other Supporting Information. p.103.

世界の様々な温帯地域での多くの研究によって確認された。すなわち、飲料水に自然に含まれるふっ化物の濃度が 1.5～2 mg/L 以下の地域では、ふっ素症は非常に穏やかまたは穏やかであり、外観を損なうほどのひどいふっ素症は、それよりもより高い濃度で見られる。これらの結果は、初期のふっ素処理水の試験およびその後の多くの報告書においても確認されている。』

8.4 米国 EPA (IRIS)

・経口 RfD (U.S. EPA 1989⁶⁴)

影響 (Critical Effect)	用量 (A)	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
歯牙ふっ素症 (斑状歯)、美容上の影響 (C) 子供の疫学研究による (Hodge 1950 ²² ; Underwood 1977 ⁶⁵ に引用)	NOAEL: 1 ppm (換算値: 0.06 mg/kg/day) LOAEL: 2 ppm	1 ^(B)	1	6×10^{-2} mg/kg/day

(A) Hodge (1950²²) による子供 (12～14 歳) の疫学研究。飲料水中ふっ化物濃度 2～10 ppm でリニアの用量-反応 (斑状歯) があり、0.1～1.0 ppm で影響なし。子供の体重 20 kg、1 日の飲水量 1L、食物からのふっ化物摂取を 0.01 mg F/kg/day (50FR 20164⁶²) とし、総摂取量が約 0.06 mg/kg/day。

(B) 長期間暴露でのヒトの感受性集団 (子供など) における critical effect であり、critical effect と感受性集団の両方を包含しているため不確実係数は不要とした。

(C) 追加研究/コメント

歯牙ふっ素症 (斑状歯) は、歯が石灰化する年齢 (前歯は 8 歳ぐらいまで) にふっ化物に過剰に暴露されることで起こる。歯牙ふっ素症は、軽度の場合は歯の 50% が白濁し、重度の場合は歯が茶色～黒色に着色し穴が開く (50 FR 20164⁶²)。美観を損なう歯牙ふっ素症 (中等度から重度) が毒性または有害健康影響であるかどうかについてはかなりの議論がある。EPA は、このような歯牙ふっ素症は毒性または有害健康影響ではなく、美容上の影響であるとした (50 FR 47142⁶²)。歯牙ふっ素症と飲料水のふっ化物濃度の関係についての疫学研究は米国で多く実施された (50 FR 20164⁶²)。これらに基づくと、美容上問題となる歯牙ふっ素症の NOAEL は、飲料水中のふっ化物濃度として約 1.0 ppm である。子供の体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1.0 L とし、食物からのふっ化物の摂取量を 0.01 mg/kg (50 FR 20164⁶²) とすると、飲料水中のふっ化物 1 ppm の NOAEL は、0.06 mg/kg と一致する。データが高感受性集団 (子供) でのみ得られているため、不確実性係数は 1 が適切である。骨ふっ素症になるには、1 人あたり 1 日 20 mg 以上で 20 年間のふっ化物摂取、すなわち 0.28 mg/kg が必要であるとされてきた (U.S. EPA 1985⁶³)。ヒトの骨ふっ素症の NOEL は未知であるが、ふっ化物暴露の安全な濃度の決定は可能である。

米国では飲料水中のふっ化物濃度が 4 ppm (1 日 2L 飲水) で骨ふっ素症が起きたケースはない (50 FR 20614⁶²)。体重 70 kg の大人が 1 日 0.01 mg のふっ化物を食物から摂取し、1 日 8 mg のふっ化物を飲料水から摂取 (ふっ化物濃度 4 ppm、1 日 2L 飲水) するならば、全体で 0.12 mg/kg の摂取量となる。従って、ふっ化物 0.12 mg/kg/day の量は、大人のより厳しいエンドポイントにおける安全な暴露濃度である。

・発がん性

評価なし

参考文献

- 1 ^{9W3-19} Ando M, Tadano M, Asanuma S, Tamura K, Matsushima S, Watanabe T, Kondo T, Sakurai S, Ji R, Liang C and Cao S. 1998. Health effects of indoor fluoride pollution from coal burning. *Env Health Perspect.* 106: 239-244
- 2 ^{E227-37} ATSDR. 1993. Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine. Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (TP-91/17).
- 3 ^{E227-60} Bhatnagar M & Susheela AK. 1998 Chronic fluoride toxicity: an ultrastructural study of the glomerulus of the rabbit kidney. *Environ Sci*, 6: 43-54.
- 4 ^{9W3-10} CAO SR et al. 1992. Study on preventive and control measures on coal-combustion type endemic fluorosis in three Gorges areas in China. (Proceedings of the Fourth National Academic Conference on Endemic Fluorosis.) *Chinese journal of endemic disease*, II (Suppl.):6-21 (in Chinese).
- 5 ^{9W3-16} Chen CJ et al. 1988. *A nationwide survey on drinking water quality and waterborne diseases in China*. Beijing, Institute of Environmental Health and Monitoring, Chinese Academy of Preventive Medicine. 95-99 (in Chinese).
- 6 ^{E227-117} Chinoy N & Sequeira E. 1989a. Effects of fluoride on the histoarchitecture of the reproductive organs of the male mouse. *Reprod Toxicol*, 3: 261-267.
- 7 ^{E227-118} Chinoy N & Sequeira E. 1989b. Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. *Fluoride*, 22: 79-85.
- 8 ^{E227-120} Chinoy N, Sequeira E, & Narayana M. 1991. Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. *Fluoride*, 24: 29-39.
- 9 ^{E227-121} Chinoy NJ, Narayana MV, Dalal V, Rawat M, & Patel D. 1995. Amelioration of fluoride toxicity in some accessory reproductive glands and spermatozoa of rat. *Fluoride*, 28: 75-86.
- 10 ^{E227-119} Chinoy NJ & Sharma A. 1998. Amelioration of fluoride toxicity by vitamins E and D in reproductive functions of male mice. *Fluoride*, 31: 203-216.
- 11 ^{9W3-20} Choubisa SL, Choubisa DK, Joshi SC, & Choubisa L. 1997. Fluorosis in some tribal villages of Dungapur district of Rajasthan, India. *Fluoride*, 30: 223-228.
- 12 ^{E227-129} Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ, Balmer MF, Olejnik N, & Ruggles DI. 1995. Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol*, 33: 951-960.
- 13 ^{9N-C191} Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Bryant MA, Olejnik N, Ames MJ, Rorie JJ, Ruggles DI. 2001. Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol*. 39(6):601-13.
- 14 ^{9N-C176} Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Olejnik N, Ames MJ, Rorie

- Jl, Ruggles DI. 2001. Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. *Food Chem Toxicol.* 39(8):867-76.
- 15 E227-149 Das T & Susheela A. 1991. Effect of chronic fluoride toxicity on glucocorticoid levels in plasma and urine. *Fluoride*, 24: 23–28.
 - 16 E227-152 Daston G, Rehnberg B, Carver B, & Kavelock B. 1985 Toxicity of sodium fluoride to the postnatally developing rat kidney. *Environ Res*, 37: 461–474.
 - 17 9W3-15 Dean HT. 1942. Epidemiological studies in the United States. In: Moulton FR, ed. *Fluorine and dental health*. Washington, DC, American Association for the Advancement of Science (AAAS Publication No. 19).
 - 18 E227-180 Easmann R, Steflik D, Pashley D, McKinney R, & Whitford G. 1984. Surface changes in rat gastric mucosa induced by sodium fluoride: a scanning electron microscopy study. *J Oral Pathol*, 13: 255–264.
 - 19 E227-181 Easmann R, Pashley D, Birdsong N, McKinney R, & Whitford G. 1985. Recovery of rat gastric mucosa following single fluoride dosing. *J Oral Pathol*, 14: 779–792.
 - 20 9N-C127 Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB. 2002. Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol.* 16(4):385-90.
 - 21 E227-274 Heindel JJ, Bates HK, Price KJ, Marr MC, Myers CB, & Schwetz BA. 1996. Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. *Fundam Appl Toxicol*, 30: 162–177.
 - 22 9I-1 Hodge, H.C. 1950. The concentration of fluorides in drinking water to give the point of minimum caries with maximum safety. *J. Am. Dent. Assoc.* 40: 436.
 - 23 9W3-1, E227-297 IARC 1982. International Agency for Research on Cancer. *Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations*. Lyon, 1982:271-303 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 27).
 - 24 9W3-14 IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42*. Lyon, 208-210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
 - 25 9W3-6 IPCS 1984. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 36. *Fluorine and fluorides*. World Health Organization. Geneva.
 - 26 9W3-22, EHC227 IPCS 2002. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No 227. Fluorides. World Health Organization, Geneva.
 - 27 E227-311 Jain S & Susheela S. 1987a. Effect of sodium fluoride on erythrocyte membrane function — with reference to metal ion transport in rabbits. *Chemosphere*, 16: 1087–1094.
 - 28 9W3-11 Janssen PJCM, Janus JA, Knaap AGAC. 1988. *Integrated criteria document fluorides—effects*. Appendix. Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. (Appendix to Report no. 75847005).
 - 29 E227-313 Jha M, Susheela A, Krishna N, Rajyalakshmi K, & Venkiah K. 1982. Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid: Glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human subjects. *J Toxicol Clin Toxicol*, 19: 1023–1030.
 - 30 E227-364 Kragstrup J, Richards A, & Fejerskov O. 1989. Effects of fluoride on cortical bone remodelling in the growing domestic pig. *Bone*, 10: 421–424.

- 31 ^{9W3-23} Kurttio P, Gustavsson N, Vartiainen T, & Pekkanen J. 1999. Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. *Am J Epidemiol.* 150: 817-824
- 32 ^{9W3-24} Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji Rongdi, Sun Shuzhuang, Cao Jingxiant, Emsley Christine, Ma Feng, Wu Yupeng, Ying Po, Zhang Yan, Gao Sujuan, Zhang Wu, Katz Barry, Niu Shiru, Cao Shouren & Johnston Conrad. 2001. Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *J of Bone and Mineral Research*, Vol. 16, No. 5, 932-939.
- 33 ^{9W3-25} Liang CK, Ji R, and Cao SR. 1997. Epidemiological analysis of endemic fluorosis in China. *Environ Carcinogen Ecotoxicol Rev.* C15(2): 123-138.
- 34 ^{E227-425} Marks TA, Schellenberg D, Metzler CM, Oostveen J, & Morey MJ. 1984. Effect of dog food containing 460 ppm fluoride on rat reproduction. *J Toxicol Environ Health*, 14: 707-714.
- 35 ^{9W3-13} Maurer JK et al. 1990. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *Journal of the National Cancer Institute.* 82:1110-1126.
- 36 ^{E227-437} McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, Misso K, Bradley M, Treasure E, Kleijnen J. 2000. Systematic review of water fluoridation. *BMJ* Volume 321. 855-859
- 37 ^{E227-448} Messer HH, Armstrong WD, Singer L. 1973. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. *J Nutr*, 103: 1319-1326.
- 38 ^{E227-462} Mosekilde I, Kragstrup J, Richards A. 1987. Compression strength, ash weight and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. *Calcif Tissue Int*, 40: 318-322.
- 39 ^{9W3-18} Murray JJ, ed. 1986. *Appropriate use of fluorides for human health*. Geneva, World Health Organization.
- 40 ^{9W3-12} NIH NTP 1990. National Institutes of Health. *Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS no. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice*. Research Triangle Park, NC. (NIH Publication No. 90-2848; National Toxicology Program Technical Report 393).
- 41 ^{9N-C49} Ortiz-Perez D, Rodriguez-Martinez M, Martinez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI, de la Cruz E, Carrizales L, Diaz-Barriga F. 2003. Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environ Res.* 93(1):20-30.
- 42 ^{E227-531} Pillai K, Mathai A, Deshmukh P. 1989. Effect of fluoride on reproduction in mice. *Fluoride*, 22: 165-168.
- 43 ^{E227-539} Qiu M, Zhu X, Li S, Sun G, Ni A, Song W-Z, Zhang J. 1987. Bone dynamic changes in experimental fluorosis of rats. *Chinese Med J*, 100: 879-885.
- 44 ^{E227-549} Ream L, Hull D, Scott J, Pendergrass P. 1983a. Fluoride ingestion during multiple pregnancies and lactations: microscopic observations on bone of the rat. *Virchows Arch [Cell Pathol]*, 44: 35-44.
- 45 ^{E227-550} Ream L, Scott J, Pendergrass P. 1983b. Bone morphology of weanling rats from dams exposed to fluoride. *Cell Tissue Res*, 233: 689-691.
- 46 ^{E227-591} Sharma Y. 1982b. Variations in the metabolism and maturation of collagen after fluoride ingestion. *Biochim Biophys Acta*, 715: 137-141.

- 47 ^{E227-592} Sharma K & Susheela A. 1988a. Effect of fluoride on molecular weight, charge density and age related changes in the sulphated isomers of glycosaminoglycans of the rabbit cancellous bone. *Int J Tissue React*, 10: 327–334.
- 48 ^{E227-593} Sharma K & Susheela A. 1988b. Fluoride ingestion in excess and its effect on the disaccharide profile of glycosaminoglycans of cancellous bone of the rabbit. *Med Sci Res*, 16: 349–350.
- 50 ^{E227-627} Snow G & Anderson C. 1986. Short-term chronic fluoride administration and trabecular bone remodelling in beagles: A pilot study. *Calcif Tissue Int*, 38: 217–221.
- 51 ^{E227-644} Sprando RL, Black TN, Ames MJ, Rorie JI, Collins TFX. 1996. Effect of intratesticular injection of sodium fluoride on spermatogenesis. *Food Chem Toxicol*, 43: 377–384.
- 52 ^{E227-645} Sprando RL, Collins FX, Black TN, Rorie J, Ames MJ, O'Donnell M. 1997. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis in the rat. *Food Chem Toxicol*, 35: 881–890.
- 53 ^{E227-646} Sprando RL, Collins TF, Black T, Olejnik N, Rorie J. 1998. Testing the potential of sodium fluoride to affect spermatogenesis: a morphometric study. *Food Chem Toxicol*, 36: 1117–1124.
- 54 ^{E227-657} Susheela A & Das T. 1988. Chronic fluoride toxicity: A scanning electron microscopic study of duodenal mucosa. *Clin Toxicol*, 26: 467–476.
- 55 ^{E227-658} Susheela A & Jain S. 1983. Fluoride-induced haematological changes in rabbits. *Bull Environ Contam Toxicol*, 30: 388–393.
- 56 ^{E227-659} Susheela A & Jain S. 1986. Fluoride toxicity: Erythrocyte membrane abnormality and "echinocyte" formation. *Fluoride Research 1985. Stud Environ Sci*, 27: 231–239.
- 57 ^{E227-660} Susheela A & Kharb P. 1990. Aortic calcification in chronic fluoride poisoning: Biochemical and electron-microscopic evidence. *Exp Mol Pathol*, 53: 72–80.
- 58 ^{E227-661} Susheela S & Kumar A. 1991. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. *J Reprod Fertil*, 92: 353–360.
- 59 ^{E227-662} Susheela A & Sharma Y. 1982. Certain facets of F⁻ action on collagen protein in osseous and non-osseous tissues. *Fluoride*, 15: 177–190.
- 60 ^{E227-673} Tao S & Suttie JW. 1976. Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. *J Nutr*, 106: 1115–1122.
- 61 ^{E227-702} Turner CH, Hasegawa K, Zhang W, Wilson M, Li Y, Dunipace AJ. 1995. Fluoride reduces bone strength in older rats. *J Dent Res*, 74: 1475–1481.
- 62 ^{9W3-17, 9I-3} U.S. EPA 1985. US Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; fluoride; final rule and proposed rule. *Federal register*, 1985, 50(220): 47142-47171, 20164-20175.
- 63 ^{9W3-3} U.S. EPA 1985. US Environmental Protection Agency. Office of Drinking Water. 1985. *Drinking water criteria document on fluoride*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency. (TR-823-5).
- 64 ^{9I} U.S. EPA. 1989. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Fluorine (soluble fluoride) (CASRN 7782-41-4), Reference Dose for

Chronic Oral Exposure (RfD), Last Revised - 06/01/1989. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0053.htm>

- 65 ^{9I-2} Underwood, E.J. 1977. Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, New York. p. 347-369.
- 66 ^{E227-751} Whitford G. 1987. Fluoride in dental products: safety considerations. J Dent Res, 66: 1056-1060.
- 67 ^{E227-752} Whitford G. 1990. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J Dent Res, 69: 539-549.
- 68 ^{9N-C220} Whiting P, MacDonagh M, Kleijnen J. 2001. Association of Down's syndrome and water fluoride level: a systematic review of the evidence. BMC Public Health. 1(1):6. Epub 2001 Jul 24. Review.
- 70 ^{9W2} WHO 1996. Guidelines for Drinking-Water Quality, Second edition, volume 2. pp. 231-242.
- 71 ^{9W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Fluoride (chemical draft 2003/16).
- 72 ^{9W3-26} Xu RQ, Wu DQ, Xu RY. 1997. Relations between environment and endemic fluorosis in Hohot region, Inner Mongolia. Fluoride, 30: 26-28.
- 73 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

ほう素 (boron)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称： ほう素
 CAS No.： 7440-42-8
 分子式： B
 分子量： 10.81
 備考： 天然には、ほう酸またはほう酸塩として存在する

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	ほう素	ほう酸 H_3BO_3
物理的性状		無色透明な鱗片状六辺形の 光沢ある結晶
沸点 (°C)	2550	
融点 (°C)	2000～2500	184～186
比重 (水=1)	2.33 (無定形は 1.73)	1.49
水溶解度 (g/100mL (20°C))		3.992

(岩波理化学事典)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途： 自然水中に含まれることはまれであるが、火山地帯の地下水、温泉にはメタほう酸の形で含まれることがあり、また金属表面処理剤、ガラス、エナメル工業などで使用されるので、工場排水から自然水に混入することがある。(H4 専門委員会監視項目)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料)

水質基準値又はガイドライン値：

0.5 mg/L (WHO DWGL 3rd Ed.)
 1 mg/L (日本 水質基準)
 5 mg/L (Codex NMW)
 0.5 mg/L (Codex BPW)
 * mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

* mg/L (U.S. EPA)

1 mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

薬品基準 0.1 mg/L、資機材基準及び給水装置基準 ×、施設基準 0.1 mg/L、

労働安全衛生法 ×

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

年度		測 定 地点数	指針値(1.0 mg/L)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
H12	原水	1,393	1,321	37	11	7	6	2	2	1	1	0	5
	表流水	760	714	24	7	7	4	1	2	1	0	0	0
	ダム・湖沼水	36	35	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	597	572	12	4	0	2	1	0	0	1	0	5
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	323	304	9	1	3	1	0	1	0	1	1	2
	表流水	157	147	6	1	1	0	0	1	0	0	0	1
	ダム・湖沼水	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	159	150	3	0	2	1	0	0	0	1	1	1
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(指針値の超過状況)

	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	52 / 7,126	/	/	26 / 1,473	18 / 1,455	3 / 1,478	0 / 1,327	5 / 1,393
浄水	17 / 1,381	/	/	8 / 244	2 / 262	2 / 280	3 / 272	2 / 323

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

・指針値の超過理由は、地質由来及び海水を原水としている等によるものであり、イオン交換法や他の水源との混合希釈等により対応している。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003)

ICP法 (通常ネブライザ)、ICP-MS法により測定できる。ICP法 (通常ネブライザ)、ICP-MS法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、60 μ g/L、2 μ g/L である。

なお、クルクミンによる吸光光度法は、2mg/L 程度のケイ素により 20%の発色阻害があるため、測定方法として採用しないこととした。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

血液、組織もしくは尿中の濃度上昇によって、または、暴露されたヒトもしくは実験動物の全身中毒作用によって示されるように、ほう酸およびほう砂は消化管および気道から吸収されることがさまざまな研究で証明されている（WHO 2003）。

ほう素化合物のクリアランスは、ヒトも動物もほぼ同じである。妊娠していないラットとヒトの用量の関数として表した平均クリアランス値の比は約 3～4 倍である。すなわち、種間変動に関する不確実性係数の毒物動態成分の既定値とほぼ同じである¹（WHO, 1994）。血液からのほう酸塩の排泄は、投与経路とは無関係に、投与された量の 90%を超える量が主として尿を通じて排泄される。排泄は比較的速く、1、2 日～4、5 日中に起こり、排出の半減期は 24 時間以内である。静脈経路または経口経路でほう素を投与された志願者を対象に、ほう素の排出の動態が評価された（Jansen et al., 1984; Schou et al., 1984）。傷のない皮膚からはほとんど吸収されないが、傷のある皮膚からはかなりの量が吸収される（WHO 2003）。

7.2 ヒトへの影響

ほう素化合物が吸入以外の経路でヒトに及ぼす影響に関する入手可能なデータは、ほう酸とほう砂に集中している。Stokinger（1981）によれば、報告されているほう酸の最低致死量は 640 mg/kg body weight（経口）、8,600 mg/kg body weight（経皮）および 29 mg/kg body weight（静脈注射）である。Stokinger（1981）は、成人についてはほう酸として 5～20 g、乳児については 5 g 未満の総用量で死亡が起こったことを明言した。Litovitz et al.（1988）は、潜在的な致死量は、乳児については合計で 3～6 g、成人については合計で 15～20 g が一般に引用されると述べた。ほう砂と蜂蜜の混合物で被覆されたおしゃぶりを 4～10 週間使用した 7 人の乳児（生後 6～16 週）に関する症例シリーズ報告書は、暴露量は 12～90 g の範囲であり、平均毎日摂取量の非常に大まかな推定値はほう素として 18～56 mg/kg body weight であると結論づけた（O'Sullivan & Taylor, 1983）²。中毒症状として、全身性または

交代性の焦点性発作疾患、過敏症および胃腸障害が現れた。乳児はほう素化合物に対する感受性が大人よりも高いように見えるが、文献では致死量が十分に立証されていない。

Goldbloom & Goldbloom (1953) は、ほう酸中毒に関する 4 件の症例を報告し、文献に記されたさらに 109 件の症例を精査した。4 件の症例は、ベビーパウダーの繰返し局所適用によってほう酸に暴露された乳児であった。中毒症状として、皮膚病変（全身の紅斑、尻の表皮剥離および落屑）、胃腸障害および発作が現れた。ほう酸中毒に関する 109 件の症例報告の約 35% は、1 歳未満の子どもに関するものであった。死亡率は、症例全体では 55.0% であったが、子どもでは 70.2% であった。摂食によって被ばくした患者の 53%、ほう酸を用いた胃洗浄を受けた患者の 75%、やけど、傷および皮膚発疹の治療のための経皮適用によって被ばくした患者の 68%、その他の経路で被ばくした患者の 54% が死亡した。80 人の患者の徴候および症状に関する情報は、胃腸障害が最も多く（73%）、次いで CNS 効果であった（67%）。皮膚病変は症例の 76% および 2 歳未満の子どもを含めた症例の 88% で優勢であった。致命的症例の 45% で巨視的および微視的所見が報告された。一般に、ほう酸は主として塗布部位、分泌部位および化学的濃度が最も高い臓器に化学的刺激を引き起こした。CNS に最も一般的に見られた所見は、脳および髄膜の浮腫および鬱血であった。それ以外に広く見られた所見には、肝臓肥大、血管の鬱血、脂肪変化、腫れおよび顆粒変性が含まれていた。

毒物センターは、症例報告のほかに症例シリーズ報告書を発行してきた。Goldbloom & Goldbloom (1953) によって精査された症例報告とは違って、より最近の報告はヒトにおけるほう素の経口毒性が以前に考えられていたよりも軽いことを示唆している。Litovitz et al. (1988) は、米国ワシントン DC の Capital Poison Center に 1981～1985 年に報告されたほう酸摂取の症例および米国メリーランド州ボルティモアの Maryland Poison Center に 1984～1985 年に報告されたほう酸摂取症例の合計 784 例の後ろ向き調査を行った。その結果、症例の約 88.3% は無症候性であった。2 例を除くすべての症例が急性（単回）摂取であり、80.2% に 6 歳未満の子どもが関与していた。血清中のほう酸濃度は 0～340 μ g/ml の範囲であったが、重度の中毒または生命を脅かす影響は認められなかった。最も頻繁に起こった症状は消化管に関係するもので、嘔吐、腹痛、下痢および悪心であった。少数の症例では、これ以外の症状（主として CNS および皮膚）も起こった：嗜眠、発疹、頭痛、立

ちくらみ、発熱、過敏症および筋痙攣。平均摂取用量は 1.4 g と推定された。Litovitz et al. (1988) によると、6 歳未満の子どものうち 21 人（そのうちの 15 人は 2 歳未満）は、報告されている潜在的致死量の 3 g を摂取した。報告されている潜在的致死量の 15 g を摂取した成人 8 人には、致死性影響の臨床的証拠は認められなかった。

Linden et al. (1986) は、1983 年から 1984 年までの間に米国コロラド州デンバーの Rocky Mountain Poison and Drug Center に報告されたほう酸暴露の症例 364 件の後ろ向き調査結果を発表した。1983 年に被ばくした 276 例に最も多く見られた症状は、嘔吐、下痢および腹痛であった。1984 年に報告され、医療記録が完備されている 72 例のうち、79%は無症状性であった。一方、20%は軽い胃腸症状を示した。おそらく 99%ほう酸を含有する殺虫剤を繰り返し摂取したことが原因で、2 歳の子ども 1 人が死亡した。

全体として、中毒センターから集められたデータの幅広い変動性のために、臨床症状を引き起こすほう酸の平均用量は依然として不明確なままであるが、おそらく Litovitz et al. (1988) によって報告された 100 mg～55.5 g の範囲であると思われる。

人体実験から得られた所見は、ほう素が、カルシウム、銅、マグネシウム、窒素、グルコース、トリグリセリド、反応性酸素、エストロゲンなどの生命プロセスに関与するさまざまな物質の代謝または利用に影響を及ぼしうる動的微量元素であることを示している。ヒトのほう素欠乏に関する最初の知見は 1987 年に登場したが (Nielsen et al., 1987)、最も説得力のある知見は主として 2 つの研究から得られた。これらの研究では、45 歳以上の男性、閉経後の女性およびエストロゲン治療を受けている閉経後の女性に、低ほう素の食事 (0.25 mg/2,000 kcal) を 63 日間与えた後、1 日あたり 3 mg のほう素を補給した同じ食事を 49 日間与えた (Nielsen, 1989, 1994; Neilsen et al., 1990, 1991, 1992; Penland, 1994)。これらの食事摂取は、通常の食事摂取範囲の上限値と下限値に近かった。2 つの研究の主要な差は、銅とマグネシウムの摂取であった。すなわち、一つの実験では、銅とマグネシウムは限界または不十分であり、もう一つの実験では、銅とマグネシウムは十分であった。限界または不十分な銅とマグネシウムの摂取は明らかに有害な変化を引き起こしたが、これらの変化は、ほう素が充足しているときよりもほう素が欠乏しているときのほうがより顕著であった。ほう素の作用はまだ明らかになっていないが、ヒトおよび動物に関する研究で得ら

れた知見のために、ほう素は潜在的に栄養上重要な元素として認識されるようになってきている。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

マウスおよびラットにおけるほう酸またはほう砂の経口 LD₅₀ 値は、ほう素として約 400～700 mg/kg body weight の範囲である (Pfeiffer et al., 1945; Weir & Fisher, 1972)。ギニアビグ、イヌ、ウサギおよびネコでは、ほう素として 250～350 mg/kg の範囲の経口 LD₅₀ 値も報告されている (Pfeiffer et al., 1945; Verbitskaya, 1975)。単回経口投与された動物における急性ほう砂およびほう酸中毒の徴候としては、鬱状態、運動失調、痙攣、死亡がある。また、腎臓の変性および精巣萎縮も観察される (Larsen 1988)。

(2) 短期毒性試験

13 週間にわたる試験では、マウス (各性別および用量につき 10 匹) に対して約 0、34、70、141、281 または 563 mg/kg/day の用量でほう酸を含有する飼料が与えられた。141 mg/kg/day で細精管の変性または萎縮が観察された。すべての用量群において、最低～中程度の重症度の脾臓の髄外造血が見られた (NTP 1987)。

ほう素として 0、500、1,000 または 2,000 mg/飼料の濃度 (ほう素として 0、30、60 または 125 mg/kg/day にほぼ等しい) のほう砂を含有する飼料を、雄の Sprague-Dawley ラット (各用量につき 18 匹) に 30 または 60 日間投与する試験では、体重は一貫した処理の影響を受けなかった。臓器重量はほう素として 500 mg/kg 飼料の用量では影響を受けなかった。一方、1,000 および 2,000 mg B/kg 飼料では、60 日後に絶対肝重量が有意に減少し、60 日後に精巣上体重量が有意に減少した (それぞれ 37.6%、34.8%) が、30 日後にはこれらの減少は見られなかった。前立腺、脾臓、腎臓、心臓および肺の重量は、どの用量でも変化しなかった (Lee et al. 1978)。

0、2.6、8.8、26、88 または 260 mg/kg/day のほう素をほう酸またはほう砂として飼料を通じてラットに与える (各性別および各用量につき 10 匹) 90 日間試験では、最高用量の全動物が 3～6 週間以内に死亡した (Weir & Fisher, 1972)。88 mg/kg/day のほう素を与えら

れた動物では、雄および雌の体重が減少した。この群では、肝臓、脾臓、腎臓、脳、副腎および卵巣の絶対臓器重量も有意に減少した。副腎および腎臓の臓器対体重比は有意に増加したが、肝臓および卵巣の相対重量は減少した。ほう素として 88 mg/kg/day を与えられた雄では、精巣重量の顕著な減少も観察された。

ビーグル犬にもほう酸またはほう砂が 90 日間または 2 年間にわたって与えられた。ほう酸を 90 日間投与する試験では（体重で正規化した用量は、ほう素として 0、0.44、4.4 または 44 mg/kg/day で、各性別および各用量につき 5 頭に投与）、中間用量および高用量の群において精巣の重量が対照群よりも有意に低かった（それぞれ 25%、40%）。対照および中用量群では精巣の微視的構造に異常は検出されなかったが、高用量群の 5 頭中 4 頭は完全な萎縮を示し、高用量犬の残りの 1 頭は細管の約 3 分の 1 に異常があった。ほう砂に関する試験では、低、中および高用量群の精巣重量はそれぞれ対照の 80%、85% および 50% であったが、最後の群だけが対照と有意に異なった。対照群または低用量群の動物の精巣の微視的構造については言及されなかった。中用量群の動物には検知できる変化は生じなかった（組織の外側 3 分の 1 に生じた、固着によって誘発されたかなり的人為的影響を除く）。一方、高用量群の 5 頭中 4 頭は完全な精巣萎縮を示し、高用量犬の残りの 1 頭は『部分的な』萎縮を示した。どの動物についても、それ以外に一般状態または微視的構造に中毒の徴候は報告されなかった（Weir & Fisher 1972）。

(3) 長期毒性試験

2 年間の試験では、イヌ（各群雄雌 4 頭）に対して体重で正規化された 0、1.5、2.9 または 8.8 mg/kg/day のほう素がほう酸またはほう砂として与えられた。さらに別の群は、29 mg/kg/day のほう素を 38 週間にわたって与えられた。ほう砂を 26 週間与えられた 2 頭の供試犬およびほう酸消費後 26 週目または 38 週目に屠殺されたそれぞれ 2 頭および 1 頭は、精巣の萎縮が観察された。著者らは、ほう酸は精子形成の停止および精上皮（seminiferous epithelium）の萎縮を含むイヌの精巣変性を引き起こすと述べた。試験は 38 週で中止された。これらの試験で用いられたイヌは、数が少ない上に数に変動があるため（3 つの時点においてそれぞれ 1 または 2 頭）、統計解析を行うには不十分である。処理された 3 頭のイヌすべてが、精細管の 25~40% に広範な著しい萎縮を示した。ほう酸とほう砂の両方の試験に共通の対照群が用いられた。対照群には精巣の病変が発生した（対照群の 4 頭のうち

1 頭は軽微～重度の精細管萎縮があり、別の 1 頭は中～重度の萎縮があった。一方、3 頭目は、精子形成および 5%萎縮性精細管の、検知可能だが有意でない減少を示した（Weir & Fisher, 1972）。これらの研究は、試験適正実施基準（GLP）がなかった時代に行われた。これらの試験に対する信頼性は低く、次の理由からリスクアセスメントに含めるには適当でないと考えられた。すなわち、その理由は、(1) イヌの数が少なく、変動がある；(2) 対照のバックグラウンド病変の変動が、処理に対する反応の強さに不確かさをもたらしている；(3) GLP がない；(4) より最近になって行われた科学的に質の高い研究で、同様のほう素摂取レベルに対する知見が得られている（Ku et al. 1993, Price et al. 1996a）。

ほう酸として約 0、275 または 550 mg/kg/day（ほう素として 0、48 または 96 mg/kg/day）を飼料と一緒にマウス（各性別、各用量につき 50 匹）に投与する 2 年間の試験（NTP, 1987; Dieter, 1994）は、高用量の雄で 32 週後に、また、高用量の雌で 52 週後に体重が 10～17% 減少したことを示した。雄では、死亡率の増加が統計学的に有意であった。雄のマウスでは、精巣に有意な病変が現れたが、雌のマウスでは、有意な非腫瘍性病変は見られなかった。

2 年間の試験では、体重で正規化された 0、5.9、18 または 59 mg/kg/day の用量でほう素が飼料を通じてラット（各性別、各用量につき 35 匹）に与えられた（Weir & Fisher, 1972）。高用量の動物は、粗い被毛状態、鱗状尾、猫背の姿勢、腫れ上がって落屑した足の肉趾、異常に長い足指の爪、縮んだ陰囊、瞼の炎症、血の混じった目脂を示した。ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度が有意に低かった。精巣の絶対重量および相対重量が有意に低かった。脳および甲状腺の相対重量は対照よりも高かった。中および低用量群の動物では、全般的な外観、行動、成長、摂餌、血液学的検査結果、血清化学的検査結果または組織学的検査結果に有意な影響は観察されなかった。

(4) 生殖・発生毒性試験

雄の生殖器官が一貫した中毒の標的であることは、実験動物におけるほう酸またはほう砂への短期および長期の経口暴露が実証してきた。飼料または飲料水を通じてほう酸またはほう砂を投与されたラット、マウスおよびイヌに精巣の病変が観察された（Truhaut et al., 1964; Weir & Fisher, 1972; Green et al., 1973; Lee et al., 1978; NTP, 1987; Ku et al., 1993）。イヌ

における精巣毒性の最初に現れる一般状態の徴候は、処理中に観察される陰嚢の萎縮である。絶対および相対陰嚢重量の著しい減少も報告されている。亜慢性暴露後の病理組織学的影響は、排精（精子の放出）の抑制から、生殖細胞のさまざまな損失を伴う精細管の変性、生殖細胞の完全な不在まで多岐にわたっており、萎縮および過渡的または不可逆的な受胎能力の喪失をもたらすが、交尾行動の喪失はもたらさない。

時間反応および用量反応生殖試験（Linder et al., 1990）において、Sprague-Dawley ラットの雄の成獣に対して 1 日に 2 種類の用量が投与された。合計用量は、時間反応試験では 0 または 350 mg B/kg body weight（動物は処理後 2、14、28 または 57 日目に屠殺した）、用量反応試験では 0、44、87、175 または 350 mg B/kg body weight（動物は 14 日後に屠殺した）であった。睪丸および精巣上体の病理組織学的検査中に、排精、精巣上体の精子形態および精巣上体（caput sperm reserves）に対する有害影響が観察された。用量反応試験における雄の生殖影響に対する NOAEL は、ほう素として 87 mg/kg/day であった。

多世代試験では、ほう素として 0、117、350 または 1,170 mg/kg 飼料の用量が、ほう砂またはほう酸として雄および雌のラットに投与された（Weir & Fisher, 1972）。最も高い用量では、ラットは無精子症であることがわかった。すなわち、雄は精子が存在しない萎縮した精巣を示し、雌は排卵の減少を示した。この試験における NOAEL は、ほう素として 350 mg/kg 飼料であり、これはほう素として 17.5 mg/kg/day に相当する。

精巣の病変の進展を調査するために、雄の F344 ラットにほう素として 61 mg/kg/day のほう酸を投与した。処理したラット 6 匹と対照ラット 4 匹の屠殺を 4～28 日間隔で行った。28 日では、暴露されたラットのすべての細管に精母細胞および精子細胞の有意な喪失があり、基底血清テストステロン濃度が 4 日目以降に有意に減少した（Treinen & Chapin, 1991）。もう一つの研究では、60 または 125 mg/kg/day のほう素に 60 日間暴露されたラットにおいて、主として精子形成細胞で見つかる酵素の活性が低下し、減数分裂前の成形性細胞に関連する酵素活性が有意に増加した（Lee et al., 1978）。この試験では、すべての処理群（ほう素として 30、60 または 125 mg/kg/day）において、60 日間の暴露の後に血漿卵胞刺激ホルモンの平均濃度が用量に依存して有意に増加した。

精巣の病変の可逆性は、Ku et al. (1993) によって評価された。Ku et al.の実験では、ほう酸として 0、3,000、4,500、6,000 または 9,000 mg/kg 飼料（ほう素として 0、26、39、52 または 78 mg/kg/day に相当）を F344 ラットに 9 週間投与し、処理後最大 32 週間にわたって回復状態を評価した。ほう酸として 3,000 または 4,500 mg/kg 飼料（ほう素として 5.6 μ g/mg 組織）を投与した群では、排精の抑制が示された。一方、ほう酸として 6,000 および 9,000 mg/kg 飼料（ほう素として 11.9 μ g/mg 精巣）を投与した群では、排精が萎縮に進展した。9 週間の期間中に、精巣には血中濃度よりも高い濃度までほう素が蓄積されることはなかった。処理後には、すべての用量群における血清および精巣ほう素濃度がバックグラウンドレベルまで戻った。ほう酸として 4,500 mg/kg 飼料を投与した群における排精の抑制は処理後 16 週までに回復したが、処理後最大 32 週目までに回復しない病巣の萎縮が見つかった。

発生毒性はラット、マウスおよびウサギにおいて実証された（NTP, 1990; Heindel et al., 1992; Price et al., 1996b）。ラットは、妊娠 0～20 日にほう素として 0、14、29 または 58 mg/kg/day に相当するほう酸を含有する飼料を与えられた（Heindel et al., 1992）。追加群には妊娠 6～15 日目に、ほう素として 94 mg/kg body weight/day に相当する用量のほう酸を与えられた。対照と比較したとき、すべての処理群において、同腹子あたりの平均胎仔体重が用量に関連して有意に減少した。ほう素として 29 mg/kg/day 以上の濃度では、同腹子あたりの奇形胎仔の発生率および少なくとも 1 体以上の奇形を持つ同腹子の割合が有意に増加した。奇形は主として目、中枢神経系（CNS）、心血管系および軸骨格の異常であった。最も一般的な奇形は、側脳室の肥大および第 8 肋骨の非形成または短縮であった。母獣毒性のない場合のラットの LOAEL はほう素として 14 mg/kg/day（試験した最低用量）であった。この試験では NOAEL は見つからなかった。

Price et al. (1996a) は、胎仔体重減少に対する NOAEL を決定し、子孫が出生前の体重減少を出生後に回復するかどうかを決定するために、Sprague-Dawley (CD) ラットを用いて Heindel et al. (1992) の研究の追跡研究を行った。妊娠 0～20 日目に、飼料を通じて CDR ごとにほう酸が投与された。妊娠 20 日目に母獣を屠殺し、子宮の内容物を検査した。ほう酸摂取量は、ほう素として 0、3.3、6.3、9.6、13 または 25 mg/kg/day であった。胎仔体重は、低用量群から高用量群に向かって順に 99、98、97、94 および 88%であった。ほう素

として 13 および 25 mg/kg/day を投与した群では、対照と比較して第 8 肋骨の短縮（奇形）または波状肋骨（変異）の発生率が増加した。高用量群の第 1 腰椎において痕跡状過剰肋骨（変異）の発生率が減少した。これは生物学的には有意であるが、統計学的には有意ではないと判断された。2 番目に高い用量での胎仔体重の減少に基づいて、この試験における NOAEL はほう素として 9.6 mg/kg/day であった。

ほう素として 0、43、79 または 175 mg/kg/day を飼料を通じて投与されたマウスについて、ほう酸の発生毒性および催奇形性が調査された（Heindel et al., 1992）。ほう素として 79 および 175 mg/kg/day では、同腹子あたりの平均胎仔体重に用量と関係した有意な減少が見られた。妊娠 0～20 日目にほう素として 79 または 175 mg/kg/day に暴露されたマウスの子どもでは、骨格（肋骨）奇形の発生率が上昇した。これらの変化が起こった用量では、母獣にも中毒の徴候が見られた（腎重量の増加および病理学的検査結果）。発生影響（同腹子あたりの胎仔体重の減少）に対する LOAEL 値はほう素として 79 mg/kg/day、NOAEL はほう素として 43 mg/kg/day であった。

ウサギにおけるほう酸の発生毒性および催奇形性は、Price et al. (1996b) がほう素として 0、11、22 または 44 mg/kg/day の用量を強制経口投与して調査した。ほう素として 44 mg/kg/day の濃度に暴露されたウサギにおける明らかな発生影響としては、高い出生前死亡率、生きた胎仔を持たない妊娠した雌の数の増加、30 日目に生き残った胎仔数の減少が挙げられる。高用量では、同腹子あたりの生き残った奇形胎仔数が有意に増加した。これは、主として、心血管系障害を持った胎仔が発生したためであり、その中で最も多いのは心室中隔欠損であった。観察された骨格の変異は、第 1 腰椎の過剰肋骨と胸骨分節のずれであった。母獣および発生に対する影響の NOAEL は、ほう素として 22 mg/kg/day であった。

(5) 遺伝毒性試験

ほう酸の変異原性活性は、*Salmonella typhimurium* およびマウスリンパ腫を用いた試験で調査され、いずれも結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞に姉妹染色分体交換または染色体異常の誘発は観察されなかった（NTP, 1987）。ほう酸ナトリウムは、*S. typhimurium* のプレインキュベーション試験で遺伝子突然変異を引き起こさなかった。

(Benson et al., 1984)。ほう砂は、チャイニーズハムスター細胞、マウス胚細胞およびヒト線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験で変異原性を示さなかった (Landolph, 1985)。

(6) 発がん性試験

ほう酸として 0, 2,500 または 5,000 mg/kg 飼料を 103 週間与えられた B6C3F₁ マウス (NTP, 1987) および 0, 117, 350 または 1,170 mg/kg 飼料のほう素を (ほう砂またはほう酸として) 含有する飼料を 2 年間与えられた Sprague-Dawley ラット (Weir & Fisher, 1972) において、腫瘍発生率は上昇しなかった。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

評価なし

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト (WHO 2003) および第 3 版 (2004)

ほう素の TDI は、重大な影響 (発生毒性 (ラットにおける胎仔体重の減少)) に対する NOAEL (9.6 mg/kg/day) を適切な不確実性係数 (60 が適切と判断される) で割ることによって得られる。この規定値からの逸脱を容認するための毒物動態学的データおよび毒物力学的データがないため、種差 (動物からヒト) に関する値 10 が用いられた。しかし、入手可能な薬物動態学的データは、個人差に関する不確実性係数の規定値を 10 から 6 に減らすことを支持している (WHO 1994)。

ほう素に関する種差 (薬物動態学的) は、主としてクリアランスと関連する。妊娠していないラットと妊娠していないヒト (包含するのが適切と判断されたすべてのデータに基づく) の、ほう素に対する平均クリアランス値の比は 3~4 である。ラットに関する十分な動態学的研究がなく、この比の基礎となる多くのデータの信頼性が最適条件に満たないため、薬物動態学的な種差に関する係数の規定値を置き換えることは現時点では時期尚早であると考えられる。したがって、種差に関する総不確実性係数は 10 である。

〔参考〕

ほう素に関する個人差（薬物動態学的差）も主としてクリアランスの変動と関連する。TDIの基礎となる重大影響は発生に関するものであるため、この点で妊娠中の女性に関心のあるサブグループである。入手可能な研究からプールされた個々のデータに基づいて、36人の健康な女性の平均糸球体濾過率（GFR）は妊娠初期では 145 ± 23 mL/min、妊娠後期では 144 ± 32 mL/min であった。標準偏差は、妊娠後期については平均値の 22% であった。集団の約 95% に対する変動性を扱うために、平均 GFR（144 mL/min）を平均よりも 2σ 小さい GFR（80 mL/min）で割ることによって、種差に関する薬物動態学的な比は 1.8 である（規定値 3.2 と比較して）。薬物動態学的個人差に関する不確実性係数規定値の置き換えの基礎となるデータがないため、個人差に関する総不確実性係数は $1.8 \times 3.2 = 5.7$ である（端数を四捨五入して 6）。

したがって、不確実性係数 60 を用いて、TDI は 0.16 mg/kg となる。TDI の飲料水からの寄与率を 10% とし、体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定して、ガイドライン値は 0.5 mg/L（小数点第 2 位以下を四捨五入）となる。

8.4 米国 EPA（IRIS）

(1) 経口 RfD（U.S. EPA 2004）

影響（Critical Effect）	用量*	不 確 実 係 数 （UF）	参照用量 （RfD）
胎児体重減少（発生影響） （ほう酸のラット妊娠期間混 餌投与試験：Price et al. 1996a, Heindel et al. 1992）	BMDL ₀₅ : 10.3 mg/kg/day	66 **	2×10^{-1} mg/kg/day

* ほう酸からほう素への用量換算：ほう酸とほう素の分子量比（ $10.81/61.84=0.1748$ ）を乗じた。
ほう砂からほう素へは、ほう砂とほう素の分子量比（ $4 \times 10.81/381.3=0.1134$ ）を乗じた。

BMDL₀₅ は Allen ら（1996）が、Price ら（1996a）と Heindel ら（1992）の 2 つの研究の統合データを用いて導出した。BMR（benchmark response）として胎児体重の 5% 減少（対照との比較）が、いくつかの理由から逸脱点が確認しやすいため選択された。BMDL₀₅ 値の 10.3 mgB/kg/day は、Price らの研究（1996a, 1994）からの NOAEL、9.6 mgB/kg/day に非常に近かった。

**不確実係数は、データ由来であり、毒物動態学及び毒物力学における変動性及び不確実性に基づいている。

ほう素の RfD の不確実性を減少させるため、種差および個人差の不確実係数（UF_A 及び UF_H）は、既存のラットとヒトの毒物動態学的データに適合するように、それぞれ毒物動態学（TK）成分と毒物力学（TD）成分に分割された（UF_A=AF_{AK}×AF_{AD}、UF_H=AF_{HK}×AF_{HD}）。これらの 4 つの調整係数（AF）の規定値（省略時の値）は 10^0 あるいは 3.16 とされている。

ほう素は代謝されずほぼ完全に尿中に排泄されるので、腎臓によるほう素のクリアランスは、ラットとヒト間の分布の相対量を考えると、主要な毒物動態学的係数として使用できる。3 つの動態研究で測定された妊娠ラットと妊娠女性の平均ほう素クリアランスとそれぞれの平均体重から、AF_{AK}（種差毒物動態学調整係数）値は 3.3 と算出された。

AF_{HK}（個人差毒物動態学調整係数）の評価では、ほう素クリアランスの代わりに糸球体ろ過速度が用いられ、腎機能が低下した妊娠女性へのリスクを考慮することに力点が置かれた。3 つの異なる研究で測定された妊娠女性の糸球体ろ過速度の平均値と標準偏差から、AF_{HK} 値はおおよそ 2 と計算された。

UF_A あるいは UF_H の規定値を置き換える十分な根拠となるほう素についての毒物力学的データがないため、AF_{AD} 及び AF_{HD} にはそれぞれ 3.16 の規定値が当てはめられた。こうして全体的な不確実係数は、66（ $3.3 \times 3.16 \times 2 \times 3.16$ ）となった。

(2) 発がん性分類 (U.S. EPA 2004)

ヒト発がん性データ：利用できるデータなし

動物発がん性データ：不十分

発がん物質リスク評価改訂ガイドライン案 (U.S.EPA, 1999) は、ほう素のヒト発がん性を評価するには、データが不十分であるとしている。この判定は、次のような利用できる証拠の概略に基づいている。

ヒトにおけるがんとほう素暴露の間の関連性を示すデータはなかった。利用できる動物研究は、ほう素ががんを引き起こしているのか確かめるには不十分であった。Weir & Fisher の慢性ラット給餌試験 (1972) は、がんの生物検定として設計されていなかった。NTP の慢性マウス試験 (1987) は適切に設計されていたが、結果の解釈は困難であった。低用量の雄マウスで肝細胞がんの増加が見られたが、高用量群では増加は系統対照の範囲内であり、見られなかった。また、低用量の雄マウスにおいて皮下腫瘍の有意な増加が見られたが、高用量群では見られなかった。低用量と高用量の両方の雄群の低い生存率（それぞれ 60 および 44%）が、発がん性を評価するこの研究の感度を低下させたのかも知れない。吸入経路によるがん研究は見つからなかった。細菌、哺乳類細胞、及び *in vivo* マウスでの研究を含むほう素化合物の遺伝毒性研究の結果は、総じて陰性であった。このように、どの経路でも、発がん性の定量的評価は不可能である。

参考文献

- 1 ^{ホ-3} C. D. Seaborn et al., "Boron and Silicon: Effects on Growth, Plasma Lipids, Urinary Cyclic AMP, and Bone and Brain Mineral Composition of Male Rats", *Environ. Toxicol. Chem.*, 13, 941-947 (1994)
- 2 ^{ホ-7} P. A. Fail et al., "Reproductive Toxicity of Boric Acid in Swiss (CD-1) Mice: Assessment Using the Continuous Breeding Protocol", *Fundam. Appl. Toxicol.*, 17, 225-239 (1991)
- 3 ^{ホ-8} R. E. Chapin et al., "The Reproductive Toxicity of Boric Acid", *Environ. Health Perspect.* 102, 87-91 (1994)
- 4 ^{10W2a-2} Benson WH, Birge WJ, Dorough HW (1984) Absence of mutagenic activity of sodium borate (borax) and boric acid in the *Salmonella* preincubation test. *Environmental toxicology and chemistry*, 3:209-214
- 5 ^{10W2a-6} Dieter MP (1994) Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice. *Environmental health perspectives*, 102 (Suppl. 7):93-97
- 6 ^{10W2a-7} Goldbloom RB, Goldbloom A (1953) Boric acid poisoning: Report of four cases and a review of 190 cases from the world literature. *Journal of pediatrics*, 43:631-643
- 7 ^{10W2a-8} Green GH, Lott MD, Weeth HJ (1973) Effects of boron water on rats. *Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science*, 24:254-258
- 8 ^{10W2a-10} Heindel JJ et al. (1992) Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. *Fundamental and applied toxicology*, 18:266-277
- 9 ^{10W2a-16} Jansen JA, Andersen J, Schou JS (1984) Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. *Archives of toxicology*, 55:64-67
- 10 ^{10W2a-19} Ku WW et al. (1993) Testicular toxicity of boric acid (BA): relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. *Reproductive toxicology*, 7:305-319
- 11 ^{10W2a-20} Landolph JR (1985) Cytotoxicity and negligible genotoxicity of borax and borax ores to cultured mammalian cells. *American journal of industrial medicine*, 7:31-43
- 12 ^{10W2a-22} Lee IP, Sherins RJ, Dixon RL (1978) Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. *Toxicology and applied pharmacology*, 45:577-590
- 13 ^{10W2a-23} Linden CH et al. (1986) Acute ingestion of boric acid. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 24:269-279
- 14 ^{10W2a-24} Linder RE, Strader LF, Rehnberg GL (1990) Effect of acute exposure to boric acid on the male reproductive system of the rat. *Journal of toxicology and environmental health*, 31:133-146
- 15 ^{10W2a-25} Litovitz TL et al. (1988) Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions *American journal of emergency medicine*, 31:209-213
- 16 ^{10W2a-28} Nielsen FH (1989) Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In: Aulse M et al., eds. *Proceedings of the 10th international trace element symposium. Vol. 4*. Jena, Friedrich-Schiller-Universität, pp. 1106-1111

- 17 ^{10W2a-29} Nielsen FH (1994) Biochemical and physiological consequences of boron deprivation in humans. *Environmental health perspectives*, 102 (Suppl. 7):59-63
- 18 ^{10W2a-30} Nielsen FH et al. (1987) Effect of dietary boron on mineral, oestrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *The FASEB journal*, 1:394-397
- 19 ^{10W2a-31} Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK (1990) Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *Journal of trace elements in experimental medicine*, 3:45-54
- 20 ^{10W2a-32} Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ (1991) Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin concentrations in humans. *Journal of trace elements in experimental medicine*, 4:211-223
- 21 ^{10W2a-33} Nielsen FH et al. (1992) Boron enhances and mimics some effects of oestrogen therapy in postmenopausal women. *Journal of trace elements in experimental medicine*, 5:237-246
- 22 ^{10W2a-36} O'Sullivan K, Taylor M (1983) Chronic boric acid poisoning in infants. *Archives of diseases in childhood*, 58:737-739
- 23 ^{10W2a-37} Penland JG (1994) Dietary boron, brain function and cognitive performance. *Environmental health perspectives*, 102 (Suppl. 7):65-72
- 24 ^{10W2a-38} Pfeiffer CC, Hallman LF, Gersh I (1945) Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns. *Journal of the American Medical Association*, 128:266-274
- 25 ^{10W2a-39} Price CJ et al. (1996a) Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundamental and applied toxicology*, 32:179-193
- 26 ^{10W2a-40} Price CJ et al. (1996b) The developmental toxicity of boric acid in rabbits. *Fundamental and applied toxicology*, 34:176-187
- 27 ^{10W2a-42} Schou JS, Jansen JA, Aggerbeck B (1984) Human pharmacokinetics and safety of boric acid *Archives of toxicology*, Suppl. 7:232-235
- 28 ^{10W2a-46} Treinen KA, Chapin RE (1991) Development of testicular lesions in F344 rats after treatment with boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 107:325-335
- 29 ^{10W2a-47} Truhaut R, Phu-Lich N, Loisillier F (1964) [Effects of the repeated ingestion of small doses of boron derivatives on the reproductive functions of the rat.] *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 258:5099-5102 (in French with English abstract)
- 30 ^{10W2a-48} Verbitskaya GV (1975) [Experimental and field investigations concerning the hygienic evaluation of boron-containing drinking water.] *Gigiena i Sanitariya*, 7:49-53 (in Russian with English abstract)
- 31 ^{10W2a-51} Weir RJ, Fisher RS (1972) Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 23:351-364
- 32 ^{10W2a} WHO. 1998. Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition. Addendum to vol. 2. Boron.

四塩化炭素 (tetrachloromethane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴⁷⁾)

名称 : 四塩化炭素 (tetrachloromethane / carbon tetrachloride)
 CAS No. : 56-23-5
 分子式 : CCl₄
 分子量 : 153.84

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴⁷⁾)

名称 : —
 物理的性状 : —
 融点 (°C) : -23
 沸点 (°C) : 76.5
 密度 (g/cm³ (25°C)) : 1.594
 水溶解度 (mg/L (20°C)) : 785
 水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.64
 蒸気圧 (kPa (25°C)) : 15.36

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴⁷⁾)

用途 : フルオロカーボン類 (フロン 11、フロン 12 等の冷媒) の原料として使用されることが多く、その他に、ワックス樹脂や各種の溶剤、洗浄剤、殺虫剤の原料としても使用される (上水試験方法)

殺虫剤、ワックス樹脂の製造、変圧器スイッチ類、ホスゲン材料、農薬原料 (13901)

使用実績 :	使用量	—
	生産量	—
	輸出量	1,119 kg
	輸入量	61,680 kg

(13901)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁴⁷、内閣府食品安全委員会事務局資料)

水質基準値又はガイドライン値 :

0.004 mg/L (WHO DWGL)

0.002 mg/L (日本 水質基準)

* mg/L (Codex NMW)

0.002 mg/L (Codex BPW)

* mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0.005 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

0 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

* mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.0002 mg/L、

労働安全衛生法管理濃度 5 ppm

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003⁴⁷⁾)

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値 or 指針値(0.002 mg/ℓ)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
H12	原水	5,207	5,193	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,095	3,084	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	その他	816	813	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,519	5,510	4	2	0	0	0	2	0	0	1	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,049	3,040	4	2	0	0	0	2	0	0	1	0
	その他	1,169	1,169	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	13 / 36,865	1 / 4,677	3 / 5,206	3 / 5,237	1 / 5,477	1 / 5,516	1 / 5,545	3 / 5,207
浄水	2 / 38,379	2 / 5,143	0 / 5,421	0 / 5,386	0 / 5,607	0 / 5,599	0 / 5,704	0 / 5,519

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 2003⁴⁷⁾)

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

吸収、分布

四塩化炭素は、動物やヒトの消化管及び呼吸器から容易に吸収される。液体の四塩化炭素は経皮吸収されうるが、蒸気の経皮吸収は遅い。分布は体内全体にわたり、肝臓や脳、腎臓、筋肉、脂肪及び血液で濃度が高い。四塩化炭素は、脂肪に蓄積する傾向がある (Sanzgiri et al. 1997³⁶, Benson et al. 2001⁶, WHO 1999⁴⁴)。179 mg/kg の胃内注入 (2 時間) と経口大量投与で体内動態を比較した研究では、大量投与の方が四塩化炭素の吸収が速く、臓器濃度も高くなるが、胃内注入の方がクリアランスが速いことが示されている。四塩化炭素の取り込みと排泄の時間経過は、組織の血液灌流速度と脂質含量に大きく依存していると考えられる (Sanzgiri et al. 1997³⁶)。

複数の研究から、四塩化炭素により誘発される肝毒性は投与に用いる溶媒に影響を受けることが示されている。しかし、その程度については一致した見解はない。特に高用量において、溶媒としてコーンオイルを使用すると、マウスでは壊死や脂肪浸潤が認められ、重篤な肝毒性をもたらすようである (Condie et al. 1986¹³)。より低用量においては、全同産児の吸収に及ぼす溶媒 (コーンオイルか水溶液) の影響は僅かであった (Narotsky et al. 1997b³²)。Kim ら (Kim et al. 1990a²⁵, b²⁶) は、コーンオイルを溶媒として使用した時の四塩化炭素の雄の Sprague-Dawley ラットにおける肝毒性は各用量群 (10、25 mg/kg) で、相対的に低かったと報告している。Koporec ら (Koporec et al. 1995²⁷) は、四塩化炭素 (25、100 mg/kg) はコーンオイルを溶媒として用いて投与しても、水性エマルジョンとして投与しても、ラットにおける亜慢性肝毒性には相違は認められないと報告している。

代謝

四塩化炭素はシトクロム P-450 酵素 (主に CYP2E1) により変換を受け、反応性のトリクロロメチルラジカルが形成される。そのラジカルは、さらに酸化されて更に反応性のあ

るトリクロロメチルパーオキシラジカルを形成し、さらにホスゲンを形成する。ホスゲンは、水と反応して二酸化炭素を生成し解毒されるか、又はグルタチオンやシステインとの反応により解毒される。嫌気性条件下では、クロロホルムとジクロロカルベンの形成が起こる (WHO 1999⁴⁴, McGregor & Lang 1996²⁹)。

巨大分子との共有結合や脂質の過酸化は、四塩化炭素の反応性代謝中間体、特にトリクロロメチルパーオキシラジカルを経由して起こる (WHO 1999⁴⁴)。四塩化炭素とその代謝物は主に呼気中に排泄され、より少量は糞および尿中に排泄される (WHO 1999⁴⁴)。

ラットはマウスやハムスターに比較して、四塩化炭素の反復吸入 (5~120 ppm) による肝毒性作用に感受性が低く、肝発がん作用に対してはマウスより著しく感受性が低い (Benson et al. 2001⁶)。これらのげっ歯類による四塩化炭素の取り込みや組織内分布、排泄に関する研究では、種の感受性は肝臓における四塩化炭素相当量及び四塩化炭素の代謝能と相関があることが示された (Thrall et al. 2000⁴⁰, Benson et al. 2001⁶)。PBPK モデルからの予測によると、ラットの四塩化炭素の平均代謝はヒトの平均代謝より著しく大きく (Delic et al. 2000)、従って、ヒトは四塩化炭素に対してラットより感受性が低いと考えられる。これに対し、Zangar ら (Zangar et al. 2000⁴⁶) は、ヒトの肝ミクロソーム代謝のパラメータ (四塩化炭素代謝速度定数、Km および Vmax) がラット、マウスおよびハムスターの値の 2 倍以内に入ることを示した。

ヒトにおいては、環境にみられるような低濃度の四塩化炭素の生物学的活性化に関わる主要な酵素は CYP2E1 である。より高い四塩化炭素レベルでは、CYP3A 及び恐らく他の CYP450 (CYP2B1/2B2) が四塩化炭素の代謝に寄与している可能性がある (Gruebele et al. 1996¹⁸, Zangar et al. 2000⁴⁶)。このため、環境的、遺伝学的又は病態生理学的要因に関連した CYP2E1 発現の個人差が、低用量暴露における四塩化炭素の代謝と感受性を変化させることが予想される。

7.2 ヒトへの影響

急性影響

通常、2.5~15 mL (57~343 mg/kg) の単回経口投与では、肝臓での脂肪蓄積や腎臓の腫

脹のような肝臓と腎臓の組織変化が起きる可能性があるが、重篤な影響は起こらない。しかし 1.5 mL (34 mg/kg) といった少量の摂取でも、有害な影響（死亡を含む）の起きる人（成人）がいる。子供では、0.18～0.92 mL (29～150 mg/kg) の摂取は致命的な場合がある。飲酒は四塩化炭素による肝・腎臓への影響を強める（ATSDR 2003⁴, WHO 1999⁴⁴）。

その他の影響

128～512 mg/m³ の四塩化炭素に 2～3 か月間職業暴露された労働者において、神経学的な影響（吐き気、うつ病、消化不良、昏睡）が認められている。また、1,280 mg/m³ への短期暴露後に、急性経口暴露で述べたと同様の肝・腎臓への影響が報告されている（ATSDR 2003⁴）。

四塩化炭素はかつて麻酔剤として使用されたこともあり、四塩化炭素への吸入又は経口暴露では短時間で神経影響が生じる。中枢神経の抑制が、吸入暴露では 20～125 ppm、経口暴露では 5 mL (114 mg/kg) 以上で起こると報告されている。主な症状は、頭痛、目まい、意識混濁、知覚麻痺、倦怠感である。一般に、これらの影響からは完全に回復するとされている。動物実験においても、同様の影響が認められている（ATSDR 2003⁴）。

3～5 mL (70～110 mg/kg) の四塩化炭素の単回服用が鉤虫の駆除に使用されてきた。この摂取量ではごく少数の人に肝障害の臨床徴候が認められる。30～40 mL (680～910 mg/kg) 以上の経口摂取では、頭痛、吐き気、腹痛が生じる。これらの影響は、消化管の刺激による直接的影響または中枢神経系への影響の間接的な影響として生じると考えられている（ATSDR 2003⁴）。

飲料水経由の汚染物質摂取による出生への影響を調べる疫学的研究が行われているが、四塩化炭素と出生影響を明確に関係づける結果は得られていない（ATSDR 2003⁴）。

発がん性

多数の疫学研究で、四塩化炭素暴露と発がんとの因果関係が調べられている（IARC 1999²³）。これらの研究は全て、混合暴露や四塩化炭素暴露データを欠くものであり、四塩化炭素の関与を確認することはできない（WHO 1999⁴⁴）。

非ホジキンリンパ腫に関する知見を収集するための職業暴露に基づく三つの研究が実施された。四塩化炭素に対する暴露との関係が示唆されたが、統計的に有意なものではなかった (Blair et al. 1998⁸, IARC 1999²³)。化学工場労働者の集団における肺がんのネスティング・ケース・コントロール研究 (Bond et al. 1986⁹) では、肺がん四塩化炭素暴露の関連は認められなかった。四塩化炭素と慢性リンパ性白血病 (Linnet et al. 1987²⁸)、脳のがん (Heinemann et al. 1994²¹)、乳がん (Cantor et al. 1995¹¹)、眼内黒色腫 (Holly et al. 1996²²) との関係性を調べた人口集団に基づく 4 つの症例対照研究では、注目すべき結果は得られなかった (IARC 1999²³, Blair et al. 1990⁷)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

四塩化炭素の主な標的は肝臓と腎臓であり、神経学的障害は肝毒性に対する二次的なものである (McGregor & Lang 1996)。肝臓への影響の程度は、種の感受性や暴露経路と形態、食事又は他の化合物、特にエタノールとの同時暴露のような多くの要因に依存する。フェノバルビタールやビタミン A 等の種々な化合物の前処理は肝毒性を高め、ビタミン E 等の他の化合物は四塩化炭素の肝毒性を減ずるようである (WHO 1999⁴⁴)。

(1) 急性毒性試験

ラットの経口 LD₅₀ 値 (14 日間観察) は、Smyth ら (Smyth et al. 1970³⁹) により 2,821 mg/kg (系統、性別、溶媒不明)、Kennedy ら (Kennedy et al. 1986²⁴) により 10,054 mg/kg (Crl:CD ラット雄、溶媒：コーンオイル) と報告されている。

(2) 短期毒性試験

各群 5 匹の雄の Sprague-Dawley ラットにコーンオイルに混ぜた四塩化炭素を 0、20、80、160 mg/kg/day の用量で 9 日間 (5 日投与後に 2 日休みさらに 4 日投与) 強制経口投与した試験において、20 mg/kg/day 以上の用量で肝毒性 (SDH¹、GPT²、OCT³等の血清酵素の増加及び病理組織的变化) が観察された。各群 15-16 匹の雄の Sprague-Dawley ラットにコー

¹ : sorbitol dehydrogenase

² : glutamic-pyruvic transaminase

³ : ornithine-carbamyl transferase

ンオイルに混ぜた四塩化炭素を 1、10、33 mg/kg/day の用量で週 5 日、12 週間にわたり経口投与した試験では 10 mg/kg/day 以上の用量で同様の影響が認められた。1 mg/kg/day で 12 週間にわたり投与されたラットには、有害な影響は認められなかった (Bruckner et al. 1986¹⁰)。

各群雌雄各 20 匹の CD-1 マウスにコーンオイルに混ぜた四塩化炭素 625、1,250、2,500 mg/kg を 14 日間連続強制経口投与した試験で、肝毒性 (血清酵素の増加、臓器重量の増加、病理学的変化) が認められた。12、120、540、1,200 mg/kg の 90 日間連続経口投与でも、肝毒性が認められた (Hayes et al. 1986²⁰)。

50、100、500、1,000 mg/kg/day の四塩化炭素をコーンオイルに混ぜて 14 日間にわたり連続強制経口投与した雌の B6C3F1 マウス (8 匹/群) では、T 細胞依存性の液性の免疫反応の低下が認められ、100 mg/kg/day では IgM 力価の減少、500 mg/kg/day では脾臓での CD4⁺CD8⁻細胞の絶対数及び相対比率の減少が認められた。また、50 mg/kg/day では血清酵素の増加が認められた (Guo et al. 2000¹⁹)。

雌雄の CD-1 マウス (各 12 匹/群) を用いた四塩化炭素 0、1.2、12、120 mg/kg/day (コーンオイル中又は 1%polysorbate 60 水懸濁液) の 90 日間 (週 5 日) にわたる強制経口投与試験が実施された (Condie et al. 1986¹³)。コーンオイル群の 12 及び 120 mg/kg/day において、polysorbate 60 群と比較した血清酵素活性の有意な増加が認められた。肝臓重量及び相対肝臓重量 (体重比) は、120 mg/kg/day で有意に大きかった。肝細胞の変化 (壊死、脂肪変性等) が 12 及び 120 mg/kg/day で認められた。また、この変化は、コーンオイル群の方がより高頻度に認められた。コーンオイルを溶媒として使用した場合では、polysorbate 60 懸濁液を用いた時に比べて、NOAEL が 1 桁低いものであった (12 mg/kg/day に対して 1.2 mg/kg/day)。

(3) 長期毒性試験

四塩化炭素の実験動物に対する長期経口毒性試験は極めて少ない。2004 年に発表された ATSDR による評価文書草稿 (ATSDR 2003⁴) にも、以下に記す Alumot らのデータしか報告されていない。

Alumot らはラット（雌雄各 18 匹、系統不明、自家繁殖）に飼料中濃度 0、80、200 mg/kg（高用量で約 10～18 mg/kg/day に相当）の四塩化炭素を 2 年間にわたり混餌投与する試験を実施した（Alumot et al. 1976²）。有害な影響は認められなかったが、この試験では組織の顕微鏡観察は行われず肝重量も測定されず、また 21 か月目の生存率は 50%未満であった。

（4）生殖・発生毒性

高用量の四塩化炭素はラットの雄性生殖器に影響を与える。

雌雄のアルビノラット（各 15 匹／群）を 173 日間にわたり 25、50、100、200、400ppm の四塩化炭素に吸入暴露させた試験では、200ppm（1,280 mg/m³ 相当）以上で精巣の精上皮の変性が報告されている（Adams et al. 1952¹）。ラット（6 匹／群）を用いた 2,400 mg/kg の単回腹腔内投与（溶媒；コーンオイル）では、精巣の病理学的変化が認められ、精巣の機能低下が認められた（Chatterjee 1966¹²）。

一方、妊娠雌ラットへの四塩化炭素投与で、同腹児吸収の有意な増加が認められている。妊娠 6、7、8、10 又は 12 日の F344 ラット（各 16 匹）に 150 mg/kg の四塩化炭素（溶媒：コーンオイル）を単回経口投与した試験で、全同腹児吸収の発生率が対照群で 4%であったのに対し、妊娠 6、7、8、10 又は 12 日の投与では、順に 36、54、72、54、0%であった。著者は、ラットでは妊娠 6～10 日が四塩化炭素暴露に最も影響を受けやすいと結論した。生存児には、発生毒性は認められなかった（Narotsky et al. 1997a³¹）。

さらに、同じ研究者らにより、F344 ラット（各 12-13 匹）に妊娠 6～15 日にわたり 0、25、50、75 mg/kg/day の四塩化炭素（溶媒：コーンオイルまたは 10% emulphor EL-620 水溶液）を経口投与する試験が行われた。50、75 mg/kg/day 投与群で全同腹児吸収の有意な増加が認められ、著者らは NOAEL を 25 mg/kg と結論した（Narotsky et al. 1997b³²）。

WHO は、得られているデータは、胎児は四塩化炭素に対し特に感受性が高いのではなく、胎児の発生（発達）や出生後の生存率への影響は、四塩化炭素の母動物に対する毒性の二次的なものであることを示唆している、としている（WHO 1999⁴⁴）。

(5) 神経毒性

実験動物の四塩化炭素への急性高濃度経口暴露では典型的な神経学的影響（無気力、昏睡等）が生じる（ATSDR 2003⁴⁾）。その他、雄ラットをフェノバルビタールで前処理し、その後、週に1回、10週間にわたり、289 mg/kg/day（体重増加に伴い 1600 mg/kg/day まで増加）の四塩化炭素を経口投与したところ、肝硬変の誘導と共に、脳内のセロトニンレベルの増大が認められたとする報告がある（Bengtsson et al. 1987^{5a)}）。この研究ではオープンフィールド行動学的試験も実施されたが、行動学的試験結果とセロトニンレベルには明確な関連性は認められなかった。

(6) 遺伝毒性試験

得られているデータによると、四塩化炭素は非遺伝毒性化合物であると考えられる（WHO 1999⁴⁴⁾）。

細菌等に対する試験

四塩化炭素は、多数の研究においてネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* に対し変異原性を示さなかった。しかし、大腸菌 *Escherichia coli* を用いた一試験では、DNA 損傷と突然変異を誘発した。真菌においては、四塩化炭素は染色体内組換えと有糸分裂組換えを誘発した。酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いた一試験では異数性を誘発しなかったが、*Aspergillus nidulans* を用いた一試験では異数性を誘発した。キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* を用いた一試験において、伴性劣性致死突然変異は誘発されなかった（WHO 1999⁴⁴⁾）。

ほ乳類細胞に対する *in vitro* 試験

哺乳類の *in vitro* 試験において、四塩化炭素は、シリアンハムスター細胞を用いた一試験において DNA アダクトを形成した（Wang & Liehr 1995⁴²⁾）。

CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、エポキシド加水分解酵素又は CYP2E1 の cDNA を発現する遺伝子改変ヒト株化細胞（AHH-1 細胞を改変）を用いた試験では、動原体染色陽性小核

*を誘発した。遺伝子非改変の AHH-1 細胞（CYP1A1 を発現する）を用いた試験では、全小核（動原体染色陽性＋陰性）発生頻度と動原体染色陽性小核頻度のいずれにおいても増加を示さなかった（Doherty et al. 1996¹⁶）。

in vitro 試験として、ヒツジの末梢血を用いて染色体異常、小核、姉妹染色体交換試験が実施された（Sivikova et al. 2001³⁸）。染色体異常試験では陰性であったが、小核試験では代謝活性化の有無に関わらず高濃度処理群（代謝活性化存在下 16 µg/mL、同非存在下 8～16 µg/mL）で陽性を示した。また、姉妹染色体交換試験においても陽性の結果が得られた。

雌の Wistar 系ラットの肝細胞を用いた *in vitro* の試験（コメットアッセイ）では、1 および 4 mM の四塩化炭素の 2 時間処理により、DNA 鎖切断及び DNA 付加体の形成が有意に増加した（Beddowes et al. 2003⁵）。

哺乳類細胞における作用は、細胞質分裂時の損傷を示している。このタイプの損傷は、DNA ではなく蛋白質と、例えばトリクロロメチルラジカルとの相互作用から起こり、四塩化炭素の毒性の二次的影響として誘発されうる（McGregor & Lang 1996²⁹）。このため、四塩化炭素－DNA 付加体の存在は確認されなかった。一方、シリアンハムスターの肝 DNA に観察された極性の付加体は、脂質過酸化物に由来するものと考えられる（Wang & Liehr 1995⁴²）。従って、DNA 鎖切断及び異数性は、四塩化炭素やその代謝物よりむしろ脂質過酸化物によって生じている可能性がある（WHO 1999⁴⁴）。

In vivo 試験

哺乳類の *in vivo* 試験では、四塩化炭素は一試験（ラット肝細胞）において DNA 鎖切断を誘発したが、他の四試験では誘発しなかった。その四試験での指標とは、a)ラット肝細胞における不定期 DNA 合成；b)マウス肝細胞、骨髓細胞又は末梢血赤血球における小核；c)マウス骨髓における染色体異常；d)マウス肝細胞における異数性である。肝細胞 DNA に対する四塩化炭素の結合は、*in vivo* で処理されたラット、マウス、シリアンハムスターにおいて認められた。

* 染色体の動原体蛋白が蛍光染色された小核（陰性ならば動原体の構造異常を含む小核誘発）。

四塩化炭素の DNA 損傷性を単細胞ゲル電気泳動法（コメットアッセイ）により検討した研究が報告されている。CD-1 マウスに四塩化炭素を強制経口投与（500、1,000、2,000 mg/kg）し、24 時間後に各臓器（胃、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髄）を摘出し検査した。肝臓では 1,000、2,000 mg/kg 投与群で DNA 損傷性（陽性）が認められたが、500 mg/kg 投与群では認められなかった。また、他の臓器では、全用量投与群で DNA 損傷性は認められなかった。著者らは、肝臓では細胞の壊死が認められたことから、認められた DNA の損傷は細胞毒性によるものであり偽陽性であると結論している。（Sasaki et al. 1998³⁷）。

四塩化炭素の *in vivo* の遺伝毒性試験の多くは陰性であるが、経口暴露されたラットの肝臓では、脂質の過酸化物が DNA 付加体を形成することが示されている。肝細胞の DNA 損傷が肝臓の壊死を伴う高用量（1,000 mg/kg/day）暴露でのみ認められていることから、ATSDR は DNA 損傷性は、肝臓の壊死及び肝細胞の変性・退化による二次的なものであると推定している。また、細胞の再生時に、四塩化炭素が非遺伝毒性的にがんを誘発するという複数の証拠が報告されていることから、ATSDR は、軽度の肝細胞の損傷が細胞分裂を刺激・促進し、細胞分裂の過程で、修復されていない DNA の複製又は複製時のエラーが増加した結果として初期の腫瘍細胞が産生される可能性があるとしている（ATSDR 2003⁴⁴）。

（7）発がん性試験

マウスとラットを用いた試験において、四塩化炭素は肝がん及び肝細胞がんを誘発することが示されている。肝腫瘍を誘発する用量は、細胞毒性を誘発する用量より高かった。四塩化炭素の発がん性は、肝毒性による二次的なものである可能性がある（WHO 1999⁴⁴）。

多数の研究において、ハムスターやマウス、ラットを含む複数種における肝腫瘍（肝細胞がん）の発生が、経口、皮下、吸入暴露で報告されている。一般に、最初の腫瘍の出現は早く、一部の試験では 12～16 週以内に発生し、その出現率は高かった（WHO 2003⁴⁵）。

同系交配系統の雌雄の L マウス（雌 19 匹、雄 54 匹）に四塩化炭素 0.04 mL（約 64 mg）を週 2～3 回、4 か月間にわたり経口投与した試験では、肝がんが、対照群での 1% に対し投与群では 47% に発生した（Edwards 1942¹⁷）。

様々な塩素化炭化水素の発がん性試験の陽性対照として、B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 50 匹）に 0、1,250、2,500 mg/kg の四塩化炭素をコーンオイルに混ぜて週 5 回、78 週間にわたり強制経口投与する試験、及び Osborne-Mendel ラットに 47 又は 94 mg/kg（雄）及び 80 又は 159 mg/kg（雌）を投与する試験が NCI により実施された (NCI 1976a³³, 1976b³⁴, 1977³⁵)。この結果が Weisburger によりまとめて報告されている (Weisburger 1977⁴³)。マウスでは肝細胞がんおよび副腎腫瘍の発生率が投与群（96～100%）で対照群（0～6%）に比較して著しく増加したが、ラットでは肝細胞がんの増加はごく僅かであり（2～8%）、新生物結節の増加が認められた。

シリアンハムスター（雌雄、各群 10 匹）に 43 週間にわたり、6.25～12.5 µL/day（約 90～180 mg/kg/day）の四塩化炭素を経口投与（溶媒；コーンオイル）した試験では、投与期間後に生存していた動物全て（雌雄各 5 匹）に肝細胞がんが発生した (Della Porta et al. 1961¹⁵)。

雌雄各群 50 匹ずつの BDF₁ マウス（6 週齢）を 0、5、25、125 ppm（0、32、160、800 mg/m³）の四塩化炭素（純度>99.8%）に 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間にわたり全身吸入暴露する試験が実施された。両性における中及び高用量群の生存率は、肝腫瘍のために減少した（雄 35/50、36/50、25/50、1/50；雌 26/50、24/49、10/50、1/49）。肝細胞腺腫の発生率（雄 9/50、10/50、27/50、16/50；雌 2/50、8/49、17/50、5/49）の有意な増加が、雄の中、高用量群（ $p<0.01$ 、 χ^2 検定）及び雌の低、中用量群（低用量 $p<0.05$ ；中用量 $p<0.01$ ）で認められた。また、肝細胞がんの発生率（雄 17/50、12/50、44/50、47/50；雌 2/50、1/49、33/50、48/49）は雌雄の中、高用量群（ $p<0.01$ ）で、副腎の褐色細胞腫（pheochromocytomas）の発生率（雄 0/50、0/50、16/50、31/50；雌 0/50、0/49、0/50、22/49）は雄の中、高用量群（ $p<0.01$ ）及び雌の高用量群（ $p<0.01$ ）で有意に増加した (Nagano et al. 1998³⁰)。

F-344 ラット（6 週齢、雌雄、各群 50 匹）を 0、5、25、125 ppm（0、32、160、800 mg/m³）の四塩化炭素（純度>99.8%）に 1 日 6 時間、週 5 日、104 週間にわたり全身吸入暴露する試験が実施された。両性における高用量群の生存率は、肝腫瘍及び慢性腎症（進行性糸球体腎症）のために減少した（雄 22/50、29/50、19/50、3/50；雌 39/50、43/50、39/50、1/50）。両性の高用量群で、肝細胞腺腫の発生率（雄 0/50、1/50、1/50、21/50；雌 0/50、0/50、0/50、

40/50) 及び肝細胞がんの発生率 (雄 1/50、0/50、0/50、32/50 ; 雌 0/50、0/50、3/50、15/50) の有意な増加 ($p < 0.01$ 、 χ^2 検定) が認められた (Nagano et al. 1998³⁰)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

四塩化炭素は、IARC によって「ヒトに対して発がん性の可能性がある」(グループ 2B) と分類されている。四塩化炭素は、実験動物において発がん性であるという十分な証拠があるが、ヒトにおいては不十分な証拠しかない (IARC 1999²³)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

第 3 版ドラフト (WHO 2003⁴⁵)

四塩化炭素については多数の遺伝毒性試験が実施されている。得られているデータに基づくと、四塩化炭素は非遺伝毒性化合物と考えることができる。四塩化炭素は、マウスとラットに肝がんや肝細胞がんを誘発する。肝腫瘍を誘発する用量は、細胞毒性を誘発する用量より高い。得られているデータから、肝腫瘍は非遺伝毒性の機序によって誘発されることが示され、四塩化炭素の耐容一日摂取量を設定することは容認可能と考えられる (WHO 1999⁴⁴)。

[参考]

ラットにおける 12 週間の経口投与試験で NOAEL が 1 mg/kg であった Bruckner ら (Bruckner et al. 1986) の研究を基に、毎日の投与に換算するため 5/7 を乗算し、さらに不確実係数として 500 (個人差及び種差に対し 100、試験期間が短いことに対し 10、大量投与試験のため修正係数 0.5) を適用すると、TDI として 1.42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が得られる (WHO 1999⁴⁴)。

成人の体重を 60 kg、1 日当たりの飲水量を 2 L、飲料水に対する TDI の配分率を 10% とすると、ガイドライン値は 4 $\mu\text{g}/\text{L}$ (端数処理値) となる。この値は、直線外挿によって計算された 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の生涯過剰発がんリスクに対応する値の範囲より低い。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 1991⁴¹)

(1) 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)
肝の病変 ラット亜慢性経口投与試験 (Bruckner et al. 1986 ¹⁰)	NOAEL: 1 mg/kg/day (換算値: 0.71 mg/kg/day) LOAEL: 10 mg/kg/day (換算値: 7.1 mg/kg/day)	1000	1	7×10^{-4} mg/kg/day

* 1 mg/kg/day (NOAEL) $\times 5/7 = 0.71$ mg/kg/day (週 5 日投与のため換算)

** 種差: 10、個人差: 10、亜慢性試験から慢性試験への外挿: 10

(2) 発がん性

発がん性分類

米国 EPA は、ラット、マウス及びハムスターにおいて発がん性を示すことより、四塩化炭素をグループ B2 (ヒト対して発がんの可能性が高い: probable human carcinogen) に分類した。

- ・ ヒトでの発がん性データ; ヒトでの調査・研究は幾つか報告されているが、不十分であるとしている。
- ・ 動物での発がん性データ; 十分に評価可能なデータ (ラット、マウス及びハムスターにおいて肝腫瘍を誘発) が存在するとしている。

経口暴露によるリスク

EPA はラット、マウス、ハムスターを用いた 4 つの動物試験 (Della Porta et al. 1961¹⁵, Edwards et al. 1942¹⁷, NCI 1976a³³, 1976b³⁴, 1977³⁵) データに基づき、線形多段階法を用いて四塩化炭素暴露による肝腫瘍の過剰発がんリスクの定量的評価を行った。

- ・ 経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $1.3 \times 10^{-1} / \text{mg/kg/day}$
- ・ 飲料水ユニットリスク : $3.7 \times 10^{-6} / \mu\text{g/L}$
- ・ リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	30 $\mu\text{g/L}$
10^{-5} (1/100,000)	3 $\mu\text{g/L}$
10^{-6} (1/1,000,000)	0.3 $\mu\text{g/L}$

参考文献

- 1 ^{11W3-1} Adams EM, Spencer HC, Rowe VK, McCollister DD, Irish DD (1952) Vapor toxicity of carbon tetrachloride determined by experiments on laboratory animals. *Arch Ind Hyg Occup Med*, 6: 50-66.
- 2 ^{11W3-2} Alumot E, Nachtomi E, Mandel E, Holstein P (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmet Toxicol*, 14: 105-110.
- 4 ^{11T} ATSDR (2003) Draft Toxicological profile for carbon tetrachloride (Update). Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 5 ^{11T-1} Beddowes EJ, Faux SP, Chipman JK (2003) Chloroform, carbon tetrachloride and glutathione depletion induce secondary genotoxicity in liver cells via oxidative stress. *Toxicology*, 187: 101-115.
- 5a ^{11T-1a} Bengtsson F, Bugge M, Vagianos C, Jeppsson B, Nobin A. (1987) Brain serotonin metabolism and behavior in rats with carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Research in Experimental Medicine*, 187: 429-438.
- 6 ^{11W3-8} Benson JM, Tibbetts BM, Thrall KD, Springer DL (2001) Uptake, tissue distribution, and fate of inhaled carbon tetrachloride: comparison of rat, mouse, and hamster. *Inhalation Toxicology*, 13: 207-217.
- 7 ^{11W3-10} Blair A, Stewart P, Tolbert P, Grauman D, Moran F, Vaugh J, Rayner J (1990) Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Brit J Ind Med*, 47: 162-168.
- 8 ^{11W3-11} Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J (1998) Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med*, 55: 161-171.
- 9 ^{11W3-12} Bond GG, Flores GH, Shellenberger RJ, Cartmille JB, Fishbeck WA, Cook RR (1986) Nested-case control study of lung cancer among chemical workers. *Am J Epidemiol*, 124: 53-66.
- 10 ^{11W3-15, 11I-A3} Bruckner JV, MacKenzie WF, Muralidhara S, Luthra R, Kyle GM, Acosta D (1986) Oral toxicity of carbon tetrachloride: Acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 6: 16-34.
- 11 ^{11W3-17} Cantor KP, Stuart PA, Brinton LA, Dosemeci M (1995) Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Environ Med*, 37: 336-348.
- 12 ^{11W3-18} Chatterjee A (1966) Testicular degeneration in rats by carbon tetrachloride intoxication. *Experientia(Basel)*, 226: 395-396.
- 13 ^{11W3-19} Condie LW, Laurie RD, Mills T, Robinson M, Bercz JP (1986) Effect of gavage vehicle on hepatotoxicity of carbon tetrachloride in CD-1 mice: corn oil versus Tween-60 aqueous emulsion. *Fundam Appl Toxicol*, 7: 199-206.
- 14 ^{11W3-21} Delic JJ, Lilly PD, MacDonald AJ, Loizou GD (2000) The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 32: 144-155.
- 15 ^{11W3-22, 11I-C5} Della Porta G, Terracini B, Shubik P. (1961) Induction with carbon tetrachloride of liver cell carcinomas in hamsters. *Journal of the National Cancer Institute*, 26: 855-863.

- 16 ^{11W3-23} Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, 11: 247-274.
- 17 ^{11I-C7} Edwards JE, Heston WE, Dalton HA (1942) Induction of the carbon tetrachloride hepatoma in strain L. mice. *J Natl Cancer Inst*, 3: 297-301.
- 18 ^{11W3-26} Gruebele A, Zawaski K, Kapalan D, Novak RF (1996) Cytochrome P4502E1- and cytochrome P4502B1/2B2-catalysed carbon tetrachloride metabolism. *Drug Metab Dispos*, 24: 15-22.
- 19 ^{11T-2} Guo TL, McCay JA, Brown RD, Musgrove DL, Germolec DR, Butterworth L, Munson AE, White Jr. KL (2000) Carbon tetrachloride is immunosuppressive and decreases host resistance to *Listeria monocytogenes* and *Streptococcus pneumoniae* in female B6C3F1 mice. *Toxicology*, 154: 85-101.
- 20 ^{11W3-28} Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF (1986) Acute, 14-day repeated dosing, and 90-day subchronic toxicity studies of carbon tetrachloride in CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 7: 454-463.
- 21 ^{11W3-29} Heineman EF, Cocco P, Gómez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A (1994) Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med*, 26: 155-169.
- 22 ^{11W3-30} Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Smith AH (1996) Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. *Epidemiology*, 7: 55-61.
- 23 ^{11W3-31} IARC (1999) Carbon Tetrachloride. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 401-432.
- 24 ^{11W3-32} Kennedy GL, Ferenz RL, Burgess BA (1986) Estimation of acute oral toxicity in rats by determination of the approximate lethal dose rather than the LD₅₀. *J Appl Toxicol*, 6: 145-148.
- 25 ^{11W3-33} Kim HJ, Bruckner JV, Dallas CE, Gallo JM (1990a) Effect of dosing vehicles on the pharmacokinetics of orally administered carbon tetrachloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 102: 50-60.
- 26 ^{11W3-34} Kim HJ, Odend'hal S, Bruckner JV (1990b) Effect of oral dosing vehicles on the acute hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 102: 34-49.
- 27 ^{11W3-35} Koporec KP, Kim HJ, MacKenzie WF, Bruckner JV (1995) Effect of oral dosing vehicles on the subchronic hepatotoxicity of carbon tetrachloride in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 44: 13-27.
- 28 ^{11W3-38} Linet MS, Stuart WF, Van Natta ML, McCaffrey LD, Szklo M (1987) Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Med*, 29: 136-141.
- 29 ^{11W3-39} McGregor D & Lang M (1996) Carbon tetrachloride: genetic effects and other modes of action. *Mutat Res*, 366: 181-195.
- 30 ^{11W3-41} Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y ed. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, 741-746.

- 31 ^{11T-3} Narotsky MG, Brownie, CF, Kavlock, RJ (1997a) Critical period of carbon tetrachloride-induced pregnancy loss in Fischer-344 rats, with insights into the detection of resorption sites by ammonium sulfide staining. *Teratology*, 56: 252-261.
- 32 ^{11W3-42} Narotsky MG, Pegram RA, Kavlock RJ (1997b) Effect of vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 40: 30-36.
- 33 ^{11I-C13} NCI (National Cancer Institute) (1976a) Report on the carcinogenesis bioassay of chloroform. National Cancer Institute, Bethesda, MD. March
- 34 ^{11I-C14} NCI (National Cancer Institute) (1976b) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 2. NCI-CG-TR-2. February
- 35 ^{11I-C15} NCI (National Cancer Institute) (1977) Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series, No. 3. NCI-CG-TR-3. January
- 36 ^{11W3-47} Sanzgiri UY, Srivatsan V, Muralidhara S, Dallas CE, Bruckner JV (1997) Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 143: 120-129.
- 37 ^{11T-4} Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsuoka N, Tsuda S (1998) Detection of *in vivo* genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res*, 419: 13-20.
- 38 ^{11T-5} Sivikova K, Piesova E, Dianovsky J. (2001) The protection of Vitamin E and selenium against carbon tetrachloride-induced genotoxicity in ovine peripheral blood lymphocytes. *Mutat Res*, 494: 135-142.
- 39 ^{11W3-50} Smyth HF, Weil CS, West JS, Carpenter CP (1970) An exploration of joint toxic action: II. Equitoxic versus equivolume mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 17: 498– 503.
- 40 ^{11W3-51} Thrall KD, Vucelick ME, Gies RA, Zangar RC, Weitz KK, Poet TS, Springer DL, Grant DM, Benson JM (2000) Comparative metabolism of carbon tetrachloride in rats, mice, and hamsters using gas uptake and PBPK modeling. *J Toxicol Environ Health, A* 60: 531-548.
- 41 ^{11I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (1991) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 42 ^{11W3-54} Wang MY & Liehr JG (1995) Lipid hydroperoxidase-induced endogenous DNA adducts in hamsters: possible mechanism of lipid hydroperoxide-mediated carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys*, 316: 38-46.
- 43 ^{11W3-55} Weisburger EK (1977) Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. *Environ Health Perspect*, 21: 7-16.
- 44 ^{11W3-58} WHO (1999) Carbon Tetrachloride. (Environmental health criteria 208) Geneva, World Health Organization, 1-177.
- 45 ^{11W3} WHO (2003) Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Carbon tetrachloride (chemical draft 2003/17).
- 46 ^{11W3-59} Zangar RC, Benson JM, Burnett VL, Springer DL (2000) Cytochrome P450 2E1 is the primary enzyme responsible for low-dose carbon tetrachloride metabolism in human liver microsomes. *Chem Biol Interact*, 125: 233-243.

47 ¹¹MH 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

1,4-ジオキサン (1,4-dioxane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴⁶)

名称 : 1,4-ジオキサン

CAS No. : 123-91-1

分子式 : $C_4H_8O_2$

分子量 : 88.1

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴⁶)

物理的性状 : 特徴的な臭気のある無色の液体

沸点 (°C) : 101

融点 (°C) : 11.8

比重 : 1.03

水溶解度 (mg/L (°C)) : 水に混和する

水オクタノール分配係数 (logPow) : -0.42

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 4.1

引火点 (°C) : 12

爆発温度 (°C) : 180

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴⁶)

用途 : 溶剤や 1,1,1-トリクロロエタン安定剤などの用途に使用されるほか、ポリオキシエチレン系非イオン界面活性剤及びその硫酸エステル製造工程において副生し、洗剤などの製品中に不純物として存在している。

使用実績 : 生産量 : 約 4500 t (H11)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁴⁶、内閣府食品安全委員会事務局資料)

水質基準値又はガイドライン値 :

* mg/L (WHO DWGL 3rd Ed.) (0.05 mg/L : Rolling Revision Draft (2004) DWGL)

0.05 mg/L (日本 水質基準)

* mg/L (Codex NMW)

* mg/L (Codex BPW)

* mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

* mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

* mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

* mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

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 10 ppm

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003⁴⁶)

- (1) 平成 11 年度厚生科学研究「水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究」において、下表の検出結果となった。

区分	地点数	検出率	検出値平均濃度 (μ g/L)
河川水	115	97% (111/115)	2.478
地下水	68	93% (63/68)	4.941
浄水	9	100% (9/9)	1.59

- (2) 平成 12 年度厚生科学研究「水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究」において、表流水系浄水場では、36 検体中、1,4 ジオキサンが定量下限値以上で検出されたのは、原水で 24 検体 (67%)、浄水で 26 検体 (72%) であった。
- (3) 平成 13 年度公害一括計上予算調査「水源水域における親水性かつ難分解有害化学物質の動態と水道のリスク評価ならびに制御に関する研究」の全国実態調査によると、原水で 91 検体中 39 検体から検出されており、検出範囲は、 $<0.05 \mu$ g/L $\sim 1.77 \mu$ g/L であった。
- (4) 東京都水道局が平成 12 年度～平成 14 年度に主要 11 浄水場及び多摩地区の小規模 60 浄水所の実態調査をした結果、2 地点の地下水で、約 40μ g/L (38μ g/L、 36μ g/L) の 1,4-ジオキサン濃度が検出された。
- (5) 大阪府が平成 14 年度に府内 10 浄水場の水道水中の 1,4-ジオキサンを調査した結果、

2 地点の井戸から、820 $\mu\text{g/L}$ 及び 259 $\mu\text{g/L}$ の濃度が検出され、検出 2 井戸が休止となった。なお、この原因は、付近の 1,4-ジオキサン製造工場が直近に当該物質 2 トンの流出事故を生じたことに起因する可能性が指摘されている。

- (6) 平成 14 年度公害一括計上予算調査「水源水域における親水性かつ難分解有害化学物質の動態と水道のリスク評価ならびに制御に関する研究」における、ばっ気装置の付いた全国の浄水場の実態調査によると、原水で 29 検体中 22 検体から検出されており、検出範囲は、 $<0.05 \mu\text{g/L} \sim 5.22 \mu\text{g/L}$ であった。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003⁴⁶⁾)

固相抽出-GC-MS 法により測定できる。精度管理を十分に実施している機関の結果では、固相抽出-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は $0.05 \mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

1,4-ジオキサンは、経口及び吸入経路で容易に吸収される。雄の Sprague-Dawley ラットでは、1,000 mg/kg までの経口暴露で、95%以上が消化管から取り込まれた (Young et al. 1977⁴⁵, Young et al. 1978⁴⁴)。50 ppm (180 mg/m^3) での 6 時間の吸入暴露では、ヒトにおける吸収が最大 80%であるのに対し、ラットでは完全な吸収が認められた。体重 1 kg 当たりの取り込み量は、ラットの方がヒトより約 5~8 倍大きい。

1,4-ジオキサンのヒトの皮膚からの取り込みに関するデータは得られていないが、ヒト以外の霊長類においては 24 時間の非閉塞塗布により 1,4-ジオキサンの 3%近くが吸収された (Marzulli et al. 1981²²)。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* の試験では、閉塞塗布の場合は塗布量の 3.2%が皮膚を透過し、非閉塞塗布の場合は 0.3%であった。この相違は、1,4-ジオキサンの高い揮発性により説明できると考えられる (ECETOC 1983⁵)。

分布

ラット (系統不明) の腹腔投与試験から、1,4-ジオキサンは血液、肝臓、腎臓、脾臓、肺、結腸及び骨格筋に分布し、肝臓と腎臓に選択的に取り込まれることが示された (DeRosa et al. 1996⁴, Mikheev et al. 1990²⁵)。組織中の巨大分子との結合は、肝臓や脾臓、結腸にお

ける方が他の組織よりも有意に高いことが見出された。Reitz ら (Reitz et al. 1990³¹) による生理学的薬物動態 (PBPK) モデルから、ヒトの肝臓での AUC 値は、気中又は水中の低濃度の 1,4-ジオキサンに連続的に暴露されたラット又はマウスの値より低いことが推測された。PBPK モデルにおいてラットに対して得られた代謝速度定数は、 $K_m=29.4$ mg/L 及び $V_{max}=13.7$ mg/kg/hr であった (Reitz et al. 1990³¹)。ヒトに対する値は、 $K_m=3.0$ mg/L 及び $V_{max}=6.35$ mg/kg/hr であった。

代謝

動物とヒトにおける主要な代謝物は、 β -ヒドロキシエトキシ酢酸 (HEAA) である。動物試験で確認された他の代謝物としては、1,4-ジオキサン-2-オン、 β -ヒドロキシエトキシアセトアルデヒド、ジエチレングリコール、シュウ酸及び CO_2 がある。未変化の 1,4-ジオキサンは、尿や呼気中に排泄される (DeRosa et al. 1996⁴)。

排泄

Young ら (Young et al. 1978⁴⁴) は、ラットにおける 1,4-ジオキサンの薬物動態が用量に依存することを示した。ラットに 10、100、1,000 mg/kg の ^{14}C で放射能標識した 1,4-ジオキサンを経口投与すると、尿中には放射能標識のある代謝物がそれぞれ、約 99、85、75%、呼気中には 1,4-ジオキサンとして、それぞれ、約 0.5、5、25%排泄された。糞中への排泄 (1~2%) 及び吐出される CO_2 (2~3%) は、用量により左右されなかった。3 及び 10 mg/kg という経口又は静脈内の低用量投与では、血漿からの 1,4-ジオキサンの排泄は直線的であり半減期は 1.1 時間であった。一方、30 mg/kg 以上では血漿からのクリアランスは非直線的であった。低用量と高用量の間で、肺および腎臓からのクリアランス速度は大きく異ならなかったため、飽和は排泄よりむしろ生物学的変換 (代謝) と関係していると考えられる。著者は、ラットにおける 1,4-ジオキサンの代謝は 100 mg/mL 以上の血漿レベルで飽和に達すると推定している。

雄の Sprague-Dawley ラットに 50 ppm の 1,4-ジオキサンを 6 時間吸入暴露すると、およそ 99%が HEAA として排泄され (Young et al. 1978⁴⁴)。暴露終了時の血漿からの 1,4-ジオキサンの排泄半減期は 59 分であった。HEAA の排泄半減期は 2.7 時間であり、腎臓クリアランスは 121 mL/分であった。1,4-ジオキサンの腎臓クリアランスは 0.34 mL/分であり、代

謝クリアランスは 75 mL/分であった。50 ppm の吸入における定常状態の血漿中濃度は、ヒトとラットにおいて同様であり、それぞれ 10 mg/mL、7.3 mg/mL のレベルであった。50 ppm で 1 日 8 時間の毎日の反復暴露をシミュレートしたところ、1,4-ジオキサンは 8 時間の単回暴露後に到達する濃度以上には決して蓄積しないことが示された。

まとめると、1,4-ジオキサンは迅速に吸収、代謝され、体内に蓄積しない。しかし、HEAA への代謝は用量依存的であり、高用量では飽和に達する。

7.2 ヒトへの影響

1,4-ジオキサンのヒトへの影響に関する情報はもっぱら吸入暴露によるものである。

急性影響

1,4-ジオキサンへの職業暴露による 2 人の死亡例が報告されている (DeRosa et al. 1996⁴⁾)。主な症状として出血性腎炎、小葉中心付近の肝壊死、激しい心窩部痛、痙攣、昏睡が認められた。1 例では暴露量や期間を推定することができなかった。もう 1 例では、作業者は 208～650 ppm の 1,4-ジオキサンに 1 週間暴露されていた。

ボランティアによる短時間の暴露研究 (200 又は 300 ppm で 15 分間、1,600 ppm で 10 分間、5,500 ppm で 1 分間) において、眼、鼻、喉における粘膜刺激が臨床症状として認められた (DeRosa et al. 1996⁴⁾)。50 ppm の 1,4-ジオキサンへの 6 時間の暴露では軽度の眼の刺激性のみが認められ、胸部 X 線、心電図、呼吸機能検査、血液検査、尿検査によっても他の臨床症状は認められなかった (Young et al. 1977⁴⁵⁾)。

慢性影響

推定暴露濃度が 0.02～48 mg/m³ (0.006～13.3 ppm) の 1,4-ジオキサンに、平均 25 年間にわたり暴露された作業員 (74 名) についてのコホート研究では、化学物質暴露に関連した臨床症状又は死亡例は認められなかった (Thiess et al. 1976³⁶⁾)。6 名の作業員において、末梢リンパ球における染色体異常は、対照群と比較して増加していなかった。現役作業員 24 名のうち 6 名に血清トランスアミナーゼの高値が認められた。しかし、著者は、これらの変化は習慣性飲酒による可能性があるとして結論した。0.1～17 ppm の 1,4-ジオキサンに最低 1 か

月から約 20 年間にわたって暴露された別の職業コホート（165 名）の研究では、がんによる死亡例数は推計値と異ならなかった（Buffler et al. 1978²）。

デンマークにおける比較死亡率研究が、がん登録簿にある 19,000 例について実施された（Hansen 1993¹⁰）。1,4-ジオキサンを取り扱う企業の男性作業員では、肝がんの標準化罹患率比（SPIRS=1.64）が有意に高かった。アルコール摂取によりこの増加を説明することはできなかったが、1,4-ジオキサン以外の化学物質との混合暴露および暴露期間や暴露量に関する調整は行われていない。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

DeRosa et al. 1996 の総説によると、経口 LD₅₀ 値は、ラットで 5,400～7,300 mg/kg、マウスで 5,900 mg/kg、モルモットで 3,300～4,000 mg/kg、ウサギで 2,000 mg/kg である（DeRosa et al. 1996⁴）。2 時間の吸入 LC₅₀ 値は、ラットで 46 g/m³、マウスで 37 g/m³ である（RTECS 2000³²）。ウサギにおける経皮 LD₅₀ 値は 7,600 mg/kg であったが、8,300 mg/kg で暴露された Wistar ラットにおいては同等の毒性影響は認められなかった（DeRosa et al. 1996⁴）。実験動物（ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ）における致死量付近での主な急性影響は、中枢神経系の抑制（昏睡等）及び重度の胃、肺、肝、腎の病変であると報告されている（DeRosa et al. 1996⁴）。

(2) 短期毒性試験

50,000 ppm の 1,4-ジオキサンのラットおよびマウス（系統・性別不明、1 群 6 匹）を用いた 67 日間の飲水投与試験（ラット、マウスそれぞれ 7,230、9,812 mg/kg/day に相当）では、ラットとマウスの両方に死亡例が認められた（Fairley et al. 1934⁶）。生存動物の病理組織学的検査から、重度の肝臓及び腎臓の病変（細胞変性等）が認められた。雄の SD ラット（1 群 4 匹）に 0、10、1,000 mg/kg/day の 1,4-ジオキサンを 11 週間にわたり飲水投与したところ、1,000 mg/kg/day において相対肝重量の増加及び軽微な肝臓病変が認められた。しかし、10 mg/kg/day においてはこれらの所見は認められなかった（Stott et al. 1981³⁵）。

雌雄の F344 ラット及び Crj:BDF₁ マウスを用いて 2 週間及び 13 週間にわたる飲水投与試

験が実施された (JBRC 1998a¹⁴, b¹⁵)。ラットでは嗅上皮、肝臓、腎臓に毒性影響が認められ、NOAEL は2週間の試験では雄の嗅上皮への毒性影響(核の肥大)に基づき 370 mg/kg/day、13 週間の試験ではやはり同じ影響に基づき 60 mg/kg/day であった。マウスの2 週間の試験では肝細胞の壊死が認められ、NOAEL は 1380 mg/kg/day であった。一方、13 週間の試験では、呼吸器系、肝臓、腎臓に毒性影響が認められ、NOAEL は雌の気管支上皮細胞の核の肥大に基づき、170 mg/kg/day であった。

(3) 長期毒性試験

雌雄の Sherman ラット (1 群 60 匹) を用いた 100、1,000、10,000 ppm の 1,4-ジオキサンの 716 日間にわたる飲水投与試験が実施された (Kociba et al. 1974¹⁹)。10,000 ppm 投与群では、体重増加抑制や、生存率、飲水量の低下を示した。病理組織学的検査では、1,000 及び 10,000 ppm 投与群で尿細管上皮及び肝細胞の変性と壊死を示した。NOAEL は 100 ppm (雄 9.6 mg/kg/day、雌 19 mg/kg/day) であった。

200、1,000、5,000 ppm の 1,4-ジオキサンを 104 週間にわたり飲水投与した F344/DuCrj ラットにおいて、雄の 200 ppm (16~21 mg/kg/day 相当) 群に海綿状肝炎の軽微な増加が認められた (Yamazaki et al. 1994⁴²)。

400 mg/m³ (105 mg/kg/day に相当) の 1,4-ジオキサン蒸気を 2 年間 (1 日 7 時間、週 5 日) にわたり吸入暴露した雌雄の Wistar ラットでは、病理組織学的検査において化学物質暴露に起因した病変は認められなかった (Torkelson et al. 1974³⁸)。

(4) 生殖・発生毒性試験

0.25、0.5、1.0 mL/kg/day (258、516、1,033 mg/kg/day) の 1,4-ジオキサンを妊娠 5~14 日 (精子確認日=妊娠 0 日) の雌の SD ラットに強制経口投与した (Giavini et al. 1985⁸)。投与期間中の飼料摂取量の低下に見られる母動物毒性が、1.0 mL/kg/day 群において観察された。着床数や生存胎児数、あるいは着床後胚損失や奇形胎児の発生率における有害影響は認められなかった。1.0 mL/kg/day 群において、胎児の体重減少及び胸骨分節の骨化遅延が認められた。これらの所見は、生殖・発生毒性の NOAEL が、母動物の飼料摂取量減少や胎児の体重減少及び骨化遅延に基づいて、516 mg/kg/dayであることを示している。

(5) 遺伝毒性試験

1,4-ジオキサンは、代謝活性化の有無によらず、*Escherichia coli* K-12 uvrB/recA において DNA 修復を誘発せず (Hellmér & Bolcsfoldi 1992¹²)、*Salmonella typhimurium* (Stott et al. 1981³⁵, Haworth et al. 1983¹¹, Khudoley et al. 1978¹⁶) 又は L5178Y マウスリンパ腫細胞 (McGregor et al. 1991²⁴) を用いた試験において変異原性を示さなかった。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞において、1,4-ジオキサンは染色体異常を誘発しなかったが、代謝活性化の非存在下で姉妹染色分体交換の軽微な増加を引き起こした (Galloway et al. 1987⁷)。また、1,4-ジオキサンは BALB/c 3T3 マウス細胞の形態変換を起こすことが報告された (Sheu et al. 1988³³)。ショウジョウバエを用いた遺伝毒性試験では、伴性劣性致死変異の誘発は認められなかったが (Yoon et al. 1985⁴³)、減数不分裂に対しては陽性反応が認められた (Muñoz & Barnett 2002²⁹)。

2550 または 4200 mg/kg の 1,4-ジオキサンを SD ラットに 2 回経口投与した試験で、肝細胞に用量に依存して DNA 鎖切断が認められた。しかし、840 mg/kg 以下の投与では有意な影響は認められなかった (Kitchin & Brown 1990¹⁸)。1000 mg/kg の 1,4-ジオキサンの SD ラットへの強制経口投与では、肝に DNA のアルキル化や修復はみとめられなかった (Stott et al. 1981³⁵)。Fischer344 ラットへの 1,4-ジオキサン 1000 mg/kg の単回経口投与試験や、2% の 1,4-ジオキサンの 1 週間にわたる飲水投与試験では、肝細胞の不定期 DNA 合成の誘発は認められなかった (Goldsworthy et al. 1991⁹)。また、1% の 1,4-ジオキサンを 8 日間投与後、1,4-ジオキサンを 1000 mg/kg で単回経口投与した試験においても、ラットの鼻上皮細胞での不定期 DNA 合成の誘発は認められなかった (Goldsworthy et al. 1991⁹)。Uno らは Fischer 344 ラットへの 1,4-ジオキサン 2000 mg/kg の単回経口投与で肝細胞の複製 DNA 合成の誘発は認められなかったと報告しているが (Uno et al. 1994⁴⁰)、同じグループによるその後の研究で、試験条件を変えることにより、1,4-ジオキサンの複製 DNA 合成の誘発が検出されたとの報告がある (Miyagawa et al. 1999²⁷)。

3 報の骨髄の小核試験が報告されている。雄の C57BL/6 及び CBA マウスを用いた試験においては陰性であった (Tinwell & Ashby 1994³⁷)。B6C3F₁ 雄マウスを用いた試験では明確な結論が得られなかった (McFee et al. 1994²³)。雌雄の C57BL/6 マウスを用いた試験は明

らかな陽性を示し、雄 BALB/c マウスに対しては陰性であった (Mirkova 1994²⁶)。これらの結果から全体として、1,4-ジオキサンに弱い系統特異的な染色体異常誘発活性のある可能性が示唆された。

Morita & Hayashi は 1,4-ジオキサンの遺伝毒性を *in vitro* の 5 試験 (ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ tk 試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験) 及び *in vivo* の 2 試験 (マウスの末梢血又は肝細胞を用いた小核試験) により検討した (Morita & Hayashi 1998)。*in vitro* の 5 試験及び *in vivo* の 1 試験 (マウスの末梢血を用いた小核試験) では陰性であった。しかし、*in vivo* の 1 試験 (マウスの肝細胞を用いた小核試験) では陽性であった。著者は、この陽性反応は非遺伝毒性のメカニズム (例：細胞再生の助長) によるものであろうと結論付けている。

ATSDR は、得られている情報は、1,4-ジオキサンは遺伝毒性をもたず、もしあったとしても弱い遺伝毒性物質であることを示唆している、としている (ATSDR 2004¹)。

(6) 発がん性試験

標準的経口発がん性試験

1,4-ジオキサンについては標準的な発がん性試験が 3 例実施されている。

Kociba らにより実施された雌雄の Sherman ラット (1 群 60 匹) の長期 (716 日) の飲水試験 (Kociba et al. 1974¹⁹) において、10,000 ppm 群にのみ肝細胞がんや胆管細胞腺腫、鼻腔扁平上皮がんが観察された。この研究における発がん性の NOAEL は、1,000 ppm (雄 94 mg/kg/day、雌 148 mg/kg/day) であった。

Osborne-Mendel ラットと B6C3F₁ マウスを用いて、それぞれ 110 及び 90 週間にわたる 1,4-ジオキサンの飲水投与試験が実施された (NCI 1978³⁰)。ラットの試験における用量は、雄では 0、240、530 mg/kg/day、雌では 0、350、640 mg/kg/day 相当であった。鼻腔扁平上皮がんの発生率は、雄においても雌においても有意に増加した (対照、低用量、高用量群においてそれぞれ、雄：0/33、12/25、16/33 例、雌：0/34、10/35、8/35 例)。また、雌では統

計的に有意な用量依存性の肝腺腫の増加を示した。マウスの試験における用量は、雄では 0、720、830 mg/kg/day、雌では 0、380、860 mg/kg/day 相当であった。雌雄とも、用量に依存して肝がんと肝腺腫の合計発生率が増加した（対照群、低用量群、高用量群において、雄：2/49、18/50、24/47、雌：0/50、12/48、29/37）。

Crj:BDF1 マウスに 500、2,000、8,000 ppm の 1,4-ジオキサンを 104 週間飲水投与した試験では、雌雄ともに、肝細胞の腺腫とがんを合わせた発生率が増加した（対照、低用量、中用量、高用量群において、雄：22/50、36/50、45/50、44/50；雌：4/50、36/50、50/50、47/50）（Yamazaki et al. 1994⁴²）。また、鼻腔の腫瘍が雌の高用量群の 1 例に見られた。この試験では肝細胞腫瘍の NOAEL は求められず、すべての腫瘍に対する LOAEL は 500 ppm（66～77 mg/kg/day）であった。

200、1,000、5,000 ppm の 1,4-ジオキサンを 104 週間飲水投与した雌雄の F344/DuCrj ラットでは、肝細胞の腺腫とがんを合わせた発生率が増加した（対照、低用量、中用量、高用量群において、雄：0/50、2/50、4/50、38/50；雌：1/50、0/50、5/50、48/50）（Yamazaki et al. 1994⁴²）。高用量群の雌雄においては、腹膜中皮腫、皮下線維腫、乳腺線維腺腫、鼻腔腫瘍及び乳腺腺腫も増加した。肝細胞腫瘍の NOAEL は 200 ppm（16～21 mg/kg/day）と推定され、すべての腫瘍に対する LOAEL は 1,000 ppm（81～103 mg/kg/day）であった。

その他の発がん性試験

400 mg/m³（105 mg/kg/day に相当）の 1,4-ジオキサン蒸気を 2 年間（1 日 7 時間、週 5 日）にわたり吸入暴露した雌雄の Wistar ラットでは、発がん性は認められなかった（Torkelson et al. 1974³⁸）。

1,4-ジオキサンを週 3 回、8 週間にわたり総投与量として 400、1,000 及び 2,000 mg/kg、腹腔内投与した雄の A/J マウス（溶媒；生理食塩液）では、個体あたりの肺腫瘍数が増加した（溶媒対照群：動物あたり 0.28、高用量群：動物あたり 0.97）（Maronpot et al. 1986²¹）。

雌雄の A/J マウス（11～16 匹／群）を用いて肺の腺腫を調べた試験（試験期間 24 週）において、中用量（総用量 12,000 mg/kg/day）の 1,4-ジオキサンを腹腔内投与（溶媒；蒸留

水) した雄で肺腫瘍の発生率の有意な増加が認められたが、雄の他の 2 群 (低用量、高用量 ; 4,800、24,000 mg/kg/day) 及び雌の全用量群では、肺腫瘍の発生率の増加は認められなかった。また、雌雄の経口投与群 (24,000 mg/kg/day) でも肺腫瘍の発生率の増加は認められなかった (Stoner et al. 1986³⁴)。

1,4-ジオキサンのイニシエーション作用を検討するための試験がメスの SENCAR マウスを用いて実施された。イニシエーターとして 1,000 mg/kg の 1,4-ジオキサンを経口投与した後、1 µg の 12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート (TPA) を週 3 回、20 週にわたり皮膚に塗布した。対照群には、1,4-ジオキサンの代わりにアセトン投与した。対照群と比較して、皮膚の乳頭腫の発生頻度の上昇は認められず、本試験条件下では 1,4-ジオキサンにイニシエーション作用がないことが示された (Bull et al. 1986³)。

1,4-ジオキサンのプロモータ作用を検討する試験が雄 SD ラットを用いて実施された。肝臓がんを惹起するために肝の部分切除及び 30 mg/kg (単一用量) の N-ニトロソジエチルアミン (NDEA) の前処理を行い、その 5 日後から、1,4-ジオキサンを 100 又は 1,000 mg/kg の用量 (溶媒 ; 生理食塩液) で 1 日 1 回、週 5 日、7 週間にわたり強制経口投与した (Lundberg et al. 1987²⁰)。肝病巣は、NDEA のイニシエーション処理のみでは 1.3/cm² であったのに対して、高用量の 1,4-ジオキサン処理群では 4.7/cm² まで増加した。肝の部分切除又は NDEA のイニシエーションを施さなかった場合、1,4-ジオキサン単独の 100 又は 1,000 mg/kg/day 投与群では、病巣は誘発されなかった。

50 µg のジメチルベンズアントラセン (DMBA) による惹起 (イニシエーション) 後、雌雄の Swiss-Webster マウス (雄 4 匹、雌 5 匹) の皮膚に 1,4-ジオキサンの 1% アセトン溶液を週 3 回、59 週にわたり 0.2 mL ずつ塗布したところ、皮膚や肺、腎臓での腫瘍の数が増加した (King et al. 1973¹⁷)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、1,4-ジオキサンをグループ 2B (ヒトに対し発がん性の可能性がある) に分類した (IARC 1999¹³)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003⁴¹⁾)

1,4-ジオキサンは、実施されたほとんどの長期経口試験において、げっ歯類に肝臓及び鼻腔の腫瘍を引き起こした。また、高用量を投与したラットでは腹膜や皮膚、乳腺における腫瘍も観察された。肺腫瘍は腹腔内投与で特異的に認められた。労働者に関するコホート研究ではがんによる死亡率の上昇は認められなかったが、肝がんの有意な増加が死亡率の比較研究で見出された。しかし、サンプル数が少なく、暴露データが欠如しているため、これはヒトの発がん性評価のためには不十分である。

1,4-ジオキサンには弱い遺伝毒性がある可能性があることが示唆されているが、本物質は明らかに様々な器官に複数の腫瘍を誘発するため、発がんリスクを推定するために線形多段階モデルが採用された。最も感受性の高い部位について計算した結果、ラットの飲水投与試験から得られた鼻腔がん (NCI 1978³⁰) 及び肝腫瘍 (Yamazaki et al. 1994⁴²) のデータから、体表面積補正なしで 10^{-5} の生涯発がん過剰リスクに対応する飲料水中の濃度として、88 及び 54 µg/L が導かれた。

一方、1,4-ジオキサンは低用量においてヒトに対し遺伝毒性をもたないと仮定すると、ガイドライン値の算出に TDI のアプローチを用いることもできる。非発がんエンドポイントを指標とすると、ラットの長期飲水試験 (Kociba et al. 1974¹⁹) から得られた NOAEL である 9.6 mg/kg/day に不確実係数 100 (種差及び個人差) を適用することにより、TDI として 96 µg/kg/day が求められた。発がんエンドポイントを指標とすると、ラットの長期飲水投与試験 (Yamazaki et al. 1994⁴²) から得られた NOAEL である 16 mg/kg/day に不確実係数 1,000 (種差及び個人差に対し 100、非遺伝毒性発がん性に対し 10) を適用することにより、TDI として 16 µg/kg/day が求められた。

[参考]

発がんエンドポイントを指標として求められた低い方の TDI に 10%の配分率を適用し、同等の飲料水中の濃度として 48 µg/L が算出された。

54 と 48 µg/L という類似した値が 2 つの異なるアプローチから導かれた。端数処理した 50 µg/L が 1,4-ジオキサンの適切なガイドライン値であると考えられる (WHO 2003⁴¹)。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD

評価なし

(2) 発がん性 (U.S. EPA 1990³⁹⁾)

米国 EPA は、複数種のラットでの鼻腔がん及び肝臓がん、マウスでの肝臓がん、モルモットでの胆嚢がんの誘発を示す十分な証拠により、1,4-ジオキサンをグループ B2（ヒトに対して発がんの可能性が高い：probable human carcinogen）に分類した。

経口暴露によるリスク

EPA は Osborne-Mendel ラットを用いた 1,4-ジオキサンの飲水投与試験における鼻甲介腫瘍データ (NCI 1978³⁰) に基づき、線形多段階法により過剰発がんリスクの定量的評価を行った。

- ・ 経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $1.1 \times 10^{-2} / \text{mg/kg/day}$
- ・ 飲料水ユニットリスク : $3.1 \times 10^{-7} / \mu\text{g/L}$

- ・ リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	300 $\mu\text{g/L}$
10^{-5} (1/100,000)	30 $\mu\text{g/L}$
10^{-6} (1/1,000,000)	3 $\mu\text{g/L}$

参考文献

- 1 ^{12T} ATSDR (2004) Draft Toxicological profile for 1,4 Dioxane (Update). Atlanta, Georgia, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2 ^{12W3-43} Buffler PA, Wood SM, Suarez L, Kilian DJ (1978) Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. *J Occup Med*, 20: 255-259.
- 3 ^{12T-1} Bull RJ, Robinson M, Laurie RD (1986) Association of carcinoma yield with early papilloma development in SENCAR mice. *Environ Health Perspect*, 68: 11-17.
- 4 ^{12W3-16} DeRosa CT, Wibur S, Holler J, Richter P, Stevens YW (1996) Health evaluation of 1,4-dioxane. *Toxicol Ind Health*, 12: 1-43.
- 5 ^{12W3-15} European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (ECETOC) (1983) 1,4-Dioxane. Joint Assessment of Commodity Chemicals, No. 2, Brussels.
- 6 ^{12W3-20} Fairley A, Linton EC, Ford-Moore AH (1934) The toxicity to animals of 1,4-dioxane. *J Hyg*, 34: 486-501.
- 7 ^{12W3-30} Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutag*, 10: 1-175.
- 8 ^{12W3-25} Giavini E, Vismara C, Broccia ML (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. *Toxicol Lett*, 26: 85-88.
- 9 ^{12W3-33} Goldsworthy TL, Monticello TM, Morgan KT, Bermudez E, Wilson DM, Jackh R, Butterworth BE (1991) Examination of potential mechanisms of carcinogenicity of 1,4-dioxane in rat nasal epithelial cells and hepatocytes. *Arch Toxicol*, 65: 1-9.
- 10 ^{12W3-44} Hansen J (1993) The industrial use of selected chemicals and risk of cancer 1970-1984. At-salg, Copenhagen, Denmark.
- 11 ^{12W3-27} Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutag*, Suppl. 1; 3-142.
- 12 ^{12W3-26} Hellmér L & Bolcsfoldi G (1992) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutation Res*, 272: 145-160.
- 13 ^{12W3-45} International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Lyon, 71: 589-602.
- 14 ^{12T-2} JBRC (1998a) Two-week studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water studies). Kanagawa, Japan: Japan Bioassay Research Center.
- 15 ^{12T-3} JBRC (1998b) Thirteen-week studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water studies). Kanagawa, Japan: Japan Bioassay Research Center.
- 16 ^{12W3-28} Khudoley VV, Mizgirev I, Pliss GB (1978) The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with *Salmonella typhimurium* assays: testing of 126 compounds. *Arch Geschwulstforsch*, 57: 453-462.

- 17 ^{12W3-41} King ME, Shefner AM, Bates RR (1973) Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxins and related chemicals. *Environ Health Perspect*, 5: 163-170.
- 18 ^{12W3-32} Kitchin KT & Brown JL (1990) Is 1,4-dioxane a genotoxic carcinogen? *Cancer Lett*, 53: 67-71.
- 19 ^{12W3-22} Kociba RJ, McCollister SB, Park C, Torkelson TR, Gehring PJ (1974) 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 30: 275-286.
- 20 ^{12W3-40} Lundberg I, Hogberg J, Kronevi T, Holmberg B (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Lett*, 36: 29-33.
- 21 ^{12W3-38} Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM (1986) Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *J Natl Cancer Inst*, 76: 1101-1112.
- 22 ^{12W3-14} Marzulli NF, Anjo DM, Maibach HI (1981) *In vivo* Skin penetration studies of 2,4-toluenediamine, 2,4-diaminoanisole, 2-nitro-p-phenylenediamine, p-dioxane and N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. *Food Cosmet Toxicol*, 19: 743-747.
- 23 ^{12W3-35} McFee AF, Abbott MG, Gulati DK, Shelby MD (1994) Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutation Res*, 322: 141-150.
- 24 ^{12W3-29} 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 Mutag*, 17: 196-219.
- 25 ^{12W3-17} Mikheev MI, Gorlinskaya YeP, Solovyova TV (1990) The body distribution and biological action of xenobiotics. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 34: 329-336.
- 26 ^{12W3-36} Mirkova ET (1994) Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutation Res*, 322: 141-150.
- 27 ^{12T-4} Miyagawa M, Shirotori T, Tsuchitani M, Yoshikawa K (1999) Repeat-assessment of 1,4-dioxane in a rat hepatocyte replicative DNA synthesis (RDS) test: evidence for stimulus of hepatocyte proliferation. *Exp Toxicol Pathol*, 51: 555-558.
- 28 ^{12T-5} Morita T & Hayashi M (1998) 1,4-dioxane is not mutagenic in five *in vitro* assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. *Environ Mol Mutagen*, 32: 269-280.
- 29 ^{12T-6} Muñoz ER & Barnett BM (2002) The rodent carcinogens 1,4-dioxane and thiourea induce meiotic non-disjunction in *Drosophila melanogaster* females. *Mutat Res*, 517: 231-238.
- 30 ^{12W3-37, 12I-C9} NCI (National Cancer Institute) (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Technical Report Series, 80, DHEW Pub. No.78-1330.
- 31 ^{12W3-19} RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) (2000) database, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
- 32 ^{12W3-18} Reitz RH, McCroskey PS, Park CN, Andersen ME, Gargas ML (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for risk assessment with 1,4-dioxane. *Toxicol Appl Pharmacol*, 105: 37-54.
- 33 ^{12W3-31} Sheu CW, Moreland FM, Lee JK, Dunkel VC (1988) *In vitro* BALB/3T3 cell transformation assay of nonoxynol-9 and 1,4-dioxane. *Environ Mol Mutag*, 11: 41-48.

- 34 ^{12W3-39} Stoner GD, Conran PB, Greisiger ED, Stober JM (1986) Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82: 19-31.
- 35 ^{12W3-21} Stott WT, Quast JF, Watanabe PG (1981) Differentiation of the mechanisms of oncogenicity of 1,4-dioxane and 1,3-hexachlorobutadiene in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 60: 287-300.
- 36 ^{12W3-42} Thiess AM, Tress E, Fleig I (1976) Results from an occupational medical investigation of employees exposed to dioxane. *Arbeitsmed Sozialmed Praeventivmed*, 11: 36-46.
- 37 ^{12W3-34} Tinwell H & Ashby J (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutation Res*, 322: 141-150.
- 38 ^{12W3-24} Torkelson TR, Leong BKJ, Kociba RJ, Richter WA, Gehring PJ (1974) 1,4-dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 30: 287-298.
- 39 ^{12I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (1990) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 40 ^{12T-7} Uno Y, Takaswas H, Miyagawa M, Inoue Y, Yoshikawa, K. (1994). An *in vivo-in vitro* replications DNA synthesis (RDS) test using rat hepatocytes as an early prediction assay for nongenotoxic heptacarcinogens: Screening of 22 known positives and 25 noncarcinogens. *Mutat Res*, 320: 189-205.
- 41 ^{12W3} WHO (2003) Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. 1,4-Dioxane (chemical draft 2003/31).
- 42 ^{12W3-23} Yamazaki K, Ohno H, Asakura M, Narumi A, Ohbayashi H, Fujita H, Ohnishi M, Katagiri T, Senoh H, Yamanouchi K, Nakayama E, Yamamoto S, Noguchi T, Nagano K, Enomoto M, Sakabe H (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice. *Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health*, 193-198.
- 43 ^{12T-8} Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the national toxicology program. *Environ Mutagen*, 7: 349-367.
- 44 ^{12W3-12} Young JD, Braun WH, Rampy LW, Chenoweth MB, Blau GE (1977) Pharmacokinetics of 1,4-dioxane in humans. *J Toxicol Environ Health*, 3: 507-520.
- 45 ^{12W3-13} Young JD, Braun WH, Gehring PJ (1978) Dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J Toxicol Environ Health*, 4: 709-726.
- 46 ^{12MH} 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

(13)

1,1-ジクロロエチレン (1,1-dichloroethylene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：1,1-ジクロロエチレン、塩化ビニリデン

CAS No. : 75-35-4

分子式：C₂H₂Cl₂

分子量：97

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称：1,1-ジクロロエチレン

物理的性状：－

沸点 (°C) : 31.6

融点 (°C) : -122.5

密度 (g/cm³ (20°C)) : 1.21

水溶解度 (mg/L (25°C)) : 2500

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.66

蒸気圧 (kPa (25°C)) : 78.8

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：ポリビニリデン共重合体の製造及び化学中間体として使用される揮発性の合成有機化合物である。(H4 専門委員会報告)

使用実績 (H11) : 名称：ポリ塩化ビニリデン

使用量：－

生産量：58,785t (コポリマーを含む。)

輸出量：5,559t (塊・粉・粒・フレーク)、622t (液状・ペースト)

輸入量：502t (塊・粉・粒・フレーク)、104t (液状・ペースト)

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.03 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed.）

0.02 mg/L （日本 水質基準）

* mg/L （Codex NMW）

* mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.007 mg/L （U.S.EPA MCLG）

0.007 mg/L （U.S.EPA MCL）

* mg/L （EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.002 mg/L、労働安全衛生法 ×

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

年度		測 定 地点数	基準値(0.02 mg/ℓ)に対して											
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過	
H12	原水	5,206	5,195	7	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	997	997	0	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	0
	地下水	3,095	3,085	6	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	816	815	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,519	5,513	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,048	3,042	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,170	1,170	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	2 / 36,846	0 / 4,674	1 / 5,200	0 / 5,233	0 / 5,473	1 / 5,515	0 / 5,545	0 / 5,206
浄水	2 / 38,374	1 / 5,140	0 / 5,421	0 / 5,386	0 / 5,606	1 / 5,599	0 / 5,703	0 / 5,519

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)

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、 $0.1 \mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝、作用機序

吸収, 排泄

1,1-DCE は吸入および経口曝露後に急速に吸収される。相対的分子質量が低く、疎水性であるため、皮膚からの吸収も考えられるが、皮膚吸収に関するデータは発表されていない。1,1-DCE をコーン油に溶解してラットに強制投与すると、 350mg/kg 以下で完全な胃腸吸収が生じる (Jones & Hathway, 1978a; Putcha et al., 1986)。1,1-DCE は肺胞膜を越えて容易に運ばれる。ラットでは吸入空気中の濃度が 600mg/m^3 以下の場合、約 45 分で血中において平衡、あるいはほぼ定常状態に達する (Dallas et al., 1983)。1,1-DCE がラットに連続的に取り込まれると、ある程度、脂肪組織に連続的に沈着するが、大部分は代謝される。

1,1-DCE 未変化体の主要な排泄経路は肺である (Jones & Hathway, 1978a)。しかし、1,1-DCE の大部分は非揮発性の化合物および共有結合した誘導体に急速に代謝される (McKenna et al., 1978a,b)。動物およびヒトの両組織において、CYP2E1 は 1,1-DCE の初期酸化を触媒する (Dowsley et al., 1996)。共有結合および腎臓、肺、肝臓における細胞損傷は、それらの組織のある種の細胞集団における高濃度の CYP2E1 と相関している (Forkert, 2001)。マウスはラットより 1,1-DCE の代謝量が多い。例えば、1,1-DCE をコーン油に溶解して 50mg/kg で経口強制投与すると、マウスでは投与量の 6%が、ラットでは 28%が肺を通じて未変化体として排泄される (Jones & Hathway, 1978b)。 40mg/m^3 の 1,1-DCE に 6 時間単回曝露すると、マウスは吸収量の 0.65%を、ラットは 1.63%を未変化体として肺から排泄する (McKenna et al., 1977)。[^{14}C]-1,1-DCE を 125mg/kg の用量でマウスに腹腔内投与したところ、腎臓、肺、肝臓で共有結合の濃度が最も高くなった (蛋白質含有率に基づく) (Okine et al., 1985; Okine & Gram, 1986a,b)。

代謝

ラットの肝臓ミクロソームのインキュベーションで形成される 1,1-DCE の主代謝産物は、DCE-epoxide、2,2-dichloroacetaldehyde、ならびに 2-chloracetyl chloride である (Costa &

Ivanetich, 1982, 1984; Liebler et al., 1985, 1988)。これらの代謝産物は、マウスのミクロソームのインキュベーションでも特定されている (Dowsley et al., 1995)。これら全ての求電子性代謝産物は、酸化、GSH との抱合、加水分解などの二次反応を受ける。主要な形成物は、DCE-epoxide に由来すると考えられている GSH 抱合体、2- (S-glutathionyl) acetyl glutathione [B]、ならびに 2-S-glutathionyl acetate [C]である (図 1)。GSH と 2,2-dichloroacetaldehyde との反応から形成される GSH 抱合体である S- (2,2-Dichloro-l-hydroxy) ethyl glutathione [A] は、GSH を含む肝臓ミクロソームインキュベーションには認められなかった (Dowsley et al., 1995)。このアセタールは、それぞれ 2-chloroacetyl chloride の加水分解および GSH 抱合産物であるクロロ酢酸および S- (2-chloroacetyl) -glutathione [D]とともに検出されたが、その濃度は、DCE-epoxide 由来抱合体[B]および[C]よりはるかに低かった。ヒトの肝臓および肺ミクロソームのインキュベーションでは (Dowsley et al., 1999)、DCE-epoxide 由来 GSH 抱合体[B]および[C]が、検出された主要な代謝産物であった。2,2-Dichloroacetaldehyde は、低濃度で検出された。ヒトのサンプル 5 個中 3 個から得られた肝臓ミクロソームは 1,1-DCE を epoxide 由来 GSH 抱合体に代謝するが、ミクロソームの蛋白質 1mg あたりに形成される GSH 抱合体に基づき、その度合いは、マウス肝臓ミクロソームの 2.5 倍から 3 倍であった。これらの GSH 抱合体は、8 個のヒトサンプルから得られた肺ミクロソームで形成される主要な産物でもあった。低濃度の 2,2-dichloroacetaldehyde のみが形成された。ヒトの肺ミクロソームで形成される GSH 抱合体の平均濃度は、マウスの肺ミクロソームで形成される量の約 50%であった。

2,2-dichloroacetaldehyde が関係する肝臓の代謝経路の重要性は明らかではない。しかし、これまでの証拠から、毒性学的にはこの経路の重要性が低いことが示唆されている。2,2-dichloroacetaldehyde および GSH 抱合体に加え、他の潜在的な代謝産物には、アセタール (アルデヒドの水和産物)、ジクロロ酢酸、ジクロロエタノールなどがある。ラットの肝臓ミクロソームを用いた最初の研究では、微量の 2,2-dichloroacetaldehyde が検出されたが、ジクロロ酢酸は検出されなかった (Costa & Ivanetich, 1982)。単離したラット肝細胞を用いた後者の報告では、ジクロロ酢酸、ならびに微量の 2,2-dichloroacetaldehyde、2,2-dichloroethanol、クロロ酢酸が検出された (Costa & Ivanetich, 1984)。Forkert (1999a) および Forkert & Boyd (2001) の研究では、無処理マウスの肝臓サイトゾルにアセタールは検出されなかった。一方の研究 (Forkert, 1999a) では胆汁中にアセタールが検出されたが、もう一方の研究 (Forkert & Boyd, 2001) には胆汁中の検出は言及されていなかった。

1,1-DCE の代謝に関する早期の研究では、この経路からの潜在的な代謝産物のうち、クロロ酢酸を容易に特定した技術を用いて齧歯類の尿中に検出されたと報告されたものはなかった (McKenna et al., 1997, 1978a, b; Jones & Hathway, 1978a,b)。薬物動態分析から、肝臓中で形成されるジクロロ酢酸は全て肝臓内で 2 炭素非塩化化学物質、ならびに二酸化炭素に急速に代謝されることが明らかになっている (Merdink et al., 1998)。

ラットでは、1,1-DCE の酸化性代謝は 10-50mg/kg の経口曝露、ならびに 790mg/m³ の吸入曝露で飽和に達する (McKenna et al., 1977; Andersen et al., 1979; Dallas et al., 1983; D'Souza & Andersen, 1988)。

分布

1,1-DCE は親油性であり、ラットでは血液／空気分配係数が 5 であるため (D'Souza & Andersem, 1988)、経口あるいは吸入曝露後に代謝されない 1,1-DCE は全て、曝露終了時に未変化体として迅速に吐き出される。1,1-DCE は、オクタノール／水分配係数が低いため、有意に組織中に蓄積することはない。

D'Souza & Andersen (1988) は、ラットにおける 1,1-DCE の経口および吸入曝露に関して生理学に基づいた薬物動態 (PBPK) モデルを開発した。ヒトに関してはバリデートされたモデルはない。D'Souza & Andersen (1988) は、相対成長評価を用いてラットおよびヒトに形成されるエポキシドの比較量 (mg/kg) を推定した。心拍出量および肺換気量を (体重)^{0.7} で基準化し、Vmax を (体重)^{0.74} で基準化し、体脂肪は 200g のラットで 7%、70kg のヒトで 20% と推定した。経口曝露が 5mg/kg 未満であった場合、推定エポキシド形成量はラットとヒトでほぼ同じであった。吸入曝露が 40mg/m³ 未満であった場合、ヒトの推定エポキシド形成量はラットの 1/5 であった。

El-Masri et al. (1996a,b) は、Sprague-Dawley ラットにおけるガス取り込み実験と PBPK モデリングを組み合わせ、1,1-DCE とトリクロロエテンの相互作用の可能性を評価した。両物質は CYP2E1 により活性化される。そのため、両物質に同時に曝露すると競合的阻害が生じる可能性がある。ガス取り込み実験の結果から、競合的阻害に基づいたモデルが確認された。しかし、両物質への曝露が 400mg/m³ 以下の場合、競合的阻害の証拠は得られなかった。これらの化学物質への環境曝露が 400mg/m³ 未満と予想されるため、個人がトリクロロエテンにも曝露するとき、1,1-DCE の毒性が低下する可能性は低い。

作用機序

1,1-ジクロロエチレンは、マウスの肺及び肝臓に毒性を示す。その特徴は肝臓の中心性細胞の壊死及び肺の気管支のクララ細胞への傷害である。1,1-ジクロロエチレンと肺及び肝臓のミクロゾームとの培養で形成する代謝物はエポキシド、2,2-ジクロロアセトアルデヒド、2-クロロアセチルクロライドである。それらは、加水分解しグルタチオンと結合する。その主な物質は、2-(S-glutathionyl) acetyl glutathione [B] 及び 2-S-glutathionyl acetate [C] である。また、2,2-dichloroacetaldehyde (acetal)の水酸化物も検出される。これらの代謝物質は、*in vivo* のネズミ科の肺および肝臓サイトゾル、胆汁で検知される。さらに、人間の肺および肝臓のミクロソームとの培養でも検出される。エポキシドの形成は主に CYP2E1 の媒介により起こる。免疫組織化学の研究で、クララ細胞及び中心性細胞に局在化することが判った。これらの所見から、1,1-ジクロロエチレンによる肺及び肝臓の細胞毒性は、標的細胞とのエポキシドの形成が関与している (Forkert P-G 2001)。

1,1-DCE の毒性および代謝に関する様々な結果は、細胞毒性が、シトクロム P-450 により触媒される、細胞性高分子と共有結合する反応性中間体への 1,1-DCE の代謝と関連していることを示している。その結合の程度は GSH の減少と逆の関係にあるため、組織損傷の重度は GSH の低下と一致する (Forkert & Moussa, 1991; Moussa & Forkert, 1992)。肝毒性も、GSH を減少させる処理により悪化する (Jaeger et al., 1974, 1977b; McKenna et al., 1978b; Andersen et al., 1980)。このように、GSH がほとんど減少しない低用量の 1,1-DCE に対する反応は、GSH が大きく枯渇する高用量の反応とは非常に異なると予想される。毒性の標的は、CYP2E1 を豊富に含む細胞種である (Forkert et al., 1991; Forkert, 1995)、小葉中心肝細胞および細気管支のクララ細胞である (Forkert et al., 1985)。免疫組織化学試験から、小葉中心肝細胞およびクララ細胞内における DCE-エポキシド-システイン蛋白質付加物の形成が明らかになった (Forkert, 1999a,b)。マウスが高濃度の 1,1-DCE に短期間曝露した後、様々なマウス系統におけるクララ細胞および肝細胞の細胞損傷の程度は、DCE-エポキシドの形成の程度、ならびにその組織中の CYP2E1 の濃度と相関する (Forkert, 2001; Forkert & Boyd, 2001; Forkert et al., 2001)。これらの知見は、総体的に、DCE 誘発性の毒性が標的の小葉中心肝細胞およびクララ細胞における DCE-エポキシドの形成および反応性と関連していることを示している (Forkert, 2001)。

Speerschneider & Dekant (1995) は、1,1-DCE の種特異的および性別特異的な腎毒性および腫瘍形成性における代謝の基礎を研究した。Swiss-Webster オスマウスの腎臓ミクロソームでは、1,1-DCE の酸化速度はそのマウスのホルモン状態に依存していた。1,1-DCE の酸化は去勢により減少し、去勢動物に外因性テストステロンを補充すると回復した。無処置のメスマウスの腎臓ミクロソームでは、1,1-DCE の酸化速度はオスより有意に低かったが、外因性テストステロンの投与により高めることができた。彼らは、ラット肝臓 CYP2E1 に対する抗体を用いて、オスマウスの腎臓ミクロソームにおける、テストステロンにより調節され、1,1-DCE および他の CYP2E1 の基質を酸化する能力と相関する交差反応性蛋白質（例えば、p-ニトロフェノールおよびクロロゾキサゾン）の発現を明らかにした。また、彼らは、異なる系統のマウスで CYP2E1 の発現レベルが異なることも明らかにした。1,1-DCE の作用に最も感受性が高い系統では、より高レベルで CYP2E1 が発現した。1,1-DCE を吸入させた Swiss-Webster マウスでは、腎毒性は、オス、ならびに外因性テストステロンを投与したメスに認められたが、無処置のメスには認められなかった。ラットのオスおよびメスから得られた腎臓ミクロソーム、ならびに男性ドナーから得られた 6 個のヒト腎臓サンプルでは、p-ニトロフェノールオキシダーゼの活性は検出されなかった。他の研究者グループも、ヒトの腎臓組織で CYP2E1 が検出されなかったことを報告している (Amet et al., 1997; Cummings et al., 2000)。

7.2 ヒトへの影響

現在存在する唯一の疫学的研究は、1,1-DCE の癌あるいは非癌健康影響を評価するには不十分である。

Ott et al. (1976) は、塩化ビニルが関係しない工程で 1,1-DCE に職業曝露した作業員 138 名の健康記録を調べた。この研究の対象者は、実験的あるいは予備的プラントの重合作業で、あるいはタンク車の積み込み担当者としてモノマー生産工程で、あるいはモノフィラメント繊維の製造工場に働いていた。全般的に、曝露コホートと対照者の間に血液検査、臨床化学検査、あるいは死亡の有意差はなかった。この試験は、被験者の数が不十分であり、限られた数のエンドポイントしか検討できなかったため限定的な試験であり、ヒトに対する 1,1-DCE の毒性に関する有用な情報は得られなかった。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

マウスはラットより 1,1-DCE の急性毒性に対する感受性が高い。毒性を高めるものには、絶食 (Jaeger et al., 1974, 1975, 1977a,b; Andersen & Jenkins, 1977; McKenna et al., 1978a,b; Chieco et al., 1981; Moslen et al., 1985)、GSH の枯渇 (Jaeger et al., 1974, 1977b; Andersen et al., 1980; Kanz et al., 1988; Moussa and Forkert, 1992)、あるいは例えば鉱油またはコーンオイルと比較した場合の水性 Tween など、急速な経口吸収を促進する賦形剤 (Chieco et al., 1981) がある。一方、毒性は、シトクロム P450 系による代謝を低下させる物質 (Andersen et al., 1978; Moslen et al., 1989)、あるいは細胞内 GSH を増加させる甲状腺機能低下症 (Kanz et al., 1991) により低下する。

National Toxicology Program (NTP, 1982) は、F344 ラットのオス 5 匹およびメス 5 匹 (9 週齢)、ならびに B6C3F₁ マウスのオス 5 匹およびメス 5 匹 (9 週齢) に対し、1,1-DCE を 0、10、50、100、500、あるいは 1000mg/kg の濃度で含むコーンオイルを単回経口強制投与し、その致死性を検討する試験を行なった。動物を 14 日間観察した。0、10、50、100、500、ならびに 1000mg/kg の濃度で投与したときの死亡数は、ラットではそれぞれ 0/10、1/10、0/10、0/10、1/10、2/10 匹、マウスでは 0/10、0/10、1/10、0/10、8/10、10/10 匹であった。NTP は、どちらの動物種についても LD₅₀ を計算せず、また毒性の臨床的徴候を報告しなかった。

急性経口または吸入曝露後の毒性の標的臓器は、肝臓、腎臓、ならびに肺のクラーラ細胞である。肝臓における作用には、血清中の肝臓酵素値の上昇 (Jenkins et al., 1972; Jaeger, 1977; Jenkins & Andersen, 1978; Reynolds et al., 1980)、胆細管破裂、細胞質空胞形成、ならびに出血性壊死などの重度の病理組織学的損傷 (Reynolds et al., 1984; Kanz & Reynolds, 1986)、1,1-DCE の共有結合の増加 (Jaeger et al., 1977a,b; Forkert & Moussa, 1991, 1993)、ならびに CYP2E1 による 1,1-DCE の、GSH と反応する中間体への代謝 (Kainz et al., 1993; Lee & Forkert, 1995) により生じる GSH の減少 (Reichert et al., 1978, 1979; Kanz et al., 1988; Forkert & Moussa, 1991, 1993) などがある。これらの研究の詳細は、US EPA (2002d) に報告されている。

腎臓における 1,1-DCE への曝露の毒性作用には、腎臓重量の増加、血中尿素窒素およびクレアチニン値の上昇 (Jenkins & Andersen, 1978; Jackson & Conolly, 1985)、ならびに空胞形成、尿細管拡張、近位尿細管壊死等の病理組織学的変化 (Jenkins & Andersen, 1978; Jackson & Conolly, 1985) などがある。これらの変化は、近位尿細管における CYP2E1 による 1,1-DCE の代謝活性化、GSH 濃度の低下、1,1-DCE の共有結合の増加、ならびに腎臓組織における比較的高濃度の γ -lyase 活性の存在と関連している (Dekant et al., 1989; Brittebo et al., 1993; Dekant, 1996)。また、腎臓における cysteinyl- γ -lyase の阻害物質である aminooxyacetic acid を動物に前投与することにより腎毒性を抑えることができる (Ban et al., 1995; Cavelier et al., 1996)。

(2) 短期毒性

NTP (1982) は、F344 ラットのオスおよびメス (各性 5 匹、9 週齢) に対し、コーンオイルに溶解した 1,1-DCE を 14 日間強制経口投与する試験を行なった。1,1-DCE の濃度が 0、10、50、100、500、1000mg/kg のとき、生存数はそれぞれ 10/10、10/10、10/10、10/10、7/10、3/10 であった。500mg/kg/日以上以上の用量で平均体重が有意に減少した。500 または 1000mg/kg/日を投与されて死亡した全てのラットの肝臓に出血性壊死が認められた。NTP は毒性の臨床徴候を報告しなかった。

NTP (1982) は、B6C3F₁ マウスのオスおよびメス (各性 5 匹、9 週齢) に対し、コーンオイルに溶解した 1,1-DCE を 14 日間強制経口投与する試験を行なった。1,1-DCE の濃度が 0、10、50、100、500、1000mg/kg/日のとき、生存数はそれぞれ 10/10、10/10、10/10、10/10、10/10、0/10 であった。1000mg/kg/日を投与した全てのマウスの肝臓に出血性壊死が認められた。NTP は毒性の臨床徴候を報告しなかった。

NTP (1982) は、F344 ラットのオスおよびメス (各性 10 匹、9 週齢) に対し、コーンオイルに溶解した 1,1-DCE を 0、5、15、40、100、あるいは 250mg/kg/日の用量で強制経口投与する試験を実施した。投与は 1 週間に 5 回の割合で 13 週間行なった。250mg/kg/日を投与した動物および対照動物から代表的な組織 (皮膚、肺および気管支、気管、骨および骨髓、脾臓、リンパ節、心臓、唾液腺、肝臓、膵臓、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、下垂体、副腎、甲状腺、副甲状腺、乳腺、前立腺および精嚢または子宮、精巣または卵巣、脳、胸

腺、喉頭、食道)を採取し、顕微鏡による検査を行なった。全群の肝臓を検査した。250mg/kg/日群の3匹のメスが試験第1週に死亡した。その他のラットは死亡しなかった。250mg/kg/日を投与したオスでは、対照群と比べて平均体重が13%減少した。他の群の平均体重は同じであった。肝臓のみに1,1-DCEによる作用が認められた。250mg/kg/日の投与群では、死亡した3匹のメスに重度の小葉中心性壊死が認められた。250mg/kg/日群の残りの動物には、極軽度から中等度の肝細胞肥大が認められた。また、極軽度から軽度の肝細胞肥大が、100mg/kg/日群のオス10匹中6匹、メス10匹中3匹に認められた。40mg/kg/日以下の用量を投与したラットでは、生物学的に有意な変化は認められなかった。この試験のNOAELは40mg/kg/日である(5日/週の曝露について調節後、28.6mg/kg/日に相当)。LOAELは100mg/kg/日である(5日/週の曝露について調節後、71.4mg/kg/日に相当)。

NTP(1982)は、B6C3F1マウスのオスおよびメス(各性10匹、9週齢)に対し、コーンオイルに溶解した1,1-DCEを0、5、15、40、100、あるいは250mg/kg/日の用量で強制経口投与する試験を行なった。投与は1週間に5回の割合で13週間行なった。100および250mg/kg/日の投与群および対照群から代表的な組織(上のパラグラフを参照)を切除し、顕微鏡で検査した。全群から採取した肝臓も検査した。用量が0、5、15、40、100、250mg/kg/日のとき、生存数はオスでそれぞれ10/10、10/10、10/10、9/10、8/10、0/10、メスで10/10、9/10、9/10、10/10、7/10、1/10であった。100mg/kg/日の用量では、オスでは平均体重が減少したが(14%)、メスでは減少しなかった。40mg/kg/日以下の用量では、生物学的に有意な平均体重の変化は認められなかった。肝臓のみに1,1-DCEによる作用が認められた。250mg/kg/日投与群ではオス10匹中5匹およびメス10匹中5匹に、100mg/kg/日投与群ではオス10匹中2匹およびメス10匹中2匹に肝臓の小葉中心性壊死が認められた。40mg/kg/日以下の用量を投与したマウスでは、生物学的に有意な肝臓の変化は認められなかった。この試験のNOAELは40mg/kg/日である(5日/週の曝露について調節後、28.6mg/kg/日に相当)。LOAELは100mg/kg/日である(5日/週の曝露について調節後、71.4mg/kg/日に相当)。

Quast et al.(1983)は、ビーグル犬(各群4匹、8月齢)を対象に、ピーナッツオイルに溶解した1,1-DCEを0、6.25、12.5、あるいは25mg/kg/日の用量で97日間経口強制投与する試験を行なった。群間に外観および挙動、死亡、体重、摂餌量、血液検査、尿検査、臨床化学検査値、臓器重量、臓器重量/体重比の有意差はなかった。組織に曝露と関連する

肉眼的または病理組織学的変化は認められなかった。肝臓または腎臓に、非蛋白質スルフヒドリル濃度の低下は認められなかった。この試験の無影響量 (NOEL) は 25mg/kg/日 (試験した最大曝露量) であった。

(3) 感作性・免疫毒性

肺のクラーク細胞における作用には、広範な病理組織学的変化 (Forkert & Reynolds, 1982; Forkert et al., 1985, 1990)、細胞増殖による損傷修復 (Forkert et al., 1985)、GSH の枯渇、ならびに CYP2E1 による DCE-epoxide の形成を通じて進む 1,1-DCE の共有結合 (Forkert & Moussa, 1991; Moussa & Forkert, 1992; Lee & Forkert, 1995; Dowsley et al., 1996; Forkert, 1999b) などがある。これらの研究の詳細は、US EPA (2002d) に報告されている。

Warbrick et al. (2001) は、局所リンパ節アッセイを用いて 1,1-DCE の皮膚感作誘発能を試験した。1,1-DCE をアセトン：オリーブ油 (4 : 1 v/v) に溶解し、濃度 0、10、25、または 50% の溶液を調製した。マウスの群 (n=4) に対し、各濃度の試験液 25 μ l を両耳の背側に 1 日 1 回、3 日間局所投与した。 $[^3\text{H}]$ メチルチミジンを注射し、その 5 時間後にマウスを殺処置した。排液性の耳リンパ節を切除し、 $[^3\text{H}]$ チミジンの有無を調べた。1,1-DCE は、試験したどの濃度でも陽性反応を示さなかった。

Siletnik & Carlson (1974) は、オスのアルビノラットを用いて、1,1-DCE の心臓感作に対するエピネフリンの作用を調べた。試験動物 (体重 250-400g) を、0 または 100,000 $\pm$ 2,400mg/m³ の 1,1-DCE に曝露させ、エピネフリンの用量を調節して不整脈を引き起こすために必要な最低濃度を決定した。空気に曝露させた動物では、エピネフリン 4 μ g/kg では心不整脈は誘発されなかった。しかし、1,1-DCE に 58-61 分間曝露した後では 2.0 μ g/kg、64 分間曝露した後では 1.0 μ g/kg、67-80 分間曝露した後では 0.5 μ g/kg のエピネフリンにより致命的な不整脈が発生した。この心臓感作は、1,1-DCE への曝露を中止することにより完全に消失した。

(3) 長期毒性

経口曝露経路による癌のバイオアッセイが、ラット (Ponomarev & Tomatis, 1980; NTP, 1982; Quast et al., 1983; Maltoni et al., 1985)、マウス (NTP, 1982)、ならびにマス (Hendricks

et al., 1995) において行なわれている。これらのバイオアッセイの一部は、最大許容量未満の曝露量で行なわれた。Maltoni et al. (1985) によるバイオアッセイでは動物の曝露期間が1年のみであった。ラットにおけるバイオアッセイ (Quast et al., 1983)、ならびにマウスにおけるバイオアッセイ (NTP, 1982) は十分な期間で行なわれ、共に最大曝露量で肝臓に多少の毒性が認められた。どちらのバイオアッセイからも、経口曝露させた 1,1-DCE が発癌物質であることを示す有意な証拠は得られなかった。

Quast et al. (1983) は、Sprague-Dawley ラット (6-7 週齢) を対象に、1,1-DCE の 2 年間慢性毒性および発癌性試験を行い、その結果を要約した。Humiston et al. (1978) は、その試験の詳細なデータを報告した。動物の構成は、対照群が各性 80 匹ずつのラット、各曝露群が各性 48 匹ずつのラットであった。1,1-DCE は、0、50、100、または 200 mg/L の公称濃度で飲料水に混ぜてラットに投与した。2 年間の時間荷重平均曝露量は、オスでは 7、10、20 mg/kg/day、メスでは 9、14、30 mg/kg/day であった。群間に外観および挙動、死亡、体重、摂餌量、摂水量、血液検査、尿検査、臨床化学検査値、臓器重量、あるいは臓器重量体重比の有意差はなかった。試験開始から 1 年間が経過した時点で、肝臓および腎臓に非蛋白質スルフヒドリル濃度の低下は認められなかった (Rampy et al., 1977)。

ラットに認められた、投与に関連した唯一の影響は、極軽度の肝細胞中央域脂肪変化および肝細胞腫大であった。試験終了時のオスラットでは、極軽度の肝細胞脂肪変化の発生率の上昇 (対照群 14/80、50 mg/L 群 5/48、100 mg/L 群 13/48、200 mg/L 群 19/47)、ならびに極軽度の肝細胞腫大の発生率の上昇 (対照群 0/80、50 mg/L 群 1/48、100 mg/L 群 2/48、200 mg/L 群 3/47) が認められた。これらの変化は 200 mg/L 群でのみ統計的に有意であった ($P < 0.05$)。試験終了時のメスラットでは、極軽度の肝細胞脂肪変化の発生率の上昇 (対照群 10/80、50 mg/L 群 12/48、100 mg/L 群 14/48、200 mg/L 群 22/48、100 および 200 mg/L 群に関して統計的に有意 [$p < 0.05$])、ならびに極軽度の肝細胞腫大の発生率の上昇 (対照群 3/80、50 mg/L 群 7/48、100 mg/L 群 11/48、200 mg/L 群 20/48、全群で統計的に有意 [$P < 0.05$]) が認められた。どの曝露量でも肝細胞壊死は認められなかった。また、肝臓重量の変化、肝臓の損傷の診断基準となる臨床化学検査値の変化、あるいはその他の肝臓機能異常の徴候はなかった。報告された肝細胞腫大が極軽度であったため、この作用は生物学的に有意とはみなさず、この試験では有害作用としなかった。しかし、この試験において、統計的に有意な肝細胞中央域脂肪変化は極軽度の有害作用とした。そのため、オスラットにおけ

る NOAEL は 10mg/kg/日、LOAEL は 20mg/kg/日である。メスラットにおける NOAEL は 9mg/kg/日、LOAEL は 14mg/kg/日である。US EPA は、メスラットの結果について BMD 分析を行なった (付録 4)。メスラットでは、BMD₁₀ (10%の反応率に関する BMD) は 6.6mg/kg/日、BMDL₁₀ は 4.6mg/kg/日である。

(4) 生殖・発生毒性試験

器官形成期の妊婦ヘトリクロロエチレン及びジクロロエチレンを投与した場合に胎児に心臓の奇形が誘発されるとの仮説を検証するため、Sprague-Dawley ラットにトリクロロエチレン及びジクロロエチレンを含んだ水を 3 期間 (妊娠前の期間のみ、妊娠前から妊娠期間、妊娠期間のみ) に投与した。胎児 2,045 子を検査した。妊娠前のみ投与した母から胎児には奇形の発生頻度の上昇は認められなかった。妊娠前から妊娠期間通じて投与母からの胎児では心臓の奇形の発生頻度の上昇が認められた。妊娠期間のみにトリクロロエチレン (高濃度群) の投与した母から胎児にも心臓の奇形の発生頻度の上昇は認められた。その他の奇形は認められなかった。結論として、器官形成期にトリクロロエチレン及びジクロロエチレンを投与すると、心臓のみに奇形を誘発する。胎児の心臓奇形の発生頻度が上昇した原因は、妊娠中のラットにトリクロロエチレン及びジクロロエチレンを飲料水に混ぜて暴露したためである (Dawson et al. 1993)。

ビニリデンクロライドの生殖毒性及び発生毒性を検討するため、Sprague-Dawley ラットを用いて、3 世代の生殖・発生毒性試験を実施した。投与量は、0、50、100、200 ppm で飲水投与で暴露した。F0 世代のラットの繁殖能力に低下が 4 投与群のうち 3 投与群で認められた。最高濃度投与群の F0 から出生した F1b 世代への同腹子数の低下が認められた。しかし、F1b 世代の生殖係数は F1a 世代の値より高いものであった。F2、F3a、F3b、F3c には、本質的に生殖能力の低下は認められなかった。F2 及び F3a 世代の新生児の生存率は、対照群と比較して低下していたが、その値はバックグラウンドデータの範囲内であった。F3a、F2b、F3c 世代の同腹子には、明らかな影響は認められなかった。病理組織学的検査の結果、肝臓の脂肪変性が認められた。結論として、ビニリデンクロライドの飲水投与では、肝臓に用量相関性の変化が認められたが、生殖能力への影響は多世代を通じて認められなかった (Nitschke et al. 1983)。

Nitschke et al. (1983) は、Sprague-Dawley ラットにおける 1,1-DCE の生殖および発生毒性を評価した。3 世代の試験動物に対し、1,1-DCE を 0 (開始時にオス 15 匹、メス 30 匹)、50、100、あるいは 200mg/L (開始時にオス 10 匹およびメス 20 匹) の公称濃度で含む飲料水を与えた。摂水量に関する情報は公表されなかった。この試験は、同じ濃度で 1,1-DCE を含む飲料水を用いた Quast et al. (1983) と対になる試験であった。Quast et al. (1983) の試験では、メスの平均曝露量は 9、14、30mg/kg/日であった。100 日間の曝露後、ラットを交配した。この 3 世代試験では、どの曝露量でも受精能指数、平均同腹仔数、仔動物の平均体重、あるいは仔動物の生存期間に生物学的に有意な変化はなかった。飲料水から 1,1-DCE を摂取した母動物から生まれた F₂ および F_{3a} 同腹仔では、生存率が同時対照より短かった。しかし、生存指数は、試験施設の、そのラット系統の対照値の範囲内であった。彼らは、F₂ における生存指数の低下を、1,1-DCE に曝露した母動物における出産時の同腹仔数の増加によるものとした。F_{3a} 同腹仔に認められた見掛けの影響は、その後に F_{3b} または F_{3c} の同腹仔を得るために行なった同じ成獣の交配では繰り返されなかった。彼らは、F_{3a} 同腹仔における生存率の低下を偶発的なものとみなした。子宮内、授乳期、ならびに離乳後に飲料水に混ぜた 1,1-DCE に曝露したラットの組織の病理組織学的検査から、ラット成獣に極軽度の肝細胞脂肪変化、ならびに可逆性の顕著な肝小葉パターンが認められた(データは報告されていないが、この結果は Quast et al.[1983]の慢性バイオアッセイの報告結果と一致している)。これらの影響は、F₁ 世代の 100 および 200mg/L 群、ならびに F₂ 世代の全群に認められた。彼らは発生率のデータを発表せず、また統計的解析を報告しなかった。ラットを、肝臓に軽度の用量と関連した変化を引き起こす濃度で飲料水に混ぜた 1,1-DCE に曝露させても、6 組の同腹仔を生み出した 3 世代にわたるラットの生殖能力に影響は生じなかった。飲料水中の 1,1-DCE 曝露に関し、この試験の生殖および発生毒性の NOEL は 200mg/L (試験した最大曝露量であり、約 30mg/kg/日に相当) である。

Murray et al. (1979) は、妊娠 Sprague-Dawley ラット (体重 250g) に対し、1,1-DCE を 0 mg/L (27 匹) または 200mg/L (26 匹) の割合で飲料水に混ぜて投与し、その発生毒性を評価した。ラットは、妊娠第 6-15 日に 40mg/kg/日に曝露した。標準的な軟組織および硬組織検査法を使用した場合、胚に催奇形性は認められず、母動物にも仔動物にも毒性の証拠はなかった。この試験の発生毒性の NOEL は 40mg/kg/日である (試験した唯一の曝露量)。

Dawson et al. (1993) は、メスの Sprague-Dawley ラット (体重 250g) に対し、1,1-DCE

を 0.15 または 110 mg/L の割合で飲料水に混ぜて投与し、それが胎仔の心臓に変化を誘発する力を評価した。すなわち、ラットに、交配前 61 日間、あるいは交配前 48 日間および妊娠中 20 日間に 1,1-DCE を 110 mg/L の割合で投与した。他のラットには、交配前 82 日間、あるいは交配前 56 日間および妊娠中 20 日間に 1,1-DCE を 0.15 mg/L の割合で投与した。妊娠第 22 日に母動物を屠殺し、妊娠子宮を摘出し、検査した。母動物の体重増、あるいは平均吸収部位（発生が始まったが、後に吸収が生じた部位）、あるいは平均着床部位（着床以降に発生したようには思われず、子宮筋層線のみを含んでいる部位）に対する影響はなかった。交配前にのみ 1,1-DCE に曝露した母動物では、心臓の変化の発生率は上昇しなかった。しかし、交配前および妊娠中の両方に曝露した母動物では、心臓の変化（心房中隔、僧帽弁、ならびに大動脈弁の変化）が認められる胎仔の割合が統計的に有意に上昇した ($P<0.01$)。心臓の変化の発生率は、対照群で 7/232 (3%)、0.15 mg/L 群で 14/121 (11.6%)、110 mg/L 群で 24/184 (13%) であった。

この統計的解析は、影響が生じた胎仔の合計発生数に基づいていた。個々の胎仔ではなく、母動物が曝露したため、枝分れ分析が望ましい。そのような解析は、同腹仔内の相関関係、ならびに同腹仔内の影響の枝分れの可能性を考慮する。しかし、必要なデータが全て揃っていたわけではなかったため、その分析は行なわれていない。この試験の報告者 (B. Dawson、私信、2001) から、各群の曝露情報の誤植を直し、影響が生じた同腹仔数、ならびに同腹仔あたりの影響が生じた胎仔数を示す追加情報が提供された。妊娠前および妊娠中の母動物の曝露量は、対照群、0.15 mg/L 群、110 mg/L 群でそれぞれ 0、0.02、ならびに 18 mg/kg/日であった。影響が生じた同腹仔数は、それぞれ 5/21 (24%)、8/11 (73%)、ならびに 13/17 (76%) であった。影響が生じた同腹仔のみを考慮した場合の同腹仔あたりの影響が生じた胎仔の平均数は、それぞれ 1.40 (同腹仔における胎仔の 13%)、1.75 (同腹仔における胎仔の 16%)、ならびに 1.85 (同腹仔における胎仔の 17%) であった。全ての同腹仔を考慮した場合、同腹仔あたりの影響が生じた胎仔の平均数は、それぞれ 0.33 (同腹仔における胎仔の 3%)、1.27 (同腹仔における胎仔の 12%)、ならびに 1.41 (同腹仔における胎仔の 13%) であった。

Dawson et al. (1993) は、標準的な発生毒性試験プロトコルよりはるかに徹底的に心臓の発生における変化を評価した。他の研究あるいは試験施設からは、そのような変化の背景率あるいは機能的重要性に関する情報は得られない。対照の胎仔における変化の発生率(全

胎仔の 3%、全同腹仔の 24%、同腹仔あたりの影響が生じた胎仔数 1.40) から、背景発生率が高いことが示唆されている。彼らは、投与群がわからない状態で検査を行なったと報告しているため、データには観察者の偏りの影響がないと思われる。

Dawson et al. (1993) の試験では、曝露－反応関係は明らかになっていない。曝露度を 900 倍にしても、どの影響の尺度でも反応の有意な増加は認められなかった。3 世代の試験 (Nitschke et al., 1983) で成長あるいは生存に対する生物学的に有意な影響が報告されなかったため、心臓の変化の生物学的有意性は疑問である。出生前の発生試験では、心臓に対する影響は報告されなかった (Murray et al., 1979)。しかし、その試験では、妊娠期間中に 1,1-DCE に曝露していない時期があった。1,1-DCE の薬物動態を考えれば、心臓の変化と曝露の間に因果関係があることは疑わしい。Dawson et al. (1993) が用いた曝露量は、ラット肝臓における CYP2E1 の飽和レベルより低い。特に、母動物に投与された 1,1-DCE は全て肝臓で代謝され、肝臓で GSH または高分子と反応する (セクション 7 の考察および参考文献を参照)。そのため、有意量の 1,1-DCE、あるいは毒性代謝産物が胎仔の区域に存在する可能性は極めて低い。CYP2E1 は胎仔の肝臓では発現しないが、生後まもなく発現しはじめる (Cresteil, 1998)。胎仔心臓組織における CYP2E1 発現に関する情報はない。しかし、心臓組織は一般に生体異物の有意な代謝能力を持つ組織とは考えられない。これらの理由のために、1,1-DCE への曝露により心臓の変化が生じたと結論することはできない。

(5) 遺伝毒性試験

1,1-DCE の遺伝毒性に関しては、かなり広範なデータベースが存在する。遺伝毒性試験結果の完全な要約を表 2 に示した。1,1-DCE は、外因性代謝活性化系の存在下で *Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* に突然変異を誘発した。また、1,1-DCE は、代謝活性化系がない状態で *Salmonella typhimurium* TA 100 に対して弱い突然変異誘発性を示した。*Saccharomyces cerevisiae* では、1,1-DCE は *in vitro* およびマウスの宿主媒介性アッセイにおいて復帰突然変異および有糸分裂性遺伝子変換を誘発した。*Sacharomyces cerevisiae* を用いた試験では、1,1-DCE は代謝活性化の存在および不在下で異数体を誘発した。*In vitro* では、外因性代謝系の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞で遺伝子突然変異が増加したが、チャイニーズハムスターの肺細胞では増加しなかった。1,1-DCE は、外因性代謝活性化系の存在下でチャイニーズハムスターの肺細胞において姉妹染色分体交換を誘発したが、代謝活性化系がない状態では誘発しなかった。*in vivo* の試験では、1,1-DCE は、マウスの骨髄

または胎児赤血球、あるいはラットの骨髄において小核あるいは染色体異常を誘発せず、またマウスまたはラットにおいて優性致死突然変異を誘発しなかった。マウスリンパ腫系の染色体損傷試験は、行なわれていない。

Reitz et al. (1980) は、1,1-DCE が、ラットおよびマウスの肝臓および腎臓で DNA アルキル化、DNA 修復、ならびに DNA 複製を引き起こす能力を調べた。オスの Sprague-Dawley ラット(体重 200-250g)およびオスの CD-1 マウス(体重 18-20g)に対し、40 または 200mg/m³ に 6 時間吸入曝露させた。200mg/m³ では、ラットおよびマウスの両方において DNA アルキル化が極わずかにのみ増加した。同様に、200mg/m³ でマウス腎臓における DNA 修復が極わずかにのみ増加した。しかし、組織損傷 (200mg/m³ での腎臓ネフローゼ、40mg/m³ での極わずかな影響)、DNA 複製の増加 (40mg/m³ で [³H]チミジン取り込みの 7 倍の増加、200mg/m³ で 25 倍の増加)、ならびに有糸分裂数の増加が生じた。40 または 200mg/m³ を吸入したマウスの肝臓には病理組織学的損傷、あるいは DNA 複製の増加は認められなかった。ラットでは、40mg/m³ で腎臓の DNA 複製がわずかに増加したが ([³H]チミジン取り込みの 2 倍の増加)、肝臓では増加しなかった。このアッセイは、200mg/m³ に曝露したラットでは行なわれなかった。

(6) 発がん性試験

中間化合物およびモノマーが広く使用されている塩化ビニリデン(純度 99%)について、亜慢性試験および慢性発癌試験が、F344/N ラットと B6C3F1/N マウスにおいて実施された (NTP 1982)。亜慢性試験では、0、5、15、50、100、または 250 mg/kg/bw の用量で、両性のラットおよびマウスの各群 10 匹に、週 5 回、13 週間、コーンオイル中の塩化ビニリデンが強制経口投与された。この試験の終わりには、これらの動物からの代表的組織が病理組織学的検査に供された。肝臓は塩化ビニリデンの毒性のための標的臓器とみなされた。

両性の F344/N ラットおよびの B6C3F1/N マウス各 50 匹を用いた 104 週慢性経口暴露試験が、第一に塩化ビニリデンの発がん可能性のポテンシャルを決定するために実施された。塩化ビニリデンは 1 または 5 mg/kg (ラット) および 2 または 10 mg/kg (マウス) の用量でコーンオイルに懸濁したものを強制経口投与した。両性のラットおよびマウス各 50 匹は、溶媒コントロールとしてコーンオイルのみを投与された。

試験のほとんどにわたって、投与群の両性のラットおよび高用量群の雌マウスで、平均

体重がコントロールのそれらより少し低かった。生存または一般症状について化合物に関連した影響がなかったということは、両性のラットとマウスで、さらに高い用量を許容したかもしれないことを示唆する。全群のラットで生存の顕著な違いが全く観察されない間、はからずも、82 週の間 12 匹のコントロール群および 10 匹の低用量群の雄が剖検された；これは雄のラット試験における感受性を損ったかもしれない。病理組織学的検査の結果は、高用量群の雄および低用量群の雌マウスで肝臓の壊死の発生率の増加が認められ、高用量群の雌雄のラットでは慢性腎炎が示された。唯一観察された有意な ($P>0.05$) 腫瘍発生率の増加は、低用量の雌マウスに存在した。すなわち、リンパ腫 (2/48、9/49、6/50) およびリンパ腫または白血病 (7/48、15/49、7/50)。これらの増加は、塩化ビニリデン投与に関連するとは考えられなかった。なぜなら、同様な影響は、高用量群の雌マウスまたは雄のマウスまたはラットには認められなかったからである。

この動物試験の条件下では、強制経口投与された塩化ビニリデンは、雌雄の F344/N ラットまたは B6C3F1/N マウスにおいて発がん性は示さなかった。この試験で用いた最大耐量をはっきり証明されなかったが、以前に報告された試験では、塩化ビニリデンの吸入暴露と発がん性が関連することを示しているため、この試験が、試験物質が発がん物質ではないという証拠として取られるべきではない (NTP 1982)。

ビニルデンクロライドの慢性毒性及び癌原性を検討するため、2 年間の Sprague-Dawley ラットの試験を実施した。また、亜慢性毒性の検討のためにビーグル犬を用いて 97 日間の毒性試験を実施した。ラットの投与は飲水投与で 50、100、200 ppm の濃度で実施した。体重と摂水量から、投与量は雄で 7、10、20mg/kg/day、雌で 9、14、30 mg/kg/day であった。イヌにはピーナツ油を溶媒にしてゼラチンカプセルに詰めて投与した。投与量は 6.25、12.5、25 mg/kg/day であった。臨床症状では、対照群と比較して有意な差はラット及びイヌともに認められなかった。また、ラットの摂水量にも対照群と比較して差は認められなかった。ラットで唯一被検物質に起因した変化が、病理組織学的検査での肝臓で認められた。雌の全群及び雄の最高濃度投与群でのみに脂肪変性を伴う肝細胞の病変が認められた。新生物性の所見はラットの全群とも認められなかった。イヌでは被検物質に起因する解剖学的検査及び病理組織学的検査でも一切の変化が認められなかった (Quast et al. 1983)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC (IARC 1999)

IARC は、1,1-ジクロロエチレンのヒトにおける発がん性の証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠は限られているとして、1,1-ジクロロエチレンの発がん性をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない；not classifiable as to its carcinogenicity to humans）に分類した（IARC 1999）。この評価は次の知見に基づいている。

1,1-ジクロロエチレンに暴露された作業員について 2 つのコホート研究が行われたが、両研究とも大きな限界があり、発がん性の評価ができない。また、米国の合成化学プラントで観察された肺がんの増加と 1,1-ジクロロエチレンへの暴露との間には、特定の関係が見出されなかった。

1,1-ジクロロエチレンの発がん性試験は、マウスとラットへの経口投与及び吸入暴露により、マウスへの皮下投与及び局所塗布により、ハムスターへの吸入暴露により行われた。マウスとラットにおける経口投与試験では、陰性の結果であった。雌マウスの皮膚塗布試験では、1,1-ジクロロエチレンはイニシエーターとしての活性を示したが、反復皮膚塗布の一試験では皮膚腫瘍は生じなかった。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 CICAD

TDI 設定

雌の Sprague-Dawley ラットへの経口暴露で認められた臨界影響は、ごくわずかな肝細胞中央域の脂肪変化である (Quast et al. 1983)。この影響の BMDL₁₀ は、4.6 mg/kg/day である。総不確実性係数を 100 とし、BMDL₁₀ から耐容摂取量が 0.05 mg/kg/day と算出される (4.6mg/kg/日 ÷ 100 = 0.046、四捨五入して 0.05 mg/kg/day)。不確実性係数のデフォルト値を変える根拠となるデータがなかったため、種差および個人差にそれぞれ 10 の不確実性係数を使用した。

経口暴露のどの試験でも、1,1-DCE が発がん性物質であることを示す証拠は得られなかった。そのため、経口傾斜係数は得られない。吸入暴露経路による 1 件のバイオアッセイでは、発がん性を示唆する証拠が明らかになっている。しかし、その試験からは、吸入単

位リスクの誘導の根拠となる、十分な説得力をもった証拠は得られていない。

不確実係数についての評価

空気、地表水、地下水、ならびに飲料水中の 1,1-DCE の量的推定値は、それぞれの環境独自の条件に応じて大きく変動する。

1 件の疫学的試験では影響が認められなかったため、肝臓、肺、腎臓が標的臓器であることを示す実験動物データが、ヒトにとっての正しい標的臓器を示しているのかどうかには、多少の疑問がある。しかし、CYP2E1 はヒトから採取した肝臓および肺組織に発生することが実証されているため、それらの組織がヒトにおける標的臓器となる可能性がある。ヒトの腎臓組織には CYP2E1 が含まれないことがデータから示唆されているため、ヒトの腎臓は 1,1-DCE の標的臓器ではないことが示唆される。また、催奇形性が臨界影響であることを示す証拠もないが、飲料水から 1,1-DCE を摂取した妊娠ラットでは、摂取後の心臓の発生に変動が生じることを示す多少の証拠が存在する。しかし、これらの影響が、1,1-DCE への曝露に直接起因するかどうかは不明である。これらの心臓の構造的変動の生物学的重要性は明らかではない。

1,1-DCE の発がん性の評価については、多くの不確定事項がある。吸入曝露によるバイオアッセイの多くは、最大耐量を用いて、あるいは動物の生涯を通じて行なわれたものではない。また、ヒトにおける 1,1-DCE の代謝経路に関する我々の知識は不十分である。ヒトにおける 1,1-DCE の初期酸化は CYP2E1 を通じて発生する可能性が高いが、1,1-DCE を活性化できる他の CYP アイソフォームが存在すると考えられる。そのため、ヒトには、Maltoni et al. (1985) が雄のマウスの腎臓において観察した見掛けの種および性別特異的な反応と類似した、種特異的な発癌反応が存在する可能性が多少ある。

ヒトでは有用なデータが存在しないため、ヒトにおける曝露－反応評価は不確かである。種差の外挿は、経口曝露については 10、吸入曝露については 3 の値を用いて実施されている。また、10 という不確実性係数で、ヒトにおける CYP2E1 の発現の変動が十分に説明されるのかどうかについても不確かである。

8.4 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版 (WHO 2004) および第 2 版 (1996)

Sprague-Dawley ラットの 2 年間飲水投与 (雄 7、10、20 mg/kg/day、雌 9、14、30 mg/kg/day) 試験 (Quast et al. 1983) における肝臓への影響 (肝細胞腫脹、脂肪変化) の雌の LOAEL :

9 mg/kg/day に、不確実係数 1000（種差および個人差に 100、NOAEL でなく LOAEL を使用したことおよび発がんポテンシャルについて 10）を適用して TDI を 9 µg/kg とした。

〔参考〕

TDI の飲料水からの寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L として、ガイドライン値 0.03 mg/L（端数処理値）が設定された。

8.5 米国 EPA（IRIS）

・経口 RfD（U.S. EPA 2002）

影響（Critical Effect）	用量*	不 確 実 係 数 （UF）	修正係数 （MF）	参照用量 （RfD）
肝毒性（脂肪変化）	NOAEL: 9 mg/kg/day LOAEL: 14 mg/kg/day			
ラット慢性（2 年間）飲水 投与試験 （Quast et al. 1983）	BMDL ₁₀ : 4.6 mg/kg/day	100 ** （種差および 個人差）	1	5×10 ⁻² mg/kg/day

* 動物の飲水量測定値による換算

** ラットに認められた最小影響である脂肪変化は、肝機能に悪影響を与えた証拠がなくグルタチオンレベルの減少もないため有害影響とは見なさなかったが、低値である BMDL₁₀ を用いて RfD を算出することによって、肝臓をより重篤な影響（脂肪肝や肝壊死）から保護する値になると考えられる。

参考文献

- ^{13C-34} Dawson BV, Johnson PD, Goldberg SJ, Ulreich JB (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water. Journal of the American College of Cardiology, 21:1466–1472.
- ^{13C-43} Dowsley TF, Reid K, Petsikas D, Ulreich JB, Fisher RL, Forkert PG (1999) Cytochrome P-450-dependent bioactivation of 1,1-dichloroethylene to a reactive epoxide in human lung and liver microsomes. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 289:641–648.
- ^{13C-55} Forkert P-G (2001) Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. Drug Metabolism Reviews, 33:49–80.
- ^{13C-99} Liebler DC, Meredith TM, Guengerich FP (1985) Formation of glutathione conjugates by reactive metabolites of vinylidene chloride in microsomes and isolated hepatocytes. Cancer Research, 45:186–193.
- ^{13C-100} Liebler DC, Latwesen DG, Reeder TC (1988) S-(2-chloroacetyl) glutathione, a reactive glutathione thio ester and a putative metabolite of 1,1-dichloroethylene. Biochemistry, 27:3652–3657.

- 6 ^{13C-106} McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Gehring PJ (1978a) The pharmacokinetics of [¹⁴C]vinylidene chloride in rats following inhalation exposures. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:599–610.
- 7 ^{13C-107} McKenna MJ, Zempel JA, Madrid EO, Braun WH, Gehring PJ (1978b) Metabolism and pharmacokinetic profile of vinylidene chloride in rats following oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:821–835.
- 8 ^{13C-113} Murray FJ, Nitschke KD, Rampy LW, Schwetz BA (1979) Embryotoxicity and fetotoxicity of inhaled or ingested vinylidene chloride in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 49:189–202.
- 9 ^{13C-115} Nitschke KD, Smith FA, Quast JF, Norris JM, Schwetz BA (1983) A three-generation rat reproductive toxicity study of vinylidene chloride in the drinking water. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:75–79.
- 10 ^{13C-116} NTP (1982) Carcinogenesis bioassay of vinylidene chloride in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage study). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP Technical Report Series No. 228).
- 11 ^{13C-122} Ott MG, Fishbeck WA, Townsend JC, Schneider EJ (1976) A health study of employees exposed to vinylidene chloride. *Journal of Occupational Medicine*, 18:735–738.
- 12 ^{13C-126} Ponomarev V, Tomatis L (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, 37:136–141.
- 13 ^{13C-128} Putcha L, Bruckner JV, D’Souza R (1986) Toxicokinetics and bioavailability of oral and intravenous 1,1-dichloroethylene. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:240–250.
- 14 ^{13C-129} Quast JF, Humiston CG, Wade CE, Ballard J, Beyer JE, Schwetz RW, Norris JM (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3:55–62.
- 15 ^{13C-134} Reitz RH, Watanabe PG, McKenna MJ, Quast JF, Gehring PJ (1980) Effects of vinylidene chloride and DNA synthesis and DNA repair in the rat and mouse: a comparative study with dimethylnitrosamine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 52:357–370.
- 16 ^{13C-150} Speers-Schneider P, Dekant W (1995) Renal tumorigenicity of 1,1-dichloroethene in mice: the role of male-specific expression of cytochrome P450 2E1 in the renal bioactivation of 1,1-dichloroethene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 130:48–56.
- 17 ^{13C} CICAD. 2003. Concise International Chemical Assessment Document 51. 1,1-Dichloroethene. World Health Organization.
- 18 ^{13IA} IARC 1999. Vinylidene chloride. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part three). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1163-1180

シス-1,2-ジクロロエチレン (cis-1,2-dichloroethylene)
トランス-1,2-ジクロロエチレン (trans-1,2-dichloroethylene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003³⁵)

名称	シス-1,2-ジクロロエチレン	トランス-1,2-ジクロロエチレン
CAS No.	156-59-2	156-60-5
	540-59-0 (Mixed isomers)	
分子式	$C_2H_2Cl_2$ / $ClCH=CHCl$	
分子量	96.95	

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003³⁵)

名称	トランス-1,2-ジクロロエチレン	シス-1,2-ジクロロエチレン
物理的性状	特徴的な臭気のある、無色の液体	
沸点 (°C)	60.3	48.0～48.5
融点 (°C)	-81.5	-49.4
比重 (水=1)	1.28	1.26
水への溶解性	溶けにくい	
水オクタノール分配係数 (log Pow)	1.86	2.09
蒸気圧 (kPa (20°C))	24.0	35.3
相対蒸気密度 (空気=1)	3.34	3.34
引火点 (°C (C.C.))	6	2～4
発火温度 (°C)	460	460
爆発限界 (vol%空气中)	9.7～12.8	9.7～12.8

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003³⁵)

用途

(シス体): トランス異性体との混合物として他の塩素系溶剤の製造工程中に反応中間体として使用。溶剤、染料抽出、香料、ラッカー等にも使用。(H4 専門委員会報告)

(トランス体): シス異性体との混合物として他の塩素系溶剤の製造工程中に反応中間体として使用され、また、溶剤、染料抽出、香料、ラッカー等にも使用される。(H4 専門委員会報告監視項目)

使用実績：名称：シス-1,2-ジクロロエチレン、トランス-1,2-ジクロロエチレン

使用量：－
生産量：－
輸出量：－
輸入量：－

4. 現行規制等（厚生労働省 2003³⁵および内閣府食品安全委員会作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.05 mg/L（cis および trans の和として）（WHO DWGL）

0.04 mg/L（cis）（trans は水質管理目標として）（日本 水質基準）

* mg/L（Codex NMW）

0.05 mg/L（Codex BPW）

* mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

cis：0.07 mg/L, trans：0.1 mg/L（EPA Maximum Contaminant Level）

cis：0.07 mg/L, trans：0.1 mg/L（EPA Maximum Contaminant Level Goal）

* mg/L（EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.004 mg/L、労働安全衛生法 ×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003³⁵）

シス体：

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値 or 指針値(0.04 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
H12	原水	5,206	5,191	3	4	2	0	0	1	0	1	3	1
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,094	3,083	3	3	2	0	0	1	0	1	0	1
	その他	816	812	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0
	浄水	5,519	5,511	3	2	2	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,048	3,043	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	その他	1,170	1,167	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0

(14) シス-1,2-ジクロロエチレン
(36) トランス-1,2-ジクロロエチレン

(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	6 / 36,846	1 / 4,673	1 / 5,200	0 / 5,233	1 / 5,473	2 / 5,516	0 / 5,545	1 / 5,206
浄水	1 / 38,373	1 / 5,140	0 / 5,421	0 / 5,386	0 / 5,606	0 / 5,598	0 / 5,703	0 / 5,519

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

トランス体:

○要監視項目調査

年度		測定地点数	指針値(0.04 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	1,398	1,398	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	764	764	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	36	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	598	598	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	0
	浄水	335	335	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	166	166	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	161	161	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	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 / 7,136	/	/	0 / 1,446	0 / 1,460	0 / 1,501	0 / 1,331	0 / 1,398
浄水	0 / 1,472	/	/	0 / 264	0 / 275	0 / 307	0 / 291	0 / 335

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 2003³⁵⁾)

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

概要

1,2-ジクロロエチレンは肺で急速に吸収されるようである。ヒトの 1 件の研究では、吸入された 1,2-ジクロロエチレンの約 75%が肺を通して吸収された、と報告されている。1,2-ジクロロエチレンは肝臓において肝臓ミクロソームのチトクロム P-450 で代謝され、ジクロロエタノールおよびジクロロ酢酸を生成する。動物での試験において、シス異性体はトランス異性体よりも急速に代謝され、シス異性体はしばしばチトクロム P-450 の活性を阻害ないし破壊したのに対し、トランス異性体はしばしば同酵素レベルを上昇させた (ATSDR 1996²⁾)。ヒトおよび動物における 1,2-ジクロロエチレンの排泄については、情報がない。

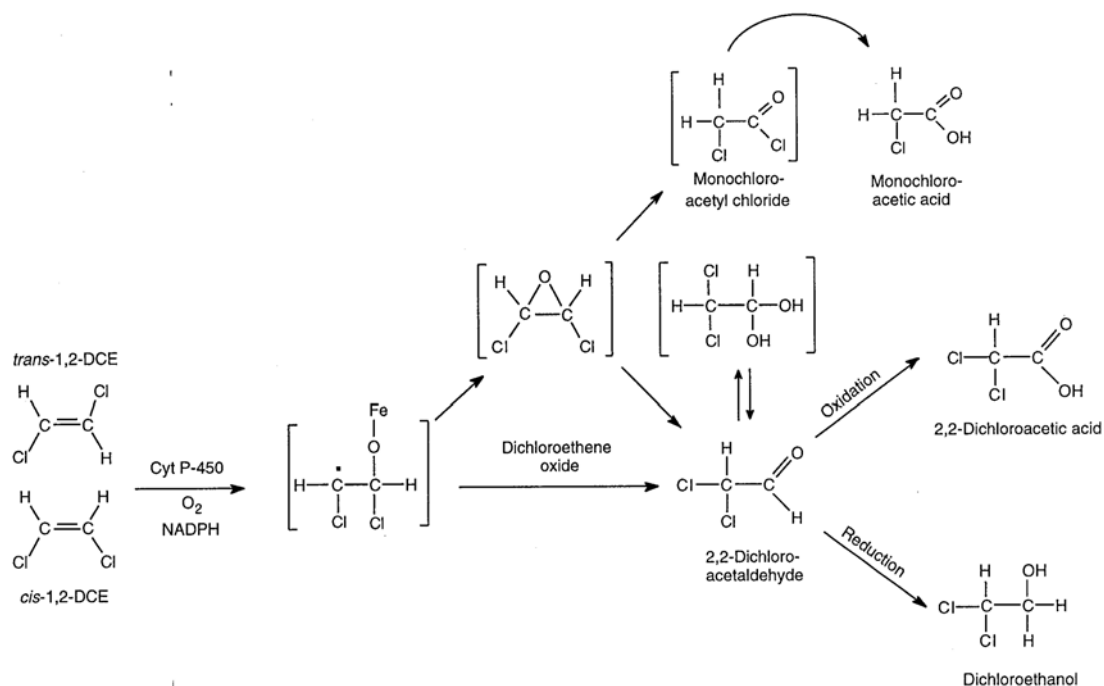
吸収

シス-あるいはトランス-1,2-ジクロロエチレンの吸収速度および吸収率に関する研究は見つからなかった。

代謝

1,2-ジクロロエチレンの代謝は、まず、肝臓ミクロソームのチトクロム P-450 を触媒として起こる (Costa and Ivanetich 1982⁹, 1984¹⁰)。直接の証拠はないが、エポキシドの合成に関する研究が示唆するところによると、この代謝にはエチレンの二重結合のエポキシ化が関与し、二塩素化エポキシドが生成される (図)。この二塩素化エポキシドはその後非酵素的転位を受けると考えられる。肝臓ミクロソームおよび肝細胞による 1,2-ジクロロエチレンの代謝に関する研究から、ミクロソーム・チトクロム P-450 の主代謝物はジクロロアセトアルデヒドであること、そして次に、多くが、サイトゾル・アルデヒドおよび／またはミトコンドリア・アルデヒドおよび肝細胞内に存在するアルコール脱水素酵素によりジクロロエタンおよびジクロロアセテートに変換されること、を示す証拠が得られている (Costa and Ivanetich 1982⁹, 1984¹⁰)。これは、1,2-ジクロロエチレンのシスおよびトランス両異性体が灌流ラット肝臓によりジクロロエタノールおよびジクロロ酢酸に変換された、という報告 (Bonse et al. 1975⁵) と一致する。

(14) シス-1,2-ジクロロエチレン
(36) トランス-1,2-ジクロロエチレン



Adapted from Costa and Ivanetich 1982

図 1,2-ジクロロエチレンの代謝概要 (仮定) (ATSDR 1996²⁾)

シス-1,2-ジクロロエチレンとトランス-1,2-ジクロロエチレンの代謝には類似性と相違が観察されている。両異性体とも肝臓チトクロム P-450 の活性部位と結合する、とされている (Costa and Ivanetich 1982⁹⁾)。さらに、チトクロム P-450 の典型的阻害剤は両異性体からジクロロアセトアルデヒドが生成されるのを阻害する、ということも示されている。1,2-ジクロロエチレンの結合および代謝はチトクロム P-450 の型に特異的なものではないようである。シス異性体は *in vitro* における肝臓ミクロソーム内での回転率がトランス異性体の4倍であった。これは分離・灌流したラット肝臓での研究結果 (シス異性体の代謝はトランス異性体の代謝よりも急速であったこと (Bonse et al. 1975⁵⁾) と一致する。このほか、ラットの肝細胞において、シス-1,2-ジクロロエチレンとトランス-1,2-ジクロロエチレンではジクロロエタノールおよびジクロロ酢酸の生成速度に差があることが報告されている (Costa and Ivanetich 1984¹⁰⁾)。

いくつかの報告が、1,2-ジクロロエチレンはチトクロム P-450 および混合機能オキシダーゼの活性を変化させる、ということを示唆している。McMillan (1986²⁴⁾) は、チトクロム P-450 依存性のミクロソーム代謝が 1,2-ジクロロエチレンの両異性体により抑制されることを報告したのに対し、Paolini et al. (1992²⁸⁾) はチトクロム P-450 酵素がトランス-1,2-ジ

クロロエチレンにより誘導されると報告した。Freundt and Macholz (1978¹³) は、ラットを 200 ppm の両異性体に単回 8 時間吸入暴露し、1,2-ジクロロエチレンの両異性体が *in vitro* でヘキソバルビタールの代謝を競合的に阻害することを明らかにした。シス異性体の影響はトランス異性体よりも強力であった。さらに、トランス-1,2-ジクロロエチレンは肝臓ミクロソームによるアミノピリンの酸化的脱メチルおよび p-ニトロアニソルの O-脱メチルを競合的に阻害する。Bronzetti et al. (1984⁶) はマウスに両異性体を腹腔内注射し、トランス異性体ではチトクロム P-450 レベル (Paolini et al. 1992²⁸ の所見と一致) およびアミノピリン N-デメチラーゼ活性が上昇するのに対し、シス異性体では同酵素の活性が阻害されるかもしくは破壊される傾向が強いことを明らかにした。

1,2-ジクロロエチレンの代謝的排出は可飽和的で用量依存性のプロセスと記述されている (Filser and Bolt 1979¹¹)。 “飽和点” を超える空气中濃度の 1,2-ジクロロエチレンに暴露したラットでは、排出がゼロ次動態 (排出速度は化合物の濃度に左右されない) で進行する。飽和未満の濃度では一次動態となる (Filser and Bolt 1979¹¹)。閉鎖式吸入暴露システムのガス相における 1,2-ジクロロエチレン排出に関する薬物動態試験では、シス-1,2-ジクロロエチレンの一次クリアランスがトランス異性体のそれよりも急速であった。シス異性体はまた、トランス異性体と比べて、飽和状態で代謝排出が速いことを示している。この所見は、ラット肝臓ミクロソーム (Costa and Ivanetich 1982⁹) および分離・灌流した肝臓 (Bonse et al. 1975⁵) によるシス異性体の代謝がトランス異性体の代謝に比べて急速である、という所見と一致するものである。

排泄

暴露経路を問わず、ヒトあるいは動物における 1,2-ジクロロエチレンの排泄に関する研究は見つからなかった。

7.2 ヒトへの影響

ヒトにおけるシス-あるいはトランス-1,2-ジクロロエチレンの経口摂取による有害影響研究は見つからなかった (ATSDR 1996², 新発見検索)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

ラットおよびマウスでは、経口投与したシス-およびトランス-1,2-ジクロロエチレンの致死影響が調べられている。1,000 mg/kg の急性用量を超えると、ラットおよびマウスのいずれにも致死影響が認められた：トランス-1,2-ジクロロエチレン 1,130 mg/kg/day への暴露後、ラット 10 匹中 7 匹が死亡 (Freundt et al. 1977¹²)、4,900 mg/kg/day のシス-1,2-ジクロロエチレン暴露後にラット 6 匹中 2 匹が死亡した (McMillan 1986²⁴)。CD-1 マウスでは、トランス-1,2-ジクロロエチレン暴露から、約 2,200 mg/kg/day (雄) ～2,400 mg/kg/day (雌) の LD₅₀ 値が報告されている (Munson et al. 1982²⁶)。経口致死量に伴う症状としては、活動性の低下、運動失調、正向反射の低下または完全消失、ならびに、呼吸減少などが観察された (Barnes et al. 1985³, Hayes et al. 1987¹⁸)。剖検では、数匹のラットにおいて、心筋の線維性腫脹および重度の充血と共に、肺毛細血管充血および肺胞拡張が (Hayes et al. 1987¹⁸)、また、マウスにおいて胃および小腸粘膜表面に充血 (Barnes et al. 1985³) が認められた。

(2) 短期毒性

・ NTP 2002²⁷

マイクロカプセルに封入した 45% のトランス-1,2-ジクロロエチレンを 3125、6250、12500、25000、50000 ppm の濃度で F344/N ラット (雌雄各群 10 匹) および B6C3F₁ マウス (雌雄各群 10 匹) に 14 週間混餌投与した。用量は雄ラットが 190、380、770、1540、3210 mg/kg/day、雌ラットが 190、395、780、1580、3245 mg/kg/day、雄マウスが 480、920、1900、3850、8065 mg/kg/day、雌マウスが 450、915、1830、3760、7925 mg/kg/day であった。平均体重が雌マウスでは 12500 ppm 群以上、雄ラットおよび雄マウスの 50000 ppm 群で、対照群と比較して有意に低かった。投与開始 21 日にヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少が雌雄のラットの 25000 ppm 群以上で認められた。また、雌ラットの 6250 ppm 群以上で肝臓重量の増加が認められ、25000 ppm 群以上の雄ラットでは腎臓の絶対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。この試験では非常に弱い毒性しか認められなかったため、最大許容用量は示すことができなかった (NTP 2002²⁷)。

・ Barnes et al. 1985³

トランス-1,2-ジクロロエチレンを 90 日間 CD-1 マウス (雌雄各投与群 140 匹、対照群 260

匹)に飲水投与(雄 17、175、387 mg/kg/day、雌 23、224、452 mg/kg/day)したところ、雌の最高用量 452 mg/kg/day 群に肺重量の軽度の低下(11%)が認められた。雄の最高用量 387 mg/kg/day 群の肺には、病理組織学的変化を含め影響は認められなかった。

肝臓における病理変化は認められなかった。しかし、175 mg/kg/day 群では血清アルカリフォスファターゼ(ALP)の上昇が見られ、肝臓がある程度損傷されていることを示していた(ATSDR 1996²)。

23~452 mg/kg/day 群の雌マウスにおいて、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)および血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)に用量依存性の低下が認められた。これら肝臓酵素の血清レベル上昇は、通常、肝障害が発生したことを示すが、血清レベル低下の毒性学的意味は不明である(ATSDR 1996²)。175 mg/kg/day 群の雄マウスでは、血清 ALP と相対肝重量がそれぞれ増加した。これらの影響は雌では見られなかった。17 mg/kg/day という NOAEL に基づき、トランス-1,2-ジクロロエチレンの中期経口 MRL は 0.2 mg/kg/day と算出された(ATSDR 1996²)。

224 mg/kg/day 群の雌マウスにおいて、白血球数の増加および胸腺相対重量の低下が認められた。また、雄マウスでは、ヒツジ赤血球に対する脾臓細胞の抗体産生能を調べた結果、体液性免疫の抑制が観察された。抑制は有意であったが、B 細胞マイトジェンリポ多糖類に対する脾臓の細胞反応も血球凝集力価も正常であることが示す通り、体液性免疫系の機能を低下させるほど重度なものではなかった(ATSDR 1996²)。

• Hayes et al. 1987¹⁸

emulphor (ポリエトキシシル化植物油の一種)で乳化した、トランス-1,2-ジクロロエチレンを Sprague-Dawley ラットに 90 日間飲水投与(雄 402、1314、3114 mg/kg/day、雌 353、1257、3000 mg/kg/day)したところ、雌において腎臓の絶対および相対重量が用量依存的に増加したが、病理組織学的変化は認められなかった。

• McCauley et al. 1995²³ [注: ATSDR 1996² 記載の元引用 McCauley et al. 1990 は入手不可能であり、1995 年版は同一実験を雑誌投稿したものと見なして引用する]

コーンオイルに溶解したシス-1,2-ジクロロエチレンを最高用量 1,900 mg/kg/day で 14 日間、最高用量 870 mg/kg/day で 90 日間 SD ラットに強制経口投与した。

14 日間の試験では、970 mg/kg/day 群で死亡率の増加が認められ、20 匹中 2 匹が投与 1 週間以内に死亡した。死因については報告されていないが、これらラットは中枢神経系の抑制および鼻・口周囲に分泌物を示した。

この試験では、用量依存性の血液毒性が最も顕著な影響であった (ATSDR 1996²)。290 mg/kg/day 群の雌では、血球数およびヘマトクリット値の低下が観察された。97 mg/kg/day 群の雌、または雄ではいずれの群でもこのような変化は認められなかった。この数値に基づき、シス-1,2-ジクロロエチレンの急性経口 MRL は 1 mg/kg/day と算出された。

また、肝臓の相対重量が用量依存的に増加した。雌で血清コレステロールの軽度な上昇が認められた。ATSDR (1996²) は、これらの変化は、肝臓において呼応する組織病理学的変性が認められなかったため、有害影響とみなすことはできないと記している。

雌の 970 mg/kg/day および 1,900 mg/kg/day 群では、血中尿素窒素 (BUN) の低下と共に腎臓の絶対および相対重量の増加も認められた。雄ラットでは最高用量群 1,900 mg/kg/day でも変化はなかった。血中尿素窒素およびクレアチニンレベルは通常、腎臓毒性に伴い上昇するので、これらパラメータが低下したことの毒性学的意味は明確ではない。さらに、腎臓病理の組織学的証拠はなかった (ATSDR 1996²)。

雌雄ともに体重増加量に有意な変化が観察されたが、用量依存的ではなかった。

また、1,900 mg/kg/day 群に免疫学的影響が認められた。

1,900 mg/kg/day 群において、中枢神経系の抑制が報告されているが、詳細な記述はされていない (ATSDR 1996²)。

90 日間試験では、290 mg/kg/day 群の雄 10 匹中 3 匹、870 mg/kg/day 群の雄 10 匹中 4 匹、32 および 97 mg/kg/day 群の雌 10 匹中 1 匹が 1 週間以内に死亡した。これら死亡の発生率は対照群 (20 匹中 1 匹) と比べて統計学的に有意ではなかった。この 90 日試験で、これ以外の死亡はなく、著者らは死亡と当該物質暴露とを関連づけることはできなかった (ATSDR 1996²)。

この試験では、(14 日間試験と同様に) 用量依存性の血液毒性が最も顕著な影響であった (ATSDR 1996²)。97 mg/kg/day 群の雄では、ヘマトクリットの低下が認められ、290 mg/kg/day 群では雌雄ともにヘモグロビンレベルの低下が報告された。NOAEL 値は 32 mg/kg/day であった。この数値から導かれたシス-1,2-ジクロロエチレンの中期経口 MRL は、0.3 mg/kg/day である (ATSDR 1996²)。

また、肝臓の相対重量が用量依存的に増加した。97 mg/kg/day 群以上で有意であった。また、SGOT の軽度な低下が認められた。ATSDR (1996²⁾) は、これらの変化は、(14 日間試験と同様に) 肝臓において呼応する組織病理学的変化が認められなかったため、有害影響とみなすことはできないと記している。

870 mg/kg/day 群の雄では、腎臓の相対重量が有意に増加し、血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニンレベルが低下したが、雌では認められなかった。血中尿素窒素およびクレアチニンレベルは通常、腎臓毒性に伴い上昇するので、14 日間試験と同様にこれらパラメータが低下したことの毒性学的意味は明確ではなく、病理組織学的証拠もなかった (ATSDR 1996²⁾)。

最高用量の 870 mg/kg/day 群の雄ラットだけが、対照雄に比べて体重増加量が有意に減少した。

雌ラットでは、97 mg/kg/day 群の飲水量に有意な増加が見られた。著者らによると、シス-1,2-ジクロロエチレンは強制経口投与であるため、この影響は飲水の嗜好性によるものではなく、同化合物によるものと考えべきである。著者らはさらに、この影響が同化合物による腎臓、中枢神経系、またはその他の器官系への影響と関連しているか否かを判断するには、より多くのデータが必要であるとしている (ATSDR 1996²⁾)。

また、870 mg/kg/day 群の雌ラットで、胸腺の絶対および相対重量の増加が認められた。

• McMillan 1986²⁴

1,2-ジクロロエチレンのシスおよびトランス異性体の 50%混合物 (480 mg/kg/day) をラット (系統不明) に 30 日間投与した結果、総血球数、赤血球数、末梢血液ヘモグロビンおよびヘマトクリット値が有意に低下した。

経口投与および腹腔内投与して肝臓毒性を調べた結果、トランス異性体の 4,400 mg/kg 単回投与では、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の有意な上昇が認められ、シス異性体の 2,500 mg/kg 単回投与では、血漿中ソルビトール脱水素酵素活性の有意な上昇が認められた。30 日間の中期暴露では、投与に起因する肝臓疾患は認められなかった。しかし、シスおよびトランス異性体の 50%混合物を 30 日間投与すると、480 mg/kg/day 群で肝臓重量が有意に増加した。

(3) 長期毒性

シス-およびトランス-1,2-ジクロロエチレンの長期毒性の報告はなかった。

(4) 生殖・発生毒性

急性暴露でも中期暴露でも（14 日および 90 日）、最高 1,900 mg/kg/day のシス-1,2-ジクロロエチレンに暴露したラットの生殖器官に組織学的変化は認められなかった（McCauley et al. 1995²³）。強制経口投与したラットでは、乳腺、陰核腺、卵巣、子宮、精囊、前立腺、精巣、包皮腺に投与に関連した病変を示さなかった。トランス-1,2-ジクロロエチレンに最高 90 日間暴露したラットでも、生殖器官に投与に関連した組織病理学的病変は認められなかった（Barnes et al. 1985³, Hayes et al. 1987¹⁸）。

(5) 遺伝毒性

ヒトにおけるシス-およびトランス-1,2-ジクロロエチレンの遺伝毒性影響については不明である。1,2-ジクロロエチレンの変異原性はさまざまな試験系で評価されている。*In vitro* 試験（表）の結果によると、シス-1,2-ジクロロエチレンは遺伝毒性を有するが、トランス-1,2-ジクロロエチレンはこれを有しない。一連のサルモネラ菌株を用いたマウスにおける宿主経路法において、シス異性体は変異原性を示した（Cema and Kypenova 1977⁸）。Bronzetti et al. (1984⁶) もまた、マウスを用いた宿主経路法において、シス異性体が *Saccharomyces cerevisiae* D7 に対して変異原性であり、trp 遺伝子座の変換体および ilv 遺伝子座の復帰変異体を有意に増加させる、という結果を得た。また、Cantelli-Forti and Bronzetti (1988⁷) も、シス-1,2-ジクロロエチレンがマウスにおいて *S. cerevisiae* D7 菌株に対して変異原性であると報告した。毒性影響は、マウスの S9 ミクロソーム画分の存在下で用量依存的に増加した。さらに、シス-1,2-ジクロロエチレンを反復腹腔内注入すると、マウス骨髓細胞に染色体異常を誘発した（Cema and Kypenova 1977⁸）。これらアッセイにおいて、トランス-1,2-ジクロロエチレンでは陰性の結果が得られた（ATSDR 1996²）。

シスおよびトランス異性体の遺伝毒性に関する *in vitro* 試験結果を表に示す（ATSDR 1996）。両異性体とも、*Escherichia coli* K12 株を用いた代謝活性化存在下および非存在下（Greim et al. 1975¹⁷）、*S. typhimurium* の数種の菌株を用いたスポット試験（Cema and Kypenova 1977⁸ 他）、あるいは、*S. cerevisiae* D7 を用いた遺伝子突然変異および遺伝子変

換試験において、遺伝毒性を示さなかった。しかし、Bronzetti et al (1984⁶) は、代謝活性化存在下で *S. cerevisiae* D7 を用いたシス異性体の遺伝子突然変異試験において、陽性の結果を得た。いずれの異性体も、チャイニーズハムスター細胞に染色体異常あるいは姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Sawada et al. 1987³⁰)。シス異性体はラットの肝細胞において異常 DNA 合成を誘発したが、トランス異性体は誘発しなかった (Costa and Ivanetich 1984⁹)。

NTP (2002²⁷) によりまとめられている遺伝毒性試験結果 (表) では、シス異性体およびトランス異性体の 1:1 混合物は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞において、代謝活性化有無によらず姉妹染色分体交換を有意に誘発した。同試験系において、シス異性体は代謝活性化なしで陽性および弱い陽性、活性化ありで不確かとなり、トランス異性体は代謝活性化なしで陰性、ありで不確かであった。それ以外の *in vitro* および *in vivo* 試験では陰性の結果であった。

表 遺伝毒性試験結果 (ATSDR 1996², NTP 2002²⁷)

試験系	エンドポイント	結果		用量	出典
		代謝活性化有	代謝活性化無		
シス-1,2-ジクロロエチレン 【in vitro】					
Escherichia coli K12	遺伝子突然変異	—	—		Greim et al. 1975 (ATSDR 1996)
Salmonella typhimurium	遺伝子突然変異	ND	—		Cerma & Kypenova 1997 (ATSDR 1996)
		—	—		Mortelmans et al. 1986 (ATSDR 1996)
S. typhimurium TA100	復帰突然変異	—	—	33 ～ 3333, 100 ～ 10000 µg/plate	Zeiger et al. 1988 (NTP 2002)
S. typhimurium TA1535		—	—		
S. typhimurium TA1537		—	—	33～2,500 µg/plate	
S. typhimurium TA97		—	—	33 ～ 3333, 100 ～ 10000 µg/plate	
S. typhimurium TA98		—	—		
Saccharomyces cerevisiae D7	遺伝子突然変異	+	—		Bronzetti et al. 1984 (ATSDR 1996)
		—	—		Galli et al. 1982 (ATSDR 1996)
	遺伝子変換	—	—		
チャイニーズ ^a ハムスター 卵 巢 (CHO)由来細胞	姉妹染色分体交換	?	+, ±	50～5000 µg/mL	Galloway et al. 1987 (NTP 2002)
	染色体異常	—	—	500～5000 µg/mL	
チャイニーズ ^a ハムスター肺(CHL) 由来細胞	姉妹染色分体交換	—	—		Sawada et al. 1987 (ATSDR 1996)
	染色体異常	—	—		
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	NA	—		Costa & Ivanetich 1984 (ATSDR 1996)
シス-1,2-ジクロロエチレン 【in vivo】					
雄マウス骨髓細胞	姉妹染色分体交換		—	500～2000 mg/kg	Tice et al. 1987 (NTP 2002)
	染色体異常		—		

(14) シス-1,2-ジクロロエチレン
(36) トランス-1,2-ジクロロエチレン

マウス骨髄細胞	染色体異常		+		Cerna & Kypenova
マウス宿主経由法 <i>S. typhimurium</i>	遺伝子突然変異		+		1977 (ATSDR 1996)
マウス宿主経由法 <i>S. cerevisiae</i> D7	遺伝子突然変異		+		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988, Bronzetti et al. 1984 (ATSDR 1996)
マウス宿主経由法 <i>S. cerevisiae</i> D7	遺伝子変換		+		Bronzetti et al. 1984 (ATSDR 1996)
			—		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 (ATSDR 1996)
トランス-1,2-ジクロロエチレン 【in vitro】					
<i>E. coli</i> K12	遺伝子突然変異	—	—		Greim et al. 1975, Cantelli-Forti & Bronzetti 1988 (ATSDR 1996)
<i>S. typhimurium</i>	遺伝子突然変異	ND	—		Cerna & Kypenova 1977 (ATSDR 1996)
<i>S. cerevisiae</i> D7	遺伝子突然変異	—	—		Bronzetti et al. 1984, Galli et al. 1982 (ATSDR 1996)
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	—	—	33.3 ~ 10000.0 μg/plate	Mortelmans et al. 1986 (NTP 2002)
<i>S. typhimurium</i> TA1535		—	—		
<i>S. typhimurium</i> TA1537		—	—		
<i>S. typhimurium</i> TA98		—	—		
チャイニーズ [®] ハムスター 肺 (CHL)由来細胞	姉妹染色分体交換	—	—		Sawada et al. 1987
	染色体異常		—		(ATSDR 1996)
チャイニーズ [®] ハムスター 卵 巢 (CHO)由来細胞	姉妹染色分体交換	?	—	160~5000 μg/mL	Galloway et al. 1987
	染色体異常	—	—	1600~5000 μg/mL	(NTP 2002)
ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	NA	—		Costa & Ivenetich 1984 (ATSDR 1996)
トランス-1,2-ジクロロエチレン 【in vivo】					
雄マウス骨髄細胞	姉妹染色分体交換		—	500~2000 mg/kg	Tice et al. 1987 (NTP 2002)
	染色体異常		—	500~2000 mg/kg	
雄雌マウス末梢赤血球	小核		—	3125~50000 ppm	MacGregor et al. 1990 (NTP 2004)
マウス骨髄細胞	染色体異常		—		Cerna & Kypenova
マウス宿主経由法 <i>S. typhimurium</i>	遺伝子突然変異		—		1977 (ATSDR 1996)
マウス宿主経由法 <i>S. cerevisiae</i> D7	遺伝子突然変異		—		Cantelli-Forti & Bronzetti 1988,
	遺伝子変換		—		Bronzetti et al. 1984 (ATSDR 1996)
シス,トランス-1,2-ジクロロエチレン 【in vitro】					
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	—	—	33.3 ~ 3333.3 μg/plate	Mortelmans et al. 1986 (NTP 2002)
<i>S. typhimurium</i> TA1535		—	—		
<i>S. typhimurium</i> TA1537		—	—		
<i>S. typhimurium</i> TA98		—	—		
チャイニーズ [®] ハムスター 卵 巢 (CHO)由来細胞	姉妹染色分体交換	+	+	126~12,630 μg/mL	Galloway et al. 1987
	染色体異常	—	—	455~12,630 μg/mL	(NTP 2002)

—: 陰性, ±: 弱い陽性, +: 陽性, ?: 不確か (Equivocal), NA: 実施せず, ND: データなし

(6) 発がん性

シス-およびトランス-1,2-ジクロロエチレンの発がん性試験の報告はなかった（ATSDR 1996², 新発見検索）。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

評価書なし（シス体およびトランス体共に）

8.2 JECFA

評価書なし（シス体およびトランス体共に）

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン（シス体およびトランス体共通）

・ 第3版（WHO 2004³³）

1,2-ジクロロエチレンのシス異性体は、*in vitro* 試験系においてトランス異性体より迅速に代謝される。シスおよびトランス両異性体ともに、げっ歯類において血清中アルカリフォスファターゼ（ALP）レベルを上昇させることが報告されている。トランス異性体を3か月間飲水投与したマウスの試験〔Barnes et al. 1985³〕では、血清中ALPの上昇と胸腺および肺の重量の低下が報告された。シス異性体についてのラットの毒性試験は1件〔McCauley et al. 1995²³〕しかなかったが、より高用量で、トランス異性体がマウスで引き起こしたのと同程度の有害影響をもたらした。

2つの異性体は何らかの遺伝毒性を持つ可能性を示唆するデータは僅かしかない。発がん性に関する情報はない。

1993年のWHOガイドラインでは、1,2-ジクロロエチレンの2つの異性体に、0.05 mg/Lの共通のガイドライン値を算定した。トランス-1,2-ジクロロエチレンを90日間飲水投与したマウスの試験で、血清中アルカリフォスファターゼレベルの上昇及び胸腺重量の減少についてのNOAELが17 mg/kg/dayであったことを基に、不確実係数1000（種差および個人差に100、試験期間が短いことに10）を用いると、TDIとして17 µg/kgが得られる。

〔参考〕

成人の体重を60 kg、1日当たりの飲水量を2L、TDIの飲料水に対する寄与率を10%とすると、ガイドライン値は0.05 mg/Lとなる。

2つの異性体の共同のガイドライン値の算定に、マウスにおけるトランス異性体のデータを使用した理由は、トランス異性体はシス異性体より低用量で毒性を示したこと、また、マウスはラットより感受性が高かったことによる。

検出限界はGC/MSで0.17 µg/L。GACあるいは通気を用いると、0.01 mg/Lの濃度にまで処理することができる。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1-1) 経口 RfD 【シス体】

データなし

(1-2) 経口 RfD 【トランス体】 (U.S. EPA 1989^{31a})

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
雄マウスにおける血清中アルカリフォスファターゼの増加	NOAEL: 0.1mg/L (換算値: 17 mg/kg/day)	** 1000	1	2×10^{-2} mg/kg/day
マウス 90 日飲水投与試験 (Barnes et al.,1985 ³)	LOAEL: 1mg/L (換算値: 175mg/kg/day)			

* Barnes ら (1985³) による飲水量、体重、濃度の実測値からの換算値

** 種差: 10、個人差: 10、亜慢性試験から慢性試験への外挿: 10

(2-1) 発がん性 (U.S.EPA 1995³²) 【シス体】

発がん性分類

米国 EPA は、ヒトあるいは動物における発がん性のデータがなく、また変異原性試験の結果が総じて非陽性であることから、シス-1,2-ジクロロエチレンをグループ D (ヒトの発がん性に関しては分類できない: not classifiable as to human carcinogenicity) に分類した。

経口暴露によるリスク

データなし

(2-2) 発がん性 【トランス体】

評価なし

参考文献

- 1 ^{14T-8} Andersen ME, Gargas M, Jones R, et al. 1980. Determination of the kinetic constants for metabolism of inhaled toxicants in vivo using gas uptake measurements. *Toxicol Appl Pharmacol* 54:100-116.
- 2 ^{14T} ATSDR. 1996. Toxicological Profile for 1,2-Dichloroethene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 3 ^{14T-27} Barnes DW, Sanders VM, White KL Jr., et al. 1985. Toxicology of trans-1,2-dichloroethylene in the mouse. *Drug Chem Toxicol* 8:373-392.
- 4 ^{14T-36} Bolt HM, Filser JG, Wiegand M, et al. 1980. Studies on liver microsomal metabolism and interaction of vinyl chloride and related compounds in relation to possible carcinogenicity. *Proc 19th Int Congr Occup Health*, vol. 1, Chem Hazards 30:369-377.
- 5 ^{14T-38} Bonse G, Urban TH, Reichert D, et al. 1975. Chemical reactivity, metabolic oxirane formation and biological reactivity of chlorinated ethylenes in the isolated perfused rat liver preparation. *Biochem Pharmacol* 24: 1829- 1834.
- 6 ^{14T-41} Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, et al. 1984. Comparative genetic activity of cis- and trans-1,2,dichloroethylene in yeast. *Teratog Carcinog Mutagen* 4:365-375.
- 7 ^{14T-45} Cantelli-Forti G, Bronzetti G. 1988. Mutagenesis and carcinogenesis of halogenated ethylenes. *Ann N Y Acad Sci* 534:679-693.
- 8 ^{14T-49} Cema M, Kypenova H. 1977. Mutagenic activity of chloroethylene analyzed by screening system tests. *Mutat Res* 46:214-215.
- 9 ^{14T-58} Costa AK, Ivanetich KM. 1982. The 1,2-dichloroethylenes: Their metabolism by hepatic cytochrome P-450 in vitro. *Biochem Pharmacol* 31:2093-2102.
- 10 ^{14T-59} Costa AK, Ivanetich KM. 1984. Chlorinated ethylenes: Their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis* 5:1629-1636.
- 11 ^{14T-115} Filser JG, Bolt HM. 1979. Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch Toxicol* 42:123-136.
- 12 ^{14T-123} Freundt KJ, Liebaltd GP, Lieberwirth E. 1977. Toxicity studies on trans-1,2-dichloroethylene. *Toxicology* 7:141-153.
- 13 ^{14T-124} Freundt KJ, Macholz J. 1978. Inhibition of mixed function oxidases in rat liver by trans-and cis-1,2-dichloroethylene. *Toxicology* 10:131-139.
- 14 ^{14T-130} Gargas ML, Seybold PG, Andersen ME. 1988. Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant (Vmax) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes. *Toxicol Lett* 43(1):235-256.
- 15 ^{14T-128a} Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, et al. 1989. Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 98(1):87-99.
- 16 ^{14T-129} Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME. 1990. Gas uptake inhalation techniques and the rates of metabolism of chloromethanes, chloroethanes, and

chloroethylenes in the rat inhalation. Toxicology 2(3):295-319.

- 17 ^{14T-140} Greim H, Bonse G, Radwan Z, et al. 1975. Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. Biochem Pharmacol 24:2013-2017.
- 18 ^{14T-155} Hayes JR, Condie LW Jr., Egle JL Jr., et al. 1987. The acute and subchronic toxicity in rats of trans- 1,2-dichloroethylene in drinking water. J Am Coll Toxicol 6:471-478.
- 19 ^{14T-158} Henschler D. 1977. Metabolism and mutagenicity of halogenated olefins: A comparison of structure and activity. Environ Health Perspect 21:61-64.
- 20 ^{14T-172} Jenkins LJ Jr., Trabulus MJ, Murphy SD. 1972. Biochemical effects of 1,1-dichloroethylene in rats: Comparison with carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethylene. Toxicol Appl Pharmacol 23:501-510.
- 23 ^{14N-C24,36N-C24} McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, Olson GR. 1995. The effects of subacute and subchronic oral exposure to cis-1,2-dichloroethylene in Sprague-Dawley rats. Drug Chem Toxicol. 18(2-3):171-184.
- 24 ^{14T-198} McMillan DA. 1986. Toxicity of the cis- and trans-isomers of 1,2-dichloroethylene. Diss Abstr Int B 47:111.
- 25 ^{14T-206} Mochida K, Gomyoda M, Fujita T. 1995. Toxicity of 1,1-Dichloroethane and 1,2-Dichloroethylene determined using cultured human KB cells. Bull Environ Contam Toxicol 55:316-319.
- 26 ^{14T-211} Munson AE, Sanders VM, Douglas KA, et al. 1982. *In vivo* assessment of immunotoxicity. Environ Health Perspect 43:41-52.
- 27 ^{14N-C12, 36N-C12} NTP (National Toxicology Program) 2002. NTP Technical Report on the toxicity studies of trans-1,2-dichloroethylene (CAS no. 156-60-5) administered in microcapsules in feed to F344/N rats and B6C3F(1) mice. Toxic Rep Ser. 2002 Apr;(55):1-F12.
- 28 ^{14T-230} Paolini M, Mesirca R, Pozzetti L, et al. 1992. Selective induction of murine liver cytochrome P450 IIB 1 by halogenated hydrocarbons. Toxicol Environ Chem 36(3):235-49.
- 29 ^{14T-252} Sato A, Nakajima T. 1979. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. Arch Environ Health 34(2):69-75.
- 30 ^{14T-255} Sawada M, Sofuni T, Ishidate M, Jr. 1987. Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. Mutat Res 187: 157- 164.
- 31 ^{14T-264} Shopp GM Jr, Sanders VM, White KL Jr, et al. 1985. Humoral and cell-mediated immune status of mice exposed to trans-1,2-dichloroethylene. Drug Chem Toxicol 8:393-407.
- 31a ^{36I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1989. Integrated Risk Information System (IRIS). trans-1,2-Dichloroethylene (CASRN 156-60-5), Reference Dose for Chronic Exposure (RfD), Last Revised 01/01/1989, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 32 ^{14I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1995. Integrated Risk Information System (IRIS). cis-1,2-Dichloroethylene (CASRN 156-59-2), Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1995, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>

(14) シス-1,2-ジクロロエチレン
(36) トランス-1,2-ジクロロエチレン

- 33 ^{14W3f} WHO 2004. Guidelines for Drinking-water Quality. THIRD EDITION. Volume 1 Recommendations. World Health Organization.
- 34 ^{14T-306} Witmer C, Cooper K, Jowa L, et al. 1990. Oral toxicity of trans-1,2-dichloroethylene (DCE) and 1,1,1-trichloroethane (TCE) given alone and in combination to rats [Abstract]. Toxicologist 1051.
- 35 ^{14MH, 36MH} 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

ジクロロメタン (dichloromethane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003³⁶⁾)

名称： ジクロロメタン、塩化メチレン、メチレンジクロライド

CAS No. : 75-09-2

分子式 : CH_2Cl_2

分子量 : 84.94

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003³⁶⁾)

沸点 (°C) : 40

融点 (°C) : -95.1

密度 (g/cm^3 (20°C)) : 1.3255

水溶解度 (mg/L (20°C)) : 20000

水オクタノール分配係数 ($\log \text{Pow}$) : 1.3

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 46.53

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003³⁶⁾)

用途：殺虫剤、塗料、ニス、塗料剥離剤、食品加工中の脱脂及び洗浄剤として使用される。

(H4 専門委員会報告)

ペイント剥離剤、プリント基板洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、ウレタン発泡助剤、エアゾール噴射剤、低沸点用有機溶剤（不燃性フィルム、油脂、アルカロイド、樹脂、ゴム、ワックス、セルロースエステルおよびエーテル用混合剤）、ポリカーボネードの反応溶媒、冷媒、ラッカー用、織物および皮革、香料の抽出、分析用、リノリウム、インキ (13901)

使用実績 (H11) : 名称：ジクロロメタン

使用量：－

生産量：84,699 t

輸出量：4,732,882 kg

輸入量：10,979,903 kg

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003³⁶、内閣府食品安全委員会事務局資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.02 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed.）

0.02 mg/L （日本 水質管理目標）

0.02 mg/L （日本 環境基準）

* mg/L （Codex NMW）

0.02 mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.005 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level）

0 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level Goal）

* mg/L （EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.002 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003³⁶）

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.02 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,207	5,202	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	997	994	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,095	3,094	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	816	815	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,518	5,511	1	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,001	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,048	3,044	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,169	1,167	0	1	1	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	1 / 36,846	0 / 4,672	1 / 5,200	0 / 5,233	0 / 5,473	0 / 5,516	0 / 5,545	0 / 5,207
浄水	1 / 38,371	1 / 5,139	0 / 5,421	0 / 5,385	0 / 5,606	0 / 5,599	0 / 5,703	0 / 5,518

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 2003³⁶⁾)

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 $\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

ヒトにおける経口暴露後のジクロロメタンの吸収に関する定量的なデータはないが、ジクロロメタンが吸収されることを示す定性的な証拠はある。塗料剥離剤 1～2 パイント (9,000～18,000 mg/kg) を飲んだ男性は、1.5 時間以内に深い意識不明状態になった (Roberts and Marshall 1976²⁶⁾)。

動物では、特に水性溶媒を介して暴露した場合、ジクロロメタンが消化管から容易に吸収されることが示唆されている (ATSDR 2000¹⁾)。マウスにジクロロメタンを投与し、10 分後に上部消化管 (胃および小腸) 組織および内容物を分析したところ、投与量 (水溶液中 50 mg/kg) の 24%が胃および小腸から回収された (Angelo et al. 1986a²⁾)。しかし、投与 20 分後には、胃および小腸には 2.2%しか認められず、40 分後には 1%未満しか残っていなかった。このように、投与量の 75%が 10 分以内に吸収され、投与量の約 98%が 20 分以内に吸収された。

分布

C¹⁴で標識したジクロロメタンを水溶液として 1 mg/kg または 50 mg/kg の用量で SD ラットに単回強制経口投与し、48 時間後に組織を採取して調べたところ、放射能は肝臓、腎臓、肺、脳、精巣上体の脂肪、精巣に検出された (McKenna and Zempel 1981²²⁾)。いずれの用

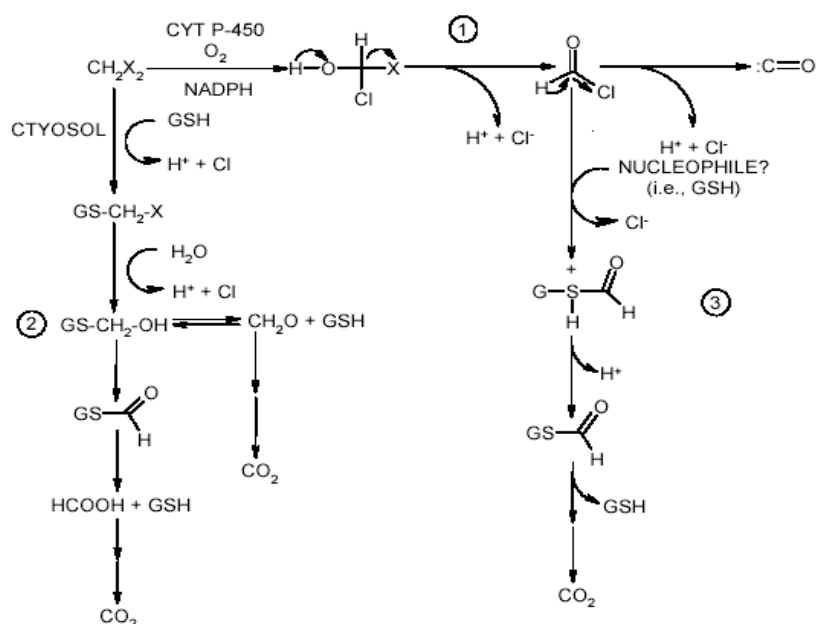
量でも、最も濃度が低かったのは脂肪であり、最高濃度は肝臓および腎臓で認められた。

同様の結果は、ジクロロメタンを 50～1,000 mg/kg の用量で 14 日間投与したラットでも認められた (Angelo et al. 1986b³)。試験した各用量において、また各組織において、放射能標識は暴露後 240 分以内に急速に消失した。これらのデータは、ジクロロメタンおよび／またはその代謝物はいずれの組織でも生体内に蓄積しないことを示唆している (ATSDR 2000¹)。

代謝

動物におけるジクロロメタンの代謝は、吸入および経口暴露で同じであると考えられている (ATSDR 2000¹)。

ジクロロメタンは二つの経路により代謝されることが明らかにされている。一つの経路は混合機能オキシダーゼ (mixed-function oxidase, MFO) を介するものであり、一酸化炭素 (CO) を生じる。もう一方の経路はグルタチオントランスフェラーゼ (GST) を介するものであり、二酸化炭素 (CO₂) を生じる (ATSDR 2000)。MFO 経路においても、反応性中間代謝物 (ホルミルクロライド) が塩素イオンの除去および CO 生成以前に求核物質と反応する場合は、CO₂ を生じると考えられている (Gargas et al. 1986^{7a})。Gargas et al. が示しているジクロロメタンの代謝経路を ATSDR (ATSDR 2000¹) より引用して図 1 に示す。



Source: Gargas et al. 1986
 1 Mixed Function Oxidase Pathway
 2 Glutathione Transferase Pathway
 3 Nucleophile Pathway

図 1 ジクロロメタンの代謝経路 (ATSDR 2000¹ より)

Wistar ラットにジクロロメタン 526 mg/kg を単回強制経口投与したところ、血中の COHb 濃度はほぼ 10% 上昇した (Wirkner et al. 1997³⁵)。ジクロロメタンを、B6C3F1 マウス (Angelo et al. 1986a²) および F344 ラット (Angelo et al. 1986b³) に、マウスでは 50 mg/kg、ラットでは 50 および 200 mg/kg の 1 日用量で強制経口投与したところ、ジクロロメタンから CO₂ および CO への用量依存的な生体内変換が認められた (Angelo et al. 1986a², 1986b³)。

Pankow and Jagielki (1993) は Wistar ラットにおけるジクロロメタンから一酸化炭素への *in vivo* 代謝を、①メタノールを前投与または同時投与した場合、②グルタチオンを消費する物質 (フォロン等) を前投与した場合について、血中の COHb 濃度の測定により調べた。メタノールを前投与した場合は、血中の COHb レベルは上昇した。メタノール (>148 mmol/kg) とジクロロメタン (6.2 mmol (=0.4 mL) /kg) を同時に投与した場合は、CO の生成は阻害された。メタノールを投与すると、肝臓中のグルタチオンレベルは一時的に低下した。グルタチオンを消費する物質を投与しても血中の COHb 濃度は高まらなかった。また、ブチルヒドロキシアニソール (BHA) 投与により肝臓中のグルタチオンレベルを高めても、COHb の生成には影響は認められなかった。これらのことから、著者らは、メタノールはシトクロム P-450 2E1 を誘導する可能性があるとし、シトクロム P-450 2E1 がジクロロメタンおよびメタノールの代謝の相互作用に関わっていると結論した。また、ジクロロメタンのシトクロム P-450 2E1 を介する代謝経路とグルタチオン／グルタチオン-S-トランスフェラーゼを介する代謝経路は、ラットにおいて独立に働いていると結論した (Pankow and Jagielki 1993²⁵)。

ジクロロメタンの代謝における MFO および GST を介する経路の寄与については吸入試験でよく調べられている。Gargas et al. (1986) は F344 ラットをジクロロメタンに吸入暴露し、PBPK モデルを用いて、それぞれの経路での代謝速度定数を求めた。その結果、MFO を介する経路は親和力が高いが代謝能力が低く、GST を介する経路は親和力は低いが代謝能力は高いことが明らかになった (Gargas et al. 1986^{15-7a})。

排泄

C¹⁴ で標識したジクロロメタンを水溶液として 1 mg/kg または 50 mg/kg の用量で SD ラッ

トに投与したところ、48 時間後、呼気中に投与量の 78～90%が排泄された (McKenna and Zemple 1981²²)。放射能標識は呼気中に CO および CO₂ として、また呼出されたジクロロメタン中にも存在した。呼気中のジクロロメタンの量は、投与量が 1 mg/kg から 50 mg/kg に増加すると 12%から 72%へと増加した。尿中の放射能標識は、上記の暴露条件下では投与量の 2～5%であり、糞中に認められたのは投与量の 1%未満であった。これらのデータは、経口暴露条件下においても、肺がジクロロメタンの主要な排泄臓器であることを示唆している。

7.2 ヒトへの影響

(1) 急性影響

ジクロロメタンを 75～80%含む塗料剥離剤 Nitromors を飲んで自殺を図った例が 2 例報告されている。

Hughes and Tracey (1993) は、Nitromors を 300 mL 飲んだ女性が 25 日後に死亡した症例を報告している。この塗料剥離剤の摂取は消化管の重度の腐食を引き起こすことが知られており、解剖でも、死亡がジクロロメタンの代謝的な影響ではなく、この塗料剥離剤の腐食作用によるものであることを示していた。この症例では、消化管の重度の腐食、穿孔、腹膜炎、敗血症が認められた。また、この女性の血液中の COHb 濃度は 9%にまで上昇した。著者らは、この症例が、ヒトにおけるジクロロメタンの経口摂取が吸入と同様、COHb の形成を引き起こすことを明らかにした最初のものであると報告している (Hughes and Tracey 1993¹¹)。

Roberts and Marshall (1976) は自殺を試みて Nitromors を 1～2 パイント (9,000～18,000 mg/kg) 飲んだ男性の症例を報告している。この男性は、1 時間半後に、深い意識不明となり、疼痛刺激に反応しなくなった。瞳孔には反応性があったが、腱反射は抑制され、足底反応は認められなかった。しかし、利尿およびヒドロコルチゾンによる治療により、初回事象の 14 時間後までに意識を回復し、脳障害も見かけ上は検出されなかった。また、この男性は、血管内容血の症状である肉眼的ヘモグロビン尿症を示したが、利尿およびヒドロコルチゾンによる治療により腎障害に至らなかった。一方、消化管に、散発的な消化管出血および十二指腸空腸潰瘍の症状を示し、6 ヶ月後に十二指腸空腸憩室を発症した。この

男性には代謝性アシドーシスも検出されたが、利尿およびヒドロコルチゾンによる治療後に回復した (Roberts and Marshall 1976²⁶)。

(2) 疫学的研究

ジクロロメタンに職業暴露された集団に関する疫学的研究が行われている。ジクロロメタンにはげっ歯類に対する発がん性が認められるため (IARC 1999¹²)、ヒトに対する発がん性の有無の検証がその焦点となっている。

Hearne and Pifer (1999) はコダック社のフィルム製造工程でジクロロメタンに暴露された労働者の死亡率研究を行った。最初にジクロロメタンが導入された 1946 年から 1970 年までの間に雇用された 1311 人の男性労働者 (コホート 1)、および 1964 年から 1970 年までの間に雇用された 1013 人の男性労働者 (コホート 2, コホート 1 との重複あり) について 1994 年までの死亡例の死亡原因を調べた。コホート 1 の 1946 年から 1970 年までの平均暴露濃度 (8 時間加重平均値) は 39 ppm、追跡年数中央値は 34 年であった。また、コホート 2 では平均暴露濃度は 26 ppm、追跡年数中央値は 35 年であった。これらのコホートでは一般人口集団と比較して、全原因、虚血性心疾患、および肺がんや肝臓がんを含む全がんによる死亡率が低かった。またいかなる死亡原因についても統計的に有意な死亡率の増加は認められなかった。これらの二つのコホートに加えて、他の 3 つの職業コホート (フィルム製造および織物繊維製造) についての結果を含めても (合計約 7300 人)、ジクロロメタンへの長期暴露による死亡リスクの増加は認められなかった (Hearne and Pifer 1999¹⁰)。

Dell ら (1999) は Medline の検索で得られたジクロロメタンに関する主要な疫学的研究について、ジクロロメタン暴露とがんの関連に関する文献的研究を行った (Dell et al. 1999⁵)。彼らはこれらの研究を、主にジクロロメタンに暴露される職業集団を対象としたジクロロメタンとがんの関連に焦点を当てた研究 (一次研究)、ジクロロメタン暴露について解析を行っている研究 (二次研究)、ジクロロメタンに対する暴露が低いかあるいは暴露量が推定されていない研究 (三次研究) に分けて検討した。3 つの職業暴露集団 (コダック、ヘキスト、ICI) を対象とした一次研究、4 つの二次研究、2 つの三次研究のいずれでも、ジクロロメタン暴露とがんの間に一貫性のある強い関連は認められなかった。膵臓がん、肝がん、胆道がん、乳がん、脳腫瘍と暴露に、散発的な弱い関連が認められたが、一貫性はな

く、全体としてジクロロメタン暴露による実質的な発がんリスクはない、という結論が支持された。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ラットにおけるジクロロメタンの急性経口 LD₅₀ 値は、Marzotko and Pankow により 2,300 mg/kg と報告されている (Marzotko and Pankow 1987²¹)。彼らの試験では、アルビノラットへの 1,325 mg/kg の単回強制経口投与後 2 日以内に溶血が生じたが、798 mg/kg ではこのような影響は認められなかった。また雄ラットへの 526 mg/kg の単回経口投与では副腎髄質の血管拡張症 (毛細血管の拡張) およびカテコールアミン (エピネフリンおよびノルエピネフリン) 分泌の統計的に有意な上昇が認められた (Marzotko and Pankow 1987²¹)。著者らは、これらの所見はストレスと関係があるとしている。

このほかに、ATSDR はラットにおけるジクロロメタンの急性経口 LD₅₀ 値が 2,100 mg/kg であったとする報告、4,382 mg/kg のジクロロメタンを投与した Wistar ラットにおいて死亡率が 95%であったとする報告を引用している (ATSDR 2000¹)。

(2) 短期毒性試験

ジクロロメタンを 2 回 (39~1,275 mg/kg/day ずつ) 強制経口投与した雌 SD ラットでは、肝臓におけるグルタチオン、シトクロム P-450、または血清中アラニントランスアミナーゼ (ALT) 濃度への有意な影響はなかった (24 時間以内) (Kitchin and Brown 1989¹⁶)。しかし、最高用量では、細胞増殖に関与する酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼの活性が有意に上昇し、DNA 損傷がラットの肝臓で検出された。

Kirschman et al. 1986 はジクロロメタンを F344 ラット (各群雌雄各 20 匹) および B6C3F1 マウス (各群雌雄各 20 匹) に 3 ヶ月間飲水投与し、影響を調べた。用量は、ラットでは雄 166, 420, 1200 mg/kg/day、雌 209, 607, 1469 mg/kg/day であった。またマウスでは、雄 226, 587, 1911 mg/kg/day、雌 231, 586, 2030 mg/kg/day であった。ラットではジクロロメタンの用量が 1,200 mg/kg/day 以上で、肝臓に小葉中心壊死、肉芽腫性病巣、セロイドまたはリポフスチンの蓄積、および用量依存性の肝細胞空胞形成が認められた。また、雄の 166 mg/kg/day

群、および雌の 1,469 mg/kg/day 群で血清中アラニントランスアミナーゼ（ALT）が上昇し、1,469 mg/kg/day 群では血清中アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）も増加した。このことから、肝障害が示唆された。さらに、166 mg/kg/day 群のすべてのラットで尿の pH の低下が認められた。雌ラットでは 1,469 mg/kg/day 群で腎重量の増加が認められたが、607 mg/kg/day では認められなかった。マウスでは、586～2,030 mg/kg/day の用量範囲において肝臓の小葉中心に用量に関係した脂肪変性が認められた（Kirschman et al. 1986¹⁵）。

(3) 長期毒性試験

Serota らは F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを、脱イオンした飲水中のジクロロメタンに目標用量 0、5、50、125、250 mg/kg/day（ラット）および 0、60、125、185、250 mg/kg/day（マウス）で 104 週間暴露して影響を調べた（Serota et al. 1986a²⁹, 1986b³⁰）。著者らが飲水量から推定したラットにおける摂取量は雄で 6、52、125、235 mg/kg/day、雌では 6、58、136、263 mg/kg/day（平均、6、55、131、249 mg/kg/day）であった。またマウスにおける摂取量は雄で 61、124、177、234 mg/kg/day、雌では 59、118、172、238 mg/kg/day（平均、60、121、175、236 mg/kg/day）であった。

ラットでは、55～249 mg/kg/day を投与した雌雄のラットで、赤血球数およびヘマトクリットとヘモグロビンの濃度が、同時に試験した対照群より統計的に有意に高かった。また、55 mg/kg/day 以上の用量に暴露したラットでは肝臓に変異肝細胞巣が認められた。これらの組織学的変化に基づくと、NOAEL は 6 mg/kg/day であった（Serota et al. 1986a²⁹）。

60～236 mg/kg/day に暴露したマウスでは、有意な血液系への影響は認められなかった。236 mg/kg/day の用量に暴露したマウスにおいて脂肪変性が認められた。この影響に基づくと、NOAEL は 175 mg/kg/day であった（Serota et al. 1986b³⁰）。

(4) 遺伝毒性試験

In vitro 試験

ATSDR がまとめた細菌および哺乳動物の細胞を用いた *in vitro* の試験の結果（表 1）には、陽性の結果と陰性の結果が交じっている。*in vitro* 試験で染色体異常誘発性が見られ、不定期 DNA 合成および DNA 結合試験が陰性であることを考慮して、ATSDR はジクロロメタンは哺乳動物に対しては弱い変異原性物質である可能性があると記している（ATSDR 2000¹）。

In vivo 試験

ATSDR がまとめた表 (表 2) によると、*in vivo* の多くの遺伝毒性試験は陰性であったが、陽性のものも見られた (ATSDR 2000¹⁾)。

1275 mg/kg のジクロロメタンを 17 時間の間において 2 回強制経口投与されたアルビノラットでは、2 回目の投与の 4 時間後に、肝で有意な DNA 切断が認められ、高濃度のジクロロメタン暴露で *in vivo* で DNA 損傷が起こることが示された (Kitchin and Brown 1989¹⁶⁾)。

ジクロロメタンは B6C3F₁ マウスの肝と肺に腫瘍を誘導する (NTP 1986²³⁾)。B6C3F₁ マウスに 1720 mg/kg のジクロロメタンを単回投与した Sasaki ら (1998) の試験では、肝および肺の核で DNA 切断が認められたが、胃、腎臓、膀胱、脳、骨髄では DNA 切断が認められなかった (Sasaki et al. 1998²⁷⁾)。

GSTT1-1 に焦点をしばった研究

ジクロロメタンの発がん性はグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) による代謝産物に関係していることが示唆されており、ジクロロメタンの代謝に関する GST は Θ 型の GST (GSTT1-1) であることが明らかにされている (ATSDR 2000¹⁾)。

Thier et al (1993) はラットの Θ 型の GST である GST5-5 (GSTT1-1 のホモログ) を含むプラスミドをネズミチフス菌 TA1535 に導入し、ジクロロメタンに暴露させたところ、塩基対置換型の突然変異が生じ、ジクロロメタンの GST5-5 による代謝産物に変異原性があることが示された。しかし、グルタチオン系での最終代謝産物であるホルムアルデヒドを暴露させても、変異原性は認められなかった。ジクロロメタンの活性型代謝中間体推定物 (S-(1-クロロメチル) GSH) のアナログとして S-(1-アセチルメチル) GSH を調製し、これを細胞外から作用させた場合にも変異原性は認められず、ジクロロメタンの代謝活性化が細胞内で起こることが変異原性に重要であることが示された (Thier et al. 1993^{32a)})。なお、Thier らは S-(1-アセチルメチル) GSH が 2'-デオキシグアニシンと反応してアダクト (S-[1-(N2-デオキシグアニニル)メチル]GSH) を生成することを指摘している (Thier et al. 1993^{32a)})。

DeMarini et al. (1997) は上記のラット GSTT1-1 を発現する TA1535 株 (RSJ100) および GSTT1-1 をアンチセンスに組み込んだ TA1535 株 (TPT100) を用いてジクロロメタンによ

表1 ジクロロメタンの *In vitro* の遺伝毒性試験のまとめ (ATSDR 2000¹⁾)

番号	試験系	エンドポイント	結果		著者
			代謝活性化あり	代謝活性化なし	
哺乳類細胞:					
1	末梢リンパ球	染色体異常	+	0	Thilagar et al. 1984a
2	マウスリンパ腫L5178Y	染色体異常	+	+	Thilagar et al. 1984a
3	チャイニーズハムスター	染色体異常	+	+	Thilagar et al. 1984a
4	ヒト初代繊維芽細胞	不定期DNA合成	Not tested	－	Jongen et al. 1981
5	チャイニーズハムスター(V79)	不定期DNA合成	Not tested	－	Jongen et al. 1981
6	チャイニーズハムスター(V79)	姉妹染色分体交換	(+)	(+)	Jongen et al. 1981
7	ヒト末梢リンパ球	不定期DNA合成	－	－	Perocco & Prodi 1981
原核生物:					
8	Salmonella typhimurium (TA98, TA100)	遺伝子突然変異	+	+	Gocke et al. 1981
9	S. typhimurium (TA1535, TA1538, TA1537)	遺伝子突然変異	－	－	Gocke et al. 1981

+ : 陽性、 – : 陰性、 (+) : 弱い陽性

表2 ジクロロメタンの *In vivo* の遺伝毒性試験のまとめ (ATSDR 2000¹⁾)

番号	試験系	エンドポイント	結果	著者
哺乳類細胞:				
1	マウス (骨髄, 肺細胞)	染色体異常	+	Allen et al. 1990
2	マウス (末梢赤血球)	小核	+	Allen et al. 1990
3	マウス (末梢リンパ球, 肺細胞)	姉妹染色分体交換	+	Allen et al. 1990
4	マウス (骨髄細胞)	小核	–	Sheldon et al. 1987
5	マウス	優性致死	–	Raje et al. 1988
6	マウス (肝臓, 肺)	DNA損傷	+	Sasaki et al. 1998
7	マウス (胃, 膀胱, 腎, 脳, 骨髄)	DNA損傷	–	Sasaki et al. 1998
8	ラット (肝)	DNA損傷	+	Kitchin & Brown 1989
9	ラット	不定期DNA合成	–	Trueman & Ashby 1987
10	マウス	不定期DNA合成	–	Trueman & Ashby 1987
11	ラット (骨髄細胞)	染色体異常	–	Burek et al. 1984
12	マウス (骨髄細胞)	染色体異常	–	Gocke et al. 1981
13	ラット (肝, 肺細胞)	DNAアルキル化	–	Green et al. 1988
14	マウス (肝, 肺細胞)	DNAアルキル化	–	Green et al. 1988
真核生物 (昆虫) :				
15	ショウジョウバエ	遺伝子突然変異 (伴性劣性致死)	(+)	Gocke et al. 1981

+ : 陽性、 – : 陰性、 (+) : 弱い陽性

(5) 発がん性試験

発がん性試験

ジクロロメタンのげっ歯類に対する飲水投与試験では発がん性を示唆する証拠が得られ

ている。Serota らは F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを、脱イオンした飲水中のジクロロメタンに目標用量 0、5、50、125、250 mg/kg/day (ラット) および 0、60、125、185、250 mg/kg/day (マウス) で 104 週間暴露した (Serota et al. 1986a²⁹, 1986b³⁰)。ラットでは、ジクロロメタン (最高 250 mg/kg/day) を 2 年間飲水摂取した雌のみに、施設背景データの範囲内ではあったが、対照群に比較して高い肝臓腫瘍の発生が認められたが、用量依存性は認められなかった (Serota et al. 1986a²⁹)。マウスでは、雄に肝臓がんの増加が認められたが、発生率は有意に高くは無かった。雌マウスでは肝臓腫瘍の発生率の上昇は認められなかった (Serota et al. 1986b³⁰)。

ジクロロメタン 500 mg/kg/day を 64 週間強制経口投与した雌の SD ラットで乳がんの発生率の上昇が認められたが、統計的に有意ではなかった (Maltoni et al. 1988¹⁹)。同じ暴露条件でジクロロメタンに暴露された雄 Swiss マウスにおける肺腫瘍の発生率の上昇は、死亡率の上昇を考慮に入れると統計的に有意 ($p < 0.05$) であった (Maltoni et al. 1988¹⁹)。

ジクロロメタンのげっ歯類に対する吸入暴露試験では発がん性を示す証拠が得られている。NTP において、雌雄各群 50 匹の F344/N ラットまたは B6C3F₁ マウスをジクロロメタンに 1 日 6 時間、週 5 日間、102 週間にわたり吸入暴露する試験が実施された (NTP 1986²³)。暴露濃度は、ラットでは 0、1,000、2,000、4,000 ppm、マウスは 0、2,000、4,000 ppm であった。マウスでは 2,000 ppm 以上で肝腫瘍 (ほとんどが肝細胞腺腫またはがん) の発生率がチャンバー対照群および背景対照群よりも有意に高く、4,000 ppm では肝腫瘍の発生率の増加が高度に有意であった ($p < 0.001$)。4,000 ppm 群での肝腫瘍の発生率は、雄で 67%、雌で 83% であった。2,000 ppm 以上に暴露したマウスでは、肺腫瘍の発生率にも統計的に有意な上昇が認められ ($p < 0.001$)、これらの腫瘍は主に肺胞／細気管支腺腫またはがんであった。4,000 ppm 群における肺腫瘍の発生率は雄で 80%、雌で 85% であった (NTP 1986²³)。ラットでは、雌雄ともに、良性乳腺腫瘍の発生率が上昇し、NTP は、雄ラットでは“発がん性の何らかの証拠”、雌ラットでは“発がん性の明らかな証拠”が認められると結論した。NTP は全体として、マウスにおける肺胞／細気管支腺腫および肝細胞腺腫の発生率の増加に基づいて、ジクロロメタンの長期吸入暴露について、“発がん性の明らかな証拠”が認められると結論した。

マウスの発がん性試験結果のヒトへの外挿に関する検討

ジクロロメタンはマウスの肝および肺には腫瘍を誘導するが、同じ暴露条件で、ラットには同じ腫瘍を誘導しないことから、マウスで得られた結果をヒトに外挿できるかどうかを腫瘍誘導のメカニズムに基づいて検討した結果が報告されている。

Green (1997) はジクロロメタンの代謝に関する研究、作用機序に関する研究等をレビューし、ジクロロメタンのヒトに対する発がん性について考察した。ジクロロメタンは p450 を介する経路と GST を介する経路で代謝され、低濃度では前者が主要な経路であるが、高濃度では飽和するとされている。p450 を介する経路と GST を介する経路での代謝活性を、マウス、ラット、ハムスター、ヒトで比較すると、前者では種による大きな違いは認められないが、後者ではラット、ハムスター、ヒトにおける活性はマウスに比較して一桁以上低い。このパターンは高濃度のジクロロメタン暴露で見られた発がんのパターンと同様であることから、GST 経路による代謝産物が発がんに関係していると考えられる。さらに、ジクロロメタンはネズミチフス菌に対しては変異原性を示さないが、ジクロロメタンの代謝に関係する GST である GSTT1-1 の遺伝子を導入した菌では変異原性が認められることから、ジクロロメタンの GSTT1-1 による代謝産物が変異原物質であるとした。そして Green は、その代謝産物 (S-クロロメチルグルタチオンと考えられる) は非常に不安定であるため、DNA アダクトが形成されるためには代謝産物が DNA の近傍で形成される必要があると推定した (Green 1997⁹)。彼はマウス、ラット、ヒトの肝臓および肺における GSTT1-1 の分布を調べた Mainwaring et al. (Mainwaring et al. 1996^{18a}) の論文を引用し、マウスの肝臓ではこの酵素が高濃度に局所的に分布し、肝の特定の細胞の核中に見られるが、ラットやヒトではそのような分布を示さず活性が細胞質に存在するとした。そしてこれらのことから、ジクロロメタンの発がんの作用機序にはマウスとラットやヒトとの間に定性的な違いがあり、マウスのデータをヒトに外挿することは適当ではないとした。

これに対し、Liteplo et al. (1998) は Green のレビューに検証を加え、ジクロロメタンの代謝物が核中で生成されなければならないとする主張は、ジクロロメタンが無細胞系で代謝活性化されることを示すデータと一致しないとしている。また、Mainwaring et al. (1996) が GSTT1-1 の細胞内局在性を調べるために用いた mRNA ハイブリダイゼーション法は半定量的であり、確証を与えるものではなく、マウスにおける発がん性試験はヒトにおける

有害性およびリスクの評価に適切ではない、という主張の十分な証拠にはならないとしている (Liteplo et al. 1998¹⁸⁾)。

Green のグループの Sherratt et al. (2002) はその後、マウスおよびヒトの GSTT1-1 の活性を直接的に比較し、マウスの GSTT1-1 はヒトの GSTT1-1 よりもジクロロメタンの代謝の効率がよいことを示した。また肝細胞における GSTT1-1 の分布を組織免疫学的に調べ、Green (1997) および Mainwaring et al. (1996) と同様の結果を示している (Sherratt et al. 2002³²⁾)。

GSTT1-1 の多型

ヒトの GSTT1-1 には多型があることが知られている。Landi (2000) はほ乳類の GSTT1-1 と発がん性化学物質に対する感受性の違いについての総説において、GSTT1-1 をホモで持つヒト、ヘテロで持つヒト、GSTT1-1 を持たないヒトがいることを示し、この遺伝子を持たないヒトではジクロロメタンの抱合が起こらないことを報告した。これらの3つの遺伝型の割合には民族的な違いがあり、中国人や韓国人では GSTT1-1 を持たないヒトが多いことを記している (Landi 2000¹⁷⁾)。

米国ではジクロロメタンのヒトに対する発がんリスクの定量的評価に、NTP によるマウスの肝および肺腫瘍データが用いられている。El-Masri et al. 1999, Jonsson and Johanson 2001 はヒトにおける GSTT1-1 の多型をモデル化したリスク評価を報告している (El-Masri et al. 1999⁶, Jonsson and Johanson 2001¹⁴⁾)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ジクロロメタンのヒトへの発がん性の証拠は不十分で、実験動物での証拠は十分 (マウスおよびラットの吸入暴露試験) であるとして、ジクロロメタンの発がん性をグループ 2B (ヒトに対して発がんの可能性のある物質 (possibly carcinogenic to humans)) に分類した (IARC 1999¹²⁾)。

8.2 JECFA

入手できるデータに基づき、委員会はジクロロメタンの食品加工における抽出溶剤としての使用を、抽出香辛料と紅茶・コーヒーの脱カフェインに限定すべきとし、食品添加物としては、以前に委員会が評価した食品中残留レベルに限定すべきとしている。(JECFA 1993¹³⁾)

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版 (WHO 2004³⁴⁾)

ラットの2年間の飲水投与試験 (Serota et al. 1986a²⁹) における肝毒性に基づく NOAEL: 6 mg/kg/day から、不確実係数 1000 (種差および個人差 100×発がんポテンシャル 10) を適用して、TDI を 6 µg/kg/day としている。

[参考]

飲料水経由の暴露はそれ以外の暴露源と比較してわずかな量である。1993年にWHOが健康影響評価を基に設定した 0.02 mg/L の値は、飲料水以外の広い暴露源を考慮して設定されている (WHO 2004³⁴)。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1988³³)

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝毒性	NOAEL:	100	1	6×10 ⁻² mg/kg/day
	雄 5.85 mg/kg/day			
2年間F344ラット飲水投与慢	雌 6.47 mg/kg/day	(種差およ		
癌併用試験	LOAEL:	び個人差)		
(NCA 1982*: 非公開データ)	雄 52.58 mg/kg/day			
	雌 58.32 mg/kg/day			

*National Coffee Association. 1982. Twenty-four month chronic and oncogenicity study of methylene chloride in rats. Final report. Prepared by Hazleton Laboratories America, Inc., Vienna, VA. (Unpublished) (なおこの試験結果は Serota et al. 1986a²⁹ として公表されている。)

(2) 発がん性 (U.S. EPA 1995³³)

発がん性分類

米国 EPA は、ヒトでの不十分なデータおよび動物での十分な証拠 [マウス (両性) での肝細胞腫瘍および肺胞/細気管支の腫瘍発生率の増加 (NTP 1986²³) をはじめとする複数の試験での陽性結果] により、ジクロロメタンをグループ B2 (ヒト対して発がんの可能性が高い: probable human carcinogen) に分類した。さらに、この分類はいくつかの陽

性の遺伝毒性試験結果によって裏付けられているとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は B6C3F₁ マウスを用いたジクロロメタンの吸入試験 (NTP 1986²³) の雌における肝細胞腺腫または癌腫のデータ、飲水投与試験 (NCA 1983^{22a} (この試験の結果は Serota et al. 1986b³⁰ としても公表されている)) の雄の肝細胞癌および腫瘍結節のデータに基づいて、線形多段階法により過剰発がんリスクの定量的評価を行った。

- ・ 経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $7.5 \times 10^{-3} / \text{mg/kg/day}$
- ・ 飲料水ユニットリスク : $2.1 \times 10^{-7} / \mu\text{g/L}$
- ・ リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	500 $\mu\text{g/L}$
10^{-5} (1/100,000)	50 $\mu\text{g/L}$
10^{-6} (1/1,000,000)	5 $\mu\text{g/L}$

参考文献

- 1 ^{15T} ATSDR. 2000. Toxicological Profile for Methylene Chloride. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2 ^{15T-23} Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, et al. 1986a. The pharmacokinetics of dichloromethane. I. Disposition in B6C3F₁ mice following intravenous and oral administration. Food Chem Toxicol 24:965-974.
- 3 ^{15T-24} Angelo MJ, Pritchard AB, Hawkins DR, et al. 1986b. The pharmacokinetics of dichloromethane. II. Disposition in Fischer 344 rats following intravenous and oral administration. Food Chem Toxicol 24(9):975-980.
- 4 ^{15T-133} DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, et al. 1997. Glutathione S-transferase-mediated induction of GCyAT transitions by halomethanes in *Salmonella*. Environ Mol Mutagen 30:440-447.
- 5 ^{15N-27} Dell LD, Mundt KA, McDonald M, Tritschler JP 2nd, Mundt DJ. 1999 Critical review of the epidemiology literature on the potential cancer risks of methylene chloride. Int Arch Occup Environ Health. 72(7):429-42.
- 6 ^{15N-29} El-Masri HA, Bell DA, Portier CJ. 1999 Effects of glutathione transferase theta polymorphism on the risk estimates of dichloromethane to humans. Toxicol Appl Pharmacol.

- 158(3):221-30.
- 7a ^{15T-300} Gargas ML, Clewell HJ III, Andersen ME. 1986. Metabolism of inhaled dihalomethanes in vivo: differentiation of kinetic constants for two independent pathways. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82(2):211-23.
 - 9 ^{15T-321} Green T. 1997. Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: An overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum Exp Toxicol* 16:3-13.
 - 10 ^{15N-25} Hearne FT, Pifer JW. 1999. Mortality study of two overlapping cohorts of photographic film base manufacturing employees exposed to methylene chloride. *J Occup Environ Med.* 41(12):1154-69.
 - 11 ^{15T-378} Hughes NJ, Tracey JA. 1993. A case of methylene chloride (nitromors) poisoning, effects on carboxyhaemoglobin levels. *Hum Exp Toxicol* 12:159-160.
 - 12 ^{15IA} IARC (1999) Dichloromethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 251-315
 - 13 ^{15J} JECFA 1993. JECFA Monographs No.753, dichloromethane, WHO Food Additives Series, No.30 on INCHEM.
 - 14 ^{15N-16} Jonsson F, Johanson G. 2001. A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 174(2):99-112.
 - 15 ^{15T-413} Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, et al. 1986. Review of investigations of dichloromethane metabolism and subchronic oral toxicity as the basis for the design of chronic oral studies in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 24(9):943-949.
 - 16 ^{15T-414} Kitchen KT, Brown JL. 1989. Biochemical effects of three carcinogenic chlorinated methanes in rat liver. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 9:61-69.
 - 17 ^{15N-21} Landi S. 2000. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. *Mutat Res.* 463(3):247-83.
 - 18 ^{15T-450, 15N-37} Liteplo RG, Long GW, Meek ME. 1998. Relevance of carcinogenicity bioassays in mice assessing potential health risks associated with exposure to methylene chloride. *Hum Exp Toxicol* 17:84-87.
 - 18a ^{15T-464} Mainwaring GW, Williams SM, Foster JR, et al. 1996. The distribution of theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem J.* 318 (Pt 1):297-303.
 - 19 ^{15T-465} Maltoni C, Cotti G, Perino G, et al. 1988. Long-term carcinogenicity bioassays on methylene chloride administered by ingestion to Sprague-Dawley rats and Swiss mice and by inhalation to Sprague-Dawley rats. *Ann NY Acad Sci* 534:352-366.
 - 20 ^{15N-3} Marsch GA, Botta S, Martin MV, McCormick WA, Guengerich FP. 2004. Formation and mass spectrometric analysis of DNA and nucleoside adducts by S-(1-acetoxymethyl)glutathione and by glutathione S-transferase-mediated activation of dihalomethanes. *Chem Res Toxicol.* 17(1):45-54.
 - 21 ^{15T-471} Marzotko D, Pankow D. 1987. Effect of single dichloromethane administration on the adrenal medulla of male albino rats. *Acta Histochem (Jena)* 82:177-183.

- 22 ^{15T-478} McKenna MJ, Zempel JA. 1981. The dose-dependent metabolism of [¹⁴C] methylene chloride following oral administration to rat. Food Cosmet Toxicol 19:73-78.
- 22a ^{15I-1} NCA 1983. National Coffee Association. Twenty-four month oncogenicity study of methylene chloride in mice. Final report. Prepared by Hazleton Laboratories America, Inc., Vienna, VA.
- 23 ^{15T-534} NTP. 1986. National Toxicology Program. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services. NTP-TR-306. NIH Pub No. 86-2562.
- 25 ^{15T-566} Pankow D, Jagielki S. 1993. Effect of methanol or modifications of the hepatic glutathione concentration on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. Hum Exp Toxicol 12:227-231.
- 26 ^{15T-617} Roberts CJC, Marshall FPF. 1976. Recovery after “lethal” quantity of paint remover. Brit Med J (January):20-21.
- 27 ^{15T-628, 11T-4} Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, et al. 1998. Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. Mutat Res 419:13-20.
- 29 ^{15T-647} Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. 1986a. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. Food Chem Toxicol 24(9):951-958.
- 30 ^{15T-648} Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, et al. 1986b. A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. Food Chem Toxicol 24(9):959-963.
- 32 ^{15N-10} Sherratt PJ, Williams S, Foster J, Kernohan N, Green T, Hayes JD. 2002. Direct comparison of the nature of mouse and human GST T1-1 and the implications on dichloromethane carcinogenicity. Toxicol Appl Pharmacol. 179(2):89-97.
- 32a ^{15T-706} Thier R, Taylor JB, Pemble SE, et al. 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. 15;90(18):8576-80.
- 33 ^{15I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 2003. Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloromethane (CASRN 75-09-2) RfD Last Revised 03/01/1988, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1995, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 34 ^{15W3f} WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 35 ^{15T-765} Wirkner K, Damme B, Poelchen W, et al. 1997. Effect of long-term ethanol pretreatment on the metabolism of dichloromethane to carbon monoxide in rats. Toxicol Appl Pharmacol 143:83-88.
- 36 ^{15MH} 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

(16)

テトラクロロエチレン (tetrachloroethylene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁵⁵⁾)

名称： 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

CAS No. : 127-18-4

分子式 : C_2Cl_4 / $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

分子量 : 165.85

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁵⁵⁾)

名称：テトラクロロエチレン

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点 (°C) : 121

融点 (°C) : -22

比重 (水=1) : 1.6

水への溶解度 (g/100mL (20°C)) : 0.015

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.9

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 1.9

相対蒸気密度 (空気=1) : 5.8

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 1.09

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁵⁵⁾)

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およびエーテルの混合物溶剤 (13901)

使用実績 (H11) : 名称：テトラクロロエチレン

使用量：－

生産量：29,614 t

輸出量：3,948,458 kg

輸入量：14,764,691 kg

4. 現行規制等（厚生労働省 2003⁵⁵、内閣府食品安全委員会事務局資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.04 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed.）

0.02 mg/L （日本 水質管理目標）

0.02 mg/L （日本 環境基準）

* mg/L （Codex NMW）

0.04 mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.005 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level）

0 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level Goal）

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

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.001 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁵⁵）

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値(0.01 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	5203	5160	15	6	3	3	5	1	3	1	1	5
	表流水	996	996	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	3095	3060	13	4	2	3	4	1	3	1	1	3
	その他	814	806	2	2	1	0	1	0	0	0	0	2
	浄水	5,519	5,496	11	7	3	1	0	0	0	1	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,048	3,029	9	6	3	0	0	0	0	1	0	0
	その他	1,170	1,166	2	1	0	1	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	100 / 36,885	10 / 4,690	15 / 5,208	16 / 5,244	21 / 5,479	17 / 5,517	16 / 5,544	5 / 5,203
浄水	2 / 38,396	1 / 5,154	0 / 5,427	0 / 5,387	0 / 5,607	1 / 5,598	0 / 5,704	0 / 5,519

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 2003⁵⁵⁾)

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 $\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

8~10 mL (12-16g) のテトラクロロエチレンを誤って飲んだ6歳の少年では、1時間後に血液中に 21.5 $\mu\text{g/mL}$ のテトラクロロエチレンが検出された。このことは、ヒトにおいてテトラクロロエチレンが経口暴露後に吸収されることを示している (Koppel et al. 1985³⁴)。

幾つかの動物実験の結果は、テトラクロロエチレンは、ラット、マウス、およびイヌへの経口投与後、急速にまたほぼ完全に吸収されることを示している (Dallas et al. 1994a¹⁷、Frantz and Watanabe 1983²²、Pegg et al. 1979⁴⁴、Schumann et al. 1980⁴⁶)。Sprague-Dawley ラットでは、放射能ラベルしたテトラクロロエチレン 500 mg/kg の強制経口投与 1 時間後、血液中に 40 $\mu\text{g/mL}$ のテトラクロロエチレンのピーク濃度が測定された (Pegg et al. 1979⁴⁴)。

ポリエチレングリコール 400 に溶かしたテトラクロロエチレンを単回強制経口投与 (10 mg/kg) された Sprague-Dawley ラットおよびビーグル犬では、吸収係数はラットで 0.025/minute、イヌでは 0.34/minute と推定された。ラットおよびイヌにテトラクロロエチレン (1、3、又は 10 mg/kg) を単回経口投与した後、血液中のテトラクロロエチレンの濃度が最高に達したのは、ラットで 20~40 分後、イヌでは 15~30 分後であった (Dallas et al. 1995¹⁹)。

分布

1,500 mg/kg のテトラクロロエチレンを 42 日間毎日経口投与された雄の Fischer-344 ラットに、腎障害が認められた。さらに、1、17、42 日目の投与と共に入れた放射性標識物質は、胆汁と尿に検出された。これらのデータは、テトラクロロエチレンが肝臓と腎臓に分布することを示した (Green et al. 1990²⁹)。

Sprague-Dawley ラットにテトラクロロエチレン (10 mg/kg) を単回経口投与したところ、最高濃度が脂肪 (投与後 360 分)、肝臓 (投与後 10 分)、腎臓 (投与後 10 分)、脳 (投与後 15 分) に見出された。テトラクロロエチレンを単回経口投与されたビーグル犬では、最高濃度は、脂肪、脳、肝臓、心臓、腎臓中に見出された (Dallas et al. 1994a¹⁷)。ピーク濃度が 720 分に認められた脂肪を除いて、他の臓器のピーク濃度は最初の計測時である 60 分後に観測されたため、真の最高濃度は実際はもっと早くに生じていた可能性がある。

代謝

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、8~10 mL (12-16 g) の純粋なテトラクロロエチレンを誤って飲んだ 6 歳の男児の症例報告しかない (Koppel et al. 1985³⁴)。この例では尿中にテトラクロロエチレン、トリクロロ酢酸 (TCA)、トリクロロエタノールが検出され、摂取 1 日目は全テトラクロロエチレンが 30 µg、全トリクロロ化合物が 8 mg であったのに対し、3 日目には全テトラクロロエチレンが 3 µg に減少し、全トリクロロ化合物が 68 mg に増加した。

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謝は約 100 ppm 以上で飽和するようである (ATSDR 1997¹)。また、ラット、マウス、ヒトにおける代謝速度定数 V_{max} と K_m を比較し、齧歯類では TCA への代謝が主要な代謝ルートであること、ラットはテトラクロロエチレンをヒトよりも速い速度で代謝し、また、マウスはラットよりもさらに速い速度で代謝することを記している。

Lash and Parker (2001) はテトラクロロエチレンの肝および腎毒性とそれに関係する代謝および作用機序について下記のようにまとめている (Lash and Parker 2001³⁶)。

テトラクロロエチレンの代謝には主として、P450 酵素を介する酸化経路 (図 1) とグル

タチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を介する経路 (図 2) がある。

P450 酵素を介する酸化経路には、ヒトでは CYP2E1、CYP2B1/2、CYP3A4 が関与している。これらの酵素には遺伝的多様性がある。P450 を介するテトラクロロエチレンの代謝はトリクロロエチレンの代謝よりも遅い。また、ヒトにおける代謝速度はげっ歯類に比較してかなり遅い。代謝産物は TCA および DCA であり、肝毒性および肝における腫瘍誘導に関係づけられている。

GST を介する経路の最初のステップは肝臓で起こるが、この代謝物はすぐ腎臓に運ばれる。システイン抱合体となった後は腎臓の β -lyase がこれをタンパクや DNA と共有結合する活性代謝物に変換する。この経路のステップには性及び種による違いが知られている。各ステップにおける反応の違いに基づいて、ヒトでは反応性代謝物の生成は 0.00082%、ラットでは 0.052% と算出されている。

In vitro の研究によると、P450 による代謝の K_m は GST よりもかなり低く、P450 系が優位であるが、GST 系では反応性代謝産物が生じるのに対して、P450 の二つの主要な代謝産物 (TCA、DCA) は化学的に安定である。

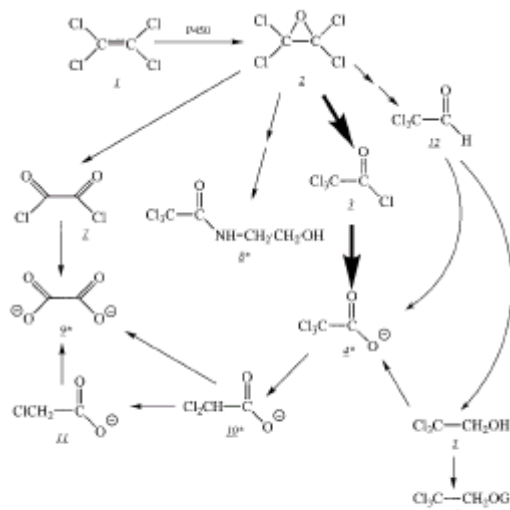


FIG. 1. Metabolism of PCE by the P450 pathway. *Identified urinary metabolites: 1, PCE; 2, PCE epoxide; 3, trichloroacetyl chloride; 4, trichloroacetate; 5, trichloroethanol; 6, trichloroethanol glucuronide; 7, oxalate dichloride; 8, trichloroacetyl aminoethanol; 9, oxalate; 10, dichloroacetate; 11, monochloroacetate; 12, chloral.

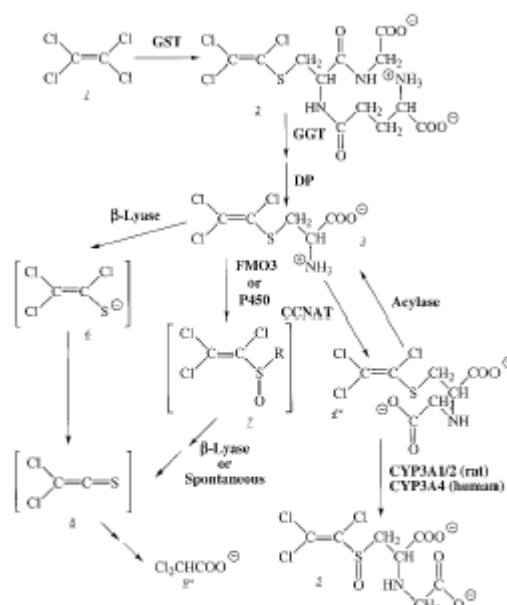


FIG. 2. Metabolism of PCE by the glutathione conjugation pathway. *Identified urinary metabolites: 1, PCE; 2, TCVC; 3, TCVC; 4, NAcTCVC; 5, NAcTCVC sulfide; 6, 1,2,2-trichlorovinylthiol; 7, TCVCSO; 8, 2,2-dichlorothioketene; 9, dichloroacetate; 10, dichloroacetate; 11, monochloroacetate; 12, chloral. Enzymes: GST, GGT, dipeptidase (DP), β -lyase, FMO3, CCNAT, CYP3A1/2, and CYP3A4. Unstable, reactive metabolites are shown in brackets.

図 1 P450 を介する代謝経路 (文献 36 より)

図 2 GST を介する代謝経路 (文献 36 より)

排泄

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および代謝に関する唯一の研究は、8~10 mL (12-16 g) の純粋なテトラクロロエチレンを誤って飲んだ6歳の男児の症例報告である (Koppel et al. 1985³⁴)。摂取したテトラクロロエチレンの大部分は、変化しないまま呼吸を通して吐出された。しかし、この患者はテトラクロロエチレンの肺からの浄化を容易にするため過換気されたため、通常と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、トリクロロ酢酸 (TCA)、トリクロロエタノールが排泄され、時間経過に伴い代謝物 (全トリクロロ化合物) の排泄が増加した。

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、経口摂取後の主な排泄経路であった。テトラクロロエチレンを単回経口投与 (1 mg/kg) された Sprague-Dawley ラットでは、72 時間の間に、投与量の 72% が非代謝物として呼吸を通して、また、16% が代謝物として尿中にそれぞれ排泄された (Pegg et al. 1979⁴⁴)。投与量が 500 mg/kg に増えると、72 時間の間に未代謝物である親化合物として呼気に排出される比率は 90% に増え、尿中に代謝物として排泄される比率は 5% に低下した (Pegg et al. 1979⁴⁴)。

同様な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 12 時間自由に摂取させた Sprague-Dawley ラットで報告されている。用量は平均 8.1 ± 3.1 mg/kg であった。暴露終了後 72 時間以内に、体内負荷量の 88% が未代謝の親化合物として呼気から、また、吸収された放射能の 7.2% は尿中に、1.7% は糞中に排出された (Frantz and Watanabe 1983²²)。

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 mg/kg) は主として未代謝のまま呼気から排出された。テトラクロロエチレン (500 mg/kg) を単回経口投与されたマウスは、72 時間の間に吸収量の 83% を未代謝化合物として呼気中に、10% を代謝物として尿中に排出した。500 mg/kg の暴露は、マウスでの酸化的代謝を飽和させ、代謝と尿への排泄から呼気への排出へと排出経路が変化した (Schumann et al. 1980⁴⁶)。

Sprague-Dawley ラットおよびビーグル犬での、経口暴露後のテトラクロロエチレンの処理を比較すると、呼気への排出と代謝の速度および程度は、イヌよりラットの方がはるかに高かった (Dallas et al. 1994a¹⁷)。テトラクロロエチレンの呼気中への排出は直接には測

定されなかったが、血液：空気分配係数がイヌ（40.5）に比べてラット（19.6）で小さいことは、テトラクロロエチレンがラットでは肺の血液から肺細胞へ速やかに拡散していることを示している。単回経口投与されたラットとイヌにおけるテ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 の投与量で、30.1 mL/minute/kg、10 mg/kg の投与量で 32.5 mL/minute/kg であり、イヌについては、3 mg/kg の投与量で 14.6 mL/minute/kg、10 mg/kg の投与量で 25 mL/minute/kg であった（Dallas et al. 1995¹⁹）。

7.2 ヒトへの影響

神経系への影響

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、吸入後にみられる影響に似ている。テトラクロロエチレンを 12～16 g 摂取した 6 歳の子供の場合、摂取 1 時間後に病院に収容された時には意識はあったものの、意識レベルは、傾眠から昏睡へと低下していった。他の徴候としては、眠気、めまい、興奮、および幻覚等であった。この男児はその後、完全に回復した（Koppel et al. 1985³⁴）。

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。このような事例に死亡例はないが、駆虫薬として 2.8～4 mL（約 4.2～6 g）のテトラクロロエチレンの経口投与を受けた患者に、麻酔効果、酩酊、知覚障害、高揚感（exhilaration）が報告されている（ATSDR 1997¹）。

テトラクロロエチレンに暴露されたヒトにおける視覚への影響が報告されている。

Schreiber et al. (2002) は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ト感度の関係を調べた。前者は平均 $778 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のトリクロロエチレンに平均 5.8 年間、後者は平均 $2150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に平均 4.0 年間暴露されていた。これらの被験者では視力は通常と代わりがなかったが、視覚パターンの識別能が対照群に比較して有意に劣っていた（Schreiber et al. 2002⁴⁵）。

Gobba and Cavalleri (2003) は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て報告している。7 ppm（TWA）のテトラクロロ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参照群に比較して有意に劣っており、CCI (color confusion index) はテトラクロロエチレンレベルと有意に関連していた (Gobba and Cavalleri 2003²⁵)

生殖発生毒性

Bove et al. (1995) は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間の関連性を調べた。最高暴露群 (>10 ppb) では 4 例の口蓋裂がみられ、そのオッズ比は 3.54 (90%信頼区間 1.28~8.78) であった (Bove et al. 1995¹⁰)。しかし著者らは、暴露の誤分類の可能性、調べた交絡因子 (母親の職業暴露、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から、この関連が飲料水中汚染物質によるものか、あるいは、偶発的要因やバイアスによるものかは明らかではないとしている。

ATSDR によると、マサチューセッツ州 Woburn で 21 ppb のテトラクロ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についての調査でも、眼／耳の奇形および中枢神経系／染色体／口蓋裂 (oral cleft) 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 (ATSDR 1997¹)。ただし、解析の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いう (ATSDR 1997¹)。

Sonnenfeld et al. (2001⁴⁷) は、飲料水が揮発性有機化合物 (主としてテトラクロロエチレン) で汚染されていた、ノースカロライナ州キャンプ・レジュン (Camp Lejeune) にある米国海兵隊基地において、母親の暴露と子供の出生時体重、低体重 (small-for-gestational-age, SGA)、早産の関係について調べた。1968 年から 1985 年までの出生証明書に基づき、6117 人の暴露群、5681 人の非暴露群が確認された。飲料水中のテトラクロロエチレン濃度は測定データのある 1982 年 5-6 月には 76-104 ppb、1985 年 1 月 16 日から 2 月 5 日には 215 ppb であった。

テトラクロロエチレン暴露群と対照群における出生時体重の違いは、母親の年齢が 35 歳以上では、-130g (90%CI: -236, -23) であり、2 回以上の胎児死亡 (fetal death) 経験者では、-104g (90%CI: -174, -34) であった。また、テトラクロロ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)、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母親では 2.5 (90%CI: 1.5, 4.3) であった (Sonnenfeld et al. 2001⁴⁷)。

Doyle et al. (1997) はドライクリーニングおよび洗濯業に関係したことのあつた 16 歳から 45 歳の女性 7305 人について、自然流産とテトラクロロエチレン暴露の関係を調べた。暴露の有無は機械のオペレーターかどうかで識別した。流産率はドライクリーニングや洗濯業に関与しなかつたヒトで最も低く (10.9%)、洗濯業がこれに続き (13.4%)、ドライクリーニング業では 14.8%であつた。また、ドライクリーニング業の中では、妊娠時に機械オペレーターであつたヒトで高く (17.1%)、そうでないヒトでは 11.6%であつた。1980 年から 1995 年の調整オッズ比でみると、機械オペレーターのリスクは非オペレーターに比較して 50%高かつた ($p=0.04$) (Doyle et al. 1997²⁰)。

1997 年 12 月から 1999 年 1 月までの間にライプチヒで生まれた 976 人の新生児よりなるコホートについて、母親の室内空気からあつた揮発性有機化合物暴露と新生児の免疫機能の低下に関する疫学的研究が行われている。テトラクロロエチレン暴露と臍帯血中の IFN- γ 産生 T 細胞の割合の低下との間に関連性が認められた (オッズ比=2.9) (Lehmann et al. 2002³⁷)。ただし、この研究では多種の揮発性有機化合物との混合暴露がある。

Till et al. (2003) は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 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一人の 2 歳半の子供に色覚異常があることを報告している。著者は、テトラクロロエチレンに職業暴露された成人に色覚異常が認められていることから、この事例に注目している (Till et al. 2003⁴⁸)。

発がん性

マサチューセッツ州 Woburn では 1979 年、2 つの井戸がテトラクロロエチレンを含む塩素化炭化水素により汚染されていることが明らかになり、その後、この地域では子供の白血病が全国平均に比較して多いことが明らかとなった。これらの 2 つの井戸は 1964~1967 年に汲み上げが始まつた。1979 年にそれらの井戸が閉鎖される前に行われた汚染物質の測定で、飲料水中に多数の揮発性有機物質がみつかり、最も濃度が高かつたのはトリクロロエチレン (267 ppb) およびテトラクロロエチレン (21 ppb) であつた (Byers et al. 1988¹²)。白血病の子供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

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 (Lagakos et al. 1986³⁵)。しかし、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 (ATSDR 1997¹)。

Aschengrau et al. (1993³) はテトラクロロエチレンを含む樹脂で多くの水道管が裏打ちされていたマサチューセッツ州の 1 地区を対象に、膀胱がん (61)、腎臓がん (35)、白血病 (34) と飲料水からのテトラクロロエチレン暴露との関係を調べる症例-対照研究を実施した。暴露量は Webler and Brown (1993⁵³) のモデルを用いて、居住歴、供給水道管の裏打ちの有無、水道管でのフロー特性、パイプの古さと構造に基づき推定された。テトラクロロエチレン暴露のあったヒトでは白血病の相対リスクが高まっていた (潜伏期あり: 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 パーセント以上以上のヒトについては、相対リスクはさらに高くなった (潜伏期あり: 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: 8.33, 95%CI=1.53-45.29、) (Aschengrau et al. 1993³)。しかし、ATSDR はこの研究について、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あるため、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の関連は決定的なものではないとしている (ATSDR 1997¹)。

Cohn et al. (1994) はニュージャージー州の 75 の町 (人口: 1980 年時でほぼ 150 万人) で飲料水の汚染と白血病および非ホジキンリンパ腫との関係を調べる生態学的疫学研究を行った。汚染物質濃度は飲料水のモニタリングデータから得られ、テトラクロロエチレンレベルは最高で 14ppm であった。患者数データは州のがん登録から得た。解析の結果、テトラクロロエチレンレベルが 5 ppm を超える区分で女性の高度非ホジキンリンパ腫、および非バーキット高度非ホジキンリンパ腫の発生率が有意に高かった (相対リスクと 95%信頼区間はそれぞれ、2.66: 1.27-5.60、2.74: 1.27-6.26) (Cohn et al. 1994¹⁵)。しかし、給水の多くがトリクロロエチレンで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価するのは困難であった (Cohn et al. 1994¹⁵)。また、個々人の長期にわたる居住と水の消費に関する情報がないため暴露の分類上の誤りが予想され、したがって研究の結論には限界があると著者らは述べている。

Aschengrau et al. (1998⁴, 2003⁵) は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ロエチレン暴露と乳がんの関係を調べる症例－対照研究を実施した。暴露量は居住歴、水流、パイプの特性に基づき推定した。1998 年の研究では 1983 年から 1986 年の間に乳がんと診断された 258 人の患者と 686 人の対照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 年とした場合に、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 ; 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 : 7.6, 95%CI=0.9-161.3) (Aschengrau et al. 1998⁴)。

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 672 人の患者と 616 人の対照について解析を行った。高暴露の女性で潜伏期を 0-15 年とした場合に、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 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 となった (Aschengrau et al. 2003⁵)。なお、この研究ではテトラクロロエチレンへの暴露量はモデルに基づき、相対到達量 (relative delivered dose, RRD) として推定されているため、誤分類がありうることを著者らは認めている。

Paulu et al. (1999) は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る症例－対照研究を実施した。暴露量(相対到達量)は居住歴、水流、パイプの特性に基づき推定した。患者は 1983 年から 1986 年の間に上記の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。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 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 : 19.3, 95%CI=2.5-141.7)。大腸－直腸がん (326) については、暴露された人での調整オッズ比が潜伏期 11 年で 1.7 (0.8-3.8)、13 年で 2.0 (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オッズ比が潜伏期 11 年で 2.6 (0.8-6.7)、13 年で 3.1 (0.7-10.9) であり、調整オッズ比は直腸がんの方が大腸がんよりも高かった (Paulu et al. 1999⁴³)。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達量 (relative delivered dose, RRD) として推定されているおり、

誤分類がありうる。

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学的研究が行われている (ATSDR 1997¹⁾)。Mundt et al. (2003⁴⁰⁾) は 44 編のこのような論文をレビューし、一般に信頼性の高い暴露測定値がないという限界があることを指摘している。その上で、乳がん、前立腺がん、皮膚がん、脳腫瘍とテトラクロロエチレン暴露の関連を示す証拠はないとしている。また、口腔がん、肝がん、膵臓がん、子宮頸がん、肺がんとの関連はありそうにない (unlikely) と考えられるとし、喉頭がん、腎臓がん、食道がん、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。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

4%水性 Emulphor に溶解したテトラクロロエチレンを強制単回経口投与した雌雄ラットでの LD₅₀ 値は、それぞれ 3,835 および 3,005 mg/kg であった。死亡は投与後 24 時間以内に生じたが、それに先立ち、振戦、運動失調、中枢神経系の抑制が認められた (Hayes et al. 1986³¹⁾)。

(2) 短期毒性

一般毒性

Hanioka et al. (1995) はコーンオイルに溶かしたテトラクロロエチレンを 125、500、1,000 および 2,000 mg/kg/day の用量で 5 日間、雄 Wistar ラット (各 4 匹) に強制経口投与した。1,000 および 2,000 mg/kg/day 投与群では肝重量が有意に増加し、CYP2B P-450 酵素が有意に増加した。500 mg/kg/day 投与群でも P-450 酵素は有意に増加したが、肝重量に変化はなかった。テトラクロロエチレンは Phase II 薬物代謝酵素も誘導し、2,000 mg/kg/day 群では DT-ジアホラーゼ活性の有意な上昇、1,000 および 2,000 mg/kg/day 群ではグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性の有意な上昇、また全ての投与群 (125 mg/kg/day 以上) で UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性の有意な上昇が見られた。脾臓および胸腺の萎縮は、2,000 mg/kg/day 投与群では認められたが、1,000 mg/kg/day 投与群では認められなかった。5 日間の暴露後、2,000 mg/kg/day 群のラットの体重は、対照よりも 16% 少なかった (Hanioka et al. 1995³⁰⁾)。

Berman et al. (1995) はコーンオイルに溶かしたテトラクロロエチレンを 0、50、150、500、1500 mg/kg/day の用量で 14 日間、雌の F344 ラット（各 8 匹）に強制経口投与した。1500 mg/kg/day 群では相対肝重量の増加、血清アラニン・アミノトランスフェラーゼの増加ならびに肝細胞の肥大が認められた (Berman et al. 1995⁹⁾)。しかし、肝臓への影響は 500 mg/kg/day 群では認められなかった。また、腎臓への影響、およ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められなかった (Berman et al. 1995⁹⁾)。

Schumann et al. (1980) は、雄の SD ラット（各 7 匹）および雄の B6C3F1 マウス（各 6-7 匹）にテトラクロロエチレンを 100、250、500、1000 mg /kg の用量で 11 日間、強制経口投与した。マウスでは 250 mg/kg/day 以上、ラットでは 1,000 mg/kg/day で相対肝重量の有意な増加が認められた。マウスでは 100 mg /kg 以上の群で肝細胞の腫張が認められたが、ラットでは 1,000 mg/kg/day でも認められなかった。体重増加量は、1,000 mg/kg/day 群のラットで約 22%減少した (Schumann et al. 1980⁴⁶⁾)。

Ebrahim et al. (1995) はゴマ油に溶解したテトラクロロエチレンを 3,000mg/kg/day の用量で雄の Wistar ラット 6 匹に 42 日間、強制経口投与した。暴露されたラットには、肝臓に多巣性壊死、腎臓に糸球体過形成および尿細管のうっ血が認められ、いずれの臓器でも、タンパク質およびタンパク質結合炭水化物濃度レベルの有意な上昇が認められた (Ebrahim et al. 1995²¹⁾)。

Buben and O'Flaherty (1985) は雄の Swiss Cox マウス（各 12-15 匹）に 0、20、100、200、500、1,000、1,500、2,000 mg/kg/day のテトラクロロエチレンを週 5 回、6 週間、強制経口投与した。100 mg/kg/day 以上の投与群で相対肝重量の有意な増加、肝のトリグリセリドの上昇および肝細胞損傷が認められた。また、500 mg/kg 群でグルコース-6-リン酸の減少と SGPT の上昇が認められた。組織学的検査を行った 2 つの投与群（200 および 1,000 mg/kg/day）で、核崩壊、小葉中心性壊死、倍数性細胞が認められた (Buben and O'Flaherty 1985¹¹⁾)。

Hayes et al. (1986) は 14、400、1400 mg/kg/day のテトラクロロエチレンを 13 週間にわ

たり雌雄各群 20 匹の SD ラットに飲水投与した。1,400 mg/kg/day 群の雌、および、400、1,400 mg/kg/day 群の雄で血清酵素である 5'-ヌクレオチダーゼが増加した。肝重量／体重比の増加が 1,400 mg/kg/day 群の雌雄ラットで認められた。腎臓／体重比の上昇は、400mg/kg/day 群の雄ラットおよび 1,400 mg/kg/day 群の雌雄ラットで認められた。体重増加は 400 および 1,400 mg/kg/day 群の雌でそれぞれ 18%および 24%減少し、1,400 mg/kg/day の雄で 15%減少した。剖検による肉眼的検査では、肝臓を含む対象器官に異常は全く認められず、顕微鏡検査は行われなかった。(Hayes et al. 1986³¹)。

神経毒性

Moser et al. (1995) はテトラクロロエチレンを雌の F344 ラット (各 8 匹) に強制経口投与し、自律神経、神経筋および知覚運動機能を含む一連の神経行動学的影響を調べた。150, 500, 1,500, 5000 mg/kg の単回投与では、1,500 および 5000 mg/kg 投与群で、4 時間後、流涙およ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 mg/kg 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) が有意に高く、150 mg/kg 投与群では 4 時間後の興奮性が有意に高かった。50, 1,50, 500 1,500 mg /kg/day の 14 日間にわたる投与では、最終投与 24 時間後に、有意な影響は全く認められなかった (Moser et al. 1995³⁹)。

Fredriksson et al. (1993) は生後 10 日齢の雄の NMRI マウスに、5 および 320 mg/kg/day のテトラクロロエチレンを 7 日間にわたり強制経口投与し、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、および全体の動き) を、17 日齢と 60 日齢に実施した。17 日齢のマウスには全く影響は認められなかったが、60 日齢では、両用量で、自発運動 ($p < 0.05$ または < 0.01) および全体の動き ($p < 0.01$) に著しい増加が認められた (Fredriksson et al. 1993²³)。ATSDR はこの発達神経毒性試験における LOAEL 5 mg/kg/day に基づいて、急性経口 MRL を 0.05 mg/kg/day とした (ATSDR 1997¹)。

Chen et al. (2002) は SD ラットにテトラクロロエチレンを投与して神経行動学的影響を調べた。単回投与試験ではコーンオイルに溶解したテトラクロロエチレンを 50, 500 mg/kg の用量で強制経口投与した。反復投与試験では、コーンオイルに溶解したテトラクロロエ

チレンを 5, 50 mg/kg/day の用量で、週に 5 日、8 週間にわたり強制経口投与した。痛覚、運動性、および発作感受性をそれぞれ、オープンフィールド試験、ホットプレート試験、ペンチレンテトラゾンによる発作誘導により調べたところ、単回投与試験では高用量群で、痛覚耐性、行動低下が認められ、発作感受性はいずれの用量群でも低下した。反復投与試験では、痛覚耐性、発作感受性の低下がいずれの用量群でも認められ、50 mg/kg/day で行動低下が認められた (Chen et al. 2002¹³)。

(3) 長期毒性

雌雄の Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F₁ マウスを、強制経口投与法によりコーンオイル中テトラクロロエチレンに 78 週間暴露させ、その後 32 週間 (ラット) および 12 週間 (マウス) にわたり観察し、影響を調べた (NCI 1977⁴¹)。この試験での時間加重平均 (TWA) で表した投与量は、雄マウスでは 536 および 1,072 mg/kg/day、雌マウスでは 386 および 772 mg/kg/day、雄ラットでは 471 および 941 mg/kg/day、雌ラットでは 474 および 949 mg/kg/day であった。全ての用量レベルにおいて、ラットおよびマウスの雌雄両方に中毒性腎症が生じ、死亡率が上昇した。また雌雄のマウスにおいては肝細胞腫瘍による早期死亡も見られた。両動物種で、腎障害として、混濁腫脹、脂肪変性、また尿細管上皮および管腔内硝子円柱の壊死を伴う皮質および髄質の接合部の近位尿細管における変性変化が認められた。ラットの腎臓でも、時に肥大した好塩基性の再生性尿細管上皮細胞、慢性炎症、および鉍質沈着が認められた。

(4) 生殖・発生毒性

Narotsky and Kavlock (1995) は妊娠 6~19 日の F344 ラット (各 16-23 匹) にコーンオイルに溶解したテトラクロロエチレンを 900 または 1200 mg/kg/day の用量で強制経口投与し、生殖発生毒性を調べた。投与群のラットには運動失調が認められ、投与後 4 時間持続した。また、体重増加量の約 25% の減少が認められた (Narotsky and Kavlock 1995⁴²)。胎児の吸収は 900 および 1,200 mg/kg/day 用量群で有意に増加した。また、妊娠 22 日での生存出生仔は 1,200 mg/kg/day の投与では皆無であり、900 mg/kg/day (1 同腹仔あたり 5.2 ± 1.5 匹の仔) では、対照 (1 同腹仔あたり 7.7 ± 0.7 匹の仔) 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ニウムによる染色が必要であったことから、胎仔が投与期間の早い時期に死亡したことが示唆された (Narotsky and Kavlock 1995⁴²)。テトラクロロエチ

レン暴露群では出生仔の小眼球／無眼球症や出生後の死亡数の増加が認められ、900 mg/kg/day では、出生後 6 日目に 1 同腹仔中の生存仔の数は、対照で 7.7 ± 0.7 であったのに対し、900 mg/kg/day 用量群では 4.9 ± 1.2 ($p < 0.001$) であった (Narotsky and Kavlock 1995⁴²)。

Berger and Homer (2003) はテトラクロロエチレンに吸入暴露 (1700 ppm) あるいは飲水暴露 (0.9% in drinking water (3.5% Tween を含む)) したアルビノラットから 2 週間後に卵子を摘出し、卵子への影響を調べた。1 日に 1 時間を 2 回、2 週間にわたり吸入暴露されたラットでは、卵子の受精能は有意に低下した。飲水暴露されたラットでは、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、卵子の受精能には影響はみとめられなかった (Berger and Homer 2003⁸)。

Belikes (2002⁶) はテトラクロロエチレンの実験動物およびヒトに対する生殖発生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ている (Belikes 2002⁶)。

(5) 遺伝毒性

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

ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる Ames 試験の結果は、テトラクロロエチレン自体は変異原性物質ではないことを示している (ATSDR 1997¹, NTP 1986^{41a})。 *In vitro* での暴露によるテトラクロロエチレンの染色体異常誘発性に関するデータはほとんどない。Chinese ハムスター卵巣細胞の姉妹染色分体交換に関する分析で、頻度の上昇は全くみられなかった (NTP 1986^{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関する 2 つの分析では陰性であった (NTP 1986^{41a}, Tu et al. 1985 as cited by ATSDR 1997¹)。Fischer ラットの胎仔細胞には、代謝活性化の非存在下で形質転換が認められた。

表1 遺伝毒性 (in vitro) (ATSDR 1997)

Species (test system)	End point	Result		Reference
		With activation	Without activation	
Prokaryotic organisms:				
<i>Salmonella typhimurim</i>	Gene mutation	—	—	Bartsch et al. 1979; Haworth et al. 1983; NTP 1986
<i>Escherichia coli</i>	Gene mutation	—	—	Greim et al. 1975; Henschler 1977
Lower Eukaryotic systems:				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Gene mutation	—	—	Bronzetti et al. 1983; Callen et al. 1980
<i>S. cerevisiae</i>	Recombination	(+/-)	—	Bronzetti et al. 1983; Callen et al. 1980; Koch et al. 1988
Mammalian cells:				
Ral V/Fischer rat embryo cells	Cell transformation	+	NR	Price et al. 1978
BALB/C3T3 mouse cells		—	NR	Tu et al. 1985
L5178Y/TK ^{+/-} mouse lymphoma cells		—	—	NTP 1986
Rat and mouse hepatocyte	DNA damage (unscheduled DNA synthesis)	—	NR	Costa and Ivanetich 1980
Human fibroblast cells	DNA damage (unscheduled DNA synthesis)	(+/-)	(+/-)	NIOSH 1980
Chinese hamster ovary cells	Sister chromatid exchange	—	—	NTP 1986

— = negative result; (+/-) mixed results, + = positive result; DNA = deoxyribonucleic acid; NR = not reported

In vivo の試験では、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 DNA 結合の証拠が認められた (Mazzullo et al. 1987 as cited by ATSDR 1997¹⁾)。GSH およびラット腎臓片の存在下で、ラットの精製肝 GSH S-トランスフェラーゼでテトラクロロエチレンをブレインキュベーションすると、Ames 試験で変異原性が明白な抱合体、S-(1, 2, 2-トリクロロビニル)グルタチオンが形成される (Vamvakas et al. 1989⁵⁰⁾)。このことは、グルタチオン代謝物がテトラクロロエチレンの変異原性および発がん性の原因である可能性を示唆している。

表 2 遺伝毒性 (*in vivo*) (ATSDR 1997)

Species (test system)	End point	Results	Reference
Mammalian cells:			
Human lymphocytes/sister chromatid exchange	Sister chromatid exchange	—	Ikeda et al. 1980
Mouse/induction of single strand breaks in DNA	DNA damage	+	Walles 1986
Mouse/tetrachloroethylene binding to or alkylation of liver DNA	DNA binding or alkylation	—	Schumann et al. 1980
Rat/binding of rat kidney DNA	DNA binding or alkylation	+	Mazullo et al. 1987
Mouse/binding of mouse liver DNA	DNA binding or alkylation	+	Mazullo et al. 1987
Rat, mouse/genetic damage in germinal system	Germ cell chromosome damage	—	NIOSH 1980
Rat, mouse/alterd sperm morphology	Mutation in germ cells	(+/-)	NIOSH 1980
Mouse/reticulocytes	Micronucleus	—	Murakami and Horikawa 1995
Mouse/reticulocytes	Micronucleus	—	Murakami and Horikawa 1995
Before partial hepatoectomy		—	
After partial hepatoectomy		+	
Hot-mediated assays:			
<i>Drosophila melanogaster</i> /sex-linked recessive lethal mutation	Gene mutation	—	NIOSH 1980; Valencia et al. 1985
Rat bone marrow cells/chromosomal aberrations	Chromosomal aberrations	—	NIOSH 1980
Human lymphocytes/chromosomal aberrations	Chromosomal aberrations	—	Ikeda et al. 1980
<i>Drosophila melanogaster</i> /sex-linked recessive lethal mutation	Gene mutation	—	NTP 1986

— = negative result; (+/-) mixed results, + = positive result; DNA = deoxyribonucleic acid

マウスに対し最高 2,000 mg/kg の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かった。マウスが部分肝切除後に処理された場合は、1,000 および 2,000 mg/kg において小核は増加した (Murakami and Kazumi 1995 as cited by ATSDR 1997¹)。その他の殆どの *in vivo* の遺伝毒性試験は陰性の結果を示した。

ATSDR は、テトラクロレチレンの変異原性に関する矛盾した結果は、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、あるいは試験した化合物の純度に起因する可能

性があるとしている（ATSDR 1997¹⁾）。ATSDR は、テトラクロロエチレンに関する研究の大半は、市販または工業用化学品を使ってなされてきたため、影響がみられる場合は汚染物質が関与した可能性があるとしている。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顕著であるとの証拠が増えている（Green et al. 1990²⁹⁾）ため、低レベルのテト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いとしている（ATSDR 1997¹⁾）。

（6）発がん性

発がん性試験

NCI（1977⁴¹⁾）は雌雄の Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F₁ マウスをコーンオイルに溶解したテトラクロロエチレンに 78 週間強制経口投与し、続いて 32 週間（ラット）および 12 週間（マウス）観察し、発がん性を調べた。時間加重平均（TWA）で表した投与量は、雄ラットでは 471 mg/kg/day および 941 mg/kg/day、雌ラットでは 474 mg/kg/day および 949 mg/kg/day、雄マウスでは 536 mg/kg/day および 1,072 mg/kg/day、雌マウスでは 386 mg/kg/day および 772 mg/kg/day であった。いずれの動物種のいずれも用量群でも、テトラクロロエチレン暴露により生じた中毒性腎症のため、早期死亡が高まった。投与された両性のマウスに、肝細胞がんの統計的に有意な増加が認められた。無処置対照群、溶媒対照群、低用量群、高用量群における肝細胞がんの発生率は、雄マウスではそれぞれ 2/17、2/20、32/49、27/48、雌マウスではそれぞれ 2/20、0/20、19/48、19/48 であった。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。ラットとマウスのいずれにも、介入性感染症による肺炎（ネズミのマイコプラズマ肺炎）も発生した（NCI 1977⁴¹⁾）。

NTP（1986）は各群雌雄各 50 匹の F344/N ラットおよび B6C3F₁ マウスをテトラクロロエチレンに 1 日 6 時間、週 5 日、103 週間にわたり吸入暴露し、発がん性を調べた。暴露濃度はラットでは 0、200、400 ppm、マウスでは 0、100、200 ppm であった。

雄ラットでは 400 ppm 暴露群で死亡率が高く（対照群：23/50、低濃度群：20/50、高濃度群：12/50）、単核細胞白血病の発生率増加によるものと考えられた（対照群：28/50、低

濃度群：37/50、高濃度群：37/50)。雌ラットでは、白血病の罹患率が増加した（対照群：18/50、低濃度群：30/50、高濃度群：29/50）。テトラクロロエチレン暴露は雌雄ラットの腎尿細管細胞の核肥大、雄ラットの腎尿細管過形成を誘導した。また、雄ラットに腎尿細管腺腫あるいは腺がんを誘導したが（対照群：1/49、低濃度群：3/49、高濃度群：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エタンあるいはエチレンの2年間暴露試験で雄ラットに一貫して低頻度で見られるものである。高濃度群の雄ラット4匹および雌ラット2匹では脳の神経膠腫が見られた（対照群：各1匹）。

雄マウスではテトラクロロエチレン暴露により生存率が低下した（対照群：46/50、低濃度群：25/50、高濃度群：32/50）。また雌マウスでは高濃度群で生存率が低下した（対照群：36/50、低濃度群：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：11/49、低濃度群：8/49、高濃度群：18/50）、肝細胞がんも増加した（対照群：7/49、低濃度群：25/49、高濃度群：26/50）。雌マウスでは肝細胞がんが増加した（対照群：1/48、低濃度群：13/50、高濃度群：36/50）。テトラクロロエチレン暴露は雌雄のマウスに腎尿細管細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（NTP（1986 41^a））。

発がんに関係する作用機序

肝臓に対する作用機序

Lash and Parker（2001³⁶）はテトラクロロエチレンによる肝毒性の作用機序について以下のようにまとめている。

テトラクロロエチレンの肝臓における作用には①シグナル伝達系への影響、②細胞死と修復性肥大の誘導、③体細胞突然変異が関係していると考えられる。肝毒性には P450 による代謝産物である TCA および DCA が関与している。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、ペルオキシゾーム増殖、中間代謝の変化がある。ペルオキシゾーム増殖はヒトには当てはまらないと考えられる。遺伝毒性を介する影響を示唆する証拠も若干はあるが、DCA や TCA の変異原性は弱い（Lash and Parker 2001³⁶）。

ATSDR はペルオキシゾーム増殖について、下記のようにまとめている。

マウスとラットは肝細胞ペルオキシゾームの誘導により TCA と多くの他の化学物質に反応するが、ヒトはペルオキシゾーム増殖物質に対して比較的感応性が乏しいか、あるいは

は、ラットやマウスに顕著な反応を引き起こす投与量にも反応しない。ペルオキシソーム増殖がどのようにして肝臓がんに至るのかはまだ不明であるが、増殖する過程では特別な受容体、つまり、活性化されるとカタ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ルオキシソーム酵素を誘導する受容体を必要とするようである。過酸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 合成および過形成により、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に必要な 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は、ヒトでの同じ機序では起こらないと考えられる (ATSDR 1997¹)。

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パク質アダクトが関係していると考えられている。Green et al. (2001²⁸) は免疫組織化学により、これらのアダクトがマウス肝の小葉中心に局在することを示した (Green et al. 2001²⁸)。

White et al. (2001) はヒトの CYP1A1、CYP1A2、CYP2E1、CYP2A6、CYP3A4 を発現するリンホブラストーマ (MCL-5) を用いて、小核試験を行い、テトラクロロエチレンではこの細胞に対する小核誘導が低いことを示した。また、ヒトにおいて活性化に関わる CYP2E1 ではなく、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 であるらしいことを明らかにした (White et al. 2001⁵⁴)。

腎臓に関する作用機序

Lash and Parker (2001³⁶) はテトラクロロエチレンによる腎毒性の作用機序について以下のようにまとめている。

テトラクロロエチレンの腎臓に対する作用の最初の反応は、ミトコンドリアの機能不全、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トレスであると考えられる。遺伝毒性がかかわらない機序もあるが、GST を介する代謝物である TCVC (S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine) はかなり強い変異原性物質であり、遺伝毒性を介する

機序も重要であることが示唆される。ペルオキシゾーム増殖はヒトの腎では肝よりもさらに役割が低いと考えられる。 $\alpha 2u$ の蓄積は発がん性試験に用いられる濃度よりも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が $\alpha 2u$ 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の機序も関係しているようであり、これらについてはヒトにも関係している (Lash and Parker 2001³⁶)。

Goldsworthy et al. (1988²⁶) は雌雄の F344 ラットに 1,000 mg/kg/day のテトラクロロエチレンを 10 日間にわたり強制経口投与し、腎臓における α -2 μ -グロブリン (α -2 μ) レベルの変化、小滴状タンパク質沈着の増加および細胞増殖の増加が雄ラットに特異的かどうかを調べた。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着の増加および細胞増殖の増加が起きたが、雌のラットにはこれらの変化が認められなかった。 α -2 μ を免疫組織学的に染色したところ、小滴状タンパク質と近位尿細管曲部上皮細胞中の α -2 μ とはよく相関していた。また、雄ラットに特異的な α -2 μ は細胞増殖に直接関係しているようであった。これらのことから、著者らはトリクロロエチレン暴露により誘導される雄ラットの腎腫瘍は腎毒性とその結果生じる細胞増殖に関係している可能性があるとしている (Goldsworthy et al.1988²⁶)。

Bergamaschi et al. (1992⁷) は雌雄各 12 匹の F344 ラットに 4 週間にわたり 500 mg/kg/day のテトラクロロエチレンを毎日強制経口投与し、尿中へのアルブミン、 $\alpha 2u$ グロブリン、レチノール結合タンパク (RBP) の排泄を調べた。また、N-アセチルグルコサミニダーゼを測定した。雄ラットではアルブミン尿症の傾向および一次的な $\alpha 2u$ および N-アセチルグルコサミン (NAG) の増加が認められ、近位尿細管の S2 セグメントに $\alpha 2u$ の蓄積と軽度の障害が認められた。一方、雌ではごくわずかなアルブミンの増加しか認められなかったが、尿中の $\alpha 2u$ は対照の 4 倍にまで増加した。尿細管における取り込みに $\alpha 2u$ との競合が起こるためにアルブミン尿症が強まると考えられた。著者らはテトラクロロエチレンの腎臓に対する作用に種および性特異性が認められることから、結果の外挿には注意が必要であるとしている (Bergamaschi et al.1992⁷)。

Green et al. (1990²⁹) は F344 ラットに 1,500 mg/kg のテトラクロロエチレンを 42 日間に

わたり強制経口投与したところ、雄ラットは典型的な α -2 μ -グロブリン腎症を発症した。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 vitro* でヒト、ラット、マウス組織で比較したところ、ヒト腎には 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かった。著者は、テトラクロロエチレンに誘導される雄ラットの肝腫瘍は慢性毒性、タンパク顆粒による腎毒性、および β -lyase 経路を介する遺伝毒性によると考えられ、これらの機序はヒトにはあまり当てはまらないとしている (Green et al. 1990²⁹)。

Goldsworthy and Popp (1987²⁷) はテトラクロロエチレンを雄の F344 ラットおよび雄の B6C3F₁ マウスに 1,000 mg/kg/day の用量で 10 日間強制経口投与し、肝およ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 酸化酵素活性をペルオキシソーム増殖反応の指標として調べたところ、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、腎臓ではラットにおいてもマウスにおいても酵素活性の有意な上昇が認められた。テトラクロロエチレンはマウスに肝腫瘍を誘導するが、ラットでは誘導しない。一方の腎臓ではラッ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。これらのことから、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ソームの増殖とは関連しないことが示唆された (Goldsworthy and Popp 1987²⁷)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、下記の理由により、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および動物に対する十分な発がん性の証拠があることから、テトラクロロエチレンの発がん性を、グループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質: probably carcinogenic to humans) に分類した (IARC 1995³²)。

- (i) 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ン暴露のマウス肝の腫瘍における癌原遺伝子の突然変異スペクトラムは異なる。
- (ii) ラットに白血病を引き起こす。

- (iii) 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、子宮頸がんのリスクが増加している。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

- ・第2版（WHO 1996）および第3版（WHO 2004⁵²）

雄マウスを用いた6週間の経口投与試験（Buben & O'Flaherty 1985¹¹）および雌雄のラットを用いた90日間の飲水投与試験（Hayes et al. 1986³¹）における肝毒性に基づく NOAEL: 14 mg/kg/day から、不確実係数 1000（種差および個人差 100×発がんポテンシャル 10）を適用して、TDI を 14 µg/kg/day としている。（データベースおよ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実係数は不要と判断した。）

〔参考〕

飲料水の寄与率 10%、大人の体重を 60 kg、飲水量を 1 日 2 L として TDI に適用し、ガイドライン値 0.04 mg/L（端数処理値）が設定された（WHO 1996, 2004⁵²）。

8.4 米国 EPA（IRIS）

- (1) 経口 RfD（U.S. EPA 1988⁴⁹）

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、ラットの体重減少	NOAEL: 20 mg/kg/day （換算値*: 14 mg/kg/day）	1000**	1	1×10 ⁻² mg/kg/day
6週間 Swiss-Cox マウス 経口投与試験 （Buben & O'Flaherty 1985 ¹¹ ）	LOAEL: 100 mg/kg/day （換算値*: 71 mg/kg/day）			

* 週5日投与からの換算値

** 種差 10×個人差 10×亜慢性試験から慢性影響への外挿 10

- (2) 発がん性

ヒトに対する発がん性について評価されていない。

参考文献

- 1 ^{16T} ATSDR. 1997. Toxicological Profile for Tetrachloroethylene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2 ^{16Na-1} Andrys C, Hanovcova I, Chylkova V, Tejral J, Eminger S, Prochazkova J. 1997. Immunological monitoring of dry-cleaning shop workers--exposure to tetrachloroethylene. *Cent Eur J Public Health*. 5(3):136-42.
- 3 ^{16T-24} Aschengrau A, Ozonoff D, Paulu C, et al. 1993. Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Archives of Environmental Health* 48(5):284-292.
- 4 ^{16N-72} Aschengrau A, Paulu C, Ozonoff D. 1998. Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer. *Environ Health Perspect*. 106 Suppl 4:947-53.
- 5 ^{16N-14} Aschengrau A, Rogers S, Ozonoff D. 2003. Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA. *Environ Health Perspect*. 167-73.
- 6 ^{16N-28} Beliles RP. 2002. Concordance across species in the reproductive and developmental toxicity of tetrachloroethylene. *Toxicol Ind Health*. 18(2):91-106.
- 7 ^{16T-45} Bergamaschi E, Mutti A, Bocchi MC, et al. 1992. Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunctions. *Environmental Research* 59:427-439.
- 8 ^{16N-11} Berger T, Horner CM. 2003. n vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reprod Toxicol*. 17(3):273-81.
- 9 ^{16T-46} Berman E, Schlicht M, Moser VC, et al. 1995. A multidisciplinary approach to toxicological screening: I. Systemic toxicity. *J Tox Environ Health* 45:127-143.
- 10 ^{16T-60} Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB. 1995. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850-862.
- 11 ^{16T-70, 16I-1} Buben JA, O'Flaherty EJ. 1985. Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: A dose-effect study. *Toxicol Appl Pharmacol* 78:105-122.
- 12 ^{16T-78} Byers VS, Levin AS, Ozonoff DM, et al. 1988. Association between clinical symptoms and lymphocyte abnormalities in a population with chronic domestic exposure to industrial solvent-contaminated domestic water supply and a high incidence of leukemia. *Cancer Immunol Immunother* 27:77-81.
- 13 ^{16N-31} Chen HH, Chan MH, Fu SH. 2002. Behavioural effects of tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies. *Toxicology*. 170(3):201-9.
- 14 ^{16N-19} Chen SJ, Wang JL, Chen JH, Huang RN. 2002. Possible involvement of glutathione and p53 in trichloroethylene- and perchloroethylene-induced lipid peroxidation and apoptosis in human lung cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 33(4):464-72.
- 15 ^{16T-106} Cohn P, J Klotz, F Bove, et al. 1994. Drinking water contamination and the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental Health Perspectives* 102(6-7): 556-561.
- 16 ^{16T-113} Costa AK, Ivanetich KM. 1980. Tetrachloroethylene metabolism by the hepatic

- microsomal cytochrome P-450 system. *Biochem Pharmacol* 29:2863-2869.
- 17 ^{16T-120} Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, et al. 1994a. Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for physiological model for perchloroethylene. *Environ Res* 67:54-67.
 - 18 ^{16T-121} Dallas CE, Chen XM, O'Barr K, et al. 1994b. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using tissue concentration - time data. *Tox Appl Pharm* 128:50-59.
 - 19 ^{16T-123} Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, et al. 1995. Physiologically based pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species, dose, and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. *J Toxicol Environ Health* 44:301-317.
 - 20 ^{16Na-2} Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M. 1997. Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med.* 54(12):848-53.
 - 21 ^{16T-147} Ebrahim AS, Gopalakrishnan R, Murugesan A, et al. 1995. In vivo effect of vitamin E on serum and tissue glycoprotein levels in perchloroethylene induced cytotoxicity. *Mol Cell Biol* 144: 13-18.
 - 22 ^{16T-201} Frantz SW, Watanabe PG. 1983. Tetrachloroethylene: Balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking water administration. *Toxicol Appl Pharmacol* 69:66-72.
 - 23 ^{16T-202} Fredriksson A, Danielsson BRG, Eriksson P. 1993. Altered behavior in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicology Letters* 66: 13- 19.
 - 24 ^{16T-211} Germolec DR, Yang RSH, Ackermann MF, et al. 1989. Toxicology studies of a chemical mixture of 25 groundwater contaminants: II. Immunosuppression in B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 13:377-387.
 - 25 ^{16Na-3} Gobba F, Cavalleri A. 2003. Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. *Neurotoxicology.* 24(4-5):693-702.
 - 26 ^{16T-219} Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VL, et al. 1988. Potential rate of α -2 μ -globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 96:367-379.
 - 27 ^{16T-218} Goldsworthy TL, Popp JA. 1987. Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:225-233.
 - 28 ^{16N-43} Green SM, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GA. 2001. Immunohistochemical localization of trichloroacylated protein adducts in tetrachloroethene-treated mice. *J Toxicol Environ Health A.* 63(2):145-57.
 - 29 ^{16T-222} Green T, Odum J, Nash JA, et al. 1990. Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 103:77-89.
 - 30 ^{16T-234} Hanioka N, Jinno H, Toyo'oka T, et al. 1995. Induction of rat liver drug-metabolizing enzymes by tetrachloroethylene. *Arch Environ Contam Toxicol* 28:273-280.
 - 31 ^{16T-247} Hayes JR, Condie LW Jr, Borzelleca JF. 1986. The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fundam Appl Toxicol* 7:119-125.

- 32 ^{16IA} IARC (1995) Tetrachloroethylene. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol.63. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 159-221
- 33 ^{16Na-4} Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA. 2003. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol.* 33(6):655-780.
- 34 ^{16T-307} Koppel C, Arndt I, Arendt U, et al. 1985. Acute tetrachloroethylene poisoning: Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *Clin Toxicol* 23: 103-115.
- 35 ^{16T-329} Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M, et al. 1986. An analysis of contaminated well water and health effects in Wobum, Massachusetts. *Journal of the American Statistical Association* 81:583-614.
- 36 ^{16N-42} Lash LH, Parker JC. 2001. Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev.* 53(2):177-208.
- 37 ^{16N-33} Lehmann I, Thoenke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlink U, Schulz R, Borte M, Diez U, Herbarth O. 2002. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol.* 17(3):203-10.
- 38 ^{16Na-5} McLaughlin JK, Blot WJ. 1997. A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int Arch Occup Environ Health.* 70(4):222-31.
- 39 ^{16T-379} Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. 1995. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *J Tox Environ Health* 45:173-210.
- 40 ^{16N-7} Mundt KA, Birk T, Burch MT. 2003. Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health.* 76(7):473-91.
- 41 ^{16T-393} NCI. 1977. Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. National Cancer Institute. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, DHEW Publ (NIH) 77-813.
- 41a ^{16T-407} NTP. 1986. National Toxicology Program--technical report series no. 311. Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127- 18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH publication no. 86-2567.
- 42 ^{16T-389} Narotsky MG, Kavlock RJ. 1995. A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Development toxicity. *J Tox Environ Health* 45:145-171.
- 43 ^{16N-67} Paulu C, Aschengrau A, Ozonoff D. 1999. Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon-rectum, lung, and other cancers. *Environ Health Perspect.* 107(4):265-71.
- 44 ^{16T-432} Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, et al. 1979. Disposition of (14C) tetrachloroethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 5 1:465-474.
- 45 ^{16N-22} Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, Aldous KM, Force MS, Langguth

- K, Prohonic EJ, Parker JC. 2002. Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene and deficits in visual contrast sensitivity. *Environ Health Perspect.* 110(7):655-64.
- 46 ^{16T-482} Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG. 1980. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 55:207-219.
- 47 ^{16N-36} Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I, Kaye WE. 2001. Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. *Am J Epidemiol.* 154(10):902-8.
- 48 ^{16Na-6} Till C, Rovet JF, Koren G, Westall CA. 2003. Assessment of visual functions following prenatal exposure to organic solvents. *Neurotoxicology.* 24(4-5):725-31.
- 49 ^{16I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (2003) Integrated Risk Information System (IRIS). Tetrachloroethylene (CASRN 127-18-4), RfD Last Revised 03/01/1988, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 50 ^{16T-548} Vamvakas S, Herkenhoff M, Dekant W, et al. 1989. Mutagenicity of tetrachloroethene in the Ames test: Metabolic activation by conjugation with glutathione. *J Biochem Toxicol* 4:21-27.
- 51 ^{16Na-7} Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. 1997. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med.* 54(9):692-5.
- 52 ^{16W3f} WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.
- 53 ^{16T-578} Webler T, Brown HS. 1993. Exposure to tetrachloroethylene via contaminated drinking water pipes in Massachusetts: A predictive model. *Archives of Environmental Health* 48(5):293-297.
- 54 ^{16N-38} White IN, Razvi N, Gibbs AH, Davies AM, Manno M, Zaccaro C, De Matteis F, Pahler A, Dekant W. 2001. Neoantigen formation and clastogenic action of HCFC-123 and perchloroethylene in human MCL-5 cells. *Toxicol Lett.* 124(1-3):129-38.
- 55 ^{16MH} 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

トリクロロエチレン (trichloroethylene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称： トリクロロエチレン、三酸化エチレン、三酸化エテン、トリクロロエテン

CAS No. : 79-01-6

分子式 : C_2HCl_3 / $ClCH=CCl_2$

分子量 : 131.38

(13901) (日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称： トリクロロエチレン

物理的性状： 特徴的な臭気のある無色の液体

沸点 (°C) : 87

融点 (°C) : -73

比重 (水=1) : 1.5

水への溶解度 (g/100mL (20°C)) : 0.1

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.42

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 7.8

相対蒸気密度 (空気=1) : 4.5

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 1.3

発火温度 (°C) : 410

爆発限界 : 8~10.5 vol% (空気中)

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：金属機械部品などの脱油脂洗浄、フロンガス製造、溶剤（生ゴム、染料、塗料、油脂、硫黄、ピッチ、カドミウムなど）、殺虫剤、羊毛の脱脂洗浄、皮革・膠着剤の洗剤、繊維工業、抽出剤（香料）、繊維素エーテルの混合 (13901)

使用実績：名称：トリクロロエチレン

使用量：－

生産量：75,674t

輸出量：29,505,149 kg

輸入量：1,356,812 kg

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.07 mg/L (P) (WHO DWGL 3rd Ed.)

0.03 mg/L (日本 水質基準)

* mg/L (Codex NMW)

0.07 mg/L (Codex BPW)

0.05 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

0.1 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0 mg/L (U.S.EPA MCLG)

0.005 mg/L (U.S.EPA MCL)

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

その他基準 (日本)：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.003 mg/L、労働安全衛生法 ×

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

年度		測 定 地点数	基準値(0.03 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	5204	5147	21	7	5	4	5	1	3	0	3	8
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3094	3048	16	5	3	4	4	1	3	0	3	7
	その他	814	803	5	2	2	0	1	0	0	0	0	1
	浄水	5,522	5,498	13	5	4	0	1	1	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,050	3,028	12	5	3	0	1	1	0	0	0	0
	その他	1,171	1,169	1	0	1	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	43 / 36,876	5 / 4,690	6 / 5,207	5 / 5,242	6 / 5,477	6 / 5,515	7 / 5,541	8 / 5,204
浄水	0 / 38,767	0 / 5,522	0 / 5,427	0 / 5,386	0 / 5,608	0 / 5,598	0 / 5,704	0 / 5,522

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)

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、 $0.1 \mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

実際の吸収率はヒトでは測定していないが、摂取後の中毒の症例は、トリクロロエチレンの胃腸管粘膜を横切る吸収が広範囲であることを示している (DeFalque 1961, Kleinfeld & Tabershaw 1954, Stephens 1945)。ある症例では、未知の量のトリクロロエチレンを飲み込んだ後の昏睡で入院した女性の血中濃度を測定したところ、摂取 18 時間後に $4,500 \text{ mg/L}$ で、クリアランスについての半減期は 20 時間であることが判明した (Perbellini et al. 1991)。トリクロロエチレンは小さく、無極性で脂肪親和性の高い化合物であることから、トリクロロエチレンはヒトにおいて胃腸管粘膜バリアーを横切って容易に吸収されると予想される。

トリクロロエチレンの動物における経口吸収は急速であるが、絶食及び投与溶媒に影響を受けることがある。トリクロロエチレンを 50% ポリエチレングリコール 400 水溶液に混合して 5、10、及び 25 mg/kg の用量で非絶食ラットに投与し、さらに 10-mg/kg の用量を 8～10 時間絶食したラットに投与した (D'Souza et al. 1985)。トリクロロエチレンは絶食ラットにおいて急速になおかつ完全に吸収され、最高血中濃度は投与後 6～10 分に認められた。非絶食動物では、最高血漿中トリクロロエチレン濃度は同じ時間に発生したが、最高血中濃度は絶食動物で認められたものより 2～3 倍低かった。この化合物の胃腸管からの吸収は、非絶食動物の投与後は 9 時間以下の期間延長された。さらに、トリクロロエチレンの全身吸収は、トウモロコシ油が消化管内のトリクロロエチレンなどの脂肪親和性化学物質のための貯蔵所として作用することから、トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して投与した場合の方が水と混合して投与した場合よりも約 3 倍遅い (Withey et al. 1983)。

それでもなお、最高 90%の吸収濃度がこの方法によって投与されたラットに認められた (Prout et al. 1985)。

分布

動物における経口曝露後の組織分布に関する限られたデータは、トリクロロエチレンが肝臓で代謝されることを示唆している。肝臓を迂回するトリクロロエチレンはその他の組織によって取り込まれ、脂肪に一時的に取り込まれる (Pfaffenberger et al. 1980)。ラットにトリクロロエチレン 1 または 10 mg/day を胃管によって 25 日間強制投与し、血中及び血清中の脂肪組織中濃度を曝露期間中は 9 回、投与中止後に 2 回測定した。血中血清中トリクロロエチレン濃度は投与期間中は検出できなかった (すなわち、 $< 1 \mu\text{g/L}$ -血清)。25 日間の曝露中の脂肪組織中濃度は、1-及び 10-mg/day の用量についてそれぞれトリクロロエチレン平均 280 及び 20,000 ng/g であった。脂肪組織中平均トリクロロエチレン濃度は、曝露終了後 3~6 日にいずれの曝露濃度についても 1 ng/g であった。

代謝

TCE は二つの主要な経路により代謝される。一つはシトクロム P450 (P450) に依存する酸化であり、一つはグルタチオン (GSH) による抱合である。TCE の標的器官である肝や肺での作用に重要な役割を果たすのは P450 による代謝物である抱水クロラール、トリクロロ酢酸、およびジクロロ酢酸等である。これに対して、TCE の GSH との抱合に由来する代謝物は別の標的器官である腎臓での毒性に関係している。具体的には、TCE システイン抱合体のシステイン抱合体 ss-lyase による代謝によって、腎毒性をもつ反応性の代謝物を生じ、腎にがんを生じる可能性がある。P450 による経路は GSH 抱合による経路より活性が高く、親和性の高い経路ではあるが、後者の経路は非常に高用量の場合にしか重要な役割を果たさない、と単純に結論してはならない。代謝に関して得られた情報は、総合的に、動物や in vitro の実験データをヒトのリスク評価にどのように外挿できるかを評価するために用いられる (Lash et al. 2000)。

ヒトにおけるトリクロロエチレンの主要な代謝物はトリクロロエタノール、トリクロロエタノール-グルクロニド (「ウロクロラリン酸」、及びトリクロロ酢酸 (TCA) である (Butler 1949; Cole et al. 1975; Mtiller et al. 1974, 1975; Nomiyama and Nomiyama 1971)。尿中ト

リクロロエタノールは曝露後急速に出現し、短時間しか存在しないのに対し (Skender et al. 1991; Ulander et al. 1992)、尿中 TCA は出現が遅く、より長時間存在する (Kostrzewski et al. 1993; Skender et al. 1991)。ヒト及び動物におけるトリクロロエチレンの主な代謝経路を図 2-3 に示す。見かけのエポキシド中間体を通し、酸化トリクロロエチレンがクロラールを形成し、これが急速に変換して抱水クロラールとなる。抱水クロラールは TCA への酸化を受ける (Butler 1949)。もう 1 つの方法として、抱水クロラールは代謝されてトリクロロエタノールとなり、これが第 II 相のグルクロニド化を受けてトリクロロエタノール - グルクロニドを産生する (Miller and Guengerich 1983)。ある特定の条件下では、酸化トリクロロエチレン中間体が見かけ上塩化ジクロロアセチルを形成し、再配列してジクロロ酢酸 (DCA) (Dekant et al. 1984; Green and Prout 1985) となるか、またはオキシドが加水分解してギ酸、グリコシル酸、シュウ酸、及び二酸化炭素となることがある (Dekant et al. 1984; Green and Prout 1985)。トリクロロエチレンにさらされたヒトにおける少量の尿中代謝物はモノクロロ酢酸 (Soucek and Vlachova 1960)、N-(ヒドロキシアセチル)-アミノエタノール、及び DCA である (Dekant et al. 1984)。

排泄

[¹⁴C]-トリクロロエチレン 2、20、または 200 mg/kg をマウス及びラットに単回経口投与してから 72 時間後、トリクロロエチレンは呼気または尿中に未変化体で排泄されたのに対し、代謝物は主に尿中に排泄された (Dekant et al. 1986b)。ラットでは、トリクロロエチレンの全尿中代謝物の約 90%を占める 3 つの代謝物は TCA (15%)、トリクロロエタノール (12%)、及びトリクロロエタノール抱合体 (62%) であった (Dekant et al. 1984)。ラットにおける少量の尿中代謝物 (すなわち、全尿中代謝物の 10%未満) はシュウ酸 (1.3%)、DCA (2.0%)、及び N-(ヒドロキシアセチル)-アミノエタノール (7.2%) であった。また、ラットでは、吸収された放射能標識用量の 1.9%が二酸化炭素として呼気中に認められた (Dekant et al. 1984)。[¹⁴C]-トリクロロエチレン 4.8 ppm 入りの飲用水を与えられ、トリクロロエチレン 0.4 mg/kg を摂取した雄ラットは、放射能の 85%を排泄した (Koizumi et al. 1986)。尿中に排泄された放射能の割合は 40%であったのに対し、10.9%は呼気中に二酸化炭素として認められ、34.6%は糞、死体、及びケージ洗浄液中に認められた。約 14.5%は未変化体で呼気中に排泄された。4 個の代謝物が尿中で特性確認され、これらのうち 3 個は TCA、トリクロロエタノール、及びトリクロロエタノールのグルクロニド抱合体と同定され、尿

中に排泄された放射能のそれぞれ 13.1%、2.7%、及び 81.5%を占めた。未確認の尿中代謝物は放射能の 2.7%を占めた (Koizumi et al. 1986)。

排泄データは、トリクロロエチレン代謝の飽和性がラットではマウスより低い暴露濃度で発生することを示している (Dekant et al. 1986b; Prout et al. 1985)。トリクロロエチレン 10、500、1,000、または 2,000 mg/kg の単回経口投与を受けたマウスでは、24 時間の尿中 TCA 及び呼気中二酸化炭素が曝露濃度と正比例した (Prout et al. 1985)。しかし、ラットでは、排泄された TCA 及び二酸化炭素の量がトリクロロエチレン 1,000 mg/kg 以下で直線的に増加し、その後安定になり始めた。2、20、及び 200 mg/kg の単回経口投与を受けたラット及びマウスの試験は、 ^{14}C -トリクロロエチレン 200 mg/kg の投与後にマウスによって呼出された未変化体のトリクロロエチレンの割合 (9.5%) がラット (50.9%) と比較して低かったことによって示されるように、飽和がマウスではラットより高い用量で起こることも示した (Dekant et al. 1986b)。

7.2 ヒトへの影響

循環器への影響

1 件の症例検討において、トリクロロエチレン約 20 mL を誤って摂取してしまった女性が摂取 2 時間以内に心筋梗塞に苦しんだと報告された (Morreale 1976)。他の 2 件の症例検討では、トリクロロエチレン 350~500 mL を摂取した男性が最高 3 日間続く心室性不整脈を示した (Dhuner et al. 1957)。不整脈は、心室の異なる病巣からの期外収縮を伴う心室性頻脈として説明された。心臓不整脈は、量は不明であるがトリクロロエチレンを飲み込んだ女性でも報告された (Perbellini et al. 1991)。

肝臓への影響

トリクロロエチレンの誤った摂取の症例において、急性過量投与につながる肝不全が報告された (Kleinfeld and Tabershaw 1954)。その他の症例検討では、血液分析により、茶さじ数杯のトリクロロエチレンを飲み込んだ男性 (Todd 1954) または約 20 mL (Morreale 1976) もしくは未知の量 (Perbellini et al. 1991) を飲み込んだ女性では肝障害が明らかにならなかった。自己報告による肝臓の問題は、トリクロロエチレンサブレジストリーの中の飲用水中のトリクロロエチレンにさらされた人々の間では増加しなかった (ATSDR 1994; Burg et al. 1995)。

さまざまな量（茶さじ 2 杯～16 オンス）のトリクロロエチレンのヒトによる誤った急激な摂取に関する症例検討が数件ある。これらの人々は筋脱力、嘔吐を示し、意識不明または意識混濁に陥ったが、2 週間以内に回復した（Morreale 1976, Perbellini et al. 1991, Stephens 1945, Todd 1954）。

Wartenberg ら 2000 は、トリクロロエチレンに暴露されたヒトに関する 80 を越す疫学的論文等のレビューを行った。厳密な暴露解析が行われた職業暴露集団において腎臓がん（相対リスク：1.7, 95%CI (1.1-2.7)）、肝臓がん（相対リスク：1.9, 95%CI (1.0-3.4)）、非ホジキンリンパ腫（相対リスク：1.5, 95%CI (0.9-2.3)）の発生率の増加が認められた。また、子宮頸がん、ホジキン病、多発性骨髄腫の発生率も増加していた。しかし、トリクロロエチレン暴露の影響を他の物質への暴露と分けて研究しているものは殆どないため、得られた結果は他の溶剤や他のリスク因子への暴露により交絡を受けている可能性が高い。溶剤暴露はヒトにおいてがんを引き起こすと考えられ、トリクロロエチレンはその働きをもつ成分の一つであると考えられるが、このリスクを引き起こす具体的な物質を明らかにし、そのリスクの大きさを推定するためには、さらに研究が必要であるとする（Wartenberg et al. 2000）。

疫学研究

ニュージャージー北部の地域での公共の飲料水汚染の出生児への影響を評価した。1985 年から 1988 年にわたり、多胎児及び染色体欠損を除外した 80,938 の出生児及び 594 死産児について調査を実施した。出生の状況等及び母体の様々な危険要因についての情報を入手し解析に用いた。母体の月あたりの暴露量は、サンプルを採取し解析により推定した。1.50 以上のはオッズ比は、以下の項目で認められた。総トリハロメタン類で、妊娠期間、中枢神経系異常、口蓋裂、心臓の異常が認められた。四塩化炭素で、出生時の低体重児、妊娠期間、先天的異常、中枢神経系異常、口蓋裂等が認められた。トリクロロエチレンでは、中枢神経系異常、口蓋裂等が認められた。テトラクロロエチレンでは、口蓋裂が認められた。ジクロロエチレンでは、中枢神経系異常、口蓋裂等が認められた。ベンゼンでは、中枢神経系異常、心臓の異常が認められた。1,2-ジクロロエタンでは、心臓の異常が認められた。この調査のみでは、飲料水汚染の影響の解決ではないが、飲料水汚染のデータベ

ースに役立ててながら更なる追跡調査が必要である (Bove et al. 1995)。

汚染された井戸水にさらされ、家族に白血病の子供のいる、マサチューセッツ州ウォバーンの成人 23 名において免疫学的異常が報告された (Byers et al. 1988)。井戸を閉鎖してから 5 年間試験したこれらの免疫学的異常は持続性リンパ球増多症、T-リンパ球数の増加、及びヘルパー：サブプレッサーT-細胞比の抑制などであった。検査した成人 23 例中 11 例に自己抗体、特に抗核抗体が検出された。この試験は、白血病の種類別に識別される小さな人口ベースでない群において、免疫学的異常についての危険因子を確認する際に起こり得る偏りによって制限される。この試験のその他の制限事項についてはセクション 2.2.2.8 に記載されている。サンタクルーズ帯水層からくみ上げた井戸水中のトリクロロエチレン (6～500 ppb) またはその他の化学物質にさらされた、アリゾナ州ツーソンの住民 356 名の試験では、全身性エリテマトーデス症状 10 例の頻度の上昇が認められ、そのうちの 5 例（関節炎、レイノー現象、頬の発疹、日光曝露と関係のある皮膚病変、発作または痙攣）が統計的に有意であることが明らかになった (Kilburn and Warshaw 1992)。トリクロロエチレン (14 mg/L) に汚染された井戸水を 6 年間使用していた女性において好酸球増加症を伴う慢性筋膜炎が報告された (Waller et al. 1994)。

呼吸器への影響

1 件の検討が溶媒で汚染された上水道に長期間さらされた小児における呼吸器障害（喘息、気管支炎、肺炎）の増加を示唆した (Byers et al. 1988)。マサチューセッツ州ウォバーン東部にある市営の井戸 2 箇所がトリクロロエチレン (267 ppb) 及びテトラクロロエチレン (21 ppb) などいくつかの溶媒を含有することが判明した。感染症に対する感受性の増加は免疫系への影響に伴うものと思われる。配水システムがさまざまな井戸からさまざまな速度及び回数で採取した水を用いるよう設計されていたため、個体別の正確な化学物質特異的暴露濃度を求めることはできなかった (ATSDR 1998)。

循環器への影響

トリクロロエチレンの循環器への影響を、マサチューセッツ州ウォバーンの、白血病の小児患者が少なくとも 1 名いる家族で検討した (Byers et al. 1988)。内科的試験及び臨床検査を 25 名の家族について行った。14 名の親が生存しており、全員が安静時に説明のつか

ない心拍数の増加、動悸、または失神しそうになったことを訴えていた。これらの成人のうち 11 例に安静時と運動負荷時の心電図検査、24 時間ホルターモニター試験、及び心エコー検査を行った。これら 11 例のうち、8 例が重篤な心室機能障害を示し、7 例が多病巣性心室期外収縮を示し、6 例が心臓に対する薬物の投与を必要とした。被験者のうち、臨床的に重大な冠動脈疾患を有するものは 1 例もなかった。広範囲の試験を行った成人 11 例の選定根拠は示さなかった。心臓疾患の家族歴、喫煙習慣、または職歴に関する背景情報は家族 25 名のいずれについても示さなかった。本試験に関するその他の詳細及び制限事項についてはセクション 2.2.2.8 に記載されている。過度の貧血、発作、血液障害、及び心疾患による死亡が、環境内でトリクロロエチレンにさらされた人々の ATSDR サブレジストリーで報告された (ATSDR 1994; Burg et al. 1995)。しかし、データは質問表によって収集されており、偏りを報告することによって制限されると思われる。

神経系への影響

マサチューセッツ州ウォバーンの井戸水からトリクロロエチレン、及びその他の化学物質にさらされた人々の疫学的検討からは、神経学的愁訴は明らかにならなかった（試験の制限事項についてはセクション 2.2.2.8 に記載されている）(Byers et al. 1988, Lagakos et al. 1986a)。この集団の人々のうち、曝露後 6 年間の瞬目反射の低下（第 V 及び第 VII 脳神経への損傷を示す）によって求められる、顔面神経及び三叉神経への残留損傷を示す者がいた (Feldman et al. 1988)。しかし、本試験は個体別曝露データの欠如によって制限されている。同様の制限事項は、アリゾナ州ツーソンのトリクロロエチレン（6 または 500 ppb）及びその他の化学物質を含有する井戸水にさらされた住民における神経行動学（腰を振る速度、誘発適合性の非言語的非算術的尺度、POMS）、神経生理学（単純視覚反応時間、身体バランス、閉眼、及びまばたき）、ならびに神経心理学（ウェックスラー記憶スケールからの直後再生検査、ペグボード検査）に関する検査結果を検討する試験においては固有のものであった。この集団では、瞬目反射、閉眼、選択反応時間、及び知能テストスコアの減少、ならびに気分障害の増加が曝露後の個体に認められた (Kilburn and Warshaw 1993)。しかし、年齢、性別、収入、教育、病状及び精神状態、ならびに母国語などの個々の変数について制御するよう努力した。この集団をさらに試験したところ、バランス障害が明らかになった (Kilburn et al. 1994)。ATSDR 曝露サブレジストリーに記載されているヒトの間では、聴覚障害が 9 歳以下の小児で報告された (ATSDR 1994, Burg et al. 1995)。この群の相

対危険率は 2.13 で、95%信頼区間は 1.12～4.06 であった。この試験の研究者は、彼らの試験ではトリクロロエチレンと作用との間の因果関係が確認されず、今後の研究分野を示唆していると警告している (ATSDR 1998)。

発がん影響

トリクロロエチレンの経口曝露とヒトにおける癌の発現率との間の関係は議論の余地のあるものである。この関係についての裏づけは、癌登録データがトリクロロエチレン（及びその他の揮発性有機炭化水素）で汚染された飲用水に関するデータと相関したニュージャージー州の試験に由来する (Fagiano et al. 1990)。この試験では、白血病についての標準化発現率が最高曝露量のカテゴリー（揮発性有機炭化水素の推定濃度範囲 37～72 ppb）の町の女性について増加した。この種の試験の欠点は、個体別曝露濃度に関する情報不足、曝露経路の変動、及びその他の揮発性有機化合物の存在などである。その後の試験は、仔ホートの規模を 1979 年から 1987 年までにモニターした 75 都市の住民約 150 万人に拡大し、結果にはトリクロロエチレン > 5.0 ppb にさらされた女性の群における白血病全体、小児白血病、急性リンパ性白血病、及び非ホジキンリンパ腫の有意な増加が含まれた (Cohn et al. 1994)。び慢性大細胞／細網肉腫非ホジキンリンパ腫は男性でも有意に増加した。反対に、飲用水が最高 220 ppb のトリクロロエチレン及び／または最高 180 ppb のテトラクロロエチレンで汚染されたフィンランドの 2 つの村における 1953 年から 1991 年までの癌全体、肝臓癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、及び白血病の発現率の調査では、これらの疾患についての標準化発現率に有意な上昇は認められなかった (Vartiainen et al. 1993)。

1969 年から 1979 年までの死亡率に関する統計値の見直しを含む 2 つの調査は、マサチューセッツ州 ウォバーンでは小児白血病の発現率が有意に増加したと結論した (Kotelchuck and Parker 1979; Parker and Rosen 1981)。ウォバーンに供給している市営の井戸 8 箇所のうち 2 箇所がトリクロロエチレン及びその他いくつかの塩素化有機化合物で汚染されていることが知られていたが、白血病に関する病因因子はこれらの試験では確認されなかった。2 件の異論の多い試験は、溶媒で汚染された飲用水の摂取と小児白血病、特に急性リンパ急性白血病の危険性の増加との間に潜在的な関連を見出した (Byers et al. 1988; Lagakos et al. 1986a)。数例はこれらの井戸に近づいていない小児で発生したことから、白

血病の全症例を汚染された井戸で説明することはできなかった。

ウォバーンの現地で行われた調査には、その他の汚染物質の存在及び少ない試料数など制限事項がいくつかある (MacMahon 1986; Prentice 1986; Rogan 1986; Swan and Robins 1986; Whittemore 1986)。ひとつの重大な問題は、暴露条件の規定が不十分であるということである。問題の井戸における汚染の程度及び期間は不明である。地球物理学的モデリングは、汚染がおそらく問題を特定した最初の測定より以前から存在していたであろうということを示唆した。曝露開始時期を特定することができないため、こうした可能性がこれらの影響の期間特異的発現率の解析を不十分なものにしている。Lagakos 他 (1986a) による試験では、曝露量を分類するのに 2 つの方法が用いられた。汚染された井戸からの水の使用及び分布の推定値に基づく連続測定の使用により、曝露量を 4 つのカテゴリーに分類した比較的ラフな測定ほど有意でないことが実際明らかになった。また、学校または職場など、その他の供給元から消費された水を計上しようという試みはなされなかった。ウォバーンの 2 箇所の井戸の汚染には 1 個以上の測定可能な汚染物質が関与したため、報告された有害作用はトリクロロエチレンの曝露のみに起因するわけではないかもしれない。

ウォバーンの最近の試験は、マサチューセッツ州の保健省によって行われた。研究者は、TCE に子宮内曝露した群における白血病の危険性が非曝露群で認められるものより約 8 倍高いことを明らかにした (MDPH 1996)。これらの結果はひとつの関係の方向で一致していると結論づけられ、この集団における小児白血病は母親が妊娠中に汚染された飲用水に曝露されたことと関係があるかもしれないという仮説を裏付けている。この試験における所見は、症例数が少ないことと曝露に関する情報が限られていることによって制限されている。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

肝臓における実質的な毒性作用が動物についての急性試験で認められた。Prout 他 (1985) は、トリクロロエチレン 10~2,000 mg/kg をラット及びマウスに単回投与した。トリクロロエチレンとその代謝物の血中濃度動態により、トリクロロエチレンがマウスでより速く代謝され、それにしたがって高用量ではマウスの方がラットよりも高い濃度のトリクロロエチレン代謝物にさらされることが明らかになった (ATSDR 1998)。

(2) 短期毒性試験

塩素殺菌された溶媒のトリクロロエチレン(TRI)及びペルクロロエチレン(PER)のマウスへの亜慢性投与により、投与、代謝、肝毒性の関連へが検討された。雄の Swiss-Cox マウスを用い、トリクロロエチレン(0~3200mg/kg/日)又はペルクロロエチレン(0~2000mg/kg/日)で溶媒にコーン油を用いて、6週間の強制経口投与により実施された。各個体からの尿中代謝物は、代謝物の同定のために用いた。肝毒性の指標の4つ項目を評価した。肝臓重量、トリグリセライド、グルコース-6-リン酸活性及びSGPT活性である。トリクロロエチレンは、肝臓重量及びグルコース-6-リン酸活性に影響を及ぼした。ペルクロロエチレンは、4つの全項目に影響を及ぼした。トリクロロエチレンの代謝は1600 mg/kg 投与群まで直線性が認められたが、それ以上では飽和していた。ペルクロロエチレンの代謝は飽和状態であった。両物質での肝毒性項目の用量影響曲線は非直線であり、用量代謝グラフは類似していた。尿中の代謝物に対する肝毒性のデータのプロットは直線性があり、両物質の肝毒性と尿中の代謝物の量とは直接的に関連が示唆される。各物質の最初の代謝経路での毒性中間体の形成と整合性がある (Buben et al. 1985)。

トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 2,400 mg/kg の用量で1日3回胃管から強制投与したマウスにおいて肝臓肥大及び小葉中心の腫脹が認められた (Stott et al. 1982)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 1,100 mg/kg の用量で1日3回胃管から強制投与したラットでは肝臓への影響は認められなかった (Stott et al. 1982)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 1,500 mg/kg/day の用量で胃管から14日間強制投与したラットでは相対肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められた (Berman et al. 1995)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して胃管から10日間強制投与したマウスでは、ペルオキシゾーム β -酸化活性の用量と関係のある増加が 100 mg/kg/day から認められた (Elcombe 1985)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して最高 2,000 mg/kg/day の用量で胃管から10日間強制投与したラットでは、有意な用量に関係するペルオキシゾーム β -酸化活性への影響は認められなかった (Elcombe 1985)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 1,000 mg/kg/day の用量でマウス及びラットに胃管から強制投与した2件目の10日間の試験は、ペルオキシゾーム β -酸化活性の上昇がラットよりもマウスでかなり大きいことを確認した (Goldsworthy and Popp 1987)。ラットでは、相対肝臓重量及びパルミトイル CoA 酸化活性がそれぞれ 122%及び 180%増加したのに対し、

マウスでは、相対肝臓重量及びパルミトイル CoA 酸化活性がそれぞれ 150%及び 625%増加した。最高 1,000 mg/kg/day の同様の投与処方では雌雄のマウスにおける肝細胞の DNA 含量に変化を生じなかったのに対し、細胞全体への放射能標識チミジンの取り込み及び成熟した肝細胞から抽出された DNA は用量に伴って増加した (Dees and Travis 1993)。本試験の研究者は、トリクロロエチレンが成熟した肝細胞において有糸分裂及び DNA 増殖を引き起こすことを示唆している (ATSDR 1998)。

動物試験において、トリクロロエチレンの経口投与に反応して神経毒性及び神経病理学の徴候が認められた。急性試験では、トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 500 mg/kg/day で胃管から 14 日間強制投与したラットにおいて立ち上がり活動の増加が認められた (Moser et al. 1995)。この活動への影響は 150 mg/kg/day では認められなかった。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 633 mg/kg/day で妊娠 6 日目から 15 日目まで胃管から強制投与した妊娠ラットにおいて投与直後に一過性の運動失調が報告された (Narotsky et al. 1995)。運動失調は 475 mg/kg/day では認められなかった。トリクロロエチレンを飲用水に加えて 312 mg/L で 4 週間与えた後、2 週間曝露期間を置き、さらに 2 週間曝露期間を置いた成体の雄ラットは、モーリス遊泳試験における能力の増加及び脳の髄鞘形成の減少を示した (Isaacson et al. 1990)。ラットは約 23.3 mg/kg/day の用量にさらされた (ATSDR 1998)。

トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 2,500 mg/kg/day で胃管から 10 週間(週 5 日間) 強制曝露したところ、ラットの三叉神経の側枝である頤神経においてミエリンの厚みの変化が引き起こされた (Bat-ret et al. 1991)。ラット三叉神経への同様の曝露の影響は、線維の直径の減少及び全脂質抽出物中の脂肪酸組成の変化などで、髄鞘脱落が示唆された (Barret et al. 1992)。トリクロロエチレンの分解生成物であるジクロロアセチレンではさらに強い影響が認められた。

(3) 長期毒性試験

中枢神経系への影響は、ラット及びマウスの 2 件の慢性試験中も認められた。1 件目の試験では、トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 500 または 1,000 mg/kg/day で胃管から 103 週間強制曝露したラットが、運動失調、嗜眠、痙攣、及び後肢麻痺など散発

製でなおかつ概して一過性の影響を示した (NTP 1988)。試験の後半では、数匹のラットが投与前と体重測定中に痙攣し、その影響が投与直後に起こる急性作用のみではなくそれ以上の作用であることが示唆された。雄については 2,400 mg/kg/day、雌については 1,800 mg/kg/day の曝露濃度を用いた 54 週間癌原性試験において、マウスはトリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して胃管から 1 日 1 回強制投与した数分後に初期の興奮を特徴とする中枢神経系への影響を示した後、さらに 15～30 分間持続する精神作用を生じない程度の麻酔状態（特徴は示されていない）を示した (Henschler et al. 1984)。

(4) 生殖・発生毒性試験

オスの NMRI マウスに、トリクロロエチレン(TRI：1 日当たり 50 および 290mg/kg)およびテトラクロロエチレン(PER；1 日当たり 5 および 320mg/kg)を経口投与で、生後 10 から 16 日目の投与が実施された。生後 17 から 60 日までにわたり、自発運動、起立性等の活動を、20 分間の測定を 3 回実施した。対照群と比較して、生後 17 日目では影響が認められなかった。生後 60 日目の検査では、テトラクロロエチレン投与群で 3 つの自発運動の項目での変化が認められ、トリクロロエチレン投与群では起立性のみに影響が認められた。このことから、継続的に塩素化した有機溶媒の暴露は、新生児の脳の成熟に影響を及ぼすことが示唆された (Fredriksson et al. 1993)。

トリクロロエチレン(TCE)の経口での亜慢性暴露により雌の生殖機能へ影響を及ぼすか、また、トリクロロエチレンの主要な代謝物であるトリクロロ酢酸及びトリクロロエタノールが雌の生殖器官や胎児に蓄積するか否かを検討するために今回の試験を実施した。Long-Evans 系ラットに、溶媒にコーン油を用いて、10, 100、1000 mg/kg/day の投与量で 2 週間の経口投与試験を実施した。投与期間は、妊娠前から妊娠期間を通じて妊娠 21 日目までである。妊娠前の雌から採取した組織をガスクロマトグラフィー分析にかけると、トリクロロエチレンが脂肪、副腎および卵巣において高濃度検出された。子宮では比較的高濃度のトリクロロ酢酸が検出された。しかし、雌の生殖能力には全群とも影響は認められなかった。1000 mg/kg/day 投与群では、23 匹中 5 匹に死亡又は体重の減少が認められた。生存胎児については、1000 mg/kg/day 投与群のみ低下していた。血中、肝臓、胃の中の母乳物でのトリクロロ酢酸値は、雄ではなく雌の胎児で増加していた。これらの結果から、トリクロロエチレンの経口投与では、生殖への影響は、母獣毒性が認められる用量以下に限

定される。また、各器官へのトリクロロエチレンやトリクロロ酢酸の蓄積は、性行動には影響が認められなかった (Manson et al. 1984)。

Fischer 344 ラットを用いた神経毒性および生殖毒性試験が実施された。被検物質には 4 つの殺虫剤、4 つの塩素殺菌された溶剤および 2 つの他の工業用化学薬品を用いた。殺虫剤には carbaryl, triadimefon, chlordane, heptachlor を、溶媒には dichloromethane (DCM), carbon tetrachloride, trichloroethylene (TCE), and tetrachloroethylene (perchloroethylene, PER)を、工業用化学薬品には di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)及び phenol を用いた。生殖毒性試験として、妊娠 6 から 19 日に各化合物を 1 又は 2 用量を経口投与した。各種の生殖の関連項目を検査した。母体への臨床症状は、chlordane 及び heptachlor を除き認められた。DEHP は最も強い生殖毒性を示した。溶媒では、DCM のみ同腹子の高頻度の着床を示さなかった。Phenol, heptachlor, triadimefon, carbaryl は、軽度の生殖毒性を示した。催奇形性は phenol, TCE, PER, DEHP, DEHP で認められた。しかし、幾つかの所見 (変化) は、以前には報告されていない。よって、これらの結果を踏まえ、他の試験結果を考慮し総合的に評価することが重要である (Narotsky et al. 1995)。

RACB プロトコールに準拠し、Fisher 344 ラットを用いて生殖機能への影響を検討した (NTP 1986)。TCE はマイクロカプセルに詰めて餌に混ぜて投与した。0.15、0.30、0.60% w/w の投与量で実施した。摂餌量より 76、156、289 mg/kg/day に相当する。F0 及び F1 の雌雄のラットについて、一般毒性に関する検査、生殖機能に関する検査、胎児の各種検査を実施した。トリクロロエチレンは、投与した全群で幾つかの毒性 (体重増加抑制、肝及び腎の相対重量の増加) が認められた。これらの所見は、F1 ラットの最高用量投与群及び中間用量投与群でのみ認められた。よって、トリクロロエチレンは、ラットにおける生殖毒性物質であるとはいえない。

雌雄の Fischer-344 ラットに交配の 7 日前から F₂ 世代出生まで約 0.75、150、または 300 mg/kg/day の用量を生じる微小カプセル化したトリクロロエチレンを含む飼料を与える連続交配による繁殖力に関する試験を行った (NTP 1986)。F₀ 世代では左精巣／精巣上体の相対重量の増加、F₁ 世代では左精巣／精巣上体の絶対重量の減少が認められたが、NTP の職員は、これらの結果は生殖器系への特異的な影響というよりもむしろ全身毒性によるであ

ろうと結論付けた。さらに、精巣／精巣上体の重量変化は検討したこれらの組織またはその他のいずれの組織においても病理組織学的変化を伴わなかった。生殖能力に影響はなかった。同様に計画された繁殖力に関する試験を、同じ飼料中濃度（最高 750 mg/kg/day）のトリクロロエチレンを用いて CD-1 マウスで行った (NTP 1985)。F₀ または F₁ のいずれのマウスにおいても交配、繁殖力、及び生殖能力に投与に関係する影響はなかったが、精子の運動性は F₀ マウスでは 45%、F₁ マウスでは 18%減少した (ATSDR 1998)。

(5) 免疫毒性

トリクロロエチレンに胃管から 14 日間（24 または 240 mg/kg）または飲用水中で 4 及び 6 か月間（18～800 mg/kg の用量）さらされている間のヒツジ赤血球細胞への感作後の CD-1 マウスにおいてトリクロロエチレンの免疫毒性作用を評価した (Sanders et al. 1982)。評価したパラメータは、体液または細胞介在性の免疫、有糸分裂促進因子に対するリンパ球の反応性、骨髄機能、及びマクロファージ機能であった。胃管を経由してさらされた雄の細胞介在性免疫の有意な阻害が認められたのに対し、抗体介在性免疫反応は溶媒投与対照群と同じままで、雌は試験のこの相には関与しなかった。飲用水の試験では、認められた影響が雄における遅延型過敏症の抑制であった（660 mg/kg の高用量で 67%抑制）。抗体介在性免疫は雌においてのみ有意に阻害され、400 及び 700 mg/kg においてのみ用量反応について有意であった。全体的に見ると、雌の方が感受性が高いように見えた。認められた影響はその他の塩素化炭化水素の免疫系に対する影響と一致していた。骨髄またはマクロファージの機能には影響は認められなかった。しかし、この試験はほとんどの検定において明確な用量範囲が欠如していること、反応のいくつかが一過性であることなどで制限された。治験責任医師は、認められた影響は顕著なものではないものの、免疫系は化学物質に対して実際敏感であるように見えると結論付けた。

(6) 遺伝毒性

トリクロロエチレンの動物における遺伝毒性に関するデータは、陽性結果と陰性結果の両方があり矛盾している。1 つの試験では、雄の B6C3F1 マウスと Sprague-Dawley ラットの双方がトリクロロエチレンへの経口曝露後一重らせんの破壊の形態での肝細胞 DNA 損傷を示すと報告した (Nelson and Bull 1988)。マウスはラットよりもトリクロロエチレンに対する感受性が高くなり、1.5 kg/g の単回投与でマウス DNA の破壊を引き起こしたのに

比し、ラットでは 3 g/kg であった。他の群のラットには、少量のトリクロロエチレン、フェノバルビタール、及びエタノール（代謝誘導物質）を前投与し、一重らせんの破壊の発生におけるトリクロロエチレン代謝の重要性を求めた。フェノバルビタールとトリクロロエチレンの前投与は、双方ともトリクロロエチレンによる一重らせんの破壊を有意に増加させたが、エタノールは増加させなかった。このことは、トリクロロエチレン代謝物が重要であるだけでなく、エタノールではなくフェノバルビタールがトリクロロエチレンの活性代謝物の形成を含む代謝経路を誘導することがあるということも示唆している。げっ歯動物にトリクロロエチレン代謝物 (TCA、DCA、及び抱水クロラール) を投与すると、トリクロロエチレンよりも低い用量でらせん破壊が引き起こされた。このことは、これらの代謝物のうち 1 個ないしそれ以上がらせん破壊に関与していることを意味している (Nelson and Bull 1988)。らせん破壊の増加は、破壊形成の増加よりもむしろ DNA 修復過程への影響を反映しているかもしれない。

不定期 DNA 合成 (UDS) 検定を用いるその他の検定は、トリクロロエチレンを胃管から単回強制投与しても CD-1 マウス (Doolittle et al. 1987)、B6C3F₁ マウス、または Fischer-344 ラット (Mirsalis et al. 1989) において肝細胞 DNA 損傷を見かけ上は引き起こさないと報告した。一方、トリクロロエチレン最高 1,000 mg/kg の単回投与は CD-1 マウス (Doolittle et al. 1987) と B6C3F₁ マウスの双方で DNA 複製率の増加を引き起こしたが、Fischer-344 ラット (Mirsalis et al. 1989) では引き起こさなかった。肝細胞及び腎臓細胞における DNA 合成の増加は、トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 500 mg/kg/day で胃管から 7 日間強制投与した雄の B6C3F₁ マウスで認められたが、雌では認められなかった (Klaunig et al. 1991)。トリクロロエチレンをトウモロコシ油に混合して 500 mg/kg/day で胃管から最高 14 日間強制投与した Fischer 344 ラットでは、肝細胞 DNA 合成への影響は認められず、腎臓の DNA 合成は雄ラットで増加したが雌ラットでは増加しなかった (Klaunig et al. 1991)。トリクロロエチレンのヒト及びげっ歯動物における主要な代謝物であるトリクロロアセトアルデヒド (クロラール) を、トリクロロエチレンの経口投与後に B6C3F₁ マウスにおいて生体内で肝細胞 DNA - 蛋白架橋を形成する能力について試験した。結果は陰性であった (Keller and Heck 1988)。

(7) 発がん性

4 系統のラット(ACI、August、Marshall、Osborne-Mendel)を使用しトリクロロエチレンの感受性の差を検討した (NTP 1988)。雌雄の ACI、August、Marshall、Osborne-Mendel 系ラットにしトリクロロエチレンを 2 年間のわたる経口投与試験では、4 系統全ての雌雄で腎臓の尿細管が巨大細胞化し腎毒性が認められた。しかし、トリクロロエチレンの癌原性を判断するには不十分な結果となった。限定的ではあるが、トリクロロエチレンの Marshall ラットへの投与により腎臓部において、腫瘍が認められた。

エピクロロヒドリンの含まないトリクロロエチレンの癌原性試験は、溶媒にコーン油を用いて F344/N ラット及び B6C3F1 マウスの雌雄各群 50 匹を用いて 2 年間にわたり実施した (NTP 1990)。投与量は、ラットへは 500 及び 1,000 mg/kg、マウスへは 1,000 mg/kg であり、1 週間あたり 5 回の投与で 103 週間実施した。エピクロロヒドリンの含まないトリクロロエチレンの投与により、雄の F344/N のラットで腎尿細管で腫瘍が認められた。また、雌雄とも腎毒性が認められ、生存期間の短縮も認められた。雄の F344/N ラットへの発癌性の評価は、上記の結果からのみによって判断するには不十分である。雌の F344/N ラットでは、癌原性の所見は認められなかった。B6C3F1 マウスでは、雌雄で肝癌及び腺腫の発生頻度の上昇した。よって、トリクロロエチレンは B6C3F1 マウスでは癌原性がある。

トリクロロエチレン(TRI)を投した B6C3F1 マウスでの肝腫瘍の誘発は、代謝物であるトリクロロ酢酸(TCA)によるものである。トリクロロエチレンを発癌量の投与した場合にマウスの血中で生成するトリクロロ酢酸は、ペルオキシゾーム増殖を亢進する。最近の研究から、トリクロロ酢酸及びジクロロ酢酸ともに B6C3F1 マウスで肝癌を誘発能があることが判明している。トリクロロ酢酸及びジクロロ酢酸の B6C3F1 の肝臓への影響には、大きな差が存在する。トリクロロ酢酸は、ペルオキシゾーム増殖の亢進、脂肪退化の亢進の結果として、長期暴露により肝臓にリポフスチンの蓄積をもたらす。ジクロロ酢酸は、細胞の巨大化及びグルコーゲンの蓄積により肝臓を肥大化する。トリクロロエチレンの代謝の研究から、産生したジクロロ酢酸の血中濃度は、トリクロロエチレンの肝癌発生の関与に十分なものである。トリクロロエチレンを暴露した場合の尿中でのジクロロ酢酸の値は、トリクロロ酢酸の値より低いものである。上記の結果から、トリクロロエチレンの肝癌の発生には、単純にペルオキシゾームの増殖亢進とは結論付けるものではない (Bull et al.

1993)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、トリクロロエチレンのヒトにおける発がん性の証拠は限られており、実験動物における発がん性の証拠は十分であるとして、トリクロロエチレンの発がん性をグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある ; probably carcinogenic to humans) に分類した (IARC 1995)。総合評価をするにあたって、作業部会は次の証拠を考慮した。

(i) マウス肝腫瘍の生成とペルオキシソーム増殖とを結びつける仮説はもっともらしいが、トリクロロエチレンはまた、マウスとラットの他の部位にも腫瘍を誘発した。

(ii) いくつかの疫学研究は、肝・胆管がん及び非ホジキンリンパ腫のリスクの増加を示した。

8.2 JECFA (1983)

最新の評価は 1983 年になされているが、ADI は設定されていない。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・ 第 3 版 (WHO 2004) および第 2 版 (1996)

マウスの 6 週間の試験における相対肝重量減少という軽微な影響に基づく LOAEL 100 mg/kg/day に不確実係数 3000 (種差および個人差に 100、発がん性の証拠が限定されていることに 10、試験期間が短いことおよび NOAEL でなく LOAEL を用いたことに 3) を適用して、TDI は 23.8 µg/kg (週 5 日暴露として) と算出された。

[参考]

TDI の飲料水からの寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.07 mg/L (端数処理値) と設定された。ただしこの値は毒性データベース不足により暫定値である。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1992)

評価なし

(2) 発がん性分類 (U.S. EPA 1989) 再検討中

肝癌（特異的な種類の新生物で特定されていないもの）の発現率の上昇が、エポキシド不含トリクロロエチレン（600 ppm）に 78 週間さらされた雄の Swiss マウス及び雌雄双方の B6C3F₁ マウスで発生した。反対に、肝癌の減少が 100 ppm で雄の Swiss マウスにおいて認められた (Maltoni et al. 1986, 1988)。雄の B6C3F₁ マウスでの再試験では、白血病の減少が認められ、肝癌の発現率はすべての用量レベル及び対照でほぼ同じであった。600 ppm を吸入した雄の Swiss マウスでは肺腫瘍の有意な増加も認められた。肺腫瘍は投与を受けた雌の B6C3F₁ マウスでも増加したが、雄では増加しなかった。発現率は、雌の B6C3F₁ マウスにおける肺腫瘍について 600 ppm、雌雄双方の B6C3F₁ マウスにおける肝臓腫瘍については 600 ppm で対照よりも有意に増加した。雌の Swiss マウスにおける肺腫瘍についての発現率データは、他の試験から得たその他の腫瘍の発現率データと共に、発がん性の推定値を導くために EPA (1987a) によって用いられ、トリクロロエチレンは B2（ヒトに対して発がん性の蓋然性があるもの）に分類された。1988 年、EPA の科学推進委員会は証拠の価値が C-B2 連続体（ヒトに対して発がん性の可能性 - 蓋然性があるもの）に影響するという意見を提示した。当局は証拠の価値別の分類についての最新の立場を再表明しておらず、総合リスク情報システム (IRIS) において「再検討中」の状態を通知することによってこれを反映させている (IRIS 1996)。

参考文献

- 1 ^{17T-64} Bentley P, Calder I, Elcombe C, et al. 1993. Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. *Food Chem Toxicol* 31:857-907.
- 2 ^{17T-85} Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. 1995. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850-862.
- 3 ^{17T-98} Bull RJ, Templin M, Larson JL, et al. 1993. The role of dichloroacetate in the hepatocarcinogenicity of trichloroethylene. *Toxicol Lett* 68:203-211.
- 4 ^{17T-99} Burg JE, Gist GL, Allred SL, et al. 1995. The national exposure registry - morbidity analysis of noncancer outcomes from the trichloroethylene subregistry baseline data. *International Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 4:237-257.
- 5 ^{17T-139} Cosby NC, Dukelow WR. 1992. Toxicology of maternally ingested trichloroethylene (TCE) on embryonal and fetal development in mice and of TCE metabolites on in vitro fertilization. *Fundam Appl Toxicol* 19:268-274.
- 6 ^{17T-165} Dekant W, Metzler M, Henschler D. 1984. Novel metabolites of trichloroethylene through dechlorination reactions in rats, mice and humans. *Biochem Pharmacol* 33:2021-2027.
- 7 ^{17T-167} Dekant W, Schulz A, Metzler M, et al. 1986b. Absorption, elimination and metabolism of trichloroethylene: A quantitative comparison between rats and mice. *Xenobiotica* 16:143-152.
- 8 ^{17T-275} Fredriksson A, Danielsson BRG, Eriksson P. 1993. Altered behavior in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicol Lett* 66:13-19.
- 9 ^{17T-294} Goldsworthy TL, Popp JA. 1987. Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:225-233.
- 10 ^{17T-295} Goldsworthy TL, Lyght O, Burnett VI+ et al. 1988. Potential role of alpha-2-globulin, protein droplet accumulation, and cell replication in the renal carcinogenicity of rats exposed to trichloroethylene, perchloroethylene, and pentachloroethane. *Toxicol Appl Pharmacol* 96:367-379.
- 11 ^{17T-371} Kilburn KH, Warshaw RH. 1992. Prevalence of symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) and of fluorescent antinuclear antibodies associated with chronic exposure to trichloroethylene and other chemicals in well water. *Environ Res* 57: 1-9.
- 12 ^{17T-384} Klaunig JE, Ruth RJ, Pereira MA. 1986. Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect* 69:89-95.
- 13 ^{17T-409} Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M. 1986a. An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *J Am Stat Assoc* 81:583-596.
- 14 ^{17T-416} Larson JL, Bull RJ. 1992a. Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 115:268-277.
- 15 ^{17T-436} Manson JM, Murphy M, Richdale N, et al. 1984. Effect of oral exposure to trichloroethylene on female reproductive function. *Toxicology* 32:229-242.
- 16 ^{17T-493} Narotsky MG, Kavlock RJ. 1995. A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Developmental toxicity. *J Toxicol Environ Health* 45: 145-171.

- 17 ^{17T-568} Prout MS, Provan WM, Green T. 1985. Species differences in response to trichloroethylene. I. Pharmacokinetics in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 79:389-400.
- 18 ^{17T-597} Sanders VM, Tucker AN, White KL Jr, et al. 1982. Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to trichloroethylene in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 62:358-368.
- 19 ^{17T-670} Taylor DH, Lagory KE, Zaccaro DJ, et al. 1985. Effect of trichloroethylene on the exploratory and locomotor activity of rats exposed during development. *Sci Total Environ* 47:415-420.
- 20 ^{17T-687} Tucker AN, Sanders VM, Barnes DW, et al. 1982. Toxicology of trichloroethylene in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 62:351-357.
- 21 ^{17T-700} Vartiainen T, Pukkala E, Rienoja T, et al. 1993. Population exposure to tri- and tetrachloroethylene and cancer risk: Two cases of drinking water pollution. *Chemosphere* 27:1171-1181.
- 22 ^{17T-759} Zenick H, Blackburn K, Hope E, et al. 1984. Effects of trichloroethylene exposure on male reproductive function in rats. *Toxicology* 31:237-250.
- 23 ^{17T} ATSDR. 1997. Toxicological Profile for Trichloroethylene. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 24 ^{17IA} IARC 1995. Trichloroethylene. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 63. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 75-158
- 25 ^{17J} JECFA 1983. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) no.568. 1,1,2-Trichloroethylene. WHO Food Additives Series 18, IPCS INCHEM

ベンゼン (benzene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：ベンゼン

CAS No. : 71-43-2

分子式：C₆H₆

分子量：78.1

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

物理的性状：無色の液体

沸点 (°C) : 80.1

融点 (°C) : 5.5

密度 (g/cm³ (20°C)) : 0.88

水溶解度 (mg/L (25°C)) : 1800

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.13

蒸気圧 (kPa (26.1°C)) : 13.3

(WHO 第2版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：合成原料としての染料、合成ゴム、合成洗剤、有機顔料等 (H4 専門委員会報告)

純ベンゼン＝合成原料として染料、合成ゴム、合成洗剤、有機顔料、有機ゴム薬品、医薬品、香料、合成繊維（ナイロン）、合成樹脂（ポリスチレン、フェノール、ポリエステル）、食品（コハク酸、ズルチン）、農薬（2,4-D、クロルピクリンなど）、可塑剤、写真薬品、爆薬（ピクリン酸）、防虫剤（パラジクロロベンゼン）、防腐剤（PCP）、絶縁油（PCD）、熱媒

溶剤級ベンゼン＝塗料、農薬、医薬品など一般溶剤、油脂、抽出剤、石油精製など、その他アルコール変性用（13901）

使用実績（H11）： 名称：ベンゼン

使用量：－

生産量：粗製ベンゼン 501,296 t

純ベンゼン 4,458,945 t

輸出量：226,572,974 kg

輸入量：58,934,951 kg

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.01 mg/L (WHO DWGL 3rd Ed.)

0.01 mg/L (日本 水質基準)

* mg/L (Codex NMW)

0.01 mg/L (Codex BPW)

0.05 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

0.1 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0 mg/L (U.S.EPA MCLG)

0.005 mg/L (U.S.EPA MCL)

0.01 mg/L (EU)

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.001 mg/L、労働安全衛生法 ×

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

年度		測定 地点数	基準値 or 指針値(0.01 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,203	5,202	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,092	3,091	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他	815	815	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,521	5,518	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,050	3,047	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,170	1,170	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	3 / 36,832	1 / 4,671	1 / 5,198	0 / 5,229	0 / 5,473	0 / 5,516	1 / 5,542	0 / 5,203
浄水	1 / 38,370	1 / 5,138	0 / 5,419	0 / 5,385	0 / 5,606	0 / 5,598	0 / 5,703	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 (厚生労働省 2003)

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

吸収・分布

ベンゼンを吸入すると、速やかにかかなりの割合 (30～50%) で吸収される。動物実験では、ベンゼンを混餌摂取すると 100%が消化管から吸収される。皮膚吸収されるのは 1%以下である。吸収されると、ベンゼンは投与経路にかかわらず前進に広く行きわたる。暴露されなくなると体内のベンゼン濃度は急速に減少する。体内への取り込みの後で脂肪組織のベンゼン代謝物の濃度はかなり高い。

代謝・排泄

吸収されたベンゼンの代謝および排泄は実験動物とヒトとで同じ経路をとることが明らかにされている。ベンゼンはそのほとんどが主に肝薬物代謝酵素系によってフェノールに変化する。(骨髄でも同様の変化が起こる。) 少量のフェノールはヒドロキノンとカテコールに変化する。ごく少量のフェノールはフェニルメルカプト酸やt-ムコン酸に変化する。1回の投与量の 12～14% (実験動物では 50%まで) のベンゼンがそのまま呼吸により排泄される。ヒトの呼吸器によるベンゼンの除去は三段階から成る。尿にはわずかの未変化体が排泄され、残りは抱合体化フェノールとして排泄される。

ベンゼンの代謝過程については多くの研究が行われており、未変化のまま呼吸や尿中に排泄される以外に、いくつかの代謝経路が見出されている。しかし、それぞれの代謝物の毒性や作用の詳細に関しては未解明の点が多い。発がん、その他の毒性の発現には、ベンゼンの代謝物が何らかの形で関与していると考えられている (IARC 1982, ACGIH 1997)。

ベンゼンの主要代謝物はフェノールである。肝臓の酸化酵素の作用によって、エポキシ化合物のベンゼンオキシドを経てフェノールが生成する。フェノールの大部分はグルクロン酸、或いは硫酸との抱合体となって尿中に排泄され、これがベンゼンの主要な解毒過程と考えられている。フェノールの一部は、骨髄中の過酸化酵素によって、ヒドロキノンとカテコールとに変化する。さらにベンゼンの一部は、ベンゼンオキシドを経て開環し、ムコンアルデヒドを経てムコン酸となる（ACGIH 1997）。

現在、ベンゼンによる骨髄障害等の有害作用は、フェノールとヒドロキノン、ムコンアルデヒド、又はカテコールとの相互作用に起因するとされている（EPA 1998）。最近、ベンゼンオキシド（エポキシド）に注目した研究が行われている。これは反応性に富むので体内（血液中）では有意な濃度にはならないと考えられ、これの作用については詳しい研究は行われていなかった。ベンゼンオキシドはベンゼンとフェノールとの中間に存在する。ラット、マウス、ヒトの肝臓中のミクロソームによる代謝の結果生成し、ラット、マウス、ヒト生体の肝臓分画から検出された。

7.2 ヒトへの影響

ベンゼンの暴露による血液毒性は、長年良く知られている。ベンゼンは白血球減少症、血小板減少症、汎血球減少症等を引き起こす。また、再生不良性貧血をも引き起こすことがある。その他、多様な血液毒性症状を引き起こす。ベンゼン肝炎性の再生不良性貧血症候群が、ベンゼンに暴露した技術者で発病したとの報告が存在する。B 型肝炎発症 10 ヶ月後には、再生不良性貧血症の亢進した。イスタンブールの靴工場労働者の疫学調査を 1967 年及び 1973～1974 年に実施した 10 万人中 13.59 人に白血病が認められた。この発生頻度は、一般的な比率より著しく高い値である。イスタンブールでベンゼンの使用が禁止された後は、イスタンブールの靴工場労働者の白血病の患者が減少した。ベンゼンの毒性が、白血病発病に関与している可能性が議論された。ベンゼンの暴露は、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、肺癌の亢進に何らかの役割を果たしている可能性が示唆された（Aksoy 1989）。

ベンゼンの職業暴露と白血病との因果関係を検討するため、NIOSH（National Institute for Occupational Safety and Health）は、労働者がベンゼン暴露されているオハイオ州の塩酸ゴムの製造工場 2 箇所について調査した。98%の労働者に協力を得て実施した。1940～1950 年の間に、1 週間あたり少なくとも 1 回以上のベンゼンに暴露された労働者 748 人を調査

すると、7 人が白血病により死亡していた。性、年齢等を標準化したアメリカでの死亡率は、白血病による死亡はわずか 1.25 である。ベンゼンに暴露された平均期間は短く、437 人（58%）は 1 年未満であった。死亡した白血病のタイプは全てが、骨髄性又は単球性であった。2 個所の工場でのベンゼンの濃度は高い場合には 700 ppm であった。しかし、殆ど多くの作業場では、職業暴露の指標である TWA の基準以内で許容されるものであった。Infante らは、ベンゼンは許容されるような低濃度の暴露でも発癌性を示すと報告している（Rinsky et al. 1981）。

ベンゼンの職業暴露と白血病との因果関係を検討するため、ベンゼン暴露されている労働者と死亡率について調査した。労働環境中のサンプルでのバックグラウンドデータ及び既存のデータから、ベンゼンの暴露の総暴露量を算出した。標準的な白血病の死亡率は 337 であり、多発性骨髄腫の死亡率は 409 である。各総暴露量毎に、クラス分けを行った。総暴露量が、40 未満、40-199、200-399、400 以上（ppm-年）である。白血病の死亡率は、暴露量順に 109、322、1186、6637 と増加していた。400 ppm-年とは、平均 10 ppm を 40 年間の暴露された量である。10 ppm は、アメリカ合衆国での法的に許容された暴露濃度である。暴露と白血病との関係を検討した結果、両者に因果関係があるとの結果であった。以上の結果から、ベンゼンの許容された暴露でもベンゼン誘発の白血病の増加が認められたため、低濃度の暴露からも防御すべきと考えられる（Rinsky et al. 1987）。

Rothman et al. (1996) はベンゼンに暴露した労働者 44 人と、年齢および性別をマッチさせた非暴露対照 44 人を対象に横断研究を実施した。暴露群および対照群の被験者 44 人中 21 人は女性であった。職業的ベンゼン暴露の平均（標準偏差）年数は 6.3（4.4）年で、範囲は 0.7～16 年であった。ベンゼン暴露量は、血液サンプル採取前の 1～2 週間内に 5 日間「??」、各労働者に就労時間中を通して有機蒸気受動線量測定バッジを装着させ、モニターした。全暴露労働者における 8 時間時間加重平均（TWA）ベンゼン暴露濃度の中央値は 31 ppm（99 mg/m³）であった。暴露群は被験者各 22 人から成る 2 つの等しい群に分けた：中央濃度よりも高濃度に暴露した被験者および中央濃度より低濃度に暴露した被験者。中央 8 時間 TWA 暴露濃度は低暴露群で 13.6 ppm（43.4 mg/m³）、高暴露群で 91.9 ppm（294 mg/m³）であった。

6 項目の血液学的検査値を評価した：総白血球（WBC）数、ALC、ヘマトクリット、赤

血球（RBC）数、血小板数、平均赤血球容積（NCV）。高ベンゼン暴露群（>31 ppm）での6つのパラメータはすべて対照群と比べて有意な差を示した。ALC、WBC 数、RBC 数、ヘマトクリット値および血小板数はすべて有意に減少し、MCV は有意に増加した。ALC は最も感受性の高い終点であった。ALC は、対照における $1.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 血液から <31 ppm1 つの検定では、脾臓の細胞質が全暴露レベルで有意に減少しているとされ、別の検定では、高暴露レベルにおいてのみ減少が認められた。群でも有意に減少した ($1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0.03$)。

ベンゼンは既知の血液毒性物質及び白血病誘発物質である。しかし、ヒトでのそのメカニズムは未だに詳細に判っていない。この関係を検討するため、中国の上海でベンゼンに暴露された労働者 44 人について調査した。著者は、以前にグリコフォリン A の測定結果から末梢血及び体細胞に変異がしばしば起きていることを報告している。ベンゼンに暴露された労働者の末梢血での白血球数、リンパ球数、血小板数、赤血球、ヘモグロビン等は、非暴露者と比較して低い値であった。一方、末梢のサイトカインの値は、非暴露者と比較して同等の値であった。ベンゼンに暴露された労働者のグリコフォリン A の測定から、NN 変異したグリコフォリン細胞の発生頻度の上昇が認められた。ベンゼン暴露者の値は 100 万細胞あたり 13.9 ± 8.4 変異細胞であり、非暴露者のその値は 7.4 ± 5.2 であった。現在実施しているベンゼンの高分子への不可及び染色体の変異の解析により、ヒトへのベンゼンの暴露による影響を総合的に評価できるであろう (Rothman et al. 1996b)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

ベンゼンの急性毒性は弱い。経口投与によるマウスとラットの LD_{50} は、 $1 \sim 101 \text{ g/kg}$ である。吸入 2.8 時間の LC_{50} は $15 \sim 60 \text{ g/m}^3$ である (WHO 1996)。

(2) 短期毒性

ベンゼンの短期毒性の重要な情報はなかった。

(3) 長期毒性

低濃度のベンゼンに反復暴露されると、最初に影響が現れるのは血液と造血組織である

(Slooff 1988 : WHO 1996)。ベンゼンを $32\sim 65\text{ mg/m}^3$ の濃度でマウスに長期暴露すると、血液細胞の構成要素の早期における分化を抑制する。

ベンゼンを F344/N ラットに 0、5、100、200 mg/kg、B6C3F1 マウスに 0、25、50、100 mg/kg でそれぞれ週 5 日、103 週間強制経口投与したところ、ラットでは脾臓小胞のリンパ球枯渇と雌ラットでの胸腺のリンパ球枯渇、マウスの骨髄での血液過形成、ラットおよびマウスでのリンパ球と白血球の減少等の血液学的影響が、最低用量で認められた (NTP 1986, Huff et al. 1989, WHO IPCS 1993)。

(4) 生殖・発生毒性

ベンゼンは妊娠動物への毒性を示す用量においても催奇形性を示さない。しかし、マウスとラットで胚と胎児に対する毒性は、 65 mg/m^3 の低レベルでも認められている (ATSDR 1993)。

(5) 免疫毒性

ベンゼンは、地下水に微量混入した汚染物質であることがよく知られている。骨髄毒性及び免疫毒性との関係が注目されている。今回、ベンゼンと免疫毒性との関係を検討するため 4 週間の飲水投与毒性試験を実施した。投与濃度は、0、31、166、790 mg/L で行った。ベンゼンの高濃度投与群で、脾臓重量の減少及び腎臓重量の増加が用量相関的に認められた。また、血液学的検査では、白血球、リンパ球、赤血球数等でも有意な減少も認められた。脾臓での B 及び T 細胞産生へのリンパ球の増殖は、31 mg/L の低濃度投与群では亢進し、166 及び 790 mg/L の高濃度群では抑制が認められた。ヒツジの赤血球を用いての抗体産生能の検査では、166、790 mg/L 濃度投与群で有意な抗体産生能力の低下が認められた。ベンゼンの経口投与による各所見から、現在使われているベンゼン濃度でも、免疫系（体細胞性免疫系及び細胞性免疫系）への影響が認められた (Hsieh et al. 1988b)。

(6) 遺伝毒性

ベンゼンは、いくつかの細菌、酵母を用いた変異原性試験、キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験、マウスのリンパ球を用いた突然変異試験では、変異原性を示さなかった。植物や哺乳類の体細胞を用いた染色体異常試験では、in vitro および in vivo のいずれも陽性であった。ベンゼンの clasto-genic 活性は水酸化代謝物によるものであ

る。ベンゼンとその代謝物は細胞分裂における紡錘体の形成を阻害する可能性があるが、DNA への直接の作用はしないと考えられている。しかし、核酸とベンゼンが結合するという報告もある (WHO IPCS 1993)。

(7) 発がん性

最近まで、ベンゼンの発がんの発生頻度は、ベンゼンの職業暴露とヒトの白血病との関連に限定されていて、ケースレポート及び疫学調査も十分ではなかった。有用な 1976 年までの動物実験は希であり、ベンゼンの癌原性を評価するには不十分であった。しかし、1976 年の我々の研究室で実施した長期投与での癌原性試験により、ラットでの様々な腫瘍 (Zymbal 腺癌、口腔癌、肝癌、乳癌、リンパ腺癌、その他の悪性腫瘍) を総合的な評価が出来るようになった。ベンゼンによる腫瘍の発生には、試験条件により大きな異なりがある。よって、ベンゼンは、試験条件によっては強い発癌性物質となり発癌を誘発する。特に低濃度での更なる発癌性を評価する試験を実施すべきである。また、悪性腫瘍の全てのタイプにわたり、予防に適した十分な測定による総合的な疫学的調査の実施も推奨される (Maltoni et al. 1983)。

ラット (異なった 2 系統種) 及びマウスも用いて、ベンゼンを経口投与又は吸入暴露した場合、多様な悪性腫瘍を誘発する。その多様な腫瘍は、Zymbal 腺腫、口腔癌、鼻腔癌、皮膚癌、黒色腫、胃癌、乳癌、肝癌、肺癌等である。Zymbal 腺腫、口腔癌、鼻腔癌の発生頻度は、吸入の暴露期間及び動物の加齢に關与している。しかし、現在の有用な疫学的調査及び実験結果からは、10 ppm 以下の暴露による危険性を正確に把握することは不可能である。1、5、10、25、50 ppm 濃度での長期投与の発癌性試験は、科学的なリスク評価の手助けになるであろう。付け加えて、トルエン、キシレン、エチルベンゼンの高濃度の暴露は、悪性腫瘍の発生頻度の上昇を亢進することが、多くの試験によって示唆されている (Maltoni et al. 1985)。

ベンゼンの発癌性を評価するため、雌雄の F344/N ラット及び B6C3F1 マウスを用いての 2 年間の経口投与試験を実施した。雄のラットで、Zymbal 腺癌、口腔部のへん平上皮乳頭腫及びへん平上皮癌、皮膚のへん平上皮乳頭腫及びへん平上皮癌の発生頻度の上昇が、ベンゼン投与群で認められた。雌のラットで、Zymbal 腺癌、口腔部のへん平上皮乳頭腫及び

へん平上皮癌の発生頻度の上昇が、ベンゼン投与群で認められた。雄のマウスで、Zymbal 腺のへん平上皮癌、悪性リンパ腫、肺／気管支での癌、腺癌又はその併発、ハーダー腺癌、包皮のへん平上皮癌の発生頻度の上昇が、ベンゼン投与群で認められた。雌のマウスで、Zymbal 腺のへん平上皮癌、悪性リンパ腫、卵巣部の腫瘍、乳腺の癌、肺／気管支での癌、腺癌の発生頻度の上昇が、ベンゼン投与群で認められた。リンパ球減少症が、ラット及びマウスの雌雄ともに認められた。以上の結果から、雌雄の F344/N ラット及び B6C3F1 マウスで明らかな発癌性が認められた (NTP 1986)。

ベンゼン(CAS No. 71-43-2; 純度 99.7%以上)の毒性及び発癌性試験を、雌雄の 60 匹の F344/N ラット及び 60 匹の B6C3F1 マウスを用いて実施した。3 用量投与群及び溶媒対照群を設定した。17 週の毒性試験の結果での臨床症状、病理組織学所見、体重の影響に基づき、2 年間の試験の用量を決定した。雄のラットへは溶媒にコーン油を用いて 0、50、100、200 mg/kg/day の投与量で週あたり 5 回投与で 103 週間にわたり投与した。同様、雌のラット及び雌雄のマウスには、0、25、50、100 mg/kg/day の投与量で実施した。血液検査は 3 ヶ月間隔で実施した。2 年間の試験では、雄のラット及び雌雄のマウスの最高濃度投与群で体重の低下が認められた。雌雄のラット及びマウスの最高濃度投与群で生存率の低下が認められた。新生物性の所見は雌雄のラット及びマウスで認められた。以上の 2 年間の経口投与試験から、F344/N ラットの雌雄及び B6C3F1 マウスの雌雄では、ベンゼンの明らかな発癌性が認められた (Huff et al. 1989)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ベンゼンのヒトにおける発がん性の証拠は十分であり、実験動物における発がん性の証拠も十分であるとして、ベンゼンの発がん性をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある ; carcinogenic to humans) に分類した (IARC 1987)。この評価は次の知見に基づいている。

多数の症例報告が、ベンゼン暴露と各種タイプの白血病の発症との関係を示唆した。(1) 3 つの独立したコホート研究では、ベンゼンに暴露された作業者に、急性非リンパ球性白血病の発生率が増加することが実証された。(1)(3)

別のコホート研究では、8 つの症例に基づいて、精油所の作業者に急性骨髄性白血病の

増加が見出された。(5)

中国の後ろ向きコホート研究（ベンゼン暴露作業員 28,460 名、233 工場）では、対照コホート（28,257 名、83 工場）の 4 症例に比較して、30 症例の白血病（急性 23、慢性 7）が見出された。(7)

ベンゼンの発がん性試験は、マウスとラットにおいて、いくつかの投与経路により行われた。数用量レベルにおける経口投与後、マウスとラット両種の雌雄において複数の部位に腫瘍が誘発された。(1)(8-11)

8.2 JECFA (1979)

最新の評価は 1979 年になされているが、ADI は採用すべきでないと記されている。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版（WHO 2004）および第 2 版（WHO 1996）

線形多段階モデルにフィットさせるにはいくつかデータに統計学的欠落があるため、Robust の線形外挿モデルをラットおよびマウスの 2 年間経口投与試験における雌マウスの白血病とリンパ腫、雄ラット口腔の扁平上皮細胞がんのデータに適用した。

〔参考〕

見積もられた飲料水中濃度範囲の下限値は、前回のガイドライン値設定の根拠とした、吸入暴露による白血病についての疫学研究（WHO IPCS 1993）から得られた生涯過剰発がんリスク 10^{-5} （ $10 \sim 80 \mu\text{g/L}$ ）の上限値に対応する。したがって、前回のガイドライン値（ 0.01 mg/L ）が維持される。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 2003)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
リンパ球数の減少 (ヒト吸入職業暴露の 疫学研究による： Rothman et al. 1996)	BMDL = 1.2 mg/kg/day	300 (影響から濃度への 外挿 3 × 個人差 10 × 亜慢性から慢性への 外挿 3 × データベース不 足 3)	1	$4.0 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/day}$

* $\text{BMCL} [\text{mg/m}^3] = 7.2 [\text{ppm}] \times \text{MW} / 24.45 = 7.2 \times 78.11 / 24.45 = 23.0 \text{ mg/m}^3$ (25°C, 760 mm Hg)

$\text{BMCL}_{\text{ADJ}} = 23.0 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ days} / 7 \text{ days} = 8.2 \text{ mg/m}^3$

$10 \text{ m}^3 = 8 \text{ 時間勤務間にヒトが吸入する職場の空気体積のデフォルト値}$

$20 \text{ m}^3 = 24 \text{ 時間でヒトが吸入する大気体積のデフォルト値}$

$\text{BMDL}_{\text{ADJ}} = 8.2 \text{ mg/m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{day} \times 0.5 / 70 \text{ kg} = 1.2 \text{ mg/kg/day}$

20 m³/day = 吸入速度デフォルト値

0.5 = 吸入よりも経口での吸収が高いことを補正する値

70 kg = ヒト体重

(2) 発がん性分類

ベンゼンは1986年の“リスク評価ガイドライン”の下で“既知の”ヒト発がん物質（カテゴリーA）と分類されている。“発がん物質リスク評価ガイドライン”改定案（U.S. EPA、1996）では、ヒトでの十分な証拠ならびに動物試験からの裏付けデータに基づき、全暴露経路について既知のヒト発癌物質とされる（U.S. EPA, 1979, 1985, 1989; ATSDR, 1997）。

疫学試験および症例試験によると、ベンゼン暴露と急性非リンパ球性白血病（ANLL）の因果関係には明白な証拠があり、慢性非リンパ球性白血病（CNLL）および慢性リンパ球性白血病（CLL）についてもこれが示唆される。この他、ヒトにおいてリスクが上昇するとされる腫瘍（新生物）は、血液のがん、前白血病および再生不良性貧血などの血液疾患、ホジキン・リンパ腫ならびに骨髄異形成症候群（MDS）である。動物試験のデータもこれらヒトでのデータを支持する。実験動物でのデータは、ベンゼンへの暴露がさまざまな種およびさまざまな器官部位（造血、口および鼻、肝臓、前胃、包皮腺、肺、卵巣、乳腺）で癌のリスクを上昇させるという主張を裏付ける。これらの反応はベンゼンの代謝物とDNAの相互作用によるものと考えられる（Ross 1996, Latriano et al. 1986）。最近のデータは、ベンゼン暴露から癌、特に白血病、に到る多数の機械的経路がある、という見解を支持している（Smith 1996）。

参考文献

- 1 ^{18TR-3} Aksoy, M. (1989) Hematotoxicity and carcinogenicity of benzene. *Environ Health Perspect* 82:193-197.
- 2 ^{18TR-8} Aksoy, M; Erdem, S; Dincol, G. (1974) Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood*. 44:837- 841.
- 3 ^{18TR-52} Cornish, HH; Ryan, RC. (1965) Metabolism of benzene in nonfasting, fasted and aryl-hydroxylase inhibited rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 7:767-771.
- 4 ^{18TR-57} Cronkite, EP; Drew, RT; Inoue, T; et al. (1985) Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am J Ind Med* 7:447- 456.
- 5 ^{18TR-58} Cronkite, EP, Drew, RT; Inoue, T; et al. (1989) Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ Health Perspect* 82:97-108.
- 6 ^{18TR-132} Hsieh, GC; Parker, RD; Sharma, RP. (1988a) Subclinical effects of groundwater contaminants. II. Alteration of regional brain monoamine neurotransmitters by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 17:799-805.
- 7 ^{18TR-133} Hsieh, GC; Sharma, RP; Parker, RDR. (1988b) Subclinical effects of groundwater contaminants. I. Alteration of humoral and cellular immunity by benzene in CD-1 mice. *Arch Environ Contam Toxicol* 17:151-158.
- 8 ^{18TR-137} Huff, JE; Haseman, JK; DeMarini, DM; et al. (1989) Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 82:125-163.
- 9 ^{18TR-183} Low, LK; Meeks, JR; Norris, KJ; et al. (1989) Pharmacokinetics and metabolism of benzene in Zymbal gland and other key target tissues after oral administration in rats. *Environ Health Perspect* 8:2:215-222.
- 10 ^{18TR-193} Maltoni, C; Conti, B; Cotti, G. (1983) Benzene: a multipotential carcinogen: results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med* 4:589-630.
- 11 ^{18TR-194} Maltoni, C; Conti, B; Cotti, G; et al. (1985) Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med* 7:415-446.
- 12 ^{18TR-204} Medinsky, MA; Sabourin, PJ; Lucier, G; et al. (1989a) A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 99:193-206.
- 13 ^{18TR-205} Medinsky, MA; Sabourin, PJ; Henderson, RF; et al. (1989b) Differences in the pathways for metabolism of benzene in rats and mice simulated by a physiological model. *Environ Health Perspect* 82:43-49.
- 14 ^{18TR-241} Rao, NR; Snyder, R. (1995) Oxidative modifications produced in HL-60 cells on exposure to benzene metabolites. *J Appl Toxicol* 15:403-409.
- 15 ^{18TR-244} Rickert, DE; Baker, TS; Bus, JS; et al. (1979) Benzene disposition in the rat after exposure by inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 49:417-423.
- 16 ^{18TR-245} Rinsky, RA; Young, RJ; Smith, AB; et al. (1981) Leukemia in benzene workers. *Am J Ind Med* 2:217-245.
- 17 ^{18TR-246} Rinsky, RA; Smith, AB; Hornung, R; et al. (1987) Benzene and leukemia: an

- epidemiological risk assessment. *N Eng J Med* 316:1044-1050.
- 18 ^{18TR-255} Rothman, N; Li, GL; Dosemeci, M; et al. (1996a) Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med* 29:236-246.
 - 19 ^{18TR-256} Rothman, N; Smyth, MT; Hayes, RB; et al. (1996b) An epidemiological study of early biologic effects of benzene in Chinese workers. *Environ Health Perspect* 104 (suppl 6):1365-1370.
 - 20 ^{18TR-257} Rothman, N; Smith, MT; Hayes, RB; et al. (1997) Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C forward T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 57(14):2839-2842.
 - 21 ^{18TR-260} Sabourin, PJ; Chen, BT; Lucier, G; et al. (1987) Effect of dose on the absorption and excretion of [C14]benzene administered orally or by inhalation in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 87:325-336.
 - 22 ^{18TR-284} Seidenberg, JM; Anderson, DG; Becker, RA. (1986) Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratog Carc Mutagen* 5:361-374.
 - 23 ^{18TR-294} Smith, MT; Zhang, L. (1998) Biomarkers of leukemia risk: benzene as a model. *Environ Health Perspect* 106 (suppl 4):937-946.
 - 24 ^{18TR-311} Spano, M; Pacchierotti, F; Uccelli, R; et al. (1989) Cytotoxic effects of benzene on mouse germ cells determined by flow cytometry. *J Toxicol Environ Health* 26:361-372.
 - 25 ^{18TR} U.S.EPA 2002. Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects) (CAS No.71-43-2). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency.
 - 26 ^{18I} U.S.EPA 1998. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. 14 October 1998
 - 27 ^{18IA} IARC 1987. Benzene. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Supplement 7. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 120-122
 - 28 ^{18IA} IARC 1982. Benzene. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and dyestuffs. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 93-148
 - 29 ^{18J} JECFA 1979. JECFA Evaluations-BENZENE-, IPCS INCHEM
 - 30 ^{18AC} ACGIH 1997. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th Ed., Supplement

臭素酸 (Bromate)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

名称 : 臭素酸カリウム 臭素酸ナトリウム

CAS No. : 7758-01-2 7789-38-0

分子式 : KBrO_3 NaBrO_3

分子量 : 166.99 150.89

備考 : 臭素酸イオン (BrO_3^-) は多くの塩として存在する。最も一般的な形態が上記 2 物質である。

(WHO 第 2 版)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

名称 : 臭素酸カリウム 臭素酸ナトリウム

沸点 (°C) : — 370°C で分解

融点 (°C) : 381 350

密度 (g/cm^3) : 3.34 3.27

水溶解度 (mg/l) : 275 (8°C)、909 (100°C) 133 (40°C)、498 (100°C)

(WHO 第 2 版)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

用途 : オゾン処理時及び消毒剤としての次亜塩素酸生成時に不純物の臭素が酸化され、臭素酸が生成する。

臭素酸カリウム : 小麦粉改良材

臭素酸ナトリウム : 分析用試薬、毛髪のコールドウェーブ用薬品

使用実績 :

臭素酸ナトリウム : 生産量 900 t

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁴¹、内閣府食品安全委員会事務局資料)

水質基準値又はガイドライン値 :

暫定 0.01 mg/L (WHO DWGL 第3版)

0.01 mg/L (日本 水質基準)

* mg/L (Codex NMW)

0.025 mg/L (Codex BPW)

* mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0.010 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

0 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

2003年までに 0.025 mg/L、2008年までに 0.01 mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準、労働安全衛生法 ×

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

○厚生科科学研究補助金 1) ～4) 及び公害一括計上予算 5) による調査

(単位: μ g/L)

	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度
原水					0～0.9 ⁴⁾ <0.6～1.6 ⁵⁾
浄水	2.6～38.4 ¹⁾	1.8～27.5 ²⁾	0.7～8.4 ³⁾		0～8.9 ⁴⁾ <0.2～21.5 ⁵⁾

公害一括計上予算調査の分布表

年度		測定 地点数	EPA基準値(0.01mg/L)に対して						備考
			10%以下	10%超過 30%以下	30%超過 50%以下	50%超過 70%以下	70%超過 100%以下	100%超過	
H14	原水	87							
	表流水	56	56						
	地下水	7	7						
	湖沼水	24	23	1					
	浄水	87							
	表流水	56	26	12	11	5		2	
	地下水	7	4	1		1	1		
	湖沼水	24	19	5					
	浄水(オゾン処理)	87							
	無	49	38	5	4	2			
	有	38	11	13	7	4	1	2	

6. 測定手法 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

イオンクロマトグラフ法、イオンクロマトグラフ-ポストカラム法により測定できる。イオンクロマトグラフ法、イオンクロマトグラフ-ポストカラム法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、 $2\sim 5\ \mu\text{g/L}$ 、 $0.2\sim 0.5\ \mu\text{g/L}$ 、である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収、分布

臭素酸は経口投与では、ヒト及び動物でともに消化管から吸収される。2歳の男児が臭素酸を 100 mL 中に 10~12 g 含むパーマ液 30~60 mL を誤って摂取した事例では、用量は 230~460 mg/kg と推定された。血清中の臭化物 (bromide) レベルは摂取 12 時間後にピークに達した。この子供が摂取した臭素酸の約 60~70% は、透析液及び尿から回収された (Lichtenberg et al. 1989²²)。

雄の Wistar ラットに臭素酸カリウム 100 mg/kg を強制経口投与したところ、血漿中の臭化物や臭素 (bromide nor bromine) 濃度は 15 分後にピークに達し、尿中の濃度は投与 1 時間後にピークに達した。臭素酸カリウムと正常なヒトの胃液を 38℃ で 3 日間インキュベートしても臭化物や臭素の発生は認められず、臭素酸は未変化体で吸収されたことが示唆された (Parker & Barr 1951²⁷)。しかし、他の研究者達は、臭素酸は胃の中で塩酸により臭化水素酸に変換されると報告している (Kutom et al. 1990²¹)。

代謝

ラットへの臭素酸カリウム 100 mg/kg の強制経口投与では、臭素酸 (bromate) ではなく臭化物 (bromide) が、24 時間後に腎臓、脾臓、胃、小腸、赤血球及び血漿中で検出された (Fujii et al. 1984³)。In vitro の研究では、臭素酸は体内組織中で、恐らくグルタチオン (GSH) 又はメルカプト基を含む化合物により還元されて、臭化物となる (Tanaka et al. 1984³¹)。しかし、他の研究では、臭素酸は体内で非常に安定であり、極少量が還元されて臭化物になるとしている (Kutom et al. 1990²¹)。

排泄

臭素酸は、主として尿中に、一部は臭素酸塩として、一部は臭化物として排泄される。

尿中の臭素酸の用量依存性の増加が、5～100 mg/kg を単回強制経口投与されたラットで認められた。雄ラットへの臭素酸カリウム (50 mg BrO₃⁻/kg) の単回経口投与後 24 時間に、投与量の約 30% が尿中から検出された (Fujii et al. 1984³⁾)。

7.2 ヒトへの影響

臭素酸によるヒトの中毒例のほとんどは、通常 2% の臭素酸カリウム又は 10% の臭素酸ナトリウムを含む家庭用パーマ液の事故によるもの又は故意の摂取によるものである。子供で、2% の臭素酸カリウム 60～120 mL の摂取 (20 kg の子供で臭素酸として 46～92 mg/kg/day に相当) による、重篤な中毒症状が報告されている。臭素酸カリウムの致死量は、200～500 mg/kg (臭素酸として 150～385 mg/kg) と推定されている (Mack 1988²³⁾)。

臭素酸塩 (bromate salt) の毒性影響は、悪心、嘔吐、腹痛、無尿症、下痢、種々の中枢神経抑制、溶血性貧血及び肺水腫である。これらの影響のほとんどは可逆的である。不可逆的な影響には、腎不全及び聴覚障害があり、これらは臭素酸カリウム 240～500 mg/kg の摂取 (185～385 mg 臭素酸/kg) で認められる (Quick 1975²⁸⁾)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

臭素酸カリウムのマウスを用いた経口投与 (Nakajima et al. 1989²⁵⁾) 及び静脈内投与 (Hayashi et al. 1989⁶⁾) での LD₅₀ は、それぞれ、臭素酸として、223～363 mg/kg 及び 136 mg/kg であった。臭素酸カリウムの強制経口投与でのラット、マウス及びハムスターの LD₅₀ は 280～495 mg/kg であった (Kurokawa et al. 1990¹⁶⁾)。

雄の Long-Evans ラット (各群 5 匹) に、臭素酸カリウムを、臭素酸として 0、129、192、257、385 mg/kg 投与する単回強制経口投与試験が実施された。臭素酸投与後 6 時間後に、最高用量を投与されたラットに下痢及び鎮静作用の兆候が認められた (Fujie et al. 1988⁴⁾)。

F344 ラットの幼若成獣 (各群 5 匹) に、0、50、300、600、1200 mg/kg の臭素酸カリウム (臭素酸として 0、38.5、231、462、924 mg/kg) を投与する単回強制経口投与試験が実施された。924 mg/kg 群の全例及び 462 mg/kg 群の 5 例中 4 例が、投与 24 時間以内に死亡した。

また、231 mg/kg 群の 1 例が 6 日目に死亡した。これらの動物では、尿細管の壊死が認められた。生存例の 4 週間目での解剖では、高用量 2 群で腎臓の相対重量の増加が認められ、231 mg/kg 群で尿細管に好塩基性の再生像及び好酸性小滴の蓄積が認められた (Kurata et al. 1992¹⁵)。

(2) 短期毒性試験

雄の SPF マウス (各群 9 匹) を用いて、0、0.1、0.5、1.0、2.5、5 g/L の臭素酸カリウム (臭素酸として 0、10.8、54、108、270、540 mg/kg/day) の 2 週間の飲水投与試験が実施された。最高用量群で体重の減少が認められた。投与群では腎、肺及び肝の相対重量が対照群に比較して増加していたが、用量反応関係は認められなかった。2 つの高用量群で、アルカリホスファターゼ [ALP]、 γ -グルタミントランスぺプチターゼ [γ -GTP] 及び α -フェトプロテイン [AFP] の値が有意に上昇した。WHO は、270 mg/kg/day 以上の群で観察された酵素活性の変化に基づき、本試験での NOAEL は 108 mg 臭素酸/kg であるとした (Kawana et al. 1991¹⁴)。

F344 ラット (雌雄各群 10 匹) を用いて、水中濃度が 0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0、10 g/L の臭素酸カリウム (臭素酸として、約 0、16、32、63、140、270、540、1080 mg/kg/day) の 13 週間の飲水投与試験が実施された。270 mg 臭素酸/kg/day 以上の群の全例が、7 週間以内に死亡した。63 mg 臭素酸/kg/day 以上の群の雄で、有意な体重増加抑制を含む毒性症状が認められた。63 mg 臭素酸/kg/day 群の両性で、肝及び腎毒性を示す血清パラメーター (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [SGOT]、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [SGPT]、乳酸脱水素酵素 [LDH]、アルカリホスファターゼ [ALP]、コリンエステラーゼ及び血中尿素窒素 [BUN] など) の有意な上昇が観察された。本試験では 63 mg 臭素酸/kg/day が有害影響レベルであることを示しているが、この影響がより低用量でも生じるかどうかを判定するためのデータは十分示されていない (Kurokawa et al. 1990¹⁶)。

雌の B6C3F₁ マウス (各群 8 匹) を用い、臭素酸ナトリウム濃度 0、80、200、400、600、800 mg/L (約 0、12.8、33.2、63.3、99.2、130.6 mg 臭素酸イオン/kg/day 相当) で 28 日間の飲水投与による免疫毒性試験が実施された。暴露期間中、暴露による明らかな毒性の徴候

は認められなかった。体重、体重増加、胸腺、肝臓、腎臓、肺重量にも対照群との有意な違いは認められず、病理組織学的変化も認められなかった。しかし、脾臓の相対及び絶対重量は有意に増加した（それぞれ、28%、26%）。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン値、MCV 値、血小板数、白血球数、白血球のサブセット数に暴露による変化は認められなかったが、網状赤血球は用量に依存して増加した（800 mg/L 投与群で 78%の増加）。その他の免疫関連項目では、600 mg/L 投与群で B 細胞の絶対数が増加したが、B 細胞の割合には変化は認められなかった。T 細胞、CD4⁺CD8⁻T 細胞、CD4⁻CD8⁺T 細胞、NK 細胞、マクロファージには変化が認められず、IgM、白血球、NK 細胞の反応性にも変化は認められなかった。B16F10 腫瘍細胞を用いての腹膜のマクロファージ活性を測定した場合のみ、その活性の低下が認められた。著者は上記濃度露量の臭素酸ナトリウムの飲水投与では毒性影響及び免疫毒性影響はごく僅かであると結論付けている（Guo et al. 2000⁵）。

(3) 長期毒性試験

臭素酸（カリウム塩として投与）の全身性の毒性が、臭素酸の F344 ラット及び B6C3F₁ マウスに対する発がん性を評価するための長期毒性試験で報告されている（Nakano et al. 1989²⁶, Kurokawa et al. 1983²⁰, 1986a¹⁸, 1986b¹⁹, DeAngelo et al. 1998²）。データは、腎臓が臭素酸に起因する毒性の主な標的臓器であり、ラットの方がマウスより感受性が高いことを示していた。

雄の Wistar ラット（12 匹）を用いて、0.04%の臭素酸カリウム（約 30 mg 臭素酸/kg/day）の 15 か月間にわたる飲水投与試験が実施された。影響として、全暴露動物に著しい体重増加抑制、腎髄質の尿細管での核凝縮（細胞核の凝集）、血清中尿素窒素（BUN）の増加、腎皮質の尿細管の構造異常を含む影響が認められた。WHO は体重及び腎臓への影響に基づいて、本試験の LOAEL は試験された唯一の用量である 30 mg 臭素酸/kg/day であるとした（Nakano et al. 1989²⁶）。

雌雄の F344 ラット（雌雄各群 53 匹）を用いて、0、0.25、0.5 g/L（0.5 g/L は 60 週目に 0.4 g/L に低減）の臭素酸カリウム（約 0、12、33 mg 臭素酸/kg/day）の 110 週間にわたる飲水投与試験が実施された。雄の生存率が、高用量群では 60 週目から、低用量群では 100 週目から減少し始めた。高用量群では、体重が有意に減少した。非腫瘍性変化として、尿細

管の変性及び壊死、腎の近位尿細管での硝子滴の形成、腎盂の移行性上皮の肥厚及び腎乳頭過形成が認められた。これらの変化の発生率や統計学的有意性に関する情報は示されていない。従って、本試験の NOAEL を決定することはできなかった (Kurokawa et al. 1983²⁰)。

雄の F344 ラット（群あたり 20～24 匹）を用いて、0、0.015、0.03、0.06、0.125、0.25、0.5 g/L の臭素酸カリウム（0、0.7、1.3、2.5、5.6、12、33 mg 臭素酸/kg/day 相当）の 104 週間にわたる飲水投与試験が実施された。雄の最高濃度群では、70 週目から生存率及び体重が対照群と比較して減少した。報告されている唯一の非腫瘍性影響は、加齢 F344 ラットで特徴的にみられる腎症の重篤度の用量依存的増加であった。この影響が認められた用量に関する情報は示されていない。従って、本試験の NOAEL を決定することはできなかった (Kurokawa et al. 1986a¹⁸)。

雌雄の F344 ラットを用い、臭素酸カリウムを雄には時間加重平均で 0、9.6、21.3 mg 臭素酸/kg/day、雌には 0、9.6、19.6 mg 臭素酸/kg/day の用量で 104 週間の飲水投与試験が実施された。雄の最高用量群で、投与開始後 70 週から生存率及び体重の減少が認められた。この影響は腫瘍の早期の発現に起因したものと思われる。雌の高用量群では、血清生化学指標値（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [SGPT]、アルブミン・グロブリン比 [A/G 比]、カリウム、コリンエステラーゼ値など）が有意に減少した。他の影響として、硝子滴、好酸性小体及び褐色色素の形成が尿細管上皮で認められた。これらの損傷の発生率や重篤度、あるいは所見の統計学的有意性に関する定量的な情報は示されていなかった。さらに、腫瘍の早期発現が、生存率や体重の減少に寄与しているようであった。本試験の NOAEL は決定できなかった (Kurokawa et al. 1986b¹⁹)。

時間加重平均で 0、43.5、91.6 mg 臭素酸/kg/day の臭素酸カリウムを 78 週間にわたり飲水投与された雌の B6C3F₁ マウスでは、影響は報告されていない (Kurokawa et al. 1986b¹⁹)。

雄の F344 ラット（各群 78 匹）を用いて、臭素酸カリウムを 0、0.02、0.1、0.2、0.4 g/L 含む水（約 0、1.1、6.1、12.9、28.7 mg 臭素酸/kg/day 相当）の 100 週間の飲水投与試験が実施された (DeAngelo et al. 1998²)。雄のラットで、最高用量群では 79 週目から、次に高い用量（12.9 mg 臭素酸/kg/day）群では 88 週目から、腫瘍の過剰負荷によると考えられる生

存率及び体重の減少が認められた。非腫瘍性病変が腎臓で認められた。対照群と投与群で慢性腎症の重篤度は同程度であったが、尿路上皮過形成の発生率が、6.1 mg 臭素酸/kg/day 以上の群で用量依存的に増加した。投与群で、腎乳頭での鉍質沈着巣及び近位尿細管上皮での好酸性滴を含めた腎の影響が報告されている。しかし、著者はこれらの所見が認められた用量を明記していない。WHO は、この試験では雄ラットの腎臓への影響に基づき NOAEL を 1.1 mg 臭素酸/kg/day とした (DeAngelo et al. 1998²⁾)。関連した試験として、雄の B6C3F₁ マウス (各群 78 匹) を用いて臭素酸カリウム 0、0.08、0.4、0.8 g/L (約 0、6.9、32.5、59.6 mg 臭素酸/kg/day 相当) を含む水の 100 週間の飲水投与試験が実施された。生存率、体重、臓器重量、血液生化学的検査、および非腫瘍性病変の発生率への影響は認められなかった。WHO は本試験の NOAEL は 59.6 mg 臭素酸/kg/day であるとした (DeAngelo et al. 1998²⁾)。

(4) 生殖・発生毒性試験

生殖及び発生毒性のスクリーニング試験において、Sprague-Dawley ラットに臭素酸ナトリウムを 0、0.025、0.08、0.25 g/L 含む水 (約 0、2.2、7.7、22 mg 臭素酸/kg/day) が 35 日間にわたり飲水投与された。1 グループの雌ラット (各用量 10 匹) には、受精から妊娠期間を通じた影響を調べるために、妊娠 1 日から 34 日まで臭素酸ナトリウムを投与した。別のグループの雌ラット (各用量 13 匹) には、妊娠の中～後期から分娩までの影響を調べるために妊娠 6 日から分娩後 1 日まで投与を行った。未投与の雄ラット (各用量 10 匹) を投与前 (試験 1～5 日) の第 2 のグループの雌と 5 日間同居させ、続いて試験 6 日から 34～35 日まで投与した。いずれのグループでも、親の生存率、臓器重量、生殖機能、病理組織に影響は認められなかった。22 mg 臭素酸/kg/day 群では、雄の精巣上体の精子密度に有意な減少 (約 18%) が認められた。本試験の NOAEL は、精子密度の変化に基づき、7.7 mg 臭素酸/kg/day であった (Wolf and Kaiser 1996³⁶⁾)。

ラットにおける多世代生殖試験の予備試験結果が報告されている。雌雄のラット (各 20 匹) を用いた臭素酸ナトリウムの多世代 (F₀、F₁、F₃) の生殖試験が飲水投与により実施された。水中での臭素酸ナトリウムの濃度は 0、30、100、300 mg/L [概算値^{\$}0、2.6、8.5、26 mg/kg/day] であった。体重、摂餌量、一般状態、児の数及び重量、肛門生殖突起間距離、

精子のパラメーター、膣の細胞学的検査、器官重量、解剖学的及び病理組織学的な検査が行われた。内臓及び骨格検査は F₁ 児について実施された。F₀ の雄では、精子濃度が減少した。この変化は F₁ の雄では認められなかった。F₀ 及び F₁ の 100、300 mg/L 投与群の雄で、腎臓での若干の硝子滴が認められた。また、F₀ の 100、300 mg/L 投与群の雄で慢性腎症の増加やわずかな細胞増殖が見られた。F₁ の 100、300 mg/L 投与群では尿細管上皮のわずかな増加も認められた。F₀ の 300 mg/L 投与群の雄で、精巣上体中の精子密度及び精巣上体尾部での総精子数が、それぞれ F₀ の対照群に比較して 20%及び 22%減少したが、F₁ 対照群とは異ならなかった。F₀ 雄のその他の精子パラメーターには変化は認められなかった。この研究の最終結果は報告されていないが、著者はこの結果より、100、300 mg/L 臭素酸ナトリウムは腎臓に毒性を示すが、生殖毒性は示さないと結論している (Wolfe et al. 2001³⁷)。

臭素酸カリウムで処理した小麦粉で焼いたパンを含む餌をラット及びマウスにそれぞれ、5 世代及び 8 世代にわたり摂取させた (体重 1 kg あたり 15 mg の臭素酸カリウム投与) 結果、生殖機能及び生存率への影響は認められなかった (Kurokawa et al. 1990¹⁶)。しかし、小麦粉に加えた臭素酸 (bromate) は、パンを焼く過程で臭化物 (bromide) に変換される (Kurokawa et al. 1986b¹⁹)。この多世代試験では動物は実際には、臭素酸 (bromate) に暴露されたのではないようである。

(5) 遺伝毒性試験

臭素酸は、S9 による代謝活性条件下で、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100 株に変異原性を示した。また、チャイニーズハムスターの繊維芽細胞を用いた試験で染色体異常を誘発した (Ishidate et al. 1984¹¹)。チャーニーズハムスター卵巣細胞 V79 を用いた試験では、臭素酸は小核を保有する細胞の出現頻度、染色体異常の数、DNA 鎖切断の数を増加させ、HPRT 遺伝子座での遺伝子突然変異も誘発した (Speit et al. 1999³⁰)。

In vivo の試験でも陽性反応が認められた。臭素酸カリウムの Long-Evans ラットへの単回経口投与で、異常な分裂中期細胞の数が増加した (Fujie et al. 1988⁴)。マウス (MS/Ae 及び CD-1) を用いた小核試験においても腹腔内投与又は強制経口投与で、小核保有細胞数が上昇した (Hayashi et al. 1988⁷, Awogi et al. 1992¹, Hayashi et al. 1989⁶, Nakajima et al. 1989²⁵)。臭素酸の F344 ラットへの腹腔内投与では、小核を保有する網状赤血球数が有意に増加した

^s ラットの体重を 200 g、飲水量を体重の 10%と仮定した値。

(Sai et al. 1992²⁹)。臭素酸カリウムを経口投与されたラットでは、8-ヒドロキシデオキシグアノシンの上昇で示される DNA 損傷の証拠が認められた (Kasai et al. 1987¹³)。

(6) 発がん性試験

実験動物での臭素酸によるがんの誘発に関する幾つかの報告がある。最も明確な証拠が F344 ラットを用いた試験で得られている (Kurokawa et al. 1983²⁰, 1986a¹⁸, 1987¹⁷, DeAngelo et al. 1998²)。

F344 ラット (雌雄各群 53 匹) を用いて、臭素酸カリウム 0、0.25、0.5 g/L (0.5 g/L は 60 週目に 0.4 g/L に低減) 含む水 (約 0、12、33 mg 臭素酸/kg/day) の 110 週間にわたる飲水投与試験が実施された。両用量群の雌雄両方で、腎腫瘍 (腺腫及び腺がん) の発生率が、統計的に有意に増加した。腹膜中皮腫の発生率は、両用量群の雄で対照群と比較して有意に増加した。著者は、臭素酸カリウムは雌雄両方のラットに発がん性を持つと結論付けている (Kurokawa et al. 1983²⁰)。

F344 ラットを用いて、臭素酸カリウム (時間加重平均で、雄 0、9.6、21.3 mg 臭素酸/kg/day、雌 0、9.6、19.6 mg 臭素酸/kg/day) を含む水の 110 週にわたる飲水投与試験が実施された。腎腫瘍 (腺腫及びがんの合計) の発生率は、雄の各群 (対照群、低用量群、高用量群) でそれぞれ 6%、60%、88%、雌では 0、56%、80%であった。雄では、腹膜中皮腫の発生率も有意に増加した (それぞれ 11%、33%、61%) (Kurokawa et al. 1986b¹⁹)。

雄の F344 ラット (各群 20~24 匹) を用いて、臭素酸カリウムを 0、0.015、0.03、0.06、0.125、0.25、0.5 g/L 含む水 (0、0.7、1.3、2.5、5.6、12、33 mg 臭素酸/kg/day 相当) の 104 週間の飲水投与試験が実施された。腎臓での腺腫とがんを合わせた発生率は、それぞれ 0、0、0、4%、21%、25%、45%であった。この増加は、5.6 mg 臭素酸/kg/day 以上の群で統計的に有意であった。腎臓の異型性病巣 (前腫瘍性病変と考えられている) の発生率は、順に 0、5%、25%、25%、50%、95%、95%であり、1.3 mg 臭素酸/kg/day 以上の群で統計的に有意であった。甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生率 (低用量順に、0、0、0、4%、0、15%、37%) 及び腹膜中皮腫の発生率 (低用量順に 0、0、15%、17%、8%、15%、75%) は、最高用量群においてのみ、有意に上昇した (Kurokawa et al. 1986a¹⁸)。

雄の F344 ラット（各群 78 匹）を用いて、臭素酸カリウムを 0、0.02、0.1、0.2、0.4 g/L 含む水（約 0、1.1、6.1、12.9、28.7 mg 臭素酸/kg/day 相当）の 100 週間の飲水投与試験が実施された。腎臓での腺腫とがんを合わせた発生率に、最終解剖時に用量依存性の上昇（低用量順に 2%、2%、13%、8%、40%）が認められ、最高用量群で統計学的に有意であった。甲状腺での腺腫及びがんの合計の発生率（低用量順に 0、10%、2%、11%、47%）及び中皮腫（精巣鞘膜）の発生率（低用量順に 0%、8%、10%、21%、63%）も上昇し、最高用量群で有意であった。腎腫瘍及び中皮腫は 52 週目に最初に認められ、甲状腺の腫瘍は 26 週目に最初に認められた（DeAngelo et al. 1998²）。

臭素酸カリウムの雌の B6C3F₁ マウス（各群 50 匹）に対する発がん性を、臭素酸カリウムを 0、0.5、1 g/L 含む水（0、43.5、91.6 mg 臭素酸/kg/day）の 78 週間の飲水投与により調べた。投与開始後 104 週（投与終了後 26 週）の病理組織学的検査では、対照群と比較して投与動物に腫瘍発生率の有意な上昇は認められなかった。著者は、臭素酸カリウムは雌のマウスに対して発がん性ではないと結論した（Kurokawa et al. 1986b¹⁹）。

雄の B6C3F₁ マウス（各群 78 匹）に臭素酸カリウムを 0、0.08、0.4、0.8 g/L 含む水（約 0、6.9、32.5、59.6 mg 臭素酸/kg/day）を 100 週間にわたり飲水投与した。腎臓の腺腫とがんを合わせた発生率は、6.9 mg 臭素酸/kg/day 投与群では有意に上昇した（発生率 13%）が、32.5 及び 59.6 mg 臭素酸/kg/day 群では腎腫瘍の増加は認められなかった（DeAngelo et al. 1998²）。

腎腫瘍誘発の時間経過を評価するため、雄の F344 ラット（途中解剖群各群 19～26 匹）に臭素酸カリウムを 0、0.5 g/L 含む水（0、32.3 mg 臭素酸/kg/day）を 104 週間飲水投与した。投与開始後 13、26、39、52、104 週に解剖し検査を行った。異型性病巣（前腫瘍性病変と考えられる）及び腎腺腫は投与 26 週目に最初に認められた。しかし、発生率は対照群と比較して統計的に有意に上昇していなかった。異型性病巣および腎腺腫の発生率は、投与開始後 52 週に対照群と比較して有意に上昇した。104 週には、腎臓の腺がんが 20 匹中 3 匹（15%）に、腺腫が 20 匹中 6 匹（30%）に認められた。甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺がんの合計発生率（35 例中 7 例：35%）は、投与開始後 104 週で有意に上昇した。著者は、腎腺腫発生の最小誘導時間を 26 週と結論した（Kurokawa et al. 1987¹⁷）。

同じ試験で、腎腫瘍発生の最小投与期間及び総累積投与量を、F344 ラット（途中解剖群各群 14～20 匹）に臭素酸カリウムを 0、0.5 g/L 含む水（約 29.6～35.3 mg 臭素酸/kg/day 相当）を 104 週間飲水投与して調べた。ただし、各群の動物に 13、26、39、52 週間投与した後、104 週の解剖までは蒸留水を与えた。腎臓での異型性病巣の発生率は、13 週間投与した群では 65%であり、39～52 週間投与した群では 100%に増加した（対照群の発生率は 0%）。13～52 週間投与したラットでの腺腫及び腺がんの合計発生率は 47～74%の範囲にあり、104 週間の連続投与群の発生率（45%）と同等又はこれより高かった。著者は、腎臓の腺腫及び腺がん誘導のための最小投与期間を 13 週間、総累積投与量を 4 g 臭素酸カリウム/kg（約 3.1 g 臭素酸/kg）であると結論した（Kurokawa et al. 1987¹⁷⁾）。

臭素酸カリウムを雄又は雌の F344 ラット（雌雄各群 6～21 匹）又は ICT マウス（雌雄各群 7～20 匹）に生後 24 時間に単回皮下投与し、投与後 78～82 週に病理組織学的に腫瘍性病変の検査を実施したところ、腫瘍の発生率の有意な違いは認められなかった（Matsushima et al. 1986²⁴⁾）。臭素酸カリウム 300 mg/kg（231 mg 臭素酸/kg）を単回経口投与し、ついでバルビタールナトリウム（プロモーター）を雄の F344 ラットに混餌摂取させたところ、104 週間の観察期間中に腎腫瘍のイニシエーションは見られなかった（Kurata et al. 1992¹⁵⁾）。一方、F344 ラットに N-エチル-N-ヒドロキシエチルニトロサミンをイニシエーターとして 2 週間の飲水投与し、その後、臭素酸カリウムを 15～500 ppm の濃度で飲水投与した結果、30 ppm 以上の投与群で、腎細胞腫瘍に対するプロモーター作用が認められた（Kurokawa et al. 1985^{15a)}）。

臭素酸カリウムは、Ames 試験、染色体異常試験、小核試験などに陽性結果を示すことから遺伝毒性発がん物質と考えられている。しかし、抗酸化剤の併用投与により小核誘発能が低下するなど、その遺伝毒性にはある種の活性酸素が関与する可能性が示唆されており、酸化剤として化学的性質を考慮に入れると、その発がん機構には酸化的ストレスの関与が強く疑われる（Kurokawa 2004^{40a)}）。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

臭素酸 (bromate) : 項目なし。

臭素酸カリウム : ヒトへの発癌性の証拠は不十分であるが実験動物では発癌性を示す証拠が十分にあるとして、グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある) に分類した (IARC 1986, 1999)。

8.2 JECFA

臭素酸の新しい安全性データとパンの残留臭素酸のデータに基づき、委員会は臭素酸カリウムの小麦粉処理剤としての利用は適切ではないと結論付けた。委員会は代替物の利用が可能であるとしている。ビールの製造における臭素酸カリウムの利用については、ビール中残留濃度に関するデータが不足しているために検討できなかった (JECFA 1993¹²)。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003)

現時点では臭素酸カリウムの発癌作用の機序について判断するための十分な証拠はない (WHO 2000³⁹, U.S. EPA 2001³², Health Canada 1999⁸, IARC 1999⁹)。比較的早期に腫瘍が認められること及び臭素酸 (bromate) が様々な遺伝毒性試験で陽性反応を示すことから、低濃度での主な作用機序は DNA への反応によることが示唆される。腎腫瘍での DNA への反応が非直線性の用量反応関係をもつ可能性を示唆する限定的な証拠はあるが、この同じ用量-反応関係が中皮腫又は甲状腺腫瘍の発生にもあてはまることを示唆する証拠はない。腎腫瘍の形成には酸化ストレスが役割を果たしている可能性があるが、腎腫瘍誘発の鍵を握る事象が脂質の過酸化やフリーラジカルの産生であることを確認するには証拠は不十分である。また、酸化ストレスを含む単一の機序が臭素酸による甲状腺や腹膜の腫瘍の原因であることを示唆するデータは現在のところ得られていない。

臭素酸の発癌作用の機序に関する情報が不十分なため、WHO は臭素酸の発がん性について、線形多段階モデルに基づく発がん性評価と、非線形手法に基づく TDI の両方を求めた (WHO 2000³⁹, Kurokawa et al. 1986a¹⁸)。Kurokawa ら (Kurokawa et al. 1986a¹⁸) の試験から、ラットの腎細胞腫瘍の形成への無影響量 1.3 mg/kg/day に基づき、不確実係数 1000 (個体差

及び種差について各 10、発がんの可能性について 10) を用いて TDI は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と算出された。この TDI 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を用い、1 日に 2 リットルの水を飲む 60 kg のヒトを仮定し、飲料水に TDI の 20% を割り当てると、6 $\mu\text{g}/\text{L}$ という値が得られる。10⁻⁵ のリスクを与える値が 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ という WHO の値 (WHO 1996⁴⁰, 2000³⁹) は、同じ試験 (Kurokawa et al. 1986a¹⁸) での雄ラットへの 2 年間の臭素酸カリウムの飲水投与による腎腫瘍の発生率上昇に基づいている。

最近の DeAngelo ら (DeAngelo et al. 1998²) の試験が、暫定ガイドライン値を導き出すために選ばれた。この試験では、より低用量及び各群あたりより多くの動物を用いて実施され、腫瘍の所見が以前の試験と同様に認められたためである。低用量での直線外挿により発癌リスクを推定するために、一段階のワイブルの time to- tumor モデルを、臭素酸カリウムの飲水投与での 12、26、52、72 週目の中間解剖での雄ラットの各腫瘍タイプ (中皮腫、尿細管腫瘍、甲状腺濾胞細胞腫瘍) に適用した (DeAngelo et al. 1998²)。それぞれの発癌強度推定値をモンテカルロ法を用いて加え合わせた (U.S. EPA 2001³²)。臭素酸の発癌強度の上限推定値は、1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ あたり 0.19 と推定された (ここでの傾斜係数には、表面積の体重に対する補正を含んでいない)。10⁻⁴、10⁻⁵、10⁻⁶ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は、それぞれ 20、2、0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ である (端数処理値)。

[参考]

10⁻⁵ の発癌リスクを与える値を 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とする WHO の値 (WHO 1996⁴⁰, 2000³⁹) を用い、2 L の水を摂取する 60 kg のヒトを仮定すると、3 $\mu\text{g}/\text{L}$ が導かれる。また、EHC 216 (WHO 2000³⁹) が示す 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の TDI 値を用い、2 L の水を摂取する 60 kg のヒトを仮定し、飲料水に TDI の 20% を割り当てると、6 $\mu\text{g}/\text{L}$ の値が得られる。DeAngelo et al. (DeAngelo et al. 1998²) の試験に基づいた、10⁻⁵ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ であり、Kurokawa et al. (Kurokawa et al. 1986b¹⁹) の試験に基づいた 10⁻⁵ のリスクに対応する値 3 $\mu\text{g}/\text{L}$ と極めて近い値である。

利用できる分析及び処理方法に限界があるため、暫定ガイドライン値として 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ が推奨される。この値は 10⁻⁴ という生涯過剰発癌リスク上限値に対応している。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 2001b ^{32a)})

(1) 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)
腎への影響：尿路上皮過形成 ラット飲水投与試験 (DeAngelo et al. 1998 ²⁾)	NOAEL: 1.5 mg KBrO ₃ /kg/day (1.1 mg BrO ₃ ⁻ /kg/day) LOAEL: 7.9 mg KBrO ₃ /kg/day (6.1 mg BrO ₃ ⁻ /kg/day)	300 (10 × 10 × 3) **	1	4 × 10 ⁻³ mg BrO ₃ ⁻ /kg/day

* De Angelo ら (1998 ²⁾) による飲水量、体重、濃度の実測値からの換算値。臭素酸カリウムから臭素酸イオンへの用量換算は分子量比 0.766 (BrO₃⁻/KBrO₃ = 127.9/167) を乗算。

**種差 10×個人差 10×データベース不足 3 (2 種の動物及び多世代での生殖発生毒性試験データがない)

(2) 発がん性

発がん性分類

米国 EPA は、1986 年の EPA 発がんリスク評価ガイドライン (U.S. EPA 1986 ³⁴⁾) に基づき、経口暴露経路については雌雄のラットでの発癌性を示す十分な証拠により、臭素酸 (bromate) をグループ B2 (ヒトに対して発がんの可能性が高い: probable human carcinogen) に分類した (U.S. EPA 2001 ³²⁾)。1999 年の EPA の発がん物質リスク評価ガイドライン案 (U.S. EPA 1999 ³³⁾) では、臭素酸 (bromate) は経口経路では「ヒトに対しておそらく発がん性がある物質 (likely human carcinogen)」、吸入経路による発癌性に関するデータは、人に対する発癌性の評価には十分でないとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は、DeAngelo ら (DeAngelo et al. 1998 ²⁾) による雄 F344 ラットを用いた臭素酸カリウムの飲水投与試験における精巣中皮腫、尿細管腺腫および癌腫、甲状腺ろ胞腺腫および癌腫に基づき、用量-反応評価を行った。

- ・経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $7 \times 10^{-1} / \text{mg/kg/day}$
- ・飲料水ユニットリスク : $2 \times 10^{-5} / \mu\text{g/L}$

(このユニットリスクは、水中濃度が 500 $\mu\text{g/L}$ を越える場合には適切でないため使用すべきでない。)

- ・リスクレベルと飲料水中濃度 (外挿法: time-to-tumor モデル, Weibull)

リスクレベル	濃度
10 ⁻⁴ (1/10,000)	5 $\mu\text{g/L}$
10 ⁻⁵ (1/100,000)	0.5 $\mu\text{g/L}$
10 ⁻⁶ (1/1,000,000)	0.05 $\mu\text{g/L}$

〔参考〕

カナダ保健省 発がん性分類

1999 年にカナダ保健省は、臭素酸を「おそらくヒト対して発癌性を示す」（十分な動物での証拠、ヒトへのデータなし）として分類している（Health Canada 1999⁸⁾）。

参考文献

- 1 ^{19W3-3} Awogi T, Murata K, Uejima M et al. 1992. Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. *Mutation Research*, 278(2-3):181-185.
- 2 ^{19W3-4} DeAngelo AB, George MH, Kilburn SR et al. 1998. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F₁ mice and F344/N rats. *Toxicologic Pathology*, 26(5):587-94.
- 3 ^{19W3-6} Fujii M, Oikawa K, Saito H et al. 1984. Metabolism of potassium bromate in rats: I. *In vivo* studies. *Chemosphere*, 13:1207-1212.
- 4 ^{19W3-7} Fujie K, Shimazu H, Matsuda M et al. 1988. Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutation Research*, 206:455-458.
- 5 ^{19N-C24} Guo TL, McCay JA, Karrow NA, Brown RD, Musgrove DL, Luebke, RW, Germolec DR, White KL Jr. Immunotoxicity of sodium bromate in female B6C3F₁ mice: a 28-day drinking water study. *Drug Chem Toxicol*. 24(2):129-49.
- 6 ^{19W3-10} Hayashi M, Sutou S, Shimada H et al. 1989. Difference between intraperitoneal and oral gavage application in the micronucleus test: The 3rd collaborative study by CSGMT/JEMS-HMS. *Mutation Research*, 223:329-344.
- 7 ^{19W3-11} Hayashi M, Kishi M, Sofuni T et al. 1988. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food and Chemical Toxicology*, 26:487-500.
- 8 ^{19W3-12} Health Canada 1999. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality-Supporting Document. Bromate. Environmental Health Directorate, Health Protection Branch. Ottawa.
- 9 ^{19W3-13} IARC 1999. (International Agency for Research on Cancer) Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon, 481-496 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 73).
- 10 ^{19W3-14} IARC 1986. (International Agency for Research on Cancer) Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. Lyon, 207-220 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 40).
- 11 ^{19W3-15, 40W3-26, 45W2-24} Ishidate M, Sofuni T, Yoshikawa K et al. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food and Chemical Toxicology*, 22:623-636.
- 12 ^{19J} JECFA. 1993. Toxicological evaluation of certain food additives and naturally occurring toxicants. WHO Food Additive Series, No. 30, nos 762. Potassium bromate; on INCHEM.

- 13 ^{19W3-17} Kasai H, Nishimura S, Kurokawa Y et al. 1987. Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. *Carcinogenesis*, 8:1959-1961.
- 14 ^{19W3-18} Kawana K, Nakaoka T, Horiguchi Y et al. 1991. Toxicological study of potassium bromate: 2. Hepatotoxic effects of the potassium bromate and benzo[a]pyrene simultaneous administration in mice. *Eisei Kagaku-Japanese Journal of Toxicology and Environmental Health*, 37(4):266-275.
- 15 ^{19W3-19} Kurata Y, Diwan BA, Ward JM. 1992. Lack of renal tumour-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats. *Food and Chemical Toxicology*, 30(3):251-259.
- 15a ^{19EX-1} Kurokawa Y, Aoki S, Imazawa T et al. 1985. Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethyl-nitrosamine. *Japanese Journal of Cancer Research*, 76:583-589.
- 16 ^{19W3-20} Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M et al. 1990. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate-a new renal carcinogen. *Environmental Health Perspectives*, 87:309-335.
- 17 ^{19W3-21} Kurokawa Y, Matsushima Y, Takamura Y et al. 1987. Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumors in male F344 rats administered potassium bromate. *Japanese Journal on Cancer Research*, 78:358-364.
- 18 ^{19W3-22} Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y et al. 1986a. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *Journal of the National Cancer Institute*, 77:977-982.
- 19 ^{19W3-23, 40W3-28, 45W2-25} Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al. 1986b. Long-term *in vivo* carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 69:221-235.
- 20 ^{19W3-24} Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A et al. 1983. Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 71: 965-972.
- 21 ^{19W3-25} Kutom A, Bazilinski NG, Magana L et al. 1990. Bromate intoxication: Hairdressers' anuria. *American Journal Kidney Disease*, 15(1):84-85.
- 22 ^{19W3-27} Lichtenberg R, Zeller WP, Gatson R et al. 1989. Bromate poisoning. *Journal of Pediatrics*, 114:891-894.
- 23 ^{19W3-28} Mack RB 1988. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. *North Carolina Medical Journal*, 49:243-245.
- 24 ^{19W3-30} Matsushima Y, Takamura N, Imazawa T et al. 1986. Lack of carcinogenicity of potassium bromate after subcutaneous injection to newborn mice and newborn rats. *Sci rep res. Institute Tohoku. University*, 33:22-26.
- 25 ^{19W3-32} Nakajima M, Kitazawa M, Oba K et al. 1989. Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. *Mutation Research*, 223:399-402.
- 26 ^{19W3-33} Nakano K, Okada S, Toyokuni S et al. 1989. Renal changes induced by chronic oral administration of potassium bromate or ferric nitrilotriacetate in Wistar rats. *Japanese Archives of Internal Medicine*, 36:41-47.
- 27 ^{19W3-34} Parker WA and Barr JR 1951. Potassium bromate poisoning. *British medical journal*, 1:1363.

- 28 ^{19W3-49} Quick CA, Chole RA, Mauer M 1975. Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. Arch Otolaryngol, 101(8):494-5.
- 29 ^{19W3-35} Sai K, Hayashi M, Takagi A et al. 1992. Effects of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromate. Mutation Research, 269(1):113-118.
- 30 ^{19W3-38} Speit G, Haupter S, Schutz P 1999. Comparative evaluation of the genotoxic properties of potassium bromate and potassium superoxide in V79 Chinese hamster cells. Mutation Research, 439: 213-221.
- 31 ^{19W3-39} Tanaka K, Oikawa K, Fukuhara C et al. 1984. Metabolism of potassium bromate in rats: II. *In vitro* studies. Chemosphere, 13:1213-1219.
- 32 ^{19W3-41} U.S. EPA 2001. (Environmental Protection Agency) Toxicological review of bromate. In support of Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 32a ^{19I} U.S. EPA 2001b. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 33 ^{19W3-42, 25W3-110} U.S. EPA 1999. (Environmental Protection Agency) Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft). Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.
- 34 ^{19W3-43, 25W3-116} U.S. EPA 1986. (Environmental Protection Agency) Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register, 51(185): 33992-34003.
- 35 ^{19W3-EX} Wolf DC 1998. Personal communication from Douglas Wolf, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, U.S. EPA to Vicki Dellarco, Office of Water, U.S. EPA
- 36 ^{19W3-46} Wolf GW, Kaiser L. Final report sodium bromate: Short term reproductive and development toxicity study when administered to sprague dawley rats in the drinking water. Submitted to National Toxicology Program, Research Triangle Park, North Carolina. 1996, NTP/NIEHS NO. NOI-ES-15323.
- 37 ^{19N-S2} Wolfe GW, Pepperl SG, Wang Y, Bishop J, Chapin RE. 2001. Sodium bromate: reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the drinking water. Toxicologist 60(1):385
- 38 ^{19W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Bromate (chemical draft 2003/56).
- 39 ^{19W3-47} WHO 2000. World Health Organization. Environmental Health Criteria: 216 Disinfectants and Disinfectant By-products. World Health Organization, Geneva. International Programme on Chemical Safety (IPCS).
- 40 ^{19W3-48} WHO 1996. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information. Second ed. World Health Organization, Geneva.
- 40a ^{19EX} 黒川 雄二. 2004. 臭素酸カリウムの発がん性について. 日本食品化学学会誌 11;43-47.
- 41 ^{19MH} 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

クロロ酢酸 (monochloroacetic acid)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：クロロ酢酸

CAS No. : 79-11-8

分子式：CH₂ClCOOH

分子量：94.5

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

物理的性状：刺激臭のある無色の結晶

沸点 (°C) : 189°C

融点 (°C) : 約 57°C

密度 (g/cm³) : 1.6

水溶解度 : 85g/100ml (20°C)

蒸気圧 : 0.13 kPa (43°C)

相対蒸気密度 (空気=1) : 3.3

蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 1.00 (20°C)

引火点 : 126°C

爆発限界 : 8.0~? vol% (空気中) (日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途: 除草剤、チューインガム可塑剤、塩化ビニル可塑剤、医薬品、アミノ酸等合成、CMC、香料、キレート剤、界面活性剤として使用される。水道においては、クロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである。

使用実績 (H11)

名称：クロロ酢酸

使用量 : 32,361 t

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）：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）、0.02（第3版ドラフト）

EU（mg/l）：なし

USEPA（mg/l）：ハロ酢酸類5種の和として0.06

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003）

○平成12年度厚生科学研究「水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究」によれば、9水道事業者の平成10～11年度におけるハロ酢酸9物質の検出状況は下表のとおりである。

浄水	測定 地点数	0.05 mg/ℓを100%としたとき、								
		定量下 限以下	定量超 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 80%以下	80%超過 100%以下
モノクロロ酢酸	380	365	15							
ジクロロ酢酸	529	43	256	176	49	5				
トリクロロ酢酸	528	86	212	168	40	18	3	1	1	
ブromo酢酸	264	260	4							
ジブromo酢酸	264	106	158							
(以上 HAA5 合計)	264	7	87		126		34	9	1	
トリブromo酢酸	116	116								
ブromokロロ酢酸	331	92	224	15						
ブromोजクロロ酢酸	116	62	54							
ジブromokロロ酢酸	116	65	39	11	1					

※空欄は0である。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003)

溶媒抽出 GC-MS 法又は溶媒抽出 GC 法 (ECD) により測定できる。定量下限値 (CV20%) は、それぞれ、5 $\mu\text{g/L}$ 及び 2 $\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

クロロ酢酸の融解液又は濃厚溶液 (～90%) の飛散による急性皮膚暴露によるヒトの全身中毒例や死亡例が報告されている。これらの例はクロロ酢酸が皮膚面の少なくとも 10% に直接接触後、素早く吸収され全身的に分布したことを示唆している (Kulling 1992^{W3-51}, Kusch 1990^{W3-52}, Millischer et al. 1988^{W3-63})。放射性同位体で標識したクロロ酢酸のラットへの静脈内投与では、組織に素早く分布し、投与後 5 分に血漿中に残留していたのは 0.6%～1%のみであった (Saghir et al. 2001^{W3-83})。クロロ酢酸を皮下投与したラットでは、腎臓と肝臓中での量 (濃度) がほぼ同じであり、血漿、脳及び心臓中での値の 4～5 倍以上であった (Hayes et al. 1973^{W3-36})。代謝経路としては、脱ハロゲン化によるシュウ酸及びグリシンの生成、及び／又は脱ハロゲン化及びグルタチオン抱合を経由したチオ酢酸への還元が提案されている (Bhat et al. 1990^{W3-8})。クロロ酢酸は脂質との結合も報告されている (Bhat & Ansari 1989^{W3-9}, Kaphalia et al. 1992^{W3-46})。単回経口投与量の約 90% が 24 時間以内に尿に排泄された (Kaphalia et al. 1992^{W3-46})。

7.2 ヒトへの影響

クロロ酢酸によるヒトの中毒例の多くは、皮膚に濃厚溶液が飛散したことによる偶発的な経皮暴露によるものである。Millischer ら (Millischer et al. 1987^{W3-63}) に報告された 7 例と Kusch ら (Kusch et al. 1990^{W3-52}) に言及された 1 例のうち、5 名は死亡し、2 名は可逆的な昏睡となった。臨床的症狀は、皮膚の火傷、嘔吐、神経症状 (痙攣など)、循環器系の不整 (頻脈、低血圧、心電図異常など) 及び意識喪失などである。生化学的变化としては、高血糖と低カリウム血症を伴う重篤なアシドーシス、尿量の減少、クレアチニンリン酸値の上昇が認められた。死亡は急性暴露により 4～18 時間に生じ、検屍解剖では肝臓、脳、心臓及び腎臓の損傷が認められた (Kulling et al. 1992^{W3-51}, Millischer et al. 1987^{W3-63})。1 人の患者は静脈液の置換、塩化カリウムの静脈投与、高用量のコルチコイド及び利尿剤投与により暴露 4 日後に回復した (Kusch et al. 1990^{W3-52})。高用量の急性経皮暴露では、クロロ

酢酸は恐らくクレブス回路の阻害を介する全身性の代謝毒として作用する (Millischer et al. 1987^{W3-63})。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

マウス、雄ラット及び雄モルモットに対するクロロ酢酸の経口投与による LD₅₀ はそれぞれ 255、76、80 mg/kg と推算されている (Woodard et al. 1941^{W3-121})。投与された動物は即座に症状を示さなかったが、すぐに無気力となり急速に体重が減少した。死亡は投与後 1～3 日以内に生じ、生存例は完全に回復するようであった。他の試験では、雄ラットの経口投与による LD₅₀ は 2820 mg/kg 及び経皮投与による LD₅₀ は 8068 mg/kg との報告がある (Smyth et al. 1951^{W3-91})。また、マウスの経口投与による LD₅₀ を 165 mg/kg (Morrison 1946^{W3-66})、260 mg/kg (Berardi et al. 1987^{W3-7}) とする報告もある。

(2) 短期毒性試験

B6C3F₁ マウス (雌雄各群 20 匹) を用いたクロロ酢酸の 13 週間の強制経口投与試験が、0、25、50、100、150、200 mg/kg/day の用量で実施された (Bryant et al. 1992^{W3-11}, NTP 1992^{W3-72})。最高用量群では死亡率の増加が認められ、この群の雌では体重の減少及び肝臓の相対重量の増加が認められた。雌の 150、200 mg/kg/day 群で、コリンエステラーゼ値が減少した。被験物質に起因する病理組織学的病変は、200 mg/kg/day 群の死亡例における肝細胞質の空胞化のみであった。コリンエステラーゼ値の減少に基づき、LOAEL は 150 mg/kg/day、NOAEL は 100 mg/kg/day とされた (Bryant et al. 1992^{W3-11}, NTP 1992^{W3-72})。

F344 ラット (雌雄各群 20 匹) を用いたクロロ酢酸の 13 週間の強制経口投与試験が、0、30、60、90、120、150 mg/kg/day の用量で実施された (Bryant et al. 1992^{W3-11}, NTP 1992^{W3-72})。90 mg/kg 以上の群では、雄で血中尿素窒素レベルの増加、コリンエステラーゼ値の減少及び血清チロキシン値の上昇が認められ、両性で心臓の単核球性細胞 (主にマクロファージ) の蓄積及び心臓の筋原線維の変性が認められた。60 mg/kg/day 群では、両性で生存率の減少、心臓の相対重量の減少、肝臓の相対重量の増加、心筋症 (変性及び炎症性変化) が認められた。また、雌のみで血中尿素窒素レベルの増加が認められた。30 mg/kg/day 以上の群において、雌では心臓の相対重量の減少、雄では肝臓及び腎臓の相対重量の増加、両性

ともにコリンエステラーゼ値の減少及びリンパ球数の減少が認められた。著者は本研究の LOAEL を、心重量及びリンパ球数の減少に基づき、最低用量である 30 mg/kg/day としている (Bryant et al. 1992^{W3-11}, NTP 1992^{W3-72})。

(3) 長期毒性試験

B6C3F₁ マウス (雌雄各群 60 匹) を用いたクロロ酢酸の 2 年間の強制経口投与試験が、0、50、100 mg/kg/day の用量 (週 5 日投与) で実施された (NTP 1992^{W3-72})。高用量群のみで、雄の生存率の低下、雌の平均体重の減少及び嗅上皮の化生、両性で鼻粘膜の炎症及び前胃の扁平上皮の過形成が認められた。著者はこの研究での NOAEL を 50 mg/kg/day とした (NTP 1992^{W3-72})。

F344 ラット (雌雄各群 70 匹) を用いたクロロ酢酸の 2 年間の経口投与試験が、0、15、30 mg/kg/day の用量 (週 5 回投与) で実施された。体重及び一般状態の変化は認められなかった。しかし、雄の 30 mg/kg/day 群及び雌の両用量群で生存率が低下した。また、雌の両用量群で子宮内膜の間質ポリープの発生率の有意な増加が認められた。著者は本研究の LOAEL を、生存率の低下に基づき 15 mg/kg/day とした (NTP 1992^{W3-72})。

雄の F344 ラット (各群 50 匹) を用いたクロロ酢酸の 104 週の飲水投与試験が、0、0.05、0.5、2 g/L の濃度 (時間加重平均の用量は 0、3.5、26、60 mg/kg/day) で実施された (DeAngelo et al. 1997^{W3-22})。高濃度群の体重増加抑制が顕著であったため、最高投与濃度を投与開始後 8 週に 1.5 g/L に、24 週に 1.0 g/L に低減した。60 mg/kg/day 群では、心筋の変性の増加、鼻腔の慢性的炎症の増加、肝臓の炎症の若干の増加が認められた。26 mg/kg/day 以上の群では、体重の減少、肝臓の絶対重量及び相対重量の減少、腎臓の重量の減少、精巣の相対重量の増加、脾臓の絶対重量及び相対重量の減少が認められた。3.5 mg/kg/day 群では、認められた唯一の影響は、対照群と比較した脾臓の絶対重量及び相対重量の 74～80% の増加であった。本試験の非発がん影響における LOAEL は、脾臓重量の増加に基づき 3.5 mg/kg/day とされた (U.S. EPA 2003^{W3-104a})。EPA は、この用量で認められた影響は標的臓器への影響としてはわずかなものであり、高用量 2 群における体重減少による交絡があること、さらに用量反応関係がないため、この LOAEL は最小限の値と考えられるとしている (U.S. EPA 2003^{W3-104a})。

(4) 生殖・発生毒性試験

妊娠した Sprague-Dawley ラットにクロロ酢酸を 0、1.57 g/L を含む飲料水（用量で 0、193 mg/kg/day）を妊娠 1 日～22 日の間飲水投与する試験が実施された。母動物では、対照群と比較して有意な体重増加抑制が認められた。生殖、発生への有害影響又は催奇形性は報告されていないが、胎児の内臓又は骨格異常の完全な検査は実施されていない。母動物の体重増加抑制に基づくと、母動物に対する毒性の LOAEL は試験された唯一の用量である 193 mg/kg/day であり、発生毒性の NOAEL も 193 mg/kg/day である (Johnson et al. 1998^{W3-44})。

Hunter ら (Hunter et al. 1996^{25D-1}) は CD-1 マウスの 3～6 体節期の胚を 24 時間にわたりモノクロロ酢酸を含む 11 のハロ酢酸に暴露させた。モノクロロ酢酸の試験濃度は 0、0.05、0.1、0.175、0.25、0.35、0.5 mM であった。神経管の異常が 0.175 mM という低濃度で認められ、0.25 mM で胚死亡 (41%) が認められた。その他の統計的に有意な形態異常として、0.25 mM で咽頭球異常、心異常が認められた。0.1 mM 以下では有害影響は認められなかった。また、この影響は pH の変化によるものではなかった。モノクロロ酢酸に対するベンチマーク濃度 (BMC₅: 神経管欠損の 5%増加を引き起こす濃度の低い方の 95%信頼限界値) は 0.100 mM であった。塩素化酢酸の強度はクロロ酢酸>トリクロロ酢酸>ジクロロ酢酸の順であった。著者はすべてのハロ酢酸は潜在的発生毒性物質であると結論した。

(5) 遺伝毒性試験

クロロ酢酸は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた試験で代謝活性化の有無にかかわらず変異原性は認められなかった (Mortelmans et al. 1986^{W3-65})。しかし、マウスリンフォーマアッセイ (MLA) では代謝活性化なしで陽性であった (McGregor et al. 1987^{W3-61})。また、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験では代謝活性化なしで陽性、ありで陰性であった (Galloway et al. 1987^{W3-30})。チャイニーズハムスター肺繊維芽細胞を用いる試験 (Sawada et al. 1987^{W3-85})、大腸菌 (*Escherichia coli*) を用いる SOS 試験 (代謝活性化あり及びなし)、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる彷徨変異試験 (代謝活性化あり及びなし) では陰性であった (Giller et al. 1997^{W3-31})。クロロ酢酸はラット及びマウスで DNA 鎖切断を引き起こさず (Chang et al. 1991^{W3-15})、イモリ (*Pleurodeles waltl larvae*) を用いる小核試験でも染色体の損傷を引き起こさなかった (Giller et al. 1997^{W3-31})。

(6) 発がん性試験

F344 ラット及び B6C3F₁ マウスを用いたクロロ酢酸の 2 年間の強制経口投与試験が行われた。ラット（雌雄各群 70 匹）には 0、15 又は 30 mg/kg/day、マウス（雌雄各群 60 匹）には 0、50、100 mg/kg/day のクロロ酢酸が投与されたが、肝臓を含め発がん性を示す証拠は認められなかった（NTP 1992^{W3-72}）。

雄の F344 ラット（各群 50 匹）を用いた 0、0.05、0.5、2 g/L（時間加重平均で 0、3.5、26、60 mg/kg/day の用量）のクロロ酢酸の 2 年間の飲水投与試験でも、発がん性を示す証拠は認められなかった（DeAngelo et al. 1997^{W3-22}）。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC はクロロ酢酸の発がん性分類は行っていない。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト（WHO 2003）

ラット及びマウスの 2 年間の強制経口投与試験では、クロロ酢酸に発がん性は認められなかった（NTP 1992^{W3-72}）。クロロ酢酸塩（monochloroacetate）は、いくつかの変異原性試験で陰性・陽性の混じった結果を示したが、染色体異常は示さなかった。

発がん性が認められなかったことより、クロロ酢酸の 2 年間の飲水投与試験（DeAngelo et al. 1997^{W3-22}）での脾臓の絶対及び相対重量増加についての LOAEL 3.5 mg/kg/day を基に、不確実係数として 1000（個体差及び種差について係数 100、NOAEL の代わりに最小の LOAEL を使用したこと及び多世代の生殖毒性試験データがないことについての係数 10）を用いて、TDI として 3.5 µg/kg が算出された。

〔参考〕

飲料水に TDI の 20%を割り当て、体重 60 kg の成人が 1 日に 2L 飲水すると仮定して、クロロ酢酸のガイドライン値は 20 µg/L（端数処理値）となる。

8.4 米国 EPA

米国 EPA（U.S. EPA 2002^{W3-104a}）はクロロ酢酸を、1986 年の EPA 発がん性物質リスク評価指針（U.S. EPA 1986^{W3-116}）に基づき、グループ D、すなわち「ヒトに対する発がん性について分類できない（not classifiable as to human carcinogenicity）」とし、1999 年の EPA 発がん性物質リスク評価指針提案（U.S. EPA 1999^{W3-110}）に基づき「ヒトに対する発がん性の評価には不十分（inadequate for an assessment of human carcinogenic potential）」に分類した。

参考文献

- 1 ^{25W3-7} Berardi MR, Snyder R, Waritz RS et al. 1987. Monochloroacetic acid toxicity in the mouse associated with blood-brain barrier damage. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9:469-479.
- 2 ^{25W3-8} Bhat HK, Ahmed AE, Ansari GAS 1990. Toxicokinetics of monochloroacetic acid: A whole-body autoradiography study. *Toxicology*, 63:35-43.
- 3 ^{25W3-9} Bhat HK and Ansari GAS 1989. Covalent interaction of chloroacetic and acetic acids with cholesterol. *Journal of Biochemical Toxicology*, 4 (3) :189-193.
- 4 ^{25W3-11} Bryant BJ, Jokinen MP, Eustis SL et al. 1992. Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F₁ mice for up to 13 weeks. *Toxicology*, 72(1):77-87.
- 5 ^{25W3-15} Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB 1991. Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 20:277-288.
- 6 ^{25W3-22} DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM et al. 1997. Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 52:425-445.
- 8 ^{25W3-30} Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C et al. 1987. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10 (Suppl.):1-175.
- 9 ^{25W3-31} Giller S, Le Curieux F, Erb F et al. 1997. Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*, 12(5):321-328.

- 10 ^{25W3-36} Hayes FD, Short RD, Gibson JE. 1973. Differential toxicity of monochloroacetate, monofluoroacetate and moniodoacetate in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 26:93-102.
- 10a ^{25D-1} Hunter III ES, Rogers EH, Schmid JE, Richard A. 1996. Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology*. 54:57-64.
- 12 ^{25W3-44} Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ 1998. Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(2):540-545.
- 13 ^{25W3-46} Kaphalia BS, Bhat HK, Khan MF et al. 1992. Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 8(1-2):53-61.
- 14 ^{25W3-51} Kulling P, Andersson K, Bostrom K et al. 1992. Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. *Clinical Toxicology*, 30(4):643-652.
- 15 ^{25W3-52} Kusch GD, McCarty LP, Lanham JM 1990. Monochloroacetic acid exposure: a case report. *Polish Journal of Occupational Medicine*, 3(4):409-414.
- 16 ^{25W3-61} McGregor DB, Martin R, Cattanaach P et al. 1987. Responses of the LS178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 Coded chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 12:85-154.
- 17 ^{25W3-63} Millischer RJ, Jouglard J, Vincenti M et al. 1988. Monochloroacetic acid seven worldwide cases of systemic poisoning resulting from accidental skin contact. World Health Organization, Copenhagen, Denmark, illustrated paper, from Occupational Health in the Chemical Industry XXII ICOH Congress, Sydney, New South Wales, Australia, September 27-October 2, 1987, pp.138-144.
- 18 ^{25W3-65} Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T et al. 1986. *Salmonella* Mutagenicity Tests. 2. Results from the testing of 270 Chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 8 (Suppl 7); 1-119.
- 19 ^{25W3-66} Morrison JL. 1946. Toxicity of certain halogen substituted aliphatic acids for white mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 86: 336-338.
- 20 ^{25W3-72} NTP 1992. (National Toxicology Program) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 396. NTIS Publication No. PB92-189372.
- 21 ^{25W3-83} Saghir SA, Fried K, Rozman KK 2001. Kinetics of monochloroacetic acid in adult male rats after intravenous injection of a subtoxic and a toxic dose. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 296(2):612-22.
- 22 ^{25W3-85} Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr. 1987. Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutation research*. 187(3):157-163.
- 23 ^{25W3-91} Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS 1951. Range-finding toxicity data: List IV. American Medical Association Archives, Industrial Hygiene and Occupational Medicine, 4:119-122.
- 24 ^{25W3-104a} U.S. EPA 2003. Environmental Protection Agency. Addendum to drinking water criteria document for monochloroacetic acid and trichloroacetic acid. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.
- 25 ^{19W3-42, 25W3-110} U.S. EPA 1999. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft). Risk Assessment Forum, Washington, DC,

NCEA-F-0644.

- 26 ^{19W3-43, 25W3-116} U.S. EPA 1986. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment, Federal Register 51(185): 33992-34003.
- 27 ^{25W3-121} Woodard G, Lange SW, Nelson KW et al. 1941. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 23:78-82.
- 28 ^{25W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorinated acetic acids (chemical draft 2003/20).
- 29 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

ジクロロ酢酸 (dichloroacetic acid)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：ジクロロ酢酸

CAS No. : 79-43-6

分子式 : $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$ / CHCl_2COOH

分子量 : 128.9

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

物理的性状：刺激臭のある無色の液体

沸点 (°C) : 194

融点 (°C) : 13.5

比重 (水=1) : 1.56

水への溶解性：混和する

水オクタノール分配係数 (logPow) : 0.92

蒸気圧 : 19 Pa (20°C)

その他 (相対蒸気密度 (空気=1)) : 4.4

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、浄水過程において水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである。

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) : 0.02 (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)：0.05P (第2版)、0.04 (第3版ドラフト)

EU (mg/l)：なし

USEPA (mg/l)：ハロ酢酸類5種の和として0.06

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

年度		測定 地点数	指針値(0.02 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	197	190	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0
	表流水	126	122	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0
	ダム・湖沼水	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	地下水	65	63	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	1,121	722	101	76	61	42	45	22	16	14	9	13
	表流水	632	370	62	53	38	33	34	14	10	8	2	8
	ダム・湖沼水	36	24	2	3	1	0	1	2	0	0	2	1
	地下水	453	328	37	20	22	9	10	6	6	6	5	4
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(指針値の超過状況)

	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	2 / 1,133			1 / 248	0 / 239	1 / 260	0 / 189	0 / 197
浄水	36 / 6,097			3 / 1,265	0 / 1,274	0 / 1,313	20 / 1,124	13 / 1,121

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

・指針値の超過理由は、工事に伴う取水条件の変更によるダム湖底水の取水等原水の富栄養化によるものであり、他の水源との混合希釈、粉末活性炭の使用、塩素注入率や注入量の変更による塩素の低減等により対応している。

○平成12年度厚生科学研究「水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究」によれば、9水道事業者の平成10～11年度におけるハロ酢酸9物質の検出状況は下表のとおりである。

浄水	測 定 地点数	0.05 mg/ ℓを100%としたとき、								
		定量下 限以下	定量超 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 80%以下	80%超過 100%以下
モノクロロ酢酸	380	365	15							
ジクロロ酢酸	529	43	256	176	49	5				
トリクロロ酢酸	528	86	212	168	40	18	3	1	1	
ブromo酢酸	264	260	4							
ジブromo酢酸	264	106	158							
(以上 HAA5 合計)	264	7	87		126		34		9	1
トリブromo酢酸	116	116								
ブromokloro酢酸	331	92	224	15						
ブromodichloro酢酸	116	62	54							
ジブromokloro酢酸	116	65	39	11	1					

6. 測定手法（厚生労働省 2003）

溶媒抽出 GC-MS 法又は溶媒抽出 GC 法（ECD）により測定できる。定量下限値（CV20%）は、どちらも $1\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

ジクロロ酢酸は、ラットでは消化管から (James et al. 1998^{W3-41}, Stacpoole 1987^{W3-94}, Schultz et al. 1999^{W3-87})、ヒトでは経口及び経皮の両方の経路により (Kim & Weisel 1998^{W3-50}, Stacpoole et al. 1998^{W3-92}) 血流中に急速に吸収される。ジクロロ酢酸は、最初に肝臓と筋肉に分布し、その後、他の標的臓器に分布する (Evans 1982^{W3-27}, James et al. 1998^{W3-41})。放射性同位体で標識したジクロロ酢酸ナトリウム 50 mg/kg（ジクロロ酢酸として 42.4mg/kg）を単回経口投与した若いラットでは、放射活性は投与量に対するパーセントで見ると、筋肉（11.9%）、肝臓（6.19%）、消化管（3.74%）、脂質（3.87%）及び腎臓（0.53%）に局在化した。血漿、脾臓、心臓、皮膚、骨、脳、肺及び精巣を含めた「他の器官」には、投与量の 9.46%が存在していた。ジクロロ酢酸ナトリウムを静脈内に投与されたラット、イヌ及びヒトでは、親化合物の血漿中平均半減期はそれぞれ 2.97、20.8 及び 0.43 時間であり、血漿中クリアランスに明らかな用量依存性が見られたことから、高濃度では代謝による変換が

重篤な家族性高脂血症の治療のために、2人の若い男性に 50 mg/kg のジクロロ酢酸が毎日経口投与された。血清中のコレステロール値の顕著な減少が認められた (Moore et al. 1979^{W3-64})。1人の患者には臨床的にも実験室レベルでも悪影響が認められなかったが、もう一方の患者は 16 週後に、手指及び足指のうずきを訴えた。身体検査では顔及び指の筋肉強度のわずかな減少が認められ、腱反射の低下または消失、下肢の全筋肉群の強度の減少が認められた。筋電計による検査では、足と脚の筋肉の除神経性変化を示した。両後部脛骨神経で伝導速度の軽度の遅延が認められ、腓骨又は眼窩神経には測定可能な反応は認められなかった。投薬中止 6 か月後には、観察された末梢神経障害は改善されたが、血清中コレステロール値は高値に戻った (Stacpoole et al. 1979^{W3-95})。

現在までのところ、ヒト組織でのジクロロ酢酸による腫瘍 (neoplasia) の誘導およびヒト生殖系への毒性は報告されていない (Stacpoole et al. 1998^{W3-92})。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ジクロロ酢酸の経口 LD₅₀ は、ラット及びマウスでそれぞれ 4480、5520 mg/kg と報告されている (Woodard et al. 1941^{W3-121})。急性影響には昏睡があり、36 時間以内に死に至るか又は完全に回復する。他の雄ラットの試験では、経口投与による LD₅₀ は 2820 mg/kg であり、経皮投与による LD₅₀ は 0.51 mL/kg (約 795 mg/kg) であった (Smyth et al. 1951^{W3-91})。Long-Evans ラット (各群 10 匹) を用いて、0、300、1000、2000 mg/kg の投与量でジクロロ酢酸を単回経口投与した試験では、投与後 4～24 時間以内に、後肢の握力低下及び自発運動量の減少に見られる神経行動毒性が認められた。後肢の握力減少に基づくと、最低用量である 300 mg/kg が LOAEL である (Moser et al. 1999^{W3-67})。これらの症状は可逆的であり投与後 7～14 日には回復した。

(2) 短期毒性試験

雄の B6C3F₁ マウス (各群 12 匹) 及び雌雄の Swiss-Webster マウス (各群 4 匹) を用いたジクロロ酢酸の 14 日間の飲水投与試験において、1 g/L、2 g/L 群 (250、500 mg/kg/day) で肝重量の増加及び肝細胞の局所的壊死が報告されている。雄 B6C3F₁ マウスの 0.3 g/L 群

(75 mg/kg/day) では肝臓への影響は認められなかった。雄 B6C3F₁ マウスの 2 g/L 群 (500 mg/kg/day) では肝臓の細胞増殖の亢進が投与開始後 5 日に認められたが、14 日には認められなかった (Sanchez & Bull 1990^{W3-84})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 4~12 匹) を用いて 0、0.1~3 g/L (0、16~490 mg/kg/day) のジクロロ酢酸の 8 週間の飲水投与試験が実施された。0.5 g/L (約 80 mg/kg/day) 以上の群では肝臓のグリコーゲン量の用量依存的な増加が認められた (Kato-Weinstein et al. 1998^{W3-47})。

Sprague-Dawley ラット (雌雄各群 10 匹) を用いて、0、125、500、2000 mg/kg/day のジクロロ酢酸ナトリウムの 3 か月間の強制経口投与試験が実施された。試験期間中、2000 mg/kg/day 群で雌雄各 1 匹の死亡例が認められた。主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であった。影響としては、体重の用量依存性の減少、及び全投与群での肝臓、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的には脳及び精巣が主要な標的臓器であった。脳では、有髄白色域 (myelinated white tract) の浮腫様空胞化に特徴づけられる所見が、全投与群の雌雄のラットの大脳及び小脳で認められた。精巣では精細管の変性が認められた。WHO は臓器重量への影響及び脳における所見から、最低用量である 125 mg/kg/day を LOAEL とした (Katz et al. 1978^{W3-49}, 1981^{W3-48})。

ビーグル犬 (雌雄各群 3~4 匹) にジクロロ酢酸ナトリウムを、50、75、100 mg/kg/day で 13 週間カプセル投与した。影響としては、用量依存的な体重の減少、血液学的パラメータの累進的低下、および全投与群での平均血中グルコース、乳酸及びピルビン酸値の減少、高頻度の眼の異常 (両側の水晶体の不可逆的混濁、眼球結膜の充血及び角膜表層での血管新生、乾性角結膜炎) が両性で認められ、解剖時には肺の硬化が認められた。病理組織学的な影響として、大脳において軽度から中程度の有髄域 (myelinated tract) の空胞化が、また小脳においてもより軽度ではあるが同様の病変が認められた。また、肝臓のヘモジデリン沈着クッパー細胞及び胆嚢の嚢胞性粘膜過形成の発生頻度の増加が、全投与群で認められた。さらに全投与群の雄では、前立腺の萎縮、精巣の胚芽上皮における変性、融合巨細胞 (syncytial giant cell)、ライジヒ細胞の空胞化が認められた。この試験では最低投与量である 50 mg/kg/day が LOAEL であった (Katz et al. 1978^{W3-49}, 1981^{W3-48})。

ビーグル犬(雌雄各群 5 頭)に、ジクロロ酢酸(dichloroacetate)を 0、12.5、39.5、72 mg/kg/day の投与量で 90 日間カプセル投与した。72 mg/kg/day 投与群で、呼吸困難及び後肢の部分的麻痺が認められ、赤血球数及びヘモグロビン値の減少も認められた。39.5 mg/kg/day 以上の群で、雌雄ともに体重の増加抑制が認められた。12.5 mg/kg/day 以上の群で、肝相対重量の増加、結膜炎の他に、肝臓、脾臓、大脳、小脳及び精巣での病理組織学的病変が認められた。病変としては、腎臓の蒼白化及び褪色、肝臓での中程度の空胞化、炎症及びヘモジデリン沈着症、脾臓での慢性炎症及び腺房の変性、大脳及び小脳での中程度の有髄域(髄鞘部)の空胞化、精巣の変性が認められた。本研究の LOAEL は最低用量である 12.5 mg/kg/day であった (Cicmanec et al. 1991^{W3-16})。

ジクロロ酢酸の神経行動学的毒性試験が、2 種類の齢群(幼若成獣及び離乳直後)、2 系統の雄ラット(F344 及び Long-Evans、各群 9~18 匹)、2 種類の投与経路(飲水及び強制経口)、様々な試験期間(8 週間から 24 か月)で実施された。飲水投与での投与量は 16 から 308 mg/kg/day、強制経口投与での投与量は 30 から 1000 mg/kg/day であった。歩行異常(後肢の配置失調及び猫背)が 16 mg/kg/day という低用量群で認められた。高用量群では、F344 及び Long-Evans の両方で、立ち直り反射障害、後肢の握力低下及び軽度の振戦が認められ、眼異常、独特の胸部抱擁反応(chest-clasping response)は F344 ラットでのみ認められた。神経毒性は暴露の継続に伴い増進し、高用量への 6 か月間の暴露後 2 年間持続した。神経毒性は離乳直後から飲水暴露された F344 ラットで最も重篤であった。一般に、F344 ラットは Long-Evans ラットより感受性が高く、離乳直後の動物は幼若成獣よりやや感受性が高かった。病理組織学的検査では、観察された影響は中枢神経系への影響に限られており、神経膠症(グリオース)及び軸索の脱髄を伴う後索の変性を示した、脊髄への影響が最も重篤であった。12~13 週間の飲水投与試験における歩行異常に基づき、LOAEL は最低用量である 16 mg/kg/day とされた (Moser et al. 1999^{W3-67})。

(3) 長期毒性試験

雄の F344 ラット(各群 60~78 匹)を用いて、0、0.05、0.5、5.0 g/L のジクロロ酢酸の 100 週間にわたる飲水投与試験が実施された。100 週間の投与期間での時間加重平均用量は、対照群、低用量群、中用量群で、それぞれ 0、3.6、40.2 mg/kg/day であった。最高用量群

では、末梢神経障害の初期兆候が認められたため、濃度を順次下げ、52 週目の濃度を 1.0 g/L とした。神経障害は、回復も消失もしなかったため、60 週目に解剖し試験の評価から除外した。40.2 mg/kg/day 群では、精巣の絶対及び相対重量のわずかな増加が認められた (DeAngelo et al. 1996^{W3-23})。同じ試験計画で、雄の F344 ラット (各群 78 匹) を用いた 0、2.5 g/L の飲水投与試験が実施された。投与群に末梢神経障害が認められたため、濃度を順次下げ、26 週目の濃度を 1.0 g/L とし、この濃度での投与を 103 週まで継続した。時間加重平均用量は、139 mg/kg/day であった。投与動物の最終平均体重は対照群の 73%であり、有意な減少を示した。精巣の絶対重量は有意に減少したが、相対重量の変化は認められなかった。他の臓器重量の変化及び肝臓の腫瘍以外の病変は認められなかった (DeAngelo et al. 1996^{W3-23})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 30~71 匹) を用いて、0、0.05、0.5、1、2、3.5 g/L の濃度 (0、8、84、168、315、429 mg/kg/day) のジクロロ酢酸の 90 から 100 週間の飲水投与試験が実施された。26 及び 52 週目に、肝重量の評価を行った全投与群 (84 mg/kg/day 以上) で肝重量の用量依存的増加が認められたが、100 週目では上位 2 つの投与群のみで影響が認められた。最終解剖時には平均体重が有意に減少しており、315 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。また、168 mg/kg/day 以上の群で、肝臓での血中酵素及び病理組織学的変化の増加に見られる用量依存的な肝毒性が認められた。肝のペルオキシゾームは高用量群で増加していた。肝毒性に基づく NOAEL は 84 mg/kg/day であった (DeAngelo et al. 1999^{W3-21})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 50 匹) を用いて、0、0.05、0.5、3.5、5.0 g/L (0、7.6、77、410、486 mg/kg/day) のジクロロ酢酸塩 (dichloroacetate) の 60 週間にわたる飲水投与試験が実施された。別のマウスには、7.6 または 77 mg/kg/day のジクロロ酢酸が 75 週間投与された。最高投与群では、飲水量が対照群の 60%に減少した。上位 2 つの投与群では体重の減少が、上位 3 つの投与群では相対肝重量の増加が認められた。410 mg/kg/day 群のみに、腎重量の増加が認められた。精巣及び脾臓重量には変化は認められなかった。60 及び 75 週の試験での NOAEL は 7.6 mg/kg/day であった (DeAngelo et al. 1991^{W3-24})。

(4) 生殖・発生毒性試験

雄の Sprague-Dawley ラット（各群 8 匹）に、0、18、54、160、480、1440 mg/kg/day のジクロロ酢酸を 14 日間経口投与し、生殖器官に対する毒性を評価した。480 mg/kg/day 以上投与群では、精巣上体重量の減少が認められた。160 mg/kg/day 以上の群では、精子尾部の異常の割合が有意に増加しており、精子運動性が有意に減少していた。54 mg/kg/day 以上の群では、精子毒性の指標である排精（spermiation）への明らかな病理組織学的影響が認められ、用量に依存して重篤になった。精子細胞のステップ 19 での停滞を含む排精の変化、残余体 (residual body) の非定型形成及び再吸収が認められた。著者らは 18 mg/kg/day 群で、2 例に精子細胞のステップ 19 での停滞の軽度な増加があると判断しているが、この所見の統計的有意性は報告されていない。また、対照群でのデータも示されていない。これらの結果から、NOAEL は 18 mg/kg/day とされた (Linder et al. 1997^{W3-57})。

Long-Evans ラット（各群 20 匹）に妊娠 6 日から 15 日にジクロロ酢酸の経口投与試験が実施された。投与量は、第一の試験では 0、900、1400、1900 及び 2400 mg/kg/day で、第二の試験では 0、14、140 及び 400 mg/kg/day であった。1400 mg/kg/day 以上の群で、母動物の死亡率に用量依存性が認められた。140 mg/kg/day 以上の群で、母動物の有意な体重増加抑制が認められた。全投与群で、母動物の相対肝重量の有意な用量依存性の増加が認められた。900 mg/kg/day 以上の群で、着床後死亡の有意な増加、一腹の生存児数の有意な減少が認められた。妊娠率、一腹の総着床数、着床前死亡率には、被験物質投与による変化は認められなかった。140 mg/kg/day 以上の群で、用量依存性のある胎児発育の低下及び軟組織奇形の増加が認められた。この試験での、母動物及び発生に対する NOAEL はいずれも 14 mg/kg/day であった。これは、140 mg/kg/day における母動物の相対肝重量の増加、及び胎児の軟組織異常の増加に基づくものである (Smith et al. 1992^{W3-89})。

ジクロロ酢酸投与の器官形成への影響を検討するために、雌の Long-Evans ラット（各群 7～10 匹）の妊娠中の特定の 1～3 日間に 1900 から 3500 mg/kg/day のジクロロ酢酸を経口投与する試験が実施された。妊娠 6 日から 8 日に 1900 mg/kg/day を投与した母動物から出生した胎児に、体重の減少が認められた。妊娠 9～11 日及び 12～15 日に 1900 mg/kg/day を投与した母動物、妊娠 10 日又は 12 日に 2400 mg/kg/day を投与した母動物、及び妊娠 12 日に 3500 mg/kg/day を投与した母動物の児には心臓奇形が認められた (Epstein et al. 1992

^{W3-26})。WHO は全体として、これらの試験は発生に対する LOAEL が 1900 mg/kg/day であることを示唆しているとした。

カエル胚を用いた催奇形性試験 (Xenopus (FETAX)) において、ジクロロ酢酸の催奇形性データは不明確であるとされた (Bantle et al. 1999^{W3-6})。

ジクロロ酢酸の胎児の心臓に対する催奇形性を検討するため、雌の Sprague-Dawley ラット (20 匹) に妊娠 6 日から 15 日まで、300 mg/kg/day のジクロロ酢酸を強制経口投与する試験が実施された。妊娠 21 日に胎児の心臓を採取し、解剖学的及び病理組織学的検査を実施した。母動物への毒性として、体重の増加抑制 (対照群に比べ 3%の低下) が認められた。妊娠 21 日目の胎児の体重は、対照群に比べ 9%低い値であった。しかし、胎児あたり及び同腹児あたりの心奇形の発生率は、対照群と比べて統計的に異ならなかった。(Fischer et al. 2001^{26N-C11})。

(5) 遺伝毒性試験

ジクロロ酢酸の変異原性及び遺伝毒性を調べる多数の試験が実施されている (U.S. EPA, 2003^{W3-106a} にまとめられている)。代謝活性化あり又はなしでほとんどの *in vitro* 試験の結果は陰性又は不明確である。例えば、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験では 15 試験のうち 14 試験で、哺乳類細胞の DNA 鎖切断試験では 3 試験のうち 3 試験で、マウスリンフォーマ細胞での突然変異試験では 4 試験のうち 3 試験で、陰性又は不明確な結果が得られた。一つの報告で、ジクロロ酢酸が大腸菌 (*Escherichia coli*) でプロファージ誘発を引き起こすことが示されているが (DeMarini et al. 1994^{W3-25})、この結果は、他の研究室では確認されていない。また、有意な誘発 (陽性) が認められるためには、ジクロロ酢酸濃度が極めて高いことが必要である。

in vivo 試験では陰性・陽性の結果が混在している。マウスの小核試験、マウス又はラット細胞の DNA 鎖切断試験又は DNA 付加体形成試験では、遺伝毒性について陰性又は陽性の一貫したパターンを示していない (Austin et al. 1996^{W3-5}, Parrish et al. 1996^{W3-76}, U.S. EPA 2003^{W3-106a})。ジクロロ酢酸は *in vitro* のマウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いる試験で遺伝子突然変異と染色体異常の両方を誘発するとの報告があるが、これらの影響を生じるためにはジクロロ酢酸濃度が極めて高いことが必要である (mmol/L 程度)。

雄のトランスジェニックマウス (Big Blue) (各群 5~6 匹) を用いて、1 又は 3.5 g/L (約 190、665 mg/kg/day) 濃度のジクロロ酢酸の 60 週間の飲水投与試験が実施された。4 又は 10 週間後には、いずれの濃度でも lac I 遺伝子の突然変異頻度の増加は認められなかったが、60 週間後にはいずれの濃度でも、この遺伝子座における突然変異頻度の有意な上昇が認められた。クローン性増殖による交絡の可能性があるため、突然変異のタイプ (例えば、塩基対置換) を解析し、各動物での同一の突然変異の重複を総突然変異数から差し引いた。lac I 遺伝子の突然変異頻度は、この補正後でも対照群と比較して有意に異なっていた (Leavitt et al. 1997^{W3-56})。

(6) 発がん性試験

雄の B6C3F₁ マウス (各群 26 匹) を用いた 0 又は 5 g/L (約 0、1000 mg/kg/day) のジクロロ酢酸の 61 週間にわたる飲水投与試験が実施された。肝細胞がんの増加が投与群の動物の 81% に認められた (Herren-Freund et al. 1987^{W3-37})。

雄の B6C3F₁ マウス (1 群 24 匹) に 2 g/L (300 mg/kg/day) のジクロロ酢酸を 52 週間にわたり飲水投与した試験では、肝細胞がんが誘導された。しかし、雄マウス (1 群 11 匹) への 1 g/L (140 mg/kg/day) の 52 週間の投与、又は 2 g/L (280 mg/kg/day) の 37 週間の投与後に 15 週の回復期間を設定した場合 (1 群 11 匹) は、腫瘍は認められなかった (Bull et al. 1990^{W3-14})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 10~23 匹) に 0 又は 0.5 g/L (0、88 mg/kg/day) のジクロロ酢酸を 104 週間にわたり飲水投与した試験では、肝細胞癌が、対照群の 10% の動物に認められたのに対し、投与群では 63% の動物に認められた。肝細胞腺腫は対照群の 5% に対し投与群で 42%、過形成結節は対照群の 0% に対して投与群で 8% に認められた (Daniel et al. 1992^{W3-20})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 9~30 匹) に 0、0.05、0.5、3.5、5.0 g/L (0、7.6、77、410、486 mg/kg/day) のジクロロ酢酸を 60 週間にわたり飲水投与した試験では、肝細胞腺腫、肝細胞がん及び過形成結節の増加が上位 2 つの高濃度投与群にのみ認められた (DeAngelo

et al. 1991^{W3-24})。

雄の B6C3F₁ マウス（各群 35 から 88 匹）を用いた 0、0.05、0.5、1.0、2.0、3.5 g/L のジクロロ酢酸（0、8、84、168、315、429 mg/kg/day、飲水量測定値より）の 90 から 100 週間の飲水投与試験が実施された。中間解剖は 26、52 及び 78 週目に最低濃度群を除く全濃度群について実施した。投与開始後 26 週には、肝細胞腫はいずれの投与群でも認められなかった。投与開始後 52 週には、2 つの高濃度群で肝細胞がんの発生頻度が有意に上昇した（対照群の 0%に比較して、2.0 及び 3.5 g/L 濃度群でそれぞれ動物の 20%及び 50%）。78 週後には、この腫瘍をもつ動物は対照群で 10%であったのに対し、2.0 及び 3.5 g/L 群でそれぞれ 50%及び 70%であった。最終解剖時には、3 つの高濃度投与群で肝細胞がんの発生頻度が有意に上昇しており、この腫瘍をもつ動物の割合は対照群での 26%に対して 3 つの高濃度群ではそれぞれ、71%、95%及び 100%であった。動物あたりの肝がんの数（HC multiplicity）は、全投与群で用量依存的に有意な増加を示した（0、8、84、168、315 及び 429 mg/kg/day でそれぞれ 0.28、0.68、1.29、2.47 及び 2.90）。肝細胞のペルオキシゾーム増殖（シアン耐性 palmitoyl CoA oxidase の測定による）は投与開始後 26 週の最高濃度群でのみ有意に亢進したが、他の群では認められなかった。増殖性病変外での肝細胞の増殖（放射性ラベルしたチミジンの取り込みによる）には、腫瘍発生の見られたすべての投与群で、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。著者らは、肝細胞のペルオキシゾーム増殖及び肝細胞の増殖はこれらのマウスでの肝がんの誘発とは関係ないと結論付けている。動物あたりの肝がん数の増加が最低用量でも認められたため、NOAEL は求められなかった（DeAngelo et al. 1999^{W3-21}）。

雌の B6C3F₁ マウス（1 群 24～50 匹）に 2.0 g/L（300 mg/kg/day）のジクロロ酢酸を 52 週間にわたり飲水投与した試験では、肝腫瘍の誘導は認められなかった（Bull et al. 1990^{W3-14}）。

雌の B6C3F₁ マウスに 0、0.5 及び 3.5 g/L（0、77、410 mg/kg/day）のジクロロ酢酸を 104 週間にわたり飲水投与した試験では、肝腫瘍が最高濃度群のすべての動物に認められた（U.S. EPA 1991^{W3-115}）。

雌の B6C3F₁ マウス（各群 40 から 90 匹）を用いた 0、0.26、0.86、2.6 g/L（0、40、115、330 mg/kg/day）のジクロロ酢酸の 51 又は 82 週間の飲水投与試験が実施された。肝臓の腺腫及び病変巣の発生頻度の上昇が 51 週後の最高用量投与群、および、82 週後の 2 つの高用量群で認められた。51 週後の 330 mg/kg/day 群では、40%の動物に病変巣が、35%の動物に腺腫が認められた。82 週後の 115 mg/kg/day 群では、39.3%の動物に病変巣が認められ、25%に肝臓の腺腫が認められた。また、82 週後の 330 mg/kg/day 群では、89.5%の動物に肝細胞の病変巣が認められ、84.2%の動物に腺腫が認められた。肝臓がんをもつ動物の割合の有意な増加は 82 週間の暴露後の最高用量群のみであった（26.3%）。すべての病変（肝細胞病変巣、肝細胞腺腫、肝がん）の合計は、51 週後では高用量群（対照群 0%に対して 40%）で、82 週後では中用量及び高用量群（対照群 11.1%に対して、中用量群 39.3%、高用量群 89.5%）で有意に増加した。著者は飲料水中のジクロロ酢酸濃度と肝臓腫瘍及び病変巣の用量相関性は、非線形であることが示唆されるとしている（Pereira 1996^{W3-78}）。

雄の F344 ラット（各群 60 から 78 匹）を用いた 0、0.05、0.5、5.0 g/L のジクロロ酢酸の飲水投与試験が実施された。最高濃度群で、末梢神経障害の初期兆候が認められたためジクロロ酢酸の濃度を順次下げたが、この影響は回復又は消失しなかった。これらの動物は 60 週目に解剖され、試験の評価から除外された。残りの投与群の時間加重平均用量は 100 週間ではそれぞれ 0、3.6 及び 40.2 mg/kg/day であった。40.2 mg/kg/day 群では、肝細胞腺腫又はがんを発症した動物の割合は、対照群で 4.4%であったのに対し 24.1%であった。40.2 mg/kg/day 群での増殖性病変（新生物及び結節の両方）を合わせると、対照群では 8.7%の動物に病変が認められたのに対し投与群では 34.9%であった。3.6 mg/kg/day 群では肝の病理組織学的病変は認められなかった（DeAngelo et al. 1996^{W3-23}）。次に、同じ試験計画で、雄の F344 ラット（各群 78 匹）に、0 または 2.5 g/L のジクロロ酢酸を飲水投与した。投与群に末梢神経障害が生じたため 26 週目での濃度を 1.0 g/L へと順次下げ、103 週まで継続した。時間加重平均用量は、139 mg/kg/day であった。肝細胞がんは対照群では 3%の動物に認められたのに対し投与群では 21.4%の動物に認められた。肝細胞腺腫とがんを合わせると、対照群では 3.0%の動物に認められたのに対し暴露群では 28.6%の動物に認められた。増殖性病変は、対照群での 6.1%に対し投与群では 32.1%の動物に認められた（DeAngelo et al. 1996^{W3-23}）。

最近の作用機序に関する研究より、ジクロロ酢酸投与によりイニシエート又はプロモートされた肝病変巣及び肝細胞腫は好酸性であり、グルタチオン S 転移酵素を含有している (Pereira & Phelps 1996^{W3-78})。これらの病変巣及び肝細胞腫では、自然発生の腫瘍と比較して、K-及び H-ras 癌原遺伝子の突然変異のスペクトラムが異なっており、第 6 染色体の異型接合性の欠損は認められない。また、免疫反応細胞の異なる集団の複製速度を選択的に活性化する (Anna et al. 1994^{W3-3}, Ferreira-Gonzales et al. 1995^{W3-28}, Stauber & Bull 1997^{W3-97}, Latendresse & Pereira 1997^{W3-55}, Tao et al. 1996^{W3-99})。

Bull はトリクロロエチレンおよびその代謝物によるマウス肝発がんの機序をまとめた総説 (Bull 2000^{W3-13, 27N-C33}) の中で、ジクロロ酢酸によるマウス肝の発がんの機序についても考察している。Bull は、遺伝毒性、ペルオキシゾーム増殖を介する機序、肝細胞の複製率および死亡率の変更の 3 つについて検討を加えた。ジクロロ酢酸は弱い変異原性物質であり、*in vivo* の遺伝毒性試験で活性を示すのに 2 g/L を要する。一方、肝腫瘍は 0.5 g/L でも誘導されるため、Bull はジクロロ酢酸の遺伝毒性は肝がんの誘導にはほとんど寄与していない可能性があるとしている。またペルオキシゾーム増殖については、安定したペルオキシゾーム増殖を引き起こすジクロロ酢酸の濃度が 3.5 g/L と高いことを指摘している。Bull は、ジクロロ酢酸に誘導される過形成結節では c-JUN 抗体反応性細胞の割合が高まっていることから、肝腫瘍誘導の最もありそうな機序として、ジクロロ酢酸が特定表現形質をもつ細胞の選択的増殖を促すこと、およびアポトーシスを抑制することによる可能性を指摘している。

一方、Walgren ら (Walgren et al. 2000^{27N-C36}) はジクロロ酢酸によるヒトの肝がん誘導の可能性およびジクロロ酢酸のヒト肝細胞に対するマイトジェン作用およびペルオキシゾーム増殖作用を明らかにするために、ヒト肝の初代培養細胞を用いてジクロロ酢酸の影響を調べた。その結果、ヒト肝細胞ではジクロロ酢酸の作用によるペルオキシゾーム増殖が低く、ジクロロ酢酸はヒト肝細胞に対する完全マイトジェンではないことが明らかになった。これらのことから、Walgren は、ヒト細胞はジクロロ酢酸等のペルオキシゾーム増殖因子に対する感受性が齧歯類細胞に比較して低く、ヒトはジクロロ酢酸の肝発がん作用を受けない可能性があるとしている。ただし、EPA (EPA 2003^{W3-106a}) はペルオキシゾーム増殖がマウスの肝発がんの鍵を握っているかどうかは明らかではないとしている。

ジクロロ酢酸によるマウス肝がん誘導の機序として、Tao ら (Tao et al. 1998^{26N-C33})、Ge ら (Ge et al. 2001^{26N-C15}) は DNA のメチル化との関係を研究している。Tao らは 25 mg/kg の MNU (N-methyl-N-nitrosourea) でイニシエートした雌の B6C3F₁ マウスに 25 mmol/L のジクロロ酢酸を 44 週間にわたり飲水投与したところ、肝細胞腺腫およびがんの DNA 中の 5-メチル-シトシン (5MeC) ががん化していない部分に比較してそれぞれ、40%、51%減少していた。このことから、Tao らは腫瘍 DNA 中での 5MeC の減少で示される DNA の低メチル化 (hypomethylation) が腫瘍のプロモーションに関わっているとしている。

Ge ら (Ge et al. 2001^{26N-C15}) は 500 mg/kg のジクロロ酢酸を飲水投与した雌 B6C3F₁ マウスにおいて、投与開始 24、36、48、72、96 時間後の肝細胞 DNA のメチル化と細胞増殖を調べた。投与群では 72、96 時間後の肝細胞の細胞分裂が対照に比較して上昇しており、肝細胞の c-myc 遺伝子のプロモータ部分における DNA のメチル化が低下していた。著者は、ジクロロ酢酸は DNA の複製を促進し、新規に合成された DNA 鎖のメチル化を妨げることに より低メチル化を引き起こし、この作用がジクロロ酢酸の発がんの機序に関係しているとしている。

Pereira ら (Pereira et al. 2004^{26N-C2}) はジクロロ酢酸による DNA の低メチル化がマウスにおける肝発がんに関与しているかどうかを明らかにするために、マウス肝における低メチル化および発がんに及ぼすメチオニンの影響を調べた。雌の B6C3F₁ マウスに 8 および 44 週間にわたり、3.2 g/L のジクロロ酢酸を飲水により、4.0、8.0g/kg のメチオニンを混餌により投与した。8 週間の暴露後、ジクロロ酢酸投与群では肝重量体重比が増加し、DNA の低メチル化、グリコーゲンの蓄積、ペルオキシゾーム増殖が認められた。メチオニンの投与は DNA の低メチル化を完全に抑制し、グリコーゲン蓄積を 25%抑制したが、肝重量体重比、ペルオキシゾーム増殖には変化は認められなかった。個体当たりの変異肝細胞病巣の数は 2.41 ± 0.38 であったのが、4.0 g/kg のメチオニン投与により 3.40 ± 0.46 に増加し、8.0 g/kg のメチオニン投与により 0.94 ± 0.24 に減少した。著者はこれはメチオニンが病巣から腫瘍への進行を遅めるためであろうとしている。メチオニン投与群では低用量群でも高用量群でも個体当たりの肝腫瘍の数が低減し、 1.28 ± 0.31 であったのが、それぞれ、 0.167 ± 0.093 、 0.028 ± 0.028 となった (それぞれ、87%、98%の低減)。メチオニンによる肝腫瘍の抑制が

DNA の低メチル化の抑制と伴っていることから、著者は、この結果は DNA の低メチル化がジクロロ酢酸の発がん作用に決定的に重要であることを意味するものである、としている。

一方、Carter ら (Carter et al. 2003^{26N-C5}) は、ジクロロ酢酸暴露によるマウスの肝発がんの機序を細胞増殖と細胞死のプロモーションと変化の観点から調べている。Carter らは DeAngelo ら (DeAngelo et al. 1999^{W3-21}) による雄 B6C3F₁ マウスを用いたジクロロ酢酸の飲水投与試験における肝組織を用いて発がん機序の解析を行った。彼らは肝組織の病変を変異肝病巣 (altered hepatic foci, AHF)、大型の変異細胞巣 (large foci of cellular alteration, LFCA)、腺腫、がんに分類し、また、その染色性等から、好酸性、好塩基性／淡明 (clear cell)、異形成の 3 タイプに分類した。これらの病変の組み合わせの発現率とジクロロ酢酸の用量／暴露期間の関係の解析から、がん化の経路として、好酸性 AHF から好酸性腺腫 (adenoma, AD) を経てがん化する経路、好塩基性 AHF から好塩基性／淡明 LFCA 又は好塩基性／淡明 AD を経てがん化する経路、異形成から直接がん化する経路の 3 つの経路があるとした。このように、ジクロロ酢酸による肝細胞のがん化が単一の経路を経ないこと、また低用量でもこれらの病変が見られるのに対し、遺伝毒性が高用量でしか見られないことから、著者らはジクロロ酢酸による発がんは非遺伝毒性メカニズムによるとしている。具体的には、ジクロロ酢酸が正常肝細胞に対して毒性を示すため、ジクロロ酢酸の分裂阻害作用に抵抗性を示す細胞 (好塩基性 AHF) あるいはジクロロ酢酸を代謝して分裂阻害作用を持たない物質にする細胞 (好酸性 AHF) の増殖を促進し、また、ジクロロ酢酸はアポトーシスを抑制するため、自然発生によりイニシエートされた前がん細胞が排除されずにがん化への道を辿るのではないかと (負の選択) としている。

ジクロロ酢酸によるげっ歯類での肝腫瘍形成メカニズムに関して得られている情報は不十分であり、がん化についての単一の機序を確定することはできない。ジクロロ酢酸によるげっ歯類の肝発癌には複数の機序を介する経路があり、それらの過程が用量依存的又は種特異的である可能性がある (WHO 2003)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は 1995 年の時点ではヒトへの発がん性の十分な証拠が得られていないために、ジクロロ酢酸をグループ 3（ヒトへの発がん性について分類できない）としていた。しかし、2002 年に、さらに多くのジクロロ酢酸のデータの見直しを行い、実験動物での十分な発がんの証拠（sufficient evidence）があるがヒトでの発がんデータは不十分であることから、分類をグループ 2B（ヒトの発がんの可能性あり）に改めた（IARC 2002）。十分な証拠と見なされたデータは、主にラット（DeAngelo et al. 1996^{W3-23}, Richmond et al. 1995^{W3-82}）及びマウス（Bull et al. 1990^{W3-14}, Daniel et al. 1992^{W3-20}, DeAngelo et al. 1999^{W3-21}, Herren-Freund et al. 1987^{W3-37}, Pereira 1996^{W3-77}, Pereira & Phelps 1996^{W3-78}）で認められた肝腫瘍に基づいている。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト（WHO 2003）

雄のマウスでの腫瘍率に関するデータを、ジクロロ酢酸の発がんリスクの定量に使用する（DeAngelo et al. 1999^{W3-21}）。発がんリスクの定量のために選択した起点（point of departure, POD）は、ベンチマーク用量の信頼限界の下限值（BMDL）の 2.1 mg/kg/day である。これは、米国 EPA のベンチマーク用量ソフトウェア（version 1.3.1）及び DeAngelo ら（DeAngelo et al. 1999^{W3-21}）からのヒト当量を用いて、多段階モデルに合わせて得た値である。得られているデータは、特に塩素消毒処理した飲料水を飲むヒトに期待されるような極めて低レベルの暴露について、かなりの確実さで発がんの作用機序を立証するには不十分である。米国 EPA の発がん物質リスク評価指針提案 Proposed Carcinogen Assessment Guidelines（U.S. EPA 1999^{W3-110}）を踏まえて、起点（POD）から低用量への外挿は、起点（POD）と原点との間に直線的用量反応曲線があると仮定して行った。ジクロロ酢酸の傾斜係数は $0.007 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出された（この傾斜係数には体重補正は含まれていない）。

〔編者注〕：以上は WHO 第 3 版ドラフトガイドライン（WHO 2003）の記載であるが、WHO

は動物試験の用量からヒト等量を求める際に体重の 0.75 乗を用いた補正を行っていないため、POD は 2.1 mg/kg/day とは算出されず、実際はマウスの実験の用量をモデル (Multi-Stage (2)) に入力して求めた POD 約 13 mg/kg/day の値を使って、下記の式のように傾斜係数を算出したと考えられる (EPA の方法の概要は、次項 8.4 B.3 に記載)。

$$\text{傾斜係数} = \text{BMR} / \text{POD (BMDL}_{10}) = 0.1 / (13 \text{ mg/kg/day}) = 0.0077 (\text{mg/kg/day})^{-1}$$

[参考]

ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定すると、過剰生涯発がんリスクが 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の場合の飲料水中のジクロロ酢酸濃度は、それぞれ 400、40、4 $\mu\text{g/L}$ である。 10^{-5} の発がんリスクに対応するガイドライン値は 40 $\mu\text{g/L}$ である。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 2003, 2003b)

・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)
精巣、大脳、肝への障害 イヌ亜慢性経口投与 (Cicmanec et al. 1991)	NOAEL: なし LOAEL: 12.5 mg/kg/day	3000 ($10 \times 3 \times 10 \times 3 \times 3$) **	1	4×10^{-3} mg/kg/day

* この試験および他の試験データ (U.S. EPA 2003 参照) によるベンチマーク用量法を用いているため試験により得られる値よりも信頼性は低いとみられる。

**個人差: $10 \times$ 種差: $3 \times$ LOAEL 使用: $10 \times$ 生涯より短い試験のデータ: $3 \times$ データベース不足: 3

・発がん性

EPA (U.S. EPA 1998a^{W3-111}) はジクロロ酢酸を、1986 年の EPA 発がん物質リスク評価指針 (U.S. EPA 1986^{W3-116}) に従い、グループ B2 (恐らくヒトに対して発がん性をもつ物質: probable human carcinogen) に、1999 年の EPA 発がん物質リスク評価指針提案 (U.S. EPA 1999^{W3-110}) に従い、ヒトに対して発がん性がありそうな物質 (likely to be carcinogenic in humans) に分類している。

A. ヒトの発がん性の証拠

A.1. 証拠の重みの特性化

EPA はジクロロ酢酸が発がん物質であることを示すヒトのデータはないと考える。しかし、ジクロロ酢酸が実験動物の最低 2 つの種において発がん性であると結論するに十分な証拠がある。雌雄のマウス及び雄のラットにおける肝細胞腺腫及びがんの発生率は、統計的に有意であり、用量依存性がある。ラット及びマウスにおいて、肝細胞腺腫や肝がんへ

の推移が予想される大型の変異細胞巣（LFCA：以前は過形成結節 hyperplastic nodules と呼ばれていた所見）が増加した。さらに、以下のような支持情報がある。

- (1) およそ同等の用量で一貫して陽性結果を報告している別個のいくつかの試験がある。
- (2) 2種の動物での腫瘍形成部位が一致している。
- (3) 腫瘍の発生率と個体あたりの腫瘍発生数に用量反応関係があることを示す明確な証拠がある。
- (4) 複数の肝細胞系統から腫瘍が発生しているようであり、確かな作用機序を支持する明確なデータがない。

従って、ジクロロ酢酸はヒトに対する発がん物質である可能性のある物質（likely to be a carcinogen in humans）であると EPA は考える。

EPA は、1996 年に IRIS（U.S. EPA 2003b²⁶¹⁻⁴⁵）でジクロロ酢酸の発がん性の証拠の重みづけについてのレビューを公表した。このレビューでは、ジクロロ酢酸は、EPA の発がん性物質リスク評価指針（1996）に従い、グループ B2（恐らくヒトに対して発がん性のある物質 probable human carcinogen）に分類した。IARC は 1995 年、当時入手可能なデータからは、ジクロロ酢酸はヒトの発がん性について分類できないとし、IARC におけるグループ 3（ヒトに対する発がん性に関して分類できない not classifiable as to carcinogenicity in humans）のカテゴリーであると結論した。しかし、IARC は 2002 年にジクロロ酢酸についての拡充されたデータベースをレビューし、2 種の実験動物における発がん性の十分な証拠及びヒトでの不十分な証拠に基づき、ジクロロ酢酸の発がん分類をグループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある possibly carcinogenic to humans）に変更した（IARC 2002^{W3-40}）。

B. 経口暴露による発がんリスクの定量的推定

B.1. リスク推定値のまとめ

経口傾斜係数、95%上界： $0.05 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$

飲料水ユニットリスク、95%上界： $1.4\text{E-}06 \text{ (}\mu\text{g/L)}^{-1}$ （1日の飲水量 2 L、体重 70 kg）

外挿モデル： 多段階モデルを用いたベンチマーク用量のモデリング

特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度

上界リスク値（Upper Bound risk Values）：

リスクレベル	濃度
E-4（1／10,000）	70 $\mu\text{g/L}$
E-5（1／100,000）	7.0 $\mu\text{g/L}$
E-6（1／1,000,000）	0.7 $\mu\text{g/L}$

中央リスク値 (Central Tendency Risk Values) :

リスクレベル	濃度
E-4 (1/10,000)	230 µg/L
E-5 (1/100,000)	23 µg/L
E-6 (1/1,000,000)	2.3 µg/L

B.2. 用量－反応データ（発がん性、経口暴露）

腫瘍タイプ： 肝臓腺腫及び肝がん

試験動物種： 雄 B6C3F₁ マウス

投与経路： 飲水投与

出典： DeAngelo et al. (1999)

ベンチマーク用量モデルで算出した^a雄マウスにおけるがんの用量反応データ

水中濃度 (g/L)	使用動物数	投与 100 週での平均体重 (g)	用量 (mg/kg/day)		投与 100 週での肝がん発症動物		投与 100 週での肝臓腺腫発症動物		投与 100 週での肝がん又は腺腫発症動物	
			マウス	ヒト等量 HED ^b	%	N	%	N	%	N
0	50	43.9	0	0	26%	13	10%	5	36%	18
0.05	33	43.3	8.0	1.3	33%	11	3%	1	33%	11
0.5	25	42.1	84	13.2	48%	12	20%	5	56%	14
1	35	43.6	168	26.5	71%	25	51%	18	86%	30
2	21	36.1	315	47.5	95%	20	43%	9	100%	21
3.5	11	36.0	429	64.6	100%	11	45%	5	100%	11

(a) 最高用量群はベンチマークモデルから除外（本文参照）

(b) ヒト等量は用量変換係数 $BW^{0.75}$ を用いて算出

発がんベンチマーク用量モデリング結果^{a,b}

モデル	ベンチマーク用量 BMD (mg/kg/day) ⁻¹	ベンチマーク用量 Low BMDL (mg/kg/day) ⁻¹	p-値	AIC
多段階 (2) (Multi-Stage(2))	6.86	2.05	0.981	174.62
量的-二次 (Quantal-quadr.)	6.86	5.69	0.981	174.62
プロビット (Probit)	3.16	2.54	0.816	175.54
ロジスティック (Logistic)	3.10	2.43	0.728	176.11
ワイブル (Weibull)	7.53	2.50	0.916	176.59
ガンマ (Gamma)	8.45	2.55	0.858	176.81
対数-プロビット (Log-Probit)	9.36	4.27	0.779	177.10
対数-ロジスティック (Log-Logistic)	9.17	4.07	0.703	177.45
量的-一次 (Quantal-linear)	1.88	1.37	0.370	178.41

(a) DeAngelo et al. (1999)による肝がん又は腺腫発症動物データ（最高用量群除外）

(b) BMR = 0.10 として BMD を推定, BMDL は 95%信頼下限値 (LCL) として推定

B.3. 追加コメント（発がん性、経口暴露）

B6C3F₁ マウスを用いたジクロロ酢酸の経口暴露での発がん性試験が複数実施され、肝

腫瘍の発生率が増加することが確立されている。これらの試験のうち、発がんの用量反応評価に最も適した試験は、DeAngelo ら (1999^{W3-21}) の試験であると考えられた。その理由は、この試験は、複数の点を含む用量反応曲線を描くために特に設計されたものであり、5 用量群＋対照群でのデータが利用できたためである。試験期間は、マウスの予想寿命にわたっていた。マウスの試験での投与用量は、用量変更係数〔体重^{0.75}〕を用いてヒト等量 (HED) に変換された。

用量反応曲線は、ベンチマーク用量反応 (BMD) 法を用いて作成した。試験期間を通じた肝壊死発生率の有意な増加及び 52 週以降の体重増加量の減少から見られるように、最高用量はこの試験の最大耐量 (MTD) に近かったため、モデリングから除外した (BMD 結果の感度解析で、最高用量の除外によって有意な変化を生じていないことが示された)。10%のベンチマーク反応 (BMR) に対応する BMD 値を求めるために、9 種のモデルが使用された。中央推定値 (central tendency estimate) の 95%信頼限界下限値をベンチマーク用量 Low (BMDL₁₀) とした。この値をがん傾斜係数 (CSF) を求めるために用いた。

多段階モデル multistage model と量的-二次式モデル quantal-quadratic model では、基本的に同じデータフィットを与える。量的-二次式モデルでは一次の項がなく、0 用量での傾きが 0 となるため、用量反応の外挿には多段階モデルが選択された。ジクロロ酢酸の発がんのメカニズムには不確実性が存在するため、傾き 0 の仮定は正当化されないと判断した。多段階モデルにより、BMDL₁₀ は 2.1 mg/kg/day と算出された (2.05 を有効数字 2 桁にした値)。この値を起点 (POD: point of departure) と定めた。EPA の発がん評価指針提案 (1999) 及び最終ドラフト (2003) に従い、POD から低用量への外挿は、POD と原点との間に直線的用量反応曲線を仮定して実施する。これに基づき、ジクロロ酢酸の傾斜係数は次のように算出される。

$$\text{傾斜係数} = \text{BMR} / \text{POD (BMDL}_{10}) = 0.1 / (2.1 \text{ mg/kg/day}) = 0.048 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$$

がん反応の中央推定値 (central tendency estimate) から求める傾斜係数は、単に BMR を BMD で割った値である。

$$\text{傾斜係数} = \text{BMR} / \text{BMD} = 0.1 / (6.9 \text{ mg/kg/day}) = 0.015 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$$

B.4. 信頼性の考察（発がん性、経口暴露）

ジクロロ酢酸の発がん傾斜係数（CSF）は、DeAngelo ら（1999^{W3-21}）の雄の B6C3F1 マウスの試験での腺腫及びがんの用量反応データから決定された。この試験はマウスのがんに関するより大きなデータベースを代表するものであり、対照群の他に 5 用量群のデータを提供する。従って、BMD 法を用いたモデリングによく適している。ただし、マウスでは肝腫瘍の自然発生率が高いため、マウスをヒトの発がんモデルとして用いるのが適切かどうかについては不確実性がある。

ジクロロ酢酸は、ヒトにおいて 25 mg/kg/day という低用量で治療に用いられてきた（Stacpoole et al. 1998^{26I-35}, Spruijt et al. 2001^{26I-34}）。しかし、このような暴露後、発がん性のエンドポイントについては評価されていない。ジクロロ酢酸のマウスでの腫瘍データをヒトに外挿するには、ヒトがマウスと同様に反応すると仮定するが、これが事実であるかは明らかでない。しかしながら、ジクロロ酢酸の経口暴露後に雄ラットに確固として腫瘍反応が見られることは、ジクロロ酢酸が異なる種でも肝腫瘍を誘発するという確信を増すものである。ヒトのデータがない状況において、DeAngelo ら（1999^{W3-21}）のマウスのデータを使用するという選択は妥当な仮定であり、ヒトの健康に対して保護的なものである。

総体的に、発がんの作用機序について何らかの結論的な機序を支持する十分なデータはない。いくつかの試験はジクロロ酢酸に遺伝毒性があることを示しているが（Fusco et al. 1996^{26I-14}, Harrington-Brock et al. 1998^{25W3-34, 44E216-266, 26I-15}, Leavitt et al. 1997^{W3-56, 26I-21}）、これらの影響を引き起こすのに必要な用量は非常に高く、ヒトで起こりうる暴露濃度をはるかに越えている。試験の結果は、脂質の過酸化や酸化ラジカルの生産について矛盾しており、さらに、がんはラットで脂質過酸化を引き起こす用量よりも低い用量で生じている。データは、腫瘍がいくつかの異なる細胞系統及び複数の経路から生じうることを示唆している。グリコーゲン蓄積及び壊死に関連した所見は、それらが腫瘍形成反応に関係するかどうかは明らかでない。作用機序について不確実性があることから、用量反応曲線は、低用量での直線性を仮定したベンチマーク用量（BMD）法を用いて作成された。この決定は公衆衛生を保護するものである。ジクロロ酢酸について示されたこの発がんリスクの推定は、子供を含め、高感受性人口集団を保護するものと考えられる。

参考文献

- 1 ^{25W3-3} Anna CR, Maronpot M, Pereira J et al. 1994. Proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene- induced liver tumors in B6C3F₁ mice. Environmental Carcinogenesis Program, National Institute of Environmental Health Sciences. pp. 2255-2261.
- 2 ^{25W3-5} Austin EW, Parrish JM, Kinder DH et al. 1996. Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids. Fundamental and Applied Toxicology, 31:77-82.
- 3 ^{25W3-6} Bantle JA, Finch RA, Fort DJ et al. 1999. Phase III Interlaboratory Study of FETAX Part 3. FETAX validation using 12 compounds with and without an exogenous metabolic activation system. Journal of Applied Toxicology, 19: 447-472.
- 4 ^{25W3-14} Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA et al. 1990. Liver tumor induction in B6C3F₁ mice by dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology, 63:341-359.
- 5 ^{25W3-13} Bull RJ 2000. Mode of action of liver introduction by trichloroethylene and its metabolites trichloroacetate and dichloroacetate, 108 (Suppl 2); 241-259.
- 6 ^{26N-C5} Carter JH, Carter HW, Deddens JA, Hurst BM, George MH, DeAngelo AB. A 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular carcinogenesis in the male B6C3F₁ mouse given the drinking water chemical dichloroacetic acid. Environ Health Perspect. 111(1):53-64.
- 7 ^{25W3-16} Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR et al. 1991. 90-Day toxicity study of dichloroacetate in dogs. Fundamental and Applied Toxicology, 17(2): 376-89.
- 8 ^{25W3-19} Cornett R, James M, Henderson G et al. 1999. Inhibition of glutathione S-transferase and tyrosine metabolism by dichloroacetate: A potential unifying mechanism for its altered biotransformation and toxicity. Biochemical and Biophysical Research Communications, 262:752-756.
- 9 ^{25W3-20, 44E216-160} Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA et al. 1992. Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F₁ mouse. Fundamental and Applied Toxicology, 19(2):159-168.
- 10 ^{25W3-21} DeAngelo AB, George MH, House DE. 1999. Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F₁ mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. Journal of Toxicology and Environmental Health, 58(8):485-507.
- 11 ^{25W3-23} DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM et al. 1996. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. Toxicology, 114:207-221.
- 12 ^{25W3-24} DeAngelo AB, Daniel FB, Stober JA et al. 1991. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F₁ mouse. Fundamental and Applied Toxicology, 16:337-347.
- 13 ^{25W3-25} DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML 1994. Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA 100. Mutagenesis, 9: 429-437.
- 14 ^{25W3-26} Epstein DL, Nolen GA, Randall JL et al. 1992. Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. Teratology, 1992, 46:225-235.

- 15 ^{25W3-27} Evans OB 1982. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate. *Biochemical Pharmacology*, 31:3124-3126.
- 16 ^{25W3-28} Ferreira-Gonzalez A, DeAngelo AB, Nasim S et al. 1995. Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3F₁ male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Carcinogenesis*, 16(3): 495-500.
- 17 ^{26N-C11, 27N-C16} Fisher JW, Channel SR, Eggers JS et al. 2001. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? *Int J Toxicol*. 20(5):257-67.
- 17a ^{26I-14} Fuscoe JC, Afshari AJ, George MH, et al. 1996. *In vivo* genotoxicity of dichloroacetic acid: evaluation with the mouse peripheral blood micronucleus assay and the single cell gel assay. *Environ Mol Mutagen* 27:1-9.
- 18 ^{26N-C15, 27N-C20} Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA. 2001. The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in B6C3F₁ mice. *J Biochem Mol Toxicol*. 15(2): 100-6.
- 19 ^{25W3-33} Gonzalez-Leon A, Schultz IR, Bull JR. 1997. Pharmacokinetics and metabolism of DCA in the F344 rat after prior administration in drinking. *Toxicology Applied Pharmacology*, 146:189-95.
- 19a ^{25W3-34, 44E216-266} Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products; diand trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5278Y/TK+/-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutation Research*. 413: 265-276.
- 20 ^{25W3-37} Herren-Freund SL, Pereira MA, Khoury MD et al. 1987. The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 90:183-189.
- 21 ^{25W3-39} IARC. 1995. International Agency for Research on Cancer. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer. (IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Volume 63).
- 22 ^{25W3-40} IARC 2002. International Agency for Research on Cancer. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Volume 84).
- 23 ^{25W3-41} James MO, Yan Z, Cornett R et al. 1998. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]dichloroacetate in male Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as urinary metabolites of dichloroacetate. *Drug metabolism and disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 26(11):1134-43.
- 24 ^{25W3-42} James, MO., Cornett R, Z. Yan Z et al. 1997. Glutathione-dependent conversion to glyoxylate, a major pathway of DCA biotransformation in hepatic cytosol from humans and rats, is reduced in DCA-treated rats. *Drug Metabolism and Disposition* 25(11):1223-1227.
- 25 ^{25W3-47} Kato-Weinstein J, Lingohr MK, Orner GA et al. 1998. Effects of dichloroacetate on glycogen metabolism in B6C3F₁ mice. *Toxicology*, 130:141-154.
- 26 ^{25W3-48} Katz R, Tai CN, Diener RM et al. 1981. Dichloroacetate, sodium: 3-Month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 57: 273-287.
- 27 ^{25W3-49} Katz R et al. 1978. Dichloroacetate: 90 day oral administration in rats. Summit, NJ.

Ciba-Geigy.

- 28 ^{25W3-50} Kim H and Weisel CP 1998. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 8(4):555-575.
- 29 ^{25W3-55} Latendresse JR and Pereira MA 1997. Dissimilar characteristics of N-methyl-N-nitrosourea-initiated foci and tumors promoted by dichloroacetic acid or trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F₁ mice. *Toxicologic Pathology*, 25(5): 433-440.
- 30 ^{25W3-56, 26I-21} Leavitt SA, DeAngelo AB, George MH et al. 1997. Assessment of the mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F₁ mouse liver. *Carcinogenesis*, 18(11): 2101-2106.
- 31 ^{25W3-57} Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF et al. 1997. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reproductive toxicology*, 11(5): 681-688.
- 32 ^{25W3-58} Lukas G, Vyas KH, Brindle SD et al. 1980. Biological disposition of sodium dichloroacetate in animals and humans after intravenous administration. *Journal of Pharmacology Science*, 69(4): 419-421.
- 33 ^{25W3-64} Moore JA, McConnell EE, Dalgard DW et al. 1970. Comparative Toxicity of 3 Halogenated DI Benzo Furans in Guinea-pigs, mice and Rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 320 pp.151-163.
- 34 ^{25W3-67} Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL et al. 1999. Behavioral evaluation of the neurotoxicity produced by dichloroacetic acid in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(6): 719-731.
- 35 ^{25W3-76} Parrish JM, Austin EW, Stevens DK et al. 1996. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F₁ mice. *Toxicology*, 110:103-111.
- 36 ^{25W3-77} Pereira MA 1996. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F₁ mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 31: 192-199.
- 37 ^{26N-C2} Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L. 2004. Prevention by methionine of dichloroacetic acid-induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice. *Toxicol Sci.* 77(2):243-8.
- 38 ^{25W3-78} Pereira MA and Phelps JB 1996. Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of N-methyl-N-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F₁ mice. *Cancer Letters*, 102:133-141.
- 39 ^{25W3-82} Richmond RE, Carter JH, Carter HW et al. 1995. Immunohistochemical analysis of dichloroacetic acid (DCA)-induced hepatocarcinogenesis in male Fischer (F344) rats. *Cancer Letters*, 92: 67-76.
- 40 ^{25W3-84} Sanchez IM and Bull RJ 1990. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F₁ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology*, 64: 33-46.
- 41 ^{25W3-87} Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A et al. 1999. Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 158(2): 103-114.
- 42 ^{25W3-89} Smith MK, Weller E, Chinchilli V et al. 1992. Read EJ, Christ SA, Randall JL, Kavlock RJ. Statistical analysis of a developmental toxicity interaction study. *Teratology*, 118: 488-489.

- 42a ^{25W3-91} Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS 1951. Range-finding toxicity data: List IV. American Medical Association Archives, Industrial Hygiene and Occupational Medicine, 4:119-122.
- 42b ^{26I-34} Spruijt L, Naviaux RK, McGowan KA et al. 2001. Nerve conduction changes in patients with mitochondrial diseases treated with dichloroacetate. Muscle Nerve 24:916-924.
- 43 ^{25W3-92} Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z et al. 1998. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. Environmental Health Perspectives, 106(Suppl. 4): 989-994.
- 43a ^{26I-35} Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z et al. 1998b. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. Drug Metab Rev 30: 499-539.
- 44 ^{25W3-93} Stacpoole PW 1989. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism, 38(11):1124-1144.
- 45 ^{25W3-94} Stacpoole PW 1987. Dichloroacetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. Life Sciences, 41:2167-2176.
- 46 ^{25W3-95} Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser D 1979. Toxicity of chronic dichloroacetate. New England Journal of Medicine, 300:372 (letter).
- 47 ^{25W3-96} Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser DM 1978. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. New England Journal of Medicine, 298:526-530.
- 48 ^{25W3-97} Stauber AJ and Bull RJ 1997. Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA). Toxicology and Applied Pharmacology, 144(2): 235-46.
- 49 ^{25W3-99} Tao L, Li K, Kramer PM et al. 1996. Loss of heterozygosity on chromosome 6 in dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced liver tumors in female B6C3F₁ mice. Cancer Letters, 108: 257-261.
- 50 ^{25N-C7, 26N-C33, 27N-C57} Tao L, Kramer PM, Ge R, Pereira MA. 1998. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F₁ mice. Toxicol Sci. 43(2):139-44.
- 51 ^{25W3-101} Tong Z, Board PG, Anders MW 1998a. Glutathione transferase Zeta catalyzes the oxygenation of the carcinogen DCA to glyoxylic acid. Biochemistry Journal, 331(2):371-374.
- 52 ^{25W3-102} Tong Z, Board PG, Anders MW 1998b. Glutathione transferase zeta-catalyzed biotransformation of dichloroacetic acid and other alpha-haloacids. Chemical research in toxicology, 11: 1332-1338.
- 53 ^{25W3-106a} U.S. EPA 2003. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System, Dichloroacetic acid (CASRN 79-43-6). <http://www.epa.gov/iris/subst/0654.htm>, Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007)
- 53a ^{26I-45} U.S. EPA. 2003b. Integrated Risk Information System (IRIS). National Center for Environmental Assessment, Washington, D.C; <http://www.epa.gov/iris>.
- 54 ^{19W3-42, 25W3-110} U.S. EPA 1999. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft). Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.
- 55 ^{25W3-111} U.S. EPA 1998a. Environmental Protection Agency. 40CFR Parts 9, 141, and 142. National Primary Drinking Water Regulations: Disinfectants and Disinfection Byproducts;

Final Rule, Federal Register 63: 69390-69476.

- 56 ^{25W3-115} U.S. EPA 1991. Environmental Protection Agency. Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid: Implication for risk assessment. Document No. HERL-0820. Research Triangle Park, NC: Health Effects Research Laboratory, U.S. EPA.
- 57 ^{19W3-43, 25W3-116} U.S. EPA 1986. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment, Federal Register 51(185): 33992-34003.
- 58 ^{27N-C36} Walgren JE, Kurtz DT, McMillan JM. 2000. The effect of the trichloroethylene metabolites trichloroacetate and dichloroacetate on peroxisome proliferation and DNA synthesis in cultured human hepatocytes. Cell Biol Toxicol. 16(4):257-73.
- 59 ^{25W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorinated acetic acids (chemical draft 2003/20).
- 60 ^{25W3-121} Woodard G, Lange SW, Nelson KW et al. 1941. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 23:78-82.
- 61 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

トリクロロ酢酸 (trichloroacetic acid)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称 : トリクロロ酢酸

CAS No. : 76-03-9

分子式 : $C_2HCl_3O_2$ / CCl_3COOH

分子量 : 163.4

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

物理的性状 : 刺激臭のある無色で吸湿性の結晶

沸点 (°C) : 198°C

融点 (°C) : 58°C

密度 : 1.6 g/cm³

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) : 1.7

蒸気圧 : 133 Pa (51°C)

その他 (相対蒸気密度 (空気=1)) : 5.6

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途 : 医薬品の原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装剥離剤、除タンパク剤、生体内タンパク・脂質の分画剤として使用される。(13901)

水道においては、ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤 (塩素) とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである。

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) : 0.3 (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) : 0.1 (P) (第2版)、0.2 (第3版ドラフト)

EU (mg/l) : なし

USEPA (mg/l) : ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06

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

年度		測 定 地点数	指針値 (0.3 mg/ℓ) に対して											
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過	
H12	原水	199	199	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	127	127	0	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	0
	地下水	66	66	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	0
	浄水	1121	1113	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	632	626	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	36	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	453	451	2	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	0

(指針値の超過状況)

	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 / 1,135			0 / 248	0 / 240	0 / 259	0 / 189	0 / 199
浄水	1 / 6,096			1 / 1,264	0 / 1,273	0 / 1,314	0 / 1,124	0 / 1,121

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

○平成12年度厚生科学研究「水道における化学物質の毒性、挙動及び低減化に関する研究」によれば、9水道事業者の平成10～11年度におけるハロ酢酸9物質の検出状況は下表のとおりである。

浄水	測定 地点数	0.05 mg/ℓを100%としたとき、								
		定量下 限以下	定量超 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 80%以下	80%超過 100%以下
モノクロロ酢酸	380	365	15							
ジクロロ酢酸	529	43	256	176	49	5				
トリクロロ酢酸	528	86	212	168	40	18	3	1	1	
ブromo酢酸	264	260	4							
ジブromo酢酸	264	106	158							
(以上 HAA5 合計)	264	7	87		126		34		9	1
トリブromo酢酸	116	116								
ブromokloro酢酸	331	92	224	15						
ブromodichloro酢酸	116	62	54							
ジブromokloro酢酸	116	65	39	11	1					

6. 測定手法（厚生労働省 2003）

溶媒抽出 GC-MS 法又は溶媒抽出 GC 法（ECD）により測定できる。定量下限値（CV20%）は、どちらも $1\mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

トリクロロ酢酸はラットでは消化管から（Schultz et al. 1999^{W3-87}）、ヒトでは経皮及び経口経路の両方で急速に吸収される（Kim & Weisel 1998^{W3-50}）。ラットへの経口及び静脈内投与では、トリクロロ酢酸は血漿中タンパク質とかなり結合することが明らかであり（Schultz et al. 1999^{W3-87}, Templin et al. 1993^{W3-100}, Yu et al. 2000^{W3-122}）、肝臓へも分布する。肝臓中で代謝されるトリクロロ酢酸の量は比較的少ない。放射性同位体でラベルしたトリクロロ酢酸を、20 又は 200 mg/kg の用量でラット及びマウスに経口投与すると、二酸化炭素、グリオキシル酸、シュウ酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸の生成が認められた。著者は、トリクロロ酢酸が還元的脱ハロゲン化によりジクロロ酢酸に代謝されるとした（Larson & Bull 1992^{W3-53}）。さらに、ジクロロ酢酸が還元的脱ハロゲン化によりクロロ酢酸になり、最終的にチオジグリコール酸となる代謝経路が提案されている（Bull 2000^{W3-13}）。しかし、他の研究者らは、ジクロロ酢酸への代謝は分析のアーティファクトから、以前の研究では過

剰に報告されている可能性があるとしている (Lash et al. 2000^{W3-54})。F344 ラットに放射性同位体ラベルしたトリクロロ酢酸を静脈内に 0、6.1、61、300 $\mu\text{mol/kg}$ (約 0、1、10、又は 50 mg/kg) 投与すると、投与された放射線量の 84%が 24 時間以内に尿中に排泄された。血漿、尿、肝臓のホモジネートの高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いた分析では、シュウ酸、グリオキサル酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸はいずれも検出されず、ラットではトリクロロ酢酸があまり代謝されないことが示唆された (Yu et al. 2000^{W3-122})。排泄の主なルートは、尿を介してである (Schultz et al. 1999^{W3-27}, Templin et al. 1993^{W3-100}, Yu et al. 2000^{W3-122})。F344 雄ラットへのトリクロロ酢酸 500 $\mu\text{mol/kg}$ (約 80 mg/kg) の単回静脈内投与では、血中からのトリクロロ酢酸のクリアランスの約 40%は腎クリアランスによるものであり、糞への排泄は無視できる程度であった (Schultz et al. 1999^{W3-27})。代謝が最小限であるという観察から、著者は投与されたトリクロロ酢酸の残りの 54%は、組織の取り込みによって血中から除去されたとしている。82 mg/kg を静脈内投与されたラットでのトリクロロ酢酸の半減期は 8 時間であった (Schultz et al. 1999^{W3-27})。テトラクロロエチレン (代謝されてトリクロロ酢酸になる) の吸入に関する研究から、ラット及びヒトの相対的な排泄速度のデータが数少ないながら得られている (Volkel et al. 1998^{W3-118})。ヒトにおけるトリクロロ酢酸の尿からの排泄の平均半減期は 45.6 時間であり、ラットの 11.0 時間と比較すると、ラットでの排泄はヒトより速いことが示唆される。しかし、これらの相違がテトラクロロエチレンの代謝の違いによる可能性もある。

7.2 ヒトへの影響

トリクロロ酢酸は、16.9%～50%の濃度で長年にわたり皮膚のピーリング (剥離) 処置剤として臨床的に使用されている。この処置では、処置後最初の数日間にわずかな紅斑及び浮腫が生じ、続いて死んだ皮膚が剥落する。病理組織学的には、トリクロロ酢酸による皮膚障害は、表皮の喪失、暴露初期の炎症反応、及びコラーゲンの変性が特徴的である (Moy et al. 1996^{W3-69}, Tse et al. 1996^{W3-103})。トリクロロ酢酸を生殖器の疣への塗布治療に用いた 2 例で、外陰前庭部の顕著な紅斑及び圧痛 (tenderness) が 2～15 週間続いたと報告されている (Nunns & Mandal 1996^{W3-74})。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

トリクロロ酢酸の、ラット及びマウスにおける経口 LD₅₀ は、それぞれ 3320 mg/kg 及び 4970 mg/kg と報告されている (Woodard et al. 1941^{W3-121})。投与された動物は、直ちに昏睡又は半昏睡状態に陥り、36 時間以内に、完全に回復するか昏睡状態のまま死に至った。

(2) 短期毒性試験

雄の B6C3F₁ マウスを用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.1、0.5、2.0 g/L (0、25、125、500 mg/kg/day) での 3 又は 10 週間の飲水投与試験が実施され、肝臓での酸化的 DNA 損傷が評価された。3 週間後、肝重量は 2 つの高濃度群で増加し、ラウリン酸の 12-ヒドロキシル化も増加していた。10 週間後、2 つの高濃度群での肝臓の絶対及び相対重量の増加、シアン耐性 palmitoyl-CoA oxidase 活性の用量相関性の上昇、ラウリン酸の 12-ヒドロキシル化の亢進、ペルオキシゾーム増生の増加が認められた。これらの肝臓での影響に基づき NOAEL は 25 mg/kg/day であるとされた (Parrish et al. 1996^{W3-76})。

雄の Sprague-Dawley ラットを用いて、トリクロロ酢酸の 0.5 g/L (約 312 mg/kg/day) での 10、20、30 日間の飲水投与試験が実施された。被験物質投与に起因する体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査での変化は認められなかった。この試験における NOAEL は 312 mg/kg/day であった (Parnell et al. 1988^{W3-75})。

6 匹の雄の F344 ラット及び 8 匹の雄の B6C3F₁ マウスを用いて、トリクロロ酢酸の 500 mg/kg/day での 10 日間の強制経口投与試験が実施された。両動物種とも、相対肝重量及びシアン耐性 palmitoyl-CoA oxidase 活性の上昇が認められた。相対腎重量の変化は認められなかった。この試験における肝臓に対する影響の LOAEL はラット及びマウス共に 500 mg/kg/day であった (Goldsworthy & Popp 1987^{W3-32})。

雄の Sprague-Dawley ラット (各群 10 匹) を用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.05、0.5、5.0 g/L (0、4.1、36.5、355 mg/kg/day) での 90 日間の飲水投与試験が実施された。2 つの高濃度群で、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。最高濃度群では、肝細胞の局所的肥大、肝細胞腫脹、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシゾ

ーム β 酸化活性の上昇が認められた。この試験における NOAEL は 36.5 mg/kg/day であった (Mather et al. 1990^{W3-60})。

雄の B6C3F₁ マウスを用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.3、1.0、2.0 g/L (0、75、250、500 mg/kg/day : この系統における飲水量及び体重の既定値から算出) での 14 日間の飲水投与試験が実施された。肝重量の用量依存的増加が 0.3 g/L 群以上で認められ、1.0 g/L 群では統計的に有意であった。この影響に基づき、NOAEL は、75 mg/kg/day であった (Sanchez & Bull 1990^{W3-84})。

雄の Wistar ラット (各群 5~6 匹) を用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.025 g/L (0、3.8 mg/kg/day) での 10 週間の飲水投与試験が実施された。体重の減少、血清中の脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化 (コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の亢進、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下) 及び腎グルタチオン値の減少が認められた。肝臓の相対重量、血清中の肝臓の酵素活性及び肝臓のグルタチオンレベルの変化は認められなかった (Acharya et al. 1995^{W3-2})。追加試験が同様の試験プロトコール及び濃度で実施され、肝及び腎の病理組織学的変化がわずかに認められた (Acharya et al. 1997^{W3-1})。これらの影響に基づき、試験に用いた単一用量である 3.8 mg/kg/day が最小の LOAEL とされた (Acharya et al. 1995^{W3-2}, 1997^{W3-1})。

(3) 長期毒性試験

雌の B6C3F₁ マウスを用いて、トリクロロ酢酸の 0、2.0、6.67、20.0 nmol/L (0、0.3、1.1、3.3 g/L) での 51 又は 82 週間の飲水投与試験が実施された (投与量は雌 B6C3F₁ マウスのデフォルト飲水量に基づくと 0、78、262、784 mg/kg/day)。この試験では、被験物質投与に起因した体重の減少及び肝臓の相対重量の増加が認められた。262 mg/kg/day 以上の群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められたことに基づき、WHO は本試験での NOAEL を 78 mg/kg/day と判断した (Pereira 1996^{W3-77})。

雄の F344 ラットを用いて、トリクロロ酢酸塩 (trichloroacetate) の 0、0.05、0.5、5.0 g/L (0、3.6、32.5、364 mg/kg/day) での 2 年間の飲水投与試験が実施された。364 mg/kg/day 群では、体重の減少、肝臓の絶対重量の減少 (相対重量は減少なし)、血清中アラニン-ア

ミノ基転移酵素活性、シアン耐性パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の増加が認められた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化は認められなかった。放射性ラベルしたチミジンの取り込みの測定では、肝細胞増殖亢進の証拠は認められなかった。32.5 mg/kg/day 群では、血清中アスパラギン酸-アミノ基転移酵素活性の有意な減少が認められた。著者は、この影響は有害影響でないとした。非腫瘍性影響に基づき、本試験での NOAEL は 32.5 mg/kg/day であった (DeAngelo et al. 1997^{W3-22})。

(4) 生殖・発生毒性試験

妊娠 Long-Evans ラットを用いて、トリクロロ酢酸の 0、330、800、1200、1800 mg/kg/day での妊娠 6 日から 15 日の強制経口投与試験が実施された。800 mg/kg/day 以上の群で、母動物の体重増加抑制、母動物の脾臓及び腎臓重量の用量依存性の増加（肝臓では認められなかった）、吸収胚の増加が認められた。330 mg/kg/day 以上の群で、胎児体重及び体長の有意な減少、軟組織（主に心血管及び腎臓系）の奇形発生率の増加が認められた。眼窩の骨格奇形及び水腎症も認められた。WHO は、体重増加抑制に基づき、母動物毒性の LOAEL は 330 mg/kg/day とした。また、催奇形性及び胎児の成長への影響に基づき、発生毒性の LOAEL は 330 mg/kg/day であった。NOAEL は同定できなかった (Smith et al. 1989^{W3-90})。

妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いて、トリクロロ酢酸の 0、2.73 g/L (0、290 mg/kg/day) での妊娠 1 日から 22 日の飲水投与試験が実施された。対照群と比較して、投与群の母動物の有意な体重増加抑制が認められた。生殖影響として、胚吸収及び心臓の軟組織奇形の増加が認められた。体重増加抑制に基づき、母動物毒性の LOAEL は、投与された唯一の用量である 290 mg/kg/day であり、生殖・発生毒性の LOAEL もこの値であった (Johnson et al. 1998^{W3-44})。

トリクロロ酢酸の胎児の心臓に対する催奇形性を検討するため、雌の Sprague-Dawley ラット (20 匹) の妊娠 6 日から 15 日まで、300 mg/kg/day のトリクロロ酢酸を強制経口投与する試験が実施された。妊娠 21 日の胎児の心臓について解剖学的検査及び病理組織学的検査が実施された。母動物への毒性としては体重の増加抑制（対照群に比べ 3%の低下）が認められた。妊娠 21 日の胎児の体重は、対照群に比べ 9%低い値であった。しかし、胎児あたり及び同腹児あたりの心奇形の発生率は、対照群と比べて統計的に異ならなかった。

(Fischer et al. 2001^{27N-C16})。

トリクロロ酢酸の催奇形性は、非哺乳類であるヒドラ (*Hydra attenuata*) を用いた発生毒性スクリーニング試験では認められなかった (Fu et al. 1990^{W3-29})。

(5) 遺伝毒性試験

トリクロロ酢酸は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA100 株において代謝活性化なしの条件下で変異原性を示さなかったが (Rapson et al. 1980^{W3-79})、マウスにおける 3 種の *in vivo* 染色体異常試験、すなわち骨髄細胞試験、小核試験、精子頭部異常試験では陽性の結果を示した (Bhunya & Behera 1987^{W3-10})。ネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) を用いた Ames 試験の変法では、陰性・陽性の混在した結果であった (DeMarini et al. 1994^{W3-25}, Giller et al. 1997^{W3-31})。トリクロロ酢酸はマウスリンフォーマ試験では弱い変異原性を示したが (Harrington-Brock et al. 1998^{W3-34})、DNA 鎖切断試験では陰性・陽性の混在した結果であり (Chang et al. 1991^{W3-15}, Nelson & Bull 1988^{W3-73})、培養ヒト末梢リンパ球を用いた試験では染色体の損傷は認められなかった (Mackay et al. 1995^{W3-59})。

(6) 発がん性試験

B6C3F₁ マウス (雄 : 1 群 11~35 匹、雌 : 1 群 10 匹) を用いて、トリクロロ酢酸の 0、1.0、2.0 g/L (約 0、178、319 mg/kg/day) での 37 又は 52 週間の飲水投与試験が実施された。肝細胞がんの発生率の上昇が雄の両投与群で認められた。雌の投与群ではいずれも腫瘍の増加は認められなかった (Bull et al. 1990^{W3-13})。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 50 匹) を用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.05、0.5、5 g/L (0、8、71、595 mg/kg/day) での 60 週間の飲水投与試験が実施された。2 つの高濃度群で、総肝細胞腫瘍 (腺腫及びがんの両方) の発生率が対照群に比べ有意に増加した (対照群 13.3%、71 mg/kg/day 群 37.9%、595 mg/kg/day 群 55.2%) (U.S. EPA 1991^{W3-115})。続いて実施された雌雄の B6C3F₁ マウス (雄 50 匹、雌 55 匹) を用いた 4.5 g/L (583 mg/kg/day) での 94 週間の飲水投与試験においても、総肝細胞腫瘍の発生率の有意な増加が認められた (U.S. EPA 1991^{W3-115})。

雄の F344 ラット（各群 50 匹）を用いて、トリクロロ酢酸の 0、0.05、0.5、5.0 g/L（0、3.6、32.5、364 mg/kg/day）での 104 週間の飲水投与試験が実施されたが、トリクロロ酢酸の発がん性の証拠は認められなかった（DeAngelo et al. 1997^{W3-22}）。

雌の B6C3F₁ マウスを用いて、トリクロロ酢酸塩（trichloroacetate）の 0、0.3、1.1、3.3 g/L（約 0、78、262、784 mg/kg/day）での 51 又は 82 週間の飲水投与試験が実施された。投与開始後 51 週の 784 mg/kg/day 群では、25%の動物に肝臓がんが認められたが、他の群では全く認められなかった。投与開始後 82 週の 784 mg/kg/day 群では、肝細胞病変巣、腺腫及びがんの発生率が有意に上昇した。投与開始後 82 週では、262 mg/kg/day 群でも肝細胞病変巣及びがんが有意に上昇した。これらの病変部位を染色すると、大部分が好塩基性、又は好塩基性と好酸性の混合であり、グルタチオン S 転移酵素 π の発現を欠いており、腫瘍形成へのペルオキシゾーム増殖の関与と整合していた（Pereira 1996^{W3-78}）。

トリクロロ酢酸により誘発された雄 B6C3F₁ マウスの肝腫瘍では、K-及び H-ras 癌原遺伝子の変異パターンへの被験物質投与の影響が認められなかったことから、著者はトリクロロ酢酸は腫瘍イニシエーターではなくプロモーターであるとしている（Ferreira-Gonzalez et al. 1995^{W3-28}）。

最近行われたいくつかのメカニズムに関する研究で、腫瘍のイニシエーターである N-methyl-N-nitrosourea を前投与したマウスにおいても、トリクロロ酢酸の肝腫瘍のプロモーター作用が報告されている（Latendresse & Pereira 1997^{W3-55}, Pereira & Phelps 1996^{W3-78}, Tao et al. 1996^{W3-99}）。

Bull はトリクロロエチレンおよびその代謝物によるマウス肝発がんの機序をまとめた総説（Bull 2000^{W3-13, 27N-C33}）の中で、トリクロロ酢酸によるマウス肝の発がんの機序についても考察している。Bull は、遺伝毒性、ペルオキシゾーム増殖を介する機序、肝細胞の複製率および死亡率の変更の 3 つについて検討を加え、トリクロロ酢酸は直接 DNA を損傷しないようであるとし、最もありそうな肝発がんの機序として、イニシエートされた細胞のクローン増殖を挙げている。

一方、トリクロロ酢酸は齧歯類の肝細胞に対するマイトジェンであり、ペルオキシゾーム増殖を引き起こす。Walgren ら (Walgren et al. 2000^{27N-C36}) はトリクロロ酢酸によるヒトの肝がん誘導の可能性およびトリクロロ酢酸のヒト肝細胞に対するマイトジェン作用およびペルオキシゾーム増殖作用を明らかにするために、ヒト肝の初代培養細胞を用いてトリクロロ酢酸の影響を調べた。その結果、ヒト肝細胞ではトリクロロ酢酸の作用によるペルオキシゾーム増殖が低く、トリクロロ酢酸はヒト肝細胞に対する完全マイトジェンではないことが明らかになった。これらのことから、Walgren は、ヒト細胞はトリクロロ酢酸等のペルオキシゾーム増殖因子に対する感受性が齧歯類細胞に比較して低く、ヒトはトリクロロ酢酸の肝発がん作用を受けない可能性があるとしている。ただし、EPA (U.S. EPA 2003) はペルオキシゾーム増殖がトリクロロ酢酸によるマウス肝発がんの鍵を握っているかどうかは明らかではないとしている。

トリクロロ酢酸によるマウス肝がん誘導の機序として、Tao ら (Tao et al. 1998^{26N-C33, 27N-C57})、Ge ら (Ge et al. 2001^{26N-C15, 27N-C20}) は DNA のメチル化との関係を研究している。Tao らは腫瘍 DNA 中での 5-メチル-シトシン (5MeC) の減少で示される DNA のメチル化の低下が腫瘍のプロモーションに関わっているとしている。MNU (N-methyl-N-nitrosourea) でイニシエートされた雌 B6C3F₁ マウスに 25 mmol/L のトリクロロ酢酸を 44 週間にわたり飲水投与したところ、肝細胞腺腫およびがんの DNA 中の 5MeC はがん化していない部分に比較してそれぞれ、40%、51%減少していた。

Ge ら (Ge et al. 2001^{26N-C15, 27N-C20}) は 500 mg/kg のトリクロロ酢酸を飲水投与した雌 B6C3F₁ マウスにおいて、投与開始 24、36、48、72、96 時間後の肝細胞 DNA のメチル化と細胞増殖を調べた。投与群では 72、96 時間後の肝細胞の細胞分裂が対照に比較して上昇しており、肝細胞の c-myc 遺伝子のプロモータ部分における DNA のメチル化が低下していた。著者は、トリクロロ酢酸は DNA の複製を促進し、新規に合成された DNA 鎖のメチル化を妨げることによりメチル化の低下を引き起こし、この作用がトリクロロ酢酸の発がんの機序に関係しているとしている。

以上のように、最近になってトリクロロ酢酸によるマウスの発がん機序に関する研究が多数行われているが、EPA は現在までの証拠は、いずれの機序が観察された腫瘍反応の原

因となっているかを判定するのには十分ではないとしている (U.S. EPA 2003^{W3-104a})。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC では、トリクロロ酢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 1995)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003)

トリクロロ酢酸はマウスの肝臓に腫瘍を誘発することが示されている。*in vitro* の変異原性試験及び染色体異常試験では陰性・陽性の混在する結果を示し、*in vivo* の試験では染色体異常を引き起こすことが報告されている。

トリクロロ酢酸の発がん性の証拠は1種の動物に限られることから、トリクロロ酢酸塩 (trichloroacetate) の2年間の飲水投与試験 (DeAngelo et al. 1997^{W3-22}) でのラットの体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加及び肝臓の病理組織学的変化を指標にした NOAEL 32.5 mg/kg/day を基に、不確実係数 1000 を用いて、TDI として 32.5 µg/kg が算出された。不確実係数は、個体差及び種差の係数として 100、多世代の生殖毒性試験及び2種の動物での発生毒性試験がないこと及びその全病理組織学的データがないことについての係数 10 を含んでいる。

〔参考〕

TDI を 32.5 µg/kg/day とし、ヒトの体重を 60 kg、1日の飲水量を 2 L と仮定し、飲料水に 20% を割り当てると、トリクロロ酢酸のガイドライン値は 200 µg/L (端数処理値) と算出される。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 2000)

・経口 RfD : 項目なし

ただし、Drinking water criteria document, final draft (U.S. EPA 2003^{W3-104a}) の情報では、F344 ラットの2年間飲水投与試験での肝臓の病理組織学的変化についての NOAEL 32.5

mg/kg/day に基づき、不確実係数 1000（種差 10×個人差 10×データベース不足 10）を適用して、RfD を 0.03 mg/kg/day と算出している。

〔参考〕

同 Drinking water criteria document, final draft (U.S. EPA 2003^{W3-104a}) では、Lifetime Health Advisory (Lifetime HA, 生涯健康勧告値) を下記の式により 0.02 mg/L としている。

$$\text{Lifetime HA (mg/L)} = \text{DWEL} \times \text{RSC}$$

$$\text{DWEL (Drinking water equivalent level. mg/L)}$$

$$= \text{RfD} \times \text{BW (70 kg)} / \text{WI (Drinking water intake. 2 L/day)}$$

$$\text{RSC (Relative source contribution. 総暴露量の飲料水への配分)} = 20\%$$

・発がん性

米国 EPA (U.S. EPA 2003^{W3-104a}) は、トリクロロ酢酸を、1986 年の EPA 発がん性物質リスク評価指針 (U.S. EPA 1986^{W3-116}) に基づき、グループ C、すなわち「ヒトに対して発がん性をもつかもかもしれない物質 (possible human carcinogen)」に分類した。その理由は、トリクロロ酢酸のヒトの発がんデータがなく、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみがあること、ラットでの発がん性が認められないこと、遺伝毒性試験の結果に一貫性がなく、トリクロロ酢酸に点突然変異性がないとみられることである。また、1999 年の EPA 発がん性物質リスク評価指針提案 (U.S. EPA 1999^{W3-110}) に基づくと、「トリクロロ酢酸の発がん性を示唆する証拠はあるが、ヒトへの発がん性の評価にはデータは十分ではない」とした。

参考文献

- 1 ^{25W3-1} Acharya S, Mehta K, Rodrigues S et al. 1997. A histopathological study of liver and kidney in male Wistar rats treated with subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid. *Experimental Toxicology and Pathology*, 49:369-373.
- 2 ^{25W3-2} Acharya S, Mehta K, Rodrigues S et al. 1995. Administration of subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid to male Wistar rats to study the interactive toxicity. *Toxicology Letters*, 80:97-104.
- 3 ^{25W3-10} Bhunya SP and Behera BC 1987. Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: Bone marrow chromosome aberration, micronucleus and spermhead abnormality in the mouse. *Mutation Research*, 188:215-221.
- 4 ^{25W3-13} Bull RJ 2000. Mode of action of liver introduction by trichlorethylene and its metabolites trichloroacetate and dichloroacetate, 108 (Suppl 2); 241-259.
- 5 ^{25W3-14} Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA et al. 1990. Liver tumor induction in B6C3F₁ mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology*, 63:341-359.
- 6 ^{25W3-15} Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB 1991. Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 20:277-288.
- 7 ^{25W3-22} DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM et al. 1997. Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 52:425-445.
- 8 ^{25W3-25} DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML 1994. Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA 100. *Mutagenesis*, 9: 429-437.
- 9 ^{25W3-28} Ferreira-Gonzalez A, DeAngelo AB, Nasim S et al. 1995. Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3F₁ male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Carcinogenesis*, 16(3): 495-500.
- 10 ^{26N-C11, 27N-C16} Fisher JW, Channel SR, Eggers JS et al. 2001. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? *Int J Toxicol*. 20(5):257-67.
- 11 ^{25W3-29} Fu L, Johnson EM, Newman LM 1990. Prediction of the developmental toxicity hazard potential of halogenated drinking water disinfection by-products tested by the *in vitro* hydra assay. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 11:213-219.
- 12 ^{26N-C15, 27N-C20} Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA. 2001. The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in B6C3F₁ mice. *J Biochem Mol Toxicol*. 15(2): 100-6.
- 13 ^{25W3-31} Giller S, Le Curieux F, Erb F et al. 1997. Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*, 12(5):321-328.
- 14 ^{25W3-32} Goldsworthy TL and Popp JA 1987. Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88:225-233.
- 15 ^{25W3-34, 44E216-266} Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products; diand trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5278Y/TK+/-

-3.7.2C mouse lymphoma cells. Mutation Research. 413: 265-276.

- 16 ^{25W3-39a} IARC. 1995. International Agency for Research on Cancer. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer. (IARC *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Volume 63).
- 17 ^{25W3-44} Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ 1998. Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. Journal of the American College of Cardiology, 32(2):540-545.
- 18 ^{25W3-50} Kim H and Weisel CP 1998. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 8(4):555-575.
- 19 ^{25W3-53} Larson, JL and Bull, RJ 1992. Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 115: 268-277.
- 20 ^{25W3-54} Lash, LH, Fisher JW, Lipscomb JC et al. 2000. Metabolism of trichloroethylene. Environmental Health Perspectives, 108(Suppl. 2): 177-200.
- 21 ^{25W3-55} Latendresse JR and Pereira MA 1997. Dissimilar characteristics of N-methyl-N-nitrosourea-initiated foci and tumors promoted by dichloroacetic acid or trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F₁ mice. Toxicologic Pathology, 25(5): 433-440.
- 22 ^{25W3-59} Mackay JM, Fox V, Griffiths K et al. 1995. Trichloroacetic acid: investigation into the mechanism of chromosomal damage in the *in vitro* human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test. Carcinogenesis, 16(5): 1127-1133.
- 23 ^{25W3-60} Mather GG, Exon JH, Koller LD 1990. Subchronic 90-day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. Toxicology, 64: 71-80.
- 24 ^{25W3-69} Moy, LS, Peace S, Moy RL 1996. Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. Dermatologic Surgery, 22(5):429-32.
- 25 ^{25W3-73} Nelson MA and Bull RJ 1988. Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. Toxicology & Applied Pharmacology, 94:45-54.
- 26 ^{25W3-74} Nunns D and Mandal D 1996. Tri-chloroacetic acid: a cause of vulvar vestibulitis. Acta Dermato-Venereologica, 76:334.
- 27 ^{25W3-75} Parnell MJ, Koller LD, Exon JH 1988. Assessment of hepatic initiation-promotion properties of trichloroacetic acid. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 17:429-436.
- 28 ^{25W3-76} Parrish JM, Austin EW, Stevens DK et al. 1996. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F₁ mice. Toxicology, 110:103-111.
- 29 ^{25W3-77} Pereira MA 1996. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F₁ mice. Fundamental and Applied Toxicology, 31: 192-199.
- 30 ^{25W3-78} Pereira MA and Phelps JB 1996. Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of N-methyl-N-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F₁ mice. Cancer Letters, 102:133-141.
- 31 ^{25W3-79} Rapson WH, Nazar MA, Butsky VV 1980. Mutagenicity produced by aqueous

- chlorination of organic compounds. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 24:590-596.
- 32 ^{25W3-84} Sanchez IM and Bull RJ 1990. Early induction of reparative hyperplasia in B6C3F₁ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology, 64: 33-46.
 - 33 ^{25W3-87} Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A et al. 1999. Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 158(2): 103-114.
 - 34 ^{25W3-90} Smith MK, Randall JL, Read EJ et al. 1989. Teratogenic effects of trichloroacetic acid in the rat. Teratology, 40: 445-451.
 - 35 ^{25W3-99} Tao L, Li K, Kramer PM et al. 1996. Loss of heterozygosity on chromosome 6 in dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced liver tumors in female B6C3F₁ mice. Cancer Letters, 108: 257-261.
 - 36 ^{25N-C7, 26N-C33, 27N-C57} Tao L, Kramer PM, Ge R, Pereira MA. 1998. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F₁ mice. Toxicol Sci. 43(2):139-44.
 - 37 ^{25W3-100} Templin MV, Parker JC, Bull RJ 1993. Relative formation of dichloroacetate and trichloroacetate from trichloroethylene in male B6C3F₁ mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 123: 1-8.
 - 38 ^{25W3-103} Tse Y, Ostad A, Lee H et al. 1996. A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels: glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. Dermatologic Surgery, 22:781-786.
 - 39 ^{25W3-104a} U.S. EPA 2003. Environmental Protection Agency. Addendum to drinking water criteria document for monochloroacetic acid and trichloroacetic acid. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460.
 - 40 ^{27I} U.S. EPA. 2000. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System, Trichloroacetic acid (CASRN 76-03-9). <http://www.epa.gov/iris/subst/0655.htm>
 - 41 ^{19W3-42, 25W3-110} U.S. EPA 1999. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. (SAB Review Draft). Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.
 - 42 ^{25W3-115} U.S. EPA 1991. Environmental Protection Agency. Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid: Implication for risk assessment. Document No. HERL-0820. Research Triangle Park, NC: Health Effects Research Laboratory, U.S. EPA.
 - 43 ^{19W3-43, 25W3-116} U.S. EPA 1986. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment, Federal Register 51(185): 33992-34003.
 - 44 ^{25W3-118} Volkel W, Friedwald M, Lederer E et al. 1998. Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and Nacetyl-s-(trichlorovinyl)-l-cysteine in rats and humans after inhalation. Toxicology and Applied Pharmacology, 153:20-27.
 - 45 ^{27N-C36} Walgren JE, Kurtz DT, McMillan JM. 2000. The effect of the trichloroethylene metabolites trichloroacetate and dichloroacetate on peroxisome proliferation and DNA synthesis in cultured human hepatocytes. Cell Biol Toxicol. 16(4):257-73.

- 46 ^{25W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Chlorinated acetic acids (chemical draft 2003/20).
- 47 ^{25W3-120} WHO 2000. World Health Organization. Environmental health criteria 216. disinfectants and disinfectant by-products. World Health Organization, Geneva, Available at: <http://www.inchem.org/>
- 48 ^{25W3-121} Woodard G, Lange SW, Nelson KW et al. 1941. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 23:78-82.
- 49 ^{25W3-122} Yu K O, Barton HA, Mahle DA et al. 2000. *In vivo* kinetics of trichloroacetate in male Fisher 344 rats. Toxicological Sciences, 54:302-311.
- 50 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

ホルムアルデヒド (formaldehyde)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：ホルムアルデヒド (別名メチルアルデヒド、メタナール)
CAS No.：50-00-0
分子式：HCHO
分子量：30.03

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称：ホルムアルデヒド
物理的性状：特徴的な臭気のある気体
沸点 (°C)：-20
融点 (°C)：-92
比重 (水=1)：0.8
水への溶解性：非常によく溶ける
蒸気圧 (mg/L (°C))：—
相対蒸気密度 (空気=1)：1.08
引火点：引火性ガス
発火温度：430°C
爆発限界：7～73 vol% (空气中)

(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、水中のアミン等の有機物質と塩素、オゾン等の消毒剤が反応して生成される。主要な構成物資として、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒド等がある。

ホルマリン (ホルムアルデヒド水溶液)：石炭酸系・尿素系・メラミン系合成樹脂原料、ポリアセタール樹脂原料、界面活性剤、ヘキサメチレンテトラミン、ペンタエリスリトール原料、農薬、消毒剤、その他一般防腐剤、有機合成原料、ビニロン、パラホルムアルデヒド (13901)

水道では、エポキシ樹脂塗料及びアクリル樹脂塗料の原料として使用される。

使用実績：名称：ホルムアルデヒド（ホルマリン）

使用量：－

生産量：1,263,881 t（ホルマリン）

輸出量：1,007,095 t（ホルムアルデヒド）

輸入量：3,850 t（ホルムアルデヒド）

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.9 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed.）

0.08 mg/L （日本 水質基準）

* mg/L （Codex NMW）

0.9 mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

* mg/L （U.S EPA MCLG）

* mg/L （U.S EPA MCL）

* mg/L （EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準 0.008 mg/L、給水装置基準 0.05 mg/L、労働安全衛生法×

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

年度		測 定 地点数	指針値(0.08 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	225	219	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	145	141	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	73	72	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	1,104	1,046	38	9	7	2	0	1	0	0	0	1	
	表流水	623	583	23	7	6	2	0	1	0	0	0	1	
	ダム・湖沼水	36	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	445	427	15	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

（指針値の超過状況）

	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	1 / 1,259	/	/	0 / 275	0 / 255	0 / 284	1 / 220	0 / 225
浄水	1 / 5,979	/	/	0 / 1,239	0 / 1,244	0 / 1,290	0 / 1,102	1 / 1,104

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 (厚生労働省 2003)

誘導体化-溶媒抽出 GC-MS 法により測定できる。

誘導体化-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

7.1 体内動態及び代謝

概要

吸入、経口、または経皮曝露後のホルムアルデヒドの毒性動態が、多数の研究者によりいくつかの動物種によって報告されている。検討したすべての動物における毒性動態は、動物種間で同等である。ホルムアルデヒドはすべての細胞に不可欠な代謝中間体である。これはセリン、グリシン、メチオニン、及びコリンの正常な代謝中に生成され、さらに N-、S-、及び O-メチル化合物の脱メチル化によっても生成される。ホルムアルデヒドのギ酸塩への酸化後、炭素原子はさらに酸化されて二酸化炭素 (CO₂) となるか、またはテトラヒドロ葉酸依存性一炭素生合成経路を経由してプリン、チミジン、及びアミノ酸に取り込まれる。外因性ホルムアルデヒドは、気道及び消化管から容易に吸収されるが、皮膚適用後の吸収は不十分であると思われる。ホルムアルデヒドは酵素ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼによって代謝されてギ酸となるが、これは初回接触部位で起こると思われる。中間の代謝の成分が正常であると、ホルムアルデヒドまたはギ酸塩は、いずれも身体のどの組織にも有意な程度には保存されない。ギ酸塩は尿中に排泄されるか (主にギ酸として)、その他の細胞分子に取り込まれるか、または酸化されて二酸化炭素となって呼出されるかのいずれかである。

吸収

ホルムアルデヒドは摂取後消化器系から吸収される。Eells et al. (1981) は、ホルムアルデヒド溶液 120 mL (ホルマリンとして 624 mg/kg) を飲み込んだ 41 歳の女性の例について

述べた。ギ酸がホルムアルデヒド摂取直後に血中に蓄積した。Burkhart et al. (1990) は、自殺を試みてメタノール入りのホルムアルデヒド溶液 4 オンスを飲み込んだ 58 歳の男性の例について述べている。血中メタノール濃度は 12 時間の観察期間を通して上昇し続けた。ホルムアルデヒドについての見かけの半減期は 3.3 時間であった。

分布・代謝

Galli et al. (1983) による試験では、マウス及びラットにおける ^{14}C -ホルムアルデヒドと乳蛋白質との間の複合体の吸収、運命、及び排泄と、その毒性学的意義を検討した。雄の Sprague-Dawley ラットに ^{14}C -標識グラナチーズ 2.2 g (18 μCi) を単回経口投与した。ラットの群を飼料摂取終了後 4、8、16、32、及び 64 時間に屠殺した。血液、肝臓、消化管、腎臓、脾臓、精巣、脳、筋肉、及び脂肪組織を採取し、尿及び糞を代謝チャンバーから採取した。いずれの場合にも、生体試料は摘出後直ちに冷凍し、放射能の測定に使用するまで保存した。投与 32 時間以内に、ラットでは放射能の 67% が糞及び尿中に排泄され、放射能の 28% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼出され、摂取したチーズからの吸収が示唆された。もう一方の試験では、雄の Swiss アルビノマウス (CD-1) に ^{14}C -標識グラナチーズ 0.5 g (4 μCi) を単回経口投与した。チーズは通常の工程に従って作られたが、 ^{14}C -ホルムアルデヒドを加えた牛乳を使用した。非標識チーズを与えたラットを対照として用いた。マウスの群は 2、4、8、16、32、64、及び 96 時間後、ならびに 8 及び 12 日後に屠殺した。投与 32 時間以内に、放射能の 64% が糞及び尿中に排泄され、放射能の 24% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼出され、摂取したチーズからの吸収が示唆された。

Barry と Tome (1991) による試験は、ホルムアルデヒドで処理した大豆油 - 粗引き粉をさまざまな量含む飼料を与えたヤギの乳汁中のホルムアルデヒドの濃度を定量しようとした。ヤギの飼料は中位の品質の乾草 750 g、トウモロコシベースの濃縮物 600 g、及び大豆油 - 粗引き粉 600 g で構成され、大豆油 - 粗引き粉はホルムアルデヒドで処理するか、未処理か、または 50 : 50 混合物のいずれかであった。授乳中の成体のアルパイン種のヤギに 3 つの飼料 (ホルムアルデヒドを含まないもの ; ホルムアルデヒド 28 mg/kg ; ホルムアルデヒド 14 mg/kg に相当する、2 つの飼料の 50 : 50 混合物) のうちの 1 つを 1 週間与えた。各投与期間の最後の 5 日間から乳試料を採取し、高速液体クロマトグラフィーによってホルムアルデヒド含量について分析した。乳汁中の平均ホルムアルデヒド濃度は、0、14、及

び 28 mg/kg/day 群においてそれぞれ 0.033、0.083、及び 0.153 mg/kg であった。これらの値は互いに有意差があり ($p < 0.05$)、ホルムアルデヒド摂取量と有意に相関し ($r = 0.938$, $p < 0.01$)、消化管からの吸収が示唆された。

Buckley et al. (1988) は、ホルマリン処理した乳清を与えた乳牛の乳汁、及び血液中のホルムアルデヒド濃度を測定した。授乳の第 1 トリメスターにあるホルスタイン種の乳牛 12 頭を 35 日間続き、互いに 14 日ずつ離れた 3 件の給餌試験に使用した。これらのウシのうち 6 頭には午前 10 時に 1 日 1 回給餌し、午後 4 時 30 分までにすべての乳清が摂取された。3 件の試験では、摂取したホルマリンの量がそれぞれ 19.9、39.7、及び 59.4 mg/kg/day と計算された。残りの 6 頭の牛には 3 件の試験を通して未処理の乳清を与えた。朝の牛乳を 35 日間ずつの試験の 3、2、3、4、5、6、13、20、27、及び 34 日目に採取した。血液試料は 3 件目の試験開始前日と 9 及び 33 日目に採取した。ホルムアルデヒド濃度は各試験終了前と 46 時間後に検出可能な限界以下であった。乳汁中のホルムアルデヒドの濃度は用量と正の相関を示した ($p < 0.01$ 、他の詳細については示されていない)。もう一方の試験 (Buckley et al. 1988) では、ホルマリン処理乳清を与えた乳牛の筋肉組織中のホルムアルデヒド濃度を測定した。ホルスタイン種の雄の仔ウシ 18 頭に 0、0.05、または 0.1%の用量のホルマリンで処理した乳清入りの飼料を与えた (1 投与群につき $n=6$)。仔ウシには、ホルマリン処理した乳清を 1 日 2 回同量ずつ個体別に与えた。各投与群の仔ウシ 2 頭ずつを 81、88、及び 95 日目に屠殺した。血液試料を屠殺前日に採取した。屠殺時、筋肉、腎臓、肝臓、及び心臓の切片標本をホルムアルデヒドの測定のために採取した。高用量群 (0.256 $\mu\text{g/g}$) の新鮮な筋肉試料中のホルムアルデヒド濃度は対照 (0.178 $\mu\text{g/g}$) より有意に高かった ($p < 0.05$)。投与群の動物の新鮮な血液及び冷凍保存した心臓、腎臓、肝臓、及び筋肉の試料中のホルムアルデヒド濃度は投与群間で同等であった。

Galli et al. (1983) による試験では、マウス及びラットにおける ^{14}C -ホルムアルデヒドと乳蛋白質との間の複合体の運命と、その毒性学的意義を検討した。雄の Sprague-Dawley ラットに ^{14}C -標識グラナチーズ 2.2 g (18 μCi) を単回経口投与した。チーズは通常の工程に従って作られたが、 ^{14}C -ホルムアルデヒドを加えた牛乳を使用した。非標識チーズを与えた動物を対照として用いた。ラットの群は飼料摂取終了の 4、8、16、32、及び 64 時間後に屠殺した。血液、肝臓、消化管、腎臓、脾臓、精巣、脳、筋肉、及び脂肪組織を採取し、

尿及び糞を代謝チャンバーから採取した。いずれの場合にも、生体試料は摘出後直ちに冷凍し、放射能の測定に使用するまで保存した。組織中の最高放射能濃度は飼料摂取の 16 時間後に発生した。用量の 0.08% の値と同等の ^{14}C -放射能の最大濃度は、ラットの血中に 8 時間後に認められた。もう一方の試験では、雄の Swiss アルビノマウス (CD-1) に ^{14}C -標識グラナチーズ 0.5 g (4 μCi) を単回経口投与した。肝臓、腎臓、脂肪組織、脾臓、精巢、脳、及び筋肉中の放射能の最高濃度は投与 4 時間後に発生した。用量の 0.03% の値と同等の ^{14}C -放射能の最大濃度は、マウスの血中に 2 時間後に認められた。

Buckley et al. (1988) は、ホルマリン処理した乳清を与えた乳牛の乳汁及び血液中のホルムアルデヒド濃度を測定した。おそらく処理飼料を摂取するのにかかった時間の変動(数分～7 時間)によるであろうと思われる、乳汁中及び血中濃度の高度の変動が認められた。もう一方の試験では、Buckley et al. (1988) がホルマリン処理した乳清を与えた乳牛の筋肉組織中のホルムアルデヒド濃度を測定した。ホルスタイン種の雄の仔ウシ 18 頭に 0、0.05、または 0.1% の用量のホルマリンで処理した乳清入りの飼料を与えた。仔ウシには、ホルマリン処理した乳清を 1 日 2 回同量ずつ個体別に与えた。各投与群の仔ウシ 2 頭ずつを 81、88、及び 95 日目に屠殺した。血液試料を屠殺前日に採取した。屠殺時、筋肉、腎臓、肝臓、及び心臓の切片標本をホルムアルデヒドの測定のために採取した。高用量群 (0.256 $\mu\text{g/g}$) の新鮮な筋肉試料中のホルムアルデヒド濃度は対照 (0.178 $\mu\text{g/g}$) より有意に高かった ($p < 0.05$)。投与群の動物の新鮮な血液及び冷凍保存した心臓、腎臓、肝臓、及び筋肉の試料中のホルムアルデヒド濃度は投与群間で同等であった。

ホルムアルデヒドは急速に代謝され、保存はその毒性においてひとつの要因ではない。ホルムアルデヒドの (ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ/クラス III アルコールデヒドデヒドロゲナーゼを経由する) ギ酸塩への代謝は、ホルムアルデヒドの体内での形成の結果として体中のすべての組織で起こり、ギ酸塩は生命維持のための血液供給によって急速に除去される (Heck et al. 1982)。ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ (FDH) は、検討したすべての組織中のホルムアルデヒドの代謝に関与する主要な代謝酵素で、動物組織、特にラットの鼻粘膜に広く分布し、ホルムアルデヒドのグルタチオン付加物に対して特異的である。ホルムアルデヒドが FDH によって代謝されない場合、蛋白の間、蛋白と一重らせん DNA との間 (図 2-3 参照) で架橋を形成するか、またはテトラヒドロ葉酸と最初に結合するこ

とによって 1 炭素中間代謝プールに入ることがある (Bolt 1987)。いくつかの酵素はホルムアルデヒドを酸化してギ酸とする反応を触媒するが (すなわち、非特異的アルデヒドデヒドロゲナーゼ及びカタラーゼ)、FDH はその機能を行い、ホルムアルデヒドに対して特異的な主要酵素で、その他のアルデヒドは FDH の存在下でも無傷のままである。内因性または外因性のホルムアルデヒドは FDH 代謝経路に入り、代謝物、主にギ酸塩または CO_2 として体内から除去される。ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼの活性はホルマリン曝露に反応して増加しない (すなわち、誘導できない) ため (Casanova-Schmitz et al. 1984b)、代謝の増加は起こらない。

排泄

Galli et al. (1983) による試験では、マウス及びラットにおける ^{14}C -ホルムアルデヒドと乳蛋白質との間の複合体の排泄とその毒性学的意義を検討した。雄の Sprague-Dawley ラットに ^{14}C -標識グラナチーズを単回経口投与した。非標識チーズを与えたラットを対照として用いた。ラットの群は飼料摂取終了の 4、8、16、32、及び 64 時間後に屠殺した。血液、肝臓、消化管、腎臓、脾臓、精巣、脳、筋肉、及び脂肪組織を採取し、尿及び糞を代謝チャンバーから採取した。いずれの場合にも、生体試料は摘出後直ちに冷凍し、放射能の測定に使用するまで保存した。ラットでは投与 32 時間以内に、放射能の 67%が糞及び尿中に排泄され、放射能の 28%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼出された。血中の β 相 (ここでは $C_{(t)} = C_0 [e^{-\alpha t} + e^{-\beta t}]$) の回帰直線から計算した半減期はラットについては 26.4 時間であることが判明した。肝臓は、組織 1 g 当たりの放射能濃度が ^{14}C -標識チーズの摂取 64 時間後の投与用量の 0.1%以上と同等であった。すべての経路によるラットからの放射能の排泄は、32 時間以内に完了した。もう一方の試験では、雄の Swiss アルビノマウス (CD-1) に ^{14}C -標識グラナチーズ 0.5 g (4 μCi) を単回経口投与した。マウスは 2、4、8、16、32、64、及び 96 時間ならびに 8 及び 12 日目に屠殺した。投与 32 時間以内に、放射能の 64%が糞及び尿中に排泄され、放射能の 24%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼出された。血中の β 相の回帰直線から計算した半減期はマウスについては 27.8 時間であることが判明した。すべてのマウス組織の 96 時間後、組織 1 g 当たりの放射能濃度は投与した用量の 0.5%未満で、8 日後には放射能は検出できなかった。すべての経路によるマウスからの放射能の排泄は、32 時間以内に完了した。

Barry と Tome (1991) による試験は、ホルムアルデヒドで処理した大豆油 - 粗引き粉を

さまざまな量含む飼料を与えたヤギの乳汁中のホルムアルデヒドの濃度を定量しようとした。乳汁中の平均ホルムアルデヒド濃度は、0、14、及び 28 mg/kg/day 群においてそれぞれ 0.033、0.083、及び 0.153 mg/kg であった。これらの値は互いに有意差があり ($p < 0.05$)、ホルムアルデヒド摂取量と有意に相関した ($r = 0.938$, $p < 0.01$)。執筆者は、飼料中のホルムアルデヒドはヤギの乳汁中に排泄されたと結論付けた。

Buckley et al. (1988) は、ホルマリン処理した乳清を与えた乳牛の乳汁及び血液中のホルムアルデヒド濃度を測定した。授乳の第 1 トリメスターにあるホルスタイン種の乳牛 12 頭を 35 日間続き、互いに 14 日ずつ離れた 3 件の給餌試験に使用した。これらのウシのうち 6 頭には低エネルギーペレット状濃縮物、液状酸乳清、及び乾草で構成される飼料を与えた。乳清は午前 10 時から 1 日 1 回与え、午後 4 時 30 分までにすべての乳清が摂取された。3 件の試験では、摂取したホルマリンの量がそれぞれ 19.9、39.7、及び 59.4 mg/kg/day と計算された。残りの 6 頭の牛には 3 件の試験を通して未処理の乳清を与えた。各試験中の 3 つの用量群のそれぞれにおける乳汁中のホルムアルデヒドの平均総排泄量はそれぞれ 0.53、1.41、及び 2.80 mg であった。

7.2 ヒトへの影響

急性影響

ヒトにおいては、ホルムアルデヒドの短期経口曝露と死亡との間に関連があった。ここでは 4 例について詳細に述べる。Burkhart et al. (1990) は、自殺を試みてホルマリン 4 オンス (ホルムアルデヒド 517 mg/kg) を飲み込んだ 58 歳の男性の症例について述べている。この男性は彼の仕事のシフトが始まってから約 1 時間後に意識不明になっているのが同僚によって発見された。救急処置室では、被験者は意識を回復したが、嗜眠状態にあった。臨床検査結果は有意なアシドーシスを示した。ホルマリンを摂取してから約 3 時間後、患者は腹痛を訴え、むかつき始めたが、嘔吐はなく、観察のために入院し、エタノールを投与された。患者の腹痛はさらに重症になり、呼吸困難を示した。摂取の 5.5 時間後に、患者は知覚鈍磨になり、呼吸数と血圧が双方とも有意に減少したため、患者に挿管し、100% 酸素吸入を行った。その後間もなく、患者は発作を経験し始め、発作を治療するにはジアゼパム及びフェニトインの投与は無効であったが、パンクロニウムが有効であった。発作が始まってから炭酸水素塩とエタノールの静脈内投与を開始した。患者を透析のために移

動したが、到着と同時に血管内凝固障害の臨床的徴候を示した。患者はその後心停止を示したが、蘇生させることはできなかった。剖検時、患者の胃は硬く、白色で、ガサガサであったが、食道と腸は正常に見えた。

55 歳の女性と 34 歳の男性が自殺をしようと、量は不明であるがホルマリンであったと報告されたものを摂取した (Koppel et al. 1990)。女性の患者は昏睡状態にあるのが認められ、ショック (収縮期血圧 50 mmHg)、呼吸不全、及び代謝性アシドーシスで入院した。男性の患者は、アルコール濫用歴があり、この患者もショック (収縮期血圧 60 mmHg)、呼吸不全、及び代謝性アシドーシスで入院した。いずれの患者も血液透析と血液ろ過による治療を受けた。双方の患者によって摂取されたホルムアルデヒド試料の分析は、これらの製品にメタノールが含まれている形跡を示さなかったが、検出されたと予想された。化学 - 毒性学的スクリーニングは、ホルムアルデヒド以外の薬物は摂取していないことを示し、血液試料中にはメタノールもエタノールも検出されなかった。ホルムアルデヒドの摂取 3 週間後、女性患者はカテコールアミン療法に不応性の心不全で死亡した。男性患者は成人呼吸窮迫症候群を発現し、ホルムアルデヒドの摂取の 8 週間後に心不全の徴候を示して死亡した。

Eells et al. (1981) は、ホルマリン 120 mL (37%ホルムアルデヒド溶液; ホルムアルデヒド 624 mg/kg) を飲み込んだ 41 歳の女性の症例について述べている。この女性は 30 分以内に救急処置室に運ばれた。患者は腹痛を訴え、その後意識を失った。入室時、患者はチアノーゼ、無呼吸、及び低血圧状態であった。臨床検査結果は有意なアシドーシスを示した。患者に挿管し、人工呼吸を開始し、胃洗浄を行った。リンゲル液の後、5%デキストロース、エピネフリン、及び炭酸水素ナトリウムで構成される静脈内輸液療法を開始し、患者を集中治療室に移した。患者を気管内呼吸及びドパミン療法で維持した。入院の約 7.5 時間後、患者は無尿症となり、健康状態は翌日も悪化し続け、入院の 28 時間後に死亡した。

遺伝毒性

ホルムアルデヒドは、ヒトにおいて遺伝毒性を有することが示されている。ホルムアルデヒド 0.73~1.95 ppm に 8 週間さらされた解剖学教室の学生における末梢のリンパ球は、SCE のわずかな増加を示した (Yager et al. 1986)。ホルムアルデヒドに長期間さらされた建

具師から採取したリンパ球も、染色体異常レベルの増加を示したが、SCE 率に有意な変化はなかった (Cfhebotarev et al. 1986)。主に鼻孔の繊毛細胞における微小核形成の増加が、ホルムアルデヒド 0.07~0.08 ppm に長期間さらされた建具師に認められた (Ballarin et al. 1992)。

発がん性

業務上でのホルムアルデヒドへの曝露が癌を引き起こす可能性を検討する疫学的研究が 40 件以上ある (産業労働者のコホート死亡率試験、医学専門家及び遺体防腐処理者のコホート死亡率試験、及びケースコントロールスタディ)。これらの試験の 2 件のメタ解析において、業務上でさらされた労働者における鼻咽頭癌による死亡についての集約相対危険率 (95%CI を括弧内に示す) を計算したところ、1.2 (0.8~1.7) 及び 2.0 (1.4~2.90) で、鼻咽頭癌についての曝露 - 反応関係は試験を「低い/中程度」及び「かなり」(Blair et al. 1990a, Partanen 1993) の曝露カテゴリーで分類することによって証明することができたことに注目した。同じ試験と先の解析では入手できなかった追加コホート死亡率データを用いる第三のメタ解析 (Collins et al. 1997) は、入手できた 14 件のコホート試験を横切る鼻咽頭癌についてのメタ相対危険率を 1.0 (0.5~1.8)、産業労働者について入手できた 6 件のコホート試験について 1.2 (0.4~2.5)、及び 7 件のケースコントロールスタディについて 1.3 (0.9~2.1) と報告した。Collins et al. (1997) は、彼らのデータ解析がホルムアルデヒドと鼻咽頭癌についての曝露 - 反応関係を裏付けるものでないと結論付けた。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

実験動物による短期試験についての死亡率データは一貫した臨床像を示していない。短期経口曝露後の動物試験における死亡報告が認められたが (Tobe et al. 1989)、その他の試験は死亡例を示さなかった。例えば、ホルムアルデヒドを飲用水に混合して 0、10、50、及び 300 mg/kg/day で雌雄の Wistar ラットの群に投与した (Tobe et al. 1989)。300 mg/kg/day を投与された動物は投与開始の 9 日後と早期に死亡しているのが認められた。死亡したラットの数及び性別は報告されなかった。妊娠 6~15 日目に 185 mg/kg/day の用量で胃管から強制投与された、妊娠マウス 34 匹の群では、妊娠 18 日目までに 22 匹が死亡した (Marks et al. 1980)。Marks et al. (1980) は、飲用水におそらく死亡の原因となったであろうと思わ

れる 0.6～0.75%のメタノール (60～75 mg/kg/day) が含まれていることに注目した。しかし、Johannsen et al. (1986) は、雌雄双方の Sprague-Dawley ラットの 150 mg/kg/day の用量への短期曝露後に死亡例を報告しなかった。同様に、Takahashi et al. (1986a) も、雄の Wistar ラットのホルムアルデヒド (ホルマリンとして) 285 mg/kg/day への短期曝露後に死亡例を認めなかった。

(2) 短期毒性試験

ラットを用いて、アセトアルデヒド及びホルムアルデヒドの経口亜急性試験を実施した (Til et al. 1988b)。5 週齢の雌雄各 10 匹に、アセトアルデヒド及びホルムアルデヒドを 4 週間にわたり飲水投与した。アセトアルデヒドの濃度は 25、125、675 mg/kg/day で、ホルムアルデヒドの濃度は 5、25、125 mg/kg/day を用いて投与した。雌雄各 20 匹の対照群を設定し、水を自由に摂取させた。追加群として、雌雄各 10 匹にホルムアルデヒド濃度投与群と同様の量の各アルデヒドを含まない水を与えた群を設定した。アセトアルデヒド及びホルムアルデヒド投与群の最高濃度群で、摂餌量及び摂水量が低下した。アセトアルデヒドの影響は、最高濃度投与群のみで胃の噴門部の角質増殖が認められた。また、ホルムアルデヒドの影響は、最高濃度投与群のみで毛並みの黄色退化、血中のタンパク及びアルブミンの低下、胃の噴門部の角質増殖、胃炎等が認められた。結論として、今回の試験における NOAEL はアセトアルデヒドで 125 mg/kg/day であり、ホルムアルデヒドで 25 mg/kg/day であった。

(3) 長期毒性試験

Sprague-Dawley ラットの群 (性別は特定せず) に、ホルムアルデヒド 0、37.5、75、150、または 225 mg/kg/day を胃管から 2 週間強制投与した (Johannsen et al. 1986)。平均体重は 75 mg/kg/day 以上の濃度で減少した。しかし、Johannsen et al. (1986) によって行われたもう 1 件の予備試験において、飲用水中 0、75、150、または 225 mg/kg/day のホルムアルデヒドを Sprague-Dawley ラットに 2 週間投与したところ、最終的な体重に有意な変化は認められなかった。Til et al. (1989) は、飲用水中のホルムアルデヒド 82 mg/kg/day への雄の Wistar ラットの 1 週間の曝露後に体重増加量の減少を認め (詳細不明)、雄については 82 mg/kg/day、雌については 109 mg/kg/day で摂餌量の統計的に有意な減少が報告された。同じ試験において 109 mg/kg/day の高用量にさらされた雌ラットの 24 週目までは、体重への

影響は認められなかった。飲用水中 125 mg/kg/day の用量でのホルムアルデヒドに 4 週間さらされた雌雄の Wistar ラットでは、体重は影響を受けなかった (Til et al. 1988b)。同様に、Vargova et al. (1993) の報告では、ホルムアルデヒド 80 mg/kg/day を週 5 日、4 週間強制経口投与された雄の Wistar ラットにおいて体重への影響は認められなかった。

Johannsen et al. (1986) は、150 mg/kg/day で 90 日間飲水投与された雌雄の Sprague-Dawley ラット及び 100 mg/kg/day で投与された雄において体重の有意な減少が発生し、これらの減少は飲水量の減少と関連があり、摂餌量とは無関係であることに注目した。これらの用量レベルでの最終の平均体重は、対照値より約 10～15% 少なかったのに対し、雌雄の 50 mg/kg/day、及び雌ラットの 100 mg/kg/day では、対照の体重値の 10% 以内であった。反対に、飲水中の 0.5% ホルマリン (ホルムアルデヒド 258 mg/kg/day) に 32 週間暴露された雄の Wistar ラットでは、体重への有意な影響は認められなかった (Takahashi et al. 1986a)。飼料中でホルムアルデヒド 100 mg/kg/day に 90 日間さらされた雌雄のビーグル犬は、対照と比較して有意な体重減少を示したが、50 または 75 mg/kg/day のさらに低い曝露濃度では認められなかった (Johannsen et al. 1986)。体重減少の規模は特定されなかった。摂餌量の有意な減少は、100-mg/kg/day 群の雄では認められたが雌では認められず、75-mg/kg/day 群では雌では認められたが雄では認められなかった。その他の被検物質投与に起因する臨床症状は、特に認められなかった。病理組織学的検査でも、各器官や組織に被検物質投与に起因する所見は、認められなかった。

雌雄 (各 20 匹) の Wistar ラットを用いて、ホルムアルデヒドの飲水投与試験を実施した (Tobe et al. 1989)。投与期間は 24 か月で、曝露濃度は 0、0.02、0.10、0.50% であった。0.50% 投与群の両性で摂水量、飼料摂取量及び体重の有意な減少が認められた。この群は 24 か月以内に全動物が死亡した。多様な非腫瘍性病変が、主に 0.50% 群で認められた。胃の噴門部及び腺胃部で腐食及び潰瘍が認められた。胃の噴門部では、角質増殖を伴う又は伴わない扁平上皮細胞の過形成が認められた。また、基底細胞の成長の低下も認められた。胃底の粘膜での腺性の過形成が、周辺部に認められた。0.10% 濃度投与群でも消化器で幾つかの病変が認められた。0.02 濃度投与群では、雌雄ともに毒性学的変化は認められなかった。全群の雌雄ともに、腫瘍の発生頻度の差は認められなかった。以上の所見に基づくと、ホルムアルデヒドの NOEL は 0.02% (10 mg/kg/day に相当) である。

ホルムアルデヒドの雌雄各 70 匹の Wistar ラットを用いての 24 か月の飲水投与試験を実施した (Til et al. 1989)。一部の動物は、投与 12 又は 18 か月後に剖検した。ホルムアルデヒドの投与量は、雄で 0、1.2、15、82 mg/kg/day、雌で 0、1.8、21、109 mg/kg/day で実施した。一般毒性項目、生存率、血液学及び血液生化学的検査では、有害影響は認められなかった。最高用量投与群で、体重、摂餌量の減少が認められた。摂水量は、最高用量群の両性で 40%減少した。雌の高濃度投与群で腎臓の相対重量が増加した。最高用量投与群で、胃の周辺部の肥厚が認められた。高用量群では、胃の粘膜の肥厚も認められた。また、腎乳頭部の壊死も認められた。本試験での NOAEL は、雄で 15 mg/kg/day、雌で 21 mg/kg/day であった。ホルムアルデヒド 82、109 mg/kg/day の投与では、雌雄とも胃の粘膜に重篤な傷害を引き起こしたが、胃部の腫瘍及びその他の部位での腫瘍は認められなかった。この試験では、ホルムアルデヒドの経口での癌原性を示す証拠は認められなかった。

飲用水中のホルムアルデヒドへの長期曝露により、雄の Wistar ラットでは 82 mg/kg/day、雌の Wistar ラットでは 109 mg/kg/day への 2 年間の曝露期間中のさまざまな間隔で摂餌量 (対照値の約 7~14%) 及び飲水量 (対照値の約 20~50%) の統計的に有意な減少が発生したが、それぞれ 15 及び 21 mg/kg/day の曝露濃度では発生しなかった (Til et al. 1989)。Tobe et al. (1989) によるその他の 2 年間の飲水投与試験では、300 mg/kg/day にさらされた雌雄の Wistar ラットにおいて摂餌量 (対照値の約 10~25%) 及び飲水量 (対照値の約 40~50%) の有意な減少が曝露期間を通して発生したが、50 mg/kg/day 以下の用量レベルでは発生しなかった。一般に、反復経口曝露による動物試験は、摂餌量及び／または飲水量の減少を伴う用量レベルが体重減少及び消化管の病変の発現を伴ったことを示している (ATSDR)。

(4) 生殖・発生毒性試験

雄の Wistar ラット (1 群につき 5 匹ずつ) の体重を測定し、終夜 18 時間絶食させた (Cassidy et al. 1983)。次にラットにホルムアルデヒド 100 及び 200 mg/kg を単回経口投与した。投与の 11 日後、ラットの体重を測定し、屠殺し、剖検した。ホルムアルデヒド 100 または 200 mg/kg を投与した動物の精巣重量に有意な変化は認められなかった。ホルムアルデヒド 200 mg/kg では、精巣の異常精子数が対照値と比較して有意に増加した (19%)。

異常精子率も対照群と比較して 200 mg/kg 用量群で有意に増加した (5%)。生殖能力の機能的な試験が行われていなかったため、異常精子数及び異常精子率についてのこれらの変化の毒性学的意義は不明である。

妊娠 CD-1 マウスに、ホルムアルデヒド 0、74、148、185 mg/kg を妊娠 6～15 日に胃管から強制投与した (Marks et al. 1980)。本試験で動物に投与されたホルムアルデヒド溶液には防腐剤として 12～15%のメタノールが含まれていた。これらの動物には、メタノールの併用用量が 60～75 mg/kg/day となるようにメタノール 0.6～0.75%を含むホルムアルデヒド溶液を 185 mg/kg で投与した。妊娠 18 日目、マウスを屠殺し、着床痕数を数え、各受胎産物の全身状態を記録した。ホルムアルデヒド 74 または 148 mg/kg/day は、生殖指数（例えば、母動物 1 匹あたりの吸収胚数及び着床痕数）に一貫した統計的に有意な影響を示さなかったが、185 mg/kg/day にさらされた母獣 34 匹中妊娠 18 日まで生存したのはわずか 12 匹しかいなかった。Marks et al. (1980) は、メタノールが致死の一因となったかもしれないということに注目した。185 mg/kg/day 群の生存母動物 12 匹のうち、妊娠 18 日に妊娠が継続されていたのはわずか 8 匹 (67%) しかなく、1 腹あたりの平均再吸収率は対照と比較してこれらの母動物では増加したが、統計的に有意な程度にはならなかった。

ホルムアルデヒドを Chernoff/Kavlock 発生毒性スクリーンで評価した (Seidenberg and Becker 1987)。用量設定試験に基づき、持続妊娠 ICR/SIM マウスの妊娠 8～12 日に最小毒性用量（報告されず）を胃管から強制単回投与した。4 種の化合物のうちの 3 種及び溶媒（トウモロコシ油または蒸留水）を同時に試験した。母獣には分娩させた。同腹仔数を数え、1 及び 3 日目に体重を測定した。死亡した仔を外表異常について検査した。妊娠 21 または 22 日までに出産しなかった母獣は剖検し、子宮を着床痕について検査した。ホルムアルデヒドは、発生毒性スクリーンの結果に基づいて非催奇形物質または非胚毒素と指定された。

Hurni & Ohder (1973) は、ホルムアルデヒドの経口投与が妊娠中の雌のビーグル犬の生殖機能に及ぼす影響を調査した。ホルムアルデヒドを 125 及び 375 ppm の飼料中濃度（執筆者によってそれぞれ 3.1 及び 9.4 mg/kg と同等であると計算された）でペレット状の固形飼料に噴霧した。飼料をホルムアルデヒド含量については定量しなかったが、執筆者は、市販の 40%溶液から毎週調製したホルムアルデヒド溶液を給餌直前に飼料に毎日噴霧した

と報告した。交配した雌 11 匹中 10 匹の妊娠 4～56 日に処理飼料を与えた。ホルムアルデヒドへの曝露は、妊娠率、母体体重、妊娠期間、同腹児の数・体長・体重に影響を及ぼさなかった。

妊娠している CD-1 マウスに、ホルムアルデヒド 0、74、148、及び 185 mg/kg を妊娠 6～15 日に胃管から強制投与した (Marks et al. 1980)。妊娠 18 日目、マウスを屠殺し、着床痕数を数え、各受胎産物の全身状態を記録した。生きている胎仔は個体別に体重を測定し、体内で性別を識別し、外表奇形について検査した。各同腹仔の胎仔の少なくとも 3 分の 1、発育不良の胎仔及び外表奇形を有する胎仔の内臓を異常について検査した。内臓検査に供した胎仔の頭部を根元で切断し、フリーハンド切片法のための切片を作製した。本試験で動物に投与したホルムアルデヒド溶液にはメタノール 12～15%が防腐剤として含まれていた。185 mg/kg のホルムアルデヒド溶液にはメタノール 0.6～0.75%すなわち 60～75 mg/kg/day が含まれていた。メタノールを除去しようとはしなかった。最高用量群で母獣 34 匹中わずか 12 匹しか妊娠 18 日目まで生存しなかったとしても、いずれの曝露群でも対照群と比較して、胎仔体重、雄 - 雌の比率、または胎仔の内臓または骨格の奇形の発現率に統計的に有意な影響はなかった。

ホルムアルデヒドを Chernoff/Kavlock 発生毒性スクリーンで評価した (Seidenberg and Becker 1987)。用量設定試験に基づき、持続妊娠 ICR/SIM マウスの妊娠 8～12 日に最小毒性用量 (報告されず) を胃管から強制単回投与した。母獣には分娩させた。同腹仔数を数え、1 及び 3 日目に体重を測定した。死亡した仔を外表異常について検査した。妊娠 21 または 22 日までに出産しなかった母獣は剖検し、子宮を着床痕について検査した。ホルムアルデヒドは、発生毒性スクリーンの結果に基づいて非催奇形物質または非胚毒素と指定された。新生児の発達はホルムアルデヒドの投与に影響されなかった。ホルムアルデヒドは、本調査における一腹当たりの生産仔数または新生児の出生時の平均体重に影響しなかった。

妊娠しているビーグル犬 9～10 頭の群の妊娠 4～56 日に 0、3.1 または 9.4 mg/kg/day の用量を与えると報告されている飼料を給餌した試験において、妊娠成功、母体体重増加量、妊娠期間、同腹仔数、仔の体重、死産仔数、または離乳まで生存した生産仔数に曝露に係る影響は認められなかった (Hurni and Ohder 1973)。認められた数匹の死産仔には、

内蔵または骨格の奇形は認められなかった。ホルムアルデヒド溶液は市販の 40%水溶液から毎週調製し、給餌直前に飼料に毎日噴霧した。この試験では、母体及び胎仔の発育への影響についての NOAEL として 9.4 mg/kg/day を確認している。

(5) 免疫毒性

Vargova et al. (1993) は、雄の Wistar ラットにホルムアルデヒド 20、40、または 90 mg/kg/day を胃管から週 5 日ずつ 4 週間強制投与した。リンパ節の絶対重量及び相対重量の増加が 40 mg/kg/day から認められた。抗体生成量は、総血中 IgG 及び IgM の測定、赤血球凝集検定、ブランク形成細胞検定、及び脾臓細胞における IgM 生成量の測定によって検定した。赤血球凝集検定だけが有意な影響を示し、IgG と IgM の複合力価は 20 mg/kg/day 以上で対照より有意に低かったが、IgM 及び IgG の個別の力価は 40 及び 80 mg/kg/day においてのみ対照と有意差があった。

(6) 遺伝毒性

ホルムアルデヒド 15 ppm に 5 日間吸入暴露された雄ラットにおいて肺マクロファージにおける染色体異常の発現率の増加が認められた (Dallas et al. 1992)。

ホルムアルデヒドの遺伝毒性が陰性を示す試験が多数あった。Fleig et al. (1982) は、平均曝露濃度が 1971 年以前は 5 ppm 以下、1971 年以降は 1 ppm 以下であるホルムアルデヒド製造施設の従業員の曝露群 15 例及び非曝露群 15 例について染色体の解析を行った。染色体異常の発現率について曝露群と対照群との間に差はなかった。Connor et al. (1985b) は、ホルムアルデヒドへの実際の曝露量が 0.1~5.8 ppm で、作業区域におけるホルムアルデヒドへの TWA 曝露量が 0.61~1.32 ppm と推定される病院解剖担当作業員から採取した尿を試験した。ネズミチフス菌 TA 100 及び TA 98 を用いた変異原性試験を、ラット S9 懸濁液がある場合とない場合とで行った。S9 の有無にかかわらず、ホルムアルデヒドにさらされた作業員の尿では対照群の尿と比較して突然変異率の増加は引き起こされなかった。

ホルムアルデヒドは、*in vivo* と *in vitro* の多数の試験系において遺伝毒性を示すことが判明している。*in vivo* の試験系では、データが雑多である。ホルムアルデヒドは染色体異常を引き起こし (Chebotarev et al. 1986; Dallas et al. 1992; Rithidech et al. 1987)、微小核形成 (Ballarin et al. 1992)、SCE (Yager et al. 1986)、DNA-蛋白架橋 (Casavova et al. 1989, 1991b, 1992; Lam et al. 1985; Shaham et al. 1996a)、精子頭部異 (Topham 1980)、及び p53 サプレッ

サー遺伝子突然変（Recio et al. 1992）の増加を引き起こすことが判明した。その他の報告は、遺伝毒性所見陰性を示してい（Kligerman et al. 1984; Natarajan et al. 1983; Thomson et al. 1984）。

ホルムアルデヒドは、ほとんどの場合ネズミチフス菌において遺伝毒性があ（Connor et al. 1983, 1985a; Donovan et al. 1983; Glass et al. 1986; Haworth et al. 1983; Schmid et al. 1986; Takahashi et al. 1985）、他の場合には変異原性が（DeFlora 1981; DeFlora et al. 1984）ことも判明した。多数のヒト細胞系をホルムアルデヒドで試験し、活性化を示さない陽性の結果が得られ、突然変異、DNA 損傷、染色体異常、及び SCE を引き起こした（Dresp and Bauchinger 1988; Garry et al. 1981; Goldmacher and Thilly 1983; Grafstrom et al. 1983, 1984, 1985; Krieger and Garry 1983; Liber et al. 1989; Schmid et al. 1986; Snyder and Van Houten 1986）。チャイニーズハムスター細胞系（Basler et al. 1985; Galloway et al. 1985; Grafstrom et al. 1993; Miller and Costa 1989; Natarajan et al. 1983）、ゴールデンシリアンハムスター（Hatch et al. 1983）、及びげっ歯動物の細胞系（Basler et al. 1985; Blackburn et al. 1991; Cosma and Marchok 1988; Cosma et al. 1988a; Frazelle et al. 1983; Heck and Casanova 1987; Ragan and Boreiko 1981, 1983; Ross and Shipley 1980）などの実験動物モデルも同様の結果を示した。

経口または経皮曝露経路に密接に関係する遺伝毒性の報告は、現在入手している文献には認められなかった（ATSDR 1999）。

(7) 発がん性試験

Takahashi et al. (1986a) は、雄の Wistar ラット 10 匹ずつの群に飲用水中の 0 または 0.5% ホルマリン（ホルムアルデヒド約 0.185%＝ホルムアルデヒド 1,850 ppm）を 32 週間投与し、40 週目に生存している動物を新生物について評価した。報告されている平均体重 0.280 kg を用いて推定用量が 258 mg/kg/day と計算され、体重に基づく相対成長式で飲水率が 0.039 L/day と計算された（EPA 1988e）。癌腫を持つ動物は報告されなかったが、曝露群のラット 10 匹中 8 匹（80%）は前胃の良性乳頭腫を示したのに比し、対照群のラット 40 匹には 1 匹もいなかった。曝露群のラットの腺胃の底部、幽門、または十二指腸には腫瘍（良性または悪性）は認められず、びらん及び／または再生性粘膜を伴う潰瘍が曝露群のラットの胃底部の粘膜の境界縁に沿って認められた。

Soffritti et al. (1989) は、さまざまな齢数の Sprague-Dawley ラットに飲用水中のホルムアルデヒドを死ぬまで投与した。雌雄 50 匹ずつのラットの群が 0 (メタノール: 水対照)、10、50、100、500、1000、または 1,500 ppm に 7 週齢から死ぬまでさらされた。もう 1 つの対照群は何も含まない飲用水にさらされた雌雄 100 匹ずつのラットで構成された。雄 18 ~ 20 匹及び雌 18 ~ 20 匹の繁殖用動物の 2 つの群がホルムアルデヒド 0 及び 2,500 ppm に 25 週齢から死ぬまでされされた。繁殖用動物の仔、雄 36 ~ 59 匹及び雌 37 ~ 49 匹も親動物と同じ濃度のホルムアルデヒドの投与を死ぬまで受けた。Sprague-Dawley ラットについての基準値である体重 0.431 kg 及び飲水量 0.054 L/day を用いて推定平均用量を以下のように計算した (EPA 1988e) : 0、1、6、13、63、125、188、及び 313 mg/kg/day。7 週齢から投与されたラットでは、白血病が対照群及び曝露群において以下の発現率で報告された : 8/100 (メタノール対照群)、7/200 (何も含まない対照群)、及び 10 ~ 1,500-ppm 群についてそれぞれ 3/100、9/100、9/100、12/100、13/100、及び 18/100。白血病はリンパ芽球性白血病及びリンパ肉腫、免疫芽球性リンパ肉腫、または血液リンパ細網性新形成として述べられた。認められた白血病ではリンパ芽球性白血病 - リンパ肉腫が多く認められた。Fisher 正確検定を用いる両側比較 (Syracuse Research Corporation によって行われた) は、高用量での発現率だけがメタノール対照と比較して有意に ($p < 0.05$) 増加したことを示したが、複合対照群の発現率との比較は、500-、1,000-及び 1,500-ppm 濃度での発現率の有意な増加を示した。25 週齢からさらされた繁殖用動物では、白血病の発現率が対照については 1/40、2,500-ppm 群については 4/36、対照群の仔については 6/108、2,500-ppm の仔については 4/73 であった。これらの発現率の両側比較は、対照群と曝露群との間に統計的な差がないことを示した。

胃及び腸の腫瘍も Soffritti et al. (1989) の試験で報告された。7 週齢から投与されたラットでは、胃の腫瘍が数例認められたが (10 ppm で 2/100、1,000 ppm で 1/100、及び 1,500 ppm で 2/100 であったが、その他の群では 1 例もなかった)、Fisher 正確検定 (Syracuse Research Corporation で行われた) を用いると、1,500 ppm での発現率だけがメタノール対照と比較して有意に ($p < 0.05$) 増加した。対照群及び 2,500-ppm 曝露群の繁殖用動物におけるいずれの種類の消化管腫瘍の発現率にも有意差は認められなかったが、仔は胃の腫瘍 (5/73 対 0/108) 及び腸の腫瘍 (8/73 対 0/108) の発現率の有意な ($p < 0.05$) 増加を示した。新生物

は良性腫瘍（前胃の乳頭腫及び棘細胞腫、ならびに腺腫）及び悪性腫瘍（腺癌及び平滑筋肉腫）などであった。平滑筋肉腫が最も頻繁に認められた腫瘍であった。腸の悪性腫瘍は大部分が十二指腸、空腸、及び回腸に認められた。

その他 2 件のラットにおける長期飲用水投与試験は、ホルムアルデヒド誘発発癌性の形跡を示さなかった。雌雄の Wistar ラット 70 匹ずつの群が飲用水中のホルムアルデヒドに 0、1.2、15、または 82 mg/kg/day（雄）及び 0、1.8、21、または 109 mg/kg/day（雌）の平均実測用量となる濃度でさらされた（Til et al. 1989）。飲用水中の平均濃度は 0、20、260、及び 1,900 ppm (mg/L) と報告された。高用量の動物では、病理組織学的検査によって胃の変化（前胃の角質増殖症及び巣状潰瘍を伴う乳頭上皮過形成及び巣状の慢性萎縮性胃炎など）が明らかになったが、非新生物病変の発現率の増加は低い方の濃度にさらされた群では対照と比較して認められなかった。曝露群では、対照と比較して、良性または悪性の腫瘍の発現率の統計的に有意な増加は認められなかった。Til et al. (1989) は、飲用水中のホルムアルデヒド 82~109 mg/kg/day への曝露が胃粘膜に重度の損傷を引き起こしたが、腫瘍は生じなかったと結論した。他の実験では、Wistar ラット（雌雄 20 匹ずつ）の群が飲用水中のホルムアルデヒドに 0、200、1,000 または 5,000 ppm の濃度で 24 ヶ月間さらされた（Tobe et al. 1989）。執筆者によって 0、10、50、及び 300 mg/kg/day の推定平均用量が報告された。5,000-ppm 群のすべての動物が 24 ヶ月以前に死亡し、前胃に変性性の病変（びらん及び／または潰瘍、ならびに扁平上皮の過形成で、角質増殖症を伴うものと伴わないもの）及び腺胃（粘膜下炎症性細胞浸潤を伴うびらん及び／または潰瘍）が認められた。ホルムアルデヒド 50 mg/kg/day にさらされた動物では、前胃の角質増殖症が雄 6 匹中 1 匹、雌 8 匹中 1 匹に認められた。10-mg/kg/day 群には前胃または腺胃の病変はなかった。いずれの曝露群においても、対照と比較して、いずれの腫瘍の発現率にも有意差はなかった。

飲用水中のホルムアルデヒドの発がん性を評価した 4 件の試験のうち（Soffritti et al. 1989; Takahashi et al. 1986a; Til et al. 1989; Tobe et al. 1989）、Soffritti et al. (1989) だけが曝露ラットにおいて白血病の発現率の増加を報告した。Feron et al. (1990) は、対照における 19%と高い白血病の発現率の報告（Soffritti et al.の曝露群の最高発現率が 18/100 であった）を引用し、白血病の増加が、同じコロニーの未処理の Sprague-Dawley ラットの群における白血病の発現率で報告されている大きな変動による「ホルムアルデヒドの摂取とは無関係

の偶然の影響」であったかもしれないという疑問を持った。ホルムアルデヒド誘発白血病についての証拠の強さに関するもう 1 つの制限事項は、Soffritti et al. の試験における一貫した用量 - 反応関係の欠如である。IARC (1995) は、曝露濃度の上昇に伴う白血病の発現率の統計的に有意な増加傾向が 1~188 mg/kg/day の範囲の用量レベルに 7 週齢からさらされたラットについて Soffritti et al. のデータで証明できることに注目したが、Soffritti et al. (1989) の試験の第 2 部では、313 mg/kg/day とより高い用量レベルに死ぬまでさらされた繁殖用ラットのペアまたはその仔の群において白血病の発現率の統計的な増加が認められなかった。さらなる制限事項は、他のラット飲用水投与試験、及び動物の吸入曝露試験における投与部から遠い部位における影響についての裏づけとなる証拠がないことである。

ホルムアルデヒド誘発消化管腫瘍についての所見は、これまで行われたラット飲用水投与試験の間で一貫していない。腸の腫瘍の発現率の有意な増加は、188 mg/kg/day に 7 週齢からさらされたラット及び 313 mg/kg/day にさらされた繁殖用ラットのペアの仔においてのみ認められたが、さらに低い濃度にさらされた群または 313 mg/kg/day にさらされた繁殖用のペアでは認められなかった (Soffritti et al. 1989)。胃の腫瘍は、Soffritti et al. (1989) の試験における 313 mg/kg/day 群の繁殖用のペアの仔及び Takahashi et al. (1986a) の試験において 258 mg/kg/day にさらされたラット 10 匹中 8 匹についてのみ発現率の増加が認められた。Takahashi et al. (1986a) は良性前胃乳頭腫のみ報告したのに対し、Soffritti et al. (1989) は乳頭腫、腺癌、及び平滑筋肉腫を報告した。

反対に、Til et al. (1989) は最高 82 または 109 mg/kg/day の平均用量レベルに死ぬまでさらされたラットにおいて消化管腫瘍の発現率の増加を認めず、Tobe et al. (1989) も同様に最高 300 mg/kg/day に死ぬまでさらされたラットにおいて消化管腫瘍の増加を認めなかった。Til et al. (1989) は、前胃乳頭上皮過形成の所見と、Takahashi et al. (1986a) の前胃乳頭腫の所見との間の差が異なる病変分類基準の使用に起因すると思われることに注目した。経口曝露後のホルムアルデヒド誘発消化管腫瘍に関して利用可能な試験の間に不一致が認められるが、これらの試験は飲用水中 >50 mg/kg/day の用量レベルへの曝露が、特に >100 ~200 mg/kg/day の用量レベルで消化管の上皮組織を損なうことがあるということを一貫して示している。ホルムアルデヒドの反応性、防御機構を上回る高濃度での細胞毒性、及び低濃度ではなく高濃度の空気中のホルムアルデヒドにさらされたラットにおける上気道

腫瘍についての所見を考慮すると、高用量曝露による投与部位の影響としての腫瘍の発生の可能性は生物学的に妥当であると思われる。

ホルムアルデヒドへの経口曝露がヒトにおける癌の危険性を増加させるかどうかに関する情報は入手していない。4 件の入手可能なラット飲用水投与試験から得たホルムアルデヒド誘発発がん性についての証拠は、一貫していない所見のためにあいまいである (Soffritti et al. 1989; Takahashi et al. 1986a; Til et al. 1989; Tobe et al. 1989)。2 件の試験は、飲用水中のホルムアルデヒドに最高 109 mg/kg/day (Til et al. 1989) または 300 mg/kg/day (Tobe et al. 1989) の用量で死ぬまでさらされたラットにおける消化管腫瘍の発現率の増加を報告しなかった。もう 1 件の試験は、飲用水中 188 mg/kg/day の用量に死ぬまでさらされた数群のラットにおいて消化管腫瘍（乳頭腫、腺癌、及び平滑筋肉腫）の発現率の増加を報告したが、313 mg/kg/day にさらされた群では報告されなかった (Soffritti et al. 1989)。4 件目の試験は、飲用水中 258 mg/kg/day の用量に 32 週間さらされたラット 10 匹中 8 匹の前胃に良性乳頭腫が認められたと報告したが (Takahashi et al. 1986a)、他の試験 (Til et al. 1989) は異なる組織学者が認められた病変を乳頭状か形成と分類したかどうか疑問を持った。動物における証拠の重みは、消化管腫瘍が飲用水中のホルムアルデヒドに高用量でのみ長期間さらされたラットにおいて投与部位の影響として発生すること、さらに腫瘍は胃粘膜を損なわない用量レベルでは起こりにくいことを示唆している。動物試験は、飲用水中の非刺激レベルのホルムアルデヒドへの長期曝露がヒトにおける癌の危険性を増大させる可能性はほとんどないことを示唆している (ATSDR 1999)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC (IARC 2004)

IARC は、ホルムアルデヒドのヒトにおける発がん性の証拠は十分であり、実験動物における発がん性の証拠も十分であるとして、ホルムアルデヒドの発がん性をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある ; carcinogenic to humans) に分類した (IARC in preparation)。この評価は次の知見に基づいている。

米国における産業労働者の研究結果は、他の研究からも大抵は陽性の所見によって支持されることから、ホルムアルデヒドがヒトに鼻咽頭がんを引き起こすという十分な疫学的証拠を提供するものである。ホルムアルデヒドがヒトに鼻腔がんを起こすという疫学的証

拠はごく限られている。

白血病とホルムアルデヒドへの職業暴露との因果関係については、証拠は強固であるが十分ではない。白血病のリスクの増加は、専門技術者（死体防腐処理業者や解剖学者等）の研究、及び産業労働者の最も関連した研究において、一貫して観察された。これら知見は、米国における産業労働者と衣服製造作業者のコホートからの知見にいくらか限界があり、また英国における産業労働者のコホートから得られた陽性でない知見と矛盾することから、説得力にやや欠けている。

ホルムアルデヒドをラットに飲水投与した試験が 4 つ報告されている。雄ラットを用いた第一の試験では、前胃乳頭腫の発生率の増加を示した。雌雄ラットを用いた第二の試験では、胃腸の平滑筋肉腫の発生率が雌ラット、及び雌雄ラットの合計で増加した。雌雄ラットを用いた第三の試験では、悪性腫瘍を持った雄ラットの数、及び雄ラットにおける血リンパ網内系腫瘍（リンパ腫及び白血病）と精巣間質細胞腺腫の発生率が増加した。第四の試験では陰性の結果であった。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版（WHO 2004）および第 2 版（1996）

ホルムアルデヒドを鼻の上皮組織に刺激を起こす濃度で吸入暴露したラットおよびマウスでは、鼻腔がんの発生率の増加が認められた（Swenberg et al. 1980, Kerns et al. 1983）。2 年間のホルムアルデヒドの飲水投与によりラットの胃に刺激が認められた（Tip et al. 1989, Tobe et al. 1989）。強い刺激によると思われる胃の乳頭腫が認められたという報告が 1 件ある（Takahashi et al. 1986）。

ラットの 2 年間飲水投与試験の NOAEL である 15 mg/kg/day（雌の腎相対重量の増加、雌雄の腎乳頭の壊死頻度増加等）に基づき、不確実係数 100（種差および個人差）を適用し、TDI を 150 µg/kg/day とした。家庭で水を使用した場合（シャワー等）のホルムアルデヒドの吸入暴露による発がん性は考慮していない。

〔参考〕

TDI の飲料水の寄与率を 20%、体重 60 kg の成人の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.9

mg/L と設定された。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1990)

影響 (Critical Effect)	用量	不 確 実 係 数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
ラットの体重増加量減少 および病理組織変化 (2 年間飲水投与試験： Til et al. 1989)	NOAEL: 15 mg/kg/day LOAEL: 82 mg/kg/day	100 (種差および 個人差)	1	2×10^{-1} mg/kg/day

(2) 発がん性分類

EPA (1991a, IRIS 1999) は、ホルムアルデヒドをグループ B1 (ヒトについて限られた証拠及び実験動物における十分な証拠の評価に基づいてヒトにおける発癌物質であるという蓋然性があるもの) に分類した。EPA (1991a) は、送り込まれた用量の 1 つの尺度として標的臓器における DNA - 蛋白架橋率を用いて低曝露濃度でのヒトにおける癌の危険性に外挿するため、高濃度のホルムアルデヒドにさらされたラットにおける鼻腫瘍についての用量 - 反応データを使用した。ホルムアルデヒドの空气中濃度とラット (Casanova et al. 1989) またはアカゲザル (Casanova et al. 1991, Heck et al. 1989) の鼻上皮組織における DNA - 蛋白架橋形成率、ならびに連続曝露への調整の間の関係を使用し、サルデータに基づいてヒトにおける癌の一生涯の単位リスク推定値を 3.3×10^{-4} ppm-ホルムアルデヒド及びラットのデータに基づいて 2.8×10^{-3} ppm-ホルムアルデヒドと計算された。EPA (1987d, 1991a; IRIS 1999) は、ホルムアルデヒドへの経口暴露についての癌の推定危険率を導き出さなかった。EPA 及び CIIT (CIIT 1998) は、現在、ラット、サル、及びヒトにおいて鼻の気流の CFD モデルを用いる吸入及びホルムアルデヒドの取り込みによってさらされたヒトにおける癌の推定危険率；ホルムアルデヒドの鼻組織による処置の薬物動態モデル、及び細胞増殖率に関するデータを取り込んでいる 2 段階クローン増殖癌モデルを新たに導き出すためのオプションに関する研究を行っている。

参考文献

- 1 ^{28T-179} Cassidy SL, Dix KM, Jenkins T. 1983. Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch Toxicol* 53:71-78.
- 2 ^{28T-209} Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA. 1997. An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 39:639-651.
- 3 ^{28T-212} Connor TH, Barrie MD, Theiss JC, et al. 1983. Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutat Res* 119:145-149.
- 4 ^{28T-243} Dallas CE, Scott MJ, Ward JB Jr, et al. 1992. Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J Appl Toxicol* 12:199-203.
- 5 ^{28T-403} Galli CL, Ragusa C, Resmini P, et al. 1983. Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food Chem Toxicol* 21:313-317.
- 6 ^{28T-564} Hurni H, Ohder H. 1973. Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol* 11:459-462.
- 7 ^{28T-591} Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS. 1986. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol Lett* 30:1-6.
- 8 ^{28T-747} Marks TA, Worthy WC, Staples RE. 1980. Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acidglutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology* 22:51-58.
- 9 ^{28T-771} McLaughlin JK. 1994. Formaldehyde and cancer: a critical review. *Int Arch Occup Environ Health* 66:295-301.
- 10 ^{28T-977} Seidenberg JM, Becker RA. 1987. A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 7:17-28.
- 11 ^{28T-1012} Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, et al. 1989. Formaldehyde: An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health* 5:699-730.
- 12 ^{28T-1066} Takahashi K, Morita T, Kawazoe Y. 1985. Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat Res* 156:153-161.
- 13 ^{28T-1067} Takahashi M, Hasegawa R, Furukawa F, et al. 1986a. Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with n-methyl-n-nitro-n-nitrosoguanidine. *Jpn J Cancer Res* 77:118-124.
- 14 ^{28T-1089} Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, et al. 1988b. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol* 26:447-452.
- 15 ^{28T-1090} Til HP, Woutersen VJ, Feron V, et al. 1989. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol* 27:77-87.
- 16 ^{28T-1093} Tobe M, Natio K, Kurokawa Y. 1989. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 56:79-86.

- 17 ^{28T-1112} Vargova M, Wagnerova J, Liskova A, et al. 1993. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem Toxicol* 16:255-275.
- 18 ^{28T} ATSDR. 1999. Toxicological Profile for Formaldehyde. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 19 ^{28IA} IARC (in preparation) Formaldehyde. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 88. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. (<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol88/formal.html>)

銅 (copper)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称： 銅

CAS No. : 7440-50-8

元素： Cu

原子量： 63.5

備考： 化合物の例：酸化銅 (I) (Cu_2O)硫酸銅 (II)、五水和物 ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)硫酸銅、無水物 (CuSO_4)

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	銅	酸化銅 (I)	硫酸銅 (II) 五水和物	硫酸銅 無水物
物理的性状	赤色の粉末。湿った空気に暴露すると緑色になる。	黄色、赤色、または茶色の結晶性粉末	様々な形状の青色固体	白色の吸湿性の結晶
沸点 (°C)	2595	沸点以下 1800°C で分解		沸点以下 650°C で分解
融点 (°C)	1083	1232	110 (分解)	
比重 (水=1)	8.9	6.0	2.3 g/cm ³	3.6 g/cm ³
水への溶解性	溶けない	溶けない	31.7g/100mL (0°C)	20.3g/100mL (20°C)

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：銅は、鉱山排水、工場排水、農薬の混入や生物抑制処理に使用する硫酸銅、塩化銅及び給水装置等に使用する銅管、真ちゅう器具などからの溶出に起因することが多い。(H4 専門委員会報告)

銅は重要な熱・電気伝導体である。水管、屋根材、家庭用品や化学設備、また芸術品や多くの合金（例えば真ちゅうや青銅）にも用いられている。銅の酸化物、塩化物、硫酸塩、酢酸塩、臭化物や炭酸塩は外注の抑制、無機染料、食品添加剤、写真

術、種子消毒剤、殺菌剤や殺草剤、電鍍として広く用いられている。(WHO 第2版)

使用実績：	名称	銅	硫酸銅	塩化銅
	使用量	—	—	—
	生産量	1,341,549 t (H11)	13,065 t (H11)	2,000 t (H11)
	輸出量	—	—	—
	輸入量	—	—	—
				(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

- 2 mg/L (P) (WHO DWGL 3rd Ed.)
- 1 mg/L (日本 水質基準)
- 1 mg/L (Codex NMW)
- 2 mg/L (Codex BPW)
- 1 mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))
- 1 mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))
- 1.3 mg/L (U.S EPA MCLG)
- 1.3 mg/L (U.S EPA TT(Treatment Technique) Action Level)
- 2 mg/L (EU)

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準 0.1 mg/L、労働安全衛生法 ×

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

年度		測定 地点数	度数分布表 (mg/ℓ)										
			～0.02	～0.04	～0.06	～0.08	～0.10	～0.20	～0.40	～0.60	～0.80	～1.00	1.01～
H12	原水	5,206	5,094	33	18	4	48	4	4	1	0	0	0
	表流水	994	978	8	4	1	1	0	1	1	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	283	3	3	3	3	2	2	0	0	0	0
	地下水	3,097	3,033	22	8	0	32	1	1	0	0	0	0
	その他	816	800	0	3	0	12	1	0	0	0	0	0
	浄水	5,523	5,383	71	30	5	24	6	3	0	0	0	1
	表流水	1,002	989	3	6	0	1	3	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	295	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,051	2,947	62	19	2	14	3	3	0	0	0	1
	その他	1,171	1,152	6	4	3	6	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	6 / 36,932	1 / 4,703	1 / 5,218	1 / 5,251	0 / 5,483	2 / 5,520	1 / 5,551	0 / 5,206
浄水	1 / 38,399	0 / 5,153	0 / 5,421	0 / 5,388	0 / 5,610	0 / 5,599	0 / 5,705	1 / 5,523

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・基準値の超過理由は、採水場所の水道使用頻度が少ないため施設内配管の銅が溶出したものであり、洗管により解消している。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003)

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法により測定できる。

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、 $3 \mu\text{g/L}$ 、 $6 \mu\text{g/L}$ 、 $0.6 \mu\text{g/L}$ 、 $0.2 \mu\text{g/L}$ 、である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

哺乳類では、経口暴露後の銅の吸収は、主として上部消化管で起こり、能動輸送と受動輸送の両方を明らかに伴う複雑な恒常作用に支配される (Linder & Hazegh-Azam, 1996; Camakaris et al. 1999, Peña et al. 1999)。粘膜移動と漿膜移動は機構が異なると考えられ、前者は主として促進移動に頼るのに対し、後者は典型的な銅摂取の律速因子になっていると思われる、飽和可能なエネルギー依存機構を媒介にする (Linder & Hazegh-Azam 1996)。腸からの銅の取り込みは、他の遷移金属 (特に、亜鉛または鉄) による拮抗阻害の影響を受けやすい。食事タンパク質、食事アミノ酸、錯形成アニオン、沈殿形成アニオン、果糖、アスコルビン酸、フィチン酸塩および繊維も、消化管からの銅の取り込みに影響を及ぼす可能性がある (Lönnerdal 1996, WHO 1998a, IOM 2001)。

Turnlund et al. (1989, 1998) による初期試験 (0.785 、 1.68 または 7.53 mg/day) および追跡試験 (0.38 、 0.66 または 2.49 mg/day) では、若年成人男性 11 人の銅吸収率が 3 種類の摂取量で調査された。見かけの吸収率は摂取量と逆の変化を示すことがわかった (0.38

mg/day の 67% から 7.53 mg/day の 12% まで)。しかしながら、1998 年の調査では、実際の吸収率（それぞれ 77%、73%、66%）は、高用量での銅の胆汁中排泄量の増加とより一致しており、見かけ上の吸収率の差のほとんどはこれによって説明された（Turnlund et al. 1998）。幼児のデータは限られているが（Zlotkin et al. 1995, Lönnerdal 1996, 1997）、発現年齢は銅の吸収率に影響を与える可能性がある。腸管吸収率は、生まれたばかりのラットでは高いが、離乳時までに低下する。出生からの時間が長くなるにつれて、肝臓に運ばれる銅の量が増え、腸に留まる量は減少する（Lönnerdal 1996）。

分布

粘膜細胞内部では、銅のほとんどは、銅シャペロン（輸送たんぱく質）やメタロチオネイン（銅などの金属イオンの貯蔵たんぱく質）のような、たんぱく質と結合した細胞質ゾルの中で見つかる。細胞内の銅の輸送は、 $\text{Cu}^{+1}/\text{Cu}^{+2}$ 酸化還元反応によって開始されるフリーラジカル反応を保護する一連の銅結合たんぱく質の関与する、厳重に規制された過程である（Peña et al. 1999）。粘膜細胞から漿膜への輸送は p 型 ATPase 能動輸送系を媒介とするが、銅に関連する遺伝病の一つであるメンケス症候群ではこの p 型 ATPase 能動輸送系が抑制される。門脈血液中の銅はアルブミンまたはトランスキュプリン（transcuprin）と結合する。少量はペプチドおよびアミノ酸、特にヒスチジンによってキレート化されるかもしれない（Camakaris et al. 1999, Linder & Hazegh-Azam 1996）。

銅は肝臓で血液から取り込まれるが、肝臓内部での分配は完全に理解されていない。腸における取り込みとは異なる輸送プロセスが関与すると推測されている（Linder & Hazegh-Azam 1996）。肝臓の内部で、銅はセルロプラスミン、スーパーオキシドジスムターゼおよびシトクロムオキシダーゼに取り込まれる。特定の銅シャペロンは、血漿膜からこれらの重要な銅酵素のひとつひとつに銅を届ける（Peña et al. 1999）。ウィルソン病患者に欠けている特定の p 型 ATPase は、セルロプラスミンへの銅の取り込みに関与し、胆汁を介した銅の運び出しに関係する（Camakaris et al. 1999）。過剰な銅は肝臓のメタロチオネインと結合する（NRC 2000）。

肝細胞を出た後の体循環中に、銅はセルロプラスミン、アルブミン、トランスキュプリンおよび程度は少ないがヒスチジンのような特定のアミノ酸と結合する。セルロプラスミンは体循環における主要な銅輸送たんぱく質であり、血漿銅の約 75% を含有する（Luza &

Speisky 1996)。セルロプラスミンはまた、フェロオキシダーゼとしての酵素活性およびヘモグロビン合成の機能も併せ持つ。無セルロプラスミン血症患者 (Peña et al. 1999) および無アルブミン血症のラット (Linder & Hazegh-Azam 1996) における銅の通常組織レベルを基に考えれば、セルロプラスミンもアルブミンも肝臓以外の組織に銅を正常に分配するために必要ないことは明らかである。

毛髪と爪を除けば、正常な状態で銅の濃度が最も高いのは肝臓、脳、心臓および腎臓であり、腸、肺および脾臓では中程度の濃度の銅が検出される (Evans 1973, Linder & Hazegh-Azam 1996, Luza & Speisky 1996, Barceloux 1999)。健康な大人の場合、肝臓には全身に分布する銅の 8~10%が存在する。一方、筋肉と骨には約 50%が存在するが、これはこれらの組織の質量が大きいためである。しかし、新生児の場合には、全身の銅の 50~60%が肝臓に存在する (Luza & Speisky 1996)。

銅は、多くの重要な酵素システムを正常に機能させるために必要である。銅を含有する酵素としては、セルロプラスミン、スーパーオキシドジスムターゼ、シトクロム-c オキシダーゼ、チロシナーゼ、モノアミノオキシダーゼ、リシルオキシダーゼ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼなどがある (Linder & Hazegh-Azam 1996)。スーパーオキシドジスムターゼやセルロプラスミンの酵素活性と血清銅濃度を用いて、銅の状態を評価することができる (IOM 2001)。血小板銅濃度および血小板シトクロム-c オキシダーゼ活性は、上に掲げた従来の評価パラメータよりも感度の高い銅の指標になるかもしれないが、追加評価を必要とする (IOM 2001)。

排泄

銅は体内から胆汁、糞便、汗、毛髪、月経血、尿に排泄される (Luza & Speisky 1996, Cox 1999)。ヒトの場合、吸収された銅の主要な排泄経路は胆汁であり、胆汁内で銅は低分子量種と巨大分子種の両方と結合している。胆汁を介した輸送は、グルタチオンに依存する過程とグルタチオンに依存しない過程の両方を伴うように見える (NRC 2000)。胆汁中の銅は腸に排出され、最低限の量が再吸収された後に糞便に排出される。正常なヒトでは、尿に排出される銅は毎日の摂取量の 3%未満である (Luza & Speisky 1996)。体内の銅の胆汁への排泄は、銅の体内濃度を調節するために吸収よりも重要かもしれない (Turnlund et al. 1998)。

関連する疾病

銅の利用に影響を与えるいくつかの遺伝的障害がある。メンケス症候群（欠乏障害）およびウィルソン病（毒性障害）に関係する遺伝子異常は、p 型 ATPase の欠陥とされてきた（NRC, 2000）。幼児または子どもの銅関連肝硬変症例の素因が、常染色体劣性遺伝子かもしれないことを示唆するいくつかの証拠がある（Muller et al. 1996, Tanner 1999）。

メンケス症候群およびその症状の軽い変異型である Occipital Horn 症候群では、腸から最小限の量の銅しか吸収されず、銅摂取量と関係なく、しばしば幼児期に死に至る銅欠乏状態を引き起こす（NRC, 2000）。X 染色体疾患であるメンケス症候群の子どもは、減退、成長不全、低体温、結合組織異常を示す（Harris & Gitlin 1996）。不完全な p 型 ATPase は、銅の腸粘膜から漿膜への輸送および血液脳関門を越える輸送を担う（Camakaris et al. 1999）。メンケス症候群の子どもは、食事の銅が十分であるかどうかにかかわらず、深刻な銅欠乏症に苦しむ。ジヒスチジン複合体としての銅の投与は症状の発現を遅らせるが、メンケス症候群には有効な治療法がない（Linder & Hazegh-Azam 1996）。

ウィルソン病は、銅の肝細胞内輸送およびその後のセルロプラスミンや胆汁への含有に影響を与えるため、銅中毒を引き起こす常染色体劣性疾患である。ここでも p 型 ATPase が影響を受けるが、この酵素はメンケス症候群に影響を与える酵素とは異なる。メンケス症候群の場合と同じように、この疾患には多数の遺伝的変異がある（NRC 2000）。銅はセルロプラスミンに取り込まれないため、その正常な体内分布は損なわれず、銅は肝臓、脳および目に蓄積する（Harris & Gitlin 1996）。一般に、ウィルソン病は児童期後期に現れ、肝硬変、神経学的変性および目の角膜への銅の沈着（Kayser-Fleischer 輪）を伴う。ウィルソン病患者は、銅の排泄を促すペニシラミンなどのキレート剤による治療を受ける（Yarze et al. 1992）。治療方針に従っている患者は通常の生活を送ることが期待できる（Scheinberg & Sternleib 1996）。食事の銅を制限しただけではこの病気の進行に影響を与えることはできない。

欠陥のあるウィルソン病遺伝子の無症状保有者も食事に含まれる銅を肝臓に異常に保持することを示すいくつかの証拠がある（Brewer & Yuzbasian-Gurkan 1992）。しかし、この仮説を裏づけるデータは限られている。異型接合を持つ人は 100 人に 1 人の割合で発生すると推定されるため（WHO 1998a）、問題のある集団である。

無セルロプラスミン血症は、セルロプラスミンの銅結合能力に影響を及ぼすセルロプラスミン遺伝子の変化によって引き起こされる常染色体劣性疾患である（Harris & Gitlin,

1996)。無セルロプラスミン血症の症状は大人になるまで明らかにならない。その症状は、痴呆、糖尿病、網膜変性、組織内鉄貯留の増加などである。無セルロプラスミン血症の人は、セルロプラスミンが欠乏しているにもかかわらず、銅輸送および組織取り込みが見かけ上は正常である (Peña et al. 1999)。

インド小児肝硬変、チロル地方の幼児肝硬変および突発性銅中毒症の病因は複雑であり、遺伝的要因、発達要因、環境要因が絡み合っている可能性がある (Muller et al. 1996, Pandit & Bhawe 1996, Tanner 1999, NRC 2000)。これらの疾患は、肝臓肥大、肝細胞における銅沈着の増加、細胞周囲線維化、壊死を特徴とし、一般に致命的である。銅の胆汁排泄が不十分であることが、この病気の病因に影響を与えている可能性がある。

7.2 ヒトへの影響

急性影響

偶発的な摂取症例および自殺症例のデータに基づけば、成人に対する急性致死量は Cu(II)イオンとして 4~400 mg/kg である (Chuttani et al. 1965, Jantsch et al. 1984, Agarwal et al. 1993)。大量の銅を摂取した人は、消化管出血、血尿、血管内溶血、メトヘモグロビン血症、肝細胞中毒症、急性腎不全、乏尿症の症状を示す (Agarwal et al. 1993)。

低用量の銅イオンは食中毒に典型的な症状を引き起こすことがある (頭痛、悪心、嘔吐、下痢)。汚染された水または飲料に由来する銅によって誘発された消化器疾患の症例研究報告書の記録および 68 例に関する公衆衛生部門の記録は、症状が急に現れることを示している。一般に、症状は暴露の 15~60 分後に現れ、下痢よりも悪心と嘔吐のほうが一般的である (Wyllie 1957, Spitalny et al. 1984, US EPA 1987, Knobeloch et al. 1994, Low et al. 1996, Stenhammar 1999)。量的データを伴った症状の発生については、影響を及ぼす銅の最低濃度は約 4 mg/L 以上であった。ただし、消費された飲料の量、サンプル採取、分析方法に関する背景情報が限られている。子どもについてこれよりも低い影響レベルを報告している研究もある (Knobeloch et al. 1994, Stenhammar 1999)。

Araya et al. (2001) は、世界 3 か所の合計 179 人の被験者 (チリ・サンチャゴの 60 人、米国・ノースダコタ州グランドフォークスの 61 人、北アイルランド・コールレーンの 58 人) について二重盲検試験を行った。被験者は、1 週間に 1 回、5 週間にわたって、一晚絶

食した翌朝に試験施設を訪れ、0、2、4、6 または 8 mg/L の銅を含有する硫酸銅溶液の中から、無作為に割り当てられた濃度の溶液 200 ml を与えられた。被験者は、処理の直前、15 分後および 24 時間後に、症状・兆候に関する電話でのインタビューに答えた。被験者は、処理後 1 時間にわたって施設内のラウンジで直接観察された。胃腸症状（悪心、腹痛、嘔吐、下痢）のうち、最も多く報告されたのは悪心（単独または他の症状との組合せ）で（27.3%）、一般に暴露後の最初の 15 分間に報告された。その次に多かったのは腹痛であった。悪心は一時的であり、ほとんどの症例では短時間のうちに経過した。悪心を伴う嘔吐は 5 例で起こった。内訳は、4 mg/L と 6 mg/L がそれぞれ 1 例、8 mg/L が 3 例であった。6 mg/L 濃度で 1 人が嘔吐のみの症状を示したが、銅への暴露とは無関係であるように感じられなかった。5 人の被験者が処理後 1～24 時間に下痢を起こしたことを報告した（2.8%、うち 1 人は対照被験者）。これらの被験者には悪心、嘔吐を伴わなかった。著者らは、場所、性別、年齢、投与順序は反応に有意な影響を与えないと結論づけた。

統計学的有意水準 $p \leq 0.05$ 、悪心に関するデータおよび全胃腸症状に関するデータを用いてロジスティック回帰分析を行い、無毒性量（NOAEL）は 4 mg/L（14 例）、最低影響量（LOAEL）は 6 mg/L（24 例）と決定された。しかし、統計学的に有意ではなかったが、濃度 4 mg/L では、対照および 2 mg/L 群の人数（それぞれ 8 人、7 人）の約 2 倍にあたる人（14 人）が症状を報告した。4 mg/L での確率比は、悪心については 3.53（ $p=0.07$ ）、胃腸症状については 1.83（ $p=0.2$ ）であった。2 段階多項式回帰モデルによる用量-反応曲線の信頼上限は、集団の 3%が 2.5～3 mg/L で反応するが、5%は 3.5～4 mg/L で反応することを示した。

Olivares et al. (2001) は、実験計画の非常に似通った 2 番目の研究をチリで行った。硫酸銅として銅を 0、2、4、6、8 および 12 mg/L 含有する純水を外見上健康に見える 61 人の志願者に与えた。悪心の発生率に基づいて、NOAEL は 2 mg/L、LOAEL は 4 mg/L と決定された。嘔吐が起こる最低濃度は 6 mg/L であった。同一濃度の銅をオレンジ風味の飲料と一緒に摂取したときには、NOAEL が 6 mg/L に、LOAEL が 8 mg/L にそれぞれ上昇した。

上で述べた Araya et al. (2001) の研究に対する追跡研究では、前報の試験方法を一部変更した上で、前報で調査されたチリ、アイルランド、米国の 3 か所に中国を加えた 4 か所

で 269 人の女性が試験された。被験者は、0.4、0.8 または 1.2 mg の銅を硫酸銅として加えた 100、150 または 200 mL の溶液を摂取した (Poirier et al. 2002)。溶液量 200 mL については、銅の添加量として上記の 3 種類の濃度に加えて 0 mg と 1.6 mg も試験された。最も多く報告された症状は悪心であった。3 つの溶液量のいずれについても、液量が増えるに従って悪心の発生率が増加した。溶液量 200 mL、濃度 6 mg/L では悪心が有意に増加した。このことから、統計学的な NOAEL は 4 mg/L と特定された。要因分析を用いて、急性悪心濃度の閾値は 5.3 mg/L と決定された。

長期暴露の影響

被験者にわからないように行われた前向き研究では、チリのサンチャゴに住む 60 人の健康な成人女性が 4 つのグループに無作為に分けられた (Pizarro et al. 1999)。ラテン方格法を用いて、各群は 0、1、3 および 5 mg/L の銅を硫酸銅として含有する飲料水に 2 週間にわたって順次暴露された。濃度の順番は群ごとに異なった。2 週間の暴露の後、次の暴露までの間に 1 週間の休止期間が設けられた。銅に対する恒常性（血清銅、血清セロプラスミン）および肝臓状態（肝酵素の血清レベル）の指標は、試験中に有意な変化を示さなかった。胃腸症状（下痢、悪心、腹痛、嘔吐の 1 つ以上）の発生率は飲料水中の銅濃度との間に統計学的に有意な相関があり ($p < 0.007$)、0、1、3 および 5 mg/L でそれぞれ 5、8、23 および 22%であった。見かけの反応閾値は 1 mg/L と 3 mg/L の間であった。下痢に対しては順応的反応を示す証拠があったが、他の症状に対してはなかった。

追加の研究において、Pizarro et al. (2001) は、可溶性の硫酸銅と不溶性の酸化銅（ビタミンサプリメントに含まれる最も一般的な銅の形態）について、胃腸症状（悪心、腹痛、嘔吐、下痢の 1 つ以上）を誘発する能力を比較した。二重盲検試験は、チリのサンチャゴから選んだ 45 人の健康な成人女性（18～55 歳）を、異なる銅溶液への暴露順序の異なる 3 つの群に無作為に割り振った（ラテン方格法）。試験は、1 週間暴露して 1 週間休むという周期で 5 回の暴露を行った。銅の含有量が 5 mg/L で、硫化物由来の銅と酸化物由来の銅の比率が 0 : 5、1 : 4、2 : 3、3 : 2、5 : 0 のいずれかである飲料水が与えられた。被験者は飲んだ水の量と経験した症状を記録した。試験中、銅の状態または肝機能の指標に有意な変化は観察されなかった。銅濃度の低い水道水と比較したとき、銅の含有量が 5 mg/L の水を飲むことで、全胃腸症状の発生率が合計で 4 倍に増加した。可溶性銅と不溶性銅のさまざまな比率については、症状に有意な違いは観察されなかった。合計 12 の症状の出現のうち

6 つが、銅の用量とは無関係に最初の 1 週間に起こったように、下痢に関して順応的反応を示す証拠があった。

Olivares et al. (1998) は、3～12 か月の乳児の群において、銅に対する恒常性および肝毒性のバイオマーカーを調査した。これらの乳児はすべて出生児体重が 2000 g 以上で、一部は母乳で育てられ、残りは乳児用調製乳で育てられた。母親と子どもに与えた飲料水中の銅濃度は 0.1 mg/L 未満 (n=48) または 2 mg/L (n=80) であった。生後 6、9 および 12 か月目に一晚絶食させた後で血液サンプルを採取し、血清銅、血清セルロプラスミン、血清ビリルビン、血清トランスアミナーゼ、血清 β -グルタミルトランスフェラーゼ、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ、赤血球メタロチオネインを分析した。実地調査者が摂水量および一般状態の変化に関する情報を毎週集めた。銅栄養のバイオマーカーにわずかな違いが認められたが、肝毒性のバイオマーカーについては群間に一貫した有意差は認められなかった。調製乳で育てられた乳児よりも母乳で育てられた乳児のほうが下痢の発生率が高かった。

(1998 年) 26 歳の男性が、自己処方によって銅サプリメントを 2 年以上服用した後、肝硬変、肝不全および Kayser-Fleischer 輪の症状を示した (O'Donohue et al. 1993)。この患者は銅サプリメントを 1 日 30 mg ずつ 2 年間、さらに期間ははっきりしないが最大 1 年間にわたって 1 日 60 mg 摂取していた。肝臓障害は広範囲におよび、移植が必要であった。肝臓病変の平均銅濃度は 3,230 μ g/g dry weight (通常は 20～50 μ g/g dry weight) であった。組織の病理組織学的検査結果は、インド小児肝硬変およびウィルソン病に見られる組織と類似していた。患者の家族の病歴評価および患者の両親と姉妹の銅排泄量に基づいて、患者はウィルソン病の遺伝子を持っていないと思われた。肝臓の損傷が推奨摂取量の上限の 3～6 倍に相当する銅に長期間にわたって毎日暴露されていたことによるものであることは明らかであった。

Buchanan et al. (1999) は、ネブラスカ州における銅を含有する飲料水の摂取と胃腸病の急速な発現の関係についての疫学的調査結果を報告した。朝一番に蛇口から出る水の銅濃度が 1.3 mg/L 以下、2～3 mg/L、3 mg/L 超のいずれかであると 1993 年に判定された 148 世帯の合計 451 人を対象に、1994 年 8 月に遡及的コホート研究が行われた。家族の水使用

状況と健康状態について「最もよく知っている」大人に対して、標準化された質問を電話で行った。電話調査前2週間の胃腸の問題と1993年の飲料水中の銅濃度の間には関係は認められなかった。

これらの試験への参加者から、3つの年齢カテゴリーで27人の対照と頻度を一致させた25人の症例についてネスト化された症例対照研究を行った（1994年8月）。個別に面接が実施され、水のサンプルが採取され、飲料水中の銅濃度に加えてさまざまな潜在的リスク因子が評価された。この調査でも、1993年に採取された飲料水サンプル（水道水または朝一番に蛇口から出る水）の銅濃度と胃腸問題との間にいかなる関係も観察されなかった。しかし、1994年8月に採取したサンプルの銅濃度は1993年のサンプルの銅濃度と一致しなかった。したがって、最初の調査の対象となった442人（145世帯）に対して2回目のコホート研究が行われた（1994年12月）。水のサンプルが新たに採取され、新しい質問票を基にした質問調査が実施された。1994年12月のサンプル採取結果と、8月と12月の症例の状態に関する結果を用いて、胃腸症状のリスクが再計算された。この場合にも、2~3 mg/L（0.25、95%CI=0.10, 0.64）または>3 mg/L（0.36、95 %CI=0.09, 1.49）の世帯については、相対リスクの増加が明らかにならなかった。また、世帯を3つの暴露レベルによって均等に再分配したときも用量反応関係は見出されなかった。

Dieter et al.（1999）および Eife et al.（1999）は、小児肝硬変に冒されたドイツの子どもの臨床記録を詳しく調査した。特定の医学的状态に帰することのできないそれらの症例について、病気に冒された子どもと人工栄養、銅配管および／または腐食性の水（ほとんどが私設井戸の水）との間の関係をほとんどの症例で確立することができた。

遺伝的な銅に対する恒常性障害を持たない大人の場合には、1~10 mg/day の濃度で銅を長期間にわたって摂取しても明らかな有害影響は生じない（IOM, 2001）。推奨必要量以下の銅の長期間にわたる日常的な摂取は、栄養失調の子どもに貧血、好中球減少および骨からの脱塩を引き起こす場合がある（IOM, 2001）。大人は、子どもよりも銅欠乏の症状に対する耐性がある。1~10 mg/day の範囲の銅の摂取は、ウィルソン病の遺伝子を持つ人や、遺伝学的に小児銅肝硬変症候群の一つに感染しやすい乳児または子どもに有害影響を及ぼすおそれがある（NRC 2000）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

銅に対する急性反応は動物種や銅化合物によって異なる。フェレット、ヒツジ、イヌおよびネコは、齧歯類、ブタ、家禽類よりも感受性が高い (Andrews et al. 1990, Linder & Hazegh-Azam 1996)。可溶性銅塩は不溶性銅化合物よりも毒性が強い。

古典的な研究では、Wang & Borison (1951) が硫酸銅五水和物水溶液の単回投与に対する雑種犬 107 匹の急性催吐反応を評価した。この群において、20 匹 (19%) が 20 mg の硫酸銅 (Cu(II)として 5 mg) に反応し、平均反応潜伏時間は 19 ± 11 分であった。91 匹 (85%) のイヌが 40 mg の硫酸銅 (Cu(II)として 10 mg) に反応し、反応潜伏時間は 16 ± 9 分であった。また、すべての動物が 80 mg の硫酸銅 (Cu(II)として 20 mg) に反応し、潜伏時間は 19 ± 7 分であった。一部の動物はその後、迷走神経切離術、交感神経切除術または迷走神経切離術と交感神経切除術の両方を受けた。神経経路の分離後、イヌは硫酸銅に再度暴露された。迷走神経切離術を受けたイヌおよび迷走神経切離術と交感神経切除術の両方を受けたイヌに催吐反応を発現させるためには、多量の投与が必要であった。また、反応潜伏時間についても同様であった。反応閾値および潜伏時間に対する最大の影響は、迷走神経切離術と交感神経切除術の両方を受けたイヌにおいて観察された。

最近の研究では、幽門括約筋を縛られた 4 または 5 匹のフェレット群の胃および十二指腸に硫酸銅溶液が注入された (Makale & King 1992)。一つの群 (フェレット 4 匹) では、胃に注入してから十二指腸に注入した。もう一つの群 (フェレット 5 匹) では、十二指腸に注入してから胃に注入した。胃への注入は 9 匹のフェレットのうち 7 匹に嘔吐を引き起こし、平均潜伏時間は 4.4 分であった。十二指腸への注入は 9 匹のうち 1 匹に嘔吐を引き起こした。著者らは、フェレットにおいて硫酸銅に対する催吐反応が起こる主たる部位は胃の中にあると結論づけた。イヌとフェレットを用いた別の研究 (Andrews et al. 1990, Bhandari & Andrews 1991, Fukui et al. 1994) は、硫酸銅によって誘発される嘔吐では胃腸神経経路と受容体が重要であることを確認している。ビーグル犬では、100 mg/kg body weight の硫酸銅に対する嘔吐反応が、セロトニン受容体のブロッカ剤を大量に与え、迷走神経および内臓神経を切断することによって減少または消滅した。セロトニンは神経刺激性化合物で、催吐反応に関与する腹部の胃神経を活性化または敏感にすることができる (Fukui et

al., 1994)。

(2) 短期毒性

ラットおよびマウスに対する銅の毒性について、いくつかの短期試験が行われてきた。両種とも影響はほとんど同じであったが、ラットのほうがマウスよりもわずかに感受性が高かった (Hébert et al. 1993)。したがって、以下ではラットのデータのみを示す。

雌雄各 5 匹の F344/N ラット群に対し、推定最大用量 36 mg Cu/kg/day で硫酸銅を添加した飲料水を 2 週間投与した (Hébert et al. 1993)。雄の近位細尿管の上皮細胞におけるたんぱく質ドロップのサイズと数の増加に基づいて、雄ラットの LOAEL は 10 mg Cu/kg/day と観察された。同量を投与された雌の腎臓には影響は見られなかった。この試験では雄に対する NOAEL はなかった。雌の NOAEL は 26 mgCu/kg/day であった。しかし、それよりもわずかに多い用量 (31 mg Cu/kg/day) では一般状態から見た中毒の徴候が見られた。

飼料に混ぜて投与された銅は、飲料水に混ぜてまたは強制投与によって投与されたときよりもラットに対する毒性が低かった。これは 2 週間および 13 週間暴露で観察された。飼料中濃度 1,000 mg/kg 飼料 (2 週間の雄および雌では 23 mg Cu/kg/day、13 週間の雄では 16 mg Cu/kg/day、13 週間の雌では 17 mg Cu/kg/day) は、雄または雌の F344/N ラットに有害影響を及ぼさなかった (Hébert et al. 1993)。飼料中濃度 2,000 mg/kg 飼料 (2 週間の雄では 46 mg Cu/kg/day、2 週間の雌では 41 mg Cu/kg/day、13 週間の雄では 33 mg Cu/kg/day、13 週間の雌では 34 mg Cu/kg/day) は、ラット前胃の境界縁の肥厚化および過角化と関係があった。

飼料中濃度 2,000 mg/kg (雄では 33 mg Cu/kg/day、雌では 34 mg Cu/kg/day) の 13 週間暴露では、腎臓にたんぱく質ドロップが存在し、肝炎が認められた (Hébert et al. 1993)。肝臓および腎臓の病理組織学的パラメータの変化は用量と関係があり、雌よりも雄のほうが影響が大きかった。4,000 mg/kg 飼料 (雄では 66 mg Cu/kg/day、雌では 68 mg Cu/kg/day) および 8,000 mg/kg 飼料 (雄では 140 mg Cu/kg/day、雌では 134 mg Cu/kg/day) を投与したとき、用量と関連して病理組織学的パラメータが低下したが、これは小球性貧血を示すものであった。一方、血清酵素の増加は肝臓障害を示すものであった。特に最高暴露濃度で

は、脾臓の鉄貯留量が激減した。

アフラトキシン B₁ 単独 (0.05 mg resp. 0.037 mg/kg/d)、銅単独 (6.6 mg/kg/d もしくは 200 mg/l 飲料水) または両者の組合せを、ギニアピッグに生後 1 または 2 日目から 6 か月にわたって経口投与した (Seffner et al. 1997)。銅を投与した群には病理形態学的変化は見られなかった。アフラトキシン B₁ を投与した群には肝臓障害が確認された。両者を投与した群では、アフラトキシン B₁ だけを投与した群に比べて肝臓障害がより頻繁になり、病状も重くなった。また、銅投与群に比べて胆汁からの銅の排泄量が減少した。組織学的には、この群の肝臓だけが変性、肝細胞の萎縮と脂肪変性、炎症性プロセスおよび幾分目立つ線維症を示した。これらの結果は、銅に関連した肝臓病を引き起こすもっともらしい原因が銅摂取量の増加と肝臓に有害な物質との複合病因である、という仮説を裏づける。

(3) 長期毒性

離乳したばかりの雄の Winstar ラット (4 匹/群) に対し、10~20 mg/kg 飼料の銅を含む標準飼料 (対照) または銅の含有量を 3,000、4,000 または 5,000 mg/kg 飼料に強化した飼料が 15 週間にわたって投与された (Haywood & Loughran 1985)。3,000 mg/kg 飼料の銅を投与された動物については、その年の残りの期間も実験を続けることが許された。ラットが 1 日に体重の 5% の飼料を消費すると仮定すると、これらの飼料中銅濃度は、それぞれ 0.5~1.0、250、200 または 250 mg Cu/kg/day におおむね相当する。銅の投与を強化されたすべての群は対照群に比べて体重増加の減少を示した。対照群は 15 週間の暴露期間の終了まで体重増加が持続した。3,000、4,000 および 5,000 mg/kg 飼料群については、肝臓の銅濃度が 3~4 週目に最高値に達し、6 週目までにかなり減少したが、15 週目でもまだ高かった。時期と期間には幾分変動があるが、銅の投与を強化されたすべての群は 1~6 週の間に肝細胞の壊死を示し、引き続き 3~5 週後に変性プロセスが始まった。暴露期間の最初の 15 週間の最後に認められた順応プロセスは、3,000 mg/kg 飼料投与群の試験延長期間中も継続した。平均体重は対照群の 80% にまで回復し、肝臓の銅濃度は 15 週目の 1303 µg/g から 52 週目には 440 µg/g に低下した。しかしながら、52 週目でさえ、肝細胞の銅濃度は、暴露動物のほうが対照動物 (23 µg/g) よりも高かった。

(4) 生殖・発生毒性

銅の毒性および生殖機能に関する標準的な研究は存在しない。亜慢性食餌研究の一環として、ラットおよびマウスの精子の形態および運動性の分析、精巣および精巣上体の重量測定、発情周期の特徴づけが行われた (Hébert et al. 1993)。以下のパラメータのどれについても、対照値からの有意な違いは見出されなかった：精巣、精巣上体および精巣上体尾の重量；精子細胞数；精巣あたりの精子細胞数または精巣単位質量あたりの精子細胞数；精子の運動性および濃度；発情周期の長さ；またはさまざまな発情段階での消費時間の相対長さ。この研究では、これらのパラメータについて、8,000 mg/kg 飼料（雄については 140 mg Cu/kg/day、雌については 134 mg Cu/kg/day）という NOAEL が設定された。

銅は発生毒性物質であることを示す証拠がある。0、500、1,000、1,500、2,000、3,000 または 4,000 mg/kg 飼料の硫酸銅を添加した飼料をマウス（7～22 匹/群の雌）に 1 か月間与えたとき（マウスが体重の 13%の餌を消費すると仮定すれば、それぞれ 0、65、130、195、260 または 390 mg/kg/day に相当）、3,000 および 4,000 mg/kg 飼料群で同腹子数の減少および胎仔の死亡が観察された。高いほうから 2 つの投与群で生き残った胎仔の 2～9%にさまざまな骨格および軟組織の奇形が観察された (Lecyk 1980)。低濃度の銅（500 および 1,000 mg/kg 飼料）は発生に有益な効果を示した。

妊娠前の 7 週間およびその後の妊娠期間中、ラットに対して酢酸銅の濃度を最高 0.185%（酢酸銅(II)一水和物を用いたと仮定すると、銅として 588 mg/L、また、Wistar ラットの摂水係数を 0.14 L/kg/day と仮定すると、用量は 82 mg/kg/day）まで段階的（詳細は明らかにされていない）に増やした水が与えられた (Haddad et al. 1991)。銅の過負荷に典型的に見られる肝臓と腎臓の影響を除けば、母獣のパラメータは正常であった。11.5 日齢の胎仔は、平均卵黄嚢直径、頭殿長および体節数が著しく減少し、それ以外にもいくつかの発生パラメータに軽微な遅延が観察された。同腹子あたりの胎仔数および平均胎仔重量は対照とほとんど同じであったが、21.5 日齢の胎仔ではほとんどの骨化中心が著しく減少していた。生まれたばかりのラットは、頸椎、尾椎および後肢指骨の数だけが有意に減少していた。

(5) 遺伝毒性

硫酸銅は、*Salmonella typhimurium* の TA 98 または TA 100 菌株に復帰突然変異を誘発す

ることが報告されている (Moriya et al. 1983)。塩化銅(II)は、*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* (*E. coli*.) の各種菌株を用いた試験で陰性の結果が得られた。しかし、Mutatox™検定と SOS Chromotest (*E. coli*.) 検定では陽性の反応が示された (Wong 1988, Codina et al. 1995)。

ラット肝細胞の硫酸銅への *in vitro* 暴露は 1.0 mM で DNA スtrandの破断を引き起こしたが、これ以下の濃度では破断は起こらなかった (Sina et al. 1983)。また、0.008~0.079 mM の濃度では不定期 DNA 修復が起こった (Denizeau & Marion 1989)。0.5~2 mM の硫酸銅に暴露されたとき、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) および形質転換されていないヒト線維芽細胞培養では、用量に対応して DNA たんぱく質架橋が増加することがわかった (Olin et al. 1996)。硫酸銅五水和物は、経口、皮下および腹腔内暴露の後でスィスマウスのアルビノに骨髄の染色体異常を誘発した (Bhunya & Pati 1987, Agarwal et al. 1990)。

インド小児肝硬変患者の肝細胞で大規模な DNA 損傷が観察され、核に銅が過剰に蓄積されたことによって、DNA スtrandの破断を引き起こすフリーラジカルが生産されたことが原因ではないかという仮説が提出された (Prasad et al. 1996)。同様に、ウィルソン病患者 8 人のうち 6 人の肝臓に、はっきりと識別できる大きな DNA 付加体があったが、8-ヒドロキシデオキシグアノシンは増加していないことが観察された。一人の患者の付加物レベルは対照患者のバックグラウンドレベルの 100 倍の高さだった (Carmichael et al. 1995)。銅を異常代謝する LEC ラットでは、エテノ DNA 付加体の形成と、年齢とともに増加する肝臓銅レベルとの間に、正の相関があった (Nair et al. 1996)。

高濃度の銅は、おそらく反応性酸素種／フリーラジカルの生成を通して、または DNA 関連酵素プロセスに及ぼす影響によって、遺伝毒性を示したり、他の物質の遺伝毒性を強めたりするのかもしれない。しかし、*in vivo* 銅は一般にたんぱく質またはアミノ酸リガンドと結合するため、*in vitro* 試験の結果が直ちに *in vivo* 環境に適用できるとは限らないことに注意すべきである。

(6) 発がん性試験

実験動物を使ってさまざまな銅化合物の発がん性を調べた研究は過去に多数存在するが、

現在の方法論的基準に照らしてみると、それらはすべて不十分である（NRC 2000）。それにもかかわらず、入手可能な限られたデータは、銅または銅塩が銅に対する正常な恒常性を持った動物にがんを発生させることを示唆していない。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

評価なし

8.2 JECFA（JECFA 1982）

JECFA は、暫定最大耐容 1 日摂取量（PMTDI）を 0.05～0.5 mg/kg に設定している。（最新の評価は 1982 年）

食事からの銅へのバックグラウンド暴露に係る栄養学データは、食物中の銅レベルは栄養学上の要求（成人で 2～3 mg/日）を満たしていることを示す。しかし、この摂取量は人口集団によっては、特に高レベルの銅を含有する水を多く摂取する可能性のある、土地が乾燥した地域の集団では、有意に超えているらしいことが認識されている。現時点では、かかる集団が有害な影響を受けていることを示す情報はない。さらに現時点では、銅は、ウィルソン病を持つ人を除いて、ヒトに対して累積的な毒性を呈するとは思われない。以上の点に基づいて、最大 1 日負荷量 0.5 mg/kg という以前の暫定評価値は、すべての摂取源からの 1 日当たりの最大耐容摂取量が 0.5 mg/kg という暫定値として再確認された。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト（WHO 2003）

銅に関する IPCS Environmental Health Criteria モノグラフ（WHO 1998a）は、成人における経口摂取許容範囲（AROI）の上限は不明であるが、おそらく成人では数 mg/day（数 mg は 2 または 3 mg/day よりも多いことを意味している）の範囲であって、そんなに多くはないであろうと結論づけた。この評価は、銅で汚染された飲料水が胃腸に及ぼす影響に関する研究のみに基づいて行われた。しかしながら、観察される影響は暴露の一時的な側面に影響されるのに加え、24 時間に摂取された全質量または用量よりも摂取された銅の濃度により大きく影響されるため、銅が胃腸に及ぼす影響に関するデータは注意して使用しなければならない。銅の濃度が 3 mg/L を超えるコップ 1 杯の水は、同じ質量の銅を含む 1 L の

水を1日かけて間欠的に飲むよりも悪心を起こしやすい。動物に対する毒性に関する入手可能なデータは、ヒトに適したモデルについての不確かさのために、AROI の上限を確立するのに役立つとは考えられなかったが、反応に対する行動様式を確立するには役立った。

WHO は1998年、銅の有害影響から保護し、銅に対する正常な恒常性を持った集団に十分な安全余裕を提供するために、飲料水中の銅濃度を暫定的に2 mg/L と定めた (WHO 1998b)。この上限値は今も有効である。銅に対する正常な恒常性を持った成人については、この上限値は、10 mg/day という推奨食事上限値を超えたり、有害な胃腸反応を起こしたりせずに、1日2〜3 L の飲水、栄養補助剤の使用および食物からの銅の摂取を可能にするはずである。

最近の研究は、飲料水に含まれる銅が消化管に及ぼす影響についての閾値を定めてきたが、ウィルソン病に関係する遺伝子に欠陥のある人や銅に対する恒常性の代謝異常のある人のように、感受性の高い人に対して銅が長い間に及ぼす影響については、依然として不確かなままである。これらの集団に関して入手可能なデータが限られているため、いかなる精度であれ明確な影響レベルを確立することは不可能である。したがって、2 mg/L という銅に対するガイドライン値は依然として暫定的なものであることが勧告される。

さまざまな環境で、配管材料として銅管が広く用いられている。ほとんどの環境では、銅の濃度は上記のガイドライン値以下である。しかし、非常に酸性度の高い水または攻撃性の強い水のように、銅濃度を高める条件も存在する。このような環境では銅管使用は適切ではない。

銅の濃度が1 mg/L を超えると、洗濯物や洗面器・便器などの衛生陶器に色がつく。2.5 mg/L を超えると、銅は水に好ましくない苦味を付与する。それ以上の濃度では、水の色も影響を受ける。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD

評価なし

(2) 発がん性分類 (U.S. EPA 1991)

米国 EPA は、ヒトのデータがないこと、銅化合物についての動物試験データが不十分で

あること、遺伝毒性結果が不確かであることから「グループ D」（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類している。

参考文献

- 1 ^{29W3-1} Agarwal K, Sharma A, Talukder G (1990). Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice in vivo. *Mutation Research*, 243: 1-6.
- 2 ^{29W3-2} Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC (1993). Spectrum of poisoning requiring hemodialysis in a tertiary care hospital in India. *International Journal of Artificial Organs*, 16(1):20-22.
- 3 ^{29W3-3} Andrews, PLR, Davis CJ, Bingham S, Davidson HIM, Hawthorn J, Maskell L (1990). The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 68: 325-345.
- 4 ^{29W3-4} Araya M, McGoldrick MC, Klevay LM, Strain JJ, Robson P, Nielsen F, Olivares M, Pizarro F, Johnson L, Poirier, KA (2001). Determination of an acute no-observed adverse-effect level (NOAEL) for copper in water. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34:137-145.
- 5 ^{29W3-8} Barceloux DG (1999). Copper. *Clinical Toxicology*, 37(2):217-230.
- 6 ^{29W3-9} Bhandari P, Andrews PL (1991). Preliminary evidence for the involvement of the putative 5-HT₄ receptor in zacopride- and copper sulfate-induced vomiting in the ferret. *European Journal of Pharmacology*, 204:273-280.
- 7 ^{29W3-10} Bhunya SP, Pati PC (1987). Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulphate in a mouse *in vivo* test system. *Cytologia*, 52:801-808.
- 8 ^{29W3-11} Brewer GJ, Yuzbasian-Gurkan V (1992). Wilson Disease. *Medicine*, 71(3):139-164.
- 9 ^{29W3-12} Buchanan SD, Discker III RA, Sinks T, Olson DR, Daniel J, Flodman T (1999). Copper in drinking water, Nebraska, 1994. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 5:256-261.
- 10 ^{29W3-13} Camakaris J, Voskoboinik I, Mercer, JF (1999). Molecular mechanisms of copper homeostasis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 261:225-232.
- 11 ^{29W3-14} Carmichael PL, Hewer A, Osborne MR, Strain AJ, Phillips DH (1995). Detection of bulky DNA lesions in the liver of patients with Wilson's disease and primary haemochromatosis. *Mutation Research*, 326: 235-243.
- 12 ^{29W3-15} Chuttani HK, Gupta PS, Gulati S, Gupta DN (1965). Acute copper sulfate poisoning. *American Journal of Medicine*, 39:849-854.
- 13 ^{29W3-16} Codina JC, Pérez-Torrente C, Pérez-García A, Cazorla FM, de Vicente A (1995). Comparison of microbial tests for the detection of heavy metal genotoxicity. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 29: 260-265.
- 14 ^{29W3-18} Cox, DW (1999). Disorders of copper transport. *British Medical Bulletin*,

- 55(3):544-555.
- 15 ^{29W3-19} Denizeau F, Marion M (1989). Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell Biology and Toxicology*, 5(1):15-25.
 - 16 ^{29W3-20} Dieter HH, Schimmelpfennig W, Meyer E, Talbert M (1999). Early childhood cirrhoses (ECC) in Germany between 1982 and 1994 with special consideration of copper etiology. *European Journal of Medical Research*, 4:233-242.
 - 17 ^{29W3-21} Eife R, Weiss M, Müller-Höcker J, Lang T, Barros V, Sigmund B, Thanner F, Welling P, Lange H, Wolf W, Rodeck B, Kittel J, Schramel P, Reiter K (1999). Chronic poisoning by copper in tap water: II. Copper intoxications with predominantly systemic symptoms. *European Journal of Medical Research*, 4:224-228.
 - 18 ^{29W3-23} Evans GW (1973). Copper homeostasis and metabolism in the mammalian system. *Physiological Reviews*, 53:535-569.
 - 19 ^{29W3-25} Fukui H, Yamamoto M, Sasaki S, Sato S (1994). Possible involvement of peripheral 5-HT₄ receptors in copper sulfate-induced vomiting in dogs. *European Journal of Pharmacology*, 257:47-52.
 - 20 ^{29W3-26} Haddad DS, Al-Alousi LA, Kantarjian AH (1991). The effect of copper loading on pregnant rats and their offspring. *Functional and Developmental Morphology* 1(3):17-22.
 - 21 ^{29W3-27} Harris ZL, Gitlin JD (1996). Genetic and molecular basis for copper toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:836S-841S.
 - 22 ^{29W3-28} Haywood S, Loughran M (1985). Copper toxicosis and tolerance in the rat. II. Tolerance - a liver protective adaptation. *Liver*, 5:267-275.
 - 23 ^{29W3-30} Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fritz CJ, Bucher JR (1993). Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21:461-475.
 - 24 ^{29W3-34} Jantsch W, Kulig K, Rumack BH (1984-85). Massive copper sulfate ingestion resulting in hepatotoxicity. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 22(6):585-588.
 - 25 ^{29W3-35} Knobloch L, Ziarnik M, Howard J, Theis B, Farmer D, Anderson H, Proctor M (1994). Gastrointestinal upsets associated with ingestion of copper-contaminated water. *Environmental Health Perspectives*, 102(11):958-961.
 - 26 ^{29W3-37} Lecyk M (1980). Toxicity of cupric sulfate in mice embryonic development. *Zoologica Poloniae*, 28(2):101-105.
 - 27 ^{29W3-40} Linder MC, Hazegh-Azam M (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:797S-811S.
 - 28 ^{29W3-41} Lönnerdal B (1996). Bioavailability of copper. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:821S-829S.
 - 29 ^{29W3-42} Lönnerdal B (1997). Effects of milk and milk components on calcium, magnesium, and trace element absorption during infancy. *Physiological Reviews*, 77(3):643-669.
 - 30 ^{29W3-44} Luza SC, Speisky HC (1996). Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:812S-820S.
 - 31 ^{29W3-45} Makale MT, King GL (1992). Surgical and pharmacological dissociation of

- cardiovascular and emetic responses to intragastric CuSO₄. *American Journal of Physiology*, 263:R284-291.
- 32 ^{29W3-47} Müller T, Feichtinger H, Berger H, Müller W (1996). Endemic Tyrolean infantile cirrhosis: an ecogenetic disorder. *Lancet*, 347:877-880.
 - 33 ^{29W3-48} Nair J, Sone H, Nagao M, Barbin A, Bartsch H (1996). Copper-dependent formation of miscoding ethono-DNA adducts in the liver of Long Evans Cinnamon (LEC) rats developing hereditary hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Research*, 56: 1267- 1271.
 - 34 ^{29W3-51} O'Donohue JW, Reid MA, Varghese A, Portmann B, Williams R (1993). Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic copper self-intoxication. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 5(7):561-562.
 - 35 ^{29W3-52} Olin KL, Cherr GN, Rifkin E, Keen CL (1996). The effects of some redox-active metals and reactive aldehydes on DNA-protein cross-links in vitro. *Toxicology*, 110: 1-8.
 - 36 ^{29W3-53} Olivares M, Araya M, Pizarro F, Uauy, R (2001). Nausea threshold in apparently healthy individuals who drank fluids containing graded concentrations of copper. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33(3):271-275.
 - 37 ^{29W3-54} Olivares, M., Pizarro, F, Speisky, Lonnerdal, B, Uauy, R (1998). Copper in infant nutrition: Safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content of drinking water. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 26:251- 157.
 - 38 ^{29W3-57} Pandit A, Bhawe S (1996). Present interpretation of the role of copper in Indian childhood cirrhosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63:830S-835S.
 - 39 ^{29W3-58} Peña MMO, Lee J, Thiele DJ (1999). A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. *Journal of Nutrition*, 129:1251-1260.
 - 40 ^{29W3-61} Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V (1999). Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 107(2):117-121.
 - 41 ^{29W3-62} Pizarro F, Olivares M, Araya M, Gidi V, Uauy R (2001). Gastrointestinal effects associated with soluble and insoluble copper in drinking water. *Environmental Health Perspectives*, 109(9):949-952.
 - 42 ^{29W3-63} Poirier KA, Araya M, Klevay LM, Nielson FN, Johnson L, Strain JJ, Robson P, Chen BH, Wei S, Zhu HG, Baker SR (2002). Determination of a human acute no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for copper in bottled drinking water: Volume, dose and concentration considerations. (Abstract) *The Toxicologist*, 66(1-S):102.
 - 43 ^{29W3-64} Prasad R, Kaur G, Nath R, Walia BNS (1996). Molecular basis of pathophysiology of Indian childhood cirrhosis: role of nuclear copper accumulation in liver. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 156:25-30.
 - 44 ^{29W3-65} Scheinberg IH, Sternleib I (1996). Wilson's disease and idiopathic copper toxicosis. *American journal of clinical nutrition*, 63:842S-845S.
 - 45 ^{29W3-66} Seffner W, Schiller F, Lippold U, Dieter HH, Hoffmann A (1997). Experimental induction of liver fibrosis in young guinea pigs by combined application of copper sulphate and aflatoxin B. *Toxicol. Lett.*, 92: 161172.
 - 46 ^{29W3-67} Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Research*, 113(5):357-391.

- 47 ^{29W3-68} Spitalny KC, Brondum J, Vogt RL, Sargent HE, Kappel S (1984). Drinking-water-induced copper intoxication in a Vermont family. *Pediatrics*, 74(6):1103-1106.
- 48 ^{29W3-69} Stenhammar L (1999). Diarrhoea following contamination of drinking water with copper. *European Journal of Medical Research*, 4:217-218.
- 49 ^{29W3-72} Tanner M.S (1999). *Indian childhood cirrhosis and tyrolean childhood cirrhosis in Copper Transport and its Disorders*. Ed. Leone and Mercer. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York pp. 127-137.
- 50 ^{29W3-73} Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL (1989). Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49: 870-878.
- 51 ^{29W3-75} Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Scott KC (1998). Copper absorption, excretion and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ⁶⁵Cu. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67:1219-1225.
- 52 ^{29W3-80} Wang SC, Borison HL (1951). Copper sulfate emesis: a study of afferent pathways from the gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology*, 164:520-526.
- 53 ^{29W3-84} Wong PK (1988). Mutagenicity of heavy metals. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 40:597-603.
- 54 ^{29W3-85} Wyllie J (1957). Copper poisoning at a cocktail party. *American Journal of Public Health*, 47:617.
- 55 ^{29W3-86} Yarze JC, Martin P, Muñoz SJ, Friedman LS (1992). Wilson's disease: current status. *American Journal of Medicine*, 92:643-655.
- 56 ^{29W3-88} Zlotkin SH, Atkinson S, Lockitch G (1995). Trace elements in nutrition for premature infants. *Clinics In Perinatology*, 22(1):223-240.
- 57 ^{29W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Copper (chemical draft 2003/46).
- 58 ^{29J} JECFA 1982. (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) no.551. Copper. WHO Food Additives Series 17, IPCS INCHEM

マンガン (manganese)

1. 物質特定情報 (WHO 2003⁹³⁾)

名称	マンガン manganese	塩化マンガン manganese (II) chloride	四三酸化マンガン manganese (II, III) oxide	二酸化マンガン manganese dioxide	過マンガン酸カリウム potassium permanganate	硫酸マンガン manganese (II) sulfate
CAS No.	7439-96-5	7773-01-5	1317-35-7	1313-13-9	7722-64-7	7785-87-7
分子式	Mn	MnCl ₂	Mn ₃ O ₄	MnO ₂	KMnO ₄	MnSO ₄
分子量	54.94	125.84	228.81	86.94	158.00	151.00

2. 物理化学的性状 (WHO 2003⁹³⁾)

名称	Mn	MnCl ₂	Mn ₃ O ₄	MnO ₂	KMnO ₄	MnSO ₄
物理的性状	—	—	—	—	—	—
沸点 (°C)	1962	1190	—	—	—	850 (分解)
融点 (°C)	1244	650	1564	—	<240°C (分解)	700
密度 (g/cm ³) (20°C)	7.20	2.97	4.86	5.03	2.70	3.25
水溶解度 (g/L)	不溶	723 (25°C)	不溶	不溶	63.8 (20°C)	520 (5°C) ~ 700 (70°C)

3. 主たる用途・使用実績・発生源 (厚生労働省 2003⁹⁹⁾)

用途： マンガン：ステンレス、特殊鋼の脱酸及び添加剤、アルミニウム、銅などの非鉄

金属の添加剤及び溶接棒の被覆材用が主で化学用は全体の5%

塩化マンガン：染色工業、医薬品、塩化物合成の触媒、塗料乾燥剤等

二酸化マンガン：乾電池、酸化剤、フェライト、マッチ原料等

過マンガン酸カリウム：マンガン・鉄・臭気・有機物の除去剤、漂白剤等

水中のマンガンは、主として地質に起因するが鉱山廃水、工場排水などの混入が原因となることもある。また、湖沼・貯水池・河川の底層水の溶存酸素が少なくなると底質から溶出してくることもある。(H4 専門委)

使用実績 (H11)：	名称	マンガン	塩化マンガン	二酸化マンガン	過マンガン酸カリウム
	生産量	—	—	57,933 kg	—
	輸出量	35,424 kg	—	—	—
	輸入量	39,935,821 kg	—	—	—

(13901)

4. 現行規制等（内閣府食品安全委員会事務局調べ）

水質基準値又はガイドライン値：

0.4 mg/L（WHO DWGL）

0.05 mg/L（日本 水質基準）（評価書では健康影響の観点から 0.4 mg/L と評価）

0.5 mg/L（Codex NMW）

0.4 mg/L（Codex BPW）

2.0 mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

0.3 mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

その他基準（日本）：

薬品基準×、資機材基準及び給水装置基準 0.005 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁹⁹）

○水道統計

年度		測定 地点数	度数分布表(mg/ℓ)										
			～0.005	～0.010	～0.020	～0.025	～0.030	～0.040	～0.050	～0.100	～0.200	～0.300	0.301～
H12	原水	5,213	3,160	227	288	113	97	138	117	382	338	142	211
	表流水	997	308	87	101	33	45	40	48	166	104	29	36
	ダム・湖沼水	299	23	24	34	19	17	25	17	57	51	13	19
	地下水	3,099	2,178	98	125	47	30	66	46	137	148	79	145
	その他	818	651	18	28	14	5	7	6	22	35	21	11
	浄水	5,531	5,069	246	132	23	16	23	10	7	4	0	1
	表流水	1,003	919	41	26	3	5	7	1	0	1	0	0
	ダム・湖沼水	299	262	22	10	1	0	1	2	0	1	0	0
	地下水	3,051	2,755	153	83	19	11	14	6	7	2	0	1
	その他	1,178	1,133	30	13	0	0	1	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	7,774 / 37,013	1,056 / 4,739	1,155 / 5,231	1,121 / 5,258	1,130 / 5,489	1,112 / 5,527	1,127 / 5,556	1,073 / 5,213
浄水	100 / 38,482	28 / 5,178	18 / 5,426	15 / 5,399	10 / 5,619	9 / 5,610	8 / 5,719	12 / 5,531

注）合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・基準値の超過理由は、地下水位の低下や地下水脈の変化等地質由来によるものであり、前塩素を使用したマンガンの酸化による除去等により対応している。

6. 測定手法 (厚生労働省 2003⁹⁹)

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法により測定できる。

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、4 µg/L (フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ))、0.2 µg/L、0.08 µg/L、である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

消化管からのマンガンの吸収は、マンガンに対する通常の生理学的な恒常性維持プロセスにより調節されている。成人男性 7 人に 12.0~17.7 mg Mn/day (0.17~0.25 mg/kg/day) を含有する高繊維質の食事を 7 週間与えた試験の結果、5~7 週目の間に平均でマンガンの 7.7%±6.3%が吸収され、測定可能な量のマンガンの体内残留がないことがわかった (Schwartz et al. 1986⁷³)。同様に、マンガンが含まれる乳児用調整乳を成人 7 人が摂取したところ、平均 8.4%±4.7%の吸収が観察された (Sandström et al. 1986⁷¹)。マンガン吸収率は若齢の動物や乳児の方が高いという報告がある (Keet et al. 1986⁴⁸)。

マンガンの吸収は鉄の吸収と密接な関係があり、鉄の欠乏した食事を摂取していると鉄とマンガンの両方の吸収が高まる (Thomson et al. 1971⁸⁰, Sandström et al. 1986⁷¹, Finley 1999²⁴)。また、マンガンの吸収は食事中的カルシウム濃度とは反比例の関係がある (Schroeder et al. 1966⁷², McDermott & Kies 1987⁵⁸, Lutz et al. 1993⁵⁷)。茶に含まれるタンニンなどのある種の成分は、マンガンの吸収率を低下させる可能性がある (Freeland-Graves & Llanes 1994²⁸)。それ以外の要因も、食物中のマンガン吸収に影響を及ぼす可能性があり、食物繊維、シュウ酸、フィチン酸の摂取 (Gibson 1994³⁰, U.S. EPA 2002⁸⁷) は、マンガン吸収を低下させる傾向がある。Johnson et al. (1991⁴⁶) は、さまざまな植物性食品中のマンガンを放射性同位体ラベルし、成人男女における吸収を調べた。その結果、植物性食品からの吸収率は 1.4~5.5%で、対照 (水に溶解した MnCl₂) の平均値 (7.8~10.2%) に比べて著しく低かったと報告した。

乳汁からの吸収

乳児用調製乳と母乳の両方に含まれるある種の成分は、マンガンのバイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある。大豆蛋白から作られた調製乳にはフィチン酸と植物性タンパク質が高濃度で含まれ、これらの物質はおそらくマンガンのバイオアベイラビリティを低下させる。また、鉄の抑制影響に関する研究は矛盾する結果を示しているが (Freeland-Graves 1994²⁶)、鉄分強化した調整乳の場合には、マンガンのバイオアベイラビリティをさらに低下させる可能性がある。ただし、Keet et al. (1986⁴⁸) のデータは、大豆調整乳は母乳や牛乳に比べマンガン吸収率が最も低いにもかかわらず、調整乳が母乳よりもマンガンを多量に含有しているため、児ラットでは大豆調整乳からの総マンガン摂取量が母乳や牛乳よりもはるかに高いことを示している。

Davidsson et al. (1989a¹⁵) は、成人におけるマンガン吸収率について、母乳からの吸収率 (8.2%) は牛乳 (2.4%) または大豆調整乳 (0.7%) からの吸収率に比べて有意に高いことを報告した。乳児用調製乳に含まれるマンガンは 2 価 (Mn^{2+}) の状態であり、腸内のラクトフェリン受容体はその吸収を調節することができない。一方、母乳に含まれるマンガンはラクトフェリンと結合した 3 価の状態になっているために、その吸収が調節される (U.S. EPA 1997⁸⁶)。Davidsson et al. (1989a¹⁵) は、吸収率に違いが生じる原因は母乳中に含まれるラクトフェリンや牛乳の高カルシウム分であるとした。このように、おそらく多くの要因が乳児用調整乳からのマンガン吸収を制御しており、これ以上のデータがない状況では確固とした結論を引き出すことは難しい。なお、Davidsson et al. (1989a¹⁵) の研究対象が成人であったことには注意が必要である。

乳児における負荷

ヒトの乳児ではマンガン排泄の主要経路である胆汁排泄系がまだ完全には発達していないため、乳児におけるマンガンの体内負荷量に影響する可能性がある (Lönnerdal 1994⁵⁴)。Dörner et al. (1989²⁰) は、母乳と牛乳原料の調整乳の両方を飲んでいる乳児では、マンガンの保持が高いことを報告した。ラットを用いた試験では、若齢の動物が成熟動物よりも有意に多くのマンガンを腸管吸収することが示されている (Lönnerdal 1987⁵⁵)。また、マンガンが新生児の血液-脳関門を通過する速度は成獣の 4 倍であることも動物を用いた試験で明らかにされている (Mena 1974⁵⁹)。しかし、これらの研究結果とヒトとの関連は不明であり、ヒトの乳児におけるマンガン吸収に関する直接的なデータはほとんど入手できない。しかしながら、乳児は成人に比べるとマンガンの過負荷に対する防護があまり十分

でないことを示す証拠はある。生後 6 週までの期間では、乳児の赤血球のマンガン含有量は成人よりも約 7~9% 高い (Hatano et al. 1985³⁵)。母子 32 組を対象にした調査で、新生児の血清中の平均マンガン濃度が母親の血清中濃度の 3 倍であることがわかった (Chan et al. 1980⁹)。これに関連して、調製乳を与えられた乳児では毛髪のマンガン濃度が出生時 (0.19 µg/g) から 6 週目 (0.865 µg/g) および 4 か月目 (0.685 µg/g) まで有意に増加したのに対し、母乳を与えられた乳児では有意な上昇を示さなかった (4 か月目に 0.330 µg/g) ことを Collipp et al. (1983¹³) が報告している。この研究はまた、学習障害を示した子どもの毛髪中の平均マンガン濃度 (0.434 µg/g) が、正常な学習能力を示す子ども (0.268 µg/g) に比べて著しく高かったことも報告した。ただし、Collipp の研究は、毛髪中の高いマンガン濃度がマンガン摂取に由来したものであることを示してはいない点に注目すべきである。

分布

マンガンは身体のあらゆる組織に存在し、一般に濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、脾臓、副腎である (Tipton & Cook 1963⁸¹, Sumino et al. 1975⁷⁶)。マンガンは、乳児や若齢動物の脳の特定の領域に選択的に蓄積する (Zlotkin & Buchanan 1986⁹⁸, Kontur & Fechter 1988⁵⁰)。

排泄

マンガンは糞中にほぼ完全に排泄され、ごく一部 (0.1~2%) が尿中に排泄される (Davis & Greger 1992¹⁷)。糞中のマンガンは、食事中から吸収されなかったマンガンと胆汁中に排泄されたマンガンである。ヒトの場合、排泄は 2 段階で行われ、半減期は 13 日と 37 日である (Sandström et al. 1986⁷¹, Davidsson et al. 1989b¹⁶)。汗、毛髪、授乳中の母親の乳汁も排泄に関与する (Roels et al. 1992⁶⁸)。

暴露指標

尿や母乳の他に、マンガン暴露の検出指標としては、血液 (バックグラウンドレベルが 6.7~7.6 µg Mn/mL) (Loranger & Zayed 1995⁵⁶, Mergler et al. 1994⁶⁰, Roels et al. 1992⁶⁸) のほか、おそらく毛髪 (Chutsch & Krause 1987¹², Fergusson et al. 1983²³) も利用できると考えられる。長期暴露に関する血中マンガン濃度のデータはない。しかし、マンガンの有害な酸化作用に関する早期の生化学的検出指標として、血小板モノアミンオキシダーゼを考慮に入れるべきである (Benedetti & Dostert 1989⁴, Humfrey et al. 1990³⁹)。

7.2 ヒトへの影響

マンガンは、ヒトを含む多くの生物にとって必須元素である。たとえば、マンガンを必要とする酵素（マンガン スーパーオキシドジスムターゼ（超酸化物不均化酵素））もあれば、マンガンによって活性化される酵素もある（キナーゼ、デカルボシキラーゼなど）。マンガンの摂取不足または過剰摂取はいずれも有害な健康影響を引き起こしうる。マンガンは多くの一般的な食物に含まれているため、ヒトにおけるマンガン欠乏はまれである。一方、マンガン欠乏飼料を与えて実験的に飼育した動物は、成長障害、骨格異常、生殖障害、新生児の運動失調、脂質および炭水化物の代謝障害を示す（U.S. EPA 1984⁸⁵, Hurley & Keen 1987⁴⁰）。

マンガンのヒトに対する毒性影響としては、職場で高濃度のマンガンに慢性的に暴露したヒトの神経学的影響について多くの報告がある（ATSDR 2000¹, Canavan et al. 1934⁸, Cook et al. 1974¹⁴, Roels et al. 1999⁷⁰）。非常に高濃度のマンガン粉じんまたはヒュームに暴露することによって引き起こされるマンガン中毒は、脱力、食欲不振、筋肉痛、感情鈍麻、口が重い、単調な口調、無表情、手足のぎこちない動きなどの“パーキンソン病様症候群”を特徴とする。一般に、これらの影響は回復しない。1 mg/m³ 以下の濃度であっても（吸入されたマンガンが肺胞部に達する場合）マンガンに慢性的に暴露すると、何らかの運動機能に影響を受ける可能性があるが、このようなヒトは、より高濃度のマンガンに暴露したヒトが示すような明白な臨床症状を示さなかったと報告されている（Mergler et al. 1994⁶⁰, Roels et al. 1999⁷⁰）。

動物実験により、吸入されたマンガン（不溶性の MnO₂ でも）は、嗅上皮から脳の線条体へ逆行輸送されることが明らかにされている（Gianutsos et al. 1997²⁹, Roels et al. 1997⁶⁹）。マンガンが嗅神経末端を通して取り込まれるときに（Bench et al. 2001³, Brenneman et al. 2000⁶, Tjälve et al. 1996⁸², Vitarella et al. 2000⁸⁹）、星状膠細胞を傷つける可能性がある（Henriksson & Tjälve 2000³⁷）。一方、経口摂取されたマンガンは、その他すべての金属と同様、側部脈絡叢により血液から濾過され、脳脊髄液への侵入が妨げられている（Ingersoll et al. 1995⁴¹, Zheng et al. 1991⁹⁷）。これらの違いにより、吸入暴露による安全用量が経口摂取による値よりもかなり低い理由を説明できる（Wang et al. 1989⁹⁰）。

吸入暴露で認められる神経学的影響が経口暴露でも起こるかどうかについては議論があるが、経口経路で摂取されるマンガンは最も毒性の低い元素の一つと見なされることが多い。高用量のマンガンの経口暴露に関するいくつかの症例報告では、神経学的機能障害が報告されているが、直接的な原因を決定するために必要な暴露の定量的および定性的データが欠けている。大量のミネラルサプリメントを数年間にわたって服用していたヒトでマンガン中毒の症状が報告されている (Banta & Markesbery 1977²⁾)。また、1.8 mg/kg/day の過マンガン酸カリウムを 4 週間摂取したヒトでは、9 か月後にパーキンソン病様の症状が報告されている (Holzgraefe et al. 1986³⁸, Bleich et al. 1999⁵)。最近では飲料水を通じてマンガンに慢性暴露された子供の事例も報告されている。マンガンレベルが 1.21 ppm (EPA 基準値 : 0.05 ppm) である井戸水を 5 年間にわたり飲用していた 10 歳児の全血中マンガン濃度は 1.74 µg/100 mL、尿中のマンガン濃度は 8.5 µg/L (参照正常値 : <1.07 µg/L)、毛髪中マンガンレベルは 3091 ppb (参照正常値 : <260 ppb) と高かったが、健康診断および脳の MRI 検査では異常は認められなかった。しかし、一連の神経心理学的検査を実施したところ、全体としての認識能力は高かったが、視覚記憶および言語記憶のスコアが極めて低かった。また、成績や行動は優れていたが、傾聴能力および指示に従うことが困難であるという教師からの指摘があった。著者らはこれらの神経心理学的影響がマンガンによるかどうかは確証できないが、他の説明もできないとしている (Woolf & Wright 2002⁹⁴)。

日本で行われた疫学的研究は、マンガン濃度がおそらく 28 mg/L 近くの飲料水を摂取していた人々の有害影響について記述している (Kawamura et al. 1941⁴⁷)。マンガンは飲料水用の井戸近くに埋められていた 400 個の乾電池に由来した。検査した 25 人のうち、合計 15 人に嗜眠、筋緊張、振戦、精神障害などの症状を伴う中毒症例が報告された。最も深刻な影響は高齢者で観察された。若いヒトには深刻な影響はあまり見られず、1~6 歳の子どもには影響は現れなかった。しかし、マンガンの暴露レベルの定量化が不十分であった上、被験者は高濃度の亜鉛にも暴露されていた。症状の発症と進行が急激だったことと、マンガンで汚染された井戸水を浄化する前に一部の患者が回復したことから、他の化学物質の暴露も症状の発症要因の一つであった可能性がある。

ギリシャでは、10 年以上の長期間にわたる飲料水からのマンガン暴露と、高齢者の神経

学的影響との相関を調べるために、疫学的研究が行われた (Kondaikis et al. 1989⁴⁹)。地理的に異なる 3 か所の飲料水に含まれるマンガンの濃度は、対照地域が 3.6~14.6 µg/L、試験地域が 81~253 µg/L および 1800~2300 µg/L であった。著者らは、飲料水中のマンガン濃度が徐々に上昇したことが、慢性マンガン中毒の神経学的徴候を示すヒトが徐々に増え、高齢者の毛髪中のマンガン濃度が上昇したと関連があると結論づけた。しかし、食品や粉じんなどの飲料水以外からの暴露に関するデータは示されなかった。また、栄養状態およびその他の考えられる交絡因子に関する情報もほとんど示されなかった。

上記の研究結果とは反対に、ドイツ北部の田園地帯で長期間にわたって行われた飲料水の研究 (Vieregge et al. 1995⁸⁸) では、少なくとも 0.3 mg/L のマンガン濃度では神経学的影響は認められなかった。神経学的検査では、マンガン濃度が少なくとも 0.3 mg/L の井戸水 (マンガンとして 0.3~2.16 mg/L) を 10~40 年にわたって飲んでいて中高年者 (40 歳以上の 41 人、平均年齢 57.5 歳) に有意な差は認められなかった。対照群 (被験者数 74 人、平均年齢 56.9 歳) の飲料水のマンガン濃度は 0.05 mg/L 未満であった。両群の被験者は無作為に選ばれ、年齢、性別、食習慣および薬物摂取の条件をマッチさせた。しかし、Kondakis et al. (1989⁴⁹) の研究と同様に、この研究も飲料水以外の暴露源および暴露経路からのデータが欠如しているのに加え、水中のマンガン濃度は非常に広範囲にわたっていた。

日本のある地域で、0.75 mg/L という上水道のマンガン濃度は、消費者の健康状態に明らかな有害影響を及ぼさなかった (Suzuki 1970⁷⁷)。クエン酸マンガン 30 mg/day (マンガンとして 9 mg) を何か月間も与えられた患者に中毒の徴候は観察されなかった (Schroeder et al. 1966⁷²)。日本の小さな町における運動ニューロン疾患 (MND) の発生率は、地元の米に含まれるマンガン濃度の著しい上昇、および飲料水中のマグネシウム濃度が低いことと正の相関があった (Iwami et al. 1994⁴⁴)。この研究では、対照集団と MND 集団のいずれについても、マンガンへの総暴露量の適切な推定値が示されなかった。したがって、この疾患の発症をマンガン暴露と決定的に結びつけることはできなかった。マンガン暴露とその他の必須ミネラルの欠乏が同時に起こったことが、おそらく日本の集団およびグアムの別の人口集団で神経毒性学的症状の発生率が増加した原因であったと考えられる (Florence et al. 1989²⁵, Yoshida et al. 1988⁹⁵)。また、ミネラルの欠乏およびマンガンの高い経口摂取量と、銅を含まないプリオン蛋白から病原性プリオン蛋白へのマンガンに触媒される変性反

応との関連も憶測されている (Brown et al. 2000⁷⁾)。この関係は、世界の特定の地域で、ある種のプリオン病の発生率が高いことの説明になるかもしれない (Purdey 2000⁶⁷⁾)。

マンガンが混入した水の摂取、あるいは下水肥料で生育された小麦を通じて、過剰のマンガンの曝露された 11～13 歳の子どもに神経学的な有害影響 (WHO コアテストバッテリー (総合テスト) の神経行動学的検査および学校検査における能力の低下) が報告された (He et al. 1994³⁶, Zhang et al. 1995⁹⁶)。曝露群と対照群はどちらも農村から選ばれ、年齢、性別、学年、家族の収入水準、親の教育水準の条件をマッチさせた。曝露群が摂取した飲料水の平均マンガン濃度は 0.241 mg/L であった。これに対し、対照群では 0.04 mg/L であった。食物、水および空気からのマンガン曝露、曝露期間、その他の交絡因子、子どもの栄養状態を含めた全曝露データは、十分に明らかにされなかった。したがって、子どもにおけるマンガンの過剰摂取と症状発症前の神経学的影響との間の因果関係を確立することはできなかった。

中国における別の 2 つの論文についても同様である。これらの論文は、飲料水を介して 0.50 mg/L 未満のマンガンの曝露した結果として、11～13 歳の子どもの学習障害および神経伝達レベルの低下が生じたと記している (Peng et al. 1995, Gongqiao et al. 1995 [原文(WHO 2003⁹³) の Reference に掲載なし])。グアムおよび紀伊半島の孤立集団では、環境中に存在するマンガンの経口的摂取と同時にマンガン以外のミネラルが欠乏したことが、神経学的症状の発生率が高い原因である可能性が示唆されている (Florence & Stauber 1989²⁵, Iwami et al. 1994⁴⁴, Yoshida et al. 1998⁹⁵)。

Tasker et al. (2003⁷⁹) は 247 組の母親と新生児について、マンガン曝露と子供の精神運動性発達 (psychomotor development) に関する前向き疫学的研究を行った。母親の血液、臍帯血、胎盤、および母親と新生児の頭髮についてマンガン濃度を調べた。また、9 か月齢で 195 人に対し Brunet-lezine scale 試験を、3 歳時と 6 歳時にそれぞれ、126 人、100 人に対し、McCarthy scale of children's ability 試験を実施して精神運動性発達を調べた。交絡因子の調整後、臍帯血中のマンガン濃度 (幾何平均値: 38.5 µg/L) と 3 歳時の注意力、非言語記憶および手先の巧みさ (男児) に負の相関が認められた。しかし、6 歳時には有意な関連は認められなかった。著者らは子宮内における環境中マンガンの曝露が精神運動性発達に影響を与える可能性があるとしている (Tasker et al. 2003⁷⁹)。

マンガンは必須元素であるため、摂取不足も過剰摂取も有害な健康影響を引き起こしうる。米国医学研究所（IOM）の食品栄養委員会は、推定必要量の上限に基づいて、マンガンの適正摂取量（AI）を成人女性については 1.8 mg/day、成人男性については 2.3 mg/day と決定している（IOM 2001⁴²）。さまざまな年齢集団におけるマンガンの平均摂取量は、食事研究に基づいて決定された（Pennington et al. 1996⁶⁵）。その数値を以下に示す。

米国人の平均マンガン摂取量（1982～1991 年）（Pennington et al. 1996⁶⁵）

年齢集団	平均摂取量（mg/day）
6～11 か月	1.03
2 歳	1.42
14～16 歳（女）	1.72
14～16 歳（男）	2.66
25～30 歳（女）	2.08
25～30 歳（男）	2.71
60～65 歳（女）	2.15
60～65 歳（男）	2.52

一方、IOM は耐容上限摂取レベル（Tolerable Upper Intake Level, UL）についても検討している。典型的な西洋型食事と菜食主義の食事を調べた結果、平均的な成人のマンガン摂取量は 0.7～10.9 mg/day であることがわかった（Greger 1999³³）。一方、サプリメントとして 15 mg/day（市販されているマンガン単独のサプリメントでの最小量）のマンガンを 124 日間服用した女性 47 人において、有害影響は認められなかったが、服用開始後 25 日から血清中マンガン濃度の有意な上昇が認められ、89 日にはリンパ球のスーパーオキシドジスムターゼ活性の有意な上昇が認められている（Davis & Greger 1992¹⁷）。IOM（2001⁴²）は Greger(1999³³) が食事調査で特定した 11 mg/day というマンガン摂取量の上限值について、少なくともそのマンガン量を含む食事をとっている人々において摂取による有害影響が認められないことから、食事経由の無毒性量（NOAEL）として適当と考えられるとしている。また、Davis & Greger（1992¹⁷）の研究に基づいて、LOAEL を 15 mg/day としている。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

（1）急性毒性試験

ATSDR（2000¹）は、化学物質によって、あるいは投与方法が強制経口投与か混餌かに

よって、動物におけるマンガンの急性致死率が異なるようであるとしている。強制経口投与したラットの成獣における単回投与の経口 LD₅₀ は、331 mg Mn/kg/day（塩化マンガンとして投与）（Kostial et al. 1989⁵¹）～1082 mg Mn/kg/day（酢酸マンガンとして投与）（Smyth et al. 1969⁷⁴）の範囲であった。一方、1300 mg Mn/kg/day（硫酸マンガンとして投与）を14 日間にわたって混餌投与したラットに死亡は認められなかった（NTP 1993⁶³）。

（2）短期毒性試験

中枢神経系はマンガン毒性の主要な標的である。1～150 mg/kg/day の範囲の経口投与では、ラットとマウスに主として神経伝達経路および脳内酵素レベルの変化を伴ういくつかの神経学的影響を示した。これらの変化は、時に協調運動失調や活動レベルの変化などの一般状態の変化を伴う（ATSDR 2000¹）。Deskin et al.（1980¹⁸）は、出生後から24 日齢まで20 mg Mn/kg/day を挿管投与したラットにおいて、視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性が上昇したことを報告した。10 mg Mn/kg/day を30 日間強制経口投与したモルモットにおいて、上皮の斑状壊死を伴う胃炎が認められた（Chandra & Imam 1973¹¹）が、投与方法の違いが結果に影響を及ぼした可能性がある。多量のマンガンを13 週間混餌投与した雄のマウスは、前胃の軽度の過形成と過角化を示した。この試験では、雌のマウスまたは雌雄のラットには影響は見られなかった（NTP 1993⁶³）。

（3）長期毒性試験

1～2 mg/kg/day のマンガンの慢性的な経口摂取は、ウサギ、ブタおよびウシの食欲に変化をもたらし、ヘモグロビン合成を低下させた（Hurley & Keen 1987⁴⁰）。マンガンの長期暴露によって、ラットの脳の生体アミン（biogenic amine）レベル、ドーパミンβヒドロキシラーゼ活性およびモノアミン酸化酵素活性に一過性の影響が認められた（Lai et al. 1984⁵², Eriksson et al. 1987²², Subhash & Padmashree 1990⁷⁵）。40 mg Mn/kg/day を65 週間にわたって与えたラットに、身体活動レベルの上昇およびドーパミン作用性機能の一時的な上昇が観察された（Nachtman et al. 1986⁶¹）。極めて高い用量（Mn(II)SO₄ として1800～2500 mg/kg/day）を2 年間経口投与した結果、雌雄のマウスの前胃に肥厚、糜爛および炎症が生じたが、ラットにはいかなる影響も見られなかった（NTP 1993⁶³）。

神経毒性は、マンガンの長期間にわたる吸入暴露によってヒトおよび動物に生じるよく

知られた影響であるが、経口暴露によって神経毒性が生じる可能性はあまり明らかにされていない。塩化マンガンを 6.9 mg Mn/kg/day の用量で 18 か月間にわたって経口投与した 4 頭の雄のアカゲザルに、筋力低下および下肢の硬直が観察された (Gupta et al. 1980³⁴)。剖検の結果、黒質においてニューロンの変性が認められた。

(4) 生殖・発生毒性試験

ラットおよびマウスを用いたいくつかの試験では、マンガンの摂取が雄の生殖能力の成熟を遅らせる可能性があることを示している (ATSDR 2000¹)。13 mg Mn/kg/day を 100～224 日間にわたって経口投与した雄のラットではテストステロンレベルが低下した (Laskey et al. 1982⁵³)。一方、140 mg Mn/kg/day を 90 日間にわたって経口投与した若齢ラットでは、精巣の発達遅延が観察された (Gray & Laskey 1980³²)。これらの影響は、雄の生殖機能に影響を与えるほど深刻なものには思われない (ATSDR 2000¹)。しかし、雄の生殖器官に対する影響を見い出したいくつかの試験は、生殖能力を評価していなかった (IPCS 1999⁴³)。Ponnapakkam et al. (2003⁶⁶) は各群 12 匹の雄 CD-1 マウスに 0、7.5、15.0、30.0 mg/kg/day の酢酸マンガンを 43 日にわたり強制経口投与し生殖に対する影響を調べた。両側の精巣、精巣上体、精巣上体尾部の重量測定後、右側の器官を病理組織学的検査に供し、左側器官を用いて精子の数、形状、運動性を調べた。また、30.0 mg/kg/day の酢酸マンガンで 43 日にわたり強制経口投与した 16 匹の雄 CD-1 マウスを無処置の雌と交配し、生殖への影響を調べた。臓器重量は、30.0 mg/kg/day 群の精巣上体が有意に重かったのを除いて対照群と異ならなかった。精子運動性は暴露量に依存して低下し、15.0、30.0 mg/kg/day 群では統計的に有意であった。また、精巣および精巣上体尾部における精子数も暴露量に依存して減少し、精巣では 7.5、15.0、30.0 mg/kg/day 群で統計的に有意な減少を示した。病理組織学的検査では、投与動物の精巣に偶発的な局所的病変が見られたが、基本的に正常な像を示した。30.0 mg/kg/day 群の雄は対照群に比較して、受精率がやや低かったが (94%に対して 81%)、胎児データには有意な違いは認められなかった。著者らはこれらの試験で最も高感度の指標は精子の運動性と数であるとし、生殖結果は精子の指標の変化と直接関係していないと結論している。また、精子の数や運動性がマンガンの毒性の検出に有用であるとした (Ponnapakkam et al. 2003⁶⁶)。

マンガンを経口投与した試験では、少なくとも 1 つの試験 (Szakmary et al. 1995⁷⁸) で、

雌のラットに着床後胚死亡率の上昇が観察されたが、ほとんどの試験ではマンガンの経口暴露による雌の齧歯類（ラットやマウス）およびウサギへの生殖毒性は示されていない（ATSDR 2000¹）。齧歯類およびウサギを用いた発生毒性試験の結果には疑わしいものもある。これらの試験の大部分から得られたデータは、妊娠期間の全部または一部の期間のマンガンの暴露が児のマンガンのレベルを高めたが（Jarvinen & Alhstrom 1975⁴⁵, Kontur & Fechter 1988⁵⁰）、一般には測定可能な影響（Grant et al. 1997³¹）は認められず、体重減少や自発運動量増加のような一過性の影響（Pappas et al. 1997⁶⁴）も、あるいは骨格および臓器の発生過程で自己修正される影響（self-correcting effects）（Szakmary et al. 1995⁷⁸）も引き起こさなかった。

Elbetieha et al. (2001²¹) は 1 群雌 15 匹、雄 14 匹の成熟 Swiss マウスに 1000、2000、4000、8000 mg/L という高濃度の塩化マンガンを含む飲料水を 2 週間にわたり飲水投与し、生殖への影響を調べた。暴露後、雌雄それぞれ無処置動物と交配し、受精率、着床率、生存胎児数および吸収胚の数を調べた。塩化マンガンの暴露は体重には影響を与えなかったが飲水量は暴露により有意に減少した。平均飲水量から求めた各暴露群における用量は 1000、2000、4000、8000 mg/L 群でそれぞれ、雄では 108.3、172、352、706.5 mg/kg/day、雌では 99.8、187.54、358.84、634.92 mg/kg/day であった。雄の 8000 mg/L 群では受精率が有意に低下した。また、雌の 8000 mg/L 群では着床数、生存胎児数が有意に減少した。また、8000 mg/L 群で卵巣重量が、1000 mg/L 以上の群で子宮重量が有意に増大した。

新生児へのマンガンの飲水投与または強制経口投与は、脳の神経化学的機能を変化させることが報告されているが、一般には神経学的発達に影響を及ぼさない（ATSDR 2000¹）。最近の試験データでは、出生から離乳までの期間に 22 mg/kg/day のマンガンを 21 日間飲水投与した齧歯類の児の脳において神経化学的機能に変化が生じ、知覚反応が誘発されたことを示している（Dorman et al. 2000¹⁹）。Tran et al. (2002a⁸³) は SD ラット新生児各群 10～12 匹に出生後 1 日から 20 日まで、出生児あたり 0、50、250、500 µg/day の塩化マンガンを乳に混ぜて経口投与し、組織中のマンガンの濃度および鉄濃度を出生後 14、21、40 日に調べた。また、行動学的試験を 6、10、32 日に実施した。さらに 40 日には線条体のドーパミンレベルを調べた。塩化マンガンの暴露による平均体重、飼料摂取量への影響は認められなかった。組織中のマンガンの濃度は出生後 14 日に 500 µg 群の脳および小腸中で有意な増加

を示し、21 日に 250 および 500 μg 群の腎臓で有意な減少が認められたが、40 日にはいずれの臓器でも暴露による有意な違いは認められなかった。一方、組織中の鉄濃度は出生後 40 日に 500 μg 群の小腸で有意に減少していた。6 日齢で実施した立ち直り反応試験（各群 13 匹）では 250、500 μg 群で反射時間の遅延が認められたが有意ではなかった。10 日齢に実施した嗅覚に基づく帰巢試験（各群 13 匹）では 500 μg 群で有意な帰巢時間の遅延が認められた。また 32 日齢で実施した受動的回避試験（各群 6 匹）では回避できなかったことで受けた電気ショックの回数と暴露量に正の直線関係が認められた。一方、線条体中のドーパミンレベルは暴露量と負の直線関係を示した。また、Tran et al. (2002b⁸⁴) は上記と同様に塩化マンガンに暴露させた各群 8 匹の新生 SD ラットを用いて、出生後 50 日から 64 日までの間に行動学的試験（穴掘り迂回試験 (borrowing detour test)、受動的回避試験）を行った。また、65 日目には脳中のドーパミンレベルを測定した。250、500 $\mu\text{g}/\text{day}$ 群では線条体のドーパミンレベルが有意に低下しており、群間の違いは統計学的に有意であった。穴掘り迂回試験および受動的回避試験では、マンガンの用量に依存して能力の低下が認められたが、統計学的には有意でなかった。しかし、穴掘り迂回試験成績の群内での変動は、暴露の増加に伴って増大した。また受動的回避試験でも群内での変動は群により異なっていた。これらの行動学的試験の指標と線条体のドーパミンレベルとの間には、Knedall のノンパラメトリックテストにより、統計学的に有意な関係が認められた。著者らは、これらの結果は、出生直後のマンガン暴露が齧歯類の脳のドーパミンレベルおよび神経認知障害に関係していることを支持しているとし、乳児期の飼料（乳）を通じた高レベルのマンガン暴露はラットの児に神経毒性を示し発達上の障害を与える可能性があるとしている (Tran et al. 2002a⁸³, b⁸⁴)。

(5) 遺伝毒性試験

マンガンがヒトに対して遺伝毒性を持つか否かは不明である (IPCS 1999⁴³)。また、マンガンの変異原性および遺伝毒性に関する試験結果は不確かである。細菌を用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験は、陽性と陰性の両方の結果をもたらしているのに対し、真菌および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験は陽性の結果が優勢であった。また、ラットの *in vivo* 試験は陰性であり、マウスの *in vivo* 試験は陽性であった (ATSDR 2000¹)。塩化マンガンはネズミチフス菌 (*Salmonella thymurium*) TA 1537 株において突然変異の頻度を高めたが、他の菌株では陰性の結果をもたらした。硫酸マンガンは *Salmonella* の TA 97 株を用いた別々

の試験では陰性と陽性の結果が報告されたが、それ以外の菌株では陰性であった（IPCS 1999⁴³）。*Photobacterium fischeri*（発光細菌の一種）や大腸菌（*Escherichia coli*）に加え、酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）、マウスリンフォーマ細胞、ハムスター胚細胞では、さまざまなマンガン化合物について陽性の結果が得られた（ATSDR 2000¹）。硫酸マンガンと過マンガン酸カリウムは、*in vivo* で精子頭部の異常を増加させ、ラットの骨髄における染色体異常と小核の数を増加させた（ATSDR 2000¹）。しかし、ヒトにおけるマンガンの遺伝毒性は不明である（IPCS 1999⁴³）。

（6）発がん性試験

吸入暴露または経皮暴露後のマンガンのヒトまたは動物に対する発がん性を調べた研究はない（ATSDR 2000¹）。ラットおよびマウスに硫酸マンガンを経口投与した試験では、発がん性に関する証拠は曖昧であった（NTP 1993⁶³）。硫酸マンガン（雄 30～331 mg Mn/kg/day、雌 26～270 mg Mn/kg/day）を経口投与したラットでは、投与に関連した腫瘍発生率の上昇は報告されなかった。硫酸マンガン（雄 63～722 mg Mn/kg/day、雌 77～905 mg Mn/kg/day）を経口投与したマウスでは、高用量群の動物において甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率が対照群に比べてわずかに増加した。これらの増加は統計学的に有意ではなく、腫瘍が観察されたのは試験終了時だけであった。しかし、この系統の雄マウスの背景データでは、甲状腺の濾胞細胞腺腫が低頻度で発生する。従って、これらの結果の意味およびヒトの通常のマンガン暴露との関連性には、疑問の余地がある。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC はマンガンの発がん性分類は行っていない。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト（WHO 2003⁹³）

米国医学研究所（IOM）の食品栄養委員会は、推定必要量の上限に基づいて、マンガン

の適正摂取量 (AI) を成人女性については 1.8 mg/day、成人男性については 2.3 mg/day と決定している (IOM 2001⁴²)。典型的な西洋型食事と菜食主義の食事を調べた結果、平均的な成人のマンガン摂取量は 0.7~10.9 mg/day であることがわかった (Greger 1999³³)。サプリメントとして 15 mg/day のマンガンを用いた女性に有害影響は認められていないが、服用開始 89 日以降の検査でリンパ球のスーパーオキシドジスムターゼ活性の有意な上昇が認められている (Davis & Greger 1992¹⁷)。Greger (1999³³) が食事調査で特定した 11 mg/day というマンガン摂取量の上限値は、IOM (2001⁴²) が無毒性量 (NOAEL) として記載している。したがって、AI の推定値は NOAEL よりもかなり小さいが、食事中に含まれるこの量 (11 mg/day) のマンガンが過剰暴露に相当するとは考えられない。

暫定的なガイドライン値 (GV) は、この上限値を用いて計算することができる。11 mg/day のマンガン摂取すると、体重 60 kg の成人は 0.18 mg Mn/kg/day を受けることになる (11 mg/day ÷ 60 kg)。この値を用い、不確実性係数 (UF) = 3 (水からのマンガンのバイオアベイラビリティが食事からよりも高い可能性を見込んだ値) を用いることによって、耐容一日摂取量 (TDI) を次のように計算することができる。

$$\begin{aligned} \text{TDI} &= \text{NOAEL (mg/kg/day)} \div (\text{UF}) \\ &= (11/60) \div 3 = 0.18 \text{ (mg/kg/day)} \div 3 = 0.06 \text{ mg/kg/day (小数第 2 位に端数処理)} \end{aligned}$$

[参考]

上で求めた TDI の値に、潜在的に暴露するヒトの既定体重と、飲料水に割り当てられる TDI の比率 (寄与率) P を掛けることによって、ガイドライン値 (GV) が算出された。この計算で得られた値を、毎日消費される飲料水の量 C で除した。マンガンの場合には、摂取量の 20% を飲料水に割り当てた。マンガンは必須微量元素であり、感覚的閾値 (aesthetic threshold) が低く、経口経路での毒性が低いため、マンガンに対しては高い P 値 (0.1 でなく 0.2) を用いることが適切であると考えられた。1 日あたりの飲水量は 2 L/day とした。これにより、以下の式に従って暫定的 GV として 0.4 が得られた。

$$\begin{aligned} &(\text{TDI}) \times (\text{成人の体重}) \times (\text{P}) \div (\text{1 日あたりの摂取量}) \\ &= (0.06 \text{ mg/kg/day}) \times (60 \text{ kg}) \times (0.2) \div (2 \text{ L/day}) = 0.4 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

このガイドライン値はヒトに関する研究から導かれているため、動物データからヒトへの外挿は不要である。また、データベース全体が上記の値が安全レベルであることを支持している。したがって、0.4 mg/L という健康に基づくガイドライン値は公衆衛生を保護する上でふさわしい値と考えられる。

飲料水にマンガンが含まれていると、マンガンが給水本管に沈着して消費者にとって好ましくない水の変色の原因となる場合があることに注意すべきである。通常、0.05 mg/L 以下の濃度は消費者に受け入れられる。この値は地域の状況によって異なる可能性がある。

8.4 米国 EPA (IRIS)

・経口 RfD (U.S. EPA 1996⁸⁶)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
中枢神経系への影響 ヒト慢性経口摂取データ (NRC 1989 ⁶² , Freeland-Graves et al. 1987 ²⁷ , WHO 1973 ⁹¹)	NOAEL (food) : 0.14 mg/kg/day LOAEL: なし	1 **	1	1.4×10^{-1} mg/kg/day

* 食物中マンガンのヒト慢性摂取の NOAEL 10 mg/day (体重 70 kg の大人換算で 0.14 mg/kg/day) は、複数の研究の混合データに基づく。

** マンガンの RfD は、有害な健康影響なしに長期にわたり通常のを摂取している多数の大きな人口集団における情報から決定された。生理機能が損なわれていない限り、ヒトでは食物中のマンガンの量が変動しても体内負荷を一定に保つような、効率的なマンガンの恒常性維持機能を示す。多くの人口集団における慢性 NOAEL の情報が提供されていることと、マンガンの必須性を考慮して、不確実係数を 1 とした。

・発がん性 (U.S. EPA 1996⁸⁷)

EPA は、既存の動物試験は、マンガンの発がん性を評価するのに不十分であるとして、マンガンの発がん性を "D" (ヒトの発がん性について分類できない) に分類している。マンガンのヒトにおける発がんデータはない。

8.5 IOM

IOM (2001⁴²) は上述のように Greger (1999³³) のデータに基づき NOAEL を 11 mg/day とし、これ以下の用量では毒性の証拠がないことから不確実係数を 1.0 とし、食品、水、サプリメントからの全マンガンの摂取に対する成人の UL を 11 mg/day とした。なお、飲料水およびサプリメントからのマンガンは食品からのマンガンの比較してバイオアベイラビリティが高いと考えられることに、特に注意すべきであるとしている。

参考文献

- 1 ^{30W3-2} ATSDR. 2000. *Toxicological Profile for Manganese*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
- 2 ^{30W3-3} Banta RG, Markesbery WR. 1977. Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. *Neurology*, 27:213-216.
- 3 ^{30W3-6} Bench G, Carlsen TM, Grant PG, Wollett Jr. JS, Martinelli RE, Lewis JL, Divine KK. 2001. Olfactory bulb uptake and determination of biotransfer factors in the California ground squirrel (*Spermophilus beecheyi*) exposed to manganese and cadmium in environmental habitats. *Environmental Science and Technology* 35:270-7.
- 4 ^{30W3-7} Benedetti MS, Dostert P. 1989. Commentary on monoamine oxidase, brain aging and degenerative diseases. *Biochemistry and Pharmacology* 38:555-561.
- 5 ^{30W3-8} Bleich S, Degner D, Sprung R, Riegel A, Poser W, Ruther E. 1999. Chronic manganism: Fourteen years follow-up. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 11:117.
- 6 ^{30W3-9} Brennehan KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. 2000. Direct olfactory transport of inhaled manganese (54MnCl₂) to the rat brain: Toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicology and Applied Pharmacology* 169:238-248.
- 7 ^{30W3-10} Brown DR, Hafiz F, Glassmith LL, Wong BS, Jones IM, Clive C, Haswell SJ. 2000. Consequences of manganese replacement of copper for prion protein function and proteinase-resistance. *EMBO Journal* 19:1180-6.
- 8 ^{30W3-11} Canavan MM, Cobb S, Sinker C. 1934. Chronic manganese poisoning. *Archives of Neurology and Psychiatry* 32:501-12.
- 9 ^{30W3-12} Chan WY, Ramadan TZ, Perlman M, McCaffree AM, Rennert MO.. 1980. *Nutrition Rep Int* 22:939-948.
- 10 ^{30W3-13} Chandra SV. 1983. Psychiatric illness due to manganese poisoning. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 303 (Suppl.):49-54.
- 11 ^{30W3-14} Chandra SV, Imam, Z.. 1973. Manganese induced histochemical and histological alterations in gastrointestinal mucosa of guinea pigs. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 33:449-458.
- 12 ^{30W3-15} Chutsch M, Krause C. 1987. Zusammenfassende bewertung von haaranalysis. In: Krause C, M. Chutsch, eds., *Haaranalyse in medizin und umwelt*. Schriftenreihe des Vereins WaBoLu, Heft 71: Gustav Fischer Verlag Stuttgart. pp. 11-43.
- 13 ^{30W3-16} Collipp PJ, Chen SY, Maitinsky S. 1983. Manganese in infant formulas and learning disability. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 27:488-494.
- 14 ^{30W3-17} Cook DG, Fahn S, Brait KA. 1974. Chronic manganese intoxication. *Archives of Neurology* 30:59- 64.
- 15 ^{30W3-18} Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. 1989a) Manganese absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. *American Journal of Diseases in Children*, 43(7):823-827.

- 16 ^{30W3-19} Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. 1989b) Manganese retention in man: A method for estimating manganese absorption in man. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49:170-179.
- 17 ^{30W3-20} Davis CD, Greger JL. 1992. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 55:747-752.
- 18 ^{30W3-21} Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. 1980. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. *Neurotoxicology*, 2:65-73 (as cited in U.S. EPA, 1993).
- 19 ^{30W3-23} Dorman DC, Struve MF, Vitarella D, Byerly GL, Goetz J, Miller R. 2000. Neurotoxicity of manganese chloride in neonatal and adult CD rats following subchronic (21-day) high-dose oral exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 20:179-187.
- 20 ^{30W3-25} Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J. 1989. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breastmilk and adapted cow's milk formulas. *British Journal of Nutrition*, 61:559-572.
- 21 ^{30N-C236} Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H, Al-Hamood MH. 2001. Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice. *Toxicol Lett.* 8;119(3):193-201.
- 22 ^{30W3-26} Eriksson H, Lenngren S, Heilbronn E. 1987. Effect of long-term administration of manganese on biogenic amine levels in discrete striatal regions of rat brain. *Archives of Toxicology*, 59:426-431.
- 23 ^{30W3-27} Fergusson JE, Holzbecher J, Ryan DE. 1983. The sorption of copper(II), manganese(II), zinc(II), and arsenic(III) onto human hair, and their desorption. *Science of the Total Environment* 26:121- 135.
- 24 ^{30W3-28} Finley JW. 1999. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70:37-43.
- 25 ^{30W3-29} Florence TM, Stauber JL. 1989. Manganese catalysis of dopamine oxidation. *Science of the Total Environment*. 78:233-240.
- 26 ^{30W3-30} Freeland-Graves J. 1994. Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary intakes. In: Mertz, W., C.O. Abernathy and S.S. Olin, eds., *Risk Assessment of Essential Elements*. Washington, D.C.: ILSI Press, pp. 237-252.
- 27 ^{30W3-31, 30 I-1} Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F. 1987. Manganese requirements of humans. In: Nutritional Bioavailability of Manganese, C. Kies, ed. American Chemical Society, Washington, DC. p. 90-104.
- 28 ^{30W3-32} Freeland-Graves JH, Llanes C. 1994. Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., *Manganese in Health and Disease*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., pp. 59-86.
- 29 ^{30W3-33} Gianutsos G, Morrow GR, Morris JB. 1997. Accumulation of manganese in rat brain following intranasal administration. *Fundamental and Applied Toxicology* 37:102-105.
- 30 ^{30W3-34} Gibson RS. 1994. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(suppl):1223S-1232S.
- 31 ^{30W3-35} Grant D, Blazak WF, Brown GL. 1997. The reproductive toxicology of intravenously administered MnDPDP in the rat and rabbit. *Acta Radiologica*, 38(4 Pt 2):759-769.

- 32 ^{30W3-36} Gray LE, Laskey JW. 1980. Multivariate analysis of the effects of manganese on the reproductive physiology and behavior of the male house mouse. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 6:861-867.
- 33 ^{30W3-38} Greger JL. 1999. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers. *NeuroToxicology*, 20:205-212.
- 34 ^{30W3-40} Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. 1980. Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicology Letters*, 6:17-20.
- 35 ^{30W3-41} Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. 1985. Trace elements (copper, zinc, manganese, and selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 4:87-92.
- 36 ^{30W3-42} He P, Liu D, Zhang G, Maosen S. 1994. [Effects of high-level manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*], 28:216-218 (Chinese).
- 37 ^{30W3-43} Henriksson J, Tjälve H. 2000. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway in rats affects astrocytes. *Toxicological Sciences* 55:392-8.
- 38 ^{30W3-44} Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. 1986. Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: A case report. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 24:235-244 [erratum in: *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 24:462].
- 39 ^{30W3-46} Humfrey CDN, Steventon GB, Sturman SG, Waring RH, Griffiths B, Williams AC. 1990. Monoamine oxidase substrates in Parkinson's disease. *Biochemistry and Pharmacology* 40:2562- 2564.
- 40 ^{30W3-47} Hurley LS, Keen CL. 1987. Manganese. In: Mertz W, ed. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Vol. 1. 5th ed. New York, NY, Academic Press, pp. 185-223.
- 41 ^{30W3-48} Ingersoll RT, Montgomery Jr. EB, Aposhian HV. 1995. Central nervous system toxicity of manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal administration of manganese chloride. *Fundamental and Applied Toxicology* 27:106-113.
- 42 ^{30W3-49} IOM. 2001. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.* Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at: <http://www.nap.edu/openbook>).
- 43 ^{30W3-50} IPCS. 1999. *Manganese and its Compounds*. Concise International Chemical Assessment Document 12, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization. Available on the Internet at: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad12.htm>.
- 44 ^{30W3-52} Iwami O, Watanabe T, Moon CS, Nakatsuka H, Ikeda M. 1994. Motor neuron disease on the Kii Peninsula of Japan: Excess manganese intake from food coupled with low magnesium in drinking water as a risk factor. *Science of the Total Environment*, 149:121-135.
- 45 ^{30W3-53} Järvinen R, Ahlström A. 1975. Effect of the dietary manganese level on tissue manganese, iron, copper, and zinc concentrations in female rats and their fetuses. *Medical Biology*, 53:93-99

- 46 ^{30W3-54} Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED. 1991. Absorption and biological half-life in humans of intrinsic ⁵⁴Mn tracers from foods of plant origin. *Journal of Nutrition*, 121:711-717.
- 47 ^{30W3-55} Kawamura CL, Ikuta H, Fukuzimi S, Yamada R, Tsubaki S, Kodama T, Kurata S. 1941. Intoxication by manganese in well water. *Kitasato Archives of Experimental Medicine*, 18:145-169.
- 48 ^{30W3-56} Keen CL, Bell JG, Lönnnerdal B. 1986. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. *Journal of Nutrition*, 116:395-402.
- 49 ^{30W3-57} Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. 1989. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Archives of Environmental Health*, 44:175-178.
- 50 ^{30W3-58} Kontur PJ, Fechter LD. 1988. Brain regional manganese levels and monoamine metabolism in manganese-treated neonatal rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 10:295-303.
- 51 ^{30W3-59} Kostial K, Blanusa M, Malijkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. 1989. Effect of a metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury, and manganese in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 5:685-698.
- 52 ^{30W3-60} Lai JC, Leung TK, Lim L. 1984. Differences in the neurotoxic effects of manganese during development and aging: Some observations on brain regional neurotransmitter and nonneurotransmitter metabolism in a developmental rat model of chronic manganese encephalopathy. *NeuroToxicology*, 5:37-47.
- 53 ^{30W3-61} Laskey, JW, Rehnberg GL, Hein JF, Carter SD. 1982. Effects of chronic manganese ($MnSO_4$) exposure on selected reproductive parameters in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 9:677-687.
- 54 ^{30W3-63} Lönnnerdal B. 1994. Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., *Manganese in Health and Disease*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 175-191.
- 55 ^{30W3-64} Lönnnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström, B.. 1987. Manganese uptake and retention: Experimental animal and human studies. In: Kies, C., ed., *Nutritional Bioavailability of Manganese*. American Chemical Society, Washington, D.C. pp. 9-20.
- 56 ^{30W3-66} Loranger S, Zayed J. 1995. Environmental and occupational exposure to manganese: A multimedia assessment. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 67:101-110.
- 57 ^{30W3-69} Lutz TA, Schroff A, Scharrer E. 1993. Effect of calcium and sugars on intestinal manganese absorption. *Biological Trace Element Research*, 39:221-227.
- 58 ^{30W3-71} McDermott SD, Kies C. 1987. Manganese usage in humans as affected by use of calcium supplements. In: Kies, C., ed., *Nutritional Bioavailability of Manganese*. American Chemical Society, Washington, D.C. pp. 146-151.
- 59 ^{30W3-72} Mena I. 1974. The role of manganese in human disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 4:487-491.
- 60 ^{30W3-73} Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Bélanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A, Martin L. 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research* 64:151-180.
- 61 ^{30W3-75} Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. 1986. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: Locomotor activity studies. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 8:711-715.

- 62 ^{30 I-2} NRC (National Research Council). 1989. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC. p. 230-235.
- 63 ^{30W3-77} NTP. 1993. *Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies)*. NTP Tech. Rep. Ser. 428. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- 64 ^{30W3-78} Pappas, BA, Zhang, G, Davidson, CM, Crowder, T, Park, GA, Fortin, T. 1997. Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 19(1):17-25.
- 65 ^{30W3-79} Pennington, JA and Sharon, AS. 1996. Total Diet Study: Estimated Dietary Intakes of Nutritional Elements, 1982-1991. *International Journal of Vitamin Nutrition Research*, 66: 350-362.
- 66 ^{30N-C56} Ponnappakkam TP, Bailey KS, Graves KA, Iszard MB. 2003. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. *Reprod Toxicol*. 17(5):547-51.
- 67 ^{30W3-80} Purdey M. 2000. Ecosystems supporting clusters of sporadic TSEs demonstrate excesses of the radical-generating divalent cation manganese and deficiencies of antioxidant cofactors Cu, Se, Fe, Zn. Does a foreign cation substitution at prior protein's Cu domain initiate TSE? *Medical Hypotheses* 54:273-306.
- 68 ^{30W3-81} Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *British Journal of Industrial Medicine* 49:25-34.
- 69 ^{30W3-82} Roels HA, Meiers R, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP, Lison D. 1997. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl₂, MnO₂) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Archives of Toxicology* 71:223-230.
- 70 ^{30W3-83} Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulemans E, Robert A, Lison D. 1999. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *NeuroToxicology* 20:255-271.
- 71 ^{30W3-84} Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R, Lönnerdal B. 1986. Manganese absorption and metabolism in man. *Acta Pharmacology and Toxicology*, 59(Suppl 7):60-62.
- 72 ^{30W3-85} Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. 1966. Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. *Journal of Chronic Diseases*, 19:545-571.
- 73 ^{30W3-86} Schwartz R, Apgar BJ, Wein EM. 1986. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn, and Zn from a diet containing bran. *American Journal of Clinical Nutrition*, 43:444-455.
- 74 ^{30W3-87} Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, Nycum JS. 1969. Range-finding toxicity data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 30:470-476.
- 75 ^{30W3-88} Subhash MN, Padmashree TS. 1990. Regional distribution of dopamine β -hydroxylase and monoamine oxidase in the brains of rats exposed to manganese. *Food Chemistry and Toxicology*, 28:567-570.
- 76 ^{30W3-89} Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. 1975. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Archives of Environmental*

Health, 30:487-494.

- 77 ^{30W3-90} Suzuki Y. 1970. Environmental contamination by manganese. *Japanese Journal of Industrial Health*, 12:529-533.
- 78 ^{30W3-91} Szakmáry E, Ungvary G, Hudak A, et al. 1995. Developmental effect of manganese in rat and rabbit. *Cent Eur J Occup Environ Med* 1:149-159.
- 79 ^{30N-C60} Takser L, Mergler D, Hellier G, Sahuquillo J, Huel G. 2003. Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology*. 24(4-5):667-74.
- 80 ^{30W3-92} Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. 1971. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 78:642-655.
- 81 ^{30W3-93} Tipton IH, Cook MJ. 1963. Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the United States. *Health Physics*, 9:103-145.
- 82 ^{30W3-94} Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. 1996. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacology and Toxicology* 79:347-356.
- 83 ^{30N-C124} Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chic-DeMet A, Lonnerdal B. 2002a. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. *Neurotoxicology*. 23(4-5):635-43.
- 84 ^{30N-C123} Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B, Le L, Parker M, Chic-Demet A, Crinella FM. 2002b. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology*. 23(4-5):645-51.
- 85 ^{30W3-96} U.S. EPA. 1984. *Health Assessment Document for Manganese*. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (EPA-600/8-83-013F).
- 86 ^{30W3-100} U.S. EPA. 1997. *Manganese*. Integrated Risk Information System. (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. Last revised April 1, 1997. Available on the Internet at: <http://www.epa.gov/iris/subst/0373.htm>
- 87 ^{30W3-102} U.S. EPA. 2002. *Health Effects Support Document for Manganese*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, Washington, D.C.
- 88 ^{30W3-104} Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert H-M, Schleifenbaum P, Moseinger H-U. 1995. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Canadian Journal of Neurological Science*, 22:286-289.
- 89 ^{30W3-105} Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. 2000. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day) exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* 3:279-285.
- 90 ^{30W3-106} Wang JD, Chuang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. 1989. Manganese induced parkinsonism: An outbreak due to unrepaired ventilation control system in a ferromanganese smelter. *British Journal of Industrial Medicine* 46:856-859.
- 91 ^{30 I-3} WHO 1973. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Service, 532, WHO, Geneva, Switzerland. p. 34-36.

- 92 ^{30W3-109} WHO. 2000. Manganese. In: *Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition*. European Series No. 91. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe, 154-156.
- 93 ^{30W3} WHO. 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Manganese (chemical draft 2003/18).
- 94 ^{30N-C154} Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. 2002. A child with chronic manganese exposure from drinking water. *Environ Health Perspect.* 110(6):613-6.
- 95 ^{30W3-111} Yoshida S, Yase Y, Iwata S, Mizumoto Y, Chen K-M, Gajdusek DC. 1988. Comparative traceelemental study on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinsonism-dementia (PD) in the Kii peninsula of Japan and Guam. *Wakayama Medical Reports* 30:41-53.
- 96 ^{30W3-112} Zhang G, Liu D, He P. 1995. [Effects of manganese on learning abilities in school children. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih*], 29:156-158 (Chinese).
- 97 ^{30W3-113} Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. 1991. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. *FASEB Journal* 5:2188-2193.
- 98 ^{30W3-114} Zlotkin SH, Buchanan BE. 1986. Manganese intakes in intravenously fed infants: Dosages and toxicity studies. *Biological Trace Element Research*, 9:271-279.
- 99 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

アンチモン

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁶⁵, WHO 2003⁶²)

名称 : アンチモン及びその化合物

CAS No. : 7440-36-0

分子式 : Sb

分子量 : 121.8

備考 : (化合物の例)

三酸化アンチモン Sb_2O_3 (CAS No.1309-64-4) antimony trioxide: ATO

酒石酸アンチモンカリウム $\text{KSbOC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ (CAS No.28300-74-5) antimony potassium tartarate: APT

(日本版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁶⁵, WHO 2003⁶²)

名称	アンチモン	三酸化アンチモン	酒石酸アンチモンカリウム
沸点 (°C)	1635	1550 (一部昇華する)	—
融点 (°C)	630	655 (酸素がない状態のもの)	100
密度	比重 6.7 (水=1)	5.2~5.7 (g/cm ³) 結晶構造により異なる	2.6 (20°C)
水溶解度	溶けない	1.4 mg/100 mL (30°C) (溶けない)	83 g/L (やや溶けやすい)
蒸気圧 (kPa)	0.133 (886°C)	0.130 (574°C)	—
物理的性状	銀白色で光沢があり、硬くてもろい金属、又は暗灰色の粉末	白色の結晶性粉末	

(日本版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁶⁵)

用途

アンチモン : 蓄電池、軸受け等減摩合金、特殊鋼、電線・ケーブル等

三酸化アンチモン : 難燃助剤、ガラス清澄剤、塗料・顔料等

使用量

アンチモン：約 1,000 t（H8 年度）

三酸化アンチモン：8,225 t（H8 年度）

（H10 専門委員会報告）

4. 現行規制等（厚生労働省 2003⁶⁵）

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）：0.002（暫定）

環境基準値（mg/L）：なし

要監視項目（mg/L）：（項目のみあり、値はなし）

その他基準（mg/L）：薬品基準 0.0002、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）：0.005（P）（第2版）、0.018（第3版ドラフト）

EU（mg/L）：0.005

USEPA（mg/L）：0.006

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁶⁵）

①監視項目調査

年度		測定 地点数	指針値(0.002 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	1,394	1,296	50	22	6	4	1	2	2	5	3	3	
	表流水	763	700	29	14	4	2	1	2	2	3	3	3	
	ダム・湖沼水	36	34	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	595	562	20	8	1	2	0	0	0	2	0	0	
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	325	284	26	9	3	3	0	0	0	0	0	0	
	表流水	161	139	12	5	2	3	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	8	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	156	139	13	3	1	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

（指針超過件数）

	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	26 / 7,117	/	/	4 / 1,457	4 / 1,458	8 / 1,479	7 / 1,329	3 / 1,394
浄水	4 / 1,392	/	/	2 / 249	2 / 269	0 / 276	0 / 273	0 / 325

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

②監視項目調査 (評価値を 0.015mg/L とした場合)

年度		測 定 地点数	評価値(0.015 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	1,394	1,381	11	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	763	752	9	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ダム・湖沼水	36	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	595	593	2	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	0
	浄水	325	325	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	161	161	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	156	156	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	0

	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	26 / 7,117	/	/	2 / 1,457	1 / 1,458	2 / 1,479	0 / 1,329	0 / 1,394
浄水	4 / 1,392	/	/	0 / 249	0 / 269	0 / 276	0 / 273	0 / 325

(指針超過件数)

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 (厚生労働省 2003⁶⁵⁾)

水素化物発生－原子吸光光度法、水素化物発生－ICP法、ICP－MS法により測定できる。

水素化物発生－原子吸光光度法、水素化物発生－ICP法、ICP－MS法による定量下限(CV10%)は、それぞれ、0.1 µg/L、1.0 µg/L、0.03 µg/L、である。

7. 毒性評価

アンチモン (Sb) の毒性は、アンチモン化合物の酸化状態と水に対する溶解度に依存する (Elinder & Friberg 1986¹², Fowler & Goering 1991¹⁵)。一般に、Sb(III)のほうが Sb(V)よりも毒性が強く、無機化合物のほうが有機化合物よりも毒性が強い (Stemmer 1976⁵⁵)。酒石酸アンチモンカリウム (APT-Sb) は水に対する溶解度が高いが、三酸化アンチモン (ATO-Sb) は不溶性であり、これらの化合物の毒性の大きな違いは、バイオアベイラビリティとそれに対応する全身暴露量の有意な違いによるものである。

飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性を決定する重要な要因であるが、WHO はアンチモン含有物質から飲料水中に浸出するアンチモンは毒性の低いアンチモン (V) オキソアニオンの形態をとるようであるとしている (WHO 2003⁶²)。

最も毒性が強いのは脂肪親和性気体であるスチビン (SbH_3) の吸入暴露である。

7.1 体内動態及び代謝

ATO (三酸化アンチモン) の水に対する溶解度は、 $17 \mu\text{g/mL}$ (17 mg/L) と報告されており (Kuroda et al. 1991³⁶)、これは合成胃液中における ATO の溶解度とほぼ同じである。合成胃液中における ATO の溶解度は 24 時間後に 20 mg/L であることが示されている (DuPont Polyester Technologies report NAM 64)。ATO は比較的吸収率が低いことが示されている。可溶性形態でも、調べた原子価状態に関係なく、Sb は消化管からは容易に吸収されない (Felicetti et al. 1974¹⁶)。動物では吸収率が 5%~20% であることが観察されている (Van Bruwaene 1982⁵⁸, Waitz et al. 1965⁵⁹, Moskalev 1959⁴¹)。APT (酒石酸アンチモンカリウム) に対する急性中毒を起こした 4 人を調べたところ、ヒトでの吸収率は 5% であることが示された (Iffland & Börsche 1987³², Lauwers et al. 1990³⁸)。

実験動物では、吸収後の Sb は赤血球と結合し (Molokhia 1969⁴⁰, Felicetti et al. 1974¹⁶, Gerber et al. 1982²³, Dieter et al. 1991¹⁰)、大部分は脾臓、肝臓および骨に (Casals 1972⁶)、ある程度は皮膚および被毛に運ばれる (Felicetti et al. 1974¹⁶, Berman et al. 1988⁴)。無機および有機 Sb(V) が *in vivo* でどの程度 Sb(III) に還元されるのかは明らかではない。Sb(OH)₃ の形態の Sb(III) は電荷がないため、容易に細胞膜を通過することができる。Sb(III) の消失半減期が Sb(V) に比べて長い (後者の 24 時間に対して 94 時間) のは、このためであるようである (Stemmer 1976⁵⁵, Gebel 1997¹⁹)。

Sb(OH)_3 は As(OH)_3 と同様、チオール基と容易に反応する。これらの 2 つの 3 価の金属化合物は、*in vitro* で培養哺乳類細胞に容易に蓄積し、共に培養すると相互に付加的またはほぼ付加的な毒性を示すようである (Felicetti 1974¹⁶, Buchet et al. 1980⁵, Bailly et al. 1991², Gebel 1997¹⁹, 1998²⁰, Schaumlöffel & Gebel 1998⁵¹)。細胞からの Sb(III)および As(III)の排除は、同じ ATP 依存性メカニズムにより起こる。このことは、細菌細胞および哺乳類細胞にみられるこれらの 3 価元素間の交差耐性を説明するものである (Rosen et al. 1988⁴⁹, Mukhopadhyay et al. 1996⁴², Wang et al. 1996⁶⁰)。

アンチモンは動植物の必須元素ではない (Fowler & Goering 1991¹⁵)。

7.2 ヒトへの影響

経口経路

経口摂取された可溶性 Sb 塩は消化管粘膜に強い刺激を与え、持続性の嘔吐を引き起こす。その他の影響としては、腹部痙攣、下痢、心毒性が挙げられる (Elinder & Friberg 1986¹²)。教科書には、Sb (APT (吐酒石) として) の経口中毒の最小致死量は、子どもでは 300 mg APT であると報告されている (成人では 1200 mg)。急性症状は As の急性経口中毒後に見られる症状と類似している (Wirth 1994⁶⁴)。

薬用量の Sb(III)への反復経口暴露は、視神経の崩壊、ブドウ膜炎、網膜出血と関連づけられている。特異的中毒症状は一般に、頭痛、咳、食欲不振、睡眠障害、めまいを伴う (Stemmer 1976⁵⁵)。

薬用量の APT 投与を受けた 15 人の患者について、遺伝毒性影響に関する調査が行われ、有意な染色体異常および小核誘発が報告されている (Hashem & Shawki 1976²⁸)。内臓リーシュマニア症に罹患しアンチモン酸メグルミン (Sb(V)) による治療を受けた患者に関する症例研究がある。この患者のリンパ球では小核を伴う細胞数が増加したが、姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange, SCE) の変化または染色体の構造異常は見られず、染色体異常の数は変化しなかった (Hanston et al. 1996²⁷)。これらの所見に基づき、著者らはこの化合物はヒトに対する突然変異または発がんリスクを示さないと結論している。

吸入経路

Sb を含有する粉じんを呼吸器から慢性的に吸入すると、気道に炎症が起こり、心筋および肝臓に損傷が生じる（Elinder & Friberg 1986¹², Winship 1987⁶³）。

ヒトにおける Sb の生殖影響の可能性に関して、ソ連におけるアンチモン工場の女性労働者に関する研究で、吸入された Sb 化合物（金属アンチモン、五硫化アンチモン、三酸化アンチモン）が早産および自然流産の引き金になりうると報告されているが（Belyeava 1967³）、詳細は示されていない。

職場における ATO への吸入暴露は肺がん発生率の上昇に関係していたが、他の臓器の腫瘍発生率とは無関係であった（Elinder & Friberg 1986¹²）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

実験動物で報告されている APT の経口 LD₅₀ 値は、ウサギおよびラットの約 115 mg/kg からマウスの 600 mg/kg にわたっている。ATO は水に対する溶解度が極めて低いため、事実上毒性はない（LD₅₀ > 20,000 mg/kg）（Gebel 1999a²²）。

(2) 短期～長期毒性試験

短期試験

○ APT

米国毒性評価計画（NTP）の 14 日間飲水投与試験では、ラットおよびマウスでは、それぞれ 168 mg Sb/kg/day および 273 mg Sb/kg/day 以下の APT では明らかな影響は認められなかった。407 mg/kg/day の用量では、前胃および肝臓の病変が観察された（NTP 1992⁴⁴, Lynch et al. 1999³⁹ による概説）。

これとは対照的に、16 日間毒性試験でラットおよびマウスに APT を腹腔内投与したところ、明確な毒性徴候が認められた。ラットでは、最高用量（11 および 22 mg Sb/kg/day）において、死亡率の上昇ならびに肝臓および腎臓の病理組織学的病変の増加が生じた。マ

ウスでは、50 および 100 mg Sb/kg/day において、死亡率の上昇およびごく軽度～軽度の肝細胞壊死が観察された（NTP 1992⁴⁴, Lynch et al. 1999³⁹ のレビューによる）。

腹腔内投与および経口投与に見られた毒性の大きな違いは、APT の全身的アベイラビリティ（systemic availability）および吸収における有意な違いによるものであった（Lynch et al. 1999³⁹）。

○ ATO

1996 年に用量設定 GLP 試験として、1 群あたり雌雄各 8 匹の Wistar 系ラット（Alpk:ApfSD）に、0、1,000、5,000 または 20,000 ppm の濃度の ATO を 28 日間にわたって混餌投与する試験が実施された。最高用量の雌 2 匹のみにおいて有意な変化を生じた。腎臓および肝臓に見られた病変は顕著なものではなかったが、副腎被膜に見られた病変は通常見られないものであり、投与に関連している可能性があった。飼料中 ATO の LOAEC として 20,000 ppm という値が得られた。これは、1 日投与量で 1,000 mg Sb/kg/day (LOAEL) に相当するが、正確な投与量は 1 週間あたりの摂餌量／体重比に依存する（Central Toxicology Laboratory 1996⁸, IUCLID 引用）。

1948 年の ATO のラットを用いた非 GLP 経口亜急性試験は、NOAEL を 270 mg ATO/kg/day と記述している。観察されたクリティカルエフェクトは、1,070 mg ATO/kg/day における体重の減少（摂餌量の減少を伴う）および赤血球数の有意な増加であった（ICI-Technology, Technical Dossier on ATO³⁰）。

亜慢性毒性

○ APT

Schroeder ら（1970⁵³）は、LE ラット（雌雄 1 群 100 匹以上）に 0、5 ppm（Sb として）の酒石酸アンチモンカリウム（APT）を離乳から死亡するまで飲水投与した。この濃度は 0.35 mg/kg/day に相当するとされている（U.S. EPA 1991⁵⁶）。動物は、Sb の混入が十分に少ない環境中で、Sb の濃度が相対的に低い飼料で飼育した。飲料水には 1 ppm のクロムが含まれていたが、成長に関して耐容量であった。投与群に、統計的に有意な寿命（最後の 10% の動物の平均生存日数で表現）の短縮が認められた。また、空腹時に比較した飼料摂取後

の血糖値の低下、血清中コレステロール値の低下、加齢に伴う軟組織へのアンチモンの蓄積が認められた。腫瘍形成は認められなかった。なお、この試験は 1993 年の WHO 飲料水暫定ガイドライン (WHO 1993⁶¹) 策定の際の実験的根拠とされたものである。

NTP は、F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスを用いて、0、1.5、3.0、6.0、12 または 24 mg Sb/kg/day の APT の 90 日間にわたる腹腔内投与試験を行った。ラットはマウスよりも APT に対する感受性が高かった。ラットは 12 および 24 mg/kg/day で有害影響を示した (死亡率の上昇、体重の減少)。6 mg/kg/day (雄) および 12 mg/kg/day (雌) では、ソルビトールデヒドロゲナーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の用量依存性の上昇と共に、肝細胞の変性および／または壊死が起こった。腹腔内投与による Sb (APT) の NOAEL は 3 mg Sb/kg/day であった。これは吸収を 20%と仮定して約 15 mg Sb/kg/day を経口投与したときの NOAEL と同等である。マウスは、APT の腹腔内投与において毒性作用に対する感受性がラットの約 4 分の 1 であった (NTP 1992⁴⁴, Lynch et al. 1999³⁹ のレビューによる)。

Poon et al. (1998)⁴⁷ は、雌雄各 15 匹の Sprague-Dawley ラットに、0、0.5、5.0、50 および 500 mg Sb/L の APT の 90 日間にわたる飲水投与試験を実施した。これは、雌では 0.06～45.39 mg Sb /kg/day、雄では 0.06～42.17mg Sb /kg/day に相当する。雌雄各 10 匹からなる追加の群を、Sb を 0 または 500 ppm 含有する飲料水に 90 日間暴露し、その後 4 週間にわたって Sb による影響の可逆性について観察した。この試験では、いずれの動物にも明らかな一般状態の変化による中毒の徴候は観察されなかった。500 mg Sb/L 群の雄では、この用量における飼料および飲水量の明らかな減少に関係すると思われる、顕著ではあるが可逆性の体重増加量の減少が観察された。著者らは雄の甲状腺に認められたわずかな病理組織学的変化 (上皮厚の増加、濾胞サイズの減少) に基づいて、飲料水の NOAEC を 0.5 mg/L Sb とした。これは NOAEL としては 0.06 mg Sb/kg/day に相当する。

Lynch et al. (1999³⁹) は、APT の亜慢性／慢性毒性試験をレビューし、Schroeder ら (1970⁵³) の実験にはエンドポイントの適切性に疑問があり、さらに実験動物が肺炎を罹患した等、多くの問題があるとした。また、Poon ら (1998⁴⁷) の試験に対しては、“総じてよく設計された試験”としながらも、この試験でクリティカルエフェクトとされた甲状腺への影響及びその他の生化学的・組織学的観察が、明白な毒性の徴候を伴っていないこと、1,000

倍以上の投与範囲が用いられているにも関わらず定量的な用量-反応関係が得られていないこと、対照群でも普通に観察される変化であること、多くの場合可逆的であること、生理学的変動および適応の範囲内であると考えられることを指摘し、著者らによる評価に疑問を投げかけた。そして、Poon らの試験における NOAEL は 0.06 mg Sb/kg/day ではなく、6.0 mg Sb/kg/day とするのが適切であるとした。この NOAEL は、Poon らの試験で観察された体重増加量の減少ならびに飼料摂取量および飲水量の減少に基づいて LOAEC を 500 mg/L Sb としたときの NOAEC 50 mg/L Sb に対応する値である。Lynch ら (1999³⁹) は NTP (1992) のラット及びマウスの 14 日間飲水投与試験および Poon ら (1998⁴⁷) による 90 日間試験で甲状腺の病理組織のわずかな変化が見られているが、この変化が全くの生理学的な変化であり、毒性学的変化でないことは、高用量の APT をラットに投与した NTP (1992⁴⁴) の 13 週間腹腔内投与試験において変化が認められていないことに裏付けられるとしている。そして、Poon ら (1998⁴⁷) の実験での NOAEL は、約 50 ppm 以上とすべきであり、さらに長期の試験を行って検証すべきであるとしている (Lynch et al. 1999³⁹)。

なお、上記の Lynch et al. (1999)³⁹ のコメントおよび提案に対して Poon らのグループの Valli et al. (2002)⁵⁷ は反論を加え、Poon らの試験では組織学的変化が血清生化学や血液学、組織残留データ等とともに適切に観察され、解析および解釈されているとし、変化が可逆的であると考えられることを理由に、この試験において観察された変化を生理的な変化であるとして無視すべきではないとしている (Valli et al. 2002⁵⁷)。

○ ATO

Hext et al. (1999²⁹) は Wistar ラット (Alpk:ApfSD) (各群雌雄 12 匹) を用いて、0、1,000、5,000 および 20,000 ppm の濃度で ATO の 90 日間わたる混餌投与試験を行った。この試験では、いずれの用量群においても毒性学的に意味のある結果は生じず、体重、摂餌量または血液学的パラメータにも有害影響は認められなかった。以下のようにいくつかの統計学的に有意ではあるが一貫性のない生化学的变化が観察されたが、これらの変化は毒性学的に有意なものとは考えられなかった。

- ・ 最も高い 2 つの濃度の雄および最高濃度の雌において、血漿中アルカリホスファターゼ値が低下した。
- ・ 最高濃度の雄では血漿中トリグリセリド値が上昇したが、最高濃度の雌ではそのよ

うな傾向はなく、コレステロール値が上昇した。

- ・ 最高濃度の雄で血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが上昇した。

20,000 ppm の雄および雌では、肝重量がわずかに増加し、20,000 ppm の雌では尿量および比重が低下した。しかし、著者らは、これらの変化も毒性学的に有意ではないと判断あつた。剖検では、投与に関連する所見は認められなかった。

この 1999 年の亜慢性 GLP 試験における飼料中 20,000 ppm ATO という NOAEC は、1685.9 mg ATO/kg/day (すなわち、1407.7 mg Sb/kg/day) の NOAEL に相当している。

(3) 長期毒性試験

〔(2) に記載〕

(4) 生殖・発生毒性試験

ラットおよびヒツジでは、Sb(V)デキストラングリコシドまたは SbCl_3 の催奇形性は示されなかった (Casals 1972⁶, James et al. 1966³³, Rossi et al. 1987⁵⁰)。しかし、 ^{125}Sb は胎盤を通過することが示されており、授乳中のラットの乳汁からも検出されている (Gerber et al. 1982²³)。

Omura et al. (2002)⁴⁶ は ATO (10 mg Sb/kg/day および 1000 mg Sb/kg/day 相当) および APT (10 mg Sb/kg/day 相当) を雄 CD-1 マウス (1 群 7~8 匹) および雄 Wistar ラット (1 群 8~10 匹) に 4 週間にわたり強制経口投与し、精巣への影響を調べた。APT 暴露ではマウスおよびラットのいずれの暴露群でも影響は認められなかった。また、ATO 暴露でもいずれの動物のいずれの暴露群でも精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、精子運動性、および精子の形態には変化が認められなかった。ATO に暴露されたマウスではいずれの暴露群でも精囊重量が減少したが、統計的に有意ではなかった。精巣の組織学的検査で、ATO に暴露されたラットで、低濃度群で 8 匹中 1 匹に、高濃度群では 7 匹中 1 匹に精子放出の遅れが認められたが、これら 2 匹のラットの精子放出遅延の頻度は 1%以下であった。マウスでは低濃度の ATO に暴露された 10 匹中 1 匹に精上皮の剥離がみられ、その頻度は 50% 以上にもなったが、高濃度暴露群には明確な剥離頻度の増加は見られなかった。以上の結果より、著者らは ATO、APT のいずれの化合物もげっ歯類の精巣には毒性を示さないと結

論した (Omura et al. 2002⁴⁶)。

なお、吸入暴露試験では、空气中濃度 250 mg/m^3 の Sb への 1 日 4 時間、2 か月の暴露により、ラットの繁殖に有害影響が生じたとする報告がある (Belyeava 1967³)。

(5) 遺伝毒性試験

○ APT 及びその他の可溶性 Sb 化合物

三塩化アンチモン (SbCl_3) および五塩化アンチモン (SbCl_5) は、枯草菌 (*B. subtilis*) を用いた rec アッセイにおいて、遺伝毒性を示すことが報告された (Kanematsu et al. 1980³⁴, Kuroda et al. 1991³⁶)。酢酸アンチモン (III) ($\text{Sb}(\text{CH}_3\text{COO})_3$) は、シミアンアデノウィルス 7 を媒介とする SHE 細胞の形質転換を高め (Casto et al. 1979⁷)、APT 処理によりヒト白血球の染色体切断率が高まることが報告された (Paton & Allison 1972⁴⁵)。

in vivo では、吐酒石 (APT) および bilharcid (酒石酸アンチモンピペラジン) (これらは重要な抗住血吸虫薬である) は、ラットへの急性および亜急性投与で遺伝毒性を示すことが報告された (El Nahas 1982¹¹)。 SbCl_3 は、Swiss マウスに経口投与 7 日後に、骨髓細胞中の染色体異常率を高めることが報告されている (Gurnani et al. 1992b²⁵)。

Andrewes ら (2004)¹ は、APT、スチビン (SbH_3)、六水酸化アンチモン (V) カリウム ($\text{KSb}(\text{OH})_6$)、トリメチルアンチモン (V) ジクロライド ($\text{Sb}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}_2$)、トリメチルスチビン ($\text{Sb}(\text{CH}_3)_3$) の変異原性をプラスミド DNA nicking assay (PBR 322 プラスミド DNA に生じる切れ目を調べる) により調べた。これらの 5 つの化合物のうち、スチビンおよびトリメチルスチビンのみが遺伝毒性を示し、その変異原性の強さはトリメチルアルシン ($\text{As}(\text{CH}_3)_3$) と同等であった。一方、APT、六水酸化アンチモン (V) カリウム ($\text{KSb}(\text{OH})_6$)、トリメチルアンチモン (V) ジクロライド ($\text{Sb}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}_2$) は変異原性は示さなかった。しかし、トリメチルアンチモン (V) ジクロライドは $50 \text{ } \mu\text{M}$ という低濃度でグルタチオン ($500 \text{ } \mu\text{M}$) または L-システイン ($200 \text{ } \mu\text{M}$) と反応してトリメチルスチビンを生じることから、著者らは無機アンチモンの代謝過程でトリメチルアンチモン (V) 化合物が生じ、さらにこれが細胞内のチオールにより還元されて遺伝毒性をもつトリメチルスチビンを生じる可能性を指摘している (Andrewes et al. 2004¹)。

アンチモンとヒ素の遺伝毒性の比較では、Sb(III)が *in vitro* で V79 細胞及びヒトリンパ球に小核を誘発する能力は As(III)よりも約 1 桁小さく、ヒトリンパ球における対応する用量は、As(III)については 0.5 μ M、Sb(III)については 5 μ M であった (Gebel et al. 1998²⁰, Schaumlöffel & Gebel 1998⁵¹)。また、メタ亜砒酸ナトリウム (NaAsO₂) とは対照的に、三塩化アンチモン (SbCl₃) は V79 細胞および末梢ヒトリンパ球に DNA-タンパク質架橋を誘導しなかった (Gebel et al. 1998²⁰, Schaumlöffel & Gebel 1998⁵¹)。姉妹染色分体交換試験および単細胞ゲル試験でも、Sb(III)の遺伝毒性は As(III)より低かった (Gebel 1999a²²)。

○ ATO

ATO は、過去に行われた多数の細菌突然変異試験で遺伝毒性を示したが、最近の試験では遺伝毒性は示していない (Lantzsch & Gebel 1997³⁷, Elliott et al. 1998¹³)。

培養哺乳類細胞における Sb の遺伝毒性についても、矛盾する結果が得られている。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝試験 (Elliott et al. 1998¹³) および V79 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (Kuroda et al. 1991³⁶) では、ATO に陽性の結果が観察されたが、L5178Y 突然変異試験 (Elliott et al. 1998¹³) では陽性の結果は観察されなかった。

ATO の *in vivo* 遺伝毒性については、Elliott ら (1998¹³) が単回および反復投与によるマウス骨髄小核試験ならびにラット肝不定期 DNA 合成 (UDS) 試験を用いて広範に調べている。これら 3 つの試験結果はいずれも陰性であった。一方、Gurnani ら (1992a²⁴, 1993²⁵) は、反復投与後のマウス骨髄細胞には ATO による染色体損傷が認められたが、単回投与後には認められなかったと報告した。反復投与に関する Elliot らの結果と Gurnani らの結果の不一致は、Gurnani らが用いた ATO サンプルの“純度が明らかでない”こと、および Elliott et al.のサンプルに比べて全身毒性がかなり高いことの 2 つによって説明できる可能性がある (Elliott et al. 1998¹³)。この理由および ATO の水に対する溶解度の低さ (17 μ g/L) から、Elliott ら (1998¹³) は ATO は *in vivo* では遺伝毒性を示さないと結論づけている。

(6) 発がん性試験

経口暴露

LE ラット (Kanisawa & Schröder, 1969³⁵, Schröder et al. 1970⁵³) または CD マウス (Schröder et al. 1968⁵², Kanisawa & Schröder 1969³⁵) に対する 5 または 50 ppm の Sb(APT) の生涯にわたる飲水投与試験では、Sb(III)の経口経路による発がん性を示唆する結果は示されなかった。

Lynch ら (1999³⁹) は上記の 3 つの発がん試験 (Schröder et al. 1968⁵³, Kanisawa & Schröder 1969³⁵, Schröder et al. 1970⁵²) をすべて批判的に見直し、これらの実験は設計 (design) および方法論に多くの欠点があるため、Sb の発がん性に関する確定的評価を行うのに適していないと結論している。さらに、Sb の経口暴露による発がんリスクの定量的評価の出発点としてこれらの試験を用いるのは適当ではないとしている。

吸入暴露

雌の Fischer ラット (1 群 49~51 匹、19 週齢) を用いて、0、 1.6 ± 1.5 、 4.2 ± 3.2 mg/m³ の ATO (工業用グレード、アンチモン純度 99.4%、ヒ素 0.02%、粒径 0.4 ± 2.13 μm (高濃度群) 及び 0.44 ± 2.23 μm (低濃度群)) を 1 日 6 時間、週 5 日で 13 か月間吸入暴露する試験が行われた。平均体重は両暴露群とも試験期間を通して増加したが、試験終了時において対照群との有意差は認められなかった。ラットは暴露後 3、6、12 か月及び暴露終了後 2 か月に剖検し、病理組織検査を行った [各剖検に供した動物数及び途中死亡した動物数は特定されていない]^{\$}。暴露終了後 12 か月に、対照群 12 匹、低濃度群 17 匹、高濃度群 18 匹の動物が剖検され特定の臓器が検査された。細気管支・肺胞部に局在する肺腫瘍が高濃度群 18 例中 14 例 (腺腫 3、硬性がん 9 ($p < 0.01$ [検定の種類不明]))、扁平上皮細胞がん 2) に認められた。低濃度群では 1 例に細気管支・肺胞腺腫が認められ、最終剖検時において対照群の肺に腫瘍は認められなかった。硬性がんは、処理終了後 2 か月から最終解剖の間または、暴露終了時から暴露終了後 2 か月の間に死亡または剖検した高濃度群の動物の、それぞれ 5/7 例、1/9 例にも認められた。暴露終了後 2 か月と最終解剖の間に死亡したあるいは剖検された 6 例の対照群ラット中の 1 例に、細気管支・肺胞腺腫が認められた。認められた他の腫瘍の数において、暴露群と対照群での有意差は認められなかった (Watt 1983

^{\$} [] 内は IARC の記述によるもの

60a)。

Wistar ラット（雌雄各群 90 匹、8 か月齢）を、0、45 mg/m³（TWA）の ATO（純度 95% 以上、ヒ素 0.004%、チタン 3%未満）に 1 日 7 時間、週 5 日で 52 週間吸入暴露した。暴露開始後 6、9、12 か月に、雌雄各群 5 匹ずつの動物を剖検し、残りの動物は暴露終了後 18～20 週に剖検した。暴露群と対照群で生存率に有意差は認められなかったが、最終解剖に供された生存動物（雌）は対照群 39 匹、暴露群 31 匹であった〔雄ではそれぞれ 21 匹〕。肺の非腫瘍性病変（間質性繊維化、肺胞過形成及び化生）は、雌雄のラットで同様の頻度で見られたが、重篤度は雄でわずかに低かった。最初の肺腫瘍は、53 週に剖検した暴露群の雌ラット 5 例中 2 例（腺腫 1 及び扁平上皮細胞がん 1）に認められ、最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 70 例中 19 例（27%）が肺腫瘍を形成した。暴露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認められなかった。暴露群の雌に認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞がんで、5 例が硬性がん、11 例が細気管支・肺胞の腺腫またはがん〔細気管支・肺胞腫瘍の良性／悪性の数は特定されていない〕であった。他の腫瘍発生率については、対照群と暴露群に有意差はなかった（Groth et al. 1986^{23a}）。

Wistar ラット（雌雄各群 90 匹、8 か月齢）を、0、36～40 mg/m³（TWA）のアンチモン精鉱（アンチモン 46%：主に ATO として含有、チタン 4%未満、アルミニウム 0.5%、スズ 0.2%、鉛 0.3%、鉄 0.3%、ヒ素 0.08%）に 1 日 7 時間、週 5 日で最大 52 週吸入暴露した。暴露開始後 6、9、12 か月に雌雄各群 5 匹ずつ剖検し、残りの動物は暴露終了後 18～20 週に剖検した。暴露群と対照群で生存率に有意差は認められなかったが、最終解剖に供された生存動物（雌）は対照群 39 匹、暴露群 33 匹であった〔雄ではそれぞれ 23、21 匹〕。肺の非腫瘍性病変（間質性繊維化、肺胞過形成及び化生）は、雌雄のラットで同様の頻度で見られたが、重篤度は雄でわずかに低かった。最初の肺腫瘍は、暴露開始 41 週に死亡した暴露群の雌ラットに認められ、最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 68 例中 17 例（25%）が肺腫瘍を形成した。暴露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認められず、他の腫瘍発生率については、対照群と暴露群に有意差はなかった。暴露群の雌に認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞がんで、4 例が硬性がん、6 例が細気管支・肺胞の腺腫またはがん〔細気管支・肺胞腫瘍の良性／悪性の数は特定されていない〕であった。（Groth et al. 1986^{23a}）。

IARC はアンチモン化合物の発がん性を評価し、三酸化アンチモンがヒトに対して発がん性を示す証拠は不十分であるが、実験動物に対しては十分な証拠があると結論し、三酸化アンチモンを発がん性分類のグループ 2b 分類した。また、三硫化アンチモンの実験動物に対する発がん性については、限られた証拠しかないとして、三硫化アンチモンをグループ 3 に分類した (IARC 1989³¹)。しかし、三酸化アンチモンは慢性吸入暴露後、不溶性の粒子状物質の過負荷の結果として、肺に直接的な損傷を引き起こすことが知られている。Newton ら (1994⁴³) は Watt および Groth らの実験では、高濃度暴露の結果、肺における過負荷が生じた結果としてがんが誘導された可能性があるとは指摘している (Newton et al. 1994⁴³)。

8. 国際機関等の評価

WHO の評価 (WHO 2003)

・有害影響の評価

ATO の亜慢性毒性は、最も溶解性の高い形態である APT の亜慢性毒性よりも低い。ATO はバイオアベイラビリティが低いため、ある種の *in vitro* 試験においてのみ遺伝毒性を示すが、*in vivo* では遺伝毒性を示さない。可溶性の Sb(III) 塩は *in vitro* および *in vivo* で遺伝毒性作用を示すが、その強さは可溶性 As(III) 化合物の約 10 分の 1 である。Sb(V) は枯草菌 (*B. subtilis*) の rec アッセイでしか遺伝毒性を示さないようであった。これは、哺乳類の体内では Sb(V) が容易には Sb(III) に代謝されないためである可能性がある。Sb(V) が *in vivo* で Sb(III) に還元されるかどうかに関する実際のデータはほとんどないようであるが、低 pH という特殊な条件のみがこの変化を促進する可能性があり、通常の状態下では摂取された Sb(V) の大部分は還元されないと考えられる。

可溶性または不溶性 Sb 化合物の発がん性を定量できる動物実験はない。IARC (1989)³¹ は三酸化アンチモンと三硫化アンチモンを評価し、ラットの吸入試験に基づいて三酸化アンチモンをヒトに対して発がん性を示す可能性がある (possibly carcinogenic to humans) (グループ 2b) と結論した。一方、三硫化アンチモンについては、ヒトに対する発がん性について分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans) (グループ 3) と結論した。しかし、Sb は吸入暴露で肺に対してのみ発がん性を示し、その他の臓器に対しては発がん性を示さない。また、Sb は、慢性吸入後、不溶性粒子状物質の過負荷の結果とし

て肺に直接的な損傷をもたらすことが知られている。これらの2つの理由のため、APTの慢性経口摂取を発がんリスクの増加と関係づけることはできない (Newton et al. 1994⁴³)。ある種のアンチモン化合物が吸入によって発がん性を示すとする証拠はあるが、経口経路による発がん性を示すデータはない。

・飲料水の評価

飲料水における最も重要なアンチモンの供給源は、ある種の金属製継手 (metal fittings) からの浸出であり、したがって、その管理は原水の管理よりもむしろ製品の承認に基づいて行う必要がある。しかし、稀ではあるが、アンチモンは地下水からも検出される場合がある。飲料水中のアンチモンの形態は依然として不確かであるが、飲料水における最も有利な形態は5価のオキソアニオン ($\text{Sb}(\text{OH})_6^-$) であることを示すいくつかの証拠がある。低 pH という特殊な条件のみがこの物質の変化を促進する可能性があり、通常の下況下では摂取された $\text{Sb}(\text{V})$ の大部分は $\text{Sb}(\text{III})$ に還元されないと考えられる。飲料水中で $\text{Sb}(\text{V})$ の形態をとる Sb が毒性を示す可能性は、これらの状況下では $\text{Sb}(\text{III})$ よりも低いと考えられる。

8.1 IARC

○ 三酸化アンチモン

ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物における発がん性の証拠は十分であるとして、グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある) に分類した。実験動物での十分な証拠は、吸入暴露試験において雌ラットに肺腫瘍の発生率の有意な増加が見られたことに基づく (IARC 1989³¹)。

○ 三硫化アンチモン

ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠は限られているとして、グループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) とした (IARC 1989³¹)。

8.2 JECFA

評価書なし。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003⁶²⁾)

前回のレビュー以降、入手可能な毒性データが大幅に増加した。しかしながら、この多くは、腹腔内投与によるデータである。飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性を決定する重要な要因であり、アンチモン含有物質から浸出するアンチモンは毒性の低いアンチモン (V) オキソアニオンの形態をとるように見える。亜慢性飲水投与試験で提案された NOAEL の値は 6 mg/kg/day であった。不確実係数 1,000 (個体差及び種差で 100、亜慢性試験の使用に 10) を適用することによって、6 µg/kg/day という耐容摂取量を、決定することができる。

[参考]

体重 60 kg の成人が 2 L の水を飲むと仮定し、TDI の 10% を飲料水に割り当てると、ガイドライン値は 18 µg/L となる。この値はかなり安全側の値かもしれないことに注意すべきである。

8.4 米国 EPA (IRIS)

・経口 RfD (U.S. EPA 1991⁵⁶⁾)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
寿命 (longevity)、血中グルコース、コレステロール ラット慢性経口試験 (Schroeder et al. 1970)	NOEL: なし LOAEL: 0.35 mg/kg/day	1,000 (種差 10×個人差 10×LOAEL 使用 10)	1	4×10 ⁻⁴ mg/kg/day

* 酒石酸アンチモンカリウム 5 ppm (5 mg/L) の単一用量の飲水投与試験のため、NOEL は設定できなかった。著者は詳細を記述していないが、5 ppm は 0.35 mg/kg/day に相当するとしている。

・発がん性

ヒトに対する発がん性について評価されていない。

○ 三酸化アンチモン

・経口 RfD

算出されていない。

・発がん性

ヒトに対する発がん性について評価されていない。

参考文献

- 1 ^{31N-C3} Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. 2004. Plasmid DNA damage caused by stibine and trimethylstibine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 194(1):41-8.
- 2 ^{31W3-3} Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J. 1991. Experimental and human studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br. J. Ind. Med.* 48: 93 – 97.
- 3 ^{31W3-4} Belyeava AP. 1967. The effect produced by antimony on the generative function (russ.). *Gig. Tr. Prof. Zabol* 11: 32 – 37.
- 4 ^{31W3-5} Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV. 1988. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39: 41 – 45.
- 5 ^{31W3-7} Buchet JP, Lauwerys R and Roels H. 1980. Comparson of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46: 11 – 29.
- 6 ^{31W3-8} Casals JB. 1972. Pharmacokinetic and toxicological studies of antimony dextran glycoside (RL-712). *Brit. J. Pharmacol.* 46: 281 – 288.
- 7 ^{31W3-9} Casto BC, Meyers J and Dipaolo JA. 1979. Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of onorganic metal salts. *Cancer. Res.* 39: 193 – 198.
- 8 ^{31W3-10} Central Toxicology Laboratory. 1996. Antimony trioxide: 28 day dietary toxicity study in rats. Report number CTL/L/7222, referenced in IUCLID dataset.
- 9 ^{31N-C4} De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D. 2003. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res.* 533(1-2):135-52. Review. Erratum in: *Mutat Res.* 2004 Apr 14;548(1-2):127-8.
- 10 ^{31W3-14} Dieter MP, Jameson CW, Elwell MR, Lodge JW, Hejtmancik M, Grumbein SL, Ryan M and Peters AC. 1991. Comparative toxicity and tissue distribution of antimony potassium tartrate in rats and mice dosed by drinking water or intraperitoneal injection. *J. Toxicol. Environ. Health* 34 : 51 – 82.
- 11 ^{31W3-15} El Nahas S, Temtamy SA and de Hondt HA. 1982. Cytogenetic effects of two antimonial antibilharzial drugs : tartar emetic and bilharcid. *Environ. Mutagen* 4: 83 – 91.
- 12 ^{31W3-16} Elinder CG and Friberg L. 1986. Antimony. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds.) *Handbook on the toxicology of metals*, pp. 26 – 42. Elsevier, Amsterdam.
- 13 ^{31W3-17} Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J. 1998. An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. *Mut. Res.* 415: 109 - 117
- 14 ^{31W3-19} Eureau. 1994. Implications to water suppliers and householders of the new WHO guidelines for drinking water quality. *Aqua* 43(6), 315-322.
- 15 ^{31W3-20} Fowler BA, and Goering PL. 1991. in: Merian E (ed.) *Metals and their compounds in the environment*. VCH, Weinheim, pp. 743-750
- 16 ^{31W3-21} Felicetti SA, Thomas RG and McClellan RC. 1974. Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters. *J. Am. Ind. Hyg. Ass* 35: 292 – 300.

- 17 ^{31W3-22} Frezard F, Demicheli C, Ferriera CS, Costa MAP. 2001. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45: 913-916.
- 18 ^{31W3-23} Gates PN, Pridham JB, Weber JA. 1995. Sudden infant death syndrome and volatile antimony compounds. *Lancet* 345: 386 – 387.
- 19 ^{31W3-24} Gebel T. 1997. Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. *Chem. Biol. Interact.* 107: 131 – 144.
- 20 ^{31W3-25} Gebel T. 1998. Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony in V79 cells. *Mutat. Res.* 412: 213 – 218.
- 21 ^{31W3-26} Gebel T, Birkenkamp P, Luthin S and Dunkelberg H. 1998. Arsenic(III), but not antimony(III), induces DNAprotein crosslinks. *Anticancer Res.* 18: 4253 – 4258.
- 22 ^{31W3-27} Gebel T. 1999a. Metalle/Antimon. In: *Umweltmedizinisches Handbuch, Wichmann-Schlipköter-Fülgraff* (eds.), 17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg
- 23 ^{31W3-29} Gerber GB, Maes J, Eykens B. 1982. Transfer of antimony and arsenic to the developing organism. *Arch. Toxicol.* 49: 159 – 168.
- 23a ^{31IA47-22} Groth DH, Stettler LE, Burg JR et al. 1986. Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, 18: 607-626.
- 24 ^{31W3-30} Gurnani N, Sharma A, Talukder G. 1992a. Comparison of the clastogenic effects of antimony trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. *Biometals* 5: 47-50
- 25 ^{31W3-31} Gurnani N, Sharma A and Talukder G. 1992b. Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. *Cytobios* 70: 131 – 136.
- 26 ^{31W3-32} Gurnani N, Sharma A, Talukder G. 1993. Comparison of clastogenic effects of antimony and bismuth as trioxides in mice in vivo. *Biol. Trace Elem. Res.* 37: 281-292
- 27 ^{31W3-33} Hantson P, Leonard ED, Crutzen-Fayt M-C, Leonard A, Vandercam B, Delaere B and Mahieu P. 1996. Cytogenetic observations after meglumine antimoniate therapy for visceral leishmaniasis. *Pharmacotherapy* 16: 869 – 871.
- 28 ^{31W3-34} Hashem N and Shawki R. 1976. Cultured peripheral lymphocytes: one biologic indicator of potential drug hazard. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 5: 155 – 163.
- 29 ^{31W3-36} Hext PM, Pinto PJ, Rimmel RA. 1999. Subchronic Feeding Study of Antimony Trioxide in Rats. *J. Appl. Toxicol.* 19: 205-209
- 30 ^{31W3-40} ICI-Technology, Technical Dossier "antimony trioxide" TDSB203.SAM.
- 31 ^{31W3-41} IARC. 1989. International Agency for Research on Cancer. *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting*. Lyon, 291-305 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 47).
- 32 ^{31W3-42} Iffland R and Bösch G. 1987. Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer Brechweinstein- Vergiftung durch ein Ameisenvernichtungsmittel bei einem Kind. *M Schr. Kinderheilk.* 135: 227 – 230.
- 33 ^{31W3-43} James LF, Lazar VA and Binns V. 1966. Effect of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. *Am. J. Vet. Res.* 27: 132 – 135.

- 34 ^{31W3-45} Kanematsu N, Hara M and Kada T. 1980. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat. Res.* 77: 109 – 116.
- 35 ^{31W3-46} Kanisawa M and Schröder HA. 1969. Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice and rats. *Cancer Res.* 29, 892 - 895.
- 36 ^{31W3-47} Kuroda, K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS and Horiguchi S. 1991. Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat. Res.* 264: 163 – 170.
- 37 ^{31W3-48} Lantzsich H and Gebel T. 1997. Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 389: 191 – 197.
- 38 ^{31W3-49} Lauwers, LF, Roelants A, Rossel PM, Heyndrickx B and Baute L. 1990. Oral antimony intoxications in man. *Crit. Care. Med.* 18: 324 – 326.
- 39 ^{31W3-51} Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G and Deyo A. 1999. Review of Subchronic/Chronic Toxicity of Antimony Potassium Tartrate. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 30: 9 – 17.
- 40 ^{31W3-53} Molokhia MM and Smith H. 1969. The behaviour of antimony in blood. *J. Trop. Med. Hyg.* 72: 222 – 225.
- 41 ^{31W3-54} Moskalev YI. 1959. Materials on the distribution of radioactive antimony. *Medical radiology* 4 (3): 6 – 13.
- 42 ^{31W3-55} Mukhopadhyay, R, Dey S, Xu N, Gage D, Lightbody J, Ouellette M and Rosen BP. 1996. Trypanothione overproduction and resistance to antimonials and arsenicals in *Leishmania*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10383 – 10387.
- 43 ^{31W3-56} Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT, Ben-Dyke R, Sheldon AW and Rubin LF. 1994. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology* 22 (4) :561-576.
- 44 ^{31W3-58} NTP. 1992. NTP Technical Report on Toxicity Studies of Antimony Potassium Tartrate in F344/N Rats and B6C3F(1) Mice (Drinking Water and Intraperitoneal Injection Studies), NTP Toxicity Report Series, No. 11. National Toxicology Program (NTP), Research Triangle Park, NC.
- 45 ^{31W3-59} Paton GR and Allison AC. 1972. Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. *Mutat. Res.* 16: 332 – 336.
- 46 ^{31N-52} Omura M, Tanaka A, Hirata M, Inoue N. 2002. Testicular toxicity evaluation of two antimony compounds, antimony trioxide and antimony potassium tartrate, in rats and mice. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 7(1):15-8.
- 47 ^{31W3-61} Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S and Thomas B. 1998. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food and Chemical Toxicology* 36 (1) :21-35.
- 48 ^{31W3-62} Richardson BA. 1994. Sudden infant death syndrome: a possible primary cause. *J. Forensic. Sci. Soc.* 34: 199 – 204.
- 49 ^{31W3-63} Rosen BP, Weigel U, Karkaria C and Gangola P. 1988. Molecular characterization of an anion pump. The *arsA* gene product is an arsenite(antimonite)-stimulated ATPase. *J. Biol. Chem.* 263: 3067 – 3070.
- 50 ^{31W3-64} Rossi F, Acampora R, Vacca C and Maione S. 1987. Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development in pups. *Teratog.*

- Carcinog. Mutagen 7: 491 – 496.
- 51 ^{31W3-65} Schaumlöffel N and Gebel T. 1998. Heterogeneity in the DANN damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis* 13: 281 – 286.
 - 52 ^{31W3-66} Schroeder HA, Mitchener M, Balassa JJ, Kanisawa M and Nason AP. 1968. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: Effects on growth, survival and tissue levels. *Sterol. J. Biol. Chem.* 95, 95 – 101.
 - 53 ^{31W3-67} Schroeder HA, Mitchener M and Nason AP. 1970. Zirconium niobium, antimony, vanadium and lead in rats: Life term studies. *J. Nutr.* 100 (1), 59 – 68.
 - 54 ^{31W3-68} Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M, Zilberstein D. 2001. Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*. *Journal of Biological Chemistry*, 276: 3971-3976.
 - 55 ^{31W3-71} Stemmer KL. 1976. Pharmacology and toxicology of heavy metals: antimony. *Pharmac. Ther. A.* 1: 157 – 160.
 - 56 ^{31I} U.S. EPA. 1991. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Antimony (CASRN 7440-36-0), Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD), Last Revised - 02/01/1991. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0006.htm>
 - 57 ^{31N-C20} Valli VE, Poon R, Chu I, Gupta S, Thomas BH. 2000. Subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. *Regul Toxicol Pharmacol.* 32(3):337-8; discussion 339-40.
 - 58 ^{31W3-73} Van Bruwaene RE et al. 1982. Metabolism of antimony-124 in lactating cows. *Health physics* 43: 733 – 738.
 - 59 ^{31W3-74} Waitz JA, Ober RE, Meisenhelden JE and Thompson PE. 1965. Physiological disposition of antimony after administration of 124Sb-labeled tartar emetic to rats, mice and monkeys, and the effects of tris(paminophenyl) carbonium pamoate on this distribution. *WHO Bull* 33: 537 – 546.
 - 60 ^{31W3-75} Wang Z, Dey S, Rosen BP and Rossman TG. 1996. Efflux-mediated resistance to arsenicals in arsenic-resistant and -hypersensitive Chinese hamster cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 137: 112 – 119.
 - 60a ^{31IA-64} Watt WD. 1983. Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold limit value. Detroit, MI, Wayne State University, PhD thesis.
 - 61 ^{31W3-76} WHO. 1993. World Health Organization, Guidelines for drinking water quality, 2nd ed., vol I: Recommendations, Geneva
 - 62 ^{31W3} WHO. 2003 World Health Organization, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. Draft documents on chemicals. Antimony (chemical draft 2003/3).
 - 63 ^{31W3-77} Winship KA. 1987. Toxicity of antimony and its compounds. *Adv. Drug. React. Ac. Pois. Rev.* 2: 67 – 90.
 - 64 ^{31W3-78} Wirth C. 1994. Wirth/Gloxhuber Toxikologie. Georg Thieme, Stuttgart.
 - 65 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

ウラン (uranium)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴⁴)

名称： ウラン

CAS No. : 7440-61-1

分子式： U

分子量： 238.029

化合物の例： 酸化物（二酸化、八酸化、三酸化）、ウラン酸（水酸化ウラニル）、二ウラン酸アンモニウム、硝酸ウラニル、酢酸ウラニル、各種ハロゲン化物

(H10 年専門委、WHO ドラフト)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴⁴, WHO 2003³⁹)

名称	ウラン uranium	二酸化ウラン uranium dioxide	六フッ化ウラン uranium hexafluoride	硝酸ウラニル uranyl nitrate	塩化ウラン uranyl chloride	酢酸ウラニル二水和物 uranyl acetate dihydrate (uranyl ethanoate)
	U	UO ₂	UF ₆	UO ₂ (NO ₃) ₂	Cl ₂ O ₂ U	C ₄ H ₆ O ₆ U(2H ₂ O)
物理的性状	黒～茶色の結晶あるいは黒～茶色の粉末	黒～茶色の結晶あるいは黒～茶色の粉末	無色～白色の潮解性の結晶	—		
沸点 °C	3813			118	(分解)	275 (分解)
融点 °C	1132	2865	56	60.2	578	110
密度 g/cm ³ (20°C)	19.0	11.0	5.09	2.8	—	2.9
水溶解度 g/L	溶けない	溶けない	反応する	可溶	3200	76.94
蒸気圧 kPa (20°C)			14.2			

(WHO ドラフト、日本語版 ICSC、13901 (ウラン))

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴⁴)

用途： ウランは天然には花崗岩や他の種々の鉱床に広く存在する。
ウラン化合物は触媒や着色剤としても使用されるが、主に核燃料として使用される。

使用実績： 名称 —
使用量 —
生産量 —
輸出量 —
輸入量 —

(H10 年専門委員会報告)

4. 現行規制等（内閣府食品安全委員会事務局調べ）

水質基準値又はガイドライン値：

0.015 mg/L（暫定）（WHO DWGL）

0.015 mg/L（日本 水質管理目標）

* mg/L（Codex NMW）

0.015 mg/L（Codex BPW）

* mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.03 g/L（EPA Maximum Contaminant Level）

0 g/L（EPA Maximum Contaminant Level Goal）

その他基準（日本）：

薬品基準×、資機材基準及び給水装置基準 0.005 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁴⁴）

○監視項目調査

年度		測 定 地点数	指針値(0.002 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	1,172	1,105	41	8	10	2	1	0	0	1	0	4
	表流水	635	611	17	1	3	1	0	0	0	1	0	1
	ダム・湖沼水	32	31	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	505	463	23	7	7	1	1	0	0	0	0	3
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	256	233	18	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	112	106	5	1	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	138	121	13	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（指針値の超過状況）

	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	7 / 2,619	/	/	/	/	1 / 418	2 / 1,029	4 / 1,172
浄水	0 / 529	/	/	/	/	0 / 102	0 / 171	0 / 256

注）合計の欄の測定地点数は3年間の延べ地点数である。

6. 測定手法（厚生労働省 2003⁴⁴⁾）

ICP-MS 法により測定できる。

ICP-MS 法による定量下限（CV10%）は、0.01 µg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

ウランは環境中の至る所に存在するにもかかわらず、動物における代謝機能は明らかでなく、現時点では必須元素でないと見なされている（Berlin & Rudell 1986²⁾）。ヒトおよび実験動物における消化管からのウランの吸収は、ウラン化合物の溶解度に依存し（Berlin & Rudell 1986²⁾）、またラットにおいては直近の食物摂取量（Sullivan et al. 1986³⁵⁾, La Touche et al. 1987¹⁹⁾）および Fe(III)イオンやキンヒドロンのような酸化剤の同時投与（Sullivan et al. 1986³⁵⁾）に依存することが明らかとなっている。ヒトの場合、ウランの消化管からの吸収率は平均 1～2%である（Wrenn et al. 1985⁴¹⁾）。

絶食させた雌の Sprague-Dawley ラットに約 800 mg/kg の用量で投与したウランの吸収率は、Fe(III) (190 mg/kg) を同時に投与すると、0.17%から 3.3%に上昇した（Sullivan et al. 1986³⁵⁾）。絶食させた Wistar ラットに強制経口投与したウランの吸収率は、投与量とともに上昇し、ウランの投与量が 0.03～45 mg/kg のとき、ウランの吸収率は 0.06～2.8%であった（La Touche et al. 1987¹⁹⁾）。飼料を自由摂取させ、硝酸ウラニル六水和物を最高 600 mg/L 含有する飲水を最高 91 日間自由摂取させた Sprague-Dawley ラットおよび New Zealand White ウサギの場合には、摂取されたウランの 0.06%だけが吸収された（Tracy et al. 1992³⁶⁾）。

ラットにおいては摂取されたウランは血液中に速やかに現れる（La Touche et al. 1987¹⁹⁾）。ウランはヒトの血中では主として赤血球に結合しているらしいことが示されている（Fisene & Perry (1985⁹⁾）。ヒトの血漿中では、拡散性のイオン性炭酸水素ウラニル錯体（ $\text{UO}_2\text{HCO}_3^{3+}$ ）と平衡を保って、非拡散性ウラニル-アルブミン錯体も形成される。ウラニル化合物は、リン酸基、カルボキシル基、水酸基との親和性が高いため、タンパク質およびヌクレオチドと容易に結合して安定な錯体を形成する（Moss 1985²⁹⁾）。Wistar ラットにおいてはウランの血流からのクリアランスも速く、その後に腎臓および骨格にはウランが蓄積するが、肝臓からはほとんど検出されない（La Touche et al. 1987¹⁹⁾）。ヒトにおいても

骨格はウランの主要な蓄積部位で (Wrenn et al. 1985⁴¹)、骨結晶のヒドロキシアパタイト複合体中のカルシウムはウラニルイオンに置換される (Moss 1985²⁹)。

骨において平衡に達すると、ウランは尿および糞に排泄される。ヒトでは、尿からの排泄は総排泄量の約 1%に相当し、平均で 4.4 µg/day (Singh et al. 1990³³) であるが、排泄率は尿細管中の尿の pH によっても異なる (Berlin & Rudell 1986²)。アルカリ性条件下では、炭酸水素ウラニル錯体のほとんどは安定であり、尿中に排泄される。pH が低い場合には、錯体はさまざまな程度で解離する。ウラニルイオンは尿細管壁内で細胞タンパク質と結合し、尿細管の機能を低下させることがある。

ラットの腎臓におけるウランの半減期は約 15 日と推定されている。骨からのクリアランスはかなりゆっくりであり、2 コンパートメントモデルに基づいて半減期は 300 日および 5000 日と推定されている (Wrenn et al. 1985⁴¹)。10 コンパートメントモデルを用いた別の研究では、ラットの腎臓および骨格からのウランのクリアランスに関する総半減期は、それぞれ 5~11 日および 93~165 日と推定された (Sontag 1986³⁴)。通常の 1 日当たり摂取条件でのウランの総消失半減期は、ヒトでは 180~360 日と推定されている (Berlin & Rudell 1986²)。

7.2 ヒトへの影響

ウランによって化学的に誘発されるヒトへの主な影響は腎炎である (Hursh & Spoor 1973¹⁴)。環境中のウラン暴露によってヒトが受ける慢性的な健康影響については、ほとんど情報がない。カナダのノバスコシア州では、民間の井戸からの飲料水に含まれるさまざまな濃度 (最高 0.7 mg/L) の天然ウランに暴露された 324 人に対する臨床研究が行われた。明らかな腎疾患またはその他の症状の訴えとウランへの暴露との間には、いかなる関係も見出されなかった。しかし、井戸水中のウラン濃度の上昇に伴い尿中 β_2 -ミクログロブリンの排泄量が上昇する傾向が観察された。これは、初期の尿細管障害が存在する可能性を提起しており、非顕性毒性の指標としてこのパラメータが有用である可能性を示唆する。井戸水中のウラン濃度が最も高い群はこの傾向に従わなかったが、これはこの群の被験者のほとんどが測定時まで井戸水の摂取量を大幅に減らしたためである。その結果、疑われた尿細管障害は恐らく速やかに改善するだろうという結論が得られた (Moss et al. 1983³⁰,

Moss 1985²⁹⁾。

カナダのサシュカチュワン州の3地域で1993年に実施された予備的研究では、正常範囲内ではあるが高い尿中アルブミン濃度 (mg/mmol creatinine として測定される) とウランの蓄積指数との間に統計学的に有意な関係があった ($p=0.03$)。蓄積指数は、試験参加者ひとりひとりについて、飲料水中のウラン濃度と1日当たり摂取する水の量と現在の住居で生活している年数から計算される (Mao et al. 1995²⁴⁾)。この研究は、平均ウラン濃度が0.71 (対照) ~19.6 $\mu\text{g/L}$ の3か所の被験者100人を対象に実施された。尿中アルブミン濃度は0.165~16.1 mg/mmol creatinine であり、被験者8名は尿中アルブミン濃度が高かった (>3.0 mg/mmol creatinine)。3名の被験者は血清中クレアチニン濃度が一般に腎障害を示すとされる120 $\mu\text{mol/L}$ よりも高かった (範囲50~170 $\mu\text{mol/L}$)。腎機能障害の既知のリスクファクターである糖尿病患者の状態と年齢が、結果の統計解析の際に考慮されたが、糖尿病患者はこの研究から除外されなかったことには注意が必要である。著者らは、微量アルブミン尿は初期腎疾患の感度の高い指標であることが示されたとしている。

飲料水に含まれるウランに慢性的に暴露した2群 (1 $\mu\text{g/L}$ 未満、2~781 $\mu\text{g/L}$) の被験者を対象とした研究がカナダで行われた (Zamora et al. 1998⁴³⁾)。この研究では、暴露量と尿中アルブミンの間の相関は明らかにならなかったが、尿中のアルカリホスファターゼと β -ミクログロブリンの間に相関があることが明らかになった。著者らは、この研究で観察された濃度は尿細管での腎機能に影響を与えていると結論した。平均ウラン濃度が28 $\mu\text{g/L}$ の井戸水に暴露されたフィンランドの集団を対象とした腎臓への影響の研究では、各被験者について腎臓への有害影響の徴候が調べられた (Kurtio et al. 2002¹⁸⁾)。データは尿細管機能にわずかな変化の徴候があることを示したが、糸球体機能への影響の徴候は見られなかった。観察された影響に対する明確な閾値があるという徴候はなかったが、研究対象集団は比較的小さく、井戸水に暴露されていない集団内に有意な変動が見られる。著者らは、尿細管の機能障害が正常な生理学的範囲内で生じていることから、これらの結果の臨床的意味を容易に確立することはできないと結論づけた。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ラットおよびマウスの酢酸ウラニル二水和物の経口 LD₅₀ は、それぞれ 204 mg/kg および 242 mg/kg と報告されている (Domingo et al. 1987⁵)。急性毒性の最も一般的な徴候としては、立毛、著しい体重減少、ならびに眼、脚および鼻における出血がある。

ウランによって引き起こされる最も一般的な実験動物の腎障害は、近位尿細管曲部の主として末端から 3 分の 2 の部分の損傷であり (Berlin & Rudell 1986², Anthony et al. 1994¹, Domingo 1995⁴)、影響の程度は用量によってさまざまである (Leggett 1989²⁰)。ウラニルイオンは、近位尿細管におけるミトコンドリアの酸化的リン酸化を抑制するだけでなく、Na⁺輸送に依存する ATP 利用、および Na⁺輸送に依存しない ATP 利用の両方を抑制することが最近明らかにされた (Leggett 1989²⁰, Domingo 1995⁴)。腎細胞の大部分を破壊するほど高くない用量では、一部の細胞だけが変わるため、影響は可逆的であるように見える。しかしながら、再生した上皮層は正常な上皮組織とは形態的に、そしておそらくは機能的にも異なる (Wrenn et al. 1985⁴¹, Berlin & Rudell 1986²)。病理組織学的には、再生された細胞は、管腔表面に微絨毛がなく、ミトコンドリア数が減少した単純な扁平細胞である (Leggett 1989²⁰)。

病理組織学的には、修復は十分に進んでいるように見えるかもしれないが、尿の生化学測定値の変化は緩慢にしか正常な状態に戻らない (Leggett 1989²⁰)。腎臓にウランが貯蔵されることにより、糸球体基底膜の肥厚を生じる病変が生じ、これが長引いて、あるいは重篤であり永久的な損傷を引き起こす場合がある (McDonald-Taylor et al. 1992²⁷)。ウサギの近位尿細管における持続的な超微細構造の変化も、腎臓がウランを貯蔵する能力と関係があることが報告されている (McDonald-Taylor et al. 1997²⁷)。近位尿細管の細胞損傷は、回復期間なしの群よりも、最長 91 日間の回復期間を与えられた群のほうが有意に重症であった。

(2) 短期毒性試験

40 匹の雄の Sprague-Dawley ラットを用いて酢酸ウラニル二水和物を 0、2、4、8、16 mg/kg/day (ウランとして 0、1.1、2.2、4.5、9.0 mg U/kg/day に相当) の用量で 2 週間飲水

投与したところ、さまざまな生化学的影響を示した。すなわち、酢酸ウラニル二水和物の 4 mg/kg/day 投与群では血中グルコース濃度が上昇し、8 mg/kg/day 投与群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの値が低下し、酢酸ウラニル二水和物を 16 mg/kg/day 投与した群ではその他いくつかの血液学的パラメータの値が上昇し、すべての投与群で総タンパクレベルが上昇した (Ortega et al. 1989³¹)。著者らは、酢酸ウラニル二水和物の NOAEL は 2 mg/kg/day (ウランとして 1.1 mg/kg/day) であると判断した。

離乳した雌雄各 15 匹の Sprague-Dawley ラットに、硝酸ウラニル六水和物を <0.001 (対照)、0.96、4.8、24、120、600 mg/L の濃度の水 (雄 <0.0001、0.06、0.3、1.5、7.5、36.7 mg U/kg/day、雌 <0.0001、0.09、0.4、2.0、10.0、54.0 mg U/kg/day に相当) を 91 日間飲水投与した (Gilman et al. 1998a¹⁰)。主に腎臓および肝臓に、また甲状腺にも病理組織学的変化が認められた。腎臓は最も大きな影響を受けた組織であった。雄では、投与に関連する統計学的に有意な腎臓の病変 (全投与群で認められている) として、核小胞形成、細胞質空胞形成、尿細管拡張が認められた。雄 (4.8 mg/L 以上の群) では、その他の統計学的に有意な病変として、糸球体癒着、細胞質脱顆粒が認められた。雌では、統計学的に有意な腎臓の病変として、尿細管上皮核の小胞形成 (全投与群) および核大小不同 (4.8 mg/L 群以外の投与群) が認められた。しかしながら、雌の最も重要な病変は、糸球体の被膜硬化症および間質のレチクリン硬化症であった。これらの変化はすべての投与群で発生し、“回復不能な病変”と考えられた。肝臓については、雌雄すべての投与群に、投与に関連する病変が認められた。これらの病変は一般に非特異的な核および細胞質の変化であった。最低用量群の雌雄の肝細胞核および細胞質の変化は、統計学的に有意であった。甲状腺の病変はウランの投与に特異的なものとは判断されなかった。

腎近位尿細管曲部の変性病変の発生頻度に基づいて、雌雄の腎臓および肝臓に対する有害影響の LOAEL は、硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L (雄 0.06 mg U/kg/day、雌 0.09 mg U/kg/day 相当) と判断された。雌雄で感受性が異なる理由は明らかではないが、腎組織へのウランの蓄積については、すべての用量で雌雄間の有意差は認められなかったため、薬物動態学的な差によるものではないと考えられた。

同様の試験において、雄の New Zealand White ウサギ 1 群 10 匹を用いて、硝酸ウラニル

六水和物 <0.001 (対照)、0.96、4.8、24、120、600 mg/L の水 (0、0.05、0.2、0.88、4.82、28.7 mg U/kg/day 相当) を 91 日間飲水投与した (Gilman et al. 1998b¹¹)。尿細管、肝臓、甲状腺および大動脈に病理組織学的変化が認められた。腎臓の核変化に基づいた LOAEL は、硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L であると判断された (0.05 mg U/kg/day 相当)。しかし、これらのウサギはパスツレラフリーでなく、試験中に 4 匹がパスツレラに感染した。同じ試験内で、パスツレラフリーの雌のウサギ 1 群 10 匹を用いて、硝酸ウラニル六水和物の濃度が <0.001 (対照)、4.8、24、600 mg/L の水 (0、0.49、1.32、43.02 mg U/kg/day 相当) を 91 日間飲水投与した。用量および投与に関係した尿細管の核変化として、核大小不同と小胞形成が認められた。これらの核変化は、対照群と比較してすべての投与群において統計学的に有意であった。投与に関係したそれ以外の腎臓の変化として、細胞質空胞形成、尿細管萎縮および核凝縮が認められた。一般に、雌のほうが雄に比べて腎臓の病理組織学的変化が顕著でなかった。LOAEL は、硝酸ウラニル六水和物として 4.8 mg/L (0.49 mg U/kg/day 相当) と判断された。肝臓、甲状腺および大動脈の病理組織学的変化は雌雄で同様であった。肝臓の変化は投与に関連するものであった可能性がある。ただし、すべての群でごく軽度の影響を受けた動物も見られ、甲状腺の変化も軽度であった。大動脈の変化には用量依存性がなかった。

追加の試験として、パスツレラ菌フリーの雄の New Zealand White ウサギ 1 群 5～8 匹を用いて、硝酸ウラニル六水和物 <0.001 (対照)、24、600 mg/L (0、1.36、40.98 mg U/kg/day) の 91 日間飲水投与試験において、腎臓の回復の可逆性を調べた (Gilman et al. 1998c¹²)。回復期間が最大 91 日間おかれた。肝臓、甲状腺および大動脈に軽微な病理組織学的病変が認められた。高用量群では、腎臓に核の変性、細胞質空胞形成、および尿細管拡張を伴う尿細管損傷が認められた。これらは 91 日間の回復期間後にも一貫した回復を示さなかった。この試験で認められた病理組織学的変化は以前の試験で雌のウサギに認められた変化と同様であったが、概して雄のウサギにおける反応は以前の試験 (Gilman et al. 1998b¹¹) ほど劇的ではなかった。腎臓の病理組織学的データに基づいて、この試験における雄の New Zealand White ウサギについての LOAEL は、硝酸ウラン六水和物として 24～600 mg/L の間にあると推定される。

(3) 長期毒性試験

初期の一連の実験（Maynard & Hodge 1949²⁵⁾）では、ラット、イヌおよびウサギに対して非常に高い用量（最高で混餌投与飼料中 20%）で各種ウラン化合物を 30 日～2 年間にわたって投与している。その結果、非常に限られた病理組織学的検査において、各動物種に腎障害が報告された。

(4) 生殖・発生毒性試験

2%の硝酸ウラニル六水和物を 7 か月間投与したラットにおいて、総同腹児数および平均同腹児数に関して、生殖への有害影響が報告された（Maynard & Hodge 1949²⁵⁾）。

より最近の試験では、酢酸ウラニル二水和物の催奇形性／胚・胎児毒性影響および繁殖影響が Swiss アルビノマウスを用いて調べられた。Domingo et al. (1989a⁶⁾) は、Swiss マウス 1 群 20 匹に、酢酸ウラニル二水和物 0、5、10、25、50 mg/kg/day (0、2.8、5.6、14、28 mg U/kg/day) を妊娠 6～15 日に強制経口投与し、ウランの発生毒性を評価した。動物は妊娠 18 日に剖検した。剖検までに母動物はすべて生存していたが、用量依存性の母動物の体重増加量の減少、1 日飼料摂取量の有意な減少および肝重量の有意な増加が認められた。2.8 mg U/kg/day 投与群において、胎児の体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児の発生率の増加、外部および内部奇形発生率の増加、変異の発生率の増加をはじめとする、投与に関係した胎児毒性が観察された。14 mg U/kg/day 群では、特異的な奇形として口蓋裂および胸骨分離、変異として化骨数の減少および未骨化骨の変異が認められた。いずれの用量においても、胎児致死性を示す証拠はなかった。母動物に対する影響および胎児毒性の両方に基づいて、LOAEL は 2.8 mg U/kg/day と判断された。

Domingo et al. (1989b⁷⁾) による 2 番目の試験では、胎児の発生、分娩、哺育および出生後生存率に及ぼす影響を評価した。20 匹の雌マウス群に対し、妊娠 13 日から哺育 21 日まで、0、0.05、0.5、5、50 mg/kg/day の酢酸ウラニル二水和物を強制経口投与した (0、0.028、0.28、2.8、28 mg U/kg/day)。母動物の死亡 (2.8 mg U/kg/day 群 2/20 例、28 mg U/kg/day 群 3/20 例) は投与に起因していたが、すべての投与群で相対肝重量の有意な減少が見られたほかには、体重または飼料摂取量の変化においては母動物毒性は明らかではなかった。高用量群では、哺育 21 日目の同腹児数の減少によって示された児の生存性の有意な低下、な

らびに生存率および哺育率の著しい低下が観察された。児に対する発育影響に基づいて、2.8 mg U/kg/day という NOEL が確立された。

Paternain et al. (1989³²) は、マウスの生殖、妊娠および出生後生存率に及ぼすウランの影響を調べた。成熟した雄の Swiss マウス 25 匹からなる群を、成熟した雌（1 群につき 25 匹）と交配する前の 60 日間にわたって、経口投与によって 0、5、10 または 25 mg/kg/day の酢酸ウラニル二水和物に暴露した（ウランとして 0、2.8、5.6 および 14 mg/kg/day に相当）。雌は交配前 14 日間暴露し、交配、妊娠、分娩および児の哺育期間中も継続して暴露した。投与した母動物の半数を妊娠 13 日に剖検した。交配または受胎能に、投与に関連した影響は認められなかった。高用量群では胚・胎児致死率（後期吸収胚および死亡胎児の数）が有意に増加した。5.6 mg U/kg/day 群では児の致死率（出生時および哺育 4 日目）が著しく増加し、高用量群では児の成長（体重および体長の減少）および出生から全哺育期間中の新生児の発育に有意な影響があった。

硝酸ウラニル六水和物およびフッ化ウラニルの慢性混餌投与を受けたラットの精巣における、非特異的変性所見も報告されている（Maynard & Hodge 1949²⁵, Maynard et al. 1953²⁶, Malenchenko et al. 1978²³）。より最近の試験では、雄の Swiss マウスに、酢酸ウラニル二水和物 0、10、20、40、80 mg/kg/day（0、5.6、11.2、22.4、44.8 mg U/kg/day）を 64 日間飲水投与した後、さらに無処置雌との交配期間中 4 日間投与した（Llobet et al. 1991²²）。最高用量での間質性変化およびライディッシュ細胞の空胞形成を除いて、精巣機能／精子形成に対する影響は認められなかった。しかしこれらの動物では、用量とは無関係に妊娠率が著しく低下した。

(5) 遺伝毒性試験

硝酸ウラニルは、0.01～0.3 mmol/L の範囲の濃度で、チャイニーズハムスター卵巣細胞に対して細胞毒性および遺伝毒性を示した。用量に関連した卵巣細胞生存率の低下、細胞周期の速度の低下、ならびに小核、姉妹染色分体交換および染色体異常の頻度の上昇が見られた（Lin et al. 1993²¹）。著者らは、これらのデータは Domingo et al. (1989a⁶) の試験で観察された催奇形性作用のメカニズムを説明するものだと述べている。この試験では、遺伝毒性作用は DNA のリン酸基に硝酸ウラニルが結合することによって生じると考察さ

れた。濃縮フッ化ウラニルに暴露した雄のマウスの生殖細胞に染色体異常が誘発されたが、これらの異常は試験物質の放射能によって生じた可能性がある (Hu & Zhu 1990¹³)。

(6) 発がん性試験

高比放射能ウラン同位体の可溶性化合物またはウラン同位体の混合物の注射または吸入によって、実験動物に骨がんが誘発されたが、可溶性または不溶性ウラン化合物を摂取した動物に発がん影響は報告されていない (Wrenn et al. 1985⁴¹)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は「異物として体内に残留する劣化ウラン (砲弾やミサイルの金属断片に含まれる)」について、ヒトの発がん性の証拠は不十分であるとして、「グループ 3」(ヒトの発がん性物質として分類できない) としている (IARC 1999¹⁵)。水溶性ウラン化合物についての分類は行われていない。

(IARC モノグラフ Advisory Group は、今後の評価対象の優先順位を検討する会議において、ウランの他、数種の金属を含む、暴露が増加している金属についての検討を行い、その金属特有の疫学あるいは実験動物のデータなしでも、いくつかの金属の複合的な評価ができるかどうかを議論する「金属の発がん性の作用機序」に関するワークショップを開催する価値があるとしている。(IARC 2003¹⁶))

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト (暫定ガイドライン値) (WHO 2003³⁹)

ヒトおよび実験動物におけるウランの発がん性に関しては、不十分なデータしかない。したがって、ウランの化学的毒性に関するガイドライン値は TDI (耐容 1 日摂取量) 法を用いて求めた。適当な慢性試験が特定されなかったため、最も感受性の高い性および種に対してウランを飲水投与したこれまでで最も長い亜慢性試験の結果を用いて TDI を求めた (Gilman et al. 1998a¹⁰)。このラットを用いた 91 日間の試験では、雄の腎臓の近位尿細管

曲部における変性病変についての LOAEL は、硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L と判断された。これはウランとして 0.06 mg U/kg/day に相当する。

TDI 0.6 $\mu\text{g/kg/day}$ の値は、LOAEL 60 $\mu\text{g/kg/day}$ の値に不確実係数 100（個人差および種差）を用いて求めた。報告されている病変の程度は軽微であるため、NOAEL の代わりに LOAEL を用いることについての不確実係数を適用する必要はない。また、腎臓におけるウランの半減期が 15 日と推定され、継続的な暴露により腎臓の病変が悪化することを示す徴候もないため、試験期間（91 日）が短いことへのさらなる不確実係数は不要である。

〔参考〕

体重 60 kg の成人が 1 日当たり 2 L 飲水すると仮定し、TDI の 80% を飲料水に割り当てると、この TDI から 9 $\mu\text{g/L}$ （端数処理値）のガイドライン値が得られる。この値は疫学的研究からのデータに支持されている。TDI の飲料水への割り当てを 50% にすることは、食品からの摂取量が低いことを示すデータにより支持されている。ウランの毒性学および疫学に関して極めて大きな不確実性が存在するため、このガイドライン値は暫定的なものである。

飲料水からウランを除去する方法はいくつかあるが、一部は実験室またはパイロットスケールでしかテストされていない。最適の pH および凝集量で硫酸第二鉄または硫酸アルミニウムを用いる凝集法ではウランを 80～95% 除去することができる。一方、石灰軟化法、陰イオン交換樹脂法または逆浸透法を用いれば、ウランを 99% 以上除去することができる。天然に存在するウランの濃度が高い田園地帯では、現在利用できる処理技術ではガイドライン値より低い値を達成することは困難かもしれない（WRc 1997⁴⁰）。

利用可能な処理技術ではガイドライン値を達成することが困難かもしれず、健康影響に関するデータベースが限られており、さらに多くの解析的疫学研究が必要であるため、ウランについてのガイドライン値は暫定的なものである。測定できるほどの尿細管機能不全が生じるようになる飲料水中のウラン濃度は依然として不確かなままであることに注意しなければならない。また、低暴露レベルで観察される変化の臨床的意味も不明である。実際には、30 $\mu\text{g/L}$ 未満の濃度でも尿細管機能マーカーはまだ正常範囲内にあるため、30 $\mu\text{g/L}$ 以下のガイドライン値は腎毒性に対して保護を与えるものであろう（WHO 2003³⁹）。

8.4 米国 EPA (IRIS)

・経口 RfD [可溶性塩] (U.S. EPA 1989³⁷⁾)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
試験初期における体重減少、中等度の腎毒性	NOAEL: なし LOAEL: 0.02 ppm (硝酸ウラニル六水和物)	1000	1	3×10^{-3} mg/kg/day
30 日間ウサギ混餌投与試験 (Maynard & Hodge 1949 ²⁵)	ウラン換算: 2.8 mg U/kg/day	(個人差 10 × 種差 10 × LOAEL 使用 10) **		

* 換算に用いた数字: 試験物質のウラン含有量 47wt% (分子量比 238/502)、1 ppm = 0.03 mg/kg/day (ウサギの飼料摂取量から)

** ウサギはウランに対して感受性が高いことが他の試験結果からも示されており、本試験においても急性または亜急性試験結果から慢性の腎毒性を生じる用量を決めるに十分な感受性を示しているため、試験期間が生涯より短いことについての係数 10 は付加していない。

・発がん性

天然ウラン: 調整中 (03/31/1993) (U.S. EPA 1993³⁸)

参考文献

- ^{32W3-1} Anthony ML et al. (1994) Studies of the biochemical toxicology of uranyl nitrate in the rat. *Archives of toxicology*, 68:43-53.
- ^{32W3-2} Berlin M, Rudell B (1986) Uranium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 623-637.
- ^{32W3-7} Domingo JL (1995) Chemical toxicity of uranium. *Toxicology and ecotoxicology news*, 2(3):74-78.
- ^{32W3-8} Domingo JL et al. (1987) Acute toxicity of uranium in rats and mice. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 39:168-174.
- ^{32W3-9} Domingo JL et al. (1989a) The developmental toxicity of uranium in mice. *Toxicology*, 55(1-2):143-152.
- ^{32W3-10} Domingo JL et al. (1989b) Evaluation of the perinatal and postnatal effects of uranium in mice upon oral administration. *Archives of environmental health*, 44(6):395-398.
- ^{32W3-12} Fisenne IM, Perry PM (1985) Isotopic U concentration in human blood from New York City donors. *Health physics*, 49:1272-1275.
- ^{32W3-18} Gilman AP et al. (1998a) Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the

- Sprague-Dawley rat. *Toxicological Science*, 41: 117-128.
- 11 ^{32W3-19} Gilman AP et al. (1998b) Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicological Science*, 41: 129-137.
 - 12 ^{32W3-20} Gilman AP et al. (1998c) Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicological Science*, 41: 138-151.
 - 13 ^{32W3-27} Hu Q, Zhu S (1990) Induction of chromosomal aberrations in male mouse germ cells by uranyl fluoride containing enriched uranium. *Mutation research*, 244:209-214.
 - 14 ^{32W3-28} Hursh JB, Spoor NL (1973) Data on man. In: Hodge HC et al., eds. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 36. *Uranium, plutonium, transplutonic elements*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 197- 240.
 - 15 ^{32IA} IARC 1999. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 74 Surgical implants and other foreign bodies.
<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol74/implants.html>
 - 16 ^{32IAa} IARC 2003. <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/internrep/2003-prioritylist.html>
 - 18 ^{32W3-32} Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I, Vaisanen SB, Penttila IM, Komulainen H. (2002) Renal effects of uranium in drinking water. *Environmental Health Perspectives*. 110: 337-342.
 - 19 ^{32W3-34} La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI (1987) Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. *Health physics*, 53(2):147-162.
 - 20 ^{32W3-35} Leggett RW (1989) The behaviour and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. *Health physics*, 57(3):365-383.
 - 21 ^{32W3-37} Lin RH et al. (1993) Cytogenetic toxicity of uranyl nitrate in Chinese hamster ovary cells. *Mutation research*, 319:197-203.
 - 22 ^{32W3-38} Llobet JM et al. (1991) Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. *Fundamental and applied toxicology*, 16:821-829.
 - 23 ^{32W3-40} Malenchenko AF, Barkun NA, Guseva GF (1978) Effect of uranium on the induction and course of experimental autoimmune ophthalmitis and thyroiditis. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology*, 22(3):268-277.
 - 24 ^{32W3-41} Mao Y et al. (1995) Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. *Environmental research*, 71:135-140.
 - 25 ^{32W3-42} Maynard EA, Hodge HC (1949) Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. In: Voeglin C, ed. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 309-376.
 - 26 ^{32W3-43} Maynard EA, Downs WL, Hodge HC (1953) Oral toxicity of uranium compounds. In: Voegtlin C, Hodge HC, eds. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds. Chronic inhalation and other studies*. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 1221-1369.
 - 27 ^{32W3-44} McDonald-Taylor CK, Singh A, Gilman A (1997) Uranyl nitrate-induced proximal tubule alterations in rabbits: a quantitative analysis. *Journal of toxicologic pathology*, 25(4):381-389.
 - 28 ^{32W3-45} McDonald-Taylor CK et al. (1992) Uranyl nitrate-induced glomerular basement membrane alterations in rabbits: a quantitative analysis. *Bulletin of environmental contamination*

and toxicology, 48:367-373.

- 29 ^{32W3-46} Moss MA (1985) *Chronic low level uranium exposure via drinking water — clinical investigations in Nova Scotia*. Halifax, Nova Scotia, Dalhousie University (M.Sc. thesis).
- 30 ^{32W3-47} Moss MA et al. (1983) Uranium in drinking water — report on clinical studies in Nova Scotia. In: Brown SS, Savory J, eds. *Chemical toxicology and clinical chemistry of metals*. London, Academic Press, pp. 149-152.
- 31 ^{32W3-50} Ortega A et al. (1989) Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 42:935-941.
- 32 ^{32W3-51} Paternain JL et al. (1989) The effects of uranium on reproduction, gestation, and postnatal survival in mice. *Ecotoxicology and environmental safety*, 17:291-296.
- 33 ^{32W3-54} Singh NP et al. (1990) Daily U intake in Utah residents from food and drinking water. *Health physics*, 59(3):333-337.
- 34 ^{32W3-55} Sontag W (1986) Multicompartment kinetic models for the metabolism of americium, plutonium and uranium in rats. *Human toxicology*, 5:163-173.
- 35 ^{32W3-56} Sullivan MF et al. (1986) Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats. *Health physics*, 50(2):223-232.
- 36 ^{32W3-57} Tracy BL et al. (1992) Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits. *Health physics*, 62(1):65-73.
- 37 ^{32I} U.S. EPA. 1989. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, soluble salts (no CASRN), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 10/01/1989. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0421.htm>
- 38 ^{32Ia} U.S. EPA. 1993. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, natural (CASRN 7440-61-1), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 07/01/1993. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0259.htm>
- 39 ^{32W} WHO (2003) Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Uranium (chemical draft 2003/22).
- 40 ^{32W3-61} WRc (1997) *Treatment technology for aluminium, boron and uranium*. Document prepared for WHO by the Water Research Centre, Medmenham, and reviewed by S. Clark, US EPA; A. van Dijk-Looijaard, KIWA, Netherlands; and D. Green, Health Canada.
- 41 ^{32W3-62} Wrenn ME et al. (1985) Metabolism of ingested U and Ra. *Health physics*, 48:601-633.
- 43 ^{32W3-64} Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA (1998) Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicological Science*, 43: 68-77.
- 44 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

ニッケル (nickel)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称：ニッケル

CAS No. : 7440-02-0

元素：Ni

原子量：58.7

備考：化合物の例：酸化ニッケル (II) (NiO)

炭酸ニッケル (NiCO₃)

硫化ニッケル (Ni₃S₂)

硫酸ニッケル (NiSO₄)

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003)

名称	ニッケル	酸化ニッケル (II)	炭酸ニッケル	硫化ニッケル	硫酸ニッケル
物理的性状	様々な形状をした銀色の金属固体	緑色～黒色の結晶性粉末	淡緑色の結晶	金属光沢のある、薄黄色を帯びた青銅色の塊状物	—
沸点 (°C)	2730	—	—	—	—
融点 (°C)	1455	1984	融点以下で分解	790	848 (分解)
比重 (g/cm ³)	8.9	6.7	2.6	5.82	3.7
水への溶解性	溶けない	溶けない	溶けない	溶けない	29.3g/100mL (0°C)

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途：・ステンレス鋼、特殊鋼、メッキ、蓄電池、非鉄合金、触媒等

- ・国内消費量 (平成 8 年度) 約 20 万トン (Ni 純分として)
- ・鉱山排水、工場排水あるいはニッケルメッキ製品からの溶出により水道水に混入することがある。(H10 専門委員会報告)

使用実績：名称：－
 使用量：－
 生産量：－
 輸出量：－
 輸入量：－

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.02 mg/L (P) (WHO DWGL 3rd Ed.)

0.01 mg/L (日本 水質管理目標)

0.002 mg/L (Codex NMW)

0.002 mg/L (Codex BPW)

* mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

* mg/L (U.S EPA MCLG)

* mg/L (U.S EPA MCL)

0.02 mg/L (EU)

その他基準（日本）：

薬品基準 0.001、資機材基準×、及び給水装置基準×、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003）

年度		測定 地点数	指針値(0.01 mg/ℓ)に対して										
			10%以下	10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	1,396	1,208	81	41	34	9	8	6	1	3	0	5
	表流水	763	638	47	25	27	7	7	4	1	3	0	4
	ダム・湖沼水	36	32	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	地下水	597	538	34	15	5	1	1	2	0	0	0	1
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	323	268	26	16	6	5	2	0	0	0	0	0
	表流水	160	137	11	5	3	2	2	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	8	7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	地下水	155	124	15	11	3	2	0	0	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

○監視項目調査

(指針値の超過状況)

	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	35 / 7,134	/	/	5 / 1,471	7 / 1,458	10 / 1,479	8 / 1,330	5 / 1,396
浄水	3 / 1,391	/	/	3 / 249	0 / 272	0 / 274	0 / 273	0 / 323

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 (厚生労働省 2003)

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法により測定できる。

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP 法 (通常ネブライザ)、ICP 法 (超音波ネブライザ)、ICP-MS 法による定量下限 (CV10%) は、それぞれ、 $3 \mu\text{g/L}$ 、 $4 \mu\text{g/L}$ 、 $0.9 \mu\text{g/L}$ 、 $0.4 \mu\text{g/L}$ である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

ニッケルは食餌からほとんど吸収されず、主として糞便に排泄される。吸収されたニッケルは血清から速やかに浄化され、尿に排泄される (IPCS 1991)。

腸でのニッケルの吸収機構は明確ではない。鉄欠乏症は、*in vitro* および *in vivo* において腸でのニッケルの吸収を高めた。このことは、腸内粘膜細胞における鉄吸収の能動輸送機構によって、ニッケルの一部が吸収されることを示している (Tallkvist et al. 1994)。灌流されたラットの空腸では、高濃度の塩化ニッケルにおいてニッケル摂取の飽和が観察された (Foulkes & McMullen 1986)。ラット組織中の鉄濃度は食餌を通じたニッケル暴露によって上昇した (Whanger 1973)。ニッケルは、血清中のヒスチジン錯体、アルブミン、 α -2-マクログロブリンと結合する (Sarkar 1984)。

可溶性ニッケル化合物は食物からよりも飲料水からより多く吸収される。単回経口投与された水溶性ニッケル化合物 (すなわち、 NiSO_4 、 NiCl_2 および $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$) は、24 時間後に 10~34% が吸収された。一方、単回経口投与された不溶性または難溶性ニッケル化合物 (すなわち、 NiO 、 Ni 、 Ni_3S_2 、 NiS) の 24 時間後の吸収率は 2% 未満であった。処理前に動物を絶食させた場合については不明である。最も高いニッケル濃度は腎臓および肺で観察されたが、肝臓のニッケル濃度は低かった (Ishimatsu et al. 1995)。

分布・代謝・排泄

Ni^{2+} に経口暴露された後のマウスの全身保持率は、暴露後5日目には投与量の1%未満であった (Nielsen et al. 1993)。Severa et al. (1995) は、飲料水を通じて 100 mg/L の濃度のニッケルに6か月間経口暴露されたラットの臓器にニッケルが蓄積されることを観察した。暴露されたラットの肝臓のニッケル濃度は、暴露されなかったラットの10倍であった。腎臓のニッケル濃度は、暴露されたラットが暴露されなかったラットの2倍であった。腎臓と血液中のニッケル濃度はほぼ同じであった。3～6か月の暴露期間中は、臓器のニッケル濃度は上昇しなかった。塩化ニッケルとしてラットに皮下投与されたニッケルの胆汁中排泄率は投与量の0.5%未満であった (Marzouk & Sunderman 1985)。

動物ではニッケルの胎盤通過が起こることをいくつかの報告書が示している (IPCS, 1991)。ラットに塩化ニッケルを筋内投与した後の胎仔でニッケル濃度の上昇が検出された。胎仔の臓器でニッケル濃度が最も高かったのは膀胱であった (Sunderman et al., 1978)。

塩化ニッケルの単回皮下注射後、ラットの乳汁で用量に依存したニッケル濃度の増加が観察された。乳汁／血漿比は0.02であった (Dostal et al., 1989)。

ヒト

12時間絶食した志願者に対し、体重1 kgあたり20 μg の ^{61}Ni 強化ニッケルを $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ として1 Lの水に溶解した溶液を注射した。血清中のニッケル濃度は2時間後に34 $\mu\text{g/L}$ で最高になった。96時間後までに注射された量の27%が尿中に排泄された (Templeton et al. 1994a)。これらの知見は、12時間絶食させた10人の志願者に（硫酸ニッケルとして）飲料水に添加された所定量のニッケルの $27 \pm 17\%$ が吸収されたことを報告した Sunderman らの観察と一致している。ニッケルを硫酸塩としてスクランブルエッグに添加したとき、腸で吸収されるニッケルはわずか1%であった。吸収されたニッケルの半減期は、平均 28 ± 9 時間であった (Sunderman et al. 1989)。空腹の被験者の血漿濃度は、フィチン酸を豊富に含む米国の朝食またはグアテマラの食事に5 mgのニッケルを添加したとき、空腹時の濃度以上に上昇しなかった (Solomons et al. 1982)。水に添加された同量のニッケルは、血漿中のニッケル濃度を4～7倍に高めた。牛乳、茶、コーヒーまたはオレンジジュースに添加されたニッケルの吸収は、水からのニッケルの吸収よりも有意に少なかった。

致命的なニッケル中毒の症例は、ヒトの場合にはニッケルの胆汁中排泄の重要度が低い

ことを示している (Grandjean et al. 1989)。

上記の研究によると、ヒトが水および食物から 1 日あたりに吸収するニッケルの量は、平均でそれぞれ約 $5 \mu\text{g}$ である。

ニッケルは、成人と同様の濃度で胎児の組織から検出された (McNeely et al. 1972, Casey & Robinson 1978)。

定期的に血液透析を受けている患者からは $1.5 \sim 1.9 \mu\text{g/L}$ の血中濃度が測定された (Hopfer et al. 1989, Nixon et al. 1989)。激しいニッケル汚染地域で職業以外で暴露された被験者からは、対照地域に居住する被験者に比べて有意に高い血中ニッケル濃度が観察された (水道水中のニッケル濃度：対照地域の $0.6 \pm 0.2 \mu\text{g/L}$ に対し、汚染地域では $109 \pm 46 \mu\text{g/L}$ 、血中ニッケル濃度：対照地域の $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/L}$ に対し、汚染地域では $0.6 \pm 0.3 \mu\text{g/L}$) (Hopfer et al. 1989)。血中および尿中ニッケル濃度の暫定的な基準値が提案されている (Templeton et al. 1994b)。それによると、健康な成人の血中ニッケル濃度は $0.2 \mu\text{g/L}$ 以下、尿中ニッケル濃度は $1 \sim 3 \mu\text{g/L}$ である。

7.2 ヒトへの影響

事故例

急性ニッケル中毒はまれである。報告されている事例のほとんどは、工場労働者にニッケルカルボニル暴露の場合である。硫化ニッケルと塩化ニッケルで高濃度汚染された水 (ニッケルとして 1.63 g/L) を誤って飲んだ電気メッキ工場労働者 32 人のうちの 20 人に症状 (吐き気、嘔吐、腹部の不快感、下痢、めまい、倦怠感、頭痛、咳、呼吸亢進など) が認められ、症状の持続時間は大部分は数時間であったが、7 人では 1~2 日間も継続した。中毒症状を引き起こすニッケル量は $7.1 \sim 35.7 \text{ mg/kg}$ と見積もられた。血液検査では網状赤血球、尿中アルブミン、血清ビリルビンの値が上昇した。暴露された労働者は後遺症もなく回復した (Sunderman et al. 1988)。

血液透析中にニッケル汚染された水 (ニッケルメッキしたステンレス製の湯沸かしタンクから溶脱) による暴露を受けた 23 人の患者においても上記と同様の症状が認められた (WHO 1996)。

2 歳の女兒が、硫酸ニッケルの結晶をニッケルとして $2.2 \sim 3.3 \text{ g}$ 飲み込み、死亡した事故例がある (WHO IPCS 1991)。

疫学研究

ニッケル製造業に従事している労働者では、ニッケルとして 1 mg/m^3 以上の可溶性ニッケル化合物、あるいはニッケルとして 10 mg/m^3 以上の難溶性ニッケル化合物を吸入した場合に、鼻、副鼻腔、肺に発がん性のリスクがあることが示唆されている (Doll et al. 1990)。IARC は、呼吸器経由の暴露に関する疫学的データを再評価し、吸入された硫化ニッケルはヒトへの発がん性があると結論付けるのに十分有効なデータを発見している (IARC 1990)。

ニッケルは皮膚にアレルギーを引き起こす。ニッケルによる刺激の感受性が高いヒトの割合は、成人女性で約 8～14.5%、成人男性では約 1%である。荷けるに敏感な女性の約 50% は手湿疹ができ、重症の場合は手が使えなくなる。ニッケルを皮膚へ連続暴露すると感作され、その後の皮膚への微量のニッケル暴露あるいは経口暴露により湿疹ができる。乳糖カプセルに入れた $36\sim 80 \text{ }\mu\text{g/kg}$ のニッケルを単回経口投与すると手湿疹は悪化した。天然由来のニッケルを含む食事 ($8.3 \text{ }\mu\text{g/kg}$) を 5 日間摂取すると、12 人の患者のうち 10 人の手の小胞性湿疹が悪化した (Nielsen et al. 1990)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

ウサギやラットに $1\sim 6 \text{ mg/kg}$ という大量のニッケルを腹腔内に非経口的投与した後に腎機能に現れる影響 (尿細管や糸球体の病変を含む) が、数人の研究者によって報告されている (ICPS 1991)。不溶性化合物の亜硫化ニッケルの筋内注射は、マウスに急性腎障害を引き起こした (Rodriguez et al. 1996)。ニッケルとして $7\sim 44 \text{ mg/kg}$ の塩化ニッケルにラットを非経口暴露したとき、肝脂質過酸化の増加ならびにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性およびアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の血中濃度の増加が観察された (Donskoy et al. 1986)。マウスに 10 mg/kg のニッケルを皮下投与したとき、肝臓のモノオキシゲナーゼ濃度が減少した (Iskan et al. 1995)。

(2) 短期毒性

飼料中濃度が 500 または $1,000 \text{ mg/kg}$ (25 または 50 mg/kg/day に相当) のニッケル (酢酸ニッケルとして投与) に 6 週間暴露された離乳直後のラットは、対照と比較して体重増加、ヘモグロビン量および血漿アルカリ性ホスファターゼが有意に減少した (Whanger

1973)。飼料中濃度 100 mg/kg (5 mg/kg/day に相当) に暴露されたラットに影響は観察されなかった。

(3) 長期毒性

飼料中濃度 0、100、1,000 または 2,500 mg/kg 飼料 (0、5、50 または 125 mg/kg 体重/day に相当) のニッケル (硫酸ニッケルとして投与) にラット (各性別・各用量につき 25 匹) を暴露した (Ambrose et al. 1976)。1,000 および 2,500 mg/kg 飼料では成長が抑制されたが、特に 2,500 mg/kg 飼料の体重増加の減少は摂餌量の減少で説明できるかもしれないと思わせる兆候があった。しかし、統計解析は行われなかったようである。全体として生存率は非常に低く、特に対照群と 2,500 mg/kg 飼料群が低かった。1,000 および 2,500 mg/kg 飼料群の雌では、対照群と比較して平均相対肝重量が約 20%減少し、平均相対心臓重量が約 30%増加した。ニッケル暴露と関連のある組織学的または病理学的所見は観察されなかった。最も高いニッケル濃度は腎臓で測定された。この試験の NOAEL は 5 mg/kg/day であった。しかしながら、この試験は、主として生存率が低いという理由のために、現行の長期試験基準を満たさない。雌のラットの臓器重量で観察された変化は、摂餌量および摂水量の変化が一因である可能性がある。また、相対臓器重量には 20~30%の変化があったが、動物の肉眼検査結果および病理組織学的検査結果はどちらも陰性であった。したがって、観察された相対臓器重量の変化がニッケルの毒作用ではなく、むしろ摂水量および／または摂餌量の変化と関連があるという可能性を排除することはできない。

飲料水を通じてニッケル (硫酸ニッケルとして添加) に約 7 mg/kg body weight の日用量で最大 6 か月間暴露されたラットに、相対腎重量の増加が観察された (Vyskocil et al. 1994)。雌の尿のアルブミン排泄量が増加したが、ニッケル暴露による尿中の総たんぱく質、 β -2-ミクログロブリン、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼの変化はなかった。

イヌ (各性別・各用量につき 3 頭) を 0、100、1,000 または 2,500 mg/kg 飼料 (0、2.5、25 および 62.5 mg/kg/day に相当) のニッケルに暴露する 2 年間の試験が行われた。2,500 mg/kg 飼料群において、体重増加の減少、摂餌量の減少、腎臓の対体重比の増加、肝臓の対体重比の増加、および肺の病理学的変化が観察された。この試験における NOAEL は 25

mg/kg/day であった (Ambrose et al. 1976)。

(4) 生殖・発生毒性

雄のマウスに対する硝酸ニッケルの腹腔内投与 (ニッケルとして 12 mg/kg) は、精子の受精能力の減少を引き起こした。8 mg/kg では影響は見られなかった (Jacquet & Mayence 1982)。

8 日目に塩化ニッケル (ニッケルとして 16 mg/kg) または 6 日目に亜硫酸ニッケル (ニッケルとして 80 mg/kg) の筋内投与による単回投与を受けたラットにおいて、生存仔数の減少および胎仔の体重低下が観察された (Sunderman et al. 1978)。胎仔には先天性奇形は見つからなかった。

250、500 または 1,000 mg/kg 飼料のニッケル (12.5、25 または 50 mg/kg に相当) を飼料を通じて (硫酸ニッケルとして) ラットに投与する 3 世代試験では、対照群と比較して第一世代に高い死産発生率が観察された (Ambrose et al. 1976)。飼料中濃度 1,000 mg/kg 飼料を与えた離乳直後のラットは、すべての世代で体重が減少した。同腹子あたりの出生仔数および同腹子あたりの離乳仔数はニッケルの用量が増えるに従って漸次減少したが、この結果に対する統計解析は示されていない。離乳直後の体重減少は、1,000 mg/kg 飼料群にはっきり現れた影響である。どの世代のどの用量についても、催奇形効果は観察されなかった。離乳時の第三世代には組織学的病変は観察されなかった。

5 mg/L のニッケルを含有する飲料水 (0.2 mg/kg/day に相当) をラットに投与する小規模 3 世代試験において、同腹子サイズの低下が観察された (Schroeder & Mitchener 1971)。

Velazquez & Poirer (1994) および ATSDR (1996) は、ラットの 2 世代試験について記述した。交尾の 90 日前から、0、50、250 または 500 mg/L (ニッケルとして 0、7、31 および 52 mg/kg/day に等しい) の濃度で塩化ニッケルを添加した飲料水を投与した。P₀ 世代の用量 500 mg/L における母獣体重および肝重量の変化に加えて、用量に関連した生存同腹子数および子の体重低下ならびに新生児死亡率の上昇も見られた。F₁ 世代では、250 および 500 mg/L の 3~7 週齢で用量に関連した死亡があった。F₁ 交配についても用量に関連した生存

同腹子数の減少と同腹子あたりの死亡率の上昇があったが、これは高用量群においてのみ有意であった。暴露された動物において摂餌量および摂水量の減少が観察された。また、妊娠中および出産直後の特定の時期に、室温が通常よりも最大 6℃高かった。通常よりも低い湿度も記録された。したがって、この試験における NOAEL はニッケルとして 7 mg/kg/day と考えられるが、言及された問題点のために、この試験で報告された影響とニッケル暴露を直接関係づけることは難しい。

塩化ニッケルとしてニッケルを 0、10、50 または 250 ppm（ニッケルとして 0、1.3、6.8 および 31.6 mg/kg/day 相当）含有する飲水中に、雌の Long-Evans ラットを、交尾前の 11 週間、その後の連続する 2 回の妊娠期間中（G1、G2）および授乳期間中（L1、L2）暴露した（Smith et al. 1993）。ニッケルを含有する水を 31.6 mg/kg/day の割合で飲んだ母獣は、対照よりも体重あたりの摂水量が少なく、摂餌量が多かった。中および高用量群では、G1 中に母獣の体重増加が減少した。子の出生児体重には影響がなかった。また、中用量群の母獣から生まれた雄の子のみ、体重増加が減少した。同腹子あたりの死亡仔数の割合は、L1 の高用量および L2 の低用量と高用量で有意に増加し（L2 の中用量での増加は統計学的有意に近づいた）、両方の実験区分で用量に関連した反応があった。L2 の各用量では同腹子あたりの死亡仔数が有意に増加した。対照群について見ると、死亡仔を持つ同腹子数および同腹子あたりの全死亡仔数は、L1 よりも L2 のほうが少なかった。2 番目の同腹子の離乳から 1 週間後に、最高用量の母獣の血漿プロラクチン濃度が低下した。著者らは、この試験における LOAEL は 1.3 mg/kg/day であると結論づけた。ただし、連続する同腹子の間で反応に変動があったため、これは控え目な値であると考えられる。

3～6 mg/kg の用量でニッケルの皮下注射を毎日、4 日間にわたって受けた授乳中のラットでは、乳汁組成の変化が観察された（Dostal et al. 1989）。ニッケルとして 6 mg/kg を投与された母動物の児の肝重量が減少した。これらの知見は、上記の試験で同腹児の体長および体重に見られた影響を説明するかもしれない。

(5) 免疫毒性

ニッケル塩は T 細胞系に影響を及ぼし、ラットおよびマウスのナチュラルキラー細胞の活性を抑制する（IPCS 1991）。ニッケルに暴露されたヒトリンパ球（Sikora & Zeromski 1995）

およびマウスの脾臓 (IPCS 1991) において、マイトジェン依存性のリンパ球刺激が抑制された。飲料水を通じて硫酸ニッケルに 180 日間暴露されたマウスにおいて、用量に関連してリポ多糖体に対する脾臓の増殖反応が低下することが観察された。最低用量 (ニッケルとして 44 mg/kg/day) では、胸腺重量の低下が観察されたが、ニッケルによって免疫抑制 NK 細胞活性または T 細胞マイトジェンに対する反応は誘発されなかった。

(6) 遺伝毒性

一般に、ニッケル化合物は細菌突然変異試験では不活性であるが、哺乳類細胞系では活性である (IPCS 1991)。哺乳類細胞を用いてニッケル依存性の病変が生じたすべての遺伝子突然変異試験において、細胞毒性があったと結論づけられた。

ヒト細胞系を含む哺乳類細胞系では、染色体ギャップ、染色体欠失、染色体再配列、DNA-たんぱく質の架橋形成、姉妹染色分体交換が報告されている。染色体異常はすべての染色体で起こるが、異質染色質の動原体領域で優先的に起こる (IPCS 1991, Rossman 1994)。

いくつかの実験系では、ニッケルイオンは他の突然変異誘発物質の効果を強めることが示されている。これは、DNA 修復を抑制するニッケルの能力によって説明されるかもしれない (Lynn et al. 1994, Rossman 1994)。

(7) 発がん性

実験動物でニッケルの発がん性を調べた研究は多数存在する (IARC 1990, Aitio 1995)。一般に、腫瘍はニッケル化合物を投与された部位に誘発される。たとえば、いくつかのニッケル化合物は注射部位肉腫を誘発する (Sunderman 1984)。最近になって、さまざまな系統のマウスの間で、注射部位肉腫の発生率に著しい差があることが報告された (Rodriguez 1996)。

ニッケル化合物の経口暴露後の発がん性については、限られた数の研究しかない。5 mg/L のニッケルを含有する飲料水に生涯にわたって暴露されたラットの腫瘍発生率は、対照のラットに比べて高くなかった (Schroeder et al. 1974)。同様に、飼料を通じて 5、50 または 125 mg/kg body weight/day のニッケルに暴露されたラットの生涯試験では、対照との間に腫瘍発生率の差は観察されなかった (Ambrose et al. 1976)。死亡率が高いうえに死因に関する情報が欠如しているため、この試験は、ニッケルへの経口暴露後の発がん性の評価と

いう点ではあまり価値がない。

(8) その他の影響

ウサギ、ニワトリおよびラットへのニッケルの非経口的投与ならびにウサギへのニッケルの経口投与は、高血糖症を誘発し、ラットのプロラクチン放出因子の濃度を下げる (IPCS 1991)。

マウスに 0、44、108、150 mg/kg/day の用量で硫酸ニッケルを 180 日間飲水投与したとき、骨髄系が影響を受けた (すなわち、骨髄細胞質の減少および用量に関連した骨髄増殖反応の低下) (Dieter et al. 1988)。この試験における LOAEL は、44 mg Ni/kg/day であった。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、ニッケル及びニッケル化合物の発がん性の証拠を次のように判定した (IARC 1990)。

硫酸ニッケル、ニッケル精錬業における硫化ニッケルと酸化ニッケルとの組み合わせ	ヒトにおける発がん性の証拠は十分
金属ニッケル、ニッケル合金	ヒトにおける発がん性の証拠は不十分
金属ニッケル、酸化ニッケル、水酸化ニッケル、結晶性硫化ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は十分
ニッケル合金、ニッケロセン*、ニッケルカルボニル、ニッケル塩類、ヒ化ニッケル、アンチモン化ニッケル、セレン化ニッケル、テルル化ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は限られている
三酸化ニッケル、無定形硫化ニッケル、チタン酸ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は不十分

注*) ビス(η -シクロペンタジエニル)ニッケル(II)

作業部会は、ニッケル化合物は標的細胞の重要な部位においてニッケルイオンを生成するという基本的な考え方によって支持された、疫学研究や実験動物での発がん性試験、何種類かの他の関連するデータを組み合わせた結果に基づいて、グループとしてのニッケル化合物について下記のような総合評価をした。

- ニッケル化合物..... グループ 1（ヒトに対して発がん性がある；carcinogenic to humans）
- 金属ニッケル..... グループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある；possibly carcinogenic to humans）

これら評価は、以下の知見に基づいている。

カナダ、ノルウェー、英国のニッケル精錬工場における職業的暴露に関するコホート調査により、肺と鼻腔にがんの誘発が認められている。これらは、主にニッケルマットあるいはニッケル銅マットの高温酸化工程中の暴露であり、主たる暴露物質は硫化物や酸化物など数種の不溶性ニッケル化合物である。

米国のウラン濃縮工場における金属ニッケル微粉末の取り扱い作業者を対象にした疫学調査では、肺がん死亡の統計的に有意な増加はなく、その他のがん死亡も統計的期待値と同程度であった。

ニッケル及びニッケル化合物の動物発がん性試験は次の通り報告されている。

試験物質	動物種	投与経路	試験結果
酸化ニッケル	マウス、ラット	筋肉内	局所肉腫誘発
	ラット	腹腔内	局所肉腫誘発
水酸化ニッケル	ラット	筋肉内	局所肉腫誘発
硫化ニッケル（結晶性） （無定形）	ラット	筋肉内	局所腫瘍誘発
	ラット	筋肉内	局所腫瘍なし
亜硫化ニッケル	マウス	皮下	肉腫誘発
	ラット	皮下	横紋筋肉腫、線維性組織球腫の誘発
硫酸ニッケル	ラット	筋肉内（反復）	局所腫瘍なし
	ラット	腹腔内	悪性腫瘍誘発
ニッケルカルボニル	ラット	静脈内	数器官に腫瘍を誘発
金属ニッケル	ラット、ハムスター	筋肉内（粉末）	肉腫誘発
	ラット	皮下埋め込み（ペレット）	肉腫誘発
	ラット	腹腔内	がん及び肉腫誘発
ニッケル合金	ラット	筋肉内（Fe-Ni 合金）	局所腫瘍なし
	ラット	腹腔内（合金粉末 2 種）	悪性腫瘍誘発
	ラット	皮下埋め込み（合金ペレット 1 種）	肉腫誘発

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版（WHO 2004）および第2版（WHO 1996）

ラットの2年間混餌投与試験結果に基づき、臓器相対重量に影響が認められなかった用量 5 mg/kg/day を NOAEL として不確実係数 1000（種差および個人差に 100、長期毒性と生殖への影響に関するデータが不足していること、および混餌摂取の吸収よりも空腹時の飲料水摂取のほうが吸収が高いことについて 10）を適用して TDI を 5 µg/kg/day とした（WHO 2004, 1996）。

〔参考〕

TDI の飲料水の寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.02 mg/L（端数処理値）と設定されている。この値は周産期死亡について不確定であることから暫定値と考える。

8.4 米国 EPA（IRIS）

（1）経口 RfD（U.S. EPA 1996）

影響（Critical Effect）	用量*	不 確 実 係 数 （UF）	修正係数 （MF）	参照用量 （RfD）
体重および臓器重量減少 （ラット 2 年間混餌投与試験：Ambrose et al. 1976）	NOAEL: 5 mg/kg/day （飼料中濃度 100 ppm） LOAEL: 50 mg/kg/day （飼料中濃度 1000 ppm）	300 **	1	2 × 10 ⁻² mg/kg/day

* ラットの飼料摂取量から飼料中濃度 1 ppm = 0.05 mg/kg/day と換算。

**種差 10 × ヒト感受性集団の保護 10 × 生殖試験（RTI 1987, Ambrose et al. 1976, Smith et al. 1990）が不十分なことによる 3

（2）発がん性分類（U.S. EPA 1994）

米国 EPA は、可溶性ニッケル塩としてのヒト発がん性の評価は行っていない。

〔ニッケル精錬粉塵や特定のニッケル化合物（ニッケルカルボニルや亜硫化ニッケル等）は評価がなされている。〕

参考文献

- ^{33W2a-1} Aitio A (1995) *Nickel and nickel compounds*. Stockholm, National Institute of Working Life, Nordic Council of Ministers, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of

Health Risks from Chemicals, 61 pp. (Arbete och hälsa 26)

- 2 ^{33W2a-3} Allenby CF, Goodwin BF (1983) Influence of detergent washing powders on minimal eliciting patch test concentrations of nickel and chromium. *Contact dermatitis*, 9:491-499
- 3 ^{33W2a-4} Ambrose AM et al. (1976) Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. *Journal of food science and technology*, 13:181-187
- 4 ^{33W2a-7} Bagot M et al. (1995) Oral desensitization in nickel allergy induces a decrease in nickel-specific T-cells. *European journal of dermatology*, 5:614-617
- 5 ^{33W2a-11} Casey CE, Robinson MF (1978) Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. *British journal of nutrition*, 39:639-646
- 6 ^{33W2a-15} Dieter MP et al. (1988) Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *Journal of toxicology and environmental health*, 24:356-372
- 7 ^{33W2a-16} Donskoy E et al. (1986) Hepatic toxicity of nickel chloride in rats. *Annals of clinical laboratory science*, 16:108-117
- 8 ^{33W2a-17} Dostal LA et al. (1989) Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk. *Toxicology and applied pharmacology*, 101:220-231
- 9 ^{33W2a-20} Foulkes EC, McMullen DM (1986) On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum *Toxicology*, 38:35-42
- 10 ^{33W2a-22} Gawkrödger DJ et al. (1986) Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *British journal of dermatology*, 115:33-38
- 11 ^{33W2a-23} Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O (1989) Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HI, Menné T, eds. *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc., pp. 9-35
- 12 ^{33W2a-25} Hindsén M, Christensen OB, Möller H (1994) Nickel levels in serum and urine in five different groups of eczema patients following oral ingestion of nickel. *Acta Dermato Venereologica*, 74:176-178
- 13 ^{33W2a-26} Hopfer SM, Fay WP, Sunderman FW Jr (1989) Serum nickel concentrations in hemodialysis patients with environmental exposure. *Annals of clinical laboratory science*, 19:161-167
- 14 ^{33W2a-30} Iscan M et al. (1995) Differential responses of hepatic monooxygenases and glutathione S-transferases of mice to a combination of cadmium and nickel. *Comparative biochemistry and physiology*, 111C:61-68
- 15 ^{33W2a-31} Ishimatsu S et al. (1995) Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. *Biological trace element research*, 49:43-52
- 16 ^{33W2a-34} Jacquet P, Mayence A (1982) Application of the *in vitro* embryo culture to the study of the mutagenic effects of nickel in male germ cells. *Toxicology letters*, 11:193-197
- 17 ^{33W2a-35} Jordan WP, King SE (1979) Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1:506-508
- 18 ^{33W2a-38} Lynn S et al. (1994) Glutathione can rescue the inhibitory effects of nickel on DNA ligation and repair synthesis. *Carcinogenesis*, 15:2811-2816

- 19 ^{33W2a-40} Marzouk A, Sunderman FW Jr (1985) Biliary excretion of nickel in rats. *Toxicology letters*, 27:65- 71
- 20 ^{33W2a-41} McNeely MD, Nechay MW, Sunderman FW Jr (1972) Measurements of nickel in serum and urine as indices of environmental exposure to nickel. *Clinical chemistry*, 18:992-995
- 21 ^{33W2a-42} Menné T, Christophersen J, Green A (1989) Epidemiology of nickel dermatitis. In: Maibach HI, Menné T, eds. *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp109-115
- 22 ^{33W2a-46} Nielsen GD et al. (1990) Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *British journal of dermatology*, 122:299-308
- 23 ^{33W2a-47} Nielsen GD, Andersen O, Jensen M (1993) Toxicokinetics of nickel in mice studied with the gamma-emitting isotope ⁵⁷Ni. *Fundamental and applied toxicology*, 21:236-243
- 24 ^{33W2a-48} Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected Danish population *Acta Dermato Venereologica*, 72:456-460
- 25 ^{33W2a-49} Nixon DE et al. (1989) Determination of serum nickel by graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman-effect background correction: values in a normal population and a population undergoing dialysis. *Analyst*, 114:1671-1674
- 26 ^{33W2a-51} Panzani RC et al. (1995) Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results *International archives of allergy and applied immunology*, 107:251-254
- 27 ^{33W2a-57} Rodriguez RE et al. (1996) Relative susceptibility of C57BL/6, (C57BL/6xC3H/He)F₁, and C3H/He mice to acute toxicity and carcinogenicity of nickel subsulfide. *Toxicology*, 107:131-140
- 28 ^{33W2a-59} Santucci B et al. (1988) Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element. *Contact dermatitis*, 19:202-205
- 29 ^{33W2a-60} Santucci B et al. (1994) Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after long prolonged oral administration. *Contact dermatitis*, 30:97-101
- 30 ^{33W2a-61} Sarkar B (1984) Nickel metabolism. In: Sunderman FW Jr, ed. *Nickel in the human environmen* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 367-384 (IARC Scientific Publications No. 53)
- 31 ^{33W2a-62} Schroeder HA, Mitchener M (1971) Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Archives of environmental health*, 23:102-106
- 32 ^{33W2a-63} Schroeder HA, Mitchener M, Nason AP (1974) Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. *Journal of nutrition*, 104:239-243
- 33 ^{33W2a-65} Severa J et al. (1995) Distribution of nickel in body fluids and organs of rats chronically exposed to nickel sulphate. *Human and experimental toxicology*, 14:955-958
- 34 ^{33W2a-67} Sjöwall P, Christensen OB, Möller H (1978) Oral hyposensitization in nickel allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 17:774-778
- 35 ^{33W2a-69} Smith MK et al. (1993) Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. *Environmental research*, 61:200-211
- 36 ^{33W2a-70} Solomons NW et al. (1982) Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemicallydefined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *Journal of nutrition*,

112:39-50

- 37 ^{33W2a-71} Sunderman FW Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman FW Jr, ed. *Nickel in the human environment*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp127-142 (IARC Scientific Publications No. 53)
- 38 ^{33W2a-72} Sunderman FW Jr et al. (1978) Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 43:381-390
- 39 ^{33W2a-73} Sunderman FW Jr et al. (1988) Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *American journal of industrial medicine*, 14:257-266
- 40 ^{33W2a-74} Sunderman FW Jr et al. (1989) Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 191:5-11
- 41 ^{33W2a-75} Tallkvist J, Wing AM, Tjälve H (1994) Enhanced intestinal nickel absorption in iron-deficient rats *Pharmacology & toxicology*, 75:244-249
- 42 ^{33W2a-76} Templeton DM, Xu SX, Stuhne-Sekalec L (1994a) Isotope-specific analysis of Ni by ICP-MS: applications of stable isotope tracers to biokinetic studies. *Science of the total environment*, 148:253-262
- 43 ^{33W2a-77} Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RF (1994b) Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Science of the total environment*, 148:243-251
- 44 ^{33W2a-78} Veien NK (1989) Nickel dermatitis. Its relationship to food and experimental oral challenge. In: Maibach HI, Menné T, eds. *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 165-178
- 45 ^{33W2a-80} Veien NK, Menné T (1990) Nickel contact allergy and nickel-restricted diet. *Seminars in dermatology*, 9:197-205
- 46 ^{33W2a-81} Velazquez SF, Poirer KA (1994) Problematic risk assessments for drinking water contaminants: selenium, aldicarb, and nickel. In: Wang RGM, ed. *Water contamination and health. Integration of exposure assessment, toxicology, and risk assessment*. New York, NY, Dekker, pp. 467-495 (Environmental Science and Pollution Control Series, Vol. 9)
- 47 ^{33W2a-82} Vyskocil A, Viau C, Cizková M (1994) Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Human & experimental toxicology*, 13:689-693
- 48 ^{33W2a-83} Webster JD et al. (1980) Acute nickel intoxication by dialysis. *Annals of internal medicine*, 92:631- 633
- 49 ^{33W2a-84} Whanger PD (1973) Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral contents in rats *Toxicology and applied pharmacology*, 25:323-331
- 50 ^{33w2a} WHO 1998. Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition, Addendum to Volume 2:1998.
- 51 ^{33IA} IARC 1990. Nickel and nickel compounds. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 49. Chromium, nickel and welding. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 257-445

1,2-ジクロロエタン (1,2-dichloroethane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003^{28a})

名称 : 1,2-ジクロロエタン、二塩化エチレン、エチレンジクロライド
CAS No. : 107-06-2
分子式 : $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ / $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$
分子量 : 98.96

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003^{28a})

名称 : 1,2-ジクロロエタン

物理的性状 :

- ・特徴的な臭気のある、無色の、粘稠な液体。空気、水分および光に暴露すると暗色になる。
- ・この蒸気は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性はある。
- ・地面あるいは床に沿って移動することがある。遠距離引火の可能性はある。
- ・流動、攪拌などにより静電気が発生することがある。

沸点 (°C) : 83.5

融点 (°C) : -35.7

比重 (水=1) : 1.235

水への溶解度 (g/100 mL) : 0.87

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 1.48

蒸気圧 (kPa) (20°C) : 8.7

相対蒸気密度 (空気=1) : 3.42

蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) (20°C) : 1.2

引火点 (C.C.) (°C) : 13

発火温度 (°C) : 413

爆発限界 (vol%) (空气中) : 6.2~16

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003^{28a}, WHO IPCS 1995²⁷)

用途 : 塩化ビニルの製造、エチレンジアミン、合成樹脂原料、フィルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品、イオン交換樹脂 (H4 専門委員会報告)
塩ビモノマー材料、エチレンジアミン、合成樹脂原料 (ポリアミノ酸樹脂)、フ

イルム洗浄剤、有機溶剤、混合溶剤、殺虫剤、医薬品（ビタミン抽出）、くん蒸剤、イオン交換樹脂

人への暴露は主に吸入で行われる。水への混入は工場廃水の流出等により生じるが、その後蒸発により速やかに除去される。1,2-ジクロロエタンは産業廃棄物処理場近くの地下水にも浸出する。水生生物または陸生生物における生物濃縮はないと考えられる（WHO IPCS 1995²⁷⁾。

(13901)

使用実績（H11）： 使用量： —
 生産量： 3,501,897 t
 輸出量： 686,778 t
 輸入量： 552,755,271 t

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003^{28a)}、内閣府食品安全委員会事務局資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.03 mg/L （WHO DWGL 3rd Ed）

0.004 mg/L （日本 水質管理目標）

* mg/L （Codex NMW）

0.03 mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.005 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level）

0 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level Goal）

0.003 mg/L （EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.0004 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003^{28a)}）

○水道統計

年度		測定 地点数	基準値 (0.004 mg/ℓ) に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	5,208	5,205	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,096	3,093	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	その他	816	816	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,519	5,519	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,049	3,049	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,169	1,169	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	6 / 36,848	1 / 4,677	2 / 5,199	1 / 5,233	1 / 5,470	0 / 5,516	0 / 5,545	1 / 5,208
浄水	0 / 38,376	0 / 5,142	0 / 5,420	0 / 5,386	0 / 5,606	0 / 5,599	0 / 5,704	0 / 5,519

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^{28a)})

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

1,2-ジクロロエタンは、ヒト (Luznikov et al. 1985¹⁶⁾) 及び実験動物の双方において、肺や皮膚、消化管を通して容易に吸収され、容易に分布するとみられる (WHO IPCS 1995²⁷⁾, IARC 1999¹³⁾)。1,2-ジクロロエタンは胎盤を通過し、職業暴露後のヒトの母乳に検出された (IARC 1999¹³⁾, WHO IPCS 1995²⁷⁾)。

利用可能なデータから、1,2-ジクロロエタンは二種の主要経路を通して代謝されることが示唆される。1つ目の経路は、シトクロム P-450 が介在した、2-クロロアセトアルデヒド

と 2-クロロエタノールへの飽和ミクロソーム酸化、それに続くグルタチオンとの抱合を伴う経路である。もう 1 つは、グルタチオンとの直接抱合による S-(2-クロロエチル)グルタチオンの生成を伴う経路で、これは非酵素的にグルタチオンエピスルホニウムイオンに変換される。このイオンは、蛋白質や DNA、または RNA との付加体を形成することがある。DNA 損傷は *in vitro* で P-450 経路により誘発されるが、いくつかの証拠から、グルタチオン抱合経路の方がおそらく P-450 経路より DNA 損傷の主な経路として重要であり、この代謝物の増加が高用量における 1,2-ジクロロエタンの毒性の原因となっている可能性がある (WHO 1998²⁸, IARC 1999¹³, ATSDR 2001¹)。

強制経口投与または吸入暴露したラットにおいて同定された主な尿中代謝物は、チオ二酢酸 (67～68%) 及びチオ二酢酸スルホキシド (26～29%) であり、排泄速度は速かった (Reitz et al. 1982²³)。

7.2 ヒトへの影響

ヒトにおける 1,2-ジクロロエタンの摂取や吸入による死亡は、循環不全及び呼吸不全に起因する。作業環境における反復暴露は、食欲不振や吐気、腹痛、粘膜刺激、肝・腎機能障害、神経疾患と関連付けられた (IARC 1999¹³)。

1 ppm 付近の濃度の 1,2-ジクロロエタンに暴露された労働者に、リンパ球姉妹染色分体交換の頻度の増加が報告されている (Cheng et al. 2000⁸)。

脳腫瘍についての 5 つのコホート研究 (Hogstedt et al. 1979¹², Austin & Schnatter 1983a³, Sweeney et al. 1986²⁵, Benson & Teta 1993⁵, Olsen et al. 1997²¹) 及び 1 つのネステッドケースコントロール研究 (Austin & Schnatter 1983b⁴) において、1,2-ジクロロエタンの潜在暴露を受けた労働者の発がんリスクが調べられた。リンパ管および造血器系がんの増加が 3 つの研究において、また胃がんの増加が 1 つの研究において観察され、また、膵臓がんの増加が 1 つの研究において観察された。すべてのコホート研究には複数の物質に対する潜在暴露を受けた労働者が含まれており、1,2-ジクロロエタンに関連したリスクの増加を調べることはできなかった (IARC 1999¹³)。

米国ニュージャージー州での疫学研究では、1,2-ジクロロエタンで汚染された公共飲料水への暴露と出生児の主要循環器障害（1 ppb 以下暴露に対する 1 ppb を越える暴露集団のオッズ比が 2 以上）や中枢神経系障害との間に関連があると報告された（Bove 1996⁶, Bove et al. 1995⁷）。また、Croen et al. (1997⁹) の研究では、1,2-ジクロロエタン汚染があった NPL 地区住民の子供の神経管の欠陥について、有意ではないがオッズ比の増加（1.7）があったとしている。これらの研究対象集団はまた、同時に多くの他の高レベルの有機汚染物質に暴露されていたため、ATSDR はこれら結果は注意して解釈しなければならないとしている（ATSDR 2001¹）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

1,2-ジクロロエタンの実験動物における急性毒性は中程度である。例えば、6、7.25 時間吸入暴露されたラットに対する LC₅₀ は、4,000 ～6,600 mg/m³ の範囲にあり、一方、ラットやマウス、イヌ、ウサギに対する経口 LD₅₀ は、413～2,500 mg/kg の範囲にあった（WHO IPCS 1995²⁷, WHO 1998²⁸）。

(2) 短期毒性試験

最大 150 mg/kg の 1,2-ジクロロエタンをコーンオイルに混ぜて週 5 回、2 週間強制経口投与した雄の Osborne-Mendel ラットにおいて、臓器重量または体重、組織学または臨床化学、及び血液学的パラメータに有意な変化は観察されなかった（Reitz et al. 1982²³）。実験動物数種における亜慢性試験の結果は、1,2-ジクロロエタン暴露の標的臓器は肝臓と腎臓であることを示している。しかし、これら試験のほとんどは、一般的に裏付け資料が不十分であったり、少数の動物を用いた検査項目が限られた試験であったため、信頼できる NOEL または LOEL を求めるための基礎として利用するには不十分であった（WHO 1998²⁸）。

49、82 mg/kg/day で 13 週間経口投与した F344/N、Sprague Dawley、Osborne-Mendel ラット（雌雄、各群 10 匹）において、相対肝重量の増加が観察された（NTP 1991²⁰）。

最高用量が 8,000 ppm（515～727 mg/kg/day 相当）の 1,2-ジクロロエタンの 13 週間の飲水投与試験では、雄の Fischer 344/N ラット（各群 10 匹）、または両性の Osborne-Mendel ま

たは Sprague-Dawley ラット（各群 10 匹）に毒性の組織学的証拠は認められなかった。雌の Fischer 344/N ラット（各群 10 匹）の腎臓には、わずかな組織学的損傷が観察された。Fischer 344 ラットに同等の用量（最大 480 mg/kg）を強制経口投与すると、飲水投与より毒性が強く、多くの死亡を引き起こした。しかし、強制経口投与試験では、肝臓または腎臓に対する組織学的損傷は観察されなかった（Morgan et al. 1990¹⁷, NTP 1991²⁰）。雌雄の F344/N ラットへの強制経口投与による 1,2-ジクロロエタンの NOEL は、死亡と前胃における病変に基づいて、雄が 120 mg/kg/day、雌が 150 mg/kg/day と設定された（WHO IPCS 1995²⁷）。飲水投与による用量は、生物学的に重要な毒性作用を起こすには十分に高いとは考えられなかった。飲水投与された B6C3F₁ マウスの NOEL は、腎臓病変に基づき雄で 780 mg/kg/day（2,000 ppm）、また死亡に基づき雌で 2,500 mg/kg/day（4,000 ppm）と考えられた（NTP^{1991 20}）。

10 日間の毒性試験において、1,2-ジクロロエタンを 10、30、100、300 mg/kg/day で、雌雄の Sprague-Dawley ラット（各群 10 匹）に強制経口投与した。高用量群の雄 8 例および雌の全例が死亡したが、血液学的または臨床化学的变化は観察されなかった。主な病理組織学的病変は、100 mg/kg/day 群における前胃の粘膜層と粘膜下組織層のわずかな多巣性ないしび慢性炎症であった。同じく雌雄の SD ラット（各群 10 匹）を用いた 37.5、75、150 mg/kg/day の 90 日間の強制経口投与試験においては、投与による死亡または肉眼病理所見における影響は観察されなかった。75、150 mg/kg/day 群において、軽微であるが有意な血液学的所見、および脳、腎臓、肝臓の相対重量の有意な増加が認められた（Daniel et al. 1994¹⁰）。

（3）長期毒性試験

1,2-ジクロロエタンをコーンオイルに混ぜて 95、299 mg/kg/day で 78 週間、強制経口投与した Osborne-Mendel ラット（投与群各群 50 匹）と B6C3F₁ マウスの群（投与群各群 50 匹）に、死亡率の有意な増加が報告された（NCI 1978¹⁹）。飼料中濃度 250、500 mg/kg（高用量で約 26～35 mg/kg/day 相当）の 1,2-ジクロロエタンを 2 年間混餌投与された雌雄のラット（系統不明、各群 18 匹）には、成長または生化学的指標への影響は観察されなかった（Alumot et al. 1976²）。

(4) 生殖・発生毒性試験

飼料中濃度 250、500 mg/kg の 1,2-ジクロロエタンを 2 年間、混餌投与した雌雄のラット（系統不明、各群 18 匹）において、雄の受精能または両性の生殖能力に及ぼす影響は認められなかった（Alumot et al. 1976²⁾）。0、5、15、50 mg/kg/day を飲水投与した雌雄の ICR Swiss マウスを用いた多世代生殖試験において、受胎率、妊娠率、哺育初期生存率、哺育率、児の生存率、体重増加で表した生殖への影響は認められなかった（Lane et al. 1982¹⁵⁾）。雌雄の ICR Swiss マウスに 1,2-ジクロロエタンを 0、5、15、50 mg/kg/day で飲水投与した試験において、胎児の内臓または骨格異常の出現率を指標とした時、統計的に有意な発生影響は観察されなかった（Lane et al. 1982¹⁵⁾）。

Sprague-Dawley ラットの妊娠 6～20 日に 1,2-ジクロロエタンを 1.2、1.6、2.0、2.4 mmol/kg/day で投与（最高用量＝240 mg/kg/day の強制経口投与、または最高濃度 1,200 mg/m³ で 1 日 6 時間の吸入暴露）したところ、胚／胎児毒性、胎児の成長における変化や催奇形性を引き起こさなかった。体重増加抑制で示される母動物毒性が、最高吸入用量及び 2 つの最高経口用量において観察された（Payan et al. 1995²²⁾, IARC 1999¹³⁾）。

(5) 免疫毒性試験

3 mg/kg/day 相当以上の 1,2-ジクロロエタンを 14 または 90 日間、飲水投与したマウスにおいて、抗体レベルへの影響及び細胞媒介反応への可逆的作用が見られた。

1,2-ジクロロエタンを 4.9 または 49 mg/kg/day で 14 日間強制経口投与した雌雄の CD-1 マウス（各群 10-12 匹）には、高用量において白血球数の有意な減少、および両用量において抗体産生細胞数の有意な減少と細胞性免疫の阻害が認められた。他の血液学的パラメータ、体重、または肝臓、腎臓、呼吸器系への影響は観察されなかった（Munson et al. 1982¹⁸⁾）。時間加重平均用量で 3、24、189 mg/kg/day の 1,2-ジクロロエタンを 90 日間、飲水投与した CD-1 マウス（各群 10-12 匹）には、血液学的、免疫学的パラメータや肝臓、腎臓、呼吸器パラメータへの有意な有害影響は見られなかった（Munson et al. 1982¹⁸⁾）。80 mg/kg/day の 1,2-ジクロロエタンを 5～7 週間、混餌投与したラット（系統不明）に、肝トリグリセリドの増加及び肝脂肪蓄積の 15%増加を含む肝臓の変化が観察された（Alumot et al. 1976²⁾）。

(6) 遺伝毒性試験

1,2-ジクロロエタンは、広い範囲のエンドポイントについて、多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で遺伝毒性のあることが一貫して実証された。

1,2-ジクロロエタンは、特に代謝活性化ありの条件下でネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) に変異原性を示し、不定期 DNA 合成や遺伝子突然変異を誘発し、*in vitro* で哺乳類細胞の DNA と付加体を形成する。1,2-ジクロロエタンは、報告されたラットとマウスのすべての *in vivo* 試験において、DNA と結合するとされている。1,2-ジクロロエタンはまた、キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) において体細胞突然変異や伴性劣性致死突然変異を誘発した (WHO IPCS 1995²⁷, WHO 1998²⁸)。

1,2-ジクロロエタンは、ヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP3A4、CYP2E1 及びエポキシド加水分解酵素をコードする cDNA を安定して発現するヒト MCL-5 細胞において、あるいは CYP2E1 の cDNA を含む h2E1 細胞において、主に動原体 (kinetochore) の染色 (異数性の指標) がされない小核を誘発した。CYP1A1 発現の遺伝情報を持つ AHH-1 細胞は、動原体非染色小核のみの頻度の増加を示した (Doherty et al. 1996¹¹)。

1,2-ジクロロエタンは、アルカリ性単細胞ゲル電気泳動法 (コメット法) により試験したマウスの 7 種類の臓器 (胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄) すべてにおいて、DNA 損傷を誘発した (Sasaki et al. 1998²⁴)。

(7) 発がん性試験

Osborne-Mendel ラット (雌雄、各群 50 匹) (時間加重平均で 47、95 mg/kg/day) 及び B6C3F₁ マウス (雌雄各群 50 匹) (時間加重平均で雄 97、195 mg/kg/day、雌 149、299 mg/kg/day) に 1,2-ジクロロエタンを週 5 日、78 週間、コーン油で強制経口投与したところ、両種に対して発がん性があると報告された (NCI 1978¹⁹)。雄ラットには、前胃の扁平上皮がん及び循環器系では血管肉腫の出現率に統計的に有意な増加が観察され、また雌ラットには、乳腺腺がんが統計的に有意な出現率の増加が示された。雌マウスには、乳腺腺がん及び子宮内膜間質のポリープまたは肉腫の出現率に統計的に有意な増加が見られ、また雌雄のマウスにおいて、肺胞／細気管支腺腫の出現率が増加した。

雄の B6C3F₁ マウス (各群 35 匹) に 1,2-ジクロロエタンを 835、2,500 mg/L (高用量は約

470 mg/kg/day に相当) で 52 週間、単独またはジエチルニトロソアミン投与によるイニシエーション後に飲水投与した試験 (Klaunig et al. 1986¹⁴) において、対照群と比較して肺および肝臓の腫瘍の出現率に増加は認められなかった。しかし、これは生涯試験ではなく、また対照群における自然発生腫瘍の出現率が高かった。さらに 1,2-ジクロロエタンは、飲水投与よりも強制経口投与の方が毒性が強いと考えられる (Munson et al. 1982¹⁸)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は 1,2-ジクロロエタンの発がん性については、ヒトにおいては不明確な証拠があり、実験動物については十分な証拠があるとしている。よって IARC は、1,2-ジクロロエタンをグループ 2B (ヒトに対して発がん性を示す可能性がある物質) に分類している (IARC 1999¹³)。

8.2 JECFA

JECFA は 1,2-ジクロロエタンは *in vitro*、*in vivo* の両方の試験系で遺伝毒性があり、また経口投与によりマウスおよびラットに発がん性があると結論した。よって ADI の設定はせず、1,2-ジクロロエタンを食物に用いてはならないとした (JECFA 1993^{13a})。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト (WHO 2003^{28a})

1,2-ジクロロエタンは実験動物に、比較的まれな血管肉腫を含む多くの型の腫瘍を統計的に有意に増加させることが示され、証拠の比較検討によっても、1,2-ジクロロエタンは遺伝毒性があることを示唆している。データから、1,2-ジクロロエタンは吸入の場合、効力が低いことが示唆される。NCI (1978¹⁹) の結果が多段階モデルで解析され、腫瘍発生率が 5% 増加する用量で表した発がん強度は 6.2~34 mg/kg/day と計算された。この値より安全マージンとして 50,000 倍低い値をとると、0.12~0.68 µg/kg/day になる (WHO 1998²⁸)。

[参考]

これら数値の低い方に対応したガイドライン値は、体重 60 kg の成人が 2L の水を飲むと仮定すると 4 µg/L (端数処理値) になる。異なる媒体間の配分がなされていないが、全体の暴露が変わると、安全マージンは減少したり増加したりするであろう。この値は、いくつかの機関により「本質的に無視できるリスク」(すなわち、遺伝毒性発がん物質で 10^{-5} ~ 10^{-6}) と考えられ

る値に相当する (WHO 1998²⁸⁾。

8.4 米国 EPA (IRIS) (U.S. EPA 1991²⁶⁾)

(1) 経口 RfD

評価なし。

(2) 発がん性

発がん性分類

米国 EPA は経口投与によるラットおよびマウスの数種類の腫瘍発生と、局所投与によるマウスの肺の乳頭腫の発生に基づき、1,2-ジクロロエタンをグループ B2 (ヒトに対して発がん性の可能性が高い: Probable human carcinogen) と分類した。

経口暴露によるリスク

EPA は雄の Osborne-Mendel ラットへの強制経口投与による悪性血管内皮腫発生の用量-反応データ (NCI 1978¹⁹⁾) に基づき、線形多段階法を用いて 1,2-ジクロロエタンの過剰発がんリスクの定量的評価を行った。

- ・ 経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $9.1 \times 10^{-2} / (\text{mg/kg/day})$
- ・ 飲料水ユニットリスク : $2.6 \times 10^{-6} / (\mu\text{g/L})$

外挿法: time-to-death analysis を用いた線形多段階モデル、過剰リスク

(ただし水中濃度が 4000 $\mu\text{g/L}$ を越える場合には、ユニットリスクは適当ではない可能性があるため適用すべきではない。)

- ・ リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度 ($\mu\text{g/L}$)
10^{-4} (1/10,000)	40
10^{-5} (1/100,000)	4
10^{-6} (1/1,000,000)	0.4

参考文献

- 1 ^{35T01} ATSDR; Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services
- 2 ^{35W3-2} Alumot E (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Food Cosmetics Toxicol* 14:105-110
- 3 ^{35W3-4} Austin SG & Schnatter AR (1983a) A cohort mortality study of petrochemical workers. *J Occup Med* 25:304-312
- 4 ^{35W3-5} Austin SG & Schnatter AR (1983b) A case-control study of chemical exposures and brain tumors in petrochemical workers. *J Occup Med* 25:313-320
- 5 ^{35W3-6} Benson LO & Teta MJ (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopoietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br J Ind Med* 50:710-716
- 6 ^{35W3-7} Bove FJ (1996) Public drinking water contamination and birth weight, prematurity, fetal deaths, and birth defects . *Toxicol Ind Health* 12(2):255-266
- 7 ^{35W3-8} Bove F, Fulcomer M & Klotz J (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850-862
- 8 ^{35W3-10} Cheng T, Chou P, Huang M, Du C, Wong R & Chen P (2000) Increased lymphocyte sister chromatid exchange frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutat Res* 470(2):109-114
- 9 ^{35T01-1} Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L et al. (1997) Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 8(4):347-354.
- 10 ^{35W3-12} Daniel FB, Robinson M, York RG & Condie LW (1994) Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol* 17:463-477
- 11 ^{35W3-15} Doherty A, Ellard S, Parry E & Parry J (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis* 11(3):247-274
- 12 ^{35W3-18} Hogstedt C, Rohlen O & Berndtsson BS (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br J Ind Med* 36:276-280
- 13 ^{35W3-19} IARC (1999) 1,2-Dichloroethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 501-529
- 13a ^{35J} JECFA 1993. JECFA Monographs No.752, dichloroethane, 1,2-, WHO Food Additives Series, No.30 on INCHEM.
- 14 ^{35W3-20} Klaunig JE, Ruch RJ & Pereira MA (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect* 69:89-95
- 15 ^{35W3-24} Lane RW, Riddle BL & Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 63:409-421

- 16 ^{35W3-26} Luznikov EA, Lisovik ZA & Novikovskaya TV (1985) Metabolism of 1,2-dichloroethane in human body after acute poisonings. *Forens Med Expert* 2:47-49 (in Russian)
- 17 ^{35W3-30} Morgan DL, Bucher JR, Elwell MR, Lilja HS & Murthy ASK (1990) Comparative toxicity of ethylene dichloride in F344/N, Sprague-Dawley and Osborne-Mendel rats. *Food Chem Toxicol* 28(12):839-845
- 18 ^{35W3-31} Munson AE, Sanders VM, Douglas KA, Sain LE, Kauffmann BM & White KL (1982) In vivo assessment of immunotoxicity. *Environ Health Perspect* 43:41-52
- 19 ^{35W3-32} National Cancer Institute (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare (NCI-CG-TR-55)
- 20 ^{35W3-33} NTP (1991) Toxicity studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) (CAS No. 107-06-2) in F344/N rats, Sprague Dawley rats, Osborne Mendel rats and B6C3F1 mice (drinking water and gavage studies). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Toxicology Program, NIH Publication No. 9 1-3 123
- 21 ^{35W3-34} Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, Chau M, Arceneaux TG, Cartmill JB, Ramlow JM & Boswell JM (1997) Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. *Occup Environ Med* 54:592-598
- 22 ^{35W3-35} Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet A, Fabry JP, Langonne I & Sabate JP (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-dichloroethane in rats. *Fundam Appl Toxicol* 28:187-198
- 23 ^{35W3-39} Reitz RH, Fox TR & Ramsey JC (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 62:190-204
- 24 ^{35W3-40} Sasaki Y, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su Y, Matsusaka N & Tsuda S (1998) Detection of in vivo genotoxicity of haloalkanes and haloalkenes carcinogenic to rodents by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res* 419(1-3):13-20
- 25 ^{35W3-42} Sweeney MH, Beaumont JJ, Waxweiler RJ & Halperin WE (1986) An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas chemical plant. *Arch Environ Health* 41:23-28
- 26 ^{35I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) (1991) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 27 ^{35W3-45} WHO IPCS (1995) 1,2-Dichloroethane (Second Edition) Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria, No.176)
- 28 ^{35W3-46} WHO (1998) 1,2-Dichloroethane. Geneva, World Health Organization (Concise International Chemical Assessment Document1)
- 28a ^{35W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. 1,2-Dichloroethane (chemical draft 2003/51).
- 29 ^{35MH} 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

(37)

1,1,2-トリクロロエタン (1,1,2-trichloroethane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003³¹)

名称： 1,1,2-トリクロロエタン

CAS No. : 79-00-5

分子式 : $C_2H_3Cl_3$ / $CHCl_2CH_2Cl$

分子量 : 133.4

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003³¹)

名称： 1,1,2-トリクロロエタン

物理的性状： 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点 (°C) : 114

融点 (°C) : -36

比重 (水=1) : 1.44

水への溶解性： 溶けない

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.35

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 2.5

相対蒸気密度 (空気=1) : 4.6

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 4.6

爆発限界 (vol% (空気中)) : 6~15.5

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003³¹)

用途： 油脂、ワックス、天然樹脂及びアルカロイドの溶剤

使用実績： 名称： 1,1,2-トリクロロエタン

使用量： —

生産量： —

輸出量： —

輸入量： —

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003³¹、内閣府食品安全委員会事務局資料)

水質基準値又はガイドライン値：

* mg/L (WHO DWGL 2nd / 3rd Ed.)

0.006 mg/L (日本 水質管理目標)

0.006 mg/L (日本 環境基準)

* mg/L (Codex NMW)

* mg/L (Codex BPW)

* mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))

* mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))

0.005 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level)

0.003 mg/L (EPA Maximum Contaminant Level Goal)

* mg/L (EU)

その他基準 (日本) :

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.0006 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水 (原水・浄水) での検出状況等 (厚生労働省 2003³¹)

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.006 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,207	5,206	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	997	997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,095	3,094	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他	816	816	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,519	5,518	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,002	1,002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,048	3,048	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,170	1,169	1	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	1 / 36,848	0 / 4,675	1 / 5,199	0 / 5,233	0 / 5,473	0 / 5,516	0 / 5,545	0 / 5,207
浄水	0 / 38,374	0 / 5,142	0 / 5,420	0 / 5,385	0 / 5,606	0 / 5,598	0 / 5,704	0 / 5,519

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 2003³¹⁾)

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

吸収

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトの吸収に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹⁾)。実験動物において入手できる唯一のデータでは、最大耐量 (MTD) に近い用量で、マウス (300 mg/kg) またはラット (70 mg/kg) に経口投与すると、その 81% が代謝され、少なくともこの量が吸収されたことを示している (Mitoma et al. 1985¹¹⁾)。これは、1,1,2-トリクロロエタンが、構造的に関連するハロカーボンのように動物の消化管からよく吸収され、おそらく同様に、ヒトの消化管からもよく吸収されることを示唆している (ATSDR 1989¹⁾)。

分布

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトまたは実験動物の分布に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹⁾)。唯一の研究では、実験動物に経口投与した結果、1,1,2-トリクロロエタンが肝臓に分布したことを示していた。この試験において、1,1,2-トリクロロエタンは (おそらく、肝臓により) 大量に代謝され、肝タンパクと結合していることも認められた。1,1,2-トリクロロエタンはまた、ヒトにおいても肝臓へ分布することがありうる (ATSDR 1989¹⁾)。

排泄

1,1,2-トリクロロエタンの経口暴露後におけるヒトの排泄に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹⁾)。この化学物質を経口投与 (Mitoma et al. 1985¹¹⁾) または腹腔内投与 (Yllner et al. 1971³⁰⁾) のいずれにおいても、排泄経路はラットおよびマウスで類似していることが示された。放射性標識化合物を投与したとき、呼気から 1,1,2-トリクロロエタンの約 7~10% が未変化のまま、3~7% が CO₂ として排出され、72~87% が尿中に代謝物として認められ、約 1% が糞中に排出され、1~3% が 48 時間後のラットおよびマウスのカーカスに残存して

いた。ヒトの排泄も、主として代謝物の尿中へ排出と考えられる (ATSDR 1989¹⁾。

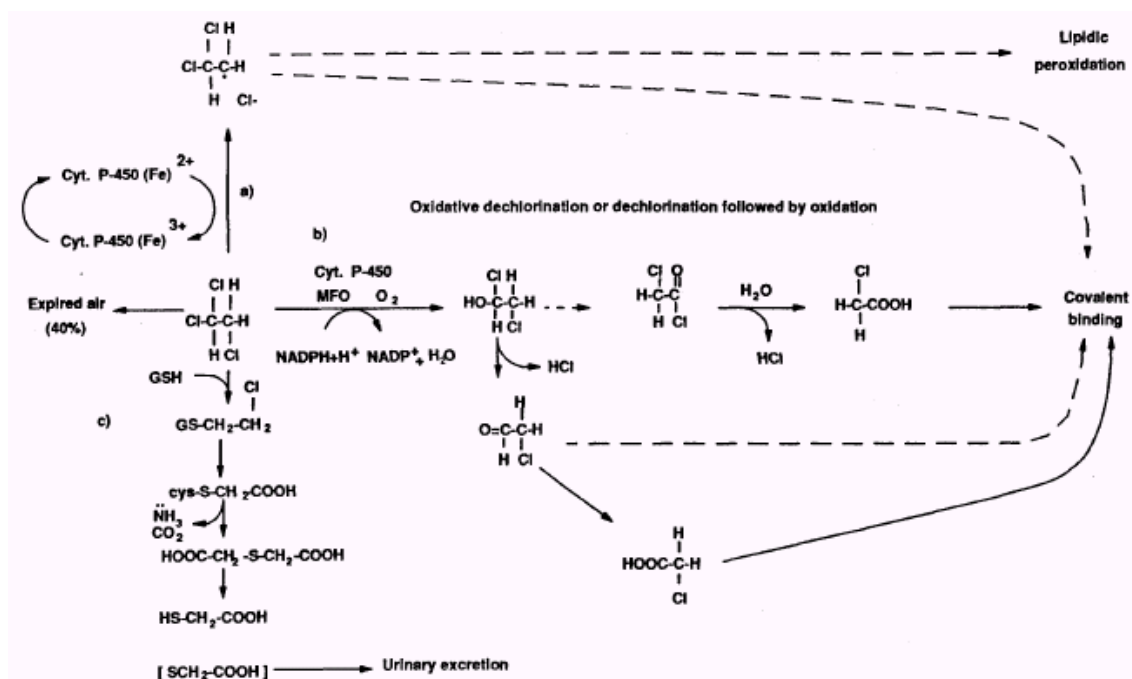
代謝

1,1,2-トリクロロエタンを経口暴露したときのヒトの体内動態 (代謝) に関する研究はなかった (ATSDR 1989¹⁾)。1,1,2-トリクロロエタンを強制経口投与したラットおよびマウスにおいて、高速液体クロマトグラフィーにより確認された主要代謝物は、クロロ酢酸、S-カルボキシメチルシステインおよびチオ二酢酸であった (Mitoma et al. 1985¹¹⁾)。それより初期の試験は、これらの 3 化合物が、腹腔内注射後の 1,1,2-トリクロロエタンの主要代謝物であることが報告されている (Yllner 1971³⁰⁾)。S-カルボキシメチルシステインおよびチオ二酢酸は、グルタチオン抱合後、1,1,2-トリクロロエタンから産生される。クロロ酢酸は、肝シトクロム P-450 によって形成される (Ivanetich & Van Den Honert 1981⁶⁾)。この反応は、塩化アシルを介して進行すると考えられている。シトクロム P-450 はまた、1,1,2-トリクロロエタンからフリーラジカルを産生することができる (Mazzullo et al. 1986⁹⁾)。これら提唱されている代謝経路を、図に示す。

塩化アシルおよびフリーラジカルは、タンパク質や核酸と結合することができる反応性代謝物であり、細胞毒性、変異原性、および発がん性が疑われている (Ivanetich & Van Den Honert 1981⁶⁾, Mazzullo et al. 1986⁹⁾, Xia & Yu 1992²⁹⁾)。他の代謝物は、1,1,2-トリクロロエタンに暴露したマウスおよびラットにおいて微量に認められるものであり、トリクロロ酢酸とトリクロロエタノールである (Ikeda & Ohtsuji 1972⁵⁾, Takahara 1986b²¹⁾, Yllner 1971³⁰⁾)。これらの化合物が、どのように生成されたかは明らかでない。Yllner (1971³⁰⁾) は、これらの化合物が用いられた 1,1,2-トリクロロエタン中の不純物由来の可能性を示唆した。

経口投与量の代謝率は、ラットとマウスで同等であったが (81%)、代謝された 1,1,2-トリクロロエタンの実際の量は、マウスにおいてははるかに多かった (Mitoma et al. 1985¹¹⁾)。1,1,2-トリクロロエタンは MTD で各動物種に投与され、マウスの投与量は 4.3 倍であった。マウスは、ラットよりも体内負荷量が高かったが、同じ率で代謝することができた。ラットよりも早い速度で、1,1,2-トリクロロエタンを代謝するマウス固有の能力は、1,1,2-トリクロロエタンの細胞毒性および発がん性に対するマウスの比較的高い感受性の一因かもしれない。ヒトにおける 1,1,2-トリクロロエタン代謝の速度が、マウスおよびラットにおける代謝速度に匹敵するかどうかは、不明である。しかし、ヒトにおける代謝は、おそらく

実験動物における代謝と量的に類似したものである（ATSDR 1989¹⁾。



Proposed Metabolic Pathway of 1,1,2-Trichloroethane. a) one-electron oxidation;
b) two-electron oxidation; c) detoxification step. --- supposed pathway; —proven pathway.
(from Mazzullo et al. 1986)

図 1,1,2-トリクロロエタンの代謝経路（ATSDR 1989¹⁾）

7.2 ヒトへの影響

報告無し

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性

報告されている 1,1,2-トリクロロエタンの LD₅₀ 値は、ラットの経口投与（原液）では 837 mg/kg（0.58 mL/kg）であった（Smyth et al. 1969¹⁹⁾。

マウスでは、水を溶媒とした場合の 1,1,2-トリクロロエタンの経口 LD₅₀ は雄 378 mg/kg、雌 491 mg/kg という報告がある（White et al. 1985²⁷⁾。死亡例には、肺に出血部位、出血によると思われる肝臓の蒼白化が認められ、死亡に関連したと考えられる。

イヌでは 722 mg/kg で死亡し、144～433 mg/kg での 5 頭では死亡は認められなかった（Wright & Schaffer 1932²⁸⁾。

(2) 短期毒性・長期毒性

コーン油中 1,1,2-トリクロロエタンを Osborne-Mendel ラットに時間加重平均で 46 または 92 mg/kg/day、B6C3F₁ マウスに 195 または 390 mg/kg/day で 78 週間経口投与した結果、呼吸器、循環器、消化管、肝臓、腎臓、脾臓および骨髄、筋骨格、皮膚および眼等の組織の病理組織学的検査では、非腫瘍性病変の増加は認められなかった (NCI 1978¹⁵)。

血液への影響

1,1,2-トリクロロエタンを Emulphor 中 38 mg/kg で CD-1 マウスに 14 日間強制経口投与した結果、血液への影響は認められなかった (White et al. 1985²⁷)。雄 0、4.4、46、305 mg/kg/day、雌 0、3.9、44、384 mg/kg/day 90 日間飲水投与した雄の CD-1 マウスに血液への影響は認められなかったが、3.9 mg/kg/day の低用量群以上の雌マウスに血液学的パラメータの変化が記録された (White et al. 1985²⁷)。これらのパラメータは、384 mg/kg/day 群におけるヘマトクリットおよびヘモグロビンの軽度の減少、全群に認められたが用量依存性でない血小板およびフィブリノーゲンの増加、ならびに高用量群での対照群と比較したときの白血球の増加 (ただし、この研究所における背景対照値よりわずかに高いのみ) 等である。用量相関性のある 44 mg/kg/day 群以上で有意であったプロトロンビン時間の減少も見られた。これらの変化は、マウスに対して明確に有害ではなかったため、この試験からは NOAEL (雄 305 mg/kg/day) のみを求めた (ATSDR 1989¹)。

肝臓への影響

1,1,2-トリクロロエタンを 90 日間飲水投与した雄マウスにおいて、肝臓グルタチオンが、46 mg/kg/day 群で 16%減少し、305 mg/kg/day 群では 28%減少し、また、血清トランスアミナーゼレベルは、いずれの投与群でも有意な増加はなかった (White et al. 1985²⁷)。同じ試験において、384 mg/kg/day 群の雌マウスでは、肝臓グルタチオンが 13%増加し、SGPT レベルは有意に上昇した。SGOT レベルは、3.9 mg/kg/day 以上の群の雌で増大したが、これは、用量依存性が明確でなかったため、化合物による影響と見なさなかった (ATSDR 1989¹)。この試験における肝臓影響の NOAEL は、雄の 4.4 mg/kg/day とされた (White et al. 1985²⁷)。この値は 4 mg/kg/day に丸められ、これに基づき、0.04 mg/kg/day の中期経口 MRL が算出された。この MRL は、水中濃度換算で 1.4 ppm に相当する (ATSDR 1989¹)。

腎臓への影響

コーン油中 1,1,2-トリクロロエタンを 72～505 mg/kg で単回経口投与したラットから採取した腎臓皮質薄片で、*in vitro* での低レベルの有機イオン取込みの有意な低下が見られた (Watrous & Plaa 1972a²⁶)。ただし、この試験では、用量 - 反応関係は明確でなかった。最大 2886 mg/kg で 1,1,2-トリクロロエタンを投与したマウスでは、結果はさらに一貫性を欠いたものであり、何度かの試験のさまざまな用量で有意な増加や減少が見られた (Watrous & Plaa 1972a²⁶)。したがって、この試験結果は、いずれの動物種においても根拠として用いられなかった。

(4) 免疫毒性

マウスにおける免疫系への影響は、Sanders と共同研究者 (Sanders et al. 1985¹⁷, White et al. 1985²⁷) により試験された。10%Emulphor 中最大 38 mg/kg で 1,1,2-トリクロロエタンを雄の CD-1 マウスに 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した結果、ヒツジ赤血球に対する液性または細胞性免疫反応に影響はなかった (Sanders et al. 1985¹⁷)。液性免疫反応は、脾臓においてヒツジ赤血球に対して産生された細胞を形成する IgM 抗体の数により測定された。脾臓と胸腺の重量は、投与によっても影響を受けなかった (White et al. 1985²⁷)。急性経口暴露後のマウスにおける免疫系への影響に関しては、38 mg/kg/day の NOAEL が、この試験から得られた。

長期試験において、CD-1 マウスを用いた 1,1,2-トリクロロエタンの 90 日間飲水投与試験が実施された (Sanders et al. 1985¹⁷, White et al. 1985²⁷)。雄は 4.4、4.6、305 mg/kg/day、雌は 3.9、44、384 mg/kg/day で暴露された。液性免疫反応は、脾臓中で生じたヒツジ赤血球に対する IgM 抗体産生細胞の数、血球凝集反応力価、およびリポ多糖に対する脾臓リンパ球反応で測定された (Sanders et al. 1985¹⁷)。脾臓における抗体産生細胞数には、投与による一貫した影響が認められなかった。384 mg/kg/day 群の雌マウスにおいて、抗体産生細胞数が有意に増加したが、免疫感作後 4 日のみであり、また、 10^6 細胞ベースで数えた場合のみであった。また、低用量群の雄マウスを数回測定することで有意な増加が認められたが、高用量群の雄では影響はなかった。血球凝集反応力価は用量依存性の低下を示し、雄の 46 mg/kg/day 群で有意であった。

ヒツジ赤血球に対する細胞性免疫反応は、Sanders et al. (1985¹⁷) が試験したいずれの群

においても、影響を受けなかった。遅延型過敏反応および膝窩リンパ節増殖反応が調べられた。他の免疫反応も評価された。305 mg/kg/day に暴露した雄の腹膜大食細胞では、ヒツジ赤血球を食する能力が有意に低下していた。この影響は雌には見られなかった。384 mg/kg/day 群の雌において、細網内皮系の固定大食細胞の機能活性が変化し、それは、ヒツジ赤血球脈管クリアランスの17%増加を示したが、雄には見られなかった。脾臓重量は、大部分の群において不変であったが、384 mg/kg/day に暴露した雌において増加した (White et al. 1985²⁷)。胸腺重量は、いずれの群においても影響されなかった。

この試験を基にして、中期経口投与試験における免疫系への影響の LOAEL として 44 mg/kg が選ばれ、また、NOAEL として 4.4 mg/kg/day が選ばれた。44 mg/kg/day の用量は、Sanders et al. (1985¹⁷) により、200 ppm の投与濃度から算出された。

コーン油中 1,1,2-トリクロロエタンをラットに 46、92 mg/kg/day、マウスに 195、390 mg/kg/day でそれぞれ 78 週間経口投与した結果、免疫系の臓器および組織に非腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。この試験は、脾臓、胸腺、およびリンパ節に対する光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査を含むものであるが、免疫毒性に関する特異的試験は行わなかったため、NOAEL 値は得られなかった (NCI 1978¹⁵)。

(5) 神経毒性

1,1,2-トリクロロエタンは、急性暴露した実験動物において神経系への影響を示した。水中 1,1,2-トリクロロエタンを 450 mg/kg 以上で単回経口投与したすべてのマウスでは、投与後 1 時間以内に鎮静した (White et al. 1985²⁷)。

マウスにおける運動障害の ED₅₀ (実験動物の半数に運動障害を発生させる量) は、水を溶媒として強制経口投与したとき 128 mg であった (Borzelleca 1983³)。影響のピークは、投与後 5 分以内に生じた。

イヌにおいて、1,1,2-トリクロロエタンを 289～722 mg/kg (媒体の特定なし) で投与したとき、12 分から 50 分後に傾眠状態、協調運動障害、および局所麻酔を生じた (Wright & Schaffer 1932²⁸)。

Kallman et al.の報告(1983⁷⁾)では、雄の CD-1 マウスに、3、10、30、100 mg/kg の 1,1,2-トリクロロエタンを水を溶媒として強制経口投与したとき、飲水中に添加したサッカリンに対し、用量依存性の有意な味覚嫌悪を示した。この影響における NOAEL は 30 mg/kg であり、LOAEL は 100 mg/kg であった。ED₅₀ は 32 mg/kg と算出された (Kallman & Kaempf 1984⁸⁾)。

1,1,2-トリクロロエタンを飲水投与した短期試験によって、神経学的影響は報告されていない。したがって、水溶液により強制投与され味覚嫌悪を生じた 100 mg/kg/day の用量 (Kallman et al. 1983⁷⁾)、および運動障害を生じた 128 mg/kg/day の用量 (Borzelleca 1983³⁾) は、それぞれ、525 ppm および 670 ppm の等価濃度に換算される。30 mg/kg/day の NOAEL に基づき、0.3 mg/kg/day の急性経口 MRL が算出された。この MRL は、水中等価 NOAEL 濃度 30 に変換されている (ATSDR 1989¹⁾)。

(6) 生殖・発生毒性

実験動物における 1,1,2-トリクロロエタンの経口投与試験は、有意な生殖・発生毒性を報告していない。Seidenberg et al.(1986¹⁸⁾)は、妊娠8日から12日にコーン油中 350 mg/kg/day で経口投与した ICR/SIM マウスにおいて、吸収同腹児数または1腹あたりの平均生存児数への影響は認められなかった。また、新生児生存率(%)にも影響は認められなかった。350 mg/kg/day の用量は、有意な母動物の体重減少および、最大で 10%の母動物死亡率をもたらすことが予想される最小の毒性用量であった。本試験で母動物の体重は影響を受けなかったが、若干の母動物の死亡が発生した。本試験から引き出された NOAEL は 350 mg/kg/day であった。

(7) 遺伝毒性

1,1,2-トリクロロエタンのネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験では、矛盾する結果が得られている。陽性の結果は TA100、TA104、TA97 株を用いた 1 試験のみで報告されている。1,1,2-トリクロロエタンは *Aspergillus nidulans* における染色体分離異常、および BALB/c-3T3 細胞の形質変換を誘発した。また、代謝活性化の有無にかかわらず 1,1,2-トリクロロエタンはヒト培養リンパ球での DNA 損傷を引き起こし、代謝活性化なしでの小核を引き起こした。1,1,2-トリクロロエタンをラットおよびマウスに in

vivo で投与した後に、DNA、RNA との結合、肺、肝臓、胃の蛋白質への結合が認められた。

in vivo で投与されたマウス肝に強い S 期の誘導が認められたが、マウスおよびラットに不定期 DNA 合成は認められなかった (IARC 1999⁴⁾)。 (表に実験結果まとめを示す。)

表 1,1,2-トリクロロエタンの遺伝毒性影響 (IARC 1999⁴⁾)

試験系	エンドポイント	結果 ^a		用量 ^b (LED または HID)	出典
		代謝活性化有	代謝活性化無		
<i>Salmonella typhimurium</i>	正突然変異 (Ar2 試験)	—		500	Roldan-Arjona et al. 1991
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	— ^c	—	4000	Barber et al. 1981
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	+	—	5	Stobel & Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA100	復帰突然変異	— ^d	—	NG	Mersch-Sunderman 1989
<i>S. typhimurium</i> TA102	復帰突然変異	— ^c	—	NG	Mersch-Sunderman 1989
<i>S. typhimurium</i> TA104	復帰突然変異	—	+	5	Stobel & Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA1535	復帰突然変異	—	—	3000	Rannug et al. 1978
<i>S. typhimurium</i> TA1535	復帰突然変異	— ^c	—	4000	Barber et al. 1981
<i>S. typhimurium</i> TA98	復帰突然変異	— ^c	—	4000	Barber et al. 1981
<i>S. typhimurium</i> TA98	復帰突然変異	—	—	500	Stobel & Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA98	復帰突然変異	— ^d	—	NG	Mersch-Sunderman 1989
<i>S. typhimurium</i> TA97	復帰突然変異	+	+	5	Stobel & Grummt 1987
<i>S. typhimurium</i> TA97	復帰突然変異	— ^d	—	NG	Mersch-Sunderman 1989
<i>Aspergillus nidulans</i> P1	乗換え	—	NT	1000	Crebelli et al. 1988
<i>A. nidulans</i> P1	異数体	+	NT	1000	Crebelli et al. 1988
BALB/c-3T3 細胞	細胞形質転換	(+) ^c	NT	25	Tu et al. 1985
ヒト培養リンパ球	DNA 損傷	+	+	333	Tafazoli & Kirsch-Volders 1996
ヒト培養リンパ球	小核試験	(+)	—	133	Tafazoli & Kirsch-Volders 1996
<i>in vivo</i>					
Fischer 344 ラット肝細胞	不定期 DNA 合成	—		1000 po×1	Mirsalis et al. 1989
B6C3F1 マウス肝細胞	不定期 DNA 合成	—		1000 po×1	Mirsalis et al. 1989
BALB/c マウス肝,腎,肺,胃	DNA への結合 (共有結合)	+		0.8 ip×1	Mazzullo et al. 1986
Wistar ラット肝,腎,肺,胃	DNA への結合 (共有結合)	+		0.8 ip×1	Mazzullo et al. 1986
BALB/c マウス肝,腎,肺,胃	RNA/タンパクへの結合	+		0.8 ip×1	Mazzullo et al. 1986
Wistar ラット肝,腎,肺,胃	RNA/タンパクへの結合	+		0.8 ip×1	Mazzullo et al. 1986
マウス肝細胞	S 期合成誘導	+		500 po×1	Mazzullo et al. 1986

^{a)} +: 陽性, (+): 弱い陽性, —: 陰性, NT: 試験せず

^{b)} LED: lowest effective dose, HID: highest effective dose (*in vitro*: µg/mL, *in vivo*: mg/kg/day)
NG: not given, po: 経口投与, ip: 腹腔内投与

^{c)} 密閉容器使用 ^{d)} 密閉容器使用で陰性. 標準の試験法またはスポットによる.

(8) 発がん性

コーン油中 1,1,2-トリクロロエタンを 46 または 92 mg/kg/day の投与量で週 5 日、78 週間経口投与したとき、雌雄の Osborne-Mendel ラットの腫瘍発生に有意な増加はなかった (NCI 1978¹⁵)。B6C3F₁ マウスでは、コーン油中 195 または 390 mg/kg/day の投与量で週 5 日、78 週間経口投与したとき、雌雄のマウスの肝細胞がんの発生率において、用量依存性の有意な増加が認められた (NCI 1978¹⁵)。これらのがんは、無処置対照群の雄で 12%、溶媒対照群の雄で 10%、低用量群の雄で 37%、および高用量群の雄で 76%に認められた。また、これらのがんは、無処置対照群の雌では 10%、溶媒対照群の雌で 0%、低用量群の雌で 33%、および高用量群の雌で 89%に認められた。さらに、390 mg/kg/day 群で雌雄のマウスに副腎褐色細胞腫の発生率が有意に増加した。これらの病変は対照群や低用量群には見られなかったが、高用量群の雄で 17%、高用量群の雌で 28%に発生した。この試験の価値は、期間が 78 週間と比較的短いこと、および優良試験所指針 (GLP) の施行前の試験であることから信頼性が低い。最小発がん量 (Cancer Effect Level: CEL) は 195 mg/kg/day であった (ATSDR 1989¹⁾)。

雌雄の Sprague-Dawley ラット (各群 50 匹) に DMSO に溶解した 1,1,2-トリクロロエタンを動物あたり 15.37 または 46.77 μ mol (2.05、6.24 mg)、週 1 回、2 年間皮下投与した結果、無処置対照群と比較して、雌雄の高用量群で臓器向性のない肉腫の合計数が増加した (Norpoth et al. 1988¹⁴)。[IARC (1999⁴) では、出典は明記していないが、SD ラットの 2 年間皮下投与試験の結果について、「腫瘍発生率の増加はなかった」と判断している。]

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、1,1,2-トリクロロエタンの発がん性に関する疫学データはなく、実験動物での証拠*は限られているとして、1,1,2-トリクロロエタンの発がん性をグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない : not classifiable as to its carcinogenicity to humans) に分類した (IARC 1999⁴)。

*雌雄の B6C3F₁ マウスおよび OM ラットの 2 年間経口投与試験 [出典の記載がないが NCI (1978¹⁵) と思われる]、SD ラットの 2 年間皮下投与試験結果 [出典明記なし]。

8.2 JECFA

評価書なし。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

ガイドライン値なし。(～第3版)

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1995²⁵)

影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
血清生化学値 マウス亜慢性飲水投与試験 (White et al. 1985 ²⁷ , Sanders et al. 1985 ¹⁷)	NOAEL: 20 mg/L (飲水中) (雌 3.9 mg/kg/day) LOAEL: 200 mg/L (飲水中) (44 mg/kg/day)	1000 **	1	4×10^{-3} mg/kg/day

** 種差×個人差×中期間の試験結果から生涯への外挿 (10)

(2) 発がん性 (U.S. EPA 1994²⁵)

発がん性分類

米国 EPA は、ヒトの発がん性データがなく実験動物での限られた証拠〔1 系統のマウス (B6C3F₁) での肝細胞がんおよび副腎褐色細胞腫が認められ、ラットでは発がん性が認められていないこと〕により、1,1,2-トリクロロエタンを「グループ C」(ヒトに対して発がんの可能性がある : possible human carcinogen) に分類した。さらに、1,1,2-トリクロロエタンは、ヒトに対して発がんの可能性の高い物質である 1,2-ジクロロエタンと構造的に関連があるとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は B6C3F₁ マウスを用いた 1,1,2-トリクロロエタンの経口投与試験 (NCI 1978¹⁵) の肝細胞がんのデータに基づいて、線形多段階法により過剰発がんリスクの定量的評価を行った。

- ・ 経口傾斜係数 (Oral Slope Factor) : $5.7 \times 10^{-2} / \text{mg/kg/day}$
- ・ 飲料水ユニットリスク : $1.6 \times 10^{-6} / \mu\text{g/L}$

- ・ リスクレベルと飲料水中濃度

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	60 µg/L
10^{-5} (1/100,000)	6 µg/L
10^{-6} (1/1,000,000)	0.6 µg/L

参考文献

- ^{37T} ATSDR. 1989. Toxicological Profile for 1,1,2-trichloroethane. U.S. Department of Health and Human Services, Public ad5 0 03(e)-1(partm)13(e)-1(n) 0.H/tmrtmenn Agencyln Tox(e)Subssum..143

- 15 ^{37T-126} NCI. 1978. Bioassay of 1,1,2-trichloroethane for possible carcinogenicity. Report. ISS DHEW/PUB/NIH-78-1324. NCI-CG-TR-74. PB-283337.
- 17 ^{37T-155} Sanders VM, White KL Jr, Shopp GM Jr, et al. 1985. Humoral and cell mediated immune status of mice exposed to 1,1,2-trichloroethane. *Drug Chem Toxicol* 8:357-372.
- 18 ^{37T-160} Seidenberg JM, Anderson DG, Becker RA. 1986. Validation of an in vivo developmental toxicity screen in the mouse. *Teratogen Carcinogen Mutagen* 6:361-374.
- 19 ^{37T-169} Smyth HF, Jr, Carpenter CP, Weil CS, et al. 1969. Range-Finding Toxicity Data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J* 30:470-476.
- 21 ^{37T-T1} Takahara K. 1986b. Experimental study on toxicity of trichloroethane. II. 1,1,1- and 1,1,2-trichloroethane in expired air and in urine of mice. *Okayama Igakkai Zasshi* (Japanese). 98: 1091-1097.
- 25 ^{37I} U.S. EPA (Environmental Protection Agency) 1994/1995. Integrated Risk Information System (IRIS). 1,1,2-Trichloroethane (CASRN 79-00-5) Oral RfD Last Revised 02/01/1995, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 02/01/1994, Washington, DC. Available online at <http://www.epa.gov/iris/>
- 26 ^{37T-205} Watrous WM, Plaa GL. 1972a. Effect of halogenated hydrocarbons on organic ion accumulation by renal cortical slices of rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 22:528-543.
- 27 ^{37T-209} White KL Jr, Sanders VM, Barnes DW, et al. 1985. Toxicology of 1,1,2-trichloroethane in the mouse. *Drug Chem Toxicol* 8:333-356.
- 28 ^{37T-214} Wright WH, Schaffer JM. 1932. Critical anthelmintic tests of chlorinated alkyl hydrocarbons and a correlation between the anthelmintic efficacy, chemical structure and physical properties. *Am J Hyg* 16:325-426.
- 29 ^{37N-C5, 37IA99-10} Xia L & Yu T. 1992. Study of the relationship between the hepatotoxicity and free radical induced by 1,1,2-trichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in rat. *Biomedical and Environmental Science*. 5 303-313.
- 30 ^{37T-215} Yllner S. 1971. Metabolism of 1,1,2-trichloroethane-1,2-(14)C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 30:248-256.
- 31 ^{37MH} 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

トルエン (toluene)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003²⁷⁾)

名称： トルエン (別名メチルベンゼン)

CAS No. : 108-88-3

分子式： $C_6H_5CH_3/C_7H_8$

分子量： 92.1

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003²⁷⁾)

名称： トルエン

物理的性状： 特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点 (°C) : 111

融点 (°C) : -95

比重： 0.87

水への溶解性： 溶けない

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.69

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 2.9

相対蒸気密度 (空気=1) : 3.2

20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度 (空気=1) : 1.06

引火点 (°C (C.C.)) : 4

発火温度 (°C) : 480

爆発限界： 1.1~7.1 vol% (空气中)

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003²⁷⁾)

用途：染料、香料、火薬、有機顔料等の合成原料及びベンゼン原料として使用。(H4 専門委員会報告監視項目)

線量、香料、火薬 (TNT)、有機顔料、合成クレゾール、甘味料、漂白剤、TDI (ポリウレタン原料)、テレフタル酸、合成繊維、可塑剤などの合成原料、ベンゼン及びキシレン原料、石油精製、医薬品、塗料*・インキ溶剤 (13901)

*：水道管内面塗装等により水道水への混入要因の一つとなる。

使用実績：名称： トルエン

使用量： —
 生産量： 1,487,986 t
 輸出量： 15,375,002 t
 輸入量： 45,549,522 t

4. 現行規制等（内閣府食品安全委員会事務局調べ）

水質基準値又はガイドライン値：

0.07 mg/L（暫定）（WHO DWGL）

0.02 mg/L（日本 水質管理目標）

* mg/L（Codex NMW）

0.07 mg/L（Codex BPW）

* mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

1 mg/L（EPA Maximum Contaminant Level）

1 mg/L（EPA Maximum Contaminant Level Goal）

その他基準（日本）：

薬品基準×、資機材基準×、給水装置基準×、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003²⁷⁾）

○監視項目調査

年度		測定 地点数	指針値(0.6 mg/ℓ)に対して										
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過
H12	原水	1,397	1,397	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	757	757	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	38	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	602	602	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	334	334	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	165	165	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	11	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	158	158	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

(指針値の超過状況)

	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 / 7,139	/	/	0 / 1,449	0 / 1,457	0 / 1,505	0 / 1,331	0 / 1,397
浄水	0 / 1,450	/	/	0 / 256	0 / 272	0 / 299	0 / 289	0 / 334

注) 合計の欄の測定地点数は5年間の延べ地点数である。

(監視項目の測定結果)

6. 測定手法 (厚生労働省 2003²⁷⁾)

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。

通知に記載された PT-GC-MS 法、HS-GC-MS 法及び PT-GC 法により、それぞれ 0.0001 mg/L、0.0001 mg/L 及び 0.001 mg/L にて CV20%を満たすことができる。(上水試験方法)

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

ヒトでは、経口摂取後のトルエンはおそらく完全に消化管から吸収される。動物では、この化合物は体内に迅速に分布し、組織への分布は吸入暴露でも経口投与でも同程度である。625 mg/kg のトルエンを摂取した後に死亡したヒトでは、摂取後の化合物は肝臓で最も濃度が高く、続いて脾臓、脳、心臓、血液、脂肪の順であった (ATSDR 2000^{2a})。トルエンはヒトおよび動物において、肝臓のミクロソーム mixed-function oxidase 系によりベンジルアルコールに迅速に転換され、続いて安息香酸となってグリシンまたはグルクロン酸と抱合し、馬尿酸またはグルクロン酸ベンゾイルとして尿中に排泄される。また、少量ではあるが *o*-クレゾールおよび *p*-クレゾールに代謝される。肺では、再吸収されたトルエンの一部が変化せずに排泄される (ATSDR 2000^{2a}, Van der Heijden et al. 1988²³)。

7.2 ヒトへの影響

入手可能なデータは、事実上すべてがトルエンの吸入暴露に関するものである。急性暴露で最もよく見られる影響は、中枢神経系の障害および粘膜に対する刺激性である。最も感受性の高い影響は疲労と嗜眠で、375 mg/m³ で認められるが、150 mg/m³ では認められな

い。トルエンの長期暴露による毒性影響も基本的に同じである。経口および吸入経路での管理された (controlled) 長期研究は、これまで行われていない (ATSDR 2000^{2a}, WHO (IPCS) 1985²⁴, Andersen et al 1983²)。

トルエンに職業暴露されたヒトの末梢リンパ球で染色体異常または姉妹染色分体交換の頻度が上昇するかどうかを調べた試験では明確な結果は得られていない (IARC 1990¹⁵, WHO (IPCS) 1985²⁴) が、最近の研究では *in vitro* または *in vivo* で暴露したヒトリンパ球における染色体異常誘発性の証拠は見られていない (Richer et al. 1993¹⁹, Zarani et al. 1999²⁶)。ヒトの集団がトルエンだけに暴露した場合のがん発生に関する疫学的研究はない (ATSDR 2000^{2a})。1925 年から 1985 年までの期間にトルエンに暴露した輪転グラビア印刷工に関する研究 (測定結果によれば、1940 年代および 1950 年代にはトルエン濃度が 450 ppm だったが、1980 年代中頃にはその濃度が 30 ppm に低下した) では、がんの一貫した増加を示さなかった (Svensson et al. 1990²¹)。

妊娠中にトルエンを乱用した母親の子供に先天性奇形が生じることが報告されているが、この場合の暴露量は極めて高いものである。Bukowski (2001³) はより低い濃度での影響の有無を明らかにするために、トルエンの職業暴露による生殖への影響を調べた疫学的研究 (自然流産 : 6 件、先天性奇形 : 2 件、受精/受胎能低下 : 3 件) のレビューを行った。自然流産に関する研究は 1 件を除いて母親の暴露によるもので、5 件の高暴露グループに自然流産の増加を報告しており、統計学的に有意な連関を報告しているものは 3 件であった。先天性奇形に関する研究はいずれも奇形の増加を報告していたが、統計学的に有意であったのは、1 件であった。受精/受胎能に関する研究は、母親が暴露を受けている場合に受精/受胎能の低下を報告していたが、暴露量との間に用量-依存性を認めていない研究もあり、統計学的に有意であったのは 1 件のみであった。著者らはこれらの疫学的研究のバイアス (被験者の選択バイアス、記憶バイアス、交絡) および統計学的限界について検討し、受精/受胎能に関する研究はトルエンの健康影響について有用な情報を示していないとしている。また、先天性奇形との間に統計学的に有意な連関を示している研究では他の化学物質への同時暴露があるため、限定的な情報しか与えないとした。自然流産に関する研究では、母親の暴露と自然流産の増加に有意な連関を報告している研究が 2 件あり、うち 1 件では、暴露濃度は 50 ppm 以上であることが示唆されていた。しかし、選択バイ

アスの存在は否定できなかった。全体として著者は、これらの疫学的研究は「仮説を作る」レベルのものであり、因果関係や影響濃度を示すものではないと結論している（Bukowski 2001³⁾）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

トルエンの急性経口毒性は低く、幼若から成獣ラットの LD₅₀ の範囲は 2.6～7.5 g/kg である（NTP 1990¹⁷⁾）。トルエンはウサギの皮膚に軽度～中等度の刺激性を示す（RTECS 2004^{19a)}）。モルモットを用いた最近の試験では、100%のトルエンは皮膚刺激性を示したが、50%溶液では刺激性を示さなかった（NOTOX 1996¹⁸⁾）。この試験では、Maximisation test（EU ガイドライン B6）を用いて皮膚感作性の評価も行い、トルエンは皮膚感作性物質ではなかった。GLP 適用 OECD ガイドライン 405 の急性眼刺激性/腐食性試験（Exxon 1995⁹⁾）により、ウサギの眼にトルエンを直接点眼したところ、軽度の刺激性を示した（Exxon 1995⁹⁾, RTECS 2004^{19a)}）。

(2) 短期毒性試験

ほとんどのトルエンの短期試験は吸入暴露試験である。経口投与の試験はほとんど実施されておらず、WHO は評価に用いるのはトルエンの吸入慢性毒性試験の予備的試験として実施された 1 試験だけとしている。この試験では雌雄各群 10 匹の F344 ラットおよび B6C3F₁ マウスに 0、312、625、1250、2500、5000 mg/kg のトルエンを週 5 日、13 週にわたって強制経口投与した（NTP 1990¹⁷⁾）。病理組織学的検査は、0、2500、5000 mg/kg 群および投与終了前に死亡した全ての動物について行った。ラットでは、5000 mg/kg 群のすべての動物が投与 1 週目で死亡した。最も感受性の高い影響は肝および腎の重量増加で、雄で 625 mg/kg 以上、雌で 1250 mg/kg 以上の群で認められた。2500 および 5000 mg/kg 群の病理組織学的検査では変化は認められなかった。1250 および 2500 mg/kg 群では、海馬体の歯状回およびアンモン角における神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響が認められた。絶対および相対腎重量の増加（病理組織学的変化なし）に基づき、WHO はこのラットを用いた試験の NOEL は 312 mg/kg と判断した（WHO 2003²⁵⁾）。マウスでは、相対肝重量の増加が最も感受性の高い影響であった。雌では最低用量の 312 mg/kg で相対肝重量の増加が見られたが、病理組織学的な変化はなく、適応反応である可能性が高い（NTP 1990¹⁷⁾）。

高用量群では神経毒性を示す一般状態の変化が認められ、数匹の動物では心筋変性が認められた。

一方、ATSDR (2000^{2a}) は下記の短期試験を中期経口暴露の最小リスクレベル (minimal risk level, MRL) の設定に用いている。

Hsieh et al. (1990^{13a}) は雄 CD-1 マウス (各群 5 匹) に 0、20、100、500 mg/L (0、5、22、105 mg/kg/day 相当) のトルエンを 28 日にわたり飲水投与した。投与後、マウスの脳を 6 つの部分 (視床下部、延髄、小脳、線条体、大脳皮質、中脳) にわけ、各部分のノルエピネフリン (NE)、ドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT) レベルおよびそれぞれの代謝物である、バニルマンデリン酸 (VMA)、ホモバニリン酸 (HVA)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) レベルを調べた。視床下部においては、いずれの用量レベルでも NE、DA、5-HT レベルが有意に増加しており、22 mg/kg/day で最も顕著であった。代謝物のレベルにも同様の傾向が認められた。線条体では、22、105 mg/kg/day 用量群で、DA、5-HT および VMA レベルが有意に増加していた。延髄では、5-HT が 22、105 mg/kg/day 群で有意に増加しており、NE、VMA、5-HIAA レベルは 22 mg/kg/day 群でのみ有意な増加を示した。中脳では、NE のみが増加していた。この試験より、ATSDR は LOAEL を 5 mg/kg/day と判断している。

トルエン 1.0 mL/kg/day (トルエンの密度 0.876 から、876 mg/kg/day 相当) を 8 週間にわたって強制経口投与した雄の Sprague-Dawley ラットにおける内耳神経毒性が報告されている (Sullivan et al. 1997²⁰)。投与群では内耳の有毛細胞の減少が認められ、NOAEL は決定できなかった。吸入暴露による多数の試験では、ラットにおける蝸牛の病変および聴力低下が報告されている (Campo et al. 1997⁶, Lataye et al. 1997¹⁶)。

(3) 長期毒性試験

トルエンの経口投与による長期毒性試験は実施されていない。Van der Heijden ら (1988²³) のレビューではラットの吸入暴露試験 (1 日 6 時間、週 5 日暴露) において対照群と比較して投与群に認められた唯一の有意な変化は、血液中のヘマトクリット値 (赤血球容積率) の減少であり、380 および 1100 mg/m³ では観察されたが、110 mg/m³ では観察されなかったとしている (Van der Heijden et al. 1988²³)。NTP (1990¹⁷) で実施された F344/N ラ

ットおよび B6C3F₁ マウスへの 2 年間の吸入暴露試験（雌雄各群 50 匹、0、600、1200 ppm での 1 日 6 時間、週 5 日暴露）では、ラットにおいて対照群を含むほとんど全ての動物で腎障害が認められ、障害の程度は暴露群がわずかに高かった。また、1200 ppm 群において嗅上皮および鼻粘膜への影響が認められたが、その他トルエン暴露に起因する非腫瘍性影響は報告されていない。

(4) 生殖・発生毒性試験

経口暴露によるトルエンの生殖毒性試験は実施されていないようである（ATSDR）。NTP が実施した 13 週間の経口暴露試験では 1250 および 2500 mg/kg/day に暴露された雄マウスで精巣の相対重量の増加が認められたが、312～2500 mg/kg/day に暴露されたラットおよび雌マウスでは前立腺、精巣、子宮、卵巣の重量および組織に影響は認められなかった（NTP 1990¹⁷）。トルエンの吸入経路での試験では、トルエンの交配や受精に対する影響を示す証拠は得られていない（ATSDR）。NTP が行ったラットを用いたトルエンの吸入暴露による 15 週間の用量設定試験（0、100、625、1250、2500、3000 ppm で 1 日 6 時間、週 5 日、計 65 回暴露）でも、精子の形態検査結果にも膣の細胞検査結果（発情周期）にも影響は生じなかった（NTP 1990¹⁷）。

トルエンの吸入暴露による発生毒性を調べるために、標準ガイドラインでの最高濃度である 3000 ppm までの吸入発生毒性試験が行われた。胎児体重の減少および骨化遅延が認められたが、奇形は増加しなかった。この試験における母動物毒性の NOAEC は 1500 ppm、発生毒性については 750 ppm であった（HRC 1991¹⁴）。OECD 試験ガイドライン 426〔ドラフト〕に従った試験において、出生前のトルエン暴露（妊娠 7～20 日、1800 ppm）は神経行動学的発達および学習に有害な影響をもたらした（Hougaard 1999¹³）。

トルエンの経口暴露が胎児の発生に及ぼす影響についてはいくつかの試験により調べられている。妊娠 6-15 日の CD-1 マウスに 260、430、870 mg/kg/day のトルエンを経口暴露した試験では、すべての用量（260 mg/kg 以上）で胚死亡が有意に増加し、最高用量（870 mg/kg）で催奇形性（口蓋裂の増加）が認められたという報告がある。（WHO (IPCS) 1985²⁴）。しかし、アブストラクトが発表されているのみであり、詳細は不明である。

Kostas and Hotchin (1981^{15a}) はマウスを妊娠および授乳期を通じて 16、80、400 ppm のトルエンに飲水暴露した。新生児には、離乳後も同様にトルエンを含む飲料水を与え、行動学的試験を行った。400 ppm 群ではオープンフィールド試験における馴化の減少が認められた。この影響は、ゴマ油に溶解したトルエン (14.4 または 72 mg/kg) の単回腹腔内投与では認められなかった。生後 45～55 日に行った回転棒試験での持続時間はすべての暴露群で低下していた。母動物の飲水量、児の死亡率、開眼および開耳、および平面立ち直り反応にはトルエンの影響は認められなかった (Kostas & Hotchin 1981^{15a})。

SD ラットの妊娠 6～19 日に 520 mg/kg/day (Gospe et al. 1994^{11c}) または 650 mg/kg/day (Gospe et al. 1996^{11b}) のトルエンを強制経口投与し、胎児への影響を調べる一連の研究が実施された。〔注：520 mg/kg の用量は、トルエン乱用者の 3290 ppm の吸入暴露後の血中濃度から設定された。650 mg/kg (ヒト吸入暴露 4168 ppm 相当) は、著者らが、より影響が明確に現れうる用量として設定したものである。〕520 および 650 mg/kg の投与によって胎児の有意な体重減少、650 mg/kg の投与で骨化遅延、脳重量減少が認められた。同じ研究者らが生後 21 日まで追跡研究を行ったところ、これらの影響の殆どは出生後 21 日までに回復したが、出生後 21 日において前脳におけるミエリン化の減少が認められた (Gospe & Zhou 1998^{11a})。さらに、SD ラット (18 匹) の妊娠 6～21 日にトルエンを 650 mg/kg/day の用量で同様に強制経口投与し、一腹あたり雌雄 2 匹ずつの出生児の神経発達を出生後 21 日に病理組織学的に調べたところ、トルエンに子宮内暴露された出生児では皮質におけるニューロンの数が有意に減少しており、ニューロン生成の遅延、およびニューロン移動の異常が認められた (Gospe & Zhou 2000¹¹)。

Burry et al. (2003⁴) は SD ラットの新生児に出生後 4～10 日の間、コーンオイルに溶解したトルエンを 250、500、750 mg/kg の用量で腹腔内投与し、11 日目に脳を摘出し、グリア細胞への影響を調べた。脳重量はトルエンの用量に依存して減少した。しかし、体重も減少したため、脳重量の体重比は異ならなかった。750 mg/kg を腹腔内投与した動物の脳ではアストログリアのマーカー (GFAP: glial fibrillary acidic protein) の量が有意に減少していた。*In vitro* の試験によりこの減少は、トルエンがアストログリアの増殖を阻害するためであることが示唆された。

(5) 遺伝毒性試験

トルエンは、いくつかの *in vitro* の試験系（細菌、酵母、哺乳類細胞）で遺伝毒性を示さなかった。これに対し、昆虫、ラットおよびマウスを用いた *in vivo* 試験では矛盾する結果を生じた。すなわち、旧ソ連で行われた試験では、ラットの骨髓細胞に染色体異常が観察されたが、その他の国で実施された試験では観察されなかった。これは、おそらく旧ソ連の試験においてベンゼンの混入があったためと考えられる。マウスでは、赤血球に小核の誘発が観察されたが、一貫したものではなかった。最近の試験では、トルエンは *in vitro* でも *in vivo* でもヒトリンパ球に姉妹染色分体交換を誘発しなかった (Richer et al.1993¹⁹)。また、*in vitro* でヒトリンパ球に小核を誘発しなかった (Zarani et al. 1999²⁶)。トルエンが遺伝毒性を持つことは証明されていないと結論されている (ATSDR 2000^{2a}, WHO (IPCS) 1985²⁴)。

(6) 発がん性試験

トルエンをラットに 110、380、1100 mg/m³ で 1 日 6 時間、週 5 日間暴露させる吸入試験では、発がん性を示す明確な証拠は見出されなかった (Van der Heijden et al. 1988²³)。また、いくつかの特殊な発がん性試験でも同じ結果が得られたが、これらの試験はすべて、試験デザインが非常に限られたものであった (ATSDR 2000^{2a})。ラットおよびマウスを用いて行われた適正な吸入発がん性試験では、1200 ppm までの濃度で発がん影響の証拠は認められなかった (NTP 1990¹⁷)。トルエンを 500 および 800 mg/kg/day の用量で雌雄のラットに 104 週間経口投与した試験 (Maltoni et al. 1997^{16a}) では、全投与群で悪性腫瘍の増加、雌の低用量群に乳腺腫瘍、雄の高用量および雌の低用量群に頭部の癌、雄の高用量および雌の投与群にリンパ腫および白血病が認められたが、いずれも用量依存的でなく、この試験の信頼性は低いと判断された (ATSDR 2000^{2a})。雄のマウスを用いた経皮発がん性試験 (純トルエン 50 µL を週 2 回塗布) では、刺激が生じ、同時にわずかな (統計学的に有意ではない) 皮膚腫瘍の増加が見られた (Broddle et al. 1996⁵)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、実験動物についても、ヒトについても、トルエンの発がん性を示す十分な証拠はないと結論し、トルエンをグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない)

に分類した (IARC 1990¹⁵)。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版ドラフト (WHO 2003²⁵)

ラットの13週間強制経口投与試験から得られた NOAEL (NTP 1990¹⁷) は、312 mg/kg (週5日投与) であった。この用量は、同時に行われたマウスを用いた試験では極めて小さい影響を示した。マウスでわずかに見られた肝細胞毒性に関する LOAEL の 312 mg/kg (週7日投与換算で 223 mg/kg/day) を用い、不確実係数 1000 (個人差および種差についての係数 100×試験期間の短さおよび NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことについての係数 10) を適用すると、TDI は 223 µg/kg/day となる。

[参考]

TDI の10%を飲料水に割り当てると、700 µg/L (端数処理値) というガイドライン値が得られる。しかしながら、この値は水中での臭気閾値として報告されている最低値である 24 µg/L を上回ることに注意すべきである。

飲料水の管理

曝気および揚水抜気はトルエン除去に有効な方法であるが、活性炭の使用または紫外線と過酸化水素の併用でもトルエンは除去される。

8.4 米国 EPA (IRIS)

・経口 RfD (U.S. EPA 1994²²)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝および腎重量の変化	NOAEL: 312 mg/kg (換算値 223 mg/kg/day)	1000 **	1	0.2 mg/kg/day
13 週間ラット強制経口投与試験 (NTP 1989 (=1990 ¹⁷))	LOAEL: 625 mg/kg (換算値 446 mg/kg/day)			

* 換算：週5日投与のため7日相当に換算

**個人差および種差、亜慢性試験結果から慢性影響への外挿、生殖・発生毒性試験データが限られていることについての不確実係数として 1000。

- ・発がん性 (U.S. EPA 1994 ²²⁾)

トルエンについてのヒトの発がんデータがないこと、動物実験のデータが不十分であること、大多数の遺伝毒性試験において陽性でないことから、“D” (分類できない) に分類された。

参考文献

- ^{38W3-37} Al-Rekabi H, Sojak L, Kminiak M. 1996. Purgeable aromatic hydrocarbons in water and sediments from the river Morava catchment (Slovakia). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 56: 90-97.
- ^{38W3-22} Andersen I et al. 1983. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposures. *Scandinavian journal of work, environment and health*. 9:405-418.
- ^{38TP} ATSDR. 2000. U.S. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Sep. 2000.
- ^{38N-C68} Bukowski JA. 2001. Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 33(2):147-156. Review.
- ^{38N-C24} Burry M, Guizzetti M, Oberdoerster J, Costa LG. 2003. Developmental neurotoxicity of toluene: in vivo and in vitro effects on astroglial cells. *Dev Neurosci*. 25(1):14-19.
- ^{38W3-31} Broddle WD, Dennis MW, Kitchen DN, Vernot EH. 1996. Chronic dermal studies of petroleum streams in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*. 30: 47-54.
- ^{38W3-27} Campo P, Lataye R, Cossec B, Placidi V. 1997. Toluene-induced hearing loss; A mid-frequency location of the cochlear lesions. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 129-140.
- ^{38W3-35} Davis JW, Madsen S. 1996. Factors affecting the biodegradation of toluene in soil. *Chemosphere*. 33: 107-130.
- ^{38W3-23} Exxon 1988. Primary dermal irritation in the rabbit. Exxon Biomedical Sciences. Project number 225904.
- ^{38W3-25} Exxon 1995. Ocular irritation study in the rabbit without eyewash with toluene (compliant with OECD test guideline 405). Exxon Biomedical Sciences. Project number 191813.
- ^{38W3-38} Gomez-Belinchon JI, Grimalt JO. 1991. Volatile organic compounds in two polluted rivers in Barcelona (Catalonia, Spain). *Water Research*. 25: 577-589.
- ^{38N-C88} Gospe SM Jr and Zhou SS. 2000. Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex. *Pediatr Res*. 47(3):362-368.
- ^{38TP-1} Gospe SM Jr and Zhou SS. 1998. Toluene abuse embryopathy: Longitudinal neurodevelopmental effects of prenatal exposure to toluene in rats. *Reprod Toxicol*

- 12(2):119-126.
- 11b^{38TP-1a} Gospe SM Jr, Zhou SS, Saeed DB et al. 1996. Development of a rat model of toluene-abuse embryopathy. *Pediatric Research* 40(1): 82-87.
- 11c^{38TP-1b} Gospe SM Jr, Saeed DB, Zhou SS et al. 1994. The effects of high-dose toluene on embryonic development in the rat. *Pediatric Research* 36(6): 811-815.
- 12^{38W3-36} Haag F, Reinhard M, McCarty PL. 1991. Degradation of toluene and p-xylene in anaerobic microcosms: Evidence for sulfate as a terminal electron acceptor. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 10: 1379-1389.
- 13^{38W3-34} Hougaard KS, Lund SP, Hass U, Simonsen L. 1999. Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behaviour in rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 21: 241-250.
- 13a^{38TP-2} Hsieh GC, Sharma RP, Parker RD et al. 1990. Evaluation of toluene exposure via drinking water on levels of regional brain biogenic monoamines and their metabolites in CD-1 mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 20: 175-184.
- 14^{38W3-33} Huntingdon Research Centre 1991. Toluene- The effect on pregnancy of the rat (inhalation exposure). HRC Report no. APT 2/91279.
- 15^{38W3-1} IARC 1990. International Agency for Research on Cancer. *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting*. Lyon, 79-123 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47).
- 15a^{38E52-1} Kostas J, Hotchin J. 1981. Behavioral effects of low-level perinatal exposure to toluene in mice. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 3(4): 467-469.
- 16^{38W3-28} Lataye R, Campo P. 1997. Combined effects of a simultaneous exposure to noise and toluene on hearing function. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 373-382.
- 16a^{38TP-3} Maltoni C, Ciliberti A, Pinto C et al. 1997. Results of long-term experimental carcinogenicity studies of the effects of gasoline, correlated fuels, and major gasoline aromatics on rats. *Ann N Y Acad Sci* 837:15-52.
- 17^{38W3-21} NTP 1990. National Toxicology Program. *Toxicology and carcinogenesis studies of toluene (CAS no. 108-88-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. US Department of Health and Human Services. (NTP Technical Report Series No. 371; NIH Publication No. 90-2826).
- 18^{38W3-24} NOTOX 1996. Assessment of contact hypersensitivity to toluene in the albino guinea pig (maximization test). NOTOX project 179911. NOTOX BV, s' Hertogenbosch, The Netherlands.
- 19^{38W3-29} Richer CL, Chakarabarti S, Senecal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardiff R. 1993. Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene and their mixture on human blood lymphocytes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 64: 581-585.
- 19a RTECS. 2004. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. CHEM-BANK CD. Licenced by U.S. Government Public Health Service to MDL Information Systems, Inc. Croner CCH Group Ltd. March 2004.
- 20^{38W3-26} Sullivan MJ, Rarey KE, Conolly RB. 1997. Ototoxicity of toluene in rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 19: 525-530.

- 21 ^{38W3-32} Svensson BG, Nise G, Englander V, Attewll R, Skerfving S, Moller T. 1990. Death and tumours among rotogravure printers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*. 47: 372-379.
- 22 ^{38I} U.S. EPA. 1994. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Toluene (CASRN 108-88-3), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 04/01/1994, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 02/01/1994. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0118.htm>
- 23 ^{38W3-3} Van der Heijden C et al. 1988. *Integrated criteria document toluene — effects. Appendix*. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection. (Report no. 75847310).
- 24 ^{38W3-12} WHO 1985. World Health Organization. *Toluene*. (Environmental Health Criteria. No. 52) Geneva.
- 25 ^{38W3} WHO 2003. World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. Draft documents on chemicals. Toluene (chemical draft 2003/35). Geneva
- 26 ^{38W3-30} Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. 1990. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *JEPTO*. 18: 21-28.
- 27 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

(39)

フタル酸ジ (2-エチルヘキシル) (di (2-ethylhexyl) phthalate)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003)

名称： フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)

CAS No. : 117-81-7

分子式 : $C_{24}H_{38}O_4$ / $C_6H_4(COOC_8H_{17})_2$

分子量 : 390.6

(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～淡色の粘稠液体

沸点 (°C) : 385

融点 (°C) : -50

比重 (水=1) : 0.986

水への溶解性 : 溶けない

水オクタノール分配係数 (logPow) : 5.03

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 0.001

相対蒸気密度 (空気=1) : 13.45

引火点 (°C) : 215 (O.C.)

発火温度 (°C) : 350

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003)

用途 : プラスチック添加剤 (可塑剤) として使用される。(H4 専門委員会監視項目)

塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムに良好な相溶性がある。

特に塩化ビニル製品にはよく、主としてシート、レザー、電波被覆材、農ビ用フィルム、ペーストに適する。(13901)

使用実績 : 名称 : フタル酸ジ (2-エチルヘキシル)

使用量 : -

生産量：268,830 t

輸出量：54,521 t

輸入量：7,220 t

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003 および内閣府食品安全委員会事務局作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

0.008 mg/L（WHO DWGL 3rd Ed.）

0.1 mg/L（日本 水質管理目標）

* mg/L（Codex NMW）

0.008 mg/L（Codex BPW）

* mg/L（日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L（日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0 mg/L（U.S EPA MCLG）

0.06 mg/L（U.S EPA MCL）

* mg/L（EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準、労働安全衛生法 ×

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

年度		測 定 地点数	指針値(0.06 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%超過	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	1,356	1,339	12	2	2	0	0	1	0	0	0	0	
	表流水	747	736	8	1	1	0	0	1	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	36	34	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	573	569	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	313	312	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	表流水	157	157	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ダム・湖沼水	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	地下水	149	149	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	

(指針値の超過状況)

	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	0/6,923	/	/	0/1,435	0/1,416	0/1,443	0/1,273	0/1,356
浄水	0/1,317	/	/	0/231	0/256	0/249	0/268	0/313

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 (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、0.0002 mg/L である。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

ラットに 1,000 mg/m³ の DEHP を含むエアロゾルを吸入させたところ、ペルオキシソームが増殖し (Merkle ら 1988)、このことから、吸収が起きたことがわかった。しかし、この試験の吸収を評価したり、経口経路による不注意な副暴露を除外するのに使える定量的データは、提供されなかった。

DEHP の排出代謝産物を測定したところ、30 mg の経口投与量のうち約 11~15%はヒトの尿中に排出され、したがって吸収されていることがわかった (Schmid & Schlatter, 1985)。しかし、おそらく全吸収率はそれより高いであろう (多分、20~25%)。なぜなら、動物試験から、胆管排出量は吸収された量の 15~20%に達することがわかっているからである。

分布

DEHP 暴露後のヒトにおける DEHP の分布に関する試験はほとんど確認できていない。DEHP は親油性で、脂肪組織内に蓄積する傾向がある。DEHP は、事故死亡者のヒト脂肪組織内に 0.3~1.0 ppm の濃度で認められ (Mes ら、1974)、「全米ヒト監視プログラム」の「ヒト脂肪組織調査」の一部として 1982 年に剖検された死体の脂肪組織標本の 48%に認められた (EPA、1986b)。さらに、DEHP は、剖検患者の腎臓内に孤立していた (Overturf ら、1979)。DEHP は実験処理作業中に容易に生物試料を汚染するおそれがあるため、組織内に存在する DEHP は人工産物であると思われる。このために、DEHP は、ときどき、実

際以上に組織内に偏在するように思われることがある。

ラットをフェニール環に標識化された ^{14}C -DEHP を含んでいる 2,000 mg/kg/日用量に 14 日間経口暴露させたところ、肝臓、腎臓、精巣及び血液が DEHP の代謝もしくは利用の部位であることが確認された (Rhodes ら、1986)。14 日間の暴露終了時に、肝臓は DEHP 当量を 205 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓は 105 $\mu\text{g/g}$ 、血液は 60 $\mu\text{g/g}$ 、精巣は 40 $\mu\text{g/g}$ 含んでいた。これにきわめて類似した分布パターンが同じ暴露条件下 (2,000 mg/kg/日) のサルで認められたが、その実際の組織内濃度はラットの量の 10~15% であり、このことは、サルは DEHP の吸収率が低下し、薬物動力学のその他の面で差異のあるらしいことを表している (Rhodes ら、1986)。2,000 mg/kg DEHP を単回投与した後の 7 日目のサルの DEHP の組織内分布は、連続暴露後に観察されたそれとほぼ同じであったが、ただし、精巣内の標識物の濃度 (3.75 $\mu\text{g/g}$) は、肝臓及び腎臓におけるそれ (2.5 $\mu\text{g/g}$) より高かった。血液中の標識物の濃度は、肝臓及び腎臓におけるその 50% 未満であった。

ラット、イヌ及びミニブタに強制経口投与もしくはゼラチンカプセルによって放射性標識化した用量 (50 mg/kg 中 5 $\mu\text{Ci/kg}$) を投与する前に 50 mg/kg/日の DEHP 混餌を 21~28 日間投与して、DEHP の放射性標識化された単一用量の組織内分布を調べた (Ikeda ら、1980)。放射性標識化された試料を投与してから 4 時間後、24 時間後及び 4 日後に、各動物種ごとに組織試料を調べた。3 つのすべての動物種で、投与 4 時間後及び 24 時間後に、肝臓には組織内標識物のかなりの部分が認められた (Ikeda ら 1980)。標識物がイヌの肝臓から除去される速度は、ラット及びブタの肝臓から除去される速度より遅かった。イヌでは、筋肉組織内にも比較的高い割合で標識物が認められ、それはブタよりほぼ 2 倍高かった。(ラットの筋肉内の標識物の有無は測定されなかった)。イヌでは、4、24 及び 96 時間後、標識物が脂肪組織内より筋肉内で多く認められた。ブタでは、標識物は、筋肉内より脂肪内で多く認められた。すべての例で、調べた組織内の標識物の量は投与された量の 2% 未満であったが、ただし、ラットの肝臓内だけ 2.24% だった。

ラット、イヌ及びミニブタに強制経口投与もしくはゼラチンカプセルによって放射性標識化した用量 (50 mg/kg 中 5 $\mu\text{Ci/kg}$) を投与する前に 50 mg/kg/日の DEHP 混餌を 21~28 日間投与して、DEHP の放射性標識化された単一用量の組織内分布を調べた (Ikeda ら、

1980)。放射性標識化された試料を投与してから 4 時間後、24 時間後及び 4 日後に、各動物種ごとに組織試料を調べた。3、10 及び 20 日齢のマウスに 0.7 mg DEHP/kg/日を経口投与したところ、DEHP の脳組織に対する親和性は、肝臓に対する親和性より低下することがわかった (Eriksson & Darnerud 1985)。脳内の標識物の滞留はごく軽微であったが、その滞留は老齢獣より 3 日齢のマウスで上昇した。投与後 24 時間目、3 日齢のマウスは標識の 1.6%が脳内で確認されたのに対して、10 日齢のマウスは 0.25%であり、20 日齢のマウスは検出値未満であった。このことから、新生仔もしくは発生生体では DEHP に対する血脳関門の透過性が増加するらしいことがわかり、DEHP に暴露した新生マウスで神経細胞ペルオキシソームが上昇する所見が説明され易くなるであろう (Dabholkar 1988)。あるいはまた、脳内の DEHP 濃度の上昇は、新生仔における化合物の除去率の低下の表われかもしれない。

代謝・排泄

ヒト試験および動物試験の両データに基づくと、DEHP の代謝は、30 又はそれ以上の代謝産物が生成される一連の複雑な反応が関係する (Albro 1986 ; Albro ら 1982a、1982b、1983、1987 ; Astill 1989 ; Schmid & Schlatter 1985)。代謝の第一段階は DEHP の加水分解であり、その結果、MEHP と 2-ヘキサノールが形成される。この段階は、ラットの消化管ホモジネートからの DEHP の消失 (半減期は 12.6 分)、及びほぼ同じ割合の MEHP と 2-エチルヘキサノールの生成によって証明されるように、腸管内で急速に起こる (Barber 1994)。親エステルからの MEHP の形成は、膵臓及び腸管粘膜だけでなく、肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿でも確認されるリパーゼでもって達成される。膵臓組織は、数倍大きな、もっとも豊かなこれらエステラーゼの発生源である (Albro 1986)。エステラーゼ濃度は脂肪組織内でもっとも低い。組織の酵素活性には差異があるため、吸入暴露もしくは経皮暴露よりも経口暴露経路によって DEHP に暴露したほうが、用量のうち MEHP 及び 2-エチルヘキサノールに変換する割合は大きい。第 2 エステル結合が加水分解すると、MEHP のうちフタル酸に変換するのはごくわずかで、MEHP の大部分は脂肪族側鎖の ω - (オメガ) 及び ω -1-酸化作用を受ける。 ω -酸化段階の後に続いて、2-エチルヘキシル側鎖中の炭素数が減少する α -もしくは β -酸化が続く。MEHP の酸化のための代謝経路案を、図 3-4 に掲載する。図 3-4 で記述された代謝産物はそれぞれローマ数字の名称がつけられ、この名称はしばしば化学名に代わって使用される (Albro ら 1983)。上述の一次代謝変換が行われた後、MEHP

の酸化派生物は排泄のためグルクロン酸と抱合することがある (Albro 1986)。芳香族フタル酸成分が DEHP の代謝が行われている最中に分解することを示唆する証拠はない。

2-エチルヘキサノールは酸化経路でも代謝される。2-エチルヘキサノールから作られる尿中の一次生成物は 2-エチルヘキサノール酸及び複数のケト酸派生物であり、これらの派生物は β -酸化の生成物だと思われる (Albro & Corbett 1978)。

吸入もしくは経皮のいずれかによって DEHP に暴露した後でヒト又は動物において生成された代謝物に関するデータは、確認できていない。肺の肺胞細胞内及び表皮内にはリパーゼが存在するため、これらの暴露経路に続く代謝は経口暴露後のそれとほぼ同じだと思われる。しかし、これらリパーゼの活性は腸管内に分泌される膵臓エステラーゼの活性の約 20% であり (Albro ら 1987)、そのため、呼吸もしくは経皮による DEHP 暴露で吸収された量の大部分は、最初は MEHP としてでなく、加水分解されない DEHP として組織に存在する可能性がある。

尿中の排泄物によってわかる経口暴露後のヒトでの DEHP 代謝について、試験が行われてきた。2 人のボランティアを 30 mg の DEHP に暴露させたところ、質量分析計によって尿中に代謝産物 I、II、III、IV、V、VI、VII 及び VIII が識別された。MEHP は、測定された代謝産物の 6~12% を占めた。代謝産物 VI は排出物の約 20%、代謝産物 IX は約 30%、代謝産物 V は約 30% であった。残留代謝産物はそれぞれ排出物の 5% 未満であった。加水分解した尿を加水分解しない尿と比較した場合の尿中の代謝産物を比べてみたところ、ヒトでは、DEHP 代謝産物の約 65% がグルクロニド抱合体として排泄されている。これら重要な代謝産物は、それぞれ、2-エチルヘキシル置換基で異なる炭素が酸化したことによってできた生成物である。

同じ DEHP 代謝産物が、サル、ラット、マウス、モルモット及びハムスターの尿及び糞便中に認められたが、グルクロン酸抱合体として排泄された代謝産物の割合には若干差異がある (Albro ら 1982a ; Astill 1989)。サルはヒトとほぼ同様であり、尿中代謝物の 60% が抱合体として排泄される (Albro ら 1982a)。モルモット、ハムスター及びマウスでは、DEHP 代謝産物が抱合体として排泄される割合は低下し、またばらつきが多いのに対して、

ラットの尿中には、抱合体とみなされる代謝産物がまったく認められなかった (Albro ら、1982a)。アリールスルファターゼ、アシラーゼ I 及びカルボキシペプチダーゼによって加水分解した後の尿中代謝産物を調べたところ、ラット、マウス、モルモットもしくはハムスターでは、グルタチオン、スルファートもしくはアミノ酸との抱合が起きた痕跡は認められなかった (Albro ら 1982a)。排泄された遊離 DEHP の量は、調べたすべての動物種において微量である。MEHP の量は動物種によって変化する。モルモットの尿中には、MEHP の大部分 (72%) が排泄されていた (Albro ら 1982a)。サル及びマウスでは MEHP の 17～18% が排泄され (Albro ら 1982a)、ハムスターでは 4.5%、ラットではこの化合物のうちごく微量しか排泄されなかった (Albro 1986 ; Albro ら 1982a ; Astill 1989)。ラット及びモルモットよりマウス及びハムスターのほうが、フタル酸はより多く排泄される (Albro 1986 ; Albro ら 1982a)。

代謝物 I、IV、V、VI、VIII 及び IX は、試験した動物種に存在する最も濃度の高い代謝産物であった (Albro ら 1982a、1982b、1987 ; Astill 1989 ; Rhodes ら 1986 ; Short ら 1987)。代謝産物の相対的な割合は、動物種、用量及び時間によって異なる (Lhuguenot ら 1985、1988)。多重側鎖酸化部位を持つ代謝産物は、単一の水酸、カルボニルもしくはカルボキシ官能基を持つ代謝産物よりも水溶性が高い。したがって、多重酸化部位を持つ代謝産物 (XII から XXV まで) を分離し、定量化するのはより困難である (Albro ら 1983)。

動物試験のデータから、DEHP とその代謝産物は尿及び糞便の両方に排泄されることが証明されている。50～300 mg/kg DEHP に暴露したラットでは、用量の 32～70% が代謝産物として尿中に排泄された (Astill 1989 ; Ikeda ら 1980 ; Short ら 1987)。吸収された量のうちさらに 20～25% が、胆汁とともに糞便中に排泄された。残りの糞便中の排泄物は、吸収されない DEHP と MEHP であった。サルでは、100 mg/kg 用量で約 30%、また 2,000 mg/kg 用量では約 4% が尿中に排泄された (Astill 1989 ; Rhodes ら 1986 ; Short ら 1987 ; Sjoberg ら 1985b)。残りは糞便中に排泄された。糞便中の代謝物の一部は胆汁が寄与した。胆汁による排泄物は、吸収された DEHP の約 15% にあたる。放射性標識化された DEHP を投与されたラット及びマウスでは、最初の 24 時間で標識物の 85～90% が排泄された (Astill 1989 ; Ikeda ら 1980)。サルでは、標識物のうち最初の 24 時間で排泄された分はそれより低下した (50～80%) (Astill, 1989)。尿及び糞便中への標識物の 24 時間の排泄量は、イヌ (67%)

及びミニブタ (37%) でも、ラット及びマウスより低下した (Ikeda ら、1980)。ミニブタは、4 日目に採取した試料でさえ、糞便中に認められた標識物はごくわずかである (26%) という点で特異であった。これは、放射性標識物を $5 \mu\text{Ci/kg}$ 含む 50 mg/kg 用量を投与された後 4 日目の数値が、ラットで 53%、イヌで 75%であったことと比較される。ミニブタでは、代謝産物の胆汁への排泄量はごく軽度のように思われる。

DEHP 及び MEHP は、その脂質親和性ゆえに、どちらも乳汁中に蓄積し、その後哺乳出生仔に移転するおそれがある。例えば、Dostal ら (1987b) は、Sprague-Dawley 系ラットに $2,000 \text{ mg DEHP/kg}$ を 1 日 3 回強制経口投与し、その最後の投与から 6 時間後に採取した乳汁中に、DEHP ($216 \mu\text{g/mL}$) 及び MEHP ($25 \mu\text{g/mL}$) のどちらをも検出した (Dostal ら 1987b)。このとき、母動物の血漿中に DEHP は検出されなかったが、MEHP はかなりの量で検出された。出生仔の血漿中に DEHP 及び MEHP は検出されなかった。Cimini ら (1994) 及び Stefanini ら (1995) も、DEHP 及び／又は代謝産物が母乳を通じて出生仔に移転する証拠を発表した。以上の試験のすべてで、出生仔の肝臓においてペルオキシソーム酵素活性の上昇が認められた。

DEHP は腓膵リパーゼによって胃腸管内で加水分解され、モノエステルの MEHP になる。加水分解作用は動物種の間でかなりばらつきがあり、その活性がもっとも高いのがマウスであり、次いでラット、モルモットそしてハムスターと続く (Albro 1986; Lake ら 1984a)。ヒト及び霊長類での加水分解はラットより遅い (Albro ら 1982a; Rhodes ら 1986)。DEHP と MEHP とでは、前者のほうが脂質親和性がずっと高く、また、胃腸管内でより吸収されやすいと思われる。しかし、ラットの小腸から調製した外転腸囊を使って、White ら (1980) は、漿膜緩衝体に入った DEHP のすべてがモノエステルの形になることを明らかにした。これらの所見から、腸管内で吸収される DEHP の量を制限する親水性障壁の存在がうかがわれる。つまり、これは、複数の *in vivo* 試験 (Albro ら 1982a; Astill 1989; Rhodes ら 1986) で明らかなように、吸収は動物種依存性であるだけでなく、投与依存性でもあるということである。さらにまた、DEHP を強制経口投与したラットを使って Sjoberg ら (1986a, 1986b) が明らかにしたように、吸収には年齢関連性の差異もあるように思われた。即ち、Sjoberg らの試験では、吸収が若齢ラットで上昇したからである。Sjoberg ら (1985b) は、体重に対し腸組織の割合が比較的高いこと、及び胃腸管を通る血量が比較的高いことが若齢獣に

おける吸収の上昇の要因かもしれないことを示唆した。DEHP の経皮吸収の機序は未知である。

7.2 ヒトへの影響

消化器系への影響

高用量の DEHP に急性経口暴露すると、消化器系に問題が生じることがある。2 人のヒトに 5 及び 10 g の DEHP を単回経口投与したところ、高用量で軽度の腹痛と下痢が認められた (Shaffer ら 1945)。その他に暴露による影響は認められなかった。

肝臓への影響

DEHP に経口暴露した場合のヒトの肝臓への影響に関する試験は確認されていない。DEHP 暴露したヒトの肝臓への影響に関しては、透析患者の調査及び培養されたヒト肝実質細胞からわずかに情報が入手できる。患者 1 人で肝ペルオキシソーム数が 1 か月の投与後は増加しなかった、1 年間の投与後は増加した (Ganning ら、1984、1987)。この観察のひとつの重大な制約は、同一患者から反復生検材料が得られなかったことであり、その結果、適切な管理条件下での分析は行うことができない。また、他の種類の減脂血症薬剤を投与された患者の肝臓生検材料を分析したところ、ペルオキシソーム増殖の証拠は得られなかった (Doull ら、1999)。第一次肝実質細胞は代謝能力を若干喪失する傾向があるため、この細胞を *in vitro* で使用することには制約があることを認めたため、培養したヒト肝実質細胞では細胞が MEHP に暴露しても、ペルオキシソーム・パルミトイル-CoA オキシダーゼ及び／又はカルニチン・アセチルトランスフェラーゼの活性に変化は認められなかった (Butterworth ら 1989 ; Elcombe & Mitchell 1986 ; Hasmall ら 2000)。

腎臓への影響

DEHP への経口暴露後のヒトの腎臓への影響に関する試験は確認できていない。DEHP が長期血液透析患者の多発性嚢胞腎疾患にある役割を果たしているかもしれないことが示唆されてきたが (Bommer ら、1985 ; Crocker ら、1988 ; Krempien & Ritz、1980)、そのような関係を示す確定的な証拠はない。透析患者の日和見健康状態に関連する有意な交絡変数からは通常 DEHP に基本的役割を帰すことが排除されるため、関連性を推論することはできない。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

腎臓への影響

動物試験で得られた実態は首尾一貫しない。例えば、ラットに 1,000～1,200 mg/kg/日の用量を急性 (5～14 日間) 暴露させたところ、腎臓の相対重量が中等度に増加した (Dostal ら、1987a ; Takagi ら、1990)。Dostal ら (1987a) の試験では、腎臓の相対重量が増加したのは 21、42 及び 86 日齢のラットであり、若齢ラットでは増加しなかった。その他の試験で 1,200 mg DEHP/kg/日を 3 日間強制経口投与したところ、ラットの腎臓ミクロソーム・ラウリン酸オメガ水酸化活性が 2～3 倍上昇したが (Sharma ら、1989)、ラット又はキヌザルに 2,000 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与しても腎臓重量に有意な変化はなかった (Rhodes ら、1986)。強制経口投与によって 500 mg DEHP/kg/日に連続して 14 日間暴露したカニクイザルでは、腎臓重量にも組織検査にも変化は認められなかった (Pugh ら、2000)。

(2) 短期～中期毒性試験

肝臓への影響

DEHP の肝臓の構造及び機能への影響を詳述した動物試験データは豊富にある。ラット及びマウスは DEHP の肝臓への影響に対する感応性が非常に高いが、イヌ及びサルでは、暴露後に肝臓の変化を受ける可能性は低下するようである。一般に、データから、雄ラットは雌ラットより DEHP の肝臓への影響に対する感応性が高いことがわかる。

ラット及びマウスに DEHP を経口暴露させたところ、特徴として肝臓質量が顕著に増加した (Barber ら、1987 ; Berman ら、1995 ; Carpenter ら、1953 ; David ら、1999、2000a、2000b ; DeAngelo ら、1986 ; Dostal ら、1987a、1987b ; James ら、1998 ; Lake ら、1986 ; Lamb ら、1987 ; Marsman ら、1988 ; Mitchell ら、1985b ; Oishi、1989a、1994 ; Parmar ら、1988 ; Poon ら、1997 ; Rao ら、1990 ; Rhodes ら、1986 ; Shin ら、1999 ; Takagi ら、1990 ; Tamura ら、1990 ; Tomaszewski ら、1988 ; Tyl ら、1988)。これは、急速な細胞分裂 (過形成) と、それに伴う細胞の若干の腫大 (肥大) に由来する。ラットに 1,200 mg/kg/日を 14 日間暴露させたところ、肝臓の相対重量が 1 週間の暴露後に 52%、2 週間の暴露後に 74% 上昇した (Takagi ら、1990)。肝臓の相対重量は、それぞれ 147 及び 292 mg/kg/日の用量で DEHP 混餌を 104 週間給餌された F344 ラット (対照群より 28.2%上昇) 及び B6C3F1 マウ

ス（対照群より 30.5%上昇）で、有意に上昇した（David ら、2000a、2000b）。

肝過形成は、ラットでの DEHP 暴露の最初の生理的応答だと思われる（Busser & Lutz、1987；Smith-Olive & Butterworth、1987）。ラットに 150 mg DEHP/kg を単回投与したところ、24 時間以内に細胞分裂が増加した（Berman ら、1995；Busser & Lutz、1987；Smith-Olive & Butterworth、1987）。約 1,000 mg DEHP/kg を 2 日間投与したところ、肝臓の相対重量及び DNA 合成がラットで有意に上昇し、それより程度は低いがマウスでも上昇した（James ら、1998）。慢性試験の初期段階において 50 mg/kg/日を反復経口投与した場合、ラットに 3 日間連続して投与すると有糸分裂活動が増加した（Mitchell ら、1985b）。この有糸分裂の増加は投与の初期段階だけに認められ、3～12 ヶ月試験では、暴露第 1 週を過ぎて続くことはなかった（Marsman ら、1988；Mitchell ら、1985b；Smith-Olive & Butterworth、1987）。DEHP がある一定量を超えると肝臓の DNA 合成に一過性の初期上昇を引き起こすという所見は、齧歯類の肝臓腫瘍促進物質として知られるフェノバルビタールに類似しており（Dalton ら、2000）、DEHP が 3.5.2 項（毒性機序）で考察される齧歯類の後成的腫瘍促進物質である、という結論を強化する。

中期試験で 1,900 mg/kg/日の用量を 90 日間ラットに投与したところ、腎臓重量に有意な変化は認められなかったが（Shaffer ら、1945）、より最近のラット試験では、約 375 mg/kg/日の用量を 13 週間投与したところ、腎臓の相対重量は有意に上昇した（Poon ら、1997）。2,400 mg/kg/日 DEHP の 24 週間給餌試験では、死亡する前に Sv/129 野生型（++）マウスの変性腎病変が報告されたが、PPAR α 用のノックアウト（-/-）マウスでは、ごく軽微な腎病変しか認められなかった（Ward ら、1998）。約 2,436 mg DEHP/kg/日を 30 週間給餌されたハムスターでは腎臓の相対重量が有意に上昇したが、病理組織学的変性は認められなかった（Maruyama ら、1994）。強制経口投与によって 1 日 1 回 2,500 DEHP/kg/日まで 13 週間投与されたキヌザルでは、不都合な腎臓への影響は認められなかった（Kurata ら、1998）。

内分泌系への影響

DEHP への経口暴露後のヒトの内分泌系への影響に関する情報は確認できていない。ラットを用いた 3 つの試験から、DEHP が甲状腺の構造及び活性を変化させるかもしれない

ことがわかったが、これらの変化の臨床的な有意性は明らかでない。2,000 mg DEHP/kg/日の混餌を 3、7 及び 21 日間投与された雄の Wistar 系ラットは、すべての時点で、血清チロキシン (T4) 濃度が有意に低下したが、血清トリヨードチロニン (T3) 濃度は基本的に影響を受けなかった (Hinton ら、1986)。電子顕微鏡によってリソソームの数及び大きさはかなり上昇したことがわかった。また、ゴルジ体が腫脹し、ミトコンドリアが損傷を受けたようであった。これらの変化は甲状腺の機能亢進を示すものと考えられた。これと同様の甲状腺の変化が、3 ヶ月間給餌試験の、やはり雄の Wistar 系ラットで報告された (Price ら、1988a)。後者の試験の著者らは、DEHP 投与群のラットにおいて、膠質がろ胞細胞から退縮し、その膠質にはカルシウムについて陽性染色された好塩基球沈着物がかなりの数で含まれていることを報告した。これらの変化は甲状腺の機能亢進と矛盾しなかったが、ラットは甲状腺機能亢進の一般症状を示さなかった。Sprague-Dawley 系ラットを用いたより最近の試験では、345 mg DEHP/kg/日の混餌を 13 週間投与したところ、甲状腺のろ胞細胞の大きさと膠質密度が低下した (Poon ら、1997)。

(3) 長期毒性試験

消化器系への影響

3,000 mg DEHP/kg/日を混餌により 108 週間投与したラットの膵臓に偽性小管の病変が認められたことを除き、審査した動物試験のいずれにも不都合な消化器系への影響は認められなかった (Rao ら、1990)。この所見の有意性は、同様にそれぞれ 939 及び 1,458 mg/kg/日の DEHP 混餌に 104 週間暴露させたラット及びマウスに膵臓の病変が認められなかったことから、明白ではない (David ら、2000a、2000b)。

肝臓への影響

慢性試験では、DEHP の混餌に 104 週間暴露したラットで認められた影響の例としては、5.8 mg/kg/日群の雄の腎乳頭の無機質化の発生率及び重症度の上昇、147 mg/kg/日群の雌雄の腎臓の相対重量の上昇、及び 789 mg/kg/日群の雌雄の通常的に発生する腎尿細管の色素沈着及び慢性進行性腎症の重症度の上昇が挙げられる (David ら、2000a)。この試験では、尿量、尿中クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス及びその他の尿検査項目に有意な変化は認められなかった。DEHP の混餌投与は、200 mg/kg/日に 1 年間暴露したラットにおいて腎臓重量の有意な上昇を引き起こしたが、2 年間の暴露後には有意な上昇は認めら

れず (Carpenter ら、1953)、また、3,000 mg DEHP/kg/日に 108 週間暴露したラットにおいて尿細管上皮の脂肪褐色素沈着を引き起こした (Rao ら、1990)。平均用量 0.92 mg DEHP/kg/日を 1 年間強制経口投与したところ、ラット 8 匹のうち 3 匹に尿細管の嚢胞性拡張を伴う局所的炎症性変化が認められ、また、7 匹にクレアチンクリアランスの低下が認められた (Crocker ら、1988)。これらの病変は一般的に老齢ラットで認められる自然腎症と矛盾せず、DEHP 投与が若齢ラットにおける病変の発症を加速させるだろうことを示唆した。これらの所見の有意性は、動物数が少ないこと、一部のラットに人工腎装置由来の侵出液が投与されたこと、ラットの系が報告されていないこと、そして食塊暴露法であったことから、明白ではない。DEHP 混餌に 104 週間暴露したマウスで認められた腎臓への影響の例としては、354 mg/kg/日群の自然発生による慢性進行性腎症の重症度の上昇が挙げられるが、尿検査項目には毒性学的に有意な変化はなかった (David ら、2000b)。腎臓の慢性炎症の発生率の上昇は、約 1,325 mg DEHP/kg/日の混餌を 2 年間摂取したマウスにおいても同様に認められた (Kluwe ら、1982a)。64 mg DEHP/kg/日に 1 年間暴露したモルモットに不都合な腎臓への影響は認められず、59 mg/kg/日に 2 年間暴露したイヌにも認められなかった (Carpenter ら、1953 ; Rhodes ら、1986)。ラット及びマウスを用いた混餌試験で認められた腎臓への影響の関連性は不明である。なぜなら、その所見の一部 (Crocker ら、1988 ; David ら、2000a、2000b) は、それら腎臓への影響はおそらく DEHP による年齢、動物種、及び／又は性別に関連した病変の憎悪を反映しているらしいことを示しているからである。

DEHP の最低混餌量によって誘発される影響のメカニズム (即ち、5.8 mg/kg/日に暴露したラットの腎乳頭の無機質化) は不明であり、このメカニズムは雄ラット特有の α 2-グロブリンの析出と矛盾しないと思われる (David ら、2000a)。利用できるデータを基にすると、腎臓は DEHP に対して首尾一貫した応答を示さない。

(4) 生殖・発生毒性試験

精巣への影響

100 mg/kg/日 DEHP を超える用量に暴露した齧歯類の試験は、精巣が第一標的組織であり、その結果、精巣重量は低下し、尿細管の萎縮が起きることを明白に示している (Dostal ら、1988 ; Ganning ら、1991 ; Gray & Butterworth、1980 ; Lamb ら、1987 ; Oishi、1994 ; Parmar ら、1995 ; Poon ら、1997 ; Saitoh ら、1997 ; Shaffer ら、1945 ; Sjoberg ら、1986b)。ラット及びマウスの精囊、精巣上体及び前立腺の重量も、DEHP への経口暴露によって低

下する (Gray & Butterworth, 1980 ; Lamb ら、1987)。精巣内では、セルトリ細胞が DEHP 毒性の標的だと思われる (Chapin ら、1988 ; Gray & Beamand, 1984 ; Gray & Gangolli, 1986 ; Li ら、2000 ; Saitoh ら、1997 ; Sjoberg ら、1986b ; Ward ら、1998)。ラットに 2,800 mg DEHP/kg を単回強制経口投与したところ、3 時間後に、細胞内の活動束の消失も含めた、外形質特殊化の分断から成るセルトリ細胞の変性が認められた (Saitoh ら、1997)。3 日齢のラットの出生仔に 100 mg/kg を単回強制経口投与したところ、24 時間後にセルトリ細胞の増殖が低下し、生殖細胞の形態が変化した (始原生殖細胞が拡張し、多核化した) (Li ら、2000)。DEHP 混餌を 90 日間暴露させたところ、37.6 mg/kg/日群のラットのセルトリ細胞に軽度の空胞化が認められたが、3.7 mg/kg/日群では認められなかった (Poon ら、1987)。受精能は、140 mg/kg/日の DEHP 混餌に 126 日間暴露した雄のマウスで低下したが、14 mg/kg/日群では低下せず (Lam ら、1987)、このことから、DEHP は精子形成過程に影響を与えることがわかった。精子形成に対する影響は、2,000 mg DEHP/kg/日の混餌に 15 日間暴露したラットに、精子形成細胞の損傷と異常精子が認められたことによってもわかった (Parmar ら、1987)。

2 年齢 (青春期前) のカニクイザルを用いた試験で 500 mgDEHP/kg/日を 14 日間連続して強制経口投与したところ、精巣/精巣上体の重量にも精巣組織検査にも変化は認められなかった (Pugh ら、2000)。

DEHP への初回暴露年齢は、精巣の損傷の程度と永続性に明白な影響を与えるものと思われる (Dostal ら、1988 ; Gray & Butterworth, 1980 ; Gray & Gangolli, 1986 ; Sjoberg ら、1986a)。尿細管構造及び精子形成については、青春期後の急性暴露より青春期前の急性暴露による影響のほうが大きい。出生仔ラットを剖検 6 日目から 86 日目まで種々の時間間隔をおいて 5 日間 DEHP に暴露させたところ、尿細管構造、セルトリ細胞核及び精母細胞でわかるように、精巣の損傷の程度は初回暴露年齢が上がるにつれて低下した (Dostal ら、1988 ; Sjoberg ら、1986b)。性的成熟に達する前に暴露が停止すると、生殖成績に対する DEHP の影響の永続性は無くなるように思われる。出生後 1 週目に DEHP に 5 日間暴露したラットをその後 8、10、11、12 及び 15 週目に対照群の雌ラットと交配させ、成功した (Dostal ら、1988)。試験動物と対照群を比較すると、受精能に有意な差異はなかった。

精巣中の亜鉛濃度は、Dostal ら (1988) の試験を通してすべての実験動物で測定された。86 日齢で初回暴露した群を除き、いずれの暴露群も精巣中の亜鉛濃度に有意な変化はなかった。精巣中の亜鉛濃度は、これらの動物のうち 1,000 及び 2,000 mg/kg/日群で有意に低下した。亜鉛は精子細胞に局在すると考えられるため、また 25 日齢以下のラットの精巣には精子細胞が含まれないため、Dostal ら (1988) は、彼等が得た結果から、亜鉛の喪失とこの日齢の精巣萎縮には関連がないことを示すあらたな証拠が得られた、とした。DEHP 誘発性の精巣毒性に対する亜鉛の役割は、その他の試験 (Agarwal ら、1986; Gray & Butterworth, 1980; Gray ら、1982; Oishi & Hiraga, 1983) でも調べられており、この問題に関してはより詳細な考察を 3.5.2 項の毒性の機序で述べる。

DEHP への慢性暴露の場合、精巣の損傷は、600～2,000 mg/kg/日への生涯暴露後のラットで認められた精子形成の阻害及び萎縮で証明されるように、永続する (David ら、2000a; Kluwe ら、1982a; Price ら、1987)。David ら (2000a) の試験では、6 週齢の雄ラットに 0、5.8、29、147 及び 789 mg DEHP/kg 体重の混餌を 104 週間給餌した。精巣への影響の例としては、29 mg/kg/日群の両側性精子形成欠如の発生率の有意な ($p < 0.05$) 上昇、及び 789 mg/kg/日群の精巣重量の低下 (絶対重量 63%、相対重量 59%) が挙げられる。789 mg/kg/日群のラットでは、DEHP のセルトリ細胞への影響の結果テストステロンの分泌が低下したことに起因するらしい下垂体内の去勢細胞も認められた。去勢細胞は、通常去勢後に認められる、下垂体前葉の好塩基性細胞が空胞したものである。精子形成が欠如したラットの割合は、対照群から高用量群にかけてそれぞれ 58、64、78、74 及び 97%であった。精子形成欠如は明白に投与依存性で上昇し、また、影響は最高用量群で観察される精巣重量の低下と矛盾しないため、精巣毒性の NOAEL 及び LOAEL は、それぞれ、5.8 mg/kg/日、29 mg/kg/日である (NTP 2000b)。5.8 mg/kg/日の精巣 NOAEL を使ったところ、2.3 項で考察し附属書 A で詳述するように、0.06 mg/kg/日の DEHP 慢性経口 MRL が導き出された。精巣への影響 (精子形成阻害及び全体的な尿細管萎縮) は、102 週ラット試験の 14 mg/kg/日混餌の低用量群でも認められたが (Ganning ら、1991)、その試験結果の評価は、発生率データが不足しているため困難である。

連続交配試験で 140 及び 420 mg/kg/日 DEHP に 126 日間暴露したマウスでは、精巣、精巣上体及び前立腺の重量に有意な減少が認められた (Lamb ら、1987)。運動精子の数及び

精子濃度は有意に減少し、異常精子の数は上昇した。この試験では、低下した受精能に対する NOAEL、即ち 14 mg/kg/日を使って、第 2 章で考察し附属書 A で詳述する DEHP の中期経口 MRL、0.1 mg/kg/日を導き出した。高用量群 (420 mg/kg/日) の雄を未暴露の雌と交配させたところ、出生同腹仔数は有意に減少した。生存出生仔数及び出生仔の体重もやはり対照群より有意に低下した (Lamb ら、1987)。140 mg/kg/日は生殖機能に対する影響の最低 LOAEL であるが (表 3-2)、この用量は真の LOAEL を表していないかもしれない。なぜなら、第 2 世代の生殖系の発育及び生殖成績が評価されておらず、また、ラットを用いた他の中期試験 (Parmer ら、1995 ; Poon ら、1997) では、低用量群 (37.6 mg/kg/日) で精巣毒性が発生しているからである。2 年間 DEHP の混餌に暴露したマウスで認められる精巣への影響としては、例えば、292 mg/kg/日群の精巣重量の低下及び精巣上体の両側性低精子及び未熟／異常精子の発生率及び重症度の上昇 (David ら、2000b)、そしてまた 1,325 mg/kg/日群の精細管の退化 (Kluwe ら、1982a) が挙げられる。

生殖系の発生は、2 世代給餌試験で交配開始 70 日前から妊娠・授乳まで 1,060 mg/kg/日の DEHP に暴露したラットの雄出生仔が不都合な影響を受けたが、339 mg/kg/日群では不都合な影響はなかった (Schilling ら、1999)。この試験で観察された影響の例としては、雄 F1 において精巣及び精巣上体の重量の低下、精巣病変、及び精母細胞の喪失が認められ、F1 出生仔において出生後生存率の低下が認められ、また F1 及び F2 出生仔において出生前生存率の低下が、また雄 F1 (乳頭停留の増加) 及び雄 F2 (肛門性器距離の減少) において性的分化の変性が認められた。雄生殖系に対する同様の影響が、低用量の発生毒性試験でも認められた (3.2.2.6 項「発生への影響」を参照)。以上の試験から、雄生殖系の異常な発育と形成が、DEHP に対するもっとも感受性の高い生殖終末点であるらしい証拠が得られる。

雌の妊孕性

DEHP の雌に対する生殖への影響については、これまでほとんど試験が実施されていない。しかし、既存データを基にした場合、雌の長期暴露も有害な影響を及ぼすように思われる。雌マウスを 140 mg/kg/日の DEHP 混餌に 126 日間暴露させ、雄の対象群と交配させたところ、同腹仔は形成されなかった (Lamb ら、1987)。卵巣、輸卵管及び子宮の総重量は、対照群のそれより有意に低下した。ラットを用いたより最近の試験から、強制経口投

与により 2,000 DEHP/kg の DEHP 短期投与を行ったところ、血清エストラジオール濃度が低下し、その結果、血清 FSH 濃度が上昇し、排卵に必要な LH サージ (surges) が欠如することがわかった (Davis ら、1994a)。したがって、DEHP に暴露すると、雌の成獣ラットでは低エストロゲン無排卵性周期と多のう胞性卵巣となる。DEHP 及び他のフタル酸エステルのエストロゲン活性を測定した試験では、DEHP は、未成熟な卵巣摘出ラットにおける子宮含水重量の再現性の有意な増加を誘発せず、また、成熟した卵巣摘出ラットにおける膈上皮細胞の角化の程度に影響しなかった (Zacharewski ら、1998)。この試験ならびに他の試験で実施された *in vitro* エストロゲン分析試験の結果を、3.5 項の「神経内分泌軸による介在性毒性」に要約する。

非齧歯類

非齧歯類を用いて行った DEHP の生殖試験はほとんどない。12～18 月齢のキヌザルに 2,000 mg/kg/日用量を 14 日間投与したところ、精巣重量に影響は認められなかった (Rhodes ら、1986)。2 年齢のカニクイザルに 500 mg DEHP/kg/日を強制経口投与によって連続して 14 日間投与したところ、精巣／精巣上体の重量及び精巣組織のいずれも変化は認められなかった (Pugh ら、2000)。年齢不特定のキヌザルの 13 週間強制経口投与試験では、精巣の肉眼及び病理組織学的検査による外観ならびに精巣中の亜鉛量に有意な投与依存性の影響は認められず (2,500 mg DEHP/kg/日まで)、また、子宮、膈及び卵巣の肉眼及び病理組織学的検査による外観にも、有意な投与依存性の影響は認められなかった (Kurata ら、1998)。以上の試験から、これらの毒性終末点を使った場合、ヒト以外の霊長類は齧歯類より DEHP の影響に対して感受性が低いということが示唆される。

DEHP 経口暴露後のヒトにおける発生毒性に関する試験は確認されていない。DEHP がラット及びマウスの両方に、催奇形の影響も含めた発生毒性を引き起こすことは証明されている。観察された影響としては、例えば、胎仔／出生仔の体重減少、流産・胎仔吸収率の上昇、奇形率の上昇が挙げられる。妊娠した Wistar 系ラットに非常に高用量の 4,882 及び 9,756 mg/kg DEHP を妊娠 12 日目に単回投与したところ、死亡胎仔と吸収胎仔及び生存獣の奇形数に、用量依存性の上昇が起きた (Ritter ら、19879)。出生仔で観察された奇形の種類としては、水腎、心血管奇形、及び尾の奇形が挙げられる。妊娠 6～15 日に 1,000 mg/kg を反復投与したところ、Wistar 系ラットの出生仔において胎仔死亡発生率が上昇し、また

外表、軟部組織及び骨格の奇形の発生率が上昇した (Hellwig ら、1997)。200 mg DEHP/kg 用量群では有意な影響はなかった。妊娠が確認される前の 90 日間 Wistar 系ラットに 1,700 mg DEHP/kg/日を投与し、確認された以降は投与しなかったところ、胎仔重量は 10%減少し、胎盤重量は 8%減少したが、対照群に比べて奇形の発生率は有意に増加しなかった (Nikonorow ら、1973)。妊娠期間全体を通して DEHP を Fischer-344 ラットに混餌投与したところ、313 mg/kg/日の低用量群では 1 同腹仔当たりの吸収・死亡胎仔の割合は上昇した (Price ら、1986 ; Tyl ら、1988)。1,055 mg/kg/日用量群では確定的な催奇形の奇形の証拠は認められず (Tyl ら、19889)、573 mg/kg/日群のラットの出生仔では、発生ランドマーク (切歯の萌出、ワイヤ握り、眼瞼開裂、精巣下垂、又は膈開裂)、自発的移動行動及び生殖成績を獲得する日齢である出生後 4 日目の成長及び生存率に、影響は認められなかった (Price ら、1986)。

マウスはラットより DEHP の発生影響に対する感応性が高いと思われ、少なくとも、DEHP を飼料中に混餌し、比較を従来の催奇形性試験に限定した場合 (即ち、試験が、雄の生殖系異常を測定することを明確に意図していない場合) は、そう言える。妊娠 7~9 日目に 1,000 mg DEHP/kg/日を強制経口投与し、妊娠 18 日目に検査した ICR マウスでは、胎仔の生存率が低下し、吸収・外表奇形が増加した (Shiota & Mima、1985)。NOAEL は 500 mg/kg/日であった。頭神経管の欠損はもっとも普通にみられる奇形であった。Yagi ら (1980) 及び Tomita ら (1982a) が実施した実験で、妊娠した ddY-Slc マウスに妊娠 6、7、8、9 及び 10 日目、DEHP を単回強制経口投与し、妊娠 10 日目に屠殺したところ、もっとも重度の影響が発生したのは DEHP を妊娠 7 日目に投与したときであった。妊娠 7 日目に 100 mg DEHP/kg/日を投与したところ、胎仔の致死率は 11%であり、それに対して 50 mg/kg 用量群は 2.5%、対照群は 0%であった (Tomita ら、1982a)。この 11%という率は、9 日目の 7,500 mg/kg の投与又は 6 日目の 2,500 mg/kg の投与でみられた率とほぼ同じであった。妊娠 1~18 日目の ICR マウスに約 170 mg DEHP/kg/日を混餌投与したところ、吸収・死亡胎仔の割合は有意に増加し (Shiota ら、1980)、683 mg/kg/日群では着床卵はすべて in utero で死亡した。NOAEL は 83 mg/kg/日であった。内臓の外表 (external viscera) 及び骨格の奇形の有意な増加が、妊娠期間全体を通して投与された 91、191 及び 292 mg/kg/日用量群の CD-1 マウスに明白に認められた (Tyl ら、1988)。観察された特定の異常としては、例えば、眼球の前突、脳ヘルニア、血管の異常、癒合又は分枝した肋骨、誤配列した及び癒合

した胸椎、そして尾の奇形があった。母動物毒性及び胎仔毒性が体重データに表れた。44 mg/kg/日用量では不都合な影響は認められなかった。出生前及び周生期の死亡率は、妊娠 0～17 日目に 95 mg/kg/日の DEHP 混餌に暴露したマウスの出生仔において上昇したが、発生ランドマーク、自発的移動行動、又は生殖成績を獲得する日齢である出生後 4 日目以降は、成長及び生存率に影響は認められなかった (Price ら、1988c)。

DEHP に母乳経由で暴露したラットでの DEHP の発生への影響が調査された。Sprague-Dawley 系ラットに分娩後 2～6、6～10 及び 14～18 日目に 2,000 mg DEHP/kg/日を投与したところ、出生仔の体重が低下し、出生仔の肝臓内にパルミトイル-CoA 及びカルニチンアセチルトランスフェラーゼが誘発された (Dostal ら、1987b)。Fischer-35 系ラットに分娩後 1～21 日目に 500 mg DEHP/kg/日を投与したところ、分娩後 21 日に出生仔の体量が約 24%低下した (Cimini ら、1994)。2,500 及び 5,000 mg DEHP/kg/日投与群の出生仔はすべて、分娩後 12 日目前に死亡した。5,000 mg/kg/日群では母動物の致死率は 25%に達した。14 日齢の出生仔の肝臓、腎臓及び脳のペルオキシソーム酵素活性を測定した結果 (1,000 mg/kg/日群のみ) から、肝臓及び腎臓でカタラーゼ特有の活性が倍加し、これら 3 つの臓器内で D-アミノ酸オキシダーゼ活性が倍加し、また肝臓でジヒドロキシアセトンリン酸塩アシルトランスフェラーゼが倍加したことがわかった。パルミトイル-CoA オキシダーゼは、肝臓で重度に誘発され、腎臓ではそれより少なく、また脳ではごく軽度に誘発された。一般に、酵素活性の変化は、酵素及び組織に依存して時間の経過につれて可逆性であった。電子顕微鏡によって、肝臓、腎臓の両方でペルオキシソームの増殖が認められたが、脳については情報はない (Cimini ら、1994)。以前に、2,800 mg DEHP/kg/日を投与された母動物から生まれ、母乳経由で暴露した出生仔の脳内のペルオキシソーム増殖が報告されたことがあった (Dabholkar、1988)。Cimini ら (1994) が観察した重要な点は、脳カタラーゼ活性は、DEHP を投与された成獣母動物で倍加するが、出生仔では有意に変化しない、ということであった。Cimini ら (1994) の観察事項と同様の結果が、Stefanini ら (1995) から報告された。

妊娠・授乳経由の DEHP 暴露は、雄ラット出生仔の生殖系の発生を大きく変性させることがわかっている。妊娠 14 日目から出生後 3 日目まで 750 mg DEHP/kg/日を強制経口投与したところ、新生仔及び 3～7 月齢の乳幼仔に、アンドロゲン依存性組織の各種の影響を誘

発し、その影響の中には、例えば、肛門性器距離の減少（通常、雌ラットは雄より肛門性器距離が短い）、恒常的な雌様の乳輪及び乳頭、陰嚢の形成、陰茎異常（例えば、尿道下裂を伴う陰茎裂）、出血性の及び停留した精巣、精巣及び精巣上体の萎縮又は非形成、及び性付属腺（例えば、精嚢及び腹側前立腺）の小型化から欠如まで、がある（Gray ら、1999、2000；Parks ら、2000）。この試験では、750 mg/kg/日以外の用量は試験されなかった。これらと同様の影響は、下記で考察する、妊娠 3 日目から出生後 21 日目まで 375、750 及び／又は 1,500 mg DEHP/kg/日に暴露したラットの雄の出生仔に認められた（Moore ら、2001）。投与依存性の異常としては、例えば、肛門性器距離の減少、乳輪及び乳頭の停留、停留精巣、恒常的に不完全な包皮の分離、及び頭前立腺重量の重度の低下があった。影響の大部分は 750 mg/kg/日群で見られたが、恒常的な乳輪／乳頭の停留及び頭前立腺重量の低下は 375 mg/kg/日群でも見られ、このことから、375 mg/kg/日が、雄の生殖系発生に対する影響の LOAEL であることがわかった。重大な生殖欠損を持つ同腹仔（性器が喪失しているか性器に重大な奇形があるか、又は一方の精巣もしくは精巣上体の重量がもう一方の精巣もしくは精巣上体のその 75%未満であるか、又は包皮の分離が不完全であるか、又は成獣において停留精巣のある雄が少なくとも 1 匹いる同腹仔、と定義されるもの）の割合は、0、375、750 及び 1,500 mg/kg/日群で、それぞれ、0、62.5、87.5 及び 100%であった。行動観察では、暴露した雄ラットのうち、多くが、雌の受容対照群の存在下で性的に不活発であることがわかったが、性的不活発は異常な雄生殖器官と関連しなかった。行動データの分析は、動物数が少ないため限られている。しかし、375 mg/kg/日群の雄 7 匹中 3 匹に性的活性の全体的欠落が見られたことは、LOAEL への暴露も性行動の男性性徴喪失を引き起こし得ることを示唆している。

妊娠期間全体を通じ、またそれに続いて出生後 1～21 日目を通して、3.3 及び 33 mg/kg/日の報告された推定用量で飲水中の DEHP に暴露した Long-Evanse 系ラットの出生仔に、発生毒性が認められた（Arcadi ら、1998）。出生後 21～56 日目に出生仔を検査してみたところ、特に 21 及び 28 日齢で、どちらの DEHP 用量群にも、精巣の重度の病理組織学的変化を含む影響が認められた。変性は、精原細胞が基底膜から剥離したり、精母細胞が欠如している輸精管の肉眼による組織崩壊であった。これらの変化は 56 日齢の高用量群でもなお存在した。この日齢では、未暴露ラットでは完全な精子形成のある管状構造が十分発達していたのに対して、低用量群では長形の精細胞がごく僅かに認められた。この試験の影響

響レベルは確実なものとはみなされず、LOAEL を識別したり、また MRL を導出するのに使用するには不適切である。なぜなら、(1) 投与した量を検証し、特性づけるのに使用された方法が明確に記述されたり、完全に報告されておらず、したがって、ヒト生殖に対する危険性評価のための NTP センター (NTP-CERHR) がそれを決めることができず、また (2) 著者らは、彼等が得た血液中 DEHP 濃度データをその他の試験と関連づけていないからである (NTP、2000b)。

雄生殖系の形態学的変化だけでなく、雄の性行動の観察所見も、DEHP の抗アンドロゲン作用と矛盾しない。その他の抗アンドロゲン活性を示す徴候としては、妊娠 3 日目から出生後 21 日目まで 375～1,500 mg DEHP/kg/日に暴露したラットの雌出生仔において、膈開裂及び初回発情までの時間に対して有意な影響が欠如したことが挙げられる (Moore ら、2001)。さらに、妊娠 14 日目から出生後 3 日目まで 750 mg/kg/日に暴露した場合、雄の胎仔及び新生仔で、精巣のテストステロン産生量及び精巣及び全身のテストステロン濃度が有意に低下した (Parks ら、2000)。全身性テストステロン濃度の差異は、妊娠 17 日目が最大だった (対照群より 71%低下)。その結果、出生後 2 日目の肛門性器距離は、暴露した雌でなく雄の出生仔で 36%低下し、精巣重量は、妊娠 20 日目及び出生後 2 日目が有意に低下した (対照群よりそれぞれ 18.6、49.4%低い)。DEHP の抗アンドロゲン作用についての追加的情報を、3.5.2 項 (毒性機序) で考察する。

複数の試験で、能動的な発生毒物の識別に焦点が当てられている。例えば、Wistar 系ラットを使った強制経口投与試験では、等モルをベースにすると、DEHP は MEHP より催奇形性が低く、また MEHP は 2-ヘキサン酸エチルより催奇形性が低かった (Ritter ら、1987)。ICR ハウスでは、DEHP を強制経口投与すると、DEHP は MEHP より重大な胚・胎仔毒性及び催奇形性を引き起こした (Shiota & Mima、1985)。Han:NMRI 系マウスでは、腹腔内投与した 2-ヘキサン酸エチルの (R) 鏡像異性体は非常に催奇形性もしくは胚・胎児毒性が強く、そのような特性は、(S) 鏡像異性体にはまったく認められなかった (Hauck ら、1990)。ウサギでは、母動物においては毒性である経口用量 (125 及び 250 mg/kg/日) でも、2-ヘキサン酸エチルは発生影響を引き起こさなかった (Tyl、1988b)。

(5) 遺伝毒性試験

DEHP の遺伝毒性試験結果 (in vivo、in vitro) をそれぞれ表 1、表 2 (ATSDR 2002) に示す。

表1 DEHPの遺伝毒性 (In Vivo) (ATSDR 2002)

試験系	エンドポイント	結果	出典
Mammalian cells:			
Human leucocytes	DNA damage	+	Anderson et al. 1999
Human leucocytes	Chromosomal aberrations	–	Thiess and Fleig 1978
Hamster embryo cells	Chromosomal aberrations	+	Tomita et al. 1982b
Hamster embryo cells	Cell transformation	+	Tomita et al. 1982b
Hamster embryo cells	8AG/6TG-resistant mutation	+ (?)	Tomita et al. 1982b
Rat bone marrow	Micronuclei	–	Putman et al. 1983
Rat bone marrow	Mitotic index	–	Putman et al. 1983
Mouse	Dominant lethal test	–	Rushbrook et al. 1982
Mouse	Dominant lethal test	+	Autian 1982
Mouse	Dominant lethal test	+	Singh et al. 1974
Mouse bone marrow	Micronuclei	–	Astill et al. 1986
Mouse bone marrow	Micronuclei	–	Douglas et al. 1986
Mouse bone marrow	Micronuclei	–	Putman et al. 1983
Rat liver	DNA binding	+	Albro et al. 1982a
Rat liver	DNA binding	–	Gupta et al. 1985
Rat liver	DNA binding	–	Lutz 1986
Rat liver	DNA binding	–	Von Däniken et al. 1984
Rat liver	DNA repair	–	Butterworth et al. 1984
Rat liver	DNA repair	–	Cattley et al. 1988
Rat liver	DNA repair	–	Kornbrust et al. 1984
Rat liver	DNA repair	+	Hayashi et al. 1998
Mouse liver	DNA repair	–	Smith-Oliver & Butterworth 1987
Rat liver	Strand breaks	–	Butterworth et al. 1984
Rat liver	Strand breaks	–	Elliott and Elcombe 1985
Rat liver	Strand breaks	–	Tamura et al. 1991
Rat liver	DNA base modification	–	Cattley and Glover 1993
Rat liver	DNA base modification	+	Takagi et al. 1990
Rat liver	Tetraploid nuclei	+	Ahmed et al. 1989
Rat kidney	Tumor promotion	+	Kurokawa et al. 1982
Host-mediated assay:			
S. typhimurium (TA100) Rat host-mediated	Gene mutation	–	Kozumbo et al. 1982
Eukaryotic organisms:			
Drosophila (injection)	Sex linked recessive lethal	–	Yoon et al. 1985

–: 陰性, +: 陽性

表 2 DEHP の遺伝毒性 (In Vitro) (ATSDR 2002)

試験系	エンドポイント	結果		出典
		代謝活性 化あり	代謝活性 化なし	
Prokaryotic organisms:				
Salmonella typhimurium	Gene mutation	—	—	Astill et al. 1986
S. typhimurium	Gene mutation	—	—	Barber et al. 1987
S. typhimurium	Gene mutation	—	—	Kirby et al. 1983
S. typhimurium (TA100)	Gene mutation	—	+	Kozumbo et al. 1982
S. typhimurium (TA98)	Gene mutation	—	—	Sato et al. 1994
S. typhimurium (TA102)	Gene mutation	—	—	Schmezer et al. 1988
S. typhimurium (TA100)	Gene mutation	—	—	Seed 1982
S. typhimurium	Gene mutation	—	—	Tennant et al. 1987
S. typhimurium (TA100)	Gene mutation	+		Tomita et al. 1982b
S. typhimurium (TA98, TA100)	Gene mutation	—	—	Yoshikawa et al. 1983
Escherichia coli PQ37	Gene mutation	—	—	Sato et al. 1994
E. coliWP2UVRA+	Gene mutation	—	—	Yoshikawa et al. 1983
E. coliWP2UVRA	Gene mutation	—	—	Yoshikawa et al. 1983
Bacillus subtilis (rec assay)	DNA damage	—	—	Tomita et al. 1982b
S. typhimurium	Azaguanine resistance	—	—	Seed 1982
Eukaryotic organisms:				
Saccharomyces cerevisae (XV185-14C, D7, RM52, D6, D5, D6-1)	Gene mutation	—	—	Parry et al. 1985
S. cerevisiae (JD1, D7-144, D7)	Gene conversion	—	—	Parry et al. 1985
S. cerevisiae (D61M, D6)	Mitotic aneuploidy	+	+	Parry et al. 1985
S. cerevisiae (D61M, D6)	Mitotic segregation	—	—	Parry et al. 1985
Schizosaccharomyces pombe (P1)	Gene mutation	—	—	Parry et al. 1985
Aspergillus niger (P1)	Mitotic segregation	—	NS	Parry et al. 1985
Mammalian cells:				
Mouse lymphoma cells	Mutagenicity	—	—	Astill et al. 1986
Mouse lymphoma cells	Mutagenicity	—	—	Kirby et al. 1983
Mouse lymphoma cells	Mutagenicity	—	—	Tennant et al. 1987
Rat hepatocytes	DNA damage	—	NA	Schmezer et al. 1988
Hamster hepatocytes	DNA damage	—	NA	Schmezer et al. 1988
Human hepatocytes	DNA repair	—	NA	Butterworth et al. 1984
Mouse hepatocytes	DNA repair	—	NA	Smith-Oliver & Butterworth 1987
Rat hepatocytes	DNA repair	—	NA	Astill et al. 1986
Rat hepatocytes	DNA repair	—	NA	Butterworth 1984
Rat hepatocytes	DNA repair	—	NA	Hodgson et al. 1982
Rat hepatocytes	DNA repair	—	NA	Kornbrust et al. 1984
Rat hepatocytes	DNA repair	—	NA	Probst and Hill 1985
V79 cells	DNA repair	—	NA	Kornbrust et al. 1984
CHO cells	Sister chromatid exchange	—	NA	Abe & Sasaki 1977

CHO cells	Sister chromatid exchange	chromatid	—	NA	Phillips et al. 1982
CHO cells	Sister chromatid exchange	chromatid	+	NA	Tennant et al. 1987
Rat liver (RL4)	Sister chromatid exchange	chromatid	—	NA	Priston & Dean 1985
Human hepatocytes	Chromosomal aberrations		—	NA	Turner et al. 1974
Human leucocytes	Chromosomal aberrations		—	NA	Stenchever et al. 1976
CHO cells	Chromosomal aberrations		—	NS	Phillips et al. 1982
CHO cells	Sister chromatid exchange	chromatid	—	NA	Tennant et al. 1987
Rat liver (RL4)	Chromosomal aberrations		—	NA	Priston & Dean 1985
CH SV40-transformed liver cells	Selective DNA amplification		—	NA	Schmezer et al. 1988
CHO cells	Cell transformation		+	NS	Sanner & Rivedal 1985
SHE cells	Cell transformation		—	NA	Astill et al. 1986
Mouse JB6 epidermal cells	Cell transformation		+	NA	Diwan et al. 1985
SHE cells	Cell transformation		+	NA	Mikalsen et al. 1990
Mouse C3H/10T1/2 fibroblasts	Cell transformation		—	NA	Sanchez et al. 1987
Chinese hamster fibroblasts	Gap junction intercellular communication		+	NS	Malcolm & Mills 1989
Chinese hamster fibroblasts	Gap junction intercellular communication		—	NS	Kornbrust et al. 1984
Rat hepatocytes	DNA binding		—	NA	Gupta et al. 1985
Human fetal pulmonary cells	Aneuploidy		—	NA	Stenchever et al. 1976
Rat liver (RL4)	Polyploidy		—	NA	Priston & Dean 1985

—: 陰性 +: 陽性 NA: 哺乳動物培養細胞系への投与不可 NS: 記載なし

(6) 発がん性試験

齧歯類を用いた複数の慢性給餌試験から、DEHP はラット及びマウスにおいて肝臓腫瘍を引き起こし得ることがわかる (David ら、1999 ; Kluwe ら、1982a ; Rao ら、1987、1990)。例えば、雌雄のマウスに 672/799 及び 1,325/1,821 mg/kg/日を 2 年間給餌し、また雌雄のラットに 322/394 及び 674/774 mg/kg/日を 2 年間給餌したところ、肝実質細胞腺腫の発生率が明白に投与依存性で上昇した (Kluwe ら、1982a ; NTP、1982)。3,000 mg/kg/日用量の場合は、投与されたラットの 78.5%に肝臓腫瘍が発生し、29%に脾臓島細胞腺腫が発生した (Rao ら、1990)。これらの所見は、投与した量が最大耐量を超えており、また肝臓腫瘍はこの種の対照動物では一般的であるという根拠を基に批判されてきた (Northup ら、1982)。Hayashi ら (1994) も、約 1,580 mg DEHP/kg/日の混餌を最高 78 週間投与された Fischer-344 ラットにおいて、肝がんの発生率の有意な上昇を認めた。しかし、52 週目に、肝がんもしくは小結節は認められなかった。DEHP を投与されたラッ

トでは、ペルオキシソーム β -酸化作用が試験期間を通して 11～15 倍上昇するが、カタラーゼ活性は 10 週間の投与後に 2 倍しか上昇せず、30～78 週目までには徐々に減少した。30 週間の投与後に、酸化損傷もしくは酸化的細胞毒性を示す徴候はなかった。

肝ペルオキシソーム増殖と細胞増殖と発がん性との関連性は、ラット及びマウスを用いた DEHP の慢性試験で調べられてきた (David ら、1999、2000a、2000b)。試験動物に DEHP を含む混餌を 104 週間給餌し、さらに 78 週間だけ投与した群をその後 DEHP を含まない飼料に 26 週間置いて、影響の可逆性を調べた。ラットにおいては、肝臓の相対重量は 147 mg/kg/日で有意に上昇し、これはパルミトイル CoA オキシダーゼ活性の上昇と関連した。DEHP を投与した結果、78 及び 104 週目に肝実質細胞腺腫及びがん腫が発生し、一般に、78 週目の腫瘍発生率は高用量群以外では低かった。投与を中止すると、104 週間投与された群と比べて、全新生物の発生率は 3 分の 1 から 2 分の 1 低下し、また肝臓重量及びパルミトイル Co-A オキシダーゼ活性が低下した。肝腫瘍の発生率の上昇は、ラットでは 147 mg/kg/日及びそれ以上の用量で有意であった。B6C3F1 マウスでもこれと同様の所見が報告された。マウスへの投与を中止すると、104 週間投与群と比べて雄での全新生物の発生率は 50%低下したが、雌での発生率の低下はごく軽度であった。肝実質細胞腫瘍の発生率の上昇は、292 mg DEHP/kg/日の用量で統計学的有意に達した。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) を、実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるがヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるとし、「ヒトに対する発がん性に関しては分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」(グループ 3) と判定している。

DEHP のヒトでの発がん性データとしては、DEHP 製造工場労働者についての小規模な研究が 1 つあるが、過剰ながん死は少しも認められなかった。もっともこの研究自体は、過剰なリスクの可能性を検出するには不備な点の多い研究であった。

IARC は、DEHP のヒトに対する発がん性の総合判定を下すのに、次のような事柄を考慮した： (a) DEHP は、ペルオキシソーム増殖を含む非 DNA 反応機構により、ラット及びマウスにおいて肝腫瘍を発生させる； (b) ペルオキシソーム増殖及び肝細胞増殖は、ラ

ット及びマウスにおける DEHP の発がん性試験の条件下で証明されている；及び (c) ペルオキシゾーム増殖は、DEHP に暴露されたヒト肝細胞培養でも、暴露されたヒト以外の霊長類の肝臓においても報告されていない。それ故、DEHP がラット及びマウスにおいて肝細胞腫瘍の発生率を上昇させる機構は、ヒトへは当てはまらない (IARC 2000)。

8.2 JECFA

JECFA は、入手した全ての情報をレビューした後、人の食品経路での DEHP への暴露は、可能な限り最低のレベルまで削減すべきであるという勧告を繰り返した。委員会は、これは、毒性学的に許容される代替りの可塑剤、あるいは DEHP を含むプラスチック材の代替品の使用によって実現され则认为している。

DEHP がラットで引き起こす精巣萎縮は、年齢に依存した反応であり、若いラットはより感受性が高い。成体の雄ラットに DEHP と共にテストステロンを投与すると、DEHP が引き起こす精巣の損傷は予防されるようである。DEHP の代謝物質の 1 つであるモノ-2-エチルヘキシルフタレート (MEHP) は、in vivo 及び in vitro の両方のラット試験で影響を及ぼす活性代謝物質のようである。

DEHP と他のフタル酸エステルがラットやマウスにおいて肝臓がんを引き起こす時には、前もって肝細胞ペルオキシゾームの増殖が起きる。このペルオキシゾームの増殖という機構が存在する可能性は、大いに示唆されているが、証明はされていない。

食品包装材中の最低 DEHP 濃度は、プラスチック材を可塑化する DEHP の効果に左右されると言われている。技術的に最適な DEHP 濃度は、プラスチック材の重量の 20~50% の範囲内である。食品への DEHP の移行濃度は、包装材中の DEHP 濃度や、食品の組成及び包装された食品の加工・保存時の時間や温度といった因子に影響される。DEHP は脂質への溶解性が極めて高いことから、いくつかの国では、DEHP を含む包装材は水の含有量の高い食品（油っこくない食品）に限って使用されている。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版 (WHO 2004)

DEHP は主に可塑剤として使用されている。DEHP は広範な性質の製品に混入されており、個人の暴露状況は様々であるが、一般に食品が主要な暴露経路である。

経口急性毒性は低い。短期毒性試験で見られる最も顕著な影響は、ペルオキシゾームの

酵素活性の増加と組織病理学的変化によって示される、肝臓のペルオキシゾームの増殖である。得られた情報は、ヒトを含む霊長類は、この影響への感受性がげっ歯類よりはるかに低いことを示している。長期経口発がん性試験では、ラット及びマウスで肝細胞がんが見られた。DEHP とその代謝物質は、異数性及び細胞形質転換の誘発を除いて、様々な in vitro 及び in vivo 試験で遺伝毒性の証拠は示さなかった。

〔参考〕

1993 年の WHO ガイドラインは、飲料水中の DEHP の健康ガイドライン値を 0.008 mg/L と定めた。ラットの肝臓におけるペルオキシゾーム増殖を調べた試験で NOAEL が 2.5 mg/kg/day であったのに基づいて、種差及び個人差のための不確実係数として 100 を用いると、TDI として 25 µg/kg が得られる。成人の体重を 60 kg、1 日当たりの飲水量を 2 L、TDI の飲料水に対する配分率を 1%とすると、ガイドライン値は 0.008 mg/L となる。検出限界は GC/MS により 0.1 µg/L。処理の可能性に関するデータは得られていない。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1991)

影響 (Critical Effect)	用量*	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
肝臓の重量比率の増加 モルモット亜慢性～慢性 経口試験 (Carpenter et al.,1953)	NOAEL: 評価なし LOAEL: 食餌の 0.04% (19mg/kg/day)	** 1000	1	2×10^{-2} mg/kg/day

* 変換係数：なし

** 種差：10、個人差：10、モルモットの暴露期間は亜慢性試験より長く生涯より短かったことと、RfD は LOAEL に基づいて設定されるが、観察された悪影響は最小のものと考えられることを合わせて：10

(2) 発がん性 (U.S.EPA 1993)

発がん性分類

米国 EPA は、経口投与された雌雄のラット及びマウスにおいて用量に著しく関連した肝腫瘍の増加が見られたことから、DEHP をグループ B2 (ヒトに対して発がんの可能性が高い：probable human carcinogen) に分類した。

- ・ヒトでの発がん性データ；DEHP 製造労働者の死亡率研究 (Thiess et al. 1978) があるが、暴露濃度が明らかでないなど、因果関係の立証には不十分であるとしている。

- ・動物での発がん性データ；NTP 研究（1982）で十分に評価可能なデータ（ラット及びマウスで肝腫瘍を誘発）が得られているとしている。

経口暴露によるリスク

EPA は、NTP（NTP 1982）による雄 B6C3F1 マウスを用いた DEHP の食餌投与試験における肝細胞癌腫及び腺腫に基づき、用量－反応評価を行った。

- ・経口傾斜係数（Oral Slope Factor）： $1.4 \times 10^{-2} / \text{mg/kg/day}$
- ・飲料水ユニットリスク： $4.0 \times 10^{-7} / \mu\text{g/L}$
- ・リスクレベルと飲料水中濃度（外挿法：線形多段階法、過剰リスク）

リスクレベル	濃度
10^{-4} (1/10,000)	300 $\mu\text{g/L}$
10^{-5} (1/100,000)	30 $\mu\text{g/L}$
10^{-6} (1/1,000,000)	3 $\mu\text{g/L}$

参考文献

- 1 ^{39T} ATSDR. 2002. Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 3 ^{39T-A1} Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, et al. 1982a. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 45:19-25.
- 4 ^{39T-A2} Albro PW, Hass JR, Peck CC, et al. 1982b. Applications of isotope differentiation for metabolic studies with di (2-ethylhexyl) phthalate. *J Environ Sci Health B* 17:701-714.
- 5 ^{39T-A3} Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, et al. 1987. Beta-oxidation of 2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate in rodent liver. *Biochim Biophys Acta* 923:196-205.
- 6 ^{39T-A4} Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, et al. 1998. Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 36:963-970.
- 8 ^{39T-A5} Astill BD. 1989. Metabolism of DEHP: Effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the Cynomolgus monkey (CMS studies). *Drug Metab Rev* 21:35-53.
- 12 ^{39T-C1} Cimini A, Sulli A, Stefanini S, et al. 1994. Effects of di- (2-ethylhexyl) phthalate on peroxisomes of liver, kidney and brain of lactating rats and their pups. *Cell Mol Biol* 40 (8) :1063-1076.
- 14 ^{39T-C2} Crocker JF, Safe SH, Acott P. 1988. Effects of chronic phthalate exposure on the kidney. *J Toxicol Environ Health* 23:433-444.
- 15 ^{39T-D1} Dabholkar AS. 1988. Peroxisomes in the rat brain and the effects of di- (2-ethyl) hexyl phthalate during postnatal development: An electron-microscopic study. *Acta Anat* 131:218-221.
- 16 ^{39T-D2} Dalton SR, Jirtle RL, Meyer SA. 2000. EGF receptors of hepatocytes from rats treated with phenobarbital in culture. *Toxicol Appl Pharm*. 165: 115-126.
- 18 ^{39T-158} David RM, Moore MR, Cifone MA, et al. 1999. Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis of di (2-ethylhexyl) phthalate and the effects of recovery. *Toxicol Sci* 50:195-205.
- 19 ^{39T-159} David RM, Moore MR, Finney DC, et al. 2000a. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 55:433-443.
- 20 ^{39T-160} David RM, Moore MR, Finney DC, et al. 2000b. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicol Sci* 58:377-385.
- 21 ^{39T-161} Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. 1994a. Di- (2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 128:216-223.
- 22 ^{39T-180} Dostal LA, Chapin RE, Stefanski SA, et al. 1988. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di (2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 95:104-121.
- 23 ^{39T-181} Dostal LA, Jenkins WL, Schwetz BA. 1987a. Hepatic peroxisome proliferation and

- hypolipidemic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal and adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 87:81-90.
- 24 ^{39T-182} Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. 1987b. Transfer of di (2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. *Toxicol Appl Pharmacol* 91:315-325.
 - 25 ^{39T-E1} Eriksson P, Darnerud PO. 1985. Distribution and retention of some chlorinated hydrocarbons and a phthalate in the mouse brain during the preweaning period. *Toxicology* 37:189-203.
 - 26 ^{39T-G1} Ganning AE, Olsson MJ, Brunk U, et al. 1991. Effects of prolonged treatment with phthalate ester on rat liver. *Pharmacol Toxicol* 68:392-401.
 - 27 ^{39T-340} Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol sci* 58:350-365.
 - 28 ^{39T-341} Gray LE, Wolf C, Lambright C, et al. 1999. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformation in the male rat. *Toxicol Ind Health* 15:94-118.
 - 29 ^{39T-344} Gray TJ, Butterworth KR. 1980. Testicular atrophy produced by phthalate esters. *Arch Toxicol (Suppl 4)* :452-455.
 - 30 ^{39T-345} Gray TJ, Gangolli SD. 1986. Aspects of the testicular toxicity of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 65:229-235.
 - 31 ^{39T-363} Hayashi F, Tamura H, Yamada J, et al. 1994. Characteristics of the hepatocarcinogenesis cause by dehydroepiandrosterone, a peroxisome proliferator, in male F-344 rats. *Carcinogenesis* 15 (10) :2215- 2219.
 - 32 ^{39T-372} Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. 1997. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chem Toxicol* 35:501-512.
 - 33 ^{39T-H1} Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, et al. 1986. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70:195-210.
 - 35 ^{39T-I1} Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, et al. 1980. Comparative distribution, excretion and metabolism of di- (2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs and miniature pigs. *Food Cosmet Toxicol* 18:637-642.
 - 36 ^{39T-J1} James NH, Soames AR, Roberts RA. 1998. Suppression of hepatocyte apoptosis and induction of DNA synthesis by the rat and mouse hepatocarcinogen diethylhexylphthalate (DEHP) and the mouse hepatocarcinogen 1,4-dichlorobenzene (DCB) . *Arch Toxicol* 72:784-790.
 - 37 ^{39T-449} Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, et al. 1982a. The carcinogenicity of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *J Toxicol Environ Health* 10:797-815.
 - 38 ^{39T-465} Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, et al. 1998. Subchronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: Lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci* 42:49-56.
 - 39 ^{DEHP-4} Lake BG et al. 1991. Dose-Response Relationships for Induction of Hepatic

- Peroxisome Proliferation and Testicular Atrophy by Phthalate Esters in the Rat, *Hum. Exp. Toxicol.*, 10:67-68.
- 40 ^{39T-476} Lamb JC, Chapin RE, Teague J, et al. 1987. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:255-269.
 - 41 ^{39T-L1} Li L-H, Jester WF, Laslett A, et al. 2000. A single dose of Di- (2-ethylhexyl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 166:222-229.
 - 42 ^{39T-517} Maruyama H, Amanuma T, Tsutsumi M, et al. 1994. Inhibition by catechol and di (2-ethylhexyl) phthalate of pancreatic carcinogenesis after initiation with N-nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine in Syrian hamsters. *Carcinogenesis* 15 (6) :1193-1196.
 - 43 ^{39T-M1} Mitchell FE, Price SC, Hinton RH, et al. 1985b. Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Appl Pharmacol* 81:371-392.
 - 44 ^{39T-547} Moore RW, Rudy TA, Lin T-M, et al. 2001. Abnormalities of sexual development in male rats with *in utero* and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer. *Environ Health Perspect* 109:229-237.
 - 45 ^{DEHP-1} Morton SJ. 1979. The Hepatic Effects of Dietary Di-2-ethylhexyl Phthalate.
 - 46 ^{39T-N1} NTP. 1982a. National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of di (2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study). Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health. NTP publication no. 217.
 - 47 ^{39T-N2} NTP. 1982b. Diethylhexyl phthalate (DEHP) : Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. NTP-82-FACB003.
 - 48 ^{39T-N3} NTP. 2000b. *NTP-CERHR expert panel report on di (2-ethylhexyl) phthalate*. NTP-CERHR-DEHP-00. U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction available at <http://cerhr.niehs.nih.gov/news/index.html>. May 11, 2000.
 - 49 ^{DEHP-6} Narotsky MG et al. 1995. Nonadditive Developmental Toxicity in Mixtures of Trichloroethylene, Di (2-ethylhexyl) phthalate, and Heptachlor in a 5 × 5 × 5 Design. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 27:203-216.
 - 50 ^{39T-572} Nikonorow M, Mazur H, Piekacz H. 1973. Effect of orally administered plasticizers and polyvinyl chloride stabilizers in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 26:253-259.
 - 51 ^{39T-583} Northup S, Martis L, Ulbricht R, et al. 1982. Comment on the carcinogenic potential of bis (2-ethylhexyl) phthalate. *J Toxicol Environ Health* 10:493-518.
 - 52 ^{39T-625} Parks LG, Ostiby JS, Lambright CR, et al. 2000. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol Sci* 58:339-349.
 - 53 ^{DEHP-3} Parmar D et al. 1995. Testicular Toxicity of Di (2-ethylhexyl) phthalate in Developing Rats", *Vet. Hum. Toxicol.*, 37:310-313.
 - 54 ^{39T-649} Poon R, Lecavalier P, Mueller R, et al. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35:225-239.

- 55 ^{39T-P3} Price CJ, Tyl RW, Marr MC, et al. 1986. Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. Final report. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. NTP-86-309.
- 56 ^{38T-P5} Price SC, Chescoe D, Grasso P, et al. 1988a. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di- (2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicol Lett* 40:37-46.
- 57 ^{39T-P6} Price CJ, Tyl RW, Marr MC, et al. 1988c. Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1-mice exposed during gestation. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program. PB-88204300.
- 58 ^{39T-660} Pugh G, Isenberg JS, Kamendulis LM, et al. 2000. Effects of Di-isononyl phthalate, Di-2-ethylhexyl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 56:181-188.
- 59 ^{39T-665} Rao MS, Usuda N, Subbarao V, et al. 1987. Absence of gamma-glutamyl transpeptidase activity in neoplastic lesions induced in the liver of male F-344 rats by di- (2-ethylhexyl) phthalate, a peroxisome proliferator. *Carcinogenesis* 8:1347-1350.
- 60 ^{39T-666} Rao MS, Yeldandi AV, Subbarao V. 1990. Quantitative analysis of hepatocellular lesions induced by di (2-ethylhexyl) phthalate in F-344 rats. *J Toxicol Environ Health* 30:85-89.
- 61 ^{39T-675} Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, et al. 1986. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect* 65:299-308.
- 62 ^{39T-679} Ritter EJ, Scott WJ Jr, Randall JL, et al. 1987. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate, 2-ethylhexanol, 2-ethylhexanoic acid, and valproic acid, and potentiation by caffeine. *Teratology* 35:41-46.
- 63 ^{39T-S} Safe S, Connor K, Ramamoorthy K, et al. 1997. Human exposure to endocrine-active chemicals: Hazard assessment problems. *Reg Toxicol Pharmacol* 26 (1 Part 1) :52-58.
- 64 ^{39T-S1} Saitoh Y, Usumi K, Nagata T, et al. 1997. Early changes in the rat testis induced by di- (2-ethylhexyl) phthalate and 2,5-hexanedione-ultrastructure and lanthanum trace study. *J Toxicol Pathol* 10:51-57.
- 65 ^{39T-S2} Schilling K, Deckardt K, Gembardt C, et al. 1999. Di-2-ethylhexyl phthalate-Two-generation reproduction toxicity range-finding study in Wistar rats, continuous dietary administration Laboratory Project ID: 15R091/997096: BASF Aktiengesellschaft.
- 66 ^{39T-712} Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. 1945. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. *J Ind Hyg Toxicol* 27:130-135.
- 67 ^{39T-714} Sharma RK, Lake BG, Makowski R, et al. 1989. Differential induction of peroxisomal and microsomal fatty-acid-oxidising enzymes by peroxisome proliferators in rat liver and kidney. *Eur J Biochem* 184:69- 78.
- 68 ^{39T-S3} Shiota K, Chou MJ, Nishimura H. 1980. Embryotoxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. *Environ Res* 22:245-253.
- 69 ^{39T-721} Shiota K, Mima S. 1985. Assessment of the teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Arch Toxicol* 56:263-266.
- 70 ^{39T-S4} Short RD, Robinson EC, Lington AW, et al. 1987. Metabolic and peroxisome proliferation studies with di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. *Toxicol Ind Health* 3:185-195.

- 71 ^{39T-S5} Sjoberg P, Bondesson U, Kjellen L, et al. 1985b. Kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. *Acta Pharmacol Toxicol* 56:30-37.
- 72 ^{39T-736} Sjoberg P, Lindquist NG, Ploen L. 1986a. Age-dependent response of the rat testes to di (2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect* 65:237-242.
- 73 ^{39T-730} Sjoberg P, Bondesson U, Gray TJ, et al. 1986b. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolites on rat testis *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 58:225-233.
- 74 ^{39T-S6} Smith-Oliver T, Butterworth BE. 1987. Correlation of the carcinogenic potential of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) with induced hyperplasia rather than with genotoxic activity. *Mutat Res* 188:21-28.
- 75 ^{DEHP-2} Srivastava S et al. 1991. Effect of Di(2-ethylhexyl) phthalate on 17 β -hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in Testis of Rat, *Toxicol. Lett.*, 57:235-239.
- 76 ^{39T-752} Stefanini S, Serfini B, Nardacci R, et al. 1995. Morphometric analysis of liver and kidney peroxisomes in lactating rats and their pups after treatment with the peroxisomal proliferator di- (2-ethylhexyl) phthalate. *Biol Cell* 85:167-176.
- 77 ^{39T-T1} Takagi A, Sai K, Umemura T, et al. 1990. Significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats following short-term exposure to the peroxisome proliferators di (2-ethylhexyl) phthalate and di (2-ethylhexyl) adipate. *Jpn J Cancer Res* 81:213-215.
- 78 ^{39T-784} Tomita I, Nakamura Y, Yagi Y, et al. 1982a. Teratogenicity/fetotoxicity of DEHP in mice. *Environ Health Perspect* 45:71-75.
- 79 ^{DHEP-7} Tyl RW et al. 1992a. Teratogenic Evaluation of Diethylhexyl Phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 Rats, EPA/OTS 8ECAP-0050, 8EHQ-0492-3408 INIT.
- 80 ^{DEHP-8} Tyl RW et al. 1992b. Teratogenic Evaluation of Diethylhexyl Phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1 Mice. EPA/OTS 8ECAP-0050, 8EHQ-0492-3375 INIT.
- 81 ^{39T-805} Tyl RW, Price CJ, Marr MC, et al. 1988. Developmental toxicity evaluation of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 10:395-412.
- 82 ^{39T-857} Yagi Y, Nakamura Y, Tomita I, et al. 1980. Teratogenic potential of di- and mono- (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *J Environ Pathol Toxicol* 4:533-544.
- 83 ^{39T-862} Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, et al. 1998. Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci* 46:282-293.

(46)

1,1,1-トリクロロエタン (1,1,1-trichloroethane)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003³⁴⁾)

名称：1,1,1-トリクロロエタン

CAS No. : 71-55-6

分子式：C₂H₃Cl₃ / CCl₃CH₃

分子量：133.4

(日本語版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003³⁴⁾)

名称：1,1,1-トリクロロエタン (別名 メチルクロロホルム)

物理的性状：特徴的な臭気のある、無色の液体

沸点 (°C) : 74

融点 (°C) : -3

比重 (水=1) : 1.34

水への溶解性： 溶けない

水オクタノール分配係数 (log Pow) : 2.49

蒸気圧 (kPa (20°C)) : 13.3

相対蒸気密度 (空気=1) : 4.6

発火温度 (°C) : 537

爆発限界 (vol% (空気中)) : 8~16

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003³⁴⁾)

用途：金属の常温洗浄及び蒸気洗浄に使用され、ドライクリーニング用溶剤、繊維のシミ

抜き剤、エアゾール用に使用される。(H4 専門委員会報告)

使用実績：名称：1,1,1-トリクロロエタン

使用量：－

生産量：－

輸出量：17,924,515 kg

輸入量：60 kg

(13901)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003³⁴、内閣府食品安全委員会事務局資料）

水質基準値又はガイドライン値：

検出状況が低いためガイドライン値を設定せず（WHO DWGL 3rd Ed.）

0.3 mg/L （日本 水質管理目標）

1 mg/L （日本 環境基準）

2 mg/L （Codex NMW）

* mg/L （Codex BPW）

* mg/L （日本 食品衛生法 MW（原水））

* mg/L （日本 食品衛生法 清涼飲料水（原水））

0.2 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level）

0.20 mg/L （EPA Maximum Contaminant Level Goal）

* mg/L （EU）

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.03 mg/L、労働安全衛生法×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003³⁴）

○水道統計

年度		測 定 地点数	基準値(0.3 mg/ℓ)に対して											
				10%超過	20%超過	30%超過	40%超過	50%超過	60%超過	70%超過	80%超過	90%超過	100%	
			10%以下	20%以下	30%以下	40%以下	50%以下	60%以下	70%以下	80%以下	90%以下	100%以下	超過	
H12	原水	5,204	5,204	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	996	996	0	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	0
	地下水	3,096	3,096	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	814	814	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	5,513	5,512	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,001	1,001	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム・湖沼水	299	299	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,045	3,044	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,168	1,168	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	2 / 36,850	0 / 4,675	0 / 5,204	0 / 5,239	1 / 5,475	0 / 5,515	1 / 5,538	0 / 5,204
浄水	0 / 38,369	0 / 5,141	0 / 5,422	0 / 5,386	0 / 5,605	0 / 5,597	0 / 5,705	0 / 5,513

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 2003³⁴⁾)

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

1,1,1-トリクロロエタンは、ヒトの肺から迅速に、かつ完全に吸収されると思われる (Stewart et al. 1969²⁵)。378 または 756 mg/m³ への 4 時間の連続暴露の後、肺における定常状態の 30%の貯留が観察された (Monster et al. 1979¹⁸) , Humbert & Fernandez 1977¹¹)。0.6 g/kg を摂取後のヒトの呼気における 1,1,1-トリクロロエタンの濃度は、2,700 mg/m³ の吸入暴露後の呼気中濃度と等しかった (Stewart & Andrews 1966²⁶)。

ヒトに吸入された後、1,1,1-トリクロロエタンの血中レベルは、肺胞空気量と高い相関性があった。暴露の 2 時間以内に、60～80%が血液から除去された (Monster et al. 1979¹⁸)。1,1,1-トリクロロエタン 700 mg/kg の腹腔内投与後 1 日のラットでは、皮膚中に 0.9% (親化合物として)、血液中に 0.02%、脂肪中に 0.02%、他の部位に 0.1%が保持されていた (Hake et al. 1960¹⁰)。

1,1,1-トリクロロエタンは、哺乳類では非常に限られた程度しか代謝されない (Monster et al. 1979¹⁸)。その比率は、ヒトにおいてはおそらく 6%以下である。代謝物には、トリクロロエタノール、トリクロロエタングルクロニド、トリクロロ酢酸が含まれる。ラットでは、単回腹腔内投与した 1,1,1-トリクロロエタンの 3%以下しか代謝されなかった (Hake et al. 1960¹⁰)。ラットとマウスにおいては、吸入された 1,1,1-トリクロロエタンの代謝運命は反復暴露によっても変わらなかった (Schumann et al. 1982²²)。

1,1,1-トリクロロエタンは、経口暴露された被験者の呼気中に検出された (Stewart & Andrews 1966²⁶)。代謝物は主に尿中に排泄され、非常に少量のトリクロロエタノール (1%) が肺によって排泄された (Monster et al. 1979¹⁸)。ラットでは、腹腔内投与された 1,1,1-トリクロロエタンの 99%以上が肺経路で排泄された (98.7%が未変化) ; 1%以下が主にトリクロロエタノールグルクロニドとして、尿経路で排泄された (Hake et al. 1960¹⁰)。放射性同位元素で標識した 1,1,1-トリクロロエタンを 6 時間吸入暴露したラットとマウスは、主に呼気経路で最初の 24 時間に、投与放射能の 96%以上を排泄した (Schumann et al. 1982²²)。

7.2 ヒトへの影響

1,1,1-トリクロロエタンのヒトの高用量での経口摂取は、吐気や嘔吐、下痢をもたらし、急性吸入暴露では神経学的影響をきたした (ATSDR 1990²)。行動検査での障害が 945 mg/m³ 以上で起こり、めまいや軽い頭痛、協調運動障害は 2.7 g/m³ 以上で起こる。54 g/m³ の濃度では全身麻酔が起こる。急性肺うっ血や肺水腫が、吸入から起こる致死例においてしばしば見られた (Caplan et al. 1976⁷, Bonventure et al. 1977³)。また、暴露された患者の肝臓に脂肪変性も認められた (Caplan et al. 1976⁷)。気中における高濃度の 1,1,1-トリクロロエタンは呼吸不全や不整脈をもたらしうる (ATSDR 1990²) が、一方、低濃度での慢性暴露はヒトの肝・腎障害の指標となる血清や尿のパラメータには影響を及ぼさなかった (ATSDR 1990²)。

飲料水に混入した高濃度の 1,1,1-トリクロロエタンとヒトの発生影響との関係が、一連の疫学研究により報告されている (Dean et al. 1989⁸, Wrensch et al. 1990a³², 1990b³³)。地下の貯蔵タンクからの 1,1,1-トリクロロエタンおよび他の化学物質の漏洩により、井戸水の汚染が起こった。1,1,1-トリクロロエタンの濃度は他の化学物質の濃度よりもずっと高かった (最初の検出で 1700 ppb、最大 8800 ppb : 井戸閉鎖時)。流産、出生児の障害の増加が、暴露された 1 つのコミュニティにみられたが、別のコミュニティにはみられなかった。水の水文地質学的モデリングおよび暴露されたコミュニティ内の汚染物分布により、他のコミュニティよりも、1,1,1-トリクロロエタンへの推算暴露量が低かったため、コミュニティの妊娠に関する有害影響超過については、おそらく漏洩によるものでないことが示された。平均推算暴露量は、実際は、奇形の出生が報告されている地域のほうが、奇形が報告されていない地域よりも低かった。

より大きいスケールでの関連した研究が実施されている。汚染された井戸を持つ水会社の供給地域と暴露期間との間に重大な心臓異常の超過が、残りの地域（California 州、Santa Clara 郡）に比べて認められた（Swan et al. 1989^{26a}）。しかし、症例の時間的および空間的分布の詳細な分析により、井戸の汚染がこれらの有害影響を引き起こしたという仮説は裏付けられなかった。

より最近の報告において、いくつかの給水が 1,1,1-トリクロロエタンおよび他の化学物質で汚染された 75 の町の New Jergey 北部居住者における 3 年間の出生の評価において、統計的に有意な影響は全く見られなかった（Bove et al. 1995⁴）。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンのいくつかの種における急性経口 LD₅₀ は、5.7～14.3 g/kg の範囲にあった（Torkelson et al. 1958²⁷）。約 1.4 g/kg の単回経口投与により、雄の Wister ラットにおける肝シトクロム P-450 及びエポキシドヒドラーターゼ活性が低下した（Vainio et al. 1976²⁹）。

(2) 短期毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンを雄の SD ラットに 0、0.5、5、10 g/kg/day で 9 日間（5 日＋2 日休み＋4 日）強制経口投与したところ、致死、一過性の興奮性高進、持続性の昏睡を起こした。0.5 g/kg/day においては有害な影響は観察されなかった。0、0.5、2.5、5.0 g/kg の用量で週 5 回、最大 12 週間、雄の SD ラットに 1,1,1-トリクロロエタンを強制経口投与したところ、2.5 または 5.0 g/kg 投与群に体重増加抑制および中枢神経系への影響が見られた。これらラットの 35%は試験の最初の 50 日間に死亡したものの、5.0 g/kg 投与群のみが毒性を示唆する血清酵素レベルの増加を示した。0.5 g/kg、12 週間の投与では、有害影響は観察されなかった（Bruckner et al. 1985⁶）。

Bruckner らは同様の試験を追加して行い、肝臓への影響を調べている。雄の SD ラット（各群 5～20 匹）に 0、0.5、2.5、5.0 g/kg の 1,1,1-トリクロロエタン（コーンオイル中）を週 5 日、50 日間、0 および 0.5 g/kg 群は 13 週間強制経口投与した亜慢性試験では、高用量 2 群で連続的な中枢神経系抑制影響による死亡が多く認められた。13 週間投与した 0.5 g/kg 群には中枢神経系、臨床検査値、体重、臓器重量、肝臓の病理組織に何ら異常は認められ

なかった。2.5 g/kg 以上の群で、肝臓のミクロソームチトクロム P450 II E1 (CYP2E1) が用量および時間依存的に誘導された。CYP2E1 活性誘導はより速やかに起きたが、CYP2B1/2 誘導よりも期間が短かった。CYP1A1 活性は亢進されなかった。著者はこの試験条件下での一時的な CYP2E1 誘導影響に基づき、NOAEL は 0.5 g/kg [週 7 日換算すると 357 mg/kg/day] とした。1,1,1-トリクロロエタンは、肝臓への影響が最大となるように設定した、致死量あるいは致死量に近い用量での反復強制経口投与により、P450 類を一部誘導したり、雄の SD ラットの肝臓損傷を起こすと考えられる (Bruckner et al. 2001⁵)。

雄の CF-1 マウスを 1,365 または 5,460 mg/m³ の濃度の 1,1,1-トリクロロエタンに 14 週間連続吸入暴露した。対照群のマウスは室内空気に暴露した。高濃度群のマウスの小葉中心付近の肝細胞に有意な変化 (付着ポリリボソームの損失、及び滑面小胞体やペルオキシソーム、トリグリセリド小滴の増加を伴う、粗面小胞体の小胞形成) が認められた。この研究の NOAEL は 1,365 mg/m³ であった (McNutt et al. 1975¹⁷)。

GLP 適用で実施した試験において、雌雄の F344 ラット及び B6C3F₁ マウス (各群 10 匹) に 13 週間、マイクロカプセル封入した 1,1,1-トリクロロエタンを飼料中濃度 5,000、10,000、20,000、40,000、80,000 ppm (雄ラット: 約 300、600、1,200、2,400、4,800 mg/kg/day、雌ラット: 約 300、650、1,250、2,500、5,000 mg/kg/day、雄マウス: 約 850、1,770、3,500、7,370、15,000 mg/kg/day、雌マウス: 約 1,340、2,820、5,600、11,125、23,000 mg/kg/day) で混餌投与した。投与終了後、病理組織検査が全臓器で行われた (NTP 2000²⁰)。雌ラットの最高用量群 (5,000 mg/kg/day) では肝重量の減少を示し、雄ラットの最高用量群 (4,800 mg/kg/day) は硝子滴腎症と一致する腎臓の変化を示した。マウスにおいては、中用量群 (雄 3,500 mg/kg/day、雌 5,600 mg/kg/day) 以上で、体重が減少した。著者は、ラットとマウスにおける NOAEL は飼料中濃度で 10,000 ppm (雄ラット 600 mg/kg/day、雌ラット 650 mg/kg/day、雄マウス 1,770 mg/kg/day、雌マウス 2,820 mg/kg/day) であると結論している。

(3) 長期毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンをコーンオイルに混ぜて週 5 日、78 週間強制経口投与した雌雄の Osborne-Mendel ラットおよび B6C3F₁ マウス (投与群各 50 匹、対照群 20 匹) に、生存率低下及び体重増加抑制が見られた。用量はラットでは 750、1,500 mg/kg/day、マウスで

は 2,800、5,600 mg/kg/day であった (NCI 1977¹⁹)。

(4) 生殖・発生毒性試験

多世代において、100、300、1,000 mg/kg の 1,1,1-トリクロロエタンを、交配前から授乳期間まで飲水投与した ICR Swiss マウスには、受胎率、妊娠率、生存率に及ぼす用量に依存した影響は見られなかった (Lane et al. 1982¹⁴)。

1,1,1-トリクロロエタンのラットへの発生毒性試験は、George ら (George et al. 1989⁹, NTP 1988a,b: ATSDR 2004¹ からの引用) によって行われ、以前に Dapson et al. (1984)[†] (ATSDR 2004¹ から引用) により報告されている心血管異常の発生率増加の再現性をみるために 3 mg/kg が最高用量として投与された。NTP の最初の試験 (NTP 1988a) では、1,1,1-トリクロロエタンを雌雄の SD (CD) ラット (各群 30 匹以上) に交配前から交配期間を通じて、雌は授乳期間終了 (出産後 21 日) まで飲水投与した。1,1,1-トリクロロエタンの暴露による児の生存率、体重、異常発生率への影響は全くなかった。検査は、特に心血管系への発生影響に注目して実施された。出生後 1 日に死亡した児において、動脈管開存の高い発生率 (投与群 10/28、対照群 0/8) が認められた。生後 4 日の剖検では、低濃度投与群の児 1 匹のみに動脈管開存が認められた。Dapson et al. 1984[†] が影響があったと報告している出生後 21 日に剖検した投与群の児に、心血管異常は認められなかった。動脈管開存が認められた児のほとんどは低用量群であり、高用量 2 群での発生率はそれよりも低く、影響は統計的に有意でなかった。これらの結果は、ラットにおける動脈管開存は 1,1,1-トリクロロエタンによるものでなかったことを示唆している。

NTP の 2 番目の試験 (NTP 1988b) では、ラットに最大 2.5 mg/kg/day の用量となる濃度の 1,1,1-トリクロロエタンを交配前から妊娠期間を通じて飲水投与した。母動物を妊娠 20 日に剖検され、胎児検査は網羅的に実施された。胚・胎児毒性影響は全く報告されなかった。外表、内臓、骨格の奇形発生影響も全くなかった。心血管系のいずれタイプの異常も認められなかった。

(5) 遺伝毒性試験

1,1,1-トリクロロエタンは代謝活性の有無にかかわらず、ネズミチフス菌 *Salmonella*

[†]原著は abstract のみ: Dapson SC, Hutcheon DE, Lehr D. 1984. Effect of methyl chloroform on

typhimurium に変異原性を示さなかったことがいくつかの研究で報告されている (ATSDR 1990/1995²⁾) が、これらの試験では被験物質の揮発を防ぐ試みがなされていなかった。1,1,1-トリクロロエタンは代謝活性ありまたはなしの条件下で、様々な菌株の *S. typhimurium* に変異原性を示した (ATSDR 1990/1995², Simmon et al. 1977²³⁾) が、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* または分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* には変異原性を示さなかった (Loprieno et al. 1979¹⁵; 入手不可)。いくつかの哺乳類細胞株において、1,1,1-トリクロロエタンの暴露により形質転換細胞の頻度の増加が起こった (ATSDR 1990/1995²⁾)。NTP (2000²⁰⁾) による研究では、1,1,1-トリクロロエタンは代謝活性の有無にかかわらず、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株に変異原性を示さなかった。マウスリンフォーマアッセイでのトリフルオロチミジン抵抗性において、一つの試験 (代謝活性化ありおよびなし) では陰性であり、代謝活性化ありのもう一つの試験では疑陽性 (equivocal positive) であった。チャイニーズハムスター卵巣細胞における姉妹染色分体交換の誘発は、代謝活性化ありでの一回のみの試験における再現性のない疑わしい反応のため不確か (equivocal) であると考えられた。代謝活性化なしで処理された細胞では陰性であった。

その他の 1,1,1-トリクロロエタンの遺伝毒性試験結果を下表 (ATSDR 2004¹⁾) に示す。

表1. 1,1,1-トリクロロエタン *In Vivo* 遺伝毒性 (ATSDR 2004¹⁾)

	試験系	エンドポイント	結果	著者
1	キイロショウジョウバエ	判性劣性致死突然変異	—	Gocke et al. 1981
2	キイロショウジョウバエ	有糸分裂組み換え	—	Vogel and Nivard 1993
3	マウス赤血球	小核試験	—	Tsuchimoto and Matter 1981
4	マウス骨髄	小核試験	—	Gocke et al. 1981; Katz et al. 1981; Mackay 1990; Salamone et al. 1981
5	マウス肝	DNA付加体形成	(+)	Turina et al. 1986
6	マウス肝	DNA巻き戻し	—	Taningher et al. 1991

—: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性

表2. 1,1,1-トリクロロエタン *In Vitro* 遺伝毒性 (ATSDR 2004¹⁾)

	試験系	エンドポイント	結果		著者
			代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物:					
1	サルモネラ (プレート上)	復帰突然変異	－	－	Baker and Bonin 1981; Brooks and Dean 1981; Ichinotsubo et al. 1981b; Legault et al. 1994; MacDonald 1981; Martire et al. 1981; Mersch-Sundermann 1989; Nagao and Takahashi 1981; Nestmann et al. 1980; Ouillardet et

cardiovascular development in rats. Teratology Society 24th annual meeting, Abstracts: 25A.

					al. 1985; Richold and Jones 1981; Rowland and Severn 1981; Simmon and Shepherd 1981; Trueman 1981; Venitt and Crofton-Sleigh 1981
2	サルモネラ (液体中)	復帰突然変異	—	—	Falck et al. 1985; Suovaniemi et al. 1985
3	サルモネラ (デシケータ内プレート)	復帰突然変異	+	+	Nestmann et al. 1980, 1984; Gocke et al. 1981; Simmon et al. 1977
4			—	—	Milman et al. 1988
5	サルモネラ	彷徨変異	—	—	Gatehouse 1981; Hubbard et al. 1981
6	サルモネラ	正突然変異	—	No data	Skopek et al. 1981
7			—	—	Roldan-Arjona et al. 1991
8	サルモネラ	SOS阻害試験	—	—	Nakamura et al. 1987; Ono et al. 1991a, 1991b
9		RecアッセイDNA修復	—	—	Kada 1981
10	大腸菌	復帰突然変異	—	—	Matsushima et al. 1981
11	大腸菌	Differential killing	—	—	Green 1981; Tweats 1981
12	大腸菌	ラムダプロファージ誘導	—	—	Thomson 1981
13	大腸菌	遺伝誘導	—	No data	Quillardet et al. 1985
14	大腸菌	成長阻害	(+)	—	Rosenkranz et al. 1981
15	大腸菌	DNA損傷	No data	—	Legault et al. 1994
16	発光細菌	DNA損傷	No data	—	Legault et al. 1994
真核生物: 糸状菌:					
17	分裂酵母	正突然変異	—	—	Loprieno 1981
18	<i>A. nidulans</i>	正突然変異	No data	—	Crebelli and Carere 1987
19	<i>A. nidulans</i>	有糸分裂異数性	No data	—	Cerebelli and Carere 1987; Crebelli et al. 1988
20	<i>A. nidulans</i>	有糸分裂クロスオーバー	No data	—	Crebelli and Carere 1987
21	酵母	復帰	—	—	Mehta and von Borstel 1981
22	酵母	有糸分裂異数性	No data	—	Whittaker et al. 1990
23			—	No data	Parry and Sharp 1981
24	酵母	有糸分裂クロスオーバー	—	—	Kassinova et al. 1981
25	酵母	DNA修復	—	—	Sharp and Parry 1981a
26	酵母	有糸分裂遺伝子変換	—	—	Jagannath et al. 1981; Sharp and Parry 1981b; Zimmerman and Scheel 1981
27	酵母	遺伝子欠失	No data	(+)	Brennan and Schiestl 1998
哺乳類細胞:					
28	不定期HeLa細胞	DNA合成	—	—	Martin and McDermid 1981
29	マウス肝細胞	不定期DNA合成 (UDS)	No data	+	Milman et al. 1988
30	ラット肝細胞	不定期DNA合成 (UDS)	No data	—	Althaus et al. 1982; Milman et al. 1988; Shimada et al. 1985; Williams et al. 1989
31	ラット肝細胞	小胞体単位膜脱顆粒	No data	+	Fey et al. 1981
32	ヒトリンパ芽球	遺伝子座突然変異	No data	—	Penman and Crespi 1987
33	L5178Yマウスリンパ腫細胞	正突然変異	?	—	Myhr and Caspary 1988
34			—	—	Mitchell et al. 1988b
35	CHO細胞	染色体異常	(+)	+	Galloway et al. 1987
36	CHO細胞	姉妹染色分体交換	—	—	Perry and Thomson 1981
37			?	—	Galloway et al. 1987
38	ヒト末梢リンパ球	姉妹染色分体交換	No data	—	Lindahl-Kiessling et al. 1989
39	ハムスター児腎細胞	細胞形質変換	—	No data	Styles 1981
40			+	+	Daniel and Dehnel 1981
41	ラット胚細胞F1706	細胞形質変換	No data	+	Price et al. 1978
42	ハムスター胚細胞	細胞形質変換	No data	+	Hatch et al. 1982, 1983

43	マウス BALB/c-3T3 細胞	細胞形質変換	No data	+	Milman et al. 1988; Tu et al. 1985
44	子ウシ胸腺	DNAへの結合	—	No data	DiRenzo et al. 1982

–: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性, ?: 不確か (equivocal)

(6) 発がん性試験

雌雄の Osborne-Mendel ラット (750 または 1,500 mg/kg) および B6C3F₁ マウス (2,800、5,600 mg/kg) 各群 50 匹に、1,1,1-トリクロロエタンをコーンオイルに混ぜて週 5 回、ラットでは 110 週間、マウスでは 78 週間強制経口投与した。投与群に認められた腫瘍の出現率とタイプは、対照群に認められたものと同じであった。マウスとラットの双方において生存期間が短かったため、著者は、この試験はどちらの種においても発がん性を評価するには適切でないと結論した (WHO 1992³¹, NCI 1977¹⁹)。

雌雄の F344/N ラット (375、750 mg/kg) および B6C3F₁ マウス (各群 50 匹) に 1,500、3,000 mg/kg の 1,1,1-トリクロロエタンをコーンオイルに混ぜて週 5 回、103 週間強制経口投与した。処理に関係した腫瘍は雄ラットに観察されず、また雌ラットの評価のためには、高い死亡率のため本研究は不適切であった。雄および高用量の雌マウスにおいて、有意な用量-反応傾向および肝細胞がんの出現率の増加が見られたが、動物にセンダイウィルス感染が認められている等のことから、本研究は発がん性の評価には不適切であると判定された (NTP 1983²¹)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、1,1,1-トリクロロエタンのヒトおよび実験動物での発がん性を示す証拠は不十分であるとして、グループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類した (IARC 1999¹²)。

8.2 JECFA

JECFA は 1,1,1-トリクロロエタンの ADI を定めていない (JECFA 1980¹³)。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

- ・第3版ドラフト (WHO 2003³⁰)

米国 NTP (NTP 2000²⁰) で実施された 13 週間の混餌投与試験で認められた雄ラットの硝子滴腎症、雌ラットの肝臓重量減少、雌雄マウスの体重減少における NOAEL (雄ラット 600 mg/kg/day、雌ラット 650 mg/kg/day、雄マウス 1770 mg/kg/day、雌マウス 2820 mg/kg/day) のうち、雄ラットの最低 NOAEL 600 mg/kg/day に基づき、不確実性係数 1,000 (種差および個人差に対してそれぞれ 10、短期試験の採用に対して 10) を適用して、TDI 0.6 mg/kg/day が決定された。

[参考]

体重 60 kg の成人が一日 2L の水を飲むと仮定し、TDI の 10%を飲料水に配分すると、ガイドライン値は 1.8 mg/L となり、端数処理すると 2 mg/L となる。しかしながら、1,1,1-トリクロロエタンは毒性作用が観察される濃度より十分に低い濃度で存在するため、健康影響を基にしたガイドライン値を導くことが必要であるとは考えられていない。

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD

(1991 年 8 月 1 日取り下げ以降未決定)

(2) 発がん性 (U.S.EPA 1990²⁸)

発がん性分類

米国 EPA はヒトのデータがないことと、2 つの動物試験データ (生涯経口投与試験*、1 年間吸入試験**) で発がん性が認められていないことに基づき、1,1,1-トリクロロエタンをグループ D (ヒト発がん物質として分類できない: not classifiable as to human carcinogenicity) に分類した。

*NCI 1977¹⁹, **Quast et al. 1978 (Dow Chemical Co.データ)

参考文献

- 1 ^{46T04} ATSDR 2004. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Draft toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane (Draft for public comment). U.S. Department of Health and Human Services. September 2004. ATSDR 1990. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services.
- 2 ^{46W3-1} ATSDR 1990/1995. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for 1,1,1-trichloroethane. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services.
- 3 ^{46W3-27} Bonventure J et al. Two deaths following accidental inhalation of dichloromethane and 1,1,1-trichloroethane. Journal of analytical toxicology, 1977, 4:158-160.
- 4 ^{46T04-B1} Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. 1995. Public drinking water contamination and birth outcomes. Am J Epidemiol 141:850-862.
- 5 ^{46N-9, 46T04-B2} Bruckner JV, Kyle GM, Luthra R et al. 2001. Acute, short-term, and subchronic oral toxicity of 1,1,1-trichloroethane in rats. Toxicological Science 60(2):363-372.
- 6 ^{46W3-19} Bruckner JV et al. Acute and subacute oral toxicity studies of 1,1,1-trichloroethane (TRI) in rats. Toxicologist, 1985, 5(1):100.
- 7 ^{46W3-26} Caplan YH, Backer RC, Whitaker JQ. 1,1,1-Trichloroethane: report of a fatal intoxication. Clinical toxicology, 1976, 9:69-74.
- 8 ^{46T04-D1} Deane M, Swan SH, Harris JA, et al. 1989. Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination Santa Clara County California 1980-1981. Am J Epidemiol 129:894-904.
- 9 ^{46T04-G1} George JD, Price CJ, Marr MC, et al. 1989. Developmental toxicity of 1,1,1-trichloroethane in CD rats. Fundam Appl Toxicol 13:641-651.
- 10 ^{46W3-15} Hake CL et al. The metabolism of 1,1,1-trichloroethane by rats. Archives of environmental health, 1960, 1:101-105.
- 11 ^{46W3-13} Humbert BE, Fernandez JG. [Exposure to 1,1,1-trichloroethane: contribution to the study of absorption, excretion and metabolism in human subjects.] Archives des maladies professionnelles, 1977, 38:415-425 (in French).
- 12 ^{46IA99} International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71. ReOverall -evaluations of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two)carcinogenicity: an updating of 1999. IARC, IARC monographs volumes 1-42. Lyon, France, 1987:73 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- 13 ^{46J} JECFA 1980. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Trichloroethane, 1,1,1- (WHO Food Additives Series 16)
- 14 ^{46W3-22} Lane RW, Riddle BL, Borzelleca JF. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicology and applied pharmacology, 1982, 63:409-421.
- 15 ^{46W3-24} Loprieno N et al. In vivo mutagenicity studies with trichloroethylene and other solvents. Preliminary results. Ivrea, Italy, Istituto di Ricerche biomediche, 1979. 入手不可

- 16 ^{46T04-M1} Maurissen JPJ, Shankar MR, Zielke GJ, et al. 1994. Lack of developmental cognitive and other neurobehavioral effects following maternal exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Toxicologist* 14:163.
- 17 ^{46W3-20} McNutt NS et al. Hepatic lesions in mice after continuous inhalation exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Laboratory investigations*, 1975, 32:642-654.
- 18 ^{46W3-12} Monster AC, Boersma G, Steenweg M. Kinetics of 1,1,1-trichloroethane in volunteers: influence of exposure concentration and workload. *International archives of occupational and environmental health*, 1979, 42:293-301.
- 19 ^{46W3-21} National Cancer Institute. Bioassay of 1,1,1-trichloroethane for possible carcinogenicity. Bethesda, MD, 1977 (Technical Report Series No. 3).
- 20 ^{46NT00} National Toxicology Program 2000. Toxicity report series number 41. NTP Technical report on the toxicity studies of 1,1,1-trichloroethane (CAS No. 76-55-6) administered in microcapsules on feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. August 2000. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH
- 21 ^{46W3-25} National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,1,1-trichloroethane in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, 1983.
- 22 ^{46W3-16} Schumann AM, Fox TR, Watanabe PG. A comparison of the fate of inhaled methyl chloroform (1,1,1-trichloroethane) following single or repeated exposure in rats and mice. *Fundamental and applied toxicology*, 1982, 2:27-32.
- 23 ^{46W3-23} Simmon VF, Kauhanen A, Tardiff RG. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FH, eds. *Progress in genetic toxicology*, Vol. 2, *Developments in toxicology and environmental science*. Amsterdam, Elsevier/North Holland, 1977:249-258.
- 24 ^{46T04-S1} Spencer PJ, Albee RR, Mattsson JL, et al. 1990. Acute neurophysiologic effects of 1,1,1-trichloroethane via gavage in rats. Final report. The Dow Chemical Company. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency under TSCA Section 4. OTS533134.
- 25 ^{46W3-11} Stewart RD et al. Experimental human exposure to methyl chloroform vapor. *Archives of environmental health*, 1969, 19:467-474.
- 26 ^{46W3-14} Stewart RD, Andrews JT. Acute intoxication with methylchloroform. *Journal of the American Medical Association*, 1966, 195:904-906.
- 26a ^{46T04-S1} Swan SH, Shaw G, Harris JA et al. 1989. Congenital cardiac anomalies in relation to water contamination, Santa Clara Country California 1981-1983. *Am J Epidemiol* 129:885-893.
- 27 ^{46W3-17} Torkelson TR et al. Toxicity of 1,1,1-trichloroethane as determined on laboratory animals and human subjects. *American Industrial Hygiene Association journal*, 1958, 19:353-362.
- 28 ^{46I} U.S. EPA. 1990. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). 1,1,1-Trichloroethane (CASRN 71-55-6), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, last revised - 09/01/1990. Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0197.htm>
- 29 ^{46W3-18} Vainio H, Parkki MG, Marniemi J. Effects of aliphatic chlorohydrocarbons on drug-metabolizing enzymes in rat liver in vivo. *Xenobiotica*, 1976, 6:599-604.
- 30 ^{46W3} WHO 2003. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. 1,1,1-trichloroethane (chemical draft 2003/33).
- 31 ^{46W3-2} WHO IPCS 1992. 1,1,1-Trichloroethane. Geneva, World Health Organization,

(Environmental Health Criteria, No. 136).

- 32 ^{46T04-W1} Wrensch M, Swan S, Murphy PJ, et al. 1990a. Hydrogeologic assessment of exposure to solventcontaminated drinking water: Pregnancy outcomes in relation to exposure. Arch Environ Health 45:210-216.
- 33 ^{46T04-W2} Wrensch M, Swan S, Lipscomb J, et al. 1990b. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to solvent-contaminated drinking water in San Jose, CA. Am J Epidemiol 131:283-300.
- 34 ^{46MH} 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

(47)

メチル-*t*-ブチルエーテル (methyl-tertiary-butyl ether)

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴⁴⁾)

名称 : メチル-*t*-ブチルエーテル、MTBE
CAS No. : 1634-04-4
分子式 : $C_5H_{12}O / (CH_3)_3COCH_3$
分子量 : 88.15

(日本語版 ICSC、13901)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴⁴⁾)

物理的性状 : わずかな刺激臭を有する揮発性無色透明気体
沸点 (°C) : 5
融点 (°C) : -109
比重 (水=1) : 0.7
水溶解度 (g/100 mL (20°C)) : 4.2
水オクタノール分配係数 (logPow) : 1.06
蒸気圧 (kPa (25°C)) : 32.59
引火点 (°C) : -28
発火点 (°C) : 460

(日本語版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴⁴⁾)

用途 : ガソリンのオクタン価向上剤、アンチノック剤、低沸点溶剤ならびにラッカー混合溶剤の混和性改良剤、植物油の抽出ならびに精製溶剤、メタノールなどの混合燃料においてガソリンとアルコールの相分離を防止し、アルコールによって生ずる腐食を防止。(13901)

実績 : 生産量 : 17 万 kL (H12 年度、石油連盟からの情報提供)

4. 現行規制等（厚生労働省 2003⁴⁴および内閣府食品安全委員会作成資料）

水質基準値又はガイドライン値：

- * mg/L (WHO DWGL 3rd Ed.)
- 0.02 mg/L (日本 水質管理目標)
- * mg/L (Codex NMW)
- * mg/L (Codex BPW)
- * mg/L (日本 食品衛生法 MW (原水))
- * mg/L (日本 食品衛生法 清涼飲料水 (原水))
- * mg/L (臭いの勧告濃度として 20~40 µg/L) (EPA)
- * mg/L (EU)

その他基準（日本）：

薬品基準、資機材基準、及び給水装置基準、労働安全衛生法 ×

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁴⁴）

- 平成13年度公害一括計上予算「水道水源水域等における親水性かつ難分解性有害化学物質の動態と水道のリスク評価ならびに制御に関する研究」における全国の主要原水91の実態調査結果は、下表のとおりである。

区分	調査地点数	検出率	最大値 (µg/L)
湖沼水	7	4/7 (57.1%)	0.05
河川水	72	14/72 (19.4%)	0.06
地下水	11	0/11 (0%)	<0.01
伏流水	1	0/1 (0%)	<0.01

- （参考）平成12年度に環境省が全国の都市部のガソリンスタンド周辺の井戸196地点を調査したところ、下表の結果が得られた。

対象項目	調査地点数	検出率	最大値 (µg/L)
MTBE	196	36/196 (18%)	1.5

6. 測定手法（厚生労働省 2003⁴⁴）

PT-GC-MS 法もしくは HS-GC-MS 法により測定できる。精度管理を十分に実施している機関の結果では、PT-GC-MS 法による定量下限 (CV20%) は 0.01 µg/L、HS-GC-MS 法によ

る定量下限 (CV20%) は 0.05 µg/L である

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

吸収

MTBE は暴露後、ヒトおよび実験動物に急速に吸収される。

Prah らはヒト (男女各 1 名) を 1.39 ppm の MTBE に 1 時間にわたり吸入暴露し、血中の MTBE およびその代謝物である TBA の濃度を調べた。いずれの物質も血中濃度は暴露に伴い急激に上昇し、急速な吸収と代謝を示した (Prah et al. 1994³¹)。同様の結果が Johanson らによっても報告されている (Johanson et al. 1995²¹)。

Amberg らは ¹³C 標識した MTBE を用いてヒトへの経口暴露後の体内動態を調べた。暴露 1 時間後の最初の採血において、最高濃度の MTBE および TBA が検出され、経口経路においても急速な吸収と代謝が示された (Amberg et al. 2001²)。

Miller らは F344 ラットを ¹⁴C 標識した MTBE に経口、経皮、腹腔内、または吸入暴露し、血中の MTBE レベルを調べた。いずれの暴露でも MTBE は急速に吸収され、経口、腹腔内暴露では暴露後 15 分の最初の採血時に最高濃度を示した (Miller et al. 1997²⁵)。

代謝

MTBE の代謝経路については多くの研究により調べられている。現在明らかにされている代謝経路を図 1 に示す (HEI 2001¹⁶)。

MTBE は吸収後、ミクロソーム・シトクロム P-450 系の O-デメチラーゼにより脱メチル化され、TBA およびホルムアルデヒドを生成する (Brady et al. 1990¹⁰)。ヒトではこの代謝にシトクロム P-450 系の CYP2A6 が関係していることが示されている (Hong et al. 1999²⁰, Le Gal et al. 2001²³)。TBA は、更にホルムアルデヒドに代謝され、あるいは、グルクロン酸と抱合して、TBA-グルクロニドを生成する (HEI 2001¹⁶)。TBA の他の酸化代謝産物として、動物 (Miller et al. 1997²⁵) およびヒト (Nihlen et al. 1999²⁸) の尿中に 2-methyl-1,2-propanediol および alpha-hydroxy isobutyric acid が検出されている。ホルムアルデヒドはギ酸に酸化され、更に二酸化炭素に生体内変換されと考えられる (HEI 2001¹⁶)。

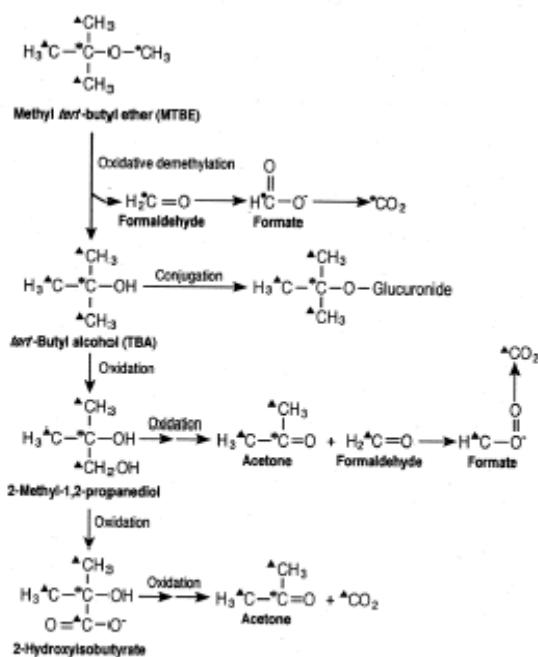


Figure 3. Pathway for MTBE metabolism derived from published studies. The symbols represent the specific carbons that could be labeled and their respective fates: * = a methyl ether carbon; ° = central tertiary carbon of a *tert*-butyl group; ▲ = primary carbons of a *tert*-butyl group. From HEI 1996.

図1 MTBEの代謝経路 (HEI 2001¹⁶より)

分布および排泄

MTBE は吸入および経口暴露から循環系へ急速に吸収され、すべての主要組織に分布すると予想される (EPA 1997¹⁷)。体内に吸収された MTBE は血液中から急速に排泄される。2.8 mg の MTBE を含む 250 mL のゲータレードを飲用した 14 人のボランティアでは、血液からの MTBE の減少に 3 つの相が認められ、半減期はそれぞれ、14.9 分、102.0 分、417.3 分であった (Prah et al. 2004³⁰)。また、5 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用した 6 人のボランティアでは、血液からの MTBE の減少の半減期はそれぞれ、48 分、108 分、486 分であった (Amberg et al. 2001²)。MTBE の代謝物である TBA の血液からの半減期は MTBE よりも長く、5 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用した 6 人のボランティアでは、486 分と報告されている (Amberg et al. 2001²)。

体内に取り込まれた MTBE はそのままの形で、あるいは代謝物となって、呼気、尿中に排泄される。15 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用したボランティアでは、96 時間後までに、摂取された MTBE の約 50% が代謝物の形で尿中に回収された。また、摂取量の約 30% はそのまま、あるいは TBA として、呼気中に回収された (Amberg et al. 2001²)。

動物を経口経路により MTBE に暴露させ、マスバランスを調べた研究はない。F344 ラットに 40 mg/kg の[C¹⁴]MTBE を単回静脈内投与した試験では、投与 7 日後までに、放射能の 59.9%が呼気中に、34.9%が尿中に、2.0%が糞便中に、0.42%が組織中に回収された (Miller et al. 1997²⁵)。

7.2 ヒトへの影響

ヒトにおける MTBE の影響に関するデータは、殆どが吸入暴露によるものであり、経口暴露によるものは限られている。ガソリンへの MTBE の添加に関して、頭痛等の訴えがある (Moolenaar et al. 1994²⁶)。また、これに関係していくつかの臨床暴露研究が行われている。なお、MTBE のヒトの健康に対する影響については Armed による総説がある (Ahmed 2001¹)

7.2.1 疫学的研究

アラスカのフェアバンクスで 1992 年 10 月より MTBE を 15% (v/v) 含むガソリンを導入したところ、11 月の 3 週目までに 150 人から頭痛、めまい、吐き気の訴えがあった。その結果、MTBE の使用は 12 月 22 日にうち切られた (Moolenaar et al. 1994²⁶)。Moolenaar らは MTBE 使用期間中 (Phase I: 1992 年 12 月) および MTBE の使用打ち切り後 (Phase II: 1993 年 2 月) に、ガソリン蒸気および排気に高暴露される労働者、それぞれ 18 人および 28 人の健康影響および血中 MTBE 濃度を比較した (Moolenaar et al. 1994²⁶)。労働日の作業開始前および終了後、MTBE 測定のために血液サンプルを集めた。またその日の作業終了後、質問紙を用いて兆候および症状に関する情報を集めた。Phase I において、作業後の MTBE 濃度の中央値は、作業前の数値よりも高かった (1.80 対 1.15 µg/L)。Phase II においては、その数値は、かなり似通っていた (0.25 対 0.21 µg/L)。作業後の血中 TBA の中央値は、Phase I 中では Phase II におけるよりも高かった (5.6 対 3.9 µg/L) (Moolenaar et al. 1994²⁶)。

MTBE 暴露に関連した可能性のある兆候および症状は、Phase I では Phase II よりも高頻度に報告された。Phase I では、被験者の 50%以上が、頭痛、目の刺激、および鼻や喉の刺激を報告したが、これらの症状の報告は、Phase II では 10%以下であった (Moolenaar et al. 1994²⁶)。ただし、EPA はこれらの結果に精神身体要因や個人の感受性が影響したかどうか

かを評価することは、困難であるとしている（EPA 1997¹⁷）。

Hakkola et al. (1996) は、フィンランドにおいてガソリン輸送トラックの運転手（男性 101 人）と牛乳トラック運転手（男性 100 人）における神経心理学的徴候および症状を質問紙調査により比較した。フィンランドでは、ガソリンは 10%MTBE を含んでいるため、ガソリン輸送トラック運転手は牛乳トラック運転手に比較して MTBE への暴露が高いと考えられる。勤務前および勤務後に、神経心理学的徴候および症状として、睡眠障害、疲労、記憶障害、精神的苦痛、身体不調、神経および運動症状の過去 1 か月間の発生頻度について尋ねた。また、過去 1 週間における気分として、緊張／不安、疲労、放心状態、活力、憂鬱、敵意、倦怠感、先行き不安感について、その頻度を尋ねた。その結果、両者でこれらの徴候および症状の発生頻度には統計学的に有意な違いは認められなかった（Hakkola et al. 1996¹⁹）。ただし、Hakkola らの研究では、職業分類を暴露の指標として用いており、MTBE およびその代謝産物の血中濃度は測定されていないことを EPA は指摘している（EPA 1997¹⁷）。

Vojdani ら（1997a）はガソリンスタンド労働者の血液中の MTBE 抗体を調べ、MTBE への暴露が低い対照者と比較した。暴露群は 24 人（21-58 歳の女性 6 名および男性 18 名）であり、2 年以上、ガソリンスタンドに勤務しガソリン蒸気および自動車排ガスに暴露されていた。一方、対照群 12 名（24-60 歳の女性 4 名、男性 8 名）は週に 1 回給油する以外はガソリンへの暴露はなかった。MTBE-BSA および MTBE-HSA に対する抗体（IgG、IgM、IgA、IgE）レベルを測定したところ、暴露群 24 人のうち 7 人では抗体レベル（IgG、IgM）が 3-15 倍高かったが、対照群では抗体レベルが高かったのは 12 人のうち 1 人のみであり、暴露群と対照群における抗体レベルの平均値は統計学的に有意に異なっていた。また、暴露群の労働者は一般に、頭痛、息切れ、眼、鼻、喉のしゃく熱感、筋脱力、疲労、記憶障害、集中力欠如等の症状の一つ以上を訴えた。ただし、抗体レベルとこれらの症状の数または重さには相関は見られなかった。著者らは MTBE 暴露は感受性の高い人に免疫系の活性化を引き起こすとしている（Vojdani ら et al. 1997a³⁶）。

7.2.2 臨床暴露研究

Prah ら（1994）は 37 人のヒト・ボランティア（男性 19 人、女性 18 人；平均年齢：男

性 24.7 歳、女性 25.4 歳) を、1 時間、空気中の低濃度の MTBE (1.39 ppm) に暴露し、質問紙による症状等の調査、神経行動学的試験、眼および鼻に対する影響試験を実施した (Prah et al., 1994³¹)。大気の質に関する評価では、全体としては MTBE と清浄空気に対する評価に違いは認められなかったが、女性は MTEB を有意に低く評価した。頭痛や鼻刺激等の症状、神経行動学的試験には MTBE 暴露の影響は認められなかった。また、男性のみに対して実施した眼および鼻に対する影響試験でも MTBE 暴露の影響は認められなかった (Prah et al. 1994³¹)。

Johanson ら (1995)、Nihlen ら (1998) は 10 人の健康な白人男性を軽度の運動 (50W) 中に MTBE (5、25、50 ppm) に 2 時間暴露させ、症状 (頭痛、疲労感、吐き気、めまい、中毒)、眼 (瞬き頻度、充血、涙液膜安定性、角膜および結膜上皮損傷、50 ppm のみ)、鼻 (閉塞: 全暴露レベル、腫脹: 5, 25 ppm、炎症: 50 ppm) に対する影響を調べた。その結果、溶媒臭および鼻の閉塞以外は暴露による有意な影響は認められなかった。溶媒臭の主観的評価では、暴露室に入ると評点が急激に高まり時間と共に減衰した。また、暴露レベルが高くなると評点も高くなった。鼻の閉塞指数は暴露中増加したが、用量との相関は認められず、MTBE が原因ではないと判断された (Johanson et al. 1995²¹、Nihlen et al. 1998²⁹)。

Fiedler ら (2000) はニュージャージー州において MTBE に高感受性の人 (self-reported sensitive individuals, SRS) 12 人および対照者 19 人を選抜し、ガソリン、11%MTBE を含むガソリン、15%MTBE を含むガソリンへの 15 分間の臨床暴露試験を実施した。被験者に対しては一連の暴露試験中 4 回にわたり、MTBE 暴露に関係づけられている症状、不安、抑鬱、呼吸困難、溶媒関連症状および環境条件についての 42 の質問について尋ねた。また、臭いについても 5 分おきに尋ねた。さらに、神経行動学的試験、および心理生理学的測定を行った。その結果、15%MTBE 含有ガソリン暴露を 11%MTBE 含有ガソリンあるいは清浄空気暴露と比較した場合、高感受性者は対照者に比較して有意に多くの症状を報告した。症状を区分して調べると、MTBE 関連症状、不安、溶媒関連症状で、対照群との間に有意な違いが認められた。しかし、複数比較における Bonferroni 補正を行ったところ、高感受性者と対照者での症状反応に有意な違いが認められたのは、15%MTBE 含有ガソリン暴露を 11%MTBE 含有ガソリン暴露を比較した場合のみであった。一方、神経行動学的試験で

は高感受性者と対照者の反応に有意な違いは認められず、心理生理学的測定については、MTBE の臭いや血中 MTBE レベルに対応した高感受性者と対照者の反応に有意な違いは認められなかった (Fiedler et al. 2000¹⁸)。著者はこの結果について、15%MTBE 含有ガソリン暴露では高感受性者で全症状の増加が見られるが、結果は MTBE 暴露に関して用量-反応関係の存在を支持しておらず、疫学的研究で認められている MTBE 暴露に関連した症状特異性を支持していないとしている (Fiedler et al. 2000¹⁸)。

7.2.3 味覚および臭い閾値に関する研究

Prah et al. (1994) は、臨床暴露研究参加者 (男性 19 人および女性 18 人) の 50%により臭いがあることが確認された蒸留水中の MTBE の濃度を 0.18 µg/L (0.24 µL/L) と報告している (Prah et al. 1994³¹)。

Young ら (1996) は 9 人の女性よりなる味および臭いの評価者の評価に基づき、水中の MTBE の臭いおよび味の閾値を報告している。評価者は一般的な臭いや味への高感受性により選抜された。Young らによると、臭いの閾値の幾何平均値は 34 µg/L であり、この濃度では 9 人中 7 人が臭いを検出した。臭いが検出された最低レベルは 15 µg/L であり、このレベルでは 3 人の評価者が臭いを検出した。一方、味の閾値の幾何平均値は 48 µg/L であり、5 人が味を検出した。味の閾値の最低レベルは 40 µg/L であり、4 人が味を検出した (Young et al. 1996⁴¹)。

EPA (1997) は米国石油協会 (API) の委託により実施された研究について言及している。この記述によると、“正常な嗅覚感受性の分布を代表するように選ばれた” 6~7 人を用いて MTBE の 97%蒸留水溶液の味および臭い閾値を測定したところ、味の閾値は 39 µg/L、臭いの検出閾値は 45 µg/L、臭いの認識閾値は 55 µg/L であった。また、MTBE の臭い強度は、水中の方が空気中よりも大きく、水中の MTBE の味は、“不快”、苦い、吐き気のする、あるいは消毒用アルコールに似ていると表現された (EPA 1997¹⁷)。

Dale ら (1997) は 4 人の訓練を受けた分析者により、MTBE の味および臭い閾値を調べた。4 人の分析者に、2 µg/L から 190 µg/L までの濃度の MTBE 水について評価を求めたところ、MTBE の味 (flavor) については、無臭水 (odor-free water, OFW) および無処置コロラド川水 (Colorado River water, CRW) において、60% の確率で正確に検出できる濃度範囲はそれぞれ、24 から 37 µg/L および 26 から 58 µg/L であった。また、MTBE の臭い (aroma) については、無臭水中において、60% の確率で正確に検出できる濃度範囲は 43 から 71 µg/L であった。味 (flavor) が不快となる濃度を調べたところ、その濃度は約 50 µg/L であった (Dale et al. 1997¹⁴)。これらの値は Young ら (1996) および API の報告と同様であった。Dale ら (1997) の研究および API の研究では、味覚閾値が臭い閾値よりも低かったが、Young ら (1996) の研究では臭い閾値の方が低かった。

EPA (1997) は、Dale ら (1997) の試験が 25°C で非塩素系水を用いて実施されたことから、塩素処理により MTBE 水の味および臭い閾値が高くなる可能性がある一方、シャワー等の高温度では閾値が低くなる可能性があるとしている (EPA 1997¹⁷)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

MTBE の実験動物および *in vitro* 試験系での影響についての文献はあまり多くない。また企業が所有している情報等、公開されていないものも多い。MTBE の毒性学的影響については Armed による総説がある (Ahmed 2001¹)

(1) 急性毒性試験

EPA (1997) によると、MTBE の急性毒性はあまり強くない。ラットでの経口 LD₅₀ は、3.9 g/kg (3,900 mg/kg) と報告されており、暴露動物には中枢神経系の機能低下、運動失調、強制呼吸が見られると報告されている (EPA 1997¹⁷)。

(2) 短期毒性試験

Robinson ら (1990) は SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に対しコーンオイルに溶かした MTBE (0、357、714、1,071、または 1,428 mg/kg) を 2 週間にわたり強制経口投与した。最高投与群 (1,428 mg/kg/day) の雌雄で、投与直後に麻痺が見られたが、約 2 時間で回復した。最高投与群の雌雄では有意な体重増加抑制が認められ、雌では肺の相対重量が有意に減少していた。また、最高投与群の雌雄では腎の相対重量の有意な増加が認められ、雄

では 1,071 mg/kg/day 投与群でも腎の相対重量は有意に大きかった。しかし、いずれの投与群でも肉眼的病変は認められず、最高投与群でも組織病理学的な変化は認められなかった (Robinson et al. 1990³⁴)。EPA (1997) は腎の相対重量の増加に基づき、714 mg/kg/day を無毒性量 (NOAEL)、1,071 mg/kg/day を最小毒性量 (LOAEL) とすることができるとしている (EPA 1997¹⁷)。

Robinson ら (1990) はさらに、SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にコーンオイルに溶かした MTBE (0、100、300、900、1,200 mg/kg/day) を 90 日間にわたり強制経口投与する試験を行った。最高投与量群では 14 日間の試験と同様、投与直後に麻痺が認められたが、2 時間以内に回復した。最終体重の有意な減少が最高投与群の雌でのみ認められた。雌では、300、900 および 1,200 mg/kg/day の投与量で、雄では 900 および 1,200 mg/kg/day の投与量で相対腎重量の増加が認められた。また、雄では全ての暴露群で血中尿素窒素およびクレアチニンの減少が、雌では全ての暴露群でコレステロールの増加が観察されたが、明白な用量-反応関係はなかった (Robinson et al. 1990³⁴)。EPA (1997) は腎重量の増加に基づき、NOAEL を 100 mg/kg/day、LOAEL を 300 mg/kg/day としている (EPA 1997¹⁷)。

(3) 長期毒性試験

Belpoggi ら (1995, 1997) は SD ラット (各群雌雄各 60 匹) をオリーブ・オイルに溶かした MTBE (0、250 または 1,000 mg/kg/day) に 1 日 1 回、週に 4 回、104 週にわたり強制経口投与した。これは、7 日間の時間荷重平均として、0、143 および 571 mg/kg/day に当たる。すべての動物は自然死まで飼育した。暴露開始 16 週間後、雌ラットにおける生存率は幾分減少した。摂餌量および飲水量、平均体重には暴露による違いは認められなかった。また、暴露群に行動変化は認められず、剖検でも組織検査でも暴露に関係した非がん性病理学的変化は認められなかった (Belpoggi et al. 1995⁴, 1997³)。EPA (1997) は本研究では検査の範囲が狭く、暴露も連続しておらず、さらにデータの報告も乏しいため、NOAEL または LOAEL を設定することはできないとしている (EPA 1997¹⁷)。

(4) 生殖・発生毒性試験

生殖毒性試験

MTBE の経口経路での生殖毒性試験はない。

Biles ら (1987) は Charles River CD ラットを用いて 1 世代試験を行った (Biles et al. 1987⁷⁾)。雄ラット (各群 15 匹) をそれぞれ、目標濃度 0、250、1,000、または 2,500 ppm (実測値 : 0、290、1180、2860 ppm) の MTBE に週 5 日間、1 日 6 時間、12 週間吸入暴露させ、同じ目標濃度 (実測値 : 0、300、1240、2980 ppm) で 3 週間吸入暴露させた雌ラット (各群 30 匹) と交配させた。その後、交尾した雌に対しては週 7 日間、1 日 6 時間、同じ目標濃度で暴露を継続し、最初の仔 (F_{1a}) の出生後 0~4 日を除き、授乳 20 日まで暴露した。ただし、仔は暴露しなかった。雄に対しては週 5 日間、同じ条件で暴露を継続した。F_{1a} の離乳後、2 週間をおいて、再度交配させ、雌は上記と同様に、仔 (F_{1b}) の離乳まで暴露を継続した。F₀ には暴露に関係した有害影響は認められなかった。交尾、受精、妊娠期間、産仔数には対照との違いは認められなかった。生産仔の割合は、F_{1a} については対照と同様であったが、F_{1b} については 1000 ppm, 2500 ppm 群でわずかながら有意な減少を示した。産仔の平均体重は対照と異ならなかった。生存率には有意な違いも見られたが、用量-依存性は認められなかった (Biles et al. 1987⁷⁾)。EPA (1997) はこの結果について、NOAEL および LOAEL を、F_{1b} における子の生産仔の割合に基づき、それぞれ、250 ppm および 1,000 ppm とすることもできるが、いくつかの欠陥 (例えば、中用量群で分娩時に 1 個体の仔 (12 匹) が全て死亡していた理由が説明されていない) があるため、この試験の生殖毒性評価への有用性は限られたものであるとしている (EPA 1997¹⁷⁾)。

(注 : EPA (1997) は用量群を 0、300、1,300、または 3,400 ppm と記載しているが、その理由は不明である。)

Bevan ら (1997b) は SD ラット (各群雌雄各 25 匹) を、目標濃度 0、400、3,000 または 8,000 ppm の MTBE に吸入暴露させる 2 世代生殖毒性試験を実施した。F₀ 世代は交尾 10 週間前より暴露を開始し、交尾中、妊娠中、および雌では授乳期 (生後 0-4 日を除く) を通して、雄では仔の分娩まで、週 5 日間、1 日 6 時間暴露した。F₁ 世代は出生 28 日後から暴露を開始し、F₀ と同様に暴露した。毒性の臨床的兆候は、3,000 および 8,000 ppm での F₀、F₁ 世代において認められ、8,000 ppm では、活動低下、運動失調、眼瞼痙攣 (眼瞼単収縮)、驚愕反射の欠如が、3,000 ppm では活動低下、眼瞼痙攣 (眼瞼単収縮)、驚愕反射の欠如が観察された。交配前の体重は 8,000 ppm に暴露した F₀ および F₁ の雄および F₁ の雌で有意に減少し、3,000 ppm に暴露した F₁ の雌雄でも一時的な体重減少が認められた。また、3,000 および 8,000 ppm 暴露群の F₁ および F₂ 仔において、授乳の後期に有意な体重

減少および体重増加抑制が認められた。8,000 ppm では、F₁ 同腹子および F₂ 同腹子において生後 4 日目の生存率が有意に減少した ($p<0.01$)。剖検では、F₁ 世代の 3,000 ppm 群の雄および 8,000 ppm 群の雌雄に肝重量の増大が認められたが、病理組織学的影響は認められなかった。調べた生殖指標（交尾、受精、生産数、妊娠期間）には有意な影響は認められなかった。著者らは、親および子世代の毒性の NOAEL を 400 ppm、生殖毒性の NOAEL を少なくとも 8000 ppm 以上とした (Bevan et al. 1997b⁵)。なお、EPA (1997) はこの試験における毒性の NOAEL および LOAEL をそれぞれ、400 および 3,000 ppm としている (EPA 1997¹⁷)

発生毒性試験

MTBE の経口経路での発生毒性試験はない。

Conaway ら (1985) は SD ラット (各群 25 匹) および CD-1 マウス (各群 30 匹) を、妊娠 6 日目から 15 日目にかけて 1 日 6 時間、目標濃度 0、250、1,000、または 2,500 ppm の MTBE に吸入暴露した。母獣は、ラットでは妊娠 20 日目に、マウスでは妊娠 18 日目に屠殺した。ラットでは、最大投与量の 2,500 ppm でも胎仔に対する影響は認められなかった。マウスでは、骨格奇形胎児を含む出産の割合が用量依存的に増大し、対照群で 7.42%であったのに対し、250、1,000、2,500 ppm 群では、それぞれ、11.5%、16%、および 22.2%であった。また、骨格奇形胎児の割合は、それぞれ、1.6、1.7、2.4、3.1%であった。しかし、いずれも統計学的には有意でなかった。これらの奇形は、口蓋裂、肋骨癒合、胸骨分節癒合、角状肋骨 (angulated rib) などであった。胎児の吸収は対照群で 9%であったのに対し、250、1,000、および 2,500 ppm 群ではそれぞれ、17、11 および 17.3%であったが、この違いは統計学的に有意ではなかった (Conaway et al. 1985¹³)。

Bevan ら (1997a) は CD-1 マウス (各群 30 匹) およびニュージーランドシロウサギ (各群 15 匹) を 0、1,000、4,000、または 8,000 ppm の MTBE に、マウスでは妊娠 6 日から 15 日まで、ウサギでは妊娠 6 日から 18 日まで、1 日 6 時間吸入暴露した。母獣は、マウスでは妊娠 18 日目、ウサギでは妊娠 29 日目に屠殺した。マウスでは、母毒性が 4,000 ppm および 8,000 ppm で認められた。また、8,000 ppm では胎児吸収、性比の低下 (雄の減少) が、4,000 ppm および 8,000 ppm で一腹当たりの胎児体重の減少が認められた。また、8,000 ppm では口蓋裂の有意な増加が認められ、4,000 ppm および 8,000 ppm では暴露に関係し

た骨格異常が認められた。一方、ウサギでは母毒性が 4,000 ppm 以上で認められたが、発生毒性は試験された最大暴露量の 8,000 ppm でも認められなかった。著者らはこれらの結果より、母毒性および発生毒性の NOAEL はマウスではいずれも 1000 ppm、ウサギでは母毒性の NOAEL は 1000 ppm、発生毒性の NOAEL は 8000 ppm 以上とした (Bevan et al. 1997a⁶⁾)。

EPA はこれらの 2 つの試験におけるマウスの骨格奇形の発生に基づき、マウスにおける発生毒性の NOAEL は、250 ppm から 1,000 ppm の範囲であると推定することができるとしている。またこの経気道暴露量は経口暴露量に直すと、65.6 mg/kg/day から 262.5 mg/kg/day に当たるとしている (EPA 1997¹⁷⁾)。

(5) 神経毒性試験

Daughtrey ら (1997) は F344 ラットを 0、800、4,000、8,000 ppm の MTBE に吸入暴露し、神経毒性学的影響を調べた。急性試験ではラット (各群雌雄各 22 匹) を上記濃度の MTBE に 6 時間暴露し、1、6、24 時間後、神経機能、運動機能、および神経病理学的検査を行った。亜慢性試験では、ラット (各群雌雄各 15 匹) を上記濃度の MTBE に 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間にわたり吸入暴露し、同様の検査を行った。急性試験では、暴露 1 時間後、8,000 ppm 暴露群で努力呼吸、運動失調、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下、後足握力の低下等の中枢神経系の機能低下が認められ、4,000 ppm 暴露群でも運動失調、歩行異常、後足握力の低下が認められた。しかし、暴露中止 6 時間および 24 時間後には影響は認められなかった (Daughtrey et al. 1997¹⁵⁾)。亜慢性試験では、暴露の繰り返しによる神経行動学的機能へ影響の残留あるいは累積的影響は認められなかった。13 週間の暴露期間の終わりに、8,000 ppm 暴露群に脳の絶対重量の有意な減少が認められたが、相対重量には違いは認められなかった。脳または末梢神経系には病理組織学的に有意な変化は認められなかった。著者らは、8,000 ppm の MTBE への急性経気道暴露は中枢神経機能に可逆的变化を生じ、同様の变化は 4,000 ppm でもある程度認められるとして、中枢神経系への MTBE の急性影響に関する NOAEL を 800 ppm としている。しかし、8,000 ppm への 13 週間の暴露では残留性あるいは累積的な影響は求められないとした (Daughtrey et al. 1997¹⁵⁾)。

(6) 遺伝毒性試験

MTBE は多くの遺伝毒性試験で陰性と報告されている。MTBE は代謝活性化の有無によらず、サルモネラを用いる Ames 試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いる染色体異常あるいは姉妹染色分体交換試験で陰性であった（EPA 1997¹⁷）。また、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、CD-1 マウスの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、F344 ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、CD-1 マウスを用いた小核試験でも陰性であった（McKee et al. 199²⁴, EPA 1997¹⁷）。EPA（1997）によると、ミクロソーム酵素の存在下でマウス・リンパ腫試験で陽性を示したのが唯一の例外であり、これは、MTBE の *in vitro* での代謝により産生されたホルムアルデヒドによるものであるとされた（EPA 1997¹⁷）。

Kado ら（1998）は MTBE のサルモネラ（TA104 株）を用いたミクロ懸濁法による変異原性試験およびマウスの骨髄細胞を用いた小核試験の結果を報告しているが、これらの試験でも、MTBE は陰性であった（Kado et al. 1998²²）。

Williams-Hill ら（1999）は、MTBE の発がん性が、アルキルアダクトや塩基の酸化的損傷を除去する、機能的除去修復機構に依存している可能性を検証するために、サルモネラの TA102 試験株（TA104 と同様であるが、除去修復活性を持つ）を用いて MTBE の変異原性試験を行った（Williams-Hill et al. 1999）。MTBE は弱い変異原性を示し、S-9 を加えると中程度の変異原性を示したが、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼが存在する系では変異原性が 25-30%抑えられた。また、MTBE の代謝物である TBA や、ヒトではなくラットの S-9 と MTBE を含む系では変異原性を示した。これらの結果より、著者らは、MTBE およびその代謝物は DNA 塩基の酸化および修復系を介して変異原性を引き起こすと結論した（Williams-Hill et al. 1999⁴⁰）。

Zhou ら（2000）は MTBE の遺伝毒性を、サルモネラ（TA98 および TA100 試験株）を用いた Ames 試験、不定期 DNA 合成試験、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験により調べた。MTBE は Ames 試験ではラット S9 による代謝活性化の有無によらず、変異原性を示さなかった。また、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験でも陰性であった。ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では用量に依存した DNA 合成のわずかな増加が認められ、正常 DNA

を障害する可能性が示唆された。著者らはこの結果より、MTBEはある程度変異原性があると結論できるとしている (Zhou et al. 2000⁴²⁾)

Vojdani ら (1997b) は 76 ppb の MTBE および 14 ppb のベンゼンを含む飲料水を 5-8 年間にわたり摂取したヒト (男女合計 60 名) および 32 名の男女よりなる対照群について、末梢血白血球中のアポトーシスを起こした細胞および細胞周期の進行をフローサイトメトリーにより調べた。その結果、暴露群では対照群に比較してアポトーシスを起こした細胞の割合が有意に高かった。また、S-G₂ 期にある細胞の割合が 20-50% と高かった。NF-kB の阻害剤を加えると、暴露群におけるアポトーシス細胞の割合は対照レベルまで低下した (Vojdani et al. 1997b³⁵)。

(7) 発がん性試験

経口暴露試験

Belpoggi ら (1995, 1997) は SD ラットを用いて MTBE の長期発がん試験を実施した。MTBE をオリーブ・オイルに溶かし、0、250、または 1,000 mg/kg/day の用量で、各群雌雄各 60 匹の動物に 1 日 1 回、週に 4 回、104 週にわたり強制経口投与した。食餌／水摂取あるいは体重増加量には投与に関係した有意な違いは見られなかった。MTBE は高用量群の雄にライディヒ細胞腺腫の有意な増加を引き起こした (対照群および／または低投与群において 3.3% に対して 18.3%)。また、雌では用量に依存して、リンパ腫および白血病の有意な増加 (対照群：3.3%、低用量群：10%、および高用量群：20%) が認められた。また低用量で子宮肉腫の増加を引き起こした。著者らはこれらの結果に基づき、MTBE は潜在的発がん物質と考えるべきであると結論した (Belpoggi et al. 1995⁴, 1997³)。

なお、MTBE の代謝産物である t-ブチルアルコール (TBA) を F344 ラットおよび B6C3F1 マウスに 2 年間にわたり飲水投与する試験が実施されている。この試験では、雄ラットは 0、1.25、2.5、5 mg/mL (約 0、85、195、420 mg/kg/day 相当)、雌ラットは 0、2.5、5、10 mg/mL (0、175、330、650 mg/kg/day 相当)、マウスは 0、5、10、20 mg/mL (雄では約 0、535、1035、2065 mg/kg/day 相当、雌では約 0、510、1015、2105 mg/kg/day 相当) の用量で TBA に暴露された。ラットの最高投与群 (雄：5 mg/mL、雌：10 mg/mL) および雄マウスの最高投与群 (20 mg/mL) では生存率が有意に低下した。ラットでは雄で尿細管の腺腫およびがんの発

生率が増加し、雌雄のラットで、用量に依存して腎臓の移行上皮の肥厚が認められた。雌マウスでは甲状腺の濾胞細胞の腺腫が用量に依存して増加し、雌雄のマウスで濾胞細胞の肥厚が用量に依存して有意に増加した (Cirvello et al. 1995¹²)。本試験では主要な器官の組織病理学的な検査が行われているが、ラットでライディッヒ細胞腺腫の増加は報告されていない。

吸入暴露試験

Bird ら (1997) は CD-1 マウスおよび Fischer 344 ラットを用いて MTBE の経気道暴露による発がん性試験を実施した。各群、雌雄各 50 匹の動物を 0、400、3000、8000 ppm の MTBE 蒸気に 1 日 6 時間、週に 5 日間、マウスでは 18 か月にわたり、ラットでは 24 か月にわたり暴露させた。両種とも、8000 ppm 暴露群では最初の週に可逆的な中枢神経系の抑制を示し、マウスでは試験期間中継続した。

マウスの試験では、高暴露群で対照群と比較して死亡率が増大し、平均生存期間が減少した。これはこの系統で自然発生する閉塞性尿路疾患の頻度のわずかな増加によるものと考えられた。8,000 ppm 群では、対照群と比較して体重増加抑制が認められ、雄および雌マウスで、それぞれ 16%および 24%の減少を示した。雌では相対肝重量の増加、雄では相対腎重量の増加が 3000 および 8000 ppm で認められた。8,000 ppm の MTBE に暴露された雌マウスで、肝細胞腺腫発生率の統計的に有意な増大が認められた。追加試験において、雌マウス肝における統計学的に有意な細胞増殖の増加が 8000ppm の MTBE 暴露の 5 日後に認められたが、28 日後には認められず、MTBE が細胞分裂を誘導したことが示唆された。MTBE は通常、突然変異誘発性試験においては陰性であることから、著者らはマウスの肝腫瘍はイニシエートされた細胞の増殖により生じた可能性があるとしている。著者らは MTBE のマウスの発がん影響に関する NOAEL を 3000 ppm としている (Bird et al. 1997⁸)。

ラットの試験においては、8000ppm で、雌雄ラットの体重および体重増加の有意な減少が認められた。また、雄ラットでは、8000ppm、3000ppm でそれぞれ、82 週、97 週に重篤な進行性ネフローゼによる過剰死亡が認められた。3000 および 8000ppm 暴露群で絶対および相対腎および肝重量の増加が生じたが、肝重量の変化は組織病理学的な変化を伴っていなかった。試験終了時に、すべての暴露群の雄および 3000ppm および 8000ppm 暴露群の雌で慢性腎症の発生率および重篤度の増加が認められた。また、3000 ppm および 8000

ppm に暴露された雄では尿細管腫瘍が増加し（対照群：1、低投与量群：0、中投与量群：8、高投与量群：3）、3000 ppm 群ではこの増加は統計学的に有意であった。雄ラットでは3000 ppm 以上でライディッヒ細胞腺腫発生の統計的に有意な増大も認められた（対照群では32、低用量群では35、中用量群では41、および高用量群では47）。雄ラットのライディッヒ細胞腺腫発生率の増大は、既存対照値から有意に異なるものではなかったが、同時対照群からの相違は有意であった。著者らはこれらの結果にもとづき、MTBE のラットの発がん影響に対する NOAEL を 400ppm としている（Bird et al. 1997⁸）。

なお、ライディッヒ細胞腺腫は SD ラットへの MTBE の経口強制暴露でも観察されており（Belpoggi et al. 1995⁴, 1997³）、SD ラットは、ライディッヒ細胞腺腫の自然発生率が低いことから、EPA は両試験における腫瘍の発現が MTBE 暴露に関連するものであるとする結論は確かなものであるとしている（EPA 1997¹⁷）。

発がんの機序に関する研究

最近になり、MTBEの齧歯類に対する発がんのメカニズムに関係する研究が行われている。

Williamsら（2000）は高濃度のMTBEへの経口暴露で雄のSDラットにライディッヒ細胞腫瘍を生じたことから、そのメカニズムを調べた。遺伝毒性を持たない化学物質による齧歯類のライディッヒ細胞腫瘍の多くは、視床下部－下垂体－精巣系のかく乱に由来するものであることから、雄SDラットを0、250、500、1000、1500 mg/kg/dayのMTBEに15日あるいは28日にわたり経口暴露し、血清中のホルモンレベルを調べた。その結果、15日間の暴露では1500 mg/kg/day投与群で、血清中のテストステロンおよびプロラクチンレベルが低下していた。また、28日間の暴露では、1000および1500 mg/kg/dayで血清中のT3レベルが有意に低下しており、1500 mg/kg/dayで黄体形成ホルモンおよびジヒドロテストステロンの減少が認められた。これらの結果はMTBEによりT3およびプロラクチンレベルがわずかに減少することを示していたが、テストステロンおよび黄体形成ホルモンレベルの変化は既知のライディッヒ細胞腫瘍形成におけるパターンとは合致しなかった（Williams et al. 2000³⁹）。

de Peysterら（2003）はMTBEによるライディッヒ細胞腫瘍誘導のメカニズムを明らかにする目的でSDラットをMTBEに亜慢性暴露し、あるいは単離したライディッヒ細胞の培養

系にMTBEあるいはその代謝物であるTBAを暴露して、テストステロン合成を調べた。MTBE暴露は in vivoでもin vitroでもテストステロン量を減少させたが、視床下部一下垂体機能には直接的な影響は与えなかった。著者らはこれまでの知見および本研究の結果を総合し、MTBEによるライディッヒ細胞腫瘍誘導にはライディッヒ細胞におけるステロイド合成酵素活性の低下が関与している可能性がある」と指摘している (de Peyster et al. 2003⁴⁴)。

Prescott-Mathewsら (1997) はMTBEに吸入暴露された雄F344ラットにおける腎腫瘍誘導に α 2u-グロブリンが関与しているか否かについて調べた。雌雄のF344ラットを0、413、1516、3013 ppmのMTBEに1日6時間、10日間にわたり吸入暴露させたところ、1516、3013 ppmに暴露された雄ラットで近位尿細管の壊死とタンパク粒子の沈着が生じ、このタンパクは α 2u-グロブリンであることが免疫反応により確認された。この沈着には用量依存性があり、3013 ppmに暴露された雄ラットでは統計学的に有意な増加を示した。また、暴露濃度と雄腎臓の細胞増殖および α 2u-グロブリン濃度に強い相関が認められた。MTBEが雄ラット腎において、 α 2u-グロブリンおよび細胞増殖の軽度の誘導を起こすことから、著者らはMTBEによる腎腫瘍誘導に α 2u-グロブリンが何らかの役割をはたしていることが示唆されるとしている (Prescott-Mathews et al. 1997³³)。

さらに、Prescott-Mathewsら (1999) は雄F344ラットに750 mg/kg/dayの¹⁴C標識MTBEを4日間強制経口投与し、MTBEが α 2uグロブリンと相互作用を持つかどうかを調べた。カラムによる溶出試験では結合は確認できなかったが、 α 2uとの親和性が高い酸化リモネンがMTBEを置換することから、著者らは、MTBEが、 α 2u等の雄ラットに特異的なタンパク質と相互作用を持つことが間接的に示されたとしている。著者らは、このことは、 α 2uを紹介するメカニズムが、MTBEにより雄ラットに誘導されるタンパク小滴性の腎毒性を引き起こすことを支持しているとしている (Prescott-Mathews et al. 1999³²)。

Casanovaら (1997) は高濃度のMTBEによる雌CD-1マウスの肝細胞腺腫誘導にMTBEの代謝産物であるホルムアルデヒドが関与するかどうかを、¹⁴Cで標識したMTBEを用いて調べた。雌CD-1マウスの肝細胞を¹⁴C-MTBEと培養し、DNA-タンパク質クロスリンク (DPX) およびRNA-ホルムアルデヒド・アダクト (RFA) の形成を調べたところ、これらの量は少なく、MTBEの量に依存しなかった。また、B6C3F1マウスの雄やF344ラットの雄でも同様

の結果が得られた。一方、 ^{14}C -ホルムアルデヒドとの培養では、DPXおよびRFAの濃度依存的な増加が認められた。このことから、著者らはMTBEからホルムアルデヒドへの代謝速度は遅く、このプロセスはMTBEによる発がんの重要な要素ではないであろうとしている (Casanova et al. 1997¹¹)。

なお、MTBEが肝腫瘍のイニシエータではなくプロモータとして作用する可能性については、Moserら (1996) が雌のB6C3F1マウスを用いて調べ、これを否定する結果を示している (Moser et al. 1996²⁷)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

IARC は、Methyl tert-butyl ether (MTBE) を、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であり、また動物に対する発がん性の証拠は限られているとし、「ヒトに対する発がん性に関しては分類できない (not classifiable as to its carcinogenicity to humans)」(グループ 3) と判定している。

MTBE は、ガソリン混合剤として 1970 年代から一般に使用されているが、どの分析的疫学研究でも、MTBE とヒトのがんの関連の可能性は示されたことはない (IARC 1998^{20a})。

8.2 JECFA

評価書なし

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第3版 (WHO 2004)

評価書なし

8.4 米国 EPA (IRIS)

(1) 経口 RfD (U.S. EPA 1993)

データなし

(2) 発がん性

データなし

参考文献

- 1 ^{47N-C27} Ahmed FE. 2001. Toxicology and human health effects following exposure to oxygenated or reformulated gasoline. *Toxicol Lett.*;123(2-3):89-113.
- 2 ^{47N-C45} Amberg A, Rosner E, Dekant W. 2001. Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether and its metabolites in humans after oral exposure. *Toxicol Sci.*;61(1):62-7.
- 3 ^{47N-C90} Belpoggi F, Soffritti M, Filippini F, Maltoni C. 1997. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl tert-butyl ether. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Dec 26;837:77-95.
- 4 ^{47D-6} Belpoggi, F., Soffritti M., and C. Maltoni. 1995. Methyl-tertiary-butyl ether(MtBE) — a gasoline additive — causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol. Ind. Health* 11:1-31.
- 5 ^{47D-8} Bevan, C., Neeper-Bradley, T.L., Tyl, R.W., Fischer, L.C., Panson, R.D., Kneiss, J.J., and L.S. Andrews. 1997b. Two-generation reproductive study of methyltertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J. Appl. Toxicol.* 17(S1):S13-S20.
- 6 ^{47D-7} Bevan, C., Tyl, R.W., Neeper-Bradley, T.L., Fischer, L.C., Panson, R.D., Kneiss, J.J., and L.S. Andrews. 1997a. Developmental toxicity evaluation of methyltertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J. Appl. Toxicol.* 17(S1):S21-S30.
- 7 ^{47D-9} Biles, R.W., Schroeder, R.E., and C.E. Holdsworth. 1987. Methyl tert-butyl ether inhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol. Ind. Health.* 34:519-534.
- 8 ^{47D-15} Bird, M.G., Burleigh-Flayer, H.D., Chun, J.S., Douglas, J.F., Kneiss, J.J. and L.S. Andrews. 1997. Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether(MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J. Appl. Toxicol.* 17:(S 1): S45-S56.
- 10 ^{47D-17} Brady, J.F., Xiao, F., Ning, W.J., and C.S. Yang. 1990. Metabolism of methyltertiary-butyl ether by rat hepatic microsomes. *Arch. Toxicol.* 64:157-160.
- 11 ^{47N-C105} Casanova M, Heck HA. 1997. Lack of evidence for the involvement of formaldehyde in the hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chem Biol Interact.* 1997 Jul 11;105(2):131-43.
- 12 ^{47D-28} Cirvello, J.D., Radovsky, J.E. Heath, D.R. Farnell and C. Lindamood, III. 1995. Toxicity and carcinogenicity of t-butyl alcohol in rats and mice following chronic exposure in drinking water. *Toxicol. and Ind. Health.* 11:151-165.
- 13 ^{47D-29} Conaway, C.C., Schroeder, R.E., and N.K. Snyder. 1985. Teratology evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 166:797-809.
- 14 ^{47D-30} Dale, M.S., Moylan, M.S., Koch, B., and Davis, M.K. 1997. MTBE: Taste and odor threshold determinations using the flavor profile method. Presented at the Water Quality Technology Conference, November 9-13, 1997. Denver, CO.
- 15 ^{47D-31} Daughtrey, W.C., Gill, M.W., Pritts, I.M., Fielding Douglas, J., Kneiss, J.J., and L.S. Andrews. 1997. Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats. *J. of Appl. Toxicol.* 17 (S1):S57-S64.
- 16 ^{47N-C32} Dekant W, Bernauer U, Rosner E, Amberg A. 2001. Biotransformation of MTBE,

- ETBE, and TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. Res Rep Health Eff Inst.:(102):29-71; discussion 95-109.
- 17 ^{47D} EPA.1997. Drinking water advisory: Consumer acceptability advice and health effects analysis on Methyl tertiary-butyl ether (MtBE). United States Environmental Protection Agency. Office of Water.
 - 18 ^{47N-C50} Fiedler N, Kelly-McNeil K, Mohr S, Lehrer P, Opiekun RE, Lee C, Wainman T, Hamer R, Weisel C, Edelberg R, Liroy PJ. 2000. Controlled human exposure to methyl tertiary butyl ether in gasoline: symptoms, psychophysiologic and neurobehavioral responses of self-reported sensitive persons. Environ Health Perspect. 2000 Aug;108(8):753-63.
 - 19 ^{47D-32} Hakkola, M., Honkasalo, M.L., and P. Pulkkinen. 1996. Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. Occup. Med. 46:125-130.
 - 20 ^{47N-C60} Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Lee M, Yang CS, Hu WY, Pan J. 1999. Metabolism of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a major catalyst. Toxicol Appl Pharmacol. 1999 Oct 1;160(1):43-8.
 - 20a ^{47IA} IARC 1998. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Volume 73 October 1998, IARC, Lyon, France.
 - 21 ^{47D-39} Johanson, G., Nihlen, A., and A. Lof. 1995. Toxicokinetics and acute effects of MtBE and EtBE in male volunteers. Toxicol. Lett. 82/83:713-718.
 - 22 ^{47N-C82} Kado NY, Kuzmicky PA, Loarca-Pina G, Moiz Mumtaz M. 1998. Genotoxicity testing of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the Salmonella microsuspension assay and mouse bone marrow micronucleus test. Mutat Res. 1998 Jan 30;412(2):131-8.
 - 23 ^{47N-C25} Le Gal A, Dreano Y, Gervasi PG, Berthou F. 2001. Human cytochrome P450 2A6 is the major enzyme involved in the metabolism of three alkoxyethers used as oxyfuels. Toxicol Lett.;124(1-3):47-58.
 - 24 ^{47D-45} McKee, R.H., Vergnes, J.S., Galvin, J.B., Douglas, J.F., Kneiss, J.J., and L.S. Andrews. 1997. Assessment of the *in vivo* mutagenic potential of methyl tertiarybutyl ether. J. Appl. Toxicol. 17 (S1):S31-S36.
 - 25 ^{47D-46} Miller, M.J., Ferdinandi, E.S., Klan, M., Andrews, L.S., Douglas, J.F., and J.J.Kneiss. 1997. Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. J. Appl. Toxicol. 17(S1):S3-S13.
 - 26 ^{47D-47} Moolenaar, R.L., Hefflin, B.J., Ashley, D.L., Middaugh, J.P., and R.A. Etzel.1994. Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska. Arch. Environ. Health 49(5):402-409. (also CDC 1993a. Centers for Disease Control and Prevention. An investigation of exposure to methyl tertiary-butyl ether in Fairbanks, Alaska. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Environmental Health. October 22, 1993.)
 - 27 ^{47N-C124} Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL. 1996. Methyl tertiary butyl ether lacks tumor-promoting activity in N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1 female mouse liver. Carcinogenesis. 1996 Dec;17(12):2753-61.
 - 28 ^{47N-C63} Nihlen A, Sumner SC, Lof A, Johanson G. 1999. ¹³C(2)-Labeled methyl tert-butyl ether: toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. Chem Res Toxicol. 1999 Sep;12(9):822-30.

- 29 ^{47N-C86} Nihlen A, Walinder R, Lof A, Johanson G. 1998. Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998 Feb;148(2):281-7.
- 30 ^{47N-C8} Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J, Cardinali F. 2004 Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in human volunteers. *Toxicol Sci.*; 77(2):195-205.
- 31 ^{47D-54} Prah, J.D., Goldstein, G.M., Devlin, R., Otto, D., Ashley, D., House, S., Cohen, K.L., and T. Gerrity. 1994. Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary-butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal. Toxicol.* 6:521-538.
- 32 ^{47N-C66} Prescott-Mathews JS, Poet TS, Borghoff SJ. 1999. Evaluation of the in vivo interaction of methyl tert-butyl ether with alpha2u-globulin in male F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999 May 15;157(1):60-7.
- 33 ^{47N-C119} Prescott-Mathews JS, Wolf DC, Wong BA, Borghoff SJ. 1997. Methyl tert-butyl ether causes alpha2u-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in male Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 Apr;143(2):301-14.
- 34 ^{47D-57} Robinson, M., Bruner, R.H., and G.R. Olson. 1990. Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 9:525-540.
- 35 ^{47N-C103} Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. 1997b. Abnormal apoptosis and cell cycle progression in humans exposed to methyl tertiary-butyl ether and benzene contaminating water. *Hum Exp Toxicol.* 1997 Sep;16(9):485-94.
- 36 ^{47N-C89} Vojdani A, Namatalla G, Brautbar N. 1997a. Methyl tertiary-butyl ether antibodies among gasoline service station attendants. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Dec 26;837:96-104.
- 39 ^{47N-C54} Williams TM, Cattley RC, Borghoff SJ. 2000. Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butyl ether. *Toxicol Sci.* 2000 Mar;54(1):168-76.
- 40 ^{47N-C59} Williams-Hill D, Spears CP, Prakash S, Olah GA, Shamma T, Moin T, Kim LY, Hill CK. 1999. Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester strain TA102. *Mutat Res.* 1999 Oct 29;446(1):15-21.
- 41 ^{47D-76} Young, W.F., Horth, H., Crane, R., Ogden, T., and M. Arnott. 1996. Taste and odor threshold concentrations of potable water contaminants. *Water Res.* 30:331-340.
- 42 ^{47N-C51} Zhou W, Yuan D, Huang G, Zhang H, Ye S. 2000. Mutagenicity of methyl tertiary butyl ether. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2000;19(1-2):35-9.
- 43 ^{47N-C14} de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D. 2003. Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicol Sci.*;72(1):31-42.
- 44 ^{47MH} 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

バリウム

1. 物質特定情報 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

名称 : バリウム

CAS No. : 7440-39-3

分子式 : Ba

分子量 : 137.3

備考 (化合物の例) : 塩化バリウム (BaCl₂) 酸化バリウム (BaO) 硫酸バリウム (BaSO₄)

(日本版 ICSC)

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

名称	バリウム	塩化バリウム	酸化バリウム	硫酸バリウム
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	様々な形状の帯黄 色～白色の固体	無臭、無味、白色 か帯黄色の結晶あ るいは粉末
沸点	1640	1560	約 2000	
融点	725	960	1923	1600 (分解)
密度 (g/cm ³)	3.6	3.9	5.7	4.5
水への溶解性 (g/100 ml)	反応する	36	3.8 (20℃)	溶けない
蒸気圧 (kPa (℃))				

(日本版 ICSC)

3. 主たる用途・使用実績 (厚生労働省 2003⁴¹⁾)

用途

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 (レントゲン造影剤の原料)、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

使用実績（H11）

	塩化バリウム	硫酸バリウム	炭酸バリウム
使用量	—	—	—
生産量	5,546 t	17,249 t	20,655 t
輸出力	—	2,812,621 kg	1,437,035 kg

（H10 専門委員会報告）

4. 現行規制等（厚生労働省 2003⁴¹⁾

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（mg/L）：薬品基準 0.07、資機材基準及び給水装置基準×、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）： 0.7（第2版及び第3版ドラフト）

EU（mg/L）： なし

USEPA（mg/L）： 2

5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等（厚生労働省 2003⁴¹⁾

—

6. 測定手法（厚生労働省 2003⁴¹⁾

フレイムレス-原子吸光光度法、ICP法（通常ネブライザ）、ICP法（超音波ネブライザ）、ICP-MS法により測定できる。フレイムレス-原子吸光光度法、ICP法（通常ネブライザ）、ICP法（超音波ネブライザ）による定量下限（CV10%）は、それぞれ、6 µg/L、5 µg/L、0.4 µg/Lである。

7. 毒性評価

7.1 体内動態及び代謝

可溶性バリウム塩は極めて容易に吸収される。また、不溶性のバリウム化合物もある程度吸収される (McCauley & Washington 1983¹⁴, Clavel et al. 1987⁶)。バリウムが消化管から吸収される程度は、動物種、消化管の内容物、飼料および齢によっても異なる (McCauley & Washington 1983¹⁴, Clavel et al. 1987⁶, Taylor et al. 1962³¹)。ヒトの消化管吸収に関するデータは、Lisk ら (Lisk et al. 1988¹¹) による実験に限定される。この、ブラジルナッツ 92 g 中の 179.2 mg のバリウムを 1 人の男性が 1 回摂取したときの物質収支試験では、摂取量の少なくとも 91% が吸収されたと推定された (Lisk et al. 1988¹¹, U.S. EPA 1999a³³)。

バリウムは血漿中を迅速に移動し、主として骨に運ばれる (National Research Council 1977¹⁷)。バリウムの全身負荷の約 91% は骨中に存在する (WHO 1990³⁵)。バリウムを 10 mg/L 含有する飲料水に暴露した子どもの歯において、バリウム／カルシウム比が上昇することが示されている (Miller et al. 1985¹⁵)。バリウムはヒトの血液－胎盤関門を通過することが報告されている (Schroeder et al. 1972²⁴)。

糞便を通じたバリウムの排泄経路は、ヒトおよび動物にとって最も重要である (Ohanian & Lappenbusch 1983²¹)。すなわち、ヒトの場合には、摂取された量の 20% が糞便を通じて、また、7% が尿を通じて 24 時間以内に排泄される (WHO 1990³⁵, National Research Council 1977¹⁸)。

7.2 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る (Schroeder et al. 1972²⁴)。

高濃度のバリウムは、動脈の筋肉を直接刺激することにより血管収縮を、平滑筋を強く刺激することにより蠕動を、中枢神経系を刺激することにより痙攣と麻痺を引き起こす (Stockinger 1981²⁹)。バリウム塩の投与量と溶解度に応じて、数時間から数日で死に至る場合がある。急性毒性を示す経口投与量は 3～4 g である (Reeves 1986²³)。食卓塩に含まれる塩化バリウムへの反復暴露が、中国で繰返し発生した“pa-ping”病（家族性周期性四肢麻痺に似た一過性麻痺）の原因であると考えられている (Shankle & Keane 1988²⁸)。ただし、通常は回復は速やかであった (WHO 1990³⁵)。

バリウムを 8~10 mg/L 含有する飲料水を飲んでいる地域の 39 人の子どもは、バリウム濃度が 0.03 mg/L 未満の地域の 36 人の子どもと比較して、虫歯の罹患率が有意に低いことが報告された (Zdanowicz et al. 1987⁴⁰)。しかし、この研究は対象母集団が小さく、歯科検査は盲検法で行なわれていない。

バリウムの多量投与が血圧に影響を及ぼすことから、低バリウム濃度も長い間に有害影響を及ぼすのではないかと関心をもたれるようになっている。米国では最高血圧の平均値が 2 kPa (15 mmHg) 上昇すると、6 年間の冠状動脈性心臓病の臨床発生率が 0.1~1% 上昇する可能性があるとして推定されている。35 歳以下のヒトでは、最高血圧が 0.67 kPa (5 mmHg) 上昇しても、實際上、短期的な臨床的意味を持たないが、この血圧上昇は 65 歳までには約 1.33 kPa (10 mmHg) の差になる可能性がある。米国では、血圧が約 1.33 kPa (10 mmHg) 上昇すると、心臓発作の平均リスクは 14% 高まる (Wilkins & Calabrese 1985³⁷)。

飲料水のバリウム含有量と心血管疾患による死亡率との関係が、いくつかの生態学的疫学研究を通じて観察されている。飲料水のバリウム含有量とアテローム性心臓病 (Schroeder & Kramer 1974²⁵) および全心血管疾患 (Elwood et al. 1974⁸) による死亡率との間に有意な負の相関があることが報告されている。これとは反対に、高濃度のバリウムを含む飲料水 (2~10 mg/L) を摂取していたイリノイ州地域住民では、低バリウム濃度 (<0.2 mg/L) の飲料水を摂取していた住民に比べて、1971 年から 1975 年の間の“すべての心血管疾患”と“心臓病”の性別および年齢調整死亡率が有意に高かったことが報告されている (Brenniman et al. 1979³)。この解析では、高バリウムレベルの地域および低バリウムレベルの地域の人口統計学的特性がマッチするように地域が選択されたが、いくつかの交絡因子が存在していた。さらに、家庭での軟水装置の使用について調整することは不可能であった (National Research Council 1982¹⁸)。

Brenniman と Levy (Brenniman & Levy 1985⁴) は、人口統計学的特性および社会経済学的特性は類似しているが飲料水中のバリウム濃度に 70 倍の差がある、イリノイ州の 2 つの地域、McHenry と West Dundee における後ろ向き罹患率研究の結果を報告している。McHenry の飲料水における平均濃度は 0.1 mg Ba/L であり、West Dundee の飲料水における

平均濃度は 7.3 mg Ba/L であった。これらの 2 地域の飲料水に含まれる他の鉱物の濃度はほぼ同じであった。被験者は、各地域内から無作為に選ばれたブロックに住む 18 歳以上の集団から無作為に選んだ。

訓練を受けた検査員が全参加者の血圧を測定した。また、質問票を用いて心血管、脳血管、腎臓の各疾患の発生率および考えられる交絡因子に関するデータを得た。両地域の男女には、平均最高血圧、平均最低血圧、高血圧症の履歴、心臓病、心臓発作、腎臓病に有意差は認められなかった。

McHenry および West Dundee において、さらに的を絞り、家庭用軟水装置を使用せず、高血圧症の投薬を受けず、調査対象地域に 10 年以上住んでいる被験者の亜集団を対象とした解析が行われた〔原文に引用記載ないが Brenniman & Levy 1985⁴⁾〕。低バリウム (0.1 mg Ba/L、被験者の体重を 70 kg、1 日 2L の水を飲むと仮定して 0.0029 mg Ba/kg/day) 地域および高バリウム (7.3 mg Ba/L、0.21 mg Ba/kg/day) 地域の亜集団の男女において、平均最高血圧および平均最低血圧に有意な違いは観察されなかった。

著者らは、バリウムを 7 mg/L を超えて含有する飲料水を長期間にわたって摂取しても、成人の血圧は影響を受けないようであると結論した。

最近行われた臨床試験において、11 人の“健康な”男性にさまざまな濃度の塩化バリウムを含有する蒸留水が 1 日あたり 1.5 L 投与された。試験前に被験者が飲んでいて飲料水に含まれるバリウム濃度は非常に低かった。最初の 2 週間は調整期間とされ、その期間にはバリウムは添加されなかった。その後の 4 週間は、5 ppm (被験者の体重を 70 kg、1 日 1.5 L の水を飲むとして、0.11 mg Ba/kg/day)、さらにその後の 4 週間は 10 ppm (0.21 mg Ba/kg/day) のバリウムが添加された (Wones et al. 1990³⁹⁾)。試験期間を通じて、食事、運動、喫煙、アルコール消費を含む心血管疾患のいくつかのリスク要因が調整された (ただし、被験者はこの点に関して連続的には監視されなかった)。有害な影響に関する一貫した徴候は認められなかった。しかし、バリウム濃度が 0 mg/L と 5 mg/L の間で血清中カルシウムが上昇する傾向が認められ、10 mg/L ではこれが持続した。アルブミン濃度の違いについて校正した総カルシウムでは、この増加は統計学的に有意であった。著者らは、この上昇は臨床的に重要なものとは考えられないとしている。この試験で有害な影響が観察されなかったのは、対象被験者数が少なかったこと、または暴露期間が短かったためである

可能性がある。この試験では NOAEL が 0.21 mg Ba/kg/day と確認されたが、ヒトに関する他の試験でよくあるように、有害な影響が観察される濃度は決定されなかった。

ヒトの腎症に関する研究はないようである (WHO 2003³⁶)。

7.3 実験動物及び *in vitro* 試験系での影響

(1) 急性毒性試験

ラットにおける塩化バリウムおよび炭酸バリウムの急性経口 LD₅₀ 値は、118～800 mg/kg である (WHO 1990³⁵, NIOSH 1989¹⁶, ATSDR 1992¹)。

(オリジナルをチェック)

(2) 短期毒性試験

NTP により各群 10 匹の雌雄の B6C3F₁ マウスに、塩化バリウム二水和物を 0、125、500、1,000、2,000 および 4,000 ppm の濃度で含む飲料水を 13 週間にわたって投与する試験が実施された (雄では 15、55、100、205、450 mg Ba/kg/day に相当、雌では 15、60、110、200、495 mg Ba/kg/day に相当) (NTP 1994²⁰)。対照、2,000 ppm および 4,000 ppm 群のすべてのマウスに対しては完全な病理組織学的検査を実施し、1,000 ppm 群の雄に対しては腎臓の病理組織学的検査を実施した。心血管系の試験、血液学的検査および血清電解質分析は行わなかった。4,000 ppm 群で有意な死亡の増加および試験物質に関連した腎症の発生がみられた。従ってこの試験の NOAEL は、2,000 ppm (200 mg Ba/kg/day に相当) と判断される (WHO 2003³⁶)。2,000 ppm の雌では絶対および相対肝重量の低下が観察されたが、いずれの用量においても肝臓での病理組織学的影響は観察されなかった。このため、この影響は有害ではないと判断された (NTP 1994²⁰)。同じ亜慢性試験において、雌雄各群 10 匹の F344/N ラットに塩化バリウム二水和物を 0、125、500、1,000、2,000 および 4,000 ppm 含有する飲料水を 13 週間にわたって投与した (雄では 10、30、65、110、200 mg Ba/kg/day に相当、雌では 10、35、65、115、180 mg Ba/kg/day に相当)。ラットにおいても、4,000 ppm 群では雌雄のラットに尿細管の拡張が認められた。また、2,000 ppm、4,000 ppm 群では雌雄のラットで血清中のリンレベルの有意な上昇が認められた (NTP 1994²⁰)。この試験の NOAEL は 1,000 ppm (65 mg Ba/kg/day に相当) と判断された (WHO 2003³⁶)。

塩化バリウムを添加した飲料水（100 mg Ba/L、1.5 mg Ba/kg/day に相当）に 20 週間暴露した Sprague-Dawley ラットにおいて、血圧に対する影響は観察されなかった（McCauley et al. 1985¹³）。同じシリーズの試験において、最高 1,000 mg/L のバリウムを含む蒸留水または 0.9%生理食塩水に高血圧症に感受性をもつ Dahl ラットおよび一方の腎臓を摘出したラットを 16 週間暴露した結果、血圧に変化は認められなかった。しかし、1,000 mg/L では、腎臓の糸球体の超微細構造が変化していることが電子顕微鏡で確認された。さらに、バリウム 250 mg/L を含有する飲料水を 5 か月間にわたって摂取した Sprague-Dawley ラットでは、(L-) ノルエピネフリン負荷中の心電図に有意な変化は観察されなかった（McCauley et al. 1985¹³）。

(3) 長期毒性試験

雌雄 60 匹の B6C3F₁ マウスに対し、塩化バリウム二水和物を 0、500、1,250 または 2,500 ppm の濃度で含有する飲料水を 103 週（雄）または 104 週（雌）にわたって投与する慢性試験が実施された（NTP 1994²⁰）。飲水量および体重の測定結果から、投与群の用量は、雄については 30、75 および 160 mg Ba/kg/day、雌については 40、90 および 200 mg Ba/kg/day と推定された。

投与開始後 15 か月の中間評価において、血液学的検査および血液生化学検査用にすべてのマウスから静脈血を採取した。さらに、0、500、1,250 および 2,500 ppm 群の限定した数のマウスを投与開始 15 か月に剖検した。残りの動物については、瀕死状態になるまで、自然死するまで、または試験終了時に剖検するまで、試験を継続した。すべての動物に対して剖検および完全な病理組織学的検査を実施した。投与開始 15 か月の中間評価では、2,500 ppm を投与した雌マウスの絶対および相対脾臓重量が対照群と比べて有意に低下し、2,500 ppm を投与した高用量群の雄マウスの絶対および相対胸腺重量が対照群と比べてわずかに低かった。15 か月の中間評価における血液学的および血液生化学的検査項目（リン、カルシウム、尿素窒素等）の測定結果には、対照群マウスと投与群マウスの間に有意差は認められなかった。2,500 ppm 群では、試験終了時のマウスの生存率（雄 65%、雌 26%）が対照（雄 89%、雌 76%）に比べて有意に低下した。これよりも低い用量では、生存率は対照群と比較して有意に低くはなかった。高用量群の雌雄のマウスでは、対応する対照群に比べて最終平均体重が雄では 8%、雌では 12%それぞれ低かった。飲水量は投与の影響を受けなかった。

2,500 ppm を投与した B6C3F₁ マウスにおいて、試験終了時に腎症の発生率が有意に上昇していた。この腎症は被験物質の投与に関連しており、高齢の B6C3F₁ マウスに一般的に見られる自然発生の変性病変とは形態学的に異なっていた。高用量群の雌雄のマウス、特に早期に死亡した動物では、脾臓、胸腺およびリンパ節でリンパの涸渇が観察された。これは腎症に関連した衰弱の結果と考えられた。これら以外には、被験物質に起因する組織学的変化はなかった (NTP 1994²⁰)。したがって、この試験では、NOAEL は 1,250 ppm (雄では 75 mg Ba/kg/day、雌では 90 mg Ba/kg/day) と判断される (WHO 2003³⁶)。

バリウムに暴露した B6C3F₁ マウスにおける腫瘍の発生率は、対照群のマウスに比べて有意に高くなかった。2,500 ppm の雌のマウスでは、いくつかの腫瘍の発生率が対照群よりも有意に低かった。著者らは、バリウムに暴露した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 (NTP 1994²⁰)。

同じ慢性暴露試験で、塩化バリウム二水和物を 0、500、1,250 または 2,500 ppm の濃度で含む飲料水が、60 匹の雌雄の F344/N ラットに 104 週間 (雄) または 105 週間 (雌) にわたって与えられた。飲水量および体重の測定結果から、投与群の用量は、雄では 15、30 および 60 mg Ba/kg-day、雌では 15、45 および 75 mg Ba/kg/day と推定された。マウスを用いた試験の場合と同様に、投与開始後 15 か月の中間評価のためにすべてのラットから血液学的検査および血液生化学検査用に静脈血が採取された。さらに、限定した数のラットを剖検した。残りの動物は、瀕死状態になるまで、自然死するまで、または試験終了時に剖検するまで、試験を継続した。すべての動物に対して剖検および完全な病理組織学的検査を実施した。試験期間を通じて体重を測定し、開始 15 か月に剖検した動物では臓器重量も測定した。神経行動学的試験および心血管試験は実施しなかった。

雄の投与群は、雄の対照群 (生存確率：44%) よりも生存率がわずかに高かった (500、1,250、2,500 ppm 群の生存確率は、それぞれ 62%、58%、67%であった)。これは、白血病発生率が低下したことが原因と考えられた。雌の生存率は有意な影響を受けなかった。2,500 ppm を投与した雄ラットでは、最終平均体重が対照群よりも 5%低かった。1,250 ppm および 2,500 ppm を投与した雌ラットの最終平均体重は、それぞれ対照群よりも 6%および 11%低かった。

飲水量は用量に関連して減少した。最高濃度群では、対照群と比較して飲水量が雄で 22%、雌で 25%減少した。

絶対および相対臓器重量は投与開始 15 か月の中間評価時にのみ測定したが、雄では投与の影響を受けなかった。雌では、2,500 ppm 群において相対腎重量の統計学的に有意な増加が見られた。投与開始 15 か月の中間評価時の血液学的検査値および血液生化学検査値の測定結果は、対照群のラットと投与群のラットに有意差がないことを示した。これらの 2 年間にわたる試験では、被験物質に起因する腎臓の病変は観察されなかった。腎毒性を示す唯一の潜在的徴候は 2,500 ppm 群の雌に見られた相対腎重量の増加であった。また、腎臓以外の臓器または組織には、被験物質に起因する組織学的変化は認められなかった (NTP 1994²⁰)。

前述の、NTP (1994)²⁰ が F344/N ラットを用いて行った 13 週にわたる試験では、塩化バリウム二水和物 2,000 ppm を含有する飲料水 (115 mg Ba/kg/day) を与えた雌ラットにおいて相対および絶対腎重量の増加が見られ、4,000 ppm (180 mg Ba/kg/day) の雌ラットにおいて腎臓病変と相対および絶対腎重量の大幅な増加が見られた。これらの結果と合わせて考えると、上記の 2 年にわたる試験の雌において観察された相対腎重量の増加は腎臓に対する潜在的な影響を示唆している。したがって、NTP (1994)²⁰ の長期試験では、雌ラットの腎臓に対する影響に関して、慢性 LOAEL は 2500ppm (75 mg Ba/kg/day)、慢性 NOAEL は 1250ppm (45 mg Ba/kg/day) であると判断される (WHO 2003³⁶)。

酢酸バリウムとしてバリウムを 5 mg/L 含有する飲料水に Long-Evans ラットを生涯暴露する試験で報告された唯一の有意な影響は、雄での蛋白尿の増加であった (Schroeder & Mitchener 1975a²⁶)。酢酸バリウムとしてバリウムを 5 mg/L 含有する飲料水を CD マウスに対して全生涯にわたって投与する同様の試験では、雄の生存率がわずかに減少したが、体重増加量、浮腫の発生または門歯の白化に対する影響はなかった (Schroeder & Mitchener 1975b²⁷)。塩化バリウムとしてバリウムを 1、10、100 および 250 mg/L 含有する飲料水に 68 週間暴露した雌雄の Sprague-Dawley ラットの 34 の組織には、病理組織学的影響は認められなかった (McCauley et al. 1985¹³)。

塩化バリウムとしてバリウムを 1、10 および 100 mg/L 含有する飲料水に、雌の Long-Evans ラット (各投与群 13 匹、対照群 26 匹) を 1、4 または 16 か月暴露する実験が行われた (Perry

et al. 1983²²)。試験期間中、各動物の体重を測定し、試験開始後 1、2、4、8、16 か月に最大血圧を麻酔せずに間接的な方法により測定した。動物は、1、4、16 か月に、と殺し、心、肝、腎、および動脈の重量を測定した。また、これらの器官のバリウム、カルシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム含量を測定した。最高濃度のバリウムに 16 か月間暴露した動物では、心臓について、さらにより詳細な研究を行った。本試験における各暴露群における平均用量は、0.051、0.51 または 5.1 mg Ba/kg/day に相当していた (U.S. EPA. 1985³²)。なお、本試験では組織病理学的は実施しなかった。バリウム暴露による飲水量、摂餌量の変化は認められなかった。また、体重や心臓重量にも暴露に関係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。最低用量に 16 か月間暴露した動物では、平均最大血圧は変化しなかったが、中間用量では、8 か月目までに血圧が平均で 0.533~0.933 kPa (4~7 mmHg) 高くなり、それ以後も持続した。最高用量のラットでは、16 か月間の暴露後に平均最大血圧が有意な持続的上昇を示した (1.60 kPa (16 mmHg))。また、心収縮率、電気興奮性、ならびに高エネルギーリン酸塩およびリン酸化ポテンシャルが低下した (Perry et al. 1983²²)。最大血圧の 0.533~0.933 kPa (4~7 mmHg) の上昇は十分に小さな値であり、有害影響とはいえないと考えられるため、WHO は NOAEL は 0.51 mg Ba/kg/day、LOAEL は 5.1 mg Ba/kg/day と考えることができるとしている (WHO 2003³⁶)。

なお、Perry ら (Perry et al. 1983²²) の実験ではライ麦をベースとした餌が与えられているが、EPA (1999a)³³によると、ライ麦をベースとした餌のカルシウム含量は最低必要量よりも低い。Perry らの実験に見られた心臓への影響には、カルシウム不足が関係している可能性が考えられることから、EPA (1999a)³³は Perry ら (1983)²²の実験を RfD の導出に用いるのは適切ではないであろうとしている。

(4) 生殖・発生毒性試験

バリウム化合物の生殖および発生毒性に関するデータは限られている。198 mg Ba/kg/day (BaCl₂: 300 mg/kg/day) を 1 日 1 回、10 日間にわたって強制経口投与した雌の Sprague-Dawley (CD) ラット (7 匹) に、卵巣重量の減少および卵巣/脳重量比の低下が認められた (Borzelleca et al. 1988²)。

炭酸バリウム (ダスト) の吸入は、22.6 mg/m³に暴露した雄のアルビノラット [系統名記載なし] の精子形成に有害影響を及ぼした。また、13.4 および 3.1 mg/m³に 4 か月暴露

した雌ラットの発情周期を短縮し、卵巣の形態学的構造の障害を生じた (Tarasenko et al. 1977³⁰)。

(5) 遺伝毒性試験

バリウム化合物の遺伝毒性に関しては限られた量の情報しかない。*in vivo* 試験はこれまで実施されていない。これまでに実施された *in vitro* 試験の大部分は、塩化バリウムと硝酸バリウムが代謝活性化の有無にかかわらず、細菌試験において遺伝子突然変異を誘発しなかったことを示している (CICAD 2001⁵)。塩化バリウムは、枯草菌 *Bacillus subtilis* の修復欠損菌株における突然変異の頻度を高めず (Nishioka 1975¹⁹)、*in vitro* でのウィルス DNA の転写エラーを誘発しなかった (Dallas & Williams 2001⁷)。塩化バリウムは、代謝活性化ありでは L5178Y マウスのリンパ腫細胞において遺伝子突然変異を誘発したが、代謝活性化なしでは遺伝子突然変異を誘発しなかった (NTP 1994²⁰)。

(6) 発がん性試験

バリウムを 5 mg/L 含有する飲料水を、Long Evans ラット (雌雄各 52 匹) および Swiss マウス (雄 42 匹、雌 36 匹) に投与する、極めて簡易な生涯試験では、剖検時の肉眼的検査でバリウムの発がん性を示す証拠は認められなかった (Schroeder & Mitchener 1975a²⁶, Schroeder & Mitchener 1975b²⁷)。NTP が実施した塩化バリウム二水和物の B6C3F₁ マウスと F344/N ラットに対する飲水投与による長期毒性／発がん性試験では、腫瘍 (neoplasms) が増加する徴候は認められなかった (NTP 1994²⁰)。

8. 国際機関等の評価

8.1 IARC

バリウムのヒトに対する発がん性は評価 (分類) されていない。

8.2 JECFA

評価書なし。

8.3 WHO 飲料水質ガイドライン

・第 3 版ドラフト (WHO 2003³⁶)

バリウムが発がん性を示す証拠がないため (WHO 1990³⁵)、飲料水中のバリウム濃度に関するガイドライン値は TDI 法を用いて導かれる。バリウムは実験動物に腎症を引き起こすことが示されているが、環境中で遭遇する比較的低濃度において、ヒトに対して最も懸念される毒性学的エンドポイントは、血圧に対する潜在的な影響であるようである。

現在までに行われた最も敏感な疫学的研究では、平均バリウム濃度が 7.3 mg/L の飲料水を飲む集団とバリウム濃度が 0.1 mg/L の飲料水を飲む集団の間で、血圧にも、心血管疾患の有病率にも、有意差はなかった (Brenniman & Levy 1985⁴)。この研究から得られた NOAEL は 7.3 mg/L であった。

[参考]

得られた NOAEL 7.3 mg/L 及び個人差を考慮するための不確実係数 10 を用いて、飲料水中のバリウムについてガイドライン値 0.7 mg/L (端数処理値) が導出された。

8.4 米国 EPA (IRIS)

○ バリウム及び化合物

・経口 RfD (U.S. EPA 1999b³⁴)

影響 (Critical Effect)	用量* ¹	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
有害影響なし* ² ヒト亜慢性研究及び一般住民暴露研究 (Wones et al. 1990 ³⁹ , Brenniman & Levy 1984 ⁴)	NOAEL: 10 及び 7.3 mg/L NOAEL (換算値): 0.21 mg/kg/day LOAEL: なし	3 * ⁴	1	7 × 10 ⁻² mg/kg/day
腎重量の増加 ラット亜慢性試験 (NTP 1994 ²⁰)	NOAEL: 65 mg/kg/day LOAEL: 115 mg/kg/day			
腎重量の増加* ³ ラット慢性試験 (NTP 1994 ²⁰)	NOAEL: 45 mg/kg/day LOAEL: 75 mg/kg/day			

*1 Wones et al. 1990: 飲料水濃度 10 mg Ba/L に実際の飲水量 1.5 L/day をかけ、標準体重 70 kg で割った。NOAEL (換算値) = 10 mg/L × 1.5 L/day × 1/70 kg = 0.21 mg/kg/day

Brenniman & Levy 1984: 飲料水濃度 7.3 mg Ba/L に標準的な飲水量 2 L/day をかけ、標準体重 70 kg で割った。NOAEL (換算値) = 7.3 mg/L × 2 L/day × 1/70 kg = 0.21 mg/kg/day

NTP 1994 亜慢性及び慢性試験: 著者による推定

*2 実験動物における以前の検討 (急性と慢性の両方) では、高バリウム暴露の結果として高血圧症発症の可能性が示されていた。これらの報告に基づいて、バリウム暴露後の血圧や心電図、血清と尿の毒性マーカーに及ぼす潜在的な影響を調べるために、より低用量のヒトにおける研究が行われた。ヒトにおいてはバリウムによる毒性の証拠は認められなかったが、これらの研究は有害影響が観察されない用量を明らかにした。この用量は、実験動物におけ

る腎臓への影響と共に、参照用量を導く根拠とされた。これは EPA の RfD 方法論と一致している。

*3 開始 15 か月の中間評価に基づく。

*4 データベースの不足に関する不確実係数として 1 が、また成人と子供の相違及び適切な発生毒性試験の欠如に関する不確実係数として 3 が割り当てられている。

・発がん性 (U.S. EPA 1998/1999b³⁴⁾)

1986 年の EPA 発がん物質リスク評価指針に基づく、バリウムはグループ D (ヒト発がん性について分類できない not classifiable as to human carcinogenicity) に分類される。ラットとマウスにおける適切な慢性経口暴露試験は発がん影響を示さなかったが、適切な吸入試験がないため、バリウムの吸入による発がん性については評価できない。

1996 年に提案された EPA 発がん性リスク評価指針に基づく、バリウムは、経口暴露によってはヒトに対して発がん性がありそうではない (not likely to be carcinogenic to humans) と考えられ、また吸入暴露の場合は発がん性について判断できない。

参考文献

- 1 ^{48W3-45} ATSDR. 1992. Toxicological profile for barium. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 2 ^{48W3-47} Borzelleca JF, Condie LW, Egle JL. 1988. Short-term toxicity (one- and ten- day gavage) of barium chloride in male and female rats. *Journal of the American College of Toxicology*. 1(5): 675-685.
- 3 ^{48W3-38} Brenniman GR et al. 1979. Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environmental research*, 20:318-324.
- 4 ^{48W3-40} Brenniman GR, Levy PS. 1985. 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., 231- 240.
- 5 ^{48W3-46} CICAD. 2001. Concise International Chemical Assessment Document. Barium and Compounds. World Health Organization, Geneva.
- 6 ^{48W3-18} Clavel JP et al. 1987. Intestinal absorption of barium during radiological studies. *Therapie*, 42(2):239-243.
- 7 ^{48N-C31} Dallas CE, Williams PL. 2001. Barium: rationale for a new oral reference dose. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 4(4):395-429. Review.

- 8 48W3-37 Elwood PC, Abernethy M, Morton M. 1974. Mortality in adults and trace elements in water. *Lancet*, 2:1470-1472.
- 9 48W3-49 Flaten TP. 1991. A nationwide survey of the chemical composition of drinking water in Norway. *Science of the Total Environment*. 102: 35-74.
- 10 48W3-50 Lanciotti E, Burrini D, Vallone G, Riva S, Capei R, Sacco C. 1992. A survey on barium contamination in municipal drinking water of Tuscany. *Ig Mod* 98 (6): 793-800.
- 11 48W3-42 Lisk DJ, Bache CA, Essick LA et al. 1988. Absorption and excretion of selenium and barium in humans from consumption of Brazil nuts. *Nutr. Rep. Int* 38: 183-191.
- 12 48W3-31 Loeb L, Sirover M, Agarwal S. 1978. Infidelity of DNA synthesis as related to mutagenesis and carcinogenesis. In: *Advances in experimental medicine and biology*, 91:103. Cited in US Environmental Protection Agency. *Health effects assessment for barium*. Washington, DC, 1984.
- 13 48W3-24 McCauley PT et al. 1985. 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., 197- 210 (Advances in modern environmental toxicology, Vol. 9).
- 14 48W3-17 McCauley PT, Washington IS. 1983. Barium bioavailability as the chloride, sulfate, or carbonate salt in the rat. *Drug and chemical toxicology*, 6:209-217.
- 15 48W3-21 Miller RG et al. 1985. 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. 211-219 (Advances in modern toxicology, Vol. 9).
- 16 48W3-23 National Institute of Occupational Safety and Health. 1989. *Registry of Toxic Effects of Chemical Substances* (RTECS) (database). Washington, DC, US Department of Health & Human Services, 1989.
- 17 48W3-20 National Research Council. 1977. *Drinking water and health*, Vol. 1. Washington, DC, National Academy of Sciences.
- 18 48W3-39 National Research Council. 1982. *Drinking water and health*, Vol. 4 Washington, DC, National Academy Press, 167-170.
- 19 48W3-30 Nishioka H. 1975. Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutation research*, 31:186-189.
- 20 48W3-44 NTP. 1994. 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.
- 21 48W3-22 Ohanian EV, Lappenbusch WL. 1983. *Problems associated with toxicological evaluations of barium and chromium in drinking water*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water.
- 22 48W3-27 Perry HM et al. 1983. Cardiovascular effects of chronic barium ingestion. *Trace substances and environmental health*, 16:155-164.
- 23 48W3-33 Reeves AL. Barium. 1986. In:Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*. 2nd ed. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press,

- 84-94.
- 24 ^{48W3-16} Schroeder HA, Tipton IH, Nason P. 1972. Trace metals in man: strontium and barium. *Journal of chronic diseases*, 25:491-517.
 - 25 ^{48W3-36} Schroeder HA, Kramer LA. 1974. Cardiovascular mortality, municipal water, and corrosion. *Archives of environmental health*, 28:303-311.
 - 26 ^{48W3-25} Schroeder HA, Mitchener M. 1975a. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium and tungsten. *Journal of nutrition*, 105:421-427.
 - 27 ^{48W3-26} Schroeder HA, Mitchener M. 1975b. Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace elements on mice. *Journal of nutrition*, 452-458.
 - 28 ^{48W3-34} Shankle R, Keane JR. 1988. Acute paralysis from barium carbonate. *Archives of neurology*, 45(5):579-580.
 - 29 ^{48W3-32} Stockinger HE. 1981. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley, 1493- 2060.
 - 30 ^{48W3-29} Tarasenko NY, Pronin OA, Silayev AA. 1977. Barium compounds as industrial poisons (an experimental study). *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology*, 21:361-373.
 - 31 ^{48W3-19} Taylor DM, Bligh PH, Duggan MH. 1962. The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. *Biochemical journal*, 83:25-29.
 - 32 ^{48W3-2} U. S. EPA. 1985. U. S. Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. *Drinking water criteria document for barium*. Washington, DC.
 - 33 ^{48W3-43} U. S. EPA. 1999a. United States Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Barium and Compounds. In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
 - 34 ^{48W3-43a} U.S. EPA 1999b. U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Barium and Compounds (CASRN 7440-39-3) Available online at <http://www.epa.gov/iris/subst/0010.htm>
 - 35 ^{48W3-12} WHO. 1990. World Health Organization. Environmental Health Criteria No. 107. *Barium*. Geneva.
 - 36 ^{48W3} WHO. 2003. World Health Organization, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Barium (chemical draft 2003/7).
 - 37 ^{48W3-28} Wilkins JR, Calabrese EJ. 1985. Health implications of a 5 mmHg increase in blood pressure. *Toxicology and industrial health*, 1:13-28.
 - 38 ^{48W3-48} Willey, B.R. 1987. Finding treatment options for inorganics. *Water/Engineering and Management* 134(10), 28-31
 - 39 ^{48W3-41} Wones RG, Stadler BL, Frohman LA. 1990. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environmental health perspectives*, 85:355-359.
 - 40 ^{48W3-35} Zdanowicz JA et al. 1987. Inhibitory effect of barium on human caries prevalence. *Community dentistry and oral epidemiology*, 15:6-9.
 - 41 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