

清涼飲料水に係る汚染物質の食品健康影響評価
番号 16 テトラクロロエチレン (案)

1. 当該化学物質の概要

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 / $Cl_2C=CCl_2$
分子量	165.85

2. 物理化学的性状 (厚生労働省 2003⁵⁵)

物理的性状	: 特徴的な臭気のある、無色の液体
沸点 ()	: 121
融点 ()	: -22
比重 (水=1)	: 1.6
水への溶解性 (g/100mL (20))	: 0.015
水オクタノール分配係数 (log Pow)	: 2.9
蒸気圧 (kPa (20))	: 1.9
相対蒸気密度 (空気=1)	: 5.8
20 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 (厚生労働省 2003⁵⁵)

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)

4. 現行規制等 (厚生労働省 2003⁵⁵)

1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L): 0.01

環境基準値 (mg/L): 0.01

その他基準 (mg/L): 給水装置の構造及び材質の基準 0.001

労働安全衛生法: 作業環境評価基準 50ppm

2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L): 0.04 (第3版)

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

USEPA (mg/L): 0.005

欧州大気質ガイドライン (2000^{51a}): 指針値 0.25mg/m³ 年間

・毒性に関する科学的知見

1 体内動態及び代謝

(1) 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 µg/mL のテトラクロロエチレンが検出された (Koppel et al. 1985³⁴)。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 (ATSDR 1997¹)。

幾つかの動物実験の結果において、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、急速かつ完全に吸収されることが示されている (Dallas et al. 1994a¹⁷、Frantz and Watanabe 1983²²、Pegg et al. 1979⁴⁴、Schumann et al. 1980⁴⁶、ATSDR 1997¹)。Sprague-Dawley ラット (雄) に、放射能標識したテトラクロロエチレン 500 mg/kg 体重 (溶媒: コーンオイル) の強制経口投与した試験では、投与1時間後、血液中のテトラクロロエチレンの濃度 40 µg/mL でピークとなった (Pegg et al. 1979⁴⁴)。

Sprague-Dawley ラット (雄) およびビーグル犬 (雄) に、テトラクロロエチレン 10mg/kg (溶媒: ポリエチレングリコール 400) を単回強制経口投与した試験では、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 (ラット: 1、3、又は 10 mg/kg 体重、イヌ: 3、10mg/kg 体重) を単回経口投与した試験では、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、ラットでおおよそ投与 20~40 分後、イヌではおおよそ投与 15~30 分後であった (Dallas et al. 1995¹⁹)

(2) 分布

Sprague-Dawley ラット (雄) にテトラクロロエチレン (10 mg/kg 体重、溶媒: ポリエチレングリコール 400) を単回強制経口投与した試験では、脂肪で投与後 360 分、肝臓で投与後 10 分、腎臓で投与後 10 分、脳で投与後 15 分に T_{max} が見出された。ビーグル犬 (雄) にテトラクロロエチレン (10 mg/kg、溶媒: ポリエチレングリコール 400) を単回経口投与した試験では、脂肪で投与後 720 分、脳で投与後 60 分、肝臓で投与後 60 分、心臓で投与後 60 分、腎臓で投与後 60 分に T_{max} が見出された。この試験では、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投与の 60 分後に観測されたため、真の最高濃度は実際にはもっと早くに生じていた可能性がある (Dallas et al. 1994a¹⁷)。

(3) 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、8~10mL (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。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 μ g、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 μ g に減少し、全トリクロロ化合物が 68 mg に増加した (Koppel et al. 1985³⁴)。

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。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 (ATSDR 1997¹)。

Lash and Parker 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。

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とグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を介する経路がある。

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 およびジクロロ酢酸 (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 γ -lyase がこれをタンパクやDNAと共有結合する反応性代謝物に変換する。この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 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(Lash and Parker 2001³⁶)。

(4) 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、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(Koppel et al. 1985³⁴)。

動物では、未変化のテトラクロロエチレンの呼吸への排出が、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 体重)された Sprague-Dawley ラット(雄)では、72 時間の間に、投与量の 72% が未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。投与量が 500 mg/kg 体重に増えると、72 時間の間に未代謝物である親化合物として呼吸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(雄)で報告されている。用量は平均 8.1 ± 3.1 mg/kg 体重であった。暴露終了後 72 時間以内に、体内負荷量の 87.9% が未代謝の親化合物として呼吸から、また、吸収された放射活性の 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 体重) は主として未代謝のまま呼気から排出された。テトラクロロエチレン (500 mg/kg 体重) を単回経口投与されたマウスは、72 時間の間に吸収量の 82.6% を未代謝化合物として呼気中に、10.3% 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胞へ速やかに拡散していることを示している (ATSDR 1997¹⁾)。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 体重の投与量で、30.1 mL/分/kg、10 mg/kg 体重の投与量で 32.5 mL/分/kg であり、イヌについては、3 mg/kg 体重の投与量で 14.6 mL/分/kg、10 mg/kg 体重の投与量で 25 mL/分/kg であった (Dallas et al. 1995¹⁹⁾)。

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。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。

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 $778 \mu\text{g}/\text{m}^3$ のテトラクロロエチレンに平均 5.8 年間、後者は平均 $2,150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に平均 4.0 年間暴露されていた。これらの被験者では視力は対照群と変わりがなかったが、視覚パターンの識別能が対照群に比較して有意に劣っていた (Schreiber et al. 2002⁴⁵)。

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の報告がある。7 ppm (TWA : Time Weighted Average) 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

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が調べられた。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。しかし Bove 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 (Bove et al. 1995¹⁰)。

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。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)。

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、6,117人の暴露群、5,681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 [=信頼区間:-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)。

ドライクリーニングおよび洗濯業に関係したことのある16歳から45歳の女性7,305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が調べられた。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ったヒトで最も低く (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%であった。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ったヒトで高く (17.1%)、そうでないヒトでは11.6%であった。1980年から1995年の機械オペレーターのリスクと非オペレーターの調整オッズ比は、1.63であった ($p=0.04$) (Doyle et al. 1997²⁰)。

1997年12月から1999年1月までの間にライブチヒで生まれた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の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。

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が報告されている (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った。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き、最も濃度が高かっ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) であった (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曝露があることを指摘している (ATSDR 1997¹)。

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 (症例数: 61)、腎臓がん (同: 35)、白血病 (同: 34) と飲料水からのテトラクロロエチレン曝露との関係を調べる症例 - 対照研究が実施された。曝露量は 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曝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曝露が 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)。

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が行われた。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 14ppb 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 ppb 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%CI はそれぞれ、2.66: 1.27-5.60、2.74: 1.20-6.26)。しかし、給水の多くがトリクロロエチレンで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。また、個々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 Cohn らは述べている (Cohn et al. 1994¹⁵)。

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 - 対照研究が実施された。暴露量は居住歴、水流、パイプの特性に基づき推定した。1998 年の研究では 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 パーセントイル以上: 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 パーセントイル以上: 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 パーセントイル以上: 1.5-1.9、90 パーセントイル以上: 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 パーセントイル以上で 1.6-1.9、90 パーセントイル以上で 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, RDD)^{*}として推定されているため、誤分類がありうることを Aschengrau らは認めている (Aschengrau et al. 2003⁵)。

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 - 対照研究も実施された。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

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

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パーセント以上の人で、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(95%CI=0.8-3.8)、13年で2.0(95%CI=0.6-5.8)であった。直腸がんについては、暴露された人での調整オッズ比が潜伏期11年で2.6(95%CI=0.8-6.7)、13年で3.1(95%CI=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, RDD)として推定されており、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ら(2003⁴⁰)は、1963年~2003年まで発表されたテトラクロロエチレンへの職業暴露と発がん性に関する疫学研究の論文44編(コホート研究:12編、症例研究32編)をレビューし、一般に信頼性の高い暴露データがない、またコホート研究では、重要な交絡因子(例えば禁煙や飲酒)による交絡について調整できないという限界があることを指摘している。この研究では、乳がん、前立腺がん、皮膚がん、脳腫瘍の増加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。

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

食道がんについては、4つのコホート研究のうち3つが発がんの増加を報告しておりそのうち2つでは統計学的に有意であった。一方、発がんの増加を報告している2つの症例対照研究ではいずれも統計学的に有意でなかった。コホート研究では交絡因子の調整が行われていないことから、Mundtらはテトラクロロエチレン暴露と食道がんの関係について確固たる結論を導くことはできないとしている。ただし、テトラクロロエチレン暴露があったと考えられる大きなドライクリーニングコホートで暴露期間および潜伏期間の増加に従ったリスクの増加が報告されていることから、テトラクロロエチレン暴露が原因である可能性も無視できないとした(Mundt et al.2003⁴⁰)。

3. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

CD (SD) ラット (雌雄各群 5 匹) におけるテトラクロロエチレン (4%水性 Emulphor に溶解) の強制単回経口投与において、LD₅₀ 値は、雄で 3,835mg/kg 体重、雌で 3,005 mg/kg 体重であった。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) 短期毒性試験

1) ラット (5 日間、強制経口投与)

Wistar ラット (雄、各群 4 匹) におけるテトラクロロエチレン (125、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 5 日間の強制経口投与を行った。1,000 mg/kg 体重/日以上以上の群では肝臓の相対重量が有意に増加し、CYP2B P-450 酵素が有意に増加した。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 体重/日群では DT-ジアホラーゼ活性の有意な上昇、1,000mg/kg 体重/日以上以上の群では GST 活性の有意な上昇、また全ての投与群 (125 mg/kg 体重/日以上) で 7-ヒドロキシクマリン (Hydroxycoumarin) UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ (UGT) 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 体重/日群では認められたが、1,000 mg/kg 体重/日群では認められなかった。5 日間の暴露後、2,000 mg/kg 体重/日群の体重は、対照群の 84%であった (Hanioka et al. 1995³⁰)。

2) ラット (11 日間、強制経口投与)

SD ラット (雄、各群 7 匹) におけるテトラクロロエチレン (100、250、500、1,000mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 11 日間の強制経口投与を行った。1,000 mg/kg 体重/日 g 群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。1,000 mg/kg 体重/日群の体重増加量は、対照群の 77%であった (Schumann et al. 1980⁴⁶)。

3) ラット (14 日間、強制経口投与)

F344 ラット (雌、各群 8 匹) におけるテトラクロロエチレン (0、50、150、500、1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル) の 14 日間の強制経口投与を行った。1,500 mg/kg 体重/日群では相対肝重量の増加、ALT の増加ならびに肝細胞の肥大が認められた。しかし、肝臓への

影響は 500 mg/kg 体重/日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)。

4) ラット (42 日間、強制経口投与)

Wistar ラット (雄、各 6 匹) におけるテトラクロロエチレン (3,000mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) の 42 日間の強制経口投与を行った。肝臓に多巣性壊死、腎臓に糸球体過形成および尿管のうっ血が認められ、肝臓・腎臓ともに、総タンパク質およびタンパク質が結合した糖の濃度レベルの有意な上昇が認められた (Ebrahim et al. 1995²¹)。

5) ラット (13 週間、飲水投与)

CD (SD) ラット (雌雄各群 20 匹) におけるテトラクロロエチレン (14、400、1,400 mg/kg 体重/日) の 13 週間の飲水投与を行った。400 mg/kg 体重/日群以上の雄および 1,400 mg/kg 体重/日群の雌で血清酵素である 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 体重/日群の雌雄で認められた。腎臓/体重比の上昇は、400mg/kg 体重/日群以上の雄および 1,400 mg/kg 体重/日群の雌で認められた。体重増加は、1,400mg/kg 体重/日群の雄および 400mg/kg 体重/日群以上の雌で減少した。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)。

6) マウス (11 日間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雄、各群 6-7 匹) におけるテトラクロロエチレン (100、250、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 11 日間の強制経口投与を行った。250 mg/kg 体重/日群以上で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日群以上で肝細胞の腫脹が認められた (Schumann et al. 1980⁴⁶)。

7) マウス (6 週間、強制経口投与)

Swiss Cox マウス (雄、各群 4-15 匹) におけるテトラクロロエチレン (0、20、100、200、500、1,000、1,500、2,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の 6 週間 (週 5 日) 強制経口投与を行った。100 mg/kg 体重/日群以上で肝臓の相対重量の有意な増加、肝の TG の上昇および肝細胞損傷が認められた。また、500 mg/kg 体重/日群以上でグルコース-6-リン酸の減少と ALT の上昇が認められた。組織学的検査を行った 2 つの投与群 (200 および 1,000

mg/kg 体重/日)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)。

(3) 長期毒性試験

1) ラット(78週間、強制経口投与)

Osborne-Mendel ラット(雌雄、各群50匹、溶媒対照群各20匹)におけるテトラクロロエチレン(時間加重平均471、941mg/kg 体重/日(雄)、474、949mg/kg 体重/日(雌)、溶媒:コーンオイル)の78週間(週5日)強制経口投与を行い、その後32週間観察した。雌雄の全ての群に中毒性腎症が生じ、死亡率が上昇した。腎障害として、混濁腫脹、脂肪変性、また尿細管上皮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。影響のあった尿細管は、空のものもあつたり、硝子円柱で満たされているものもあつた。いくつかの尿細管では、障害を受けた細胞が、肥大した好塩基性の再生性尿細管上皮細胞に置きかわっていた。また、腎臓において、炎症性細胞の湿潤、線維症、局所的な鉍質沈着が認められた(NCI 1977⁴¹)。

2) マウス(78週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス(雌雄、各群50匹、溶媒対照群各20匹)におけるテトラクロロエチレン(時間加重平均536、1,072mg/kg 体重/日(雄)、386、772mg/kg 体重/日(雌)、溶媒:コーンオイル)の78週間(週5日)強制経口投与を行い、その後12週間観察した。雌雄の全ての群に中毒性腎症が生じ、死亡率が上昇した。また、雌雄において肝細胞腫瘍による早期死亡も認められた。近位尿細管における変性変化は、ラットで見られたものと同様であった(NCI 1977⁴¹)。

(4) 神経毒性試験

1) ラット(単回、強制経口投与)

F344 ラット(雌、各群8匹)におけるテトラクロロエチレン(150、500、1,500、5,000 mg/kg 体重、溶媒:コーンオイル)の単回強制経口投与において、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。1,500 mg/kg 体重群以上で、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 体重群では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 体重群で

は4時間後の興奮性が有意に高かった (Moser et al. 1995³⁹)。

2) ラット (14日間、強制経口投与)

F344 ラット (雌、各群8匹) におけるテトラクロロエチレン (150、500、1,500 mg/kg 体重、溶媒: コーンオイル) の14日間の強制経口投与において自律神経、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。14日間にわたる投与において、最終投与24時間後に、各群ともに、有意な神経学的影響は認められなかった (Moser et al. 1995³⁹)。

3) ラット (単回、強制経口投与)

SD ラット (雄、各群6~7匹) におけるテトラクロロエチレン (50、500 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の単回強制経口投与において、神経行動学的影響を調べた。ホットプレート試験および尾浸漬試験により痛覚を、オープンフィールド試験により運動性を、ペンチレンテトラゾール (pentylentetrazol) による発作誘導により発作感受性を調べたところ、500mg/kg 体重/日群で、痛覚耐性、行動低下が認められ、発作感受性は両用量群で低下した (Chen et al. 2002¹³)。

4) ラット (8週間、強制経口投与)

SD ラット (雄、各群6~9匹) におけるテトラクロロエチレン (5、50 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の8週間 (週5日) 強制経口投与において、神経行動学的影響を調べた。ホットプレート試験および尾浸漬試験により痛覚を、オープンフィールド試験により運動性を、ペンチレンテトラゾール (pentylentetrazol) による発作誘導により発作感受性を調べたところ、50 mg/kg 体重/日群で行動低下が認められ、痛覚耐性、発作感受性は、両用量群で低下した (Chen et al. 2002¹³)。

5) マウス (7日間、強制経口投与)

NMRI マウス (雄、生後10日齢、各群12匹) におけるテトラクロロエチレン (5、320 mg/kg 体重/日) の7日間の強制経口投与において、神経系発達への影響を調べた。投与期間を通して一般状態への毒性影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。60日齢では、両用量群で、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。17日齢には

全く影響は認められなかった (Fredriksson et al. 1993²³)。

(5) 生殖・発生毒性試験

1) ラット (妊娠 6~19 日、強制経口投与)

F344 ラット (雌、各群 16-23 匹) におけるテトラクロロエチレン (900、1,200 mg/kg 体重/日、溶媒: コーンオイル) の妊娠 6~19 日の強制経口投与において、生殖発生毒性を調べた。投与群には、運動失調が認められ、投与後 4 時間持続した。また、体重増加量の有意な減少が認められた。胎児の吸収は両投与群で有意に増加した。また、妊娠 22 日での生存出生児は 1,200 mg/kg 体重/日群では皆無であり、900 mg/kg 体重/日群 (1 同腹児あたり 5.2 ± 1.5 匹の児) では、対照 (1 同腹児あたり 7.7 ± 0.7 匹の児) に比べて有意 ($p < 0.01$) に減少した。着床痕の検出に塩化アンモニウムによる染色が必要であったことから、胎児が投与期間の早い時期に死亡したことが示唆された。さらに、投与群には、出生児の小眼球/無眼球症や出生後の死亡数の増加が認められた。出生後 6 日目の 1 同腹児中の生存児の数は、対照で 7.7 ± 0.7 であったのに対し、900 mg/kg 体重/日群では 4.9 ± 1.2 ($p < 0.01$) であった (Narotsky and Kavlock 1995⁴²)。

2) ラット (2 週間、飲水投与)

アルビノラット (3 匹) におけるテトラクロロエチレン (0.9% in drinking water (3.5% Tween を含む)) の 2 週間の飲水投与後、卵子を摘出し、卵子への影響を調べた。排卵の起こった個体数は減少したが、1 回の排卵当たりの卵子数、卵子の受精能には影響はみとめられなかった (Berger and Homer 2003⁸)。

3) ラット (2 週間、吸入暴露)

アルビノラット (5 匹) におけるテトラクロロエチレン (1,700 ppm) の 2 週間 (週 5 日、1 日に 1 時間 2 回) の吸入暴露後、卵子を摘出し、卵子への影響を調べた。卵子の受精能は有意に低下した (Berger and Homer 2003⁸)。

Belikes 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されている (Belikes 2002⁶)。

(6) 遺伝毒性試験

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。

in vitro 試験

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる Ames 試験の結果は陰性である (ATSDR 1997¹)。 *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。チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験の結果は陰性である (ATSDR 1997¹、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 : ATSDR 1997¹ から引用)。Fischer ラットの胎児細胞には、代謝活性化の非存在下で形質転換が認められた (Price et al. 1978^{44a})。

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 : ATSDR 1997¹ から引用)。グルタチオンおよびラット腎臓片の存在下で、ラットの精製肝 G S H S-トランスフェラーゼでテトラクロロエチレンをプレインキュベーションすると、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) G S H が形成される (Vamvakas et al. 1989⁵⁰)。このことは、G S H 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 (ATSDR 1997¹)。

in vivo 試験

マウスに対し最高 2,000 mg/kg 体重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 体重において小核は増加した (Murakami and Kazumi 1995 : ATSDR 1997¹ からの引用)。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、テトラクロロエ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。また、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 (ATSDR 1997¹)。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 (Green et al. 1990²⁹) との証拠が増えているため、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)。

(7) 発がん性試験

1) ラット (78 週間、強制経口投与)

Osborne-Mendel ラット (雌雄、各群 50 匹) におけるテトラクロロエチレン (時間加重平均約 471、941 mg/kg 体重/日 (雄)、474、949mg/kg 体重/日 (雌)、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) 強制経口投与において、投与後 32 週まで観察し、発がん性を調べた。いずれの群でも、中毒性腎症を生じ、早期死亡が高まった (NCI 1977⁴¹)。

ATSDR では、生存率が下がったため、この試験で、ラットの発がん性を評価するのは妥当とは考えられないとしている (ATSDR 1997¹)。

2) ラット (103 週間、吸入暴露)

F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹) におけるテトラクロロエチレン (0、200、400 ppm) の 103 週間 (週 5 日) 吸入暴露を行った。雄では 400 ppm 暴露群で死亡率が高く (対照群: 27/50、低濃度群: 30/50、高濃度群: 38/50)、単核球性白血病 (LGL 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)。雌では、白血病の発生率が増加した (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の腎尿細管細胞の核肥大、雄の腎尿細管過形成を誘導した。また、雄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 年間暴露試験で雄に一貫して低頻度で見られるものである。高濃度群の雄 4 匹および雌 2 匹で、脳の神経膠腫が見られた (対照群: 各 1 匹) (NTP1986^{41a})。

3) マウス (78 週間、強制経口投与)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各群 50 匹) におけるテトラクロロエチレン (時間加重平均約 536、1,072mg/kg 体重/日 (雄)、386、772mg/kg 体重/日 (雌)、溶媒: コーンオイル) の 78 週間 (週 5 日) 強制経口投与において、投与後 12 週まで観察し、発がん性を調べた。両投与群で、中毒性腎症を生じ、早期死亡が高まった。また、肝細胞がんの統計的に有意な増加が認められた。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、雄ではそれぞれ 2/17、2/20、32/49、27/48、雌ではそれぞれ 2/20、0/20、19/48、19/48 であった (NCI 1977⁴¹)。

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。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 (ATSDR 1997¹)。

4) マウス (103 週間、吸入暴露)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各群 49~50 匹) におけるテトラクロロエチレン (0、100、200 ppm) の 103 週間 (週 5 日) 吸入暴露を行った。雄では、生存率が低下した (対照群: 46/50、低濃度群: 25/50、高濃度群: 32/50)。また雌では、高濃度群で生存率が低下した (対照群: 36/50、低濃度群: 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: 12/49、低濃度群: 8/49、高濃度群: 19/50)、肝細胞がんも増加した (対照群: 7/49、低濃度群: 25/49、高濃度群: 26/50)。雌では肝細胞がんが増加した (対照群: 1/48、低濃度群: 13/50、高濃度群: 36/50)。また、雌雄に腎尿管細胞の核肥大を引き起こし、低濃度群の雄 1 匹には尿管腺がんが見られた (NTP1986^{41a})。

発がんに関係する作用機序肝臓に対する作用機序

テトラクロロエチレンの肝臓における作用には、シグナル伝達系への影響、細胞死と修復性肥大の誘導、体細胞突然変異が関係していると考えられる。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、ペルオキシソーム増殖、中間代謝の変化がある。ペルオキシ

ソーム増殖はヒトには当てはまらなると考えられる。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 はペルオキシソーム増殖について、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ソームの誘導により TCA と多くの他の化学物質に反応するが、ヒトはペルオキシソーム増殖物質に対して比較的感受性が乏しいか、あるいは、ラットやマウスに顕著な反応を引き起こす投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ると考えられる (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付加体が関係していると考えられている。免疫組織化学により、これらの付加体がマウス肝の小葉中心に局在することが示された (Green et al. 2001²⁸)。

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、小核試験が行われ、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用量依存的に増加した事が示された。また、ヒトにおいて活性化に関わるのは 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

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。ペルオキシソ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。 -2μ -グロブリン (-2μ) 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 2μ 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)。

F344 ラット (雌雄) に 1,000 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレン (溶媒: コーンオイル) を 10 日間にわたり強制経口投与し、腎臓における -2μ レベルの変化、小滴状タンパク質沈着の増加および細胞複製 (=replication (原著), ATSDR には proliferation とあり。) 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複製の増加が起きたが、雌のラットにはこれらの変化が認められなかった。 -2μ 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 -2μ とはよく相関していた。また、雄ラットに特異的な -2μ は細胞複製に直接関係しているようであった。これらのことから、Goldsworthy らはテトラクロロエチレン暴露により誘導される雄ラットの腎腫瘍は腎毒性とその結果生じる細胞複製に関係している可能性があるとしている (Goldsworthy et al.1988²⁶)。

F344 ラット (雌雄各 12 匹) に 4 週間にわたり 500 mg/kg 体重/日のテトラクロロエチレン (溶媒: コーンオイル) を毎日強制経口投与し、尿中へのアルブミン、 -2μ 、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 (NAG) 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 2μ および NAG の増加が認められ、近位尿細管の S2 セグメントに 2μ 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 2μ 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 2μ 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。Bergamaschi 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、結果をヒトへ外挿するには注意が必要であるとしている (Bergamaschi et al.1992⁷)。

F344 ラット (雄) に 1,500 mg/kg 体重のテトラクロロエチレン (溶媒: コーンオイル) 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 α -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 α -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。Green らは、テトラクロロエチレンに誘導される雄ラットの腎腫瘍は慢性毒性、タンパク顆粒による腎毒性、および α -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)。

テトラクロロエチレン (溶媒: コーンオイル) を雄の F344 ラットおよび雄の B6C3F₁ マウスに 1,000 mg/kg 体重/日の用量で 10 日間強制経口投与し、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(PCO)をペルオキシソーム増殖反応の指標として調べた。対照群 (コーンオイルのみ) と比較し、マウス肝ではこの酵素活性が有意に上昇し、ペルオキシソーム増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、対照群と比較し、マウス腎では酵素活性の有意な上昇が認められたが、ラット腎においては、有意な上昇は認められなかった。テトラクロロエチレンはマウスに肝腫瘍を誘導するが、ラットでは誘導しない。一方、腎臓ではラットで尿細管の腺がんを誘導するがマウスでは誘導しない。Goldsworthy らは、このことから、テトラクロロエチレンの腎臓における発がん性とペルオキシソームの増殖とは関連しないことを示した (Goldsworthy and Popp 1987²⁷)。

国際機関等の評価

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ2A:ヒトに対して恐らく発がん性がある物質 (IARC 1995³²)

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。

- () 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がん原遺伝子の突然変異スペクトラムは異なる。
- () ラットに白血病を引き起こす。
- () 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。

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

評価書なし。

3. WHO 飲料水質ガイドライン 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 体重/日から、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 体重/日としている。(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。)

なお、TDI については、第2版 (1996) ガイドライン値と同様である。

[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。

4. 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS) (U.S. EPA 1988⁴⁹)

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

(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)
マウスの肝毒性 6週間 Swiss-Cox マウス経口投与試験 (Buben & O'Flaherty 1985 ¹¹)	NOAEL: 20 mg/kg 体重/日 (換算値*: 14 mg/kg 体重/日) LOAEL: 100 mg/kg 体重/日 (換算値*: 71 mg/kg 体重/日)	1000**	1	1×10^{-2} mg/kg 体重/日
ラットの体重減少 13週間 CD ラット飲水投与試験 (Hayes et al. 1986 ³¹)	NOAEL: 14 mg/kg 体重/日 LOAEL: 400 mg/kg 体重/日			

* 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。

5. 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003⁵⁵)

テトラクロロエチレンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では、Group2A (ヒトでおそらく発がん性あり) に分類されている (IARC 1995³²)。

平成4年の専門委員会では、NCI (1977⁴¹) の2年のマウスの肝発がん性に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値: 0.01mg/L を設定した。

その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。

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

食品健康影響評価

WHO 飲料水水質ガイドライン (第3版)、EPA および我が国の水質基準見直しの際の評価等に基づき、当該物質に係る食品健康影響評価を行った。

評価に供した毒性データは、ヒトへの健康影響として、経口摂取、吸入暴露、職業暴露、飲料水汚染、実験動物試験として、急性毒性試験 (ラット) 短期毒性試験 (ラット、マウス)

長期毒性試験(ラット、マウス)、神経毒性試験(ラット、マウス)、生殖・発生毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験、発がん性試験(ラット、マウス)等である。各試験における NOAEL 等を表 4 にまとめた。

1. 有害性の確認

(1) ヒトへの影響

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、意識レベル低下、麻酔効果、酩酊、知覚障害、高揚感が報告されている。

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として、視力は対照群と変わりがなかったが、視覚パターンの識別能や色覚が劣っていた。

テトラクロロエチレンで汚染された飲料水におけるいくつかの研究において、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、出生時体重の低下、自然流産率の増加、幼児の白血病増加、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の増加、高暴露の女性で乳がんのリスク増加、肺がん・直腸がん等の調整オッズ比の高値等がみられた。しかし、暴露の誤分類の可能性、調べた交絡因子が限られていること、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こと等から、多数の研究者から問題点が指摘されており、これらが飲料水中のテトラクロロエチレン汚染によるものか明らかではなく、研究の結論には限界がある。

IARC において、テトラクロロエチレンが、グループ 2 A (ヒトに対して恐らく発がん性がある物質)に分類されている理由として、いくつかの疫学研究結果で、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とあるが、Mundt らが行った論文のレビューにおいて、子宮頸がんについては、統計学的にわずかに有意であったものの重要な交絡因子の調整が行われておらず可能性が低いとされ、食道がんにおいては、テトラクロロエチレン暴露との関係について確固たる結論を導くことはできないとしている。また、職業暴露に基づく多くの疫学的研究は、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が指摘されている。

(2) 実験動物等への影響

1) 急性毒性試験

テトラクロロエチレンの経口 LD₅₀ は、ラットで、雄 3,835、雌 3,005 mg/kg と判断できる。

死亡に先立ち、振戦、運動失調、中枢神経系の抑制が認められた。

2) 短期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの NOAEL は、13 週間飲水投与で得られた雌の体重増加抑制をエンドポイントとし、14mg/kg 体重/日と判断できる。マウスの NOAEL は、6 週間強制経口投与で得られた肝毒性をエンドポイントとし、14mg/kg 体重/日と判断できる（20mg/kg 体重/日の週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算し、14mg/kg 体重/日）。

3) 長期毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの LOAEL は、週 5 日、78 週間の強制経口投与で得られた中毒性腎症、死亡率上昇をエンドポイントとした 471mg/kg 体重/日、同様の試験下、同様の影響をエンドポイントとしたマウスの LOAEL は、386mg/kg 体重/日と判断することができる。

4) 神経毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの LOAEL は、8 週間の強制経口投与で得られた痛覚耐性、発作感受性の低下をエンドポイントとし、3.6mg/kg 体重/日と判断できる（5mg/kg 体重/日の週 5 日間の投与であるため、週 7 日間に換算し、3.6mg/kg 体重/日）。マウスの LOAEL は、7 日間の強制経口投与で得られた自発運動量および全体の動きの増加をエンドポイントとし、5mg/kg 体重/日と判断できる。

5) 生殖発生毒性試験

現時点で入手可能な知見から、ラットの LOAEL は、妊娠 6～19 日の強制経口投与で得られた胎児吸収の有意な増加、生存出生児の有意な減少、出生後の死亡数の増加をエンドポイントとし、900mg/kg 体重/日と判断できる。

6) 遺伝毒性試験、発がん性試験

現時点で入手可能な知見から、テトラクロロエチレンは、遺伝毒性に関して、ほとんどの *in vitro* 試験で、陰性であった。また、標準的な手法で行われた *in vivo* 試験においても染色体異常、小核の誘発は認められない。

発がん性に関して、現時点で入手可能な知見から、ラットにおいては、評価として採用するのに適当な経口投与試験はないが、吸入試験において、腎臓におけるがん発生の誘導が示唆され、白血病の増加が認められた。IARC では、ラットでの白血病を懸念しているが、対照群（雄 28/50 匹、雌 18/50 匹）にも認められたように、Fischer ラットでは自然発生率が高く、ヒトでは稀であるため、ヒトへ外挿するのは不適當と判断できる。マウスの経口投与試

験においては、早期高死亡、介入性感染症による肺炎の発生など、評価として採用するには、信頼性が低いと考えられるが、肝細胞がん発生率の増加が示唆された。これらのラットやマウスにおけるテトラクロロエチレン暴露による発がん性は、種に特異的でヒトに外挿するのは適当ではないと考えられる。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性は断定できないものの（遺伝毒性があるとは判断できず）、マウス及びラットでの発がん性をヒトに外挿するのは適切でないと判断し、遺伝毒性発がん性物質（genotoxic carcinogen）と判断する根拠はない。

2. 用量反応評価

EPA の評価では、雄マウスを用いた 6 週間の経口投与試験（Buben & O'Flaherty 1985¹¹）における肝毒性および雌雄のラットを用いた 13 週間の飲水投与試験（Hayes et al. 1986³¹）における雌でみられた体重増加抑制を最も鋭敏なエンドポイントとして、それらが、それぞれ 100mg/kg 体重/日群及び 400mg/kg 体重/日群で認められたことに基づき、NOAEL は 14mg/kg 体重/日とした。

〔参考〕雄マウスの 6 週間の経口投与試験における NOAEL は、20mg/kg 体重/日であるが、EPA では、この実験での投与は、週 5 日であるため、週 7 日に換算しなおし、14mg/kg 体重/日としている。

これらの判断は、妥当と思われる。よって、EPA の評価と同様に、雄マウスを用いた 6 週間の経口投与試験（Buben & O'Flaherty 1985¹¹）については、肝毒性を最も鋭敏なエンドポイントとして、雌雄のラットを用いた 13 週間の飲水投与試験（Hayes et al. 1986³¹）については、雄でみられた腎臓の相対重量の増加及び雌でみられた体重増加抑制を最も鋭敏なエンドポイントとして、週 7 日間換算し、NOAEL を 14mg/kg 体重/日と判断した。

なお、ラット、マウスの神経毒性試験（表 4 ）の LOAEL である 5mg/kg 体重/日については、その他のエンドポイントを調べていないこと、かつ認められた神経影響が、強制経口という瞬時投与により高くなった血中濃度に依存している可能性が考えられるため、慢性影響を指標とした TDI 設定の根拠論文とするのは適当でないと判断した。

3. TDIの設定

(1) NOAEL 14 mg/kg 体重/日

<根拠>雄マウスを用いた6週間の経口投与試験(Buben & O'Flaherty 1985¹¹)における肝毒性および雌雄のラットを用いた13週間の飲水投与試験(Hayes et al. 1986³¹)における雄でみられた腎臓の相対重量の増加および雌でみられた体重増加抑制。

(2) 不確実係数として1000

(個体差、種差各々: 10、短期試験結果および発がんポテンシャル: 10)

(3) 以上を適用して、TDI = 14 µg/kg 体重/日

4. 暴露状況

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

水道法水質基準値の10%である濃度0.001 mg/Lの水を体重55kgの人が1日あたり2L摂水した場合、1日あたり体重1kgの摂取量は、0.04 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 14 µg/kg 体重/日の350分の1である。

. まとめ

物質名: テトラクロロエチレン

耐容一日摂取量 : 14 µg/kg 体重/日

根拠 雄マウスを用いた6週間の経口投与試験(Buben & O'Flaherty 1985¹¹)における肝毒性および雌雄のラットを用いた13週間の飲水投与試験(Hayes et al. 1986³¹)における雄でみられた腎臓の相対重量の増加および雌でみられた体重増加抑制

NOAEL 14 mg/kg 体重/日

不確実係数 1000

表1. テトラクロロエチレン *in vitro* 遺伝毒性 (ATSDR 1997¹)

試験系	指標	結果		著者
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物:				
サルモネラ菌	遺伝子突然変異	-	-	Bartsch et al. 1979、 Haworth et al. 1983; NTP 1986 ^{41a}
大腸菌	遺伝子突然変異	-	-	Greim et al. 1975、 Henschler 1977
真核生物:				
酵母	遺伝子突然変異	-	-	Bronzetti et al. 1983、 Callen et al. 1980
酵母	遺伝子組換え	(+/-)	-	Bronzetti et al. 1983、 Callen et al. 1980、 Koch et al. 1988
哺乳類細胞:				
ラット胚細胞 RaL V/Fischer	細胞形質転換	NR	+	Price et al. 1978
BALB/C3T3マウス細胞	細胞形質転換	-	NR	Tu et al. 1985
マウスリンパ腫L5178Y/TK ^{+/-}	細胞形質転換	-	-	NTP 1986 ^{41a}
ラット・マウス肝細胞	DNA損傷 (不定期DNA合成)	-	NR	Costa and Ivanetich 1980 ¹⁶
ヒト線維芽細胞	DNA損傷 (不定期DNA合成)	(+/-)	(+/-)	NIOSH 1980
チャイニーズハムスターCHO細胞	姉妹染色分体交換	-	-	NTP 1986 ^{41a}
ラット/腎DNA結合	DNA結合またはアルキル化	+		Mazullo et al. 1987
マウス/肝DNA結合	DNA結合またはアルキル化	+		

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

表2. テトラクロロエチレン *in vivo* 遺伝毒性 (ATSDR 1997¹)

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

- : 陰性、 (+/-) 陽性または陰性、 +: 陽性

表3-1 WHO等によるテトラクロロエチレンのTDI法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	TDI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
WHO/DWGL 第3版	雄マウスを用いた6週間の経口 投与試験 (Buben & O'Flaherty 1985 ¹¹) 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. 1986 ³¹) に おける肝毒性	14	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(発がんポ テンシャルの採用 に対して)	14
EPA/IRIS	マウスを用いた6週間の経口投 与試験 (Buben & O'Flaherty 1985 ¹¹) における肝毒性、およ びラットを用いた90日間の飲 水投与試験 (Hayes et al. 1986 ³¹) における体重減少	20 (週5日換 算; 14)	1000 10(種差) × 10(個体 差) × 10(亜慢性試 験から慢性影響へ の外挿に対して)	14

表3-2 モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価

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

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

表4 各試験におけるNOAEL等

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

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

短：短期毒性試験 長：長期毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO T：ATSDR 無印：事務局

表5 水道水(原水・浄水)での検出状況⁵⁶

年度	浄水/ 原水の別	水源種別	測定 地点数	基準値に対する度数分布表(上段: % 下段: 個/mL)											
				10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過	
				~ 0.001	~ 0.002	~ 0.003	~ 0.004	~ 0.005	~ 0.006	~ 0.007	~ 0.008	~ 0.009	~ 0.010	0.011 ~	
H16	原水	全体	1,204	1,179	9	8	2	2	2	1	0	0	0	1	
		表流水	385	384	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		ダム、湖沼水	125	125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		地下水	503	482	7	7	2	2	1	1	0	0	0	1	
		その他	191	188	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	浄水	全体	2,260	2,245	8	3	0	2	2	0	0	0	0	0	
		表流水	513	513	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		ダム湖沼	159	159	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		地下水	1,106	1,094	7	3	0	0	2	0	0	0	0	0	
		その他	482	479	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AUC	血中薬物濃度 - 時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
COHb	一酸化炭素ヘモグロビン
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP450
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

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 γ -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* 51:465-474.
- 44a ^{16T-446} Price PJ, Hassett CM, Mansfield JJ. 1978. Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In vitro* 14:290-293.
- 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.
- 51a WHO : Air Quality Guidelines for Europe. Second edition, Chapter 3 Summary of the guidelines 2000
- 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
- 56 日本水道協会 水道統計 平成16年度版