

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号2 六価クロム (案)

I. 評価対象物質の概要

1. 起源

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 (参照 56)。

2. 用途

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 (参照 56)。

3. 化学名

クロム

CAS No : 7740-47-3

4. 元素記号

Cr

5. 原子量

52.0

6. 物理化学的性状

名称	クロム	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) ($\text{CrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)
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
融点 (°C)	1900	762	824	1152
沸点 (°C)	2642		1300	1300 (分解)
比重 (水=1)	7.14	2.7 g/cm ³	2.8 g/cm ³	2.8 g/cm ³
水溶解度 (g/100 mL)	溶けない	53 (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) (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)
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
融点 (°C)	197	398	250～500 (分解)

沸点 (°C)	250 (分解)	500 (分解)	
比重 (水=1)	2.70	2.7 g/cm ³	4.9 g/cm ³
水溶解度 (g/100 mL)	よく溶ける	12 (20°C)	溶けない

7. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 六価クロム 0.05

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.005 mg/L

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : 総クロム 0.05 (第3版)

短期曝露 0.6 (第3版 第2次追補)

U.S. EPA (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 総クロム 0.1

EU (mg/L) : 0.05

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 50,51,46,47,3,3a)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

ヒトに $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ または $^{51}\text{CrCl}_3$ を食物に混ぜて摂取させた場合、ほとんどの放射性物質が糞中に排泄された。経口投与による吸収は、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 摂取の場合の方がわずかに多かったが、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ 摂取の場合の吸収率は、尿の平均排泄量を基にして、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。 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ 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 $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ を空腸投与したところ、尿中への排泄が増え、糞への排泄は減少した。ヒトに十二指腸内投与する前、胃液で六価クロムをインキュベートすると、クロムの吸収は低下した。三価クロム ($^{51}\text{CrCl}_3$) の吸収率は、十二指腸内 (ヒト) または空腸内投与 (ラット) によって変化しなかった。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ると思われる。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それが経口曝露経路による吸収を有意に低下させると結論したものと考えられている (参照 13)。胃液の還元能力がピークに達するのは

1 食後 2~4 時間であり、最低になるのは食間及び夜間である (参照 11)。

2
3 また、六価クロムは、アスコルビン酸及びグルタチオンによって肺の緩衝液、
4 無細胞の気管支肺胞の洗浄液、または可溶性画分中で還元されて三価の形になる。
5 アスコルビン酸による還元はグルタチオンによる還元より迅速に行われ (参照
6 44)、その結果、クロムの肺内滞留時間は短縮される (参照 46)。

7
8 六価クロムはいったん吸収されて血流内に入ると、リン酸塩及び硫酸塩の陰イ
9 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 (参照 46)、一部は長
10 期間血漿内に留まることがある (参照 52)。Cr (III) 化合物はこの経路によっ
11 ては赤血球膜を通ることができないが (参照 19)、赤血球内に入る場合がある (参
12 照 31、36)。六価クロムは、グルタチオンの作用によって還元されて三価の形に
13 なる (参照 10)。還元されて三価の形になる過程において、クロムは DNA など
14 の細胞性高分子と相互作用を起こすか (参照 52)、または徐徐々に細胞から放出
15 される (参照 46)。

16
17 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
18 ム (III) より容易に胎盤を通過することをが報告された (参照 9)。授乳中の女
19 性 45 人の母乳中のクロム量は、平均して 0.3 µg/L であった (参照 6)。これら
20 の濃度は、クロムへの主な曝露が食物による女性のバックグラウンド濃度を表し
21 ている、とされた (参照 46)。

22
23 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
24 にわたる Cr (VI) 及び Cr (III) の吸収及び配置 (disposition) のスキームが
25 組み込まれている (参照 36)。このモデルは、ラットを用いた溶解性 Cr (III)
26 及び Cr (VI) の公表済み経口及び気管内力学試験を参考にして較正されており、
27 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
28 している。Cr (III) 及び Cr (VI) はどちらも、肺及び胃腸管からわずかしか吸
29 収されない。吸入曝露の場合、クロムは全身に吸収され、粘膜繊毛運動によって
30 消化管に移送されるかまたは肺内に滞留する。Cr (VI) は、肺及び消化管も含
31 む全組織内で Cr (III) に還元される。Cr (III) 及び Cr (VI) はどちらも摂食
32 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)
33 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
34 態に大きく依存する (参照 36)。このモデルは、Cr (VI) の還元は血漿内では
35 起きない、としている (参照 46)。Cr (VI) は、リン酸塩及び硫酸塩の陰イオ
36 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
37 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
38 る (参照 36)。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
39 する可能性が最も高い (参照 31)。クロムは肝臓、腎臓及び脾臓の組織内にも
40 集積合する。このモデルは、クロムの吸収過程へのする際の生物学的接近可能性

1 な接触のしやすさが、特定のクロム源の吸収と毒性を左右する決定する、もっと
2 も重要な単独の要因であることを示唆している (参照 36)。

3
4 六価クロムは、硫酸塩輸送系を通して、細胞によつて迅速に細胞内に吸収され
5 る (参照 43)。Cr (VI) はいったん細胞内に入ると、細胞性還元剤、たとえば
6 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アスコル
7 ビン酸やリボフラビンのようなビタミンによって三価の形に還元される (参照
8 43、46)。この Cr (VI) の細胞内還元によって、反応性クロムV及びクロムIV
9 中間体だけでなく、ヒドロキシル遊離基 ($\cdot\text{OH}$) 及び一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) が産生
10 される。各種 DNA 異変は、この Cr (VI) が Cr (III) に還元される間に発生し
11 ており、そうした異変としては、たとえば、DNA 鎖切断、アルカリ不安定~~→~~
12 ビル部位、DNA-蛋白及び DNA-DNA 架橋、また、8-オキソ-デオキシグアノシ
13 ンのような酸化的 DNA 損傷が挙げられる。Cr (VI) の毒性における種々のク
14 ロム錯体及び酸化的 DNA 損傷の相対的重要性は、不明である (参照 46)。

15 16 17 (2) 実験動物等への影響

18 ① 急性毒性試験

19 クロム (III) またはクロム (VI) 化合物に曝露したラットの経口 LD_{50} 値は、
20 化合物の種類及び動物の性別により異なる (参照 3,3a)。クロム (VI) 化合物 (ク
21 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、及び重クロム
22 酸アンモニウム) の LD_{50} 値は、雌ラットで Cr (VI) として 13~19 mg/kg 体重、
23 雄ラットで 22~28 mg/kg 体重である (参照 17)。クロム酸カルシウムのラット
24 における LD_{50} 値は、Cr (VI) として 108 mg/kg 体重 (雌) 及び 249 mg/kg 体
25 重 (雄) と報告されている (Vernot et al. 1977 : 参照 3,3a から引用)。三酸化
26 クロムのラットの LD_{50} 値は、Cr (VI) として 25 mg/kg 体重 (雌)、29 mg/kg
27 体重 (雄) であった (American Chrome and Chemicals 1989 : 参照 3,3a から
28 引用)。クロム酸ストロンチウムの雄ラットでの LD_{50} 値は、Cr (VI) として 811
29 mg/kg 体重という値が報告されている (参照 41)。雌の Swiss 系アルビノマウ
30 スに飲料水に溶かした重クロム酸カリウム(5.23 mg/マウス/日 ; ATSDR 換算 Cr
31 (VI) として 169 mg/kg 体重/日) を曝露したところ、死亡率は 20%であった (参
32 照 23)。同様に、雌の Druckrey ラットに 10.18 mg/ラット/日 (ATSDR 換算 Cr
33 (VI) として 89 mg/kg 体重/日) の用量で飲水投与したところ、死亡率は 15%で
34 あった (参照 26)。この用量と前述の Gad ら (参照 17) の試験で確認された LD_{50}
35 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
36 る (参照 3,3a)。

37 38 39 ② 亜急性毒性試験

40 a. 9 週間亜急性毒性試験 (マウス)

BALB/c マウス (雄: 各投与群 24 匹、雌: 各投与群 48 匹) における重クロム酸カリウム (0、15、50、100、400 ppm ; Cr (VI) として雄 1.1、3.5、7.4、32 mg/kg 体重/日、雌 1.8、5.6、12、48 mg/kg 体重/日) の 9 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

クロム投与群で、肝臓毒性の徴候が若干認められた。肝細胞の細胞質空胞化が、雄では 50 ppm 投与群の 1/6 例、100 ppm 投与群の 2/5 例、400 ppm 投与群の 2/6 例に認められ、雌では、対照群 1/12 例、15 ppm 投与群 0/12 例、50 ppm 投与群の 3/12 例、100 ppm 投与群の 2/12 例、400 ppm 投与群の 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、境界明瞭であることから、このことから脂質が蓄積されていることがわかる (参照 34,35)。

全投与群において、摂餌量の軽度の増加が認められた。雄の 400 ppm 投与群及び雌の 100 ppm 以上の投与群で、MCV 及び MCH の数値が低下した。著者らは、15 ppm をこの試験の NOAEL とした (参照 35)。

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 (参照 3,3a)。

表 1 マウス 9 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
400 ppm (雄 32 mg/kg 体重/日、 雌 48 mg/kg 体重/日)	MCV 及び MCH 値の低下	MCV 及び MCH 値の低下
100 ppm 以上 (雄 7.4 mg/kg 体重/日、 雌 12 mg/kg 体重/日)	肝細胞の細胞質空胞化 〔用量依存性なし〕	
50 ppm (雄 3.5 mg/kg 体重/日、 雌 5.6 mg/kg 体重/日)		肝細胞の細胞質空胞化 〔用量依存性なし〕
15 ppm (雄 1.1 mg/kg 体重/日、 雌 1.8 mg/kg 体重/日)	摂餌量の増加	摂餌量の増加

b. 14 週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (雌雄、各投与群 10 匹) における重クロム酸ナトリウム・二水和物 (0、62.5、125、250、500、1,000 mg/L : Cr (VI) として、0、3.1、5.2、9.1、15.7、27.9 mg/kg 体重/日) の 14 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

雄の全投与群及び雌の 125 mg/L 以上の投与群において、体重増加抑制が認められた。雌雄の全投与群において、十二指腸の上皮に過形成が認められ、125 mg/L 以上の投与群において、腸間膜リンパ節への組織球浸潤組織浸透が認められた。また、雄の全投与群において MCV の減少が、雌の全投与群において MCH の減少が認められた (参照 35b)。

表2 マウス 14 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
125 mg/L (5.2 mg/kg 体重/日)	腸間膜リンパ節への組織球浸潤組織浸透	体重増加抑制、腸間膜リンパ節への組織球浸潤の組織浸透
62.5 mg/L (3.1 mg/kg 体重/日)	十二指腸の上皮過形成、MCVの減少、体重増加抑制	十二指腸の上皮過形成、MCHの減少

c. 210 日間亜急性毒性試験 (マウス)

BDF1 マウス (雌雄、各投与群 5 匹) に、重クロム酸ナトリウム・二水和物 (0、5、50、500 mg/L : 雄 0、1.65、16.5、16mg/kg 体重/日、雌 0、1.4、14、140 mg/kg 体重/日) の 210 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

雄の 500 mg/L 投与群及び雌の 50 mg/L 以上の投与群において、体重増加量が減少した。多染性赤血球の小核 (MN PCE) 及び正生染性赤血球に対する多染性赤血球 (PCE/NCE) の比に影響は認められなかった (参照 11a)。

表3 マウス 210 日月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
500 mg/L (雄 165 mg/kg 体重/日 雌 140 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制	体重増加抑制
50 mg/L (雄 16.5 mg/kg 体重/日 雌 14 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	
5 mg/L (雄 1.65 mg/kg 体重/日 雌 1.4 mg/kg 体重/日)		毒性所見なし

d. 20 日間亜急性毒性試験 (ラット)

アルビノ系ラット (雄、各投与群 10 匹) におけるクロム酸カリウム (0.05 g/kg 体重/日 ; Cr (VI) として 13.5 mg/kg 体重/日) の 20 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

肝臓において、脂質の蓄積の上昇 (参照 28)、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-ホスファターゼ及びコリンエステラーゼ及びリパーゼ) の活性変化 (参照 29) が認められた。また、腎臓の種々の部位で TG 及びリン脂質が蓄積された (参照 28)。

表4 ラット 20 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
13.5mg/kg 体重/日	肝脂質の蓄積の上昇、肝臓酵素の変化、腎の TG 及びリン脂質の蓄積

1 e. 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

2 Wistar ラット (雄、各投与群 5 匹) におけるクロム酸ナトリウム Cr(VI) (0.07、
3 0.7 mg/L ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 10、100 mg/kg 体重/日) の 28 日間飲
4 水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

5 100 mg/kg 体重/日投与群に尿量減少過小及び蛋白尿が認められ、運動能の低
6 下も認められた (参照 12)。

7 表 5 ラット 28 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
100 mg/kg 体重/日	尿量 <u>減少過小</u> 及び蛋白尿、運動能の低下
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

8
9
10 f. 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

11 Wistar ラット (雄、各投与群 5 匹) における重クロム酸カリウム (Cr (VI)
12 として 500 ppm) の 30 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒
13 性所見を表 6 に示す。

14 500 ppm (ATSDR 換算 : 73 mg/kg 体重/日) 投与群において、血清プロラク
15 チンの減少が認められた (参照 37a)。

16 表 6 ラット 30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
500 ppm (73 mg/kg 体重/日)	血清プロラクチンの減少

17
18
19 g. 9 週間亜急性毒性試験 (ラット)

20 Sprague-Dawley ラット (雄 : 各投与群 24 匹、雌 : 各投与群 48 匹) におけ
21 る重クロム酸カリウム (0、15、50、100、400 ppm Cr (VI) として雄 1.1、3.5、
22 2.1、8.4 mg/kg 体重/日、雌 1.8、5.6、2.5、9.9 mg/kg 体重/日) の 9 週間混餌投
23 与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

24 雌雄の 400 ppm 投与群で、MCV 及び MCH の数値が低下した。

25 本試験におけるラットでの MCV 及び MCH の傾向低値の程度は大きくなく、
26 その傾向は BALB/c マウスを用いた試験の所見と矛盾せず、著者らは、その傾向
27 を骨髄/赤血球反応の可能性を示唆するものと評価した。

28 著者らは、100 ppm がこの試験の NOAEL であるとした (参照 33)。
29

表7 ラット9週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
400 ppm (雄 8.4 mg/kg 体重/日、 雌 9.9 mg/kg 体重/日)	MCV 及び MCH の低下	MCV 及び MCH の低下
100 ppm (雄 2.1 mg/kg 体重/日、 雌 2.5 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

h. 10 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 19 匹、対照群 9 匹) におけるクロム (20 ppm : Cr (VI) として、3.7 mg/kg 体重/日:ATSDR 換算) の 10 週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

20 ppm 投与群において、血清中 ALT 増加、肝臓の~~病理組織学的変化(病巣の壊死、空胞化の変性)~~ 肝細胞アポトーシス、血清グルコースの増加が認められた (参照 37b)。

表8 ラット10週間亜急性毒性試験

投与群	雄
20 ppm (3.7 mg/kg 体重/日)	ALT 増加、肝臓の 病理組織学的変化 <u>細胞アポトーシス</u> 、血清グルコースの増加

i. 14 週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344/N ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における重クロム酸ナトリウム・二水和物 (0、62.5、125、250、500、1,000 mg/L : Cr (VI) として、雄 0、1.7、3.1、5.9、11.2、20.9 mg/kg 体重/日、雌 0、1.7、3.5、6.3、11.5、21.3) の 14 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

雄の 500 mg/L 以上の投与群及び雌の 1,000 mg/L 投与群において、体重減少が認められた。雌雄の 250 mg/L 以上の投与群において血清クレアチンキナーゼ活性の増加が認められた。雌雄の 125 mg/L 以上の投与群において、十二指腸の組織球浸潤細胞浸透の増加が認められた。雌の肝臓においても、125 mg/L 以上で肝臓に組織球浸潤を認めた。雄の全投与群及び雌の 1,000 mg/L 群において、脾臓リンパ節に組織球浸潤細胞浸透が認められた。雌雄の全投与群において、小球性低色素性貧血、用量依存性はなかったが血清中の ALT 増加、SDH 活性増加が認められた (参照 35b)。

表 9 ラット 14 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/L (20.9 mg/kg 体重/日)	体重減少	体重減少、膵臓リンパ節の組織細胞浸透
500 mg/L (11.2 mg/kg 体重/日)		血清クレアチンキナーゼ活性の増加
250 mg/L (5.9 mg/kg 体重/日)	血清クレアチンキナーゼ活性の増加	
125 mg/L (3.5 mg/kg 体重/日)	十二指腸の組織細胞浸透	十二指腸の組織細胞浸透
62.5 mg/L (1.7 mg/kg 体重/日)	小球性低色素性貧血、ALT 増加、SDH 活性増加、膵臓リンパ節の組織細胞浸透	小球性低色素性貧血、ALT 増加、SDH 活性増加

j. 22 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、各投与群 5-6 匹) における重クロム酸カリウム (Cr (VI) として、25 ppm = 1.3 mg/kg 体重/日:ATSDR 換算) の 22 週間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

25 ppm 投与群において、ALT 及び AST の増加、肝臓の病理組織学的変化 (肝小葉辺縁域の肝細胞空胞変性・壊死、類洞腔の拡張変性、空胞化、類洞の空間の増加及び壊死)、腎臓の病理組織学的変化 (糸球体の空胞化、ボーマン囊の基底膜変性、腎尿細管上皮の変性) が認められた(参照 1a)。

表 10 ラット 22 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
25 ppm (1.3 mg/kg 体重/日)	ALT 及び AST の増加、肝及び腎の病理組織学的変化

k. 1 年間亜急性毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雌雄、各投与群 8 匹、対照群 10 匹) におけるクロム酸カリウム (VI) (0、0.45、2.2、4.5、7.7、11 ppm) の 1 年間飲水投与試験が行われた。また、ラット (雄、各投与群 12 匹、雌、各投与群 9 匹) にクロム酸カリウム (VI) (25 ppm ; ATSDR 換算 3.6 mg/kg 体重/日) または、塩化クロム (III) (25 ppm ; ATSDR 換算 3.6 mg/kg 体重/日) を 1 年間混餌投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

飲水投与試験では、いずれの投与群も、体重増加量及び摂餌量に有意な有害影響は認められず、また、血液所見またはその他の組織に病理組織学的所見に投与に起因する明らかな変化は認められなかった。5 ppm 以上の投与群で、組織内クロム濃度が突然上昇した。混餌投与試験における 25 ppm 投与群では、六価クロム投与群のクロムの組織内濃度は、三価クロム投与群の約 9 倍上昇した。25 ppm のクロム酸カリウム投与群では、摂水量が約 20%減少した。どの群においても、病理組織学的変化は認められなかった。著者らは、“明らかなに、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”と述べた (参照 30)。

表 11 ラット1年間亜急性毒性試験

投与群	クロム酸カリウム (VI) 群	塩化クロム (III) 群
25 ppm (3.6 mg/kg 体重/日)	摂水量の減少	—

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F₁マウス (雌雄、各投与群 50 匹) における重クロム酸ナトリウム・二水和物 (雄 0、14.3、28.6、85.7、257.4 mg/L、雌 0、14.3、57.3、172、516 mg/L : Cr (VI) として、雄 0、0.38、0.91、2.4、5.9 mg/kg 体重/日、雌 0、0.38、1.4、3.1、8.7 mg/kg 体重/日) の2年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

雌雄の全投与群において、十二指腸のびまん性上皮過形成及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤細胞浸透が認められた。また、雄の 85.7 mg/L 以上の投与群及び雌の全投与群において膵臓の細胞質変性が認められ、雌の全投与群において肝の組織球浸潤細胞浸透が認められた。雄の 257.4 mg/L 投与群の肝臓に明細胞巢の減少が、雄の 257.4 mg/L 投与群及び雌の 172 mg/L 以上の投与群に好酸性細胞病巣の減少が認められた。

発がん性については、雄の 85.7 mg/L 以上の投与群及び雌の 172 mg/L 以上の投与群において、小腸上皮の腫瘍性病変が認められた (参照 35c)。

表 12 マウス2年間慢性毒性/発がん性試験

投与群	雄	雌
257.4 mg/L (雄 5.9 mg/kg 体重/日)	肝臓において明細胞巢の減少及び好酸性細胞巢の減少病巣	—
172 mg/L (雌 3.1mg/kg 体重/日)	—	肝の好酸性病巣の減少、小腸上皮の腫瘍性病変
85.7 mg/L (雄 2.4mg/kg 体重/日)	膵臓の細胞質変性、小腸上皮の腫瘍性病変	—
14.3 mg/L (雄 0.38mg/kg 体重/日、雌 0.38mg/kg 体重/日)	十二指腸のびまん性上皮過形成、腸間膜リンパ節の組織球浸潤細胞浸透	十二指腸のびまん性上皮過形成及び膵臓の細胞質変性、肝の組織球浸潤細胞浸透、腸間膜リンパ節の組織球浸潤細胞浸透

b. 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 50 匹) における重クロム酸ナトリウム・二水和物 (0、14.3、57.3、172、516 mg/L : Cr (VI) として、雄 0、0.21、0.77、2.1、5.9。雌 0、0.24、0.94、2.4、7 mg/kg 体重/日) の2年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

雌雄の 516 mg/L 投与群において、体重減少が認められた。雄の 57.3 mg/L 以上の投与群及び雌の 172 mg/L 以上の投与群において、十二指腸の組織細胞浸透球浸潤及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤細胞浸透が認められた。また、雄の 57.3 mg/L 以上の投与群において肝の好酸性細胞巣病巣及び腸間膜の出血が認められた。雌では、全投与群において肝の慢性的炎症の増加が、516 mg/L 投与群において腸間膜の出血が認められた。

発がん性については、雌雄の 516 mg/L 投与群で口粘膜及び舌に扁平上皮のがんまたは乳頭腫が認められた (参照 35c)。

表 13 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験

投与群	雄	雌
516 mg/L (雄 5.9 mg/kg 体重/日 雌 7 mg/kg 体重/日)	体重減少、口粘膜及び舌に扁平上皮 <u>がんの腫瘍</u> または乳頭腫	体重減少、腸間膜の出血、口粘膜及び舌に扁平上皮 <u>がんの腫瘍</u> または乳頭腫
172 mg/L (雄 2.1mg/kg 体重/日 雌 2.4 mg/kg 体重/日)	十二指腸の組織 <u>球浸潤細胞浸透</u> 、腸間膜リンパ節の組織 <u>球浸潤細胞浸透</u> 、肝の好酸性 <u>細胞巣病巣</u> 、腸間膜の出血	十二指腸の組織 <u>球浸潤細胞浸透</u> 、腸間膜リンパ節組織 <u>球浸潤細胞浸透</u>
57.3 mg/L (雄 0.77 mg/kg 体重/日 雌 0.94 mg/kg 体重/日)		肝の慢性的炎症
14.3 mg/L (雄 0.21 mg/kg 体重/日 雌 0.24 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

c. 880 日間発がん性試験 (マウス)

マウスにおけるクロム酸カリウムの 3 世代 880 日間飲水投与試験が行われた。

クロム酸カリウム 1 mg/kg 体重/日投与群の雌 66 匹中 2 匹に胃噴門洞がん部が、また、雌 66 匹中 9 匹、雄 35 匹中 1 匹に噴門部洞乳頭腫が発生した。溶媒対照群でも噴門部洞乳頭腫が認められたが(雌 79 匹中 2 匹、雄 47 匹中 3 匹)、噴門部洞がんは認められなかった。投与群の噴門洞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及び 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 (参照 5)。

d. 2 年間慢発がん性試験 (ラット)

BD ラット (雌雄、各投与群 60 匹) における三酸化二クロム (III) (1、2、5% ; 最高用量群 2,040 mg/kg 体重/日) の 2 年間 (週 5 日) 混餌投与試験が行われたが、発がん性の証拠は認められなかった。さらに 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証拠は認められなかった (参照 22)。

④ 生殖・発生毒性試験

1 a. 20 日間生殖毒性試験 (マウス)

2 Swiss 系アルビノマウス (雌、各投与群 30 匹) における重クロム酸カリウム
3 (0、250、500、750 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 0、60、120、180 mg/kg
4 体重/日) の 20 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を
5 表 14 に示す。

6 250 ppm 以上の投与群における種々の成熟段階にあるでの卵胞数の有意な減
7 少、500 ppm 以上の投与群で動物あたりの卵子数の減少、750 ppm 投与群での
8 閉鎖卵胞数の増加と間質のうっ血、発情周期期間の有意な延長、500 ppm 以上
9 の投与群で卵巣の組織学的変化 (血管の増生・拡張・鬱血、卵胞細胞における凝
10 縮核、閉鎖卵胞 [750 ppm 投与群] など) が認められた。

11 また、同じ試験で、マウス (各投与群 10 匹) における重クロム酸カリウム (0、
12 0.05、0.5、5 ppm) の 90 日間投与試験において、卵巣組織の電子顕微鏡検査が
13 行われた。5.0 ppm (Cr (VI) として 1.2 mg/kg 体重/日) 投与群 で曝露超微構
14 造の変化 (二層化した卵胞細胞の崩壊細胞膜及び間質細胞におけるミトコンドリア
15 の変性した絨毛様クリスタと脂質小滴減少) が認められたが (参照 32)、これ
16 らの変化の毒性学的有意性は 不明なまま未知 である (参照 3)。著者らは、間質
17 細胞で認められた 影響変化 は脂質合成能の低下に由来し、これがステロイドホル
18 モン産生の低下を招く 可能性があるいたのであろう と示唆した (参照 32)。
19

表 14 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母
750 ppm (180 mg/kg 体重/日)	<u>閉鎖卵胞数の増加と間質のうっ血、発情周 期期間の延長発情周期期間の延長</u>
500 ppm 以上 (120 mg/kg 体重/日)	動物あたりの卵子数の減少、 <u>卵巣の組織学 的变化</u>
250 ppm 以上 (60 mg/kg 体重/日)	<u>種々の成熟段階にある卵胞数の減少卵胞数 の減少</u>

20
21
22 b. 7 週間生殖毒性試験 (マウス)

23 BALB/c マウス (雄、各投与群 7 匹) における重クロム酸カリウム (100、200、
24 400 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 100 ppm、200 ppm 投与群、それぞれ
25 15.2、28 mg/kg 体重/日) の 7 週間 (35 日間曝露) 混餌投与試験が行われた。
26 各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

27 全投与群で輸精管の外側細胞層の退化が認められ、200 ppm 以上の投与群で
28 精子数の減少及び精子に形態学的変化が認められた。精巣重量及び精巣上皮重量
29 への影響は認められなかった。雄の精巣への有害影響は、全投与群において、精
30 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
31 (もしくは欠如)、休止精母細胞期の生殖細胞の蓄積、200 ppm 以上の投与群で
32 は精巣上体の精子数の減少、形態学的に異常な精子の割合の増加等が認められた
33 (参照 53)。

1

表 15 マウス生殖毒性試験

投与群	雄
200 ppm 以上 (28 mg/kg 体重/日)	精巣上体の精子数の減少、精子の形態学的異常
100 ppm 以上 (15.2 mg/kg 体重/日)	輸精管の外側細胞層の退化、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、休止精母細胞期の生殖細胞の蓄積

2

3

4

c. 9 週間生殖毒性試験 (マウス)

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

d. 12 週間生殖毒性試験 (マウス)

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

BALB/c マウス (雄: 各投与群 24 匹、雌: 各投与群 48 匹) における重クロム酸カリウム (0、15、50、100、400 ppm ; Cr (VI) として雄 1.1、3.5、7.4、32 mg/kg 体重/日、雌 1.8、5.6、12、48 mg/kg 体重/日) の 9 週間混餌投与試験が行われた。体重、飼料摂取量及び飲水量、臓器重量、肝臓、腎臓及び卵巣の病理組織学的検査、血液学的検査、精巣及び精巣上体のセルトリ核についての組織学的検査及び第 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。

卵巣及び精子形成に対する影響は、認められなかった (参照 35)。

d. 12 週間生殖毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雄、各投与群 9~20 匹) における重クロム酸カリウム (0、1,000、2,000、4,000、5,000 mg/L ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 2,000 mg/L 投与群≡ 6 mg/kg 体重/日、5,000 mg/L 投与群≡ 14 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験が行われ、曝露 12 週間後、未投与の雌と交配させ、受精能に対する影響を検査した。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

精巣の比重量は、2,000 及び 5,000 mg/L 投与群の雄で有意に増加したが、精囊の比重量及び包皮腺の比重量は 5,000 mg/L 投与群で有意に減少した。2,000 及び 4,000 mg/L 群の雄によって妊娠した雌では、着床数及び生存胎児数が有意に減少した。

また、Swiss マウス (雌、各投与群 11~18 匹) における重クロム酸カリウム (0、2,000、5,000 mg/L ; Cr (VI) として 0、6、14 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験が行われ、未投与の雄と交配させた結果、投与群の着床数及び生存胎児数が有意に減少した。5,000 mg/L 投与群で、卵巣の比重量が増加した (参照 14)。

表 16 マウス生殖毒性試験

投与群	雄	雌
5,000 mg/L (14 mg/kg 体重/日)	精囊の比重量及び包皮腺の比重量の減少	卵巣の比重量増加
2,000 mg/L (6 mg/kg 体重/日)	精巣の比重量増加(2,000、5,000 mg/L 群) 交配した雌への影響：着床数及び生存胎児数の減少(2,000、4,000 mg/L 群)	着床数及び生存胎児数減少
1,000 mg/L	毒性所見なし	—

e. 20 日間生殖・発生毒性試験 (マウス)

Swiss 系アルビノマウス (雌、各投与群 15 匹) における重クロム酸カリウム (0、250、500、750 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 0、52、98、169 mg/kg 体重/日) の 20 日間飲水投与試験が行われ、未投与の雄と交配させた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

250 ppm 以上の投与群で、着床後の胚損失が増加し、胎盤体重及び胎児体重減少、頭臀長~~が~~の短縮した。500 ppm 投与群では、着床数、生存胎児数が減少し、吸収数、着床前損失数が増加した。750 ppm 投与群では、着床前損失数は 100%であった。750 ppm 投与群では、黄体数が減少した。500 ppm 投与群の胎児では、皮下出血斑数及び曲尾、短尾の数が増加した。投与群に大きな骨格異常は認められなかったが、250 ppm 投与群では骨化の有意な遅延が認められ、また、500 ppm 投与群では胎児の尾骨、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化が有意に遅延した。投与群の胎児のいずれにも、有意な軟部組織の奇形は認められなかった (参照 23)。投与は交配開始前に行われたが、交配後の雌に残留していた体内のクロム量は受胎産物にとって毒性であり、それが発生への有害影響を引き起こした可能性がある (参照 3,3a)。

表 17 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
750 ppm (169 mg/kg 体重/日)	黄体数の減少	着床数の減少、生存胎児数の減少、皮下出血斑数及び曲尾、短尾の数の増加
500 ppm 以上 (98 mg/kg 体重/日)	吸収数及び着床前損失数増加	
250 ppm 以上 (52 mg/kg 体重/日)	胎盤体重の減少	着床後の胚損失の増加、胎児体重の減少、頭臀長の短縮、骨化遅延

f. 生殖・発生毒性試験 (マウス)

BALB/c マウス (雌、各投与群 10~13 匹) における重クロム酸カリウム (0、250、500、1,000 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 250 ppm 投与群は 46 mg/kg 体重/日相当、500 ppm 投与群は 98 mg/kg 体重/日相当) の妊娠 1 日から 19 日まで飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

250 ppm 以上の投与群において、吸収胚及び着床後の損失数が増加し、500 ppm 投与群においては着床前の損失数も増加した。母動物の体重増加量は 500

1 ppm 以上の投与群で低下し、250 ppm 以上の投与群で胎児体重が低下し、頭殿
2 長の短縮も認められた (参照 45)。

3 表 18 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
500 ppm 以上 (98 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、着床 前の損失数増加	着床後の損失数増 加、胎児体重低下、 頭殿長の短縮
250 ppm 以上 (46 mg/kg 体重/日)	吸収胚の増加	

4
5
6 g. 生殖・発生毒性試験 (マウス)

7 Swiss 系アルビノマウス (雌、各投与群 10 匹) における重クロム酸カリウム
8 (0、250、500、750 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 0、37、70、87 mg/kg
9 体重/日) の交配前 20 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性
10 所見を表 19 に示す。

11 全投与群で、母動物の体重増加量が減少し、生存胎児数の減少、吸収胚及び着
12 床後損失数の増加も認められた。500 ppm 投与群で、黄体数の減少、着床数の
13 減少及び着床前損失数の増加等が認められた。発情周期の長さは用量依存的に延
14 長したが、対照群との有意差が認められたのは、750 ppm 投与群のみであった。
15 500 ppm 以上の投与群では、胎児の尾骨における骨化遅延の増加が認められた。
16 さらに、750 ppm 投与群の胎児では、頭頂骨及び頭頂間骨における骨化遅延の
17 発生率が増加し、胸部及び腹部の皮下出血斑 (42%)、曲尾 (42%) 及び短尾 (53%)
18 の有意な発生率の増加 (対照群では 0%) が認められた。肉眼検査での内臓異常
19 に用量依存性は認められなかった (参照 25)。

20 表 19 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
750 ppm (87 mg/kg 体重/日)	発情周期の延長	頭頂骨及び頭頂間骨における骨化遅 延の発生率増加、皮下出血斑、曲尾及 び短尾の増加
500 ppm 以上 (70 mg/kg 体重/日)	黄体数の減少、着床数の減 少、着床前損失数の増加	胎児の尾骨における骨化遅延の増加
250 ppm 以上 (37 mg/kg 体重/日)	体重増加量の減少、吸収胚の 増加	着床後損失数の増加、生存胎児数の減 少

21
22
23 h. 発生毒性試験 (マウス)

24 Swiss 系アルビノマウス (雌、各投与群 10 匹) における重クロム酸カリウム
25 (0、250、500、750 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 0、53.2、101、152 mg/kg
26 体重/日) の妊娠 6 から 14 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた
27 毒性所見を表 20 に示す。

28 対照群及び投与群の母動物に行動及び一般状態の顕著な変化は認められなか

1 ったが、500 ppm 以上の投与群で、母動物の体重増加量が減少した。血液中、
 2 胎盤中及び糞中クロム量が用量依存的に上昇した。250ppm 以上の投与群に、吸
 3 収胚の増加が確認された。500 ppm 以上の投与群に、胎児体重の低下及び着床
 4 後損失の増加等が認められた。750 ppm 投与群で鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂
 5 間骨及び足根骨の骨化の遅延が認められ、500 ppm 以上の投与群では、尾骨の
 6 骨化遅延が認められた (参照 24)。

7 250 ppm 群の動物の体重 (30+/-5 g) 及び飲水量 (8.0 mL/マウス mouse/日)
 8 を基にすると、250 ppm 群の用量は 67 mg/kg 体重/日となる (参照 46)。
 9

表 20 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
750 ppm (152 mg/kg 体重/日)	体重増加量の減少	鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂骨 間、足根骨の骨化遅延
500 ppm 以上 (101 mg/kg 体重/日)		着床後損失の増加、体重低下、 尾骨の骨化遅延
250 ppm 以上 (53.2 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	吸収胚の増加

10 11 12 i. 発生毒性試験 (マウス)

13 BALB/c マウス (雌、各投与群 25 匹) における重クロム酸カリウム (0、1,000
 14 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 66 mg/kg 体重/日) の妊娠 12 日から授乳
 15 20 日まで飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 21 に示す。

16 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
 17 曝露の雄と交配させたところ、妊娠動物数、着床数及び生存胎児数の有意な減少
 18 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 (参照 1)。
 19

表 21 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	母	
	出生児：雄	出生児：雌
1,000 ppm (66 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	膈開口の遅延、妊娠動物数、着床 数及び生存胎児数の減少

20 21 22 j. 発生達毒性試験 (マウス)

23 Swiss アルビノマウス (雌、各投与群 5 匹) における重クロム酸ナトリウム・
 24 二水和物 (5、10 mg/L : ATSDR 換算 高用量 4.8 mg/kg 体重/日) 及び重クロム
 25 酸カリウム (10 mg/L : 2.4 mg/kg 体重/日) の妊娠 0 から 18 日までの飲水投与
 26 試験が行われたが、影響は認められなかった (参照 11a)。
 27

28 k. 多世代生殖毒性試験 (マウス)

29 BALB/c マウス (雌雄) における重クロム酸カリウム (0、100、200、400 ppm ;
 30 Cr (VI) として 0、6.8、13.6、30 mg/kg 体重/日) の 7 日間混餌投与後、次

1 に、群ごとに 20 ペア (F₀) を 85 日間連続して交配させた。85 日間の交配期間
 2 後に産生した F₁ 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
 3 74 日間飼育し、重クロム酸カリウムを F₀ と同濃度 (0、100、200、400 ppm ;
 4 Cr (VI) として 0、7.8、16、37 mg/kg 体重/日) で投与した。この時点で 20 ペ
 5 アを交配させ、F₂ 世代を産生作成した。F₂ 児は、出生後 21 日の離乳まで母動物
 6 が哺育した。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

7 ペアあたり平均同腹児数、一腹児あたりの生存児数及び死亡数、性別比、出生
 8 児体重において用量依存性の変化は認められなかった。F₀ の雌雄いずれのにも
 9 臓器比重量にも差はなかったが、F₀ の雌の 400 ppm 投与群の最終平均体重は、
 10 7%減少した。精子数及び精子運動能への影響は認められず、形態学的異常のあ
 11 る精子の増加もなかった。雌雄の F₀ のいずれにも、肉眼的検査での用量依存的
 12 な病変は認められず、肝臓及び腎臓を病理組織検査においても用量依存的変化は
 13 認められなかった。

14 F₁ のペアあたり平均同腹児数、一腹あたりの生存児数及び死亡児数、性別比、
 15 出生児体重及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 F₁ 動物
 16 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、臓器比重量 (体
 17 重比) の用量依存的な差異も認められなかった。肝臓及び腎臓に用量依存性の病
 18 理組織学的病変化は認められず、発情周期に対しついても曝露の影響は認められ
 19 なかった。

20 著者らは、100 ppm 投与群の F₁ 世代の雌に造血の変化が認められたため、こ
 21 の試験では NOAEL を確定できないとした (参照 35a)。
 22

表 22 マウス多世代生殖毒性試験

投与群	F ₀	F ₁
100 ppm <u>(F₀: 6.8 mg/kg 体重/日</u> <u>F₁: 7.8 mg/kg 体重/日)</u>	毒性所見なし	生殖への影響なし (雌; 造血の変化)

23 24 25 1. 12 週間生殖毒性試験 (ラット)

26 Sprague-Dawley ラット (雄、各投与群 12-13 匹) における重クロム酸カリウ
 27 ム (1,000 ppm ; ATSDR 換算 42 mg/kg 体重/日) の 12 週間飲水投与試験が行われ、
 28 攻撃行動、性行動及び受精能が調べられた。投与群で認められた毒性所見を
 29 表 23 に示す。

30 1,000 ppm 投与群で体重が 19%減少した。性行動の変化として、マウント回
 31 数の減少、射精率の低下、射精潜時及び射精後インターバルの延長等が認められ
 32 た。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
 33 ファイト回数、腹見せ回数の有意な減少等である。曝露した雄を未曝露の雌と交
 34 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 (参照 4)。
 35

表 23 ラット生殖毒性試験

投与群	雄
1,000 ppm (42 mg/kg 体重/日)	体重減少、性行動及び攻撃行動への影響

1
2
3 m. 90 日間生殖毒性試験 (ラット)

4 Charles Foster ラット (雄、各投与群 10 匹) に、重クロム酸ナトリウム (0、
5 20、40、60 mg/kg 体重/日) の 90 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群
6 で認められた毒性所見を表 24 に示す。

7 40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、体重減少、体重増加量の抑制が認め
8 られ、また、精巣絶対重量、ライディッヒ細胞数、精細管の径、DNA 及び RNA
9 がすべて有意に低下した。20 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で、精巣タンパクが減
10 少した。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 (60
11 mg/kg 体重/日投与群)、パキテン期精母細胞数 (40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群)
12 及び第 7 期精子細胞数 (40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群) は有意に低下し、かつ
13 用量依存性であった。40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、コハク酸デヒド
14 ロゲナーゼの精巣内活性が有意に低下し、60 mg/kg 体重/日投与群で精巣内コレ
15 ステロール濃度が上昇した。20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の精巣内の総アス
16 コルビン酸濃度は対照群の約 2 倍であるのに対して、60 mg/kg 体重/日投与群の
17 総アスコルビン酸濃度は対照群の約半分であった。20 mg/kg 体重/日以上以上の投与
18 群では、 3β - Δ^5 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及び血清中テストステ
19 ロン濃度が減少した (参照 7)。

20 著者らは、クロムはビタミン濃度を亢進させるが、最高用量群では精巣内濃度
21 が枯渇し、そのため、細胞のクロム (VI) 還元能力が低下することを指摘した
22 (参照 7,3,3a)。
23

表 24 ラット生殖毒性試験

投与群	雄
60 mg/kg 体重/日	休止精母細胞数の低下、精巣内コレステロール上昇、精巣内アスコルビン酸の減少
40 mg/kg 体重/日以上	体重減少及び体重増加量の抑制、精巣絶対重量、ライディッヒ細胞数、精細管の径、DNA 及び RNA 低下、パキテン期精母細胞数及び第 7 期精子細胞数の低下、コハク酸デヒドロゲナーゼの低下
20 mg/kg 体重/日以上	精巣タンパク減少、精巣内アスコルビン酸の上昇 (20,40mg 投与群)、 3β - Δ^5 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及び血清中テストステロン濃度の減少

24
25
26 n. 生殖・発生毒性試験 (ラット)

27 Druckrey 系ラット (雌、各投与群 10 匹) における重クロム酸カリウム (0、
28 250、500、750 ppm ; ATSDR 換算 Cr (VI) として 0、45、89、124 mg/kg 体
29 重/日) の交配前 3 ヶ月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性

1 所見を表 25 に示す。

2 全投与群で、母動物の体重増加量の低下、受胎能の低下、着床前及び着床後損
3 失数の増加、胎児体重の減少、胎児の胸部及び腹部の皮下出血斑が認められ、母
4 動物の血液、胎盤及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
5 した。さらに、500 ppm 以上の投与群では、吸収胚の増加、一腹あたり胎児数
6 の減少、黄体数及び着床数の減少、胎盤重量の低下、胎児の頭頂骨及び頭頂間骨
7 の骨化遅延が増加し、また、胎児の頭臀長が短縮減少した。肉眼検査による内臓
8 異常に用量依存性は認められなかった (参照 26)。

9 表 25 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	母	児
500 ppm 以上 (89 mg/kg 体重/日)	吸収胚の増加	一腹あたり胎児数の減少、黄体数及び着床数の減少、胎盤重量の低下、胎児の頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延の増加、頭臀長の短縮減少
250 ppm 以上 (45 mg/kg 体重/日)	体重増加量の減少、受胎能の低下	着床前及び着床後の損失数の増加、胎児体重の減少、皮下出血斑、尾骨骨化遅延の増加

10
11
12 ○. 生殖毒性試験 (ウサギ)

13 New Zealand ウサギにおける重クロム酸カリウム (2.6 mg/kg 体重/日) の 10
14 週間の経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 26 に示す。

15 2.6 mg/kg 体重/日投与群において、血漿テストステロンの減少、精子数の減少、
16 死亡精子数の増加、総可動精子の減少が認められた (Yousef ら 2006 : 原著論文
17 入手不可 : ATSDR 2008 より引用)。

18 表 26 ウサギ生殖毒性試験

投与群	
2.6 mg/kg 体重/日	血漿テストステロンの減少、精子数の減少、死亡精子数の増加、総可動精子の減少

19
20 p. 生殖毒性試験 (サル)

21 Macaca サル (雄、各投与群 3 匹) における重クロム酸カリウム (100、200、
22 400 ppm) の 180 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所
23 見を表 27 に示す。

24 100 ppm (ATSDR 換算 2.1 mg/kg 体重/日) 以上の投与群において、管閉塞等
25 の精巣上体の病理組織学的変化が認められた (参照 2a)。

26 表 27 サル生殖毒性試験

投与群	雄
100 ppm 以上 (2.1 mg/kg 体重/日)	精巣上体の病理組織学的変化

1
2 **q. 生殖毒性試験 (サル)**

3 Macaca サル (雄、各投与群 3 匹) における重クロム酸カリウム (100、200、
4 400 ppm) の 180 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所
5 見を表 28 に示す。

6 100 ppm(ATSDR 換算 2.1 mg/kg 体重/日)以上の投与群において、精巣比重量
7 の減少、ライディッヒ細胞の過形成、精子形成異常等の病理組織学的変化が認め
8 られた (参照 2b)。
9

表 28 サル生殖毒性試験

投与群	雄
100 ppm 以上 (2.1 mg/kg 体重/日)	精巣比重量の減少、ライディッヒ細胞の過 形成、精子形成異常等の病理組織学的変化

10
11
12 **r. 生殖毒性試験 (サル)**

13 Macaca サル (雄、各投与群 3 匹) における重クロム酸カリウム (100、200、
14 400 ppm) の 180 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所
15 見を表 29 に示す。

16 100 ppm (ATSDR 換算 2.1 mg/kg 体重/日)以上の投与群において、精巣上体
17 の基底細胞の変化等の病理組織学的変化が認められた (参照 2c)。
18

表 29 サル生殖毒性試験

投与群	雄
100 ppm 以上 (2.1 mg/kg 体重/日)	精巣上体の基底細胞の変化等の病理組織学的変化

19
20
21 **s. 生殖毒性試験 (サル)**

22 Macaca サル (雄、各投与群 3 匹) における重クロム酸カリウム (50、100、
23 200、400 ppm) の 180 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒
24 性所見を表 30 に示す。

25 100 ppm (ATSDR 換算 : 2.1 mg/kg 体重/日) 以上の投与群において精子数及
26 び運動量の減少が認められた。50 ppm (ATSDR 換算 : 1.1 mg/kg 体重/日) 投
27 与群では、精子の変化は認められなかった (参照 42a)。
28

表 30 サル生殖毒性試験

投与群	雄
100ppm 以上 (2.1 mg/kg 体重/日)	精子数及び運動量の減少
50ppm (1.1 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし

⑤ 免疫毒性試験

3 週間免疫毒性試験 (ラット)

Fischer344 ラットに、クロム酸カリウムを Cr (VI) として 16 mg/kg 体重/日 (ATSDR 換算) を 3 週間飲水投与して調製した脾臓細胞を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

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-リンパ球及び 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 (高用量群では、ConA について減少)。

10 週間曝露したラットの脾臓細胞を未曝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。これらの増殖性応答の亢進は、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た (参照 42)。

表 31 ラット免疫毒性試験

投与群	
(16 mg/kg 体重/日)	T-リンパ球及び B-リンパ球の増殖性反応増加

⑥ 遺伝毒性試験

六価クロムの遺伝毒性試験結果 (参照 3a) を表 32 及び 33 に示す。

六価クロムは、in vitro または及び in vivo 試験において陽性の報告が数多くある。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、代謝哺乳動物活性化系の非存在下においては、細菌及び酵母系においてに対して変異原性を示す。また、キイロショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験において陽性である。ぞあるが、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を誘発し、in vivo 小核試験、マウスを用いた優性致死試験においても陽性である (参照 46)。

表32 *in vitro* 遺伝毒性結果

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		
DNAタンパク架橋	<i>Escherichia coli</i>	No data	-	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム
DNA断片化	マウス白血病L1210細胞核	No data	-	Fornance et al. 1981	クロム酸カリウム
前進突然変異試験	<i>E. coli</i> ^ハクテリオファージ^シM13mp2	No data	+	Snow and Xu 1989	クロム酸カリウム
	<i>Schizosacharomyces pombe</i>	No data	+	Bonatti et al. 1976	重クロム酸カリウム
遺伝子突然変異試験	Puc-19 plasmid-DNA	No data	+	Kortenkamp et al. 1996b	クロム酸カリウム
	Papilloma virus	No data	+	Kowalski et al. 1996	クロム酸カリウム
DNAポリメラーゼ停止試験	PSV2neo-based plasmid DNA	+	-	Bridgewater et al. 1994b, 1998	重クロム酸ナトリウム
組換えDNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	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
SOS反応誘導試験	<i>E. coli</i> PQ37, PQ35	-	+	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	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
復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WPp2, Hs30R, B/rWP2	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> , WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	No data	+	Watanabe et al. 1998a	三酸化クロム, 重クロム酸ナトリウム
	<i>E. coli</i> , WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	+	+	NTP 2007	重クロム酸ナトリウム・二水和物
	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98	+	+		
	<i>S. typhimurium</i> TA1535 pSK1002	+	+	Yamamoto et al. 2002	重クロム酸カリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA102, TA2638	No data	+	Watanabe et al. 1998a	三酸化クロム, 重クロム酸ナトリウム
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	No data	+	Singh 1983	重クロム酸カリウム
復帰突然変異試験 (塩基対置換)試験	<i>S. typhimurium</i> TA100	No data	+	DeFlora 1978	重クロム酸ナトリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA100	-	+	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
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	-	-		
	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA102, TA92	No data	+	Bennicelli et al. 1983	重クロム酸ナトリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	No data	-		
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	-	(+)	Nakamura et al. 1987	重クロム酸カリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA100	+	+	Venier et al. 1982	重クロム酸カリウム

(2) 六価クロム (案)

	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA102	+	+	Taglian et al. 2004	重クロム酸カリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535	No data	+	Haworth et al. 1983	クロム酸カルシウム
	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1535	No data	-	Kanematsu et al. 1980	重クロム酸カリウム
フレームシフト復帰突然変異試験 (フレームシフト)	<i>S. typhimurium</i> TA97	No data	+	Bennicelli et al. 1983	重クロム酸ナトリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA1537, TA1538	No data	-		
	<i>S. typhimurium</i> TA1978	No data	(+)		
	<i>S. typhimurium</i> TA1538	-	-	Venier et al. 1982	重クロム酸カリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA98	-	(+)		
	<i>S. typhimurium</i> TA97a, TA98	+	+	Taglian et al. 2004	重クロム酸カリウム
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA1537	No data	+	Haworth et al. 1983	クロム酸カルシウム
	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA1537, TA1538	No data	-	Kanematsu et al. 1980	重クロム酸カリウム
	有糸分裂遺伝子変換試験	<i>S. cerevisiae</i> D7	No data	+	Fukunaga et al. 1982; Singh 1983
<i>Schizosacharomyces pombe</i>		No data	+	Bonatti et al. 1976	重クロム酸カリウム
有糸分裂交差	<i>S. cerevisiae</i> D7	No data	+	Fukunaga et al. 1982	三酸化クロム
DNA 損傷, 架橋, DNA鎖切断, DNAタンパク架橋	ニワトリ: 鶏胚	No data	+	Tsapakos et al. 1983a	クロム酸ナトリウム
哺乳類 DNAタンパク架橋試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	No data	+	Formance et al. 1981	クロム酸カリウム
	マウスL1210白血病細胞	No data	+	Formance et al. 1981	クロム酸カリウム
DNA-DNA架橋	ヒト肺線維芽細胞	No data	+	Xu et al. 1996	クロム酸ナトリウム
DNA断片化試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	No data	+	Formance et al. 1981	クロム酸カリウム
	ヒト気管支上皮細胞	No data	+	Formance et al. 1981	クロム酸カリウム
	CHO細胞	No data	+	Blankenship et al. 1997	クロム酸ナトリウム
	マウスL1210白血病細胞	No data	+	Formance et al. 1981	クロム酸カリウム
DNA鎖切断試験	ヒト皮下線維芽細胞 (GM03440細胞)	No data	+	Ha et al. 2003, 2004	クロム酸ナトリウム
単鎖切断	ヒトリンパ球	No data	+	Depault et al. 2006	クロム酸カリウム
DNA損傷	ヒトリンパ球	No data	+	Blasiak and Kowalik 2000	重クロム酸カリウム
	ヒト胃粘膜 ヒト抹消血管リンパ球	No data	+	Trzeciak et al. 2000	重クロム酸カリウム
染色体異常試験	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6細胞)	No data	+	Holmes et al. 2006	クロム酸ナトリウム
	ヒト気管支上皮細胞 (BEP2D細胞)	No data	+	Wise et al. 2006b	クロム酸ナトリウム
	CHL DON 細胞	No data	+	Koshi 1979. Koshi & Iwaski 1983	三酸化クロム, 臭素酸亜鉛, クロム酸カルシウム,

(2) 六価クロム (案)

	CHO細胞	No data	+	Blankenship et al. 1997	クロム酸カリウム クロム酸ナトリウム
	マウス胎児線維芽細胞	No data	+	Sugiyama et al. 1986	クロム酸カルシウム
	マウス胎児初代培養細胞	No data	+	Raffetto et al. 1977	重クロム酸カリウム
	ヒト初期気管支線維芽細胞	No data	+	Wise et al. 2002, 2004	クロム酸ナトリウム
	マウス乳腺FM3A 癌腫細胞	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
有糸分裂試験	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6細胞)	No data	+	Wise et al. 2006a	クロム酸ナトリウム
SCE試験	CHL DON 細胞	No data	+	Koshi 1979, Koshi & Iwaski 1983	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
UDS試験	マウスA18BcR細胞	No data	+	Raffetto et al. 1977	重クロム酸カリウム
形質転換試験	マウス胎児初代培養細胞	No data	+	Raffetto et al. 1977	重クロム酸カリウム
	ラット肝上皮細胞	No data	+	Briggs & Briggs 1988	クロム酸カリウム
染色体損傷試験	CHO細胞	No data	+	Seoane and Dulout 1999	重クロム酸カリウム

—: 陰性, +: 陽性, (+): 弱い陽性

1

2

表33 *in vivo*遺伝毒性結果

試験系	エンドポイント	結果	出典	化合物
<u>遺伝子突然変異試験</u>	<u>キイロショウジョウバエ</u>	<u>+</u>	<u>Gava et al.1989b; Rasmuson 1985; Rodriguez-Arnaiz And Martinez 1986; Zimmering et al.1985</u>	<u>重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム, 三酸化クロム, クロム酸カルシウム</u>
		<u>+</u>	<u>Olvera et al.1993</u>	<u>三酸化クロム</u>
		<u>+</u>	<u>Kaya et al.2002</u>	<u>重クロム酸カリウム</u>
		<u>+</u>	<u>Amrani et al.1999</u>	<u>クロム酸カリウム, 重クロム酸カリウム</u>
染色体異常試験	ヒトリンパ球	+	Koshi et al. 1984; Sarto et al. 1982	ステンレス鋼溶接フェーム, 三酸化クロム
	ヒトリンパ球	-	Husgafvel-Pursiainen et al. 1982	ステンレス鋼溶接フェーム
	ヒト抹消リンパ球、ヒト頬側粘膜	-	Benova et al. 2002	クロムメッキ
	マウス骨髄細胞(強制経口投与)	+	Sarkar et al. 1993	三酸化クロム
SCE試験	ヒトリンパ球	+	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ェーム, 三酸化クロム
	ヒトリンパ球	-	Nagaya et al. 1991	クロムメッキ
	ヒトリンパ球	+	Werfel et al. 1998	溶接フェーム
	ヒト抹消リンパ球、ヒト頬側粘膜	-	Benova et al. 2002	クロムメッキ
	ヒト全血細胞	+	Wu et al. 2001	電気クロムメッキ
DNA鎖切断試験	ヒトリンパ球	-	Gao et al. 1994	重クロム酸製品
	ヒトリンパ球	+	Werfel et al. 1998	溶接フェーム
	ヒト抹消リンパ球	+	Gambelunghe et al. 2003	クロムメッキ
小核試験	ヒト抹消リンパ球	+	Vaglenov et al. 1999	電気クロムメッキ
	ヒト抹消リンパ球、ヒト頬側粘膜	+	Benova et al. 2002	クロムメッキ
	ヒト抹消リンパ球	-	Mediros et al. 2003a	溶接工
	未成熟多染性赤血球	+	LeCurieux et al. 1992	クロム酸カリウム
	マウス赤血球(経口投与、腹腔内投与)	-	Shindo et al. 1989	クロム酸カリウム
	マウス [B6C3F1,BALB/c] 赤血球 (経口投与)	-	NTP 2007	重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス [am3-C57BL/6] 赤血球 (経口投与)	+	NTP 2007	重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス [BDF1] 骨髄細胞・抹消細胞 (飲水投与)	-	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス [BDF1] 骨髄細胞 (強制経口投与)	-	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム
	マウス [BDF1] 骨髄細胞 (腹腔内投与)	+	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム
	マウス [Swiss] 骨髄細胞-母 (飲水投与)	-	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス [Swiss] 骨髄細胞-母 (腹腔内投与)	+	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス [Swiss] 肝細胞・抹消細胞-児 (母獣に飲水投与し経胎盤曝露)	-	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム・二水和物

	マウス [Swiss] 肝細胞・抹消細胞-児 (母獣に腹腔内投与し経胎盤曝露)	+	De Flora et al. 2006	重クロム酸カリウム, 重クロム酸ナトリウム・二水和物
	マウス赤血球(腹腔内投与)	+	Itoh & Shimada 1997,1996; Wild 1978	クロム酸カリウム
	マウス骨髄細胞(経口投与)	-	Mirsalis et al. 1996	クロム酸カリウム
	マウス骨髄(腹腔内投与)	+	Chorvatovičová et al. 1993, Wrońska-Nofer et al. 1999	重クロム酸カリウム
DNA-タンパク架橋	ヒト抹消リンパ球	+	Mediros et al. 2003a	溶接工
	ラット肝(経口投与)	+	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)	+	Tsapalos et al. 1983b-	重クロム酸ナトリウム
DNA変性試験	ラット肺 (気管内投与)	+	Izzotti et al. 1998-	重クロム酸ナトリウム
	ラット肝 (気管内投与)	-	Izzotti et al. 1998-	重クロム酸ナトリウム
UDS試験	ラット肝細胞(経口投与)	-	Mirsalis et al. 1996	クロム酸カリウム
DNA欠損試験	マウス (経胎盤)	+	Kirpnick-Sobol et al. 2006	重クロム酸カリウム
DNA損傷試験	マウス白血球	+	Devi et al. 2001	重クロム酸カリウム
	マウス抹消リンパ球	+	Wang et al. 2006	クロム酸カリウム
細胞変異試験	マウス骨髄 (腹腔内投与)	+	Itoh & Shimada 1998-	重クロム酸カリウム
	マウス肝細胞(腹腔内投与)	+	Itoh & Shimada 1997, 1998-	重クロム酸カリウム
優性致死試験	マウス (腹腔内投与)	+	Paschin et al. 1982	重クロム酸カリウム
単鎖切断試験	マウス腎細胞・肝細胞 (腹腔内投与)	+	Ueno et al. 2001	重クロム酸カリウム
	マウス脾臓・肺・脳細胞 (腹腔内投与)	-	Ueno et al. 2001	重クロム酸カリウム

+: 陽性, -: 陰性

1

2

3 (3) ヒトへの影響

4 ① 死亡・中毒事例 (呼吸器、循環器、消化器、腎臓への影響)

5 22ヶ月男児が、量不明の重クロム酸ナトリウムを摂取し、心肺停止で摂取18.5
6 時間後に死亡した。解剖の結果、全身性浮腫、胸膜浸出、肺水腫、重度の気管支
7 炎、急性気管支肺炎、心筋に初期の低酸素性変化、尿細管及び消化管の壊死が認
8 められた (参照15)。

9 17歳男性が、重クロム酸カリウム5g (Cr (VI) として29 mg/kg 体重) を摂
10 取し病院に運ばれた。治療中に、心拍出量、心拍数及び血圧が徐々に低下し心停
11 止で、摂取18時間後に死亡した。解剖の結果、両側性胸膜浸出を伴う鬱血肺、
12 左心室の前乳頭筋に出血、尿細管の壊死、血液の凝固阻害、消化器の重度の出血
13 が認められた (参照8,21)。

14 重クロム酸カリウム1.5g (Cr (VI) として7.5 mg/kg) を摂取した後死亡し
15 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
16 の血清中に、AST及びALTといった肝臓酵素が高濃度に認められた。解剖の結
17 果、肝臓及び腎臓に壊死等の損傷が認められた (参照27)。

18 44歳の男性がクロム酸溶液によるCrとして14.14 g/L (ATSDR換算Cr (VI)
19 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ヶ月後に重度

1 の消化器出血で死亡した (参照 39)。また、重クロム酸アンモニウムを摂取し死
2 亡した幼児に消化器の熱傷及び出血が認められた (参照 38)。

3 誤ってクロム酸 300 g/L を含むメッキ液 (クロム酸摂取の推定量 15 g。致死量
4 と言われている 1-2g を大きく上回る量) を飲んだクロム板金工では、蛋白尿、
5 血尿及びそれに続く無尿を特徴とする急性腎不全、黄疸等の肝臓の損傷、重度の
6 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 (参照 16)。

7 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
8 4 日目にヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値が低下し、総白血球数、網状赤
9 血球数及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
10 たことを示していた。また、蛋白尿、尿量過少及び腎臓の尿細管上皮の破壊が認
11 められたが、透析後に腎機能を回復した (参照 40)。

12 重クロム酸カリウム溶液 (量不明) を飲んだ 25 歳の女性では、多形核細胞の
13 増加に由来する白血球の有意な増加が認められた (参照 18)。

15 ② 疫学調査

16 発がん性 (参照 54,55)

17 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
18 後ろ向き死亡率調査を行ったところ、肺がん及び胃がんの発生率の上昇が認めら
19 れた。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
20 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
21 民を追跡した。曝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
22 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。
23 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
24 るのに対し、10 万人当たり 13.17~21.39 であった。胃がんに対して調整した死
25 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
26 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
27 た (参照 55,3,3a)。

28 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
29 基にして曝露濃度を推定することはできなかった。曝露母集団は、おそらく、環
30 境に関連するすべての曝露経路 (すなわち、大気、飲料水、食物、土壌) を通じ
31 て曝露したと考えられる (参照 3,3a)。

32 追跡調査によってこのコホートが再評価された。分析した 6 地域の修正を施し
33 た全がん死亡率は、10 万人当たり 68.8、68.4、64.7、54.3、57.5 及び 45.9 であ
34 った。これらの率は、6 つの曝露地域が所在する省全体の 66.1 という率とほぼ
35 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、
36 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
37 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曝露した村
38 でその率が上昇しているため、クロム (VI) の曝露程度と相関しなかった。著
39 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
40 ロム (VI) 曝露よりも、むしろ生活様式や環境要因をおそらく反映していると

1 した (参照 54)。

2
3 非発がん影響 (参照 55)

4 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
5 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
6 された飲料水の摂取と、口腔潰瘍、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐、白血球増加及
7 び未熟好中球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
8 結果であったが、それ以上の詳細は得られなかった (参照 55, 3, 3a)。それぞれ、
9 デフォルトの飲水量 2 L/日と体重 70 kg (これらの数値は中国の調査母集団には
10 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
11 (VI) として 0.57 mg/kg 体重/日の用量に相当する (参照 3,3a)。

12
13
14 **2. 国際機関等の評価**

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

16 六価クロム

17 グループ 1 : ヒトに対して発がん性がある物質 (参照 20)。

18 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
19 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
20 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
21 る。

22 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
23 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
24 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過剰リ
25 スクが示されている)。

26 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
27 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
28 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
29 価している。

30
31 **(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and**
32 **Evaluations**

33 評価書なし。

34
35 **(3) WHO 飲料水水質ガイドライン**

36 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
37 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。
38 吸入経路によるクロム(VI)への曝露と肺がんの間の関連性は多くの疫学研究で
39 認められている。溶解性の異なるクロム(VI)化合物の混合物への曝露は、ヒトに
40 最も高いリスクをもたらす可能性がある。クロム(VI)化合物は、広範な *in vivo*

1 及び *in vitro* 遺伝毒性試験で活発な作用を示している (参照 51)。

2 [参考]

3 このガイドライン値は最初、1958年に健康への懸念に基づいて六価クロムのため提案
4 されたが、1984年に六価型のみ分析が困難であるという理由から、総クロムについて
5 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
6 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、
7 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。
8 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
9 可能である (参照 51)。

12 (4) 米国環境保護庁 (U. S. EPA)

13 Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 47)

14 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
15 (経口 RfD)として慢性非発がん性の情報を提供している。また、一方で、発がん
16 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、経口曝
17 露によるリスクについての情報を提供している。

18 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)
影響の報告なし ラット1年間飲水投 与試験 (参照 30)	NOAEL: 25 mg as K ₂ CrO ₄ /L (換算値: 2.5 mg/kg 体重/日)* LOAEL: なし	300 (種差 10×個体 差 10×曝露期 間が生涯より 短いため 3)	3 (Zhang & Li (参照 55)で報 告された懸念 に対して 3)	3×10 ⁻³ mg/kg 体重 /日

*飲水量を 0.1 L/kg 体重/日 (報告) として換算

21 ② 発がん性

22 ・発がん性分類

23 1986年のEPAガイドラインでは、クロム(VI)化合物は吸入曝露でグループ
24 A (既知のヒト発がん物質: known human carcinogen) と分類されている。
25 経口曝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。

26 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
27 基づいて、吸入経路による既知のヒト発がん物質とされとしている。

- 28 ・クロム化合物へ職業曝露された労働者の疫学研究の結果は、いずれの研究者や
29 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
30 曝露と肺がんの間には、用量-反応関係が確立されている。クロムに曝露され
31 た労働者は、クロム(III)とクロム(VI)の両方の化合物に曝露されているが、動
32 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
33 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。
- 34 ・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
35 る。六価クロム化合物は曝露、ラットやマウスの筋肉内注射及びラットの胸膜
36 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

1 き起こしている。

2 ・*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。
3 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、
4 酸化により突然変異を起こす DNA 損傷を発生させることが原因なのかもしれ
5 ない。

6
7 ・経口曝露によるリスク

8 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
9 合物の経口発がん性は評価できないとしている。

10
11
12 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 56)

13 吸入経路とその遺伝毒性によるクロム (VI) の発がん性のため、IARC では、
14 クロム (VI) はグループ 1 に分類されている (参照 20)。金属クロムとクロム (III)
15 は、ヒト及び実験動物での発がん性に関しては評価可能な適切な情報はないため
16 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) に分類されている (参
17 照 20)。1958 年の WHO の International Standard for Drinking Water で六価
18 クロムの健康影響に基づく最大耐容濃度 (Maximum allowable concentration)
19 として、0.05 mg/L が提案された。前回の評価及び WHO (1996) の評価におい
20 てこの指針値 0.05 mg/L について再検討がなされたが、利用可能な毒性データ
21 は新しい値を導かないとされた。人の吸入曝露により肺がん発生が認められてい
22 るが、経口毒性試験では、顕著な毒性も腫瘍も認められていない。実際的手段と
23 して、追加情報が利用可能になりクロムが再評価されるまでは、健康を著しく害
24 すことは無いと考えられる 0.05 mg/L が暫定的指針として維持されている。

25 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。

26 クロムの毒性については従来通り六価のものに着目することが妥当であるこ
27 とから、現行値通り、0.05 mg/L 以下とすることが適当である。

28
29 表 34 WHO 等によるクロムの TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL	不確実係数	TDI (µg/kg 体重/日)
WHO/DWGL	TDI 設定せず。			
EPA/IRIS (1998)	2.5	—	UF:300 10(種差)×10(個体 差)×3 (亜急性試験)	3
			修正係数 3 3 (懸念に対して)	
水道水	TDI 設定せず。			

1 3. 曝露状況

2 平成19年の水道統計におけるクロムの水道水の検出状況(表35)は、原水にお
 3 いては、最高検出値は、水道法水質基準値(0.05 mg/L)の20%超過30%以下で2
 4 箇所にみられたが、ほとんどが10%以下(5,302/5,310地点)であった。浄水にお
 5 いては、最高検出値は、10%超過20%以下で3箇所にみられたが、ほとんどが10%
 6 以下(5,542/5,545地点)であった。

7

表35 水道水での検出状況(参照57)

浄水／ 原水の別	水源種別	測定 地点数	目標値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～ 0.005 (mg/L)	～ 0.010 (mg/L)	～ 0.015 (mg/L)	～ 0.020 (mg/L)	～ 0.025 (mg/L)	～ 0.030 (mg/L)	～ 0.035 (mg/L)	～ 0.040 (mg/L)	～ 0.045 (mg/L)	～ 0.050 (mg/L)	0.051 (mg/L) ～
原水	全体	5310	5302	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1026	1021	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	304	304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3194	3192	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	786	785	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5545	5542	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	989	987	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	290	290	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3041	3040	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1225	1225	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(平成19年度調査結果)

8

9

10 Ⅲ. 食品健康影響評価

11 六価クロムのヒトへの影響として、死亡・中毒事例が報告されている。疫学研
 12 究においては、肺がんや胃がんの発生率の上昇が報告されている。しかし、追跡
 13 調査により、六価クロム曝露との関連は、認められなかった。IARCでは、多く
 14 の国々の疫学研究にて発がん性の証拠が示されているとし、グループ1に分類し
 15 ている。六価クロム化合物は、広範な *in vivo* 及び *in vitro* 遺伝毒性試験におい
 16 て、陽性の結果が得られている。

17 以上、現時点において得られている知見からは、六価クロムは発がん性に対す
 18 る遺伝毒性の関与は強く疑われる、または関与があると判断される物質である。

19 ・発がんに関するリスク(参考にてできる数理モデル値ないため、計算必要。)

20 ・非発がんに関するTDIは、上記<案1>参考。

21 非発がんに関するTDIは、ラットを用いた2年間の飲水投与試験における雄
 22 の十二指腸の組織細胞浸透、肝の好酸性病巣、腸間膜リンパ節の組織細胞浸透及
 23 び出血への影響を基に、NOAEL 0.21 mg/kg 体重/日と判断できる。このNOAEL
 24 を種差10、個体差10の不確実係数100で除し、TDIは2.1 µg/kg 体重/日と設
 25 定した。

1 上記の論点を踏まえ、六価クロムの耐容一日摂取量(TDI)を 2.1 µg/kg 体重/日
2 と設定した。

3	TDI	2.1 µg/kg 体重/日
4	(TDI 設定根拠)	2 年間飲水投与試験
5	(動物種)	ラット
6	(期間)	2 年間
7	(投与方法)	飲水投与
8	(NOAEL 設定根拠所見)	雄の十二指腸の組織細胞浸透、肝の好酸性病巣、 9 腸間膜リンパ節の組織細胞浸透及び出血への影響
10	(NOAEL)	0.21 mg/kg 体重/日
11	(不確実係数)	100 (個体差、種差各々 : 10)

12
13
14 <参考>

15 WHO 飲料水水質ガイドライン及び我が国の水質基準については、0.05 mg/L が
16 設定されている。

17 水質基準値の 3040%である濃度 0.0152 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日あた
18 り 2L 摂水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、0.68 µg/kg 体重/日と考え
19 られる。この値は、TDI 2.1 µg/kg 体重/日の 2.63.5分の 1 である。

20

表 36 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・ 性・ 動物数/群	試験種	化合物	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/日 (クロム (VI) として)	LOAEL mg/kg 体重/日 (クロム (VI) として)
①	マウス BALB/c 雄 24 雌 48	9 週間混 餌	$K_2Cr_2O_7$	肝細胞の細胞質空胞化〔用量依 存なし〕(雌雄 50ppm-)、 MCV 及び MCH の低下 (雄 400ppm,雌 100ppm-) 軽度な摂 取量の増加 (15ppm-)	15 ppm (A) = 雄 1.1 雌 1.8	50 ppm= 雄 3.5 雌 5.6
②	マウス B6C3F1 雌雄 10	14 週間 飲水	$Na_2Cr_2O_7$ ・ $2H_2O$	体重増加抑制 (雄 62.5 mg/L- 雌 125mg/L-)、十二指腸の上皮 過形成 (雌雄 62.5 mg/L-)、腸 間膜リンパ節の組織浸透 (雌雄 125 mg/L-)、MCV の減少 (雄 62.5 mg/L-)、MCH の減少 (雌 62.5 mg/L-)		62.5 mg/L= 3.1 (T)
③	マウス BDF1	210 日間 飲水	$Na_2Cr_2O_7$	体重増加抑制 (雄 <u>500 mg/L-</u> <u>雌 50mg/L-14</u>)	<u>雄 50 mg/L= 16.5</u> <u>雌 5 mg/L= 1.4 (T)</u>	<u>雄 500mg/L= 165</u> <u>雌 50 mg/L= 14 (T)</u>
④	ラット アルビ ノ系 雄 10	20 日間 強制経 口	K_2CrO_4	肝脂質の蓄積の上昇、肝臓酵素 の変化、腎の TG 及びリン脂質 の蓄積 (50)		13.5 (T)
⑤	ラット Wistar 雄 5	28 日間 飲水	Na_2CrO_4	尿量過小、蛋白尿、運動能の低 下 (0.7 mg/L)	0.07 mg/L= 10 (T)	0.7 mg/L= 100 (T)
⑥	ラット Wistar 雄 5-6	30 日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	血清プロラクチンの減少 (500 ppm)		500ppm= 73 (T)
⑦	ラット Sprague -Dawley 雄 24 雌 48	9 週間 混餌	$K_2Cr_2O_7$	MCV 及び MCH の低下 (400 ppm)	100 ppm (A) =雄 2.1 (T) 雌 2.5 (T)	400 ppm= 雄 8.4 (T) 雌 9.9 (T)
⑧	ラット Wistar 雄	10 週間 飲水	Cr (VI)	ALT 増加、肝臓の病理組織学的 変化、血清グルコースの増加 (20ppm)		20ppm= 3.7 (T)
⑨	ラット F344 雌雄 10	14 週間 飲水	$Na_2Cr_2O_7$ ・ $2H_2O$	体重減少 (雄 500mg/L-,雌 1,000mg/L-)、血清クレアチン キナーゼ活性の増加 (雌雄 250mg/L-)、十二指腸の組織細 胞浸透 (雌雄 125 mg/L-)、膵臓 リンパ節の組織細胞浸透 (雄 62.5mg/L-,雌 1,000mg/L-)、小 球性低色素性貧血 (62.5mg/L-)		62.5 mg/L= 1.7 (T)
⑩	ラット Wistar 雄 5-6	22 週間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	ALT 及び AST の増加、肝及び 腎の病理組織学的変化 (25ppm)		25ppm= 1.3 (T)
⑪	ラット Sprague -Dawley	1 年間 混餌	K_2CrO_4	影響なし (体重増加量、摂取量、 血液またはその他の組織に病 理組織学的変化なし)	3.6 (T)	

(2) 六価クロム (案)

	雌雄 8-12	1年間 飲水	K_2CrO_4	摂水量の減少 (25ppm)	25ppm =2.5 (E)	25ppm =3.6
慢 ⑫	マウス B6C3F ₁ 雄雌 50	2年間 飲水	$Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$	十二指腸のびまん性上皮過形成及び腸間膜リンパ節の組織細胞浸透 (雌雄 14.3 mg/L-)、膵臓の細胞質変性 (雄 85.7mg/L-,雌 14.3 mg/L-)、肝の組織細胞浸透 (雌 14.3 mg/L-)、肝の明細胞の減少 (雄 257.4 mg/L)、好酸性病巣の減少 (雄 257.4 mg/L,雌 172 mg/L) <発がん>小腸の腫瘍性病変 (雄 85.7 mg/L-,雌 172mg/L-)	—	14.3 mg/L= 雌雄 0.38 (T)
⑬	ラット F344 雌雄 50	2年間 飲水	$Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$	体重減少 (516 mg/L)、十二指腸の組織細胞浸透及び腸間膜リンパ節の組織細胞浸透 (雄 57.3 mg/L, 雌 172 mg/L)、肝の好酸性病巣及び腸間膜の出血 (雄 57.3 mg/L-)、肝の慢性的炎症の増加 (雌 14.3 mg/L)、腸間膜の出血 (雌 516 mg/L) <発がん>口粘膜及び舌に扁平上皮の腫瘍または乳頭腫 (雌雄 516 mg/L)	雄： 14.3 mg/L =0.21 (T) 雌：—	雄： 57.3 mg/L =0.77 (T) 雌： 14.3 mg/L =0.24 (T)
⑭	マウス	880日間 3世代飲水	K_2CrO_4	有意な発がん性は認められず。		
生 ⑮	マウス Swiss 雌 30	20日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	卵胞数の減少 (250ppm-)、卵子数の減少 (500ppm-)、発情周期期間の延長 (750ppm)、卵巣の組織学的変化 (500ppm-)		60 (T)
⑯	マウス BALB/c 雄 7	35日間 混餌	$K_2Cr_2O_7$	輸精管の外側細胞層の退化 (100ppm-)、精子数の減少・精子の形態学的変化 (200ppm-)、精細管での最外側細胞層の不明瞭領域の退化・精原細胞数の減少、休止精母細胞期の生殖細胞の蓄積 (100ppm)、精子数の減少・異常精子割合の増加 (200ppm)		100ppm= 15.2 (T)
⑰	マウス BALB/c 雄 24-48	9週間 混餌	$K_2Cr_2O_7$	影響なし (体重、飼料摂取量及び飲水量、臓器重量、肝臓・腎臓及び卵巣の病理組織学的検査、血液学的検査、精巣及び精巣上体の組織学的検査等)	400ppm =雄 32 (T) 雌 48 (T)	
⑱	マウス Swiss 雄 9-20	12週間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	精巣の比重量の増加 (2,000 mg/L)、精囊及び包皮腺の比重量の減少 (5,000mg/L)、未投与の交配雌の着床数及び生存胎児数の減少 (2,000mg/L)	1,000 mg/L	2,000mg/L =6 (T : 2000)

(2) 六価クロム (案)

	雌 11-18	12 週間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	着床数及び生存胎児数の減少 (2,000mg/L)、卵巣の比重量の 増加 (5,000mg/L)		2,000mg/L =6 (T: 2000)
①9	マウス Swiss 雌 15	20 日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	着床後の胚損失の増加、胎盤体 重、胎児体重の減少及び頭臀長 の短縮 (250ppm-)、着床数・ 生存胎児数の減少、吸収数・着 床前損失数の増加 (500ppm-)、 黄体数の減少 (750ppm)、児の 皮下出血斑数及び曲尾・短尾の 数の増加 (500ppm-)、骨化の 遅延 (250ppm-)		250 ppm =52 (T)
②0	マウス BALB/c	妊娠 1 日 から 19 日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	吸収胚及び着床後の損失数の 増加 (250ppm-)、着床前の損 失数の増加 (500ppm)、母動物 の体重増加抑制 (500ppm)、胎 児体重の減少、頭臀長の短縮 (250ppm-)		250 ppm =46 (T)
2 1	マウス Swiss 雌 10	交 配 前 20 日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	母：体重増加量の減少、吸収胚 の増加 (250ppm-)、黄体数の 減少、着床数の減少、着床前損 失数の増加 (500ppm-)、発情 周期の延長 (750ppm) 児：生存胎児数の減少、着床後 損失数の増加 (250ppm-)、骨 化遅延の増加 (500ppm-)、胸 部及び腹部の皮下出血斑、曲 尾・短尾の増加 (750ppm)		250 ppm =37 (T)
2 2	マウス Swiss 雌 10	妊娠 6 日 から 14 日間 飲水	$K_2Cr_2O_7$			
2 3	マウス BALB/c 雌 25	妊娠 12 日 から 授乳 20 日まで 飲水	$K_2Cr_2O_7$	出生児の雌：膈開口の遅延、妊 娠動物数・着床数及び生存胎児 数の減少		雌 1,000ppm =66 (T)
2 4	マウス Swiss アルビ ノ	妊娠 0 日 から 18 日まで 飲水	$Na_2Cr_2O_7$ ・ $2H_2O$	影響なし (10 mg/L)	10 mg/L =4.8 (A)	
			$K_2Cr_2O_7$	影響なし (10 mg/L)	10 mg/L =2.4 (A)	
2 5	マウス BALB/c	2 世代混 餌	$K_2Cr_2O_7$	F ₀ 、F ₁ 生殖への影響なし (平均 同腹児数、一腹あたりの生存児 数及び死亡数、性別比、出生児 体重、臓器比重量、精子数及び 精子運動能への影響、形態学的 異常の精子) F ₁ の雌：造血の変化	生殖 400ppm =36.7 (T)	造血 100 ppm =7.8 (T)
2 6	ラット Sprague -Dawley 雄 12-13	12 週間 飲水	$K_2Cr_2O_7$	体重減少、性行動及び攻撃行動 への影響		1,000ppm =42 (T)

(2) 六価クロム (案)

27	ラット Charles Foster 雄 7	90 日間 強制経 口	Na ₂ Cr ₂ O ₇	体重減少、体重増加量の抑制、 精巣絶対重量、ライディッヒ細胞 数、精細管の経、DNA 及び RNA 低下 (40-)、精巣タンパ ク減少 (20-)、精母細胞数の減 少 (40-)、コハク酸デヒドロゲ ナーゼの精巣内活性の低下 (40-)、精巣内コレステロール 濃度の上昇 (60)、パキテン精 巣内アスコルビン酸の変化 (20-)、3β-Δ ⁵ -ヒドロキシス テロイドデヒドロゲナーゼ及 び血清中テストステロン濃度 の減少 (20-)		20
28	ラット Drukre y 雌 10	3 ヶ月 飲水	K ₂ Cr ₂ O ₇	体重増加量の減少、受胎能の低 下、着床前及び着床後損失数の 増加、胎児体重の減少、胎児の 胸部及び腹部の皮下出血斑、血 液、胎盤、胎児中のクロム量増 加、骨化遅延の増加 (250ppm-)、吸収胚の増加、 一腹あたり胎児数の減少、黄体 数及び着床数の減少、胎盤重量 の低下、頭臀長の減少短縮 (500ppm)		250ppm = 45 (T)
29	ウサギ New Zealand	10 週間 経口	K ₂ Cr ₂ O ₇	血漿テストステロンの減少、精 子数の減少、死亡精子数の増 加、総可動精子数の減少		2.6 (T)
30	サル Macaca 雄 3	180 日間 飲水	K ₂ Cr ₂ O ₇	精巣上体の病理組織学的変化 (100ppm-)		100 ppm =2.1 (T)
31	サル Macaca 雄 3	180 日間 飲水	K ₂ Cr ₂ O ₇	精巣比重量の減少、ライディッ ヒ細胞の過形成、精子形成異常 等の病理組織学的変化		100 ppm =2.1 (T)
32	サル Macaca 雄 3	180 日間 飲水	K ₂ Cr ₂ O ₇	精巣上体の基底細胞の変化等 の病理組織学的変化		2.1 (T)
33	サル Macaca	180 日間 飲水	K ₂ Cr ₂ O ₇	精子数及び運動量の減少 (100ppm-)	50ppm= 1.1 (T)	100ppm= 2.1 (T)
免 3 4	ラット Fischer 344	3 週間 飲水	K ₂ CrO ₄	T-リンパ球及び B-リンパ球の 増殖性反応増加		16 (T)

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 生：生殖・発生毒性試験 免：免疫毒性試験

K₂Cr₂O₇：重クロム酸カリウム、Na₂Cr₂O₇·2H₂O：重クロム酸ナトリウム・二水和物、Na₂Cr₂O₇：
重クロム酸ナトリウム、K₂CrO₄：クロム酸カリウム、Na₂CrO₄：クロム酸ナトリウム

A：著者 W：WHO T：ATSDR 2008 E：U.S. EPA 無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
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
BUN	血液尿素窒素
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
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロムP 4 5 0
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
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
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
MCV	平均赤血球容積
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
SDH	コハク酸脱水素酵素
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	総白血球数

1 <参照>

- 2 1 Al-Hamood MH, Elbetieha A, Bataineh H. Sexual maturation and fertility of male and
3 female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium
4 compounds. *Reproduction, Fertility and Development*. 1998. 10:179-183.
- 5 1a Acharya S, Mehta K, Krishnan S, Rao CV. A subtoxic interactive toxicity study of
6 ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol* .2001;23(2);99-108.
- 7 2 Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Glinsmann WH.
8 Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and
9 correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *J Nutr* 1983; 113:276-281.
- 10 2a Aruldas MM, Subramanian S, Sekhar P, et al. 2004. Microcanalization in the epididymis to
11 overcome ductal obstruction caused by chronic exposure to chromium -- a study in the mature
12 bonnet monkey (*Macaca radiata* Geoffroy).128:127-137.
- 13
- 14 2b Aruldas MM, Subramanian S, Sekhar P, et al. 2005. Chronic chromium exposure-induced
15 changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative stress: Study in a non-human
16 primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Hum Reprod* 20(10):2801-2813.
- 17
- 18 2c Aruldas MM, Subramanian S, Sekhar P, et al. 2006. In vivo spermatotoxic effect of chromium
19 as reflected in the epididymal epithelial principal cells, basal cells, and intraepithelial
20 macrophages of a nonhuman primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Fertil Steril* 86(Suppl
21 3):1097-1105.
- 22
- 23 3 ATSDR; Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human
24 Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
25 2000.
- 26 3a ATSDR; Draft Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and
27 Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease
28 Registry. 2008.
- 29 4 Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha A, Bani Hani I. Effect of long-term ingestion of
30 chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. *Drug*
31 *Chem Toxicol* 1997. 20(3):133- 149.
- 32 5 Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, Reichert J. Carcinogenic substances in
33 water and soil. XXII. Mouse drinking study with 3,4-benzopyrene and potassium
34 chromate. *Arch Hyg* 1968; 152:45-53.
- 35 6 Casey, CE; Hembridge, KM. Chromium in human milk from American mothers. *Br J*
36 *Nutr* 1984;52:73-77.
- 37 7 Chowdhury AR, Mitra C. Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium
38 treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 1995;33:480-484.
- 39 8 Clochesy JM. Chromium ingestion: A case report. *J Emerg Nurs* 1984;10:281-282.
- 40 9 Danielsson, BR; Hassoun, E; Dencker, L. Embryotoxicity of chromium: distribution in
41 pregnant mice and effects on embryonic cells in vitro. *Arch Toxicol* 1982;51:233-245.
- 42 10 Debetto, P; Luciani, S. Toxic effect of chromium on cellular metabolism. *Sci Total*
43 *Environ* 1988;71:365-377.
- 44 11 DeFlora S, Badolati GS, Serra D, Picciotto A, Magnolia MR, Savarino V. Circadian
45 reduction of chromium in the gastric environment. *Mutat Res* 1987; 192:169-174.
- 46 11a De Flora S, Ilcheva M, Balansky RM. Oral chromium(VI) does not affect the frequency of

- 1 micronuclei in hematopoietic cells of adult mice and of transplacentally exposed fetuses. *Mutat*
2 *Res* 2006;610:38-47
3
- 4 12 Diaz-Mayans J, Laborda R, Nunez A. Hexavalent chromium effects on motor activity
5 and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comp Biochem Physiol*
6 1986;83C(1):191-195.
- 7 13 Donaldson, RM; Barreras, RF. Intestinal absorption of trace quantities of chromium.
8 1996;*J Lab Clin Med* 68:484-493.
- 9 14 Elbetieha A, Al-Hamood MH. Long-term exposure of male and female mice to trivalent
10 and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology* 1997;116:39-47.
- 11 15 Ellis EN, Brouhard BH, Lynch RE, Dawson EB, Tisdell R, Nichols MM et al. Effects of
12 haemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*
13 1982;19(3):249-258.
- 14 16 Fristedt B, Lindqvist B, Schutz A, Ovrum P. Survival in a case of acute oral chromic
15 acid poisoning with acute renal failure treated by haemodialysis. *Acta Med Scand*
16 1965;177:153-159.
- 17 17 Gad SC, Powers WJ, Dunn BJ, Hoffman GM, Siino KM, Walsh RD. Acute toxicity of
18 four chromate salts. In: Serrone DM, ed. *Chromium symposium 1986: An update.*
19 Pittsburgh, PA.: Industrial Health Foundation inc., 43-58.
- 20 18 Goldman M, Karotkin RH. Acute potassium bichromate poisoning. *Am J Med Sci*
21 1935;189:400-403.
- 22 19 Gray SJ, Sterling K. The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive
23 chromium. *J Clin Invest* 1950;29:1604-1613.
- 24 20 IARC (International Agency for Research on Cancer). 1989. IARC Monographs on the
25 Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding: Volume
26 49, 5-13 June 1989, IARC, Lyons, France. 1990.
- 27 21 Iserson KV, Banner W, Froede RC, Derrick MR. Failure of dialysis therapy in
28 potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1983; 1:143-149.
- 29 22 Ivankovic S, Preussmann R. Absence of toxic and carcinogenic effects after
30 administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term
31 feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 1975;13:347-351.
- 32 23 Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. Embryo- and fetotoxicity of chromium in
33 pregestationally exposed mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996a;57:327-334.
- 34 24 Junaid M, Murthy RC, Saxena DK. Embryotoxicity of orally administered chromium in
35 mice: Exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 1996b;84:143-148.
- 36 25 Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Chromium induced teratogenicity in female rat.
37 *Toxicol Lett* 1996;89:207-213.
- 38 26 Kanojia RK, Junaid M, Murthy RC. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: A
39 longterm study. *Toxicol Lett* 1998;95:165-172.
- 40 27 Kaufman DB, DiNicola W, McIntosh R. Acute potassium dichromate poisoning: Treated
41 by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child* 1970;119:374-376.
- 42 28 Kumar A, Rana SVS. Lipid accumulation in chromium-poisoned rats. *Int J Tissue*
43 *React* 1982;4(4):291-295.
- 44 29 Kumar A, Rana SVS, Prakash R. Dysenzymuria induced by hexavalent chromium. *Int*
45 *J Tissue React* 1985; 7(4):333-338.

- 1 30 MacKenzie RD, Byerrum RU, Decker CF, Hoppert CA, Lingham RF. Chronic toxicity
2 studies: II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats.
3 Arch Ind Health 1958;18:232-234.
- 4 31 Mertz, W. Chromium occurrence and function in biological systems. Physiol Rev
5 1969;49:163-239.
- 6 32 Murthy RC, Junaid M, Saxena DK. Ovarian dysfunction in mice following chromium
7 (VI) exposure. Toxicol Lett 1996;89:147-154.
- 8 33 National Toxicology Program (NTP). Final report. Potassium dichromate (hexavalent):
9 The effects of potassium dichromate on Sprague-Dawley rats when administered in the
10 diet. December 13, 1996b.
- 11 34 National Toxicology Program (NTP). Final report. Potassium dichromate (hexavalent):
12 the effects of potassium dichromate in BALB/c mice when administered in the diet.
13 November 27, 1996a.
- 14 35 National Toxicology Program (NTP). Final report. Potassium dichromate (hexavalent):
15 reproductive assessment by continuous breeding when administered to BALB/c mice in
16 the diet. February 18, 1997.
- 17 35a National Toxicology Program (NTP). Final report on the reproductive toxicity of
18 potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice.
19 National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program.
20 PB97144919. 1997
21
- 22 35b National Toxicology Program (NTP). technical report on the toxicity studies of sodium
23 dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered in drinking water to male and female
24 F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and *am3-C57BL/6* mice. Washington, DC:
25 National Toxicology Program. Toxicity Repo 2007
26
- 27 35c National Toxicology Program (NTP). technical report on the toxicology and
28 carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in
29 F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Washington DC: National
30 Toxicology Program. NTP TR 546. http://ntp.niehs.nih.gov/files/546_web_FINAL.pdf.
31 August 13, 2008. 2008a
32
- 33 36 O'Flaherty EJ. A physiologically-based model of chromium kinetics in the rat. Toxicol
34 Appl Pharmacol 1996;138:54-64.
- 35 37 Petrilli FL, DeFlora S. Metabolic deactivation of hexavalent chromium mutagenicity.
36 Mutat Res 1987a;54:139-147.
- 37 37a Quinteros FA, Poliandri AH, Machiavelli LI, Cabilla JP, Duvilanski BH.. *In vivo* and *in*
38 *vitro* effects of chromium VI on anterior pituitary hormone release and cell viability.
39 Toxicol Appl Pharmacol. 2007 Jan 1;218(1):79-87. Epub 2006 Oct 27.
40
- 41 37b Rafael AI, Almeida A, Santos P, Parreira I, Madeira VM, Alves R et al. A role for
42 transforming growth factor-beta apoptotic signaling pathway in liver injury
43 induced by ingestion of water contaminated with high levels of Cr(VI). Toxicol Appl
44 Pharmacol 2007;224:163-173.
- 45 38 Reichelderfer TE. Accidental death of an infant caused by ingestion of ammonium
46 dichromate. South Med J 1968;61:96-97.
- 47 39 Saryan LA, Reedy M. Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. J
48 Anal Toxicol 1988;12:162-164.

- 1 40 Sharma BK, Singhal PC, Chugh KS. Intravascular haemolysis and acute renal failure
2 following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 1978;54:414-415.
- 3 41 Shubochkin LN, Pokhodzie YI. Toxic properties of strontium chromate. *Gig Sanit*
4 1980;45:76-77.
- 5 42 Snyder CA, Valle CD. Immune function assays as indicators of chromate exposure.
6 *Environ Health Perspect* 1991;92: 83-86.
- 7 42a Subramanian S, Rajendiran G, Sekhar P, Gowric C, Govindarajulu P, Aruldas MM.
8 Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet monkeys (*Macaca radiata* Geoffrey).
9 Reversible oxidative stress in the semen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;215:237-249.
- 10 43 Sugiyama, M. Role of physiological antioxidants in chromium (VI)-induced cellular
11 injury. *Free Rad Biol Med* 1992; 12:397-407.
- 12 44 Suzuki, Y; Fukuda, K. Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and
13 glutathione with special reference to the rat lung. *Arch Toxicol* 1990;64:169-176.
- 14 45 Trivedi B, Saxena DK, Murthy RC, Chandar SV. Embryotoxicity and fetotoxicity of
15 orally administered hexavalent chromium in mice. *Reprod Toxicol* 1989;3:275-278.
- 16 46 U.S. EPA. Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-29-9). In
17 Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)
18 August 1998 U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.1998a
- 19 47 U.S.EPA.Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI) (CASRN
20 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD); Carcinogenicity
21 assessment for lifetime exposure: Last Revised 09/03/1998. 1998b
- 22 48 Visek WJ, Whitney IB, Kuhn USG III, Comar CL. Metabolism of CR-51 by animals as
23 influenced by chemical state. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 84:610-615.
- 24 49 Weber H. Long-term study of the distribution of soluble chromate-51 in the rat after a
25 single intratracheal administration. *J Toxicol Environ Health* 1983;11:749-764.
- 26 50 WHO Guidelines for Drinking-water Quality. SECOND EDITION. Volume 2. Health
27 criteria and other supporting information. World Health Organization. 1996
- 28 51 WHO Guidelines for Drinking-water Quality. THIRD EDITION. Volume 1
29 Recommendations. World Health Organization. 2004
- 30 52 Wiegand, HJ; Ottenwalder, H; Bolt, HM. Fast uptake kinetics *in vitro* of ⁵¹Cr(VI) by
31 red blood cells of man and rat. *Arch Toxicol* 1985;57:31-34.
- 32 53 Zahid ZR, Al-Hakkak ZS, Kadhim AHH, Elias EA, AL-Jumaily IS. Comparative effects
33 of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicol*
34 *Environ Chem* 1990;25:131-136.
- 35 54 Zhang J, Li S.Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent
36 chromium in water. *J Occ Env Med* 1997;39(4):315-319.
- 37 55 Zhang J, Li X. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Journal of Chinese*
38 *Prev Med* 1987;21: 262-264.
- 39 56 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
40 環境水道部会、水質管理専門委員会 2003.
- 41 57 日本水道協会：水道統計 平成 19 年度版 2009