

(案)

清涼飲料水評価書

六価クロム

【事務局より】

※平成21年清涼飲料水部会第5回資料において参照している文献以外の参照文献について、調査事業にて収集した文献は下線、その他の文献（先生方よりご紹介いただいた文献、インターネット等で収集した文献等）は網掛けを付した形で文献名を示しております。

2018年6-4月

食品安全委員会

六価クロムワーキンググループ

目 次

頁

○審議の経緯.....	5
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿.....	6
○食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿.....	6
○要 約.....	7
I. 評価要請の経緯.....	9
II. 食品健康影響評価.....	9
1. 体内動態.....	9
2. 実験動物等における影響.....	12
3. 発がんメカニズム.....	13
4. ヒトにおける影響.....	16
5. 一日摂取量の推計.....	18
6. 用量反応評価.....	21
7. 評価値の算出.....	21
8. まとめ.....	21

1	＜別添＞	22
2	I. 評価対象物質の概要	23
3	1. 起源・用途	23
4	2. 名称等	23
5	3. 物理化学的性状	24
6	4. 現行規制等	29
7	（1）国内	29
8	（2）国際機関等	29
9	5. 分析方法	30
10	（1）ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法	30
11	（2）誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）	30
12	（3）誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）	31
13	（4）原子吸光光度分析法（AAS）	31
14	（5）イオンクロマトグラフ法（IC）	32
15	6. 製造及び輸出入量	34
16	7. 環境中の分布・動態	34
17	（1）水域・底質・地下水	34
18	（2）大気	35
19	（3）土壌	35
20	8. 水道水浄化処理による生成	36
21		
22	II. ばく露状況	37
23	1. 飲料水からのばく露	37
24	（1）水道水における検出状況（六価クロム、及び三価クロム又は総クロム）	37
25		37
26	（2）水道水における検出状況（総クロム）	38
27	（3）ミネラルウォーター類における検出状況（六価クロム）	39
28	（4）ミネラルウォーター類における検出状況（総クロム）	40
29	（5）摂水量調査	40
30	2. 食品からのばく露	41
31	（1）食品からのばく露（六価クロム）	41
32	（2）食品からのばく露（総クロム）	42
33	3. 環境等からのばく露	42
34	（1）大気	42
35	（2）水域・土壌	43
36	（3）喫煙	43

1	(4) 職業上のばく露	43
2		
3	Ⅲ. 安全性に係る知見の概要	44
4	1. 体内動態	44
5	(1) 吸収	44
6	(2) 分布	49
7	(3) 代謝	52
8	(4) 排泄	53
9	(5) PBPK モデル	53
10	2. 実験動物等における影響	56
11	(1) 急性毒性	56
12	(2) 亜急性毒性	57
13	(3) 慢性毒性及び発がん性	63
14	(4) 生殖・発生毒性	69
15	(5) 免疫毒性試験	82
16	(6) 遺伝毒性試験	82
17	(7) 発がんメカニズム	99
18	3. ヒトにおける影響	111
19	(1) 栄養学的役割	111
20	(2) 経口ばく露（事故的なばく露）	111
21	(3) 経口ばく露（一般集団における疫学調査）	114
22	(4) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）	122
23		
24	Ⅳ. 国際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見	131
25	1. 国際機関等の評価	131
26	(1) 世界保健機関（WHO）	131
27	(2) 国際がん研究機関（IARC）	132
28	(3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）	132
29	(4) 米国環境保護庁（EPA）／統合リスク情報システム（IRIS）	132
30	(5) 米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）	133
31	(6) 欧州食品安全機関（EFSA）	133
32	(7) 厚生労働省	134
33	2. 健康影響に基づく指標値を算出した知見	135
34	(1) 動物実験（NTP（2008））を用いた知見	135
35	(2) 疫学研究（職業ばく露（吸入））を用いた知見	137
36		

1	<別紙：略称>.....	139
2	<参照>.....	142
3		
4		

1 <審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中の六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年8月17日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2018年3月8日	第2回六価クロムワーキンググループ
2018年4月25日	第3回六価クロムワーキンググループ
<u>2018年6月13日</u>	<u>第4回六価クロムワーキンググループ</u>

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*1）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄*2
見上 彪	本間清一	本間清一

5

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*3）	熊谷 進（委員長代理*4）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

6

7

8

9

10

11

12

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2017 年 1 月 7 日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

*1 : 2007 年 2 月 1 日から

*2 : 2007 年 4 月 1 日から

*3 : 2009 年 7 月 9 日から

*4 : 2011 年 1 月 13 日から

< 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿 >

(2007 年 10 月 1 日から)

千葉百子 (座長)

安藤正典	長谷川隆一
圓藤陽子	広瀬明彦
太田敏博	前川昭彦
渋谷 淳	

< 食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿 >

(2017 年 6 月 1 日から)

長谷川隆一 (座長)

田中亮太 (座長代理)

龜山 浩	齋藤嘉朗	増村健一
浅見真理	渋谷 淳	松井 徹
圓藤陽子	高橋 智	村山典恵
太田 茂	広瀬明彦	吉田宗弘

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、六価クロムの食品健康影響評価を行った。

国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、生殖・発生毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

経口ばく露された六価クロムは主に胃液によって、またわずかではあるが唾液によって、三価クロムに還元される。還元されなかった六価クロムは消化管から吸収されるが、その吸収率は低い。吸収された六価クロムはほぼ全ての組織に分布し、主に尿中から排泄される。

実験動物等において、非発がん影響については、げっ歯類を用いた試験において、十二指腸のびまん性上皮過形成や貧血等がみられている。発がん影響については、げっ歯類を用いた飲水投与試験において、マウスでは小腸で、ラットでは口腔粘膜及び舌で発がん頻度の有意な増加がみられていることから、六価クロムは発がん物質であると考えられた。遺伝毒性については、*in vitro* 試験及び飲水投与以外の *in vivo* 試験の多くで陽性を示したことから、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与条件での遺伝毒性は十分に明らかではない。

飲水投与試験において最も低用量でみられたマウスの小腸腫瘍の発がんメカニズムについては、高濃度の六価クロムに長期間ばく露されることで、六価クロムが小腸上皮細胞に持続的に損傷を与え、陰窩での過形成が起こり、その結果腫瘍形成が促進されるものと考えられた。また、トランスジェニック動物（マウス及びラット）を用いた研究において発がん標的組織における遺伝子突然変異の増加が認められていないこと等から、六価クロムの飲水投与試験において認められた腫瘍発生は、遺伝毒性によるものとは考え難いと判断した。

ヒトにおいて、一般集団を対象とした非職業性ばく露の疫学研究については、ばく露量とがん発生率との関連に一貫した傾向はみられておらず、職業性ばく露の疫学研究については、肺癌等の影響がみられているが、経口からのばく露量のみを推定することが困難である。よって、一般集団を対象とした疫学研究及び職業性ばく露に関する研究の結果を用いて六価クロムの定量評価を行うことは困難であると判断した。

以上のことから、六価クロムの飲料水からのばく露に係る評価においては、動物実験の結果を用いて耐容一日摂取量（TDI）を設定することが可能であると判断した。

TDI 設定について、NTP (2008) の 2 年間飲水投与試験にベンチマークドーズ (BMD) 法を適用して検討した結果、雄マウスの十二指腸びまん性過形成で最も低い BMD_{10} 及び $BMDL_{10}$ が算出された。本結果及び飲水ばく露における六価クロムの発がんメカニズムの考察から、マウスにみられた小腸のびまん性上皮過形成は小腸腫瘍の前がん病変であると考えられたため、非発がん影響と発がん影響を分けずに評価することとした。

以上から、六価クロムの TDI は、2 年間飲水投与試験で認められた雄マウスの十二指腸びまん性上皮過形成に基づき算出した $BMDL_{10}$ 値 0.11 mg/kg 体重/日 を基準点とし、不確実係数 100 を適用して、 $1.1 \text{ }\mu\text{g/kg 体重/日}$ とした。

食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるため、ミネラルウォーター及び水道水を六価クロムの摂取源と仮定し、日本人における六価クロムの一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりでは約 $0.04 \text{ }\mu\text{g/kg 体重/日}$ 、高摂取量の見積もりでは $0.290 \text{ }\mu\text{g/kg 体重/日}$ であった。これらの値はいずれも TDI $1.1 \text{ }\mu\text{g/kg 体重/日}$ よりも低かったことから、現状のミネラルウォーター及び水道水の検出レベルにおいては健康影響が生じるリスクは低いと考えられる。

I. 評価要請の経緯

2003年7月1日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規定に基づき、清涼飲料水の規格基準を改正することについて、厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。

六価クロムについては、2009年8月17日の第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会において調査審議が行われたが、知見が不十分であることから継続審議することとされた。

2015年9月29日の第578回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、これまで化学物質・汚染物質専門調査会が所掌してきた評価対象物質の調査審議については、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置して調査審議を行うこととされた。

このため、2017年6月1日、食品安全委員会に「六価クロムワーキンググループ」が設置され、食品安全委員会における食品安全確保総合調査等により2009年度以降に新たに収集した知見を踏まえ、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

II. 食品健康影響評価

クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰やガス中に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロムが最も安定した形態であるが、六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人為的な要因によって発生する。

六価クロムについて、国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、神経毒性、生殖・発生毒性、発達神経毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

なお、評価にあたり参照した知見を＜別添＞に示す。

1. 体内動態（＜別添＞Ⅲ. 1. 体内動態 参照）

経口ばく露され摂取した六価クロムは、三価クロムよりも多く消化管から吸収されるが、その吸収率は低い。尿中クロム排泄量から推測した吸収率は、ヒトでは六価クロム経口摂取量の1～6.9%、ラットでは六価クロム経口摂取量の2%と報告されている。経口ばく露されたクロムは主に糞便として排泄される。経口

ばく露された六価クロムは主に胃液によって、またわずかではあるが唾液によ
って、三価クロムに還元される。六価クロムの腸管からの吸収は胃液の関与によ
って抑制される。と報告されており、また、胃液の還元能は pH が低めの空腹時
(低 pH) よりも、pH が高めの食後 (高 pH) の方が胃液の還元能が高く、六価
クロムは空腹時の方が消化管からより吸収される。吸収されたクロムは、主に尿
中に排泄され、重クロム酸カリウム(VI)のを経口ばく露時投与した場合のクロム
排泄の半減期はヒトでは約 40 時間と推定される。髪や爪からはほとんどあまり
排泄されないとされている。

【松井先生コメント】

要約「経口ばく露された六価クロムは主に胃液によって三価クロムに還元される。」に
ついて、

1. 体内動態 (1) 吸収

唾液の還元能については、0.7~2.1 mg Cr(VI)/日と推定

胃液の還元能については、空腹時で 8.3~21 mg Cr(VI)/日、摂食時で 84~88 mg Cr(VI)/
日以上推定となっていますので、この表現は正しいです。

しかし、

3. 発がんメカニズム (<別添>Ⅲ. 2. (7) 発がんメカニズム参照)

「ヒトがばく露される飲料水中の濃度では、唾液により六価クロムは三価クロムに還元
され则认为ることから、ヒトでは口腔腫瘍は起こりにくいことが考えられる」と記
されており、唾液による還元は無視できないと思います。

したがって、「わずかではあるが唾液でも、」を加えても良いでしょう。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

六価クロムは容易に細胞膜を通過し、吸収された後にはほぼ全ての組織に分布
する。特に、腎臓、肝臓及び骨中に組織中クロム濃度は比較的高い高濃度に存在
する。六価クロムは動物試験において経胎盤移行が認められている。

【松井先生コメント】

1. 体内動態 (<別添>Ⅲ. 1. 体内動態参照)

「六価クロムは容易に細胞膜を通過し、吸収された後にはほぼ全ての組織に分布する。特
に、腎臓、肝臓及び骨に組織中クロム濃度が高濃度に存在する。」

「高濃度」は気になります。これは比較の問題であり、誤解される可能性があるかもし

れません。In humans and rodents, absorbed chromium (VI) is distributed in nearly all tissues, with the highest concentrations found in the kidney, liver, and bone.

「特に、腎臓、肝臓及び骨中クロム濃度は比較的高い。」が良いかもしれません。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通して細胞膜を通過に侵入し、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロム、三価クロムに還元される。三価クロムの膜透過性は低く弱く、細胞膜を通過することができないため、三価クロムは細胞内に捕捉される。

血中では、六価クロムは赤血球内に取り込まれ、還元され、タンパク質と結合する。

なお、PBPK モデルを用いた予測では、胃から小腸への六価クロムの移行について、低用量ばく露時にはではヒト及びラットよりもマウスの方がヒト及びラットよりも還元されずに六価クロムのまま移行する割合が高く、高用量ばく露時にはではヒト及びマウスの方がよりもラットよりもの方が移行する割合が高い。低く、マウスとヒト間でにおいて移行する割合の差は大きくなかったことから、胃から小腸への六価クロムの移行に種差があることが報告されている。しかし、本モデルは、動物種の違いによる六価クロムの小腸からの取り込み等についての検討が不十分であると考えられた。

【事務局より】

前回の、4月25日のワーキンググループでのご指摘を踏まえ、PBPK モデルを評価に用いない理由について追記いたしました。「資料2. ①適格な毒性試験の選択」にも記載しております。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

PBPK モデルでは小腸細胞に対する六価クロムばく露量を算出することは可能です。もし、六価クロムが消化管の頂端膜に作用するなら、PBPK モデルは使えると思います。しかし、六価クロムが消化管の頂端膜へ作用することによって組織を損傷させるとする知見はないですので、六価クロムが上皮細胞に取り込まれることが組織損傷の前提であると考えられます。したがって、これでよいと思います。

【村山先生コメント】

PBPK モデルが適切でない旨の説明については、これでよろしいかと思います。
化学物質の毒性評価では、曝露量と毒性の発現についての報告はありますが、その時点での血漿中の化合物濃度についてはなかなかデータがありません。研究室内でも化学物質の毒性評価について PBPK モデル構築を行う機会があり、血漿中濃度データが載っている文献情報が少ないことが悩みの種です。

更に吸収される割合についても、詳細が不明であるため今回の説明のように不確実な値で PBPK モデルを用いると毒性評価を行うのは難しいと考えます。

【齋藤先生コメント】

PBPK の表記に関しましては、現行のままでよいと思います。

2. 実験動物等における影響（＜別添＞Ⅲ. 2. 実験動物等における影響 参照）

六価クロムについては、各種試験成績から、消化管への影響（びまん性上皮過形成、小腸及び口腔での発がん）、貧血、高用量での着床数の減少等が認められている。遺伝毒性は多くの試験で陽性であった。

六価クロムの急性毒性については、種々の六価クロム化合物を経口投与した試験において、LD₅₀ はラットで 13～811 mg Cr(VI)/kg 体重であった。

反復投与毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、十二指腸のびまん性上皮過形成、十二指腸や腸間膜リンパ節等での組織球浸潤、肝臓の炎症や脾臓の腺房細胞質変性、貧血等の影響が認められた。十二指腸や腸間膜リンパ節等でみられた組織球浸潤、肝臓の炎症や脾臓の腺房細胞質変性等の所見は、軽微な影響であり、毒性学的意義が不明と考えられた。また、貧血等の血液学的な影響は、投与開始 22 日目が最大で、12 か月目には影響が軽微であった。

【事務局より】

BMD 算出の対象についてご相談した際に先生方からいただいたコメント（資料 2 参照）を踏まえ、BMD 算出の対象としない所見について追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

生殖・発生毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、着床数や生存胎児数の減少、児動物の骨化遅延等の影響が認められたが、これらの所見は高用量のみでみられていた。また、低用量でみられた所見はあるが、単用量の

試験や生殖・発生毒性の評価に用いるのは適切ではない試験でみられた所見であった。

【事務局より】

前回の、4月25日のワーキンググループでのご指摘を踏まえ、生殖・発生毒性試験を評価に用いない理由について追記いたしました。「資料2. ①適格な毒性試験の選択」にも記載しております。ご確認をお願いいたします。

発がん性については、飲水投与試験において、マウスではを用いた飲水投与試験において、小腸で発がん頻度の有意な増加がみられており、ラットではを用いた飲水投与試験において、口腔粘膜及び舌で、発がん頻度の有意な増加がみられている。これらの結果から、六価クロムは発がん物質であると考えられた。

生殖・発生毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、着床数や生存胎児数の減少、児動物の骨化遅延等の影響が認められた。

遺伝毒性については、*in vitro*の試験系では、細菌を用いた復帰突然変異試験を含め多くの試験において陽性を示した。*In vivo*の試験系では、職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性及び陰性であった。マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であったが、強制経口投与したDNA損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等は陽性を示した。これらの結果から、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与条件での遺伝毒性は十分に明らかではない。

【長谷川先生コメント】

「遺伝毒性を有すると考えられた」で終わるのではなく、飲水投与した小核試験ではほぼ陰性であることを踏まえた内容を追記したほうがよいのではないかと。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、追記いたしました。

3. 発がんメカニズム（＜別添＞Ⅲ. 2.（7）発がんメカニズム 参照）

六価クロムの発がんメカニズムについては、DNAに直接的／間接的に作用する遺伝毒性メカニズムと、遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムが報告されている。非遺伝毒性メカニズムについては、メカニズムの解明試験が行われている知見が報告されている。

1
2 遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムとして、Thompson ら (2013)
3 は、NTP (2008) の飲水投与による発がん性試験において最も低用量でみられ
4 たマウスの小腸腫瘍について、メカニズム解明試験等の結果を踏まえ、1) 小腸
5 管腔からの六価クロムの吸収、2) 絨毛に対する細胞毒性、3) 陰窩での再生性
6 (regenerative) の過形成、4) 陰窩幹細胞の増殖による変異細胞のクローン性
7 増殖から腫瘍発生、という 4 つの事象から、非変異原性作用機序 (MOA) に
8 っける発生すると考察えられるとしている。

9 本ワーキンググループとしては、Thompson ら (2013) が提唱された発
10 がんメカニズム及び新たに報告された知見等も踏まえ、飲水投与における六価
11 クロムの発がんメカニズムについて以下のように考察した。

12 13 1) 小腸管腔からの六価クロムの吸収

14 六価クロムは主に胃液によって三価クロムに還元されるが、その還元能は
15 胃の状態 (pH や、還元剤、及び胃の内容物等) に依存する。

16 NTP (2008) の研究において、組織損傷と腫瘍発生の多くが十二指腸で増
17 加し、空腸でも僅かにみられたが、回腸及び大腸では増加しなかったことか
18 ら、六価クロムが胃液による還元を逃れ小腸まで到達したことが考えられる。

19 20 2) 小腸絨毛上皮細胞の損傷、及び、3) 陰窩での再生性の過形成の増加

21 マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を 90 日間飲水投与した試験
22 (Thompson et al. 2011) において、十二指腸の絨毛に対する細胞毒性 (細
23 胞質空胞化) が、絨毛の萎縮及び陰窩の過形成よりも低用量で起こっていた
24 ことから、六価クロムが絨毛に損傷を与え、損傷した小腸粘膜を修復/置換
25 するために、陰窩での再生性の過形成を引き起こすというメカニズムが考え
26 られる。このメカニズムは、小腸における腫瘍発生メカニズムの解明を目的
27 として、この試験に付随して実施された以下の知見からも裏付けられると考
28 えられる。

29 ①マウスでの飲水投与による高濃度の六価クロムばく露において、陰窩に
30 異常核がみられなかった一方で、絨毛では用量依存的な発生がみられた
31 (O'Brien et al. 2013)。これは、六価クロムは絨毛に対する細胞毒性
32 を有するが、陰窩に対しては直接的な遺伝毒性又は細胞毒性はないこと
33 を示唆している。

34 ②六価クロムはマウスの小腸での還元型グルタチオン (GSH) と酸化型グ
35 ルタチオン (GSSG) の比 (GSH/GSSG 比) を時間及び用量依存的に低
36 下させたが、DNA 酸化損傷の指標となる 8-ヒドロキシデオキシグアノ

シン (8-OHdG) の増加はみられなかった (Thompson et al. 2011)。一方で、小腸上皮の遺伝子発現変動解析において、酸化ストレス応答遺伝子発現の上昇がみられた (Kopeck et al. 2012a, 2012b)。これらは、酸化的 DNA 損傷が検出されていなくても、絨毛での酸化ストレスが低濃度ばく露から起こっていることを示唆している。

③クロム濃度は陰窩部分より絨毛で高く、DNA 損傷は陰窩部分ではみられず絨毛のみでみられたが、絨毛に形質転換を示す異常巢はみられなかった (Thompson et al. 2015a, 2015b)。これらは、慢性的な高濃度の六価クロムばく露においても、陰窩にクロムは到達せず、陰窩幹細胞においてクロムは DNA に作用しなかったことを示唆している。

④絨毛において用量依存的に小核がみられた (O'Brien et al. 2013) ことは、絨毛に対する細胞毒性には用量依存性があると考えられ、絨毛への細胞毒性が原因で、陰窩で細胞増殖反応が起こることを示唆している。一方、陰窩において小核がみられなかった (O'Brien et al. 2013, Thompson et al. 2015b) ことは、陰窩の細胞増殖反応が陰窩幹細胞への直接的な損傷によるものではない可能性があることを示唆している。

4) 陰窩における活発な細胞増殖による腫瘍発生頻度の増加

十二指腸上皮粘膜に六価クロムの投与に関連した K-Ras コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかった (O'Brien et al. 2013) ことは、2 年間試験 (NTP 2008) において早期腫瘍腫瘍発生の早期化、転移及び死亡率上昇がみられなかったこと、90 日間試験 (Thompson et al. 2011) において前がん病変 (限局性の過形成) や腫瘍性病変がみられなかったこと、陰窩で細胞遺伝学的な損傷がみられなかった (O'Brien et al. 2013) ことと一致している。また、六価クロムによって誘発された十二指腸の遺伝子発現パターンは、変異原性肝発がん性物質よりも非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似していた (Thompson et al. 2012a)。このことから、遺伝毒性の関与は示唆されず、陰窩で生じた過形成によって腫瘍形成が促進されるものと考えられた。

以上のことから、高濃度の六価クロムに長期間ばく露されることで、陰窩での過形成が生じ、自然発生性の腫瘍形成を促進すると考えられる。

また、NTP (2008) で小腸腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム(VI)を雄 *gpt delta* マウス (C57BL/6) に 28 及び 90 日間飲水投与した結果、小腸の *gpt* 遺伝子突然変異体頻度の増加は認められなかった (青木 2014)。さらに、NTP (2008) で口腔腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を雄 Big Blue® TgF344 ラットに 28 日間飲水投与した結果、口腔組織及び十二

1 指腸の *cII* 遺伝子突然変異頻度の増加も認められなかった (Thompson et al.
2 2015c、2017b)。

3
4 従って、NTP (2008) の飲水投与による発がん性試験においてマウスに認め
5 られた小腸腫瘍の発生メカニズムは、高濃度の六価クロムに長期間ばく露され
6 ることで、六価クロムが小腸上皮細胞に持続的に損傷を与えた結果、陰窩での過
7 形成が起こり、その結果自然発生性の腫瘍形成が促進されることによるものと
8 考えられる。

9
10 また、NTP (2008) 同試験においてラットに認められた口腔腫瘍の発生メカ
11 ニズムは不明であるが、疫学研究において六価クロムと口腔腫瘍との関連を示
12 すした報告がないこと、はなく、また、ラットで口腔腫瘍がみられた用量 (雄 5.9
13 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日) は六価クロムの一日推定摂
14 取量 (高摂取量の見積もりで 0.290 µg Cr(VI)/kg 体重/日) に比べてはるかに高
15 く、ヒトがばく露される飲料水中の濃度では、唾液により六価クロムは三価クロ
16 ムに還元されると考えられることから、ヒトでは口腔腫瘍は起こりにくいこと
17 が考えられる。さらに、NTP (2008) でラットに口腔腫瘍がみられた用量の重
18 クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を雄 Big Blue® TgF344 ラットに 28 日間飲水
19 投与した結果、口腔組織及び十二指腸の *cII* 遺伝子突然変異頻度の増加もが増村
20 先生修正認められなかった (Thompson et al. 2015c、2017b) こと、トランス
21 ジェニックラット遺伝子突然変異試験において、発がん標的組織である口腔で
22 の結果が陰性であったことから、発がんに遺伝毒性が関与しているとは考えに
23 くい。

24
25 これらを総合的に判断した結果、六価クロムは、*in vitro* で細菌を用いた遺伝
26 子突然変異試験を含む多くの試験で陽性を示し、*in vivo* で非経口投与の試験系
27 を中心に遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等で陽性を示すことか
28 ら遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与による発がん性試験において認
29 められた腫瘍発生は、トランスジェニック動物 (マウス及びラット) を用いた研
30 究において発がん標的組織における遺伝子突然変異の増加が認められていない
31 こと等から、遺伝毒性によるものとは考え難いと判断した。

32 33 34 4-3. ヒトにおける影響 (＜別添＞Ⅲ. 3. ヒトにおける影響 参照)

35 ヒトにおいて、一般集団を対象とした非職業性ばく露及び職業性ばく露を対
36 象とした、六価クロムとがんやその他の影響指標との関連が調査されている。

1 がんの発生率との関連について、一般集団を対象とした調査において、クロム
2 鉄合金工場周辺で六価クロムに汚染された地域の住民に肺癌胃癌や胃癌肺癌等
3 による死亡率が有意に上昇したとする報告があるが、関連はなかったとしてい
4 る報告もあり一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露においては、肺癌と
5 の関連は明白であり、胃腸でのがんとの関連を示す報告もある。

6 その他の影響について、六価クロムに汚染された飲料水の摂取と胃腸や皮膚
7 への自覚症状及び血液機能の異常に関連があるとする報告がある。また、職業性
8 ばく露と喘息との関連が報告されている。

9 妊婦への明らかな影響はみられなかった。

11 一般集団を対象とした非職業性の疫学研究については、高濃度の六価クロム
12 に汚染された地域で肺癌や胃癌等がみられている報告があるが、ばく露量を推
13 定するための定量データが不足していることから、定量評価を行うことは困難
14 である。また、低濃度の六価クロムに汚染された地域の住民に原発性肝臓癌や肺
15 癌等による死亡率が有意に上昇したとする報告があるが、六価クロム濃度の測
16 定時期が限定的であり、長期的なばく露濃度が不明なこと、疾病分類が不確かで
17 あり、死因の信頼性がないこと等から、定量評価に用いることは困難である。

18 職業性ばく露の疫学研究については、定量評価を行うには以下のような問題
19 がある。

20 ①職業性ばく露では肺や胃腸での発がんとの関連を示す報告がある一方で、動
21 物を用いた飲水投与試験では消化管のみで発がんがみられている。職業性ば
22 く露では複数のばく露経路（吸入、経皮及び経口）があることが考えられ、
23 このうち経口ばく露摂取により胃腸での発がんがみられた可能性が考えら
24 れるが、経口からのばく露量のみを推定することが困難である。

25 ②職業性ばく露については、肺癌死亡率に基づき大気中六価クロムの Unit
26 risk factor を算出した報告があるが、吸入における肺と飲水における消化管
27 とでは摂取された六価クロムの蓄積量や三価クロムへの還元能、発がんメカ
28 ニズムが異なることが考えられるため、肺癌死亡率に基づく Unit risk
29 factor を用いて飲水の定量評価を行うことは適切ではない困難である
30 先生修正。

32 従って、本ワーキンググループとしては、一般集団を対象とした疫学研究及び
33 職業性ばく露に関する研究の結果を用いて六価クロムの定量評価を行うことは
34 困難であると判断した。

5-6. 一日摂取量の推計（＜別添＞Ⅱ. ばく露状況 参照）

本ワーキンググループにおいて、＜別添＞Ⅱ. 1. に記載した調査データを用い、日本人における飲料水（ミネラルウォーター類及び水道水）からの六価クロムの一日摂取量を推定した。

ただし、六価クロムを添加したお茶（紅茶、緑茶、ハーブティー）の浸出液から六価クロムは検出されなかったとする報告（Novotnik ら（2013））及び水中に大量の有機物が存在する場合は六価クロムから三価クロムに還元されるという報告（IPCS（2013））があることから、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水（お茶等）には六価クロムは存在しない可能性がある。しかし、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水を除く摂水量データがないこと、お茶以外の浸出液中に六価クロムは存在しないとするデータがないことから、過剰な見積もりではあるが、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水を含めた飲料水（ミネラルウォーター類及び水道水）中に六価クロムが存在すると仮定し、推定を行った。

なお、食事由来の摂取については、以下の理由から食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるため、食品中に六価クロムは含まれないと仮定し、本推計の対象としなかった。

①食品（パン、お茶等）中の六価クロムを検出している報告はあるが、間接的な検出方法によるものであり、信頼性が低いと考えられるため、食品中に六価クロムが存在することを示す根拠とする妥当性に乏しい。

②Novotnik ら（2013）は、六価クロムを直接的に分別定量するが可能な検出方法を用いて、六価クロムを添加した食品（パン、お茶等）中の六価クロムを測定した結果、食品中から六価クロムは検出されなかったことを報告している。おり、この結果は、添加した六価クロムのほとんどが還元されたことを証明していると報告していることから、食品中に六価クロムは存在しないと考えられる。

【事務局より】

前回の、4月25日のワーキンググループでのご指摘を踏まえ、Novotnik ら（2013）の知見について修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

【松井先生コメント】

①の間接定量でも分別定量することが可能でしょう。
「六価クロムを直接的に分別定量する方法を用い」が良いのでは？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

③植物性食品では、植物中の還元物質によって六価クロムが三価クロムに還元されると考えられることから、六価クロムとして存在する可能性は低いと考えられる。また、動物性食品では、体内動態の知見を踏まえると、経口ばく露された摂取した六価クロムの多くは体内で三価クロムに還元されると考えられることから、六価クロムとしてほとんど存在しないと考えられる。

(1) 六価クロムの推定一日摂取量（平均的な見積もり）

ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度を測定した中央値である 0.0003 mg/L (0.3 µg/L) (片岡ら 2017) を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量は、摂水量調査におけるボトル水の夏期摂水量の中央値である 0 L 及び算術平均値である 0.142 L (松井ら 2013) を用いた。

水道水については、水道水中の六価クロム濃度を測定した報告はあるが、検体数が少ないため、過大な見積もりではあるが、全国の水道水（給水栓水）中の総クロム濃度の測定結果を六価クロム濃度とみなすこととした。給水栓水中の総クロムの検出濃度はほとんどの測定地点で 0.005 mg/L (5 µg/L) 以下（全 5,780 測定地点中 5,775 地点（日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b））であるが、その濃度分布は不明であり、平均値を算出できなかった。しかし、国内 3 か所で測定された水道水中の六価クロム濃度が 0.077～0.37 µg/L であったこと、また水道水中の六価クロム濃度と総クロム濃度の比が 0.56～0.74 との報告（今中ら 2011）があることから、水道水中の六価クロム濃度分布は給水栓水中の総クロム濃度 0.005 mg/L (5 µg/L) の 1/2 以下に偏っていると推定されるので、平均的な水道水中の六価クロム濃度を給水栓水中の総クロム濃度 0.005 mg/L (5 µg/L) の 1/2 と仮定し、0.0025 mg/L (2.5 µg/L) とした。また、水道水の摂水量は、摂水量調査における水道水の夏期摂水量の中央値である 0.870 L 及び算術平均値である 0.966 L (松井ら 2013) を用いた。

以上より、ミネラルウォーター類及び水道水からの六価クロムの推定一日摂取量の平均的な見積もりは、摂水量に中央値を用いた場合は 0.0396 µg/kg 体重/日、摂水量に算術平均値を用いた場合は 0.0447 µg/kg 体重/日であった。本推定結果を表 1 に示す。

表 1 六価クロムの推定一日摂取量（平均的な見積もり）

	六価クロム 濃度	一日摂水量 (<u>上段：中央値</u> <u>下段：平均値</u>)	一人当たりの六 価クロムの推定 一日摂取量 (<u>μg/人/日</u>)	体重 1 kg 当たりの 六価クロムの推定一 日摂取量 (<u>μg/kg 体重/日</u>) ⁴⁾
ミネラルウォーター類	0.3 μg/L ¹⁾	0 L ²⁾	0	0
		0.142 L ²⁾	0.0426	0.000773
水道水	2.5 μg/L ³⁾	0.870 L ²⁾	2.18	0.0396
		0.966 L ²⁾	2.42	0.0439
合計		一日摂水量 (中央値)	2.18	0.0396
		一日摂水量 (平均値)	2.4626	0.044673

1) 片岡ら 2017（中央値）

2) 松井ら 2013

3) 日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b-(総クロム濃度)をもとに設定
(5 μg/L (総クロム濃度)-(5,780 測定地点中 5,775 地点で本測定値以下)の 1/2)

4) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

（２）六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度については、国内に流通している
国産及び外国産ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度を測定したデータの
うち最高値である 0.0019 mg/L (1.9 μg/L) (片岡ら 2017) を用いた。また、ミ
ネラルウォーター類の摂水量は、摂水量調査におけるボトル水の夏期摂水量の
95 パーセンタイル値である 0.8 L (松井ら 2013) を用いた。

水道水については、水道水中の六価クロム濃度を測定した報告はあるが、検体
数が少ないため、全国の水道水（給水栓水）中の総クロム濃度の測定結果を推定
に用いることとし、水道水中の六価クロム濃度と総クロム濃度の比が 0.56～
0.74 との報告（今中ら 2011）があることから、給水栓水中の総クロムの検出濃
度のうち最高値である 0.009 mg/L (9 μg/L)（日本水道協会 平成 27 年度調査結
果、厚生労働省 2017b）の 74 %が六価クロムであると仮定し、0.00666 mg/L
(6.66 μg/L) とした。また、水道水の摂水量は、摂水量調査における水道水の
夏期摂水量の 95 パーセンタイル値である 2.17 L (松井ら 2013) を用いた。

以上より、六価クロムを多く摂取していると仮定した場合のミネラルウォー
ター類及び水道水からの六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）は
0.290 μg/kg 体重/日であった。本推定結果を表 2 に示す。

表 2 六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

	六価クロム濃度	一日摂水量 (95パーセン タイル値)	一人当たりの六 価クロムの推定 一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たりの 六価クロムの推定 一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) ⁴⁾
ミネラルウォーター 一類	1.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ ¹⁾	0.8 L ²⁾	1.52	0.0276
水道水	6.66 $\mu\text{g}/\text{L}$ ³⁾	2.17 L ²⁾	14.5	0.262
合計			16.02	0.2896

1) 片岡ら 2017（最高値）

2) 松井ら 2013

3) 日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b-(総クロム濃度)をもとに設定
(最高値 9 $\mu\text{g}/\text{L}$ (総クロム濃度) の 74 %)

4) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

6-4. 用量反応評価

今後記載予定。

【事務局より】

別途資料 2 に整理しております。

7-5. 評価値の算出

今後記載予定。

【事務局より】

別途資料 3 に整理しております。

6. 一日摂取量の推計

8-7. まとめ

今後記載予定。

【事務局より】

別途資料 3 に整理しております。

<別添>

六価クロムの食品健康影響評価
に参照した知見

＜別添＞

I. 評価対象物質の概要

評価対象物質は六価クロムであるが、環境下で三価クロムに還元される等他の原子価にも変化することから、六価クロムを含むクロムに関する知見を収集した。

1. 起源・用途

クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰やガス中に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロムが最も安定した形態である（EFSA 2014）[1]。

六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人為的な要因によって発生する（ATSDR 2012）[2]。

六価クロムを含む家庭雑排水および産業廃水が、地表水中に放流されている。六価クロムは、一般に深い地下水中に存在する嫌氣的条件下および還元性条件下で、急速に還元されて三価クロムになる（IPCS 2013）[3]。

水中の三価クロムは、自然に存在する濃度で pH が中性の場合であっても、水質浄化処理に使用される塩素、次亜塩素酸や過マンガン酸カリウム等の強力な酸化剤によって六価クロムに酸化される可能性がある（EFSA 2014）[1]。

六価クロムは顔料、染料、さび止め剤、木材防腐剤、金属表面処理、クロムめっき、皮なめし等に使用されている（IARC 2012）[4]。

一般に、食品がクロムの主な摂取源であり、三価クロムは様々な食品に含まれている（EFSA 2014）[1]。また、三価クロムは必須栄養素であるとされている（WHO 2011、2017）[5-7]。

2. 名称等

和名：六価クロム

英名：Hexavalent chromium

CAS 登録番号：18540-29-9（EPA 1998a、1998b）[8, 9]

＜参考＞

和名：クロム

英名：Chromium

CAS 登録番号：7740-47-3（ICSC）[10]

元素記号：Cr

原子量：52.0（ICSC）[10]

原子番号：24

同位体組成： ^{52}Cr (83.7895%)、 ^{53}Cr (9.5006%)、 ^{50}Cr (4.3452%)、 ^{54}Cr (2.3467%)
(化学大辞典 1989) [11]

和名：三価クロム

英名：Trivalent chromium

CAS 登録番号：16065-83-1 (EFSA 2014) [1]

3. 物理化学的性状

六価クロムには様々な化学形態がある。クロム、六価クロム化合物及び三価クロム化合物の物理化学的性状を表 1-1 及び表 1-2 に示す。

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状

名称	クロム	クロム酸 ナトリウム	重クロム酸 ナトリウム (二クロム酸 ナトリウム)	クロム酸 カリウム	重クロム酸 カリウム (二クロム酸 カリウム)
CAS 登録番号	7440-47-3	7775-11-3 (無水物) 10034-82-9* (四水和物)	10588-01-9 (無水物) 7789-12-0* (二水和物)	7789-00-6	7778-50-9
化学式	Cr	Na_2CrO_4 (無水物) $\text{Na}_2\text{CrO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}^*$ (四水和物)	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (無水物) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^*$ (二水和物)	K_2CrO_4	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
分子量	52.0 (原子量)	162 (無水物) 234.03* (四水和物)	262 (無水物) 297.99* (二水和物)	194.2	294.2
外観	灰色粉末	黄色 吸湿性結晶 (無水物) 黄色 潮解性結晶* (四水和物)	赤色～橙色 吸湿性結晶 (無水物) 赤色～橙色 潮解性結晶* (二水和物)	黄色結晶	橙色～赤色 結晶
融点 (°C)	1,900	762 (無水物) —* (四水和物)	357、400 (分解) (無水物) —* (二水和物)	968	398 500 (分解)
沸点 (°C)	2,642	—	—	1,000	—

密度 (g/cm ³)	7.15	2.7 (無水物) —* (四水和物)	2.5 (無水物) 2.348 (25°C)* (二水和物)	2.73 (18°C)	2.7
溶解性 (水)	不溶	53 g/100 mL (20°C) (よく溶ける) (無水物) 可溶* (四水和物)	236 g/100 mL (20°C) (非常によく 溶ける) (無水物) 可溶* (二水和物)	62.9 g/100 mL (20°C) (よく溶ける)	12 g/100 mL (20°C) (溶ける)
溶解性* (その他)	希塩酸：反応 硫酸：反応	— (無水物) アルコール： 僅かに可溶 (四水和物)	—	アルコール：不溶	酸：反応

(ICSC、Merck Index 2013*) [10, 12]

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状（続き）

名称	酸化クロム (三酸化クロム)	クロム酸 カルシウム	重クロム酸 カルシウム*	クロム酸 アンモニウム*	重クロム酸 アンモニウム
CAS 登録番号	1333-82-0	13765-19-0	14307-33-6 (無水物)	7788-98-9	7789-09-5
化学式	CrO ₃	CaCrO ₄	CaCr ₂ O ₇ (無水物)	(NH ₄) ₂ CrO ₄	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇
分子量	100.0	156.1	256.06 (無水物)	152.07	252.1
外観	無臭、暗赤色 潮解性結晶、 薄片、顆粒状粉末	黄色 結晶、粉末	— (無水物) 両錐型 橙赤色結晶 (三水和物)	黄色 針状結晶	橙色～赤色 結晶
融点 (°C)	197 250 (分解)	1,020 (分解)	— (無水物) 100°C 以上で 分解 (三水和物)	185 (分解)	180 (分解)
沸点 (°C)	—	—	—	—	—

密度 (g/cm ³)	2.7	3.12	— (無水物) 2.370 (30°C) (三水和物)	1.8	2.15
溶解性 (水)	61.7 g/100 mL ₁ (よく溶ける)	22.3 g/100 mL ₁ (よく溶ける)	— (無水物) よく溶ける (三水和物)	溶ける	36 g/100 mL ₁ (20°C) (よく溶ける)
溶解性* (その他)	硫酸：可溶	希酸：可溶 アルコール：不溶	— (無水物) エーテル：不溶 四塩化炭素： 不溶 炭化水素：不溶 アルコール：可溶 アセトン：可溶 (三水和物)	液体アンモニア： やや不溶 アセトン：やや不溶 メタノール： 僅かに可溶 エタノール：不溶	酸：反応

(ICSC、Merck Index 2013*) [10, 12]

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状（続き）

名称	クロム酸 ストロンチウム	クロム酸 バリウム	クロム酸 亜鉛	クロム酸鉛
CAS 登録 番号	7789-06-2	10294-40-3	13530-65-9	7758-97-6
化学式	SrCrO ₄	BaCrO ₄	ZnCrO ₄	PbCrO ₄
分子量	203.6	253.3	181.4	323.2
外観	黄色 結晶性粉末	黄色結晶	黄色 結晶性粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点 (°C)	分解する	1,380	316 440 以上 (分解)	844 分解する
沸点 (°C)	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	3.9	4.5	3.4	6.3
溶解性 (水)	0.12 g/100 mL ₁ (15°C) (溶けにくい)	0.00026 g /100 mL ₁ (20°C) (溶けない)	不溶	不溶 (25°C)

溶解性* (その他)	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 酢酸：可溶	希酢酸：不溶 クロム酸：不溶 鉍酸：可溶	—	水酸化アルカリ溶液：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶
---------------	--------------------------	----------------------------	---	---------------------------------

(ICSC、Merck Index 2013*) [10, 12]

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状

名称	酸化クロム (三酸化二クロム)	塩化クロム	硝酸クロム	ピコリン酸 クロム*
CAS 登録番号	1308-38-9	10025-73-7 (無水物) 10060-12-5 (六水和物)	13548-38-4* (無水物) 7789-02-8 (九水和物)	14639-25-9
化学式	Cr ₂ O ₃	CrCl ₃ (無水物) CrCl ₃ ・6H ₂ O (六水和物)	Cr(NO ₃) ₃ * (無水物) Cr(NO ₃) ₃ ・9H ₂ O (九水和物)	C ₁₈ H ₁₂ CrN ₃ O ₆
分子量	152	158.4 (無水物) 266.5 (六水和物)	238.01* (無水物) 400.2 (九水和物)	418.31
外観	淡～濃緑色 粉末	紫色結晶 (無水物) 緑色結晶性粉末 (六水和物)	淡緑色潮解性粉末* (無水物) 濃紫色結晶 (九水和物)	—
融点 (°C)	2,435	1,152 (無水物) 83～95* (六水和物)	60 以上 (分解) * (無水物) 66 (九水和物)	—
沸点 (°C)	4,000	1,300 (分解) (無水物) — (六水和物)	—* (無水物) 分解する (九水和物)	—
密度 (g/cm ³)	5.22	2.87 (無水物) 2.76 (六水和物)	—* (無水物) 1.8 (九水和物)	—
溶解性 (水)	不溶	不溶 (無水物) 59 g/100 mL (20°C) (六水和物)	可溶* (無水物) 非常によく溶ける (九水和物)	可溶 (pH7.0 : 0.6 mM)

溶解性* (その他)	アルコール：不溶 アセトン：不溶 酸：僅かに可溶 アルカリ：僅かに可溶	酸、有機溶剤： 非常にゆっくり溶ける (無水物) アルコール：可溶 アセトン：僅かに可溶 エタノール：不溶 (六水和物)	酢酸エチル：可溶 DMSO：可溶 ベンゼン：不溶 四塩化炭素：不溶 クロロホルム：不溶 (無水物) アルコール：可溶 (九水和物)	—
---------------	--	--	--	---

※融点は結晶構造によって異なる。

(ICSC、Merck Index 2013*) [10, 12]

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状（続き）

名称	酢酸クロム*	硫酸クロム*	硫酸カリウム クロム*	塩基性硫酸クロム
CAS 登録番号	1066-30-4 (無水物)	10101-53-8 (無水物)	10141-00-1 (無水物) 7788-99-0 (十二水和物)	12336-95-7
化学式	$\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ (無水物) $\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (一水和物)	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ (無水物) $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (十水和物)	$\text{KCr}(\text{SO}_4)_2$ (無水物) $\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (十二水和物)	$\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$
分子量	229.13 (無水物)	392.16 (無水物)	283.21 (無水物) 499.39 (十二水和物)	165.1
外観	— (無水物) 灰～緑色粉末、 (一水和物) 青～すみれ色 針状結晶 (六水和物)	桃色固体 (無水物) 深緑色粉末 (十水和物)	— (無水物) 赤紫～黒 八面体結晶 (十二水和物)	緑色粉末
融点 (°C)	—	—	— (無水物) 89 (十二水和物)	900 以上
沸点 (°C)	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	—	3.012 (無水物) — (十水和物)	— (無水物) 1.83 (十二水和物)	1.25

溶解性 (水)	— (無水物) 僅かに可溶 (一水和物) 可溶 (六水和物)	不溶 (無水物) 可溶 (十水和物)	— (無水物) 可溶 (十二水和物)	200 g/100 mL (20°C)
溶解性* (その他)	— (無水物) アルコール：不溶 (一水和物)	酸：不溶 (無水物) アルコール：不溶 (十水和物)	— (無水物) アルコール：不溶 (十二水和物)	—

(ICSC、Merck Index 2013*) [10, 12]

4. 現行規制等

(1) 国内

水道法：水質基準値****

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下
：薬品基準値及び資機材基準値*

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下
：給水装置基準値**

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下（水
栓その他給水装置の末端に設置されている給水
用具の浸出液）

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下（給
水装置の末端以外に設置されている給水用具の
浸出液、又は給水管の浸出液）

食品衛生法：清涼飲料水の成分規格***

（ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有））

六価クロム：0.05 mg/L 以下

（ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無））

六価クロム：0.05 mg/L 以下

（厚生労働省 2014a*、厚生労働省 2014b**、厚生労働省 2014c***、厚生労働
省 2015a****） [13-16]

(2) 国際機関等

WHO：総クロム 0.05 mg/L（暫定値）（WHO 2011、2017） [5-7]

EPA：総クロム 0.1 mg/L（Maximum Contaminant Level）（EPA 2017） [17]

EU：ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L（EU 2003）
[18]。

飲料水（ナチュラルミネラルウォーターを除く）について、総クロム 0.05

1 mg/L (指標値) (EU 1998) [19]。

2 Codex: ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L (Codex
3 2011) [20]

4 5 5. 分析方法

6 六価クロムの分析方法について、食品においては標準分析法がなく、水にお
7 いては1,5-ジフェニルカルバジドの発色反応と分光測定に基づく標準分析法
8 (ISO23913:2006、ISO18412:2006) が存在している。最近は高速液体クロマ
9 トグラフ-誘導結合プラズマ質量分析法 (HPLC-ICP-MS) のような分析技術と
10 安定同位体を用いた方法がより正確な結果をもたらすとしている (EFSA
11 2014) [1]。

12
13 総クロムの分析方法としては、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生
14 労働大臣が定める方法」において、フレイムレスー原子吸光光度計による一斉
15 分析法、フレイムー原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光
16 分光分析装置による一斉分析法、誘導結合プラズマ質量分析装置による一斉
17 分析法が規定されている (厚生労働省 2017a) [21]。

18 19 (1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法

20 六価クロム (クロム酸、重クロム酸塩など) が pH0.8~1.3 においてジフェニ
21 ルカルバジドと反応して生じる紫紅色の錯化合物を吸光光度分析法により波長
22 540 nm 付近で吸光度を測定し、六価クロムの濃度を求める (上水試験方法 2011)
23 [22]。

24 25 (2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)

26 霧状にした試料を高温のプラズマ中で加熱励起させ、励起された原子がより
27 低いエネルギー状態に遷移するとき、原子が放射する元素固有の原子スペクト
28 ル線を分光器で分離し、発光強度を元素ごとに測定して定性、定量を行う分析法
29 である。波長 267.716 nm 又は 206.149 nm の発光強度を測定し、クロムの濃度
30 を求める。一般的な濃度範囲は、通常のネブライザーを用いた場合 0.02~2 mg/L
31 で、超音波ネブライザーを用いた場合は 0.0008~0.08 mg/L であり、定量下限
32 値における測定精度は変動係数 (CV) 10%以下である。

33 六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化
34 クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。

35 本法の特徴は、比較的汚染の少ない天然水や水道水について、試料を特殊な前
36 処理を行うことなく、多元素を比較的高濃度から低濃度まで、同時又は逐次分析

が可能なことである。分析上の問題点としての分光干渉及び物理干渉は避けられず、これによる測定値への影響は問題である。このため、機器に干渉対策としての処理機能を装備していなければ、測定値は正確さに欠け、信頼性のないものとなる。特に水道水中の金属量は極わずかであるため、干渉対策は測定値の正確さを要求するうえで重要である（上水試験方法 2011）[22]。

（３）誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）

誘導結合プラズマ（ICP）をイオン源として、試料を高温でイオン化し、イオン化された目的元素を質量分析計により同定・定量する分析法である。

クロムの質量数 52 又は 53 をイオン強度として測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は 0.0002～0.02 mg/L とし、定量下限値 0.0002 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア・アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。

試料の前処理が簡便な上、高感度で迅速に、多元素を同時分析できる（上水試験方法 2011）[22]。

本法の特徴としては、他の一般的な元素分析法と比較し、①検出下限値が 100～1,000 倍低い、②スペクトルが単純で定性分析、半定量分析が容易、③同位体の測定が可能、④多元素同時測定が可能、等が挙げられる。試料を前処理した後、内標準物質を加え、試料導入部を通して誘導結合プラズマ中に噴霧し、元素と内標準物質のそれぞれの質量/荷電数におけるイオンの電流を測定し、元素イオンの電流と内標準物質のイオンの電流との比を求め定量する（環境省 2002）[23]。

（４）原子吸光光度分析法（AAS）

原子の蒸気層に光を通過させると、基底状態にある原子がその原子固有の波長の光を吸収する現象を利用した分析法である。試料を原子化する方法は、化学炎によるフレイム法と化学炎を用いない電気加熱炉（フレイムレス）法がある。

本法の特徴は、一般に感度が非常によく、共存元素の影響が比較的小さく、前処理が不要あるいは簡略であるなどの利点があり、金属の定量分析に広く用いられている。しかし、目的元素ごとに用いる光源が異なるので、多元素の同時分析はできない。

また、クロムを測定する場合、マグネシウム及びカルシウムのアルカリ土類金属の影響を受ける。これらの影響は、硝酸マグネシウムや塩化アンモニウムなどのマトリックス修飾剤で除去できるが、修飾剤を添加しても効果がない場合には標準添加法により補正する必要がある（上水試験方法 2011）[22]。

①フレイム-原子吸光光度分析法 (FAAS)

検水を 10 倍濃縮し、波長 357.9 nm で吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして 0.005~0.05 mg/L とし、定量下限値 0.005 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する（上水試験方法 2011）[22]。

②電気加熱炉（フレイムレス）-原子吸光光度分析法（ETAAS）（フレイムレス原子吸光光度分析法 FLAAS）

炭素管やメタルボード等の電気加熱炉に大電流を流し、発生したジュール熱で炉温を高温にすることにより原子化を行う方法で、電気加熱炉が炭素管の場合はグラファイト炉原子化法（グラファイト炉原子吸光光度分析法（GFAAS））、耐熱金属発熱体の場合はメタル炉原子法という。波長 357.9 nm で吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして 0.001~0.03 mg/L とし、定量下限値 0.001 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する（上水試験方法 2011）[22]。

（５）イオンクロマトグラフ法（IC）

イオンクロマトグラフ法は、競合イオンを含む溶離液を移動相とし、低イオン交換容量のイオン交換体を固定相として、試料中のイオンを可逆的なイオン交換反応によって分離定量する高速液体クロマトグラフ法（HPLC）の 1 種である（上水試験方法 2011）[22]。

①イオンクロマトグラフ-ポストカラム法（IC-PC）/高速液体クロマトグラフ-ポストカラム法（HPLC-PC）

イオンクロマトグラフ法の測定手法として、イオン交換カラムで化学種を分離した後、溶出液に発色試薬を混合して反応させ、可視吸収検出器や蛍光検出器を検出器として定量するポストカラム法がある（上水試験方法 2011）[22]。

EPAは、イオンクロマトグラフィーを用いて六価クロムを分析する方法を提唱している。

EPA Method 218.6Rev.3.3は、イオンクロマトグラフィーを用いて飲料

1 水、地下水及び産業排水中の六価クロムを測定する方法である。測定法に基
2 づく検出下限値 (MDL) (method detection limit) は0.3 µg/Lである。サン
3 プルは収集時にろ過し、ろ過水のpHを硫酸アンモニウム/水酸化アンモニウ
4 ム緩衝液を用いて9～9.5に調節することが必要である。このpH下では、六価
5 クロムは CrO_4^{2-} アニオンとして存在し、アニオン交換カラムにおいて水サン
6 プル中に存在する他のイオン種から分離する。分離液を1,5-ジフェニルカル
7 バジドと反応させ、530 nmの波長で分光測定により分析する (EPA Method
8 218.6Rev.3.3) [24]。

9
10 更に、飲料水中の低濃度の六価クロムを分析する方法として、イオンクロ
11 マトグラフィーポストカラムとUV可視検出器を用いたEPA Method 218.7を提
12 唱している。この方法は、EPA Method 218.6を改良した方法で、溶離液(硫
13 酸アンモニウム/水酸化アンモニウムと炭酸ナトリウム/炭酸水素ナトリウム)
14 が異なる二つのイオンクロマトグラフィーを用いた方法である。MDLは
15 0.0044～0.015 µg/L、LCMRLs (~~Single-laboratory~~ Lowest Concentration
16 Minimum Reporting Levels) は、保存方法と溶離液の種類に依存し、0.012
17 ～0.036 µg/Lである。三価クロムと六価クロムは、水質と様々な構成物質(酸
18 化剤もしくは還元剤)の存在により相互変換が可能であるため、収集したサン
19 プル中のクロム種の適切な保存が正確な分析のために重要である。サンプル
20 は緩衝剤/脱塩素剤により、サンプルのpHを8以上とすることにより保存す
21 る。その後、イオンクロマトグラフィーカラムによってサンプル中の CrO_4^{2-}
22 を他の構成要素から分離し、ポストカラム反応装置に誘導する。1,5-ジフェ
23 ニルカルバジドで誘導体化した六価クロムを530 nmの波長で分光測定により
24 分析する (EPA Method 218.7) [25]。

25 26 ②IC-ICP-MS /HPLC-ICP-MS法

27 今中ら (2013) は、IC-ICP-MS法を用いて水道水中の六価クロムを測定し
28 ている。IC-ICP-MS法は、化学形態別の分離が可能なイオンクロマトグラフ
29 (IC)と、極微量濃度の測定が可能な誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を
30 接続させた方法である。六価クロムはpHが6以下になると、 CrO_4^{2-} が脱水縮
31 合して、酸化還元電位が高い二クロム酸イオン ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) になり、IC部の分
32 離カラムが損傷する可能性が報告されているため、分析試料は、アンモニア
33 水により試料のpHが6以上となるよう調整している。また、測定時には、
34 ICP-MS部に送液する前に、移動相や試料中に含まれるカリウムやナトリウ
35 ム等の塩類がICP-MS部のサンプリングコーンに析出し定量性が悪くなるお
36 それがあるため、サプレッサに通液してこれらの塩類を除去している。ま

た、ICP-MS部では、 ^{52}Cr の妨害となる $^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Ar}^{16}\text{O}$ 等の分子干渉イオンを除去するため、コリジョンガスとして8% $\text{H}_2\text{-He}$ ガスを使用している（今中ら 2013）[26]。

6. 製造及び輸出入量

平成 19 年度「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」における六価クロム化合物の製造（出荷）及び輸入量は、酸化クロム 10,000～100,000 t/年未満、重クロム酸カリウム 100～1,000 t/年未満であった（経済産業省 2008）[27]。

貿易統計における平成 22 年のクロム酸（三酸化クロム）の輸出量は 2,840 t、輸入量は 945 t であった。また、二クロム酸ナトリウムの輸出量は 94 t、輸入量は 19,757 t であった（環境省 2012）[28]。

7. 環境中の分布・動態

（1）水域・底質・地下水

溶解性六価クロムの主な化学種は、 HCrO_4^- 及び CrO_4^{2-} であり、その割合は pH に依存する。高濃度（0.4 g Cr/L 超）では、二量体（例えば、 HCr_2O_7^- や $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ）を形成する。環境中に存在する六価クロムの化学種は、三価クロムよりも溶解性は高いが、バリウムイオンが存在すると相対的に溶けにくいバリウム塩を生成する。このような塩の生成は、環境中における六価クロムの溶解性を制限する。

六価クロムの三価クロムへの還元は、表層水ではある程度起こり、特に酸素が欠乏した環境下で起こる。 Fe(II) や有機物が多い環境下では、還元されやすい。

三価クロムは、通常的环境条件では容易に、又は直ちに六価クロムへ酸化されない。三価クロムの酸化は、酸性溶液中では鉱物表面へアニオン吸着した六価クロムにより制限され、中性からアルカリ性の溶液中では Cr(OH)_3 の沈殿を生じるために制限される。

六価クロムは、懸濁態や底質の正に帯電した部分へ吸着する。六価クロムの吸着は、pH が高くなり溶解性の陰イオンと競合すると減少する。

地下水では、六価クロムの還元は低酸素濃度の状態や還元状態において起こる。地下水中の酸化マンガンは、三価クロムを溶解性の高い六価クロムへ酸化するが、酸化マンガン濃度が十分でない場合には、水溶性の三価クロムを酸化しない。

底質中の六価クロムは、主にオキソアニオンとして存在し、好氣的な条件下では移動性は大きい。六価クロムの三価クロムへの還元は、嫌氣的な条件下で起こる（環境省 2012（EU RAR 2005））[28]。

1 大量の有機物が水中に存在する場合は、六価クロムは三価クロムに還元され、
2 その粒子状有機物によって三価クロムは吸着される。吸着されなかった三価ク
3 ロムは、大きな多核錯体を形成して不溶性となる。これらの錯体はコロイド懸濁
4 液中に残存し、そのまま海洋に移動するか、または沈殿し、河川の底質の一部に
5 なると考えられる (IPCS 2013) [3]。

7 地下水中でクロムがどのような化学種で存在するかは、その帯水層の酸化還
8 元電位と pH 条件に左右される。高酸化性条件下では六価クロムが優勢である
9 が、還元性条件下では三価クロムが優勢である。一般的に、酸化性条件は浅い帯
10 水層で、還元性条件は深層の地下水で認められる。自然の地下水は一般的に pH
11 6~8 であり、六価の酸化状態においては CrO_4^{2-} がクロムの優勢種であるが、三
12 価クロムにおいては $\text{Cr}(\text{OH})^{2+}$ がクロムの優勢種になる。酸性度が高い場合は、
13 $\text{Cr}(\text{OH})^{2+}$ や他の三価クロム種が優勢であるが、水のアルカリ度が高い場合は、
14 $\text{Cr}(\text{OH})_3$ や $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ が優勢である (IPCS 2013 (Calder 1988)) [3]。

16 (2) 大気

17 六価クロム化合物は、不揮発性であり、大気中ではエアロゾルや粒子状物質で
18 存在する。大気中の六価クロムは、適した還元剤が存在すると三価クロムへ還元
19 される。粒子状物質やエアロゾルに存在するクロムは、湿性沈着や乾性沈着によ
20 り土壌へ移行する (環境省 2012) [28]。

22 大気中の六価クロムは、かなりの割合で、バナジウム (V^{2+} 、 V^{3+} 、 VO^{2+}) や、
23 Fe^{2+} 、 HSO_3^- 、 As^{3+} によって、三価クロムに還元されると考えられる。反対に、
24 大気中に三価クロムが Cr_2O_3 以外の塩として存在し、酸化マンガンが大気中に
25 1%以上の濃度で存在する場合、三価クロムは六価クロムに酸化される可能性が
26 ある。ただし、ほとんどの環境条件下では、この反応が起こる可能性は低い。大
27 気中における六価クロムから三価クロムへの還元半減期の推定値は、16 時間~
28 約 5 日間と報告されている (IPCS 2013) [3]。

30 (3) 土壌

31 土壌中における六価クロムの挙動は、底質中与類似している。土壌マトリック
32 スへの吸着は、酸性が強くなると増加するが、中性やアルカリ性では、六価クロ
33 ムの移動性は大きくなる。下層の無酸素層へ移動した六価クロムは、三価クロム
34 へ還元される。酸性から中性の土壌中では、六価クロムは主に酸化鉄に吸着する。

35 土壌への吸着量や還元能力を超えた六価クロムは、移動性を維持する。六価ク
36 ロムは、有機物により直ちに三価クロムへ還元され、有機物量が少ないと還元速

度は低下する。三価クロムの六価クロムへの酸化は、二酸化マンガンが豊富な土壌に限られる（環境省 2012）[28]。

土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物として存在し、移動性はあまり高くない。六価クロムは、三価クロムほどは土壌に吸着されないと思われる。土壌中の可溶性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。生きている動植物は、三価の形のクロムより優先的に六価の形のクロムを吸収するが、吸収された六価クロムは還元されて、より安定な状態である三価になる（IPCS 2013）[3]。

土壌中の有機物は、可溶性のクロム酸である六価クロムを、不溶性の酸化クロム(III) (Cr_2O_3) に変換すると予想される。土壌中のクロムは、エアロゾルとして大気中に移動する可能性がある。土壌表面からの流出によって、クロムの可溶性沈殿物および集塊沈殿物のいずれも地表水に移動する場合がある。土壌中の可溶性かつ未吸着の六価クロム錯体や三価クロム錯体は、地下水中に溶出する可能性がある。土壌の pH が高くなるにつれて、土壌中の六価クロムの溶出性も高くなる（IPCS 2013）[3]。

8. 水道水浄化処理による生成

大阪市柴島浄水場の浄水処理過程（凝集沈殿、中オゾン処理、急速砂ろ過、後オゾン処理、粒状活性炭（GAC : granular activated carbon）処理、次亜塩素酸ナトリウムによる塩素処理）における六価クロム濃度は、急速砂ろ過では減少したが、オゾン処理及び塩素処理で増加した（平均浄水濃度 $0.06 \mu\text{g/L}$ ）。

三価クロム標準液 $10 \mu\text{g Cr(III)/L}$ 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した GAC 処理水（水温 20°C 、pH6.9、塩化物イオン濃度 17.5 mg/L ）を観察した結果、48 時間後には六価クロム濃度が $7.79 \mu\text{g/L}$ になった。三価クロム標準液 $10 \mu\text{g Cr(III)/L}$ 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した精製水（水温 20°C 、pH5.8）を用いて同様の実験を行った結果、48 時間後の六価クロム濃度は $1.75 \mu\text{g/L}$ であった。

三価クロム標準液 $10 \mu\text{g Cr(III)/L}$ を添加した急速砂ろ過水（水温 21°C 、pH6.9）にオゾン処理（オゾン注入率 ($0.25 \text{ mg-O}_3/(\text{L}/\text{min})$ ）を 15 分間行った結果、三価クロム標準液 $10 \mu\text{g Cr(III)/L}$ を添加した精製水（水温 21°C 、pH5.8）に同様の実験を行った結果と比較して六価クロム生成が促進された（精製水約 $3 \mu\text{g/L}$ 、急速砂ろ過水約 $8 \mu\text{g/L}$ ）。

GAC 処理水（pH6.8）を 6.5°C 、 20.3°C 又は 30.3°C で 1 日保存した結果、水温が高くなるほど遊離塩素濃度は減少し、六価クロム濃度は高くなった（Imanaka and Hayashi 2013）[29]。

硝酸クロム(III)100 μM を添加した精製水 ($n=6$) 又はニューヨーク市の水道水 ($n=14$) (全有機炭素 (TOC: total organic carbon) 1.7 mg/L、遊離塩素濃度 0.5 mg/L、pH7.0) 25 mL に、次亜塩素酸ナトリウム (0~100 mg Cl_2/L) を添加した結果、塩素濃度の上昇に伴って六価クロムへの酸化量が増加した。同じ塩素濃度の精製水と水道水を比較すると、水道水の方が六価クロムへの酸化量が多かった。塩素濃度 100 mg Cl_2/L の精製水では硝酸クロムは完全に六価クロムに酸化されなかったが (六価クロム濃度 73.8 μM)、塩素濃度 50 mg Cl_2/L 以上の水道水では 8 時間以内に完全に六価クロムに酸化された (六価クロム濃度 97.3 μM) (Lindsay et al. 2012) [30]。

Ⅱ. ばく露状況

1. 飲料水からのばく露

(1) 水道水における検出状況 (六価クロム、及び三価クロム又は総クロム)

大阪市内給水栓 7 地点における水道水中の六価クロム濃度を IC-ICP-MS で、総クロム濃度を ICP-MS で測定した結果、六価クロムの検出範囲は 0.077~0.104 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、総クロムの検出範囲は 0.114~0.157 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった (六価クロムの検出限界値 0.020 $\mu\text{g}/\text{L}$)。また、六価クロム濃度/総クロム濃度は、0.56~0.74 であった (今中ら 2011) [31]。

神戸市で収集した水道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を ICP-AES で測定した結果、六価クロムは $0.37 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{L}$ 、三価クロムは $0.43 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ であった ($n=3$) (検出限界値: 六価クロム 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、三価クロム 0.08 $\mu\text{g}/\text{L}$) (Sumida et al. 2005) [32]。

横浜市内給水栓 22 箇所の水道水中の六価クロム濃度を、ジフェニルカルバジドを反応液とした IC-PC で、総クロム濃度を ICP-MS で測定した (定量下限 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$)。給水栓 22 箇所の水道水中の濃度を二つの浄水場の配水系統別で比較した結果、六価クロム濃度はいずれも 0.11 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、総クロム濃度はそれぞれ 0.18 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、0.23 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。また、総クロム中の六価クロムは平均約 70% で全て六価クロムとして存在していないことを示唆しているとしている (石坂ら 2007) [33]。

米国の 35 都市 (23 の州) において、家庭や公共施設から水道水の試料を収集し、EPA Method 218.6 の分析方法 (IC-PC) により、水道水中の六価クロム濃

度を測定した。全 35 試料中 31 試料 (89%) において、六価クロムが検出され、六価クロムの検出範囲は 0.03~12.9 µg/L であった (Sutton 2010) [34]。

イタリアの 19 か所 (工業地域 9 か所、その他の地域 10 か所) で収集した水道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を HPLC-ICP-MS で測定した (検出限界値 0.1 µg/L)。

工業地域で収集した水道水 9 試料を測定した結果、六価クロムの検出範囲は 0.19~10.88 µg/L (1 試料は検出限界未満)、三価クロムの検出範囲は 0.1~0.33 µg/L (3 試料は検出限界未満) であった。

工業地域以外の地域で収集した水道水 10 試料を測定した結果、六価クロムの検出濃度は 1 試料 (2.8 µg/L) を除いて <1.0 µg/L (2 試料は検出限界未満)、三価クロムの検出濃度は 8 試料で <0.1 µg/L であった (Catalani et al. 2015) [35]。

ギリシャの超苦鉄質鉱物 (オフィオライト岩等) が多く含まれる地質の地域 600 か所から水道水を採取し、水道水中の六価クロム濃度をジフェニルカルバジド法で、総クロムを GFAAS で分析した (検出限界値 1.4 µg/L)。

その結果、六価クロム濃度は、全体の 3%の地点で 50 µg/L 以上、6%の地点で 30~50 µg/L、14%の地点で 10~30 µg/L、13%の地点で 5~10 µg/L、その他の地点で 5 µg/L 未満であった。また、全ての試料において、六価クロム濃度は総クロムの 95%以上を占めていた。六価クロムが多く含まれる原因として、オフィオライト岩等に含まれる三価クロムは、同じく岩中に含まれている二酸化マンガンによって酸化されるといわれていることから、オフィオライト岩等との接触に起因するものだとしている (Kaprara et al. 2015) [36]。

(2) 水道水における検出状況 (総クロム)

平成 27 年度の水道統計における六価クロム化合物 (総クロムとして測定¹⁾ [37]) の給水栓水での検出状況 (表 2) から、各測定地点における最高値別でみると、全 5,780 測定地点中、5,777~~5~~ 地点で 0.005 mg/L 以下であった (日本水道協会 平成 27 年度調査結果 (給水栓水)、厚生労働省 2017b) [38, 39]。

¹⁾ 厚生科学審議会水道部会水質管理専門委員会は、『水道水中では塩素消毒により概ね六価クロムとして存在すると考えられるほか、仮に三価のものが存在するにしても、水質検査に当たっては、安全側に立って従来から全クロムを測定』としている (厚生労働省 2003a)。

表2 給水栓水での六価クロム化合物（総クロム¹⁾）の検出状況

水源 種別	① ②	検出濃度分布										
		～ 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) ～
全体	5,780	5,777	3 ^{※1}	0	0	0	0	0	0	0	0 ^{※2}	0
表流水	1,092	1,090	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	267	267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	2,979	2,978	1	0	0	0	0	0	0	0	0 ^{※2}	0
その他	1,441	1,441	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

①実数、②測定地点数

※1 最高値は 0.009 mg/L

※2 検出濃度分布「～0.050 mg/L」において、日本水道協会 平成 27 年度調査結果（給水栓水）では 2 地点検出されたと報告されているが、検出された 2 地点については誤報告であり、「～0.005 mg/L」であることが確認されている（厚生労働省 2017b） [39]。

（３）ミネラルウォーター類における検出状況（六価クロム）

2016 年 11 月～12 月にかけて全国の小売店やインターネットを通じて購入した国産 110 製品及び外国産 40 製品のミネラルウォーター類中の六価クロム濃度を、EPA Method 218.6 及び EPA Method 218.7 を基礎とした IC-PC で測定した（定量下限 0.0001 mg/L）。その結果、150 製品中 65 試料（検出率 43%）で検出され、検出濃度の中央値は 0.0003 mg/L（検出範囲 0.0001～0.0019 mg/L）であった（片岡ら 2017a） [40]。

横浜市水道局において、市販ミネラルウォーターについて、外国産 4 試料、国産 6 試料を、ジフェニルカルバジドを反応液とした IC-PC で測定した結果、外国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は 0.10～0.42 µg/L、国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は 0.02～0.39 µg/L であった（石坂ら 2007） [33]。

ポーランドで流通しているボトル入りミネラルウォーター 4 試料の六価クロム濃度を HPLC/ICP-DR-MS で測定した結果、1 試料のみ検出され、検出濃度は 0.196±0.004 µg/L であった（検出限界値 0.098 µg/L）（Marcinkowska et al. 2016） [41]。

イタリアで流通しているミネラルウォーター 14 試料の六価クロム濃度及び三価クロムを HPLC-ICP-MS で測定した（検出限界値 0.1 µg/L）。

その結果、六価クロムの検出範囲は 0.25～3.4 µg/L (7 試料は検出限界未満)、三価クロムの検出範囲は 0.11～0.80 µg/L (8 試料は検出限界未満) であった (Catalani et al. 2015) [35]。

(4) ミネラルウォーター類における検出状況 (総クロム)

2013 年度及び 2014 年度に輸入実績のある製品を中心にインターネットや市場を通じて購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類 (イタリア、フランス、日本、アメリカ等 15 か国) の総クロム濃度を ICP-MS で測定した結果、2013 年度は 115 銘柄 (115 試料) 中 97 試料 (検出率 84%) で検出され、検出濃度の平均値は 0.45 µg/L、中央値は 0.19 µg/L (検出範囲 0.0080～4.0 µg/L) であった。また、2014 年度は 110 銘柄 (110 試料) 中 102 試料 (検出率 93%) で検出され、検出濃度の平均値は 0.38 µg/L、中央値は 0.20 µg/L (検出範囲 0.0066～2.9 µg/L) であった (片岡ら 2017b) [42]。

(5) 摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査により平日 2 日、休日 1 日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 3 に示す (松井ら 2013) [43]。

表 3 夏期と冬期の摂水量調査結果
(平日 1 日目の調査結果に基づく統計値)

名目	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

2. 食品からのばく露

(1) 食品からのばく露 (六価クロム)

Sykuła-Zajac and Pawlak (2012) は、朝食時に摂取される食品中の六価クロム濃度及び総クロムに関する報告をレビューしている。

Soares ら (2010) は、ポルトガルのパン屋 20 店舗から購入したパン 152 試料 (精白パン 76 試料、全粒粉パン 76 試料) 中の乾燥重量当たりの六価クロム濃度をアルカリ抽出後に ETAAS で測定し、精白パン中の六価クロム濃度の平均値は $5.65 \pm 5.44 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 18.80 \text{ } \mu\text{g/kg}$)、全粒粉パン中の六価クロム濃度は $6.82 \pm 4.88 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 19.70 \text{ } \mu\text{g/kg}$) であった。また、パン試料中の乾燥重量当たりの総クロム濃度を ETAAS で測定し、精白パン中の総クロム濃度の平均値は $47.3 \pm 20.0 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (検出範囲 $5.0 \sim 111.0 \text{ } \mu\text{g/kg}$)、全粒粉パン中の総クロム濃度は $50.8 \pm 22.2 \text{ } \mu\text{g/kg}$ (検出範囲 $15.1 \sim 126 \text{ } \mu\text{g/kg}$) であった。この結果から、パン中の六価クロムは総クロムの 10% を占めるとしている。

Ambushe ら (2009) は、南アフリカで購入した 8 種類の殺菌牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を ICP-MS で測定した。8 種類のうち一番低い六価クロム濃度は 0.61 ± 0.03 、一番高い六価クロム濃度は $1.44 \pm 0.07 \text{ } \mu\text{g/L}$ (総クロムの 1.31~3.28%) であった。また、8 種類のうち一番低い総クロム濃度は 33.2 ± 0.90 、一番高い総クロム濃度は $57.1 \pm 1.8 \text{ } \mu\text{g/L}$ であった。

Lameiras ら (1998) は、ポルトガルのマーケットで入手した 60 種類の超高温処理 (ultra high treatment) 牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を ETAAS で測定した。六価クロムを分別するために、前処理として、試料中のタンパク質を沈殿させ、クロマボンド NH_2 カラムを用いて六価クロムを硝酸で分離させた。六価クロム濃度 (検出範囲 $< 0.15 \sim 1.20 \text{ } \mu\text{g/L}$) は総クロム濃度 (検出範囲 $< 0.63 \sim 5.70 \text{ } \mu\text{g/L}$) の約二分の一から四分の一低かった (Sykuła-Zajac and Pawlak 2012) [44]。

市販の紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉に 0.1M の炭酸ナトリウムを加え、加熱し、試料中の六価クロム濃度を、GFAAS で測定した結果、紅茶中の六価クロム濃度の平均値は $1.07 \pm 1.14 \text{ } \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.03 \sim 3.15 \text{ } \mu\text{g/g}$)、緑茶中の六価クロム濃度の平均値は $0.09 \pm 0.034 \text{ } \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.03 \sim 0.14 \text{ } \mu\text{g/g}$)、ハーブティー中の六価クロム濃度は検出限界 ($0.020 \text{ } \mu\text{g/g}$) 未満であった。

また、市販の紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉に硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理した後、 150°C で加熱した試料中の総クロム濃度を GFAAS で測定した結果、紅茶中の総クロム濃度の平均値は $4.38 \pm 4.23 \text{ } \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.28 \sim 14.0 \text{ } \mu\text{g/g}$)、緑茶中の総クロム濃度の平均値は $0.70 \pm 0.29 \text{ } \mu\text{g/g}$ (検出範囲 0.22

1 ~0.95 µg/g)、ハーブティー中の総クロム濃度の平均値は 0.95±0.27 µg/g (検出
2 範囲 0.68~1.24 µg/g) であった (Mandiwana et al. 2011) [45]。

3
4 小麦粉やパン中の三価クロムが加熱過程で六価クロムに変化するか確認する
5 ため、始めに小麦粉とパンに濃硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理し
6 た後に、クロム濃度を GFAAS で測定し、クロムが同程度含まれていることを確
7 認した。次に、デュラム小麦粉に三価クロム溶液を加え、るつぼに入れ、30 分
8 毎に 50°C ずつ 900°C になるまで加熱した後、超純水を加え、マイクロ波オーブ
9 ンに 5 分間入れ、その溶液を GFAAS で測定した結果、六価クロムは溶解性が
10 高い性質をもつが、溶液中に検出されなかった。著者は、小麦中に含まれる三価
11 クロムは六価クロムに変化しなかったとしている (Kovács et al. 2007) [46]。

12
13 Novotnik らは、Mandiwana ら (2011) 等によるお茶及びパン中の六価クロ
14 ムの検出結果を検証するため、紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉から抽出した液
15 及びパンのアルカリ抽出物の各試料に^[50Cr(VI)]及び^[53Cr(III)]をそれぞれ 10
16 µg/L ずつ加え、HPLC-ICP-MS で測定した。その結果、試料中に六価クロムは
17 検出されなかった。

18 Novotnik らは、この結果は、添加した^[53Cr(III)]がお茶の浸出液やパンのアル
19 カリ抽出物中で酸化されなかったこと、添加した^[50Cr(VI)]のほとんどがお茶浸
20 出液中で還元されたことを証明しているとしている。パンのアルカリ抽出物中
21 からも一部の^[50Cr(VI)]の還元物が観察されたことから、パンの成分に高い還元
22 能があるとしている。また、Mandiwana et al. 2011 等は、スペシエーション分
23 析を適用せずに ETAAS で分析していることから、誤った結果を導き出したと
24 している (Novotnik et al. 2013) [47]。

25 26 (2) 食品からのばく露 (総クロム)

27 日本人の親子 25 組 (成人 : 28~40 歳 (平均 34 歳)、子供 : 3~6 歳 (平均
28 5 歳)) を対象に、7 日間の陰膳調査が行われ、食事由来の総クロム一日推定摂
29 取量が報告されている。成人は 46.6 µg/日以下、子供は 32.3 µg/日以下と推定さ
30 れている (Aung 2006) [48]。

31 32 3. 環境等からのばく露

33 (1) 大気

34 平成 27 年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、一般環境大気にお
35 けるクロム及びその化合物について、192 地点、2,304 検体で測定され、その結
36 果、平均濃度は 0.0000039 mg/m³、最大濃度は 0.000027 mg/m³ と報告されて

いる（環境省 2015）[49]。

（２）水域・土壌

地表水中の六価クロムの平均濃度は、3 $\mu\text{g/L}$ 以下と報告されている。六価クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性があり、産業廃水における六価クロムの濃度は、最高で 648 $\mu\text{g/L}$ と報告されている（IPCS 2013）[3]。

一般的に、海洋水中のクロム濃度は、湖水や河川水中よりも、はるかに低い。海洋水中の総クロムの平均濃度は 0.3 $\mu\text{g/L}$ 、範囲は 0.2～50 $\mu\text{g/L}$ である。水域の懸濁物質や底質中の総クロム濃度は、1～500 mg/kg である。土壌中の総クロム濃度は、土壌のもとになった母岩の組成によって大きく異なる。北米の調査では、土壌その他の地表物質に含まれている総クロムの濃度は、1～2000 mg/kg の範囲にあり、幾何平均は約 40 mg/kg であった。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 60 mg/kg （3 mg/kg 未満～6230 mg/kg ）、硝酸抽出法で 22 mg/kg （1 mg/kg 未満～2340 mg/kg ）であった。汚染された場所では、これより高い濃度が報告されている（IPCS 2013）[3]。

（３）喫煙

タバコ中の総クロム濃度は 0.39 mg/kg と報告されている（EFSA 2014（Schroeder et al. 1962））[1]。

（４）職業上のばく露

平均勤続年数 5～20 年の労働者がばく露を受けていた際の一般的な空中浮遊六価クロム濃度は、クロム酸塩生産で 100～500 $\mu\text{g/m}^3$ 、ステンレス鋼溶接で 50～400 $\mu\text{g/m}^3$ 、クロムめっきで 5～25 $\mu\text{g/m}^3$ 、クロム鉄合金製造で 10～140 $\mu\text{g/m}^3$ 、クロム顔料製造で 60～600 $\mu\text{g/m}^3$ （Stern 1982）。ドイツのステンレス鋼溶接工の労働環境における酸化クロム濃度は、最高値が 80 $\mu\text{g/m}^3$ であり、中央値が 4～10 $\mu\text{g/m}^3$ であった（Angerer et al. 1987）（IPCS 2013）[3]。

六価クロムを使用した顔料の製造過程において、クロム酸塩製品の梱包に従事した労働者と、粉材料の計量と混合機への装入に従事した労働者の推定経皮ばく露量は、1日あたり、それぞれ 0～0.1 mg/cm^2 と 0.1～1 mg/cm^2 である（IPCS 2013）[3]。

過去にクロム関連の産業に従事していた労働者は、現在従事している労働者

1 よりもはるかに高いレベルでばく露されており、多くの産業において、ばく露レ
2 ベルは数百 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。現在の施設においては、一般的に 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満で
3 ある (IPCS 2013) [3]。
4
5

6 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

7 1. 体内動態

8 (1) 吸収

9 六価クロムは多くの生理学的条件下で主にクロム酸アニオン (CrO_4^{2-}) として
10 存在する。このアニオンは硫酸塩 (SO_4^{2-}) 及びリン酸塩 (PO_4^{2-}) に構造的に類
11 似しているため、アニオン輸送体を介して六価クロムの取り込みが起こる
12 (Thompson et al. 2013) [50]。
13

14 尿中クロム排泄量から推測すると、ヒトでは六価クロム経口摂取量の 1~6.9%、
15 ラットでは六価クロム経口摂取量の 2%が吸収されると報告されている。六価ク
16 ロムの腸管吸収は胃液の関与によって吸収が抑制されるとしている (EFSA
17 2014) [1]。
18

19 三価クロムは消化管からの吸収は低く、ラット及びヒトにおいて 0.4~2.8%と
20 報告されている。多くの食事性因子が三価クロムの吸収に影響を与えるとされ、
21 単糖、アスコルビン酸、有機酸等は三価クロムの吸収率を上昇させると報告され
22 ている (EFSA 2014) [1]。
23

24 三価クロム及び六価クロムは、いずれも摂食状態より絶食状態において消化管
25 からより吸収されると報告されている (EFSA 2014) [1]。
26

27 六価クロムの主要な細胞外還元は胃腸系で起こる。摂取後、六価クロムは唾液
28 や胃液によって三価クロムに還元され、さらに腸内細菌によって捕捉される
29 (Sun et al. 2015) [51]。
30

31 4名の成人に重クロム酸カリウム(VI)溶液 (5 mg Cr) 及び重クロム酸カリウ
32 ム(VI)をオレンジジュースで完全に還元した溶液 (5 mg Cr) を単回摂取させた
33 結果、重クロム酸カリウム(VI)のみの摂取では、累積尿中排泄量から得られたク
34 ロムのバイオアベイラビリティが 6.9 (1.2~17.5) %、半減期が 39 (36~43)
35 時間であった。また、オレンジジュースで還元したクロムのバイオアベイラビリ
36 ティは 0.60 (0.31~0.82) %、半減期は 15 (10~19) 時間であった (Kerger et

1 al. 1996) [52]。

2

【事務局より】

前回の、4月25日のワーキンググループにおいて、「この記載のみ『バイオアベイラビリティ』で、他は『吸収率』を使っているため不均一な気がする」というご指摘がございました。

吸収について記載されている知見について原著を確認したところ、bioavailabilityはこちらの原著のみで記載されており、他ではabsorptionと記載されていました。『バイオアベイラビリティ』を『吸収率』に修正してもよろしいでしょうか。ご教授をお願いいたします。

(Kerger et al. 1996, P. 148 Results)

Administration of potassium dichromate [Cr(VI)] reduced in orange juice (presumably to Cr(III)-organic complexes and Cr(III) ions) resulted in a significantly higher apparent uptake than chromic chloride, corresponding to an average bioavailability of 0.60% (range for all four subjects, 15.5 to 41.0 µg Cr or 0.31 to 0.82%) as shown in Fig. 4 and Table 1. . . . Ingestion of potassium dichromate [Cr(VI)] resulted in apparently higher and more variable uptake compared to the other mixtures, corresponding to an average bioavailability of 6.9% of the administered dose (range for all four subjects at 10 mg Cr(VI)/liter, 57.5 to 875 µg Cr or 1.2 to 17.5%) as shown in Fig. 6 and Table 1.

【松井先生コメント】

吸収されたクロムは、主に尿に排泄されますので、尿中排泄で「吸収」をある程度推定することは可能です。しかし、尿中排泄量＝吸収量ではないので、上記EFSA（2014）では、「尿中クロム排泄量から推測すると、」を入れさせていただきました。Bioavailabilityは「吸収され、（活性を有した形態で）体内の標的部位に到達する割合」とする考え方があります。そのためには六価クロムを調べるのが重要でしょう。ここでは、「クロムの累積尿中排泄量」からBioavailabilityを得たとされていますので、「Bioavailability」は問題があるかもしれません。本文で「吸収率」とし、脚注に「著者はBioavailabilityとしている。」ことを記述したら如何でしょうか？

【村山先生コメント】

バイオアベイラビリティは生体内に吸収されたものがどれだけ活用できるかと言うことで、初回通過効果を考慮した値になります。文献値の記載も”バイオアベイラビリティ”とのことでしたので、個々では吸収率とは異なる位置だと思います。そのため、ここ

はそのままバイオアベイラビリティの方が良いと考えましたが、他の先生方のご意見はいかがでしょうか。

【齋藤先生コメント】

バイオアベイラビリティは、消化管からの吸収率と肝臓・消化管での代謝(初回通過効果)の影響を合わせたもので、一般に吸収率とは異なる概念です。

Kerger (1996) の部分は、現行のまま、バイオアベイラビリティでよいと思います。

【事務局より】

ご議論をお願いいたします。

健康な成人（男性 6 名、女性 2 名）の食前（一晚絶食後）及び食後（昼食の 1.5 時間後）の胃液を採取し、胃液の pH 及び六価クロム（重クロム酸ナトリウム二水和物：6 $\mu\text{g}/100 \mu\text{L}$ ）の三価クロムへの還元能を測定した。空腹時の pH は 1.6～2.5、食後の pH は 1.9～3.5 であった。食後の胃液は食前の胃液よりも効率的に六価クロムを還元し、還元量の平均値は、食前では $10.2 \pm 2.39 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液（平均±標準誤差）、食後では $20.4 \pm 2.61 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液（平均±標準誤差）であった。また、プールした食後の胃液（pH2.0）を用いて還元能を 1 時間測定した結果、全体の還元の 72.1%が初めの 1 分以内に起こり、98.3%が 30 分以内で起こった。さらに、胃液の pH の違いによる還元能の違いを測定した結果、pH4 までは pH の上昇に伴い急激に還元能が低下したが、pH4 以上では pH 上昇に伴う還元能の低下は穏やかになった (De Flora et al. 2016) [53]。

胃腸に障害がなく、肥満の食事治療のため又は白内障の手術から回復するため入院している患者 6 名（21～68 歳）に、 $[^{51}\text{Cr}]$ クロム酸ナトリウム(VI) ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) 又は $[^{51}\text{Cr}]$ 塩化クロム(III) ($^{51}\text{CrCl}_3$) を絶食後に経口摂取させた結果、便中の平均排泄率は六価クロムで 89.4%、三価クロムで 99.6%であった。尿中の平均排泄率は六価クロムで 2.1%、三価クロムで 0.5%であり、六価クロム摂取の方がわずかに吸収率が高かった。

また、同様の患者 4 名に六価クロムを十二指腸内投与した結果、便中の平均排泄率は 56.5%であり、約半分が吸収された。

さらに、同様の患者 5 名に pH1.4 のヒトの胃液で 30 分間インキュベートした六価クロムを空腸内投与した結果、無処理の六価クロムを投与した場合と比較して吸収率は低下した。

雌のラット 6 匹に、六価クロムを一晩絶食後に胃内投与した結果、糞中の平均排泄率は 97.7%、尿中の平均排泄率は 0.8%であった。また、空腸投与した結果、糞中の平均排泄率は 76.4%、尿中の平均排泄率は 16.5%となり、糞中への排泄は減少し、尿中への排泄は増加した (Donaldson and Barreras 1966) [54]。

5 名 (健常人 1 名、十二指腸潰瘍患者 3 名 (うち 2 名はそれぞれ夕食後又は就寝前に抗潰瘍薬ファモチジン摂取)、胃腸障害及び十二指腸液逆流により胆嚢切除した患者 1 名) の胃液中の pH と胃液による六価クロムの三価クロムへの還元能を 24 時間観察した結果、いずれも胃液の還元能がピークに達したのは食後 2~3 時間であり、そのときの六価クロム還元量は $40\sim 60\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、胃液の還元能が最低になるのは食間及び夜間であった (DeFlora et al. 1987) [55]。

ヒトの体液 (唾液及び胃液)、腸内細菌、血液、肝臓、肺組織を *in vitro* で六価クロムと反応させ、六価クロムの三価クロムへの還元能が推定されている。

唾液の還元能については、5 名から採取した唾液の還元量 ($1.4\pm 0.2\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 唾液) 及び唾液の量 ($500\sim 1,500\ \text{mL}/\text{日}$) から、 $0.7\sim 2.1\ \text{mg Cr(VI)}/\text{日}$ と推定された。

胃液の還元能については、17 名から採取した胃液の還元量 (空腹時 $8.3\pm 4.7\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液、摂食時 $31.4\pm 6.7\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液) 及び胃液の量 (空腹時 $1000\sim 1,500\ \text{mL}/\text{日}$ 、摂食時 $3,400\sim 3,900\ \text{mL}/\text{日}$) から、空腹時で $8.3\sim 12.5\ \text{mg Cr(VI)}/\text{日}$ 、摂食時で $84\sim 88\ \text{mg Cr(VI)}/\text{日}$ 以上と推定された。

腸内細菌については、3 名から採取した糞中の腸内細菌による六価クロムの捕捉量 ($3.8\pm 1.7\ \mu\text{g Cr(VI)}/10^9$ バクテリア) 及び糞中のバクテリア量 ($2.9\sim 6.3\ \text{g}/\text{日}$) から、 10^{12} バクテリアの重さが $\sim 1\ \text{g}$ であることを考慮すると、 $11\sim 24\ \text{mg Cr(VI)}/\text{日}$ が腸内細菌に捕捉され、糞中から排泄されると推定された。

血液については、3 名から採取した全血の還元能は、血液細胞による捕捉又は血漿での還元量 ($52.1\pm 5.9\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$) 及び血液量 (男性 $4,490\ \text{mL}$ 及び女性 $3,600\ \text{mL}$) から、男性 $234\ \text{mg Cr(VI)}$ 及び女性 $187\ \text{mg Cr(VI)}$ と推定された。また、同じ 3 名から採取した赤血球の還元能は、赤血球溶解物 (S9mix 存在下) の還元量 ($63.4\pm 8.1\ \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$) 及び赤血球量 (男性 $2,030\ \text{mL}$ 及び女性 $1,470\ \text{mL}$) から、男性 $128\ \text{mg Cr(VI)}$ 及び女性 $93\ \text{mg Cr(VI)}$ と推定された。

肝臓については、外科手術を受けた 3 名から得た肝臓のホモジネート (S9mix 存在下) の還元量 (組織の湿重量当たり $2.2\pm 0.9\ \text{mg Cr(VI)}/\text{g}$) 及び肝重量 ($1,500\ \text{g}$) から、血液循環 ($400\sim 800\ \text{g}$) を考慮しない場合、 $3,300\ \text{mg Cr(VI)}$ と推定された。

肺については、肺上皮被膜液（ELF：epithelial lining fluid）の還元能は、15名から気管支肺胞洗浄により得た ELF の還元量（ $23.7 \pm 15.9 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$ ）及び ELF 量（37.5～75 mL）から、0.9～1.8 mg Cr(VI)と推定された。また、肺胞マクロファージ（PAM：pulmonary alveolar macrophages）の還元能は、同様に気管支肺胞洗浄を行った 23 名から得た PAM のホモジネート（S9mix 存在下）の還元量（ $4.4 \pm 3.9 \mu\text{g}/10^6 \text{PAM}$ ）及び PAM 量（ $23 \times 10^9 \text{PAM}$ ）から、136 mg と推定された。さらに、末梢肺実質の還元能は、外科手術を受けた 71 名から得た末梢肺実質のホモジネート（S9mix 存在下）の還元量（組織の湿重量当たり $0.24 \pm 0.07 \text{ mg Cr(VI)/g}$ ）及び末梢肺実質量（1,300 g）から、260 mg Cr(VI)と推定された。

著者らは、消化管において体液（例えば、唾液や胃液）により六価クロムが還元されること、及び腸内細菌によって六価クロムが捕捉されることは、六価クロムが消化管では吸収されにくいことを示しているとしている。また、消化管での還元を逃れた六価クロムは、門脈系及び肝臓で還元されることから、経口ばく露における六価クロムの毒性は低いとしている（De Flora et al.1997）[56]。

雄の Sprague-Dawley ラット（SD ラット）に気管支肺胞洗浄を行って採取した無細胞の気管支肺胞洗浄液、及び摘出してホモジネートした肺に六価クロム（ $20 \mu\text{M}$ ）を添加し、L-アスコルビン酸及びグルタチオンの六価クロムの還元能を調査した。また、SD ラットに六価クロム（ $1.2 \mu\text{mol Cr(VI)}$ ）を気管内注入し、18分後に摘出してホモジネートした肺の L-アスコルビン酸及びグルタチオンの六価クロムの還元能を調査した。

L-アスコルビン酸はグルタチオンよりも六価クロムの還元能が 10～300 倍高かった。気管支肺胞洗浄液及び肺のホモジネートいずれも六価クロムを還元した。六価クロムの半減期は *in vivo* で六価クロムを気管内注入した肺の方が長かったが、これは還元の過程において L-アスコルビン酸が減少したことが原因と考えられる。

肝臓や腎臓中のクロム濃度が肺に比べて低かったことから、肺に入った六価クロムは素早く還元され、三価クロムとして沈着するため、六価クロムとして肺以外の組織へ移動する量は 10%未満であるとしている。また、ラットの肺において、L-アスコルビン酸はグルタチオンよりも六価クロムを還元したことから、肺上皮被膜液中の L-アスコルビン酸が吸入ばく露による六価クロム化合物を抗酸化防御する役割を果たしているとしている（Suzuki and Fukuda 1990）[57]。

<六価クロムの消化管での還元について考察して行われている知見>

ヒトにおける胃液の還元能は 84～88 mg Cr(VI)/日と推定されており（De

Flora et al. 1997)、ヒトとげっ歯類の還元能が同等であるとすれば、マウスの還元能は約 0.4 mg Cr(VI)/日 (約 8 mg Cr(VI)/kg 体重/日) となる。この値は NTP (2008) の試験用量よりも大きいことから、小腸に腫瘍がみられた用量はマウスの還元能を超えていなかったと考えられる (Stout et al. 2009) [58]。

NTP が実施した重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)及びピコリン酸クロム一水和物(III)を 25 週間投与した試験において、様々な組織中の総クロム濃度は、ピコリン酸クロム一水和物(III)の投与量が 1.8~2.8 倍多かったにもかかわらず、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)として投与した方がラットで 1.4~16.7 倍、マウスで 2.1~38.6 倍高かった。

このことから、著者は六価クロムは消化管において還元されるにもかかわらず、三価クロムよりも六価クロムとして吸収されるとしている。

小腸で腫瘍を生じる高い飲水中六価クロム濃度が、マウスの還元能を超過していたとしたら、六価クロムとして吸収可能となる閾値濃度があり、その結果、様々な組織における総クロムの蓄積率が増加すると考えられる。

閾値より低い濃度では、マウスの還元能によって、わずかな三価クロムのみの吸収が可能となると考えられる。閾値を超えた濃度では、飲水濃度に対する組織中クロム濃度の傾き上昇割合齋藤先生修正が大きくなると考えられる。

NTP (2008) の試験でみられた用量反応データは全ての用量において超線形な曲線を示したことから、還元能に閾値が存在するという考えと一致していなかった。

しかし、齋藤先生修正これらの結果は、NTP (2008) の試験での用量がマウスの消化管での還元能を超えていたという仮説を支持しておらず、全ての投与量でマウスの十二指腸にびまん性過形成がみられたことと一致した。

マウスの胃内容排出の半減時間は<5~9 分であることが報告されていること、また、NTP (2008) の試験でマウスがばく露された最低用量の約 18%でも尿中に摂取量の 6.9%が回収された (Kerger et al. 1996) ことから、六価クロムの胃内還元速度が摂取速度をはるかに上回っていたとしても、また、低濃度のばく露量であっても、相当な量の六価クロムが胃内還元を逃れ、小腸へ運ばれてしまうことを示唆している (Stern 2010) [59]。

(2) 分布

ヒト及びげっ歯類では、吸収された六価クロムはほぼ全ての組織に分布し、特に、腎臓、肝臓及び骨中クロム濃度は比較的高いに高濃度に存在する (IARC 2012) [4]。

六価クロムは容易に細胞膜を通過する。六価クロムは赤血球と血漿の両方に存在する。六価クロムをに経口ばく露され摂取すると、特に肝臓、脾臓、腎臓、骨（骨髄）等の組織中クロム濃度が増加する（EFSA 2014） [1]。

経口投与した三価クロムは、六価クロム投与によって分布する組織である肝臓、脾臓及び骨髄ではほとんど検出されない。腎臓では検出されるが六価クロム投与よりもかなり低い量であると報告されている。

三価クロムは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において赤血球にはほとんど存在しない。高用量では赤血球に取り込まれるという報告もあるが、その吸収量は六価クロムよりも低い（EFSA 2014） [1]。

ヒト及びその他の哺乳類の細胞は、六価クロムを蓄積することができ、わずか3時間で六価クロムの細胞内濃度を細胞外濃度の 10～20 倍に上昇させる（Salnikow and Zhitkovich 2008） [60]。

NTP（2008）が実施した雄ラット及び雌マウスに六価クロムを2年間経口投与した試験において、用量及び時間依存的に赤血球、血漿等で総クロム濃度が増加し、その濃度は血漿中よりも赤血球中の方が高かった。また、前胃の総クロム濃度は、ラットよりもマウスの方が著しく上昇した（IARC 2012） [4]。

Stout ら（2009）は、六価クロムを2年間飲水投与した NTP（2008）の試験は、六価クロムに経口ばく露されたマウス及びラットに明らかな発がん性を示したとし、血液学、組織学及び組織分布データは、六価クロムがマウス及びラットの全身に分布した証拠になるとしている（Stout et al. 2009） [58]。

NTP で行われた試験の一環として、雄ラット（各群 40 匹）及び雌マウス（各群 40 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L（雄ラット 0、0.299、1.18、3.11 又は 8.95 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 0、0.517、2.09、5.56 又は 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日）を飲水投与、又は雄ラット（各群 30 匹）及び雌マウス（各群 30 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)（0、2,000、10,000 又は 50,000 ppm（雄ラット 0、15.18、78.60 又は 409.15 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 0、36.73、189.49 又は 945.66 mg Cr(III)/kg 体重/日）を混餌投与し、組織中のクロム濃度を測定した。

182 日間投与したピコリン酸クロム一水和物(III)2,000 ppm 投与群（雄ラット 15.18 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 36.73 mg Cr(III)/kg 体重/日：雄雌それぞれ重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)の 1.7、2.8 倍）と比較して 182 日間投

与した重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)516 mg/L 投与群 (雄ラット 8.95 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日) によるクロム濃度は、ラットの肝臓で 13 倍及び腎臓で 5 倍であり、マウスの肝臓で 39 倍、腎臓で 22 倍であった。

本 NTP の試験について、Collins ら (2010) は、六価クロムにばく露されたマウス及びラットの方が組織中クロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムが胃内還元を逃れ全身に分布したことを示している (Collins et al. 2010) [61]。また、Witt ら (2013) も、三価クロムを混餌投与した試験と比較して、六価クロムを投与した試験での組織中のクロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムは胃内還元を逃れ、全身に分布したとしている (Witt et al. 2013) [62]。

Wistar ラット (雄、各群 7 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (Cr(VI) として 0、25、50、75 ppm) を交配前 3 か月間飲水投与し、同じ条件で重クロム酸カリウム(VI)を飲水投与した雌ラットと交配した。雌ラットは交配後、妊娠期間及び授乳期間も同じ条件で投与を継続し、離乳後の F1 雄ラットにも同じ条件で 3 か月間投与を継続した。F0 及び F1 雄ラットの全ての投与群において、生殖器 (精巣及び精巣上体)、副生殖腺 (精囊、前立腺、尿道球腺) 中のクロム濃度が増加し、ほぼ全ての器官で F1 雄ラットの方がクロム濃度が高かった (Rankov et al. 2010) [63]。

58 歳の男性が 30 g/L の重クロム酸カリウム(VI) (クロムの推定摂取量は約 3 g) を事故的に経口摂取した結果、血漿、赤血球及び尿中のクロム濃度はそれぞれ 2,088、631 及び 3,512 µg/L であり、治療後の 79 日目にはそれぞれ 5、129 及び 10 µg/L に減少した。

赤血球中のクロムと比較して血漿中のクロムは素早く除去され、血漿中のクロムの半減期は赤血球中のクロムと比較し、非常に短期間であったため、クロムの細胞内捕集が赤血球において起きたことを示唆している (血漿中の半減期: 第一相 5.6 時間、第二相 191 時間、赤血球中の半減期: 440 時間) (Goulle et al. 2012) [64]。

六価クロムを母動物へ経口投与した後の胎児へのクロムの経胎盤移行が認められている (IPCS 2013 (Saxena et al. 1990)) [3]。

マウスの母動物に重クロム酸ナトリウム(VI)を静脈内注射したところ、塩化クロム(III)より容易に胎盤を通過することが報告された (Danielsson et al. 1982)

[65]。

クロムは母乳を通じて乳児に移行することが報告されており、授乳中の女性45名の母乳中のクロム量は、平均して0.3 µg/Lであった(Casey and Hembridge, 1984) [66]。この濃度は、女性が食事によってばく露されるクロムのバックグラウンド濃度を表しているとされている (EPA 1998a) [8]。

ラットとマウスの種差に関しては、マウスの組織レベルの方が高く、おそらくマウスよりもラットの赤血球の方がクロムの捕捉が高いことによると考えられる (IPCS 2013 (Kargacin et al. 1993)) [3]。

(3) 代謝

六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通して細胞に侵入し、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロム、三価クロムに還元される (Nickens et al. 2010) [67]。

有機物の多い酸性環境下では六価クロムから三価クロムへの還元が促進される。*in vivo*では、アスコルビン酸、グルタチオン、システインの複合活性によって、95%以上の六価クロムが還元される (Zhitkovich 2011) [68]。

六価クロムが五価クロムへ還元される際には、酸素分子が過酸化水素に還元されてフェントン様反応を介して五価クロム-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (NADPH) 錯体と反応し、ヒドロキシルラジカルを生成する (IPCS 2013 (Shi and Dalal 1990a、1990b、Leonard et al. 2000)) [3]。

クロム酸塩の還元に関する調査では、アスコルビン酸塩は六価クロムの主な生体還元剤であり、細胞内の六価クロム代謝の90%を担っている (Salnikow and Zhitkovich 2008) [60]。

三価クロムの膜透過性は低く、細胞内で六価クロムの還元により生じた三価クロムは細胞内に捕捉される (Nickens et al. 2010) [67]。

細胞内において、六価クロムが三価クロムに還元される過程においてDNA及びタンパク質と付加体を形成する。血中では、六価クロムは赤血球内に取り込まれ、還元され、タンパク質と結合する (IARC 2012) [4]。

1 *in vitro* では、アスコルビン酸塩が低濃度だと、五価クロムの形成に有利に働
2 き、より高い濃度では、もっと還元された酸化状態の三価クロムの形成に有利に
3 働く (IPCS 2013 (Liu et al. 1995)) [3]。

4
5 生物学的環境下において、三価クロムはほとんど六価クロムに酸化されない。
6 三価クロムから六価クロムへの酸化には強力な酸化剤が必要である (EFSA
7 2014) [1]。

8
9 希釈していないウシ胎仔血清の中で、0.10 mM のクロム (III) プロピオン酸
10 三核錯体 ($[\text{Cr}_3\text{O}(\text{OCOEt})_6(\text{OH}_2)_3]^+$) と 1.0 mM の過酸化水素を反応させたところ、
11 37°C の時、1 時間以内に六価クロムを生成したという報告がある (Vincent
12 2007) [69]。

13 14 (4) 排泄

15 消化管からはクロム化合物はほとんど吸収されないため、経口ばく露されたク
16 ロムは主に糞便として排泄される (IARC 2012) [4]。

17
18 吸収されたクロムは、主に尿中に排泄され、重クロム酸カリウム(VI)を経口摂
19 取投与した場合のクロム排泄の半減期はヒトでは約 40 時間と推定される。髪や
20 爪からはほとんどあまり排泄されない (IPCS 2013) [3]。

21 22 (5) PBPK モデル

23 EPA (1998a) [8]には以下の報告がある。

24 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
25 にわたる六価クロム及び三価クロムの吸収及び配置 (disposition) のスキームが
26 組み込まれている (O'Flaherty 1996) [70]。このモデルは、ラットを用いた溶
27 解性三価クロム及び六価クロムの公表済み経口及び気管内投与したキネティッ
28 ク試験の結果を参考にして較正されており、六価クロムの三価クロムへの還元
29 も含めたクロム動態の主要な特性の大部分を説明している。三価クロム及び六
30 価クロムはどちらも、肺及び胃腸管からわずかしき吸収されない。吸入ばく露の
31 場合、クロムは体循環中に吸収されるか、粘膜纖毛運動によって消化管に移送さ
32 れるかまたは肺内に滞留する。六価クロムは、肺及び消化管も含む全組織内で三
33 価クロムに還元される。三価クロム及び六価クロムはどちらも摂食状態より絶
34 食状態において消化管からより良く吸収され、また、三価クロム塩の吸収効率は、
35 三価クロム塩を作る陰イオンの性状だけでなく、動物の栄養状態に大きく依存
36 する。このモデルは、六価クロムの還元は血漿内では起きないとしている。六価

クロムは、リン酸塩及び硫酸塩の陰イオン交換キャリア経路を通じて細胞内に入る。三価クロムは、主としてアミノ酸やその他の有機酸、またグロブリンのような血漿タンパクと結合して血中を移動する。三価クロムは、低分子量の配位子と結合した錯体として細胞膜を通過する可能性が最も高い (Mertz 1969) [71]。吸収されたクロムの多くは骨に集積する。クロムは肝臓、腎臓及び脾臓の組織内にも集積する。このモデルは、クロムの吸収経路に対するバイオアクセシビリティが、特定のクロム源の吸収と毒性を左右する、もっとも重要な要因であることを示唆している (O'Flaherty 1996) [70]。

三価クロム及び六価クロムに長期経口ばく露されたマウス及びラットの挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発した。*ex vivo* での六価クロムの還元研究のデータを使用し、摂食したげっ歯類の胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験において、慢性ばく露時にマウスでのみ観察された小腸腫瘍形成と一致して、標的組織 (小腸) へのクロム輸送について明らかな種差がみられた。げっ歯類において、低濃度の六価クロムばく露ではクロムの赤血球/血漿比率は 1 以下であるが、高濃度の六価クロムばく露 (飲水中六価クロム濃度が 60mg / L 以上) ではこの比率が 1 以上であることから、六価クロムが門脈循環に入ったことを示唆している。種差の存在については、クロムの肝臓/腎臓比がラットよりマウスで高かったことから示されている。全体的に、本論文の PBPK モデルはクロムのトキシコキネティクスにおいて優れており、評価した値の 80% 以上で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった。組織データおよび PBPK モデル予測は、小腸における濃度勾配 (十二指腸>空腸>回腸) を示し、マウス小腸で標的組織用量の点で観察される腫瘍応答と関連する濃度勾配を評価するのに有用である。六価クロムに対するヒト PBPK モデルと併用すると、ここに提示されたげっ歯類 PBPK モデルは、低用量の六価クロムばく露に伴うヒトの潜在的リスクを評価するためのトキシコキネティクス因子における種差のより強固な特性を提供するはずである (Kirman et al. 2012) [72]。

ヒトにおける三価クロム及び六価クロムの挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発した。マウスに高用量の六価クロムを飲水投与すると小腸でのがんがみられることから、げっ歯類及びヒトの上部消化管における六価クロムのトキシコキネティクスを評価することが重要である。*ex vivo* での六価クロムの還元研究のデータを使用し、ヒトの胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。全体的に、PBPK モデルはクロムのトキシコキネティクスにおいて優れており、三価クロム及び六価クロムにばく露

されたヒトの総クロムデータと一致していた（利用可能なデータの約 86%で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった）。重要な種差、トキシコキネティクスにおいて飽和性を与える要因、不確実性等を説明することで、げっ歯類及びヒトの PBPK モデルは、環境中における現実的な濃度にばく露されたヒト集団の健康リスク評価を改善しうる、標的臓器である小腸におけるトキシコキネティクスの特徴を提供することができる（[Kirman et al. 2013](#)） [73]。

Kirman ら（2012、2013）により開発されたマウス、ラット及びヒトにおける六価クロムの PBPK モデルを、経口ばく露による消化管でのトキシコキネティクスの理解の向上を反映させるために改良した。改良した点は、1) 空腹時及び摂食時の消化管における pH に依存した六価クロムから三価クロムへの還元を示すモデル、2) NTP（2008）の試験の条件下でげっ歯類における測定をより良く説明するための飲水パターンのシミュレーション、及び 3) 感受性が高い可能性のあるヒト集団を特定するためのモデルのパラメータ化である。ヒトの健康リスク評価の中で、重要な種差、非線形トキシコキネティクスの原因及び個人差が特定及び考察された。

健常な成人に 0.1 mg/kg 体重/日の六価クロムを飲料水として、食事に 3 回、食間に 3 回の計 6 回に分けて摂取させるシミュレーションにおいて、六価クロムの胃内濃度は摂食時ばく露（高 pH）よりも空腹時ばく露（低 pH）の方が高いことが予測された。

ヒトにおける摂食時及び空腹時の六価クロムの幽門の流動量は非線形トキシコキネティクスが予測され、経口摂取量 0.01 mg/kg 体重/日未満では摂食時の流動量の方が僅かに高く、0.01 mg/kg 体重/日以上では空腹時の流動量の方が高いことが推定された。また、低用量で 6 回に分けて摂取させるよりも、単回で 3 倍の濃度で摂取させる方が流動量が高いことが推定されたが、この差は高濃度（およそ 1 mg/kg 体重/日以上）ではみられなくなった。さらに、六価クロムが低用量（0.01 mg/kg 体重/日未満）の場合では、新生期は他の年齢より、胃内 pH が高く、胃内通過時間が短いので、胃からの流動量が多い。一方、高用量（0.1 mg/kg 体重/日以上）の場合は、どの年齢層でも胃内の六価クロムの還元はわずかであり、胃内 pH の影響はほとんどない。新生期は他の年齢より相対的に（流動量の分母となる）小腸組織が大きいので、胃からの流動量が少ない。このモデルでは、年齢の異なる六価クロム流動量から、LADD (lifetime average daily dose)（一生涯にわたる平均六価クロムの幽門流動量）を投与量の関数として推定することが可能である。

胃から小腸への六価クロムの移行は非線形トキシコキネティクスが予測され、ヒトで 0.01 mg/kg 体重/日以上、マウス及びラットで 0.1 mg/kg 体重/日以上に

において非線形の増加がみられた。低用量（0.01 mg/kg 体重/日未満）では還元されずに六価クロムのまま胃から小腸へ移行する割合がヒト及びラットよりもマウスの方がヒト及びラットよりも高かったが、NTP（2008）の試験が行われた濃度ではヒト及びマウスよりもの方がラットの方がよりも高く低く、マウスとヒトにおいて移行する割合の差は大きくなかった。

著者らは、個人差、日内変動とばく露期間など一時的要因やその組み合わせを反映し、胃内での六価クロムの還元は大きく変化すること、この非線形トキシコキネティクスは、ヒトのリスク評価に外挿手段を用いること（げっ歯類の出発点（POD²⁾[74]）をもとにヒト投与量を算出すること）が困難であることを示している。このような種間差や複雑さのため、ヒトのリスク評価は PBPK モデルの枠組みの中で取り扱うことが最善であるとしている（Kirman et al. 2017）[75]。

ラットとマウスの胃内容物を用いた *ex vivo* 研究で、胃内での六価クロムの還元速度などを測定し、PBPK のパラメータを算出した結果、マウスの小腸でがんが引き起こされる濃度（飲水濃度 20 mgCr(IV)/L）では胃内還元能を超えていることが示唆された。

著者らは、リスクアセスメントにおいて標的組織のばく露量に外挿する場合は、六価クロムから三価クロムへの還元能ならびにその限界を含んだ動態速度を、PBPK モデルに取り込む必要があるとしている（Proctor et al. 2012）[76]。

2. 実験動物等における影響

（1）急性毒性

三価クロム又は六価クロム化合物にばく露されたラットの経口 LD₅₀ は、化合物の種類及び動物の性別により異なる（ATSDR 2012）[2]。

ラットに六価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表 4 に示す。

表 4 六価クロム化合物の単回経口投与試験における LD₅₀（ラット）

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
Fischer 344 ラット (F344 ラット)	三酸化クロム	雄：29、雌：25	American Chrome and Chemicals 1989

²⁾ POD（出発点）Point of Departure：動物試験やヒトの疫学調査等から得られた用量-反応評価の結果から得られる値。閾値のある毒性物質に関して、ヒトでの通常の摂取量・ばく露量領域における健康影響評価基準値（ADIやTDI）等を設定する際の出発点として用いる。通常、NOAELやBMDLのことを指す（食品安全委員会 2015）[74]。

F344 ラット	重クロム酸ナトリウム二水和物	雄：21、雌：14	Gad et al. 1986
F344 ラット	重クロム酸ナトリウム	雄：26、雌：17	
F344 ラット	重クロム酸アンモニウム	雄：22、雌：19	
F344 ラット	クロム酸ナトリウム	雄：28、雌：13	
不明	クロム酸ストロンチウム	雄：811	Shubochkin and Pokhodzie 1980
SD ラット	クロム酸カルシウム	雄：249、雌：108	Vernot et al. 1977

(ATSDR 2012) [2]

<三価クロム>

ラットに三価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表 5 に示す。

表 5 三価クロム化合物の単回経口投与試験における LD₅₀ (ラット)

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
不明	酢酸クロム三水和物	2,365 (雌雄不明)	Smyth et al. 1969
SD ラット	硝酸クロム九水和物	雄：200、雌 183	Vernot et al. 1977

(ATSDR 2012) [2]

(2) 亜急性毒性

①9 週間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

BALB/c マウス (雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹) に重クロム酸カリウム (VI) (0、15、50、100 又は 400 ppm (雄 0、1.1、3.5、7.4 又は 32 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.8、5.6、12 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) を 9 週間混餌投与する試験が行われた (NTP 1996a、1996b) [77, 78]。

各投与群で認められた毒性所見⁴⁾を表 6 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

肝細胞の細胞質空胞化が、対照群では 1/12 例 (雌)、50 ppm 投与群では 1/6 例 (雄)、3/12 例 (雌)、100 ppm 投与群では 2/5 例 (雄)、2/12 例 (雌)、400 ppm 投与群では 2/6 例 (雄)、4/12 例 (雌) に認められた。空胞は小さく透明

³⁾ ATSDR 2012 による換算値。

⁴⁾ 原著において、有意差の記載のある所見は表中に記載し、有意差の記載のない所見は本文中に記載した。

で、境界明瞭であることから、脂質が蓄積されていることが示唆された。

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が、投与に関連した影響は認められなかった。

著者らは、15 ppm をこの試験の NOAEL としている。

ATSDR (2012) は、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、この所見に毒性学的に意義があるか否かについて確定的な結論は出せないとしている (ATSDR 2012) [2]。

表 6 マウス-9 週間亜急性毒性試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 32、雌 48)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以上 (雄 7.4、雌 12)	飲水量減少	飲水量減少
50 以上 (雄 3.5、雌 5.6)	肝細胞の細胞質空胞化	肝細胞の細胞質空胞化
15 以上 (雄 1.1、雌 1.8)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

②14 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L (0、3.1、5.2、9.1、15.7 又は 27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 14 週間飲水投与する試験が行われた (NTP 2007) [79]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 7 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

投与に関連した小赤血球症がみられた。

表 7 マウス-14 週間亜急性毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
1,000 (27.9)	—	—
500 以上		

(15.7)		
250 以上 (9.1)		
125 以上 (5.2)	十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤	体重増加抑制、MCV 減少、十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤
62.5 以上 (3.1)	体重増加抑制、MCV 及び MCH 減少、十二指腸上皮過形成	MCH 減少、十二指腸上皮過形成

③20 日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

アルビノラット（雄、各群 10 匹）にクロム酸カリウム(VI) (0、0.05 g/kg 体重/日 (0、13.5 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 20 日間強制経口投与する試験が行われた（Kumar and Rana 1982、Kumar et al.1985） [80, 81]。

投与群で認められた毒性所見⁵⁾を表 8 に示す。

表 8 ラット-20 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 g/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.05 (13.5)	体重減少、肝臓及び腎臓の脂質の蓄積増加、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）低下

④28 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 5 匹）にクロム酸ナトリウム(VI) (0、0.07 又は 0.7 g/L (0、4.8 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 28 日間飲水投与する試験が行われた（Diaz-Mayans et al. 1986） [82]。

各投与群で認められた毒性所見⁵⁾を表 9 に示す。

表 9 ラット-28 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 g/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.7 (48)	尿量減少、運動能の低下

⁵⁾ EFSA 2014 による換算値。

0.07 (4.8)	(毒性所見なし)
---------------	----------

⑤30 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 500 ppm (0 又は 73 mg Cr(VI)/kg 体重/日²³⁾)) を 30 日間飲水投与する試験が行われた (Quinteros et al.2007) [83]。

投与群で認められた毒性所見²⁴⁾を表 10 に示す。

表 10 ラット30 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

⑥9 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

SD ラット（雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、15、50、100 又は 400 ppm (雄 100 ppm=2.1、400 ppm=8.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 100 ppm=2.5、400 ppm=9.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日²³⁾)) を 9 週間混餌投与する試験が行われた (NTP 1996c) [84]。

各投与群で認められた毒性所見²⁴⁾を表 11 に示す。

投与に関連した体重、飲水量及び臓器重量の変化、顕微鏡所見等はみられなかった。

著者らは、本試験におけるラットでの MCV 及び MCH の変化の程度は大きくなく、その傾向は BALB/c マウスを用いた試験の結果と同じく骨髓／赤血球反応の可能性を示唆するものと評価している。

著者らは、100 ppm がこの試験の NOAEL であるとしている。

表 11 ラット9 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 8.4、雌 9.8)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以下 (雄 2.1、雌 2.5)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

50		
15		

⑦10 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、投与群 19 匹、対照群 9 匹）にクロム（0 又は 20 ppm（0 又は 3.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ²³⁾）を 10 週間飲水投与する試験が行われた（Rafael et al. 2007）[85]。

投与群で認められた毒性所見 ²⁴⁾ を表 12 に示す。

肝細胞のアポトーシスがみられた。

表 12 ラット10 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
20 (3.7)	ALT 増加、血清グルコース増加

⑧14 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L（雄 0、1.7、3.1、5.9、11.1 又は 20.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.7、3.5、6.3、11.5 又は 21.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾）を 14 週間飲水投与する試験が行われた（NTP 2007）[79]。

各投与群で認められた毒性所見 ²⁴⁾ を表 13 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

投与に関連した小赤血球症及び貧血がみられた。貧血症状は投与 23 日目が最も重度でありその後改善した。

表 13 ラット14 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
1,000 (雄 20.9、雌 21.3)	脾臓リンパ節の拡張及び過形成、腺胃の潰瘍、過形成及び化生	体重増加抑制、肝臓の慢性的炎症、脾臓リンパ節の拡張、過形成及び組織球浸潤、腺胃の潰瘍、過形成及び化生、骨髓過形成
500 以上	体重増加抑制	—

(雄 11.1、雌 11.5)		
250 以上 (雄 5.9、雌 6.3)	MCHC 増加※ ¹ 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇※ ² 、脾臓リンパ節組織球浸潤	赤血球減少※ ¹ 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇※ ²
125 以上 (雄 3.1、雌 3.5)	赤血球減少※ ¹ 、有核赤血球増加※ ¹ 、十二指腸の組織球浸潤	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少※ ¹ 、MCHC 及び血小板の増加※ ¹ 、肝臓、十二指腸の組織球浸潤
62.5 以上 (雄 1.7、雌 1.7)	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少※ ¹ 、血小板増加※ ¹	MCH 減少※ ²

※¹ 投与 23 日目

※² 投与 14 週間目

<三価クロム>

⑨3 か月間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 10 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)（0、80、240、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料（雄：0、2、6.2、54、273、1,419 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、1.7、4.9、44、212、1,090 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 3 か月間混餌投与する試験が行われた（NTP 2010）[86]。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雌雄の生殖器重量、雄の精子パラメータに変化はみられなかった。雌の 212 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群に性周期の延長がみられたが、これはサンプリングバイアスによる結果と考えられたことから毒性学的に意義のある所見とはみなさなかった。

⑩3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)（0、80、240、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料（雄：0、0.8、2.4、19.1、95.4、506 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、0.7、2.4、19.1、93、507 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 3 か月間混餌投与する試験が行われた（NTP 2010）[86]。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

血液学的及び生化学的な変化が散発的にみられたが、全ての変化は生理的な正常範囲に収まっていた。

雌雄の生殖器重量、雄の精子パラメータ、雌の性周期に変化はみられなかつ

た。

(3) 慢性毒性及び発がん性

①210 日間慢性毒性試験 (マウス、飲水投与)

BDF1 マウス (雌雄、各群 5 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、5、50 又は 500 mg Cr(VI)/L (雄 0、1.65、16.5 又は 165 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.4、14 又は 140 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 210 日間飲水投与する試験が行われた (De Flora et al. 2006) [87]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 14 に示す。

多染性赤血球の小核~~—(MN-PCE)—~~及び正染性赤血球に対する多染性赤血球の比~~—(PCE/NCE)—~~に影響は認められなかった。

表 14 マウス-210 日間慢性毒性試験 (マウス)

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

②2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、飲水投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (雄 0、14.3、28.6、85.7 又は 257.4 mg/L、雌 0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L (雄 0、5、10、30 又は 90 mg Cr(VI)/L、雌 0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L (雄 0、0.38、0.91、2.4 又は 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、0.38、1.4、3.1 又は 8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾))) を 2 年間飲水投与する試験が行われた (NTP 2008) [88]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 15 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

高用量の雌雄マウスに飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

雌マウスのみに行われた血液検査⁶⁾において、投与 22 日目の 14.3 mg/L 以上投与群に、MCV 及び MCH の減少、白血球及びリンパ球の増加がみられた。

⁶⁾ 血液検査のデータは試験開始 12 か月目までしか示されていない。

MCV 及び MCH は、12 か月時では 57.3 mg/L 以下投与群においては影響がみられなくなっていた。また、白血球及びリンパ球は、12 か月時ではいずれの投与群においても影響がみられなくなっていた。

表 15 ~~マウス~~2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雌 8.7)		空腸のびまん性上皮過形成、 空腸の組織球浸潤、 十二指腸癌、空腸腺腫、小腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 癌
257.4 (雄 5.9)	十二指腸腺腫、小腸 (十二 指腸、空腸又は回腸) 腺腫、 小腸 (十二指腸、空腸又は 回腸) 癌	
172 以上 (雌 3.1)		十二指腸の組織球浸潤、脾臓 リンパ節の組織球浸潤、 十二指腸腺腫、小腸 (十二指 腸、空腸又は回腸) 腺腫、小 腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 腺腫/癌
85.7 以上 (雄 2.4)	十二指腸の組織球浸潤、脾 臓リンパ節の組織球浸潤、 脾臓の腺房細胞質変性、 小腸 (十二指腸、空腸又は 回腸) 腺腫/癌	
57.3 以上 (雌 1.4)		—
28.6 以上 (雄 0.91)	—	
14.3 以上 (雄 0.38、雌 0.38)	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	十二指腸のびまん性上皮過 形成、肝臓の組織球浸潤、腸 間膜リンパ節の組織球浸潤、 脾臓の腺房細胞質変性

③880 日間発がん性試験（マウス、飲水投与）

NMRI マウスにクロム酸カリウム(VI) (0、1 mg/日 (0、9 mg Cr(VI)/kg 体重/日²³⁾)) を界面活性剤 (3%) とともに 3 世代にわたり 880 日間飲水投与する試験が行われた。

投与群の雌 66 匹中 2 匹に前胃癌が、また、雌 66 匹中 9 匹、雄 35 匹中 1 匹に良性腫瘍 (前胃乳頭腫) がみられた。良性及び悪性腫瘍の合計 12 匹のうち、9 匹は 1 世代目の親動物にみられた。界面活性剤のみを投与した対照群でも前胃乳頭腫が認められたが (雌 79 匹中 2 匹、雄 47 匹中 3 匹)、前胃癌は認められなかった。投与群の前胃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(VI)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(VI)は 3,4-benzopyrene の発がん性を増強しなかった (ATSDR 2012、Borneff et al. 1968) [2, 89]。

ATSDR (2012) は、Borneff ら (1968) は発がん性の証拠は不確かであるとしたが、フィッシャーの直接確率検定 (Fisher's exact test) を用いてこれらのデータを統計解析した結果、前胃乳頭腫/癌 ($p=0.0067$) 及び前胃乳頭腫 ($p=0.027$) の発生頻度の有意な増加がみられたとしている (ATSDR 2012) [2]。

④22 週間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット (雄、各群 5～6 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、25 ppm (0、0.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 22 週間飲水投与する試験が行われた (Acharya et al. 2001) [90]。

投与群で認められた毒性所見⁴⁴⁾を表 16 に示す。

肝臓及び腎臓の病理組織学的変化 (肝臓：肝小葉辺縁域の肝細胞空胞変性・壊死、類洞腔の拡張、腎臓：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) がみられた。

表 16 ラット-22 週間慢性毒性試験 (ラット)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
25 (0.8)	ALT 及び AST の増加

⑤1 年間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット (雌雄、各投与群 8 匹、対照群 10 匹) にクロム酸カリウム(VI) (0、0.45、2.2、4.5、7.7 又は 11 ppm) を 1 年間飲水投与する試験が行われた。また、ラット (雄、各群 12 匹、雌、各群 9 匹) に蒸留水、クロム酸カリ

ウム(VI) (25 ppm (3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日³³⁾)) または、塩化クロム(III) (25 ppm (3.6 mg Cr(III)/kg 体重/日³³⁾)) を1年間飲水投与した (MacKenzie et al. 1958) [91]。

1つ目の試験では、いずれの投与群でも、体重増加量及び摂餌量に影響は認められず、また、血液所見または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。2つ目の試験において、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。いずれの群においても、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る可能性があると考えしている。

⑥2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、飲水投与)

F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L (0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L (雄 0、0.21、0.77、2.1 又は 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、0.24、0.94、2.4 又は 7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾))) を2年間飲水投与する試験が行われた (NTP 2008) [88]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表17に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

最高用量の雌雄ラットに飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

雄ラットのみに行われた血液検査⁵⁾において、投与22日目の57.3 mg/L 以上投与群にヘモグロビン、MCV 及び MCH の減少、172 mg/L 以上投与群にヘマトクリット減少及び血小板増加がみられた。12か月時では、MCH は14.3 mg/L 投与群、MCV は57.3 mg/L 以下投与群、及びヘモグロビンは172 mg/L 以下投与群においては影響がみられなくなっていた。また、ヘマトクリットは、12か月時ではいずれの投与群においても影響がみられなくなっていた。

表17 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雄 5.9、雌 7.0)	肝臓の組織球浸潤、 口腔粘膜扁平上皮癌、口腔 粘膜/舌扁平上皮癌、口腔粘 膜/舌扁平上皮乳頭腫/癌	腸間膜の出血、口腔粘膜扁平 上皮癌、口腔粘膜/舌扁平上皮 乳頭腫/癌
172 以上	—	十二指腸の組織球浸潤、腸間

(雄 2.1、雌 2.4)		膜リンパ節組織球浸潤
57.3 以上 (雄 0.77、雌 0.94)	十二指腸の組織球浸潤、腸 間膜リンパ節の組織球浸 潤、腸間膜の出血	肝臓の組織球浸潤及び脂肪化
14.3 以上 (雄 0.21、雌 0.24)	(毒性所見なし)	肝臓の慢性的炎症

1 2 3 <参考>

4 六価クロムに加え、紫外線照射や既知の発がん物質を投与した試験の結果を
5 以下に示す。

6
7 Davidson ら (2004) は無毛マウス (ヌードマウスと異なり免疫機能は正常)
8 にクロム酸カリウム(VI) (0、0.50、2.50 又は 5.00 ppm) を飲水投与し、紫外
9 線由来の皮膚癌形成を調査している。その結果、クロム酸カリウム(VI)のみの
10 ばく露において腫瘍は全く形成されず、紫外線のみの照射においても腫瘍はほ
11 とんど形成されなかったが、両方の同時ばく露において用量依存的な皮膚癌が
12 みられた。著者らは、この試験の結果は六価クロムが消化管内の還元を免れ、
13 離れた組織である皮膚まで到達したということを示しているとしている
14 (Costa and Klein 2006) [92]。

15
16 C57BL/6J マウス (雌雄不明、各群 5 匹) に、アゾキシメタン—(AOM)—を
17 単回腹腔内投与し、デキストラン硫酸ナトリウム—(DSS)—を 7 日間飲水投与し
18 た後に、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (167 mg/L) を 20 週間飲水投与
19 するマウスの大腸炎誘発大腸癌モデルを用いて、六価クロムのばく露が腫瘍形
20 成に与える影響を解析した。

21 アゾキシメタン及びデキストラン硫酸ナトリウム AOM/DSS 投与に加え、
22 六価クロムを飲水投与したのばく露群は、アゾキシメタン及びデキストラン硫
23 酸ナトリウム AOM/DSSのみの投与群と比較して、大腸腫瘍の発生率、腫瘍
24 数 (multiplicity)、腫瘍サイズ、異形成の項目すべてについて促進作用がある
25 ことを示した。β-カテニン及びリン酸化グリコーゲン合成酵素キナーゼ
26 (phospho-GSK) の発現は、六価クロムのばく露で有意に上昇した。NADPH
27 オキシダーゼ 1 (NOX1) の発現は六価クロムのばく露で有意に上昇し、スー
28 パーオキシドジスムターゼ (SOD) やカタラーゼ等の抗酸化酵素の発現は減少
29 した。

30 著者らは、六価クロムの発がん性について研究するための新しい動物モデル

を提供し、六価クロムは大腸腫瘍の形成を、少なくとも部分的には活性酸素種 (ROS) を介した Wnt/ β -カテニン・シグナル経路を通じて促進させることを示唆しているとしている (Wang et al. 2012) [93]。

＜三価クロム＞

⑦2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

BD ラット (雌雄、各群 60 匹) に三酸化二クロム(III) (0、1、2 又は 5% (0、293、586 又は 1,466 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 2 年間 (週 5 日 (計 600 日)) 混餌投与する試験が行われた (Ivankovic and Preussmann 1975) [94]。

発がん性の証拠は認められなかった。

また、同様の投与量で 60 日間混餌投与した雌雄ラットを交配させ、生まれたラットを 600 日間観察した結果、投与に関連した腫瘍は検出されなかった。

⑧2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料 (雄 : 0、30、143、783 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌 : 0、29、143、728 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 2 年間混餌投与する試験が行われた (NTP 2010) [86]。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雌の 728 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群において 1 年経過時の体重が対照群よりも 10%減少したが、同様の影響は 2 年経過時の対照群にもみられた。投与に関連したその他の影響はみられなかった。

⑨2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料 (雄 : 0、10.7、55、286 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌 : 0、12、61、314 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 2 年間混餌投与する試験が行われた (NTP 2010) [86]。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雄の 55 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群において包皮腺腫の発生頻度の有意な増加がみられ、ヒストリカルコントロールの範囲を超えていた。包皮腺及び陰核腺に過形成及びがんはみられなかった。

EFSA (2014) は、包皮腺の過形成及びがんがみられていないこと、雌ラットに陰核腺の過形成及びがんがみられていないことから、雄ラットにみられた包皮腺腫の発生頻度の増加を投与による影響とみなしていない (EFSA 2014)

[1]。

(4) 生殖・発生毒性

①生殖毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss マウス（雄、各群 9～20 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、1,000、2,000、4,000 又は 5,000 mg/L（0、53、106、212 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 12 週間飲水投与し、未投与の雌と交配させる試験が行われた（Elbetieha and Al-Hamood 1997）[95]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 18-1 に示す。

また、Swiss マウス（雌、各群 11～18 匹）に重クロム酸カリウムクロム(VI)（0、2,000 又は 5,000 mg/L（0、106 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 12 週間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 18-2 に示す。

表 18-1 マウス生殖毒性試験（マウス）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
5,000 (265)	精囊及び包皮腺の相対重量減少※1
4,000 以上 (212)	—
2,000 以上 (106)	体重減少※1、精巣の相対重量増加※1 <交配した雌への影響> 着床数及び生存胎児数の減少※2
1,000 (53)	（毒性所見なし）

※1 4,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

※2 最高用量群では有意な差はみられなかった。

表 18-2 マウス生殖毒性試験（マウス）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
5,000 (265)	卵巣の相対重量増加※1
2,000 以上	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加

(106)	
-------	--

※1 2,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

②生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、52、98 又は 169 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 20 日間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Junaid et al. 1996a) [96]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 19 に示す。

親動物に行動及び一般状態の顕著な変化は認められなかった。

750 ppm 投与群では、着床前胚損失率は 100%であった。投与群の胎児のいずれにも、骨格及び軟部組織の奇形は認められなかった。

ATSDR (2012) は、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があり、それが発生への有害影響を引き起こした可能性があるとしている (ATSDR 2012) [2]。

表 19 マウス生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (169)	黄体数減少	—
500 以上 (98)	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚及び着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	皮下出血斑及び曲尾、短尾の増加、尾骨、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延
250 以上 (52)	胎盤重量減少、着床後胚損失率の増加、血中及び胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭臀長の短縮

③生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

ITBC-bred アルビノマウス（雌、各群 10～13 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 1,000 ppm (0、48、99 又は 239 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を妊娠 1 日～19 日まで飲水投与する試験が行われた (Trivedi et al. 1989) [97]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 20 に示す。

表 20 マウス生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
1,000 (239)	—	—
500 以上 (99)	体重増加抑制、着床前胚損失率の増加、産子数 (litter size) 減少、血中及び胎児中クロム濃度増加	曲尾及び皮下出血斑の増加、前肢、後肢、胸骨、胸椎及び尾椎の骨化遅延、肋骨数の減少
250 以上 (48)	吸収胚率の増加、着床後胚損失率の増加、胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭殿長の短縮、頭頂骨の骨化遅延

④生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、53、101 又は 152 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を妊娠 6～14 日間飲水投与する試験が行われた (Junaid et al. 1996b) [98]。

各投与群で認められた毒性所見 ³⁴⁾ を表 21 に示す。

親動物に行動及び運動機能の顕著な変化は認められなかった。

表 21 マウス生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (152)	—	下垂手 (drooping wrist)、皮下出血斑の増加、鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂骨間、足根骨の骨化遅延
500 以上 (101)	体重増加抑制、着床後胚損失率の増加	胎児体重減少、尾骨の骨化遅延
250 以上 (53)	吸収胚数の増加、血中、胎盤中及び胎児中クロム濃度増加	(毒性所見なし)

⑤生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

BALB/c マウス（雌、各群 25 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 1,000 ppm (0 又は 79 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を妊娠 12 日から授乳 20 日まで飲

水投与する試験が行われた。また、雌雄の F1 マウスを 60 日齢でそれぞれ未投与の雌雄と交配させた (Al-Hamood 1998) [99]。

投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 22 に示す。

表 22 マウス生殖・発生毒性試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物	
		雄	雌
1,000 (79)	(毒性所見 なし)	(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

⑥生殖・発生毒性試験 (マウス、飲水投与)

Swiss アルビノマウス (雌、各群 5 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物 (VI) (5 又は 10 mg Cr(VI)/L (10 mg/L=4.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日³³⁾) 及び重クロム酸カリウム(VI) (10 mg Cr(VI)/L (2.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日³³⁾) を妊娠 18 日まで飲水投与する試験が行われた (DeFlora et al. 2006) [87]。

影響は認められなかった。

⑦二世代生殖・発生毒性試験 (マウス、混餌投与)

BALB/c マウス (雌雄、各群 20 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、6.9、13.6 又は 30.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) を 7 日間混餌投与し、群ごとに 20 ペアを 85 日間連続して交配させた。交配後に産生した F1 マウスを、出生後 21 日の離乳まで母動物に哺育させた後隔離し、約 74 日間飼育し、重クロム酸カリウム(VI)を F0 マウスと同濃度 (0、100、200、400 ppm (0、7.9、16.1、37 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾)) で投与した。この時点で 20 ペアを交配させ、F2 世代を産生した。F2 マウスは、出生後 21 日の離乳まで母動物が哺育した (NTP 1997) [100]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 23 に示す。

F0 マウスにおいて、ペアあたり平均同腹児数、一腹あたりの生存児数、性別比、出生児体重において用量依存性の変化は認められなかった。肝臓以外の臓器重量に差はなかった。精子数及び精子運動能への影響は認められず、形態学的異常のある精子の増加もなかった。投与に関連した臨床所見はみられなかった。肉眼的検査、肝臓及び腎臓の顕微鏡検査において、投与に関連した病変は認められなかった。

F1 マウスにおいて、一腹あたりの生存児数、性別比、出生児体重及び妊娠期間等に差は認められなかった。臓器重量に差は認められなかった。精子数及

び精子運動能への影響は認められず、形態学的異常のある精子の増加もなかった。投与に関連した臨床所見はみられなかった。肉眼的検査、肝臓及び腎臓の顕微鏡検査において、投与に関連した病変は認められなかった。性周期についても影響は認められなかった。

著者らは、100 ppm 投与群の F1 世代の雌に MCV 減少が認められたため、この試験では NOAEL を確定できないとしている。

表 23 マウス二世代生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	F0	F1
400 (F0 : 30.3、F1 : 37)	最終体重低値(雌)、肝臓の絶対重量減少	MCH 減少(雄)、ヘモグロビン減少(雌)
200 以上 (F0 : 13.6、F1 : 16.1)	(毒性所見なし)	MCV 減少(雄)
100 以上 (F0 : 6.9、F1 : 7.9)		MCV 減少(雌)

⑧生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雄、各群 12～13 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、1,000 ppm（0、32mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 12 週間飲水投与する試験が行われた（Bataineh et al. 1997）[101]。

投与群で認められた毒性所見⁴⁴⁾を表 24 に示す。

未投与の雌と交配させたところ、受精能に有意な変化は認められなかった。

表 24 ラット生殖毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
1,000 (32)	体重減少、精巣、精嚢及び包皮腺の絶対重量減少、性行動（マウント回数の減少、射精率の低下、射精潜時及び射精後インターバルの延長）及び攻撃行動（側臥位（lateralization）の回数、他の雄ラットとのボクシング、ファイト回数、腹見せ回数の減少）への影響

⑨生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

Swiss アルビノラット（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、250、

500 又は 750 ppm (0、31、60 又は 75mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾) を 20 日間
飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Kanojia et al. 1996)
[102]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 25 に示す。
肉眼検査での内臓異常に影響は認められなかった。

表 25 ラット生殖・発生毒性試験 (ラット)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (75)	性周期の延長	頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延、胸部及び腹部の皮下出血斑増加、曲尾及び短尾の増加
500 以上 (60)	黄体数減少、着床数減少、着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	尾骨の骨化遅延
250 以上 (31)	体重増加抑制、吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数減少、血中及び胎盤中クロム濃度増加	(毒性所見なし)

⑩生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

Druckrey ラット (雌、各群 10 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、45、89 又は 124 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾) を交配前 3 ヶ月間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Kanojia et al. 1998) [103]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 26 に示す。

受胎能が用量依存的に低下した。肉眼検査での内臓異常に影響は認められなかった。

表 26 ラット生殖・発生毒性試験 (ラット)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (124)	—	—
500 以上	体重増加抑制、最終体重低	曲尾及び短尾の増加、頭頂骨

(89)	値、胎盤重量減少、吸収胚数の増加、一腹あたりの生存胎児数減少、黄体数及び着床数の減少	及び頭頂間骨の骨化遅延、頭臀長の短縮
250 以上 (45)	性周期の延長、着床前及び着床後胚損失率の増加、血中、胎盤中、胎児中、肝臓中及び腎臓中クロム濃度増加、クロムの親動物から胎盤への移行(胎盤/血液濃度比) 及び胎盤から胎児への移行 (胎児/胎盤濃度比) の増加	胎児体重減少、下垂手(drooping wrist)、胸部及び腹部の皮下出血斑、尾骨の骨化遅延

⑪生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、25 ppm) を妊娠 9.5～14.5 日まで飲水投与した。妊娠 20 日目に一部（n=5）のラットから胎盤を採取し、胎盤に含まれる総クロム量を測定した。別のラット（n=5）には F1 ラットを出産させ、F1 雌ラットから出生後 1 日目で卵巣を採取し、各種解析を行った。最後のラット（n=5）には F1 ラット出産後、通常の飲食を与え飼育し、F2 ラットを出産させた。その際、F1 ラットの妊娠率及び産児数を測定した。

妊娠期の六価クロムのばく露は胎盤に含まれるクロム濃度を上昇させた。妊娠期の六価クロムへのばく露は F1 雌ラットの p53、p27、Bax、カスパーゼ-3 タンパク質をアップレギュレーションし、p53-SOD-2 共局在化(colocalization)を増加させることにより、生殖細胞アポトーシスを増加させた。生殖細胞嚢胞（GCCgerm cell cyst）の分解を促進させ、原始卵胞の集合と一次卵胞の遷移を促進させた。タンパク質 p-AKT、p-ERK、XIAP をダウンレギュレーションした。

六価クロムは F1 雌ラットにおいて、早期の生殖系老化と産児数の減少を促した（Sivakumar et al. 2014） [104]。

⑫生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 25 匹）に重クロム酸カリウム (0、25 ppm) を妊娠 9.5～14.5 日まで飲水投与し、経胎盤移行を通じて胎児にばく露させる試験が行われた。胎齢（ED : embryonic day）15.5 日及び 17.5 日の胎児、並びに生

後 1 日、4 日及び 25 日の幼児から血液及び卵巢を摘出し、様々な解析を行った。六価クロムの妊娠期のばく露は、F1 雌ラットにおいて、TUNEL 法で陽性を示した生殖細胞/卵母細胞アポトーシスを増加させ、生殖細胞巢（GCN：germ cell nest）分解を促進させた。ED15.5 日及び ED17.5 日の胎児において、GCN はより小さな細胞巢に分解され、特に体細胞による生殖細胞の間への透過が、より顕著にみられた。また、ヒトの早期閉経（POFpremenstrual ovarian failure）マーカーである Xpnpep2 が、GCN 分解の際に増加したが、Xpnpep2 は卵胞生後発育の際には減少した。

六価クロムは F1 雌ラットにおいて、Xpnpep2 を標的とすることで GCN 分解を促進させ、閉鎖卵胞数を増加させた（Banu et al. 2015）[105]。

＜参考＞

上述の生殖毒性試験の他、生殖・発生毒性に関連する知見を以下に示す。

⑬卵巣への影響に関する毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 30 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、60、120 又は 180 mg Cr(VI)/kg 体重/日²³⁾)) を 20 日間飲水投与する試験が行われた（Murthy et al. 1996）[106]。

各投与群で認められた毒性所見²⁴⁾を表 27 に示す。

また、マウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、0.05、0.5、5 ppm) を 90 日間飲水投与する試験において、卵巣組織の電子顕微鏡検査が行われた。5.0 ppm (1.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日²³⁾) 投与群で微細構造の変化（二層化した卵胞細胞の細胞膜の崩壊、間質細胞における絨毛ミトコンドリアの変性、脂肪滴の減少等等）が認められた。

著者らは、間質細胞で認められた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モン産生の低下を招く可能性があるとし唆している。

ATSDR (2012) は、電子顕微鏡検査でみられたこれらの変化の毒性学的意義は不明なままであるとしている（ATSDR 2012）[2]。

表 27 マウス卵巣への影響に関する毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
750 (180)	閉鎖卵胞数の増加、間質のうっ血、性周期の延長
500 以上 (120)	個体あたりの卵子数の減少

250 以上 (60)	種々の成熟段階にある卵胞数の減少
----------------	------------------

⑭精巣への影響に関する毒性試験（マウス、混餌投与）

BALB/c マウス（雄、各群 7 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、16、28 又は 63 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を 7 週間（35 日間ばく露）混餌投与する試験が行われた（Zahid et al. 1990）[107]。

各投与群で認められた毒性所見⁴⁴⁾を表 28 に示す。

精巣重量及び精巣上皮重量への影響は認められなかった。

表 28 マウス精巣への影響に関する毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (63)	—
200 以上 (28)	精巣上体の精子数の減少、精子の形態学的異常
100 以上 (16)	輸精細管の外側細胞層変性、精細管あたりの精祖原細胞数の減少（もしくは欠如）、休止精母細胞期（ <u>resting spermatocyte</u> ）数の増加、 <u>生殖細胞の蓄積</u>

⑮精巣への影響に関する毒性試験（ラット、強制経口投与）

Charles Foster ラット（雄、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム(VI)（0、20、40 又は 60 mg Cr(VI)/kg 体重/日）を 90 日間強制経口投与する試験が行われた（Chowdhury and Mitra 1995）[108]。

各投与群で認められた毒性所見⁴⁴⁾を表 29 に示す。

精原細胞数は投与による影響を受けなかった。

表 29 ラット精巣への影響に関する毒性試験（ラット）

投与群 mg Cr(VI)/kg 体重/日	雄
60	休止精母細胞（ <u>resting spermatocyte</u> ）数減少、精巣内コレステロール増加、精巣内アスコルビン酸減少
40 以上	体重増加抑制及び最終体重低値、精巣絶対重量、ライディッヒ細胞数及び精細管の径減少、精巣 DNA 及び RNA 低下、パキテン期精母細胞数及び第 7 期精子細胞数減少、コハク酸デヒドロ

	ゲナーゼの精巣内活性低下
20 以上	精巣タンパク減少、精巣内アスコルビン酸増加※、 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テストステロンの減少

※最高用量群では有意に減少した。

⑩授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雌、各群 18 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI)（0 又は 200 mg/L（0 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を授乳 1～21 日まで飲水投与し、雌の児動物のに生後 1～21 日まで経授乳ばく露させたときの影響乳汁ばく露を調査した。また、自然に不死化したラット顆粒膜細胞株（SIGC）を培養し、12.5 μ mol/L の重クロム酸カリウム(VI)を加え、mRNA 発現を調べた（Banu et al. 2008）[109]。

投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 30 に示す。

授乳期の六価クロムへのばく露は、児の性成熟遅延と卵巢のステロイド産生障害をもたらした。

表 30 ラット授乳期投与毒性試験（ラット）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
200 (24)	ステロイドホルモン ⁷⁾ 減少、成長ホルモン及びプロラクチン減少、卵胞刺激ホルモン増加、発育遅延、性周期延長
12.5 μ mol/L (<i>in vitro</i>)	ステロイド産生系酵素タンパクの mRNA 発現減少

⑪授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雌、各群 12 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI)（0、50 又は 200 ppm（0、6 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁵⁾）を授乳 1～21 日まで飲水投与し、雌の児動物のに生後 1～21 日まで経授乳ばく露させたときの影響乳汁ばく露を調査した（Samuel et al. 2011）[110]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 31 に示す。

母乳からの六価クロムのばく露は、児動物子宮の抗酸化系酵素活性を下げ、酸化ストレスを誘発し、性成熟遅延、ステロイド及び性腺刺激ホルモン値の変動をもたらした。

⁷⁾ テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン

表 31 ラット授乳期投与毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
200 (24)	子宮重量減少
50 以上 (6)	体重減少、血清及び子宮のクロム濃度増加、発育遅延、性 周期延長、子宮の抗酸化酵素 ⁸⁾ 減少、子宮の酸化剤 ⁹⁾ 増加、 ステロイドホルモン ⁵²⁾ 減少

⑩授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 5 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI)（0、50、100、200 ppm）を授乳 1～21 日まで飲水投与し、雌の児動物の生後 1～21 日まで経授乳ばく露させたときの影響乳汁ばく露を調査した。生後 25、45 及び 65 日目の F1 雌ラットから血液及び卵巣を採取し、各種解析を行った。また、生後 23～26 日目の F1 雌ラットから卵巣を採取し、顆粒膜細胞（GCgranulosa cell）、卵胞膜細胞（TCtheca cell）及び SIGC における細胞質及びミトコンドリア抗酸化酵素の mRNA 発現を解析した（Stanley et al. 2013）[111]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 32 に示す。

六価クロムの授乳期のばく露が、F1 雌ラットにおいて卵胞閉鎖を促進させ、ステロイド産生を減少させることを初めて示した。

表 32 ラット授乳期投与毒性試験（ラット）

投与群 ppm	児動物
200	—
100 以上	
50 以上	閉鎖卵胞数の増加、顆粒膜細胞のアポトーシス、血漿及び卵巣の抗酸化酵素 ¹⁰⁾ 減少、血漿及び卵巣の GST 及び酸化剤 ⁷⁾ 増加、ステロイドホルモン ⁵²⁾ 減少、
(in vitro)	細胞質及びミトコンドリア抗酸化酵素の mRNA 発現減少

⁸⁾ ~~スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)~~

⁹⁾ 過酸化水素、過酸化脂質

¹⁰⁾ グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、SOD、カタラーゼ

①⑨その他の生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

Wistar ラット（性別不明、各群 8 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、6.25 又は 12.5 mg/kg 体重/日 (0、2.2 又は 4.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を生後 4 日目から 10 日間強制経口投与する試験が行われた。全てのラットは生後 15 日目にと殺した (De Lucca et al. 2009) [112]。

各投与群で認められた毒性所見 ³⁴⁾ を表 33 に示す。

六価クロムの投与は、調査したすべての項目に影響を与え、その結果は用量依存的であった。

表 33 ラットその他の生殖毒性試験（ラット）

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
12.5 (4.4)	体重増加抑制、尾部長短縮、下顎形成遅延、第 1 大臼歯の萌出遅延
6.25 以上 (2.2)	最終体重低値、頭殿長短縮、第 2 大臼歯の萌出遅延（この投与群のみ）

②⑩その他の生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

New Zealand ウサギ（雄、各群 6 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、5mg/kg 体重/日 (0、3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 10 週間強制経口投与する試験が行われた (Yousef et al. 2006) [113]。

投与群で認められた毒性所見 ³⁴⁾ を表 34 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

表 34 ウサギその他の生殖毒性試験（ウサギ）

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	
5 (3.6)	体重減少、精巣及び精巣上体の相対重量減少、血漿テストステロン減少、精子への影響（精子生産数減少、精子濃度減少、死亡精子数の増加、総可動精子の減少等）、精漿中のチオバルビツール酸反応物質濃度増加、GST、AST 及び酸性ホスファターゼ活性低下

②⑪その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*)（雄、各群 3 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾))

を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Arulldhas et al. 2004) [114]。

100 ppm 以上の投与群において、精巣上体管閉塞等の病理組織学的変化が認められた。

②その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 6 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Arulldhas et al. 2005) [115]。

各投与群で認められた毒性所見 ³⁴⁾ を表 35 に示す。

100 ppm 以上の投与群において、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られた

表 35 サルその他の生殖毒性試験（サル）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—
200 以上 (3.4)	
100 以上 (1.7)	精巣相対重量減少、精巣の抗酸化酵素 ¹¹⁾ 減少、グルコース-6-リン酸脱水素酵素減少、ヒドロキシルラジカル及び過酸化水素の増加

③その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Arulldhas et al. 2006) [116]。

100 ppm 以上の投与群において、精巣上体の基底細胞でのリポフスチンの蓄積等の病理組織学的変化が認められた。

④その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、50、100、200 又は 400 ppm (0、0.8、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ⁴⁵⁾)) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Subramanian et al.

¹¹⁾ SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ。

2006) [117]。

各投与群で認められた毒性所見³⁴⁾を表 36 に示す。

表 36 サルその他の生殖毒性試験 (サル)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—
200 以上 (3.4)	精巣及び精漿の GSH 減少
100 以上 (1.7)	精子数及び精子運動量の減少、精巣及び精漿の SOD 及びカタラーゼ活性低下、精巣及び精漿の過 酸化水素増加
50 (0.8)	(毒性所見なし)

(5) 免疫毒性試験

①3 週間免疫毒性試験 (ラット)

F344 ラットに、クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 mg Cr(VI)/L) を 3 週間飲水投与して調製した脾臓細胞を調べた (Snyder and Valle 1991) [118]。

マイトジェンのコンカナバリン A (Concanavalin A) やリポ多糖 (Lipopolysaccharide 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、コンカナバリン A ConA は減少し、リポ多糖 LPS は有意ではなかった)。

クロム (100 mg Cr(VI)/L) に 10 週間ばく露されたラットの脾臓細胞にさらにクロム (0.1 mg Cr(VI)/L) を添加したところ、マイトマイシン C (Mitomycin 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。

著者らは、これらの増殖性反応の亢進は、クロムによって感作が誘発されたことを示すものと思われたとしている。

(6) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 試験

六価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 37 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陽性及び陰性であった。酵母を用いた前進突然変異試験等は陽性であった。ヒトリンパ球細胞やチャイニーズハムスター卵巣-(CHO)-由来増村先生修正細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試

験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、形質転換試験は陽性であった。ヒト細胞やマウス細胞において DNA-タンパク架橋、DNA-DNA 架橋が形成された。

② *in vivo* 試験

六価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 38、表 39 及び表 40 に示す。

ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、DNA 損傷試験は陽性及び陰性であった。マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であった。マウスに強制経口投与した DNA 損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、DNA 損傷試験は陽性であった。

表 37 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	<i>Escherichia coli</i> DNA	ND	陰性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
前進突然変異	クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow and Xu 1989
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	Puc 19 plasmid DNA	ND	陽性	Kortenkamp et al. 1996b
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	乳頭腫ウイルス	ND	陽性	Kowalski et al. 1996
DNA ポリメラーゼ停止 (arrest)	重クロム酸ナトリウム	PSV2neo-based plasmid DNA	陽性	陰性	Bridgewater et al. 1994b、 1998
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	<i>Bacillus subtilis</i>	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、 Nakamuro et al. 1975
SOS 反応誘導	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陽性	Olivier and Marzin 1987
SOS 反応誘導	クロム酸クロム、 重クロム酸カリウム、 三酸化クロム	<i>E. coli</i> AB1157、 GC2375、UA4202、 PQ30	ND	陽性	Llagostera et al. 1986
復帰突然変異	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、 Hs30R、B/rWP2	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、 Nakamuro et al. 1978、

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
					Venitt and Levy 1974
復帰突然変異	三酸化クロム、 重クロム酸ナトリウム	<i>E. coli</i> WP2/pKM101、WP2 uvrA/pKM101	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム 二水和物	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム 二水和物	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA100、 TA98	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	ND	陽性	De Flora 1978
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA92	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1978	ND	弱陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	陰性	弱陽性	Nakamura et al. 1987
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	陽性	陽性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA98	陰性	弱陽性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA102	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	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> TA100	陰性	陰性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	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	ND	陽性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陽性	Haworth et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537	ND	陽性	Haworth et al. 1983

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1537、 TA1538	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535 pSK1002	陽性	陽性	Yamamoto et al. 2002
復帰突然変異	三酸化クロム、 重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA2638	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
遺伝子変換	三酸化クロム	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982、 Singh 1983
復帰突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Singh 1983
有糸分裂交差	三酸化クロム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
遺伝子変換	重クロム酸カリウム	<i>Shizosaccharomyces pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
前進突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
トリ (Chickens)					
DNA 損傷 (架橋)、 DNA 鎖切断、 DNA-タンパク架橋	クロム酸ナトリウム	胚 (chick embryos)	ND	陽性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA-タンパク架橋、 DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	ND	陽性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト気管支上皮細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
一本鎖切断	クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Depault et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000
DNA 二本鎖切断	クロム酸ナトリウム	ヒト皮膚線維芽細胞 (GM03440 細胞)	ND	陽性	Ha et al. 2003、2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Holmes et al. 2006
有糸分裂崩壊	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006a
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支上皮細胞 (BEP2D 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006b
DNA ポリメラーゼ停止、 DNA-DNA 架橋	クロム酸ナトリウム	ヒト肺線維芽細胞	ND	陽性	Xu et al. 1996
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線	ND	陽性	Li Chen et al.

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
		維芽細胞			2009
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養皮膚細胞	ND	陽性	Li Chen et al. 2012
姉妹染色分体交換、 染色体異常	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	チャイニーズハムスター肺 DON 細胞	ND	陽性	Koshi 1979、 Koshi and Iwaski 1983
染色体異常、 DNA 断片化	クロム酸ナトリウム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陽性	Blankenship et al. 1997
DNA 断片化、 DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
染色体異常	クロム酸カルシウム	マウス胚線維芽細胞	ND	陽性	Sugiyama et al. 1986a
不定期 DNA 合成	重クロム酸カリウム	マウス A18BcR 細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換、 染色体異常	重クロム酸カリウム	マウス胎児初代培養細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト胃粘膜	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト末梢血リンパ球	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
二本鎖切断	クロム酸ナトリウム	ヒト線維芽細胞	ND	陽性	Ha et al. 2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線維芽細胞	ND	陽性	Wise et al. 2002、2004
染色体異常	重クロム酸カリウム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陽性	Seoane and Dulout 1999
染色体異常	重クロム酸カリウム、 クロム酸カリウム、 三酸化クロム	マウス FM3A 乳癌細胞	ND	陽性	Umeda and Nishimura 1979
形質転換	クロム酸カリウム	ラット肝上皮細胞	ND	陽性	Briggs and Briggs 1988

1 ND：データなし

(ATSDR 2012) [2]

2

3

表 38 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	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	キイロショウジョウバエ	陽性	Gava et al. 1989b、 Rasmuson 1985、 Rodriguez-Arnaiz and Martinez 1986、 Zimmering et al. 1985
遺伝子突然変異	三酸化クロム	キイロショウジョウバエ	陽性	Olvera et al. 1993
遺伝子突然変異	重クロム酸カリウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Kaya et al. 2002
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム、	キイロショウジョウバエ	陽性	Amrani et al. 1999

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
異	重クロム酸カリウム			
染色体異常	ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Sarto et al. 1982
染色体異常	ステンレス溶接煙	ヒトリンパ球	陰性	Husgafvel- Pursiainen et al. 1982
姉妹染色分体 交換	クロムめっき、 ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Lai et al. 1998、 Sarto et al. 1982、 Stella et al. 1982
DNA 鎖切断、 デオキシグア ノシン酸化損 傷	重クロム酸製造	ヒトリンパ球	陰性	Gao et al. 1994
姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya et al. 1991
姉妹染色分体 交換、 DNA 鎖切断	溶接煙	ヒトリンパ球	陽性	Werfel et al. 1998
染色体異常	溶接煙	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Halasova et al. 2008
姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya 1986
小核	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Vaglenov et al. 1999
小核	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Benova et al. 2002
小核	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陽性	Benova et al. 2002
染色体異常、 姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Benova et al. 2002
DNA 鎖切断	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Gambelunghe et al. 2003
染色体異常、 姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陰性	Benova et al. 2002
姉妹染色分体 交換	電気クロムめっき	ヒト全血細胞	陽性	Wu et al. 2001
染色体異常、 小核	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Balachandar et al. 2010
小核	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Medeiros et al. 2003a
DNA-タンパク 架橋	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2011
小核	クロム酸カリウム	多染色赤血球	陽性	LeCurieux et al. 1992
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肺 (気管内投与)	陽性	Izzotti et al. 1998
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓 (気管内投与)	陰性	Izzotti et al. 1998
DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	ラット、肝臓 (経口投与)	陽性	Coogan et al. 1991a

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
DNA-タンパク 架橋	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓、腎臓、肺核 (腹腔内投与)	陽性	Tsapalos et al. 1983b
不定期 DNA 合成	クロム酸カリウム	ラット、肝細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	B ₆ C ₃ F ₁ マウス、BALB/c マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2007
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	am3-C57BL/6 マウス、赤 血球 (経口投与)	陽性	NTP 2007
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髓細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	BDF1 マウス、骨髓細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髓細胞 (強制経口投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髓細胞 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 母マウス、骨髓 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髓 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 母マウス、骨髓 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髓 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与によ る経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与によ る経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの飲水投与によ る経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの飲水投与によ る経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの腹腔内投与に よる経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞	陽性	De Flora et al.

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
		(母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)		2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	マウス、リンパ球	陽性	Devi et al. 2001
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、 Wild 1978
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1996
DNA 損傷	クロム酸カリウム	マウス、末梢血リンパ球	陽性	Wang et al. 2006
小核	クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996
染色体異常	三酸化クロム	マウス、骨髄細胞 (強制経口投与)	陽性	Sarkar et al. 1993
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1998
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、1998
小核	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Chorvatovicova et al. 1993、 Wronska-Nofer et al. 1999
優性致死	重クロム酸カリウム	マウス (腹腔内投与)	陽性	Paschin et al. 1982
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞、腎細胞 (腹腔内投与)	陽性	Ueno et al. 2001
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、脾臓細胞、肺細胞、 脳細胞 (腹腔内投与)	陰性	Ueno et al. 2001

(ATSDR 2012) [2]

表 39 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 欠失	重クロム酸 カリウム	C57BL/6J <i>pun/pun</i> 雌 マウス (20 日齢の児マウス)	交配後 10.5~20.5 日、 12.5、25 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陽性 (用量反応)	Kirpnick- Sobol et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細胞、	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/	陰性	De Flora et al.

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
		胎児の末梢血細胞)	日 ¹²⁾ 、飲水投与		2006*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	Swiss 雌マウス (親動物の骨髓細胞、 胎児の末梢血細胞)	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日 ¹²⁾ 、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髓細胞、末梢血細胞)	20 日間、3、6 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	BDF1 雌雄マウス	210 日間、雌：1.4～ 140、雄：1.65～165 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss-Webster マウス (骨髓細胞)	48 時間、0.2～3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ¹²⁾ 、 飲水投与	陰性	Mirsalis et al. 1996*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	B6C3F1 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	疑陽性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	BALB/c 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陰性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	am3-C57BL/6 雄マウ ス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陽性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	B6C3F1 マウス (末梢血細胞)	3 か月間、3.1～27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髓細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	クロム酸 カリウム	MS/Ae 雄マウス、CD- 1 雄マウス (骨髓細胞)	単回、5.3～85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与	陰性	Shindo et al. 1989*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	Swiss マウス (白血球)	単回、0.21～26.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与 (投与から 24 時間～2 週間後に分析)	陽性 (用量反応)	Devi et al. 2001*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	Swiss マウス (末梢血リンパ球)	1 日又は 5 日、8.8～ 35.4 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、強制経口投与	陽性 (用量反応)	Wang et al. 2006*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、腎 臓、膀胱、肺、脳、骨 髄)	単回、85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与 (投与から 3～24 時間 後に分析)	陽性	Sekihashi et al. 2001

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

¹²⁾ 飲水／混餌投与量に対する亜急性／亜慢性／慢性ばく露のデフォルト補正因子 (EFSA SC (2012)) を用いて算出 (EFSA 2014)。

1
2
3

表 40 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
突然変異	クロム酸 カリウム	LacZ トランスジェ ニック Muta TM 雄 マウス (肝臓、骨髄細胞)	2 回 (24 時間間隔)、 10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (2 回目の投与後 1、7 日後に採取)	陽性	Itoh and Shimada 1998*
突然変異	重クロム酸 カリウム	C57BL/6 Big Blue マウス (肺、腎臓、肝臓)	単回、6.75 mg Cr(VI)/kg 体重/日、気管内投与 (遺伝子発現に 4 週間)	陽性 (肺、腎臓) 陰性 (肝臓)	Cheng et al. 2000
優性致死 (着床後胚 損失頻度)	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッド雄マウ ス	・単回、0.18～7.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 ・21 日間、0.35、0.71 mg Cr(VI)/kg 体重/日、 腹腔内投与 (受胎後 12～14 日に妊娠 マウスをと殺)	陽性	Paschin et al. 1982*
小核	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッドマウス (骨髄細胞)	単回、0.35～3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 (投与から 24～72 時間 後に分析)	陽性	Paschin and Toropzev 1982
小核	クロム酸 カリウム	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2 回 (24 時間間隔)、8.0 ～13.4 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1996*
小核	クロム酸 カリウム	NMRI マウス (骨髄細胞)	2 回 (24 時間間隔)、3.2 ～13.0 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Wild 1978*
小核	クロム酸 カリウム	MS/Ae 雄マウス、 CD-1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、2.7～21.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Shindo et al. 1989*
小核	クロム酸 カリウム	LacZ トランスジェ ニック Muta TM 雄 マウス (末梢血赤血球)	2 回 (24 時間間隔)、 10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1997*
小核	クロム酸 カリウム	MS マウス、ddY マ ウス (骨髄細胞)	単回、3.3～13.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Hayashi et al. 1982
小核	重クロム酸 カリウム	BALB/c マウス (骨髄細胞)	単回、20.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	Wronska -Nofer et al. 1999*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細 胞、胎児の肝臓、末 梢血細胞)	単回 (妊娠 17 日目)、 17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (妊娠 18 日目にと殺)	陽性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸	Swiss 雌マウス	単回 (妊娠 17 日目)、	陽性	De Flora et al.

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
	ナトリウム 二水和物	(親動物の骨髓細胞、胎児の肝臓、末梢血細胞)	17.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (妊娠 18 日目にと殺)		2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髓細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	De Flora et al. 2006*
染色体異常	重クロム酸 カリウム	Sprague-Dawley ラット (骨髓細胞)	単回、0.88~3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性 (用量反応)	Patlolla et al. 2008
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	クロム酸 カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、 腎臓、膀胱、肺、 脳、骨髓)	単回、32.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 3~24 時間後に分析)	陽性 (胃、結腸、膀胱、肺、脳) 陰性 (肝臓、腎臓、骨髓)	Sekihashi et al. 2001
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	雄マウス (肝臓、腎臓、脾臓、肺、脳)	単回、20 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 15 分、3 時間後に分析)	陽性 (肝臓、腎臓) (投与 15 分後) 陰性 (脾臓、肺、脳)	Ueno et al. 2001*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

③その他

六価クロムの影響を評価するために、未分化及び分化 Caco-2 細胞（ヒト結腸癌由来小腸上皮細胞様細胞）を六価クロム、過酸化水素又はロテノンで 2~24 時間処理した。未分化 Caco-2 では細胞毒性濃度で 3 種ともに 8-OHdG 及び γ -H2AX 免疫染色を増加させたが、24 時間処理の非細胞毒性濃度では 8-OHdG のみが増加した。分化 Caco-2 は未分化より細胞毒性及び DNA 障害により抵抗性があり、アポトーシスマーカーである p53 や アネキシン-V **増村先生修正** (annexin-V) に変化はみられなかった。しかし、六価クロムは小胞体ストレスタンパク ATF6 (Activating transcription factor 6) の核内への用量依存的移行を誘導した。六価クロムは強い細胞毒性濃度でのみ CHO-K1 細胞における小核形成頻度を増加した。陽性対照の マイトマイシン-C **増村先生修正** Mitomycin-C に比べ、六価クロムは軽度な細胞毒性濃度で A549 細胞における小核形成頻度を僅かに増加させた。この結果、六価クロムの遺伝毒性は細胞毒性濃度に関連しており、H2AX リン酸化は Caco-2 細胞の増殖における酸化 DNA 障害よりも高い濃度で起こることを示した。

著者らは、*in vitro* での六価クロムの遺伝毒性は低濃度では主に酸化によるものであると考えられるとしている (Thompson et al. 2012c) [119]。

SKH-1 無毛マウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（0、5、20 mg Cr(VI)/L（0、1.2、4.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日））を 9 か月間飲水投与し、六価クロムによる DNA 損傷を評価した。

前胃、腺胃及び十二指腸において、六価クロム投与による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加はみられなかった。また、皮膚、前胃、腺胃、十二指腸に腫瘍はみられず、肺に腫瘍の増加はみられなかった。

対照群マウスの前胃、腺胃及び十二指腸から細胞を分離し、1.6 mM Cr(VI) の六価クロムにばく露させた *in vitro* 試験では、全ての臓器において、六価クロムばく露による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加がみられた。

著者らは、六価クロムが *in vitro* 試験で消化管細胞に誘発した遺伝毒性及び DNA 酸化損傷の潜在的能力は、六価クロムを飲水投与した *in vivo* 試験では完全に失われていたとしている（De Flora et al. 2008）[120]。

Wistar ラット（雌、各群 6 匹）に六価クロム又は *N*-ニトロソジメチルアミン（NDMA：*N*-nitrosodimethylamine）を表 41 のような投与群を設定して、15 日間飲水投与する試験が行われた。摘出した肝臓組織に含まれる NDMA 代謝物である DNA 付加体（O6-メチルグアニン（O6-MeG））を生物指標として使用し、解析を行った。また、CYP2E1 酵素活性と GSH 値を測定した。

表 41 用量設定

群	Cr(VI) (mg/L)	NDMA (mg/L)
①	0	0
②	5	0
③	20	0
④	0	0.5
⑤	5	0.5
⑥	20	0.5
⑦	0	1.5
⑧	5	1.5
⑨	20	1.5

六価クロムのみの投与により CYP2E1 酵素活性に変化はなかったが、GSH 値は減少した。NDMA（0.5 mg/L）と Cr(VI)（20 mg/L）に共ばく露されたラットの肝臓組織中の O6-MeG 形成は、最大 0.45 $\mu\text{mol/mol}$ グアニンまで上昇し、NDMA（1.5 mg/L）のみを投与したグループより有意に高値

を示した。また、NDMA (0.5 mg/L) と Cr(VI) (20 mg/L) を共ばく露されたラットの肝臓組織中の GSH 値は 4.32 mg/mg protein であり、NDMA (1.5 mg/L) のみを投与した群より有意に低かった。

著者らは、六価クロムは NDMA による O6-MeG 形成を相乗的に増進させ、DNA 損傷と発がんの可能性をより一層上昇させると考えられるとしている (Ma et al. 2015) [121]。

<三価クロム>

③ *in vitro* 試験

三価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 42 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験はほぼ陰性であった。ヒトリンパ球細胞やチヤイニーズハムスター卵巣 CHO-由来増村先生修正細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験等はいくつかの試験で陰性であった。

④ *in vivo* 試験

三価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 43、表 44 及び表 45 に示す。

ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陰性であった。職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性であった。マウスに飲水投与、強制経口投与、混餌投与及び腹腔内投与した小核試験は陰性であった。

表 42 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク 架橋	塩化クロム	<i>E. coli</i> DNA	ND	陽性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	塩化クロム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
複製分析：ヌク レオチドの取り 込み増加	塩化クロム	バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
前進突然変異	塩化クロム	<i>E. coli</i> バクテリオファ ージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
DNA ポリメラ ーゼ停止 (arrest)	塩化クロム	PSV2neo TS DNA	ND	陽性	Bridgewater et al. 1994b

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	硫酸クロム、 硫酸カリウムクロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
DNA 修復	塩化クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Matsui 1980、 Nakamuro et al. 1978、 Nishioka 1975
DNA 修復	硝酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
DNA 修復	酢酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
遺伝子突然変異	cis-ジクロロビス(2,2'-ビ ピリジル)クロム	<i>E. coli</i>	ND	陽性	Sugden et al. 1990
遺伝子突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陰性	陰性	NTP 2008b
SOS 反応誘導	塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	<i>E. coli</i> AB1157 GC275、VA4202、 PQ30	ND	陰性	Llagostera et al. 1986
SOS 反応誘導	塩化クロム六水和物	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陰性	Olivier and Martin 1987
SOS 反応誘導	塩化クロム、 硝酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	陰性	Venier et al. 1989
SOS 反応誘導	酢酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	弱陽性	Venier et al. 1989
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム、 塩基性硫酸クロム、 クロムミョウバン、 クロム鉄鉍	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1537、 TA1538	陰性	陰性	De Flora 1981、 Petrilli and De Flora 1978b
復帰突然変異 (塩基対置換)	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA102	陰性	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	塩化クロム 六水和物、 硝酸クロム一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA104、 TA100、TA1535、 TA97、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	2,2'-ビピリジル (1,10-フ ェナンスロリン) クロム	<i>S. typhimurium</i> TA92、TA98、TA100	ND	陽性	Warren et al. 1981
復帰突然変異	ピコリン酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005
復帰突然変異	塩化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
復帰突然変異	ナイアシン結合クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA97a、 TA98、TA100、TA102	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、pSK1002	陰性	陰性	Yamamoto et al. 2002
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
復帰突然変異、 有糸分裂交差	塩化クロム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Bronzetti et al. 1986
DNA 欠失	塩化クロム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick- Sobol et al. 2006
トリ (Chickens)					
DNA 損傷 (架 橋)、 DNA 鎖切断	硝酸クロム	胚 (chick embryos)	ND	陰性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA 損傷	塩化クロム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000
不定期 DNA 合 成	塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
DNA 断片化	塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
染色体異常	塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	ヒト白血球	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
染色体異常	塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	弱陽性	Stella et al. 1982
染色体異常	塩化クロム	ヒト白血球	ND	陰性	Sarto et al. 1980
姉妹染色分体交 換	塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	陰性	Stella et al. 1982
染色体異常	酢酸クロム	チャイニーズハムスタ ーV79 細胞	ND	陰性	Newbold et al. 1979
染色体異常	塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	シリアンハムスター胚 細胞	ND	陰性	Tsuda and Kato 1977
染色体異常	塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	チャイニーズハムスタ ー肺 DON 細胞	ND	陰性	Ohno et al. 1982
変異	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞	ND	弱陽性	Levis and Majone 1979
姉妹染色分体交 換	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞	ND	陰性	Levis and Majone 1979、 MacRae et al. 1979、 Venier et al. 1982
突然変異	ピコリン酸クロム	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞 (<i>hprt</i> 座)	ND	陽性	Coryell and Stearns 2006、

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
					Stearns et al. 2002
突然変異	ナイアシン結合クロム	マウス L5178Y+/-リン パ腫細胞	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	ピコリン酸クロム	マウス L5178Y リンパ 腫細胞	陽性	陽性	Whittaker et al. 2005
突然変異	塩化クロム	マウス L5178Y リンパ 腫細胞	陰性	弱陽性	Whittaker et al. 2005
染色体異常	塩化クロム	マウス白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
染色体異常	硫酸クロム	マウス乳癌細胞	ND	陰性	Umeda and Nishimura 1979
マウス乳癌由来細胞 (Fm3A cells)					
染色体異常	塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	弱陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換	塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
不定期 DNA 合 成	塩化クロム	マウス A18BcR 細胞	ND	陰性	Raffetto et al. 1977

ND : データなし

(ATSDR 2012) [2]

表 43 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	塩化クロム	キイロシヨウジョウバエ	陰性	Amrani et al. 1999
染色体異常	クロムミョウバン (主に硫酸クロム)	ヒトリンパ球	陰性	Hamamy et al. 1987
小核、 DNA-タンパク 架橋	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2008
DNA 架橋、 DNA-タンパク 架橋、 DNA 鎖切断	三酸化二クロム	ラット、肝臓、腎臓 (腹腔内投与)	陰性	Cupo and Wetterhahn 1985
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	F344/N ラット、骨髄 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 断片化	ナイアシン結合クロム	SD ラット、肝臓	陰性	Shara et al. 2005
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	B6C3F1 マウス (経口投与)	陰性	NTP 2008b
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	B6C3F1 マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 欠失	塩化クロム	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	硫酸カリウムクロム十二 水和物	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
小核	硫酸カリウムクロム十二水和物	BDF1 マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006

(ATSDR 2012) [2]

表 44 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	ピコリン酸 クロム	F344/N ラット (骨髄赤血球)	3 回 (24 時間間隔)、 19.4~310.7 mg Cr(III)/kg 体重/日、強制 経口投与	陰性	NTP 2010*
小核	ピコリン酸 クロム 一水和物	B6C3F1 マウス (末梢血赤血球)	3 か月間、雄 2~1,419、 雌 1.7~1,090 mg Cr(III)/kg 体重/日、混餌 投与	陰性	NTP 2010*
小核	硫酸カリウ ムクロム 十二水和物	BDF1 マウス (骨髄細胞、末梢血細 胞)	7 か月間、雄 165、雌 140 mg Cr(III)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	ピコリン酸 クロム	SD ラット (骨髄細胞)	単回、4.1~246 mg Cr(III)/kg 体重/日、経口 投与 (投与から 18~42 時間 後に分析)	陰性	Komoro wski et al. 2008
DNA 欠失 (pun reversion assay)	塩化クロム	C57BL/6J マウス (交尾後 17.5 日の胎 児)	375、750 mg Cr(III)/kg 体重/日、母マウスに飲水 投与	陽性	Kirpnick -Sobol et al. 2006*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

表 45 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	塩化クロム	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2 日間 (24 時間間隔)、 20.5、41 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与	陰性	Itoh and Shimada 1996
小核、 DNA 損傷 (コメット	ピコリン酸 クロム	CBA/Ca マウス (末梢血細胞、リン パ球、肝細胞)	単回、0.4 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 16、42 時間	陰性	Andersso n et al. 2007

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
アッセイ)			後に分析)		

(EFSA 2014) [1]

(7) 毒性の発がんメカニズム

六価クロムの発がんメカニズムについては、DNA に直接的／間接的に作用する遺伝毒性メカニズムと、遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムが報告されている。非遺伝毒性メカニズムについては、メカニズムの解明試験が行われている知見が報告されている。

①遺伝毒性作用機序 (MOA)

a. DNA に直接的／間接的に作用する MOA

六価クロムは細胞内で還元され、還元の中間体である不安定な四価、五価クロムになり、最終的に三価クロムに還元される。六価クロム自体は、DNA やその他の生体成分とはほとんど反応しないが、還元の過程で、還元剤特異的なチオールラジカル及び炭素系ラジカル、時に活性酸素種 (ROS) を生産し、広範囲の DNA 損傷 (付加体、架橋、酸化塩基、脱塩基部位、gaps、切断) とその他の遺伝子変異 (姉妹染色分体交換、マイクロサテライト不安定性、小核、染色体異常) を誘発する。六価クロムのばく露による ROS 濃度の上昇を示す報告は多く、ROS は p53 依存性細胞周期停止、アポトーシス、NF-κB の活性化、代謝酵素の発現等を促すことを示唆した。また五価クロムと四価クロム自体が強い酸化作用を持っており反応性に富むペルオキシ中間体による水素引き抜き反応を通じて、DNA に酸化損傷を与える。また、六価クロムのエピジェネティックな作用として、トランスジェニックチャイニーズハムスターやヒトの肺癌細胞株においてメチル化の異常やヒストンメチル化がみられ、六価クロムに職業ばく露された肺癌患者において DNA メチル化の変化、遺伝子抑制 (gene silencing) がみられている報告がある。代謝機能の攪乱をもたらす可能性のある六価クロムによるエピジェネティックな変化と発がん性との関連を示す証拠はいくつかあるが、決定的な研究はまだ行われていない (Abreu et al. 2014) [122]。

六価クロムの代謝還元産物 (フリーラジカル、四価クロム及び五価クロム) と新たに生成された三価クロムは、ヒトや動物試験でみられた発がん性影響の主因であると考えられている。フリーラジカル、五価クロム、四価クロム、

及び三価クロムと DNA の相互作用は、DNA の構造的損傷、機能障害、細胞への影響をもたらす。DNA の構造的損傷には、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋形成、DNA 鎖間架橋形成、Cr-DNA 付加体の形成、染色体異常などが含まれる (IPCS 2013) [3]。

六価クロムが細胞内で還元した三価クロムは DNA と結合することにより遺伝子損傷を誘発し、ゲノムの不安定性を与える。六価クロムの細胞内還元により生じる遺伝子に対する構造的損傷は広範に及び、DNA 付加体形成、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋、酸化塩基形成、脱塩基部位の発生、DNA 鎖間架橋及び鎖内架橋等が知られる。この DNA 損傷により、DNA 複製及び転写の機能障害、細胞周期チェックポイントの異常、DNA 修復メカニズムの異常調節、マイクロサテライト不安定性、炎症反応、細胞の生存と死のバランスに関与する重要な調節遺伝子ネットワークの崩壊等につながり、これらの現象は六価クロムによる発がんの中心的な機序を与える。

六価クロムによって誘発される細胞死抵抗性、六価クロムばく露後に細胞が生存した際の DNA 修復メカニズム、六価クロムによって誘発される遺伝毒性に反応した細胞生存シグナルの活性化の関与が知られている。六価クロムが誘発する細胞死への抵抗メカニズムは、異常な DNA 修復メカニズム、生存シグナル経路の異常調節、転写カスケードの再編に関連していると考えられる。

著者らは、六価クロムのばく露後に生存を果たした細胞は、遺伝子修復機能と生存シグナルが変化しており、腫瘍に至る前がん状態の細胞を増殖させ、最終的に腫瘍を形成すると考えられるとしている (Nickens et al. 2010) [67]。

六価クロムの遺伝毒性作用について重要な点は細胞内での六価クロムから三価クロムへの還元である。六価クロムは一度吸収されると、以下の MOA が考えられる。

- 1) MOA 1 : 三価クロムに還元される過程で Cr-DNA 付加体が生成され、また、その他の DNA 損傷を起こすことで変異原性をもたらす。
- 2) MOA 2 : 五価クロムに還元され、過酸化水素に反応しヒドロキシラジカルを生成し、ROS 及び酸化ストレスが生じることで DNA 損傷が起こり変異原性をもたらす。

いずれの MOA も起こり得ると考えられ、六価クロムの遺伝毒性影響に寄与している (EFSA 2014) [1]。

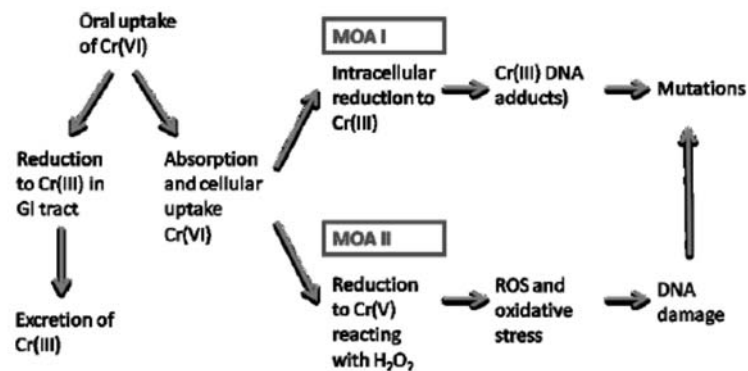


図 1 六価クロムの発がん性の MOA 案 (EFSA 2014)

b. DNA に直接的に作用する MOA

六価クロムの細胞内代謝は DNA 損傷を引き起こす可能性がある。六価クロムによる DNA 損傷の最も多い型は、Cr-DNA 付加体であり、突然変異と染色体切断をもたらす。

六価クロムは常在的に発現している輸送体を経由して体内に吸収され、普遍的に存在する細胞還元剤によって代謝されることから、ヒトの消化器系の細胞においてもがんを促進する Cr-DNA 損傷を形成すると予想される。広範な遺伝毒性と共に、六価クロムの様々な動物種 (multispecies) 及び様々な部位 (multisite) での発がん性は、六価クロムが飲料水からのばく露によってヒトに発がん性があると分類する大きな要因となる。様々な証拠が、六価クロムの発がん性において DNA 反応性変異メカニズムの重要性を示しており、ヒトの発がんリスクの線形低用量外挿を支持している。バイオアベイラビリティの評価とキネティクスによる解析は、環境に存在する濃度でばく露された六価クロムは完全には胃内で解毒されず、10~20%は小腸で吸収され、遺伝毒性代謝が起こることを示している。直接変異原性 MOA と胃での解毒作用の不完全性は、六価クロム摂取による発がんリスクの低用量外挿 (low-dose extrapolation) における閾値の存在と相反することを示している (Zhitkovich 2011) [68]。

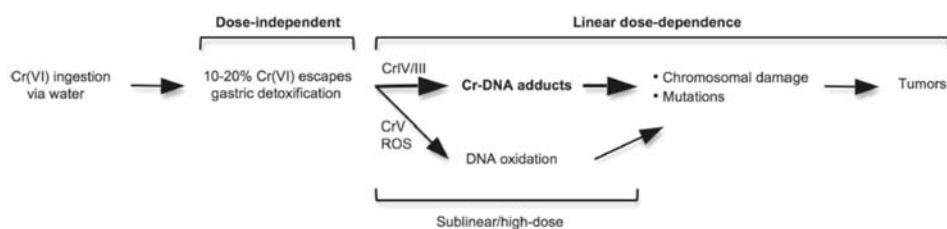


図 2 摂取された六価クロムの遺伝毒性リスク (Zhitkovich 2011)

1 六価クロムの経口ばく露は、胃内還元によって緩和されるが、その一部は
2 還元による無毒化を逃れ、標的組織に到達する。六価クロムが一度細胞に入
3 ると、三価クロムに還元され、酸化ストレスの誘発を介した毒性を生じると
4 同時に、クロムの還元中間体がタンパク質や DNA と反応する。三価クロム
5 は DNA と付加体を形成し、細胞変異に繋がる恐れがある。経口ばく露され
6 摂取した六価クロムの一部は、胃内細胞外還元を逃れることにより、細胞に
7 侵入する。どのような量の六価クロムでも、細胞内に入れば、腫瘍形成を開
8 始する潜在性を持っている (Sun et al. 2015) [51]。

9
10 げっ歯類において六価クロムに誘発された消化管腫瘍が変異原性 MOA
11 によるものか解明するためにデータ解析を行った。その際に MOA フレーム
12 ワークを通じて六価クロムの解析を進めた。

13 第一のステップとして、様々な遺伝毒性に関するデータを集め、変異原性
14 を示す十分な証拠があると認められる基準を満たすか評価した。次に、動物
15 実験において、発がんが変異原性 MOA を示しているか評価し、その結果は
16 ヒトにも適用することができるか評価した。レビューの対象となった文献の
17 中で、MOA 解析に必要な様々な側面を、明確に網羅しているデータは少な
18 く、よって証拠の重みづけ (WOE : weight of evidence) アプローチを用い
19 て、不足したデータが最終的な結論に影響を与えるか評価した。

20 MOA フレームワークを用いて様々な文献を解析した結果、腫瘍形成にお
21 いて仮定した重要なステップは、DNA と六価クロムの相互作用を経由した
22 三価クロムへの還元、突然変異生成、細胞増殖、消化管腫瘍の形成である。
23 マウスの白血球において、経口投与によりみられた遺伝子変化 (DNA 一本/
24 二本鎖切断) は、用量依存的に上昇した ($p < 0.05$)。この用量反応解析の結
25 果は、遺伝子変化と発がんの因果関係を支持している。また、腫瘍反応に関
26 与する DNA 付加体形成と酸化損傷を示す機構的証拠も示されている。WOE
27 は、六価クロムが変異原性 MOA を通じて作用する妥当性を支持している。
28 多数の *in vitro* 及び *in vivo* 変異原性試験において消化管以外の部位 (肝臓
29 や骨髄等) で陽性を示していることから、飲水から六価クロムにばく露され
30 たラットの口腔腫瘍とマウスの小腸腫瘍における部位一致に関するデータ
31 の不足は、最終的な結論に影響を与えるほどのものではないとした。六価ク
32 ロムは生体 pH において、硫酸やリン酸と似た構造を示しており、ばく露部
33 位から離れた部位へ影響を与えることができ、その際に細胞外の還元力と細
34 胞による吸収率が競い合う。さらに、六価クロムは、他の変異原性発がん性
35 物質と類似した腫瘍プロファイルを示しており、それは腫瘍形成が組織部位、
36 動物の種類、性別を越えてみられることである。

1 よって EPA Cancer Guidelines は経口リスク評価を実施する上で、直線
2 外挿法を採用することを推奨している。これは、六価クロムが直接的に DNA
3 変化を促した時に、MOA が直線的反応を示したためである。また、六価ク
4 ロムは生殖細胞変異を促し、経胎盤ばく露を受けたマウスの発生中の胚にお
5 いて、DNA 損傷を起こすことから、ADAFs (age dependent adjustment
6 factors) を適用することが推奨される (McCarroll et al. 2010) [123]。

7 8 ②非遺伝毒性 MOA

9 a. 発がんメカニズムの考察に関する知見

10 腸内組織における組織学的、生化学的、トキシコゲノミクス及び薬物動態
11 学的データを収集するために、六価クロムの 90 日間飲水投与試験によって
12 得られたマウスの細胞を解析し、MOA 分析を行った。その結果、1) 小腸管
13 腔からの六価クロムの吸収、2) 絨毛に対する細胞毒性、3) 損傷した小腸粘
14 膜を修復/置換することによる陰窩での代償性再生性の過形成、及び 4) 陰窩
15 幹細胞の増殖による変異細胞のクローン性増殖突然変異誘発の増大から腫
16 瘍発生、を引き起こす、重大な事象を伴う非変異原性 MOA の存在が示唆さ
17 れた。

18 著者らは、腸内組織だけでなく、他の組織についても標的組織に特異的な
19 MOA のデータを蓄積することができれば、より科学的に確かな六価クロム
20 による腸管癌の MOA を評価することができるとしている (Thompson et al.
21 2013) [50]。

22
23 *in vivo* での遺伝毒性強度が発がん強度と比較して弱い場合、遺伝毒性以
24 外の MOA (例えば、内分泌かく乱または再生性過形成) が作用し得る。経
25 口ばく露摂取された六価クロムについて、最新の *in vivo* 遺伝毒性および発
26 がん性データを評価した。多くの化合物では、発がん性および遺伝毒性強度
27 の対数値の比は 1 以上であったが、いくつかの六価クロムデータセット (標
28 的組織を含む) の比は 1 未満であった。実際、六価クロムでの対数値の比は、
29 非遺伝毒性の MOA を有すると考えられる 2 つの化学物質 (クロロホルム及
30 びジエタノールアミン) の比と近い値であった。

31 著者らは、高濃度の六価クロムに飲水ばく露されたげっ歯類で観察された
32 がんにおいて、遺伝毒性が重要な役割を果たしていないことを示唆しており、
33 六価クロムに関する最近の MOA 及び有害転帰経路 (AOP: adverse outcome
34 pathway) と一致しているとしている。この半定量的分析は、伝統的な MOA
35 および AOP 分析を増強するために有用であるとしている (Thompson et al.
36 2016b) [124]。

六価クロムの MOA をハイスループットスクリーニング (HTS : high-throughput screening) データ、*in vitro* データ及び *in vivo* データをもとに解析した。HTS データの結果は、比較トキシコゲノミクスデータベースの *in vitro* データにおける他のデータと一致していた。90 日間六価クロムにばく露させたマウスの、最も感受性の高い標的組織である十二指腸における、*in vivo* トランスクリプトミクス応答と *in vitro* 応答を比較した。六価クロムによって起こった細胞死/増殖の変化は類似していたが、p53/DNA 損傷シグナル経路の変化では明らかな差がみられた。p53 経路の変化は *in vitro* ではみられたが *in vivo* ではみられなかった。

著者らは、この結果は六価クロム誘発の小腸発がんは非変異原性 MOA であることを支持しているとしている (Rager et al. 2017) [125]。

b. 発がん等メカニズム解明試験

(a) 90 日間飲水投与試験 (マウス)

NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、B6C3F1 マウス (雌、各群 5~20 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、0.3、4、14、60、170 又は 520 mg/L (0、0.024、0.32、1.1、4.6、11.6 又は 31.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 90 日間飲水投与する試験が行われた (Thompson et al. 2011) [126]。

各投与群で認められた毒性所見 ⁴⁾を表 46 に示す。

どの投与群の十二指腸及び口腔においても DNA 酸化損傷の指標となる ~~8-ヒドロキシデオキシグアノシン~~ (8-OHdG) の増加はみられなかった。

著者らは、飲料水中の六価クロムがマウスの小腸に酸化ストレス、絨毛細胞毒性、陰窩過形成を起こし、それがマウスの小腸発がんの MOA である可能性を示唆している。

表 46 マウス 90 日間毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520 (31.1)	十二指腸及び空腸の絨毛萎縮、十二指腸のアポトーシス
170 以上 (11.6)	十二指腸及び空腸の陰窩過形成及び絨毛固有層組織球浸潤、 血漿の還元型グルタチオン (GSH) と酸化型グルタチオン (GSSG) の比 (GSH/GSSG) <u>比低下</u>

60 以上 (4.6)	十二指腸及び空腸の絨毛細胞質空胞化、口腔、腺胃、空腸及び回腸の総クロム濃度増加
14 以上 (1.1)	十二指腸及び空腸の GSH/GSSG 比低下、十二指腸の総クロム濃度増加
4 以上 (0.32)	十二指腸のタンパク質カルボニル増加
0.3 (0.024)	(毒性所見なし)

Thompson ら (2011) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下に示す。

Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸の絨毛及び陰窩を病理組織学的及び遺伝学的に解析した。また、十二指腸上皮での感受性の高い腫瘍関連変異 (特に K-Ras コドン 12GAT 変異) の誘発を Allele-competitive blocker PCR (polymerase chain reaction) を用いて検討した。

絨毛における細胞毒性は明らかで、細胞配列の崩壊、落屑、核異型及び鈍化変形 (blunting) がみられた。91 日目に解析した 60 mg/L 以上投与群において主に絨毛先端での異常核が有意に増加し、170 mg/L 以上投与群において小核が増加した。しかし、陰窩部分では、細胞分裂及びアポトーシス指標、あるいは異常核の形成に用量依存的な影響はみられず、これは六価クロムによる細胞毒性が絨毛に限定されていることを示している。六価クロムは、陰窩部分の増加や陰窩腸上皮細胞の増加によって証明されるように、十二指腸陰窩での用量依存性細胞分裂反応を引き起こした。対照群での K-Ras コドン 12 GAT 変異は期待値よりも高かったが、六価クロムの投与に関連した K-Ras コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかった。用量依存的な K-Ras 変異頻度の増加、小核形成、細胞分裂及びアポトーシス指標の変化を伴わず、K-Ras 変異頻度がバックグラウンドレベルで高く、用量依存的陰窩腸上皮細胞増殖の増加がみられたことは、陰窩部分に遺伝毒性がないことと一致し、また MOA は持続する再生性細胞増殖の結果として、がん形成における後半に起こった変異の蓄積が関与していることとも一致している (O'Brien et al. 2013) [127]。

Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩のクロム量を調査し、 γ -H2AX 免疫染色法を

1 用いて DNA 損傷を調査した。

2 雌マウスの 180 mg Cr(VI)/L 投与群に十二指腸の絨毛鈍化変形
3 (blunting) 及び陰窩過形成がみられた。陰窩過形成の証拠として、陰窩
4 腸上皮細胞数が 1.5 倍になり、陰窩部分が最大で 2 倍に延長していた。γ
5 -H2AX 免疫染色は絨毛で増加したが、陰窩部分では変化はみられなかつ
6 たら。蛍光 X 線分析顕微鏡では陰窩部分より絨毛でクロム濃度が 30 倍以上
7 高く、陰窩部分の平均クロム濃度はバックグラウンドより僅かに高いだけ
8 だった。絨毛では高濃度のクロムの存在と γ-H2AX 免疫染色の増加にも
9 かかわらず、形質転換を示す異常巢はみられなかった。

10 著者らは、この結果から小腸発がんの MOA は小腸幹細胞におけるクロ
11 ムと DNA との直接反応ではなく、むしろ小腸絨毛の慢性的傷害と陰窩過
12 形成が関与した非変異原性メカニズムであることを示唆している
13 (Thompson et al. 2015a) [128]。

14
15 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡、γ-
16 H2AX 免疫染色法を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩を調査した。また、シ
17 クロホスファミドを小核誘発の陽性対照とした。

18 21 及び 180 mg Cr(VI)/L で陰窩腸上皮細胞数が増加したが、小核及び
19 γ-H2AX 免疫染色は増加しなかった。反対にシクロホスファミド処理で
20 陰窩小核及び γ-H2AX 免疫染色が定量的に増加した。蛍光 X 線分析顕微
21 鏡で十二指腸絨毛に強いクロム蛍光が認められたが、陰窩部分には認めら
22 れなかった。

23 著者らは、六価クロムは小腸幹細胞のある場所で陰窩に影響を与えず、
24 慢性的な絨毛傷害が代償的な陰窩腸上皮細胞の過形成を起こしたことを
25 示している (Thompson et al. 2015b) [129]。

26
27 Thompson ら (2011) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子
28 発現変動を解析した結果、検出された発現変動遺伝子の機能は、酸化スト
29 レス、細胞周期、脂質代謝、免疫反応であり、それらの機能は対応する飲
30 料水中の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)濃度において報告されている
31 酸化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。また、今回の
32 解析データは、酸化ストレスと細胞毒性を初期重要事象として捉えている
33 MOA と一致している。

34 著者らは、六価クロムの慢性経口ばく露による発がん機構は、慢性的な
35 組織傷害性と代償的な上皮細胞増殖が必要であることを示唆している
36 (Kopec et al. 2012a) [130]。

Thompson ら (2011) と同じ試験で六価クロムによって誘発されたマウス十二指腸の遺伝子発現パターンを 4 種の変異原性肝発がん性物質 (2-ニトロフルオレン、ジメチルニトロソアミン、4- (メチルニトロソアミノ) -1- (3-ピリジル) -1-ブタノン、アフラトキシン B₁) 及び 4 つの非変異原性肝発がん性物質 (メタピリレン、ジエチルスチルベストロール、Wy-14643、ピペロニルブトキシド) によって誘発されたラット肝遺伝子発現パターンと比較した結果、六価クロム遺伝子応答は変異原性肝発がん性物質のパターンとは異なり、非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似していた。

著者らは、この結果は非変異原性 MOA を支持している他の腸に関するデータと一致しているとしている (Thompson et al. 2012a) [131]。

(b) 90 日間飲水投与試験 (ラット)

NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、F344/N ラット (雌、各群 5~15 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、0.3、4、60、170 又は 520 mg/L (0、0.02、0.2、3.6、8.7 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 90 日間飲水投与する試験が行われた (Thompson et al. 2012b) [132]。

各投与群で認められた毒性所見⁴⁾を表 47 に示す。

今回のラットの試験結果と Thompson ら (2011) のマウスの試験結果と比較した結果、ラットとマウスの口腔粘膜中のクロム濃度はほぼ同等であった。いずれの種でも十二指腸及び口腔の 8-OHdG の増加はみられず、還元型グルタチオン値は十二指腸で上昇し、空腸で減少した。また、十二指腸の組織球浸潤がみられた。GSH/GSSG 比はラットでは十二指腸では低下せず、マウスでは口腔では低下しなかった。

著者らは、六価クロムばく露によるげっ歯類の消化管発がんは酸化ストレスが関与していると考えられるが、他の要因による可能性も考えられるとしている。

表 47 ラット-90 日間毒性試験 (ラット)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520 (24)	回腸の総クロム濃度増加

170 以上 (8.7)	十二指腸のアポトーシス及び陰窩過形成、空腸の絨毛組織球浸潤、血漿の <u>GSH/GSSG 比</u> 低下、腺胃の総クロム濃度増加
60 以上 (3.6)	十二指腸の絨毛組織球浸潤、口腔及び空腸の <u>GSH/GSSG 比</u> 低下、口腔、十二指腸及び空腸の総クロム濃度増加
4 以下 (0.2)	(毒性所見なし)
0.3 (0.02)	

Thompson ら (2012b) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下に示す。

Thompson ら (2012b) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子発現変動を解析した結果、発現変動遺伝子は酸化ストレス、細胞周期、細胞死、免疫反応に関連する遺伝子であり、これらは報告にある重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)による酸化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。マウスの結果 (Kopec et al. 2012a) と比較した結果、ばく露 91 日目にラットの十二指腸でみられた発現変動遺伝子はマウスの半分以下であり、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)濃度 170 mg/L 以上でばく露されたラットの組織中のクロム蓄積量もマウスの約半分であった。

著者らは、ラットとマウスの遺伝子発現変動の差異は、クロムの組織蓄積量の差と相関し、これらが腸腫瘍形成の有無を決定づける一因となると考えられるとしている (Kopec et al. 2012b) [133]。

六価クロムはげっ歯類に小球性貧血を起こす。Fe²⁺のみが十二指腸を移行すると考えると、高濃度の六価クロムは小腸管腔内で Fe²⁺を Fe³⁺に酸化し、鉄の吸収を妨害すると考えられる。Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験において、十二指腸、肝臓、血清、骨髄の鉄濃度が用量依存的に減少した。十二指腸の遺伝子発現解析では鉄欠乏と一致した反応性を示し、二価金属輸送体 1 (DMT1 (遺伝子: *Slc11a2*)) 及びトランスフェリン受容体 1 (TFR1 (遺伝子: *Tfr1*)) が有意に誘導された。また、クロム濃度 20 mg Cr(VI)/L 以上ではラットのクロムの赤血球/血漿比率が増加した。これは還元能が飽和し、六価クロムが赤血球へ吸収されていることを示している。

著者らは、これらのデータは高濃度の六価クロムが鉄の吸収を制限し、

鉄の恒常性を変えることを示唆しているとし、最近の慢性及び亜慢性試験で高用量の六価クロムばく露においてみられた影響は部分的に鉄の欠乏と恒常性の破壊の可能性と説明できるとしている (Suh et al. 2014) [134]。

Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験で口腔粘膜における転写物プロファイルをゲノムワイドマイクロアレイ分析で調査した結果、両方の動物の口腔粘膜における転写反応は無視できるものであった。ラット及びマウスの口腔粘膜における遺伝子変化の総数と同じ研究の動物の十二指腸における応答を比較すると、組織クロム濃度に応じて、組織および種間で顕著な用量反応一致を示した。口腔粘膜における低クロムレベルおよび無視できる転写応答は、組織病変が存在しないことと一致している (Thompson et al. 2016a) [135]。

NTP (2008) 及び Thompson ら (2011、2012b) の同じ試験における一貫性 (因果関係の重要なヒル基準) が評価された。二人の獣医の病理専門家が 4 つの 13 週間反復投与試験でのラットとマウスの十二指腸障害を統一した方法で疾病分類した。4 つの試験では同様の非腫瘍性小腸障害がみられたが、発生頻度及び重症度はラットよりマウスの方が強かった。

著者らは、この結果は試験と動物種が共通しており、小腸病理の標準的基準の重要性を指摘するものであり、非腫瘍性障害の程度の違いはそれぞれの特異的な腫瘍反応に関連しているようであるとしている (Cullen et al. 2016) [136]。

(c) 28 日間飲水投与試験 (トランスジェニックラット)

NTP (2008) で行われた試験で口腔腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (180 mg Cr(VI)/L) を雄 Big Blue® TgF344 ラットに 28 日間飲水投与し、遺伝毒性陽性の経口発がん物質である 4-ニトロキノリン-1-オキシド (4NQO: 4-nitroquinoline-1-oxide) を陽性対照として cH 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。隣接口蓋の内側歯肉と隣接頬組織の外側歯肉において、4NQO は突然変異頻度が上昇したが、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)は突然変異頻度が上昇しなかった。

著者らは、これらのデータはヒトがばく露されている濃度の 18 万倍の六価クロムであっても歯肉表皮に突然変異の増加がないことを示しており、六価クロムのラット口腔でのメカニズムは突然変異に基づくものではないことを示唆している (Thompson et al. 2015c) [137]。

Thompson ら (2015c) と同じ Big Blue® TgF344 ラットの試験において、NTP (2008) の試験で発がん性を示さなかった十二指腸での *c H* 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。*N*-エチル-*N*-ニトロソウレア (ENU: *N*-ethyl-*N*-nitrosourea) を陽性対照とした。十二指腸でのクロム濃度は増加したが、突然変異頻度は上昇しなかった。ENU は突然変異頻度を顕著に上昇させた。

著者らは、変異原性が六価クロムで誘発される小腸発がんの初期事象ではないことを示したとしている (Thompson et al. 2017b) [138]。

(d) 90 日間飲水投与試験 (トランスジェニックマウス)

gpt delta マウスに重クロム酸ナトリウム (85.7 mg/L) (2 年間の投与によりマウス小腸に腫瘍が発生する用量) を 28 日間又は 90 日間飲水投与し、小腸における突然変異頻度を調査した。いずれの投与期間においても、実験した条件下において、小腸での点突然変異頻度の増加は認められなかった。また、8-oxodG¹³⁾ の生成の増加も認められなかった (青木 2014) [139]。

(e) 28 日間経口投与比較試験 (マウス)

高濃度の六価クロム、高用量のキャプタン及びホルペットはマウスに十二指腸腫瘍を誘発させる。標準的な組織採取方法及び診断基準を用いて、これら 3 つの発がん物質をマウスにばく露させることで十二指腸に同様の組織学的な特徴がみられるかどうかを解析した。

B6C3F1 マウス (雌、各群 20 匹) に①六価クロム (0、180 ppm (NTP (2008) において発がんがみられた用量))、②キャプタン (6,000 及び 12,000¹⁴⁾ ppm) 又は③ホルペット (6,000 及び 16,000 ppm) を 28 日間飲水投与 (六価クロム) 又は混餌投与 (キャプタン及びホルペット) する試験を行った。各群 10 匹のマウスは投与 28 日後にと殺し、残りの各群 10 匹のマウスは 28 日間の回復期を経てと殺した。投与終了後、絨毛腸上皮細胞の肥大及び増加、軽度の陰窩上皮過形成が投与群のほぼ全てのマウスにみられた。回復期後に解析した結果、投与群で投与終了後にみられた絨毛及び陰窩への影響の重症度が弱まり、一方で対照群にも同様の影響がみられたことから、投与群及び対照群の重症度に差はみられなくなった。

¹³⁾ 8-OHdG と同じ。

¹⁴⁾ 実験開始時は 16,000 ppm を混餌投与していたが、数日間で 2 匹のマウスが死亡し、1 匹のマウスを瀕死のためと殺したことから、試験 10 日目からはキャプタンの投与量を 12,000 ppm に減らしている。

著者らは、組織学的検査において3つの物質に同様の反応がみられたことから、これらの腸発がん物質は、絨毛の刺激及び損傷が陰窩の再生性の過形成を引き起こし、長期間高ばく露されることで、自然発生性の突然変異及び腫瘍発生のリスクが増加するということが考えられるとしている (Thompson et al. 2017c) [140]。

3. ヒトにおける影響

(1) 栄養学的役割

「食事による栄養摂取量の基準」(平成27年3月31日厚生労働省告示第199号)において、栄養素の食事摂取基準として、クロムの摂取目安量が設定されている(0~5月齢0.8 µg/日、6~11月齢1.0 µg/日、18歳以上10 µg/日) (厚生労働省2015b) [141]。

「日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会」報告書において、クロムについて以下のとおり記載されている。

「クロム投与動物の組織に存在し、インスリン作用を増強するクロモデュリンと呼ばれるオリゴペプチドには、四つの3価クロムイオンが結合している。クロモデュリンの主な役割は、インスリンによって活性化されるインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性の維持である。クロムが結合していないアポ型クロモデュリンにはこの能力がないため、クロムが欠乏するとインスリン作用が低下し、耐糖能低下が生じると考えられる。

しかし、実験動物に低クロム飼料を投与しても糖代謝異常は全く観察できない。また、ヒトの糖代謝改善に必要なクロムの量は、食事からの摂取量を大きく上回っている。これらのことから、クロムによる糖代謝の改善は薬理作用に過ぎず、クロムは必須の栄養素ではないという説も展開されている。」(厚生労働省2014d) [142]。

クロムは炭水化物、脂肪、タンパク質の代謝に必要な元素だと考えられており、安全で十分な食事摂取量が設定されていた。しかし、最近の知見に基づくクロムが必須元素か疑わしい。SCF(2003)は、三価クロムは明確に生理学的に必要なだと定義することができないとしている (EFSA_2014) [1]。

(2) 経口ばく露(事故的なばく露)

22か月の男児が、重クロム酸ナトリウム(VI)(量不明)を摂取し、18.5時間後に心肺停止で死亡した。解剖の結果、全身性浮腫、両側性胸水(bilateral pleural effusions)、肺水腫、重度の気管支炎、急性気管支肺炎、心筋に初期の

1 低酸素性変化、尿細管及び消化管の壊死等が認められた (Ellis et al. 1982) [143]。

2
3 17 歳の男性が、重クロム酸カリウム(VI) (5 g (29 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾) を
4 摂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、
5 14 時間後に心停止で死亡した。解剖の結果、両側性胸水、肺のうっ血、左心室
6 の前乳頭筋に出血、尿細管の壊死、血液の凝固阻害、消化管の重度の出血等が認
7 められた (Clochesy 1984、Iserson et al. 1983) [144, 145]。

8
9 14 歳の少年が、重クロム酸カリウム(VI) (1.5 g (7.5 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾)
10 を摂取した後、8 日後に死亡した。摂取 48 時間後の血清 AST や ALT 等が高濃
11 度に認められた。解剖の結果、肝臓及び腎臓に壊死等の損傷が認められた
12 (Kaufman et al. 1970) [146]。

13
14 44 歳の男性が、クロム酸(VI)溶液 (14.14 g Cr/L (4.1 mg Cr(VI)/kg 体重²⁾)
15 を摂取した後、急性尿細管壊死と腎不全を起こし、1 ヶ月後に重度の消化管出血
16 で死亡した (Saryan and Reedy 1988) [147]。

17
18 1 歳の女児が、重クロム酸アンモニウム(VI) (量不明) を摂取し、12 時間後に
19 心肺停止で死亡した。解剖の結果、口の軽度の化学的熱傷、肺や肝臓のうっ血等
20 が認められた (Reichelderfer 1968) [148]。

21
22 クロム板金工が、誤ってクロム酸(VI)300 g/L を含むメッキ液 (クロム酸の推
23 定摂取量は 15 g 又は致死量と言われている 1~2g を大きく上回る量) を摂取
24 し、タンパク尿、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
25 臓の損傷、重度の出血に続いて貧血が起きた。血液透析の治療により完全に回復
26 した (Fristedt et al. 1965) [149]。

27
28 18 歳の女性が、重クロム酸カリウム(VI)を数グラム摂取し、24 時間後に急性
29 腎不全を発症した。タンパク尿、黄疸、乏尿及び腎臓の尿細管上皮の破壊等が認
30 められたが、透析後に腎機能を回復した。ヘモグロビン濃度が減少し、血漿ヘモ
31 グロビン濃度が増加したことは溶血があったことを示している (Sharma et al.
32 1978) [150]。

33
34 25 歳の女性が、重クロム酸カリウム(VI)溶液 (量不明) を摂取し、乏尿、腎臓
35 障害等がみられた。多形核細胞の増加に由来する白血球の有意な増加が認めら
36 れた (Goldman and Karotkin 1935) [151]。

17歳の女性（体重 50 kg）が、化学の授業中に自殺の真似を行い、重クロム酸カリウム(VI) (2～3 g (40～60 mg/kg 体重)) をコーラ飲料と共に摂取した。女性は上腹部痛を訴え、摂取から 15 分後に嘔吐した。その後、活性炭 30 g による消化管除染を初期治療として行い、入院後すぐにアスコルビン酸 3 g を静脈内投与した。尿中に排出されるクロム量を増やすために、150 mg/kg 体重の *N*-アセチルシステインを 30 分間かけて静脈内投与した。

入院時の検査結果によると、血中尿素は 22 mg/dL（標準：10～50）、クレアチニンは 0.8 mg/dL（標準<1.1）、乳酸脱水素酵素は 519 IU/L（標準：230～439）、腎機能テストは正常範囲内であった。クロムは吸収された後、尿中に排泄されていること、糸球体ろ過速度は正常範囲内であるがクロムによる尿細管毒性が示された。22 日目に測定した 8-OHdG は標準値の 40 倍に上昇しており（420 μmol/mol クレアチニン（標準：0.5～10））、強い DNA 酸化損傷を示した。

結論として、この症例では六価クロムの経口大量摂取により、近位尿細管に明確な毒作用がみられ、酸化損傷による DNA 損傷を少なくとも部分的には確認した（[Hantson et al. 2005](#)）[152]。

24歳の女性が、重クロム酸アンモニウム(VI)を自殺意図で摂取し、病院に入院した。摂取直後に、吐き気、吐血及び下痢の症状が表れた。患者は、約 4～5 g の重クロム酸アンモニウム(VI)を摂取したことが推定された。検査において、黄疸、蒼白、四肢に紫斑、圧痛を伴う肝腫大、下肢浮腫、タンパク尿及び赤血球円柱と診断された。代謝性アシドーシスの兆候が見られ、プロトロンビン時間は正常値の 1.8 倍であった。入院中は血小板数を回復させるための輸血と共に、継続的な血液透析と大量のビタミン C（500 mg/日）を投与した。後に患者の病状は回復し、入院 7 日目に退院した。その後、患者の追跡調査を行い、腎機能検査、尿中クレアチニン、その他の生化学検査値は 4～5 週間で正常値に回復した（[Hasan 2007](#)）[153]。

58歳の男性が 30 g/L の重クロム酸カリウム(VI)（クロムの推定摂取量は約 3 g）を事故的に経口摂取し、病院に入院した。腹痛と非出血性下痢、胃炎、十二指腸の紅斑様病変（erythematous lesions）を発症したが、7 日間にわたる集中治療室での治療の末、患者は肝不全又は腎不全は無く退院した（[Gouille et al. 2012](#)）[64]。（再掲）

＜三価クロム＞

24歳白人男性が、ピコリン酸クロム(III)含有の栄養補助食品（1～2 カプセル

1 /日)を2週間服用した後、急性腎不全を起こした。CT検査により、患者は右単
2 腎であることがわかり、腎生検により腎尿細管壊死が確認された。血液透析が必
3 要な重篤な腎臓機能障害であった。当初肺腎症候群と診断され、血漿交換とステ
4 ロイドが処方されたが、補体や抗体レベルが正常であったため、その後中止され
5 た。4週間後には患者の腎機能は改善し、その後の外来診療時には腎機能は正常
6 であった。2週間の摂取で発症したのは、患者の単腎が原因と考えられるが、メ
7 ーカーによるサプリメントの成分表示がないため、クロムへのばく露量は不明
8 である。

9 また、文献調査によると、600 µg/日のクロムを6週間摂取した5ヶ月後に腎
10 障害が起こったとする報告(Wasser et al. 1997)がある(Wani et al. 2006)
11 [154]。

12
13 33歳の女性が、体重を落とすためにピコリン酸クロム(III) (1,200~2,400 µg/
14 日を、4~5ヵ月間摂取し、貧血、血小板減少症、溶血、肝機能障害、腎不全が
15 みられたが、摂取をやめて1年後には完全に回復したとする報告がある(Vincent
16 2007 (Cerulli et al. 1998)) [69]。

17 18 (3) 経口ばく露(一般集団における疫学調査)

19 ①がん

20 a. 中国

21 中華人民共和国内(中国遼寧省錦州市)でクロム精錬する合金工場近隣の
22 汚染地区の住民について後ろ向き死亡率調査を行ったところ、肺癌及び胃癌
23 による死亡率の上昇が認められた。この合金工場は1961年にクロム精錬を
24 開始し、本格生産を始めた1965年には六価クロムを含む排水が劇的に増加
25 した。1970~1978年まで住民を追跡調査したところ、ばく露された母集団
26 について調整した全がん死亡率は、その地方の一般住民において10万人当
27 たり65.4であるのに対して、71.89~92.66であった。肺癌について調整し
28 た死亡率は、一般住民において10万人当たり11.21であるのに対して、
29 13.17~21.39であった。胃癌について調整した死亡率は10万人当たり27.68
30 ~55.17であり、これはその地方全体の平均より高かった(対照群は報告さ
31 れていない)。廃棄場近くの住民のがん発生率は上昇した(Zhang and Li
32 1987、ATSDR 2012) [2, 155]。

33 ATSDR (2012)は、汚染過程についての記述を基にしてばく露濃度を推
34 定することはできず、この集団のばく露は主に六価クロムに汚染された飲料
35 水であると考えられるが、大気からのばく露も無視できないとしている
36 (ATSDR 2012) [2]。

追跡調査によって上述の Zhang and Li (1987) のデータを再評価した。
6 地域での調整したがん死亡率は、10 万人当たり 68.8、68.4、64.7、54.3、
57.5 及び 45.9 であった。これらの率は、6 つのばく露地域が所在する中国
遼寧省全体の 66.1 という率とほぼ同等であった。汚染水を使用した地域の
5 つの村の全がん死亡率を合わせると、省全体のがんによる死亡率より有意
に上昇したことがわかる。しかし、全がん死亡率、胃癌死亡率、または肺癌
死亡率は、最低濃度の飲料水にばく露された村でその率が上昇しているため、
六価クロムのばく露程度と関連しなかった。

著者らは、がんの原因は六価クロムばく露よりも、むしろ生活様式や環境
要因の影響を反映している可能性があるとしている (Zhang and Li 1997)
[156]。

上述の Zhang and Li (1987) のデータを再構築して、胃癌死亡に対する
飲料水からの六価クロムへのばく露のリスク比 (RR: Rate Ratio) とその信
頼区間を求めた。中国遼寧省錦州市において、1965～1986 年のフェロクロ
ム (クロム鉄¹⁵⁾) 工場周辺地域における合計 9 か所 (六価クロム汚染地域:
5 か所、非汚染地域: 4 か所) での、がん死亡率、人口データ、飲料水の六
価クロム汚染に関するデータを年代ごとに収集した。

全がん死亡率において、六価クロム汚染地域と非汚染地域、又は遼寧省全
体との差は無視できる範囲であり、リスク比は、非汚染地域に対して
 $RR=1.13$ ($95\%CI=0.86\sim1.46$)、遼寧省全体に対して $RR=1.23$ ($95\%CI=0.97$
 ~1.53) とわずかに高いだけであった。胃癌による死亡率は、六価クロム汚
染地域において、非汚染地域及び省全体よりも明らかに高く、リスク比はそ
れぞれ $RR=1.82$ ($95\%CI=1.11\sim2.91$) と $RR=1.69$ ($95\%CI=1.12\sim2.44$)
であった。六価クロム汚染地域の肺癌死亡率は、非汚染地域と比較するとわ
ずかに高い ($RR=1.15$ ($95\%CI=0.62\sim2.07$)) 程度であったが、省全体と比
較するとより高くなった ($RR=1.78$ ($95\%CI=1.03\sim2.87$))。その他のがんに
よる死亡率に関しては、六価クロム汚染地域において特に高いというデータ
は示されなかった。

1970～1978 年にかけて、六価クロムに汚染された飲料水を利用する地域
において、非汚染地域、またその省全体と比較しても、胃癌死亡率の有意な
上昇を示す結果であったが、観察期間が短いので確証的とは言えない。しか
し、胃癌死亡の観察期間は 14.5 年 (1964 年半ば～1978 年) であったが、
地下水の汚染は 1960 年から始まっていたこと、六価クロムによる胃癌発症

¹⁵⁾ クロム鉄 (ferrochromium) : クロムを 50～70%含有する鉄合金。

1 の潜伏期間は他のがん比べて相対的に短い可能性があることから、因果関
2 係がある可能性がある。また、高ピロリ菌感染率により、クロムの還元率が
3 低下し、六価クロムばく露による毒性が強まる可能性がある。肺癌の死亡率
4 に有意差がみられなかったのは、非汚染地域にクロム鉄合金工場の社宅があ
5 り、多くの作業員がそこに暮らしていたので、職業性のクロムへのばく露の
6 影響があるためだと考えられた。結論として、六価クロムに汚染された飲料
7 水摂取集団における胃癌リスクの増加が認められたとしている（Beaumont
8 et al. 2008） [157]。

9
10 Smith（2008）は、中国遼寧省の六価クロムばく露における胃癌死亡率の
11 調査には複雑な経緯があるとし、Beaumont らの再解析（上述の Beaumont
12 ら（2008））にはデータと解析手法における重大な制限もあるとされている
13 が、十分大きな集団を対象として、飲料中の六価クロムへのばく露を追跡調
14 査してがんリスク評価をした研究は他にないことから、極めて重要な報告と
15 いえるとしている（Smith 2008） [158]。

16
17 クロム（とくに六価クロム）の経口ばく露摂取が発がんに結びつくのかは
18 不明であった。中国遼寧省からの報告は以下の経緯をたどった。

19 1959 年 中国遼寧省の工場でクロム鉄の生産が開始された。

20 1964 年 工場周辺住民より井戸水の黄色着色が報告された。

21 1965 年 井戸水の六価クロムが高濃度であることが確かめられた。

22 1967 年 改善作業によってクロム濃度が低下したことが文書化された。

23 1987 年 Zhang and Li が *Chinese Journal of Preventive Medicine* に六
24 価クロムにばく露された住民において胃癌と肺癌が増加してい
25 ることを報告した。

26 1997 年 同じ著者が *J Occupational and Environmental Medicine*
27 (JOEM) にばく露とがん発生に関連はないとする結論を報告し
28 た。

29 2006 年 JOEM は、1997 年の報告には米国の工業界の意を受けたコンサ
30 ルティング会社に関係したという証拠があるため、これを撤回し
31 た。

32 2008 年 Beaumont らは遼寧省地域住民についての Zhang and Li の最
33 初の報告を再解析し、飲料水を介して六価クロムにばく露された
34 集団の胃癌死亡率が近隣の非汚染地域集団、及び遼寧省全体に比
35 較して上昇していることを示した。また肺癌死亡率は、非汚染集
36 団とはそれほど大きな差はなかったが、省全体と比較すると上昇

1 していると述べた。

2 Zhang and Li の報告を再解析した Beaumont らの報告には不備もあるが、
3 六価クロムの摂取がヒトにおいて胃癌リスク増加をもたらすことを示すも
4 のといえる (Smith and Steinmaus 2009) [159]。

5
6 Zhang and Li (1987) の報告と同様に、中国遼寧省錦州市において、1970
7 ～1978 年の地下水が六価クロムに汚染されている 5 つの農村と、地下水が
8 六価クロムに汚染されていない 4 つの周辺地域 (3 つの農村と 1 つの工業都
9 市) のがん発生率を比較した報告がある。

10 地下水が六価クロムに汚染されていない 3 つの農村と地下水が六価クロ
11 ムに汚染されている 5 つの農村における、肺癌平均粗死亡率 (対 10 万人)
12 (9.7 対 17.1)、胃癌平均粗死亡率 (28.6 対 34.9)、全てのがんによる平均年
13 齢調整死亡率 (73.7 対 81.1) には有意な差はみられなかった。また、六価
14 クロムに汚染されている 5 つの農村において、飲料水中の六価クロム量を示
15 す 3 つの代替指標とがん死亡率の間に、有意な関連性はなかった。さらに、
16 合金工場 (六価クロム発生源) のある工業都市は、周辺農村と比較して異な
17 る人口動態であり、六価クロムによる地下水汚染に関係なく胃癌死亡率
18 (16.9) よりも肺癌死亡率 (21.4) が高いという異なる傾向がみられた。また、
19 六価クロムに汚染されている住民の、がん死亡率と遺伝毒性に関する他の報
20 告をレビューした結果、調査対象住民の総合的研究成果から、肺癌、胃癌ま
21 たは全てのがんによる死亡率と六価クロムに汚染された地下水のばく露と
22 の間に、用量反応関係もしくは一貫した関連性はみられなかった。

23 結論として、生態学的研究デザインと短い観察期間による制限があったも
24 のの、この調査では地下水に六価クロムが含まれている、いないに関わらず
25 人口統計学的に類似した農村を比較した結果、合金工場付近で発生した地下
26 水汚染事故は、すべてのがん、胃癌、肺癌による死亡率の有意な増加をもた
27 らさなかった (Kerger et al. 2009) [160]。

28
29 すでに撤回された Zhang and Li (1997) に対して Beaumont らはそのデ
30 ータを再解析し、調査結果を報告した (上述の Beaumont ら (2008))。Kerger
31 はその再解析調査にエラーが含まれていると指摘し、Beaumont らは以下の
32 ように返答している。

33 Kerger は、主要汚染地帯は合金工場と周辺農村の間で局所的であると述
34 べたが、水文地質学的解析 (hydrogeologic investigation and water analysis)
35 の結果は Kerger の述べる結果とは異なり、細長い地下水の流れにそって汚
36 染地帯が形成されていることを示すものである。

Kerger は Beaumont らの調査が、誤った比較グループを使用し、人口動態的に異なる地域を比較対象にしていると述べた。しかし、1973～1975 年における、地方での胃癌による死亡率は 19.4 人/100,000 人/年であり、都市部での胃癌による死亡率は 20.1 人/100,000 人/年であることから、1970 年代の都市部と地方での胃癌発生率に差はみられなかった。

Kerger は Beaumont らの調査結果が、Zhang and Li による調査結果の解釈を覆したと述べているが、実際は、Beaumont らの調査結果は Zhang and Li による調査結果と一致している。1987 年に、Zhang and Li は汚染地域において全がん死亡率、肺癌死亡率、胃癌死亡率は一般住民より高いと述べており（上述の Zhang and Li (1987)）、Beaumont らが導き出した結論も近い内容である（Beaumont et al. 2009） [161]。

b. ギリシャ

ギリシャの工業地帯 Voiotia 県 Oinofita 自治区住民で 1999 年までに市民登録した住民と定住者の 5,842 名を対象に 2009 年まで調査を行った。Voiotia 県民を標準集団として標準化死亡比（SMR）を算出した。Oinofita 自治区を流れる Asopos 川に液体産業廃棄物の投棄を認める条例が 1969 年に出され、Oinofita は 1970 年代早期から産業地帯に変貌した。1990 年代早期から市民から飲料水の変色と混濁に関する抗議が繰り返し起こっていた。2007～2008 年に 16 か所で測定した水道水中六価クロム濃度は 8～51 $\mu\text{g/L}$ であった。同時期に 35 箇所で測定した井戸水中六価クロム濃度は 10～156 $\mu\text{g/L}$ だった。2009 年から飲料水の供給元を Moronos 湖に変更したので、水道水中六価クロム濃度は $<0.01\sim1.53 \mu\text{g/L}$ になった。

Oinofita において、474 名の死亡が確認され、118 名ががんに関連した死亡であった。全死因の SMR は 98 (95%CI=89～107)、全がん SMR は 114 (95%CI=94～136) と有意な上昇はみられなかったが、原発性肝臓癌（6 名）の SMR が 1,104 (95%CI=405～2,403、 $p<0.001$)、肺癌（34 名）の SMR が 145 (95%CI=100～203、 $p=0.047$)、及び女性の腎臓癌と泌尿生殖器癌（5 名）の SMR が 368 (95%CI=119～858、 $p=0.025$) と有意に高かった。この他に口唇・口腔・咽頭癌、胃癌、前立腺癌、白血病及び女性の乳癌の SMR が上昇したが有意ではなかった。

著者らは、Oinofita 住民のがん死亡率の上昇は、六価クロムの経口ばく露摂取によって発がんが起こるという仮説を支持している。飲料水からの六価クロムばく露と発がんリスクとの関係を調査するためにさらなる研究が必要であるとしている（Linós et al. 2011） [162]。

c. 台湾

台湾の 307 の居住区における口腔癌の事例と台湾全域の土中重金属濃度の地理的相関と潜在的クラスターを、Anselin's Local Moran test を用いて特定した。さらに、口腔癌事例、キンマ（嗜好品）¹⁶⁾ を噛む習慣（BQC÷~~betel-liquid-chewing~~）、喫煙普及率、土中重金属濃度の間の地理的相関性を、地理的クラスターの比較に基づいて解析した。

高リスク口腔癌クラスター（Moran's $I=0.638$ 、 $P<0.001$ ）は、中央台湾及び東台湾にあり、BQC 及び喫煙の「ホットスポット」は東台湾に特に集中していた。BQC 及び喫煙の生活要因の分布には地理的な関連があった（ $P<0.001$ ）。口腔癌の「ホットスポット」及び BQC の「ホットスポット」は、中央台湾にある彰化県と雲林県を除いて大きな差は示さなかった。しかし、中央台湾のニッケル及びクロムの高い土中濃度は口腔癌事例の高リスク地域の土中濃度と一致していた（ $P<0.001$ ）。

この調査結果は、BQC 及び喫煙に加えて、人為的な汚染（土壌の重金属汚染等）も中央台湾における口腔癌原因論の複雑性に多大な影響を与えている可能性があることを示唆している（Chiang et al. 2010）[163]。

中央台湾の彰化県において口腔・顎顔面外科で診断治療されている 101 名の口腔癌患者を症例群とし、104 名のアレルギー・リュウマチ科患者を対照群とした。人口統計学的情報（demographic information）（喫煙、アルコール摂取、BQC）と、環境的及び職業性金属ばく露歴に関する問診を行い、また、対象者から血液試料を採取し、血中の 8 種の金属濃度を解析した。

8 種の金属のうち、口腔癌患者のクロム、ニッケル、銅及び亜鉛の血中濃度が有意に高かった。口腔癌患者の血中クロム濃度（ $0.83\pm0.31\text{ }\mu\text{g/L}$ ）は対照群（ $0.61\pm0.29\text{ }\mu\text{g/L}$ ）の 1.4 倍高かった。口腔癌患者の血中クロム、ニッケル、亜鉛濃度は、喫煙、アルコール摂取、BQC を含む口腔癌のリスク因子を考慮した上で、対照群より有意に高かった（ $p<0.05$ ）。血中クロム濃度が高い患者（ $>0.73\text{ }\mu\text{g/L}$ ）は低い患者（ $\leq 0.73\text{ }\mu\text{g/L}$ ）よりオッズ比が 6.80（95%CI=2.84~16.3）と口腔癌を発症する確率が 7 倍高かった。他の 4 種の金属（カドミウム、ヒ素、水銀及び鉛）の血中濃度は口腔癌患者と対照群で差はみられなかった。

本研究は二つの金属（クロム及びニッケル）の、口腔癌形成メカニズムに

¹⁶⁾ ビンロウ（檳榔子：ヤシ科植物）の種子と石灰とキンマ（コショウ科植物）の葉を混ぜたもの。ビンロウの成分にニコチンと同様の作用を示すものが含まれている。檳榔子にはタバコ同様に依存性がある。国際がん研究機関（IARC）は檳榔子がヒトに対して発がん性（主に喉頭癌）を示すことを認めている。

おける潜在的役割を示唆したが、さらなる広範な調査を実施し、その役割の詳細を明らかにすることが重要である (Yuan et al. 2011) [164]。

②胃腸等への影響

a. 中国

中華人民共和国の合金工場による汚染発生地区 (①がん a. 中国の Zhang and Li (1987) の報告と同じ地区) で、20 mg Cr(VI)/L を含む井戸水を飲んだ 155 人の村民について 1965 年に行った横断的調査では、汚染された飲料水の摂取と、口腔潰瘍、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐、白血球増加及び未熟好中球 (桿状核球) 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結果であったが、それ以上の詳細は得られなかった (Zhang and Li 1987、ATSDR 2012) [2, 155]。それぞれ、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適さないかもしれないことに注意) を用いると、20 mg Cr(VI)/L の濃度は 0.57 mg Cr(VI)/kg 体重/日の用量に相当する (ATSDR 2012) [2]。

b. インド

インドのカーンプル地域において、地下水の六価クロム汚染度が高い地域に住む住民 (n=186) の健康状態と、社会的及び人口統計学的特徴は近いが六価クロムによる汚染がみられない地域に住む住民 (n=230) の健康状態を横断調査により比較した。対象者は 18 歳以上で、該当地域での在住期間が 1 年以上の住民とし、クロム化合物を使用する職業 (皮製品製造、塗料産業等) に従事している住民を除外した。

胃腸に関する訴えを持つ男性は、汚染地域では全体の 39.2%であり、非汚染地域では 17.2%であった (調整オッズ比 (AOR: adjusted odds ratios) =3.1)。女性では、それぞれ 39.3%、21.0%であった (AOR=2.44)。また、皮膚に関する訴えのある男性は、汚染地域では全体の 24.5%であり、非汚染地域では 9.2%であった (AOR=3.48)。女性では、それぞれ 25.0%、4.9%であった (AOR=6.57)。汚染地域住民は、非汚染地域と比較してより高い赤血球 RBCs、低い MCVs、少ない血小板がみられた。しかし、白血球数と肺活量に違いはみられなかった。六価クロムに汚染された地下水を使用する地域に住むことは、胃腸及び皮膚の自覚症状と関連性があり、血液の異常とも関連性があった。

この調査における限界は、サンプルサイズが小さいことや長期にわたるフォローアップを行っていないことである (Sharma et al. 2012) [165]。

c. ギリシャ

中央ギリシャ、アソポス川の集水流域で横断的疫学研究を実施し、飲料水に含まれるクロムの長期ばく露に関連した健康への影響を調査した。対象地域の配水施設から採取した水試料 (n=50)、市販のボトル飲料水 (n=16) 及び農作物試料 (n=48) の六価クロム濃度を解析し、対象地域に最低 7 年間住んでいる男女計 304 名 (25~69 歳) の、生活習慣、飲料水摂取量、病歴等を記録した。健康診断及び運動テストを行い、対象者の血液及び髪に含まれる総クロム濃度を測定し、血液、生化学的及び炎症性パラメータを解析した。

飲料水中のクロム濃度は 1 つの試料 (220 µg/L) を除いて、<0.5~90 µg/L の範囲に収まり、中央値は 21.2 µg/L であった。血中クロム濃度は中央値が 0.32 µg/L (範囲<0.18~0.92 µg/L) であり、髪に含まれるクロム濃度は、中央値が 0.22 µg/g (範囲<0.03~1.26 µg/g) であり、参考文献による標準範囲内に収まっていた。個人の飲料水からのクロムの生涯ばく露量は、血中及び髪のクロム濃度と関連性を示し、ある程度の血液及び生化学的パラメータとの関連性を示した。しかし、高トリグリセリドまたは低ナトリウムがみられた対象者群を除いて、血液パラメータまたは生化学的パラメータが標準範囲から外れた対象者群は、クロムにばく露された量との関連性を示さなかった。また、運動テストの成績とクロムへのばく露との関連性はみられなかった (Sazakli et al. 2014) [166]。

③妊婦への影響

クロム及びニッケルの有毒性のある化合物 (六価クロム、ニッケル・カルボニル、ニッケル亜硫酸化物) が妊娠期間中に与える影響と、新生児及び幼児に与える影響について、文献のシステマティックレビューを「ナビゲーションガイド」にしたがって行った。選定基準である最低 10 の妊娠中の母親/子供ペアを持つ論文を採用し、妊娠中の母親はニッケル/クロムの有毒化合物に妊娠前または中にばく露されていなければならない等を満たす 16 の調査報告を検討した。

クロムについて、クロム化合物へのばく露による筋骨格障害へのわずかな影響、クロム化合物と神経芽細胞腫の弱い関連性、クロム化合物と DNA 損傷の弱い関連性、クロム化合物とリンパ球損傷の弱い関連性がみられたが、子供にみられる影響とクロム化合物との間に有意な関連性はみられなかったとしている (McDermott et al. 2015) [167]。

デンマークにおいて、体外受精 (IVF: *in vitro fertilization*) を受けた女性

における妊娠中の胎児の生存率と IVF に精子を提供した父親の溶接作業経験との関連について調査した。

1993 年以降の IVF を受けた 5,879 ペアに対して、初めて妊娠が確認されて以降の妊娠中の胎児の生存率を解析し、自然流産のリスク比 (Risk Ratio) を算出した。父親がステンレス鋼溶接を経験していた妊娠 91 例のうち、妊娠 28 週間より前に自然流産していたのは 16 例 (18%) であった。また父親が軟鋼溶接に経験していた妊娠 128 例のうち、妊娠 28 週間より前に自然流産していたのは 32 例 (25%) であった。アンケートにおいてクロムにばく露されていないと回答した対照群 2,925 例の妊娠の流産率は 28% であり、父親がステンレス鋼溶接作業をしていた妊娠のリスク比は 0.59 (95%CI=0.36~0.98) であった。

結論として、男性がどのような溶接作業を経験していても、自然流産リスクの上昇はみられなかった。ただし、IVF 妊娠では受精する精子の選択と受精のプロセスが自然妊娠とは異なるため、この否定的な結果は他のタイプの妊娠に適用することは適切でないかもしれないとしている (Hjollund et al. 2005) [168]。

(4) 吸入及び経皮ばく露 (職業性ばく露)

空中に浮遊する六価クロム化合物にヒトが職業性ばく露された場合の影響には、気道や眼の刺激が含まれ、これらは鼻中隔潰瘍、鼻中隔穿孔、呼吸器癌の発生頻度の増加につながる可能性がある。また、六価クロム化合物へのばく露は、喘息を誘発する可能性もある (IPCS2013) [3]。

吸入による六価クロムへの職業性ばく露は、肺癌の発生頻度の増加と因果関係がある。いくつかの試験でも、六価クロムのばく露と鼻及び副鼻腔癌との関連性が示されている (IPCS2013) [3]。

ヒトにおける皮膚接触 (職業性ばく露) では、深い穿通性潰瘍を皮膚に生じる場合がある。六価クロムは、アレルギー性接触皮膚炎を起こすことがよくあり、重症化や長期障害を招く可能性がある (IPCS2013) [3]。

①がん

a. 米国

米国オハイオ州ペインズヴィルのクロム酸塩生産工場働いていた元従業員に対し、後ろ向きコホート死亡率調査が実施された。1940 年以降に就業し、1 年以上働いていた 493 名の労働者をコホート対象とした。

ばく露状況の評価は、21 回の職場環境調査の 800 を超える試料の測定結果に基づいており、それらの産業衛生調査では、1943~1971 年の六価クロ

ムの大気中濃度が示されている。1940 年 1 月から工場の閉鎖された 1972 年 4 月までの毎月、22 箇所のばく露エリアについて、職業ばく露マトリックスが作成された。六価クロム平均累積ばく露量は、コホート全体では、1.58 (mg/m³)・年 (SD : 2.5 (mg/m³)・年、範囲 : 0.003~23 (mg/m³)・年)、肺癌により死亡した労働者では、3.28 (mg/m³)・年 (SD : 4.59 (mg/m³)・年、範囲 : 0.06~23 (mg/m³)・年) であった。

肺癌の実測値/期待値比は、オハイオで 51/21.2 人 (SMR241、95%CI=180~317) であった。肺癌の SMR は、最初の 20 年間に雇用されていた労働者で増加しており、1940~1949 年に雇用されていた労働者では最も大きな過剰が示された (SMR326、95%CI=220~465)。SMR は、雇用期間とともに増加しており、20 年以上働いた労働者で増加が示された (SMR497、95%CI=328~723) (Luippold et al. 2003、IPCS 2013) [3, 169]。

45 年間、六価クロムとして 1 µg/m³ の職業性ばく露 (20~65 歳までに 1 日 8 時間、1 年 365 日中 240 日) を受けていた場合、肺癌による死亡に関する生涯相加リスク (lifetime additional risk) は、累積ばく露が 5 年の停滞期間の後に線形的な用量-反応関係で増えていくと想定した場合、相対リスクモデルでは 0.00205、相加リスクモデル (additive risk model) では 0.00216 と推定された。環境ばく露 (生涯にわたり 1 µg/m³ で 1 日 24 時間) では、過剰リスクに相当する値は、相対リスクおよび相加リスクモデルでそれぞれ 0.00978 (90%CI=0.00640~0.0138) と 0.0125 (90%CI=0.00833~0.0175) であった (Crump et al. 2003、IPCS 2013) [3, 170]。

1824 年に米国で初めてクロム酸塩生産を始めたメリーランド州ボルチモアのクロム酸製造工場に 1950~1974 年に初雇用された 2,357 名の作業員について、後ろ向き調査が行われ、このコホートの追跡調査が、1992 年末までの期間について実施された。職場の医療記録から、2,137 名の雇用時の喫煙状況 (有無) が確認された。

調査期間中にわたって、空中に浮遊する六価クロム (ジフェニルカルバジド反応) 濃度を同時期に 70,000 試料について測定し、その結果に基づき、1950~1985 年の間の同工場における職種ごとの年間平均ばく露量が推算され、六価クロムへの累積ばく露量が算出された (平均 : 0.134 (mg/m³)・年、中央値 : 0.009 (mg/m³)・年、範囲 : 0~5.3 (mg/m³)・年)。

コホート全体の肺癌の SMR は 180 (95% =149~214) であった。SMR は、カテゴリー分けしたクロムばく露量に応じて上昇することが判明し、最高用量ばく露群 0.077~5.25 (mg/m³)・年の SMR は 224 (95%CI=160~303) であった。六価クロムへの累積ばく露量と喫煙だけが、肺癌リスクを予測す

る上で、統計学的に有意な因子として認められた。クロム生産に携わる労働者における六価クロムへの累積ばく露量は、肺癌との強い用量-反応関係を示した (Gibb et al. 2000、IPCS 2013) [3, 171]。

上述の Gibb ら (2000) のクロム酸塩製造作業員を対象に、六価クロム、喫煙、雇用年齢及び雇用期間の 4 つの要因それぞれから肺癌リスクを評価した。

肺癌リスクは六価クロムへのばく露と強い用量反応関係を示し、雇用された年齢は肺癌リスクと負の関連を示した。ばく露量の減少はばく露を中止してから時間が経過するにつれ肺癌のリスク低下をもたらし、年齢が若い時にばく露量を減少させるほど影響が大きかった。同等の累積ばく露量であった場合、短期間 (30 日) に集中してばく露された方が、10 年にわたりばく露された場合よりも影響は大きかった。ばく露された年齢が若いほど発がん効果が高いことは、より若い年齢において細胞内で六価クロムを効率的に還元する傾向と一致していた。このことは若年期に短期間のうちに六価クロムにばく露されたことが、長期にわたって同量の六価クロムにばく露するよりも影響があることを示している。肺癌の SMR について、作業員のばく露後 10 年以内とそれ以降の期間で比較をすると、ばく露後 10 年以内の方が SMR は高く、六価クロムが強力な発がん性物質であり、極度に刺激性を持っていることを表している (Gibb et al. 2011) [172]。

b. ドイツ

ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲンのクロム酸生産工場に雇用されていた作業員¹⁷⁾ について、六価クロムばく露とがん死亡率との関連を 1998 年まで調査した。六価クロムのばく露量は尿中のクロム濃度をバイオマーカーとして用いた。全死因の SMR は 0.80 (95%CI=0.67~0.95)、全がんの SMR は 0.98 (95%CI=0.72~1.30) と上昇しなかったが、肺癌の SMR は 1.48 (95%CI=0.93~2.25) であった。雇用期間及び初めてばく露されてからの期間で層別解析を行ったところ、肺癌の SMR に明白な用量-反応関係はみられなかった。尿中クロム濃度で層別解析を行ったところ、肺癌の SMR は高ばく露群 ($\geq 200 \mu\text{g/L}$ -年) のみで上昇した (SMR 2.09、95%CI=1.08~3.65)。また、尿中クロム濃度が $200 \mu\text{g/L}$ -年以上では肺癌による死亡リスクのオッズ比が 6.9 (95%CI=2.6~18.2) であった。これらの結果は喫煙で調整を行っても変化はみられなかった。

¹⁷⁾ クロム酸生産の作業工程に炭酸カルシウムが使用されなくなった 1958 年又は 1964 年以降に雇用され、少なくとも 1 年以上就労していた作業員。

著者らは、これらのデータは、肺癌になる六価クロムの職業ばく露濃度には閾値があることを示唆しているとしている (Birk et al. 2006) [173]。

c. スロバキア

クロム鉄産業のあるスロバキア北ドルニークビン区住民を対象として、喫煙がもたらすリスクを考慮に入れた、職業性及び環境からのクロムへのばく露が肺癌発症に与える影響を評価するための調査を実施した。

1984～1999 年に肺癌と診断されたドルニークビン区民 (男性 574 名、女性 58 名) を調査対象とし、スロバキアの国内がん登録のデータと毎年の肺癌発生率を比較した。また、ばく露水準にもとづいて、男性を 3 つのサブグループ (Exp0: クロムにばく露されていないドルニークビン区民、Exp1: クロムにばく露されていないクロム鉄作業員、Exp2: クロムに直接ばく露されているクロム鉄作業員) に分け解析を行った。さらに、工場周辺の土中及び大気中クロム濃度の解析も行った。

肺癌の相対リスク (RR) は男性 (RR=1.26 (95%CI=1.13～1.32)) と女性 (RR=0.67 (95%CI=0.53～0.78)) の間に有意な差がみられ、調査地区において主に男性に肺癌リスクがあることが分かった。Exp0 グループの肺癌発生率 (79.2/100,000) はスロバキア一般市民 (72.6/100,000) と近かったが、Exp1 グループの肺癌発生率は 112.5/100,000 であり、Exp0 グループの 1.42 倍高かった。Exp2 グループの肺癌発生率は 320.1/100,000 であり、Exp0 グループの 4.04 倍高かった。肺癌発生率はクロム鉄産業に勤めている対象者において有意に高く、クロムにばく露されたヒトが肺癌を発症した年齢は、クロムにばく露されていないヒト (Exp0 グループ) と比較し 5.5 年早かった。クロムにばく露されていないヒト (Exp0 グループ) の 62%は喫煙者であり、喫煙者が肺癌を発症した年齢は非喫煙者に比べ 3.4 年早かった (P=0.009)。喫煙は重要なリスク因子であり、クロムにばく露されていない対象者 (Exp0 グループ) において顕著にみられた。しかし、クロム鉄作業員 (Exp1 及び Exp2 グループ) において喫煙による有意な影響はみられなかった (Exp1:P=0.742、Exp2:P=0.809)。

結論として、クロムの職業性ばく露は、喫煙による影響を考慮しても、ドルニークビン区における肺癌の主要リスク因子であった (Halasova et al. 2005) [174]。

d. イタリア

1951～1981 年に 1 年以上雇用された 178 名のクロムめっき工場作業 (116 名は硬質めっき工場作業、62 名は光沢めっき工場作業) を対象に、

死亡率について後向きコホート研究が行われた。

対象者の総死亡数（15 名）は期待死亡数（15.2 名）と一致したが、腫瘍による死亡数（8 名）は期待死亡数（4.2 名）を超えていた。がんによる死亡数のほとんどは、光沢めっきより高ばく露である硬質めっきの作業者に発生し、統計的に有意であった（死亡数 7 名、期待死亡数 2.7 名）。また、全ての肺癌による死亡は、硬質めっきの作業者のコホートで発生した（死亡数 3 名、期待死亡数 0.7 名）としている（Franchini et al.1983）[175]。

e. メタアナリシス

六価クロム化合物へのばく露と 10 の死因に関する一連のメタアナリシスを発展させるため、1950 年以降に発表された 84 の文献における 49 の疫学調査を用いた。多くのばく露は職業環境においてみられた。

クロムにばく露されたヒトの間で、全ての死因を足した場合に、死亡数の増加はみられなかった。全てのがんによる SMR は 112 であり、そのわずかな差は、ほぼ肺癌の死亡率における差（SMR=141）に起因するものであった。しかし、信頼性のより高い喫煙要因を加味した調査を対象にした場合の肺癌の SMR は 112 であった。胃癌の SMR は 113 であったが、経済的地位を加味した調査では 82 であった。他の 6 つのがん（前立腺癌、腎臓癌、中枢神経系癌、白血病、ホジキンリンパ腫等）に関しては、特筆すべき調査結果は得られなかった。これら一連のメタアナリシス結果は、六価クロムは弱い肺癌発症の要因であるが、他の検討した 7 種のがんでは発症要因にならないことを示している（Cole and Rodu 2005）[176]。

六価クロムのばく露作業における、口腔癌、食道癌、胃癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌に関してのシステマティックレビューとメタアナリシスを実施した。

六価クロムのばく露と胃腸系のがんの関連性を評価した 1950～2009 年までの解析対象選定基準を満たす 32 の報告（欧州、米国、英国、日本）を解析対象とした。各報告別にメタ SMR を解析した。口腔癌、食道癌、胃癌、結腸癌及び直腸癌において高いメタ SMR は認められなかった。また、各報告別の解析、地理的領域に基づいたサブグループ別の解析、六価クロムのばく露が知られている産業（溶接産業、クロムめっき産業、クロム酸塩産業、色素産業）に基づいたサブグループ別の解析において、米国コホート研究の食道癌の場合（メタ SMR=1.49（95%CI=1.06～2.09））を除いて、より高いばく露を受けたサブグループだとしても、高いメタ SMR は認められなかった。社会経済的地位、食習慣、喫煙、健常労働者効果による偏りが及ぼす潜

1 在的交絡を評価したところ、喫煙、食習慣、経済的地位はメタ SMR を上げ
2 る可能性がある一方、健常労働者効果はメタ SMR にそこまで影響を与えな
3 いようである。小腸癌の報告に関する 3 つすべての調査において、リスクは
4 統計的有意に増加しなかった。

5 これらのメタアナリシスとシステマティックレビュー結果は、六価クロム
6 にばく露された作業員が一般住民より高い胃腸系のがんのリスクにさらさ
7 れていないことを示している ([Gatto et al. 2010](#)) [177]。

8
9 職業性の六価クロムへのばく露に関する最近の疫学的研究が、ヒトにおけ
10 る胃癌の発症と六価クロムに関連があるとする仮説を立証するかをメタア
11 ナリシスにより調査した。

12 56 件のコホート及び症例対照研究報告 (欧州、米国、アジア) から胃癌に
13 ついて 74 の相対リスク (RR) 推定値をメタアナリシスに用いた。特定した
14 研究は、クロム製造作業、クロムめっき作業、革細工作業、ポルトランドセ
15 メント作業、溶接作業等、六価クロムにばく露される職業と胃癌に関する研
16 究であった。胃癌について、すべての研究を含めた総括 RR は 1.27
17 (95%CI=1.18~1.38) であり、個々の RR の 70%が 1 より大きかった。ま
18 た、肺癌リスクの上昇を示した研究のみに絞った解析では、胃癌の総括 RR
19 は 1.41 (95%CI=1.18~1.69) とより高くなっていた。

20 著者らは、これらの結果は、六価クロムがヒトに対して胃癌の発がん性物
21 質であることを示唆しており、[Bornneff](#) ら (1968) のげっ歯類の腫瘍形成
22 に関する報告と一致しているとしている。しかし、他のメタアナリシスと同
23 様に交絡や出版バイアスによる影響を完全に除外することはできておらず、
24 喫煙等胃癌と関連するいくつかの危険因子を調整した研究はわずかであっ
25 た。喫煙に関しては、交絡の潜在的度合いを解析した結果、1.1 を超える RR
26 をもたらす可能性は低く、胃癌との関連性は低いと考えられた ([Welling et al. 2015](#)) [178]。

28
29 1950~1992 年まで追跡し 122 人の肺癌死亡が認められた 2,357 人の化学
30 作業員のコホートにおける、ばく露-反応関係の非線形所見を検討した。平均
31 ばく露濃度は 43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均累積ばく露濃度は 0.134 $\text{mg}\cdot\text{yr CrO}_3/\text{m}^3$ 、雇用
32 期間の中央値は 0.39 年であった。コホートは作業者を対象に 2 段階発がん
33 を表す単純モデルを、ポアソン回帰分析により評価した。一段階モデルの視
34 点から、変数変換を検討した。累積ばく露閾値、ばく露強度 (濃度) 閾値、
35 量-反応効果、累積リスク負荷の減少、それぞれに対応する累積ばく露量指
36 標を解析した。

2 段階の発がん過程を表す単純モデルは適合できなかった。最適な一段階モデルは、ばく露強度閾値の無い単純累積ばく露を表し、最大 $30 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ ($16 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) の閾値の存在を否定した。わずかに適合性を示したモデルは、 $0.03 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値 (ばく露人種相互作用項あり) と、 $0.5 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値 (ばく露人種相互作用項なし) を示した。最適モデルにおいて、最大 $0.4 \text{ mg}\cdot\text{yr CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値は除外された。

このリスク評価に用いた集団における六価クロムと肺癌のばく露反応の非線形所見の解析により、濃度の閾値が存在しない、ばく露濃度の直線性がある、ばく露の継続によるリスクの一定の増加があるという従来の累積ばく露パラダイムの使用が支持された (Park and Stayner 2006) [179]。

f. レビュー

クロムに関する疫学及びリスク評価研究では、米国労働安全衛生庁 (OSHA) が設定した許容濃度 $52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ より低い濃度で、肺癌による死亡の生涯リスクが最大 25%になると報告している。OSHA は 2006 年に許容濃度をそれまでの 10 分の 1 である $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に引き下げたが、依然としてばく露作業員 1,000 人あたり 10~45 人の過剰死亡が起こり得る。様々な細胞が六価クロムにより遺伝毒性的損傷を受けることがわかっており、肺癌以外にも鼻腔癌のリスクも有意に増加している。クロム酸作業員では扁平上皮癌が最も多い肺癌のタイプであるが、多発性腫瘍もみられており、感受性に個人差があると考えられる。肺癌がみられたクロム酸作業員の大半は喫煙者であった。しかし、喫煙は肺内のクロム蓄積に影響せず、クロム酸ばく露によるがんは喫煙とは関係性が低いと考えられる (Salnikow and Zhitkovich 2008) [60]。

六価クロムの吸入ばく露によるがん発生率の増加はよく知られているが、胃における六価クロムから三価クロムへの顕著な還元率は、飲料水中の六価クロムのばく露に発がんリスクは伴わないことを示唆している。そこで、六価クロムの毒物動態学、遺伝毒性、発がんメカニズムを検討した研究と入手可能なヒト及び動物のがん研究の再評価を実施した。

六価クロムの作用機構に関する研究は、もし六価クロムが細胞内に入れば発がん反応が起こる可能性があるとして指摘した。毒物動態学調査と遺伝毒性研究からは、経口ばく露され摂取した六価クロムは複数の組織の細胞内に吸収され、DNA 損傷を引き起こすことが示された。これまでで唯一の動物を用いた六価クロムの経口投与生涯試験 (Borneff ら (1968)) においては、投与

群の胃腫瘍は対照群と比較して有意に増加した。また、限られた投与期間でのがん研究において、飲料水中の六価クロムと紫外線の同時ばく露はマウスに皮膚腫瘍をもたらした。中国遼寧省錦州市で発生した地下水汚染によって、飲料水中の六価クロムにばく露されたヒトに関する入手可能な唯一のがん研究 (Zhang and Li 1987、Zhang and Li 1997、他) は、胃腫瘍の有意な増加を示した。さらに、職業性ばく露のメタアナリシスは胃癌の統計的有意な増加を示した。毒物動態学的データ、遺伝毒性データ、メカニズムのデータと共に、ヒト研究及び動物研究における胃腫瘍率の増加は、六価クロムの経口ばく露が発がんのリスクを伴うことを示していると考えられる (Sedman et al. 2006) [180]。

g. 肺癌の MOA 分析

六価クロムの吸入は、多くの産業労働者の肺癌リスクの増加と関連しており、特に高濃度の六価クロム ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) にばく露されたクロム酸生産労働者では明確なばく露-反応関係及び呼吸器刺激性及び組織損傷が報告されている。六価クロム誘発肺腫瘍に対して、公表された又は十分に認識された MOA が存在しないため、現在のばく露でのリスクを評価するために、過去の職業疫学データを低用量外挿することにはかなりの不確実性がある。そのため、ヒトおよびげっ歯類におけるトキシコキネティクスおよび毒物学的データ及び作用機序データ (mechanistic data) を評価して、六価クロム誘発肺癌の MOA 分析を行った。

in vivo の遺伝毒性および突然変異誘発データは、ほとんどが陰性であり、突然変異原性 MOA を支持していない。さらに、慢性バイオアッセイ及び疫学文献は、組織損傷を引き起こすばく露で肺癌が生じることを支持している。この MOA 分析に基づいて、全体的な証拠の重みは、肺の分岐部 (bifurcations of the lung) における微粒子クロムの堆積及び蓄積を伴う MOA を支持している。細胞内に入ると、六価クロムの還元は酸化ストレス及び三価クロムとのリガンドの形成をもたらす。その結果としてタンパク質および DNA 損傷は、組織の刺激、炎症及び細胞傷害をもたらす。これらの影響は、細胞増殖の増加と同時に、DNA 配列及び/又は腫瘍形成につながるメチル化状態の変化をもたらす。この MOA は、高濃度の職業性ばく露で生じる肺癌リスクを、環境に関連したばく露に外挿する際の非線形アプローチの使用を支持している (Proctor et al. 2014) [181]。

②その他

a. 喘息

スペインにおいて、職業に関連した金属塩によって喘息を発症した 4 名の男性患者について、皮膚プリックテストで、重クロム酸カリウム(VI)への反応を調べた。患者はメタコリン吸入テストと特定物質吸入誘発(SIC:specific inhalation challenges) テストを受け、クロム塩への反応を調べた。

2 名の患者が、皮膚プリックテストにおいて、重クロム酸カリウム(VI)に対して陽性を示した。全ての患者が、メタコリン吸入テストに対して気管支過感受性を示し、それは SIC テストの 24 時間後に増加した。重クロム酸カリウム(VI)の SIC テストにおいて 2 名の作業員が遅発型喘息反応、1 名が早期喘息反応、もう 1 名が 2 相性喘息反応を示した。

クロム塩はばく露を受ける作業員に、職業性喘息を発症させる可能性がある (Fernandez-Nieto et al. 2006) [182]。

b. DNA 損傷

インドの皮なめし工業地帯に住む住民は継続的に三価クロムにばく露されているため、なめし工場近くの住民 100 名と、なめし工場から離れている住民 100 名における健康リスク、特に酸化ストレスパラメータ (マロンジアルデヒド (MDA : malondialdehyde), GSH 及び SOD) と DNA 損傷の評価をするため、横断的研究を実施した。

クロムにばく露されたグループは、血中総クロム濃度、SOD 活性、MDA 濃度、DNA 損傷率が有意に高く ($P < 0.05$)、GSH 濃度は有意に低かった ($P < 0.05$)。酸化ストレスパラメータ及び DNA 損傷率の変化は、どちらのグループにおいても女性の住民にわずかに多く見られた。単純相関分析及び潜在的交絡因子を調節した重相関分析において、どちらのグループにおいても血中クロム濃度は GSH 濃度と有意な逆相関関係を示し、MDA 濃度、SOD 濃度、DNA 損傷率と有意な正相関関係を示した。全体的な罹患率はクロムにばく露されたグループの方が有意に高かった ($P < 0.05$)。ばく露されたグループにおいて呼吸器系疾患の罹患率が最も高く、次いで糖尿病、消化管系疾患、皮膚系疾患の順に高かった。

結論として、三価クロムにばく露されている住民は健康障害をもたらす高い危険にさらされており、女性の住民の方がわずかに三価クロムによるばく露の影響を受けやすい (Khan et al. 2012) [183]。

IV. 国際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見

1. 国際機関等の評価

(1) 世界保健機関 (WHO)

①WHO 飲料水水質ガイドライン

2011 年に公表された飲料水水質ガイドライン第 4 版 (2017 年に更新) において、飲料水中の総クロムに関して、暫定ガイドライン値として 0.05 mg/L が提示されている。このガイドライン値は毒性学上のデータベースに不確実性があるため、暫定とするとされている。ガイドライン値導出の根拠は、「NOAEL の根拠とし得る適切な毒性研究が見当たらない。1958 年に初めて提示されたガイドライン値は健康上の懸念に基づくもので、六価クロムについてであったが、六価クロムのみを分析することが難しいため、のちに総クロムに関するガイドライン値に変更された。」とされている。

また、クロムについて以下のように記載されている。

「経口ばく露により三価クロムを与えられたラットによる長期発がん性研究においては、腫瘍発生増加は観察されなかった。ラットの場合、六価クロムは吸入経路では発がん物質となるが、NTP の研究で、高い用量の経口ばく露で発がん性の証拠が示された。しかし、胃及び消化管の中では六価クロムは三価クロムに還元されるので、低用量では用量・反応関係が非線形であるという証拠がある。疫学調査においては、吸入経路による六価クロムへのばく露と肺癌との関連性が証明されている。IARC では、六価クロムをグループ 1 (ヒトに対して発がん性のある物質) に、三価クロムをグループ 3 (ヒトに対して発がん性による分類ができない物質) に分類している。六価クロム化合物は各種の *in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験で陽性を示すが、三価クロム化合物は陽性を示さない」(WHO 2011、2017) [5-7]。

②国際化学物質安全性計画 (IPCS)

IPCS は、無機六価クロム化合物の非発がん影響について、NTP (2008) において雌マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与してみられた十二指腸のびまん性上皮過形成から BMDL₁₀ 0.094 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して TDI を 0.9 µg/kg 体重/日としている。

発がん影響については、NTP (2008) において重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与したマウス及びラットに良性及び悪性腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、この知見と、ヒトが六価クロム化合物に経口ばく露された場合の発がんリスクとの関連は不確実性が高いとしている (IPCS 2013) [3]。

（２）国際がん研究機関（IARC）

IARC は、職業ばく露の疫学研究の結果から、六価クロム化合物は肺癌を引き起こすとし、六価クロムばく露と鼻及び副鼻腔でのがんと関連があり、六価クロム化合物のヒトに対する発がん性の証拠が十分あるとしている。

また、IARC は、実験動物に対する発がん性の証拠が十分あるとしている。

以上から、IARC は六価クロム化合物をグループ 1（ヒトに対して発がん性がある：carcinogenic to humans）に分類している（IARC 2012）[4]。

（３）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

評価書なし。

（４）米国環境保護庁（EPA）／統合リスク情報システム（IRIS）

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する慢性経口参照用量（Chronic Oral 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、発がん影響について、発がん性分類についての情報や経口ばく露によるリスクについての情報を提供している（EPA 1998a、1998b）[8, 9]。

①慢性経口参照用量（Chronic Oral RfD）

影響 (Critical Effect)	用量*1	不 確 実 係 数 (UF)	修 正 係 数 (MF)	参照用量 (RfD)
影響の報告なし	NOAEL : 25 mg /L	300*2	3*3	3×10 ⁻³
ラット 1 年間飲水 投与試験 (Mackenzie et al.1958)	(クロム酸カリウムとして) (換算値 : 2.5 mg/kg 体重/日)			mg/kg 体重/日
LOAEL : なし				

*1 飲水量を 0.1 L/kg 体重/日（報告値）として換算。

*2 10（種差）×10（個体差）×3（ばく露期間が生涯より短いため）

*3 Zhang & Li（1987）で報告された懸念に対して。

②発がん性

a. 発がん性分類

1986 年の EPA ガイドラインでは、六価クロム化合物は吸入ばく露でグループ A（既知のヒト発がん物質：known human carcinogen）と分類されている。経口ばく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。

1 1996 年の EPA ガイドライン案では、六価クロム化合物は以下のような理
2 由に基づいて、吸入経路による既知のヒト発がん物質とされるとしている。

3
4 1) クロムに職業ばく露された労働者の疫学研究の結果は、いずれの研究者
5 や調査の母集団のものであっても一致していた。クロムばく露と肺癌の間
6 には、用量-反応関係が確立されている。クロムにばく露された労働者は、
7 三価クロムと六価クロムの両方の化合物にばく露されているが、動物実験
8 では六価クロムのみに発がん性が認められていることから、六価クロムの
9 みが発がん物質に分類されるべきであると結論された。

10 2) 動物実験のデータは、六価クロムに関するヒトの疫学研究の結果と一致
11 している。六価クロム化合物はラットやマウスの筋肉内注射及びラットの
12 胸膜内注入や気管支内注入でそれぞれの部位のがん、ラットの皮下注射で
13 肉腫を引き起こしている。

14 3) *in vitro* データは、潜在的な六価クロムの発がん性 MOA を示唆してい
15 る。六価クロムによる発がんは、六価クロムが細胞内で三価クロムにまで
16 還元される時、酸化により突然変異を起こす DNA 損傷を発生させること
17 が原因なのかもしれない。

18 19 b. 経口ばく露によるリスク

20 EPA は、経口経路での発がん性を示すデータがないため、六価クロム化合
21 物の経口発がん性は評価できないとしている。

22 23 (5) 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

24 ATSDR は、六価クロムについて慢性経口ばく露の最小リスクレベル (MRL:
25 minimal risk level) を設定している。NTP (2008) において雌マウスに重クロ
26 ム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与してみられた十二指腸のびまん性上皮
27 過形成から BMDL₁₀ 0.09 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して
28 MRL を 0.0009 mg/kg 体重/日としている (ATSDR 2012) [2]。

29 30 (6) 欧州食品安全機関 (EFSA)

31 EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (CONTAM
32 (Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain) パネル) は 2014 年、
33 食品中及び飲料水中のクロムについて、科学的意見書を公表している。
34 CONTAM パネルは、食品中のクロムを全て三価クロム、飲料水中のクロムを全
35 て六価クロムと仮定し評価を行った。

六価クロムに関して、46,234 点の飲料水データ及び 67,000 名以上（22 かの 32 の調査）の食事調査から、六価クロムのばく露量を推定している。全ての調査及び年齢群における平均値を 0.7～159.1 ng/kg 体重/日、95 パーセンタイル値を 2.8～320.2 ng/kg 体重/日と推定した。非発がん影響については、NTP（2008）でみられた雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の BMDL₁₀ 0.11 mg Cr(VI)/kg 体重/日、発がん影響については NTP（2008）でみられた雌雄マウスの小腸腺腫/腺癌の BMDL₁₀ 1.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日、また、血液への影響については、NTP（2008）でみられた雄ラットのヘマトクリット減少の BMDL₀₅ 0.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日を基準点として、それぞればく露マージン（MOE : margin of exposure）を算出した。非発がん影響及び血液影響の MOE はいずれも 100 を上回っていた。発がん影響の MOE は平均的ばく露で 1,400,000～6,300、95 パーセンタイル値で 360,000～3,100 であった。CONTAM パネルは、現行レベルにおける六価クロムのばく露量は、非発がん影響に関する懸念はないと結論づけた。発がん影響については、平均的なばく露集団では懸念は低いと考えられるが、高ばく露集団（特に乳児、幼児及びその他の子ども）では潜在的な懸念があるかもしれないと結論づけた。

なお、三価クロムに関して、NTP（2010）のピコリン酸クロム一水和物(III)を 2 年間マウス及びラットに混餌投与した試験において発がん及びその他の有害影響がみられなかったことから、最高用量の 286 mg/kg 体重/日を NOAEL とした。生殖への影響について、三価クロムを投与したいくつかの試験において、方法論に欠点はあるが 30 mg/kg 体重/日前後の用量で生殖及び発達毒性がみられたが、NTP（2010）では 3 か月間の投与でも生殖器重量、精子パラメータ及び性周期に影響がみられなかった。以上から、CONTAM パネルは、NOAEL の 286 mg/kg 体重/日に、不確実係数として種差及び個体差の 100 に、生殖及び発達毒性の十分なデータがないことの不確実性として 10 を加えた 1,000 を適用し、TDI を 300 µg Cr(III)/kg 体重/日としている（EFSA 2014）[1]。

（７）厚生労働省

「水質基準の見直しにおける検討概要」（平成 15 年 4 月厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会）には、毒性評価について以下の記載がある。

「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 ではクロム(VI)はグループ 1 に分類されている（IARC 1990）[184]。金属クロムとクロム(III)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

ないためグループ 3（ヒト発がん性ありに分類できない）に分類されている（IARC 1990）[184]。1958 年の WHO の International Standard for Drinking Water で六価クロムの健康影響に基づく最大耐容濃度（Maximum allowable concentration）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。

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。」

水質基準値（案）として、クロムの毒性については従来どおり六価のものに着目することが妥当であることから、現行値どおり、0.05 mg/L 以下とすることが適当であるとしている（厚生労働省 2003b）[185]。

2. 健康影響に基づく指標値を算出した知見

（1）動物実験（NTP（2008））を用いた知見

Stern（2010）は、NTP（2008）の試験結果からスロープファクターを算出している。雄マウスの小腸腫瘍をエンドポイントとし、BMDL₁₀ 1.18 mg Cr(VI)/kg/日を POD とした。10⁻⁶ 発がんリスクでの動物投与量を 1.17～1.73×10⁻⁵ mg Cr(VI)/体重 kg/日と計算し、種差外挿には体重に基づく補正によりヒト投与量に変換した。

ヒト等価用投与量（HED）＝（動物体重（0.05 kg）/ヒト体重（70 kg））^{0.25}×動物投与量の計算式から、10⁻⁶ 発がんリスクでのヒト投与量は 1.91～2.83×10⁻⁶ mg Cr(VI)/体重 kg/日となり、スロープファクターは 0.35～0.52（mg/体重 kg/日）⁻¹ となった。このうち、10⁻⁶ 発がんリスクでのヒト投与量 1.9×10⁻⁶ mg Cr(VI)/体重 kg/日を採用し、スロープファクターを 0.5（mg Cr(VI)/体重 kg/日）⁻¹ とした（Stern 2010）[59]。

Haney（2015）は、六価クロムの発がん性について、非線形閾値無し of 低用量外挿アプローチと、非線形閾値有りのアプローチについてよって検証を行っており、非線形閾値有りのアプローチから非発がん及び発がんを回避する慢性経口参照用量（RfD）を算出している。マウスの 90 日間飲水投与試験における、各投与群の十二指腸あたりの六価クロム濃度（Kirman ら（2012）、Thompson ら（2011b））と NTP（2008）の雌マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の発生数をもとに BMD 及び BMDL を算出し、フィットしたモデル（log-logistic、

Dichotomous-hill) の $BMDL_{10}$ の平均値 1.39 mg/kg 十二指腸を RfD 算出のための POD とした。この値を Hill Model の式を用いてマウスの経口投与量の POD に換算し (0.31 mg/kg 体重/日)、UF100 (種差 10、個体差 10) で除し、RfD 0.0031 mg/kg 体重/日を算出した (Haney 2015) [186]。

<PBPK モデルを使用した知見>

Thompson ら (2014) は、NTP (2008) の用量反応データセットから、小腸傷害とそれに引き続く発がんを回避する慢性経口参照用量 (Chronic Oral Reference Dose : RfD) を導出している。

はじめに、マウスの PBPK モデル (Kirman et al. 2012) を用いて小腸組織 (十二指腸、空腸、回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性過形成の発現を引き起こさない $BMDL_{05}$ を 0.84 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日とした。この値をマウスからヒトへ外挿する際に種差のうち毒性作用 (pharmacodynamics) の不確実係数 (UF) として 3 を適用し、ヒトの PBPK モデル (Kirman et al. 2013) を用いてヒトでの胃からの流下量を 0.75 mg Cr(VI)/kg 小腸 SI/日、小腸組織全体の取り込み量を 0.092 mg Cr(VI)/kg 小腸 SI/日と算出した。これらの値からヒト生涯平均ばく露量をそれぞれ 0.061 及び 0.059 mg Cr(VI)/kg 体重/日と算出した。この 2 つの値からヒト生涯平均ばく露量を 0.06 mg Cr(VI)/kg 体重/日とし、個体差の UF として 10 を適用して、腫瘍形成に進行する影響としてのびまん性過形成に対して RfD を 0.006 mg Cr(VI)/kg 体重/日とした。この RfD は小腸での非発がん及び発がんのいずれも回避する値であり、体重を 70 kg、一日飲水量を 2 L/日とすると、飲料水濃度として 210 μ g Cr(VI)/L となる (Thompson et al. 2014) [187]。

また、Thompson ら (2017a) は、改良された PBPK モデル (Kirman ら 2017) を用いて、NTP (2008) の用量反応データセットから、経口参照用量 (RfD) を導出している。

マウスの PBPK モデルを用いて小腸組織 (十二指腸、空腸、回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性上皮過形成の発現を引き起こさない $BMDL_{05}$ を 1.1 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日とした。この値をマウスからヒトへ外挿する際に種差のうち toxicodynamic factor の UF として 3 を適用し、ヒトの PBPK モデルを用いて POD_{HED} を 0.020 mg Cr(VI)/kg /日と算出した。この値に、個体差の UF として、toxicodynamic factor の 3、toxicokinetic factor の 2.4 を適用して、マウスのびまん性上皮過形成の RfD を 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日とした。今回の解析では、ラットの肝臓の慢性炎症及びマウスの肝臓の組織球浸潤の RfD も同様に 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日となったが、マウスの

小腸腫瘍の初期重要事象であるびまん性上皮過形成の RfD を採用した。この RfD は消化管での発がん影響だけでなく、非発がん影響も回避する値である (Thompson et al. 2017a) [188]。

(2) 疫学研究（職業ばく露（吸入））を用いた知見

用量反応関係が明白な 2 つの重要な疫学的調査 (Crump ら (2003) のオハイオ州ペインズヴィルの作業員コホートと、Gibb ら (2000) のメリーランド州ボルチモアのコホート) におけるクロム酸製造従事者の高い肺癌死亡率に基づいて、大気中六価クロムの Unit risk factor (URF) を設定した。また、4 つの低用量のクロム酸工場 (ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲン、テキサス州コーパスクリスティ、ノースカロライナ州キャッスルヘイン) のコホートを使用して補助的な評価を行った。

Crump らの調査では、グループ分けされた六価クロム累積ばく露に関連した肺癌死亡率の観測値及び期待値を、ポアソン回帰分析を用いた線形乗法相対リスクモデルの傾き (β) の漸近分散と最尤推定値の算出に用いた。Gibb らの調査では、Cox 比例ハザードモデル化を最適ばく露ラグ (optimal exposure lag) を用いて実施し、あわせて共変量 (例：喫煙) による影響を調整して β 値を推定した。それぞれの評価、及び補強のための評価に対して、Unit risk factor (URF) を設定するために生命表分析を用いた。2 つの重要な調査の Unit risk factor (URFs) を、重み付け係数を用いて結合させた大気中六価クロムの最新の Unit risk factor (URF) である $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ につき 0.0023 は信頼に足るものであり、これに対応する 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の過剰発がん生涯リスクレベルの濃度は 0.042、0.0042、0.00042 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である (Haney et al. 2014) [189]。

肺において六価クロムが効率的に細胞外還元されることを、六価クロムの発がん MOA における重要事象とみなし、非線形アプローチによって閾値のある発がん性評価を行った。慢性吸入参照値 (chronic inhalation reference value) を算出するため、オハイオ州ペインズヴィルのコホート (Crump ら (2003)、Luippold ら (2003))、メリーランド州ボルチモアのコホート (Park ら (2004)、Park and Stayner (2006))、4 つの低用量のクロム酸工場 (ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲン、テキサス州コーパスクリスティ、ノースカロライナ州キャッスルヘイン) のコホート (Applied Epidemiology (2002)、Birk ら (2006)) を検討した。

それぞれのコホートにおける肺癌リスクが上昇しない六価クロムの累積ばく露量を相対リスクモデルによって特定し、最も低かったドイツのコホートにおける累積ばく露量 ($0.195 \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3 \text{ yr}$) を慢性吸入参照値算出の POD とし

た。0.195 mg Cr(VI)/m³ yr をこのコホートの平均ばく露期間である 9.8 年で除した 19.9 μg Cr(VI)/m³ を POD_{OC} (職業平均大気中濃度 : average occupational air concentration) とし、この値を一般集団に適用した POD_{HEC} (human equivalent concentration) を 7.1 μg Cr(VI)/m³ とした。UF30 (個体差 : 10、データベースの検出力等の不確実性 : 3) で除した 0.2366 μg Cr(VI)/m³ (0.24 μg Cr(VI)/m³ (有効数字 2 桁)) を慢性吸入参照値とした ([Haney et al. 2012](#)) [190]。

1 <別紙：略称略号等>

4NQO	4-nitroquinoline-1-oxide ：4-ニトロキノリン-1-オキシド
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine：8-ヒドロキシデオキシグアノシン
AAS	atomic absorption spectrometry：原子吸光光度法
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOM	azoxymethane ：アゾキシメタン
AOP	adverse outcome pathway ：有害転帰経路
AOR	adjusted odds ratios：調整オッズ比
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry：米国毒性物質疾病登録機関
BMD	benchmark dose：ベンチマークドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit：ベンチマークドーズ信頼下限値
<u>BMR</u>	<u>benchmark response</u> ：ベンチマークレスポンス
BQC	betel quid chewing：キンマを噛む習慣
CI	confidence interval：信頼区間
<u>CT</u>	<u>computed tomography</u> ：コンピューター断層撮影法
Codex	Codex Alimentarius Commission：国際食品規格委員会
ConA	eoneanavalin A ：コンカナバリンA
CV	coefficient of variation：変動係数
DRC	dynamic reaction cell：ダイナミックリアクションセル
DSS	dextran sodium sulfate ：デキストラン硫酸ナトリウム
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
ENU	N-ethyl-N-nitrosourea ：N-エチル-N-ニトロソウレア
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
ETAAS	electrothermal atomic absorption spectrometry：電気加熱原子吸光光度分析法
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization：国際連合食糧農業機関
FAAS	flame atomic absorption spectrometry：フレイム-原子吸光光度分析法
GC	granulosa cell ：顆粒膜細胞
GFAAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry：グラファイト炉加熱原子吸光光度分析法
GSH	glutathione：還元型グルタチオン

GSSG	glutathione disulfide : 酸化型グルタチオン
GST	glutathione- <i>S</i> -transferase : グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
<u>HED</u>	<u>human equivalent dose</u> : ヒト等価用量
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
<u>HPLC-PC</u>	<u>high performance liquid chromatography with post-column derivatization</u> : 高速液体クロマトグラフ-ポストカラム法
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IC	ion chromatography : イオンクロマトグラフ法
IC-PC	ion chromatography with post-column derivatization : イオンクロマトグラフ-ポストカラム法
ICP	inductively coupled plasma : 誘導結合プラズマ
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectrometry : 誘導結合プラズマ発光分光分析法
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析法
ICSC	International Chemical Safety Cards : 国際科学物質安全性カード
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
<u>IRIS</u>	<u>Integrated Risk Information System</u> : 統合リスク情報システム
ISO	International Organization for Standardization : 国際標準化機構
IVF	in-vitro fertilization : 体外受精
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
<u>LOD</u>	<u>limit of detection</u> : 検出限界
<u>LPS</u>	<u>lipopolysaccharide</u> : リポ多糖
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MDA	malondialdehyde : マロンジアルデヒド
MDL	method detection limit : (測定法に基づく) 検出下限値
MF	modifying factor : 修正係数
MOA	mode of action : 作用機序

MOE	margin of exposure : ばく露マージン
MRL	minimal risk level : 最小リスクレベル
MS	mass spectrometry : 質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced) : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NDMA	N -nitrosodimethylamine : N -ニトロソジメチルアミン
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NTP	National Toxicology Programme : (米国) 国家毒性プログラム
OSHA	Occupational Safety and Health Administration : 米国労働安全衛生庁
PBPK	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態
PCE/NCE	polychromatic erythrocytes / normochromatic erythrocytes : 多染性赤血球/正染性赤血球
PCR	polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
POD	<u>point of departure</u> : 出発点
POF	premature ovarian failure : 早期閉経
RBC	red blood cell counts : 赤血球数
RfD	reference dose : 参照用量
ROS	reactive oxygen species : 活性酸素種
RR	relative risk : 相対リスク
SCF	<u>Scientific Committee for Food</u> : 欧州食品科学委員会
SI	small intestine : 小腸
SIC	specific inhalation challenges : 特定物質吸入誘発 (試験)
SIGC	spontaneously immortalized rat granulosa cell line : 自然に不死化したラット顆粒膜細胞株
SMR	standardised mortality ratio : 標準化死亡比
SOD	superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
TC	theca : 卵胞膜細胞
TDI	tolerable daily intake : 耐容一日摂取量
UF	uncertainty factor : 不確実係数
URF	unit risk factor : ユニットリスクファクター
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
WOE	weight of evidence : 証拠の重み

1

2

1 <参照>

- 2 1. EFSA: Scientific Opinion on the risks to public health related to the
3 presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on
4 Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 2014; 12:
5 3595
- 6 2. ATSDR: TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CHROMIUM. 2012
- 7 3. IPCS: Concise International Chemical Assessment Document 78.
8 INORGANIC CHROMIUM(VI) COMPOUNDS. 2013
- 9 4. IARC: CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. 2012
- 10 5. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water
11 Quality. Fourth edition. 2011
12 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)
13 .pdf) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 14 6. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 4 版. Japanese version (国立保健医療
15 科学院). 2012
16 ([http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_g](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_gdwq_japanese_4thed.pdf?ua=1)
17 dwq_japanese_4thed.pdf?ua=1) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 18 7. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water
19 Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum. 2017
20 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/97892415499](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf?sequence=1)
21 50-eng.pdf?sequence=1) (2018 年 4 月 10 日時点) .
- 22 8. EPA: Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-
23 29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk
24 Information System (IRIS). 1998a
- 25 9. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI)
26 (CASRN 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD);
27 Carcinogenicity assessment for lifetime exposure. 1998b
- 28 10. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カー
29 ド.
- 30 11. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
- 31 12. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc.
32 Whitehouse Station, NJ. 2013
- 33 13. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令
34 第 101 号) 最終改正平成 27 年 3 月 2 日厚生労働省令第 29 号. 2015a
35 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2018
36 年 2 月 27 日時点) .

- 1 14. 厚生労働省: 水道施設の技術的基準を定める省令 (平成 12 年 2 月 23 日
2 厚生省令第 15 号) 最終改正平成 26 年 2 月 28 日厚生労働省令第 15 号.
3 2014a
4 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html>) (2018
5 年 2 月 27 日時点) .
- 6 15. 厚生労働省: 給水装置の構造及び材質の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月
7 19 日厚生省令第 14 号) 最終改正平成 26 年 2 月 28 日厚生労働省令第 15
8 号. 2014b
9 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html>) (2018
10 年 2 月 27 日時点) .
- 11 16. 厚生労働省: 乳及び製品の成分規格等に関する省令 及び食品、添加物等
12 の規格基準の一部改正について (平成 26 年 12 月 22 日食安発 1222 第 2
13 号) . 2014c
14 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000069713.pdf)
15 [Shokuhinanzendu/0000069713.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000069713.pdf)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 16 17. EPA: (Environmental Protection Agency). National Primary Drinking
17 Water Regulations. 2017
18 ([https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-](https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations)
19 [primary-drinking-water-regulations](https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations)) (2018 年 2 月 27 日時点) . 2017
- 20 18. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May
21 2003 establishing the list, concentration limits and labelling
22 requirements for the constituents of natural mineral waters and the
23 conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural
24 mineral waters and spring waters. 2003
25 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)
26 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)) (2018 年 2
27 月 27 日時点) .
- 28 19. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998
29 on the quality of water intended for human consumption. Official
30 Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998
31 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN)
32 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN))
33 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 34 20. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural
35 mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment
36 2001, 2011. 2011

- (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2018 年 2 月 27 日時点) .
21. 厚生労働省: 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法 (平成 15 年厚生労働省告示第 261 号) 最終改正平成 29 年 3 月 28 日厚生労働省告示第 87 号. 2017a
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000045881.pdf>).
22. 社団法人日本水道協会: 上水試験方法 2011 年版Ⅲ.金属類編. 2011
23. 環境省: 要調査項目等調査マニュアル平成 14 年 3 月Ⅲ.三価クロムの分析法. 2002
24. EPA: Method 218.6: Determination of Dissolved Hexavalent Chromium in Drinking Water, Groundwater, and Industrial Wastewater Effluents by Ion Chromatography, Rev. 3.3. 1994
25. EPA: METHOD 218.7: DETERMINATION OF HEXAVALENT CHROMIUM IN DRINKING WATER BY ION CHROMATOGRAPHY WITH POST-COLUMN DERIVATIZATION AND UV-VISIBLE SPECTROSCOPIC DETECTION. 2011
26. 今中壮一, 森實圭二, 林広宣: 微量濃度の六価クロムの分析法の確立と水道における実態及びその酸化生成特性に関する調査. 水道協会雑誌 2013; 82: 2-15
27. 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 平成 19 年度結果(確報). 2008
28. 環境省: 化学物質の環境リスク評価第 10 巻 第 1 編化学物質の環境リスク初期評価等(第 10 次とりまとめ)6 価クロム化合物. 2012
29. Imanaka S and Hayashi H: Behavior of hexavalent chromium in the water supply system by IC-ICP-MS method. Water Science and Technology: Water Supply 2013; 13: 96-103
30. Lindsay D R, Farley K J, and Carbonaro R F: Oxidation of Cr(III) to Cr(VI) during chlorination of drinking water. J Environ Monit 2012; 14: 1789-1797
31. 今中壮一, 林広宣: IC-ICP/MS 法を用いた水道試料中の六価クロムのスペシエーション分析. 全国水道研究発表会講演集 2011; 62: 564-565
32. Sumida T, Ikenoue T, Hamada K, Sabarudin A, Oshima M, and Motomizu S: On-line preconcentration using dual mini-columns for the speciation of chromium(III) and chromium(VI) and its application to water samples as studied by inductively coupled plasma-atomic

- emission spectrometry. *Talanta* 2005; 68: 388-393
33. 石坂慎治, 古谷博: 水道水中のクロムイオン種のポストカラム／イオンクロマトグラフィーによる測定. 第 58 回全国水道研究発表会 8.水道部門 2007: 574-575
34. Sutton H: Chromium-6 in U.S. Tap Water. 2010
35. Catalani S, Fostinelli J, Gilberti M E, and Apostoli P: Application of a metal free high performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) for the determination of chromium species in drinking and tap water. *International Journal of Mass Spectrometry* 2015; 387: 31-37
36. Kaprara E, Kazakis N, Simeonidis K, Coles S, Zouboulis A I, Samaras P, et al.: Occurrence of Cr(VI) in drinking water of Greece and relation to the geological background. *Journal of Hazardous Materials* 2015; 281: 2-11
37. 厚生労働省: 「水質基準の見直し等について(案)」に対する意見及びその回答 (平成 15 年 4 月 21 日水質管理専門委員会) . 2003a (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0428-7d.html>) (2018 年 2 月 27 日時点) .
38. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 27 年度水道統計水質分布表 (給水栓水) 最高値 (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2015-b-03Kyu-01max.pdf>) (2018 年 2 月 27 日時点) .
39. 厚生労働省: 平成 29 年度第 1 回水質基準逐次改正検討会 資料 1 参考 4. 2017b (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183130.html>) (2018 年 2 月 27 日時点) .
40. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 小澤蘭, 滝澤和宏, 穂山浩.: ミネラルウォーター類製品における六価クロム濃度の実態調査. *食品衛生学雑誌* 2017a; 58: 275-280
41. Marcinkowska M, Komorowicz I, and Baralkiewicz D: New procedure for multielemental speciation analysis of five toxic species: As(III), As(V), Cr(VI), Sb(III) and Sb(V) in drinking water samples by advanced hyphenated technique HPLC/ICP-DRC-MS. *Anal Chim Acta* 2016; 920: 102-111
42. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 林智子, 穂山浩, 手島玲子.: ミネラルウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査. *食品衛生*

学雑誌 2017b; 58: 59-64

43. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治,
他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の
水質リスク管理に関する総合的研究—寄与率分科会—. 平成 24 年度総
括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策
総合研究事業. 2013
44. Sykuła-Zajac A and Pawlak A: Chromium in food products.
Biotechnology and Food Sciences 2012; 76: 27-34
45. Mandiwana K L, Panichev N, and Panicheva S: Determination of
chromium(VI) in black, green and herbal teas. Food Chemistry 2011;
129: 1839-1843
46. Kovács R, Béni Á, Karosi R, Sógor C, and Posta J: Investigation of
chromium content in foodstuffs and nutrition supplements by GFAAS
and determination of changing Cr(III) to Cr(VI) during baking and
toasting bread. Food Chemistry 2007; 105: 1209-1213
47. Novotnik B Z T, Scancar J and Milacic R: Chromate in food samples:
an artefact of wrongly applied analytical methodology? Journal of
Analytical Atomic Spectrometry 2013; 28: 558-566
48. Aung N N, Yoshinaga J, and Takahashi J I: Dietary intake of toxic and
essential trace elements by the children and parents living in Tokyo
Metropolitan Area, Japan. Food Addit Contam 2006; 23: 883-894
49. 環境省: 有害大気汚染物質モニタリング調査結果の概要. 2015
50. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Kirman C R, and
Harris M A: Assessment of the mode of action underlying development
of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent
chromium and relevance to humans. Crit Rev Toxicol 2013; 43: 244-274
51. Sun H, Brocato J, and Costa M: Oral Chromium Exposure and Toxicity.
Curr Environ Health Rep 2015; 2: 295-303
52. Kerger B D, Paustenbach D J, Corbett G E, and Finley B L: Absorption
and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans
following ingestion of a bolus dose in drinking water. Toxicol Appl
Pharmacol 1996; 141: 145-158
53. De Flora S, Camoirano A, Micale R T, La Maestra S, Savarino V,
Zentilin P, et al.: Reduction of hexavalent chromium by fasted and fed
human gastric fluid. I. Chemical reduction and mitigation of
mutagenicity. Toxicol Appl Pharmacol 2016; 306: 113-119

54. Donaldson R M, Jr. and Barreras R F: Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 484-493
55. De Flora S, Petruzzelli S, Camoirano A, Bennicelli C, Romano M, Rindi M, et al.: Pulmonary metabolism of mutagens and its relationship with lung cancer and smoking habits. *Cancer Res* 1987; 47: 4740-4745
56. De Flora S, Camoirano A, Bagnasco M, Bennicelli C, Corbett G E, and Kerger B D: Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1997; 18: 531-537
57. Suzuki Y and Fukuda K: Reduction of hexavalent chromium by ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung. *Arch Toxicol* 1990; 64: 169-176
58. Stout M D, Herbert R A, Kissling G E, Collins B J, Travlos G S, Witt K L, et al.: Hexavalent Chromium Is Carcinogenic to F344/N Rats and B6C3F1 Mice after Chronic Oral Exposure. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 716-722
59. Stern A H: A quantitative assessment of the carcinogenicity of hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human exposure. *Environ Res* 2010; 110: 798-807
60. Salnikow K and Zhitkovich A: Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium. *Chemical research in toxicology* 2008; 21: 28-44
61. Collins B J, Stout M D, Levine K E, Kissling G E, Melnick R L, Fennell T R, et al.: Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2010; 118: 368-379
62. Witt K L, Stout M D, Herbert R A, Travlos G S, Kissling G E, Collins B J, et al.: Mechanistic insights from the NTP studies of chromium. *Toxicol Pathol* 2013; 41: 326-342
63. Rankov J T A, Negrea, P and Steliac S,: POTASSIUM DICHROMATE EXPOSURE CONSEQUENCES ON CHROMIUM LEVEL IN RATS GENITAL ORGANS AND SEXUAL ACCESSORY GLANDS. TWO GENERATION STUDY. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara* 2010: 128-133

- 1 64. Goulle J P, Sausseureau E, Grosjean J, Doche C, Mahieu L, Thouret J
2 M, et al.: Accidental potassium dichromate poisoning. Toxicokinetics of
3 chromium by ICP-MS-CRC in biological fluids and in hair. *Forensic Sci*
4 *Int* 2012; 217: e8-12
- 5 65. Danielsson B R G, Hassoun E, and Dencker L: Embryotoxicity of
6 chromium: distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells
7 in vitro. . *Arch Toxicol* 1982; 51: 233-245
- 8 66. Casey C E and Hambidge K M: Chromium in human milk from
9 American mothers. *Br J Nutr* 1984; 52: 73-77
- 10 67. Nickens K P, Patierno S R, and Ceryak S: Chromium genotoxicity: A
11 double-edged sword. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 276-288
- 12 68. Zhitkovich A: Chromium in drinking water: sources, metabolism, and
13 cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1617-1629
- 14 69. Vincent J: *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*. Elsevier
15 2007
- 16 70. O'Flaherty E J: A physiologically based model of chromium kinetics in
17 the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 54-64
- 18 71. Mertz W: Chromium occurrence and function in biological systems.
19 *Physiol Rev* 1969; 49: 163-239
- 20 72. Kirman C R, Hays S M, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C
21 M, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for rats and
22 mice orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2012; 200: 45-64
- 23 73. Kirman C R, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C M, Haws
24 L C, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for humans
25 orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2013; 204: 13-27
- 26 74. 食品安全委員会: 食品の安全性に関する用語集 (第 5.1 版)
27 (http://www.fsc.go.jp/yougoshu.data/yougoshu_fsc_5.1_201604.pdf)
28 (2018 年 5 月 10 日時点) .
- 29 75. Kirman C R, Suh M, Proctor D M, and Hays S M: Improved
30 physiologically based pharmacokinetic model for oral exposures to
31 chromium in mice, rats, and humans to address temporal variation and
32 sensitive populations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 325: 9-17
- 33 76. Proctor D M, Suh M, Aylward L L, Kirman C R, Harris M A, Thompson
34 C M, et al.: Hexavalent chromium reduction kinetics in rodent stomach
35 contents. *Chemosphere* 2012; 89: 487-493
- 36 77. NTP: (National Toxicology Program). Final report on the reproductive

- 1 toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-
- 2 9)administered in diet to BALB/c mice. . 1996a
- 3 78. NTP: (National Toxicology Program).Final report. Potassium
- 4 dichromate (hexavalent): the effects of potassium dichromate on
- 5 BALB/c mice when administered in the diet. . 1996b
- 6 79. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicity
- 7 studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No.7789-12-0)
- 8 Administered in drinking water to male and female F344/N rats and
- 9 B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. . Toxicity
- 10 Report Series 2007; 72
- 11 80. Kumar A and Rana S V: Lipid accumulation in chromium poisoned rats.
- 12 Int J Tissue React 1982; 4: 291-295
- 13 81. Kumar A, Rana S V, and Prakash R: Dysenzymia induced by
- 14 hexavalent chromium in rat liver. Int J Tissue React 1985; 7: 333-338
- 15 82. Diaz-Mayans J, Laborda R, and Nunez A: Hexavalent chromium
- 16 effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino
- 17 rats. Comp Biochem Physiol C 1986; 83: 191-195
- 18 83. Quinteros F A, Poliandri A H, Machiavelli L I, Cabilla J P, and
- 19 Duvilanski B H: In vivo and in vitro effects of chromium VI on anterior
- 20 pituitary hormone release and cell viability. Toxicol Appl Pharmacol
- 21 2007; 218: 79-87
- 22 84. NTP: (National Toxicology Program).Final report on the reproductive
- 23 toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-
- 24 9)administered in diet to SD rats. . 1996c.
- 25 85. Rafael A I, Almeida A, Santos P, Parreira I, Madeira V M, Alves R, et
- 26 al.: A role for transforming growth factor-beta apoptotic signaling
- 27 pathway in liver injury induced by ingestion of water contaminated
- 28 with high levels of Cr(VI). Toxicol Appl Pharmacol 2007; 224: 163-173
- 29 86. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicology
- 30 and carcinogenesis studies of CHROMIUM PICOLINATE
- 31 MONOHYDRATE(CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1
- 32 mice (feed studies) 2010
- 33 87. De Flora S, Iltcheva M, and Balansky R M: Oral chromium(VI) does
- 34 not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult
- 35 mice and of transplacentally exposed fetuses. Mutation
- 36 Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2006;

610: 38-47

88. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No.7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies) 2008
89. Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, and Reichert J: Carcinogenic substances in water and soils. 22. Drinking trial on mice with 3,4-benzpyrene and potassium chromate. Arch. Hyg., Berlin 1968; 152: 45-53
90. Acharya S, Mehta K, Krishnan S, and Rao C V: A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. Alcohol 2001; 23: 99-108
91. Mackenzie R D, Byerrum R U, Decker C F, Hoppert C A, and Langham R F: Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats. AMA Arch Ind Health 1958; 18: 232-234
92. Costa M and Klein C B: Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. Crit Rev Toxicol 2006; 36: 155-163
93. Wang X, Mandal A K, Saito H, Pulliam J F, Lee E Y, Ke Z J, et al.: Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential mechanism is ROS-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway. Toxicol Appl Pharmacol 2012; 262: 11-21
94. Ivankovic S and Preussman R: Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. Food Cosmet Toxicol 1975; 13: 347-351
95. Elbetieha A and Al-Hamood M H: Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. Toxicology 1997; 116: 39-47
96. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryo- and fetotoxicity of chromium in pregestationally exposed mice. Bull Environ Contam Toxicol 1996a; 57: 327-334
97. Trivedi B, Saxena D K, Murthy R C, and Chandra S V: Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. Reprod Toxicol 1989; 3: 275-278

98. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryotoxicity of orally administered chromium in mice: exposure during the period of organogenesis. *Toxicol Lett* 1996b; 84: 143-148
99. Al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bataineh H: Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 179-183
100. NTP: (National Toxicology Program).Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9)administered in diet to BALB/c mice. . 1997
101. Bataineh H, al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bani Hani I: Effect of long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20: 133-149
102. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Chromium induced teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-213
103. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998; 95: 165-172
104. Sivakumar K K, Stanley J A, Arosh J A, Pepling M E, Burghardt R C, and Banu S K: Prenatal exposure to chromium induces early reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Dev Biol* 2014; 388: 22-34
105. Banu S K, Stanley J A, Sivakumar K K, Arosh J A, Barhoumi R, and Burghardt R C: Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest breakdown and follicle development in rats. *Biol Reprod* 2015; 92: 67
106. Murthy R C, Junaid M, and Saxena D K: Ovarian dysfunction in mice following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 1996; 89: 147-154
107. Zahid Z R, Al - Hakkak Z S, Kadhim A H H, Elias E A, and Al - Jumaily I S: Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicological & Environmental Chemistry* 1990; 25: 131-136
108. Chowdhury A R: Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 480-484

109. Banu S K, Samuel J B, Arosh J A, Burghardt R C, and Arulldhas M M: Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2008; 232: 180-189
110. Samuel J B, Stanley J A, Roopha D P, Vengatesh G, Anbalagan J, Banu S K, et al.: Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 91-101
111. Stanley J A, Sivakumar K K, Nithy T K, Arosh J A, Hoyer P B, Burghardt R C, et al.: Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2013; 61: 179-196
112. De Lucca R C, Dutrey P L, Villarino M E, and Ubios A M: Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61: 347-352
113. Yousef M I, El-Demerdash F M, Kamil K I, and Elaswad F A: Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 322-328
114. Arulldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Hasan G C, Govindarajulu P, and Akbarsha M A: Microcanalization in the epididymis to overcome ductal obstruction caused by chronic exposure to chromium - a study in the mature bonnet monkey (*Macaca radiata* Geoffroy). *Reproduction* 2004; 128: 127-137
115. Arulldhas M M, Subramanian S, Sekar P, Vengatesh G, Chandrahasan G, Govindarajulu P, et al.: Chronic chromium exposure-induced changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Hum Reprod* 2005; 20: 2801-2813
116. Arulldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Vengatesh G, Govindarajulu P, and Akbarsha M A: In vivo spermatotoxic effect of chromium as reflected in the epididymal epithelial principal cells, basal cells, and intraepithelial macrophages of a nonhuman primate (*Macaca radiata*

- Geoffroy). *Fertil Steril* 2006; 86: 1097-1105
117. Subramanian S, Rajendiran G, Sekhar P, Gowri C, Govindarajulu P, and Aruldas M M: Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet monkeys (*Macaca radiata* Geoffrey). Reversible oxidative stress in the semen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 237-249
 118. Snyder C A and Valle C D: Immune function assays as indicators of chromate exposure. *Environ Health Perspect* 1991; 92: 83-86
 119. Thompson C M, Fedorov Y, Brown D D, Suh M, Proctor D M, Kuriakose L, et al.: Assessment of Cr(VI)-induced cytotoxicity and genotoxicity using high content analysis. *PLoS One* 2012c; 7: e42720
 120. De Flora S, D'Agostini F, Balansky R, Micale R, Baluce B, and Izzotti A: Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells of mice receiving chromium(VI) with the drinking water. *Mutat Res* 2008; 659: 60-67
 121. Ma F, Zhang Z, Jiang J, and Hu J: Chromium (VI) potentiates the DNA adducts (O6-methylguanine) formation of N-nitrosodimethylamine in rat: Implication on carcinogenic risk. *Chemosphere* 2015; 139: 256-259
 122. Abreu P L, Ferreira L M, Alpoim M C, and Urbano A M: Impact of hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced lung cancer. *Biometals* 2014; 27: 409-443
 123. McCarroll N, Keshava N, Chen J, Akerman G, Kligerman A, and Rinde E: An evaluation of the mode of action framework for mutagenic carcinogens case study II: chromium (VI). *Environ Mol Mutagen* 2010; 51: 89-111
 124. Thompson C M, Bichteler A, Rager J E, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.: Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to augment mode of action analysis: Case study with hexavalent chromium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2016b; 800–801: 28-34
 125. Rager J E, Ring C L, Fry R C, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.: High-Throughput Screening Data Interpretation in the Context of In Vivo Transcriptomic Responses to Oral Cr(VI) Exposure. *Toxicological Sciences* 2017; 158: 199-212
 126. Thompson C M, Proctor D M, Haws L C, Hebert C D, Grimes S D, Shertzer H G, et al.: Investigation of the mode of action underlying the

- tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to hexavalent chromium. *Toxicol Sci* 2011; 123: 58-70
127. O'Brien T J, Ding H, Suh M, Thompson C M, Parsons B L, Harris M A, et al.: Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to Cr(VI) in drinking water. *Mutat Res* 2013; 754: 15-21
128. Thompson C M, Seiter J, Chappell M A, Tappero R V, Proctor D M, Suh M, et al.: Synchrotron-Based Imaging of Chromium and γ -H2AX Immunostaining in the Duodenum Following Repeated Exposure to Cr(VI) in Drinking Water. *Toxicological Sciences* 2015a; 143: 16-25
129. Thompson C M, Wolf J C, Elbekai R H, Paranjpe M G, Seiter J M, Chappell M A, et al.: Duodenal crypt health following exposure to Cr(VI): Micronucleus scoring, γ -H2AX immunostaining, and synchrotron X-ray fluorescence microscopy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2015b; 789-790: 61-66
130. Kopec A K, Kim S, Forgacs A L, Zacharewski T R, Proctor D M, Harris M A, et al.: Genome-wide gene expression effects in B6C3F1 mouse intestinal epithelia following 7 and 90days of exposure to hexavalent chromium in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012a; 259: 13-26
131. Thompson C M, Gregory Hixon J, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Urban J D, et al.: Assessment of genotoxic potential of Cr(VI) in the mouse duodenum: an in silico comparison with mutagenic and nonmutagenic carcinogens across tissues. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012a; 64: 68-76
132. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Hebert C D, Mann J F, et al.: Comparison of the effects of hexavalent chromium in the alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in drinking water: implications for carcinogenic modes of action. *Toxicol Sci* 2012b; 125: 79-90
133. Kopec A K, Thompson C M, Kim S, Forgacs A L, and Zacharewski T R: Comparative toxicogenomic analysis of oral Cr(VI) exposure effects in rat and mouse small intestinal epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012b; 262: 124-138
134. Suh M, Thompson C M, Kirman C R, Carakostas M C, Haws L C,

- Harris M A, et al.: High concentrations of hexavalent chromium in drinking water alter iron homeostasis in F344 rats and B6C3F1 mice. *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 381-388
135. Thompson C M, Rager J E, Suh M, Ring C L, Proctor D M, Haws L C, et al.: Transcriptomic responses in the oral cavity of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure to Cr(VI): Implications for risk assessment. *Environ Mol Mutagen* 2016a; 57: 706-716
136. Cullen J M, Ward J M, and Thompson C M: Reevaluation and Classification of Duodenal Lesions in B6C3F1 Mice and F344 Rats from 4 Studies of Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Toxicol Pathol* 2016; 44: 279-289
137. Thompson C M, Young R R, Suh M, Dinesdurage H R, Elbekai R H, Harris M A, et al.: Assessment of the mutagenic potential of Cr(VI) in the oral mucosa of Big Blue(R) transgenic F344 rats. *Environ Mol Mutagen* 2015c; 56: 621-628
138. Thompson C M, Young R R, Dinesdurage H, Suh M, Harris M A, Rohr A C, et al.: Assessment of the mutagenic potential of hexavalent chromium in the duodenum of big blue(R) rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017b; 330: 48-52
139. 青木康展: 内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「酸化ストレスを誘導する遺伝毒性物質の低用量における量反応関係の解析（研究期間：平成 24 年度～平成 25 年度）」.2014
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920131201>)
(2018 年 2 月 27 日時点) .
140. Thompson C M, Wolf J C, McCoy A, Suh M, Proctor D M, Kirman C R, et al.: Comparison of Toxicity and Recovery in the Duodenum of B6C3F1 Mice Following Treatment with Intestinal Carcinogens Captan, Folpet, and Hexavalent Chromium. *Toxicol Pathol* 2017c; 45: 1091-1101
141. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準（平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号）. 2015b
(http://www.who.gov.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391)（2018 年 2 月 27 日時点）.
142. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書（平成 26 年 3 月）. 2014d

- (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>) (2018 年 2 月 27 日時点) .
143. Ellis E N, Brouhard B H, Lynch R E, Dawson E B, Tisdell R, Nichols M M, et al.: Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 249-258
 144. Clochesy J M: Chromium ingestion: a case report. *J Emerg Nurs* 1984; 10: 281-282
 145. Iserson K V, Banner W, Froede R C, and Derrick M R: Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med* 1983; 1: 143-149
 146. Kaufman D B, DiNicola W, and McIntosh R: Acute potassium dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child* 1970; 119: 374-376
 147. Saryan L A and Reedy M: Chromium determinations in a case of chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 1988; 12: 162-164
 148. Reichelderfer T E: Accidental death of an infant caused by ingestion of ammonium dichromate. *Southern Medical Journal*, 61(1), 96-97. *Southern Medical Journal* 1968; 61: 96-97
 149. Fristedt B, Lindqvist B, Schuetz A, and Ovrum P: SURVIVAL IN A CASE OF ACUTE ORAL CHROMIC ACID POISONING WITH ACUTE RENAL FAILURE TREATED BY HAEMODIALYSIS. *Acta Med Scand* 1965; 177: 153-159
 150. Sharma B K, Singhal P C, and Chugh K S: Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad Med J* 1978; 54: 414-415
 151. Goldman M and Karotkin R H: Acute potassium bichromate poisoning. . *Am J Med Sci* 1935; 189: 400-403
 152. Ph. Hantson O V C, I. Decordier, V. Haufroid and D. Lison: Hexavalent Chromium Ingestion: Biological Markers of Nephrotoxicity and Genotoxicity. *Clinical Toxicology* 2005; 43: 111-112
 153. Hasan A: A Case report: Ammonium dichromate poisoning. *Biomedical Research* 2007; 18: 35-37
 154. Wani S, Weskamp C, Marple J, and Spry L: Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 563-566
 155. Zhang J D and Li X L: [Chromium pollution of soil and water in

- Jinzhou]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21: 262-264
156. Zhang J D and Li S: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in water. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 315-319
 157. Beaumont J J, Sedman R M, Reynolds S D, Sherman C D, Li L H, Howd R A, et al.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19: 12-23
 158. Smith A H: Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a convoluted saga. *Epidemiology* 2008; 19: 24-26
 159. Smith A H and Steinmaus C M: Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual review of public health* 2009; 30: 107-122
 160. Kerger B D, Butler W J, Paustenbach D J, Zhang J, and Li S: Cancer mortality in chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72: 329-344
 161. Beaumont J J, Sedman R M, Sandy M S, Zeise L, and Reynolds S D: Chromium(VI) Ingestion and Cancer. *Epidemiology* 2009; 20: 628
 162. Linos A, Petralias A, Christophi C A, Christoforidou E, Kouroutou P, Stoltidis M, et al.: Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece--an ecological study. *Environ Health* 2011; 10: 50
 163. Chiang C T, Hwang Y H, Su C C, Tsai K Y, Lian Ie B, Yuan T H, et al.: Elucidating the underlying causes of oral cancer through spatial clustering in high-risk areas of Taiwan with a distinct gender ratio of incidence. *Geospat Health* 2010; 4: 230-242
 164. Yuan T H, Lian Ie B, Tsai K Y, Chang T K, Chiang C T, Su C C, et al.: Possible association between nickel and chromium and oral cancer: a case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ* 2011; 409: 1046-1052
 165. Sharma P, Bihari V, Agarwal S K, Verma V, Kesavachandran C N, Pangtey B S, et al.: Groundwater Contaminated with Hexavalent Chromium [Cr (VI)]: A Health Survey and Clinical Examination of Community Inhabitants (Kanpur, India). *PLoS ONE* 2012; 7: e47877
 166. Sazakli E, Villanueva C M, Kogevinas M, Maltezis K, Mouzaki A, and Leotsinidis M: Chromium in drinking water: association with

- biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 10125-10145
167. McDermott S, Salzberg D C, Anderson A P, Shaw T, and Lead J: Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During Pregnancy and Impact on Child Outcomes. *J Toxicol Environ Health A* 2015; 78: 1348-1368
168. Hjollund N H, Bonde J P, Ernst E, Lindenberg S, Andersen A N, and Olsen J: Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding exposure. *Hum Reprod* 2005; 20: 1793-1797
169. Luippold R S, Mundt K A, Austin R P, Liebig E, Panko J, Crump C, et al.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 451-457
170. Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E, et al.: Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23: 1147-1163
171. Gibb H J, Lees P S, Pinsky P F, and Rooney B C: Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38: 115-126
172. Gibb H, Hoffman HJ , and C H: Biologic Implications from an Epidemiologic Study of Chromate Production Workers. *The Open Epidemiology Journal* 2011; 4: 54-59
173. Birk T, Mundt K A, Dell L D, Luippold R S, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, et al.: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 426-433
174. Halasova E, Baska T, Kukura F, Mazurova D, Bukovska E, Dobrota D, et al.: Lung cancer in relation to occupational and environmental chromium exposure and smoking. *Neoplasma* 2005; 52: 287-291
175. Franchini I, Magnani F, and Mutti A: Mortality experience among chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 247-252
176. Cole P and Rodu B: Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43: 225-231
177. Gatto N M, Kelsh M A, Mai D H, Suh M, and Proctor D M: Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal

- tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 388-399
178. Welling R, Beaumont J J, Petersen S J, Alexeeff G V, and Steinmaus C: Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2015; 72: 151-159
179. Park R M and Stayner L T: A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26: 79-88
180. Sedman R M, Beaumont J, McDonald T A, Reynolds S, Krowech G, and Howd R: Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 155-182
181. Proctor D M, Suh M, Campleman S L, and Thompson C M: Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology* 2014; 325: 160-179
182. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, and Sastre J: Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 483-486
183. Khan F H, Ambreen K, Fatima G, and Kumar S: Assessment of health risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium exposed population. *Sci Total Environ* 2012; 430: 68-74
184. IARC: IARC MONOGRAPHS on the evaluation of carcinogenic risks to humans.chromium,nickel and welding. 1990
185. 厚生労働省: 基 04 クロム (六価クロム)。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年 4 月) . 2003b
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k04.pdf>)
(2018 年 2 月 27 日時点) .
186. Haney J, Jr.: Consideration of non-linear, non-threshold and threshold approaches for assessing the carcinogenicity of oral exposure to hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 73: 834-852
187. Thompson C M, Kirman C R, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Hays S M, et al.: A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 525-536
188. Thompson C M, Kirman C R, Hays S M, Suh M, Harvey S E, Proctor D M, et al.: Integration of mechanistic and pharmacokinetic information to derive oral reference dose and margin-of-exposure values for hexavalent chromium. *J Appl Toxicol* 2017a

- 1 189. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
2 Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium.
3 Regul Toxicol Pharmacol 2014; 68: 201-211
- 4 190. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
5 Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for
6 hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic
7 assessment. Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 466-480

8