

- epithelial cell proliferation following acute and subacute inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol*, 111 : 409-421.
- Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, et al.(1996): Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells, *Cancer Res*, 56 : 1012-1022.
- Muller P, Raabe G, Schumann D(1978): Leukoplakia induced by repeated deposition of formalin in rabbit oral mucosa. long-term experiments with a new oral tank. *Exp Pathol*, 16 : 36-42.
- Neely BW(1964): The metabolic fate of formaldehyde-<sup>14</sup>C intra peritonically administered to the rats. *Biochem Pharmacol*, 13 : 1137-1142.
- Ng YY, et al.(1993): Resistance to erythropoietin: Immuno-hemolytic anemia induced by residual formaldehyde in dialyzers. *Am J Kidney Diseases*, 21 : 213-216.
- 日本トキシコロジー学会(2003) : トキシコロジー用語辞典、じほう、300 頁.
- 日本薬学会(2000a) : 衛生試験法注解 414 頁.
- 日本薬学会(2000b) : 衛生試験法注解 737 頁.
- Odeigah PGC(1997): Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat Res*, 389 : 141-48.
- O' Donovan MR and Mee CD(1993): Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of *Salmonella* and *Escherichia* indicator strains. *Mutagenesis*, 8 : 577-81.
- Ohshima H, et al.(1984): Occurrence in human urine of new sulphur-containing N-nitrosamino acids, N-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid and its 2-methyl derivative, and their formation. *J Cancer Res Clin Oncol*, 108 : 121-128.
- Olsen JH and Asnaes S(1986): Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Br J Ind Med*, 43 : 769-74.
- Overman O (1985): Absence of embryotoxic effects of formaldehyde after percutaneous exposure in hamsters. *Toxicol Lett*, 24 : 107-10.
- Partanen T, Kauppinen T, et al.(1985): Formaldehyde exposure and respiratory and related cancers: a case-referent study among Finnish woodworkers. *Scand J Work Environ Health*, 11 : 409-15.
- Partanen T(1993): Formaldehyde exposure and respiratory cancer, a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health*, 19 : 8-15.
- Pinkerton LE, et al.(2004), Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: An update. *Occupational Environ Medicine*, 61 : 193-200.
- Rasmuson A and Larsson J(1992): Somatic and germline mutagenesis assayed by the unstable zeste-white test in *Drosophila melanogaster*. *Mutagenesis*, 7 : 219-23.
- Recio L, Sisk S, Pluta L, Bermudez E, Gross EA, Chen Z, Morgan K, Walker C(1992): p53 mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Res*, 52 : 6113-6.
- Roush GC, Walrath J, Stayner LT, et al.(1987) : Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case control study. *J Natl Cancer Inst*, 79 : 1221-24.

- Rusch GM, Clary JJ, et al.(1983): A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68 : 329-43.
- Salkie, ML (1991): The prevalence of atopy and hypersensitivity to formaldehyde in pathologists. *Arch. Pathol Lab Med*, 115 : 614-616.
- Sheveleva GA(1971):Study on specific action of formaldehyde upon embryogeny and progeny of albino rats. *Toksikol Nov Prom Khim Veschesty*, 12 : 78-86 (in Russian).
- Shumilina AV(1975):Menstrual and reproductive functions in workers with occupational exposure to formaldehyde. *Gig Tr Prof Zabol*, 12 : 18-21 (in Russian).
- Soffritti M, Maltoni C, Maffei F and Biagi R(1989): Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health*, 5 : 699-730.
- Squire RA andCameron LL(1984): An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol*, 4 : 107-129.
- Sterling TD, Weinkam JJ(1988):Reanalysis of lung cancer mortality in a National Cancer Institute-study on mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Occup Med*, 30 : 895-901.
- Swenberg JA(1989): Formaldehyde and cancer. Ten years of hindsight. *Health Environ Digest*, 3 : 3-5.
- Szabad J, Soos I, Polgar G and Hejja G(1983): Testing the mutagenicity of malonaldehyde and formaldehyde by the *Drosophila* mosaic and the sex-linked recessive lethal tests. *Mutation Res*, 113 : 117-133.
- Takahashi M, Hasegawa R. Furukawa F, et al.(1986), Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jpn J cancer Res*, 77 : 118-124.
- Takahashi K, Morita T and Kawazoe Y(1985): Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutation Res*, 156 : 153-161.
- Taskinen E, et al.(1994): Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, 36 : 311-319.
- Thrasher JD, Broughton A, Madison R(1990): Immune activation and autoantibodies in humans with long-term inhalation exposure to formaldehyde. *Arch Environ Health*, 45 : 217-23.
- Til HP, Woutersen RA, et al.(1989): Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol*, 27 : 77-87.
- Tobe M, Naito K, Kurokawa Y(1989): Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56 : 76-86.
- Tsuda M, et al.(1988):Marked increase in urinary level of N-nitrosothioprolin after ingestion of cod with vegetable s . *Cancer Res*, 48 : 4049-57.
- Vaught C(1991):Locating and Estimating Air Emissions From sources of Formaldehyde (Revised) (Report No. EPA-450/4-91-012; US NTIS PB91-181942),Research Triangle park, NC, Environmental Protection Agency. 1991.
- Vasudeva N and Anand C(1996): Cytogenetic evaluation of medical students exposure to

formaldehyde vapor in the gross anatomy dissection laboratory. *J Am Coll Health*, 44 : 177-79.

Wantke F, Demmer CM, Tappler P, Gotz M and Jarisch R(1995): Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy*, 26 : 276-280.

Ward JB Jr, Hokanson JA, et al.(1984): Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res*, 130 : 417-424.

WHO(1989): Formaldehyde (Environmental Health Criteria 89), Geneva, International Programme on Chemical Safety.

WHO(1991): Formaldehyde Health and Safety Guide (Health and Safety Guide No. 57), Geneva, International Programme on Chemical Safety.

Williams TM, Levine RJ and Blunden PB(1984): Exposure of embalmers to formaldehyde and other chemicals. *Am Ind Hyg Assoc J*, 45 : 172-176.

Woutersen RA, van Garderen Hoetmer A, et al.(1989): Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol*, 9 : 39-46.

Yager JW, Cohn KI, et al.(1986): Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat Res*, 174 : 135-39.

Ying CJ, Yan WS, Zhao MY, et al.(1997): Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Bio Environ Sciences*, 10 : 451-55.

## 3-10 アクリロニトリルの健康リスク評価（再評価）について

### 1. アクリロニトリルの健康リスク再評価作業の経緯

アクリロニトリルについては、有害大気汚染物質として 2003 年 7 月の中央環境審議会大気環境部会において審議され、第 7 次答申において現行の指針値  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  が設定された。

その後、2015 年度に開催された化審法に係る合同審議会において、優先評価化学物質のリスク評価の一環として、アクリロニトリルの人健康影響に係る評価（リスク評価Ⅱ）の調査結果（以下「リスク評価書Ⅱ」と言う。）が審議され、2003 年以降の最新知見を踏まえて、動物実験の発がん性を指標とした新たな評価結果が示されている。

上記の状況を踏まえ、2017 年度からアクリロニトリルの健康リスク再評価に向けた作業が開始された。

### 2. 作業方針

第 7 次答申（2003 年）以降に公表された科学的知見や国内外の健康影響評価に係る評価文書類を収集・整理し、重要と考えられる科学的知見について文献レビューを実施する方針とし、作業を実施した。

その上で、現行の指針値を見直す必要性について WG で検討いただき、見直す必要ありと判断された場合には、引き続き、指針値見直しの作業を実施することとなった。

参考とする科学的知見としては、疫学知見及び動物実験の知見、必要に応じて種間差（ヒトと実験動物）の知見を扱うものとした。

なお、全作業において担当委員の指導を頂くが、文献レビュー、遺伝子障害性の評価、曝露評価等においては、担当以外の委員の指導・協力も頂くこととした。

### 3. 作業内容

アクリロニトリルの健康リスク再評価に向けた作業の要素は下記の①～⑤である。

- ① 中央環境審議会第 7 次答申（2003 年）以降に公表された国内外の評価文書類の内容の把握（【別添資料 1、2】参照）

最近の国内外の評価文書類（優先評価化学物質の評価文書案（2016）等）を確認し、非発がん影響に係る文献の集積状況を整理し、エンドポイントを抽出した。（【別添資料 3】参照）

- ② 新規文献の収集・整理

重要と考えられる科学的知見について、文献レビューシートや要約等を作成する。

対象とする科学的知見は、①で対象とした評価文書類で参照されているもので第 7 次答申以降に公表された科学的知見を主体とし、その他 PubMed 等の文献検索によって、新たに確認された資料について、ご担当委員等と協議して選定した。（【別添資料 4】参照）

- ③ 第 7 次答申時の評価文書の記載内容との比較検討

以上の成果を用いて、第 7 次答申時の評価文書の記載内容と比較し、現行の指針値の設定時の考え方について現状維持でよいのか、更新する必要があるのかを検討する。

- ④ 再評価結果（更新情報を含む）をとりまとめ、報告書にまとめる。

- ⑤ ④に基づき、現行指針値の評価文書について、追記・修正すべき情報を整理し、取りまとめる。

## 4. 作業の進捗状況

2017年度から2019年度までの作業の進捗状況を下記に示す。

2017年度：発がん影響について（上記①～③）

第7次答申以降に公表されたヒトの疫学研究、実験動物の発がん性試験、遺伝子障害性、発がんメカニズム等に関する知見について調査した。ヒトの疫学知見からは、発がん性を示す有力な情報は得られなかった。実験動物の発がん性試験で新たな報告はなかった。遺伝子障害性に関しては、グルタチオン抱合によって生成したエポキシド代謝物（CEO）によるSDラットの肝細胞でのDNA損傷に関する知見が新たに得られたが、遺伝子障害性の有無を判断するには現時点では十分な証拠ではないと考えた。全体的に発がん性に関しては第7次答申の判断を変更する十分な情報は得られなかった（【別添資料5】参照）。

2018年度：非発がん影響について（上記①）

2018年度については、主に次の作業を実施した。

○中央環境審議会第7次答申（2003年）以降に公表された国内外の評価文書類の内容の把握（非発がん影響について）

○中央環境審議会第7次答申（2003年）以降に公表された新規文献の収集・整理

2019年度（本年度）：非発がん影響について（案）（上記②、及び③）

2019年度は昨年度に引き続き、主に非がん影響について、収集・整理した文献のレビュー・要約の作成等（上記②）を実施した【別添資料4】。また、その結果を踏まえ、非発がん影響についての骨子案を作成した【別添資料6】。

第7次答申以降に公表されたヒトの疫学研究、実験動物の知見を確認した結果、ヒトの知見では定量評価において十分な信頼性・妥当性のある知見が得られなかった。動物の知見については神経行動、脳神経系、雄の生殖系、鼻腔への影響に関する報告があったが、現行の指針値 $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ （種々のデータから総合的に判断し、労働者についておそらく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルとして $1\text{mg}/\text{m}^3$ として総合的な不確実係数を500として算出された）を下回る値を導くような知見は得られなかった。

## 5. 今後の作業予定

2020年度以降の作業予定を下記に示す。

2020年度以降：健康リスク評価の再評価とその取りまとめ（上記④、⑤）

2020年度以降のアクリロニトリルの健康リスク再評価に係る作業については、次のように考える。

発がん影響について2018年度以降の新たな知見を調査し、2017年度に作成した発がん影響の骨子案について必要に応じて見直す。

2019年度に実施した非発がん影響の評価と統合し、アクリロニトリルの健康リスク評価の再評価結果について取りまとめる（上記④）。

必要に応じて、現行指針値の評価文書について、追記・修正すべき情報を整理し、取りまとめる。

【別添資料 1】 アクリロニトリル (CAS No. 107-13-1) の国内外の主要機関の評価文書

機関 (公表年)	評価書等の名称	確認
US NTP (2016)	Report on Carcinogens, Fourteenth Edition	要
厚生労働省 経済産業省 環境省 (2015)	優先評価化学物質のリスク評価 (一次)、人健康影響に係る 評価II、アクリロニトリル	要
新エネルギー技術開発機構・産 業技術総合研究所 (2005)	化学物質の初期リスク評価書、アクリロニトリル	要
新エネルギー技術開発機構・産 業技術総合研究所 (2005)	詳細リスク評価書 アクリロニトリル (暫定版のみ)	
EU (2004)	EU-RAR, European Union Bureau, European Union Risk Assessment Report, Acrylonitrile. European Commission Joint Research Centre. 2004	要
WHO/ IPCS (2002)	国際化学物質簡潔評価文書 (CICADs) Concise International Chemical Assessment Document 39, Acrylonitrile	要
WHO 欧州地域事務局 (2000)	Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition, No.91	
ACGIH (2000)	ACGIH, 2010	
オーストラリア (2000)	優先既存化学品 (PEC) Assessment Reports	
カナダ (1999)	優先物質リスト (PSL) Acrylonitrile	
IARC (1999)	IARC monograph 71	
OECD (1998)	SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE	
TERA Toxicology excellence for risk assessment (1997)	Acrylonitrile: inhalation cancer risk assessment. (Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment for AN Group, Inc.,)	
化学物質評価研究機構 (1997)	既存化学物質安全性 (ハザード) 評価シート	
US EPA (1991)	IRIS、2011 ドラフト	
米国有害物質疾病登録局 (ATSDR) (1990)	Toxicological Profile for Acrylonitrile	
WHO/ IPCS (1983)	Environmental Health Criteria 28	
日本産業衛生学会 (1988)	許容濃度 提案理由書	
IARC (1979)	IARC monograph 19	
ドイツ DFG		

【別添資料 2】 アクリロニトリル (CAS No. 107-13-1) の国内外の主要機関の発がんの分類

機関 (年)		分類
IARC	1999	2B: 人に対して発がん性がある可能性がある。
U.S. EPA	1986	B1: おそらく人発がん性物質。疫学研究から、人への発がん性について限定された証拠がある物質。
U.S. NTP	1981	R: 実験動物での発がん性の証拠から、合理的に人に対して発がん性があることが予想される物質。
EU	2017にアップデートされている	1B: ヒトに対しておそらく発がん性がある物質 動物に対する発がん性を実証する十分な証拠がある動物試験を根拠とする場合はカテゴリー1Bに分類する。
ACGIH	2000	A3: 動物実験では発がん性が確認されたが、人の発がん性との関連が未知の物質。
ドイツ DFG	1977	2: 動物の発がん性物質であり、人の発がん性物質でもあ ると考えられる。
日本産業衛生学会	1988	2A: 人に対しておそらく発がん性があると判断できる物 質。証拠が比較的十分な物質。



【別添資料 3】

発がん性に係る疫学知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

疫学文献	年	地域	調査対象施設	がんの種類	研究の種類	対象疾病	コホート名	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed 文献検索 2002- 2018	レビュー 要否	
Monson (unpublished)	1978				コホート														
Kiesselbach et al.	1979	西独	バイエル社の16の工場		コホート			●		●			●				●		●
Thiess et al.	1980	西独	アクリロニトリルを含むポリマー製造の12の工場		コホート	肺がん		●		●	●		●				●		●
O'Berg	1980	米国	ノースカロライナデュボン社のアクリロニトリル製造工場		コホート	肺がん		●		●	●		●				●		●
Ott	1980				コホート								●						●
Zack	1980				コホート								●						●
Werner and Carter	1981	英国	スコットランドとノーザンアイランドそれぞれ1工場、イングランドアンドウェールズに4工場 アクリロニトリルの重合やアクリル繊維の紡糸		コホート	胃がん		●		●	●		●				●		●
Gaffey & Strauss	1981				コホート								●						●
Herman (unpublished)	1981				コホート								●						●
Waxweiler	1981				コホート					●	●						●		●
Delzell and Monson	1982	米国	ゴム製造工場		コホート	肺がん		●		●	●		●				●		●
Monson	1982				コホート								●						
Stallard (unpublished)	1982				コホート														●
Marsh	1983				コホート								●						
Marsh	1983				コホート								●						
Koerselman and van der Graaf	1984				レビュー														●
O'Berg et al.	1985				コホート	前立腺がん		●		●	●		●				●		●
Burke, 1985a	1985				コホート								●						●
Burke, 1985b	1985				コホート								●						●
Chen et al.	1987	米国	バージニア州にあるアクリル繊維製造工場		コホート	前立腺がん		●		●	●		●				●		●
Ott	1987				コホート														●
Thomas	1987				症例対照研究					●			●						●
Chen et al., 1988a	1988				コホート	前立腺がん		●		●	●						●		●
Chen et al., 1988b	1988				コホート			●		●	●						●		●
Collins, Acquavella	1989	米国	American Cyanamid Companの2工場 アクリロニトリル製造、 アクリル繊維製造		コホート			●		●	●	●	●				●		●

発がん性に係る疫学知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

疫学文献	年	地域	調査対象施設	がんの種類	研究の種類	対象疾病	コホート名	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed 文献検索 2002- 2018	レビュー 要否
Zhou, Wang	1991				コホート			●		●			●	●		●		
Swaen	1992	オランダ	8つの化学工場		コホート			●		●	●		●		●	●		
Mastrangelo	1993	イタリア	アクリル繊維製造工場		コホート			●		●	●		●	●	●	●		
Ives	1993				コホート													●
Rothman	1994				メタ解析			●		●			●		●	●		
Siemiatycki	1994				症例対照研究					●			●			●		
Blair and Kazerouni	1997				レビュー										●			
Blair et al.	1998	米国	8工場: アクリロニトリル製造、 アクリル繊維製造、合 成樹脂製造		コホート			●		●	●	●	●	●	●	●		
Benn and Osborn	1998				コホート			●		●	●		●	●	●			
Collins, Acquavella	1998				メタ解析			●		●			●					●
Doll R.	1998				学術誌 のサブリメント								●					
Swaen	1998				コホート			●		●	●	●	●	●	●	●		
Wood et al.	1998				コホート			●		●	●	●	●	●	●	●		
Marsh	1999	米国	LimaのBPC工場 Blair 1998の再解析		コホート			●		●	●		●	●	●	●		
Marsh	2001	米国	8工場: アクリロニトリル製造、 アクリル繊維製造、合 成樹脂製造		メタ解析			●		●						●		済
Czeizei	2004				コホート				●	●							●	済
Scelo	2004				症例対照研究				●	●							●	済
Swaen	2004				コホート				●	●	●					●	●	済
Sponsiello-Wang et al.	2006				メタ解析				●								●	済
Symons	2008				コホート				●	●	●						●	済
Marsh	2015				コホート												●	済
Zimmerman	2015				再解析												●	済
Ding, S., Ma, L. J., Fan	2003		疫学、遺伝子障害性														●	未
Cole, P., Mandel, J. S.	2008		発がん疫学のレ ビュー														●	未
Cogliano, V. and Strai	2010		がん疫学の疑陽性の 結果について(コレス ポネンズ)			がん疫学 の疑陽性 の結果につ いて(コレス ポネン ズ)											●	未

発がん性に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	曝露経路	エンドポイント	動物種	研究の種類	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文献 検索 2002-2018	レビュー 要否
Barnes	1970	不明		ラット	生殖毒性				●							
Humiston	1975	不明							●							
Quast	1975	飲水		ビーグル犬	一般			●	●							
Brewer	1976	吸入		マウス	一般								●			
Maltoni	1977	吸入		ラット	発がん			●	●	●	●	●	●			
Quast	1977	飲水		ラット	一般			●								
Bio/Dynamics Inc., 1980c	1980	強制経口		ラット	発がん	●		●	●							
Bio/Dynamics Inc., 1980b	1980	飲水		ラット	発がん	●			●	●	●			●		
Bio/Dynamics Inc., 1980a	1980	飲水		ラット	発がん	●		●	●	●	●					
Quast, 1980a	1980	飲水		ラット	発がん	●		●	●	●	●			●		
Quast, 1980b	1980	吸入		ラット	発がん	●		●	●	●	●			●		
Quast(unpublished)	1981	飲水		ラット	発がん							●				
Szabo	1984	飲水		ラット	一般			●	●							
Bigner	1986	経口			一般			●	●	●	●		●	●		
Bigner	1986	飲水		ラット	発がん						●					
Koestner	1986	飲水		ラット	発がん					●				●		
Alison	1987			マウス						●						
Maltoni(unpublished)	1987	吸入		ラット	発がん				●		●	●				
Gallagher	1988	経口		ラット	発がん			●	●	●	●			●		
Maltoni	1988	経口・吸入		ラット	発がん			●	●	●	●					
Mehrotra	1988	経口		ラット	一般			●								
Tandon	1988	経口		マウス	生殖毒性			●								
Dow Chemical, 1992a	1992	不明						●								
Litton Bionetics	1992	吸入		ラット	発がん			●								
Ward and Starr,	1993	分析。実験でない								●				●		
Abdel Naim	1994	強制経口	精巢	ラット	生殖毒性			●								
Kedderis	1996	不明		ラット	発がん						●			●		
Dybing	1997	実験でない								●						
Felter and Dollarhide	1997	再評価。実験でない								●						
Gagnaire et al.,	1998	強制経口		ラット	一般			●	●					●		
Sanner	1998	再評価。実験でない								●						
Collins and Strother	1999	不明												●		
Xiao, 2000a	2000	強制経口		ラット	一般			●								
Xiao, 2000b	2000	強制経口		ラット	一般			●								
Quast	2001	経口						●						●		
US NTP	2001	強制経口		マウス	発がん		●	●	●	●				●		

発がん性に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	曝露経路	エンドポイント	動物種	研究の種類	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文献 検索 2002-2018	レビュー 要否
Friedman abd Beliles	2002	経口		ラット	生殖・発生毒性				●					●		
Ghanayem et al	2002	強制経口		マウス	発がん	●								●		
Johannsen and Levinskas, 2002a	2002	飲水		ラット	発がん				●						●	要検討
Johannsen and Levinskas, 2002a	2002	経口		ラット	一般				●							
Johannsen and Levinskas, 2002b	2002	経口		ラット	一般				●				●			
Quast	2002	経口		ラット	発がん				●						●	要検討
Rongzhu	2007	飲水		ラット	一般				●							
Malarkey	2010	不明							●							
Nagasawa, K., Tanino, H.,	2003		脳、心臓の腫瘍	ラット	アクリロニトリルによる酸化ストレスが脳や心臓で腫瘍形成するメカニズム										●	要
Kirman, C. R., Gargas, M.	2005	レビュー？		げっ歯類	発がん										●	要検討
Kirman, C. R., Sweeney, L.	2008	レビュー？			非がん影響の算出(RfC他)										●	要検討

疫学文献	年	分類	研究デザイン	地域	対象施設	曝露経路	曝露時の状況	対象疾病	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADS 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Dudley and Neal	1942	急性毒性				経皮		皮膚の炎症	●			●		●		●			
Wilson	1944	急性毒性・神経毒性			アクリロニトリルを使用する工場	吸入曝露	工場労働者	神経毒性	●										●
Wilson	1948	急性毒性・神経毒性	症例報告		アクリロニトリルを使用する工場	吸入曝露・経皮	アクリロニトリルを使用する工場の操業初期	黄疸症例	●			●	●	●			●		●
Wilson and Lorz	1949	一般毒性	レビュー？				工場労働者	神経毒性						●					●
Babanov	1950	急性毒性	症例報告			経皮		神経毒性				●	●						●
Babanov	1957	一般毒性	症例報告			経皮		神経毒性				●		●					●
Babanov	1959	自覚症状			アクリロニトリル作業			神経毒性	●										
Hashimoto and Kobayashi	1961	急性毒性・感作性						アレルギー性皮膚炎	●			●		●					●
Suzuki	1961	神経毒性			アクリロニトリルを使用する工場	吸入	アクリロニトリルを使用する工場の操業初期	肝機能異常者の増加傾向	●										
Sartorelli	1966	急性毒性	症例報告			吸入曝露	化学実験中	神経毒性, 肝肥大	●					●					●
Shustov	1968	一般毒性				吸入曝露		ヘモグロビンの減少									●		
Zeller	1969	急性毒性・神経毒性	症例報告			吸入・経皮	工場労働者	皮膚の痒み	●			●	●	●					●
Ageeva	1970	神経毒性												●					●
Grahl	1970	刺激性	人志願者											●					
Sakurai and Kusumoto	1972	神経毒性			アクリロニトリルを使用する工場	吸入	アクリロニトリルを使用する工場の操業初期	肝機能異常者の増加傾向	●					●					●
Davis	1973	刺激性												●					●
Balda	1975	感作性				接触		パッチテスト	●			●		●	●				●
Zotova	1975	神経毒性				吸入曝露			●					●					●
Dorodnova	1976	生殖毒性					ポリアクリル繊維工場労働者												●
Enikeeva	1976	慢性毒性												●					●
Spassovski	1976	感作性																	●
Stamova	1976	感作性																	●
Gincheva	1977	慢性毒性						感作性											●
Delivanova	1978	慢性毒性				眼の曝露		結膜炎				●		●					●
Sakurai	1978	一般毒性(慢性・急性)・神経毒性	横断研究		アクリル繊維製造工場				●		●	●	●	●					●
Kiesselbach	1979	一般毒性					労働者	呼吸器疾患の死亡率											●
O'Berg	1980	循環器系	コホート		DuPont労働者														●

非発がん影響に係る疫学知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

疫学文献	年	分類	研究デザイン	地域	対象施設	曝露経路	曝露時の状況	対象疾病	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否	
Delzell and Monson	1982	一般毒性					労働者	呼吸器疾患の死亡率												
Buchter and Peter	1984	急性毒性	症例報告			吸入曝露							●	●						●
Vogel and Kirkendall	1984	急性毒性	症例報告			経皮						●	●	●		●				●
Chen	1985	一般毒性			DuPont労働者			消化器系疾病												●
Chen	1985	循環器系	コホート		DuPont労働者															●
Chen	1987	生殖毒性			DuPont労働者															●
Jakubowski	1987	急性毒性	人志願者			吸入曝露	ヒト志願者	頭痛、吐き気、脱力などの自覚症状を一切訴えなかった	●				●	●						●
Collins	1989	循環器系	コホート		労働者															●
Grigoreva	1990						労働者	末梢血白血球の変化								●				
Ivănescu	1990	一般毒性	コホート								●	●								
Bakker	1991	感受性	パッチテスト					パッチテスト	●					●	●	●	●			●
Kaneko and Omae	1992	自覚症状	横断研究	日本	Sakurai et al (1978)と同じ対象者				●		●	●	●	●	●	●	●			●
Muto	1992	自覚症状・肝機能	横断研究	日本	アクリル繊維製造7工場				●		●	●	●		●					●
Swaen	1992	循環器系	コホート		労働者															●
Dong and Pan	1993	生殖・発生	コホート								●									●
Ives	1993	循環器系	コホート		BP労働者															●
Weiai	1995	生殖・発生	コホート										●							
Wu	1995	生殖・発生	コホート					妊娠した女性の嘔吐、貧血、早産、および先天性欠損の増加				●								
Borba	1996	一般毒性	労働者血液					シアノエチレンヘモグロビン付加体				●								
Benn and Osborne	1998	循環器系	コホート		労働者															●
Czeizel	1999	生殖・発生	コホート								●	●								●
Chen	2000	一般毒性・神経毒性	横断研究								●	●								●
Czeizel	2000	生殖・発生	コホート								●	●								
Dong, 2000b	2000	生殖・発生	コホート								●	●								
Dong, 2000a	2000	一般毒性	コホート								●	●								
Li	2000	生殖・発生	コホート								●	●								

非発がん影響に係る疫学知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

疫学文献	年	分類	研究デザイン	地域	対象施設	曝露経路	曝露時の状況	対象疾病	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004	CICADs 2002	IARC 1999	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Sakurai	2000	眼への影響			アクリル繊維 製造工場							●							
Xiao, 2000b	2000	一般毒性	コホート								●	●							
Xiao, 2000a	2000	ALT活性	コホート								●	●							
Chu & Sun	2001	感作性													●				
Ding(中国語)	2003	一般毒性	コホート					血液のミトコンドリア DNAの欠損(老化)				●						●	IRISを確 認
Xu	2003	生殖毒性	労働者精子								●	●						●	済
Czeizel	2004	生殖・発生	コホート								●	●						●	済
Lu, 2005s	2005	神経毒性	コホート					神経毒性			●	●						●	●
Cuciari, T., Casale, T.,	2014	曝露労働者の 抹消血球数	コホート?															●	要
Leng, G. and Lewalter	2002	GST遺伝子多 型による代謝 の変化, 曝露 評価	コホート?															●	要
Thier, R., Lewalter, J.,	2002	CYP2E1多型 のアクリロニ リル代謝への 影響	遺伝子多型 の影響															●	サポート 情報
Sweeney, L. M., Garg,	2003	生理学的薬物 動態モデル																●	サポート 情報
Takano, R., Murayama	2010	PBPKモデル																●	サポート 情報

非発がん影響に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	経路	分類	動物種	研究 デザイン	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004 ※急性は多 すぎで別途 検討	CICADs 2002	IARC 1999 ※急性は多 すぎで別途 検討	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Dudley and Neal	1942	吸入	反復投与毒性	ラット, ウサギ, モルモット, ネコ, イヌ, サル					●	●	●		●	●		
Tuller	1947	皮膚	刺激性・腐食性	ウサギ						●						
McOmie	1949	眼	刺激性・腐食性	ウサギ						●						
Svirbely & Floyd	1961	飲水	発生毒性	ラット									●			
BASF	1963	眼	刺激性・腐食性	ウサギ						●	●					
Vernon	1969	皮膚	刺激性・腐食性	ウサギ						●	●					
Zeller	1969	皮膚・眼	刺激性・腐食性	ウサギ						●	●	●	●			
Barnes	1970	強制経口	生殖毒性・神経影響	ラット					●		●		●	●		
Knobloch	1971	腹腔内	反復投与毒性	ラット					●		●	●	●	●		
Krysiak & Knobloch	1971	皮下・腹腔内	反復投与毒性	ラット							●		●	●		
Knobloch	1972	腹腔内	反復投与毒性	ラット								●				
DuPont	1975	眼刺激	一般毒性								●	●				
Humiston	1975	不明							●							
Humiston & Frauson,	1975	飲水	反復投与毒性	ラット						●	●					●
Quast	1975	飲水	一般・神経症状	イヌ					●	●	●					●
Brewer	1976	吸入	一般	マウス・ラット・イヌ					●		●					●
Szabo	1976		急性毒性						●	●			●			
Dow Chemical,	1976	強制経口	生殖・発生	ラット					●							
Scheufler, 1976,1980	1976		発生毒性	マウス		●							●	●		
Maltoni	1977	強制経口	反復投与毒性	ラット					●発がんとして	●	●					●
Quast	1977	飲水	一般・神経症状	ラット						●						
Murray	1978	吸入・強制経口	発生毒性	ラット		●			●	●		●				●
Kankaanpää	1979	不明	発生毒性	鶏卵									●			
Beliles	1980	経口・飲水	生殖・発生	ラット									●	●		
Litton Bionetics Inc	1980	飲水	発生毒性	ラット					●			●				
Nilsen	1980	腹腔内投与	発生毒性	ラット					●							
Szabo	1980		急性毒性						●	●						
Bio/dynamics, 1980a	1980	飲水・強制経口	反復投与毒性	ラット					●		●					●
Quast, 1980a	1980	飲水	一般毒性・生殖・発生	ラット					●	●	●					●
Bio/dynamics, 1980b	1980	経口・飲水	反復投与毒性	ラット							●		●			
Quast, 1980b	1980	吸入	慢性影響	SDラット		●			●	●	●	●		●		



非発がん影響に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	経路	分類	動物種	研究 デザイン	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004 ※急性は多 すぎで別途 検討	CICADs 2002	IARC 1999 ※急性は多 すぎで別途 検討	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Bio/dynamics, 1980c	1980	経口・飲水	反復投与毒性	ラット					●					●		
Hooper	1981										●			●		
Rajendran and Muthu	1981		神経毒性	二種の穀物 害虫	メカニズム			●								
Willhite	1981	腹腔内投 与	発生毒性	ゴールデン ハムスター				●	●				●	●		
Zitting	1981	腹腔内投 与	神経毒性	チャイニーズ ハムスター	メカニズム			●	●							
Willhite, 1981a,b	1981		発生毒性	モルモット		●										
Jaeger	1982		急性毒性							●						
Silver and Szabo	1982		急性毒性					●	●				●			
Farooqui and Ahmed	1983		一般毒性		メカニズム			●								
Ghanayem and Ahmed	1983		一般毒性		メカニズム			●	●			●				
Sitrin	1983													●		
Zhurkov	1983	吸入	発生毒性	マウス					●							
Szabo	1984	吸入 飲水投 与、経口 投与	一般毒性	ラット				●	●	●	●	●		●		
VROM	1984	眼	刺激性・腐食性	ウサギ						●	●					
Food and Drug Research Laboratories	1985	気道刺激 性	一般毒性									●				
Ghanayem	1985	皮下注射	急性毒性			●		●	●			●				
Gut	1985	吸入	反復投与毒性	ラット					●		●	●	●	●		
Vernon	1985		急性毒性							●						
Bigner	1986	飲水	神経症状	ラット				●	●	●			●	●		
Rouisse	1986	経口	急性毒性	ラット				●	●	●			●			
Alison	1987		生殖毒性・神経影 響	マウス												●
Maltoni	1987		一般毒性						●発がん として							
Working	1987	強制経口	反復投与毒性	ラット					●	●				●		
Gallagher	1988	飲水	発がん	ラット										●		
Mehrotra	1988	強制経口	生殖・発生	ラット	子への影響			●	●			●		●		
Tandon	1988	経口	生殖毒性	マウス		●		●	●	●				●		
Koopmans and Daamen	1989	GMPT	感作性	モルモット	GMPT			●		●	●	●				
Nerland	1989		急性毒性							●	●					
Farooqui	1990		一般毒性・神経毒 性	in vitro	in vitroメカ ニズム			●								
Vernon	1990	皮膚刺激	一般毒性							●						
Burhan	1991		急性毒性							●						
Ghanayem	1991							●	●							
Bhooma	1992	吸入	反復投与毒性	ラット					●		●	●	●	●		

文献	年	経路	分類	動物種	研究 デザイン	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004 ※急性は多 すぎで別途 検討	CICADs 2002	IARC 1999 ※急性は多 すぎで別途 検討	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Litton Bionetics Inc.	1992	飲水	発生毒性	ラット					●							
Saillenfait	1992	吸入	生殖・発生	ラット										●		
Dow Chemical,	1992	不明							●							
Haskell Laboratory, 1992a	1992	吸入	発生毒性	ラット					●							
Ahmed	1993	飲水	免疫毒性	マウス					●							
Saillenfait	1993	吸入	生殖・発生	ラット					●			●	●	●		
Ward and Starr	1993	分析。実 験でない									●			●		
Abdel Naim	1994	強制経口	生殖・発生	ラット		●				●				●		
Abdel Naim	1995	強制経口	生殖・発生	ラット									●	●		
BUA	1995		一般毒性	ラット												
Ghanayem, 1995,1997	1995		一般毒性									●				
Serota	1996	強制経口	反復投与毒性	マウス						●	●			●		
Southern Research Institute	1996	強制経口	生殖毒性	マウス								●				
Ahmed, 1996a	1996		一般毒性		メカニズム				●	●						
Dybing	1997	実験でな 再評価。											●			
Felter and Dollarhide	1997	実験でな い											●			
Gagnaire	1998	吸入・強制 経口	神経・行動	ラット					●	●		●		●		
Hamada	1998	経口	感作性	マウス					●	●		●				
Sanner	1998	再評価。 実験でな い											●			
Satayavivad	1998		神経毒性	ラット	メカニズム											
Collins and Strother	1999	不明	神経毒性		レビュー?									●		
Saillenfait and Sabate	2000	強制経口	生殖・発生	ラット					●	●						
Zabrodkii	2000		一般毒性		メカニズム											
Xiao, 2000a	2000	強制経口	一般毒性	ラット												
Xiao, 2000b	2000	強制経口	一般毒性	ラット												
Klaassen	2001		神経毒性		メカニズム											
NTP	2001	強制経口	慢性影響, 生殖・ 発生	マウス, イヌ												
Quast (personal communication)	2001	経口											●			
Campian	2002		神経毒性	in vitro?	メカニズム										●	●
Friedman and Beliles	2002	経口(飲 水)	生殖・発生毒性	ラット					●	●				●	●	●
Quast	2002	飲水	一般毒性, 生殖・ 発生	ラット					●	●					●	●

非発がん影響に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	経路	分類	動物種	研究デザイン	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004 ※急性は多 すぎで別途 検討	CICADs 2002	IARC 1999 ※急性は多 すぎで別途 検討	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Johannsen & Levinskas, 2002a	2002	飲水	一般毒性, 生殖・発生	ラット			●	●					●	●	●	
Johannsen & Levinskas, 2002b	2002	飲水	一般毒性	ラット			●	●					●	●	●	
Zhang	2002		酸化ストレス	in vitro	ANIによる胚細胞への酸化ストレス										●	●
Fetcher	2003		神経毒性	ラット				●							●	●
Jacob and Ahmed	2003		一般毒性		メカニズム		●								●	●
Chanas, B., Wang, H.	2003			ラット	代謝メカニズム, ラット											
Nerland	2003		ラット肝臓のCys186へのアクリロニトリルの選択的共有結合	ラット											●	●
EU	2004	眼	刺激性・腐食性	ウサギ					●							●
Fetcher	2004		神経毒性	ラット				●							●	●
Fischel-Ghodsian	2004		神経毒性	ラット	レビュー。Fetcher2003の結果を引用しているだけであった。			●							×	確認済
Liu	2004	腹腔内投与	生殖毒性	マウス			●	●							●	●
Jacob and Ahmed	2004			ラット、マウス	種間差、体内動態										●	●
Benz and Nerland	2005		神経毒性	ラット				●							●	●
Lu, 2005b	2005		神経毒性	ラット	メカニズム		●								●	●
Pouyatos	2005		ANIによる難聴の増強(ラット)	ラット											●	●
Rongzhu	2007	飲水	一般・神経症状	ラット			●	●							●	●
Pouyatos	2007		ANIによる騒音誘発性難聴の増強における酸化ストレス経路												●	●
Campian	2008		神経毒性	ラット	メカニズム		●								●	●
Nemec	2008	吸入	生殖・発生	ラット				●							●	●
Pu, X.	2009	飲水投与	ラット飲水投与; 脳の酸化ストレス	ラット											●	●

非発がん影響に係る実験動物の知見一覧（赤字は2002年以降の知見）

文献	年	経路	分類	動物種	研究 デザイン	H15 環境省 指針値 2003	RoC 14th 2016	化審法 2015	IRIS (Draft) 2011	産総研 初期リスク 評価 2005	EU-RAR 2004 ※急性は多 すぎで別途 検討	CICADs 2002	IARC 1999 ※急性は多 すぎで別途 検討	TERA: Toxicology excellence for risk assessment 2004	Pubmed文 献検索 2002-2018	レビュー 要否
Rongzhu	2009		脳、肝臓への影響	マウス											●	●
Suhua	2010		毒性メカニズム	ラット	毒性メカニ ズム										●	●
Watcharasi	2010		毒性メカニズム	in vitro	毒性メカニ ズム(神経 芽腫SH- SY5Y細胞 と酸化スト レス)										●	●
Al-Abbasi, F. A.	2012	経口	体内動態(AN誘 発胃毒性に関す るキサンチンオキ シダーゼの役割)	ラット	体内動態										●	●
Li	2014	強制経口	神経毒性	ラット											●	●
Caito, S. W., Yu, Y. et al.	2014		In vitro ANの星状 細胞におけるAN が誘起した酸化ス トレスによる毒性	in vitro	メカニズム										●	●
Caito, S., Park, M. and Aschner, M.	2017		マウス星状細胞 におけるAN誘起 酸化ストレスへの 耐性	In vitro	メカニズム 種間差										●	●

アクリロニトリルの遺伝子障害性の知見の整理

試験名	結果等 (生物活性化なし/あり、用量)		文献	年	IARC (1999)	EU-RAR (2004)	化審法評価書	H15環境省指針値	Pubmed文献検索 2002-2018	レビュー要否
ネズミチフス菌を用いた細菌変異原性試験	ネズミチフス菌 strains TA 1535, TA 1978 and TA 1538. (1プレートにつき5~20μl) (57~8,500ppm)	in vitro	Milvy and Wolff (1977)	1977	-	●	-	●		
ネズミチフス菌を用いた細菌変異原性試験	ネズミチフス菌 strain TA 102 4μg/プレート~5,000μg/プレートの用量を使用し、毒性は500μg/プレート以上で観察された。 -/-	in vitro	Jung (1986)	1986	-	●	-	-		
単純化された変動試験	大腸菌 単純化された変動試験。 Vinettet et al. 1977の論文で引用。	in vitro	Green (1976)	1976	-	●	-	-		
前進突然変異試験	イースト菌で突然変異の誘発を認めた	in vitro	Rizzi (1984)	1984	-	●	-	●		
異数性	キイロショウジョウバエおよびマウス脳の微小管調整物、潜在的な異数性効果 +	in vitro	Sehgal (1990)	1990	-	●	-	-		
不定期DNA合成試験	ヒーラ細胞 -	in vitro	Martin and Campbell (1985)	1985	-	●	-	-		
不定期DNA合成試験	処理後のヒドロキシウレアの存在下 +	in vitro	Glauert (1985)	1985	-	●	-	-		
DNA修復アッセイ	ヒト乳房上皮細胞 (HMEC) DNA修復アッセイ CEO: 細胞障害性、陽性のUSD応答を生じ、遺伝毒性の可能性を示した。アクリロニトリル: 陰性	in vitro	Eldridge (1992)	1992	-	●	-	-		
眼色復帰突然変異試験	結果は限定的	in vivo	Benesch and Shram (1969)	1969	-	●	-	-		
有糸分裂組換えおよび体細胞突然変異 (SRM) アッセイ	ショウジョウバエ ウイングスポット試験において弱い突然変異誘発物質 (わずかに陽性)	in vivo	Wurgler (1985)	1985	-	●	-	-		
不定期DNA合成試験	単回経口投与75mg/kg、または5日間、60mg/kgの経口投与でアクリロニトリルに暴露されたラットの精母細胞 UDS: -	in vivo	Hurt (1987)	1987	-	●	-	-		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌を用いるエームス試験でアクリロニトリルの変異原性を陰性	in vitro	Litton Bionetics (1975)	1975	-	-	-	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌を用いるエームス試験でアクリロニトリルの変異原性を陰性	in vitro	Stanford Research Institute, 1976	1976	-	-	-	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌を用いるエームス試験でアクリロニトリルの変異原性を陰性	in vitro	Florin (1980)	1980	-	-	-	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌を用いるエームス試験でアクリロニトリルの変異原性を陰性	in vitro	Haskel Laboratory (1975)	1975	-	-	-	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌を用いるエームス試験でアクリロニトリルの変異原性を陰性	in vitro	Ivanov (1981)	1981	-	-	-	●		
DNA一本鎖切断	培養中のCHO細胞: DNA一本鎖切断. 陰性 曝露レベルおよび時間の詳細なし	in vitro	Lakhanisky and Hendricks (1985)	1985	-	●	-	-		
前進突然変異	SAF, ネズミチフス菌 TM677, 前進突然変異 + - 500	in vitro	Liber (1985)	1985	●	●	●	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530, TA1535, TA1950, TA100, TA98, TA1978 -/+	in vitro	de Meester, et al., 1978	1978	●	●	●	●		
逆突然変異	SA3, ネズミチフス菌 TA1530, reverse mutation - + 0.2%	in vitro	de Meester, et al., 1979	1979	●	-	-	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 -/+	in vitro	Lijinsky and Andrews, (1980)	1980	●	●	●	●		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535, TA97, TA98, TA100 -/+	in vitro	Zeiger and Haworth, 1985	1985	●	●	●	-		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 -/-	in vitro	Rexroat and Probst, 1985	1985	●	●	●	-		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA97, TA102, TA98, TA100	in vitro	Matsushima et al., 1985	1985	●	●	●	-		
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1530, TA1535, TA98, TA1538 -/+ * 1	in vitro	Černá et al., 1981	1981	●	-	●	●		
染色体異常試験	末梢血リンパ球 -/+ * 1	in vitro	Černá et al., 1981	1981	●	-	●	●		
復帰突然変異試験	SA2, ネズミチフス菌 TA102, - - 1600	in vitro	Baker & Bonin (1985)	1985	●	●	-	-		
復帰突然変異試験	酵母菌 D7-144, XV185-14C, RM52 +/+	in vitro	Mehta and von Borstel, 1985	1985	●	●	●	-		
復帰突然変異試験	SA3, ネズミチフス菌 TA1530, NT + 372	in vitro	Duverger-Van Bogaert et al. (1981)	1981	●	-	-	●		
復帰突然変異試験	SA3, ネズミチフス菌 TA1530, 復帰突然変異試験 NT + 372	in vitro	Duverger-Van Bogaert et al. (1982a,b)	1982	●	-	-	-		
復帰突然変異試験	SA3, ネズミチフス菌 TA1530, 復帰突然変異試験 NT + 371	in vitro	Duverger-Van Bogaert et al. (1982b)	1982	●	-	-	-		
復帰突然変異試験	SA5, ネズミチフス菌 TA1535, 復帰突然変異試験 - + 0.05	in vitro	Zhurkov et al. (1983)	1983	●	-	-	●		
復帰突然変異試験	大腸菌 WP2, WP2uvrA, WP2uvrApoIA, WP2lexA +/-	in vitro	Venitt, et al., 1977	1977	●	●	●	●		
復帰突然変異試験	酵母菌 D7 +/-	in vitro	Arni, 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子変換	SCG, Saccharomyces cerevisiae JD1, 遺伝子変換 - + 250	in vitro	Brooks et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
遺伝子変換	SCG, Saccharomyces cerevisiae PV-2およびPV-3, 遺伝子変換 - 800	in vitro	Inge-Vechtomov et al. (1985)	1985	●	●	-	-		

アクリロニトリルの遺伝子障害性の知見の整理

試験名	結果等(生物活性なし/あり、用量)		文献	年	IARC (1999)	EU-RAR (2004)	化審法評価書	H15環境省指針値	Pubmed文献検索 2002-2018	レビュー要否
遺伝子変換	SCG, Saccharomyces cerevisiae D7、遺伝子変換 +/- 20	in vitro	Parry & Eckardt (1985a)	1985	●	●	●	-		
異数性	SCN, Saccharomyces cerevisiae D61-M、異数性 - NT 792	in vitro	Zimmermann et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
遺伝子変換	SCH, Saccharomyces cerevisiae RS112、有糸分裂によるホモ接合 組換えまたは遺伝子変換 ++ 645	in vitro	Carls & Schiestl (1994)	1994	●	-	-	●		
交雑	ANG, Aspergillus nidulans、交雑 + NT 806	in vitro	Carere et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
前進突然変異	SCF, Saccharomyces cerevisiae D5、前進突然変異 + NT 30	in vitro	Ferguson (1985)	1985	●	●	-	-		
前進突然変異	SZF, シゾサッカロミセスボンベ、前進突然変異 - - 250	in vitro	Loprieno et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
異数性	SCN, Saccharomyces cerevisiae D61-M、異数性 - NT 2290	in vitro	Whittaker et al. (1990)	1990	●	●	-	-		
突然変異	TSM, Tradescantia種、突然変異(+) NT 0.5	in vitro	Schairer et al. (1982)	1982	●	-	-	-		
眼色復帰突然変異試験	DMG、キイロショウジョウバエ、遺伝的交雑または組換え - 265飼料	in vitro	Vogel (1985)	1985	●	●	-	●		
眼色復帰突然変異試験	DMG、キイロショウジョウバエ、遺伝子交雑または組換え - 805 inh	in vitro	Wuergler et al. (1985)	1985	●	Refのみ	-	-		
眼色復帰突然変異試験	DMM、体細胞突然変異(および組換え)(+) 80 inh	in vitro								
眼色復帰突然変異試験	シロショウジョウバエ 幼虫に被験物質を添加 1-8 mM +	in vitro	Fujikawa et al., 1985	1985	●	●	●	●		
眼色復帰突然変異試験	DMN、キイロショウジョウバエ、異数性は+ 2.7 ppmでのINH	in vitro	Osgood et al. (1991)	1991	●	●	-	●		
眼色復帰突然変異試験	DMX、キイロショウジョウバエ、伴性劣性致死突然変異 - 3500 ppmの注射	in vitro	Foureman et al. (1994)	1994	●	-	-	-		
DNA鎖切断	DIA、DNA鎖切断/アルカリ不安定部位、シリアンハムスター胚細胞 in vitroで + NT 200	in vitro	Parent & Casto (1979)	1979	●	●	-	●		
細胞形質転換	TFS、細胞形質転換、シリアンハムスター胚細胞、フォーカスアッセイ + NT 50	in vitro	Parent & Casto (1979)	1979	●	●	-	●		
細胞形質転換	T7S、細胞形質転換、SA7/シリアンハムスター胚細胞 + NT 100	in vitro	Parent & Casto (1979)	1979	●	●	-	●		
DNA鎖切断	DIA、DNA鎖切断/アルカリ不安定部位、フィッシャー344ラット初代 in vitroでの肝細胞 + NT 66	in vitro	Bradley (1985)	1985	●	●	-	-		
DNA損傷試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞 +/+	in vitro	Douglas et al., 1985	1985	●	●	●	-		
小核試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞 +/+	in vitro	Douglas et al., 1985	1985	●	●	●	-		
不定期DNA合成	URP、不定期DNA合成、オスのフィッシャー344ラット初代 in vitroでの肝細胞 - NT 530	in vitro	Probst & Hill (1985)	1985	●	●	-	-		
不定期DNA合成試験	ラット肝初代培養細胞 - / 実施せず	in vitro	Williams et al., 1985	1985	●	●	●	●		
不定期DNA合成試験	ラット肝初代培養細胞 - / 実施せず	in vitro	Butterworth et al., 1992	1992	●	●	●	-		
不定期DNA合成試験	ヒト乳房上皮細胞 - / 実施せず	in vitro	Butterworth et al., 1992	1992	●	●	●	-		
不定期DNA合成試験	F344雄ラット・肝臓 5日間、経口投与 単回、経口投与 60 mg/kg/day - 75 mg/kg -	in vitro	Butterworth et al., 1992	1992	●	●	●	-		
不定期DNA合成試験	F344雄ラット・精母細胞 5日間、経口投与 単回、経口投与 60 mg/kg/day - 75 mg/kg -	in vitro	Butterworth et al., 1992	1992	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞 (TFT抵抗性) + / +	in vitro	Lee and Webber, 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞 (TFT抵抗性) + / +	in vitro	Rudd, 1983	1983	●	-	●	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞 (TFT抵抗性) + / +	in vitro	Amacher and Turner, 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	GST、遺伝子突然変異、マウスリンパ腫L5178Y細胞、インビトロでのtk遺伝子座 + NT 20	in vitro	Mylr et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞 (TFT抵抗性) - / wk +	in vitro	Oberly et al., 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞 (TFT抵抗性) no conclusion / no conclusion	in vitro	Styles and Clay, 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ L5178Y TK +/- 細胞(ウアバイン抵抗性) - / no conclusion	in vitro	Styles and Clay, 1985	1985	●	●	●	-		
遺伝子突然変異	G51、遺伝子突然変異、マウスリンパ腫L5178Y細胞、インビトロでのhprt遺伝子座 (+) (+) 200 G51、遺伝子突然変異、マウスリンパ腫L5178Y細胞、Na + / K + ATPアーゼ インビトロでの遺伝子座 - - 200	in vitro	Garner & Campbell (1985)	1985	●	●	-	-		

アクリロニトリルの遺伝子障害性の知見の整理

試験名	結果等 (生物活性化なし/あり、用量)		文献	年	IARC (1999)	EU-RAR (2004)	化審法評価書	H15環境省指針値	Pubmed文献検索 2002-2018	レビュー要否
遺伝子突然変異	GML、遺伝子変異、マウスリンパ腫P388F細胞、in vitro tk遺伝子座 + + 161	in vitro	Anderson & Cross (1985)	1985	●	●	-	-		
遺伝子突然変異試験	マウス繊維芽細胞 Balb/c-3T3 (ウアバイン抵抗性) ND / +	in vitro	Matthews et al., 1985	1985	●	●	●	-		
細胞形質転換試験	マウス繊維芽細胞 Balb/c-3T3 +	in vitro	Matthews et al., 1985	1985	●	●	●	-		
姉妹染色分体交換	SIC、姉妹染色分体交換、チャイニーズハムスター卵巣CHO細胞 in vitro で + + 5.3	in vitro	Ved Brat & Williams (1982)	1982	●	-	-	●		
染色体異常試験	in vitro	in vitro	Gulati et al., 1985	1985	●	-	●	-		
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	+ + 5.3	in vitro	Gulati et al., 1985	1985	●	-	●	-		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 + / +	in vitro	Natarajan et al., 1985	1985	●	●	●	-		
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞 + / +	in vitro	Natarajan et al., 1985	1985	●	●	●	-		
姉妹染色分体交換	SIR、姉妹染色分体交換、ラット肝臓RL4細胞 in vitro - NT 5.0	in vitro	Priston & Dean (1985)	1985	●	●	-	-		
染色体異常試験	CIC、染色体異常、チャイニーズハムスターDon-6細胞in vitro (+) NT 5.3	in vitro	Sasaki et al. (1980)	1980	●	-	-	-		
染色体異常試験	CIC、染色体異常、チャイニーズハムスター肺CHL細胞 in vitro + NT 18	in vitro	Ishidate et al. (1981)	1981	●	-	●	-		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽 (CH1-L) 細胞 + / 実施せず	in vitro	Danford, 1985	1985	●	●	●	-		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞 + / 実施せず	in vitro	Ishidate & Sofuni (1985)	1985	●	-	●	-		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肝臓由来線維芽 (CH1-L) 細胞 - / 実施せず	in vitro	Parry, 1985	1985	●	●	●	-		
細胞形質転換	TCM、細胞形質転換、C3H10T1 / 2マウス細胞 - (+) 16	in vitro	Lawrence & McGregor	1985	●	●	-	-		
細胞形質転換試験	マウス繊維芽細胞 C3H/10T1/2, NIH/3T3 +	in vitro	Banerjee, and Segal, 1986	1986	●	●	●	●		
細胞形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞 +	in vitro	Barrett and Lamb, 1985	1985	●	●	●	-		
細胞形質転換	TCS、細胞形質転換、シリアンハムスター胚細胞、クロンアッセイ+ NT 2	Cell transformation	Sanner & Rivedal (1985)	1985	●	●	-	-		
DNA鎖切断	DIH、DNA鎖切断、アルカリ不安定部位、ヒト気管支上皮細胞 in vitro	in vitro	Chang et al. (1990)	1990	●	-	●	-		
姉妹染色分体交換	SIH、姉妹染色分体交換、インビトロでのヒト気管支上皮細胞+ NT 150	in vitro	Chang et al. (1990)	1990	●	-	●	-		
遺伝子突然変異	GIH、遺伝子突然変異、ヒトリンパ芽球様AHH-1細胞 hprt遺伝子座 in vitro + NT 25	in vitro	Crespi et al. (1985)	1985	●	●	-	-		
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球TK6 (TFT抵抗性) - / +	in vitro	Recio and Skopek, 1988	1988	●	●	●	-		
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	ヒトリンパ球細胞 - / +	in vitro	Perooco, et al., 1982	1982	●	●	●	-		
姉妹染色分体交換 (SCE) 試験	ヒトリンパ球細胞 - / -	in vitro	Obe et al., 1985	1985	●	●	●	-		
復帰突然変異試験	BFA、Sprague-Dawleyラット、ネズミチフス菌TA100から胆汁、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、復帰突然変異試験 - 45 iv x 1	in vitro	Connor et al. (1979)	1979	●	-	-	-		
復帰突然変異試験	BFA、NMRIマウスまたはWistarラットの尿、ネズミチフス菌TA1530、復帰突然変異試験 (+) 30 ip x 1	in vitro	Lambotte-Vandepaer et al.	1980	●	●	-	●		
姉妹染色分体交換	SVA、姉妹染色分体交換、C57BL / 6マウス骨髓細胞 in vivo (+) 45 ip x 1	in vivo	Sharief et al. (1986)	1986	●	●	-	-		
染色体異常試験	NMRI 雄マウス・骨髓 単回、腹腔内投与 20、30 mg/kg -	in vivo	Leonard et al., 1981	1981	●	●	●	●		
小核試験	NMRI 雄マウス・骨髓 単回、腹腔内投与 20、30 mg/kg -	in vivo	Leonard et al., 1981	1981	●	●	●	●		
優性致死試験	NMRIマウス 単回腹腔内投与(雄) 30 mg/kg -	in vivo	Leonard et al., 1981	1981	●	●	●	●		
染色体異常試験	Albino Swiss 雄 マウス・骨髓 4、15、30日間、経口投与 4、14、21 mg/kg/day -	in vivo	Rabello-gay and Ahmed, 1980	1980	●	-	●	●		
染色体異常試験	Albino Swiss 雄 マウス・骨髓 4、15、30日間、腹腔内投与 10、15、20 mg/kg/day -	in vivo	Rabello-gay and Ahmed, 1980	1980	●	-	●	●		
染色体異常試験	SD雄ラット・骨髓 16日間、経口投与 40 mg/kg/day -	in vivo	Rabello-gay and Ahmed, 1980	1980	●	-	●	●		
優性致死試験	F344ラット 5日間強制経口投与(雄) 60 mg/kg -	in vivo	Working et al., 1987	1987	●	●	●	●		
細胞間コミュニケーションの障害	ICR、細胞間コミュニケーションの障害、チャイニーズハムスターの肺 in vitroでのV79細胞 (+) NT 50	in vitro	Elmore et al. (1985)	1985	●	Refのみ	-	-		
不定期DNA合成試験	F344 雄ラット・肝臓、脳 単回、経口投与 50 mg/kg + (肝) - (脳)	in vivo	Hogy and Guengerich, 1986	1986	●	●	●	-		
不定期DNA合成試験	SD雄ラット・肺 単回、強制経口投与 46.5 mg/kg +	in vivo	Ahmed et al., 1992a	1992	●	●	●	●		

アクリロニトリルの遺伝子障害性の知見の整理

試験名	結果等 (生物活性化なし/あり、用量)		文献	年	IARC (1999)	EU-RAR (2004)	化審法評価書	H15環境省指針値	Pubmed文献検索 2002-2018	レビュー要否
不定期DNA合成試験	SD雄ラット・精巢 単回、強制経口投与 46.5 mg/kg +	in vivo	Ahmed et al., 1992b	1992	-	-	●	-		
不定期DNA合成試験	SD雄ラット P450阻害剤SKF525-Aの存在下および非存在下 (アクリロニトリルのCEOへの酸化を遅らせる物質) 23または46mg / kgに経口暴露 SKF処理動物は、SKF525-A未処置動物に対して、UDSが35%減少 →CEOの役割を示唆	in vivo	Ahmed et al., 1994	1994	-	●	-			
不定期DNA合成試験	SD雄ラット・胃 単回、経口投与 4.6、23、46 mg/kg +	in vivo	Ahmed et al., 1996b	1996	-	-	●	-		
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)	ラット・肝臓、 脳 単回腹腔内投与 ND +(肝) -(脳)	in vivo	Hachiya et al., 1984	1984	-	●	●	-		
トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験	Mutaマウス 28日間飲水投与 49日目に骨髄、脳、肺、脾臓、リンパ球、精巣生殖細胞を採取 505、1620、2350 mg/kg -	in vivo	Lambert et al. 2005	2005	-	-	●	-		済
体細胞突然変異、異数体生成	Drosophila (ショウジョウバエ)については、遺伝子交差または組換えは陰性であったが、体細胞突然変異、異数体の生成について陽性であった。	in vivo	Wuegler 1985	1985	-	-	-	●		
<b>ヒトの知見</b>										
リンパ球の染色体異常	ドイツのBASFの工場で、アクリロニトリルに暴露している作業員(18人)のリンパ球で染色体異常試験では陰性の結果が得られた。	in vivo	Thiess and Fleig (1978)	1978	●	●	●	●		
血液の染色体異常	ポルトガルのアクリル繊維工場でアクリロニトリルに暴露している作業員(保守作業員10人・重作業員14人)の血液を用いた染色体異常試験では陽性(保守作業員)の結果が得られた。	in vivo	Borba, 1996	1996	●	●	●	●		
血液の姉妹染色体交換、付加体	同じ試験で、姉妹染色体交換は陰性(保守作業員・重作業員)と報告されている。また、同じ研究グループが、血液サンプルで付加体の形成を調べた結果、アクリロニトリルのヘモグロビン付加体は喫煙者で有意に増加していた。	in vivo	Tavares et al., 1996	1996	●	-	●	-		
精子のDNA鎖切断、性染色体の異数性	アクリロニトリル製造工場で平均2.8年作業した30名(25~30歳、作業場所の平均濃度は0.37ppm(0.8 mg/m <sup>3</sup> ))の精子を調べたところ、精子濃度と精子数の低値、精子細胞におけるDNA鎖切断及び性染色体の異数性の高値が認められた。	in vivo	Xu, 2003	2003	-	-	●	-	●	済
<b>遺伝子障害性の知見(おもにCEOに関する)</b>										
CEOのDNA付加	CEOは、ウシの胸腺DNAおよびラットのマイクロソームタンパク質に不可逆的に結合し、放射能の結合は、 <sup>14</sup> C標識がニトリル基よりもむしろ炭素1および2にあるときより大きい。		Guengerich et al. 1981	1981	●	●	-	●		
CEOのDNA付加	CEOを試験管内で仔牛胸腺DNAと反応させて数種類のDNA付加物が生成することを証明した。		Solomon and Segal (1989)	1989	-	Refのみ	-	●		
CEOのDNA付加	CEOとデオキシチミジンの単一の反応生成物を同定し、CEOを試験管内で仔牛胸腺DNAと反応させて同じ反応生成物を検出した。		Yates et al.(1993)	1993	-	-	-	●		
CEOのDNA付加	より最近のin vitro研究は、CEOとヌクレオチドおよびDNAとの反応の最初のシアノヒドロキシル付加生成物が不安定であることを示した。		Yates et al.(1994)	1994	-	●	-	-		
DNA一本鎖の断裂	人とラット肝細胞の一次培養系にアクリロニトリル(1.0-5.6 mM)を作用させ、DNA single-strandの断裂が用量依存的に起こることを報告した。		Robbiano et al.(1994)	1994	-	-	-	●		
CEOによる点突然変異	ヒトTK6リンパ芽球にCEOを作用させて生成するhprt mutantsのDNAを分子解析し、点突然変異の位置を明らかにした。		Recio et al.(1990)	1990	-	Refに199	-	●		
CEOがDNAと主に作用。GSH抱合を経由したCEOの解毒作用	変異原性(mutagenicity)、遺伝子障害性(genotoxicity)に関する試験結果(アクリロニトリルは代謝活性されて遺伝子障害性を示すという種々の観察例)から、アクリロニトリルが直接DNAと作用することはほとんどなく、DNAと作用するのはCEOであると推察している。また、in vivo系では遺伝子障害性が認められていないのはGSH抱合を経由したCEOの効果的な解毒作用によって説明できるかも知れないとしている。	レビュー	Woutersen et al. (1998)	1998	-	-	-	●		



アクリロニトリルの遺伝子障害性の知見の整理

試験名	結果等（生物活性化なし/あり、用量）	文献	年	IARC (1999)	EU-RAR (2004)	化審法評価書	H15環境省指針値	PubMed文献検索 2002-2018	レビュー要否
DNAへの直接作用よりも酸化ストレスを支持する。	また、Whysner et al. (1998)は、①in vitro 系でCEOに曝露された単離DNAにおいて塩基対に影響を及ぼすアダクトが形成されたこと、②アクリロニトリルに曝露されたラットの肝のDNA(ラットでは標的臓器ではない)には低レベルの7-(2-oxoethyl)guanine 及び塩基対に干渉するとは考えられないアダクトが含まれていたこと、③アクリロニトリルに曝露されたラットの脳DNAにはアダクトが検出されないため、脳の腫瘍はアクリロニトリルとDNAの反応以外の機構によって発生していることが示唆されること、④genotoxicity assays では発がん性機構は明確に示されていないこと、⑤ネズミチフス菌 HisG46 base substitution tester strains のreverse mutagenesis が陽性であったのはCEOが貢献していること、⑥その他のin vitro の遺伝子障害性試験では代謝活性化の一貫した影響 (consistent effect)無しでは結果は明確でなかったこと、⑦いくつかの遺伝子障害性陽性のデータは人工物、または、非DNA反応性機構によるものと思われること、⑧in vivo の小核試験、染色体異常、不定期DNA synthesis ではアクリロニトリルは陰性であったこと、⑨ラットの脳においてアクリロニトリル-DNA アダクトが形成されないことは後成的機構 (epigenetic mechanism) の働きであることが示唆されることなどと推察している。	レビュー Whysner, 1998	1998	●	●	Refのみ	-		
ラットの尿中代謝物の解析	Fennell et al.(1990)はアクリロニトリルの尿中代謝物を分析し、ラットではその約60%、マウスではその約80%が、発がん性に関連するエポキシドであるCEO 経由の代謝物であることを明らかにした。	Fennell et al. (1990)	1990	-	●	-	●		
代謝経路	ラット、静脈内、腹腔内 (0.6,3および15mg / kg体重の両方) および吸入 (4,20および100ppm [9,43および217mg / m <sup>3</sup> ] 6時間)、主代謝産物が0-24h尿中で測定された。代謝産物の総回収量は用量に関連したが、代謝産物のパターンは投与経路に依存した。静脈内または腹腔内投与後に尿中に現れるメルカプト酸の量が増加したが、吸入曝露後の主代謝産物はチオシアネートであった。	in vivo Tardif, 1987	1987	●	●	-	-		
<b>文献検索の結果</b>									
染色体異常試験	曝露した労働者の染色体異常	in vivo Beskid, et al 2006	2006					●	●
AN曝露後の血中の遺伝子、タンパク発現	AN曝露後の労働者の血中の遺伝子、タンパク発現	Diodovich, et al. 2005	2005					●	●
小核試験	日英外、曝露労働者のヒト粘膜細胞の遺伝子障害性、頰側粘膜細胞の小核試験と末梢血中リンパ球小核試験	Fan et al. 2006	2006					●	●
コメット試験	in vivo コメット試験	in vivo Nakagawa, Y., Toyozumi, T., Sui, H., Ohta, R., Kumagai, F., Usumi, K., Saito, Y. and Yamakage, K.	2015					●	済
DNA障害性	ラット、DNA結合、酸化的DNA障害性、メカニズム	in vivo Williams, G. M., Kobets, T., Duan, J. D. and Iatropoulos, M. J.	2017					●	済

#### 【別添資料 4】 アクリロニトリルに関する文献検索について

検索日：2018年7月27日

検索期間：2002/1/1～2018/7/27

現行指針値評価書（2003年）が取りまとめられた後に出版された知見を抽出した。

検索式：

"acrylonitrile"[MESH]

ヒット数： 502件

このうち、除外した文献の条件は下記である。

- ・バイオモニタリングの知見
- ・アクリロニトリルを材料とする素材に関する健康影響・曝露に関係のない知見

確認結果：

すでにレビュー済のものも含め、55件の知見を要レビューまたは本文を確認するものとして識別した。このうち、これまでにレビュー済の文献は10件であった。このうち、これまでにレビュー済の文献は10件であった。レビューを要すると判断した文献について、収集し、内容を確認した。

文献検索で収集した知見を確認し、リスク評価の上で重要と思われるものについて【表 アクリロニトリルの2002年以降の有害性知見 整理表】に整理した。また、個別の文献についても文献レビューシートを作成し、概要を整理した。

表 アクリロニトリルの 2002 年以降の有害性知見 整理表

非発がん影響

ヒトの知見

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	概要	曝露濃度 期間	影響	2019 年度の評価としてのコ メント
神経行動影響	<u>33 ) Lu Rougzhu 2005a</u>	発症率 中国のアクリル繊維労働者 81 人のモノマー作業員（男 性 68 人、女性 13 人） 94 人線維作業員（男性 67 人、女性 27 人） 非曝露作業員（対照群）174 人（男性 130 人、女性 44 人）	幾何平均曝露濃度は、 モノマー作業員で 0.11 ppm (0.00-1.70 ppm)、 繊維作業員は 0.91 ppm (0.00-8.34 ppm)	気分、注意および反応速度の神 経行動試験、記憶、および運動 安定性、における小さな欠陥に 対する神経行動影響に統計的有 意差あり LOAEL : モノマー作業員の平均曝露レベ ル 0.11 ppm および繊維作業員 の平均曝露レベル 0.91 ppm	IRIS ドラフトにキー文献と して採用されている RfC0.9 µg/m <sup>3</sup> が算出された Limitation:モノマー作業員 (0.11 ppm) のほうが線維作 業員 (0.91 ppm) より大きな 影響が出ており、共曝露物質 の存在が疑われる。喫煙の交 絡因子を調整していない。
生殖毒性	<u>30) Xu ら 2003</u>	アクリロニトリルに曝露し た労働者 30 人。（おそらく 中国） アクリロニトリルによって 誘発された人間の精子細胞 の DNA 鎖の切断と、性染色 体の異数性を調べた。	曝露濃度：オペレーション 作業場の濃度 0.8 ± 0.25 mg/m <sup>3</sup> 曝露期間：2.8 年間	・精子への影響（精子濃度、精 子数の低値、精子細胞の DNA 鎖切断、性染色体の異数性の高 値 ・対照群に対する有意差あり。 共曝露物質は不明。 非喫煙者で、飲酒が常習化して いない。	精子影響の曝露濃度が低いた め、重要である。 Limitation:曝露濃度の測定 方法が不明。被験者の情報や、 試験結果はしっかりしてい る。定性的には精子や DNA へ の影響があるという証拠にな ると考えられるが、定量評価 に使用できるかは不明。被験 者の数が少ない。

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	概要	曝露濃度 期間	影響	2019 年度の評価としてのコメント
血液への影響	25 ) <u>Caciari</u> 2014	・リンパ球の減少と関連した好中球の増加	不明 ( TLVs; TLV-TWA for acrylonitrile <2 ppm, for the year 2011)	・赤血球、ヘモグロビン、白血球の総数に統計的に有意差なし。 ・リンパ球の減少と関連した好中球の増加 (両方とも統計的に有意) あり。	曝露濃度が不明かつ、影響も重大でない。定量評価には不適切と考えられる。

#### 動物の知見

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間・頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	2019 年度の評価としてのコメント
神経行動影響	16 ) Lu <u>Rougzhu 2007</u>	雄 SD ラット	飲水 12 週間	0, 50, 200 ppm NOAEL50 ppm は 4.03 mg/kg/day と換算され、さらに、ヒト吸入濃度に換算すると、4.03 mg/kg/day×50 kg÷15 m <sup>3</sup> /day=13.4 mg/m <sup>3</sup> であった。	・投与開始前及び投与第 4、8、12 週にオープンフィールド試験、ロータロッド試験、空間水迷路試験 ・神経行動影響 LOAEL200 ppm, NOAEL50 ppm	
神経行動影響のメカニズム	17 ) Lu <u>Rougzhu 2005</u> (中国語)	雄 SD ラット	飲水 12 週間	0, 50, 200 mg/L	・ドーパミンレベルと神経行動影響の関連 ドーパミンレベルは線条体において	モノアミンメカニズムの知見

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間・頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	2019 年度の評価として のコメント
					て、50, 200 mg/L 群でそれぞれ76%、64%減少し、アクリロニトリルの神経行動学的影響は脳の神経伝達物質レベルの変化に関連する可能性が示唆された。(しかし、量依存的でない)	
脳ニューロンの 形態学的変化(神経影響のメカニ ズム)	<u>5) Li 2014</u>	雌雄 Wistar ラット	強制経口 週 5 日、13 週 間	0, 5, 10, 20 mg/kg	髄鞘障害、ニューロン核奇形、 crescents 生成核外縁におけるクロ マチン凝縮 : LOAEL20 mg/kg, NOAEL 10 mg/kg Bcl-2-陽性ニューロン及び染色レ ベル、アポトーシスニューロン数の 有意な減少。: LOAEL 5 mg/kg	アクリロニトリルがラッ トのニューロンに重大な 形態学的変化を引き起こ し、ニューロンのアポト ーシスを阻害している可 能性が示唆される
聴力	<u>20) Fechter 2003</u>	雄 Long- Evans ラッ ト	皮下投与	聴覚影響評価試験、 組織(蝸牛、脳、肝臓) グルタチオン濃度評 価試験 : 50 mg/kg 血中シアン化合物濃 度評価試験 : 20, 50, 80 mg/kg	・聴力低下及び代謝の影響 ・アクリロニトリルは代謝により グルタチオンを迅速かつ顕著に減 少させ、また、二次酸化経路を介し シアン化合物を生成すること、聴覚 への急性毒性及び騒音誘導性難聴 の増強効果があることが確認され た。	・酸化ストレスによる騒 音誘導性難聴 (NIHL) の 誘導、及び、その作用機序 を裏付ける知見が得られ た。  ・単回曝露かつ皮下投与 である。
	<u>19) Fechter</u>	雄 Long-	皮下投与	50 mg/kg	・聴力低下及びその酸化ストレス	

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間・頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	2019 年度の評価としての コメント
	<u>2004</u>	Evans ラット			の影響 ・抗酸化剤によってアクリロニトリルによる閾値上昇増強効果を妨げるが、騒音による影響に対する保護効果はないことが示された。 ・アクリロニトリルによる NIHL 促進において酸化ストレスが関与している可能性があることが示唆される。	
	22) Pouyatos 2005	ラット	皮下投与	50 mg/kg	・聴覚障害の作用機序 (酸化ストレス)	
	21) Pouyatos 2007	ラット	皮下投与	50 mg/kg	・聴覚障害の作用機序 (酸化ストレス)	
生殖毒性	<u>3) Friedman 2002</u> 3 世代生殖発生毒性試験	Sprague-Dawley ラット	飲水投与	0, 100, 500 ppm	・生殖影響見られず ・F1b 離乳後 20 週間曝露を続けた F0 雌 (約 48 週間の曝露) の腫瘍発生 (星状細胞腫及びジンバル腺腫瘍等) : 用量依存性があるようであり大部分が 500 ppm 群で発生	
	<u>24) Liu 2004</u>	マウス	腹腔内投与	0, 1.25, 2.5, 5 mg/kg 5 日間	・精原能力抑制 量反応関係あり 1C 細胞割合、アポトーシス細胞割	

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間・頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	2019 年度の評価としての コメント
					合、S 期細胞割合、G0/G1 期細胞割合、G2/M 期細胞割合 LOAEL2.5 mg/kg	
	23 ) Nemec 2008 2 世代生殖毒性試験	Sprague-Dawley ラット	吸入	0, 5, 15, 45, 90 ppm	・生殖影響みられず 一般毒性として体重減少、鼻腔組織障害がみられた。 親ラット全身毒性 NOAEL は 15 ppm	

#### In vitro の知見

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	細胞株など	曝露濃度	影響	2019 年度の評価としてのコメント
胚における酸化ストレスの誘導	26 ) Zhang 2002	・シリアンハムスター胚細胞における酸化ストレスの誘導	0, 25, 50, 75 µg/ml、 4, 24, 48 時間で SHE 胚細胞を処理した。	酸化ストレス： ROS の発生、グルタチオン枯渇、カタラーゼと活性酸素分解酵素活性は SHE 細胞において、AN 処理から 4 時間後に有意に減少した。 代謝源がない場合にアクリロニトリルはカタラーゼや活性酸素分解酵素活性に対して効果を持たないことを示し、これらの結果から、アクリロニトリルの酸化ストレス誘導は、アクリロニトリルの酸化代謝に関するキサンチンオキシダーゼ活性の増加と抗酸化物質の一時一時的減少に関係していることが示唆された。	第 7 次答申にの遺伝子障害性の項目に、引用されている zhang ら (2000,2001) のチームの続報。キサンチンオキシダーゼ活性の増加と抗酸化物質の減少の影響。 ⇒酸化ストレスの代謝におけるメカニズムの研究。 代謝あるいは発がんの酸化ストレスのメカニズムに移動する。

発がん影響

ヒトの知見

エンドポイント/ 標的臓器	著者、年	概要	曝露濃度	影響	評価コメント
肺がん	<a href="#">27) Scelo ら (2004)</a>	・肺がんのリスク増加がアクリロニトリルを原因とするか判定できず。		量反応関係判定できず	2017 年度に評価済
	<a href="#">29) Sponsiello-Wang ら (2006)</a>	・メタ解析、有力な証拠なし。		有力な証拠なし	2017 年度に評価済
	<a href="#">28) Zimmerman ら (2015)</a>	・再評価の結果、Marsh ら (1999) のコホート研究は曝露-反応関係の証拠としてはやや弱くなった。		弱い証拠	2017 年度に評価済
遺伝子障害性	34) Ding 2003	・アクリロニトリルに曝露した中国の石油化学会社の化学部門の労働者の末梢血核細胞におけるミトコンドリア DNA 損傷。 ・曝露群 47 人、対照群 47 人	幾何平均濃度 0.25 mg / m <sup>3</sup> (0.11 ppm) (平均 0.36 mg / m <sup>3</sup> [0.17 ppm]、範囲 0-3.70 mg / m <sup>3</sup> ) 平均 17.3±3.8 年。	統計学的有意な対象群との差 対照と比較して末梢血ミトコンドリア DNA の欠失を有する労働者の罹患率の増加に対する LOAEL として、職場の平均 AN 空気濃度、0.11 ppm	IRIS ドラフトに採用 老化に関連する影響
	<a href="#">30) Xu ら 2003</a>	アクリロニトリルに曝露した労働者 30 人。(おそらく中国) アクリロニトリルによって誘発された人間の精子細胞の DNA 鎖の切断と、性染色体の異数性を調べた。	曝露濃度:オペレーション作業場の濃度 0.8 ± 0.25 mg/m <sup>3</sup> 曝露期間: 2.8 年間	・精子への影響(精子濃度、精子数の低値、精子細胞の DNA 鎖切断、性染色体の異数性の高値) 対照群に対する有意差あり。 共曝露物質は不明。 非喫煙者で、飲酒が常習化していない。	2017 年度に評価済



動物の知見

エンドポイント /標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間、頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	評価コメント
脳腫瘍 乳腺 ジンバル腺 前胃 小腸	<u>1) Johannsen 2002a</u>	ラット	飲水投与、 経口挿管 投与	挿管 : 0.1, 10 mg/kg/day 飲水 : 1, 100 ppm (摂 取量として雄 0.09, 8.0 mg/kg/day、雌 0.15, 10.7 mg/kg/day)	脳/脊髄、ジンバル腺、前胃、小腸、乳腺(雌)の 原発性腫瘍及び原発性悪性腫瘍 前胃過形成で量反応関係がみられた ・挿管投与と飲水投与ではアクリロニトリルに よる腫瘍、非腫瘍に関する影響を受ける器官は類 似しているが、影響の発生率や重度は曝露方法と 曝露期間によることが示された。	
脳腫瘍 乳腺 ジンバル腺	<u>2) Johannsen 2002b</u>	ラット	飲水投与	1, 3, 10, 30, 100 ppm (摂取量として雄 0.1, 0.3, 0.8, 2.5, 8.4 mg/kg/day、雌 0.1, 0.4, 1.3, 3.7, 10.9 mg/kg/day)	脳/脊髄の星状細胞腫、ジンバル腺腺腫/がん、前 胃扁平細胞乳頭腫/がん、乳腺線維腺腫、唾液腺扁 平細胞がん、舌の扁平細胞乳頭腫 量反応関係：耳、眼、頸部腫瘤罹患率、原発性腫 瘍(雌)、悪性腫瘍罹患率 脳星状細胞腫、ジンバル腺扁平細胞乳頭腫/がん 罹患率	
乳腺 ジンバル腺 前胃 小腸	<u>12) Quast 2002</u>	ラット	飲水投与	0, 35, 100, 300 ppm	・肉眼的観察によるジンバル腺、前胃、乳腺(以 上1年時点)、脳、舌、小腸(以上2年時点)の 腫瘍に量反応関係あり。 ・死亡率、体重、摂餌量、飲水量に量反応関係あ り。 ・前胃過形成/過角化、脳グリオースに量反応関 係あり。	

エンドポイント /標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間、頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	評価コメント
					<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的観察による中枢神経系、ジンバル腺、前胃、舌、小腸、乳腺の腫瘍</li> <li>・生存中発見のジンバル腺腫瘍、乳腺腫瘍</li> <li>・肉眼的観察による前胃過形成/過角化</li> <li>・組織学的検査による前胃、中枢神経系の非腫瘍性傷害</li> <li>・NOEL は毒性、発がん性いずれについても特定できなかった。</li> </ul>	
星状細胞腫及び ジンバル腺腫瘍	3) <a href="#">Friedman</a> 2002 3 世代生殖発生 毒性試験	Sprague- Dawley ラット	飲水投与	0, 100, 500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生殖影響見られず</li> <li>・F1b 離乳後 20 週間曝露を続けた F0 雌 (約 48 週間の曝露) の腫瘍発生 (星状細胞腫及びジンバル腺腫瘍等) : 用量依存性があるようであり大部分が 500 ppm 群で発生</li> </ul>	
遺伝子障害性	<a href="#">32) Lambert ら</a> 2005、 <a href="#">OECD</a> 2009	Muta マ ウス	飲水投与	505, 1620, 2350 mg/kg 28 日間	変異原性試験 陰性	2017 年度に評価 済
遺伝子障害性	<a href="#">31) Nakagawa</a> ら 2015	SD ラッ ト	強制経口 投与	15.7, 31.3, 62.5 mg/kg/day 3 回	肝細胞の in vivo コメント試験で陽性。 有意な用量依存性あり 62.5 mg/kg/day 群で対照群と有意差 (LOAEL)	2017 年度に評価 済
メカニズム 酸化ストレスの 誘導 (星状細胞	11) <a href="#">Nagasawa</a> 2003	・ラット の脳と心 臓	飲水投与	200 ppm 14 日間	酸化ストレス ・ACN により PLC アイソザイムの発現レベルが 変化した	・酸化ストレスの 誘導を介して星 状細胞腫を誘発

エンドポイント /標的臓器	著者、年	動物種	曝露経路 期間、頻度	曝露濃度	影響 (LOAEL,NOAEL)	評価コメント
腫のメカニズム)					ACN によるラットの処置は、心臓および大脳皮質における脂質過酸化を促進し、対照より上のパーセント増加は心臓よりも皮質において大きかった。ACN 処理した大脳皮質では、細胞質ゾル中の PLC-β1 および-δ1、ならびに細胞質ゾル画分および粒子画分中の PLC-γ1、ならびに溶解物の有意な増加が観察された。	するメカニズム
メカニズム 脳、血液 (白血球と脳における酸化的 DNA 損傷)	4) Pu 2009	ラット	飲水	0, 3, 30, 100, 200 ppm 0, 200 ppm +NAC (N-アセチルシステイン、抗酸化剤として)	-アクリロニトリルによる血漿中の ROS 形成効果は有意な変化が見られた。 -アクリロニトリルによる脳の GSH/GSSG 比は、30,100,200 ppm 群で有意に変化した量反応関係あり： 酸化的 DNA 損傷の用量依存的増加 (脳と血液の直接 DNA 切断は観察されなかった)。OH8dG レベルは、白血球、脳ともに有意な変化がみられた。血漿中 ROS 形成効果は有意な変化。	・この結果は、アクリロニトリル誘起星状細胞腫が、酸化的ストレスとダメージの誘導によるものであるという作用機序をさらに支持するものである。と著者らはしている

In vitro の知見

エンドポイント/標的臓器	著者、年	細胞株など	曝露濃度	影響	評価コメント
遺伝子障害性 発がんメカニ ズム 脳	26 ) Zhang 2002	・シリアンハムス ター胚細胞におけ る酸化ストレスの 誘導	0, 25, 50, 75 $\mu$ g/ml、 4, 24, 48 時間で SHE 胚細胞を 処理した。	酸化ストレス： ROS の発生、グルタチオン枯渇、カタラーゼと活性酸素分解酵 素活性は SHE 細胞において、AN 処理から 4 時間後に有意に 減少した。 代謝源がない場合にアクリロニトリルはカタラーゼや活性酸素 酵素活性に対して効果を持たないことを示した。 これらの結果から、アクリロニトリルの酸化ストレスの誘導 は、アクリロニトリルの酸化的代謝に関係するキサンチンオキ シダーゼ活性の増加と抗酸化物質の一時一時的な減少に関係 していることが示唆された。	第 7 次答申の遺 伝子障害性の項 目に、引用されて いる zhang ら (2000,2001) の チームの続報。 キサンチンオキ シダーゼ活性の 増加と抗酸化物 質の減少の影響。 ⇒酸化ストレス の代謝における メカニズムの研 究。代謝あるいは 酸化ストレスの メカニズムに移 動する。
	7) Pu 2006	・DI TNC1 ラット の星状細胞 ・アルカリコメッ トアッセイ	0-2.5 mM	発がんメカニズム 酸化ストレス アクリロニトリルは星状細胞の DNA を直接損傷しないが、酸 化的 DNA 損傷を増加させることを実証した。アクリロニトリ	

エンドポイント/標的臓器	著者、年	細胞株など	曝露濃度	影響	評価コメント
		酸化ストレスによる DNA 障害		ル曝露後の酸化的 DNA 損傷は主に P450 代謝経路を通じて生じているようだ。グルタチオンの枯渇もアクリロニトリル誘導酸化的 DNA 損傷に寄与するように思われる。	
	6 ) Watcharasit 2010	・ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞におけるアポトーシス誘導 (酸化ストレス経由)	0, 50, 100, 200, 400, 800 µg/ml	発がんメカニズム 酸化ストレス 用量依存性あり	
	9) Caito 2014	・Sprague-Dawley ラットの新生児 (day1) の星状細胞及びミクログリアの AN による炎症反応	0, 0.1, 0.5, 1 mM	発がん (脳腫瘍) のメカニズム 両方の細胞が p53 および NF-κB を上方制御する一方で、産生されるサイトカインおよびケモカインは細胞型間で異なることを示している。ミクログリアではなく星状膠細胞が ACN に応答して CYP2E1 を上方制御したが、これは星状膠細胞がミクログリアよりも多くの ACN を蓄積しているためと考えられる。	
	8) Caito 2017	・C57BL/6J マウスの新生児 (day1) の初代ミクログリアと星状細胞は ACN に対して耐性	0, 0.1, 0.5, 0.75, 1 mM	発がん (脳腫瘍) の種差 アクリロニトリルはマウスではグリオーマを発生しない マウスの初代グリア細胞はアクリロニトリルに対して耐性を持つ。	

※青字：H28年度に評価した知見。

※人志願者実験の知見はない。

※下線を引いた知見：文献シート作成済

※網掛けの知見：骨子案に採用しなかったもの

- ・各セルに該当する動物種、エンドポイントの知見があるかどうかを記入した。ある場合は番号を入れ、以下に該当文献名を列挙した。
- ・曝露濃度は必要があると判断されれば記入した。

この表はエンドポイントの重要度を判断するため、及び、ヒトと動物に共通するかどうかの判断のために使用した。

- 1) Johannsen, F. R., Levinskas, G. J. (2002) Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats, *Toxicology letters*, 132, 197-219.
- 2) Johannsen, F. R., Levinskas, G. J. (2002) Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of lifetime oral acrylonitrile exposure to Fischer 344 rats, *Toxicology letters*, 132, 221-47.
- 3) Friedman, M. A., Beliles, R. P. (2002) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water, *Toxicology letters*, 132, 249-61.
- 4) Pu, X., Kamendulis, L. M., Klaunig, J. E. (2009) Acrylonitrile-induced oxidative stress and oxidative DNA damage in male Sprague-Dawley rats, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 111, 64-71.
- 5) Li, C. Z., Tse, L. A., Zhou, Y. L., Fan, W., Li, M., Yu, I. T., Jin, T. Y. (2014) Effects of acrylonitrile on the pathological morphology and apoptosis of neurons in rats, *Genetics and molecular research : GMR*, 13, 5795-802.
- 6) Watcharasit, P., Suntararuks, S., Visitnonthachai, D., Thiantanawat, A., Satayavivad, J. (2010) Acrylonitrile induced apoptosis via oxidative stress in neuroblastoma SH-SY5Y cell, *Journal of applied toxicology : JAT*, 30, 649-55.
- 7) Pu, X., Kamendulis, L. M., Klaunig, J. E. (2006) Acrylonitrile-induced oxidative DNA damage in rat astrocytes, *Environmental and molecular mutagenesis*, 47, 631-8.
- 8) Caito, S., Park, M., Aschner, M. (2017) Resistance of mouse primary microglia and astrocytes to acrylonitrile-induced oxidative stress, *Neurotoxicology*, 63, 120-125.
- 9) Caito, S. W., Yu, Y., Aschner, M. (2014) Differential inflammatory response to acrylonitrile in rat primary astrocytes and microglia, *Neurotoxicology*, 42, 1-7.
- 10) Carrera, M. P., Antolin, I., Martin, V., Sainz, R. M., Mayo, J. C., Herrera, F., Garcia-Santos, G., Rodriguez, C. (2007) Antioxidants do not prevent acrylonitrile-induced toxicity, *Toxicology letters*, 169, 236-44.
- 11) Nagasawa, K., Tanino, H., Shimohama, S., Fujimoto, S. (2003) Effects of hyperoxia and acrylonitrile on the phospholipase C isozyme protein levels in rat heart and brain, *Life sciences*, 73, 1453-62.
- 12) Quast, J. F. (2002) Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats, *Toxicology letters*, 132, 153-96.
- 13) Johannsen, F. R., Levinskas, G. J. (2002) Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Spartan Sprague-Dawley rats, *Toxicology letters*, 132, 197-219.
- 14) Johannsen, F. R., Levinskas, G. J. (2002) Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of lifetime oral acrylonitrile exposure to Fischer 344 rats, *Toxicology letters*, 132, 221-47.
- 15) Friedman, M. A., Beliles, R. P. (2002) Three-generation reproduction study of rats receiving acrylonitrile in drinking water, *Toxicology letters*, 132, 249-61.
- 16) Rongzhu, L., Suhua, W., Guangwei, X., Fangan, H., Ziqiang, C., Fusheng, J., Kacew, S. (2007) Neurobehavioral alterations in rats exposed to acrylonitrile in drinking water, *Human & experimental toxicology*, 26, 179-84.
- 17) Lu, R. Z., Chen, Z. Q., Jin, F. S. (2005) [Effects of acrylonitrile in drinking water on monoamine neurotransmitters and its metabolites in male rat brains], *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 39, 122-5.

- 18) Rongzhu, L., Suhua, W., Guangwei, X., Chunlan, R., Fangan, H., Junjie, J., Aschner, M. (2009) Zinc, copper, iron, and selenium levels in brain and liver of mice exposed to acrylonitrile, *Biological trace element research*, 130, 39-47.
- 19) Fechter, L. D., Gearhart, C., Shirwany, N. A. (2004) Acrylonitrile potentiates noise-induced hearing loss in rat, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, 5, 90-8.
- 20) Fechter, L. D., Klis, S. F., Shirwany, N. A., Moore, T. G., Rao, D. B. (2003) Acrylonitrile produces transient cochlear function loss and potentiates permanent noise-induced hearing loss, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 75, 117-23.
- 21) Pouyatos, B., Gearhart, C., Nelson-Miller, A., Fulton, S., Fechter, L. (2007) Oxidative stress pathways in the potentiation of noise-induced hearing loss by acrylonitrile, *Hearing research*, 224, 61-74.
- 22) Pouyatos, B., Gearhart, C. A., Fechter, L. D. (2005) Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats, *Toxicology and applied pharmacology*, 204, 46-56.
- 23) Nemeč, M. D., Kirkpatrick, D. T., Sherman, J., Van Miller, J. P., Pershing, M. L., Strother, D. E. (2008) Two-generation reproductive toxicity study of inhaled acrylonitrile vapors in CrI:CD (SD) rats, *International journal of toxicology*, 27, 11-29.
- 24) Liu, X., Xiao, W., Wang, Z., Lian, S. (2004) [Effect of acrylonitrile on the spermatogenesis in mice], *Wei sheng yan jiu = Journal of hygiene research*, 33, 345-7.
- 25) Caciari, T., Casale, T., Loreti, B., Schifano, M. P., Capozzella, A., Scala, B., De Sio, S., Tomei, G., Rosati, M. V., Tomei, F. (2014) Peripheral blood counts in workers exposed to synthetic fibres, *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*, 49, 146-52.
- 26) Zhang, H., Kamendulis, L. M., Klaunig, J. E. (2002) Mechanisms for the induction of oxidative stress in Syrian hamster embryo cells by acrylonitrile, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 67, 247-55.
- 27) Scelo, G., Constantinescu, V., Csiki, I., Zaridze, D., Szeszenia-Dabrowska, N., Rudnai, P., Lissowska, J., Fabianova, E., Cassidy, A., Slamova, A., Foretova, L., Janout, V., Fevotte, J., Fletcher, T., Mannetje, A., Brennan, P., Boffetta, P. (2004) Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (Europe), *Cancer causes & control : CCC*, 15, 445-52.
- 28) Zimmerman, S. D., Marsh, G. M., Youk, A. O., Talbot, E. (2015) Evaluation of potential confounding by smoking in the presence of misclassified smoking data in a cohort study of workers exposed to acrylonitrile, *Journal of occupational and environmental medicine*, 57, 146-51.
- 29) Sponsiello-Wang, Z., Sanders, E., Weitkunat, R. (2006) Occupational acrylonitrile exposure and lung cancer: a meta-analysis, *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, 24, 257-84.
- 30) Xu, D. X., Zhu, Q. X., Zheng, L. K., Wang, Q. N., Shen, H. M., Deng, L. X., Ong, C. N. (2003) Exposure to acrylonitrile induced DNA strand breakage and sex chromosome aneuploidy in human spermatozoa, *Mutation research*, 537, 93-100.
- 31) Nakagawa, Y., Toyozumi, T., Sui, H., Ohta, R., Kumagai, F., Usumi, K., Saito, Y., Yamakage, K. (2015) In vivo comet assay of acrylonitrile, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate and ethanol in rats, *Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 786-788, 104-13.
- 32) Lambert IB, Singer TM, Boucher SE, Douglas GR. Detailed review of transgenic rodent mutation assays. *Mutat Res.* 2005 Sep;590 (1-3) :1-280. Review.



- 33) Lu Rongzhu, Chen Ziqiang, Jin Fusheng, James J. Collins (2005) Neurobehavioral effects of occupational exposure to acrylonitrile in Chinese workers, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 19 (2005) 695–700
- 34) Ding, S., Ma, L. J., Fan, W., Zhu, R. J., Ying, Q., Zhou, Y. L., Jin, F. S. (2003) [Study on mitochondrial DNA damage in peripheral blood nucleate cells of the workers exposed to acrylonitrile], *Zhonghua laodong wei sheng zhi ye bing za zhi* = *Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi* = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases, 21, 99-101.

## 【別添資料 5】 アクリロニトリルの健康リスク評価（発がん性の再評価）骨子案

現行の指針値設定時の評価文書（平成 15 年（2003 年）、第 7 次答申）における発がん性に係る評価について、第 1 回ワーキングで指摘頂いた事項を確認した結果及び再評価の方向性（案）を以下に示す。

### ヒトの発がん性

現行指針値評価書の見解：疫学研究からはヒトに発がん性を示す十分な証拠があるとはいえない。

⇒第 1 回 WG での指摘事項：

第 7 次答申以降に公表された国内外の評価文書及び文献検索で得られた新たな疫学研究（コホート研究、症例対照研究、メタ解析等）の確認が必要。特に、以下の文献には留意が必要。

- ・累積曝露量と肺がんリスクとの間に曝露-反応関係がみられるとの報告（Scelo ら 2004）
- ・アクリロニトリルよりも交絡因子の喫煙が肺がんの過剰リスクに影響したとの報告（Zimmerman ら 2015）

第 7 次答申（平成 15 年（2003 年））以降の疫学研究（8 件、うち 1 件は精子細胞に対する遺伝子障害性の研究（後述））の内容を精査した結果、発がん性を示す有力な情報はないことがわかった。

Scelo ら（2004）は、中央・東ヨーロッパの 6 地域及び英国の肺がん患者 2861 人と対照群 3118 人に対する症例対照研究を実施した。喫煙調整を行ったうえで、アクリロニトリルばく露経験者のオッズ比は 2.20、（95%CI: 1.11-4.36）で肺がんリスクの増加が認められたが、曝露評価では他の物質の共存（プラスチックと織物産業での使用物質）が否定できず、アクリロニトリルの原因は判定できないとされている。

Zimmerman ら（2015）は、Marsh ら（1999）の米国のリマ工場のコホート研究について、モンテカルロシミュレーションベースの感度分析による再評価を行ったものである。その結果、アクリロニトリル曝露に関連する肺がん死亡の平均相対リスクは減少し、Marsh ら（1999）のコホート研究は曝露-反応関係の証拠としてはやや弱くなったとされた。ただし、本文献の結果は、喫煙の調整を見直してはいるが、あくまで計算上での再評価であり、対象者への再調査による疫学研究ではなかった。

Sponsiello-Wang ら（2006）は、肺がんとアクリロニトリルへの職業曝露についての現在入手可能な既出研究をまとめ、メタ解析を行った。健康労働者効果を調整した結果、アクリロニトリルが寄与する肺がんのリスクの上昇（25%）が示された。しかし、筆者らは喫煙の交絡の寄与によるリスクの上昇である可能性が除外できていないとしており、発がん性を示す有力な証拠とはならなかった。

その他の 4 編の疫学研究では、いずれも有意な影響は認められていない。

以上のことから、ヒトの発がん性の評価に関して、第 7 次答申の評価結果に変更はないものとする。

### 実験動物の発がん性についての評価

現行指針値評価書の見解：げっ歯類への発がん性は認められている。

⇒第 1 回 WG での指摘事項：

第 7 次答申以降に公表された国内外の評価文書の確認及び文献検索により、新たな発がん試験結果

の有無及び内容の確認が必要。

実験動物の発がん性に関して、第 7 次答申以降に公表された国内外の評価文書での引用状況及び文献検索によって確認した結果、第 7 次答申以降に公表された、アクリロニトリルの発がん性を直接評価できるような実験動物の新たな報告はなかった。

したがって、動物の発がん性の評価に関して、第 7 次答申の評価結果に変更はないものとする。

#### 遺伝子障害性について

現行指針値評価書の見解：

- ① 微生物や細胞レベルではアクリロニトリルが遺伝子障害性を持つことは確実といえる。しかし、*in vivo* の成績は不明確である。人に対する遺伝子障害性は、否定することはできないものの、定量的には明らかではない。
- ② アクリロニトリルが DNA と直接に相互作用することはほとんどなく、代謝物である 2-cyanoethylene oxide (以下、CEO と呼ぶ) が DNA と相互作用すると考えられる。
- ③ 発がん性に関与すると思われる CEO の代謝には種間差がある。

⇒第 1 回 WG での指摘事項：

第 7 次答申以降に公表された国内外の評価文書の確認及び文献検索により、遺伝子障害性の新たな知見（特に *in vivo*、DNA への直接作用に関する知見）がないかを確認する必要がある。

また、CEO の関与や種間差、発がんメカニズム（実験動物の結果のヒトへの外挿に係る考え方を含む）について新たな知見や異なる判断・考え方が示されていないかを確認する必要がある。

遺伝子障害性に関しては、第 7 次答申（2003）以降の新たな知見、CEO の関与、発がん性の閾値の有無の評価について、いくつかの情報が得られた。その概要は以下のとおりである。なお、IARC（1999）の評価の概要についても以下に付記した。

#### （1）新たに確認された知見

第 7 次答申以降に公表された国内外の評価文書及び文献検索で、以下の 3 件の知見（いずれも *in vivo*）が確認された。

- ① トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験：Muta マウスにアクリロニトリルを 505、1620、2350 mg/kg の 3 用量で 28 日間飲水投与し、49 日目に骨髄、脳、肺、脾臓リンパ球、精巢生殖細胞を採取して突然変異を調べたところ、すべて陰性であった（Lambert ら 2005、OECD 2009）。
- ② アクリロニトリル製造工場で平均 2.8 年作業したアクリロニトリル曝露群 30 名（25～30 歳）と対照群 30 名（24～35 歳）の精子影響について調査を行ったところ、作業場所の平均濃度は 0.37 ppm（0.8 mg/m<sup>3</sup>）であり、曝露群で精子濃度と精子数の低値、精子細胞における DNA 鎖切断及び性染色体の異数性の高値が認められた（Xu ら 2003）。
- ③ *in vivo* 改良コメット試験：雄の Sprague-Dawley ラット（各用量 5 匹以上）に、陰性対象物質（コーン油）と、アクリロニトリル 15.7, 31.3, 62.5 mg/kg/day（それぞれ 5, 5, 7 匹）を 3 回強制経口投与した。陽性対象物質（メタンスルホン酸エチル）は 2 回強制経口投与した。最後の投与の 3 時間

後に組織採取し、肝細胞、腺胃細胞のアルカリ性コメット試験を実施したところ、肝細胞では、% tail DNA において陰性対照群とアクリロニトリル投与群との間には、62.5 mg/kg/日投与群との間に有意差 ( $p=0.033$ ) が認められ、また、有意な用量依存性が認められた ( $p=0.0041$ 、追加試験においては  $p=0.00090$ ) (Nakagawa ら 2015)。

## (2) アクリロニトリルの発がんメカニズムに関する知見

アクリロニトリルの発がん性のメカニズム、特に CEO の関与については、いくつかの評価書において以下のように記載されている。

- ① IARC (1999) : アクリロニトリルはタンパク質とグルタチオンとの付加物を形成する。アクリロニトリルはいくつかの臓器において高用量で毒性を示し、この毒性はおそらくグルタチオン枯渇活性に関連する。この毒性は間接的なメカニズムによる腫瘍形成を導くかもしれないが、その証拠を支持するデータはない。
- ② EU-RAR (2004) : 既存の知見は、アクリロニトリルの DNA 付加体形成を腫瘍形成の機序としてとして決定的に関係づけるものではなく、エピジェネティックな影響が関与する可能性を高めるものである。エピジェネティックな機序 (酸化ストレスを伴う) による腫瘍形成の検討において、DNA または脂質の酸化損傷を防ぐために働いている抗酸化物質 (グルタチオンを含む) の能力を超えた後にのみ腫瘍生成が起こる可能性があるが、簡単な答えはないようである。
- ③ 化審法評価書 (2015) : *in vivo* における陰性結果は、グルタチオン抱合によるエポキシド代謝物 CEO の解毒が関与すると考えられる。

## (3) 評価文書間の発がん性の閾値に対する考え方の相違について

アクリロニトリルの遺伝子障害性、特に閾値の扱いについての考え方については、第 7 次答申 (2003)、化審法評価書 (2015)、IARC (1999)、EU-RAR (2004) の 4 種類の文書で以下のような相違が認められた【別紙】。

なお、各評価書で参照している遺伝子障害性に関する知見は、多少のばらつきがあるもののほぼ同等である。

- ① 第 7 次答申 (2003) は IARC (1999) の遺伝子障害性の知見、評価をベースとして作られており、両者ともアクリロニトリルが「DNA に直接作用する物質」であるとの判断はしていない。
- ② 一方、EU-RAR (2004) とその知見を引用した化審法評価書 (2016) は、『リスクアセスメントを目的とした場合』もしくは『より安全側に評価する立場をとった場合』という考えに基づき、アクリロニトリルが変異原性を有する発がん物質と評価している。

## (4) 発がん性の閾値の有無の判断について

アクリロニトリルの遺伝子障害性に基づく発がん性の閾値の有無については、以下の根拠に基づき、現状では発がん性の閾値が無い物質であるとは判断できず (※)、第 7 次答申の評価を変更するとの判断はできないものとする。

- ① 第 7 次答申で用いられた情報では、*in vitro* 試験では陽性の結果があるものの、*in vivo* 試験では陽性の結果はない。

- ② 新たに得られた 2 種類の情報のうち、Lambert ら（2005）及び OECD（2009）のトランスジェニックマウス（Muta マウス）の試験結果はすべて陰性であり、Xu ら（2003）の労働者を対象とした知見では、精子細胞においてコメット試験の結果が陽性であったが、体細胞のデータではない。Nakagawa ら（2015）のラットの改良コメット試験では、腺胃細胞では DNA の損傷はみられなかったが、肝細胞では用量依存的に DNA の損傷が増加し、CEO による遺伝子障害性の誘発を支持する。
- ③ これまで得られた遺伝子障害性に関する知見において、in vivo 試験では、げっ歯類では多くの試験で陰性であった。一方では近年、SD ラットでは肝細胞で用量依存的に DNA の損傷が確認されたという報告もある。情報は乏しいものの、比較的低濃度での曝露では、体内での代謝（酸化損傷作用を有する代謝物 CEO のグルタチオン抱合による解毒）により影響が生じない可能性がある。従って、アクリロニトリルの発がん性に閾値が無いという判断を行うには、現時点では十分な証拠があるとは言えず、腫瘍形成のメカニズムを含めたさらなる知見が必要と考えられる。
- ④ 以上のように、アクリロニトリルに関する発がん性の閾値の有無の判断のためのデータは、第 7 次答申時と同様に不足している。

【別紙】アクリロニトリルの大気環境基準等に関する評価状況（赤い網掛けのものは閾値なしの考えで評価値を算出）

国・機関	設定年	GL、参照値等	数値	根拠知見	動物種（系統）	研究デザイン	投与方法/期間	曝露濃度/投与量	エンドポイント	NOAEL/LOAEL等	不確実係数等
ATSDR	1990	MRL（短期）	0.1 ppm（0.2 mg/m <sup>3</sup> ）	Jakubowskiら（1987）	ヒト（成人男性）	ヒトボランティア実験	吸入；8時間	2.3, 4.6 ppm（1, 2 mg/m <sup>3</sup> ）	頭痛、吐き気等の自覚症状	NOAEL=4.6 ppm（1 mg/m <sup>3</sup> ）	10
US EPA (IRIS)	1991	RfC	2×10 <sup>-3</sup> mg/m <sup>3</sup>	Quastら（1980）	ラット（Sprague-Dawley）	慢性曝露試験	吸入；2年間（6時間/日、5日/週）	0, 20, 80 ppm（0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> ）	鼻腔呼吸上皮の変性と炎症および粘液分泌細胞の過形成など	LOAEC=43 mg/m <sup>3</sup> （20 ppm） LOAEC（HEC）=1.9 mg/m <sup>3</sup> （0.88 ppm）	1,000
	1991	UR（10 <sup>-5</sup> リスク換算値）	6.8×10 <sup>-5</sup> （μg/m <sup>3</sup> ） <sup>-1</sup> （0.15μg/m <sup>3</sup> ）	O'Bergら（1980）	ヒト（労働者）	疫学研究（コホート研究）	職業曝露；業務従事期間9年	平均生涯曝露濃度：500 ppb（1,100 μg/m <sup>3</sup> ）	肺がん死亡	肺がん死亡相対リスク=3.1	-
カナダ	2000	TC05（10 <sup>-5</sup> リスク換算値）	6 mg/m <sup>3</sup> （雌）（1.2 μg/m <sup>3</sup> ）	Quastら（1980）	ラット（Sprague-Dawley）	慢性曝露発がん試験	吸入；2年間（6時間/日、5日/週）	0, 20, 80 ppm（0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> ）	中枢神経系の星状膠細胞腫	ラット TC05 = 35 mg/m <sup>3</sup>	線形多段階モデル
WHO	2000	環境大気質 GL UR（10 <sup>-5</sup> リスク換算値）	1.7 × 10 <sup>-5</sup> （μg/m <sup>3</sup> ） <sup>-1</sup> （0.59 μg/m <sup>3</sup> ）	O'Bergら（1985）	ヒト（労働者）	疫学研究（コホート研究）	職業曝露；業務従事期間9年	8hrTWA：33 mg/m <sup>3</sup> （15 ppm）	肺がん死亡	肺がん死亡相対リスク=1.4	-
WHO (CICAD)	2002	UR（10 <sup>-5</sup> リスク換算値）	8.3 × 10 <sup>-6</sup> （μg/m <sup>3</sup> ） <sup>-1</sup> （1.2 μg/m <sup>3</sup> ）	Quastら（1980）	ラット（Sprague-Dawley）	慢性曝露発がん試験	吸入；2年間（6時間/日、5日/週）	0, 20, 80 ppm（0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> ）	中枢神経系の星状膠細胞腫	ラット TC05 = 35 mg/m <sup>3</sup>	線形多段階モデル
日本	2003	指針値	2 μg/m <sup>3</sup>	種々のデータから総合的に判断	ヒト（労働者）	慢性影響に関するデータを中心	—	—	肝機能及び自覚症状	労働者についておそらく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルとして1 mg/m <sup>3</sup>	500（下注参照）
SCOEL	2003	OEL	1-2 ppm	（特定の知見によらない。）	—	—	—	—	非腫瘍原性効果が期待されない濃度	—	500

（注：一般的な不確実係数の考え方を基本に、さらにヒトの労働環境におけるデータを用いて、一般環境における数値に換算するための係数を含める。）

国・機関	設定年	GL、参照値等	数値	根拠知見	動物種(系統)	研究デザイン	投与方法/期間	曝露濃度/投与量	エンドポイント	NOAEL/LOAEL等	不確実係数等
EU-RAR	2004	T25* (10 <sup>-5</sup> リスク換算値)	雄 : 16.1 mg/kg/day (0.64 µg/m <sup>3</sup> ) 雌 : 22.4 mg/kg/day (0.90 µg/m <sup>3</sup> )	Quast ら, 1980	ラット (Sprague-Dawley)	慢性曝露 発がん試験	吸入:2年間(6時間/日、5日/週)	0, 20, 80 ppm (0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> )	中枢神経系の星状膠細胞腫	ラット TC05 = 35 mg/m <sup>3</sup>	線形多段階モデル
日本(化審法)	2015	有害性評価値(リスクレベル 10 <sup>-5</sup> )	5.9×10 <sup>-4</sup> mg/m <sup>3</sup>	Quast ら, 1980	ラット (Sprague-Dawley)	慢性曝露 発がん試験	吸入:2年間(6時間/日、5日/週)	0, 20, 80 ppm (0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> )	中枢神経系の星状膠細胞腫	ラット BMCL10 の曝露補正值 [mg/m <sup>3</sup> ] = 17.8 [mg/m <sup>3</sup> ] × 6[時間] / 24[時間] × 5[日] / 7[日] = 3.18 [mg/m <sup>3</sup> ]	線形多段階モデル
ECHA	2017	UR (10 <sup>-5</sup> リスク換算値(断続曝露相当*))	1.8 x 10 <sup>-6</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> (5.5 µg/m <sup>3</sup> )	Quast ら, 1980	ラット (Sprague-Dawley)	慢性曝露 発がん試験	吸入:2年間(6時間/日、5日/週)	0, 20, 80 ppm (0, 43, 170 mg/m <sup>3</sup> )	中枢神経系の星状膠細胞腫	雌ラット T25 = 61.7 ppm (20 x 25/8.1)	線形生涯労働リスク Linear working life risk (下注参照)

\* IARC (1987) では 2A の評価であったが、1999 年に 2B と変更している。

\* T<sub>25</sub>: 動物試験で自然発生率を補正した正味の腫瘍発生率が 25%となる投与量 (T<sub>25</sub>) を算出

\* 断続曝露:ECHA (2017) は断続曝露への換算値で、記載のないものは連続曝露相当。

(注:『発がん性の作用機序は依然として不明確で、酸化ストレスによる DNA 損傷の関与の指摘はあるが、遺伝子障害性でないメカニズムの明確な証拠がないため、閾値無し of 遺伝子障害性の発がん物質である可能性があると考えなければならない。』としている。)

## 【別添資料 6】アクリロニトリルの健康リスク評価（非発がん影響の再評価） 骨子案

### 1. 現行の評価文書での非発がん影響の評価

現行の指針値設定時の評価文書（(2003年)、第7次答申）における非発がん性（慢性毒性）に係る評価については、下記のようにまとめられている。

現行評価書の見解：

アクリロニトリルに曝露する作業者については、肝障害及び種々の自覚症状の増加が報告されている。ただし、アクリロニトリル曝露と肝障害の関連については必ずしも明らかになっていない。

生殖毒性に関しては動物実験において生殖機能への影響が観察されたとする報告がある。

定量評価：

アクリロニトリルの慢性毒性について、定量評価に用いる報告として Muto et al (1992) と Quast et al (1980b) の2つをあげている。

ヒトのデータについては、平均 0.53 ppm (1.15 mg/m<sup>3</sup>) のアクリロニトリルに曝露する作業者及び対照作業者の自覚症状および肝機能検査を含む多項目臨床検査で全く異常が認められなかった Muto ら (1992) の研究結果を用いることとすると、職業的曝露者の発がん以外の毒性に対する最大無作用量 (NOEL) を 1.15 mg/m<sup>3</sup> 程度の濃度域に設定することが妥当であると考えられている。

動物実験データについては、Quast ら (1980b) の報告では 20 ppm 以上の曝露濃度でラットの鼻粘膜に慢性炎症が観察されており、EPA (1983) はこの実験結果における 20 ppm (43 mg/m<sup>3</sup>) を最小毒性量 (Lowest observed adverse effect level; LOAEL) として、慢性吸入曝露に対する参照濃度 (Reference concentration for chronic inhalation exposure; RfC) の算出を試みている。20 ppm (43 mg/m<sup>3</sup>) の LOAEL に対して、断続曝露から連続曝露への換算、ラットとヒトの鼻粘膜面積及び呼吸量についての換算等を行った後、不確実係数 1,000 を適用して 2 µg/m<sup>3</sup> の RfC を導出している。但し、実験動物に対する LOAEL を基に多くの仮定を使って算出されたこの数値の意義は大きいとはいえないと現行評価書では判断している。

以上の定量評価を踏まえ、アクリロニトリルの指針値導出にあたっては、1) アクリロニトリルの疫学的知見からはアクリロニトリルがヒトに発がん性を示す適切な証拠があるとはいえないこと、2) 動物実験ではラットとマウスに発がん性を有する十分な証拠があること、3) ヒトに対する遺伝子障害性については in vivo の成績が不明確であること、4) 発がんに関与すると思われる CEO の代謝に種差があること、といった発がん性に関わる 4 項目を考慮しつつ、労働者でおそらく健康への悪影響



が見られないと期待できるレベルを  $1 \text{ mg/m}^3$  としたうえで、一般環境と労働環境の対象集団の違い（乳幼児や高齢者などの高感受性集団の存在）、労働環境（一般に 1 日 8 時間、週 40 時間の断続曝露）と一般環境での曝露状況の違い、可能性は小さいもののヒトでの発がん性を完全に排除できないことから総合的な係数として 500 を適用し、アクリロニトリルの指針値として年平均値  $2 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  以下を算出している。

## 2. 第 7 次答申（2003 年）以降に出版された知見の確認結果

### 2.1. ヒトの知見

第 7 次答申（2003 年）以降のヒトの知見としては、アクリロニトリルに曝露する作業員において、神経行動影響が報告されている。また、生殖毒性については、作業員の精子への影響が報告されている。

#### 2.1.1. 神経行動影響

Lu Rougzhu ら（2005a）は、中国のアクリル繊維労働者（81 人のモノマー作業員、94 人の繊維作業員）及び、非曝露作業員（対照群）174 人の神経行動影響を調べた。1997 年から 1999 年の間に作業場の大気を定期的に短期サンプリング（モノマー製造部門で 390 サンプル、繊維部門で 570 サンプルを採取し作業場大気濃度を測定）し、アクリロニトリル濃度を測定した結果、曝露濃度の幾何平均は、モノマー作業員では  $0.11 \text{ ppm}$  ( $0.00\text{-}1.70 \text{ ppm}$ )、繊維作業員では  $0.91 \text{ ppm}$  ( $0.00\text{-}8.34 \text{ ppm}$ ) であった。モノマー労働者は潜在的にシアン化物にさらされ、繊維労働者はメタクリル酸メチルと熱にさらされたが、これらの可能性のある交絡因子への曝露の程度は測定されなかった。シアン化物とメタクリル酸メチルへの同時曝露は、曝露された作業員の異なるセット間で発生したが、対照群では発生しなかった。また、喫煙の交絡因子を調整していなかった。気分、注意および反応速度の神経行動試験、記憶、および運動安定性、における小さな欠陥に対する神経行動影響に統計学的有意差がみられた。

著者らが指摘した本研究の主な限界は、曝露推定が確実でないことであった。同時期の個人モニタリングデータは入手できなかった。モノマー部門の曝露レベルは、繊維部門（平均  $0.91 \text{ ppm}$  ( $1.97 \text{ mg/m}^3$ )) と比較して低い（平均  $0.11 \text{ ppm}$  ( $0.24 \text{ mg/m}^3$ )) が、著者らは、曝露濃度推定が確実であれば、より低濃度で曝露したモノマー作業員よりも、繊維作業員に大きな神経行動影響が出ているはずだと、曝露推定と影響の大きさの整合性の問題を指摘している。以上の結果及び労働環境での神経行動学的試験の限界に鑑み、アクリロニトリル曝露により神経行動学的障害が誘発されるとの知見が得られたが、神経毒性の把握には更なる研究が必要であるとしている。

本知見は、IRIS（2011 ドラフト、2018 年 12 月に Discontinued になった）にキー文献として採用され、LOAEL をモノマー作業員の平均曝露レベル  $0.11 \text{ ppm}$  ( $0.24$

mg/m<sup>3</sup>) として、RfC 0.9 µg/m<sup>3</sup>が算出された。

### 2.1.2. 生殖毒性

Xu ら (2003) は、アクリロニトリルに曝露した労働者 30 人及び、アクリロニトリルに曝露がない一般市民 (対照群) 30 人の、アクリロニトリルによって誘発された精子細胞の DNA 鎖の切断と、性染色体の異性数を調べた。曝露群は 25-30 歳、対照群は 24-35 歳であった。また、曝露群、対照群ともに、慢性疾患を持たず、化学療法や放射線療法を受けておらず、非喫煙者で飲酒が常習化していない人が選ばれた。この化学工場は 2.8 年間操業しており、調査対象となった全労働者の曝露期間は 2.8 年であり、この間のアクリロニトリルへの曝露濃度は工場の作業場の平均濃度として 0.8±0.25 mg/m<sup>3</sup>であった。労働者への影響に関しては、曝露群では対照群に対して有意な精子への影響 (精子濃度、精子数の低値、精子細胞の DNA 鎖切断、性染色体の異数性の高値) がみられた。しかしながら、労働者の曝露状況に関しては、作業場のアクリロニトリルの平均濃度が示されているだけであり、共存曝露の有無やアクリロニトリルを取り扱う作業状況や作業環境等については何ら記載がなかった。

## 2.2. 実験動物の知見

動物実験においても、神経影響は報告されている。また、神経影響のメカニズム研究も報告され、アクリロニトリルによる神経行動影響は、神経伝達物質レベルの変化に関連する可能性が示唆されている。また、アクリロニトリルがラットの脳ニューロンに形態学的変化を起こすことが報告されている。

生殖影響については、3 世代生殖毒性試験、2 世代生殖毒性試験において生殖影響は見られなかった。ラットの腹腔内投与試験では、精原細胞の細胞周期への影響が報告されている。

### 2.2.1. 神経影響

Lu Rougzhu ら (2005) (中国語文献) は、各群 10 匹の雄 SD ラットに 0,50,200 mg/L (ppm) の濃度で 12 週間の飲水投与試験を行った。ドーパミンレベルと神経行動影響の関連を調べ、ドーパミンレベルは線条体において、50, 200 mg/L (ppm) 群でそれぞれ 76%、64%減少し、アクリロニトリルの神経行動学的影響は脳の神経伝達物質レベルの変化に関連する可能性が示唆された。しかし、量依存的な変化ではなかった。

Lu Rougzhu ら (2007) は、各群 10 匹の雄 SD ラットに 12 週間の飲水投与試験を行い、その曝露濃度は 0,50,200 ppm であった。投与開始前及び投与第 4、8、12 週にオープンフィールド試験、ロータロッド試験、空間水迷路試験を行い、神経行動影響は 200

ppm でみられた。この結果から、NOAELは50 ppm であると考えられる。50 ppm は著者らにより投与量 4.03 mg/kg/day と換算された。この投与量は、吸入濃度に換算<sup>1</sup>すると、13.4 mg/m<sup>3</sup>であった。

Li ら (2014) は、雌雄 Wister ラットを雌雄各 6 匹/群にわけ、投与量 0,5,10,20 mg/kg で週 5 日、13 週間の強制経口投与試験を行った。髄鞘障害、ニューロン核奇形、crescents 生成核外縁におけるクロマチン凝縮の影響は、20 mg/kg でみられた。この結果から、NOAEL 10 mg/kg (連続曝露での吸入濃度換算 23.8 mg/m<sup>3</sup>) と考えられた。Bcl-2-陽性ニューロン及び染色レベル、アポトーシスニューロン数の有意な減少も見られ、その影響は 5 mg/kg (連続曝露での吸入濃度換算 12 mg/m<sup>3</sup>) 以上でみられた。著者らは、アクリロニトリルがラットのニューロンに重大な形態学的変化を引き起こし、ニューロンのアポトーシスを阻害している可能性が示唆されたとしている。

### 2.2.2. 聴力影響

Fetcher ら (2003,2004) は、雄 Long-Evans ラットに対して 50 mg/kg (吸入濃度換算 167 mg/m<sup>3</sup>) で皮下投与 (単回) を行い (各群 6 匹)、聴力低下及び代謝の影響を観察した。アクリロニトリルは代謝によりグルタチオンを迅速かつ顕著に減少させ、また、二次酸化経路を介しシアン化合物を生成すること、聴覚への急性毒性及び騒音誘導性難聴の増強効果があることが確認された。著者らは、アクリロニトリルによる酸化ストレスによる騒音誘導性難聴を誘導し、その作用機序を裏付けたとしている。

### 2.2.3. 生殖影響

Friedman ら (2002) は雌雄 Sprague-Dawley ラットに 0,100,500 ppm (雄で 0、11±5、37±10 mg/kg/day、雌で 0、20±3、40±8 mg/kg/day に相当) の濃度で飲水投与による三世代生殖発生毒性試験を行った。F0 はアクリロニトリル 0、100、500 ppm 曝露群それぞれ雄 10 匹及び雌 20 匹 (曝露群は各々雄 15 匹と雌 30 匹を用意し過剰分は予備及び組織検査用としている) であった。曝露期間は、雌は最長約 48 週 (離乳から 2 度目の仔の離乳後 20 週間)、雄は最長約 28 週 (離乳から 2 度目の仔の離乳) であった。

曝露開始 100 日後から 6 日間を 1 回目の交尾期間とし、生まれた仔 F1a を離乳まで哺育した。F1a 離乳 2 週間後に 2 回目の交尾期間とし、生まれた仔 F1b を哺育した。F0 雄は F1a 離乳または 2 回目交尾後屠殺、F0 雌は F1b 離乳後 20 週間曝露を継続し

---

<sup>1</sup> 吸入濃度換算については本骨子案ではヒト体重 50kg、呼吸量 15m<sup>3</sup>/day と仮定し、下記の換算を行った。

$$\text{ヒト吸入濃度}[\text{mg}/\text{m}^3] = \text{投与量}[\text{mg}/\text{kg}/\text{day}] \times 50 [\text{kg}] / 15 [\text{m}^3/\text{day}]$$

た。

F1a/b は生後 4 日で性比ができるだけ保たれるよう 10 匹/腹に減らし、F1a は離乳時点で屠殺（一部予備用に保持）した。離乳後の F1b は 1 腹あたり雌雄各 1 匹以上を選択、F0 と同様の群構成とし、同様の手続きで F2a/b を得た。F1 b 雄は F2a 離乳後屠殺、F1b 雌は F2 b 離乳後 20 週曝露継続した。

F2b についても同様に F3a/b を得た。F2a、F3a は F1a 同様、離乳時点で予備を除き屠殺した。F2 b、F3 b は F1 b 同様の曝露を行った。

成獣体重、摂餌量、飲水量、妊娠率、交尾期間、妊娠期間、腫瘍発生数、仔ラット体重、仔生存率（生出産率、4 日間生存率（生後 4 日時点生存数/生産仔数）、離乳時生存率（離乳仔数/生後 4 日時点生存数））を観察した。これらのパラメーターに影響は見られず、生殖影響はなかった。

Nemec ら（2008）は、雌雄 Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹/群に 0,5,15,45,90 ppm の濃度で吸入曝露（6 時間/日、7 日/週）による二世世代生殖発生毒性試験を行った。F0 世代は、約 8 週齢から曝露し、10 週間曝露後に交尾（2 週）、妊娠（3 週）、授乳（3 週）期間を通して曝露（雌の授乳第 0-4 日は曝露無し）した。F1 世代は、直接曝露は生後 28 日の離乳から F0 と同様に曝露した。F2 世代は胎内、母乳を介した間接曝露のみであった。発情周期、交尾期間、交尾率、妊娠期間、受精率、妊娠率、着床部位、仔性比、死産・生産仔数、仔体重、亀頭包皮分離、膣穿孔、肛門生殖突起間距離、精子死亡率、形態、精細胞数、精子産生率のエンドポイントを観察した。これらのパラメーターに影響は見られず、生殖影響はなかった。

Liu ら（2004）（中国語の文献）は、雄マウス（系統不明）の若齢マウス各 10 匹/群、成獣マウス各 5 匹/群に対して投与量 0,1.25,2.5,5 mg/kg で 5 日間腹腔内投与試験を行った。量反応関係を伴う精原細胞の DNA 量及び細胞周期への影響（1C 細胞割合、アポトーシス細胞割合、S 期細胞割合、G0/G1 期細胞割合、G2/M 期細胞割合）が 2.5 mg/kg 以上の群でみられた。この結果から、精原細胞の細胞周期への影響の NOAEL は 1.25 mg/kg（吸入濃度換算 4.2 mg/m<sup>3</sup>）とした。

#### 2.2.4. 一般毒性

Nemec ら（2008）は、Sprague-Dawley ラットに 0,5,15,45,90 ppm の濃度で吸入曝露による二世世代生殖発生毒性試験を行った。一般毒性として体重減少、鼻腔組織障害（嗅上皮の変性、呼吸/移行上皮の過形成）がみられ、著者らはこの影響の NOAEL を 15 ppm（連続曝露に換算して 8.14 mg/m<sup>3</sup>）とした。

### 2.3. まとめ

ヒトでの知見に関しては、中国の労働者に関する疫学研究において、神経行動影響が観察されている (Lu Rougzhu et al., 2005a)。しかしながら、0.11 ppm (0.24 mg/m<sup>3</sup>) の低濃度曝露群のほうが、0.91 ppm (1.97 mg/m<sup>3</sup>) が高濃度曝露群よりも強い神経行動影響が観察されていること、いずれの曝露群もアクリロニトリル以外の共存物質等の曝露を有していること、喫煙が評価されていないことなどの問題を有することから、アクリロニトリルの評価値を導出するための定量評価に用いるのは適切ではないと考えられた。また、別の中国の労働者に関する疫学研究では精子への影響が観察されている (Xu et al., 2003)。しかしながら、労働者の曝露状況に関しては、作業場のアクリロニトリルの平均濃度が示されているだけであり、共存曝露の有無や、アクリロニトリルを取り扱う作業状況や作業環境等については何ら記載がなく、曝露状況に関する情報が極めて限られていた。また、被験者数が 30 人と少ないことも踏まえると、本研究の結果をアクリロニトリルの評価値を導出するための定量評価に用いるのは適切ではないと考えられた。

また、実験動物の知見においては、Lu Rongzhu ら (2007) の雄 SD ラットを用いた 12 週間の飲水投与試験では、神経行動影響が観察され、NOAEL は 4.03 mg/kg/day (吸入濃度換算として 13.4 mg/m<sup>3</sup>) であった。

Li ら (2014) では雌雄 Wister ラットに 13 週間の強制経口投与試験を行い、アクリロニトリルが脳ニューロンに重大な形態学的変化を引き起こすことを観察し、その結果から LOAEL を 5 mg/kg (連続曝露での吸入濃度換算 12 mg/m<sup>3</sup>) とした。

一方、Friedman ら (2002) による雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた三世代生殖毒性試験においては、飲水曝露濃度 0,100,500 ppm のいずれの群でも生殖影響は観察されなかった。

Nemec ら (2008) は雌雄 Sprague-Dawley ラットを用いた二世世代生殖毒性試験を行い、吸入曝露濃度 0,5,15,45,90 ppm のいずれの群でも生殖影響は観察されなかったが、一般毒性として体重減少、鼻腔組織障害 (嗅上皮の変性、呼吸/移行上皮の過形成) がみられ、その NOAEL は 15 ppm (連続曝露での吸入濃度換算 20.2 mg/m<sup>3</sup>) であった。

Liu ら (2004) は雄マウスに対して 5 日間の腹腔内投与試験を行い、精原細胞の細胞周期への影響を観察した。NOAEL は 1.25 mg/kg (吸入濃度換算 4.2 mg/m<sup>3</sup>) であった。

これまでに収集・整理したヒトの知見では、定量評価において十分な信頼性・妥当性のある知見が得られなかった。

動物の知見については神経行動、脳神経系、雄の生殖系、鼻腔への影響に関する報告があったが、現行の指針値 2 µg/m<sup>3</sup> (種々のデータから総合的に判断し、労働者につい

ておそらく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルとして  $1 \text{ mg/m}^3$ として総合的な不確実係数を 500 として算出された) を下回る値を導くような知見は得られなかった。

### 3-1-1 ジクロロメタンに係る健康リスク評価（再評価）について

#### 1. ジクロロメタンの健康リスク再評価作業の経緯

ジクロロメタンの大気環境基準が第6次答申（平成12年12月）において設定されてから20年弱が経過し、この間に国内外の公的機関で健康リスク評価書が更新されてきた（IARC（2016）、化審法におけるリスク評価書（2016）等）。環境基準については、「常に適切な科学的判断が加えられ、必要な改定がなされなければならない」（環境基本法第16条）とされている。ジクロロメタンは環境基準が設定されている物質であり、上述の状況を踏まえ、平成29年度にジクロロメタンの健康リスク再評価に向けた作業を開始したところである。

平成29年度業務では、ジクロロメタン健康リスク評価検討会を設置し、作業の基本方針や方向性の検討、疫学知見の文献調査、評価文書における定性評価のとりまとめ等の作業結果について議論した（3回実施）。また、疫学知見の発がん性及び非発がん性を中心とした文献調査や評価文書における定性評価のとりまとめを実施した。

平成30年度業務では、発がん性に係る疫学知見について、データベース検索を実施し、文献整理ソフト（EndNote）で整理した。また、平成29年度に実施した諸外国等のリスク評価文書類の整理結果に基づき、発がん性に係る疫学知見としてレビューを実施する文献を抽出し、抄録シートの素案の執筆を行い、その評価の妥当性等について検討委員（コア会合）の確認等を受け、さらにこれらの文献が量反応関係の検討に資するものかについて検討を行った。

今年度（平成31年度）は、平成30年度に引き続き、発がん性に係る疫学知見の文献レビューを実施した他、発がん性以外の有害性に係る疫学知見、代謝に係る知見についても文献レビューを実施し、その評価の妥当性等について検討委員（コア会合）の確認等を受けるとともに、発がん性及び非発がん性に係る疫学知見については量反応関係の検討に資するものかについて検討を行った。また、実験動物の知見について、第6次答申時の評価文書及び国内外の公的機関の評価文書における引用文献の状況について整理した。

これらの調査、検討の結果は以下のとおりである。

#### 2. 発がん性に係る疫学知見の文献レビュー及び量反応関係の検討について

平成30年度業務で実施した発がん性に係る疫学知見の検索結果403件（検索条件は表1のとおり）のなかから、コホート研究、症例対照研究、メタ解析の計8文献（表2）を抽出し、文献レビューシートを作成して検討委員（コア会合）の確認・検討を受けた。文献レビュー結果は別添1のとおりである。

さらに、レビューを実施した発がん性に係る疫学知見のうち、コホート研究、症例対照研究について、検討会委員（コア会合）の指導の下、これらの文献が量反応関係の検討に資するものかについて検討を行った。具体的には、各知見について、調査対象のがん（エンドポイント）、血液・尿等の生体試料の有無（体内曝露量を推定するためのバイオモニタリングの実施の有無）、空气中的曝露濃度情報、労働者の曝露期間、エンドポイントに対するリスク増加の有無、共存物質の有無を一覧表に整理し、具体的な曝露情報とがんのリスク情報が整備された知見があるかどうかを検討した。整理結果は表3のとおりである。

表3に示した文献番号12番以降が、今年度、文献レビューしたものである。これらの研究を、曝露指標によって分類すると、曝露濃度（曝露強度）区別の頭頸部がんのリスクを算出した研究（Baruleら

2017 ; Carton ら 2017)、U.S.EPA の拡散モデルで推定した年間平均大気濃度と乳がんや子どもの髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍のリスクとの関係をみた研究 (Garcia ら 2015 ; Lupo ら 2012)、曝露の指標としてジクロロメタン排出工場から住居までの距離を用いた研究 (Park ら 2017)、曝露の指標として累積曝露時間を用いて腎臓がんのリスクを検討した研究 (Purdue ら 2017)、累積曝露量を三分位数で区分して、区分別の慢性リンパ球性白血病のリスクを算出した研究 (Talibov ら 2017) に分けられた。これらの研究については、ジクロロメタンへの曝露による発がんリスクの有意な増加や量反応関係が認められたものではなく、わずかに Barul ら (2017) で、著者らがジクロロメタンと下部咽頭がんとの関連が示唆されたと結論していた。これらのことから、今年度、文献レビューした発がん性に係る疫学知見のなかには量反応関係の検討に資するものはないと考えられた。

今年度、レビューした文献のなかに、メタ解析の研究 (Liu ら 2013) がある。この知見では、複数部位のがんについて解析した結果、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫の統合オッズ比の有意な増加がみられた。しかしながら、多発性骨髄腫は 3 件という少数の疫学研究に基づくもの、非ホジキンリンパ腫では研究間に中度の異質性があった ( $I^2=26.9\%$ 、 $p=0.205$ )。このことから、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫については、今後、解析に使用された個々の疫学研究についても概要を確認し、メタ解析の結果を検討する必要があると考えられた。

表 1 ジクロロメタンの発がん性に係る疫学知見の文献検索条件 (PubMed 使用、平成 30 年度実施)

PubMed 検索用語	(dichloromethane OR "Methylene chloride" ) AND cancer  Search details から転記： (("methylene chloride"[MeSH Terms] OR ("methylene"[All Fields] AND "chloride"[All Fields] ) OR "methylene chloride"[All Fields] OR "dichloromethane"[All Fields]) OR "Methylene chloride"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])
動物種	Human
検索期間	1999/1/1~2018/9/30

表 2 ジクロロメタンの発がん性に係る疫学知見：今年度の文献レビュー対象

文献
1. Barul, C., Fayosse, A., Carton, M., Pilorget, C., Woronoff, A. S., Stucker, I., and Luce, D. (2017). Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. <i>Environmental health : a global access science source</i> 16, 77.
2. Carton, M., Barul, C., Menvielle, G., Cyr, D., Sanchez, M., Pilorget, C., Tretarre, B., Stucker, I., and Luce, D. (2017). Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France. <i>BMJ open</i> 7, e012833.
3. Garcia, E., Hurley, S., Nelson, D. O., Hertz, A., and Reynolds, P. (2015). Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study. <i>Environmental health : a global access science source</i> 14, 14.



4. Lupo, P. J., Lee, L. J., Okcu, M. F., Bondy, M. L., and Scheurer, M. E. (2012) . An exploratory case-only analysis of gene-hazardous air pollutant interactions and the risk of childhood medulloblastoma. <i>Pediatric blood &amp; cancer</i> 59, 605-610.
5. Park, A. S., Ritz, B., Ling, C., Cockburn, M., and Heck, J. E. (2017) . Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California. <i>International journal of hygiene and environmental health</i> 220, 1133-1140.
6. Purdue, M. P., Stewart, P. A., Friesen, M. C., Colt, J. S., Locke, S. J., Hein, M. J., Waters, M. A., Graubard, B. I., Davis, F., Ruterbusch, J., et al. (2017) . Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. <i>Occupational and environmental medicine</i> 74, 268-274.
7. Talibov, M., Auvinen, A., Weiderpass, E., Hansen, J., Martinsen, J. I., Kjaerheim, K., Tryggvadottir, L., and Pukkala, E. (2017) . Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. <i>International journal of cancer</i> 141, 1140-1147.
8. Liu, T., Xu, Q. E., Zhang, C. H., and Zhang, P. (2013) . Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. <i>Cancer causes &amp; control : CCC</i> 24, 2037-2049.

表3 レビュー実施済みの発がん性に係る疫学知見における量反応関係の検討に資する情報の確認

(灰色の網掛け(1~11番)の文献は平成30年度業務で文献レビューを実施したもの)

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患(エンドポイント)	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
1	Tomenson (2011)	2011	英国イングランド地方 (Brantham)	コホート研究	心血管系疾患、がん(脳、肺、すい臓、肝臓・胆管)	記載なし	曝露濃度(時間加重平均): 19 ppm 累積曝露: 50、75、90 パーセントイルがそれぞれ 36.0、149.1、545.7 ppm・年	記載なし(追跡期間: 1946-1988年の雇用時から2006年)	・ジクロロメタン曝露による有意なリスク増加なし。 ・ジクロロメタン累積曝露量と各部位のがん死亡との関連性なし。	記載なし
2	Barryら (2011)	2011	米国コネティカット州	症例対照研究	非ホジキンリンパ腫(以下、NHLと呼ぶ)	CYP等の代謝の遺伝子型を特定するため: 血液サンプル: 面接した601人中461人から採取、残りの対象者は口腔細胞を提供	曝露濃度の記載なし。 「曝露有/曝露無」の二分法で判定	記載なし(追跡期間: 1996-2006年)	・ジクロロメタンに曝露した労働者でNHLのリスク増加あり ・曝露濃度・強度とNHLリスクとの関係については記載なし	有機溶剤、塩素系溶剤、ベンゼン、クロロフォルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、塩化メチル、トリクロロエチレン。
3	Christensenら (2013)	2013	カナダ、モントリオール	症例対照研究	がん(食道、胃、大腸、肝臓、膵臓、前立腺、膀胱、腎臓、皮膚、NHL)	なし	曝露濃度の記載なし (曝露は溶剤の相対的曝露濃度(低、中、高)、曝露の可能性(低、中程度、確実)、平日労働時間内の曝露時間(<5%、5-30%、>30%)で評価)	記載なし(追跡期間: 1979-1985年)	・ジクロロメタン曝露によるがんの有意なリスク増加なし	記載なし
4	Costantiniら (2008)	2008	イタリア	症例対照研究	白血病(リンパ性、骨髄性)、多発性骨髄腫	なし	曝露濃度の記載なし。 個人の曝露強度を、非常に低い/低/中/高で評価。	<15年、≥15年に分けて分析	・ジクロロメタン曝露による白血病、多発性骨髄腫の有意なリスク増加なし。	溶剤全般、芳香族炭化水素、塩素化炭化水素、工業用炭化水素、脂肪族炭化水素、酸化誘導体炭化水素、ベンゼン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、スチレン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トルエン、キシレン
5	Dumasら (2000)	2000	カナダ、モントリオール	症例対照研究	直腸がん	なし	曝露濃度の記載なし。 曝露群は曝露確実性が「可能性が高い」「確実」の評価で、中または高の頻度、濃度の曝露を面談調査前5年超受けていた者	記載なし(追跡期間: 1979-1985年のうち5年間)	・ジクロロメタン曝露群(何らかの曝露あり)で、直腸がんの有意なリスク増加なし。 ・ジクロロメタンへの曝露の確実性が高い群(5人)で、直腸がんのORの有意な増加あり。	記載なし

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
6	Goldら (2011)	2011	米国ワシントン州	症例対照研究	多発性骨髄腫	なし	曝露濃度の測定はされておらず、JEMに基づいて推定累積曝露量（ppm・年）を設定。 非曝露：対照 392 人、症例 135 人 1-318 ppm・年：対照 22 人、症例 7 人 319-2218 ppm・年：対照 22 人、症例 17 人 2219-7793 ppm・年：対照 23 人、症例 7 人 7794-57000 ppm・年：対照 22 人、症例 14 人	雇用期間 1 年以上、2 年以上に分けて情報収集（追跡期間：2000-2002 年）	・ジクロロメタン曝露による多発性骨髄腫のリスクの有意な増加なし。	ジクロロメタンを含む 6 種類の塩素系溶剤（テトラクロロエチレン（PCE）、トリクロロエチレン（TCE）、1,1,1-トリクロロエタン（TCA）、四塩化炭素、クロロホルム）への曝露について解析
7	Infante-Rivardら (2005)	2005	カナダ、ケベック州	症例対照研究	子どもの急性リンパ性白血病等の血液系がん（母親の妊娠前・妊娠中の溶剤曝露との関係）	なし	曝露濃度の測定なし。 曝露の可能性をスコアで評価	妊娠 2 年前-出産、妊娠期間中の曝露有無	・母親のジクロロメタン曝露による子どもの急性リンパ性白血病の有意なリスク増加はなし。	ジクロロメタンを含む塩素系アルカン、アルカン、脂肪族アルコール、塩素系アルケン、脂肪族ケトン、単環芳香族炭化水素、脂肪族エステル（計 21 物質、6 混合物）
8	Miligiら (2006)	2006	イタリア 8 都市	症例対照研究	悪性リンパ種（ホジキン、NHL）	なし	曝露濃度の記載なし。 インタビューで得られた職歴から、専門家が、曝露物質への曝露の「確率」（低、中、高）及び「強度」（極低、低、中、高）を判定。	曝露年数 15 年未満、15 年以上に区分して解析	・ジクロロメタン曝露により、非ホジキンリンパ腫のサブタイプである小リンパ球性非ホジキンリンパ腫のリスクが中・高曝露群で有意に増加した（OR 3.2,95%CI:1.0-10.1）。 ・低曝露群、中・高曝露群で非ホジキンリンパ腫の有意なリスク増加はなかった。 ・中・高曝露群の曝露期間 15 年未満で、非ホジキンリンパ腫の有意なリスク増加はなかった。曝露期間 15 年以上では、対象者が少なく、評価されていない。	芳香族炭化水素（ベンゼン、スチレン、キシレン、トルエン等）、塩素化炭化水素（テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルム等）、technical 炭化水素、脂肪族炭化水素、酸化誘導体炭化水素（1,4-ジオキサン等）。

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
9	Seidler ら (2007)	2007	ドイツ 6 地域	症例対照研究	悪性リンパ種（ホジキン、NHL）	なし	<p>曝露濃度の実測データの記載なし。ジクロロメタン等の特定の塩素化炭化水素への曝露強度、頻度については、労働者のインタビューで得られた職歴から、専門家が評価。</p> <p>曝露強度、曝露頻度ともに低、中、高の3分類で評価。</p> <p>さらに曝露強度と曝露頻度を数値に置換え。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ジクロロメタンの曝露強度の数値置換え 低：5 ppm (1-10 ppm) 中：50 ppm (&gt;10-100 ppm) 高：200 ppm (&gt;100 ppm)</li> <li>●ジクロロメタンの曝露頻度の数値置換え（労働時間における割合 (%)）；40 時間・週ベースで 低：3% (1-5%) 中：17.5% (&gt;5-30%) 高：65% (&gt;30%)</li> <li>●曝露推定値 低曝露群（症例 8 人,対照 16 人）：≤ 26.3 ppm・年 中曝露群（症例 9 人,対照 11 人）：26.3-175 ppm・年 高曝露群（症例 5 人,対照 2 人）：&gt;175 ppm・年</li> </ul>		塩素系炭化水素（特にトリクロロエチレン）が悪性リンパ腫の病因である可能性を示している	塩素化炭化水素（トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、四塩化炭素）及び芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン、スチレン）。
10	Sobue ら (2015)	2015	日本、大阪のオフセット印刷工場	後ろ向きコホート研究（SIR 研究）	胆管癌	なし	曝露濃度の記載なし	ジクロロメタン (DCM) への曝露：1991 年-1996 年 2 月 1,2-DCP：1996 年 3 月-2006 年 10 月 曝露群の DCM と 1,2-DCP への累積曝露期間：1452.4 人・年	<ul style="list-style-type: none"> <li>・DCM と 1,2-DCP に曝露：SIR 1319.9 (95%CI:658.9-2361.7)</li> <li>・1,2-DCP のみに曝露：SIR 1002.8 (95%CI:368.0-2182.8)</li> <li>・DCM のみに曝露：曝露年数・SIR 関係なし。</li> </ul>	1,2-ジクロロプロパン (DCP)

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
11	Wangら (2009)	2009	米国、コネティカット州	症例対照研究	NHL	なし	曝露濃度の記載なし。 曝露強度（4段階）、確率（4段階）は、労働者の職歴に基づくJEMで評価。 ①曝露の強度と確率を4段階で評価し（0：なし、1：低、2：中、3：高）、 ②職業曝露と産業曝露の組合せで評点を計算し、③各対象者の曝露継続時間を組合せて評価して、平均曝露強度及び確率を4段階評価する（曝露なし、低、中、高）。	記載なし。 追跡期間：1996-2000年	・DCMへの曝露経験者：NHLのOR 1.5（95%CI:1.0-2.3） ・DCMを含む有機溶剤いずれかへの曝露経験者：有機溶剤の平均曝露強度、平均曝露確率、累積強度、累積確率の増加に依存して、NHLのリスクが増加。	有機溶剤、ベンゼン、塩素系溶剤、及び個別の7種の塩素系溶剤（ジクロロエチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジクロロメタン、塩化メチル、トリクロロエチレン、四塩化炭素）。
12	Barulら (2017)	2017	フランス 10地域	症例対照研究	頭頸部がん	なし	曝露濃度の記載なし。 曝露強度として非曝露/5-25/26-50/51-100/100 ppm<の区分で整理。 累積曝露指数として、曝露確率×曝露強度×曝露頻度×曝露期間の職歴総和で算出	記載なし。 追跡期間：2001-2007年 総曝露期間：非曝露/短期/中期/長期で区分（ジクロロメタンでは<5年/5-15年/15年<）	・ジクロロメタン高累積曝露群において、非曝露群と比較し頭頸部がんリスクの有意ではない上昇が認められた（OR=1.42; 95% CI: 0.70, 2.82）。 ・詳細部位別にはジクロロメタン高累積曝露群において有意ではない下咽頭がんリスク上昇（OR = 2.36; 95% CI : 0.98 5.85）がみられたが有意なトレンドは認められなかった（p=0.22）。最も長く従事した職、教育レベルを調整因子として加えると下咽頭がんのORは低下した。  著者らは、上記からジクロロメタンと下部咽頭がんとの関連が示唆されたと結論。	トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素
13	Cartonら (2017)	2017	フランス 10地域	症例対照研究	頭頸部がん	なし	曝露濃度の記載なし。 曝露強度として<5/5-25/26-50/51-100/100 ppm<の区分で整理。 累積曝露指数として、曝露確率×曝露強度×曝露頻度×曝露期間の職歴総和で算出	記載なし。 追跡期間：2001-2007年 総曝露期間：非曝露、10年未満、10年以上で区分	・ジクロロメタン曝露による頭頸部がん全体および詳細部位別がんのリスクの有意な上昇は認められなかった。	塩素系溶剤5種類（トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素）、石油系溶剤5種類（ベンゼン、特殊石油製品、ガソリン、ホワイトスピリット他軽芳香族混合物、ディーゼル・燃料・灯油）、酸素含有溶剤5種類（アルコール類、ケトン・エステル、エチレンジリコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン）

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
14	Garcia ら (2015)	2015	米国カリフォルニア州	コホート研究	浸潤性乳がん	なし	U.S.EPA の拡散モデル等による年間平均大気濃度推定値を使用（2002 年データに基づく）。曝露レベル：10 <sup>2</sup> ~10 <sup>3</sup> µg/m <sup>3</sup> 程度と推定。曝露濃度=0 の割合 0%	コホート登録 1995-1996 年。追跡は浸潤性、非浸潤性の乳がん診断、死亡、州外転居、2011 年 12 月 31 日のうちの最も早い日まで。	・ジクロロメタンによる乳がんリスク上昇は全体解析、サブセット解析共に認められなかった。	動物実験によって特定した乳腺がん発がん性物質のうち大気中濃度モデル推定値が得られた 37 物質の中で、対象地域内で分布が均一な物質を除いた 24 物質を調査対象とした（ベンゼン、四塩化炭素、1,3-ブタジエン、スチレン、アクリロニトリル、塩化ビニル、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、酸化エチレン等）
15	Lupo ら (2012)	2012	米国テキサス州	ケースオンリー研究	子どもの髄芽腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍	なし	U.S.EPA の拡散モデル等による年間平均大気濃度推定値を使用（1999 年データに基づく）。症例平均 0.49 µg/m <sup>3</sup> 、曝露 90 パーセントイル 0.76 µg/m <sup>3</sup> 。90 パーセントイル以上を高曝露、未満を低曝露とした。テキサス州平均 0.44 µg/m <sup>3</sup> 、90 パーセントイル 0.75 µg/m <sup>3</sup> 。	記載なし。追跡期間：1986-2010 年	ヒトの子供における塩素系溶剤と髄芽腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍のリスクとの関連への解毒・DNA 修復に関わる遺伝子型の修飾効果を調べた。ジクロロメタンは OGG1 rs293795、NAT2 rs4271002、GSTM3 rs7483 との交互作用について有意であった。多重比較調整した場合、ジクロロメタンについては髄芽腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍のリスクを有意に上昇させる遺伝子型の修飾効果はなかった。	調査対象となった物質：ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、塩化ビニル
16	Park ら (2017)	2017	米国カリフォルニア州	症例対照研究	小児がん	なし	曝露濃度の記載なし。ジクロロメタンを排出する工場の排気量（USEPA の TRI データベース）と子供の出生地と工場の距離に基づきモデル評価により曝露量を推定（妊娠期間または 0 歳時点の年間平均曝露量（年間排出量の加重平均））。対照中央値以下を低曝露群、中央値超を高曝露群とする。各工場の大気排出量年間平均 34,147.87 ポンド、中央値 5,562 ポンド、範囲 2.8lb-1,016,106 ポンド	記載なし。追跡期間：1988-2013 年	・妊娠期間中ジクロロメタン排出工場から 3 km 以内で出生の子供で胚細胞腫瘍、特に奇形腫のリスクが有意に上昇した（胚細胞腫瘍 OR=1.52; 95%CI: 1.11, 2.08、奇形腫 OR=2.08; 95%CI: 1.38, 3.13）。距離逆数加重平均モデル、2 次減衰モデルでも同様の結果であったが信頼区間は広がった。 ・ジクロロメタン曝露による急性骨髄性白血病リスクの影響推定値は上昇しており、0 歳時の曝露の方が強く関連した（OR=1.29; 95%CI: 0.93, 1.77）。妊娠期間中の曝露による急性骨髄性白血病の OR は距離逆数加重平均モデル（1.47; 95%CI: 1.02, 2.12）、2 次減衰モデル（1.64; 95%CI: 1.15, 2.32）でも上昇がみられた（バフファモデル OR=1.15; 95%CI: 0.86 1.52）。 ・ジクロロメタン曝露と神経芽細胞腫リスクとの間には負の関連がみられたが、正確な住所が判明している子供に限定した解析では負の関連はみられなくなった。 ・正確な住所が判明している子供に限定した場合、十分なサンプルが得られた全白血病及び急性リンパ球性白血病については、	記載なし

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
									<p>妊娠期間中ジクロロメタン排出工場から 3 km 以内で出生の子供のオッズ比のわずかな増加が認められた（全白血病 OR:1.08, 95% CI 0.88, 1.32、急性リンパ球性白血病 1.12, 95% CI 0.89, 1.39）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量反応関係を見ると、急性骨髄性白血病リスクはジクロロメタン高曝露群で最も高い一方、奇形腫リスクは低曝露群、高曝露群で共に高かった。</li> <li>・リスク推定値はジクロロメタン排出が妊娠中であっても子供 0 歳時であっても同程度の大きさだった。</li> <li>・以上の結果から産業施設から排出されたジクロロメタンへの曝露が子供の胚細胞腫瘍、奇形腫、そして恐らく急性骨髄性白血病のリスク因子である可能性が示唆された。</li> </ul>	
17	Purdue ら (2017)	2017	米国ミシガン州デトロイト (Wayne, Oakland, Macomb 群)、イリノイ州シカゴ (Cook 郡)	症例対照研究	腎臓がん	なし	曝露濃度の記載なし (累積曝露時間で評価)	記載なし 追跡期間：デトロイト： 2002年2月から2006年7月（白人）または2007年1月（黒人）、シカゴ： 2003年 低累積曝露時間（曝露対照の最低三分位）≤624時間、中（第2三分位）625-2340時間、高（最高三分位）≥2340時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジクロロメタンは腎臓がんに関連しなかった。</li> </ul>	トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム
18	Talibov ら (2017)	2017	ノルウェー、スウェーデン、フィンランド、アイスランド	症例対照研究（北欧職業性がん研究コホートの参加者対象）	成人の慢性リンパ球性白血病	なし	曝露濃度の記載なし 累積曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセントイル（12.5 ppm・年）、90パーセントイル（74.8 ppm・年） ピーク年間平均曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセントイル（5 ppm）、90パーセントイル（8 ppm）。 平均生涯曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセントイル（2.14 ppm）、90パーセントイル（5 ppm）。	追跡期間：1961-2005年 低累積曝露時間（曝露対照の最低三分位）≤624時間、中（第2三分位）625-2340時間、高（最高三分位）≥2340時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・男女合計ではジクロロメタン累積曝露により CLL リスクは上昇したが有意ではなかった。</li> <li>・ラグ5年とした解析では、男性でジクロロメタン累積曝露≤12.5 ppm・年の群（OR=1.19; 95% CI: 1.01, 1.41）、12.5-74.8 ppm・年の群（OR=1.23; 95% CI: 1.01, 1.51）。</li> <li>・ラグ20年では男性のジクロロメタン低曝露群で有意な CLL リスク上昇が認められた。</li> <li>・Akaike information criteria (AIC) を比較するとラグ20年のモデルよりもラグ5年のモデルの適合性がよかった。用量反応関係はみられなかった。</li> <li>・曝露対照の累積曝露三分位での解析では</li> </ul>	ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トルエン、脂肪族、脂環式炭化水素、その他有機溶剤

番号	文献	公表年	地域	研究の種類	調査対象のがん、疾患（エンドポイント）	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
									<p>男性のジクロロメタン&gt;15.9 ppm・年の群で CLL リスクが有意に上昇したが（OR=1.28; 95%CI: 1.02, 1.59）、用量反応関係はみられなかった。</p> <p>・以上の結果から有機溶剤と CLL リスクとの関連は弱く、男女で結果に一貫性がないこと、用量反応関係が認められないことから、関連は裏付けられなかった。</p>	
19	Liu ら (2013)	2013	コホート研究：米国 3 件、英国、カナダ各 1 件 症例対照研究：米国 8 件、カナダ、イタリア各 3 件、ドイツ 1 件	メタ解析	各部位のがん	具体的な試料の数値はなし。 曝露情報として、個人のバイオマーカーの測定データを含む。	曝露濃度の記載なし。 曝露情報として以下が含まれる。：産業衛生上の記録、個人のバイオマーカーのデータ、職業曝露表（job exposure matrix）、ジクロロメタンの使用工程、曝露に関する質問の回答	記載なし。	<p>・多発性骨髄腫については 3 件の研究があり、固定効果モデルによる統合 OR は 2.04（95%CI: 1.31, 3.17; I<sup>2</sup>=0.0%; p&gt;0.1）でジクロロメタンへの職業曝露と関連した。</p> <p>・非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の統合 OR は 1.42（95%CI: 1.10, 1.83）で、研究間には中程度の異質性があった（I<sup>2</sup>=26.9 %、p = 0.205）。</p> <p>・その他部位のがんでは有意な関連は認められなかった。</p>	記載なし



### 3. 発がん性以外の有害性に係る疫学知見の文献レビュー及び量反応関係の検討について

平成 29 年度業務で実施した発がん性以外に係る疫学知見の検索結果 38 件(検索条件は表 4 のとおり)のなかから、化学分析方法の知見、レビュー文献、メチレンブルー使用例(治療)、曝露評価が主体の文献を除いた 14 文献と委員から紹介された代謝に係る文献 1 件の計 15 文献について、平成 29 年度に概要の確認及び文献レビューの要否の判断を行った(表 5)。今年度は、発がん性以外に係る疫学知見として文献レビューが必要とされた Kubo ら(2015)、Roberts ら(2013)、Talbot ら(2015)についてレビューシートの作成を行い、検討委員(コア会合)の確認・検討を受けた。文献レビュー結果は別添 2 のとおりである。

さらに、検討会委員(コア会合)の指導の下、文献レビューを実施した疫学知見について、これらが量反応関係の検討に資するものかを検討した。具体的には、各知見について、調査対象のがん(エンドポイント)、血液・尿等の生体試料の有無(体内曝露量を推定するためのバイオモニタリングの実施の有無)、空気中の曝露濃度情報、労働者の曝露期間、エンドポイントに対するリスク増加の有無、共存物質の有無を一覧表に整理し、具体的な曝露情報と発がん性以外の有害性情報が整備された知見があるかを検討した。整理結果は表 6 のとおりである。

文献レビューを実施した疫学知見のうち、Kubo ら(2015)は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロプロパン、トリクロロエチレン等の有機溶剤を含む様々な化学物質に曝露した日本(大阪)の印刷会社労働者の重症急性肝炎の症例報告である。空気中の溶剤濃度は非常に高かったと推定されているが、具体的な数値は報告されていない。この知見については、曝露濃度の情報のない症例報告であること、また労働環境下の高濃度曝露での影響であり、これを一般環境における低濃度曝露に外挿することは難しいと考えられることから、環境目標値に係る量反応関係の検討に用いるのは妥当ではないと考えられた。

Roberts ら(2013)、Talbot ら(2015)は、ジクロロメタンを含む複数の有害大気汚染物質を対象に、出生前曝露と子どもの自閉症スペクトラム障害(ASD)との関係を検証するための症例対照研究を行っている。Roberts ら(2013)は、U.S.EPA が 1990、1996、1999、2002 年に屋外大気汚染物質排出インベントリを用いた拡散モデルによって人口調査標準地域毎に推定した環境大気中平均濃度を症例、対照の出生年および出生時住所に基づき割り当てている。Talbot ら(2015)は U.S.EPA による National Air Toxics Assessment (NATA) の人口調査標準地域毎の年間平均環境大気中濃度(モデル推定結果)を用いて、各子供の妊娠中、0 歳時、1 歳時の平均曝露濃度を定めている。Roberts ら(2013)、Talbot ら(2015)の研究は、複数の有害大気汚染物質と ASD との関係を検討しており、ジクロロメタン単独のリスクへの寄与を算出したものではなかった(リスクの算出において、他の共存物質の寄与が除かれていない)。

なお、Talbot ら(2015)では、「大気中の有害物質はしばしば相互に関連しており、人々は複雑な混合物に同時に曝される。我々の研究ではスピアマン相関係数により、大気中の有害物質の多くが高度に相関していることが明らかになった( $p<0.01$ )」との記述があったが、スピアマンの相関係数の表などは記載されておらず、物質間の具体的な相関係数は不明であった。また、有害大気汚染物質 30 物質の相関構造を調べるために主成分分析、因子分析(バリマックス回転)も実施し、30 物質の分散のほぼ 75%を説明する 7 つの因子が生成されたと記載されていたが、各因子に対する各物質の寄与率の記載はなかった。なお、7 つの因子は、交通、金属製造、プラスチック、ゴムの製造などの汚染源を表しているようにみえ

たこと、スチレン、クロムが物質群の代理指標ではないかと述べている。

以上から、Roberts ら (2013)、Talbot ら (2015) については、ジクロロメタンが ASD のリスクにどの程度寄与したのか不明であったことから、これらの知見についても、ジクロロメタンの量反応関係の検討に資するものではないと考えられた。

表 4 発がん性以外の有害性に係る疫学研究の文献検索の研究タイプ別の検索式及びヒット件数  
(PubMed 使用、平成 29 年度実施)

研究タイプ	検索式	ヒット件数	概要の確認が必要とされた文献数
①症例報告	Dichloromethane AND “case study” NOT cancer	18	8
②断面研究	Dichloromethane AND “cross sectional study” NOT cancer	1	1
③症例対照研究	Dichloromethane AND “case control study” NOT cancer	9	3
④コホート研究	Dichloromethane AND “cohort study” NOT cancer	3	0
⑤疫学研究	Dichloromethane AND “epidemiology” NOT cancer	14	5
⑥体内動態（内部用量）の知見	上記①～⑤の検索でヒットしたものから選択	—	1
重複を除いた合計		38	14

※2 検索条件

動物種：Human

検索期間：2011/1/1～2017/7/31（US.EPA の IRIS（2011）以降の公表文献を検索）

表 5 概要の確認が必要とされた発がん性以外の有害性に係る疫学研究のうち文献レビュー対象となった文献（委員の確認の結果、文献レビューする文献（★）、レビュー不要の文献（灰色網掛け））

番号	文献	研究デザイン等	影響等	文献レビューの要否
1 ★	Kubo S, Matsuzaki K, Seki T, Ohsawa M, Kumagai S and Endo G (2015) Severe acute hepatitis in a printing company worker: a case study. J Occup Health 57 (1) : 87-90.	症例報告	胆管癌が発生した大阪府の印刷工場の重症急性肝炎患者	【要レビュー】 発がんの症例報告と併せて整理することが妥当と考える。 ⇒リスク評価に使えるかどうかは作業後に判断。  ・労働安全衛生総合研究所の模擬実験（平成 24 年報告書）による曝露評価の知見ありと記載。
2	Maclsaac J, Harrison R, Krishnaswami J, McNary J, Suchard J, Boysen-Osborn M, Cierpich H, Styles L and Shusterman D (2013) Fatalities due to dichloromethane in paint	症例報告	塗料ストリッパー中の中毒死	リスク評価には適用できず。  ・中毒事例（事故による高濃度曝露） ・血中 COHb 濃度は有り ・血中 DCM 濃度：

番号	文献	研究デザイン等	影響等	文献レビューの要否
	strippers: a continuing problem. Am J Ind Med 56 (8) : 907-910.			37.8mg/dl, 220mg/dl ⇒曝露時点の濃度は不明
3	Vetro J, Koutsogiannis Z, Jones DA and Canestra J (2012) A case of methylene chloride poisoning due to ingestion of home-distilled alcohol and potential new treatment with ethanol infusion. Crit Care Resusc 14 (1) : 60-63.	症例報告	グラッパを経口摂取して中毒	リスク評価には適用できず。 ・中毒事例（事故による高濃度曝露） ・血中 COHb 濃度は有り
4	Bonfiglioli R, Carnevali L, Di Lello M and Violante FS (2014) Bilateral hearing loss after dichloromethane poisoning: a case report. Am J Ind Med 57 (2) : 254-257.	症例報告	聴覚等への影響	リスク評価には適用できず。 ・DCM を含む溶剤への曝露。中毒事例（事故による高濃度曝露） ・血中 COHb 濃度は有り ・曝露濃度が不明であることを limitation に書いている。
5	CDC (2012) Fatal exposure to methylene chloride among bathtub refinishers - United States, 2000-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61 (7) : 119-122.	症例報告	ジクロロメタン (DCM) 系塗料ストリッピング製品を使用した浴槽再仕上業者の死亡	リスク評価には適用できず。 ・中毒事例（事故による高濃度曝露） ・血中 DCM 濃度 18-223mg/L⇒曝露時点の濃度は不明
6	Cabrera VJ, Farmakiotis D and Aggarwal V (2011) Methylene chloride intoxication treated with hyperbaric oxygen therapy. Am J Med 124 (5) : e3-4.	症例報告	DCM 中毒患者の治療方法	リスク評価には適用できず。 ・研究テーマがリスク評価の主旨と合致せず。 ・血中 COHb 濃度は有り
7	Ehler E, Latta J, Eichlerova A, Mrklovsky M and Urban P (2011) Exposure to iodomethane and dichloromethane associated with a confusional state. Neurotoxicology 32 (3) : 307-311.	症例報告	急性影響による脳梁への影響(5年間曝露及び例外的な高濃度曝露(非事故)の可能性あり)	リスク評価には適用できず。 ・神経影響のあるヨードメタンとの複合曝露の影響。
8	Howe K, Griffen D and Jaeger C (2016) Human carbon monoxide factory. Am J Emerg Med 34 (11) : 2251 e2253-2251 e2254.	症例報告	CO 中毒、DCM 中毒(アブストラクトなし)	リスク評価には適用できず。 ・中毒事例（事故による高濃度曝露） ・血中 COHb 濃度は有り
9	Stopponi R, Tacconi C, Folletti I, Calisti R and Siracusa A (2016) Upper airway and eye involvement in polyurethane shoe sole production workers. G Ital	断面研究	メチレンジフェニルジイソシアネート (MDI)、DMC を含む溶媒への曝露	リスク評価には適用できず。 ・MDI と DCM 以外の有機溶剤の複合曝露であり、主目的は MDI の

番号	文献	研究デザイン等	影響等	文献レビューの要否
	Med Lav Ergon 38 (2) : 89-95.		と上気道・下気道への影響	評価である。 ・ DCM については TLV-TWA を超過した個人曝露濃度データ (2人) あり 51-503mg/m <sup>3</sup> 、環境中 DCM48-65mg/m <sup>3</sup>
10	Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Huttenberger B, Lavigne C, Marchand-Adam S, Maillot F and Diot E (2015) Primary Sjogren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study. J Autoimmun 60: 80-85.	症例対照研究 (病院内)	原発性シェーグレン症候群 (pSS; 自己免疫疾患) と職業曝露との関係	リスク評価には適用できず。 ・ 定量的に把握した曝露量を名義変数化 (曝露の有無等で表示) しており、曝露データが適切に利用されていない。 ・ 異なる曝露指標 (曝露の有無、曝露スコア等) を用いたリスク分析の結果間で不一致がある。 ・ 各化学物質の曝露の有無、曝露スコア等を利用した pSS のリスク分析結果間で違いがみられる。 ・ 個別の化学物質曝露と疾病 (pSS) との関連は分析しているが、物質同士の関連 (DCM と他の塩素系有機溶剤など) に関する記述がなく、これらの結果から、DCM への曝露と pSS と関連があるというのは疑問
11 ★	Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Laden F, Just AC, Bobb JF, Koenen KC, Ascherio A and Weisskopf MG (2013) Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. Environ Health Perspect 121 (8) : 978-984.	症例対照研究	DCM 等の有害大気汚染物質と自閉症スペクトル障害 (ASD) との関係	【要レビュー】 ・ 曝露評価は U.S.EPA がモデル化した National Air Toxics Assessment の有害大気汚染物質濃度を使用。 ・ 性別層別モデルでは、男児の最高五分位群 vs 最低五分位群の調整 OR は、DCM について正で統計学的に有意とされているが (1.5 (95%CI 1.0-2.1)、有意性は微妙か。
12	Talbott EO, Marshall LP, Rager	症例対照研究	自閉症スペク	【要レビュー】

番号	文献	研究デザイン等	影響等	文献レビューの要否
★	JR, Arena VC, Sharma RK and Stacy SL (2015) Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania. Environ Health 14: 80.		トル障害とDCM曝露との関係	<ul style="list-style-type: none"> <li>曝露評価はU.S.EPAがモデル化したNational Air Toxics Assessmentの有害大気汚染物質濃度を使用。</li> <li>DCMについて、出生対照群と比較した調整ORは、1.41 (95% CI 0.98-2.11, p=0.08)で統計学的有意性はボーダーラインであり、影響は無視できないとされているが、有意性は微妙か。</li> </ul>
13	Preisser AM, Budnik LT, Hampel E and Baur X (2011) Surprises perilous: toxic health hazards for employees unloading fumigated shipping containers. Sci Total Environ 409 (17) : 3106-3113.	症例報告	燻蒸剤による被害(含有物は二塩化エチレン、臭化メチル、ホスフィン、DCM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>リスク評価には適用できず。</li> <li>左記の複数物質を成分とする燻蒸剤の影響調査</li> </ul>
代謝関連の文献				
14★	Valcke M and Haddad S (2015) Assessing human variability in kinetics for exposures to multiple environmental chemicals: a physiologically based pharmacokinetic modeling case study with dichloromethane, benzene, toluene, ethylbenzene, and m-xylene. J Toxicol Environ Health A 78 (7) : 409-431.	予測モデル	内部用量の推定(DCM以外の曝露もあり)	<p>【要レビュー】</p> <p>体内動態の知見として、紹介することを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>吸入曝露における内部曝露量の個体間変動の検討あり</li> <li>成人、新生児、幼児、妊婦のPBPKモデルで内部曝露量をシミュレート</li> </ul>
15★	Shingo Arakawa, Kazunori Fujimoto, Ayako Kato, Seiko Endo, Aiko Fukahori, Akira Shinagawa, Thomas Fischer, Juergen Mueller, and Wataru Takasaki (2012) Evaluation of Hepatic Glutathione Transferase Mu 1 and Theta 1 Activities in Humans and Mice Using Genotype Information. Drug Metabolism and Disposition March, 40 (3) 497-503	GST代謝メカニズム	委員ご紹介	<p>【要レビュー】</p> <p>体内動態の知見として、紹介することを検討する。</p>

表6 レビュー実施済みの発がん性以外の有害性に係る疫学知見における量反応関係の検討に資する情報の確認

番号	文献	公表年	地域	研究デザイン	調査対象の発がん性以外の疾患(エンドポイント)	血液・尿等の試料の有無	空気中の曝露濃度	労働者の曝露期間	エンドポイントに対するリスク増加の有無	共存物質の有無
1	Kuboら (2015)	2015	日本、大阪(本文内には記載なし。実験室内溶剤濃度を実験的に確認した労働安全衛生総合研究所報告書タイトルより)	症例研究	急性肝炎	臨床検査、生検	曝露濃度の記載なし。	追跡期間：1986年から印刷会社勤務、1991年に現建物建築。1996年12月に受診、入院。入院25日目に肝生検実施。治療後退院。症状発症前1年以内まで使用。	重症急性肝炎はウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性疾患、胆管疾患、ウイルス感染症から生じたものではなく、塩素系有機溶剤曝露によって生じたことが示された。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発症前1年間：トリクロロエチレン</li> <li>・1989年以前：ガソリン(50 wt%)、1,1,1-トリクロロエタン(50 wt%)混合物</li> <li>・1985年から1992-1993年：1,2-ジクロロプロパン(50-60 wt%)、ジクロロメタン(15-25 wt%)、1,1,1-トリクロロエタン(15-25 wt%)混合物</li> <li>・1996年4月-2006年10月：1,2-ジクロロプロパン(98%)</li> <li>・その他：灯油、インク</li> </ul>
2	Robertsら (2013)	2013	米国	症例対照研究	自閉症スペクトラム障害(ASD)	なし	曝露レベル：平均0.4 µg/m <sup>3</sup> (6×10 <sup>-4</sup> -41.9 µg/m <sup>3</sup> )。各五分位中央値0.18、0.26、0.34、0.45、1.00 µg/m <sup>3</sup> (曝露の指標：環境大気中濃度モデル推定値)	調査期間：1989年募集の親のコホートに2005年及び2007-2008年に実施したアンケートに基づき症例、対照を選択	ジクロロメタンの曝露濃度最低五分位と比較した最高五分位におけるASDオッズ比は男女合計では1.5(95%CI: 1.0, 2.1)、男子で1.6(95%CI: 1.0, 2.4)とASDリスクが有意に上昇した。ジクロロメタン曝露とASDは概ね線形の用量反応関係が認められたものの、五分位の中央値を割り当てたモデルで線形性は有意ではなかった(p=0.08)。その他ほとんどの汚染物質で男子は女子よりも関連が強く、男女の有意な差が認められ、男子のみではASDとの関連が認められた。	ディーゼル粒子、鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、アンチモン、クロム、水銀、ニッケル、キノリン、スチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニル
3	Talbotら (2015)	2015	米国ペンシルベニア州南西部 (Allegheny, Armstrong, Beaver, Butler, Washington, Westmorelandの6郡)	症例対照研究	自閉症スペクトラム障害(ASD)	なし	曝露レベル：妊娠中曝露濃度中央値 <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例 266.47 µg/m<sup>3</sup></li> <li>・面談対照 265.99 µg/m<sup>3</sup></li> <li>・出生証明書対照 266.53 µg/m<sup>3</sup></li> </ul>	追跡期間：2005-2009年出生児について症例、対照を選択、妊娠時から2歳誕生日まで。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジクロロメタンによるASDリスクは、出生証明対照を用いた解析で妊娠中の曝露濃度最低四分位の女性の子供と比較した最高四分位の女性の子供における調整後ASDオッズ比1.41(95%CI: 0.96, 2.07)となり、有意に近い上昇が認められた。</li> <li>・症例は対照よりも双生児以上が有意に多い(症例8.4%、面談対照4.0%、出生証明対照3.8%)ことから、単胎児に限定した解析を行ったところ、出生証明対照を用いた解析ではジクロロメタンについて有意なASDオッズ比が認められた(1.63; 95%CI: 1.08, 2.45)。</li> </ul>	金属(鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、クロム、水銀、ニッケル、セレン)、芳香族溶剤(スチレン、ベンゼン、エチルベンゼン、トルエン、キシレン)、塩素系溶剤(1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニル)、ディーゼル粒子、PAH等

#### 4. 代謝に係る知見について

平成 29 年度に実施した発がん性以外の有害性に係る疫学知見の検索結果のなかに、代謝に関連する知見が 1 件 (Valcke and Haddad 2015) 含まれていた。また、検討委員から Arakawa ら (2012) のグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) に係る知見の紹介があった。今年度は、これら 2 文献の内容を確認し、別添 3 に概要をとりまとめた。

Valcke and Haddad (2015) は、複数の化学物質に曝露したときのヒト (成人、新生児、幼児、妊婦) の体内用量の個人間変動を、PBPK モデルを用いて評価した。曝露シナリオとしては、ベンゼン、ジクロロメタン (DCM) の単独曝露、代謝阻害剤となるトルエン (TOL) との 2 物質、あるいはトルエン、エチルベンゼン (EB)、*m*-キシレン (XYL) との 4 物質の複合曝露に関してモンテカルロシミュレーションを実施した。一般環境下の曝露を想定した低濃度のジクロロメタンと低濃度の共存物質への曝露シナリオの場合、体内用量の指標の数値に大きな変化はみられなかった。このことから、低濃度曝露において、共存物質の影響は小さいものと推察された。

Arakawa ら (2012) は、*GSTM1* null、*GSTT1* null 遺伝子型のヒトのモデル動物として、*Gstm1* null、*Gstt1* null のマウスが適切かどうかを検討したものであり、直接、ジクロロメタンの健康リスク評価に関係するものではなかった。しかしながら、ジクロロメタンの健康リスク評価を行う上で、*GSTM1*、*GSTT1* 遺伝子多型がヒトの感受性にどの程度影響するものかを検討する必要があると考えられる。

#### 5. 実験動物の知見について

発がん性及び、発がん性以外の有害性に係る実験動物の吸入曝露の知見について、第 6 次答申時の評価文書及び国内外の主要な評価文書の引用文献を確認し、重複状況を表 7-1、7-2 に整理した。今後、これらの引用文献の中に、量反応関係の分析を検討すべき新たな知見がないか、検討する必要がある。

表 7-1 発がん性に係る実験動物の知見の第 6 次答申評価文書及び国内外評価文書との重複状況について

文献	動物種	曝露経路	研究の種類	6次答申評価文書(2000)	IARCモノグラフ Vol.71(1999)	IARCモノグラフ Vol.110(2017)	SCOEL (2009)	産衛発がん分類(2015)	産衛許容濃度(1999)	ATSDR (2000)	ATSDR補遺(2010)	化審法優先評価物質評価文書(2016)	WHO欧州事務局(2000)	備考
Burekら(1984)	ラット・ハムスター	吸入曝露	発がん試験	●	●	●(Burekら(1984); EPA(1985))	●		●			●	●	ハムスターは背景データ不明
IBRC(2000a); Aisoら(2014) 【日本バイオアッセイ研究センター】	マウス・ラット	吸入曝露	発がん試験			●		●				●		
Kariら(1993)	マウス	吸入曝露	発がん試験	●	●	●	●	●		●				
Maltoniら(1988)	マウス・ラット	経口曝露	発がん試験		●	●				●		●	●	
Maltoniら(1988)	ラット	吸入曝露	発がん試験		●	●	●			●				
Maronpotら(1995)	マウス	吸入曝露	発がん試験	●			●		●	●		●		
Nitschkeら(1988)	ラット	吸入曝露	発がん試験	●	●	●	●			●			●	
NTP(1986); Mennearら(1988)	マウス・ラット	吸入曝露	発がん試験	●	●	●	●	●		●		●	●	
Serortaら(1986a)	ラット	経口曝露	発がん試験	●	●	●			●	●		●		
Serortaら(1986b)	マウス	経口曝露	発がん試験	●	●	●			●	●		●		
Theissら(1977)	マウス	腹腔内曝露	24週間(発がん)		●	●								
Devereuxら(1993)	マウス	(要確認)	発がんメカニズム	●					●					
Foleyら(1993)	マウス	吸入曝露	発がんメカニズム	●	●	●			●					
Fosterら(1992)	マウス	吸入曝露	発がんメカニズム	●	△(1994引用)	●(1994も引用)							●	
Hegiら(1993)	マウス	(要確認)	発がんメカニズム	●					●					
Kannoら(1993)	マウス	吸入曝露	発がんメカニズム	●	●	●			●					



表 7-2 発がん性以外の有害性に係る実験動物の吸入曝露の知見の第 6 次答申評価文書及び国内外評価文書との重複状況について

(1) 一般毒性

文献	年	動物種	エンドポイント	曝露濃度	曝露期間	6 次答申 評価文書 (2000)	IARC モノグラ フ Vol.71 (1999)	IARC モノグラフ Vol.110 (2016)	SCOEL (2009)	産衛 許容濃 度	ATSDR (2000)	ATSDR 補遺 (2010)	化審法 優先評価物 質評価文書 (2016)	WHO 欧 州事務局 (2000)	
Aerospace Medical Research Laboratory (Haun ら (1971,1972) 、 MacEwen ら (1972)	1971 ; 1972	イス・サル・ラッ ト・マウス	肝臓の組織学的変化	?	14wk								●		
Bornschein ら	1980	ラット	神経系	4500 ppm	38 d	●	●				●		●		
Briving ら	1986	スナネズミ	脳の神経伝達物質の減少	100、210 ppm	3mo				●		●				
Eisenbrandt & Reitz	1986	マウス	肺の細胞の壊死、空胞化、肝臓重量・肝臓の有糸分裂活性の増加、気管支及び細気管支上皮細胞壊死と隣接するリンパ細胞の過形成	14100 mg/m <sup>3</sup>	3wk				●				●		
Foley	1993	マウス	肝臓の S フェーズ細胞の増加等	1000、2000、4000、 8000 ppm	4wk 曝露 ; 1-2wk (回 復期間)		●	●							
Fuxe	1984	ラット	脳のドーパミンとノルアドレナリンのターンオーバーへの影響	250、1100、3500 mg/m <sup>3</sup>	3d				●						
Gehring	1968	マウス	肝臓影響	?	?		●	●							
Haun	1972	イス	・血液学的異常、血清酵素活性の増加、肝・腎毒性・脳浮腫	・ 3500 mg/m <sup>3</sup> ・ 17350 mg/m <sup>3</sup>	100d				●		●				
		サル	COHb 上昇	88.25 mg/m <sup>3</sup>	28d				●		●				
		サル	血液・肝・腎毒性	100 ppm	100d						●				
		ラット	肝毒性	25 ppm	14wk									●	
		マウス	肝毒性 (酵素誘導)、細胞質の空胞化、ミクロソーム P-450 含有量の減少	100、25000 ppm	100d	●				●		●			
ラット	肝毒性 (肝細胞の空胞化、脂肪浸潤)、腎毒性 (脂肪浸潤、尿管の可逆性変性)	25、25000 ppm	100d	●				●		●		●			
Haun (1971,1972) 、 MacEwen (1972)	1972	イス・サル・ラッ ト・マウス	肝臓の組織学的変化	?	14wk								●		
Heppel	1944	イス	中心小葉脂肪変性、協調運動失調、興奮、多動	10000 ppm	6d						●				
		サル	協調運動失調	10000 ppm	1d						●				

文献	年	動物種	エンドポイント	曝露濃度	曝露期間	6次答申 評価文書 (2000)	IARC モノグラ フ Vol.71 (1999)	IARC モノグラフ Vol.110 (2016)	SCOEL (2009)	産衛 許容濃 度	ATSDR (2000)	ATSDR 補遺 (2010)	化審法 優先評価物 質評価文書 (2016)	WHO 欧 州事務局 (2000)	
Heppel	1944	ラット	歩行障害、傾眠、衰弱、呼吸障害	10000 ppm	5d						●				
		モルモット	傾眠	10000 ppm	5d						●				
		ウサギ	興奮、不活発、姿勢障害	10000 ppm	5d							●			
		ウサギ	死亡、肺うっ血、壊死、病巣壊死	10000 ppm	8wk							●			
		ラット	死亡、肺うっ血、壊死、血液溢出	10000 ppm	8wk							●			
		ラット	中枢神経影響	35000 mg/m <sup>3</sup>	6mo				●						
		モルモット	肝脂肪変性	10000 ppm	8wk							●			
		イス・サル・ウサ ギ・モルモット	・肝脂肪変性、肺炎、死亡（モル モット） ・肝脂肪変性、肺炎（全ての種）	・17700 mg/m <sup>3</sup> ・35000 mg/m <sup>3</sup>	6mo				●			●			
		モルモット	肺炎、中心小葉変性	5000 ppm	6mo							●			
Hext	1986	ラット	肺・肝臓の病変	7100、14100 mg/m <sup>3</sup>	10d				●						
Ito	1990	ラット	体重減少、肝脂肪質への影響	3500 mg/m <sup>3</sup>	15d				●						
Kanno	1993	マウス	2000ppm：細気管支上皮の標識 指数が対照の40-60%に低下 8000 ppm：細気管支上皮の標識 指数が低下。 曝露群で肺の病理学的変化はなし	2000 ppm、8000 ppm	2-26wk		●	●							
Kjellstrand ら	1985	マウス	運動活動	2600 mg/m <sup>3</sup>	1hr									●	
Kjellstrand ら	1986	マウス	肝脂肪浸潤、肝重量増加、脂肪蓄 積、血中ブチリルコリンエステラ ーゼの増加	75 ppm (90d) 130-1059 mg/m <sup>3</sup> (90d)、2118-25416 mg/m <sup>3</sup> (30d)、 1059 mg/m <sup>3</sup> (90d)	30、90d	●			●	●	●		●		
Kurppa	1981	ラット	COHb 値上昇	1770 mg/m <sup>3</sup>	?									●	
Leuschner	1984	ラット	結膜の発赤	35000 mg/m <sup>3</sup>	90d				●				●		
		イス	鎮静、紅斑	17700 mg/m <sup>3</sup>	90d				●						
MacEwen	1972	サル	肝毒性	5000 ppm	4wk						●				
		イス・サル・ラッ ト・マウス	死亡、肝脂肪変性、肝臓の酵素増 加、体重変化、腎尿管の空胞化	1000 ppm	14wk							●			
		マウス	死亡	5000 ppm	4wk							●			
		ラット	肝毒性（鉄色素沈着）、腎毒性 (皮質尿管変性)	5000 ppm	14wk						●				
MacEwen	1972	ラット	肝毒性（鉄色素沈着、細胞空胞 化)	5000 ppm	4wk						●				

文献	年	動物種	エンドポイント	曝露濃度	曝露期間	6次答申 評価文書 (2000)	IARC モノグラフ Vol.71 (1999)	IARC モノグラフ Vol.110 (2016)	SCOEL (2009)	産衛 許容濃 度	ATSDR (2000)	ATSDR 補遺 (2010)	化審法 優先評価物 質評価文書 (2016)	WHO 欧 州事務局 (2000)
		マウス	肝毒性 (鉄色素沈着、核変性、濃縮細胞)	1000 ppm	14wk						●			
		サル	死亡	5000 ppm	10d						●		●	
Mattson ら	1990	ラット	神経系	50、200、2000 ppm	13wk	●			●		●			
Menear	1988	ラット	鼻腔扁平上皮化生、尿流減少、尿細管変質、脾臓の線維化	0、1000、2000、4000 ppm	102wk			●			●			
Menear (1988)、(NTP (1986))	1988	マウス	腎尿細管変質 (円柱)	4000 ppm	102wk						●			
Nitschke	1981	ラット・マウス・ハムスター	麻酔、肝重量増加、体重減少、メスのマウスのアスパラギン酸アミノ基転移酵素への影響	0、8800、17700、28200 mg/m <sup>3</sup>	18wk (マウス) / 19wk (ハムスター)				●					
Norpoth ら	1974	ラット	肝毒性	250 ppm	28d	●			●		●			
NTP	1986	ラット・マウス	断続的な引掻き、運動失調、多動、呼吸困難、麻酔、死亡	5740、11500、22900、45900、56500 mg/m <sup>3</sup>	19d				●		●			
		ラット・マウス	肺炎、体重減少、肝脂質/肝重量比減少、死亡、肝小葉水腫変性	520、1050、2100、4200、8400 ppm	13wk	●			●		●			
Sahn and Lowther	1981	ラット	肺の炎症と細胞損傷	12800 mg/m <sup>3</sup>	4wk				●					
Savolainen ら	1981	ラット	神経系 (脳酵素活性低下)	500 ppm	2wk	●					●			
Schwetz ら	1975	ラット・マウス	肝毒性、肝臓の絶対重量の増加	1250 ppm	Gd 6-15						●			
Takashita	1991	ラット	肝細胞の肥大、肝脂質過酸化・グルタチオンペルオキシダーゼ活性の増加	3500 mg/m <sup>3</sup>	20d				●					
Weinstein	1972	マウス	粗面小胞体の腫脹、肝臓の脂肪変性、肝細胞の壊死、体重減少、肝臓の相対重量増加	5000 ppm	7d		●	●	●				●	
Weinstein & Diamond	1972	マウス	脂肪浸潤、空胞化、肝細胞核の拡大、血漿トリグリセリドの増加	350 mg/m <sup>3</sup>	10d				●				●	
Rosengren	1986	スナネズミ	海馬の DNA 濃度減少	210 ppm	7-16wk						●			
		スナネズミ	脳のアストログリアタンパク質の増加、海馬・小脳の DNA 減少	210、350 ppm	3mo		●		●		●			

(2) 生殖発生毒性

文献	年	動物種	研究の種類	エンドポイント	曝露濃度	曝露期間	6次答申 評価文書 (2000)	IARC モノグラフ Vol.71 (1999)	IARC モノグラフ Vol.110 (2016)	SCOEL (2009)	産衛 許容濃度	ATSDR (2000)	ATSDR 補遺 (2010) ※1	化審法 優先評価物質 評価文書 (2016)	WHO 欧州 事務局 (2000)
Hardin & Manson	1980	ラット	発生毒性	児の体重低下、肝臓の絶対・相対重量の増加、腰肋奇形	0、4500 ppm	17d		●		●				●	
Nitschkeら	1988	ラット	生殖毒性(2世代試験)	受精能、仔のサイズ、生存率	0、100、500、1500 ppm	14wk (F0)、 17wk (F1)	●	●		●	●	●		●	
Rajeら	1988	マウス	生殖発生毒性	受胎率低下	200 ppm	6wk						●		●	
Schwetzら	1975	ラット・マウス	発生毒性	児に変異、体重増加、骨格異常	1225 ppm	Gd 6-15 7hr/d		●		●		●		●	
NTP	1986	マウス	発がん試験 (生殖毒性)	精巣委縮、卵巣委縮	2000、4000 ppm	2yr	●				●	●		●	

## 6. 今後の課題

発がん性及び発がん性以外の有害性について、これまでの検討状況と今後の課題を以下に取りまとめた。

### 6.1 発がん性に係る検討状況と今後の課題

#### 6.1.1 定量評価に資する疫学知見について

第6次答申以降に公表された新たな疫学知見（コホート研究、症例対照研究、症例報告）について、順次、文献レビューしてきた。しかしながら、これまでのところ、発がん性の量反応関係の検討に有用と考えられる知見は得られていない。今後も、第6次答申以降に公表された疫学知見のうち、発がん性の定性評価や量反応関係を検討する上で重要と考えられるものについては、引き続き文献レビューを行い、内容を分析して整理する必要があると考えられる。

#### 6.1.2 ヒトの発がん性の証拠についての再整理

第6次答申時の評価文書では、「疫学研究からはジクロロメタンがヒトに発がん性を示す十分な証拠があるとはいえない」としている。IARCでは、Vol.71（1999）で発がん分類が2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）であったが、Vol.110（2017）では2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）にランクアップされた。Vol.（1999）からVol.110（2017）の評価の変化を再整理するとともに、Vol.110（2017）を踏まえた場合に、ジクロロメタンのヒトの発がん性の証拠についての評価を第6次答申時から変更する必要があるかを検討する必要があると考える。

#### 6.1.3 動物実験データに基づく定量評価の可能性の検討

第6次答申時の評価文書では、ジクロロメタンの代謝及び発がん性については種間差が大きく、B6C3F1マウスの発がん実験結果をヒトに外挿することは適切とはいえない、としている。第6次答申以降に得られた代謝、発がんメカニズム、種間差に関する知見の蓄積によって、当時の判断が変わるかどうかについて確認・検討する必要があると考える。また、今後、第6次答申時以降に公表された文献の中に、量反応関係の分析を検討すべき新たな知見がないかを確認・検討し、発がん性の定性評価や量反応関係を検討する上で重要と考えられるものについては、文献レビューを行い、内容を分析して整理する必要があると考えられる。

#### 6.1.4 遺伝子障害性（特にDNAへの直接作用）の知見の更新について

第6次答申時以降に公表された遺伝子障害性の知見を整理するとともに、DNAへの直接作用に係る新規知見が存在するかを確認した上で、発がん性の閾値の有無に関する判断について検討する必要がある。

### 6.2 非発がん影響に係る作業状況と検討課題

#### 6.2.1 定量評価に資する疫学知見について

第6次答申以降に公表された新たな疫学知見（平成30年度の文献検索実施分）を文献レビューし

た結果、発がん以外の有害性に係る量反応関係の検討に有用と考えられる知見は得られなかった。今後も、第6次答申以降に公表された疫学知見のうち、発がん性以外の有害性の定性評価や量反応関係を検討する上で重要と考えられるものについては、引き続き文献レビューを行い、内容を分析して整理する必要があると考えられる。

#### 6.2.2 動物実験データに基づく定量評価の可能性の検討

発がん性に係る今後の検討課題と同様に、発がん性以外の有害性についても、第6次答申時以降に公表された文献の中に、量反応関係の分析を検討すべき新たな知見がないかを確認・検討し、発がん性以外の有害性の定性評価や量反応関係を検討する上で重要と考えられるものについては、文献レビューを行い、内容を分析して整理する必要があると考えられる。

【別添1】 発がん性に係る疫学知見の文献レビュー

1. Barulら (2017)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	28738894;		
	著者	Barul C, Fayossé A, Carton M, Pilorget C, Woronoff AS, Stücker I, Luce D; ICARE study group.		
	タイトル	Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France.		
	雑誌名;年;巻;頁	Environ Health. 2017 Jul 24;16 (1) :77.		
研究デザイン	研究手法	症例対照研究		
	研究目的	塩素系溶剤への職業曝露と頭頸部がんとの関連を検討する		
	国、都市	フランス 10 地域	選択バイアス	
	研究対象者	<p>曝露群</p> <p>集団ベース症例対照研究 ICARE (Investigation of occupational and environmental Causes of Respiratory cancer) 対象者の一部</p> <p>症例：期間中に頭頸部がんと診断された 18-75 歳 (平均±SD=58.01±8.50) 男性 1,857 人</p> <p>対照：年齢層で症例とマッチングした男性 2,780 人。症例や一般住民と社会経済状況分布をマッチングさせるための層別化を行った。平均年齢±SD=58.07±9.92 歳</p>		
		<p>対照群</p> <p>非曝露群:職歴中の全職で曝露確率が 0%</p>		
	調査期間 (追跡期間)	2001-2007 年		
	追跡率	頭頸部がん患者 4,047 人中、死亡、住所不詳、体調不良の者を除いた連絡対象者 2,927 人。参加同意を得て面談実施の 2,415 人のうちの男性の口腔がん、中/下咽頭がん、喉頭がんの患者 1,857 人。		
曝露評価	<p>1. 工程・作業名：-</p> <p>2. 曝露物質：塩素系溶剤 5 種類 (ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素)</p> <p>3. 曝露の指標:曝露有無、総曝露期間、累積曝露指数</p> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など:-</p> <p>5. 保護具の使用状況:-</p> <p>6. 曝露レベル：ジクロロメタン生涯曝露率：症例 1.43%、対照 1.14%。</p> <p>生涯曝露率は最大曝露確率分類人数に分類範囲中心値を乗じて推定</p> <p>濃度については記載なし</p>	曝露評価の精度・誤差等		

		<p>7. その他（モデルによる推計等）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定溶剤曝露 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 職業曝露表を用い、各職業分類コードについて曝露時期毎に（1950-69年、1970-84年、1985-94年、1995年以降）下記3指標を定める <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) 曝露確率（曝露労働者%）：非曝露/1-10/11-20/21-30/.../91-100 %</li> <li>(ii) 曝露強度：ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンについては非曝露 /5-25/26-50/51-100/100 ppm&lt;</li> <li>(iii) 曝露頻度（勤務時間中曝露時間%）：非曝露/1-10/11-20/21-30/.../91-100%</li> </ul> </li> <li>(2) 指標と職歴から以下を算出 <ul style="list-style-type: none"> <li>-特定溶剤への曝露有（曝露確率&gt;0の職1つ以上に従事）/無</li> <li>-総曝露期間：非曝露/短期/中期/長期（ジクロロメタンでは&lt;5年/5-15年/15年&lt;）</li> <li>-累積曝露指数（曝露確率×曝露強度×曝露頻度×曝露期間の職歴総和。指標値については分類の中央値を使用）：非曝露/低累積曝露（曝露した対照における中央値未満）/中（50-90パーセンタイル）/高（90パーセンタイル以上）</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・5溶剤のいずれか1種類以上への曝露 <ul style="list-style-type: none"> <li>-固有の職業曝露表を使用し曝露確率、1労働日平均曝露レベルを評価し、累積曝露指数（曝露確率×平均曝露レベル×曝露期間の職歴総和）を算出</li> </ul> </li> </ul>		
健康 影響	標的とした臓器・組織	頭頸部	影響 評価 の 精 度	
	観察した影響（エンドポイント）	がん		
	リスクの指標	オッズ比		
	情報源、情報収集の方法	症例特定：地域内のほぼすべての医療施設でがん登録も用いて特定 社会人口学的情報、喫煙歴、飲酒歴、職歴（1ヵ月以上従事）：面談により収集 アスベスト曝露：固有職業曝露表により評価	情報 バイ アス	
交 絡 因 子	喫煙	1日消費量、喫煙状況、喫煙期間	交 絡 バ イ	
	その他	年齢、居住地、アルコール消費量、アスベスト曝露 追加調整因子：教育レベル、最長従事職		



解析	使用モデル	無条件ロジスティック回帰モデル	ア ス
	交絡因子の調整方法	回帰モデル	
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジクロロメタン高累積曝露群において、非曝露群と比較し頭頸部がんリスクの有意ではない上昇が認められた (OR=1.42; 95%CI: 0.70, 2.82)。テトラクロロエチレンについても同様であった。(Table 2)</li> <li>・詳細部位別にはジクロロメタン高累積曝露群において有意ではない下咽頭がんリスク上昇 (OR = 2.36; 95% CI: 0.98 - 5.85) がみられたが有意なトレンドは認められなかった (p=0.22)。最も長く従事した職、教育レベルを調整因子として加えると下咽頭がんの OR は低下した (Table 4)。</li> <li>・テトラクロロエチレン累積曝露上昇に伴う咽頭がんリスク上昇が認められ (トレンド p=0.04)、高累積曝露群における OR=3.86 (95%CI:1.30,11.48) と有意なリスク上昇が認められた。最長従事職または教育レベルを調整しても有意であった。</li> <li>・トリクロロエチレン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレンへの複合曝露により咽頭がんのリスクは上昇したが有意ではなく、トリクロロエチレン単独またはトリクロロエチレンとジクロロメタンの複合曝露ではリスク上昇は認められなかった。</li> <li>・以上の結果からテトラクロロエチレン高曝露による咽頭がんリスクの上昇の知見が得られ、ジクロロメタンと下部咽頭がんとの関連が示唆された。</li> </ul>		

### 【要約】

Barul et al. (2017) は、塩素系溶剤への職業曝露と頭頸部がんとの関連を検討するため、フランス 10 地域で実施された ICARE 研究の一部の対象者のデータを用いて症例対照研究を行った。

症例は 2001-2007 年に頭頸部がんと診断された 18-75 歳 (平均±SD=58.01±8.50 歳) の男性 1,857 人、対照は年齢層を症例とマッチングした男性 2,780 人で平均年齢は 58.07±9.92 歳であった。面談により社会人口学的因子、飲酒歴、喫煙歴及び職歴 (1 ヶ月以上従事) についての情報を収集した。

ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素の 5 種類の塩素系溶剤への曝露について、職業曝露表を用いて評価した。各職業分類について曝露時期毎に (1950-69 年、1970-84 年、1985-94 年、1995 年以降)、職業曝露表から曝露確率、曝露強度、曝露頻度を定め、曝露確率×曝露強度×曝露頻度×曝露期間の職歴全体での総和を累積曝露指数とした。曝露確率、曝露頻度はそれぞれ労働者中の曝露労働者の割合、勤務時間中の曝露時間の割合で、非曝露および 10% 毎の分類、曝露強度はジクロロメタンについては非曝露及び 5-25 ppm、26-50 ppm、51-100 ppm、100 ppm< の分類とし、累積曝露指数算出にあたっては分類の中心値を用いた。対照の曝露群における 50 パーセント値未満の累積曝露指数を低累積曝露群、50-90 パーセント値を中累積曝露群、90 パーセント値以上を高累積曝露群とし、累積曝露指数 0 の非曝露群と比較した頭頸部がんオッズ比を無条件ロジスティック回帰により、年齢、居住地、アルコール消費量、喫煙状況、喫煙期間、1 日タバコ消費量及びアスベスト曝露について調整して求めた。曝露の指標として総曝露期間を用いた分析、曝露有無による分析も行った。総曝露期間はジクロロメタンについては曝露なし、5 年未満を短期間、5-15 年を中期間、15 年超を長期間と分類し、曝露有無では曝露確率が 0% ではない職に 1 つ以上従事している場合を曝露有とした。また、1 種類以上の溶剤への曝露について、固有の職業曝露表を用いて曝露確率及び労働日あたりの平均曝露レベルを評価して累積曝露指数を算出し、頭頸部がんとの関連を分析した。

ジクロロメタンについては、高累積曝露群において、非曝露群と比較し、頭頸部がんリスクの有意ではない上昇が認められた (OR=1.42; 95%CI: 0.70, 2.82)。詳細部位別には下咽頭がんのリスクが高累積曝露群において上昇したが有意ではなく (OR = 2.36; 95% CI : 0.98 - 5.85)、有意なトレンドも認められなかった (p=0.22)。調整因子に最も長く従事した職、教育レベルを加えると下咽頭がんのオッズ比は低下した。他溶剤ではテトラクロロエチレンについて高累積曝露群における頭頸部がんリスクの有意ではない上昇、咽頭がんリスクの有意な上昇が認められた。

また、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンへの複合曝露により咽頭がんのリスクは上昇したが有意ではなく、トリクロロエチレン単独またはトリクロロエチレンとジクロロメタンの複合曝露ではリスク上昇は認められなかった。

以上の結果からテトラクロロエチレン高曝露による咽頭がんリスクの上昇の知見が得られ、ジクロロメタンと上部咽頭がんとの関連が示唆された。

2. Carton ら (2017)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	28069619		
	著者	Matthieu Carton, Christine Barul, Gwenn Menvielle, Diane Cyr, Marie Sanchez, Corinne Pilorget, Brigitte Trétarre, Isabelle Stücker, Danièle Luce		
	タイトル	Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France.		
	雑誌名;年;巻;頁	BMJ Open. 2017; 7 (1) : e012833.		
研究デザイン	研究手法	症例対照研究		
	研究目的	女性における塩素系、酸素含有、石油系の溶剤への職業曝露と頭頸部がんとの関連を検討する		
	国、都市	フランス 10 地域		選択バイアス
	研究者	曝露群	集団ベース症例対照研究 ICARE (Investigation of occupational and environmental Causes of Respiratory cancer) 対象者の一部 症例：期間中に頭頸部扁平上皮細胞がんと診断、組織学的に確認された 18-75 歳 (平均 58.0 歳) 女性 296 人 対照：無作為抽出した同地域住民について性別、年齢分布が肺がん、頭頸部がんの症例と同様、社会経済状況の分布が一般市民と同様とした中から女性 775 人。平均年齢 60.4 歳	
		対照群	非曝露群:職歴中の全職で曝露確率が 0%	
	調査期間 (追跡期間)	2001-2007 年		
	追跡率	参加率：症例 82.5%、対照 80.6% ICARE 中の頭頸部がん女性 361 人。本研究対象がん女性 296 人		
曝露評価	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名：-</li> <li>2. 曝露物質：塩素系溶剤 5 種類 (ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素)、石油系溶剤 5 種類 (ベンゼン、特殊石油製品、ガソリン、ホワイトスピリッツ他軽芳香族混合物、ディーゼル・燃料・灯油)、酸素含有溶剤 5 種類 (アルコール類、ケトン・エステル、エチレングリコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)</li> <li>3. 曝露の指標:曝露有無、総曝露期間、累積曝露指数、平均曝露強度</li> <li>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調</li> </ol>		曝露評価の精度・誤差等	

		<p>査期間など:-</p> <p>5. 保護具の使用状況:-</p> <p>6. 曝露レベル:ジクロロメタン曝露有:症例 4.9%、対照 3.9%。 濃度については記載なし</p> <p>7. その他(モデルによる推計等):</p> <p>(1) フランス保健調査機関作成の職業曝露表を用い、各職業分類コードについて1947-2007年の曝露時期毎に下記3指標を定める</p> <p>(i) 曝露確率(曝露労働者%) :非曝露/1-10/11-20/21-30/.../91-100% (Supplement 記載)</p> <p>(ii) 曝露強度:ジクロロメタンでは&lt;5/5-25/26-50/51-100/100 ppm&lt;</p> <p>(iii) 曝露頻度(勤務時間中曝露時間%) :非曝露/1-10/11-20/21-30/.../91-100%</p> <p>(2) 指標と職歴から以下を算出</p> <p>-溶剤曝露有(曝露確率&gt;0の職1つ以上に従事)/無</p> <p>-総曝露期間:非曝露、10年未満、10年以上で区分</p> <p>-累積曝露指数(=曝露確率×曝露強度×曝露頻度×曝露期間の職歴総和。指標値については分類の中央値を使用):非曝露/低累積曝露(曝露した対照における中央値未満)/高(中央値以上)</p> <p>-平均曝露強度(=累積曝露指数/総曝露期間):非曝露/低累積曝露(曝露した対照における中央値未満)/高(中央値以上)</p> <p>・5溶剤のいずれか1種類以上への曝露</p> <p>-固有の職業曝露表を使用し曝露確率、1労働日平均曝露レベルを評価し、累積曝露指数(曝露確率×平均曝露レベル×曝露期間の職歴総和)を算出</p>		
健康影響	標的とした臓器・組織	頭頸部	影響評価の精度	
	観察した影響(エンドポイント)	がん		
	リスクの指標	オッズ比		
	情報源、情報収集の方法	症例特定:がん登録も用いて特定喫煙歴、飲酒歴、居住歴、職歴(1ヵ月以上従事):面談により収集	情報バイア	

			ス	
交絡因子	喫煙	喫煙量 (箱・年)、喫煙状況、喫煙期間	交絡バイアス	
	その他	年齢、居住地、アルコール消費量 (杯・年) 追加調整因子：最長従事職、最終従事職、アスベスト曝露		
解析	使用モデル	・制限 3 次スプライン (4 ノット) による線形性チェック ・ロジスティック回帰モデルによる OR、95%CI 推定		
	交絡因子の調整方法	3 次スプライン (アルコール、喫煙)、喫煙状況×アルコール消費量、喫煙状況×喫煙量の交互作用項		
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン曝露有の女性において有意な頭頸部がん OR の上昇、曝露期間延長に伴う OR 上昇が認められたが、その他の溶剤曝露によるリスク上昇は認められなかった。(Table 3)</li> <li>・ジクロロメタン曝露による頭頸部がん全体および詳細部位別がんのリスクの有意な上昇は認められなかった (Table 3、Table 5)。</li> <li>・以上の結果からテトラクロロエチレンまたはトリクロロエチレン曝露による頭頸部扁平上皮細胞がんリスクの上昇が示唆された。</li> </ul>			

## 【要約】

Carton et al. (2017) は、女性における塩素系溶剤、酸素含有溶剤、石油系溶剤への職業曝露と頭頸部がんとの関連を検討するため、フランス 10 地域で実施された ICARE 研究の対象者のデータを用いて症例対照研究を行った。

症例は 2001-2007 年に頭頸部扁平上皮がんと診断された 18-75 歳 (平均 58.0 歳) の女性 296 人、対照は地域住民から無作為抽出し、性別、年齢分布を肺がん、頭頸部がんの症例と、社会研究経済状況分布については一般市民と同様とした女性 775 人で平均年齢は 60.4 歳であった。症例及び対照との面談調査によって喫煙歴、飲酒歴、居住歴、職歴 (1 ヶ月以上従事) に関する情報を収集した。

頭頸部がんとの関連を検討した溶剤は塩素系溶剤 5 種類 (ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、クロロホルム、四塩化炭素)、酸素含有溶剤 5 種類 (アルコール類、ケトン・エステル、エチレングリコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)、石油系溶剤 5 種類 (ベンゼン、特殊石油製品、ガソリン、ホワイトスピリッツ他軽芳香族混合物、ディーゼル・燃料・灯油) で、職業曝露表を用いて曝露を評価した。職歴中の各職業分類について、曝露時期毎に職業曝露表から曝露確率、曝露強度、曝露頻度を定め、 $\text{曝露確率} \times \text{曝露強度} \times \text{曝露頻度} \times \text{曝露期間}$  の職歴全体での総和を累積曝露指数とする。曝露確率、曝露頻度はそれぞれ労働者中の曝露労働者の割合、勤務時間中の曝露時間の割合で、非曝露および 10% 毎の分類、曝露強度はジクロロメタンについては <5 ppm、5-25 ppm、26-50 ppm、51-100 ppm、100 ppm < の分類とし、累積曝露指数算出にあたっては分類の中心値を用いた。対照曝露群における中央値未満の累積曝露指数を低累積曝露群、中央値以上を高累積曝露群とし、累積曝露指数 0 の非曝露群と比較した頭頸部がんオッズ比をロジスティック回帰モデルにより推定した。年齢、居住地、アルコール消費量、タバコ消費量を調整し、アルコール及びタバコの消費量の調整には 3 次スプラインを用いた。曝露の指標として曝露の有無、総曝露期間、あるいは累積曝露指数を総曝露期間で除した平均曝露強度とした分析もおこなった。曝露有無については曝露確率が 0% ではない職に 1 つ以上従事していた場合を曝露有とし、総曝露期間は 10 年未満と 10 年以上に分類した。

ジクロロメタンについては、曝露の指標によらず曝露による頭頸部がん、詳細部位別がんのリスクの有意な上昇は認められなかったが、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレンについては曝露有の女性において有意な頭頸部がんオッズ比の上昇が認められると共に総曝露期間によってもオッズ比は上昇した。その他の溶剤への曝露による頭頸部がんリスクの有意な上昇は認められなかった。

以上の結果からテトラクロロエチレンまたはトリクロロエチレン曝露による頭頸部扁平上皮細胞がんリスクの上昇が示唆された。

3. Garcia ら (2015)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	25636809		
	著者	Garcia E, Hurley S, Nelson DO, Hertz A, Reynolds P.		
	タイトル	Hazardous air pollutants and breast cancer risk in California teachers: a cohort study		
	雑誌名;年;巻;頁	Environ Health. 2015 Jan 30;14:14		
研究デザイン	研究手法	コホート研究		
	研究目的	大気質モデルから得られた大気汚染物質濃度とカリフォルニア居住女性の大規模前向きコホートの 15 年以上にわたる追跡データから、乳腺がん発がん性が示されている物質の大気中濃度と乳がん罹患との関連を検討する。		
	国、都市	米国カリフォルニア州		
	研究対象者	曝露群	カリフォルニア州教員退職制度に登録しベースライン調査票にすべて回答した California Teacher Study 参加の女性 133,479 人から、ベースライン時カリフォルニア州非在住者、がん罹患歴不明者、乳がん罹患歴のある者、コード化不可能な住所を除外した 112,378 人。追跡期間中に浸潤性乳がんの診断を受けたのは 5,676 人、平均年齢 57 歳。診断を受けていない 106,702 人の平均年齢は 53 歳。	選択バイアス
		対照群	-	
	調査期間 (追跡期間)	コホート登録 1995-1996 年。追跡は浸潤性、非浸潤性の乳がん診断、死亡、州外転居、2011 年 12 月 31 日のうちの最も早い日まで		
追跡率	コホート参加 133,479 人中、追跡は 112,378 人			
曝露評価	<p>1. 工程・作業名 :-</p> <p>2. 曝露物質 : Rudel et al.2017 が動物実験によって特定した乳腺がん発がん性物質 216 物質のうち大気中濃度モデル推定値が得られるのは 37 物質。これから対象地域内で分布が均一な物質を除いた 24 物質 (ベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,3-ブタジエン、スチレン、アクリロニトリル、塩化ビニル、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、酸化エチレン等)</p> <p>Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast</p>		曝露評価の精度・誤差等	

		<p>cancer prevention. Cancer. 2007;109:2635–66. doi:10.1002/cncr.22653.</p> <p>3. 曝露の指標:年間平均大気中濃度</p> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など: モデルによる年間平均濃度評価は 1996 年排出データに基づく評価以降、3 年毎におこない、最新版は 2005 年の排出に基づくが、追跡期間の中間点に近い 2002 年データに基づく推定値を使用</p> <p>5. 保護具の使用状況: -</p> <p>6. 曝露レベル: <math>10^{-2}</math>~<math>10^2</math> <math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math> 程度。曝露濃度=0 の割合 0% (Figure 1) カリフォルニア州で測定している 12 物質について 2002、2005 年のモデル推定値と測定値とはよく一致した。</p> <p>7. その他 (モデルによる推計等): US EPAがNational Emissions Inventoryの排出データ及び気象データを含む拡散モデルであるAssessment System for Population Exposure Nationwide (ASPEN。面排出源、道路、非道路排出源)、Human Exposure Model (HEM。大規模排出源)を用い、180の有害大気汚染物質の人口調査標準地域単位の年間平均濃度をモデル化推定した。2002年排出データに基づく年間平均濃度を居住地住所に基づき割り当てた。</p>	
健康影響	標的とした臓器・組織	乳腺	影響評価の精度
	観察した影響 (エンドポイント)	浸潤性乳がん (ICD-03でC500-C509。形態コード9050-9055, 9140, 9590-9992は除外)	
	リスクの指標	ハザード比 (曝露五分位の対最低五分位)	
	情報源、情報収集の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳腺がん発がん性物質の大気中濃度は US EPA モデル化による人口調査標準地域単位の年間平均濃度を入手</li> <li>・がん診断: カリフォルニア州がん登録</li> </ul>	情報バイア

		<p>から、コホート参加者のがん罹患を特定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡：死亡届、親戚の報告から死亡日、死因の確認</li> <li>・住所変更：U.S. Postal Service National Change of Addressデータベースから入手</li> <li>・個人乳がんリスク因子（年齢、人種/民族、家族の乳がん歴、初潮年齢、初満期妊娠時年齢、授乳総期間、閉経状況、ホルモン療法、週運動時間、BMI、飲酒量、喫煙状況、喫煙量（箱・年）をベースライン調査票で把握。</li> <li>・調査票提出時住所に基づき 2000 年人口調査ブロックのカレッジ卒以上成人割合、高卒未満成人割合、世帯収入中央値、管理職/専門職従事者割合、貧困限度未満の住民割合データを入手し、主成分分析を実施し近隣社会経済状況変数を作成した。</li> </ul>	ス	
交絡因子	喫煙	喫煙量（箱・年）、喫煙状況	交絡バイアス	
	その他	人種、個人リスク因子（閉経状況を除く）		
解析	使用モデル	<p>Cox 比例ハザードモデル</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 物質毎に濃度を五分位に区分し、最低五分位と比較</li> <li>2) 全物質をまとめた曝露指標</li> </ol>	交絡バイアス	
	交絡因子の調整方法	Cox 比例ハザードモデル		
結果	<p>・年齢で層別化し人種のみを調整したモデルでは複数の物質でリスク上昇が認められたが、多重比較調整後も有意な結果となったのは酸化プロピレンと塩化ビニルのみであった。（Table 2）。</p> <p>・サブセット解析ではエストロゲン受容体陽性またはプロゲステロン受容体陽性（ER+/PR+）の腫瘍と高濃度のアクリルアミド、ベンジジン、四塩化炭素、1,1-ジクロロエタン、塩化ビニルとの関連が認められ、エストロゲン受容体陰性かつプロゲステロン受容体陰性（ER-/PR-）の腫瘍と高濃度のベンゼンとの関連が認められた。その他、BMI&lt;25の女性におけるベンジジン、四塩化炭素、BMI≥25の女性における4,4'-Methylene bis（2-chloroaniline、閉経後女性における四塩化炭素、現在ホルモン療法を受けていない女性における四塩化炭素、塩化ビニルと乳がんとの関連もみられた（Table 3）。</p> <p>・ジクロロメタンによる乳がんリスク上昇は全体解析、サブセット解析共に認められなかった（Tables 2,3）。</p> <p>・24 物質すべてをまとめた変数を用いたモデルには、物質毎のモデルと比較した優位性は認められなかった。</p>			



## 【要約】

Garcia et al. (2015) は、大気質モデルから得られた大気汚染物質濃度とカリフォルニア州に居住する女性の大規模前向きコホートの 15 年以上にわたる追跡データから、乳腺がん発がん性が示されている物質の大気中濃度と乳がん罹患との関連を検討した。

コホートは、1995-1996年に米国カリフォルニア州教員退職制度に登録しベースライン調査票にすべて回答したCalifornia Teacher Study参加の女性133,479人からベースライン時カリフォルニア州非在住者、がん罹患歴不明者、乳がん罹患歴のある者、コード化不可能な住所を除外した112,378人から成り、浸潤性、非浸潤性の乳がん診断、死亡、州外転居または2011年12月31日のいずれか最も早い日まで毎年追跡調査を行った。がん罹患はカリフォルニア州がん登録から特定し、死亡については死亡届、親戚の報告から死亡日、死因を確認した。住所の変更についてはU.S. Postal Service National Change of Addressデータベースから情報を入手した。追跡期間中に浸潤性乳がんの診断を受けたのは5,676人で、そのベースライン時の平均年齢は57歳、浸潤性乳がんの診断を受けていない106,702人の平均年齢は53歳であった。ベースライン調査票によって個人の乳がんリスク因子として年齢、人種/民族、家族の乳がん歴、初潮年齢、初めての満期妊娠時年齢、授乳総期間、閉経状況、ホルモン療法歴、週あたり運動時間、BMI、飲酒量、喫煙状況、喫煙量（箱・年）を把握した。

対象とした物質は、Rudel et al. (2017) ※が動物実験によって特定した乳腺がん発がん性物質216物質のうち大気中濃度モデル推定値が得られる37物質から対象地域内で分布が均一な物質を除いた24物質（ベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,3-ブタジエン、スチレン、アクリロニトリル、塩化ビニル、1,1-ジクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、酸化エチレン等）である。US EPAは、1996年のNational Emissions Inventoryの排出データ及び気象データに基づき、拡散モデルであるAssessment System for Population Exposure Nationwide（ASPEN。面排出源、道路、非道路排出源）及びHuman Exposure Model（HEM。大規模排出源）を用いて人口調査標準地域単位の年間平均濃度モデル化推定値を評価し、以降3年毎に排出データを更新した評価を行っている。ここでは追跡期間の中間点に近い2002年排出データに基づく年間平均濃度推定値を居住地住所に基づき割り当てた。

年齢で層別化し、人種を調整したCox比例ハザードモデルにより、各物質濃度五分位最低位と比較した第2-5分位の浸潤性乳がん罹患ハザード比を求めた結果、複数の物質で乳がんリスクが上昇したものの、個人の乳がんリスク因子についても調整すると有意なリスク上昇は酸化プロピレンと塩化ビニルでのみ認められた。ジクロロメタンについては乳がんリスクの上昇は認められなかった。エストロゲン受容体陽性またはプロゲステロン受容体陽性の腫瘍、両受容体陰性の腫瘍、BMI<25の女性等のサブセット解析ではそれぞれ有意な関連を認めた物質もあったが、ジクロロメタンについては有意な関連は認められなかった。

※Rudel RA, Attfield KR, Schifano JN, Brody JG. Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer*. 2007;109:2635–66. doi:10.1002/cncr.22653.

4. Lupo ら (2012)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	22389292			
	著者	Lupo PJ1, Lee LJ, Okcu MF, Bondy ML, Scheurer ME.			
	タイトル	An exploratory case-only analysis of gene-hazardous air pollutant interactions and the risk of childhood medulloblastoma.			
	雑誌名;年;巻;頁	Pediatr Blood Cancer. 2012 Oct;59 (4) :605-10.			
研究デザイン	研究手法	ケースオンリー研究			
	研究目的	ヒトの子供における塩素系溶剤と髄芽腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍のリスクとの関連への解毒・DNA修復に関わる遺伝子型の修飾効果を調べる			
	国、都市	米国テキサス州		選 択 バ イ ア ス	
	研究対象者	曝露群	症例：18歳未満（診断時平均7.2歳）の組織病理学的に確認された髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍罹患患者で診断時テキサス州在住の98人（男子70人、女子28人）。一塩基変異多型（SNP）候補から低頻度のものを除いた122種のうち高連鎖不平衡のtagSNP22種		
		対照群	-		
	調査期間（追跡期間）	1986-2010年			
追跡率	-				
曝露評価		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名：-</li> <li>2. 曝露物質：塩素系溶剤（ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、塩化ビニル）</li> <li>3. 曝露の指標：年間平均大気中濃度</li> <li>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など：調査期間の中間点に近い1999年モデル推定値を使用</li> <li>5. 保護具の使用状況：-</li> <li>6. 曝露レベル： 症例平均 0.49 µg/m<sup>3</sup>、曝露 90 パーセントイル 0.76 µg/m<sup>3</sup>。90 パーセントイル以上を高曝露、未満を低曝露とした。 テキサス州平均 0.44 µg/m<sup>3</sup>、90 パーセントイル 0.75 µg/m<sup>3</sup>。</li> <li>7. その他（モデルによる推計等）： US EPAの1999年Assessment System for Population Exposure Nationwide (ASPEN) モデルによる人口調査標準地域単位の年間平均環境大気濃度推定値を診断時の住所に基づき割り当て</li> </ol>			曝 露 評 価 の 精 度 ・ 誤 差 等
健康影	標的とした臓器・組織	神経系		影 響 評	
	観察した影響（エン	髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍			

響	ドポイント)		価 の 精 度
	リスクの指標	オッズ比（遺伝要因有での環境曝露によるオッズ/遺伝要因無での環境曝露によるオッズ）	
	情報源、情報収集の方法	テキサス小児病院小児がん疫学・予防センター（Childhood Cancer Epidemiology and Prevention Center at Texas Children's Hospital）から症例選択 人口動態的、臨床的データ：医療記録参照 遺伝子型：血液サンプルを採取し、Illumina Human 1M Quad SNP Chip. を用いてDNAを分析し解毒、DNA修復に関わる15の主要な遺伝子型を特定。	情報 バイ ア ス
交 絡 因 子	喫煙	-	交 絡 バイ ア ス
	その他	祖先情報マーカー（ancestry informative marker）212種	
解 析	使用モデル	無条件ロジスティック回帰モデル（環境大気中溶剤曝露濃度と解毒・DNA修復遺伝子 TagSNP との交互作用検討）	バイ ア ス
	交絡因子の調整方法	共変数	
結 果	・塩素系溶剤4物質とSNP22種の全88種の交互作用中、有意な交互作用は11種、そのうちジクロロメタンは <i>OGG1</i> rs293795、 <i>NAT2</i> rs4271002、 <i>GSTM3</i> rs7483 との交互作用について有意であった（Table V）。しかし多重比較調整すると高濃度トリクロロエチレンと <i>OGG1</i> rs293795 との交互作用のみ子供の髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍リスクを有意に上昇させた。		

## 【要約】

Lupo et al. (2012) は、塩素系溶剤曝露と小児の髄芽腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍のリスクとの関連に対する、解毒・DNA修復に関わる遺伝子型の修飾効果を調べるためにケースオンリー研究を実施した。

症例は1986-2000年の間にテキサス小児病院小児がん疫学・予防センターにおいて髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍を組織病理学的に診断された、診断当時18歳未満（平均7.2歳）でテキサス州に居住していた98人（男子70人、女子28人）である。遺伝子型は解毒、DNA修復に関わる遺伝子15種類の一塩基変異多型（SNP）でマイナーアレル頻度10%未満のものを除いた122種のうち強い連鎖不平衡のタグSNP22種について、症例から採取した血液中のDNAを分析し特定した。塩素系溶剤4種類（ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、塩化ビニル）への曝露は、米国EPAの1999年Assessment System for Population Exposure Nationwide（ASPEN）モデルによる人口調査標準地域単位の年間平均環境大気濃度推定値を診断時の住所に基づき割り当て、評価した。症例のジクロロメタンへの曝露濃度平均値は0.49 µg/m<sup>3</sup>、曝露90パーセントイル値は0.76 µg/m<sup>3</sup>であった。祖先情報マーカーSNP212種について調整した無条件ロジスティック回帰モデルによる解析の結果、塩素系溶剤4種とタグSNP22種の交互作用全88種中、子供の髄芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍リスクと関連する有意な交互作用が認められたのは11種、そのうちジ

クロロメタンについては*OGG1* rs293795、*NAT2* rs4271002、*GSTM3* rs7483との有意な交互作用が認められた。しかし、多重比較調整後も有意であったのはトリクロロエチレンと*OGG1* rs293795との交互作用のみであった。

5. Park ら (2017)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	28720343			
	著者	Park AS, Ritz B, Ling C, Cockburn M, Heck JE.			
	タイトル	Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California.			
	雑誌名;年;巻;頁	Int J Hyg Environ Health. 2017 Oct;220 (7) :1133-1140.			
研究デザイン	研究手法	症例対照研究			
	研究目的	妊娠中の母親および幼児の住居近隣 (≤3 km) の工場から排出されたジクロロメタンへの曝露と小児がんとの関連について検討する。			
	国、都市	米国カリフォルニア州	選択バイアス		
	研究対象者	曝露群			症例：カリフォルニア州における 1983-2011 年全出生児中、1988-2013 年【Abstract では 2012 年】に 6 歳未満でがんの診断を受けた子供 13,636 人。 対照：カリフォルニア州出生記録から生年をマッチングし症例 1 人あたり 20 人を割り当て、6 歳未満でのがん登録記載者、死亡者や出生体重や在胎期間、社会経済状況等の不詳者を除外した 270,673 人
		対照群			非曝露群 (ジクロロメタン排気工場から 3 km 超)：症例 12,392 人、対照 246,717 人
	調査期間 (追跡期間)	1988-2013 年のがん診断			
追跡率	がん診断のあった子供の 89%で出生届とリンク。				
曝露評価	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名：-</li> <li>2. 曝露物質：ジクロロメタン</li> <li>3. 曝露の指標： <ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露有無：出生地がジクロロメタン排気工場から 3 km 以内/超で判断</li> <li>・工場の排気量と子供の出生地からの距離に基づきモデル評価される妊娠期間または 0 歳時点の年間平均曝露量 (年間排出量の加重平均) が対照中央値以下を低曝露群、中央値超を高曝露群とする。</li> </ul> </li> <li>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など：濃度に関する記載なし。化学物質排気量は 1986 年以降、TRI プログラムで毎年報告されている。</li> <li>5. 保護具の使用状況：-</li> <li>6. 曝露レベル： <ul style="list-style-type: none"> <li>・各工場大気排出量年間平均 34,147.87 lb.、中央値 5,562 lb.、範囲 2.8lb-1,016,106 lb</li> </ul> </li> <li>7. その他 (モデルによる推計等)： <ul style="list-style-type: none"> <li>・工場からの年間ジクロロメタン大気排出量に</li> </ul> </li> </ol>				曝露評価の精度・誤差等

		<p>基づき、子供の出生地における妊娠期間または0歳時点の年間平均曝露を a) -c) のいずれかによりモデル評価。</p> <p>a) バッファモデル: ジクロロメタン排気工場から3 km 以内で出生の子供を曝露群、工場から3 km 超で出生の子供を非曝露群とする。</p> <p>b) 距離逆数加重平均モデル: 近隣の工場 i からの妊娠期間中または0歳時点の年間排出量 <math>v_i</math> を子供の出生地 r からの距離 2 乗の逆数で加重し平均した値を割り当て。対照群中央値 1,321 lb 以下を低曝露群、1,321 lb 超を高曝露群とする。</p> <p>c) 2次減衰モデル: 工場 i からの排出量 <math>v_i</math> を <math>1 - (d_{ir}^2/T^2)</math> で加重平均 (<math>d_{ir}</math>: 工場 i と居住地 r の距離、T: バッファ距離 (3 km))。対照群中央値 1,833 lb 以下を低曝露群、1,833 lb 超を高曝露群とする。</p>		
健康 影響	標的とした臓器・組織	造血系、神経系、生殖器等	影響 評価 の 精 度	
	観察した影響 (エンドポイント)	小児がん		
	リスクの指標	オッズ比		
	情報源、情報収集の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症例診断: 州がん登録</li> <li>・症例、対照の生年: 州出生記録。</li> <li>・住所、出生日、在胎期間: 出生証明書</li> <li>・各種共変数: 州がん登録、出生証明書、2000年国勢調査データ</li> <li>・対照の死亡: 州死亡証明書</li> <li>・工場ジクロロメタン排気: EPA TRI (toxics release inventory)</li> </ul>	情報 バイ ア ス	
交 絡 因 子	喫煙	-	交 絡 バイ ア ス	
	その他	出生年、母親の年齢、母親の学歴、社会経済状況指数、子供の性別、居住地域 (都市部、非都市部)		
解 析	使用モデル	無条件ロジスティック回帰モデル	交 絡 バイ ア ス	
	交絡因子の調整方法	ロジスティック回帰		
結 果	<p>・妊娠期間中ジクロロメタン排出工場から3 km 以内で出生の子供で胚細胞腫瘍、特に奇形腫のリスクが有意に上昇した (胚細胞腫瘍 OR=1.52; 95%CI: 1.11, 2.08、奇形腫 OR=2.08; 95%CI: 1.38, 3.13) (Table 2)。距離逆数加重平均モデル、2次減衰モデルでも同様の結果であったが信頼区間は広がった (Table 3)。</p> <p>・ジクロロメタン曝露による急性骨髄性白血病リスクの影響推定値は上昇しており、0歳時の曝露の方が強く関連した (OR=1.29; 95%CI: 0.93, 1.77) (Table 2)。妊娠期間中の曝露による急性骨髄性白血病の OR は距離逆数加重平均モデル (1.47; 95%CI: 1.02, 2.12)、2次減衰モデル (1.64; 95%CI: 1.15, 2.32) でも上昇がみられた (バッファモデル OR=1.15; 95%CI: 0.86 1.52) (Tables 2, 3)。</p>			

- ・ジクロロメタン曝露と神経芽細胞腫リスクとの間には負の関連がみられたが、正確な住所が判明している子供に限定した解析では負の関連はみられなくなった (Supplemental Table 2)。
- ・正確な住所が判明している子供に限定しても十分なサンプルが得られた全白血病及び急性リンパ球性白血病については、妊娠期間中ジクロロメタン排出工場から3 km以内で出生の子供のオッズ比のわずかな増加が認められた (全白血病OR:1.08, 95% CI 0.88, 1.32、急性リンパ球性白血病1.12, 95% CI 0.89, 1.39)。(Supplemental Table 2)。
- ・用量反応関係を見ると、急性骨髄性白血病リスクはジクロロメタン高曝露群で最も高い一方、奇形腫リスクは低曝露群、高曝露群で共に高かった (Table 4)。
- ・リスク推定値はジクロロメタン排出が妊娠中であっても子供 0 歳時であっても同程度の大きさだった。
- ・以上の結果から産業施設から排出されたジクロロメタンへの曝露が子供の胚細胞腫瘍、奇形腫、そして恐らく急性骨髄性白血病のリスク因子である可能性が示唆された。

## 【要約】

Park et al. (2017) は、在胎期間中及び0歳時における住居近隣の工場から排出されたジクロロメタンへの曝露と小児がんとの関連について検討するため、症例対照研究を実施した。症例は米国カリフォルニア州における1983-2011年の全出生児中、州がん登録に基づき1988-2013【Abstractでは2012年】年に6歳未満でがんの診断を受けた子供13,636人とし、対照はカリフォルニア州出生記録から症例1人あたり生年をマッチングした20人を割り当て、6歳未満でのがん登録記載者、死亡者、出生体重・在胎期間・社会経済状況等の不詳者を除外した270,673人とした。住所、出生日、在胎期間などについては出生証明書から、死亡者については死亡証明書から、社会経済状況や母親の学歴等は2000年国勢調査データから情報を取得した。

ジクロロメタンへの曝露は米国EPAのTRI (Toxic Release Inventory) データベースを用い、在胎期間中及び0歳時におけるジクロロメタン大気排出工場が出生地から3 km以内にある者を曝露群、無い者を非曝露群とした。無条件ロジスティック回帰モデルを用い、出生年、母親の年齢、母親の学歴、社会経済状況指数、子供の性別、居住地域(都市部、非都市部)について調整し、非曝露群と比較した様々な小児がんのオッズ比を求めた。また、ジクロロメタン大気排出工場と出生地の距離の逆数による年間排出量加重平均を求め、対照における中央値1,321 lb以下の子供を低曝露群、1,321 lb超を高曝露群とした解析、 $1/(距離/3 km)^2$ による年間排出量加重平均を求め、対照における中央値1,833 lb以下の子供を低曝露群、1,833 lb超を高曝露群とした解析も行った。

在胎期間中ジクロロメタン排出工場から3 km以内で出生の子供では胚細胞腫瘍、特に奇形腫のリスクが有意に上昇した(胚細胞腫瘍OR=1.52; 95%CI: 1.11, 2.08、奇形腫OR=2.08; 95%CI: 1.38, 3.13)。

急性骨髄性白血病のオッズ比は有意ではないが上昇し、関連は在胎期間中よりも0歳時の曝露の方が強かった(在胎時OR=1.15; 95%CI: 0.86 1.52、0歳時OR=1.29; 95%CI: 0.93, 1.77)。在胎期間中の曝露による急性骨髄性白血病のORは距離逆数加重平均モデル(1.47; 95%CI: 1.02, 2.12)、2次減衰モデル(1.64; 95%CI: 1.15, 2.32)でも上昇がみられた。用量反応関係をみると、急性骨髄性白血病リスクはジクロロメタン高曝露群で最も高くなったが、奇形腫リスクは低曝露群、高曝露群で同程度の高さであった。

以上の結果から工場から大気中に排出されたジクロロメタンへの曝露が子供の胚細胞腫瘍、奇形腫、そして恐らく急性骨髄性白血病のリスク因子である可能性が示唆された。

6. Mark ら (2017)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	27803178				
	著者	Mark P Purdue, Patricia A Stewart, Melissa C Friesen, Joanne S Colt, Sarah J Locke, Misty J Hein, Martha A Waters, Barry I Graubard, Faith Davis, Julie Ruterbusch, Kendra Schwartz, Wong-Ho Chow, Nathaniel Rothman, Jonathan N Hofmann				
	タイトル	Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study				
	雑誌名 ; 年 ; 巻 ; 頁	Occup Environ Med. 2017 March ; 74 (4) : 268-274.				
研究デザイン	研究手法	症例対照研究				
	研究目的	塩素系溶剤 6 種への職業曝露と腎臓がんとの関連について調べる				
	国、都市	米国ミシガン州デトロイト (Wayne, Oakland, Macomb群)、イリノイ州シカゴ (Cook郡)	選択バイアス			
	研究対象者	曝露群			症例: 組織学的に腎臓がんの確認された 1918 人から死亡者、転居者、連絡不可などを除外した 1571 人中、参加同意が得られ、面談が可能であった 1217 人 (男 720 人、女 497 人)。 対照: 一般市民について症例と性別、年齢、人種 (白人は対照: 症例=1:1、黒人は 2:1) をマッチングして選択した 2718 人から死亡者、転居者、連絡不可などを除外した 2269 人中、参加同意が得られ、面談が可能であった 1235 人 (男 689 人、女 546 人)	
		対照群			ジクロロメタン非曝露群: 対照 619 人、症例 558 人	
	調査期間 (追跡期間)	デトロイト: 2002 年 2 月から 2006 年 7 月 (白人) または 2007 年 1 月 (黒人) シカゴ: 2003 年				
	追跡率 (参加率)	症例: 1217/1571=77% 対照: 1235/2269=54%				
曝露評価		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名: 研究参加者の職歴から特定 (ジクロロメタン曝露確率<math>\geq</math>50%の作業: 糊付け 68%、塗装、床の除去 33%、脱脂 30%)</li> <li>2. 曝露物質: 塩素系溶剤 (ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム)</li> <li>3. 曝露の指標: <ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露確率</li> <li>・曝露期間 (曝露確率<math>\geq</math>50%の職従事期間の合計年数)</li> <li>・累積曝露時間 (曝露確率<math>\geq</math>50%の職について曝露</li> </ul> </li> </ol>			曝露評価の精度・誤差等	



		<p>頻度中心値（時間/週）×従事期間（週）を合計</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・平均週間曝露（=累積曝露時間（時間）/曝露期間（週））</li> </ul> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など： -</p> <p>5. 保護具の使用状況：-</p> <p>6. 曝露レベル（ジクロロメタン）： ・曝露確率<math>\geq 50\%</math>：対照 145 人（11.9%）、症例 162 人（13.3%）。 ・低累積曝露時間（曝露対照の最低三分位）<math>\leq 624</math> 時間、中（第 2 三分位）625-2340 時間、高（最高三分位）<math>\geq 2340</math> 時間</p> <p>7. その他（モデルによる推計等）： 文献レビューにより産業衛生士が作成した職業曝露表から各溶剤の曝露の確率、頻度を初期評価、インタビューで収集した職歴、曝露の可能性のある業務についての情報から産業衛生士が曝露確率（0、<math>&lt; 10</math>、10-49、50-89、<math>\geq 90\%</math>）、頻度（<math>&lt; 2</math>、2-9、10-19、<math>\geq 20</math>時間/週）、強度（曝露強度予測モデルを用い作業環境（屋内/外）、換気、溶剤放出メカニズム（蒸発、エアロゾル、その他）、距離、工程温度をパラメータとして高、低で評価）、確率・頻度・強度の信頼性（1-4）を割り当て。</p>		
健康 影 響	標的とした臓器・組織	腎臓	影 響 評 価 の 精 度	
	観察した影響（エンドポイント）	腎臓がん		
	リスクの指標	オッズ比（対非曝露群）		
	情報源、情報収集の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症例（デトロイト）：米国がん研究所SEER（Cancer Surveillance, Epidemiology, and End Results）プログラムにデータを提供しているデトロイト都市圏がん調査システム（Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System）からデータを取得</li> <li>・症例（シカゴ）：2003年Cook郡内56病院の病理レポートをレビューし特定。</li> <li>・対照：20-64歳対照は自動車局記録、2000年人口調査結果に基づく人口調査標準地域の人種密度から、65-79歳対照はMediCare登録ファイルから特定。</li> </ul>	情 報 バ イ ア ス	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的、臨床的要因：医療記録、診断スライド（症例706人）</li> <li>・職歴（16歳以降、12カ月以上従事）：郵送調査</li> <li>・週労働時間、業種、業務、使用化学物質・素材・機器：訪問調査時のコンピュータ支援個人面談</li> <li>・溶剤曝露（使用溶剤、溶剤と関わる業務平均頻度、各職または業界雇用期間、経皮曝露の可能性：39の職種・業種別面談モジュール</li> </ul>		
交絡因子	喫煙	喫煙歴（参照日の2年前で喫煙歴なし、時々（100本以上の喫煙だが半年間毎日の喫煙はない）、以前常習的、現在常習的）	交絡バイアス	
	その他	地域、年齢、人種、性別、教育、BMI、参照日2年前の高血圧		
解析	使用モデル	無条件ロジスティック回帰モデル		
	交絡因子の調整方法	共変数		
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムは腎臓がんに関連しなかった（Tables 3, S3）。</li> <li>・高曝露強度の職に限定して解析した結果、テトラクロロエチレン高累積曝露時間群は非曝露群と比較し腎臓がんリスクが上昇したが（OR=3.1; 95% CI: 1.3, 7.4。Table 4）、トリクロロエチレンへの曝露確率<math>\geq</math>50%の参加者を除外するとOR=3.0（95%CI: 0.99, 9.0）で有意ではなくなった。</li> </ul>			

## 【要約】

Purdue et al. (2017) は、6種類の塩素系溶剤への職業曝露と腎臓がんとの関連を調べるため、米国腎臓がん研究の一環として米国ミシガン州デトロイト及びイリノイ州シカゴにおける症例対照研究を実施した。

デトロイトにおいてはデトロイト都市圏がん調査システム（Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System）から2002年2月から白人は2006年7月、黒人は2007年1月までのデータを用い、シカゴにおいては2003年にCook郡56病院の病理レポートを取得し、組織学的に腎臓がんが確認された患者を特定し、参加同意を得て面談ができた1217人（男性720人、女性497人）を症例とした。対照は、20-64歳については自動車局の記録と2000年人口調査に基づく人種密度の情報、65-74歳についてはMediCare登録情報を用いて、一般市民から性別、年齢層を症例とマッチングし、人種については症例：対照を白人は1：1、黒人は1：2となるよう選択し、参加同意を得て面談ができた1235人（男性689人、女性546人）とした。

参加者への郵送調査で16歳以降に12カ月以上従事した職と雇用者を尋ね、その後の訪問面談において各職の業種、業務、週労働時間や使用した化学物質、材料、機器などの情報を収集した。さらに39種の職種別、業種別面談モジュールを使用し、雇用期間、使用溶剤、溶剤に関わる業務の頻度、経皮曝露の可能性を調べた。産業衛生に関する文献に基づき産業衛生士が作成した各溶剤の職業曝露表を使用し、職歴及び面談モジュールで得られた情報から、各溶剤曝露の確率（0、 $<$ 10、10-49、50-89、 $\geq$ 90%）、頻度（ $<$ 2、2-9、10-19、 $\geq$ 20時間/週）を評価した。さらに作業場所（屋内、屋外、両方）、換気（効率的、非効率的、無）、溶剤放出のメカニズム（蒸発、エアロゾル、その他）、距離（近、遠、両方）、工程温度（室温、昇温、両方）から定性的に曝露強度（高、低）を求め、確率、頻度、強度評価の信頼性を1-4で割り当てた。

これらのパラメータから、職歴中の曝露確率50%以上の職への従事年数を合計した値を曝露期間、曝露確率50%以上の職について曝露頻度の中心値と従事週数の積を合計した値を累積曝露時間、累積曝露時間を曝露期間（週）で除した値を平均週間曝露として求めた。全職でジクロロメタン曝露確率が0%の非曝露群は症例558人、対照619人、ジクロロメタン曝露確率最高値が50%以上の症例は162人、対照145人であった。また、ジクロロメタン累積曝露時間を曝露のあった対照における三分位で分けると、低 $\leq$ 624時間、中625-2340時間、高 $\geq$ 2340時間であった。

無条件ロジスティック回帰モデルにより地域、年齢、人種、性別、教育、BMI、高血圧歴、喫煙歴を調整し、各溶剤の曝露確率、曝露期間、累積曝露時間、平均週間曝露による非曝露群と比較した腎臓がんオッズ比を求めた結果、ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムは腎臓がんに関連しなかった。高曝露強度の職に限定した解析の結果、テトラクロロエチレン高累積曝露時間群は非曝露群と比較し腎臓がんリスクが上昇したが（OR=3.1; 95% CI: 1.3, 7.4）、トリクロロエチレンへの曝露確率 $\geq$ 50%の参加者を除外するとOR=3.0（95%CI: 0.99, 9.0）で有意ではなくなった。

7. Talibov ら (2017)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	2857111				
	著者	Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JI, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Pukkala E.				
	タイトル	Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries				
	雑誌名;年;巻;頁	Int J Cancer. 2017 Sep 15;141 (6) :1140-1147.				
研究デザイン	研究手法	症例対照研究				
	研究目的	成人の慢性リンパ球性白血病 (CLL) リスクに対する溶剤への職業曝露の影響を評価する				
	国、都市	ノルウェー、スウェーデン、フィンランド、アイスランド	選択バイアス			
	研究対象者	曝露群			症例: 北欧職業性がん研究 (NOCCA) コホート参加者 (デンマークは除く) で、がんの病歴が無く期間中に CLL 診断を受けた成人 20615 人 (男性 12393 人、女性 8222 人)。平均 70 歳 対照: 症例の診断日時点で生存、がん病歴のない NOCCA コホート参加者から、国、性別、生年をマッチングして症例 1 人あたり 5 人を選択した 103075 人 (男性 61965 人、女性 41110 人)。 症例、対照とも症例診断日時点で 20 歳以上で 1 回以上の人口調査記録がある。	
		対照群			ジクロロメタン非曝露群: 対照 98144 人、症例 19641 人	
	調査期間 (追跡期間)	1961-2005 年				
	追跡率 (参加率)	-				
曝露評価	<p>1. 工程・作業名: -</p> <p>2. 曝露物質: 溶剤 (ベンゼン、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トルエン、脂肪族、脂環式炭化水素、その他有機溶剤)</p> <p>3. 曝露の指標:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NOCCA コホート研究では、有機溶剤の曝露推定を NOCCA-job exposure matrix (JEM) で推定している。</li> <li>• 累積曝露: 曝露確率 × 年間平均曝露 × 曝</li> </ul>				曝露評価の精度・誤差等	

		<p>露年数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>平均生涯曝露：曝露総和/雇用期間</li> <li>ピーク年間曝露：雇用期間中の年間平均曝露推定値の最高値</li> </ul> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など：-</p> <p>5. 保護具の使用状況：-</p> <p>6. 曝露レベル（ジクロロメタン）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>累積曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセンタイル（12.5 ppm・年）、5、90パーセンタイル（74.8 ppm・年）。</li> <li>低累積曝露時間（曝露対照の最低三分位）≤624時間、中（第2三分位）625-2340時間、高（最高三分位）≥2340時間</li> <li>ピーク年間平均曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセンタイル 5 ppm、90パーセンタイル 8 ppm。</li> <li>平均生涯曝露のカットポイント：非曝露群、50パーセンタイル 2.14 ppm、90パーセンタイル 5 ppm。</li> </ul> <p>7. その他（モデルによる推計等）： 北欧専門家パネル作成 NOCCA 職業曝露表（1945-59、1960-74、1975-84、1985-94）を用いて職歴（20-65歳または診断日）データから溶剤職業曝露を評価。曝露年数は曝露のある職従事年数（職変更前の人口調査間隔中点から次の変更前の間隔中点まで）</p>		
健康影響	標的とした臓器・組織	血液・造血系	影響評価の精度	
	観察した影響（エンドポイント）	慢性リンパ球性白血病（CLL）		
	リスクの指標	オッズ比（対非曝露群）		
	情報源、情報収集の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例、対照：NOCCAコホート</li> <li>職歴：1960、1970、1980/81、1990年の人口調査記録から取得（ノルウェーは1990年、フィンランドは1960年のデータ無し。アイスランドは1981年データのみ）</li> </ul>	情報バイアス	
交絡因子	喫煙	-	交絡バイア	
	その他	他溶剤（ジクロロメタンの解析ではベンゼン、その他有機溶剤、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン）、ホルムアルデヒド、イオン		

		化放射線	ス
解析	使用モデル	条件付ロジスティック回帰モデル	
	交絡因子の調整方法	共変数	
結果	<p>・男女合計ではジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエチレン累積曝露により CLL リスクは上昇したが有意ではなかった。女性でテトラクロロエチレンについて累積曝露<math>\leq 13.3</math> ppm・年の群 (OR=1.87 (95%CI: 1.17,2.98) 【Abstract では 1.85; 95% CI: 1.16, 2.96】で非曝露群と比較し CLL リスクが上昇したが用量反応関係はみられなかった (Table 2) 。脂肪族、脂環式炭化水素溶剤、トルエンについては CLL リスク低下が認められた。</p> <p>・ピーク年間曝露 (Table S1)、平均生涯曝露 (Table S2) と CLL との関連は女性のテトラクロロエチレン生涯曝露平均<math>\leq 2.5</math> ppm の群 (OR=1.61; 95% CI: 1.01, 2.56) 以外では認められなかった。</p> <p>・ラグ5年とした解析では、男性でジクロロメタン累積曝露<math>\leq 12.5</math> ppm・年の群 (OR=1.19; 95% CI: 1.01, 1.41)、12.5-74.8 ppm・年の群 (OR=1.23; 95% CI: 1.01, 1.51)、女性でテトラクロロエチレン累積曝露<math>\leq 13.3</math> ppm・年の群 (OR=1.68; 95% CI: 1.05, 2.67) でCLLリスクが上昇した。ラグ10年では女性のその他有機溶剤累積曝露<math>\leq 95.2</math> ppm・年、テトラクロロエチレン累積曝露<math>\leq 13.3</math> ppm・年の群で、ラグ20年では男性のジクロロメタン低曝露群、女性のその他有機溶剤低曝露群で有意なCLL リスク上昇が認められた。Akaike information criteria (AIC) を比較するとラグ20年のモデルよりもラグ5年のモデルの適合性がよかった。用量反応関係はみられなかった。</p> <p>・曝露対照の累積曝露三分位での解析では男性のジクロロメタン<math>&gt;15.9</math> ppm・年の群でCLLリスクが有意に上昇したが (OR=1.28; 95%CI: 1.02, 1.59) 、用量反応関係はみられなかった。</p> <p>・以上の結果から溶剤と CLL リスクとの関連は弱く、男女で結果に一貫性がないこと、用量反応関係が認められないことから、関連は裏付けられなかった。</p>		

## 【要約】

Talibov et al. (2017) は、溶剤への職業曝露による成人の慢性リンパ球性白血病 (CLL) リスクを評価するため、北欧職業性がん研究 (NOCCA) コホート参加者のデータを用いて症例対照研究を実施した。

20歳以上で1回以上の人口調査記録を持つ、ノルウェー、スウェーデン、フィンランド、アイスランドのNOCCAコホート参加者のうち、1961-2005年の間にCLLの診断を受け、診断日以前のがん病歴の無い20,615人 (男性12,393人、女性8,222人) を症例、国、性別、生年をマッチングして、症例1人あたり、がん病歴が無い5人を選択した103,075人 (男性61,965人、女性41,110人) を対照とした。

各調査対象者の20歳から65歳またはCLL診断までの職歴については、スウェーデンは1960-1990年、ノルウェー1960-1980年、フィンランド1970-1990年の間に10年間隔で、アイスランドは1981年に実施された人口調査の記録から取得した。北欧専門家パネルが作成したNOCCA職業曝露表 (1945-1959年、1960-1974年、1975-1984年、1985-1994年) を用い、職歴からベンゼン、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トルエン、脂肪族、脂環式炭化水素、その他有機溶剤への職業曝露を評価した。曝露の指標として、曝露確率、年間平均曝露及び曝露年数の積の総和として求められる累積曝露、曝露総和を雇用期間で除した平均生涯曝露、雇用期間中の年間平均曝露最高値であるピーク年間平均曝露の3種類を用いた。ジクロロメタンについては、非曝露群は対照98,144人、症例19,641人で、対照曝露群における50、90パーセンタイル値は、累積曝露12.5、74.8 ppm・年、平均生涯曝露2.14、5 ppm、ピーク年間平均曝露5、8 ppmであった。

条件付ロジスティック回帰モデルで、他の溶剤 (ジクロロメタン解析ではベンゼン、その他有機溶剤、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン)、ホルムアルデヒド、イオン化放射線を共変数として、非曝露群と比較した低曝露群 ( $\leq 50$ パーセンタイル)、中曝露群 (50-90パーセンタイル)、高曝露群 (90パーセンタイル $\leq$ ) のCLLオッズ比と95%信頼区間を求めた結果、ジクロロメタン曝露によるCLLリスクの有意な上昇はいずれの曝露指標でも男女合計、男女別に関わらず認められなかった。CLLリスクの有意な上昇が認められたのは、テトラクロロエチレンについて累積曝露、生涯曝露平均を指標とした女性の低曝露群のみであった。対照曝露群の三分位で分割した解析ではジクロロメタン高累積曝露群 ( $\geq 15.9$  ppm・年) でCLLリスクの有意な上昇が認められた (OR=1.28; 95% CI: 1.02, 1.59)。ラグを5年とした解析では、男性のジクロロメタン低累積曝露群 (OR=1.19; 95% CI: 1.01, 1.41)、中累積曝露群 (OR=1.23; 95% CI: 1.01, 1.51)、女性のテトラクロロエチレン低累積曝露群 (OR=1.68; 95% CI: 1.05, 2.67) でCLLリスクの有意な上昇が認められた。

これらの溶剤曝露とCLLリスクとの関連は弱く、男女で結果に一貫性がないこと、用量反応関係が認められないことから、関連は裏付けられなかった。

8. Liuら (2013)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	24026192		
	著者	Tao Liu, Qin-er Xu, Chuan-hui Zhang, Peng Zhang		
	タイトル	Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis		
	雑誌名;年;巻;頁	Cancer Causes Control (2013) 24:2037-2049		
研究デザイン	研究手法	メタ解析		
	研究目的	ジクロロメタンへの職業曝露とがんのリスクとの関連について疫学的知見をまとめる		
	国、都市	コホート研究：米国3件、英国、カナダ各1件。 症例対照研究：米国8件、カナダ、イタリア各3件、ドイツ1件	選択バイアス	
	研究対象者	曝露群		-
		対照群		-
	調査期間 (追跡期間)			
追跡率				
曝露評価		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名：</li> <li>2. 曝露物質：ジクロロメタン</li> <li>3. 曝露の指標：</li> <li>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など：-</li> <li>5. 保護具の使用状況：-</li> <li>6. 曝露レベル：-</li> <li>7. その他 (モデルによる推計等)：</li> </ol> 職業曝露表による曝露評価10件、曝露、職歴、累積曝露の自己報告8件	曝露評価の精度・誤差等	
健康影響	標的とした臓器・組織	各種部位		
	観察した影響 (エンドポイント)	がん		
	リスクの指標	オッズ比		
情報源、情報収集の方法		<ul style="list-style-type: none"> <li>・MEDLINE、EMBASE からジクロロメタンへの職業曝露とがんのリスクに関する疫学研究の検索、関連研究、レビュー文書の参考文献からコホート研究 5 件、症例対照研究 13 件を得た。</li> <li>-検索キーワード：‘dichloromethane,’ ‘methylene chloride,’ ‘chlorinated solvent,’ ‘solvent,’ ‘cancer,’</li> </ul>	情報バイアス	



		<p>“carcinogen,” “mortality,” “neoplasm,”  “case-control,” “cohort,”  “epidemiology.”</p> <p>-検索期間：1990年1月1日-2012年10月31日</p> <p>-採用基準：  (i) コホート研究または症例対照研究  (ii) アウトカムが特定部位のがん  (iii) 産業衛生上の記録、個人のバイオマーカー、職業曝露表、ジクロロメタン使用工程を参照あるいはジクロロメタン曝露に関する質問によって曝露を特定している  (iv) ジクロロメタン曝露とがんリスクとの関連についてオッズ比、相対リスク、標準化死亡率比、標準化相対リスク、累積罹患率比、標準化罹患率比と信頼区間またはそれらを算出することのできるデータが提供されている</p> <p>-品質評価：Newcastle-Ottawa Scale 使用。品質パラメータとして (i) 選択、(ii) 比較可能性、(iii) 曝露/アウトカム評価</p>	
交絡因子	喫煙	-	交絡バイアス
	その他	-	
解析	使用モデル	固定効果モデル (Mantel-Haenszel 法)、ランダム効果モデル (DerSimonian and Laird法) により統合OR、95%CIを算出	
	交絡因子の調整方法	-	
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多発性骨髄腫については3件の研究があり、固定効果モデルによる統合ORは2.04 (95%CI: 1.31, 3.17; <math>I^2=0.0\%</math>; <math>p&gt;0.1</math>) でジクロロメタンへの職業曝露と関連した (Fig. 3)。</li> <li>・非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫の統合ORは1.42 (95%CI: 1.10, 1.83) で、研究間には中程度の異質性があった (<math>I^2=26.9\%</math>, <math>p=0.205</math>)。</li> <li>・その他部位のがんでは有意な関連は認められなかった。</li> </ul>		

### 【要約】

Liu et al. (2013) は、ジクロロメタンへの職業曝露とがんのリスクとの関連について疫学的知見をまとめるため、メタ解析を行った。

MEDLINE、EMBASE から1990年1月1日-2012年10月31日の期間中に出版されたジクロロメタンへの職業曝露とがんのリスクに関する疫学研究を検索すると共に、関連する研究やレビュー文書の参考文献を調べた。得られた3086文献中、(i) コホート研究または症例対照研究、(ii) アウトカムとして特定部位の

がんが明確に示されている、(iii) ジクロロメタンへの曝露が特定されている、(iv) ジクロロメタンへの曝露とがんリスクとの関連についてオッズ比、相対リスク等の指標と信頼区間が示されている、あるいはそれらを算出可能なデータが提供されている、という採用基準を満たしたのはコホート研究 5 文献、症例対照研究 13 文献であった。これらについて、Mantel-Haenszel 法による固定効果モデル及び DerSimonian and Laird 法によるランダム効果モデルを用いて部位別がん統合オッズ比及び 95%信頼区間を求めた。

多発性骨髄腫についての研究は 3 文献あり、固定効果モデルを用いて求めた統合オッズ比は 2.04 (95%CI: 1.31, 3.17;  $I^2=0.0\%$ ;  $p>0.1$ ) でジクロロメタンへの職業曝露と関連した。また、非ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫については統合オッズ比 1.42 (95%CI: 1.10, 1.83) で、研究間には中程度の異質性があった ( $I^2=26.9\%$ ,  $p=0.205$ )。その他部位のがんについてはジクロロメタンへの職業曝露との有意な関連は認められなかった。

【別添 2】 発がん性以外の有害性に係る疫学知見の文献レビュー

1. Kubo ら (2015)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	25410269			
	著者	Shoji Kubo,Koichi Matsuzaki,Toshihito Seki,Masahiko Ohsawa,Shinji Kumagai,Ginji Endo			
	タイトル	Severe acute hepatitis in a printing company worker: A case study			
	雑誌名;年;巻;頁	J Occup Health. 2015;57 (1) :87-90.			
研究デザイン	研究手法	症例研究			
	研究目的	有機溶剤を含む様々な化学物質に曝露した印刷会社労働者の重症急性肝炎の症例を報告する。			
	国、都市	日本、大阪 (本文内には記載なし。実験室内溶剤濃度を実験的に確認した労働安全衛生総合研究所報告書タイトルより)		選択バイアス	
	研究対象者	曝露群	34歳男性印刷会社労働者、1人 過去10年ビール350mL/日、過去14年喫煙20本/日。BMI=18.3 輸血歴なし、時々アスピリン、ビタミン摂取		
		対照群	なし		
調査期間 (追跡期間)	1986年から印刷会社勤務、1991年に現建物建築。 1996年12月に受診、入院。入院25日目に肝生検実施。治療後退院。				
追跡率	-				
曝露評価	<p>1. 工程・作業名：オフセットカラー印刷校正刷り部署に勤務し、印刷室に隣接する front room で印刷版を作成。印刷進行管理にも携わり、指示や校正刷のため印刷室に頻繁に入室</p> <p>2. 曝露物質：塩素系有機溶剤等</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・印刷版生成過程でのガラス版からの汚れ除去 (front room、発症前1年間)：トリクロロエチレン。</li> <li>・校正刷り過程でのゴム製転写ローラーからの残留インク除去 (印刷室)</li> <li>-1989以前：ガソリン (50 wt%)、1,1,1-トリクロロエタン (50 wt%) 混合物</li> <li>-1985から1992-1993: 1,2-ジクロロプロパン (50-60 wt%)、ジクロロメタン (15-25 wt%)、1,1,1-トリクロロエタン (15-25 wt%) 混合物</li> <li>-1992-1993から1996年3月: 1,2-ジクロロプロパン (40-50 wt%)、ジクロロメタン (40-50 wt%)、石油系炭化水素 (1-10 wt%) 混合物</li> <li>-1996年4月-2006年10月: 1,2-ジクロロプロパン (98%)</li> <li>・その他：灯油、インク</li> </ul>		曝露評価の精度・誤差等		

		<p>3. 曝露の指標:なし</p> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など: なし</p> <p>5. 保護具の使用状況:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・印刷室は地下 1F に位置し、換気装置の性能が低いため、換気速度は遅かった。</li> <li>・呼吸保護装置なし</li> </ul> <p>6. 曝露レベル:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・印刷室、front room 大気中溶剤濃度: 非常に高濃度と推定 (印刷室について労働安全衛生総合研究所が実験的に確認したことを 2012 年報告)</li> <li>・使用量、使用期間</li> <li>-トリクロロエチレン: 1-2 L/日 (患者の記憶)、症状発症直前まで使用</li> <li>-1,2-ジクロロプロパン: 症状発症直前まで使用</li> <li>-ジクロロメタン: 症状発症前 1 年以内まで使用</li> </ul> <p>7. その他 (モデルによる推計等): -</p>		
健康影響	標的とした臓器・組織	肝臓	影響評価の精度	
	観察した影響 (エンドポイント)	急性肝炎		
	リスクの指標	臨床検査指標、生検所見		
	情報源、情報収集の方法	曝露物質、勤務内容: 記載なし 健康影響: 臨床検査、生検	情報バイアス	
交絡因子	喫煙	過去 14 年 20 本/日	交絡バイアス	
	その他			
解析	使用モデル	なし	交絡バイアス	
	交絡因子の調整方法			
結果	<p>34 歳時、全身の疲労感、嘔吐、下痢の症状を呈し受診。</p> <p>入院時臨床検査でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼの顕著な濃度上昇、正常値を下回るプロトロンビン濃度が認められたが (Table 1)、脳障害は認められず、重症急性肝炎が示唆された。</p> <p>新鮮凍結血漿投与とグルカゴン・インスリン療法を受け、数週間で肝機能は回復した。入院後 25 日目に実施した肝生検では肝細胞、多核肝細胞のサイズの不均一性が認められ、肝小葉に多くの食細胞が認められ、軽度リンパ球浸潤、肝細胞数個中に脂肪滴がみられ、急性肝傷害後の回復段階にあることが示された。</p> <p>以上から重症急性肝炎はウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性疾患、胆管疾患、ウイルス感</p>			

染症から生じたものではなく、塩素系有機溶剤曝露によって生じたことが示された。 退院後、高濃度の塩素系有機溶剤への曝露はなく、健康状態は良好である。
--

## 【要約】

Kubo et al. (2015) は、塩素系有機溶剤を含む化学物質に職業曝露した印刷会社労働者における重症急性肝炎について症例報告を行った。

患者は 1996 年 12 月に受診、入院した 34 歳の男性で 1986 年から印刷会社のオフセットカラー印刷校正刷り部署に勤務していた。印刷室に隣接する部屋で印刷版の作成を行うと共に印刷進行管理に携わり、指示や校正刷りのために印刷室への入室も多かった。印刷版の作成過程においてガラス版からの汚れの除去に発症前の約 1 年間トリクロロエチレンを使用、校正刷りの過程ではゴム製転写ローラーからの残留インク除去に 1989 年以前はガソリンと 1,1,1-トリクロロエタンの混合物質、1985 年から 1992-1993 年の間は 1,2-ジクロロプロパン (50-60 wt%)、ジクロロメタン (15-25 wt%)、1,1,1-トリクロロエタン (15-25 wt%) の混合物、1992-1993 年から 1996 年 3 月までは 1,2-ジクロロプロパン (40-50 wt%)、ジクロロメタン (40-50 wt%)、石油系炭化水 (1-10 wt%) の混合物、1996 年 4 月から 2006 年 10 月までは 1,2-ジクロロプロパンが使用されていた。印刷室は地下 1 階に位置し、換気装置の性能が低かったこと、印刷室から隣室への大気流入があったことから、印刷室、印刷室隣室における大気中溶剤濃度は非常に高かったと推定され、労働安全衛生総合研究所が実験的に確認したことを 2012 年に報告している。呼吸保護装置の使用は無く、患者は症状発症直前までトリクロロエチレン、1,2-ジクロロプロパンに、発症 1 年以内までジクロロメタンに高濃度で曝露していたと考えられる。患者は、過去 10 年 350 mL/日のビール飲酒、過去 14 年 20 本/日の喫煙があり、時々アスピリン、ビタミンを摂取していた。輸血歴は無く、BMI は 18.3 であった。

受診時には全身の疲労感、嘔吐、下痢の症状を呈しており、入院時の臨床検査ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼの顕著な濃度上昇、正常値を下回るプロトロンビン濃度が認められたが、脳障害は認められず、重症急性肝炎が示唆された。新鮮凍結血漿投与とグルカゴン・インスリン療法を受け、数週間で肝機能は回復した。入院 25 日目に実施した肝生検では肝細胞、多核肝細胞のサイズの不均一性、肝小葉における多くの食細胞が認められ、軽度リンパ球浸潤、肝細胞数個中に脂肪滴がみられ、急性肝傷害後の回復段階にあることが示された。

以上から重症急性肝炎はウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性疾患、胆管疾患、ウイルス感染症から生じたものではなく、塩素系有機溶剤曝露によって生じた可能性があることが示された。退院後は高濃度の塩素系有機溶剤への曝露はなく、健康状態は良好である。

2. Roberts ら (2013)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	23816781			
	著者	Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Laden F, Just AC, Bobb JF, Koenen KC, Ascherio A, Weisskopf MG.			
	タイトル	Perinatal Air Pollutant Exposures and Autism Spectrum Disorder in the Children of Nurses' Health Study II Participants			
	雑誌名 ; 年 ; 巻 ; 頁	Environ Health Perspect. 2013 Aug;121 (8) :978-84.			
研究デザイン	研究手法	症例対照研究			
	研究目的	自閉症スペクトラム障害 (ASD) と有害大気汚染物質への出生前曝露が関連しているとの仮説を検証する。			
	国、都市	米国	選択バイアス		
	研究対象者	曝露群			Nurses' Health Study (NHS) II の参加者 (全米 14 州 116430 人の女性) の 1987-2002 年出生の子供で、染色体異常、養子、生年や住所不詳を除外した ASD 児 325 人 (男子 279 人、女子 46 人) を症例、非 ASD 児 22101 人 (男子 11009 人、女子 11092 人) を対照とした。出生地は全米 50 州にわたる。
		対照群			-
	調査期間 (追跡期間)	1989 年募集の親のコホートに 2005 年及び 2007-2008 年に実施したアンケートに基づき症例、対照を選択			
追跡率	NHS II 2005 年調査票で子供に ASD、アスペルガー症候群等と答えた 756 人に 2007-2008 年送付した調査票への回答率 84% (636 人)。回答に基づき参加同意が得られ、除外要件に該当しない 325 人を症例とした。				
曝露評価	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 工程・作業名 : -</li> <li>2. 曝露物質 : ディーゼル粒子、鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、アンチモン、クロム、水銀、ニッケル、ジクロロメタン、キノリン、スチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニル</li> <li>3. 曝露の指標 : 環境大気中濃度モデル推定値</li> <li>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など : なし</li> <li>5. 保護具の使用状況 : -</li> <li>6. 曝露レベル : 平均 <math>0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3</math> (<math>6 \times 10^{-4}</math>-<math>41.9 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>) 【Supplement より】。各五分位中央値 0.18、0.26、0.34、0.45、<math>1.00 \mu\text{g}/\text{m}^3</math></li> <li>7. その他 (モデルによる推計等) : 1987-1990 年出生者は 1989 年の母の住所、1991-1992 年出生者は 1991 年、以降 1 年おきに更新される住所と生年に基づき、米国 EPA が 1990、1996、1999、2002 年に屋外大気汚染物質排</li> </ol>				曝露評価の精度・誤差等

		出源(固定、移動)のインベントリを用い、拡散モデルによって人口調査標準地域毎に推定した平均濃度を割り当てる。		
健康影響	標的とした臓器・組織	神経系	影響評価の精度	
	観察した影響(エンドポイント)	自閉症スペクトラム障害		
	リスクの指標	オッズ比(五分位最高位 対 五分位最低位)		
	情報源、情報収集の方法	症例: 2005年調査で ASD の子供を把握、2007-2008年送付調査票で ASD 確認、誕生日、性別などの情報入手。症例中無作為に選択した 50人については電話で Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)により ASD 診断を検証。 対照: 2005年調査で非 ASD の子供を把握、2001-2002年調査票で出生年、性別、母の喫煙について情報入手 住所: NHS II の 1年おきの追跡調査票	情報バイアス	
交絡因子	喫煙	症例 10.8%、対照 7.0% (症例中 65人について不明だったために主分析では調整せず)	交絡バイアス	
	その他	家族レベルでの社会経済状況(母方祖父母の学歴)、人口調査標準地域レベルでの社会経済状況(6歳時点の地域の収入中央値、カレッジ以上学歴割合)、母出産時年齢、出生年、汚染物質濃度予測年 子供の性別(性別による層別化をしていない場合)		
解析	使用モデル	ロジスティック回帰モデル ランダム効果メタ解析による金属統合解析、五分位を 1-5 でスコア化し、全金属の総和との関連を解析		
	交絡因子の調整方法	回帰モデル式の項		
結果	ジクロロメタンの曝露濃度最低五分位と比較した最高五分位における ASD オッズ比は男女合計では 1.5 (95%CI: 1.0, 2.1)、男子で 1.6 (95%CI: 1.0, 2.4) と ASD リスクが有意に上昇した (Table 2)。ジクロロメタン曝露と ASD は概ね線形の用量反応関係が認められた (Figure 1) もの、五分位の中央値を割り当てたモデルで線形性は有意ではなかった (p=0.08, Table 2)。その他ほとんどの汚染物質で男子は女子よりも関連が強く、男女の有意な差が認められ、男子のみでは ASD との関連が認められた。			

## 【要約】

Roberts et al. (2013) は、有害大気汚染物質への出生前曝露と自閉症スペクトラム障害 (ASD) が関連するという仮説を検証するため症例対照研究を行った。

症例は、1989年に米国14州で募集した Nurses' Health Study II (NHS II) コホートの参加女性116,430人の1987-2002年出生のASDの子供325人(男子279人、女子46人)である。NHS II 2005年追跡調査における調査票で、自閉症、アスペルガー症候群またはその他のASDであるとの回答のあった子供756人について、2007-2008年に調査票を送付し636人の回答を得て、ASDではなかった子供、染色体異常の子供、養子、生年や住所不詳の子供、参加拒否者を除外した。対照は2005年調査票でASDではないとされた1987-2002年出生の子供22101人(男子11009人、女子11092人)である。子供の出生地は50州にわたっている。

過去の研究で神経系、胎児の成長への影響、変異原性が認められた、または疑われた物質として、ジクロロメタンの他、鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、アンチモン、クロム、水銀、ニッケルの金属、ディーゼル粒子、キノリン、スチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニルに着目した。これらの物質への出生前曝露は、米国EPAが1990、1996、1999、2002年に屋外大気汚染物質排出インベントリを用いた拡散モデルによって人口調査標準地域毎に推定した環境大気中平均濃度を症例、対照の出生年および出生時住所に基づき割り当てた。ジクロロメタンの平均曝露濃度は $0.40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (範囲 $6 \times 10^{-4}$ - $41.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であった。

ロジスティック回帰モデルを用い、母方祖父母の学歴、6歳時点の地域の収入中央値、カレッジ以上学歴割合、母出産時年齢、出生年、汚染物質濃度予測年を調整し、ジクロロメタン曝露濃度五分位最低位と比較した五分位最高位におけるASDオッズ比を求めたところ、男女合計では1.5 (95%CI: 1.0, 2.1)、男子で1.6 (95%CI: 1.0, 2.4) となり、ASDリスクが有意に上昇した。ジクロロメタン曝露とASDオッズ比の間には概ね線形の用量反応関係が認められたものの、五分位の中央値を割り当てたモデルで線形性は有意ではなかった ( $p=0.08$ )。その他のほとんどの汚染物質で男子は女子よりも強い、有意なASDとの関連があり、男女間に有意な差が認められた。



3. Talbott ら (2015)

書誌情報	PMID (PubMed ID)	26444407			
	著者	Talbott EO, Marshall LP, Rager JR, Arena VC, Sharma RK, Stacy SL.			
	タイトル	Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania			
	雑誌名;年;巻;頁	Environ Health. 2015; 14:80.			
研究デザイン	研究手法	症例対照研究			
	研究目的	自閉症スペクトラム障害 (ASD) と神経毒性物質等 30 種類の 2005 年環境大気中濃度モデル推定値との関連を評価する。			
	国、都市	米国ペンシルベニア州南西部 (Allegheny, Armstrong, Beaver, Butler, Washington, Westmorelandの6郡)	選択バイアス		
	研究対象者	曝露群			症例:対象6郡に居住、2005-2009年出生のASD児217人(男子169人、女子48人)。養子、英語を話さない、または面談不可な両親の子供を除外した。男子1人は出生証明書が得られなかった。 対照:除外要件は症例と同様。(1)面接対照226人(男子175人、女子51人)。対象6郡の州出生証明から子供の出生年、性別、人種で人数をマッチングした候補中、親から参加同意が得られ面談できた非ASD児。(2)出生証明対照:出生証明からの候補5007人からASD16人、曝露濃度割り当てのできなかった20人を除外した4971人(男子3980人、女子991人)。
		対照群			-
	調査期間(追跡期間)	2005 -2009 年出生児について症例、対照を選択、妊娠時から2歳誕生日まで住所を追跡			
追跡率	症例:連絡票返信のあった296世帯【本文では299。Supplementの記載では重複を除外し296】中、除外要件に該当、面談を終えられなかった、参加拒否の者を除いた各世帯から子供1人を選び217人を症例とした。 面談対照:候補5007人中3254人に参加募集のレターを送り、参加同意の返信があった250人から除外要件該当者等を除外し面談できた226人を面談対照とした				
曝露評価	1. 工程・作業名 :- 2. 曝露物質:金属(鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、クロム、水銀、ニッケル、セレン)、芳香族溶剤(スチレン、ベンゼン、エチルベンゼン、トルエン、キシレン)、塩素系溶剤(ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、塩	曝露評価の精度			

		<p>化ビニル)、ディーゼル粒子、PAH等、全30物質(米国EPAがNational Air Toxics Assessment(NATA)でモデル推定した環境大気汚染物質中、既存研究で神経、発達への影響、内分泌攪乱物作用があるとされた物質で、対象地域内の分布偏りの少ない物質は除外)。</p> <p>3. 曝露の指標: 妊娠中平均曝露濃度、0歳時平均濃度、1歳時平均濃度。物質群の曝露指標として物質毎の濃度四分位の総和を求めた。</p> <p>4. 曝露濃度の測定頻度、測定時間、調査期間など:-</p> <p>5. 保護具の使用状況:-</p> <p>6. 曝露レベル: 妊娠中曝露濃度中央値 -症例 266.47 µg/m<sup>3</sup> -面談対照 265.99 µg/m<sup>3</sup> -出生証明書対照 266.53 µg/m<sup>3</sup></p> <p>7. その他(モデルによる推計等): 住所と生年に基づき、2005年NATAによる人口調査標準地域毎の環境大気年間平均濃度モデル推定値を米国EPA Websiteからダウンロードし、症例、面談対照については居住歴に基づき割り当て、各子供の妊娠中、0歳時、1歳時の平均曝露濃度を定めた。出生証明対照を用いた解析では症例、出生証明対照ともに出生地に基づいて曝露濃度を割り当てた。</p>	・誤差等	
健康影響	標的とした臓器・組織	神経系	影響評価の精度	
	観察した影響(エンドポイント)	自閉症スペクトラム障害(ASD): Social Communication Questionnaireで15点以上、精神科医または精神分析医の診断書面を有することと定義。		
	リスクの指標	オッズ比(面談対照の各物質濃度分布に基づく四分位最高位対四分位最低位)		
情報源、情報収集の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・症例: ASD専門診断・治療センター、小児科、精神科の個人診療所、特別支援学級、自閉症支援グループを通して参加者を募集。連絡票返信者から参加同意を得た。</li> <li>・面接対照: 対象6郡2005-2009年出生児の州保健局出生登録ファイルから症例とマッチングした候補を無作為抽出し保健局長官署名で参加を要請、返信者から参加同意を得た。</li> <li>・出生証明対照: 6郡の出生証明書から選択。</li> <li>・症例、面談対照における両親の人口動態的、</li> </ul>	情報バイアス		

		<p>社会経済的状況、職歴、家族のASD、喫煙、母の妊娠歴、子供の病歴、居住歴（最終月経3ヵ月前・2歳誕生日）：母親に面談しCDC's Study to Explore Early Development (SEED) の調査票を用いて情報収集。</p> <p>・出生地、母の年齢、学歴、喫煙歴、人種等：出生証明書</p>		
交絡因子	喫煙	妊娠3ヵ月前から妊娠中、症例 24.9%（出生証明書では 13.9%）、面談対照 10.6%、出生証明対照 23.9%	交絡バイアス	
	その他	母年齢、学歴、人種、子供の出生年、性別		
解析	使用モデル	ロジスティック回帰モデル（出生証明対照を用いた解析では、症例から出生証明とのリンクのできなかった1人を除外）		
	交絡因子の調整方法	回帰モデル式の項		
結果	<p>・ジクロロメタンによる ASD リスクは、出生証明対照を用いた解析で妊娠中の曝露濃度最低四分位の女性の子供と比較した最高四分位の女性の子供における調整後 ASD オッズ比 1.41 (95%CI: 0.96, 2.07) となり、有意に近い上昇が認められた (Table 4)。</p> <p>・面談対照を用いた解析で妊娠中の単独物質曝露濃度最低四分位の女性の子供と比較した最高四分位の女性の子供の調整後 ASD オッズ比が有意となったのはスチレンのみで 2.04 (95%CI: 1.17, 3.58)、0歳時のスチレン曝露濃度最低四分位と比較した最高四分位の子供の ASD オッズ比は 1.86 (95%CI: 1.07, 3.25) であった (Table S1)。出生証明対照を用いた解析ではスチレンとクロムで有意なリスク上昇が認められ、有意に近いリスク上昇はジクロロメタン以外に PAH でもみられた (Table 3)。</p> <p>・症例は対照よりも双生児以上が有意に多い (症例 8.4%、面談対照 4.0%、出生証明対照 3.8%) ことから、単胎児に限定した解析を行ったところ、面談対照を用いた解析では有意な ASD オッズ比が認められるのは単胎児に限定しない場合同様スチレンのみであったが、出生証明対照を用いた解析ではスチレン、クロムに加え、ジクロロメタン (1.63; 95%CI: 1.08, 2.45)、ヒ素、鉛、PAH、シアン化合物についても有意な ASD オッズ比が認められた。</p> <p>・主成分分析及び varimax 回転を用いた因子解析によると、30 有害大気汚染物質の変動の 75% を 7 因子で説明できた。これら 7 因子は交通、金属製造、プラスチック・ゴム製造などの排出源を代表しているようであり、ASD との関連が認められた個別物質であるスチレン、クロムは物質群の代理指標である可能性がある。</p> <p>・以上の結果は他研究と整合しているが、これらの化学物質自体がリスク要因となっているのか、汚染物質混合物の影響を反映したものなのかは明確になっていない。今後の課題の1つとして日常生活での移動を考慮した間空間的曝露評価を改善すべきである。</p>			

## 【要約】

Talbott et al. (2015) は、ペンシルベニア州南西部における神経毒性等を有する有害大気汚染物質 30 種類の米国 EPA による推定濃度と自閉症スペクトラム障害 (ASD) リスクとの関連を評価するため、症例対照研究を行った。

ペンシルベニア州南西部 6 郡における ASD 専門診断・治療センター、小児科、精神科の個人診療所、特別支援学級、自閉症支援グループを介した調査参加者募集に対し連絡票の返信があり、親から参加同意を得られ、

養子、英語を話さない等の除外要件に該当しない 2005-2009 年出生の ASD 児 217 人（男子 169 人、女子 48 人）を症例とした。対象地域出生証明から男女比、出生年、人種でマッチングした候補中、参加募集のレターを送付し参加同意の返信があり、除外要件に該当せず親と面談できた 226 人（男子 175 人、女子 51 人）を面談対照、出生証明に基づく候補から ASD 児、曝露濃度割りあてのできなかった子供を除外した 4971 人（男子 3980 人、女子 991 人）を出生証明対照とする 2 種類の対照を設定した。米国 EPA が 2005 年に National Air Toxics Assessment (NATA) で人口調査標準地域毎の年間平均環境大気中濃度をモデル推定した物質中、既存研究で神経、発達への影響、内分泌攪乱物作用があるとされ、対象地域内の分布の偏りの少ない物質を除外した 30 物質について、症例、面談対照については生年及び居住歴に基づき年間平均濃度を割り当て、各子供の妊娠中、0 歳時、1 歳時の平均曝露濃度を定めた。出生証明対照を用いた解析では症例、出生証明対照ともに出生地に基づいて曝露濃度を割り当てた。30 物質は、金属（鉛、マンガン、カドミウム、ヒ素、クロム、水銀、ニッケル、セレン）、芳香族溶剤（スチレン、ベンゼン、エチルベンゼン、トルエン、キシレン）、塩素系溶剤（ジクロロメタン、1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、塩化ビニル）、ディーゼル粒子、PAH 等である。各物質について面談対照の濃度分布に基づく四分位最低位の子供と比較した四分位第 2-4 位の子供の ASD オッズ比を、ロジスティック回帰モデルを用い、母親の年齢、学歴、人種、喫煙、子供の出生年、性別を調整して求めた。

ジクロロメタンへの妊娠中曝露平均濃度の中央値は症例 266.47  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、面談対照 265.99  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、出生証明書対照 266.53  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、出生証明対照を用いた解析で妊娠中の曝露平均濃度最低四分位の女性の子供と比較した最高四分位の女性の子供における調整後 ASD オッズ比は 1.41 (95%CI: 0.96, 2.07) となり、有意に近いリスク上昇が認められた。症例は対照よりも双生児以上が有意に多かったことから、単胎児に限定した解析を行ったところ、出生証明対照を用いた解析でジクロロメタンによる有意な ASD オッズ比 (1.63 ; 95% CI: 1.08, 2.45) が認められた。

ジクロロメタン以外の物質については、面談対照を用いた解析ではスチレンのみ妊娠中、0 歳時の曝露による ASD リスクの有意な上昇が認められた。出生証明対照を用いた解析ではスチレンとクロムについて ASD リスクの有意な上昇、ジクロロメタン以外に PAH で有意に近い上昇が認められた。単胎児に限定した解析では面談対照を用いた解析ではスチレンのみ、出生証明対照を用いた解析ではスチレン、クロム、ヒ素、鉛、PAH、シアン化合物についても ASD リスクの有意な上昇が認められた。

以上の結果は他の研究と整合しているが、これらの化学物質自体がリスク要因となっているのか、汚染物質混合物の影響を反映したものなのかは明確になっていない。

【別添 3】 代謝に係る知見の概要

1. Valcke and Haddad (2015)

書誌 情報	PMID	25785556
	著者名	Valcke M. & Haddad S.
	タイトル	Assessing Human Variability in Kinetics for Exposures to Multiple Environmental Chemicals: A Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Case Study with Dichloromethane, Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and m-Xylene
	雑誌名 ; 年 ; 巻 ; 頁	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2015, 78:7, 409- 431
被験物質	被験物質種類	ジクロロメタン (or ベンゼン) 単独曝露 ジクロロメタン (or ベンゼン) と代謝阻害 VOC との 2 (トルエン) または 4 種 (トルエン、エチルベンゼン、キシレン) 化学物質混合物
	被験物質の特性	
被験者	年齢の範囲	成人 : 18-65 歳 新生児 : 0-1 ヶ月 幼児 : 1-3 歳 妊婦 : 妊娠第 38 週
	性別	薬物動態の男女差は小さいと考えられることからモデルパラメータ計算式は男女で平均した。
	その他の被験者の特性	
曝露	曝露群の構成	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H1 : 高濃度ジクロロメタン+トルエン (200 ppm)</li> <li>• H2 : 高濃度ジクロロメタン+トルエン+エチルベンゼン+キシレン (200, 0.23, 0.02)</li> <li>• H3 : 高濃度ジクロロメタン+トルエン+エチルベンゼン+キシレン (200, 33, 130)</li> <li>• L1 : 低濃度ジクロロメタン+トルエン (20 ppm)</li> <li>• L2 : 低濃度ジクロロメタン+トルエン (50 ppm)</li> <li>• L3 : 低濃度ジクロロメタン+トルエン+エチルベンゼン+キシレン (50, 50, 50)</li> <li>• L4 : 低濃度ジクロロメタン+トルエン+エチルベンゼン+キシレン (50, 0.23, 0.023)</li> <li>• L5 : 低濃度ジクロロメタン+トルエン+エチルベンゼン+キシレン (1.33, 0.23, 0.023)</li> </ul> ※ジクロロメタンの代わりにベンゼンで同様の群
	曝露パターン	PBPK モデルに基づくモンテカルロシミュレーションから各年齢集団、曝露シナリオにおける用量指標を算出。
	曝露時間/期間/回数	低濃度曝露:24 時間 高濃度曝露:8 時間

	曝露濃度（単位を明記）	高濃度=60 ppm（AEGL（急性曝露指針）-28h=60 ppmに基づく） 低濃度=0.518 ppm（RfC（=0.6 mg/m <sup>3</sup> =0.17 ppm）に基づく） ※（ベンゼンは27 ppm、0.094 ppm）
観察	急性影響・慢性影響	・急性、慢性
	体内用量指標（Table 3）	・時間に対する親化合物血中濃度曲線下24時間面積（AUC）：低濃度曝露による急性神経毒性を反映 ・親化合物の動脈血中最大濃度（Cmax）：高濃度曝露による急性神経毒性を反映 ・肝臓体積当たりの24時間CYP2E1経路代謝量（Amet-CYP）：高濃度曝露による急性一酸化炭素ヘモグロビン血症を反映 ・肝臓体積当たりの24時間GST経路代謝量（Amet-GST）：低濃度曝露による発がん性を反映
	標的とした臓器・組織	血液、肝臓
	観察したエンドポイント	・体内用量 ・体内用量指標について以下の変動指数を算出。 -変動係数（CV=標準偏差/平均×100） -集団内変動指数（ISVI=年齢集団における指標の99パーセンタイル値/中央値） -集団間変動指数（IPSVI=年齢集団における指標の99パーセンタイル値/成人における中央値） ・感度指数SI=（DM1-DMi）/（p1-pi）×Pi/DMi（i:初期値、1:初期値から1%低減）
	その他特記事項	
結果	概要	・成人、低濃度曝露において、AUC中央値のシナリオ（L1-L5）による変化の大きさはベンゼン、DCMとも、REF≒L1≒L5<L2≒L4<L3で変化が見られ、CV（変動係数）はベンゼンは中央値と同様、DCMは上限パーセンタイル値のシナリオによる変化の大きさが中央値の変化と同程度であることを反映してほとんど変化しなかった（Figure 2b）。 ・成人の肝臓体積当たりの24時間GST経路代謝量（Amet-GST）について、中央値はREF≒L5<L1<L2≒L4<L3であったが、CVはL3<REF≒L5<L1<L2≒L4でL3で低かった（Figure 2d）。 ・幼児、妊婦の低濃度ジクロロメタン曝露では、4物質曝露での体内用量指標変動への影響は、幼児AUCのCVがL3で減少するのを除き成人と同程度であった（Figures 2b, d）。 ・新生児の低濃度ジクロロメタン曝露ではAUCは12.5 mg·24 h/L（単独曝露）から15.3 mg·24 h/L（L3）に上昇したのに対しCVは曝露物質数、濃度の増加（L2-L4）により12から6%に低下した

(Figure 2b)。Amet-GSTについても同様に中央値、99パーセンタイル値は単独曝露と比較しL3で上昇したがCVは28%から8%に低下した(Figure 2d)。ベンゼンAmet-CYPの値は単独曝露からL3で1/9になったがCVは20%から71%に上昇した(Figure 2c※略)。成人以外の年齢集団も成人同様、4物質曝露でも加えた物質の濃度が低ければ(L4、L5)、2物質曝露(L2)と体内用量指標変動に大きな変化は無かった。

- ・ジクロロメタン低濃度において混合物への曝露による血中濃度上昇は新生児において成人よりも重要であった(Figure 3b)。妊婦、幼児は新生児と成人の間であった。

- ・ジクロロメタン高濃度曝露において、成人ではCmaxの中央値、上限値はトルエン200 ppm (H1)との2物質曝露で単独曝露よりも上昇し、4物質曝露で(H3)さらに上昇したが単独と2物質を比較したよりも上昇幅は小さくなった。CVはシナリオによらず同程度(11-14%)であった(Figure 4b)。Amet-CYPの中央値は単独曝露138 mg/Lから2物質曝露で27 mg/Lと低下し分布は広がった一方、CVは23%から52%に上昇したが(H3)、低濃度でエチルベンゼン、キシレンを加えても個人間変動に大きな影響はなかった(Figure 4d)。幼児、妊婦ではCVはシナリオによらずほぼ一定だが、新生児ではCmaxはジクロロメタン単独でCV=11%、H1-3のシナリオでは6-7%に低減し、AmetCYPは逆に48%から72%に上昇した。

- ・ベンゼンではトルエンとの複合曝露によるCmax上昇は新生児は成人より小さいが、ジクロロメタンでは複合曝露による上昇に新生児と成人との差がほとんど認められなかった(Figure 5a,b※略)。妊婦、幼児の結果は妊婦と新生児の間程度であった。

- ・分布に基づき算出されたISVI、IPSVIから、代謝物は親化合物よりもシナリオ、化学物質、集団による用量指標値の変動が大きかった。

ISVI、IPSVIは全般的にはリスク評価における個人間変動係数の毒物動態要因3.16よりも小さいがISVIの方が3.16を超えることが多かった。全体として新生児の用量指標毎のISVIはベンゼン用量指標と逆の傾向にある。つまり親化合物について、シナリオ変化によってISVIが上昇すると代謝物では低減する傾向にある。これは高濃度ベンゼンに曝露した成人、高濃度ジクロロメタン曝露全集団でも同様で、また、代謝物ベースのISVIはジクロロメタン低濃度曝露ではどの集団でも親化合物と同様の傾向である。低濃度ジクロロメタン曝露シナリオにおけるIPSVIも同様である。

- ・感度分析については、ジクロロメタン曝露で感度指数(パラメータを1%変化させたときの用量指標変化率)が正で大きかったパラメータは

AUCではジクロロメタン血液:大気分配係数 (Pb)、Michaelis-Menten定数 (Km)、心拍出量 (Qc)、肺胞換気率 (Qp)、低濃度曝露シナリオでAUCを低減するのに最も関与したパラメータは肝臓血流 (Ql)、肝臓体積 (Vl)、CYP2E1肝臓濃度 (CYP)、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエンの代謝最大速度定数 (Vmaxc\_d,b,t) であった (Figure 6c※略)。高濃度曝露ではベンゼンについては脂肪体積、血流の寄与が大きくなり、Qlの関与が小さくなるが、ジクロロメタンではこれらの変化はなく、代わりにジクロロメタンGST代謝速度定数 (KfC) のAUC低減への寄与が大きくなりCYP、Vmaxc\_dの関与が小さくなった (Figure 6d)。新生児では化学物質特有のパラメータの関与が大きい傾向にある。代謝物では高濃度ジクロロメタン+トルエン曝露におけるCYP経路代謝物生成上昇への影響の大きいパラメータはCYP、Vmaxc\_d、Pb、Kitd、低減への影響が大きいのはKm、Pb (トルエン)、Vl、Kfcであった (Figure 7b)。ジクロロメタン曝露によるGST経路代謝物生成について、Qp (Qc)、Ql、Kfc、Km、Pbの関与が大きく、CYP、Vmaxc\_d、Vlは低減への関与が大きかった。CYP、Vmaxc\_d、Km\_dは高濃度曝露よりも低濃度曝露でSIが大きかった。新生児ではKfCとPb\_dを除き他集団よりもSIが小さかった。

- ・ 以上の結果から単独曝露と比較した複合曝露による体内用量への影響が曝露量、対象集団、毒性の関数として変化することが示唆される。総濃度が低い限り化学物質数による主物質体内用量指標への顕著な影響はない。代謝酵素近傍の阻害性混合物濃度はトルエン単独でも混合物質でも重要な要素であり、CYP2E1触媒部位についてジクロロメタン代謝への影響と効果的に競うためには、総量として最低レベル (影響閾値) に到達する必要がある。したがって混合物への阻害剤追加はCYP2E1仲介の親物質代謝を低減させAUC、Cmaxを上昇、CYP2E1代謝物生成を低減する。しかしジクロロメタンCYP2E1代謝阻害剤の存在は、2次的GST仲介代謝にシフトし対応する代謝物生成上昇に寄与する (Figures2,4)。
- ・ 物質数が影響するのは、混合物中の各阻害剤が主物質の代謝物との2物質間相互作用を仲介するのに十分な濃度に達している場合のみで、この際、各阻害剤の影響はKi値の違いのために異なっていた。CYP2E1酵素システムは成熟していないため、およびKm/Km\_app比 (Figure 8※略) の観点から新生児は要求される酵素部位の効率的入手性低下の比例的増大を示した。その結果、成人よりも酵素類似性の低下 (Km\_app) が大きくなり、主物質のみかけの固有クリアランスが低下した。高曝露濃度 (ベンゼン27 ppm、トルエン200 ppm) ではKm\_appは成人、新生児ともに、さらに上昇し、低曝露と比較しその



差は縮小した。これは高濃度曝露では新生児と成人で触媒入手性に差がなく主物質代謝システムの能力が圧倒的になるためと考えられる。幼児ではCYP2E1酵素システムが成人と比較し未成熟な部分があるが新生児ほどではないため、同様の傾向がみられるものの程度は小さくなっている。妊婦では吸入物質の代謝物の肝臓クリアランスは幼児、成人と同様であり $K_m/K_{m\_app}$ 比は成人、幼児の間となる。

- ・大気中VOC低濃度では複合曝露時の $C_{max}$ 、AUCの相対的上昇は成人よりも新生児が大きく、高濃度では $C_{max}$ 絶対値は新生児の方が大きいものの相対的上昇は成人が大きくなる (Figures 3b,5b※略)。また、新生児ではAUC、 $C_{max}$ 、Amet-GSTのCV低下がみられる

(Figures 2b,d, 4b)。他集団ではこのような傾向はみられないか、弱い。高濃度曝露では新生児は成人よりも、また単独曝露はトルエンとの複合曝露よりも $C_{max}$ 定常状態に近かった。

- ・高濃度の阻害剤を混合物中に追加すると、肝臓中の阻害剤濃度によって、シミュレーション対象集団内の酵素能力変動に関わらず集団の各個人でCYP2E1酵素システム阻害が100%に近づくため、親化合物に基づく用量指標変動が低下する。したがって、高曝露シナリオでは、低曝露シナリオと比較してAUCベースの $Q_p$  ( $Q_c$ ) SI低減、 $P_b$ 上昇、肝臓代謝関連パラメータSI低下によって総クリアランスへの肺クリアランスの関与は上昇する。この傾向は阻害剤の影響への感受性が高く、阻害剤代謝能力が低い新生児で成人より強かった。

- ・CYP2E1代謝物生成の変動性は阻害剤の存在時に大きくなり酵素限定性であるが、阻害剤不在時には代謝飽和に至らない限りは流量限定性である。GST代謝物生成の変動傾向はAUCと同様で、阻害剤存在時に変動の大きいCYP2E1経路から変動の少ないGST経路の1次代謝への移行が関与していると考えられる。

- ・ジクロロメタン ( $K_m=100 \mu\text{g/L}$ ) よりベンゼン ( $K_m=750 \mu\text{g/L}$ ) の方がCYP2E1酵素の親和性が大きいために親化合物変動差を生じている。 $K_i$ で示される通りトルエンのベンゼン代謝への阻害影響はジクロロメタンへの影響より大きい。ベンゼンの脂溶性の大きさも関わっている。曝露濃度上昇はAUCに基づく脂質関連パラメータ ( $Q_f, V_f$ ) のSI上昇につながり、肝臓代謝がより飽和し肝臓での変化の前にベンゼンの脂肪、その他体内への分布が増加する。

## 【内容のまとめ】

成人、新生児、幼児、妊婦について PBPK モデルを用い、ベンゼン、ジクロロメタン (DCM) の単独での曝露、代謝阻害剤となるトルエン (TOL) との 2 物質、あるいはトルエン、エチルベンゼン (EB)、m-キシレン (XYL) との 4 物質での複合曝露に関しモンテカルロシミュレーションを実施し、吸入曝露による体内用量の個人間変動の大きさを曝露シナリオ間で比較した (ベンゼンについては以下省略)。

DCM 大気濃度は RfC に基づく 0.518 ppm を低濃度、AEGL-2 8 h (急性曝露指針値) に基づく 60 ppm を高濃度とし、DCM 低濃度曝露のシナリオとして L1~L5、高濃度曝露シナリオとして H1~H3 を以下の通り設定した。また、参照シナリオとして低濃度、高濃度それぞれの単独曝露についてもシミュレーションを実施した。

L1 : DCM+TOL (20 ppm)

L2 : DCM+TOL (50 ppm)

L3 : DCM+TOL (50 ppm) + EB (50 ppm) + XYL (50 ppm)

L4 : DCM+TOL (50 ppm) + EB (0.23 ppm) + XYL (0.023 ppm)

L5 : DCM+TOL (1.33 ppm) + EB (0.23 ppm) + XYL (0.023 ppm)

H1 : DCM+TOL (200 ppm)

H2 : DCM+TOL (200 ppm) + EB (0.23 ppm) + XYL (0.02 ppm)

H3 : DCM+TOL (200 ppm) + EB (33 ppm) + XYL (130 ppm)

体内用量の指標としては、時間に対する親化合物 (DCM) 血中濃度を示す曲線の 24 時間曲線下面積 (AUC)、親化合物の動脈血中最大濃度 (Cmax)、代謝物生成を考慮した CYP2E1 経路、GST 経路による肝臓体積当たりの 24 時間代謝量 (それぞれ Amet-CYP、Amet-GST) を用いた。AUC は低濃度曝露による急性神経毒性、Amet-GST は低濃度曝露による発がん性を反映し、Cmax は高濃度曝露による急性神経毒性、Amet-CYP は高濃度曝露による急性一酸化炭素ヘモグロビン血症を反映している。

低濃度 DCM 曝露では、AUC 分布の中央値は単独曝露、L5 (低濃度 TOL、EB、XYL との複合曝露) で低く、L3 (高濃度 TOL、EB、XYL との複合曝露) で上昇したが、成人、妊婦、幼児の変動係数 (CV=標準偏差/平均×100) はほとんど変化しなかった。一方、新生児の CV は単独曝露、L5 で高く (CV=12)、L3 で低下した (CV=6)。Amet-GST 分布の中央値は AUC と同様の傾向であったが、CV は成人では L3 のみ低下、新生児では L2~L4 で低下、L3 が最低値となった。

高濃度 DCM 曝露では Cmax 中央値は複合曝露では単独曝露と比較して上昇したが、CV は成人、妊婦では変化がほとんど無く、新生児では単独曝露での 11% から複合曝露での 6%、幼児では 12% から 9-10% へと低下した。AMET-CYP はすべての集団において、TOL との 2 物質複合曝露で単独曝露よりも中央値が低下し 4 物質曝露で回復、CV は複合曝露によって上昇した。

以上の結果から、複合曝露によるジクロロメタン動態の個人間変動への影響は共曝露物質の濃度及び生化学的性質、曝露を受ける集団、指標に依存することが示された。

## 【要約】

本研究の目的は化学物質単独曝露と複合曝露との間で、吸入曝露による体内用量の個人間変動の大きさを比較することである。

成人、新生児、幼児、妊婦について、生理学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルを用いて大気中低濃度 (RfC に基づきベンゼン 0.094 ppm、ジクロロメタン 0.518 ppm)、高濃度 (AEGL 8 h (急性曝露指針値) に基づきベンゼン 27 ppm、ジクロロメタン 60 ppm) のベンゼン、ジクロロメタンと様々な濃度のトルエンまたはトルエン及びエチルベンゼン、キシレンへの吸入曝露を模擬した。モンテカルロシミュレーションを実施し、ベンゼンまたはジクロロメタンの体内用量分布について計算した。時間に対する親化合物血中濃度を示す曲線下面積 (AUC) に基づく変動性は、ベンゼンについては低濃度曝露で複雑さの増す混合物への同時曝露があった際には成人、幼児、妊婦で上昇したが (変動係数 (CV) : ベンゼン単独で 16-24% vs 12-15%)、ジクロロ

メタンの検討では変化はなかった。逆に新生児において曲線下面積に基づく変動係数は低下した (CV: ベンゼン 15 から 5%、ジクロロメタン 12 から 6%)。

代謝物 (AMET) の生成を考慮すると新生児における CYP2E1 仲介ベンゼン代謝物で CV が上昇した (20 から 71%) 以外は、同様の傾向がみられた。高濃度曝露ではベンゼン、ジクロロメタンの C<sub>max</sub> に基づく変動は成人、妊婦では変化が無く、新生児 (CV:11-16%から 2-6%)、幼児 (CV:12-13%から 7-9%) では低下した一方、AMET (代謝量) に基づく変動はベンゼン、ジクロロメタンともすべての集団で上昇した。

本研究は複合曝露の毒物動態の個人間変動への影響をはじめて分析した。この影響は化学物質の濃度及び生化学的性質、考慮した集団、体内用量指標に依存することが示された。

## 2. Arakawa ら (2012)

書誌 情報	PMID	22170331
	著者名	Arakawa S, Fujimoto K, Kato A, Endo S, Fukahori A, Shinagawa A, Fischer T, Mueller J, Takasaki W
	タイトル	Evaluation of Hepatic Glutathione Transferase Mu 1 and Theta 1 Activities in Humans and Mice Using Genotype Information
	雑誌名 ; 年 ; 巻 ; 頁	DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 40 (3) :497-503
被験 物質	被験物質種類 (基質)	1-chloro-2,4,-dinitrobenzene (CDNB) :総GST 1,2-dichloro-4-nitrobenzene (DCNB) : GSTM <i>p</i> -nitrobenzyl chloride (NBC) : GSTM <i>trans</i> -4-phenyl-3-buten-2-one (PBO) : GSTM 1,2-epoxy-3- ( <i>p</i> -nitrophenoxy) propane (EPNP) : GSTT dichloromethane (DCM) : GSTT
	被験物質の特性	-
被験 者	疾患等 (健康者 or 既往症の有無)	-
	年齢の範囲	62.0±16.0 歳
	性別	男性 27 人、女性 13 人
	喫煙の有無	-
	その他の被験者の特性	白人。腫瘍の肝臓転移のために肝臓部分切除をおこなった患者 切除組織中の正常部分から DNA 採取
	被験者人数	40 人
動物	種、系統	マウス、C57BL/6J and 129S1 混合バックグラウンド
	週齢	7-8 週齢で肝臓を採取
	性別	雌雄
	その他の特性	野生型、Gstm1 欠損、Gstt1 欠損
	被験匹数	<i>Gstm1</i> -null 遺伝子型、 <i>Gstt1</i> -null 遺伝子型のマウス、野生型マウス、 それぞれ雌雄各 4~5 匹
曝露	曝露群の構成	-
	曝露パターン	CDNB、DCNB、NBC、PBO、EPNP に対する GST 活性 : Habig et al. (1974) の方法 DCM に対する GST 活性 : Nash (1953) の方法 に基づき測定
	曝露時間/期間/回数	-
	曝露濃度 (単位を明記)	
	急性影響・慢性影響	急性影響
	標的とした臓器・組織	肝臓
	観察したエンドポイント	GST 活性

	曝露後～観察までの時間 /観察期間	-
	データ解析	<p>ヒト：遺伝子型と GST 活性、タンパク発現との関連-ノンパラメトリック検定 (Jonckheere-Terpstra trend test or the Kruskal-Wallis test)</p> <p>ヒト：タンパク発現と GST 活性相関-Spearman 順位相関</p> <p>マウス：Dunnett's test</p>
結果	概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>null遺伝子型のヒトのモデルとして<i>Gstm1</i>、<i>Gstt1</i> nullマウスの適切性を調べるため、ヒト、マウスにおいて <i>GSTM1/Gstm1</i> null遺伝子型、<i>GSTT1/Gstt1</i> null遺伝子型の化学物質に対する肝臓GST活性を比較した。</li> <li>・ <i>GSTM1</i>についてコピー数0 (null genotype or homozygotes)、1 (heterozygote)、2 (野生型) のサンプル数はそれぞれ22、15、3で、nullアレル割合は73.8%、<i>GSTT1</i>についてはそれぞれ7、18、15、nullアレル割合は40.0%、4サンプル (10%) が<i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>共にnull遺伝子型であった。</li> <li>・ <i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>のnull遺伝子型ではそれぞれ<i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>タンパク質発現はみられなかった。<i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>タンパク質発現レベルは<i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>コピー数によって有意に変化した (Fig. 1)。</li> <li>・ 総GST活性の指標であるGST-CDNB活性はヒト肝臓の<i>GSTM1</i>、<i>GSTT1</i>コピー数による有意な変化はなかった (Fig.2)。マウス肝臓ではGST-CDNB活性は<i>Gstm1</i> heterozygotes及び<i>Gstm1</i> homozygotes (<i>Gstm1</i>-null マウス) のいずれにおいても野生型と比較し有意に低下したが (Fig.3A)、<i>Gstt1</i> heterozygotesや<i>Gstt1</i> homozygotes (<i>Gstt1</i>-null マウス) においては変化しなかった (Fig.3B)。</li> <li>・ ヒト肝臓において、<i>GSTM1</i>コピー数によってGST-NBC活性は有意に変化した (Fig.4A) 一方、GST-DCNB活性は有意な変化はなく (Fig.4B)、定量下限に近かった。GST-PBO活性は、定量下限を下回った。また、<i>GSTM1</i>タンパク質発現レベルはGST-NBC活性と有意に相関した (Fig.4C)。マウス肝臓ではGST-NBC活性、GST-DCNB活性は<i>Gstm1</i> heterozygotes及び<i>Gstm1</i> homozygotes (<i>Gstm1</i>-null マウス) のいずれにおいても野生型と比較し有意に低下した (Fig.5A,B)。GST-PBO活性は<i>Gstm1</i> homozygotes (<i>Gstm1</i>-nullマウス) において有意に低下した (Fig. 5C) 。</li> <li>・ ヒト肝臓において、<i>GSTT1</i>コピー数によってGST-DCM活性は有意に変化し (Fig.6A)、<i>GSTT1</i>タンパク質発現レベルはGST-DCM活性と有意に相関した (Fig.6B)。GST-EPNP活性は、定量下限を下回った。マウス肝臓ではGST-DCM活性、GST-EPNP活性は<i>Gstt1</i> heterozygotes及び<i>Gstt1</i> homozygotes (<i>Gstt1</i>-null マウス) のいずれにおいても野生型と比較し有意に低下した (Fig.7)。</li> </ul>

## 【内容のまとめ】

グルタチオントランスフェラーゼMu1 (*GSTM1*) null遺伝子型及びグルタチオントランスフェラーゼTheta1 (*GSTT1*) null遺伝子型のヒトのモデルとしての*Gstm1*、*Gstt1* nullマウスの適切性を調べるため、*GSTM1/Gstm1* null遺伝子型、*GSTT1/Gstt1* null遺伝子型のジクロロメタン (DCM) 等の化学物質に対する肝臓GST活性を調べ、ヒトとマウスの間で比較した。ヒトについては腫瘍の肝臓転移のために肝臓部分切除をおこなった白人患者40人 (男性27人、女性13人、62.0±16.0歳) から肝臓サンプルを入手した。切除組織中の正常部分から採取したDNA遺伝子型を分析した結果、*GSTM1*についてコピー数0 (null or ホモ接合体)、1 (ヘテロ接合体)、2 (野生型) のサンプル数はそれぞれ22、15、3で、nullアレル割合は73.8%、*GSTT1*についてはそれぞれ7、18、15、nullアレル割合は40.0%、4サンプル (10%) が*GSTM1*、*GSTT1*共にnull遺伝子型であった。マウスについてはC57BL/6J、129S1混合バックグラウンドから作成した*Gstm1*-null遺伝子型、*Gstt1*-null遺伝子型、ヘテロ接合体のマウス、及び野生型マウス、それぞれ雌雄各4~5匹から7~8週齢で肝臓を採取した。

DCMに対する肝臓GST活性は*GSTT1* null遺伝子型のヒト、*Gstt1* null遺伝子型のマウスの両方で有意に低下したことから、*GSTT1*のDCMに対する機能はヒトとマウスで類似し、DCMについては*Gst* nullマウスは*GST* null遺伝子型のヒトのモデルとして適切であると考えられた。

その他、検討した化学物質では*p*-nitrobenzyl chloride (NBC) に対する肝臓GST活性は*GSTM1* null遺伝子型のヒト、*Gstm1* null遺伝子型のマウスの両方で有意に低下し、DCM同様、*Gst* nullマウスは*GST* null遺伝子型のヒトのモデルとして適切であると考えられた。一方、1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン

(DCNB)、*t*-4-フェニル-3-ブテン-2-one (PBO)、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (CDNB) に対するGST活性が*Gstm1*-nullマウスで、1,2-エポキシ-3- (*p*-ニトロフェノキシル) プロパン (EPNP) に対するGST活性が*Gstt1*-nullマウスで低減したが、ヒトではGST活性の変化は認められなかった。これらのマウス特異の基質については、GST活性は野生型マウスの方がヒトより高いが、*Gst* nullマウスでは排除されたことから、*Gst* nullマウスは*GST*遺伝子型に関わらずヒトのモデルとして適切な可能性がある。

本研究により、*Gst* nullマウスをヒトのモデルとして使用する上で遺伝子型情報を用いたヒトとマウスの間の肝臓 GST 活性の比較が有用であることが示された。

## 【要約】

ヒトにおけるグルタチオントランスフェラーゼMu1 (*GSTM1*) 及びグルタチオントランスフェラーゼTheta1 (*GSTT1*) null遺伝子型の肝臓GST活性への影響を調べ、*Gstm1*、*Gstt1* nullマウスにおける結果と比較した。*GSTM1/gstm1*欠損遺伝子型の肝臓における*p*-nitrobenzyl chloride (NBC) に対するGST活性、*GSTT1/gstt1*欠損遺伝子型の肝臓におけるジクロロメタン (DCM) に対するGST活性はヒト、マウスの両方で有意に低下した。この結果は*GSTM1*、*GSTT1*のある種の基質に対する機能のヒトとマウスにおける類似性を示している。NBC、DCMの場合、*Gst*欠損マウスは*GST*欠損遺伝子型のヒトの適切なモデルと考えられる。1,2-ジクロロ-4-ニトロベンゼン、*t*-4-フェニル-3-ブテン-2-one、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンに対するGST活性が*Gstm1*-nullマウスで低減し、1,2-エポキシ-3- (*p*-ニトロフェノキシル) プロパンに対するGST活性が*Gstt1*-nullマウスで低減した。しかし*GST* null遺伝子型の上記基質に対するGST活性への影響はヒトでは認められなかった。これらのマウス特有の基質では、GST活性は野生型マウスの方がヒトより高いが*Gst* nullマウスでは排除されたことから、*Gst* nullマウスは*GST*遺伝子型に関わらずヒトのモデルとなる可

能性がある。

本研究は遺伝子型情報を用いて肝臓 GST 活性をヒトとマウスで比較することが *Gst null* マウスをヒトモデルとして使用する上で有用であると示している。

## 4. 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ等の開催状況

### 4-1 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

令和元年度有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループは計4回実施した。各ワーキンググループの開催日時・場所、議事、配布資料は以下のとおりである。

#### ① 第1回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

日時 令和元年6月19日(水) 13:00~15:30

場所 TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター 101会議室

議事

- (1) 優先取組物質の指針値等の設定・検討状況及び今年度の作業について
- (2) アクリロニトリルの健康リスク評価について
- (3) 酸化エチレンの健康リスク評価について
- (4) その他

[配布資料]

資料1 優先取組物質の指針値等の設定・検討状況及び今年度の作業について

資料2 アクリロニトリルの健康リスク再評価の検討経緯、今後の予定について

資料3 酸化エチレンの健康リスク評価について

資料3-1 酸化エチレンの発がん性評価に係る論点整理案(昨年度作業結果として)

資料3-2 酸化エチレンの非発がん影響等に係る追加文献の確認状況について

資料3-3 酸化エチレン評価文書案作成の方向性について

参考資料1 令和元年度有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ名簿

参考資料2 平成30年度第4回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ議事要旨(最終版)

参考資料3 Hillの視点に基づく酸化エチレンとヒトの発がんリスクとの因果関係の証拠の検討(修正案)

参考資料4 酸化エチレンの遺伝子障害性、発がんメカニズムについて(IARC(2012)における整理)

参考資料5 ベンチマークドーズ法による動物実験の用量反応解析結果概要

#### ② 第2回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

日時 令和元年9月4日(水) 15:00~17:00

場所 TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター 101会議室

議事

- (1) 酸化エチレンの健康リスク評価について
- (2) その他

[配布資料]

資料1 酸化エチレンに係る健康リスク評価について(案)

資料2 有害大気汚染物質モニタリング調査における高濃度測定局周辺の排出源等の状況



- 参考資料 1 令和元年度有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ名簿  
参考資料 2 令和元年度第 1 回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ議事要旨（最終版）  
参考資料 3 酸化エチレン(EtO)の発がん性評価に係る論点整理案(昨年度作業結果として)【第 1 回 WG 再出】  
参考資料 4 Hill の視点に基づく酸化エチレンとヒトの発がんリスクとの因果関係の証拠の検討（修正案）【第 1 回 WG 再出】  
参考資料 5 ベンチマークドーズ法による動物実験の用量反応解析結果概要【第 1 回 WG 再出】

### ③ 第 3 回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

日時 令和元年12月18日（水）10:00～12:00

場所 TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター 206会議室

議事

- (1) 酸化エチレンの健康リスク評価について
- (2) アクリロニトリルの健康リスク評価について
- (3) その他

[配布資料]

- 資料 1 酸化エチレンに係る健康リスク評価について（案）  
資料 2 酸化エチレンの使用・排出実態について（中間報告）  
資料 3 アクリロニトリルに係る健康リスク評価について

参考資料 1 令和元年度有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ名簿

参考資料 2 令和元年度第 2 回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

議事要旨（最終版）

参考資料 3 Hill の視点に基づく酸化エチレンとヒトの発がんリスクとの因果関係の証拠の検討（修正案）【第 1 回 WG 再出】

参考資料 4 ベンチマークドーズ法による動物実験の用量反応解析結果概要【第 1 回 WG 再出】

参考資料 5 今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について（改定版）（中央環境審議会第十次答申抜粋）

参考資料 6 エチレンオキシド. 優先評価化学物質のリスク評価（一次）（2018 年）【化審法評価書】

参考資料 7 アクリロニトリルに係る健康リスク評価について【第 7 次答申時の評価書】

参考資料 8 アクリロニトリルの健康リスク評価（発がん性の再評価）骨子案

参考資料 9 アクリロニトリルの文献レビューシート（非発がん主要文献）

### ④ 第 4 回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ

日時 令和元年2月19日（水）10:00～12:00

場所 TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター 206会議室

## 議事

- (1) 酸化エチレンの健康リスク評価について
- (2) アクリロニトリルの健康リスク評価について
- (3) 優先取組物質の作業進捗状況及び今後の作業案等について
- (4) その他

## [配布資料]

- 資料 1 酸化エチレンの発がん性評価に係る論点整理（修正案）
- 資料 2 Hill の視点に基づく酸化エチレンとヒトの発がんリスクとの因果関係の証拠の検討（修正案）
- 資料 3 実験動物の発がん性の定性評価、定量評価の考え方について
- 資料 4 ベンチマークドーズ法による動物実験の用量反応解析
- 資料 5 酸化エチレンの遺伝子障害性、発がんメカニズムについて（IARC（2012）における整理）
- 資料 6 NIOSH 研究結果（Steenland ら 2003,2004）における量反応関係の確認・検討
- 資料 7 アクリロニトリルの健康リスク評価（再評価）について
- 資料 8 優先取組物質の作業進捗状況及び今後の作業案等について

- 参考資料 1 平成 30 年度有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ名簿
- 参考資料 2 平成 30 年度第 3 回有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ議事要旨

- 机上資料 1 「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」の改定について（中央環境審議会第十次答申抜粋）
- 机上資料 2 酸化エチレンに係る健康リスク評価について（案）【H29 年度指針値評価書案】
- 机上資料 3 エチレンオキシド：優先評価化学物質のリスク評価（一次）（2018 年）【化審法評価書】
- 机上資料 4 NIOSH コホート研究に係る知見の概要について
- 机上資料 5 酸化エチレン論文：Snellings ら（1984）【ラット 2 年間吸入曝露試験】
- 机上資料 6 酸化エチレン論文：Garman ら（1985）【ラット 2 年間吸入曝露試験】
- 机上資料 7 酸化エチレン論文：Garman ら（1986）【ラット 2 年間吸入曝露試験】
- 机上資料 8 アクリロニトリルに係る健康リスク評価について【答申時の評価文書】

## 4-2 ジクロロメタンの健康リスク評価に係るヒアリング（コア会合）

令和元年度業務において、ジクロロメタンの健康リスク評価については昭和大学医学部の山野教授、山内准教授へのヒアリング（コア会合）を計2回実施した。各ヒアリングの開催日時・場所、議事、配布資料は以下のとおりである。

### ① 令和元年度第 1 回ジクロロメタン健康リスク評価検討会（コア会合）

- 日時 令和2年2月6日（木）15：00～17：00
- 場所 昭和大学1号館4階441・B号室
- 議事

- (1) ジクロロメタンの健康リスク評価調査等業務の検討経緯と今後の進め方について
- (2) 発がん性に係る疫学知見の文献レビューについて
- (3) 非発がん性に係る疫学知見の文献レビューについて
- (4) その他

[配布資料]

資料 1 ジクロロメタンの健康影響評価の進め方（案）について

資料 2-1 ジクロロメタンの発がん性に係る健康リスク評価の論点について【H29 年度資料再出】

資料 2-2 発がん性に係る疫学知見の文献レビュー案（令和元年度追加分）

資料 2-3 発がん性に係る疫学知見の量反応関係の検討に資する情報の確認（H30 年度、R 元年度レビュー分）

資料 3-1 非発がん性に係る疫学知見の文献レビュー案（令和元年度追加分）

資料 3-2 非発がん性に係る疫学知見の量反応関係の検討に資する情報の確認

参考資料 1 ジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告（第 6 次答申時評価書）

参考資料 2 IARC モノグラフ（2017）の抜粋

参考資料 3 国内外の公的機関の評価文書で引用されている発がん性に係る疫学知見一覧（星取表）

② 令和元年度第 2 回ジクロロメタン健康リスク評価検討会（コア会合）

日時 令和2年3月3日（火）15：00～17：00

場所 web会議

議事

- (1) 第1回コア会合の宿題について
- (2) 代謝関連2文献の内容について
- (3) 動物実験の知見の第 6 次答申評価文書と国内外評価文書との重複状況について
- (4) 今後の作業予定案について
- (5) その他

[配布資料]

資料 1 第 1 回コア会合の宿題について

資料 2 代謝関連 2 文献の内容について

資料 3-1 動物実験の知見の第 6 次答申評価文書と国内外評価文書との重複状況について

資料 3-2 実験動物データに基づく国内外の公的機関のキー文献と評価値

資料 4 今後の作業予定案について

参考資料 1 令和元年度第 1 回ジクロロメタン健康リスク評価検討会（コア会合）議事要旨

参考資料 2 ジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告（第 6 次答申時評価書）

参考資料 3 発がん性に係る疫学知見一覧（国内外の公的機関の評価文書で引用されているもの及び 2018 年度検索結果）