

# 今後の有害大気汚染物質対策のあり方について (第十一次報告)

(トリクロロエチレンに係る健康リスク評価について)

平成 30 年 9 月

中央環境審議会大気・騒音振動部会  
有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会

# 目 次

はじめに .....	1
1 物質に関する基本的事項.....	2
1-1 物理化学的性質.....	2
2 体内動態.....	3
(1) 吸収 .....	3
(2) 分布 .....	3
(3) 代謝 .....	3
(4) 排泄 .....	9
3 健康影響評価.....	11
3-1 発がん性及び遺伝子障害性.....	11
(1) 発がん性に関する疫学研究 .....	11
(2) 発がん性に関する動物実験 .....	17
(3) 遺伝子障害性 .....	18
3-2 発がん性以外の健康影響.....	30
(1) 急性毒性 .....	30
(2) 神経系への影響 .....	31
(3) 腎臓への影響 .....	36
(4) 免疫系への影響 .....	37
(5) 生殖器系への影響 .....	42
(6) 発生影響 .....	43
3-3 諸外国等での定性・定量評価の事例.....	46
(1) 諸外国等における大気環境基準 .....	46
(2) 発がん性に関する国内外の機関等における定性評価 .....	46
(3) 国内外の政府・国際機関等における定量評価 .....	47
4 曝露評価.....	49
(1) 用途及び使用実態 .....	49
(2) 排出状況 .....	50
(3) 環境中での運命 .....	53
(4) 大気モニタリングの状況 .....	54
(5) 曝露評価 .....	56
5 量-反応関係の評価.....	59
(1) 発がん性に関する量-反応関係の評価 .....	59
(2) 発がん性以外の健康影響に関する量-反応関係の評価 .....	60
6 有害性に係る評価値の算出.....	61
(1) 定性的にみられる健康影響の考慮について .....	61
(2) 有害性に係る評価値の算出 .....	61

7	まとめ	65
(1)	発がん性及び遺伝子障害性	65
(2)	発がん性以外の健康影響	66
(3)	曝露評価	69
(4)	量－反応関係の評価	70
(5)	有害性に係る評価値の算出	71
(6)	指針としての環境濃度の提案	72
	おわりに	73
	文献	74
資料	固定発生源（群小発生源）周辺における トリクロロエチレンのモニタリング追加調査結果について	92
	中央環境審議会 大気・騒音振動部会 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会 委員名簿	95
	有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会 審議経過	96

## はじめに

トリクロロエチレンの大気環境基準については、平成8年の中央環境審議会答申「今後の有害大気汚染物質のあり方について（第三次答申）」を踏まえ、トリクロロエチレンの低濃度長期曝露による健康影響を未然に防止する観点から平成9年に年平均値  $0.2 \text{ mg/m}^3$  以下であることが設定された。これは、ヒトの神経機能に対する慢性影響を用いて量-反応アセスメントを行い、LOAEL（Lowest Observed Adverse Effect Level: 最小毒性量）に相当する気中濃度を  $200 \text{ mg/m}^3$  前後とし、不確実係数としては、総合的な係数として1,000を用い、年平均値  $0.2 \text{ mg/m}^3$  ( $=200 \text{ mg/m}^3 \div 1,000$ ) としたものである（「トリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告（1996）」（以下「環境基準専門委員会報告（1996）」という。))。

その後、新たな疫学研究が蓄積され、平成26年6月に世界保健機関（WHO）の一機関である国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer: IARC）の評価書（IARC 2014）において、トリクロロエチレンの発がん分類がグループ2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）（IARC 1995）からグループ1（ヒトに対して発がん性がある）へ見直された。発がん性以外の有害性についても、新たな知見が確認されている。

この動向を受けて、環境省では、医学分野等の学識者から成る「平成26年度トリクロロエチレン評価分科会」、「平成27年度トリクロロエチレン健康リスク評価作業部会」、「平成28年度トリクロロエチレン健康リスク評価作業部会」において、環境基準の見直しの必要性について検討するため、トリクロロエチレンの発がん性及び発がん性以外の健康影響に関する科学的知見の情報収集・整理、文献レビューの実施及び各知見の確実性の検討、量-反応関係の検討、大気環境における曝露情報の収集・整理及び曝露評価を行った。その後、作業部会における結果に基づき、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会において、トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価について、「有害性に係る評価値」（以下、「評価値」という。）の算出を含む検討を行った。本報告は、中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会の検討結果を取りまとめたものである。

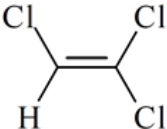
なお、トリクロロエチレンに関する健康影響の検討に際しては、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第三次答申）」（平成8年）において根拠とされた科学的知見（環境基準専門委員会報告 1996）を踏まえつつ、それ以降に公表され、健康影響の検討に資すると考えられた科学的知見を収集・整理し、両者を併せて検討に用いることとした。また、トリクロロエチレンは、長らく各種産業の金属機械部品の脱脂洗浄剤、溶剤等で使用されてきたことから、労働衛生・産業疫学領域の疫学知見が多く得られている。したがって、健康影響の検討においては、これらをはじめとする疫学知見を、動物実験の知見よりも優先して用いることとした。

# 1 物質に関する基本的事項

## 1-1 物理化学的性質

トリクロロエチレン（別名：トリクロロエテン，三塩化エチレン）は，クロロホルム様臭を有する揮発性の無色透明の液体で，不燃性，水に難溶であり，アルコール，エーテルその他の有機溶剤と混和する。主な物理化学的性質は表1のとおりである。

表1 トリクロロエチレンの物理化学的性質

分子式・構造式	分子式：C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub> （CAS番号：79-01-6） 構造式： 
分子量	131.40
比重	1.4642 (20/4°C)
融点	-84.8°C
沸点	86.9°C
蒸気圧	100 Pa (39°C)
蒸気密度	4.53 (空気=1)
溶解度	水にわずかに可溶 (25°C で 1.1 g/L)，各種有機溶剤に易溶
分配係数 log Pow	2.61
換算係数	1 ppm = 5.38 mg/m <sup>3</sup> (25°C) 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.186 ppm (25°C)

## 2 体内動態

### (1) 吸収

トリクロロエチレンは比較的分子量の親油性の溶剤であり、生体膜を容易に通過する (IARC 2014)。

肺からの吸収では、曝露後 2, 3 時間で定常状態に近づく。肺における停留率は 35-70% の範囲にあり、一般に安静時に停留率が高く、身体活動と関連して停留率が低くなる。バイアル平衡時法で測定したヒトの血液での血液/空気分配係数は 8-12 の範囲であった (IARC 2014)。

経口摂取時の吸収については、職業上の事故等の症例報告から得られた情報がある。トリクロロエチレンの摂取量が不明であったことや、胃挿管、胃洗浄が行われたため、経口摂取における生物学的利用能についての定量的な推定は困難であったが、血液、尿でトリクロロエチレン及びその代謝物が検出され、曝露後 13 時間に血中濃度が最大になったとされている (IARC 2014)。

さらに、皮膚からもトリクロロエチレンの蒸気又は液体が迅速に吸収されることが知られており、トリクロロエチレンの経皮曝露後 5-30 分以内に呼気中の濃度がピーク値を示したとの報告がある。経皮吸収における吸収量については個人差が大きいとの知見がある (IARC 2014)。

### (2) 分布

実験動物では、雄ラットに 200 ppm (1,076 mg/m<sup>3</sup>) のトリクロロエチレンを 5 日間 (6 時間/日) 吸入させて、5 日目の曝露後 2, 3, 4, 6 時間の血液、脳、肝臓、肺、腎周囲脂肪組織におけるトリクロロエチレン濃度を測定した実験がある。曝露後 2 時間で血中濃度、脳の組織中の濃度は最高値を示し、肝臓、肺についても最高値に近い濃度となった。腎周囲脂肪中の濃度は曝露後 6 時間で最高値となった (Savolainen ら 1977)。

ヒトにおける *in vivo* の組織分布に係る知見については、多くの場合曝露レベルが不明であるが、事故による中毒又は環境中からの曝露患者から得られた情報がある。

事故によるトリクロロエチレンの中毒者の組織検査では、脳、筋肉、心臓、腎臓、肺及び肝臓に広く分布していた。また、環境中から曝露した集団では、肝臓、脳、腎臓、脂肪等の様々な組織や母乳で検出可能な濃度であった。さらに、トリクロロエチレンは胎盤を通過することが示されている (IARC 2014)。

バイアル平衡時法を用いて測定した *in vitro* における各組織と血液の分配係数は、脂肪に対する分配係数が最も高く 52-64 であり、その他の組織では 0.5-6.0 の範囲であった (IARC 2014)。

### (3) 代謝

ヒトや実験動物 (げっ歯類) におけるトリクロロエチレンの主要な代謝経路はチトクロム P450 (CYP) による経路 (以下「CYP 経路」と呼ぶ。) 及びグルタチオン S-

ランスフェラーゼ (GST) による経路 (以下「GST 経路」と呼ぶ。) である。それぞれの代謝経路の詳細を以下に示す (図 1, 図 2)。

CYP 経路と GST 経路による代謝を比較すると、前者は後者よりも有意に低い用量で飽和するが、迅速に反応が進み、反応量も多いため、一般的にはトリクロロエチレンのほとんどが CYP 経路で代謝されるものと理解されている (IARC 2014)。

一方で、GST 経路による代謝物は量的には少ないが、化学的に不安定で反応性が高く、腎臓の細胞内でも形成されることが観察されている (IARC 2014)。

したがって、有害性の評価において GST 経路による代謝の重要性は高濃度曝露時のみのものと短絡的には結論づけられない (Lash ら 2000)。これらのことから、IARC のワーキンググループは、代謝物の有害性の評価においては、代謝物の量的な違いを根拠として判断することは注意が必要であるとしている (IARC 2014)。

### ① CYP 経路 (図 1)

トリクロロエチレンの代謝には複数の CYP イソ酵素 (CYP2E1 等) が関与する。代謝の起る臓器は主として肝臓であるが、その他にも腎臓 (Cummings ら 2000, 2001)、肺 (Odum ら 1992 ; Green ら 1997 ; Forkert ら 2005, 2006)、男性生殖組織 (Forkert ら 2002, 2003) を含めた多くの臓器、組織が挙げられる。

CYP 経路において、トリクロロエチレンは最初に中間生成物 (トリクロロエチレンエポキシド-CYP) に変化する。トリクロロエチレンエポキシド-CYP はその後、以下の 3 通りの代謝経路をたどるが、大部分は (iii) の代謝経路によって抱水クロラールに変化する (IARC 2014)。

- (i) トリクロロエチレンエポキシド (TCE-O) への代謝
- (ii) *N*-ヒドロキシ-アセチル-アミノエタノール (*N*-OH-Acaminoethanol) への代謝
- (iii) 抱水クロラール (CH) 又はクロラール (CHL) (平衡状態) への代謝

(i) の代謝で生じたトリクロロエチレンエポキシド (TCE-O) は、ジクロロアセチルクロリド (DCAC) を介して自然に脱塩素化しジクロロ酢酸 (DCA) が生成されるか、あるいはシュウ酸 (OA) が生成され、両者とも尿中に排出される。

ジクロロ酢酸は、トリクロロエチレンの尿中代謝物であるが、さらに代謝を受ける可能性もある。例えば、脱塩素化されてモノクロロ酢酸に変化して尿中に排出されるか、あるいは、グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) イソ型の GST- $\zeta$  によって代謝されてグリオキシル酸になり、最終的には二酸化炭素に分解される。

一方、量的に最も多い (iii) の代謝で生じた抱水クロラール (CH) 又はクロラール (CHL) は、アルコール脱水素酵素 (ADH) 又は CYP により還元されてトリクロロエタノール (TCOH) に変化するか、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酸化されてトリクロロ酢酸 (TCA) に変化する。

TCA は一般的にはあまり代謝されずに尿中に排出されやすいとされているが、脱塩素化され、ジクロロ酢酸を生成する可能性もある。したがって、ジクロロ酢酸の

起源には、トリクロロエチレンエポキシドに由来したジクロロアセチルクロリドと、クロラール、抱水クロラールに由来した TCA の 2 種類があることになる。

TCOH は CYPs によって酸化されて TCA に変化、又はウリジン二リン酸 (UDP) - グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) によってグルクロン酸抱合を受けて TCOH グルクロン酸抱合物に変化する。両者とも尿中に排泄されるが、分析前の尿サンプル処理中にグルクロン酸抱合物部分が加水分解によって失われるため、通常に検出されるのは TCOH である。

以上をまとめると、トリクロロエチレンに曝露したヒトや動物の尿にみられる主要な CYP 由来酸化代謝物は TCA, TCOH で、その他にジクロロ酢酸、モノクロロ酢酸、シュウ酸等がある。

なお、CYP 経路の CYP2E1, ADH, ALDH には遺伝子多型が存在する。CYP2E1 の遺伝子多型による代謝酵素の機能への影響は明らかではないが、トリクロロエチレン曝露と関連する強皮症に対する感受性との関係の可能性の報告例 (Povey ら 2001) がある。また、抱水クロラール (CH) 代謝の ADH, ALDH の遺伝子多型の影響について、13 人の肝細胞の試料で調べた結果、酵素の最大反応速度は個人差が大きい、これらの遺伝子型との関連性は不明であった。このように、最大反応速度は個人差が大きいにもかかわらず、CH の下流代謝物への代謝が比較的一定であったことから、ADH, ALDH の遺伝子型以外の細胞における要因が CH の代謝の個体差に寄与している可能性があるとみなされている (Bronley-DeLancey 2006)。実際、CH が ALDH の抑制剤として働くことが示唆されている (Wang ら 1999 ; Sharkawi ら 1983)。

また、生活習慣の影響として、アルコール摂取はトリクロロエチレンの主な代謝酵素の CYP2E1 の活性を増加させるため、トリクロロエチレンの代謝が促進されるとの知見が得られている (Bradford ら 2005 ; Nakajima ら 1992 ; IARC 2014)。

## ② GST 経路 (図 2)

トリクロロエチレンはグルタチオン (GSH) と  $S_N2$  求核置換反応を生じ、塩化物イオンを解離して、*S*- (1,2-ジクロロビニル) グルタチオン (DCVG) に変化する (IARC 2014)。この初期の GSH 抱合段階は多くの臓器で生じ得るが、肝臓における初回通過代謝及び GST 高発現のために、主に肝臓で生じている。なお、IARC (2014) では、実験動物及びヒトの知見から、DCVG が生成される部位として、肝臓及び腎臓を挙げている。Lash ら (2000) によれば、DCVG はヒトでは 100 ppm (538 mg/m<sup>3</sup>) 以下のトリクロロエチレンに 4 時間曝露した後 30 分以内に血中に出現し、最大 12 時間残存する。DCVG 産生は男性が女性より多く、トリクロロエチレンによる腎臓がん発症の感受性の性差と一致している。

DCVG は、加水分解酵素である  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及びシステイングリシンジペプチターゼによって連続して変化を受け、対応するシステイン抱合体である *S*- (1,2-ジクロロビニル) -L-システイン (DCVC) を生成する。この反応は肝臓、腎臓のどちらでも起こるが、主に腎臓の近位尿細管刷子縁膜上で起こる



(IARC 2014)。

DCVC は、さらに以下の 3 種類の経路で代謝されるとされているが、その様相は複雑である。

(i) ミクロソームのシステイン抱合 *N*-アセチルトランスフェラーゼによる *N*-アセチル化に伴う、メルカプツール酸塩 (*N*-アセチル-*S*- (1,2-ジクロロビニル) -*L*-システイン : NAcDCVC) への代謝

NAcDCVC の量は GST 経路の代謝物のごく一部でしかないが、毒性代謝物の産生量を反映するマーカーと考えられている。NAcDCVC は尿中に排泄されるほかに、さらに下記の 2 種類の経路で代謝されると推測されている。

- ・近位尿細管細胞内でアミノアシラーゼ III によって脱アセチル化され、再度 DCVC に変化する (Uttamsingh and Anders 1999 ; Uttamsingh ら 2000 ; Newman ら 2007)。
- ・複数の腎毒性ハロアルケンのメルカプツール酸塩の 1 種類として、CYP3A 酵素の働きで、スルホキシドに変化する (Werner ら 1995a, 1995b, 1996)。

(ii) システイン抱合  $\beta$ -リアーゼ (CCBL) による、反応性チオレートである *S*- (1,2-ジクロロビニル) -チオール (DCVT) への代謝

CCBL の活性は肝臓では低く、腎臓で高い。DCVT は、タンパクを含む細胞内求核剤をアルキル化 (付加体形成) してクロロチオケテン (CTK) 又はクロロチオアセチルクロリド (CTAC) を生成する (Dekant ら 1988 ; Volkel and Dekant 1998)。CTK 及び CTAC は、両種とも化学的に不安定で反応性を有し、核酸 (Muller ら 1998a, 1998b)、たんぱく質 (Hayden ら 1991)、リン脂質との共有結合付加体を生成するため、腎毒性や腎の発がん性に関連する活性種と考えられている。

(iii) フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) による、反応性スルホキシドである *S*- (1,2-ジクロロビニル) -*L*-システインスルホキシド (DCVCS) への代謝

なお、DCVG, DCVC の近位尿細管細胞への取り込みや蓄積には原形質膜輸送体 (OAT1, OAT3 等) が関与しているが、ヒトではこの輸送体に遺伝子多型があり、このことが代謝物の細胞への蓄積率に影響する可能性が示唆されている (IARC 2014)。

GST 経路による代謝物の尿中排泄については、中間生成物の多くが反応性を有するため、トリクロロエチレン又は DCVC に曝露した実験動物 (Dekant ら 1986b ; Bernauer ら 1996)、及びヒト (Birner ら 1993 ; Bernauer ら 1996) の尿中から回収された代謝物は NAcDCVC のみであった。したがって、NAcDCVC はトリクロロエチレンの代謝生成物として尿から回収されるが、更なる代謝変化が生じる可能性もあり、尿中代謝物の測定結果では GST 経路による代謝量の推測は困難とされている (IARC 2014)。

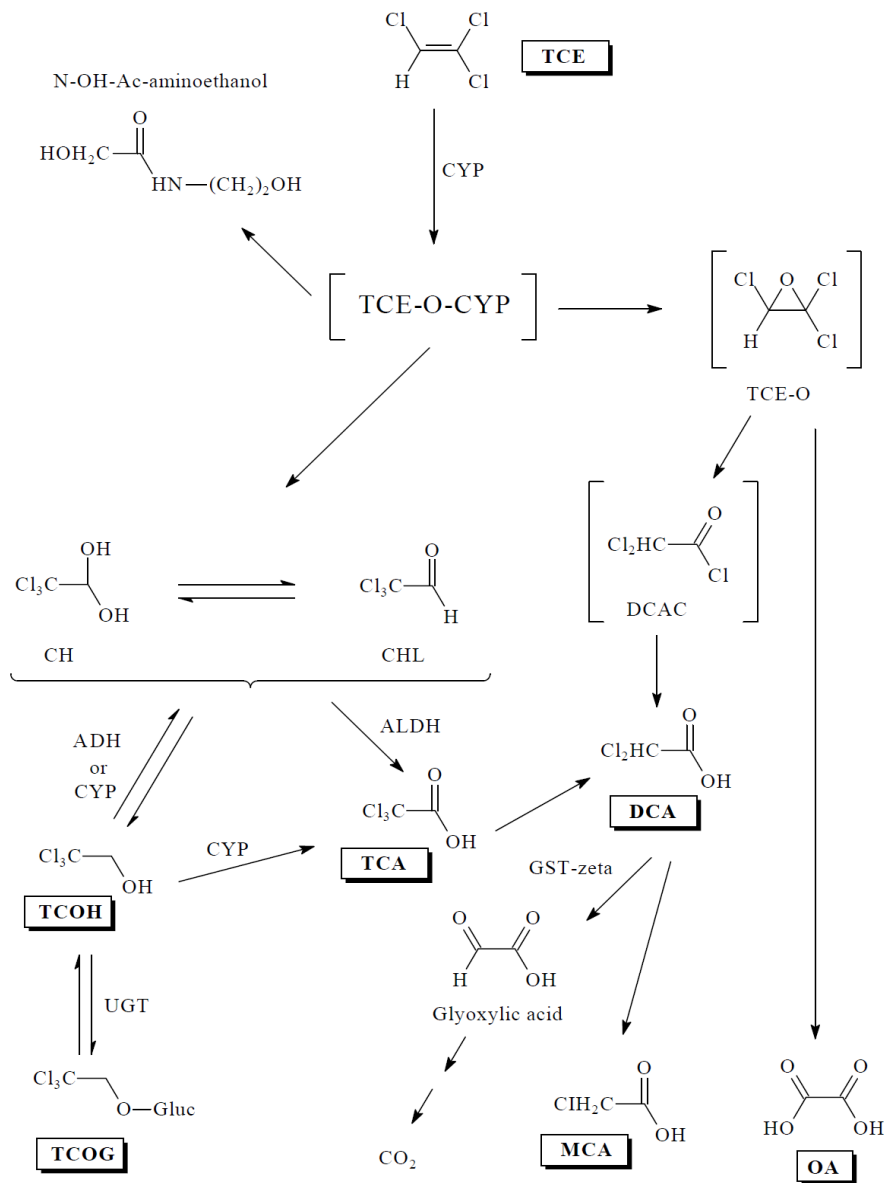


図1 トリクロロエチレンのCYP経路による代謝のスキーム (IARC (2014) から引用)

名称をボックス内に示した化合物は尿中に排泄されるものであることを示す。

[ ] 内に示した化合物は化学的に不安定又は反応性のものであることを示す。

その他の化合物の略称は以下のとおりである。

- DCAC : ジクロロアセチルクロリド, dichloroacetyl chloride
- GSH : グルタチオン, glutathione
- *N*-OH-Ac-aminoethanol : *N*-ヒドロキシアセチルアミノエタノール, *N*-hydroxyacetyl aminoethanol.
- trichloroethylene-O : トリクロロエチレンエポキシド, trichloroethylene epoxide.
- UGT : UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ, UDP-glucuronosyltransferase
- TCA : トリクロロ酢酸, trichloroacetate
- TCOH : トリクロロエタノール, trichloroethanol

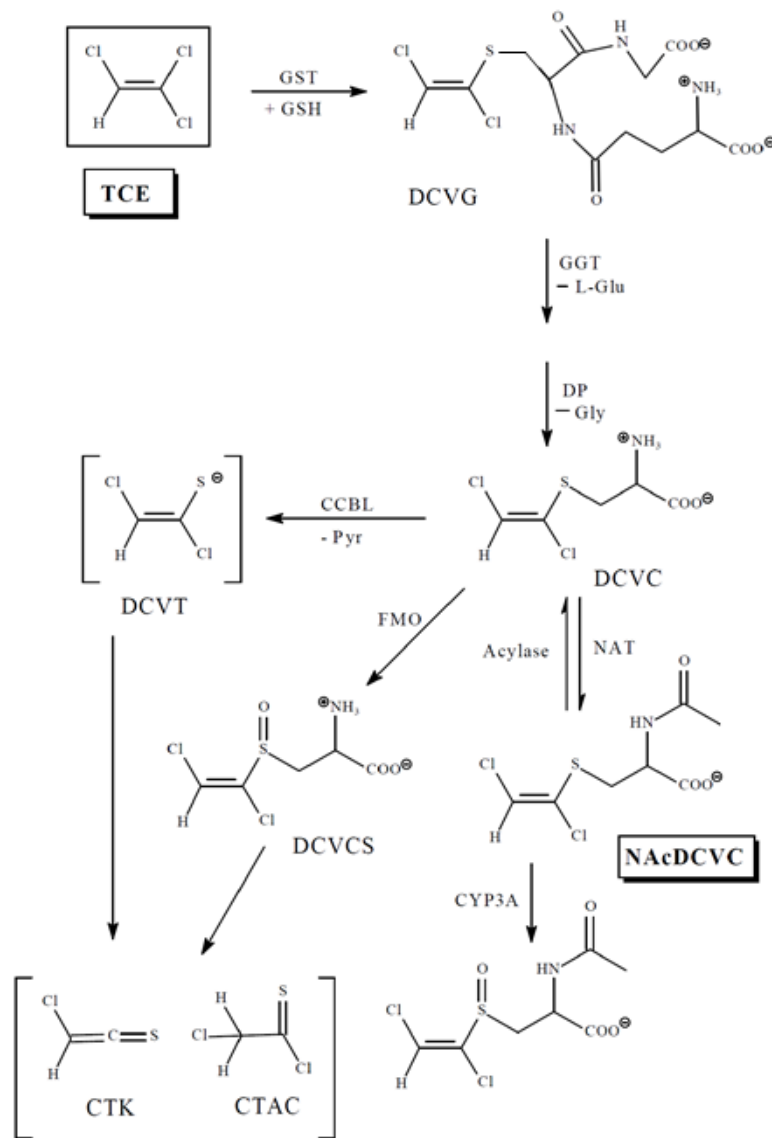


図2 トリクロロエチレンの GST 経路による代謝のスキーム (IARC (2014) から引用, DCVG の構造式を修正)

名称をボックス内に示した化合物は尿中に排泄されるものであることを示す。

[ ] 内に示した化合物は化学的に不安定又は反応性のものであることを示す。

その他の化合物の略称は以下のとおりである。

- CCBL : システイン抱合体  $\beta$  リアーゼ, cysteine conjugate  $\beta$ -Lyase
- CYP3A:シトクローム P450 3A, cytochrome P450 3A
- CTAC : クロロチオノアセチルクロリド, chlorothionoacetyl chloride
- CTK : クロロチオケテン, chlorothioketene
- DCVC : S-(1,2-ジクロロビニル)-L-システイン, S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine
- DCVG : S-(1,2-ジクロロビニル)グルタチオン, S-(1,2-dichlorovinyl)glutathione

- DCVCS : DCVC スルホキシド, DCVC sulfoxide
- DCVT : 1,2-ジクロロビニルチオール, 1,2-dichlorovinylthiol
- DP : ジペプチダーゼ, dipeptidase
- FMO : フラビン含有モノオキシゲナーゼ , flavin-containing monooxygenase
- GGT :  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ,  $\gamma$ -glutamyltransferase
- GLy : グリシン, glycine
- GSH : グルタチオン, glutathione
- GST : GSH S-トランスフェラーゼ , GSH S-transferase
- L-Glu : L-グルタミン酸, L-glutamic acid
- NAcDCVC : N-アセチル-S-(1,2-ジクロロビニル)-L-システイン, N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine
- NAcDCVCS : NAcDCVC スルホキシド, NAcDCVC sulfoxide
- NAT : N-アセチルトランスフェラーゼ, N-acetyltransferase

#### (4) 排泄

ヒトでは、吸入曝露後に吸収されたトリクロロエチレンの 10–28%は未変化体として呼気中に排泄され、48–85%が TCOH, TCA として尿中に排泄される (EU 2004)。70–75 ppm (377–404 mg/m<sup>3</sup>) のトリクロロエチレンを 5 日間 (4 時間/日) 曝露した人志願者実験では、曝露後 5 日間の尿中の TCOH 及び TCA は吸収量の 24–39%であり、肺からの排泄は吸収量の 19–35% であった (Monster ら 1976, Opdam 1989, Chiu ら 2007)。尿中の TCOH, TCA の半減期はそれぞれ 15–50 時間, 36–73 時間と推定されている (Bartonicek 1962 ; Stewart ら 1970 ; Ikeda ら 1971 ; Nomiyama and Nomiyama 1971 ; Ogata ら 1971 ; Ikeda and Imamura 1973)。また、肺胞気におけるトリクロロエチレンの半減期は約 6–44 時間と推定されている (Sato ら 1977 ; Opdam 1989 ; Chiu ら 2007)。

トリクロロエチレン及びその代謝物の糞便中への排泄の知見は限られており、吸入曝露後 3 日目に尿中と同程度の濃度の TCOH と TCA が糞便中で検出されたが、7 日目にはどちらの代謝物も検出されなかったとの報告がある (Bartonicek 1962)。1 日あたりの糞便量は尿量の 1/10 未満であるため、この情報からすれば尿中への排泄は糞便の 10 倍となる (IARC 2014)。

上述の尿中に排泄される TCOH, TCA はトリクロロエチレンの曝露評価の指標として利用されている (日本産業衛生学会 1999)。特に TCA は半減期が長く、数日間にわたる累積曝露量を反映するものとされている (WHO 1981)。トリクロロエチレンの大気中濃度と尿中 TCA 濃度との関係については、Ikeda ら (1972), Ogata ら (1971) が日本人の労働者や志願者のデータから関係式を推定しており、それぞれの推定値に違いがみられる。なお、Ikeda ら (1972), Ogata ら (1971) の関係式の推定に使用した労働者や志願者のデータ (気中 TCA 濃度, 尿中 TCA 濃度) には気中濃度や尿中代謝物濃度の測定方法 (測定時刻, 頻度等) の違い, 労働者等の曝露状況, 呼吸量 (作

業強度によって変動) や代謝の個人差による不確実性が含まれると考える。このようなことから、曝露評価に際して、尿中代謝物濃度からトリクロロエチレンの気中濃度を推定した場合には、使用する関係式の違いや曝露データの不確実性が生じると考えられる。

### 3 健康影響評価

#### 3-1 発がん性及び遺伝子障害性

##### (1) 発がん性に関する疫学研究

トリクロロエチレンの発がん性に関しては、環境基準専門委員会報告（1996）において、「現時点ではヒトに対するトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学的証拠は必ずしも十分とはいえない」としていた。しかし、近年、発がん性に関する疫学研究が複数公表され、平成26年6月に公表された国際がん研究機関（IARC）の評価書（IARC 2014）においても、疫学知見等に基づき、発がん分類がグループ2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）からグループ1（ヒトに対して発がん性がある）に見直された。このときに、疫学的証拠に係るものとして、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がんが詳細に検討されている。IARC（2014）では、トリクロロエチレンの労働環境における疫学知見に基づいて、ヒトにおいて腎臓がんを引き起こすと評価するとともに、非ホジキンリンパ腫及び肝臓がんについては関連性が観察されたが、一貫したものではないとしている。

そこで、IARC（2014）の発がん分類の見直しの根拠（Zhao ら 2005；Charbotel ら 2006, 2009；Moore ら 2010 他）を含むトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学知見 49 編について文献レビューを実施した。さらに、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫及び肝臓がんに関する疫学知見のうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られている文献を中心に、各知見の信頼性等も含め概要を取りまとめた。

##### (a) 腎臓がん

トリクロロエチレンの曝露と腎臓がんの関係については、複数の疫学知見が報告されている（Anttila ら 1995；Axelson ら 1994；Bahr ら 2011；Boice ら 1999；Boice ら 2006；Greenland ら 1994；Hansen ら 2001；Henschler 1995；Lipworth ら 2011；McLean ら 2006；Morgan ら 1998；Raaschou-Nielsen ら 2003；Ritz ら 1999；Selden and Ahlborg 1991；Sinks 1992；Spirtas ら 1991；Zhao ら 2005：以上、コホート研究）（Asal ら 1988；Brüning ら 2003；Charbotel ら 2006；Christensen ら 2013；Dosemeci ら 1999；Harrington 1989；Moore ら 2010；Partanen ら 1991；Pesch ら 2000；Purdue ら 2017；Schlehofer ら 1995；Vamvakas ら 1998；Vlaanderen ら 2013：以上、症例対照研究）。

これらの疫学知見のうち、腎臓がんの相対リスク、オッズ比が統計学的に有意に増加し、かつトリクロロエチレンの曝露レベルや気中濃度等の情報が得られている疫学知見は以下の4編である（コホート研究1編（Zhao ら 2005）、症例対照研究3編（Charbotel ら 2006, 2009；Moore ら 2010））。

Zhao ら（2005）が航空・宇宙産業の労働者を対象として実施したコホート研究では、低・中・高曝露群に分類した労働者について、低曝露群を参照として中・高曝露群の腎臓がん罹患率の相対リスクを算出すると、中曝露群で 1.87（95% CI（confidence interval, 信頼区間）：0.56－6.20）、高曝露群で 4.90（95% CI: 1.23－19.6）であり、高曝露群ではトリクロロエチレンへの曝露との有意な関連があったと報告している。また、

曝露レベルに依存した腎臓がんの相対リスクの増加傾向 ( $p=0.023$ ) も報告している。がん死亡率については、どの曝露群についても有意な増加はなかったとしている。なお、喫煙習慣に関しては調整されていない。また、曝露評価において実際の個人曝露濃度や作業場の気中濃度等の測定がされていないため、累積曝露レベルの増加に伴う相対リスクの増加が直線的なものであるか等の詳細は不明である。

Charbotel ら (2006) がフランス Arve valley のねじ切削業が盛んな地域の労働者を対象として実施した症例対照研究では、曝露の有無で比較した腎臓がんの調整オッズ比 (OR) (条件付ロジスティック回帰モデルを使用して喫煙、肥満指数 (BMI) を調整) は、1.64 (95% CI: 0.95–2.84) であった。また、トリクロロエチレンの累積曝露量 (職務–曝露マトリックス (Job–Exposure Matrix, JEM) と各労働者の職歴に基づいて算出) でみた場合、非曝露群と比較して有意なリスク増加が確認されたのは高曝露群 (症例の累積曝露量の平均:  $1,126.6 \pm 1,139.0$  ppm・年 ( $6,061 \pm 6,128$  mg/m<sup>3</sup>・年); 中央値: 885 ppm・年 ( $4,761$  mg/m<sup>3</sup>・年); 範囲 345–5,040 ppm・年 ( $1,856$ – $27,115$  mg/m<sup>3</sup>・年)) のみであり、調整 OR は 2.16 (95% CI: 1.02–4.60) であった。さらに、ピーク曝露の有無を考慮した場合、高曝露群 (ピーク曝露あり) において、非曝露群に対する調整 OR 比は 2.73 (95% CI: 1.06–7.07) であった。対象者を曝露評価の信頼性が高い者のみに限定して解析した場合も、同様に有意な結果が得られた。なお、累積曝露量 (低・中・高曝露) に依存した腎臓がんの調整 OR の増加傾向は認められなかったとしている。

また、Charbotel ら (2009) は、Charbotel ら (2006) と同じデータに基づいて、トリクロロエチレン及び切削油への曝露と腎臓がんのリスクとの関連性について補完的な分析を行った結果、切削油に曝露している者で、トリクロロエチレンへの曝露が ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, アメリカ合衆国産業衛生専門官会議) の許容濃度 (TLV-TWA) である 50 ppm 以上 ( $269$  mg/m<sup>3</sup> 以上)

(少なくとも 1 種類の職業の従事期間が 1 年以上) であった調査対象者の腎臓がんの調整 OR (喫煙, BMI, 年齢, 性別, 他の鉱物油類への曝露を調整) は 2.70 (95% CI: 1.02–7.17) であり、切削油単独曝露群 (調整 OR 2.39 (95% CI: 0.52–11.03)) よりもリスクが増加するとしている。なお、トリクロロエチレン又は切削油への単独曝露群は、それぞれに対象者が少なく統計学的な有効性は乏しかったとしている。

Moore ら (2010) が中央及び東ヨーロッパの 4 か国において実施した症例対照研究 (対照は、症例と同じ病院の入院・外来患者から年齢, 性別, 医療施設でマッチングさせて選択) では、全ての調査対象者についてみると、トリクロロエチレン曝露職場の無経験群と比較した腎臓がんの調整 OR は、トリクロロエチレンの平均曝露濃度 (累積曝露量 (ppm・年) ÷ 従事年数) の中央値 ( $0.076$  ppm ( $0.41$  mg/m<sup>3</sup>)) 以上の群で 2.34 (95% CI: 1.05–5.21) となった。曝露情報の信頼度の高い職務 (40%以上の労働者が曝露) についてみた場合には、腎臓がんの調整 OR はトリクロロエチレンの平均曝露濃度の中央値 ( $0.076$  ppm ( $0.41$  mg/m<sup>3</sup>)) 以上の群で 2.41 (95% CI: 1.05–5.56) であった。平均曝露濃度が中央値 ( $0.076$  ppm ( $0.41$  mg/m<sup>3</sup>)) 未満の曝露群については、全

ての調査対象者及び曝露情報の信頼度の高い職務（40%以上の労働者が曝露）についてみた場合のどちらにおいても腎臓がんのリスクの有意な増加はなかったとしている。

また、Moore ら（2010）は腎障害に対する GST 経路の代謝物の関与について検討するため、代謝酵素 GSTT1 遺伝子型についても調査を行っている。その結果、少なくとも1つの完全な活性型対立遺伝子がある場合（活性型 GSTT1）には、腎臓がんの OR（OR 1.88（95% CI: 1.06–3.33））が有意に増加したが、活性型対立遺伝子が2つとも欠損している場合（不活性型 GSTT1）には腎臓がんのリスクは増加しなかったとしている。

IARC（2014）は、Moore ら（2010）において、①病院内で対照を選択する時に喫煙関連の疾病を除外したため社会経済的因子について選択バイアスの可能性があること、②喫煙、BMI、自己申告による高血圧の既往歴の因子がリスク因子として評価されているが、最終的な統計解析で用いられていないこと（予備的な解析で腎臓がんの OR に有意な影響（>10%）を与えなかったため、これらの因子は最終的な統計モデルから除外された。）に言及している。

上述の3研究（Zhao ら 2005 ; Charbotel ら 2006, 2009 ; Moore ら 2010）の曝露評価の詳細は次のとおりである。

Zhao ら（2005）の曝露評価は会社の保有する記録（個人の職務内容と当該職務従事期間）に基づく JEM によって行われ、累積曝露レベルが指標（曝露なし、低、中、高曝露のスコア×従事年数）で示されている。個人曝露濃度や作業場の気中濃度等の測定値は記載されていない。

Charbotel ら（2006, 2009）における調査対象者の曝露評価は、時期別・作業場別に作成された JEM に基づき、調査対象者の職歴に従って各人の累積曝露量（ppm・年）を推定したものである。作成された JEM は、調査対象地域の産業医によるバリデーション（各産業医が保有する職場環境データや労働者の尿中濃度等との比較）で確認されているが、産業医の所持していたデータの内容やバリデーション方法の詳細は報告されていない。

Moore ら（2010）では、調査対象者の曝露評価に際して、曝露の頻度（1日のうちの曝露時間の比率とし、1–4.9%、5–30%、>30%の3区分で評価）、強度（曝露濃度として、<5 ppm (<27 mg/m<sup>3</sup>), 5–50 ppm (27–269 mg/m<sup>3</sup>), >50 ppm (>269 mg/m<sup>3</sup>) の3区分で評価）のカテゴリカルデータを使用しているが、曝露の頻度（対数正規分布を仮定）、強度を3区分化（カテゴリ化）するための情報、方法の詳細、各カテゴリに属する人数は報告されていない。調査対象者の累積曝露量（ppm・年）、平均曝露濃度（ppm）の算出は次のとおりである。



累積曝露量 (ppm・年) = 曝露強度 (対応する区分の曝露濃度範囲の midpoint)  
× 曝露頻度 (3 区分ごとの曝露時間の百分率の midpoint)  
× 職務への従事年数,  
調査対象者が 1 年以上従事した職務の曝露量の合計とする。  
平均曝露濃度 (ppm) = 累積曝露量 (ppm・年) ÷ 従事年数

U.S.EPA (United States Environmental Protection Agency, アメリカ合衆国環境保護庁) (2011) は、本研究の曝露評価方法について、異なる職務について曝露レベルを順位づけするためにはかなり信頼性が高いとしながらも、調査対象者の曝露情報としてカテゴリカルデータを用いたことによって、累積曝露量や曝露濃度の推定値は Charbotel ら (2006) の推定結果と比べて正確ではないとしている。

以上の報告のほか、Vamvakas ら (1998) も、トリクロロエチレンへの曝露により、腎臓がんのリスクの増加がみられるとの結果を報告しているが、曝露レベルは低、中、高のカテゴリで示されており、気中濃度等の測定値は記載されていない。なお、この報告では思い出しバイアスの可能性が考えられた。

Hansen ら (2013) は、北欧 3 カ国のコホート研究 3 編のデータを統合してプール解析を行っている。その結果、トリクロロエチレンへの曝露による腎臓がんのリスクを曝露群全体でみた場合には、標準化罹患比 (SIR) が 1.01 (95% CI: 0.70–1.42) であった。低曝露群を参照群としたコホート内比較では、高曝露群 (尿中 TCA 濃度が 50 mg/L 超) で罹患ハザード率比 (HRR) の増加 (2.04 ; 95% CI: 0.81–5.17) がみられたが、有意なものではなかった。なお、著者らは、腎臓がんは発生頻度が低く、統計学的な検出力が限られるため、さらなる研究が必要であるとしている。

その他の疫学知見については、個々にみた場合はトリクロロエチレンへの曝露と腎臓がんとの関連性が明確ではない報告もあるが、これらを総合的に解析したメタ解析として 2 論文 (Scott and Jinot 2011 ; Karami ら 2012) が挙げられる。

Scott and Jinot (2011) は、システマティック・レビューによって、トリクロロエチレン曝露と 3 種類のがん (腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がん) に関連した疫学知見から一定の規準を満たしたコホート研究 9 編、症例対照研究 14 編を抽出し、分析した。その結果、腎臓がんについての曝露群全体の統合した相対リスク (summary relative risk) は 1.27 (95% CI: 1.13–1.43)、高曝露群の統合した相対リスクは 1.58 (95% CI: 1.28–1.96) となり、トリクロロエチレンへの曝露によって腎臓がんのリスクが増加した。なお、腎臓がんについては異質性、出版バイアスは検出されなかったと報告している。

Karami ら (2012) は、トリクロロエチレンへの曝露が確実であり (塩素系溶剤、脱脂洗浄剤を含む)、腎臓がんが明記された疫学知見 (異質性への寄与の高い研究を除外したコホート研究 14 編、症例対照研究 13 編。トリクロロエチレンへの曝露を扱った疫学知見以外に、塩素系溶剤、脱脂洗浄剤の職業性曝露に関する研究も含まれる) によるメタ解析を実施した。トリクロロエチレンへの曝露による腎臓がんの統合した

相対リスクは、コホート研究のみでは 1.26 (95% CI: 1.02–1.56)、症例対照研究のみでは 1.32 (95% CI: 1.17–1.50) であった。その他の塩素系溶剤への曝露については、腎臓がんの相対リスクの有意な増加は概してみられなかった。また、出版バイアスは検出されなかったが、曝露評価の誤分類が大きい可能性が示唆されるとしている。

以上のことから、トリクロロエチレンへの曝露による腎臓がんのリスクについてまとめると、疫学知見 4 編 (Zhao ら 2005 ; Charbotel ら 2006, 2009 ; Moore ら 2010) では、高曝露群あるいは高濃度曝露した労働者を含む群において腎臓がんのリスクの増加が報告されている。プール解析 1 編 (Hansen ら 2013) においては高曝露群で腎臓がんのリスク (HRR) が増加したが、統計学的に有意なものではなかった。また、一定の規準を満たした疫学知見に基づく 2 件のメタ解析 (Scott and Jinot 2011 ; Karami ら 2012) では、腎臓がんのリスクの増加が報告されている。これらのメタ解析では、腎臓がんについて研究間の異質性や出版バイアスは検出されていないが、Karami ら (2012) については使用した疫学知見において曝露評価の誤分類の可能性があると報告している。

これらの知見を総合的に考え、トリクロロエチレンの曝露によって腎臓がんのリスクが増加するものと判断した。

## (b) 非ホジキンリンパ腫

トリクロロエチレンへの曝露と非ホジキンリンパ腫との関連性については、複数の疫学知見がある (Anttila ら 1995 ; Axelson ら 1994 ; Bahr ら 2011 ; Boice ら 1999, 2006 ; Hansen ら 2001 ; Lipworth ら 2011 ; McLean ら 2006 ; Raaschou-Nielsen ら 2003 ; Radican ら 2008 ; Spirtas ら 1991 ; Zhao ら 2005 : 以上, コホート研究) (Christensen ら 2013 ; Cocco ら 2010 ; Deng ら 2013 ; Greenland ら 1994 ; Hardell ら 1994 ; Miligi ら 2006 ; Nordstrom ら 1998 ; Purdue ら 2011 ; Seidler ら 2007 ; Wang ら 2009 : 以上, 症例対照研究)。

このうち、トリクロロエチレンへの曝露を尿中代謝物濃度で評価した北欧のコホート研究 (Anttila ら 1995 ; Axelson ら 1994 ; Hansen ら 2001) では、相対リスクの増加が報告されており、そのうち Hansen ら (2001) については有意なものであった。また、米国の航空機・航空宇宙産業の労働者を対象としたコホート研究 (Lipworth ら 2011 ; Radican ら 2008) においても、有意ではないが相対リスクの増加が報告されている。Bahr ら (2011) では相対リスクの有意な増加が報告されているが、IARC のワーキンググループ (IARC 2014) は不十分な報告としている。このほかの報告では、リスクの増加は報告されていない。症例対照研究では、相対リスクの増加を報告しているものもあるが (Hardell ら 1994 ; Purdue ら 2011 ; Deng ら 2012), リスクの増加が観察されなかった報告も多い。なお、症例対照研究では、報告書間で非ホジキンリンパ腫について異なる分類体系が適用されているため、結果の解釈に限界があるとされている (Rusyn ら 2014)。

Hansen ら (2013) は、北欧 3 カ国のコホート研究 3 編のデータを統合してプール解

析を行っている。その結果、トリクロロエチレンへの曝露による非ホジキンリンパ腫のリスクを曝露群全体でみた場合には、SIR が 1.26 (95% CI: 0.89–1.73) であった。低曝露群を参照群としたコホート内比較においては中・高曝露群のリスク (HRR) に有意な増加はみられず、濃度依存性もみられなかった。また、Cocco ら (2013) はイタリア、フランス、ヨーロッパ6カ国、米国の症例対照研究4編のデータを統合 (非ホジキンリンパ腫の分類も統一) したプール解析を実施し、非ホジキンリンパ腫のうち、特に濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクの増加がみられたと報告している。しかしながら、この知見についてはデータ統合の際の曝露分類の統一化の手続きにおいて、元データの濃度レベルが必ずしも正確に反映されていない可能性があると考えられるほか、著者自らも考察において、非ホジキンリンパ腫のサブグループの解析で多重比較の問題があることや個々の症例対照研究で異なる対照群を用いていることや、トリクロロエチレン以外の塩素系溶剤への曝露による交絡を評価しなかったことといった問題があることを記載している。

Scott and Jinot (2011) が実施したメタ解析では、曝露群全体及び高曝露群についての統合した相対リスク (summary relative risk) はそれぞれ 1.23 (95% CI: 1.07–1.42), 1.43 (95% CI: 1.13–1.82) であり、いずれも有意な増加であったが、著者らは非ホジキンリンパ腫について研究間の異質性、出版バイアスの可能性を指摘している。

以上のことから、非ホジキンリンパ腫については、トリクロロエチレンの曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、一貫したものではないと判断した。

### (c) 肝臓がん

トリクロロエチレンへの曝露と肝臓がん (胆管がんを含む) の関連性については、複数のコホート研究 (Anttila ら 1995 ; Axelson ら 1994 ; Bahr ら 2011 ; Boice ら 1999,2006 ; Garabrant ら 1988 ; Greenland ら 1994 ; Hansen ら 2001 ; Lindbohm ら 2009 ; Lipworth ら 2011 ; McLean ら 2006 ; Morgan ら 1998 ; Raaschou-Nielsen ら 2001,2003 ; Radican ら 2008 ; Ritz 1999 ; Selden and Ahlborg 1991 ; Spirtas ら 1991 ; Sung, 2007) 及び症例対照研究 (Christensen ら 2013 ; Greenland ら 1994 ; Vlaanderen ら 2013) がある。

いくつかのコホート研究 (Anttila ら 1995 ; Axelson ら 1994 ; Boice ら 2006 ; Hansen ら 2001 ; Radican ら 2008) では有意ではないものの相対リスクの増加がみられており、トリクロロエチレン曝露と肝臓がんのリスクとの間の関連性を報告しているが、このほかの報告では相対リスクの増加は観察されていない。また、症例対照研究ではORの増加は報告されていない。

Hansen ら (2013) は、北欧3カ国のコホート研究3編のデータを統合してプール解析を行っている。その結果、トリクロロエチレンへの曝露による肝臓がんのリスクを曝露群全体でみた場合にはSIR が 1.93 (95% CI: 1.19–2.95) であり、リスクの有意な増加が報告されているが、低曝露群を参照群としたコホート内比較では中・高曝露群のHRRは1未満であった。

Scott and Jinot (2011) が実施したメタ解析では、曝露群全体についての統合した相対リスク (summary relative risk) は 1.29 (95% CI: 1.07–1.56) であったが、高曝露群についての相対リスクは 1.28 (95% CI: 0.93–1.77) であった。また、肝臓がんについて研究間の明らかな異質性、出版バイアスは検出されていないが、対象者数が少ないために統計学的な検出力が低く、限定的な所見とされている。

以上のことから、肝臓がんについては情報が限られており、トリクロロエチレンの曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、一貫したものではないと判断した。

## (2) 発がん性に関する動物実験

ここでは、実験動物に対するトリクロロエチレンの発がん性に係る主要な情報を取りまとめた。

吸入曝露又は経口投与によってトリクロロエチレンに曝露した複数系統の雌雄のラットにおいて、腎腫瘍 (腺癌又は癌) の発生率にわずかな増加がみられているが、統計学的に有意であったのは雄の F334/N ラットの試験 (NTP 1988) 及び Osborne-Mendel ラットの試験 (NTP 1988) のみであった (IARC 2014 ; Rusyn ら 2014)。しかしながら、IARC のワーキンググループは、これらの試験の非曝露群では腎腫瘍の発生が観察されなかったこと、複数の施設の背景データ (F344/N, Osborn-Mandel, August, ACI ラットの対照群のデータ) で腎腫瘍の発生率が非常に低いことに留意しており (IARC 2014), Rusyn ら (2014) は腎腫瘍の背景データを考慮すると、ラットの試験で観察された腎腫瘍のわずかな増加は生物学的な重要性を裏付けるものとしている。

また、IARC (2014) は、腎腫瘍の統計学的に有意な発生率増加が報告されていない試験 (経口投与, 吸入曝露) において、曝露群の 1 匹以上で稀な腎腫瘍 (腺腫又は癌) が発生していることにも言及している。なお、マウスの発がん試験では腎腫瘍の発生率増加は報告されていない。

このほかに、ラットを用いた強制経口投与試験において、雄の Sprague-Dawley ラット、雌の August ラットの白血病、吸入曝露試験では Sprague-Dawley ラットの精巢の間質細胞腫瘍などが観察されている (Maltoni ら 1986, 1988 ; NTP 1988)。

また、Marshall ラットの強制経口投与試験においても精巢の間質細胞腫瘍の増加がみられている (NTP 1988)。

このほかの系統のラット (ACI, August) では対照群の精巢腫瘍の発生率が高く (> 75%), 統計学的な検出力に限界があるとされている (IARC 2014)。

マウスの腫瘍発生知見としては、経口投与については雌雄又は雄の B6C3F1 及び Swiss マウスの肝腫瘍 (肝細胞腺腫/癌) の有意な増加が報告されている (NTP 1990 ; NCI 1976 ; Anna ら 1994 ; Bull ら 2002 ; Maltoni ら 1986, 1988)。

また、マウス (B6C3F1, Crj: CD-1) の吸入曝露試験では、肺腫瘍の発生率増加も報告されているが (Maltoni ら 1986, 1988 ; Fukuda ら 1983), ラット、ハムスターでは腫瘍の発生率増加は観察されていない (Fukuda ら 1983 ; Henschler ら 1980)。

このほか、雌の B6C3F1 マウス (NTP 1990), August ラット (NTP 1988) の経口投

与試験，雌の Sprague-Dawley ラットの吸入曝露試験 (Maltoni ら 1986) で，リンパ造血系腫瘍の増加が報告されている。

上述の報告で観察された実験動物の発がん性に係る種間差については，以下のような情報がある。

- ・腎腫瘍は，ラットでは報告されたが，マウスでは報告されていない。また，トリクロロエチレン投与による腎臓への影響については，ラット，マウスともに尿細管上皮細胞の巨細胞化，巨核化が観察されているが，感受性はラットの方が高いとの知見がある (Chakrabarti and Tuchweber 1988 ; 新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。
- ・肝腫瘍は，B6C3F1 及び Swiss マウスでは発生が報告されているが，他の系統のマウスやラットでは報告されておらず，系統や動物種による違い (種間差) がある可能性があるとの指摘がある (Bull 2000)。また，この原因として，マウス (B6C3F1) の肝臓の CYP 活性がラットに比べて高いこと，肝臓腫瘍の発生に関与していると考えられるペルオキシゾームの増殖性がラットでは低いことを挙げ，関連してヒトの CYP 活性はマウス，ラットと比較してさらに弱いとの報告がある (環境基準専門委員会報告 1996)。
- ・肺腫瘍については，マウスでのみ増加が報告されており，ラット等では報告されていないことから，同様に種間差のあることが考えられている。マウスではトリクロロエチレンへの曝露により，細気管支のクララ細胞が特異的に傷害を受けることが報告されており (Villaschi ら 1991)，持続的な細胞傷害とそれに対する代償性の細胞増殖反応の増加が肺腫瘍の原因と考えられている (Green 2000)。

クララ細胞の傷害はトリクロロエチレンの代謝物である抱水クロラルの蓄積が原因と考察されている (Odum ら 1992)。この点を踏まえ，マウスでは気道全体にクララ細胞が多数存在し，トリクロロエチレンを抱水クロラルへ代謝する CYP 活性がクララ細胞で最も高い (Green ら 1997 ; Green 2000) のに対し，ラットではマウスと比べて，クララ細胞数や CYP 活性が著しく低いとされており (Green ら 1997 ; Green 2000)，これらがマウスとラットの肺腫瘍の発生率の差異に関与していると指摘した報告がある (新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。

以上より，吸入曝露試験や経口投与試験において，ラットでは腎臓，精巣の腫瘍，白血病，マウスでは肝臓，肺，リンパ造血系の腫瘍の発生が報告されている。腎臓，肝臓，肺の腫瘍については，ラット，マウスのトリクロロエチレンに対する感受性，代謝酵素の活性や組織の違い等による種間差の存在が示されている。

### (3) 遺伝子障害性

ここでは，トリクロロエチレン (安定剤等の添加のないもの) 及びその代謝物質で，発がんの標的臓器である腎臓で反応性の高い中間代謝物を産生する GST 経路の代謝

物の遺伝子障害性 (genotoxicity) <sup>1</sup>について, *in vitro* 系及び *in vivo* 系の試験結果を精査した。さらに, 遺伝子障害性の知見のなかでも, DNA との反応性に基づく突然変異 (変異原性: mutagenicity) <sup>2</sup>に係る重要な試験結果を精査し, トリクロロエチレンの発がん性の閾値の有無について検討した。*in vitro* 系及び *in vivo* 系の主な遺伝子障害性試験結果はそれぞれ表 2, 表 3 のとおりである。

#### (a) *in vitro* 試験系

トリクロロエチレンを投与した試験についてみると, 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) では代謝活性化系の添加なしの場合にはほぼ全てが陰性であり, 代謝活性化系の添加ありの場合であっても限られた試験でのみ陽性であった。また, 他の微生物を用いた遺伝毒性試験においても一部陽性結果が散見されたが, ほとんどが陰性であった。哺乳類の培養細胞を用いた試験では, 小核試験で陽性結果が得られているが (Wang ら 2001; Hu ら 2008), マウスリンフォーマ試験 (変異原性試験) (Caspary ら 1988), 不定期 DNA 合成試験 (Shimada ら 1985; Perocco and Prodi 1981), 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (Galloway ら 1987), 染色体異常試験 (Galloway ら 1987) では明確な陽性の結果が得られていない。

トリクロロエチレンの GST 経路の代謝物を投与した試験については, S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC) では, Ames 試験 (Dekant ら 1986a; Vamvakas ら 1988a), 不定期 DNA 合成試験 (Vamvakas ら 1988b, 1989), DNA 単鎖切断試験 (Jaffe ら 1985) で陽性の結果であったが, 小核試験 (Vamvakas ら 1988b) では陰性の結果であった。また, S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione (DCVG), N-acetyl-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (NAcDCVC) については Ames 試験で陽性の結果が得られた (Vamvakas ら 1988a, 1987)。

#### (b) *in vivo* 試験系

大気中のトリクロロエチレンへの曝露による遺伝子障害性を評価する上では, *in vivo* 試験系のうちでも特に吸入曝露試験の結果が重要となるが, げっ歯類を用いたトリクロロエチレンの吸入曝露による *in vivo* 試験の知見の結果は以下のとおりである。

小核試験については, 骨髄多染性赤血球では陽性 (Kligerman ら 1994) 及び陰性 (Wilmer ら 2014) の結果を示し, 他の臓器での小核誘発 (Allen ら 1994; Kligerman ら 1994), SCE 試験 (Kligerman ら 1994), 染色体異常試験 (Kligerman ら 1994) については陰性であった。また, トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験 (Douglas ら 1999) とコメット試験 (Clay 2008) は陰性であった。これらの吸入曝露

<sup>1</sup> ここで示す遺伝子障害性(genotoxicity)は, 世界保健機関/国際化学物質安全性計画 (WHO/IPCS) による定義「DNA 損傷の誘発そのものや DNA 損傷に基づく広義の毒性 (突然変異だけでなく, 不定期 DNA 合成, 姉妹染色分体交換, DNA 鎖切断の誘発等を含む)」を指すものとする。  
WHO (2008). WHO/IPCS Harmonization Project Draft Guidance on “Mutagenicity for Chemical Risk Assessment”

<sup>2</sup> ここで示す変異原性 (mutagenicity) は, WHO/IPCS の示す狭義の遺伝子障害性 (遺伝子突然変異や染色体異常の誘発など, 娘細胞や次世代にゲノムの変化が伝わるもの) とする。

試験の知見のうち、トリクロロエチレンの変異原性 (DNA との反応性に基づく突然変異 : mutagenicity) を考察する上で重要と考えられる知見は Clay (2008), Douglas ら (1999), Kligerman ら (1994), Wilmer ら (2014) であり、これらの概要は以下のとおりである。

Clay (2008) は、トリクロロエチレンを吸入曝露 (500, 1,000, 2,000 ppm (2,690, 5,380, 10,760 mg/m<sup>3</sup>), 6 時間/日×5 日間) したラットの腎臓についてコメント試験を実施したが、DNA 切断の有意な上昇はなかった。

Douglas ら (1999) は、lacZ 遺伝子導入マウスへの吸入曝露 (203, 1,153, 3,141 ppm (1,092, 6,203, 16,899 mg/m<sup>3</sup>), 6 時間/日×12 日間) により臓器中で発生した点突然変異の検出を試みたが、実験動物における発がんの標的臓器である腎臓、肺、肝臓、骨髄、脾臓で有意な増加はなかった。ただし、著者らは、lacZ トランスジェニック試験では点突然変異以外の変異は検出が困難であるため、大きな欠失が誘発されている可能性は否定できないとしている。また、マウスはトリクロロエチレンに対して感受性が低いと解釈できるとの記載もある。

Kligerman ら (1994) は、トリクロロエチレンを 6 時間単回吸入曝露 (5, 500, 5,000 ppm (27, 2,690, 26,900 mg/m<sup>3</sup>)) したラットで、骨髄多染性赤血球の小核が曝露濃度に依存して有意に増加していることを示した。一方、末梢血リンパ球では SCE, 染色体異常, 小核の有意な増加はなかった。また、6 時間/日×4 日間の曝露 (5, 50, 500 ppm (27, 269, 2,690 mg/m<sup>3</sup>)) では骨髄多染性赤血球小核の有意な増加はなかったが、これは対照群における小核発生率が異常に高かったためと考察している。同様の曝露条件でマウスに曝露した結果では、骨髄多染性赤血球では小核の増加はなかった。著者らは、ラット骨髄多染性赤血球において小核の誘発がみられたにもかかわらず、染色体異常や SCE がみられなかったのは、トリクロロエチレンが紡錘体に作用して異数性細胞を誘発したためとしている。

Wilmer ら (2014) は、ラットにトリクロロエチレンを 6 時間単回吸入曝露 (0, 50, 500, 2,500, 5,000 ppm (0, 269, 2,690, 13,450, 26,900 mg/m<sup>3</sup>)) した。その結果、骨髄多染性赤血球小核の有意な増加はなかった。なお、トリクロロエチレン誘発性の低体温の可能性があるため、0, 5,000 ppm (0, 26,900 mg/m<sup>3</sup>) 群の体温を曝露前後及び曝露時間中モニタリングした結果、0, 5,000 ppm (0, 26,900 mg/m<sup>3</sup>) 群ともに曝露の前後では体温の著明な変化はなかったが (35.5–38°C), 5,000 ppm (26,900 mg/m<sup>3</sup>) 群では曝露中に 2.5°C の低下がみられた。しかしながら、小核を誘発する低体温域に達していないため、著者らはこの程度の体温低下は小核試験の結果に影響を与えないとしている。

なお、トリクロロエチレンの経口投与又は腹腔内投与による試験についてみると、小核試験は、経口投与により骨髄多染性赤血球 (Duprat and Gradiski 1980) と腎臓細胞 (Robbiano ら 2004) で陽性の結果が得られた。また、DNA 一本鎖切断試験 (Walles 1986 ; Nelson and Bull 1988) については、経口投与、腹腔内投与ともに陽性であった。しかし、不定期 DNA 合成試験 (Doolittle ら 1987), SCE 試験 (Kligerman ら 1994),

染色体異常試験 (Kligerman ら 1994) については陰性の結果が報告されている。

GST 経路の代謝物を用いた試験では、*in vitro* 試験のうち、細菌を用いた復帰突然変異試験や哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子障害性試験で陽性結果が得られているが、*in vivo* 試験の実施例は乏しい。

Clay(2008)は、GST 経路の代謝物である DCVC をラットに単回経口投与(10 mg/kg)し、その2時間後に腎臓のコメット試験を行い、DNA 切断が有意に増加することを報告している。しかし、16 時間後には DNA 切断の有意な増加がみられなかったことから、DCVC の DNA 損傷誘発について陽性と判断するには不十分としている。

### (c) 遺伝子障害性の有無について

*in vitro* 及び *in vivo* 試験系の結果に基づき、トリクロロエチレン及びその GST 経路の代謝物の遺伝子障害性の有無の検討を行った。*in vitro* 試験系のトリクロロエチレンを用いた試験については、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) では陰性の結果が多い。しかしながら、哺乳動物の培養細胞を用いた小核試験で複数の陽性結果が得られている。また、GST 経路の代謝物については、哺乳動物の培養細胞を用いた種々の *in vitro* 試験で陽性の結果が得られており、復帰突然変異試験 (Ames 試験) で陽性の結果が得られている。一方、*in vivo* 試験系では、トリクロロエチレンを曝露させたラットの small nuclear DNA 試験では陽性の結果が得られているものの、原理の異なる複数の試験において一貫した陽性の結果は得られていない。

以上の知見を総合的に判断すると、トリクロロエチレン及びその GST 経路の代謝物は、DNA を損傷する作用を有しており遺伝子障害性を示すと考えた。

### (d) 発がん性の閾値の有無について

遺伝子障害性のある物質のうち、DNA との反応性に基づく遺伝子突然変異 (変異原性) が生じるものについては、その発がんリスクに閾値がないと考えられている。これは、たとえ1分子の遺伝毒性物質による DNA 損傷でも突然変異や染色体異常の原因となり、発がんを促進するという考えに基づくものである (Kirsch-Volders ら 2000)。一方、変異原性を生体内で示さない物質であっても、細胞分裂装置への影響やタンパク質分子への作用によって遺伝子障害性が生じることから、物質の濃度が高く、多くのタンパク質と作用すれば発がんに至る影響が現れる可能性がある (Elhajouji ら 2011)。このような物質については理論的に閾値が設定できると考えられている。このような考え方に従い、トリクロロエチレンの発がん性の閾値の有無について検討した。

トリクロロエチレンが体内で変異原性 (DNA との反応性に基づく突然変異) を有するかの考察で重要と考えられる *in vivo* 試験の結果をみると、吸入曝露試験ではラットを用いた小核試験でのみ陽性の結果が得られているが (Kligerman ら 1994)、マウスを用いた小核試験、トランスジェニックマウス突然変異試験、コメット試験では陰性であり、一貫した陽性の結果が得られていない。経口投与試験については、トリク



ロロエチレンを投与したラットの小核試験で陽性の結果が得られているが、トリクロロエチレンの GST 経路の代謝物を経口投与したラットのコメット試験では、DNA 切断の誘発は示されていない。

なお、Kligerman ら (1994) による、トリクロロエチレンを吸入曝露したラットの小核試験では、骨髓多染性赤血球で小核の誘発が観察されたが、末梢血リンパ球で染色体異常や SCE では観察されなかった。この結果について著者らは、ラット骨髓多染性赤血球にみられた小核誘発はトリクロロエチレンの DNA に対する直接作用によるものではなく、有糸分裂装置に関与するたんぱく質に作用して引き起こされた可能性を示唆している。

次に、トリクロロエチレンの発がんの主たる標的臓器である腎臓で突然変異等を誘発するかについてみると、トリクロロエチレンをげっ歯類に経口投与した試験では、腎臓で小核誘発が観察されたものの、吸入曝露によるトランスジェニックマウス突然変異試験及びコメット試験では腎臓における DNA 切断や突然変異の誘発は検出されなかった。GST 経路の代謝物をラットに経口投与したコメット試験においても、腎臓での DNA 損傷の誘発は検出されなかった。

なお、GST の遺伝子のタイプによってトリクロロエチレンの代謝活性が異なることが知られており、その結果として発がんリスクにも差異が生じることが推測される。労働者を対象とした疫学調査では、トリクロロエチレンの曝露を受けた労働者のうち、不活性型 GSTT1 の遺伝子型を有する労働者では、トリクロロエチレン曝露による腎臓がんの発がんリスクが上昇しない（活性型：OR 1.88 (95% CI: 1.06–3.33)，不活性型：OR 0.93 (95% CI: 0.35–2.44)）といった、トリクロロエチレンの GST による抱合代謝物産生と腎臓がんとの関連性を示唆する報告がある (Moore ら 2010)。

以上の知見を総合すると、原理の異なった *in vivo* 試験系が実施されているものの、ほとんどの陽性結果は小核試験で得られていること、吸入曝露試験による小核誘発は DNA に対する直接作用によるものではないと考えられること、標的臓器である腎臓での DNA 切断や突然変異の誘発が明らかではないことから、トリクロロエチレンが体内で変異原性を有するかについては不確実と考えられ、発がん性の閾値の有無は判断できなかった。

表2 トリクロロエチレン及びその代謝物を被験物質とした主な遺伝子障害性試験結果 (in vitro系) (IARC(2014)から引用, 一部改変)

被験物質	試験系 (in vitro)	対象	結果 (代謝活性化別)		文献
			無	有	
TCE	SOSクロモ試験	<i>Escherichia coli</i> PQ37	-	-	Mersch-Sundermannら(1989)
	遺伝子突然変異試験 (前進突然変異)	<i>Salmonella typhimurium</i> BAL13 (ara test)	-	-	Roldán-Arjonaら(1991)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	-	+	Simmonら(1977)
			-	+	Badenら(1979)
			-	-	Bartschら(1979)
			-	+	Crebelliら(1982)
			-	-	Shimadaら(1985)
			-	-	Mortelmansら(1986)
			0	-	McGregorら(1989)
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535	-	-	Simmonら(1977)
			-	-	Badenら(1979)
			(+)	0	Kringstadら(1981)
			(+)	-	Shimadaら(1985)
			-	-	Mortelmansら(1986)
			-	-	
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1537	-	-	McGregorら(1989)	
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98	-	-		
	<i>Salmonella typhimurium</i> YG7108 pin 3ERb5	0	-	Emmertら(2006)	
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+	Bronzettiら(1978)	
	遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	+	Bronzettiら(1978)
有糸分裂時の組換え	<i>Aspergillus nidulans</i> , diploid yA2/+ strain 35×17, 静止部分生子	-	0	Crebelliら(1985)	
有糸分裂時の組換え	<i>Aspergillus nidulans</i> , diploid yA2/+ strain 35×17	-	0		
遺伝子突然変異試験 (前進突然変異)	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1, 静止期	-	-	Rossiら(1983)	
	<i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1, 増殖細胞	-	-	Crebelliら(1985)	
	<i>Aspergillus nidulans</i> , haploid strain 35, 静止部分生子	-	0		

表 2 (続き)

被験物質	試験系 ( <i>in vitro</i> )	対象	結果 (代謝活性化別)		文献
			無	有	
TCE	伴性劣性致死突然変異試験	<i>Drosophila melanogaster</i>	-		Foureman ら(1994)
			?		
	不定期DNA合成試験	ラット初代肝細胞	-	0	Shimada ら(1985)
		ヒトリンパ球	(+)	0	Perocco と Prodi (1981)
	マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫L5178Y細胞, <i>Tk</i> locus	-	+	Caspary ら(1988)
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	(+)	(+)	Galloway ら(1987)
	染色体異常試験		-	-	Galloway ら(1987)
	小核試験	チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1) 細胞	+	0	Wang ら (2001)
		ヒト 肝細胞がん Hep G2 細胞	+	0	Hu ら (2008)
	細胞形質転換試験	RLV/FischerラットF1706 胚細胞	+	0	Price ら (1978)
	遺伝子突然変異試験	ヒトリンパ芽球様TK6細胞	-	-	Caspary ら (1988)
	細胞間コミュニケーション 阻害	B6C3F1 マウス肝細胞	+	0	Klaunig ら(1989)
		F344 ラット肝細胞	-	0	
	DNA 共有結合試験	サケ精子 DNA	-	+	Banerjee と Van Duuren(1978)
		仔ウシ胸腺 DNA	-	+	Bergman (1983)
		0	+	Miller と Guengerich (1983)	
分離ラット肝細胞 DNA		+	0		
分離マウス肝細胞 DNA		+	0		
	仔ウシ胸腺 DNA	0	+	DiRenzo ら(1982)	

表2 (続き)

被験物質	試験系 (in vitro)	試験系 (in vitro)	結果 (外因性代謝系別)		文献
			無	有	
Dichloroacetyl chloride	λプロフェージ誘発試験	<i>Escherichia coli</i> WP2	-	-	DeMarini ら(1994)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	+	-	DeMarini ら(1994)
Trichloroethanol	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100	-	-	Waskell (1978)
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA100, TA1535	-	-	Bignami ら(1980)
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA104	-	+	Beland (1999)
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	-	-	DeMarini ら(1994)
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	+	0	Gu ら (1981)
S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione (DCVG)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> , TA2638	+	+	Vamvakas ら(1988a)
S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> , TA100, TA2638, TA98	+	ND	Dekant ら(1986c)
		<i>S. typhimurium</i> , TA2638	+	+	Vamvakas ら(1988a)
	遺伝子突然変異試験	TSC 遺伝子のヘテロ接合性の消失, ラット腎臓上皮細胞	-	NA	Mally ら(2006)
		Vhl 遺伝子 (exons 1-3), ラット腎臓上皮細胞	-	NA	
	不定期 DNA 合成試験	ブタ腎尿管上皮細胞株 (LLC-PK1)	+	NA	Vamvakas ら(1989)
		シリアンハムスター胚線維芽細胞	+	NA	Vamvakas ら(1988b)
	DNA 鎖切断試験 (一本鎖切断)	雄ウサギ腎組織 (かん流腎臓及び尿管)	+	ND	Jaffe ら(1985)
		ウサギ分離かん流腎臓	ND	+	
	DNA 鎖切断試験	尿管	ND	+	Jaffe ら(1985)
	小核試験	シリアンハムスター胚線維芽細胞	-	NA	Vamvakas ら(1988b)
	細胞形質転換試験	腎尿管上皮細胞株(LLC-PK1)	+	NA	Vamvakas ら(1996)
		ラット腎臓上皮細胞	+	NA	Mally ら(2006)
	遺伝子発現	腎尿管上皮細胞株(LLC-PK1)	+	NA	Vamvakas ら(1996)
損傷乗り越え DNA 合成 (TLS) の検出	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (TLS に関する遺伝子 rad18, rev1, rev3, rad5 の欠失した系統)	+	NA	De La Rosa ら(2017)	

被験物質	試験系 ( <i>in vitro</i> )	試験系 ( <i>in vitro</i> )	結果 (外因性代謝系別)		文献
			無	有	
<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> -(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (NAcDCVC)	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> , TA2638	+	+	Vamvakas ら(1987)

+ : 陽性 ; - : 陰性 ; (+) : 不十分な試験において弱い陽性 ; 0 : 試験されなかった。 ; NA : 該当せず ; ND : 未検出

表3 トリクロロエチレンを被験物質とした主な遺伝子障害性試験結果 (*in vivo*系) (IARC(2014)から引用, 一部改変)

被験物質	試験系 ( <i>in vivo</i> )	対象	結果	備考	文献
TCE	宿主経由試験 (遺伝子変換)	CD-1 マウス, 肝臓, 肺, 腎臓から回収された <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	+	経口投与	Bronzetti ら(1978)
		CD-1 マウス, 肝臓, 腎臓から回収された <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	+	経口投与	
		CD-1 マウス, 肺から回収された <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	-	経口投与	
	宿主経由試験 (復帰突然変異)	CD-1 マウス, 肝臓, 肺, 腎臓から回収された <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	+	経口投与	
	宿主経由試験 (前進突然変異)	CD-1 × C57Bl ハイブリッドマウス, <i>Schizosaccharomyces pombe</i> P1	-	静脈内投与又は腹腔内投与	Rossi ら(1983)
	トランスジェニック変異原性試験 (腎臓, 脾臓, 肝臓, 肺, 精巣における塩基置換又は小欠失変異)	トランスジェニックマウス (レポーター遺伝子 Lac Z)	-	吸入曝露(6h/day×12day)	Douglas ら(1999)
	DNA 鎖切断試験 (一本鎖切断)	マウス肝臓	-	腹腔内投与	Parchman と Magee(1982)
		雄 NMRI マウス肝臓, 腎臓	+ <sup>a</sup>	腹腔内投与	Walles (1986)
		マウス肝臓	+	経口投与	Nelson と Bull (1988)
		ラット肝臓	+	経口投与	
	マウススポット試験 (遺伝子突然変異)	マウス	-	腹腔内投与	Fahrig (1977)
	不定期 DNA 合成試験	CD-1 マウス初代肝細胞	-	経口投与	Doolittle ら(1987)
	小核試験	B6C3F1 マウス骨髄赤血球	-	腹腔内投与	Shelby ら(1993)
		マウス精母細胞(精子細胞検査)	-	吸入曝露 (6h/day×5day)	Allen ら(1994)
		マウス脾細胞	-	吸入曝露 (6h)	Kligerman ら(1994)
		+	経口投与	Duprat と Gradiski(1980)	
ラット骨髄多染性赤血球		+	吸入曝露 (6h)	Kligerman ら(1994)	
		-	吸入曝露(6h/day×4day)		
	ラット末梢血リンパ球	-	吸入曝露 (6h)		

被験物質	試験系 ( <i>in vivo</i> )	対象	結果	備考	文献
			-	吸入曝露 (6h/day×4day)	
		ラット腎臓細胞	+	経口投与	Robbiano ら(2004)
		ラット骨髄多染性赤血球	-	吸入曝露 (6h)	Wilmer ら(2014)

+ : 陽性 ; - : 陰性 ; (+) : 不十分な試験において弱い陽性 ;

a : 1,300 mg/kg 腹腔単回投与では DNA 切断は認められなかった。

表3 (続き)

物質	試験系 ( <i>in vivo</i> )	対象	結果	備考	文献
TCE	姉妹染色分体交換試験	ラット末梢血リンパ球	-	吸入曝露 6h	Kligerman ら(1994)
			-	吸入曝露 (6h/day×4day)	
		マウス脾臓細胞	-	吸入曝露 (6h)	
	染色体異常試験	ラット末梢血リンパ球	-	吸入曝露 (6h)	Kligerman ら(1994)
		ラット末梢血リンパ球	-	吸入曝露 (6h/day×4day)	Kligerman ら(1994)
		マウス脾臓細胞	-	吸入曝露 (6h)	Kligerman ら(1994)
	優性致死突然変異試験	雄の NMRI-Han/BGA マウス	-	吸入曝露 (24h)	Slacik-Erben ら(1980)
	RNA 共有結合試験	NMRI マウス脾臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 膵臓, 精巣, 脳	-	腹腔内投与	Bergman (1983)
	DNA 共有結合試験	NMRI マウス脾臓, 肺, 腎臓, 膵臓, 精巣, 脳	-	腹腔内投与	
		NMRI マウス肝臓	?	腹腔内投与	
B6C3F1 マウス肝臓		?	経口投与	Stott ら(1982)	
Sprague-Dawley ラット肝臓		?	腹腔内投与	Parchman と Magee (1982)	
コメット試験 (DNA 鎖切断)	雄の Sprague-Dawley ラット腎臓	-	吸入曝露 (6h/day×5day)	Clay (2008)	
S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC)	コメット試験 (DNA 鎖切断)	雄の Sprague-Dawley ラット腎臓	+/-	経口投与	Clay (2008)

+ : 陽性 ; - : 陰性 ; ? : 判定不能 ; +/- : 陽性反応とするには不十分な結果



### 3-2 発がん性以外の健康影響

トリクロロエチレンの発がん性以外の健康影響については、環境基準専門委員会報告（1996）において大気環境基準の根拠とされた科学的知見及びそれ以降に公表された疫学知見のうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られているものを中心に、各知見の信頼性も含めて概要を取りまとめた。

まず、急性毒性については、事故等による人の曝露や実験動物の単回曝露の知見であるため、環境基準の検討に直接使用できるものではないが、致死濃度あるいはそれに近い高濃度曝露の知見としてトリクロロエチレンの毒性作用を理解する上で重要であるため、比較的最近公表された知見を中心に取りまとめた。

また、ヒトや実験動物の知見において、トリクロロエチレンへの曝露との関連性が示される臓器等への影響として、神経系、腎臓、肝臓、免疫系、気道、生殖器系への影響及び発生影響が挙げられている（U.S.EPA 2011 ; Chiu ら 2013）。このうち、関連性の証拠が比較的充実しているものは、現行の大気環境基準の主たる根拠となった神経系への影響、それ以外に腎臓、免疫系、生殖器系への影響、発生影響である。これらの影響について環境基準専門委員会報告（1996）以降の新たな知見も含めて精査した。

#### （1）急性毒性

トリクロロエチレンへの曝露によるヒトの急性毒性については、以下の知見がある（WHO 2010）。

事故による症例報告によれば、ヒトが高濃度のトリクロロエチレンを吸入した場合、主に中枢神経系に影響が現れる。また、視神経や三叉神経に影響がみられたとの報告がある。神経系の急性影響は、トリクロロエチレンの血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）よりも血中の最大濃度と関連性がある。数時間の吸入の場合では、 $270 \text{ mg/m}^3$  で視覚及び聴覚に影響が生じ、 $600-1,000 \text{ mg/m}^3$  で精神運動の低下がみられる。

神経系以外の影響に関しては、循環器系については、高濃度の曝露によって心室細動が生じ、死に至ることがあるとした知見がある。また、金属脱脂洗浄機の洗浄中の事故でトリクロロエチレンを吸入した54歳の男性が、曝露後7-74時間に可逆的な腎障害（尿中のタンパク質、*N*-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ（NAG）の濃度の増加で示される）を発症した事例がある（Carrieri ら 2007）。その他、トリクロロエチレンを含有する接着剤を乱用した27歳の男性が、急性の腎不全、肝不全を発症後、重度の脳浮腫となり死亡した事例がある（Takaki ら 2008）。

実験動物では、急性曝露の主な影響は、興奮状態とその後の中枢神経系の抑制と昏睡状態である。この抑制は、反射と運動の協調性の喪失が特徴で、その後に昏睡状態に進行する。LC<sub>50</sub>は、ラットでは $142 \text{ g/m}^3$ （1時間）、 $71 \text{ g/m}^3$ （4時間）で、マウスでは $46 \text{ g/m}^3$ （4時間）であった（WHO 2010）。

なお、中枢神経系への影響についてはラットでは毒性の現れるピーク濃度がヒトよりも高いことから、ヒトでは実験動物よりも感受性が高いことが示唆されている

(French Agency for Environmental and Occupational Health Safety 2009)。

このほかに、マウスにトリクロロエチレンを腹腔内投与後 1 時間以内に実施した行動実験（急性影響）では、正向反射の喪失（ED<sub>50</sub> 2,623 mg/kg）、ロッド上に留まる時間の減少（ED<sub>50</sub> 336 mg/kg）、定率の強化スケジュール（FR20）<sup>3</sup>によるオペラント条件付けにおける反応率の低下（ED<sub>50</sub> 733 mg/kg）、MULT オペラント試験<sup>4</sup>における反応への影響については影響が現れる最小量として 62.5 mg/kg（FR20 オペラント試験の ED<sub>50</sub> 以内の範囲内の用量で実施。）が報告されている（Umezu ら 2014）。

また、実験動物において、トリクロロエチレンの免疫応答への影響を示す知見も報告されている。トリクロロエチレン曝露関連の抗原誘発ヒスタミン放出、炎症性メディエーター産生を調べた実験では、トリクロロエチレンを 0, 0.01, 0.1, 1 mg/kg body weight の各用量で腹腔内投与したラットで皮内アナフィラキシーを評価した結果、用量依存的に有意に増加した（Seo ら 2008）。なお、同時に実施された *in vitro* 試験では、NPMC（非精製ラット腹膜肥満細胞）、RBL-2H3 細胞から抗原誘発ヒスタミン放出の用量依存的な増加も観察された。

## （2）神経系への影響

神経系への影響に関する疫学研究として、環境基準専門委員会報告（1996）において大気環境基準の根拠とされた知見及びそれ以降に公表された疫学知見のうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られている知見をとりまとめた。

神経系への影響のうち、最も報告が多いものは、トリクロロエチレンへの長期的な職業曝露による自覚症状等に関するものであり、これらは、欧州、日本、中国のドライクリーニング施設、金属加工・部品製造工場等の脱脂剤使用施設における知見であった。特に、Ahlmark and Fossmann (1951), Grandjean ら (1955), Bardodej and Vyskocil (1956), Liu ら (1988), WHO (1981) の報告は、いずれも職業曝露を受けた労働者についての横断研究であり、現行の大気環境基準の根拠となった主要な知見である。このほか、曝露濃度と自覚症状の出現の関連を指摘した Takamatsu ら (1962) も参考にされている。

Ahlmark and Fossmann (1951) は、トリクロロエチレン曝露を受けたスウェーデンの労働者 122 人を対象に健康影響に関する横断研究を実施した。調査期間中の労働者の自覚的神経症状の医師による問診や血液検査結果を行い、その結果に基づいて、トリクロロエチレンの影響の程度を担当医師が 4 分類した（「影響がない」、「恐らくない」、「影響がある可能性がある」、「影響がある」）。トリクロロエチレンへの曝露については、各労働者について 1 回以上、朝に採取した尿中 TCA 濃度（2 回以上採取した場合は平均値）で評価した。採尿を朝としたのは、休息や水の摂取などが最も定常的な状態の下で TCA が排泄されるからとしている。トリクロロエチレンの影響と曝露の

<sup>3</sup> 定率の強化スケジュールに従い、レバーを押すと餌が出るオペラント条件付け。

<sup>4</sup> 上記 FR20 によるレバーを押すと餌が出るというオペラント条件付けに、罰条件のオペラント条件（アラームの鳴っている時にレバーを押すと電気ショックが与えられる。）が付加された試験。

関係を調べたところ、尿中 TCA 濃度が 20 mg/L 未満の労働者ではトリクロロエチレンによる明確な影響（「影響がある」に相当）はほとんど生じず（「影響がある可能性はある」相当は存在）、20 mg/L を超えると、TCA 濃度と比例してトリクロロエチレンの影響があると診断される割合が高いこと（40–75 mg/L で約半数、100 mg/L 以上で大部分）を報告している。ただし 30 mg/L 以下では影響が明確でない割合（「影響がない」、「恐らくない」、「影響がある可能性はある」に相当）が高く、症状は他に比べて軽いことを考慮し、連続して 20 mg/L 以下であれば例外的な場合を除いてトリクロロエチレンの明確な影響は現れないと結論した。しかし、WHO/IPCS (1985)は、この Ahlmark and Forssman (1951) が示した「尿中 TCA 濃度 20 mg/L」の数値については、尿試料の採取が作業終了後の翌朝のものであるため、トリクロロエチレンの濃度をより低く見積もった可能性を指摘しており、このことから、環境基準専門委員会報告 (1996) においても、この濃度を最大無毒性濃度として採用することは困難であるとしている。

Grandjean ら (1955) は、トリクロロエチレンへの職業曝露があるスイスの 10 工場の脱脂洗浄工程の作業場 24 ヲ所で就業する 73 人の労働者を対象として、健康影響に関する横断研究を実施した。作業場 20 ヲ所の空気をタンク近傍で 60 サンプル、作業場の中心部で 24 サンプル、計 84 サンプルを収集した。分析の結果、トリクロロエチレンの気中濃度は 1–335 ppm (5–1,802 mg/m<sup>3</sup>) で、大部分は 20–40 ppm (108–215 mg/m<sup>3</sup>) の範囲にあったが、開放型タンク近傍では平均 59.5 ppm (320 mg/m<sup>3</sup>) であった。また、調査対象者 73 人から 1–2 サンプルの尿を採取し（採取の時間帯等は不明）、尿中 TCA 濃度を測定した結果、平均 86.7 mg/L (範囲 8–444 mg/L) であった。曝露調査された労働者のうち、50 人について診察した結果、高曝露群（気中濃度 40 ppm (215 mg/m<sup>3</sup>) 超、平均 85 ppm (457 mg/m<sup>3</sup>) の作業場の労働者）では、自律神経系の症状を含む神経症状の有病率が、低曝露群（気中濃度 10–20 ppm (54–108 mg/m<sup>3</sup>)、平均 14 ppm (75 mg/m<sup>3</sup>)）、中曝露群（気中濃度 25–40 ppm (135–215 mg/m<sup>3</sup>)、平均 34 ppm (183 mg/m<sup>3</sup>)）に比べて有意に高く、また、曝露期間（平均 3.75 年、範囲 1 ヲ月–15 年）が長くなるほど神経症状の有病率が高かった。この結果から、著者らは気中濃度で平均 40 ppm (214.8 mg/m<sup>3</sup>)（範囲 20–80 ppm (108–430 mg/m<sup>3</sup>)）、尿中 TCA 濃度で平均 96 mg/L (範囲 10–250 mg/L) で自覚的神経症状等の慢性の中毒症状が引き起こされたとしている。

Bardodej and Vyskocil (1956) は、トリクロロエチレンの代謝、毒性に関するレビューを行うと共に、トリクロロエチレンを使用する施設の労働者 75 人を対象として自覚症状との関連性を調べるために横断研究を実施した。労働者（休業中の労働者 8 人を除く）はドライクリーニング施設 1 ヲ所（12 人、気中濃度 160–340 mg/m<sup>3</sup>）、金属部品脱脂洗浄工程 2 ヲ所（19 人と 36 人、気中濃度 28–830 mg/m<sup>3</sup>）に勤務していた。1 週間の勤務終了後に採尿し、尿中 TCA 濃度を測定した結果、ドライクリーニング施設では 140 mg/L、金属部品脱脂洗浄工程 2 ヲ所ではそれぞれ 75 mg/L、32 mg/L であった。これらの労働者で種々の神経症状がみられ、神経系の症状（アルコール不耐

性、振戦、めまい、神経衰弱等)は曝露期間と相関した。著者らは、この報告のまとめとして、最大許容濃度を  $200 \text{ mg/m}^3$  に下げることが推奨している。

Liu ら (1988) は、1987 年に中国北部のトリクロロエチレン合成工場及び金属部品製造工場の労働者を対象に、神経系やその他の症状の有病率及び肝機能への影響とトリクロロエチレンの吸入曝露濃度との関連を評価するための横断研究を行った。曝露濃度は、勤務中 (8 時間) の個人の呼吸域の気中濃度を測定し、時間加重平均した。労働者を 3 つの曝露レベルの群 ( $10 \text{ ppm}$  ( $54 \text{ mg/m}^3$ ) 以下,  $11-50 \text{ ppm}$  ( $59-269 \text{ mg/m}^3$ ),  $51-100 \text{ ppm}$  ( $274-538 \text{ mg/m}^3$ )) に分類し、業務中及び最近 6 ヶ月間の症状について質問票で調査し、保健師が面談調査で確認した。その結果、最近 6 ヶ月の悪心、頭重感、健忘、四肢振戦、四肢痙攣、口渇の有病率について、 $10 \text{ ppm}$  ( $54 \text{ mg/m}^3$ ) 以下及び  $11-50 \text{ ppm}$  ( $59-269 \text{ mg/m}^3$ ) の曝露群ではほとんど変化がなかったが、 $51-100 \text{ ppm}$  ( $274-538 \text{ mg/m}^3$ ) の曝露群では有病率の増加がみられたと報告し、中枢神経系の毒性に関しては  $50 \text{ ppm}$  ( $269 \text{ mg/m}^3$ ) 付近に閾値が存在することが示唆されるとした。業務中の症状については、曝露濃度に依存した有病率の増加はみられなかったとしている。

Takamatsu (1962) は、通信機器製造工場の労働者を対象とした調査を実施し、曝露濃度が  $150-250 \text{ ppm}$  ( $807-1,345 \text{ mg/m}^3$ ) の高曝露群 (脱脂洗浄作業室) の半数以上が共通して 8 種類の神経症状 (頭痛、めまい、酔った感覚、喉の灼熱感、疲労感等) を訴え、 $50-100 \text{ ppm}$  ( $269-538 \text{ mg/m}^3$ ) の中曝露群 (ダイヤル組立室内の脱脂洗浄作業室寄りの席) では半数以上に共通した症状が 4 種類みられ、 $50 \text{ ppm}$  ( $269 \text{ mg/m}^3$ ) 未満の低曝露群 (ダイヤル組立室内の脱脂洗浄作業室から離れた席) では半数以上に共通した症状はなかったことを報告した。なお、本知見は、環境基準専門委員会報告 (1996) 中では、予報的な位置づけの論文とされた。

その他、トリクロロエチレンの曝露と自覚症状の関連性に関して、以下のような報告がある (いずれも WHO (1981) からの引用)。

- ・作業場の気中濃度の平均が  $200 \text{ mg/m}^3$  (範囲  $25-2,000 \text{ mg/m}^3$ )、尿中 TCA 濃度が  $60 \text{ mg/L}$  の労働者で、めまい、神経衰弱症等の神経症状がみられた (Zielinski ら 1973)。
- ・また、気中濃度の平均が  $72-92 \text{ mg/m}^3$ 、尿中 TCA 濃度の平均 (4 年間に得られた尿サンプルの平均) が  $47 \text{ mg/L}$  の労働者で頭痛、軽度の酩酊感等の神経症状 (Stancev and Bonev 1971)、尿中 TCA 濃度が  $20 \text{ mg/L}$  未満の労働者の 40%、 $21-75 \text{ mg/L}$  の労働者の 60% 及び  $76-760 \text{ mg/L}$  の労働者の 80% で神経衰弱症状 (Andersson ら 1957) が報告されている。
- ・一方、平均曝露濃度が気中濃度で  $90 \text{ mg/m}^3$  (範囲  $20-650 \text{ mg/m}^3$ )、尿中 TCA 濃度で  $60 \text{ mg/L}$  の労働者では、トリクロロエチレンに起因する健康障害がなかったと報告されている (Fibiger ら 1973)。

次いで、三叉神経等の末梢神経系への影響を調査したものとして、Mhiri ら (2004) 及び Ruijten ら (1991) の横断研究がある。Mhiri ら (2004) は、チュニジアのリン酸

塩工場労働者を対象にした横断研究において、タンク内清掃作業によってトリクロロエチレンに曝露した労働者で、対照群と比較して三叉神経体性感覚誘発電位 (TSEP) の  $N_1$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  潜時の遅延,  $P_1$ ,  $P_2$  潜時の振幅の低減が観察された。労働者には、一時的な疲労, 意識障害, 姿勢・歩行不安定等の臨床症状もみられた。労働者の曝露年数と  $N_2$  潜時,  $P_2$  潜時との間には有意な相関関係 ( $N_2$  潜時で  $r=0.5, p<0.01$ ,  $P_2$  潜時で  $r=0.6, p<0.02$ ) があったが, 尿中代謝物濃度との間には相関関係はなかった。尿中代謝物濃度の平均値は, TCOH 及び TCA について, それぞれ  $79.3\pm 8.8 \text{ mg/g-cre}^5$ ,  $32.6\pm 4.6 \text{ mg/g-cre}$  であった。なお, 曝露群の尿中代謝物の測定は金曜日に 3 回実施され, 各労働者について最高値がデータとして採用された。その他, 作業場の気中濃度も複数回測定されており,  $50-150 \text{ ppm}$  ( $269-807 \text{ mg/m}^3$ ) と報告されているが, 測定場所, 時間等の詳細は不明である。なお, 本知見では喫煙, 飲酒等の交絡因子が未調整であり, 他の溶剤への曝露についても報告されていない。また, 三叉神経の支配領域が脳波導出部と接近しているため, TSEP の記録電極にノイズが混入しやすいとの指摘がある (鳥養ら 2001)。

Ruijten ら (1991) は, 印刷工場労働者を対象にした横断研究において, トリクロロエチレンの累積曝露量と腓腹神経の感覚神経伝導速度 (SNCV) の減少, 不応期 (SRP80) の増加, 三叉神経の咬筋反射潜時の増加との関連性があったと報告している。工場内のトリクロロエチレン濃度は, 調査前 3 年間で  $17 \text{ ppm}$  ( $91 \text{ mg/m}^3$ ), 3-11 年前を  $35 \text{ ppm}$  ( $188 \text{ mg/m}^3$ ), 11 年以上前を  $70 \text{ ppm}$  ( $377 \text{ mg/m}^3$ ) と推定し, 各濃度に各期間での勤務年数を乗じたものを個人累積曝露量としている。個人累積曝露量の平均は  $704\pm 583 \text{ ppm}\cdot\text{年}$  ( $3,788\pm 3,137 \text{ mg/m}^3\cdot\text{年}$ ) ( $160-2,150 \text{ ppm}\cdot\text{年}$  ( $861-11,567 \text{ mg/m}^3\cdot\text{年}$ )), 平均曝露年数は  $16\pm 9 \text{ 年}$  (6-37 年) であった。なお, 個人累積曝露量から推定される平均曝露濃度として, Ruijten ら (1991) では  $704 \text{ ppm}\cdot\text{年}$  ( $3,788 \text{ mg/m}^3\cdot\text{年}$ ) を勤務年数 40 年で除した  $17 \text{ ppm}$  ( $91 \text{ mg/m}^3$ ) を示しているが, U.S.EPA (2011) では  $704 \text{ ppm}\cdot\text{年}$  ( $3,788 \text{ mg/m}^3\cdot\text{年}$ ) を平均曝露年数 16 年で除した  $44 \text{ ppm}$  ( $237 \text{ mg/m}^3$ ) を示しており, 両者の数値が 2 倍程度離れている。このことから, 個人累積曝露量から平均曝露濃度を推定する際の不確実性が高いと考えた。

さらに, トリクロロエチレンへの曝露による神経行動機能への影響 (身体重心動揺, 手のふるえ) に関する事例として, Murata ら (2010) がある。金属部品洗浄又は洗浄室近傍の作業に従事し, 明らかな神経障害は持たない労働者で, 開眼時の身体重心動揺及び利き手のふるえの強度の計測値の一部が対照群よりも有意に大きいこと ( $p<0.05$ ), トリクロロエチレンへの短期曝露の指標である尿中代謝物 (TCOH) や長期曝露の指標である累積曝露量と身体重心動揺又は手のふるえとの間に相関関係や曝露レベルに依存した測定値の増加のあることが報告されている。労働者の曝露レベルは尿中 TCA, 尿中 TCOH, 及びこれらの合計の濃度で示されており, それぞれの中央値は,  $1.7$  (範囲  $0.1-104.6$ ),  $2.5$  (範囲  $0.1-88.0$ ),  $4.2$  (範囲  $0.6-192.6$ )  $\text{mg/L}$  であった。調査対象者の採尿は, 曝露群については金曜日の勤務終了後, 対照群については

<sup>5</sup> クレアチニン補正した尿中代謝物濃度を示す。

神経行動試験実施時に行ったものである。なお、使用された検査装置 (CATSYS 2000, Danish Product Development 社) については、目測では計測できないような軽微な手のふるえを検出することが可能 (村田と岩田 2012) であるが、その一方で、手のふるえの強度と心拍数との間に有意な正の相関のあることから (Ishii ら 2004), 心臓拍動が手に伝わり計測値に影響する可能性が指摘されている (村田と岩田 2012)。

神経系への影響に関する実験動物の知見 (吸入曝露試験) の概要は次のとおりである。

ラット, マウスを用いた 12 週間–26 週間の吸入曝露試験において, 376 ppm (2,023 mg/m<sup>3</sup>) (1 濃度の試験) で自発運動への影響 (移動距離, 常同運動の増加等) (Waseem ら 2001), 350 ppm (1,883 mg/m<sup>3</sup>) 以上で視覚誘発電位の変化 (Blain ら 1994), 500 ppm (2,690 mg/m<sup>3</sup>) 以上で行動実験 (視覚 2 種識別課題) における成績の低下 (Kulig ら 1987), 2,500 ppm (13,450 mg/m<sup>3</sup>) (最高濃度) で聴覚機能の障害 (Albee ら 2006) が観察された。また, 3 日間–9 日間の短期的な吸入曝露においても, 3,000 ppm (16,140 mg/m<sup>3</sup>) (最高濃度) への曝露中に脳波の異常等 (Arito ら 1993), 2,000 ppm (10,760 mg/m<sup>3</sup>) 以上で行動実験 (視覚信号検出) の成績の低下 (Bushnell and Oshiro 2000) が観察された。Albee ら (2006) は吸入曝露試験で三叉神経誘発電位についても調べたが, 影響はなかった。動物実験の結果では, このように多くの試験で種々の神経系への影響が報告されている。

以上のことから, 神経系への影響についてまとめると, 次のとおりである。

環境基準専門委員会報告 (1996) において現行の大気環境基準の根拠となった疫学知見 (Ahlmark and Fossman 1951 ; Bardodej and Vyskocil 1956 ; Takamatsu 1962 ; Grandjean ら 1955 ; Liu ら 1988 ; WHO1981) では, トリクロロエチレンに曝露した労働者にみられた種々の自覚的神経症状 (頭痛, めまい, 酩酊感, 疲労感等) の報告に一貫性があり, これらの報告は, 複数の異なる地域 (欧州, 中国等) のトリクロロエチレン使用施設の調査結果である。労働者の曝露状況は, 気中濃度では最小値で 10 ppm (53.7 mg/m<sup>3</sup>) 以下, 最大値で 100 ppm (537 mg/m<sup>3</sup>) 超, 尿中 TCA 濃度では最小値で 20 mg/L 以下, 最大値で 100 mg/L 超であり, いずれの媒体でも曝露濃度が比較的広範囲にわたるものであった。また濃度依存性も観察されている。この結果から, 自覚的神経症状はトリクロロエチレンへの曝露との関連性が明らかと判断した。

一方, 環境基準専門委員会報告 (1996) 以降に公表された疫学知見 (Mhiri ら 2004 ; Murata ら 2010) 及び環境基準専門委員会報告 (1996) で紹介されているが今回再検討した Ruijten ら (1991) では, 三叉神経等の末梢神経系への影響, 神経行動機能への影響 (身体重心動揺, 手のふるえ) が報告されている。しかしながら, これらの研究については, 交絡因子が未調整であること (Mhiri ら 2004), 影響指標の測定時にノイズが混入する可能性が指摘されていること (Mhiri ら 2004 ; Murata ら 2010) から, トリクロロエチレンへの曝露との関連性は明らかではないと判断した。

実験動物では複数の吸入曝露試験において, 自発運動や行動, 視覚, 聴覚への影響

が報告されている。

### (3) 腎臓への影響

腎臓への影響に関する疫学知見のうち曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られている3編の疫学知見 (Green ら 2004 ; Seldén ら 1993 ; Vermeulen ら 2012) について検討した。いずれも腎機能のバイオマーカーを指標としてトリクロロエチレンの長期的な曝露による腎臓の影響を調べたものである。

Green ら (2004) は、電子関連の工場 (国, 地域の記載なし) の労働者 70 人を対象として横断研究を行った。曝露群において腎機能のバイオマーカーである尿中の *N*-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ (NAG), アルブミンの濃度の増加, 葉酸欠乏のバイオマーカーであるギ酸の濃度の増加が観察されたが, 曝露群内では, NAG 及びアルブミンの濃度とトリクロロエチレンの曝露指標である尿中 TCA 濃度及び曝露年数との間に相関関係はみられなかった。ギ酸及び腎機能毒性のバイオマーカーである GST- $\alpha$  の濃度と尿中 TCA 濃度との間には有意な相関関係 ( $r=0.401, p<0.01$ ) があつたとしている。労働者の尿中 TCA 濃度の平均は  $64\pm 102$  mg/L (範囲 1 – 505 mg/L) であり, 著者らは気中濃度では 32 ppm ( $172$  mg/m<sup>3</sup>) (範囲 0.5 – 252 ppm (3 – 1,356 mg/m<sup>3</sup>)) であると推定した。

Seldén ら (1993) は、スウェーデンの金属加工工場労働者 29 人を対象とした横断研究を行い, 労働者の尿中 NAG の平均値と分析機関の保有する参照値 (対照として使用) との比較を行った。その結果, 労働者の尿中 NAG の濃度は参照値と同程度であり, NAG と尿中 TCA との間に相関関係 ( $r=0.48, p<0.01$ ) があつたが, 曝露年数, 個人曝露濃度, 累積曝露量等, 他の曝露指標との相関関係はなかつたとしている。個人曝露濃度 (8 時間加重平均) は平均  $27$  mg/m<sup>3</sup>, 中央値  $16$  mg/m<sup>3</sup> であり, 対象者の 86% が  $50$  mg/m<sup>3</sup> 未満であつた。

Vermeulen ら (2012) は中国の金属加工等の 6 工場における 80 人の労働者を対象とした横断研究を行い, 曝露群において, 種々の腎機能のバイオマーカーのうち, KIM-1 (Kidney injury molecule-1), GST- $\pi$  の 2 種類の濃度が増加し, 特に KIM-1 は累積曝露量と強い正の相関 ( $P<0.0001$ ) を示したと報告している。トリクロロエチレンへの個人曝露濃度 (労働時間中の大気濃度) の平均は  $22.2\pm 35.9$  ppm ( $119$  –  $193$  mg/m<sup>3</sup>) で, 96% が当時の米国労働安全衛生局 (OSHA) 許容曝露限界 (8 時間加重平均) である 100 ppm ( $538$  mg/m<sup>3</sup>) よりも低かつた。また, 個人累積曝露量の平均は  $35.8\pm 68.2$  ppm $\cdot$ 年 ( $193$  –  $367$  mg/m<sup>3</sup> $\cdot$ 年) であつた。なお, 本報告では尿中代謝物濃度の記載はなかつた。

上述の疫学知見で用いられた腎機能のバイオマーカーについては, 従来, 腎機能障害の指標として使用されてきた NAG, アルブミン,  $\alpha 1$  マイクログロブリン,  $\beta 2$  マ

イクログロブリン<sup>6</sup>と、より鋭敏な腎機能のバイオマーカーとして研究が進められている KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), GST- $\alpha$ , GST- $\pi$ とに分けられる。

研究段階のバイオマーカーについてみると、GST- $\alpha$ と尿中 TCA 濃度との間の有意な相関関係 (Green ら 2004), KIM-1 とトリクロロエチレンの累積曝露量との間の強い正の相関 (Vermeulen ら 2012) があつたとしているが、これらの研究段階のバイオマーカーはいまだヒトでの知見の蓄積が少ないことから、現時点では腎機能の影響の指標として用いることは困難と考えた。

一方、従来から使用されている腎機能のバイオマーカーについてみると、Green ら (2004) では、曝露群で NAG, アルブミンの濃度の増加がみられたものの、尿中 TCA 濃度や曝露年数との相関関係がなく、明らかな影響はみられなかったとしている。また、Seldén ら (1993) 及び Vermeulen ら (2012) では、NAG 等のバイオマーカーの濃度への影響はみられなかったとしている。

なお、実験動物では、ラットの 2 年間吸入曝露試験で 300 ppm (1,614 mg/m<sup>3</sup>) 以上で雄の尿細管の細胞の巨細胞化、巨核化が観察されたとの報告 (Maltoni ら 1988) がある。

以上のことから、腎臓への影響についてまとめると、次のとおりである。

腎機能のバイオマーカーを指標とした疫学知見において、従来から腎機能の指標として使用されてきたバイオマーカー (NAG, アルブミン,  $\alpha 1$  マイクログロブリン,  $\beta 1$  マイクログロブリン) については、NAG 及びアルブミンに濃度の増加が認められたものの、それらと尿中 TCA や曝露年数との間に相関はみられないという報告 (Green ら 2004) がある。また、NAG と尿中 TCA 濃度との相関関係は認められたものの、NAG と曝露年数、個人曝露濃度、累積曝露量等、他の曝露指標との相関関係はないという報告 (Seldén ら 1993) がある。これらの結果から、従来から使用されてきた腎機能のバイオマーカーについては、トリクロロエチレンへの曝露 (尿中 TCA, 曝露濃度, 曝露年数等) との関連が明らかではないと判断した。

一方、研究段階のバイオマーカーである KIM-1, GST- $\alpha$  については、トリクロロエチレンの曝露による変化が認められたという報告 (Green ら 2004; Vermeulen ら 2012) がある。しかしながら、これらのバイオマーカーは、ヒトでの知見の蓄積が少ないため、現時点では、腎機能への影響の指標として用いることは適切でないと判断した。

なお、実験動物では、2 年間の吸入曝露試験で尿細管の組織の変性が報告されている。

#### (4) 免疫系への影響

化学物質曝露は、免疫抑制 (宿主抵抗の減少), 自己免疫及びアレルギー過敏症を含

---

<sup>6</sup> 食品安全委員会 (2008) 「汚染物質評価書. 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」 (<https://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-gaiyou-cadmium.pdf>) の例が挙げられる。尿中  $\beta 2$ -マイクログロブリン排泄量を尿細管の機能障害の指標としている。



む様々な有害な免疫関連影響をもたらし、感染、全身性又は臓器特異性の自己免疫疾患又は喘息などの特定の疾患をもたらすことがある (U.S.EPA 2011)。また、免疫パラメータ (例えば、T 細胞数、免疫グロブリン Ig レベル、特異的自己抗体、サイトカインレベル) の変化は、臨床的に発現される疾患の発症に先立つ免疫応答変化の証拠を提供し得る (U.S.EPA 2011) とされている。なお、WHO/IPCS (2012) は、規制当局やその他のリスク評価団体のリスク評価者が、化学物質のリスク評価について免疫毒性の専門家の助言を必要とした場合に適用・使用するために作成した文書である「化学物質の免疫毒性のリスク評価のためのガイダンス」において、免疫系に関する背景情報及び、化学物質への曝露による免疫毒性のリスクを評価するための証拠の重みアプローチを提供している。このガイダンスはリスク評価手法を例示するために作成した免疫毒性化学物質のケーススタディを含んでいる。

トリクロロエチレン曝露による免疫系への影響に関して曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られている知見としては、過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) に関する 4 編の報告 (Kamijima ら 2008, 2013 ; Nakajima ら 2018 ; Xu ら 2009)、免疫パラメータ (免疫グロブリン、サイトカイン、末梢血リンパ球サブセット等) への影響に関する 5 編の報告 (Zhang ら 2013 ; Bassig ら 2013 ; Iavicoli ら 2005 ; Lan ら 2010 ; Hosgood ら 2011) がある。

過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) は、トリクロロエチレンに平均で 30-40 日程度曝露した労働者でみられている (Kamijima ら 2008, 2013 ; Xu ら 2009)。トリクロロエチレンに対する免疫反応と潜伏感染していたヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) の再活性化が複合して生じるもので、重篤な肝障害を伴う等、重症薬疹である薬剤性過敏症症候群と重なる点が多いことが報告されている (Kamijima ら 2008, 2013, Watanabe ら 2010)。さらに、トリクロロエチレンによる過敏症症候群と診断された労働者で、発症後に入院・治療し、肝機能は改善したものの、皮膚の剥離や広範囲のびらんがあり死亡したとの症例報告 (Goon ら 2001) もある。

また、トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群の感受性にはヒト白血球抗原 (HLA, 特に HLA-B\*13:01) が関与しており、HLA-B\*13:01 保有者の感受性が高いことが示唆されている (Li ら 2007)。HLA-B\*13:01 はアジア人に特有のものであり (Li ら 2007)、日本人では HLA-B\*13:01 遺伝子頻度は 1.207% (公益財団法人 HLA 研究所資料) との報告がある。また、トリクロロエチレン曝露によって過敏症症候群を発症した日本人男性が HLA-B\*13:01 を保有していたとの症例報告 (Watanabe 2011) もある。また、Watanabe ら (2010) は日本人 1 名の過敏症症候群発症者に対するパッチテストの結果を報告しており、抱水クロラール等の代謝物は陽性、トリクロロエチレンは陰性であった。Huang ら (2015) の過敏症症候群発症者 19 人に対するパッチテストの結果では、抱水クロラールでは 100%陽性であり、トリクロロエタノールでは陽性率は用量依存的であり、トリクロロエチレンでは弱い陽性反応であった。このことから、トリクロロエチレン過敏症症候群は代謝物が原因であることが示唆されたとしている (Watanabe ら 2010 ; Huang ら 2015)。

Kamijima ら (2008) は、中国広東省の深圳市の金属部品等の脱脂洗浄作業等の労働者で、過敏症症候群（皮膚過敏性障害）を発症した患者 19 人、及びトリクロロエチレンに曝露したが過敏症症候群を発症しなかった健康な労働者 59 人を対象とした横断研究を行った。労働者のトリクロロエチレンへの曝露状況の調査を行い、トリクロロエチレン溶剤に含まれる VOC 成分や混入している金属成分を分析し、トリクロロエチレン以外に共通する物質がなかったことから、トリクロロエチレン自体が過敏症症候群を生じさせたことを特定し、長時間労働等によってトリクロロエチレン代謝物が蓄積されるような工場で障害が生じたことが示唆されるとした。患者 19 人の最終曝露後の尿中 TCA 濃度を推定した結果、平均で 206 mg/L (95% CI: 78–542 mg/L) となった。また、患者の勤務終了時点での TCA 濃度の最低値は 72–80 mg/L と推定されている。なお、各工場のトリクロロエチレンの個人曝露濃度（8 時間加重平均）の最大値は、患者の発生した 6 工場では 164–2,330 mg/m<sup>3</sup>、患者の発生しなかった 2 工場では 74.9–1,803 mg/m<sup>3</sup> であった。

さらに、Kamijima ら (2013) は、中国広東省において、トリクロロエチレンへの曝露による過敏症症候群患者 28 人、及びトリクロロエチレンに曝露したが過敏症症候群を発症しなかった健康な労働者 48 人を対象とした横断研究を行った。HHV6（ヒトヘルペスウイルス 6）の再活性化、サイトカインプロファイル、及びそれらとトリクロロエチレン過敏症症候群の皮疹表現型（表皮剥脱性皮膚炎（ED）型、非 ED 型）との関連について調査を行い、過敏症症候群患者の 89%（24 人／28 人）に HHV6 の再活性化がみられ、健康な労働者と比較して HHV6 DNA 及び種々のサイトカインの濃度が高値である者の割合が有意に高かったことを報告している。また、HHV6 再活性化、体液性免疫反応の上昇と表皮剥脱性皮膚炎（ED 型皮疹）との関連性が示された。これらの結果から、著者らは HHV6 再活性化及びサイトカイン増加はトリクロロエチレン過敏症症候群のバイオマーカーとなりうるとしている。なお、勤務終了後の尿中 TCA 濃度（幾何平均）は、健康な労働者では 58.4 mg/L、患者では、TCA の生物学的半減期 57.6 時間に基づいて最終勤務終了時点の濃度に補正した値として 153 mg/L（幾何平均）であった。

Nakajima ら (2018) は、中国広東省の職業病予防治療病院で、2002–2008 年に入院したトリクロロエチレン過敏症症候群患者 150 人、及び患者が勤務していた 6 工場と同内容の職務に従事していたが過敏症症候群を発症しなかった健康な労働者 38 人を対象とした研究を行った。過敏症症候群患者のうち、曝露最終日（勤務終了日）から 2 週間以内に尿を採取できた 78 人、について、母集団薬物動態学的アプローチにより勤務終了時の尿中 TCA 濃度を推定した。その結果、勤務終了時点の TCA 濃度の平均は 83 mg/L (95% CI: 49–140 mg/L) であり、95% 予測区間 (PI) は、9.6–720 mg/L であった。なお、曝露開始から発症までの平均日数は 28.5±10.0 日であった。一方、トリクロロエチレンに曝露したが過敏症症候群を発症しなかった健康な労働者 38 人について、勤務終了時に尿を採取し、尿中 TCA 濃度を分析した結果、幾何平均で 127 mg/L (95% CI: 16–984 mg/L)、最小値 9.9 mg/L、最大値 1,617 mg/L であった。過敏症症候

群患者と健康な労働者の尿中 TCA 濃度に基づくと、患者のトリクロロエチレンの曝露レベルは健康な労働者の曝露レベルと重なるものであった。著者らは、尿中 TCA 濃度 10 mg/L (患者の尿中 TCA 濃度の予測区間下限値に相当) に対応する曝露環境においても、過敏症症候群が発症することが示唆されるとしている。なお、患者 78 人のうち HLA-B 遺伝子型を 32 人で調べたところ、20 人 (62.5%) が HLA-B\*13:01 を保有していた。

Xu ら (2009) は、中国広東省の深圳市でトリクロロエチレンに起因する過敏性皮膚炎を発症した労働者 21 人について、職業曝露の状況と臨床症状を調査するための横断研究を行った。対照群は設定されなかった。調査の結果、作業場の気中濃度の時間加重平均は 18–683 mg/m<sup>3</sup> であった。また、21 人中 15 人が働く 15 工場では気中濃度の平均は 45.7±13.5 mg/m<sup>3</sup> であり、21 人中 6 人が働く 6 工場ではトリクロロエチレンの気中濃度の平均は 17.6±7.4 mg/m<sup>3</sup> であった。患者の皮膚障害発生時の尿サンプルの採取はトリクロロエチレンへの最終曝露後 2–4 日遅れで行われており、尿中 TCA 濃度の平均は 52.5±22.6 mg/L (範囲 15.2–90.8 mg/L) であった。

免疫グロブリン (Zhang ら 2013)、サイトカイン (Bassig ら 2013 ; Iavicoli ら 2005) 及び末梢血リンパ球サブセット等 (Lan ら 2010 ; Hosgood ら 2011) については、トリクロロエチレンに曝露した労働者でこれらの免疫パラメータの量的な変化が報告されている。

なお、実験動物において、モルモットを用いた皮膚感作試験では、トリクロロエチレンは強い感作性を示し、代謝物のトリクロロ酢酸は中等度の感作性であることが報告されている (Tang ら 2002)。同様のモルモットを用いた皮膚感作性試験において、トリクロロエチレン 1,500, 4,500 mg/kg を皮内投与した動物の 66% に皮膚感作がみられ、感作した動物で肝臓への影響 (肝臓の相対重量の増加、血清中の ALT・AST・LDH の増加、肝細胞の著明な膨化等) があったことが報告されている (Tang ら 2008)。また、子宮内 (妊娠 0 日から) 及び生後 (8 週齢まで) に飲水に混ぜたトリクロロエチレンを摂取したマウスの高曝露濃度群 (14,000 ppb) においても、遅延性過敏反応がみられたことが報告されている (Peden-Adams ら 2006)。

ラットにトリクロロエチレンを 4 週間吸入曝露させて T 細胞依存性抗体産生能を測定した試験では、高曝露群 (1,017.4 ppm (5,474 mg/m<sup>3</sup>)) で抗体応答の抑制がみられたとしている (Boverhof ら 2013)。このほか、自己免疫応答についても研究されており、Cai ら (2008) では自己免疫疾患モデルの MRL++マウスにトリクロロエチレンを 0.5 mg/mL の濃度で混ぜた飲水を 48 週間投与した結果、肝臓、腎臓、肺、脾臓の炎症及び肝細胞壊死がみられ、著者らは自己免疫疾患の発症を示唆するものとしている。Keil ら (2009) ではトリクロロエチレンを 1,400 ppb の濃度で混ぜた飲水を 30 週間投与した B6C3F1 マウス (自己免疫疾患の自然発症は多くない系統) で、胸腺重量の減少、抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体の増加がみられている。

以上のことから、免疫系への影響についてまとめると、次のとおりである。

免疫グロブリン、サイトカイン及び末梢血リンパ球サブセット等への影響に関する疫学知見5編(Zhangら2013; Bassigら2013; Iavicoliら2005; Lanら2010; Hosgoodら2011)では、トリクロロエチレンへの曝露によって、それらの免疫パラメータの量的な変化が報告されているが、疾病等の健康影響との直接的な関わりについては現時点では知見が少なく、明確ではないと判断した。

過敏症症候群(皮膚過敏性障害)に関する疫学知見4編(Kamijimaら2008, 2013; Nakajimaら2018; Xuら2009)は、中国広東省のトリクロロエチレン使用施設で発生した過敏症症候群患者を調査対象としたものであり、作業場における曝露濃度や尿中TCA濃度(発症後に採尿)の調査結果、免疫応答のパラメータの測定結果等が報告されている。これらの知見を検討した結果(特にKamijimaら(2008)において、トリクロロエチレン以外に共通する物質がないことを確認)、過敏症症候群はトリクロロエチレンへの曝露によって引き起こされたものと判断する。

なお、トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群の感受性には、ヒト白血球抗原(HLA, 特にHLA-B\*13:01)が関与しており、HLA-B\*13:01保有者が高感受性であることが報告されている。遺伝子型HLA-B\*13:01はアジア人に特有のものであり、日本人においても1%超が保有すると推定されていることから、健康影響として留意が必要と考えた。Kamijimaら(2008, 2013)及びXuら(2009)においては、過敏症症候群患者や健康な労働者のHLA-B\*13:01保有状況は報告されていないが、Nakajimaら(2018)によれば、HLA-B遺伝型を調べた患者32人のうち20人(62.5%)がHLA-B\*13:01を保有していた。

これらの疫学知見(Kamijimaら2008, 2013; Nakajimaら2018; Xuら2009)は患者の症状や曝露状況を詳細に調査することを目的としたものであり、対照群を設定していない。このため、曝露濃度と過敏症症候群の相対リスクとの関係や群分けされた曝露区分別の有病率については報告されていない。参考までに、Kamijimaら(2007)のレビューでは、アジアを中心とした過敏症症候群の症例報告やケースシリーズ研究をまとめ、過敏症症候群の有病率(工場単位)を1%未満-13%と推定している。

過敏症症候群の発生と曝露レベルとの関係を見ると、Nakajimaら(2018)では、過敏症症候群患者の曝露レベルの推定値は同じ工場でトリクロロエチレンに曝露した健康な労働者の曝露レベルと重なっている。Nakajimaら(2018)は、過敏症症候群患者のトリクロロエチレンの曝露レベルを推定し、尿中TCA濃度10 mg/Lに対応するトリクロロエチレンの曝露で過敏症症候群が発症することが示唆されるとしている。また、Kamijimaら(2007)のレビューでは、上述のように有病率を推定しているが、気中濃度が50 mg/m<sup>3</sup>から1,000 mg/m<sup>3</sup>を超える範囲にわたって患者が出ており、この結果からは過敏症症候群の発生に濃度依存性があると判断できない。

以上より、現在の一連の知見からは過敏症症候群の発生に濃度依存性があるとは判断できない。

なお、実験動物では、トリクロロエチレン及びその代謝物による皮膚感作、子宮内から生後までトリクロロエチレンに曝露したマウスで遅延性過敏反応が報告されて

いる。このほか、自己免疫応答への影響も報告されている。

### (5) 生殖器系への影響

生殖器系への影響に関して曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られている知見としては、トリクロロエチレンへの長期的な曝露による男性労働者の生殖器や内分泌への影響を調べた3編の報告がある (Chia ら 1996, 1997; Goh ら 1998)。

Chia ら (1996) は、シンガポールの電子機器製造工場の男性労働者 85 人を対象とした横断研究において、曝露群では正常精子形態率は 25.0 % であり、WHO 基準に基づく正常値 ( $\geq 30.0\%$ ) よりも低かったが、大部分の労働者で精液量、精子濃度、精子運動性は正常値であったと報告している。精子濃度は低曝露群 (尿中 TCA 濃度  $< 25 \text{ mg/g-cre}$ ) に比して高曝露群 (尿中 TCA 濃度  $\geq 25 \text{ mg/g-cre}$ ) で有意に低かったが、いずれも WHO 基準の正常濃度の範囲 ( $\geq 20.0 \times 10^6 / \text{mL}$ ) にあったと報告している。なお、精子過多 (精子濃度  $> 120 \times 10^6 / \text{mL}$ ) については、TCA 濃度が高いほど有病率比が高かったとしている。

Chia ら (1997) は、シンガポールの電子機器製造工場の男性労働者 85 人を対象とした横断研究において、トリクロロエチレンへの長期曝露による内分泌への影響について調べ、曝露年数とデヒドロエピアンドロステロンサルフェイト (DHEAS) が有意な正の相関を示し ( $r=0.2642, p<0.01$ )、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 及びテストステロンとの間に負の相関 (SHBG:  $r=-0.2733$ , テストステロン:  $r=-0.2864, p<0.001$ ) があったと報告している。

Goh ら (1998) は、Chia ら (1997) と同じ調査対象者を対象にして、トリクロロエチレンへの長期曝露と血清中インスリン及び副腎ステロイドホルモンとの関連性について横断研究を実施した。副腎ステロイドホルモンについては曝露との有意な関連性はなかったが、曝露指標である尿中 TCA 濃度が血清中インスリン濃度とのみ有意な正の相関を示したと報告している ( $r=0.277, p<0.05$ )。

以上の3編は、いずれもシンガポールの電子機器製造工場労働者を対象とした横断研究であるが、全ての研究について工場内の対照群が設定されていないこと、工場内で目的を知らされずに精液検査に同意した労働者は 99 人/450 人であるために選択バイアスの可能性があること、交絡因子に生殖器への影響との関連が考えられる飲酒、年齢が含まれないこと、トリクロロエチレンへの曝露指標として曝露年数が使用されているが、当該工場における曝露年数なのか、職歴を通しての曝露年数なのかが不明であることが問題として挙げられる。また、Chia ら (1996) では精子過多の交絡因子として婚姻状況が用いられているが、この因子が交絡要因として適切なのかという疑問がある。

なお、実験動物では、マウス、ラットの雄の生殖器官への影響が報告されている。雄ラットに 2-10 週間吸入曝露させた試験では、376 ppm ( $2,023 \text{ mg/m}^3$ ) (1 濃度の試験) で精細管の壊死、精子異常の増加が観察された (Kumar ら 2000)。雄ラットに 12-24 週間吸入曝露させた試験では、376 ppm ( $2,023 \text{ mg/m}^3$ ) (1 濃度の試験) で精巢

重量の減少，精子数と精子の運動性が有意に減少し，曝露後 24 週では精母細胞と精子がほぼみられなかったと報告している (Kumar ら 2001)。雄マウスに 1 – 4 週間吸入曝露させた試験では，1,000 ppm (5,380 mg/m<sup>3</sup>) (1 濃度の試験) で精巣上体の組織の変性，精子の頭部，尾部の異常が観察された (Kan ら 2007)。

以上のことから，生殖器系への影響についてまとめると，男性労働者の生殖器や内分泌への影響を調べた 3 編 (Chia ら 1996, 1997 ; Goh ら 1998) の疫学研究では，トリクロロエチレン曝露との関係で有意な相関を示している報告があるが，全ての研究で対照群が設定されていないこと，精液検査に同意した労働者に選択バイアスの可能性があること，交絡因子に飲酒，年齢が含まれないこと，曝露年数の詳細が不明であることが問題として挙げられる。このことから，生殖器への影響は現状では明らかではないと判断した。

なお，実験動物では雄の生殖器官，精子への影響が報告されている。

## (6) 発生影響

発生影響に関する疫学知見としては，症例対照研究 4 編 (Yauck ら 2004 ; Ruckart ら 2013 ; Brender ら 2014 ; Swartz ら 2015) 及び生態学的研究 1 編 (Forand ら 2012) が挙げられるが，これまでに示した疫学知見の全てが労働者を対象としたものであったこととは異なり，発生影響に関する疫学知見はいずれもが一般集団 (妊娠した母親と出生児) を対象としたものであった。

Yauck ら (2004) は，妊娠時の母親の住居とトリクロロエチレン排出施設との距離 (1.32 マイル) を規準として曝露群と非曝露群に分け，出生児の先天性心疾患の発生との関係を調査した。その結果，母親の年齢とトリクロロエチレンへの曝露の交互作用は有意であり，母親が妊娠第 5 週時に 38 歳以上で，トリクロロエチレンに曝露している場合，子供の先天性心疾患の OR が有意に増加したが (OR 3.2 (95% CI: 1.2 – 8.7))，母親が妊娠第 5 週時に 38 歳未満である場合にはトリクロロエチレンの曝露の有無によるリスクの変化はみられなかったとの結果を得た。

Ruckart ら (2013) は，飲料水がトリクロロエチレン，テトラクロロエチレン，ベンゼン，塩化ビニル及びトランス-1,2-ジクロロエチレンに汚染されていた地域において，出生児の先天異常と小児造血器がんの発生率について調査した結果，モデル計算による飲料水中のトリクロロエチレン濃度においては，先天異常 (神経管欠損，口唇・口蓋裂)，小児造血器がんのリスクの増加は観察されなかった。

Brender ら (2014) は，トリクロロエチレンを含む塩素系溶剤 14 物質への母親の曝露と先天異常 (神経管欠損，口唇口蓋裂，四肢欠損，先天性心疾患) を持つ子供の出生異常との関連を調査した。曝露指標には，出産時の住居から産業施設 (大気中への排出源) との距離を年間排出量で加重して求めた曝露リスク値を用いた。ロジスティック回帰モデルを用い，出産年，出産時の母親の年齢，教育，人種/民族，保健地域で調整した分析では，心室中隔欠損でトリクロロエチレンへの曝露との関連がみられ

たが (OR 1.06 (95% CI:1.02–1.10)), その他の先天異常については関連がみられなかった。さらに、出産時に母親の年齢が 35 歳以上の場合の子供についてみると、トリクロロエチレンへの曝露によって、口唇裂、いずれかの心疾患、閉塞性心疾患、心室中隔欠損のリスクが増加し、母親が 35 歳未満の子供のリスクと比較すると大きい値であったと報告している。

Swartz ら (2015) は、トリクロロエチレンを含む複数の有害な大気汚染物質の母親への曝露と子供の二分脊椎 (出生異常登録) との関連を調査し、階層ベイジアンロジスティック回帰モデルを用いて解析した。有害な大気汚染物質への曝露は、U.S.EPA 全米住民曝露評価システム (ASPEN) から人口調査標準地域レベルの 1999 年の年間平均環境大気濃度を取得し、母親の出産時の住所に基づいて割り当てた。トリクロロエチレンへの曝露レベルによって低・中・高曝露群に分けると、単一汚染物質モデルでは、低曝露群と比較した中曝露群、高曝露群の二分脊椎のリスクは中曝露群でのみ増加し (OR 2.20 (95% CI: 1.27–4.23)), 曝露レベルに依存したリスクの増加はみられなかった。複数汚染物質モデルにおいてベイズ係数が 1 より大きくなったのはキノリンの高曝露群 (1.01) とトリクロロエチレン中曝露群 (3.79) であった。

Forand ら (2012) は、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンの土壤汚染地域において、土壤蒸気の侵入によって屋内空気が汚染された住居に住む母親の胎児、出生児への影響について生態学的研究を行い、母親がトリクロロエチレン汚染地域に居住していた場合に、低出生体重、胎児発育遅延、満期低出生体重、円錐動脈幹異常について、調整後 RR が有意に増加したと報告している。しかしながら、本知見では屋内空気のトリクロロエチレン等の濃度の記載はなく、土壤中のトリクロロエチレンの濃度も示されていないため、トリクロロエチレンへの曝露と胎児、出生児にみられた影響との関係についても記載はなく、両者の関連性は明らかではないと考えられた。

実験動物では、1 件の吸入曝露試験の知見、2 件の飲水曝露試験の知見が報告されている。

Carney ら (2006) はラットを対象にした吸入曝露試験を実施し、高曝露群 (600 ppm (3,228 mg/m<sup>3</sup>)) の母ラットの母毒性 (肝臓、腎臓の相対重量の増加、体重増加の抑制の影響) が観察されたが、胎児には奇形等の影響はなかったと報告している。

飲水曝露試験としては、母ラットにトリクロロエチレンを飲水投与した結果、胎児の心臓奇形の発生率が増加したとの 2 件の知見 (Dawson ら 1993 ; Johnson ら 2003) が得られている。

Dawson ら (1993) は、雌の Sprague-Dawley ラット 9–39 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0, 1.5, 1,100 ppm (0, 8.1, 5,918 mg/m<sup>3</sup>) (WHO による用量換算で、0, 0.18, 132 mg/kg/d) を (1) 交配前 3 ヶ月間、(2) 交配前 2 ヶ月間及び妊娠期間中、(3) 妊娠期間中のみの 3 種類の期間について、飲水投与試験を行った。

その結果、どの投与群においても母毒性は観察されなかった。胎児については、対照群では心臓奇形の発生が 3% であったのに対し、(2) の投与期間では、1.5 ppm (8.1 mg/m<sup>3</sup>) 群で 8.2%、1,100 ppm (5,918 mg/m<sup>3</sup>) 群で 9.2% となり、発生率が有意に増加

した。また、(3)の投与期間では1,100 ppm (5,918 mg/m<sup>3</sup>) 群 (発生率 10.5%) のみで有意な増加が観察された。

なお、食品安全委員会 (2010) は本研究について、胎児の心臓奇形の発生率を投与量群全体の割合のみで評価し、一腹あたりの発生率をみていないという限界を指摘の上で、非発がんリスク評価のキー試験としている。

Johnson ら (2003) は、雌の Sprague-Dawley ラット 9-13 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0, 0.0025, 0.25, 1.5, 1,100 ppm (0, 0.013, 1.3, 8.1, 5,918 mg/m<sup>3</sup>) (用量換算で、0, 0.00045, 0.048, 0.218, 128.52 mg/kg/d) を妊娠期間 (22 日間) にわたって飲水投与した。

その結果、投与群の母親には毒性所見はみられず、胎児では 0.25 ppm (1.3 mg/m<sup>3</sup>) 以上の群で心臓奇形が増加した。心臓奇形が観察された胎児の一腹あたりの割合は、対照群で 16.4%, 0.0025 ppm (0.013 mg/m<sup>3</sup>) 群で 0%, 0.25 ppm (1.3 mg/m<sup>3</sup>) 群で 44%, 1.5 ppm (8.1 mg/m<sup>3</sup>) 群で 38%, 1,100 ppm (5,918 mg/m<sup>3</sup>) 群で 66.7%であった。

著者らはこの結果について、量-反応関係の存在が示唆されるのみでなく、0.25 ppm (1.3 mg/m<sup>3</sup>) 未満に閾値があると主張したが、WHO (2005)、食品安全委員会 (2010) はともに、この主張は量-反応関係を詳細にみた場合には明確ではないとしている。

以上のことから、発生影響についてまとめると、症例対照研究 4 編 (Yauck ら 2004 ; Ruckart ら 2013 ; Brender ら 2014 ; Swartz ら 2015)、生態学的研究 1 編 (Forand ら 2012) を調査した結果、症例対照研究 2 編 (Yauck ら 2004 ; Brender ら 2014) では、いずれも高齢 (妊娠 5 週時に 38 歳以上、又は出産時に 35 歳以上) の母親が曝露を受けると、子供の先天性疾患のリスクが高くなることが報告されている。しかしながら、いずれの研究もトリクロロエチレン排出源からの住居の距離を曝露指標としており、大気濃度の実測値は報告されていない。

残りの症例対照研究 2 編 (Ruckart ら 2013 ; Swartz ら 2015) では、子供の先天異常のリスクの増加がみられない、もしくはリスクの増加は認められるものの曝露レベルに依存したリスクの増加ではないと報告されている。これらの研究では飲料水中、大気中濃度は数理モデルによる推定値が使用されている。

生態学的研究 (Forand ら 2012) では、母親がトリクロロエチレンの土壌汚染地域に居住していた場合に、低出生体重、胎児発育遅延、満期低出生体重、円錐動脈幹異常について、調整後相対リスクが有意に増加したと報告されている。しかしながら屋内空気及び土壌中の濃度は示されていない。

以上の疫学知見から、トリクロロエチレン曝露と発生影響との関連性は明らかでないと判断した。

なお、実験動物において、吸入曝露試験では、胎児の心臓奇形を認める知見は見当たらなかった。一方、飲水投与した妊娠ラットの胎児では心臓奇形が発生したとの報告があるが、発生率の算出方法や用量依存性に関して、WHO (2005)、食品安全委員会 (2010) で問題が指摘されている。



### 3-3 諸外国等での定性・定量評価の事例

#### (1) 諸外国等における大気環境基準

トリクロロエチレンに関して、我が国の大気環境基準と同様の基準を設定している国は、米国や欧州では存在しない。WHO 欧州事務局や U.S.EPA は定量的なリスク評価を行っているものの、ユニットリスクや参照濃度を示しているのみである。

#### (2) 発がん性に関する国内外の機関等における定性評価

トリクロロエチレンの発がん性に関する IARC, ACGIH, 日本産業衛生学会における評価は表 4 のとおりである。

表 4 トリクロロエチレンの発がん性分類

	設定年	発がん性分類
IARC	2014	1 (ヒトに対する発がん性が認められる)
ACGIH	2007	A2 (人に対する発がん性が疑われている物質)
日本産業衛生学会	2016	第 1 群 (ヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因)

- IARC はトリクロロエチレンの発がん分類を従来のグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある) から 1 (ヒトに対して発がん性がある) に変更した (IARC 2014)。その変更の際に、労働環境において新たに得られた疫学知見 (コホート研究, 症例対照研究) に基づいて、ヒトにおいて腎臓がんを引き起こすと評価するとともに、トリクロロエチレンの曝露と非ホジキンリンパ腫・肝臓がんについては関連性が観察されたが、一貫したものではないとしている。腎臓がんとの関連性については、ヒト及び実験動物の腎細胞内で確認されているグルタチオン (GSH) 抱合代謝物の関与が示唆されており、GSH 抱合代謝物に遺伝子障害性が認められること等が考慮されている。
- ACGIH は、平成 18 年に発がん性の分類 A2 とすることを提案し、平成 19 年に A2 に設定された (ACGIH 2007)。その中で、米国環境有害物質・特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry: ATSDR) による ATSDR (1997) 等を引用し、トリクロロエチレンのチトクロム P-450 や GSH 抱合代謝物は弱い突然変異誘発性があり、実験動物で腫瘍発生の報告があるとしている (ラットでは腎臓腫瘍, マウスでは肝臓, 肺の腫瘍等)。また、ヒトについては、トリクロロエチレンに曝露した労働者を対象とした広範囲な疫学研究で、がん発生の明らかな増加は示されていないが、いくつかの症例対照研究で長期間にわたる高濃度曝露が腎臓がんの増加をもたらすことが示唆されたとしている。
- 日本産業衛生学会は、平成 28 年に発がん性分類について、従来の第 2 群 B (ヒトに対して恐らく発がん性があると判断できる物質・要因のうち、証拠が比較

的十分でない場合) から, 第1群 (ヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因) に変更している (日本産業衛生学会 2016)。この改定は, IARC (2014) の発がん分類の変更を契機としており, 平成9年以降の疫学研究で腎臓がんの有意なリスク増加が確認されたこと, 動物実験においても腫瘍の発生を認める十分な証拠があることや発がんメカニズムについても GSH 抱合代謝物の遺伝子障害性が観察されること等を理由としている (日本産業衛生学会 2015)。

### (3) 国内外の政府・国際機関等における定量評価

トリクロロエチレンの有害性を踏まえた国内外の政府・国際機関における定量評価の状況は表5, 表6のとおりである。なお, 平成26年のIARCの発がん分類見直し以降, 現在まで定量評価結果を変更した機関等はない。

表5 トリクロロエチレンの定量評価結果 (一般環境) と評価に際して考慮した健康影響

	設定年	評価結果 (ユニットリスク, 濃度)	健康影響
Unit Risk (WHO Regional Office for Europe)	2000	$4.3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	ラットでの精巣の腫瘍 (間質細胞の腫瘍) (Maltoni ら 1988)
Unit Risk (U.S.EPA (IRIS))	2011	$4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	腎臓がん・肝臓がん・非ホジキンリンパ腫 (Charbotel ら 2006)
RfC (U.S.EPA (IRIS))	2011	$2 \mu\text{g}/\text{m}^3$	マウスの胸腺重量減少, ラットの胎児の心臓奇形 (Keil ら 2009; Johnson ら 2003)

RfC: Inhalation Reference Concentration: 吸入参照濃度

- WHO は, WHO 欧州地域事務局 (2000) の大気質ガイドラインにおいて, ラットでの精巣の腫瘍 (間質細胞の腫瘍) の知見に基づいて, ユニットリスク  $4.3 \times 10^{-7} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  を算出している (この値を基にすると, 生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$  に対応する大気濃度は  $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と計算される)。また, WHO 欧州地域事務局 (2010) の室内空気質ガイドラインにおいても, 同じユニットリスクを用いている。ユニットリスクは各国の公的機関等の発がんリスクに係る検討に資するものである。
- U.S.EPA (2011) では, トリクロロエチレンを「ヒト発がん性物質」に分類しており, 腎臓がん・肝臓がん・非ホジキンリンパ腫に関する疫学知見に基づいて, ユニットリスク  $4 \times 10^{-6} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  (この値を基にすると, 生涯過剰発がんリスクレベ

ル  $10^{-5}$  に対応する大気濃度は  $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と計算される) を設定している。また、発がん性以外の有害性に係る健康影響については、マウスとラットでの実験結果に基づいて吸入参照濃度を設定している。

表6 トリクロロエチレンの定量評価結果（労働環境）と評価に際して考慮した健康影響

	設定年	評価結果（濃度等）	健康影響
TLV-TWA (ACGIH)	2007	10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系，その他の影響（腎臓の毒性及びがんを含む）の予防
TLV-STEL (ACGIH)	2007	25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系の影響がピーク曝露に関連して現れること
許容濃度（日本産業衛生学会）	1998	25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	神経影響（中枢神経系，自律神経系への影響）
管理濃度（労働安全衛生法）	2009	10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系，その他の影響（腎臓の毒性及びがんを含む）の予防

TLV: Threshold Limit Values: 許容濃度値

TWA: Time-Weighted Average: 時間加重平均

STEL: Short-Time Exposure Limit: 短時間曝露限界値

- ACGIH は、ACGIH (2007) において、曝露濃度が 100 ppm ( $538 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) 超で中枢神経系への影響（嗜眠，倦怠感など）がみられること，症例対照研究で高濃度に長期間曝露すると腎がんの発生率の増加が示唆されたことに基づき，これらの影響を予防するために，TLV-TWA 10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) を設定している。
- 日本産業衛生学会は，神経影響が現れない濃度においては神経毒性以外の毒性（発がん性，肝毒性，腎毒性など）も起こらないという考えに基づいて，許容濃度 25 ppm を提案している（日本産業衛生学会 1997）。なお，それ以降，許容濃度は改定されていない。
- 労働安全衛生法に基づく管理濃度は，従来，日本産業衛生学会が平成 9 年に提案し，平成 10 年に許容濃度として勧告した 25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) 基づき，管理濃度を 25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) としていたが，ACGIH が 2007 年に TLV-TWA を 10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) に改定したことを受けて，平成 21 年に管理濃度が 10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) に改正されている。

## 4 曝露評価

### (1) 用途及び使用実態

トリクロロエチレンの生産量の推移は図3に示すとおりである。工業用洗浄剤など、多様な用途への使用に伴い、経済の高度成長に合わせて生産量が大きく増加し、1971年には12万トン/年にまで達したが、全国的な地下水汚染が顕在化したことなどから減少に転じた。その後、トリクロロエチレンの代替溶剤として使われてきたフロン113や1,1,1-トリクロロエタンなどの製造・使用がオゾン層破壊防止の観点から規制され、さらにCFC(クロロフルオロカーボン)の代替剤としてトリクロロエチレンを原料として生産されてきたHFC(ハイドロフルオロカーボン)が高い温室効果を有することから生産・使用が抑制されるなど、多様な要因が絡み合ってトリクロロエチレンの生産量は増減を繰り返してきた(図3, 経済産業省2012)。しかし、全体的に生産量は減少傾向にあり、特に最近では製造事業者も減少したことから2011年以降、化学工業統計ではトリクロロエチレンの生産量は記載されなくなっている。

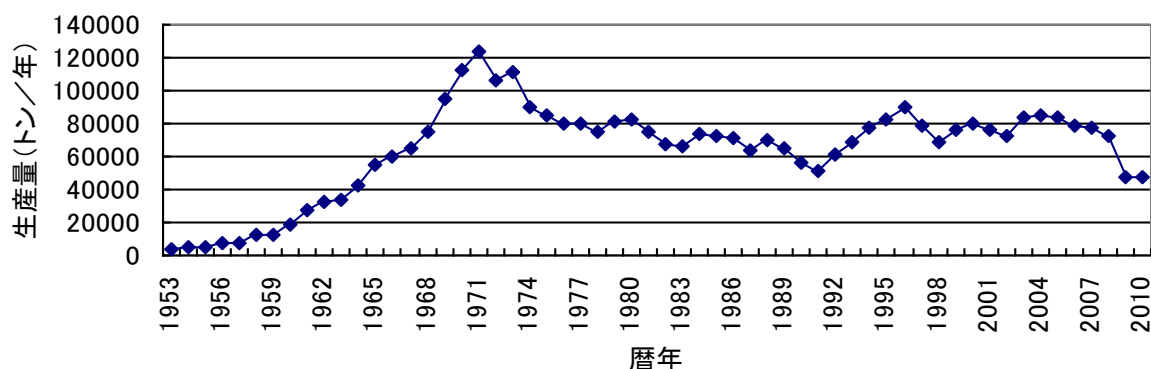


図3 我が国におけるトリクロロエチレンの生産量の推移

「経済産業省 化学工業統計年報」より作成

一方で、2012年以降、トリクロロエチレンは化学物質の審査及び製造等の規則に関する法律(昭和48年法律第117号。以下、「化審法」という。)の第二種特定化学物質に指定されたため、製造・輸入量等の届出が義務づけられ、公表されている(表7, 経済産業省2018)。その報告によれば、2012年以降も引き続きトリクロロエチレンの製造・輸入量の減少傾向は続いており、2016年度の製造・輸入量は43,071トンで、1971年度の生産量の12万トン余りから1/3程度にまで減少している。

なお、トリクロロエチレンは、現状では主に工業用洗浄剤(金属脱脂洗浄等)として利用されており、その他の用途としては、反応溶剤(ゴム等)、化学品原料などがある(環境省2012)。

表7 我が国におけるトリクロロエチレンの製造、輸入量（単位：トン／年）

年度	製造・輸入量	製造量	輸入量
2003	85,049	84,079	970
2004	86,597	86,293	304
2005	82,428	82,239	189
2006	79,397	79,299	98
2007	75,783	75,693	90
2008	61,840	61,756	84
2009	49,451	49,439	12
2010	50,232	47,894	2,338
2011	51,586	41,990	9,596
2012	46,399	42,936	3,463
2013	45,731	44,812	920
2014	39,171	38,438	733
2015	44,122	39,244	4,879
2016	43,071	39,208	3,863

表8 我が国におけるトリクロロエチレンの出荷量（単位：トン／年）

年度	出荷量	輸出及び中間物向け出荷量	その他用途向け出荷量
2003	83,254	46,292	36,962
2004	88,064	50,836	37,228
2005	82,899	44,193	38,706
2006	76,656	40,675	35,981
2007	74,755	38,229	36,526
2008	61,514	33,825	27,689
2009	54,657	41,686	12,971
2010	49,657	36,515	13,142
2011	49,814	37,377	12,437
2012	47,371	35,743	11,628
2013	42,975	30,648	12,507
2014	41,251	30,799	10,452
2015	44,895	34,430	10,465
2016	41,682	31,635	10,047

「経済産業省 第二種特定化学物質の製造・輸入及び出荷実績」より作成

トリクロロエチレンの近年の出荷状況の推移は表8のとおりで、2003年から2016年にかけて出荷量は半減している（経済産業省 2018）。特に、「その他用途向け出荷量」の減少が顕著であり、2003年に比べ2016年には1/3以下に減少している。2007年まではほぼ横ばいで推移していたが、2009年に大幅に減少している。

環境省の揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ調査（環境計画研究所 2017）によれば、2015年には工業用洗浄剤として8,725トン／年のトリクロロエチレンが使用されていたとされており、その他用途向けのトリクロロエチレンの大半は工業用洗浄剤として使用されているものと思われる。

## （2） 排出状況

トリクロロエチレンについては、嫌気状態にある土壌や地下水の中でテトラクロロエチレンが微生物分解されることにより生成するとされている（環境庁国立環境研究所 1994）。そのため、土壌・地下水中に存在するトリクロロエチレンは、テトラクロロエチレンの微生物分解を起源とするものが含まれると思われるが、その割合は人為的な製造・使用と比べるとわずかであり、環境中のトリクロロエチレンのほとんどは人間活動に伴う排出を起源としていると考えられる。土壌・地下水汚染現場では、土壌間隙ガスから高濃度のトリクロロエチレンが検出されており（環境庁国立環境研究

所 1994), 土壌間隙ガスの移動に伴って大気中に侵入する可能性があるが, 土壌・地下水汚染の広がりや土壌間隙ガスが大気へ侵入する量を考えると, その量は小さくなく, 大気中に存在するトリクロロエチレンのほとんどは人間活動に伴う直接的な大気への放出を起源としていると考えられる。

我が国における人為的なトリクロロエチレンの大気への放出については, 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(平成 11 年法律第 86 号。以下「化管法」という。)に基づく PRTR 制度の下で, 環境への排出・移動量の届出が義務づけられており, 届出対象外の事業者や排出源についての推計結果と合わせて公表されている。トリクロロエチレンの PRTR の届出及び推計結果は表 9 (経済産業省・環境省 2018a) のとおりで, 届出排出量は徐々に減少し, 2016 年度は 2001 年度に比べ, 半分以上になっている。届出移動量は, 2001 年当初は増加傾向にあったが, 大気への排出抑制が促進された結果, 2006 年度以降は減少に転じ, 2016 年度には 2006 年度の半分近くまでに減少している。届出外排出量は, 当初 2 年間は推計手法が十分に確立できなかったことから大幅に過大な推計となっているが, 2007 年度以降は減少傾向にある(経済産業省・環境省 2018b)。

表 9 PRTR によるトリクロロエチレンの環境排出・移動量の推移(単位: トン/年)

年度	届出排出量	届出移動量	届出外排出量
2001	6,322	1,815	52,527
2002	6,048	2,303	12,876
2003	5,782	2,795	928
2004	4,997	3,034	1,017
2005	5,108	3,098	1,048
2006	4,575	2,436	1,193
2007	4,542	2,382	683
2008	3,668	2,008	636
2009	3,325	1,918	566
2010	3,373	1,925	791
2011	3,198	1,832	585
2012	3,082	1,645	567
2013	3,039	1,604	494
2014	2,833	1,554	470
2015	2,667	1,446	540
2016	2,538	1,399	325

(経済産業省・環境省 2018a,b)

表 10 PRTRによるトリクロロエチレンの環境媒体別の届出排出量の推移(単位: トン/年)

年度	大気	公共用水域	土壌	埋立	合計
2001	6,317	6	0	0	6,322
2002	6,044	4	0	0	6,048
2003	5,775	4	0.001	0	5,782
2004	4,993	3	0.001	0	4,997
2005	5,105	2	0	0	5,108
2006	4,572	2	0	0	4,575
2007	4,540	2	0	0	4,542
2008	3,665	2	0	0	3,668
2009	3,322	2	0.04	0	3,325
2010	3,371	2	0	0	3,373
2011	3,196	2	0	0	3,198
2012	3,079	3	0	0	3,082
2013	3,037	2	0	0	3,039
2014	2,830	2	0	0	2,833
2015	2,665	2	0	0	2,667
2016	2,536	2	0	0	2,538

(経済産業省・環境省 2018a)

また、媒体別の排出量をみると、そのほとんどが大気への排出とされている（表 10、経済産業省・環境省 2018a）。届出対象外の排出量の推計においては、環境媒体別の排出量は推計されていないが、全て対象業種の届出対象外の事業所からの排出量の推計であることから、届出対象の排出量の媒体別排出割合を踏まえると、届出外のトリクロロエチレンもほとんどが大気に排出されたものと推定される。

化管法の公布（平成 11 年）前後には、業界団体ごとに自主目標を定めて有害大気汚染物質の大気への排出を抑制する取組が行われており、2 度にわたる 3 年計画（平成 9－11 年度、平成 13－15 年度）の自主的な取組によって、参加団体によるトリクロロエチレンの大気排出量は、1975 年度の 7,411 トン／年から 2003 年度の 2,519 トン／年へ 1/3 に減少した（中央環境審議会大気環境部会 2003）。

また、揮発性有機化合物（VOC）対策の排出インベントリの算定にあたっては、トリクロロエチレンの大気への排出量が推計されている（環境省 2017）。VOC の排出インベントリにおけるトリクロロエチレンの大気への排出量をみると（表 11）、2005 年度の 17,356 トン／年から 2015 年度は、7,343 トン／年へ 1/2 以下に減少している。

表11 VOC排出インベントリによるトリクロロエチレンの大気排出量（単位：トン／年）

年度	合計	ゴム溶剤	マーキング溶剤	工業用洗剤	試薬	製造機器類洗淨用シンナー
2005	17,356	256	58	16,951	68	23
2006	15,572	246	58	15,170	75	23
2007	12,856	228	56	12,516	34	21
2008	11,974	191	51	11,689	24	19
2009	10,207	151	43	9,978	18	17
2010	12,390	160	39	12,148	26	16
2011	9,389	143	36	9,195	0	16
2012	8,597	122	31	8,428	1	16
2013	8,079	114	29	7,920	0	16
2014	7,988	109	31	7,833	1	15
2015	7,343	101	28	7,198	1	15

（環境省 2017）

大気への排出量の PRTR 届出状況を業種別にみると、2016 年度には金属製品製造業、輸送用機械器具製造業、電気機械器具製造業、一般機械器具製造業、窯業・土石製品製造業の 5 業種で合計 2,137 トン／年のトリクロロエチレンを大気へ排出しており、これらの 5 業種で全体の排出量の約 8 割を占めている（表 12、経済産業省・環境省 2018a）。主に工業用洗剤としてトリクロロエチレンが使用されているものと思われる、VOC 排出インベントリの調査でも工業用洗剤としての使用に伴う排出が大部分を占めている（表 11、環境省 2017）。自然界でトリクロロエチレンが生成するとの報告はなく、我が国における大気中のトリクロロエチレンは、主に金属製品等の製

造における脱脂洗浄剤として使用されている過程での放出に起因しているものと推測される。

表12 PRTRによるトリクロロエチレンの業種別の大気への届出排出量

(2016年度：単位：トン／年)

業種	大気排出量
金属製品製造業	1481.7
輸送用機械器具製造業	227.2
電気機械器具製造業	178.8
一般機械器具製造業	143.8
窯業・土石製品製造業	105.8
化学工業	85.2
鉄鋼業	80.1
非鉄金属製造業	73.6
精密機械器具製造業	57.1
ゴム製品製造業	31.6
プラスチック製品製造業	26.9
洗濯業	18.0
機械修理業	14.0
その他の製造業	7.4
出版・印刷・同関連事業	2.5
武器製造業	1.4
産業廃棄物処理業	1.1
石油製品・石炭製品製造業	0.17

(経済産業省・環境省 2018a)

### (3) 環境中での運命

トリクロロエチレンは対流圏大気中では主に OH ラジカルによって分解され、オゾンなどほかの物質との反応は小さいと考えられる (ATSDR 1997)。OH ラジカルとの反応による半減期は3 - 7日、オゾンとの反応による半減期は1年以上、硝酸ラジカルとの反応による半減期は0.4 - 4ヵ月と推計される (新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。

トリクロロエチレンは水環境中では分解されにくいと考えられる。通常では加水分解されないとされ (U.S. NLM 2011)、化審法の生分解試験では難分解性と判定されており (通商産業省 1979)、好気性条件での生分解は非常に遅いので、環境水中に排出された場合、主に大気への揮散により水中から除去されると推定される。ただし、比重が水よりも大きく、水溶解度が大きくないことから、環境水中に原液のまま多量に排出された場合には、水に溶解せず底質に沈殿すると考えられる (新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。また、オクタノール／水分配係数は比較的小さいため、生物濃縮性は低いと考えられ、化審法のコイを用いた濃縮性試験でも、濃縮性がない又は低いと判定されている (通商産業省 1979)。



土壌中に原液が排出された場合、水より重く、粘性が低いため、地下深く浸透して帯水層付近に滞留する（環境庁国立環境研究所 1994）。土壌・地下水中の嫌気条件下では還元的脱塩反応により、テトラクロロエチレンからトリクロロエチレンが生成する一方、トリクロロエチレンが1,2-ジクロロエチレンや塩化ビニルモノマーへと分解される可能性があり、我が国の地下水から検出される1,2-ジクロロエチレンや塩化ビニルモノマーはトリクロロエチレンの分解生成を起源としていると考えられる（環境庁国立環境研究所 1994）。

嫌気条件下の帯水層における微生物による生分解性実験では、トリクロロエチレンの分解が開始されるまでの誘導期間は40-300日で、その後41-110日間でほぼ分解されたとの報告がある（Johnston ら 1996）。

#### （４） 大気モニタリングの状況

トリクロロエチレンの大気汚染の状況については、1997年度以降に有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体によって常時監視が行われるようになり、その調査によるトリクロロエチレンの大気汚染状況の推移は表13のとおりである。

表13 トリクロロエチレン大気濃度の平均濃度の推移（単位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

年度	地点数	検体数	平均値	最小値	最大値
1997	55	680	2.3	0.063	39
1998	271	3,275	1.9	0.049	78
1999	313	3,779	1.8	0.018	60
2000	327	3,948	1.2	0.0039	15
2001	332	3,985	1.3	0.022	26
2002	341	4,092	1.0	0.0012	70
2003	373	4,476	0.92	0.022	18
2004	361	4,332	0.93	0.0030	22
2005	406	4,872	0.75	0.0045	15
2006	397	4,764	0.90	0.0045	13
2007	399	4,788	0.76	0.0042	17
2008	399	4,788	0.65	0.0086	8.8
2009	404	4,848	0.53	0.0052	14
2010	392	4,704	0.44	0.0081	10
2011	364	4,368	0.53	0.0074	17
2012	367	4,404	0.50	0.010	10
2013	369	4,436	0.53	0.0059	16
2014	364	4,368	0.51	0.0078	20
2015	353	4,236	0.48	0.0060	11
2016	356	4,273	0.40	0.0060	11

（環境省水・大気環境局 2018）

平均濃度は1997年度から2000年度にかけて大きく低下した後、2009年度にかけてわずかな低下を示したが、その後は横ばいで推移している。最大値は2002年度ま

では  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える高濃度を示す地点もあったが、それ以降はおおむね  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  以下にとどまっている。

また、図4は、トリクロロエチレンの大気濃度の平均値の推移と、継続測定地点（2000年度から2016年度までの17年間継続して各月測定した164地点）の平均値の推移を重ねたものである。双方の濃度の推移については同様な傾向が見て取れる（図4、環境省水・大気環境局 2018）。

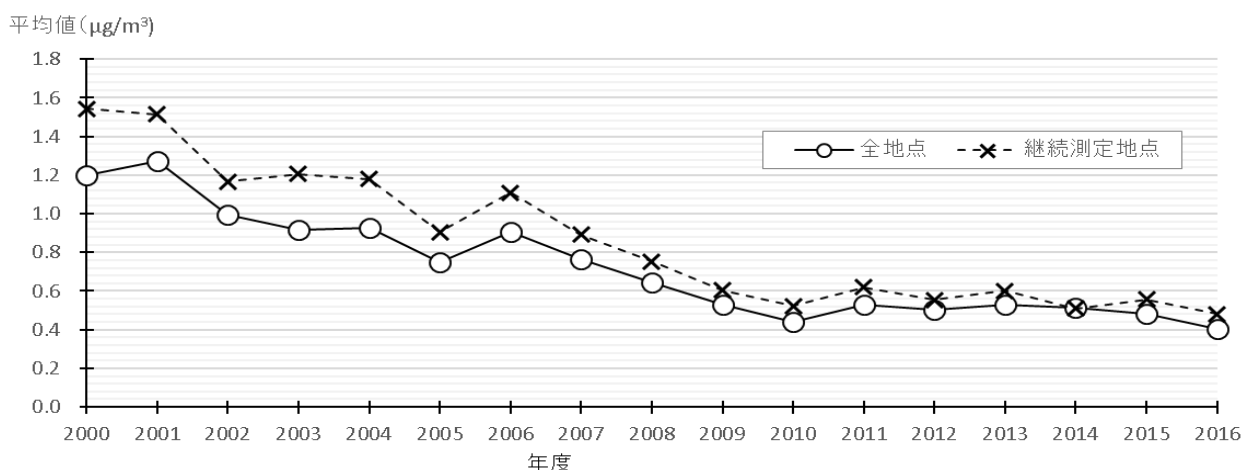


図4 トリクロロエチレン大気濃度の平均値の推移及び継続測定地点における平均値の推移（環境省水・大気環境局 2018）

有害大気汚染物質モニタリング（常時監視）の地点属性は、特定の発生源の影響を受けない「一般環境」、測定対象物質を扱っている事業場の影響を把握するための「固定発生源周辺」と自動車等の移動発生源の影響を把握するための「沿道」の3種類に分類されている。2016年度の測定地点の属性別の調査結果（表14）をみると、「固定発生源周辺」の測定地点でのトリクロロエチレンの年平均濃度の最大値は  $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となるなど、「一般環境」や「沿道」に比べて、「固定発生源周辺」のモニタリング地点における平均濃度、最大値ともに高く、測定局区分別の平均値の頻度分布をみても、「固定発生源周辺」で年平均濃度の高い調査地点の比率が高い傾向（図5、環境省水・大気環境局 2018）がみられることから、「固定発生源周辺」のモニタリング地点の一部では、トリクロロエチレンの大気濃度がトリクロロエチレンを取り扱う事業所の影響を受けている可能性が高いものと考えられる。

トリクロロエチレンを扱う事業所周辺において、より詳細な実態把握を行うため、PRTRによる排出量の届出情報等を参考にして複数の地域で調査を行った。その結果は別添資料のとおりで、一部の地域では有害大気汚染物質モニタリング（常時監視）の「固定発生源周辺」のモニタリング地点の濃度に比べて高濃度となる地点が確認されている。

本調査は環境基準の達成評価に必要とされる頻度で測定しておらず、季節変動や社

会・経済活動による変動が平準化されていないため、その測定結果は環境基準と単純に比較評価できるものではない。しかしながら、このような地域では、トリクロロエチレンを多量に取り扱う事業所周辺における住民への曝露に留意する必要がある。

表 14 地点属性別のトリクロロエチレンの大気環境モニタリング結果（2016 年度）

地点属性	地点数	平均値 (μg/m <sup>3</sup> )	最小値 (μg/m <sup>3</sup> )	最大値 (μg/m <sup>3</sup> )
一般環境	254 [248]	0.37 [0.43]	0.0060 [0.0060]	5.0 [5.5]
固定発生源周辺	39 [43]	0.64 [0.79]	0.011 [0.0068]	11 [11]
沿道	63 [61]	0.37 [0.47]	0.0080 [0.011]	3.1 [4.6]
沿道かつ固定発生源周辺	0 [1]	- [0.71]	- [0.71]	- [0.71]
全 体	356 [353]	0.40 [0.48]	0.0060 [0.0060]	11 [11]

※モニタリング結果は、月 1 回以上の頻度で 1 年間（12 か月）測定した地点ごとに年平均値を算出している。

※ [ ] 内の数字は 2015 年度の実績値を示す。

※「固定発生源周辺」の属性は物質ごとに一定量以上の優先取組物質の排出が見込まれる事業所等からおおむね 5 km 以内にある測定地点に付与される。

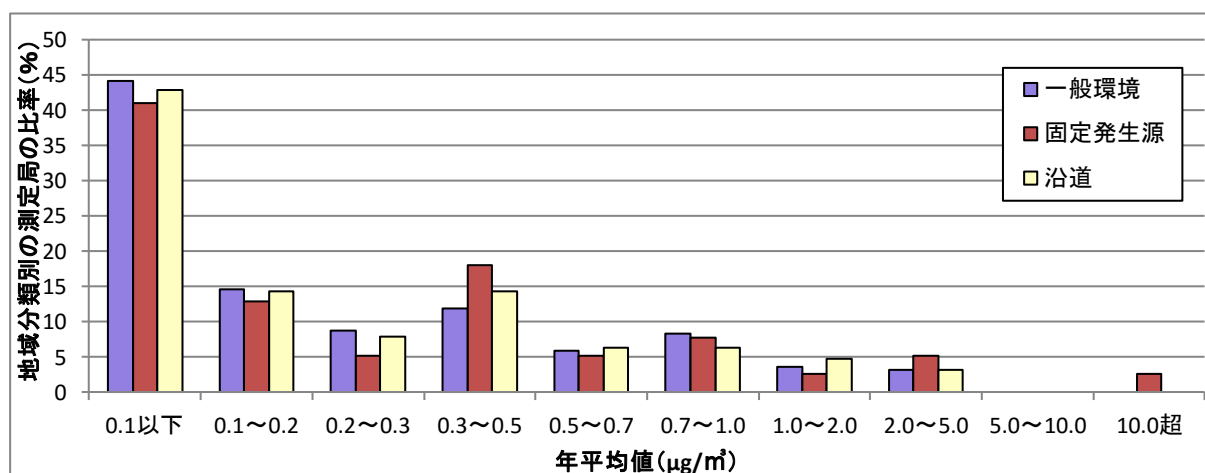


図 5 2016 年度のトリクロロエチレンに係る有害大気汚染物質モニタリング調査結果の濃度分布  
（環境省水・大気環境局 2018 から作成。「沿道かつ固定発生源」は「固定発生源」に含めた。）

## （5）曝露評価

トリクロロエチレンの環境中への排出は、PRTR による環境媒体別の届出排出量の推移によれば、ほとんどが大気中に排出されている。大気中のトリクロロエチレンは、雨などによって表流水に移行し、飲料水や食品の摂取を通じてヒトに曝露される可能性はあるが、揮発性が高く、水溶解度が低いことから、ほとんどは呼吸を通じて曝露されると考えられる。2016 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づく大気から呼吸を通じて曝露されるトリクロロエチレンの量は、呼吸量を 15 m<sup>3</sup>/d とす

ると、一般環境の平均値に対し 5.55 µg/d と算定される。体重を 50 kg とすると、体重あたりの一日曝露量は、一般環境の平均値に対し 0.11 µg/kg/d、発生源周辺や沿道を含めた最大値に対しては 3.3 µg/kg/d と算定される。

室内空気中のトリクロロエチレン濃度は、厚生労働省により 2012 及び 2013 年度の夏期に実施された全国実態調査によると、最大値は 1.7–2.7 µg/m<sup>3</sup> であり、WHO (2010) の室内空気質ガイドラインで示されたユニットリスクから計算した値 (23.3 µg/m<sup>3</sup>)<sup>7</sup> を十分に下回るものであった。室内空気中のトリクロロエチレンは外気が一番の原因ではないかと推測されている (厚生労働省 2014)。環境省の有害大気汚染物質モニタリング調査結果及び厚生労働省の室内空気全国実態調査に基づく、室内空気と一般環境大気における濃度は同程度と考えられる。

トリクロロエチレンは、排水の排出や土壤汚染等を通じて表流水や地下水を汚染し、飲料水や食品の摂取を通じてヒトに曝露されるおそれがある。また、水道水水質基準の見直しにおいては、シャワーや入浴等において皮膚から吸収したり、揮発したものを吸入したりすることによる曝露も考慮して、基準値の設定が行われている。これらの経路を含めて水道水を通じ、全体として 5 L/d の水道水に含まれるトリクロロエチレンに曝露されることとして基準値が設定されており、水道水の供給においては水道水水質基準 10 µg/L が遵守されれば水道水から 1 µg/kg/d を超えるトリクロロエチレンに曝露されることはないと考えられる。2015 年度には、水道水の原水からは 0.011 mg/L 以上のトリクロロエチレンが複数の事業主体で検出されたが、給水栓水では基準値を超えるトリクロロエチレンは検出されていない (日本水道協会 2016)。

地下水環境基準について、2016 年度の調査では、概況調査で 3 本 (超過率 0.1%)、汚染井戸周辺地区調査で 9 本、継続監視調査又は定期モニタリング調査で 240 本の井戸でトリクロロエチレンが地下水環境基準の 0.01 mg/L を超えて検出されている (環境省水・大気環境局 2017)。最高濃度は継続監視調査での 39 mg/L で、仮にこの地下水を飲料水や生活用水として使用すると、3.9 mg/kg/d となるが、一般には地下水環境基準を超える地下水については飲用指導がなされるため、地下水からも 0.001 mg/kg/d を超えるトリクロロエチレンに曝露されることはないと考えられる。

食品中のトリクロロエチレン濃度については、米国で 1996–2000 年度にスーパー等で購入した 70 種の食品について 20 試料を購入したトータルダイエット調査の結果が報告されており、29 種の食品から µg/kg オーダーの低レベルが、低い頻度で検出されている (Fleming-Jones and Smith 2003)。また、米国のラスベガスで行われた調査では 35 のミルクサンプルから平均で 0.04 µg/L (<0.01–0.27 µg/L) のトリクロロエチレンが検出されたと報告されている (Hiatt and Pia 2004)。

食事試料中のトリクロロエチレン濃度については、環境省が飲料水を含めた陰膳調査を実施しており、一部の試料からトリクロロエチレンが検出されているが、大気や室内空気の吸入と比べると、曝露量はわずかであると算定されており、食品を通じて

<sup>7</sup> WHO (2010) におけるガイドライン値 (ユニットリスク) :  $4.3 \times 10^{-7}$  から、生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$  に対応する濃度を算出 ( $10^{-5} \div 4.3 \times 10^{-7} = 23.26$  (µg/m<sup>3</sup>))

曝露されるトリクロロエチレンの量は大きくないものと考えられる（表 15, 環境省環境保健部環境安全課 2001）。

表 15 食事試料中のトリクロロエチレン濃度（単位： $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

年度	検出地点	検出頻度	検出範囲	検出限界
1996	1/9	2/81	nd-0.6	0.5
1997	1/9	1/81	nd-0.5	0.5
1998	4/9	7/81	nd-0.0009	0.0005
1999	3/24	8/72	nd-0.0019	0.0005

（環境省環境保健部環境安全課 2001）

## 5 量－反応関係の評価

### (1) 発がん性に関する量－反応関係の評価

発がん性については、トリクロロエチレンの曝露によって腎臓がんのリスクが増加するものと判断したところである。発がん性の定量評価に関して、これまでに WHO 欧州地域事務局 (2000, 2010)<sup>8</sup>及び U.S.EPA (2011)<sup>9</sup>が、トリクロロエチレンの発がん性に閾値がないものとしてユニットリスクを算出している。本委員会では、両機関の評価も含め、腎臓がんのリスク増加に関して曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られた疫学知見 4 編、遺伝子障害性及び変異原性に関する知見を基に、発がん性に関する量－反応関係の推定 (定量評価) が可能かにつき検討を行った。なお、非ホジキンリンパ腫及び肝臓がんについては、疫学知見においてトリクロロエチレンとの関連性が一貫したものではないため、量－反応関係の検討は行わないこととした。

Moore ら (2010), Zhao ら (2005) の 2 編については、曝露情報として作業場や個人の曝露濃度ではなく、カテゴリ分けした曝露群を用いているが、各曝露群の曝露濃度に関する定量的な根拠は十分に示されていないこと、さらに Zhao ら (2005) については交絡因子 (喫煙習慣) に関して調整されていないことから、これら 2 編については、量－反応関係を検討するには不十分な知見であると考えた。

Charbotel ら (2006, 2009) については、曝露情報として個人の累積曝露量 (ppm・年) が推定されているものの、腎臓がんのリスクの増加が高曝露群 (累積曝露量で 1,000 ppm・年 (5,370 mg/m<sup>3</sup>・年) を超える曝露量、又は時間加重平均で 50 ppm (268.5 mg/m<sup>3</sup>) 以上の曝露を受けた経験あり) に限られており、累積曝露量に依存した発がんリスクの増加ではなかった。したがって、そのようなデータを用いて量－反応関係を推定することは適切ではないと考えた。なお、現時点では、Charbotel ら (2006, 2009) の知見以外に、発がん性に係る量－反応関係について比較・検討が可能な疫学知見が得られておらず、これ以上の考察はできない。さらに、遺伝子障害性 (変異原性を含む) の検討において、吸入曝露試験による小核誘発が DNA に対する直接作用ではないと考えられること、標的臓器である腎臓での DNA 切断や突然変異の誘発が明らかでない等のことから、発がん性の閾値の有無については判断できないとしたことも併せて考え、Charbotel ら (2006, 2009) のデータを用いた発がんリスクの量－反応関係の推定は行わないこととした。

また、WHO 欧州地域事務局 (2000, 2010) 及び U.S.EPA (2011) では閾値なしの発がん性としてユニットリスクを推計 (動物実験、疫学の知見により得られたデータを

---

<sup>8</sup> WHO 欧州地域事務局の大気質ガイドライン (WHO air quality guidelines for Europe, WHO 2000) 及び室内空気質ガイドライン (WHO guidelines for indoor air quality, WHO 2010) は、トリクロロエチレンの発がん性を閾値なしとして、ラットの精巣腫瘍の知見に基づくユニットリスク  $4.3 \times 10^{-7}$  を算出している。

<sup>9</sup> U.S.EPA (2011) では、トリクロロエチレンを「ヒト発がん性物質」に分類し、腎臓がん・肝臓がん・非ホジキンリンパ腫に関する疫学知見に基づいて、ユニットリスク  $4 \times 10^{-6}$  (この値を基にすると、生涯過剰発がんスクレレベル  $10^{-5}$  に対応する濃度は  $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と計算される) を設定している。

低濃度域に直線外挿)しているが、本委員会では発がん性の閾値の有無が判断できないとしたこと、さらに Charbotel ら (2006, 2009) の知見を用いて量-反応関係を推定することは適切ではないと考えたことから、本委員会においてユニットリスクの推計は採用できないと判断した。

## (2) 発がん性以外の健康影響に関する量-反応関係の評価

発がん性以外の健康影響に関しては、労働者を対象とした疫学研究が多数報告され、データが蓄積されている。これらのうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られた疫学知見を基に、量-反応関係の推定が可能であるか検討を行った。

神経系の影響である自覚的神経症状に関する複数の疫学研究においては、トリクロロエチレンに曝露した労働者にみられる種々の自覚的神経症状(頭痛, めまい, 酩酊感, 疲労感等)の報告に一貫性があり, 気中濃度で 10 ppm (54 mg/m<sup>3</sup>) 以下から 100 ppm (538 mg/m<sup>3</sup>) 超, 尿中 TCA 濃度で 20 ppm (108 mg/m<sup>3</sup>) 未満から 100 mg/L 超の比較的広範囲にわたるデータがある。また, 濃度依存性も観察されていることから, 有病の状況と併せて量-反応関係の推定を行うことは可能と考えた。

自覚的神経症状以外の神経系への影響として知見が得られた, 三叉神経等の末梢神経系及び神経行動機能への影響に関する疫学研究については, 現状ではトリクロロエチレンの曝露との関連性は明らかでないと判断したため, 量-反応関係の検討は行わないこととした。

次に, 免疫系への影響である過敏症症候群に関する疫学研究においては, 労働者を対象とした過敏症発症者における曝露濃度あるいは尿中 TCA 濃度に関する報告があるものの, 過敏症発症に関するトリクロロエチレン曝露の相対リスクとの関係が不明であること, 発症に濃度依存性があるとは判断できないこと, さらに, 発症者の曝露濃度の下限値に影響がみられると考えられる最小濃度とみなせるか否かについては, これまで用いてきた量-反応関係に基づく評価値の算出の考え方とは異なるものであり, 今後十分な検討が必要であることから, 現時点では, 量-反応関係の評価において考慮することは適切ではないと考えた。

その他, 腎臓への影響, 生殖器系への影響, 発生影響については, 影響を示す証拠が不十分, もしくは, 曝露データ及び量-反応関係を示すデータが不十分であったことから, 現状ではトリクロロエチレンの曝露との関連性が明らかではないと判断したため, 量-反応関係の検討は行わないこととした。

以上のことから, 本委員会では, エンドポイントとして神経系への影響である自覚的神経症状を用いて量-反応関係の推定を行い, トリクロロエチレンの評価値を算出することが適当であると考えた。

## 6 有害性に係る評価値の算出

### (1) 定性的にみられる健康影響の考慮について

環境基準専門委員会報告(1996)以降に公表された疫学知見では、現行基準において根拠とした知見以外に新たに量-反応関係の推定に用いるのに適切な知見が得られず、改めて評価値を算出することはできなかった。一方で、定性的に影響がみられる知見は新たにいくつか得られており、これらの知見が、評価値を算出の際の総合的な係数の設定等においてどのように考慮されるのかによって、環境基準の値が変わる可能性があることも考えられた。

今回、定性的に影響がみられると判断できるものとして、腎臓がんのリスクの増加と免疫系への影響(過敏症症候群)の知見が得られたため、評価値を求める際には、これらの影響について考慮が必要であると考えた。

なお、発生影響については、飲水投与による動物実験で心臓奇形の発生による健康影響が観察されており、食品安全委員会(2010)は、これを発がん性以外の有害性評価で重要な知見としている。しかしながら、本委員会では、疫学知見において、トリクロロエチレンと発生影響との関連性は明らかでないと判断したこと、また、吸入曝露による動物実験では胎児への影響が観察されたものがなかったことから、発生影響に関しては、評価値算出の際の考慮に含めないこととした。ただし、今後も留意が必要な影響であると考ええる。

### (2) 有害性に係る評価値の算出

前章で示したとおり、神経系の影響(自覚的神経症状)をエンドポイントとして、量-反応関係の推定を行い、トリクロロエチレンの評価値を算出することとした。

#### (a) 評価値算出の出発点

自覚的神経症状については労働者を対象とした広範囲な調査研究が報告されており、それらを参考に評価値算出の出発点として、当該影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルを検討した。なお、本報告においてはこれをPOD(Point of departure)ということとする。

現行基準を設定する際にも自覚的神経症状に関する調査研究結果から、影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルを検討しており、環境基準専門委員会報告(1996)においては以下のように述べている。

「トリクロロエチレン曝露者にみられる神経系の影響に関する調査研究をみると、職業曝露に関するLOAELに相当する濃度を判断する際に参考となる種々のデータが確認できた。これらの報告一つ一つはLOAELを確定するには決め手を欠いているが、各々の報告のデータの性質、信頼性を勘案すると、トリクロロエチレンのヒト神経系への影響に関するLOAELは135-270 mg/m<sup>3</sup> (25-50 ppm)の濃度範囲に相当すると考えられる。さらに、一般環境におけるデータでなく労働環境で得られたデータであること、曝露濃度・期間や関連する症状等の把握の難しさを有すること、加えて尿中



の TCA レベルから気中濃度への推定を行うこと等の全ての報告に共通するデータの性質を考慮した上で総合的に判断すると、LOAEL に相当する気中濃度は 200 mg/m<sup>3</sup> (37 ppm) 前後に濃度域に存在すると考えることが妥当である。」

環境基準専門委員会報告 (1996) 以降、新たに曝露濃度等の情報が報告されている自覚的神経症状の知見は得られなかったことから、環境基準専門委員会報告 (1996) と同じ知見を基に POD を検討することとした。具体的には、Ahlmark and Fossman (1951), Grandjean ら (1955), Bardodej and Vyskocil (1951), Liu ら (1988), WHO (1981) に示されている量-反応関係を示すデータを参考とすることになるが、環境基準専門委員会報告 (1996) において検討された考え方を否定する理由はないため、同じ考え方により、POD となる影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルは、200 mg/m<sup>3</sup> 前後の濃度域に存在するものと考ええる。

#### (b) 不確実係数等の設定

次に不確実係数等の設定について検討を行った。なお、現行基準を設定する際には、環境基準専門委員会報告 (1996) において以下のように述べている。

「次に不確実係数であるが、ここでは一般的な不確実係数の考え方を参考に、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て、

- ・一般環境には労働環境と違い、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること
- ・労働環境 (一般に 1 日 8 時間、週 40 時間の断続曝露) と一般環境では曝露時間及び曝露の状況が異なること
- ・NOAEL を明確に示すことは困難であることから、LOAEL に相当する気中濃度を用いて評価を行うこと
- ・ヒトに対する発がん性は除外できないものの、トリクロロエチレンの発がん性には閾値が存在すると考えられること

などの点を考慮し、総合的な係数として 1,000 を用いることが適当と考える。」

今回、新たに得られた知見を加えた上で、上述の環境基準専門委員会報告 (1996) における考え方を参考にするとともに、POD (自覚的神経症状がみられると考えられる最小の気中濃度レベル) の設定にヒトの労働環境におけるデータを用いていることも含めて、下記の (ア) から (エ) を考慮して不確実係数等 (労働環境から一般環境における連続曝露への換算及び影響の重大性を考慮するための係数を含む) を設定することとする。

(ア) 一般環境には労働環境とは異なり、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること

これについては、従来と同様に不確実係数に組み入れることが適切である。なお、近年、遺伝子型の違いによる代謝活性の相違といった、感受性に係る遺伝要因が検討され始めているが、その不確実性の評価に資する知見までは得られていない。そのため、ここでの不確実性の程度としては、環境基準専門委員会報告（1996）での設定と同程度とすることが適切と考える。

（イ）労働環境における曝露は労働時間に限定した曝露であり、一般環境における連続曝露への換算が必要なこと

これらの換算は通常、労働時間を1日8時間、週40時間、年間240日の断続曝露とみなして行われており、環境基準専門委員会報告（1996）においても同様の考え方が採用された。今回、設定したPODは環境基準専門委員会報告（1996）と同じであり、労働時間等の新たな情報が得られなかったことから、環境基準専門委員会報告（1996）と同じ換算方法を採用することとする。

（ウ）NOAELを明確に示すことは困難であることから、影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルを評価値算出の出発点（POD）とすること

大気汚染物質に係る疫学研究では、曝露濃度を制御して行う動物実験で得られるようなNOAELを明確に示すことは困難である。本評価におけるPODの設定においては、環境基準専門委員会報告（1996）にある同じ知見を用いて検討しており、影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルを推定する際に、同報告にも示されていたように、各々の知見のデータの性質や曝露濃度等のデータの有する不確実性を考慮した上で総合的に判断している。この濃度レベルを評価値算出の出発点としているため、不確実性の程度としては、環境基準専門委員会報告（1996）での設定と同程度とすることが適切と考える。

（エ）発がん性について新たな情報が得られたこと、及び過敏症症候群との関連性があると考えられること

発がん性に関しては、今回得られた新たな知見に基づくと、量-反応関係を推定するには適切でないと考えられる知見であったが、ヒトで腎臓がんのリスク増加が認められると判断したこと、腎臓を標的とする代謝物の生成が環境基準専門委員会報告（1996）で考えられていた高濃度曝露のみで起こりうるものではないことなど代謝物による発がんメカニズムがより明らかになったこと、遺伝子障害性の検討の中で、閾値ありの考え方から閾値の有無が判断できないとの考え方に変化してきたことから、ヒトの腎臓がんのリスクはより明確になったと考えられ、影響の重大性を考慮すべきであると考ええる。

過敏症症候群に関しては、発症者の曝露濃度分布に関する情報は存在するものの、どの程度の曝露濃度から影響がみられるのかは不明で、遺伝的な感受性が関わっている可能性も指摘されており、一般的な濃度反応関係は明らかではない。

しかしながら、発症者には重篤な症状も報告されていることから、一定の考慮はすべきものであると考える。

以上より、影響の重大性を考慮する係数は、環境基準専門委員会報告（1996）より大きくすることが適切であると考ええる。

以上の（ア）から（エ）での考え方や判断を踏まえると、疫学知見により得られたデータを用いる場合には不確実な要素が多く、（ア）から（エ）で共通する要素もあることから、これらを分離して論じることは難しいと考え、不確実係数等については、環境基準専門委員会報告（1996）と同様に総合的な係数として設定することとする。今回、新たに得られた知見を加えた上で総合的に判断した結果、本委員会は、環境基準専門委員会報告（1996）で用いた値（1,000）より大きい値として、総合的な係数は1,500とすることが適当であると考ええる。

### （c）評価値

（a）及び（b）において検討した結果より、PODを $200 \text{ mg/m}^3$ として総合的な係数1,500を用いて評価値を算出すると、トリクロロエチレンの評価値は $0.13 \text{ mg/m}^3$ となる。

本委員会では、現時点で得られた知見を基に総合的に判断し、以上のように結論づけたが、腎臓がん及び免疫系への影響（過敏症症候群）については、今後も留意すべき影響であり、新たな知見が加われば、再度、評価・点検を行うべきである。また、ヒトでの発生影響や生殖器系への影響については、現時点では影響が明確ではないものの、次世代への影響の観点から今後も留意すべき影響であると考ええる。

## 7 まとめ

トリクロロエチレンに関しては、これまでに多くの研究がなされ、環境基準専門委員会報告（1996）以降も様々な知見が公表されている。しかしながら、なお明確ではない点があり、今後の解明が期待される課題も少なくない。ここでは、環境基準専門委員会報告（1996）以降、現在までに得られた上述の健康影響に係る知見を基に、本委員会において行った評価と提案を述べる。

### （1）発がん性及び遺伝子障害性

トリクロロエチレンの発がん性に関しては、環境基準専門委員会報告（1996）において、「現時点ではヒトに対するトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学的証拠は必ずしも十分とはいえない」としていた。しかし、近年、発がん性に関する疫学研究が複数公表され、平成26年6月に公表された国際がん研究機関（IARC）の評価書（モノグラフ Vol.106（2014））においても、疫学知見等に基づき、発がん分類がグループ2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）からグループ1（ヒトに対して発がん性がある）に見直された。このときに、疫学的証拠に係るものとして、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がんが詳細に検討された。

そこで、IARC（2014）の発がん分類の見直しの根拠（Zhao ら 2005；Charbotel ら 2006, 2009；Moore ら 2010 他）を含むトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学知見49編を文献レビューした上で、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がんについて曝露情報が充実している知見を抽出し、その概要を取りまとめた。

腎臓がんについては、疫学知見4編（Zhao ら 2005；Charbotel ら 2006, 2009；Moore ら 2010）を精査した結果、高曝露群あるいは高濃度曝露した労働者を含む群において腎臓がんのリスクの増加が報告されている。また、一定の規準を満たした疫学知見に基づく2件のメタ解析（Scott and Jinot 2011；Karami ら 2012）では、腎臓がんのリスクの増加が報告されている。これらの知見を総合的に考え、トリクロロエチレンの曝露によって腎臓がんのリスクが増加するものと判断した。

非ホジキンリンパ腫については、疫学知見5編（Anttila ら 1995；Axelson ら 1994；Hansen ら 2001；Lipworth ら 2011；Radican ら 2008）でリスクの増加がみられたが、その他の報告ではリスクの増加はみられていない。非ホジキンリンパ腫のリスク解析を行ったプール解析2報告のうち、Hansen ら（2013）ではリスクの増加はなく、Cocco ら（2013）では非ホジキンリンパ腫の一部の種類でリスク増加がみられたものの、著者らは統計解析手法や交絡因子の調整等の問題があるとしている。メタ解析では非ホジキンリンパ腫のリスクの増加が示されたが、研究間の異質性、出版バイアスの可能性が指摘された（Scott and Jinot 2011）。これらの知見を総合的に考え、非ホジキンリンパ腫についてはトリクロロエチレンの曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、一貫したものではないと判断した。

肝臓がんについては、疫学知見5編（Anttila ら 1995；Axelson ら 1994；Boice ら

2006 ; Hansen ら 2001 ; Radican ら 2008) で相対リスクの増加がみられたが、このほかの報告ではリスクの増加はみられていない。プール解析 (Hansen ら 2013) ではリスクの増加が報告されている。メタ解析では、曝露群全体についてみた場合にリスクの増加がみられたが、対象者数が少ないために統計学的な検出力が低く、限定的な所見とされている。これらの知見を総合的に考え、肝臓がんについては情報が限られており、トリクロロエチレンの曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、一貫したものではないと判断した。

実験動物については、吸入曝露試験や経口投与試験において、ラットでは腎臓、精巣の腫瘍、白血病、マウスでは肝臓、肺、リンパ造血系の腫瘍の発生が報告されている。腎臓、肝臓、肺の腫瘍については、ラット、マウスのトリクロロエチレンに対する感受性、代謝酵素の活性や組織の違い等による種間差の存在が示されている。

遺伝子障害性については、原理の異なった *in vivo* 試験系が実施されているものの、ほとんどの陽性結果は小核試験で得られていること、吸入曝露試験による小核誘発は DNA に対する直接作用によるものではないと考えられること、標的臓器である腎臓での DNA 切断や突然変異の誘発が明らかではないことから、トリクロロエチレンが体内で変異原性を有するかについては不確実と考えられ、発がん性の閾値の有無は判断できなかった。

## (2) 発がん性以外の健康影響

トリクロロエチレンの発がん性以外の健康影響について、環境基準専門委員会報告 (1996) において大気環境基準の根拠とされた科学的知見及びそれ以降に公表された疫学知見のうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られているものを中心に、各知見の信頼性も含めて概要を取りまとめた。

### ① 急性毒性

事故による症例報告によれば、ヒトが高濃度のトリクロロエチレンを吸入した場合、主に中枢神経系に影響が現れるが、末梢神経 (視神経、三叉神経) にも影響がみられたとの報告がある。数時間の吸入の場合では、 $270 \text{ mg/m}^3$  で視覚及び聴覚に影響が生じ、 $600-1,000 \text{ mg/m}^3$  で精神運動の低下がみられる。神経系以外では、高濃度曝露で循環器系への影響 (心室細動)、腎不全・肝不全等の報告がある。

実験動物では、急性曝露の主な影響は、興奮状態とその後の中枢神経系の抑制と昏睡状態である。マウスにトリクロロエチレンを腹腔内投与後 1 時間以内に実施した行動実験 (急性影響) では反応の低下等の影響が報告されている。

このほかに、免疫系への影響もみられており、ラットで皮内アナフィラキシーを評価した実験では、反応の用量依存的な増加が報告されている。

### ② 神経系への影響

環境基準専門委員会報告 (1996) において現行の大気環境基準の根拠となった疫学

知見 (Ahlmarm and Fossman 1951 ; Bardodej and Vyskocil 1956 ; Takamatsu 1962 ; Grandjean ら 1955 ; Liu ら 1988 ; WHO 1981) では、トリクロロエチレンに曝露した労働者で種々の自覚的神経症状 (頭痛, めまい, 酩酊感, 疲労感等) の報告に一貫性がある。これらの報告は、複数の異なる地域 (欧州, 中国等) のトリクロロエチレン使用施設の調査結果である。この結果から、自覚的神経症状はトリクロロエチレンへの曝露との関連が明らかと判断した。

一方、環境基準専門委員会報告 (1996) 以降に公表された疫学知見 (Mhiri ら 2004 ; Murata ら 2010) 及び環境基準専門委員会報告 (1996) で紹介されているが今回再検討した Ruijten ら (1991) では、三叉神経等の末梢神経系への影響、神経行動機能への影響 (身体重心動揺, 手のふるえ) が報告されている。しかしながら、これらの研究については、交絡因子が未調整であること (Mhiri ら 2004), 影響指標の測定時にノイズが混入する可能性が指摘されていること (Mhiri ら 2004 ; Murata ら 2010) から、トリクロロエチレンへの曝露との関連性は明らかではないと判断した。

実験動物では複数の吸入曝露試験において、自発運動や行動、視覚、聴覚への影響が報告されている。

### ③ 腎臓への影響

腎機能のバイオマーカーを指標とした疫学知見において、従来から腎機能の指標として使用されてきたバイオマーカー (NAG, アルブミン,  $\alpha 1$  マイクログロブリン,  $\beta 1$  マイクログロブリン) については、NAG 及びアルブミンに濃度の増加が認められたものの、それらと尿中 TCA や曝露年数との間に相関はみられないという報告 (Green ら 2004) がある。また、NAG と尿中 TCA 濃度との相関関係は認められたものの、NAG と曝露年数、個人曝露濃度、累積曝露量等、他の曝露指標との相関関係はないという報告 (Seldén ら 1993) がある。これらの結果から、従来から使用されてきた腎機能のバイオマーカーについては、トリクロロエチレンへの曝露 (尿中 TCA, 曝露濃度, 曝露年数等) との関連が明らかではないと判断した。

一方、研究段階のバイオマーカーである KIM-1, GST- $\alpha$  については、トリクロロエチレンの曝露による変化が認められたという報告 (Green ら 2004; Vermeulen ら 2012) がある。しかしながら、これらのバイオマーカーは、ヒトでの知見の蓄積が少ないため、現時点では、腎機能への影響の指標として用いることは適切でないと判断した。

なお、実験動物では、2年間の吸入曝露試験で尿細管の組織の変性が報告されている。

### ④ 免疫系への影響

免疫グロブリン, サイトカイン及び末梢血リンパ球サブセット等への影響に関する疫学知見 5 編 (Zhang ら 2013 ; Bassig ら 2013 ; Iavicoli ら 2005 ; Lan ら 2010 ; Hosgood ら 2011) では、トリクロロエチレンへの曝露によって、免疫パラメータの量的な変化が報告されているが、疾病等の健康影響との直接的な関わりについては現状現時点では知見が少なく、明確ではないと判断した。

過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) に関する疫学知見 4 編 (Kamijima ら 2008, 2013 ;

Nakajima ら 2018 ; Xu ら 2009) は、中国広東省のトリクロロエチレン使用施設で発生した過敏症症候群患者を調査対象としたものであり、作業場における曝露濃度や尿中 TCA 濃度 (発症後に採尿) の調査結果、免疫応答のパラメータの測定結果等が報告されている。これらの知見を検討した結果 (特に Kamijima ら (2008) において、トリクロロエチレン以外に共通する物質がないことを確認)、過敏症症候群はトリクロロエチレンへの曝露によって引き起こされたものと判断した。

なお、トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群の感受性には、ヒト白血球抗原 (HLA, 特に HLA-B\*13:01) が関与しており、HLA-B\*13:01 保有者が高感受性であることが報告されている。遺伝子型 HLA-B\*13:01 はアジア人に特有のものであり、日本人においても 1% 超が保有すると推定されていることから、健康影響として留意が必要と考えた。Kamijima ら (2008, 2013) 及び Xu ら (2009) においては、過敏症症候群患者や健康な労働者の HLA-B\*13:01 保有状況は報告されていないが、Nakajima ら (2018) によれば、HLA-B 遺伝型を調べた患者 32 人のうち 20 人 (62.5%) が HLA-B\*13:01 を保有していた。Nakajima ら (2018) は、過敏症症候群患者のトリクロロエチレンの曝露レベルを推定し、尿中 TCA 濃度 10 mg/L に対応するトリクロロエチレンの曝露で過敏症症候群が発症することが示唆されるとしている。

過敏症症候群の発生と曝露レベルとの関係を見ると、Nakajima ら (2018) では過敏症症候群患者の曝露レベルの推定値は同じ工場トリクロロエチレンに曝露した健康な労働者の曝露レベルと重なっている。また、Kamijima ら (2007) のトリクロロエチレンの曝露濃度 (気中濃度) と過敏症症候群の有病率 (工場単位) のまとめからは過敏症症候群の発生に濃度依存性があると判断できない。以上より、現在の一連の知見からは過敏症症候群の発生に濃度依存性があるとは判断できない。

なお、実験動物では、トリクロロエチレン及びその代謝物による皮膚感作、子宮内から生後までトリクロロエチレンに曝露したマウスで遅延性過敏反応が報告されている。このほか、自己免疫応答への影響も報告されている。

#### ⑤ 生殖器系への影響

男性労働者の生殖器や内分泌への影響を調べた 3 編 (Chia ら 1996, 1997 ; Goh ら 1998) の疫学研究では、トリクロロエチレン曝露との関係で有意な相関を示している報告があるが、全ての研究で対照群が設定されていないこと、精液検査に同意した労働者に選択バイアスの可能性があること、交絡因子に飲酒、年齢が含まれないこと、曝露年数の詳細が不明であることが問題として挙げられる。このことから、生殖器への影響は現状では明らかではないと判断した。

なお、実験動物では雄の生殖器官、精子への影響が報告されている。

#### ⑥ 発生影響

症例対照研究 4 編 (Yauck ら 2004 ; Ruckart ら 2013 ; Brender ら 2014 ; Swartz ら 2015)、生態学的研究 1 編 (Forand ら 2012) を調査した結果、症例対照研究 2 編 (Yauck ら 2004 ; Brender ら 2014) では、いずれも高齢 (妊娠 5 週時に 38 歳以上、又は出産時に 35 歳以上) の母親が曝露を受けると、子供の先天性疾患のリスクが高くなるこ

とが報告されている。しかしながら、いずれの研究もトリクロロエチレン排出源からの住居の距離を曝露指標としており、大気濃度の実測値は報告されていない。

残りの症例対照研究2編 (Ruckart ら 2013 ; Swartz ら 2015) では、子供の先天異常のリスクの増加がみられない、もしくはリスクの増加は認められるものの曝露レベルに依存したリスクの増加ではないと報告されている。これらの研究では飲料水中、大気中濃度は数理モデルによる推定値が使用されている。

生態学的研究 (Forand ら 2012) では、母親がトリクロロエチレンの土壤汚染地域に居住していた場合に、低出生体重、胎児発育遅延、満期低出生体重、円錐動脈幹異常について、調整後相対リスクが有意に増加したと報告されている。しかしながら屋内空気及び土壌中の濃度は示されていない。

以上の疫学知見から、トリクロロエチレン曝露と発生影響との関連性は明らかでないと判断した。

なお、実験動物において、吸入曝露試験では、胎児の心臓奇形を認める知見は見当たらなかった。一方、飲水投与した妊娠ラットの胎児では心臓奇形が発生したとの報告があるが、発生率の算出方法や用量依存性に関して、WHO (2005)、食品安全委員会 (2010) で問題が指摘されている。

### (3) 曝露評価

トリクロロエチレンの大気汚染の状況については、1997年度以降に有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体によって常時監視が行われるようになった。平均濃度は1997年度の $2.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から2000年度の $1.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ にかけて大きく低下した後、2009年度の $0.53 \mu\text{g}/\text{m}^3$ にかけてわずかな低下を示したが、その後は横ばいで推移しており、2016年度には $0.40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となっている。最大値は2002年度までは $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える高濃度を示す地点もあったが、それ以降はおおむね $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下にとどまっている。

2016年度の測定地点の属性別の調査結果では、「一般環境 (平均濃度  $0.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$  , 最大値  $5.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )」や「沿道 (平均濃度  $0.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$  , 最大値  $3.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )」に比べて、「固定発生源周辺 (平均濃度  $0.64 \mu\text{g}/\text{m}^3$  , 最大値  $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )」のモニタリング地点における平均濃度、最大値ともに高く、「固定発生源周辺」のモニタリング地点の一部では、トリクロロエチレンの大気濃度がトリクロロエチレンを取り扱う事業所の影響を受けている可能性が高いものと考えられる。

トリクロロエチレンを扱う事業所周辺において、より詳細な実態把握のため、PRTRによる排出量の届出情報等を参考にして複数の地域で調査を行った結果、一部の地域では有害大気汚染物質モニタリング (常時監視) の「固定発生源周辺」のモニタリング地点の濃度に比べて高濃度となる地点が確認されている。本調査は環境基準の達成評価に必要とされる頻度で測定しておらず、季節変動や社会・経済活動による変動が平準化されてないため、その測定結果は環境基準と単純に比較評価できるものではない。しかしながら、このような地域では、トリクロロエチレンを多量に取り扱う事業所



周辺における住民への曝露に留意する必要がある。

トリクロロエチレンの環境中への排出は、PRTRによる環境媒体別の届出排出量の推移によれば、ほとんどが大気中に排出されている。大気中のトリクロロエチレンは、ほとんどは呼吸を通じて曝露されると考えられる。2016年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づく大気から呼吸を通じて曝露されるトリクロロエチレンの量は、呼吸量を $15\text{ m}^3/\text{d}$ とすると、一般環境の平均値に対し $5.55\text{ }\mu\text{g}/\text{d}$ と算定される。体重を $50\text{ kg}$ とすると、体重あたりの一日曝露量は、一般環境の平均値に対し $0.11\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 、発生源周辺や沿道を含めた最大値に対しては $3.3\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ と算定される。

環境省の有害大気汚染物質のモニタリング調査結果及び厚生労働省の室内空気全国実態調査結果より、室内空気と一般環境大気における濃度は同程度と考えられる。

水道水の供給においては水道水水質基準 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{L}$ が遵守されれば水道水から $1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ を超えるトリクロロエチレンに曝露されることはないと考えられる。2015年度には、水道水の原水からは $0.011\text{ mg}/\text{L}$ 以上のトリクロロエチレンが複数の事業主体で検出されたが、給水栓水では基準値を超えるトリクロロエチレンは検出されていない。

地下水環境基準について、2016年度の調査では、概況調査で複数の井戸でトリクロロエチレンが地下水環境基準の $0.01\text{ mg}/\text{L}$ を超えて検出されているが、一般には地下水環境基準を超える地下水については飲用指導がなされるため、地下水からも $0.001\text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$ を超えるトリクロロエチレンに曝露されることはないと考えられる。

食事試料中のトリクロロエチレン濃度については、環境省が飲料水を含めた陰膳調査を実施しており、一部の試料からトリクロロエチレンが検出されているが、大気や室内空気の吸入と比べると、曝露量はわずかであると算定されており、食品を通じて曝露されるトリクロロエチレンの量は大きくないものと考えられる。

#### (4) 量－反応関係の評価

発がん性及び発がん性以外の健康影響に関する量－反応関係について、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られた疫学知見を基に検討を行った。

発がん性（腎臓がんのリスク増加）については、量－反応関係における情報が不十分な知見や、量－反応関係の推定を行うことが適切でない知見であった。労働者を対象とした神経系の影響（自覚的神経症状）に関する複数の疫学研究では、種々の自覚的神経症状（頭痛、めまい、酩酊感、疲労感等）の報告に一貫性があり、気中濃度や尿中TCA濃度のデータが比較的広範囲にわたり、さらに濃度依存性も観察されていることから、有病の状況と併せて量－反応関係の推定を行うことが可能であった。その他の健康影響に関しては、量－反応関係の推定を行うにはまだ検討が必要な知見や、トリクロロエチレンの曝露との関連性が明らかでない知見であった。以上より、神経系への影響（自覚的神経症状）を用いて量－反応関係の推定を行い、評価値を算出することが適当であると考えた。

## (5) 有害性に係る評価値の算出

エンドポイントとして神経系の影響（自覚的神経症状）を用いて、量－反応関係を推定し、評価値を算出することとした。

自覚的神経症状については労働者を対象とした広範囲な調査研究が報告されており、それらを参考に評価値算出の出発点として、当該影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベル（POD）を検討した。

環境基準専門委員会報告（1996）以降、新たに曝露濃度等の情報が報告されている自覚的神経症状の知見は得られなかったことから、環境基準専門委員会報告（1996）と同じ知見を基に POD を検討することとした。具体的には、Ahlmark and Fossman（1951）、Grandjean ら（1955）、Bardodej and Vyskocil（1951）、Liu ら（1988）、WHO（1981）に示されている量－反応関係を示すデータを参考とすることになるが、環境基準専門委員会報告（1996）において検討された考え方を否定する理由はないため、同じ考え方により、POD となる影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルは、 $200 \text{ mg/m}^3$  前後の濃度域に存在するものとする。

今回、新たに得られた知見を加えた上で、環境基準専門委員会報告（1996）における考え方を参考にするとともに、POD（自覚的神経症状がみられると考えられる最小の気中濃度レベル）の設定にヒトの労働環境におけるデータを用いていることも含めて、下記の（ア）から（エ）を考慮して不確実係数等（労働環境から一般環境における連続曝露への換算及び影響の重大性を考慮するための係数を含む）を設定することとする。

- （ア）一般環境には労働環境とは異なり、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること
- （イ）労働環境における曝露は労働時間に限定した曝露であり、一般環境における連続曝露への換算が必要なこと
- （ウ）NOAEL を明確に示すことは困難であることから、影響がみられると考えられる最小の気中濃度レベルを評価値算出の出発点（POD）とすること
- （エ）発がん性について新たな情報が得られたこと、及び過敏症症候群との関連性があると考えられること

以上の（ア）から（エ）での考え方や判断を踏まえると、疫学知見により得られたデータを用いる場合には不確実な要素が多く、（ア）から（エ）で共通する要素もあることから、これらを分離して論じることは難しいと考え、不確実係数等については、環境基準専門委員会報告（1996）と同様に総合的な係数として設定することとする。今回、新たに得られた知見を加えた上で総合的に判断した結果、本委員会は、環境基準専門委員会報告（1996）で用いた値（1,000）より大きい値として、総合的な係数は1,500 とすることが適当であるとする。

これを適用して評価値を算出すると  $0.13 \text{ mg/m}^3$  となる。

## (6) 指針としての環境濃度の提案

本委員会は、有害大気汚染物質の低濃度長期曝露による健康影響を未然に防止する観点から、トリクロロエチレンの環境基準設定に当たっての指針として、年平均値  $0.13 \text{ mg/m}^3$  以下の環境濃度を提案する。

本委員会では、現時点で得られた知見を総合的に判断し、以上の提案を行った。しかし、今後の研究の進歩によって新たな知見が加わることを当然期待しなければならない。したがって、この提案や評価について、常に新しい知見を反映させるべく、一定期間ごとに改めて評価・点検されることを希望するものである。

## おわりに

本報告は、平成7年9月20日付けの環境大臣からの諮問「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」を受け、平成8年12月18日に答申された「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第三次答申）」を踏まえて設定されたトリクロロエチレンに係る大気環境基準について、同答申以降の新しい知見等を含めて再評価を行った結果を取りまとめたものである。

再評価の過程で、トリクロロエチレンの発がん性や免疫系への影響など有害性に関する新たな知見が確認された。このことを踏まえて、国・地方公共団体・事業者等におけるトリクロロエチレンの排出抑制対策や国民への情報周知等の取組が一層進展することを期待したい。

## 文献

- ACGIH (2007) TLVs and BEIs: Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- Ahlmark, A., Forssman, S. (1951) Evaluating trichloroethylene exposures by urinalyses for trichloroacetic acid, *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 3, 386-98.
- Albee, R. R., Spencer, P. J., Johnson, K. A., Bradley, G. J., Marable, B. R., Wilmer, J. W., Mattsson, J. L. (2006) Lack of trigeminal nerve toxicity in rats exposed to trichloroethylene vapor for 13 weeks, *Int. J. Toxicol.*, 25, 531-40.
- Allen, J. W., Collins, B. W., Evansky, P. A. (1994) Spermatid micronucleus analyses of trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice, *Mutation Research Letters*, 323, 81-88.
- Andersson, A. (1957) [Industrial health hazards due to exposure to trichloroethylene.], *Acta medica Scandinavica*, 157, 7-220.
- Anna, C. H., Maronpot, R. R., Pereira, M. A., Foley, J. F., Malarkey, D. E., Anderson, M. W. (1994) ras proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice, *Carcinogenesis*, 15, 2255-61.
- Anttila, A., Pukkala, E., Sallmen, M., Hernberg, S., Hemminki, K. (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons, *J. Occup. Environ. Med.*, 37, 797-806.
- Arito, H., Takahashi, M., Sotoyama, M., Tsuruta, H., Ishikawa, T. (1993) Electroencephalographic and autonomic responses to trichloroethylene inhalation in freely moving rats, *Arch. Toxicol.*, 67, 193-9.
- Asal, N. R., Geyer, J. R., Risser, D. R., Lee, E. T., Kadamani, S., Cherng, N. (1988) Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions, *Cancer Detect. Prev.*, 13, 263-79.
- ATSDR (1997) Toxicological profile for trichloroethylene (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Axelsson, O., Selden, A., Andersson, K., Hogstedt, C. (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk, *J. Occup. Med.*, 36, 556-62.
- Bahr, D. E., Aldrich, T. E., Seidu, D., Brion, G. M., Tollerud, D. J., Muldoon, S., Reinhart, N., Youseefagha, A., McKinney, P., Hughes, T., Chan, C., Rice, C., Brewer, D. E., Freyberg, R. W., Mohlenkamp, A. M., Hahn, K., Hornung, R., Ho, M., Dastidar, A., Freitas, S., Saman, D., Ravdal, H., Scutchfield, D., Eger, K. J., Minor, S. (2011) Occupational exposure to trichloroethylene and cancer risk for workers at the Paducah Gaseous Diffusion Plant, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 24, 67-77.

- Bardodej, Z., Vyskocil, J. (1956) The problem of trichloroethylene in occupational medicine; trichloroethylene metabolism and its effect on the nervous system evaluated as a means of hygienic control, *AMA Arch. Ind. Health*, 13, 581-92.
- Bartonicek, V. (1962) Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects, *Br. J. Ind. Med.*, 19, 134-41.
- Bassig, B. A., Zhang, L., Tang, X., Vermeulen, R., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Reiss, B., Hosgood, H. D., 3rd, Liu, S., Bagni, R., Guo, W., Purdue, M., Hu, W., Yue, F., Li, L., Huang, H., Rothman, N., Lan, Q. (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and serum concentrations of IL-6, IL-10, and TNF-alpha, *Environ. Mol. Mutagen.*, 54, 450-4.
- Bernauer, U., Birner, G., Dekant, W., Henschler, D. (1996) Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation, *Arch. Toxicol.*, 70, 338-46.
- Birner, G., Vamvakas, S., Dekant, W., Henschler, D. (1993) Nephrotoxic and genotoxic *N*-acetyl-*S*-dichlorovinyl-L-cysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure, *Environ. Health Perspect.*, 99, 281-4.
- Blain, L., Lachapelle, P., Molotchnikoff, S. (1994) Electroretinal responses are modified by chronic exposure to trichloroethylene, *Neurotoxicology*, 15, 627-31.
- Boice, J. D., Jr., Marano, D. E., Cohen, S. S., Mumma, M. T., Blot, W. J., Brill, A. B., Fryzek, J. P., Henderson, B. E., McLaughlin, J. K. (2006) Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948-1999, *J. Occup. Environ. Med.*, 48, 1070-92.
- Boice, J. D., Jr., Marano, D. E., Fryzek, J. P., Sadler, C. J., McLaughlin, J. K. (1999) Mortality among aircraft manufacturing workers, *Occup. Environ. Med.*, 56, 581-97.
- Boverhof, D. R., Krieger, S. M., Hotchkiss, J. A., Stebbins, K. E., Thomas, J., Woolhiser, M. R. (2013) Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure, *J. Immunotoxicol.*, 10, 311-20.
- Bradford, B. U., Kono, H., Isayama, F., Kosyk, O., Wheeler, M. D., Akiyama, T. E., Bleye, L., Krausz, K. W., Gonzalez, F. J., Koop, D. R., Rusyn, I. (2005) Cytochrome P450 CYP2E1, but not nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, is required for ethanol-induced oxidative DNA damage in rodent liver, *Hepatology*, 41, 336-44.
- Brender, J. D., Shinde, M. U., Zhan, F. B., Gong, X., Langlois, P. H. (2014) Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: a case-control study, *Environ. Health*, 13, 96.
- Bronley-DeLancey, A., McMillan, D. C., McMillan, J. M., Jollow, D. J., Mohr, L. C., Hoel, D. G. (2006) Application of cryopreserved human hepatocytes in trichloroethylene risk assessment: relative disposition of chloral hydrate to trichloroacetate and trichloroethanol, *Environ. Health Perspect.*, 114, 1237-42.

- Bruning, T., Pesch, B., Wiesenhutter, B., Rabstein, S., Lammert, M., Baumuller, A., Bolt, H. M. (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany, *Am. J. Ind. Med.*, 43, 274-85.
- Bull, R. J. (2000) Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 241-59.
- Bull, R. J., Orner, G. A., Cheng, R. S., Stillwell, L., Stauber, A. J., Sasser, L. B., Lingohr, M. K., Thrall, B. D. (2002) Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 182, 55-65.
- Bushnell, P. J., Oshiro, W. M. (2000) Behavioral components of tolerance to repeated inhalation of trichloroethylene (TCE) in rats, *Neurotoxicol. Teratol.*, 22, 221-9.
- Cai, P., Konig, R., Boor, P. J., Kondraganti, S., Kaphalia, B. S., Khan, M. F., Ansari, G. A. (2008) Chronic exposure to trichloroethene causes early onset of SLE-like disease in female MRL<sup>+/+</sup> mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 228, 68-75.
- Carney, E. W., Thorsrud, B. A., Dugard, P. H., Zablotny, C. L. (2006) Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene, *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 77, 405-12.
- Carrieri, M., Magosso, D., Piccoli, P., Zanetti, E., Trevisan, A., Bartolucci, G. B. (2007) Acute, nonfatal intoxication with trichloroethylene, *Arch. Toxicol.*, 81, 529-532.
- Caspary, W. J., Langenbach, R., Penman, B. W., Crespi, C., Myhr, B. C., Mitchell, A. D. (1988) The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells, *Mutat. Res.*, 196, 61-81.
- Chakrabarti, S. K., Tuchweber, B. (1988) Studies of acute nephrotoxic potential of trichloroethylene in Fischer 344 rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, 23, 147-58.
- Charbotel, B., Fevotte, J., Hours, M., Martin, J. L., Bergeret, A. (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects, *Ann. Occup. Hyg.*, 50, 777-87.
- Charbotel, B., Fevotte, J., Martin, J. L., Bergeret, A. (2009) [Renal cell carcinoma and exposure to trichloroethylene: are the French limits of occupational exposure relevant?], *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, 57, 41-7.
- Chia, S. E., Goh, V. H., Ong, C. N. (1997) Endocrine profiles of male workers with exposure to trichloroethylene, *Am. J. Ind. Med.*, 32, 217-22.
- Chia, S. E., Ong, C. N., Tsakok, M. F., Ho, A. (1996) Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene, *Reprod. Toxicol.*, 10, 295-9.
- Chiu, W. A., Jinot, J., Scott, C. S., Makris, S. L., Cooper, G. S., Dzubow, R. C., Bale, A. S., Evans, M. V., Guyton, K. Z., Keshava, N., Lipscomb, J. C., Barone, S., Jr., Fox, J. F., Gwinn, M. R., Schaum, J., Caldwell, J. C. (2013) Human health effects of trichloroethylene: key findings and scientific issues, *Environ. Health Perspect.*, 121,

303-11.

- Chiu, W. A., Micallef, S., Monster, A. C., Bois, F. Y. (2007) Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies, *Toxicol. Sci.*, 95, 23-36.
- Christensen, K. Y., Vizcaya, D., Richardson, H., Lavoue, J., Aronson, K., Siemiatycki, J. (2013) Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal, *J. Occup. Environ. Med.*, 55, 198-208.
- Clay, P. (2008) Assessment of the genotoxicity of trichloroethylene and its metabolite, S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC), in the comet assay in rat kidney, *Mutagenesis*, 23, 27-33.
- Cocco, P., t'Mannetje, A., Fadda, D., Melis, M., Becker, N., de Sanjose, S., Foretova, L., Mareckova, J., Staines, A., Kleefeld, S., Maynadie, M., Nieters, A., Brennan, P., Boffetta, P. (2010) Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study, *Occup. Environ. Med.*, 67, 341-7.
- Cocco, P., Vermeulen, R., Flore, V., Nonne, T., Campagna, M., Purdue, M., Blair, A., Monnereau, A., Orsi, L., Clavel, J., Becker, N., de Sanjose, S., Foretova, L., Staines, A., Maynadie, M., Nieters, A., Miligi, L., t Mannetje, A., Krickler, A., Brennan, P., Boffetta, P., Lan, Q., Rothman, N. (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph [correction of IinterLymph] analysis, *Occup. Environ. Med.*, 70, 795-802.
- Cummings, B. S., Parker, J. C., Lash, L. H. (2000) Role of cytochrome P450 and glutathione S-transferase alpha in the metabolism and cytotoxicity of trichloroethylene in rat kidney, *Biochem. Pharmacol.*, 59, 531-43.
- Cummings, B. S., Parker, J. C., Lash, L. H. (2001) Cytochrome p450-dependent metabolism of trichloroethylene in rat kidney, *Toxicol. Sci.*, 60, 11-9.
- Dawson, B. V., Johnson, P. D., Goldberg, S. J., Ulreich, J. B. (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarbon-contaminated drinking water, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21, 1466-72.
- Dekant, W., Berthold, K., Vamvakas, S., Henschler, D., Anders, M. W. (1988) Thioacylating intermediates as metabolites of S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine and S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine formed by cysteine conjugate beta-lyase, *Chem. Res. Toxicol.*, 1, 175-8.
- Dekant, W., Metzler, M., Henschler, D. (1986a) Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetyl-cysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: a possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats, *Biochem. Pharmacol.*, 35, 2455-8.
- Dekant, W., Vamvakas, S., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D., Henschler, D. (1986b) Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene, *Chem. Biol. Interact.*, 60, 31-45.



- Deng, Q., Zheng, T., Lan, Q., Lan, Y., Holford, T., Chen, Y., Dai, M., Leaderer, B., Boyle, P., Chanock, S. J., Rothman, N., Zhang, Y. (2013) Occupational solvent exposure, genetic variation in immune genes, and the risk for non-Hodgkin lymphoma, *Eur. J. Cancer Prev.*, 22, 77-82.
- Doolittle, D. J., Muller, G., Scribner, H. E. (1987) The *in vivo-in vitro* hepatocyte assay for assessing DNA repair and DNA replication: studies in the CD-1 mouse, *Food Chem. Toxicol.*, 25, 399-405.
- Dosemeci, M., Cocco, P., Chow, W. H. (1999) Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons, *Am. J. Ind. Med.*, 36, 54-9.
- Douglas, G., Gingerich, J., Soper, L., Potvin, M., Bjarnason, S. (1999) Evidence for the lack of base-change and small-deletion mutation induction by trichloroethylene in lacZ transgenic mice, *Environ. Mol. Mutagen.*, 34, 190-194.
- Duprat, P., Gradiski, D. (1980) Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test., *IRCS Med Sci*, 8, 182.
- Elhajouji, A., Lukamowicz, M., Cammerer, Z., Kirsch-Volders, M. (2011) Potential thresholds for genotoxic effects by micronucleus scoring, *Mutagenesis*, 26, 199-204.
- Fibiger, W., et al. (1973) [Health of workers exposed to trichloroethylene.] *Medycyna pracy*, 24, 545-549 [in Polish]. (Cited in: WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents., ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland) pp. 54-74.
- Fleming-Jones, M. E., Smith, R. E. (2003) Volatile organic compounds in foods: a five year study, *J. Agric. Food Chem.*, 51, 8120-7.
- Forand, S. P., Lewis-Michl, E. L., Gomez, M. I. (2012) Adverse birth outcomes and maternal exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene through soil vapor intrusion in New York State, *Environ. Health Perspect.*, 120, 616-21.
- Forkert, P. G., Baldwin, R. M., Millen, B., Lash, L. H., Putt, D. A., Shultz, M. A., Collins, K. S. (2005) Pulmonary bioactivation of trichloroethylene to chloral hydrate: relative contributions of CYP2E1, CYP2F, and CYP2B1, *Drug Metab. Dispos.*, 33, 1429-37.
- Forkert, P. G., Lash, L. H., Nadeau, V., Tardif, R., Simmonds, A. (2002) Metabolism and toxicity of trichloroethylene in epididymis and testis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 182, 244-54.
- Forkert, P. G., Lash, L., Tardif, R., Tanphaichitr, N., Vandervoort, C., Moussa, M. (2003) Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene, *Drug Metab. Dispos.*, 31, 306-11.
- Forkert, P. G., Millen, B., Lash, L. H., Putt, D. A., Ghanayem, B. I. (2006) Pulmonary bronchiolar cytotoxicity and formation of dichloroacetyl lysine protein adducts in mice treated with trichloroethylene, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 520-9.
- French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (2009) Indoor air quality

guidelines for trichloroethylene.

- Fukuda, K., Takemoto, K., Tsuruta, H. (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats, *Ind. Health*, 21, 243-54.
- Galloway, S. M., Armstrong, M. J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A. D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B. H., Resnick, M. A., Anderson, B., Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 10, 1-175.
- Garabrant, D. H., Held, J., Langholz, B., Bernstein, L. (1988) Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California, *Am. J. Ind. Med.*, 13, 683-93.
- Goh, V. H., Chia, S. E., Ong, C. N. (1998) Effects of chronic exposure to low doses of trichloroethylene on steroid hormone and insulin levels in normal men, *Environ. Health Perspect.*, 106, 41-4.
- Goon, A. T., Lee, L. T., Tay, Y. K., Yosipovitch, G., Ng, S. K., Giam, Y. C. (2001) A case of trichloroethylene hypersensitivity syndrome, *Arch. Dermatol.*, 137, 274-6.
- Grandjean, E., Munchinger, R., Turrian, V., Hass, P. A., Knoepfel, H. K., Rosenmund, H. (1955) Investigations into the effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering, *Br. J. Ind. Med.*, 12, 131-42.
- Green, T. (2000) Pulmonary toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: species differences and modes of action, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 261-4.
- Green, T., Dow, J., Ong, C. N., Ng, V., Ong, H. Y., Zhuang, Z. X., Yang, X. F., Bloemen, L. (2004) Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene, *Occup. Environ. Med.*, 61, 312-7.
- Green, T., Mainwaring, G. W., Foster, J. R. (1997) Trichloroethylene-induced mouse lung tumors: studies of the mode of action and comparisons between species, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 37, 125-30.
- Greenland, S., Salvan, A., Wegman, D. H., Hallock, M. F., Smith, T. J. (1994) A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66, 49-54.
- Hansen, J., Raaschou-Nielsen, O., Christensen, J. M., Johansen, I., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Blot, W. J., Olsen, J. H. (2001) Cancer incidence among Danish workers exposed to trichloroethylene, *J. Occup. Environ. Med.*, 43, 133-9.
- Hansen, J., Sallmen, M., Selden, A. I., Anttila, A., Pukkala, E., Andersson, K., Bryngelsson, I. L., Raaschou-Nielsen, O., Olsen, J. H., McLaughlin, J. K. (2013) Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three Nordic cohort studies, *J. Natl. Cancer Inst.*, 105, 869-77.
- Hardell, L., Eriksson, M., Degerman, A. (1994) Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma, *Cancer Res.*, 54, 2386-9.

- Harrington, J. M., Whitby, H., Gray, C. N., Reid, F. J., Aw, T. C., Waterhouse, J. A. (1989) Renal disease and occupational exposure to organic solvents: a case referent approach, *Br. J. Ind. Med.*, 46, 643-50.
- Hayden, P. J., Ichimura, T., McCann, D. J., Pohl, L. R., Stevens, J. L. (1991) Detection of cysteine conjugate metabolite adduct formation with specific mitochondrial proteins using antibodies raised against halothane metabolite adducts, *J. Biol. Chem.*, 266, 18415-8.
- Henschler, D., Romen, W., Elsasser, H. M., Reichert, D., Eder, E., Radwan, Z. (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species, *Arch. Toxicol.*, 43, 237-48.
- Henschler, D., Vamvakas, S., Lammert, M., Dekant, W., Kraus, B., Thomas, B., Ulm, K. (1995) Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethene, *Arch. Toxicol.*, 69, 291-9.
- Hiatt, M. H., Pia, J. H. (2004) Screening processed milk for volatile organic compounds using vacuum distillation/gas chromatography/mass spectrometry, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 189-96.
- Hosgood, H. D., 3rd, Zhang, L., Tang, X., Vermeulen, R., Qiu, C., Shen, M., Smith, M. T., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Reiss, B., Liu, S., Xie, Y., Guo, W., Galvan, N., Li, L., Hao, Z., Rothman, N., Huang, H., Lan, Q. (2011) Decreased Numbers of CD4(+) Naive and Effector Memory T Cells, and CD8(+) Naive T Cells, are Associated with Trichloroethylene Exposure, *Front. Oncol.*, 1, 53.
- Hu, C., Jiang, L., Geng, C., Zhang, X., Cao, J., Zhong, L. (2008) Possible involvement of oxidative stress in trichloroethylene-induced genotoxicity in human HepG2 cells, *Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 652, 88-94.
- Huang, Y., Xia, L., Wu, Q., Zeng, Z., Huang, Z., Zhou, S., Jin, J., Huang, H. (2015) Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome Is Potentially Mediated through Its Metabolite Chloral Hydrate, *PLoS One*, 10, e0127101.
- IARC (2014) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 106, Trichloroethylene, pp. 35-217.
- Iavicoli, I., Marinaccio, A., Carelli, G. (2005) Effects of occupational trichloroethylene exposure on cytokine levels in workers, *J. Occup. Environ. Med.*, 47, 453-7.
- Ikeda, M., Imanura, T. (1973) Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31, 209-24.
- Ikeda, M., Otsuji, H., Kawai, H., Kuniyoshi, M. (1971) Excretion kinetics of urinary metabolites in a patient addicted to richloroethylene, *Br. J. Ind. Med.*, 28, 203-6.
- Ishii, N., Iwata, T., Dakeishi, M., Murata, K. (2004) Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses, *J Occup Health*, 46, 352-8.
- Jaffe, D., Hassall, C., Gandolfi, A., Brendel, K. (1985) Production of DNA single strand breaks in rabbit renal tissue after exposure to 1,2-dichlorovinylcysteine, *Toxicology*, 35, 25-

33.

- Johnson, P. D., Goldberg, S. J., Mays, M. Z., Dawson, B. V. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat, *Environ. Health Perspect.*, 111, 289-92.
- Johnston, J., Borden, R., Barlaz, M. (1996) Anaerobic biodegradation of alkylbenzenes and trichloroethylene in aquifer sediment down gradient of a sanitary landfill, *Journal of Contaminant Hydrology* 23, 263-283.
- Kamijima, M., Hisanaga, N., Wang, H., Nakajima, T. (2007) Occupational trichloroethylene exposure as a cause of idiosyncratic generalized skin disorders and accompanying hepatitis similar to drug hypersensitivities, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 80, 357-70.
- Kamijima, M., Wang, H., Huang, H., Li, L., Shibata, E., Lin, B., Sakai, K., Liu, H., Tsuchiyama, F., Chen, J., Okamura, A., Huang, X., Hisanaga, N., Huang, Z., Ito, Y., Takeuchi, Y., Nakajima, T. (2008) Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis, *J Occup Health*, 50, 328-38.
- Kamijima, M., Wang, H., Yamanoshita, O., Ito, Y., Xia, L., Yanagiba, Y., Chen, C., Okamura, A., Huang, Z., Qiu, X., Song, X., Cai, T., Liu, L., Ge, Y., Deng, Y., Naito, H., Yoshikawa, T., Tohyama, M., Li, L., Huang, H., Nakajima, T. (2013) Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes, *J. Dermatol. Sci.*, 72, 218-24.
- Kan, F. W., Forkert, P. G., Wade, M. G. (2007) Trichloroethylene exposure elicits damage in epididymal epithelium and spermatozoa in mice, *Histol. Histopathol.*, 22, 977-88.
- 環境計画研究所 (2017) 平成 28 年度揮発性有機化合物(VOC)排出インベントリ作成等に関する調査業務報告書, 環境省(2018. 3. 26 アクセス).
- 環境省 (2012) リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート 2012 年版, <http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>(2018. 1. 25 アクセス).
- 環境省環境保健部環境安全課 (2001) 平成 12 年版化学物質と環境, <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2000/index.html>(2018. 1. 25 アクセス).
- 環境省水・大気環境局 (2017) 平成 28 年度地下水質測定結果, [http://www.env.go.jp/water/report/h29-02/h29-02\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/water/report/h29-02/h29-02_full.pdf)(2018. 1. 25 アクセス).
- 環境省水・大気環境局 (2018) 平成 28 年度大気汚染の状況について(有害大気汚染物質モニタリング調査結果), [http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon\\_h27/index.html](http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h27/index.html)(2018. 3. 27 アクセス).
- 環境庁国立環境研究所 (1994) 国立環境研究所特別研究報告, トリクロロエチレン等の地下水汚染の防止に関する研究.
- Karami, S., Lan, Q., Rothman, N., Stewart, P. A., Lee, K. M., Vermeulen, R., Moore, L. E. (2012) Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis, *Occup. Environ. Med.*, 69, 858-67.

- Keil, D. E., Peden-Adams, M. M., Wallace, S., Ruiz, P., Gilkeson, G. S. (2009) Assessment of trichloroethylene (TCE) exposure in murine strains genetically-prone and non-prone to develop autoimmune disease, *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 44, 443-53.
- 経済産業省 (2018) 第二種特定化学物質の製造・輸入及び出荷実績, [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/class2specified\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/class2specified_index.html)(2018. 3. 26 アクセス).
- 経済産業省, 環境省 (2018a) 平成 28 年度 PRTR データの概要, 化学物質の排出量・移動量の集計結果, <http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/gaiyo.html>(2018. 3. 26 アクセス).
- 経済産業省, 環境省 (2018b) 平成 28 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要, [https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegai\\_siryo.html](https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegai_siryo.html)(2018. 3. 26 アクセス).
- 経済産業省(2012) 平成 23 年度経済産業省生産動態統計年報化学工業統計編, [http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08\\_seidou.html](http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html)(2018.1.25 アクセス).
- Kirsch-Volders, M., Aardema, M., Elhajouji, A. (2000) Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutat. Res.*, 464, 3-11.
- Kligerman, A. D., Bryant, M. F., Doerr, C. L., Erexson, G. L., Evansky, P. A., Kwanyuen, P., McGee, J. K. (1994) Inhalation studies of the genotoxicity of trichloroethylene to rodents, *Mutat. Res.*, 322, 87-96.
- 公益財団法人 HLA 研究所資料, アリル頻度検索結果 (単座 B : [http://hla.or.jp/med/frequency\\_search/ja/allele/](http://hla.or.jp/med/frequency_search/ja/allele/)(2017.11.1 アクセス).
- 厚生労働省 (2014) 第 18 回シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会 配付資料(資料 3, 参考資料 1 ; <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000040600.html>)及び議事録(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000056423.html>)(2018. 1. 25 アクセス).
- Kulig, B. M. (1987) The effects of chronic trichloroethylene exposure on neurobehavioral functioning in the rat, *Neurotoxicol. Teratol.*, 9, 171-8.
- Kumar, P., Prasad, A. K., Mani, U., Maji, B. K., Dutta, K. K. (2001) Trichloroethylene induced testicular toxicity in rats exposed by inhalation, *Hum. Exp. Toxicol.*, 20, 585-9.
- Kumar, P., Prasad, A. K., Saxena, D. K., Manu, U., Maji, B. K., Dutta, K. K. (2000) Fertility and general reproduction studies in trichloroethylene exposed rats, *Indian Journal of Occupational Health*, 43, 117-126.
- Lan, Q., Zhang, L., Tang, X., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Reiss, B., Hao, Z., Liu, S., Xie, Y., Guo, W., Purdue, M. P., Galvan, N., Xin, K. X., Hu, W., Beane Freeman, L. E., Blair, A. E., Li, L., Rothman, N., Vermeulen, R., Huang, H. (2010) Occupational exposure to trichloroethylene is associated with a decline in lymphocyte subsets and soluble CD27 and CD30 markers, *Carcinogenesis*, 31, 1592-6.

- Lash, L. H., Fisher, J. W., Lipscomb, J. C., Parker, J. C. (2000) Metabolism of trichloroethylene, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 177-200.
- Li, H., Dai, Y., Huang, H., Li, L., Leng, S., Cheng, J., Niu, Y., Duan, H., Liu, Q., Zhang, X., Huang, X., Xie, J., Feng, Z., Wang, J., He, J., Zheng, Y. (2007) HLA-B\*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China, *Environ. Health Perspect.*, 115, 1553-6.
- Lindbohm, M. L., Sallmen, M., Kyyronen, P., Kauppinen, T., Pukkala, E. (2009) Risk of liver cancer and exposure to organic solvents and gasoline vapors among Finnish workers, *Int. J. Cancer*, 124, 2954-9.
- Lipworth, L., Sonderman, J. S., Mumma, M. T., Tarone, R. E., Marano, D. E., Boice, J. D., Jr., McLaughlin, J. K. (2011) Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up, *J. Occup. Environ. Med.*, 53, 992-1007.
- Liu, Y. T., Jin, C., Chen, Z., Cai, S. X., Yin, S. N., Li, G. L., Watanabe, T., Nakatsuka, H., Seiji, K., Inoue, O., et al. (1988) Increased subjective symptom prevalence among workers exposed to trichloroethylene at sub-OEL levels, *Tohoku J. Exp. Med.*, 155, 183-95.
- Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G., Eds. (1986) *Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis*, Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ.
- Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G., Perino, G. (1988) Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 534, 316-42.
- McLean, D., Pearce, N., Langseth, H., Jappinen, P., Szadkowska-Stanczyk, I., Persson, B., Wild, P., Kishi, R., Lynge, E., Henneberger, P., Sala, M., Teschke, K., Kauppinen, T., Colin, D., Kogevinas, M., Boffetta, P. (2006) Cancer mortality in workers exposed to organochlorine compounds in the pulp and paper industry: an international collaborative study, *Environ. Health Perspect.*, 114, 1007-12.
- Mhiri, C., Choyakh, F., Ben Hmida, M., Feki, I., Ben Messaud, M., Zouari, N. (2004) Trigeminal somatosensory evoked potentials in trichloroethylene-exposed workers, *Neurosciences (Riyadh)*, 9, 102-7.
- Miligi, L., Costantini, A. S., Benvenuti, A., Kriebel, D., Bolejack, V., Tumino, R., Ramazzotti, V., Rodella, S., Stagnaro, E., Crosignani, P., Amadori, D., Mirabelli, D., Sommani, L., Belletti, I., Troschel, L., Romeo, L., Miceli, G., Tozzi, G. A., Mendico, I., Vineis, P. (2006) Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas, *Epidemiology*, 17, 552-61.
- Monster, A. C., Boersma, G., Duba, W. C. (1976) Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38, 87-102.
- Moore, L. E., Boffetta, P., Karami, S., Brennan, P., Stewart, P. S., Hung, R., Zaridze, D., Matveev, V., Janout, V., Kollarova, H., Bencko, V., Navratilova, M., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, D., Gromiec, J., Holcatova, I., Merino, M., Chanock, S., Chow,

- W. H., Rothman, N. (2010) Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants, *Cancer Res.*, 70, 6527-36.
- Morgan, R. W., Kelsh, M. A., Zhao, K., Heringer, S. (1998) Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene, *Epidemiology*, 9, 424-31.
- Muller, M., Birner, G., Dekant, W. (1998) Reactivity of haloketenes and halothioketenes with nucleobases: chemical characterization of reaction products, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 454-63.
- Muller, M., Birner, G., Sander, M., Dekant, W. (1998) Reactivity of haloketenes and halothioketenes with nucleobases: reactions *in vitro* with DNA, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 464-70.
- Murata, K., Inoue, O., Akutsu, M., Iwata, T. (2010) Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers, *Am. J. Ind. Med.*, 53, 915-21.
- 村田勝, 岩田豊 (2012) 有害化学物質の手のふるえに及ぼす影響, *末梢神経*, 23, 141-145.
- Nakajima, T., Wang, H., Ito, Y., Naito, H., Wang, D., Zhao, N., Li, H., Qiu, X., Xia, L., Chen, J., Wu, Q., Li, L., Huang, H., Kamijima, M. (2018) Exposure reconstruction of trichloroethylene among patients with occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome, *Ind. Health*.
- Nakajima, T., Wang, R. S., Elovaara, E., Park, S. S., Gelboin, H. V., Vainio, H. (1992) A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat liver, *Biochem. Pharmacol.*, 43, 251-7.
- NCI (National Cancer Institute) (1976) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene, pp. 1-215, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- Nelson, M. A., Bull, R. J. (1988) Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 94, 45-54.
- Newman, D., Abuladze, N., Scholz, K., Dekant, W., Tsuprun, V., Ryazantsev, S., Bondar, G., Sassani, P., Kurtz, I., Pushkin, A. (2007) Specificity of aminoacylase III-mediated deacetylation of mercapturic acids, *Drug Metab. Dispos.*, 35, 43-50.
- 日本産業衛生学会 (1997) 許容濃度等の提案理由. *産衛誌* 38, 172-209.
- 日本産業衛生学会 (1999) 生物学的許容値の提案理由. *産衛誌* 41, 110-112.
- 日本産業衛生学会 (2015) 許容濃度等の勧告. *産衛誌* 57, 213-216.
- 日本産業衛生学会 (2016) 許容濃度等の勧告. *産衛誌* 58, 248-249.
- 日本水道協会 (2016) 平成 25 年度水道水質データベース,  
<http://www.jwwa.or.jp/mizu/index.html> (2016. 11. 30 アクセス).
- Nomiyama, K., Nomiyama, H. (1971) Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 28, 37-48.

- Nordstrom, M., Hardell, L., Magnuson, A., Hagberg, H., Rask-Andersen, A. (1998) Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study, *Br. J. Cancer*, 77, 2048-52.
- NTP (1990) NTP Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (Without Epichlorohydrin) (CAS No. 79-01-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies), *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 243, 1-174.
- NTP NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (CAS No. 79-01-6) in Four Strains of Rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (Gavage Studies); 0888-8051 (Electronic)
- Odum, J., Foster, J. R., Green, T. (1992) A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene, *Chem. Biol. Interact.*, 83, 135-53.
- Ogata, M., Takatsuka, Y., Tomokuni, K. (1971) Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Br. J. Ind. Med.*, 28, 386-91.
- Opdam, J. J. (1989) Intra and interindividual variability in the kinetics of a poorly and highly metabolising solvent, *Br. J. Ind. Med.*, 46, 831-45.
- Partanen, T., Heikkila, P., Hernberg, S., Kauppinen, T., Moneta, G., Ojajarvi, A. (1991) Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents, *Scand. J. Work. Environ. Health*, 17, 231-9.
- Peden-Adams, M. M., Eudaly, J. G., Heesemann, L. M., Smythe, J., Miller, J., Gilkeson, G. S., Keil, D. E. (2006) Developmental immunotoxicity of trichloroethylene (TCE): studies in B6C3F1 mice, *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 41, 249-71.
- Perocco, P., Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured *in vitro*, *Cancer Lett.*, 13, 213-218.
- Persson, B., Fredrikson, M. (1999) Some risk factors for non-Hodgkin's lymphoma, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 12, 135-42.
- Pesch, B., Haerting, J., Ranft, U., Klimpel, A., Oelschlagel, B., Schill, W. (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study, *Int. J. Epidemiol.*, 29, 1014-24.
- Povey, A., Guppy, M. J., Wood, M., Knight, C., Black, C. M., Silman, A. J. (2001) Cytochrome P2 polymorphisms and susceptibility to scleroderma following exposure to organic solvents, *Arthritis Rheum.*, 44, 662-5.
- Purdue, M. P., Bakke, B., Stewart, P., De Roos, A. J., Schenk, M., Lynch, C. F., Bernstein, L., Morton, L. M., Cerhan, J. R., Severson, R. K., Cozen, W., Davis, S., Rothman, N., Hartge, P., Colt, J. S. (2011) A case-control study of occupational exposure to trichloroethylene and non-Hodgkin lymphoma, *Environ. Health Perspect.*, 119, 232-8.



- 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., Schwartz, K., Chow, W. H., Rothman, N., Hofmann, J. N. (2017) Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study, *Occup. Environ. Med.*, 74, 268-274.
- Raaschou-Nielsen, O., Hansen, J., Christensen, J. M., Blot, W. J., McLaughlin, J. K., Olsen, J. H. (2001) Urinary concentrations of trichloroacetic acid in Danish workers exposed to trichloroethylene, 1947-1985, *Am. J. Ind. Med.*, 39, 320-7.
- Raaschou-Nielsen, O., Hansen, J., McLaughlin, J. K., Kolstad, H., Christensen, J. M., Tarone, R. E., Olsen, J. H. (2003) Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: a cohort study, *Am. J. Epidemiol.*, 158, 1182-92.
- Radican, L., Blair, A., Stewart, P., Wartenberg, D. (2008) Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: extended follow-up, *J. Occup. Environ. Med.*, 50, 1306-19.
- Ritz, B., Morgenstern, H., Froines, J., Moncau, J. (1999) Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers, *J. Occup. Environ. Med.*, 41, 903-10.
- Robbiano, L., Baroni, D., Carrozzino, R., Mereto, E., Brambilla, G. (2004) DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney, *Toxicology*, 204, 187-195.
- Ruckart, P. Z., Bove, F. J., Maslia, M. (2013) Evaluation of exposure to contaminated drinking water and specific birth defects and childhood cancers at Marine Corps Base Camp Lejeune, North Carolina: a case-control study, *Environ. Health*, 12, 104.
- Ruijten, M. W., Verberk, M. M., Salle, H. J. (1991) Nerve function in workers with long term exposure to trichloroethene, *Br. J. Ind. Med.*, 48, 87-92.
- Rusyn, I., Chiu, W. A., Lash, L. H., Kromhout, H., Hansen, J., Guyton, K. Z. (2014) Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard, *Pharmacol. Ther.*, 141, 55-68.
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y., Murayama, N. (1977) A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure, *Br. J. Ind. Med.*, 34, 56-63.
- Savolainen, H., Pfaffli, P., Tengen, M., Vainio, H. (1977) Trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane: effects on brain and liver after five days intermittent inhalation, *Arch. Toxicol.*, 38, 229-37.
- Schlehofer, B., Heuer, C., Blettner, M., Niehoff, D., Wahrendorf, J. (1995) Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany, *Int. J. Epidemiol.*, 24, 51-7.
- Scott, C. S., Jinot, J. (2011) Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8, 4238-72.

- Seidler, A., Mohner, M., Berger, J., Mester, B., Deeg, E., Elsner, G., Nieters, A., Becker, N. (2007) Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany, *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2, 2.
- Selden, A., Ahlborg, G., Jr. (1991) Mortality and cancer morbidity after exposure to military aircraft fuel, *Aviat. Space Environ. Med.*, 62, 789-94.
- Selden, A., Hultberg, B., Ulander, A., Ahlborg, G., Jr. (1993) Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, *Arch. Toxicol.*, 67, 224-6.
- Seo, M., Ikeda, K., Okamura, T., Kida, K., Satoh, M., Inagaki, N., Nagai, H., Nagase, H. (2008) Enhancing effect of chlorinated organic solvents on histamine release and inflammatory mediator production, *Toxicology*, 243, 75-83.
- Sharkawi, M., De Saint Blanquat, G., Elfassy, B. (1983) Inhibition of alcohol dehydrogenase by chloral hydrate and trichloroethanol: possible role in the chloral hydrate-ethanol interaction, *Toxicol. Lett.*, 17, 321-8.
- Shimada, T., Swanson, A. F., Leber, P., Williams, G. M. (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions, *Cell Biol. Toxicol.*, 1, 159-179.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター (2008) 詳細リスク評価書シリーズ 22, トリクロロエチレン, p. 266, 丸善株式会社, 東京.
- Sinks, T., Lushniak, B., Haussler, B. J., Sniezek, J., Deng, J. F., Roper, P., Dill, P., Coates, R. (1992) Renal cell cancer among paperboard printing workers, *Epidemiology*, 3, 483-9.
- Spirtas, R., Stewart, P. A., Lee, J. S., Marano, D. E., Forbes, C. D., Grauman, D. J., Pettigrew, H. M., Blair, A., Hoover, R. N., Cohen, J. L. (1991) Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results, *Br. J. Ind. Med.*, 48, 515-30.
- Stancev, S., Bonev, C. (1971) [Occupational hazards at work with trichloroethylene and perchloroethylene.], *Higiena i zdraveopazvane*, 2, 176-180.
- Stewart, R. D., Dodd, H. C., Gay, H. H., Erley, D. S. (1970) Experimental human exposure to trichloroethylene, *Arch. Environ. Health*, 20, 64-71.
- Sung, T. I., Chen, P. C., Jyuhn-Hsiarn Lee, L., Lin, Y. P., Hsieh, G. Y., Wang, J. D. (2007) Increased standardized incidence ratio of breast cancer in female electronics workers, *BMC Public Health*, 7, 102.
- Swartz, M. D., Cai, Y., Chan, W., Symanski, E., Mitchell, L. E., Danysh, H. E., Langlois, P. H., Lupo, P. J. (2015) Air toxics and birth defects: a Bayesian hierarchical approach to evaluate multiple pollutants and spina bifida, *Environ. Health*, 14, 16.

- 食品安全委員会 (2008) 汚染物質評価書, 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について (概要版)
- 食品安全委員会 (2010) 水道水評価書, トリクロロエチレン.
- Takaki, A., Suzuki, H., Iwasaki, Y., Takigawa, T., Ogino, K., Matsuda, H., Yagi, T., Hanazaki, M., Nakatsuka, H., Katayama, H., Matsumi, M., Shoji, B., Terada, R., Kobashi, H., Sakaguchi, K. (2008) A 27-year-old man who died of acute liver failure probably due to trichloroethylene abuse, *J. Gastroenterol.*, 43, 239-242.
- Takamatsu, M. (1962) Health hazards of workers exposed to trichloroethylene vapour. II. Exposure to trichloroethylene in degreasing operations in a communicating machine factory., *Kumamoto Med. J.*, 15, 43-54.
- Tang, X. J., Li, L. Y., Huang, J. X., Deng, Y. Y. (2002) Guinea pig maximization test for trichloroethylene and its metabolites, *Biomed. Environ. Sci.*, 15, 113-8.
- Tang, X., Que, B., Song, X., Li, S., Yang, X., Wang, H., Huang, H., Kamijima, M., Nakajima, T., Lin, Y., Li, L. (2008) Characterization of liver injury associated with hypersensitive skin reactions induced by trichloroethylene in the guinea pig maximization test, *J Occup Health*, 50, 114-21.
- 鳥養智, 野嶋邦, 一色泰 (2001) 歯牙刺激による体性感覚誘発電位(SEP)に関する研究 : 機械的圧刺激と電気刺激による初期成分と後期成分について, *齒科學報*, 101, 635-647.
- 通商産業省 (1979) 通商産業省公報(1979年12月25日); 製品評価技術基盤機構化学物質管理情報.
- 中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会 (1996) トリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告, p43.
- 中央環境審議会大気環境部会 (2003) 第9回有害大気汚染物質排出抑制専門委員会配布資料(資料2 有害大気汚染物質第2期自主管理計画における個別物質及び個別団体毎の排出量推移).
- U.S. EPA (2011) Toxicological Review of Trichloroethylene: In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS), ed., Washington, DC.
- U.S. NLM Trichloroethylene. <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm> (accessed 1/17).
- Umezumi, T., Shibata, Y. (2014) Different behavioral effect dose-response profiles in mice exposed to two-carbon chlorinated hydrocarbons: influence of structural and physical properties, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 279, 103-12.
- Uttamsingh, V., Anders, M. W. (1999) Acylase-catalyzed deacetylation of haloalkene-derived mercapturates, *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 937-42.
- Uttamsingh, V., Baggs, R. B., Krenitsky, D. M., Anders, M. W. (2000) Immunohistochemical localization of the acylases that catalyze the deacetylation of N-acetyl-L-cysteine and haloalkene-derived mercapturates, *Drug Metab. Dispos.*, 28, 625-32.
- Vamvakas, S., Bruning, T., Thomasson, B., Lammert, M., Baumuller, A., Bolt, H. M., Dekant, W., Birner, G., Henschler, D., Ulm, K. (1998) Renal cell cancer correlated with

- occupational exposure to trichloroethene, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 124, 374-82.
- Vamvakas, S., Dekant, W., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D., Henschler, D. (1987) Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates, *Biochem. Pharmacol.*, 36, 2741-2748.
- Vamvakas, S., Dekant, W., Henschler, D. (1989) Assessment of unscheduled DNA synthesis in a cultured line of renal epithelial cells exposed to cysteine S-conjugates of haloalkenes and haloalkanes, *Mutat. Res.*, 222, 329-335.
- Vamvakas, S., Dekant, W., Schiffmann, D., Henschler, D. (1988) Induction of unscheduled DNA synthesis and micronucleus formation in Syrian hamster embryo fibroblasts treated with cysteine S-conjugates of chlorinated hydrocarbons, *Cell Biol. Toxicol.*, 4, 393-403.
- Vamvakas, S., Elfarra, A., Dekant, W., Henschler, D., Anders, M. (1988) Mutagenicity of amino acid and glutathione S-conjugates in the Ames test, *Mutat. Res.*, 206, 83-90.
- Vermeulen, R., Zhang, L., Spierenburg, A., Tang, X., Bonventre, J. V., Reiss, B., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Hao, Z., Liu, S., Xie, Y., Yue, F., Guo, W., Purdue, M., Beane Freeman, L. E., Sabbisetti, V., Li, L., Huang, H., Rothman, N., Lan, Q. (2012) Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene, *Carcinogenesis*, 33, 1538-41.
- Villaschi, S., Giovanetti, A., Lombardi, C. C., Nicolai, G., Garbati, M., Andreozzi, U. (1991) Damage and repair of mouse bronchial epithelium following acute inhalation of trichloroethylene, *Exp. Lung Res.*, 17, 601-14.
- Vlaanderen, J., Straif, K., Pukkala, E., Kauppinen, T., Kyyronen, P., Martinsen, J. I., Kjaerheim, K., Tryggvadottir, L., Hansen, J., Sparen, P., Weiderpass, E. (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries, *Occup. Environ. Med.*, 70, 393-401.
- Volkel, W., Dekant, W. (1998) Chlorothioketene, the ultimate reactive intermediate formed by cysteine conjugate beta-lyase-mediated cleavage of the trichloroethene metabolite S-(1,2-Dichlorovinyl)-L-cysteine, forms cytosine adducts in organic solvents, but not in aqueous solution, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 1082-8.
- Walles, S. A. S. (1986) Induction of single-strand breaks in dna of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Toxicol. Lett.*, 31, 31-35.
- Wang, J. L., Chen, W. L., Tsai, S. Y., Sung, P. Y., Huang, R. N. (2001) An *in vitro* model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells, *Chem. Biol. Interact.*, 137, 139-154.
- Wang, R. S., Nakajima, T., Honma, T. (1999) Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rats, *Toxicology*, 132, 9-18.
- Wang, R., Zhang, Y., Lan, Q., Holford, T. R., Leaderer, B., Zahm, S. H., Boyle, P., Dosemeci, M., Rothman, N., Zhu, Y., Qin, Q., Zheng, T. (2009) Occupational exposure to solvents

- and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women, *Am. J. Epidemiol.*, 169, 176-85.
- Waseem, M., Ali, M., Dogra, S., Dutta, K. K., Kaw, J. L. (2001) Toxicity of trichloroethylene following inhalation and drinking contaminated water, *J. Appl. Toxicol.*, 21, 441-4.
- Watanabe, H. (2011) Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: a severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome, *J. Dermatol.*, 38, 229-35.
- Watanabe, H., Tohyama, M., Kamijima, M., Nakajima, T., Yoshida, T., Hashimoto, K., Iijima, M. (2010) Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation, *Dermatology*, 221, 17-22.
- Werner, M., Birner, G., Dekant, W. (1995) The role of cytochrome P4503A1/2 in the sex-specific sulfoxidation of the hexachlorobutadiene metabolite, N-acetyl-S-(pentachlorobutadienyl)-L-cysteine in rats, *Drug Metab. Dispos.*, 23, 861-8.
- Werner, M., Birner, G., Dekant, W. (1996) Sulfoxidation of mercapturic acids derived from tri- and tetrachloroethene by cytochromes P450 3A: a bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate beta-lyase mediated cleavage, *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 41-9.
- Werner, M., Guo, Z., Birner, G., Dekant, W., Guengerich, F. P. (1995) The sulfoxidation of the hexachlorobutadiene metabolite N-acetyl-S-(1,2,3,4,4-pentachlorobutadienyl)-L-cysteine is catalyzed by human cytochrome P450 3A enzymes, *Chem. Res. Toxicol.*, 8, 917-23.
- WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents, pp. 54-74, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO/IPCS (1985) Trichloroethylene. Environmental Health Criteria No. 50. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHO/IPCS (2012) IPCS Harmonization project document no.10: Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHO 欧州地域事務局 (2000) Air quality guidelines for Europe, 2nd ed, Copenhagen : WHO Regional Office for Europe. WHO Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development of
- WHO (2005) Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO 欧州地域事務局 (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen.
- Wilmer, J. W., Spencer, P. J., Ball, N., Bus, J. S. (2014) Assessment of the genotoxicity of trichloroethylene in the *in vivo* micronucleus assay by inhalation exposure, *Mutagenesis*, 29, 209-14.
- Xu, X., Yang, R., Wu, N., Zhong, P., Ke, Y., Zhou, L., Yuan, J., Li, G., Huang, H., Wu, B. (2009)

- Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene, *Ind. Health*, 47, 107-12.
- Yauck, J. S., Malloy, M. E., Blair, K., Simpson, P. M., McCarver, D. G. (2004) Proximity of residence to trichloroethylene-emitting sites and increased risk of offspring congenital heart defects among older women, *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 70, 808-14.
- Zhang, L., Bassig, B. A., Mora, J. L., Vermeulen, R., Ge, Y., Curry, J. D., Hu, W., Shen, M., Qiu, C., Ji, Z., Reiss, B., McHale, C. M., Liu, S., Guo, W., Purdue, M. P., Yue, F., Li, L., Smith, M. T., Huang, H., Tang, X., Rothman, N., Lan, Q. (2013) Alterations in serum immunoglobulin levels in workers occupationally exposed to trichloroethylene, *Carcinogenesis*, 34, 799-802.
- Zhao, Y., Krishnadasan, A., Kennedy, N., Morgenstern, H., Ritz, B. (2005) Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers, *Am. J. Ind. Med.*, 48, 249-58.
- Zielinski, A. (1973) [Health of women workers chronically exposed to trichloroethylene.], *Med. Pr.*, 24, 263-271.

## 固定発生源（群小発生源）周辺における

### トリクロロエチレンのモニタリング追加調査結果について

トリクロロエチレンの大気濃度は、固定発生源の影響を受けている可能性が高いと考えられたため、固定発生源（群小発生源）周辺においてさらに詳細な実態把握を行うこととし、複数の地域でトリクロロエチレンのモニタリング追加調査（①－⑦）を実施した。各地域の測定結果は表1，図1－図7のとおりで、燕市内の各地点の濃度が相対的に高く、最も高い地点では $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

なお、各地点では原則として複数回の測定（24時間採取／回）を行い、その平均値を当該地点の測定結果としている。

また、各地域のトリクロロエチレンを取り扱っている事業所は、金属製品製造業や精密機械器具製造業などが主な業種であった。

#### <調査地域ごとの時期と調査地点数など>

※24時間連続サンプリングしたものを1回の測定試料としている。

##### ①新潟県燕市（平成26年度）

平成27年2月に35地点で3回（連続3日間）測定。（35地点×3回）

##### ②新潟県燕市（平成28年度）

平成28年9月から平成29年2月まで17地点で毎月1回測定。（17地点×6回）

##### ③新潟県三条市（平成29年度）

平成29年5月，7月，10月，平成30年1月に9地点で各月1回測定。（9地点×4回）

##### ④長野県岡谷市（平成28年度）

平成28年9月，11月，平成29年2月に，6地点で1回，7地点で2回，15地点で3回測定。（28地点×1－3回）

##### ⑤長野県諏訪市（平成28年度）

平成28年9月，11月，平成29年2月に，4地点で1回，3地点で2回，9地点で3回測定。（16地点×1－3回）

##### ⑥東京都大田区（平成29年度）

平成29年5月，8月，11月，平成30年2月に11地点で各月1回測定。（11地点×4回）

##### ⑦大阪府大阪市・寝屋川市・八尾市（平成29年度）

平成29年6月，9月，12月，平成30年2月に16地点で各月1回測定。（16地点×4回）

表1 地域別のトリクロロエチレンの固定発生源周辺の調査結果 (単位:  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )

地域	地点数	平均値	最小値	最大値
①燕市 (H26)	35	38	0.80	170
②燕市 (H28)	17	67	9.6	220
③三条市	9	24	3.5	83
④岡谷市	28	9.7	1.5	83
⑤諏訪市	16	15	2.0	55
⑥東京都	11	2.9	0.97	7.4
⑦大阪府	16	5.0	0.33	20

※「最大値」、「最小値」は、各地点で複数回測定した結果から算出した平均値の最大と最小で、「平均値」はその平均値をそれぞれ平均したものである。

※ 環境基準の達成評価に必要とされる頻度で測定していないため、測定結果は環境基準（年平均値で  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）と比較評価できるものではない。

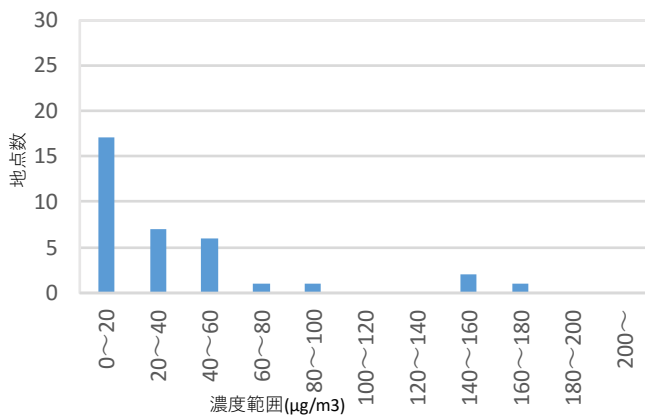


図1 ①燕市(H26)の測定結果の分布

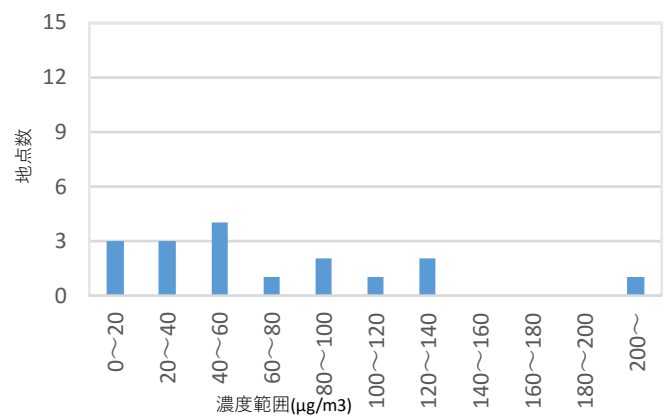


図2 ②燕市(H28)の測定結果の分布

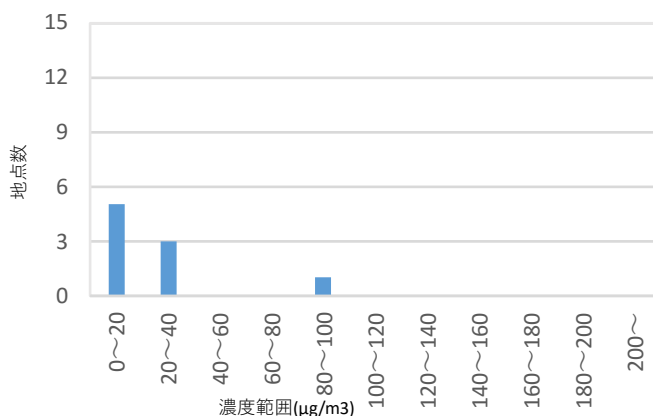


図3 ③三条市の測定結果の分布

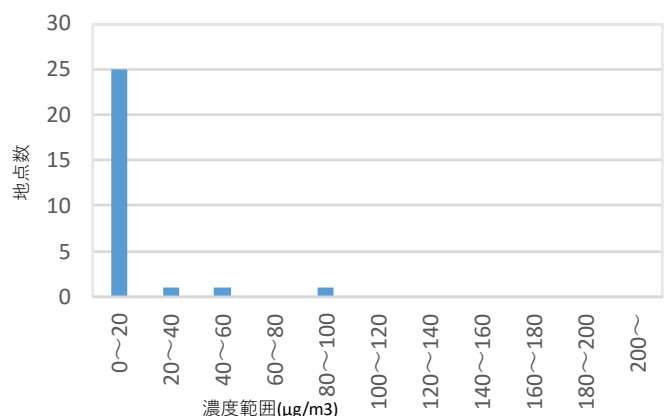


図4 ④岡谷市の測定結果の分布



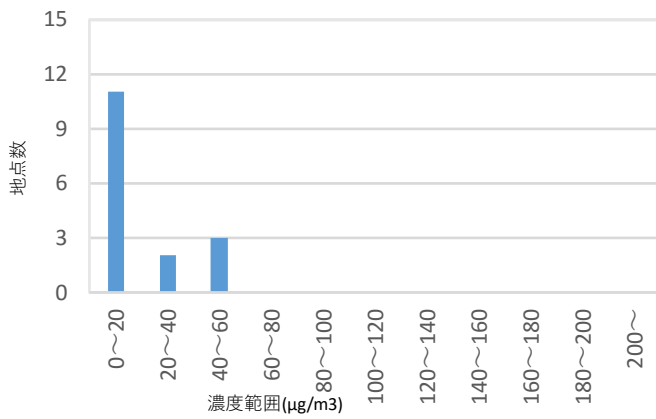


図5 ⑤諏訪市の測定結果の分布

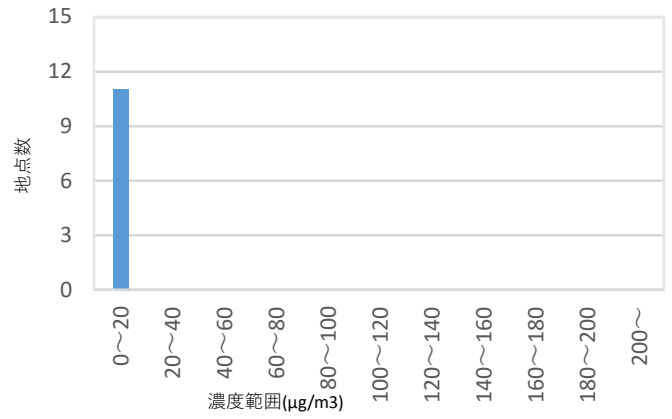


図6 ⑥東京都の測定結果の分布

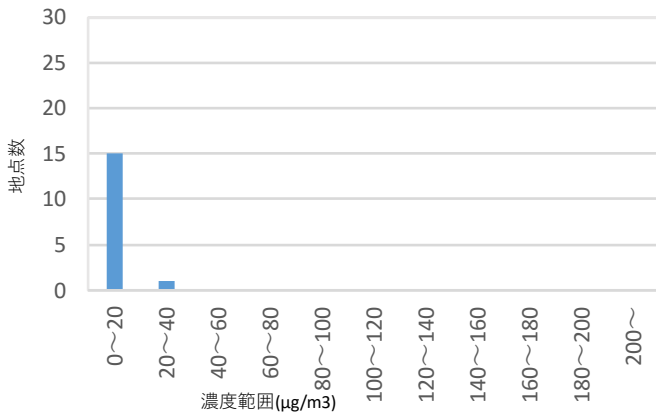


図7 ⑦大阪府の測定結果の分布

※図1－図7は各測定地点の複数回の測定結果の平均値濃度の度数分布を示すものである

中央環境審議会 大気・騒音振動部会 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会  
委員名簿

- 青木 康展 国立研究開発法人国立環境研究所  
環境リスク・健康研究センターフェロー
- 上田 佳代 京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻准教授
- 内山 巖雄 京都大学名誉教授
- 大久保 規子 大阪大学大学院法学研究科教授
- 片谷 教孝 桜美林大学リベラルアーツ学群教授
- 上島 通浩 名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学分野教授
- 川本 俊弘 中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター所長
- 島 正之 兵庫医科大学公衆衛生学講座教授
- 鈴木 規之 国立研究開発法人国立環境研究所  
環境リスク・健康研究センター センター長
- 武林 亨 慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授
- 田邊 潔 国立研究開発法人国立環境研究所環境計測研究センターフェロー
- 新田 裕史 国立研究開発法人国立環境研究所  
環境リスク・健康研究センターフェロー
- 長谷川 就一 埼玉県環境科学国際センター 大気環境担当専門研究員
- 山崎 新 国立研究開発法人国立環境研究所  
環境リスク・健康研究センター環境疫学研究室室長

(五十音順、敬称略)

○：委員長

## 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会 審議経過

第1回 平成29年12月21日

議事

- (1) 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会の設置について
- (2) トリクロロエチレンの大気環境基準の検討経緯・再評価の進め方について
- (3) トリクロロエチレンの有害性について
- (4) その他

第2回 平成30年1月30日

議事

- (1) 第1回専門委員会における指摘事項について
- (2) 追加的な文献レビューの結果について
- (3) トリクロロエチレンの曝露評価について
- (4) トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価について
- (5) その他

第3回 平成30年3月28日

議事

- (1) 第2回専門委員会における指摘事項とその対応について
- (2) トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価に係る論点について
- (3) その他

第4回 平成30年5月24日

議事

- (1) 第3回専門委員会における指摘事項とその対応について
- (2) トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価について
- (3) その他

第5回 平成30年6月28日

議事

- (1) トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価について
- (2) その他