

## トリクロロエチレンの有害性に関する文献の概要【修正版】

付表A-1 トリクロロエチレンへの曝露と腎臓がんのリスク増加が認められた疫学研究の概要

Zhaoら(2005)は、米国南カリフォルニアにあるBoeing North America社の航空宇宙部門(Santa Susana Field Laboratory, SSFL)の男性労働者を対象として、有機溶剤と鉱油への曝露とがんの罹患率及び死亡率に関する後ろ向きコホート研究を行った。対象者は、1980年以前に採用され、1950年から1993年の間に2年以上勤務しており、同じSSFL内の核関連施設での勤務歴のない男性6,107名である。対象者の生死や死因は、会社の記録のほか、社会保障局(Social Security Administration; SSA)の受取人情報、カリフォルニアの人口統計情報及び国民死亡記録(National Death Index; NDI)を用いて確認した。がん発症については、カリフォルニアがんレジストリと他8州のがんレジストリを用いて確認した。がん症例コホートは1988年から2000年の間に初めてがんと診断された5,049名である。

現地調査、社員へのインタビュー、施設の履歴、職種マニュアルに基づいて、職種や勤務期間による発がんを誘発する可能性のある曝露について職業曝露マトリックス(Job-Exposure Matrix, JEM)を作成した。労働安全衛生士が職種ごとの曝露度合を3期間(1950-60年代, 1970年代, 1980-1990年代)・4段階(なし, 低, 中, 高)に区分したうえで、曝露度合の段階に応じて0-3のスコアを振り、その職種での従事年数と掛け合わせて積算することにより各対象者の累積曝露度合を算出し、対象者を低曝露(参照群とする)、中程度曝露、高曝露の3つのグループに区分した。また、給与の型式(pay type)から対象者の社会経済的地位を3つのカテゴリに区分した。

時間固定型及び時間依存型の予測因子を用いた比例ハザードモデルによる解析で、予測比(ハザード比)と95%信頼性区間が算出された。給与の型式、SSFLへの勤務あるいは異動からの年数、年齢が調整され、さらに各化学物質の影響について、他の物質への曝露影響を調整した場合と調整していない場合の両方が計算された。

低曝露群を参照としてリスクを計算すると、トリクロロエチレンへの曝露は、中曝露群において腎臓がん罹患(RR 1.87, 95% CI: 0.56-6.20)、高曝露群において膀胱がん罹患(RR 1.98, 95% CI: 0.93-4.22)、腎臓がん罹患(RR 4.90, 95% CI: 1.23-19.6)の増加と関連しており、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( $p=0.023$ )も認められた。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認められなかった。鉱油への曝露についてみると、高曝露群において肺がん死亡・肺がん罹患(RR 1.56, 95% CI: 1.02-2.39, RR 1.99, 95% CI: 1.03-3.85)、メラノーマ罹患(RR 3.32, 95% CI: 1.20-9.24)の増加と関連しており、食道がん、胃がん、非ホジキンリンパ腫、白血病の死亡率と罹患率にも関連していた。ベンゼンと多環芳香族炭化水素(PAH)への曝露は上述の結果に影響を与えていなかった。

Charbotelら(2006)は、職業及びトリクロロエチレン等の溶剤や切削油への曝露による腎臓がんのリスクとの関連を調べるため、ねじ切削業が盛んでトリクロロエチレンへの曝露レベルの高いフランスのArve valleyでの症例対照研究を行った。

症例群は、Arve valleyの一般開業医・泌尿器科医、地域内でArve valleyの患者を担当した病院の泌尿器科及びがん専門医の患者で1993年-2003年6月末の期間中に腎臓がんと診断された患者117人のうち参加承諾が得られた86人(男性59人, 女性27人)であった。対照群は、症例診断時と居住地区、性別、年齢をマッチングさせた慢性腎疾患、前立腺がん、腎盂がん、尿管がんの病歴の無い、同病院(大

学病院の場合は同医師)を受診した患者から無作為抽出した404人のうち参加承諾を得た316人(男性221人, 女性95人)であった。平均年齢は症例群で61.8歳, 対照群で61.1歳であった。

職業調査票を用いて, 職業, 従事作業, 従事期間に関する情報を把握したうえで, 職業曝露評価の専門家がトリクロロエチレン, その他塩素系溶剤, 酸素系溶剤, 石油誘導物質, 石油系溶剤, 切削油, 溶接フェーム, 鉛, カドミウム, アスベスト, 電離放射線への曝露を職務-曝露マトリックス (JEM) を用いて評価した。曝露の指標としては(1)曝露の有無, (2)職務毎に定められる濃度と曝露期間の積の総和で得られた累積曝露量(低/中/高), (3)ピーク曝露有/無と累積曝露の組合せ, の3種類を用いた。症例群の57%, 対照群の65%がトリクロロエチレンへの曝露が無いとされた。トリクロロエチレンの累積曝露量の中央値は, 症例群の低, 中, 高累積曝露群のそれぞれで30 ppm・年, 300 ppm・年, 885 ppm・年, 対照群では同じく60 ppm・年, 252 ppm・年, 630 ppm・年であった。また, 累積曝露量の平均値は, 症例群の低, 中, 高累積曝露群のそれぞれで $50.8 \pm 47.0$  ppm・年 (範囲 5-150 ppm・年),  $265.0 \pm 70.6$  ppm・年 (範囲 155-325 ppm・年),  $1,126.6 \pm 1,139.0$  ppm・年 (範囲 345-5040 ppm・年), 対照群では同じく $66.1 \pm 42.3$  ppm・年 (範囲5-150 ppm・年),  $250.3 \pm 57.1$  ppm・年 (範囲165-335 ppm・年),  $837.8 \pm 480.2$  ppm・年 (範囲375-1,895 ppm・年) であった (US.EPA (2011) による著者らへの問い合わせ結果)。

条件付ロジスティック回帰モデルによって, 各種職業勤務経験の有無, 各曝露指標による腎臓がんのOR比が算出された。 $p=0.10$ で症例群と対照群間に差があった喫煙量(箱・年)とBMI因子は, 交絡因子として多変量解析に供された。

職業経験と腎臓がんとの関連について, 統計学的に有意な調整ORを認めた職種は, 化学工場勤務経験 (2.69(95% CI: 1.02-7.09)), 食品・たばこ工場勤務経験 (2.71 (95% CI: 1.04-7.06)) であった。トリクロロエチレン曝露について非曝露群と比較した調整ORは, 曝露を受けた経験のある場合では1.64 (95% CI: 0.95-2.84)であり, 累積曝露群別にみると, 高曝露群でのみ有意な増加が認められ, 2.16 (95% CI: 1.02-4.60)であった。さらに, ピーク曝露を加味した場合の高曝露+ピーク曝露有りの群の調整ORは 2.73 (95% CI: 1.06-7.07)であった。対象者を曝露評価に信頼がおける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。

Charbotelら (2009) はCharbotelら (2006) と同じデータに基づいて, 切削油への曝露の影響について補完的な分析を行った。トリクロロエチレンへの曝露については, フランス及び米国 (ACGIH) の曝露限界値 (8時間加重平均値) を考慮し, 75 ppm TWA (フランスの曝露限界値), 50 ppm TWA (ACGIHの曝露限界値), 35 ppm TWA (フランスの曝露限界値の半分) を閾値として, 少なくとも1つの職業期間中 (1年以上) にこのレベルの曝露を受けた調査対象者と曝露を受けなかった調査対象者とを比較する形で腎臓がんのORを計算した。喫煙, BMI, 年齢, 性別, 他の鉱物油類への曝露を調整した腎臓がんの調整ORは, トリクロロエチレン単独曝露では1.62 (95% CI: 0.76-3.44), 切削油単独曝露では2.39 (95% CI: 0.52-11.03), トリクロロエチレン濃度 $\geq 50$  ppm TWA + 切削油では2.70 (95% CI: 1.02-7.17)となった。トリクロロエチレン濃度 $\geq 50$  ppm+切削油曝露で切削油単独曝露よりもリスクが増加したことから, トリクロロエチレンへの曝露の影響が現れたものと著者らは考えた。ただし, 症例群において, トリクロロエチレン単独曝露は15人, 切削油単独曝露は3人で (トリクロロエチレン濃度 $\geq 50$  ppm TWA + 切削油の対象者は10人), 各単独曝露群のサブグループ分析の統計学的検出力は限られていた。

Mooreら (2010)は, トリクロロエチレンへの職業曝露と腎臓がんリスクとの関連を調べるため, 1999

年ー2003年にかけて、モスクワ(ロシア)、ブカレスト(ルーマニア)、ウッチ(ポーランド)、プラハ、オロモウツ、チェスケー・ブジェヨヴィツェ、ブルノ(以上チェコ)において、症例対照研究を実施した。症例群は腎臓がん組織学的に確認されたもので、診断前に1年以上対象地域に居住していた1,097人であった。対照群は症例群と同じ病院の入院患者または外来患者から選ばれ、喫煙に関連しない症状で、がん、尿生殖器障害(前立腺肥大症を除く)の既往歴が無い患者で、年齢(±3歳)、性別、医療施設でマッチングした1,476人(消化器系疾患患者20%、中枢神経系疾患患者14%、視聴覚疾患患者17%、筋骨格系疾患患者12%)であった。症例群は対照群よりも肥満度(BMI)が高く、高血圧患者が多かった。さらに、ヒトの発がんにおけるGST経路の代謝に関わる酵素の遺伝子型についても調査を行い、腎臓がんリスクとの関連性についても評価を行った。

訓練を受けたインタビュアーによる標準化手順書に則した面接によって、生活習慣、身体測定値、自分と家族の病歴、職務内容、使用機器、作業環境、作業場所、職務期間等が把握され、さらに職業別の調査票によって曝露の有無、一週間あたりの曝露時間、溶剤曝露源、溶剤使用の状況が把握された。曝露評価は、各対象地域における産業について知識を有し、訓練を受けたチームによって行われた。調査対象者が従事した職務について、トリクロロエチレン、有機溶剤、塩素系溶剤への曝露の頻度(対数正規分布を仮定)<sup>\*1</sup>、強度<sup>\*2</sup>をそれぞれ程度に応じて3区分で評価し(症例・対照の区別を知らされずに評価された。)、これらに基づいて算出される累積曝露量(ppm・年)、平均曝露濃度(ppm)、職務への従事年数、のべ従事時間を曝露の指標<sup>\*3</sup>として用いた。また、各職務における曝露情報の信頼度を、曝露を受けた労働者の比率(%)で示し、possible(あり得る；<40%の労働者が曝露)、probably(恐らく；40ー89%の労働者が曝露)、definite(明確に；少なくとも90%の労働者が曝露)の3区分で評価し、曝露した労働者の比率が高い職務ほど信頼性が高いとした。なお、各職務の曝露の頻度、強度、曝露情報の信頼度のそれぞれを3区分(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。

解析では無条件ロジスティック回帰モデルを用い、性別、年齢、地域を調整因子とした多変量解析によって、曝露群の非曝露群に対する腎臓がんOR及び95%信頼区間が求められた。また、20年の潜伏期間(時間的遅れ)についても検討した。

GST経路の代謝に係る酵素の遺伝子型については、血液から採取したDNAによって、GSTT1遺伝子型及びCCBL1遺伝子型の判定(症例777人、対照1,035人)を行い、一般的な腎臓CCBL1遺伝子の変異として7種類の一塩基多型(SNP)を選択した。少なくとも1つの完全なGSTT1対立遺伝子があればActive、無ければinactiveとし、CCBL1標識SNPと腎臓がんリスクとの関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて、年齢、性別、国、GSTT1遺伝子型で調整して分析した。

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経験者は、トリクロロエチレン曝露との関連性に関する症例825人中5.8%、対照では1,184人中3.4%で、調整ORは1.63(95% CI:1.04ー2.54)であった。トリクロロエチレン曝露職場無経験群と比較した調整ORは、のべ従事時間が1,080時間(トリクロロエチレン曝露職場経験のある対照群の中での中央値)以上の群、トリクロロエチレン累積曝露濃度が1.58 ppm・年(中央値)以上の群、及びトリクロロエチレン平均曝露濃度が0.076 ppm(中央値)以上の群で、それぞれ 2.22 (95% CI:1.24ー3.99)、2.02 (95% CI: 1.14ー3.59)、2.34 (95% CI: 1.05ー5.21)であった。曝露情報の信頼度が高い職務(40%以上の労働者が曝露)についてみると、トリクロロエチレン曝露職場の経験者は、トリクロロエチレン曝露との関連性に関する症例806人のうちの3.6%、対照群では1,163人のうちの1.6%で、調整ORは2.05 (95% CI:1.13ー3.73)であった。

トリクロロエチレン曝露職場無経験群と比較した調整ORは、のべ従事時間が1,080時間（トリクロロエチレン曝露職場経験のある対照群の中での中央値）以上の群、トリクロロエチレン累積曝露濃度が1.58 ppm・年（中央値）以上の群、及びトリクロロエチレン平均曝露濃度が0.076 ppm（中央値）以上の群で、それぞれ2.86 (95% CI: 1.31–3.23), 2.23 (95% CI: 1.07–4.64), 2.41 (95% CI: 1.05–5.56)であった。

また、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）には腎臓がんのリスクに関するORの有意な増加（OR 1.88, 95% CI: 1.06–3.33）を認めたと、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の増加は認められなかった（曝露情報の）。なお、著者らは曝露濃度の推定値については検証が必要としている。

※1 各職務におけるトリクロロエチレン、有機溶剤、塩素系溶剤への曝露の頻度については、1日のうちの曝露時間の百分率で示され、1–4.9%, 5–30%, >30%の3区分で評価された。曝露の頻度は対数正規分布に従うと仮定され、各区分の midpoint は、それぞれ0.025, 0.175, 0.5とされた。

※2 各職務における曝露の強度（各職務）は、有機溶剤、塩素系溶剤については、低、中、高の3区分（各区分の濃度範囲は記載なし）で評価され、各区分の重み（weight）は、それぞれ2.5, 25, 100 ppmとされた。これらの数値は各区分の曝露濃度の midpoint に相当するとされた。

トリクロロエチレンについては、<5 ppm (<27 µg/m<sup>3</sup>), 5–50 ppm (27–270 µg/m<sup>3</sup>), >50 ppm (>270 µg/m<sup>3</sup>) の3区分で評価され、各区分の重み（weight；各区分の midpoint に相当）は、それぞれ2.5, 25, 75 ppmとされた。

※3 調査対象者ごとの累積曝露量（ppm・年）、平均曝露濃度（ppm）、のべ従事時間の計算式は次のとおりである。

○調査対象者の累積曝露量（ppm・年）（対象者が従事した全職務について合計）

累積曝露量（ppm・年）＝ 曝露強度の重み（ppm；3区分の midpoint の数値を使用）× 曝露の頻度（3区分の midpoint の数値を使用）× 従事年数

○調査対象者が従事した全職務についての平均曝露濃度（ppm）

平均曝露濃度（ppm）＝ 全職務の累積曝露量（ppm・年）÷ 全職務の合計曝露年数（年）

○調査対象者が従事した全職務についてののべ従事時間（時間）

のべ従事時間（時間）＝ 全職務の合計曝露年数（年）× 50（週/年）× 40（時間/週）× 頻度の重み

#### 付表A-2 トリクロロエチレンへの曝露による発がんリスクを評価したプール解析の概要

Hansenら(2013)は、デンマーク、フィンランド、スウェーデンにおける、トリクロロエチレン曝露が定量的に評価されているコホート研究（Axelsonら 1994,1978；Hansenら 2001；Anttilaら 1995；Tolaら 1980）について、追跡期間を延長しプール解析することで、ヒトにおけるトリクロロエチレンの発がん性について明らかにしようとした。

対象となったのは、労働者保護の観点からトリクロロエチレンへの職業曝露の評価が行われていた5,553人（男性3,776人、女性1,777人）である。スウェーデンでは1958年1月1日–2003年12月31日、フィンランドは1967年1月1日–2004年12月31日、デンマークは1968年4月1日–2008年12月31日の期間、各国中央個人登録データから生死及び転入出、がん登録からがん罹患を追跡したところ、全がん罹患者は997人（男性683人、女性214人）であった。各労働者のトリクロロエチレン曝露は、1947–1989年の間

に、尿中トリクロロ酢酸(TCA)濃度の測定によって評価した。測定回数は各労働者1-35回で、測定回数が2回の労働者がフィンランドでは36%、デンマークでは34%、測定回数が3回以上の労働者はフィンランドでは27%、デンマークでは37% (スウェーデンについてはデータ無し)であり、尿中平均TCA濃度は28.2-39.2 mg/Lであった。

曝露群全体についてみた場合、がん罹患率がポワソン分布に従うとし、罹患予測数は各国の性別、年齢層別、年代別のがん罹患率に基づくとして全がん及び部位別がんの標準化罹患率比(SIR)を算出した結果、SIRの有意な上昇が認められたのは肝臓がん(SIR 1.93, 95% CI: 1.19-2.95)、子宮頸がん(SIR 2.31, 95% CI: 1.32-3.75)であった。腎臓がん (SIR 1.01, 95% CI: 0.70-1.42)、非ホジキンリンパ腫 (SIR 1.26, 95% CI: 0.89-1.73)、食道腺癌 (SIR 1.84, 95% CI: 0.65-4.65)については、SIRの有意な上昇はなかった。また、喫煙や飲酒と関連するがんの統計的有意なSIR上昇は認められなかった。潜伏期間を10年、あるいは20年としても結果にはわずかな変化しかなかった。また、国による有意な相違が認められたのは食道がんのみであった。曝露指標として尿中TCA濃度の初回測定時の年齢あるいは年代を用い、SIRの曝露反応関係を評価したが、特定の傾向は認められなかった。

コホート内比較のため、尿中TCA平均値が5 mg/L未満の群を参照群とし、Cox比例ハザードモデルにより低曝露(5-25 mg/L)群、中曝露(25-50 mg/L)群、高曝露(50 mg/L超)群の各部位がん罹患ハザード率比(HRR)を求めたところ、TCA濃度による単調増加の曝露反応関係が認められたのは子宮頸がんのみであった( $p = 0.08$ )。32例発生した腎臓がんについては高曝露群でHRRが2.04 (95% CI:0.81-5.17)であったが、低、中曝露群ではHRRは概ね1であり、有意なものではなかった。肝臓がん(胆管がん含む)、食道がんでは中・高曝露群のHRRは1未満であった。非ホジキンリンパ腫についても、中・高曝露群のHRRの有意な増加や、曝露濃度に依存したHRRの増加はみられなかった。

著者らは本研究の限界 (limitations) として、曝露と頻度の低いがん(腎臓がん、非ホジキンリンパ腫等)との関係については統計学的な検出力が限られること、潜在的な交絡因子(喫煙、アルコール摂取等)に関する情報の欠如、トリクロロエチレンへの曝露期間の情報の欠如等を挙げている。

著者らは、結論としてトリクロロエチレンへの曝露が肝臓がんのリスク上昇と関連する可能性があり得る(possibly associated)としている。また、トリクロロエチレンへの曝露と頻度の低いがん(腎臓がん、非ホジキンリンパ腫等)との関係については、統計学的な検出力が限られているのでさらなる研究が必要とした。子宮頸癌のリスクの増加が観察されたことについては、社会経済的交絡因子の情報の取り込みと組織的スクリーニングへの参加による更なる調査が必要としている。

Coccoら(2013)は、イタリア11地域におけるMulticentre Italian Study(MIS)(調査期間1991-1993年; Miligiら(2006)が報告)、フランス西部6地域におけるENGELA Study(調査期間2000-2004年; Orsiら(2010)が報告)、欧州6カ国におけるEPILYMPH Study(調査期間1998-2004年; Coccoら(2010)が報告)、米国4地域におけるNCI-SEER Study(調査期間1998-2000年; Purdueら(2011)が報告)の4編の症例対照研究のプール解析を行い、トリクロロエチレンへの職業曝露と非ホジキンリンパ腫及びそのサブタイプである濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病との関連を評価した。4編の症例対照研究はInternational Lymphoma Epidemiology Consortium(国際リンパ腫疫学コンソーシアム、NCIが後援)に寄与するものである。4研究については、各症例の病理組織学的情報が有効であり、国際リンパ腫疫学コンソーシアムの病理学WGによるリンパ系腫瘍の分類方法によって非ホジキンリンパ腫の分類がなされた。非ホジキンリンパ腫の症例は全体で3,788人(男性2,098人、女性1,690人)、対照は4,279人(男性2,223人、女性2,056人)であった。ENGELA Studyでは性別と年齢で

症例個人とのマッチング、EPILYMPH Study及びNCI-SEER Studyでは性別と年齢層で頻度のマッチングを行い、MISでは一般集団と同様の年齢、性別分布とした。

曝露指標としたのは、曝露の強度、頻度、期間、確度で、産業衛生士及び職業的専門家が調査票から得られた職歴等の情報、職場の実地調査で得られたデータ、産業衛生関連の報告書や経験に基づきスコア化した。曝露強度は非曝露を0 (7,356人)、10 ppm以下を低(129人)、11–150 ppmを中(477人)、150 ppm超を高(105人)と分類し、曝露頻度は全労働時間に対するトリクロロエチレン接触時間割合1–5%を低(262人)、6–30%を中(255人)、30%超を高(194人)、曝露確度については低 (曝露の可能性はあるが高くない; 227人)、中 (曝露の可能性が高い; 396人)、高 (曝露が確実; 88人)に分類した。曝露期間は1–14年(395人)、15–29年(176人)、30–39年(106人)、40年以上(34人)に分類した。なお、各曝露指標のスコア化に際し、研究によっては上述の分類にデータが当てはまらないため、数値の近い分類を組み合わせる等の統一化の方法が採られた。曝露確度については、EPILYMPH Studyのために作成されたJob Exposure matrix(JEM)を用いて個々の研究の産業衛生士による独自の評価を調整した。

全非ホジキンリンパ腫についてみると、ロジスティック回帰によって解析した結果、トリクロロエチレン曝露指標によるリスク上昇の傾向は認められなかったが、非曝露群と比較し高強度群、高確度群では有意ではないがそれぞれ40%のオッズ比 (OR) の上昇が認められた(それぞれOR 1.4, 95% CI: 1.0–2.1, OR 1.4, 95% CI: 0.9–2.1)。非ホジキンリンパ腫サブタイプについては年齢、性別、研究について調整した多項回帰による解析の結果、濾胞性リンパ腫のORは曝露の確度、強度による有意な上昇傾向 ( $p = 0.02, 0.04$ )、4種類の曝露指標の組み合わせとの有意な関連が認められた( $p = 0.004$ )。

曝露の確度の高い労働者に限定した解析を行ったところ、非曝露群に対する曝露群の全非ホジキンリンパ腫のORは約40%上昇し(OR 1.4, 95% CI: 0.9–2.1)、慢性リンパ球性白血病リスクは約2倍、濾胞性リンパ腫リスクは50%の上昇だった。また、全非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクは曝露期間により(それぞれ $p = 0.009, 0.028, 0.010$ )、また、曝露期間、頻度、強度の3指標組み合わせにより(それぞれ $p = 0.004, 0.015, 0.005$ )、有意な上昇の傾向が認められた。曝露症例は少ないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクは曝露強度最大群においてリスクが1.5–3.2倍となった。主要サブタイプ間や研究間でのリスクの異質性は認められなかった。

著者らは、本研究の限界 (limitations) として、研究規模が大きいにもかかわらず、トリクロロエチレンに曝露した労働者が9%、曝露確度の高い群が1%であり、結果として曝露を受けた症例数が少なかったこと、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懸念されること、個々の症例対照研究において異なる対照群のタイプを用いていること (病院ベース、人口ベース等)、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等を挙げている。

著者らは、本研究の限界に注意する必要があるとしつつも、プール解析の結果、トリクロロエチレンへの職業曝露において、非ホジキンリンパ腫の特に濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクが増加するとの仮説が明らかに支持されたとしている。

#### 付表A-3 トリクロロエチレンへの曝露による発がんリスクを評価したメタ分析の概要

Scott and Jinot (2011) は、トリクロロエチレンへの曝露と腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がんとの関連性について、トリクロロエチレンへの曝露の可能性が高い報告を主体としたメタ分析を実施した。まず、システマティック・レビュー (基本的な研究デザインの特徴、曝露アセスメントの手

法、統計分析、交絡及びバイアスの潜在的な要因の記述等)によって、トリクロロエチレン曝露と3種類のがんに関連した計24編のコホート研究及び症例対照研究を特定し、ここから相対リスクが報告されている等の規準を満たしたコホート研究9編、症例対照研究14編を分析に用いた。メタ分析の結果、腎臓がんについては、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と腎臓がんとの関連性を認めた。なお、統計検定の結果、腎臓がんについて、異質性、出版バイアスは認められなかった。非ホジキンリンパ腫については、曝露群全体及び高曝露群の統合した相対リスクはそれぞれ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るが、著者らは研究間の異質性、出版バイアスの可能性を指摘している。肝臓がんについては、曝露群全体についての統合した相対リスクは1.29 (95% CI:1.07-1.56) であったが、高曝露群の統合した相対リスクは1.28 (95% CI:0.93-1.77) であった。著者らは、肝臓がんについては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、限定的な所見としている。

Karamiら (2012) は、トリクロロエチレンへの曝露 (塩素系溶剤、脱脂洗浄剤の職業性曝露を評価した研究を含む) と腎臓がんとの関連性についてメタ分析を実施した。使用した報告は、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 (腺癌、腎盂癌を含む) が明記されたコホート研究15編、症例対照研究13編である。トリクロロエチレンまたは他の塩素系溶剤への曝露によって研究を層化して分析を行った。コホート研究については、異質性への寄与が高かったHenschlerら (1995) を除いて分析した結果、統合した相対リスク (summary relative risk) は1.26 (95% CI: 1.02-1.56) であった。また、症例対照研究 (異質性に寄与したVamvakasら 1998を除く) の分析結果では、統合した相対リスクは1.35 (95% CI: 1.17-1.57) であった。コホート研究と症例対照研究を併せた分析結果 (Henschlerら1995, Vamvakasら 1998を除く) では、統合した相対リスクは1.32 (95% CI: 1.17-1.50) であり、いずれにおいてもトリクロロエチレンへの曝露と腎臓がんとの関連性が示された。塩素系溶剤 (トリクロロエチレンを含む) と腎臓がんとの関連性についての分析結果では、統合した相対リスクの有意な増加は概してみられなかった。なお、出版バイアスは認められなかったが、曝露評価の誤分類が大きい可能性が示唆された。

## 付表B-1 トリクロロエチレンへの曝露による急性影響に関する動物実験の概要

Umezuら（2014）は、 $C_2Cl_4$ の構造を持つ4物質（1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）において、各物質の構造的・物理的特性の違いによって行動に関する急性影響（この実験系においては、単回投与とは限らない。オペラント試験では、投与直後の影響という意味である。）の量反応プロファイルに違いがみられるかについて調べるために実験を行った。上記4物質を雄のICR（またはCD-1）マウスに腹腔内投与し、投与から1時間以内に正向反射試験、ブリッジ試験、FR20オペラント試験、MULTオペラント試験を実施し、行動への影響を評価した。各行動試験におけるトリクロロエチレンの投与量、投与頻度、使用動物数等の条件は次のとおりである。（※オペラント試験では、2週間に渡り、4回のトリクロロエチレンの投与を行った。）

- ① 正向反射試験（単回投与から1時間以内に実施。この試験後に①\* 急性毒性試験を実施（投与から1日以内））使用動物数：10匹/各用量群（各動物はこの試験では1度しか使用しない。）

投与量：2,000, 4,000, 5,000 mg/kg

- ② ブリッジ試験（単回投与から30分後に実施）

使用動物数：10-15匹/各用量群（各動物はこの試験では1度しか使用しない。）

投与量：250, 500, 1,000 mg/kg

- ③ FR20オペラント試験（FR20スケジュールによって維持される、レバー押下食餌条件付けの試験）（投与の20分後に試験開始し、40分間試験実施）

FR20オペラント試験は、決まったスケジュール通りにレバーを押すと一定の割合で餌が出てくるという条件で、レバーを押す率を調べる。約3週間の訓練期間を経てレバーを押す行動が形成されたマウスを使用する。FR20オペラントスケジュールは月曜から金曜まで毎日実施し、テストトライアルは週に2回、スケジュールの20分前にトリクロロエチレンを腹腔内投与し、試験に対する影響を調べる。薬剤を投与して神経影響が出ると、レバー押下率が低下する。

使用動物数：6匹（この実験系において繰り返し使用）

トリクロロエチレン投与頻度：毎週火曜日と金曜日

投与量：125, 250, 500, 1,000 mg/kg

- ④ MULTオペラント試験（FR20/FR20-罰のスケジュールによって維持される、レバー押下食餌条件付け+罰条件付けの試験）（投与から1時間以内に実施）

FR20スケジュール食餌に訓練されたマウスを使用する。次いで、マウスに、食餌の複数のスケジュール（FR20/FR20-罰）を施す。時間が来ると、5分間、レバーを押すと一定の割合で餌が出てくる（安全期）。さらに、その直後の5分間は、アラームを鳴らし、その期間中にレバーを押すと20回押下ごとに、餌と電気ショックが与えられる。この安全期とアラーム期のペアは4回繰り返される。訓練されたマウスは、薬物投与がない状態では、アラーム期にはレバー押下の率が安全期に対して（罰の学習を覚えているため）低くなる。薬剤を投与して神経影響が出ると、アラーム期のレバー押下率が上昇する。MULTオペラントスケジュールは月曜から金曜まで毎日実施し、テストトライアルは週に2回、スケジュールの20分前にトリクロロエチレンを腹腔内投与し、試験結果に対する影響を調べる。

使用動物数：9匹（この実験系において繰り返し使用）

トリクロロエチレン投与頻度：毎週火曜日と金曜日

投与量：62.5, 125, 250, 500 mg/kg

（MULTオペラント試験はFR20オペラント試験（安全期）にさらにアラーム/罰（アラーム期）の



回避行動の有無判定を加えた条件付けが複雑な試験であるため、影響が出る最小量を調べるため、用量は、FR20オペラント試験で調べたED<sub>50</sub>の範囲内で実施した。)

統計解析方法：改良ヒル方程式を用いた用量反応関係の解析。

各C<sub>2</sub>CIHと各行動エンドポイントとの間の用量反応関係の特徴を、改良ヒル方程式を用いて調べた。

改良ヒル方程式:  $\text{Response} = \text{Max}/(1+\exp[h(\ln[\text{ED50}])-\ln[\text{dose}]])$

ここで、「Max」は最大応答を表し、「h」はヒル係数を表し、「dose」はC<sub>2</sub>CIH用量を表し、「ED50」は行動エンドポイント上のC<sub>2</sub>CIHの50%有効用量を表す。

結果：トリクロロエチレンを投与した行動試験、急性毒性試験の結果は次のとおりであった。

- ①\* 急性毒性試験：LD<sub>50</sub> 4,142 mg/kg
- ① 正向反射試験：ED<sub>50</sub> 2,623 mg/kg
- ② ブリッジ試験：ED<sub>50</sub> 336 mg/kg
- ③ FR20オペラント試験：ED<sub>50</sub> 733 mg/kg
- ④ MULTオペラント試験：ED<sub>50</sub> - (安全期)，影響が出る最小量 62.5 mg/kg(アラーム期)

#### 付表B-2 トリクロロエチレンへの神経系への影響に関する疫学研究の概要（神経系の自覚症状等の影響）

AhlmarkとForssman（1951）は、1944－1949年に、スウェーデンの10業種（金属工業、自動車工業、ドライクリーニング、ゴム工業等）でトリクロロエチレンに曝露した18歳以上の労働者122人（男性92人、女性30人）を対象とした健康影響（神経系への影響を含む）に関する横断研究を実施した。

曝露群の平均年齢は男性で38.5歳、女性で34.6歳であり、調査時点での曝露期間は平均5.4年（範囲3ヵ月－26年）であった。対照群は設定されなかった。

曝露指標は尿中のTCA濃度とし、調査期間中に各労働者1回以上、合計314サンプルの測定を行った。同じ曝露条件で2回以上サンプル採取した労働者については平均値を用いた。採尿は朝に行われた（曜日の記載はなし）。測定の結果、尿中のTCA濃度は0－700 mg/Lで、20 mg/L以下が57人、100 mg/L以上が34人であった。なお、作業場の気中濃度の情報は記載されていなかった。

調査期間中の定期的な健康診断または労働者や雇用者の要請による健康診断で把握された症状及び血液検査結果から、担当医がトリクロロエチレンの影響がない、恐らくない、影響がある可能性がある、影響がある、に分類した。症状としては、自覚的神経症状（異常な疲労、睡眠の必要性の増加、アルコール不耐性、頭痛、胸部の痛み等）の訴えがあった。

尿中TCA濃度20 mg/L未満の曝露ではトリクロロエチレンの明確な影響（「影響がある」に相当）はほとんど生じず（「影響がある可能性がある」相当は存在）、20 mg/Lを超えると尿中濃度と比例してトリクロロエチレンの影響を受けた割合が増加し、40－75 mg/Lで約半数、100 mg/L以上ではほとんどの労働者で影響がみられた。また、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」、「影響がある可能性がある」に相当）が高く、それ以上では明確でない者は少なかった。年齢、性別によるトリクロロエチレン曝露の影響の相違は認められなかった。曝露期間との関連については限定的な評価しかできなかったものの、TCA濃度 20 mg/L未満でトリクロロエチレン影響があるとされた労働者は全員曝露期間が1年以上あり、影響が無い、または恐らく無いとされた労働者では、1年以上の曝露期間があったのは15人中4人であった。一方、TCA濃度 50 mg/L以上で影響があるとされた労働者35人中14人以上で曝露期間が5年を超えており、長期間の高曝露に耐えられる者もいると考えられた。

トリクロロエチレンへの高曝露による、より重大な影響を見るため、トリクロロエチレン80%含有のゴム溶液塗布作業に従事し、換気も不十分なために高いトリクロロエチレン曝露が想定されるゴム工場労働者13人について調べたところ、異常疲労、興奮、頭痛、胃腸障害などの症状が認められ、尿中のTCA濃度と症状の程度は相関したが、トリクロロエチレン使用の作業から離れた後には症状は軽減または消滅した。病欠に繋がるような重大な影響が見られ始める尿中TCA濃度を明確に定めることはできないが、トリクロロエチレンへの曝露が継続的で、尿中のTCA濃度が平均200 mg/L以上の労働者では塩素化炭化水素の影響とされる典型的症状による病欠が認められた。

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カ所の機械工業工場における脱脂洗浄工程の作業場24カ所で就業する73人の労働者を対象として、作業場のトリクロロエチレンの気中濃度と労働者の尿中に排泄されたTCA濃度との関係、及びトリクロロエチレン曝露と健康状態との関連性を調べるために横断研究を実施した。対照群は設定されなかった。

作業場の空気サンプルを、開放型トリクロロエチレンタンク(労働者が部品を浸す)ではタンクの縁で、閉鎖型タンク(自動作業)では開口部の上部160 cmの高さ又は作業場中心部で、5-10分間収集した。サンプル数は作業場20カ所については、タンク近くで60サンプル、作業場中心部で24サンプル、計84サンプルであった(表中には84サンプルとあるが、Summaryには96サンプルと記載されている)。また、作業場2カ所については、午前中の1-2時間(それぞれ 9:30-11:45, 9:15-10:50)の間に複数回、濃度を測定した。トリクロロエチレンの気中濃度は1-335 ppmで、大部分は20-40 ppmの範囲にあり、開放型タンク近くは平均59.5 ppm(表中には59.5 ppmと記載されているが、Summaryでは59 ppmと記載されている)、閉鎖型タンク近くは平均24 ppm(表中には24 ppmと記載されているが、Summaryでは23 ppmと記載されている)であった。また、換気扇の稼働状態等により測定時間及び作業場による変動(ある作業場で時間により6-53 ppm, 別の作業場では25-40 ppm)が見られた。タンク洗浄時にはタンク近くで1,120 ppmに達したが、換気や脱脂洗浄済み部品の乾燥時間延長により濃度は低減した。

労働者の尿中TCA濃度の測定については、労働者11人の連続4日(24時間/日)の尿全量についての予備調査で日変動よりも個人差が大きかったことから、73人について各1-2サンプルを分析することとし、3人については最大23日間の日変化も調べた。その結果、尿中TCA濃度は73人の平均が86.7 mg/L(本文中では86.7 mg/Lであるが、Summaryでは84.7 mg/Lと記載されている)(範囲 8-444 mg/L)であった。トリクロロエチレンの気中濃度との対応が確認できた55人について、尿中TCA濃度との関連を調べたところ、明らかな関連性は認められなかった。また、気中濃度×(曝露作業時間/勤務時間)を算出できた52人についてみると、尿中TCA濃度の値(mg/L単位)は算出値(ppm単位)の平均で3倍(個別には1/2-20倍)という関係が得られ、この比は若齢者ほど大きかった。尿中TCA濃度の日変化を調べたところ、初めの5-10日間は増加し、曝露終了後も数日間は高濃度であった。8時間勤務中に吸収したトリクロロエチレンの平均13%がTCAとして排泄されたと推定された。

曝露調査された労働者のうち50人が診察を受けた(診察時の平均年齢43歳、曝露期間は平均3.75年(範囲 1ヵ月-15年))。主観的な症状については、疲労、めまい、アルコール不耐性の有病率が高いと考えられた。複数の神経学的変化、あるいは顕著な神経学的症状は労働者の28%で認められ、自律神経系の障害(過剰発汗、循環器系症状、微細振戦、まぶたの震え、胃腸系機能障害、動悸、頻脈、期外収縮、皮膚描記症等)については複数の中度の症状あるいは1つの重大な症状が36%で認められた。17人(34%)に軽度から中度の器質性精神症候群があり、うち8人はアルコール中毒、動脈硬化、高齢性の症状と類似したが、9人は他に病因が無くトリクロロエチレンへの慢性曝露に由来すると考えら

れた。血液学的検査及び生化学検査の結果は、ほとんどが正常値からの乖離は小さかった。なお、労働者の10%において生化学検査から肝臓にわずかな機能障害あるいは疾病状態があることが疑われたものの、曝露との因果関係は明らかではなかった。

診察を受けた50人について、トリクロロエチレンの気中濃度で低曝露群(10-20 ppm, 平均14 ppm), 中曝露群(25-40 ppm, 平均34 ppm), 高曝露群(>40 ppm, 平均85 ppm)に分類すると、自律神経系及び神経学的障害の有病率は高曝露群で低・中曝露群よりも明らかに高く、低曝露群と高曝露群との間で神経学的障害の有病率に有意差, 中曝露群と高曝露群との間で自律神経系障害と神経学的障害の有病率に有意差が認められた。また、尿中TCA濃度で低曝露群(10-39 mg/L, 平均20 mg/L), 中曝露群(40-100 mg/L, 平均57 mg/L), 高曝露群(101-250 mg/L, 平均180 mg/L)に分類すると、主観的障害の有病率は低曝露群と中曝露群との間で、自律神経障害の有病率は低曝露群と中曝露群との間及び低曝露群と高曝露群との間で、神経学的障害の有病率は低曝露群と中曝露群+高曝露群との間で有意差が認められた。さらに、曝露期間でI(1-6ヵ月), II(7-24ヵ月), III(2.5-5年), IV(5.5-15年)に分類すると自律神経系障害, 神経学的障害, 精神的障害は曝露長期化に伴い増加し、それぞれI群とIV群, I群とII群及びI群とIV群, I群とIII群及びI群とIV群との間に有意差が認められた。

以上のことから、著者らは、トリクロロエチレンへの曝露に伴って種々の神経障害が生じることが示されたとし、診察を受けた50人の曝露濃度に基づき、気中トリクロロエチレン濃度で平均40 ppm(範囲20-80 ppm), 尿中TCA濃度で平均96 mg/L(範囲10-250 mg/L)で慢性の中毒症状が引き起こされるとした。

Bardodejと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における神経系及びその他の症状に関する横断研究を実施した。

レビューによれば、トリクロロエチレンの重度の急性中毒患者において、尿中TCAは曝露後3日に排泄量が最大となり、およそ3週間にわたって体内から排出され、経口摂取の場合は吸入時よりもやや緩やかに排泄量が推移したとしている。また、気中のトリクロロエチレンが100 ppm(0.53 mg/L)の環境で勤務した労働者の尿中TCA濃度は160 mg/Lまたは200 mg/L等との研究結果が得られている。レビューの結果から、著者らは、尿中TCA濃度として160 mg/L以上であると、作業場のトリクロロエチレンの最大許容濃度(100 ppm)を超えているとした。

さらに、チェコスロバキアのトリクロロエチレンを使用する作業に従事している75人を対象とした自覚症状について調査を実施した。調査対象者の作業は、ドライクリーニング施設1カ所(12人, 平均年齢42歳, 曝露年数14年), 金属部品脱脂洗浄工程2ヶ所(19人と36人, 平均年齢44歳と31歳, 曝露年数8年と1.75年), 及び休業中(1年間)が8人(平均年齢48歳, 曝露年数12年)であった。

作業場の気中濃度は、クリーニング施設では0.16-3.4 mg/L(160 mg/m<sup>3</sup>-340 mg/m<sup>3</sup>), 金属脱脂洗浄工程では0.028-0.83 mg/L(28 mg/m<sup>3</sup>-830 mg/m<sup>3</sup>)であった。

曝露で生じた徐脈, 血管運動障害, 結膜炎は1年間の休業でおさまったが、気管支炎や中枢神経障害, 心筋伝導障害は持続した。準麻酔症状についてはトリクロロエチレン濃度の上昇に伴う増加が認められ、アルコール不耐性, 振戦, めまい, 神経衰弱, 心筋伝導障害は曝露期間との相関が有意であった。

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(1カ所)の労働者では140 mg/L, 金属部品脱脂洗浄工程(2カ所)の労働者では工場別に75 mg/L, 32 mg/Lであった。労働者の障害の程度について、尿中TCA濃度との明らかな関連はみられなかった。

著者らは、本論文のまとめとして、最大許容濃度（Maximum Allowable Concentration : MAC）を0.2 mg/L (200 mg/m<sup>3</sup>) に下げることがを推奨し、0.05 mg/L (50 mg/m<sup>3</sup>) ならば、さらに良いとした。また、尿中TCA濃度が160 mg/L未満であれば、恐らくMACを超過しないであろうと考えた。

Takamatsu (1962) は、トリクロロエチレンを使用する通信機器製造工場のダイヤル組み立て作業に従事する約50人（図中の白血球数の測定結果では、労働者60人と記載されている）の男女労働者を対象として、曝露濃度と健康影響の関係を明らかにするために横断研究を実施した。対照群はトリクロロエチレンへの曝露のない48人が設定された（選定方法の詳細は不明）。労働者は、トリクロロエチレンを用いた脱脂洗浄作業による曝露、あるいは脱脂洗浄作業室から天井部が開放接続した隣のダイヤル組立室に拡散したトリクロロエチレンへの曝露を受けていた。なお、室内の窓は1ヶ所を除いて閉められており、換気扇は調査時には正常に機能していなかった。

曝露指標は、作業場のトリクロロエチレンの気中濃度、及び労働者の尿中TCA濃度が用いられた。トリクロロエチレンの作業場の気中濃度の測定は、1960年1月及び11月に脱脂洗浄作業室とダイヤル組立室で行われ、各期間中複数回、複数地点で測定された（サンプル数は1月に37、11月に20）。トリクロロエチレンの気中濃度は、1月調査では、脱脂洗浄作業室で200、400、600 ppmであった。ダイヤル組立室では、サンプルの80%以上が25–100 ppmの範囲であった。11月調査では、1月調査後に作業場の廃棄物回収装置が撤去等の改善がなされたため、若干、気中濃度の低下がみられた。脱脂洗浄作業室で150–250 ppm（A群、8人）、ダイヤル組立室では10–100 ppmの範囲であり、平均曝露濃度が50–100 ppmの曝露群（B群）が12–14人、平均曝露濃度が50 ppm未満の曝露群（C群）が14–16人であった。

尿中TCA濃度も、トリクロロエチレンの気中濃度の測定時期（1960年1月、11月）に測定され、各労働者から午前、午後の2回及び毎日の勤務終了時に採尿された。1月調査では、脱脂洗浄作業室で働く6人で95–1,000 mg/Lと高濃度を示した。ダイヤル組立室の労働者では、午前の尿は午後よりもTCA濃度が高く、金曜午後に採取したサンプルのTCA濃度は平均66 mg/Lであり、脱脂洗浄作業室に席の近い22人の平均は88 ± 41 mg/L、席の遠い22人の平均は45 ± 25 mg/Lであった。

同様に、11月調査では脱脂洗浄作業室で働く8人（A群）で、午前360 ± 309 mg/L、午後311 ± 119 mg/Lであった。ダイヤル組立室では、高濃度曝露群（B群）の尿中TCA濃度は、午前に117 ± 44 mg/L、午後に141 ± 53 mg/L、低濃度曝露群（C群）では午前に25 ± 18 mg/L、午後に50 ± 24 mg/Lであった。ダイヤル組立室の低濃度曝露群（C群）を除き、尿中TCA濃度は週末に高くなる傾向があった。なお、曝露期間は脱脂洗浄作業室労働者で5–10ヶ月、ダイヤル組立室労働者で2年半程度であった。

労働者の健康への影響については曝露調査と同じ1960年1月、11月に調査を実施し、全労働者を対象に主観的神経症状が調査された他、血圧測定、血液・尿検査、フリッカー試験等が実施された。

主観的神経症状については、1月の調査では50人の労働者の大部分において、頭痛、めまい、疲労、複視、睡眠不足の訴えがあった。11月の調査では脱脂洗浄作業室労働者の半数以上が共通して8種類の症状（頭痛、めまい、酔った感覚、喉の灼熱感、疲労感等）を訴え、ダイヤル組立室高濃度曝露群（B群）では半数以上に共通した症状は4種類あったが、ダイヤル組立室低濃度曝露群（C群）には半数以上に共通した症状はなかった。

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。曝露群はトリクロロエチレン合成工場におけるアセチレンの塩素化によるトリクロロエチレン合成工程の労働者及び金属部品製造工場におけるトリクロ

ロエチレン蒸気を用いた金属部品脱脂洗浄工程労働者の合計103人（男性79人，女性24人）で，平均年齢は男性で30.6歳（範囲16－58歳），女性で29.0歳（範囲19－49歳）であった。勤務時間は8－16時，16－24時，24－8時の3シフト制であった。対照群はトリクロロエチレン合成工場における水素，酸素，窒素のガス製造及び充填に従事する労働者及び金属部品製造工場における旋盤または研磨作業に従事する労働者合計111人（男85人，女26人）で，平均年齢は男性で31.3歳（範囲19－56歳），女性で28.6歳（範囲22－39歳），勤務時間は8－16時であった。

各労働者の呼吸域におけるトリクロロエチレンの8時間加重平均濃度（TWA）は，男女ともに100 ppm未満であり，10 ppm以下（論文中に「1－10 ppm」と「0－10 ppm」の区分が混在していたので，ここでは10 ppm以下と示す）が66人，11－50 ppmが29人，51－100 ppmが8人であった。

健康影響については，業務中及び最近6ヵ月間における神経系及びその他の主観的症状の有無を自己回答式質問票で調査すると共に，勤務終了時に血液及び尿のサンプルを採取し，血液学的検査や肝機能検査，尿中の糖，タンパク，潜血の検査を行った。

結果として，主観的症状（業務中及び最近6ヵ月間）の有病率は曝露群で対照群よりも有意に高かった。最近6ヵ月間の症状について，曝露群を3つの曝露レベル（10 ppm以下，11－50 ppm，51－100 ppm）に分けて評価したところ，いくつかの症状（悪心，頭重感，健忘，四肢振戦，四肢痙攣，口渇）については50 ppmまでの曝露濃度では有病率にほとんど変化がなかったが，高曝露群（51－100 ppm）では有病率の増加がみられた。業務中の症状については濃度に依存した有病率の増加は認められなかった。なお，著者らは，この結果から，中枢神経系の毒性について50 ppm付近に閾値が存在することを示唆するものとしている。

血液学的検査におけるヘマトクリット値，肝機能検査におけるGPT（アラニントランスアミナーゼ），LAP（ロイシンアミノペプチダーゼ），及びLDH（乳酸脱水素酵素）については，曝露群と対照群との間で，統計学的有意差が平均値及び異常値出現率で認められたが，ヘマトクリット値は貧血を示唆する他の項目における変化とは関連が見られず，肝機能指標については2例を除き正常値との差は小さかったことから，実質上トリクロロエチレンの影響は認められなかった。尿検査の結果については，両群間で陽性出現に偏りは認められなかった。

（以下の内容は，WHO（1981）からの引用）

Fibgerら（1973）がドライクリーニング業の労働者（189人，曝露期間20年以上）について調査を行った結果では，平均曝露濃度（気中濃度）が90 mg/m<sup>3</sup>（範囲 20－650 mg/m<sup>3</sup>），尿中TCA濃度が0.367 mmol/L（60 mg/L）の曝露で，トリクロロエチレンに起因する健康障害は認められなかった。

StancevとBonev (1971) は、ドライクリーニング業の労働者 (43人、平均曝露年数は記載なし) について調査を実施した。

通常業務中のトリクロロエチレンの気中濃度の平均は72 mg/m<sup>3</sup> であり、機器を開放しての品物取扱い中は92 mg/m<sup>3</sup>であった。それぞれの状況での最も高い濃度は130 mg/m<sup>3</sup> 及び258 mg/m<sup>3</sup> であった。ただし、サンプリングの期間、場所、サンプル数は記載されていない。

尿中TCA濃度については、4年間に得られた118の尿サンプルから推定された平均は0.288 mmol/L (47 mg/L) であった。各作業場での年平均濃度は、勤務シフト後に採取された尿サンプルにおいて0.073 mmol/L (12 mg/L) - 0.9 mmol/L (147 mg/L) であり、単回の測定値の最高値は1.47 mmol/L (8240 mg/L) であった。

神経症状としては、多幸感に伴う頭痛及び軽度酩酊感が6人、過眠症が5人、睡眠パターンの逆転が2人、自律性脈管ジストニーが4人で認められた。通常の血液生化学検査 (アミノトランスフェラーゼ、チモール混濁試験、ビリルビン、血清コレステロール) において変化はみられなかった。

Zielinskiら (1973) は、電気機器製造業でトリクロロエチレンの曝露を受けている労働者 (140人、平均曝露年数9.2年) (対照群44人) について調査を実施した。

脱脂洗浄作業場のトリクロロエチレンの気中濃度の測定では、空気サンプルを2時間おきに反復採取した。労働者の尿分析用のスポットサンプルの採集は週の後半に実施された。

トリクロロエチレンの気中濃度の平均値は200 mg/m<sup>3</sup> (範囲25-2,000 mg/m<sup>3</sup>) で、相当する尿中TCA濃度は約0.367 mmol/L (60 mg/L) とされたが、濃度間の相関関係は弱かった。

健康影響としては、眩暈、眠気、肝臓腫脹、神経衰弱症やその他 (めまい、易刺激性、アルコール不耐性、食欲消失、筋肉痛、過活動性皮膚描記症及びロンバーク兆候) の症状について、対照群に比して曝露群で統計学的に有意に高頻度であった。

Andersonら (1956) は、労働衛生局での健康診断中に採取した尿のスポットサンプルを分析した。ただし、最終の勤務シフトの最後からの時間経過及び尿サンプリング前の勤務シフトの数は考慮されていない。

尿中TCA濃度が、0.122 mmol/L (20 mg/L) 未満の労働者の40%、0.129-0.459 mmol/L (21-75 mg/L) の労働者の60%、0.465-4.65 mmol/L (76-760 mg/L) の労働者の80%で神経衰弱症状がみられた。

なお、本研究では比較可能な対照群のデータは示されていない。著者は、これ以下の濃度でもリスクは除かれるものではないとしながらも、尿中TCA濃度 0.459 mmol/L (75 mg/L) を健康被害が予測される下限値とみなした。

### 付表B-3 トリクロロエチレンの神経系への影響に関する疫学研究の概要 (三叉神経等の末梢神経系への影響)

Mhiriら (2004) は、チュニジアのリン酸塩工場でタンク内の清掃作業 (従事時間は最大で6時間/日) でトリクロロエチレンに曝露した労働者数人が、顔の熱傷または麻痺のため大学病院に来院したことを契機として、同工場でトリクロロエチレンに曝露した労働者を対象として、三叉神経への影響に関する横断研究を実施した。トリクロロエチレンに2年以上曝露した労働者全員を曝露群として選択したところ、男性労働者23人が選ばれ、平均年齢36.7±9歳 (範囲20-56歳)、平均曝露年数12.4±8.3年 (範囲2-27年) であった。対照群は、曝露群と同じ工場に勤務し、トリクロロエチレンや他の溶剤への曝露が無い男性23人 (平均年齢36.6±9.8歳 (範囲24-54歳)) とした。曝露群、対照群ともに糖尿

病、三叉神経痛、アルコール中毒、多発性硬化症、深刻なドラッグ、投薬歴のある者は除外された。

トリクロロエチレンへの曝露の指標には尿中のTCA及びTCOHの濃度を用い、週最終日である金曜日に各労働者について3回の検査を行い、最高値を採用した。曝露群の尿中TCOHの平均濃度が $79.3 \pm 8.8$  mg/g-cre（範囲9.5–211 mg/g-cre）、TCAの平均濃度が $32.6 \pm 4.6$  mg/g-cre（範囲3-97 mg/g-cre）、総三塩化物の平均濃度が $111.9 \pm 55$  mg/g-cre（範囲12.5–269 mg/g-cre）であった。なお、尿中クレアチニンは $1.4 \pm 0.5$  g/L（範囲0.9–2.4 g/L）であった。また、作業場の気中濃度は50–150 ppmの範囲にあったと報告されているが、測定回数、方法の詳細は報告されていない。労働者はタンク清掃作業中にマスクを装着するよう推奨されていたが、実際には装着されていなかった。また、タンク内は換気されていなかった。

調査対象者に対する健康影響調査としては、臨床症状についての問診（顔面無感覚・火傷・視覚障害・情動不安・集中困難・疲労等）、QOL、障害度に関するKarnovskyパフォーマンススコア評価、生物学的検査（血球数、赤血球沈降速度、空腹時血糖、血中尿素窒素、血漿中のクレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、ビリルビン、肝酵素の評価）、神経生理学的検査（N1, N2, N3, P1, P2各波の潜時、振幅、正中神経、尺骨神経、内/外側膝窩神経の運動神経伝導速度、正中神経、外側腓腹皮神経の感覚神経伝導速度の評価）が行われた。

曝露群の臨床症状については、トリクロロエチレンへの曝露が大きい期間については、一時的に疲労、意識障害、姿勢・歩行不安定等が多く認められたが、活動の状態は正常であり、Karnovskyパフォーマンススコア（全身状態の指標で0–100の数値で表現され、100が正常、臨床症状なしの状態）は平均で $86 \pm 8$ （範囲80–100）と高かった。曝露群の23人中15人で、対照群と比較してTSEP（三叉神経体性感覚誘発電位）のN1, P1, P2潜時の遅延、P1, P2潜時の振幅の低減が認められ、そのうち6人には三叉神経が関与する臨床症状がみられたが、9人には臨床症状はみられなかった。曝露指標との相関を調べたところ、N2潜時（ $r = 0.5$ ,  $p < 0.01$ ）、P2潜時（ $r = 0.6$ ,  $p < 0.02$ ）と曝露年数との有意な相関が認められたが、尿中トリクロロエチレン代謝物濃度とTSEPとの間に相関関係は認められなかった。なお、健康影響評価において、喫煙習慣等の交絡因子については調整されなかった。

Ruijtenら（1991）は、印刷工場（国・地域は記載なし）の男性労働者を対象として、トリクロロエチレンへの曝露による三叉神経等の末梢神経系への影響に関する横断研究を行った。調査対象となった男性労働者は印刷工程でトリクロロエチレン（インク中の溶剤として使用）に6年以上曝露した労働者から、神経障害リスク要因保有者、週50杯超の飲酒者を除外した31人（平均年齢は $44 \pm 9$ 歳、平均曝露年数は $16 \pm 9$ 年（範囲 6–37年））であり、国籍は多い順にオランダ、トルコ、スペイン、イタリアであった。対照群は、曝露群と同じ工場に6年以上勤務し、トリクロロエチレンへの職業曝露が無い労働者で、肉体労働量・教育・国籍・年齢をマッチングした28人（平均年齢は $45 \pm 9$ 歳）とした。

調査対象者についてはトリクロロエチレン以外には、神経系に影響する物質への曝露は無いとしている。なお、調査対象者の選択に際しては、地域の労働衛生局が個人的に接触し、同意を得られた者を対象としているため、選択バイアスの可能性が考えられた。

工場内のトリクロロエチレンの気中濃度として、ガス検出チューブを用いた測定データがあり、1966年で平均80 ppm（連続16日間、規定地点で100サンプル採取）、1976年前半で平均70 ppm（90サンプル採取）、1976年及び1981年の後半の測定で35 ppm（サンプル数は報告なし）であった。これらの測定データと関連情報（1976年後半に排気施設が設置されたこと、横断研究の実施前3年間で水性インク（トリクロロエチレン非含有）への代替が進んだこと）を勘案し、著者らは工場内の気中濃度を、調査前3年間：17 ppm、3–11年前：35 ppm、11年以上前：70 ppmとした。この各濃度に労働者の各期

間での勤務年数を乗じて個人累積曝露量とした。個人累積曝露量の平均は $704 \pm 583$  ppm・年（範囲160–2,150 ppm・年）であった。平均累積曝露濃度（ $704$  [ppm×年]）から生涯労働期間（40年）でのばく露レベルを外挿した場合の推定濃度は $17$  ppmである。トリクロロエチレン以外には、対照群の数名に週1回未満の頻度で洗浄用有機溶剤（テレピン油等）への曝露があったが、神経毒性物質への曝露はトリクロロエチレン以外には無かった。

工場内の健康センターにおいて、曝露に関する情報を知らされていない試験官による神経機能試験が行われた。末梢神経機能に関しては、腓腹神経の感覚神経伝導速度（SNCV）、複合神経活動電位（CNAP）、不応期（SRP）、腓骨運動神経伝導速度（MNCV）、複合筋活動電位（CMAP）、不応期（MRP）、三叉神経の咬筋反射、瞬目反射の潜時、自律神経機能に関しては等尺性筋収縮、深呼吸への心拍数の反応（努力呼吸性洞性不整脈（FRSA）、等尺性筋収縮時の循環系応答（MHR）、安静時不整脈）を評価した。また、試験後、飲酒、既往歴、他神経障害リスク要因等に関するアンケートを行った。

個人累積曝露量と末梢神経機能との関連性について、年齢、飲酒量、国籍を調整した重回帰分析を行った結果、腓腹神経のSNCVにおけるわずかであるが有意な減少（ $704$  ppm・年あたり $-1.09$  m/s）、SRP<sub>80</sub>の有意な増加（ $0.40$  ms）が認められた（ $p < 0.05$ ）。三叉神経では、重回帰分析の結果、咬筋反射潜時が平均累積曝露（ $704$  ppm・年）当たり $0.38$  ms（90%CI:  $0.12 - 0.64$ ）増加した。瞬目反射では増加は認められなかった。トリクロロエチレン累積曝露による運動神経、自律神経の機能への影響は認められなかった。交絡因子の調整に関して、喫煙習慣は含まれなかった。

なお、著者らは当時の曝露限界値である $35$  ppmに40年間曝露したと想定した累積値（ $1,400$  ppm・年）が上述の影響が認められた平均累積曝露量（ $704$  ppm・年）を上回ることから、「 $35$  ppmのトリクロロエチレンへの長期曝露により、三叉神経及び腓腹神経はわずかな影響を受けると言える。」としている。

#### 付表B-4 トリクロロエチレンの神経系への影響に関する疫学研究の概要（神経行動機能への影響）

Murataら（2010）は、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）を評価するため、横断研究を行った。曝露群は、秋田県の5工場において金属部品洗浄または洗浄室近傍での組立作業に $0.1 - 37$ 年間従事してトリクロロエチレンに曝露していて、明らかな神経障害を持たない労働者 $57$ 人（男性 $39$ 人、女性 $18$ 人）であった。対照群は、神経毒性物質への職業曝露のない住民 $60$ 人（男性 $40$ 人、女性 $20$ 人）とした。曝露群は、平均年齢 $38 \pm 9$ 歳（範囲 $18 - 67$ 歳）、平均身長 $168 \pm 8$  cm、アルコール摂取量の中央値 $97$  g/週、喫煙者の比率 $51\%$ であった。対照群は、平均年齢 $38 \pm 10$ 歳（範囲 $20 - 57$ 歳）、平均身長 $167 \pm 8$  cm、アルコール摂取量の中央値 $39$  g/週、喫煙者の比率 $42\%$ であった。

トリクロロエチレンへの短期曝露指標には尿中代謝物のTCOH及びTCAの濃度、及びその合計（TTC）を用いた。採尿は、曝露群については金曜日の勤務終了後、対照群については神経行動試験実施時に行った。尿中のTCOH、TCA及びその合計（TTC）の中央値は、曝露群ではそれぞれ $1.7$ （ $0.1 - 104.6$ ）、 $2.5$ （ $0.1 - 88.0$ ）、 $4.2$ （ $0.6 - 192.6$ ） mg/Lであり、対照群ではTCOH、TCAとも不検出であった。著者らは、トリクロロエチレン（TCE）の気中濃度を、Ogataら（1971）の報告した尿中TTC濃度との関係式（ $TTC[\text{mg/L}] = 8.37 \times TCE[\text{ppm}] + 17.12$ ）を用いて、 $22$  ppm未満と推定している。長期曝露については、TTCと勤続年数の積として得られる累積曝露指標（Cumulative Exposure Index: CEI）を用い、低累積曝露群（CEI < 50）（ $31$ 人）、中累積曝露群（CEI < 100）（ $11$ 人）、高累積曝露群（CEI > 100）



(15人)に分類した。作業場のトリクロロエチレンの気中濃度は報告されていない。なお、これらの工場では神経毒性を有する金属の使用はなかった。

検査装置 (CATSYS 2000, Danish Product Development社) を用いた神経行動機能検査を行い、静止時の身体重心動揺と手のふるえに関するパラメータとトリクロロエチレン曝露との関連を調べた。年齢、性別、身長、飲酒量、喫煙習慣を共変量とする共分散分析の結果、曝露群は対照群と比較して閉眼時の重心動揺のパラメータ (面積、横方向動揺、矢状方向動揺 (1-2, 2-4Hzを除く)) 及び利き手のふるえの強度 (10-14Hzを除く) が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。

トリクロロエチレンの尿中代謝物 (TCA, TCOH) の濃度を対数変換し、神経行動学的試験結果との関係を回帰分析した結果、閉眼時の重心動揺のパラメータ (1-2, 2-4Hzの矢状方向動揺) と TCOH濃度との間に有意な相関関係 ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ) が認められたが、手のふるえの強度については代謝物濃度との間に有意な関連は認められなかった。累積曝露指標との関連について一元配置分散分析したところ、非利き手のふるえの強度が高累積曝露群で低累積曝露群よりも有意に増加したが、身体重心動揺のパラメータについては、低・中・高累積曝露の群間で有意差は認められなかった。以上の結果から、著者らは、身体重心動揺はトリクロロエチレンへの短期曝露、手のふるえの強度の増加は短期、長期曝露によって引き起こされる可能性があり、ACGIH (2009) における短期曝露限界値 (TLV-STEL) 25 ppmより低濃度のトリクロロエチレンへの曝露であっても、労働者の神経行動学的機能に影響し得ることが示唆されたとした。

#### 付表 B-5 トリクロロエチレンの神経系への影響に関する動物実験の概要

Albee ら(2006)は雌雄の Fischer344 ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、三叉神経の機能及び解剖学的経路への影響を評価した。雌雄各 10 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0, 250, 800, 2500 ppm を 13 週間 (6 時間/日, 5 日/週) 吸入させた。

体重は曝露前と曝露中毎週、一般的健康状態は毎日 2 回、臨床症状は毎週観察した。機能観察総合評価(FOB)を曝露 4 日前と曝露後 4, 8, 13 週に実施し、三叉神経誘発電位(TSEP), 聴性脳幹反応(ABR)を曝露後 13 週に評価した。体重や FOB における握力、着陸開脚、TSEP, ABR については ANOVA による統計分析を行った。曝露終了後、各曝露群の無作為に選択した雌雄各 5 匹について神経病理学的観察を行い、対照群と 2,500 ppm 群の雌雄各 2 匹については蝸牛の観察を行った。その結果、体重、FOB における握力、着陸開脚へのトリクロロエチレン曝露の影響はみられなかった。FOB では、曝露後 8 週に 2,500 ppm 群の雌は対照群よりもわずかに反応性が高かったが、曝露終了時には差はみられなかった。曝露終了後 1 分間の観察中の活動性は 2,500 ppm 群の雌が対照群よりもわずかに高かった。

臨床症状については、2,500 ppm 群の雌で、曝露 5 日目以降から曝露直後の流涙がみられ、曝露 12 日目には 2,500 ppm 群の大部分と 800 ppm 群の 2 匹でみられた。

クリック ABR では、2,500 ppm 群は対照群と比較してパワーが雄で 31%, 雌で 23%小さく、反応速度が 0.03 msec 遅く、テンプレートとの相関が低かった。ピーク I の振幅は対照群の約半分であった。トーンピップ ABR では、2,500 ppm 群と対照群との有意な差が認められ、影響の大きさは  $16\text{kHz} > 30\text{kHz} > 4, 8\text{kHz}$  であった。4, 8, 16, 30 kHz に対する ABR 閾値は対照群と比較し 2,500 ppm 群では有意に上昇し、その上昇幅は  $16\text{kHz} > 30\text{kHz} > 8\text{kHz} > 4\text{kHz}$  であった。これらから周波数特異の軽度聴覚欠損が認められたといえる。

TSEP ではトリクロロエチレン曝露による影響はみられなかった。

神経病理学的観察では、2,500 ppm 群で蝸牛上部基底回転有毛細胞の局所的消失が認められた。以上の結果から、著者らは本研究での NOAEL は 800 ppm としている。

Blain ら(1994)は雄の New Zealand アルビノウサギにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、網膜への生理学的影響を評価した。トリクロロエチレン曝露は、対照群を 6 匹として、350 ppm (6 匹)、700 ppm (8 匹)に 12 週間 (4 時間/日、4 日/週) 曝露した。

曝露期間の 12 週間及び曝露終了後の回復期間 6 週間において、毎週、網膜電図及び律動様小波(OP)の記録と血液中トリクロロエチレン及びその代謝物の濃度測定を実施した。網膜電図 a 波、b 波及び OP の振幅の対ベースライン比は対照群において曝露中、有意な変化は認められなかった。曝露群と対照群との間で振幅比平均値を比較した結果、350 ppm 群、700 ppm 群で a 波、b 波の振幅比が曝露期間終了時には有意に増加したが、回復期間内にベースラインレベルに戻った。OP 振幅は 350 ppm 群で有意に低下した一方、700 ppm 群では有意に増加した。350 ppm 群では回復期間中に振幅増加がみられ、700 ppm 群では回復期間第 2-4 週に振幅は増加し、その後急速にベースラインレベルに戻った。

a 波、b 波、OP の振幅比と血液中トリクロロエチレン及び代謝物濃度との関連について多重回帰分析を実施した結果、a 波及び OP の振幅変化は血漿中トリクロロエタノール濃度と関連し、b 波振幅変化は 700 ppm 群でのみ血中トリクロロエチレン濃度と関連した。

以上の結果から、著者らはトリクロロエチレンの神経-眼毒性が確認され、トリクロロエタノールがトリクロロエチレンの主要な神経毒性代謝物であるとの仮説を確認できるとしている。

Arito ら (1993)は雄の JCL Wistar ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、中枢神経系及び自律機能への影響を評価した。電極を埋め込んだラット 5 匹を 1 群として、0、300、1,000、3,000 ppm 群には 8 時間/日、6,000 ppm 群には 4 時間/日で連続 3 日間曝露し、曝露開始 2 時間前から連続 72 時間、脳波(EEG)、筋電図(EMG)、心電図(ECG)を記録した。また、8 匹については、ろ過空気に 4 日間曝露させた後、トリクロロエチレンを 4 時間吸入させ、トリクロロエチレンへの曝露前日から 2 日間にわたり、脳波、心電図等を記録した。さらに、各群 4 匹として、300、1,000、3,000 ppm に 8 時間/日、6,000 ppm に 4 時間/日で 1 日または連続 3 日間曝露させ、曝露直後または曝露の翌朝 8 時に屠殺し、脳及び血液中のトリクロロエチレン及び代謝生成物であるトリクロロエタノール、トリクロロ酢酸の濃度を測定した。

実験の結果、3,000 ppm、6,000 ppm 群では曝露期間中に姿勢保持困難、一過性の後肢痙攣及び EEG 異常が認められたが、曝露期間終了後にはこれらの影響はなくなった。1,000 ppm 群で曝露期間中の徐波睡眠時間の延長、覚醒時間の短縮、3,000、6,000 ppm 群で曝露期間後の徐波・逆説睡眠時間の延長、覚醒時間の短縮について有意な変化がみられた。曝露後の覚醒時間、逆説睡眠時間については反復曝露による影響もあり、1 日目の曝露後の方が 2、3 日目の曝露後よりも逆説睡眠時間が長かった。

曝露群の曝露期間後の心拍数は対照群と比較し有意に低かった。曝露期間中の心拍数は反復曝露によって有意に低下した。

曝露期間中の徐脈性不整脈発生回数は曝露濃度、反復回数に依存しなかったが、曝露期間後には濃度の影響が認められ 3,000、6,000 ppm 群の発生回数は対照群より有意に多かった。また、トリクロロエチレン誘発の徐脈性不整脈は覚醒時間内または逆説睡眠時間内の方が徐波睡眠時間内よりも多かった。6,000 ppm 曝露後の睡眠時無呼吸を伴う徐脈性不整脈発生回数はろ過空気曝露後の約 20 倍であ

った。

300, 1,000, 3,000, 6,000 ppm 群における血中のトリクロロエチレン/トリクロロエタノール比は曝露直後にはそれぞれ 1.6, 8.4, 37, 34 で外部曝露 (曝露濃度×曝露時間)の上昇に伴うトリクロロエタノールへの代謝抑制が示された。3,000, 6,000 ppm 群では血中, 脳のトリクロロエタノール濃度は曝露後一定であったがトリクロロエチレン濃度は翌朝には 1/100 まで低下した。血中, 脳の代謝物濃度は 3,000 ppm, 6,000 ppm 曝露直後を除き 3 日間曝露の方が単回曝露よりも高かった。

著者らは, 神経系の生体反応はトリクロロエチレンの体内用量と関連すると考え, EEG 異常, 姿勢保持能力消失は脳のトリクロロエチレンレベル 160 µg/g, 覚醒時間短縮は 40 µg/g で発生していることから, 神経系影響による NOAEL は脳濃度で 10 µg/g と考えている。

Bushnell and Oshiro (2000)は雄の Long-Evans ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ, 曝露への耐性形成と, 学習による行動変化がどの程度耐性形成に寄与しているかを評価した。曝露濃度は 2,000 ppm または 2,400 ppm で, 70 分/日で第 1, 第 2 の各フェイズ 9 日間(週末 1 回を挟む)の曝露とした。第 1 フェイズで 9 日間のトリクロロエチレン曝露中に視覚信号検出試験を行った後にろ過空気曝露を行い, 第 2 フェイズではろ過空気中で信号検出試験を行った後にトリクロロエチレン 9 日間曝露を実施する曝露群(P-U 群) 16 匹, 第 1, 第 2 フェイズを入れ替え, ろ過空気中信号検出試験後トリクロロエチレン曝露を第 1 フェイズ, トリクロロエチレン曝露中信号検出試験後にろ過空気曝露を第 2 フェイズとする曝露群(U-P 群)16 匹はそれぞれ曝露濃度が 2,000 ppm の 8 匹と 2,400 ppm の 8 匹とに分けられた。

トリクロロエチレン曝露は曝露中に実施された信号検出試験(P-U 群フェイズ 1, U-P 群フェイズ 2)の成績に影響した。曝露第 1-第 5 日のヒット率はベースラインと比較し有意に低下したが, その後ベースラインレベルに戻った。トリクロロエチレン 2,000 ppm と 2,400 ppm, P-U 群と U-P 群での影響の差は有意ではなかった。偽陽性率は有意に上昇したが U-P 群は P-U 群よりも曝露中の試験での上昇幅が有意に小さかった。トリクロロエチレン曝露による反応時間の有意な延長, 誤反応の有意な増加が認められ, これらの変化は U-P 群の方が P-U 群よりも早く生じ, 早く元に戻ったが, トリクロロエチレン濃度の影響はほとんど無かった。9 日間の曝露中, これらのトリクロロエチレンによる影響は緩和していった。

著者らは, P-U 群と U-P 群は曝露中視覚信号検出試験成績の低下と回復のパターンは定性的に類似しており, 曝露への耐性の形成に課題特異の学習が関与していることを示しているが, トリクロロエチレン曝露による影響の大きさ, 持続期間についての両群の定量的相違は視覚信号検出試験に特異ではない他の要因も耐性形成に寄与していることを示しているとしている。

Kulig (1987)は雄の Wistar ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ, 神経行動学的機能への影響を評価した。ラット 8 匹を 1 群として, トリクロロエチレン 0, 500, 1,000, 1,500 ppm に 18 週間 (16 時間/日(16 時-翌朝 8 時), 5 日/週) 吸入させた。曝露前及び曝露開始から曝露終了後 6 週間の回復期間終了まで 3 週間毎に自発運動, 握力, 後肢連携動作を, 曝露第 18 週及び回復期間 6 週目に末梢神経機能を調べた。視覚識別試験は毎週 4 日間(火曜-金曜)実施した。

自発運動距離については, 曝露後 15 週及び 18 週において 500 ppm 群と 1,500 ppm 群の間に有意差がみられたが, 対照群と各曝露群との間には有意差は認められなかった。後肢立ち回数, 前肢・後肢の握力, 後肢連携動作では, 曝露期間中, 回復期間中のどの時点においても, 曝露群間の有意な差は

なかった。

末梢神経機能については、曝露後 18 週、回復期間第 6 週において曝露群の神経活動電位平均潜時が対照群よりも増加したものの有意ではなく、尾の体温との線形関係が知られていたことから共分散分析で尾体温を調整しても有意差は無かった。

視覚識別課題への反応速度とパターンには、対照群と曝露群で曝露後 1 週から有意な差が認められ、曝露が長くなるに伴い差は大きくなったが、曝露が終了すると回復期間第 1 週には差はなくなった。曝露前の反応回数は全群同程度であったが、曝露群の短潜時反応回数は濃度依存的に減少し、パターンにも変化があった。トリクロロエチレン誘発性の精神運動速度変化は、曝露後 3 週においては週の初めのみ明らかで週の最後 2 日には群間で試験成績は同程度であり、トリクロロエチレンによる影響の週内での緩和が認められた。曝露後 6 週においては高曝露群では短潜時反応回数は週を通して対照群よりも少なく、中曝露群は週第 1 日にのみ高曝露群と同程度の遅延がみられたが週第 4 日には対照群と同じレベルに戻った。曝露後 6 週以降、高曝露群では影響の週内での緩和の程度は低減し、中曝露群では週内での影響の緩和の程度が進んだ。低曝露群では最初はトリクロロエチレンの影響はみられなかったが、曝露後 6-18 週の週第 1 日には対照群と比べてわずかに精神行動速度が低下し、週第 4 日には対照群と同じレベルに戻った。曝露終了後にはトリクロロエチレンの影響はみられなくなった。識別精度へのトリクロロエチレンの影響は小さかった。

Waseem ら(2001)は雄の Wistar ラットに吸入曝露及び飲水投与によってトリクロロエチレンを曝露させ、神経行動学的影響を評価した。吸入曝露では、6 匹を 1 群とし、トリクロロエチレン 0, 376 ppm に 180 日間 (4 時間/日, 5 日/週) 曝露させた。飲水投与では、8 匹を 1 群として、0, 350, 700, 1,400 ppm の濃度で 90 日間投与した。自発的運動行動については、吸入曝露では曝露後 30, 60, 180 日、飲水投与では曝露後 4, 8, 12, 16 週に評価を実施し、学習行動については、吸入曝露では曝露後 180 日から 6 日間連続、飲水投与では曝露後 90 日から 6 日間連続で評価を実施した。

吸入曝露試験の結果、自発的運動行動について、376 ppm 群で曝露後 30, 60 日に移動距離の増加、休息時間の低下が有意であったが、曝露後 180 日では有意ではなかった。曝露後 30 日に歩行時間、常同運動時間、常同運動、水平カウントの増加が有意であったが、曝露後 60, 180 日には有意でなかった。学習行動への影響はみられなかった。飲水投与試験では、曝露群の運動行動、学習行動への影響はみられず、体重への影響もなかった。

## 付表B-6 トリクロロエチレンの腎臓への影響に関する疫学研究の概要

Greenら (2004) は、トリクロロエチレンの腎臓への影響を評価するため、トリクロロエチレンに曝露している労働者の腎機能のバイオマーカーを調査する横断研究を行った。調査対象者は金属洗浄剤としてトリクロロエチレンを使用していた複数の電子関連産業工場の労働者 (国, 地域の記載なし) で、(1)腎臓, 尿管の疾患, 高血圧及び糖尿病の既往歴が無い, (2)尿試験紙検査による血尿が無い, (3)最高血圧が140mmHg以下で最低血圧が90mmHg以下, (4)喫煙者でない, (5)妊娠していない, (6)検査2週間以内に抗生物質, 鎮痛剤の服用が無い, という条件を満足した70人 (男性58人, 女性12人) で、平均年齢は $32.6 \pm 9.2$ 歳, トリクロロエチレンへの曝露期間は平均 $4.1 \pm 4.5$ 年 (範囲 <1–20年) であった。対照群は、有機溶剤及び重金属への曝露が無い病院の事務スタッフで、曝露群と同じ条件を満足し年齢及び性別をマッチングさせた54人 (男性50人, 女性4人) で、平均年齢は $30.3 \pm 9.1$ 歳であった。

トリクロロエチレンへの曝露の指標として、曝露を4日間受けた翌日の正午に採取した尿中のTCA濃度を用い (GC-MSで分析), その平均濃度は $72 \pm 84$  mg/g -cre ( $1-386$  mg/g -cre) ( $64 \pm 102$  mg/L (範囲 1–505 mg/L)) であった。著者らは、尿中TCA 100 mg/Lがトリクロロエチレンの気中濃度50 ppmに該当するとのDFG-BATの情報に基づいて、尿中TCA濃度をトリクロロエチレンの気中濃度に換算し、平均32 ppm (範囲 0.5–252 ppm) と推定した。さらに、曝露期間も曝露指標とした。

腎機能のバイオマーカーとして、尿中のGST (Glutathione S-transferase), NAG (N-acetylglucosaminidase), アルブミン, RBP (retinol-binding protein),  $\alpha$ 1マクログロブリン,  $\beta$ 2マクログロブリン, 総タンパク質, また、葉酸欠乏マーカーである蟻酸, ビタミンB12欠乏マーカーであるメチルマロン酸, N-acetyl-S-(1,2-dichlorovinyl)-l-cysteineを測定した。

曝露群と対照群を比較した結果, NAG ( $5.27 \pm 3.78$  U/g-cre vs.  $2.41 \pm 1.91$  U/g-cre,  $p < 0.01$ ) とアルブミン ( $9.71 \pm 11.6$  mg/g-cre vs.  $5.50 \pm 4.27$  mg/g-cre,  $p < 0.05$ ), 蟻酸 ( $9.45 \pm 4.78$  mg/g-cre vs.  $2.41 \pm 5.55$  mg/g-cre,  $p < 0.01$ ) について統計学的に曝露群の濃度が高かった。一方、曝露群内におけるトリクロロエチレンの曝露指標とバイオマーカーとの関係をみると、NAG, アルブミンと尿中TCA濃度や曝露年数との間に相関関係はみられなかったが、蟻酸やGST $\alpha$ 活性と尿中TCA濃度との間には有意な相関関係がみられた ( $r = 0.401$ ,  $p < 0.01$ )。著者らは、これらの結果から、腎臓への影響の証拠は得られなかったが、今回の調査対象者よりも高濃度のトリクロロエチレン曝露 (>250 ppm)で腎臓の傷害が生じる可能性が示唆されたとしている。

Seldénら (1993) は、スウェーデン中部 Södermanland郡内の19の金属加工工場に勤務し、トリクロロエチレン蒸気脱脂洗浄に従事する金属工29人 (男性25人, 女性4人; 平均年齢41歳 (範囲20–66歳)) を対象として、トリクロロエチレン曝露による腎臓への影響を調査するために、1988年2月–1989年1月に横断研究を行った。対照群は設けず、曝露群から得られた腎機能のバイオマーカー (N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ, NAG) は分析機関の参照値と比較した。労働者のトリクロロエチレン曝露期間の平均値は6.2年 (中央値3年) であった。曝露指標は個人曝露濃度 (8時間加重平均) で、全勤務時間中の各労働者の呼吸域の空気を測定したものであった。個人曝露濃度の平均は $27$  mg/m<sup>3</sup>, 中央値は $16$  mg/m<sup>3</sup>であり、調査対象者の86%が $50$  mg/m<sup>3</sup>未満であった。また、個人曝露濃度の空気サンプル採取後の朝に尿スポットサンプルを採取し、尿中のTCA及びTCOHの濃度を測定した (論文中に濃度の記載はなく、図から読み取ると、TCAが0–40  $\mu$ mol/mmol-cre 程度であった。)

曝露群の尿中NAG活性の平均値と分析機関の保有する参照値 (対照として使用) とを比較した結果、統計学的に有意な差はなかった ( $0.17 \pm 0.11$  vs.  $0.19 \pm 0.11$  U/mmol-cre)。尿中NAG活性と尿中TCA濃

度との間には相関関係が認められたが ( $r=0.48$ ,  $p<0.01$ ), 曝露年数, 個人曝露濃度, 累積曝露量 (個人曝露濃度に曝露年数, 曝露時間を乗じたもの) 等, 他の曝露指標とは相関しなかった。なお, 本研究については, 喫煙習慣等の交絡因子の調整について報告されていない。

著者らは, 低濃度のトリクロロエチレン曝露下では, 腎臓への影響が生じるという説得力のある徴候は認められなかったとした。

Vermeulenら (2012) は, トリクロロエチレンによる腎臓がん発症の可能性について調査するため, 2006年6-7月に中国において腎機能のバイオマーカーを用いた横断研究を行った。

調査対象者は, トリクロロエチレンを使用する金属加工 (4工場), 光学レンズ加工 (1工場), 回路基板 (1工場) の計6工場の洗浄工程に従事する健康な労働者80人 (男性57人, 女性23人) で, がん既往歴, 化学療法, 放射線療法, ベンゼン・ブタジエン・スチレン・電離放射線への著しい曝露のある職歴のある者を除外した。平均年齢は $25.2 \pm 6.6$ 歳, 平均曝露年数は $2.0 \pm 2.0$ 年であった。対照群は, 曝露群の所属する工場と同地域に立地するトリクロロエチレンを使用しない衣類, 食料工場の労働者で, 曝露群と同じ除外条件を施し, 年齢でマッチングした45人 (男性29人, 女性16人) とした。

曝露指標には, 個人曝露濃度, 個人累積曝露量を用いた。尿中の腎機能のバイオマーカーの測定を目的とした採尿前の2週間, トリクロロエチレンへの個人曝露濃度 (労働時間中の気中濃度) を, 曝露群は1人につき2-3回, 対照群は1回, 測定した。曝露群の個人曝露濃度の平均は $22.2 \pm 35.9$  ppm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) の100 ppm未満であった。また, 各労働者のトリクロロエチレン曝露濃度の平均に曝露年数を乗じて求めた個人累積曝露量は, 曝露群の平均が $35.8 \pm 68.2$  ppm・年であり, 対照群の平均が0.1 ppm・年未満であった。なお, これらの工場ではベンゼン等の他のVOCは低レベルあるいは無視可能なレベルであった。

勤務後に採取した尿のスポットサンプルについて, 曝露群及び対照群の腎機能のバイオマーカー (GST- $\pi$  (Glutathione S Transferase), GST- $\alpha$ , VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), KIM (Kidney Injury Molecule) -1, NAG (N-Acetyl- $\beta$ -(D)-Glucosaminidase) の活性を測定した。

その結果, 曝露群のKIM-1,  $\pi$ -GSTの活性は対照群に比べて, 統計学的に有意に高かった (KIM-1 ( $p=0.01$ ), GST- $\pi$  ( $p=0.09$ ))。また, 性別, 飲酒量, BMI, クレアチニン濃度を調整し (喫煙習慣は性別と共線性があるため, 調整に含めなかった), 対数化線形回帰分析を行った結果, KIM-1がトリクロロエチレンの個人累積曝露量に対して統計学的に有意な濃度反応関係を示した ( $p<0.0001$ )。さらに, 曝露群の曝露濃度の中央値である12 ppmを用いて, 12 ppm未満及び12 ppm以上の群に分けて, それぞれを対照群と比較した場合についても, どちらの曝露群もKIM-1の統計学的に有意な上昇を認めた (12 ppm未満 ( $p=0.019$ ), 12 ppm以上 ( $p=0.0008$ ))。

以上のことから, 著者らは, 比較的低濃度の職業曝露でも腎臓への影響が認められることが示唆され, トリクロロエチレン曝露と腎臓がんとの関連の生物学的妥当性が裏付けられるとしている。

#### 付表 B-7 トリクロロエチレンの腎臓への影響に関する動物実験の概要

Maltoniら(1988)は, Sprague-Dawley ラット, Swiss マウス, B6C3F1 マウスを用いてトリクロロエチレンの吸入曝露による発がん試験を行った。

Sprague-Dawley ラットについては, 雌雄各 130 匹 (対照群のみ, 雄 135 匹, 雌 145 匹) を 1 群として, 0, 100, 300, 600 ppm を 104 週間 (7 時間/日, 5 日/週) 吸入させた。その結果, 白血病の発生率が 100 ppm 以上の群で対照群よりもわずかに増加し, 免疫芽球性リンパ肉腫の発生率も 100 ppm 以上の群で増加した。雄の 100 ppm 以上の群で精巣の間質細胞腫瘍の発生率が曝露濃度に依存して増加

した。600 ppm 群の雌雄で腎臓の腺癌の発生率が増加した。雄の 300, 600 ppm 群で尿細管の細胞の巨核化・巨細胞化 (cytokaryomegaly(megalonucleocytosis)) の発生率が有意に増加した。

Swiss マウス, B6C3F1 マウスについては, 雌雄各 90 匹を 1 群として, 0, 100, 300, 600 ppm に 78 週間 (7 時間/日, 5 日/週) 吸入曝露させた。なお, B6C3F1 マウスは NCI 由来のものを使用していたが, 雄については喧嘩と死亡が多かったため, 別の実験動物供給元 (Charles River Laboratory) の動物で実験を繰り返した。その結果, Swiss マウスの雄では, 300 ppm 以上の群で肺腫瘍 (腺腫様過形成, 早期腺腫, 腺腫, 腺癌を含む) の発生率, 600 ppm 群で肝腫瘍の発生率が有意に増加した。B6C3F1 マウスでは, 雌雄の肝腫瘍の発生率を合計すると, 600 ppm 群で発生率が有意に増加した。雌では 600 ppm 群で肺腫瘍 (腺腫様過形成, 早期腺腫, 腺腫, 腺癌を含む) の発生率が有意に増加した。

付表C-8 トリクロロエチレンの免疫系への影響に関する疫学研究の概要（過敏症症候群）

Kamijimaら（2008）は、2002年に中国広東省深圳市 Baoan地区における皮膚過敏性障害（過敏症症候群）による入院患者19人（男性3人、女性16人）を対象として横断研究を行い、皮膚過敏性障害の原因物質がトリクロロエチレンであるのか、及びトリクロロエチレンへの曝露が原因で発症する場合に障害の生じる曝露レベルがどの程度かを検討した。

皮膚過敏性障害患者はコンピュータ製造工場での部品の浸漬、金属部品工場での洗浄機器への製品の出し入れ、時計工場での金属研磨等に従事しており、平均年齢は $23.3 \pm 6.2$ 歳、曝露持続期間は $26.7 \pm 9.0$ 日であった。

これらの患者について、最終曝露後15日以内（ $8.4 \pm 4.3$ 日）に尿サンプルを採取して尿中のTCA及びTCOHの濃度を分析し、患者19人の尿中TCA濃度と最終曝露から分析までの経過日数との関係から、最終曝露後の尿中TCA濃度の平均値を推定した結果、 $206 \text{ mg/L}$ （95% CI:  $78 - 542 \text{ mg/L}$ ）であった。

2002年12月に、患者の勤務していた4工場（工場A-D）で現地調査を行い、同じ作業に従事していた健康な労働者（各工場3-6人、合計59人）、及びトリクロロエチレンへの曝露のない労働者（各工場2人）について、勤務終了後の尿中のTCA及びTCOHの濃度、気中VOCの個人曝露濃度（時間加重平均、労働時間中に口元に近い襟に装着した拡散サンプラーで採集）を測定した。また、2003年11月には、2003年に皮膚障害の発生した2工場（工場E, F）と3年以上障害発生の無かった2工場（工場G, H）で、連続7日間にわたって尿中TCA、TCOH濃度、気中VOCの個人曝露濃度（時間加重平均）、及び作業場所付近でVOCの気中濃度（8時間加重平均）の測定を行った。

その結果、皮膚過敏性障害が発生した6工場（工場A-F）における健康な労働者の尿中TCA濃度（患者発生後に洗浄機の隔離を行い、尿中代謝物の最大濃度が顕著に低い1工場（工場B）を除く）、トリクロロエチレンの個人曝露濃度（時間加重平均）の最大値はそれぞれ $318 - 1,617 \text{ mg/L}$ 、 $164 - 2,330 \text{ mg/m}^3$ であった。同様に障害発生の無い2工場（工場G, H）における健康な労働者の尿中TCA、個人曝露濃度の最大値はそれぞれ $136 - 650 \text{ mg/L}$ 、 $74.9 - 1,803 \text{ mg/m}^3$ であった。作業場の気中トリクロロエチレン濃度（時間加重平均）は、障害発生工場（工場E, F）では $39.8 - 73.0 \text{ mg/m}^3$ 、障害発生の無い工場（工場G, H）では $11.9 - 80.2 \text{ mg/m}^3$ であった。なお、作業場の気中のトリクロロエチレン以外のVOC濃度（時間加重平均）は、トルエンが $1.8 \text{ mg/m}^3$ 、酢酸エチルが $4.3 \text{ mg/m}^3$ 、その他のVOCは $1.0 \text{ mg/m}^3$ 未満であった。さらに検知管による測定では、障害の発生した6工場（工場A-F）内の気中トリクロロエチレン濃度の短時間における最高濃度を調査しており、拭き取り、梱包作業周辺で $<27 \text{ mg/m}^3$ （工場A, E, G, H）、遮蔽式脱脂洗浄機器の排気口周辺で $11 - 27 \text{ mg/m}^3$ （工場B, H）、ブラシによる脱脂洗浄作業場周辺で $14 - 243 \text{ mg/m}^3$ （工場D）、金属プレス加工周辺で $43 - 162 \text{ mg/m}^3$ （工場C）、脱脂タンク上部で $324 - 432 \text{ mg/m}^3$ （工場A, E, F, G, H）であり、トリクロロエチレン液中での用手的浸漬洗浄中は屋外作業でも短期的に $1,620 \text{ mg/m}^3$ を超えた（工場F）。患者の発生した4工場（工場A-D）において未使用及び洗浄剤として使用後のトリクロロエチレン溶剤について、VOC成分（GC-MSによる分析）及び溶剤に混入した金属成分（原子吸光分光分析及びICP-MS分析で分析）を測定したが、トリクロロエチレン以外に共通した物質は認められなかった。

著者らは、以上の結果とトリクロロエチレンがモルモットのマキシマイゼーション法で感作性を示した知見（Tangら 2008）があること等を踏まえて、トリクロロエチレン自体が皮膚過敏性障害を生じさせており、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とした。患者の勤務終了時点での尿中のTCA濃度の最低値は $72 - 80 \text{ mg/L}$ と推定されることから



(最終曝露後3-7日後の尿中TCA濃度を、TCAの生物学的半減期57.6時間 (IkedaとImamura 1973) を用いて勤務終了時点の濃度に補正)、著者らは、疾病リスクの低減のためには、TCAが50 mg/L以下となるようトリクロロエチレンへの曝露を管理することが推奨されるとした。

なお、一部の患者ではトリクロロエチレンの個人曝露濃度が低いにも係らず、それから予想されるよりも尿中代謝物濃度が高かった。また、2003年に健康な労働者について連続7日間、尿中TCA濃度を測定した結果、一部の労働者では初日に最大値を示し、その後、急速に低下した。

Kamijimaら (2013) は、トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群患者について、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 (剥脱性皮膚炎 (ED) 型、非ED型) との関連性を調査するための横断研究を行った。症例群は、2005年1月1日-10月31日の間に中国広東省内の病院に入院したトリクロロエチレン過敏症症候群患者28人 (男性20人、女性8人) で、ED型が19人、非ED型が9人であり、概ね薬剤性過敏症症候群の診断基準に適合していた。入院前にはトリクロロエチレン使用場所またはそれに隣接する場所で労働しており、平均年齢は $24.1 \pm 7.4$ 歳であった。症例群との比較のために、広東省9工場の、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 (男性31人、女性17人 (平均年齢 $26.3 \pm 6.7$ 歳)) についても調査した。

トリクロロエチレンへの曝露指標として尿中TCA濃度が用いられた。作業場の気中濃度については記載されていない。尿サンプルは、過敏症症候群患者では入院直後、健康な労働者では勤務終了後に採取された。健康な労働者の尿中TCA濃度の幾何平均は58.4 mg/Lであった。患者については、入院直後の尿サンプル中のTCA濃度を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すると、幾何平均で153 mg/Lであった。なお、患者の1人については、尿サンプル採取が最終曝露から35日後であったためにTCAは検出されなかった。

患者は入院直後から1週間おきに血液を5-7回採取し、HHV6のDNAコピー数、抗HHV6 抗体力価、サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) を測定した。健康な労働者についても同様に血液を採取しIL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4以外の測定を行った。発疹型は診断基準GBZ 185-2006に基づき分類し、薬剤性過敏症の専門家が分類結果を確認した (HHV6, サイトカインプロファイルの情報を見ずに実施)。

患者及び健康な労働者の血液中のHHV6のDNAコピー数、抗HHV6 抗体力価、サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) を測定し、統計解析した結果、以下が認められた (統計解析に際しての交絡因子の調整については記載されていない)。

- 患者の89% (24人) でHHV6ウイルス再活性化 (HHV DNA増加、または抗体力価増加と定義) が認められた。
- HHV6 DNA, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-6, IL-10濃度について、健康な労働者の平均値+3 $\sigma$ 以上の高値を持つ者の割合が、患者では健康な労働者よりも有意に高かった (患者の入院中の最大の割合: 健康な労働者の割合は、HHV6 DNA: 54% vs. 4%, TNF- $\alpha$ : 79% vs. 4%, IFN- $\gamma$ : 43% vs. 0%, IL-5: 25% vs. 0%, IL-6: 57% vs. 2%, IL-10: 79% vs. 2%。  $p < 0.01$ )。
- ED型患者の入院中のHHV6 DNA, 抗体力価, TNF- $\alpha$ が平均値+3 $\sigma$ 超である割合や血中のTNF- $\alpha$ 濃度, IL-10濃度は、非ED型患者よりも有意に高かった ( $p < 0.05$ )。HHV6ウイルス再活性化の頻度は、ED型と非ED型とで、有意差はなかった。
- 入院中の患者についてみると、HHV6 DNA, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10の濃度の間には正の相関関係があり、統計学的に有意 ( $p < 0.05$ ) であった (ただし、HHV6 DNAとIFN- $\gamma$ との関係を除く)。

・入院時点でTNF- $\alpha$ が健康な労働者の平均値+3 $\sigma$ 超である患者の人数は、入院中のHHV6 DNA増加と正の関連があったが (OR 22.4 (95% CI:2.2–227.1) ) , 最初の血液サンプル中のTNF- $\alpha$ 以外のサイトカインや尿中TCA濃度 (最終勤務終了時点の濃度に補正) については、HHV6 DNA増加と有意な関連はなかった。

以上の結果から、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候群のバイオマーカーとなり得るとしている。また、HHV6再活性化、体液性免疫反応の上昇はED型発疹と関連したと結論した。

Nakajima ら (2018) は、トリクロロエチレンに起因する肝炎を伴う全身性皮膚炎を生じる過敏症候群の患者らの曝露レベルがこれまでに完全に明らかにされていなかったことから、過敏症候群患者のシフト終了時の尿中トリクロロ酢酸 (TCA) 濃度と、それ以下で過敏症候群が発症しないとされる尿中 TCA の下限値を推定した。

金属や回路基板の脱脂、洗浄、研磨、押加工などの工程でトリクロロエチレンに曝露し、2002–2008年に中国広東省の職業病予防治療病院に入院した中国人の過敏症候群患者150人中、曝露最終日から2週間以内に尿サンプルを収集できた78人(男性38人、女性40人。平均年齢  $\pm$  SD = 24.2  $\pm$  7.2歳)について、勤務終了時の尿中 TCA 濃度を推定した。この78人の患者のうち、32人の患者にHLA-B 遺伝子型決定を実施した結果、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。彼らの最後のシフトから2–14日後に尿を回収し、尿中 TCA 濃度を測定した。シフト終了時の尿中の平均 TCA 濃度、95%信頼区間 (95% CI) , 及び95%予測区間

(95%PI) を計算するために対数化した TCA 濃度を従属変数、最終曝露から採尿までの時間を独立変数、年齢、性別、体重、肝機能(ALT)を想定共変数とした線形回帰分析を実施した。分析の結果、最終曝露から採尿までの時間はクレアチニン調整の有無に関わらず TCA 濃度と有意に関連したが、年齢、性別(クレアチニン無調整のモデルのみ)、体重、ALTは関連せず、クレアチニン無調整の TCA 濃度の方が最終曝露からの時間との相関係数が高かった。そのため、クレアチニン無調整モデルから有意にならなかった共変数を除外した回帰式を用いて勤務終了時点の TCA 濃度を推定したところ、平均は83(95% CI: 49–140 ; 95%PI: 9.6–720) mg/Lとなった。なお、曝露開始から発症までの平均日数は28.5  $\pm$  10.0日であった。

一方で、過敏症候群患者が勤務していた6工場と同じ職務に従事していた健康な労働者38人(男性27人、女性11人。平均年齢  $\pm$  SD = 24.6  $\pm$  6.8歳)からも、シフト終了時の尿を収集し TCA 濃度を測定したところ、幾何平均 (95% CI) は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。健康者については拡散サンプラーによりトリクロロエチレンの個人曝露についても測定したところ、TWA(8時間時間加重平均)幾何平均値は165.4 (95% CI: 23.8–3,495) mg/m<sup>3</sup>であった。過敏症候群患者らの曝露レベルは、過敏症候群でない労働者らの曝露レベルと重なった。これらの結果から、著者らは、労働者の尿中 TCA 濃度の下限値が10 mg/Lのレベルに対応するトリクロロエチレン濃度に曝露する環境において、過敏症候群が発症することが示唆されるとしている。

Xuら (2009) は、2003–2005年に、中国、深圳市におけるトリクロロエチレンに起因する過敏性皮膚炎患者について、職業曝露の状況と臨床症状に関する横断研究を行った。調査対象となった過敏性皮膚炎患者21人 (男性8人、女性13人 (平均年齢  $\pm$  SD = 21.3  $\pm$  1.8歳) ) のうち、5人が電子機器企業、11人が機械設備類製造工場、2人が電気メッキ企業、3人がその他企業に勤務し、金属製品や電子機器の洗浄、脱脂洗浄工程での洗浄 (ゴム手袋を装着せず) を行っていた。患者のトリクロロエチレンへ

の曝露日数の平均は $38.2 \pm 18.3$ 日(範囲5-90日)であった。なお、本研究では対照群は設置されていない。

患者のトリクロロエチレンへの曝露状況については、患者の作業場でエアサンプラーによって採取されたサンプルに基づく(測定方法の詳細は不明)、トリクロロエチレンの気中濃度の時間加重平均は $18-683 \text{ mg/m}^3$ 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  $\pm$ SDは $45.7 \pm 13.5 \text{ mg/m}^3$ であった。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  $\pm$ SDは $17.6 \pm 7.4 \text{ mg/m}^3$ であった。また、患者の皮膚障害の発生時の尿サンプルの採取が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の平均濃度 $\pm$ SDは $52.5 \pm 22.6 \text{ mg/L}$ (範囲15.2-90.8 mg/L)であった。なお、過敏性皮膚炎患者の発生した4企業から洗浄剤サンプルから収集した洗浄剤中の分析結果では、トリクロロエチレンは10.2-91.4%で、不純物としてアセトン、トルエン、キシレン、酢酸ブチル、水が含まれていた。

患者の主要症状、身体徴候である頭痛、めまい、発熱は、それぞれ患者の90.5%、100%、61.9%で認められた。また、患者には皮膚のかゆみ(100%)、紅斑(85.7%)、発疹(90.5%)、水疱(38.1%)がみられ、肝腫脹が3人で認められた。また、治療を受けた病院への問い合わせにより、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、総ビリルビンの異常率はそれぞれ90.5%、85.7%、76.2%であり、尿タンパクが2人で陽性だった。さらに、15人中6人に心電図の異常が認められた。なお、これらの症状に関連する交絡因子については検討されていない。

以上の結果から、著者らは、トリクロロエチレンによる主要な悪影響は過敏性皮膚炎及び肝機能障害であり、これはトリクロロエチレン曝露に対する個人の過敏性と関連している可能性が高いとした。

付表B-9 トリクロロエチレンの免疫系への影響に関する疫学研究の概要（免疫グロブリン、サイトカイン、末梢血サブセット等への影響）

Zhangら（2013）は、トリクロロエチレンへの職業曝露がヒトの血清中の免疫グロブリン（Ig）濃度に影響することを確認するため、中国広東省において横断研究を行った。

曝露群は製造工程でトリクロロエチレンを使用している6工場の労働者80人（男57人、女23人）、対照群は曝露群の勤務する工場と同地域にあるトリクロロエチレン使用の無い4施設の労働者で、曝露群と年齢、性別でマッチさせた45人（男性29人、女性16人）とした。全員から血液サンプルの提供を受け、血清中のIgG、IgM、IgEの濃度を測定した。

トリクロロエチレンの曝露濃度は、有機蒸気モニタリングバッジを使用し、勤務時間中の個人曝露濃度を採血前1ヵ月測定したところ、曝露群の平均は $22.2 \pm 35.9$  ppmであり、中央値である12 ppmで低曝露群（ $<12$  ppm; 39人）と高曝露群（ $\geq 12$  ppm; 41人）に分類するとそれぞれの群での平均曝露濃度は $5.2 \pm 3.5$  ppm、 $38.4 \pm 44.6$  ppmであった。対照群は 0.03 ppm未満であった。

対数化線形回帰モデルを用いて曝露の有無による血清中Ig濃度の変化を調べた結果、曝露群の血清中IgG濃度は対照群と比較して年齢、性別の調整後で約17.5%低減した（ $p=0.0002$ ）。同様に曝露群の年齢、性別の調整後の血清中IgM濃度は、対照群と比較して約38%低減した（ $p<0.0001$ ）。低曝露群、高曝露群のどちらにおいても血清中IgG、IgM濃度の同程度の低減が認められた（IgG: 低曝露群16%,  $p=0.006$ , 高曝露群19%,  $p=0.0002$ 。IgM: 低曝露群37%,  $p=0.0002$ , 高曝露群39%,  $p=0.0008$ ）。また、B細胞数について調整したところ、結果への影響はわずかであった。IgE濃度は曝露群と対照群との間で有意な差はなかった。

著者らは、これらの結果から、トリクロロエチレンは比較的低い曝露濃度であっても免疫系に影響するとの知見が得られたとし、トリクロロエチレンと非ホジキンリンパ腫との関連に生物学的妥当性を与えるものと考えている。

Bassigら（2013）は、トリクロロエチレンの免疫系への影響に関する横断研究を行った。

曝露群は中国広東省に立地する金属業工場4施設、光学レンズ製造工場1施設、回路基板製造工場1施設における労働者71人（男性51人、女性20人）で、洗浄工程でトリクロロエチレンを使用していた。調査対象とした工場では他の塩素系溶剤については無視可能なレベルで、ベンゼン、スチレン、エチレンオキシド、ホルムアルデヒド、エピクロロヒドリンについては不検出であり、がん罹患、化学療法、放射線療法、あるいはベンゼン、ブタジエン、スチレン、電離放射線のいずれかへの顕著な曝露を伴う職の経験のある者は除外された。対照群は、曝露群が勤務する工場と同じ地域のトリクロロエチレンを使用しない4施設の労働者78人（男性56人、女性22人）で、年齢（ $\pm 5$ 歳）、性別で曝露群とマッチングさせた。平均年齢は曝露群で $25 \pm 7$ 歳、対照群で $27 \pm 7$ 歳であった。

IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ （リンパ球の発達及び免疫反応の制御に重要な役割を果たしている。）の対象者の血清中濃度を測定した。トリクロロエチレンへの曝露指標は、血液採取前に有機蒸気モニタリングバッジを用いて各労働者の勤務時間中の個人曝露濃度を2-3回測定した。曝露群の曝露濃度の平均値は $23.4 \pm 37.9$  ppm、中央値は約12 ppmであった。さらに曝露濃度12 ppm未満の労働者35人を低曝露群、12 ppm以上の労働者36人を高曝露群とすると、それぞれのトリクロロエチレンの平均曝露濃度は5.1 ppm、41.2 ppmとなった。

対数化線形回帰モデルで年齢、性別、総リンパ球数を交絡因子として調整したところ、曝露群における血清中IL-10濃度は対照群と比べて70%低減した ( $p=0.001$ )。さらに、低曝露群では、対照群と比較してIL-10が60%を超えて有意に低下し、高曝露群についても同様であった。IL-6、TNF- $\alpha$ の濃度については曝露群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

IL-10がTh1/Th2バランスの調整を含めた免疫プロセスにおいて重要な役割を果たしていることから、著者らは今回の結果がトリクロロエチレンのヒトに対する免疫系への影響を裏付ける知見であると考えている。

Iavicoliら (2005) は、トリクロロエチレンへの職業曝露による2つの1型サイトカイン (インターロイキン (IL) -2及びINF- $\gamma$ ) 及び1つの2型サイトカイン (IL-4) の量的変化を評価することを目的とした横断研究を行った。印刷部門に勤務し、脱脂洗浄工程においてトリクロロエチレンの直接曝露を受ける35人の健康な男性労働者 ( $33.9 \pm 7.5$  歳) を曝露群とした。対照群としては、同じ工場内で印刷部門に勤務しているが脱脂洗浄工程に従事せずトリクロロエチレンに近づくこともない30人の健康な雇用者 ( $33.4 \pm 7.5$ 歳) を内部対照群、同工場に勤務し既知のトリクロロエチレンへの職業性曝露のない40人の健康な男性事務員 ( $32.2 \pm 8.1$ 歳) を外部対照群とした。全ての被験者について、自己記入式調査票で年齢、現職 (職務歴が最短でも3年)、喫煙歴の有無、居住地域 (郊外か都市部か) について回答を得た。全被験者は29歳以下、30-39歳、40歳以上の3つの年齢区分に分けられ、また喫煙歴については、1日あたり5本以下のものが非喫煙者と分類された。

気中のトリクロロエチレンへの個人曝露については、曝露群及び内部対照群各4人の呼吸域での8時間吸引サンプルを連続3シフトについて採取した。曝露群の平均曝露濃度は  $35 \pm 14 \text{ mg/m}^3$  であった。また、曝露群、内部対照群において週最終勤務日勤務時間終了時に採尿を行い、尿中TCAを分析した結果、曝露群では  $13.3 \pm 5.9 \text{ mg/g-cre}$ 、内部対照群では  $0.02 \pm 0.02 \text{ mg/g-cre}$  であった。さらに、採尿直後に静脈血採血を行い、IL-2、IL-4及びINF- $\gamma$ の定量を行った。

曝露群における血清中濃度はIL-2、INF- $\gamma$ については増加、IL-4については低減しており、一元配置分散分析により平均値の有意差を評価した結果、全てについて群間の統計的有意差が示された。Dunnett 検定を行った結果、各サイトカインの平均濃度について曝露群と内部対照群との間に有意差があることが示されたが、内部対照群と外部対照群の間では有意な差がなかった。

著者らは、この結果から、低レベルのトリクロロエチレン曝露によって、量的な免疫系の変化が引き起こされ、トリクロロエチレンへの曝露が免疫ホメオスタシスを変化させることが示唆されると考えた。

Lanら (2010) は、トリクロロエチレンへの職業曝露による末梢血リンパ球サブセット、可溶性CD27及びCD30への影響を評価するために横断研究を行った。

曝露群は、中国広東省に立地する金属業工場4施設、光学レンズ製造工場1施設、回路基板製造工場1施設において、洗浄工程でトリクロロエチレンを使用していた労働者80人 (男性57人、女性23人) とした。対照群は、曝露群が勤務する工場と同じ地域の、トリクロロエチレンを使用しない衣料工場2施設、食品工場1施設、病院1施設の計4施設の労働者96人 (男性73人、女性23人) で、年齢 ( $\pm 5$ 歳)、性別で曝露群とマッチングさせた。曝露群、対照群ともに、がん罹患、化学療法、放射線療法、あるいはベンゼン、ブタジエン、スチレン、電離放射線のいずれかへの顕著な曝露を伴う職歴のある者は除外した。平均年齢は曝露群で  $25 \pm 7$ 歳、対照群で  $27 \pm 7$ 歳であった。

曝露群，対照群の全員から末梢血29 mLを採取し，リンパ球総数及びリンパ球サブセット（CD4+T細胞，CD8+T細胞，ナチュラルキラー細胞，B細胞）細胞数を分析した。また，血漿中の可溶性CD27，可溶性CD30の濃度をELISA法で調べた。トリクロロエチレンへの曝露指標としては，個人曝露濃度として各労働者の勤務時間中の曝露濃度を血液採取前の3週間のうちで2回，有機蒸気モニタリングバッジを用いて測定して求めた平均とした。曝露群の平均は $22.19 \pm 35.94$  ppm，対照群は0.03 ppm未満であった。さらに，曝露群の個人曝露濃度の中央値である12 ppm未満の39人を低曝露群，12 ppm以上の41人を高曝露群としたところ，それぞれのトリクロロエチレンの平均曝露濃度は $5.19 \pm 3.47$  ppm， $38.36 \pm 44.61$  ppmであった。なお，対象とした工場ではトリクロロエチレン以外の塩素系溶剤については，低-無視可能な程度のレベルであり，ベンゼン，スチレン，エチレンオキシド，ホルムアルデヒド，エピクロロヒドリンについては不検出であった。

対数化線形回帰モデルを用い，交絡因子として年齢，性別，現在の飲酒の有無，喫煙の有無，最近1ヶ月の呼吸器感染症の罹患の有無，BMIで調整したところ，曝露群におけるリンパ球総数及びリンパ球サブセットであるCD4+T細胞，CD8+T細胞，ナチュラルキラー細胞，B細胞の細胞数は対照群と比較して有意な低減が認められるとともに ( $p < 0.05$ )，有意な濃度依存性がみられた。顆粒球，血小板，単球の細胞数にはトリクロロエチレンの影響はみられなかった。

血漿中の可溶性CD27及びCD30の濃度については，曝露群では対照群と比較し，それぞれ61%，34%低減しており，低曝露群（トリクロロエチレン曝露が12 ppm未満）でも有意な低減が認められた。他の塩素系溶剤が低濃度で存在した場合にはその工場を除外して分析したが結果には影響しなかった。また，曝露群を曝露濃度100 ppm（米国労働安全衛生局（OSHA）の労働環境許容曝露限界（Occupational Safety and Health Administration Permissible Exposure Limit））未満の77人に限定した分析及び25 ppm（NIOSHの勧告曝露限界（National Institute of Occupational Safety and Health Recommended Exposure Limit））未満の60人に限定した分析においても，総リンパ球数，全リンパ球サブセット，可溶性CD27，CD30の有意な低減が認められた。

著者らは，これらの結果から，現在のOSHAの労働環境許容曝露限界未満のトリクロロエチレン曝露により，主要なリンパ球サブセット及び可溶性CD27，可溶性CD30の低減と関連することが示されたとしている。

Hosgoodら（2011）は，Lanら（2010）によるトリクロロエチレン曝露がリンパ球総数及び主要なリンパ球サブセットを低減させるとの結果に基づき，トリクロロエチレン曝露の影響を受けるTリンパ球サブセットについて調べるため，Lanら（2011）と同じ調査対象者（曝露群，対照群）で横断研究を行った。

末梢血サンプルを採取し，CD4+ナイーブT細胞，CD4+メモリーT細胞，CD8+ ナイーブT細胞，CD8+メモリーT細胞，制御性T細胞のそれぞれの細胞数をFACS（蛍光活性化セルソーター）で分析した。

トリクロロエチレンへの曝露指標は，血液採取前の3週間に3M有機蒸気モニタリングバッジを用いて各労働者の勤務時間中の個人曝露を2回測定して求めた平均値とした。曝露群全体の平均曝露濃度は $22.19 \pm 35.94$  ppm，対照群は0.03 ppm未満であった。さらに曝露群中央値である12 ppm未満の曝露群労働者39人を低曝露群，12 ppm以上の労働者41人を高曝露群とすると，それぞれのトリクロロエチレン平均曝露濃度は $5.19 \pm 3.47$  ppm， $38.36 \pm 44.61$  ppmとなった。

対数線形回帰モデルで交絡因子として年齢，性別，現在の喫煙の有無，最近1ヶ月の呼吸器感染症の

罹患の有無、BMIを調整したところ、曝露労働者のCD4+ナイーブT細胞、CD8+ナイーブT細胞は対照群よりもそれぞれ8%、17%少なかった。対照群との差は低曝露労働者では有意ではなく ( $p = 0.58, 0.22$ )、高曝露労働者に限定すると有意となった ( $p = 0.02, <0.0001$ )。曝露労働者のCD4+エフェクタメモリーT細胞は対照群と比較し20%少なく ( $p = 0.001$ )、曝露濃度への依存性が認められた ( $p = 0.001$ )。制御性T細胞については曝露群と対照群との間に有意差は認められなかった。

著者らは、これらの結果からトリクロロエチレンはCD4+ナイーブT細胞、CD8+ナイーブT細胞、CD4+メモリーT細胞を選択的に標的にしているとした。

#### 付表B-10 トリクロロエチレンの免疫系への影響に関する動物実験の概要

Boverhofら (2013) は、雌の Sprague-Dawley ラット 8 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0, 97.8, 297.9, 1,017.4 ppm またはテトラクロロエチレン 0, 104.4, 304.5, 1,010.1 ppm を 4 週間 (6 時間/日, 5 日間/週) 吸入させ、SRBC アッセイ (ヒツジ赤血球 (SRBC) に対する特異的抗体産生反応を測定) により免疫毒性を評価した。なお、免疫抑制の陽性対照 (8 匹) にはシクロホスファミドを腹腔内投与した。

トリクロロエチレンを吸入させたラットのSRBCアッセイの結果、1,017.4 ppm群で脾臓当たりのSRBC抗体産生細胞数 (AFC) の有意な減少 (71%減少) が認められ、AFC/脾臓細胞 $10^6$ 個でも対照群に比べて64%減少した。97.8, 297.9 ppm群ではAFC, AFC/脾臓細胞 $10^6$ 個の有意な減少は認められなかった。この結果から、著者らは、トリクロロエチレンは1,017.4 ppmでSRBCに対する抗体応答の抑制を引き起こすと考えた。

Tangら (2002) は、トリクロロエチレンとその3つの代謝産物であるトリクロロ酢酸、トリクロロエタノール及び抱水クロラルの接触アレルギー活性を調べるために、改良モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) を実施した。一次刺激試験には、各 4-3 匹/7 群、計 26 匹のモルモットを使用し、GPMT には、各 14-10 匹/7 群、計 83 匹のモルモットを使用した。

トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸、トリクロロエタノール、抱水クロラル及び 2,4-ジニトロクロロベンゼンで皮膚感作 (浮腫及び紅斑) が観察され、アレルギー誘発率は、トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸、2,4-ジニトロクロロベンゼンで、それぞれ 71.4%, 58.3%, 100.0%であり、トリクロロエタノール及び抱水クロラルのアレルギー率は 0%であった。トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸及び 2,4-ジニトロクロロベンゼンの平均応答スコアはそれぞれ 2.3, 1.1, 6.0 であった。組織病理学的には、トリクロロエチレン及びトリクロロ酢酸の両方でモルモットの皮膚でアレルギー性の変性が観察された。

試験結果から、著者らは、トリクロロエチレンは強いアレルゲン、トリクロロ酢酸は中程度のアレルゲンの可能性があり、トリクロロエタノールと抱水クロラルは弱い感作性を持つと述べている。また、トリクロロエチレンによって誘発された免疫学的反応は、アレルギーの病理学的過程として想定されるかもしれないとしている。これらのことから、トリクロロエチレンによって誘発される職業性皮膚炎 (ODML) のメカニズムにおいて、トリクロロエチレン自体が ODML の主な原因である可能性が示唆されるとしている。その代謝産物の1つであるトリクロロ酢酸は従属因子である可能性があると述べている。

Tangら (2008) は、トリクロロエチレンによって誘発された過敏性皮膚反応に関連する肝障害を調

べることを目的として、モルモットを使用して、急性毒性試験と、モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) を実施した。

用量依存性の急性毒性の肝障害のモデルとして、モルモットにトリクロロエチレンの皮内注射 (0, 167, 500, 1,500 または 4,500 mg/kg, 5 匹/群) または皮膚パッチ (0 または 900 mg/kg, 計 12 匹) を実施した。これらの急性毒性試験結果では、皮内注射 500 mg/kg 以下または皮膚パッチ 900 mg/kg 以下の用量で処置した動物では、有意な変化は見られなかった。皮内注射 4,500 mg/kg 群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は増加したが ( $p < 0.01$ ) , 総タンパク質 (TP) 及びグロブリン (GLB) は減少した ( $p < 0.05$ ) 。また、明らかな肝細胞の脂肪変性、肝類洞の拡張及び炎症性細胞の浸潤が観察された。

モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) では、70 匹 (10 匹/群、7 群) のモルモットを使用し、トリクロロエチレン総用量を 340 mg/kg 以下の条件で、免疫介在性肝障害のモデルとして実施した。GPMT では、トリクロロエチレン誘発過敏症の感作率は 66%であった。アルブミン、IgA 及び  $\gamma$ -グルトミルトランスぺプチダーゼが有意に減少した ( $p < 0.05$ ) 一方、ALT, AST, 乳酸脱水素酵素及び肝臓の相対重量は有意に増加した ( $p < 0.05$ ) 。肝細胞の風船様変性も観察された。

これらの試験結果から、トリクロロエチレンは、急性型の肝臓の毒性傷害及び免疫介在性の肝臓傷害の両方を引き起こし、いわゆる遅延型過敏症は、肝臓の毒性傷害を引き起こす用量未満で起こりうることを示唆された。組織病理学的特徴として、急性型の肝臓の毒性傷害では脂肪変性が顕著であり、免疫介在性の肝臓傷害では肝細胞の風船様変性が顕著であった。

Peden-Adames ら(2006)は、B6C3F1 マウスに、妊娠 0 日から出生児が 3 週齢または 8 週齢のいずれかまで、トリクロロエチレン濃度が 0, 1,400, 14,000 ppb の飲料水を摂取させ、発達免疫毒性を評価した。(親動物は雄雌 5 匹ずつ、児動物は雄雌合わせて計 36 匹) リンパ球増殖, NK 細胞活性, SRBC 特異的 IgM 産生 (PFC 応答), 脾臓 B220+細胞, 胸腺及び脾臓 T 細胞の免疫表現型を、3 週齢, 8 週齢で評価した。また遅延型過敏症 (DTH) 及び ds-DNA に対する自己抗体を、8 週齢の児動物でのみ評価した。

細胞増殖及び NK 細胞活性はいずれの週齢でも影響を受けなかった。雄の児動物では両方のトリクロロエチレン濃度と両方の週齢で PFC 応答の低下が認められた。雌の児動物では、両方の年齢において 14,000 ppb のトリクロロエチレン処置により、8 週齢では 1,400 ppb のトリクロロエチレン処置によっても PFC 応答が抑制された。脾臓数の B220 細胞は、14,000 ppb のトリクロロエチレンで曝露された 3 週齢の児動物でのみ減少した。T 細胞亜集団の最も顕著な変化は、8 週齢の動物における全ての胸腺 T 細胞数 (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, 及び CD4-/CD8-) の増加であった。慢性のトリクロロエチレン曝露に対する遅延型過敏症 (DTH) 応答は、用量依存的に増加した。雌マウスでは 1,400 ppb, 14,000 ppb の曝露で、雄マウスでは 14,000 ppb の曝露でのみ遅延型過敏症 (DTH) 応答が増加した。

Keil ら (2009) は、NZBWF1 マウス (26 匹) 及び B6C3F1 マウス (29 匹) に、トリクロロエチレンを 0, 1, 400, 14,000 ppb の濃度でそれぞれ 27 週間または 30 週間飲水投与した。NZBWF1 マウスは自己免疫疾患を自然発症する系統であり、B6C3F1 マウスは自己免疫疾患の自然発症は多くない系統である。トリクロロエチレンの曝露期間中に、全 IgG 及び自己抗体 (抗 ssDNA 抗体, 抗 dsDNA 抗体及び腎系状体[GA]抗体) の血清レベルをモニターした。実験の終了時に、腎臓病理, ナチュラルキラー



(NK) 細胞活性, 全 IgG レベル, 自己抗体産生, T 細胞活性化, 及びリンパ球増殖応答を評価した。トリクロロエチレンはいずれの系統においても NK 細胞活性または T 細胞増殖及び B 細胞増殖を変化させなかった。活性化 T 細胞 (CD4+/CD44+) の数は, B6C3F1 マウスでは増加したが, NZBWF1 マウスでは増加しなかった。腎スコアによって示されるように, 腎臓の病理は, B6C3F1 では有意な増加であったが, NZBWF1 マウスでは有意な増加はみられなかった。B6C3F1 マウスでは NZBWF1 マウスと比較して, dsDNA 及び ssDNA に対する自己抗体の血清レベルがより多くの時点で増加した。抗 GA 自己抗体は, NZBWF1 マウスにおける研究の初期段階でトリクロロエチレン処理によって増加したが, 23 週齢までに, 対照群のレベルはトリクロロエチレン曝露動物のレベルと同程度まで下がった。

B6C3F1 マウスの抗 GA 自己抗体の血清レベルは, トリクロロエチレン曝露によって変化しなかった。これらのデータは, トリクロロエチレン曝露が, 11~36 週齢の期間に NZBWF1 マウス (自己免疫疾患を自然発症する系統) では自己免疫疾患の進行に寄与しなかったが, 遺伝的に自己免疫疾患の自然発症が多くない系統の B6C3F1 マウスで自己免疫疾患に関連するマーカーの発現の増加を導いたことを示唆している。

Cai ら (2008) は, トリクロロエチレンによる免疫毒性を調べるために, 12 匹の雌の MRL +/+ マウス (自己免疫疾患モデル) に, トリクロロエチレンを投与期間を変えて 0.5 mg/ml の濃度で飲水投与した。抗核抗体の血清中濃度は, トリクロロエチレンの曝露開始後, 36, 48 週間後に増加した。病理組織学的所見では, 36, 48 週間曝露したマウスの肝臓でリンパ球の浸潤がみられた。リンパ球の浸潤は, 48 週間曝露したマウスの脾臓, 肺, 腎臓でも著明であった。腎糸球体における免疫グロブリン沈着物は, 曝露 48 週間後にみられた。著者らはこの結果から, トリクロロエチレンへの慢性的な曝露は, MRL +/+ マウスにおいて全身性エリテマトーデス様疾患に至りうる肝臓, 脾臓, 肺及び腎臓の炎症を促進することを示唆するとしている。

Seo ら (2008) は, トリクロロエチレンを含む, いくつかの塩素化有機溶媒が抗原誘発ヒスタミン放出及び炎症性メディエーター産生に及ぼす影響を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で調べた。*in vitro* 試験では, 非精製ラット腹膜肥満細胞 (NPMC) 及びラット好塩基性白血病 (RBL-2H3) 細胞を抗 DNP モノクローナル IgE 抗体で感作した後, DNP 結合ウシ血清アルブミン (DNP-BSA) とトリクロロエチレンで刺激した結果, トリクロロエチレンは抗原刺激された NPMC 及び RBL-2H3 からのヒスタミン放出を用量依存的に増強した。さらに, トリクロロエチレンは, 抗原で刺激した RBL-2H3 からの IL-4 及び TNF- $\alpha$  産生を増加させた。*in vivo* 試験では, ラット (使用動物数不明) を用いて受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対するトリクロロエチレンの影響を調べた。トリクロロエチレンは PCA 反応を著しく増強した。

これらの *in vitro*, *in vivo* 試験の結果から, 著者らは, トリクロロエチレンが免疫応答の調節を介して, 抗原刺激された肥満細胞からヒスタミン放出及び炎症性メディエーター産生を増加させること, さらに, トリクロロエチレンへの曝露が, アレルギー性疾患の増大につながる可能性を示唆しているとしている。

#### 付表B-11 トリクロロエチレンの生殖器系への影響に関する疫学研究の概要

Chia ら (1996) は, トリクロロエチレンの曝露による精子形成への影響に関する横断研究を行った。

対象者は、シンガポールの電子機器工場の男性製造労働者450人のうち、(1)WHOによって男性不妊との関連性が指摘された糖尿病、長期投薬、尿道感染症、性感染症、精巣傷害等の要因に該当しないこと、(2)臨床的異常がないこと、の両方を満たす85人で、金属部品の脱脂洗浄剤に使用されていたトリクロロエチレンに曝露していた。なお、男性労働者のうち、目的を知らされずに精液検査に同意した労働者は450人中99人であった。調査対象者85人の平均年齢は27.8歳（範囲 22–39歳）、平均勤続年数  $\pm$  SD  $5.1 \pm 2.1$ 年であった。なお、同じ工場内の対照群は設置されていない。

曝露指標には、週最終勤務日に採取した尿中TCA濃度を使用しており、平均濃度は22.4 mg/g-cre (0.8–136.4 mg/g-cre) であった。また、個人曝露濃度も測定しており（有機ガスモニターで採取したサンプルをガスクロマトグラフで測定）、作業場所が異なる12人の労働者について8時間の労働時間中に測定した結果、個人曝露濃度の平均は29.6 ppm（範囲 9–131 ppm）であった。

禁欲期間を3日おいて尿検査を行った日の朝に精液を採取し、対象者に関する情報を伏せられた1人の熟練した研究助手が精液の体積及び精子の濃度、生存率、運動性、形態の異常を分析し、WHO基準に基づく正常値と比較した。

精子形成に関するパラメータについては、大部分の対象者で精液量、精子濃度、精子運動性は正常値であったが（それぞれ71.8%、88.2%、64.7%）、精子正常形態率は25.0%であり、WHO基準に基づく正常値（ $\geq 30.0\%$ ）より低かった。高曝露群（尿中TCA濃度 $\geq 25$  mg/g-cre）と低曝露群（尿中TCA濃度 $< 25$  mg/g-cre）で精子濃度を比較すると、それぞれ  $(56.9 \pm 3.0) \times 10^6/\text{mL}$ 、 $(63.6 \pm 2.2) \times 10^6/\text{mL}$  であり、有意差が認められたものの ( $p = 0.0442$ )、どちらもWHO基準に基づく正常濃度の範囲（ $\geq 20.0 \times 10^6/\text{mL}$ ）であった。他のパラメータには有意差は認められなかった。精子過多（精子濃度 $> 120 \times 10^6/\text{mL}$ ）については、尿中TCA濃度が高いほど有病率比が高く、婚姻状況による調整後も量反応関係が示唆されたとされている。

Chiaら（1997）は、トリクロロエチレンの長期曝露による内分泌影響に関する横断研究を行った。

対象者は、シンガポールの電子機器工場の男性製造労働者450人のうち、(1)糖尿病、長期投薬、精巣傷害等、内分泌機能に影響する可能性のある要因がないこと、(2)臨床的異常がないこと、(3)肝機能試験で血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ、 $\gamma$ グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリフォスファターゼが正常であること、という条件を全て満足する85人で、金属部品の脱脂洗浄剤に使用されていたトリクロロエチレンに曝露していた。内分泌機能に影響する職業曝露、飲酒、喫煙歴、既往歴等についてはアンケートにより調査した。平均年齢は27.8歳（範囲22–39歳）、平均勤続年数 $5.1 \pm 2.1$ 年であった。なお、同じ工場内の対照群は設置されていない。

トリクロロエチレンへの曝露の指標には、週最終勤務日に採取した尿中のTCA濃度を用い、平均濃度は22.4 mg/g-cre（範囲0.8–136.4 mg/g-cre）であった。また、個人曝露濃度も測定しており（有機ガスモニターで採取したサンプルをガスクロマトグラフで測定）、作業場所が異なる12人の労働者について、8時間の労働時間中に測定した結果、トリクロロエチレンの個人曝露濃度は平均で29.6 ppm（範囲 9–131 ppm）であった。さらに、勤続年数もトリクロロエチレンに曝露した期間と考えて曝露指標とした。

尿サンプル採取日の朝7:30–8:00に静脈血を採取し、放射免疫測定により血清中のテストステロン、卵胞刺激ホルモン（FSH）、デヒドロエピアンドロステロンサルフェイト（DHEAS）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）を測定した。トリクロロエチレンへの曝露と血清中ホルモン濃度との相関の有意性を $\chi^2$ 検定、Fisher検定、t検定等によって分析した。また、年齢、精巣サイズ、喫煙について調

整後のトリクロロエチレン曝露年数と血清中ホルモン濃度との関連を共分散分析で評価した。

その結果、曝露年数はDHEASと有意な正の相関を示し ( $r=0.2642$ ,  $p<0.01$ ) , SHBG及びテストステロンとは有意な負の相関を示した (SHBG:  $r = -0.2733$ , テストステロン: $r = -0.2864$ , いずれも  $p<0.001$ )。FSH, SHBG, テストステロン濃度は、曝露年数増加に伴い、徐々に低減した。最も大きな変化がみられたのは、トリクロロエチレン曝露年数の増加によるDHEASの増加で、3年未満の曝露では255 ng/mLであったが7年以上の曝露では717.8 ng/mLとなったことから、著者らは、トリクロロエチレンへの慢性曝露が副腎機能に影響する可能性を示唆するものと考えた。また、著者らは、上述のFSH, SHBG, テストステロン濃度と曝露年数との間の負の量-反応関係について、末梢内分泌作用のかく乱を示し、このかく乱はトリクロロエチレンによる肝不全の結果を示すものと解釈した。

Gohら (1998) は、Chiaら (1997) が調査対象としたシンガポールの電子機器工場の男性製造労働者について、低濃度のトリクロロエチレンへの慢性曝露が血清中インスリン、副腎ステロイドホルモンのレベルに与える影響を調べるための横断研究を行った。

調査対象者の選び方、曝露指標、尿、静脈血の採取方法等はChiaら (1997) に記載のとおりである。なお、同じ工場内の対照群は設置されていない。血清中のテストステロン、アンドロステンジオン、コルチゾール、アルドステロン、インスリン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) は免疫学的測定により測定された。また、トリクロロエチレンへの曝露と血清中ホルモン濃度との相関の有意性を $\chi^2$ 検定、Fisher検定、t検定等によって分析した。また、年齢、精巣サイズについて調整後のトリクロロエチレン曝露と血清中ホルモン濃度との関連については共分散分析で評価した。

その結果、トリクロロエチレンへの曝露と副腎ステロイドホルモンとの有意な関連は認められなかった。尿中TCA濃度は血清中インスリン濃度とのみ有意な正の相関が認められた ( $r=0.277$ ,  $p<0.05$ )。インスリンとSHBGは連動的な反応を示し、曝露2年以下の労働者で最高濃度を示し、曝露が2年を超える労働者では有意に低下した。インスリンは、曝露2年以下で急性的に増加し ( $40.8 \pm 1.4$  mL U/L) , 2-4年曝露で正常レベルに低下し ( $11.7 \pm 1.4$  mL U/L) , 6年以上の曝露ではわずかに上昇した後に正常レベルに戻る ( $20.5 \pm 1.2$  mL U/L) という3段階の変化がみられた。

#### 付表 B-12 トリクロロエチレンの生殖器系への影響の動物実験の概要

Kan ら (2007) は、トリクロロエチレンの精巣上体及び精巣上体精子に対するマウスの毒性効果を調べた。オスのCD-1 マウス (5群, 各4匹/群, 合計20匹) をトリクロロエチレン (0, 1,000 ppm) に6時間/日, 5日間/週で1~4週間吸入曝露した。精巣上体の頭部, 体部及び尾部のセグメントを光学及び電子顕微鏡で検査した。光学顕微鏡レベルでは、精巣上体の上皮細胞の変性, 脱落は、トリクロロエチレン曝露後1週間目に明らかであり、4週間後に最も顕著であった。このような上皮の損傷は、精巣上体の頭部, 体部, 及び尾部領域で観察された。超微細構造の観察では、細胞質における小水疱形成, 側底細胞膜の崩壊, 及び上皮細胞の脱落が明らかになった。精子は、変性した精巣上体細胞の細胞質において *in situ* で見出された。さらに、精巣上体内腔の精子の多くは、頭部及び尾部の異常を示した。

Kumar ら (2000) は、雄雌のラット (曝露群 60匹, 対照群 60匹, 各6匹/群, 20群) を、10週間 (回復期間なし) , 2週間 (回復期間なし) , 5週間 (その後と殺する前に2週間の回復期間あり) , 8週間 (その後と殺する前に5週間の回復期間) 及び10週間 (その後と殺する前に8週間の回復期間) にわたり、0, 376 ppm のトリクロロエチレンに曝露 (4時間/日, 5日/週) した。精子の形態異常の増加に伴う組織病理学的変化ならびに生殖能力の変化 (妊娠, 生殖効率, 生着平均数, 全着床, 着

床前後の損失)は、トリクロロエチレンの精子形成の減数期後の段階における悪影響と同様に、精子に対する悪影響を明らかにした。以上の結果は、トリクロロエチレンへの雄ラットの吸入曝露は、精原細胞のかく乱を誘導する可能性があり、従って同様に生殖能力を損なう可能性があることを示している。

Kumar ら (2001) は、トリクロロエチレンの吸入曝露による精巣への毒性影響を調べるために、雄の Wistar ラット 6 匹を 1 群として、2 群ずつトリクロロエチレン (0,  $376 \pm 1.76$  ppm) を 12 週間または 24 週間 (4 時間/日, 5 日/週) 吸入させた。その結果、精巣の絶対重量の減少、精子形成及び生殖細胞成熟に関する精巣マーカー酵素の活性の変化が観察され、いずれも統計学的に有意であった。組織学的変化としては、精巣胚細胞の枯渇と精子形成の停止がみられた。

#### 付表B-13 トリクロロエチレンの発生影響に関する疫学研究の概要

Yauck ら (2004) は、母親のトリクロロエチレンへの曝露と生まれた子供の先天性心疾患のリスクとの関連性を調べるために症例対照研究を行った。出産時に母親が米国ウィスコンシン州ミルウォーキーに住んでおり、1997年1月1日-1999年12月31日に誕生した子供を対象とし、ウィスコンシン小児病院外来、入院患者医療記録の心エコー検査、手術記録、検視等から先天性心疾患が確認された子供 245 人 (母親の年齢の中央値 25.0 歳) を症例群とした。対照群は、先天性心疾患が確認されなかった子供で、母親の年齢 (妊娠第 5 週時) をマッチングさせた 3,780 人 (母親の年齢の中央値 24.5 歳) とした。双子以上の多胎児が含まれた場合は 1 名のみ調査対象とし、残りの兄弟姉妹は除外した。また、妊娠 23 週以内での出生児、妊娠 24-26 週での出生児、48 時間以内の死亡児、ダウン症児も除外した。

曝露指標としては排出源からの母親の住居の距離を用い、ウィスコンシン州天然資源局及び US.EPA のデータベースを用いて、母親の妊娠第 5 週時に存在したトリクロロエチレン排出施設を特定し、出産時点の母親の住居までの距離を求め、分類ツリー分析によって、排出施設から住居までの距離が 1.32 マイル以内の子供を曝露群、1.32 マイル以上の子供を非曝露群とした。また、母親の年齢も分類ツリー分析によって 38 歳以上を高齢、38 歳未満を若齢とした。

トリクロロエチレンに曝露 (母親がトリクロロエチレン排出施設から 1.32 マイル以内に居住) しており、かつ母親が高齢 (38 歳以上) である子供の割合は、症例群では 3.3% (8 人/245 人)、対照群では 0.5% (19 人/3,780 人) であり、症例群が対照群の 6 倍以上であった。母親の年齢と曝露の交互作用は有意であり、母親の糖尿病既往、慢性高血圧、妊娠中の飲酒について調整し、段階式ロジスティック回帰分析を行った結果、高齢の母親の子供では、トリクロロエチレン非曝露群と比較したトリクロロエチレン曝露群の先天性心疾患の OR は 3.2 (95% CI: 1.2-8.7) であったが、若齢の母親の子供ではトリクロロエチレン曝露の有無によってリスクは変化しなかった。母親の高齢 (OR 1.9 (95% CI: 1.1-3.5))、妊娠中の飲酒 (OR 2.1 (95% CI: 1.1-4.2))、慢性高血圧 (OR 2.8 (95% CI: 1.2-6.7))、糖尿病既往 (OR 4.1 (95% CI: 1.5-11.2)) は先天性心疾患と関連したが、トリクロロエチレン排出施設に住居が近いのみでは関連は認められなかった。なお、本研究ではトリクロロエチレンの大気中の曝露濃度等の情報は記載されていない。

Ruckart ら (2013) は、米国ノースカロライナ州の海兵隊基地で 1968-1985 年に供給していた飲料水がトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン (PEC)、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 (DEC) に汚染されていたことに関連して、母親のトリクロロエチレン摂取と出生児の神経管欠損、口唇・口蓋裂、小児造血器がん (白血病、非ホジキンリンパ腫) との関連性を調べる

ために症例対照研究を実施した。

症例群は、当該期間中に基地内に居住しており、汚染された飲料水を摂取した母親の単胎出生児全て（10,044人）、及び妊娠中に基地内に居住しており、転居後に出産した2,554人のうち、神経管欠損15人、口蓋裂24人、小児がん13人を対象とした（医療記録により確認。がんについては20歳未満での発症）。対照群は、母親が妊娠中に基地内に居住しており、出生異常や小児がんの無い子供を無作為抽出した651人のうち、面接できなかつた又は条件を満たさない子供を除外した526人とした。

飲料水中のトリクロロエチレンの濃度はモデル計算に基づいて得られた月平均値（濃度等の記載なし）を用い、US.EPAの最大許容濃度（Maximum Contaminant Level : MCL）（トリクロロエチレン、PCE、ベンゼン：5 ppb、塩化ビニル：2 ppb、DCE：100 ppb）の超過またはそれ以下で分類した。父母の喫煙やその他の要因（性別、人種、年齢、教育、出産経験の有無、妊娠期のビタミン摂取、職業、飲酒、発熱、兄弟姉妹の出産異常有無、父の枯れ葉剤・溶剤への曝露）は交絡因子として無視できたため、調整しなかつた。

トリクロロエチレンの摂取との関連についてみると、妊娠前期にMCL（5 ppb）以上のトリクロロエチレンへの曝露を受けた場合、神経管欠損のORは2.4（95% CI: 0.6-9.6）であり、リスクの有意な増加は認められなかつた。口唇・口蓋裂及び小児がんについては、トリクロロエチレン曝露のORは1.0未満であった。なお、曝露情報としては、飲料水中の各化学物質の濃度がMCL以下もしくは超過しているという情報と飲料水の消費量が示されるのみであった。

Forandら（2012）は、土壌蒸気の侵入によって屋内空気がトリクロロエチレンで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、生態学的研究を行った。対象地域は米国ニューヨーク州Endicottの半導体製造工場に隣接し、主にトリクロロエチレンまたはパークロロエチレンによる汚染が認められている地域である。

1978-2002年に調査対象地域で生まれた単胎出生児1,440人（トリクロロエチレン汚染地域1,090人、パークロロエチレン汚染地域350人）を対象として低出生体重（LBW <2,500g）、早産（<37週）、胎児発育遅延（SGA:体重が妊娠週数、性別、時期(5年間区切り)で層化したNY市を除く州全体の10パーセント未満を発育遅延と定義）を州全体の状況と比較した。また、1983-2000年に生まれた出生児全員を対象として、先天性疾患のデータをニューヨーク州健康局の出生届、出生異常登録から入手し、州全体の状況と比較した。解析では、喫煙習慣、性別、母親の年齢、人種、教育、経産回数、妊婦健診受診状況（初回受診時週数、受診回数等を用いた修正Kessner指数）を交絡因子とした。

統計解析の結果、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、調整後の相対リスク（RR）の有意な増加が認められたのは、LBW（n=76, RR=1.36（95% CI:1.07-1.73））、SGA（n=117, RR=1.23（95% CI:1.03-1.48））、満期産児のLBW（n=37, RR=1.68（95% CI:1.20-2.34））、円錐動脈幹異常（n=3, RR=4.91（95% CI:1.58-15.24））であった。パークロロエチレン汚染地域では、心臓奇形（n=5）の調整後RRの増加がみられたが、有意なものではなかつた。

しかしながら、本研究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、曝露評価はトリクロロエチレンまたはパークロロエチレンの汚染地域内か否かのみである。また、土壌中のVOCの推定濃度は示されているが、トリクロロエチレン等の各物質の濃度は示されていない。

Brenderら（2014）は、母親の塩素系溶剤への曝露（産業排出源からの距離）と子供の出生異常との関連を調べるため症例対照研究を行った。

症例群は、米国テキサス州出生異常登録に基づき、1996年-2008年の神経管欠損、口唇口蓋裂、四肢欠損、先天性心疾患をもつ子供の出生、死産、中絶60,613例で、異常種類別には神経管欠損3,245例、

口唇口蓋裂7,416例，四肢欠損2,406例，先天性心疾患60,154例であった。対照群は，症例群と出産年，出産地域をマッチングさせた異常のない子供の出産を無作為抽出した244,927例とした。

トリクロロエチレンを含む塩素系溶剤14物質への曝露の指標には，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。排出源に関するデータは有害物質排出目録（TRI）から取得した。

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，塩素系溶剤曝露と出生異常との関連を分析した結果（曝露リスク値>0の群を曝露リスク値=0の群と比較），トリクロロエチレンへの曝露との有意な関連が認められたのは心室中隔欠損であり，曝露群全体でみるとOR 1.06（95% CI:1.02–1.10）で，低，中，高曝露群の曝露リスク値を曝露リスク値=0の群と比較したORはそれぞれ1.07（95% CI:1.01–1.13），1.02（95% CI:0.96–1.08），1.09（95% CI:1.03–1.15）となり，正の線形関係がみられた（ $p=0.002$ ）。神経管欠損，口唇口蓋裂，四肢欠損については，母親のトリクロロエチレンへの曝露との間に有意な関連はみられなかった。

出産時に35歳以上であった母親の子供においては，口唇裂（OR 1.39（95% CI:1.06–1.83）），いずれかの心疾患（OR 1.13（95% CI:1.04–1.22）），閉塞性心疾患（OR 1.43（95% CI:1.08–1.88）），心室中隔欠損（OR 1.13（95% CI:1.03–1.23））のリスクの増加が認められた。出産時に35歳未満の母親の子供では，口唇裂（OR 1.02（95% CI:0.91–1.14）），いずれかの心疾患（OR 1.04（95% CI:1.00–1.07）），閉塞性心疾患（OR 0.97（95% CI:0.86–1.10）），心室中隔欠損（OR 1.04（95% CI:1.01–1.08））であり，母親の年齢が35歳以上の子供に比べてORが低かった。

これらの結果から，著者らは，母親の住居近傍の産業施設の大気排出源による塩素系溶剤曝露は，特に高齢の母親で，子供の特定の出生異常（特に口唇口蓋裂，閉塞性心疾患）と関連する可能性があることが示唆されたとした。

Swartzら（2015）は有害大気汚染物質への母親の複合曝露と子供の二分脊椎との関連を調べるために，症例対照研究を行った。

症例群はテキサス州出生異常登録から取得した二分脊椎をもつ子供の1999–2004年間の出産，死産，中絶533例（男子280人，女子251人（※））とした。対照群は，症例に対して出生年でマッチングさせた出生異常のない子供を無作為抽出した計3,695例（男子1,867人，女子1,828人）とした。

（※：原文通りであるが，合計の人数は2人少ない。）

解析対象の有害大気汚染物質はEPA有害大気汚染物質のうち，公衆衛生上の脅威が大きいと考えられる33物質からテキサス州でデータの得られないコーク炉排出物質を除いた32物質で，単独の汚染物質と二分脊椎との関連を，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。さらに，確率的探索変数選択法（SSVS; Stochastic Search Variable Selection）を含む階層ベイジアンロジスティック回帰モデルを用いて複数汚染物質と二分脊椎との関連を解析するため，SSVSは変数間に高過ぎない相関がある（ $p=0.25-0.80$ ）ときに適していることを勘案し，高相関（ $p>0.80$ ）の物質をグループ化してグループを代表する物質のみを選択することで25物質が残された。各々の境界ベイズ係数（marginal Bayes factor。事前オッズ/事後オッズ）を算出し，1より大きい係数となった物質を最終モデルに含めた。交絡因子として出産年，性別，母親の喫煙，教育レベル及び人種・民族，出産地域の貧困レベルを調整した。

有害大気汚染物質の曝露指標は，US.EPA全米住民曝露評価システム（ASPEN，排出データ，汚染物質排出の速度，位置及び高度，気象条件，汚染物質の化学変化や沈着等を考慮し，年間平均環境大気濃度を推定したもの）から得た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，母親の

出産時の住所に基づき割り当てた濃度を用いた。対照における曝露濃度分布に基づき、高曝露群 (>95パーセンタイル値)、中曝露群 (5-95パーセンタイル値)、低曝露群 (<5パーセンタイル値、参照群) に分類した。トリクロロエチレンの曝露濃度は平均で0.10 µg/m<sup>3</sup>となり、低曝露群は<0.052 µg/m<sup>3</sup>、中曝露群0.052-0.16 µg/m<sup>3</sup>、高曝露群>0.16 µg/m<sup>3</sup>となった。

単一汚染物質モデルではトリクロロエチレン低曝露群と比較した中曝露群、高曝露群の二分脊椎のORは2.20 (95% CI:1.27-4.23)、1.44 (95% CI:0.68-3.01) となった。複数汚染物質モデルにおける25物質の中でベイズ係数が1より大きくなったのは1.01のキノリン高曝露群と3.79のトリクロロエチレン中曝露群で、ORはそれぞれ2.06 (95% CI: 1.11-3.8)、2.00 (95% CI: 1.14-3.61) であった。比較のためSSVSを用いないモデルで解析したところ、二分脊椎との有意な関連が認められたのはトリクロロエチレン中曝露群のみでORは5.72 (95% CI: 1.44-24.16) であった。

#### 付表 B-14 トリクロロエチレンの発生影響に関する動物実験の概要

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。

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。

Carney ら (2006) は、Crl:CD (SD)ラットの母親 25-27 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0, 50, 150, 600 ppm (曝露濃度の実測値: 0, 49.9 ± 1.4, 150 ± 4.1, 600 ± 10.0 ppm) に妊娠 6 日から 20 日まで 7 時間/日で毎日曝露させ、母親及び胎児への影響を調べた。その結果、600 ppm 群の母ラットで、妊娠 6 日から 9 日の体重増加の抑制 (対照群よりも 22%減少) がみられたが、どの曝露群についても胚への影響 (吸収胚の増加等) はなかった。胎児についても、どの曝露群においても外表系、内臓系、骨格系の奇形や変異の増加はなかった。