

テトラクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告

中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

テトラクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告

平成8年12月9日
中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

目次

はじめに	121
1 テトラクロロエチレンの物理化学的性質	121
2 テトラクロロエチレンの用途・使用実態	122
3 テトラクロロエチレンの健康影響評価	122
3-1 代謝と体内動態	122
3-2 発がん性及び遺伝子障害性	122
(1) 発がん性に関する疫学研究	122
(2) 発がん性に関する動物実験	125
(3) 遺伝子障害性(変異原性)	127
3-3 発がん性以外の毒性(一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性)	127
(1) 急性毒性	127
(2) 慢性毒性	128
(3) 胎児への影響(催奇形性を含む)	128
3-4 リスクアセスメント	128
(1) 閾値の有無	128
(2) 量-反応アセスメント	128
(3) 曝露アセスメント	133
おわりに	134
参考文献	136
資料	
1 テトラクロロエチレンの有害性評価・法規制の現状について	139
2 テトラクロロエチレンの大気環境濃度について	140
参考資料	
IARC(1996)のモノグラフ(代謝と体内動態の項より改変)	142

はじめに

近年、我が国の大気中から、低濃度ではあっても長期間にわたる曝露により発がん等の健康影響をきたす懸念のある物質が検出されている。このような状況にかんがみ、平成7年9月20日に「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」が中央環境審議会に諮問され、平成8年1月30日に有害大気汚染物質対策に係る制度の基本的枠組みについて中間答申が出された。これを受けて、同年5月大気汚染防止法が改正され、新たに有害大気汚染物質に関する各種の規定が盛り込まれるとともに、同年6月には改正法の円滑な施行のために必要な事項について審議するため、中央環境審議会大気部会に本専門委員会を含む5つの専門委員会が新たに設置された。

本専門委員会においては、有害大気汚染物質に係る環境基準の設定に関する専門的事項を調査審議することとされており、有害大気汚染物質のうち、当該物質の有害性の程度、我が国の大気環境中の濃度等にかんがみ、健康リスクが高いと評価されるものについて、個々の物質の健康影響に関し医学及び公衆衛生の立場から、現時点で利用可能な内外の知見に基づき当該物質に関する判定条件について具体的な数値を含めて審議を重ねてきたところである。

このうち、テトラクロロエチレンに関するヒトの健康影響に係る判定条件と指針について、以下のとおり検討結果を取りまとめたので報告する。

1 テトラクロロエチレンの物理化学的性質

テトラクロロエチレンはパークロロエチレンとも呼ばれる。クロロホルム様臭をもつ無色透明の液体で、不燃性、水に難溶である。主な物理化学的性質は表1のとおりである。

表1 テトラクロロエチレンの物理化学的性質

分子量：	165.82
比重：	1.62 (20℃)
融点：	-22℃
沸点：	121.1℃
蒸気圧：	19 hPa (20℃)
蒸気密度：	5.8 (空気 = 1)
溶解度：	水に難溶 (20℃ で 150mg/L)、各種有機溶剤に易溶。
分配係数：	$\log P_{ow} = 2.86$
換算係数：	$1 \text{ ppm} = 6.78 \text{ mg/m}^3 \text{ (25℃)}$
	$1 \text{ mg/m}^3 = 0.147 \text{ ppm (25℃)}$

2 テトラクロロエチレンの用途・使用実態

テトラクロロエチレンの溶解力はトリクロロエチレンと比べ穏やかであり、ドライクリーニング用として、天然及び合成繊維の洗浄に用いられるとともに、プラスチック等の脱脂洗浄剤、乾燥剤、一般溶剤、ペイントリムーバー、石鹼溶剤、セルロースエステル及びエーテルの混合物溶剤、駆虫剤、有機合成中間体など広い用途がある。なお、テトラクロロエチレンを原料とするフロン 113 の製造は、平成 8 年より生産等が全廃されている。

国内の生産量は昭和 63 年をピークに減少傾向で、平成 6 年は 57,780 トンであり、輸出は 10,789 トン、輸入は 696 トンであった。

3 テトラクロロエチレンの健康影響評価

3-1 代謝と体内動態

テトラクロロエチレンはヒトの体内で cytochrome P-450 と GSH S-transferase の関与により代謝される。ヒトの場合、cytochrome P-450 の関与する経路が主要であり、GSH S-transferase はほとんど関与しないと考えられる。ヒトの体内に入ったテトラクロロエチレンは、大部分が未変化のまま呼気中に排出され、代謝されてトリクロロ酢酸 (TCA) 等として尿中に排泄されるのは数%程度とされている。呼気中に排出される際の半減期は十数時間～数十時間に及ぶと報告され、また尿中に TCA として排泄される際の半減期についても百数十時間と報告されている。

Odum ら¹⁾ は、雌雄の Fisher344 ラットおよび B6C3F1 マウスに 400 ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間曝露したところ、主要代謝物 TCA の血中ピークレベルはマウスにおいてラットの 13 倍高く、AUC (血中濃度時間曲線下面積) による組織濃度で比較したところ、マウスはラットに比し 6.7 倍多くの TCA に曝露されていることを報告した。

この他にも、マウスはラットよりも (体重あたりに換算して) テトラクロロエチレンの代謝能力に優れていることが示されている (参考資料)。

3-2 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

テトラクロロエチレンの発がん性に関する疫学研究としては、以下のものが挙げられる。

Blair ら²⁾ は米国セントルイスにおいて、1957 年から 1977 年の間にテトラクロロエチレン曝露を受けていた作業者を対象とした疫学調査において、ドライクリーニングおよびランドリー作業従事組合員の死亡記録から得られた 330 名の死亡例の解析の結果、肺がん (観察死亡数 17、期待死亡数 10.0、PMR (proportionate mortality ratio) 1.7)、子宮頸部がん (観察死亡数 10、期待死亡数 4.8、PMR 2.08) の相対危険率が上昇していたことを報告した。また、この調査において白血病 (観察数 5、期待死亡数 2.2、PMR 2.27) と肝がん (観察死亡数 4、期待死亡数 1.7、PMR 2.35)

による相対危険率もやや上昇していたが、対象数が少ないため統計的に有意とはならなかった。この調査の問題点としては、対象者がドライクリーニング作業にテトラクロロエチレンだけでなくトリクロロエチレン及び四塩化炭素にも曝露していたケースが存在することから、観察されたがんの要因をテトラクロロエチレンと特定することができなかったことが挙げられる。

Katz と Jowett³⁾ は、米国ウイスコンシンのランドリーおよびドライクリーニング作業従事者で1963年から1977年の間従事していた671名の死亡診断書を分析した。調査対象者において全がんの増加は多くないにもかかわらず、分類できない生殖器の腫瘍（観察死亡数4、期待死亡数0.8、PMR 4.95）及び腎腫瘍（観察死亡数7、期待死亡数2.7、PMR 2.57）が有意に多く、膀胱及び皮膚がんならびにリンパ肉腫のリスクもやや高かったことを報告している。しかし、曝露期間、ドライクリーニングとランドリーの職種の違いが不明であるなどの問題がある。

Brown と Kaplan⁴⁾ は、米国のドライクリーニング作業者の死因調査により、作業者の全がん死亡（観察死亡数142、期待死亡数122.9、SMR(standardized mortality ratio 標準化死亡比)1.16、95%CI(95%信頼区間)0.97-1.36）、および尿路系のがん死亡（観察死亡数12、期待死亡数4.7、SMR 2.53）が多かったことを示した。しかし、主としてテトラクロロエチレンを使用していた作業場の従業員に限ると、尿路系のがんによる死亡は期待死亡数1.3に対して観察死亡数1であった。

Olsen ら⁵⁾ は米国ルイジアナ州の化学工場において1956年から1980年の間に1年以上勤務していた白人男子労働者2,610名のコホート研究を行った。テトラクロロエチレンは、その工場で生産された数種類の化学物質の中の1つであった。このコホート研究は1981年1月1日まで行われ、生存状態の調査は男子従業員の98.9%について確認された。期待死亡数は national および local mortality rates の両方を基礎に計算された。この間の死亡数は48例で local rates との比較で SMR は 0.56（95%CI 0.42-0.75）で、全がん死亡は11例、SMR は 0.76（95%CI 0.38-1.4）であった。白血病による死亡は3例、SMR 4.9（95%CI 1.0-14.4）で統計学的に有意な差がみられたが、それぞれの症例の白血病の組織型が異なることや、さらに作業歴も異なることが指摘されている。

Blair ら⁶⁾ が米国セントルイスにおいてドライクリーニング組合に属する5,365名（死亡数1,129名、1945年～1978年）についてまとめた研究では、すべての部位のがん294例のSMRは1.2（95%CI 1.0-1.3）と有意に死亡数の増加がみられた。この中で食道がん13例（SMR 2.1、95%CI 1.1-3.6）及び子宮頸部がん21例（SMR 1.7、95%CI 1.0-2.0）において有意差がみられた。膀胱がんについては8例（SMR 1.7、95%CI 0.7-3.3）と有意な差はみられなかった。この調査では、1960年以降テトラクロロエチレンが主として使われていたが、1960年以前については溶剤が特定されていない。

Spiras ら⁷⁾ は、1952年1月1日から1956年12月31日の間で1年以上米空軍基地で航空機やミサイルの整備を行っていた14,457名の労働者に対するコホート調査で、テトラクロロエチレンを含む数種の化学物質への曝露の影響について評価した。テトラクロロエチレンに曝露された女性において多発性骨髄腫による死亡2名（SMR

17、95%CI 0.2-61)、男女において非ホジキンリンパ腫4名(SMR 3.2、95% CI 0.87-8.1)であることが示された。他の部位のがんについてのデータは得られなかった。

Anttila ら⁸⁾は、テトラクロロエチレンへの職業的曝露について生物学的にモニタリングを行ったフィンランドに住む849名の調査を行った。1974年から1983年間の血中テトラクロロエチレンの中央値は男性で0.7 μ mol/L (116 μ g/L)であり、女性で0.4 μ mol/L (66 μ g/L)であった。合計31例のがん発生が認められ、SIR (standardized incidence ratio 標準化罹患比)は0.90 (95%CI 0.61-1.3)であったが、どの部位においても有意な過剰リスクはみられなかった。なお、子宮頸部がん2例のSIRは3.2 (95%CI 0.39-12)、また、非ホジキンリンパ腫3例のSIRは3.2 (95%CI 0.77-11)であった。食道がんや膀胱がんは観察されなかった。

Ruder ら⁹⁾は、溶剤として主にテトラクロロエチレンのみを使用していたドライクリーニング店に雇用されていた625名の労働者に関する研究で、食道がんの死亡が4名(SMR2.6、95%CI 0.72-6.8)と過剰死亡があったと報告している。腸、泌尿器、膵臓あるいは女性生殖器の腫瘍については過剰死亡は認められなかった。

Bond ら¹⁰⁾は、米国ミシガン州ミッドランドシティとベイシティの化学工場に雇われていた21,437名の労働者のコホートから適合する対象を選び、症例対照研究(nested case-control study)を行った。1940年から1982年に死亡していた6,259名の男性のうち、44名が肝がんまたは胆管がんであることを死亡証明書により確認した(11名は原発性肝がん、14名は胆のう又は胆管がん、19名は原発性か続発性か不明のもの)。対照群は無作為に抽出された1,888名の男性であった。11の化学物質への曝露に関する会社の記録に基づく調査の結果では、テトラクロロエチレンへの曝露があった者は6名であった。オッズ比は1.8 (95%CI 0.8-4.3)であった。

IARC(1995)¹¹⁾は、Olsen ら⁵⁾、Blair ら⁶⁾、Spirtas ら⁷⁾、Ruder ら⁹⁾、Anttila ら⁸⁾のコホート研究による所見と、動物実験の結果(マウス、ラットに対する発がん性)について総合的に評価し、テトラクロロエチレンの発がん性分類をGroup2B(ヒトに対して発がん性を示す可能性がある)からGroup2A(ヒトに対して多分発がん性を示すもの)に変更した。

日本産業衛生学会(1996)¹²⁾は、IARCが評価したコホート研究について、Blair らの研究⁶⁾を除くといずれの研究もコホートサイズが小さく、SMRあるいはSIRは数例以下のがん死亡あるいは発がん観察例に基づいて算出されている点、また、Blair らの研究では、コホートサイズは相対的に大きい、観察された結果がテトラクロロエチレンに基づいているかどうか定かではない点からテトラクロロエチレンの発がん性について2Aと結論するのはなお尚早であって、当面は2B(人間に対しおそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質)として曝露の抑制を推進するのが妥当であると判断している。

以上を総括すると、テトラクロロエチレンとの関連が示唆されるがんとして、肝がん、非ホジキンリンパ腫、食道がん、子宮頸部がん等が報告されている。これらの研究は、いずれもテトラクロロエチレンのヒトに対する発がん性を裏付ける証拠としては十分とはいえないものの、1995年にIARCが発がん性評価をGroup2Bから2Aに

変更したことを踏まえ、今後とも発がん性に関する疫学研究に注目する必要がある。

(2) 発がん性に関する動物実験

日本バイオアッセイ研究センター(1995)¹³⁾による動物の吸入実験の結果を以下に示す。6週齢のF344/DuCrj (Fisher) ラット雌雄各50匹を用いて0、50、200、600 ppmのテトラクロロエチレン(純度99.9%)を1日6時間、週5日間、104週(2年間)曝露させたところ、脾臓の単核球性白血病の発生の増加が観察された(表2)。また、Crj:BDF1 マウス(6週齢)雌雄それぞれ各群50匹を用いて0、10、50、250 ppmのテトラクロロエチレンを、1日6時間、週5日、104週曝露させた実験では、雄にハーダー腺の腺腫の発生が、雌雄に肝細胞がん及び肝細胞腺腫の発生増加が観察された(表3)。

表2 ラットの吸入曝露実験(日本バイオアッセイ研究センター1995)¹³⁾

	対照	50	200	600 (ppm)
脾臓の単核球性白血病				
雄 (p<0.01、Peto 検定) (n=50)	11	14	22	27(p<0.01、Fisher 検定)
雌 (p<0.05、Peto 検定) (n=50)	10	17	16	19

表3 マウス吸入曝露実験(日本バイオアッセイ研究センター1995)¹³⁾

	対照	10	50	250 (ppm)
雄 (n=50)				
ハーダー腺の腫瘍 (p<0.01、Peto 検定)	2	2	2	8
肝細胞腺腫 (p<0.01、Peto 検定)	7	13	8	26(p<0.01、Fisher 検定)
肝細胞がん (p<0.01、Peto 検定)	7	8	12	25(p<0.01、Fisher 検定)
雌 (n=50)				
肝細胞腺腫 (p<0.01、Peto 検定)	3	3	7	26(p<0.01、Fisher 検定)
肝細胞がん (p<0.01、Peto 検定)	0	0	0	14(p<0.01、Fisher 検定)

また、Mennearら¹⁴⁾、米国NTP(National Toxicology Program)(1986)¹⁵⁾は、8～9週齢のFisher 344/Nラットに0、200、400 ppmのテトラクロロエチレン(純度99.9%)を1日6時間、週5日間、103週曝露した。その結果、高濃度曝露群の雄ラ

ットは低濃度群に比し、生存期間が有意に短かった ($p < 0.05$)。実験終了時に生存していたのは対照群 23、低濃度群 19、高濃度群 11 匹であった。雌ラットでは対照群 23、低濃度群 21、高濃度群 24 匹で有意差はなかった。雄、雌ラットともに単核球性白血病の発生率が曝露濃度に応じて増加していた (表 4、生存したラットを補正した life time test による)。進行した (stage 3) 単核球性白血病の頻度は雌雄ともに増加していた。また、雄ラットにおいて対照群にはみられない腎腺がんが高濃度群においてみられた (2/50 (匹)) が、統計学的に有意ではなかった。

Menear ら¹⁴⁾、米国 NTP(1986)¹⁵⁾ によるマウスを用いた実験では、8~9 週齢の B6C3F1 マウスに純度 99.9% のテトラクロロエチレンを 0、100、200 ppm で 1 日 6 時間、週 5 日間、103 週間曝露させた。実験終了時の生存数は、雄で対照群 46/49 (匹)、低濃度群 25/50、高濃度群 32/50、雌では対照群 36/49、低濃度群 31/50、高濃度群 17/50 であった。肝細胞腺腫と肝細胞がんについて、表 5 のとおり発がん性に関する結果が得られた。

表 4 ラットの吸入曝露実験 (米国 NTP 1986¹⁵⁾ より改変)

	対照	200	600 (ppm)
単核球性白血病			
雄	28/50	37/50 ($p=0.046$)	37/50 ($p=0.004$)
雌	18/50	30/50 ($p=0.023$)	37/50
単核球性白血病 (stage 3)			
雄	20/50	24/50	27/50 ($p=0.022$)
雌	10/50	18/50	21/50 ($p=0.029$)

注) 有意差検定は life table test による

表 5 マウス吸入曝露実験 (米国 NTP 1986¹⁵⁾ より改変)

	対照	100	200 (ppm)
肝細胞腺腫			
雄	12/49	8/49	19/50 ($p=0.012$)
肝細胞がん			
雄	7/49	25/49 ($p=0.016$)	26/50 ($p=0.001$)
雌	1/48	13/50 ($p<0.001$)	36/50 ($p<0.001$)
肝細胞腺腫または肝細胞がん			
雄	17/49	31/49 ($p=0.026$)	41/50 ($p<0.001$)
雌	4/48	17/50 ($p<0.001$)	38/50 ($p<0.001$)

注) 有意差検定は incidental tumor test による

この他、経口投与による発がん実験として米国 NCI (National Cancer Institute) (1977)¹⁶⁾ が 5 週齢の B6C3F1 マウス雌雄各 50 匹を用いて、雄には 536、1,072 mg/kg/日のテトラクロロエチレンを、雌には 386、772 mg/kg/日のテトラクロロエチレンを週 5 回、52 週間コーンオイルに混ぜて胃ゾンデで投与した後、83 週観察したものがあつた。その結果、雄マウスでは死亡数は、無処置対照群 2/17、溶媒のみを投与した対照群 2/20、低濃度群 32/49 ($p < 0.001$)、高濃度群 27/48 ($p < 0.001$) であり、雌では、無処置対照群 2/20、溶媒のみを投与した対照群 0/20、低濃度群 19/48 ($p < 0.001$)、高濃度群 19/48 ($p < 0.001$) であつた。曝露群の肝細胞がん発生は、低濃度群で雄 32/49 ($p < 0.001$)、雌 19/48 ($p < 0.001$)、高濃度群で雄 27/48 ($p < 0.001$)、雌 19/48 ($p < 0.001$) であつた。

また、7 週齢の Osborne Mendel ラット雌雄各 50 匹にテトラクロロエチレンを雄では 471 及び 941 mg/kg/日、雌では 474 及び 949 mg/kg/日、週 5 回、78 週間コーンオイルに混ぜて投与し、さらに 32 週間観察したところ (無処置対照群雌雄各 20 匹、溶媒対照群雌雄各 20 匹)、いずれの群にもがんの発生率に有意差はみられなかつた。

以上をまとめると、テトラクロロエチレンは、吸入曝露により雌雄のマウスに肝細胞がん及び肝細胞腺腫を引き起こし、雌雄のラットに単核球性白血病を引き起こすことが報告されている。また、有意ではなかつたが、雄ラットに腎腺腫・腺がんの増加が報告されている。このように、動物実験のデータでは発がんの標的臓器が実験動物の種により異なることが明らかとなつている。

(3) 遺伝子障害性 (変異原性)

Ikeda ら¹⁷⁾ は、テトラクロロエチレン 30 ~ 220 ppm の曝露をおよそ 10 年 ~ 18 年受けていた労働者 6 名及び 10 ~ 40 ppm の曝露を 3 ヶ月から 3 年間受けていた労働者 4 名の計 10 名につき末梢血リンパ球染色体異常出現率及び姉妹染色分体交換 (SCE) を調査し、21 名の非曝露対照群と比較したが、曝露群は対照群に比し有意な上昇はみられなかつたことを報告している。

Pruul¹⁸⁾ は、24 名のエストニアのドライクリーニング労働者について、作業環境中テトラクロロエチレン濃度と被験者の尿の変異原性との間に有意な相関があると報告しているが、喫煙に関する記述をはじめ情報に限界があり、これを評価することは困難である。

このほか、実験系で変異原性の研究がなされているが、陰性の報告が多い^{19) 20)}。

以上、テトラクロロエチレンの遺伝子障害性 (変異原性) に関し、代謝中間体も含めテトラクロロエチレンの変異原性について今後も注目する必要はあるものの、これまでの報告をまとめて総合的に判断した場合、現在までのところテトラクロロエチレンは変異原性はないとみなして問題ないと考えられる。

3-3 発がん性以外の毒性 (一般毒性及び発がん性以外の特殊毒性)

(1) 急性毒性

テトラクロロエチレンの急性毒性として主要なものとして皮膚・粘膜への刺激作用と麻酔作用 (中枢神経抑制作用) が挙げられる。災害的にヒトが高濃度のテトラクロ

ロエチレン曝露を受けると意識を喪失する。実験室におけるボランティアを用いた研究の他、労働環境においても非常に高濃度の曝露で手のしびれや頭痛、吐き気、めまい、記憶障害といった神経系の自覚症状や肝機能障害、腎障害等が報告されている。

(2) 慢性毒性

テトラクロロエチレンの慢性毒性としては、労働環境における研究で神経系への影響や肝障害、腎障害等の報告がなされている。

(3) 胎児への影響（催奇形性を含む）

デンマーク、ノルウェー、スウェーデン及びフィンランドにおける、ドライクリーニングに従事する女性労働者についての調査²¹⁾では、高曝露群で自然流産が有意に高かったことが報告されている。

動物実験では、 $2,000 \text{ mg/m}^3$ 以上のテトラクロロエチレンを吸入させたラットの新生児に体重減少と発育障害（頭蓋骨の固定の遅延）が観察された²²⁾等の報告があるが、催奇形性についての証拠は確認されていない。

3-4 リスクアセスメント

(1) 閾値の有無

テトラクロロエチレンの発がん性については、動物実験では証明されているものの疫学的にはその証拠は必ずしも十分とはいえず、ヒトに対するテトラクロロエチレンの発がん性の詳細については未だ検討を要すると考えられる。また、テトラクロロエチレンには遺伝子障害性がないと考えられることから、その発がん性には閾値があるとして取り扱うことが妥当と考えられる。

(2) 量-反応アセスメント

テトラクロロエチレンの毒性の量-反応アセスメントに際して、そのエンドポイントとして発がん性もしくは一般毒性として肝障害、腎障害等といった器官毒性あるいは神経系への影響（神経毒性）が考えられる。

当委員会は、以下の事項を考え合わせ、実際の環境中で曝露するような低い濃度で生体影響が出る可能性を考えて、ここでは一般毒性（慢性影響）について量-反応アセスメントを行うことが妥当と考えた。

- ・テトラクロロエチレンには遺伝子障害性がないと考えられることから、その発がん性には閾値があるとして取り扱うこと。
- ・発がん性に関して、量-反応アセスメントに耐えられる疫学的報告がほとんど存在しないこと。
- ・動物実験のデータでは発がんの標的臓器が実験動物の種により異なることが明らかとなっており、この種差は代謝経路と代謝活性の違いから生じるものと考えられる。毒性に関して単に量的なものでなく質的な種差がある場合、動物実験の結果に基づいてヒトにおけるリスクを評価することには困難が多いこと。

- ・テトラクロロエチレンは産業界において広く用いられ、労働衛生学の領域でテトラクロロエチレンの毒性に関するデータが蓄積されていること

環境庁大気保全局に設置された有機塩素化合物対策検討会(1993)²³⁾は、テトラクロロエチレンの毒性に閾値があるとして、LOAELに不確実係数を用いる方法により量-反応アセスメントを行った。この際のLOAEL 700 mg/m³は、WHO 欧州地域事務局の大気質ガイドライン(1987)²⁴⁾及びWHO 環境保健クライテリア(1984)²⁵⁾の記述を根拠としている。同検討会はこの他にもFranchiniら²⁶⁾、Seeber²⁷⁾の報告についても評価しているが、これらについては調査対象数が少ないこと、量-反応関係がないこと等の問題を指摘し、WHO 欧州地域事務局の示した短期間断続曝露のLOAEL約700 mg/m³を採用した。

本専門委員会においては、WHO^{24) 25)}の報告の他に、ACGIH(1992)²⁸⁾が許容濃度の算出を目的として評価した文献(Roweら²⁹⁾、Carpenter³⁰⁾、Stewartら^{31) 32)}及び低濃度曝露の影響を報告したCaiら³³⁾、Muttiら³⁴⁾、Lauwerysら³⁵⁾等の報告について、テトラクロロエチレンの健康影響に関する検討を行った。

テトラクロロエチレンは、比較的短期間、実験的に曝露を行った研究と低濃度長期曝露での慢性影響を調査した研究は区別して評価する必要があると考える。

表6 テトラクロロエチレンの急性毒性に関する報告

Hake と Stewart(1977) (神経系の影響) ³⁶⁾	ボランティアの4組(各1、10、9、12名)に対して、様々なパターンで(濃度は0、20、100、150ppm。連続、断続等に曝露期間を分け、他の物質(アルコール、ジアゼパム)を同時投与するなど)テトラクロロエチレンを吸入曝露し、神経学的検査、曝露後の呼気中テトラクロロエチレン濃度測定等を行った。 テトラクロロエチレンによる影響としては、100、150ppmを少なくとも週1日曝露した場合、Flanagan coordination test(協調運動試験)で変化があった。
Roweら(1952) ²⁹⁾ (眼の刺激、 神経系の影響)	テトラクロロエチレンの毒性と曝露量の関係を調べるため、albino rat、guinea pig、albino rabbit、rhesus monkey及びヒトのボランティアを用いて実験室における実験を行った。 ヒトにおける実験では、1,060ppm付近(930-1185、3名)の濃度で眼及び上気道の刺激を感じ、ほとんど1分も曝露室にいらなかった。めまいを感じた者もいたが、曝露をやめるとすぐに回復した。 600ppm付近(513-690、2名)の曝露を10分行った場合、眼と鼻の刺激、めまい、口のしびれを感じた。回復は早かった。 280ppm付近(206-356、4名)の濃度の曝露では、焼けるような眼の感覚や、舌のこわばり等を感じた。吐き気を感じた者もいたが、いずれの症状も短時間で回復した。 216ppm付近(206-235、4名)の濃度では、においに不愉快さを感じなかったものの、わずかな眼の刺激があった。わずかな吐き気やめまいを感じた者がいたが回復には時間はかからなかった。 106ppm付近(83-130)の濃度では中枢神経系には特に影響を及ぼさなかった。ごく軽い眼の刺激を感じた者はいしたが、この濃度の曝露が原因であるとは特定できなかった。 眼の刺激への閾値は100~200ppmの間にある。 1日7~8時間の曝露の場合、テトラクロロエチレンの濃度は

200ppmを超えるべきではなく、その曝露の平均についても 100 ppmを超えるべきでない。

Carpenter(1937)³⁰⁾
(神経系の影響)

テトラクロロエチレンの毒性を調べるため、ラットを用いた実験の他、ボランティアを用いたヒトの実験を行った。

ヒトにおける実験では、2,000ppm以上の曝露で軽い昏睡を起こす者があった。1,000ppm程度の濃度では、軽い酩酊状態を起こす者があったが昏睡には至らなかった。500ppm程度の曝露では不快感のみで、50ppm程度ではにおいの判別がついた程度であった。

Stewartら(1970)³¹⁾
Stewart(1977)³²⁾
(神経系の影響)

テトラクロロエチレンをボランティアに曝露し、影響を調べた。平均101ppmを曝露し、眼の刺激や頭痛、眠気といった症状を訴える者があった。中枢神経系の検査については、Romberg試験のみが陽性であった。

その後の研究(1977)では、25ppm、100ppmのテトラクロロエチレン曝露では、神経行動学的試験で特に影響は認められなかった。

急性毒性の実験的研究(表6)としては、HakeとStewart³⁶⁾、Roweら²⁹⁾、Carpenter³⁰⁾及びStewartら^{31) 32)}の報告について評価する必要がある。Carpenterを除くといずれも100ppm近辺に神経系への影響(急性)の閾値が存在することを示唆しており一定の信頼性を有していると考ええる。この急性毒性の閾値はテトラクロロエチレンのLOAEL(最小毒性濃度)の根拠として慢性影響のデータと同等に扱うことはできないが、LOAELについて論じる際の出発点としての意義を有するものと考ええる。

慢性影響に関する評価においては、肝障害、腎障害、神経系の影響等のうちいずれをエンドポイントとしてとらえるかが問題となる。肝障害については低濃度での影響に関する報告例が見あたらないことから対象とならないと考えた。腎障害については、テトラクロロエチレンによる"adverse"な変化とするには疑問があることから直接の評価の対象とはしなかった。したがって、ここでは神経系の影響(自覚症状を含む)に関する報告を中心に、その他の影響についても合わせて検討した。

表7 テトラクロロエチレンの慢性影響に関する報告

MüzerとHeder(1972)
(神経系の影響)³⁷⁾

55のクリーニング業者の従業員200名を対象に尿検査により曝露の程度を推定し、テトラクロロエチレンと健康影響の関係を調査した。

テトラクロロエチレンの代謝生成物であるトリクロロ酢酸(TCA)が尿中から10mg/Lを超えて検出された者について各種の検査を行った。

検査の対象になったのは男性35名、女性36名で、実際に検査を受けたのは男性23名、女性17名であった。テトラクロロエチレンの影響と思われる男女共通の症状としては、頭痛、神経過敏及び振せん等の神経症状が見られた。肝機能の障害については有意な差は見あたらなかった(この研究が行われたときの労働環境の許容濃度は100ppmで、これを超えたときのみ調査対象とした模様)。

Franchiniら(1983)
(腎障害)²⁶⁾

炭化水素類の曝露がどのような腎毒性を生じるかを調べるために、数種の職種の438人の労働者を対象に調査を行った。テトラクロロエレンについては57人のドライクリーニング店員(平均年齢49歳(SD9.1)、平均曝露期間13.9年(SD9.8))を対象とした。その曝露量は、尿中TCAより、10ppm(68mg/m³)と推定された。ドライクリーニング店員とスチレンに曝露するラミネート工の尿中のLysozymとβ-glucuronidaseは対照群と比較し有意に上昇していた。

Seeber(1989)²⁷⁾
(神経系の影響)

テトラクロロエチレンの長期曝露による神経系への影響を調べるため、ドライクリーニング従業員をはじめ他職種に及ぶ労働者に対して神経学的検査を行った。コントロール群は84名、低濃度曝露群(平均TWA83.4±53.3mg/m³(平均約12ppm))は57名、高濃度曝露群(平均TWA363.8±114.2mg/m³(平均約54ppm))は44名であった。曝露群では高・低濃度ともに有意に神経学的影響が観察された項目があった。低濃度曝露群と高濃度曝露群の間には有意な差は認められなかった。

Caiら(1991)³³⁾
(神経系の影響)

8時間(幾何)平均で20ppm(136mg/m³)のテトラクロロエチレンに曝露していた56名のドライクリーニング従業員について自覚症状、血液像、血清生化学検査及びその他臨床医学的所見の検索が行われ、同じ工場働くテトラクロロエチレン曝露のない69名を対照群として比較検討した。

テトラクロロエチレン曝露に関連して、自覚(神経)症状が多く見られる傾向があった。その他の検査(血液像、肝機能、腎機能、血液生化学検査)では、有意な差はなかった。

Muttiら(1992)³⁴⁾
(腎障害)

欧州のドライクリーニング従業員に対するテトラクロロエチレン職業曝露の腎機能に及ぼす影響を調査した。慢性的(平均10年)に平均約15ppm(約80mg/m³)のテトラクロロエチレン曝露を受けていた9名の男性と41名の女性労働者を、性、年齢を一致させた献血の供血者からなる対照群と比較検討した。尿中の蛋白、腎由来の抗原及び酵素、血漿中のβ₂-microglobulin、creatinine等を測定した。

対照群に比して、曝露群では23項目中LAM(lamiinin fragments)、GAGs(glycosaminoglycans)、FNU(fibronectin)など9項目に有意(p<0.05)な上昇があり、腎障害の初期所見である可能性が疑われた。

Lauwerysら(1983)³⁵⁾
(肝、腎、神経系の影響)

ドライクリーニング店に勤務する26名(平均TWA 20.8 ppm(範囲 8.9-37.5))について中枢神経系、肝機能、腎機能の検査を行った。曝露群と対照群(33名、職業曝露なし)との間に有意な差は認められず、このレベルでの職業曝露を6年間続けた場合でも中枢神経系、肝機能、腎機能に障害はないと思われる。

Müzer と Heder³⁷⁾の研究は、尿中 TCA 濃度を指標に曝露評価を行い 100 ppm を超える曝露を受けたと判断した者を対象に各種の検査を実施した。本研究では 100 ppm を超える曝露とその影響の関係が明らかにされているが、量-反応関係の評価には適切でない。

Franchini ら²⁶⁾の研究では、テトラクロロエチレンを曝露した労働者(平均曝露 10 ppm、14 年)の尿中の酵素の増加が認められた。腎障害の指標として、これらの所見を主要なものとして判断して用い得るか否かが問題である。なお、曝露推定の根拠とな

った尿中 TCA 濃度 7.8 mg/L がテトラクロロエチレン職業曝露 10 ppm に相当するとした点について、現在の知見では約 50 ppm に相当すると考えられる³⁸⁾。

Lauwerys ら³⁵⁾ は、平均 20ppm の慢性的なテトラクロロエチレン曝露が中枢神経系、肝機能、腎機能への影響を生じなかったと報告している。これはテトラクロロエチレンの NOAEL (最大無毒性濃度) を示唆するものであるが、根拠として、神経機能障害に関する項目が必ずしも十分でないことや、腎機能検査のデータから曝露による影響が全くないと判断するには確かな証拠といえないといった問題点がある。

Mutti ら³⁴⁾ の研究は、15ppm のテトラクロロエチレン曝露により尿中に酵素、蛋白が出現し、これが腎糸球体の障害を示唆するというものである。Franchini らの研究と同様に有意差を示した諸変化を必ずしも "adverse" と判断出来ないという問題と、献血にきた健常人を対照群として選ぶといった不適切な設定があることといった問題がある。

その他、Seeber²⁷⁾ の研究は、ドライクリーニング等の従事者について、テトラクロロエチレン低濃度曝露群 (TWA 平均 83 mg/m³ (12 ppm)) と高濃度曝露群 (TWA 平均 363.8 mg/m³ (54 ppm)) の 2 群について神経学的所見を観察したものであるが、2 群の所見の間に有意な差がなく量-反応関係が見られない。また、対照群としてホテル従業員を設定しているが、年齢その他の違いによる感受性の違いや自覚症状に対する回答能力の差等の問題がある。

Cai ら³³⁾ の研究は、平均 20 ppm のテトラクロロエチレン曝露があった被験者に対して種々の検査を行い、同じ工場で働く対照群に比較して、自覚症状 (神経症状) が多く見られる傾向があるとしているが、被験者数がなお十分とはいえない。

以上の慢性影響 (神経・腎毒性) に関する報告を概観すると、職業曝露に関する LOAEL に相当する気中濃度は 80 ~ 700 mg/m³ (12 ~ 100 ppm) の間に提示されている。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 LOAEL は 170 ~ 340 mg/m³ (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すべ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/m³ (30 ppm) 前後の濃度域に存在すると考えることが妥当である。

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換算するための係数を含めて、

- ・一般環境には、労働環境とは違い乳幼児、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、テトラ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 1000 を用いることが適当と考える。

量-反応アセスメントについてまとめると、現時点までの知見又は手法に関して結論を得るために解決しなければならない事項があるものの、LOAEL に相当する気中濃度を 200 mg/m^3 として、これに一般環境での濃度に換算するための総合的な不確実係数として 1000 を用いると、一般環境の指標の濃度は 0.2 mg/m^3 ($2 \times 10^2 \mu \text{g/m}^3$) と算出される。

(3) 曝露アセスメント

製造されたテトラクロロエチレンのうち 85 % が蒸発して気中に放出されると推測される。ヒトがテトラクロロエチレンの影響を受けるのは、主にその蒸気に曝露されたときである。高濃度の曝露を受ける人々には、テトラクロロエチレンを洗浄液として使用しているドライクリーニング店や工場の従業員が含まれる。また、これらの施設の近くに住む人々も地域の他の人々より高濃度のテトラクロロエチレンにさらされる可能性がある²⁵⁾。なお、近年はクリーニング用の洗浄液はテトラクロロエチレンからアルコール系の溶剤へ移行しつつある。

環境庁においては、指定化学物質等検討調査により平成 2 年度からテトラクロロエチレンの曝露経路調査を行っている。平成 6 年度調査の結果³⁹⁾、空気経由の曝露の範囲は、 $1.5 \sim 76 \mu \text{g/人/日}$ 、食事からの曝露の範囲は、不検出 $\sim 2.1 \mu \text{g/人/日}$ であり、曝露量に関して地点差はあるもののほとんどが空気由来であった。また、室内空気と一般大気には顕著な差はみられなかった。

環境庁および地方公共団体が 1993-1995 年に実施した調査によると、固定発生源の周辺環境における大気中テトラクロロエチレン濃度は $< 0.01 \sim 34,000 \mu \text{g/m}^3$ (446 地点) であった。また、1980-1995 年に行われた調査によると、一般環境のテトラクロロエチレン濃度は $0.013 \sim 10 \mu \text{g/m}^3$ (169 地点) の範囲にあった(資料 2)。参考までに、一般環境における平均的な曝露水準を把握するため都市の大きさにより測定点を分類して平均値を算出したところ(表 8)、全国平均では、幾何平均値 $0.50 \mu \text{g/m}^3$ 、算術平均値 $0.97 \mu \text{g/m}^3$ であった。

表8 一般環境中のテトラクロロエチレン濃度

人口 クラス	データ 数	市町 村数*	環境濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			
			幾何平均	算術平均	最小値	最大値
100万～	36	10	0.79	1.3	0.17	5.6
30万～100万	23	17	0.52	0.79	0.04	2.5
10万～30万	26	23	0.38	0.78	0.022	3.3
3万～10万	40	35	0.52	1.4	0.013	10
～3万	44	38	0.37	0.54	0.09	2.6
全体	169	123	0.50	0.97	0.013	10
10万～100万	49	40	0.44	0.78	0.022	3.3

*：東京特別区は23区全体で1自治体とした。

近年、テトラクロロエチレン使用事業場周辺の地下水等からテトラクロロエチレンが検出された事例が報告されている。テトラクロロエチレンには地下水の評価基準が定められており、国及び地方公共団体は地下水の水質の常時監視を行っている。平成7年度の地下水質測定結果によれば、総数1,501の自治体で調査が行われており、そのうち地域の全体的な地下水質の状況を把握するために実施されている概況調査では、調査対象井戸3,916本中25本が評価基準の0.01mg/Lを超過していた⁴⁰⁾。なお、汚染された地区の井戸水については、国及び地方公共団体により使用方法の指導や継続的な汚染状況の監視等の措置が講じられている。

以上、テトラクロロエチレンの物理・化学的性質、排出経路やこれまでの環境中の濃度の調査結果を考慮すると、テトラクロロエチレンの曝露はほとんどが空気由来であり、特に、固定発生源の周辺環境での曝露が問題になると考えられる。

おわりに

近年の大気環境中のテトラクロロエチレン等の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が収集されているが、なお不明確な点があり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。ここでは、現在までに得られた上述の健康影響に係る知見から本専門委員会で行った評価と提案を述べる。

(1) 発がん性について

疫学研究ではテトラクロロエチレンとの関連が示唆されるがんとして、肝がん、非ホジキンリンパ腫、食道がん、子宮頸部がん等が挙げられている。これらの研究はテトラクロロエチレンのヒトに対する発がん性を裏付ける証拠としては十分とはいえないものの、今後とも発がん性に関する疫学研究に注目する必要がある。

動物実験では、吸入曝露で雌雄のマウスに肝細胞がん及び肝細胞腺腫を引き起こし、雌雄のラットに単核球性白血病を引き起こす。また、有意ではなかったが、雄ラットに腎腺腫・腺がんの増加が報告されている。

(2) 発がん性以外の毒性について

テトラクロロエチレンの急性毒性としては皮膚・粘膜への刺激作用と麻酔作用（中枢神経抑制作用）が主要症状である。労働環境等において、手のしびれ、頭痛、記憶障害、肝機能障害等の症状が報告されている。

テトラクロロエチレンの慢性毒性としては、神経系への影響や、肝障害、腎障害等の報告がある。

(3) 閾値の有無について

テトラクロロエチレンは発がん性については、動物実験では証明されているものの疫学的にはその証拠は必ずしも十分とはいえず、ヒトに対するテトラクロロエチレンの発がん性について結論を得るには未だ検討を要すると思われる。また、発がん性があるとしても遺伝子毒性がないと思われることから、その発がん性には閾値があるとして取り扱うことが妥当と考えられる。

(4) 量-反応アセスメントについて

テトラクロロエチレンの毒性については、環境中濃度では発がん性以外の毒性で評価することが適当である。テトラクロロエチレンの一般毒性については、代謝経路や代謝活性に関して質的な種差があることから、ヒトの毒性データに基づいて量-反応アセスメントを行うことが適当である。

テトラクロロエチレンの慢性影響（神経系の影響、腎障害）に関するデータを中心に、種々のデータから総合的に判断すると、LOAELに相当する気中濃度は、 200 mg/m^3 (30ppm) 前後の濃度域に存在すると考えることが適当である。

不確実係数としては、労働環境で得られたデータを一般環境に外挿すること、NOAELではなくLOAELを用いること等を考慮して、総合的な係数として1000を用いることが適当と考える。

(5) 曝露アセスメントについて

テトラクロロエチレンの物理・化学的性質、排出経路や、これまでの環境中の濃度の調査結果を考慮すると、テトラクロロエチレンの曝露はほとんど空気由来であり、特に、固定発生源の周辺環境での曝露が問題になると考えられる。

(6) 指針としての環境濃度の提案について

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、テトラクロロエチレンの長期曝露に係る指針として年平均値 0.2 mg/m^3 ($2 \times 10^2 \mu \text{g/m}^3$) 以下の環境濃度を提案する。

本委員会では、現時点で収集可能な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しい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、この判定条件等についても新しい知見をこれに反映させるべく、一定期間ごとに改めて評価、点検されることを希望しておきたい。

参考文献

- 1) Odum J, Green T, Foster JR & Hext PM (1988). The role of trichloroacetic acid and peroxsome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 92: 103–112.
- 2) Brair A, Decoufle P & Grauman D (1979). Cause of death among laundry and dry cleaning workers. *Am J Public Health* 69: 508–511.
- 3) Katz RM & Jowett D (1981). Female laundry and dry cleaning worker in Wisconsin: A mortality analysis. *Am J Public Health* 71: 305–307.
- 4) Brown DP & Kaplan SD (1987). Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J Occup Med* 32: 535–541.
- 5) Olsen GW, Hearn S, Cook RR, Currier MF & Allen S (1989). Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers. *J Occup Med* 31: 32–34.
- 6) Blair A, Stewart PA, Tolbert PE, Grauman D, Moran FX, Vaught J & Rayner J (1990). Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br J Ind Med* 47: 162–168
- 7) Spirtas R, Stewart PA, Lee JS, Morano DE, Forbes CD, Grauman DJ, Pettigrew HM, Blair A, Hoover RN & Cohen JL (1991). Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *Br J Ind Med* 48: 515–530.
- 8) Anttila A, Pukkala E, Sallmén M, Hernberg S & Hemminki K (1995). Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Med* 37: 797–806.
- 9) Ruder AM, Ward EM & Brown DP (1994). Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J Occup Med* 36: 867–874.
- 10) Bond GG, McLaren EA, Sabel FL, Bodner KM, Lipps TE & Cook RR (1990). Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am J Ind Med* 18: 19–24.
- 11) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 63 (1995). Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals.
- 12) 日本産業衛生学会・許容濃度等の勧告 (1996). *産衛誌* 38: 204–205.
- 13) 労働省 (1995). クロロホルムによる健康障害を防止するための指針及びテトラクロロエチレン (別名パークロロエチレン) による健康障害を防止するための指針について. 平成7年労働省基発 569号.
- 14) Mennear J, Maronpot R, Boorman G, Eustis S, Huff J, Haseman J, McConnell E, Ragan H & Miller R (1986). Toxicologic and carcinogenic effects of inhaled tetrachloroethylene in rats and mice. In: Chambers PL, Gehring P & Sakai F, eds. *New Concepts and Developments in Toxicology*, Amsterdam, Elsevier: 201–210.
- 15) U.S. NTP (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127–18–4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Inhalation Studies) (Tech Res Ser No. 311). Research Triangle Park, NC

- 16)U.S. NCI(1977). Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity (CAS No. 127-18-4) (Tech Res Ser No. 13). Bethesda, MD.
- 17)Ikeda M, Koizumi A, Watanabe T, Endo A, Sato K (1980). Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. *Toxicol lett* 5: 251-256.
- 18)Pruul RK(1992), The effects of tetrachloroethylene on the genetic system of dry cleaning workers(in Russian). *Gig Sanit* 3: 23-24
- 19)Bartsch H, Malaveille C, Barbin A & Planche G (1979). Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. *Arch Toxicol* 41: 249-277
- 20)Greim H, Bonse G, Radwan Z, Reichert D & Henschler D (1975). Mutagenicity *in vitro* and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochem Pharmacol* 24: 2013-2017.
- 21)Olsen J, Hemminki K, Ahlborg G, Bjerkedal T, Kyyrönen P, Taskinen H, Lindholm ML, Heinonen OP, Brandt L, Kolstad H, Halvorsen BA & Egeaas J (1990). Low birth-weight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scand J Work Environ Health* 16: 163-168.
- 22)Schwetz BA, Leong BKJ & Gehring PJ (1975). The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 32: 84-96.
- 23) 有機塩素化合物対策検討会 (1993). 有機塩素化合物による大気汚染について. 環境庁大気保全局.
- 24)WHO Regional Office for Europe Copenhagen (1987). Air quality guidelines for Europe :127-136.
- 25)WHO (1984). Tetrachloroethylene. Environmental Health Criteria 31. World Health Organization, Geneva.
- 26)Franchini I, Cavatorta A, Falzoi S, Lucertini S & Mutti A (1983). Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 52: 1-9.
- 27)Seeber A (1989). Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicol Teratol* 11: 579-583.
- 28)ACGIH(1992). Current draft documentation for this TLV will be provided upon request. Perchloroethylene.
- 29)Rowe VK, McCollister DD, Spencer HC, Adams EM & Irish DD (1952). Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *Arch Ind Hyg Occup Med* 5: 560-579.
- 30)Carpenter CP(1937). The chronic toxicity of tetrachloroethylene. *J Ind Hyg Toxicol* 19: 323-336.
- 31)Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC & Torkelson TR(1970). Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 20: 224-229.

- 32) Stewart RD (1977). Effects of perchloroethylene/Drug interaction on behavior and neurological function. DHES(NIOSH) Pub. No.77-191; NTIS Pub. No. PB 83-174-607. National Technical Information Service, Springfield,VA.
- 33) Cai SI, Huang MY, Chen Z, Liu YT, Jin C, Watanabe T, Nakatuka H, Seiji K, Inoue O & Ikeda M (1991). Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Industrial Health* 29: 111-121.
- 34) Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, Biagini C, Cavazzini S, Franchini I, Lauwerys RR, Bernard AM, Roels H, Gelpi E, Rosello J, Ramis I, Price RG, Taylor SA, De Broe M, Nuyts GD, Stolte H, Fels LM & Herborg C (1992). Nephropathies and exposed to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 340: 189-193.
- 35) Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A & Gaussin J(1983). Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Environ Health* 52: 69-77.
- 36) Hake CL & Stewart RD (1977). Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environ. Health Perspect* 21 :231-238.
- 37) von Müzer M & Heder K (1972). Result of the occupational medicinal and technical inspection of dry-cleaning establishment (in German). *Zbl Arbeitsmed* 22:133-138.
- 38) ACGIH(1996). TLVs and BEIs: 53-69
- 39) 環境庁環境安全課 (1995). 平成7年度版 化学物質と環境 : 157-202.
- 40) 環境庁水質保全局 (1996). 平成7年度地下水質測定結果について . 環境庁水質保全局

(資料1) テトラクロロエチレンの有害性評価・法規制の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)	グループ2A (ヒトに対して多分発がん性を示すもの) ['95]
ACGIH (米国産業衛生専門家会議)	グループA3 (実験動物にのみ発がん性がある物質) ['93]
日本産業衛生学会	第2群B (人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質で、証拠が比較的十分でない物質) ['72]

(2) 大気に関する基準

環境庁大気環境指針	230 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均) ['93]
WHO欧州地域事務局大気質ガイドライン	5. mg/m^3 (24時間平均) ['87]
オランダの基準 target value	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)
guide value	1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)
limit value	2,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)

(3) 職業曝露に関する基準

労働安全衛生法に基づく管理濃度	50 ppm (340 mg/m^3)
日本産業衛生学会許容濃度	50 ppm (340 mg/m^3) ['72]
ACGIH TLV-TWA	25 ppm (170 mg/m^3) ['93]

(4) その他法令による指定

水質汚濁に係る環境基準	0.01 mg/L
水質汚濁防止法	人の健康に係る被害を生じるおそれのある物質
水質汚濁防止法に基づく排水基準	0.1 mg/L
水道法に基づく水質基準	0.01 mg/L
WHO飲料水水質ガイドライン	40 $\mu\text{g}/\text{L}$
米国EPA 飲料水水質基準	0.005 mg/L
化審法	第2種特定化学物質
海洋汚染防止法	B類物質等
労働安全衛生法	第2種有機溶剤、名称等を表示すべき有害物

(資料2)

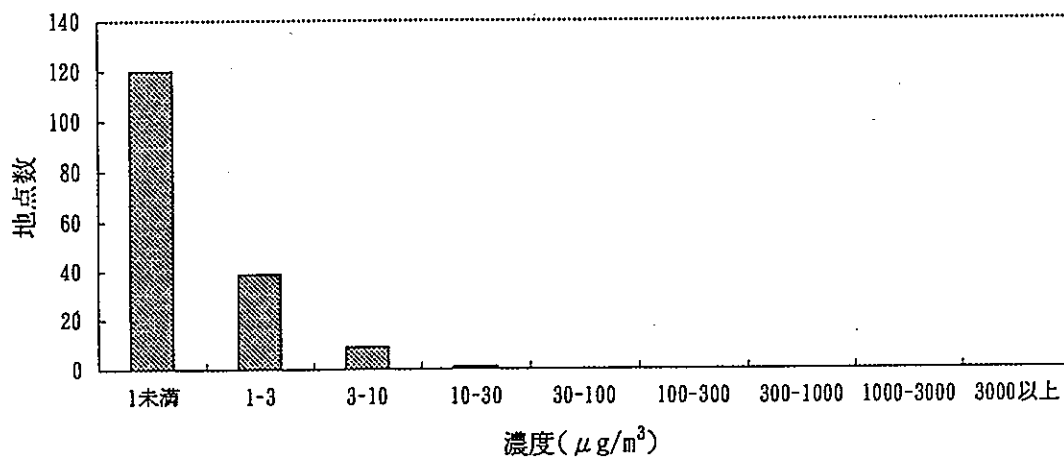
平成8年4月1日

優先取組物質の大気環境濃度について

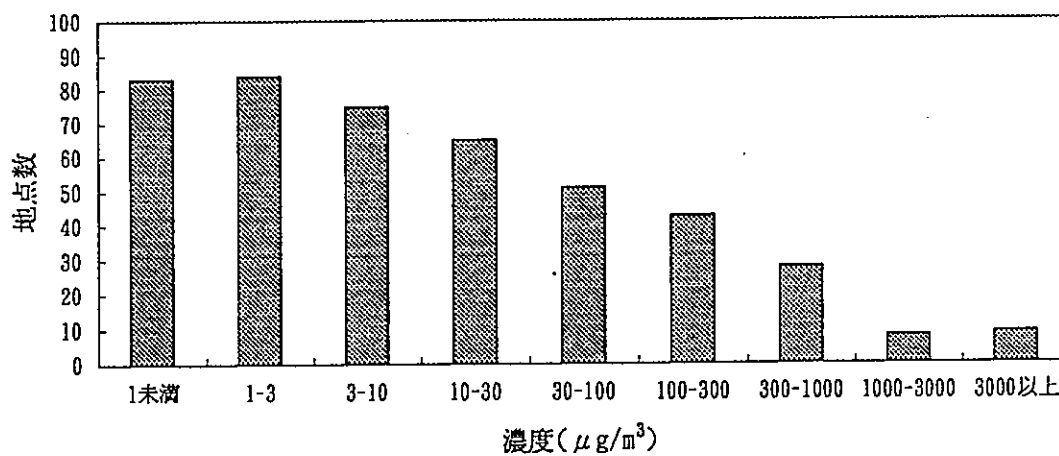
物質名	一般環境		周辺環境		(参考) 地域境界	
	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数
	濃度: $\mu\text{g}/\text{m}^3$					
アクリロニトリル	<0.01 ~ 0.71	37	<0.03 ~ 4.4	16	0.007 ~ 620	51
アセトアルデヒド	<0.42 ~ 10	18	4.9 ~ 15	6	5.2 ~ 61	11
塩化ビニルモノマー	<0.05 ~ 2.7	35	<0.1 ~ 66	10	0.17 ~ 120	13
クロロホルム	0.074 ~ 13	108	0.37 ~ 7.3	5	0.23 ~ 570	33
クロロメチルメチルエーテル	-	-	-	-	-	-
酸化エチレン	-	-	-	-	-	-
1,2-ジクロロエタン	<0.01 ~ 5.3	51	<0.02 ~ 7.8	22	0.044 ~ 1,200	31
ジクロロメタン	0.05 ~ 7.2	33	0.51 ~ 58	25	0.06 ~ 9,500	91
水銀及びその化合物	0.00016 ~ 0.039	139	-	-	-	-
タルク (TALC) 繊維を含むもの	-	-	-	-	-	-
ダイオキシン類	($<0.5 \sim 1.7$) $\times 10^{-6}$	24	-	-	-	-
テトラクロロエチレン	0.013 ~ 10	169	<0.01 ~ 34,000	446	<0.03 ~ 120,000	533
トリクロロエチレン	<0.01 ~ 24	150	<0.01 ~ 4,800	252	<0.05 ~ 80,000	492
ニッケル及びその化合物	0.00064 ~ 0.04	136	0.003 ~ 0.035	5	0.002 ~ 1.6	50
砒素及びその化合物	0.0004 ~ 0.018	54	0.0014 ~ 0.0054	11	0.0025 ~ 0.064	10
1,3-ブタジエン	<0.1 ~ 3.4	24	0.2 ~ 3.2	12	-	-
ベリウム及びその化合物	0.00023 ~ 0.00048	24	-	-	-	-
ベンゼン	<0.64 ~ 34	109	4.0 ~ 23.0	18	0.1 ~ 1,000	87
ベンゾ[a]ピレン	0.000015 ~ 0.011	118	0.00015 ~ 0.0025	33	0.00033 ~ 0.00053	4
ホルムアルデヒド	1.4 ~ 34	124	2.2 ~ 23	14	2.8 ~ 35	19
マンガン及びその化合物	0.0033 ~ 0.42	88	-	-	-	-
六価クロム化合物	0.0011	1	-	-	-	-

注) 「<」の付されたデータは、当該濃度未満であったことを示す(当該濃度を検出限界とする測定方法により検出されなかったもの)。(環境庁調べ)

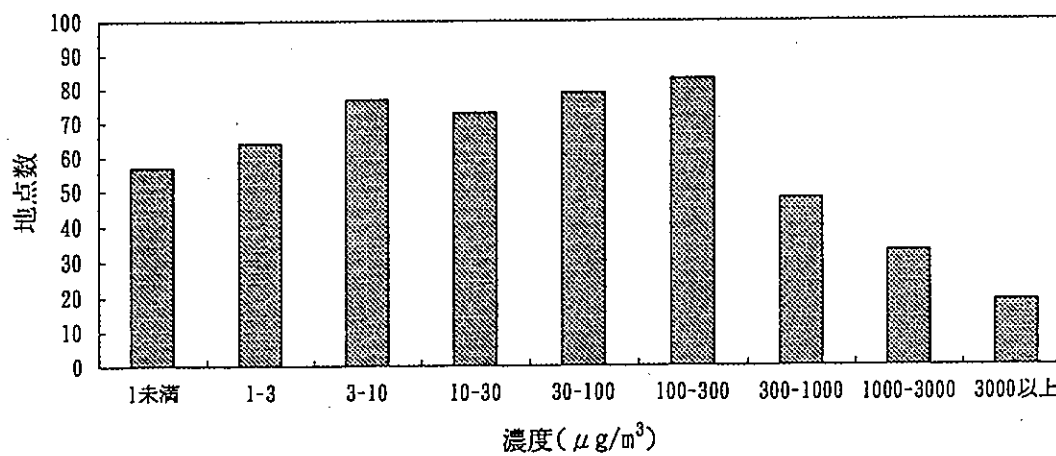
テラクロエチレン 一般環境測定結果



テラクロエチレン 工場・事業場周辺環境測定結果



テラクロエチレン 敷地境界測定結果 (参考)



IARC(1996)のモノグラフ(代謝と体内動態の項より改変)

代謝

Gearhart ら (1993) は、0.7L の閉鎖系曝露チャンバーを用いて雄 B6C3F1 マウスに個別に 8 時間吸入曝露を行い、テトラクロロエチレンの代謝について研究した。曝露濃度は 200、1000、3500 ppm であった。最大代謝速度 (V_{max}) は 0.2 mg/h/kg であった。ミカエリス定数 (K_m) は 2.0 mg/L で first-order metabolic rate は 2.0 g/kg であった。皮膚吸収もまた速く、血中テトラクロロエチレンのピーク濃度は曝露後 30 分であった。 ^{14}C -テトラクロロエチレン 500 mg/kg を経口投与、または 600 ppm で 6 時間吸入曝露を行った 72 時間後、体内の放射活性は投与時の 5% 以下となった (Pegg ら 1979)。

テトラクロロエチレンの代謝と排泄の主要経路は、投与量に依存している。一般にマウスのテトラクロロエチレンを代謝する能力はラットより大きい。雄 B6C3F1 および雌 NMRI マウスに ^{14}C でラベルしたテトラクロロエチレン 500 mg/kg または 800 mg/kg を単回経口投与後、72 時間以内に回収された尿中の放射活性は投与量の 10.3 および 7.1% であった。この実験では、投与した放射ラベルは全部で 94.6 および 96.0% が回収された (Schumann ら 1980、Dekant ら 1986)。雄 Sprague-Dawley ラットに同様に ^{14}C -テトラクロロエチレン 1 mg/kg または 500 mg/kg を経口で投与した後、72 時間以内で尿中で回収された放射ラベルは投与量の 16.5 および 4.6% であった。回収された放射ラベルの 71.5 および 89.9% はテトラクロロエチレンの形で呼気中に検出され、また、それぞれ 2.5 および 0.5% が CO_2 として検出された。投与された全放射ラベルの 103 および 91% が回収された (Pegg ら 1979)。雌 Wistar ラットにテトラクロロエチレン 800 mg/kg を経口投与したところ、尿中に投与量の 2.3% の放射ラベルが尿中に検出された。この実験では全投与放射ラベルの 98.9% が回収された (Dekant ら 1986)。

雌雄の Fisher344 ラットおよび B6C3F1 マウスに 400ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間曝露したところ、主要代謝物トリクロロ酢酸の血中ピークレベルはマウスにおいてラットの 13 倍高かった。AUC (血中濃度時間曲線下面積) による組織濃度で比較したところ、マウスはラットに比し 6.7 倍多くのトリクロロ酢酸に曝露されていること (Odum ら 1988) が明らかとなった。

10 ppm のテトラクロロエチレンを雄 B6C3F1 マウスに 6 時間曝露後 72 時間の間に、放射ラベルは尿中で 62.5% 回収され、また CO_2 として 7.9% が回収された。呼気中に未変化のテトラクロロエチレンとして 12% が排出された (Schumann 1980)。雄 Sprague-Dawley ラットに 9.1ppm または 573ppm のテトラクロロエチレンを 6 時間曝露したところ、未変化のテトラクロロエチレンの呼気中排出は 68.1 および 88.0% であった。また、72 時間の間に呼気中に排出された ^{14}C - CO_2 はそれぞれ 3.6 および 0.7% であった。また、同時間に尿中にそれぞれ 18.7 および 6.0% の放射活性が検出された (Pegg ら 1979)。

雄 Sprague-Dawley ラットおよび B6C3F1 マウスにおけるテトラクロロエチレンの体内での代謝は飽和課程のある代謝で、マウスのテトラクロロエチレンの飽和はラットよりも多い投与量で生じる。テトラクロロエチレン 10 ppm を吸入曝露後、又は 500 mg/kg を単回経口投与後に、マウスは体重 kg 当たりでラットに比し 8.5 および 1.6 倍多く代謝した。マウスにおいて、代謝率の高いことが肝生体高分子 (macromolecules) へのテトラクロロエチレン代謝物の不可逆的結合の多いことに関係している (Schumann ら 1980)。

他の研究でもマウスはラットよりも (体重あたりに換算して) テトラクロロエチレンの代謝能力に優れていることが示されている。またその能力は投与の量と代謝経路に依存している。

雌雄の DD マウス及び雄 Wistar ラットにテトラクロロエチレン 200 ppm を 8 時間吸入曝露したところ、マウスはラットよりも 3.9 倍多くトリクロロ酢酸を排泄した。また、同様に 2.78 mmol/kg のテトラクロロエチレンを腹腔に注入したところ、マウスはラットよりも 4.3 倍多くトリクロロ酢酸を排泄した (Ikeda と Ohtsuji 1972)。60 ppm のテトラクロロエチレンを Wistar ラット、Sprague-Dawley ラットおよび B6C3F1 マウスに吸入により曝露したところ、マウスはラットよりも 2.7 倍尿中へトリクロロ酢酸を排泄した (Bolt と Link 1980)。

げっ歯類において、何種類かの排泄代謝物が同定されている (図 1)。多くの研究においてトリクロロ酢酸がテトラクロロエチレンの主要代謝物質であり、尿中に排泄される放射活性物質の 50% がトリクロロ酢酸であったことが報告されている (Yller 1961、Daniel 1963、Dekant ら 1986)。テトラクロロエチレンの酸化的代謝によって生ずる trichloroacetyl chloride が水及びリン脂質と反応して oxalic acid 及び N-trichloroacetyl-2-aminoethanol が生じる (Pegg ら 1979、Dekant ら 1986)。N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine はテトラクロロエチレンと glutathione との抱合の最終産物であるが、この抱合体は尿中においては少量しか検出されない (テトラクロロエチレン 800mg/kg を投与後、72 時間で排泄された尿中の放射活性全体の 2% 以下に過ぎなかった)。

5 匹の Fisher344 ラットおよび 5 匹の B6C3F1 マウスに、テトラクロロエチレンを 400ppm で 1 日 6 時間 14 日間曝露した後 1、7、14 日目に、尿サンプル中の N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine の濃度を調べたところ、雄ラットでは 0.75、2.04 および 0.55 μ g/ml、雌ラットでは 1.30、0.90、および 1.04 μ g/ml、雄マウスでは 0、0.07 および 0.20 μ g/ml で、雌マウスでは 0、0 および 0.15 μ g/ml であった。

テトラクロロエチレンを経口投与により体重当り 1500mg 投与した雄 Fischer344 ラットの N-acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine の濃度は、1 日後に 23.0 μ g/ml、17 日後に 41.1 μ g/ml、42 日後には 32.7 μ g/ml であった (Green ら 1990)。テトラクロロエチレンを 800 mg/kg 経口投与後 72 時間で、dichloroacetic acid の放射活性は貯蔵した尿中の 5.1% 以下であった。これは、dichloroacetic acid が腎における S-(1,2,2-trichlorovinyl) glutathione の mercapturic pathway および cysteine conjugate β -lyase による切断の最終産物であることを示唆している (Dekant ら 1988、1991)。

テトラクロロエチレンで処理したラットの肝蛋白中で N-(trichloroacetyl)-L-lysine 残基がみられた。¹⁴ C- テトラクロロエチレンもしくは S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine のいずれかで処理したラットの腎の分画を Western blot 法で検索したところ、ミトコンドリアとサイトゾールでは蛋白修飾の存在が示唆されたが、マイクロゾームでは特に所見はみられなかった。これらの処理後、分離された修飾蛋白は同一の分子構造であった。ラット腎ミトコンドリアに S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine を加え *in vitro* でインキュベーションを行ったところ、N-(dichloroacetyl)-L-cysteine の形成があった。テトラクロロエチレン 1000 mg/kg を雄ラットに処理した後、24 時間後に腎ミトコンドリアと肝マイクロゾームにおいてこの物質を定量した。腎においては 12 nmol/mg が、更に肝では 46 pmol/mg を検出した。N-(Dichloroacetyl)-L-lysine はおそらく β -lyase による S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine の切断後に蛋白中のリジンと dithioketene の反応により形成される (Birner ら 1994)。

ラットとマウスの肝マイクロゾームにおけるテトラクロロエチレンの代謝に関する研究において、トリクロロ酢酸が最終代謝物質として同定された (Costa と Ivanetich 1980)。また、トリクロロエチレンのように、中間物質としてエポキシサイドを生成し、その過程で trichloroacetyl chloride になると考えられている (Bonse と Henschler 1976、Henschler と Bonse 1977)。

Guengerich と Macdonald (1984) は、cytochrome P-450 存在下のオレフィン酸化の機序について考察し、trichloroacetyl chloride がエポキシサイドから生成されるという考えを否定している。tetrachlorooxirane は水と反応して oxalic acid になる。trichloroacetyl chloride はトリクロロ酢酸に加水分解されるか、または一部が蛋白及びリン脂質と反応する (Costa と Ivanetich 1980、Dekant ら 1987)。マウスの肝マイクロゾームで見られるテトラクロロエチレンの酸化率はラット肝マイクロゾームで見られる率よりも有意に高かった。cytosol および microsome に存在する glutathione S-transferase は、テトラクロロエチレンから S-(1,2,2-trichlorovinyl) glutathione の生成を触媒する (Dekant ら 1987、Green ら 1990)。ラット肝における抱合は、microsome (6.4 pmol/min/mg) によりも cytosol 分画においてより高率 (18.2 pmol/min/mg) であった。更にマウス肝 cytosol における抱合率はわずか 3.4 pmol/min/mg であった。

マウス、ラット及びヒトにおける腎 cytosolic β -lyase に関する動態の定数は、S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine (β -lyase により pyruvate と ammonia を生じる) を基質として用いて測定し得る。Km 値はマウスで 5.1 mmol/L で、ラットでは 1.0 mmol/L、ヒトでは 2.6 mmol/L であった。Vmax 値はマウスでは 1.4 nmol/min/mg、ラットで 3.8 nmol/min/mg、ヒトでは 0.6 nmol/min/mg であった (Green ら 1990)。

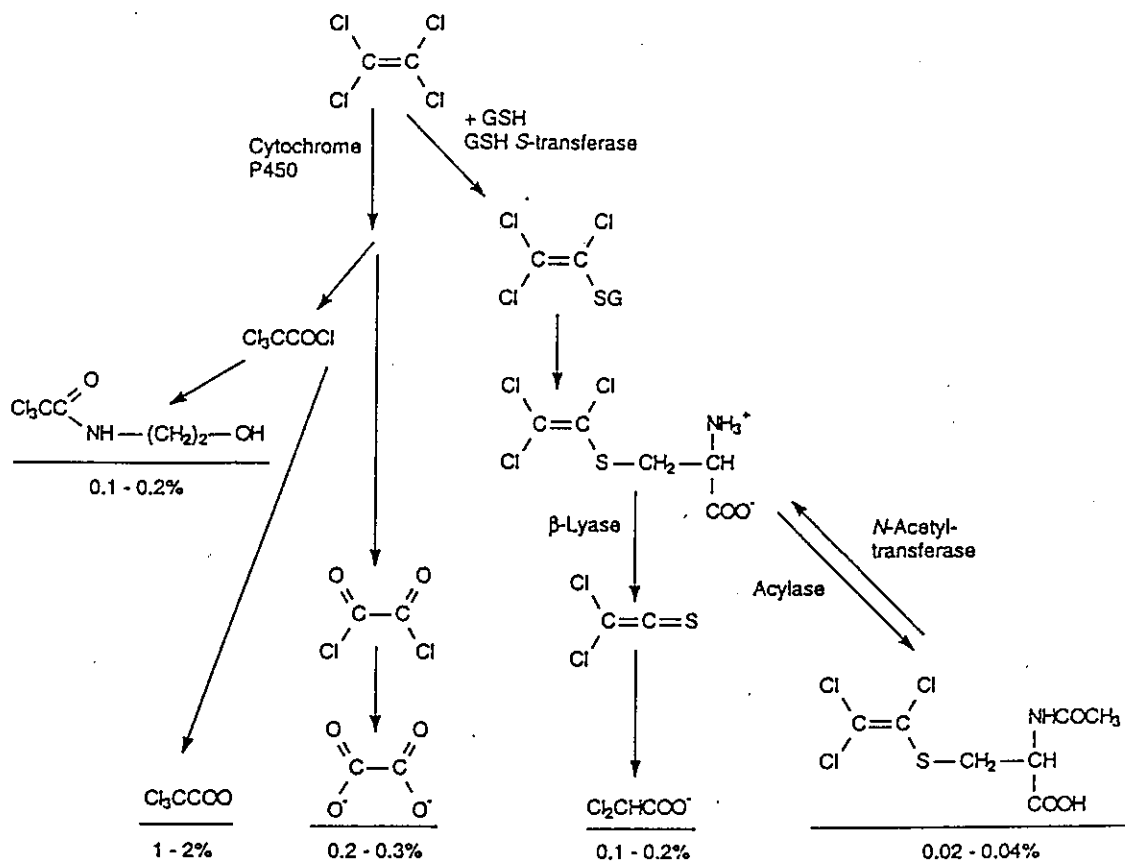
ヒトと動物との比較

マウスの血液-気分配比 (21.5) はヒトのそれ (11.6) の約 2 倍であった。この種間の差の理由はまだ判っていない (Geahard ら 1993)。

ヒトと実験動物の両方においてテトラクロロエチレンの尿中代謝物質として

trichloroacetic acid および trichloroethanol が報告されている。テトラクロロエチレンの肝における glutathione 抱合と、 β -lyase による cysteine S-conjugate の切断を比較したところ、glutathione 抱合の代謝経路はヒトについて必ずしも主要なものとはいえないことが示唆された。ヒトの腎臓にも β -lyase 活性はあるが、 β -lyase の活性化に必要である glutathione 抱合体の生成は証明されていない (Green ら 1990)。

図1 ラットにおけるテトラクロロエチレン代謝



From Dekant *et al.* (1986)

Identified urinary metabolites are underlined; percentages are those of an oral dose of 800 mg/kg bw excreted as individual metabolites.

ヒトにおいて

ヒトにおけるテトラクロロエチレンの体内動態について Hake と Stewart (1977) らがレビューを行っている。

米国において、職業的にテトラクロロエチレンに曝露していない 590 人のグループにおけるテトラクロロエチレンの平均血中濃度は $0.19 \mu\text{g/L}$ であった (Ashley ら 1994)。

テトラクロロエチレン濃度が最高で 85 ppm までのドライクリーニング店で労働に従事していた 9 名の男性と 41 名の女性について調査したところ、血中テトラクロロエチレン濃度は、 $9 \sim 900 \mu\text{g/L}$ であった。気中濃度の中央値は 14.8 ppm (100

mg/m³)であり、血中濃度の中央値は143 μg/Lであった(Muttiら1992)。

多くの研究者により、テトラクロロエチレンの代謝と体内動態に関する報告がされてきた。

テトラクロロエチレンの肺からの吸収は早い、完全な組織平衡となるには数時間かかる。6名の男性ボランティア(平均体重77kg、67～86kgの範囲)にテトラクロロエチレンを安静状態で72 ppm、4時間曝露したところ、体内取り込み量は455 mg(370～530の範囲)であった。テトラクロロエチレン144 ppm(976mg/m³)を含有する空気からの取り込みは、945 mg(670～1210mgの範囲)であり、これは先ほどの2.08倍であった。また、4時間の曝露中に30分の作業(3.6kJ)を2回行ったところ、1318 mg(1060～1510mg)の取り込みがあった。曝露の終了時における安静時の肺胞取り込み率は、およそ60%と計算された(Monsterら1979)。

ヒトの血液-気分配比は10.3から14.0の範囲にあった(Hattisら1990、Gearhartら1993)。

呼気中へのテトラクロロエチレンの排出は、曝露のレベルに比例している(Fernandezら1976、SoletとRobins 1991)。いくつかの研究で、呼気からの長時間にわたって排出されることが示されている。テトラクロロエチレンを496及び992 mg/m³、4時間曝露したところ、162時間後にもおよそ1 ppm(6.78mg/m³)の濃度で検出された。体内に取り込まれたテトラクロロエチレンの80%以上が呼気中に排泄された(Monsterら1979)。

テトラクロロエチレンを吸入した場合、最終的な半減期は34-55時間であった(Stewartら1961b; 1970)。3つの異なる速度課程(半減期12-16時間、30-40時間および約55時間)で、未変化のテトラクロロエチレンで呼気から排泄される(Monsterら1979)。体内に取り込まれたテトラクロロエチレンのわずか2%以下がトリクロロ酢酸等などの代謝物として証明される(Ikedaら1972、IkedaとImamura 1973、Ikeda 1977、Monsterら1979、Ohtsujiら1983)。これらの研究においては、投与されたテトラクロロエチレンの20-40%は回収されなかった。ヒトにおいては、動物において同定されている代謝物の多くはまだ証明されていない。トリクロロエチレン曝露の場合のように、トリクロロ酢酸は144時間の半減期でゆっくり排泄される(IkedaとImamura 1973)。尿中のトリクロロ酢酸で見える限り、ヒトにおけるテトラクロロエチレンの代謝は100ppm(678 mg/m³)以上の吸入曝露の場合直線的にはならない(Ohtsujiら1983)。テトラクロロエチレンのglutathione 抱合は、ヒト肝のcytosol 分画あるいはmicrosome 分画のいずれにおいても検出されなかった(Greenら1990)。