

アセトアルデヒドに係る健康リスク評価について

1. 物質に関する基本的事項

(1) アセトアルデヒドの物理化学的性質

アセトアルデヒドは、刺激性で息が詰まる臭いがあり、薄い濃度ではフルーティーな香りを持つ無色の揮発性の物質である。また、高い引火性及び可燃性を有し、水、ジエチルエーテル、エタノールなどの一般的な溶剤と自由に混和する。アセトアルデヒドの主な物理化学的性質は表 1のとおりである。

表 1 アセトアルデヒドの物理化学的性質

分子量	: 44.1
比重	: 0.788 (20/4 °C)
融点	: -123.5 °C
沸点	: 20.2 °C
蒸気圧	: 101.3 kPa (20.16 °C)
溶解性	: 水、ジエチルエーテル、エタノールなどの溶媒と自由に混和。
分配係数	: log Pow = 0.63
換算係数	: 1 ppm = 1.80 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.56 ppm (25 °C、1,013 hPa)

(2) アセトアルデヒドの用途・使用実態

アセトアルデヒドの主な使用用途としては、酢酸や種々のアルデヒド類等の製造原料、魚の防腐剤、防かび剤、写真現像用薬品、燃料配合剤、還元剤、医療用薬品、香料などが挙げられる。

平成15年度の国内生産量は、362,476 tであった（経済産業調査会 2004）。

(3) 代謝及び体内動態

(3-1) ヒトのアセトアルデヒド代謝に関する報告

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収されるが、その吸収量などについて定量的に評価した情報はない。また、吸収されたアセトアルデヒドは、血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉に分布する（世界保健機関；WHO 1995）。

ヒトにおけるエタノール及びアセトアルデヒドの代謝経路図は図 1のとおりである。ヒトの主要なアセトアルデヒド代謝酵素はミトコンドリアに局在するアセトアルデヒド脱水素酵素2型（ALDH2）であり、側副路としてチトクロームP450（CYP）2E1を介する代謝経路がある。主な知見には以下のようなものがある。

Baraonaら（1987）は、エタノール経口投与後のヒトの血液を測定したところ、血中アセトアルデヒドの分布は、その殆どが赤血球で認められ、赤血球中のアセトアルデヒド濃度は血漿中の約10倍であったと報告している。また、①アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH）には少なくとも4種類の型

が存在し、ミトコンドリアに存在するALDH2がKm値（ミカエリス定数）の最も低い主要酵素であること、②ALDH2には遺伝子多型が存在し、487番目のアミノ酸がグルタミン酸である野生型アリール*1のホモ（ALDH2 *1/*1）では代謝活性が高く、同箇所がリジンである変異型アリール*2のホモ（ALDH2 *2/*2）では代謝活性がないこと、③両者のヘテロでは代謝活性はあるが、その活性は低いこと、④日本人の約40%は変異型アリール*2を保有し、飲酒後の赤面（flushing）と関連していること等を報告している。

Takeshitaら（1997）は、東洋人ボランティア各4名に0.4 mL/kgウイスキー（エタノール換算）を飲ませ、経時的にヘモグロビン-アセトアルデヒド付加物濃度を比較した。その結果、ALDH2 *1/*1型では、飲酒後に若干の濃度変動を示したが、全体的には一定であった。一方、ALDH2 *1/*2型では、1、3、6時間後に濃度は著明に増加した。また、81名の日本人男性労働者のエタノール摂取量と付加物の回帰分析では、ALDH2 *1/*2型の労働者のみ傾きが有意であり、ALDH2 *1/*2型のアセトアルデヒド代謝が遅いことが明らかとなったとしている。

Pengら（1999）は、アルコール脱水素酵素2型（ADH2）としてADH2*2のホモを、ADH3としてADH3*1のホモをそれぞれ同様に持ち、ALDH2としてALDH2 *1/*1、ALDH2 *1/*2、ALDH2 *2/*2のそれぞれ違う型を持つ中国人若年ボランティア各6名にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20～130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度（単位：μmol）比が約1：24：75、AUC法による濃度（単位：μmol×h）比が約1：48：223となったと報告している。

Kunitohら（1997）は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム（MAOS）の主要酵素を見いだす目的で、酵母に発現させたヒトCYP10種類のアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、酵母菌に発現させたヒトCYPではCYP2E1が非常に高い活性を示し、抗CYP2E1抗体添加と良い相関を示した。また、肝細胞がん患者9名及び事故死亡1名の計10名のヒト肝ミクロソームCYP2E1量とMAOS活性とは高い相関を示した（ $r^2=0.88$ ）。以上のことより、著者はヒトではCYP2E1がMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

Vakevainenら（2000）は、20名のアジア人に中程度（0.5 g/kg）のエタノールを負荷し、ALDH2多型と唾液中のアセトアルデヒド濃度の関連を調べた。20分ごとに計240分間測定した唾液中アセトアルデヒド濃度は、ヘテロ変異型の7名では非変異型の13名より2～3倍高く、ヘテロ変異型の60分後の血液中アセトアルデヒド濃度は唾液中濃度の1/9であった。この結果から、著者は唾液中に分泌されるアセトアルデヒドが発がんに関与しているのではないかと結論している。

Erikssonら（1996）は、健康でアルコール依存症のない白人男女のボランティア飲酒者（女性は非妊娠）を対象とし、飲酒・プラセボ投与実験（Study A）と全員飲酒実験（Study B）を実施し、血中エタノール及びアセトアルデヒド濃度を測定した。Study Bでは男性より女性の血中アセトアルデヒド濃度が高く、特に高エストラジオール期では有意に高かった。Study Aでは、正常月経周期の高エストラジオール期女性は、低エストラジオール期女性より血中アセトアルデヒド濃度が高く、経口避妊薬服用者では、血中ethinylestradiol高値群で低値群より血中アセトアルデヒド濃度が高く、アセトアルデヒド濃度とエストラジオール濃度は正の相関（ $r=0.406$ ）があった。以上のことより、アセトアルデヒド代謝には性差があることが明らかとなったと報告している。

Tillonenら（1999）は、口腔内常在酵母によるアセトアルデヒド産生寄与について調査する目的で、55名の唾液を採取し、アセトアルデヒド濃度で高濃度群・低濃度群に分類した上で、唾液内酵母を分離同定し、pH 7.4でエタノールと培養してアセトアルデヒド産生能を調べた。その結果、酵母が高濃

度群で有意に多く検出された (78% vs 47%)。また、*Candida albicans* が主な種 (88%) であり、高濃度群から分離された *C. albicans* は低濃度群から分離された *C. albicans* よりアセトアルデヒド産生能が高かった (73.1 nmol ach/10⁻⁶ colony-forming units v.s. 43.2 nmol ach/10⁻⁶ colony-forming units, p=0.035)。この結果から、一部の *C. albicans* は高いアセトアルデヒド産生能を有し、飲酒による口腔内発がんの重要な細菌学的要因であろうと著者は結論づけている。

Homannら (2000) は、326名のボランティアを対象に口腔中の細菌叢とアセトアルデヒドの産生について調査した。その結果、喫煙と飲酒が最も強い細菌叢からのアセトアルデヒド産生増加要因であり、口腔衛生状態については、結論が出せなかった。また、関連する細菌は、グラム陽性好気性菌と酵母がアセトアルデヒド産生に関与していた。喫煙と多量飲酒者の上部消化管がんの相乗効果についての生物学的説明になるかもしれないと述べている。

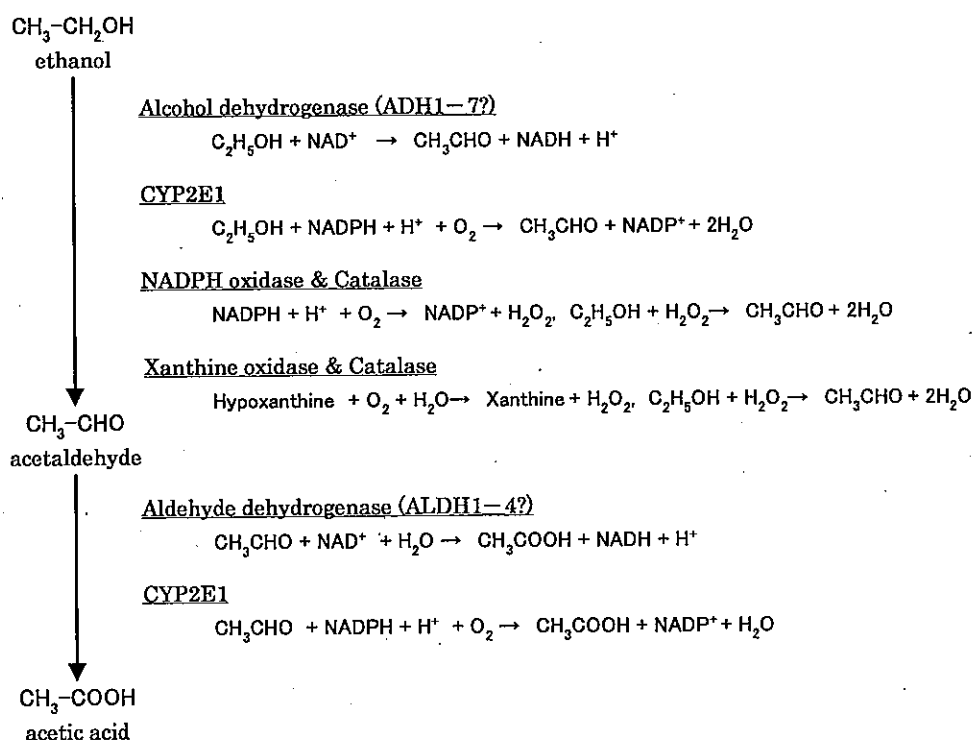


図 1 エタノール (C₂H₅OH) とアセトアルデヒド (CH₃CHO) の代謝

(3-2) 動物等のアセトアルデヒド代謝に関する報告

動物の主たる代謝酵素は、肝ミトコンドリアのALDHであり、経消化管で吸収されたアセトアルデヒドの大部分が代謝される (Matysiak-Budnikら 1996)。ALDH活性は、肝臓、胃、脳 (Quintanilla & Tampier 1995)、鼻腔 (Morris 1997)、腸粘膜 (Koivisto & Salaspuro 1996)、大腸常在細菌叢 (Jokelainenら 1996a; 1996b) 等で観察されている。

SDラットに1時間の吸入曝露を行った実験では、アセトアルデヒドは血液、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、心筋、骨格筋に分布していたが、代謝が速いために肝臓での濃度は比較的低かったと報告されている (Hobaraら 1985; Watanabeら 1986)。

Kunitohら (1997) は、ミクロソームにおけるNADPH依存性アセトアルデヒド酸化システム

(MAOS) の主要酵素を見いだす目的で、ラットにエタノールを投与し、MAOS活性を測定した。また、精製した8種類のラットCYPのアセトアルデヒド酸化活性を測定した。その結果、エタノールの投与で、ラットMAOS活性は2.3倍になり、 V_{max}/K_m 比 (V_{max} : 最大反応速度、 K_m : ミカエリス定数) からは肝ミクロソームの代謝能は24倍になった。精製ラットCYPでは、CYP2E1が最もアセトアルデヒド酸化活性が高く、CYP1A2、4A2がそれに続いた。以上のことより、著者はCYP2E1がラットMAOSでの主要な酵素であると結論づけている。

その他の知見として、CD1母マウスにアセトアルデヒドを腹腔内投与したところ、胎児に移行し、エタノールを投与した場合でも胎児からアセトアルデヒドは検出されたとする研究 (Blakley & Scott 1984) や、エタノールを経口投与した実験で、アセトアルデヒドは脳から検出されたとする研究 (Westcottら 1980) などが報告されている。

(4) 種差・個体差について

代謝及び体内動態について、ヒトと実験動物に種差があるという情報は見当たらない。

個体差については、前項「(3) 代謝及び体内動態」で述べているとおり、ヒトではアセトアルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) の遺伝子である *ALDH2* に多型が存在し、ホモ体 ($*2/*2$) には代謝活性がなく、ヘテロ体 ($*1/*2$) では代謝活性は有意に低い。*ALDH2* 変異型の保有率には人種差があり、モンゴロイドでは10~60%の割合で *ALDH2* $*2/*2$ 又は *ALDH2* $*1/*2$ が検出され、日本人では約40%で検出される (Baraonaら 1987; Takeshitaら 1997; Pengら 1999; Vakevainenら 2000)。また、エタノール代謝の主要酵素であるアルコール脱水素酵素 (ADH) は、野生型の活性は変異型より高い。そのため、*ADH* が野生型で *ALDH2* が変異型の個体では、エタノール摂取後のアセトアルデヒドが相対的に高濃度かつ持続時間が長くなることとなる (Pengら 1999)。

性差については、同量の飲酒負荷において女性は男性よりアセトアルデヒド代謝が遅く、月経周期と関連することが示唆されている (Erikssonら 1996)。

2. 有害性評価

2-1 発がん性及び遺伝子障害性 (変異原性)

(1) 定性評価

a. 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

アセトアルデヒドのヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表 2にまとめた。

WHO (1995) は、Bittersohl (1974; 1975) がドイツのアセトアルデヒド工場労働者のがん発症者と曝露の関連を検討した結果を紹介しているが、喫煙による調整や他の化学物質の同時曝露があり、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

米国環境保護庁 (USEPA) は、Ottら (1989a; 1989b) が造血器組織の悪性腫瘍129名 (非ホジキンリンパ腫52名、多発性骨髄腫20名、非リンパ性白血病39名、リンパ性白血病18名) について実施

したコホート内症例対照研究を紹介しているが、他の物質の同時曝露があり、アセトアルデヒド曝露との関連は明確ではないと報告している。

1990年代半ば以降の研究により、アルコール脱水素酵素 (ADH) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の遺伝子多型による表現型 (活性) の相違、すなわち、*ADH3*1*及び*ADH1C*1*アレルはエタノール代謝物であるアセトアルデヒド産生の増加、*ALDH2*2*アレルはアセトアルデヒド代謝の遅延により、アセトアルデヒドによると考えられる発がんリスクの上昇が明らかとなっている (表 2及び横山、大森 2001; Yokoyama & Omori 2003; Salaspuro 2003の総説)。発がんリスクの上昇が報告されている部位は、上部消化管、大腸、膀胱、乳房であり、特に*ALDH2*2*アレルの変異頻度の高いアジア人種では、上部消化管の高いリスクが観察されている。なお、上部消化管及び大腸がんのような局所の発がんについては、口腔内及び腸内常在細菌叢・酵母・真菌によるアセトアルデヒド産生が関与している可能性についても指摘されている (Jokelainenら 1996a, b; Tillonenら 1999; Homann ら 2000; Salaspuro 2003)。これらの報告は、飲酒によるエタノール代謝産物として内因性に産生されるアセトアルデヒドによる定性的な発がんリスクの上昇の情報であるが、アセトアルデヒドと発がんリスクに関する量-影響関係、量-反応関係に関する情報はない。

国際がん研究機関 (IARC; 1999) は、動物実験については発がん性の十分な証拠 (sufficient evidence) はあるが、ヒトの疫学研究については発がん性の証拠は不適切 (inadequate) であるとし、2B (The agent is possibly carcinogenic to humans) に分類している。しかし、この判断は1998年以前の情報に基づいていると考えられ、遺伝子多型による発がんリスクに関する最近の研究結果を反映していないものと考えられる。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

Yokoyamaら (1996a) は、*ALDH2*遺伝子型と食道がんの関係の解析する目的で、2つの症例対照研究を実施した。第一の研究は、アルコール依存症患者を対象とした研究で、A病院で1991~95年に食道がんと診断された40名の男性アルコール依存症患者を症例、1991年に同病院に入院していたアルコール依存症患者をランダムに55名選択して対照とした症例対照研究である。アルコール依存症食道がん患者の*ALDH2 *1/*1*、*ALDH2 *1/*2*の人数は19名、21名、対照群では48名、7名であり、*ALDH2 *1/*2*の*ALDH2 *1/*1*に対するオッズ比は7.6 (95%信頼区間 (95%CI) ; 2.8~20.7) と有意であった。第二の研究は、非アルコール依存症患者を対象とした研究で、B病院で食道がんと診断された29名の男性飲酒者を症例、A病院男性職員飲酒者28名を対照とした症例対照研究である。症例患者の*ALDH2 *1/*1*、*ALDH2 *1/*2*は各々8名、21名、対照群は23名、5名で、オッズ比は12.1 (95%CI ; 3.4~42.8) と有意であった。以上のことより、*ALDH2 *2*アレルは食道がん発生の強いリスクであり、血中アセトアルデヒド高値が食道がん発生に重要な役割を果たすことが強く示唆された。

Yokoyamaら (1996b) は、1,000名の日本人アルコール依存症患者に食道上部ヨード染色を含む内視鏡検査を実施し、飲酒、喫煙、*ALDH2*多型との関連を分析した。53名が組織学的にがんと確定診断され、36名が食道扁平上皮がん、16名が胃腺がん、1名が胃印環細胞がん、9名が鼻咽頭喉頭扁平上皮がん、1名が十二指腸腺がんであった。食道がん患者中8名に重複がんがあった。がん患者と非がん患者に、年齢、飲酒量、飲酒期間に差はなかったが、強い酒（ウィスキー又は焼酎）、多量喫煙（50 pack-year以上）がリスクを増大させていた。*ALDH2* *1/*2型の保有率は食道がん19/36（52.8%）、鼻咽頭喉頭がん5/9（55.6%）、重複がん7/8（87.5%）であり、非がん患者80/655（12.2%）と比較して有意に高率であった。以上のことより、喫煙、高濃度の酒、遺伝子型は3つのリスクファクターと考えられた。

Yokoyamaら (1998) は、*ALDH2*多型とがんの関連を研究するため、日本人アルコール依存症がん患者237名（鼻咽頭喉頭がん34名、食道がん87名、胃がん58名、大腸がん46名、肝臓がん18名、肺がん7名、その他のがん9名、重複がん19名）及び同非がん患者487名のリンパ球DNAの*ALDH2*多型を検索した。非がん患者の*ALDH2**2アレル保有頻度は9%であり、鼻咽頭喉頭がん患者で52.9%、食道がん患者で52.9%、胃がん患者で22.4%、大腸がん患者で21.7%と有意に高率であった。また、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がんの患者では78.6%であった。年齢、飲酒、喫煙調整後の*ALDH2**2アレル保有のオッズ比は、鼻咽頭喉頭がん11.14（95%CI；5.09～24.36）、食道がん12.50（95%CI；7.23～21.61）、胃がん3.49（95%CI；1.64～7.44）、大腸がん3.35（95%CI；1.51～7.45）、肺がん8.20（95%CI；1.27～53.15）、鼻咽頭喉頭がん・胃がんに伴う食道がん54.20（95%CI；11.51～255.23）と有意であったが、肝臓がん（オッズ比；0.71）やその他のがんでは有意ではなかった。この結果は、アセトアルデヒドが上部消化管以外の部位の発がんに対しても役割を果たしていることを示している。

Takeshitaら (2000) は、*ALDH2*多型、飲酒と肝細胞がんの関連を調査する目的で、1993～1994年に兵庫県南部20病院の日本人の肝細胞がん患者102名（男性85名、女性17名）を症例とし、性、年齢、居住地域を考慮した125名を対照（男性101名、女性24名）とした症例対照研究を実施した。飲酒量については、one-drinkを15 mLの純エタノール換算飲酒とし、最近30年の飲酒について1日あたりのdrinks×年数をアルコール累積量とした。年齢・喫煙調整後の多量飲酒者（40 drinks/day×year）のオッズ比は2.7（95%CI；1.3～5.5）であったが、*ALDH2*多型とは関連しなかった（adjusted OR；1.1、95%CI；0.6～2.1）。本研究結果からは、肝臓がんについてはアセトアルデヒドの関与は支持されず、アルコール多飲が直接肝細胞がん発生に関与していることが示唆された。

Mutoら (2000) は、31名の頭頸部がん患者の食道粘膜多発ヨード染色異常（multiple lugol vioding lesion, LVL）を内視鏡的に観察し、*ADH3*、*ALDH2*遺伝子型との関連を解析した結果、17/31に多発LVLが観察され、*ALDH2*変異者では有意に多かった（65% vs 29%、 $p < 0.05$ ）。しかし、著者はこの結果については*ADH3*との関連はなく、*ALDH2*低活性による食道粘膜のアセトアルデヒドの蓄積が、上部気道消化管粘膜のがん性変化に役割を果たしているのであろうと結論づけている。

Matsuoら (2001) は、Aがんセンターの食道がん患者102名 (男性86名、女性16名) を症例とし、非がんの外来患者241名 (男性118名、女性123名) を対象とした症例対照研究を実施した。多量飲酒者 (50 mLエタノール/日、5日/週以上) の症例患者で $ALDH2$ *1/*1、 $ALDH2$ *1/*2の人数は22名、46名、対照群では22名、4名であり、 $ALDH2$ *1/*2の $ALDH2$ *1/*1に対する年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は16.4 (95%CI ; 4.41~61.2) と有意であった。しかし、多量飲酒者以外の症例患者で $ALDH2$ *1/*1、 $ALDH2$ *1/*2の人数は13名、20名、対照群で104名、92名であり、オッズ比は1.68 (95%CI ; 0.78~3.62) と有意ではなかった。また、 $ALDH2$ *2/*2は多量飲酒者以外に見られ、症例患者で1名、対照群で19名であったが、これらを加えてもオッズ比は1.37 (95%CI ; 0.60~3.12) で、有意ではなかった。

Yokoyamaら (2001) は、アルコール依存症の男性がん患者159名を症例、非がん患者526名を対照とした症例対照研究で、 $ALDH2$ *1/*2の年齢、性、飲酒、喫煙調整後のオッズ比は口腔・中咽頭がんでは20.8 (95%CI ; 6.62~65.5) 、下咽頭・外喉頭がんでは28.9 (95%CI ; 8.66~96.6) と有意であったと報告している。

Nomuraら (2000) は、口腔がん患者191名 (男性121名、女性70名) 、非がん患者121名 (男性69名、女性52名) の症例対照研究を実施し、飲酒者の割合は症例患者で有意に高く (60% vs 27%、 $p < 0.01$ 。平均エタノール消費54.3 g/日 vs 45.9 g/日) 、飲酒者では、 $ALDH2$ *1/*2の口腔がん患者でオッズ比は2.9 (95%CI ; 1.1~7.8) であったと報告した。また、Katohら (1999) は、口腔がん患者92名 (男性56名、女性36名) 、非がん患者147名 (男性91名、女性56名) の症例対照研究を実施し、飲酒によるオッズ比の有意な増加はなく、このような集団では $ALDH2$ によるオッズ比の有意な増加もなかったと報告した。ただし、この論文は喫煙調整がなされていない。

Hartyら (1997) は、プエルトリコで実施されている口腔がんに関するpopulation-base studyの一環として、137名の口腔がん患者と146名の対照者について $ADH3$ 多型に関する症例対照研究を実施した。非飲酒者で $ADH3$ *1/*1遺伝子型に対する週57杯以上の飲酒者の $ADH3$ *1/*1、 $ADH3$ *1/*2、 $ADH3$ *2/*2遺伝子型のオッズ比 (95%CI) は、各々40.1 (5.4~296) 、7.0 (1.4~35.0) 、4.4 (0.6~33.0) であった。 $ADH3$ *1/*2又は $ADH3$ *2/*2に対する $ADH3$ *1/*1遺伝子型のオッズ比は5.3 (1.0~28.8) であった。

Van Dijkら (2001) は、120名の膀胱がん患者と133名のコントロールを対象に、 $ADH3$ 多型に関する症例対照研究を実施した。年齢などの交絡要因調整後の $ADH3$ $\gamma 1\gamma 1$ の他のタイプに対するオッズ比は2.10 (96%CI ; 1.05~4.22) であり、中等度飲酒者では約3倍であった。

Tiemersmaら (2003) は、1995~2000年に実施された大腸鏡検査で腺腫様ポリープのあった433名と、腺腫様ポリープのなかった436名の $ADH3$ 多型についての症例対照研究を実施した。飲酒は男女ともにポリープのリスク要因であった。飲酒量で3群に分類した場合、交絡要因調整後の多量飲酒群の $ADH3$ *1/*1遺伝子型は少量飲酒群の他の遺伝子型に対するオッズ比は1.8 (95%CI ; 1.0~3.1) と有意であった。

Coutelleら (2004) は、飲酒者の乳がんに関する $ADH1C$ 多型について、中程度飲酒乳がん患者117名と年齢をマッチしたがんではないアルコール関連疾患 (肝硬変、肝炎、アルコール依存症) 患者111名について遺伝子多型を調査した。 $ADH1C$ *1/*1頻度はがん患者で有意に高く (62% vs 41.9%) 、 $ADH1C$ *1/*1遺伝子型は他の遺伝子型に対しオッズ比が1.8 (95%CI ; 1.431~2.330) と有意に高かった。

<発がんに関する動物実験>

アセトアルデヒドの動物発がん実験に関する主要な知見を表 3にまとめた。

Soffrittiら（2002）が実施した経口投与実験では、直接アセトアルデヒドに曝露される上部消化管では細胞分化の亢進（Homannら 1997）やがんが発生し、量依存性は明確ではないものの、乳房、肺、精巣、子宮、頭蓋骨、リンパ系の腫瘍が増加したという報告がされている。また、吸入曝露実験では、鼻腔（Woutersenら 1986）や咽頭（Feronら 1982）などの上気道がんの発生が比較的濃度の高い群で量依存的に観察されている。イニシエーター（BaP、NNA）を事前投与し、アセトアルデヒドのプロモーター作用を調べた実験については、その結果は一樣ではない。

結論として、高濃度の動物吸入曝露実験では、主にラットの鼻腔、ハムスターの咽頭で有意ながんの発生が見られ、これらの部位では、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められた。また、吸入曝露後の回復実験では、曝露停止にも関わらず、曝露継続群と同程度のがんの発生が見られており、過形成や化生の非腫瘍性病変と発がんの関係が強く示唆されている。

なお、IARC（1985；1999）は、動物実験については発がん性の十分な証拠（sufficient）があるとしている。

表 3 動物実験に関する概要

経口投与試験

Homannら（1997）は、Wistarラットに120 mmolのアセトアルデヒド水溶液又は水道水を8ヶ月間与え、舌、口蓋、前胃を取り出し、細胞増殖マーカー（Ki67 nuclear antigen）、分化マーカー（cytokeratins 1、4、10、11、14、19）を免疫組織染色し、上皮の平均厚を測定した。実験では腫瘍は発生しなかったが、いずれの部位においてもアセトアルデヒド投与群の肥厚した扁平上皮基底層でcytokeratins 4、14が染色され、細胞増殖、上皮厚ともに有意な差を示し、アセトアルデヒドは分化を促進した結果となった。

Soffrittiら（2002）は、SDラットに104週間のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド飲水発がん実験（濃度2,500、1500、500、250、50、0 mg/L）を実施し、以下の結果を得た。(1)悪性腫瘍の全発生数は、雄の1群を除いて有意に増加した。(2)雌では1群を除き量依存性のない乳がんが有意に増加した。(3)Zymbal腺、外耳道、副鼻腔、口腔がんが最大濃度群の雌雄で増加した。(4)高濃度群での肺がんは散発的に発生した。(5)胃・小腸がんは投与群で散発的に発生した。(6)精巣間質細胞腺腫は1群を除いて増加した。(7) 250 mg/L群で子宮がんが発生した。(8)雄2500 mg/L及び50 mg/Lで頭蓋骨肉腫が増加した。(9)全群で血液リンパ細網系新生物が様々な程度に増加した。

吸入実験

Woutersenら（1986）は、雌雄Wistarラットに、6時間/日、5日/週、27ヶ月間、アセトアルデヒドを0、750、1,500、3,000ppm（3,000ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000ppmとした）吸入曝露した。雄では鼻腔扁平上皮がんが、1/49、1/52、10/53、16/49、鼻腔腺がんが0/49、16/52、31/53、21/49、雌では鼻腔扁平上皮がんが、0/50、0/48、5/53、17/53、鼻腔腺がんが0/50、6/48、28/53、23/53と曝露濃度に依存してがん発生率が増加した。しかし、潜伏期間には量依存性はなかった。また、52週で曝露を中断し、26週の回復実験を行った群と行わなかった群のがん発生率には差はなかった。鼻腔以外の肺、気管、咽頭がんの過剰発生はなかった。

Woutersenら (1984) ら及びWoutersen & Feron (1987) は、上記27ヶ月間の実験と平行して、同じ曝露条件で雌雄Wistarラットに52週間の吸入曝露を行い、その後、26、52週間の回復期間を設けて回復状況を観察した。結果として、52週間の吸入曝露終了時には鼻の呼吸上皮、嗅上皮で変性、過形成、化生などの非腫瘍性病変が顕著に見られ、曝露に関連したがんの発生は3,000 ppm群の雌1匹（鼻腔扁平上皮がん）のみであった。26週間の回復期間中に死亡又は瀕死のために屠殺したラットは、27ヶ月間の実験で同時期に死亡した匹数と同程度であり、これらのラットで鼻に腫瘍のあった匹数（雄0/0、1/3、5/7、12/18、雌0/1、0/3、4/5、8/12）もほぼ同じであった。また、これらのラットで非腫瘍性病変の回復はなく、低・中濃度群で嗅上皮基底細胞の過形成が見られなかったが、これは腫瘍によって覆い隠されていることも考えられた。52週間の回復期間終了後には過形成及び化生の回復も一部見られたが、曝露終了にもかかわらず腫瘍の発生が見られたことから、吸入曝露で生じた過形成及び化生が腫瘍へと進行する可能性を示す強い証拠があったとしている。

Feron (1979) によると、SGハムスターにアセトアルデヒド1,500 ppmを7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露させたところ、種々の気道の病理変化はあったが、がんは発生しなかった。SGハムスターにアセトアルデヒドを52週間、毎週又は隔週で気管内投与した実験では、アセトアルデヒド単独群で気管支周囲の腺腫様変化 (adenomatoid lesion) は発生したが腫瘍は発生しなかった。陽性対照としてのbenzo[a]pyrene (BaP) 単独曝露、N-nitrosodiethylamine (NNA) 単独曝露では様々な腫瘍が発生したが、BaP+アセトアルデヒド、NNA+アセトアルデヒドではアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

0.0625～1 mgの5段階濃度のBaPを毎週気管内投与したところ、BaP単独群の気道系がん発生は3/30、4/30、9/30、25/29、26/28、BaP+アセトアルデヒド吸入群では1/28、5/29、8/29、16/29、29/30でアセトアルデヒドによる修飾はなかった。

Ikawaら (1986) によると、ジエチルニトロサミンを腹腔内投与したF344ラットにおいて、肝臓を2/3切除後の肝細胞増殖に及ぼすアセトアルデヒド (2.5、5% (1.66、2.75 mg/kg/日相当) を経口投与 (飲水)) の影響は認められなかった。

Feronら (1982) は、SGハムスターにアセトアルデヒド0、2,500 ppm (2,500 ppmについては、9週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,650 ppmとした) を7時間/日、5日/週、52週間吸入曝露させ、29週間の回復実験を行った。その結果、気道がんの発生が雄8/29、雌5/20とコントロール (雌雄ともに0匹) より増加し、それらは咽頭がんが主であった。この吸入曝露に加え、0.175、0.35%のBaP 0.2 mLを1回/週の頻度で気管内投与、又は0.0625%のジエチルニトロサミン0.2 mLを1回/3週の頻度で皮下投与した実験では、BaP高濃度群 (0.35%) でアセトアルデヒド吸入 (+) と (-) の気道がん発生率が雄19/30、22/27、雌7/24、16/29と増加した。

b. 遺伝子障害性 (変異原性)

表 4に遺伝子障害性に関する主な知見を示した。

原核細胞における*in vitro*の実験結果については、報告数も少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞における*in vivo*又は*in vitro*の実験結果からは変異原性及びDNA結合性ともに陽性の結果が多数報告されており、遺伝子障害性が示唆される。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

ヒト細胞の変異原性試験

Morimoto & Takeshita (1996) は、 <i>ALDH2</i> 多型と末梢リンパ球の姉妹染色分体交換 (SCE) の関係について調査し、週に数回未満の飲酒者又は非飲酒者では <i>ALDH2</i> 多型によるSCE頻度への影響はなかったが、ほぼ毎日の飲酒者では <i>ALDH2</i> *1/*1群に対し、 <i>ALDH2</i> *1/*2又は <i>ALDH2</i> *2/*2群でSCE頻度が有意に高かったと報告している。
Paradisら (1996) は、診断のために入手した8名の慢性アルコール中毒患者の肝生検試料を用い、抗Acetaldehyde-protein adduct (APA) 抗体免疫染色により、APAの肝内局在を検鏡した。8名全員で肝臓細胞内のr-ER、peroxisomeが主に染色された。r-ERはcisterna膜に局限し、peroxisomeはcore matrixに局限していた。steatofibrosisの2名とcirrhosisの2名は、伊東細胞も染色され、それらは細胞膜、細胞膜直下の細胞質に局限していた。線維化している場所では筋線維芽細胞 (myofibroblast) の細胞質の線維状の部分が広範囲に染色されていた。
ヒトリンパ球を用いた実験で、姉妹染色分体交換 (SCE) 及び染色体変異 (CA) が量依存的に陽性であった (Badr & Hussain 1977他)。
He & Lambert (1990) は、ヒトリンパ球を用いた実験で、hprt locus遺伝子変異が陽性であったとしている。
ヒト培養リンパ球を用いた実験で、SCEが陽性であった (Obe & Ristow 1977他)。
Singh & Khan (1995) は、新鮮ヒト末梢血リンパ球を0、1.56、6.25、25、100 mmolのアセトアルデヒドとともに培養し、alkaline microgel electrophoresis法でDNAのsingle strand break (SS)、double strand break (DS) を定量した。アセトアルデヒド100 mmol群では、曝露終了後120分間の間、DNA修復を観察した。SSはアセトアルデヒドが1.56 mmol以上の群、DSは100 mmolの群で有意に増加した。曝露終了後の修復が観察されず、細胞数も減少した群については、アセトアルデヒドの障害が、strand break、free radical生成、cross-linkと多岐にわたり、細胞のapoptosisを誘導したためであろうと結論づけている。
Blasiakら (2000) は、ヒトリンパ球、胃粘膜細胞、大腸粘膜細胞に、エタノール又はアセトアルデヒドの単独曝露、及び両方の同時曝露を実施し、コメットアッセイを実施した。アセトアルデヒドはどの細胞に対してもクロスリンクを形成した。

動物・真核細胞の変異原性試験

Korteら (1981) は、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた実験において、アセトアルデヒドはSCEを誘発したとしている。
Barilyak & Kozachuk (1983) は、妊娠13日のラットにアセトアルデヒドを経羊膜投与した実験では、24時間後の胎児でCAが陽性であったとしている。
<i>C. elegans</i> では遺伝子変異、ショウジョウバエでは性染色体劣性致死変異、 <i>Aspergillus nidulans</i> では染色体分離異常と細胞分裂交差がそれぞれ陽性であった (Greenwald & Horvitz 1980他)。
<i>Vicia faba</i> ではCAが陽性、 <i>Allium cepa</i> ではCA、SCE、小核試験 (MN) が陽性であった (Rieger & Michaelis 1960他)。
Wangenheim & Bolcsfoldi (1988) は、マウスリンフォーマL5178Y thymidine kinase locusでは遺伝子突然変異が陽性であったとしている。

Birdら (1982) は、SDラット培養皮膚線維芽細胞ではCA試験、MN試験が陽性であったとしている。

着床前のマウス胚ではSCE試験が陽性であった (Obe & Ristow 1977他)。

原核細胞の変異原性試験

原核細胞の *S. typhimurium* では遺伝子変異が陰性、同じく *E. coli* WP2uvrA では遺伝子変異が2報告で陽性、1報告で陰性であった (Veghelyiら 1978他)。

遺伝子レベルの検討

Fang & Vaca (1995) は、子牛胸腺のDNAにアセトアルデヒドを加えて培養した実験と、雄C57B1/6マウスに5週間エタノール含有水を飲水させて肝臓のDNAを抽出する実験を実施し、³²Pポストラベリング法を用いて分析した。3つの安定した付加体を検出し、主要な付加体はN2-ethyl-3'-deoxyguanosineであった。

Vacaら (1995) は、アセトアルデヒドの変異原性の機構について検討した。アセトアルデヒドとデオキシヌクレオシドを反応させると、チミジン以外のデオキシヌクレオシドが付加体を形成した。反応性としてはデオキシグアノシン>デオキシアデノシン>デオキシシチジンで、それぞれ3種、2種、1種の付加体を形成した。

Miglioreら (1996) は、リンパ球小核にセントロメアプローブのfluorescence in situ hybridization (FISH) を組み合わせて、clastogenicとaneugenic剤を識別するスクリーニング法を考案し、種々のアルデヒド類について検討した。その結果、diethylstilbestrol、diethylstilbestrol dipropionate、griseofulvinはaneugenic剤として作用するが、アセトアルデヒドはclastogenic とaneugenic剤の両方の作用を示すことが明らかとなった。

Costaら (1997) は、ヒトリンフォーマ細胞を用い、*in vitro*で2-フルアルデヒド、アセトアルデヒド、ジエポキシブタン、亜硫酸ナトリウム、プロピオンアルデヒド、クロロアセトアルデヒド、アクロレイン、パラホルムアルデヒド、Mega Blueの5段階の濃度レベルでDNA-protein cross-link (DPX) を測定した。アセトアルデヒドは細胞融解が起きる17.5 mmol添加で初めてDPXが有意に増加し、この実験系では実質的にDPXは問題にならなかった。

(2) 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 5にまとめた。

Wistarラット発がん実験で観察された鼻腔がんのデータを根拠に、生涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する濃度として $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (USEPA) や $11\sim 65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO) が報告され、Environment Canada and Health Canada (EHC)は、TC₀₅ $86 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、TCL₀₅ $28 \text{ mg}/\text{m}^3$ と報告している。またWHOは、上気道の刺激が発がんに寄与することを考慮し、閾値のある発がん物質とした場合の耐容濃度として $0.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ を提示している。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

USEPA (1991) は、Woutersen & Appelman (1984) のWistarラットを用いた吸入曝露実験の結果から、アセトアルデヒドの発がんのユニットリスクを $2.2 \times 10^{-6}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と計算した。これを用いて 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応するアセトアルデヒドの大気中濃度として、 $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ という値を報告している。
WHO (1995) は2つのアプローチを提示している。1つ目は、アセトアルデヒドの刺激性から発がん性を評価する方法である。アセトアルデヒドによる上気道の刺激が発がんに大きく寄与することから、閾値のある発がん物質とし、その耐容濃度をTolerable concentration (TC) と定義した。ラット上気道刺激のNOEL 150 ppm (Appelmanら 1986) に、個体差、種差、実験期間に関する不確実係数 (各々10、計1,000) をかけ、TCを $0.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ とした。2つ目は、発がんメカニズムに関する研究が充分でないことから、linearized multistage modelであるGlobal 82を用いて、 10^{-5} の過剰発がんリスクに対応する値を求めた。雌雄ラットの鼻腔腫瘍の実験 (Woutersenら 1986) から計算すると、 $11 \sim 65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。しかし、報告では、刺激のNOELは発がん実験のレベルより充分小さいので、現実の環境曝露での発がんリスクはずっと低いと考えられるとしている。
ECHC (1999) は、Woutersenら (1986) の実験で得られた鼻腔の扁平上皮がん、腺がん及び上皮内がんの発生率をもとに、断続曝露を連続曝露に調整 ($6/24 \times 5/7$) した上で多段階モデル (Multistage Model; LMSモデル) を用い、5%の過剰発生率に相当するcarcinogenic potency (TC_{05}) 及びその95%CI下限値 (TCL_{05}) を算出した。その結果、雄ラットで最も高い感受性を示す値として、 $\text{TC}_{05} 86 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $\text{TCL}_{05} 28 \text{ mg}/\text{m}^3$ を算出している。

2-2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

表 6に急性毒性に関する主要な知見を示した。

経口 LD_{50} としては、ラットで $660 \sim 1,930 \text{ mg}/\text{kg}$ 、マウスで $1,230 \text{ mg}/\text{kg}$ 、吸入 LC_{50} としてはラット4時間で $24 \text{ g}/\text{m}^3$ 、30分で $37 \text{ g}/\text{m}^3$ 、ハムスター4時間で $31 \text{ g}/\text{m}^3$ という値が報告されている。

ヒトボランティア実験では、25 ppm (名目濃度) 以上で不快や刺激等の自覚症状を訴えるという報告がある。また、高濃度水溶液は皮膚を刺激するとの報告や、飲酒負荷によるボランティア研究では、*ALDH2* 多型により循環器系、呼吸器系の急性症状の程度は異なり、*ALDH2*2* 変異型アレルを有する群で急性症状が著明であったとする報告も見られた。

動物実験では、アセトアルデヒドの高濃度曝露・投与で中枢神経系の機能的・器質的変化の観察が報告されている。

表 6 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Silvermanら (1946) は、12名のボランティアに対する名目濃度 (実測値なし) 50 ppm ($90 \text{ mg}/\text{m}^3$) のアセトアルデヒド曝露により、その殆どが眼の刺激を訴えたとしている。また、同様に25 ppm ($45 \text{ mg}/\text{m}^3$) の曝露により、数名が不快を訴えたとしている。

Sim & Pattle (1957) は、14名のボランティア実験では、134 ppm (241 mg/m³)、30分間のアセトアルデヒド曝露で、全員に上気道への軽度の刺激が見られたとしている。

Pengら (1999) は、*ADH2*2*のホモと*ADH3*1*のホモをそれぞれ同様に持ち、*ALDH2 *1/*1*、*ALDH2 *1/*2*、*ALDH2 *2/*2* のそれぞれ違う型を持つ中国人若年ボランティア各々6名にエタノール0.2 mg/kgを飲ませ、20～130分後に計7回の採血を行って血中アセトアルデヒド濃度を測定したところ、ピーク濃度 (単位: μmol) 比が約1:24:75、AUC法による濃度 (単位: μmol×h) 比が約1:48:223となり、変異型アレルを有する群でアセトアルデヒドは高値であった。*ALDH2 *2/*2* のボランティアでは心拍数、心拍出量、顔面血管・総頸動脈・内頸動脈血流速度が著明に増加し、拡張期血圧は著明に低下した。

Takaoら (1998) は、喘息患者に30 gのエタノールを飲ませてFEV1を測定する経口エタノール誘発試験を実施し、エタノール誘発喘息発生率が*ALDH2 *1/*1*、*ALDH2 *1/*2*、*ALDH2 *2/*2* の患者で各々3/16 (19%)、10/14 (71%)、2/2 (100%) であったことから、エタノール誘発喘息の原因が血中アセトアルデヒド濃度の増加であると推定している。

Wilkin & Fortner (1985) は、12名のボランティアによるアセトアルデヒド75%水溶液のパッチテストでは、全員に皮膚紅斑が見られたとしている。

動物実験データ

WHO (1995) では、単回曝露による経口LD₅₀は、ラットで660～1,930 mg/kg、マウスで1,230 mg/kg、吸入LC₅₀は、ラットの4時間で24 g/m³、30分で37 g/m³、ハムスターの4時間で31 g/m³と報告されている。

Phillips (1987) は、ラットにアセトアルデヒド750～13,230 mg/m³を曝露した実験では、脳リン脂質に変化が見られ、モノアミン及びNa/K ATPaseが増加したとしている。また、アセトアルデヒド5 mg/kgを腹腔内単回投与した実験では、大脳皮質に変化が見られたとしている。

Heapら (1995) は、アセトアルデヒドの脳酸化ストレス消去系やドーパミン代謝系に与える影響を検討した。雄Wistarラット (体重; 70～100 g) に5 mmol/kg (220 mg/kg) アセトアルデヒドを腹腔内投与し、4、12、24、48、72、96、120時間後のアセトアルデヒド濃度を測定した。アセトアルデヒド濃度は血液・肝臓・脳で急激に上昇し、4時間後に50～60 nmol/g tissueとなった。その後、脳、肝臓では急激に濃度が減少し、12時間後ではそれぞれ10 nmol/g tissue、3 nmol/g tissueとなった。48時間では血液、肝臓で0 nmol/g tissueとなったが、脳では120時間後まで4 nmol/g tissueの濃度を維持していた。脳のcatalase、glutathione peroxidase活性は上昇したが、SOD、glutathione reductase活性は変わらなかった。線条体ドーパミン及び5HT量は、48～72時間後に有意に減少し、120時間後に回復した。アセトアルデヒド投与によりドーパミンの代謝回転が上昇した。外見は正常だったが、視覚判別試験 (visual discrimination test) では、学習プロセスの破壊が見られた。

b. 亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性

表 7に亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ラットを用いた動物実験から、4～11週間の経口投与におけるNOELは120 mg/kg/日程度、4～13週間の吸入曝露におけるNOELは150 ppm (270 mg/m³) 程度と考えられる。また、27ヶ月間の吸入

曝露実験では、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖が観察され、LOAELは750 ppmであったと報告されている (ECHC1999)。

最近ではヒトのアルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割も明らかになってきている。短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク合成、興奮-伝導システム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与するとされ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因と考えられている (Zhangら 2004)。

表 7 亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性に関する概要
ヒトに関するデータ

Chenら (1999) は、中国漢民族のアルコール依存症420名と対照群689名について、 <i>ADH2</i> と <i>ALDH2</i> 多型とアルコール依存の関連を解析し、 <i>ADH2</i> *1/*1 + <i>ALDH2</i> *1/*1に対する <i>ADH2</i> *2/*2 + <i>ALDH2</i> *2/*2のオッズ比は0.01 (95%CI ; 0.002~0.10)、 <i>ADH2</i> *1/*2 + <i>ALDH2</i> *1/*1に対する <i>ADH2</i> *2/*2 + <i>ALDH2</i> *2/*2のオッズ比は0.06 (95%CI ; 0.008~0.45) と報告している。
Amamotoら (2002) は、京都近傍の農山村に居住する男性917名と女性1,487名について、 <i>ALDH2</i> 遺伝子多型と血圧の関連について調査した結果、多型と血圧には関連がないと結論している。
Zhangら (2004) は、アルコール心筋症におけるアセトアルデヒドの役割をレビューし、短期的・長期的飲酒によるアセトアルデヒド濃度の増加が、タンパク合成、興奮-伝導システム、心筋機能、筋収縮物質に対する反応性の変化や、酸化ストレスを介してアルコール心筋症の発生に関与すると結論づけ、アセトアルデヒドがアルコール心筋症の最も重要な原因であろうと報告している。

動物実験データ (亜慢性 (亜急性) 実験)

Tilら (1988) は、雌雄Wistarラットにアセトアルデヒドを0、25、125、675 mg/kg/日、4週間経口投与 (飲水) した実験では、675 mg/kg/日投与群の雌雄の前胃に過角化がそれぞれ8/10、8/10の割合で観察され、NOELは125 mg/kg/日と考えられたとしている。
Matysiak-Budnikら (1996) は、雄Wistarラットに0、20、120 mmol (アセトアルデヒド実質摂取量 ; 0、120、500 mg/kg/日相当) のアセトアルデヒド溶液を11週間経口投与 (飲水) した実験では、肝組織検鏡、肝中性脂肪量を測定したところ、120 mmol群において、Zone 1で4.8倍、Zone 3で2.4倍の肝細胞に微小胞脂肪変性 (microvesicular fatty degeneration) が検出され、中性脂肪量も増加したとしている (p=0.06)。また、120 mmol群では、7/10匹に炎症細胞の集積が観察された。エタノール投与による肝細胞脂肪変性を引き起こす投与量としては、15 g/kg/日が報告されており、アセトアルデヒドはその約3% (0.5 g/15 g) の濃度で変性を起こしたことになり、エタノールより強い肝障害性を有すると考えられたとしている。
Kruysseら (1975) は、20匹のシリアンハムスターに0、700、2,400、8,200mg/m ³ (0、390、1,340、4,560 ppm) のアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した実験では、8,200 mg/m ³ の群で成長の遅延、肺及び心臓の相対重量の増加、鼻腔上皮の過形成及び化生、上皮腺と鼻甲介の変性があったとしている。また、過剰な鼻汁と唾液分泌を伴う鼻炎を発症し、喉頭、気管、肺上皮が障害された。NOELは700 mg/m ³ と考えられたとしている。

Appelmanら（1982）は、雌雄Wistarラット各群10匹に、0、720、1,800、3,950、9,000 mg/m³（0、400、1,000、2,200、5,000 ppm）のアセトアルデヒドを、6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露した実験では、雌雄3,950 mg/m³以上で死亡率増加、雄1,800 mg/m³以上及び雌9,000 mg/m³で体重増加の抑制、雄9,000 mg/m³で肺の相対重量増加、720 mg/m³以上の全ての群で嗅上皮の変性、3,950 mg/m³以上で鼻腔上皮化生があったとしている。

Saldivaら（1985）が雄Wistarラットに0、437mg/m³（0、243 ppm）のアセトアルデヒドを8時間/日、5日/週、5週間吸入曝露した実験では、243 ppmで嗅上皮の過形成、鼻腔炎症が起き、機能的残気量が増加した。下気道及び肺実質に異常はなかった。

Appelmanら（1986）は、雄Wistarラットに以下の3つの条件でアセトアルデヒドを6時間/日、5日/週、4週間吸入曝露を行った。1) 0、150、500ppmのアセトアルデヒドを6時間連続して曝露する。2) 1) と同濃度のアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露の間隔で曝露する。3) 0、110、500ppmのアセトアルデヒドを3時間曝露+1.5時間休止+3時間曝露の間隔で曝露する。ただし、1日の曝露時間中に各4回、計8回5分間の高濃度曝露（それぞれの設定濃度の6倍）を行う。その結果、1) の条件下の500ppmで、Appelman ら（1982）の400ppmで見られたものと同様の変性が見られた。また、2) 3) の条件下の500ppmでも嗅上皮の変性が見られた。3) の条件下の500ppmでは、体重の増加抑制が見られた。1) の実験からNOAELを150ppmとしている。

Aranyiら（1986）は、免疫細胞に対する直接毒性試験として、CDOマウスにアセトアルデヒド324 mg/m³を3時間/日、5日間曝露した実験では、肺胞マクロファージの細菌殺傷能が15%減少したが、ブドウ球菌による感染死亡には影響を与えなかったとしている。

動物実験データ（慢性実験）

Bankowskiら（1993）は、ラットにアセトアルデヒドの0、0.05%（0、40mg/kg/日相当）溶液を6ヶ月経口投与（飲水）した実験では、その毒性学的な意義は不明だが、0.05%溶液投与で肝臓におけるコラーゲン合成量の増加が観察されたとしている。

ECHC（1999）は、発がん実験として、雌雄Wistarラットに6時間/日、5日/週、27ヶ月間、アセトアルデヒドを0、750、1,500、3,000ppm（3,000ppmについては、20週以降は徐々に濃度を低減させ、52週で1,000ppmとした）の濃度で吸入曝露した実験結果のうち、非発がん影響に関する結果について、Woutersenら（1984；1986；1987）、Feronら（1985）の論文をまとめ、鼻腔嗅上皮の局所性過形成、非定型細胞の集積と増殖変化についてのLOAELを750 ppmと報告している。

c. 生殖発生毒性

アセトアルデヒドの生殖発生毒性に関する主要な知見を表 8にまとめた。

Hardら（2001）は、アルコール関連出生時欠損（alcohol-related birth defect、ARBD）に関する文献から、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。

動物実験については、亜慢性曝露実験で卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm以上で観察されたという報告がある（ECHC 1999）。また、アセトアルデヒドの腹腔内投与や胚をアセトアルデヒドを添加した培地で培養した*in vitro*の実験では、量依存的に胚発生への悪影響、形態異常発現が観察されており（WHO 1995）、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これら

の曝露経路はヒトでは非現実的である。

表 8 生殖発生毒性に関する概要

Hardら (2001) は、アルコール関連出生時欠損 (alcohol-related birth defect、ARBD) について 1980～2000年の文献を検索し、アセトアルデヒドがARBDの原因として主要な役割を果たしているという仮説に対する疫学的な支持があると結論している。
WHO (1995) は、ヒトの曝露経路である経口・吸入曝露以外の腹腔内 (0～1,000 mg/kg) ・静脈内 (62～320 mg/kg) ・羊水内等の経路によるラット、ラット胚及びマウスへの投与での11の発生毒性実験結果を提示し、多くの実験で量依存的に発生毒性、形態異常発現が観察されていると報告している。ただし、母動物に関する記述は1報のみである。
Kruysseら (1975) は、SGハムスターに、1,340、4,560 ppmのアセトアルデヒドを、6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した実験では、卵巣、精巣及び付属器官の重量低下が1,340 ppm (2,412 mg/m ³) 以上で観察されたとしている。
Menegolaら (1995) は、グルタチオン (GSH) やその前駆体のN-acetylcystein (NAC) がアセトアルデヒドの胚毒性に与える影響を検討した。妊娠9.5日のラット全胚を1 mmolのGSH合成阻害剤であるl-buthionine-S,R-sulfoximine (BSO) とともに18時間培養し、30 µg/mLのアセトアルデヒドを添加して、さらに30時間培養した。BSOは卵黄囊のみのGSHを低下させ、アセトアルデヒドの胚毒性を著しく増大させた。GSHあるいはNAC (8 µmol) の添加は、アセトアルデヒドによる胚毒性を軽減することが明らかとなり、特に卵黄囊のGSHが化学物質の胚毒性の予防に重要であると結論づけている。
Menegolaら (2001) は、 <i>in vitro</i> でラット10日胚に30、45、60µg/mLのアセトアルデヒドを曝露させた結果、奇形発生臓器と胚のアポトーシス発生部位に明らかな関係があり、アセトアルデヒドに起因する奇形に対するアポトーシスの寄与を示唆した。
Fortら (2003) は、 <i>Xenopus laevis</i> (ツメガエル) 培養胚にエタノール及び代謝産物であるアセトアルデヒド、酢酸を96時間曝露させた結果、アセトアルデヒドのLC ₅₀ 及び奇形に関するEC ₅₀ は、エタノールの各々39.7倍、148.8倍小さかったと報告している。

(2) 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 9にまとめた。

WHOはヒトボランティア実験結果より耐容濃度として2 mg/m³、厚生労働省、USEPA、ECHCは、Appelmanら(1986)の動物実験を根拠に、それぞれ48 µg/m³ (室内濃度に関する指針値)、9 µg/m³ (吸入RfC)、390 µg/m³ (耐容濃度) を示している。

表 9 国際機関等の定量評価の概要

WHO (1995) では、Silvermanら (1946) のボランティア実験の結果から、アセトアルデヒドによる刺激影響のなかった濃度 (45mg/m ³) に不確か係数 (個体差で10、データの質で2、計20) をかけ、Tolerable concentration = 45 / 20 = 2 mg/m ³ を算出している。

厚生労働省（2002）では、がアセトアルデヒドの室内濃度に関する指針値を策定している。アセトアルデヒドの刺激性のNOEL 270mg/m³（Appelmanら 1986）を基に、種差、個体差、遺伝子障害性、発がん性の不確実係数を1,000とした。さらに動物実験の6時間/日、5日/週を1日24時間、週7日に換算し、室内濃度に関する指針値を48 µg/m³（0.03 ppm）としている。

USEPA（1991）は、Appelmanら（1986）の実験による嗅上皮の変性に対するNOAEL150 ppmから曝露期間等を調整したNOAEL（HEC）8.7 mg/m³に、個体差で10、種差とデータの不確実性を合わせて10、亜慢性（4週間）から慢性曝露外挿で10の計1,000の不確実係数を採用し、吸入RfC（inhalation referent concentration）を9 µg/m³としている。

ECHC（1999）は、Appelmanら（1986）の実験における雄ラットの嗅上皮変性の量－反応関係を最も鋭敏で確実な情報と判断し、ベンチマークドース法にてBMCL₀₅を算出し、曝露期間及び個体間10、種間10の不確実係数を考慮して、TC（tolerable concentration）を390 µg/m³としている。

3. 曝露評価

（1）大気中のアセトアルデヒドの起源

大気中のアセトアルデヒドには多様な起源が考えられる。自然起源としては、アセトアルデヒドは、ヒトや高等植物によるアルコールの代謝中間体であり（IARC 1985）、成熟した綿の花や葉の揮発成分（Berniら 1982）やアルファルファの揮発性植物油の成分（Kami 1983）、さらには檜やたばこの葉にも含まれている（Furia & Bellanca 1975；US NRC 1985）。

人為起源としては、酢酸など、化学物質の合成原料としての意図的な製造・使用に加え、様々な有機物の燃焼によって生成する。米国での見積もりでは、家庭での木材の燃焼やコーヒーの焙煎で意図的な製造・使用を上回るアセトアルデヒドが大気中に排出されたと見積もられている（Eimutisら 1978）。また、ガソリンやディーゼル油などの燃焼によりアセトアルデヒドが生成し、自動車排出ガスなどに含まれて大気へ排出される。たばこの煙にも2.1～4.6 mg/Lのアセトアルデヒドが含まれている（Buyskeら 1956；Osborneら 1956；Mold & MeRae 1957）。さらに、アセトアルデヒドは炭化水素や汚泥などの有機性廃棄物の分解でも生成し、下水処理場や化学プラントの排水から検出されている（USEPA 1975；Shackelford & Keith 1976）。

「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化管法）」による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、我が国では2003年度に大気と公共用水域に170 tのアセトアルデヒドが排出され、排出量とほぼ同じ169 tが廃棄物として事業場から移動されている（表 10；経済産業省・環境省 2005）。そのうち、大気への排出量は111 tで、約80%が化学工業から排出され、その他プラスチック製品製造業、繊維工業、窯業・土石製品製造業からも大気への排出が届け出られている。

一方、PRTR届出外排出量推計結果によると、届出外の発生源からは、届出量をはるかに上回るアセトアルデヒドが環境中に排出されたと見積もられている（表 11）。そのうち、自動車排出ガスに含まれて大気へ排出されたアセトアルデヒドが6,189 tと最も多く、たばこの煙に含まれる量から推計した家庭からの排出が512 tとこれに次ぎ、届出対象外の業種から46 t、届出対象業種で取扱量が裾切り未満の事業所から20 tが排出されていたと見積もられている。届出対象外からの排出については、

排出先の媒体ごとの排出量は見積もられていないが、その起源から考えて大部分が大気中に排出されたと考えられる。

有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1期目に1995年度の263 tから1999年度の85 tへと68%削減されており、2期目には新たに確認された排出源を含め、1999年度の201 tから2003年度の98 tへと51%削減されている（経済産業省 2005）。

このように、アセトアルデヒドは意図的製造・使用に非意図的な生成も含めて多様な排出源から環境に排出されているが、大気中でも非メタン炭化水素の酸化によってアセトアルデヒドが生成することが知られている（Grosjean 1982）。

表 10 化管法に基づきアセトアルデヒドの排出・移動を届け出た主な業種（2003 年度）

(t/年)				
業 種	大気への排出	公共用水域への排出	廃棄物としての移動	
飲料・たばこ・飼料製造業	0.0	0.0	0.0	
繊維工業	12.480	7.500	0.230	
家具・装備品製造業	3.000	0.0	0.0	
化学工業	85.672	51.929	169.131	
プラスチック製品製造業	9.200	0.0	0.0	
窯業・土石製品製造業	0.150	0.0	0.0	
輸送用機械器具製造業	0.420	0.0	0.0	
合 計	110.922	59.429	169.361	

表 11 化管法に基づく届出外のアセトアルデヒドの排出量の見積もり（2003 年度）

(t/年)					
排出源	届出外排出量				届出排出量
	対象業種	非対象業種	家 庭	移動体	
排出量	20.306	46.465	512.391	6189.019	170.351

（2）大気モニタリング

我が国の大気中のアセトアルデヒド濃度については、化学物質環境実態調査の中で1987及び1995年度に調査が行われている（環境庁環境保健部保健調査室 1988；環境庁環境保健部環境安全課 1996）。1987年度の調査では12地点の57検体中11地点の43検体から、1995年度の調査では16地点の47検体中全ての地点の46検体からアセトアルデヒドが検出された（表 12）。検出濃度範囲はそれぞれ0.93～22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び1.8～45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ とほぼ同じレベルであった。

表 12 化学物質環境実態調査におけるアセトアルデヒドの検出状況

調査年度	調査検体数	検出検体数	(μg/m ³)	
			最高検出値	最低検出値
1987	57	43	22	0.93
1995	47	46	45	1.8

1997年度からは大気汚染防止法に基づき、地方公共団体等による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中でアセトアルデヒドの大気濃度も継続的にモニタリングされている（環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2005）。毎年約260～360地点で約1,700～4000の検体が調査されている。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は当初の3.4 μg/m³から1999年度までは低下し、その後は2.5～2.7 μg/m³と横這いで推移していたが、2004年度には2.9 μg/m³と若干上昇した（表 13）。継続調査地点のモニタリング結果を見ると、2002年度までは低下傾向にあったが、2004年度は2003年度と比べ上昇した（図 2）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つの地域分類に分けている。2004年度の調査結果（表 14）を見ると、一般環境では平均で2.9 μg/m³（203地点：0.14～9.3 μg/m³）、発生源周辺（注1）では、平均で2.7 μg/m³（57地点：0.66～6.2 μg/m³）、また、沿道においては、平均で3.2 μg/m³（95地点：0.19～8.3 μg/m³）であった。平均値を見ると沿道が最も高く、アセトアルデヒドの大気への排出源の1つが自動車排出ガスにあることと整合した結果を示している。

平均値を見ると発生源周辺が最も低くなっているが、発生源周辺の最小値は一般環境や沿道よりも高く、発生源が多様であるアセトアルデヒドは一般環境、沿道、発生源周辺とも濃度の差は小さいと考えられる（表 14）。濃度別の頻度分布を見ても、沿道で濃度の低い地点が少ない点を除くと、排出源が多様なことを反映して地域分類による差は大きくないと考えられる。

（注1） 測定対象物質のいずれかを製造・使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしもアセトアルデヒドを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 13 有害大気汚染物質モニタリング調査におけるアセトアルデヒド年平均濃度の経年変化

年 度	地点数	検体数	平均値 (μg/m ³)	最小値 (μg/m ³)	最大値 (μg/m ³)
1997	267	1,690	3.4	0.50	21
1998	295	2,939	3.1	0.53	16
1999	307	3,224	2.7	0.28	9.2
2000	319	3,409	2.7	0.21	11
2001	333	3,550	2.7	0.15	6.9
2002	342	3,740	2.5	0.23	7.9
2003	352	3,926	2.6	0.21	7.7
2004	355	3,981	2.9	0.14	9.3

測定地点：一般環境、発生源周辺、沿道

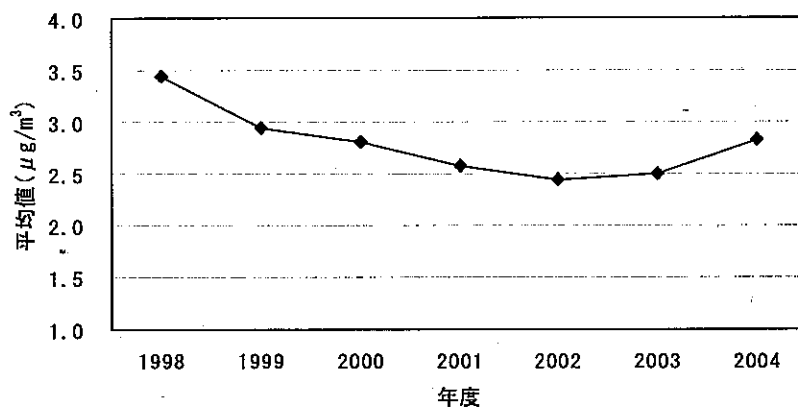


図 2 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点における
アセトアルデヒド年平均濃度の推移

表 14 2004 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
地域分類別のアセトアルデヒド年平均濃度

地域分類	地点数	平均値 (µg/m³)	最小値 (µg/m³)	最大値 (µg/m³)
全地区	355	2.9	0.14	9.3
一般環境	203	2.9	0.14	9.3
沿 道	95	3.2	0.19	8.3
発生源周辺	57	2.7	0.66	6.2

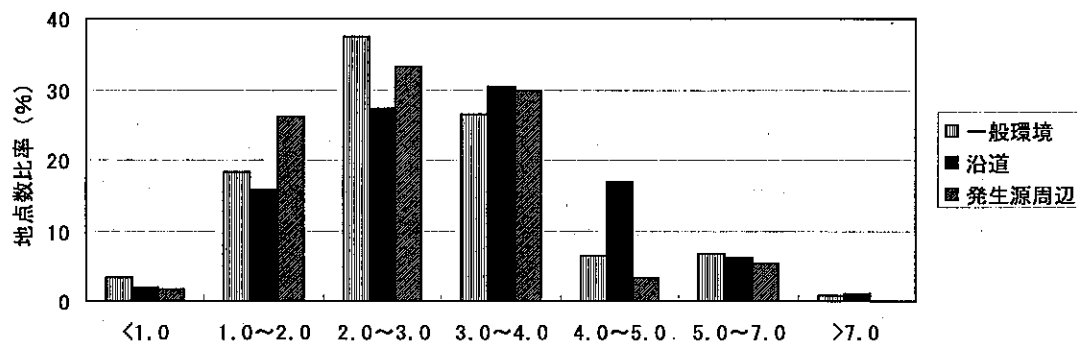


図 3 2004 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
アセトアルデヒドの年平均濃度分布

(3) 発生源周辺

2003年度の地方公共団体による有害大気汚染物質モニタリング調査結果では、石油コンビナートに近い発生源周辺の調査地点が年間平均値として最大(7.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)のアセトアルデヒドが検出された(環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2004)。最大値7.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のアセトアルデヒドは一般環境の調査地点でも検出されているが、この地点は発生源周辺で最大値が検出された地点と同じ市町村にあり、この高濃度は石油コンビナートの影響を受けた結果と考えられる。沿道で最大(7.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)のアセトアルデヒドが検出された地点は、幹線道路の交差点の近くであり、自動車排出ガスの影響を受けているものと考えられる。しかし、1997年度において、これまでで最大のアセトアルデヒド(年平均値; 23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)が検出された地点は、一般環境の調査地点であり、2000～2003年度の継続調査地点において平均濃度が最も高い所は、一般環境のモニタリング地点の7.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。また、2002年度の年平均値に関し、濃度が高い上位11番目までのモニタリング地点において、周囲10 km以内にアセトアルデヒドの大気への排出を届け出た事業所はない。2003年度の地域分類別の平均値にも大きな差は見られず、アセトアルデヒドは必ずしも発生源の周辺での曝露量が大きいとは判断できない。

なお、環境省及び地方公共団体が実施した1993年度～2004年度までの調査結果を収集・解析したところ、事業場敷地内(注2)の大気中濃度は、幾何平均で13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (14地点: 3.0～61(注3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であり、これは、有害大気汚染物質モニタリング調査の一般環境で検出された最大値と同程度の値であった。

(注2) アセトアルデヒドを製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果であり、24時間平均濃度である。

(注3) 1995年度の測定結果であり、事業者による自主管理計画が策定される前のものである。

(4) アセトアルデヒドの曝露評価

屋外(一般環境)大気からの曝露については、2004年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果(環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2005)に基づいて、呼吸量を大人15 $\text{m}^3/\text{日}$ 、子供6 $\text{m}^3/\text{日}$ とし、24時間屋外大気に曝露されたとすると、呼吸に伴う曝露量は有害大気汚染物質モニタリング調査の2004年度の一般環境の平均値に対して大人0.87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供1.74 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、一般環境で検出された最大値に対して大人2.79 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供5.58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と計算される。

表 15 屋外大気からのアセトアルデヒドの曝露量の算定

	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)			
	大人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
吸入量	0.87	2.79	1.74	5.58

室内空気からの曝露については、アセトアルデヒドは室内にも排出源が存在するため、屋外大気に比べ、室内空気の方から高い濃度で検出される例がある。

食事からの曝露については、環境省で実施している環境リスク初期評価において、曝露評価のために行われた食事中的アセトアルデヒドの分析結果では、45検体のいずれからも0.15~18 $\mu\text{g/g}$ の範囲で検出され、算術平均が1.7 $\mu\text{g/g}$ 、幾何平均が0.59 $\mu\text{g/g}$ であった(財団法人日本食品分析センター 2000)。この結果から食事経由のアセトアルデヒドの曝露量は平均で1.2 mg/日、最大で36 mg/日と見積もられる。オランダでの各種食品の分析では、アセトアルデヒドの含有量は一般には1 mg/kg以下であるが、特に果物ジュースやアルコール飲料では数百 mg/kgに達することもある(Maarse & Visscher 1992)。

アセトアルデヒドには水道水質基準が設定されておらず、我が国の水道水中のアセトアルデヒド濃度の測定結果は入手できない。地下水中のアセトアルデヒドは、環境省が2000年度に行った要調査項目調査において、15検体中1検体から0.3 $\mu\text{g/L}$ が検出されている(環境省環境管理局水環境部 2001)。また、東京都の調査では111検体中17検体から検出され、最高検出濃度は30 $\mu\text{g/L}$ である(東京都環境科学研究所 1998)。仮に、この最高検出濃度の地下水をそのまま大人が2 L、子供が1 L飲むとすると、アセトアルデヒドの曝露量は大人で60 $\mu\text{g/日}$ 、子供でも30 $\mu\text{g/日}$ となる。

また、摂取されたエタノールは体内でアセトアルデヒドに代謝される。10 gのエタノールを含む標準的なアルコール飲料を摂取し、エタノールの約90%がアセトアルデヒドになるとすると、アルコール飲料の摂取がアセトアルデヒドの圧倒的に大きな曝露経路と考えられる(WHO 1995)。さらに、喫煙者にとっては、喫煙もアセトアルデヒドの曝露に大きく寄与すると考えられる。たばこに約1 mg/本のアルデヒドが含まれており、1日に20本のたばこを吸うと、体重64 kgの大人で300 $\mu\text{g/kg/日}$ のアセトアルデヒドに曝露されることになる。それ以外の曝露を見ても、環境リスク初期評価における曝露評価結果が示すように、食事を通じての曝露が大きく、これに次いで室内空気の吸入による曝露が大きいと考えられる。

4. 総合評価

近年、大気環境中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、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。中央環境審議会大気環境部会健康リスク総合専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階でのアセトアルデヒドの健康影響に関する知見から、現時点におけるアセトアルデヒドのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

(1) 代謝及び体内動態について

アセトアルデヒドは肺や消化管から吸収され、血液、肝臓、脾臓、心臓、筋肉等に分布する。ヒトの主要なアセトアルデヒド代謝酵素はミトコンドリアに局在するアセトアルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) であり、側副路としてチトクロームP4502E1を介する代謝経路がある。

(2) 種差・個体差について

代謝及び体内動態について、ヒトと実験動物に種差があるという情報は見当たらない。

個体差については、ヒトではアセトアルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) の遺伝子である *ALDH2* には多型が存在し、ホモ体 (*2/*2) には代謝活性がなく、ヘテロ体 (*1/*2) では代謝活性は有意に低い。*ALDH2* 変異型の保有率には人種差があり、モンゴロイドでは10~60%の割合で *ALDH2* *2/*2 又は *ALDH2* *1/*2 が検出され、日本人では約40%で検出される。同量の飲酒負荷では、女性は男性よりアセトアルデヒド代謝が遅く、月経周期と関連することが示唆されている。また、エタノール代謝の主要酵素であるアルコール脱水素酵素 (ADH) は野生型の活性は変異型より高い。そのため、*ADH* が野生型で *ALDH2* が変異型の個体では、エタノール摂取後のアセトアルデヒドが相対的に高濃度かつ持続時間が長くなることとなる。

(3) 発がん性について

(3-1) 発がん性の有無について

アセトアルデヒドについては、職業曝露等によるヒトへの発がん性に関する情報は必ずしも十分ではないものの、以下の理由より、ヒトへの発がん性が示唆される。

- ・ 1990年代半ば以降の飲酒者の症例対照研究の結果から、*ALDH2* 変異型アリール保有者では上部消化管の発がんリスクが高まることが明らかとなり、その理由として、*ALDH2* 変異型アリール保有者ではアセトアルデヒドの血中濃度や唾液中濃度が高く維持されること等により、アセトアルデヒドが上部消化管の発がんに関与することが示唆されていること。
- ・ 実験動物を用いた吸入曝露実験では、ラット及びマウスにおいて鼻腔の発がんを示す十分な証拠があること。
- ・ アセトアルデヒドの主たる代謝酵素は、ヒト、動物ともにALDHであり、その代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はないこと。
- ・ ヒトや動物の真核細胞による *in vivo* 及び *in vitro* の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆さ

れていること。

(3-2) 閾値の有無について

アセトアルデヒドは、原核細胞による *in vitro* の実験では、報告数が少なく結果も一貫していないが、ヒトや動物の真核細胞による *in vivo* 及び *in vitro* の変異原性試験では、遺伝子障害性が示唆されている。しかし、動物実験で観察された発がんについては、がんの発生に先立って過形成や化生の有意な発生が認められ、閾値のある発がんメカニズムと推定されている。また、ヒトの *ALDH2* 変異型アレル保有者で観察された上部消化管における発がんリスクの上昇については、その発がんメカニズムに関する情報は不十分である。

(4) 発がん性以外の有害性について

ヒトの疫学研究などから、アルコール性肝障害やアルコール性心筋症、アルコール関連出生時欠損、胎児性アルコール症候群の原因物質の一つとしてアセトアルデヒドが考えられている。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、主な影響は直接アセトアルデヒドに曝露される部位に限定されており、特に鼻腔で過形成や化生などの著しい影響が認められている。実験動物を用いた腹腔内投与や全胚培養などの実験では、発生毒性、催奇形性、胚発生への悪影響が見られ、細胞毒性の結果であることが示唆されている。しかし、これらの腹腔内投与や全胚培養による曝露経路はヒトでは非現実的であるため、エンドポイントとしては採用しなかった。

(5) 用量-反応アセスメントについて

アセトアルデヒドに係る発がん性については、以下の理由により、用量-反応アセスメントを行うことは困難である。しかし、変異原性試験で遺伝子障害性が示唆されるなど、これまでに得られている知見からはヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進歩によって、発がんに係る用量-反応アセスメントを行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がんに係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

- ・ ヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しいこと。
- ・ 実験動物を用いた吸入曝露実験では、量-反応関係を示す知見が存在するものの、得られている知見はいずれも、極めて高濃度の曝露を行った場合に、閾値のある発がんメカニズムが推定されるものであることを考慮すると、当該知見を発がん性に係る評価に用いることは適当ではないこと。

また、発がん性以外の有害性については、以下の理由により、ヒトの疫学研究データを基本とした用量-反応アセスメントを行うことは困難である一方、動物実験データを基本とした用量-反応アセスメントを行うことは可能である。

- ・ 発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、量-反応関係を示す知見が乏しいこと。
- ・ 実験動物を用いた吸入曝露実験では、発がん性以外の有害性に関する量-反応関係を示す知見が存在すること。
- ・ ヒトと動物のアセトアルデヒドに関する代謝メカニズム及び発がん性以外の有害性に係る発現

メカニズムについて、種差が認められる明確な知見はないこと。

具体的には、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、量－反応関係を評価する上での十分なデータが存在し、かつ低濃度曝露実験であるAppelmanら（1986）の雄ラットの鼻腔上皮の過形成や化生の発生に関する知見（NOAEL（No Observed Adverse Effect Level；無毒性量）150 ppm（270 mg/m³））を用いて、用量－反応アセスメントを行うこととした。

（6） 曝露評価について

アセトアルデヒドの曝露については、環境大気以外からの曝露として、飲酒による内因性の曝露、食事を通じての経口曝露及び室内空気や喫煙を通じての吸入曝露がある。これらの曝露量は、環境大気からの曝露量と比べて大きく、特に、飲酒による内因性の曝露量は非常に大きいことが判明している。

しかし、当該曝露については、環境大気からの曝露と違い、個人ごとの意思決定や行動によって大きく曝露量に変化するものであることから、環境大気におけるアセトアルデヒドの有害性評価を行う際には、これらを考慮せず、環境大気からの曝露のみで評価を行うことが適当である。

また、日本人の約半数は、代謝酵素の活性の違いによりアセトアルデヒドを代謝する速度が遅く、体内のアセトアルデヒド濃度が高い状態での持続時間が長くなることが想定されていることから、有害性評価を行う際には、当該代謝活性の違いに伴うリスクの増加についても考慮に入れて検討を行うことが必要である。

一般環境大気における曝露評価については、2004年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、環境大気からの1日当たりのアセトアルデヒドの平均的な曝露量は大人0.87 µg/kg/日、子供1.74 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

（1） 発がん性に係るリスク評価について

アセトアルデヒドの発がん性に係るリスク評価については、前述のとおり、現在得られている知見からは、用量－反応アセスメントを行うことが困難であるため、評価を行うことはできないと判断する。

しかし、これまでに得られている知見からは、ヒトへの発がん性が示唆されるため、今後の研究の進歩によって、発がんに係る用量－反応アセスメントを行うことのできる新しい知見が集積された場合には、発がん性に係るリスク評価の実施について改めて検討する必要がある。

（2） 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

アセトアルデヒドについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す可能性が高いものの、ヒトの疫学研究では量－反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、既に発がん性以外の有害性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がん性以外の有害性に係るメカニズムには明確な種差が認められないことから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」に定める「指針値算出の具体的手順」（以下「指針値算出手順」とする。）に従い、動物実験の結果をヒトに外挿することにより、有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、Appelmanら（1986）のラットへの吸入曝露実験の結果を用いることとする。具体的には、当該動物実験の結果において、ラットの鼻腔上皮の過形成や化生の発生が見られなかった150 ppm（270 mg/m³）をNOAELとし、トキシコカイネティクス（体内動態）及びトキシコダイナミクス（感受性）を踏まえた種差、個体差（代謝酵素活性の違いや乳幼児、高齢者等の個体差を含む。）、実験期間及び発がんの恐れを考慮した不確実係数（1,000）に加え、断続曝露から連続曝露への補正（24時間/6時間×7日/5日＝5.6）も加味した総合的な係数（5,600）を用いることが適当と考える。

なお、アセトアルデヒドについては、発がん性が示唆されるものの、発がん性に係るリスク評価が不可能であり、かつ、発がん性に係る動物実験の多くで、上記のエンドポイントである鼻腔上皮の過形成や化生は腫瘍へと進行することが示されていることから、不確実係数として発がんの恐れを考慮するとともに、代謝酵素活性の違いも考慮に入れた。また、ヒトと齧歯類の鼻腔の解剖学的相違及び呼吸気流の動力学的相違から、水溶性ガス（蒸気）の鼻腔への影響は、ヒトは齧歯類より小さいと考えられることことも考慮した。

以上より、アセトアルデヒドの発がん性以外の有害性に係る評価値は48 µg/m³と算出される。

（3） 指針値の提案について

アセトアルデヒドの指針値について、発がん性以外の有害性に関しAppelmanら（1986）の知見を基に、NOAELに不確実係数及び断続曝露から連続曝露への補正も加味した算定方法によって、48 µg/m³以下と算出された。

その一方、Appelmanら（1986）の知見を同じく活用したとするWHOの人間環境保全部は部長名で、Guidelines for Air Quality における耐容濃度について、NOAEL 275 mg/m³に不確実係数を加味して300 µg/m³が正しいとする書簡を示している。

従って、このWHOの書簡に示された内容の趣旨を早急に確認したうえで改めて指針値の算定方法の検証を行い、アセトアルデヒドの指針値の提案を行うことが適当である。

文 献

- Amamoto K, Okamura T, Tamaki S, Kita Y, Tsujita Y, Kadowaki T, Nakamura Y and Ueshima H (2002) Epidemiologic study of the association of low-Km mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase genotypes with blood pressure level and the prevalence of hypertension in a general population. *Hypertens Res* 25: 857-864.
- Appelman LM, Woutersen RA and Feron VJ (1982) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. *Toxicology* 23: 293-307.
- Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ, Hooftman RN and Notten WRF (1986) Effect of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. *J Appl Toxicol* 6: 331-336.
- Aranyi C, O' Shea WJ, Graham JA and Miller FJ (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine lung host defenses. *Fundam Appl Toxicol* 6: 713-720.
- Badr FM and Hussain F (1977) Action of ethanol and its metabolite acetaldehyde in human lymphocytes. In vivo and in vitro study. *Genetics* 86: S2-S3.
- Bankowski E, Pawlicka E and Sobolewski K (1993) Liver collagen of rats submitted to chronic intoxication with acetaldehyde. *Mol Cell Biochem* 121: 37-43.
- Baraona E, Di Padova C, Tabasco J and Lieber CS (1987) Red blood cells: a new major modality for acetaldehyde transport from liver to other tissues. *Life Sci* 40: 253-258.
- Barilyak IR and Kozachuk SI (1983) Embryotoxic and mutagenic activity of ethanol and acetaldehyde in intra-amniotic exposure. *Tsitol Genet* 17: 57-60 [in Russian].
- Berni RP, Stanley JB (1982) Volatiles from cotton plant parts. *Text. Res. J.* 52: 539-541.
- Bird RP, Draper HH and Basrur PK (1982) Effect of malonaldehyde and acetaldehyde on cultured mammalian cells: production of micronuclei and chromosomal aberrations. *Mutat Res.* 101: 237-246.
- Bittersohl G (1974) [Epidemiologic investigations on cancer incidence in workers contacted by acetaldol and other aliphatic aldehydes.] *Arch Geschwulstforsch*, 43: 172-176 (in German).
- Bittersohl G (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes. *Environ Qual Saf* 4: 235-238.
- Blakley PM and Scott WJ Jr (1984) Determination of the proximate teratogen of the mouse fetal alcohol syndrome. II. Pharmacokinetics of the placental transfer of ethanol and acetaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 72: 364-371.
- Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J and Wojewodzka M (2000) In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol In Vitro* 14: 287-295.
- Buyske DA, Owen LH, Wilder P, Hobbs ME (1956) Chromatography of the 2,4-dihydrophenyl-hydrazones of some aldehydes and ketones in tobacco smoke. *Ann. Chem* 28: 910-913.
- Chen YC, Lu RB, Peng GS, Wang MF, Wang HK, Ko HC, Chang YC, Lu JJ, Li TK and Yin SJ (1999) Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient

- homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res* 23:1853-1860.
- Costa M, Zhitkovich A, Harris M, Paustenbach D and Gargas M (1997) DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells. *J Toxicol Environ Health* 50: 433-449.
- Coutelle C, Hohn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Schneeweiss A, Bastert G and Seitz HK (2004) Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 25: 1127-1132.
- Eimutis EC, Quill RP, Rinaldi GM (1978) Source assessment noncriteria pollutants emissions (1978 update). Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency, Industrial Environmental Research Laboratory, pp 1-5 (PB-291 747).
- Environment Canada and Health Canada (EHC) (1999) Priority substances list assessment report: Acetaldehyde. Cat. no. En40-215/50E.
- Eriksson CJ, Fukunaga T, Sarkola T, Lindholm H and Ahola L (1996) Estrogen-related acetaldehyde elevation in women during alcohol intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 1192-1195.
- Fang JL and Vaca CE (1995) Development of a ³²P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2' -deoxyguanosine-3' -monophosphate and DNA. *Carcinogenesis* 16: 2177-2185.
- Feron VJ (1979) Effects of exposure to acetaldehyde in syrian hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *Prog Exp Tumor Res* 24: 162-176.
- Feron VJ, Kruysse A and Woutersen RA (1982) Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18: 13-31.
- Fort DJ, McLaughlin DW, Rogers RL and Buzzard BO (2003) Evaluation of the developmental toxicities of ethanol, acetaldehyde, and thioacetamide using FETAX. *Drug Chem Toxicol* 26: 23-34.
- Furia TE and Bellanca N ed. (1975) Fenaroli's handbook of flavor ingredients, 2nd ed. Cleveland, Ohio, CRC Press Inc., vol 2, p3.
- Greenwald IS and Horvitz HR (1980) Unc-93 (e1500): a behavioral mutant of *Caenorhabditis elegans* that defines a gene with a wild-type null phenotype. *Genetics* 96: 147-164.
- Grosjean D (1982) Formaldehyde and other carbonyls in Los Angeles ambient air. *Environ Sci Technol* 16: 254-262.
- Hard ML, Einarson TR and Koren G (2001) The role of acetaldehyde in pregnancy outcome after prenatal alcohol exposure. *Ther Drug Monit* 23: 427-434.
- Harty LC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ, Kleinman DV, Brown LM, Armenian HK, Fraumeni JF Jr and Shields PG (1997) Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 89: 1698-1705.
- He SM and Lambert B (1990) Acetaldehyde-induced mutation at the hprt locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen* 16: 57-63.

- Heap L, Ward RJ, Abiaka C, Dexter D, Lawlor M, Pratt O, Thomson A, Shaw K and Peters TJ (1995) The influence of brain acetaldehyde on oxidative status, dopamine metabolism and visual discrimination task. *Biochem Pharmacol* 50: 263-270.
- Hobara N, Watanabe A, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H, Fukuda T and Araki Y (1985) Tissue distribution of acetaldehyde in rats following acetaldehyde inhalation and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol* 35: 393-6.
- Homann N, Karkkainen P, Koivisto T, Nosova T, Jokelainen K and Salaspuro M (1997) Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst* 89: 1692-1697.
- Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamaki H, Lindqvist C, Rautio M, Jousimies-Somer H and Salaspuro M (2000) Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 21: 663-668.
- Ikawa E, Tsuda H, Sakata T, Masui T, Satoh K and Ito N (1986) Modification potentials of ethyl alcohol and acetaldehyde on development of preneoplastic glutathione S-transferase P-form-positive liver cell foci initiated by diethylnitrosamine in the rat. *Cancer Lett* 31: 53-60.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1985) Allyl compounds, aldehydes, epoxides and peroxides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 36: 101-132.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 71: 319-335.
- Jokelainen K, Matysiak-Budnik T, Makisalo H, Hockerstedt K and Salaspuro M (1996a) High intracolonic acetaldehyde values produced by a bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation in piglets. *Gut* 39: 100-104.
- Jokelainen K, Siitonen A, Jousimies-Somer H, Nosova T, Heine R and Salaspuro M (1996b) In vitro alcohol dehydrogenase-mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing the normal colonic flora in man. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 967-972.
- Kami T (1983) Composition of the essential oil of alfalfa. *J Agric Food Chem* 31: 38-41.
- 環境省環境管理局水環境部 (2001) 平成 12 年度 要調査項目存在状況調査結果。
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2004) 平成 15 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2005) 平成 16 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について。
- 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2002) 化学物質の環境リスク評価、第 1 巻。
- 環境庁環境保健部環境安全課 (1996) 平成 8 年度版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京。
- 環境庁環境保健部保健調査室 (1988) 昭和 63 年度版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京。
- 経済産業省 (2005) 産業構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会有害大気汚染物質対策 WG

資料.

経済産業省・環境省 (2005) 平成 15 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果—.

財団法人 経済産業調査会 (2004) 平成 15 年 化学工業統計年報、経済産業省経済産業政策局調査統計部編、東京.

Koivisto T and Salaspuro M (1996) Aldehyde dehydrogenases of the rat colon: comparison with other tissues of the alimentary tract and the liver. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 551-555.

Korte A, Obe G, Ingwersen I and Ruckert G (1981) Influence of chronic ethanol uptake and acute acetaldehyde treatment on the chromosomes of bone-marrow cells and peripheral lymphocytes of Chinese hamsters. *Mutat Res* 88: 389-395.

厚生労働省 (2002) 室内空気汚染に係るガイドラインについて—室内濃度に関する指針値—、シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会 中間報告書—第 8 回～第 9 回のまとめについて、別添 1、厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室.

Kruysse A, Feron VJ and Til HP (1975) Repeated exposure to acetaldehyde vapor. Studies in Syrian golden hamsters. *Arch Environ Health* 30: 449-52.

Kunitoh S, Imaoka S, Hiroi T, Yabusaki Y, Monna T and Funae Y (1997) Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 527-532.

Maarse H, Visscher CA (1992) Volatile compounds in food. Qualitative and quantitative data. Supplement 3 and cumulative index. Zeist, Central Institute for Nutrition and Food Research, TNO, Biotechnology and Chemistry Institute, pp XXXIII-XLI.

Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T and Tajima K (2001) Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis* 22: 913-916.

Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Karkkainen P, Makisalo H, Ohisalo J and Salaspuro M (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J Pathol* 178: 469-474.

Menegola E, Broccia ML, Di Renzo F and Giavini E (2001) Acetaldehyde in vitro exposure and apoptosis: a possible mechanism of Teratogenesis. *Alcohol* 23: 35-39.

Menegola E, Broccia ML, Prati M, Ricolfi R and Giavini E (1995) Glutathione and N-acetylcysteine protection against acetaldehyde embryotoxicity in rat embryos developing in vitro. *Toxicol Vitro* 9: 633-641.

Migliore L, Cocchi L and Scarpato R (1996) Detection of the centromere in micronuclei by fluorescence in situ hybridization: its application to the human lymphocyte micronucleus assay after treatment with four suspected aneugens. *Mutagenesis* 11: 285-290.

Mold JD, MeRae TG (1957) The determination of some low molecular weight aldehydes and ketones in cigarette smoke as the 2,4-dinitrophenylhydrazone. *Tob Sci* 1: 40-46.

Morimoto K and Takeshita T (1996) Low Km aldehyde dehydrogenase (ALDH2) polymorphism, alcohol-drinking behavior, and chromosome alterations in peripheral lymphocytes. *Environ Health Perspect* 104 Suppl 3: 563-567.

- Morris JB (1997) Uptake of acetaldehyde vapor and aldehyde dehydrogenase levels in the upper respiratory tracts of the mouse, rat, hamster, and guinea pig. *Fundam Appl Toxicol* 35: 91-100.
- Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, Ebihara S, Yoshida S and Esumi H (2000) Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 47: 256-261.
- 財団法人 日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- Nomura T, Noma H, Shibahara T, Yokoyama A, Muramatsu T and Ohmori T (2000) Aldehyde dehydrogenase 2 and glutathione S-transferase M 1 polymorphisms in relation to the risk for oral cancer in Japanese drinkers. *Oral Oncol* 36: 42-46.
- Obe G and Ristow H (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutat Res* 56: 211-213.
- Osborne JS, Adamek S, Hobbs ME (1956) Some component of gas phase of cigarette smoke. *Ann Chem* 28: 211-215.
- Ott MG, Teta MJ and Greenberg HL (1989a) Assessment of exposure to chemicals in a complex work environment. *Am J Ind Med* 16: 617-630.
- Ott MG, Teta MJ and Greenberg HL (1989b) Lymphatic and hematopoietic tissue cancer in a chemical manufacturing environment. *Am J Ind Med* 16: 631-643.
- Paradis V, Scoazec JY and Kollinger M (1996) Cellular and subcellular localization of acetaldehyde-protein adducts in liver biopsies from alcoholic patients. *J Histochem Cytochem* 44: 1051-1057.
- Peng GS, Wang MF, Chen CY, Luu SU, Chou HC, Li TK and Yin SJ (1999) Involvement of acetaldehyde for full protection against alcoholism by homozygosity of the variant allele of mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene in Asians. *Pharmacogenetics* 9: 463-476.
- Phillips SC (1987) Can brain lesions occur in experimental animals by administration of ethanol or acetaldehyde? *Acta Med Scand Suppl.* 717: 67-72.
- Quintanilla ME and Tampier L (1995) Acetaldehyde metabolism by brain mitochondria from UChA and UChB rats. *Alcohol* 12: 519-524.
- Rieger R and Michaelis A (1960) [Chromosomal aberrations after action of acetaldehyde upon the primary roots of *Vicia faba*.] *Biol Zent.bl.* 679: 1-5 (in German).
- Salaspuro MP (2003) Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17: 679-694.
- Saldiva PH, do Rio Caldeira MP, Massad E, Calheiros DF, Cardoso LM, Bohm GM and Saldiva CD (1985) Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *J Appl Toxicol* 5: 288-292.
- Shackelford WM, Keith LH (1976) Frequency of organic compounds identified in water. Washington DC, US Environmental Protection Agency, pp 7, 37, 46 (EPA-600/4/76/062).
- Silverman L, Schulte HF and First MW (1946) Further studies on sensory response to certain

- industrial solvent vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 262-266.
- Sim VM and Pattle RE (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *J Am Med Assoc* 165: 1908-1913.
- Singh NP and Khan A (1995) Acetaldehyde: genotoxicity and cytotoxicity in human lymphocytes. *Mutat Res* 337: 9-17.
- Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L, Lauriola M, Padovani M and Maltoni C (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann N Y Acad Sci* 982: 87-105.
- Takao A, Shimoda T, Kohno S, Asai S and Harda S (1998) Correlation between alcohol-induced asthma and acetaldehyde dehydrogenase-2 genotype. *J Allergy Clin Immunol* 101: 576-580.
- Takeshita T, Kawai T and Morimoto K (1997) Elevated levels of hemoglobin-associated acetaldehyde related to alcohol drinking in the atypical genotype of low Km aldehyde dehydrogenase. *Cancer Res* 57: 1241-1243.
- Takeshita T, Yang X, Inoue Y, Sato S and Morimoto K (2000) Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Lett* 149: 69-76.
- Tiemersma EW, Wark PA, Ocke MC, Bunschoten A, Otten MH, Kok FJ and Kampman E (2003) Alcohol consumption, alcohol dehydrogenase 3 polymorphism, and colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12: 419-425.
- Til HP, Woutersen RA, Feron VJ and Clary JJ (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol* 26: 447-452.
- Tillonen J, Homann N, Rautio M, Jousimies-Somer H and Salaspuro M (1999) Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 23: 1409-1415.
- 東京都環境科学研究所 (1998) 東京都環境科学研究所年報 1998、東京。
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (1975) Identification of organic compounds in effluents from industrial sources. Washington DC, US Environmental Protection Agency, pp C-2, 4-14, 4-15, 4-17 (EPA 560/3-75-002 : PB-241 841).
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (1991) Integrated Risk Information System (IRIS) : Acetaldehyde. (CASRN 75-07-0).
- United States National Research Council (US NRC) (1985) Chemicals used on food processing. Washington DC, US National Research Council, National Academy of Sciences (Publication No.1274).
- Vaca CE, Fang J-L and Schweda EKH (1995) Studies of the reaction of acetaldehyde with deoxynucleosides. *Chem Biol Interact* 98: 51-67.
- Vakevainen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N and Salaspuro M (2000) High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res* 24: 873-877.

- van Dijk B, van Houwelingen KP, Witjes JA, Schalken JA and Kiemeny LA (2001) Alcohol dehydrogenase type 3 (ADH3) and the risk of bladder cancer. *Eur Urol* 40: 509-514.
- Veghelyi PV, Osztovcics M, Kardos G, Leisztner L, Szaszovszky E, Igali S and Imrei J (1978) The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 19: 171-189.
- Wangenheim J and Bolcsfoldi G (1998) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 3: 193-205.
- Watanabe A, Hobara N and Nagashima H (1986) Blood and liver acetaldehyde concentration in rats following acetaldehyde inhalation and intravenous and intragastric ethanol administration. *Bull Environ Contam Toxicol* 37: 513-516.
- Westcott JY, Weiner H, Shultz J and Myers RD (1980) In vivo acetaldehyde in the brain of the rat treated with ethanol. *Biochem Pharmacol* 29: 411-417.
- Wilkin JK and Fortner G (1985) Cutaneous vascular sensitivity to lower aliphatic alcohols and aldehydes in Orientals. *Alcohol Clin Exp Res* 9: 522-525.
- World Health Organization (WHO) (1995) Environmental Health Criteria 167. Acetaldehyde. IPCS.. 1995
- Woutersen RA and Appelman LM (1984) Lifespan inhalation carcinogenicity study of acetaldehyde in rats. III. Recovery after 52 weeks of exposure. Report No. V84.288/190172. CIVO-Institutes TNO, The Netherlands.
- Woutersen RA and Feron VJ (1987) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. IV. Progression and regression of nasal lesions after discontinuation of exposure. *Toxicology* 47: 295-305.
- Woutersen RA, Appelman LM, Feron JV and Heijden VD (1984) Inhalation Toxicity Of Acetaldehyde In Rats. II. Carcinogenicity Study: Interim Results After 15 Months. *Toxicology* 31: 123-133.
- Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A and Feron VJ (1986) Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. *Toxicology* 41: 213-231.
- Yokoyama A and Omori T (2003) Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 33: 111-121.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Higuchi S, Hayashida M and Ishii H (1996a) Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 99-102.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H. (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 19: 1383-1387.
- Yokoyama A, Muramatsu T, Omori T, Yokoyama T, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K and Ishii H (2001) Alcohol and aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and oropharyngolaryngeal, esophageal and stomach cancers in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 22: 433-439.

Yokoyama A, Ohmori T, Muramatsu T, Higuchi S, Yokoyama T, Matsushita S, Matsumoto M, Maruyama K, Hayashida M and Ishii H (1996b) Cancer screening of upper aerodigestive tract in Japanese alcoholics with reference to drinking and smoking habits and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Int J Cancer* 68: 313-316.

横山顕, 大森泰 (2001) アルコールと口腔咽喉及び消化管癌, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 36: 551-566.

Zhang X, Li SY, Brown RA and Ren J (2004) Ethanol and acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress. *Alcohol* 32: 175-186.

(資料) アセトアルデヒドの有害性評価・法規制等の現状について

- (1) 発がん性に関する評価
 - IARC (国際がん研究機関)
 - グループ 2B
 - EU (欧州連合)
 - カテゴリー 3
 - USEPA (米国環境保護庁)
 - グループ B2
 - ACGIH (米国産業衛生専門家会議)
 - グループ A3
 - 日本産業衛生学会
 - 2B
- (2) 大気に関する基準
 - 該当なし
- (3) 職業曝露に関する基準
 - 日本産業衛生学会
 - 許容濃度 50 ppm (90 mg/m³)
 - ACGIH
 - Ceiling 25 ppm (45 mg/m³)
 - DFG (ドイツ学術振興会)
 - MAK value 50 ppm (91 mg/m³)
- (4) その他法令による指定
 - 悪臭防止法 (特定悪臭物質)
 - 高圧ガス保安法 一般高圧ガス保安規則 (可燃性ガス)
 - 航空法 (引火性液体)
 - 消防法 (危険物第四類 (引火性液体)、1.特殊引火物)
 - 特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律 (第一種指定化学物質)
 - 労働安全衛生法 (危険物 (引火性の物)、名称等を通知すべき有害物)