

## 複数媒体に関する調査研究について

## 複数媒体暴露による影響調査

## 1. 目的

化学物質環境汚染実態調査（黒本調査）等において、過去に水系と大気系のいずれの環境からも検出されたことのある物質のうち、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸ビニル及び1,2-ジクロロエタンのそれぞれについて、複数媒体暴露（吸入暴露（大気）と経口暴露（水質）を合わせた暴露）による動物（哺乳類）に対する生体影響を把握するため、吸入暴露のみ及び経口暴露のみによる動物への影響との比較を行い、複数媒体暴露による影響を調査した。

## 2. 方法

## (1) 調査対象化学物質

<平成5年度～平成9年度>

- ・クロロホルム
- ・1,4-ジオキサン

<平成10年度～平成14年度>

- ・酢酸ビニル
- ・1,2-ジクロロエタン

## (2) 動物

雄ラット（F344/DuCrj）を50匹/群、1物質当たり400匹使用した。

## (3) 暴露方法と期間

動物を吸入暴露チャンバー内に収容し、化学物質を含む空気を暴露チャンバー内に給気することにより吸入暴露させ、同時に、与える飲水にも化学物質を混入させ経口暴露した。

吸入暴露は6時間/日、5日間/週の2年間、経口暴露は24時間/日、7日間/週の2年間とした。

## (4) 暴露群の構成（クロロホルムの場合）

- ・複数媒体暴露（3群）：吸入暴露（100ppm、50ppm、25ppm）と経口暴露（1,000ppm）を同時に行う。
- ・吸入暴露（3群）：吸入暴露（100ppm、50ppm、25ppm）を単独で行う。
- ・経口暴露（1群）：経口暴露（1,000ppm）を単独で行う。
- ・対照群（1群）：新鮮空気のみ吸入暴露と飲水投与のみの経口暴露を同時に行う。

用量については、腫瘍発生がみられる投与量（文献値）を参考にして、影響が予想される用量を選定した。

## (5) 検査項目

一般状態の観察、体重、飲水量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、臓器重量、病理組織検査

### 3. 結果・考察

#### (1) クロロホルム

吸入暴露（25ppm、50ppm、100ppm）、経口暴露（1000ppm）及び両者を組み合わせた複数媒体暴露による動物実験から下記の結果を得た。

ア．吸入暴露及び経口暴露では腎臓腫瘍（図1）の発生はほとんど見られなかったが、複数媒体暴露では顕著な発生増加が観察された。この複数媒体暴露での腎臓腫瘍の発生増加は、吸入暴露と経口暴露の影響が単に加算されたもの以上の影響と考えられた。

イ．吸入暴露及び経口暴露では甲状腺腫瘍（図2）の発生はほとんど見られなかったが、複数媒体暴露では用量依存的な発生増加が観察された。この複数媒体暴露での甲状腺腫瘍の発生増加についても、吸入暴露と経口暴露の影響が単に加算されたもの以上の影響と考えられた。

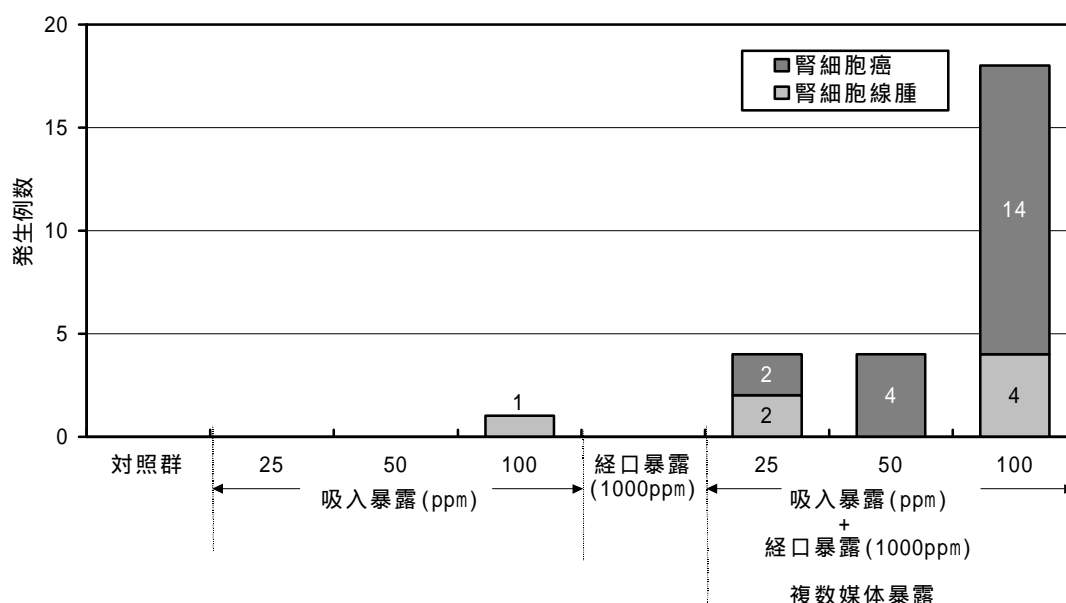


図1 腎臓腫瘍の発生

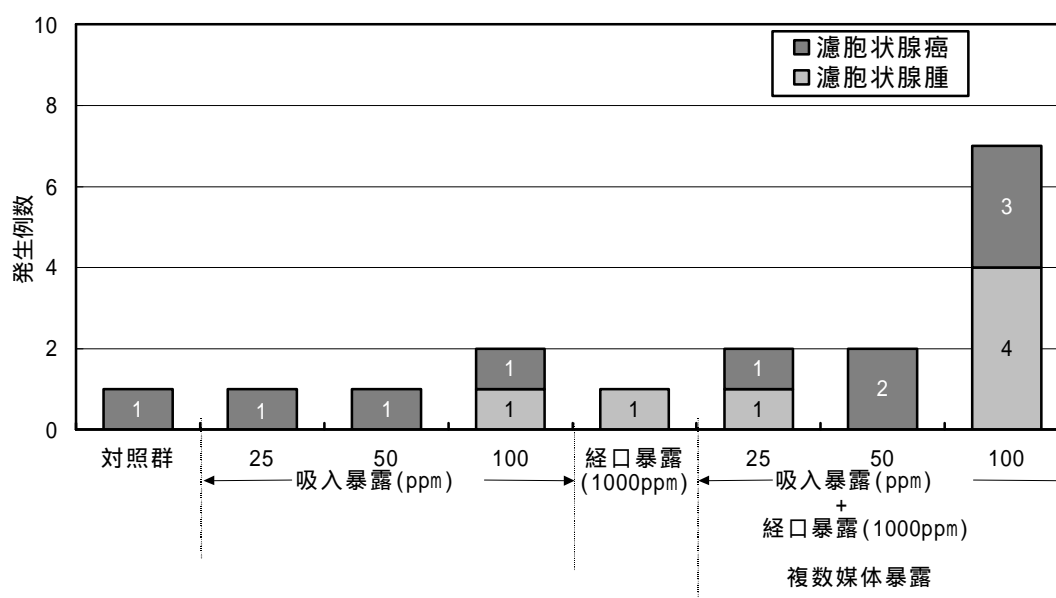


図2 甲状腺腫瘍の発生

## (2) 1,4-ジオキサン

吸入暴露（50ppm、250ppm、1250ppm）、経口暴露（1000ppm）及びその両者を組み合わせた複数媒体暴露による動物実験から下記の結果を得た。

ア． 吸入暴露及び複数媒体暴露において、鼻腔の扁平上皮癌（図3）、腹膜及び肝臓の腫瘍が発生した。しかし、これらの腫瘍の発生例数は吸入暴露と複数媒体暴露で差がないことから、吸入暴露と経口暴露の影響が加算されたもの以上の影響はないと考えられた。また、腺癌については、最高用量群（吸入暴露 1250ppm + 経口暴露 1000ppm）のみで観察され、複数媒体の影響によるか否かについては明確にならなかった。

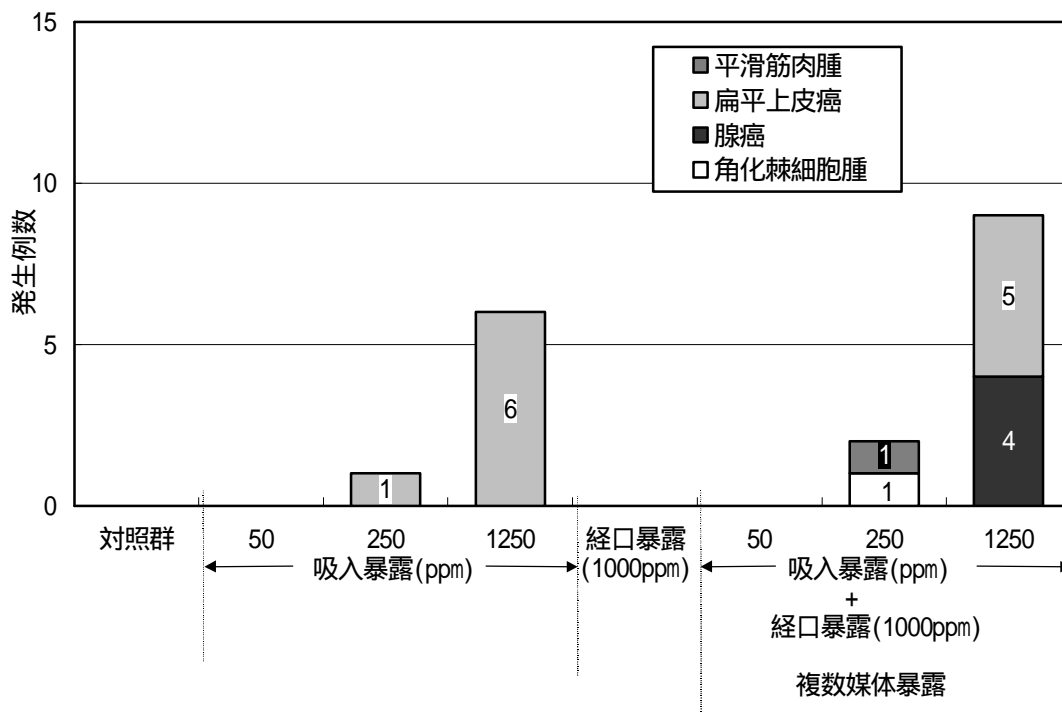


図3 鼻腔腫瘍の発生

### (3) 酢酸ビニル

吸入暴露 (125ppm、250ppm、500ppm) 経口暴露 (10000ppm) 及びその両者を組み合わせた複数媒体暴露による動物実験から下記の結果を得た。

ア. 経口暴露及び複数媒体暴露において、腎臓の乳頭壊死 (図4) が発生した。

観察された乳頭壊死 (2+ : 腎乳頭の先端から 1/3 を超える部位が壊死したもの) について経口暴露と複数媒体暴露を比較すると、最高用量群 (吸入暴露 500ppm + 経口暴露 10000ppm) において高い発生数が認められたものの、経口暴露においても同程度の発生数であったことから、複数媒体の影響によるか否かについては明確にならなかった。

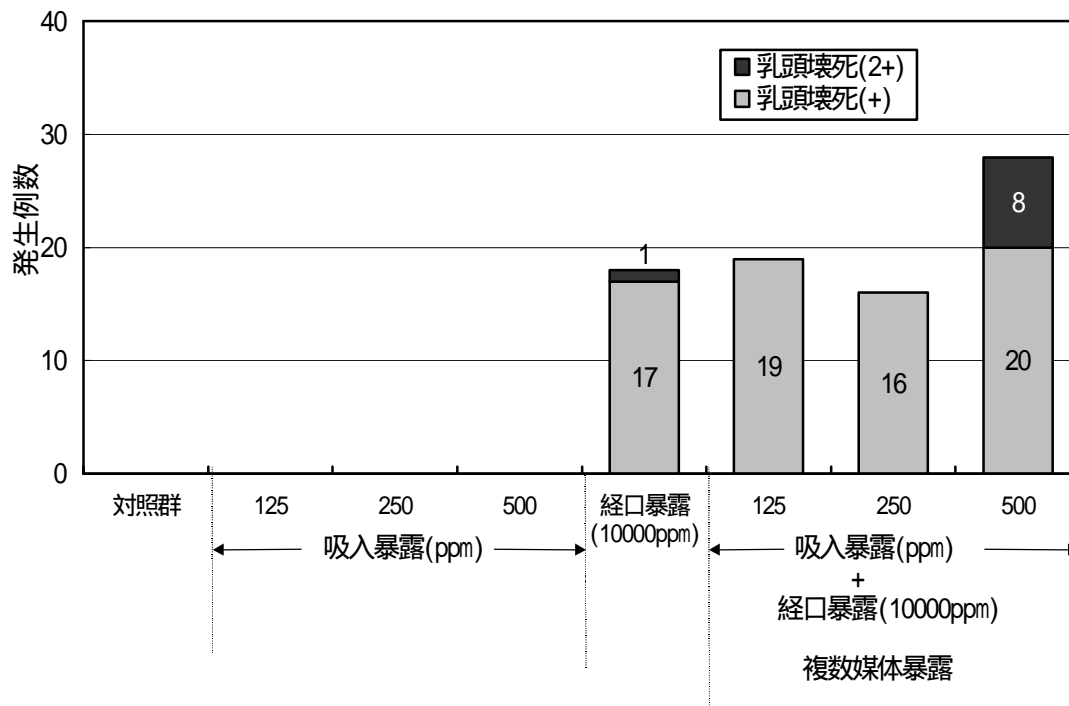


図4 腎臓の乳頭壊死の発生

(4) 1,2-ジクロロエタン

吸入暴露 (10ppm、40ppm、160ppm)、経口暴露 (1000ppm) 及びその両者を組み合わせた複数媒体暴露による動物実験から下記の結果を得た。

ア 吸入暴露、経口暴露及び複数媒体暴露において、腹膜中皮腫が発生した (図5) が、この病変の発生例数は、吸入暴露と経口暴露の影響が加算されたもの以上の影響はないと考えられた。

イ 吸入暴露、経口暴露及び複数媒体暴露において、肝臓の前腫瘍性病変 (好塩基性小増殖巣) が発生した (図6) が、この病変の発生例数は、吸入暴露と経口暴露の影響が加算されたもの以上の影響はないと考えられた。

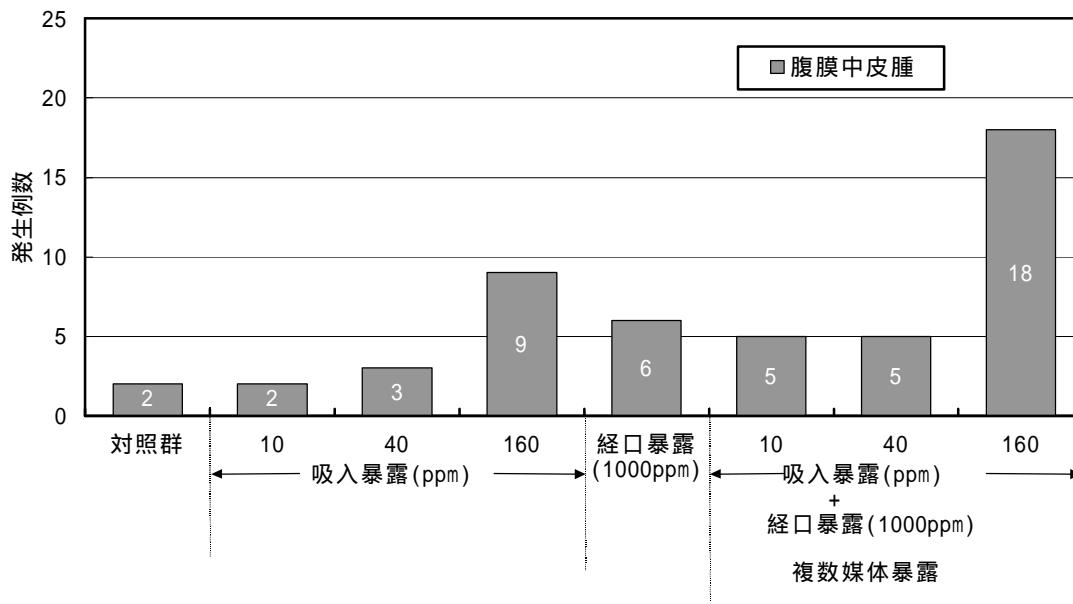


図5 腹膜中皮腫の発生

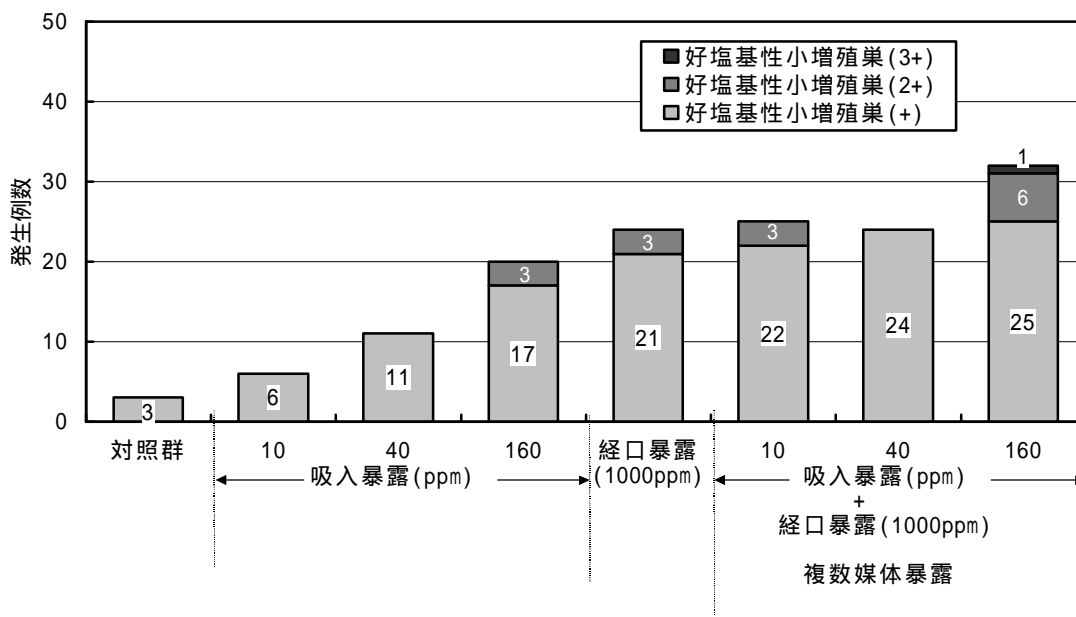


図6 肝臓の前腫瘍性病変の発生

## 複数媒体影響のメカニズム研究

### 1. 目的

動物実験による複数媒体暴露による影響調査から得られた複数媒体影響の原因等を調べるため、化学物質の複数媒体暴露による体内濃度を動物実験により調査し、組織中の濃度の面から複数媒体影響のメカニズムに関する研究を行った。

### 2. 方法

クロロホルム、1,4-ジオキサン、1,2-ジクロロエタンのそれぞれについて複数媒体暴露させたラットの臓器組織（腎臓、肝臓、脳、肺、脂肪）及び血液における化学物質の濃度を経時的に測定し、吸入のみ、及び経口のみでの暴露の場合と比較した。また、化学物質の体内濃度が経口と吸入のいずれに由来するかを明確にする目的で、経口暴露においては非放射性同位体でラベルした化学物質を用いた。なお、酢酸ビニルについては、濃度分析が困難であったために、本研究の対象としなかった。

### 3. 結果・考察

クロロホルムでは、複数媒体暴露により腎臓腫瘍の顕著な増加があったが、腎臓の組織濃度は吸入暴露と経口暴露を単に加算した場合の組織濃度と比較して、約2倍程度の組織濃度であった。1,4-ジオキサンについては、各臓器において複数媒体暴露の方が、単独暴露を加算したものよりも組織濃度は高かったものの、腫瘍発生への影響については複数媒体暴露による効果はみられなかった。1,2-ジクロロエタンについては、複数媒体暴露による組織濃度への影響はみられなかった。

### まとめ

クロロホルムにおいては、複数媒体暴露により腫瘍の発生数の著明な増加が確認され、また、発生メカニズムについて調べるために、化学物質の組織濃度を測定したところ、複数媒体による投与では組織濃度の顕著な増加を認めた。

これらのことから、単一媒体暴露による場合と複数媒体暴露による場合とで影響の程度が異なる化学物質の存在する可能性が示唆された。

このため、水系、大気系のいずれの環境中においても検出されるような化学物質については、引き続き複数媒体影響に関する調査を実施するとともに、発生メカニズムに関する研究を推進することにより、リスク評価を行うために必要なスクリーニング方法の開発に取り組むなど、複数媒体影響を踏まえたリスク評価手法の開発に着手する必要がある。

### < 研究班名簿 >

- |         |                |
|---------|----------------|
| ・池田 正之  | 京都大学 名誉教授      |
| ・井村 伸正  | 北里大学 常任理事      |
| ・櫻井 治彦  | 労働衛生分析調査センター所長 |
| ・鈴木 継美  | 東京大学 名誉教授      |
| ・林 裕造   | 北里大学薬学部 客員教授   |
| ・松島 泰次郎 | 東京大学 名誉教授      |
| ・横山 榮二  | 国立保健医療科学院 顧問   |