

トリクロロエチレンの有害性について(まとめ)(案)

本資料は、「トリクロロエチレン健康リスク評価作業部会報告について」(平成 29 年 3 月。以下、「作業部会報告」という。)の発がん性及び発がん性以外の有害性についての「まとめ」の部分をベースに、第 1 回専門委員会における御指摘及び追加文献レビューの結果を踏まえて、健康影響の項目ごとに記載したものである。また、それぞれの項目について、第三次答申における記載も併せて示す。

第三次答申：現行の大気環境基準を定めた際の中央環境審議会答申(平成 8 年 12 月)

1. 発がん性及び遺伝子障害性について

トリクロロエチレンの発がん性に関しては、近年、疫学研究が複数公表され、平成 26 年 6 月に公表された国際がん研究機関(IARC)の評価書(モノグラフ Vol. 106(2014))においても、疫学知見等に基づき、トリクロロエチレンの発がん分類がグループ 2A(ヒトに対して恐らく発がん性がある)からグループ 1(ヒトに対して発がん性がある)に見直された。

(1) 発がん性に関する疫学研究

<第三次答申における記載(抜粋)>

Spirtas ら及び Axelson らは、トリクロロエチレン曝露と発がん性との関連を確認できなかった。Anttila らは肝がん等との関連の可能性を示唆している。また、Henschler らが腎がんとの関係を指摘しているが、その他の疫学研究では腎がんの関連を指摘したものはなく、疫学研究にはトリクロロエチレンによる腎がん発生の増加を認めたものは少ない。これらの報告を含めて、従来の疫学研究には観察集団が小さい、観察期間が短い、トリクロロエチレン曝露の評価が不十分である、などの欠陥がある。したがって、現時点ではヒトに対するトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学的証拠は必ずしも十分とはいえないと考えられるものの、1995 年に IARC が発がん性評価を Group 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。(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より)

<作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案)>

トリクロロエチレンの発がん性に係る疫学知見及び腎臓がん等のリスクを解析したメタ分析 2 論文を精査し、腎臓がんについては、トリクロロエチレンへの曝露により、リスクの増加が認められるものと判断する。しかしながら、累積曝露量が推定されている Charbotel ら(2006, 2009)において、高曝露群(累積曝露量で平均 1,000 ppm (5,370mg/m³)・年を超える曝露量、または時間加重平均で 50 ppm (268.5mg/m³)以上の曝露を受けた経験あり)でのみ腎臓がんのリスクの有意な増加が認められており、累積曝露量に依存した発がんリスクの増加傾向はみられなかった。

このほか、非ホジキンリンパ腫及び肝臓がんについては、トリクロロエチレンへの

曝露による発がんリスクの増加が示される疫学知見もあるが、総合的に考えると明確な発がんリスクの増加は認められない。

(2) 発がん性に関する動物実験

< 第三次答申における記載 (抜粋) >

これまでの動物実験から、トリクロロエチレンがラットに肝がんを起こすという証拠はない。B6C3F1 マウスに肝がんの発生を促すということについての証拠は十分と思われる。このように、動物を用いたトリクロロエチレンの発がん実験では種差 (マウスとラット) が存在することが明らかとなっている。(3-2 発がん性及び遺伝子障害性 (2) 発がん性に関する動物実験 より)

トリクロロエチレンの動物実験では腎臓がんが雄ラットにおいてのみ発生する。雄ラットでは α -microglobulin が特異的に発現し、雄ラットにはこの蛋白質の蓄積による protein droplet nephropathy が発生する。したがって、雄ラットを用いた腎毒性の研究は注意深く評価する必要がある。(3-2 発がん性及び遺伝子障害性 (3) 種差の発現機構 (特に代謝との関連) より)

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ (案) >

実験動物については、吸入曝露または経口投与によるトリクロロエチレンの曝露で、ラットでは腎臓、精巣の腫瘍、白血病、マウスでは肝臓、肺、リンパ造血系の腫瘍の発生が複数の試験で認められた。腎臓、肝臓、肺の腫瘍については、ラット、マウスのトリクロロエチレンに対する感受性、代謝酵素の活性や組織の違い等による種間差の存在が示唆されている。

(3) 遺伝子障害性の有無、発がん性の閾値の有無

< 第三次答申における記載 (抜粋) >

トリクロロエチレン代謝の minor pathway である還元型グルタチオン (GSH) の抱合体が変異原性を示すという報告があるが、この寄与は代謝の主要経路である cytochrome P-450 経路の約 1/1000 程度であり、生体内でどのような役割を担っているのか明らかではない。以上、トリクロロエチレンの遺伝子障害性 (変異原性) に関し、変異原性ありとする報告も散見されることから、代謝中間体も含めトリクロロエチレンの変異原性について今後と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、現在までのところトリクロロエチレンに変異原性はないとみなして問題ないと考えられる。(3-2 発がん性及び遺伝子障害性 (4) 遺伝子障害性 (変異原性) より)

トリクロロエチレンの発がん性に関する疫学的証拠は必ずしも十分とは言えず、ヒトに対するトリ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考える。動物実験におけるトリクロロエチレンの発がん性は genotoxic (initiator) というよりも epigenetic (promoter) な機構によるもので、細胞毒性を示すほどの大量かつ長期間の投与によって初めて発現すると考えられる。すなわち、トリクロロエチ

レンの発がん性には細胞障害（壊死）が先行する。また，トリクロロエチレンには遺伝子障害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。（3 - 4 リスクアセスメント（1）閾値の有無より）

<作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ（案）>

遺伝子障害性についてみると，*in vitro* の細菌を用いた試験ではトリクロロエチレンに曝露させた場合には陰性結果が多いが，GST 経路の代謝物（腎臓がんとの関連が示唆される代謝物）に曝露させた場合には陽性結果が得られた。哺乳動物の培養細胞を用いた試験では，トリクロロエチレン，GST 経路の代謝物いずれへの曝露でも陽性結果が得られた。また *in vivo* 試験においても小核試験では陽性結果が得られた。以上のことからこれらの物質は遺伝子障害性を有すると判断する。しかしながら，変異原性（遺伝子突然変異）について，*in vivo* 試験結果を中心に検討した結果，発がんの標的臓器である腎臓をはじめ，その他の組織において DNA との反応性に基づく突然変異の誘発は明らかではなく，体内で変異原性を有するかについては不確定と考えられ，発がん性の閾値の有無については判断できない。

今回の再評価において示す遺伝子障害性（genotoxicity）は，世界保健機関 / 化学物質安全性国際プログラム(WHO/IPCS)による定義「DNA 損傷の誘発そのものや DNA 損傷に基づく広義の毒性（突然変異だけでなく，不定期 DNA 合成，姉妹染色分体交換，DNA 鎖切断の誘発等を含む）」を指すものとする。

今回の再評価において示す変異原性（mutagenicity）は，WHO/IPCS の示す狭義の遺伝子障害性（遺伝子突然変異や染色体異常の誘発など，娘細胞や次世代にゲノムの変化が伝わるもの）とする。

（4）発がん性に係る定量評価

<第三次答申における記載（抜粋）>

発がん性に関して，量 - 反応アセスメントに耐えうる報告がほとんど存在せず，仮に発がん性が問題となるとしてもその可能性は実際の環境中濃度に比べて極めて高濃度曝露の場合と考えられる。（3 - 4 リスクアセスメント（2）量 - 反応アセスメントより）

<作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ（案）>

疫学知見において腎臓がんの発がんリスクの増加に濃度依存性が明確に認められなかったこと，及び遺伝子障害性（変異原性を含む）の検討において発がん性の閾値の有無が判断できないことを考え合わせると，トリクロロエチレンの発がん性に係る量 - 反応関係の推定は困難であると考えられる。即ち，発がん性については，量 - 反応関係に閾値が無いとする場合に適用されるリスク評価手法（ユニットリスクを用いて，低濃度曝露域の発がんリスクを推定する方法）及び閾値がある場合に適用されるリスク評価手法のどちらについても適用が困難と考えられる。

以上のことから，発がん性をエンドポイントとした健康影響の定量評価を行うこと

は適切でないが、腎臓がんのリスク増加は認められると判断するため、発がん性を重大な影響として考慮に含めることが適当と考えられる。

2. 発がん性以外の有害性について

トリクロロエチレンの発がん性以外の有害性について、第三次答申において根拠とされた科学的知見及びそれ以降に公表された疫学知見のうち、曝露レベルや影響のみられた気中濃度等の情報が得られているものについて収集・整理した結果、神経系及び腎臓への影響に関する情報が有り、その他に免疫系、生殖器系への影響及び発生影響に関する疫学知見が得られた。

(1) 神経系への影響

<第三次答申における記載(抜粋)>

トリクロロエチレンの慢性毒性は、高濃度においては肝・腎障害が認められることがあるが、比較的低濃度の長期間にわたるトリクロロエチレン曝露では神経系への影響として現れることが多い。トリクロロエチレンの慢性曝露者は、神経系の自覚症状(頭痛、めまい、眠気、倦怠感、指のふるえ、神経過敏、悪心、食欲不振など)を訴えることが多い。Bardodeg と Vyskocil は曝露濃度が 40ppm を超えると振せん、めまい、不安感、アルコール不耐性を示すものが多く見られたという報告を行っている。これらの自覚的神経症状はトリクロロエチレン曝露歴のない対照群にもしばしば認められるが、トリクロロエチレンの神経影響の目安となり得る。(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)(2)慢性毒性より)

<作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案)>

神経系への影響は、第三次答申で設定された大気環境基準においてエンドポイントとして採用された影響である。第三次答申において根拠となった疫学知見(Ahlmark and Fossmann 1951; Grandjean ら 1955; Bardodej and Vyskocil 1956; Liu ら 1988; WHO 1981)を精査した結果、トリクロロエチレンに曝露した労働者で種々の自覚的神経症状(頭痛、めまい、酩酊感、疲労感等)が一貫して認められた。これらの報告は、複数の異なる地域(欧州、中国等)のトリクロロエチレン使用施設におけるものであった。曝露状況をみると、トリクロロエチレンの気中濃度で 10 ppm(53.7mg/m³)以下から 100 ppm(537mg/m³)を超える範囲、尿中 TCA 濃度で 20 mg/L 以下から 100 mg/L を超える範囲の、いずれも比較的広範囲に亘るものであり、有病の状況と併せて量-反応関係の検討に資することが可能と考えられる。

一方、第三次答申以降に公表された Mhiri ら(2004) Mutara ら(2010)及び第三次答申時に概要が紹介され、今回再検討した Ruijten ら(1991)では、三叉神経等の末梢神経への影響、神経行動機能(身体重心動揺、手のふるえ)が報告されている。しかしながら、交絡因子が未調整であること(Mhiri ら 2004)、影響指標の測定時にノイズが混入する可能性が指摘されていること(Mhiri ら 2004; Murata ら 2010)、曝露レベルの指標である個人累積曝露量(ppm・年)から平均曝露濃度(ppm)を推定する

際に不確実性が高いと考えられることから、現時点ではこれらの影響を健康影響の定量評価において考慮することは困難と考えられる。

(2) 腎臓への影響

< 第三次答申における記載 >

なし

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案) >

腎臓への影響については、腎機能のバイオマーカーを指標として影響を評価した疫学知見3編 (Seldén ら 1993 ; Green ら 2004 ; Vermeulen ら 2012) が得られた。種々のバイオマーカーのうち、従来から使用されているバイオマーカー (NAG, アルブミン等) については、トリクロロエチレンへの曝露による影響はみられなかった (Seldén ら 1993 ; Green ら 2004 ; Vermeulen ら 2012)。一方、研究段階の KIM-1 (Kidney injury molecule-1), GST- α についてはトリクロロエチレンへの曝露による変化が認められた (Green ら 2004 ; Vermeulen ら 2012)、これらのバイオマーカーについてはヒトでの知見が少ないことから、現時点では腎臓における影響の指標として用いることは困難と考えられる。以上のことから、トリクロロエチレンへの曝露による腎臓への影響については、健康影響の定量評価において考慮することは困難と考えられる。

(3) 免疫系への影響

< 第三次答申における記載(抜粋) >

トリクロロエチレンによって多発性硬化症などの自己免疫疾患が発生するという報告は散見するが、因果関係ありとするには証拠が不十分である。(3-3 発がん性以外の毒性 (4) 免疫毒性 より)

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案) >

免疫系への影響については、過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) (Kamijima ら 2008, 2013 ; Xu ら 2009), 免疫グロブリン, サイトカイン, 末梢血リンパ球サブセット等への影響に関する疫学知見が得られた。このうち免疫グロブリン, サイトカイン及び末梢血リンパ球サブセット等はトリクロロエチレンへの曝露によって量的な変化は認められるが、健康影響との関わりについては現状では明確ではないものと判断する。

過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) については、トリクロロエチレンへの曝露によって引き起こされると判断されていること、感受性の個人差が大きいものの、感受性に関与する HLA 遺伝子型 (HLA-B*13:01) がアジア人に特有のものであり、日本人においても 1% 超が保有すると推定されることから、健康影響として留意が必要と考えられる。また、Kamijima ら (2008, 2013) によって、過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) 患者のトリクロロエチレンへの最終曝露後の尿中 TCA 濃度が推定されていることから、この情報に基づいて患者の曝露濃度 (トリクロロエチレンの気中濃度) の推定が可能であり、健康影響の定量的な検討が可能と考えられたが、曝露濃度と発生率との関係、HLA-B*13:01 保有と発生との関係についての検討は困難と考えられる。

(4) 生殖器系への影響

< 第三次答申における記載 >

なし

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案) >

男性労働者の生殖器系への影響に関する疫学知見3編(Chiaら 1996, 1997; Gohら 1998)について、いずれの報告も、曝露群と同じ工場内の対照群を設定していないことに加え、精子形成に関わる交絡因子(職業曝露、飲酒、喫煙歴等)の調整が不可能であったため、リスクの解析が不十分なものと考えられた。また、Chiaら(1996, 1997)では、曝露年数と血清中ホルモン濃度との関係を調べているが、曝露年数がTCEに曝露した職歴すべてを含むものなのか、現在の勤務先における従事年数なのかの説明がなされておらず、解析結果の解釈が困難であった。

以上のように、生殖器系への影響に関する3編の疫学知見については、研究方法、データ解析上の問題等が認められたため、トリクロロエチレンの曝露による生殖器系への影響については明らかではないと判断する。

(5) 発生影響

< 第三次答申における記載(抜粋) >

飲料水がトリクロロエチレンで汚染された地域の女性は、非汚染地域の女性に比べて流産と先天異常児の出産が多いという調査結果が報告されている。しかし、ヒトが通常曝露されると考えられるレベルの低濃度のトリクロロエチレンを用いた動物実験では胎仔毒性(催奇形性あるいは発達毒性)は確認されていない。(3-3 発がん性以外の毒性 (3) 胎児への影響(催奇形性を含む) より)

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案) >

トリクロロエチレンへの曝露と発生影響の関係を調査した疫学知見として、症例対照研究4編(Yauckら 2004; Brenderら 2014; Swartzら 2015; Ruckartら 2013)と生態学的研究1編(Forandら 2012)について検討した。その結果、いずれの知見も、大気、飲料水、土壌におけるトリクロロエチレン濃度の測定データが得られていないことがトリクロロエチレンの発生影響を分析するうえで課題と考えられる。

症例対照研究2編(Yauckら 2004; Brenderら 2014)で、高齢の母親(妊娠第5週時の年齢が38歳以上、または出産時年齢が35歳以上)がトリクロロエチレンに曝露すると子供の先天性心疾患のリスクが増加する可能性が示唆されたが、大気濃度との関係は不明であった。このほかの疫学知見においては、リスクの増加や曝露レベルに依存したリスクの増加がみられない事例(Ruckartら 2013; Swartzら 2015)、トリクロロエチレンへの曝露との関連が明らかでない事例(Forandら 2012)であった。

これらを総合的に考えると、発生影響については、トリクロロエチレンの曝露情報が不十分であり、高齢の母親がトリクロロエチレンに曝露した場合に先天性疾患のリスクが増加する可能性が示唆されたが、大気濃度との関係は不明であった。このほかの先天性異常についてはリスクの増加が明らかとは考えられない。

実験動物については、飲水投与試験 (Dawson ら 1993 ; Johnson ら 2003) において胎児の心臓奇形が認められたが、吸入曝露試験で胎児の心臓奇形を認めた知見は見当たらなかった。なお、飲水投与試験結果については、発生率の算出方法や用量依存性に関して、WHO (2005) , 食品安全委員会 (2010) から問題が指摘されている。

(6) 急性毒性

< 第三次答申における記載 (抜粋) >

トリクロロエチレンの急性毒性は、皮膚・粘膜に対する刺激作用と麻酔作用 (中枢神経抑制作用) である。曝露濃度が高くなるにつれて、目の刺激、眠気、頭痛、倦怠感などとともに認知能力、行動能力の低下が現れる。高濃度のトリクロロエチレンは中枢神経系を抑制し、日本でもトリクロロエチレンの高濃度曝露による死亡事例が労働災害として少なからず報告されている。

トリクロロエチレンのような塩素系溶剤では肝障害が予想されるが、トリクロロエチレンの急性曝露時の肝障害性はそれほど強いものではない。(3 - 2 発がん性以外の毒性 (1) 急性毒性 より)

< 作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ (案) >

ヒトが高濃度のトリクロロエチレンを吸入した場合、主に中枢神経系に影響が現れ、また、視神経や三叉神経に影響が認められた報告がある。そのほか、循環器系については、高濃度の曝露によって心室細動が生じ死に至った事例、また、腎障害を発症した事例があった。さらに、急性の腎不全、肝不全を発症後、重度の脳浮腫となり死亡した症例があった。

(7) 発がん性以外の有害性に係る定量評価

< 第三次答申における記載 (抜粋) >

トリクロロエチレンの量 - 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腎障害や肝障害等の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、実際の大気環境中で曝露するような低い濃度での健康影響を評価するには、ヒトに関する毒性データ、そのうち、特に低濃度で問題となる神経機能に対する慢性影響を用いて量 - 反応アセスメントを行うことが適当と考えた。

- ・発がん性に関して、量 - 反応アセスメントに耐えうる報告がほとんど存在せず、仮に発がん性が問題となるとしてもその可能性は実際の環境中濃度に比べて極めて高濃度曝露の場合と考えられること
- ・トリクロロエチレンの毒性 (発がん性) には種差 (マウスとラット) があることが明らかで、この種差はトリクロロエチレンの代謝経路と代謝活性の違いによって説明されている。毒性に関して単に量的なものではなく質的種差がある場合、動物実験の結果に基づいてヒトにおける発がんリスクを評価することは困難が

多いこと

- ・トリ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トリ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

(3 - 4 リスクアセスメント (2) 量 - 反応アセスメント より)

<作業部会報告及び前回の審議を踏まえたまとめ(案)>

トリクロロエチレンへの曝露による神経系への影響として、自覚的神経症状(頭痛、めまい、酩酊感、疲労感等)が現れることは明らかであり、量-反応関係の検討に資する情報が複数得られていることから、神経系への影響については、健康影響の定量評価において考慮すべき影響と考えられる。

このほか、腎臓への影響については、影響が認められたバイオマーカーを現時点で腎臓における影響の指標として用いることは困難と考えられたため、健康影響の定量評価において考慮することは困難であると考えられ、免疫系への影響については、健康影響の定量的な検討が可能と考えられたが、曝露濃度と発生率との関係、HLA-B*13:01 保有と発生との関係についての検討は困難と考えられる。また、発生影響については、曝露情報が不十分で大気濃度との関係が不明であったり、リスクの増加がみられない、曝露との関係が明らかではない等から、定量評価は困難と考えられる。しかしながら、疫学知見及び動物実験で子供の心疾患(心臓奇形)のリスク増加が示唆されることを考慮すると、重大な影響として考慮に含めることが適当と考えられる。