

## トリクロロエチレンの大気環境基準の検討経緯について

### 1. 現行大気環境基準の設定に係る考え方

現行のトリクロロエチレンの大気環境基準は、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第三次答申）」（平成 8 年 12 月中央環境審議会答申。以下、「第三次答申」という。）を基に定められ、平成 9 年 2 月に告示された（平成 9 年環境庁告示第 4 号）。

基準値の設定に係る考え方については、第三次答申で以下のように整理された。

#### (1) 発がん性について

疫学的研究にはトリクロロエチレンの発がん性を肯定するもの、否定するものが相混じり、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ことから、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。一方、動物を用いたトリクロロエチレンの発がん性実験では、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であるが、ラットに肝がんを起こすという証拠はなく、その毒性に種差（マウスとラット）が存在することが明らかとなっている。

#### (2) 発がん性以外の毒性について

トリクロロエチレン曝露により現れる一般毒性の主なものは、急性毒性としては皮膚・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。

慢性毒性としては、高濃度において肝・腎障害が認められることがある。比較的 low 濃度の長期間曝露では神経系への影響として現れることが一般的である。

#### (3) 閾値の有無について

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。したがって、ヒトに対して発がん性があるとしても、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である。

#### (4) 量-反応アセスメントについて

トリクロロエチレンの毒性については、代謝経路や代謝活性に関して種差があることや、低濃度のトリクロロエチレンによる健康影響は主として神経系への影響であること等から、ヒトの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妥当と考えられる。

Ahlmark と Forssman 及び Liu らの報告、ACGIH が評価した文献、WHO が行った主要な文献の評価、WHO 欧州地域事務局の評価を総合的に判断すると、LOAEL

に相当する気中濃度は  $200\text{mg}/\text{m}^3$  (37ppm) 前後の濃度域に存在すると考えることが妥当である。

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 を用いることが妥当と考えられる。

#### (5) 曝露アセスメントについて

トリクロロエチレンの物理・化学的性質、排出経路や、これまでの環境中での濃度の調査結果を考慮すると、トリ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。

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

(第三次答申より抜粋)

なお、上記(4)に示されている不確実係数として用いられている総合的な係数 1000 の考え方については、以下のとおり整理されている。

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おける数値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違い、乳幼児、高齢者などの高感受性が存在すること
- ・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、トリ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 を用いることが妥当と考える。

(第三次答申より抜粋)

## 2. トリクロロエチレンの環境基準の再評価に係る検討の経緯

トリクロロエチレンの大気環境基準については、平成9年の告示において、「年平均値 0.2 mg/m<sup>3</sup> 以下であること」と設定された。同基準は、ヒトの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い、LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level: 最小毒性量) に相当する気中濃度を 200 mg/m<sup>3</sup> 前後とし、不確実係数としては、総合的な係数として 1,000 を用いた結果、年平均値 0.2 mg/m<sup>3</sup> と定められたものである(「トリ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))。

一方で、同基準設定後、新たな疫学研究が蓄積され、平成26年6月に世界保健機関(WHO)の一機関である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)の評価書(IARC 2014)において、トリクロロエチレンの発がん分類が、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある)(IARC 1995) からグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある)へ見直された。この動向を受けて環境省では、平成26年度より疫学・毒性学・労働衛生学等の分野の有識者からなる「トリクロロエチレン評価分科会(平成27年度にトリクロロエチレン健康リスク評価作業部会に名称変更)」を設けて、IARCの発がん分類変更等において参照された文献を中心にレビューを実施するとともに、現行環境基準の設定において定量評価に用いた神経系への影響等の発がん性以外の有害性に係る文献についてもレビューを実施し、トリクロロエチレンの有害性や量-反応関係等について検討を行った。併せて、大気環境における曝露状況等についても整理を進めた。その内容については、平成29年3月に、大気環境学会誌において「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」として発表している。

## 3. 我が国の大気環境基準以外の諸外国等の基準等の現状

トリクロロエチレンに関して、我が国の大気環境基準と同様の基準を設定している国は、米国や欧州では存在しない。ここでは、国内外におけるトリクロロエチレンの健康影響に係る評価の状況を示す。

### (1) 発がん性に関する国内外の機関等における評価

トリクロロエチレンの発がん性に関する IARC, 米国産業衛生専門家会議(American Conference of Governmental Industrial Hygienists: ACGIH), 日本産業衛生学会における評価は表1のとおりである。

表1 トリクロロエチレンの発がん性分類

	設定年	発がん性分類
IARC	2014	1 (ヒトに対する発がん性が認められる)
ACGIH	2007	A2 (人に対する発がん性が疑われている物質)
日本産業衛生学会	2016	第1群 (ヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因)

- IARC はトリクロロエチレンの発がん分類を従来のグループ 2A から 1 に変更した (IARC 2014)。その変更の際に、労働環境における疫学知見に基づいて、ヒトにおいて腎臓がんを引き起こすと評価するとともに、トリクロロエチレンの曝露と非ホジキンリンパ腫・肝臓がんについては関連性が観察されたが、一貫したものではないとしている。腎臓がんとの関連性については、ヒト及び実験動物の腎細胞内で確認されているグルタチオン (GSH) 抱合代謝物の関与が示唆されており、GSH 抱合代謝物に遺伝子障害性が認められること等が考慮されている。
- ACGIH は、平成 18 年に発がん性の分類 A2 とすることを提案し、平成 19 年に A2 に設定された (ACGIH 2007)。その中で、米国環境有害物質・特定疾病対策庁 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry: ATSDR) による ATSDR (1997) 等を引用し、トリクロロエチレンのチトクロム P-450 や GSH 抱合代謝物は弱い突然変異誘発性があり、実験動物で腫瘍発生の報告があるとしている (ラットでは腎臓腫瘍、マウスでは肝臓、肺の腫瘍等)。また、ヒトについては、トリクロロエチレンに曝露した労働者を対象とした広範囲な疫学研究で、がん発生の明らかな増加は示されていないが、いくつかの症例対照研究で長期間に亘る高濃度曝露が腎臓がんの増加をもたらすことが示唆されたとしている。
- 日本産業衛生学会は、平成 28 年に発がん性分類について、従来の第 2 群 B (ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因のうち、証拠が比較的十分でない場合) から、第 1 群 (ヒトに対して発がん性があると判断できる物質・要因) に変更している (日本産業衛生学会 2016)。この改定は、IARC (2014) の発がん分類の変更を契機としており、平成 9 年以降の疫学研究で腎臓がんの有意なリスク増加が確認されたこと、動物実験においても腫瘍の発生を認める十分な証拠があることや発がんメカニズムについても GSH 抱合代謝物の遺伝子障害性が観察されること等を理由としている (日本産業衛生学会 2015)。

## (2) 国内外の政府・国際機関等における定量評価

トリクロロエチレンの有害性を踏まえた国内外の政府・国際機関における定量評価の状況は表 2、表 3 のとおりである。なお、平成 26 年の IARC の発がん分類見直し以降、現在まで定量評価結果を変更した機関等はない。

表 2 トリクロロエチレンの定量評価結果 (一般環境) と評価に際して考慮した健康影響

	設定年	評価結果 (濃度等)	健康影響
Guideline Value (Unit Risk) (WHO Regional Office for Europe)	2000	$4.3 \times 10^{-7}$	ラットでの精巣の腫瘍 (間質細胞の腫瘍)

Unit Risk (US EPA (IRIS))	2011	$4.1 \times 10^{-6}$	腎臓がん・肝臓がん・非ホジキンリンパ腫
RfC (US EPA (IRIS))	2011	$2 \mu\text{g}/\text{m}^3$	マウスの胸腺重量減少, ラットの胎児の心臓奇形

RfC: Inhalation Reference Concentration: 吸入参照濃度

- WHO は、WHO Regional Office for Europe (2000) において、ラットでの精巣の腫瘍（間質細胞の腫瘍）の知見に基づいて、ユニットリスク  $4.3 \times 10^{-7}$  を大気質のガイドライン値として設定している（この値を基にすると、生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$  に対応する大気濃度は  $23 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と計算される）。また、WHO Regional Office for Europe (2010) において、同じユニットリスクを室内空気質ガイドライン値として設定している。
- 米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency: EPA) は、US.EPA (2011) において、トリクロロエチレンを「ヒト発がん性物質」に分類しており、腎臓がん・肝臓がん・非ホジキンリンパ腫に関する疫学知見に基づいて、ユニットリスク  $4.1 \times 10^{-6}$ （この値を基にすると、生涯過剰発がんリスクレベル  $10^{-5}$  に対応する大気濃度は  $2.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$  と計算される）を設定している。また、発がん性以外の有害性に係る健康影響については、マウスとラットでの実験結果に基づいて吸入参照濃度を設定している。

表3 トリクロロエチレンの定量評価結果（労働環境）と評価に際して考慮した健康影響

	設定年	評価結果（濃度等）	健康影響
TLV-TWA (ACGIH)	2007	10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系, その他の影響（腎臓の毒性及びがんを含む）の予防
TLV-STEL (ACGIH)	2007	25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系の影響がピーク曝露に関連して現れること
許容濃度（日本産業衛生学会）	1998	25 ppm ( $135 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	神経影響（中枢神経系, 自律神経系への影響）
管理濃度（労働安全衛生法）	2009	10 ppm ( $54 \text{ mg}/\text{m}^3$ )	中枢神経系, その他の影響（腎臓の毒性及びがんを含む）の予防

TLV: Threshold Limit Values: 許容濃度値

TWA: Time-Weighted Average: 時間加重平均

STEL: Short-Time Exposure Limit: 短時間曝露限界値

- ACGIH は、ACGIH (2007) において、曝露濃度が 100 ppm 超で中枢神経系への影響（嗜眠, 倦怠感など）がみられること、症例対照研究で高濃度に長期間曝露すると腎がんの発生率の増加が示唆されたことに基づいて、TLV-TWA を設定して

いる。

- 日本産業衛生学会は、神経影響が現れない濃度においては神経毒性以外の毒性(発がん性、肝毒性、腎毒性など)も起こらないという考えに基づいて、許容濃度を設定している(日本産業衛生学会 1997)。なお、それ以降、許容濃度は改定されていない。
- 労働安全衛生法に基づく管理濃度は、従来、日本産業衛生学会が平成9年に提案し、平成10年に許容濃度として勧告した25ppm(約135mg/m<sup>3</sup>)に基づき、管理濃度を25ppmとしていたが、ACGIHが2007年にTLV-TWAを10ppmに改定したことを受けて、平成21年に管理濃度が10ppm(約54mg/m<sup>3</sup>)に改正されている。

### (3) その他法令による基準・指定状況

#### ○水質に係る環境基準等

平成22年、食品安全委員会において、妊娠期のラットにトリクロロエチレンを飲水投与した場合における胎児の心臓異常発生の影響が確認された生殖・発生毒性試験に基づき、トリクロロエチレンの耐容一日摂取量(TDI)が1.46μg/kg 体重/日と評価されたこと、さらにWHOの飲料水水質ガイドライン第3版1次追補において示された飲料水の直接経口摂取以外の入浴時における吸入ばく露及び経皮ばく露量を考慮した上で、平成23年4月、トリクロロエチレンの水道水質基準値が0.03mg/Lから0.01mg/Lへと変更されている。これを受け、平成26年には、水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準及び地下水の水質汚濁に係る環境基準が従来の0.03mg/Lから0.01mg/Lに変更されている(中央環境審議会 2014)。

#### ○化審法・化管法での取扱い

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)においては、平成元年に「第2種特定化学物質」に指定されている。

特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化管法)においては、平成12年に「第1種指定化学物質」に指定されている。

#### 参考文献

ACGIH (2007) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices, Trichloroethylene. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

中央環境審議会(2014)水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて(第4次答申).

IARC (2014) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 106, Trichloroethylene, 35-217.

- 日本産業衛生学会（1997）許容濃度の暫定値の提案理由，トリクロロエチレン．産業衛生学雑誌 39(4),150-154.
- 日本産業衛生学会（2015）発がん性分類暫定物質の提案理由，トリクロロエチレン．産業衛生学雑誌 57(4), 213-216.
- 日本産業衛生学会（2016）許容濃度等の勧告（2016 年度），産業衛生学会誌 58(5), 181-212.
- US.EPA（2011）IRIS Toxicological Review of Trichloroethylene.
- WHO Europe (2000) WHO Air quality guidelines for Europe. 2nd Edition.
- WHO Europe (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.