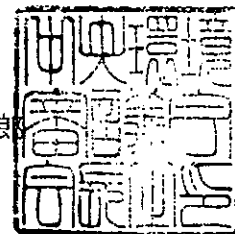


中環審第92号
平成8年12月18日

環境庁長官
石井道子殿

中央環境審議会会長
近藤次郎



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7年9月20日付け諮問第24号により中央環境審議会に対してなされた「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（諮問）」のうち、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンに係る環境基準については、大気部会に環境基準専門委員会を設置し、検討を行った結果、下記のとおり結論を得たので答申する。

記

1. トリクロロエチレンに係る環境基準について

トリクロロエチレンに関する人の健康影響に係る判定条件と指針について、別添1のトリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告を了承する。

これに基づき、トリクロロエチレンに係る大気環境基準の設定に当たっての指針値として、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年平均値 $0.2\text{mg}/\text{m}^3$ 以下とし、これを目標にトリクロロエチレンの大気中への排出抑制対策を講じていくことが適当である。

2. テトラクロロエチレンに係る環境基準について

テトラクロロエチレンに関する人の健康影響に係る判定条件と指針について、別添2のテトラクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告を了承する。

これに基づき、テトラクロロエチレンに係る大気環境基準の設定に当たっての指針値として、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年平均値 $0.2\text{mg}/\text{m}^3$ 以下とし、これを目標にテトラクロロエチレンの大気中への排出抑制対策を講じていくことが適当である。

トリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告

中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

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 1 2 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	93
1 トリクロロエチレンの物理化学的性質	93
2 トリクロロエチレンの用途・使用実態	94
3 トリクロロエチレンの健康影響評価	94
3-1 代謝と体内動態	94
3-2 発がん性及び遺伝子障害性	95
(1) 発がん性に関する疫学研究	95
(2) 発がん性に関する動物実験	97
(3) 種差の発現機構（特に代謝との関連）	98
(4) 遺伝子障害性（変異原性）	100
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）	100
(1) 急性毒性	100
(2) 慢性毒性	100
(3) 胎児への影響（催奇形性を含む）	101
(4) 免疫毒性	101
3-4 リスクアセスメント	102
(1) 閾値の有無	102
(2) 量-反応アセスメント	103
(3) 曝露アセスメント	106
おわりに	107
参考文献	109
資料	
1 トリクロロエチレンの有害性評価・法規制の現状について	113
2 トリクロロエチレンの大気環境濃度について	114
参考資料	
1 ACGIH(1993)の評価対象文献（抜粋）	116
2 WHO(1981)による量-反応アセスメント	117

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対策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も含めて審議を重ねてきたところである。

このうち、トリ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 トリクロロエチレンの物理化学的性質

トリクロロエチレンは、クロロホルム様臭の無色透明の液体で、不燃性、水に難溶であり、アルコール、エーテルその他の通常の有機溶媒と混和する。主な物理化学的性質は表1のとおりである。

表1 トリクロロエチレンの物理化学的性質

分子量：	131.40
比重：	1.4556 (20℃)
融点：	-86.4℃
沸点：	86.7℃
蒸気圧：	77 hPa (20℃)
蒸気密度：	4.53 (空気 = 1)
溶解度：	水に難溶 (20℃ で 1070mg/L) 、各種有機溶剤に易溶。
分配係数：	$\log P_{ow} = 2.42$
換算係数：	$1 \text{ ppm} = 5.38 \text{ mg/m}^3 \text{ (25℃)}$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0.186 \text{ ppm (25℃)}$

2 トリクロロエチレンの用途・使用実態

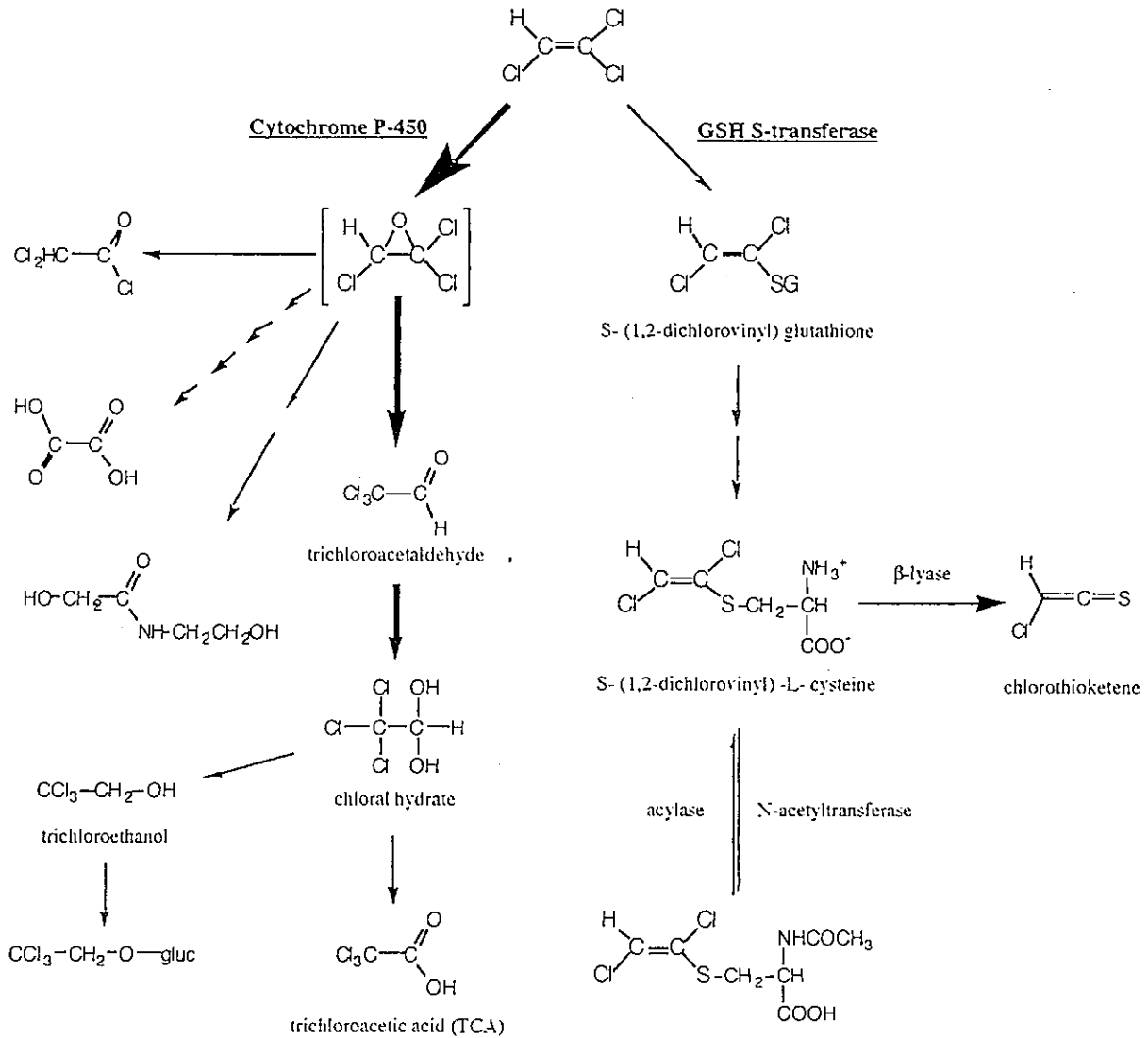
トリクロロエチレンは、金属機械部品の脱脂洗浄剤、一般溶剤、塗料のシンナー及びリムーバー、映画フィルムのクリーナー、冷媒、乾燥剤、羊毛の脱脂洗浄、有機合成中間体（モノクロロ酢酸、グリコール酸）など広い用途がある。

国内の生産量は、77,160トンであり、輸出は25,284トン、輸入は2,018トンであった（平成6年）。

3 トリクロロエチレンの健康影響評価

3-1 代謝と体内動態

図 1



Bimerら (1993)¹⁾; Steinbergら (1993)²⁾; Dekant (1993)³⁾ より改変

トリクロロエチレンの代謝には、cytochrome P-450 と GSH S-transferase が関与する 2つの代謝経路がある (図1)¹¹。前者 (酸化反応) がトリクロロエチレン代謝の主要経路で、トリクロロエチレンは抱水クロラールを経てトリクロロエタノール (グルクロン酸抱合を受ける) とトリクロロ酢酸となって尿中に排出される²⁾。後者はトリクロロエチレン代謝のマイナーな経路 (cytochrome P-450 経路の約1/1000) であり、肝ミクロソーム分画あるいは可溶性分画に存在する GSH S-transferase によって S-(1,2-dichlorovinyl) glutathione となり、さらに cysteine S-抱合体 (S-(1,2-dichlorovinyl) -L-cysteine) となる。これが腎臓に運ばれ、 β -lyase によって活性化されて電子親和性の高い chlorothioketene となり、生体高分子をアシル化して、腎毒性を発揮するといわれている³⁾。cysteine S-抱合体には変異原性があるといわれているが、トリクロロエチレンの発がん性との関係は明らかではない。

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

トリクロロエチレンの作業環境における疫学研究としては、Spirtasら⁴⁾、Axelsonら⁵⁾、Anttilaら⁷⁾のものが代表的である。その結果を表2に示す。

Spirtasら⁴⁾は、米国ユタ州の空軍基地で航空機の保守・点検作業に従事した14,457名の作業者のうち、曝露が確認された6,926名の白人男女についてユタ州白人の死亡率との比較を行ったところ、トリクロロエチレン曝露とがんの過剰死亡との間には有意なあるいは説得性のある関連は認められなかったと結論している。

Axelsonら⁶⁾は、スウェーデンで1,670名 (男性1,421名、女性249名) を対象に調査を行い、スウェーデン全人口のがん罹患率と比較したところ、男性では標準化罹患比 (SIR) の95% 下限は皮膚がんを除くといずれも1.0を超えなかった。著者らは、トリクロロエチレン曝露が低い集団を対象としたこの研究ではトリクロロエチレンのヒトに対する発がん性を示す所見は得られなかったと結論している。

Anttilaら⁷⁾は、フィンランドで各種塩素系溶剤曝露を受けた男女作業員 (男性1,698名、女性1,391名) を対象とし、フィンランドのがん登録を用いてがんの罹患率を調査した。その結果トリクロロエチレン曝露作業員 (男女合計) でSIRが1.1を上回った部位は11あり、そのうち、子宮頸部がんのみがSIRの95%下限値が1.0を上回った。また、曝露歴が20年以上あるものでSIRが有意に1.0を上回ったものは、全がん、胃がん、肝がん、前立腺がん、リンパ造血組織の腫瘍であった。著者らは、肝及びリンパ造血系の腫瘍、とりわけ非ホジキンリンパ腫を発生させるという仮説を支持する所見であると結論している。

なお、Henschlerら⁸⁾は、ドイツの厚紙製造工場169名の労働者について研究を行なったところ、腎がんについてデンマークのがん登録データを用いて計算したSIRは7.97 (95% 信頼区間2.59-18.59) であり、腎がんの発生との間に関係があると述べている。しかし、今までの疫学研究でトリクロロエチレンと腎がんの関係を指摘したものはなく (Axelsonら^{5) 6)}; Tolaら⁹⁾; Barretら¹⁰⁾; ShindellとUlrich¹¹⁾; Spirtasら⁴⁾)、Henschlerら

と同じく評価にSIRを用いたAxelsonら^{5) 6)}、Anttilaら⁷⁾の研究でもトリクロロエチレン曝露と腎がんとの関係は認められていない。

IARC(1995)¹²⁾は、トリクロロエチレンの発がん性に関する疫学的証拠は限定的である(limited evidence)としながらも、Sirtasら⁴⁾、Axelsonら⁶⁾、Anttilaら⁷⁾のコホート研究による所見や動物実験の結果を総合的に評価し、トリクロロエチレンの発がん性分類をGroup 3 (ヒトに対する発がん性について分類できないもの) から Group 2A (ヒトに対して多分発がん性を示すもの) に変更した。なお、Henschlerら⁸⁾の後ろ向きコホート研究については腎細胞がんのcluster発生が研究動機になったものであるとして評価の対象としていない。

日本産業衛生学会(1996)¹³⁾は、IARCが注目した3つのコホート研究の肝・胆道がん及び非ホジキンリンパ腫のSIRあるいは標準化死亡比(SMR)の95%下限は1以下にとどまっていること、またAnttilaらはトリクロロエチレンによる発がん性を肯定的に結論しているが、Sirtasら及びAxelsonらの場合にはいずれも著者ら自身の意見はIARCの導いた結論と異なり少なくとも肯定的ではない結論を述べていること等から、トリ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) 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、Sirtasら⁴⁾及びAxelsonら⁶⁾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⁷⁾は、肝がん等との関連の可能性を示唆している。また、Henschlerら⁸⁾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。

表2 トリクロロエチレンの発がん性に関する疫学研究

対象	人数	標準	結果	文献
米国ユタ州の空軍基地で航空機の保守・点検作業に従事した白人男女	6,926名	ユタ州白人死亡率	全悪性新生物 (男) SMR=0.92(95%下限: 0.81) 全悪性新生物 (女) SMR=0.67(0.46) 肝・胆道がん (男) SMR=1.96(0.85) 非ホジキンリンパ腫 (女) SMR=2.86(0.78)	Spirtasら ⁴⁾
スウェーデンで尿中代謝物によって判定した曝露者	男1,421名 女249名	スウェーデン全人口のがん罹患率	悪性腫瘍 (男) SIR=0.96(95%下限: 0.80) 肝がん (男) SIR=1.41(0.38) 喉頭がん (男) SIR=1.39(0.17) 前立腺がん (男) SIR=1.25(0.84) 腎がん (男) SIR=1.16(0.42) 皮膚がん (男) SIR=2.36(1.02) 非ホジキンリンパ腫 (男) SIR=1.56(0.51) 悪性腫瘍 (女) SIR=1.53(0.73)	Axelssonら ⁶⁾
フィンランドで各種塩素系溶剤曝露を受けた男女作業員	男1,698名 女1,391名	フィンランドのがん登録	全がん (男女) SIR=1.05(95%下限: 0.92) 胃がん (男女) SIR=1.28(0.75) 直腸がん (男) SIR=1.71(0.88) 肝がん (男女) SIR=2.27(0.74) 胆道がん (男女) SIR=1.56(0.43) 膵臓がん (男女) SIR=1.61(0.81) 子宮頸部がん (女) SIR=2.42(1.05) 前立腺がん (男) SIR=1.38(0.73) リンパ造血系の腫瘍 (男女) SIR=1.51(0.92) 非ホジキンリンパ腫 (男女) SIR=1.81(0.78) ホジキン病 (男女) SIR=1.70(0.35) 多発性骨髄腫 (男女) SIR=1.62(0.44)	Anttilaら ⁷⁾
(対象者のうち20年以上のトリクロロエチレン曝露歴のある作業員)			全がん (男女) SIR=1.57(95%下限: 1.20) 胃がん (男女) SIR=2.98(1.20) 肝がん (男女) SIR=6.07(1.25) 肝がん (男) SIR=13.0(2.68) 前立腺がん (男) SIR=3.57(1.54) リンパ造血系の腫瘍 (男女) SIR=2.98(1.20)	

* SMR: 標準化死亡比, SIR: 標準化罹患比

(2) 発がん性に関する動物実験

トリクロロエチレンの発がん性を示す動物実験としては、米国NCI (National Cancer Institute)¹⁴⁾によりマウスに発がん性 (肝細胞がん) のあることが示されたが、この時用いたトリクロロエチレンは酸化防止剤として epichlorohydrin を含んでいたため、その結果には疑問が残る部分があった。

米国NTP (National Toxicology Program) はF344/Nラットと B6C3F1マウスに酸化防止剤を含まないトリクロロエチレンを経口的に2年間与える発がん実験を行った¹⁵⁾。この結果、ラットで発がん性を示すかどうかは明らかではなかったが、マウスでは肝細

胞がんの発生が確認された。

Fukudaら¹⁶⁾は雌性 ICR マウスと雌性 SD ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させた。この実験でもラットでは発がん性が認められなかったが、マウスで1尾当たりの平均肺腫瘍数が対照群の3-4倍多く、かつ肺腺がんの発生率が有意に高かった。この際用いた特級試薬のトリクロロエチレンは酸化防止剤として発がん性のある epichlorohydrin を含有していたため、これとの複合影響という可能性も否定できないが、トリクロロエチレンの吸入曝露でマウスに肺がんが発生したという報告は本報が最初である。

以上の結果を表3に示す。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。

表3 トリクロロエチレンの発がん性に関する動物実験

動物種	曝露	期間	投与量(濃度)	診断	観察数	文献
B6C3F1マウス	経口	2年	対照	肝細胞がん	♂:8/48, ♀:2/48	NTP ¹⁵⁾
			1000mg/kg		♂:30/50, ♀:13/49	
			対照	肝線種	♂:3/48, ♀:2/48	
			1000mg/kg		♂:8/50, ♀:8/49	
雌性ICRマウス	吸入	7時間/日 5日/週 104週	対照	肺腺がん	♀:1/49	Fukudaら ¹⁶⁾
			50 ppm		♀:3/50	
			150 ppm		♀:8/50	
			450 ppm		♀:7/46	
雌性SDラット	吸入	7時間/日 5日/週 104週	対照	有意差なし		Fukudaら ¹⁶⁾
			50 ppm			
			150 ppm			
			450 ppm			

(3) 種差の発現機構 (特に代謝との関連)

トリクロロエチレンの発がん性に認められる種差の機構解明が主として代謝の面から活発に行われてきた。マウス(B6C3F1)とラット(Osborne-Mendel)に高濃度(600 ppm)のトリクロロエチレンをそれぞれ6時間吸入させた時、マウスはラットよりも2.62倍トリクロロエチレンを代謝し、さらにマウスではトリクロロエチレンの肝の高分子成分との結合がラットの3.32倍であった。マウスに2400 mg/kg/dayのトリクロロエチレンを3日間経口投与すると、中心葉に肝細胞の巣状壊死が起こり、この壊死部位の再生に伴ってDNAの生合成が促進され、細胞の分裂像も観察された。これとは対照的にラットでは最大耐量の1100 mg/kg/dayを3週間与えても肝の組織学的変化は見られなかった¹⁷⁾。このことから、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。もちろん genetic mechanism によってがんが発生するという考えも完全には否定できない (3-2(4) 遺伝子障害性の項参照)。

トリクロロエチレンの投与経路によって腫瘍の誘発部位が異なるのは、トリクロロエチレンの毒性に代謝活性化機構が介在するためと考えられる。この活性化を触媒する酵素 (cytochrome P-450) の活性は肝に最も高く、肺、腎では低い。経口的に与えられたトリクロロエチレンはすべて一旦肝臓を通過し、微量の場合にはほとんどすべて肝の初回通過効果によって代謝されてしまう。肝の酵素活性は高いことから、肝細胞は高濃度の活性代謝物と接触する。したがって経口的に与えられた場合には肝が最も傷害を受けやすい。B6C3F1マウスに長期間トリクロロエチレンを与えると肝細胞がんが発生するが、他の系統のマウスやラットには発生したという報告はない。これは、B6C3F1マウスには自然発生の肝がんが多いこともあるが、もう一つの理由はマウスの肝の P-450 活性がラットに比べて高いことにある^{17) 18)}。

トリクロロエチレンが経気道的に侵入する場合には、最初に接触する組織が気管支と肺であるから、この部位の細胞障害が考えられる。肺の cytochrome P-450 は主として細気管支の Clara 細胞に局在する。したがって、高濃度のトリクロロエチレン曝露によって Clara 細胞が特異的に傷害されるのは、P-450 によってトリクロロエチレンが肺で代謝され、その結果生ずるトリクロロ酢酸 (TCA) による可能性が大きい。この Clara 細胞の傷害と肺腫瘍の関係は明らかにされていないが、その可能性を示唆するものである。

また、このことは肺腫瘍がマウスにのみ生じてラット (マウスに比べて Clara 細胞が少ない) に発生しないことの原因にもなるとも考えられる。ヒトにおける Clara 細胞はラットよりも少なく、また、ヒトの Clara 細胞には P-450 が局在する滑面小胞体がほとんど存在しない¹⁹⁾ ことから、ヒトのトリクロロエチレンに対する反応もマウスとは異なっていることが予想される。

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^{15) 20) 21)}。雄ラットでは α_2 -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。

Green²²⁾ はトリクロロエチレンの発がん性に関する研究をレビューして、トリクロロエチレンが発がん性を発揮するには、TCA の産生と肝細胞ペルオキシゾームの TCA に対する反応性が必要であるが、ヒトはトリクロロエチレンの代謝に関してはラットに近く、ヒト肝細胞はラットよりもさらに TCA に対するペルオキシゾームの増殖性が弱い、と述べている。

以上をまとめると、ヒトの肝臓はトリクロロエチレンの代謝と TCA に対する肝細胞の反応性という両面においてマウスとは異なっている。また、吸入曝露の場合の肺における代謝についてもヒトとマウスは異なっていると考えられる。これらのトリクロロエチレン代謝に関する種差を考慮した場合、低濃度のトリクロロエチレンがヒトに発がん性を示す可能性は低いと考えられる。

(4) 遺伝子障害性 (変異原性)

高濃度 (206 ppm) のトリクロロエチレンに曝露している男性労働者の培養リンパ球には染色体数の少ない細胞 (hypodiploid cells) が多かったという報告がある²³⁾ が、喫煙の影響をどのように扱っているのかこの報告では明らかではない。Nagayaら²⁴⁾ はトリクロロエチレン曝露者と対照群の末梢リンパ球における姉妹染色分体交換 (SCE) の出現頻度を比較したところ、喫煙を調整した両群の間には差が認められなかったと報告している。

トリクロロエチレンの代謝物は *in vitro* の系で DNA と結合する^{25) 26) 27)}。しかし、*in vivo* の系では、この DNA との結合は確認できなかったという報告²⁵⁾ とわずかな結合がみられたという報告²⁷⁾ がある。

微生物を用いたトリクロロエチレンの変異原性テストは多数行われているが、epichlorohydrin や 1,2-epoxybutane などの変異原性を示す酸化防止剤を含まないトリクロロエチレンは変異原性なしとする報告が多い²⁸⁾。

なお、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^{29) 30)} 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

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、眼の刺激、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われる。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³¹⁾。

(2) 慢性毒性

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われることが多い。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(表4)。BardodejとVyskocil³²⁾は、曝露濃度が40ppmを超えると振せん、めまい、不安感、アルコール不耐症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。しかし、これらの自覚症状を用いてトリクロロエチレンの神経影響を確認するためには、年齢、健康状況、栄養状態、飲酒状態、医薬品の服用などの修飾因子を考慮する必要がある。最近では、疲労、記憶障害、集中困難、情緒不安定などの神経行動学的症状を客観的に把握する手法が開発されている。

(3) 胎児への影響(催奇形性を含む)

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くら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³³⁾。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。

(4) 免疫毒性

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^{34) 35)}、因果関係ありとするには証拠が不十分である。

表4 トリクロロエチレンによる神経毒性^{36) 37) 38) 39)}

文献	内容
Rasmussenら ³⁶⁾	比較的一定した濃度（最近の曝露濃度は尿中のTCAとして平均7.7mg/L；1950年代から1970年代には40-60mg/L）のトリクロロエチレンに曝露している金属部品洗浄の労働者70名を作業年数をもとに低曝露群（平均0.5年）、中等度曝露群（2.1年）、高曝露群（11.0年）の3群に分けて、神経学的検査を行った。年齢因子を調整して曝露との間に量-影響関係が見られたのは運動機能（振せん、指-鼻・踵-膝協同運動、拮抗反復運動、Rombergテスト、開眼・閉眼歩行）の失調であった。曝露程度につれて振動覚閾値が高くなったが、年齢で補正すると有意な変化は見られなかった。三叉神経にも影響は認められなかった。
Feldmanら ³⁷⁾	トリクロロエチレンの三叉神経に対する影響の検出に瞬目反射の反応潜時の測定が有効である。トリクロロエチレン曝露歴のある者の反応潜時は非曝露者のそのの平均値+3 SD 以上であった。非曝露者の反応潜時の平均値+3 SD 以上を検査陽性、それ以下を検査陰性とする、瞬目反射の反応潜時の測定は sensitivity 50%、specificity 90%でトリクロロエチレンの三叉神経に対する影響を検出できた。
Ruijtenら ³⁸⁾	トリクロロエチレンに曝露している印刷工31名（平均年齢44±9歳；平均曝露期間16±9年；累積曝露量704±583ppm・年）と対照者28名（45±9歳）について神経学的検査を行った。その結果、曝露群で腓腹神経伝導速度の遅延と反応潜時の延長、下顎反射の潜伏時間の延長が認められた。したがって、長期間にわたる35ppmのトリクロロエチレン曝露で三叉神経と腓腹神経が影響を受ける可能性がある。トリクロロエチレンによる神経障害の早期検出には、反応潜時の測定が有効である。
Liuら ³⁹⁾	1987年に中国北部の工場においてトリクロロエチレンに曝露しているトリクロロエチレン製造工程及び金属部品洗浄工程に従事する男女労働者103名について、作業中の症状と最近6ヶ月の症状に関して保健婦による聞き取り調査を行い、曝露量に応じた3群（1-10ppm、11-50ppm、51-100ppm）に分けて評価を行った。その結果、最近6ヶ月の症状のうち、頭重感、記憶低下、四肢振せん、痙攣、口内乾燥感については1-10ppm群と11-50ppm群には差がみられず、51-100ppm群において症状を訴えるものが増加した。これらの所見は、中枢神経系の毒性に関しては50ppm付近に閾値が存在することを示唆するものである。

3-4 リスクアセスメント

(1) 閾値の有無

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。

(2) 量-反応アセスメント

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切と考えた。

- ・発がん性に関して、量-反応アセスメントに耐えられ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

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⁴⁰⁾は、トリクロロエチレンの毒性に閾値があるとして、NOAEL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、WHO環境保健クライテリア⁴¹⁾が $50\text{mg}/\text{m}^3$ 以下のトリクロロエチレンでは神経症状は現れないと記述していることを参考に $50\text{mg}/\text{m}^3$ をNOAELと判断した。WHO環境保健クライテリアは、AhlmarkとForssman⁴²⁾の結論に基づき、 $20\text{mg}/\text{L}$ の尿中トリクロロ酢酸(TCA)が $50\text{mg}/\text{m}^3$ の気中トリクロロエチレンに相当するものとして、 $50\text{mg}/\text{m}^3$ 以下のトリクロロエチレンでは神経症状が現れないと記述している。

AhlmarkとForssmanは、トリクロロエチレン曝露を受けたスウェーデンの労働者に対して医師による問診調査を行った。この結果、尿中TCAの排泄量が $11-20\text{mg}/\text{L}$ の労働者では21人中5人にトリクロロエチレンによる"actual effect"、7人に"possible effect"が認められたというデータが得られたものの、このような調査では他の要因による自覚的神経症状との区別が難しいことや、自覚的神経症状の現れた労働者はえてして職場の危険性によるものと想像しがちなことを考慮し、 $30\text{mg}/\text{L}$ 以下で影響を受けた者は疑わしいケースと考えた。さらに、尿中TCA濃度が低くて影響を受けた者の症状は他に比べて軽いことを考慮し、TCAの排泄量が連続して $20\text{mg}/\text{L}$ 以下であればトリクロロエチレンの明確な影響は例外的な場合を除いて現れないと結論した。

AhlmarkとForssmanが示した「尿中 TCA 濃度20mg/L」の数値については、それ以下の尿中濃度においても影響が認められることや、尿試料の採取が作業終了後の翌朝のものであるため、WHO環境保健クライテリアがトリクロロエチレンの濃度をより低く見積もった可能性を有していることが問題点として指摘できる。以上のことを考え合わせると、尿中 TCA 濃度20mg/Lから換算した気中濃度50mg/m³を本委員会が最大無毒性濃度 (NOAEL) として採用することは困難である。

Takamatsu⁴³⁾ は、トリクロロエチレン50ppm以下では自・他覚症状が認められないのに対し、50～100ppmでは自覚症状が多く、また数年の曝露によって視覚障害が現れると報告している。本研究は、曝露濃度と自覚症状の出現の関連を指摘した点で先駆的な研究の一つであるが、現時点から評価すると予報的な位置付けの論文と考えられる。

Liuら³⁹⁾ の報告では、トリクロロエチレン曝露を受けた中国の労働者について調査し、頭重感、記憶低下、四肢の振せん等の所見についての調査結果から、中枢神経系の毒性に関しては50 ppm付近に閾値が存在することが示唆されるとした。この際、曝露群を曝露レベル別に1-10ppm、11-50ppm、51-100ppmの3群に区分して評価し、ほとんどの所見が51-100ppm群において増加していたことから閾値を50ppm付近と考えたとと思われる。

以上のAhlmarkとForssman及びLiuらの報告から判断すると、職業曝露に関する最小毒性濃度 (LOAEL) に相当する濃度は、50ppm (270mg/m³)あるいはそれ以下に存在すると考えられる。

次に、LOAELの濃度の範囲をさらに特定することを目的として、ACGIHやWHO等において評価されてきた多数の文献について検討を行った。

まず、ACGIHが許容濃度の算出を目的として文献評価を行った職業曝露と労働者における影響に関する文献 (参考資料1) の中では、40ppm (215mg/m³)を越える曝露を受けた際のトリクロロエチレン関連症状の増加が、Haas⁴⁴⁾、Grandjeanら⁴⁵⁾、BardodejとVyskocil³²⁾ の論文で報告されている。Haas、Grandjeanらは、1-335ppmのトリクロロエチレン蒸気に曝露した50人の労働者中に種々の神経影響がみられ、これらの影響が曝露期間の長さに応じて増加を示し、平均トリクロロエチレン曝露が40ppmを越えている場合により頻繁に現れると報告している。BardodejとVyskocilは、トリクロロエチレン40ppm以上の曝露により、アルコール不耐性、振せん、めまい、不安感の症状が増加すると報告し、職業曝露限界値として40ppmを提言した。また、AhlmarkとFriberg⁴⁶⁾ は、尿中のTCAレベルに基づき、30ppm (161mg/m³)を職業曝露抑制のための望ましい上限値としている。

次に、WHO⁴⁷⁾ は、種々の文献を評価してトリクロロエチレンの長期職業曝露における健康影響に関する限界値について考察を行った (参考資料2)。WHOは、尿中TCA濃度は労働者の平均曝露濃度を反映していると考え、尿中TCA濃度を用いて曝露-影響関係の評価を行った結果、尿中TCA濃度 0.306mmol/L (50mg/L) において、" adverse health effect " が多数の研究で報告されているとした^{48) 49) 50) 51) 42)} (表5)。この尿中TCA濃度に相当する時間荷重平均 (TWA) 濃度 135mg/m³を職業曝露限界の勧告値とし

ている。

WHO欧州地域事務局⁵²⁾は、トリクロロエチレンのヒトに対する毒性に関し現在の知見では無作用量を示すことは困難であるとし、WHO⁴⁷⁾の評価を参考としてヒトの神経影響に関するLOAELを135mg/m³と判断している。

表5 尿中TCA濃度を用いたWHO⁴⁷⁾の曝露-影響評価

尿中TCA濃度	評価	文献
0.367 mmol/L (60 mg/L)	健康障害なし	Fibigerら ⁴⁸⁾
0.288 mmol/L (47 mg/L)	いくつかの神経学的変化あり	StancevとBonev ⁴⁹⁾
0.318 mmol/L (52 mg/L)	いくつかの神経学的変化あり	Zielinskiら ⁵⁰⁾
0.459 mmol/L (75 mg/L)	健康障害が疑われる下限	Anderssonら ⁵¹⁾
0.122 mmol/L (20 mg/L)	健康障害が疑われる下限	AhlmarkとForssman ⁴²⁾

以上に述べたトリクロロエチレン曝露者にみられる神経系の影響に関する調査研究をみると、職業曝露に関するLOAELに相当する濃度を判断する際に参考となる種々のデータが確認できた。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、トリクロロエチレンのヒト神経系への影響に関するLOAELは135~270mg/m³ (25~50ppm)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 (37ppm)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、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 ($2 \times 10^2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)と算出される。この濃度は、トリクロロエチレンの職業曝露に関する許容濃度(資料1(3)参照)の1/1000の数値と近似している。

(3) 曝露アセスメント

環境中に排出されたトリクロロエチレンは、その物理・化学的性質や排出経路から考えて、大部分が空気中に分布すると思われる。WHO欧州地域事務局⁵²⁾は、既存のデータから、空気汚染がトリクロロエチレンへの人体曝露の主要因と考えられるとしている。

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年度からトリ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⁵³⁾、空気経由の曝露の範囲は、 $0.84 \sim 143 \text{ } \mu\text{g/人/日}$ 、食事からの曝露の範囲は、未検出 $\sim 1.1 \text{ } \mu\text{g/人/日}$ 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見られなかった。

環境庁及び地方公共団体が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トリクロロエチレン濃度は $<0.01 \sim 4,800 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (252地点)であった。また、1980-1995年に行われた調査によると、一般環境のトリクロロエチレン濃度は $<0.01 \sim 24 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (150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6)、全国平均では、幾何平均値 $0.48 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 、算術平均値 $1.34 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ であった。

表6 一般環境中のトリ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 ($\mu\text{g/m}^3$)			
			幾何平均	算術平均	最小値	最大値
100万~	33	10	0.51	0.93	<0.07	3.06
30~100万	21	17	0.70	1.14	0.028	5.05
10~30万	25	22	0.26	0.87	0.01	3.42
3~10万	32	29	0.72	2.88	<0.01	24.1
~3万	39	33	0.41	0.85	0.06	12
全体	150	111	0.48	1.34	<0.01	24.1
10~100万	46	39	0.41	0.99	0.01	5.05

* 東京特別区は23区全体で1自治体とした。

近年、トリクロロエチレン使用事業場周辺の地下水等からトリクロロエチレンが検出された事例が報告されている。トリ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3,918本中17本が評価基準の0.01mg/Lを超過していた⁵⁴⁾。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、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。

おわりに

近年の大気環境中のトリ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。比較的低濃度の長期間曝露では神経系への影響として現わ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適当と考えられる。

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を用いることが適当と考える。

(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。

本専門委員会では、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⁾ Birner G, Vamvakas S, Dekant W, Henschler D (1993). *Environ Health Perspect* 99: 281-284.
- ²⁾ Steinberg AD, DeSesso JM (1993). Have animal data been used inappropriately to estimate risks to humans from environmental trichloroethylene? *Regul Toxicol Pharmacol* 18: 137-153
- ³⁾ Dekant W (1993). Bioactivation of nephrotoxins and renal carcinogens by glutathione formation. *Toxicol Lett* 67: 151-160
- ⁴⁾ Spirtas R, Stewart PA, Lee JS et al. (1991). Retrospective cohort study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological studies. *Br J Ind Med* 48: 515-530.
- ⁵⁾ Axelson O, Andersson K, Hogstedt C, Holmberg B, Molina G, de Verdier A (1978). A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality. *J Occup Med* 20: 194-196.
- ⁶⁾ Axelson O, Selden A, Andersson K, Hogstead C (1994). Updated and expanded cohort study on trichloroethylene and cancer risk. *J Occup Med* 36: 556-562.
- ⁷⁾ 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.
- ⁸⁾ Henschler D, Vamvakas S, Lammert M, Dekant W, Kraus B, Thomas B, Ulm K (1995). Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed trichloroethylene. *Arch Toxicol* 69: 291-299.
- ⁹⁾ Tola S, Vilhunen R, Järvinen E, Korkala M-L (1980). A cohort study on workers exposed to trichloroethylene. *J Occup Med* 22: 737-740.
- ¹⁰⁾ Barret L, Faure J, Guiland B, Chomat D, Didier B, Debru JL (1984). Trichloroethylene occupational exposure: elements for better prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 53: 181-193.
- ¹¹⁾ Shindell S, Ulrich S (1985). A cohort study of employees of a manufacturing plant using trichloroethylene. *J Occup Med* 27: 577-579.
- ¹²⁾ IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol 63: 75-158
- ¹³⁾ 日本産業衛生学会(1996)許容濃度等の勧告. *産衛誌* 38: 205-207
- ¹⁴⁾ NCI (National Cancer Institute) (1976). Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene. Technical support series No.2, DHEW publication No. (NIH)76-802. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C.
- ¹⁵⁾ NTP (National Toxicology Program) (1983). Technical report on the carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) in F344/N rats and B6C mice. NIH Publ No. 83-1979. National Toxicology Program 1983, Research Triangle Park, NC.
- ¹⁶⁾ Fukuda K, Takemoto K, Tsuruta H (1983). Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats. *Ind Health* 21: 243-254.
- ¹⁷⁾ Stott W T, Quast JF, Watanabe PJ (1982). The pharmacokinetics and macromolecular interactions of trichloroethylene in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 62: 137-151.
- ¹⁸⁾ Prout MS, Provan WM, Green T (1985). Species differences in response to trichloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 389-400.

- ¹⁹⁾ Smith MN, Greenberg DS, Spjut HJ (1979). The Clara cell: A complete ultrastructural study in mammals. *Am J Anat* 155: 15-30.
- ²⁰⁾ NTP (National Toxicology Program) (1990). Toxicology and carcinogenesis studies of trichloroethylene (without epichlorohydrin) (CAS No 79-01-6) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US Department of Health and Human Services. Technical Report Series No 243, NIH Publ No 90-1779, Research Triangle Park.
- ²¹⁾ Maltoni C, Lefemine G, Gotti G, Perino G (1988). Long-term carcinogenicity bioassays on trichloroethylene administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss and B6C3F1 mice. *Ann NY Acad Sci* 534: 316-342.
- ²²⁾ Green T (1990). Chloroethylenes: a mechanistic approach to human risk evaluation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 73-89.
- ²³⁾ Konietzko H, Haberlandt W, Heilbronner H, Reil G, Weichardt H (1978). Chromosome studies on trichloroethylene workers. *Arch Toxicol* 40: 201-206.
- ²⁴⁾ Nagaya T, Ishikawa N, Hata H (1989). Urinary total protein and β -2-microglobulin in workers exposed to trichloroethylene. *Environ Res* 50: 86-92.
- ²⁵⁾ Bergman K (1983). Interactions of trichloroethylene with DNA *in vitro* and with DNA and RNA in various mouse tissues *in vivo*. *Arch Toxicol* 54: 181-193.
- ²⁶⁾ Miller RE, Guengerich FP (1983). Metabolism of trichloroethylene in isolated hepatocytes, microsomes, and reconstituted enzyme systems containing cytochrome P-450. *Cancer Res* 43: 1145-1152.
- ²⁷⁾ Mazzullo M, Bartoli S, Bonora B, Colacci A, Lattanzi G, Niero A, Silingardi P, Grilli S (1992). *In vivo* and *in vitro* interaction of trichloroethylene with macromolecules from various organs and tissues of rat and mouse. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 76: 192-208
- ²⁸⁾ Jackson MA, Stack HF, Waters MD (1993). The genetic toxicology of putative oncogenic carcinogens. *Mutat Res* 296: 241-277.
- ²⁹⁾ Green T, Odum J (1985). Structure/activities studies on the nephrotoxic and mutagenic actions of cysteine conjugates of chloro-fluoroalkenes. *Chem-Biol Interactions* 54: 15-31.
- ³⁰⁾ Vamvakas S, Dekant W, Henschler D (1989). Genotoxicity of haloalkene and haloalkane glutathione S-conjugates in porcine kidney cells. *Toxicol in Vitro* 3: 151-156.
- ³¹⁾ Nakajima T, Okino T, Okuyama S, Kaneko T, Yonekura I, Sato A (1988). Ethanol-induced enhancement of trichloroethylene metabolism and hepatotoxicity: Difference from the effect of phenobarbital. *Toxicol Appl Pharmacol* 94: 227-237.
- ³²⁾ Bardodej Z, Vyskocil J (1956). The problem of trichloroethylene in occupational medicine. Trichloroethylene metabolism and its effect on the nervous system evaluated as a means of hygienic control. *Arch Ind Health* 13: 581-592
- ³³⁾ Goldberg SJ, Lebowitz MD, Graver EJ (1990). An association of human congenital cardiac malformation and drinking water contamination. *J Am Coll Cardiol* 16: 155-164.
- ³⁴⁾ Diaz SY, Moran M, Unamuno P, Armijo M (1992). Silica and trichloroethylene-induced progressive systemic sclerosis. *Dermatology* 184: 98-102.

- ³⁵⁾ Czirjak L, Schlamadinger J, Szegedi G (1993). Systemic sclerosis and exposure to trichloroethylene. *Dermatology* 186: 236.
- ³⁶⁾ Rasmussen K, Arlien-Søborg P, Sabroe S (1993). Clinical neurological findings among metal degreasers exposed to chlorinated solvents. *Acta Neurol Scand* 87: 200-204.
- ³⁷⁾ Feldman RG, Niles C, Proctor SP, Jabre J (1992). Blink reflex measurement of effects of trichloroethylene exposure on the trigeminal nerve. *Muscle Nerve* 15: 490-495.
- ³⁸⁾ Ruijten MWMM, Verberk MM, Salle HJA (1991). Nerve function in workers with long term exposure to trichloroethylene. *Br J Ind Med* 48: 87-92.
- ³⁹⁾ Liu YT, Jin C, Chen Z, Cai SX, Yin SN, Li GL, Watanabe T, Nakatuka H, Seiji K, Inoue O, Kawai T, Ukai H, Ikeda M (1988). Increased subjective symptom prevalence among workers exposed to trichloroethylene at sub-OEL levels. *Tohoku J exp Med* 155: 183-195.
- ⁴⁰⁾ 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
- ⁴¹⁾ WHO (1985). Trichloroethylene. Environmental Health Criteria 50. World Health Organization, Geneva.
- ⁴²⁾ Ahlmark A, Forssman S (1951). Evaluating trichloroethylene exposure by urinalyses for trichloroacetic acid. *Arch Ind Hyg Occup Med* 3: 386-398
- ⁴³⁾ Takamatsu M (1962). Health hazards of workers exposed to trichloroethylene vapor. II. Exposure to trichloroethylene in degreasing operations in a communicating machine factory. *Kumamoto Med J* 15: 43-54.
- ⁴⁴⁾ Haas PA (1960). Industrial hygiene investigation of trichloroethylene. Thesis No. 2979. Technische Hochschule, Zurich.
- ⁴⁵⁾ Grandjean E, Muchinger R, Turian V, et al. (1955). Investigation into the effect of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. *Br J Ind Med* 12: 131-142
- ⁴⁶⁾ Ahlmark A, Friberg L (1955). Should the maximum allowable concentration of trichloroethylene and similar substances be reduced? *Nordisk Hyg Tidskrift* 36: 165
- ⁴⁷⁾ WHO (1981). Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents. WHO Technical Report Series, No. 644: 54-74.
- ⁴⁸⁾ Fibiger W et al. (1973). [Health of workers exposed to trichloroethylene.] *Medycyna pracy* 24: 545-549. (in Polish)
- ⁴⁹⁾ Stancev S & Bonev C (1971). [Occupational hazards at work with trichloroethylene and perchloroethylene.] *Higiena i zdraveopazvane* No. 2: 176-180. (in Bulgarian)
- ⁵⁰⁾ Zielinski A (1973). [Health of women workers chronically exposed to trichloroethylene.] *Medycyna pracy* 24: 263-271. (in Polish)
- ⁵¹⁾ Andersson A (1957). [Industrial health hazards due to exposure to trichloroethylene.] *Acta medica Scandinavica* 157: Suppl. 323, 7-220. (in German)
- ⁵²⁾ WHO Regional Office for Europe Copenhagen (1987), Air quality guidelines for Europe. pp.148-157, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen.
- ⁵³⁾ 環境庁環境安全課 (1995). 平成7年版 化学物質と環境 : 157-202

⁵⁴⁾ 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) トリ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A5 (ヒトに対する発がん性の疑いはない) ['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) ['96 提案中]

(2) 大気に関する基準

環境庁大気環境指針	250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均) ['93]
WHO欧州地域事務局大気質ガイドライン	1 mg/m^3 (24時間平均) ['87]
オランダの基準 target value	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)
limit value	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)
	300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1時間平均濃度の98 percentile)

(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
日本産業衛生学会許容濃度	50 ppm (270 mg/m^3) ['72]
ACGIH TLV	50 ppm (269 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	0.03 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	0.3 mg/l
水道法に基づく水質基準	0.03 mg/l
WHO飲料水水質ガイドライン	70 $\mu\text{g}/\text{l}$
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	C類物質等
労働安全衛生法	第1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

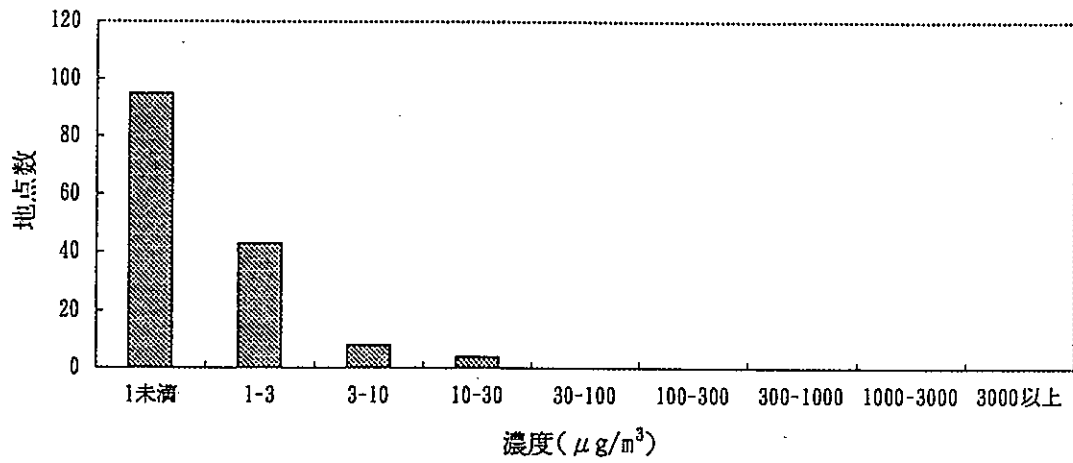
優先取組物質の大气環境濃度について

物質名	一般環境		周辺環境		(参考)敷地境界	
	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数	濃度範囲	地点数
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 (73%石棉繊維を含むもの)	-	-	-	-	-	-
ダイオキシン類	<0.5~1.7)×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	-	-	-	-

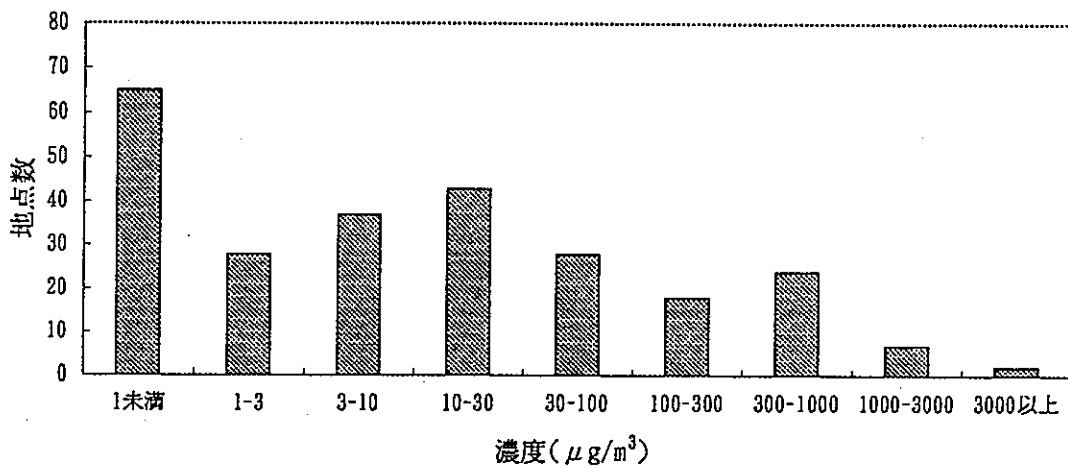
濃度: $\mu\text{g}/\text{m}^3$

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)

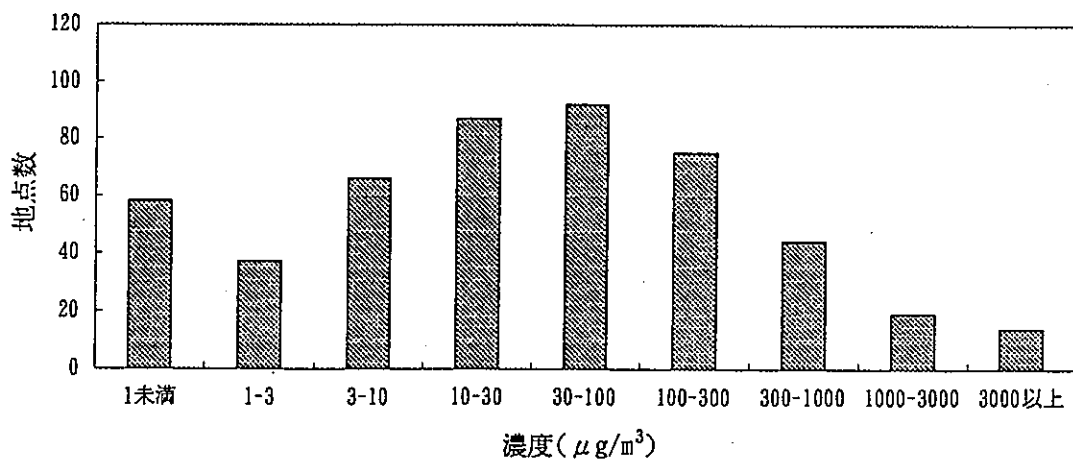
トリクロエチレン 一般環境測定結果



トリクロエチレン 工場・事業場周辺環境測定結果



トリクロエチレン 敷地境界測定結果 (参考)



ACGIH (1993) の評価対象文献 (抜粋)

文献	内容
Triebigら	400ppmのトリクロロエチレン (TCE) に36年以内の曝露を受けた労働者においては、運動神経、感覚神経の伝達速度に何ら異常が見られなかった。
Ahlmarkと Forssman	TCE曝露濃度を尿中トリクロロ酢酸濃度から推定した上で、TCEの主症状は、倦怠感、焦燥感、頭痛、胃のむかつき、アルコール不耐症であるとした。
AhlmarkとFriberg	尿中のトリクロロ酢酸レベルに基づき、職業曝露抑制のための望ましい上限値として、TCE蒸気のTWAを試みに30ppmと提案した。
Tolotら	尿中トリクロロ酢酸濃度219ppm～505ppmの労働者に、肝での影響 (hepatic involvement)が見られるという証拠は得られなかった。
Haas及び Grandjeanら	1～335ppmのTCE蒸気に曝露した50人の労働者中に種々の神経障害がみられたことを報告している。これらの障害は曝露期間の長さ (5年あるいはそれ以上) に応じて増加を示し、平均TCE曝露が40ppmを越えている場合により頻繁に報告された。
Barododejと Vyskocil	TCE40ppm以上の曝露により、アルコール不耐性、振せん、めまい、不安感の症状が増加するという所見に基づき、職業曝露限界値として約40ppmを提言している。
Stewartら	志願者を対象に、200ppmを7時間/日曝露したとき、5日後に軽い疲労感と眠気が見られた。測定可能な客観的数値に差違は見られなかった。しかし、その後に行った、男性に20、100、200ppm、女性に100ppmを7.5時間/日、数日間曝露した実験では、そのような結果は見られなかった。これを基に、100ppm～200ppm、7.5時間/日、5日/週程度の曝露では人に対する明確な影響は現れず、100ppmでは殆どの人に対し3～4倍の安全を見込んだ数値に該当すると結論づけた。
Salviniら	110ppmのTCEに2回4時間曝露後の労働者では複雑な運動に対する反応時間、記憶、知覚の衰えが見られた。
Triebigら	7人の健康な志願者を対象に100ppm、5日間のTCE曝露を行った結果、精神的にも肉体的にも、損傷は見られなかった。
Tolaら	フィンランドの先天性奇形登録 (Finnish Registry of Congenital Malformations) を用いた調査で、先天性障害児3人は全国的発症率から予測の範囲内であるとした上で、TCEに13年にわたり職業的に曝露した母親からは先天性欠損のある子は生まれなかったとした。
Spirtasら	最大曝露濃度が600ppmの14457人の飛行機整備士について、30年にわたり後ろ向き調査を行ったが、TCE曝露と発がんリスクの有意な相関は見られなかった。
Paddle	95人の初期の肝臓がん登録患者を含む数万人もの化学会社の元従業員に対し、42年以上にわたり後ろ向き調査を行ったが、相関は見られなかった。
ShindellとUlrich	2646人、延べ38052人年の従業員に対する前向き調査を行ったが、発がんの増加は観察されなかった。

WHO(1981)による量-反応アセスメント

トリクロロエチレン職業曝露における曝露-影響及び曝露-反応関係

気中トリクロロエチレン濃度 (mg/m ³)	総数 被験者/対照者	曝露期間 (年)	影響*	影響% 被験者/対照者	著者
50-1300	77/55	6以下 あるいはそれ以上	試料26%中でTCA 0.612 mmol/l以上 神経症状 肝肥大	25/1 21/3	Bomskiら (1968)
220-930	30/20	5以下 あるいはそれ以上	総トリクロロ代謝物 120-350 mg/l 頭痛 めまい	87/30 67/7	El Ghawabiら (1973)
平均約 260	8/[未設定]	明示なし	TCA (中間値) 0.097 mmol/クレアチニン mmol (140 mg/g) 0.074 mmol/クレアチニン mmol (98 mg/g) 心理学的テストの結果正常	[未設定]	Triebigら (1976)
1-1800 大半は 100 - 200の範囲内	50/[未設定]	平均 3.75 (1-15)	TCA(平均)0.532mmol/ (87 mg/l) 自覚症状あり 神経学的変化 自律神経系障害 器質的精神障害 肝疾患	66 28 36 34 26	Grandjeanら (1955)
平均 200 (25-2000)	140/44	平均 9.2	TCA(平均)0.367mmol/ (60 mg/l) めまい 眠気 肝肥大 神経衰弱	49/20 49/14 40/7 43/21	Zielinski (1973)
258以下 (平均 72)	43/[未設定]	[未設定]	TCA 1.47 mmol/l 以下 (240 mg/l) 平均0.288mmol/l(47mg/l) 神経衰弱	14	StancevとBonev (1971)
平均 90 (20-650)	189/[未設定]	20以下 あるいはそれ以上	TCA(平均)0.367mmol/ (60 mg/l) トリクロロエチレン起因 の健康障害なし	-	Fibigerら (1973)

* TCA = トリクロロ酢酸 (尿中濃度)
TCE = トリクロロエタノール (尿中濃度)