

トリクロロエチレンの有害性について（案）

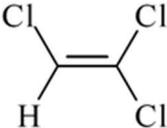
本資料は、トリクロロエチレンの有害性について、作業部会報告の内容を掲載している。

1 物質に関する基本的事項

1-1 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（別名：トリクロロエテン，三塩化エチレン）は、クロロホルム様臭を有する，揮発性の無色透明の液体で，不燃性，水に難溶であり，アルコール，エーテルその他の有機溶剤と混和する。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

分子式・構造式	分子式：C ₂ HCl ₃ （CAS 番号：79-01-6） 構造式： 
分子量	131.40
比重	1.4642 (20/4°C)
融点	-84.8°C
沸点	86.9°C
蒸気圧	100Pa (39°C)
蒸気密度	4.53 (空気=1)
溶解度	水にわずかに可溶 (25°Cで 1.1 g/L)，各種有機溶剤に易溶
分配係数 log Pow	2.61
換算係数	1 ppm = 5.37 mg/m ³ (25°C) 1 mg/m ³ = 0.186 ppm (25°C)

1-2 体内動態

(1) 吸収

トリクロロエチレンは比較的低分子量の親油性の溶剤であり，生体膜を容易に通過する (IARC 2014)。

肺からの吸収では，曝露後 2，3 時間後に定常状態に近づく。肺における停留率は

35–70%の範囲にあり、一般に安静時に停留率が高く、身体活動と関連して停留率が低くなる。バイアル平衡時法で測定したヒトの血液での血液/空気分配係数は8–12の範囲であった (IARC 2014)。

経口摂取時の吸収については、職業上の事故等の症例報告から得られた情報がある。トリクロロエチレンの摂取量が不明であったことや、胃挿管、胃洗浄が行われたため、経口摂取における生物学的利用能についての定量的な推定は困難であったが、血液、尿でトリクロロエチレン及びその代謝物が検出され、曝露後 13 時間に血中濃度が最大になったとされている (IARC 2014)。

さらに、皮膚からもトリクロロエチレンの蒸気又は液体が迅速に吸収されることが知られており、トリクロロエチレンの経皮曝露後 5～30 分以内に呼気中の濃度がピーク値を示したとの報告がある。経皮吸収における吸収量については個人差が大きいとの知見がある (IARC 2014)。

(2) 分布

実験動物では、雄ラットに 200 ppm のトリクロロエチレンを5日間 (6時間/日) 吸入させて、5日目の曝露後 2, 3, 4, 6時間の血液、脳、肝臓、肺、腎周囲脂肪組織におけるトリクロロエチレン濃度を測定した実験がある (Savolainen ら 1977)。曝露後 2時間で血中濃度、脳の組織中の濃度は最高値を示し、肝臓、肺についても最高値に近い濃度となった。腎周囲脂肪中の濃度は曝露後 6時間で最高値となった。

ヒトにおける *in vivo* の組織分布に係る知見については、多くの場合曝露レベルが不明であるが、事故による中毒または環境中からの曝露患者から得られた情報がある。

事故によるトリクロロエチレンの中毒者の組織検査では、脳、筋肉、心臓、腎臓、肺及び肝臓に広く分布していた。また、環境中から曝露した集団では、肝臓、脳、腎臓、脂肪等の様々な組織や母乳で検出可能な濃度であった。さらに、トリクロロエチレンは胎盤を通過することが示されている (IARC 2014)。

バイアル平衡時法を用いて測定した *in vitro* における各組織と血液の分配係数は、脂肪に対する分配係数が最も高く 52–64 であり、その他の組織では 0.5–6.0 の範囲であった (IARC 2014)。

(3) 代謝

ヒトや実験動物 (げっ歯類) におけるトリクロロエチレンの主要な代謝経路はチトクローム P450 (CYP) による経路 (以下、「CYP 経路」と呼ぶ。) 及びグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) による経路 (以下、「GST 経路」と呼ぶ。) である。それぞれの代謝経路の詳細を以下に示す (図 1, 図 2)。

CYP 経路と GST 経路による代謝を比較すると、前者は後者よりも有意に低い用量で飽和するが、迅速に反応が進み、反応量も多いため、一般的にはトリクロロエチレ

ンのほとんどが CYP 経路で代謝されるものと理解されている (IARC 2014)。

一方で, GST 経路による代謝物は量的には少ないが, 化学的に不安定で反応性が高く, 腎臓の細胞内に蓄積して活性種を産生することも知られている (IARC 2014)。

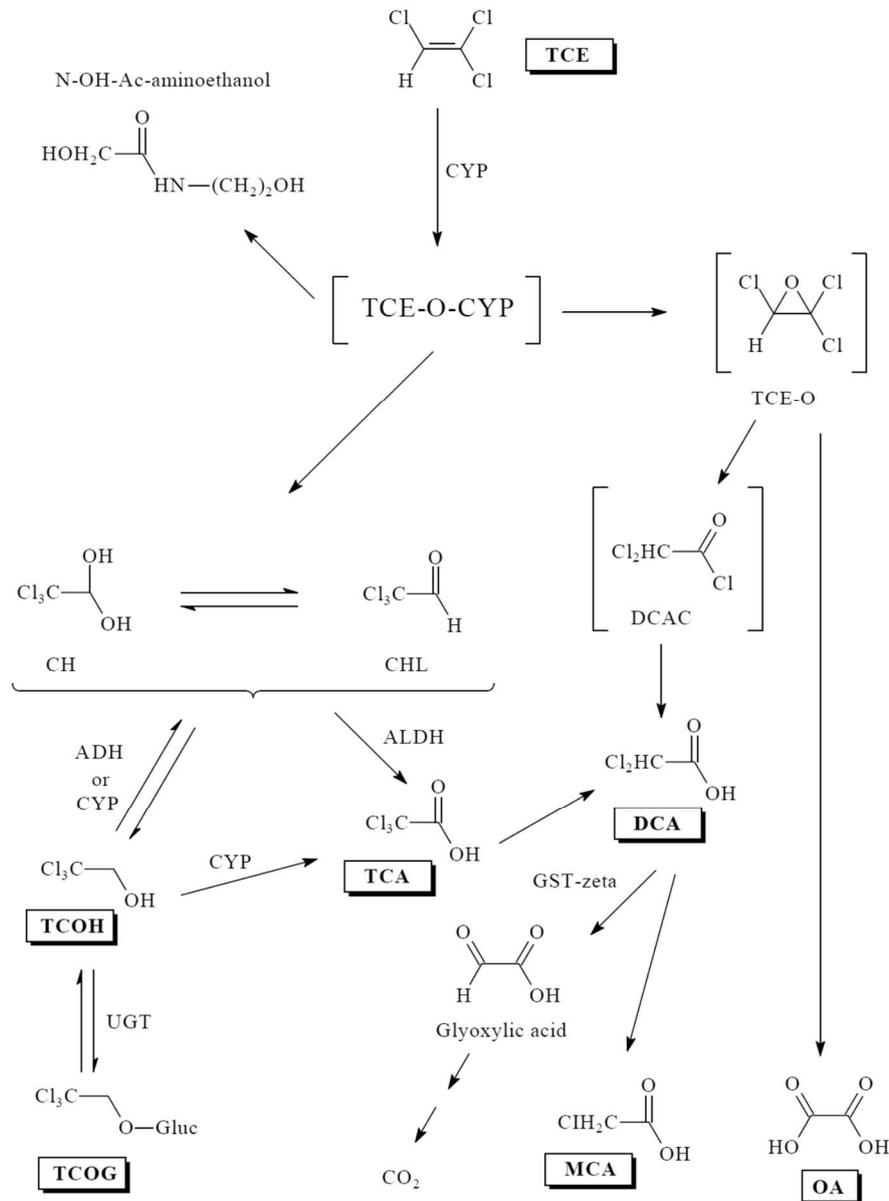


図1 トリクロロエチレンの CYP 経路による代謝のスキーム (IARC (2014) から作成, 一部改変)

名称をボックス内に示した化合物は尿中に排泄されるものであることを示す。

[] 内に示した化合物は化学的に不安定または反応性のものであることを示す。

その他の化合物の略称は以下のとおりである。

- DCAC : ジクロロアセチルクロリド dichloroacetyl chloride
- GSH : グルタチオン glutathione
- N-OH-Ac-aminoethanol : N-ヒドロキシアセチルアミノエタノール N-hydroxyacetyl aminoethanol.

- trichloroethylene-O : トリクロロエチレンエポキシド trichloroethylene epoxide.
- UGT : UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ UDP-glucuronosyltransferase

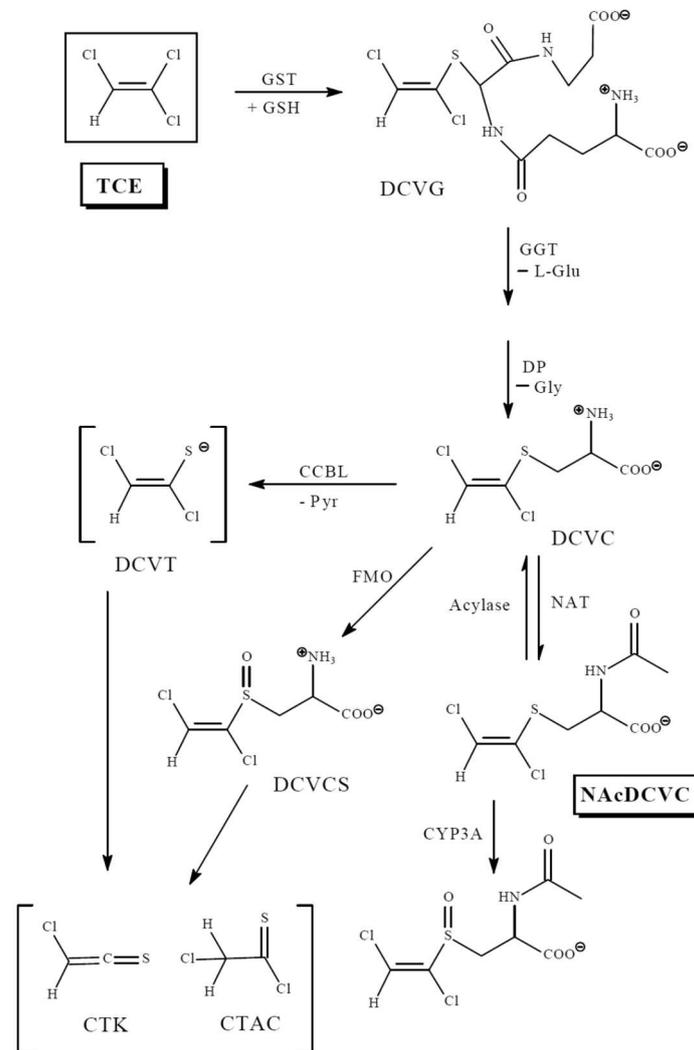


図2 トリクロロエチレンの GST 経路による代謝のスキーム (IARC (2014) から作成, 一部改変)

名称をボックス内に示した化合物は尿中に排泄されるものであることを示す。

[] 内に示した化合物は化学的に不安定または反応性のものであることを示す。

その他の化合物の略称は以下のとおりである。

- CCBL : システイン抱合体 β リアーゼ cysteine conjugate β -Lyase
- CYP3A: シトクローム P450 3A, cytochrome P450 3A
- CTAC : クロロチオノアセチルクロリド chlorothionoacetyl chloride
- CTK : クロロチオケテン chlorothioketene
- DCVC : *S*-(1,2-ジクロロビニル)-*L*-システイン *S*-(1,2-dichlorovinyl)-*L*-cysteine
- DCVG : *S*-(1,2-ジクロロビニル)グルタチオン *S*-(1,2-dichlorovinyl)glutathione
- DCVCS : DCVC スルホキシド DCVC sulfoxide

- DCVT : 1,2-ジクロロビニルチオール 1,2-dichlorovinylthiol
- DP : ジペプチダーゼ dipeptidase
- FMO : フラビン含有モノオキシゲナーゼ flavin-containing monooxygenase
- GGT : γ -グルタミルトランスフェラーゼ γ -glutamyltransferase
- GLy : グリシン glycine
- GSH : グルタチオン glutathione
- GST : GSH *S*-トランスフェラーゼ GSH *S*-transferase
- L-Glu : L-グルタミン酸 L-glutamic acid
- NAcDCVC : *N*-アセチル-*S*-(1,2-ジクロロビニル)-L-システイン *N*-acetyl-*S*-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine
- NAcDCVCS : NAcDCVC スルホキシド NAcDCVC sulfoxide
- NAT : *N*-アセチルトランスフェラーゼ *N*-acetyltransferase

したがって、有害性の評価において GST 経路による代謝の重要性は高濃度曝露時のみのものと短絡的には結論づけられない (Lash ら 2000)。これらのことから、IARC (2014) では、代謝物の有害性の評価においては、代謝物の多寡を根拠として判断することは注意が必要であるとしている。

①CYP 経路 (図 1)

トリクロロエチレンの代謝には複数の CYP イソ酵素 (CYP2E1 等) が関与する。代謝の起る臓器は主として肝臓であるが、その他にも腎臓 (Cummings ら 2000, 2001)、肺 (Odum ら 1992 ; Green ら 1997 ; Forkert ら 2005, 2006)、男性生殖組織 (Forkert ら 2002, 2003) を含めた多くの臓器、組織が挙げられる。

CYP 経路において、トリクロロエチレンは最初に中間生成物 (トリクロロエチレンエポキシド-CYP) に変化する。トリクロロエチレンエポキシド-CYP はその後、以下の 3 通りの代謝経路をたどるが、大部分は (iii) の代謝経路によって抱水クロラールに変化する (IARC 2014)。

- (i) トリクロロエチレンエポキシド (TCE-O) への代謝
- (ii) *N*-ヒドロキシ-アセチル-アミノエタノール (*N*-OH-Acaminoethanol) への代謝
- (iii) 抱水クロラール (CH) またはクロラール (CHL) (平衡状態) への代謝

(i) の代謝で生じたトリクロロエチレンエポキシド (TCE-O) は、ジクロロアセチルクロリド (DCAC) を介して自然に脱塩素化しジクロロ酢酸 (DCA) が生成されるか、あるいはシュウ酸 (OA) が生成され、両者とも尿中に排出される。

ジクロロ酢酸は、トリクロロエチレンの尿中代謝物であるが、さらに代謝を受ける可能性もある。例えば、脱塩素化されてモノクロロ酢酸に変化して尿中に排出されるか、あるいは、グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) イソ型の GST- ζ によって代謝されてグリオキシル酸になり、最終的には二酸化炭素に分解される。

一方、量的に最も多い (iii) の代謝で生じた抱水クロラール (CH) またはクロラー

ル (CHL) は、アルコール脱水素酵素 (ADH) または CYP により還元されてトリクロロエタノール (TCOH) に変化するが、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酸化されてトリクロロ酢酸 (TCA) に変化する。

TCA は一般的にはあまり代謝されずに尿中に排出され易いとされているが、脱塩素化され、ジクロロ酢酸を生成する可能性もある。したがって、ジクロロ酢酸の起源には、トリクロロエチレンエポキシドに由来したジクロロアセチルクロリドと、クロラール、抱水クロラールに由来した TCA の 2 種類があることになる。

TCOH は CYPs によって酸化されて TCA に変化するが、またはウリジン二リン酸 (UDP)-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) によってグルクロン酸抱合を受けて TCOH グルクロン酸抱合物に変化する。両者とも尿中に排泄されるが、分析前の尿サンプル処理中にグルクロン酸抱合物部分が加水分解によって失われるため、通常に検出されるのは TCOH である。

以上をまとめると、トリクロロエチレンに曝露したヒトや動物の尿にみられる主要な CYP 由来酸化代謝物は TCA, TCOH で、その他にジクロロ酢酸、モノクロロ酢酸、シュウ酸等がある。

なお、CYP 経路の CYP2E1, ADH, ALDH には遺伝子多型が存在する。CYP2E1 の遺伝子多型による代謝酵素の機能への影響は明らかではないが、トリクロロエチレン曝露と関連する強皮症に対する感受性との関係の可能性の報告例 (Povey ら (2001)) がある。また、抱水クロラール (CH) 代謝の ADH, ALDH の遺伝子多型の影響について、13 人の肝細胞の試料で調べた結果、酵素の最大反応速度は個人差が大きい、これらの遺伝子型との関連性は不明であった。このように、最大反応速度は個人差が大きいにもかかわらず、CH の下流代謝物への代謝が比較的一定であったことから、ADH, ALDH の遺伝子型以外の細胞における要因が CH の代謝の個体差に寄与している可能性があると考えられている (Bronley-DeLancey 2006)。実際、CH が ALDH の抑制剤として働くことが示唆されている (Wang ら 1999 ; Sharkawi ら 1983)。

また、生活習慣の影響として、アルコール摂取はトリクロロエチレンの主な代謝酵素の CYP2E1 の活性を増加させるため、トリクロロエチレンの代謝が促進されるとの知見が得られている (Bradford ら 2005 ; Nakajima ら 1992 ; IARC 2014)。

② GST 経路 (図 2)

トリクロロエチレンはグルタチオン (GSH) と S_N2 求核置換反応を生じ、塩素イオンを解離して、S-(1,2-ジクロロビニル) グルタチオン (DCVG) に変化する (IARC 2014)。この初期の GSH 抱合段階は多くの臓器で生じ得るが、肝臓における初回通過代謝及び GST 高発現のために主に肝臓で生じている。なお、IARC (2014) では、実験動物及びヒトの知見から、DCVG が生成される部位として、肝臓及び腎臓を挙げている。Lash ら (2000) によれば、DCVG はヒトでは 100 ppm 以下のトリクロロエチレンに 4 時間曝露した後 30 分以内に血中に出現し、最大 12 時間残存する。DCVG 産生は男性が女性より多く、トリクロロエチレンによる腎臓がん発症の感受性の性差と一

致している。

DCVG は、加水分解酵素である γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及びシステイングリシンジペプチターゼによって連続して変化を受け、対応するシステイン抱合体である *S*- (1,2-ジクロロビニル) -*L*-システイン (DCVC) を生成する。この反応は肝臓、腎臓のどちらでも起こるが、主に腎臓の近位尿細管刷子縁膜上で起こる (IARC 2014)。

DCVC は、さらに以下の 3 種類の経路で代謝されるとされているが、その様相は複雑である。

- (i) ミクロソームのシステイン抱合 *N*-アセチルトランスフェラーゼによる *N*-アセチル化に伴う、メルカプツール酸塩 (*N*-アセチル-*S*- (1,2-ジクロロビニル) -*L*-システイン : NAcDCVC) への代謝

NAcDCVC の量は GST 経路の代謝物のごく一部でしかないが、毒性代謝物の産生量を反映するマーカーと考えられている。NAcDCVC は尿中に排泄されるほかに、さらに下記の 2 種類の経路で代謝されると推測されている。

- ・近位尿細管細胞内でアミノアシラーゼ III によって脱アセチル化され、再度 DCVC に変化する (Uttamsingh and Anders 1999 ; Uttamsingh ら 2000 ; Newman ら 2007)。
- ・複数の腎毒性ハロアルケンのメルカプツール酸塩の 1 種類として、CYP3A 酵素の働きで、スルホキシドに変化する (Werner ら 1995a, 1995b, 1996)。

- (ii) システイン抱合 β -リアーゼ (CCBL) による、反応性チオレートである *S*- (1,2-ジクロロビニル) -チオール (DCVT) への代謝

CCBL の活性は肝臓では低く、腎臓で高い。DCVT は、タンパクを含む細胞内求核剤をアルキル化 (付加体形成) してクロロチオケテン (CTK) またはクロロチオアセチルクロリド (CTAC) を生成する (Dekant ら 1988 ; Volkel and Dekant 1998)。CTK 及び CTAC は、両種とも化学的に不安定で反応性を有し、核酸 (Muller ら 1998a, 1998b)、たんぱく質 (Hayden ら 1991)、リン脂質との共有結合付加体を生成するため、腎毒性や腎の発がん性に関連する活性種と考えられている。

- (iii) フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) による、反応性スルホキシドである *S*- (1,2-ジクロロビニル) -*L*-システインスルホキシド (DCVCS) への代謝

なお、DCVG, DCVC の近位尿細管細胞への取り込みや蓄積には原形質膜輸送体 (OAT1, OAT3 等) が関与しているが、ヒトではこの輸送体に遺伝子多型があり、このことが代謝物の細胞への蓄積率に影響する可能性が示唆されている (IARC 2014)。

GST 経路による代謝物の尿中排泄については、中間生成物の多くが反応性を有するため、トリクロロエチレンまたは DCVC に曝露した実験動物 (Dekant ら 1986b ; Bernauer ら 1996)、及びヒト (Birner ら 1993 ; Bernauer ら 1996) の尿中から回収された代謝物は NAcDCVC のみであった。したがって、NAcDCVC はトリクロロエチレンの代謝生成物として尿から回収されるが、さらなる代謝変化が生じる可能性もあり、尿中代謝物の測定結果では GST 経路による代謝量の推測は困難とされている (IARC 2014)。

(4) 排泄

ヒトでは、吸入曝露後に吸収されたトリクロロエチレンの10–28%は未変化体として呼気中に排泄され、48–85%がTCOH、TCAとして尿中に排泄される(EU 2004)。70–75 ppmのトリクロロエチレンを5日間(4時間/日)曝露した人志願者実験では、曝露後5日間の尿中のTCOH及びTCAは吸収量の24–39%であり、肺からの排泄は吸収量の19–35%であった(Monsterら1976, Opdam 1989, Chiuら2007)。尿中のTCOH、TCAの半減期はそれぞれ15–50時間、36–73時間と推定されている(Bartonicek, 1962; Stewartら1970; Ikedaら1971; Nomiyama and Nomiyama 1971; Ogataら1971; Ikeda and Imamura 1973)。また、肺胞気におけるトリクロロエチレンの半減期は約6–44時間と推定されている(Satoら1977; Opdam 1989; Chiuら2007)。

トリクロロエチレン及びその代謝物の糞便中への排泄の知見は限られており、吸入曝露後3日目に尿中と同程度の濃度のTCOHとTCAが糞便中で検出されたが、7日目にはどちらの代謝物も検出されなかったとの報告がある(Bartonicek 1962)。1日あたりの糞便量は尿量の1/10未満であるため、この情報からすれば尿中への排泄は糞便の10倍となる(IARC 2014)。

2 健康影響評価

2-1 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

IARC (2014)では、トリクロロエチレンの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、非ホジキンリンパ腫及び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。

そこで、IARC (2014)の発がん分類の見直しの根拠を含むトリクロロエチレンの発がん性に関する疫学知見49編について文献レビューを実施した。さらに、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫及び肝臓がんに関する疫学知見のうち、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文献を中心に概要を取りまとめ、各知見の信頼性、量-反応関係に関わる事項についても整理・検討した。

(a) 腎臓がん

トリクロロエチレンへの曝露と腎臓がんの関係については、複数の疫学知見が報告されている(Anttilaら1995; Axelsonら1994; Bahrら2011; Boiceら1999; Boiceら2006; Greenlandら1994; Hansenら2001; Henschler 1995; Lipworthら2011; McLeanら2006; Morganら1998; Raaschou-Nielsenら2003; Ritzら1999; Selden and Ahlborg 1991; Sinks 1992; Spirtasら1991; Zhaoら2005; 以上、コホート研究)(Asalら1988; Brüningら2003; Charbotelら2006; Christensenら2013; Dosemeciら1999;

Harrington 1989; Moore ら 2010; Partanen ら 1991; Pesch ら 2000; Schlehofer ら 1995; Vamvakas ら 1998 : 以上, 症例対照研究)。

これらの疫学知見のうち, トリクロロエチレンへの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疫学知見としては以下の4編がある(コホート研究1編 (Zhao ら 2005), 症例対照研究3編 (Charbotel ら 2006, 2009; Moore ら 2010)。

Zhao ら(2005)が航空・宇宙産業の労働者を対象として実施したコホート研究では, 低・中・高曝露群に分類した労働者のうち, 高曝露群で腎臓がん罹患率の相対リスクが4.90 (95%CI (confidence interval, 信頼区間) : 1.23-19.6) であり, トリクロロエチレンへの曝露との関連が認められた。また, 曝露レベルに依存した腎臓がんの相対リスクの増加傾向 ($p=0.023$) も認められた。がん死亡率については, どの曝露群についても有意な増加は認められなかった。なお, 喫煙習慣, 社会経済的要因の交絡因子に関しては調整されていない。曝露評価は会社の保有する記録(個人の職務内容と当該職務従事期間)に基づく職務-曝露マトリックス (Job-Exposure Matrix, JEM) によって行われ, 曝露レベルが指標(曝露なし, 低, 中, 高曝露のスコア×従事年数)で示されている。個人曝露濃度や作業場の気中濃度等の測定値は記載されていない。このため, 曝露レベルの増加に伴う相対リスクの増加が直線的なものであるか等の詳細は不明である。

Charbotel ら (2006) がフランス Arve valley のねじ切削業が盛んな地域の労働者を対象として実施した症例対照研究では, 曝露の有無で比較した調整オッズ比 (OR) (条件付ロジスティック回帰モデルを使用して喫煙, 肥満指数 (BMI) を調整) は, 1.64 (95%CI: 0.95-2.84) であった。また, トリクロロエチレンの累積曝露量でみた場合, 非曝露群と比較して有意なリスク増加が認められたのは高曝露群(症例の累積曝露量の平均 : $1,126.6 \pm 1,139.0$ ppm・年; 中央値 : 885 ppm・年; 範囲 345-5,040 ppm・年)のみであり, 調整 OR は 2.16 (95%CI: 1.02-4.60) であった。さらに, ピーク曝露の有無を考慮した場合, 高曝露群(ピーク曝露あり)において, 非曝露群に対する調整 OR 比は 2.73 (95%CI: 1.06-7.07) であった。対象者を曝露評価の信頼性が高い者のみに限定して解析した場合も, 同様に有意な結果が得られた。なお, 累積曝露量(低・中・高曝露)に依存した腎臓がんの調整 OR の増加傾向はみられなかった。

また, Charbotel ら (2009) は, Charbotel ら (2006) と同じデータに基づいて, トリクロロエチレン及び切削油への曝露と腎臓がんのリスクとの関連性について補完的な分析を行った結果, 切削油に曝露している者で, トリクロロエチレンへの曝露が時間加重平均で ≥ 50 ppm (少なくとも1種類の職業の従事期間が1年以上) であった調査対象者の腎臓がんの調整 OR (喫煙, BMI, 年齢, 性別, 他の鉱物油類への曝露を調整) は 2.70 (95%CI: 1.02-7.17) であり, 切削油単独曝露群(調整 OR 2.39 (95%CI: 0.52-11.03)) よりもリスクが増加するとした。なお, トリクロロエチレンまたは切削油への単独曝露群は, それぞれに対象者が少なく統計学的な有効性は乏しかった。

なお, Charbotel ら (2006, 2009) における調査対象者の曝露評価は, 時期別・作業場別に作成された JEM に基づき, 調査対象者の職歴に従って各人の累積曝露量 (ppm・

年)を推定したものである。作成された JEM は、調査対象地域の産業医によるバリデーション(各産業医が保有する職場環境データや労働者の尿中濃度等との比較)で確認されているが、産業医の所持していたデータの内容やバリデーション方法の詳細は報告されていない。

Moore ら (2010) が中央及び東ヨーロッパの 4 か国において実施した症例対照研究(対照は、症例と同じ病院の入院・外来患者から年齢、性別、医療施設でマッチングさせて選択)では、すべての調査対象者についてみると、トリクロロエチレン曝露職場の無経験群と比較した腎臓がんの調整 OR は、トリクロロエチレンの平均曝露濃度の中央値 (0.076 ppm) 以上の群で 2.34 (95%CI: 1.05–5.21) となった。曝露情報の信頼度の高い職務 (40%以上の労働者が曝露) についてみた場合には、腎臓がんの調整 OR はトリクロロエチレンの平均曝露濃度の中央値 (0.076 ppm) 以上の群で 2.41 (95% CI: 1.05–5.56) であった。平均曝露濃度が中央値 (0.076 ppm) 未満の曝露群については、すべての調査対象者及び曝露情報の信頼度の高い職務 (40%以上の労働者が曝露) についてみた場合のどちらにおいても腎臓がんのリスクの有意な増加は認められなかった。

また、腎障害に対する GST 経路の代謝物の関与について検討するため、代謝酵素 GSTT1 遺伝子型についても調査を行っている。その結果、少なくとも 1 つの完全な活性型対立遺伝子がある場合 (活性型 GSTT1) には、腎臓がんのリスクに関する OR の有意な増加 (OR 1.88 (95%CI: 1.06–3.33)) を認めたが、活性型対立遺伝子が 2 つとも欠損している場合 (不活性型 GSTT1) には腎臓がんのリスクの増加は認められなかった。

なお、Moore ら (2010) では、調査対象者の曝露評価に際して、曝露の頻度 (1 日のうちの曝露時間の比率とし、1–4.9%、5–30%、>30%の 3 区分で評価)、強度 (曝露濃度として、<5 ppm (<27 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、5–50 ppm (27–270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、>50 ppm (>270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の 3 区分で評価) のカテゴリカルデータを使用しているが、曝露の頻度 (対数正規分布を仮定)、強度を 3 区分化 (カテゴリ化) するための情報、方法の詳細、各カテゴリに属する人数は報告されていない。調査対象者の累積曝露量 (ppm・年)、平均曝露濃度 (ppm) の算出は次のとおりである。

累積曝露量 (ppm・年)

= 曝露強度 (対応する区分の曝露濃度範囲の midpoint)

× 曝露頻度 (各 3 区分ごとの曝露時間の百分率の midpoint)

× 職務への従事年数,

調査対象者が 1 年以上従事した職務の曝露量の合計とする。

平均曝露濃度 (ppm) = 累積曝露量 (ppm・年) ÷ 従事年数

US.EPA (2011) は、本研究の曝露評価方法について、異なる職務について曝露レベルを順位づけするためにはかなり信頼性が高いとしながらも、調査対象者の曝露情報

としてカテゴリカルデータを用いたことによって、累積曝露量や曝露濃度の推定値は Charbotel ら (2006) の推定結果と比べて正確ではないとしている。

IARC (2014) は、Moore ら (2010) において、①病院内で対照を選択する時に喫煙関連の疾病を除外したため社会経済的因子について選択バイアスの可能性があること、②喫煙、BMI、自己申告による高血圧の既往歴の因子がリスク因子として認められたが、最終的な統計解析で用いられていないこと（予備的な解析で腎臓がんの OR に有意な影響 (>10%) を与えなかったため、これらの因子は最終的な統計モデルから除外された。）に言及している。

以上の報告のほか、Vamvakas ら (1988) も、トリクロロエチレンへの曝露により、腎臓がんのリスクの増加がみられるとの結果を報告しているが、曝露レベルは低、中、高のカテゴリで示されており、気中濃度等の測定値は記載されていない。なお、この報告では思い出しバイアスの可能性が考えられた。

そのほかの疫学知見については、個々に見た場合はトリクロロエチレンへの曝露と腎臓がんとの関連性が明確ではない報告もあるが、これらを総合的に解析したメタ分析として2論文 (Scott and Jinot 2011 ; Karami ら 2012) が挙げられる。

Scott and Jinot (2011) は、システマティック・レビューによって、トリクロロエチレン曝露と3種類のがん（腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、肝臓がん）に関連した疫学知見から一定の規準を満たしたコホート研究9編、症例対照研究14編を抽出し、分析した。その結果、腎臓がんについての曝露群全体の統合した相対リスク (summary relative risk) は1.27 (95%CI: 1.13–1.43)、高濃度曝露群の統合した相対リスクは1.58 (95%CI: 1.28–1.96) となり、トリクロロエチレンへの曝露によって腎臓がんのリスクの増加が認められる結果となった。なお、異質性、出版バイアスは認められなかった。

Karami ら (2012) は、トリクロロエチレンへの曝露が確実であり（塩素系溶剤、脱脂洗浄剤を含む）、腎臓がん（腺癌、腎盂癌を含む）が明記された疫学知見（異質性への寄与の高い研究を除外したコホート研究14編、症例対照研究13編。トリクロロエチレンへの曝露を扱った疫学知見以外に、塩素系溶剤、脱脂洗浄剤の職業性曝露に関する研究も含まれる）によるメタ分析を実施した。トリクロロエチレンへの曝露による腎臓がんの統合した相対リスクは、コホート研究のみでは1.26 (95%CI: 1.02–1.56)、症例対照研究のみでは1.32 (95%CI: 1.17–1.50) であった。その他の塩素系溶剤への曝露については、腎臓がんの相対リスクの有意な増加は概してみられなかった。また、出版バイアスは認められなかったが、曝露評価の誤分類が大きい可能性が示唆された。

以上に示したとおり、トリクロロエチレンのヒトへの曝露と腎臓がんのリスクについては、疫学知見4編 (Zhao ら 2005 ; Charbotel ら 2006, 2009 ; Moore ら 2010) では、高濃度曝露群あるいは高濃度曝露した労働者を含む群において腎臓がんのリスクの増加が認められている。また、一定の規準を満たした疫学知見に基づくメタ分析 (Scott and Jinot 2011 ; Karami ら 2012) でも腎臓がんのリスクの増加が認められており、曝露評価の誤分類の可能性はあるものの、異質性や出版バイアスは認められてい

ない。これらを総合的に考え、トリクロロエチレンの曝露による腎臓がんのリスクの増加が認められるものと判断した。

しかしながら、上述の疫学知見4編のうち、Mooreら(2010)、Zhaoら(2005)は曝露レベルの情報が少数の群分けされたカテゴリカルデータに基づくことから、量-反応関係を検討するには不十分と考えられた。Charbotelら(2006,2009)は、JEMに基づく累積曝露量を推定しており、累積曝露量で平均1,000 ppm・年を超える曝露量、または時間加重平均で50 ppm以上の曝露を受けた経験のある高曝露群で腎臓がんのリスクの有意な増加を認めた。しかし、累積曝露量に依存したリスクの増加傾向はみられなかった。

(b) 非ホジキンリンパ腫、肝臓がん

トリクロロエチレンへの曝露と非ホジキンリンパ腫との関連性については、複数の疫学知見がある(Anttilaら1995;Axelsonら1994;Bahrら2011;Boiceら1999;Boiceら2006;Garabrantら1988;Hansenら2001;Henschler1995;Lipworthら2011;McLeanら2006;Morganら1998;Raaschou-Nielsenら2003;Radicanら2008;Ritz1999;Selden and Ahlborg1991;Spirtasら1991;Zhaoら2005:以上,コホート研究)(Christensenら2013;Coccoら2010;Dengら2013;Greenlandら1994;Hardellら1994;Miligiら2006;Nordstromら1998;Persson and Fredrikson1999;Purdueら2011;Seidlerら2007;Wangら2009:以上,症例対照研究)。

このうち、トリクロロエチレンへの曝露を尿中代謝物濃度で評価した北欧のコホート研究(Anttilaら1995;Axelsonら1994;Hansenら2001)では、相対リスクは1.5-3.5の範囲であったが、その他の報告では、明確なリスクの増加は認められていない。また、症例対照研究では、相対リスクの増加を報告しているものもあるが、リスクの増加を認めなかった報告も多い。

Scott and Jinot(2011)が実施したメタ分析では、曝露群全体でみた場合の統合した相対リスク(summary relative risk)は1.23(95%CI:1.07-1.42)、高濃度曝露群でみた場合の統合した相対リスクは1.43(95%CI:1.13-1.82)で、いずれも統合した相対リスクの有意な増加が認められたが、研究間の異質性、出版バイアスの可能性が指摘されている。

さらに、Rusynら(2014)はScott and Jinot(2011)のメタ分析結果に対して、報告間で非ホジキンリンパ腫の分類体系が異なるため、結果の解釈に限界があるとしている。

以上のことから、非ホジキンリンパ腫については、トリクロロエチレンの曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、全体としては明確な関係があるものとは判断できなかった。

トリクロロエチレンへの曝露と肝臓がん(胆管がんを含む)の関連性についても、複数のコホート研究(Anttilaら1995;Axelsonら1994;Boiceら1999;Boiceら2006;Garabrantら1988;Hansenら2001;Lindbohmら2009;Lipworthら2011;McLeanら2006;Morganら1998;Raaschou-Nielsenら2003;Radicanら2008;Ritz1999;Selden

and Ahlborg 1991 ; Spirtas ら 1991 ; Sung, 2007) 及び症例対照研究 (Christensen ら 2013 ; Greenland ら 1994) がある。

いくつかのコホート研究ではトリクロロエチレン曝露と肝臓がんのリスクとの間に関連性を報告しているが、リスクの有意な増加を認めなかったとする報告も多い。また、症例対照研究では有意な OR の増加は認められていない。

Scott and Jinot (2011) が実施したメタ分析では、曝露群全体でみた場合の統合した相対リスク (summary relative risk) は 1.29 (95%CI: 1.07–1.56) であったが、高濃度曝露群でみた場合の相対リスクは 1.28 (95%CI: 0.93–1.77) であった。また、明らかな研究間の異質性、出版バイアスは認められなかったが、対象者数が少ないために統計学的な検出力が低く、限定的な所見とされている。

以上のことから、肝臓がんについては限定的な情報に限られており、トリクロロエチレンの曝露との関連性について、明確な関係があるとは判断できなかった。

(2) 発がん性に関する動物実験

ここでは、実験動物に対するトリクロロエチレンの発がん性に係る主要な情報を取りまとめた。

吸入曝露または経口投与によってトリクロロエチレンに曝露した複数系統の雌雄のラットにおいて、腎腫瘍 (腺癌または癌) の発生率にわずかな増加がみられているが、統計学的に有意であったのは雄の F334/N ラットの試験 (NTP 1988) 及び Osborne-Mendel ラットの試験 (NTP 1988) のみであった (IARC 2014 ; Rusyn ら 2014)。しかしながら、IARC (2014) は、これらの試験の非曝露群では腎腫瘍の発生が観察されなかったこと、複数の施設の背景データ (F344/N, Osborn-Mandel, August, ACI ラットの対照群のデータ) で腎腫瘍の発生率が非常に低いことを考慮すると、生物学的に有意であると判断している。

また、IARC (2014) は、腎腫瘍の発生率増加が統計学的に認められなかった試験 (経口投与、吸入曝露) において、曝露を受けた群の 1 匹以上で稀な腎腫瘍 (腺腫または癌) が発生していることにも言及している。なお、マウスの発がん試験では腎腫瘍の発生率増加は認められていない。

このほかに、ラットを用いた強制経口投与試験において、雄の Sprague-Dawley ラット、雌の August ラットの白血病、吸入曝露試験では Sprague-Dawley ラットの精巣の間質細胞腫瘍などが観察されている (Maltoni ら 1986, 1988 ; NTP 1988)。

また、Marshall ラットの強制経口投与試験においても精巣の間質細胞腫瘍の増加がみられている (NTP 1988)。

このほかの系統のラット (ACI, August) では対照群の精巣腫瘍の発生率が高く (> 75%)、統計学的な検出力に限界があるとされている (IARC 2014)。

マウスの腫瘍発生知見としては、経口投与については雌雄または雄の B6C3F1 及び Swiss マウスの肝腫瘍 (肝細胞腺腫/癌) の有意な増加が認められている (NTP 1990 ;

NCI 1976 ; Anna ら 1994 ; Bull ら 2002 ; Maltoni ら 1986, 1988)。

また、マウス (B6C3F1, Crj: CD-1) の吸入曝露試験では、肺腫瘍の発生率増加も認められているが (Maltoni ら 1986, 1988 ; Fukuda ら 1983), ラット, ハムスターでは認められていない (Fukuda ら 1983 ; Henschler ら 1980)。

このほか、雌の B6C3F1 マウス (NTP 1990), August ラット (NTP 1988) の経口投与試験, 雌の Sprague-Dawley ラットの吸入曝露試験 (Maltoni ら 1986) で、リンパ造血系腫瘍の増加が認められている。

上述の報告で認められる、実験動物の発がん性に係る種間差については、以下のような情報が示されている。

- ・腎腫瘍は、ラットでは認められたが、マウスでは認められていない。また、トリクロロエチレン投与による腎臓への影響については、ラット, マウスともに尿細管上皮細胞の巨細胞化, 巨核化が認められるが、感受性はラットの方が高いとの知見がある (Chakrabarti and Tuchweber 1988 ; 新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。
- ・肝腫瘍は、B6C3F1 及び Swiss マウスでは発生が認められているが、他の系統のマウスやラットでは認められておらず、系統や動物種による違い (種間差) がある可能性がある (Bull 2000)。また、この原因として、マウス (B6C3F1) の肝臓の CYP 活性がラットに比べて高いこと、肝臓腫瘍の発生に関与していると考えられるペルオキシゾームの増殖性がラットでは低いことを挙げ、関連してヒトの CYP 活性はマウス, ラットと比較してさらに弱いとの報告がある (環境基準専門委員会報告, 1996)。
- ・吸入曝露実験では、肺腫瘍の増加がマウスでのみ認められており、ラット等では認められないことから、同様に種間差のあることが考えられている。マウスではトリクロロエチレンへの曝露により、細気管支のクララ細胞が特異的に傷害を受けることが報告されており (Villaschi ら 1991), 持続的な細胞傷害とそれに対する代償性の細胞増殖反応の増加が肺腫瘍の原因と考えられている (Green 2000)。

クララ細胞の傷害はトリクロロエチレンの代謝物である抱水クロラルの蓄積が原因と考察されている (Odum ら 1992)。この点を踏まえ、マウスでは気道全体にクララ細胞が多数存在し、トリクロロエチレンを抱水クロラルへ代謝する CYP 活性がクララ細胞で最も高い (Green ら 1997 ; Green 2000) のに対し、ラットではマウスと比べて、クララ細胞数や CYP 活性が著しく低いとされており (Green ら 1997 ; Green 2000), これらがマウスとラットの肺腫瘍の発生率の差異に関与していると指摘した報告がある (新エネルギー・産業技術総合開発機構・産総研化学物質リスク管理研究センター 2008)。

(3) 遺伝子障害性

ここでは、トリクロロエチレン (安定剤等の添加のないもの) 及びその代謝物質で、

発がんの標的臓器である腎臓で反応性の高い中間代謝物を産生する GST 経路の代謝物の遺伝子障害性 (genotoxicity)¹ について、*in vitro* 系及び *in vivo* 系の試験結果を精査した。さらに、遺伝子障害性の知見のなかでも、DNA との反応性に基づく突然変異 (変異原性: mutagenicity)² に係る重要な試験結果を精査し、トリクロロエチレンの発がん性の閾値の有無について検討した。

(a) *in vitro* 試験系

トリクロロエチレンを投与した試験についてみると、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) では代謝活性化系の添加なしの場合にはほぼすべてが陰性であり、代謝活性化系の添加ありの場合であっても限られた試験でのみ陽性であった。また、他の微生物を用いた遺伝毒性試験においても陽性結果が散見されたが、ほとんどが陰性であった。哺乳類の培養細胞を用いた試験では、小核試験で陽性結果が認められているが (Wang ら 2001; Hu ら 2008), マウスリンフォーマ試験 (変異原性試験) (Caspary ら 1988), 不定期 DNA 合成試験 (Shimada ら 1985; Perocco and Prodi 1981), 姉妹染色分体交換 (SCE) 試験 (Galloway ら 1987), 染色体異常試験 (Galloway ら 1987) では明確な陽性の結果が得られていない。

トリクロロエチレンの GST 経路の代謝物を投与した試験については、S- (1,2-dichlorovinyl) -L-cysteine (DCVC) では、Ames 試験 (Dekant ら 1986a; Vamvakas ら 1988a), 不定期 DNA 合成試験 (Vamvakas ら 1988b, 1989), DNA 単鎖切断試験 (Jaffe ら 1985) で陽性の結果であったが、小核試験 (Vamvakas ら 1988b) では陰性の結果であった。また、S- (1,2-dichlorovinyl) glutathione (DCVG), N-acetyl- (1,2-dichlorovinyl) -L-cysteine (NAcDCVC) については Ames 試験で陽性の結果が得られた (Vamvakas ら 1988a, 1987)。

(b) *in vivo* 試験系

大気中のトリクロロエチレンへの曝露による遺伝子障害性を評価する上では、*in vivo* 試験系のうちでも特に吸入曝露試験の結果が重要となるが、げっ歯類を用いたトリクロロエチレンの吸入曝露による *in vivo* 試験の知見の結果は以下のとおりである。

小核試験については、骨髄赤血球細胞 (Kligerman ら 1994) では陽性を示したが、他の臓器での小核誘発 (Allen ら 1994; Kligerman ら 1994), SCE 試験 (Kligerman ら 1994), 染色体異常試験 (Kligerman ら 1994) については陰性であった。また、トランスジェニック・マウスを用いた変異原性試験 (Douglas ら 1999) とコメット試験 (Clay

¹ ここで示す遺伝子障害性 (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。

WHO (2008). WHO/IPCS Harmonization Project Draft Guidance on “Mutagenicity for Chemical Risk Assessment”

² ここで示す変異原性 (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。

2008) は陰性であった。これらの吸入曝露試験の知見のうち、トリクロロエチレンの変異原性 (DNA との反応性に基づく突然変異 : mutagenicity) を考察するうえで重要と考えられる知見を抽出したものが表 2 である。

表 2 トリクロロエチレンの吸入曝露による主な遺伝子障害性試験結果 (*in vivo* 試験系)

<p>Kligerman ら (1994) は、トリクロロエチレンの 6 時間単回吸入曝露 (5, 500, 5,000 ppm) により、ラット骨髄赤血球細胞の小核が曝露濃度に依存して有意に増加していることを示した。一方、末梢血リンパ球で SCE, 染色体異常, 小核の有意な増加は認められなかった。6 時間/日×4 日間の曝露 (5, 50, 500 ppm) では骨髄赤血球細胞小核の有意な増加は認められなかったが、これは対照群における小核発生率が異常に高かったためと考察している。同様の曝露条件で、マウス骨髄赤血球細胞では小核の増加は認められなかった。著者らは、ラット骨髄赤血球細胞において小核の誘発がみられたにもかかわらず、染色体異常や SCE がみられなかったのは、トリクロロエチレンが紡錘体に作用して異数性細胞を誘発したためとしている。試験は標準的な方法で行われており、小核形成の結果は遺伝子障害性の有無の判断に用い得るものと考えられた。</p>
<p>Douglas ら (1999) は、<i>lacZ</i> 遺伝子導入マウスへの吸入曝露 (203, 1,153, 3,141 ppm, 6 時間/日×12 日間) により臓器中で発生した点突然変異の検出を試みたが、肺、肝臓、骨髄、脾臓、腎臓で有意な増加は認められなかった。ただし、筆者らは、<i>lacZ</i> トランスジェニック試験では点突然変異以外の変異は検出しにくいので、大きな欠失が誘発されている可能性は否定できないとしている。また、マウスはトリクロロエチレンに対して感受性が低いとも解釈できるともしている。</p>
<p>Clay (2008) は、トリクロロエチレンを吸入曝露 (500, 1,000, 2,000 ppm, 6 時間/日×5 日間) したラットの腎臓についてコメット試験を実施したが、DNA 切断の有意な上昇は認められなかった。</p>

Kligerman ら (1994) が行った 6 時間単回吸入曝露試験では、ラット骨髄赤血球細胞の小核が曝露濃度に依存して有意に増加していることが認められたが、末梢血リンパ球で SCE, 染色体異常, 小核の有意な増加は認められなかった。

また、6 時間/日×4 日間の曝露で骨髄赤血球細胞小核の有意な増加は認められなかった。著者らは、ラット骨髄赤血球細胞において小核の誘発がみられたにもかかわらず、染色体異常や SCE がみられなかった知見を、トリクロロエチレンの紡錘体への作用により染色体の異数性が誘発されたことを示していると考察している。

Douglas ら (1999) が行った *lacZ* 遺伝子導入マウスへの吸入曝露試験では、臓器中で発生した点突然変異の検出を試みたが、実験動物における発がんの標的臓器である腎臓及び肺、肝臓、骨髄、脾臓で有意な増加は認められなかった。

Clay (2008) が行った吸入曝露によるコメット試験では、ラット腎臓で、DNA 切断

の有意な上昇は認められなかった。

なお、トリクロロエチレンの経口投与または腹腔内投与による試験についてみると、小核試験は、経口投与により骨髓赤血球 (Duprat and Gradiski 1980) と腎臓細胞 (Robbiano ら 2004) で陽性の結果が得られた。また、DNA 一本鎖切断試験 (Walles 1986 ; Nelson and Bull 1988) については、経口投与、腹腔内投与ともに陽性であった。しかし、不定期 DNA 合成試験 (Doolittle ら 1987), SCE 試験 (Kligerman ら 1994), 染色体異常試験 (Kligerman ら 1994) については陰性の結果が報告されている。

GST 経路の代謝物を用いた試験では、*in vitro* 試験のうち、細菌を用いた復帰突然変異試験や哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子障害性試験で陽性結果が得られているが、*in vivo* 試験の実施例は乏しい。

Clay (2008) は、GST 経路の代謝物である DCVC をラットに単回経口投与 (10 mg/kg) し、その 2 時間後に腎臓のコメット試験を行い、DNA 切断が有意に増加することを報告している。しかし、16 時間後には DNA 切断の有意な増加がみられなかったことから、DCVC の DNA 損傷誘発について陽性と判断するには不十分としている。

(c) 遺伝子障害性の有無について

in vitro 及び *in vivo* 試験系の結果に基づき、トリクロロエチレン及びその GST 経路の代謝物の遺伝子障害性の有無の検討を行った。トリクロロエチレンを用いた試験については、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) では陰性の結果が多い。しかしながら、*in vitro* 試験系の哺乳動物の培養細胞を用いた小核試験で複数の陽性結果が得られている。また、GST 経路の代謝物については、哺乳動物の培養細胞を用いた種々の *in vitro* 試験で陽性の結果が得られており、復帰突然変異試験 (Ames 試験) で陽性の結果が得られている。

以上のことから、トリクロロエチレン及びその GST 経路の代謝物は、DNA を損傷する作用を有しており遺伝子障害性があるものと判断した。

(d) 発がん性の閾値の有無について

遺伝子障害性のある物質のうち、DNA との反応性に基づく遺伝子突然変異 (変異原性) が生じるものについては、その発がんリスクに閾値がないと考えられている。これは、たとえ 1 分子の遺伝毒性物質による DNA 損傷でも突然変異や染色体異常の原因となり、発がんを促進するという考えに基づくものである (Kirsch-Volders ら 2000)。一方、変異原性を生体内で示さない物質であっても、細胞分裂装置への影響やタンパク質分子への作用によって遺伝子障害性が生じることから、物質の濃度が高く、多くのタンパク質と作用すれば発がんに至る影響が現れる可能性がある (Elhajouji ら 2011)。このような物質については理論的に閾値が設定できると考えられている。このような考え方に従い、トリクロロエチレンの発がん性の閾値の有無について検討した。

トリクロロエチレンが体内で変異原性 (DNA との反応性に基づく突然変異) を有するかの考察で重要と考えられる *in vivo* 試験の結果をみると、吸入曝露試験ではラットを用いた小核試験でのみ陽性の結果が得られているが (Kligerman ら 1994), マウ

スを用いた小核試験，トランスジェニック・マウス突然変異試験，コメット試験では陰性であり，一貫した陽性の結果が得られていない。経口投与試験については，トリクロロエチレンを投与したラットの核試験で陽性の結果が得られているが，トリクロロエチレンの GST 経路の代謝物を経口投与したラットのコメット試験では，DNA 切断の誘発は示されていない。

なお，Kligerman ら (1994) による，トリクロロエチレンを吸入曝露したラットの核試験では，骨髄赤血球細胞で小核の誘発が認められたが，末梢血リンパ球で染色体異常や SCE は認められなかった。この結果について著者らは，ラット骨髄赤血球細胞にみられた小核誘発はトリクロロエチレンの DNA に対する直接作用によるものではなく，有糸分裂装置に関与するたんぱく質に作用して引き起こされた可能性を示唆している。

次に，トリクロロエチレンの発がんの主たる標的臓器である腎臓で突然変異等を誘発するかについてみると，トリクロロエチレンをげっ歯類に経口投与した試験では，腎臓で小核誘発が観察されたものの，吸入曝露によるトランスジェニック・マウス突然変異試験及びコメット試験では腎臓における DNA 切断や突然変異の誘発は検出されなかった。GST 経路の代謝物をラットに経口投与したコメット試験においても，腎臓での DNA 損傷の誘発は検出されなかった。

なお，GST の遺伝子のタイプによってトリクロロエチレンの代謝活性が異なることが知られており，その結果として発がんリスクにも差異が生じることが推測される。労働者を対象とした疫学調査では，トリクロロエチレンの曝露を受けた労働者のうち，不活性型 GSTT1 の遺伝子型を有する労働者では，トリクロロエチレン曝露による腎臓がんの発がんリスクが上昇しない（活性型：OR 1.88 (95%CI: 1.06–3.33)，不活性型：OR 0.93 (95%CI: 0.35–2.44)）といった，トリクロロエチレンの GST による抱合代謝物産生と腎臓がんとの関連性を示唆する報告がある (Moore ら 2010)。

以上の知見を総合すると，原理の異なった *in vivo* 試験系が実施されているものの，ほとんどの陽性結果は核試験で得られていること，吸入曝露試験による小核誘発は DNA に対する直接作用によるものではないと考えられること，標的臓器である腎臓での DNA 切断や突然変異の誘発が明らかではないことから，トリクロロエチレンが体内で変異原性を有するかについては不確実と考えられ，発がん性の閾値の有無は判断できなかった。

※ 作業部会報告では，この後に健康影響評価の「まとめ (以下の網掛け部分)」が記載されている。今回この部分は審議せず，追加文献レビューの結果と併せて新たに評価をまとめ，第2回専門委員会において審議することとする。なお，発がん性以外の有害性の評価のまとめに関する部分 (p.31-33 の網掛け部分) についても，同様の扱いとする。

(4) まとめ

トリクロロエチレンの発がん性に関しては、環境基準専門委員会報告（1996）において、「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」としていた。しかし、近年、発がん性に関する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、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。

このような動向を踏まえ、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した。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（累積曝露量が平均1,000 ppm・年を超える曝露量、または時間加重平均で50 ppm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かった。

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への曝露で、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。

さらに、トリクロロエチレン及びその GST 経路の代謝物（腎臓がんとの関連が示唆される）の遺伝子障害性に関わる知見を検討した結果、細菌または哺乳動物の培養細胞を用いた *in vitro* 試験で陽性結果が得られたことから、これらの物質は遺伝子障害性を有すると判断した。続いて、変異原性について、*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実と考えられ、発がん性の閾値の有無は判断できなかった。

上述のように、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は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かった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と考えられた。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）及び閾値があるとす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た。

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は適切ではないと考えた。ただし、腎臓がんのリスク増加は認められると判断されたことから、

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た。

2-2 発がん性以外の健康影響

トリクロロエチレンの発がん性以外の健康影響について、第三次答申において根拠とされた科学的知見（環境基準専門委員会報告，1996）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を中心に概要を取りまとめ、各知見の信頼性、量-反応関係に係る事項についても整理・検討した。

慢性毒性としては、第三次答申の主たる根拠となった神経系への影響以外に、新たに腎臓への影響に関する知見について精査し、さらに免疫系への影響、生殖器系への影響、発生影響に関する新たな知見についても精査した。

急性毒性については、参考情報として、比較的最近公表された知見を中心にとりまとめた。

(1) 急性毒性

トリクロロエチレンへの曝露によるヒトの急性毒性については、以下の知見がある（WHO 2010）。また、参考までに実験動物の知見も併せて示した。

事故による症例報告によれば、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、特に視覚神経や三叉神経に影響が認められた報告がある。神経系の急性影響は、トリクロロエチレンの血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）よりも血中の最大濃度と関連性がある。数時間の吸入の場合では、 270 mg/m^3 で視覚及び聴覚に影響が生じ、 $600\text{--}1,000 \text{ mg/m}^3$ で精神運動の低下がみられる。

神経系以外の影響に関しては、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、死に至ることがあるとした知見がある。また、金属脱脂洗浄機の洗浄中の事故でトリクロロエチレンを吸入した54歳の男性が、曝露後7～74時間に可逆的な腎障害（尿中のタンパク質、*N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）の濃度の増加で示される）を発症した事例がある（Carrieriら 2007）。そのほか、トリクロロエチレンを含有する接着剤を乱用した27歳の男性が、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事例がある（Takakiら 2008）。

実験動物では、急性曝露の主な影響は、興奮状態とその後の中枢神経系の抑制と昏睡状態である。この抑制は、反射と運動の協調性の喪失が特徴で、その後に昏睡状態に進行する。LC₅₀は、ラットでは 142 g/m^3 （1時間）、 71 g/m^3 （4時間）で、マウスでは 46 g/m^3 （4時間）であった（WHO 2010）。

なお、中枢神経系への影響についてはラットでは毒性の現れるピーク濃度がヒトよりも高いことから、ヒトでは実験動物よりも感受性が高いことが示唆されている

(French Agency for Environmental and Occupational Health Safety 2009)。

(2) 慢性毒性

(a) 神経系への影響

神経系への影響に関する疫学研究として、第三次答申において根拠とされた科学的知見(環境基準専門委員会報告 1996)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知見をとりまとめた。

最も報告事例が多いものは、神経系の自覚症状等の影響に関する職業曝露に係る疫学知見であった。特に、Ahlmark and Fossman (1951), Grandjean ら (1955), Bardodej and Vyskocil (1956), Liu ら (1988) の報告は、いずれの報告もトリクロロエチレンの曝露を受けた労働者を対象とした横断研究であり、環境基準専門委員会報告 (1996) において大気環境基準の根拠となった主要な知見である。また、曝露濃度と自覚症状の出現の関連を指摘した Takamatsu ら (1962) も参考にされている。これらは、欧州、日本、中国のドライクリーニング施設、金属加工・部品製造工場等の脱脂剤使用施設における知見である。

Ahlmark and Forssman (1951) は、調査期間中の労働者の自覚的神経症状の訴えや血液検査結果に基づいて、トリクロロエチレンの影響の程度を4分類し(影響がない、恐らくない、影響がある可能性がある、影響がある)、尿中 TCA 濃度との関係を調べたところ、尿中 TCA 濃度が 20 mg/L を超えると、TCA 濃度と比例してトリクロロエチレンの影響があると診断される割合が高いこと(40–75 mg/L で約半数、100 mg/L 以上で大部分)を報告している。ただし 30 mg/L 以下では影響が明確でない割合(「影響がない」、「恐らくない」、「影響がある可能性がある」に相当)が高かった。

Grandjean ら (1955) は、気中濃度が 40 ppm 超(平均 85 ppm)の作業場の労働者(高曝露群)では、神経症状(自律神経系の症状を含む)の有病率が、低曝露群(気中濃度 10–20 ppm, 平均 14 ppm), 中曝露群(気中濃度 25–40 ppm, 平均 34 ppm)に比べて有意に高く、また、曝露期間(平均 3.75 年, 範囲 1 ヶ月～15 年)が長くなるほど神経症状の有病率が高くなることを報告している。また、尿中 TCA 濃度では平均 96 mg/L (範囲 10–250 mg/L) で慢性の中毒症状(自覚的神経症状等)が引き起こされた。

Bardodej and Vyskocil (1956) は、ドライクリーニング施設 1 ヶ所(気中濃度 0.16–3.4 mg/L, 尿中 TCA 濃度 140 mg/L), 金属部品脱脂洗浄工程 2 ヶ所(気中濃度 0.028–0.83 mg/L, 尿中 TCA 濃度 32–75 mg/L)の労働者で種々の神経症状が認められること、神経系の症状(アルコール不耐性, 振戦, めまい, 神経衰弱等)が曝露期間と関連することを報告している。

Liu ら (1988) は、労働者を3つの曝露レベルの群(10 ppm 以下, 11–50 ppm, 51–100 ppm)に分類し、業務中及び最近 6 ヶ月間の症状について質問票で調査したとこ

ろ、悪心、頭重感、健忘、四肢振戦、四肢痙攣、口渇の有病率について、10 ppm 以下及び 11–50 ppm の曝露群ではほとんど変化がなかったが、51–100 ppm の曝露群では有病率の増加がみられたと報告している。業務中の症状については、曝露濃度に依存した有病率の増加はみられなかった。

Takamatsu (1962) は、通信機器製造工場の労働者を対象とした調査を実施し、曝露濃度が 150–200 ppm の高曝露群（脱脂洗浄作業室）の半数以上が共通して 8 種類の神経症状（頭痛、めまい、酔った感覚、喉の灼熱感、疲労感等）を訴え、50–100 ppm の中曝露群（ダイヤル組立室内の脱脂洗浄作業室寄りの席）では半数以上に共通した症状が 4 種類みられ、50 ppm 未満の低曝露群（ダイヤル組立室内の脱脂洗浄作業室から離れた席）では半数以上に共通した症状はなかったことを報告した。なお、本知見は、環境基準専門委員会報告（1996）では、予報的な位置づけの論文とされた。

その他、トリクロロエチレンの曝露と自覚症状の関連性に関して、以下のような報告がある（いずれも WHO 1981 からの引用。）。

- ・作業場の気中濃度の平均が 200 mg/m^3 （範囲 25–2,000 mg/m^3 ）、尿中 TCA 濃度が 60 mg/L の労働者で、めまい、神経衰弱症等の神経症状がみられた (Zielinski ら., 1973)。
- ・また、気中濃度の平均が $72\text{--}92 \text{ mg/m}^3$ 、尿中 TCA 濃度の平均（4 年間に得られた尿サンプルの平均）が 47 mg/L の労働者で頭痛、軽度の酩酊感等の神経症状 (Stancev and Bonev 1971)、尿中 TCA 濃度が 20 mg/L 未満の労働者の 40%、21–75 mg/L の労働者の 60% 及び 76–760 mg/L の労働者の 80% で神経衰弱症状 (Andersson ら 1957) が報告されている。
- ・一方、平均曝露濃度が気中濃度で 90 mg/m^3 （範囲 20–650 mg/m^3 ）、尿中 TCA 濃度で 60 mg/L の労働者では、トリクロロエチレンに起因する健康障害がなかったと報告されている (Fibger ら 1973)。

次いで、三叉神経系及び末梢神経系への影響を調査したものとして、Mhiri ら (2004) 及び Ruijten ら (1991) の横断研究がある。Mhiri ら (2004) は、チュニジアのリン酸塩工場労働者を対象にした横断研究において、タンク内清掃作業によってトリクロロエチレンに曝露した労働者で、対照群と比較して三叉神経体性感覚誘発電位 (TSEP) の N1, P1, P2 潜時の遅延、P1, P2 潜時の振幅の低減を認めた。労働者には、一時的な疲労、意識障害、姿勢・歩行不安定等の臨床症状もみられた。労働者の曝露年数と N2 潜時、P2 潜時との間には有意な相関関係 (N2 潜時で $r=0.5$, $p<0.01$, P2 潜時で $r=0.6$, $p<0.02$) が認められたが、尿中代謝物濃度との間には相関関係は認められなかった。尿中代謝物濃度の平均値は、TCOH 及び TCA について、それぞれ $79.3 \pm 8.8 \text{ mg/g-cre}$ 、 $32.6 \pm 4.6 \text{ mg/g-cre}$ であった。そのほか、作業場の気中濃度も複数回測定されており、50–150 ppm と報告されているが、測定場所、時間等の詳細は不明である。なお、本知見では喫煙、飲酒等の交絡因子が未調整であり、他の溶剤への曝露についても報告されていない。また、三叉神経の支配領域が脳波導出部と接近しているため、TSEP の記録電極にノイズが混入しやすいとの指摘がある (鳥養ら 2001)。

Ruijten ら (1991) は、印刷工場労働者を対象にした横断研究において、トリクロロ

エチレンの累積曝露量と腓腹神経の感覚神経伝導速度 (SNCV) の減少, 不応期 (SRP80) の増加, 三叉神経の咬筋反射潜時の増加との関連性が認められたと報告している。工場内のトリクロロエチレン濃度は, 調査前3年間で 17 ppm, 3~11年前を 35 ppm, 11年以上前を 70 ppm と推定し, 各濃度に各期間での勤務年数を乗じたものを個人累積曝露量としている。個人累積曝露量の平均は 704 ± 583 ppm・年 (160-2,150 ppm・年), 平均曝露年数は 16 ± 9 年 (6-37年) であった。なお, 個人累積曝露量から推定される平均曝露濃度として, Ruijten ら (1991) では 704 ppm・年を労働年数 40 年で除した 17 ppm を示しているが, US.EPA (2011) では 704 ppm・年を平均曝露年数 16 年で除した 44 ppm を示しており, 両者の数値が 2 倍程度離れている。このことから, 個人累積曝露量から平均曝露濃度を推定する際に不確実性が高いと考えた。

さらに, トリクロロエチレンへの曝露による神経行動機能への影響 (身体重心動揺, 手のふるえ) に関する事例として, Murata ら (2010) がある。金属部品洗浄または洗浄室近傍の作業に従事し, 明らかな神経障害は持たない労働者で, 開眼時の身体重心動揺及び利き手のふるえの強度の計測値の一部が対照群よりも有意に大きいこと ($p < 0.05$), トリクロロエチレンへの短期曝露の指標である尿中代謝物 (TCOH) や長期曝露の指標である累積曝露量と身体重心動揺または手のふるえとの間に相関関係や曝露レベルに依存した測定値の増加のあることが認められた。労働者の曝露レベルは尿中 TCA, 尿中 TCOH, 及びこれらの合計の濃度で示されており, それぞれの中央値は, 1.7 (範囲 0.1-104.6), 2.5 (範囲 0.1-88.0), 4.2 (範囲 0.6-192.6) mg/L であった。

なお, 使用された検査装置 (CATSYS 2000, Danish Product Development 社) については, 目測では計測できないような軽微な手のふるえを検出することが可能 (村田と岩田, 2012) であるが, その一方で, 手のふるえの強度と心拍数との間に有意な正の相関のあることから (Ishii ら 2004), 心臓拍動が手に伝わり計測値に影響する可能性が指摘されている (村田と岩田 2012)。

以上に示したように, 環境基準専門委員会報告 (1996) において現行の大気環境基準の根拠となった神経機能に対する慢性影響に関する主要な知見 (Ahlmark and Fossman 1951 ; Bardodej and Vyskocil 1956 ; Takamatsu 1962 ; Grandjean ら 1955 ; Liu ら 1988) 及び WHO (1981) において, 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) が現れていることを示す報告が認められた。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いて, 類似した症状が観察されたことを示すものである。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 以下-100 ppm 超, 尿中 TCA 濃度で 20 mg/L 未満-100 mg/L 超の比較的広範囲にわたるものであり, 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た。

一方, 第三次答申以降に公表された疫学知見 (Mhiri ら 2004 ; Murata ら 2010) 及び環境基準専門委員会報告 (1996) で紹介されているが, 今回, 再検討した Ruijten ら (1991) では三叉神経系及び末梢神経系への影響, 神経行動機能への影響 (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た。

したがって, 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, 健康影響の定量評価において考慮すべき影響と考えた。

(b) 腎臓への影響

腎臓への影響に関する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3編の疫学知見 (Green ら 2004 ; Seldén ら 1993 ; Vermeulen ら 2012) は, いずれもトリクロロエチレンへの曝露による腎臓の影響を, 腎機能のバイオマーカーを指標としたものである。

Green ら (2004) は, 電子関連の工場 (国, 地域の記載なし) の労働者 70 人を対象として横断研究を行い, 曝露群において腎機能のバイオマーカーである尿中の N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG), アルブミンの濃度の増加, 葉酸欠乏のバイオマーカーである蟻酸の濃度の増加を認めたが, 曝露群内では, NAG 及びアルブミンの濃度とトリクロロエチレンの曝露指標である尿中 TCA 濃度及び曝露年数との間に相関関係がみられなかった。蟻酸及び腎機能毒性のバイオマーカーである GST- α の濃度と尿中 TCA 濃度との間には有意な相関関係 ($r=0.401, p<0.01$) が認められた。労働者の尿中 TCA 濃度の平均は 64 ± 102 mg/L (範囲 1-505 mg/L) であり, 著者らは気中濃度では 32 ppm (範囲 0.5-252 ppm) であると推定した。

Seldén ら (1993) は, スウェーデンの金属加工工場労働者 29 人を対象とした横断研究を行い, 労働者の尿中 NAG の平均値と分析機関の保有する参照値 (対照として使用) との比較を行った。その結果, 労働者の尿中 NAG の濃度は参照値と同程度であり, NAG と尿中 TCA との間に相関関係 ($r=0.48, p<0.01$) が認められたが, 曝露年数, 個人曝露濃度, 累積曝露量等, 他の曝露指標との相関関係はなかった。個人曝露濃度 (8時間加重平均) は平均 27 mg/m³, 中央値 16 mg/m³ であり, 対象者の 86% が 50 mg/m³ 未満であった。

Vermeulen ら. (2012) は中国の金属加工等の6工場における80人の労働者を対象とした横断研究を行い, 曝露群において, 種々の腎機能のバイオマーカーのうち, KIM-1 (Kidney injury molecule-1), GST- π の2種類の濃度が増加し, 特に KIM-1 は累積曝露量と強い正の相関 ($P<0.0001$) を示すことが認められた。トリクロロエチレンへの個人曝露濃度 (労働時間中の大気濃度) の平均は 22.2 ± 35.9 ppm で, 96%が当時の米国労働安全衛生局 (OSHA) 許容曝露限界 (8時間加重平均) である 100 ppm よりも低かった。また, 個人累積曝露量の平均は 35.8 ± 68.2 ppm・年であった。なお, 本報告では尿中代謝物濃度の記載はなかった。

上述の疫学知見で用いられた腎機能のバイオマーカーについては、従来、腎機能障害の指標として使用されてきた NAG, アルブミン, $\alpha 1$ マイクログロブリン, $\beta 2$ マイクログロブリン³と、より鋭敏な腎機能のバイオマーカーとして研究が進められている KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), GST- α , GST- π とに分けられる。

研究段階のバイオマーカーについてみると、GST- α と尿中 TCA 濃度との間の有意な相関関係 (Green ら 2004), KIM-1 とトリクロロエチレンの累積曝露量との間の強い正の相関 (Vermeulen ら 2012) が認められているが、これらのバイオマーカーはいまだヒトでの知見の蓄積が少ないことから、現時点では腎機能の影響の指標として用いることは困難と考えた。一方、従来から使用されている腎機能のバイオマーカーについてみると、Green ら (2004) では、曝露群で NAG, アルブミンの濃度の増加がみられたものの、尿中 TCA 濃度や曝露年数との相関関係が認められず、明らかな影響は認められなかった。また、Seldén ら (1993) 及び Vermeulen ら (2012) では、NAG 等のバイオマーカーの濃度への影響はみられなかった。

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た。

(3) 免疫系への影響

免疫系への影響に関して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知見としては、過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) に関する 3 編の報告 (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 5 編の報告 (Zhang ら 2013 ; Bassig ら 2013 ; Iavicoli ら 2005 ; Lan ら 2010 ; Hosgood ら 2011) がある。

過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) は、トリクロロエチレンに対する免疫反応と潜伏感染していたヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6 : HHV-6) の再活性化が複合して生じるもので、重篤な肝障害を伴う等、重症薬疹である薬剤性過敏症症候群 (DIHS) と重なる点が多い (Kamijima ら 2008, 2013)。また、トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群の感受性にはヒト白血球抗原 (HLA, 特に HLA-B*13:01) が関与しており、HLA-B*13:01 保有者の感受性が高いことが示唆されている (Li ら 2007)。HLA-B*13:01 はアジア人に特有のものであり (Li ら 2007), 日本人では HLA-B*13:01 遺伝子頻度は 1.207% (公益財団法人 HLA 研究所資料) との報告がある。また、トリクロロエチレン曝露によって過敏症症候群を発症した日本人男性が HLA-B*13:01 を保有していたとの症例報告 (Watanabe ら 2011) もある。

Kamijima ら (2008) は、中国深圳市の金属部品等の脱脂洗浄作業等の労働者で、過敏症症候群 (皮膚過敏性障害) を発症した患者 19 人及び対照群 8 人 (トリクロロエ

³ 食品安全委員会(2008)「汚染物質評価書. 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について」(<https://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-gaiyou-cadmium.pdf>)の例が挙げられる。尿中 $\beta 2$ -マイクログロブリン排泄量を尿細管の機能障害の指標としている。

チレンに曝露したが、過敏症症候群を発症しなかった労働者)を対象とした横断研究を行った。労働者のトリクロロエチレンへの曝露状況の調査を行い、トリクロロエチレン溶剤に含まれる VOC 成分や混入している金属成分を分析し、トリクロロエチレン以外に共通する物質が認められないことから、トリクロロエチレン自体が過敏症症候群を生じさせたことを特定し、長時間労働等によってトリクロロエチレン代謝物が蓄積されるような工場で障害が生じたことが示唆されるとした。患者 19 人の最終曝露後の尿中 TCA 濃度を推定した結果、平均で 206 mg/L (95%CI: 78–542 mg/L) となった。また、患者の勤務終了時点での TCA 濃度の最低値は 72–80 mg/L と推定されている。なお、工場内のトリクロロエチレンの個人曝露濃度(時間加重平均)の最大値は、患者の発生した 6 工場では 164–2,330 mg/m³, 患者の発生しなかった 2 工場では 74.9–1,803 mg/m³であった。

さらに、Kamijima ら (2013) は、中国広東省において、トリクロロエチレンの曝露による過敏症症候群患者 28 人及び対照群 48 人(トリクロロエチレンに曝露したが、過敏症症候群を発症しなかった労働者)を対象とした横断研究を行い、HHV6(ヒトヘルペスウイルス 6)の再活性化、サイトカインプロファイル、及びそれらとトリクロロエチレン過敏症症候群の皮疹表現型(表皮剥脱性皮膚炎(ED)型、非 ED 型)との関連について調査を行い、過敏症症候群患者の 89% (24 人/28 人)に HHV6 の再活性化がみられ、対照群と比較して HHV6 DNA 及び種々のサイトカインの濃度が高値である者の割合が有意に高いことを認めた。また、HHV6 再活性化、体液性免疫反応の上昇と表皮剥脱性皮膚炎(ED 型皮疹)との関連性が示された。これらの結果から、著者らは HHV6 再活性化及びサイトカイン増加はトリクロロエチレン過敏症症候群のバイオマーカーとなりうるとした。なお、対照群の勤務終了後の尿中 TCA 濃度(幾何平均)は 58.4 mg/L, 患者では TCA の生物学的半減期 57.6 時間に基づいて最終勤務終了時点の濃度に補正した値は 153 mg/L (幾何平均)であった。

Xu ら (2009) は、中国、深圳市でトリクロロエチレンに起因する過敏性皮膚炎の発症した労働者 21 人について、職業曝露の状況と臨床症状を調査するために、横断研究を行った。対照群は設置されなかった。調査の結果、作業場の気中濃度の時間加重平均は 18–683 mg/m³であった。また、21 人中 15 人が働く 15 工場では気中濃度の平均は 45.7±13.5 mg/m³であった。21 人中 6 人が働く 6 工場ではトリクロロエチレンの気中濃度の平均は 17.6±7.4 mg/m³であった。また、患者の皮膚障害の発生時の尿サンプルの採取がトリクロロエチレンへの最終曝露後 2～4 日遅れで行われており、尿中 TCA 濃度の平均は 52.5±22.6 mg/L (範囲 15.2–90.8 mg/L)であった。同値はトリクロロエチレンへの最終曝露直後に補正された尿中濃度ではないため、これをトリクロロエチレンの気中濃度に換算しても、曝露当時の気中濃度とはならないと考えられた。

なお、Kamijima ら (2008, 2013), Xu ら (2009) において、過敏症症候群患者や対照群の HLA-B*13:01 保有状況は報告されていない。また、曝露濃度と過敏症症候群の発生率等との関係についての情報は示されていない。

免疫グロブリン (Zhang ら 2013), サイトカイン (Bassig ら 2013; Iavicoli ら 2005)

及び末梢血リンパ球サブセット等 (Lan ら 2010 ; Hosgood ら 2011) については、トリクロロエチレンに曝露した労働者でこれらの量的な変化が認められたが、これらの免疫系の変化と健康影響との関わりは明らかとは考えられなかった。

以上のことから、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、健康影響として重要と考えた。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) の推定が可能と考えられた。一方、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た。

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については量的な変化は認められるものの、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考えた。

(4) 生殖器系への影響

生殖器系への影響に関して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知見としては、トリクロロエチレンへの曝露による男性労働者の生殖器や内分泌への影響を調べた 3 編の報告がある (Chia ら 1996, 1997 ; Goh ら 1998)。

Chia ら (1996) は、シンガポールの電子機器製造工場の男性労働者 85 人を対象とした横断研究において、曝露群では正常精子形態率は WHO 基準に基づく正常値よりも低かったが、大部分の労働者で精液量、精子濃度、精子運動性は正常値であったと報告している。精子濃度は低曝露群 (尿中 TCA 濃度 < 25 mg/g-cre) に比して高曝露群 (尿中 TCA 濃度 \geq 25 mg/g-cre) で有意に低かったが、いずれも WHO 基準の正常濃度の範囲 ($\geq 20.0 \times 10^6/\text{mL}$) にあった。なお、精子過多 (精子濃度 $> 120 \times 10^6/\text{mL}$) については、TCA 濃度が高いほど有病率比が高かった。

Chia ら (1997) は、シンガポールの電子機器製造工場の男性労働者 85 人を対象とした横断研究において、トリクロロエチレンへの長期曝露による内分泌への影響について調べ、曝露年数とデヒドロエピアンドロステロンサルフェイト (DHEAS) は有意な正の相関を示し ($r=0.2642, p<0.01$)、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 及びテストステロンとの間に負の相関 (SHBG: $r=-0.2733$, テストステロン: $r=-0.2864, p<0.001$) が認められたと報告している。

Goh ら (1998) は、Chia ら (1997) と同じ調査対象者を対象にして、トリクロロエチレンへの長期曝露と血清中インスリン及び副腎ステロイドホルモンとの関連性について横断研究を実施した。副腎ステロイドホルモンについては曝露との有意な関連性は認められなかったが、曝露指標である尿中 TCA 濃度が血清中インスリン濃度と

のみ有意な正の相関を示した ($r=0.277, p<0.05$)。

以上の3編は、いずれもシンガポールの電子機器製造工場労働者を対象とした横断研究であるが、全ての研究について工場内の対照群が設定されていないこと、工場内で目的を知らされずに精液検査に同意した労働者は99人/450人であるために選択バイアスの可能性があること、交絡因子に生殖器への影響との関連が考えられる飲酒、年齢が含まれないこと、トリクロロエチレンへの曝露指標として曝露年数が使用されているが、当該工場における曝露年数なのか、職歴を通しての曝露年数なのかが不明であることが問題として挙げられる。また、Chiaら(1996)では精子過多の交絡因子として婚姻状況が用いられているが、この因子が交絡要因として適切なのかという疑問がある。

これらのことから、トリクロロエチレンへの曝露による生殖器系への影響は現状では明確ではないものと判断した。

(5) 発生影響

発生影響に関する疫学知見としては、症例対照研究4編(Yauckら2004; Ruckartら2013; Brenderら2014; Swartzら2015)及び生態学的研究1編(Forandら2012)が認められたが、これまでに示した疫学知見のすべてが労働者を対象としたものであったこととは異なり、発生影響に関する疫学知見はいずれもが一般集団を対象としたものであった。

なお、実験動物では、母ラットにトリクロロエチレンを飲水投与した結果、胎児の心臓奇形の発生率増加が認められたとの知見(Dawsonら1993; Johnsonら2003)が得られているが(表3)、吸入曝露試験では、そのような知見は見当たらなかった。

表3 トリクロロエチレンの発生毒性(胎児の心臓奇形)に関する動物実験の概要

<p>Dawsonら.(1993)は、雌のSprague-Dawleyラット9~39匹を1群として、トリクロロエチレン0, 1.5, 1,100ppm(WHOによる用量換算で、0, 0.18, 132mg/kg/d)を(1)交配前3ヵ月間、(2)交配前2ヵ月間及び妊娠期間中、(3)妊娠期間中のみの3種類の期間について、飲水投与試験を行った。</p> <p>その結果、どの投与群においても母毒性は認められなかった。胎児については、対照群では心臓奇形の発生が3%であったのに対し、(2)の投与期間では、1.5ppm群で8.2%、1,100ppm群で9.2%となり、発生率の有意な増加が認められた。また、(3)の投与期間では1,100ppm群(発生率10.5%)のみで有意な増加が認められた。</p> <p>なお、食品安全委員会(2010)は本研究について、胎児の心臓奇形の発生率を投与量群全体の割合のみで評価し、一腹あたりの発生率をみていないという限界を指摘の上で、非発がんリスク評価のキー試験としている。</p>
<p>Johnsonら.(2003)は、雌のSprague-Dawleyラット9~13匹を1群として、トリクロ</p>

ロエチレン 0, 0.0025, 0.25, 1.5, 1,100 ppm (用量換算で, 0, 0.00045, 0.048, 0.218, 128.52 mg/kg/d) を妊娠期間 (22 日間) にわたって飲水投与した。

その結果, 投与群の母親には毒性所見はみられず, 胎児では 0.25 ppm 以上の群で心臓奇形の増加が認められた。心臓奇形が認められた胎児の一腹あたりの割合は, 対照群で 16.4%, 0.0025 ppm 群で 0%, 0.25 ppm 群で 44%, 1.5 ppm 群で 38%, 1,100 ppm 群で 66.7%であった。

著者らはこの結果について, 用量反応関係の存在が示唆されるのみでなく, 0.25 ppm 未満に閾値があると主張したが, WHO (2005), 食品安全委員会(2010)は, この主張は用量-反応関係を詳細にみた場合には明確ではないとしている。

疫学知見については以下の結果が得られた。

Yauck ら (2004) は, 妊娠時の母親の住居とトリクロロエチレン排出施設との距離 (1.32 マイル) を規準として曝露群と非曝露群に分け, 出生児の先天性心疾患の発生との関係を調査した。その結果, 母親の年齢とトリクロロエチレンへの曝露の交互作用は有意であり, 母親が妊娠第 5 週時に 38 歳以上で, トリクロロエチレンに曝露している場合, 子供の先天性心疾患の OR に有意な増加を認めたが (OR 3.2 (95%CI: 1.2-8.7)), 母親が妊娠第 5 週時に 38 歳未満である場合にはトリクロロエチレンの曝露の有無によるリスクの変化はみられなかったとの結果を得た。

Ruckart ら (2013) は, 飲料水がトリクロロエチレン, テトラクロロエチレン, ベンゼン, 塩化ビニル及びトランス-1,2-ジクロロエチレンに汚染されていた地域において, 出生児の先天異常と小児造血器がんの発生率について調査した結果, モデル計算による飲料水中のトリクロロエチレン濃度においては, 先天異常 (神経管欠損, 口唇・口蓋裂), 小児造血器がんのリスクの増加は認められなかった。

Brender ら (2014) は, トリクロロエチレンを含む塩素系溶剤 14 物質への母親の曝露と先天異常 (神経管欠損, 口唇口蓋裂, 四肢欠損, 先天性心疾患) を持つ子供の出生異常との関連を調査した。曝露指標には, 出産時の住居から産業施設 (大気中への排出源) との距離を年間排出量で加重して求めた曝露リスク値を用いた。ロジスティック回帰モデルを用い, 出産年, 出産時の母親の年齢, 教育, 人種/民族, 保健地域で調整した分析では, 心室中隔欠損でトリクロロエチレンへの曝露との関連が認められたが (OR 1.06 (95%CI:1.02-1.10)), その他の先天異常については関連が認められなかった。さらに, 出産時に母親の年齢が 35 歳以上の場合の子供についてみると, トリクロロエチレンへの曝露によって, 口唇裂, いずれかの心疾患, 閉塞性心疾患, 心室中隔欠損のリスクの増加が認められ, 母親が 35 歳未満の子供のリスクと比較すると大きい値であった。

Swartz ら (2015) は, トリクロロエチレンを含む複数の有害な大気汚染物質の母親への曝露と子供の二分脊椎 (出生異常登録) との関連を調査し, 階層ベイジアンロジスティック回帰モデルを用いて解析した。有害な大気汚染物質への曝露は, US.EPA 全米住民曝露評価システム (ASPEN) から人口調査標準地域レベルの 1999 年の年間平

均環境大気濃度を取得し、母親の出産時の住所に基づいて割り当てた。トリクロロエチレンへの曝露レベルによって低・中・高曝露群に分けると、単一汚染物質モデルでは、低曝露群と比較した中曝露群、高曝露群の二分脊椎のリスクは中曝露群でのみ増加し (OR 2.20 (95%CI: 1.27–4.23)), 曝露レベルに依存したリスクの増加はみられなかった。複数汚染物質モデルにおいてベイズ係数が1より大きくなったのはキノリンの高曝露群 (1.01) とトリクロロエチレン中曝露群 (3.79) であった。

Forand ら (2012) は、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンの土壤汚染地域において、土壤蒸気の侵入によって屋内空気が汚染された住居に住む母親の胎児、出生児への影響について生態学的研究を行い、母親がトリクロロエチレン汚染地域に居住していた場合に、低出生体重、胎児発育遅延、満期低出生体重、円錐動脈幹異常について、調整後 RR の有意な増加が認められたと報告している。しかしながら、本知見では屋内空気のトリクロロエチレン等の濃度の記載はなく、土壤中のトリクロロエチレンの濃度も示されていないため、トリクロロエチレンへの曝露と胎児、出生児にみられた影響との関係は明らかではないと考えられた。

以上から、発生影響についてまとめると、次のようになる。

トリクロロエチレンの排出施設からの曝露を受けた母親の子供の先天性心疾患のリスクを分析した症例対照研究 2 研究 (Yauck ら 2004 ; Brender ら 2014) では、いずれも高齢 (妊娠第 5 週時に 38 歳以上、または出産時に 35 歳以上) の母親が曝露を受けるとリスクが高くなることが示唆された。しかしながら、いずれの研究も大気濃度の実測値が報告されておらず、曝露指標であるトリクロロエチレン排出源からの住居の距離と大気濃度との関係も不明であるため、先天性心疾患のリスク増加と大気濃度との関係は不明であった。

このほかの症例対照研究 (Ruckart ら 2013 ; Swartz ら 2015) では、子供の先天異常のリスクの増加がみられない、もしくは曝露レベルに依存したリスクの増加がみられない結果であった。これらの研究についても、飲料水、大気中におけるトリクロロエチレンの実測値が得られておらず、数理モデルによる推定値が使用された。

また、生態学的研究 (Forand ら 2012) では、トリクロロエチレンの曝露の情報が得られていないため (屋内空気、土壤中の濃度が不明)、胎児、出生児にみられた影響との関係は明らかではないと考えられた。

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、先天性心疾患については高齢の母親がトリクロロエチレンに曝露した場合に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。このほかの先天異常についてはリスクの増加が明らかとは考えられなかった。したがって、トリクロロエチレンへの曝露による先天異常のリスクについては現時点では明らかではないと判断した。

なお、実験動物においても、トリクロロエチレンを飲水投与した妊娠ラットの胎児で心臓奇形が認められたが (Dawson ら 1993 ; Johnson ら 2003), 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。吸入曝露試験では胎児の心臓奇形を認めた知見は見当たらなかった。

このような状況から、発生影響をエンドポイントとした定量評価は困難と考えた。しかしながら、疫学知見及び動物実験で子供（胎児）に心疾患（心臓奇形）のリスクが示唆されることから、重大な影響として考慮に含めることが適当と考えた。

（６） まとめ

トリクロロエチレンの発がん性以外の健康影響について、第三次答申において根拠とされた科学的知見（環境基準専門委員会報告 1996）及びそれ以降に公表された疫学知見のうちで、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、慢性毒性としては、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。これらの文献を精査した結果をまとめると以下のとおりである。

①慢性毒性（神経系への影響）

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る。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 以下から 100 ppm 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た。

一方、第三次答申以降に公表された Mhiri ら（2004）、Murata 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、三叉神経及び末梢神経への影響、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について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た。

これらのことから、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、健康影響の定量評価において考慮すべき影響と考えた。

②慢性毒性（腎臓への影響）

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（Selden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が（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た。

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判断した。

③免疫系への影響

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を得た。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した。

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、健康影響として重要と考えた。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た。しかしながら、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た。

④生殖器系への影響

男性労働者の生殖器官への影響に関する疫学知見 3 編（Chiaら 1996, 1997；Gohら 1998）については、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した。

⑤発生影響

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た。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。このほかの先天異常のリスクについても明らかとは考えられなかった。

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。

このような状況から、発生影響をエンドポイントとした定量評価は困難と考えた。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た。

以上のように、トリクロロエチレンの発がん性以外の健康影響について検討した結果、神経系への影響 (自覚的神経症状) については、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を対象とした疫学研究で一貫して認められたことから、トリクロロエチレンへの曝露によってこの症状が現れることは明らかと考えた。さらに、これらの疫学研究から、量-反応関係の検討に資する情報が得られていることから、健康影響の定量評価において考慮すべき影響と考えた。

3 文献

(作業部会報告に掲載されている文献を全て掲載)

- Ahlmark, A., Forssman, S. (1951) Evaluating trichloroethylene exposures by urinalyses for trichloroacetic acid, *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 3, 386–398.
- Allen, J. W., Collins, B. W., Evansky, P. A. (1994) Spermatid micronucleus analyses of trichloroethylene and chloral hydrate effects in mice, *Mutat. Res. Lett.*, 323, 81–88.
- Andersson, A. (1957) [Industrial health hazards due to exposure to trichloroethylene.], *Acta Media Scandinavica*, 157, 7–220 [in German]. (Cited in: WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents., ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland), pp. 54–74.
- Anna, C. H., Maronpot, R. R., Pereira, M. A., Foley, J. F., Malarkey, D. E., Anderson, M. W. (1994) Ras proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice, *Carcinogenesis*, 15, 2255–2261.
- Anttila, A., Pukkala, E., Sallmen, M., Hernberg, S., Hemminki, K. (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons, *J. Occup. Environ. Med.*, 37, 797–806.
- Asal, N. R., Geyer, J. R., Risser, D. R., Lee, E. T., Kadamani, S., Cherng, N. (1988) Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions, *Cancer Detect Prev.*, 13, 263–279.
- ATSDR (1997) Toxicological profile for trichloroethylene (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Axelsson, O., Selden, A., Andersson, K., Hogstedt, C. (1994) Updated and expanded Swedish cohort study on trichloroethylene and cancer risk, *J. Occup. Med.*, 36, 556–562.
- Bahr, D. E., Aldrich, T. E., Seidu, D., Brion, G. M., Tollerud, D. J., Muldoon, S., Reinhart, N., Youseefagha, A., McKinney, P., Hughes, T., Chan, C., Rice, C., Brewer, D. E., Freyberg, R. W., Mohlenkamp, A. M., Hahn, K., Hornung, R., Ho, M., Dastidar, A., Freitas, S., Saman, D., Ravdal, H., Scutchfield, D., Eger, K. J., Minor, S. (2011) Occupational exposure to trichloroethylene and cancer risk for workers at the Paducah Gaseous Diffusion Plant, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 24, 67–77.
- 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, *AMA Arch. Ind. Health*, 13, 581–592.
- Bartonicek, V. (1962) Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects, *Br. J. Ind. Med.*, 19, 134–141.
- Bassig, B. A., Zhang, L., Tang, X., Vermeulen, R., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Reiss, B., Hosgood, H. D., 3rd, Liu, S., Bagni, R., Guo, W., Purdue, M., Hu, W.,

- Yue, F., Li, L., Huang, H., Rothman, N., Lan, Q. (2013) Occupational exposure to trichloroethylene and serum concentrations of IL-6, IL-10, and TNF-alpha, *Environ. Mol. Mutagen.*, 54, 450–454.
- Bernauer, U., Birner, G., Dekant, W., Henschler, D. (1996) Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 2,2,2-trichloro-metabolites and mercapturic acids in rats and humans after inhalation, *Arch. Toxicol.*, 70, 338–346.
- Birner, G., Vamvakas, S., Dekant, W., Henschler, D. (1993) Nephrotoxic and genotoxic N-acetyl-S-dichlorovinyl-Lcysteine is a urinary metabolite after occupational 1,1,2-trichloroethene exposure in humans: implications for the risk of trichloroethene exposure, *Environ. Health Perspect.*, 99, 281–284.
- Boice, J. D., Jr., Marano, D. E., Cohen, S. S., Mumma, M. T., Blot, W. J., Brill, A. B., Fryzek, J. P., Henderson, B. E., McLaughlin, J. K. (2006) Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948–1999, *J. Occup. Environ. Med.*, 48, 1070–1092.
- Boice, J. D., Jr., Marano, D. E., Fryzek, J. P., Sadler, C. J., McLaughlin, J. K. (1999) Mortality among aircraft manufacturing workers, *Occup. Environ. Med.*, 56, 581–597.
- Bradford, B. U., Kono, H., Isayama, F., Kosyk, O., Wheeler, M. D., Akiyama, T. E., Bleye, L., Krausz, K. W., Gonzalez, F. J., Koop, D. R., Rusyn, I. (2005) Cytochrome P450 CYP2E1, but not nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, is required for ethanolinduced oxidative DNA damage in rodent liver, *Hepatology*, 41, 336–344.
- Brender, J. D., Shinde, M. U., Zhan, F. B., Gong, X., Langlois, P. H. (2014) Maternal residential proximity to chlorinated solvent emissions and birth defects in offspring: A casecontrol study, *Environ. Health*, 13, 96.
- Bronley-DeLancey, A., McMillan, D. C., McMillan, J. M., Jollow, D. J., Mohr, L. C., Hoel, D. G. (2006) Application of cryopreserved human hepatocytes in trichloroethylene risk assessment: Relative disposition of chloral hydrate to trichloroacetate and trichloroethanol, *Environ. Health Perspect.*, 114, 1237–1242.
- Brüning, T., Pesch, B., Wiesenhutter, B., Rabstein, S., Lammert, M., Baumüller, A., Bolt, H. M. (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany, *Am. J. Ind. Med.*, 43, 274–285.
- Bull, R. J. (2000) Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 241–259.
- Bull, R. J., Orner, G. A., Cheng, R. S., Stillwell, L., Stauber, A. J., Sasser, L. B., Lingohr, M. K., Thrall, B. D. (2002) Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 182, 55–65.
- Carrieri, M., Magosso, D., Piccoli, P., Zanetti, E., Trevisan, A., Bartolucci, G. B. (2007) Acute, nonfatal intoxication with trichloroethylene, *Arch. Toxicol.*, 81, 529–532.

- Caspary, W. J., Langenbach, R., Penman, B. W., Crespi, C., Myhr, B. C., Mitchell, A. D. (1988) The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells, *Mutat. Res.*, 196, 61–81.
- Chakrabarti, S. K., Tuchweber, B. (1988) Studies of acute nephrotoxic potential of trichloroethylene in Fischer 344 rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, 23, 147–158.
- Charbotel, B., Fevotte, J., Hours, M., Martin, J. L., Bergeret, A. (2006) Case-control study on renal cell cancer and occupational exposure to trichloroethylene. Part II: Epidemiological aspects, *Ann. Occup. Hyg.*, 50, 777–787.
- Charbotel, B., Fevotte, J., Martin, J. L., Bergeret, A. (2009) [Renal cell carcinoma and exposure to trichloroethylene: are the French limits of occupational exposure relevant?], *Rev Epidemiol Sante Publique*, 57, 41–47 [in French].
- Chia, S. E., Goh, V. H., Ong, C. N. (1997) Endocrine profiles of male workers with exposure to trichloroethylene, *Am. J. Ind. Med.*, 32, 217–222.
- Chia, S. E., Ong, C. N., Tsakok, M. F., Ho, A. (1996) Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene, *Reprod. Toxicol.*, 10, 295–299.
- Chiu, W. A., Micallef, S., Monster, A. C., Bois, F. Y. (2007) Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: empirical results and comparisons with previous studies, *Toxicol. Sci.*, 95, 23–36.
- Christensen, K. Y., Vizcaya, D., Richardson, H., Lavoue, J., Aronson, K., Siemiatycki, J. (2013) Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal, *J. Occup. Environ. Med.*, 55, 198–208.
- Clay, P. (2008) Assessment of the genotoxicity of trichloroethylene and its metabolite, S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC), in the comet assay in rat kidney, *Mutagenesis*, 23, 27–33.
- Cocco, P., t'Mannetje, A., Fadda, D., Melis, M., Becker, N., de Sanjose, S., Foretova, L., Mareckova, J., Staines, A., Kleefeld, S., Maynadie, M., Nieters, A., Brennan, P., Boffetta, P. (2010) Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph casecontrol study, *Occup. Environ. Med.*, 67, 341–347.
- Cummings, B. S., Parker, J. C., Lash, L. H. (2000) Role of cytochrome P450 and glutathione S-transferase alpha in the metabolism and cytotoxicity of trichloroethylene in rat kidney, *Biochem. Pharmacol.*, 59, 531–543.
- Cummings, B. S., Parker, J. C., Lash, L. H. (2001) Cytochrome p450-dependent metabolism of trichloroethylene in rat kidney, *Toxicol. Sci.*, 60, 11–19.
- Dawson, B. V., Johnson, P. D., Goldberg, S. J., Ulreich, J. B. (1993) Cardiac teratogenesis of halogenated hydrocarboncontaminated drinking water, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21, 1466–1472.
- Dekant, W., Berthold, K., Vamvakas, S., Henschler, D., Anders, M. W. (1988) Thioacylating intermediates as metabolites of S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine and S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine formed by cysteine conjugate beta-lyase, *Chem. Res.*

- Toxicol., 1, 175–178.
- Dekant, W., Metzler, M., Henschler, D. (1986a) Identification of S-1,2-dichlorovinyl-N-acetylcysteine as a urinary metabolite of trichloroethylene: A possible explanation for its nephrocarcinogenicity in male rats, *Biochem. Pharmacol.*, 35, 2455–2458.
- Dekant, W., Vamvakas, S., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D., Henschler, D. (1986b) Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkenes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene, *Chem. Biol. Interact.*, 60, 31–45.
- Deng, Q., Zheng, T., Lan, Q., Lan, Y., Holford, T., Chen, Y., Dai, M., Leaderer, B., Boyle, P., Chanock, S. J., Rothman, N., Zhang, Y. (2013) Occupational solvent exposure, genetic variation in immune genes, and the risk for non-Hodgkin lymphoma, *Eur J Cancer Prev*, 22, 77–82.
- Doolittle, D. J., Muller, G., Scribner, H. E. (1987) The in vivo–in vitro hepatocyte assay for assessing DNA repair and DNA replication: Studies in the CD-1 mouse, *Food Chem. Toxicol.*, 25, 399–405.
- Dosemeci, M., Cocco, P., Chow, W. H. (1999) Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons, *Am. J. Ind. Med.*, 36, 54–59.
- Douglas, G., Gingerich, J., Soper, L., Potvin, M., Bjarnason, S. (1999) Evidence for the lack of base-change and smalldeletion mutation induction by trichloroethylene in *lacZ* transgenic mice, *Environ. Mol. Mutagen.*, 34, 190–194.
- Duprat, P., Gradiski, D. (1980) Cytogenetic effect of trichloroethylene in the mouse as evaluated by the micronucleus test, *IRCS Med. Sci.*, 8, 182.
- Elhajouji, A., Lukamowicz, M., Cammerer, Z., Kirsch-Volders, M. (2011) Potential thresholds for genotoxic effects by micronucleus scoring, *Mutagenesis*, 26, 199–204.
- European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report. TRICHLOROETHYLENE (2004) CAS No: 79-01-6, EINECS No: 201-167-4., ed.
- Fibiger, W., et al. (1973) [Health of workers exposed to trichloroethylene.] *Medycyna pracy*, 24, 545–549 [in Polish]. (Cited in: WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents., ed., World Health Organization, Geneva, Switzerland) pp. 54–74.
- Fleming-Jones, M. E., Smith, R. E.: Volatile organic compounds in foods (2003) A five year study, *J. Agric. Food Chem.*, 51, 8120–8127.
- Forand, S. P., Lewis-Michl, E. L., Gomez, M. I. (2012) Adverse birth outcomes and maternal exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene through soil vapor intrusion in New York State, *Environ. Health Perspect.*, 120, 616–621.
- Forkert, P. G., Baldwin, R. M., Millen, B., Lash, L. H., Putt, D. A., Shultz, M. A., Collins, K. S. (2005) Pulmonary bioactivation of trichloroethylene to chloral hydrate: Relative contributions of CYP2E1, CYP2F, and CYP2B1, *Drug Metab Dispos*, 33, 1429–1437.

- Forkert, P. G., Lash, L., Tardif, R., Tanphaichitr, N., Vandevort, C., Moussa, M. (2003) Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene, *Drug Metab. Dispos.*, 31, 306–311.
- Forkert, P. G., Lash, L. H., Nadeau, V., Tardif, R., Simmonds, A. (2002) Metabolism and toxicity of trichloroethylene in epididymis and testis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 182, 244–254.
- Forkert, P. G., Millen, B., Lash, L. H., Putt, D. A., Ghanayem, B. I. (2006) Pulmonary bronchiolar cytotoxicity and formation of dichloroacetyl lysine protein adducts in mice treated with trichloroethylene, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 520–529.
- French Agency for Environmental and Occupational Health Safety (2009) Indoor air quality guidelines for trichloroethylene.
- Fukuda, K., Takemoto, K., Tsuruta, H. (1983) Inhalation carcinogenicity of trichloroethylene in mice and rats, *Ind. Health*, 21, 243–254.
- Galloway, S. M., Armstrong, M. J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A. D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpo, J., Margolin, B. H., Resnick, M. A., Anderson, B., Zeiger, E. (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 10, 1–175.
- Garabrant, D. H., Held, J., Langholz, B., Bernstein, L. (1988) Mortality of aircraft manufacturing workers in southern California, *Am. J. Ind. Med.*, 13, 683–693.
- Goh, V. H., Chia, S. E., Ong, C. N. (1998) Effects of chronic exposure to low doses of trichloroethylene on steroid hormone and insulin levels in normal men, *Environ. Health Perspect.*, 106, 41–44.
- Grandjean, E., Munchinger, R., Turrian, V., Hass, P. A., Knoepfel, H. K., Rosenmund, H. (1955) Investigations into the effects of exposure to trichlorethylene in mechanical engineering, *Br. J. Ind. Med.*, 12, 131–142.
- Green, T. (2000) Pulmonary toxicity and carcinogenicity of trichloroethylene: species differences and modes of action, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 261–264.
- Green, T., Dow, J., Ong, C. N., Ng, V., Ong, H. Y., Zhuang, Z. X., Yang, X. F., Bloemen, L. (2004) Biological monitoring of kidney function among workers occupationally exposed to trichloroethylene, *Occup. Environ. Med.*, 61, 312–317.
- Green, T., Mainwaring, G. W., Foster, J. R. (1997) Trichloroethylene-induced mouse lung tumors: Studies of the mode of action and comparisons between species, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 37, 125–130.
- Greenland, S., Salvan, A., Wegman, D. H., Hallock, M. F., Smith, T. J. (1994) A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 66, 49–54.
- Hansen, J., Raaschou-Nielsen, O., Christensen, J. M., Johansen, I., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Blot, W. J., Olsen, J. H. (2001) Cancer incidence among Danish workers exposed

- to trichloroethylene, *J. Occup. Environ. Med.*, 43, 133–139.
- Hardell, L., Eriksson, M., Degerman, A. (1994) Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma, *Cancer Res.*, 54, 2386–2389.
- Harrington, J. M., Whitby, H., Gray, C. N., Reid, F. J., Aw, T. C., Waterhouse, J. A. (1989) Renal disease and occupational exposure to organic solvents: A case referent approach, *Br. J. Ind. Med.*, 46, 643–650.
- Hayden, P. J., Ichimura, T., McCann, D. J., Pohl, L. R., Stevens, J. L. (1991) Detection of cysteine conjugate metabolite adduct formation with specific mitochondrial proteins using antibodies raised against halothane metabolite adducts, *J. Biol. Chem.*, 266, 18415–18418.
- Henschler, D., Romen, W., Elsasser, H. M., Reichert, D., Eder, E., Radwan, Z. (1980) Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species, *Arch. Toxicol.*, 43, 237–248.
- 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 to trichloroethene, *Arch. Toxicol.*, 69, 291–299.
- Hiatt, M. H., Pia, J. H. (2004) Screening processed milk for volatile organic compounds using vacuum distillation/gas chromatography/mass spectrometry, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 46, 189–196.
- Hosgood, H. D., 3rd, Zhang, L., Tang, X., Vermeulen, R., Qiu, C., Shen, M., Smith, M. T., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Reiss, B., Liu, S., Xie, Y., Guo, W., Galvan, N., Li, L., Hao, Z., Rothman, N., Huang, H., Lan, Q. (2011) Decreased Numbers of CD4(+) Naive and Effector Memory T Cells, and CD8(+) Naive T Cells, are Associated with Trichloroethylene Exposure, *Front Oncol.*, 1, 53.
- Hu, C., Jiang, L., Geng, C., Zhang, X., Cao, J., Zhong, L. (2008) Possible involvement of oxidative stress in trichloroethylene-induced genotoxicity in human HepG2 cells, *Mutat Res: Genetic Toxicol. Environ. Mutagen.*, 652, 88–94.
- IARC (1995) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 63, Trichloroethylene, pp. 75–158,.
- IARC (2014) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 106, Trichloroethylene, pp. 35–217,.
- Iavicoli, I., Marinaccio, A., Carelli, G. (2005) Effects of occupational trichloroethylene exposure on cytokine levels in workers, *J. Occup. Environ. Med.*, 47, 453–457.
- Ikeda, M., Imamura, T. (1973) Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 31, 209–224.
- Ikeda, M., Otsuji, H., Kawai, H., Kuniyoshi, M. (1971) Excretion kinetics of urinary metabolites in a patient addicted to richloroethylene, *Br. J. Ind. Med.*, 28, 203–206.
- Ishii, N., Iwata, T., Dakeishi, M., Murata, K. (2004) Effects of shift work on autonomic and

- neuromotor functions in female nurses, *J. Occup. Health*, 46, 352–358.
- Jaffe, D., Hassall, C., Gandolfi, A., Brendel, K. (1985) Production of DNA single strand breaks in rabbit renal tissue after exposure to 1,2-dichlorovinylcysteine, *Toxicology*, 35, 25–33.
- Johnson, P. D., Goldberg, S. J., Mays, M. Z., Dawson, B. V. (2003) Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat, *Environ. Health Perspect.*, 111, 289–292.
- Johnston, J., Borden, R., Barlaz, M. (1996) Anaerobic biodegradation of alkylbenzenes and trichloroethylene in aquifer sediment down gradient of a sanitary landfill, *J. Contam. Hydrol.*, 23, 263–283.
- Kamijima, M., Wang, H., Huang, H., Li, L., Shibata, E., Lin, B., Sakai, K., Liu, H., Tsuchiyama, F., Chen, J., Okamura, A., Huang, X., Hisanaga, N., Huang, Z., Ito, Y., Takeuchi, Y., Nakajima, T. (2008) Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis, *J. Occup. Health*, 50, 328–338.
- Kamijima, M., Wang, H., Yamanoshita, O., Ito, Y., Xia, L., Yanagiba, Y., Chen, C., Okamura, A., Huang, Z., Qiu, X., Song, X., Cai, T., Liu, L., Ge, Y., Deng, Y., Naito, H., Yoshikawa, T., Tohyama, M., Li, L., Huang, H., Nakajima, T. (2013) Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: Human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes, *J. Dermatol. Sci.*, 72, 218–224.
- 株式会社環境計画研究所 (2015) 平成 26 年度揮発性有機化合物 (VOC) 排出インベントリ作成等に関する調査業務報告書, p. 307, 環境省.
- 環境省 (2012) リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート 2012 年版, <http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html> (2016. 11. 30 アクセス).
- 環境省 (2015) 平成 26 年度揮発性有機化合物排出インベントリ検討会報告書, <http://www.env.go.jp/air/osen/voc/H26-main.pdf> (2016. 11. 30 アクセス).
- 環境省環境保健部環境安全課 (2001) 平成 12 年版化学物質と環境, <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http2000/index.html> (2016. 11. 30 アクセス).
- 環境省水・大気環境局 (2015) 平成 26 年度地下水質測定結果, <http://www.env.go.jp/press/files/jp/103249.pdf> (2016. 11. 30 アクセス).
- 環境省水・大気環境局 (2016) 平成 26 年度大気汚染の状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果), <http://www.env.go.jp/press/102361.html> (2016. 11. 30 アクセス).
- 環境庁国立環境研究所 (1994) 国立環境研究所特別研究報告, トリクロロエチレン等の地下水汚染の防止に関する研究.
- Karami, S., Lan, Q., Rothman, N., Stewart, P. A., Lee, K. M., Vermeulen, R., Moore, L. E. (2012) Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: A meta-analysis, *Occup. Environ. Med.*, 69, 858–867.

- 経済産業省 (2014) 第二種特定化学物質の製造・輸入及び出荷実績,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/class2specified_index.html (2016. 11. 30 アクセス).
- 経済産業省大臣官房調査統計グループ (2012) 平成 23 年度経済産業省生産動態統計年報化学工業統計編,
http://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html
(2016.11.30 アクセス).
- 経済産業省, 環境省 (2016a) 平成 26 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, <http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/gaiyo.html> (2016. 11. 30 アクセス).
- 経済産業省, 環境省 (2016b) 平成 26 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要,
https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegai_siryo.html (2016. 11. 30 アクセス).
- Kirsch-Volders, M., Aardema, M., Elhajouji, A. (2000) Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis, *Mutat. Res.*, 464, 3–11.
- Kligerman, A. D., Bryant, M. F., Doerr, C. L., Erexson, G. L., Evansky, P. A., Kwanyuen, P., McGee, J. K. (1994) Inhalation studies of the genotoxicity of trichloroethylene to rodents, *Mutat. Res.*, 322, 87–96.
- 公益財団法人 HLA 研究所 : アリル頻度検索結果 (単座 B) ,
http://hla.or.jp/med/frequency_search/ja/allele/ (2016. 11. 30 アクセス).
- 厚生労働省 (2014) 第 18 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 配付資料 (資料 3, 参考資料 1; <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000040600.html>) 及び議事録 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000056423.html>) .
- Lan, Q., Zhang, L., Tang, X., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Reiss, B., Hao, Z., Liu, S., Xie, Y., Guo, W., Purdue, M. P., Galvan, N., Xin, K. X., Hu, W., Beane Freeman, L. E., Blair, A. E., Li, L., Rothman, N., Vermeulen, R., Huang, H. (2010) Occupational exposure to trichloroethylene is associated with a decline in lymphocyte subsets and soluble CD27 and CD30 markers, *Carcinogenesis*, 31, 1592–1596.
- Lash, L. H., Fisher, J. W., Lipscomb, J. C., Parker, J. C. (2000) Metabolism of trichloroethylene, *Environ. Health Perspect.*, 108 Suppl 2, 177–200.
- Li, H., Dai, Y., Huang, H., Li, L., Leng, S., Cheng, J., Niu, Y., Duan, H., Liu, Q., Zhang, X., Huang, X., Xie, J., Feng, Z., Wang, J., He, J., Zheng, Y. (2007) HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China, *Environ. Health Perspect.*, 115, 1553–1556.
- Lindbohm, M. L., Sallmen, M., Kyyronen, P., Kauppinen, T., Pukkala, E. (2009) Risk of liver cancer and exposure to organic solvents and gasoline vapors among Finnish workers, *Int. J. Cancer*, 124, 2954–2959.
- Lipworth, L., Sonderman, J. S., Mumma, M. T., Tarone, R. E., Marano, D. E., Boice, J. D., Jr.,

- McLaughlin, J. K. (2011) Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: An extended follow-up, *J. Occup. Environ. Med.*, 53, 992–1007.
- Liu, Y. T., Jin, C., Chen, Z., Cai, S. X., Yin, S. N., Li, G. L., Watanabe, T., Nakatsuka, 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.
- Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G., Eds. (1986) *Experimental research on trichloroethylene carcinogenesis*, Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ.
- Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, 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.
- McLean, D., Pearce, N., Langseth, H., Jappinen, P., Szadkowska-Stanczyk, I., Persson, B., Wild, P., Kishi, R., Lynge, E., Henneberger, P., Sala, M., Teschke, K., Kauppinen, T., Colin, D., Kogevinas, M., Boffetta, P. (2006) Cancer mortality in workers exposed to organochlorine compounds in the pulp and paper industry: An international collaborative study, *Environ. Health Perspect.*, 114, 1007–1012.
- Mhiri, C., Choyakh, F., Ben Hmida, M., Feki, I., Ben Messaud, M., Zouari, N. (2004) Trigeminal somatosensory evoked potentials in trichloroethylene-exposed workers, *Neurosciences (Riyadh)*, 9, 102–107.
- Miligi, L., Costantini, A. S., Benvenuti, A., Kriebel, D., Bolejack, V., Tumino, R., Ramazzotti, V., Rodella, S., Stagnaro, E., Crosignani, P., Amadori, D., Mirabelli, D., Sommani, L., Belletti, I., Troschel, L., Romeo, L., Miceli, G., Tozzi, G. A., Mendico, I., Vineis, P. (2006) Occupational exposure to solvents and the risk of lymphomas, *Epidemiology*, 17, 552–561.
- Monster, A. C., Boersma, G., Duba, W. C. (1976) Pharmacokinetics of trichloroethylene in volunteers, influence of workload and exposure concentration, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 38, 87–102.
- Moore, L. E., Boffetta, P., Karami, S., Brennan, P., Stewart, P. S., Hung, R., Zaridze, D., Matveev, V., Janout, V., Kollarova, H., Bencko, V., Navratilova, M., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, D., Gromiec, J., Holcatova, I., Merino, M., Chanock, S., Chow, W. H., Rothman, N. (2010) Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants, *Cancer Res.*, 70, 6527–6536.
- Morgan, R. W., Kelsh, M. A., Zhao, K., Heringer, S. (1998) Mortality of aerospace workers exposed to trichloroethylene, *Epidemiology*, 9, 424–431.
- Muller, M., Birner, G., Dekant, W. (1998a) Reactivity of haloketenes and halothioketenes with nucleobases: Chemical characterization of reaction products, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 454–463.
- Muller, M., Birner, G., Sander, M., Dekant, W. (1998b) Reactivity of haloketenes and

- halothioketenes with nucleobases: Reactions in vitro with DNA, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 464–470.
- Murata, K., Inoue, O., Akutsu, M., Iwata, T. (2010) Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers, *Am J Ind Med*, 53, 915–921.
- 村田勝敬, 岩田豊人 (2012) 有害化学物質の手のふるえに及ぼす影響, *Peripheral Nerve*, 23, 141–145.
- Nakajima, T., Wang, R. S., Elovaara, E., Park, S. S., Gelboin, H. V., Vainio, H. (1992) A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat liver, *Biochem. Pharmacol.*, 43, 251–257.
- NCI (National Cancer Institute) (1976) Carcinogenesis bioassay of trichloroethylene, pp. 1–215, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.
- Nelson, M. A., Bull, R. J. (1988) Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver in vivo, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 94, 45–54.
- Newman, D., Abuladze, N., Scholz, K., Dekant, W., Tsuprun, V., Ryazantsev, S., Bondar, G., Sassani, P., Kurtz, I., Pushkin, A. (2007) Specificity of aminoacylase III-mediated deacetylation of mercapturic acids, *Drug Metab. Dispos.*, 35, 43–50.
- Nomiyama, K., Nomiyama, H. (1971) Metabolism of trichloroethylene in human. Sex difference in urinary excretion of trichloroacetic acid and trichloroethanol, *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 28, 37–48.
- Nordstrom, M., Hardell, L., Magnuson, A., Hagberg, H., Rask-Andersen, A. (1998) Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study, *Br. J. Cancer*, 77, 2048–2052.
- NTP (National Toxicology Program) (1988) NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (CAS No.79-01-6) in Four Strains of Rats (ACI, August, Marshall, Osborne-Mendel) (Gavage Studies), 1988/04/01 ed., pp. 1–299.
- NTP (National Toxicology Program) (1990) NTP Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (Without Epichlorohydrin) (CAS No. 79-01-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies), *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 243, 1–174.
- Odum, J., Foster, J. R., Green, T. (1992) A mechanism for the development of Clara cell lesions in the mouse lung after exposure to trichloroethylene, *Chem. Biol. Interact.*, 83, 135–153.
- Ogata, M., Takatsuka, Y., Tomokuni, K. (1971) Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Br. J. Ind. Med.*, 28, 386–391.
- Opdam, J. J. (1989) Intra and interindividual variability in the kinetics of a poorly and highly metabolising solvent, *Br. J. Ind. Med.*, 46, 831–845.
- Partanen, T., Heikkila, P., Hernberg, S., Kauppinen, T., Moneta, G., Ojajarvi, A. (1991) Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents, *Scand. J. Work. Environ.*

- Health, 17, 231–239.
- Perocco, P., Prodi, G. (1981) DNA damage by haloalkanes in human lymphocytes cultured in vitro, *Cancer Lett.*, 13, 213–218.
- Persson, B., Fredrikson, M. (1999) Some risk factors for non- Hodgkin's lymphoma, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 12, 135–142.
- Pesch, B., Haerting, J., Ranft, U., Klimpel, A., Oelschlagel, B. Schill, W. (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter urothelial and renal cancer study, *Int. J. Epidemiol.*, 29, 1014–1024.
- Povey, A., Guppy, M. J., Wood, M., Knight, C., Black, C. M., Silman, A. J. (2001) Cytochrome P2 polymorphisms and susceptibility to scleroderma following exposure to organic solvents, *Arthritis Rheum*, 44, 662–665.
- Purdue, M. P., Bakke, B., Stewart, P., De Roos, A. J., Schenk, M., Lynch, C. F., Bernstein, L., Morton, L. M., Cerhan, J. R., Severson, R. K., Cozen, W., Davis, S., Rothman, N., Hartge, P., J. S. (2011) A case-control study of occupational exposure to trichloroethylene and non-Hodgkin lymphoma, *Environ. Health Perspect.*, 119, 232–238.
- Raaschou-Nielsen, O., Hansen, J., McLaughlin, J. K., Kolstad, H., Christensen, J. M., Tarone, R. E., Olsen, J. H. (2003) Cancer risk among workers at Danish companies using trichloroethylene: A cohort study, *Am. J. Epidemiol.*, 158, 1182–1192.
- Radican, L., Blair, A., Stewart, P., Wartenberg, D. (2008) Mortality of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons and chemicals: Extended follow-up, *J. Occup. Environ. Med.*, 50, 1306–1319.
- Ritz, B., Morgenstern, H., Froines, J., Moncau, J. (1999) Chemical exposures of rocket-engine test-stand personnel and cancer mortality in a cohort of aerospace workers, *J. Occup. Environ. Med.*, 41, 903–910.
- Robbiano, L., Baroni, D., Carrozzino, R., Mereto, E., Brambilla, G. (2004) DNA damage and micronuclei induced in rat and human kidney cells by six chemicals carcinogenic to the rat kidney, *Toxicology*, 204, 187–195.
- Ruckart, P. Z., Bove, F. J., Maslia, M. (2013) Evaluation of exposure to contaminated drinking water and specific birth defects and childhood cancers at Marine Corps Base Camp Lejeune, North Carolina: a case-control study, *Environ. Health*, 12, 104.
- Ruijten, M. W., Verberk, M. M., Salle, H. J. (1991) Nerve function in workers with long term exposure to trichloroethene, *Br. J. Ind. Med.*, 48, 87–92.
- Rusyn, I., Chiu, W. A., Lash, L. H., Kromhout, H., Hansen, J., Guyton, K. Z. (2014) Trichloroethylene: Mechanistic, epidemiologic and other supporting evidence of carcinogenic hazard, *Pharmacol. Ther.*, 141, 55–68.
- Sato, A., Nakajima, T., Fujiwara, Y., Murayama, N. (1977) A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure, *Br.*

- J. Ind. Med., 34, 56–63.
- Savolainen, H., Pfaffli, P., Tengen, M., Vainio, H. (1977) Trichloroethylene and 1,1,1-trichloroethane: Effects on brain and liver after five days intermittent inhalation, Arch. Toxicol., 38, 229–237.
- Schlehofer, B., Heuer, C., Blettner, M., Niehoff, D., Wahrendorf, J. (1995) Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany, Int. J. Epidemiol., 24, 51–57.
- Scott, C. S., Jinot, J. (2011) Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards, Int. J. Environ. Res. Public Health, 8, 4238–4272.
- Seidler, A., Mohner, M., Berger, J., Mester, B., Deeg, E., Elsner, G., Nieters, A., Becker, N. (2007) Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany, J. Occup. Med. Toxicol., 2, 2.
- Seldén, A., Ahlborg, G., Jr. (1991) Mortality and cancer morbidity after exposure to military aircraft fuel, Aviat. Space Environ. Med., 62, 789–794.
- Seldén, A., Hultberg, B., Ulander, A., Ahlborg, G., Jr. (1993) Trichloroethylene exposure in vapour degreasing and the urinary excretion of N-acetyl-beta-Dglucosaminidase, Arch. Toxicol., 67, 224–226.
- Sharkawi, M., De Saint Blanquat, G., Elfassy, B. (1983) Inhibition of alcohol dehydrogenase by chloral hydrate and trichloroethanol: Possible role in the chloral hydrate-ethanol interaction, Toxicol. Lett., 17, 321–328.
- Shimada, T., Swanson, A. F., Leber, P., Williams, G. M. (1985) Activities of chlorinated ethane and ethylene compounds in the Salmonella/rat microsome mutagenesis and rat hepatocyte/DNA repair assays under vapor phase exposure conditions, Cell. Biol. Toxicol., 1, 159–179.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター (2008) 詳細リスク評価書シリーズ 22, トリクロロエチレン, p. 266, 丸善株式会社, 東京.
- Sinks, T., Lushniak, B., Haussler, B. J., Sniezek, J., Deng, J. F., Roper, P., Dill, P., Coates, R. (1992) Renal cell cancer among paperboard printing workers, Epidemiology, 3, 483–489.
- Spirtas, R., Stewart, P. A., Lee, J. S., Marano, D. E., Forbes, C. D., Grauman, D. J., Pettigrew, H. M., Blair, A., Hoover, R. N., Cohen, J. L. (1991) Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results, Br. J. Ind. Med., 48, 515–530.
- Stancev, S., Bonev, C. (1971) [Occupational hazards at work with trichloroethylene and perchloroethylene.], Higiena i zdraveopazvane, 2, 176–180 [in Bulgarian]. (Cited in: WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents., ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland), pp. 54–74.

- Stewart, R. D., Dodd, H. C., Gay, H. H., Erley, D. S. (1970) Experimental human exposure to trichloroethylene, *Arch. Environ. Health*, 20, 64–71.
- 水道協会 (2016) 平成 25 年度水道水質データベース, .
- Swartz, M. D., Cai, Y., Chan, W., Symanski, E., Mitchell, L. E., Danysh, H. E., Langlois, P. H., Lupo, P. J. (2015) Air toxics and birth defects: A Bayesian hierarchical approach to evaluate multiple pollutants and spina bifida, *Environ. Health*, 14, 16.
- 食品安全委員会 (2008) 汚染物質評価書, 食品からのカドミウム摂取の現状に係る安全性確保について (概要版) .
- 食品安全委員会 (2010) 水道水評価書, トリクロロエチレン.
- Takaki, A., Suzuki, H., Iwasaki, Y., Takigawa, T., Ogino, K., Matsuda, H., Yagi, T., Hanazaki, M., Nakatsuka, H., Katayama, H., Matsumi, M., Shoji, B., Terada, R., Kobashi, H., Sakaguchi, K. (2008) A 27-year-old man who died of acute liver failure probably due to trichloroethylene abuse, *J. Gastroenterol.*, 43, 239–242.
- Takamatsu, M. (1962) Health hazards of workers exposed to trichloroethylene vapour. II. Exposure to trichloroethylene in degreasing operations in a communicating machine factory, *Kumamoto Med. J.*, 15, 43–54.
- 鳥養智子, 野島邦彦, 一色泰成 (2001) 歯牙刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) に関する研究: 機械的圧刺激と電気刺激による初期成分と後期成分にについて, 東京歯科大学, 歯科学報, 101 (7) , 635–647.
- 通商産業省 (1979) 通商産業省公報 (1979 年 12 月 25 日); 製品評価技術基盤機構化学物質管理情報.
- 中央環境審議会大気環境部会 (2003) 第 9 回有害大気汚染物質排出抑制専門委員会配布資料 (資料 2 有害大気汚染物質第 2 期自主管理計画における個別物質及び個別団体毎の排出量推移) .
- 中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会 (1996) トリクロロエチレンに係る環境基準専門委員会報告, p43.
- U.S. EPA (2011) Toxicological Review of Trichloroethylene: In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS), ed., Washington, DC.
- U.S. NLM (National Library of Medicine): HSDB, Hazardous Substances Data Bank, trichloroethylene (Last Review Date: 1/20/2011), <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm> (2017. 1. 17 アクセス) .
- Uttamsingh, V., Anders, M. W. (1999) Acylase-catalyzed deacetylation of haloalkene-derived mercapturates, *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 937–942.
- Uttamsingh, V., Baggs, R. B., Krenitsky, D. M., Anders, M. W. (2000) Immunohistochemical localization of the acylases that catalyze the deacetylation of N-acetyl-L-cysteine and haloalkene-derived mercapturates, *Drug Metab. Dispos.*, 28, 625–632.
- Vamvakas, S., Bruning, T., Thomasson, B., Lammert, M., Baumuller, A., Bolt, H. M., Dekant, W., Birner, G., Henschler, D., Ulm, K. (1998) Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene, *J Cancer Res Clin Oncol*, 124, 374–382.

- Vamvakas, S., Dekant, W., Berthold, K., Schmidt, S., Wild, D., Henschler, D. (1987) Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates, *Biochem Pharmacol*, 36, 2741–2748.
- Vamvakas, S., Dekant, W., Henschler, D. (1989) Assessment of unscheduled DNA synthesis in a cultured line of renal epithelial cells exposed to cysteine S-conjugates of haloalkenes and haloalkanes, *Mutat. Res.*, 222, 329–335.
- Vamvakas, S., Dekant, W., Schiffmann, D., Henschler, D. (1988a) Induction of unscheduled DNA synthesis and micronucleus formation in Syrian hamster embryo fibroblasts treated with cysteine S-conjugates of chlorinated hydrocarbons, *Cell Biol Toxicol*, 4, 393–403.
- Vamvakas, S., Elfarrar, A., Dekant, W., Henschler, D., Anders, M.: Mutagenicity of amino acid and glutathione S-conjugates in the Ames test, *Mutation Research*, 206, 83–90 (1988b).
- Vermeulen, R., Zhang, L., Spierenburg, A., Tang, X., Bonventre, J. V., Reiss, B., Shen, M., Smith, M. T., Qiu, C., Ge, Y., Ji, Z., Xiong, J., He, J., Hao, Z., Liu, S., Xie, Y., Yue, F., Guo, W., Purdue, M., Beane Freeman, L. E., Sabbisetti, V., Li, L., Huang, H., Rothman, N., Lan, Q. (2012) Elevated urinary levels of kidney injury molecule-1 among Chinese factory workers exposed to trichloroethylene, *Carcinogenesis*, 33, 1538–1541.
- Villaschi, S., Giovanetti, A., Lombardi, C. C., Nicolai, G., Garbati, M., Andreozzi, U. (1991) Damage and repair of mouse bronchial epithelium following acute inhalation of trichloroethylene, *Exp. Lung. Res.*, 17, 601–614.
- Volkel, W., Dekant, W. (1998) Chlorothioketene, the ultimate reactive intermediate formed by cysteine conjugate beta-lyase-mediated cleavage of the trichloroethene metabolite S-(1,2-Dichlorovinyl)-L-cysteine, forms cytosine adducts in organic solvents, but not in aqueous solution, *Chem. Res. Toxicol.*, 11, 1082–1088.
- Walles, S. A. S. (1986) Induction of single-strand breaks in dna of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene, *Toxicol. Lett.*, 31, 31–35.
- Wang, J. L., Chen, W. L., Tsai, S. Y., Sung, P. Y., Huang, R. N. (2001) An in vitro model for evaluation of vaporous toxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene to CHO-K1 cells, *Chemico-Biological Interactions*, 137, 139–154.
- Wang, R., Zhang, Y., Lan, Q., Holford, T. R., Leaderer, B., Zahm, S. H., Boyle, P., Dosemeci, M., Rothman, N., Zhu, Y., Qin, Q., Zheng, T. (2009) Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women, *Am. J. Epidemiol.*, 169, 176–185.
- Wang, R. S., Nakajima, T., Honma, T. (1999) Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rats, *Toxicology*, 132, 9–18.
- Watanabe, H. (2011) Hypersensitivity syndrome due to trichloroethylene exposure: A severe generalized skin reaction resembling drug-induced hypersensitivity syndrome, *J. Dermatol.*, 38, 229–235.

- Werner, M., Birner, G., Dekant, W. (1995a) The role of cytochrome P450A1/2 in the sex-specific sulfoxidation of the hexachlorobutadiene metabolite, N-acetyl-S-(pentachlorobutadienyl)-L-cysteine in rats, *Drug Metab. Dispos.*, 23, 861–868.
- Werner, M., Birner, G., Dekant, W. (1996) Sulfoxidation of mercapturic acids derived from tri- and tetrachloroethene by cytochromes P450 3A: A bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate beta-lyase mediated cleavage, *Chem. Res. Toxicol.*, 9, 41–49.
- Werner, M., Guo, Z., Birner, G., Dekant, W., Guengerich, F. P. (1995b) The sulfoxidation of the hexachlorobutadiene metabolite N-acetyl-S-(1,2,3,4,4-pentachlorobutadienyl)-L-cysteine is catalyzed by human cytochrome P450 3A enzymes, *Chem. Res. Toxicol.*, 8, 917–923.
- WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents, pp. 54–74, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO (2005) Trichloroethene in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- WHO (2008) WHO/IPCS Harmonization Project Draft Guidance on “Mutagenicity for Chemical Risk Assessment.”
- WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants, World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen.
- Xu, X., Yang, R., Wu, N., Zhong, P., Ke, Y., Zhou, L., Yuan, J., Li, G., Huang, H., Wu, B. (2009) Severe hypersensitivity dermatitis and liver dysfunction induced by occupational exposure to trichloroethylene, *Ind. Health*, 47, 107–112.
- Yauck, J. S., Malloy, M. E., Blair, K., Simpson, P. M., McCarver, D. G. (2004) Proximity of residence to trichloroethylene-emitting sites and increased risk of offspring congenital heart defects among older women, *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 70, 808–814.
- Zhang, L., Bassig, B. A., Mora, J. L., Vermeulen, R., Ge, Y., Curry, J. D., Hu, W., Shen, M., Qiu, C., Ji, Z., Reiss, B., McHale, C. M., Liu, S., Guo, W., Purdue, M. P., Yue, F., Li, L., Smith, M. T., Huang, H., Tang, X., Rothman, N., Lan, Q. (2013) Alterations in serum immunoglobulin levels in workers occupationally exposed to trichloroethylene, *Carcinogenesis*, 34, 799–802.
- Zhao, Y., Krishnadasan, A., Kennedy, N., Morgenstern, H., Ritz, B. (2005) Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers, *Am. J. Ind. Med.*, 48, 249–258.
- Zielinski, A. (1973) [Health of women workers chronically exposed to trichloroethylene.], *Medycyna pracy*, 24, 263–271 [in Polish]. (Cited in: WHO (1981) Recommended health-based limits in occupational exposure to selected organic solvents., ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland), pp. 54–74.