

追加的な文献レビューに基づくトリクロロエチレンの有害性に関する文献の概要

1. 疫学研究

付表 トリクロロエチレンへの曝露による発がんリスクを評価したプール解析の概要

Coccoら(2013)は、イタリア11地域におけるMulticentre Italian Study(MIS)(調査期間1991～1993年)、フランス西部6地域におけるENGELA Study(調査期間2000～2004年)、欧州6カ国におけるEPILYMPH Study(調査期間1998～2004年)、米国4地域におけるNCI-SEER Study(調査期間1998～2000年)の4件の症例対照研究のプール解析を行い、トリクロロエチレン(TCE)への職業曝露と非ホジキンリンパ腫及びそのサブタイプである濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性リンパ球性白血病との関連を評価した。非ホジキンリンパ腫の症例は全体で3,788人(男性2,098人、女性1,690人)、対照は4,279人(男性2,223人、女性2,056人)で、ENGELA Studyでは性別と年齢で症例個人とのマッチング、EPILYMPH Study及びNCI-SEER Studyでは性別と年齢層で頻度のマッチングを行い、MISでは一般集団と同様の年齢、性別分布とした。

曝露指標としたのは、曝露の強度、頻度、期間、確度で、産業衛生士及び職業的専門家が調査票から得られた職歴等の情報、職場の実地調査で得られたデータ、産業衛生関連の報告書や経験に基づきスコア化した。曝露強度は非曝露を0(7,356人)、10 ppm以下を低(129人)、11～150 ppmを中(477人)、150 ppm超を高(105人)と分類し、曝露頻度は全労働時間に対するTCE接触時間割合1～5%を低(262人)、6～30%を中(255人)、30%超を高(194人)、曝露確度については低(曝露の可能性はあるが高くはない; 227人)、中(曝露の可能性が高い; 396人)、高(曝露が確実; 88人)に分類した。曝露期間は1～14年(395人)、15～29年(176人)、30～39年(106人)、40年以上(34人)に分類した。

全非ホジキンリンパ腫についてみると、ロジスティック回帰によって解析した結果、TCE曝露指標によるリスク上昇の傾向は認められなかったが、非曝露群と比較し高強度群、高確度群では有意ではないがそれぞれ40%のリスク上昇が認められた(それぞれOR 1.4, 95%CI:1.0～2.1、OR 1.4, 95%CI: 0.9～2.1)。非ホジキンリンパ腫サブタイプについては年齢、性別、研究について調整した多項回帰による解析の結果、濾胞性リンパ腫のリスクは曝露の確度、強度による有意な上昇傾向($P=0.02$, 0.04)、4種類の曝露指標の組み合わせとの有意な関連が認められた($P=0.004$)。

曝露の確度の高い労働者に限定した解析を行ったところ、非曝露群に対する曝露群の全非ホジキンリンパ腫リスクは約40%上昇し(OR 1.4, 95%CI: 0.9～2.1)、慢性リンパ球性白血病リスクは約2倍、濾胞性リンパ腫リスクは50%の上昇だった。また、全非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクは曝露期間により(それぞれ $P=0.009$, 0.028, 0.010)、また、曝露期間、頻度、強度の3指標組み合わせにより(それぞれ $p=0.004$, 0.015, 0.005)、有意な上昇の傾向が認められた。曝露症例は少ないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクは曝露強度最大群においてリスクが1.5～3.2倍となった。主要サブタイプ間や研究間でのリスクの非一様性は認められなかった。以上のようにプール解析の結果、非ホジキンリンパ腫の特定のサブタイプにおいてトリクロロエチレンの職業曝露と関連するリスク上昇が明確に支持された。

Hansenら(2013)は、デンマーク、フィンランド、スウェーデンにおける、トリクロロエチレン曝露が定量的に評価されているコホート研究について、追跡期間を延長しプール解析することで、ヒトにお

けるトリクロロエチレンの発がん性について明らかにしようとした。

対象となったのは、労働者保護の観点からトリクロロエチレンへの職業曝露の評価が行われていた5,553人(男性3,776人、女性1,777人)である。スウェーデンでは1958年1月1日～2003年12月31日、フィンランドは1967年1月1日～2004年12月31日、デンマークは1968年4月1日～2008年12月31日の期間、各国中央個人登録データから生死及び転入出、がん登録からがん罹患を追跡したところ、全がん罹患者は997人(男性683人、女性214人)であった。各労働者のトリクロロエチレン曝露は、1947～1989年、尿中トリクロロ酢酸(TCA)測定によって評価した。測定回数は各労働者1～35回で、フィンランドでは36%、デンマークでは34%が2回、フィンランドでは27%、デンマークでは37%が3回以上で(スウェーデンについてはデータ無し)、尿中平均TCA濃度は28.2～39.2 mg/Lであった。

がん罹患数がポワソン分布に従うとし、罹患予測数は各国の性別、年齢層別、年代別のがん罹患率に基づくとして全がん及び部位別がんの標準化罹患率比(SIR)を算出した結果、SIRの有意な上昇が認められたのは肝臓がん(SIR 1.93, 95% CI:1.19～2.95)、子宮頸がん(SIR 2.31, 95% CI:1.32～3.75)で、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、食道がんのSIRについて有意な上昇はなかった。また、喫煙や飲酒と関連するがんの統計的有意なSIR上昇は認められなかった。潜伏期間を10年、あるいは20年としても結果にはわずかな変化しかなかった。また、国による有意な相違が認められたのは食道がんのみであった。曝露指標としてTCA初回測定時の年齢あるいは年代を用い、SIRの曝露反応関係を評価したが、特定の傾向は認められなかった。

コホート内比較のため、尿中TCA平均値<5mg/L群を参照群とし、Cox比例ハザードモデルにより低曝露(5～25mg/L)群、中曝露(25～50mg/L)群、高曝露(>50mg/L)群の各部位がん罹患ハザード率比(HRR)を求めたところ、TCA濃度による単調増加の曝露反応関係が認められたのは子宮頸がんのみであった($p=0.08$)。32例発生した腎臓がんについては高曝露群でHRR=2.04(95%CI:0.81～5.17)であったが、低、中曝露群ではHRRは概ね1であり、肝臓・胆管がん、食道がんは曝露群でHRR<1となった。

以上の結果から、トリクロロエチレン曝露が肝臓がんのリスク上昇と関連する可能性があり得る(possibly associated)ことが示唆された。曝露と頻度の低いがんとの関係については、検出力が限られているのでさらなる研究が必要である。

2. 実験動物への有害性に関する研究

付表 トリクロロエチレンへの曝露による免疫毒性の概要

Boverhofら(2013)は、雌のSprague-Dawleyラット8匹/群を1群として、トリクロロエチレン(TCE) 0、97.8、297.9、1,017.4 ppm またはテトラクロロエチレン 0、104.4、304.5、1,010.1 ppm を4週間(6時間/日、5日間/週)吸入させ、SRBCアッセイ(ヒツジ赤血球(SRBC)に対する特異的抗体産生反応を測定)により免疫毒性を評価した。なお、免疫抑制の陽性対照(8匹)にはシクロホスファミドを腹腔内投与した。

TCEを吸入させたラットのSRBCアッセイの結果、1,017.4 ppm群で脾臓当たりのSRBC抗体産生細胞数(AFC)の有意な減少(71%減少)が認められ、AFC/脾臓細胞 10^6 個でも対照群に比べて64%減少した。97.8、297.9 ppm群ではAFC、AFC/脾臓細胞 10^6 個の有意な減少は認められなかった。この結果から、TCEは1,017.4 ppmでSRBCに対する抗体応答の抑制を引き起こすと考えられた。

付表 トリクロロエチレンへの曝露による急性影響の概要

Umezuら(2014)は、C2ClHの構造を持つ6物質(1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン)において、各物質の構造的・物理的特性の違いによって行動に関する急性影響の量反応プロファイルに違いがみられるかについて調べるために実験を行った。上記6物質を雄のICR(またはCD-1)マウスに腹腔内投与し、投与から1時間以内に直視反射試験、ブリッジ試験、FR20オペラント試験、MULTオペラント試験を実施し、行動への影響を評価した。各行動試験におけるTCEの投与量、投与頻度、使用動物数等の条件は次のとおりである。

① 直視反射試験(単回投与から1時間以内に実施。この試験後に急性毒性試験を実施(投与から1日以内))使用動物数:10匹/群(この実験のみに使用)

投与量:2,000、4,000、5,000 mg/kg

② ブリッジ試験(単回投与から30分後に実施)

使用動物数:10~15匹/群(この実験のみに使用)

投与量:0(オリーブ油投与)、250、500、1,000 mg/kg

③ FR20オペラント試験(投与の20分後に試験開始し、40分間試験実施)

使用動物数:各用量段階についてそれぞれ7、9、6、8匹(この実験系において繰り返し使用)

投与頻度:毎週火曜日と金曜日

投与量:0(オリーブ油投与)、125、250、500、1,000 mg/kg

④ MULTオペラント試験(投与から1時間以内に実施)

使用動物数:各用量段階についてそれぞれ9、16、9、10匹(この実験系において繰り返し使用)

投与量:0(オリーブ油投与)、62.5、125、250、500 mg/kg

トリクロロエチレンを投与した行動試験、急性毒性試験の結果は次のとおりであった。

急性毒性試験:LD₅₀ 4,142 mg/kg

直視反射試験:ED₅₀ 2,623mg/kg

ブリッジ試験:ED₅₀ 336mg/kg

FR20オペラント試験:ED₅₀ 733 mg/kg

MULTオペラント試験:LOEL 62.5mg/kg

3. 遺伝子障害性に関する研究

付表 トリクロロエチレン及びその代謝物を被験物質とした遺伝子障害性試験結果 (*in vitro*系)

被験物質	試験系 (<i>in vitro</i>)	対象	結果 (外因性代謝系別)		文献
			無	有	
S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC)	損傷乗り越え DNA 合成 (TLS) による修復の検出	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (TLS に関与する遺伝子 <i>rad18, rev1, rev3, rad5</i> の欠失した系統)	+	NA	De La Rosa ら (2017)

+: 陽性; -: 陰性; (+): 不十分な試験において弱い陽性; 0: 試験されなかった.; NA: 該当せず; ND: 未検出

付表 トリクロロエチレンの吸入曝露による遺伝子障害性試験結果の概要

Wilmerら (2014) は、雄のCDラットにトリクロロエチレン (TCE) を6時間単回吸入曝露 (0、50、500、2,500、5,000 ppm) したが、骨髄赤血球細胞小核の有意な増加は認められなかった。

なお、TCE誘発性の低体温の可能性があるため、0、5,000 ppm群の体温を曝露前後及び曝露時間中モニタリングした。その結果、0、5,000 ppm群ともに、曝露の前後では体温の著明な変化はなかったが (35.5~38°C)、5,000 ppm群では曝露中に2.5°Cの低下がみられた。しかしながら、低体温の閾値に達していないため、この程度の体温低下は小核試験の結果に対して重要ではないと著者らはみなした。

これらの結果から、著者らは本試験の条件下で、TCEはラット骨髄小核試験において陰性であるとした。

参考文献

- Boverhof, D. R., Krieger, S. M., Hotchkiss, J. A., Stebbins, K. E., Thomas, J. and Woolhiser, M. R.: Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure, *Journal of immunotoxicology*, 10, 311-320 (2013).
- Cocco, P., Vermeulen, R., Flore, V., Nonne, T., Campagna, M., Purdue, M., Blair, A., Monnereau, A., Orsi, L., Clavel, J., Becker, N., de Sanjose, S., Foretova, L., Staines, A., Maynadie, M., Nieters, A., Miligi, L., t Mannetje, A., Krickler, A., Brennan, P., Boffetta, P., Lan, Q. and Rothman, N. (2013): Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph [correction of IinterLlymph] analysis, *Occup Environ Med.*;70(11):795-802.
- De La Rosa, V. Y., Asfaha, J., Fasullo, M., Loguinov, A., Li, P., Moore, L. E., Rothman, N., Nakamura, J., Swenberg, J. A., Scelo, G., Zhang, L., Smith, M. T. and Vulpe, C. D. (2017) : Editor's Highlight: High-Throughput Functional Genomics Identifies Modulators of TCE Metabolite Genotoxicity and Candidate Susceptibility Genes, *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 160, 111-120.
- Hansen, J., Sallmen, M., Selden, A. I., Anttila, A., Pukkala, E., Andersson, K., Bryngelsson, I. L., Raaschou-Nielsen, O., Olsen, J. H. and McLaughlin, J. K (2013): Risk of Cancer Among Workers Exposed to Trichloroethylene: Analysis of Three Nordic Cohort Studies, *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 105, Issue 12, Pages 869–877.
- Umezu, T. and Shibata, Y. (2014): Different behavioral effect dose-response profiles in mice exposed to two-carbon chlorinated hydrocarbons: influence of structural and physical properties, *Toxicology and applied pharmacology*, 279, 103-112.
- Wilmer, J. W., Spencer, P. J., Ball, N. and Bus, J. S. (2014): Assessment of the genotoxicity of trichloroethylene in the in vivo micronucleus assay by inhalation exposure, *Mutagenesis*, 29, 209-214.