

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 【修正・追加版】

1. 疫学知見

付表 トリクロロエチレンへの曝露による発がんを調査した疫学研究

Purdue ら(2017)は、塩素系溶剤への職業曝露と腎臓がん罹患との関連を調べるため、症例対照研究を行った。米国ミシガン州デトロイトのデトロイト都市圏がん調査システムから 2002 年 2 月・2007 年 1 月の、イリノイ州 Cook 郡 56 病院の病理レポートから 2003 年の腎臓がん罹患者を組織学的に特定し、参加同意の得られた 1217 人(男性 61.8%、白人 75.9%)を症例とした。対照は 20~64 歳については車両局記録、65 歳以上は医療保険 (Medicare) 受給資格ファイルから、性別、年齢層、人種を症例とマッチングして選択した一般市民中、参加同意の得られた 1,235 人とした(男性 61.4%、白人 75.9%)。

トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタンの 6 種類の塩素系溶剤について、対象者への面談調査等から得られた 16 歳以降、従業期間 1 年以上の職歴及び業務中の溶剤曝露に関わる情報に基づき、産業衛生の専門家が文献等のデータから作成した溶剤別職業曝露表を用いて曝露の確度(0%, <10%, 10~49%, 50-89%, 90%≦)、頻度(週あたり曝露時間 <2, 2~9, 10~19, ≧20 時間)、強度(屋内/外作業、発生源との距離、換気、放出機構、工程温度により、低または高)について評価を行い、これらから曝露年数、累積曝露時間、週平均曝露時間を求め、曝露指標とした。曝露年数は曝露確度≧50%の職について従業年数を合計した値、累積曝露時間は曝露確度≧50%の職について各々曝露頻度の範囲中点と従業週数の積を求め、総和を求めた値、週平均曝露時間は累積曝露時間を曝露週数で除した値である。曝露確度=0%の対象者を非曝露群、確度 50%以上を曝露群とし、各曝露指標について曝露群対照の三分位で低、中、高曝露群に分けた。トリクロロエチレン非曝露群は症例 521 人、対照 582 人、曝露群はそれぞれ 50 人、59 人で、累積曝露時間を指標とすると低曝露群は 416 時間以下、中曝露群は 417-2184 時間、高曝露群は 2184 時間超となった。条件なしのロジスティック回帰モデルで、調査地点、年齢、人種、性別、教育、BMI、高血圧歴、喫煙について調整した結果、いずれの指標でもトリクロロエチレンと腎臓がん罹患との関連は認められなかった。曝露強度が高い職種の労働者に限定した解析では、累積曝露時間を指標とする低曝露群は 364 時間以下、中曝露群は 365-1560 時間、高曝露群は 1560 時間超となり、高曝露群において腎臓がん罹患リスクの増加がみられたが、統計学的に有意ではなかった (OR=1.7, 95%CI: 0.8~3.8)。潜伏期間 5 年、15 年とした解析の結果は潜伏期間 0 年の解析結果と同様であった。

Vlaanderen ら(2013)は、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンと非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、腎臓がん、肝臓がんとの曝露反応関係を調べるため、北欧 5 ヶ国での職業曝露によるがんの研究である NOCCA(Nordic Occupational Cancer)コホート内症例対照研究を行った。

NOCCA コホートは 30~64 歳の北欧 5 ヶ国国民で 1960、1970、1980~1981、1990 年の国勢調査に参加し、調査翌年 1 月 1 日時点で生存し国外転居していない 1500 万人を対象とし、国勢調査翌年から最長 2005 年末まで追跡を行った。このうちアイスランド、スウェーデン、ノルウェー、フィンランドの国民で腎臓がん患者 76,130 人、肝臓がん患者 23896 人、非ホジキンリンパ腫(NHL)患者

69,254人、多発性骨髄腫患者(MM)3,5534人を症例とした。対照はコホート内から、国、年齢、性別をマッチングしたがん非罹患患者を症例1人あたり5人、無作為に選択したところ、腎臓がん対照380,650人、肝臓がん対照119,480人、NHL対照346,270人、MM対照177,670人となった。

トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン及び交絡因子として塩化炭化水素系溶剤、脂肪族炭化水素系溶剤、脂環炭化水素系溶剤、芳香族炭化水素系溶剤、ガソリン、その他有機溶剤、ベンゼン、ジクロロメタン、トルエン、1,1,1-トリクロロエタンへの曝露については、国勢調査で得られた症例、対照の個人の職歴から職種、就業年を国別職業曝露表に当てはめ、就業中各年の曝露レベル×曝露率を算出、就業開始年から症例の罹患までの総和として得られる累積曝露量、平均の曝露レベル×曝露率(累積曝露/就業年数)を指標とした。累積曝露については連続値としての解析の他、職業曝露の無い参照群と三分位で分割した低、中、高曝露群との比較解析も行った。最も人数の多い腎臓がん症例において各群トリクロロエチレン累積曝露量中央値は低曝露群平均:0.04、中曝露群平均:0.13、高曝露群平均:0.72(unit-年)であった。潜伏期間について0、1、5、10、20年を検討したが、AIC(Akaike Information Criterion)には大きな変化がなかったため、潜伏期間は0年とした。

トリクロロエチレン累積曝露三分位による単変数条件付きロジスティック回帰モデル解析の結果、トリクロロエチレンと非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、肝臓がん、腎臓がん罹患率との関連は認められなかった。女性において腎臓がん、肝臓がんのHRのわずかな増加が認められる群もあったが明確な曝露反応関係はみられなかった。トリクロロエチレンについては連続値としての累積曝露量との関連、交絡因子調整は行われなかった。テトラクロロエチレンについては高曝露群において肝臓がん、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫のHRのわずかな上昇が認められた。

なお、調査の限界として、転職が捕捉できないこと、生活習慣に係る交絡因子として喫煙習慣、アルコール摂取、食事行動のあることが挙げられた。

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; Miligiら(2006)が報告)、フランス西部6地域におけるENGELA Study(調査期間2000~2004年; Orsiら(2010)が報告)、欧州6カ国におけるEPILYMPH Study(調査期間1998~2004年; Coccoら(2010)が報告)、米国4地域におけるNCI-SEER Study(調査期間1998~2000年; Purdueら(2011)が報告)の4編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。4編の症例対照研究はInternational Lymphoma Epidemiology Consortium(国際リンパ腫疫学コンソーシアム、NCIが後援)に寄与するものである。4研究については、各症例の病理組織学的情報が有効であり、国際リンパ腫疫学コンソーシアムの病理学WGによるリンパ系腫瘍の分類方法によって非ホジキンリンパ腫の分類がなされた。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)であった。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、職場の現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。なお、各曝露指標のスコア化に際し、研究によっては上述の分類にデータが当てはまらないため、数値の近い分類を組み合わせる等の統一化の方法が採られた。曝露確度については、EPILYMPH Studyのために作成されたJob Exposure matrix(JEM)を用いて個々の研究の産業衛生士による独自の評価を調整した。

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%のオッズ比(OR)の上昇が認められた(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OR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のOR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異質性は認められなかった。

著者らは、本研究の限界(limitations)として、研究規模が大きいにもかかわらず、トリクロロエチレンに曝露した労働者が9%、曝露確度の高い群が1%であり、結果として曝露を受けた症例数が少なかったこと、非ホジキンリンパ腫のサブグループの解析で多重比較の問題が懸念されること、個々の症例対照研究において異なる対照群のタイプを用いていること(病院ベース、人口ベース等)、トリクロロエチレン以外の塩素系溶剤への曝露による交絡を評価しなかったこと等を挙げている。

著者らは、本研究の限界に注意する必要があるとしつつも、プール解析の結果、トリクロロエチレンへの職業曝露において、非ホジキンリンパ腫の特に濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病のリスクが増加するとの仮説が明らかに支持されたとしている。

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(Axelssonら 1994,1978; Hansenら 2001; Anttilaら 1995; Tolaら 1980)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。

がん罹患患者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の曝露反応関係の評価したが、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平均値が5mg/L未満の群を参照群とし、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超)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が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は1未満となった。

著者らは本研究の限界 (limitations) として、曝露と頻度の低いがん (腎臓がん、非ホジキンリンパ腫等) との関係については統計学的な検出力が限られること、潜在的な交絡因子 (喫煙、アルコール摂取等) に関する情報の欠如、トリクロロエチレンへの曝露期間の情報の欠如等を挙げている。

著者らは、結論としてトリクロロエチレンへの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) としている。また、トリクロロエチレンへの曝露と頻度の低いがん (腎臓がん、非ホジキンリンパ腫等) との関係については、統計学的な検出力が限られているのでさらなる研究が必要とした。子宮頸癌のリスクの増加が観察されたことについては、社会経済的交絡因子の情報の取り込みと組織的スクリーニングへの参加による更なる調査が必要としている。

2. 遺伝子障害性

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主な遺伝子障害性試験結果 (*in vitro*系) への追記

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) 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

本文の「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)」への追加

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。

3. 実験動物の知見

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4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 (この実験系においては、単回投与とは限らない。オペラント試験では、投与直後の影響という意味である。) 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4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時間以内に正向反射試験、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トリクロロエチレンの投与量、投与頻度、使用動物数等の条件は次のとおりである。(※オペラント試験では、2週間に渡り、4回のトリクロロエチレンの投与を行った。)

- ① 正向反射試験 (単回投与から1時間以内に実施。この試験後に①* 急性毒性試験を実施 (投与から1日以内)) 使用動物数 : 10匹/各用量群 (各動物はこの試験では1度しか使用しない。)

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/各用量群 (各動物はこの試験では1度しか使用しない。)

投与量 : 250、500、1,000 mg/kg

- ③ FR20オペラント試験 (FR20スケジュールによって維持される、レバー押下食餌条件付けの試験) (投与の20分後に試験開始し、40分間試験実施)

FR20オペラント試験は、決まったスケジュール通りにレバーを押すと一定の割合で餌が出てくるという条件で、レバーを押す率を調べる。約3週間の訓練期間を経てレバーを押す行動が形成されたマウスを使用する。FR20オペラントスケジュールは月曜から金曜まで毎日実施し、テストトライアルは週に2回、スケジュールの20分前にトリクロロエチレンを腹腔内投与し、試験に対する影響を調べる。薬剤を投与して神経影響が出ると、レバー押下率が低下する。

使用動物数 : 6匹 (この実験系において繰り返し使用)

トリクロロエチレン投与頻度 : 毎週火曜日と金曜日

投与量 : 125、250、500、1,000 mg/kg

- ④ MULTオペラント試験 (FR20/FR20-罰のスケジュールによって維持される、レバー押下食餌条件付け+罰条件付けの試験) (投与から1時間以内に実施)

FR20スケジュール食餌に訓練されたマウスを使用する。次いで、マウスに、食餌の複数のスケジュール (FR20 / FR20-罰) を施す。時間が来ると、5分間、レバーを押すと一定の割合で餌が出てくる (安全期)。さらに、その直後の5分間は、アラームを鳴らし、その期間中にレバーを押すと20回押下ごとに、餌と電気ショックが与えられる。この安全期とアラーム期のペアは4回繰り返される。訓練されたマウスは、薬物投与がない状態では、アラーム期にはレバー押下の率が安全期に対して (罰の学習を覚えているため) 低くなる。薬剤を投与して神経影響が出ると、アラーム期のレバー押下率が上昇する。MULTオペラントスケジュールは月曜から金曜まで毎日実施し、テストトライアルは週に2回、スケジュールの20分前にトリクロロエチレンを腹腔内投与し、試験結果に対する影響を調べる。

使用動物数： 9匹（この実験系において繰り返し使用）

トリクロロエチレン投与頻度：毎週火曜日と金曜日

投与量： 62.5、125、250、500 mg/kg

（MULTオペラント試験はFR20オペラント試験（安全期）にさらにアラーム/罰（アラーム期）の回避行動の有無判定を加えた条件付けが複雑な試験であるため、影響が出る最小量を調べるため、用量は、FR20オペラント試験で調べたED50の範囲内で実施した。）

統計解析方法：改良ヒル方程式を用いた用量反応関係の解析。

各C2CIHと各行動エンドポイントとの間の用量反応関係の特徴を、改良ヒル方程式を用いて調べた。

改良ヒル方程式： $Response = \text{Max} / (1 + \exp[h(\ln[ED50] - \ln[dose])])$

ここで、「Max」は最大応答を表し、「h」はヒル係数を表し、「dose」はC2CIH用量を表し、「ED50」は行動エンドポイント上のC2CIHの50%有効用量を表す。

結果：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。

- ①* 急性毒性試験：LD₅₀ 4,142 mg/kg
- ① 正向反射試験：ED₅₀ 2,623mg/kg
- ② ブリッジ試験：ED₅₀ 336mg/kg
- ③ FR20オペラント試験：ED₅₀ 733 mg/kg
- ④ MULTオペラント試験：ED₅₀ - (安全期)、影響が出る最小量 62.5mg/kg(アラーム期)

付表 トリクロロエチレンへの曝露による神経系への影響の概要

Albee ら(2006)は雌雄の Fischer-344 ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、三叉神経の機能及び解剖学的経路への影響を評価した。トリクロロエチレン曝露は、250ppm 曝露群、800ppm 曝露群、2500ppm 曝露群、対照群それぞれ雌雄各 10 匹に 6 時間/日、5 日/週で 13 週間実施した。体重は曝露前と曝露中毎週、一般的健康状態は毎日 2 回、臨床的症状は毎週 R 観察した。機能観察総合評価(FOB)を曝露 4 日前と曝露第 4、8、13 週に実施し、三叉神経誘発電位(TSEP)、聴性脳幹反応(ABR)を曝露第 13 週に評価した。体重や FOB における握力、着陸開脚、TSEP、ABR については ANOVA による統計分析を行った。曝露終了後、各曝露群、無作為に選択した雌雄各 5 匹について神経病理学的観察を行い、対照群と 2500ppm 曝露群、雌雄各 2 匹については蝸牛の観察を行った。

体重、FOB における握力、着陸開脚へのトリクロロエチレン曝露の影響はみられなかった。FOB において曝露第 8 週、2500ppm 群の雌は対照よりもわずかに反応性が高かったが、曝露終了時には曝露による有意な差はみられなかった。曝露終了後 1 分間観察中の活動性は 2500ppm 群雌が対照よりもわずかに高かった。

臨床的症状に関しては、2500ppm 群雌に曝露直後の流涙が曝露 5 日目以降からみられ、曝露 12 日目には 2500ppm 群の大部分と 800ppm 群 2 匹でみられた。

クリック ABR では、2500ppm 曝露群は対照群と比較し、雄で 31%、雌で 23%パワーが小さく、0.03msec 遅く、テンプレートとの相関が低かった。ピーク I の振幅は対照群の約半分であった。トーンピップ ABR では、2500ppm 曝露群と対照群との有意な差が認められ、影響の大きさは 16kHz>30kHz>4、8kHz であった。4、8、16、30kHz に対する ABR 閾値は対照群と比較し 2500ppm

群は有意に上昇し、その上昇幅は $16\text{kHz} > 30\text{kHz} > 8\text{kHz} > 4\text{kHz}$ であった。これらから周波数特異の軽度聴覚欠損が認められたといえる。

TSEP にはトリクロロエチレン曝露による影響はみられなかった。

神経病理学的には 2500ppm 群で蝸牛上部基底回転有毛細胞の局所的消失が認められた。

以上の結果から、本研究での NOAEL は 800ppm であった。

Blain ら(1994)は雄の New Zealand アルビノウサギにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、網膜への生理学的影響を評価した。トリクロロエチレン曝露は、6 匹を 350ppm 曝露群、8 匹を 700ppm 群、対照群 6 匹として 4 時間/日、4 日/週で 12 週間実施した。曝露 12 週間及び曝露終了後の回復期間 6 週間の間、毎週、網膜電図及び律動様小波(OP)の記録と血液中トリクロロエチレン及びその代謝物の濃度測定を実施した。網膜電図 a 波、b 波及び OP の振幅の対ベースライン比は対照群において曝露中、有意な変化は認められなかった。曝露群と対照群との間で振幅比平均値を t 検定により比較した結果、350ppm 群、700ppm 群で a 波、b 波の振幅比は曝露期間終了時には有意に増加した。これらの変化は回復期間内にベースラインレベルに戻った。OP 振幅は 350ppm 群で有意に低下した一方、700ppm 群では有意に増加した。350ppm 群では回復期間中に振幅増加がみられ、700ppm 群では回復期間第 2-4 週に振幅は増加し、その後急速にベースラインレベルに戻った。

a 波、b 波、OP の振幅比と血液中トリクロロエチレン及び代謝物濃度との関連について多重回帰分析を実施した結果、a 波及び OP の振幅変化は血漿中トリクロロエタノール濃度と関連し、b 波振幅変化は 700ppm 群でのみ血中トリクロロエチレン濃度と関連した。

以上の結果からトリクロロエチレンの神経-眼毒性が確認されトリクロロエタノールがトリクロロエチレンの主要な神経毒性代謝物であるとの仮説を確認できる。

Arito ら (1993)は雄の JCL Wistar ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、中枢神経系及び自律機能への影響を評価した。電極を埋め込んだラット 300ppm 曝露群、1000 ppm 曝露群、3000 ppm 曝露群、6000ppm 曝露群及び対照群各群 5 匹に 6000ppm は 4 時間/日、それ以外は 8 時間/日で連続 3 日間の曝露を実施し、曝露開始 2 時間前から連続 72 時間、脳波(EEG)、筋電図(EMG)、心電図(ECG)を記録した。また、8 匹については、ろ過空気 4 日間曝露後、トリクロロエチレンを 4 時間曝露し、睡眠時無呼吸をインピーダンス呼吸記録により胸壁動作から確認しながらトリクロロエチレン曝露前日から 2 日間、脳波、心電図等を記録した。さらに各群 4 匹として曝露濃度 300、1000、3000 ppm に 8 時間/日、6000 ppm に 4 時間/日で 1 日または連続 3 日間曝露し、曝露直後または曝露の翌朝 8 時に屠殺し、脳および血液中のトリクロロエチレン及び代謝生成物であるトリクロロエタノール、トリクロロ酢酸の濃度を測定した。

3000 ppm、6000 ppm 群では曝露中、姿勢保持困難、時折の後肢痙攣及び EEG 異常が認められたが曝露終了後にはこれらは認められなくなった。

曝露中の徐波睡眠時間、覚醒時間、曝露後の徐波睡眠時間、逆説睡眠時間、覚醒時間にはトリクロロエチレン濃度の有意な影響があった。対照群と比較し有意な曝露中の覚醒時間の短縮、徐波睡眠時間の延長が 1000ppm 群で認められ、曝露後の覚醒時間の短縮、徐波・逆説睡眠時間の延長が 3000、6000ppm 群で認められた。曝露後の覚醒時間、逆説睡眠時間には反復曝露の有意な影響があり、第 1 日曝露後の方が第 2、3 日曝露後よりも逆説睡眠時間は長かった。曝露各群の曝露後の心拍数は対照

群と比較し有意に低下し、曝露濃度の影響が有意に認められた。曝露中の心拍数は反復曝露により有意に低下した。

曝露中の徐脈性不整脈発生回数は曝露濃度、反復回数に依存しなかったが、曝露後には濃度の影響が認められ 3000、6000ppm 群の発生回数は対照群より有意に多かった。また、トリクロロエチレン誘発の徐脈性不整脈は覚醒時間内または逆説睡眠時間内の方が徐波睡眠時間内よりも多かった。6000 ppm 曝露後の睡眠時無呼吸を伴う徐脈性不整脈発生回数はろ過空気曝露後の約 20 倍であった。

300、1000、3000、6000 ppm 群における血中のトリクロロエチレン/トリクロロエタノール比は曝露直後にはそれぞれ 1.6、8.4、37、34 で外部曝露(曝露濃度×曝露時間)上昇に伴うトリクロロエタノールへの代謝抑制が示された。3000、6000 ppm 群では血中、脳のトリクロロエタノール濃度は曝露後一定であったがトリクロロエチレン濃度は翌朝には 1/100 まで低下した。血中、脳の代謝物濃度は 3000ppm、6000ppm 曝露直後を除き 3 日間曝露の方が単回曝露よりも高かった。

神経系病理生態学的反応はトリクロロエチレンの体内用量と関連すると考えられ、EEG 異常、姿勢保持能力消失は脳のトリクロロエチレンレベル 160µg/g、覚醒時間短縮は 40µg/g で発生していることから、神経系影響による NOAEL は脳濃度で 10µg/g と考えられる。

Bushnell and Oshiro (2000)は雄の Long-Evans ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、曝露への耐性形成と耐性における学習による行動変化の寄与を評価した。曝露濃度は 2000ppm または 2400ppm で、70 分/日で第 1、第 2 の各フェイズ 9 日間(週末 1 回を挟む)の曝露とした。第 1 フェイズで 9 日間のトリクロロエチレン曝露中に視覚信号検出試験を行った後にろ過空気曝露を行い、第 2 フェイズではろ過空气中で信号検出試験を行った後にトリクロロエチレン 9 日間曝露を実施する曝露群(P-U 群) 16 匹、第 1、第 2 フェイズを入れ替え、ろ過空気中信号検出試験後トリクロロエチレン曝露を第 1 フェイズ、トリクロロエチレン曝露中信号検出試験後にろ過空気曝露を第 2 フェイズとする曝露群(U-P 群) 16 匹はそれぞれ曝露濃度が 2000ppm の 8 匹と 2400ppm の 8 匹とにわけられる。

トリクロロエチレン曝露は曝露中に実施された信号検出試験(P-U 群フェイズ 1、U-P 群フェイズ 2)の成績に影響した。曝露第 1-第 5 日のヒット率はベースラインと比較し有意に低下したが、その後ベースラインレベルに戻った。トリクロロエチレン 2000ppm と 2400ppm、P-U 群と U-P 群での影響の差は有意ではなかった。偽陽性率は有意に上昇したが U-P 群は P-U 群よりも曝露中の試験での上昇幅が有意に小さかった。トリクロロエチレン曝露による反応時間の有意な延長、誤反応の有意な増加が認められ、これらの変化は U-P 群の方が P-U 群よりも早く生じ、早く元に戻ったが、トリクロロエチレン濃度の影響はほとんど無かった。9 日間の曝露中、これらのトリクロロエチレンによる影響は緩和していった。

P-U 群と U-P 群は曝露中視覚信号検出試験成績の低下と回復のパターンは定性的に類似しており、曝露への耐性の形成に課題特異の学習が関与していることを示しているが、トリクロロエチレン曝露による影響の大きさ、持続期間についての両群の定量的相違は視覚信号検出試験に特異ではない他の要因も耐性形成に寄与していることを示している。

Kulig (1987)は雄の Wistar ラットにトリクロロエチレンを吸入曝露させ、神経行動学的機能への影響を評価した。トリクロロエチレン曝露は、500ppm 曝露群、1000ppm 群、1500ppm 曝露群、対照群各 8 匹に 16 時間/日(16 時～翌朝 8 時)、5 日/週(月曜～金曜)で 18 週間実施した。曝露前及び曝露開始から曝露終了後 6 週間の回復期間終了まで 3 週間毎に自発運動、握力、後肢連携動作を、曝露第

18 週及び回復期間 6 週目に末梢神経機能を調べた。視覚識別試験は毎週 4 日(火曜～金曜)実施した。

自発運動距離について 1 元 ANOVA により比較した結果、曝露第 15 週及び 18 週において 500ppm 曝露群と 1500ppm 曝露群の間に有意差がみられたが、対照群と各曝露群との間には有意差は認められなかった。後肢立ち回数、前肢・後肢の握力、後肢連携動作には、曝露期間中、回復期間中のどの時点においても、曝露群間の有意な差は認められなかった。

末梢神経機能については、曝露第 18 週、回復期間第 6 週において曝露群の神経活動電位平均潜時が対照群よりも高かったものの有意ではなく、尾の体温との線形関係が知られていたことから共分散分析で尾体温を調整しても有意差は無かった。

視覚識別課題への反応速度とパターンには、対照群と曝露群で曝露第 1 週から有意な差が認められ、曝露が長くなるに伴い差は大きくなったが、曝露が終了すると回復期間第 1 週には差はなくなった。曝露前の反応回数は全群同程度であったが、曝露群の短潜時反応回数は濃度依存的に減少し、パターンにも変化があったことから潜時増加は精神運動性遅延によるものと言える。トリクロロエチレン誘発性の精神運動速度変化は、曝露第 3 週においては週の初めのみ明らかで週の最後 2 日には群間で試験成績は同程度であり、トリクロロエチレンによる影響の週内の緩和が認められた。第 6 週においては高曝露群では短潜時反応は週を通して対照よりも低く、中曝露群は週第 1 日に限り高曝露群と同程度の遅延がみられたが週第 4 日には対照レベルに戻っていた。第 6 週以降、高曝露群では週内の影響緩和は低減し、中曝露群では週内影響緩和は進行、低曝露群では最初はトリクロロエチレンの影響はみられなかったが、曝露第 6-18 週の週第 1 日には対照群と比べわずかに精神行動速度が低下し週第 4 日には対照レベルに戻った。曝露終了後にはトリクロロエチレンの影響はみられなくなった。識別精度へのトリクロロエチレンの影響は小さかった。

以上の結果はトリクロロエチレンの慢性曝露への中枢神経系の初期関与を支持するが、その影響パターンは n-ヘキサンや二硫化炭素とは異なっており、神経毒性物質による神経機能の変化の評価には一連の試験が必要である。

Waseem ら(2001)は雄のアルビノ Wistar ラットに飲水及び吸入によってトリクロロエチレンを曝露させ、神経行動学的影響を評価した。吸入曝露では、376ppm のトリクロロエチレン蒸気を 6 匹に 4 時間/日、5 日/週で 180 日間曝露し、6 匹を対照群とした。飲水曝露では、350ppm、700ppm、1400ppm のトリクロロエチレンを混ぜた水を各 8 匹に、対照群としてトリクロロエチレンを混ぜない水を 8 匹に 90 日間飲ませた。自発的運動行動については飲水曝露ラットでは曝露第 4、8、12、16 週、吸入曝露ラットでは曝露第 30、60、180 日に評価を実施し、学習行動については飲水曝露ラットは曝露第 90 日、吸入曝露ラットは曝露第 180 日から 6 日間連続で評価を実施した。

飲水曝露を行ったラットの体重を曝露中毎週測定したところ、飲水曝露による体重への影響はみられなかった。また、分散分析の結果、飲水曝露による運動行動、学習行動への影響は認められなかった。

吸入曝露では曝露群の自発的運動行動について曝露第 30、60 日に移動距離の増加、休息時間の低下が有意に認められたが、第 180 日では有意ではなかった。第 30 日に歩行時間、常同運動時間、常同運動、水平カウントの増加が有意であったが、第 60、180 日には有意ではなかった。学習行動への影響はみられなかった。

付表 トリクロロエチレンへの曝露による腎臓への影響の概要

Maltoni ら(1988)は、Sprague-Dawley ラット、Swiss マウス、B6C3F1 マウスを用いたトリクロロエチレンの吸入曝露による発がん試験を行った。

Sprague-Dawley ラットについては、雌雄各 130 匹 (対照群のみ、雄 135 匹、雌 145 匹) を 1 群として、0、100、300、600ppm を 104 週間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させた。その結果、白血病の発生率が 100ppm 以上の群で対照群よりもわずかに増加し、免疫芽球性リンパ肉腫の発生率も 100ppm 以上の群で増加した。雄の 100ppm 以上の群で精巣の間質細胞腫瘍の発生率が曝露濃度に依存して増加した。600ppm 群の雌雄で腎臓の腺癌の発生率が増加した。雄の 300、600ppm 群で尿管の細胞の巨核化・巨細胞化 (cytokaryomegaly(megalonucleocytosis)) の発生率が有意に増加した。

Swiss マウス、B6C3F1 マウスについては、雌雄各 90 匹を 1 群として、0、100、300、600ppm に 78 週間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入曝露させた。なお、B6C3F1 マウスは NCI 由来のものを使用していたが、雄については喧嘩と死亡が多かったため、別の実験動物供給元 (Charles River Laboratory) の動物で実験を繰り返した。その結果、Swiss マウスの雄では、300ppm 以上の群で肺腫瘍 (腺腫様過形成、早期腺腫、腺腫、腺癌を含む) の発生率、600ppm 群で肝腫瘍の発生率が有意に増加した。IARC(1995)は雄の肺腫瘍及び肝腫瘍の発生率について濃度依存性の増加があるとしている (Cochran-Armitage linear trend test による)。B6C3F1 マウスでは、雌雄の肝腫瘍の発生率を合計すると、600ppm 群で発生率が有意に増加した。雌では 600ppm 群で肺腫瘍 (腺腫様過形成、早期腺腫、腺腫、腺癌を含む) の発生率が有意に増加した。IARC(1995)は雌の肺腫瘍の発生率について濃度依存性の増加があるとしている (Cochran-Armitage linear trend test による)。

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。

Tang ら (2002) は、トリクロロエチレンとその 3 つの代謝産物であるトリクロロ酢酸、トリクロロエタノールおよび抱水クロラルの接触アレルギー活性を研究した。方法としては、改良モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) が採用された。トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸、トリクロロエタノール、抱水クロラルおよび 2,4-ジニトロクロロベンゼンで皮膚感作 (浮腫および紅斑) が観察された。その結果、トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸および 2,4-ジニトロクロロベンゼンのアレルギー誘発率は、それぞれ 71.4%、58.3%および 100.0%であり、トリクロロエタノールおよび抱水クロラルのアレルギー率は 0%であった。トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸および

2,4-ジニトロクロロベンゼンの平均応答スコアはそれぞれ 2.3,1.1,6.0 であった。組織病理学的分析はまた、トリクロロエチレンおよびトリクロロ酢酸の両方によるモルモット皮膚におけるアレルギー誘発形質転換の誘導を示した。

結論として、トリクロロエチレンは強いアレルゲンであるが、トリクロロ酢酸は中程度のアレルゲンであるようである。一方、トリクロロエタノールと抱水クロラールはいずれも弱い感作性である。トリクロロエチレンによって誘発された免疫学的反応は、この病気の病理学的過程として想定されるかもしれない。その結果、トリクロロエチレンによって誘発される職業性皮膚炎 (ODML) のメカニズムにおいて、化学物質自体がアレルギーの主な原因である可能性が示唆されている。その代謝産物の 1 つとして、トリクロロ酢酸が従属因子である可能性がある。

以上の結果から Tang らは、改良モルモットマキシマイゼーション試験と病理組織学的分析の結果、トリクロロエチレンが強いアレルゲンであることを示した。

Tang ら (2008) は、トリクロロエチレンによって誘発された過敏性皮膚反応に関連する肝障害を調べることが目的として、モルモットを使用して、急性毒性試験と、モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) を実施した。

用量依存性の急性毒性の肝障害のモデルとして、モルモットに皮内注射 (0, 167, 500, 1500 または 4500mg / kg のトリクロロエチレン) または皮膚パッチ (0 または 900mg / kg のトリクロロエチレン) を実施した。急性毒性試験結果は、皮内注射 500mg/kg 以下または皮膚パッチ 900mg/kg 以下の用量のトリクロロエチレンで処置した動物では、有意な変化は見られなかった。トリクロロエチレン 皮内注射 4500 mg / kg 群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は増加したが ($p < 0.01$)、総タンパク質 (TP) およびグロブリン (GLB) は減少した ($p < 0.05$)。また、明らかな脂肪変性、肝正弦化の拡張および炎症性細胞の浸潤が観察された。

モルモットマキシマイゼーション試験 (GPMT) はまた、トリクロロエチレン総用量を 340mg/kg 以下の条件で、免疫介在性肝障害のモデルとして実施された。GPMT では、トリクロロエチレン誘発過敏症の感作率は 66% であった。アルブミン、IgA および γ -グルトミルトランスぺプチダーゼが有意に減少した ($p < 0.05$) 一方、ALT、AST、乳酸脱水素酵素および相対肝重量は有意に増加した ($p < 0.05$)。バルーン変化の病変が肝臓の組織病理学において観察された。

したがって、トリクロロエチレンは、急性型の有害な肝臓傷害および免疫介在性の肝臓傷害の両方を引き起こし、いわゆる遅延型過敏症は、有毒な肝臓障害のための投薬量未満の用量で起こりうる。興味深いことに、組織病理学的特徴は全く異なっていた。脂肪変性は前者 (急性肝臓傷害および免疫会財政の肝臓傷害) で最も顕著であり、後者 (遅延型過敏症) ではバルーン形成であった。

Peden-Adames ら (2006) は、B6C3F1 マウスに、妊娠第 0 日 (GD0) から 3 週齢または 8 週齢のいずれかまで、0, 1,400, 14,000 ppb の TEC を含む飲料水を摂取させた際の発達免疫毒性を評価した。リンパ球増殖、NK 細胞活性、SRBC 特異的 IgM 産生 (PFC 応答)、脾臓 B220 + 細胞、胸腺および脾臓 T 細胞の疫表現型を、3 および 8 週齢で評価した。また遅延型過敏症 (DTH) および ds-DNA に対する自己抗体を、8 週齢の動物においてのみ評価した。

細胞増殖および NK 細胞活性はいずれの年齢でも影響を受けなかった。雄の子孫マウスでは両方のトリクロロエチレン濃度と両方の年齢で PFC 応答の低下が認められた。雌の子孫マウスでは、両方

の年齢において 14,000 ppb のトリクロロエチレン処置により、8 週齢では 1,400ppb のトリクロロエチレン処置によっても PFC 応答が抑制された。脾臓数の B220 細胞は、14,000ppb のトリクロロエチレンで曝露された 3 週齢の仔マウスでのみ減少した。T 細胞亜集団の最も顕著な変化は、8 週齢の動物における全ての胸腺 (CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, および CD4-/CD8-) T 細胞の増加であった。慢性のトリクロロエチレン曝露に対する遅延型過敏症 (DTH) 応答は、用量応答性であった。雌マウスでは 1,400ppb、14,000ppb のトリクロロエチレンレベル曝露で、雄マウスでは 14,000ppb の曝露でのみ増加した。

これらの結果は、トリクロロエチレンが有効な発達免疫毒性物質であり、トリクロロエチレンへの曝露による発達関連の健康リスクを決定するためにさらなる研究が必要であることを示唆している。

Keil ら (2009) は、ニュージーランドブラック/ニュージーランドホワイト (NZBWF1) マウスおよび B6C3F1 マウスに、トリクロロエチレンを 0, 1, 400, 14,000 ppb の濃度でそれぞれ 27 週間または 30 週間飲水投与した。NZBWF1 マウスは自己免疫疾患を自然発症するが、免疫毒性試験に用いられる標準的な系統である B6C3F1 マウスは、遺伝的に自己免疫疾患を発症しにくい。TCE 曝露期間中、全 IgG および自己抗体 (抗 ssDNA、-dsDNA および塊状抗原[GA]) の血清レベルをモニターした。実験の終了時に、腎臓病理、ナチュラルキラー (NK) 細胞活性、全 IgG レベル、自己抗体産生、T 細胞活性化、およびリンパ球増殖応答を評価した。TCE はいずれの系統においても NK 細胞活性または T 細胞増殖および B 細胞増殖を変化させなかった。活性化 T 細胞 (CD4 + / CD44 +) の数は、B6C3F1 マウスでは増加したが、NZBWF1 マウスでは増加しなかった。腎スコアによって示されるように、腎臓の病理は、B6C3F1 では有意な増加であったが、NZBWF1 マウスでは有意な増加はみられなかった。B6C3F1 マウスでは NZBWF1 マウスと比較して、dsDNA および ssDNA に対する自己抗体の血清レベルがより多くの時点で増加した。

抗 GA 自己抗体は、NZBWF1 マウスにおける研究の初期段階で TCE 処理によって増加したが、23 週齢までに、対照群のレベルは TCE 曝露動物のレベルと同程度まで下がった。

B6C3F1 マウスの抗 GA 自己抗体の血清レベルは、TCE 曝露によって変化しなかった。これらのデータは、TCE 曝露が、11~36 週齢の期間に NZBWF1 マウス (自己免疫疾患を発症し易い系統) では自己免疫疾患の進行に寄与しなかったが、遺伝的に自己免疫疾患を発症しにくい系統の B6C3F1 マウスで自己免疫疾患に関連するマーカーの発現の増加を導いたことを示唆している。

Cai ら (2008) は、トリクロロエチレンによる免疫毒性の発生を調べるために、雌の MRL +/+ マウスに、0.5mg/ml の濃度でトリクロロエチレンを混ぜ、投与期間を変えて飲水投与した。抗核抗体の血清中濃度は、トリクロロエチレンへの曝露開始後、36、48 週間後に増加した。病理組織学的分析では、トリクロロエチレンに 36、48 週間曝露した MRL +/+ マウスの肝臓でリンパ球の浸潤がみられた。リンパ球の浸潤は、48 週間曝露したマウスの脾臓、肺、および腎臓でも著明であった。腎糸球体における免疫グロブリン沈着物は、曝露 48 週間後にみられた。この結果は、トリクロロエチレンへの慢性的な曝露は、MRL +/+ マウスにおいて SLE (全身性エリテマトーデス) 様疾患に至りうる肝臓、脾臓、肺および腎臓の炎症を促進することを示唆する。

Seo ら (2008) は、トリクロロエチレンを含む、いくつかの塩素化有機溶媒が抗原誘発ヒスタミン放出および炎症性メディエーター産生に及ぼす影響を調べた。非精製ラット腹膜肥満細胞 (NPMC) およびラット好塩基球性白血病 (RBL-2H3) 細胞を抗 DNP モノクローナル IgE 抗体で感作した後、

DNP 結合ウシ血清アルブミン (DNP-BSA) とトリクロロエチレンで刺激した。トリクロロエチレンは、抗原刺激された NPMC および RBL-2H3 からのヒスタミン放出を用量依存的に増強した。さらに、トリクロロエチレンは、抗原で刺激した RBL-2H3 からの IL-4 および TNF- α 産生を増加させた。ラットを用いた in vivo 研究では、受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対するトリクロロエチレンの効果を調べた。トリクロロエチレンは PCA 反応を著しく増強した。これらの結果は、トリクロロエチレンが、免疫応答の調節を介して、抗原刺激された肥満細胞からヒスタミン放出および炎症性メディエーター産生を増加させること、さらに、トリクロロエチレンへの曝露が、アレルギー性疾患の増大につながる可能性を示唆している。

付表 トリクロロエチレンへの曝露による生殖器系への影響の概要

Kan ら (2007) は、トリクロロエチレンの精巣上体および精巣上体精子に対するマウスの毒性効果を調べた。オスの CD-1 マウス (4 群) をトリクロロエチレン (0 および 1000ppm) に 6 時間/日の吸入により 5 日間/週で 1~4 週間曝露した。精巣上体 (caput、corpus および cauda) のセグメントを光および電子顕微鏡で検査した。光学顕微鏡レベルでは、上皮細胞の退化および脱落は、トリクロロエチレン曝露後 1 週間目に明らかであり、4 週間後に最も顕著であった。このような上皮の損傷は、精巣上体の caput、corpus および cauda 領域で観察された。超微細構造観察では、細胞質における小水疱形成、側底細胞膜の崩壊、および上皮細胞の脱落が明らかになった。精子は、退化した精巣上体細胞の細胞質において in situ で見出された。さらに、精巣上体内腔の精子の多くは、頭部および尾部の異常を含む異常を示した。本研究の結果は、吸入によるトリクロロエチレンへの曝露が副睾丸上皮および精子の損傷を引き起こすことを実証した。

Kumar ら (2000) は、ラットを 10 週間 (休息なし)、2 週間 (休息なし)、5 週間 (その後と殺する前に 2 週間の休息)、8 週間 (その後と殺する前に 5 週間の休息) および 10 週間 (その後と殺する前に 8 週間の休息) トリクロロエチレンに曝露した。精子の形態異常の増加に伴う組織病理学的変化ならびに生殖能力の変化 (妊娠、生殖効率、生着平均数、全着床、着床前後の損失) は、トリクロロエチレンの精子形成の減数期後の段階における悪影響と同様に、精子に対する悪影響を明らかにした。以上の結果は、トリクロロエチレンへの雄ラットの吸入曝露は、精原細胞のかく乱を誘導する可能性があり、従って同様に生殖能力を損なう可能性があることを示している。

Kumar ら (2001) は、トリクロロエチレン吸入が精巣毒性効果をもたらすかどうかを調べるため、雄のアルビノウィスターラット 24 匹による 12 および 24 週間のトリクロロエチレンの吸入曝露 (376 ± 1.76 ppm、各曝露期間について曝露群、対象群それぞれ 6 匹のグループ) させた。その結果、精巣重量の絶対値の大幅な減少をもたらした。精子形成および生殖細胞成熟に関連するマーカー精巣酵素活性を変化させ、いずれも統計学的に有意であった。組織学的変化においては、胚細胞の枯渇と精子形成停止を示した。

付表 トリクロロエチレンへの曝露による発生影響の概要

Carney ら (2006) は、CrI:CD (SD)ラットの母親 25~27 匹を 1 群として、トリクロロエチレン 0、50、150、600 ppm (曝露濃度の実測値: 0、 49.9 ± 1.4 、 150 ± 4.1 、 600 ± 10.0 ppm) に妊娠 6 日から 20 日まで 7 時間/日で毎日曝露させ、母親及び胎児への影響を調べた。その結果、600 ppm 群の母ラットで、妊娠 6 日から 9 日の体重増加の抑制 (対照群よりも 22%減少) がみられたが、どの曝露群についても胚への影響 (吸収胚の増加等) はなかった。胎児についても、どの曝露群において

も外表系、内臓系、骨格系の奇形や変異の増加はなかった。