

塩化メチルに係る健康リスク評価について

目次

1. 物質に関する基本的事項.....	1
1.1 塩化メチルの物理化学的性質.....	1
1.2 代謝及び体内動態.....	1
1.2.1 吸収.....	1
1.2.2 分布.....	2
1.2.3 代謝.....	3
1.2.4 排泄.....	3
1.3 種間差・種内差（個体差）について.....	4
2. 有害性評価.....	6
2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）.....	6
2.1.1 定性評価.....	6
2.1.2 定量評価.....	14
2.2 発がん性以外の有害性.....	14
2.2.1 定性評価.....	14
2.2.2 定量評価.....	35
3. 曝露評価.....	37
3.1 塩化メチルの用途・使用実態.....	37
3.2 大気中の塩化メチルの起源と環境中での挙動.....	37
3.3 大気モニタリング.....	39
3.4 固定発生源周辺.....	40
3.5 塩化メチルの曝露評価.....	41
4. 総合評価.....	42
4.1 代謝及び体内動態について.....	42
4.2 種間差・種内差（個体差）について.....	42
4.3 発がん性について.....	42
4.4 発がん性以外の有害性について.....	43
4.5 量－反応関係の評価について.....	43
4.6 曝露評価について.....	44
5. 指針値の提案について.....	45
5.1 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について.....	45
5.2 指針値の提案について.....	46
文 献.....	47

1. 物質に関する基本的事項

1.1 塩化メチルの物理化学的性質

塩化メチルは室温では無色のガスである。塩化メチルは非常に高い蒸気圧と水への易溶解性を有する。ヘンリー則定数が大きいことから、表層水からの蒸発が大きいと考えられている。またオクタノール/水分配係数が小さいことから、生物への蓄積性は小さく、土壌や底質中にも多くは存在しないものと考えられる（WHO 2001）。オクタノール/水分配係数から生物濃縮係数は2.98～3.16と推算されており（OECD 2002）、生物濃縮性は低いと考えられる。これらのことから、塩化メチルは主に大気中に存在すると考えられる。塩化メチルの主な物理化学的性質は表1のとおりである。

塩化メチルは対流圏大気中では主にヒドロキシラジカルとの化学反応で分解され、大気中での寿命は1～3年とされているが（WHO 2001）、大気中の半減期として～40年（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ と仮定して計算）としたものもある（環境省 2004）。

表 1 塩化メチルの物理化学的性質（WHO（2001）、OECD（2002）、環境省（2004）から引用）

分子量	: 50.49
密度	: 0.920 g/cm ³ (20℃)、0.911g/cm ³ (25℃) (液体)、1.74～2.3g/L (0℃、101.3 kPa) (気体)
融点	: -97～-97.7℃
沸点	: -23.73～-24.22℃
蒸気圧	: 約 480～510 kPa (20℃)、573～575 kPa (25℃)
溶解性	: 水に易溶 (4.579～7.250 g/L (25℃)、4.800～5.325 g/L (25℃))、液状では一般の有機溶剤と混じり合う。
オクタノール/水分配係数	: $\log Pow = 0.91$ (25℃)
換算係数	: 1 ppm = 2.064 mg/m ³ 、1 mg/m ³ 0.4845 ppm (25℃、1,013 hPa)
ヘンリー則定数	: 4.15～6.05 kPa・m ³ /mol、 8.82×10^{-3} atm・m ³ /mol

1.2 代謝及び体内動態

代謝及び体内動態については、U.S.EPA（2001a）、ATSDR（1998）、WHO（2001）に概要がまとめられているため、それらを参照して以下に主要な知見を示した。

1.2.1 吸収

塩化メチルのヒトの主な曝露経路は吸入曝露である。ヒトの研究では、塩化メチルは肺から迅速に吸収され、血中で急速に平衡に達する（Putz-Andersonら 1981a; Nolanら 1985）。

男女の志願者（男女別人数が不明）に塩化メチル100 ppm（8人）又は200 ppm（24人）を3時間曝露させた結果、呼気終末における塩化メチルは曝露後1時間以内に平衡に達し、血中の塩化メチル濃度と非常に高い相関関係（ $r=0.85$ 、 $n=29$ 、 $p<0.01$ ）がみられた。塩化メチルの呼気終末における濃度及び血中濃度は、それぞれ100 ppm群で 36 ± 12 ppm、 7.7 ± 6.3 ppm、200 ppm群で 63 ± 23.6 ppm、 11.5 ± 2.3 ppmであった（Putz-Andersonら 1981a）。男性志願者6人（25～41歳）に、10 ppm（20.6 mg/m³）、50 ppm（103 mg/m³）を6時間曝露させた結果、曝露後1時間で呼気中及び血中の塩化メチル濃度が迅

速に平衡に達し、吸収速度は1.4～3.7 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ と推定された。また、10 ppmへの曝露で、血液-空気分配係数は2.12～2.49とされた。呼気中及び血液中の塩化メチルの濃度は曝露濃度に比例していた。被験者2人は、残り4人と比べて呼気中の塩化メチル濃度が1.5～2倍、血中濃度は3倍高かった。なお、血中の半減期は2人で90分、残り4人で50分であった (Nolanら 1985; Lofら 2000)。

塩化メチル50、1,000 ppmを雄のFischer344ラット (3匹/群) に6時間、雄のビーグル犬 (3匹/群) に3時間吸入させた結果、両種とも曝露後1時間以内に血液中の塩化メチル濃度が平衡に達し、血中濃度は曝露濃度に比例した (Landryら 1983a)。50、1,000 ppmの曝露についての血液-ガス濃度比は、ラットで1.8、1.9、イヌで1.5、1.8であった。フォローアップ研究で雄のFischer344ラットを50、1,000 ppmに曝露させた結果、どちらの曝露濃度でも曝露後1.5時間で平衡に達し、塩化メチルの取込み率は、50、1,000 ppmでそれぞれ0.20、3.27 $\text{nmol}/\text{min}/\text{g-bw}$ であった (Landryら 1983b)。

1.2.2 分布

塩化メチルは揮発性が高く、迅速に代謝されることから、体内分布についてはヒト及び実験動物の研究でよく特徴づけられていない。

実験動物では、塩化メチルが吸収された後、体内の広範囲に分布することが示唆されている (Landryら 1983a)。

雄のFischer344ラットに ^{14}C でラベルした塩化メチル500 ppm (1,030 mg/m^3) を6時間曝露させた結果、曝露直後に種々の組織に取り込まれた放射活性 ($\text{mmol}/\text{g-湿重量}$) は、肝臓で 4.13 ± 0.65 、腎臓で 3.43 ± 0.53 、腸で 2.42 ± 0.24 、精巣で 2.29 ± 0.19 、肺で 1.21 ± 0.25 、筋肉で 0.71 ± 0.05 、脳で 0.57 ± 0.08 であった。各種組織から回収された80%以上の放射活性は未結合のもので、残りは脂質、RNA、DNA及びタンパク質に分布した。生体高分子で放射能ラベルが検出されたことについては、塩化メチルの構造が単純であることと ^{14}C が体内に広く分布していることから、直接的なアルキル化が生体高分子への取り込みの原因となったというよりも、代謝による取り込み (1炭素プールに入ったこと) によると考えられた (Kornbrustら 1982)。

雄のFischer344ラット (6匹/群) に ^{14}C でラベルした塩化メチル0、50、225、600、1,000 ppm (0、103、464、1236、2,060 mg/m^3) を6時間曝露させた結果、 ^{14}C の放射活性の高い組織は肝臓>腎臓>精巣であった (Landryら 1983a)。不揮発性の ^{14}C の放射活性の蓄積は曝露濃度と関連した。一方、抽出不可能な放射活性は600 ppm以上の群の肝臓、腎臓と1,000 ppm群の精巣で飽和したことが示された。この非線形性はおそらく代謝プロセス (塩化メチルが誘導した1炭素プールの要素を巨大分子に組み込むためのもの) の飽和を反映したものと考えられた。225 ppm以上の群で、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体の非タンパク質性スルフヒドリル基 (NPSH) 量が濃度に依存して減少した。このことから、塩化メチルがこれらの組織に分布し、その後、グルタチオン (GSH) 抱合経路経由で代謝されたことが示唆された。

抄録のみの報告であるが、経胎盤で胎児の組織に塩化メチルが分布することが示唆される実験結果が報告されている (Bus 1980)。妊娠したFischer344ラットに1,500 ppmの塩化メチルを妊娠19日に6時間曝露させ、曝露後0、2、4、8時間の母動物と胎児の組織におけるNPSH量を調べた。母動物の肝臓、腎臓のNPSH量は、曝露直後に対照群と比較して大きく減少し (肝臓、腎臓でそれぞれ対照群の14.9%、27.4%)、8時間で正常な値に戻った。胎盤のNPSH量も曝露直後に対照群の87.5%まで

低下したが、4時間以内に正常値に戻った。胎児では、肝臓と動物残体のNPSH量が曝露後2時間で最も低下し、それぞれ対照群の66.8%、71.0%となった。また、曝露後8時間で正常値に戻らず、それぞれ対照群の86.5%、92.6%であった。

1.2.3 代謝

哺乳動物の塩化メチルの主要な代謝経路を図1に示した。

実験動物及びヒトの研究から、*in vivo*において塩化メチルの代謝の主要な第一段階はグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) が介在するグルタチオン抱合の可能性がある、S-メチルグルタチオンが形成されることが示唆されている (van Doornら 1980)。S-メチルグルタチオンはさらに代謝されて、S-メチルシステインやメタンチオールとなる。S-メチルシステインは塩化メチルに曝露した労働者の尿から検出された (van Doornら 1980)。メタンチオールは神経毒性を有し、非常に低い濃度で脳中のチトクロム酸化酵素を阻害するので、メタンチオールが塩化メチルの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層の萎縮などの毒性の原因物質と考えられている (Bus 1981)。メタンチオールはチトクロムP450 (CYP) によって代謝され、ホルムアルデヒド及びギ酸を生成し、その炭素原子は1炭素プールを通して生体高分子への取り込み又はCO₂形成に利用可能である (Heckら 1982; Jagerら 1988; KornbrustとBus 1983; Kornbrustら 1982)。グルタチオンは塩化メチルへの曝露によって減少することが知られている。雄のB6C3F1マウスによる塩化メチルの吸入実験で、肝、腎、脳のグルタチオンが塩化メチル濃度に依存して減少した。グルタチオンの減少は肝で最も著明であり、100 ppm (206 mg/m³) に6時間吸入曝露するとグルタチオンのレベルが45%低下し、2,500 ppm (5,160 mg/m³) ではグルタチオンの含量を対照レベルの2%に低下した (KornbrustとBus 1984)。

吸収された塩化メチルの大部分がグルタチオン抱合されるが、この代謝経路が飽和すると、チトクロムP450 2E1 (CYP2E1) による代謝により、ホルムアルデヒドが産生されることも示唆されている (Guengerichら 1991)。CYP2E1のレベルには個人間でばらつきがある (U.S.EPA 2001b)。グルタチオン抱合とは異なり、これらの濃度と塩化メチルの代謝速度との間には相関関係がない (Nolanら 1985; Stewartら 1980; van Doornら 1980)。雄のFischerラットを4,000、10,000 ppmに3時間曝露させた結果、血中でギ酸塩の蓄積はみられなかったが、10,000 ppmでは尿中でわずかな増加がみられた (KornbrustとBus 1982)。

1.2.4 排泄

数少ないヒトの知見及び実験動物の知見から、吸入された塩化メチルの大部分がCO₂として呼気中に排泄されることが示されている (Kornbrustら 1982; KornbrustとBus 1983; Landryら 1983a; Stewartら 1980)。¹⁴Cでラベルした塩化メチルを6時間吸入したラットでは、6.6%が未変化体として、45~50%がCO₂として呼気中に排泄された (Kornbrustら 1982; KornbrustとBus 1983)。

より少量の塩化メチルは尿中に排泄され、これらの代謝物は含硫化合物を含んでおり、最初のグルタチオン抱合体 (S-メチルグルタチオン) 由来と考えられた (U.S. EPA 2001b)。S-メチルシステインは職業曝露を受けたヒト及びラットの尿中で検出された (Landryら 1983a; van Doornら 1980)。

この他、ラットでは尿中でギ酸が検出されている (KornbrustとBus 1983)。

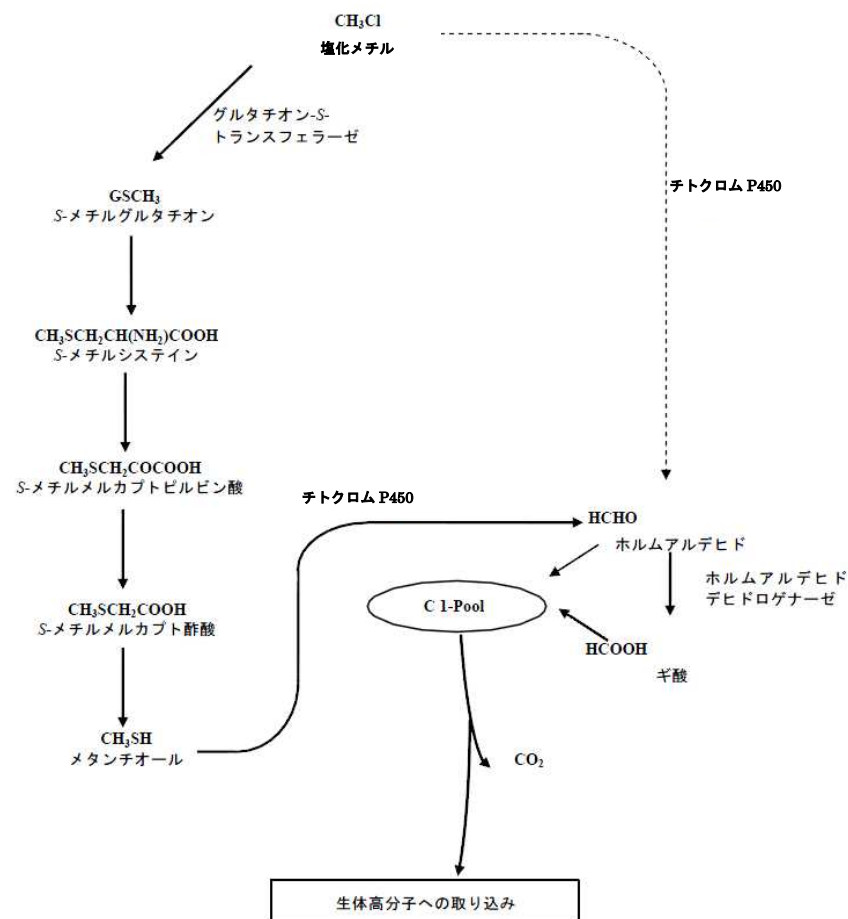


図 1 塩化メチルの代謝 (新エネルギー・産業技術総合開発機構, 化学物質評価研究機構, 製品評価技術基盤機構 2005)

1.3 種間差・種内差 (個体差) について

ヒトでは、グルタチオン抱合に関与するグルタチオンS-トランスフェラーゼ θ (GSTT1) 遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度や尿中代謝物の個人差があると考えられている (ColesとKetterer 1990)。Warholmら (1994) は、GSTT1遺伝子多型がヒトで3つの表現型、すなわち非抱合者 (GSTT1活性を欠く。non-conjugators、NC)、低抱合者 (GSTT1活性が低い。low conjugators、LC)、高抱合者 (GSTT1活性が高い。high conjugators、HC) の原因になっていると結論した。GSTT1遺伝子欠損の出現割合の人種的違いをみると、中国人 (64%) > 韓国人 (60%) > アフリカ系米国人 (22%) > 白人 (20%) > メキシコ系米国人 (10%) の順であった (Nelson 1995)。日本人では、北九州、名古屋、東京の各地の調査結果があり、GSTT1遺伝子欠損の出現割合はそれぞれ 44、43、51%であった (SaitouとIshida 2015)。

塩化メチルに対するGSTT1活性の種間差については、ヒト赤血球 (HC、LC、NCの3型) と実験動物の肝臓、腎臓の細胞質で比較した結果があり、次の順序で低下した (Thierら 1998)。雌マウス

(BC3F1) > 雄マウス (B6C3F1) > HC > ラット (Fischer 344) > LC > ハムスター (シリアン・ゴールデン) > NC。

塩化メチルに対する CYP2E1 の活性が性、系統及び種に特異的であることがラットとマウスの肝臓、腎臓で報告されている (Dekant ら 1995)。また、CYP2E1 のレベルには個人間でばらつきがあることが指摘されているが (U.S.EPA 2001b)、ヒト (成人) の肝臓標本では個人間で若干の差が示されたものの、CYP2E1 発現に関する遺伝子多型が存在することはなさそうであると報告されている (Gonzalez と Gelboin 1994)。また、ヒト (成人) の腎臓ミクロソーム、腎臓から単離された近位尿細管細胞では CYP2E1 活性は検出されなかった (Amet ら 1997; De Waziers ら 1990; Lasker ら 2000; Cummings ら 2000)。

2. 有害性評価

2.1 発がん性及び遺伝子障害性（変異原性）

2.1.1 定性評価

2.1.1.1 発がん性

塩化メチルについて、IARC (1999) では3（ヒトに対する発がん性について分類できない）、U.S.EPA (2001a) でグループD（ヒトの発がん性について分類できない物質）と分類されている。

<発がんに関する疫学研究>

発がん性に関する主要な疫学研究の概要は表2のとおりである。

塩化メチルを使用又は生産する工場の労働者を対象とした小規模のコホート研究（Ott ら 1985 ; Holmes ら 1986）があるが、これらの研究では、がんの明らかな過剰死亡は認められず、コホートサイズが小さいこと、複数の化学物質に曝露していることから塩化メチルへの曝露との関連性が明らかではないと考えられる。Olsen ら（1989）、Dow Corning Corporation（1992）についても、労働者が複数の化学物質に曝露しているため、塩化メチルへの曝露と発がんの関連性が明らかではない。

漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（中毒症状が現れる濃度レベル）による短期的な曝露を受けた船員の死亡及び発がんを長期間追跡した研究報告（Rafnsson と Gudmundsson 1997 ; Rafnsson と Kristbjornsdottir 2014）がある。Rafnsson と Gudmundsson（1997）は船員 24 人について 1965～1995 年まで、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は船員 27 人について塩化メチルの漏出事故が発生した 1963 年に遡り、2010 年まで追跡調査を行った。その結果、Rafnsson と Gudmundsson（1997）では発がんリスクの増加は認められなかったが、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）では発がんのハザード比は全がんで 2.07（95% CI: 0.85～5.04）、腎臓がんで 9.35（95% CI: 1.28～68.24）であり、リスクの増加が認められた。

なお、これら 2 研究の対照群の選択方法は同じであり、塩化メチルに曝露した船員 1 人につき、対応する職種の船員登録簿（船長・航海士、機関士、甲板員）から年齢をマッチング（±2 歳）させて選んだ 5 人を対照群としている。著者らは曝露群と対照群の船員の職種を適合させることで、社会的階級や喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子の調整に対応したと述べているが（Rafnsson と Gudmundsson 1997 ; Rafnsson と Kristbjornsdottir 2014）、2 研究では曝露群と対照群の生活習慣因子の調整は明らかではない。さらに腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）が考慮されていない。これらのことから、交絡因子の調整は不十分と考えられる。また、2 研究は塩化メチルの漏出事故による短期的な曝露（4 日間）の影響を追跡調査したものであり、人の発がん影響の検討に通常用いられるような長期曝露の影響を対象としたものではない。

以上のことから、塩化メチルへの曝露によるヒトの発がん性については、証拠が不十分と判断した。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

Ott ら (1985) は、米国 (ペンシルベニア州、カリフォルニア州) の同じ会社の化学工場 で 1940～1969 年の間にオペレーティング部門で 1 年以上雇用された男性労働者 1,919 人を対象とし、1979 年まで追跡した疫学調査を行った。労働者は配置転換があるため、一人当たり 1.5 の部署 (作業) を経験しているが、226 人が塩化メタン類 (塩化メチル、ジクロロメタン) の製造 (クロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレンの製造も含まれる) に従事した経験があった。塩化メタン類の製造に従事した経験のある労働者について死亡率をみると、米国人口と比較した場合には、全死因の標準化死亡比 (SMR) は 0.6 (95%CI:0.5～0.9、n=42)、悪性腫瘍の SMR は 0.7 (95%CI:0.3～1.3、n=9) であった (IARC 1999)。悪性腫瘍のうち、膀胱がんが 3 人 (期待値 0.9 人) おり、うち 2 人は従事年数が 5 年未満、残り 1 人が従事年数 6 年であった。なお、塩化メタン類等の曝露濃度は報告されていない。IARC (1999) は、労働者が複数の化学物質に曝露していること及び曝露濃度の情報の欠如から、塩化メチルの発がん性を検討するには本研究の有効性は限られるとした。なお、上記 SMR の計算値は IARC (1999) による。原著には SMR とその信頼区間の報告はなかった。
Holmes ら (1986) は、米国 (ルイジアナ州) のブチルゴム製造工場 で 1943～1978 年の間に 1 ヶ月以上雇用され、塩化メチルに曝露した可能性のある男性労働者 852 人 (白人 661 人、非白人 191 人) を対象とした疫学調査を行った。その結果、悪性腫瘍による死亡は 30 人 (白人 19 人、非白人 11 人) であった。米国男性人口と比較した悪性腫瘍がんの SMR は白人で 0.66 (95%信頼区間 (95%CI) :0.40～1.03)、非白人で 0.63 (95%CI:0.32～1.13)、悪性腫瘍のうち呼吸器系のがん (肺がんを含む) の SMR は、白人で 0.70 (95%CI:0.28～1.44)、非白人で 1.20 (95%CI:0.44～2.61) であり、悪性腫瘍及び呼吸器系のがんで SMR の有意な増加は認められなかった。また、白人労働者について、潜伏期間、曝露期間 (雇用期間) 及び曝露の程度 (労働者の職歴によって高、中、低度に分類) と悪性腫瘍による死亡との関連性を検討したが、SMR の有意な増加や曝露の程度に依存した増加はみられなかった。なお、全死亡についても白人及び非白人労働者で SMR の増加はなかった。労働者の喫煙習慣等の生活様式の情報は得られていない。
Olsen ら (1989) は、米国 (ルイジアナ州) の塩化メチル及びその他の化学物質を生産する化学工場 で 1956～1980 年までに 1 年間以上雇用された白人の男性労働者 2610 人 (平均年齢 26.2 歳、範囲 17～62 歳) を対象として、1980 年死亡率を調査した。その結果、労働者の全死亡、悪性腫瘍全体の死亡を年齢、性別、人種等を考慮して (生命表法の修正法)、米国、ルイジアナ州及び地域 (5 つの教区) の人口と比較した場合に SMR の有意な増加は認められなかった。悪性腫瘍のうち、白血病 (非白血病性白血病を含む) の死亡率について、米国、ルイジアナ州の人口と比較した場合には有意な増加は認められなかったが、地域 (5 つの教区) の人口と比較した場合には有意な増加が認められた (SMR 4.92、95%CI:1.01-14.37)。しかしながら、白血病による死亡がわずか 3 人であったこと、病理学的な情報 (白血病の種類) が得られなかったこと、3 人の工場での従業期間がそれぞれ 1.2、2.8、9.8 年であり、職種も異なっていたことから、著者らは白血病による死亡は恐らく業務とは関連していないと考えた。なお、本研究では塩化メチルの曝露の程度が評価されておらず、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質の曝露も受けていた。
Rafnsson と Gudmundsson (1997) は、アイスランドのトロール漁船における塩化メチル (冷蔵庫の冷媒) の漏出事故 (1963 年に発生) により 4 日間曝露した船員のうち 24 人 (オフィサー 6 人、甲板員 18 人) について、死亡と発がんを 1965～1995 年の期間、追跡調査した。なお、塩化メチルの曝露レベルは中毒症状が現れる濃度であるが、測定データ等は報告されていない。また、

漏出事故後、24 時間以内に死亡した甲板員 1 人、重度のうつ病を発症後に 18 ヶ月以内に自殺した甲板員 1 人、11 ヶ月後に自殺したオフィサー 1 人は調査対象に含まれていない。

対照群は、曝露した船員の職種（船長・航海士、機関士、甲板員）に応じて、3 種類の登録簿（船長・航海士登録、機関士登録、船員年金基金名簿）を使用し、ここから年齢（±2 歳）をマッチングさせ、曝露群 1 人につき 5 人を選んだ（計 120 人；オフィサーに分類 30 人、甲板員に分類 90 人）。なお、対照群の全員が 1963 年以前に船員又は漁業者として活動していた。著者らは、上記の対照群の選択過程において、社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したとしている。調査対象者の死亡、がん罹患は国家登録、死因登録、がん登録で把握された。曝露群と対照群を比較した結果、全がんの発生数は曝露群で 3 人（オフィサー 2 人、甲板員 1 人）、対照群で 12 人（オフィサー 3 人、甲板員 9 人）であり、より曝露を受けたと考えられている甲板員についてみると、率比（rate ratio）は全がん（1 人）で 0.6（95%CI:0.0~4.4）、肺がん（1 人）で 2.7（95%CI:0.1~52.6）であり、過剰発生は認められなかった。

Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は、トロール漁船の船員のうち、冷蔵庫近くに居住区のあった甲板員が航海初日から中毒症状を示していたことから、追跡調査の開始を航海初日（1963 年 1 月 18 日）に遡り、2010 年まで死亡と発がんを調査した。曝露群は船員 27 人（オフィサー 7 人、甲板員 20 人。漏出事故後 24 時間以内の死亡者、18 ヶ月以内の自殺者を含む。）とした。対照群 135 人（オフィサーに分類 35 人、甲板員に分類 100 人）の選択方法、調査対象者の死亡、発がんの情報源は Rafnsson と Gudmundsson（1997）と同様である。

Kaplan-Meier 生存分析により生存率を曝露群と対照群とで比較した結果、対照群の生存率が高かった。また、Cox 比例ハザードモデルによって年齢、職種を調整した死亡、発がんのハザード比を算出した結果、全死亡（曝露群 20 人、対照群 75 人）のハザード比は 2.10（95% CI: 1.28~3.46）、発がんのハザード比は全がん（曝露群 6 人、対照群 28 人）で 2.07（95% CI: 0.85~5.04）、腎臓がん（曝露群 2 人、対照群 2 人）で 9.35（95% CI:1.28~68.24）であり、リスクの増加が認められた。

なお、これら 2 研究における生活習慣に係る交絡因子等の調整について、Rafnsson と Gudmundsson（1997）は対照群の選択過程において社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したと述べており、Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）は喫煙習慣、アルコール摂取、食事などの特定の生活習慣因子を調整している可能性はあると述べている。しかしながら、その一方で Rafnsson と Kristbjornsdottir（2014）はこれらの生活習慣因子について曝露群と対照群の類似度は分からないとも述べている。したがって、2 研究において、曝露群と対照群の生活習慣に係る因子の調整は明らかではない。

なお、2 研究では腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）については考慮されていない。

Dow Corning Corporation（1992）は塩化メチルへの曝露のあるシリコーン生産施設の労働者を対象として呼吸器がんの発生率について調査を行ったが、塩化メチルに曝露したグループにおいてがん患者数が少ないこと、がん患者及び対照群の喫煙率が高いことから、塩化メチルへの曝露と呼吸器系のがんの発生との関連について結論付けることができなかった。

＜発がんに関する動物実験＞

発がんに関する動物実験の概要は表 3 のとおりである。

CIIT (1981) の2年間吸入曝露試験では、1,000 ppm 群の雄マウスでのみ、腎臓腫瘍（腺腫、腺癌）の有意な増加が認められ、225 ppm 群の雄2匹でも腎臓腫瘍がみられた。雌マウス、ラット雌雄では腫瘍の増加はなかった。この結果について、U.S.EPA (2001b) は、雄マウスの腎臓腫瘍形成のメカニズムには腎臓での CYP2E1 発現が関与する可能性があること（塩化メチルが代謝されて発がん性のある中間体が形成される可能性）、ヒトの腎臓では CYP2E1 が検出されていないこと、げっ歯類1種の雄のみで、かつ単一の器官でのみ発生した腫瘍はヒトの発がんに関連しない可能性があることを挙げて、雄マウスで認められた腎臓腫瘍がヒトの発がんに関連しない可能性があるとしている。

厚生労働省、日本バイオアッセイ研究センター (1997) の2年間吸入曝露試験では、200 ppm 群の雌マウスで細気管支-肺胞上皮腺腫の増加、雄ラット雄で甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を併せた発生率の増加がみられた。この結果について厚生労働省、日本バイオアッセイ研究センター (1997) は、マウスでは細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められたものの悪性の肺腫瘍がみられなかったこと、ラットでは甲状腺の濾胞状腺腫、濾胞状腺癌の各腫瘍単独で発生率の増加がみられなかったことから、塩化メチルの発がん性を証明するための証拠としては不十分としている。

以上のことから、実験動物の発がん性については、証拠が不十分と判断される。

表 3 発がん性に関する動物実験（吸入曝露）の概要

CIIT (1981) は、B6C3F1 マウス、Fischer344 の雌雄各 117～120 匹を1群とし、0、50、225、1,000 ppm (0、103、464、2,060 mg/m³) を24ヵ月間（6時間/日、5日/週）吸入させた。マウスでは、雄の1,000 ppm 群で曝露後12～21ヵ月に腎臓の腫瘍の有意な増加が認められ、13匹において計17の腎臓腫瘍（8つの腎皮質腺腫、4つの腺癌、2つの乳頭状嚢胞腺腫、2つの管状嚢胞腺腫、1つの乳頭状嚢胞腺癌）であった。また、雄では225 ppm 群でも有意なものではないが、腎臓腺腫が2匹にみられた。著者らは、これらの腎臓腫瘍は塩化メチルへの曝露に関連するものと考えた。また、曝露後18～22ヵ月に、1,000 ppm 群の雄7匹及び雌1匹、225 ppm 群の雌雄各1匹に腎皮質の嚢胞が認められた。しかしながら、U.S.EPA (2001b) は、多くの慢性毒性試験に基づいて検討した結果、マウスでは腎嚢胞の自然発生率が高いと結論づけている。なお、Bolt と Gansewendt (1993) は雄マウスの喧嘩による性器の傷に由来する尿路の上行性感染が腫瘍発生に影響した可能性を指摘した。 なお、当該報告の概要（抄録）は Pavkov ら (1982) にまとめられている。
Crj : BDF₁ マウス雌雄各 50 匹/群に0、50、200、800 ppm を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、800 ppm 群の雌雄が曝露期間前期より死亡し、生存数が著しく減少したため、95週間で全例が剖検された。この群では著しい体重増加の抑制、曝露期間後期に立毛、強度の振戦がみられたが、病理組織学的に死因となる変化は認められなかった。200 ppm 群の雌雄で体重への影響はなかった。200 ppm 群の雌で細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められた（9/50匹）。雄では曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかった（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。 また、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各 50 匹/群に、0、50、224、1,000 ppm を2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果では、1,000 ppm 群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。雄では甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を併せた発生率の増加がみられ、0、50、224、1,000 ppm 群でそれぞれ 3/50、1/50、3/50、6/50 の発生率であった。しかしながら、甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌の各腫瘍単独で発生率をみた場合、増加はなかった。雌では曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかった。なお、曝露群の生存率への影響はみられなかった（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。

これらの試験結果について、マウスでは細気管支-肺胞上皮腺腫の増加が認められたものの悪性の肺腫瘍がみられなかったこと、ラットでは甲状腺の濾胞状腺腫と濾胞状腺癌の各腫瘍の単独での増加がみられなかったことから、塩化メチルのがん原性を証明するための証拠としては不十分である（厚生労働省；日本バイオアッセイ研究センター 1997）。

2.1.1.2 遺伝子障害性（変異原性）

遺伝子障害性に関する主な知見を表 4-1、試験結果の一覧表を表 4-2 にまとめた。

in vivo 試験では、塩化メチル 15,000 ppm を 3 時間吸入させたラットの肝細胞で不定期 DNA 合成の弱い誘発がみられたが、精母細胞、気管上皮細胞では誘発されなかった。また、1,000 ppm を 8 時間吸入させたマウスで DNA 損傷がみられた。3,000 ppm を 5 日間（6 時間/日）吸入させたラットで優性致死突然変異がみられたが、これは塩化メチルの直接的な作用というよりも、精巣上体で引き起こされた炎症に起因する可能性が考察されている。

in vitro 試験では、細菌で遺伝子突然変異、哺乳類の培養細胞で遺伝子突然変異、染色体異常、姉妹染色分体交換、形質転換、ラット初代培養肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発した。なお、これらの試験は比較的高濃度（5,000 ppm 以上）でみられた結果である。ヒトリンパ芽球由来細胞の DNA 鎖切断、架橋形成、ラット初代培養細胞（精母細胞、気管上皮細胞）の不定期 DNA 合成については陰性の結果であった。

以上のように、*in vitro* 試験では遺伝子障害性の誘発がみられているが、比較的高濃度（5,000 ppm 以上）の曝露である。また、*in vivo* 試験については、小核試験等の標準的な試験の知見はなく、*in vivo* の優性致死試験では陽性の結果は得られているものの、塩化メチルによる二次的な影響で優性致死が起きている可能性が考察されている。

これらのことから、塩化メチルが直接作用により体内で遺伝子障害性を誘発するかについて、明確な結論は出せないと考える。

表 4-1 遺伝子障害性に関する概要

< *in vivo* 試験 > 哺乳動物

Workingら（1986）によれば、雄のFischer 344ラット（CDF（F-344）/CrIBRラット）に3,000～3,500 ppm（6,192～7,224 mg/m³）の塩化メチルを1～5 日間（6 時間/日）吸入曝露させた結果、気管上皮細胞、精母細胞、肝細胞で不定期DNA合成は誘発されなかった。しかしながら、15,000 ppm（30,960 mg/m³）を3 時間吸入曝露させたところ、気管上皮細胞、精母細胞では不定期DNA合成の誘発はなかったが、肝細胞で不定期DNA合成の増加傾向がみられた。

Workingら（1985a,b）によれば、雄のFischer 344ラット40匹/群に0、1,000、3,000 ppm（0、2,070、6,200 mg/m³）を5日間（6 時間/日）曝露させ、その後8週間まで毎週、無処置の雌と交配させた優性致死突然変異試験の結果、1,000 ppm群では交配した雌の妊娠率に影響はなかったが、曝露後1週の交配で着床前胚損失率のわずかながら有意な低下を認めた。3,000 ppm群では曝露後2週の交尾率の低下、曝露後8週間まで胚の生存数、総着床数の減少、着床前・着床後の胚損失率の増加を認めた。しかしながら、この着床前の胚損失率の有意な増加は曝露後8週の交尾によっても認められ、遺伝子障害性よりも炎症が誘発した細胞毒性による可能性もあるとしている。

U.S.EPA（2001a）も、この報告の胚損失率の増加について、直接的な遺伝子障害性によるという

よりも、むしろ精巣の精子に対する細胞毒性影響に起因しており、精巣上体で引き起こされた炎症反応に起因する酸化的代謝物の影響としている。

Chellmanら（1986a）は、塩化メチルによって誘発される精子の優性致死突然変異と精巣上体の炎症との関連性を調べた。雄のFischer 344ラット40匹を1群として、抗炎症剤3-アミノ-1-（m-トリフルオロメチル）フェニル）-2-ピラゾリン（BW755C）の同時投与の有/無しの条件下で3,000 ppmの塩化メチルに5日間（6時間/日）吸入曝露させ、曝露終了後3週まで無処置の雌と毎週交配させた。BW755Cの投与なしで塩化メチルに曝露した雄と交配した雌では、曝露後1週目の交配の結果、妊娠雌1匹当たりの着床後胚損失数の有意な増加、曝露後1週目及び2週目の交配では胚損失率（胚損失数/総着床数）の有意な増加を認めた。一方、BW755Cの投与有りで塩化メチルに曝露された雄と交配した雌ではこれらの影響はなかった。また、2以上の着床後胚損失のある雌の割合（対妊娠雌数）についてみると、曝露後1週目の交配ではBW755Cの投与なしの場合には31%、BW755Cの投与有りの場合には8%、曝露後2週目の交配ではBW755Cの投与なしの場合には30%、BW755Cの投与有りの場合には12%であり、いずれもBW755Cの投与有りの場合に着床後胚損失のある雌の割合が低下した。著者らはこれらの結果から、塩化メチルによって誘発される優性致死突然変異は、精巣上体の炎症の誘導の結果であると考察し、*in vivo*では炎症作用が遺伝子障害性を誘発する可能性を示すものであるとした。

Ristauら（1990）は、雄のB6C3F1マウスに1,000 ppmを8時間吸入させ、曝露直後、曝露後5時間、48時間で屠殺し、腎臓でのDNA損傷を調べた結果、DNA-タンパク質架橋形成については曝露直後には存在が示されたが、5時間後、48時間後にはみられなかった。DNA一本鎖切断は、曝露直後及び曝露後48時間ではみられず、曝露後5時間でみられた。著者らは、DNA-タンパク質架橋形成は速やかに除去されるが、DNA一本鎖切断は蓄積すると思われるとしている。また、雄マウスに1,000 ppmを4日間（6時間/日）吸入させ、曝露終了直後及び5時間後に屠殺して腎臓のDNA損傷を調べた試験では曝露終了後5時間の屠殺でDNA一本鎖切断がみられたと報告しているが、詳細は示されていない。

< *in vitro* 試験 > 人の細胞

Fostelら（1985）はヒト由来のリンパ芽球細胞（TK6）に気中濃度1～5%の塩化メチルを3時間曝露した結果（S9mixの添加なし）、濃度に依存してトリフルオロチミジン抵抗性の突然変異が増加した。また、気中濃度0.3、1.0、3.0%に3時間曝露させた結果（S9mixの添加なし）、1.0%以上の濃度で姉妹染色分体交換の頻度が増加した。1、3、5%濃度で3時間曝露した結果（S9mixの添加なし）、DNA損傷（DNA一本鎖切断）の増加はみられなかった。

< *in vitro* 試験 > 哺乳動物細胞

Hatchら（1983）は、シリアンハムスター胚細胞（SHE）を用いて、気中濃度0.3～5%（6.2～103.5 g/m³）の塩化メチルに20時間曝露させ、SA7アデノウイルスによる細胞形質転換試験を行った結果（S9 mix添加なし）、0.6～2.5%で形質転換の頻度が増加した。なお、5%では胚細胞の生存がなかった。

Workingら（1986）によれば、雄のFischer 344ラット（CDF（F-344）/CrI BRラット）の気管上皮細胞、肝細胞、精原細胞を、S9mixの添加なしで、気中濃度1、3、5、10%の塩化メチルに3時間曝露させた結果、3%以上の濃度で肝細胞、精原細胞で不定期DNA合成の誘発がみられたが、気管上皮細胞ではみられなかった。なお、肝細胞では10%濃度、気管上皮細胞では5、10%濃度で細胞毒性

がみられた。精原細胞では細胞毒性はみられなかった。
Asakura ら（2008）は、チャイニーズハムスター由来の肺細胞（CHL/IU）を用いて、培養細胞を1／4回転は培地に浸漬、3／4回転は塩化メチルの気体に曝露させる装置によって染色体異常試験を行った。気中濃度2、4、6％の塩化メチルに6時間曝露させた結果、4％以上でS9mixの添加の有無にかかわらず染色体異常（構造異常）を誘発した。S9mixの添加なしで、気中濃度1～3％の塩化メチルに24時間あるいは48時間曝露させた結果においても、染色体異常（構造異常）を誘発した。

<in vitro 試験>微生物

Postelら（1985）は、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> (TM677) を用いた遺伝子突然変異（前進突然変異）試験を行った。S9mix代謝活性系を添加しない条件で、気中濃度5～30％の塩化メチルで37℃、3時間処理したところ、濃度に依存した突然変異率の増加が認められた。なお、20％濃度におけるネズミチフス菌の生存率は50％であった。
Simmonら（1977）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA100を用いた遺伝子突然変異試験で、S9mix代謝活性系の添加の有無にかかわらず、気中濃度2.5～20％の塩化メチルで8時間処理した結果、遺伝子突然変異を誘発した。
Andrewsら（1976）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA1535を用いた遺伝子突然変異試験で気中濃度0.5、0.8、3.8、8.7、13.3、20.7％の塩化メチルに曝露させた結果、S9mix代謝活性化系の添加のある場合には0.5％以上で、S9mix代謝活性系の添加のない場合には3.8％以上で遺伝子突然変異が誘発された。
Longstaffら（1984）によれば、ネズミチフス菌 <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535を用いた試験（S9mix代謝活性系の添加あり）で遺伝子突然変異が誘発された。TA100では気中濃度10％で最大反応（相対的に7.3倍の頻度の突然変異）、TA1535では気中濃度5％で最大反応（相対的に6.2倍の頻度の突然変異）を示した。

表4-2 塩化メチルにおける遺伝子障害性に係る試験結果の一覧

試験方法		菌株・細胞株・動物種	結果	文献
in vivo	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット肝細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	(+) —	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット精母細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	— —	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット気管上皮細胞 曝露方法： 15,000 ppm に3時間吸入曝露 3,000～3,500 ppm に1～5日間 （6時間/日）吸入曝露	— —	Working ら（1986）

	優性致死試験	Fischer344 ラット 曝露方法：3,000 ppm に 5 日間（6 時間/日）吸入曝露	+	Working ら（1985a）
	優性致死試験	Fischer344 ラット 曝露方法：3,000 ppm に 5 日間（6 時間/日）吸入曝露	+	Chellman ら（1986a）
	DNA 鎖切断、架橋試験	B6C3F1 マウス腎臓細胞 曝露方法：1,000 ppm に 8 時間吸入曝露	+	Ristau ら（1990）
in vitro	前進突然変異試験（8-アザグアニン耐性）	ネズミチフス菌 TM677；S9mix（-）；気中濃度 10～30%	+	Fostel ら（1985）
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100；S9mix（+/-）；気中濃度 2.5～20%	+	Simmon ら（1977）
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535；S9mix（+）、気中濃度 0.5%以上 S9mix（-）、気中濃度 3.8%以上	+	Andrews ら（1976）
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100；S9mix（+）；気中濃度 10%で最大反応 TA1535；S9mix（+）、気中濃度 5%で最大反応	+	Longstaff ら（1984）
	形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞、サルアデノウイルス（SA7）；S9mix（-）；気中濃度 0.6～2.5%（気中濃度 5%で胚細胞の生存なし）	+	Hatch ら（1983）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養肝細胞；S9mix（-）；気中濃度 3、5%（気中濃度 10%で細胞毒性あり）	+	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養精母細胞；S9mix（-）；気中濃度 3、5、10%	+	Working ら（1986）
	不定期 DNA 合成試験	Fischer344 ラット初代培養気管上皮細胞；S9mix（-）；気中濃度 1、3%（気中濃度 5、10%で細胞毒性あり）	-	Working ら（1986）
	DNA 鎖切断、架橋試験	ヒトリンパ芽球由来細胞；S9mix（-）；気中濃度 1、3、5%	-	Fostel ら（1985）
	突然変異試験	ヒトリンパ芽球由来細胞；S9mix（-）；気中濃度 2～5%	+	Fostel ら（1985）
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ芽球由来細胞；S9mix（-）；気中濃度 1、3%	+	Fostel ら（1985）
	染色体異常	チャイニーズハムスター由来の肺細胞（CHL/IU）；S9mix（+）；気中濃度 4、6%	+	Asakura ら（2008）

2.1.2 定量評価

塩化メチルの発がんリスクについて、国際機関等による定量評価の実施例はみられなかった。

塩化メチルについては、IARC (1999) で3 (ヒトに対する発がん性について分類できない)、U.S.EPA (2001a) でD (ヒト発がん性が分類できない) と評価されており、疫学研究及び実験動物の研究報告においても明白な発がん性がみられていないため、定量評価はできない。

2.2 発がん性以外の有害性

2.2.1 定性評価

2.2.1.1 急性毒性

表5に急性毒性に関する主要な知見を示した。

ヒトに関する知見として、冷蔵庫の冷媒として使用されていた塩化メチルの漏出事故、合成ゴム製造工場での漏出事故の影響が報告されている。曝露濃度が報告されているものでは、冷却工場の冷蔵庫からの漏出事故では、9,000 ppm以上 (BattigelliとPerini 1955) もしくは39,000～600,000 ppm (Jones 1942)、合成ゴム製造工場では500 ppm以上 (Hansen 1953) と推定されている。この他に、労働者で、神経系の症状 (めまい、かすみ目、運動失調、傾眠、酩酊、振戦等)、胃腸症状 (嘔気、嘔吐、腹痛)、黄疸が報告されている。また、ヒト志願者実験では、200 ppmの曝露で行動への影響 (検査成績の低下) が認められている (Putz-Andersonら 1981a)。

実験動物では、吸入曝露によるLC₅₀として、マウスで2,200～8,500 ppm、ラットで2,700 ppmが報告されている (Whiteら 1982; Chellmanら 1986b ; Von Oettingenら 1949,1950)。

表 5 急性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>症例研究

Jones (1942) は、冷却システムの修理工 4 名が、修理中に塩化メチルに曝露されたと報告した。塩化メチルの濃度は39,000～600,000 ppm程度であると推測された。曝露後に運動失調、千鳥足、頭痛、うとうとする状態、食欲不振、目のかすみ、複視、麻痺、嘔気及び嘔吐がみられた。
BattigelliとPerini (1955) は、冷却工場の労働者 2 名が、冷蔵庫を修理中に塩化メチル29,000 ppm以上に曝露されたと報告した。曝露後にめまい、振戦、異常歩行、知覚の鈍化、嘔気、嘔吐、腹痛がみられた。これらの症状は、曝露後 3～4 時間におこり、曝露後 6 時間で、症状が改善に向かっており、曝露から 1 日後には、完全に回復した。
Spevakら (1976) は、冷蔵庫の汚れのクリーニング作業中、50～60 歳の男女 4 名が、漏出した塩化メチルの液体及び気体に曝露され (濃度不明、1 時間)、全員が曝露 4 時間後まで、吐き気、しゃっくり、重度の頭痛、また曝露翌日まで意識不明の症状がみられた。また曝露 2 日後までには、酩酊、錯乱、傾眠、運動失調、言語障害、振戦、反射の亢進に代表される脳神経障害 (視神経、動眼神経、顔面神経を含む)、頻拍、弱心拍、わずかな血圧の上昇、黄疸、結膜出血、上腹部痛、ビリルビンの増加、血清クレアチニンの増加、小脳障害で眼振がみられた。このうち女性 1 名は、変換運動障害が進行し、血尿がみられ、重症となった。
Hansen (1953) によれば、合成ゴム製造工場で、塩化メチルの漏洩事故によって推定500 ppm以

上の塩化メチルに曝露された労働者15名に、視力障害、目まい、衰弱、嘔吐、睡眠障害、筋肉不調、高体温と頻脈の重度の中毒症状がみられたが、曝露10～30日後には回復した。

<ヒトに関するデータ>ヒト志願者実験

Putz-Andersonら（1981a）は56人の志願者（男性39人、女性17人）に、ジアゼパム（中枢神経系の抑制剤）10 mgの投与の有、無しの条件で、0、200 ppmの塩化メチルに3時間曝露させて行動への影響を調べた。なお、塩化メチル100 ppmの曝露もなされたが、行動への影響は調べられなかった。志願者は視覚用心課題（Mackworth時計テスト）、二重課題（音検出と眼-手補償型トラッキング）、時間弁別課題について評価された。塩化メチルのみ200 ppmに曝露された群では3種類の課題の平均成績の低下は4%（多変量解析MANOVAでmarginallyな有意（ $p < 0.053$ ））であったが、ジアゼパム単独の投与では成績の低下は10.1%（ $p < 0.01$ ）であった。ジアゼパム10mgを投与して塩化メチル200 ppmに曝露させた場合、3種類の課題の成績の低下が13.5%であったため、塩化メチルとジアゼパムの効果は相乗的ではなく、相加的であると判断された。

<動物実験データ>

Whiteら（1982）は、雌雄のマウスに塩化メチルを6時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は、雄で2,250 ppm、雌で8,500 ppmであった。グルタチオン合成の阻害剤（DL-buthionone-S,R-sulfoxime、8 mmole/kg）を予め投与された雄では、 LC_{50} は3,500 ppmに増加した。グルタチオン合成の阻害剤による前処理中の肝グルタチオン（GSH）は対照群の45%に減少した。雌雄の肝臓、腎臓、脳で曝露濃度に依存したグルタチオンの減少がみられた。2,250 ppmで6時間曝露させた場合、雌雄でグルタチオンの急速な減少がみられた。

Chellmanら（1986b）は、雄のB6C3F1マウスに塩化メチルを6時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は2,200 ppmであった。塩化メチルへの曝露1.5時間前に、グルタチオン（GSH）合成阻害剤（L-buthionine-S, R-sulfoximine（L-BSO））4 mmol/kgを腹腔内投与した場合、死亡はみられなかった。

von Oettingenら（1949）は、マウスとラット（系統不明）に塩化メチルを4時間吸入曝露したところ、ラットの LC_{50} は、2,700 ppm、マウスの LC_{50} は、3,000 ppmであった。

von Oettingenら（1950）は、マウスに塩化メチルを7時間吸入曝露したところ、 LC_{50} は、6,300 mg/m³であった。

2.2.1.2 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性

ヒト及び実験動物の短期曝露毒性¹及び亜慢性・慢性毒性に関する主要な研究の概要を表8にまとめた。また、実験動物のうち、研究報告の多いマウス、ラットについての臓器別影響と曝露濃度との関係を表6、7に整理した。

（１）ヒトの知見

ヒトについてみると、症例研究では、短期から長期の曝露の症例が報告されている。ポリマー工場で

¹ 本報告では、90日未満の曝露期間の動物実験で観察された毒性影響を、短期曝露毒性と呼ぶこととする。

の曝露（曝露濃度不明）では、神経系への影響（精神錯乱、めまい、神経過敏等）がみられ、200～400 ppmに少なくとも2～3週間曝露した中毒者については錯乱、視覚への影響、短期記憶障害、手振戦等の神経系への影響がみられており（Dow Chemical Company 1992；Scharnweberら 1974）、長期に亘る曝露（曝露濃度は不明）では消化管への影響、肝臓、腎臓への影響（黄疸、無尿、タンパク尿）、錐体外路の障害等が報告されている。

ヒト志願者実験（連続2日間曝露）では、神経系、心肺機能等への影響はなかったが、20 ppm以上の群で軽微な呼吸性アシドーシスがみられた（Putz-Andersonら 1981a,b）。

疫学研究5研究のうち4研究（Holmesら 1986；Olsenら 1989；Ottら 1985；Repkoら 1976）は化学工場の労働者を対象としたものである。Holmesら（1986）、Olsenら（1989）及びOttら（1985）は塩化メチルへの曝露と循環器系（動脈硬化性疾患、脳血管系疾患を含む）、呼吸器系、消化管系等の疾患の相対リスクを検討しており、その結果、これらの疫学研究において各疾患のSMRの有意な増加は認められなかった。なお、これらの疫学研究では塩化メチルの曝露濃度の情報はなく、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質に曝露していた。Repkoら（1976）は、作業場の塩化メチルの低濃度曝露における神経学的及び行動への影響を調査したものである。神経学的検査では塩化メチルの曝露の影響は認められなかったが、行動検査の測定結果のうち、認知時間分担課題の測定値と塩化メチルの気中濃度との間に正の相関関係が示された。しかし、曝露群が過去に高濃度曝露を受けていたことから、現在の低レベル濃度に対する影響の関係を混乱させているとの指摘（FarberとTorkelson 1989）がある。

また、漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（冷媒）に4日間曝露した船員の追跡調査（RafnssonとGudmundsson 1997；RafnssonとKristbjornsdottir 2014）では、1965～1995年までの追跡の結果、心血管系疾患による死亡リスクの増加（ハザード比3.9, 95%CI: 1.0～14.4）が認められた。追跡期間を延長した結果（1963年～2010年）では、心血管系疾患（ハザード比2.06, 95%CI: 1.02～4.15）の他に脳血管疾患（ハザード比5.35, 95%CI: 1.18～24.35）でも死亡リスクの増加が認められた。しかしながら、これらの2研究では喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子の調整の程度が明らかではないことから、交絡因子の調整が不十分と考えられる。また、塩化メチルの曝露レベルも報告されていない。

（2）実験動物の知見

（2）－1．経口曝露実験

動物実験では、経口投与実験が1研究（ウサギ）あり、60 mg/kgで脾臓への軽微な影響がみられた（Dow Chemical Company 1982）。

（2）－2．吸入曝露実験

実験動物の吸入曝露実験として、原著を確認できたものについて以下にまとめを記した。原著の入手が困難であったため二次資料に基づいた知見（McKennaら 1981b；KolkmanとVolk 1975）については、概要を表8に示すに留めた。

（2）－2－1．慢性毒性実験

実験動物（マウス、ラット）に吸入曝露させた慢性毒性試験としてはCIIT（1981）、日本バイオアッセイ研究センター（1997）がある。

マウスについてみると、CIIT（1981；B6C3F1マウス使用）では1,000 ppm群の雌雄、日本バイオアッセイ研究センター（1997；Crj:BDF1マウス使用）では800 ppm群の雌雄で生存率の著明な低下が認

められ、いずれも曝露期間終了前に試験が打ち切られた。CIIT (1981) の1,000 ppm群 (雌雄) では体重増加の抑制、肝臓で肝細胞の変性、壊死等、小脳で顆粒層細胞の変性、萎縮)、脾臓でリンパ系細胞の減少、萎縮、雄では腎臓で尿細管の変性、精巣で精細管の変性、萎縮も認められた。日本バイオアッセイ研究センター (1997) の800 ppm群 (雌雄) については体重増加の抑制が認められたが、病理組織学的に死因となる変化はなかった。CIIT (1981) の225 ppm以下の群、日本バイオアッセイ研究センター (1997) の200 ppm以下の群では生存率、体重、臓器への影響はなかった。なお、CIIT (1981) の1,000 ppm群 (雌雄) のほぼ全ての動物で、曝露後18～22ヵ月に神経機能学的障害 (クラッチ反応に基づく) が示され、この観察結果は小脳の病変 (顆粒層の変性、萎縮) によって裏付けられるものとされた。

ラットについては、CIIT (1981 ; F344ラット使用) では、1,000 ppm群の雌雄で体重増加の抑制、雄で精細管の変性、萎縮が認められた。日本バイオアッセイ研究センター (1997 ; F344/DuCrjラット使用) では、1,000 ppm群で曝露期間を通して体重増加の抑制が認められたが、それ以外に曝露と関連した影響は認められなかった。

なお、CIIT (1981) のマウスの試験については、U.S.EPA (2001a) が、試験結果の妥当性を脅かすものではないとしつつも、試験の操作ミス (雌雄の鑑別の若干の誤り、一部マウスの個体識別の誤り、試験初期の曝露濃度の誤り (50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり)) を指摘している。

(2) - 2 - 2. 短期曝露毒性及び亜慢性毒性実験

(2) - 2 - 2 - 1. マウス

マウスについては、11日間～13週間の吸入曝露実験 (Mitchellら 1979 ; Jiangら 1985 ; Chellmanら 1986b ; Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993 ; Landryら 1985) があり、慢性毒性試験で認められた器官への影響 (肝臓、腎臓、小脳等) や生存率への影響が発生している。

マウスの系統によって影響濃度に違いがみられ、C57BL/6マウスでは他の系統よりも低濃度で肝臓、腎臓、小脳の影響が認められた。

①肝臓への影響

肝臓への影響については、B6C3F1、Crj:BDF1マウスを使用した試験 (曝露頻度6時間/日、曝露期間11日間、2週間、13週間) において750 ppm～3,000 ppmで肝臓相対重量の増加、肝細胞の変性、壊死等が認められた (Mitchellら 1979 ; Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993) 。

C57BL/6マウスを使用した2試験のうち、Morganら (1982) (曝露頻度6時間/日×9日間/11日間) では500 ppm以上の群の雄で肝臓の変性が認められた。Landryら (1985) は断続曝露条件 (5.5時間/日×11日間)、連続曝露条件 (22時間/日×11日間) で試験を行い、断続曝露条件下では400 ppm、2,400 ppm (雌)、連続曝露条件下では100 ppm以上 (雌) でグリコーゲン枯渇に関連した肝臓の影響がみられた (Landryら 1985) 。なお、C57BL/6マウスを用いた1濃度 (1,500 ppm) の試験 (6時間/日×5日/週×2週間) では肝臓への影響は認められなかった (Jiangら 1985) 。

②腎臓への影響

腎臓への影響については、C3H、Crj:BDF1マウスを用いた試験 (曝露頻度6時間/日、曝露期間11日間、2週間、13週間) では1,000 ppm以上又は1,500 ppm以上で腎臓の影響 (好塩基性尿細管、尿細管壊死) が認められた (Morganら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター1993) 。B6C3F1マウスにつ

いては、1 濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）があり、1,500 ppmで尿細管の好塩基性変化のわずかな増加がみられた（Chellmanら 1986b）。

C57BL/6 マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では1,000 ppm以上（雌雄）、Jiangら（1985）の1濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）で尿細管の軽微な変性が認められた。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）で尿細管の変性、連続曝露条件下では150 ppm（雌）で腎臓相対重量の増加が認められた。

③小脳への影響

B6C3F1マウスについては、1 濃度の試験（6 時間/日×5 日/週×2 週間）ではあるが、1,500 ppmで小脳顆粒層の細胞の変性が認められた（Chellmanら 1986b）。

C57BL/6マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では1,000 ppm以上（雌）、Jiangら（1985）の1 濃度の試験（6時間/日×5 日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）で小脳の顆粒細胞層の細胞の変性等が認められた。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では400 ppm以上（雌）、連続曝露条件下では100 ppm以上（雌）で小脳顆粒細胞層の細胞の変性等、150 ppm以上（雌）で小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化が認められた。Landryら（1985）はマウスに運動協調性の試験（ロータロッド試験）も実施しており、断続曝露条件下では800 ppm以上（雌）、連続曝露条件下では150 ppm以上（雌）で成績が低下した。

④生存率、その他の影響

B6C3F1マウスを使用した試験（6 時間/日×9 日間/11日間）では2,000 ppmで死亡/瀕死状態がみられた（Morganら 1982）。

C57BL/6マウスを使用した3試験のうち、Morganら（1982）（曝露頻度 6 時間/日×9 日間/11日間）では2,000 ppm（雌雄）で曝露後2～5日で全数が死亡又は瀕死状態、Jiangら（1985）の1 濃度の試験（6 時間/日×5日/週×2 週間）では1,500 ppm（雌）では曝露後1週間で死亡（2/10匹）した。また、Landryら（1985）は断続曝露条件（5.5時間/日×11日間）、連続曝露条件（22時間/日×11日間）で試験を行い、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）が曝露後8～9日で瀕死状態を認め、連続曝露条件下では150 ppm以上（雌）で瀕死状態又は死亡が認められ、200 ppm以上（雌）では曝露後4日～5日で全数死亡が認められた。この他、断続曝露条件下では2,400 ppm（雌）で脾臓の腫脹が認められた（Landryら 1985）。

なお、マウスの亜慢性毒性試験では、精巣への影響はみられなかった。

（2）－2－2－2．ラット

9 日間～13週間の吸入曝露実験（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）の結果を整理すると、ラットでは肝臓、腎臓、副腎、小脳、精巣及び精巣上体での影響が認められた。臓器別の影響と曝露濃度との関係の概略は以下のとおりである。

①生存率への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6 時間/日×9 日間/11日間）では、曝露後5日に3,500 ppm以上で瀕死状態が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6 時間/日×5 日/週×13週間又は2週間）

（日本バイオアッセイ研究センター 1993）ではどの曝露濃度においても瀕死状態又は死亡はみられなかった。

②肝臓への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では、2,000 ppm以上で肝細胞の変性が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間又は2週間）（日本バイオアッセイ研究センター 1993）ではどの曝露濃度においても瀕死状態又は死亡はみられなかった。

③腎臓、副腎への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では、2,000 ppm以上で尿細管の変性、3,500 ppm以上で副腎の上皮細胞で液滴の蓄積がみられた（Morganら 1982）。F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間）では750 ppm以上で副腎の脂肪変性が認められた（日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

④小脳への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では5,000 ppmで、F344/DuCrj（6時間/日×5日/週×13週間）では3,000 ppmで小脳の顆粒層細胞の変性が認められた（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

⑤脾臓への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）及びF344/DuCrj（6時間/日×5日/週×2週間又は13週間）で脾臓の影響はみられなかった（Morganら 1982；日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

⑥精巣、精巣上体への影響

Fischer344ラットを使用した試験（6時間/日×9日間/11日間）では2,000 ppm以上で精巣の変性（後期精子数の減少を伴う）が認められた（Morganら 1982）。F344/DuCrjラットを使用した試験のうち、13週間の曝露（6時間/日×5日/週×13週間）では1,500 ppm以上で精巣の萎縮、精巣上体で精子の減少、2週間の曝露（6時間/日×5日/週×2週間）では380 ppm及び3,000 ppmで精子数の減少、3,000 ppmで精巣上体の上皮細胞崩壊、細胞残屑が認められた（日本バイオアッセイ研究センター 1993）。

（3）マウス、ラットの吸入曝露実験結果のまとめ

（3）－1. 標的臓器について

マウス、ラットの短期曝露及び亜慢性・慢性吸入曝露実験結果をみると、共通して肝臓、腎臓、小脳、精巣・精巣上体への影響が認められていた。なお、脾臓への影響はマウスのみ、副腎への影響はラットのみで認められた。このことから、肝臓、腎臓、小脳、精巣・精巣上体、脾臓、副腎が標的臓器と考えられる。

（3）－2. マウス、ラットの種間差について

CIIT（1981）の2年間吸入曝露試験で、マウス、ラットの毒性影響の発生状況を比べると、マウスでは1,000 ppm群で生存率の低下、体重増加の抑制、肝臓、腎臓、小脳、脾臓、精巣への影響が認められ

たが、ラットでは1,000 ppm群で体重増加の抑制のみ認められた。この結果をみると、マウスの方がラットよりも塩化メチルの影響に対する感受性が高いものと思われた。

(3) - 3. 動物種内の系統差について

マウス、ラットの臓器別影響と曝露濃度との関係（表 6、7）から考えると、ラットでは系統によって影響がみられる濃度に大差がない。一方、マウスについてはB6C3F1、Crj:BDF1、C3Hマウスでは、肝臓、腎臓、小脳、脾臓、精巣における多くの影響が1,000 ppmを超える濃度（断続曝露の条件で）で認められたことに対し、C57BL/6マウスでは、Landryら（1985）の断続曝露の条件（5.5時間/日×11日間）では400 ppm以上で小脳、肝臓への影響が認められた。また、連続曝露の条件（22時間/日×11日間）では100 ppm以上で小脳（顆粒層細胞の変性、萎縮）、肝臓（グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少）への影響が発生し、150 ppm以上では小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化、肝臓絶対重量の減少も認められた（Landryら 1985）。この結果は、C57BL/6マウスが各種臓器の影響について他の系統のマウスよりも高感受性であることを示すものと考えられた。なお、C57BL/6マウスの高感受性に関連して、毒性発現のメカニズム等が他の系統のマウスや動物種と異なるとの情報は得られなかった。

(3) - 4. CIIT (1981) の信頼性について

CIIT (1981) のマウスの試験については、U.S.EPA (2001a) が、試験結果の解釈の妥当性を脅かすものではないとしつつも、試験の操作ミス（雌雄の鑑別の若干の誤り、一部マウスの個体識別の誤り、試験初期の曝露濃度の誤り（50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり））があることを指摘している。しかしながら、CIIT (1981) のマウスの試験結果と日本バイオアッセイ研究センター（1993, 1997）のマウス、ラットの2週間、13週間、2年間の試験結果とを比較したときに、影響の認められた臓器や曝露濃度の結果が両者である程度整合していると考えられることから、CIIT (1981) の試験結果も参考情報となると考える。

表 6 マウスの吸入曝露実験で認められた影響と影響濃度

臓器、その他	影響	影響のみられた濃度	曝露期間	使用動物の系統	出典
生存率	死亡又は瀕死状態	1,000 ppm (雌雄) (生存率低下のため、21～22ヵ月で試験打ち切り)	2年間 (6時間/日、5日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		2,000 ppm (雄)	11日間 (6時間/日、9日間/11日間)	C57BL/6	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雄)	11日間 (6時間/日、9日間/11日間)	B6C3F1	Morgan ら (1982)
		800 ppm (雌雄) (生存率低下のため、95週で試験打ち切り)	2年間 (6時間/日、5日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
		150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
体重	体重増加の抑制	1,000 ppm (雌雄)	2年間 (6時間/日、5日週)	B6C3F1	CIIT (1981)

		750 ppm 以上 (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
		800 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
		150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
肝臓	肝細胞の変性、壊死等	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,000 ppm 以上 (雄)	13 週間	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C57BL/6	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	B6C3F1	Morgan ら (1982)
		1,500 ppm 以上 (雄) 3,000 ppm (雌)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	肝硬変	1,500 ppm (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
	グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少	100 ppm 以上 (雄)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		400、2,400 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
	相対重量の増加	750 ppm 以上 (雌雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Mitchell ら (1979)
	肝臓絶対重量の減少	150 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
腎臓	尿細管の変性 (好塩基性尿細管、壊死を含む)	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,500 ppm (雌) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	C57BL/6	Jiang ら (1985)
		2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		1,500 ppm (雌雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		1,500 ppm (雄) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Chellman ら (1986b)
		1,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C3H, C57BL/6, B6C3F1	Morgan ら (1982)
		2,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	C3H, C57BL/6, B6C3F1	Morgan ら (1982)
		3,000 ppm (雌)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	Crj:BDF1	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	腎臓相対重量の増加	150 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
小脳	顆粒細胞層の変性、萎縮等	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
		1,500 ppm (雌) (単一の濃度設定)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	C57BL/6	Jiang ら (1985)
		1,500 ppm (雄) (単一の濃度設定)	2 2 週間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	Chellman ら (1986b)
		1,000 ppm (雌)	11 日間 (6 時	C57BL/6	Morgan ら (1982)

			間/日、9日間/11日間)		
		100 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
		400 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (5.5 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
	プルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化	150 ppm 以上 (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
脾臓	リンパ系細胞の減少、脾臓の萎縮	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)
	腫脹	2,400 ppm (雌)	連続 11 日間 (22 時間/日)	C57BL/6	Landry ら (1985)
精巣	精細管の変性、萎縮	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	B6C3F1	CIIT (1981)

表 7 ラットの吸入曝露実験で認められた影響と影響濃度

臓器、その他	影響	影響のみられた濃度	曝露期間	使用動物の系統	出典
生存率	瀕死状態	3,500 ppm 以上 (雌)、5,000 ppm (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
体重	体重増加の抑制	1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Fischer344	CIIT (1981)
		1,000 ppm (雌雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1997)
肝臓	肝細胞の変性	2,000 ppm 以上 (雌)、3,500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
腎臓	尿細管の変性	2,000 ppm 以上 (雌)、3,500 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
副腎	索状帯の上皮細胞で液滴の蓄積	3,500 ppm 以上 (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	脂肪変性	750 ppm 以上 (雌)、1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
小脳	顆粒細胞層の変性	5,000 ppm (雌雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	顆粒細胞層の変性	3,000 ppm (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
精巣	精細管の変性、萎縮	1,000 ppm (雄)	2 年間 (6 時間/日、5 日週)	Fischer344	CIIT (1981)
		1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	精巣の萎縮	2,000 ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、9 日間/11 日間)	Fischer344	Morgan ら (1982)
	精巣の変性、後	2,000ppm 以上 (雄)	11 日間 (6 時間/日、5 日週)	Fischer344	Morgan ら (1982)

	期精子数の減少		/日、9日間/11日間)		
精巢上体	精子数の減少	1,500 ppm 以上 (雄)	13 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
		380、3,000 ppm (雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)
	上皮細胞崩壊、細胞残屑	3,000 ppm (雄)	2 週間 (6 時間/日、5 日週)	F344/DuCrj	日本バイオアッセイ研究センター (1993)

表 8 短期曝露毒性及び亜慢性・慢性毒性に関する概要

<ヒトに関するデータ>症例研究

MacDonald (1964) は、ポリマー工場で塩化メチルに曝露された 8 つの症例で、曝露後に目のかすみ、精神錯乱、頭痛、協調性の欠如、めまいがみられた。更に重篤の場合、嘔気、嘔吐がみられ、ほとんどの症例で性格の変化、うつ、神経過敏がみられたと報告された。曝露後 1 ヶ月間、症状が残存した。
Daw Chemical Companyの報告によれば、塩化メチルによる中毒患者 6 人は、症状発現前に 200～400 ppmに少なくとも 2～3 週間曝露していた。症状は各患者で類似しており、錯乱、ぼんやりした視覚、短期記憶障害、バランスの不安定性、手振戦、神経過敏、不明瞭な話し言葉、集中力の喪失がみられたが、ほとんどの場合、作業から離れて 1～3 ヶ月で症状が回復した (Dow Chemical Company 1992 ; Scharnweberら 1974)。
Wood (1951) は、10 年間冷蔵庫の修理作業員の男性が頻繁に塩化メチルに職業曝露され、消化器系の症状のほかに、肝臓、腎臓への影響と考えられる、黄疸、無尿、タンパク尿の症状がみられたと報告した。
Klimkova-Deutschova (1957) は、慢性曝露初期に、疲労感、頭痛、睡眠障害、集中力欠如、小脳への障害影響、後期に、錐体外路の障害発生の頻度が高まったと報告した。

<ヒトに関するデータ>ヒト志願者実験

Putz-Andersonら (1981a,b) は男女各 9 人の健康な志願者 (コーカソイド、中産階級の労働者) に 0、20、100、150 ppmの塩化メチルをグループIには7.5時間/日、グループIIには3時間/日、グループIIIには1時間/日で、0 ppm (対照) に 1 日間～連続 2 日間を 2 回、20 ppmに連続 4 日間、100 ppmに連続 5 日間、150 ppmに連続 2 日間曝露させ、曝露後の呼気、血液、尿の分析、及び神経学的、生理学的、神経行動学的、臨床学的、医学的検査を行った。なお、女性は100 ppmの曝露のみであった。その結果、曝露を受けた志願者で、神経学的検査、脳波、視覚性誘発電位 (VER)、認知力テスト、筋電図 (腓腹筋の反応の評価)、心肺機能に曝露に関連した影響はみられなかった。塩化メチルへの曝露中 (20 ppm以上の群) に軽微な呼吸性アシドーシスがみられ、動脈血中のpHの低下傾向、CO ₂ 分圧の増加傾向がみられた。なお、対照日と曝露日で主観的な反応 (刺激、頭痛等の症状、臭気を感じるなど) に有意差はみられなかった。

<ヒトに関するデータ>疫学研究

RafnssonとGudmundsson (1997) は、アイスランドのトロール漁船における塩化メチル (冷蔵庫

の冷媒)の漏出事故(1963年に発生)により曝露した船員のうち24人(オフィサー6人、甲板員18人)について、死亡等を1965~1995年の期間、追跡調査した。冷蔵庫が修理されるまでの4日間、船員は塩化メチルに曝露しており、冷蔵庫近くに居住区のあった17人(甲板員など)のうち、15人が中毒の症状及び徴候を示した。冷蔵庫から離れた居住区の11人(うち7人がオフィサー)は、冷蔵庫の修理時又は中毒した甲板員を確かめるときに塩化メチルに曝露した。塩化メチルの曝露濃度等は報告されていない。甲板員1人は中毒発症後24時間以内に死亡し、甲板員1人が重度のうつ病を発症後に18ヵ月以内に自殺、オフィサー1人が曝露後11ヵ月以内に自殺(漁船から転落して行方不明)した。この時の生存者のうち24人(オフィサー6人、甲板員18人)及び対照群120人(曝露群の各船員の職種に応じて、船長・航海士登録、機関士登録、船員年金基金名簿から年齢(±2歳)をマッチングさせた5人を選択)を対象として、死亡状況等を1965~1995年の国家登録、死因登録、がん登録で追跡した。なお、著者らは、上記の対照群の選択過程において、社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整したとしている。

調査の結果、オフィサーではリスクの増加はみられなかったが、甲板員では全死亡のリスク比(RR)が2.5(95%CI:1.0~5.7)、心血管系疾患による死亡のリスク比(RR)が3.9(95%CI:1.0~14.4)であり、有意な増加が認められた。

RafnssonとKristbjornsdottir(2014)は、トロール漁船の船員のうち、冷蔵庫近くに居住区のあった甲板員が航海初日から中毒症状を示していたことから、追跡調査の開始を航海初日(1963年1月18日)に遡り、2010年まで死亡等を調査した。曝露群は船員27人(オフィサー7人、甲板員20人。漏出事故後24時間以内の死亡者、18ヵ月以内の自殺者を含む。)とした。対照群135人(オフィサーに分類35人、甲板員に分類100人)の選択方法、調査対象者の死亡、発がんの情報源はRafnssonとGudmundsson(1997)と同様である。

Kaplan-Meier生存分析により生存率を曝露群と対照群で比較した結果、対照群の生存率が高かった。また、Cox比例ハザードモデルによって年齢、職種を調整した死因別死亡のハザード比を算出した結果、全死亡のハザード比は2.10(95%CI:1.28~3.46)、全心血管系疾患死亡では2.06(95%CI:1.02~4.15)、急性冠動脈性心疾患では3.12(95%CI:1.11~8.78)、脳血管系疾患では5.35(95%CI:1.18~24.35)、自殺では13.76(95%CI:1.18~160.07)であった。

なお、これらの研究において、著者らは生活習慣に係る交絡因子の調整に関連し、対照群の選択過程において社会的階級、年齢、船員や漁業者としての通常の曝露について調整した(RafnssonとGudmundsson, 1997)、あるいは喫煙習慣、アルコール摂取、食事などの特定の生活習慣因子を調整している可能性はある(RafnssonとKristbjornsdottir, 2014)と述べているが、その一方でこれらの生活習慣因子について曝露群と対照群の類似度は分からないとも述べている(RafnssonとKristbjornsdottir, 2014)。2研究において曝露群と対照群の生活習慣に係る因子の調整は明らかではない。

Holmesら(1986)は、米国のブチルゴム製造工場で1943~1978年の間に1ヵ月以上雇用され、塩化メチルに曝露した可能性のある男性労働者852人(白人661人、非白人191人)を対象とした疫学調査を行った。その結果、全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性による死亡のいずれにおいてもSMRの有意な増加を認めなかった。また、白人労働者について、潜伏期間、曝露期間(雇用期間)及び曝露の程度(労働者の職歴によって高、中、低度に分類)と全死亡、悪性腫瘍、循環器疾患、外因性死亡との関連性を検討したが、SMRの有意な増加や曝露の程度に依存した増加はみられなかった。なお、労働者は塩化メチル以外にも複数の化学物質に曝露しており、喫煙習慣等の生活様式の情報も得られていない。

Olsenら（1989）は、米国（ルイジアナ州）の塩化メチル及びその他の化学物質を生産する化学工場 で1956～1980年までに 1 年間以上雇用された白人の男性労働者2,610人（平均年齢26.2歳、範囲17～62歳）を対象として死亡率を調査した。労働者の全死亡、動脈硬化性心疾患、脳血管系疾患、外因性による死亡を年齢、性別、人種等を考慮して（生命表法の修正法）、米国、ルイジアナ州及び地域（5つの教区）の人口と比較した結果、SMRの有意な増加は認められなかった。なお、本研究では塩化メチルの曝露の程度が評価されておらず、労働者は塩化メチル以外の複数の化学物質の曝露も受けていた。
Ottら（1985）は、米国（ペンシルベニア州、カリフォルニア州）の同じ会社の化学工場 で1940～1969年の間にオペレーティング部門で 1 年以上雇用された男性労働者1,919人を対象とし、1979年まで追跡した疫学調査を行った。労働者は配置転換があるため、一人当たり1.5の部署（作業）を経験しているが、226人が塩化メタン類（塩化メチル、ジクロロメタン）の製造（クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレンの製造も含まれる）に従事した経験があった。塩化メタン類の製造に従事した経験のある労働者についてみると、米国民人口から求めた死亡数の期待値と比べて、全死因、循環器系の疾患、呼吸器系の疾患、消化管系の疾患の死亡数に有意な増加はなかった。内分泌、栄養及び代謝疾患の死亡数のみ、期待値よりも有意に増加した。なお、塩化メタン類等の曝露濃度は報告されていない。また、労働者は塩化メチル以外にも複数の化学物質に曝露している。
Repkoら（1976）は、作業場の低濃度曝露における神経学及び行動に関する影響について調査した。塩化メチルを扱う労働者122人（うち、女性8人）と、年齢、性別、人種でマッチングした対照群49人を対象とした。作業場の塩化メチルの気中濃度は1975年の 1 週間（神経学及び行動に関する検査実施時期）に測定され、電気伝導率分析では平均33.6 ppm、チャコールチューブを用いた測定では平均45.11 ppmであった。曝露群、対照群ともに急性及び慢性の中毒症状はなく、神経学的検査（脳波検査を含む）においても両群で有意差は認められなかった。73種類の行動の測定値のうち、認知時間分担課題に関する曝露群と対照群の平均を比較すると、統計学的有意性はボーダーラインであったが、対数変換した測定値と気中濃度との関係は正の相関を示した。しかしながら、曝露群は過去に高濃度の塩化メチルに曝露されていたため、調査時に測定された低レベル曝露に対する影響の関係を攪乱させたとの指摘（FarberとTorkelson 1989）がある。なお、過去の気中濃度の実測値、推定値は報告されておらず（労働者の曝露年数は最長で25年間）、このことをU.S.EPA（2001a）は本研究の欠点としている。

<動物実験データ>経口投与実験

Dow Chemical Company（1982）は、ウサギにオリーブ油に溶かした40 mg/kgの塩化メチルを83日間にわたり60回強制経口投与した試験、又は100 mg/kgの塩化メチルを85日間にわたり60回強制経口投与した結果を報告している。40 mg/kg群で体重、顕微鏡による観察結果（肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓）への影響はみられなかった。しかしながら、100 mg/kg群では脾臓がやや肥大し、暗色化がみられ、顕微鏡観察では中等度のうっ血、食食と軽微なヘモジデリン沈着がみられた。著者らは、脾臓の軽微な病理の重要性については不確かとしている。

<動物実験データ>吸入曝露実験（短期曝露毒性及び亜慢性毒性実験）

Burakら（1981）は、Sprague-Dawleyラット雌雄各40匹/群に0、200、500、1,000、2,000 ppmを2～3日間（24時間/日）吸入させた。2,000 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、全動物が

曝露中又は曝露後間もなく死亡した。主な死因は腎毒性とその後の腎不全のように思われた。重症度はより低いものの肝臓毒性も明らかであった。1,000 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、何匹かが曝露後に死亡した。曝露期間後に1,000 ppm群を剖検した結果、体重の低下、腎臓毒性が認められ、重症度はより低いものの肝臓毒性もみられた。回復期間後では、多くのパラメータが正常となり、尿細管の再生の徴候が毒性からの修復プロセスを明らかに示唆した。

500 ppm以上の群の雄（2日間又は3日間吸入曝露、回復期に生存していたもの）の精巣上体で変性、炎症、精子肉芽腫形成、瘢痕、閉塞性の変化がみられた。200 ppm群（2日間又は3日間吸入曝露）では、軽微で可逆性の肝臓への影響がみられた。

McKennaら（1981a）は、雄のビーグル犬（3匹/群）、ネコ（3匹/群）に、0、200、500 ppm（0、412、1,030 mg/m³）を3日間（23.5時間/日）吸入させた。ビーグル犬では初日の曝露では影響がみられなかったが、2日後に500 ppm群で中枢神経系の影響（嗜眠、協調運動障害）がみられた。肉眼及び病理組織学的な観察の結果、200 ppm群では曝露に関連した病変はみられなかったが、500 ppm群では全例で脳と脊髄に非常に軽微（very slight）～軽微（slight）な広汎性の病変がみられた。ネコでは500 ppm群で脳や脊髄の病変の増加がみられたが、曝露中の活動の変化（嗜眠、協調運動障害など）はなかった。著者らは、主にイヌの試験結果から、脳又は脊髄の病変と中枢神経系への影響に基づき、NOAEL（No Observed Adverse Effect Level；無毒性量）を200 ppm（412 mg/m³）としている。

Landryら（1985）は、雌のC57BL/6マウス12匹/群に、0、15、50、100、150、200、400 ppmを11日間（22時間/日）吸入、又は0、150、400、800、1,600、2,400 ppmを11日間（5.5時間/日）吸入させ、一般状態、神経機能（ロータロッド試験）、体重、各器官への影響を調べた。

22時間/日の頻度で吸入させた試験では、400 ppm群で曝露後4日に全数死亡、200 ppm群で曝露後5日に全数が死亡、150 ppm群では曝露後10日に瀕死状態となり屠殺された。150 ppm以上の群では飢餓・衰弱の状態が観察され、150、200 ppm群で摂餌量の減少と平均体重の有意な低下、150 ppm群で胸腺の絶対及び相対重量の減少、肝臓絶対重量の減少、腎臓相対重量の増加が認められた。100 ppm以上の群の肝臓でグリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少がみられ、より高濃度の曝露群では肝細胞の巣状壊死がみられた。なお、400 ppm群については上記の影響のデータの記載がなく、評価されていない。100 ppm以上の群で小脳の顆粒細胞の変性（核の濃縮、破砕など）がみられた。150 ppm群で曝露後4日目に小脳のプルキンエ層や分子層、白質で中等度の細胞内及び細胞外の空胞化がみられ、400 ppm群ではより著明な影響であった。曝露後4日目のロータロッド試験で200 ppm群で運動機能の喪失、150 ppm群で成績の有意な低下が認められた。なお、400 ppm群は、初回の体重測定及びロータロッド試験前に死亡、もしくは瀕死状態となった。

5.5時間/日の頻度で吸入させた試験では、1,600 ppm群で曝露後11日目に後肢の軽微な硬直がみられた。2,400 ppm群で曝露後4～7日に赤色尿（ただし、赤血球は検出されず）、飢餓・衰弱がみられ、曝露後8日目又は9日目までに瀕死状態となり、屠殺された。2,400 ppm群では被毛の粗剛化、後肢の伸筋の固縮がみられ、摂餌量の減少と平均体重の有意な低下が認められた。

剖検、組織検査では400、800、1,600 ppm群の一部及び2,400 ppm群の全例の小脳で顆粒細胞層の変性がみられた（2,400 ppm群では軽微な程度）。400、2,400 ppm群の肝臓でグリコーゲンの枯渇と関連した影響がみられたが、組織の変性、壊死はなかった。1,600 ppm群（曝露後5日目の剖検）で胃内容物の減少、胸腺の大きさの減少がみられた。2,400 ppm群で脾臓の腫脹（髄外造血の可能性）、胸腺の絶対及び相対重量の減少、尿細管で非常に軽微な多巣性の変性と再生像、尿細管内の好酸性円柱が認められた。曝露後4日目のロータロッド試験では、800 ppm以上の群で成績の有意な低下を認

めたが、曝露後 8 日目の試験では2,400 ppm群でのみ成績の有意な低下が認められた。 これらの結果から、著者らは、22時間/日の頻度で吸入させた試験では50 ppm、5.5時間/日の頻度で吸入させた試験では150 ppmで影響がみられないとしている。
Morganら（1982）は、Fischer344ラット及び3系統のマウス（C3H、C57BL/6、B6C3F1）に塩化メチルを吸入させ、脳、肝臓、腎臓等への影響を調べた。Fischer344ラット雌雄各10匹/群には0、2,000、3,500、5,000 ppmを6時間/日で計9日間（5日間の曝露後、2日間休止し、その後4日間曝露）吸入させた。C3H、C57BL/6、B6C3F1マウス雌雄各5匹/群には0、500、1,000、2,000 ppmを12日間（6時間/日）吸入させた。 ラットでは曝露後5日に13匹（5,000 ppm群の雄6匹及び雌5匹、3,500 ppm群の雌2匹）が瀕死状態となり屠殺され、何匹かに痙攣、後脚の麻痺、前肢の協調運動障害があった。5,000 ppm群の雄3匹、雌2匹で小脳の内顆粒層細胞の軽微～中等度の変性がみられた。2,000 ppm以上の群の雌及び3,500 ppm以上の群の雄で肝細胞の軽微な変性（マウスで観察されたような肝細胞壊死はなかった）がみられた。2,000 ppm以上の雄及び3,500 ppm以上の雌の腎臓で、濃度に依存した近位尿管上皮の変性がみられたが、好塩基性尿管はみられなかった。3,500 ppm以上の雌雄で副腎の索状帯の上皮細胞で脂質の沈殿物と思われる透明な液滴の濃度に依存した蓄積がみられた。2,000 ppm以上の群の雄の全例で濃度に依存した精巣の変性（後期精子数の減少、精母細胞と早期精子との分離と管腔痙皮形成、胚上皮の不規則で明らかな膜結合性空胞、巨大多核細胞様の形成）がみられた。なお、脊髄の組織検査もされたが、病変はなかった。 マウスでは2,000 ppm群で、雄のB6C3F1マウス全てが曝露2日目までに死亡又は瀕死状態となり、C57BL/6マウスの雄1匹が2日目に死亡した。生き残った2,000 ppm群の雌雄は5日目に瀕死状態となった。死亡前に何匹かは中等度から重度の運動失調を示した。2,000 ppm群の雌の全数で4日目までに血尿がみられ、1,000 ppm群の全ての雌で8日目に血尿がみられた。雄のC3Hマウスの2,000 ppm群では4～5日目に血尿がみられた。主にC57BL/6マウスの雌の1,000、2,000 ppm群で小脳内顆粒層の限局性変性がみられ、変性は高密度核濃縮核をもつ顆粒細胞の小さい病巣から成った。C57BL/6マウスの雄では500 ppm以上の群で肝臓の変性がみられ、C57BL/6及びB6C3F1マウスの雄の2,000 ppm群で重度の肝臓病変がみられ、好中球の浸潤を伴う肝細胞壊死、好酸性の硝子様物質の蓄積、肝細胞の空胞化、グリコーゲンの枯渇等がみられた。全系統の1,000 ppm群の雌雄で好塩基性尿管、2,000 ppm群の雌雄で腎臓の変性、壊死がみられた。
Jiangら（1985）は、雌のC57BL/6マウス（10匹/群）に0、1,500 ppmを2週間（6時間/日、5日/週）吸入させ、小脳で引き起こされた損傷の超微細構造を調べた。1,500 ppm群で、曝露1週目に2匹が死亡した。曝露2週目に一部のマウスで協調運動の失調がみられたが、他のマウスでは中枢神経系障害の臨床徴候はみられなかった。1,500 ppm群の小脳の組織を光学的顕微鏡で観察した結果、内顆粒層細胞で神経膠星状細胞の軽微な水症性腫脹を伴う顆粒細胞の核と細胞質の濃縮、限局性の軟化（広範囲の顆粒細胞の腫脹、核濃縮、核崩壊、壊死、有髄軸索の分離、神経網の微小な空胞変性を含む）がみられ、腹側傍片葉で発生が多かった。電子顕微鏡で、顆粒細胞の核と細胞質の濃縮を確認した結果、細胞質浮腫はなかったが、細胞小器官の多様な崩壊を伴った核の濃縮がみられた。これらの組織の変性について、発生率は報告されていない。1,500 ppm群では腎臓の異常はわずかであり、2匹で近位尿管の軽微な変性（管状内腔でタンパク性物質によるもの）がみられる程度であった。マウスでみられた脳の病変はヒトでは腎機能不全に関連したものであるが、マウスでは腎毒性の副次的な影響ではないと著者らは結論付けた。
Chellmanら（1986b）は、雄のB6C3F1マウスに、グルタチオン（GSH）合成阻害剤

(L-buthionine-S,R-sulfoximine (L-BSO)、小脳の組織の損傷と致死性を予防する効果あり) 2 mmol/kgの投与(塩化メチルの吸入曝露の1.5時間前)の有無の条件下で、0、1,500 ppmの塩化メチルを2週間(6時間/日、5日/週)吸入させ、脳、腎臓への影響を調べた。塩化メチルのみに曝露した1,500 ppm群では、小脳の内顆粒層で多巣性の変性又は壊死がみられた。一方、塩化メチルへの曝露前にL-BSOの投与を受けた群では小脳の損傷はなかった。塩化メチルのみに曝露した1,500 ppm群の腎臓重量と腎機能のパラメータのうち、クレアチニークリアランス、グルコースとタンパク質の尿中排泄率、尿濃縮能については対照群と同程度であり、血中尿素窒素(BUN)レベルは対照群よりも低かったものの、背景データの範囲内の数値であった。1,500 ppm群では好塩基性皮質尿細管のわずかな増加がみられた。 腎臓における[3H]チミジンのDNAへの取込み量(細胞壊死後の再生の指標)は、塩化メチルのみ吸入した1,500 ppm群では対照群の3倍超であったが、L-BSOを投与した1,500 ppm群では対照群と同程度であった。
Mitchellら(1979)は、B6C3F1マウス雌雄各10匹/群、F344ラット雌雄各10匹/群に0、375、750、1,500 ppm(0、774、1,549、3,098 mg/m³)の塩化メチルを13週間(6時間/日、5日/週)吸入させた。ラットでは、1500 ppm群の雌雄では曝露後3～13週、750 ppm群の雌雄では曝露後6～12週に体重増加の抑制が認められた。 マウスでは、750 ppm以上の群で体重増加の抑制、肝臓の相対重量の増加が認められた。1,500 ppm群で雌雄1匹ずつに肝梗塞がみられ、雄ではSGPTの有意な増加も認められた。
McKennaら(1981b)は、CD 1 マウス雌雄各10匹/群、Sprague-Dawleyラット雌雄各10匹/群、ビーグル犬雌雄各4匹/群に0、50、150、400 ppmの塩化メチルを93～95日間(6時間/日、5日/週)吸入させた。400 ppm群の雌マウス及び雄ラットで、肝臓相対重量の軽微であるが統計学的に有意な増加が認められた。肝臓相対重量の増加は150 ppm群の雌雄のマウス及び400 ppm群の雄マウスでもみられた。しかしながら、肝臓の病理学的な所見や肝機能に関わる臨床化学検査では肝臓毒性を示す結果は得られなかった。150 ppm群の雌ラット及び400 ppm群の雄ラットで尿比重の減少がみられたが、400 ppm群の雌には影響がなく、腎臓の病理学的な所見、肉眼や顕微鏡による観察結果との関連もなかった。この他、げっ歯類には感覚、運動機能試験が行われたが、塩化メチルへの曝露との関連性はみられなかった。この試験では、マウス、ラット、ビーグル犬に特定の標的器官の毒性又は明確な毒性症状はみられなかった。
KolkmannとVolk(1975)は、雌雄のモルモット計19匹に2%(20,000 ppm)の塩化メチルを7～70日間(10分/日、6日/週で曝露回数にして6～61回)吸入させた。37日間の曝露(曝露32回目)で、6匹によるめき、頭部の運動失調、自発反応の遅延、後肢の運動失調と不全麻痺がみられ、後肢の運動失調と不全麻痺は早いものでは曝露17回後に生じた。病理組織学検査では、小脳(主に前庭小脳路)の顆粒層細胞層で、10日後から細胞核の濃縮、細胞水腫がみられ、21日後には限局性の壊死、浮腫がみられ、変性のみられる領域も前庭小脳路内で広がった。電子顕微鏡による観察では、顆粒細胞のクロマチンの密度の増加、細胞質の水腫、空胞化、細胞膜破裂を伴う細胞小器官の崩壊、プルキンエ細胞、グリア細胞の変性がみられた。
日本バイオアッセイ研究センター(1993)は、Crj:BDF1マウス雌雄各10匹/群に、ラットと同様に塩化メチルを2週間吸入曝露させた試験の結果、1,500 ppm群の雄の1/10匹、3,000 ppm群の雌雄の10/10匹が死亡した。一般状態については、雄の190 ppm群及び750 ppm以上の群で立毛、1,500 ppm以上の群で自発運動量の減少、異常呼吸及び不整呼吸、雌の3,000 ppm群で、立毛、自発運動量の減少、異常呼吸、不整呼吸、血尿、体温低下、円背位等がみられた。雄の3,000 ppm群及び雌の1,500 ppm

以上の群で体重増加の抑制が認められた。病理組織学検査では、雄の1,500 ppm以上の群で肝臓の病変（単細胞壊死、小葉中心性壊死）、唾液腺の腫脹、胸腺の萎縮と核崩壊が認められ、1,500 ppm群では、腎臓の好塩基性変化（尿細管変性の修復像）、心臓の壊死と胃の出血もみられた。雌では、1,500 ppm群で腎臓の好塩基性変化（尿細管変性の修復像）、3,000 ppm群で腎臓の尿細管壊死、肺の浮腫、胸腺と脾臓の萎縮、唾液腺の腫脹、前胃のびらん、肝臓の小葉中心性壊死、及び副腎のX域細胞崩壊が認められた。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを2週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、3,000 ppm群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。一般状態については特記すべき所見はみられなかった。病理組織学検査では、雄では380、3,000 ppm群で精巣上体の細胞残屑、精子減少が認められ、これに加えて3,000 ppm群では精巣上体の上皮細胞崩壊が認められた。雌では3,000 ppm群で副腎の脂肪変性が認められた。

日本バイオアッセイ研究センター（1993）は、Crj：BDF1マウス雌雄各10匹/群に0、300、440、670、1,000、1,500 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、雄では1,000 ppm群で2/10匹、1,500 ppm群で10/10匹、雌では1,000 ppm群で1/10匹、1,500 ppm群で10/10匹が死亡した。一般状態については、雌雄の1,500 ppm群で異常呼吸、不整呼吸が認められ、雄では円背位、立毛も認められた。雌雄の300 ppm以上の群で体重増加の抑制が認められた。雄では、670 ppm以上の群で肝臓、1,000 ppm群で脳の絶対重量の低値、雌では300 ppm以上の群で心臓、440 ppm以上の群で脳、670 ppm群で腎臓、1,000 ppm群で脾臓の絶対重量の低値が認められた。病理組織検査では、雄では1,000 ppm以上の群で肝臓の病変（小葉中心性の空胞変性、壊死等）、1,500 ppm群で腎臓の尿細管壊死が認められた。雌では、投与群に特徴的な所見や対照群と比較して顕著に高い発生を示した所見は認められなかった。血液学的検査では、雄の670、1,000 ppm群で赤血球数の減少、MCV及びMCHの増加、1,000 ppm群で血小板数の増加、雌の300 ppm以上の群でMCVの増加、1,000 ppm群で血小板数の増加を認めた。

血液生化学的検査では、雄では300 ppm以上の群でグルコース、トリグリセライドの減少、670、1,000 ppm群ではアルブミン、A/G比の増加、ALP活性の上昇も認められた。雌では、300 ppm以上の群で総コレステロールの増加、1,000 ppm群ではA/G比の増加も認められた。尿検査では雌雄ともに、変化は認められなかった。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた。その結果、一般状態については、雄の3,000 ppm群で自発運動量の減少、横臥、瘦削、立毛、異常呼吸、不整呼吸、体温低下、雌の1,500 ppm以上の群で尿による外陰部局囲の汚れが認められた。3,000 ppm群の雄1/10匹が13週目に死亡した。雌雄の750 ppm以上の群で体重増加の抑制が認められた。1,500 ppm以上の群の雄で精巣の絶対及び相対重量の低値、雌で卵巣の絶対及び相対重量の低値を認めた。病理組織学検査では、1,500 ppm以上の群の雄で副腎の脂肪変性、精巣上体の精子減少、精巣の萎縮と浮腫が認められ、3,000 ppm群では小脳の顆粒細胞変性も認められた。雌では750 ppm以上の群で副腎の脂肪変性が認められた。血液学的検査では、雌雄の1,500 ppm以上の群で、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少等、血液生化学的検査では、雄の750 ppm以上の群でクレアチニンの減少、1,500 ppm以上の群でアルブミン、A/G比、総コレステロール及びリン脂質の増加、グルコースの減少、CPK活性の低下が認められ、これに加えて3000 ppm群ではトリグリセライドの減少、ナトリウム、カリウム、及びクロールの増加が認められた。雌では、1,500 ppm以上の群で総コレステロール、リン脂質及びカリウムの増加が認められ、これに加えて3,000 ppm群ではA/G比及びナトリウムの増加、LDH、ALP及びγ-GTP活性の

上昇、クレアチニンの減少が認められた。尿検査では、雌の3,000 ppm群でタンパクの陽性度の増加及びケトン体の陽性例の増加がみられた。

＜動物実験データ＞吸入曝露実験（慢性毒性実験）

CIIT（1981）は、B6C3F1マウス雌雄各117～120匹/群に、0、50、225、1,000 ppmを最長2年間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露後6、12、18ヵ月に一部を剖検した。1,000 ppm群の雌で曝露後10ヵ月から生存率の有意な低下を認め、雄では曝露後21ヵ月、雌では曝露後22ヵ月で試験を打ち切り、屠殺された。50、225 ppm群では生存率の低下はみられなかった。1,000 ppm群の雄では曝露後12ヵ月以降、雌では曝露後6ヵ月以降に体重増加の抑制が認められた。1,000 ppm群では中枢神経系の毒性の徴候（振戦、麻痺等）がみられたが、他の曝露群ではみられなかった。曝露18～22ヵ月後、神経機能学的障害（クラッチ反応に基づく）が1,000 ppm群のほぼ全ての動物で示された。この観察結果は小脳の病変（顆粒層の変性、委縮）によって裏付けられた。曝露後18ヵ月から22ヵ月（屠殺）までの曝露群（主に雌）で、脊髄神経（頸部、胸部、腰域）の軽微～中等度の軸索腫脹と変性が増加したが、濃度に依存したものではなく、機能的な異常はみられなかった。1,000 ppm群の雌雄では肝細胞の病変（空胞化、巨核化、巨細胞化、多核化）もみられた。これらの影響は、1,000 ppm群の雄で曝露後6ヵ月に初めて増加がみられ、12ヵ月、18ヵ月の早期の死亡に至った。全曝露群の雄でALTレベルの有意な増加を認めたが、1,000 ppm群でのみ肝細胞の変性がみられた。他の曝露群では組織学的な肝細胞の変性と整合しなかった。1,000 ppm群の雄で、腎の尿細管上皮の過形成、巨核化が曝露後12ヵ月で初めて報告され、実験終了まで発生率と重症度が増加した。1,000 ppm群の雌雄では脾臓の萎縮、リンパ系細胞の減少（雄では曝露後18～21ヵ月、雌では曝露後6ヵ月以降）が認められた。U.S.EPA（2001a）は、実験結果の解釈の妥当性を脅かすものではないとしつつも、本研究の欠点として、雌雄の鑑別の若干の誤り（周期的な妊娠あり）、一部マウスの個体識別の誤り（置き誤り）、実験初期の曝露濃度の誤り（50 ppm群と1,000 ppm群の曝露濃度が3日間入れ替わり）を指摘している。

また、神経毒物への曝露に関連した遠位軸索障害についてのレビューでは、軸索の腫脹と変性は神経生理学的障害、行動学的毒性とは関連のない非特異的な現象と結論されている（LoPachinら2000）。U.S.EPA（2001a）は50 ppm以上の群で認められた脊髄域の軸索腫脹と変性は、濃度依存性がみられないこと、機能の異常がみられないことから神経毒物学的な有意性がないとしている。

CIIT（1981）は、Fischer344ラット雌雄各120匹/群に、0、50、225、1,000 ppmを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させ、曝露後6、12、18ヵ月に一部を剖検した。225 ppm以上の群の雌及び1,000 ppm群の雄では初めの24週で体重増加の抑制が認められたが、24週以降も一貫して対照群よりも体重が軽かったのは1,000 ppm群であった。また、1,000 ppm群の雌雄で心臓相対重量の増加、雄で肝臓及び腎臓相対重量の増加、精巣の絶対及び相対重量の減少、雌で肝臓絶対重量の減少が認められたが、臓器の絶対重量が相対重量の変化と相関しない場合もみられたため、臓器重量（絶対重量、相対重量）の変化は、体重の減少が主な原因であるようだった。1,000 ppm群の雄の精巣では、曝露後6ヵ月以降に精巣の両側性、広汎性の変性、精細管の萎縮がみられた。曝露後18ヵ月以降は老化と関連する間質性細胞過形成がみられ、曝露後24ヵ月では対照群を含む全群で間質性細胞の過形成と腺腫の発生がみられた。死亡、神経系への影響はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター（1997）が、Crj : BDF1マウス雌雄各50匹/群に0、50、200、800 ppmの塩化メチルを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた発がん試験において観察された発がん性以外の影響は次のとおりである。

800 ppm群の雌雄が曝露期間前期より死亡し（雄では曝露後13週以降、雌では曝露後21週以降）、生存数が著しく減少したため（生存数が雄で12/50匹、雌で13/50匹）、95週間で全例が剖検された。この群では著しい体重増加の抑制、曝露期間後期に立毛、強度の振戦がみられたが、病理組織学的に死因となる変化は認められなかった。なお、800 ppm群については、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等が実施されたものの、同時期に比較する対照群のデータがないため、評価から除外された。

一般状態について、50、200 ppm群の雌雄で投与によると思われる特徴的な所見はなかった。体重については、50、200 ppm群の雌雄で体重への影響はなかった。200 ppm群の雌で脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められたが、病理組織検査の関連する検査項目及び臓器に、その変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明とされた。病理組織検査では、50、200 ppm群の雌雄で被験物質に関連する影響はみられなかった。血液学的検査では、50、200 ppm群の雌雄で影響はみられず、血液生化学的検査では雄の200 ppm群でカリウムの増加、雌の50、200 ppm群でA/G比の増加を認めた。尿検査では、雄の200 ppm群で尿pHの上昇が認められた。しかしながら、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は、血液生化学的検査、尿検査の結果について、いくつかのパラメータで変化がみられたが、いずれもわずかな変化であり、病理組織検査でも関連する臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明であったとしている。

また、F344/DuCrj（Fischer）ラット雌雄各50匹/群に0、50、224、1,000 ppmの塩化メチルを2年間（6時間/日、5日/週）吸入させた発がん試験において観察された発がん性以外の影響は次のとおりである。

1,000 ppm群の雌雄で投与期間を通して体重増加の抑制が認められた。一般状態については、投与に関係した影響はみられなかった。病理組織検査では、雌雄ともに投与量に依存した発がん性以外の病変はみられなかった。雄の1,000 ppm群で脾臓の絶対重量の高値が認められたが、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は病理組織検査では関連する検査項目、臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明としている。この他に雌雄で種々の臓器の絶対重量の低値又は相対重量の高値がみられたが、これらの変化は体重増加の抑制に伴ったものと日本バイオアッセイ研究センター（1997）では考えられている。血液学的検査では、1,000 ppm群の雌雄でリンパ球比の増加、分葉核好中球比の減少、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度、MCHC、血小板数の減少も認められた。血液生化学的検査では、1,000 ppm群の雄でアルブミン、A/G比の増加、GPT活性の上昇、尿素窒素、クレアチニンの減少、雌でCPK活性の低下が認められた。尿検査では、雄の224 ppm以上の群で尿pHの低下、雌の1,000 ppm群で尿タンパクの陽性度の減少が認められた。しかしながら、日本バイオアッセイ研究センター（1997）は、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査の結果について、いくつかのパラメータで変化がみられたが、いずれもわずかな変化であり、病理組織検査でも関連する臓器にその変化を示唆する所見がみられなかったことから、被験物質との関係は不明であったとしている。

なお、日本バイオアッセイ研究センター（1997）のマウス、ラットの2年間吸入曝露実験では、曝露期間中の定期剖検は実施されていない。

2.2.1.3 生殖発生毒性

塩化メチルの生殖発生毒性に関する主要な知見を表9にまとめた。

ヒトにおける生殖発生毒性の知見は得られなかった。

動物実験については、ラットでは 380～3,500 ppm で精巣上体、精巣の組織の変性、精子数の減少、排精の遅延、生殖能の低下等の影響がみられ (Burak ら 1981; Chapin ら 1984; CIIT 1981; Morgan ら 1982 ; 日本バイオアッセイ研究センター 1993 ; Working ら 1985a,b) 、 2 世代試験においても 475 ppm 以上で F₀、F₁ 世代の雄で生殖能の低下がみられた (Hamm ら 1985) 。発生毒性試験では、1,500 ppm で母毒性 (中枢神経系への影響) と胎児毒性 (低体重、頭臀長の低下) がみられた (Wolkowski-Tyl ら 1983a) 。

マウスでは、1,000 ppm で精細管の変性 (CIIT 1981) 、 750～1,500 ppm で母毒性 (中枢神経系への影響、体重の低下等) (Wolkowski-Tyl ら 1983a,b) 、 500 ppm 以上で胎児の心臓の奇形の増加がみられた (Wolkowski-Tyl ら 1983a,b) 。

表 9 生殖発生毒性に関する概要

<動物実験データ>

Burak ら (1981) は、雄の Sprague-Dawley ラットに 500、1,000、2,000 ppm を 48 時間又は 72 時間吸入させた結果、精巣上体で変性、炎症、精子数の減少、精子肉芽腫、癭痕、閉塞性の変性がみられた。これらの影響は濃度依存的であり、12 日間の回復期間を通して持続してみられた。一部のラットでは精巣の委縮、変性もみられた。
Chapin ら (1984) は、雄の Fischer344 ラット (試験開始時の動物数不明) に 0、3,500 ppm の塩化メチルを 5 日間 (6 時間/日) 吸入させ、その後 3 日間休止した後、再び 4 日間 (6 時間/日) 吸入させた。3 日間の曝露の休止は、3,500 ppm 群で一般状態が悪化した動物を回復させるためであった。 曝露開始後 7 日目に初めて 1/8 匹で両側性の精巣上体肉芽腫が観察され、その後 19 日まで発生率が増加し、19 日には 6/6 匹でみられた。曝露開始後 9 日目に精巣で軽微な排精の遅延、周囲管腔体の発生がみられ、これらの病変は曝露開始後 19 日まで重症度が増加した。13 日目には精上皮の空胞化、細胞の剥離がみられた。曝露開始後 70 日目の剖検 (8 週間の回復期間後) においても、4/5 匹の約 80% の精細管で精子形成の所見がみられなかった。曝露開始後 5 日目に循環血中のテストステロン濃度を測定した結果、対照群では 120±31 ng/mL であったのに対し、曝露群では <6 ng/mL であった。また、ライディッヒ細胞の機能を調べるためにヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) による刺激試験、また下垂体の機能を調べるために LH 放出ホルモン (LHRH) による刺激試験を行った。この結果、誘導された血清テストステロンレベルは、hCG による刺激の場合には対照群の方が曝露群よりも 2 倍程度濃度が高く、塩化メチルの曝露によりライディッヒ細胞がターゲットである可能性が示唆された。LHRH の刺激による場合には対照群と曝露群の濃度は同程度であり、ライディッヒ細胞と下垂体にはほとんど影響しなかったことが示唆された。曝露後 6 時間の精巣、精巣上体、肝臓の非タンパク性スルフヒドリル基 (NPSH) の量を測定した結果では、曝露前と比べてそれぞれ 66%、79～87%、92% の減少であったが、血中濃度には影響がなかった。著者らはこの結果について、NPSH の減少は直接的なアルキル化によるものではなく、塩化メチルが酵素を介してグルタチオンと抱合した結果であると考えている。
CIIT (1981) では、Fischer344 ラット、B6C3F1 マウスを対象とした 2 年間の慢性毒性試験 (6 時間/日、5 日/週で吸入曝露) を行った結果、1,000 ppm 群のラット、マウスで精細管の変性、萎縮がみられた。なお、ラットでは曝露後 18 ヶ月以降に老化と関連する間質性細胞過形成がみられ、曝露後 24 ヶ月では対照群を含む全群で間質性細胞の過形成と腺腫の発生がみられた。
日本バイオアッセイ研究センター (1993) は、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各 10 匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppm の塩化メチルを 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、

雄の380、3,000 ppm群で精巣上体の細胞残屑、精子減少が認められ、これに加えて3,000 ppm群では精巣上体の上皮細胞崩壊が認められた。

また、F344/DuCrj (Fischer) ラット雌雄各10匹/群に、0、190、380、750、1,500、3,000 ppmの塩化メチルを13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果では、1,500 ppm以上の群の雄で精巣の絶対及び相対重量の低値、雌で卵巣の絶対及び相対重量の低値が認められた。

Morganら（1982）は、Fischer344ラット雌雄各10匹/群には0、2,000、3,500、5,000 ppmを6時間/日で計9日間（5日間の曝露後、2日間休止し、その後4日間曝露）吸入させた。その結果、2,000 ppm以上の群の雄の全例で濃度に依存した精巣の変性（後期精子数の減少、精母細胞と早期精子との分離と管腔痙攣形成、胚上皮の不規則で明らかな膜結合性空胞、巨大多核細胞様な形成）がみられた。

Workingら（1985a,b）は、雄のFischer344ラット80匹/群に0、1,000、3,000 ppmを5日間（6時間/日）吸入させ、この他、陽性対照群に曝露の最終日にトリエチレンメラミン（TEM）0.2 mg/kgを単回腹腔内投与した。各群の40匹/群については曝露期間終了後、8週間に亘り、週ごとに無処置の雌と交配させ、交尾能力や優性致死突然変異について調べた（Workingら 1985a）。残りの40匹/群については精子の質や精巣の病理組織学的検査結果の評価に使われた（Workingら 1985b）。

交尾能力については、1,000 ppm群及び陽性対照群（TEM投与）では、交配期間（1～8週）のいずれの週においても交尾した雌の割合は対照群と同程度であったが、曝露後1～2週の3,000 ppm群では減少した（ $p < 0.05$ ）。生殖能については、1,000 ppm群の雄では有意な低下はみられなかったが、陽性対照群（TEM投与）では2週目の交配、3,000 ppm群では2、3週目の交配で有意な低下を認めた。

優性致死突然変異については、1,000 ppm群では優性致死突然変異のパラメータについて有意な変化はなかった。3,000 ppm群では、曝露後1週目の交配で着床後胚損失率のわずかであるが有意な増加を認め（ $p < 0.05$ ）、着床前胚損失率については曝露後1～8週目の交配で増加を認めた（最大の増加は2週目。2、3、4、6、8週目の交配の結果で有意差あり）。陽性対照群（TEM投与）では、曝露後2、3週目の交配で着床前胚損失率の増加、曝露後1～5週目の交配で着床後胚損失率の増加を認めた。

優性致死の遺伝的な影響（突然変異）は曝露後の交配期間を通して着床後胚損失の増加と着床前胚損失の減少がみられることが一般的であるが、塩化メチルの曝露群ではこのパターンはなく、陽性対照群（TEM投与）でのみみられた。

1,000 ppm群と陽性対照群（TEM投与）では、精子の質、精巣の病理組織学的パラメータに対照群との一貫した差異はなかった。3,000 ppm群では曝露後3～8週に精巣重量の有意な低値（ < 0.05 ）を認めたが、16週までには対照群と近いレベルに回復した。

3,000 ppm群では、曝露後2週目の初めに50%超の個体の精巣上体尾部で片側性又は両側性の精子肉芽腫が肉眼又は顕微鏡で観察され、これらは経時的に大きさと重症度が増加した。排精の遅延、円形精子細胞で核クロマチンの縁辺付着、上皮空胞化、精細胞の管腔剥脱、多核巨細胞がみられた。

2～8週に、精巣の精子細胞の頭部の数が有意に低下し、一方、精管の精子数は2週までに減少し始め、3～8週で有意に低下し、16週でも幾分の低下がみられた。1～6週では、先体反応を起こす前の精子と運動精子の頻度は対照群の3.5～69%と低かったが、16週までに回復した。曝露後5週まで、精管から分離される形態学的に異常な精子の増加がみられた。1～3週については有意な増加（ < 0.05 ）で、3週目には約70%でピークに達した。

これらの結果から、3,000 ppmへの曝露は精巣上体及び精管に存在した精子に対する毒性があり、恐らく遺伝的な損傷による着床後胚損失として現れる優性致死のわずかな増加に帰着した。曝露は

精巣の精子細胞、一次精母細胞、精原幹細胞への毒性影響、ならびに精巣上体の慢性的な炎症を起こした。塩化メチルによって引き起こされた炎症、結果として生じた精子肉芽腫、及び着床前、着床後胚損失の変則的なパターン（通常の優性致死パターンとの相違）から、著者らは生殖能の低下（交配の結果から）、着床前胚損失の増加は、ある程度は受精の失敗（精子数の低下、精子の質の低下、すなわち遺伝子毒性的な機序というよりも細胞毒性機序による）の結果であると推測している。
Hammら（1985）は、Fischer344ラットの雌80匹/群に0、150、475、1,500 ppm（0、310、981、3,098 mg/m³）を交配前10週間（6時間/日、5日/週）及び交配期間の2週間及び妊娠18日までと分娩後4日から28日まで（6時間/日、7日/週）吸入させた。雄40匹/群には、0、150、475、1,500 ppm（0、310、981、3,098 mg/m³）を交配前10週間（6時間/日、5日/週）及び交配期間の2週間（6時間/日、7日/週）吸入させ、10匹/群は交配期間後に剖検し、残り30匹/群を未処置の雌と交配させた。F₁世代は0、150、475 ppmを親世代と同様に吸入させた。 親（F₀）世代では、1,500 ppm群の雌雄で曝露開始2週間後から、体重増加の抑制（対照群よりも10～20%軽い）がみられ、475 ppm群では曝露後57日以降、体重増加の抑制（5～7%）がみられた。1,500 ppm群の雄（10/10匹）で精細管の変性、精子肉芽腫（3/10匹）を認め、これらの動物の精巣は対照群や150 ppm群と比べて半分程度の重量であった。雌については、曝露群の間で交尾数は同程度であったが、1,500 ppm群の雄と交尾した雌では曝露群及び未処置の両方で胎児はみられなかった。475 ppm群では、雄の生殖能力の低下がみられた。150、475 ppm群で、出生児数、性比、出生児の生存、成長は対照群と同程度であった。F₀世代の雄では、10週間の回復期間後、475 ppm群の生殖能は対照群と同程度であったが、1,500 ppm群では対照群に対して25%であった。 F₁世代では、475 ppm群で生殖能力の低下傾向、同腹児の雄の比率の低下がみられたが、150 ppm群では影響はなかった。
Wolkowski-Tylら（1983a）は、C57BL/6マウスの雌33匹/群に、0、100、500、1,500 ppm（0、206、1,032、3,098 mg/m³）を妊娠6日から17日（6時間/日）まで吸入させた。なお、1,500 ppm群は妊娠10日から14日までに瀕死状態となり、屠殺された。1,500 ppm群の母動物では、妊娠9日（曝露後4日目）から始まった泌尿性器の出血、中枢神経系の機能障害（円背位姿勢、爪先歩き、振戦、平衡異常）がみられ、妊娠10～14日（曝露後5～9日）に屠殺が必要なほど重症であった。剖検により、これらの母動物の小脳の内顆粒層で神経細胞の壊死がみられた。生殖パラメータへの影響はなかった。雌雄の胎児で、統計学的に有意ではないが、曝露濃度の増加に伴い体重と頭臀長の増加傾向がみられた。100 ppm群の雄の胎児でのみ、統計学的に有意な頭臀長の増加が認められた（p<0.05）。100、500 ppm群の胎児で、曝露に関連した外表系、骨格系の奇形はなかった。500 ppm群では心臓の奇形の発生率の有意な増加を認めた。この影響は、胎児6匹で右房右心室中隔の三尖弁、腱索、乳頭筋、胎児3匹で左房左心室の二尖弁、腱索、乳頭筋、胎児1匹で両側の心房心室中隔でみられた。 また、Wolkowski-Tylら（1983 a）は、Fischer344ラットの雌25匹/群に、0、100、500、1,500 ppm（0、206、1,032、3,098 mg/m³）を妊娠7日から19日（6時間/日）まで吸入させた。曝露群で母動物の行動毒性はなかったが、1,500 ppm群で母毒性（体重増加の抑制）と胎児毒性（雌雄の胎児の低体重、妊娠20日の雌の胎児の頭臀長の低下）がみられた。着床、吸収胚、胎児の生死、性比については、曝露に関連した影響はなかった。著者らは塩化メチルの影響は妊娠後期に現れ、恐らく母毒性に起因したと考察した。1,500 ppm群の胎児で骨化遅延の所見がみられたが、曝露に関連した胎児の外表皮系、内臓系、骨格系の奇形はなかった。
Wolkowski-Tylら（1983b）は、C57BL/6マウスの雌74～77匹/群をC3Hマウスの雄と交配させ、0、250、500、750 ppm（0、516、1,032、1,548 mg/m³）を妊娠6日から17日（6時間/日）まで

吸入させた。750 ppm群で、曝露後 7 日（妊娠12日）から運動失調、振戦、痙攣、接触と音に対する過敏性がみられ、計画解剖の前に 6 匹が死亡し、1 匹が瀕死状態で屠殺された。750 ppm群の生存動物では、妊娠期間中の体重増加、妊娠18日の体重、絶対体重増加（子宮重量を除いた体重）が対照群よりも有意に少なかった。

妊娠率、妊娠子宮重量、母動物の肝臓重量、着床数、吸収胚数、胎児の死亡数、非生存胎児数（死亡及び吸収胚）、生存胎児数、性比、一腹あたりの胎児の平均体重に曝露との関連はみられなかった。

一腹あたりの奇形又は影響（死産及び奇形）のみられた胎児の数、割合（%）について、統計学的に有意な濃度に依存した傾向がみられ、臍ヘルニア以外は心臓の奇形であった。右心房心室の三尖弁と関連した乳頭筋数及び/又は腱索数の減少、球形の心陰影、三尖弁障害、小さい右心室、左心室の壁の白い沈着物（カルシウムを含む）がみられた。障害は雄（14個体）よりも雌（23個体）で多く、500 ppm群の 1 匹と750 ppm群の 3 匹には多巣性の心臓奇形がみられた。心臓奇形の発生率は、0、250、500、750 ppm群でそれぞれ、3/433胎児（3/58腹）、7/458胎児（6/62腹）、11/444胎児（7/62腹）、17/400胎児（14/56腹）であり、750ppm群で、奇形の発生した胎児数、腹数の有意な増加を認めた。

著者らは、250 ppm群では曝露に関連した母毒性、胚毒性又は胎児毒性、催奇形はみられなかったとし、750 ppmで母毒性、500 ppm以上の群で催奇形性（心臓の奇形）があるとした。なお、組織病理学検査は行われていない。

2.2.2 定量評価

国際機関等による定量評価の概要を表 10 にまとめた。

表 10 国際機関等の定量評価の概要

WHO（2001）は、CIIT（1981）のB6C3F1マウスの2年間吸入曝露試験で認められた脊髄神経における病理組織学的影響に基づくLOAEL（Lowest Observed Adverse Effect Level；最小毒性量）を50 ppm（103 mg/m³）とし、同値から環境を介して曝露を受ける一般集団のための指針値（guidance value）を推定している。環境大気を介した摂取に耐容積摂取量の100%を割り当て（×1.0）、断続曝露から連続曝露へ補正し（6時間/24時間×5日/7日）、不確実係数として、種間差のための10、種内差（個体差）のための10、データベースの不完全性及びLOAELの使用による10の積である1,000を適用して、指針値を0.018 mg/m³（0.009 ppm）と推定している。

U.S.EPA（2001a,b）は、Landryら（1983c、1985）の雌のC57BL/6マウスを用いた11日間の吸入曝露試験（ほぼ連続曝露）で認められた小脳の傷害に基づくNOAEL 50 ppm（103.2 mg/m³）からRfCを設定している。断続曝露から連続曝露へ補正し（22時間/24時間×7日/7日）、regional gas dose ratio（RGDR、ヒトと実験動物の標的組織における気体用量比）を1.0として、NOAELのヒト等価濃度を94.6 mg/m³とし、不確実係数として、種間差のための3（10^{1/2}）、種内差（個体差）のための10、11日間の吸入曝露試験を生涯曝露試験に外挿するための10、データベースの不完全性（子宮内での脳の発達に係る曝露の影響の知見が得られていないこと）のための3（10^{1/2}）の積である1,000を適用し、RfCを0.09 mg/m³と設定している。

なお、U.S.EPA（2001b）は、RfCの根拠として、2年間の吸入曝露試験結果であるCIIT（1981）ではなく、Landryら（1983c、1985）による雌のC57BL/6マウスの11日間曝露試験（22時間/日×7日/週）を選んだ理由として以下を挙げている。

1. Landryら（1983c、1985）がよく管理された試験であること。

（CIIT（1981）については、一部マウスの個体識別の誤認、一部マウスの妊娠、研究初期の曝露濃

度の間違い等、試験手順の誤りが指摘されている。)

2. 症例研究における中枢神経系障害の文脈で最も重要な影響と考えられる小脳の傷害が、Landry ら (1983c, 1985) では、雌の C57BL/6 マウスにおいて、ほぼ連続曝露で 100 ppm、断続曝露で 400 ppm で認められたが、CIIT (1981) の B6C3F1 マウスでは、同様の傷害が 1,000 ppm という高濃度で認められたこと。
3. 小脳の傷害が、B6C3F1 マウスを用いて 1,500 ppm の濃度段階まで曝露させた 90 日間の予備試験 (Mitchell ら 1979) で認められなかったこと。
4. C57BL/6 マウスにほぼ連続曝露させた試験 (Landry ら 1983c, 1985) では 200 ppm で死亡がみられたが、B6C3F1 マウスの 2 年間の断続曝露の試験 (CIIT 1981) では 1,000 ppm 未満で死亡はみられなかったこと。

ATSDR (1998) は、CIIT (1981) の B6C3F1 マウスの 2 年間吸入曝露試験において曝露後 18 ヶ月に雌雄でみられた神経学的な影響 (脊髄の軸索腫脹と変性) の LOAEL 51 ppm に基づき、不確実係数 1,000 (LOAEL の使用のための 10、種間差のための 10、種内差 (個体差) のための 10) を適用して慢性の吸入曝露の MRL 0.05 ppm を設定している。

なお、CIIT (1981) の吸入曝露試験は 6 時間/日、5 日/週の断続曝露であったが、ATSDR (1998) は塩化メチルが肺から迅速 (1 時間以内) に吸収されて血中濃度と呼気中濃度が平衡に達するため、断続曝露から連続曝露への補正は不要としている。また、ATSDR (1998) は塩化メチルによる神経学的な影響について、マウスの方がラットよりも影響を受けやすく (Morgan ら 1982; CIIT 1981)、高濃度に断続曝露するよりも、低濃度に連続曝露する方がより影響される (Landry ら 1985) とし、連続曝露に対してより感受性の高いマウスがヒトにおける神経学的影響のよいモデルとなるとしている。

日本産業衛生学会 (1984) では、合成ゴム製造工場において、500 ppm を上回る濃度でめまい、脱力、視覚低下、運動失調、嗜眠などの中毒症状が発生したと想定されること (Hansen ら 1953)、8 時間荷重平均 200 ppm 以上で慢性中毒が生ずるとされること (Scharnweber ら 1974)、中毒の症例のなかに 100 ppm を上回らない状態で罹患した例があること (MacDonald 1964)、Dow Chemical Co (1981) が多数の工場の調査結果から、時間荷重平均値 30 ppm では影響が認められず、100 ppm 以下では十分耐えられるが、安全性を考えて許容濃度を 50 ppm とするよう提唱していること等を踏まえ、許容濃度を 50 ppm (100 mg/m³) と設定している。

ACGIH (2001) では、実験動物の吸入曝露試験 (反復曝露) から、500 ppm 以上で肝臓、腎臓の影響、生殖毒性、催奇形性がみられること (U.S. NIOSH 1984; Hamm ら 1985)、雄マウスに 1,000 ppm を 2 年間吸入曝露させた試験で腎腫瘍の増加がみられたこと (Pavkov ら 1982)、ヒトでは 100 ~ 200 ppm の反復曝露で臓器系への悪影響又は不可逆的な影響はみられないが、複雑な課題に対する労働者の成績のわずかな変化について、margin of safety が十分でないことが示唆されること (Repko ら 1976) を踏まえ、TLV-TWA 50 ppm (103 mg/m³)、TLV-STEL 100 ppm (207 mg/m³) を設定している。

3. 曝露評価

3.1 塩化メチルの用途・使用実態

塩化メチルは主にシリコーン樹脂の合成原料として使用され、この他にメチルセルロース、界面活性剤や農薬の原料、ポリスチレン・フォーム等の発泡剤、ブチルゴム反応溶媒として使用される（新エネルギー・産業技術総合開発機構，化学物質評価研究機構，製品評価技術基盤機構 2005）。

2018年の国内生産量は209,136 tであった（経済産業省 2018）。また、塩化メチルと塩化エチルを合わせた2018年の輸出量は23 t、輸入量については統計に記載がなかった（財務省 2018）。国内生産量は全体としては減少傾向にあったが、2017年以降は増加に転じている（図 2）。

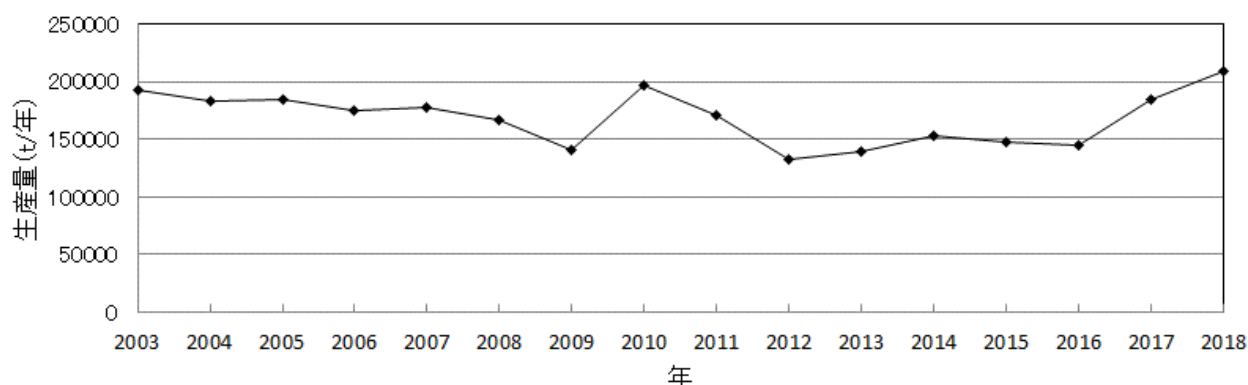


図 2 塩化メチルの国内生産量（1月～12月）の推移

3.2 大気中の塩化メチルの起源と環境中での挙動

すべての発生源からの塩化メチルの年間放出量は約 500万（ $3.2 \sim 8.2 \times 10^6$ ）tと推定されているが、その多くは自然起源であると考えられている（WHO 2001）。植物プランクトンによる生成や海水中でのヨウ化メチルと塩素イオンの交換反応によって生成した塩化メチルが年間 $1 \sim 8 \times 10^6$ t海から放出されるとされている。もう一つの大きな放出源がバイオマス燃焼で、年間放出量は $0.4 \sim 1.8 \times 10^6$ tとされている。暖帯と寒帯のバイオマス火災による放出量は年間 0.012×10^6 tと推定されており、バイオマス燃焼によって放出される塩化メチルの大部分は熱帯地方の森林火災によるものとされている。陸生植物や真菌も塩化メチルを生成するとされており（WHO 2001）、熱帯植物から年間に放出される塩化メチルの量を、安定同位体を用いた収支バランス解析から150～300万t、熱帯林における微気象観測から約130万t になるとする報告もある（斉藤、横内 2010）。

一方、塩化メチルはメタノールと塩化水素の反応、あるいはメタンの塩素化によって工業的に製造され、ほとんどは他の化学物質の合成に用いられており、製造・使用等の過程から大気中へ放出される。また、意図的な製造・使用に加えて、たばこの煙、タービン排気ガス、ごみ焼却、飲料水の塩素消毒や家庭排水からも塩化メチルが発生するとされている（WHO 2001）。

特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（平成11年法律第86号。以下「化管法」という。）に基づく全国の届出排出量・移動量の集計結果及び届出外排出量の推計結果によれば（経済産業省・環境省 2019）、わが国では2017年度に 880 t強の塩化メチルの排出が届け出られてお

り、大部分が大気に放出されている。届出外の推計排出量は過去には1 kg程度と推定された年度もあったが、2017年度は0 tである。届出排出量は2005年度までは大きく減少し、その後は横ばいないし微減で推移していたが、生産量の増加と合わせて2017年度にはいくらか増加した（図3）。業種別の排出量とみると、1tを超える塩化メチルの排出・移動を届け出たのは化学工業、プラスチック製造業及び非鉄金属製造業であり、約64%はプラスチック製品製造業から排出されている（表11）。

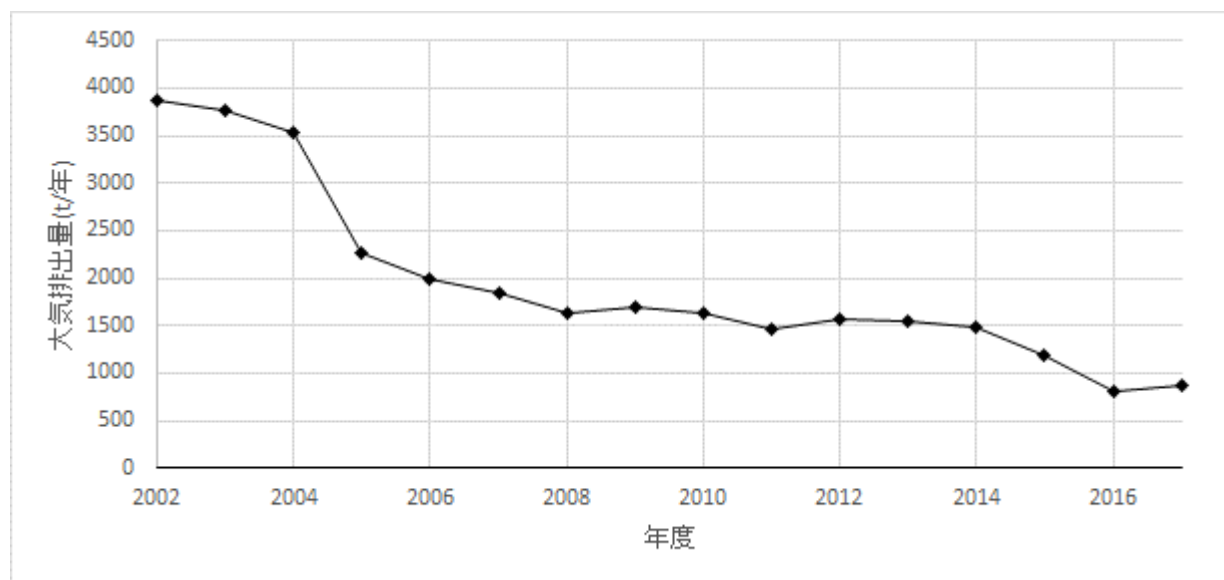


図 3 化管法に基づく塩化メチルの大気への届出排出量の経年変化

表 11 化管法に基づくわが国の排出源別の塩化メチルの大気排出量（2017 年度）

排出源の種類		排出量 (t/年)	排出割合 (%)
届出排出量	プラスチック製品製造業	560.0	63.6
	化学工業	318.4	36.1
	非鉄金属製造業	2.4	0.3
	小計	880.8	100.0
届出外排出量	対象業種	0.0	0.0
	非対象業種	0.0	0.0
	家庭	0.0	0.0
	移動体	0.0	0.0
	小計	0.0	0.0
大気排出量	合計	880.8	100.0

一方、揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリの中でも、VOC の大気への排出量の推計がなされており、塩化メチルの大気への排出量は 2000 年度の 4,994t と比べて 2017 年度は 1,173 t と大きく減少している（揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ検討会 2019）。

なお、揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリでは、業界の自主行動計画から把握が可能な化学品（化学工業）に係る排出量のみを推計している。

水や土壌など大気以外の媒体に排出された塩化メチルも主に揮発により大気へ移行すると思われる（WHO 2001）。また、大気中の塩化メチルは主には対流圏におけるヒドロキシラジカルとの反応で

分解されると考えられ、大気中での寿命の推定値は1～3年で、一部は成層圏に移行するとされている。

3.3 大気モニタリング

塩化メチルの大気汚染の状況については、2010年10月に塩化メチルが優先取組物質に選定されたことを受け、有害大気汚染物質モニタリング調査として地方公共団体による常時監視等が2012年度から実施されており、2017年度は334地点で調査が実施されている（表12、環境省水・大気環境局 2019）。

各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は、2012年度～2017年度にかけて経年的に大きな変動は見られない（表12）。継続調査地点のモニタリング結果も同じように、ほぼ横ばいで推移している（図4）。なお、この濃度レベルは対流圏におけるバックグラウンド濃度（1.0～1.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（WHO 2001）の範囲である。

表 12 有害大気汚染物質モニタリング調査における塩化メチルの年平均濃度の経年変化

年度	地点数	検体数	年平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
2008	10	120	1.9	1.2	7.1
2009	12	144	1.6	1.2	4.5
2010	41	492	1.4	1.1	3.1
2011	187	2,244	1.4	0.98	3.5
2012	313	3,756	1.5	0.11	5.6
2013	324	3,896	1.5	0.12	6.3
2014	323	3,876	1.5	0.13	8.5
2015	318	3,816	1.5	0.11	8.0
2016	330	3,961	1.5	0.37	5.2
2017	334	4,008	1.4	0.36	4.9

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

※2010年10月に優先取組物質に選定、2011年7月に「大気汚染防止法第22条の規定に基づく大気の汚染の状況の常時監視に関する事務の処理基準について」（平成13年5月21日環管大第177号、環管自第75号）に追加され、2012年度から全国的な測定が実施されている。

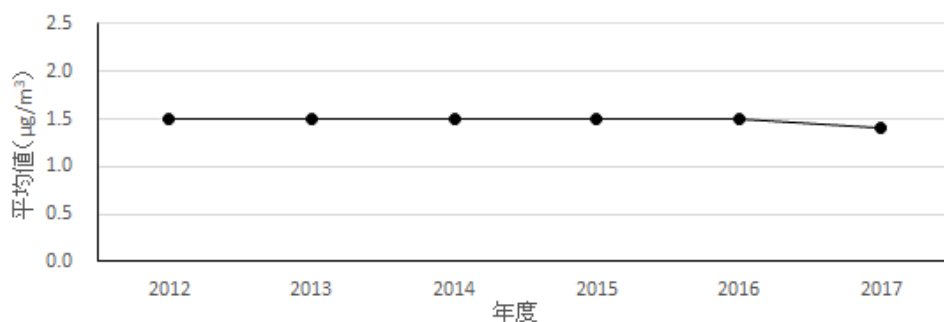


図 4 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点（256 地点）における塩化メチルの年平均濃度の推移

有害大気汚染物質モニタリング調査の地点属性は、「一般環境」、「固定発生源周辺」、「沿道」の3種類に区分されている（一部地点は「沿道かつ固定発生源周辺」に区分されている）。2017年度の各測定地点の年平均濃度の属性別全国平均値（表13）を見ると、一般環境では1.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （240地点：0.36～4.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、固定発生源周辺では1.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （35地点：1.1～4.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、沿道では1.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （57地点：0.47～3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、固定発生源周辺の結果が、一般環境や沿道よりもやや高くなっている（表13）。濃度別の頻度分布を見ても、固定発生源周辺において平均濃度の高い調査地点の比率が高い傾向がみられている（図5）。

表 13 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における地点属性別の塩化メチルの年平均濃度

地点属性	地点数	平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
一般環境	240	1.4	0.36	4.9
固定発生源周辺	35	1.6	1.1	4.8
沿道	57	1.3	0.47	3.0
沿道かつ固定発生源周辺	2	1.3	1.2	1.4
全体	334	1.4	0.36	4.9

※測定した地点ごとに年平均値を算出し、それらの平均値、最小値、最大値を示している。

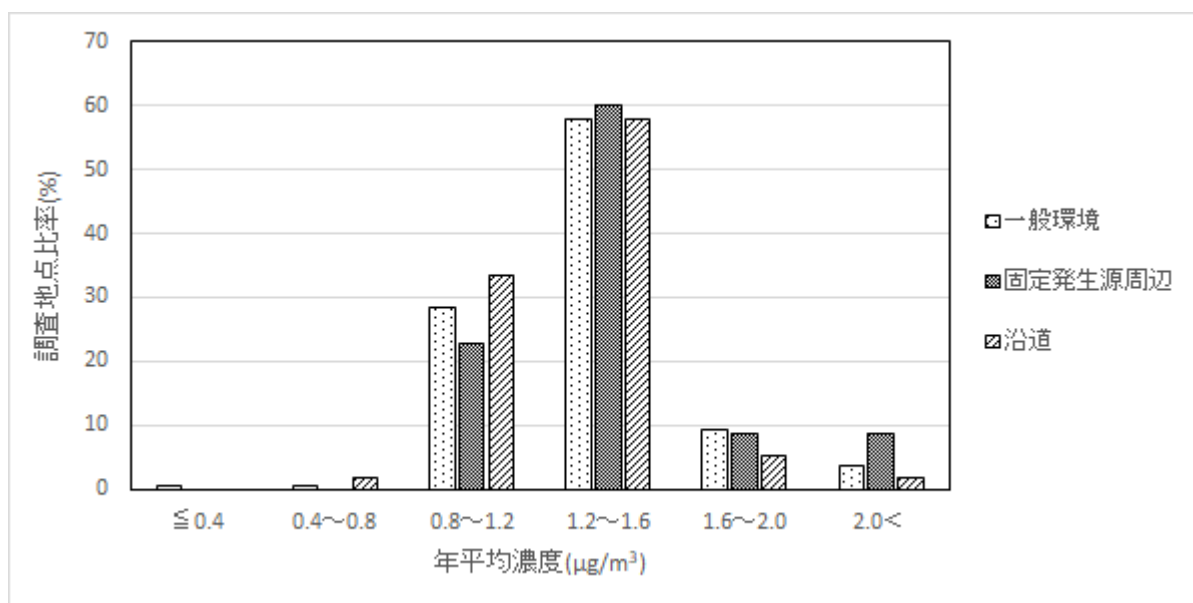


図 5 2017 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における塩化メチルの地点属性別の年平均濃度分布

3.4 固定発生源周辺

2017 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査では、固定発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は 4.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（表 13、環境省水・大気環境局 2019）。

また、2013 年度と 2018 年度に、環境省が、塩化メチルを排出している 2 事業所の周辺環境において調査を実施している。2 事業所の周辺の計 8 地点において、のべ 16 回^(注1) 測定を行ったところ、

地点ごとの平均値は $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 110 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、有害大気汚染物質モニタリング調査結果よりも高濃度となる地点が確認されている。

(注1) 1回あたり24時間連続測定を行っている。

3.5 塩化メチルの曝露評価

大気中の塩化メチルのヒトへの曝露は、ほとんどが屋外大気の吸入によって起こると考えられる。なお、屋内空気中の濃度の調査事例は見当たらなかった。

屋外大気からの曝露については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2019）に基づいて大人の呼吸量を $15 \text{ m}^3/\text{日}$ 、体重を 50 kg とし、24時間屋外大気に曝露されたとして大気の吸入に伴う曝露量を算定すると、一般環境及び全体について、共に平均値に対して $0.42 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、検出された最大値に対して $1.47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と計算される（表14）。

表 14 屋外大気からの塩化メチルの曝露量の算定 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

	平均値		最大値	
	曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
一般環境	1.4	0.42	4.9	1.47
全体	1.4	0.42	4.9	1.47

大気以外の塩化メチルの存在量についてはほとんどデータがない。

食品中の塩化メチル濃度は、環境リスク初期評価のために行われた陰膳調査では45検体のすべてにおいて検出されず（検出下限値 $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）、食品からの曝露量は $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と算定されている（環境省環境保健部 2004）。

飲料水中の塩化メチル濃度に関する情報は得られなかった。また、1999年度及び2000年度の要監視項目調査では公共用水域の130検体中11検体で塩化メチルが検出され（検出下限値 $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ ）、最大値は $0.15 \mu\text{g}/\text{L}$ であった（環境庁 2000）。飲料水の摂取量を $2 \text{ L}/\text{日}$ とし、最大値が検出された水をそのまま飲料すると仮定すると、 $0.006 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の塩化メチルに曝露されることになる。また、同じ要監視項目調査では、地下水の23検体のいずれからも塩化メチルは検出されず（検出下限値 $0.01 \mu\text{g}/\text{L}$ ）、地下水の飲用に伴う曝露量は $0.0004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満と算定されている。

4. 総合評価

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の解明を待つべき課題が少なくない。中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階での塩化メチルの健康影響に関する知見から、現時点における塩化メチルのヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

4.1 代謝及び体内動態について

ヒトにおいて、塩化メチルの主な曝露経路は吸入曝露である。塩化メチルは肺から迅速に吸収され、血中で急速に平衡に達する。ラットの知見では、肝臓、腎臓、精巣への分布が多かった。実験動物及びヒトの知見から、塩化メチルの代謝の主要な第一段階はグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) が介在するグルタチオン抱合の可能性がある、*S*-メチルグルタチオンが形成されることが示唆されている。この代謝経路で生じるメタンチオールは神経毒性を有するため、塩化メチルの中枢神経抑制作用や小脳顆粒層に対する毒性の原因物質と考えられている。また、CYP2E1 による代謝の存在も示唆されている。

4.2 種間差・種内差（個体差）について

ヒトでは、グルタチオン抱合に関与するグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ θ (GSTT1) 遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度や尿中代謝物の個人差があると考えられている。GSTT1 遺伝子欠損型（酵素活性がない）の出現割合は人種によって異なり、日本人の調査では約 40～50%の範囲であった。中国人、韓国人では約 60%、アフリカ系米国人、白人では約 20%と報告されている。

塩化メチルに対する GSTT1 活性には種間差が認められており、ヒト赤血球（活性が高い：HC、活性が低い：LC、活性を欠く：NC）と実験動物の肝臓、腎臓の細胞質で比較した結果、雌マウス (B6C3F1) > 雄マウス (B6C3F1) > HC > ラット (Fischer 344) > LC > ハムスター (シリアン・ゴールドン) > NC の順で高いと報告されている。

CYP2E1 の活性についても、ヒトで個人差のあることが指摘されている。

4.3 発がん性について

塩化メチルについては、以下の理由により、ヒト及び実験動物への発がん性の明らかな証拠が得られていない。

○IARC (1999) では 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）、U.S.EPA (2001a,b) でグループ D（ヒトの発がん性について分類できない物質）と分類されている。

○疫学研究については、漁船の冷蔵庫から漏出した塩化メチル（中毒症状が現れる濃度）に短期的に曝露した船員を 30 年以上に亘り追跡した研究で全がん及び腎臓がんのハザード比の増加が認めら

れた。しかしながら、喫煙習慣、アルコール摂取、食事等の生活習慣因子に関する調整の程度が明らかではないこと、腎臓がんのリスク因子とされる肥満（Body Mass Index 等で把握）が考慮されていないことから、交絡因子の調整が不十分と考えられた。塩化メチルを使用又は生産する工場の労働者を対象としたコホート研究の多くでは、がんの明らかな過剰死亡は認められなかった。白血病の死亡リスクの増加を報告した1研究では、死亡数が3人と少なく、患者の職種が異なっており、従業期間にもばらつきがあったことから、著者らは業務と関連しないものと考えた。これらの結果から、塩化メチルへの曝露によるヒトの発がん性については、証拠が不十分と判断された。

○動物実験については、2つの慢性曝露試験で、マウス、ラットに腎臓、細気管支-肺胞上皮、甲状腺に腫瘍の発生が認められたが、i)げっ歯類1種の雄のみ、かつ単一の器官でのみ発生した腫瘍、ii)発がんメカニズムとしてヒトとは関係しない可能性がある（マウスの腎臓腫瘍）、iii)悪性腫瘍の増加がみられない、iv)特定部位の腺腫・腺癌を併せた場合にリスクの増加が認められる、等の結果であり、実験動物の発がん性については証拠が不十分と判断された。

○遺伝子障害性については、*in vitro* 試験では遺伝子障害性の誘発がみられているが、比較的高濃度（5,000 ppm 以上）の曝露である。*in vivo* 試験については小核試験等の標準的な試験の知見がなく、*in vivo* の優性致死試験では陽性の結果が得られているものの、塩化メチルによる二次的な影響で優性致死が起きている可能性が考察されている。これらのことから、塩化メチルが直接作用により体内で遺伝子障害性を誘発するかについて、明確な結論は出せないとする。

4.4 発がん性以外の有害性について

ヒトでは、塩化メチルへの曝露によって神経系への影響（精神錯乱、めまい、神経過敏等）、消化管への影響、肝臓、腎臓への影響（黄疸、無尿、タンパク尿）、錐体外路の障害等が報告されている。ヒト志願者実験（連続2日間曝露）では呼吸性アシドーシスがみられ、短期的に中毒症状が現れる濃度に曝露した船員を30年以上追跡した調査では、心血管系疾患、脳血管疾患等による死亡リスクの増加が認められている。

実験動物（マウス、ラット）の吸入曝露実験では、肝臓、腎臓、小脳、精巣、精巣上体への影響（組織の変性等）が認められた。また、マウスでは脾臓、ラットでは副腎にも組織の変性が認められた。これらが塩化メチルへの曝露による標的臓器と考えられた。

4.5 量―反応関係の評価について

塩化メチルに係る発がん性については、4.3において、ヒトへの発がん性の明らかな証拠が得られないと判断されたことから、量―反応関係の評価を行わないこととした。

発がん性以外の有害性については、以下の理由により、疫学研究の知見に基づく量―反応関係の評価を行うことは困難であるが、動物実験データに基づく量―反応関係の評価を行うことは可能である。

○発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、多くの研究で塩化メチルの気中濃度等の曝露レベルの情報が得られておらず、また量―反応関係を示す知見が乏しいこと。

○実験動物を用いた吸入曝露実験では、発がん性以外の有害性に関する量―反応関係を示す知見が存在すること。

○ヒトと実験動物の塩化メチルに関する代謝メカニズム及び発がん性以外の有害性に係る発現メカニズムについて、種間差が認められる明確な知見はないこと。

動物実験データを用いて行う量－反応関係の評価は、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、量－反応関係の評価する上での十分なデータが存在し、低濃度曝露実験であるLandryら（1985）のC57BL/6マウスの小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）の発生に関する知見を用いることとした。

Landryら（1985）のC57BL/6マウスを用いた連続11日間曝露実験では、この他の吸入曝露実験と比べて最も低濃度（22時間/日の連続曝露条件で100 ppm以上、5.5時間/日の断続曝露条件で400 ppm以上）で小脳（顆粒層細胞の変性、萎縮）、肝臓（グリコーゲンの枯渇による肝細胞の大きさの減少）の影響が認められている。連続曝露条件下では150 ppm以上で小脳のプルキンエ層、分子層、白質で細胞内外の空胞化も認められている。小脳で組織の変性がみられていることから、この影響は肝臓の影響よりも重大と考える。

したがって、Landryら（1985）のC57BL/6マウスの小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）を用いて量－反応関係の評価を行うことが適当と考える。

Landryら（1985）は、吸入曝露実験として、1日当たりの曝露時間を22時間/日又は5.5時間/日とした2条件で実施しており、小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）をエンドポイントとしたときのNOAELは、それぞれ50 ppm、150 ppmである。適切な動物実験であり、一般環境下の曝露条件（連続曝露）により近い曝露条件のものがある場合には、その結果を評価値の算出に用いることが望ましいと考えられる。したがって、1日当たりの曝露時間が22時間/日のものが一般環境下の曝露状況に、より近いものと言えるため、この曝露条件で得られたNOAEL 50 ppmを評価値の算出に用いることが適当と考える。

なお、C57BL/6マウスは他の系統のマウスよりも塩化メチルの曝露に対して高感受性であるが、小脳の影響等の発生メカニズムが他の動物種（ヒトを含む。）、マウスの系統と異なるとの知見は得られていない。

4.6 曝露評価について

大気以外の塩化メチルの存在量についてはほとんどデータがないが、入手できたデータに基づくと、食品、公共用水域、地下水からの曝露量は少ないものと推定される。

大気中の塩化メチルのヒトへの曝露は、ほとんどが大気の吸入によって起こると考えられる。一般環境大気における曝露評価については、2017年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づくと、24時間環境大気を吸入し続けた時の塩化メチルの曝露量は大人で0.42 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

5.1 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

塩化メチルについては、ヒトへの発がん性以外の有害性を示す可能性が高いものの、疫学研究では量-反応関係を示す十分な知見が得られていない。このため、発がん性以外の有害性に係る評価値を疫学研究に基づいて算出することは困難である。

一方、動物実験では、発がん性以外の有害性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がん性以外の有害性に係るメカニズムについて明確な種間差を示す知見がみられないことから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（第十次答申）」（平成26年4月中央環境審議会）により改定された「今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方について」（以下「ガイドライン」という。）に定める「指針値設定のための評価値算出の具体的手順」（以下「評価値算出手順」という。）に従い、動物実験の結果をヒトに外挿することにより、有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、実験動物の知見のなかで最も低濃度で小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）が認められたLandryら（1985）のC57BL/6マウスを使用した11日間の吸入曝露実験結果を用いることとする。C57BL/6マウスは塩化メチルへの曝露による影響について、他の系統のマウスよりも高感受性であるが、発生メカニズムが他の動物種（ヒトを含む。）やマウスの系統と異なるとの知見は得られていないため、評価値の算出に適用可能と考える。

Landryら（1985）の実施した吸入曝露実験のうち、1日当たりの曝露時間が22時間/日のものが一般環境下の曝露状況に近いものと言えるため、この曝露条件で得られたNOAEL 50 ppmを評価値の算出に用いることとする。

小脳の組織への影響（顆粒層細胞の変性、萎縮）をエンドポイントとしたNOAELを50 ppm（103 mg/m³）とし、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露から連続曝露に換算（×22時間/24時間。連続11日間の曝露のため、休日の補正はない。）した45 ppm（94 mg/m³）と、不確実係数としては、種間差として10、種内差（個体差）として10、曝露期間が短いことを考慮して係数10（これらの係数の積として1,000）を用いることが適当と考える。不確実係数（種間差、種内差（個体差）、曝露期間）設定については、評価値算出手順に基づき、以下の考え方により設定した。

評価値算出手順では、動物実験の結果をヒトに外挿する場合に、人間は実験動物より感受性が高いとの仮定のもとに種間差の不確実係数として、デフォルト10を採用している。WHO（1999）では種間差の10（デフォルト）を、トキシコキネティクス（TK；体内動態）に基づく係数 $10^{3/5}=4$ とトキシコダイナミクス（TD；生体との反応性）に基づく係数 $10^{2/5}=2.5$ に分ける考え方を示しており、評価値算出手順も、ヒトと実験動物の感受性の違いに応じて個別に検討することができるものとしている。塩化メチルでは、種間差のTK、TDに関する明らかな知見が得られなかったことを踏まえ、総合的に考えて10を種間差の不確実係数とすることが適切と考えた。

種内差（個体差）については、評価値算出手順では、これを平均的な人間集団のNOAELを感受性の高い集団に外挿するために設定する係数とし、デフォルト10としている。さらに、科学的に説明が可能な根拠がある場合には、10より小さい係数を用いることがあるとしている。ヒトでは

GSTT1遺伝子多型による酵素活性の差によって、呼気、血液中の塩化メチル濃度等の個人差があると考えられているため、これを踏まえると種内差（個体差）に10を用いることが適切と考えた。

曝露期間については、評価値算出手順では、指針値は生涯曝露を考慮した慢性影響を指標とするため、慢性曝露実験、あるいは亜慢性曝露実験の知見に基づき評価を行う、としているが、やむを得ず短期間の曝露実験の知見を用いて有害性評価を行う場合には、最大10の不確実係数を考慮する必要があるとしている。Landryら（1985）の吸入曝露実験は11日間と短期間であるため、不確実係数として10を用いることが適切と考えた。

5.2 指針値の提案について

発がん性以外の有害性に係る評価値は、Landry ら（1985）の知見を基に、一般環境中での慢性曝露を想定して断続曝露の NOAEL を連続曝露に換算し、不確実係数 1,000（各種不確実係数の積）で除して $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出された。

発がん性に係る評価値は算出されず、発がん性以外の有害性に係る評価値は $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と算出されたことから、塩化メチルの指針値を年平均値 $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

この指針値を大気濃度の調査結果と比較すると、有害大気汚染物質モニタリング調査では、2017 年度までにこの指針値を超えて検出された例はない。

なお、この指針値については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、随時、見直していくことが必要である。

文 献

- ACGIH (2001) Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances, 7th ed., American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati.
- Amet, Y., Berthou, F., Fournier, G., Dreano, Y., Bardou, L., Cledes, J., Menez, J. F. (1997) Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes, *Biochem. Pharmacol.*, 53, 765-771.
- Andrews, A. W., Zawistowski, E. S., Valentine, C. R. (1976) A comparison of the mutagenic properties of vinyl chloride and methyl chloride, *Mutat. Res.*, 40, 273-276.
- Asakura, M., Sasaki, T., Sugiyama, T., Arito, H., Fukushima, S., Matsushima, T. (2008) An improved system for exposure of cultured mammalian cells to gaseous compounds in the chromosomal aberration assay, *Mutat. Res.*, 652, 122-130.
- ATSDR (1998) Toxicological Profile for Chloromethane (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Battigelli, M. C., Perini, A. (1955) [Two cases of acute poisoning with methyl chloride], *Med. Lav.*, 46, 646-652, [in Italian].
- Bolt, H. M., Gansewendt, B. (1993) Mechanisms of carcinogenicity of methyl halides, *Crit. Rev. Toxicol.*, 23, 237-253.
- Burek, J.D., Potts, W.J., Gushow, T.S. *et al.* (1981) Methyl chloride: 48 and 72 hour continuous inhalation exposure in rats followed by up to 12 days of recovery, EPA/OTS Doc #878210221, NTIS/OTS0206129, Cited in: U.S. EPA (2001a) Toxicological Review of Methyl Chloride, CAS No. 74-87-3, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- Bus, J.S. (1980) Disposition of ¹⁴C-methyl chloride in Fischer 344 rats after inhalation exposure, *Pharmacologist*, 20, 214.
- Bus, J.S. (1981) Methyl Chloride metabolism, CIIT (unpublished), Cited in: 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 財団法人化学物質評価研究機構, 独立行政法人製品評価技術基盤機構(2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No. 40 クロロメタン(別名: 塩化メチル). Chloromethane.
- Chapin, R. E., White, R. D., Morgan, K. T., Bus, J. S. (1984) Studies of lesions induced in the testis and epididymis of F-344 rats by inhaled methyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 76, 328-343.
- Chellman, G. J., Bus, J. S., Working, P. K. (1986a) Role of epididymal inflammation in the induction of dominant lethal mutations in Fischer 344 rat sperm by methyl chloride, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 8087-8091.
- Chellman, G. J., White, R. D., Norton, R. M., Bus, J. S. (1986b) Inhibition of the acute toxicity of methyl chloride in male B6C3F1 mice by glutathione depletion, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 86, 93-104.
- CIIT (1981) Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride. Report prepared by the Battelle Columbus Laboratories for the Chemical Industry Institute of Toxicology, EPA/OTS Doc #878212061, NTIS/OTS0205952.
- Coles, B., Ketterer, B. (1990) The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 25, 47-70.
- Cummings, B. S., Lasker, J. M., Lash, L. H. (2000) Expression of glutathione-dependent enzymes and cytochrome P450s in freshly isolated and primary cultures of proximal tubular cells from human kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293, 677-685.
- De Waziers, I., Cugnenc, P.H., Yand, C.S. *et al.* (1990) Cytochrome P450 isozyme, epoxide hydrolase and glutathione transferases in rat and human hepatic and extrahepatic tissues, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253, 387-394.
- Dekant, W., Frischmann, C., Speerschneider, P. (1995) Sex, organ and species specific bioactivation of chloromethane by cytochrome P4502E1, *Xenobiotica*, 25, 1259-1265.

- Dow Chemical Company (1981) Unpublished data, Cited in: Clayton, G. D., Clayton, F. E. (1981) Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Rev. Ed., Vol.2B, 343, John Wiley & Sons, New York.
- Dow Chemical Company (1982) Oral toxicity of methyl chloride with cover letter, EPA/OTS Doc #878210218, NTIS/OTS0206129.
- Dow Chemical Company (1992) Initial submission: report of chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers with cover letter dated 050792, EPA/OTS Doc #88-920002461.
- Dow Corning Corporation (1992) A case control study of respiratory cancers at the Dow Corning Midland silicones production plant (final report) with attachments and cover letter dated 022092 (sanitized), EPA/OTS Doc #86-920000833S, NTIS/OTS0535623.
- Farber, H.A., Torkelson, T.R. (1989) Toxicology review of methyl chloride (prepared for the Methyl Chloride Industry Association).
- Fostel, J., Allen, P. F., Bermudez, E., Kligerman, A. D., Wilmer, J. L., Skopek, T. R. (1985) Assessment of the genotoxic effects of methyl chloride in human lymphoblasts, *Mutat. Res.*, 155, 75-81.
- Gonzalez, F. J., Gelboin, H. V. (1994) Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins, *Drug Metab. Rev.*, 26, 165-183.
- Guengerich, F. P., Kim, D. H., Iwasaki, M. (1991) Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects, *Chem. Res. Toxicol.*, 4, 168-179.
- Hamm, T. E., Jr., Raynor, T. H., Phelps, M. C., Auman, C. D., Adams, W. T., Proctor, J. E., Wolkowski-Tyl, R. (1985) Reproduction in Fischer-344 rats exposed to methyl chloride by inhalation for two generations, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 568-577.
- Hansen, H., Weaver, N. K., Venable, F. S. (1953) Methyl chloride intoxication; report of fifteen cases, *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, 8, 328-334.
- Hatch, G. G., Mamay, P. D., Ayer, M. L., Casto, B. C., Nesnow, S. (1983) Chemical enhancement of viral transformation in Syrian hamster embryo cells by gaseous and volatile chlorinated methanes and ethanes, *Cancer Res.*, 43, 1945-1950.
- Heck, H. D., White, E. L., Casanova-Schmitz, M. (1982) Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry, *Biomed. Mass Spectrom.*, 9, 347-353.
- Holmes, T. M., Buffler, P. A., Holguin, A. H., Hsi, M. P. (1986) A mortality study of employees at a synthetic rubber manufacturing plant, *Am. J. ind. Med.*, 9, 355-362.
- IARC (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol.71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide, Part Two: Other compounds reviewed in plenary sessions, 737-747.
- Jager, R., Peter, H., Sterzel, W., Bolt, H. M. (1988) Biochemical effects of methyl chloride in relation to its tumorigenicity, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 114, 64-70.
- Jiang, X. Z., White, R., Morgan, K. T. (1985) An ultrastructural study of lesions induced in the cerebellum of mice by inhalation exposure to methyl chloride, *Neurotoxicology*, 6, 93-104.
- Jones, M. A. (1942) Methyl chloride poisoning, *Quart. J. Med.*, 41, 29-43.
- 環境省 (2004) 化学物質の環境リスク初期評価等 (第3次とりまとめ) [10]クロロメタン, 第3巻, 第1編.
- 環境省水・大気環境局大気環境課 (2019) 平成29年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) 平成11年度要調査項目測定結果.
- 経済産業省(2018) 平成30年経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編.
- 経済産業省, 環境省(2019) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について<排出年度:平成29年度>.

- 揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ検討会（2019）揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリについて。
- Klimkova-Deutschova, E. (1957) Research on the neurological picture in methyl chloride poisoning, *Rev. Czech Med.*, 3, 1-11.
- Kolkman, F. W., Volk, B. (1975) [Necroses in the granular cell layer of the cerebellum due to methylchloride intoxication in guinea pigs (author's transl)], *Exp. Pathol. (Jena)*, 10, 208-308, [in German].
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1982) Metabolism of methyl chloride to formate in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65, 135-143.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1983) The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 67, 246-256.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S. (1984) Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 388-399.
- Kornbrust, D. J., Bus, J. S., Doerjer, G., Swenberg, J. A. (1982) Association of inhaled [¹⁴C]methyl chloride with macromolecules from various rat tissues, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 65, 122-134.
- 厚生労働省 塩化メチルの吸入によるがん原性試験結果の概要, 職場のあんぜんサイト, 塩化メチル, <http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd09.htm> (1997年度報告)
- Landry, T. D., Gushow, T. S., Langvardt, P. W., Wall, J. M., McKenna, M. J. (1983a) Pharmacokinetics and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68, 473-486.
- Landry, T. D., Quast, J. F., Gushow, T. S. et al. (1983c) Methyl chloride: inhalation toxicity in female C57BL/6 mice continuously or intermittently exposed for 11 days, EPA/OTS Doc #878213687, NTIS/OTS0206357.
- Landry, T. D., Quast, J. F., Gushow, T. S., Mattsson, J. L. (1985) Neurotoxicity of methyl chloride in continuously versus intermittently exposed female C57BL/6 mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 87-98.
- Landry, T. D., Ramsey, J. C., McKenna, M. J. (1983b) Pulmonary physiology and inhalation dosimetry in rats: development of a method and two examples, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 71, 72-83.
- Lasker, J. M., Chen, W. B., Wolf, I., Boswick, B. P., Wilson, P. D., Powell, P. K. (2000) Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of CYP4F2 and CYP4A11, *J. Biol. Chem.*, 275, 4118-4126.
- Lof, A., Johanson, G., Rannug, A., Warholm, M. (2000) Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers, *Pharmacogenetics*, 10, 645-653.
- Longstaff, E., Robinson, M., Bradbrook, C., Styles, J. A., Purchase, I. F. (1984) Genotoxicity and carcinogenicity of fluorocarbons: assessment by short-term *in vitro* tests and chronic exposure in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 15-31.
- LoPachin, R. M., Lehning, E. J., Opanashuk, L. A., Jortner, B. S. (2000) Rate of neurotoxicant exposure determines morphologic manifestations of distal axonopathy, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 167, 75-86.
- MacDonald, J. D. C. (1964) Methyl Chloride Intoxication. Report of 8 Cases, *J. Occup. Med.*, 6, 81-84.
- McKenna, M. J., Burek, J. D., Henck, J. W., Whacker, D. L., Childs, R. C. (1981a) Toxicology Research Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, MI, 48640.
- McKenna, M. J., Burek, J. D., Henck, J. W. et al. (1981b) Methyl chloride: a 90-day inhalation toxicity study in rats, mice and beagle dogs, In: Five reports dealing with studies of methyl chloride pharmacokinetics and inhalation toxicity studies - with cover letter dated 071181, EPA/OTS Doc #40-8120723, NTIS/OTS0511317, Cited in: U.S. EPA(2001a) Toxicological

- Review of Methyl Chloride(CAS No. 74-87-3), In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- Mitchell, R. I., Pavkov, K. L., Everett, R. M. et al. (1979) Final report on a 90-day inhalation toxicology study in rats and mice exposed to methyl chloride, to Chemical Industry Institute of Toxicology, In: A ninety-day inhalation toxicology study in F-344 albino rats and B6C3F1 mice exposed to atmospheric methyl chloride gas with cover letter prepared by Battelle Columbus Labs, EPA/OTS Doc #878212058, NTIS/OTS0205952.
- Morgan, K. T., Swenberg, J. A., Hamm, T. E., Jr., Wolkowski-Tyl, R., Phelps, M. (1982) Histopathology of acute toxic response in rats and mice exposed to methyl chloride by inhalation, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 2, 293-299.
- Nelson, H. H., Wiencke, J. K., Christiani, D. C., Cheng, T. J., Zuo, Z. F., Schwartz, B. S., Lee, B. K., Spitz, M. R., Wang, M., Xu, X. et al. (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione *S*-transferase theta, *Carcinogenesis*, 16, 1243-1245.
- 日本バイオアッセイ研究センター (1993) 塩化メチルのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書.
- 日本バイオアッセイ研究センター (1997) 塩化メチルのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書.
- 日本産業衛生学会 (1984) 許容濃度暫定値(1984)の提案理由, *産業医学*, 26, 354.
- Nolan, R. J., Rick, D. L., Landry, T. D., McCarty, L. P., Agin, G. L., Saunders, J. H. (1985) Pharmacokinetics of inhaled methyl chloride (CH₃Cl) in male volunteers, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5, 361-369.
- OECD (2002) Chloromethane, CAS. 74-87-3, SIDS Initial Assessment Report for SIAM, 15.
- Olsen, G. W., Hearn, S., Cook, R. R., Currier, M. F., Allen, S. (1989) Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers, *J. Occup. Med.*, 31, 32-34.
- Ott, M. G., Carlo, G. L., Steinberg, S., Bond, G. G. (1985) Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities, *Am. J. Epidemiol.*, 122, 311-322.
- Pavkov, K. L., Kerns, W. D., Chrisp, C. E., Thake, D. C., Persing, R. L., Harroff, H. H. (1982) Major findings in a twenty-four month inhalation toxicity study of methyl chloride in mice and rats (Abstract No. 566), *Toxicologist*, 2, 161.
- Putz-Anderson, V., Setzer, J. V., Croxton, J. S., Phipps, F. C. (1981a) Methyl chloride and diazepam effects on performance, *Scand. J. Work Environ. Health*, 7, 8-13.
- Putz-Anderson, V., Setzer, J. V., Croxton, J. S. (1981b) Effects of alcohol, caffeine and methyl chloride on man, *Psychol. Rep.*, 48, 715-725.
- Rafnsson, V., Gudmundsson, G. (1997) Long-term follow-up after methyl chloride intoxication, *Arch. Environ. Health*, 52, 355-359.
- Rafnsson, V., Kristbjornsdottir, A. (2014) Increased cardiovascular mortality and suicide after methyl chloride exposure, *Am. J. ind. Med.*, 57, 108-113.
- Repko, J. D., Jones, P. D., Garcia, S. et al. (1976) Behavioral and neurological effects of methyl chloride. Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to industrial solvents: Methyl chloride, NIOSH Publ. No. 77-125, DHHS, CDC, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Cited in: ATSDR (1998) Toxicological Profile for Chloromethane (ed., U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
- Ristau, C., Bolt, H. M., Vangala, R. R. (1990) Formation and repair of DNA lesions in kidneys of male mice after acute exposure to methyl chloride, *Arch. Toxicol.*, 64, 254-256.
- Saitou, M., Ishida, T. (2015) Distributions of the GSTM1 and GSTT1 null genotypes worldwide are characterized by latitudinal clines, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 16, 355-361.

- 斉藤拓也, 横内陽子 (2010) 熱帯林からの塩化メチル放出量の推定：安定同位体と微気象観測によるアプローチ, 低温科学, 68, 45-48.
- Scharnweber, H. C., Spears, G. N., Cowles, S. R. (1974) Case reports. Chronic methyl chloride intoxication in six industrial workers, J. Occup. Med., 16, 112-113.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 財団法人化学物質評価研究機構, 独立行政法人製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No. 40, クロロメタン(別名：塩化メチル), Chloromethane.
- Simmon, V. F., Kauhanen, K., Tardiff, R. G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water, In: Scott, D., Bridges, B.A., Sobels, F.H. eds., Progress in Genetic Toxicology, Vol. 2, 249-258.
- Spevak, L., Nadj, V., Felle, D. (1976) Methyl chloride poisoning in four members of a family, Br. J. Ind. Med., 33, 272-274.
- Stewart, R. D., Hake, C. L., Wu, A. et al. (1980) Methyl chloride: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis, NTIS/PB81-167686.
- Thier, R., Wiebel, F. A., Hinkel, A., Burger, A., Bruning, T., Morgenroth, K., Senge, T., Wilhelm, M., Schulz, T. G. (1998) Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney, Arch. Toxicol., 72, 622-629.
- U.S.EPA. (2001a) Toxicological Review of Methyl Chloride, CAS No. 74-87-3, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S.EPA. (2001b) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, Methyl chloride; CASRN 74-87-3(07/17/2001).
- U.S.National Insutitute for Occupational Safety and Health (1984) Monohalomethanes: Methyl Chloride, CH₃Cl; Methyl Bromide, CH₃Br; Methyl Iodide, CH₃I, Current Intelligence Bulletin 43, DHHS(NIOSH)Pub. No.84-117, In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM, DHHS(NIOSH) Pub. No.97-106; NTIS Pub No.PB-502-082.
- van Doorn, R., Borm, P. J. A., Leijdekkers, Ch-M. et al. (1980) Detection and identification of S-methylcysteine in urine of workers exposed to methyl chloride, Int. Arch. Occup. Environ. Health, 46, 99-109.
- von Oettingen, W. F., Powell, C. C., Sharpless, N. E. et al. (1950) Comparative studies of the toxicity and pharmacodynamic action of chlorinated methanes with special reference to their physical and chemical characteristics, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 81, 17-34.
- von Oettingen, W. F., Powell, C. C., Sharpless, N. E., Alford, W. C., Pecora, L. J. (1949) Relation between the toxic action of chlorinated methanes and their chemical and physicochemical properties, National Institutes of Health Bulletin, 191, Federal Security Agency: Public Health Service, Washington D.C..
- Warholm, M., Alexandrie, A. K., Hogberg, J., Sigvardsson, K., Rannug, A. (1994) Polymorphic distribution of glutathione transferase activity with methyl chloride in human blood, Pharmacogenetics, 4, 307-311.
- White, R. D., Norton, R., Bus, J. S. (1982) Evidence for S-methyl glutathione metabolism in mediating the acute toxicity of methyl chloride (MeCl), Pharmacologist, 24, 172.
- WHO (2001) IPCS Concise International Chemical Assessment Document, No.28, Methyl chloride.
- Wolkowski-Tyl, R., Phelps, M., Davis, J. K. (1983a) Structural teratogenicity evaluation of methyl chloride in rats and mice after inhalation exposure, Teratology, 27, 181-195.
- Wolkowski-Tyl, R., Lawton, A. D., Phelps, M., Hamm, T. E., Jr. (1983b) Evaluation of heart malformations in B6C3F1 mouse fetuses induced by in utero exposure to methyl chloride, Teratology, 27, 197-206.
- Wood, M. W. (1951) Cirrhosis of the liver in a refrigeration engineer attributed to methyl chloride, Lancet, 10th, 508-509.

- Working, P. K., Bus, J. S., Hamm, T. E., Jr. (1985a) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. I. Mating performance and dominant lethal assay, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 133-143.
- Working, P. K., Bus, J. S., Hamm, T. E., Jr. (1985b) Reproductive effects of inhaled methyl chloride in the male Fischer 344 rat. II. Spermatogonial toxicity and sperm quality, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 77, 144-157.
- Working, P. K., Doolittle, D. J., Smith-Oliver, T., White, R. D., Butterworth, B. E. (1986) Unscheduled DNA synthesis in rat tracheal epithelial cells, hepatocytes and spermatocytes following exposure to methyl chloride in vitro and in vivo, *Mutat. Res.*, 162, 219-224.
- 財務省 (2018) 貿易統計. <http://www.customs.go.jp/toukei/info/> (2019.10.25 アクセス)