

塩化メチルに係る健康リスク評価について（案）【概要版】

1. 検討経緯

「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」（第六次答申）（平成 12 年 12 月中央環境審議会）において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、14 物質について健康リスク評価が示され、これに基づき各物質の環境目標値の設定がなされたところである。

優先取組物質のうち環境目標値が設定されていない 9 物質について、環境目標値の設定が急務となっていることから、環境省では、有害大気汚染物質に関する健康リスク評価調査等委託業務において学識経験者会合を設置し、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実に努めてきたところである。

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。学識経験者会合では、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ついて以下の評価を行った。

2. 健康リスク評価手法について

「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。）において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値（以下「指針値」という。）の設定に必要な有害性評価に係る定量的データやその取扱い等が示されている。特に、指針値設定の根拠となる評価値の算出については、「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。）のとおりの手順で行うとされている。

3. 環境中の塩化メチルの環境目標値の概要について

(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大部分はグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) によること (グルタチオン抱合) が示唆されている。GST が介在する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、チトクロム P-450 (CYP2E1) による代謝の存在も示唆されている。

(2) 種間差・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・ゴールデン) > NC の順で高いと報告されている。

チトクロム P-450 (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。

(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 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考ええる。

(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。ボランティア実験（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）の吸入曝露試験では、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。

(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、ヒトへの発がん性の明らかな証拠が得られてい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、疫学研究的知見に基づく量－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試験では、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－反応関係を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、この他の吸入曝露試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（No Observed Adverse Effect Level；無毒性量）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. 環境目標値の提案について

(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、評価値算出手順に従い、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（各不確実係数の積 1,000）を用いることが適切と考える。不確実係数（種間差、種内差（個体差）、曝露期間）の設定については、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る。

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る。

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）の吸入曝露試験は 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る。

(2) 環境目標値の提案について

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、塩化メチルの環境目標値を年平均値 $94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

この環境目標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 年度までにこの環境目標値を超えて検出された例はない。

なお、この環境目標値については、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。