

1,2-ジクロロエタンに係る健康リスク評価について

1. 物質に関する基本的事項

(1) 1,2-ジクロロエタンの物理化学的性質

1,2-ジクロロエタンは、クロロホルム様の臭気がある物質で、常温常圧下では無色油状の液体である。無水状態の1,2-ジクロロエタンは鉄、銅を腐食することはないが、アルミニウムに対しては強い溶解性を示す。揮発性が高く、引火性があり、煙の多い炎を伴って燃焼する。1,2-ジクロロエタンの主な物理化学的性質は表 1のとおりである。

表 1 1,2-ジクロロエタンの物理化学的性質

| | |
|------|---|
| 分子量 | : 98.96 |
| 比重 | : 1.2569 (20/4°C) |
| 融点 | : -35°C |
| 沸点 | : 83°C |
| 蒸気圧 | : 8.5 kPa (20°C) |
| 溶解性 | : 8.69 g/L (20°C) |
| 分配係数 | : log Pow = 1.76 |
| 換算係数 | : 1 ppm = 4 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.25 ppm (25°C、1,013hPa) |

(2) 1,2-ジクロロエタンの用途・使用実態

1,2-ジクロロエタンは、主に塩化ビニルモノマーやエチレンジアミン等の合成原料の他、フィルム洗浄剤、有機溶剤、殺虫剤、ビタミン抽出剤、燻蒸剤などに使われる。また、1,2-ジクロロエタンを原料として生産される化学物質には、1,1,1-トリクロロエタン、エチレンジアミン、塩化ビニリデン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどがある。かつてはガソリンのアンチノック液としても使用されていたが、毒性や引火性を有するため、使用は減少している。1,2-ジクロロエタンの自然起源は知られていない。「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」に基づき届け出られた製造量及び輸入量の合計値は、平成15年度で796,298 tと報告されている。

(3) 代謝及び体内動態

1,2-ジクロロエタンは、ヒトでは吸入曝露後に速やかに吸収されることが考えられる。この知見は、約30分間の吸入曝露を受けた労働者の急性中毒に関する研究 (Nouchiら 1984) の中で報告されている。

一方、ラットなどを用いた動物実験では、1,2-ジクロロエタンは経口、吸入、経皮のいずれの経路からでも、極めて速やかに吸収されることが報告されている (Spreaficoら 1980; Reitzら 1980, 1982; Tsuruta 1975)。以下に代謝及び体内動態に関する知見の一部を紹介する。

Reitzら (1982) は、ラットに150 mg/kgの1,2-ジクロロエタンを経口投与したところ、15分以内に1,2-ジクロロエタンの血中濃度はピーク (30~44 µg/L) に達し、150 ppm、6時間の吸入曝露では1~2時間以内に血中濃度はピーク (8~10 µg/mL) に達したと報告している。また、血中からの1,2-ジクロロエ

タンの消失は速やかで、二相性を示し、吸入曝露での半減期は約10分 (α 相) と約28分 (β 相) であったとも報告している。

Spreaficoら (1980) は、ラットに25、50、150 mg/kgの1,2-ジクロロエタンを経口投与し、血液、肝臓、肺、脂肪組織の1,2-ジクロロエタン濃度を測定したところ、濃度は肝臓で最も早くピークに達し(10分以内)、脂肪組織で最もピークに達するのが遅かった(45~60分)と報告している。しかし、脂肪組織の濃度は血中濃度よりも有意に高かった。また、50 mg/kgの1,2-ジクロロエタンを単回投与した場合と5日/週、2週間の投与を行った場合とでは、動態パラメータに有意な差は見られなかった。

Reitzら (1982) は、 ^{14}C でラベルした1,2-ジクロロエタンを用い、ラットに150 mg/kgの経口投与を行った場合と、150 ppmで6時間吸入曝露した場合を比較したところ、48時間後の放射活性回収量は経口投与を行った場合の方が約3倍多く、回収量に占める呼気中未変化体の割合は経口投与で29%、吸入曝露で2%であったと報告している。しかし、代謝物の回収割合には曝露経路による差は見られず、48時間で尿中に84~86%、 CO_2 として呼気中に7~8%、糞便中に2%が排泄され、主要な排出経路は尿中であり、主要な尿中代謝物の組成比にも曝露経路による差はなかった。また、48時間後の主要臓器の放射活性は吸入曝露に比べて経口投与が1.5~2倍高く、経口投与の前胃で高かったことを除けば、主要臓器間で放射活性の分布割合に曝露経路間の差は見られず、肺、脾臓、胃、前胃(吸入)では肝臓及び腎臓の約1/2であった。

Withey & Karpinski (1985) は、妊娠17日のラットに153~1,999 ppmの1,2-ジクロロエタンを5時間吸入曝露させたところ、低濃度ではあるが用量に依存した胎児への移行(母動物血中濃度の約0.3倍)が見られた。胎児中の濃度は子宮内での胎児の付着位置とも関連が見られ、胎児の付着位置が子宮角の卵管端より頸部端の方が胎児中の1,2-ジクロロエタンの濃度が低かった。

ラットでは、高用量の1,2-ジクロロエタンの経口投与で、代謝の飽和を示唆する知見が得られている(Spreaficoら 1980; Reitzら 1982; Payanら 1993)。吸入曝露実験においても同様の傾向が見られたことから、1,2-ジクロロエタンの血中濃度は5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になると、代謝は飽和するものと考えられると報告している(Reitzら 1982)。

Morganら (1991) は、2 mLの1,2-ジクロロエタンをマウスの背部皮膚(3.1 cm^2)に24時間閉塞適用した結果、1,2-ジクロロエタンの血中濃度は30分後に約25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24時間後には135 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、代謝能を上回る吸収を示して合計で1.08 mLが吸収された。同様にして飽和~1/3飽和(6.7~2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)水溶液を適用したところ、血中のピーク濃度(約0.35~1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は1~2時間後に見られ、24時間後には対照群と同程度まで減少し、水溶液中の残存濃度は1%未満でほぼ全てが吸収された。

Tsuruta (1975) は、0.5 mLの1,2-ジクロロエタンをマウスの腹部皮膚(2.9 cm^2)に15分間閉塞適用した結果、経皮吸収速度は479 nmol/分/ cm^2 であったと報告している。

1,2-ジクロロエタンの主要な代謝経路図を図1に示す。

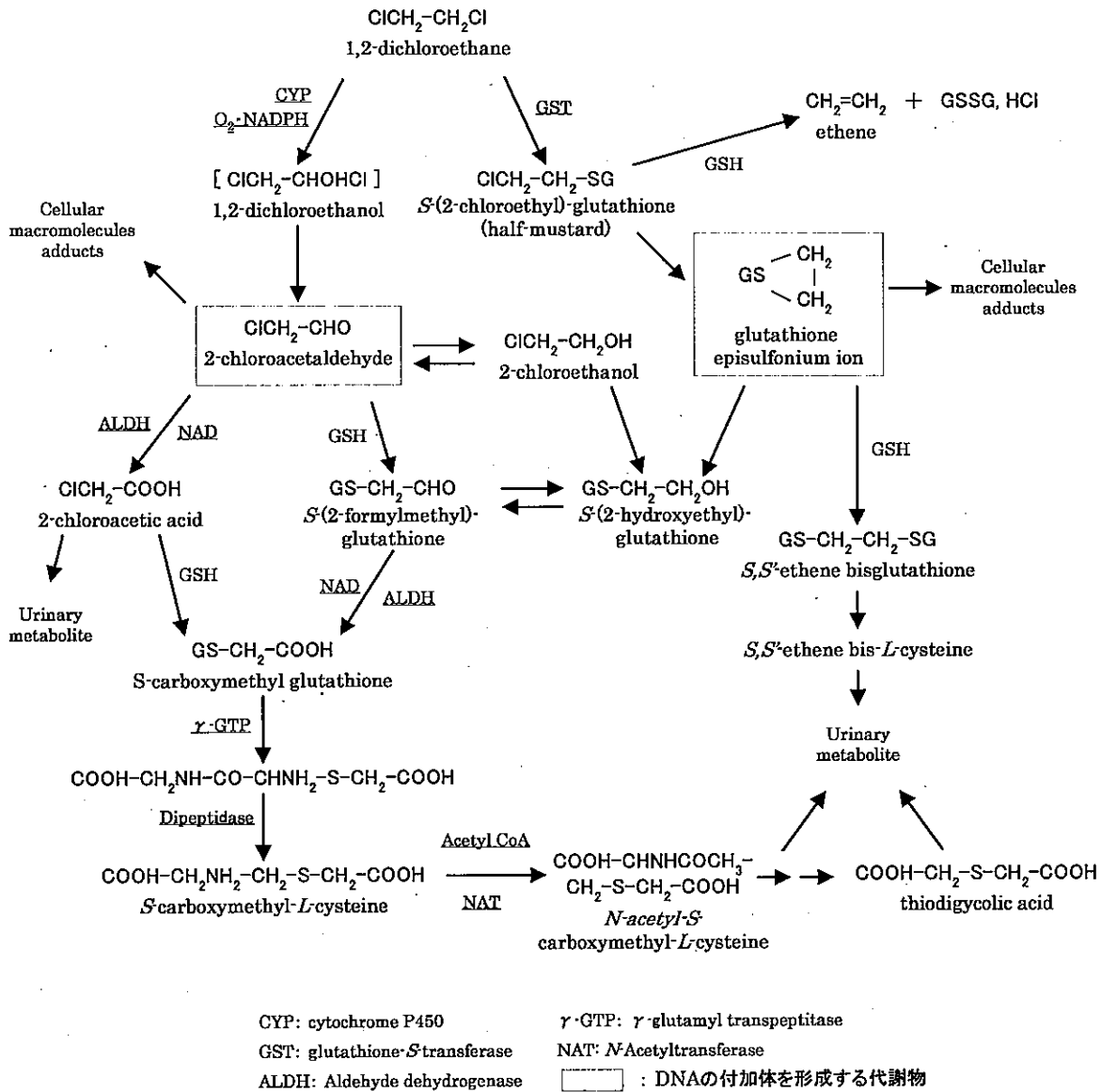


図 1 1,2-ジクロロエタンの代謝 (IARC 1999 一部改変)

1,2-ジクロロエタンの代謝経路には、チトクロームP450経路 (CYP経路) とグルタチオン-S-トランスフェラーゼ経路 (GST経路) の二つの経路があることが報告されている。

Guengerichら (1980) やLinら (1985) により、1,2-ジクロロエタンはCYP経路の過程で遺伝子障害を誘発することが報告されているが、Guengerichら (1980)、Rannug (1980a; 1980b; 1980c)、Kogaら (1986) などによると、GST経路の方が主要な遺伝子障害の経路と考えられている。

一方、Schasteen & Reed (1983)、Fouremant & Reed (1985)、Guengerichら (1980) によると、GST経路では1,2-ジクロロエタンはGSHと直接的に抱合し、S-(2-クロロエチル)グルタチオン (half mustard) を生成し、さらに非酵素的にアルキル物質のグルタチオンエピスルフォニウムイオンに変換されるものと推定されている。

Guengerichら (1991) によると、1,2-ジクロロエタンのヒトの肝臓での代謝は、CYP2E1により行われることが知られている。CYP経路では、CYPは1,2-ジクロロエタンを2-クロロアセトアルデヒド、2-クロロ酢酸、2-クロロエタノールへと代謝し、これらの代謝産物は酵素的あるいは非酵素的にグルタチオン (GSH) と抱合し、GSH抱合体を形成する。

Reitzら (1982) は、¹⁴Cでラベルした1,2-ジクロロエタンを用い、ラットに150 mg/kgの経口投与を行った場合と、150 ppmで6時間吸入曝露した場合を比較した実験で、肝臓のGSHは両経路ともに約1/4まで減少し、主要臓器での巨大分子との結合は前胃を除いて吸入曝露の方がやや多かったが、DNAのアルキル化は肝臓、腎臓、脾臓及び胃で経口投与の方が3~5倍多かったと報告している。

Baertschら (1991) は、ラットに1,2-ジクロロエタンを低濃度での一定濃度曝露 (80 ppm、4時間) 又はピーク濃度曝露 (ピーク4,400 ppm、数分間) の2種類で吸入曝露させ、肝臓及び肺のDNA結合を調べたところ、1,2-ジクロロエタンによる遺伝子障害は曝露濃度の時間プロファイルに依存し、瞬時・高濃度の曝露では非常に大きな遺伝子障害を引き起こしたと報告している。

(4) 種差・個体差について

各種の動物を用いた Heppelら (1946)、Spencerら (1951)、Hofmannら (1971) の9ヶ月までの反復吸入曝露実験 (表6参照) では、マウス及びラットはモルモット、ウサギ、サル、イヌ、ネコよりも1,2-ジクロロエタンに対して感受性が高いという結果が得られている。亜慢性毒性の経口投与実験により推定されたNOAELは雄より雌の方が大きいという結果が得られている (NTP 1991, Morganら 1990)。1,2-ジクロロエタンの体内動態については、SDラットの単回又は10日間の経口投与実験では性差は認められなかったという報告がある (spreaficoら 1980)。また、ラット (Osborne-Mendel 雄4~6週) とマウス (B6C3F1 雄4~6週) に強制経口投与で放射標識体を投与した実験では、ラットおよびマウスで放射能回収率からみた代謝能では大きな差は認められず、代謝物にも差が認められなかったと報告されている (Mitomaら 1985)。ヒトの個体差に関する報告は見あたらない。

2. 有害性評価

2-1 発がん性及び遺伝子障害性 (変異原性)

(1) 定性評価

a. 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

1,2-ジクロロエタンのヒトへの発がん性に関する主要な疫学研究を表2にまとめた。

1,2-ジクロロエタンについては、ヒトへの発がん性に関する疫学的知見は必ずしも多くはないが、1,2-ジクロロエタン等により膵臓がんやリンパ・造血器系腫瘍の標準化死亡比 (SMR) が有意に高まるという報告がある。しかし、曝露条件が1,2-ジクロロエタンの単独曝露ではないことや類似の研究ではこれに否定的な研究もあり、今後、さらに疫学的知見の集積が必要である。

表 2 ヒトの疫学に関する概要

| |
|--|
| <p>Hogstedtら (1979) は、エチレンオキシド生産に従事した労働者のがん発生率のコホート研究を報告している。対象者は、常時曝露群89名（勤務期間中において常に1,2-ジクロロエタンに曝露されていた労働者）と、間欠的曝露群86名（勤務期間中において間欠的に1,2-ジクロロエタンに曝露されていた労働者）と非曝露群66名（対象群）の3群に分けた。常時曝露群では腫瘍と循環器疾患による過剰死亡が認められた。発生率研究では16名の腫瘍患者のうち、3名は白血病、6名は消化器系腫瘍、4名は尿路系腫瘍であった。発がんに関わる化学物質の特定はできなかったが、エチレンオキシドと1,2-ジクロロエタンの関与が疑われた。</p> |
| <p>Austin & Schnatter (1983a) は、1941年から1977年までの期間に石油化学工場に勤務し、1,2-ジクロロエタンを含む複数の化学物質に曝露した6,588名の白人男性のコホート研究で、1,2-ジクロロエタンの発がん性のうち、特に脳腫瘍について検討した。その結果、研究期間中に765名の死亡 (SMR ; 0.8) と150名のがん死亡 (SMR ; 0.9) が認められた。脳腫瘍による死亡は12名で、SMRは1.6 (95%信頼区間 (95%CI) ; 0.8~2.8)であり、高い傾向を認めた。さらに、Austin & Schnatter (1983b) は、nested case-control studyにより、1,2-ジクロロエタン曝露と原発性脳腫瘍のリスクを検討したが、両者に有意な関連性は認められなかった。</p> |
| <p>Isacsonら (1985) は、アメリカのアイオワ州における飲料水とがん発生率の研究を行った。1969年から1981年までのアイオワがん登録の記録から、がん発生と1979年の地下水の有機塩素化合物及び金属濃度との関連を調べた。1,2-ジクロロエタンは特に男性において結腸がん、直腸がんに関連していた。しかし、曝露濃度が極めて低いことから、この結果は因果関係を示すものではなく、他のタイプの人為的汚染があったことを示すものとしている。</p> |
| <p>Sweeneyら (1986) は、1952年から1977年までの期間に1,2-ジクロロエタン及びクロロエタンを製造し、それらを原料にアンチノック剤の四エチル鉛を製造していたアメリカの化学工場に勤務した2,510名の男子労働者を対象としたコホート研究を行い、156名の死亡 (SMR ; 0.7) と38名のがん死亡 (SMR ; 1.0) を認めた。喉頭がんのSMRは3.6 (90%信頼区間 (90%CI) ; 0.7~11.5)、脳腫瘍のSMRは2.1 (90%CI ; 0.7~4.9) であり、これらの死亡は高い傾向を認めた。リンパ系・造血系腫瘍のSMRは0.9 (90%CI ; 0.3~1.9)であった。なお、1980年に実施した濃度測定では、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジプロモエタン、塩化エチルはUSOSHA (米国労働安全衛生局) の基準値未満、四エチル鉛及び無機鉛については6/60のサンプルでUSOSHAの基準値を超えていたが、防護マスク及び防護服の着用によって実際の曝露は軽減されていた。</p> |
| <p>Deschamps & Band (1993)は、バンクーバー市に飲料水を供給している河川で1982年に発生した1,2-ジクロロエタンの漏洩事故と市内の子供の白血病との関係について症例対照研究を行った。その結果、漏洩事故の前後 (1975年~1988年) に白血病と診断された15名については、いずれも汚染水が供給された地域には居住していなかった。</p> |
| <p>Benson & Teta (1993)は、1940年から1967年の間に1,2-ジクロロエタンを副生するクロロヒドリン設備に配属された278名の男性労働者 (平均期間5.9年) を対象としたコホート研究を行い、1988年末までに147名の死亡 (SMR ; 1.0) と40名のがん死亡 (SMR ; 1.3) を認めた。このうち、膵臓がんのSMRは4.9 (95%CI ; 1.6~11.4)、リンパ・造血器系がんのSMRは2.9 (95%CI ; 1.3~5.8) で、これらは曝露期間とともに増加した。同設備では1925年から1957年までエチレンクロロヒドリンを製造し、1,2-ジクロロエタン、ビス (2-クロロエチル) エーテルを副生しており、膵臓がん及びリンパ・造血器系がんで死亡した労働者の大多数が同設備へ初配属されたのは1930年代であった。当時は設備</p> |

的にも初期段階にあり、曝露管理も劣っていた。本研究では原因物質は特定されていないが、他の塩素化炭化水素とともに、高濃度の1,2-ジクロロエタンに曝露されていたと考えるのが最も妥当とされている。

Olsenら（1997）は、1940年から1992年の間に1,2-ジクロロエタンを副生するエチレンクロロヒドリン及びプロピレンクロロヒドリンの製造設備で30日以上勤務した男性労働者1,361名を対象としたコホート調査を行い、1992年末までに300名の死亡（SMR；0.9）と75名のがん死亡（SMR；0.9）を確認した。脾臓がんのSMRは0.3（95%CI；0.01～1.4）、リンパ系・造血器系腫瘍のSMRは1.3（95%CI；0.6～2.4）で、ともにBenson & Teta（1993）が報告した値よりも小さく、がんの過剰死亡は観察されなかった。なお、調査対象者の25%が1950年以前、54%が1960年以前に初雇用されており、同設備の稼働は1940年代前半から1974年までであった。

<発がんに関する動物実験>

1,2-ジクロロエタンの動物発がん実験に関する主要な知見を表 3にまとめた。以下にその一部を紹介する。

National Cancer Institute（NCI；1978）の報告によると、ラット及びマウスに1,2-ジクロロエタンを78週間強制経口投与し、その後13～32週間観察したところ、ラットでは雄で皮下組織の線維腫、脾臓を中心とした循環器系組織の血管肉腫、胃の扁平上皮がん、雌で脾臓を中心とした循環器系組織の血管肉腫、乳腺の腺がん又は線維腺腫、下垂体の色素嫌性腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、マウスでは雄で細気管支・肺胞腺腫、肝細胞がん、雌で細気管支・肺胞腺腫、乳腺の腺がん、子宮内膜間質部のポリープ又は肉腫の発生率に有意な増加を認めた。

また、Naganoら（1998）（詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター（1991）及びNaganoら（2006）を参照した。）は、ラットに10～160 ppm、マウスに10～90 ppmの1,2-ジクロロエタンを104週間吸入曝露させた実験で、ラットの雄で乳腺の線維腺腫、雌で乳腺の腺がん、腺腫及び線維腺腫、皮下組織の線維腫の発生率に有意な増加を認めた。これらの腫瘍の他にも、雄では皮下組織の線維腫、腹膜の中皮腫、雌では乳腺の腺がんの発生率に有意な増加傾向を認めた。一方、マウスでは雄で肝臓の血管肉腫の発生率に有意な増加を認め、雌では肺の細気管支・肺胞上皮がん及び腺腫、乳腺の腺がん、肝細胞腺腫、子宮内膜の間質性ポリープの発生率に有意な増加傾向を認めた。

これらの知見を始めとした多くの報告から総合的に判断すると、1,2-ジクロロエタンは経口投与及び吸入曝露のいずれの経路においても、ラット及びマウスに対し、発がん性を示す十分な証拠があると言える。

表 3 動物実験に関する概要

経口投与実験

NCI (1978) は、雌雄のOsborne-Mendelラットに0、47、95 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを78週間強制経口投与し、その後32週間観察したところ、雄では47 mg/kg/日以上で皮下組織の線維腫と脾臓を中心とした循環器系組織の血管肉腫、95 mg/kg/日群で胃の扁平上皮がんの発生率に有意な増加を認めた。雌では47 mg/kg/日以上で脾臓を中心とした循環器系組織の血管肉腫、乳腺の腺がん又は線維腺腫、95 mg/kg/日群で下垂体の色素嫌性腺腫の発生率に有意な増加を認めた。なお、95 mg/kg/日群の死亡率は高く、75週で雄の84%、雌の80%が死亡した。

また、雄のB6C3F₁マウスに0、97、195 mg/kg/日、雌に0、149、299 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを78週間強制経口投与し、その後13週間観察したところ、雄では195 mg/kg/日群で細気管支・肺胞腺腫、肝細胞がんの発生率に有意な増加を認めた。雌では149 mg/kg/日以上で細気管支・肺胞腺腫、乳腺の腺がん、子宮内膜間質部のポリープ又は肉腫の発生率に有意な増加を認めた。なお、雌の299 mg/kg/日群の死亡率は高く、60～80週間に72% (36/50) が死亡し、そのうちの69% (25/36) には1つ以上の腫瘍があった。これらのことから、腫瘍が死亡率の増加の原因として示唆された。

Klaunigら (1986) は、B6C3F₁マウスを用いた飲水投与によるinitiation/promotion研究を行った。Initiation操作として、0、10 mg/Lのジエチルニトロサミン (DENA) を飲水に添加し、4週間投与した後、promotion操作として、各群に0、835、2,500 mg/L の1,2-ジクロロエタンを52週間投与した。その結果、DENA群の肝臓及び肺で腫瘍の発生率に有意な増加を認めたが、1,2-ジクロロエタン群で腫瘍の発生率に増加は見られず、DENA+1,2-ジクロロエタン群でもDENAによる腫瘍の発生率を有意に増加させることはなかった。

雄のF344ラットに0、1,000 ppmの濃度で104週間飲水投与したところ、各群の2、6匹に腹膜の中皮腫、6、10匹に皮下組織の線維腫、3、24匹に前腫瘍性病変と考えられた好塩基性小増殖巣がみられた (中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター 2003)。

吸入実験

Maltoniら (1980) は、SDラット及びSwissマウスに0、5、10、50、250 ppmを7時間/日、5日/週、18ヶ月間吸入曝露 (250 ppmは強い毒性のため、数日後から150 ppmに変更) させ、生涯観察した。ラットについては、曝露チェンバーの内外に対照群を設定して実施しており、雌ラットの乳腺腫瘍 (主に線維腫及び線維腺腫) の発生率には用量依存性がなかったものの、チェンバー内対照群と比べて有意に増加した。しかし、チェンバー外対照群と比べると有意な増加ではなく、逆に対照群間で有意差があった。雄ラット及び雌雄のマウスでは、腫瘍の発生率に増加はなかった。著者らは、線維腫及び線維腺腫の発生は年齢に関連したものとして知られており、これら腫瘍の発生率に変化がみられた原因は生存率の差で説明できるとし、発がん性は認めなかったと結論している。

(その一方、IARC Monographにおいては、マウスでは特に雄で低い生存率であったこと、ラットでは低くばらつきのある生存率であることから、評価を行うには不適當な知見とされている。また、チャンバー内雌ラットの腫瘍発生率は、5ppm、50ppm、150～250ppmのいずれもチャンバー内対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められており、吸入曝露による動物実験での発がん性を認めないと判断することはできない。)

| SD ラット | 対照群 | | 曝露群 | | | |
|--------|--------|--------|-------|--------|--------|---------|
| | チャンパー外 | チャンパー内 | 5 ppm | 10 ppm | 50 ppm | 250 ppm |
| 雄 | (90) | (90) | (90) | (89) | (90) | (89) |
| 乳腺腫瘍 | 5 | 8 | 11 | 5 | 10 | 11 |
| 雌 | (90) | (90) | (90) | (90) | (90) | (90) |
| 乳腺腫瘍 | 52 | 38 | 65 | 43 | 58 | 52 |

Cheeverら (1990) は、雌雄のSDラットに0、50 ppmの1,2-ジクロロエタンを7時間/日、5日/週、2年間吸入曝露させたところ、いずれの腫瘍の発生率にも有意差はなかった。しかし、雌の乳腺で腺腫 (2/50 vs 4/50) 及び線維腺腫 (15/50 vs 21/50) の発生率がやや高かった。

Naganoら (1998) (詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) を参照した。) は、F344ラットに0、10、40、160 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、雄では乳腺の線維腺腫、皮下組織の線維腫、腹膜の中皮腫、雌では乳腺の腺がん、腺腫及び線維腺腫、皮下組織の線維腫の発生が増加した。これらはいずれも傾向性についての検定であるPeto検定及びCochran-Armitage検定により発生率の増加傾向が有意であると認められた。また、Fisher検定により160 ppm群の雄では乳腺の線維腺腫、雌では乳腺の腺腫及び線維腺腫、皮下組織の線維腫の発生率に有意な増加を認めた。

さらに、雌の乳腺の腺腫、線維腺腫、腺がんを併せたデータについて、Fisher検定 (160ppm群) で有意な増加が、Peto検定及びCochran-Armitage検定で増加傾向が有意であると認められた。

| F344 ラット | 対照群 | 10ppm群 | 40ppm群 | 160ppm群 | Peto | Cochr |
|-----------------|------|--------|--------|---------|------|-------|
| 雄 | (50) | (50) | (50) | (50) | | |
| 乳腺 線維腺腫 | 0 | 0 | 1 | 5* | ↑↑ | ↑↑ |
| 皮下組織 線維腫 | 6 | 9 | 12 | 15 | ↑ | ↑ |
| 腹膜 中皮腫 | 1 | 1 | 1 | 5 | ↑ | ↑ |
| 雌 | (50) | (50) | (50) | (50) | | |
| 乳腺 腺がん | 1 | 2 | 0 | 5 | ↑ | ↑ |
| 腺腫 | 3 | 5 | 5 | 11* | ↑↑ | ↑ |
| 線維腺腫 | 4 | 1 | 6 | 13* | ↑↑ | ↑↑ |
| 腺がん+腺腫 +線維腺腫 | 8 | 8 | 11 | 25** | ↑↑ | ↑↑ |
| 皮下組織 線維腫 | 0 | 0 | 1 | 5* | ↑↑ | ↑↑ |

Fisher's Exact Test * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

Peto's Test ↑ : $p < 0.05$, ↑↑ : $p < 0.01$

Cochran-Armitage Trend Test ↑ : $p < 0.05$, ↑↑ : $p < 0.01$

Naganoら (1998) (詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) 及びNaganoら (2006) を参照した。) は、BDF₁マウスに0、10、30、90 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、雄では肝臓の血管肉腫、雌では肺の細気管支-肺胞上皮がん及び腺腫、乳腺の腺がん、肝細胞腺腫、子宮内膜の間質性ポリープの発生が増加した。また、雄では30 ppm以上の群の肝臓で血管肉腫の発生率に有意な増加を認めた。雌では肺の細気管支-肺胞上皮がん及び腺腫、乳腺の腺がん、肝細胞腺腫、子宮内膜の間質性ポリープの発生率に有意な増加傾向を認めた。

| BDF ₁ マウス | 対照群 | 10ppm群 | 30ppm群 | 90ppm群 | Peto | Cochr |
|----------------------|------|--------|--------|--------|------|-------|
| 雄 | (50) | (49) | (50) | (50) | | |
| 肝臓 肝血管肉腫 | 0 | 4 | 6* | 5* | — | — |
| 雌 | (49) | (50) | (50) | (50) | | |
| 乳腺 腺がん | 1 | 2 | 1 | 6 | ↑↑ | ↑ |
| 肺 細気管支-肺胞上皮がん | 1 | 0 | 1 | 3 | ↑ | — |
| 細気管支-肺胞上皮腺腫 | 4 | 1 | 3 | 8 | ↑ | ↑ |
| 肝臓 細胞腺腫 | 1 | 1 | 1 | 6 | ↑↑ | ↑↑ |
| 子宮内膜 間質性ポリープ | 2 | 0 | 1 | 6 | ↑↑ | ↑↑ |

Fisher's Exact Test * : $p < 0.05$

Peto's Test ↑ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$

Cochran-Armitage Trend Test ↑ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (2003) は、雄のF344ラットに0、10、40、160 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、各群の2、2、3、9匹に腹膜の中皮腫、6、8、4、17匹に皮下組織の線維腫の発生がみられた。また、肝臓では前腫瘍性病変と考えられた好塩基性小増殖巣が3、6、11、20匹にみられたが、腫瘍の発生はなかった。また、0、10、40、160 ppmを同様に吸入させながら、1,000 ppmの濃度で104週間飲水投与したところ、6、5、5、18匹に中皮腫、10、9、10、19匹に皮下組織の線維腫、24、25、24、32匹に好塩基性小増殖巣がみられ、中皮腫及び好塩基性小増殖巣の発生には、吸入と経口の両者の曝露が加算された影響が認められた。

経皮投与実験

Van Duurenら (1979) は、雌のHa:ICRマウスの皮膚に0、42、126 mg/日、3日/週の1,2-ジクロロエタンの反復塗布を440~594日間繰り返したところ、皮膚に腫瘍の発生は見られなかった。しかし、126 mg/日群で肺乳頭腫の発生率に有意な増加を認めた。

腹腔内投与実験

Theissら (1977) は、A/Stマウスに0、20、40、100 mg/kg/日、3日/週、8週間の1,2-ジクロロエタンの腹腔内反復投与を行ったところ、マウス1匹当りの肺腺腫の発生数(それぞれ0.39、0.21、0.44、0.75)に増加傾向が見られたが、有意な増加ではなかった。

b. 遺伝子障害性 (変異原性)

1,2-ジクロロエタンの遺伝子障害性に関する主な知見を表4にまとめた。

これらの知見から、1,2-ジクロロエタンについては、動物実験による *in vitro* の遺伝子障害性試験では、変異原性試験や染色体異常試験で陽性を示すと言える。また、動物実験による *in vivo* の遺伝子障害性試験では、小核試験では陰性を示すが、DNA障害性試験では陽性を示すと言える。このように、1,2-ジクロロエタンは *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても遺伝子障害性を有すると判断できる。さらに、得られている知見から、1,2-ジクロロエタンの遺伝子障害性においては、グルタチオン抱合経路の方がCYP経路より重要であると考えられる。

表 4 遺伝子障害性に関する概要

哺乳動物細胞の *in vitro* 試験

| |
|---|
| <p>1,2-ジクロロエタンは、CYP経路でも遺伝子障害を誘発するが (Guengerich ら1980; Linら1985)、GST経路の方が主要な遺伝子障害の経路と考えられている (Guengerichら1980; Rannug 1980a, 1980b, 1980c; Kogaら 1986など)。</p> |
| <p>Crespiら (1985) は、2系統 (AHH-1及びTK6) のヒトリンパ芽球細胞系を用いた実験結果から、1,2-ジクロロエタンには遺伝子障害性があるとし、両系統のGST活性の違いによって25倍の差があったとしている。実験では、TK6細胞における <i>tk</i> 座位の変異及びAHH-1細胞における <i>hgp</i>rt変異の誘発性が認められたが、その活性はAHH-1細胞がTK6細胞の約25倍を示すとともに、GSTの活性は、前者が後者の約5倍高くなり、1,2-ジクロロエタンの変異原性に対する感受性の差と関連していた。また、1,2-ジクロロエタンは優性致死試験では陰性を示した。</p> |
| <p>Linら (1985) は、生化学的手法を用いて、ラット肝臓のマイクロゾーム分画とポリヌクレオシドを加えて1,2-ジクロロエタンを代謝させた場合には共有結合付加物が生じるが、グルタチオン・サイトゾル分画とポリヌクレオシドを加えて1,2-ジクロロエタン代謝させた場合には、共有結合付加物はできないことを明らかにした。</p> |
| <p>Cheeverら (1990) は、雌雄のSDラットを用いて、0、50 ppm、5日/週、2年間の1,2-ジクロロエタンの吸入曝露による発がん試験を実施したところ、陰性の結果を得たが、2年間の曝露終了後に14Cでラベルした1,2-ジクロロエタンを150 mg/kg強制経口投与し、肝臓のDNA付加体を測定したところ、結果は陽性であった。</p> |
| <p>Ashby & Tannant (1991) は、1,2-ジクロロエタンは培養哺乳動物細胞に対して染色体異常を誘発しないが、培養ヒトリンパ球においては染色体異常を誘発すると報告している。</p> |
| <p>Chengら (2000) は、塩化ビニルモノマー (VCM) 製造工場で低濃度のVCM及び1,2-ジクロロエタンに曝露された男性労働者51名、非曝露の対照群20名について、リンパ球の姉妹染色分体交換頻度を調査した。その結果、0.25 ppm前後の曝露群で7%の増加、1 ppm前後の曝露群で24% (p<0.01) の増加を認め、この増加は非喫煙者で顕著であり、喫煙と正の相関も見られた。VCM曝露と姉妹染色分体交換頻度の増加には関連が見られなかったことから、低濃度の1,2-ジクロロエタンが原因である可能性が示唆された。</p> |

哺乳動物の *in vivo* 試験

Arfelliniら (1984) は、ラット及びマウスの臓器における1,2-ジクロロエタンと巨大分子との結合性を *in vivo* 及び *in vitro* で検討した結果、*in vivo* ではラット及びマウスのいずれも肝臓及び腎臓でDNAとの結合を認め、*in vitro* では代謝活性系 (S9mix) 存在下でDNAやポリヌクレオチドとの結合を認めた。

Taningherら (1991) は、マウス肝臓を用いてDNA unwinding 蛍光法による1,2-ジクロロエタンの遺伝子障害性について調べたところ、陽性の結果であった。

Armstrong & Galloway (1993)、Jenssen & Ramel (1980)、Kingら (1979)、Sasakiら (1994) によると、マウスに最大耐量までの1,2-ジクロロエタンを腹腔内投与しても、小核の誘発は検出されなかった。

Armstrong & Galloway (1993) は、リンパ腫になりやすい雌雄のE μ -PIM-1 トランスジェニックマウスに2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を25、75 mg/kg/day、ベンゼンを50、100 ng/kg/day、ジエチルニトロソアミン (DEN) を1、3 mg/kg/day、1,2-ジクロロエタンを0、100、300 mg/kg/day経口投与して小核試験を行った結果、2-AAFでは75 mg/kg/day群、ベンゼンでは50 mg/kg/day以上の群で陽性であったが、DEN及び1,2-ジクロロエタンではいずれも陰性であった。

Zhangら (1994) は、発がん性が疑われる34種類の化学物質について、SP5/V79チャイニーズハムスター細胞の染色体内組換えへの影響を研究したところ、1,2-ジクロロエタンでは陰性の結果であった。

微生物の *in vivo* 及び *in vitro* 試験

Bremら (1974)、Rosenkranz (1977) によると、1,2-ジクロロエタンは大腸菌 (*E.coli*) DNAポリメラーゼ欠損株 (polA-) に対して野生株以上の生育阻害を示し、DNAに付加体を形成していることが示唆されている。

Bignamiら (1977) によると、1,2-ジクロロエタンについては、*Aspergillus nidulans*の点突然変異 (8-アザグアニン耐性) 及び体細胞分離 (組換え及び非分離) は検出されない。

Kanada & Uyeta (1978)、Kristoffersson (1974) によると、1,2-ジクロロエタンについては、rec-assayではDNA損傷性は検出されず、*E.coli* K39(λ)の溶菌誘発も見られない。

Rannug (1980a; 1980b)、Rannug & Ramel (1977)、Rannugら (1978) によると、1,2-ジクロロエタンの代謝活性化にはNADPの添加を必要とせず、NADPH-非依存性の経路の関与が示唆された。還元型GSHの添加は変異原性促進効果を示したが、2-メルカプトエタノール、L-システイン、N-アセチル-L-システインなどの添加は無効であった。また、変性させたS9やGSHではこれらの効果は見られなかった。変異原性の促進は37°C、30分のプレインキュベーションの後に観察された。

Ashby & Tannant (1991)、Bignamiら (1977)、Bremら (1974)、Kanada & Uyeta (1978)、McCannら (1975)、Rannug & Beije (1979)、Rannug & Ramel (1977)、Rannugら (1978)、Rosenkranz (1977)、Simmonら (1977) によると、1,2-ジクロロエタンは*Salmonella typhimurium* に対して、代謝活性化なしに点突然変異を誘発する。

(2) 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 5にまとめた。

発がんリスクに係る既存の定量評価では、主に NCI (1978) の経口投与による発がん性試験結果が採用され、吸入曝露での吸収率を 100%と仮定してスロープファクターからユニットリスクへの変換が行われている。

NCI (1978) のデータは 0、47、95 mg/kg/日の 1,2-ジクロロエタンを 78 週間強制経口投与した実験であるが、投与経路が吸入曝露でない点が難点である。そのため、既存の定量評価では経口投与のデータから吸入曝露へ換算してリスク評価を行っている。これに対して、Nagano ら (1998) のデータは吸入曝露の実験であり、より信頼性の高い研究であると考えられる。従って、現時点では Nagano ら (1998) (詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) 及び Nagano ら (2006) を参照した。) の研究を根拠にリスク評価を行うのが最も妥当であると考えられる。

表 5 国際機関等の定量評価の概要

| |
|--|
| <p>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additivesは、1,2-ジクロロエタンは<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験系において遺伝子障害性があり、ラット及びマウスへの経口投与では発がん性があると結論づけている。また、一日許容摂取量 (ADI) を設定しておらず、1,2-ジクロロエタンを食品に用いるべきではないという見解を表明している。</p> |
| <p>米国環境保護庁 (USEPA) は、1991年にNCI (1978) のOsborne-Mendelラットを用いた経口投与実験の結果から、雄ラットでの血管肉腫をエンドポイントとして、1,2-ジクロロエタンを経口摂取した場合の発がんのスロープファクターとして9.1×10^{-2} (mg/kg/day) を算出した。また、Reitzら (1982) の経口投与及び吸入曝露の実験では、両経路で主要な尿中代謝物の相対量に差がなかったと報告されていることなどから、吸入曝露での吸収率を100%と仮定し、スロープファクターを吸入換算して求めたユニットリスクを2.6×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) とし、10^{-5}の生涯過剰発がんリスクに対応する1,2-ジクロロエタンの大気中濃度として、$0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$という値を報告している。なお、Maltoniら (1980) の吸入曝露実験の結果をもとに算出したユニットリスクは1.0×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) となり、経口投与の結果から求めた値よりも約26倍小さくなると報告している。</p> |
| <p>Environment Canada and Health Canada (EHC 1994) は、NCI (1978) のOsborne-Mendelラット及びB6C3F₁マウスを用いた経口投与実験の結果から、死亡率の高かった高濃度群のデータを除外し、標準的な試験期間である104週間での腫瘍の発生率に補正した上で、5%の過剰発生率に相当するcarcinogenic potency (TD₀₅) を6.2~297 mg/kg/day (動物種及び腫瘍の範囲で表記) と算出している。</p> |
| <p>世界保健機関 (WHO 1998) は、EHC (1994) の評価を再検討し、TD₀₅を6.2~34 mg/kg/dayとした上で、10^{-5}の過剰発生率に相当する値としてTD₀₅を5,000で除した1.2~6.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$という値を算出している。また、これを吸入換算して求めた3.6~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$を10^{-5}の過剰発がんリスクに対応する1,2-ジクロロエタンの大気中濃度としている。</p> |
| <p>WHO (2000) は、大気質ガイドラインの中で、WHO (1998) を出典としたユニットリスクを0.5×10^{-6}~2.8×10^{-6} $\mu\text{g}/\text{m}^3$としている。これは、10^{-5}の過剰発生率に相当する濃度を3.6~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$</p> |

という量-反応関係から原点に直線外挿して算出した値にほかならない。なお、WHO (2003; 2004) は飲料水ガイドラインの見直しにおいて、WHO (1998) のTD₀₅を取り上げ、6.2 mg/kg/dayをもとに算出した値は既存のガイドライン値 (0.030 mg/L) と一致するとしている。

カリフォルニア州環境保護庁 (CalEPA 2002) はNCI (1978) の雄ラットでの血管肉腫のデータからスロープファクターを 7.2×10^{-2} mg/kg/day、ユニットリスクについてはこれを吸入換算して 2.1×10^{-5} / μ g/m³と算出している。なお、 10^{-5} の過剰発がんリスクに対応する1,2-ジクロロエタンの大気中濃度は0.48 μ g/m³となる。

2-2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

表 6に急性毒性に関する主要な知見を示した。以下にその一部を紹介する。

1,2-ジクロロエタンについては、急性中毒症例が多く報告されており、ヒトの致死量は20~50 mLと推定されている (WHO 1995)。また、WHO (1995) は、ラット、マウス、イヌ、ウサギの経口LD₅₀は413~2,500 mg/kg、経皮LD₅₀は2.8~4.9 g/kg、LC₅₀はラットで4,000~6,600 mg/m³、マウスで1,050 mg/m³となり、相対的に急性毒性は低いと報告している。

Nouchiら (1984) は、高濃度と推定される1,2-ジクロロエタンを約30分間吸入曝露した急性中毒患者の症例報告で、当該患者は傾眠、嘔吐が見られてから呼吸困難となり、20時間後には譫妄、振戦などが見られ、肝臓は触知可能であったが、血清中の肝酵素は正常であったと報告している。また、その後、昏睡状態となり、翌日にはGOT、GPTが著しく上昇し、入院4日目に多臓器不全を発生し、不整脈で死亡した。さらに、当該患者には重度の肺の鬱血・水腫、心筋のび慢性変性、肝臓の壊死、急性尿細管壊死様の変性、脳及び神経細胞の変性などが見られたと報告している。

Bowlerら (2003) は、パイプラインから流出した1,2-ジクロロエタンの除去作業で曝露された労働者の神経心理学的検査では、種々の検査項目に低下が認められたと報告している。

これらの知見を含む急性毒性に関する報告によると、1,2-ジクロロエタンの急性毒性については、ヒトでは、頭痛、傾眠、嘔吐などの中枢神経症状、肝障害、腎障害、肺水腫などの臓器障害が認められ、実験動物では、1,2-ジクロロエタンの高濃度曝露・投与により中枢神経系、肝臓、腎臓、副腎、肺などに機能的、器質的変化が認められている。

表 6 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Yodaiken & Babcock (1973) は、1,2-ジクロロエタンを15 mL誤飲した14才の少年について、2時間以内に頭痛、よろめき歩行が見られ、その後、病院で傾眠、定期的な嘔吐が続いたと報告している。翌日以降からはGOT及びLDHの上昇、呼吸困難、傾眠及び乏尿症の悪化、肺水腫、一時的な心停止などが現れ、5日目には難治性の低血圧を発症し、6日目に死亡した。剖検では広範な肝臓及び尿細管の壊死、副腎の鬱血及び限局性細胞障害などを認めたが、甲状腺及び脳はほぼ正常であった。

米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH 1976) は、ボランティア20名を対象にした1,2-ジクロロエタンの臭覚試験で、13名が約6 ppm (23.2~24.9 mg/m³)、6名が4.5 ppm (17.5 mg/m³)、1名が3 ppm (12.2 mg/m³) で臭いを感知できたと報告している。

Nouchiら (1984) は、船倉に残った1,2-ジクロロエタンの排出作業に従事していた51才の男性の中毒事故について報告している。男性は作業開始から約30分後に傾眠状態で見つかり、船倉から救出されて覚醒したが、その後定期的な嘔吐が見られ、傾眠及び呼吸困難を呈して20時間後に入院した。入院時には譫妄、振戦、血清乳酸塩及びアンモニアの著明な高値などが見られ、肝臓は触知可能であったが、血清中の肝酵素は正常であった。3.5時間後に昏睡状態となり、翌日にはGOT、GPTが著しく上昇し、入院4日目に多臓器不全を発症し、不整脈で死亡した。剖検では、重度の肺の鬱血・水腫、心筋のび慢性変性、肝臓の壊死、急性尿細管壊死様の変性、脳及び神経細胞の変性などを認めた。

WHO (1995) によると、1,2-ジクロロエタンについては、誤飲や自殺目的の服用などによる急性中毒症例が多く報告されており、成人の致死量は20~50 mLと推定されている。

Bowlerら (2003) は、米国で発生したパイプラインからの1,2-ジクロロエタン流出現場で、除去作業に従事して曝露された221名の労働者を対象に健康影響と神経生理学的状態を調べた。対象となった労働者の多くは保護具を付けずに作業に従事していた。神経心理学的検査では、処理速度、注意力、認知の柔軟性、運動協調速度、言語性記憶、言語的流暢さ及び視覚空間能力のそれぞれについて低下を認め、これらの労働者では、気分障害や視覚障害も認められた。

動物実験データ

Spencerら (1951) は、ラットに20,000 ppm×12分、3,000 ppm×1時間、300 ppm×7時間の1,2-ジクロロエタンの単回吸入曝露を行い、中枢神経系、肝臓、腎臓、副腎及び肺に影響を認めた。副作用を認めない最大濃度は、雌ラットで12,000 ppm×6分、1,000 ppm×1.5時間、200 ppm×7時間であった。3,000~12,000 ppmの範囲内で明瞭な中枢神経系の抑制を認めたが、曝露中の意識消失や死亡は見られなかった。また、肝臓及び腎臓重量の増加を認め、機能障害も認めたが、肝臓、腎臓、副腎に組織学的変化は認められなかった。

Natsyuk & Chekman (1975) は、白色ラットに615 mg/kg の1,2-ジクロロエタンを単回投与し、肝臓に混濁腫脹及び脂肪変性を伴う鬱血を認めた。また、心筋層は冠血管壁の浮腫及び出血と血管内の鬱血及び血栓を示した。これらの変性は、血清中GPT及びGOTの上昇とニコチン酸アミド補酵素の組織内濃度の低下を伴っていた。

Larionov & Kokarovtseva (1976) は、ラットに850 mg/kgの1,2-ジクロロエタンを単回投与し、赤血球数の減少、ヘマトクリット値の減少などの血液学的変動を認めた。

Wolffら (1979) は、ラットに4,000 mg/m³、4時間の1,2-ジクロロエタンを曝露したところ、ラットの挙動変化を認め、その原因を中枢神経系の抑制によるものと報告した。

Bonnetら (1980) は、ラットに1,200 mg/m³ 以上、6時間の1,2-ジクロロエタンを曝露したところ、中枢神経系の抑制を認めた。

Moodyら (1981) は、ラットに625 mg/kgの1,2-ジクロロエタンを経口投与し、肝ミクロソームのCYP値が軽微な低下を示したことを報告している。

WHO (1995) は、単回曝露によるラット、マウス、イヌ、ウサギの経口LD₅₀は、413 mg/kg (雌マウス) から2,500 mg/kg (イヌ) の範囲にあり、経皮LD₅₀は2.8~4.9 g/kg、6~7.25時間の吸入曝露

によるLC₅₀は、ラットで4,000～6,600 mg/m³、マウスで1,050 mg/m³となり、相対的に急性毒性は低いと報告している。

Storerら (1995) は、E μ-PIM-1トランスジェニックマウスを用いてリンパ系組織への影響を調査したところ、1,2-ジクロロエタンの比較的高濃度の経口投与 (100～300 mg/kg) により、雌の悪性リンパ腫の発生頻度が増加した。これはpim-1 oncogene (T細胞リンパ腫に関連するがん遺伝子) の過剰発現が、リンパ組織の感受性増大に関与していることを示唆している。

b. 亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性

表 7及び表 8に亜慢性 (亜急性) 毒性及び慢性毒性に関する主要な知見を示した。

ヒトでは亜慢性曝露 (燻蒸剤を用いた農業従事者) により、眼の充血や咽頭の発赤といった粘膜刺激症状が認められた。また、職業的な慢性曝露により視覚運動反応試験でエラーの増加や白血球減少症・単球増加症・血小板減少症が認められた。

1,2-ジクロロエタンは実験動物を用いた吸入曝露実験では、高濃度曝露で死亡した動物の肺、肝臓、腎臓で変性を認めたが、比較的低濃度を長期間にわたって曝露させた実験の殆どで、曝露に関連した影響は認められていない。慢性の経口投与・吸入曝露による肝臓・腎臓の組織学的変化を認めないという報告や、慢性毒性について血清学的変化 (GPTの有意な上昇等) を認めるものの毒性学的意義の解釈は難しいとの報告もある。しかし、国際機関の評価では、慢性吸入曝露の実験結果に基づき肝臓やその他の臓器の病理学的組織変化が認められない濃度からNOAELを設定している。

表 7 亜慢性 (亜急性) 毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

NIOSH (1976) によると、燻蒸剤として1,2-ジクロロエタンを使用していたポーランドの農業従事者の調査では、118名のうち90名に何らかの有症所見があり、最も一般的なものとして眼の充血 (82名)、脱力感 (54名)、咽頭の発赤 (50名)、気管支の諸症状 (43名)、口中の金属味 (40名)、頭痛 (39名)、皮膚描記症 (37名)、悪心 (31名)、咳 (30名)、肝臓の痛み (29名)、結膜の灼熱感 (24名)、頻脈 (21名)、労働後の呼吸困難 (21名) があった。また、0.1%の1,2-ジクロロエタン溶液によるパッチテストでは陰性であり、再度、50%溶液を用いて実施したパッチテストでも陰性であった。作業場所のサンプリングでは16 mg/m³であったが、作業状況の再現実験では約60 mg/m³であり、最大の曝露を受けると思われたバケツへの注入作業中では240 mg/m³であった。吸入による曝露もあったが、最大の曝露経路は、経皮と考えられている。

動物実験データ

経口投与実験

Alumotら (1976) は、ラットに食餌中に混ぜた1,2-ジクロロエタン約100 mg/kg/日を2回/日、7週間強制経口投与したところ、肝臓の総脂肪及びトリグリセリド値が上昇したと報告している。

Van Eschら (1977) は、ラットに150 mg/kg/日、5日/週、2週強制経口投与したところ、体重、臓器重量、組織学的、臨床化学・血液化学的なパラメータで投与に関連した異常を認めなかった。さらに、0、10、30、90 mg/kg/日、5日/週、90日間投与したところ、30 mg/kg/日以上で、体重増加

の抑制傾向を認め、90 mg/kg/日群では、雌雄で腎臓相対重量の増加を認めたが、肝臓及び脳の相対重量増加は雌のみで見られた。しかし、組織学的、臨床化学的には異常はなく、幾つかの血液成分で変化が見られたが、用量に依存したものでなかった。

Munsonら (1982) は、雄のCD1マウスに0、3、24、189 mg/kg/日を90日間飲水投与したところ、用量に依存した飲水量の減少とこれに対応した体重増加の抑制が見られたが、肝臓、脾臓、肺、胸腺、腎臓の重量に変化は認めなかった。また、血液学的パラメータに影響を認めず、脾臓の抗体産生細胞数を指標にした液性免疫にも影響はなかった。

NTP (1991) は、雌雄のB6C3F₁マウスに0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm (雄0、249、448、781、2,710、4,207 mg/kg/日、雌0、244、647、1,182、2,478、4,926 mg/kg/日) の濃度で13週間飲水投与したところ、雄では4,000 ppm以上の群で腎尿細管の変性、雌では8,000 ppmで9/10が死亡した。この結果から、NOAELは雄で2,000 ppm (781 mg/kg/日)、雌で4,000 ppm (2,478 mg/kg/日) と推定されている。

NTP (1991) 及びMorganら (1990) は、雌雄のF344ラットに0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm (雄で0、49、86、147、259、515 mg/kg/日、雌で0、58、102、182、320、601 mg/kg/日) の濃度で13週間飲水投与したところ、用量に依存した飲水量の減少が見られ、500 ppm以上の群の雌及び1,000 ppm以上の群の雄で腎臓重量の増加、1,000 ppm以上の群の雌で用量に依存した尿細管の再生、2,000 ppm以上の群の雄及び4,000 ppm以上の群の雌で肝臓相対重量の増加、4,000 ppm以上の群の雄及び8,000 ppm群の雌で体重増加の抑制を認めた。

また、F344ラット雄に0、30、60、120、240、480 mg/kg/日、雌に0、18、37、75、150、300 mg/kg/日を5日/週、13週間強制経口投与したところ、飲水投与に比べて毒性は強く現れ、雄では240 mg/kg/日以上群の全数、雌では300 mg/kg/日群の90%が死亡し、振戦、流涎、るい瘦、胸腺・小脳の壊死、前胃で軽度の過形成や炎症、壊死が見られた。この他にも、雄の120 mg/kg/日群及び雌の18 mg/kg/日以上群で肝臓、雄の30 mg/kg/日以上群及び雌の75 mg/kg/日以上群で腎臓重量の増加を認めた。著者らはこれらの結果から、強制投与試験での死亡及び組織の病変に着目し、NOAELを雄で120 mg/kg/日、雌で150 mg/kg/日としている。

NTP (1991) 及びMorganら (1990) は、雌雄のSDラットに0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm (雄で0、60、99、165、276、518 mg/kg/日、雌で0、76、106、172、311、531 mg/kg/日) の濃度で13週間飲水投与したところ、用量に依存した飲水量の減少が見られ、500 ppm以上の群の雌で腎臓重量、雄で肝臓相対重量の増加、8,000 ppm群の雄で体重増加の抑制などを認めたが、投与に関連した臨床的症状や肝臓、腎臓組織への影響は見られなかった。

NTP (1991) 及びMorganら (1990) は、雌雄のOsborne-Mendelラットに0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 ppm (雄で0、54、88、146、266、492 mg/kg/日、雌で0、82、126、213、428、727 mg/kg/日) の濃度で13週間飲水投与したところ、用量に依存した飲水量の減少が見られ、500 ppm以上の群の雌で腎臓重量、4,000 ppm以上の群の雄で腎臓相対重量の増加、8,000 ppm群の雄で体重増加の抑制などを認めたが、投与に関連した臨床的症状や肝臓、腎臓組織への影響は見られなかった。

Danielら (1994) は、SDラットに0、10、30、100、300mg/kg/日を10日間強制経口投与したところ、300mg/kg/日群の雄8/10、雌の10/10が死亡したが、血液学的、臨床化学的な変化は認められず、100mg/kg/日群の雌雄で軽度の前胃炎、雄で脾臓相対重量の増加、血清コレステロールの増加が見られたのみであった。また、0、37.5、75、150 mg/kg/日を90日間強制経口投与したところ、150 mg/kg/

日群の雄で体重増加の抑制と摂餌量の減少、雌で肝臓相対重量の増加、75 mg/kg/日以上群の雌雄でヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少やALPの増加、雄で脳、肝臓及び腎臓、雌で腎臓の相対重量に増加を認め、この結果から、NOAELは37.5 mg/kg/dayと推定された。

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (2003) は、雄のF344ラットに0、1,000 ppmの濃度で104週間飲水投与したところ、各群の3、24匹に前腫瘍性病変と考えられた好塩基性小増殖巣がみられた。

吸入実験

Heppelら (1946) は、100、400、1,000 ppmの7時間/日、5日/週の吸入曝露実験を多くの動物種について行っている。1,000 ppm群では数日の曝露でラット、ウサギ、モルモットは死亡したが、イヌとネコは抵抗性が強かった。病理学的所見では、肺の鬱血 (モルモット、ネコ、ラット)、腎臓の脂肪変成 (ラット、サル)、肝臓の脂肪変成 (ネコ、イヌ、サル)、角膜の混濁 (イヌ) などが見られた。400 ppm群ではモルモット、ウサギ、ラットで死亡が見られ、病理学的所見は1,000 ppm群と同様であった。200 ppm群ではモルモット、ラットで死亡が見られ、軽い肺鬱血 (ラット、マウス)、腎臓の脂肪変性 (ラット) が見られた。100 ppm群のラット、マウスでは死亡は見られず、成長への影響もなかった。

Spencerら (1951) は、ラット、モルモット、サル及びウサギに、100、200、400 ppmを6~9ヶ月間 (7時間/日、5日/週) 曝露させた。400 ppm群ではラット、モルモットが高率で死亡し、体重減少、肝臓及び腎臓の重量増加、肝臓の脂肪変性が見られ、モルモットでは尿細管の脂肪変性、サルでは肝臓及び腎臓の変性、肝臓の脂肪蓄積が見られたが、ウサギに影響はなかった。サルにも急性毒性が認められた。しかし、ウサギでは死亡は認められなかった。400 ppm群ではラット (30週間)、モルモット (35週間) とも生存し、ラットに影響はなかったが、モルモットでは有意な体重増加の抑制、肝臓で軽度の脂肪変性が見られた。100 ppm群ではいずれの動物にも影響はなかった。

Borissova (1957; 1960) は、白色ラットで認められた神経学的変化 (条件反射) は、1,2-ジクロロエタンの50 mg/m³、4時間/日、6ヶ月曝露によって生じると報告している。

Hofmannら (1971) は、500 ppm、6日/週、17週までの吸入曝露でラット、モルモット、ウサギは高率で死亡し、ラットで呼吸障害、モルモットで活動低下が見られ、ラットでは肺の充血及び浮腫、脂肪肝、副腎及び心筋の壊死、ネコ、ウサギで心臓の病変、モルモットで心筋、肝臓及び副腎の脂肪変化、心筋及び肝臓の壊死を認めたと報告している。しかし、100 ppm曝露では、これら4つの動物種のいずれも障害は認められなかった。

Sherwoodら (1987) は、雌のCD1マウスに5 ppmの1,2-ジクロロエタンを3時間吸入曝露させたところ、肺の防衛機構が低下したと報告しているが、雄のSDラットへの100 ppm、5時間/日、12日の吸入曝露では、同様の効果が認められなかった。

WHO (1987) は、上記のHeppelら (1946)、Spencerら (1951)、Hofmannら (1971) の結果から、マウス及びラットはモルモット、ウサギ、サル、イヌ、ネコよりも1,2-ジクロロエタンに対して感受性が高いと思われ、ラットで4~9ヶ月間の吸入曝露におけるNOAELは約400 mg/m³ (100 ppm) であるとしている。また、WHO Regional Office for Europe (2000) は6ヶ月を超える曝露実験ではおよそ700 mg/m³ 以上で肝臓への影響が見られるとし、LOAELを700 mg/m³ としている。

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (2003) は、雄のF344ラットに0、10、40、160 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、肝臓で前腫瘍性病変と考えられた好塩基性小増殖巣が各群の3、6、11、20匹にみられた。また、0、10、40、160 ppmを同様に吸入させながら、1,000 ppmの濃度で104週間飲水投与したところ、好塩基性小増殖巣は24、25、24、32匹でみられ、その発生には吸入と経口の両者の曝露が加算された影響が認められた。

表 8 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

Rosenbaum (1947) は、半年から5年の間、最高で25ppm (100 mg/m³) 以下の1,2-ジクロロエタンの曝露を受けていた工場労働者100人に血液及び内臓の異常はなかったが、自律神経失調、神経筋の障害、徐脈、発汗、疲労、被刺激性、不眠症などの増加があったと報告している。

Kozik (1957) は、ロシアの飛行機工場で1,2-ジクロロエタンに慢性的に曝露された労働者を対象にした1951年から1955年の調査で、健康診断を行った労働者83名のうち、19名に肝臓及び胆管の疾患、13名に神経症状、11名に自律神経失調、10名に甲状腺機能亢進症、5名に無気力症を認めた。また、曝露群の労働者17人及び対照群の労働者10人に対して、週明け及び週末に視覚運動反応 (Visual-motor reaction) の検査を実施した結果、単純な反応試験では両群に実質的な差はなかったが、複雑な反応試験では対照群の0人に対して曝露群では大多数がエラーを示し、さらに複雑な反応試験では対照群の4人が週末にエラーであったのに対し、曝露群では15人が週明け及び週末ともにエラーを示した。労働者の曝露濃度は5~40 ppmの範囲と報告されており、NIOSH (1976) は労働者への曝露濃度を時間加重平均で10~15 ppm (40~60 mg/m³) であったと推定している。

NIOSH (1976) の職業的に1,2-ジクロロエタンに曝露された労働者の血液を検討した報告では、労働者の29%で高色素性赤血球 (巨赤芽球の随伴なし) が見られ、49%では血中グロブリンの増加によって赤血球沈降速度が中~高度であった。また、好中球及びリンパ球の減少による白血球減少症、中~高度の単球増加症、血小板減少が見られ、19%の労働者の末梢血ではチュルク氏細胞も見られた。単球増加症及チュルク氏細胞の出現は長期間に及ぶ1,2-ジクロロエタンの曝露によって細網内皮系が刺激されたことによると考えられている。

IARC (1979) によれば、職場環境における反復曝露により、食欲不振、嘔吐、腹痛、粘膜刺激、肝臓・腎臓、神経系の機能異常が認められる。

動物実験データ

経口投与実験

Alumotら (1976) は、雌雄ラットに1,2-ジクロロエタンで燻蒸した3用量の餌料を2年間投与した。1,2-ジクロロエタンの推定投与量は0、11~17、23~25 mg/kg/日であった。成長、死亡率、血清成分に副作用は認められず、平均生存期間は18ヶ月以上であった。

NCI (1978) は、雌雄のOsborne-Mendelラットに0、47、95 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを5日/週、78週間強制経口投与し、その後32週間観察したところ、雌雄で用量に依存した死亡率の有意な増加傾向が見られ、種々の腫瘍の発生があった。しかし、非腫瘍性の病変としては、雌の胃で角質増殖がそれぞれ1/20、6/49、7/50、アカントシスが1/20、8/49、7/50の割合で見られた程度で、その他の

炎症、変性及び増殖性病変は自然発生の範囲にあった。

NCI (1978) は、雌雄のB6C3F₁マウスに、雄では0、97、195 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを5日/週、雌では0、149、299 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを5日/週、78週間強制経口投与し、その後13週間観察したところ、195 mg/kg/日群の雌で明瞭な体重増加の抑制、雌で用量に依存した死亡率の有意な増加傾向が見られ、雌雄で種々の腫瘍の発生があった。しかし、非腫瘍性病変としては、肺炎が雄でそれぞれ0/17、5/47、11/48、雌で0/19、1/50、6/48、雄の胃で角質増殖が1/19、4/46、5/46、アカントシスが1/19、3/46、4/46の割合で見られた程度で、その他の炎症、変性及び増殖性病変は対照群と同程度であった。

吸入実験

Heppelら (1946) によると、1,000、400、200、100 ppmの1,2-ジクロロエタンを7時間/日、5日/週吸入曝露した実験で、100 ppm以下では、ラット、モルモット、マウスは4ヶ月曝露しても障害を示さず、イヌでは400 ppmで8ヶ月曝露しても病理学的な異常所見は認められなかった。

Spreaficoら (1980) は、14月齢の雌雄SDラットに0、5、10、50、250 ppmの1,2-ジクロロエタンを7時間/日、5日/週、12ヶ月間吸入曝露 (250 ppmは高死亡率のため、数週間後から150 ppmに変更) させた場合の臨床化学成分の変化について報告しており、50 ppm以上の群でGPTの有意な上昇、LDH、GOTの有意な低下を認め、 γ -GPT、尿酸、血液尿素窒素の上昇も見られた。一方、3月齢のSDラットを用いて同様に3、6、18ヶ月間吸入曝露させた実験では、血清成分の有意な変化が時折見られた程度で、ラットの月齢の違いによる差が大きかった。この結果から、著者らは14月齢群の実験で認めた生化学的変化については毒性学的意義を欠いていると考察している。しかし、CalEPA (2000) はNOAELを10 ppmと評価し、Chronic Reference Exposure Level (REL) の設定に採用している。

Cheeverら (1990) は、SDラット雌雄に0、50 ppmの1,2-ジクロロエタンを7時間/日、5日/週、2年間吸入曝露させた発がん性試験を実施しているが、雄で睾丸の病変 (対照群10% vs 50 ppm群24%)、雌の50 ppm群で膀胱に限局性の好塩基性細胞変化がわずかに増加した以外には、他の臓器組織への影響はなく、生存率や体重増加、肝臓重量にも影響はなかった。この結果から、U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (2001) はNOAELを50 ppmと評価し、Minimal Risk Level (MRL) の設定に採用している。

Naganoら (1998) は、F344ラットに0、10、40、160 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、雌雄で種々の腫瘍の発生があった以外には、投与に関連した影響を認めなかった。

Naganoら (1998) は、BDF₁マウスに0、10、30、90 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日、5日/週、104週間吸入曝露させたところ、雌の30 ppm群で生存率の低下、雄の30 ppm以上の群及び雌の90 ppm群で体重増加のわずかな抑制が見られ、雌雄で種々の腫瘍の発生があった以外には、吸入曝露に関連した影響を認めなかった。

c. 生殖発生毒性

1,2-ジクロロエタンの生殖発生毒性に関する主要な知見を表 9にまとめた。

Boveら (1995; 2002) は公共上水道の有機塩素系化合物汚染と先天性奇形発現の関連から、1,2-ジ

クロロエタンは先天性心臓奇形の発生を高める可能性が示唆される（オッズ比；2.11、90%CI；0.77～5.2）としており、Croenら（1997）は、1,2-ジクロロエタンで汚染された要浄化サイトの居住者の子供に神経管奇形の増加（粗オッズ比；2.8、95%CI；1.0～7.2）を認め、1マイル内の居住者に対象を拡大しても粗オッズ比の増加傾向が見られたと報告している。また、Zhaoら（1989）は1,2-ジクロロエタンに曝露された女性労働者や男性労働者の妻で早産の発生率が高かったと報告しているが、混合曝露であることを考慮する必要がある。

しかし、動物実験では、1,2-ジクロロエタンに催奇形性があるという証拠は得られていない。

Vozovaya（1974；1977）は、ラットに3.75～14 ppmの1,2-ジクロロエタンを吸入曝露した実験で、繁殖能の低下、着床前胚死亡率の増加、出生児の低体重、周産期胎児死亡率の増加などの影響を認めたとしている。しかし、追試を目的としてより高濃度で実施されたRaoら（1980）の実験では100 ppm、Payanら（1995）の実験では250 ppmでこれらの影響は見られなかった。Payanら（1995）は母ラットへの影響（体重増加の抑制）を認めた曝露濃度で吸収胚の発生率の増加を認めているが、少なくとも母動物に影響を及ぼす濃度未満では生殖発生毒性は認められていない（Alumotら 1976；Riddleら 1981；Laneら 1982；Raoら 1980）。

このように、動物実験では催奇形性があるとした証拠はなく、経口および吸入曝露のいずれでも生殖発生毒性が認められない。また、ヒトの疫学データは数が少ないこと、得られたオッズ比に統計学的な有意性が認められないことから、ヒトへの生殖発生毒性については、現時点では十分な証拠があるとは言えないと判断される。

表 9・生殖発生毒性に関する概要

ヒトへの影響

Zhaoら（1989）は、中国の合成繊維工場で1,2-ジクロロエタンに妊娠期間を通して曝露された女性労働者54名、妻が妊娠する前に少なくとも1年以上曝露された男性労働者44名の調査で、女性労働者や男性労働者の妻で早産の発生率が高かったと報告しており、工場内の2ヶ所で測定した1,2-ジクロロエタンは0.4～384 ppmであった。しかし、労働者は他の物質の曝露も受けていた。

Croenら（1997）は、1,2-ジクロロエタンで汚染された要浄化サイト（National Priority List Sites）の居住者を対象とした調査で、子供に神経管奇形の増加（粗オッズ比；2.8、95%CI；1.0～7.2）が見られたと報告しており、NPLサイトの1マイル内の居住者に対象を拡大しても粗オッズ比は増加傾向（1.7、95%CI；0.8～3.6）を示したが、統計学的に有意ではなかった。

Boveら（1995；2002）は、米国ニュージャージー州の北部地域で公共上水道における有機塩素系化合物汚染と出生児の先天性奇形の関連を、先天性奇形登録データを用いて検討した。その結果、1,2-ジクロロエタンは先天性心臓奇形を高める可能性が示唆された（オッズ比；2.11、90%CI；0.77～5.2）。

動物への影響

Alumotら（1976）は、雌雄ラットに1,2-ジクロロエタンで燻蒸した3用量の餌料を2年間投与し、この間、2ヶ月毎に交配・出産させたところ、妊娠率や同腹児数、児の体重などの生殖発生毒性指標に影響はなかった。

NCI (1978) は、雌雄のOsborne-Mendelラットに0、47、95 mg/kg/日×5日/週、雄のB6C3F₁マウスに0、97、195 mg/kg/日×5日/週、雌に0、149、299 mg/kg/日×5日/週を78週間強制経口投与し、その後ラットで32週間、マウスで13週間観察したところ、ラットの生殖器官に影響はなかったが、マウスでは精巢の壊死がそれぞれの群で0/17、3/47、4/48、子宮の炎症が0/19、10/49、9/47の割合で見られた。

Vozovaya (1974) は、ラットに0、14 ppm (57 mg/m³) の1,2-ジクロロエタンを4時間/日、6日/週、6ヶ月間又は9ヶ月間吸入曝露させたところ、繁殖能の低下、出生児の低体重、周産期胎児死亡率の増加を認めた。また、Vozovaya (1977) はラットに0、3.75 ppm (15 mg/m³) の1,2-ジクロロエタンを4時間/日、交配の前後4ヶ月間吸入曝露させたところ、発情周期の延長、胚死亡率の増加 (11% vs 27%)、着床前胚死亡率の5倍の増加を認め、胎児では頭部、頸部及び前肢に血腫が見られたとしている。しかし、どちらの報告も母ラットへの影響などについての詳細は不明であり、Raoら (1980) の追試実験では、このような影響は認められなかった。

Raoら (1980) は、SDラット及びNew Zealand Whiteウサギを用いて、0、100、300 ppmの1,2-ジクロロエタンを7時間/日、ラットで妊娠6～15日、ウサギでは妊娠6～18日まで吸入曝露させた。母体への重篤な影響は300 ppm群のラットで認められ、曝露期間中に2/3が死亡したが、100 ppm群のラットでは毒性は認められなかった。ウサギでは100 ppm群、300 ppm群のいずれの場合にも母体への毒性が認められた。100 ppm群のラット及びウサギの胎児には発生異常は認められなかった。300 ppm群のラットでは母体への影響が重篤であったため、この群の胎児への影響について結論することはできなかった。以上の結果から、Vozovaya (1974) の報告したような影響は認められず、1,2-ジクロロエタンによる催奇形性を含む発生毒性はラットで100 ppm、ウサギでは300 ppmでも認められないと結論された。

Laneら (1982) は、0、5、15、50 mg/kg/日相当の1,2-ジクロロエタンを雌雄ICRマウスF₀に25週間、F₁に24週間、飲水投与したところ、各世代の親及び児のいずれの群でも影響は認められず、NOAELは50 mg/kg/日以上と推定された。

Torkelson (1994) は、総説の中でRiddleら (1981) の1,2-ジクロロエタンの生殖器系への影響を調べた研究を紹介している。それによると、雄雌のICRマウスに0、5.14、15.4、49.7 mg/kg/日を投与し、生殖機能、妊娠、児の生存力、乳汁分泌への影響を調べたが、明らかな影響は認められなかった。また、児の生存と体重増加にも悪影響は認められなかった。

Payanら (1995) は、1,2-ジクロロエタンの生殖発生毒性について相反する結果が報告されており、Raoら (1980) の報告も不十分であるとして、雌SDラットを用いて妊娠6～20日に0、120、160、200、240 mg/kg/日の1,2-ジクロロエタンを経口投与又は0、150、200、250、300 ppmの1,2-ジクロロエタンを6時間/日吸入曝露させた。その結果、経口投与では、200 mg/kg/日以上群の親で体重増加の抑制、胎児死亡及び吸収胚の発生率の増加、吸入曝露では300 ppm群の親で死亡 (2/26)、体重増加の抑制、吸収胚の発生率の増加を認めた以外には、親及び胎児に影響はなかった。体内動態の検討では、1,2-ジクロロエタン又は代謝物の胎児への移行を認めたが、識別可能なレベルでの催奇形性影響はなく、母ラットへの影響が生じる曝露量又は曝露濃度で非選択的な発生毒性が見られるだけであったとしている。

(2) 定量評価

国際機関等による定量評価に関する概要を表 10にまとめた。

三機関の定量的リスク評価の結果は、慢性曝露実験によるNOAELが10ppm (40 mg/m³) から100ppm (400 mg/m³) までの範囲となっている。WHOが根拠として採用した研究は30年以上前のものであり、実験施設や曝露条件の精度などの点において、1980年以降の論文を根拠としたCalEPAやU.S.DHHSの評価の方が、信頼性が高いと考えられる。CalEPAが根拠としたSpreaticoらの研究では、著者自身が50 ppm以上の群で肝酵素の有意な上昇（肝毒性の徴候）が見られたことの解釈に慎重であることから、NOAELを10ppmとすることには疑問が残る。従って、三機関の中ではU.S. DHHSの評価が妥当と思われる。

表 10 国際機関等の定量評価の概要

| |
|--|
| WHO (1987) は、Heppelら (1946)、Spencerら (1951)、Hofmannら (1971) の結果から、ラットでの4~9ヶ月間の吸入曝露におけるNOAELは約400 mg/m ³ であるとしている。また、WHO Regional Office for Europe (2000) は6ヶ月を超える曝露実験では、およそ700 mg/m ³ 以上で肝臓への影響が見られるとし、NOAELを400 mg/m ³ 、LOAELを700 mg/m ³ として、安全係数1,000を用いてガイドライン値0.7 mg/m ³ (24時間平均) を算出している。 |
| CalEPA (2000) は、Spreaticoら (1980) の14月齢のSDラットを用いた12ヶ月の吸入曝露実験から、50 ppm以上の群で肝酵素の有意な上昇（肝毒性の徴候）が見られたことを重視してNOAELを10 ppm (40 mg/m ³) とし、これを曝露期間調整して2.1 ppm、さらにヒト等価濃度に換算した3.2 ppmに、個体差10、種差3の計30の不確実係数を採用し、慢性の吸入REL (Chronic Reference Exposure Level) を0.1 ppm (400 µg/m ³) としている。 |
| U.S. DHHS (2001) は、Cheeverら (1990) のSDラットを用いた2年間の吸入曝露実験の結果から、50 ppm群のラットで肝臓やその他の組織で病理組織学的な影響を認めなかったことから、NOAELを50 ppm (200 mg/m ³) と評価した。これをもとに、曝露期間調整は不要とし、個体差10、種差3、データの不確実性3の計90の不確実係数を採用し、慢性の吸入MRL (Minimal Risk Level) を0.6 ppm (2.4 mg/m ³) としている。 |

3. 曝露評価

(1) 大気中の1,2-ジクロロエタンの起源

1,2-ジクロロエタンには自然起源は知られておらず、専ら人間活動に伴って環境中に排出されると考えられる。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（化管法）による全国の届出排出量・移動量の集計結果によれば、2003年度にわが国では、大気と公共用水域に607 tの1,2-ジクロロエタンが排出され、排出量を上回る1,171 tが主に廃棄物として事業場から移動されている（経済産業省・環境省、2005）。そのうち、大気への排出量は603 tで、80%余りが化学工業から排出され、そのほか倉庫業、その他の製造業、金属製品製造業、石油製品・石炭製品製造業、一般機械器具製造業、電気機械器具製造業、金属鉱業、原油・天然ガス鉱業、パルプ・紙・紙加工品製造業、鉄鋼業、非鉄金属

製造業、輸送用機械器具製造業、電気業からも大気への排出が届け出られている(表 11)。

一方、届出外の発生源から環境中に排出された1,2-ジクロロエタンは届出量に比べるとはるかに少ないと見積もられている(表 12)。それも全て届出対象業種の裾切り以下の事業所からで、40 t と見積もられている。届出対象外からの排出については排出先の媒体ごとの排出量は見積もられていないが、大部分が大気中に排出されたと考えられる。

有害大気汚染物質の排出を計画的に削減している業界団体の報告では、1期目には1995年度の3,977 t から1999年度には1,635 t へと59%削減されており、2期目には新たに確認された排出源も加え、1999年度の2,017 t から2003年度には430 t へと79%削減されている(経済産業省 2005)。

表 11 化管法に基づき 1,2-ジクロロエタンの排出・移動を届け出た主な業種 (2003 年度)

| 業 種 | (t/年) | | | |
|-----------|---------|-----------|-----------|---------|
| | 大気への排出 | 公共用水域への排出 | 廃棄物としての移動 | 下水道への移動 |
| 化学工業 | 495.641 | 3.359 | 1161.481 | 0.078 |
| 石油・石炭製品 | 7.600 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 金属製品 | 0.230 | 0.0 | 0.650 | 0.0 |
| 一般機械器具製造業 | 11.000 | 0.0 | 8.300 | 0.0 |
| 電気機械器具製造業 | 3.300 | 0.0 | 0.0 | 0.003 |
| その他の製造業 | 22.800 | 0.0 | 0.910 | 0.0 |
| 下水道業 | 0.0 | 1.421 | 0.001 | 0.0 |
| 倉庫業 | 62.000 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 一般廃棄物処理 | 0.0 | 0.025 | 0.0 | 0.0 |
| 産業廃棄物処理 | 0.0 | 0.006 | 0.010 | 0.0 |
| 合 計 | 602.571 | 4.810 | 1171.341 | 0.080 |

表 12 化管法に基づく届出外の 1,2-ジクロロエタンの排出量の見積もり (2003 年度)

| 排出源 | 届出外排出量 | | | | 届出排出量 |
|-----|--------|-------|-----|-----|---------|
| | 対象業種 | 非対象業種 | 家庭 | 移動体 | |
| 排出量 | 39.816 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 607.381 |

(2) 大気モニタリング

わが国の大気中の1,2-ジクロロエタン濃度については、化学物質環境汚染実態調査の中で1980、1981、1987、1988年度の4回、調査が行われている（環境庁環境保健部保健調査室 1980；1981；環境庁環境保健部環境安全課 1988；1989）。1980及び1981年度の調査では1～2割の検体で検出されただけであるが、1987年度の調査では12地点の73検体中11地点の60検体から、1988年度の調査では12地点の68検体中8地点の39検体から1,2-ジクロロエタンが検出された（表 13）。検出濃度範囲はそれぞれ0.01～6.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び0.045～2.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、1980年度の調査よりは低い、1981年度の調査と同じレベルであった。

また、1,2-ジクロロエタンが「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」の第二種監視化学物質に指定されたことから、化学物質環境実態調査の中で1990年度から大気中での残留状況が継続的に調査されている（図 2）（環境省環境保健部環境安全課 2005）。この調査における大気中1,2-ジクロロエタンの検出濃度範囲は0.0016～3.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、1988及び1989年度の調査結果とほぼ同じレベルであった。調査地点や分析精度等が毎年異なるため、単純な比較はできないが、各年度の幾何平均値の変化を見ると、1997年度以降、いくらか高くなっているが、明確な経年変化は認められない。

表 13 化学物質環境実態調査における 1,2-ジクロロエタンの検出状況

| 調査年度 | 調査検体数 | 検出検体数 | 最高検出値 | 最低検出値 |
|------|-------|-------|-------|-------|
| 1980 | 45 | 6 | 44 | 0.27 |
| 1981 | 81 | 18 | 3.9 | 0.058 |
| 1987 | 73 | 60 | 6.6 | 0.01 |
| 1988 | 68 | 39 | 2.2 | 0.045 |

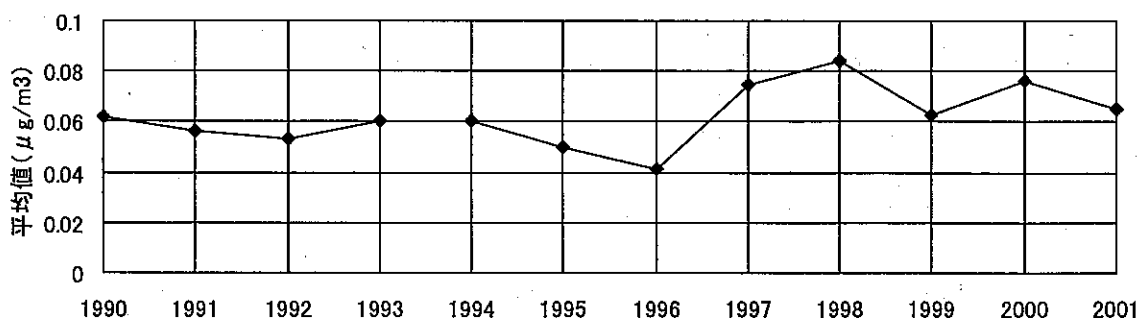


図 2 環境残留性調査における 1,2-ジクロロエタンの幾何平均値の推移

1997年度からは大気汚染防止法に基づき、地方公共団体等による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中で1,2-ジクロロエタンの大気濃度も継続的にモニタリングされている（環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2005）。毎年約290～370地点で約1,800～4,300検体が調査されている。各測定地点の年間平均濃度の全国平均値は当初0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、2004年度は0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで低下している（表 14）。継続調査地点のモニタリング結果を見ても、大気中の1,2-ジクロロエタン濃度は低下傾向にあったが、2001年度以降は横ばいで推移している（図 3）。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺（注1）及び沿道の3つの地域分類に分けている。2004年度の調査結果を見ると、一般環境では平均で0.13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （229地点：0.0045～1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、発生源周辺では平均で0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （71地点：0.0047～2.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）、沿道では平均で0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、（66地点：0.0075～0.33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった（表 15）。これらの結果を見ると、平均値、最大値とも発生源周辺が一般環境や沿道よりも高くなっている。

また、濃度別の頻度分布を見ても、0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の高濃度地点のほとんどは発生源周辺であり、発生源周辺に高濃度地点が集中している（図 4）。2003年度のPRTRによる環境排出量の届出及び推計の結果をみても、1,2-ジクロロエタンの大気環境への排出量は全てが届出対象業種の事業所からの排出になっており、発生源周辺で相対的に高い濃度はこの排出状況を裏付けている。

（注1） 測定対象物質のいずれかを製造、使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも1,2-ジクロロエタンを製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 14 有害大気汚染物質モニタリング調査における1,2-ジクロロエタン年平均濃度の経年変化

| 年度 | 地点数 | 検体数 | 平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 最小値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 最大値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|------|-----|-------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1997 | 294 | 1,885 | 0.24 | 0.017 | 4.1 |
| 1998 | 329 | 3,475 | 0.23 | 0.020 | 3.4 |
| 1999 | 342 | 3,703 | 0.16 | 0.010 | 2.0 |
| 2000 | 335 | 3,690 | 0.19 | 0.0075 | 2.7 |
| 2001 | 349 | 3,739 | 0.14 | 0.0055 | 1.9 |
| 2002 | 356 | 4,011 | 0.13 | 0.016 | 1.3 |
| 2003 | 367 | 4,268 | 0.13 | 0.0075 | 4.4 |
| 2004 | 366 | 4,230 | 0.15 | 0.0045 | 2.7 |

測定地点：一般環境、発生源周辺、沿道

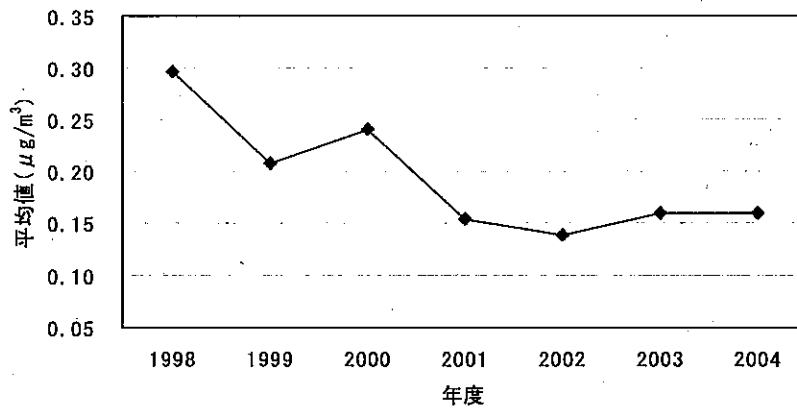


図 3 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点における
1,2-ジクロロエタン年平均濃度の推移

表 15 2004 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における地域分類別の
1,2-ジクロロエタン年平均濃度

| 地域分類 | 地点数 | 平均値 (μg/m³) | 最小値 (μg/m³) | 最大値 (μg/m³) |
|-------|-----|----------------|----------------|----------------|
| 全地区 | 366 | 0.15 | 0.0045 | 2.7 |
| 一般環境 | 229 | 0.13 | 0.0045 | 1.7 |
| 沿道 | 66 | 0.11 | 0.0075 | 0.33 |
| 発生源周辺 | 71 | 0.24 | 0.0047 | 2.7 |

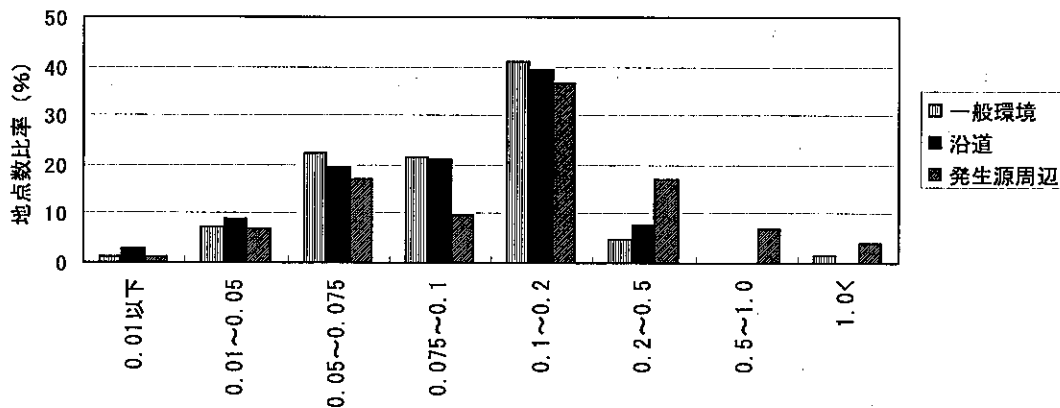


図 4 2004 年度有害大気汚染物質モニタリング調査における
1,2-ジクロロエタンの年平均濃度分布

(3) 発生源周辺

2003年度の地方公共団体による有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2004）で、最高の年平均濃度の $4.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ をはじめ、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の高い年平均濃度の1,2-ジクロロエタンが検出されたのは、いずれも石油コンビナートに位置する発生源周辺の調査地点である。 $4.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ は1997年度の調査開始以来、最も高い年平均値であり、この地点では2000～2003年度の間も平均で $2.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と1,2-ジクロロエタンの大気濃度は高いレベルで推移している。2002年度の大気濃度の年平均値の高い方から10番目までの地点では5 km以内にPRTRの排出量を届けている事業所が存在しており、1,2-ジクロロエタンの大気への排出を届け出た事業所が周辺10 km以内でない地点での最も高い年平均値は $0.53 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。このように、1,2-ジクロロエタンは発生源周辺で高い曝露を受けると考えられる。

なお、環境省及び地方公共団体が実施した1993年度～2004年度までの調査結果を収集・解析したところ、事業場敷地内（注2）の大気中濃度は、幾何平均で $2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （30地点： $0.044 \sim 1,200$ （注3） $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であり、これは、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺調査で検出された最大値と同程度の値であった。

（注2） 1,2-ジクロロエタンを製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果であり、24時間平均濃度である。

（注3） 1995年の測定結果であり、事業者による自主管理計画が策定される前のものである。

(4) 1,2-ジクロロエタンの曝露評価

化審法の第二種監視化学物質に指定された1,2-ジクロロエタンの曝露状況については、化学物質環境実態調査の中で1994年度から指定化学物質等調査の1つとして継続的に調査されている（環境省環境保健部環境安全課 2000）（表 16）。飲料水を含む食事については、1996及び1997年度に一部で大気や室内空気と同じレベルの曝露が見られたが、大部分は定量限界以下のデータであり、この結果から1,2-ジクロロエタンの曝露は大部分が呼吸を通じて起こると考えられる。

表 16 指定化学物質等検討調査における 1,2-ジクロロエタンの曝露量の推移

($\mu\text{g}/\text{人}\cdot\text{日}$)

| 年度 | 屋外大気 | | 室内空気 | | 食 事 | |
|------|-------|-----------|-------|-----------|-------|--------|
| | 幾何平均値 | 曝露量範囲 | 幾何平均値 | 曝露量範囲 | 幾何平均値 | 曝露量範囲 |
| 1994 | 1.3 | 0.43~4.5 | 1.1 | 0.16~5.3 | nd | — |
| 1995 | 1.5 | 0.27~17 | 1.1 | 0.2~18 | tr | — |
| 1996 | 0.51 | tr~4.7 | 0.89 | 0.20~2.3 | tr | nd~3.3 |
| 1997 | 2.2 | nd~13 | 1.4 | 0.04~0.09 | tr | nd~1.8 |
| 1998 | 1.7 | 0.6~8.8 | 1.5 | 0.42~3.5 | tr | — |
| 1999 | 0.71 | 0.034~4.4 | 1.3 | 0.57~3.6 | nd | — |
| 2000 | 1.4 | 0.37~4.4 | 1.4 | 0.12~6.8 | — | — |
| 2001 | 0.85 | 0.23~5.5 | 1.2 | 0.45~2.3 | — | — |

nd：不検出

tr：トレース値

屋外（一般環境）大気からの曝露については、2004年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 2005）に基づいて、呼吸量を大人 $15\text{ m}^3/\text{日}$ 、子供 $6\text{ m}^3/\text{日}$ とし、24時間屋外大気に曝露されたとすると、呼吸に伴う曝露量は一般環境の平均値に対して大人 $0.039\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供 $0.078\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、発生源周辺で検出された最大値に対して大人 $0.81\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、子供 $1.62\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と計算される。

表 17 屋外大気からの 1,2-ジクロロエタンの曝露量の算定

($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)

| | 大 人 | | 子 供 | |
|-------|-------|------|-------|------|
| | 平均値 | 最大値 | 平均値 | 最大値 |
| 一般環境 | 0.039 | 0.51 | 0.078 | 1.02 |
| 発生源周辺 | 0.072 | 0.81 | 0.144 | 1.62 |

室内空気からの曝露については、1,2-ジクロロエタンは室内に特別の排出源を持たないため、指定化学物質等調査の結果を見ても、屋外大気と室内空気の濃度に大きな違いは見られず、むしろ屋外大気の濃度が高い傾向にある。一般的に屋外での生活時間より室内での生活時間が長いことを考えると、曝露量がこれよりも高くなることはないと思われる。

食事からの曝露については、環境省の環境リスク初期評価の曝露評価のために行われた食事の1,2-ジクロロエタンの分析結果は、50検体のいずれからも $0.002\text{ }\mu\text{g}/\text{g}$ の検出下限で検出されなかった（日本食品分析センター 2002）。この結果から食事経由の1,2-ジクロロエタンの摂取量は $0.4\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 未満と見

積もられ、指定化学物質等調査の結果と同様、1,2-ジクロロエタンの食事からの曝露は小さい。

1,2-ジクロロエタンは水道水質基準が設定されており、水道水の供給体によって水質がモニタリングされている。一部の水道水で検出されたが、水質基準を超過している例はなく、最大値として2002～2003年の調査において4 µg/Lが検出されている（日本水道協会 2004）。これらの結果から水道水経由の1,2-ジクロロエタンの曝露量は最大でも8 µg/日と見積もられる。

水道水の代わりに個人が井戸水を飲料水として利用する場合は考えられるが、地下水からは1,2-ジクロロエタンが水道水水質基準と同じ値に設定された地下水環境基準を超えて検出されている。水質測定計画に基づく地下水調査では、概況調査、汚染井戸周辺地区調査及び定期モニタリングの3種類の調査が行われているが、原則として調査井戸を変えて行っている概況調査では、2003年度までに5本の基準超過井戸が見つかった（環境省環境管理局水環境部 2004）。汚染井戸周辺地区調査と定期モニタリングを加えた3種類の調査で、これまでに検出された最大値は350 µg/Lである。仮に、この地下水をそのまま大人が2L、子供が1L飲むとすると、1,2-ジクロロエタンの曝露量は大人で700 µg/日、子供でも350 µg/日となる。

仮に、発生源周辺で最大濃度の大気曝露を受け、最大濃度の地下水を飲用すると仮定すると、1日あたりの1,2-ジクロロエタンの曝露量は、大人が14.8 µg/kg/日、子供が36.6 µg/kg/日となる。

有害大気汚染物質の測定結果に基づく1,2-ジクロロエタンの曝露量を、飲料水からの曝露量と比較すると、最大値で見ると地下水からの曝露量は呼吸に伴う曝露量よりも大きくなるが、ほとんどの水道水や地下水中の1,2-ジクロロエタンは検出限界以下であり、1,2-ジクロロエタンの曝露は主に大気の吸入によると考えられる。

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環境部会健康リスク総合専門委員会では、このことを十分認識しつつ、現段階の1,2-ジクロロエタンの健康影響に関する知見から、現時点における1,2-ジクロロエタン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。

(1) 代謝及び体内動態について

1,2-ジクロロエタンは、肺、消化管、皮膚等から吸収され、体内各部に分布した後、排出される。主たる排出経路は腎臓及び肺と考えられる。ラットを用いた経口投与実験及び吸入曝露実験では、経口投与の方がDNAアルキル化が多いという報告がある。

1,2-ジクロロエタンの主たる代謝経路としては、チトクロームP450 (CYP) 経路及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) 経路が推定されており、両経路ともに遺伝子障害性を持つ中間代謝産物を形成するが、GST経路が遺伝子障害を引き起こす主たる経路と考えられる。

(2) 種差・個体差について

反復吸入曝露による毒性では量-反応関係に種差が認められる。しかし、1,2-ジクロロエタンの代謝能については、ラットとマウスを用いた実験で明確な種差は認められなかった。ヒトの個体差に関しては報告が少ない。

各種の動物を用いたHeppelら (1946)、Spencerら (1951)、Hofmannら (1971) の9ヶ月までの反復吸入曝露実験では、マウス及びラットはモルモット、ウサギ、サル、イヌ、ネコよりも1,2-ジクロロエタンに対して感受性が高いという結果が得られている。ヒトと動物の1,2-ジクロロエタンに関する代謝メカニズム、発がん性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、種差が認められる明確な知見はない。

(3) 発がん性について

(3-1) 発がん性の有無について

1,2-ジクロロエタンは、職業曝露等によるヒトへの発がん性に関する情報が必ずしも十分ではないものの、以下の理由より、ヒトへの発がん性の可能性があると判断する。

- ・ 幾つかのヒトの疫学研究では、1,2-ジクロロエタン等により膀胱がんやリンパ・造血器系腫瘍の標準化死亡比 (SMR) が有意に高まるという報告がある。
- ・ 動物実験では、ラット (SDラット、F344ラット、Osborne-Mendelラット) 及びマウス (BDF₁マウス、B6C3F₁マウス) において、発がん性を示す十分な証拠があること。
- ・ マウスやラットとヒトとの間に、1,2-ジクロロエタンに係る代謝メカニズムや発がんメカニズムの違いを示す明確な知見はないこと。
- ・ ヒトへの発がん性を否定する目立った知見はないこと。

(3-2) 閾値の有無について

1,2-ジクロロエタンは、ヒト、動物及び真核細胞を用いた遺伝子障害性試験では、*in vivo* 及び *in vitro* のいずれの試験系においても、遺伝子障害性を示す十分な証拠があることから、発がん性に係る閾値はないものと判断する。

(4) 発がん性以外の有害性について

ヒトの疫学研究などから、高濃度の曝露による急性毒性として、神経系、肺、肝臓及び腎臓への顕著な影響が示唆され、また、同様の影響は比較的低濃度の職業曝露等でも報告されており、さらに、早産、心臓及び神経管奇形のリスクの増加に関する報告もある。

実験動物を用いた吸入曝露実験では、高濃度曝露で死亡した動物の肺、肝臓、腎臓で変性を認めたが、比較的低濃度を長期間にわたって曝露させた実験の殆どで、曝露に関連した影響は認められていない。生後5.5～6週齢のSDラットに対する50 ppm (200 mg/m³) での慢性吸入曝露により、雄の睾丸病変と雌の膀胱の限局性好塩基性細胞変化以外には臓器変化の影響が見られない (Cheeverら 1990) と評価されている。Cheeverらの研究は生存率、体重増加、肝臓重量への影響が認められず、長期慢性曝露 (2年間) の実験の信頼性が高いと考えられる。

生殖発生毒性については、動物実験では催奇形性があるとした証拠がないこと、経口および吸入曝露のいずれでも生殖発生毒性が認められないことを考慮すると、ヒトへの生殖発生に対する影響については、現時点では十分な証拠があるとは言えないと判断される。

(5) 用量-反応アセスメントについて

1,2-ジクロロエタンに係る発がん性及び発がん性以外の有害性については、以下の理由により、ヒトの疫学研究を基本とした発がん性及び発がん性以外の有害性に係る用量-反応アセスメントは困難であるものの、動物実験データを基本とした発がん性及び発がん性以外の有害性に係る用量-反応アセスメントを行うことは可能である。

- ・ 発がん性及び発がん性以外の有害性に関するヒトの疫学研究では、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、発がん性及び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幾つか存在すること。
- ・ ヒトと動物の1,2-ジクロロエタンに関する代謝メカニズム、発がん性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、種差が認められる明確な知見はないこと。

具体的には、発がん性については、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十分なデータが存在し、かつ低濃度曝露実験であるNaganoら (1998) (詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) 及びNaganoら (2006) を参照した。) の雌ラットの乳腺腫瘍 (腺がん、腺腫、線維腺腫) に関する知見を用いて、用量-反応アセスメントを行うこととした。なお、げっ歯類における乳腺腫瘍がホルモン (プロラクチン) の作用と関連している可能性があるが、明確な証拠はないことから、発がん性に閾値がないとしてヒトへ外挿することは問題ないと判断した。また、乳腺の腺腫及び線維腺腫は腺がんに移行する

可能性があることから、腺がん、腺腫及び線維腺腫を併せて乳腺腫瘍として評価することとした。

また、発がん性以外の有害性については、実験動物を用いた吸入曝露実験の中から、影響の毒学的意義が明確であり、かつ量-反応関係を評価する上での十分なデータが存在するCheeverら(1990)の雌雄ラットの諸臓器への影響に関する知見(NOEL (No Observed Adverse Effect Level; 無毒性量) 50 ppm (200 mg/m³))を用いて、用量-反応アセスメントを行うこととした。

(6) 曝露評価について

1,2-ジクロロエタンの飲料水や食品中の濃度は低く、高濃度に汚染された地下水を直接飲用する場合を除いて、その曝露はほとんどが呼吸を通じて起こると考えられる。室内に特別な発生源を持たないため、室内空気と一般環境大気の間には差は見られない。

一般環境大気における曝露評価については、2004年度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けば、1日あたりの1,2-ジクロロエタンの平均的な曝露量は大人0.039 µg/kg/日、子供0.078 µg/kg/日と見積もられる。

5. 指針値の提案について

(1) 発がん性に係る評価値の算出について

1,2-ジクロロエタンについては、ヒトへの発がん性の可能性があるものの、ヒトの疫学研究では量-反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、既に発がん性に関する一定の知見が得られており、かつ、発がんに係る発現メカニズムには明確な種差が認められないことから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(中央環境審議会:第7次答申)に定める「指針値算出の具体的手順」(以下「指針値算出手順」とする。)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、1,2-ジクロロエタンを閾値のない発がん性を有する物質と判断し、Naganoら(1998)のラット及びマウスへの吸入曝露による発がん実験データ(詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター(1991)及びNaganoら(2006)を参照した。)を用いることとし、動物実験の結果をヒトに外挿する手法については、USEPAの発がん物質リスク評価ガイドラインに示され、様々な物質について使用されているベンチマークドーズからの低濃度直線外挿法を用いることとする。具体的には、当該動物実験の結果において、雌ラットの乳腺腫瘍(腺がん、腺腫、線維腺腫)をエンドポイントとしてベンチマーク濃度(BMC)を求め、低濃度域に直線外挿してユニットリスクを算出した。その結果、ユニットリスクは 6.1×10^{-6} /(µg/m³)と算出された(別紙参照)。

以上により、1,2-ジクロロエタンの発がん性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、1.6 µg/m³と算出される。(松本ら(2006))

(2) 発がん性以外の有害性に係る評価値の算出について

1,2-ジクロロエタンについては、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、ヒトの疫学研究では量-反応関係を示す十分な知見が得られていないため、当該疫学研究から発がん性以外の有害性に係る評価値を算出することは困難である。

一方、動物実験では、既に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は明確な種差が認められないことから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について（中央環境審議会：第7次答申）」に定める「指針値算出手順」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、Cheeverら（1990）のSDラットを用いた2年間の吸入曝露実験の結果を用いることとする。具体的には、当該動物実験の結果において、諸臓器への影響が認められなかった濃度である50 ppm（200 mg/m³）をNOAELとし、トキシコカインेटィクス（体内動態）及びトキシコダイナミクス（感受性）を踏まえた種差並びに個体差（乳幼児や高齢者等を含む。）を考慮した不確実係数（100）に加え、断続曝露から連続曝露への補正（24時間/7時間×7日/5日=4.8）も加味した総合的な係数（480）を用いることが適当と考える。

以上より、1,2-ジクロロエタンの発がん性以外の有害性に係る評価値は420 µg/m³と算出される。

(3) 指針値の提案について

発がん性に係る評価値と発がん性以外の有害性に係る評価値は、それぞれ、1.6µg/m³、420 µg/m³と算出された。よって、指針値算出手順に基づき、両値を比較し低い方の数値を採用することにより、1,2-ジクロロエタンの指針値を年平均値 1.6µg/m³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結果では過去に指針値を超過する地点が見られたが、その後大気濃度は低下しており、2004年度の同調査結果では、月1回以上測定した地点において指針値を超過する地点は見られなかった（注4）。

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。

(注4) 有害大気汚染物質の調査結果については、月1回以上の頻度で測定した結果の年平均により評価している。
なお、十分な測定頻度で測定を実施できなかった測定地点の一部において指針値を超過する地点が見られた。

1. データセットの選択

Naganoら（1998）（詳細データは同一の研究を報告した中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター（1991）及びNaganoら（2006）を参照した。）による1,2-ジクロロエタンの吸入がん原性試験は、ラット及びマウスに1日6時間、週5日、104週間の投与を行ったものである。両動物種、雌雄ともに複数の組織に腫瘍の発生が観察されたが、これらのデータのなかで、有意に腫瘍の発生数が増加し、さらに用量反応関係が比較的明確なのは、雄ラットの皮下組織線維腫、雌ラットの乳腺腺腫である。雄ラットの皮下組織線維腫は良性の腫瘍であるため、単独の腫瘍発生データは発がんのリスク評価に用いるには十分ではない。一方、雌ラットの乳腺の腺腫は、通常、線維腺腫と明確に区別するのが難しい場合があり、以下の理由により、腺がん、腺腫、線維腺腫を併せて評価するのが適当である。

- ・ ラットの乳腺の腺腫、線維腺腫及び腺がんは、いずれも乳腺由来の腫瘍であり、発生組織が同じであること。
- ・ 腺腫は、増大により線維腺腫、腺がんへ移行との関連が示唆される。（Boormanら編（1990）、Pathology of the Fischer Rat.）
- ・ F344ラットの乳腺の腺腫と線維腺腫の鑑別点とされている繊維性成分の増殖の有無について判断の難しい例が少なくないこと。
- ・ USEPAの発がん物質リスク評価ガイドラインに記載されているように、良性腫瘍が悪性腫瘍に移行する可能性がある場合は、乳腺腫瘍の例を含め、良性腫瘍と悪性腫瘍を合わせて評価することが一般的であり、ヒトとラットの乳腺腫瘍の違いも、その発現メカニズムにおいて明確なものではないこと。

また、げっ歯類における乳腺腫瘍がホルモン（プロラクチン）の作用と関連している可能性があるが、明確な証拠はないことから、発がん性には閾値がないとしてヒトへ外挿することは問題ないと判断した。以上の検討の結果、腺がん、腺腫及び線維腺腫を合わせて乳腺腫瘍として評価することとした。

この際、同じ動物に複数の腫瘍が発生している場合があるため、これらの乳腺腫瘍の発生した動物の個体数による発がんリスクの評価を行うべきである。雌ラットにおける乳腺腫瘍の発生個体数を検討したところ、下表の通り、各群50匹中0 ppm: 8、10 ppm: 8、40 ppm: 11、160 ppm: 25であった。この乳腺腫瘍の腺がん、腺腫、線維腺腫を併せたデータ（結合データ）は、用量反応関係が明確で、リスク評価に用いるのに適当である。

| 腫瘍の種類 \ 濃度 | 0 ppm | 10 ppm | 40 ppm | 160 ppm |
|---------------------|-------|--------|--------|---------|
| 乳腺 腺がん | 1/50 | 2/50 | 0/50 | 5/50 |
| 腺腫 | 3/50 | 5/50 | 5/50 | 11/50 |
| 線維腺腫 | 4/50 | 1/50 | 6/50 | 13/50 |
| 乳腺腫瘍 腺がん+腺腫+線維腺腫 | 8/50 | 8/50 | 11/50 | 25/50 |

（有意差検定結果に関しては、本編の表3参照）

2. ベンチマークドース法によるPOD (Point of departure : 出発点) の算出

1,2-ジクロロエタンの吸入による発がんユニットリスクを算出する第一段階として、雌のF344 ラットの乳腺腫瘍の腺がん、腺腫、線維腺腫を併せた結合データに、用量反応関係を表す数学モデルをあてはめ、ベンチマーク濃度 (以下BMC) を求めた。BMCの計算にはUS EPAが提供しているBenchmark dose software (ver.1.3.2) を用いた。腫瘍の発生は二項データであるので、Dichotomous モデルのあてはめを行い、10 %の過剰腫瘍発生を生じると推定される濃度 (EC₁₀) を、また回帰曲線の上側95 %信頼限界の曲線より10 %の過剰腫瘍発生推定濃度の下側95 %信頼限界値 (LEC₁₀) をBMCとして求める。US EPAは2005年に公表した新しい発がん物質のリスク評価ガイドラインでは、評価に用いるモデルを限定していないが、Dichotomous モデルのなかで、Multistage モデルは発がんのメカニズムに基づいたモデルであること、これまで発がん物質の評価には主に線形多段階モデル (Linearized multistage model) が用いられてきたことなどを考慮し、Multistage モデルを用いて、回帰曲線を求め、EC₁₀を求めた。

Multistage モデルの回帰曲線の式は次のようになる。

$$P(d) = \gamma + (1 - \gamma) \left(1 - e^{-\sum_{i=1}^n \beta_i d^i} \right)$$

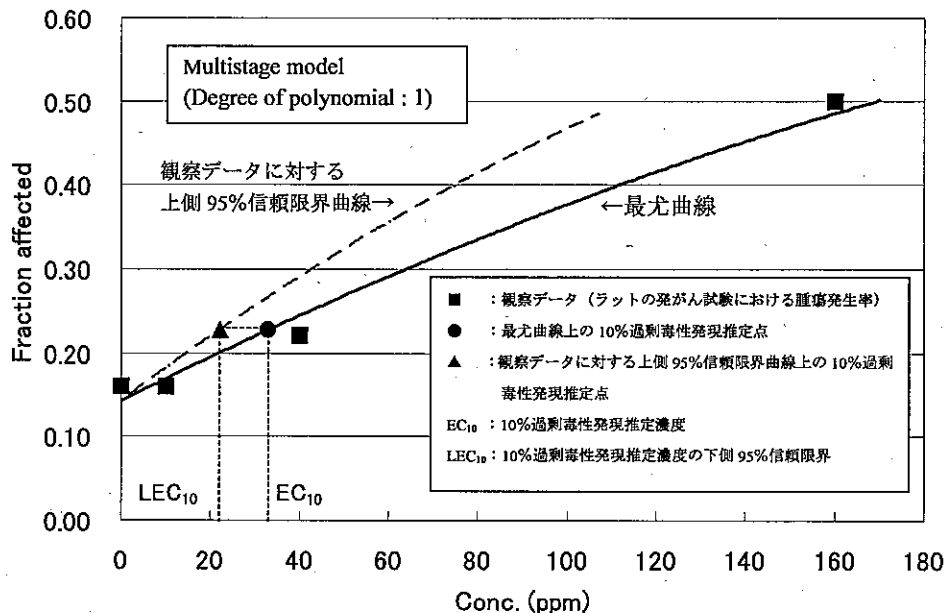
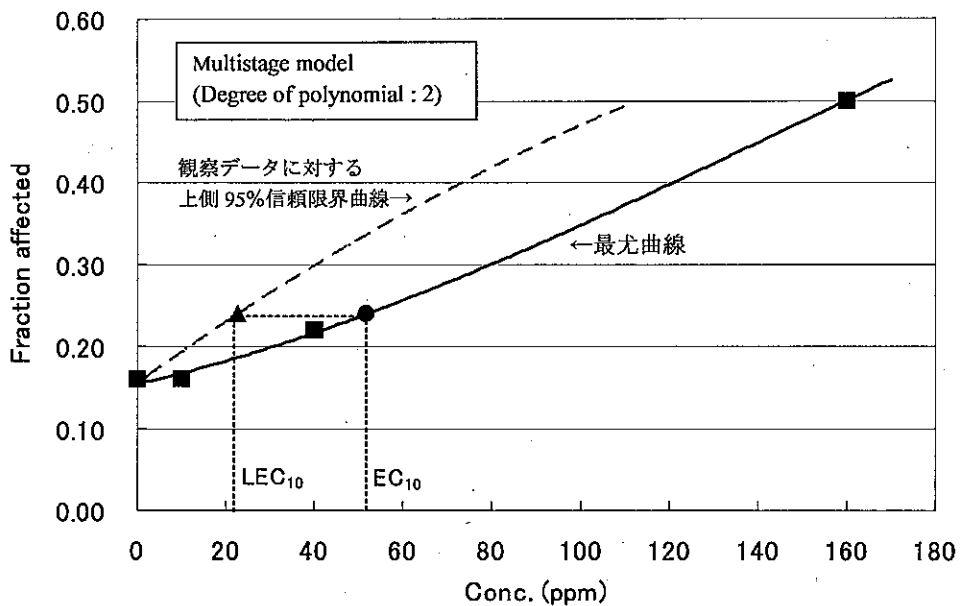
(d : 用量または濃度、 β_i, γ : パラメータ、 γ はバックグラウンド値を示す。 $0 \leq \gamma < 1$, $\beta_i \geq 0$)

上記のラットの乳腺腫瘍の結合データにMultistage モデルを当てはめた場合、 $n=2$ と $n=1$ の場合の2つの回帰曲線が計算可能である。これらの回帰曲線はいずれもデータに良く適合していた。各モデルの回帰曲線を下図に、データへの適合度を示す指標とそれぞれの回帰曲線より求めたEC₁₀とLEC₁₀を下表に示す。

| 多項式部分の次数 | パラメータ | | | | EC ₁₀ | LEC ₁₀ | AIC | χ^2 値 | 自由度 | p 値 |
|----------|----------|------------|--------------------------|---------|------------------|-------------------|---------|------------|-----|--------|
| | バックグラウンド | β_1 | β_2 | パラメータの数 | | | | | | |
| 2 | 0.154863 | 0.00144212 | 1.15191×10^{-5} | 3 | 51.7051 | 22.5879 | 215.975 | 0.04 | 1 | 0.8504 |
| 1 | 0.141984 | 0.00320164 | — | 2 | 32.9083 | 22.0752 | 214.312 | 0.37 | 2 | 0.8301 |

AIC: 赤池の情報量規準 (モデルの適合度を表す指標)

Multistage モデルの式における e のべき指数の多項式部分が2次のモデルと1次のモデルを比較すると、AICは1次のモデルの方がわずかに小さいが、大きな差ではない。また、尤度比検定のp値は2次のモデルの方が大きい、これもどちらも十分に大きく、モデルのデータへの適合性に大きな差はないと考えられる。Benchmark dose softwareにおいて、このような場合には、モデルとして簡単な、つまりパラメータの少ない1次のモデルを採用することが推奨されている。そこで、1次のモデルより求めたLEC₁₀ (22.0752 ppm) を、ユニットリスクを求めるためのPODとした。



3. ヒトの同等濃度への変換

ヒトのユニットリスクを算出するために、ラットにおいて求めたLEC₁₀ をヒトの同等濃度 (HEC) に外挿する必要がある。

US EPA (1994) は吸入曝露の場合の種間外挿の方法をドシメトリー法に基づき、詳細に検討している。この文書では吸入する気体を3つに分類し、それぞれについてさらに呼吸器への影響と全身影響に分けてHECを求めている。1,2-ジクロロエタンの影響が認められる組織は呼吸器だけでなく、乳腺、皮下組織、肝臓など全身にわたり、腫瘍の発生も呼吸器以外で多く観察されている。そのため、その作用は呼吸器官の表面での反応性によるものよりも、血液を介しての全身作用であり、標的組織における反応はその組織における血液中の濃度に関連すると考えられる。1,2-ジクロロエタンは、いくぶん水に溶ける (20 °C で8.69 g/L) が、上記の文書の分類によれば、水にあまり溶けず、呼吸器表面での反応性が低く、主に肺胞で体内に取り込まれるカテゴリー 3 の気体として分類できると考えられる。このカ

テゴリーに属する気体は、HECは動物とヒトの血液/ガス分配係数により動物の曝露濃度より求められる。

動物の分配係数 $(H_{b/g})_A$ が、ヒトの分配係数 $(H_{b/g})_H$ より大きい場合、

$$HEC = \overline{CE}_A \quad (\overline{CE}_A : \text{動物の曝露濃度の平均値})$$

逆に、 $(H_{b/g})_A$ が $(H_{b/g})_H$ より小さい場合は、

$$HEC = \overline{CE}_A \times [(H_{b/g})_A / (H_{b/g})_H]$$

となる。ここで、動物の曝露濃度の平均値というのは、動物の吸入曝露試験は1日に6時間、1週間に5日のように、断続的に実施されることが多いため、ヒトの生涯連続曝露に当てはめるために、実際の曝露濃度を1週間当たりで平均化した値である。1,2-ジクロロエタンのヒトとラットの血液/ガス分配係数については、Satoら(1979)、Gargasら(1989)により、

$$\begin{aligned} (H_{b/g})_H &= 19.5 \\ (H_{b/g})_R &= 30.4 \quad (R : \text{ラット、雄 F344 ラットのデータ}) \end{aligned}$$

と報告されている。今回評価する発がん試験のデータは雌ラットのものであるが、分配係数に性別による大きな違いはないと考えられる。即ち、 $(H_{b/g})_R > (H_{b/g})_H$ であるので、

$$HEC = \overline{CE}_A$$

としてヒトの同等濃度を求める。

まず、ppm で表された濃度の単位を mg/m^3 に変換する。

1 ppm = $4 mg/m^3$ (25 °C) であるので、

$$LEC_{10}(HEC) = 22.0752 \times 4 \times (6/24) \times (5/7) = 16 [mg/m^3]$$

となり、ユニットリスクは、

$$0.1 \div 16 [mg/m^3] = 6.3 \times 10^{-3} \quad [per (mg/m^3)] = 6.3 \times 10^{-6} \quad [per (\mu g/m^3)]$$

と計算される。この値より、リスクレベルが 10^{-5} の濃度は、 $1.6 \mu g/m^3$ と計算される。

別紙文献

Boorman GA et al. Ed. (1990) Pathology of the fischer rat : reference and atlas. Academic Press, Inc., San Diego.

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) 厚生労働省 (旧労働省) 委託 1,2-ジクロロエタン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。

- Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason GH & Andersen ME (1989) Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol Appl Pharmacol* 98: 87-99.
- Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S and Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. & Aizawa, Y., EDS, *Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases*, Amsterdam, Elsevier, pp.741-746.
- Nagano K, Umeda Y, Senoh H, Gotoh K, Arito H, Yamamoto S and Matsushima T (2006) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. *J Occup Health*. (in press).
- Sato A & Nakajima T (1979) A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 34: 69-75.
- U.S. EPA (2003) Benchmark Dose Software. ver. 1.3.2.
- U.S. EPA (2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F.
- U.S. EPA (1994) Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry. EPA/600/8-90/066F.

文 献

- Alumot E, Nachtomi E, Mandel E and Holstein P (1976) Tolerance and acceptable daily intake of chlorinated fumigants in the rat diet. *Fd Cosmet Toxicol* 14: 105-110.
- Arfellini G, Bartoli S, Colacci A, Mazzullo M, Galli MC, Prodi G and Grilli S (1984) In vivo and in vitro binding of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane to macromolecules in rat and mouse organs. *J Cancer Res Clin Oncol* 108: 204-213.
- Armstrong MJ and Galloway SM (1993) Micronuclei induced in peripheral blood of E mu-PIM-1 transgenic mice by chronic oral treatment with 2-acetylaminofluorene or benzene but not with diethyl-nitrosamine or 1,2-dichloroethane. *Mutat Res* 302: 61-70.
- Ashby J and Tennant RW (1991) Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S.NTP. *Mutat Res* 257: 229-306.
- Austin SG and Schnatter AR (1983a) A cohort mortality study of petrochemical workers. *J Occup Med* 25: 304-312.
- Austin SG and Schnatter AR (1983b) A case-control study of chemical exposure and brain tumors in petrochemical workers. *J Occup Med* 25: 313-320.
- Baertsch A, Lutz WK and Schlatter C (1991) Effect of inhalation exposure regimen on DNA binding potency of 1,2-dichloroethane in the rat. *Arch Toxicol* 65: 169-176.
- Benson LO and Teta MJ (1993) Mortality due to pancreatic and lymphopietic cancers in chlorohydrin production workers. *Br J Ind Med* 50: 710-716.
- Bignami M, Cardamone G, Comba P, Ortali VA, Morpurgo G and Carere A (1977) Relationship between chemical structure and mutagenic activity in some pesticides: the use of *Salmonella typhimurium* and *Aspergillus nidulans*. *Mutation Res* 46: 243-244.
- Bonnet P, Francin JM, Gradiski D, Raoult G and Zissu D (1980) Détermination de la concentration létale 50 des principaux hydrocarbures aliphatiques chlorés chez le rat. *Arch Mal prof Med Trav Sécur soc* 41: 317-321.
- Borisova MK (1957) [Experimental inputs to evaluation of maximum allowable dichloroethane concentration in the air.] *Gig I Sanit* 22: 13-19. [in Russian].
- Borisova MK (1960) Some inputs to evaluation of maximum allowable dichloroethane concentration in the air. In: *Maximum allowable concentrations of air pollutants*. Vol.4, pp.21-24.
- Bove F, Shim Y and Zeit P (2002) Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 110(Suppl 1): 61-74.
- Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM and Savrin JE (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141: 850-862.
- Bowler RM, Gysens S and Hartney C (2003) Neuropsychological effects of ethylene dichloride exposure. *Neurotoxicology* 24: 553-562.
- Brem H, Stein AB and Rosenkranz HS (1974) The mutagenicity and DNA-modifying effect of halo alkanes. *Cancer Res* 34: 2576-2579.

- California Environmental Protection Agency (2002) Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment Air Toxicology and Epidemiology Section, California Environmental Protection Agency.
- California Environmental Protection Agency (CalEPA) (2000) Chronic toxicity summary. Ethylene dichloride (1,2-dichloroethane). Determination of noncancer chronic reference exposure levels batch 2A: 117-124.
- Cheever KL, Cholakakis JM, El-Hawari AM, Kovatch RM and Weisburger EK (1990) Ethylene dichloride: the influence of disulfiram or ethanol on oncogenicity, metabolism, and DNA covalent binding in rats. *Fundm Appl Toxicol* 14: 243-261.
- Cheng TJ, Chou PY, Huang ML, Du CL, Wong RH and Chen PC (2000) Increased lymphocyte sister chromatid exchange frequency in workers with exposure to low level of ethylene dichloride. *Mutat Res* 470: 109-114.
- 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (1991) 厚生労働省 (旧労働省) 委託 1,2-ジクロロエタン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.
- 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター (2003) 複数媒体汚染化学物質環境安全性点検評価調査報告書、平成 14 年度環境省請負業務報告書.
- Crespi CL, Seixas GM, Turner TR, Ryan CG and Penman BW (1985) Mutagenicity of 1,2-dichloroethane and 1,2-dibromoethane in two human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 142: 133-140.
- Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S and Buffler PA (1997) Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 8: 347-354.
- Daniel FB, Robinson M, Olson GR, York RG and Condie LW (1994) Ten and ninety-day toxicity studies of 1,2-dichloroethane in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem Toxicol* 17: 463-477.
- Deschamps M and Band P (1993) Study of a cluster of childhood leukemia. *Health Rep* 5: 81-85.
- Environment Canada and Health Canada (1994) Priority substances list assessment report: 1,2-Dichloroethane. Cat. no. En40-215/38E.
- Foureman GL and Reed DJ (1985) Evidence for a non-episulfonium ion intermediate during alkylation by S-[2-(N 7-guanyl)ethyl] glutathione, the major DNA adduct formed from 1,2-dibromoethane. *Biochemistry* 25: 2192-2198.
- Guengerich FP, Crawford WM Jr, Domaradzki JY, Macdonald TL and Watanabe PG (1980) In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 55: 303-317.
- Guengerich FP, Kim DH and 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.
- Heppel LA, Neal PA, Perrin TL, Endicott KM and Porterfield VT (1946) The toxicology of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). V. The effect of daily inhalations. *J Ind Hyg Toxicol* 28: 113-120.

- Hofmann HT, Birnstiel H and Jobst P (1971) [On the inhalation toxicity of 1,1- and 1,2-dichloroethane.] Arch Toxikol 27: 248-265. [In German]
- Hogstedt C, Rohlen O, Berndtsson BS, Axelson O and Ehrenberg L (1979) A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. Br J Ind Med 36: 276-280.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1979) Some halogenated hydrocarbons. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. Vol.20: 429-448, Lyon.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. Vol.71, pp.501-530, Lyon.
- Isacson P, Bean JA, Splinter R, Olson DB and Kohler J (1985) Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. Am J Epidemiol 121: 856-869.
- Jenssen D and Ramel C (1980) The micronucleus test as part of a short-term mutagenicity test program for the prediction of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. Mutat Res 75: 191-202.
- Kanada T and Uyeta M (1978) Mutagenicity screening of organic solvents in microbial systems. Mutat Res 54: 215.
- 環境省環境管理局水環境部 (2004) 平成 15 年度 地下水質測定結果.
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2004) 平成 15 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 環境省環境管理局大気環境課・自動車環境対策課 (2005) 平成 16 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
- 環境省環境保健部環境安全課 (2003) 平成 14 年版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 環境省環境保健部環境安全課 (2005) 平成 16 年度版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 環境庁環境保健部環境安全課 (1988) 昭和 63 年版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 環境庁環境保健部環境安全課 (1989) 平成元年版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 環境庁環境保健部保健調査室 (1980) 昭和 55 年版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 環境庁環境保健部保健調査室 (1981) 昭和 56 年版 化学物質と環境、財団法人 日本環境協会、東京.
- 経済産業省 (2005) 産業構造審議会化学・バイオ部会リスク管理小委員会有害大気汚染物質対策 WG 資料.
- 経済産業省・環境省 (2005) 平成 15 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果—.
- King MT, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E and Wild D (1979) Mutagenicity studies with

- X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, Drosophila and mammalian test systems. *Mutat Res* 66: 33-43.
- Klaunig JE, Ruch RJ and Pereira MA (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ Health Perspect* 69: 89-95.
- Koga, N, Inskeep PB, Harris TM and Guengerich FP (1986) S-[2-(N 7-guanyl)ethyl]glutathione, the major DNA adduct formed from 1,2-dibromoethane. *Biochemistry* 25: 2192-2198.
- Kozik I (1957) [Problems of occupational hygiene in the use of dichloroethane in the aviation industry.] *Gig Tr Prof Zabol* 1: 31-38. [in Russian]
- Kristoffersson U (1974) Genetic effects of some gasoline additives. *Hereditas* 78: 319.
- Lane RW, Riddle BL and Borzelleca JF (1982) Effects of 1,2-Dichloroethane and 1,1,1-Trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 63: 409-421.
- Larionov VG and Kokarovtseva MG (1976) Morphological constitution of peripheral blood in intoxication with dichloroethane and its metabolites. In: Actual problems of pesticide application in different climatographic zones, Yerevan, Aiastan Publishers, pp. 131-133.
- Lin EL, Mattox JK and Pereira MA (1985) Glutathione plus cytosol- and microsome- mediated binding of 1,2-dichloroethane to polynucleotides. *Toxicol Appl Pharmacol* 78:428-435.
- Maltoni C, Valgimigli L and Scarnato C (1980) Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. In: *Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk?* Banbury Report No 5. Ames BN, Infante P, Reitz R ed. Cold Spring Harbor, CSH Press, NY, pp. 3-33.
- 松本理、青木康展 (2006) ベンチマークドース法を用いた 1,2-ジクロロエタンの吸入曝露による発がんユニットリスクの算出. *大気環境学会誌* 41: 196-208.
- Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH and Milman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug Chem Toxicol* 8: 183-194.
- McCann J, Simmon V, Streiwieser D and Ames BN (1975) Mutagenicity of chloroacetaldehyde, a possible metabolic product of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride), chloroethanol (ethylene chlorohydrin), vinyl chloride, and cyclophosphamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3190-3193.
- Moody DE, James JL, Clawson GA and Smuckler EA (1981) Correlations among the changes in hepatic microsomal components after intoxication with alkyl halides and other hepatotoxins. *Mol Pharmacol* 20: 685-93.
- Morgan DL, Bucher JR, Elwell MR, Lilja HS and Murthy AS (1990) Comparative toxicity of ethylene dichloride in F344/N Sprague-Dawley and Osborne-Mendel rats. *Fd Chem Toxicol* 28: 839-845.
- Morgan DL, Cooper SW, Carlock DL, Sykora JJ, Sutton B, Mattie DR and McDougal JN (1991) Dermal absorption of neat and aqueous volatile organic chemicals in the Fischer 344 rat.

Environ Res 55: 51-63.

- Munson AE, Sain LE, Sanders VM, Kauffman BM, White KL Jr, Page DG, Barnes DW and Borzelleca JF (1982) Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane and tribromomethane. Environ Health Perspect 46: 117-26.
- Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S and Matsushima T (1998) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani, K., Hosoda, Y. & Aizawa, Y., EDS, Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases, Amsterdam, Elsevier, pp.741-746.
- Nagano K, Umeda Y, Senoh H, Gotoh K, Arito H, Yamamoto S and Matsushima T (2006) Carcinogenicity and chronic toxicity in rats and mice exposed by inhalation to 1,2-dichloroethane for two years. J Occup Health. (in press).
- National Cancer Institute (NCI) (1978) Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Services, National Institute of Health. HEW (NIH) Publication No. 78-1305 Bethesda, Maryland.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1976) Occupational Exposure to Ethylene Dichloride (1,2-Dichloroethane). National Institute for Occupational Safety and Health. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Washington D.C.
- National Toxicology Program (NTP) (1991) Toxicity Studies of 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride) in F344/N rats, Sprague-Dawley rats, Osborne-Mendel rats, and B6C3F1 mice (drinking water and gavage studies), National Toxicology Program, NTP TOX4, NIH publication No. 91-3123, MTISPB91-185363.
- Natsyuk MV and Chekman IS (1975) [Content of nicotinamide coenzymes in the liver and myocardium of rats poisoned with dichloroethane.] Byull eksp Biol Med. 79:59-60. [In Russian]
- 財団法人 日本食品分析センター (2002) 平成 13 年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- 社団法人 日本水道協会 (2004) 水道水質データベース、<http://www.jwwa.or.jp/mizu/>.
- Nouchi T, Miura H, Kanayama M, Mizuguchi O and Takano T (1984) Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane - a case report. Int Arch Occup Environ Health 54: 111-113.
- Olsen GW, Lacy SE, Bodner KM, Chau M, Arceneaux TG, Cartmill JB, Ramlow JM and Boswell JM (1997) Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production. Occup Environ Med 54: 592-598.
- Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Brondeau MT, Ban M and de Ceaurriz J (1993) Urinary thiodiglycolic acid and thioether excretion in male rats dosed with 1,2-dichloroethane. J Appl Toxicol 13: 417-422.
- Payan JP, Saillenfait AM, Bonnet P, Fabry JP, Langonne I and Sabate JP (1995) Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-Dichloroethane in rats. Fundam

- Appl Toxicol 28: 187-198.
- Rannug U (1980a) Oxygenase-independent activations of carcinogens. In: K Norpoth and RC Garner (Eds.) Short-Term Mutagenicity Test Systems for Detecting Carcinogens. Springer, Berlin, pp.286-294.
- Rannug U (1980b) The use of different metabolizing systems in the elucidation of the mutagenic effects of ethylene dichloride in Salmonella. In: Ethylene Dichloride: Economic Importance and Potential Health Risks, Banbury Report 5, VK McElheny (Eds.), Cold Spring Harbor, pp.83-95.
- Rannug U (1980c) Genotoxic effects of 1,2-dibromoethane and 1,2-dichloroethane. Mutat Res 76: 269-295.
- Rannug U and Beije B (1979) The mutagenic effects of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium. II. Activation by the isolated perfused rat liver. Chem-Biol Interact 24: 265-285.
- Rannug U and Ramel C (1977) Mutagenicity of waste products from vinyl chloride industries. J Toxicol Environ Health 2: 1019-1029.
- Rannug U, Sundvall A and Ramel C (1978) The mutagenic effect of 1,2-dichloroethane on Salmonella typhimurium. I. Activation through conjugation with glutathione in vitro. Chem Biol Interact 20: 1-16.
- Rao KS, Murray JS, Deacon MM, John JA, Valhoun LL and Young JT (1980) Teratogenicity and reproduction studies in animals inhaling ethylene dichloride. In: Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? Banbury Report No 5. Ames BN, Infante P, Reitz R ed., Cold Spring Harbor, CSH Press, NY, pp. 149-166.
- Reitz RH, Fox TR, Domoradzki JY, Quast JF, Langvardt P and Watanabe PG (1980) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride: Comparison of oral and inhalation exposure. In: Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? Banbury Report No 5. Ames BN, Infante P, Reitz R ed, Cold Spring Harbor, CSH Press, NY, pp. 135-148.
- Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC, Quast JF, Langvardt PW and Watanabe PG (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicol Appl Pharmacol 62: 190-204.
- Rosenbaum ND (1947) Ethylene dichloride as an industrial poison. Gig Sanit 12: 17-21.
- Rosenkranz HS (1977) Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. Environ Health Perspect 21: 79-84.
- Sasaki YF, Sakaguchi M, Yamada H and Matsushashi T (1994) Evaluation of micronucleus induction in mice by four organochlorine pesticides: 1,2-dibromo-3-chloropropane, 1,3-dichloropropene, 1,2-dichloroethane, and nitrofen. MMS Commun 2: 87-93.
- Schasteen CS and Reed DJ (1983) The hydrolysis and alkylation activities of S-(2-haloethyl)-L-cysteine analogs: evidence for extended half-life. Toxicol Appl Pharmacol 70: 423-432.

- Sherwood RL, O'Shea W, Thomas PT, Ratajczak HV, Aranyi C and Graham JA (1987) Effects of inhalation of ethylene dichloride on pulmonary defenses of mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 91: 491-496.
- Simmon VF, Kauhanen K and Tardiff RG (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: *Progress in Genetic Toxicology*, Scott D, Bridges BA, Sobels FH (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp.249-258.
- Spencer HC, Rowe VK, Adams EM, McCollister DD and Irish DD (1951) Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 4: 482-493.
- Spreafico F, Zuccato E, Marcucci F, Sironi M, Paglialunga S, Madonna M and Mussini E (1980) Pharmacokinetics of ethylene dichloride in rats treated by different routes and its long-term inhalatory toxicity. In: *Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk?* Banbury Report No 5. Ames BN, Infante P, Reitz R eds, Cold Spring Harbor, CSH Press, NY, pp. 107-133.
- Storer RD, Cartwright ME, Cook WO, Soper KA and Nichols WW (1995) Short-term carcinogenesis bioassay of genotoxic procarcinogens in PIM transgenic mice. *Carcinogenesis* 16: 285-293.
- Sweeny MH, Beaumont JJ, Waxweiler RJ and Halperin WE (1986) An investigation of mortality from cancer and other causes of death among workers employed at an east Texas chemical plant. *Arch Environ Health* 41: 23-28.
- Taningher M, Parodi S, Grilli S, Colacci A, Mazzullo M, Bordone R and Santi L (1991) Lack of correlation between alkaline DNA fragmentation and DNA covalent binding induced by polychloroethanes after in vivo administration. Problems related to the assessment of a carcinogenic hazard. *Cancer Detect Prev* 15: 35-39.
- Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB and Weisburger EK (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Res* 37: 2717-2720.
- Torkelson TR (1994) Halogenated aliphatic hydrocarbons containing chlorine, bromine, and iodine. In: Clayton GD, Clayton FE (Ed) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 4th Ed. Volume II, Part E, John Wiley & Sons Inc, New York, pp. 4098-4108.
- Tsuruta H (1975) Percutaneous absorption of organic solvents: 1. Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind Health* 13: 227-236.
- United States Department of Health and Human Services (USDHHS) (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Van Duuren BL, Coldschmit BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seidman I and Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *J Natl Cancer Inst* 63: 1433-1439.
- Van Esch GJ, Kroes R, Van Logten MJ and Den Tonkelaar EM. (1977) Ninety-day toxicity study

- with 1,2-dichloroethane (DCE) in rats. Bilthoven, the Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Hygiene (Report 195/77 Al.Tox.).
- Vozovaya M (1974) [Development of posterity of two generations obtained from females subjected to the action of dichloroethane.] *Gig Sanit* 7: 25-28. [In Russian]
- Withey JR and Karpinski K (1985) The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 6: 79-88.
- Wolff DL, Ivanov NG, Kljackina AM and Mel'nikova LV (1979) [Evidence of the effect of significant industrial toxicological substances on the nervous system by animal behavioural tests.] *Zool Jahrb Physiol* 83: 82-91. [In German]
- World Health Organization (WHO) (1987) Environmental Health Criteria for 1,2-Dichloroethane. 1st edition. Geneva, WHO.
- World Health Organization (WHO) (1995) Environmental Health Criteria for 1,2-Dichloroethane. 2nd edition. Geneva, WHO.
- World Health Organization (WHO) (1998) Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 1: 1,2-Dichloroethane. Geneva, WHO.
- World Health Organization (WHO) (2003) Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water. 1,2-Dichloroethane in drinking-water. Geneva, WHO.
- World Health Organization (WHO) (2004) Guidelines for drinking-water quality, third edition. Geneva, WHO.
- World Health Organization (WHO) (2000) Guidelines for Air air quality. Geneva. WHO.
- World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe (2000) Air quality guidelines for Europe. 2nd edition. WHO regional publications, Europe series, No. 91. Copenhagen, WHO.
- Yodaiken RE and Babcock JR (1973) 1,2-Dichloroethane poisoning. *Arch Environ Health* 26: 281-284.
- Zhang LH and Jenssen D (1994) Studies on intrachromosomal recombination in SP5/V79 Chinese hamster cells upon exposure to different agents related to carcinogenesis. *Carcinogenesis* 15: 2303-2310.
- Zhao SF, Zhang XC and Bao YS (1989) The study on the effects of 1,2-dichloroethane on reproductive function. *Chinese J Prevent Med* 23: 199-202.

(資料) 1,2-ジクロロエタンの有害性評価・法規制等の現状について

- (1) 発がん性に関する評価
 - IARC (国際がん研究機関)
 - グループ 2B
 - EU (欧州連合)
 - カテゴリー 2
 - USEPA (米国環境保護庁)
 - グループ B2, Inhalation Unit Risk 2.6×10^{-5} /($\mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)
 - ACGIH (米国産業衛生専門家会議)
 - グループ A4
 - 日本産業衛生学会
 - 2B
 - WHO 欧州事務局大気質ガイドライン
 - ユニットリスク： 2×10^{-6} /($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
- (2) 大気に関する基準
 - WHO 欧州事務局大気質ガイドライン
 - $700 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (24 時間平均)
 - オランダの基準
 - limit value $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - target value $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- (3) 職業曝露に関する基準
 - 日本産業衛生学会
 - 許容濃度 10 ppm ($40 \text{ mg}/\text{m}^3$)
 - ACGIH
 - TWA 10 ppm ($40 \text{ mg}/\text{m}^3$)
- (4) その他法令による指定
 - 海洋汚染及び海上火災の防止に関する法律 (有害液体物質 B 類)
 - 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (第二種監視化学物質)
 - 航空法 (危険物 引火性液体 GM 等級 2)
 - 港則法 (危険物 引火性液体類)
 - 消防法 (危険物第 4 類 石油類非水溶性液体)
 - 特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律 (第一種指定化学物質)
 - 特定有害廃棄物等の輸出入等の規制に関する法律 (バーゼル法) (特定有害廃棄物等)
 - 労働安全衛生法
 - (有機溶剤 (第一種有機溶剤)、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物)
 - 船舶安全法 (危険物 等級 3 引火性液体類)
 - 水質汚濁防止法 (有害物質)
 - 土壌汚染対策法 (特定有害物質)