

トリクロロエチレンの大気環境基準の再評価に関する論点整理（案）

本委員会で審議されたトリクロロエチレンの有害性及び曝露状況の評価を踏まえて、現行のトリクロロエチレンの大気環境基準の再評価についての論点を整理する。

論点 1 評価値算出のための定量評価に用いることが可能なエンドポイントの検討**【第三次答申からの抜粋】**

トリクロロエチレンの量-反応アセスメントに際して、そのエンドポイントとして発がん性、もしくは一般毒性として腎障害や肝障害等の器官毒性あるいは神経系への影響（神経毒性）が考えられる。

当委員会は、以下の事項を考え合わせ、実際の大気環境中で曝露するような低い濃度での健康影響を評価するには、ヒトに関する毒性データ、そのうち、特に低濃度で問題となる神経機能に対する慢性影響を用いて量-反応アセスメントを行うことが適当と考えた。

- ・発がん性に関して、量-反応アセスメントに耐えうる報告がほとんど存在せず、仮に発がん性が問題となるとしてもその可能性は実際の環境中濃度に比べて極めて高濃度曝露の場合と考えられること
- ・トリクロロエチレンの毒性（発がん性）には種差（マウスとラット）があることが明らかで、この種差はトリクロロエチレンの代謝経路と代謝活性の違いによって説明されている。毒性に関して単に量的なものではなく質的種差がある場合、動物実験の結果に基づいてヒトにおける発がんリスクを評価することは困難が多いこと
- ・トリクロロエチレンは産業界において広く用いられ、労働衛生学の領域でトリクロロエチレンの毒性に関するデータが蓄積されていること

①発がん性について**○定性評価**

- ・疫学知見 4 編で、高濃度曝露群あるいは高濃度曝露した労働者を含む群において腎臓がんのリスクの増加が認められると報告されている。
- ・一定の規準を満たした疫学知見に基づくメタ解析でも腎臓がんのリスクの増加が認められると報告されている。
- ・以上より、腎臓がんについては、トリクロロエチレン曝露によって腎臓がんが発生しうると判断する。

- ・非ホジキンリンパ腫については、曝露との関係を示すいくつかの報告はあるものの、全体として明確な関係があるとは判断できない。
- ・肝臓がんについては、限定的な情報に限られており、曝露との明確な関係があるとは判断できない。

○定量評価の可否

- ・腎臓がんのリスク増加が報告されている疫学知見4編のうち、2編（Zhaoら2005；Mooreら2010）については、少数の群分けされた曝露レベルにおいてリスク評価を行っていること、また、これら2編のうち1編（Zhaoら2005）は、喫煙習慣、社会経済的要因の交絡因子に関して調整されていないこと、もう1編（Mooreら2010）は、累積曝露量や曝露濃度の推定値がCharbotelら（2006）の推定結果と比較すると正確ではないことが指摘されていることから、これら2編については量-反応関係を検討するには不十分と判断する。
- ・残り2編（Charbotelら2006、2009）については、累積曝露量に依存したリスク増加はみられないことが報告されている。
- ・遺伝子障害性（変異原性を含む）の検討において、発がん性の閾値の有無については判断できない。
- ・以上より、発がん性（腎臓がん）については、量-反応関係の推定は困難であり、定量評価を行うことは適切ではないと判断する。

②神経系への影響

○定性評価

- ・第三次答申において根拠となった疫学知見では、トリクロロエチレンに曝露した労働者において、種々の自覚的神経症状（頭痛、めまい、酩酊感、疲労感等）が一貫して認められると報告されている。これらは複数の異なる地域（欧州、中国等）のトリクロロエチレン使用施設におけるものである。
- ・第三次答申以降に公表された疫学知見等では、三叉神経等の末梢神経への影響、神経行動機能（身体重心動揺、手のふるえ）が報告されている。しかしながら、これらの研究については、交絡因子が未調整であることや影響指標の測定時にノイズが混入する可能性が指摘されていることから、トリクロロエチレンの曝露との因果関係については、証拠が不十分と判断する。

○定量評価の可否

- ・第三次答申において根拠となった疫学知見での曝露状況をみると、トリクロロエチレンの気中濃度で10 ppm（53.7mg/m³）以下から100 ppm（537mg/m³）を超える範囲、尿中TCA濃度で20 mg/L以下から100 mg/Lを超える範囲の、いずれも比較的広範囲にわたるものであり、有病の状況と併せて量-反応関係の検討に資することが可能と判断する。
- ・第三次答申以降に公表された疫学知見等においては、作業場の気中濃度の測定

場所や時間の詳細が不明であったり、個人累積曝露濃度から平均曝露濃度を推定する際の不確実性が高いと考えられる知見があることなどから、定量評価において考慮することは困難であると判断する。

③腎臓への影響

○定性評価

- ・腎機能のバイオマーカーを指標とした疫学知見において、従来から腎機能の指標として使用されてきたバイオマーカー（NAG、アルブミン、 α 1マイクログロブリン、 β 1マイクログロブリン）については、NAG及びアルブミンに濃度の増加が認められたものの、それらと尿中TCAや曝露年数との間に相関は見られないという報告がある。また、NAGと尿中TCA濃度との相関関係は認められたものの、NAGと曝露年数、個人曝露濃度、累積曝露量等、他の曝露指標との相関関係はないという報告がある。
- ・KIM-1、GST- α については、トリクロロエチレンの曝露による変化が認められたという報告がある。しかしながら、これらのバイオマーカーは、ヒトでの知見が少ないため、現時点では、腎機能への影響の指標として用いることは困難であると判断する。

○定量評価の可否

- ・健康影響の定量評価において考慮することは困難と判断する。

④免疫系への影響

○定性評価

- ・免疫グロブリン、サイトカイン及び末梢血リンパ球サブセット等への影響に関する5編の報告では、トリクロロエチレンへの曝露によって、それらの量的な変化が報告されているが、健康影響との関わりについては現状では明確ではないと判断する。
- ・過敏症症候群（皮膚過敏性障害）に関する3編の報告を調査した結果、過敏症症候群は、トリクロロエチレンへの曝露によって引き起こされるものと判断する。
- ・トリクロロエチレンに起因する過敏症症候群の感受性には、ヒト白血球抗原（HLA、特にHLA-B*13:01）が関与しており、HLA-B*13:01保有者の感受性が高いことが報告されている。
- ・感受性の個人差が大きいものの、感受性に関与するHLA遺伝子型（HLA-B*13:01）がアジア人に特有のものであり、日本人においても1%超が保有していると推定されている。

○定量評価の可否

- ・過敏症症候群（皮膚過敏性障害）に関する定量評価については、トリクロロエ

チレンの曝露濃度や尿中 TCA 濃度と過敏症症候群の発生率との関係が不明であることから、量-反応関係に基づく健康影響の定量評価について考慮することは困難と判断する。

⑤生殖器系への影響

○定性的評価

- ・男性労働者の生殖器や内分泌への影響を調べた 3 編の横断研究について調査したところ、トリクロロエチレン曝露との関係で有意な相関を示している知見があるが、全ての研究について対照群が設定されていないこと、選択バイアスの可能性があること、交絡因子に飲酒、年齢が含まれないこと、曝露年数の詳細が不明であることが問題として挙げられており、生殖器への影響は現状では明確ではないと判断する。

○定量的評価の可否

- ・健康影響の定量評価において考慮することは困難と判断する。

⑥発生影響

○定性的評価

- ・症例対照研究 4 編、生態学的研究 1 編を調査した結果、症例対照研究 2 編では、いずれも高齢（妊娠 5 週時に 38 歳以上、または出産時に 35 歳以上）の母親が曝露を受けると、子供の先天性疾患のリスクが高くなることが報告されている。しかしながら、いずれの研究も大気濃度の実測値は報告されていない。
- ・残りの症例対照研究 2 編では、子供の先天異常のリスクの増加がみられない、もしくはリスクの増加は認められるものの曝露レベルに依存したリスクの増加ではないと報告されている。これらの研究については大気中濃度は数理モデルによる推定値が使用されている。
- ・生態学的研究では、母親がトリクロロエチレンの土壌汚染地域に居住していた場合に、低出生体重、胎児発育遅延、満期低出生体重、円錐動脈幹異常について、調整後相対リスクが有意に増加したと報告されている。しかしながら屋内空気及び土壌中の濃度は示されていない。
- ・以上の疫学知見から、トリクロロエチレン曝露と発生影響との関連性は明らかでないと判断する。
- ・実験動物において、飲水投与した妊娠ラットの胎児で心臓奇形が認められる報告があるが、発生率の算出方法や用量依存性に関して、WHO、食品安全委員会から問題が指摘されている。一方、吸入曝露試験では、胎児の心臓奇形を認める知見は見当たらなかった。

○定量的評価の可否

- ・健康影響の定量評価において考慮することは困難であると判断する。

以上より、定量評価に用いることが可能なエンドポイントは、神経系への影響（自覚的神経症状）のみであるとしてよいか。

（参考）

第1回専門委員会における関連意見

- ・取り上げられている知見で、曝露レベルがよく分からないものがある。どのような曝露レベルで健康影響が発生しているのか全体を見渡したい。
- ・発生影響については、（確実性の分類が）むしろⅢaにも達しないぐらいという気がする。
- ・トリクロロエチレンの独特の問題かもしれないが、水質環境基準では発生毒性がエンドポイントになっている。

第2回専門委員会における関連意見

- ・発がん性は、定量評価が可能かという観点から見ると、エンドポイントとして採用することは難しい。
- ・発がん性については定性的には考慮すべき。定量評価はできない。
- ・プール解析の結果をもう少し詳しく検討しなければならない。非ホジキンリンパ種について、量－反応関係があったようにも報告されている。
- ・神経系への影響をエンドポイントとして採用することでよい。
- ・神経系への影響をエンドポイントとして使う場合は、他の有害性との位置づけについて何らかの追記必要ではないか。

<次回以降の専門委員会で検討する論点>

論点 2 現行の環境基準を変更するかどうかの検討に資する知見の有無

論点 3 論点 1 で定量評価が可能なエンドポイントとして用いる有害性において、その影響が見られないと考えられる気中濃度（または影響が見られると考えられる最小の気中濃度）をどのように設定するか。

論点 4 不確実係数を含む総合的な係数の検討

(参考)

第 2 回専門委員会における関連意見（論点 2～4 に関連するもの）

- ・ 定量評価できないものを再評価に取り込むため、不確実係数を検討する必要がある。
- ・ 基準を考える上で、免疫系への影響について一定の考慮ができていないという判断が必要ではないか。
- ・ 腎臓がんに関連するトリクロロエチレンの代謝物について新たな知見もあるなかで、基準がそうした懸念も考慮していることを示すべき。
- ・ IARC が 1 に変更したのに、基準を全く変えないというには、それなりの根拠が必要と考える。