

は、活性化の有無に拘らずモノクロロ酢酸は陰性であった(24)。

発ガン性

F344/N ラットと B6C3F1 マウスに対し2年間の試験で発ガン活性の証拠は見られなかった。ラット（性別、投与量別の70匹）にモノクロロ酢酸を、0、15又は30mg/kg体重/日の割合で経口投与し、マウス（性別、投与量別の60匹）に、0、50又は100mg/kg体重/日の割合で投与した(22)。

2) ジクロロ酢酸

急性暴露

ジクロロ酢酸をラットとマウスに対しそれぞれ4480mgと5520mg/kg体重のLD50に関する報告がある(18)。

短期暴露

Sprague-Dawley ラット（性別、投与量別の5匹）に、ジクロロ酢酸を0、30、125、500又は1875mg/L含有する水溶液（0、2.4、10、40又は50mg/kg体重/日）を14日間投与したが、モニタしたパラメータ（体重、乳酸塩とピルビン酸塩濃度、血糖値等）の何れにも顕著な変化が見られなかった。本研究では、150mg/kg体重/日のNOAELが同定された(25)。

Sprague Dawley ラット（性別、投与量別の10匹）に、0、125、500又は2000mg/kg体重/日の割合でジクロロ酢酸ナトリウムを3ヶ月経口投与した研究では、すべての投与量に対し、用量依存的に体重増加の制御が顕著にみられた。最高投与量の2群では、血液学的パラメータに僅かな影響が観察された。肝臓、腎臓及び副腎の相対平均重量は用量依存的に顕著に増加した。脳と精巣が主要な標的臓器であり、浮腫に似た有髄白色管の空胞化が特徴の脳の発疹が、全投与量群の両性のラットの大脳と小脳で観察された。臓器の重量と脳障害に及ぼす影響をベースとして、試験の最低投与量である125mg/kg体重/日のLOAELは本研究で同定された(26, 27)。

ビーグル犬に、カプセル入りのジクロロ酢酸ナトリウムを50、75又は100mg/kg体重/日の割合で13週投与した。両性共に投与量に比例して体重が減少した。すべての投与量で、赤血球数、赤血球容積パーセント（ヘマトクリット）及びヘモグロビン濃度の進行性の低下に関連していた。平均血糖値及び乳酸塩とピルビン酸塩の濃度は実験動物全体で顕著に低下した。処理したイヌで肺の硬着の発生頻度が増加した。病理組織学的検査で、処理したイヌはすべて白色有髄管の空胞化が小から中程度で大脳に、より低い度合いで小脳に起こっていたことが判明した。全投与量に対して、肝臓のヘモシリデンを運ぶクッペル細胞と胆嚢の嚢胞粘膜の過形成の増加が見られた。本研究から、50 mg/kg体重/日のLOAELが同定が可能である(26, 27)。

長期暴露

オスのB6C3F1マウス（投与量別の50匹）に、ジクロロ酢酸塩が0、0.05、0.5、3.5又は5.0g/L濃度の飲料水（0、7.6、77、410又は486 mg/kg体重/日）を60週間、投与した。別のマウスの群はジクロロ酢酸塩を7.6又は77mg/kg体重/日で75週間、投与した。最高投

与量のマウスの場合、摂水量は対照群の 60%まで減少した。体重は最高投与量 2 群で減少したが、相対肝臓重量は最高投与量 3 群で増加した。腎臓の重量増加は 410mg/kg 体重/日の場合にのみ見られた。精巣や脾臓には影響が見られなかった。60 週間と 75 週間の研究から、NAOEL は 7.6 mg/kg 体重/日であった(28)。

変異原性及びその他の関連症状

ジクロロ酢酸は、ある研究(29)によるとラットとマウスの *in vivo* 投与では DNA 切断を起こすが、別の研究では高投与量で切断しない(30)と報告されている。

発ガン性

ジクロロ酢酸塩の発ガンの可能性を、B6C3F1 マウス (オス・投与量別の 50 匹) に 0、0.05、0.5、3.5 又は 5.0 g/L 濃度の飲料水溶液 (0、7.6、77、410 又は 486mg/kg 体重/日) を 60 週間投与して調査した。また、別群のマウスにジクロロ酢酸塩を 7.6 又は 77mg/kg 体重/日で 75 週投与した。過形成細胞節が 410mg/kg 体重/日投与マウスに 58%、486 mg/kg 体重/日投与マウスに 83%見られた。肝細胞腺腫の発生はそれぞれ 100%と 80%で、肝細胞ガンはそれぞれ 67%と 83%であった。投与量の異なる群の発生件数は対照群と類似していた(28)。

マウスにニトロソエチル尿素 (NEU) で前処理後種々のジクロロ酢酸濃度の投与量で試験して発ガンの可能性を検討した。オスの B6C3F1 マウスは、ジクロロ酢酸塩を 0、2000 又は 5000mg/L 含有する飲料水 (0、400 又は 1000mg/kg 体重/日) を投与した。高投与量群のみにはイニシエーション処理 (NEU なし) で試験した。肝細胞ガンの発生率は対照群 (NEU やジクロロ酢酸なし) で 0%で、1000mg/kg 体重/日 (NEU なし) の場合で 81%であった。ジクロロ酢酸と少量の NEU の投与の場合、腫瘍の発生率は両投与量で 66~72%であった。本著者は、ジクロロ酢酸はイニシエーション処理なしで、1000mg/kg 体重/日の投与で発ガン性があると結論している(31)。

飲料水に添加したジクロロ酢酸の投与は、オスの B6C3F1 マウスに肝腫瘍を誘発した。ジクロロ酢酸をマウスの群に 0、1 又は 2g/L (各群の合計投与量に対する著者の計算をベースとして約 0、137 又は 295mg/kg 体重/日) 37 週間又は 52 週間投与した。肝細胞ガンは最高投与量を 52 週間に亘り受けた 24 匹の内の 5 匹 (21%) だけに発生した(32)。

3) トリクロロ酢酸

急性暴露

トリクロロ酢酸の LD₅₀ は、ラットで 3320mg/kg 体重で、マウスで 4970mg/kg 体重であった(18)。

短期暴露

オスの Sprague-Dawley ラットの群がトリクロロ酢酸を 5000mg/L (約 312 mg/kg 体重/日) の飲料水を 10、20 又は 30 日間、投与した。投与の結果は、体重、臓器重量、肉眼検死又は病理組織学上での所見に変化は見られなかったことから、短期 NOAEL は 312mg/kg 体重/日が可能である(33)。

6匹の Fischer344 [CDF(F-344)/CrIBR] ラットと8匹の B6C3F1 マウスにトリクロロ酢酸を 500mg/kg 体重/日で 10 日間、経口投与した。平均肝臓/体重比は両動物で顕著に増加したが、平均腎臓/体重比には影響が無かった。シアン化物に影響されないパルミトイル補酵素(CoA)による酸化は両動物で増加が見られた。本研究での肝臓に影響する LOAEL はラット、マウス共に 500mg/kg 体重/日であった(34)。

オスの Sprague-Dawley ラット (投与量別で 10 匹) にトリクロロ酢酸を 0、50、500 又は 5000mg/L (0、4.1、36.5 又は 355mg/kg 体重/日) で飲料水で 90 日間、投与した。体重や肝臓、腎臓の重量への影響は見られなかった。最高投与量で、脾臓の重量は減少し、肝臓と腎臓の相対重量は増加した。高投与量で肝臓に見られた影響は、肝ペルオキシソームのベータ酸化活性の上昇、巣状肝細胞肥大、細胞内膨化及びグリコーゲンの蓄積等であった。本研究での NOAEL は 36.5mg/kg 体重/日であった(35)。

トリクロロ酢酸を 0、300、1000 又は 2000mg/L で飲料水に添加しオスの B6C3F1 マウスに 14 日間投与した場合、肝臓重量の用量依存的な増加がみられた。1000 と 2000mg/L の投与の影響は統計的に有意義であった。従って、NOAEL は 300mg/L 又は約 55mg/kg 体重/日であった(36)。

長期暴露

オスの Sprague-Dawley ラットに、トリクロロ酢酸を 0、50、500 又は 5000 mg/L (0、2.89、29.6 又は 277mg/kg 体重/日で 6 ヶ月) の割合で飲料水に添加して 12 ヶ月まで投与した。実験中に体重、臓器重量、肉眼的又は病理組織学の面での顕著な変化は検出されなかった。本研究では、277mg/kg 体重/日の NOAEL が同定された(33)。

B6C3F1 マウスにトリクロロ酢酸塩を 0、1 又は 2g/L で飲料水に添加して 37 週又は 52 週投与した研究では、オス、メス共に肝臓の絶対重量と肝臓/体重比の両方が対照群と比較して投与量に関連した顕著な増加が見られた。本研究の LOAEL は、著者の各群に対する合計投与量の計算をベースとして、1g/L 又は 178mg/kg 体重/日であった(32)。

変異原性及びその他の関連症状

代謝活性化が無い場合、トリクロロ酢酸は *Salmonella typhimurium* TA100 に対する変異原性は見られなかった(37)。マウスを用いた *in vivo* の 3 種の染色体異常試験—骨髄細胞試験、小核試験及び精子頭部異常試験—では結果は陽性であった(38)。

発ガン性

オスの B6C3F1 マウスに、トリクロロ酢酸を 0、1 又は 2g/L (著者の各群に対する合計投与量の計算をベースとして約 0、178 又は 319mg/kg 体重/日) で飲料水として 37 週又は 52 週投与した。両処理群のオスに肝細胞ガンの発生件数が増加したが、メスでは発生が見られなかった(32)。

マウスにおけるトリクロロ酢酸による発ガンの可能性は、NEU の前処理を含む 61 週の異なる投与量で検討した。オスの B6C3F1 マウスには、0、2000 又は 5000 mg/L の濃度 (0、400 又は 1000mg/kg 体重/日) のトリクロロ酢酸を含有する飲料水を投与した。高投与量の場合にのみイニシエーション無し (NEU なし) の試験を行った。対照群 (NEU もトリ

クロロ酢酸も投与なし)では肝細胞ガンの発生は皆無で、高投与量 (NEUなし)では32%であった。NEUを少量添加のトリクロロ酢酸を投与された両群では、腫瘍の発生率は48%であった。著者は、トリクロロ酢酸はイニシエーション前処理なしで1000mg/kg体重/日の投与量で発ガン性があると結論した(31)。

ラットを使用した2つの短期試験の結果—肝酵素を変化させる病巣の試験と肝臓におけるペルオキシソーム依存のパルミトイル補酵素の酸化—は、トリクロロ酢酸はラットの肝臓に対して弱い発ガンプロモーターとなり得ることを示唆している(33, 39)。

2.2.6 ヒトへの影響

糖尿病や高リポタンパク血症の患者に毎日3~4gのジクロロ酢酸塩を6~7日間、経口投与した。一部の患者には緩やかな鎮静作用があったが、その他の研究室や臨床上の副作用の証拠は処理期間中又はその処理直後に見られなかった。生化学的影響には、有意の絶食時の血糖値の低下、顕著な血漿中の乳酸塩とアラニンの低下、有意の血漿コレステロール値の低下、トリグリセリド値の低下、血漿ケトン体値の上昇及び血清尿酸値の上昇が含まれていた(40)。

50mg/kg体重のジクロロ酢酸塩を毎日、2人の若い男性に経口投与し、重症の家族性高コレステロール血症を処理した(41)。両人の場合、全血清コレステロール値は有意に減少した。临床上や研究室での副作用の徴候は1人には見られなかったが、別の一人は16週後に指や足指の疼きを訴えた。検診の結果、顔と指の筋肉の力がやや低下し、深部腱反射が無くなるまで力が低下し、下部の手足のすべての筋肉の力が低下することが明らかになった。筋電図の研究から、足と遠位下肢筋肉の脱神経変化が明らかにされた。徐々に伝導速度が低下することが両方の後脛骨神経で認められたが、腓骨や腓腹神経では測定可能な反応は得られなかった。処理を中止して6ヶ月後には、血清コレステロール値は再び高くなったが、末梢神経障害は改善された(42)。

2.2.7 ガイドライン値

1) モノクロロ酢酸

発ガン性の証拠はラットとマウスの最近の2年間の試験では得られなかった(22)。現有の毒性データではガイドライン値を設定するには不十分と考えられる。

2) ジクロロ酢酸

数件の試験から、ジクロロ酢酸塩はマウスに肝腫瘍を誘発させることが明らかにされた。遺伝子毒性に関しては適切なデータが無い。ジクロロ酢酸塩の発ガン性の証拠が不十分なので、ジクロロ酢酸塩を7.6 mg/kg体重/日の割合で75週に亘り投与されたマウスの肝臓に影響が見られなかった研究(28)に基づき、更に不確定要素の1000 (100は種内と異種間の変動で、10は発ガンの可能性)を織り込んで7.6 µg/kg体重のTDIを計算した。飲料水にTDIの20%を振当てて、暫定ガイドライン値は50 µg/L (概算)である。

ガイドライン値は暫定的である。その理由は、本データは当該値が技術的に達成可能であると保証するには不十分だからである。ガイドライン値を満足させる事が困難であっても、適切な消毒に手心を加えるようなことがあってはならない。

3) トリクロロ酢酸

トリクロロ酢酸はマウスの肝臓に腫瘍を誘発することが明らかにされている。*in vitro* アッセイでは発ガン性は見出だされなかったが、染色体異常を起こすことが報告されている。

トリクロロ酢酸の発ガン性の証拠は1種に限定されているので、 $17.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の TDI は、トリクロロ酢酸を添加した飲料水を 52 週に亘り投与されたマウスの肝臓重量が増加した研究(32)からの $178\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日の LOEL に基き、更に 10000 の不確定要素 (100 は種内と異種間の変動用に、100 はやや寿命よりも短い研究、NOAEL よりもむしろ LOEL 及び発ガンの可能性の使用に対して) を織り込んで計算した。同様な影響があったマウスの 14 日間の研究での NOAEL は、52 週の研究における LOEL の 1/3 であった(36)。飲料水に TDI の 20%を振当てて、暫定ガイドライン値は $100 \mu\text{g}/\text{L}$ (概算) である。

利用可能な毒物学データに制限があり、又ガイドライン値が技術的に設定可能かどうかの判断をするための適切なデータが無いために、ガイドライン値は暫定的としている。ガイドライン値を満足させることが困難であっても、適切な殺菌を妥協する理由としてはならない。

2.3 WHO 飲料水水質ガイドラインの状況－抱水クロラール

(トリクロロアセトアルデヒド)

2.3.1 一般情報

存在形態

化合物	CAS no.	分子式
トリクロロアセトアルデヒド	75-87-6	Cl ₃ CCHO
抱水クロラール	302-17-0	Cl ₃ CCH(OH) ₂

トリクロロアセトアルデヒドの IUPAC 名はトリクロロエタノールである。

物理化学的性質(1~3)

性質	トリクロロアセトアルデヒド ¹⁾	抱水クロラール ²⁾
沸点 (°C)	97.8	96.3
融点 (°C)	-57.5	57
20°Cの密度(g/cm ³)	1.512	1.908
水溶解度(g/L)	自由に溶解	8300 (25°C)

主な用途

水和したトリクロロアセトアルデヒド (抱水クロラール) はヒトの鎮静剤と催眠剤及び動物薬として使用されている(3,4)。

2.3.2 分析方法

水和したトリクロロアセトアルデヒドである抱水クロラールは草案の EPA 法 551 により、即ちキャピラリーカラム/電子捕獲/ガスクロマトグラフィーにより定量される。モニタリングしたデータから、抱水クロラールの定量限界の 0.4 μg/L は達成可能なことが分かる。

2.3.3 環境中の濃度及びヒトの暴露

水

トリクロロアセトアルデヒドは産業廃棄物から水に混入するか又は有機前駆分子を含有する水を塩素処理する際の副生成物として生成される。抱水クロラールは、トリクロロアセトアルデヒドが水に溶解する時に生成される。サンプリングした水道水の 10 ケ所の内、6 ケ所から 0.01~5 μg/L の濃度範囲で抱水クロラールが検出された(5)。別の調査では、抱水クロラールは 10 ケ所の水道水系のすべてから 10~100 μg/L の濃度範囲で検出された(6)。

2.3.4 実験動物とヒトでの挙動と代謝

抱水クロラールはイヌとヒトに急速に吸収され、その全部でなくても大半はトリクロロ酢酸に酸化されるか又はトリクロロエタノールに還元される。投与量の大半は尿中に、少量の遊離トリクロロエタノールと共に、トリクロロエタノール・グルクロニドとして排泄され、残余はトリクロロ酢酸塩として排泄された(7, 8)。

2.3.5 実験動物と *in vitro* 試験での影響

急性暴露

マウスの抱水クロラールに対する急性経口 LD₅₀ は 1265~1442mg/kg 体重であった(9)。ラットはマウスよりも敏感で、急性経口 LD₅₀ は新生仔ラットで 285mg/kg 体重から成熟した生体で 479mg/kg 体重までであった(10)。

短期暴露

オスの CD-1 マウスの群に 14.4 又は 144mg/kg 体重/日の割合で 14 日抱水クロラールを経口投与した。体重には顕著な影響が観察されなかったが、肝臓の重量の用量依存的な増加と脾臓の重量の減少が観察された。これらの変化はより高い投与量で統計学的に有意であった。血液学的又は血清生化学的パラメータへの影響は、より高い投与量での乳酸デヒドロゲナーゼの異常な減少以外は見られなかった。14.4mg/kg 体重/日の NOAEL は本研究で同定された(9)。

オスとメスの CD-1 マウスに、抱水クロラールを 70 又は 700mg/L (約 16 又は 160mg/kg 体重/日の時間加重平均投与量) で飲料水として 90 日間投与した。肝臓は最も酷く影響を受けた組織のようであった。オスの場合、投与量に関連した肝臓肥大とミクロゾームの増殖があり、次いでカリウム、コレステロール及びグルタチオンの血清化学値に小さな変動があったが、血清酵素濃度には顕著な変化は見られなかった。メスは肝臓肥大が無かったが、肝臓ミクロゾームのパラメータに変化が見られた。その他の有意な毒物学的変化はオス、メス共に観察されなかった。肝臓肥大をベースとして、16mg/kg 体重/日を抱水クロラールの LOAEL (試験した最低投与量) とした(9)。

長期暴露

2年間の長期に亘る飲料水中の抱水クロラールを、40 匹のオスの B6C3F₁ マウスに 0 と 1g/L(0 と 166mg/kg 体重/日) 投与した。発疹は主として肝臓に限られていたが、肝細胞の壊死、炎症及び巨細胞化も起こっていた。臓器の重量変化も顕著で、処理期間を通して肝臓の絶対及び相対重量が増加した。脾臓、腎臓及び精巣の重量並びにこれらの臓器の病理学的変化は対照群と類似していた(11)。

生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性

メスのマウスに、交配前から離乳まで、飲料水中として抱水クロラールを 21.3 又は 204.8 mg/kg 体重/日で投与した。肉眼的には奇形は見られず、妊娠期間、分娩子数、子マウスの重量又は死産の子マウス数にも顕著な影響は観察されなかった。すべての子マウスが数回の神経行動試験で同じ程度の発育及び動作を示したが、高投与量の群の子マウスは受身

回避を学習する試験で記憶力の低下が見られた。発育影響に関して NOAEL を 21.3mg/kg 体重/日とした(12)。

変異原性及びその他の関連症状

抱水クロラールは *Salmonella typhimurium* TA98 に対して変異原性があると報告されている。抱水クロラールとトリクロロアセトアルデヒドの両方が *Salmonella typhimurium* TA100 に対して、代謝の活性化の有無に拘らず、変異原性があると報告されている。抱水クロラールの変異原性活性は *Streptomyces coelicolor* と *Aspergillus nidulans* に対しても観察された。抱水クロラールとトリクロロアセトアルデヒドの何れもが *Salmonella typhimurium* TA1535 に対しては変異原性が無かった(13, 14)。

マウスに投与した抱水クロラールは一倍体過細胞数を顕著に増加させたが、これは恐らく有糸分裂紡錘体に与える抱水クロラールの分裂中断の影響から生じる染色体不分離が原因と考えられる(15)。染色体の分離に与える抱水クロラールの類似の中断の影響が *A. nidulans* (16)と *Saccharomyces cerevisiae* にも観察された(17)。抱水クロラールはマウスの肝臓中の DNA に *in vivo* 結合したり、ラット肝臓核と *in vitro* 培養時に DNA-タンパクの架橋結合を形成したりしなかったが、このことは、抱水クロラールが動物に対して弱い遺伝子毒性を有する可能性があることを示唆している(18)。

発ガン性

抱水クロラールの発ガン性は、オスの B6C3F1 マウス (投与量別の 40 匹) に 0 又は 1 g/L (0 又は 166mg/kg 体重/日) で抱水クロラールを飲料水として 104 週まで投与した。観察された最も頻発した病変は肝細胞ガン(46%)と肝細胞腺腫(29%)であった。増殖性病変は未処理の対照群にも観察されたが、発生率は低かった (それぞれ 2%と 1%)。処理群に過形成結節(4%)が観察されたが、未処理対照群には観察されなかった(11)。

生後 15 日のオスのマウスに抱水クロラール (10mg/kg 体重) を一回経口投与したが、48 ~92 週後に肝臓の腫瘍が顕著に増殖した(19)。

2.3.6 ヒトへの影響

抱水クロラールはヒトの鎮静剤や催眠剤として広く使用されているが、望ましい経口投与量は 0.25~1.0g である。濃縮液は消化管に炎症を起こし、希釈していない液を摂取すると吐き気がしたり、嘔吐したりする。ヒトの急性中毒量は通常は約 10g であるが、ひどい呼吸低下や低血圧を起こす(20)。

抱水クロラールを 0.5 又は 1.0g の何れかを投与された患者の副作用には、中枢神経障害、感受性の低下、消化管障害及び中枢神経の興奮がある(21)。抱水クロラールが誘発する不整脈に就いては説明済みである(22)。

抱水クロラールを長期に亘り使用すると耐性を生じたり、身体的依存状態となる。抱水クロラールに身体的依存する状態になると毎日 12g も摂取すると報告されている(23)。

2.3.7 暫定ガイドライン値

抱水クロラールはマウスに肝臓腫瘍を誘発する。*in vitro* 短期試験で変異原性があるこ

とが証明されているが、DNA とは結合しない。細胞分裂において染色体分離を中断することも証明されている。適切な長期研究のデータが無いので、抱水クロラールに対するガイドライン値は、16mg/kg 体重/日で抱水クロラールを飲料水として 90 日間投与されたマウスに現れた肝臓への影響の研究から得た LOAEL に基づいている(9)。1.6 μ g/kg 体重の TDI は、本 LOAEL を使用し、10000 の不確定係数（100 は種内と異種間の変動用に、10 は短期間の研究に対して、更に 10 は NOAEL の代わりに LOAEL を使用したことに対して）を織り込んで計算した。TDI の 20%を飲料水に振当てて、暫定ガイドライン値は 10 μ g/L（概算）である。本ガイドライン値は、利用可能なデータベースに限度があるので、暫定的としている。

2.4 米国におけるハロ酢酸類等の規制の動向

2.4.1 はじめに

米国における水道水質に係る規制では、MCLG (Maximum Contaminant Level Goal : 目標最大許容レベル) や、MCL (Maximum Contaminant Level : 最大許容レベル) 、BAT (Best Available Technology : 利用可能な最良の処理技術) が重要な意義をもつキーワードである。このうちMCLGはリスク評価に基づくものであり、一方、MCLGとBATはリスク管理に基づくものである。

MCLGの定義は、十分な安全性を考慮したうえで、有害物質（ここではハロ酢酸類等の消毒副生成物質：DBP）による健康への悪影響が発生しないように設定される目標値である。具体的に個々のDBPのMCLGについては、環境保護省（EPA）のリスク評価のガイドラインで示されている発癌性等の健康影響に基づいて設定される。

MCLは、MCLGに限りなく近いことを原則としながら、浄水処理技術や処理に必要なコスト等を考慮したうえで遵守可能と判断しえる基準で、従って法的強制力を有している。BATは、水道事業者がMCLを達成できるように考慮された最善の浄水処理技術である。BATの策定では、実施設での状況を調査しながら、コストも考慮した後に利用可能と判断される。EPAではSWDA (Safe Water Drinking Act : 安全飲料水法) に基づいて個々の有害物質のMCLに対応できるようにBATを定めている。

1998年12月16日のFederal Register, Final Ruleの中で、5種類のハロ酢酸（HAA5：モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸(DCA)、トリクロロ酢酸(TCA)、モノブromo酢酸及びジブromo酢酸）、並びに、抱水クロラール（CH）について最終的な基準値（Stage 1）等が示された。ここでは、HAA5とCHのMCLG、MCL及びBATが、1994年のFederal Register, Proposed Ruleで示されたもの²⁾とほぼ同じような値もしくは方法で決定された。以下にHAA5とCHに関する米国の規制の動向すなわちMCLG、MCL及びBATについてまとめている。

2.4.2 MCLG

1) DCAのMCLG

EPAはDCAのMCLGを0と規定している。これは、発癌物質のリスク評価（1986年のEPAガイドライン）に示されるように、人間に対しての発癌の可能性のある物質と分類されていることに基づいている。

DCAの発癌の可能性は、ラットとマウスでの調査結果に基づいており、動物に対する発癌性の十分な証拠と見なされている。生涯リスクについては、リスクを定量するためのデータが不十分なため、1994年の提案時には示されていない²⁾が、その後1997年と1998年のDBPNODA (DBP Notice of Data Availability) をはじめ、DCAに関するいくつかの研究が行われている³⁾。

またEPAは、専門の委員からなるILSI (International Life Sciences Institute : 国際生命科学研究所) とのプロジェクトを共同主催し、DCAの発癌性評価に利用可能なデータとして発癌物質リスク評価の適用調査を行い⁴⁾、げっ歯動物の慢性のバイオアッセイ、変異原性、組織毒性、毒性キネティクス等の情報がDCAのデータとして有用であるとの結果を得ている。この中で、DCAの人間に対する発癌性については、げっ歯動物のバイオアッセイのデータが十分でないために、“cannot be determined”と結論づけている⁵⁾。

同時にEPAは、DCAの人間に対する発癌に関する新しい有害特性を明らかにするための準備作業に着手している⁶⁾。この作業では、発癌物質リスク評価²⁾の原則を使用して特性を明らかにすることをさらに発展させ、また、1994年の提案以来蓄積された新しいデータを参考とし、1997年のILSI委員会報告によって提起された問題について検討することを目的で行われた。

その中でEPAは、現時点でDCAがラットとマウスの両方で肝腫瘍を誘発する活性モードを合理的に決定することはできないというILSI委員会報告には同調したものの、人間に対する発癌性を決定できないという同委員会の見解には同調していない。その理由として、DCAが細胞複製や遺伝子発現に変化をもたらすことを示しているデータや、多くの研究で示されているとおりラットとマウスの両方に肝臓に影響を与える(発癌)という結果を挙げ、DCAは人間に対するありそうな：原文では"likely (probable)"；発癌リスクとして考えられるべきであると結論づけている。

これらのことからEPAは、公衆衛生を保証する観点から、1994年の提案と同様に、DCAのMCLGは0であるべきとしている。

2) TCAのMCLG

EPAはTCAのMCLGを0.3mg/Lに規定している。1994年に提案されたMCLGは、研究途上の毒性研究結果と動物における限られた発癌性データ（マウスの肝臓における発癌性）に基づくものであった。

その後の2年間の研究で、TCAが雄ラットで発癌性を示さないことが明らかとなり⁷⁾、1997年のDBPNODA⁸⁾をはじめ、TCAの発癌性の活性モードを調査したいくつかの研究では、TCAが変異原メカニズムによる影響を及ぼさないことが示唆された。

この新しい情報によって、EPAは現状での毒性の研究結果と限定された発癌性の証拠に基づけば、TCAによる健康影響の最初のリスク評価に対する変更の必要性はないと判断し、今回規定するMCLGは1994年の数値に変更を加えず、0.3mg/Lとしている。

3) CHのMCLG

EPAはCHのMCLGを最終的なDBPR (DBP rule)に含めないこととしている。当初1994年の提案には、CHのMCLGは0.04mg/Lとされていた。これは、1982年 Sandersらによって報告された90日間のマウスの肝臓毒性の研究⁹⁾に基づくものであり、この中では0.0016mg/kg/dのRfD (Reference Dose)が使用されている (LOAEL16mg/kg/dに不確定係数10,000)。

しかし、CHにおいては、THMsとHAA5のMCLと強化した凝集の処理技術によって抑制されるという事実とともに、1997年のDBPNODA⁸⁾等での、CHについてのリスク評価の追試からも、同物質のMCLGをStage 1のDBPRに含めるための合理性は見つからなかった。

2.4.3 MCL

1) HAA5のMCL

EPAは、HAA5の最終的なMCLを60 μg/Lとしている。これは1994年に提案された基準値と同じである。1994年に提案されたMCLは、TWG (the Technologies Working Group)の消毒副生成物の規制値に関する解析モデル (DBPRAM : DBP Regulatory Analysis Model) を用い

た凝集強化及びGAC処理による効果の解析並びに凝集強化に関する Rechowと Singerの調査結果¹⁰⁾を総合的に評価し定められたものである。

解析結果によると、水道事業体で抑制可能なHAA5レベルは従来处理（軟化处理をしていない過塩素素処理）では中央値、75%値、90%値が、それぞれ28、47、65 $\mu\text{g/L}$ となるが、凝集強化を行った場合には、17、26、37 $\mu\text{g/L}$ に抑制されることが予測された。このことからTWGは、浄水処理の安全率を考慮してHAA5のMCLを60 $\mu\text{g/L}$ と設定し、処理方法の変更により、通常時はその80%値（48 $\mu\text{g/L}$ ）以下まで抑制可能であると想定した。上記解析によると凝集強化により90%以上の水道事業体において37 $\mu\text{g/L}$ まで低減されることとなり、MCLを60 $\mu\text{g/L}$ に設定した場合においても対応が可能である。

また、塩素処理併用のGAC10（空塔接触時間10分間のGAC処理、但し、GACは半年毎に賦活再生）を行った場合においても、凝集強化を行った場合と同程度まで低減されることが予測された。

なお、RechowとSingerの調査では、凝集強化により、THMs、DCA、TCA、1,1,1-trichloropropanone、TOXの生成能が減少することが実証されている¹⁰⁾。

今回の決定にあたってHAA5としてのMCLを決定することについては、HAA個々の物質の健康影響やその可能性を考慮に入れられないために疑問視する意見もあった。しかし、EPAは総量としてのHAA5を規制することは現時点においては、

- HAAを個別に規制することによって必要となるコストを見積もるための適切なデータがない。
- 水質パラメーター（pH、温度、臭化物イオン及びアルカリ度等）が個別のHAA生成に与える影響に関する知見がない。
- 個々のHAA生成を抑制するためのBATに関するデータが不足している。
- いくつかのHAAの潜在的な健康リスクの特性が明らかになっていない。

という理由から適切であると考えている。以上のことから、EPAはHAAを総量で規制することとし、HAA5の最終的なMCLを60 $\mu\text{g/L}$ に決定した。

EPAは、すべてのDBPsから健康リスクを下げるための最も適切なアプローチとしてHAA5のMCLのみならず、他のDBPのMCLと組み合わせた場合のDBP前駆物質の除去が重要であると考えている。

今回の公示により各水道事業体は、給水末端の年4回平均値が、このMCL以下であることが要求される。EPAは、17%の水道事業体がこのMCLに適用するために、代替消毒剤（オゾンや二酸化塩素）や前駆物質（TOC）の除去技術（GACあるいは膜）等の何らかの処理プロセスの変更が必要になると予測している。しかしEPAは、MCLを超過している水道事業体の大部分は、

- 凝集強化および強化された軟水処理によるDBP前駆物質の除去

- DBP生成の抑制を目的とした塩素注入点の変更
- 塩素処理に代わる残留消毒剤としてのクロラミンの使用
- これらの代替処理方法の組み合わせ

等の低コストの代替処理方法で対応することができると考えている。

2) CHのMCL

CHについては、THMsとHAA5のMCLを遵守することで十分であるとされた。これは、1994年に策定されたStage 1のDBPRの調査結果による提案と同じである。

DBPRの調査は35の水道事業体において実施され、凝集強化により、THMs、HAA5、CH濃度は、（凝集剤注入率が低い時と比較して）36～42%減少していることが明らかにされた。また、すべての水道システムにおいて、処理水のCHとクロロホルムは高い相関係数(0.85)を示した¹¹⁾。

これらのことから、凝集強化によりTHMs並びにHAA5の前駆物質を除去することで、CHは同様に抑制されるものと推測された。

2.4.4 利用可能な最良の処理技術（BAT）

MCLを達成するためのBATとして、以下の4つの技術が挙げられている。

- 凝集の強化
- 軟水処理の強化
- GAC10
- 消毒剤の要求量を減少させることによる消毒処理プロセスの抑制

代替消毒剤の使用は、BATに含まれていない。代替消毒剤は効果的であるかもしれないが、代替消毒剤の使用によって生成されるDBPsに関する健康リスクの情報が十分でないため、代替消毒剤の使用は望ましくないと考えられた。

2.4.5 今後の見通しについて

EPAでは、HAA5のMCLを今回の半分の30 μ g/Lとすべく(Stage 2)、1999年半ばから具体的な検討を進めていく予定となっている¹²⁾。

2.4.6 おわりに

米国におけるハロ酢酸類等の規制の動向をまとめると以下の表に整理できる。

目標最大許容レベル(MCLG)

対象物質	MCLG			
	値	提案年月	値	公示年月
ジクロロ酢酸(dichloroacetic acid)	0	1994.7	0	1998.12
トリクロロ酢酸(trichloroacetic acid)	0.3 mg/L		0.3 mg/L	
抱水クロラール (chloral hydrate)	0.4 mg/L		なし	

最大許容レベル(MCL)

対象物質	MCL			
	値	提案年月	値	公示年月
HAA5	60 μ g/L	1994.7	60 μ g/L	1998.12
抱水クロラール (chloral hydrate)	THMs と HAA5 の MCL を遵守			

2.4.7 引用文献

- 1)USEPA. National Primary Drinking Water Regulations: Disinfectants and Disinfection Byproducts; Final Rule. Fed. Reg., 63:241:69390 (Dec.16,1998)
- 2)USEPA. National Primary Drinking Water Regulations; Disinfectants and Disinfection Byproducts; Proposed Rule. Fed. Reg., 59:145:38668 (July 29, 1994).
- 3)USEPA. Summaries of New Health Effects Data. Office of Science and Technology, Office of Water. (Oct. 1997)
- 4)USEPA. Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. (Apr. 23, 1996)
- 5)ILSI. An Evaluation of EPA's Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment Using Chloroform and Dichloroacetate as Case Studies: Report of an Expert Panel. International Life Sciences Institute, Health and Environmental Sciences Institute. (Nov. 1997)
- 6)USEPA. Dichloroacetic Acid: Carcinogenicity Identification Characterization Summary. National Center for Environmental Assessment, Washington Office, Office of Research and Development. EPA 815-B-98-010. PB 99-111387 (Mar.1998)
- 7)DeAngelo,A.B.,Daniel,F.B.,Most,B. M.&Olsen,G.R.The Failure of Monochloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid Administered in the Drinking Water to Produce Liver Cancer in Male F344/N Rats. Jour. Toxicol. Environ. Health. (1997)
- 8)USEPA. National Primary Drinking Water Regulations: Disinfectants and Disinfection Byproducts; Notice of Data Availability, Proposed Rule. Fed. Reg., 62:212:59388 (Nov. 3,1997)

- 9) Sanders, V. M., Kauffman, B. M., White, K. L., Douglas, K. A., Barnes, D. W., Sain, L. E., Bradshaw, T. J., Borzelleca, J. F. & Munson, A. E. Toxicology of Chloral Hydrate in the Mouse. *Environ. Health Perspect.* 44:137 (1982)
- 10) Reckhow, D. A. & Singer, P. C. Chlorination By-products in Drinking Waters: From Formation Potentials to Finished Water Concentrations. *Jour. AWWA*, 82:4:173 (1990)
- 11) Metropolitan Water District of Southern California & James M. Montgomery Consulting Engineers, Inc. Disinfection By-Products in United States Drinking Waters. Final Report for USEPA & Association of Metropolitan Water Agencies. Vol. I (1989)
- 12) Pontius, F. W. New Horizons in Federal Regulation. *Jour. AWWA*, 90:3:38 (1998)

2.5 国際化学物質安全性計画におけるハロ酢酸類の毒性情報

国際化学物質安全性計画(IPCS)では、1998年7月に消毒副生成物に関する報告書を作成している。現段階では作成途中であるが、その中における親水性消毒副生成物に関する毒性の知見の整理を行った。

2.5.1 ハロ酢酸

現在のところ、含臭素ハロ酢酸よりも含塩素ハロ酢酸の方が毒性学的な研究は進んでいる。ここでは、主要なハロ酢酸でありかつ毒性データが豊富な、ジおよびトリハロ酢酸に重点を置いて記述する。

1) ジクロロ酢酸 (DCA)

(1)毒性の特徴と用量反応関係について

DCA は水道水中では塩として存在する。このことを考慮した上で、実験データを毒性評価に利用できるかどうかを判断する必要がある。

DCA はこれまでに、実験動物において生殖発生毒性、神経毒性、肝臓毒性が示されてきた。これらの実験では高用量投与によるもので、DCA の排泄が十分でない条件となっている。実際の低濃度暴露での毒性を評価する場合には、この点を考慮する必要がある。DCA の代謝過程に与える影響については、多くの研究は、糖尿病や乳酸性アシドーシスをもった実験動物を用いて、治療薬としての効果を調べるといった観点から行われてきた。また酵素活性に与える影響などについても研究が行われてきた。

Mather ら(1990)は、ラットに 5g/L(350mg/kg-bw/day)を 90 日間飲水投与した結果、肝重量の増加を認めた。肝および腎相対重量の増加についてみると、0.5g/L(35mg/kg-bw/day)濃度で認められた。このほか 5g/L 投与ではグリコーゲン蓄積やペルオキシソーム活性増大を認めた。また、量は小さいが、アルカリホスファターゼアラニンおよびアミノトランスフェラーゼの増加がみられた。

Cicmanec(1991)らは、イヌに 12.5、39.5、72mg/kg-bw/day の DCA を 90 日間投与した。この結果、肝重量は用量反応的に増大したが、最も低用量においても観察された。このほか、腎重量、精巣胚上皮の変性、有髄白質神経路の空砲化など多くの影響がみられている。また、72mg/kg-bw/day 投与群では赤血球数とヘモグロビン数の減少が観察された。

Bhat ら(1991)は、ラットに飲水投与した実験で、門脈域の病変のほか、肺や脳における影響を認めたが、10.5g/L(約 1100mg/kg-bw/day)という高濃度であった。

肝臓への影響について最近の研究では、DCA を投与したマウスの肝臓にグリコーゲンが蓄積することを示している。しかしその現象の酵素学的な機構が明らかになっているわけではない。重要な点として、イヌは大変感受性が高いということがあげられる。肝重量増加が 12.5mg/kg-bw/day の 90 日間投与でみられている (Cicmanec ら、1991)。一方、マウスでは 70-100mg/kg-bw/day、ラットでは 125 mg/kg-bw/day から影響がみられはじめている (Katz ら、1981)。

(2)生殖毒性

DCA は、実験動物に対して高濃度で飲水投与すると精巣に毒性を示す。Toth(1992)らに

よれば、ラットの経口投与の結果、精巣上体や包皮腺重量の減少、精巣上体の精子数減少、精子の運動能・形態異常、生着床数の減少がみられている。

(3)発生毒性

最も一般的な標的器官は心臓と大動脈である。影響は 140mg/kg-bw/day 以上ではみられたが、14mg/kg-bw/day ではみられなかった (Smith *et al.*, 1992)。

(4)神経毒性

Yount ら (1982) によるラットでの神経毒性を観察した研究がある。

(5)ヒトへの健康影響

DCA の臨床的利用としては、当初、低血糖症や糖尿病の治療薬剤としての検討が行われた。ついで先天性乳酸性アシドーシスに対する利用について検討されてきた。また、心血管機能の改善を目的とした研究例もある。これらの研究によって、DCA は代謝異常に対して一定の効用を有することが明らかにされてきた。

一方、塩素処理された水道水のような低濃度の DCA 暴露によって、有害な影響がみられた例はない。

(6)発がん性と変異原性

DCA はマウスとラットの肝臓に腫瘍を高率に誘発する薬剤である。いくつかの研究によれば、雄および雌の B6C3F1 マウスに対して 2g/L かそれ以上を1年以内投与することによって、1個体に多数の腫瘍を認める結果となっている (Herren-Freund *et al.*, 1987; Bull *et al.*, 1990; DeAngelo *et al.*, 1991; Daniel *et al.*, 1992; Pereira, 1996)。これらを表-1にまとめた。肝腫瘍はまた雄 F344 ラットでも誘発されている (Richmond *et al.*, 1995)。表-1の研究例における DCA 投与量 (mg/kg-bw/day) は以下のように評価されている (US EPA, 1998; ILSI, 1997)。

Herren-Freund *et al.*, 1987: 5g/L=1000 mg/kg-bw/day

Bull *et al.*, 1990 : 1 または 2g/L=170 または 300 mg/kg-bw/day

DeAngelo *et al.*, 1991 : 0.05, 0.5, 3.5, 5g/L=7.6, 77, 410, 486 mg/kg-bw/day

Daniel *et al.*, 1992 : 0.5g/L=95 mg/kg-bw/day

Pereira, 1996 : 0.26, 0.86, 2.6g/L=13, 24, 49 mg/kg-bw/day

Richmond *et al.*, 1995 : 0.05 または 0.5g/L=4.3 または 40mg/kg-bw/day

以上の結果から、肝細胞がんの誘発率が有意となるのは 1.6g/L と評価できる。また、0.5g/L 濃度の DCA を投与した結果、100 週目で肝細胞がんおよび腺腫を認めている。齧歯類に対して DCA がいかなるメカニズムで腫瘍を誘発しているかは、水道水由来のリスクを評価する上で極めて重要な点である。もし DCA やその代謝産物が、低用量で直接変異を誘発しがんを形成させているならば、水道水由来のリスクもかなり大きなものとなる。一方、もし高用量が長期に作用しなければがんが形成されないとすると、そのリスクは非常に小さいと考えてよい。

これまでのデータによれば、DCA は実際には大部分、遺伝毒性を示さずに作用してい

るといふ仮説を設定できるようである。一方、DCA によって誘発される結節や腫瘍の特性は、トリクロロ酢酸 (TCA) によって誘発されるものとは異なるという結果も示されてきている。

(7)体内での動態と代謝

重要な点は、代謝様式が DCA の取り込み量によって変化するという点、および代謝様式が DCA の先行投与に影響されるという点である。

DCA の主要な代謝産物にはオキザロ酸、グリオキシル酸、モノクロロ酢酸、グリコール酸、二酸化炭素がある。また、DCA の排泄速度、半減期、血中濃度が最高に達する時間などに関する検討が行われてきている。

(8)作用機序

以上に述べたように DCA は生体に様々な毒性を示すが、これらの毒性を生じさせる共通の作用機序が存在する可能性がある。DCA の第一段階の作用は細胞内伝達機構に対する影響なのである。

(9)リスクの定量

IARC は DCA の発がん性評価を行い、ヒトへの発がん性に関するデータは不十分で動物に対する発がんデータも限られているとした。この結果、DCA を Group 3 に分類した (IARC, 1995)。

齧歯動物の肝がん誘発に対してマルチステージモデルを適用し、リスク計算を行った従来の結果によると、水道水の飲用に伴う増加リスクは、およそ $10^{-6}/\mu\text{g}\cdot\text{day}$ であるとされている (Bull&Kopfler,1991)。このとき、水道水中の DCA 濃度は数 $\mu\text{g/L}$ から $100\mu\text{g/L}$ とし、1日2L飲用とすると、DCA による発がん確率は 10^{-5} から 10^{-4} と計算された。

しかしこれらの評価は現在では問題があると考えざるを得ない。DCA の代謝様式は用量に依存しているのであって、代謝・排泄は高用量域では阻害される。DCA の作用は、 $30\text{mg/kg}\cdot\text{bw/day}$ 程度までは単純に直線的に増大するのではなく急激に増大するものと予想される。高用量域でおきる阻害については、それが DCA の継続投与の結果おきるのか、日毎の投与でもおきるのかを含めて、さらに検討が必要である。

一方、低用量域への外挿についても再考する必要がある。従来の方法では、低用量域では用量に対して線形関係を仮定している。しかし、DCA による変異誘発は水道水中濃度のような低用量域ではほとんどおこりえないと考えられ、別のメカニズムを考慮する必要がある。肝細胞の増殖活性に対する DCA の影響、および腫瘍の悪性化におけるその意義などについても研究が進められてきた。

以上を考慮すると、DCA の現在のリスク評価は修正される必要があることがわかる。生物学的応答をベースとしたモデルを構築する必要があるのだが、現時点では必要なデータはまだ整えられていない。2、3年以内には利用可能な状況になるであろう。発がん以外の影響については報告ごとに大きく異なっている。DCA 代謝阻害については、齧歯類とヒトとの間で感受性の差は大きくない。しかし、イヌの LOAEL が $12.5\text{mg/kg}\cdot\text{bw/day}$ であるのに対して、マウスの NOAELS が $30\text{mg/kg}\cdot\text{bw/day}$ であるといった違いがみ

られる。排泄速度などを考慮すると、ヒトはイヌよりもラットにより近いものと考えられる。しかしながら、低濃度域におけるヒトの応答を明らかにするためには、体内動態に関してさらに研究する必要があるといえる。

2) トリクロロ酢酸 (TCA)

(1) 毒性の特徴と用量反応関係について

ジクロロ酢酸の項でも述べたように、トリクロロ酢酸 (TCA) も通常の水道水の pH ではほとんど塩として存在する。

TCA の最も重要な標的臓器は肝臓である。Mather ら(1990)は、ラットに 90 日間、0、50、500、5000mg/L(0、4.1、36.5、355mg/kg-bw/day)の TCA を飲水投与した。最高用量において統計的に有意でない程度の体重減少を認めた。また、肝相対重量の増大もみられたが、500mg/L ではみられなかった。

Bhat ら(1991)は、ラットに 90 日間、7.5g/L(785mg/kg-bw/day)の TCA を飲水投与した結果、肝毒性を認めている。

このほかにもいくつかの研究があるものの、塩素処理後の水道水における濃度 (10-100 μ g/L 程度) のような低濃度レベルでの影響と関連付けるのは困難といえる。一方、TCA がペルオキシソーム増殖剤として働く可能性を指摘した DeAngelo ら(1989)の研究がある。

(2) 生殖毒性

TCA の生殖毒性に関する研究は限られている。Cosby&Dukelow(1992)の研究があるものの、低濃度での毒性発現と関連づけられるかどうか不明である。

(3) 発生毒性

Smith ら(1989)は、妊娠中のラットに対して、妊娠日 6-15 日に TCA を 0、330、800、1200、1800mg/kg-bw/day 経口投与する実験を行った。その結果、800mg/kg-bw/day 以上で子ラットに体重と体長の減少が、用量依存的にみられた。さらに心血管機能の障害が特に左心臓部に存在する異常が観察されたが、これはコントロールが $3.5 \pm 8.7\%$ (SD)であるのに対して、330、800、1200、1800mg/kg-bw/day の用量でそれぞれ 9.06 ± 12.9 、 30.4 ± 28.1 、 55.4 ± 36.1 、 $96.9 \pm 8.8\%$ に増大した。

他の研究例もあるが、水道水由来で摂取するのは 1μ g/kg-bw/day 以下であって、実験で誘発される影響がこのような低濃度で引き起こされるかどうかは大いに疑問である。

(4) 神経毒性

TCA の神経毒性に関する報告例はない。

(5) ヒトへの健康影響

実験動物に対する発がん試験結果からは、TCA は特に肝臓に腫瘍を誘発することが示されている。

(6)発がん性と変異原性

TCA は雄の B6C3F1 マウスに飲水投与した場合に肝細胞がんを誘発する (Herren-Freund *et al.*,1987; Bull *et al.*,1990; Daniel *et al.*,1993)。これらの結果を表-2 に示す。

TCA がプロモーターとして作用することを示唆した研究がある。Pereira(1995,1996)は、メチルニトロソウレアによってイニシエートされたマウスを用い、TCA 投与によって肝細胞腺腫とがんの双方の発生率が高まることを示した。また Parnell ら(1986)は、ジエチルニトロサミンによってイニシエートされたものをプロモートすることを示している。

TCA が腫瘍を誘発するメカニズムは明らかにされているわけではない。上記のプロモーション活性に加えて、TCA は、肝腫瘍を誘発するのと同じ用量範囲でペルオキシソーム増殖反応を引き起こす (DeAngelo *et al.*,1989) との報告もある。ただ、ある化学物質ががんを誘発することとペルオキシソーム増殖反応とは密接に関係しているわけではないことには注意を要する。

(7)体内での動態と代謝

TCA は水道水中に検出される他のハロ酢酸類と比較して代謝速度は非常に遅い。代謝産物は、DCA の他、オキサロ酸、グリオキシル酸、グリコール酸である。

排泄速度が遅いため、TCA は DCA と比較すると非常に長い時間体内にとどまる。この結果、尿による排泄が重要な過程となる。

(8)作用機序

TCA が B6C3F1 マウスの肝臓に腫瘍を誘発することは、ペルオキシソームおよび関連タンパクの生合成と密接な関係があると考えられる (DeAngelo *et al.*,1989; Bull *et al.*,1990; Pereira,1996)。他のペルオキシソーム増殖物質と同様、TCA もペルオキシソーム増殖レセプターを活性化することが示されている (Issemann&Green,1990)。

ペルオキシソーム増殖物質はまた、生殖や発生にも影響を与えうることが知られている。

(9)リスクの定量

IARC は TCA の発がん性評価を行い、ヒトへの発がん性に関するデータは不十分で動物に対する発がんデータも限られているとした。この結果、DCA を Group 3 に分類した (IARC, 1995)。

TCA に特異的な以下の諸点を認識する必要がある。第一に、TCA によっておきるペルオキシソーム増殖反応は遺伝毒性とは異なるものであること。第二に、現在知られているペルオキシソーム増殖レセプターを活性化する物質の中では、TCA の作用は非常に弱いこと。第三に、ラットにおいても TCA はペルオキシソーム増殖剤としてはごく弱いものと考えられること。さらにラットに高濃度で飲水投与しても肝臓に腫瘍を誘発しないこと。これらの結果からは TCA は、水道水中に含まれるような低濃度では、ヒトに対する発がんリスクは極めて低いと考えられる。

TCA の最も重要な毒性は発生毒性であると考えられる。実験動物での飲水中耐容濃度は 500mg/L(50mg/kg-bw/day)で、2000mg/L ではわずかに肝肥大がみられることがある。Smith ら(1989)の実験によれば、最低用量である 330mg/kg-bw/day の投与でコントロールの約 3