

倍の異常が認められている。肝肥大、発がん、発生毒性を引き起こす共通したメカニズムがある可能性もある。

今後の研究に待たれる点は多くある。しかし、従来からの不確実係数を適用しておけば、塩素処理済みの水道水中で一般的にみられる濃度レベルでは、ヒトに対するリスクはほとんどないと言ってよい。

3) 臭素化ハロ酢酸

臭素化ハロ酢酸は、水中に含まれる臭素が塩素やオゾンなどの酸化剤によって HOBr になる場合に生成する。臭素化ハロ酢酸に関するデータは限られているので、個別物質ではなくグルーピングせざるを得ない。ここでは塩素化ハロ酢酸との類似性や違いに焦点を当てて述べることにする。

(1) 毒性の特徴と用量反応関係について

Bull と共同研究者 (Bull&DeAngelo,1995; Stauber *et al.*,1997) は、ジブromo酢酸 (DBA)、ブromokloro酢酸 (BCA)、ブromojikloro酢酸 (BDCA) を雄 B6C3F1 マウスに 0.2 から 3g/L 濃度で飲水投与する実験を行った。その結果からは、毒性のみられる用量は DCA や TCA とほぼ同じ範囲であることがわかる。

3種類の臭素化ハロ酢酸について、マウスを用いた実験では主たる標的臓器は肝臓であることが示されているが、影響の現れ方は物質ごとにやや異なっている。DBA は TCA と同様にペルオキシソーム増殖を引き起こすのに対し、BCA や BDCA は DCA によって引き起こされる影響によく似ている。このことと一致する内容であるが、肝肥大の程度は、BCA>BDCA>DBA の順である。また、Austin ら(1996)は雄 B6C3F1 マウスに 30mg/kg-bw の低用量投与実験を行った。この結果、肝臓中のチオバルビツル酸反応物質および DNA 中の 8-ヒドロキシ-2-デオキシグアノシン含量の増大を認めた。この影響は TCA や DCA よりもはるかに大きく、DBA=BCA>BDCA>DCA>TCA の順であった。

(2) 生殖毒性

モノブromo酢酸 (MBA) と DBA について、ラットの精子に与える影響について研究された例がある (Linder *et al.*,1994a)。100mg/kg-bw を 1 回投与または 25mg/kg-bw を 14 日間連続投与試験の結果、まず、MBA については雄の生殖機能に影響を与えなかった。しかし、DBA では精子の奇形を生成するなどの影響を認めた。

同じ研究グループによるこの後の実験でも、DBA の 270mg/kg-bw の 14 日間投与によって、精巣上体精子数や精子形態に顕著な影響を認めている。

(3) 神経毒性

生殖毒性に関する研究の中で神経毒性についても検討されている (Linder *et al.*,1994a, 1994b, 1995)。しかし、現在のところ臭素化ハロ酢酸について評価可能な神経毒性に関する報告はない。

(4)ヒトへの健康影響

臭素化ハロ酢酸がヒトの健康に悪影響を及ぼすとの研究例はない。

(5)発がん性と変異原性

臭素化ハロ酢酸の発がん性や変異原性に関する正式な報告例はない。ただ、いくつかのアブストラクト (Bull&DeAngelo,1995; Stauber *et al.*,1997) をみると、DBA, BCA, BDCA が TCA や DCA と同様に B6C3F1 マウスに肝細胞がんを誘発することが示唆されている。マウスにおける腫瘍は、0.2-3g/L 濃度で2年間飲水投与した場合に認められた。結果として、臭素化ハロ酢酸はその塩素化体と同様の作用を有していると考えられる。一方、臭素化酢酸についても、同じ投与量範囲で肝腫瘍を誘発するようである。

(6)体内での動態と代謝

体内では BDCA は DCA に変換される過程がある。ラットにみられる BDCA の毒性は、DCA のそれと多くの点で似ていると言える。また、マウスにおける BDCA の影響の一部は、体内でトリハロメタン類を生成することにある可能性がある。

(7)作用機序

臭素化ハロ酢酸ががんを誘発する機構に関するデータはない。また、その発がん機構が水道水中のような低濃度の場合にも適用できるかについて考察する材料も欠いている状況である。

肝腫瘍の誘発について重要なことは、臭素化ハロ酢酸はその塩素化体よりは誘発性が弱い点である。しかし、臭素化合物は、酸化的ストレスを与えたり肝臓の DNA の 8-OH-dG 含量を増大させる効果はより強いと考えられる。したがって、このメカニズムは臭素化ハロ酢酸が肺腫瘍やリンパ腫をも誘発することと関連しているのかもしれない。

2.5.2 ハロアルデヒドとハロケトン

水道水の消毒においてハロアルデヒドとハロケトンが生成するが、このうち最も重要な物質はトリクロロアセトアルデヒドと抱水クロラールである。

1) 抱水クロラール

(1)毒性の特徴と用量反応関係について

雌雄 SD ラットに 300、600、1200、2400mg/L の濃度で 90 日間飲水投与する実験が行われた (Daniel *et al.*,1992b)。1200、2400mg/L を与えた雄ラット 10 個体のうち 2 個体に肝細胞壊死がみられた。雌には肝臓の異常は認められなかった。ラットは 1 日に体重の 10 分の 1 量の水を飲むとすると、影響を認めない 1200mg/L はおよそ 120mg/kg-bw/day に相当し、ヒトであればこれば 18g に相当する。

ラットで得られた知見の一方、CD-1 マウスでは、144mg/kg-bw/day を経口投与したとき肝肥大を認めている (Sanders *et al.*,1982)。影響を認めなかったのは 14.4mg/kg-bw/day の場合であった。ついで同研究グループによって、70、700mg/L を 90 日間飲水投与する

実験が行われた。この用量は、雌に対し 18,173mg/kg-bw/day、雄に対し 16,160 mg/kg-bw/day に相当する。この結果、雄では2つの用量でもともに肝肥大がみられた。高用量では乳酸デヒドロゲナーゼとグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼの増大がみられたが、70mg/Lではみられなかった。なお、これらの変化は雌では認められなかった。

(2)ヒトへの健康影響

臨床使用された経験から、抱水クロラールを摂取した場合の第一の影響は中枢神経系の抑制であることがわかっている。

ヒトへの健康影響に関する事例報告をみると、最も重要な急性毒性として不整脈があげられる。また、肝臓への影響については、マウスを用いた短期投与実験からは、ヒトに対しては高用量の投与でないと障害は発生しないと考えられる。月オーダーで長期投与した場合には肝肥大がおきうるが、この場合も水道水中にみられる濃度よりは極めて高用量の結果である。

(3)発がん性と変異原性

抱水クロラールが肝腫瘍を誘発することが、雄 B6C3F1 マウスを用いた2つの研究で示されている。

ひとつは Rijhsinghani ら(1986)によるもので、15日齢で5、10mg/kg-bwを単回経口投与した。10mg/kg-bw投与群において48週から92週の間で肝腫瘍の増加を認めた。しかしその結果は8個体中に3つの腺腫と3つのがんを認めたもので、動物個体数は少ない。他の1つは Daniel ら(1992a)によるもので、1g/L(166mg/kg-bw/day 相当)で104週飲水投与したところ、肝細胞がん 46%、肝細胞腺腫 29%、肝腫瘍の合計として 71%という結果であった。なお、このときの対照群ではそれぞれ 10、5、15%であった。

(4)体内での動態と代謝

抱水クロラールの生成物であるトリクロロエタノールは、中枢神経系の抑制効果の観点からよく研究されてきた (Butler,1948; Butler,1949; Marshall & Owens,1954; Garrett & Lambert,1973)。しかし、マウスにおける肝がん誘発の観点からは、いくつかの代謝物質が関与している可能性が示唆されている (Daniel *et al.*,1992a)。現在のところ、肝がん誘発性を有する TCA と DCA を、抱水クロラールによる肝がん誘発に関与する代謝物質としてあげられるという、ひとつの仮説がある。

(5)作用機序

抱水クロラールが肝がんを誘発するメカニズムを解明するにはさらに研究が必要である。体内で、少なくとも発がん物質である TCA や DCA に代謝されることがわかっている。また、抱水クロラール自身の作用も考えられる。

2.5.3 参考文献

1) ジクロロ酢酸

1) Anna CH *et al.* (1994) ras proto-oncogene activation in dichloroacetic-, trichloroethylene- and

- tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 15, 2255-2261
- 2) Bhat HK *et al.* (1991) Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17, 240-253
 - 3) Bersin RM *et al.* (1994) Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 23, 1617-1624
 - 4) Blackshear PJ (1974) The metabolic effects of sodium dichloroacetate in the starved rat. *Biochem. J.* 142, 279-286
 - 5) Bull RJ *et al.* (1990) Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 63, 341-359
 - 6) Bull RJ *et al.* (1991) Health effects of disinfectants and disinfection by-products. AWWA Research Foundation and American Water Works Association, Denver, CO
 - 7) Cicmanec, J.L. *et al.* (1991) 90-Day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fund. Appl. Toxicol.*, 17, 376-389.
 - 8) Coude, F.X. *et al.* (1979): Dichloroacetate as treatment for congenital lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 299, 1365-1366
 - 9) Crabb DW *et al.* (1981) The metabolic effects of dichloroacetate. *Metabolism* 30, 1024-1039
 - Crump KS *et al.* (1976) Fundamental carcinogenic process and their implications to low dose risk assessment. *Cancer Res.* 36, 2973-2979
 - 10) Curry SH *et al.* (1985) Plasma concentrations and metabolic effects of intravenous sodium dichloroacetate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 37, 89-93
 - 11) Daniel, F.B. *et al.* (1992) Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fund. Appl. Toxicol.* 19: 159-168.
 - 12) DeAngelo, A. *et al.* (1991) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fund. Appl. Toxicol.*, 16, 337-347.
 - 13) DeAngelo, A. *et al.* (1996) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fisher 344 rat. *Toxicology* 114, 207-221
 - 14) Enzer M *et al.* (1983) The actions of dichloroacetic acid on blood glucose, liver glycogen and fatty acid synthesis in obese-hyperglycemic (ob/ob) and lean mice. *Hor., Metabol. Res.* 15, 225-229
 - 15) Epstein-DL *et al.* (1992); Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 46:225-235
 - 16) Ferreira-Gonzalez A *et al.* (1995) Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3F1 male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. *Carcinogenesis* 16, 495-500
 - 17) Gonzalez-Leon A *et al.* (1997) Pharmacokinetics and metabolism of dichloroacetate in the F344 rat after prolonged administration in drinking water. *Toxicol. Appl. Toxicol.* In press
 - 18) Herren-Freund, S.L. *et al.* (1987) The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90, 183-189
 - 19) ILSI (1995) Disinfection by-products in drinking water: Critical issues in health effects research. Workshop Report, International Life Sciences Institute, Washington DC

- 20)Kato-Weinstein J *et al.*(1998) Effects of dichloroacetate treatment on carbohydrate metabolism in B6C3F1 mice. *J.Pharmacol.Expe.Ther*:submitted
- 21)Katz,R. *et al.* (1981): Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 273-287
- 22)Larson JL and Bull RJ(1992) Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 115,268-277
- 23)Lin-EL *et al.* (1993): Tissue distribution, excretion, and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *J-Toxicol-Environ-Health.* 38: 19-32
- 24)Lukas *et al.*(1980) Biological disposition of sodium dichloroacetate, *L.Pharm.Sci.* 69,419-421
Mather,G.G. *et al.* (1990) Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology* 64,71-80
- 25)Pereira, M.A. (1995)Effect of Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid upon cell proliferation in B6C3F1 mice. Final Project Report to the AWWA Research Foundation, Denver,CO
- 26)Pereira, M.A. (1996) Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 31, 192-199.
- 27)Smith-MK *et al.* (1992) Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat, *Teratology* 46,217-223
- 28)Richmond RE *et al.*(1995) Immunohistochemical analysis of dichloroacetic acid(DCA)-induced hepatocarcinogenesis in male Fisher(F344) rats. *Cancer Lett.* 92,67-76
- 29)Stacpoole,P.W. *et al.* (1978) Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteineimia. *N. Engl. J. Med.* 298, 526-530
- 30)Stacpoole PW(1989) The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 38,1124-1144
Stacpoole PW and Greene YJ(1992) Dichloroacetate. *Diabetes Care* 15,785-791
- 31)Stauber AJ and Bull RJ(1997) Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate(DCA) and trichloroacetate(TCA). *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 144(2),235-246
- 32)Toth-GP *et al.* (1992) Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam Appl Toxicol* 19:57-63
- 33)Wells PG *et al.*(1980) Metabolic effects and pharmacokinetics of intravenously administered dichloroacetate in humans. *Diabetologia* 19,109-113
- 34)Yount,E.A. *et al.* (1982) Comparison of the metabolic and toxic effects of 2-chloropropionate and dichloroacetate. *J. Pharmacol. Exp.Ther.* 222, 501-508

2) トリクロロ酢酸

- 1)Bhat HK *et al.* (1991) Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats. *Fundam Appl Toxicol.*, 17, 240-253
- 2)Bull RJ(1990) Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 63,341-359

- 3) Cosby NC *et al.* (1992) Toxicology of maternally ingested trichloroethylene (TCE) on embryonal and fetal development in mice and of TCE metabolites on invitro fertilization. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 268-274
- 4) Daniel, F.B. *et al.* (1992) Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fund. Appl. Toxicol.* 19: 159-168.
- 5) Daniel, F.B. *et al.* (1993) Advances in research on carcinogenic and genotoxic by-products of chlorine disinfection: chlorinated hydroxyfuranones and chlorinated acetic acids. *Ann. Ist. Super. Sanita* 29, 279-291
- 6) Davis ME (1990) Subacute toxicity of trichloroacetic acid in male and female rats. *Toxicology* 63, 63-72
- 7) DeAngelo AB *et al.* (1989) Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101, 285-298
- 8) Eyre RJ *et al.* (1995) Acid-labile adducts to protein can be used as indicators of the cysteine S-conjugate pathway of trichloroethene metabolism. *J. Toxicol. Environ. Health* 46, 443-464
- 9) Herren-Freund, S.L. *et al.* (1987) The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90, 183-189
- 10) Issemann I and Green S (1990) Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347, 645-650
- 11) Larson JL and Bull RJ (1992) Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 115, 268-277
- 12) Mather, G.G. *et al.* (1990) Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology* 64, 71-80
- 13) Parnel MJ *et al.* (1986) Trichloroacetic acid effects on rat liver peroxisomes and enzyme-altered foci. *Environmental Health Persp.* 69, 73-79
- 14) Pereira, M.A. (1995) Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid upon cell proliferation in B6C3F1 mice. Final Project Report to the AWWA Research Foundation, Denver, CO
- 15) Pereira, M.A. (1996) Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 31, 192-199.
- 16) Stevens DK *et al.* (1992) Adduction of hemoglobin and albumin in vivo by metabolites of trichloroethylene, trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 336-342

3) 臭素化ハロ酢酸

- 1) Austin EW *et al.* (1996) Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids. *Fundam. Appl. Toxicol.* 31, 77-82
- 2) Austin EW and Bull RJ (1997) The effect of pretreatment with dichloroacetate and trichloroacetate on the metabolism of bromodichloroacetate. *J. Toxicol. Environ. Health.* In press
- 3) Bull RJ and DeAngelo AB (1995) Carcinogenic properties of brominated haloacetates.

Disinfection By-products in Drinking Water: Critical Issues in Health Effects Research. ILSI Workshop Report. ILSI Health and Environmental Sciences Institute, Washington, DC. P.29

- 4) Linder RE *et al.* (1994) Acute spermatogenic effects of bromoacetic acids. *Fundam. Appl. Toxicol.*
- 5) Stauber AJ (1997) *Toxicologist* (toxicology section 4.2.3.1)
- 6) Stauber AJ and Bull RJ (1997) Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 144(2), 235-246
- 7) Xu G *et al.* (1995) Metabolism of bromodichloroacetate in B6C3F1 mice. *Drug Metabolism & Disposition* 23, 1412-1416
- 8) Xu G *et al.* (1997) Comparative metabolism and toxicokinetics of haloacetates in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* Submitted

4) 抱水クロラールの参考文献

- 1) Bignami, M. *et al.* (1980) Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chem-Biol-Interact.* 30, 9-23
- 2) Butler TC (1948) The metabolic fate of chloral hydrate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 92, 49-58
- 3) Butler TC (1949) Reduction and oxidation of chloral hydrate by isolated tissues in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 95, 360-362
- 4) Daniel, F.B. *et al.* (1992) Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fund. Appl. Toxicol.* 19: 159-168.
- 5) Daniel, F.B. *et al.* (1992) 90-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat. *Drug Chem. Toxicol.* 15: 217-232.
- 6) Garrett ER and Lambert HJ (1973) Pharmacokinetics of trichloroethanol and metabolites and interconversions among variously referenced pharmacokinetic parameters. *J. Pharm. Sci.* 62, 550-572
- 7) Gilman AG *et al.* (1991) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Eighth edition, pp. 364-5, Pergamon Press, New York
- 8) Rijhsinghani, K.S. *et al.* (1986) Induction of neoplastic lesions in the livers of C57B1XC3HF mice by chloral hydrate. *Cancer Detect. Prev.* 9: 279-288.
- 9) Sandars, V.M. *et al.* (1982) Toxicology of chloral hydrate in the mouse. *Environ. Health Perspect.* 44, 137-146.
- 10) Van Heijst *et al.* (1977) Klinische lessen: Chloralhydraat-het vergeten vergif. *Ned. T. Geneesk.* 121, 1537-1539

表-1 細菌類によるジクロロ酢酸の発がん性試験

種 (雌雄)	用量	期間	腫瘍の 箇所	肝細胞癌		肝細胞がん		文献
				発生率	1個体当り の腫瘍数	発生率	1個体当り の腫瘍数	
マウス								
B6C3F1(雄)	0	61週	肝臓	25/26	(4.6)	21/26	(1.7)	Herren-Freund et al., 1987
	5g/L	61週	肝臓	2/11	0.3	—	—	
	2g/L	52週	肝臓	23/24	3.6	5/24	0.25	
B6C3F1(雄)	2g/L	37週	肝臓	7/11	2.2	0/11	0	Bull et al., 1990
	0	60週	肝臓	0/10	0	0/10	0	
B6C3F1(雄)	0.5g/L	60週	肝臓	12/12	2.3	8/12	1.7	DeAngelo et al., 1991
	3.5g/L	60週	肝臓	27/30	2.3	25/30	2.2	
	5g/L	60週	肝臓	2/28	0.07	—	—	
	0	75週	肝臓	4/29	0.31	—	—	
	0.05g/L	75週	肝臓	3/27	0.11	—	—	
	0.5g/L	75週	肝臓	1/20	0.05	2/20	0.01	
	0	104週	肝臓	12/24	0.5	15/24	0.63	
	0.5g/L	104週	肝臓	1/40	0.03	0/40	0	
	0.28g/L	52週	肝臓	0/40	0	0/40	0	
	0.93g/L	52週	肝臓	3/20	0.20	0/20	0	
B6C3F1(雌)	2.8g/L	52週	肝臓	7/20	0.45	1/20	0.1	Pereira, 1996
	0	81週	肝臓	2/90	0.02	2/90	0.02	
	0.28g/L	81週	肝臓	3/50	0.06	0/50	0	
	0.93g/L	81週	肝臓	7/28	0.32	1/28	0.04	
	2.8g/L	81週	肝臓	16/19	5.6	5/19	0.37	
	0	81週	肝臓	—	—	—	—	

表-1 齧歯類によるジクロロ酢酸の発がん性試験 (続き)

種 (雌雄)	用量	期間	腫瘍の 箇所	肝細胞結節および腺腫		肝細胞がん		文 献
				発生率	1 個体当り の腫瘍数	発生率	1 個体当り の腫瘍数	
ラット								
F344(雄)	0	60 週	肝臓	0/7	0	0/7	0	Richmond et al., 1995
	0.05g/L	60 週	肝臓	0/7	0	0/7	0	
	0.5g/L	60 週	肝臓	0/7	0	0/7	0	
	2.4g/L	60 週	肝臓		0.96(26/27)	1/27	0.04	
	0	104 週	肝臓	1/23	0.04	0/23	0	
	0.05g/L	104 週	肝臓	0/26	0	0/26	0	
	0.5g/L	104 週	肝臓		0.31(9/29)	3/29	0.1	
	2.4g/L	104 週	肝臓	未試験	未試験	未試験	未試験	

表-2 動物個体を用いたトリクロロ酢酸の発がん性試験

種 (雌雄)	用量	期間	腫瘍の 箇所	肝細胞癌および腺腫		肝細胞がん		文 献
				発生率	1個体当り の腫瘍数	発生率	1個体当り の腫瘍数	
マウス								
B6C3F1(雄)	0	61週	肝臓	2/22	(0.09)	0/22	(0)	Herren-Freund et al., 1987
	5g/L	61週	肝臓	8/22	(0.5)	7/22	(0.5)	
B6C3F1(雄)	0	52週	肝臓	1/35	0.03	0/35	0	Bull et al., 1990
	1g/L	52週	肝臓	5/11	0.45	2/11	0.18	
	2g/L	52週	肝臓	15/24	1.04	4/24	0.17	
	2g/L	37週	肝臓	2/11	0.18	3/11	0.27	
B6C3F1(雄)	0	60-95週	肝臓	NR	NR	6.7-10%	0.07-0.15	Daniel et al., 1993
	0.05g/L	60週	肝臓	NR	NR	22%	0.31	
	0.5g/L	60週	肝臓	NR	NR	38%	0.55	
	4.5g/L	95週	肝臓	NR	NR	87%	2.2	
	5g/L	60週	肝臓	NR	NR	55%	0.97	
B6C3F1(雌)	0	52週	肝臓	1/40	0.03	0/40	0	Pereira, 1996
	0.35g/L	52週	肝臓	6/40	0.15	0/40	0	
	1.2g/L	52週	肝臓	3/19	0.16	0/19	0	
	3.5g/L	52週	肝臓	2/20	0.10	5/20	0.25	
	0	81週	肝臓	2/90	0.02	2/90	0.02	
	0.35g/L	81週	肝臓	14/53	0	0/53	0	
1.2g/L	81週	肝臓	12/27	0	5/27	0		
3.5g/L	81週	肝臓	18/18	1.0	5/18	0.28		

NR:報告なし

3. ハロ酢酸、抱水クロラールの生成機構、影響因子

3.1 ハロ酢酸の生成機構

3.1.1 ハロ酢酸の種類

水中有機物の塩素消毒によって生成する有機ハロゲン化合物は多岐にわたっているが、全有機ハロゲン化合物（TOX）のうち、トリハロメタン類が25%、ハロ酢酸類は4.5%、ハロアセトニトリル、抱水クロラール、クロロピクリンなどのその他の物質が2.5%程度と同定されている他は、極微量の物質か未同定の物質である。この中で、ハロ酢酸類は、塩素または臭素原子が1～3コ酢酸に付加した物質群であり、合計9種類が存在する。トリハロメタン類に比べ、生成機構や生成特性についての知見が少ないが、いずれも水中有機物の塩素処理や臭化物イオン存在下の塩素処理により生成する物質であり、この中で特に生成比率の高い、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸については、生成機構に関する研究がある。

表-3 ハロ酢酸類9種

モノクロロ酢酸	CClH_2COOH
モノブromo酢酸	CBrH_2COOH
ジクロロ酢酸	CCl_2HCOOH
クロロブromo酢酸	CClBrHCOOH
ジブromo酢酸	CBr_2HCOOH
トリクロロ酢酸	CCl_3COOH
ブromoジクロロ酢酸	$\text{CBrCl}_2\text{COOH}$
ジブromoクロロ酢酸	$\text{CBr}_2\text{ClCOOH}$
トリブromo酢酸	CBr_3COOH

3.1.2 ハロ酢酸等の前駆物質

ハロ酢酸は、水中有機物の塩素処理による酸化分解、加水分解、塩素付加反応等の反応の副生成物として生成する。ハロ酢酸類等はトリハロメタンと同様に前駆物質となる有機物の質や量、水温、pH等の環境条件と塩素注入量、塩素反応時間等の塩素処理条件が反応因子として影響する。¹⁾

表-4に、ハロ酢酸の代表的な前駆物質を示す。アセトン、ジケトン、ピルビン酸等から

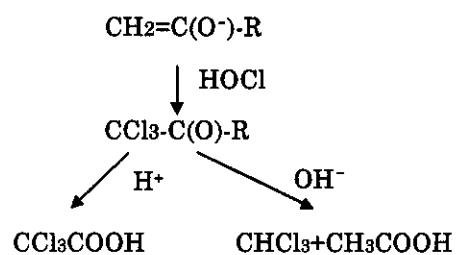


図-1 有機物の塩素処理によるハロ酢酸等の生成

ハロ酢酸が生成する経路についてこれまで提起されている反応では、中間生成物のケトン類の加水分解によりハロ酢酸が生成するため、反応時のpHが中性または酸性付近ではハロ酢酸が生成しやすくなり、アルカリ性ではトリハロメタンが生成しやすい傾向が示唆されている。(図-1)

表-4 ハロ酢酸類の前駆物質

フミン質	フミン酸、フルボ酸
ケトン類	アセトン、アセチルアセトン、メチルエチルケトン アセト酢酸、ピルビン酸
芳香族炭化水素	フェノール、レゾルシノール、ナフトレゾルシノール シリンジアルデヒド
含窒素化合物	ウラシル、プロリン、トリエチルアミン、アスパラギン酸
その他	オキサリ酢酸等

眞柄ら(1994)の研究²⁾では、ジアセチル、オキサリ酢酸、フェノール、アニリン、*o*-アミノ安息香酸、*p*-メトキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ安息香酸等の有機化合物の塩素処理においてハロ酢酸が生成した。ハロ酢酸生成率(モル比)はフェノールが22.56%と最も高く、次いでオキサリ酢酸の4.34%と続き、以下*o*-アミノ安息香酸、アニリン、ジアセチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-メトキシ安息香酸の順で生成率が低い結果が得られた。なお、ハロ酢酸生成率はモノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸を合計したものである。

脂肪族カルボン酸であるオキサリ酢酸は脱炭酸するとピルビン酸になることから、ピルビン酸の—C=O基の及び隣接の—CH₃基により反応性の高い活性メチレン基が容易に塩素化されCH₃Cl・CO・COOH、CHCl₂・CO・COOH、あるいはCCl₃・CO・COOH等のクロロピルビン酸類が生成されたと考えられる。これらクロロピルビン酸はpH7の条件下では、酸化的脱炭酸が起こりハロ酢酸を生成することが推定される。

また、抱水クロラールやホルムアルデヒドについても、ハロ酢酸と同様に、原水中の有機物が前駆物質と考えられているが、これらの物質は、オゾン処理などの酸化処理により生成能が上昇する他、ホルムアルデヒドはオゾン処理の主たる副生成物の一つである。奈良県水道局³⁾によると、ホルムアルデヒドは他の消毒副生成物と異なり冬期に高くなる傾向がある。

3.2 影響因子

3.2.1 水温と塩素接触時間、遊離残留塩素濃度

ハロ酢酸は水温が高くなると生成量が増加する。東京都水道局⁴⁾は、ジクロロ酢酸と

トリクロロ酢酸は遊離塩素が存在し高水温（30℃）の条件では100時間までは生成率が上昇し、その濃度は浄水場出口における値の2倍以上になると報告している。

また、横浜市水道局⁵⁾も、高水温期にホルムアルデヒドを除く消毒副生成物が増加し、低水温期には低くなりその差は2倍となったと報告している。また、浄水場から配水系統に出てからの距離が遠くなるほど（塩素接触時間が長くなるほど）消毒副生成物が増加し、その増加率は浄水場からの距離が遠くなるに従い増加する傾向にあったと報告している。

さらに、遊離残留塩素濃度が0.2mg/Lから1.2mg/Lになると、抱水クロラールが23%増加すると報告している。

3.2.2 pH

東京都水道局⁶⁾は、pHを7.0から7.5に上昇させると、抱水クロラールが7%増加すると報告している。しかし、pHの影響はクロロホルムをはじめとするトリハロメタンの方が顕著であり、20%程度増加する。

3.2.3 反応時間とハロ酢酸の生成

フミン酸濃度(TOC1.8mg/L)、塩素注入率20mg/L、pH7.0、反応温度20℃の各条件での有機ハロゲン化合物の生成量の経時変化を見たところ、1時間の反応でTHMは9μg/L、TOXは140μg/L生成した、これらは24時間までは急速に生成量が増加し、それぞれ25μg/L、306μg/Lに達した。その後は生成量が徐々に増加する傾向が見られた。トリクロロ酢酸はTHMやTOXと同様に1時間の反応で31μg/L、24時間後に61μg/Lと2倍生成した。ジクロロ酢酸と抱水クロラールは24時間後に最大生成量（それぞれ25μg/L、5μg/L）に達し、その後大きな増減は見られなかった。水道原水を用いた塩素処理実験でも、それぞれの化合物は同様の生成傾向を示していた。

3.2.4 塩素注入量とハロ酢酸の割合

有機物に対する塩素添加量が多い場合、生成するハロ酢酸（ジクロロ酢酸とトリクロロ酢酸がほぼ全体を占める）のうちトリクロロ酢酸の生成量が多くを占める。特にその比が200以上では7割程度がトリクロロ酢酸になっていることが分かる。有機物濃度が高い場合はハロ酢酸の生成は塩素添加量と密接な関連を持ち、Cl/E260の比に比例して、すなわち、有機物添加量が多いとトリクロロ酢酸の比が増加する。

このことから、塩素注入量が有機物濃度に対して高い場合は、ジクロロ酢酸が少なく、トリクロロ酢酸の生成量および、ジクロロ酢酸に対する生成比が高くなる。

有機物に対する塩素添加量がほぼ一定であれば、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸のクロロホルムに対する生成比はほぼ一定である。このため、これらの物質濃度の相関は、同一

浄水場では比較的高い。

3.2.5 消毒副生成物の生成比

図-2、3にpHと反応時間による消毒副生成物の生成濃度を示す。フミン酸を前駆物質とした場合、pHが上昇するとクロロホルムの割合が増加し、クロロ酢酸類の割合が低下することが分かる。また、図-3は、反応時間による副生成物の生成濃度を示したものであるが、トリハロメタンは24時間を超えても120時間まで濃度が倍近く増加するのに対し、ジクロロ酢酸・抱水クロラールはほとんど増加せず、トリクロロ酢酸やTOXは緩やかに増加する。

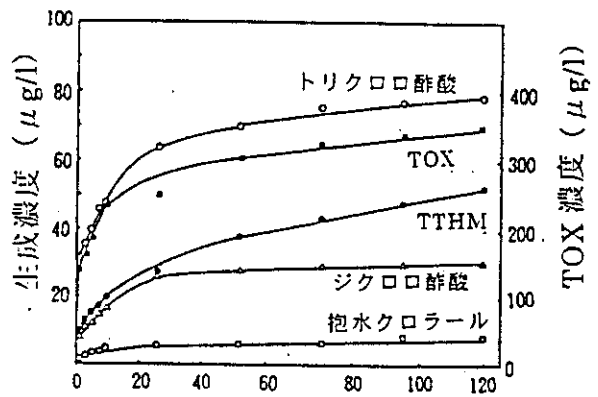
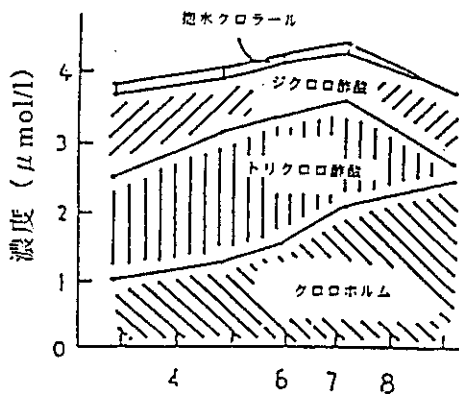


図-2 フミン酸塩素処理時の消毒副生成物とpH 図-3 フミン酸の有機塩素化合物の生成特性

このように、これらの消毒副生成物は、挙動が異なり、また、相互に関連して生成濃度に変化すると考えられる。

3.2.6 臭化物イオンとハロ酢酸

水中に臭化物イオンが存在すると、塩素処理により有機塩素化合物だけでなく、臭素化トリハロメタンや臭素化ハロ酢酸等の含臭素有機化合物が生成する。これは、水中に存在する臭化物イオンが塩素によって臭素に酸化され、この臭素が有機物と反応して含臭素有機化合物を生成するためである。

臭素化酢酸の測定は少なく、現段階ではデータに限りがある。表-5 は全国 17 箇所の給水栓水中のハロ酢酸、抱水クロラールの検出頻度と濃度範囲を示したものである。(Aizawa *et al.*, 1994)¹⁰⁾

表-5 給水栓水中のハロ酢酸類と抱水クロラール

物質名	検出頻度(/17)	平均	濃度範囲
モノクロロ酢酸	17	1.3	0.2-4.3
ジクロロ酢酸	16	3.7	1.3-9.4
トリクロロ酢酸	15	6.1	0.4-30.7
モノプロモ酢酸	1	0.9	0.9
ジプロモ酢酸	17	11.4	6.3-16.5
抱水クロラール	16	4.2	1.0-10.3

(μg/L) (μg/L)

最高濃度はトリクロロ酢酸の 30.7 μg/L であったが、平均ではジプロモ酢酸の 11.4 μg/L が最も高い。

3.3 臭化物イオンの影響

3.3.1 臭化物イオンの影響に関する実験概要

河川水中には、数十 $\mu\text{g/L}$ ～百 $\mu\text{g/L}$ の濃度レベルで臭化物イオン(Br^-)が存在しており、負荷源として、産業排水、家庭排水が挙げられる。臭化物イオンは、浄水処理過程の塩素処理、オゾン処理により臭化物イオンが次亜臭素酸に酸化され、水中の溶存有機物と反応して臭素化有機化合物を生成することが知られている。その結果、臭化物イオンの共存濃度によって、塩素化されたトリハロメタン、ハロ酢酸、ハロアセトニトリルの生成量が変化することになる。そこで、大阪市水道局の原水である淀川河川水、及び環境中の土壌から抽出したフミン酸を前駆物質として生成する全有機ハロゲン濃度 (TOX)、消毒副生成物濃度 (トリハロメタン、ハロ酢酸、ハロアセトニトリル) と、臭化物イオン濃度の関係を調査した。

3.3.2 実験方法

1) 概要

淀川河川水、または一定量のフミン酸を溶解した供試水に臭化物イオン濃度がそれぞれ 0.1、0.5、1.0mg/L と増加するように添加した。続いて、24 時間後の遊離残留塩素が 1 mg/L 前後となるように塩素を注入した後、pH 値を所定の値に調整し、20℃で 24 時間保存した後生成した消毒副生成物濃度を測定した。

2) 分析項目

トリハロメタン類 (TTHM) : クロロホルム、ブromोजクロロメタン、ジブromokクロロメタン、ブromokホルム

ハロ酢酸類 (THAA) : クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、ブromok酢酸、ジブromok酢酸、トリブromok酢酸、ブromokクロロ酢酸、ジクロロブromok酢酸、ジブromokクロロ酢酸

ハロアセトニトリル類 (THAN) : クロロアセトニトリル、ジクロロアセトニトリル、トリクロロアセトニトリル、ジブromokアセトニトリル、トリブromokアセトニトリル、ブromokクロロアセトニトリル、ジクロロブromokアセトニトリル、ジブromokクロロアセトニトリル

全有機ハロゲン (TOX)

3.3.3 結果、及び考察

1) TOX 生成に対する臭化物イオンの影響

図-4 に淀川河川水を、pH4、7、10 で塩素処理した場合に生成する TOX の生成量を示した。臭化物イオンを添加しない場合に、TOX の生成量が pH が高いほど少ない傾向が認められたものの、臭化物イオンの添加量、及び pH の違いによる明確な影響は認められなかった。図-5 は、土壌から抽出したフミン酸を TOC が 10mg/L になるように調整し、pH7

で塩素処理した場合に生成する TOX を示したもので、フミン酸を用いた場合も臭化物イオン添加の影響は認められなかった。

次に、pH7 で実験した結果について、TOX 濃度に占める各消毒副生成物の割合を計算し、図-6 に示した。この結果では、臭化物イオンを添加しない場合に、60%以上の TOX が未知物質であったのに対し、臭化物イオンの添加量を増加させると、未知物質の割合が減少した。また、トリハロメタン、ハロ酢酸、ハロアセトニトリルの割合がそれぞれ増加し、1.0mg/L の臭化物イオンを添加した場合にはトリハロメタンの割合が27%、ハロ酢酸の割合が23%、ハロアセトニトリルの割合が15%になった。pH4、pH10 における結果と併せて考察した場合、pH が高いほど、かつ臭化物イオンの添加量が多いほど未知物質の割合が減少しており、添加臭化物イオン量が 1.0mg/L、pH10 の実験では、未知物質の割合は 8%であった。pH によって消毒副生成物の割合が増加する原因として、消毒副生成物中間体の加水分解が挙げられる。即ち、pH が

異なっても生成する TOX 量がほぼ一定であることから、塩素と反応して生成する消毒副

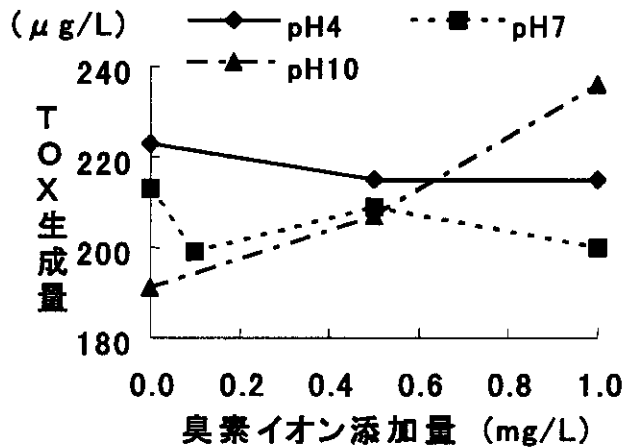


図-4 TOXの生成に対する臭化物イオンの影響

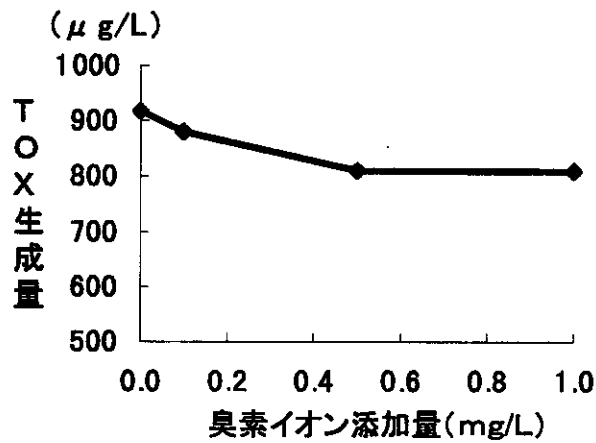


図-5 TOXの生成に対する臭化物イオンの影響

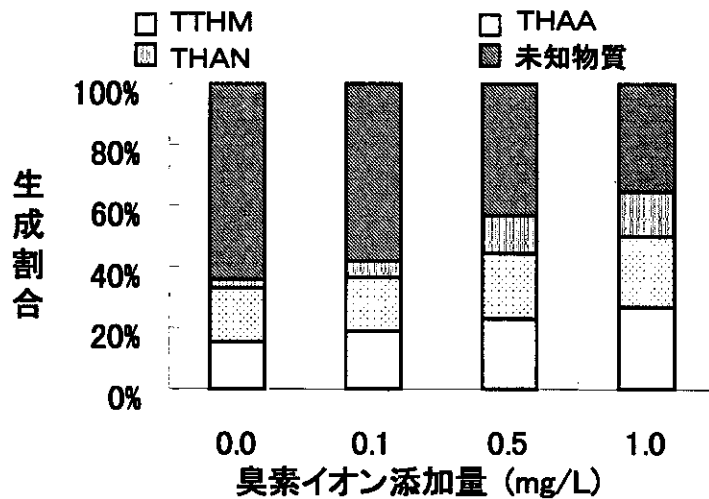


図-6 TOXに占めるDBPsの割合(原水)

生成物中間体が、pH が高い場合に、より多く加水分解するためと考えられる。

図-7 は消毒副生成物の生成割合に対する pH の影響を見たもので、pH が高いほどトリハロメタンの生成割合が顕著に増加し、ハロ酢酸、ハロアセトニリルの生成割合はほぼ一定であった。この傾向は、臭化物イオンの添加量が 0mg/L~1.0mg/L の範囲で同様であった。

図-8 にフミン酸を用い、pH7 で実験した場合の TOX と各消毒副生成物の生成割合を示した。淀川河川水の場合と同じく、臭化物イオン添加量を増やすと未知物質の割合が減少した。一方、生成した各消毒副生成物の割合を比べると、淀川河川水の場合よりハロ酢酸の割合がかなり高くなった。この結果は、前駆物質によってハロ酢酸の生成傾向が異なることを示していると考えられる。また、臭化物イオン添加量を増加した場合、各消毒副生成物の生成割合が増加する理由については、現在のところ不明である。

2) ハロ酢酸、ハロアセトニトリルのモノ、ジ、トリハロゲン化物生成量の変化

図-9 は淀川河川水を用い、pH7 で塩素処理して得られた実験結果について、ハロ酢酸、ハロアセトニトリルのモノハロゲン化物（クロロ、ブロモ）、ジハロゲン化物（ジクロロ、ブロモクロロ、ジブロモ）、トリハロゲン化物（トリ

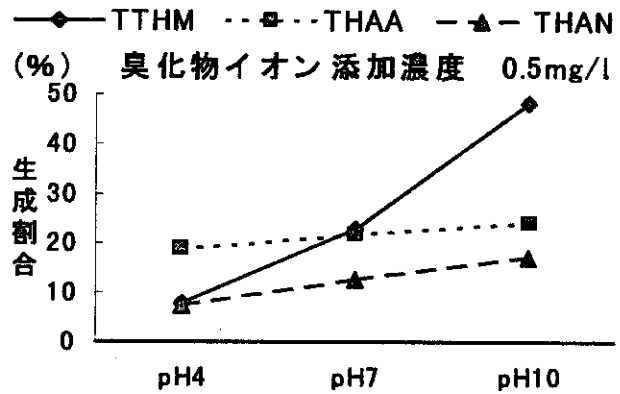


図-7 各pHにおけるDBPsの生成割合

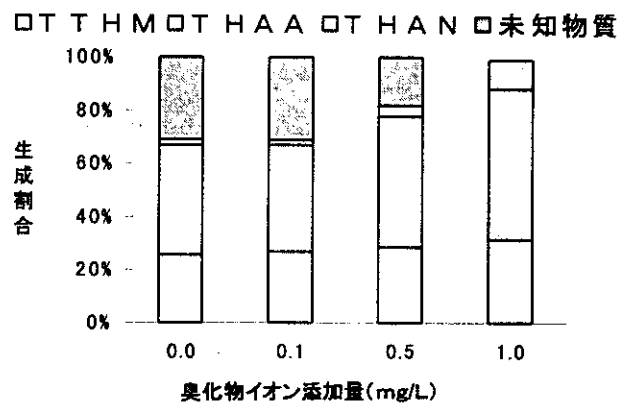


図-8 TOXに占めるDBPsの割合 (フミン酸)

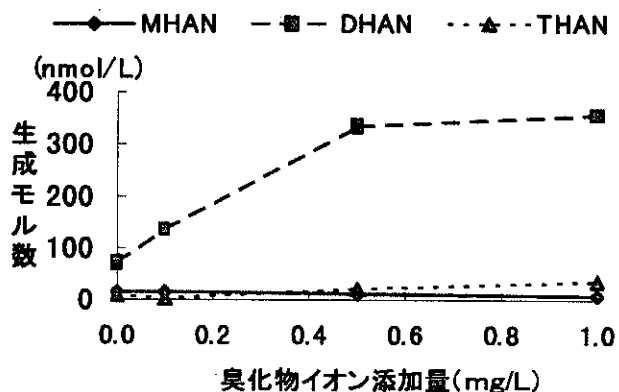
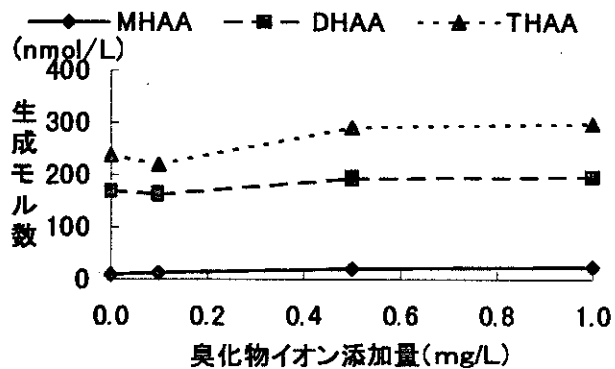


図-9 モノ、ジ、トリハロゲン化物の生成量(pH7)

クロロ、ジブロモクロロ、ジクロロブロモ、トリプロモ)の生成した合計量をモル数で示したものである。なお、プロモアセトニトリルは測定していないため、計算には含まれていない。図-9 に示した結果では、臭化物イオンの添加量に関係なく、ハロ酢酸のモノ、ジ、トリハロゲン化物の生成量はほぼ一定である結果が得られた。一方、ハロアセトニトリルの場合は、臭化物イオンの添加量を増加するとジハロゲン化物が大きく増加した。この傾向はフミン酸を用いた実験でも同様であった。

3) まとめ

- 1) TOX 生成量に対する消毒副生成物の生成量を調べたところ、添加臭化物イオン量が多くなるほど、また反応 pH が高くなるほど消毒副生成物の生成割合は大きく増加した。
- 2) ハロ酢酸のモノ、ジ、トリハロゲン化物の添加臭化物イオン量に対する各合計生成量は、pH7 では一定であり、ハロアセトニトリルは、ジハロゲン化物が増加した。

3.4 原水中の消毒副生成物生成能の挙動－筑後川水系を例として

浄水処理工程の塩素処理によって、浄水中に様々な消毒副生成物が生成する。その生成には、注入塩素量、反応時間（滞留時間）、水温及び共存する臭化物などが関与するが、原水中の有機物の質や量が大きく依存する。今回は当企業団の水道水源である筑後川水系においてこれら有機物の特性を把握するため、前駆物質の指標となる消毒副生成物生成能と有機物関連項目について検討を行った。

3.4.1 調査方法

1) 調査期間及び頻度

平成8年4月から平成9年3月まで毎月1回、各月の月上旬に調査を行った。

2) 調査場所

調査地点を図-10に示す。水道水源管理の一環として、久留米市水道ガス部と共同で、河口から28.4km、90.0kmの間、15箇所（本川7箇所、支川打出地点8箇所）を選定し、定期調査を行っている。今回は本川4箇所、支川4箇所について、検討した。

3) 調査項目

水道基準項目、監視項目、快適項目の一部、原水監視項目、及び農薬類について分析を行った。今回は消毒副生成物生成能と関連水質項目について検討した。

4) 分析方法

上水試験法に準拠した。

3.4.2 結果及び考察

1) 筑後川の概要

筑後川は阿蘇、九重の山群にその源を発し、無数の温泉郷の間を縫って、流下し、有明海に注ぎ込む流域面積2860km²（うち約30%の860km²は平地）、流路延長（幹川）143kmの九州第一の河川である。流域は福岡、佐賀、大分、熊本の4県にまたがり、流域内の人口は約100万人である。流域内の産業は農林水産業の第一次産業が基幹産業をなし、流域内の商工業はこれに基盤をおいて生産活動を行っている。農業は中下流域では、圃場整備等が進み、近代農業の形態強めている。また畜産は、上流域では牛が、中下流域では豚、鶏が主に飼育されている。

筑後川の水質汚濁の主な要因は日田市、久留米市等の都市部からの排水である。上流から下流まで、全排水負荷に占める生活排水に係る負荷量の占める割合が大きく、また上流