

図-52 最終処理水の原水生成能に対する残存率

表-18 最終処理水の生成能濃度

	中オゾン		中オゾン		中オゾン	
	A-1 活性炭	A-2 活性炭	A-1 砂ろ過	A-2 砂ろ過	B系 活性炭*	B系 活性炭**
ジクロロ酢酸	4.6	3.5	4.1	3.3	3.0	3.4
トリクロロ酢酸	5.0	3.7	3.4	2.6	3.3	3.6
泡水クロラール	2.0	1.6	2.2	1.8	1.2	1.2
トリハロメタン	12.0	10.4	11.7	10.5	9.8	10.2
クロロホルム	5.1	4.0	4.6	3.9	3.1	3.8
TOX	64	52			45	51
KMnO4消費量	1.9	1.5			1.2	1.2
紫外吸収	0.038	0.039			0.034	0.040
TOC	1.3	1.1			1.1	1.1

表-19 最終処理水の原水に対する生成能残存率

	中オゾン		中オゾン		中オゾン	
	A-1 活性炭	A-2 活性炭	A-1 砂ろ過	A-2 砂ろ過	B系 活性炭*	B系 活性炭**
ジクロロ酢酸	28	21	25	20	18	18
トリクロロ酢酸	16	12	11	9	12	10
泡水クロラール	28	21	29	24	15	19
トリハロメタン	36	31	35	31	29	30
クロロホルム	21	16	19	16	12	14
TOX	28	23			20	23
KMnO4消費量	33	27			21	21
紫外吸収	18	19			17	18
TOC	57	50			47	49

6) ハロ酢酸類の除去性について

ジクロロ、トリクロロ酢酸以外のハロ酢酸類については、平成8年よりクロロ、プロモ、ジプロモ酢酸について測定を行っていたが平成10年4月からプロモクロロ酢酸を加えた計6物質を対象としている。ここでは、平成11年1月で10ヶ月間にわたり計6物質のオゾン-活性炭処理における除去性について報告する。図-53、54に各濃度を示す。原水生成能での濃度は、監視2項目を除いて、新たに加えたプロモクロロ酢酸が高く、次いでクロロ酢酸、プロモ酢酸、ジプロモ酢酸の順となった。処理工程毎の原水生成能に対する残存率を図-55に示す。処理工程が進むにつれて、最終処理水でジプロモ酢酸が148~176%と大きく増加するのに対して、それ以外は、減少した。残存率でプロモクロロ酢酸が60~67%、プロモ酢酸48~56%、クロロ酢酸26~35%の順で除去率が高くなるが、いずれも監視2項目よりも除去率は、低く、臭素置換されるに伴って、除去率が低くなる傾向が見られた。これは、トリハロメタン4物質における臭素化物の挙動と同様な機構が推測される。処理工程毎に生成したハロ酢酸類の構成比率を図-56に示す。原水

では、監視2項目でほぼ90%を占めていたが、最終処理では、約60%まで減少し、原水での濃度が比較的高く、除去率の低かったブロモクロロ酢酸が20%まで増加する。ジブロモ酢酸は、残存率が大きく増加するものの、濃度が低かったことから10%以下であった。最終処理水に大きな影響を与える臭素化物の挙動には、原水の臭素イオン濃度が直接的に関与すると考えられるが、この調査期間の臭素イオン濃度は、20~30 $\mu\text{g/L}$ と調査全期間中の最大70 $\mu\text{g/L}$ と比較すると低い範囲にあった。臭素イオン濃度は、濁水等に伴って上昇する傾向があり、そのような時には、より臭素化物の方にシフトすることが予測される。

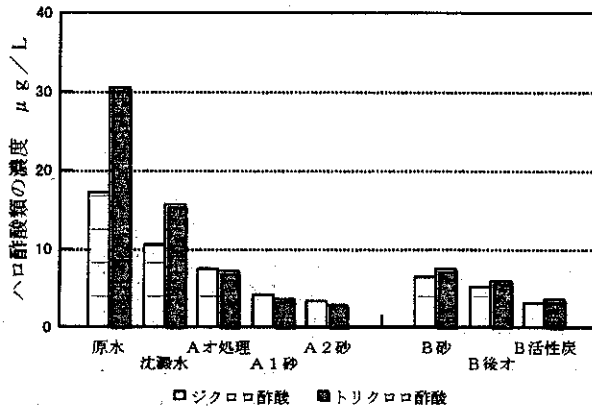


図-53 ハロ酢酸類濃度 (1)

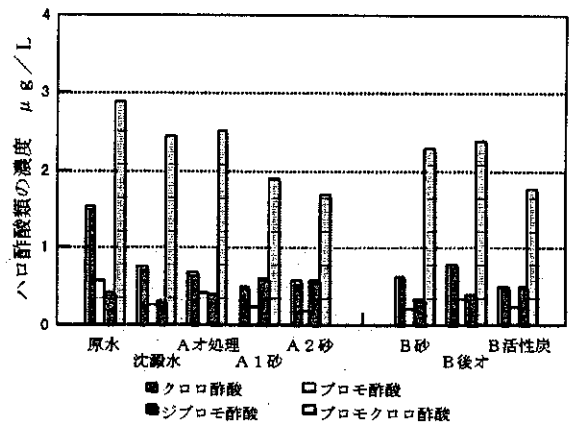


図-54 ハロ酢酸類濃度 (2)

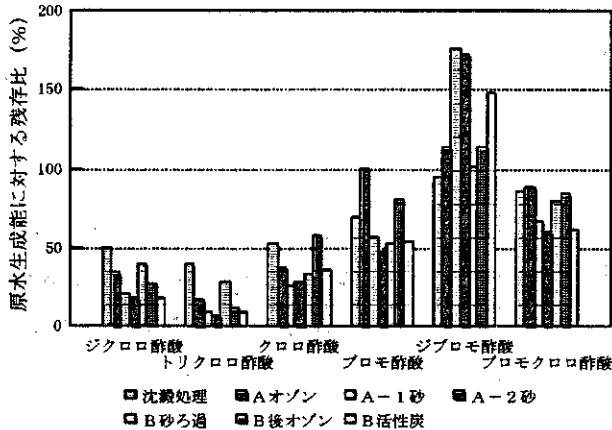


図-55 ハロ酢酸類の原水生成能に対する残存率

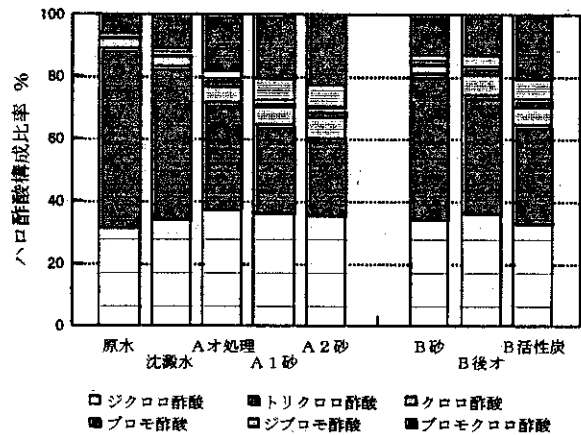


図-56 ハロ酢酸類の構成比率

6. まとめ

- 1) ハロ酢酸や抱水クロラール、ホルムアルデヒドは、親水性の消毒副生成物であり、原水中の有機物と塩素との反応及びオゾン処理などの酸化処理で生成する。また、わずかながら原水中にも検出される場合がある。
- 2) ハロ酢酸、抱水クロラールに関する WHO、米国等の情報整理を行った。毒性学的な知見においては、ジクロロ酢酸を含むハロ酢酸について、肝腫瘍を誘発する他、遺伝子障害性をもつ可能性が指摘されており、さらなる毒性情報の収集が必要である。抱水クロラールについては、変異原性を持ち、肝腫瘍を誘発するが、毒性学的な知見が限られており、さらなる情報収集が必要である。
- 3) 米国では、1998年12月に、モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、モノブromo酢酸及びジブromo酢酸の5種の合計で $60\mu\text{g/L}$ (0.060mg/L) の最大許容値が設定された。この対策として、代替消毒剤や GAC など処理プロセスの変更が必要となる浄水場が約 17%存在するが、他の大部分の浄水場では、(1)凝集強化、軟水処理による前駆物質の除去、(2)塩素注入点の変更、(3)残留消毒剤としてクロラミンの利用、(4)これらの組み合わせ等により低コストの代替処理による対応が可能であるとしている。
- 4) 平成9年度の水道統計による調査では、ジクロロ酢酸の検査件数 1,275 件のうち、旧指針値 (0.040mg/L) の 40%、 0.016mg/L (新指針値の 80%) を超過した浄水は、2.3% (30 件) であった。
- 5) 水道統計における年平均で 0.016mg/L を超えるジクロロ酢酸を検出した浄水場は、従来处理、粉末活性炭処理及び高度処理を行う浄水場であった。検出事例を対象とした解析では、ジクロロ酢酸とトリクロロ酢酸濃度に関連性が認められた。ジクロロ酢酸かトリクロロ酢酸のいずれかまたは両方が高い浄水には地下水を水源とするものも多くみられた。
- 6) ハロ酢酸は、トリハロメタンと同様に原水中の有機物を前駆物質として生成するため、過マンガン酸カリウム消費量などの有機物指標によりある程度のハロ酢酸生成能の把握が可能であるが、水源の水質によっては、トリハロメタン生成能に比べ、原水のクロロ酢酸類生成能の変動が大きい場合があるため、留意が必要である。
- 7) 5事業体の従来处理による給水末端の総トリハロメタンの最大値は 0.061mg/L (平均 $0.018\sim 0.047\text{mg/L}$) であったが、ジクロロ酢酸の最大値は、指針値を超過する 0.026mg/L (平均 $0.001\sim 0.014\text{mg/L}$) であり、特に滞留時間の長い給水末端における指針値の超過が問題となる可能性があることが分かった。
- 8) 従来处理工程の運転条件の変更 (粉末活性炭処理、凝集 pH 制御、凝集剤増加等) によるジクロロ酢酸生成能の低減効果はあまり大きくないが、オゾン・活性炭処理の併用により、原水のハロ酢酸生成能に対して、90%以上削減される例も見られた。凝集強化や高度処理、消毒剤注入量、代替消毒剤等による効果については、一層の解析が必要である。

- 9) 給水栓において、一般的にはハロ酢酸の主な構成成分は、トリクロロ酢酸とジクロロ酢酸であるが、浄水処理後には、処理過程で除去されない臭化物イオンの影響等により、その他のハロ酢酸類が 40%を占めることがあった。このため、今後は臭素を含むハロ酢酸についても挙動を調査する必要がある。
- 10) ハロ酢酸の生成能は、トリハロメタン生成能と同様の方法で測定が行われており、ほぼ安定した数値を得ることができるが、塩素注入量が過剰となるとトリクロロ酢酸の濃度が高くなるため留意が必要である。ハロ酢酸類の測定にあたっては、ジアゾメタンによる誘導体化が行われているが、ジアゾメタンの危険性が高いため、より簡便な測定方法の開発が求められる。

毒性情報が不足している物質の毒性 評価に係わる文献調査

Ⅷ. 毒性情報が不足している物質の毒性評価に係わる文献調査

はじめに

WHO飲料水ガイドラインでは1992年の改定において、94項目の基準値を設定し、日本の水道法でも平成4年(1992年)の改定で、健康に関連する29項目、清浄に関連する17項目、26の監視項目、ゴルフ場使用農薬にかかる水質目標22項目を設定した。また、1998年にはWHOおよび日本の水道法で一部の改定が行われた。本年度は、この一部改定の際に行った化学物質のうち、アンチモン、ジオキサン、ジクロロ酢酸、ニッケル、ホルムアルデヒド、抱水クロラルについて、過去10年間を中心に毒性情報の整理、評価およびTDIの算出案について取りまとめた。

1. アンチモン(Sb)

1.1 吸収・分布・代謝・排泄

消化管からの吸収率は低く、ラットでは4.4mgの酒石酸アンチモニルカリウムの15%が、塩化アンチモンについてはBALB/cの妊娠マウスで7%、牛で5%が吸収された。体内分布は脾、肝、骨で特に高い。三価アンチモンは容易に赤血球に取り込まれるが、五価アンチモンは取り込まれない。体内での五価から三価への還元についての証明する資料はない。

非経口的に投与された三価アンチモンはラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、ヒトで尿及び糞中に排泄されるが、五価アンチモンでは主として尿中である。グルコン酸アンチモニルナトリウムをフリーとしてアンチモン45mg/kgで静注すると血中半減期は0.58時間であったが、この速い半減期はリポゾームでアンチモン0.6mg/kgで静注したときにはみられなかった。その脾臓、肝臓等でのアンチモンの体内濃度は投与後3、48時間、6日においてアンチモン45mg/kg静注及び0.6mg/kgをリポゾームで静注投与したときで変りなかった¹⁾。

1.2 ヒトへの健康影響

急性アンチモン中毒により嘔吐、下痢、死亡の例がある。

三硫化アンチモンを使用している工場労働者で、14/113に高血圧(>150/90mmHg)、37/75に心電図(T波)の異常、7/111に潰瘍がみられた。また、妊娠女性では後期流産の頻度の高い事とも報告されている。(しかし、1989年のIARCのワーキンググループにおいて、この報告に対して、早産及び自然発生流産の発生数が記載されていないことを付け加えている²⁾)

アンチモン製錬工場で9-13年三酸化アンチモン及び五酸化アンチモンの混合ダストの暴露を受けた労働者に慢性咳、慢性気管支炎、気腫、結膜炎、前歯表面の着色化、不活動性結核症、胸膜癒着の様な症状がみられた。また、アンチモン皮膚炎は半分以上の人に発生した³⁾。その他、職業暴露を対象とした多くの疫学調査におけるデータが報告されているが、1989年のIARCでは、これらのデータからは、ヒトにおける発がん性に関しては結論を下せないとしている²⁾。

最近では、テキサス州のアンチモン精練工場に1937～1971年の間従事していた作業者に対する1014人のコホート研究が報告されており、肺がんによる死亡率のSMRは1.39であり、従事期間の長さとは有意な正の相関関係が認められた。しかし、従業員の多くが、Spanish系であることで、対照群の設定の仕方に問題があると考えられる⁴⁾。

1.3 短期毒性

酒石酸アンチモニルカリウムのラットおよびマウスの経口LD₅₀は115-600mg/kg BW（アンチモンとして：以下同様）であるが、ウサギでは15mg/kg BWという報告がある。静注、腹腔内投与による、マウス、ラット、モルモット、ウサギにおける種々のアンチモン化合物のLD₅₀は11-329mg/kg BWである。

ウサギに酒石酸アンチモニルカリウムを5.6mg/kg BW/dayで7-22日投与したところ、血中・尿中非タンパク性窒素含量が増加し、胃・小腸の出血性病変、脂質蓄積性・充血性肝萎縮、尿細管の壊死を伴う腎皮質の出血が認められた。しかし、これらの変化は軽度であることから5.6mg/kg BW/dayがLOAELと判断された⁵⁾。

[致死量]

酒石酸アンチモニルカリウム(APT)		D-APT	DL-APT	L-APT	メソ-APT
経口-人	LD ₅₀	2mg/kg			
経口-ラット	LD ₅₀	115mg/kg			
腹腔-ラット	LD ₅₀	29mg/kg			
経口-マウス	LD ₅₀	600mg/kg			
腹腔-マウス	LD ₅₀	50mg/kg	48.8mg/kg	48.8 mg/kg	51 mg/kg
皮下-マウス	LD ₅₀	55mg/kg			
静脈-マウス	LD ₅₀	65mg/kg			
腹腔-モルモット	LDL ₀	40mg/kg			

1.4 長期毒性及び発がん性

雌雄Wistarラットにアンチモンを含有する色素を22および36mg/kg BW/dayで91日混餌投与により、全ての検査項目で異常は認められなかった⁶⁾。ラットに酒石酸アンチモニルカリウム、アンチモン酸カリウム、三酸化アンチモン、五酸化アンチモンを0.1mg～4mg/dayで107日混餌投与して実験でも毒性発現は認められなかった⁷⁾。

雌雄CDマウスに酒石酸アンチモニルカリウムを5mg/Lで離乳時から生涯飲水投与した。雄では12ヶ月に、雌では12, 18ヶ月に体重減少がみられ、雌の寿命が短縮した。肝の脂肪変性はみられず、LOAELは0.5mg/kg BW/dayであった⁸⁾。

雌雄Long-Evansラットに酒石酸アンチモニルカリウムを5mg/Lで離乳時から生涯飲水投与した。血清コレステロールレベルの変化と寿命の短縮を除き、体重、臓器重量等の全ての検査項目に異常は認められず、0.43mg/kg BW/dayがLOAELとされた⁹⁾。上記2つの実験では如何なる腫瘍発生も認められなかった。

ラットにアンチモン鉱石を1.6±1.5mg/m³で、あるいは三酸化アンチモンのダストを4.2±3.2mg/m³で1日6時間、週5日、1年間吸入曝露したところ、雌ラットに肺腫瘍が発生した¹⁰⁾。F344ラットおよびB6C3F1マウスに酒石酸アンチモニルカリウムを14日間の飲料水および腹腔内投与（12回投与/16日間）行った。飲料水での投与量は0, 16, 28, 59, 94, 168mg/kgをラットに、0, 59, 98, 174, 273, 407 mg/kgをマウスに投与した。腹腔内投与では0, 1.5, 3, 6, 12,

24mg/kgをラットに、0、6、13、25、50、100mg/kgをマウスに投与した。酒石酸アンチモニルカリウムは経口投与では吸収され難く、死亡率や肝臓や腎臓の病理組織学的変化においては1桁以上低い毒性を示した。F344ラットおよびB6C3F1マウスの雌雄に0、1.5、3、6、12、24 mg/kgの用量で90日間腹腔内投与した。マウスでは臨床的、組織学的検査いずれにも毒性を示さなかったが、肝臓、脾臓中のSb濃度が増加した。ラットでは死亡、体重増加抑制、肝毒性が認められた。血液、肝、腎、脾、心臓中のSb濃度は投与量に比例していたが、肝臓以外には生化学的変化は認められず、血清中のAITとソルビン酸脱水素酵素が上昇した¹¹⁾。肝臓の被膜の炎症／線維化が3mg/kg以上で認められており、NOELは1.5mg/kg/dayと推定される。

F344雌雄ラット（50匹／群／性）に三酸化アンチモン(Sb₂O₃)粉塵を0、0.25、1.08、4.92、23.46 mg/m³の濃度で6時間／日、5日／週の頻度で13週間吸入暴露し、その後27週間の観察した。23.46 mg/m³群での体重減少と4.92および23.46 mg/m³群での肺重量の増加が認められた。組織学的には、肺における間質性炎症、肺胞(内)マクロファージ数およびマクロファージ内異物の増加、肉芽腫性の炎症、線維症等に限定されていた。また、0、0.06、0.51、4.50 mg/m³の濃度で12ヶ月吸入させ、その後12ヶ月観察した実験（65匹／群／性）では、用量に依存した白内障の増加が認められた。体重及び肺重量には有意な変化は認められておらず。また、すべての腫瘍性所見の発生頻度は背景データ内であった¹²⁾。

1.5 生殖及び胎児毒性

ラットに1.5～2ヶ月間（4時間/日）の250mg/m³の酸化アンチモンの吸入暴露の結果、不妊および胎児数の減少がみられた¹³⁾。

妊娠ラットに3酸化アンチモンを0、0.0027、0.083、0.27mg/m³の濃度で21日間（24時間/日）暴露した結果、最高用量で胎仔の着床前あるいは後の死亡数が増加した。中用量では着床障害や胎仔の成長遅延が認められた¹⁴⁾。

ウサギ・マウスに16～77日間、酒石酸アンチモニルカリウムを、2.2mg/kg BWあるいは組成不明の有機アンチモン化合物の注射の結果、不妊・流産・胎児損傷が認められたが、雄のマウスでは不妊がみられなかった¹⁵⁾。

妊娠8～14日目のラットに50 Sb mg /kgの用量でデキストラングリコシドアンチモンを筋肉内投与したが、胎仔に毒性影響は認められなかった¹⁶⁾。

リーシュマニア症の治療に使われる5価のアンチモン(PVAs)であるスチボグルコネートナトリウム(SSG)とメグルミンアンチモン酸塩(MA)をアンチモン濃度としてそれぞれ30、100、300、900 mg Sb/kgを妊娠6～15日目のラットに筋肉内投与した。30 mg Sb/kg相当のSSGを投与したラットで5.9%の胎仔吸収が認められた。この胎仔吸収は、SSGとMAの両方で用量依存的に増加しており、最大20～30%の頻度で観察された。同時に行った100 mg Sb/kg相当のSbCl₃を投与した場合でも36%の胎仔吸収が認められており、PVAs投与による発生毒性影響は、薬剤のアンチモン量に関連していることが示唆された¹⁷⁾。

1.6 遺伝毒性

Bachillus subtilis (H17とM45) を用いた試験系で、三塩化アンチモン、五塩化アンチモン、三酸化アンチモンは変異原性を示した。三塩化アンチモン、三酸化アンチモンはChinese hamster V79細胞にSCE（姉妹染色分体交換）を誘発した。いずれの化合物もエームステス

トでは陰性であった。培養ヒト白血球に対し酒石酸アンチモニルカリウムおよびナトリウムが、ラットの骨髓細胞に酒石酸アンチモニルピペラジン及びカリウムが、それぞれ染色体異常を誘発した。大腸菌のSOS chromotestでアンチモンは陽性を示し、マウスの骨髓に染色体異常を誘発する。三酸化アンチモンを3週間、強制連続経口投与すると骨髓に染色体異常が生ずる¹⁸⁻²¹⁾。

1.7 毒性評価

アンチモンは、半導体材料、潤滑剤、弾薬、ケーブル被覆材料、陶器、硝子など材料成分として使われる他、5価のアンチモン塩はリーシュマニア症の治療など、寄生虫駆除や殺虫剤として使われている。1989年にIARCでは、三酸化アンチモンはGroup 2B(Possibly carcinogenic to humans)に、3硫化アンチモンは、Group 3(Unclassifiable as to carcinogenicity to humans)にそれぞれ分類されている。1991年のWHOのDWQGでは、Schroeder(1970)らのラットへの2年間の飲水投与を行った実験で得られたLOAEL：0.43mg/kg/dayから、UF=500 (LOAELであることから5)を適用して、TDIを0.00086mg/kg/dayと算出した。ガイドライン値は、配分率を10%として、0.003mg/Lという値が算出されるが、実際の定量限界値が0.005mg/Lであることより、暫定値として0.005mg/Lを設定した。日本では、同様の手法により、0.002mg/Lを監視項目基準値として設定した。今回は、1991年以降に報告された発がん性に関わる試験や、短期試験および発生毒性試験に関する報告を加え再評価した。

Grothら(1986)のアンチモン鉱石あるいは三酸化アンチモンのダストを用いた1年間の吸入試験で肺腫瘍が報告されているが、その後行われたNewtonら(1994)の報告では、肺における局所の炎症性変化のみが観察され、発がん性は認められなかった。この報告によれば、前者の実験で得られた肺腫瘍は異物刺激によるものであると考察している。また、IARC (1989)では、疫学的調査におけるヒトに対する発がん性に関しては、結論は得られなかったとしている。いずれにしても、吸入試験で得られる影響は局所性のものであり、Schroeder(1668、1970)らの飲水投与では、発がん性は示唆されていないので、経口摂取における発がん性は考慮する必要がないと思われる。

一般毒性においては、Schroeder(1668、1970)らの酒石酸アンチモニルカリウム飲水投与による実験で、0.43 (ラット) 及び 0.5 (マウス) mg/kg/dayのLOAELが導き出されているが、単一用量での試験であり、明確な毒性が認められていないにも関わらず、寿命の短縮がみられたなど、毒性試験としての信頼性に欠けるものであると判断される。一方、Dieterら(1991)の報告は、酒石酸アンチモニルカリウムの腹腔内投与の90日試験ではあるが、複数投与量での比較がされており、また、14日試験では経口投与と腹腔内投与の比較もされていることから、この実験で得られた90日間腹腔内投与からのNOAEL 3.0 mg/kg/dayをヒトへの外挿の出発点とすることは可能であると考えられる。

この一般毒性におけるNOAEL：3.0 mg/kg/dayに種差と個体差を含めた不確実係数を100、短期の試験であることを考慮した付加係数：10を適用する。しかし、これは、腹腔内投与により求められた値であるので、経口投与による補正を行う必要がある。この報告の中で、14日間の経口投与では、死亡率や肝臓や腎臓の病理組織学的変化は腹腔内投与の場合よりも1桁以上弱い毒性を示した。さらに、同じ14日間試験でNOAELの根拠となった肝臓アンチモン濃度において、同じ肝臓濃度にするためには、腹腔内投与の4～10倍の経口投与量が

必要であることが示されている。以上のことから、総合不確実係数を300として、TDIは0.01 mg/kg/dayであると計算される。

一方、Grinら(1987)により、発生毒性（着床前後の死亡、成長遅延）が0.0083mg/m³という低濃度から認められているが、吸入暴露による影響であるので経口投与を対象とした水質基準を評価するためには適当でないと考えられた。また、2.2mg/kg/dayの用量で影響が認められているが、単一用量での試験であることと、非経口投与であること、報告時期がかなり古いこと(1927年)から、ヒトへの外挿に適用するのは不適切であると考えられる。従って、Alkhwajahら(1996)の報告による、5価のアンチモン誘導体あるいはメグルミンアンチモン酸塩の筋肉内注射による胎仔吸収率の軽度の増加を根拠としたLOAEL：30 mg/kg/dayがTDI算出の出発点に相当であると考えられる。このLOAELに種差と個体差を含めた不確実係数を100、LOAELであることを考慮した付加係数：10を適用すると、TDIは0.03 mg/kg/dayと算出されるが、この実験は、筋肉内投与であるため、経口投与での吸収率の低さを考慮すると（直接比較計算するための情報はないが）実質的なTDIは0.1 mg/kg/dayとなる。

以上の検討より、アンチモンのTDIはWHO暫定値の根拠とされていた0.00086mg/kg/dayよりも、現時点では経口摂取と腹腔内投与の比較研究から求められた0.006mg/kg/dayの方が適切であると考えられる。

参考文献

- (1) Collines-M; Carter-KC; Baillie-AJ; O'Grady-J (1993): Distribution of free and non-ionic vesicular sodium stibogluconate in the dog. *J-Drug-Target*. 1: 133-142
- (2) IARC (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Volume 49:291-305
- (3) Potkonjak, V. Pavlovick, M. (1983) Antimoniosis: a particular form of pneumoconiosis. I. Etiology, clinical and x-ray findings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 51: 199-207.
- (4) Shonorr, T. M., Steenland, K., Thun, M. J. and Rinsky, R. A. (1995): Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am. J. Ind. Med.* 27: 759-770.
- (5) Pribyl, E. (1927) On the nitrogen metabolism in experimental subacute arsenic and antimony poisoning. *J. Biol. Chem.* 74: 775-781.
- (6) Flury F. (1927) The toxicology of antimony. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 126: 87-103.
- (7) Bomhard, E. *et al.* (1982) Subchronic oral toxicity and analytical studies on nickel rutile yellow and chrome rutile yellow with rats. *Toxicol. Lett.* 14: 189-194.
- (8) Schroeder, H.A. *et al.* (1968) Sirconium, niobium, antimony and florine in mice: effect on growth, survival and tissue levels. *J. Nut.* 95: 95-101.
- (9) Schroeder, H.A. *et al.* (1970) Sirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rat: life term studies. *J. Nut.* 100: 59-68.
- (10) Groth, D.H. *et al.* (1986) Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. *J. Toxicol. Environ. Health* 18: 607-626.

- (11) Dieter MP. *et al.* (1991) Comparative toxicity and tissue distribution of antimony potassium tartrate in rats and mice dosed by drinking water or intraperitoneal injection. *J Toxicol Environ Health.* 34:51-82
- (12) Newton-PE; Bolte-HF; Daly-IW; Pillsbury-BD; Terrill-JB; Drew-RT; Ben-Dyke-R; Sheldon-AW; Rubin-LF (1994): Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam-Appl-Toxicol*; 22: 561-576
- (13) Belyaeva, A. P. (1967): The effects produced by antimony on the generative function . *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, 11: 32-37.
- (14) Grin-NV; govorunova-NN; bessmertny-AN; pavlovich-LV (1987):Experimental study of embryotoxic effect of antimony oxide. *Gig. Sanit.* 10: 85-86.
- (15) Hodgson,E.C. *et al.* (1927) Studies of the effects of antimony salts on conception and pregnancy animals. *Indian J. Med. Res.* 15: 491-495.
- (16) Casals-JB (1972): Pharmacokinetic and toxicological studies of antimony dextran glycoside (RL-712). *Br-J-Pharmacol.* 46: 281-288
- (17) Alkhawajah, A. W., Jain, S. and Larbi, E. B. (1996): Effects of antimony compounds on fetal in rats. *J. Appl. Anim. Res.* 10: 15-24.
- (18) Lantzsch, H. and Gebel, T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat. Res.* 389, 191-197.
- (19) Gurnani, N., Sharma, A. and Talukder, G. (1992) Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. *Cytobios.* 70, 131-136.
- (20) Gurnani, N., Sharma, A. and Talukder, G. (1992) Comparison of the clastogenic effects of antimony trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. *Biometals.* 5, 47-50.
- (21) Kuroda, K., Endo, G., Okamoto, A., Yoo, Y.S. and Horiguchi, S. (1991) Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutat. Res.* 264, 163-170.

2. ジオキサン

2.1 吸収・分布・代謝・排泄

ジオキサンは消化管から容易に吸収され、ラットで用量1000mg/kgでも95%以上が吸収された。皮膚からは3.5時間で3%が吸収された。また、ラットでは呼気からもよく吸収されるが、ヒトでは吸収率は落ちる。ジオキサンは血液、肝、腎、肺、脾臓、大腸、筋肉に広く分布した。ほとんどは β -hydroxyethoxyacetic acidに代謝され、低用量で排泄は速いが、ある用量を越えると代謝が飽和するため排泄も遅くなる。ラットではi.v.投与で30mg/kgを越えると代謝が飽和し、血中濃度は100 μ g/mLで飽和する。ヒトではPBPKモデルより $K_m = 3\text{mg/L}$ 、 $V_{\text{max}} = 6.35\text{mg/kg/hr}$ であった¹⁾。

2.2 ヒトへの健康影響

高濃度の吸入あるいは経皮暴露により、粘膜刺激や肝臓および腎臓障害を引き起こすことが知られている^{1,2)}。平均濃度0.1~17ppmに1ヶ月から21年の間暴露した165人の作業員に対する疫学的な調査では、がんの発生率増加は認められなかった³⁾。NIOSHの調査による80人のジオキサン従事者における4例のがんによる死亡は、一般人の期待値と有意な違いは認められなかった⁴⁾。推定濃度0.006~13.3ppm(0.02~47.8mg/m³)の濃度に平均25年間暴露した74人の作業員に対する調査の中で、作業従事中の24人中6人に肝障害と血清トランスアミンアーゼ増加が認められたが、これらの影響はすべて、アルコール常飲によるものと推定された⁵⁾。

デンマークにおける19000例のジオキサンを扱う工場に従事していたヒトに対する疫学的調査で、肝臓がんのSPIR(standardised proportionate incidence ratio)値は1.64で、これは有意な増加であると結論づけているが、ジオキサンの定量的な暴露量や他の発がん物質に対する暴露状況は不明である。しかし、50%の肝臓がんの増加は、ジオキサンのみを扱う1つの事業所において同定されている⁶⁾。

電子工業においてジオキサンを含む化学物質に暴露した314人の妊婦に対する調査では、流産、早産、妊娠中毒、胎仔骨化の増加や、出生体重の減少が認められたが、ジオキサン暴露との関連を示す結論は得られなかった⁷⁾。

2.3 短期毒性

ゲツ歯類における経口LD₅₀値は比較的高い。LD₅₀値はラット、マウス、モルモット、ウサギとネコで1~7.5g/kgの範囲にある。動物に対する1回大量投与では酩酊状態をもたらす⁸⁾。

Acute Oral Toxicity

	経口(LD ₅₀)	吸入(LC ₅₀)	皮膚(LD ₅₀)	腹腔(LD ₅₀)
ラット	5170~7300mg/kg	14250 ppm (4hr) 12780 ppm (2hr)		
マウス	5700mg/kg	18000 ppm (2hr)		790 mg/kg
モルモット	1270~3900mg/kg			
ウサギ	2000mg/kg		1500 mg/kg	
ネコ	2000mg/kg			

(OECD 401, OECD 403, OECD 402 FULL SIDE SUMMARY, date:30 January 1998)

ラット、マウス、イヌなどを用いた亜急性、亜慢性性の試験により、神経学的、血液学のおよび免疫学的な異常、心臓への影響、腎臓・肝臓・脳の病理組織学的変化が報告されているが、いずれも極めて高用量投与での影響であり、NOAELもしくはLOAELは推定されていない。

2.4 長期毒性及び発癌性

ラット、マウスおよびモルモットを用いた一年間以上のいくつかの長期毒性試験が実施されているが、飲水投与でのNOAELはラットの試験でのみ推定されている⁹⁾。

1,4-ジオキサンを0,0.01,0.1,1.0%添加した飲水を与えて雌雄ラットを716日間飼育した実験結果によれば、0.01%群（ジオキサン摂取量:雄 約9.6mg/kg/日19.0mg/kg/日）では一般的な毒性及び催腫瘍性いずれも認められなかったが、0.1%群（約94mg ; 148mg）では肝細胞および腎尿細管上皮の変性と壊死及び再生傾向（催腫瘍性なし）、1.0%群（約1015mg ; 約1599mg）では、0.1%群と同様の変化のほかに体重増加抑制、寿命短縮及び肝細胞がんおよび鼻腔扁平上皮がんの有意な増加がみられ、胆管上皮腫が発生した⁹⁾。0.1%以上の群で肝細胞の変性・壊死、腎尿細管上皮細胞の変性がみられたことから、NOAELは0.01% (10 mg/kg BW/day相当)と推定された⁹⁾。

F344ラットに0.02%、0.1%および0.5%の用量で2年間飲水投与した結果、最高用量群で体重減少および鼻腔粘膜の扁平上皮化生と腺増生、0.1%以上の群で肝細胞の過形成、全ての投与群で肝海綿状変化が認められた¹⁰⁾。最高用量群に肝細胞がんおよび鼻腔扁平上皮がんの発生がみられた¹⁰⁾。

他方、雌雄ラットを 111ppm・7時間/日・5日/週・2年間吸入暴露した実験では、上記のような病理組織学的変化および催腫瘍性はいずれも見出されなかった¹¹⁾。

Repeat Dose (chronic) Toxicity

ラット	経口 (d/w)	2-yr NOAEL=10-40 mg/kg/d [0.01-0.02%] LOAEL=90-150 mg/kg/d
マウス	経口 (gav)	8-wk NOAEL=3000 mg/kg/d
ラット	吸入	2-yr NOAEL=111 ppm (105 mg/kg/d)
ラット	皮膚	60-78 wk no effects > 500 mg/kg/d). No reliable NOAEL

より高い用量によるラットまたはマウスでの飲水投与試験においても、肝腫瘍^{10,12-15)}および鼻腔腫瘍^{10,13,15)}の発生増加が認められている。なお、吸入曝露および経皮投与での発がん性は認められていない^{11,16)}。

2.5 生殖及び胎児毒性

NCIで行ったラットの発がん性試験で精巣がんが認められているが、その他の慢性試験では確認されていない。その他生殖機能に関して、可逆的なLHRH(gonadotropin-releasing hormone)やプロラクチンレベルの変化、GJIC(Gap junction)の *in vitro*における阻害効果が報告されているが、*in vitro*のCHO細胞と*in vivo*の雄マウスの生殖細胞における染色体異常試験は陰性の結果であった¹⁾。

妊娠6～15日目に0,258,516,1033 mg/kg/dayでラットにジオキサンを経口投与した試験で、

最高用量において、母動物の体重減少、胎仔体重・胸骨分節の骨化の減少が認められた¹⁷⁾。

2.6 遺伝毒性

マウス・リンフォーマL5178Y tk⁺/tk⁻細胞を用いる前進突然変異試験、サルモネラを用いるエームス・テスト、酵母を用いる染色体数異常試験においてジオキサンは陰性である¹⁸⁻²⁰⁾。

2.7 毒性評価

ジオキサンはWHO drinking water quality guidelineおよび日本の水道水質項目に入っていないため、水道の安全性を担保する目的での毒性評価の記録はない。一方、IARCでは1987年にgroup 2B(probable human carcinogen)に分類されている。そこで、発がん性とその他の毒性の両面より評価した。

げっ歯類を用いた試験において、肝腫瘍および鼻腔腫瘍の発生増加が認められているが、比較的高用量でのみ観察されており、Kocibaら(1974)、Yamazakiら(1994)のいずれの実験においても、飲水0.1%(約100mg/kg/day)以下では、腫瘍の発生は認められていない。*in vitro*における変異原性も陰性である。また、ヒトにおける疫学的調査においても発がん性を示す積極的な証拠は見出されておらず。ジオキサンによる発がん性については閾値が存在するものと推測される。以上のことから、発がん性に対するNOAEL:94mg/kg/dayからヒトへの外挿を行うと、種差と個体差を考慮した不確実係数100に毒性の重篤性としての発がん性を加味した付加係数10を適用して、TDIは0.1mg/kg/dayと算出される。

一方、一般毒性に関しては、Kocibaら(1974)らの報告よりNOAEL: 0.01% (10 mg/kg BW/day 相当)が求められている。この値に基づいてヒトへの外挿を行うと種差と個体差を考慮した不確実係数100のみを適用し、TDIは0.1mg/kg/dayと算出される。また、生殖・発生毒性に関しては、NOAELは516 mg/kg/dayであり、催奇形性も認められていないことから、UFを100とし、TDIは5.16 mg/kg/dayとなる。

以上の結果から、ジオキサンのTDIは、動物実験で発がん性が見られないNOAELに基づいた 0.1 µg/kg/dayが適当である。なお、この値は、動物実験で一般毒性の発現しないNOAELに基づいてTDIを求めた場合と同じ値である。

参考文献

- (1) OECD (1998): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 7(Sydney, 25-27 March 1988) : 1,4 DIOXANE
- (2) DeRosa-CT; Wilbur-S; Holler-J; Richter-P; Stevens-YW (1996): Health evaluation of 1,4-dioxane. Toxicol-Ind-Health. 12: 1-43
- (3) Buffler-PA; Wood-SM; Suarez-L; Kilian-DJ (1934): Mortality follow-up of workers exposed to 1,4-dioxane. J-Occup-Med. 20: 255-259
- (4) Santodonato J., S. Bosch, et al., (1985): Monographs on human exposures to chemicals in the workplace: 1,4-dioxane. NTIS(07).
- (5) Thiess-AM; Schwegler-H; Fleig-I; Stocker-WG (1981): Mutagenicity study of workers exposed to alkylene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. J-Occup-Med. 23: 343-347

- (6) Hansen-J (1993): The industrial use of selected chemicals and risk of cancer 1970-1984. Atsalg, Landskronagade 33-35, 2100 Kobenhavn , Denmark.
- (7) Ailamazan-EK (1990): Effect of ecological factors on the course of pregnancy(Russian). Vestn Akad Med Nauk SSSR 1990(7):23-25.
- (8) De Navasquez, S.(1935) . J.Hyg., 35 : 540
- (9) Kociba, R.J., McCollister, S.B. *et al.* (1974) 1,4-Dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 30, 275-286.
- (10) Yamazaki, K., Ohno, H. *et al.* (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice. Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium on Environmental and Occupational Health, 193-198.
- (11) Torkelson, T.R., Leong, K.J. *et al.* (1974) 1,4-Dioxane. II. Results of a 2-year inhalation study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 30, 287-298.
- (12) Argus, M.F., Arcos, J.C. *et al.* (1965) Studies on the carcinogenic activity of protein-denaturing agents: hepatocarcinogenicity of dioxane. J. Natl. Cancer Inst., 35, 949-958.
- (13) Hoch-Ligeti, C. and Argus, M.F. (1970) Induction of carcinomas in the nasal cavity of rats by dioxane. Br. J. Cancer, 24, 164-167.
- (14) Argus, M.F., Sohal, R.S. *et al.* (1973) Dose-response and ultrastructural alterations in dioxane carcinogenesis. Eur. J. Cancer, 9, 237-243.
- (15) NCI (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Technical Report Series, 80.
- (16) Perone, V.B., Scheel, L.D. *et al.* (1976) Dixane toxicity. NIOSH. Cincinnati, Ohio, USA. (unpublished).
- (17) Giavini-E; Vismara-C; Broccia-ML (1985): Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicol. Lett. 26: 85-88
- (18) McGregor, D.B., Brown, A.G., Howgate, S., McBride, D. Riach, C. and Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. Environ. Mol. Mutagen. 17, 196-219.
- (19) Kuroki, T. and Matsushima, T. (1987) Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. Mutagenesis. 2, 33-37.
- (20) Zimmermann, F.K., Mayer, V.W., Scheel, I. And Resnick, M.A. (1985) Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res. 149, 339-351.

3. ジクロロ酢酸 (Dichloroacetic acid:DCA)

3.1 吸収・分布・代謝・排泄

ラットに経口投与した時、肝でのDCAの濃度は3時間で最高となり、24時間までに消失した。ラットでの代謝は最初グリオキシル酸に酸化された後オキザロ酸に変化する。静注した時の半減期はラットで2.97時間、イヌで20.8時間、ヒトでは0.3-0.5時間である。100mg/kgを投与したときの血中最高濃度は、ラットで120~164 μ g/mL、イヌで447~508 μ g/mLであった。血中濃度の大きな種差は肝血流量と代謝速度によるもので尿中排泄は殆どない。

ラットに経口投与したDCAの吸収率は良好で、排泄は主に二酸化炭素 (20-30%) および尿中排泄である。尿中のDCAは用量28mg/kgでは1%以下だが282mg/kgでは20%以上と上昇し、逆に二酸化炭素での排泄は減少する。代謝は最初グリオキシル酸に酸化された後オキザロ酸並びにグリコール酸に変化し、一部は二酸化炭素まで酸化される。一旦組織に取り込まれたDCA及び代謝物の排泄は遅い^{1,2)}。

3.2 ヒトへの健康影響

数人の糖尿病患者に6-7日間DCAを3-4g服用させたところ、中等度の鎮静および尿中尿酸量の減少を伴う血清尿酸値の増加を認め、家族性高コレステロール血症の21才の男性患者にDCAを50mg/kg BWで連続16週投与したところ、顔面、手、下肢筋の虚弱、腱反射の減少、神経伝達速度の低下という特徴を持つ神経症状が現れた³⁾。一方、18才の先天性慢性乳酸性アシドーシス、成長異常及び精神運動停止の男性患者にDCAを150mg/kg BW/dayで6ヶ月間服用させたが、なんら臨床上的異常は認められなかった⁴⁾。

3.3 短期毒性

経口投与のLD₅₀はラット、マウスで5000mg/kg BW以上であり、イヌでは1000mg/kg BW以上である。また、静注でのLD₅₀はマウスで2852mg/kg BW、ラットで2200mg/kg BW以上、イヌで1000mg/kg BW以上である。

雌雄のSDラットにDCAを3回投与した結果、雌で血漿グルコース、乳酸値及び肝乳酸量の有意な減少を認め、雄では血漿乳酸値の有意な減少を認めた。

125、500、2000mg/kg BWをラットにまた、50、75、100mg/kg BWをゼラチンカプセルでイヌに3ヵ月経口投与した。ラットでは雌雄とも2000mg/kg BWでの死亡率は13%であり、イヌでは75mg/kg BWの雌で3匹中1匹が、100mg/kg BWの雄で4匹中1匹が死亡した。両種に見られた異常は血液像の変化、血中グルコース、乳酸、ピルビン酸量の減少、大脳および小脳の有鞘灰白質路の空胞化、合胞性巨細胞形成を伴う精巢胚上皮の変性に加え、高用量群では摂餌量の減少、体重増加の抑制、後肢の虚弱あるいは麻痺が認められた。雄ラットの高用量群でしばしば無精子症が、イヌでは精囊腺萎縮、胆嚢の嚢胞性粘膜炎形成、ヘモジデリン含有クッパー細胞、眼の障害が認められた。両種の1ヶ月の回復試験では一般に正常化の傾向が認められたが、イヌのレンズ白濁、胆嚢異常、両種の脳障害、ラットの精巢胚上皮の消失、無精子症の回復は遅延した⁵⁾。

Wistar雄ラットに12週間混餌投与 (0.04mol/kg、250-300 mg/kg BW相当) した結果、体重増加の抑制、摂餌量の減少、神経毒性が認められ、後肢虚弱、神経伝達速度の低下、頸

骨神経の直径の縮小が認められ、6匹の内1匹に精巣成熟の遅延及び生殖細胞の変性が認められた⁶⁾。

雄SDラットに90日間 0、50、500、5000ppm(4、36、345mg/kg BW相当)で飲水投与した結果、500、5000ppm群で体重増加の抑制、全群で軽度の血清総蛋白の減少を認めた。さらに500、5000ppm群では肝及び腎相対重量の増加およびアルカリホスファターゼの増加を、また、5000ppm群ではアラニンアミノトランスフェラーゼの減少を認めた。一方、免疫障害は認められていない。5000ppm群では肝ペルオキシソームのβ酸化活性の増加を認めた。

以上の結果と病理組織検査を踏まえ、DCAは肝及び腎に対する臓器毒性を引き起こす可能性がある⁷⁾と結論している⁷⁾。

DCAをラットに90日間、LD₅₀値の1/4に相当するDCA,80.5mMで飲水投与した。90日後主要臓器の病理組織学的検査を行った結果、肝臓では主に門脈域に病変が見られ、胆管過形成、門脈の拡張、繊維症、浮腫、炎症巣が軽～中等度に見られた。肺では小血管周囲の炎症がわずかに観察された。また、精巣では精母細胞の減少と成熟精子消失を伴う萎縮が、脳では前脳および脳幹に空胞化とグリオーシスが局所に見られた⁸⁾。

イヌにゼラチンカプセルを用いて、12.5、39.5および72 mg/kg/dayの用量で90日間投与した結果、貧血、血清LDH上昇、肝重量増加、後肢麻痺、有髄白質神経路の空胞化、精巣胚上皮の変性などが観察された。相対肝重量増加および有髄白質神経路の空胞化、精巣胚上皮の変性は低用量から認められており、NOAELは推定できなかった⁹⁾。

3.4 長期毒性及び発がん性

雄B6C3F₁マウスに5g/Lで61週飲水投与し、81%の動物に肝細胞がんを96%の動物に腺腫を認めた。また、雌雄B6C3F₁マウスに1g及び2g/Lで52週飲水投与した結果、雄マウスでは肝細胞結節、腺腫、肝細胞がんを含む肝細胞増殖性障害を12ヶ月以内に引き起こし、この誘導は1g/L(総投与量52g/kg BW)に対し2g/L(104g/kg BW)では16倍以上となった。一方、雌マウスでは肝細胞がんは認められなかった¹⁰⁾。

雄B6C3F₁マウスに7.6、77、410、486mg/kg BW/dayで60あるいは75週飲水投与した実験で、410、486mg群では60週で肝細胞腺腫が100、80%、肝細胞がんが67、83%発症した。他の群では腫瘍は認められず、催腫瘍性に対するNOAELは77mg/kg BW/dayであった¹¹⁾。一般毒性を含めたNOAELは、7.6mg/kg/dayである¹¹⁾とかがえられた(WHO-DWQC, 1991)。

雌B6C3F₁マウスに2.0(258mg/L=64.5mg/kg/day)、6.67および20.0 mMの用量で360日間または576日間飲水投与した結果、6.67 mM以上の投与で肝細胞がん、肝細胞腺腫、変異肝細胞巢の発生増加がみられた。しかし、相対肝重量増加および肝細胞空胞化は低用量を含め用量依存性に認められた¹²⁾。

雄F344ラットに3.6、40.2および139 mg/kg BW/day相当を100週間(低中用量群)または103週間(高用量群)飲水投与した結果、中用量以上の群で肝細胞腫瘍(がん+腺腫)の発生が増加したことから、NOELは3.6 mg/kg/dayと推定された¹³⁾。

3.5 生殖及び胎児毒性

500、2000mg/kg BWで3ヶ月経口投与したラットに精巣生殖上皮変性が認められ、125 mg/kg BW群でも前立腺萎縮が認められた。イヌの実験では合胞巨大細胞形成を伴う精巣生

殖上皮の変性に加え、精囊腺萎縮が認められた。また、1ヶ月の回復試験では生殖上皮再生像が見られた⁹⁾。

一連の報告^{14,17)}の中で、妊娠6～15日目のLong-Evansラットに140～2400 mg/kg bw/dayを経口投与すると、主に心臓や大動脈の発生異常を引き起こす。これらの報告の中でもNOAELを求めるために、14、140、400 mg/kg bw/dayの投与量で行われた実験では、14 mg/kg bw/day群で母動物の肝臓・脾臓・腎臓の臓器比重量の増加が観察されているが、発生異常は認められず、NOAELは14 mg/kg bw/dayと結論している。

90日間試験において、Bhatら⁸⁾(1991)の80.5mM(計算値:1100 mg/kg/day)のラットへの飲水投与およびCicmanecら⁹⁾(1991)の72 mg/kg/dayのイヌへのゼラチンカプセル投与で、精巢胚上皮の変性が認められている。しかし、ラットを用いた別の報告では、(2.5～4 mmol/kg/day: 21週間; 50、1,100 mg/kg/day:7週間)精巢の組織学的所見や精子形成は正常であった^{18,19)}。

Long-Evansラットに0、31.25、62.5、125 mg/kg/dayの用量で10週間経口投与した実験において、包皮腺・精巢上体の重量が31.25 mg/kg/day以上で減少したが、この変化はごく軽度であった。精巢上体の精子数の減少や精子の運動能・形態異常が62.5 mg/kg/day以上でみとめられている。125 mg/kg/dayでは、生殖能の検査において、妊娠14日目の生着床数の減少も観察されている²⁰⁾。

3.6 遺伝毒性

サルモネラ菌/マイクロソーム系を用いた変異原性試験で陰性はある。一方、SDラット及びB6C3F₁マウス肝の一重鎖DNA切断を引き起こす。

ジクロロ酢酸はS9存在化でプロフェージの誘発テストに陽性の結果を与え、±S9いずれの条件化でも、サルモネラTA100株に陽性の結果を与える。サルモネラに起こす変異の種類はG:C→A:T変異である。また大腸菌を用いるSOSテストで陽性の結果を示す。ビッグブルーマウスを用いる *in vivo*変異原試験では、60週間、被験物質を飲料水中に加えて投与すると、1.0 g/L投与群で肝臓にコントロールよりも1.3倍高い突然変異頻度を示し、3.5g/L投与群では2.3倍高い変異頻度を示した。3.5g/L投与群の突然変異スペクトルを調べると、A:T部位での変異頻度が高くなっていた²¹⁻²³⁾。

3.7 毒性評価

ジクロロ酢酸は、有機化合物の中間体として使用される以外に、収斂剤、抗真菌薬として使われていた。1995年のIARCではGroup 3(Unclassifiable as to carcinogenicity to humans)に分類されており、ヒトへの発がん性の有無は確定していない。1991年のWHOのDWQCでは、DeAngeloら(1991)のラットへの75週間の飲水投与の実験で得られたNOAEL:7.6 mg/kg/dayから、UF:1000(発がんの可能性として10)を適用して、TDIを0.0076mg/kg/dayとし、配分率を20%とし、暫定値を0.05mg/Lを設定した。日本では、同様の実験及びUF、配分率を適用し、監視項目としての濃度を0.04mg/Lとした。WHOとの濃度の違いは、計算過程における概算の仕方の違いによる。今回は、1991年以降に報告された発がん性及び生殖発生毒性試験を加え、再評価を行った。

げっ歯類を用いた試験に関しては、肝発がん性を指標とした場合、長期試験である

DeAngeloら(1996,1991)の報告で、ラット(2年間)のNOAELは3.6mg/kg/dayで、マウス(75週)のNOAELは77mg/kg/dayある。Matherらの報告では、4mg/kg/day(90日間)から血清総蛋白の減少のみが見られているが、この変化はadverse effectとは判断できない。そこで、重篤な毒性症状である肝発がんを指標としたラットのNOAEL: 3.6mg/kg/dayをヒトへの外挿の出発点とするのが適当と判断される。

発生毒性試験においては、Randallら(1991)及びSmithら(1992)によって、発生毒性におけるNOAEL: 14mg/kg/dayが求められている。精巣への影響としては、ラットでLOAEL: 31.25mg/kg/dayとなっている。また、イヌにおいてもラットと同様に肝毒性や神経毒性、精巣毒性が認められ、Cicmanecらの報告により、有髄白質神経路の空胞化および精巣胚上皮の変性によるLOAEL: 12.5mg/kg/dayが求められている。しかし、イヌの血中半減期はラットより1桁長く、血中最高濃度は3~4倍高い値を示した。ヒトはラットよりむしろ短い値を示し、これらの代謝パラメータを比較する限りにおいて、イヌよりラットに近いと思われる。

以上のことより、発がん性に関しては、ラットの試験によるNOAEL 3.6mg/kg/dayに種差と個体差を考慮した不確実係数100と発がん性を考慮した付加係数10を適用して、TDIは0.0036mg/kg/dayと算出される。

また、神経毒性に関しては、ラットではKatzら(1981)(3ヶ月、経口投与)による、大脳および小脳ミエリン鞘灰白質路の空胞化が報告されたうちでもっとも低い値でLOAEL: 125mg/kg/dayとなる。この値に、種差と個体差を考慮した不確実係数100とLOAELであることの付加係数10および毒性の重篤性(神経の器質的変化)による付加係数を10を適用し、総合UF: 10000により、TDIは0.0125mg/kg/dayと計算される。

さらに、生殖発生毒性に関しては、ラットで精巣毒性に関するLOAEL: 31.25mg/kg/dayから、種差と個体差を考慮した不確実係数100と、変化が包皮腺・精巣上体の器質的変化を伴わない軽度の重量減少であることから、付加係数3を適用し、TDIは0.10mg/kg/dayとなり、発生毒性のNOAEL: 14mg/kg/dayに種差と個体差を考慮した不確実係数100を適用したTDI: 0.14mg/kg/dayと同程度の値となった。

尚、Matherら(1990)の4、36、345mg/kg(50、500、5000ppm)での90日試験飲水投与では、精巣や神経系への影響は記載がないが、考察の中で、進行中の実験として500及び5000ppmの6ヶ月投与において精巣萎縮と神経毒性(下肢の衰弱)が認められているとある。しかし、これに関しては、その後の報告はない。(仮に、36mg/kg/dayがLOAELとすれば、上記と同様のUF=1000(LOAELで10、毒性の重篤性で10)を適用すると、TDIは0.0036mg/kg/dayと計算される。これは、発がん性から求めたTDIと同じである。)

イヌで最も低LOAEL: 12.5mg/kg/dayが求められている。変化は2つあり、1つ目は雌雄に見られた肝重量の増加および空胞化であるが、用量依存性に乏しく、血清酵素活性の増加も伴っていないことから、検体の代謝に伴う代償的变化と考えられる。2つ目は有髄白質神経路の空胞化であるが、用量相関性を伴っておらず、臨床変化も見られていない。しかし、39.5mg/kg/dayでは脊髄の器質的変化が発現していることから、12.5mg/kg/dayをNOAELとして、個体差を考慮した不確実係数10、毒性の重篤性(神経の器質的変化)による付加係数を10を適用し、総合UF: 100により、TDIは0.125mg/kg/dayと計算される。尚、この場合、種差に関しては、薬物代謝学的な血中濃度パラメータの解析より、ヒトはイヌより10倍以上動態速度が速いと考えられ、薬物動態学的な種差を考慮しても種差は1以下であると推定

され、不確実係数には加算しなかった。また、神経毒性発現に関しては、90日間の試験で十分であると判断し、試験期間についての付加係数も用いなかった。一方、イヌの精巣毒性に関するLOAEL：12.5mg/kg/dayからは、前述したように種差による不確実係数は考慮せず、個体差およびLOAELであることを考慮した不確実係数10および10を適用すると、TDIは0.125mg/kg/dayと計算される。

以上、総合的に判断すると、ラットの発がん性に基づくTDI: 0.0036mg/kg/dayが適当であると考えられる。このTDIから、配分率を20%とすると、0.018mg/Lとなる。

一方、最近の遺伝毒性試験で陽性の結果が得られていること、マウスおよびラットでの発がん性が新たに確認されたことから、マルチステージモデルを用いた発がんリスクの計算を試みた。計算は 10^{-5} の95%信頼限界下限値を求めた。F-344雄ラットでの結果から、肝細胞腺腫で 2.90×10^{-3} 、肝細胞がんで 3.38×10^{-3} 、総肝腫瘍で 2.16×10^{-3} mg/kg/dayとなった。また、B6C3F1雌マウスでの結果から、肝細胞腺腫で 2.87×10^{-3} 、肝細胞がんで 1.52×10^{-2} mg/kg/dayとなった。このうち、最も低い値はラットの総肝腫瘍から求めた 2.16×10^{-3} mg/kg/dayである。ちなみに、この値を50kgのヒトで、2Lの水に当てはめると、0.054 mg/Lとなる。

参考文献

- (1) Abbas-R; Fisher-JW (1997): A physiologically based pharmacokinetic model for trichloroethylene and its metabolites, chloral hydrate, trichloroacetate, dichloroacetate, trichloroethanol, and trichloroethanol glucuronide in B6C3F1 mice. *Toxicol-Appl-Pharmacol.* 147: 15-30
- (2) Lin-EL; Mattox-JK; Daniel-FB (1993): Tissue distribution, excretion, and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *J-Toxicol-Environ-Health.* 38: 19-32
- (3) Stacpoole, P.W., Moore, G.W. and Kornhauser, D.M. (1978) Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinaemia. *N. Engl. J. Med.* 298, 526-530
- (4) Coude, F.X., Saudubray, J.M., DeMaugre, F., Marsac, C. and Leroux, J.P. (1979): Dichloroacetate as treatment for congenital lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 299, 1365-1366
- (5) Katz, R., Tai, C.N., Diener, R.M., McConnell, R.F. and Semonick, D.E. (1981): Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity studies in rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57, 273-287
- (6) Yount, E.A., Felten, S.Y., O'Connor, B.L., Peterson, R.G., Powell, R.S., Yum, M.N. and Harris, R.T. (1982) Comparison of the metabolic and toxic effects of 2-chloropropionate and dichloroacetate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222, 501-508
- (7) Mather, G.G., Exon, J.H. and Koller, L.D. (1990) Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology* 64, 71-80.
- (8) Bhat HK, Kanz MF, Campbell GA, Ansari GA. (1991) Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 17, 240-253
- (9) Cicmanec, J.L., Condie, L.W., Olson, G.R. and Wang, S.-R. (1991) 90-Day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fund. Appl. Toxicol.* 17, 376-389.
- (10) Herren-Freund, S.L., Pereira, M.A., Houry, M.D. and Olson, G. (1987) The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90, 183-189