

- (11) DeAngelo, A. *et al.* (1991) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fund. Appl. Toxicol.*, 16, 337-347.
- (12) 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.
- (13) DeAngelo, A., Daniel, F.B., Most, B.M. and Olson, G.R. (1996) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology*, 18, 207-221.
- (14) Randall-JL; Christ-SA; Nolen-GA; Read-EJ; Smith-MK (1991); Developmental effects of dichloroacetic acid in Long-Evans rats II. establishment of no adverse effect level. *Teratology* 43:454.
- (15) Smith-MK; Christ-SA; Randall-JL; Nolen-GA; Read-EJ; Stober-JA (1991): Interaction study of chlorinated acetic acids in pregnant Long-Evans rats. *Teratology* 43:453-454.
- (16) Epstein-DL; Nolen-GA; Randall-JL; Christ-SA; Read-EJ; Stober-JA Smith-MK (1992); Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 46:225-235
- (17) Smith-MK; Randall-JL; Read-EJ; Stober-JA (1992): Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology* 46:217-223
- (18) Yount-EA; Felten-SY; O'Connor-BL; Peterson-RG; Powell-RS; Yum-MN; Harris-RA (1982): Comparison of the metabolic and toxic effects of 2-chloropropionate and dichloroacetate. *J-Pharmacol-Exp-Ther.* 222: 501-508
- (19) Stacpoole-PW; Harwood-HJ Jr; Cameron-DF; Curry-SH; Samuelson-DA; Cornwell-PE; Sauberlich-HE (1990): Chronic toxicity of dichloroacetate: possible relation to thiamine deficiency in rats. *Fundam-Appl-Toxicol.* 14: 327-337
- (20) Toth-GP; Kelty-KC; George-EL; Read-EJ; Smith-MK (1992): Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam Appl Toxicol* 19:57-63
- (21) Giller, S., Le-Curieux, F., Erb, F. and Marzin, D. (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis.* 12, 321-328.
- (22) Leavitt, S.A., DeAngelo, A.B., George, M.H. and Ross, J.A. (1997) Assessment of the mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F1 mouse liver. *Carcinogenesis.* 18, 2101-2106.
- (23) DeMarini, D.M., Perry, E. and Shelton, M.L. (1994) Dichloroacetic acid and related compounds : induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100. *Mutagenesis.* 9, 429-437.

4. ニッケル

4.1 吸収・分布・代謝・排泄

消化管からのニッケルの吸収ニッケルに関して食物等の混合物からはわずかであるが、その吸収率は水溶性投与およびカドミウムの同時投与で増加する。また、ジサルフィラムのようなキレート剤によって吸収率、血流循環、体内分布、排泄、再吸収等が数倍に増加する。吸収されたニッケルは全ての臓器に分布するが、最初は腎、肺、肝に蓄積する。尿中に主として排泄され、血中からの消失半減期は60時間である。脂溶性の複合体になると分布は変化して、特に脳に蓄積するようになる。ニッケルはヒト胎盤を通過して胎児に移行する¹⁾。

4.2 ヒトへの健康影響

硫酸ニッケルあるいは塩化ニッケルを含む飲料水（1.63g/Lニッケルとして：以下同様）を飲んだ電気メッキ労働者で、その数時間後に吐き気、悪心、下痢、頭痛等の症状が現れ、赤血球、尿アルブミン、血清ビリルビンの増加が認められた。ニッケル摂取量は7.1-35.7mg/kg BWであった²⁾。

疫学調査によれば、ニッケル製造工場で1mg/m³以上の可溶性ニッケルあるいは10mg/m³以上の不溶性ニッケルを吸入暴露された労働者に、鼻腔及び肺がんのリスクの高いことが示唆された³⁾。IARCでは、ヒトに対する鼻腔及び肺がん発生に関する疫学調査を検討した結果、ニッケル化合物はヒトに対して発がん性があるとしている²²⁾。

ニッケルは皮膚アレルゲンでもある。成人女性の8-14.5%が、男性の1%がニッケル過敏症である。その女性の半分は手に湿疹が現れた。一旦連続皮膚暴露により過敏症になると、非常に少量の塗布あるいは経口摂取により湿疹を引き起こす⁴⁾。ニッケル電解作業者において、腎臓の尿細管機能障害による腎毒性が生化学検査で示唆されている²²⁾。化学工場で、可溶性ニッケルに平均15年(女性)および25年(男性)暴露した26人(男：14人、女：12人)に対して調査した結果、尿中のLDH、アルブミン、トランスフェリンのレベルは両性で、対象群と同じであったが、ライソゾームとN-アセチルβ-D-グルコサミナーゼは男性で増加、総蛋白とβ2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパクは女性で増加していた。尿中のニッケル濃度とβ2-ミクログロブリン及びN-アセチルβ-D-グルコサミナーゼ量に有意な相関関係が認められた。これらの結果は、可溶性ニッケルによるヒトの腎臓尿細管機能への毒性影響を示すものと考えられる²¹⁾。

4.3 短期毒性

ラット及びマウスの経口LD₅₀は67-139mg/kg BWである。

[致死量・中毒量]

酸化ニッケルNiO		塩化ニッケルNiCl ₂	
吸入-ラット LD ₀	20 mg/kg	無水塩	腹腔-マウス LD ₅₀ 26mg/kg
筋肉-マウス TD ₀	200 mg/kg		静脈-イヌ 10mg/kg
静脈-イヌ LD ₀	7 mg/kg	六水塩	腹腔-マウス LD ₅₀ 48mg/kg
静脈-ネコ LD ₀	10 mg/kg		

ニッケルカルボニル Ni(CO) ₄		硝酸ニッケルNi(NO ₃) ₂	
腹腔-ラットLD ₅₀	39mg/kg	無水塩	静脈-マウスLDL ₀ 15mg/kg
皮下-ラットLD ₅₀	63mg/kg	六水塩	経口-ラットLD ₅₀ 1620mg/kg
静脈-ラットLD ₅₀	66mg/kg		
静脈-ラットTDL ₀	157mg/kg・18週		

硫酸ニッケルNiSO ₄			
無水塩	腹腔-マウス	LD ₅₀	21mg/kg
	皮下-イヌ	LDL ₀	38mg/kg
	静脈-イヌ	LDL ₀	38mg/kg
	皮下-ネコ	LDL ₀	24mg/kg
	皮下-ウサギ	LDL ₀	33mg/kg
	静脈-ウサギ	LDL ₀	33mg/kg
六水塩	皮下-イヌ	LDL ₀	500mg/kg
七水塩	皮下-ウサギ	LDL ₀	100mg/kg
	皮下-モルモット	LDL ₀	100mg/kg

4.4 長期毒性及び発がん性

ビーグル犬に硫酸ニッケルを3、29、70mg/kg dietで2年間混餌投与すると、70mg/kg dietで体重増加の抑制、腎及び肝相対重量の増加、肺の病理組織学的変化が認められた⁵⁾。NOAELは29mg/kg BW/dayと考えられた[WHO-DWQC, 1991]。

Wistarラットに硫酸ニッケルを5、50、125mg/kg dietで2年間混餌投与すると、50、125mg/kg dietで体重増加抑制、心及び肝相対重量の変化が認められた⁵⁾。NOAELは5mg/kg BW/dayと考えられた[WHO-DWQC, 1991]。この実験で、腫瘍発生の増加はみられなかった。また、死亡率が高く、死因が不明であることから、本長期試験の評価には限界がある [1998年WHOガイドライン]。

Wistarラットに7 mg/kg BW/day相当の硫酸ニッケルを6カ月間飲水投与した結果、相対腎重量の増加と尿中アルブミンの排泄増加が認められた⁶⁾。

ラットへの飲水投与でのがん原性は認められていない⁷⁾。「この件につき西川先生に問合わせ」ラットに各種のニッケル化合物を腎臓内投与すると通常非常に希な間葉組織由来の腎腫瘍が生じる⁸⁾。ニッケルカルボニルを静脈内投与した時も腎皮質上皮腫瘍の生じる事が報告されている⁹⁾。投与局所の肉腫誘発におけるマウスの系統差が知られている¹⁰⁾。また、ラットに対する吸入曝露で、細気管支肺胞上皮腫瘍および副腎髄質腫瘍を誘発する¹¹⁾。

雄F344ラットとB6C3F1マウスに不溶性化合物としてNiOおよび可溶性化合物としてNiSO₄・6H₂Oを6hr/day、5 days/weekで6カ月間全身暴露した。NiOをラットには0、0.62、2.5 mg NiO/m³、マウスには0、1.25、0mg NiO/m³吸入投与した。NiSO₄・6H₂Oはラットには0、0.12、0.5mg NiSO₄・6H₂O/m³、マウスには0、0.25、1.0mg NiSO₄・6H₂O/m³を吸入投与した。その結果、

NiO投与群でラット、マウスともにNiOの肺への蓄積と、ラットでは慢性的肺肺炎、マウスでは間質性肺炎を認めた。NiSO₄・6H₂O投与群では明らか変化は認められなかった¹²⁾。

4.5 生殖及び胎児毒性

ラットの3世代にわたる実験で硫酸ニッケルを0、12.5、25、50mg/kg dietで混餌投与し、F1世代で胎児死亡率の増加が認められたが、F2及びF3世代では死亡率の増加は観察されなかった。また、催奇形性も認められなかった⁹⁾。ラット雌の交配前11週間に塩化ニッケルを0、10、50、250ppmの濃度で飲水投与した実験で、授乳期間において、第2回目出産時の1腹あたり新生仔の死亡率が10ppm(1.3mg/kg/day)以上の群で用量依存的に増加した。プロラクチンレベルの減少が、250ppm群の母動物に認められたが、新生仔には影響を与えなかった¹³⁾。ラットの雌雄に交配前11週間に塩化ニッケルを0、50、250、500ppmの濃度で飲水投与した実験において、250ppm以上で第2回目出産時の1腹あたり新生仔の死亡率が有意に増加しており、NOAELは50ppm(3~6mg/kg/day、または7.3mg/kg/day)と考えられる¹⁴⁾。

4.6 遺伝毒性

大腸菌で変異原性が認められた。SDラットにニッケルを投与した時または *in vitro* でCHO細胞にニッケルを暴露したときDNA障害が生じた。また、CHO細胞でDNAの合成抑制、DNA修復誘導が認められた。ニッケルは培養した哺乳動物の細胞に染色体異常を、また培養した哺乳類の細胞及びヒトのリンパ球に姉妹染色分体交換を引き起こした。NiCl₂についてはサルモネラを用いるエームテストで陰性の結果が報告されているが、ヒト繊維芽細胞を用いるHPRT試験では陽性結果が報告されている。NiS、NiO、NiSO₄、Ni(OH)₂、Ni₃S₂については、大腸菌gpt遺伝子を組み込んだCHO細胞で遺伝子突然変異の誘発が報告されている。Ni(II)についてはマウスFM3A細胞に弱い変異原性(6-TGR)を誘発することが報告されている。Ni₃S₂については、エームスで陰性、V79ハムスター細胞を用いるHPRT試験で陰性、ヒトリンパ球細胞を用いる染色体試験で陽性、マウス小核試験で陽性の結果が報告されている¹⁵⁻²⁰⁾。

4.7 毒性評価

ニッケル化合物は、IARCで1990年にGroup 1 (Carcinogenic to humans)に分類された。これはヒトにおける吸入暴露での肺と鼻部の発がん性、げっ歯類への吸入暴露や投与局所における催腫瘍性によるものである²²⁾。1991年のWHOおよび日本では、Ambroseら(1976)の2年間混餌投与でのNOAEL：5mg/kg/dayからUF:1000（生殖試験のデータ不足、人での肺がん誘発の可能性、空腹時の高吸収率のため10）を適用して、TDIを0.005mg/kg/dayとし、配分率10%を用い、ガイドライン値を0.02mg/Lとした。1998年のWHOのDWQCでは、新たにPriceら（EPA委託試験）やSmithら(1993)の生殖発生毒性試験を再評価に用いたが、出産仔生存率における不確定要素のため、0.02mg/Lに暫定的に据え置くことにした。今回、これらの生殖発生毒性に関する知見の他に最近までの新たな知見を加え、再評価を行った。

前回の評価と同様に、げっ歯類への吸入暴露で肺炎や肺腫瘍、投与局所における肉腫の発生が報告されているが、経口投与で発がん性が認められた報告はない。Ambroseら(1976)の2年間混餌投与の毒性試験において、発がん性はみとめられていない。この試験において

NOAEL : 5mg/kg/dayが求められているが、1998年のWHOでも述べられているように、この試験では、死亡率が高く、その死因も不明であり、発がん性の評価としては限界があると考えられる。しかし、Schroederら(1974)の報告によれば、飲水投与によるがん原性は認められていないこと、Ambroseら(1976)の実験で、1年以降の死亡率は増加したものの、死亡率および組織学的検査が行われていること、および、6ヶ月のラットにおける飲水投与では7mg/kg/dayで腎への影響が僅かしか認められなかったことから、現時点では長期毒性としてのNOAELは5mg/kg/dayと考えられる。

一方、生殖発生毒性試験においてはSmithら(1993)の報告により、LOAEL : 1.3mg/kg/dayが求められている。この値は、第2回目出産時における新生仔死亡率の増加に基づいているが、対照群の死亡率が第1回目出産時の死亡率より低いことにより有意差がついた可能性や、第1回目出産時の死亡率においては6.3mg/kg/dayがNOAELとなることより、LOAELの値の信頼性に疑問が持たれる。また、同様の試験条件下で行われたPriceら (EPA委託試験) においては、第2回目出産時における新生仔死亡率の増加に基づいてNOAEL : 7.3mg/kg/dayが求められているが、妊娠期間中および出産後の室温上昇(6℃)、湿度の低下があり、実験の信頼性が必ずしも確保されていなかったと考えられる。

以上のように、長期および生殖発生毒性ともに現状では、TDIを算出するには不十分な状況であると考えられるが、それぞれの毒性に対してTDIを試算してみる。まず長期毒性試験に基づくNOAEL : 5mg/kg/dayに対して、種差と個体差を考慮した不確実係数 : 100と試験条件の不備を考慮した付加係数10 (1年以降の毒性発現が不明) を適用して、TDIは0.016mg/kg/dayとなる。一方、生殖発生毒性におけるNOAEL: 7.3 mg/kg/dayを採用すると、UF: 100より、TDIは、0.073mg/kg/dayとなる。なお、Smithらの生殖発生毒性におけるLOAEL : 1.3mg/kg/dayについては、種差と個体差を考慮した不確実係数 : 100とLOAELであることを考慮した付加係数 : 10を適用して、TDIは、0.0013mg/kg/dayとなる。

なお、ヨーロッパを中心とするニッケル関連業界では、ニッケルにおける生殖毒性を明らかにするために2000年を目処に、OECDやEPAのガイドラインプロトコールに基づいた強制経口投与による生殖発生毒性試験を計画しており、現時点で明確なTDIを算出することは出来ない。

参考文献

- (1) DRAFT HEALTH CRITERIA DOCUMENTS, 2-26, APRIL 1997
- (2) Sunderman, F.W. *et al.* (1988) Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am. J. Indust. Med.* 14:257-266.
- (3) Doll, R. *et al.* (1990) Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand. J. Work, Environ. Health.* 16: 1-84.
- (4) Nielsen, G.D. *et al.* (1990) Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Bri. J. Dermatol.* 122, 299-308.
- (5) Ambrose, A.M. *et al.* (1976) Long term toxicological assessment of nickel in rats and dogs. *J. Food Sci. Tech.* 13: 181-187.
- (6) Vyskocil, A., Viau, C. and Cizkova, M. (1994) Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Human Exp. Toxicol.*, 13, 689-693.

- (7) Schroeder-HA; Mitchener-M; Nason-AP (1974): Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. *J-Nutr.* 104: 239-243
- (8) Sunderman, F.W. *et al.* (1984) Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds. *Carcinogenesis* 5:1511-1517.
- (9) Lau, T.J. *et al.* (1972) The carcinogenicity of intravenous nickel carbonyl in rats. *Cancer Res.* 32:2253-2258.
- (10) Rodriguez, R.E., Misra, M., Diwan, B.A., Riggs, C.W. and Kasprzak, K.S. (1996) Relative susceptibilities of C57BL/6, (C57BL/6 x C3H/He)F1, and C3H/He mice to acute toxicity and carcinogenicity of nickel subsulfide. *Toxicology*, 107, 131-140.
- (11) Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Radovsky, A.E., Benson, J.M., Hahn, F.F., Nikula, K.J., Barr, E.B. Hobbs, C.H. (1995) Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposure in the lung. *Cancer Res.*, 55, 5251-5256.
- (12) Benson JM. *et al.* (1995) Particle clearance and histopathology in lungs of F344/N rats and B6C3F1 mice inhaling nickel oxide or nickel sulfate. *Fundam Appl Toxicol* 28:232-244.
- (13) Smith, M. K., George, E. L., Stober, J. A., Feng, H. A. and Kimmel, G. L. (1993) *Environ. Res.* 61: 200-211
- (14) Price, C. J., George, J. D., Marr, M. C., Sanderson, P. E., Rubenstein, R., Kimmel, G. L., Sonawanw, B. R., Bathija, A. and De Rosa, C. (1988): Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water. U.S. EPA 委託試験
- (15) Li, J., Ayyadevera, R. and Shmookler-Reis, R.J. (1997) Carcinogens stimulate intrachromosomal homologous recombination at an endogenous locus in human diploid fibroblasts. *Mutat. Res.* 385, 173-193.
- (16) Rossetto, F.E., Turnbull, J.D. and Nieboer, E. (1994) Characterization of nickel-induced mutations. *Sci. Total. Environ.* 148. 201-206.
- (17) Kargacin, B., Klein, C.B. and Costa, M. (1993) Mutagenic responses of nickel oxides and nickel sulfides in Chinese hamster V79 cell lines at the xanthine-guanine. *Mutat. Res.* 300, 63-72.
- (18) Lee, Y.W., Pons, C., Tummolo, D.M., Klein, C.B., Rossman, T.G. and Christie, N.T. (1993) Mutagenicity of soluble and insoluble nickel compounds at the gpt locus in G12 Chinese hamster cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 21, 365-371.
- (19) Morita, H., Umeda, M. and Ogawa, H.I. (1991) Mutagenicity of various chemicals including nickel and cobalt compounds in cultured mouse FM3A cells. *Mutat. Res.* 261. 131-137.
- (20) Arroujajal, F.Z., Hildebrand, H.F., Vophi, H. and Marzin, D. (1990) Genotoxic activity of nickel subsulfide alpha-Ni3S2. *Mutagenesis.* 5. 583-589.
- (21) Vyskocil-A; Senft-V; Viau-C; Cizkova-M; Kohout-J (1994): Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds. *Hum-Exp-Toxicol.* 13: 257-261
- (22) IARC (1989): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Volume 49: 257-445

5. ホルムアルデヒド (Formaldehyde)

5.1 吸収・分布・代謝・排泄

消化管から容易に吸収され、酸化酵素により素早く代謝されギ酸となり最終的に二酸化炭素と水になる。ラット及びマウスの実験では経口投与した¹⁴C-ホルムアルデヒドは32時間以内に尿及び糞中に65%が、呼気中に26%が排泄された。一方、ラットに腹腔内注射した場合は72時間以内に呼気中に40%が二酸化炭素として排泄された。マウスに静注した¹⁴C-ホルムアルデヒドは唾液腺、腎、肝、腸内壁、脊椎骨に分布するが、胎盤を通過して胎児に移行し、胎児側の排泄速度は母体に比べて遅かった。投与後6時間で肝細胞に取り込まれた¹⁴C-ホルムアルデヒドのうち母体肝細胞では20%が、胎児肝細胞では50%がDNA分画に認められ、24時間後でも変らなかつた。一部、DNAや蛋白に取り込まれクロスリンクを形成することが報告されている¹⁾。

5.2 ヒトへの健康影響

皮膚暴露により刺激性あるいはアレルギー性接触皮膚炎が起きたとの報告がある。英国での疫学調査によれば1965年以前にホルムアルデヒドを使用している工場で働き始めた7680人の死亡者を調査の結果、発がん性との関連性を支持する結果は得られなかつた。アメリカでの疫学調査でも同様に発がんとの関連性は得られなかつた。一方、経口摂取した場合の影響に関するデータはない。

IARCによれば、鼻咽腔癌や鼻腔の扁平上皮癌との疫学的な関連性に関して、ホルムアルデヒド以外の物質 (Wood dustやたばこ) 起因するものではなく、ホルムアルデヒド暴露との因果関係を推定しているが、肯定的な報告と否定的な報告とが両方存在すること以外に、コホート研究による発生数の少なさやコホート研究とケーススタディ研究との結果に一貫性がないことより、限定的なものであると結論づけている²⁾。

5.3 短期毒性

ラットの経口LD₅₀は800mg/kg BW、モルモットでは260mg/kg BWである。0.1%のホルマリン含有スキムミルクを子牛に1日に2回、数日間与えると、胃に強い毒性が現れた。ラットに8、16mg/kg BWで10日腹腔内注射すると、体重には影響しないが精巣の変性、精子形成の抑制、雄生殖器の重量減少が生じた。また、100、200mg/kg BWを雄ラットに単回経口投与し11日後に検索すると、高用量群で精子の異常が認められたが、精巣の変化は認められなかつた。マウスに100mg/kg BWを5日間経口投与しても精子の異常は認められなかつた。雌雄ラットを用いた4週の飲水投与の実験では前胃の病巣角化症が、また、雄でのみ血清総蛋白、アルブミンの減少がみられた。NOAELは25mg/kg BW/dayである³⁾。

5.4 長期毒性及び発がん性

雌雄70匹のWistarラットに1.2-109 mg/kg BW/day相当を2年間飲水投与した結果、最高用量群にのみ影響がみられ、摂餌、摂水、体重の減少、胃粘膜壁の不規則な肥厚が認められた。病理組織学的に、過角化症と限局性潰瘍を伴う前胃の乳頭状上皮過形成、および潰瘍と腺過形成を伴う腺胃の慢性萎縮性胃炎が観察された。さらに、腎相対重量の増加と腎乳

頭壊死の発現増加が雌雄で認められた。しかし、胃を含め、諸臓器に腫瘍発生は認められなかった⁴⁾。NOAELは、雄および雌で15および21 mg/kg/dayと推定された。

雌雄Wistarラットに10、50、300mg/kg BW/dayで12ヶ月飲水投与により、高投与量群で胃の糜爛、潰瘍、扁平上皮過形成、角化症が雌雄ともに認められた⁵⁾。雌雄SDラットに1-150mg/kg BW/dayで2年間飲水投与により、5mg/kg BW/day以上で投与量に依存して白血病が、また、投与量依存性はないものの消化管の腫瘍の発生率が増加した⁶⁾。

さらに、他の実験では前胃に乳頭腫が認められた⁷⁾。一方、MNNGによるイニシエーションに対してプロモーター作用を示すことが示され、実際、単回投与により胃で腫瘍のプロモーター作用の指標であるオルニチン脱炭酸酵素活性が顕著に増加することが示されている。なお、ラット及びマウスへの24ヶ月間吸入暴露(0, 2.0, 5.6, and 14.3 ppm)により、5.6ppm以上で、ラットに鼻腔がんを誘発することが明らかにされている⁸⁾。

F-344ラットに、0.3、2.0及び15.0ppmの濃度で、28ヶ月間(6時間/日、5日/週)吸入暴露した結果、暴露全群に鼻粘膜の過形成、過形成、過角化及び扁平上皮化生が見られた。また、15.0ppm暴露した動物に体重減少、血清トリグリセライドと肝臓重量の減少および鼻粘膜の扁平上皮に乳頭腫と扁平上皮癌が見られた。NOELは、求められなかったが、ベンチマークドーズを計算した結果、0.24ppmであった⁹⁾。

5.5 生殖及び胎児毒性

マウスに妊娠6-15日、185mg/kg BW/dayで経口投与すると、母獣は34中22が死亡したが、催奇形性を示す結果は得られなかった。また、妊娠マウスに540mg/kg BW/day投与により母獣は30中11が死亡したが、胎児の発育、生存には影響がなかった。イヌを用いた実験では生殖、胎児毒性は示さなかった。一方、妊娠ハムスターに塗布した実験では胎児吸収数の増加は認められたものの、骨格異常などの催奇形性は認められなかった。

妊娠6~15日目に2~10ppmまたは20日目に5~40ppmをSDラットに吸入暴露した実験が報告されているが、母動物の体重抑制やこの母動物の毒性に起因する胎児重量の減少以外に生殖・発生毒性学的なパラメータに変化は認められなかった^{10,11)}。

ラットに10mg/kg/dayの用量で30日間投与したところ、精子の運動性や生存率が有意に低下した。精巣、前立腺、精巣上体などのDNA量やタンパク量が減少していた¹²⁾。《文献未入手のため、投与経路不明》

ラットに0、0.125、0.250、0.500mg/kgで5日間腹腔内投与したところ、0.125 mg/kgから有意な精子頭部の形態異常が認められた。また、優性致死突然変異の増加や受精率の低下も0.125 mg/kgから観察された¹³⁾。LOAELは0.125 mg/kg/dayと考えられる。

5.6 遺伝毒性

蛋白、RNA及び一重鎖DNA誘導DNA-蛋白クロスリンクと容易に結合する。また、一重鎖DNA切断を引き起こす。*in vitro*の原核および真核生物細胞を用いた変異原性試験、ショウジョウバエを用いた試験で陽性である。しかし、*in vivo*でのほとんどの試験では陰性の結果が得られている¹⁴⁻¹⁸⁾。

5.7 毒性評価

ホルムアルデヒドは、IARCで1987年にGroup2A(Probably carcinogenic to humans)と分類された。1991年のWHOのDWQCでは、Tilら(1989)のラットへの2年間の飲水投与でのNOAEL：15mg/kg/dayより、UF=100から、TDIを0.15mg/kg/dayとし、配分率20%を用いて、水道水中のガイドライン値を暫定値として900 μ g/Lと定めた。一方、日本では、同じ実験から、UF=1000（発がん性が認められていることから10）を用い、配分率20%より、監視項目の値として0.08mg/Lを設定した。今回、発がん性および生殖発生毒性の観点から新たな知見を踏まえ再評価を行った。

ホルムアルデヒドは吸収後速やかに代謝されるが、刺激性が強く、主に局所（暴露部位）に毒性を示す。げっ歯類を用いた毒性試験では、吸入暴露では鼻部に、経口暴露では胃に変化が認められている。吸入暴露では発がん性が、鼻部に限って認められるが、経口暴露では発がん性は認められず、この観点から吸入暴露試験の結果を水道水中のホルムアルデヒドの毒性評価に用いることは不適當であると考えられる。ヒトにおいても吸入暴露による発がん性の疫学的研究が数多く行われているが、未だヒトに対する発がん性を積極的に示唆する報告がないと共に、経口暴露による疫学的研究はまったくない状態である。変異原性試験においても細胞への直接的な影響を見る*in vitro*の試験では陽性の結果を示しているが、*in vivo*試験では陰性の結果が示されている。以上の知見を踏まえると、実験動物を用いた経口投与による試験をヒトへの毒性評価として使用することが適切であると考えられる。

慢性試験において、Tilら(1989)の報告では、2年間の飲水投与によりNOAEL：15～21mg/kg/dayが求められている。一方、Soffrittiら(1989)の報告で、白血病および消化管腫瘍の発生が増加したとあるが、このデータはpreliminaryな報告であり、その後final reportとして報告されていない。さらに、低用量(5mg/kg/day)から用量依存性に白血病の発生が増加したとされているが、統計学的検定結果は示されておらず、不適切な実験データと判断される。

発生毒性に関しては、胎仔吸収や胎仔重量の減少が認められているが、これらは母動物の毒性を反映しているものと考えられ、胎仔の発生には影響を与えないものと考えられる。生殖毒性に関しては、200mg/kgの単回投与及び10mg/kg/dayの30日間投与で精子の運動性や生存率の減少が認められているが、生殖機能に及ぼす影響は調べられていない。腹腔内投与によりかなり低用量(0.125mg/kg/day)から精子の形態異常や生殖機能への影響が認められているが、この投与方法では、精巣への直接暴露の可能性が強いと考えられホルムアルデヒドの局所的な毒性を考慮すると、*in vivo*での毒性を完全に反映するものとは考えにくい。

以上のように、いくつかの新規の報告について検討した結果、TDIの算出に用いることの出来るものはなかった。そこで、既存のデータを再評価したところ、Tilら(1989)のNOAEL：15～21mg/kg/dayをヒトへの外挿の出発点とすることが妥当と判断し、種差と個体差を考慮した不確実係数100を適用し、ヒトに対するTDIは0.15mg/kg/dayであると算出された。なお、前回の日本の評価では、発がん性が認められていることから追加の係数10を用いているが、暴露経路の違い（発がん性試験は吸入暴露で、経口投与試験では発がん性なし）と、発がん部位が鼻部に限られていることから、発がん性を考慮する必要はないと判断した。

参考文献

- (1) Katakura-Y; Kishi-R; Okui-T; Ikeda-T; Miyake-HSO (1993): Distribution of radioactivity from ¹⁴C-formaldehyde in pregnant mice and their fetuses. *Br-J-Ind-Med.* 50: 176-182
- (2) WHO/IARC(1995): Formaldehyde. IARC Monograph 62: 217-362
- (3) Til,H.P., Woutersen,R.A., Feron,V.J. and Clary,J.J. (1989) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Fd. Chem. Toxicol.* 26, 447-452.
- (4) Til,H.P., Woutersen,R.A., Feron,V.J., Hollanders,V.H.M., Falke,H.E., Clary,J.J. (1989) Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 27, 77-87.
- (5) Tobe,M., Naito,K., Kurokawa,Y. (1988) Chronic toxicity study of formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56, 79-86.
- (6) Soffritti,M. Maltoni, C., Maffei, F. and Biagi, R. (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Indust. Health*, 5, 699-730.
- (7) Takahashi,M., Hasegawa,R., Furukawa,F., Toyoda,K., Sato,H., Hayashi,Y.(1986) Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Jap. J. Cancer Res.*, 77, 118-124.
- (8) Kerns, W.D., Pavcov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J. and Swenberg, J.A. (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.*, 43, 4382-4398.
- (9) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Sito M, Kurokawa Y.(1997) Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci*, Aug,22:3, 239-54.
- (10) Martin, W. J.(1990): A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reprod. Toxicol.* 4: 237-239.
- (11) Saillenfait, A. M., Bonnet, P. and Ceaurriz, J.(1989): The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food. chem. Toxicol.* 27: 545-548.
- (12) Majumder, P. K, and Kumar V. L. (1995): Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 39: 80-82.
- (13) Odeigah,P.G.C.(1997): Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutation Research* 389: 141-148.
- (14) O'Donovan, M.R. and Mee, C.D. (1993) Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of *Salmonella* and *Escherichia* indicator strains. *Mutagenesis.* 8, 577-581.
- (15) Grafstrom, R.C., Hsu, I.C. and Harris, C.C. (1993) Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: synergy with ionizing radiation and N-nitroso-N-methylurea. *Chem. Biol. Interact.* 86, 41-49.
- (16) Zimmermann, F.K. and Mohr, A. (1992) Formaldehyde, glyoxal, urethane, methyl carbamate, 2,3-butanedione, 2,3-hexanedione, ethyl acrylate, dibromoacetonitrile and 2-hydroxypropionitrile induce chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 270, 151-166.

- (17) Henderson, D.S. and Grigliatti, T.A. (1992) A rapid somatic genotoxicity assay in *Drosophila melanogaster* using multiple mutant mutagen-sensitive (mus) strains. *Mutagenesis*, 7, 399-405.
- (18) Rasmuson, A. and Larsson, J. (1992) Somatic and germline mutagenesis assayed by the unstable zeste-white test in *Drosophila melanogaster*. *Mutagenesis*, 7, 219-223

6. 抱水クロラール (Trichloroacetaldehyde · H₂O)

6.1 吸収・分布・代謝・排泄

イヌに13.5-105mg/kg BWを経口または静注した時、代謝物の分析から吸収は速く完全であることが示され、ヒトでも同様の結果が得られている。ヒトに12-107mg/kg BWを経口摂取すると血中、尿中からは抱水クロラールは検出されず、トリクロロ酢酸、トリクロロエタノールが検出された。16.5mg/kg BWを経口摂取したヒトでは24時間以内に16-35%がトリクロロエタノールのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。PBPKモデルにおけるマウスの尿中排泄速度定数は0.06/hr/kg、トリクロロエタノールへの代謝速度定数は309/hr/kg、トリクロロ酢酸への代謝速度定数は115/hr/kgであった¹⁾。

6.2 ヒトへの健康影響

鎮静剤、催眠薬として広く使用されてきたが、高濃度液は消化管刺激性があり、悪心、嘔吐を引き起こす。急性毒性は140mg/kg BWで現れ、重度の呼吸障害と血圧低下である。NOAELは7-8mg/kg BWである²⁾。臨床での副作用は中枢神経系の抑制が最も多い。また、アルコール類と一緒に服用した時、不整脈、低血圧、意識喪失の起きた例が報告されている。さらに長期連用により耐性、依存性、中毒を引き起こす³⁾。

6.3 短期毒性

マウスの経口LD₅₀は1265-1442mg/kg BWであり、中枢神経系の抑制、呼吸障害を起こす。ラットの経口LD₅₀は479mg/kg BWである。マウスに14.4、144mg/kg BWを14日強制経口投与しても一般症状に異常は認められなかったが、用量依存的に肝重量の増加、脾重量の減少が認められた。血清及び血液学的検査では乳酸デヒドロゲナーゼの減少を除き、免疫機能を含め異常はなかった⁴⁾。

6.4 長期毒性及び発がん性

雌雄マウスに70mg、700mg/L (雄: 16及び160mg/kg/day、雌: 18及び173mg/kg/day) で90日飲水投与したところ、一般状態、行動、薬理学的試験で異常は認められなかった。しかし、雄ではカリウム、コレステロール、グルタチオンの変化に加え、用量依存的に肝肥大とミクロソームの増加が認められたが、雌ではミクロソームの増加だけが生じた⁴⁾。免疫機能試験では、雌でヒツジ赤血球に対する抗体産生細胞の減少がみられた⁵⁾。LOAELは、16mg/kg/dayであった。

雌雄SDラットに300、600、1200、2400mg/Lで90日飲水投与したところ、雄の2400mg/L群で体重増加抑制、摂餌、摂水の減少、限局性肝細胞壊死及び血清GOT、GPT、LDHの増加が認められた。この実験では、NOAELは96mg/kg BW/day(1200mg/L)であった⁶⁾。

発がん性試験として雄B6C3F₁マウスに1g/L(166mg/kg/dayに相当)で104週飲水投与すると、肝細胞がん46%、肝細胞腺腫29%、肝腫瘍の合計として71% (対照ではそれぞれ10、5、15%) が認められた。なお、肝細胞の過形成結節は全ての動物に認められた⁷⁾。また、雄B6C3F₁マウスに5及び10mg/kg BWを単回経口投与したところ、96週後に10mg/kg群に有意な肝腫瘍の増加が認められる事も報告されている⁸⁾。

6.5 生殖及び胎児毒性

出産前後を通して母胎に飲水投与したところ、催奇形性は認められず、妊娠期間、新生児数、新生児体重、死産数にも変化はなかった。F344ラットに55及び188mg/kgの濃度の飲水投与による発がん試験の途中解剖(52週)時において一般毒性および発がんの兆候はまったく認められなかったが、188mg/kgの用量では運動性精子の割合が有意に減少していた⁹⁾。

6.6 遺伝毒性

サルモネラTA100では代謝活性化の有無にかかわらず、変異原性を示すが、TA1535では変異原性を示さない。麴菌や酵母の染色体分離不全を引き起こすことが認められている¹⁰⁾。¹⁴C-抱水クロラールをマウスに腹腔内注射した時、肝のDNAとの結合は認められなかった。また、ラット肝の核とのインキュベーションでDNA-蛋白クロスリンクを形成しなかった。

6.7 毒性評価

抱水クロラールは少なくとも1869年から鎮静、催眠薬として広く使われており、用量としては、25~100mg/kgが小児科領域では推奨されている¹¹⁾。IARCでは1995年に Group 3(not classifiable)とされた¹²⁾。1991年のWHO DWQGでは、Sanders(1982)のマウスの90日飲水投与試験でのLOAEL 16mg/kg/dayから、UF=10000（短期試験であることで10、LOAELであることで10）から、TDIを1.60 μ g/kg/dayとし、配分率を20%として、十分な毒性情報がないことから暫定値として0.01mg/Lとした。一方、日本の現行の水道法では、同じ実験から、UF=3000（短期と、NOAELに近いLOAELであることから30）でTDI 5.33 μ g/kg/dayを採用し、配分率を20%として、監視項目の値として0.03mg/Lとした。今回、新たな実験報告もなされていることから、発がん性と非発がん性の両エンドポイントの面から、再評価を行った。

発がん性に関しては、新たな実験報告は見当たらないので、既存の報告について再評価する。実験動物においては、マウスでは発がん性が認められている。166mg/kg/dayの2年間飲水投与で肝腫瘍の増加が認められているが、1用量の試験であるので、低用量への外挿には使用できない。さらに、5及び10mg/kg/dayのマウスへの単回投与によっても96週間後に肝腫瘍の増加が認められているが、発がん性を評価するには使用した動物数は少なく、IARCのワーキンググループ¹²⁾においても、この報告の不十分さを認識しており、ヒトへの外挿には使用できないと考えられる。サルモネラで変異原性を示し、麴菌や酵母で染色体分離不全が知られているが、DNAとの結合は認められず、上記のことから動物に対する発がん性情報は、未だ不十分な状態である。したがって、発がん性に関するTDIを求めることはできない。

一般毒性については、新たな実験報告として、ラットの90日飲水投与試験があり、肝細胞障害に基づいてNOAEL : 96mg/kg/dayが求められている。この実験ではマウスと異なり、肝肥大は生じていない。一方、既存のマウスの90日飲水投与試験では、雄の肝肥大に基づいたLOAEL : 16mg/kg/dayが求められ、さらに、その追加試験において、雌マウスの免疫機能への影響に基づいた同様のLOAEL : 16mg/kg/dayが示された。この物質について、ヒトとラット・マウスとの感受性の種差は不明であるが、安全性を考慮すると、マウスのLOAEL : 16mg/kg/dayをヒトへの外挿の出発点とするのが適当と思われる。

種差・個体差を含めた不確実係数100と短期試験から長期試験への外挿を考慮した付加係数10に、さらに、出発点の値がLOAELであることを考慮した付加係数3を加えることにより、ヒトにおけるTDIは0.005mg/kg/dayと算出される。尚、LOAELであることを考慮した付加係数は通常10であるが、Sandarsら(1982)の報告による肝肥大はミクロソーム酵素の誘導によるものと考えられ、adverse effectとは捉えにくいこと、免疫学的影響は、いくつかの試験のうちヒツジ赤血球に対する抗体産生細胞の減少が、抗体産生のピーク時の雌のみに認められており¹³⁾、それほど重篤でないと考えられることから、付加係数は3ぐらいが適当と考えられた。なお、試みにラットの実験からTDIを求めると、不確実係数100と短期試験から長期試験への外挿を考慮した付加係数10から、0.096 mg/kg/dayとなる。

生殖・発生毒性に関しては、明確な毒性発現は認められていない。

以上の結果から、抱水クロラールのTDIは、マウスの飲水投与による肝肥大および免疫抑制が軽度に生じたLOAELに基づいた 5 μ g/kg/dayが適当である。したがって、現行の基準値を維持することが適切であると考えられる。

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) Miller,R.R. and Greeblatt,D.J. (1979) Clinical effects of chloral hydrate in hospitalized medical patients. *J. Clin. Pharmacol.* 19, 669-674.
- (3) Marshall,A.J. (1977) Cardiac arrhythmias caused by chloral hydrate. *Bri. Med. J.* 2, 994.
- (4) Sandars,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. (1982) Toxicology of chloral hydrate in the mouse. *Environ. Health Perspect.* 44, 137-146.
- (5) Kauffmann-BM; White-KL Jr; Sanders-VM; Douglas-KA; Sain-LE; Borzelleca-JF ; Munson-AE (1982): Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to chloral hydrate. *Environ-Health-Perspect.* 44: 147-151
- (6) Daniel,F.B. *et al.* (1992) 90-day toxicity study of chloral hydrate in the Sprague-Dawley rat. *Drug Chem. Toxicol.* 15: 217-232.
- (7) 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.
- (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) Klinefelter, G. R., Suarez, Z. D., Roberts, N. L. and DeAngelo, A. B. (1995): Preliminary screening for potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod. Toxicol.*, 9: 571-578.
- (10) Bignami, M., Conti, G., Conti, L., Crebelli, R., Misuraca, F., Puglia, A.M., Randazzo, R., Sciandrello, G. and Carere, A. (1980) Mutagenicity of halogenated aliphatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium*, *Streptomyces coelicolor* and *Aspergillus nidulans*. *Chem-Biol-*

Interact. 30, 9-23

- (11) Salmon-AG; Kizer-KW; Zeise-L; Jackson-RJ; Smith-MT (1995): Potential carcinogenicity of chloral hydrate--a review. *J-Toxicol-Clin-Toxicol*; 33: 115-121
- (12) IARC(1995): IARC . Monographs on the Evaluation of the carcinogenic Risk to Humans, Vol 63: 245-269
- (13) Kauffmann-BM; White-KL Jr; Sanders-VM; Douglas-KA; Sain-LE; Borzelleca-JF; Munson-AE (1982): Humoral and cell-mediated immune status in mice exposed to chloral hydrate. *Environ-Health-Perspect*. 44: 147-151.