

近年もっとも報告の多い研究は、妊娠期における胎児の器官形成期あるいは、交配前から離乳までの間に、親動物に bisphenolA を投与したときに認められる次世代に対する影響であり、その結果を表 4 にまとめた。

比較的高用量を投与した試験においては、1250mg/kg まで投与した一般の催奇形性試験では、次世代の体重や外表上には異常が認められていない(NTP : 1985; 1986)が、CD-1 マウスを用いた 2 世代試験では 437mg/kg 以上の次世代の精巣及び精嚢重量の減と有意差はないが精子数の減少傾向が認められている(NTP : 1986)。また、妊娠 1-20 日に 300mg/kg 以上の投与で次世代の雄に肛門生殖突起間距離 (AGD) の短縮が認められているが、体長補正を行った後では有意差は消失する(Kim ら : 2001)。妊娠 6-21 日 50mg/kg を投与したときには、次世代の雌に膈開口の早発、雄に AGD の短縮、前立腺重量増加、1 日精子生産量の減少が認められている (Fialkowski and Chahoud, 2000; Talsness and Chahoud, 2000)。

50mg/kg より低用量で認められる影響に関しては、vom Saal らグループによる研究で、妊娠 11~17 日の CD-1 マウスに 2 および 20  $\mu$ g/kg の bisphenolA を投与した場合に、次世代の 6 ヶ月齢雄の前立腺重量が増加することが認められたのが最も低用量での影響であった(Nagel ら : 1997)。この研究では、20  $\mu$ g/kg 投与時には約 20% の 1 日精子生産量の減少も認められている(vom Saal ら : 1998)。この報告に対し、同様の実験条件での追試試験および、

より投与範囲や動物数を増やした研究では、0.2~200  $\mu$ g/kg の bisphenolA 投与で前立腺重量や 1 日精子生産量に変化は認められていない (Asby ら : 1999、Cagen ら : 1999)。しかし、CD-1 マウスを用いた研究で、妊娠 16-18 日に 50  $\mu$ g/kg を投与したときに、次世代の雄に前立重量の増加を示すという vom Saal らの報告を指示する結果も報告されている (Gupta : 2000)。また、Wistar ラットに交配前 2 週から離乳児まで 130  $\mu$ g/kg の bisphenolA を飲水投与したときに次世代の雄に精巣重量の減少が認められた(Sharpe ら : 1996)が、これもより投与濃度範囲を広げた (1~775  $\mu$ g/kg) 試験で再現されていない (Cagen ら : 1999)。SD ラットを使用した 2 世代試験 (0.2~200  $\mu$ g/kg) あるいは妊娠 2 日~離乳時 (1.1  $\mu$ g/kg~11mg/kg) まで投与した試験によって、次世代の雌雄共に生殖系への影響は認められていない (Ema ら : 2001、Welsch ら : 2000)。

その他には、妊娠 8 または 9 日から出生時までマウスまたはラットへ 25 及び 250  $\mu$ g/kg を投与した研究では、次世代の雌の乳腺や雄の前立腺の発達過程に組織学的な影響を引き起こすことが報告されている(Markey ら : 2001)。さらに、次世代の行動学的な解析においては、SD ラットへの交配前 10 日から離乳児までの 40 または 400  $\mu$ g/kg 投与時において、探索行動等の自立運動の抑制傾向を引き起こすことが報告されている(Welsch ら : 2000)。この行動学的な影響は Wistar ラットへの 1.5mg/kg 投与においても、行動学的な性的 2 形成の消失という形で観察されてい

るが、この試験では生殖器官重量や血清ホルモンレベルへの影響は認められていない(Kuboら：2001)。

以上のように、RfDである50mg/kgより低用量で行われた実験では、次世代への影響があるという報告とないという報告が混在している状況であるが、より詳細な病理組織学的な解析や、神経行動学的な解析においては、bisphenolA投与による影響が観察されることが最近相次いで報告されている。

### 3.5 体内動態

10または100mg/kgのbisphenolAを経口、腹腔内および皮下に雌雄のF344ラットへ投与した場合は、投与経路にあまり依存せず、約50～80%が糞中に排泄され、10～30%が尿中に排泄される。雄は雌に比較し、糞中への排泄の割合が高く、尿中への排泄が少ない傾向を示し、代謝過程に性差が認められている。また、雌雄共に、糞中への排泄はほとんどが未変化体として、尿中へは60～80%がグルクロン酸抱合体と検出され、尿中の未変化体および硫酸抱合体の割合はどちらも約10%以下である。一方投与経路の違いとしては、経口投与の場合の未変化体血中最高濃度は、腹腔内および皮下投与経路に比べ1桁から2桁低く、AUC(血中濃度下面積)で比較したバイオアベラビリティも数倍から数百倍小さいものであった(Pottengerら：2000)。また、2.9 $\mu$ g/kgのBisphenol AをF344とSDラットに静脈内投与し、両系統での血中消失半減期(約90分)調べたところ、系統による違いは認められなかった(Longら2000)。DA/Han雌ラ

ットに10又は100mg/kgを経口投与したところ、血中BPA濃度は1.5時間後(31ng/ml)と6時間後(40ng/ml)にそれぞれピークをむかえ48時間後には検出限界以下になった。AUCに基づくバイオアベラビリティは、10mg/kgで16.4%、100mg/kgで5.6%であった。10mg/kg静注の場合には、直後に15 $\mu$ g/mlに達したが、1時間後には半減し、24時間後には検出限界以下になった。経口投与では、腸肝循環もしくは、吸収遅延の可能性が示唆された。低用量では肝臓初回通過効果による急速な消失を支持するものであり、過剰投与により、肝臓代謝が飽和した場合にのみ体内蓄積のおきることが示唆された(Upmeierら：2000)。

妊娠F344ラットに1g/kgのBPAを経口投与して、動態を調べた。母動物の血中、肝臓、腎臓の最大濃度は、14.7、171、36 $\mu$ g/g(20min)であった。6時間後には、各臓器の最大値の2～5%に減少していた。胎児での最大濃度は、9 $\mu$ g/g(20min)で、母動物の臓器と同様のパターンで消失していった(Takahashi&Oishi：2000)。授乳中のCDラットへの経口投与(100mg/kg)では最大で約1.5 $\mu$ g/mlレベルの濃度の<sup>14</sup>C-BPAが、ミルク中に検出された。胎児への<sup>14</sup>C-BPAの移行も、44(2h)～78(24h) $\mu$ g/kgレベルであった(Snyderら：2000)。

### 3.6 ヒトへの影響について

ヒトへの影響を評価するためには、EPAのRfD(50mg/kg)以下で報告されている影響、特に $\mu$ g/kgオーダーの低用量で引き起こされる影響が、正しいかどうか、ヒトで起きるかどうか、現在のヒト

の暴露環境と照らし合わせて安全かどうかを検証する必要がある。まず低用量での影響の真偽に関しては、すでに述べたように、 $\mu\text{g}/\text{kg}$  オーダーの bisphenolA の投与により次世代の生殖器官の発達に認められた異常、特に vom Saal らの研究グループによって報告された前立腺重量増加や 1 日精子生産量の減少に関しては、否定的な結果や、追隨する結果が相次いで報告されており、現状では結論は出ていない。一昨年、米国国家毒性計画 (NTP) で内分泌攪乱物質による低用量問題が議論されたが、昨年 8 月に公開された最終報告書 (U.S.EPA & NTP:2001) によれば、両者の結果は科学的に妥当なものであるという評価がなされた。つまり、低用量でおきる影響はある条件では起こり得るということを示唆しており、陰性あるいは陽性という結果の違いは、おそらく使用した動物の種類や飼育方法、餌に混在するエストロゲン作用物質 (特に植物エストロゲンや微量の bisphenolA) 量の違いなどの実験条件に左右されていることを示した。従って、問題の焦点は、この低用量影響がヒトで起こりうるかどうかに移る。しかし、これを解決するためには低用量影響が発現するメカニズムに加え、前述した実験結果を左右する因子の特定をも明らかにする必要がある。一方、ラットにおいては F344 ラットと SD ラットにおいて子宮重量増加等において系統差が示されているが、体内動態学的解析では系統差が認められておらず、さらに *in vitro* 系の解析では、レセプターレベルの反応にはげっ歯類とヒトとのあいだの種差はほとんどないと考えられる。これらのことは bisphenolA による低用量影響発現には、レセプターとの結合以後から、子

宮重量増加や前立腺重量増加などのエンドポイントが発現する段階まで間に、重要な因子が存在していることを示唆しているが、おそらくそこには数多くのシグナル伝達が介在し、因子の特定には時間がかかるであろう。さらに、ヒトで起こりうるかと仮定しても、現状ではこれらの影響の毒性学的位置づけはまだはっきりしていない。つまり、実験レベルで得られた前立腺重量増加や 1 日精子生産量の減少というエンドポイントが、ヒトに対して有害影響につながるのか、あるいは生理学的な適応反応の範疇にはいるのかどうかについても検討する必要があるだろう。

つぎに、現状の暴露レベルと比較に関しては、米国 EPA の試算では、Bisphenol A の体重あたりの 1 日平均摂取量はポリカーボネート樹脂及びエポキシコーティングからの溶出によるヒトへの暴露量は、それぞれ  $0.0125\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、 $0.105\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  と試算されており、最低の最低影響量である  $2\mu\text{g}/\text{kg}$  とは 20~200 倍のマージンしかない。一方、缶コーティングからの飲料への移行を調べた研究で、缶コーヒーから最大で約 200ppb の bisphenolA が検出されており、1 缶あたり  $40\mu\text{g}$  の bisphenolA が溶出していることになる (Kawamura ら: 1999)。この値は最大値なので、詳しい調査の基に平均化すれば、さらに低い摂取量になると考えられるが、1 缶摂取するだけで体重によっては、約  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  の bisphenolA を摂取することになり、上記の動物実験で得られた最低影響量に極めて近い値となる。これらのことは、安全を見込んで bisphenolA による低用量影響を有害影響として機械的に TDI 等の許容摂取量を算定することを困難にしている。bisphenolA などの人

工的な内分泌攪乱物質は本来ヒトに暴露されないよう、摂取量を極力削減することは大原則ではあるが、現状暴露レベルにおける不安を解消するためにも、低用量発現メカニズムの解明やヒトでの発現性に関する研究がさらに進展することが望まれる。

### 3. 7 引用文献

- Ashby, J., Tinwell, H., Haseman, J. (1999) Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF-1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**: 156-166.
- Ashby, J., Lefevre, PA. (2000) The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, oestrogens and metabolic modulators. *J. Appl. Toxicol.*, **20**: 35-47.
- Ashby, J., Odum, J., Paton, D., Lefevre, PA., Beresford, N., Sumpter, JP. (2000) Re-evaluation of the first synthetic estrogen, 1-keto-1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene, and bisphenol A, using both the ovariectomised rat model used in 1933 and additional assays. *Toxicol. Lett.*, **115**: 231-238.
- Ashby, J., Tinwell, H. (1998) Uterotrophic activity of bisphenol A in the immature rat. *Environ. Health Perspect.*, **106**: 719-720.
- Atanassova, N., McKinnell, C., Turner, KJ., Walker, M., Fisher, JS., Morley, M., Millar, MR., Groome, NP., Sharpe, RM. (2000) Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology.*, **141**: 3898-3907.
- Blair, RM., Fang, H., Branham, WS., Hass, BS., Dial, SL., Moland, CL., Tong, W., Shi, L., Perkins, R., Sheehan, DM. (2000) The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol. Sci.*, **54**: 138-153.
- Bolger, R., Wiese, TE., Ervin, K., Nestich, S., Checovich, W. (1998) Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity. *Environ. Health Perspect.*, **106**: 551-557.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999a) Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**: 130-139.
- Cagen, SZ., Waechter, JM Jr., Dimond, SS., Breslin, WJ., Butala, JH., Jekat, FW., Joiner, RL., Shiotsuka, RN., Veenstra, GE., Harris, LR. (1999b) Normal

- reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.* **50**: 36-44.
- Coldham, NG., Dave, M., Sivapathasundaram, S., McDonnell, DP., Connor, C., Sauer, MJ. (1997) Evaluation of a Recombinant Yeast Cell Estrogen Screening Assay. *Environ. Health Perspect.*, **105**: 734-743.
- Diel, P., Schulz, T., Smolnikar, K., Strunck, E., Vollmer, G., Michna, H. (2000) Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **73**: 1-10.
- Dodds, E. C. and Lawson, W. (1936) Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* **137**: 996.
- Elswick, BA., Janszen, DB., Gould, JC., Stedman, DB., Welsch, F. (2000) Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A in male offspring of Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.*, **54(Suppl.)** 256A.
- Ema M; Fujii S; Furukawa M; Kiguchi M; Ikka T; Harazono A (2001) Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.*, **15**: 505-523.
- Farabollini, F., Porrini, S., Dessi-Fulgherit, F. (1999) Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **64**: 687-694.
- Fialkowski, O., Chahoud I. (2000) The effects of low and high dose bisphenol A prenatal exposure on rat male offspring. *The 28th Annual meeting of Society of Toxicology, 2000.*
- Fisher, JS., Turner, KJ., Brown, D., Sharpe, RM. (1999) Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environ. Health Perspect.*, **107**: 397-405.
- Goloubkova, T., Ribeiro, MF., Rodrigues, LP., Cecconello, AL., Spritzer, PM. (2000) Effects of xenoestrogen bisphenol A on uterine and pituitary weight, serum prolactin levels and immunoreactive prolactin cells in ovariectomized Wistar rats. *Arch. Toxicol.*, **74**: 92-98.
- Gould, J.C., Leonard, L.S., Maness, S.C., Wagner, B.L., Conner, K., Zacharewski, T., Safe, S., McDonnell, D.P. and Gaido, K.W., (1998) Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol. Cell. Endocrinol.* **25**: 203-214.
- Gupta, C. (2000) Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure estrogenic chemicals. *Exp. Biol. Med.*, **224**:61-68.
- Howdeshell, KL., Hotchkiss, AK., Thayer, KA., Vandenbergh, JG., vom Saal, FS.

- (1999) Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature*, **401**: 763-764.
- Kawamura, Y., Sano, H., Yamada, T. (1999) Migration of bisphenol A from can coatings to drinks. *J. Food Hygien. Soc. Japan*, **40**: 158-165.
- Khurana S, Ranmal S, Ben-Jonathan N. (2000) Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression. *Endocrinology*, **141**: 4512-4517.
- Kim, HS., Han, SY., Yoo, SD., Lee, BM., Park, KL. (2001a) Potential estrogenic effects of bisphenol-A estimated by in vitro and in vivo combination assays. *J. Toxicol. Sci.*, **26**:111-118.
- Kim, JC., Shin, HC., Cha, SW., Koh, WS., Chung, MK., Han, SS. (2001b) Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.*, **69**: 2611-2625.
- Kubo, K., Arai, O., Ogata, R., Omura, M., Hori, T., Aou, S., (2001) Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci. Let.*, **304**: 73-76.
- Kwon, S., Stedman, DB., Elswick, BA., Cattley, RC., Welsch, F. (2000) Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.*, **55**: 399-406.
- Laws, SC., Carey, SA., Ferrell, JM., Bodman, GJ., Cooper, RL. (2000) Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.*, **54**: 154-167.
- Long, X., Steinmetz, R., Ben-Jonathan, N., Caperell-Grant, A., Young, P.C. M., Nephew, K. P. and Bigsby, R. M. (2000) Strain differences in virginal responses to the xenoestrogen bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* **108**: 243-247.
- Markey, CM., Luque, EH., Munoz De Toro, M., Sonnenschein, C., Soto, AM. (2001a) In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biol. Reprod.*, **65**:1215-1223.
- Markey, CM., Michaelson, CL., Veson, EC., Sonnenschein, C., Soto, AM. (2001b) The mouse uterotrophic assay: a reevaluation of its validity in assessing the estrogenicity of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, **109**: 55-60.
- Matthews, J., Celius, T., Halgren, R., Zacharewski, T. (2000) Differential estrogen receptor binding of estrogenic substances: a species comparison. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **74**: 223-234.
- Milligan, SR., Balasubramanian, AV., Kalita,

- JC. (1998) Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay. *Environ. Health Perspect.*, **106**: 23-26.
- NTP (National Toxicology Program) (1985b) Bisphenol A: (CAS No. 80-05-7) Reproduction and Fertility Assessment in CD-1 Mice When Administered in the Feed. *NTP Report # RACB84080*
- NTP (National Toxicology Program). (1985a) Teratologic evaluation of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) administered to CD-1 mice on gestational days 6-15. *NTP*, NIEHS, Research Triangle Park, NC.
- NTP (National Toxicology Program). (1986) Teratologic evaluation of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) administered to CD(R) rats on gestational days 6-15. *NTP*, NIEHS, Research Triangle Park, NC.
- Nagel SC, vom-Saal, FS., Thayer, KA., Dhar, MG., Boechler, M., Welshons, WV. (1997) Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ. Health Perspect.* **105**: 70-76.
- Papaconstantinou, AD., Umbreit, TH., Fisher, BR., Goering, PL., Lappas, NT., Brown, KM. (2000) Bisphenol A-induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F1 mice: role of the estrogen receptor. *Toxicol. Sci.*, **56**: 332-339.
- Perez, P., Pulgar, R., Olea-Serrano, F., Villalobos, M., Rivas, A., Metzler, M., Pedraza, V., Olea, N. (1998) The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxy groups. *Environ. Health Perspect.*, **106**: 167-174.
- Pottenger L. H., Domoradzki, J. Y., Markham, D. A., Hansen, S. C., Cagen, S. Z. and Waechter, J. M. Jr. (2000) The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. *Toxicol. Sci.* **54**: 3-18.
- Ramos, JG., Varayoud, J., Sonnenschein, C., Soto, AM., Munoz De Toro, M., Luque, EH. (2001) Prenatal exposure to low doses of bisphenol A alters the periductal stroma and glandular cell function in the rat ventral prostate. *Biol. Reprod.*, **65**: 1271-1277.
- Rubin, BS., Murray, MK., Damassa, DA., King, JC., Soto, AM. (2001) Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ. Health Perspect.*, **109**: 675-680.
- Samuelsen, M., Olsen, C., Holme, JA., Meussen-Elholm, E., Bergmann, A., Hongslo, JK. (2001) Estrogen-like properties of brominated analogs of

- bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell. Biol. Toxicol.* **17**: 139-151.
- Sharpe, RM., Majdic, RM., Fisher, JS., Parte, P., Millar, MR., Saunders, PTK. (1996) *Effects on testicular development and function. 10th Int. Congress Endocrinol.* S23-4..
- Skaue, M., Ohsako, S., Ishimura, R., Kurosawa, S., Kurohmaru, M., Hayashi, Y., Aoki, Y., Yonemoto, J., Tohyama, C. (2001) Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at low dose. *J. Occup. Health*, **43**: 185-190.
- Snyder, RW., Maness, SC., Gaido, KW., Welsch, F., Sumner, SC., Fennell, TR. (2000) Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **168**:225-234.
- Steinmetz, R., Brown, NG., Allen, DL., Bigsby, RM., Ben-Jonathan, N. (1997) The environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology*. **138**: 1780-1786.
- Steinmetz, R., Mitchner, NA., Grant, A., Allen, DL., Bigsby, RM., Ben-Jonathan, N. (1998) The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology*. **139**: 2741-2747.
- Stoker, TE., Robinette, CL., Britt, BH., Laws, SC., Cooper, RL. (1999) Prepubertal exposure to compounds that increase prolactin secretion in the male rat: effects on the adult prostate. *Biol. Reprod.*, **61**: 1636-1643.
- Takahashi O, Oishi S. (2000) Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. *Environ Health Perspect.* **108**: 931-935.
- Takahashi O, Oishi S. (2001) Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats. *Arch. Toxicol.* **75**: 42-51.
- Takao, T., Nanamiya, W., Nagano, I., Asaba, K., Kawabata, K., Hashimoto, K. (1999) Exposure with the environmental estrogen bisphenol A disrupts the male reproductive tract in young mice. *Life Sci.*, **65**: 2351-2357.
- Talsness, CE., Chahoud I. (2000) The effects of in utero exposure to a low dose of bisphenol A on female sexual maturation of the rat. *The 28th Annual meeting of Society of Toxicology, 2000.*
- Thayer, KA., Ruhlen, RL., Howdeshell, KL., Buchanan, DL., Cooke, PS., Preziosi, D., Welshons, WV., Haseman, J., vom Saal, FS.(2001) Altered prostate growth and daily sperm production in male mice exposed prenatally to subclinical doses of 17alpha-ethinyl oestradiol. *Hum. Reprod.*, **16**:988-996.
- Tinwell, H., Joiner, R., Pate, I., Soames, A.,



- Foster, J., Ashby, J. (2000) Uterotrophic activity of bisphenol A in the immature mouse. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **32**: 118-126.
- U.S.EPA and NTP (2001) *FINAL Report of the Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. U.S. EPA* 8/20/01. (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/liason/LowDoseWebPage.html>)
- Upmeier A., Degen G.H., Diel P. Michna H. and Bolt H.M. (2000) Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats i.v. and oral administration. *Arch. Toxicol.*, **74**: 431-436.
- Welsch, F., Elswick, BA., Stedman. DB. (2000) Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on female offspring of Sprague-Dawley. *Toxicol. Sci.*, **54(Suppl.)** 256A.
- Yamasaki, K., Sawaki, M., Takatsuki, M. (2000) Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.*, **108**: 1147-1150.
- Yamasaki, K., Takeyoshi, M., Yakabe Y., Sawaki, M., Imatanaka, N., Takastuki, M. (2002) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, **170**: 21-30.
- vom Saal, FS., Cooke, PS., Buchanan, DL., Palanza, P., Thayer, KA., Nagel, SC., Parmigiani, S. and Welshons, W.V., (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health*. **14**: 239-260.
- vom Saal, FS., Timms, bg., Montano, mm., Palanza, p., Thayer, KA., Nagel, SC., Dhar, MD., Ganjam, VK., Parmigiani, S., Welshons, WV. (1997) Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **94**: 2056-2061.
- 高仲正, 川島邦夫, 宇佐美誠, (1991) Bisphenol A のラットを用いた催奇形試験. 既存化学物質毒性試験調査班 平成2年度報告書. 厚生省

#### 4 研究発表

- 小泉睦子、江馬 眞、広瀬明彦、黒川雄二、長谷川隆一 (2001) フタル酸エステルの生殖・発生無毒性量、精巣毒性の週齢差、種差および DEHP の 1 日耐容摂取量、*日本食品化学学会誌* **8** 巻:1-10.
- Koizumi M, Yamamoto Y, Ito Y, Takano M, Enami T, Kamata E, Hasegawa R.(2001) Comparative study of toxicity of 4-nitrophenol and 2,4-dinitrophenol in newborn and young rats. *J. Toxicol. Sci.*, **26**: 299-311.

Table 1. BisphenolA の in vitro 系におけるエストロゲン様活性

試験系	エンドポイント	エストラジオールとの相対活性比	Ref
MCF-7 細胞	細胞増殖活性比	1/1000	Perez ら 1998
MCF-7 細胞	PS2 タンパク発現量	1/1800	Perez ら 1998
MCF-7 細胞	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/2000	Samuelsen ら 2001
ヒトレセプター	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/2500	Bolger ら 1998
CD ラットレセプター(rt)	レポタージーンの活性化比	1/4500*	Yamasaki ら 2002
卵巣摘出ラット子宮	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/5000	Kim ら 2001a
F344 ラット下垂体前葉細胞	プロラクチンリリース	1/5000~1/1000	Steinmetz ら 1997
MCF-7 細胞	細胞増殖活性比	1/10000	Perez ら 1998
MCF-7 細胞	PS2 タンパク発現量	1/10000	Samuelsen ら 2001
MCF-7 細胞	細胞増殖活性比	1/10000	Kim ら 2001a
マウスレセプター(rt)	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/11600	Matthews ら 2000
ヒトレセプター(rt)	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/12500	Matthews ら 2000
SD ラットサイトゾル	エストロゲンレセプターとの結合活性比	1/12500	Bkair ら 1998
酵母 E-Assay	レポタージーン活性化比	1/20000	Coldham ら 1997
MCF-7 細胞	細胞増殖活性比	1/50000	Samuelsen ら 2001

rt: リコンビナントレセプター; \*: エストロンとの相対活性比

Table 2. BisphenolA の出生後の雌動物への影響

動物種	投与用量 (括弧内は影響なし)	投与期間	経路	影響	Ref.
未成熟 Alpk:AP ラット	(400), 600, 800	3 日間	皮下	膈開口促進	Ashby & Tinwell 1998
未成熟 Alpk:AP ラット	400, 600, 800	3 日間	皮下	子宮重量増加	Ashby & Tinwell 1998
未成熟 Alpk:AP ラット	400, 600, 800	3 日間	経口	子宮重量増加	Ashby & Tinwell 1998
未成熟 CFLP マウス	(3), (33), (330)	3 日間	皮下	子宮重量変化なし	Coldham ら 1997
未成熟 AP マウス	(0.00002, 0.0002, 0.002, 0.02, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 300)	3 日間	皮下	子宮重量変化なし	Tinwell ら 2000
未成熟 LE ラット	(100), 200, 400	3 日間	皮下	子宮重量増加	Laws ら 2000
卵巣摘出 DA/Han ラット	(5), (50), 200	3 日間	皮下	子宮重量増加	Diel ら 2000
卵巣摘出 Wistar ラット	170	3 日間	皮下	持続性発情	Dodds & Lawson 1936
未成熟 SD ラット	(40), 160, 320	3 日間	経口	子宮重量増加	Yamasaki ら 2000
未成熟 SD ラット	(5, 10, 25, 50, 100, 150)	3 日間	皮下	子宮重量変化なし	Gould ら 1998
卵巣摘出 Wistar ラット	(11), (78), 128, 250	7 日間	皮下	血清プロラクチン量増加	Goloukova ら 2000
卵巣摘出 Alpk:APFSラット	110	3 日間	皮下	子宮重量	Ashby ら 2000
卵巣摘出 LE ラット	100	25 日間	経口	性周期の乱れ	Laws ら 2000
卵巣摘出 SD ラット	(1), (5), (10), 50, 100	3 日間	皮下	子宮重量増加	Kim ら 2001a
卵巣摘出 B6C3F1 マウス	(1*), (10*), 40*, 100*, 400*	4 日間	皮下	子宮重量増加	Papaconstantinou ら 2000
未成熟 SD ラット	(2), 20, 200	3 日間	皮下	子宮重量増加	Yamasaki ら 2002
卵巣摘出 Wistar ラット	11, 78, 128, 250	7 日間	皮下	子宮重量増加	Goloukova ら 2000
未成熟 SD ラット	8, 40, 160	3 日間	皮下	子宮重量増加	Yamasaki ら 2000
卵巣摘出 SD ラット	(0.15), (1.90), (16.9)	3 日間	経口	子宮重量変化なし	Rubin ら 2001
出生直後(1日齢)F344 ラット	10*, 50*	5 日間	皮下	血清プロラクチン量増加	Khurana ら 2000
卵巣摘出 SD ラット	(0.2*)	3 日間	皮下**	子宮重量、血清プロラクチン量変化なし	Stenmetz ら 1997, 1998
卵巣摘出 F344 ラット	0.2*	3 日間	皮下**	子宮重量増加、血清プロラクチン量増加	Stenmetz ら 1997, 1998
離乳直後 CD-1 マウス	0.1, (0.5), (1), (5), (50), (75), 100	3 日間	皮下	子宮重量増加、膈開口促進	Markey ら 2001b
卵巣摘出 Swiss マウス	(0.0008*), (0.008*), 0.08*, 0.8*	単回	皮下	子宮の血管透過性の亢進	Milligan ら 1998

\*: 離乳直後のラットの体重は 10g、成熟ラットの体重は 200g、成熟マウスの体重は 20g として投与用量を換算した。

Table 3. BisphenolA の出生後の雄動物への影響

動物種	投与用量 (括弧内は影響なし)	投与期間	経路	影響	Ref.
未成熟 F344 ラット	(235), (466), 950	44 日間	経口	前立腺重量減少	Takahashi & Oishi 2001
未成熟 F344 ラット	235, 466, 950	44 日間	経口	包皮腺重量減少、後期精細胞の組織崩壊・変性、輸精管の萎縮	Takahashi & Oishi 2001
未成熟 Alpk:APFSラット	(100), (150), (200)	20 日間	経口	精巣・精巣上体・精囊・前立腺重量に変化なし	Ashby & Lefevre 2000
未成熟 Wistar ラット	50	11 日間	皮下	血清プロラクチン量増加、外側前立腺重量増加	Stoker ら 1999
出生直後 Wistar ラット	50*	生後 2-12 日	皮下	精巣重量増加、精巣あたりのセルトリ細胞核体積の増加	Atanassova J ら 2000
未成熟 Wistar ラット	37	11 日間	皮下	輸精管上皮細胞幅の減少	Fisher ら 1999
未成熟 C57Bl/6 マウス	10, 100	8 週間	経口	精細管多核巨細胞の出現	Takao ら 1999
SD ラット	(0.000002), (0.00002), (0.0002), (0.002), 0.02, 0.2, 2, 20, 200	6 日間	経口	1 日精子生産量減少	Sakaue ら 2001

\*: 離乳直後の体重を 10g として換算した。

Table 4. BisphenolA の次世代への影響

動物種	投与用量 (括弧内は影響なし)	投与期間	経路	影響	Ref.
CD ラット	(160), (320), (640), (1280)	妊娠 6-15 日	経口	♀♂: 生存率・体重・外表異常なし	NTP 1986
CD-1 マウス	(500), (750), (1000), (1250)	妊娠 6-15 日	経口	♀♂: 生存率・体重・外表異常なし	NTP 1985a
Wistar ラット	(600), (800), (1000)	妊娠 6-15 日	経口	♀♂: 生存率・体重・外表異常なし	高仲ら 1991
CD-1 マウス	437, 875, 1750	2 世代	経口	♂: 精巣上体・精嚢重量減少、 精子数減少傾向 (有意差なし)	NTP 1985b
SD ラット	(3.2), (32), (320)	妊娠 1-20 日	経口	♀: 脳視索前野の性的二型核体積、膣開口日、性 周期、交尾受入行動に変化なし ♂: 精巣・精巣上体・前立腺・精嚢重量変化なし	Kwon ら 2000
SD ラット	(100), 300, 1000	妊娠 1-20 日	経口	♂: AGD 短縮(ただし体長補正後は有意差なし)	Kim ら 2001b
SD ラット	50	妊娠 6-21 日	経口	♀: 膣開口の早発 ♂: AGD 短縮、包皮分離時期の遅延、前立腺重量 増加、1 日精子生産量減少	Talsness& Chahoud 2000 Fialkowski& Chahoud 2000
SD ラット	(0.0011), (0.011), (0.11), (1.1), (11)	妊娠 2 日～離乳	経口	♀: AGD、性周期、膣開口時期、卵胞数、交尾受 入行動に変化なし ♂: AGD、包皮分離時期、精巣・精巣上体・前立腺・ 精嚢重量に変化なし	Welsch ら 2000 Elswick ら 2000
Wistar ラット	1.5	交配直後～離乳	経口	♀♂: 行動学的な性的 2 形成の消失(精巣・精巣上 体・腹側前立腺・卵巣子宮重量、血清 LH・FSH・ テストステロン・エストロゲン量度変化なし)	Kubo ら 2001
SD ラット	(0.1), 1.2	妊娠 6 日～離乳	経口	♀: 性周期の異常、血清 LH 濃度の減少	Rubin ら 2001
Wistar ラット	(0.001), (0.008), (0.1), (0.775)*	交配前 2 週間～離 乳	経口	♂: 精巣重量、1 日精子生産量に変化なし	Cagen ら 1999a
CF-1 マウス	(0.002), (0.02)	妊娠 11～17 日	経口	♂: 前立腺重量、1 日精子生産量に変化なし	Aaashby ら 1999
CF-1 マウス	(0.0002), (0.002), (0.02), (0.2)	妊娠 11～17 日	経口	♂: 前立腺重量、1 日精子生産量に変化なし	Cagen ら 1999b
SD ラット	(0.0002), (0.002), (0.02), (0.2)	2 世代	経口	♀: 膣開口時期、性周期変化なし ♂: AGD、精巣上体精子数変化なし	Ema ら 2001
Wistar ラット	0.13*	交配前 2 週間～離 乳	経口	♂: 精巣重量減少	Sharpe ら 1996
SD ラット	0.1	妊娠 6-21 日	経口	♀: 膣開口の遅延、発情期間期の延長 ♂: 包皮分離時期の遅延、1 日精子生産量減少	Talsness& Chahoud 2000 Fialkowski& Chahoud 2000
CD-1 マウス	0.05	妊娠 16-18 日	経口	♂: 前立腺重量増加、AGD 延長、精巣上体重量減 少	Gupta 2000
SD ラット	0.04, 0.4	交配前 10 日～離乳	経口	♀: 探索行動不安反応性減少 (♀の雄性化は認め られない) ♂: 運動量と探索行動の抑制	Favabollini ら 1999
CD-1 マウス	0.025, 0.25	妊娠 9～出生	皮下	♀: 乳腺管の間質への移行速度増加、乳腺管、終 末乳腺管、乳腺管芽の増加	Markey ら 2001a
Wistar ラット	0.025, 0.25	妊娠 8～23(出生)日	皮下	♂: 腹側前立腺の管周囲間質細胞の分化への影響 (線維芽細胞性平滑筋比率の増加、管周囲間 質における AR 陽性細胞の減少)	Ramos ら 2001
CF-1 マウス	(0.002), 0.02	妊娠 11～17 日	経口	♂: 1 日精子生産量減少	vom Saal ら 1998
CF-1 マウス	0.0024	妊娠 11～17 日	経口	♀: 発情開始時期の促進	Howdeshell ら 1999
CF-1 マウス	0.002, 0.02	妊娠 11～17 日	経口	♂: 前立腺重量増加	Nagel ら 1997

\*: 飲水投与のため、これらの値の約 4 倍までの範囲で投与量が見積もられているが、ここでは、低い方の値を示した。

## VIII. 総合評価分科会 報告書

## 分担研究報告書

### WHO飲料水水質ガイドライン改訂等に対応する水道における化学物質等に関する研究 ——総合評価分科会——

主任研究者	眞柄 泰基	北海道大学大学院工学研究科 教授
分担研究者	長谷川隆一	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室長
	国包 章一	国立公衆衛生院 水道工学部 部長
	安藤 正典	国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部 部長
	相澤 貴子	国立公衆衛生院 水道工学部 室長
	西村 哲治	国立医薬品食品衛生研究所 室長
	伊藤 禎彦	京都大学大学院工学研究科 助教授
	伊藤 雅喜	国立公衆衛生院水道工学部 室長
	秋葉 道宏	国立公衆衛生院水道工学部 主任研究官
	浅見 真理	国立公衆衛生院水道工学部 主任研究官
	米沢 龍夫	日本水道協会 工務部水質課 課長

#### 研究の要旨

水質基準では健康に関連する項目として化学物質や農薬等が定められ、また、微生物についても大腸菌群数等が定められている。WHO飲料水ガイドラインの改訂に伴い我が国の水質基準も改定されることとなっており、その際には、水質基準の設定の根拠となっている毒性情報の有効性と解釈について検討する必要がある。

そこで、水道水質基準を改定する際に、化学物質の安全性評価のあり方を明らかにした。特に、発ガン性のある化学物質の低用量組み合わせ暴露実験を行ったり、暴露実験結果を精査し、水道水の安全性についての考察が今後必要であることを明らかにした。また、感染性微生物による水道水のリスク評価と管理のあり方を検討し、食品におけるHACCPの概念を水道システムにも導入すべきであることを明らかにした。これらの結果を基に、今後、化学物質の低用量複合試験やHACCPの試行について具体的な検討を進めるべきであると考えている。

#### A. 研究目的

水質基準では健康に関連する項目として化学物質や農薬等が定められ、また、微生物についても大腸菌群数等が定められている。WHO飲料水ガイドラインの改訂に伴い我が国の水質基準も改定されることとなっており、その際には、水質基準の設定の根拠となっている毒性情報の有効性と解釈について検討する必要がある。

水道水質においてトレードオフの関係にある病原性微生物防除と消毒副生成物の生成などについて、それぞれのリスク評価の方法を調査検討するとともに、合理的な水質基準の策定方法を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

本研究を実施するため分担研究者を含む分科会を作成し、研究を実施することとした。

水質基準策定におけるTDIの算定法について整理するとともに、感染性微生物についての規制のあり方について検討することとした。

#### C. 研究結果

水質基準策定の根拠となるTDIの策定におけるリスクとその評価方法について調査した。また、感染性微生物についてもその基準策定における考え方について検討し考察をおこなった。

#### D. 考察

水質基準では健康に関連する項目として化学物質や農薬等が定められている。これらの化

学物質等の水道における検出状況は水質基準以下であり、それらの基準値は安全性の情報に基づいて策定されているため、そのような化学物質群による健康影響は生じていないと判断できる。その根拠としての基準の設定条件は次のようである。

一般毒性の化学物質にはTDI（一日耐用摂取量）に水からの暴露を考慮して10%を当て基準値を求めている。発ガン性を有する化学物質については、遺伝毒性の認められないものについては一般毒性化学物質と同じようにTDIの10%を当てはめ基準値をもとめている。遺伝毒性が認められるものについては、 $10^{-5}$ の生涯発ガンリスクに相当する値を基準値として求めることとしている。農薬についてもほぼ同様な方法によって基準値が定められている。

水道水からの暴露量をTDIの10%としており、すなわち、食品等からの暴露量を90%としているが、食品がそこまで汚染されている可能性は低く、化学物質等によるリスクは十分低いものと考えられる。重金属類は食品からの摂取量が多い可能性が考えられるが、全暴露量に関する調査結果が少ないためその実態は十分明らかにされているとは言えない。また、発ガン性に関しては、遺伝毒性に注目してTDIあるいは発ガンリスクにより基準値が定められているが、遺伝毒性よりは発ガン機構を十分考慮して評価することも重要であると考えられる。

このような考え方に基づいて基準値が定められているが、今後次のような事項についても検討する必要がある。すなわち、実験動物で発現しない毒性がヒトで発現する可能性についてである。これに関しては、医薬品による重篤な副作用がその医薬品の安全性試験結果で明らかにされていないにも関わらず報告されることがあるからである。また、化学物質の相互作用により、対象化学物質の毒性が増強される可能性についてであり、これについても医薬品における相互作用が報告されているからである。

また、化学物質の毒性が動物実験での毒性情報に比べてヒトにおいて強く発現する可能性についてである。さらに、化学物質の低用量複合作用による毒性発現の変化を考慮するか否かについてである。TDIの算定に用いられる毒性試験は単一の化学物質についてである一方、水道水には種々化学物質が同時に存在している。このようなことを考えると、例えば、発ガン性のある化学物質の低用量組み合わせ暴

露実験を行ったり、暴露実験結果を精査し、水道水の安全性についての考察が可能になるものと考えられる。

水道水における病原微生物対策は凝集・沈殿・ろ過（物理・化学的除去）と塩素消毒により保証されてきた。しかしながら、クリプトスポリジウム汚染問題が明らかにされて以来、病原微生物対策の検討があらためて求められるところとなった。微生物は多岐にわたり病原体ごとの個別対応は現実性を欠くことから、病原体の性状とその対処方法を考慮した新たな分類（表-1）が提案されている。水系感染に關与する大半の病原体は消化管寄生性で、患者（患者）の糞便中に排出される。従って、汚染は水源への尿尿処理水、水源流域での放牧や施肥による汚染表土、野生動物の糞便等の流入が原因となる。例外的には第4分類としてあげられる*Legionella*等の細菌類があり、これらは配水系で増殖するものである。

第1分類には感染性（毒性）が強く、事故発生時には相当の被害が予想されるものであるが、塩素に感受性があることから従来の対策が適用できる。*Shigella*、*Vibrio cholerae*、*Salmonella typhi*、*Escherichia coli*、*Campylobacter jejuni*など多くの細菌類が該当する。第2分類は極めて微細なウイルス粒子である。一般にウイルスは濁質と凝集した状態で存在するものと考えられており、塩素消毒に対して中程度の耐性を示すとされている。第3分類は極めて強い塩素耐性を持つ*Cryptosporidium*が典型例で、塩素等による消毒効果が期待できない。第4分類は*Legionella*属菌に代表されるもので、配水管中での増殖（Re-growth）が問題となる。ちなみに、第4分類を加えることで新たに配水系までを視野に入れた総合的な管理体制が敷かれることになる。

細菌、ウイルス、及び原虫類の検査法はそれぞれ、培養、細胞傷害試験、形態観察が基本となっている。いずれの病原体においても検出には相応の時間を要し、不断の供給が義務付けられている水道水のリアルタイム・モニタリングの対象とはなり難い。この問題への取り組みとして、WHOでは飲料水ガイドラインの改訂にあたりHACCP（Hazard Analysis and Critical Control Point）による衛生管理計画の導入がなされようとしている。このようなことから、我が国においても水道水質管理にHACCP、すなわち水道システムにおける危害に結びつく可能性を系統的に制御すること、の導入を検討すべきであると考えられる。

リスク管理においては許容患者発生率という概念が適用される。社会（利用者）が水道水を介した患者発生を何処まで許容できるかということで、この値を基として感染性微生物についての水津基準値を定めることも考慮すべきである。しかしながら、容認し得る患者発生率は絶対値で示される値ではなく、実質的には我々の日々の経済活動を制約条項として水道水の疾病寄与率を極小に抑えた結果として示される数値を前提とすべきであるという考えもある。水道を利用している集団には高感受性集団が存在しており、これらの集団が医療等の手段を以て水道水に起因するリスクを回避できるように、水道水によるリスクを常時開示することが不可欠である。

#### E. 結論

水道水質基準を改定する際に、化学物質の安全性評価のあり方を明らかにした。また、感染性微生物による水道水のリスク評価と管理のあり方を検討し、食品におけるHACCPの概念を水道システムにも導入すべきであることを明らかにした。これらの結果を基に、今後、化学物質の低用量複合試験やHACCPの試行について具体的な検討を進めるべきであると考えている。

#### F. 研究発表

特になし。

表一 1 水道における感染性微生物の分類

分類	代表例	塩素耐性	粒径	配水中の増殖	処理方法
第1分類	Shigella	弱い	小	なし	塩素処理
第2分類	Enterovirus	中間	極小	なし	塩素処理／膜ろ過
第3分類	Cryptosporidium	強い	中程度	なし	凝集／沈殿
第4分類	Legionella	弱い	小	あり	残留塩素

# 水道の水質管理におけるリスクの所在とその評価に関するシナリオ リスク管理の概念に基づく病原微生物対策に係る諸問題

国立感染症研究所 寄生動物部 遠藤 卓郎

## 水系汚染につながる病原微生物

従来水道水における病原微生物対策は凝集・沈殿・ろ過（物理・化学的除去）と塩素消毒により保証されてきた。しかしながら、クリプトスポリジウム汚染問題が明らかにされて以来、病原微生物対策の検討があらためて求められるところとなった。本対策に向けては、対象病原体、汚染の原因、防除（消毒）、並びに監視の諸点から論じられるべきものとする。

対象となる微生物は多岐にわたり病原体ごとの個別対応は現実性を欠くことから、病原体の性状とその対処方法を考慮した新たな分類（表 1）が提案されている。水系感染に関与する大半の病原体は消化管寄生性で、患者（患者）の糞便中に排出される。従って、汚染は水源への尿尿処理水、水源流域での放牧や施肥による汚染表土、野生動物の糞便等の流入が原因となる。例外的には第 4 分類としてあげられる *Legionella* 等の細菌類があり、これらは配水系で増殖するものである。

分類	代表例	塩素耐性	粒径	配水中の増殖	処理方法
第 1 分類	<i>Shigella</i>	弱い	小	なし	塩素処理
第 2 分類	Enterovirus	中間	極小	なし	塩素処理／膜ろ過
第 3 分類	<i>Cryptosporidium</i>	強い	中程度	なし	凝集／沈殿
第 4 分類	<i>Legionella</i>	弱い	小	あり	残留塩素

第 1 分類には感染性（毒性）が強く、事故発生時には相当の被害が予想されるものであるが、塩素に感受性があることから従来対策が適用できる。*Shigella*、*Vibrio cholerae*、*Salmonella typhi*、*Escherichia coli*、*Campylobacter jejuni* など多くの細菌類が該当する。第 2 分類は極めて微細なウイルス粒子である。一般にウイルスは濁質と凝集した状態で存在するものと考えられており、塩素消毒に対して中程度の耐性を示すとされている。第 3 分類は極めて強い塩素耐性を持つ *Cryptosporidium* が典型例で、塩素等による消毒効果が期待できない。第 4 分類は *Legionella* 属菌に代表されるもので、配水管中での増殖（Re-growth）が問題となる。ちなみに、第 4 分類を加えることで新たに配水系までを視



野に入れた総合的な管理体制が敷かれることになる。

## HACCP の導入

上記の分類表とは別に、細菌、ウイルス、及び原虫類の検査法はそれぞれ、培養、細胞傷害試験、形態観察が基本となっている。いずれの病原体においても検出には相応の時間を要し、不断の供給が義務付けられている水道水のリアルタイム・モニタリングの対象とはなり難い。この問題への取り組みとして、HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) による衛生管理計画の導入が提案されている。HACCP による管理の特徴は全行程において危害に結びつく可能性を系統的に制御することにある。すなわち、

1. 危害の所在、発生確率および社会に与える影響を評価し (Hazard Analysis)、
2. 原料 (水道原水) と最終産物 (水道水) の取り扱いを含めた全工程で監視すべきプロセス (Critical Control Point) を決定し、
3. 各々の Critical Control Point において危害を排除、予防あるいは許容範囲におさめるために制御されなければならないパラメータの最大または最小値 (Critical Limit) を定め、
4. その監視と制御を行う

ことで水道水の安全を保障しようとするシステムで、水源の水質把握、浄水処理工程の管理、配水設備および受水装置の保全までが含まれることから単一の指標を用いたモニタリングシステムでは不十分である。そこで、水源域に関しては汚染源の有無・特定、降雨 (雪) 量、河川等における水量の把握とその季節的変動、異常降雨などといった汚染につながる要因の把握が求められる。これらの情報は浄水施設の設計、設備の整備・拡充、あるいは緊急事対応に反映される。また、浄水施設にあつては凝集剤の添加量、水の濁度と粒子数、電気伝導度、pH、消毒剤の添加量と末端での残留塩素濃度、ろ過池における逆洗の頻度と再開のタイミング等々といった浄水処理に関する物理化学的なパラメータのモニタリングが要求される。これらの情報を介してシステムの運行あるいは障害の状況をリアルタイムに把握し、一連の浄水処理が1~4分類の病原微生物の処理方法として適正かつ有効であることを保証していく。また、末端での残留塩素濃度、pHあるいは電気伝導度の変化は配水系におけるバイオフィーム形成、あるいは汚染物質混入等の検知に向けた情報となる。一方、従来の微生物汚染調査あるいは分子生物学的手法を用いた検査による上水 (最終産物) の精度管理は欠かせない手法で、定期的な検査とデータの保存が要求される。

## 微生物汚染の特徴

ところで、微生物に特有の問題としていくつかの点が指摘される。例えば、感染あるいは発症という現象に関していわゆる one hit theory（1個の病原体の侵入により感染が成立するという理論）と一定量の病原体の侵入が感染に必要であるという閾値の考え方があり、必ずしも結論が得られていない。あるいは、個々の病原体や対宿主との関係において状況を異にするものとも考えられる。また、「感染」という語彙には「発症」という現象が包まれるが、往々両者は区別して用いられる。外観的には「不顕性感染」は健常（正常）と見なされるからである。疫学的な視点からすれば不顕性感染は病原体の排出に寄与しており、汚染源の拡大（社会への影響度）という面での寄与率はむしろ高いものと判断される。微生物対策においてはこの差異を補完する具体策が求められる。

微生物による汚染形態は恒常的な汚染と、突発的な汚染とに分けて考える必要がある。言うまでもなく、恒常的汚染では浄水処理をかいぐって漏出した微生物によるもので、少量で継続的な汚染が想定される。通常、感染という現象においては、正常個体に対して継続的な低容量曝露がもたらす蓄積効果は発症とは対照的にむしろ抵抗力の増強という形で反映される可能性がある。従って、疾病数（地域における有病率）をパラメータとしては汚染実態を捉えることが困難となる。しかしながら、地域の抗体保有率や特定集団における発症率には反映されてくることが期待できることから、モニタリングの方法および調査対象の選定が重要要素となる。一方、*Cryptosporidium* 集団感染が典型例であるように、微生物汚染においては一過性の不均一な汚染（突発的汚染）が問題で、これを反映するための検査水量や検査頻度の適正化は本研究に課せられた最も重要な課題の1つである。

また、このような議論とは別に病原微生物汚染に関する基準値設定の意味とその是非について、原点に立ち返り検討することを併せて提案する。

## 情報開示

リスク管理においては許容患者発生率という概念が適用される。社会（利用者）が水道水を介した患者発生を何処まで許容できるかということで、この値を基準として一連の浄水処理工程が選択され、運行管理が敷かれることになる。しかしながら、容認し得る患者発生率は絶対値で示される値ではなく、実質的には我々の日々の経済活動を制約条項として水道水の疾病寄与率を極小に抑えた結果として示される数値が充てられる。

この値は健常者において受け入れられるに十分な小さな値であるが、リスクグループ(健康弱者)にとってはしばしば受け入れられ難い値である。*Cryptosporidium* 症はその典型例で、本症の感染がリスクグループにとって致命的である。Zero risk が保証されない限り、リスクグループを対象とした問題の解決は情報開示 (Risk Communication) を手段とし、正確な情報伝達によりリスク対象者が自らあるいは専門的な指導を得て回避策を講じることで対応せざるを得ない。HACCP の導入にむけては情報開示が必須条件である。