

循環不全などがこれらの地域で報告されている (IPCS, 2001)。

無機ヒ素化合物は、ヒトにおける発がん性の十分な証拠と動物における発がん性の限られた知見に基づき、IARC によって Group 1 (ヒトへの発がん性) に分類されている (IPCS, 1987)。

体内がんと皮膚がんの両方と飲料水中ヒ素消費量との関係についてのかかなりのデータベースがあるが、実際の低濃度リスクについては考慮すべき不確かさが残っている。

平成4年の専門委員会及びWHOのGDWQ第2版(WHO, 1996)では、各種疫学調査などを総合的に判断して暫定指針値: 0.01 mg/Lを提案している。この値は、JECFA(1983)の暫定最大耐容1日摂取量(PMTDI): 2 µg/kg、JECFA(1989)で暫定耐容1週摂取量(PTWI): 15 µg/kgを基にし、飲料水に対する寄与率を20%としたときに算出される値に一致するが、低用量外挿モデルによる 10^{-5} 発がんリスクはこれより低い値を導き出す。

疫学調査では、食物中のヒ素の寄与についての不確かさもあり、食物からのより多い無機ヒ素摂取が水のより低いリスク推定値を導き出すと共に、ヒ素代謝変異や栄養状態などの要因もリスク推定値に影響を与えられ考えられる。このような多様なヒ素摂取を考慮した発がんリスク推定は過大評価となる可能性もある。また、最近のNRC(2001)での評価では「入手可能なヒ素の毒性発現機序データからは、線形または非線形外挿を用いるための生物学的な根拠が得られない」と判断している。

評価値(案)

毒性評価に基づいて、発がん性に基づくヒ素のTDIまたは実質安全量(VSD)はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点ではできない。したがって、安全性の観点からは、飲料水中ヒ素濃度をできるだけ最小限に維持することがのぞまれると共に、最も感受性の高い毒性指標とみられるがんを引き起こすヒ素の毒性発現メカニズムの解明が急務である。

ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかかなりの不確かさと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さからみて、従来からの基準値: 10 µg/Lが維持されるべきである。科学的な不確かさからみて、基準値は暫定的なものである。

参考文献

International Agency for Research on Cancer (IPCS) (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyons, 1987:100-106. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7)

IPCS (2001) Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds. WHO, Geneva.

National Research Council (NRC) (2001) Arsenic in drinking water, 2001 update. National Academy Press, Washington D.C.

シアン

毒性評価

1996年のWHOガイドラインでは、24週間のミニプタの試験(Jackson, 1988)で得られたLOAEL: 1.2 mg/kg/dayをもとにTDIを設定しているが、この試験はLOAELしか求められておらず、一群あたりの動物数も3匹(雌雄含めて)しか使用していないうえに、用量毎に不均等な雌雄の動物数を使用している他、観察されたエンドポイント(行動変化と甲状腺ホルモンレベル)は異なる傾向が認められるなど、TDIの算定に使用するには不適切であると考えられた。

F344ラット(1群1性あたり10匹)が飲水中の0, 0.003, 0.01, 0.03, 0.10, 0.30 g/L濃度のシアン化ナトリウム(雄では、シアン0, 0.16, 0.48, 1.4, 4.5, 12.5 mg/kg/dayに、雌では0, 0.16, 0.53, 1.7, 4.9, 12.5 mg/kg/dayに相当)を13週間飲水投与された。死亡率、体重、毒性の臨床的徴候において処置関連影響は見られなかった。尿のチオシアン酸塩濃度が、シアン1.4 mg/kg/day以上で全動物において増加した。組織病理学的影響は、チオシアン酸塩の毒性の標的として知られる脳・甲状腺において見られなかった。最高投与群で、精巣上体および精巣重量と精子細胞数の用量依存的減少が有意に認められている。高用量2群で雌の発情周期が変わったが、この影響は処置関連ではないと示唆された(NTP, 1993)。この研究のNOAELは、雄に対する影響に基づきシアン4.5 mg/kg/dayであると考えられる。

塩化シアンの変異原性、遺伝毒性および発がん性に関するデータは報告されていない。そのため、米国EPAでは発がん性リスクアセスメントガイドラインに基づいて、ヒト発がん性に関して分類できない(Group D)、あるいは発がん性を評価するには不適切であるとしている。

NTP(1993)の試験のシアンとしてのNOAELを用いて、種間および個体差のUF:100とデータベースの不足に基づくUF:10から総合UF:1000を適用して、シアンに対するTDIは4.5 µg/kg/dayと求められる。データベースの不足には、亜慢性試験からの外挿、標準的な生殖試験の欠除、感受性の高い甲状腺への影響の不適切な測定データ、シアンの代謝物としてチオシアンが知られていることを含んでいる。

飲料水に対する寄与率を10%、体重50kgのヒトが1日2L飲むと仮定して、シアンの評価値は0.01 mg/Lと求められる。

評価値(案)

わが国における経緯及び基準の継続性を考慮して0.01 mg/Lを評価値とすることが適当である。

参考文献

Jackson LC. (1988) Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal model: Implications for humans consuming cassava (*Manihot esculenta*). Human Biol, 60: 597-614.

- NTP. (1993) National Toxicology Program Technical Report on toxicity studies of sodium cyanide (CAS No.143-33-9) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. N.I.H. Publication, 94-3386. Public Health Service, National Institute of Health, U.S. Department of Health and Human Services.
- WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality, Volume 2, Health criteria and other supporting information. Second ed, World Health Organization, Geneva.

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素

毒性評価

WHO(1996)および平成4年の専門委員会の評価では、硝酸塩あるいは亜硝酸塩そのものが発がん性を有するという証明はないものの、内因性物質をN-ニトロ化する危険性があると指摘しているが、疫学調査でも発がん性との関連性を証明する報告はない。一方、Walton(1951)は疫学調査から3ヶ月以下の乳児でメトヘモグロビン症を生じない量が硝酸塩として50 mg/L(硝酸性窒素としては10 mg/L)であることを示した(WHO, 1996)。また、WHO(1996)ではメトヘモグロビン症に対して亜硝酸塩と硝酸塩が相対的に(モル濃度で)10:1の潜在的効力を持つとして、亜硝酸塩に対する暫定的基準値が3 mg/Lとされた。

1995年にJECFAは、亜硝酸塩に関してラットを用いた13週間の飲水投与試験(Til et al., 1988)での副腎球状帯の過形成を根拠にしたNOEL:5.4 mg NO₂/kg/dayと、ラットを用いた2年間の飲水投与試験(Speijers et al., 1989)での心臓及び肺の組織学的変化を根拠にしたNOEL:6.7 mg NO₂/kg/dayを基に、不確実係数100(種間差及び種内差)からADIを0.06 mg NO₂/kg/dayと設定した。

1998年のWHOの評価では、乳幼児のメトヘモグロビン血症(急性影響)のために硝酸イオンの現存の指針値50 mg/Lの維持について確認された。乳幼児のメトヘモグロビン血症の誘発に基づいて、亜硝酸塩については、JECFAに再調査されたヒトデータが現在の暫定指針値3 mg/Lを支持する。つまり、メトヘモグロビン血症を引き起こす亜硝酸塩の毒性用量は0.4~200 mg/kgであり、この範囲の最低値(0.4 mg/kg/day)を適用して、体重5 kgの乳幼児が0.75L飲むと仮定すると、亜硝酸イオンの指針値は3 mg/Lとなる。しかし、保守的な立場からJECFAで設定した動物データのJECFAの解析に基づく、慢性曝露に相当する亜硝酸塩のADIを採用し、飲料水の寄与率を10%とし、体重60 kgの人が1日2L飲むと仮定すると、亜硝酸イオンの指針値は0.2 mg/Lとされた。観察されたヒトの健康への有害影響、動物と比較されたヒトの感受性といった不確実さのためにこの指針値は暫定的とみなされた。また、硝酸塩の亜硝酸塩への変換における種間差が知られているので、硝酸塩についてのヒトのリスク評価において、動物モデルの使用は適さないだろう。したがって、飲料水に硝酸塩と亜硝酸塩が同時に存在する可能性があるので、各指針値(GV)の濃度(C)の比の総和が1を超えないようすべきである。

つまり、Cnitrite/Gvnitrite + Cnitrate/Gvnitrate ≤ 1 となる(WHO, 1998)。

評価値(案)

平成4年の評価では、Walton(1951)をもとに幼児のメトヘモグロビン血症の防止の観点から、硝酸性窒素として10 mg/L以下。亜硝酸性窒素については、極めて低い濃度であり、硝酸性窒素と同時に測定することが可能であることから、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量について10 mg/Lとされた。

また、平成10年の専門委員会では、以下のように評価されている。

- 昭和53年に水質基準を検討した際には、「亜硝酸性窒素については、自然水中では硝酸性窒素に比べて一般に極めて低い濃度で存在することが知られており、生体の影響に関しては硝酸性窒素と同様の作用が考えられる。その上、検査方法としても硝酸性窒素とともに両者を一度に測定することが可能であり、別々に検査する必要性が低い。」とされ、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量について基準値が定められた。
- 硝酸性窒素については幼児にメトヘモグロビン血症を発症させることのない濃度と考えられる10 mg/Lであることが適当。(現行どおり)
- 亜硝酸性窒素については、近年の知見から極めて低い濃度でも影響があることがわかってきたことから、別途評価値を定めることが適当。
- WHO(1998)において亜硝酸塩のガイドライン値(0.2 mg/L)が暫定値とされているのは、ヒトへの影響及びヒトの感受性についての不確実性があるためである。
- 亜硝酸性窒素については、ADI:0.06 mg NO₂/kg/dayから評価値は0.05 mg/L(1日2L水摂取、体重50 kg、寄与率10%)となる。
- WHOでは、硝酸塩と亜硝酸塩が同時に飲料水中に存在しうることから、次のようにガイドライン値に対する比の和は1を超えてはならないとしている。

$$\frac{NO_3(\text{mg/L})}{50\text{mg/L}} + \frac{NO_2(\text{mg/L})}{3\text{mg/L}} \leq 1$$

これを窒素に換算すると、

$$\frac{NO_3-N(\text{mg/L})}{11\text{mg/L}} + \frac{NO_2-N(\text{mg/L})}{0.91\text{mg/L}} \leq 1$$

しかしながら、NO₃-Nが10 mg/L以下及びNO₂-Nが0.05 mg/L以下を確保すると、この和は常に1以下となるから、比の和について基準を設定する必要はない。

平成10年以後、評価値設定に関わる知見は報告されていないので、現状の評価値、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量として10 mg/L、亜硝酸性窒素として0.05 mg/Lは維持されるのが適切である。

参考文献

- Speijers GJA et al. (1989) Integrated criteria document nitrate; effects. Appendix to RIVM Report No. 758473012. Bilthoven, Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiene (National Institute of Public Health and Environmental Protection) (RIVM Report No. A758473012)
- Til HP et al. (1988) Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. Food chemistry and toxicology, 26(10):851-859.
- Walton, G (1951) Survey of literature relating to infant methemoglobinemia due to nitrate-contaminated water. Am. J. Pub. Health 41, 986-996.
- WHO (1995) Evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 29-35 (WHO Technical Report Series No. 859).
- WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 313-324.
- WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, pp. 64-80.

フッ素

毒性評価

フッ素は、必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されておらず、最小栄養学的必須摂取量も設定されていない。一方経口摂取による急性毒性の発現には1 mg/kg/dayの摂取が必要であるとされている(Janssenら1988)。

数多くの疫学研究からは、飲料水濃度2 mg/L以上で虫歯の予防効果が特に子供において増強されることが報告されており、この作用は少なくとも約0.5 mg/L以上の濃度が必要であるとされている。しかし、0.9~1.2 mg/Lの範囲の飲料水中フッ素濃度は、軽度の斑状歯を12から46%のヒトに発生させることも報告されている。より高濃度の飲料水濃度では、骨へのフッ素沈着が認められ、骨の内部構造変化も引き起こすことが報告されている。最近のいくつかの研究からは1.4 mg/L以上で骨へのフッ素沈着の発生率や骨折リスクが増加するとされているが、診断基準の曖昧さや飲料水以外、主に食物からのフッ素の摂取量扱い方などについて、不確実性が残っているとされている。総合的には1日14 mg/人以上の総フッ素摂取量では明らかな骨への有害影響をあり、約6 mg/人以上の総フッ素摂取量では有害影響のリスクを増加させることを示唆する知見が認められると結論している(IPCS, 2002)。

発がん性に関しては、動物実験において決定的な発がん性を示すデータはなく(IPCS, 2002)、IARCにおいてもヒトへの発がん性に関し有効な知見は見当たらないとしている(IARC, 1987)。また、いくつかの催奇形性に関する疫学調査では、ダウン症候群やその他の先天異常とフッ素の摂取に関しいかなる関連性も見出されていない(IPCS, 2002)。

評価値(案)

1950年(昭和25年)の「飲料水の判定標準とその試験方法」ではそれまでの調査結果を考慮し、フッ素について1.5 ppmと定められたが、その後の国外、国内の多くの疫学調査から、1958年(昭和33年)の水質基準に関する省令(厚生省令第23号)では0.8 ppmに定められ、現在に至っている。WHOの飲料水ガイドライン(1984年及び1993年)では1.5 mg/Lとなっており、アメリカ環境保護庁(EPA)の暫定飲料水基準では2 mg/L、EUでは1.5 mg/Lとなっている。上記基準値の違いは、様々な疫学情報のとらえ方の違いに起因していると考えられる。最近の斑状歯や骨へのフッ素沈着に関する報告も過去の知見をほぼ裏付けるデータが報告されているものの、依然、食物からのフッ素の摂取量に関する不確実性は残っており、飲料水データだけでは、正確な定量的因果関係を立証できない状態であることに変わりはない。したがって、現在までの最新情報を考慮しても上記の基準値を変更する程の定量的な知見は認められず、我が国においては、斑状歯発生予防の観点から現行値:0.8 mg/Lを継続することが妥当であると考えられる。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer. (IARC) (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1-42. Lyon, 208-210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- IPCS (2002) Environmental Health Criteria No 227. Fluorides. WHO, Geneva.
- Janssen PJCM, Janus JA, Knaap AGAC. (1988) Integrated criteria document fluorides-effects. Appendix. Bilthoven, The Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection, (Appendix to Report no. 75847005).

ホウ素

毒性評価

実験動物へのホウ酸あるいはホウ砂の短期あるいは長期間暴露実験により、雄生殖器官への毒性が共通して認められる。精巣傷害がラット、マウス、イヌへホウ酸またはホウ砂を食餌または飲料水に混ぜて投与したときに観察される。発生毒性がラット、マウスおよびウサギで示されている。ラットを用いた催奇形性試験におけるNOEL:9.6 mg/kg/dayが、胎児の体重増加抑制に基づいて求められている(Price et al., 1996)。多くの変異原性試験は陰性の結果を示し、ホウ酸あるいはホウ砂は遺伝子障害性のないことを示すと共に、ラットとマウスを用いた、長期試験では腫瘍発生の増加は認められていない(WHO, 1998)。

WHO(1996)および平成4年の我が国における専門委員会の評価では、イヌを用いた2年間の混餌投与実験の睾丸萎縮の発現を根拠に、NOEL:8.8 mg/kg/dayが求められ(Weir & Fisher, 1972)、不確実係数100(種差及び個体差)を適用してTDIは0.088 mg/kg/dayと求められた。しかし、1998年のWHOでの再評価では、イヌを用いた実験は、GLP(Good Laboratory Practice)の概念に照らして信頼性が低いとされ、ラットを用いた催奇形性試験におけるNOEL:9.6 mg/kg/dayを基に、不確実係数60(種差10、個体差6)を適用してTDIは0.16 mg/kg/dayと求めている。なお、個体差の不確実係数は通常10であるが、ホウ素の腎クリアランスのデータに基づきトキシコキネティクスについて1.8、トキシコダイナミクスについて通常通り3.2とし、 $1.8 \times 3.2 = 5.7$ (まるめて6)を用いている(WHO, 1994; WHO, 1998)。

これ以後、ホウ素に関して評価値の算定に関わる知見は報告されていない。

評価値(案)

①平成10年の専門委員会においては、次のように評価値が設定されている。

- ・毒性評価に関し、WHOにおいて、種内差のトキシコキネティクスについて通常3.2とするところをデータから1.8と変更している。しかし、これは生理的なパラメータを比較したものを根拠としており、トキシコキネティクスの評価としては不適切である。このことから不確実係数は種内差及び種間差として100とする。したがって、NOEL9.6 mg/kg/dayから不確実係数100を用いてTDIは0.096 mg/kg/dayとすべきである。
- ・一方、食品経由のほう素摂取量は、全国9地域において平成6年から平成9年の間に行われたマーケットバスケット調査によると次表のとおりである。なお、調査地域には、海水中のほう素の影響を受ける島嶼地域が含まれている。

地域名	食品経由 ほう素摂取量	水道水中 ほう素濃度	水道水 寄与率	水道原水の種類等
離島 A	2.57 mg-B/day	0.41 mg-B/L	24 %	井水を飲用に使用
四国 B	2.18 mg-B/day	0.01 mg-B/L	0.90 %	河川水
離島 C	1.96 mg-B/day	1.53 mg-B/L	61 %	海水を淡水化して飲用に使用
離島 D	2.20 mg-B/day	1.08 mg-B/L	50 %	海水を淡水化して飲用に使用
東北 E	2.26 mg-B/day	<0.01 mg-B/L	<0.89 %	河川水等
関東 F	1.28 mg-B/day	0.04 mg-B/L	5.9 %	河川水等
近畿 G	1.29 mg-B/day	0.02 mg-B/L	3.0 %	河川水等
沖縄 H	1.70 mg-B/day	1.00 mg-B/L	54 %	海水を淡水化して飲用に使用
北海道 I	1.85 mg-B/day			
平均	1.92 mg-B/day			

この結果を整理すると次のとおりである。

- ア 食品からの摂取量には地域による大きなばらつきはないが、水道水からの摂取量(1日2L水摂取)には地域によるばらつきが大きい。このため、水道水からの寄与率を、こうしたデータの平均的な値に設定することは合理的でない。
- イ 一方、TDI0.096 mg/kg/dayから体重50 kgを用いて1日受認摂取量は4.8 mg/dayとなるが、食品経由の摂取量と水道水からの摂取量(1日2L水摂取)を合計した値は、海水淡水化の場合を除き、十分低い。
- ウ したがって、評価値は、海水淡水化の場合に対して設定することが適当である。
- エ この場合、海水淡水化を行っている地域での寄与率が50~60%であることから、食品及び水道以外の暴露経路の寄与率を考慮し、水道水の寄与率は40%とすることが適当と考えられる。
- ・したがって、海水淡水化の場合に設定される評価値は、TDI0.096 mg/kg/dayから水道水の寄与率を40%として、1mg/L。
- ・なお、WHOでガイドライン値を暫定値としているのは、実用可能な浄水技術では自然由来のほう素レベルが高い地域において、これを達成することが困難であるからである。

②その後、これに代わる新たな知見はないことから、海水淡水化における評価を1 mg/Lとすべきである。また、それ以外の地域においても、水道のほう素濃度が1 mg/L以下であれば、ほう素の平均摂取量は1.92 mg(食事)+2 mg(水)=3.92 mg \leq 4.8 mg(TDI \times 50)となり、安全は確保されると考えられる。

③従って、ほう素の評価値1 mg/Lを維持することが適切である。

参考文献

Price CJ et al. (1996) Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. *Fundamental and applied toxicology*, 32:179-193.

Weir RJ, Fisher RS (1972) Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicology and applied pharmacology*, 23:351-364.

- WHO (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 188-194.
- WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1998. pp. 15-29.

四塩化炭素

毒性評価

四塩化炭素は IARC により Group 2B (ヒトへの発がん性の可能性がある) に分類される。四塩化炭素の発がん性について研究動物での十分な証拠はあるが、ヒトでは不十分である (IARC, 1999) とされている。四塩化炭素はマウスとラットの肝細胞がんを引き起こすが、肝臓の腫瘍を誘発する用量は細胞毒性を誘発する用量より多い。この肝臓の腫瘍は非遺伝毒性メカニズムによって引き起こされると考えられ (WHO 1999)、TDI 法によつての評価値を設定し得るとみなされた。

TDI 算定の根拠となる研究は、前回 Bruckner ら (1986) の研究を使用した。現在までこの研究以外に TDI 算定に使用することが適当である研究は報告されていない。従つて、今回も Bruckner ら (1986) の研究を使用することが適当であると判断した。

Bruckner ら (1986) の研究によると、ラットに 1, 10, 33 mg/kg/day で週 5 日、12 週間経口投与した結果、肝毒性影響 (血清酵素増加と組織病理学的) が、10 mg/kg 以上の用量で観察された。1 mg/kg/day の用量では有害影響は観察されず、NOAEL は 1 mg/kg/day と考えられる (Bruckner et al., 1986)。

評価値 (案)

この週 5 日投与試験で得られた NOAEL: 1 mg/kg を週 7 日投与に換算した 0.71 mg/kg/day に、不確実因子 1000 (種間差と個体差: 100、短期間試験による因子: 10) を適用して、TDI: 0.71 μ g/kg/day が得られた。なお、EHC (WHO 1999) ではさらに、大量単回暴露による不確実性因子: 0.5 を適用している。これは Bruckner ら (1986) の研究で同時に行われている急性試験研究のことを指しているものと思われるが、NOAEL は亜急性の大量投与を行わない実験から得られているので、採用するのは適当でないと考えられた。

評価値は、平成 4 年専門委員会の評価に従い、TDI への飲料水の寄与率を 10% とし、体重 50 kg の人が 1 日 2 L 飲むと仮定することにより得られた 0.002 mg/L (\approx 1.78 μ g/L) を維持することが適切である。

参考文献

- Bruckner JV, MacKenzie WF, Muralidhara S, Luthra R, Kyle GM, & Acosta D (1986) Oral toxicity of carbon tetrachloride: Acute, subacute, and subchronic studies in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 6: 16-34.
- IARC (1999) Carbon Tetrachloride. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 401-432.
- WHO (1999) Carbon Tetrachloride. (Environmental health criteria 208) Geneva, World Health Organization 1-177.

1,4-ジオキサン

毒性評価

1,4-ジオキサンには弱い遺伝毒性の可能性しか示唆されなかったが、その化合物は様々な器官で多数の腫瘍を明らかに誘発する。IARC は 1,4-ジオキサンを Group 2B (ヒトへの発癌性の可能性) に分類している (IARC, 1999)。

雌雄 F344/ DuCrj ラットに 1,4-ジオキサンを 200, 1,000, 5,000 ppm の濃度で 104 週間飲水投与した結果、肝細胞腫瘍の発生率は最低用量の 200 ppm 以上から用量依存的に増加した。また、最高用量では、腹膜中皮腫、皮下線維腫、乳腺線維腺腫、鼻腔腫瘍、乳腺腺腫の発生も対照群に比べて増加していた (Yamazaki ら 1994)。

評価値 (案)

弱い遺伝毒性しか示されていないが、多臓器での腫瘍を誘発することより、閾値なしのアプローチによる評価値の算定が妥当であると考えられた。ラットの肝細胞腫瘍の増加に基づき、線形マルチステージモデルによる 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲水濃度は、0.054 mg/L と計算された。したがって、評価値は、0.05 mg/L が妥当であると考えられる。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Volume 71, Lyon, pp. 589-602.

National Cancer Institute(NCI). (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. National Cancer Institute Technical Report Series, 80, DHEW Pub. No.78-1330.

Yamazaki, K. 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.

1,1-ジクロロエチレン

毒性評価

in vitro の多くの試験で遺伝毒性がみられたが、in vivo 優性致死アッセイでは陽性ではなかった。マウスの1つの吸入試験で腎臓の腫瘍が生じたが、飲水試験を含む他の試験では発がん性はみられなかった。IARC は 1,1 ジクロロエチレンを Group 3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類した(IARC, 1999)。

平成4年の専門委員会及び WHO(1996)では、ラットの2年間飲水試験(Quast et al., 1983)での肝臓の組織変化を根拠にした LOAEL 9 mg/ kg/day と不確実因子 1000 (個体差・種間差: 100、NOAEL と発がん可能性の代わりに LOAEL を使用した因子: 10) から算出された TDI : 9 µg/ kg/day が求められた。2年間の飲水実験から得られた LOAEL は最小の肝組織の変化であり、生化学検査結果では全く影響が認められていない。一方、発がん性については3つの経口投与の実験ではラット、マウスともに発がん性は認められていないが、マウスの吸入試験で乳腺がん、肺腺腫、腎腺がんが認められており、変異原性もある。以上のように NOAEL に非常に近い LOAEL であること、吸入暴露で明らかに発がん性が認められたこと(IARC, 1999)、変異原性のあることから追加の UF は 10 とした。

評価値(案)

平成4年の専門委員会以後、評価値算定に関わる新たな知見は報告されていないことから、平成4年の専門委員会の判断を踏襲する。したがって、TDI: 9 µg/ kg/day の飲料水への寄与率を 10 % とし、体重 50 kg のヒトが1日 2 L 飲むと仮定して算出した指針値 0.02 mg/L は維持することが適切である。

参考文献

IARC (1999) Vinylidene chloride. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.

Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, 1163-1180

Quest, JF, et al. (1983) A chronic toxicity and oncogenicity study in rats and subchronic toxicity study in dogs on ingested vinylidene chloride. Fund. Appl. Toxicol. 3, 55-62.

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 431-438.

シス-1,2-ジクロロエチレン

毒性評価

シスおよびトランス-1,2-ジクロロエチレンは、両方とも単回投与により、血清アルカリホスファターゼを上昇させる。また、シスおよびトランス-1,2-ジクロロエチレン両方とも発がん性に関する知見は報告されていない。in vitro 系の遺伝毒性試験では両異性体とも陰性の結果であるが、in vivo 系の研究では陽性を示唆する結果が報告されている。

平成4年専門委員会および WHO (1996)では以下のように評価されている。

シス体に関する反復毒性試験は報告されていないが、ラットに比べて感受性の高い結果を示したトランス体を用いたマウスの 90 日間の飲水投与試験結果 (Barnes et al., 1985)を基に評価値の算定を行った。この試験では、雄での血清アルカリホスファターゼの有意な増加と雌での胸腺相対重量減少を根拠に NOAEL は 17 mg/ kg/day であった。この NOAEL を基に、不確実係数: 1000 (種差及び個体差に関して: 100、短期試験結果を用いたことにより: 10) を適用して、TDI は、17 µg/ kg/day と算定された。

評価値(案)

平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないので、前回の評価法に従い、TDI: 17 µg/ kg/day に対する飲料水の寄与率を 10 % とし、体重 50 kg のヒトが1日 2 L 飲むと仮定して求められた評価値: 0.04 mg/L を維持することが適切である。

参考文献

Barnes, DW, et al. (1985) Toxicology of trans-1,2-dichloroethylene in the mouse. Drug Chem. Toxicol. 8, 373-392.

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 438-444.

ジクロロメタン

毒性評価

平成4年の専門委員会及びWHO(1996)では以下のように評価されている。

ジクロロメタンは、マウスの吸入暴露で肺と肝臓に明らかな発がん性を示すが、ラット・マウスを使用した飲水投与試験では肝腫瘍に関して示唆的な結果しか得られていない。in vitro 系の遺伝毒性試験では陽性を示す結果もあるが、in vivo 系では明確な陽性結果は得られていない。IARC では、ジクロロメタンを Group2B(ヒトで発がんの可能性あり)に分類している(IARC, 1999)。

ラットを用いた2年間の飲水投与試験(Serota et al.,1986)における肝腫瘍の増加(施設背景データでは正常範囲内であるが対照に比べ肝腫瘍が増加したことを根拠に、NOAELは6 mg/ kg/dayとされた。TDIは、NOAEL:6 mg/ kg/day に不確実係数1000(種差及び個体差に100、吸入暴露による発がん性を考慮して10)を適用して、6 μ g/ kg/dayと算定された。

評価値(案)

平成4年の専門委員会の評価以後、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないので、前回の評価法に従い、TDI:6 μ g/ kg/day に対する飲料水の寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが1日2 L 飲むと仮定して求められた評価値:0.02 mg/Lを維持することが適切である。

参考文献

- IARC (1999) Dichloromethane. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, 251-315
- Serota, DG, et al. (1986) A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. Food Chem. Toxicol. 24, 951-958.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 396-404

テトラクロロエチレン

毒性評価

テトラクロロエチレンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では Group2A(ヒトでおそらく発がん性あり)に分類されている(IARC, 1995)。

平成4年の専門委員会ではNCI(1977)の2年のマウスの肝発がん性に基づいてマルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値:0.01 mg/Lを設定した。WHO(1996)ではBubenら(1985)の6週のマウスの経口、Hayesら(1986)の90日のラットの飲水NOAEL 14 mg/ kg/day から、UF:1000(種差および個体差について100、発がん性について10)を適用してTDIを23.8 μ g/ kg/dayとした。飲料水の寄与率:10%を基に基準値を0.04 mg/Lとした。

その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。

評価値(案)

WHOでは、我が国の基準値より高い値が設定されているが、健康にかかわる評価値としては、安全性の観点から現行の基準値:0.01 mg/Lを維持することが適切であると考えられる。

参考文献

- Buben, JA, et al. (1985) Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. Toxicol. Appl. Pharmacol. 78, 105-122.
- Hayes, JR, et al. (1986) The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. Fund. Appl. Toxicol. 7, 119-125.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1995) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 63 Lyon, p75.
- NCI(1977) Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity. NCI TR 13.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 452-461.

トリクロロエチレン

毒性評価

トリクロロエチレンは、ヒトでの発がん性に関しては限られた情報しかないが、実験動物での発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では Group2A(ヒトでおそらく発がん性あり)に分類されている(IARC, 1995)。

平成4年の専門委員会ではNCI(1976)のマウスの肝発がん性に基づいて、マルチステージモデルを用いた発がんリスクから評価値:0.03 mg/Lを設定した。WHO(1996)ではBubenら(1985)の6週のマウスの経口 LOAEL 100 mg/ kg/day から、週5日暴露で補正した後、UF:3000(発がん性について10、短期とLOAELについて3)、を適用してTDIを23.8 μ g/ kg/dayとした。飲料水の寄与率:10%を基に基準値を0.07 mg/Lとした。

その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。

評価値(案)

WHO では、我が国の基準値より高い値が設定されているが、健康にかかわる評価値としては、安全性の観点から現行の基準値:0.03 mg/Lを維持することが適切であると考えられる。

参考文献

- Buben, JA, et al. (1985) Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose-effect study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 78, 105-122..
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1995) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 63 Lyon, p75.
- NCI(1976) Bioassay of trichloroethylene for possible carcinogenicity. NCI TR 2.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 444-452.

ベンゼン

毒性評価

ベンゼンは、ヒト動物実験共に発がん性に関しては、十分な証拠があるとして、IARC では Group1(ヒトで発がん性あり)に分類されている(IARC, 1995)。

平成4年の専門委員会およびWHO (1996)ともに、疫学調査結果を基に白血病の 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水濃度として0.01 mg/Lを算出した。また、経口投与によるラットとマウスの実験結果(NTP, 1986)から線形マルチステージモデルを用いて 10^{-5} 発がんリスクを算出したところ、0.01-0.08 mg/Lとなった。これらのことから基準値としては、0.01 mg/Lが適切であるとされた。疫学調査では全て吸入暴露の資料であるが、結果として経口投与による動物実験と同じ白血病が生じている。

米国EPAによるIntegrated Risk Information System(IRIS, 2000)においても、1999年の評価に基づいて、ヒトの経口摂取による 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水濃度は0.01~0.1 mg/Lであると算出している。

評価値(案)

比較的新しい、IRISでの評価においても 10^{-5} 発がんリスクに相当する下限値は0.01 mg/Lであるので、安全性の観点から健康影響に関する評価値は、現状の0.01 mg/Lを維持することが適切であると考えられる。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer. IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyon, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7), 120-122
- National Toxicology Program. NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of benzene in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, (Technical Reports Series No. 289).
- U.S. EPA. (1999) Extrapolation of the benzene inhalation unit risk estimate to the oral route of exposure. National Center for Environmental Health, Office of Research and Development. Washington, DC. NCEA-W-0517.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 461-467.

臭素酸

毒性評価

IARC(1999)では、臭素酸カリウムは実験動物の発がん性に関しては十分な証拠があるとして、Group2B(ヒトで発がんの可能性あり)に分類している。臭素酸はin vitroおよびin vivoの両方で変異原性を示す。米国EPAは1986年の発がん性リスクアセスメントガイドラインに基づいて臭素酸をB2に分類し、経口暴露においてはおそらくヒト発がん性物質であるが、吸入暴露による臭素酸の発がん性データはヒトの発がん性を評価するには不適切であるとしている。

前回のWHO暫定基準値は、Kurokawaら(1986)の2年間の飲水投与試験における雄ラットの腎臓腫瘍発生増加を根拠に設定されたが、その後、より低用量でしかも一群あたりの動物数も多く、腫瘍発生もKurokawaら(1986b)のデータと類似している研

究結果が報告された(DeAngeloら 1998)。

雌 F344 ラット(用量毎に 78 匹)に飲水で濃度 0, 0.02, 0.1, 0.2, or 0.4 g/L の臭素酸カリウム(臭素酸にすると約 0, 1.1, 6.1, 12.9, or 28.7 mg/kg/day)を 100 週間投与した。腎臓の腺腫・癌腫の複合発生率の、統計的に有意な用量依存的増加が最終的な屠殺でみられた(各群それぞれ 2%, 2%, 13%, 8%, and 40%)。甲状腺の腺腫・癌腫の複合発生率(各群それぞれ 0, 10%, 2%, 11%, and 47%)と、中皮腫(精巣鞘膜)の発生率(各群それぞれ 0%, 8%, 10%, 21%, and 63%)も有意に増加した。腎腫瘍と中皮腫は 52 週で、甲状腺腫は 26 週で、最初に観察された(DeAngelo et al., 1998)。

評価値(案)

遺伝毒性を示す発がん性物質であると考えられるため、評価値の算定には、線形マルチステージモデルを用いて算出するのが妥当であると考えられた。米国 EPA(2001)では、DeAngeloら(1998)の試験結果より、腎臓、甲状腺及び精巣の中皮腫の3つの発がんに対するリスクを計算し、そのリスクの合計値から VSD 値を求めているが、この方法の妥当性については疑問の残るところである。したがって、DeAngeloら(1998)の試験で最も感受性の高い精巣の中皮腫の発生率の増加に基づいて、 10^{-5} リスクに相当する VSD を計算すると、 $0.357 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算出された。体重 50 kg のヒトが1日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると評価値は、 $0.009 \text{ mg}/\text{L}$ ($\approx 0.00893 \text{ mg}/\text{L}$)と求められる。

しかしながら、現在の浄水処理技術では有効な除去方法がなく、対応方法としてはオゾン濃度の調節や過酸化水素-UV 法により臭素酸の生成を抑制することに限られる。WHO においては処理技術の観点を踏まえガイドライン値を $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ とする方向で検討を進めている。このようなことから、本物質については BAT の考え方をとり入れるとともに、 $0.009 \text{ mg}/\text{L}$ は概ね丸めると $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ と考えることができることから、当面、評価値を $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ とすることが適当である。

参考文献

- DeAngelo, AB, George MH, Kilburn SR, Moore TM, Wolf DC. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. Toxicologic pathology, 1998, 26(5):587-94.
- International Agency for Research on Cancer. Some chemicals that cause tumors of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Lyon, 1999: 481-496 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 73).
- Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y, Hiasa Y, Asahina S, Takahashi M, Maekawa A, Hayashi Y. Long term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. Environmental health perspectives, 1986, 69:221-236.
- U.S. EPA. Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 1986, 51(185): 33992-34003.
- U.S. EPA. Stage 2 Occurrence and Exposure Assessment for Disinfectants and Disinfection Byproducts (D/DBPs). 2001

クロロホルム

毒性評価

げっ歯類を用いた長期試験では発がん性は認められるが、WHO(1994)の評価によれば、これらの発がん作用は遺伝毒性に基づくものではないように考えられている。従って、評価値の算定は閾値のある毒性の場合と同様に TDI 法に基づき算定されるべきであると考えられる。

WHO(1996)のガイドライン値は、犬の長期間投与試験(Heywood et al., 1979)の LOAEL: $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ に基づいて算定された。

その後、短期間ではあるが NOAEL の求められている、マウスの経口投与試験(Larson et al, 1994b in WHO 2000)が報告された。

雌 B6C3F1 マウスに、クロロホルムを強制経口投与により 0, 3, 10, 34, 238, 477 mg/kg/day、週 5 日で 3 週間与えた結果、用量依存的変化として小葉中心壊死がみられ、238, 477 mg/kg/day では顕著に標識指数が上昇した。組織病理学的変化(細胞致死率と再生過形成)に基づき NOAEL は $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ と考えられる。このデータは Heywood らの試験結果より得られた LOAEL を補強するものであると考えられる。

評価値(案)

TDI は、LOAEL: $15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ に週 6 日投与による補正を行い、不確実係数: 1000 (個体差と種間差それぞれに 10、LOAEL の使用による係数 10)を適用し、 $12.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と求められる。

消毒副生成物であることにより、TDI に対する飲料水の寄与率を 20% とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は $0.06 \text{ mg}/\text{L}$ と算定される。

参考文献

- Heywood R et al. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long term study in beagle dogs. J Environ Pathol Toxicol, 2:835-851.
- Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE (1994) Induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F1 mice given chloroform by gavage. Fundam Appl Toxicol, 23:537-543.

- WHO (1994) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 849-884.
- WHO (2000) Disinfectants and Disinfectant By-products. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 216).
-

ジブロモクロロメタン

毒性評価

平成4年の専門委員会以後、基準設定にかかわる新たな知見は報告されていない。IARC ではブロモホルムは Group 3 (ヒトの発癌性ありとは分類できない) に分類され (IARC, 1999)、多くの試験では弱い変異原性しか確認されていない (WHO 2000)。従って、前回の評価時に使用した NTP(1985)で行われた 90 日間の試験における肝臓の組織病理学的損傷に基づく NOAEL: 30 mg/ kg/day を TDI の設定に使用することが妥当であると考えられる。

評価値(案)

平成4年の評価と同様に、NOAEL: 30 mg/ kg/day を週 5 日曝露で補正し、不確実因子 1000 (個体差・種間差の因子: 100、発癌性可能性と短期間試験による因子: 10) を適用して、TDI は 21 μ g/ kg/day と求められる。消毒副生成物であることより、TDI に対する寄与率を 20 % とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.1 mg/L と求められる。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer. (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide Lyon, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- National Toxicology Program. (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, (TR 282).
- WHO (2000). Disinfectants and Disinfectant By-products. Geneva, World Health Organization, International programme on Chemical safety (Environmental Health Criteria 216).
-

ブロモジクロロメタン

毒性評価

平成4年の専門委員会以後、基準設定にかかわる新たな知見は報告されていない。IARC はブロモジクロロメタン Group 2B (ヒトの発癌性の可能性あり) に分類した (IARC, 1999)。BDCM は in vitro と in vivo での多くの遺伝毒性分析で、陰性、陽性の両方の結果を示している (WHO 2000)。従って、平成4年度の評価と同様に Aida ら (1992) の報告を以て得られた LOAEL: 6.1 mg/ kg/day をもとに評価値を算定することが妥当である。

評価値(案)

平成4年度の評価と同様に、LOAEL: 6.1 mg/ kg/day に不確実係数: 1000 (個体差と種間差それぞれに 10、LOAEL を使用したことによる係数 10) を適用し、TDI は 6.1 μ g/ kg/day と求められる。消毒副生成物であることにより TDI に対する飲料水の寄与率を 20 % とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 30 μ g/L と算定される。

参考文献

- Aida Y., Yasuhara K., Takada K., Kurokawa Y. and Tobe M. (1992) Chronic toxicity of microencapsulated bromodichloromethane administered in the diet to Wistar rats. J. Toxicol. Sci. 17, 51-68.
- International Agency for Research on Cancer. (1999) Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide Lyon, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- WHO (2000). Disinfectants and Disinfectant By-products. Geneva, World Health Organization, International programme on Chemical safety (Environmental Health Criteria 216).
-

ブロモホルム

毒性評価

平成4年の専門委員会以後、基準設定にかかわる新たな知見は報告されていない。IARC ではブロモホルムは Group 3 (ヒトの発癌性ありとは分類できない) に分類され (IARC, 1999)、多くの試験では弱い変異原性しか確認されていない (WHO 2000)。

従って、前回の評価時に使用した NTP(1989)で行われた 90 日間の試験における肝臓の組織病理学的損傷に基づく NOAEL: 25 mg/ kg/day を TDI の設定に使用することが妥当であると考えられる。

評価値(案)

平成4年の評価と同様に、NOAEL:25 mg/ kg/day を週 5 日曝露で補正し、不確実因子 1000(個体差・種間差の因子:100、発癌性可能性と短期間試験による因子:10)を適用して、TDI は 17.9 μ g/ kg/day と求められる。消毒副生成物であることより、TDI に対する寄与率を 20 %とし、体重 50 kg のヒトが1日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.09 mg/L と求められる。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide
Lyon, 1999:(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 52).
- National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, 1989 (TR 350).
- WHO (2000). Disinfectants and Disinfectant By-products. Geneva, World Health Organization, International programme on Chemical safety (Environmental Health Criteria 216).

総トリハロメタン

毒性評価

(クロロホルム、プロモジクロロメタン、ジプロモクロロメタン及びプロモホルムの各物質の項参照)

評価値(案)

クロロホルム、プロモジクロロメタン、ジプロモクロロメタン及びプロモホルムの各物質の評価値に変更は加えられていないので、平成4年専門委員会報告に従い、消毒副生成物全生成量を抑制するための総括的指標として、0.1 mg/L を維持することが適当である。なお、WHO では、 Σ (検出値 i/GVi) ≤ 1 を指標として用いている(WHO, 1996)。

参考文献

- WHO(1996) Guidelines for drinking water quality, 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp.849-872.

モノクロ酢酸

毒性評価

慢性試験で発がん性を示す証拠は認められていない。生殖発生毒性に関する試験のデータは報告されていない。

雄 F344 ラット(一群 50 匹)にモノクロ酢酸を 0, 0.05, 0.5, 2 g/L の濃度(0, 3.5, 26, 60 mg/ kg/day)で 104 週間飲水投与した。体重増加量が著しい減少のため、最高濃度は 8 週目で 1.5 g/L、24 週目で 1.0 g/L に引き下げられた。60 mg/ kg/day で、心筋変性の増加・鼻腔の慢性活動性炎症の増加・肝炎の緩やかな増加がみられた。26 mg/ kg/day 以上で、体重減少・絶対および相対肝臓重量の減少・腎臓重量の減少・相対精巣重量の増加・絶対および相対脾臓重量の減少がみられた。3.5 mg/ kg/day では、絶対および相対脾臓重量が対照群対して 74-80 %の増加のみが見られた。この研究の LOAEL は脾臓重量の増加に基づき 3.5 mg/ kg/day であった(De Angelo et al., 1997)。

評価値(案)

発がん性を示す証拠は認められないので、モノクロ酢酸の TDI:3.5 μ g/ kg 体重は2年間のラットの飲水投与試験(De Angelo, 1997)で得られた絶対および相対脾臓重量の増加を根拠に求められた LOAEL を基に計算された。種間および個体差の UF:100 と、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたこと UF:10 を含んだ総合 UF:1000 を適用し、TDI は 3.5 μ g/ kg/day と算定される。飲料水に対する TDI の寄与率として 20 %を適用し、50 kg の体重のヒトが1日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると、モノクロ酢酸の評価値は 0.02 mg/L(=17.5 μ g/L)と求められる。

参考文献

- DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. Journal of toxicology and environmental health, 1997, 52:425-445.

ジクロロ酢酸

毒性評価

1995年のIARCの評価では、ジクロロ酢酸はGroup3(ヒト発がん性物質として分類できない)に分類されている(IARC, 1995)。平成10の専門員会の評価ではDe Angelo(1996)らの研究に基づいて、肝細胞がん及び肝細胞腺腫の発生率増加を根拠に、肝発がんのNOAELは3.6 mg/kg/day。不確実係数は1000(種内差及び種間差に対して100、発がん性の可能性について10)とし、TDIは0.0036 mg/kg/dayと算定された。

その後、De Angeloらによって設定用量数を増やして、肝発がん性の用量依存性を解析した報告がなされた(De Angelo et al., 1999)。それによると、雄B6C3F1マウス(用量ごとに46-88匹)に、飲水中のジクロロ酢酸を0, 0.05, 0.5, 1.0, 2.0, 3.5 g/Lの濃度(約0, 8, 84, 168, 315, 429 mg/kg/day)で90-100週間与え、肝細胞癌の増加が1.0g/L以上の群において有意に認められ、その発生率はそれぞれ、71%(168 mg/kg群), 95%(315 mg/kg群), 100%(429 mg/kg群)であった。動物個体ごとの癌の数は全投与群で用量依存的に有意に増加し、その数は0, 8, 84, 168, 315, 429 mg/kg/dayでそれぞれ0.28, 0.68, 1.29, 2.47, 2.90であった。また、肝臓のペルオキシソームの増殖は腫瘍反応とは関係のないと考えられた。この試験においては、肝発がん性に対するNOAELは得られていない。

評価値(案)

依然、発がん性のメカニズムとして、遺伝子障害性の関与について、現時点では、十分な知見が集積されていないが、安全側に立った評価を行う観点から、遺伝子障害性があると仮定して評価値の算定を行うことが適切であると考えられる。

従って、De Angeloら(1999)の報告が、より用量相関解析を行うのに適していると考えられ、この報告に基づく 10^{-5} 発がんリスク相当するVSDは1.43 μ g/kg/dayと算定される。体重50 kgのヒトが1日2 L飲むと仮定すると、評価値は0.04 mg/L(\equiv 0.03575 mg/L)と計算される。

参考文献

- De Angelo AB, Daniel FB, Most BM, Olsen GR. (1996) The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology*, 114, 207-221.
- De Angelo AB, George MH, House DE. (1999) Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. *J Toxicol Environ Health*, 58, 485-507.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1995) Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63).p. 271-290.

トリクロロ酢酸

毒性評価

トリクロロ酢酸は、マウスで肝腫瘍を引き起こすが、変異原性や染色体異常などのin vitro系の試験では陰性及び陽性の結果が混在して報告されている。IARC(1995)ではGroup3(ヒト発がん性物質として分類できない)に分類されている。また、平成4年の専門委員会の評価では、Bullら(1990)をもとに発がん性のおそれを考慮して0.3 mg/L以下の基準値を設定しているが、発がん性を示す知見はラットでは認められず(De Angelo et al., 1997)、マウスで行われた実験でしか得られていないことから、TDI法による評価値の設定が適当であると考えられた。

雄のF344ラット群に飲水中0, 0.05, 0.5, 5.0 g/L(0, 3.6, 32.5, 364 mg/kg/day)のトリクロロ酢酸を2年間投与した結果、364 mg/kg/dayで、体重増加、肝臓重量(相対値ではなく絶対値)の減少、血清アラニンアミノ基転移酵素活性の増加、シアン化物-非感受性パルミトイルCoA酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重症化が見られた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化はなかった。放射標識されたチミジンの取り込み量として測定された肝細胞増殖の証拠はなかった。32.5 mg/kg/dayで、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素活性が有意に増加したが、化合物投与による有害影響ではないと判断された。非腫瘍性影響に基づいて、この研究のNOAELは32.5 mg/kg/dayであった(De Angelo et al., 1997)。

評価値(案)

TDIは、NOAEL:32.5 mg/kg/dayを基に、総合UF:1000(種間および個体差のUF:100と、発がん性の可能性について10)を適用して32.5 μ g/kg/dayと算定された。

消毒副生成物であることより、飲料水に対するTDIの寄与率として20%を適用し、50 kgの体重のヒトが1日2 Lの飲料水を摂取すると仮定すると、トリクロロ酢酸の評価値は0.2 mg/L(\equiv 162.5 μ g/L)と求められる。

参考文献

- Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ. Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology*, 1990, 63:341-359.
- De Angelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. (1997) Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *J Toxicol Environ Health*, 52:425-445.

IARC. International Agency for Research on Cancer. (1995) Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63).

ホルムアルデヒド

毒性評価

皮膚暴露による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。また、呼吸器系への刺激作用もあり、最近のWHO/EUROでのホルムアルデヒドの再評価では、ヒトの鼻腔粘膜への障害性が報告された平均暴露濃度は0.02~2.4 mg/m³(短時間でのピーク値は5~18 mg/m³)で、短期間暴露で鼻やのどに刺激を感じる最低濃度は0.1 mg/m³であるとされている(WHO, 2000)。IARC(1995)によれば、吸入暴露による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やコホート研究と患者・対照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られている。経口摂取した場合のヒトの影響に関する疫学データはない。

一方、動物実験において、Tilら(1989)は雌雄各群70匹のWistarラットに、雄には1.2、15、82 mg/kg/dayを、雌には1.8、21、109 mg/kg/dayのホルムアルデヒドを2年間飲水投与した。雌雄ともに最高用量群にのみ、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。一般毒性に対するNOAELは、雄雌で15および21 mg/kg/dayである。

また、経口投与試験で明らかに発がん性を示した知見はない。ホルムアルデヒドは、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。

評価値(案)

吸入暴露試験では発がん性を示すが、経口暴露では明らかな発がん性は示さない。また、in vitro系の変異原性試験では陽性を示すが、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ことから、TDI法による評価値の算定が適当であると考えられる。NOAEL: 15 mg/kg/dayに不確実係数:100(種差と個人差にそれぞれ10)を適用して、経口摂取によるTDIは150 μg/kg/dayと求められた。しかし、ホルムアルデヒドは入浴時等の水道水からの気化による吸入暴露による影響も考慮に入れる必要がある。したがって、気化による吸入暴露経路による発がん性を考慮し、追加の不確実係数:10を適用し、TDIを15 μg/kg/dayとした。

消毒副生成物であることからTDIに対する飲料水の寄与率を20%とし、体重50kgのヒトが1日2L飲むと仮定すると、評価値は、0.08 mg/Lと求められる。

参考文献

- 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.
WHO/IARC (1995) Formaldehyde. IARC Monograph, 62: 217-362.
WHO (2000) Guidelines for Air Quality, WHO, Geneva, 2000. (<http://www.who.int/peh/air/Airqualitygd.htm>)

亜鉛

毒性評価

WHO(1996)では以下のように評価されている。

1982年にJECFAは亜鉛の食事からの一日必要量を0.3 mg/kgとし、暫定最大耐用一日摂取量(PMTDI)を1.0 mg/kg/dayとした(WHO, 1982)。成人の一日必要量は15~22 mg/dayである。ヒトに関する最近の研究に照らして、健康に基づく指針値を導き出すことは現時点で必要ではないと結論づけられた。

利水障害

利水障害については、亜鉛が1 mg/L以上で湯にすると白く濁り、お茶の味を損なう例がある(水道水質ハンドブック)。WHO(1996)では、3 mg/L以上の亜鉛を含む飲料水は白濁しやすく、沸騰させると油状の膜を形成し、そして不快な収斂味を与えるとしている。さらに、5 mg/L以上で風呂等にくみ置きすると表面に油膜上に浮くとの報告がある(水道水質ハンドブック)。平成4年の専門委員会では、味覚及び色の観点から1.0 mg/L以下とした。

評価値(案)

平成4年以降、新たに追加すべき知見はないことから、味覚及び色の観点から、H4 専門委の評価値 1.0 mg/L を維持する。

参考文献

WHO (1982) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. Cambridge, Cambridge University Press, 1982 (WHO Food Additives Series, No. 17).

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 382-388.

眞柄ら(1995)水道水質ハンドブック、日本水道新聞社

アルミニウム

毒性評価

WHO の最近の評価(WHO, 1998)によると、アルミニウムとその化合物はヒトではほとんど吸収されず、吸収されてもその吸収率は一緒に摂取される塩や pH、生物学的利用率、食事などの様々な因子に左右される。動物実験によるデータは、これらの様々な体内動態パラメータのため、評価値の算定に利用することは適切ではないと考えられる。

また、ヒトに対するアルミニウム暴露がアルツハイマー症の発症を増強あるいは加速するという仮説が唱えられている。WHO の EHC (WHO, 1997) では、以下のように判断している。

”この仮説を支持している様々な疫学データの多くが、交絡因子やヒトにおける総アルミニウム摂取量の考慮が行われていない研究であることには問題があると考えられるが、一概に仮説を却下することはできない。これらの疫学データから求められた 100 μ g/L 以上のアルミニウム暴露によるアルツハイマー症に対する相対リスクは低い(2倍未満)。このリスク値は算出方法に統一性がなく、不確かなものなので、一定地域の人々に対するリスクを正確に算出することは出来ない。しかし、一般の人々のアルミニウム暴露を制御するのに必要な判断材料としては有用かもしれない。”

利水障害

通常では問題のない低濃度の鉄が、アルミニウムの存在下では、明白な水の色の変色を起こすことがある。最終処理水中のアルミニウム濃度が 0.1~0.2 mg/L 程度を越える場合には、配水システム中で変色現象が発生しやすく、そのために消費者からの苦情も増加する(WHO, 1996)。

水質専門委員会(1992)は、快適水質項目として、色の観点から目標値を 0.2 mg/L とした。

評価値(案)

現時点では、ヒトへの外挿ために動物実験データを利用出来ないことや、ヒトのデータに関する不確実性のため、健康影響を基にした評価値は算定できないと考えられる。

評価値に関しては、色の観点から 0.1~0.2 mg/L の範囲以下が適当と考えられ、0.1 mg/L は適切な管理下で達成可能とされていることから(WHO, 1998)、着色の観点から 0.1 mg/L とすることを検討したが、クリプトスポリジウム等耐塩素性病原微生物対策としての低濁度管理、藻類の繁殖時期や低水温期等への対応のため場合によっては多量の凝集剤を投入せざるを得ない場合があり、このような場合にも技術的に 0.1 mg/L を達成可能であるかについてはなお疑問の余地がある。このため、評価値としては 0.2 mg/L 以下とすることが妥当である。ただし、今後、代替凝集剤への転換の可能性を含め 0.1 mg/L の達成可能性について改めて検討を行うことが必要である。

参考文献

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 132-142.

WHO (1997) Aluminium. Geneva, World Health Organization, 1997 (Environmental Health Criteria, No. 194).

WHO (1998) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 1. Recommendations. Geneva, World Health Organization, 1998. pp. 3-13.

塩素イオン

毒性評価

WHO(1996)では、以下のように評価されている。

普通の成人体にはおよそ 81.7g の塩化物が含まれている。塩化物約 530 mg/日 が必ず排出されるので、成人の食事の一日摂取量は 9 mg 塩化物/kg 体重が勧告されている(大人 1 人当たり食卓塩 1g 少々に相当)。18 才までの子供では、45 mg/kg で十分である(Department of National Health and Welfare Canada, 1978)。塩化ナトリウム 1 g/kg の投与は、9 週間の子供には致死量であると報告されている(WHO-EURO, 1978)。

塩化物の毒性は、塩化ナトリウムの代謝が害される、鬱血による心臓の機能不全(Wesson, 1969)など特別な場合をのぞいては観察されていない。健康な個人は、飲料水を付随して摂取するとなれば、多量の塩化物の摂取にも耐えられる。食餌中の塩化物の多量摂取の長期的な影響は、あまり知られていない。実験用動物では塩化物の摂取による高血圧は、塩素イオンよりナトリウムイオンに関係があることが明らかになっている(Department of National Health and Welfare Canada, 1978)。

利水障害

水中の塩素イオンの味の閾値は対応する陽イオンに依存する。水中の塩化ナトリウムと塩化カルシウムの味の閾値は 200～300 mg/L の範囲である(Zoeteman, 1980)。コーヒーの味が変わるのは、水中に塩化ナトリウムとして 400 mg/L、塩化カルシウムとして 530 mg/L 含んでいる場合である(Lockhart et al., 1955)。(WHO, 1996)

水道水における塩素イオンは、健康影響に関するよりも味に関係する項目として測定意義がある。水中の塩素イオンの味の閾値は、陽イオンにより異なり、塩化ナトリウムで 210 mg/L、塩化カルシウムで 222 mg/L、塩化カリウムで 310 mg/L である。また、塩素イオン濃度の高い水は金属を腐食させるためなるべく少ない方が望ましい。(上水試験方法解説編)

我が国では、味覚の観点から水質基準が 200 mg/L 以下とされている。

評価値(案)

平成4年以降、新たに追加すべき知見はないことから、味覚の観点から、平成4年専門委員会の評価値 200 mg/L を維持することが適切である。

参考文献

- Department of National Health and Welfare (Canada). (1978) Guidelines for Canadian drinking water quality. Supporting documentation. Ottawa, 1978.
- Lockhart EE, Tucker CL, Merritt MC. (1955) The effect of water impurities on the flavour of brewed coffee. Food research, 20:598
- Wesson LG. (1969) Physiology of the human kidney. New York, NY, Grune and Stratton: 591
- WHO Regional Office for Europe, (1978) Sodium, chlorides, and conductivity in drinking water: a report on a WHO working group. Copenhagen, (EURO Reports and Studies 2).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 201-206.
- Zoeteman BCJ. (1980) Sensory assessment of water quality. New York, NY, Pergamon Press,.
- 上水試験方法解説編(2001) 日本水道協会

塩素硬度(カルシウム、マグネシウム等)

毒性評価

WHO(1996)の評価によれば、水の硬度がヒトの健康に有害な影響を与えるという明確な証拠はない。対照的に、多くの疫学的研究の結果から、水の硬度には疾病を防護する作用があるとされている。しかしながら、入手したデータは因果関係を証明するには不十分であり、従って健康影響に関する指針値は提案されない。

利水障害

WHO(1996)では以下のように評価されている。

・カルシウムの味覚の限界値は 100～300 mg/L の範囲であり、会合陰イオンに依存する。しかし、より高濃度のものが消費者に受け入れられている。500 mg/L を超える硬度は、一般的には美学的に受け入れられないと考えられているが、この濃度はあるコミュニティでは許容を許されている。

硬度が約 200 mg/L を超えるような水は、pH やアルカリ度のような他の水質項目との相互作用により、配水システム中にスケールを付着させたり、石けんの消費量を増加させたりする。一方、硬度が約 100 mg/L 以下の軟水は配水管を腐食させやすく、その結果飲料水中にカドミウム、銅、鉛、亜鉛のような重金属を溶出させることになる。このような防食作用や金属の可溶化が起こる程度もまた、pH、アルカリ度、溶存酸素濃度に依存している。

我が国では、石けんの泡立ち等への影響を防止する観点から水質基準として 300 mg/L が設定されているとともに、おいしい水の観点から 10～100 mg/L が快適水質項目の目標値として設定されている。

評価値(案)

評価値に関し、前回以降あらたに追加すべき知見はないことから、平成4年の専門委員会の評価値 300 mg/L を石鹸の泡立ち等への影響を防止する観点からこれを維持する。また、おいしい水の観点からの目標として、平成4年の専門委員会の評価値 10～100 mg/L とすることが適当である。

参考文献

- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 237-242.

鉄

毒性評価

WHO(1996)では、以下のように評価されている。

鉄はヒトの栄養において必要要素である。鉄の最低 1 日必要量は年齢・性別・生理状態・鉄の生理学的利用能に依存し、概ね 10～50 mg/day の範囲である。体内での過剰の鉄蓄積を防ぐために、JECFA は暫定最大耐用一日摂取量(PMTDI)を 1983 年に 0.8 mg/ kg/day (WHO, 1983)とし、カラーリング剤として使用される酸化鉄、または、妊娠・授乳期の特定の臨床的必要量摂取のための鉄のサプリメントを除く、全ての源からの鉄に適用する。PMTDI への飲料水の寄与率を 10 %とすると、健康に危険のない値は約 2 mg/L となる。飲料水の味と外観は通常このレベル以下で影響を受けるが、鉄の濃度 1～3 mg/L は無酸素の井戸水を飲む人に受け入れられるだろう。鉄の指針値は提案されていない。

利水障害

嫌気状態の地下水ではポンプで揚水した直後は変色や濁りもなく数 mg/L 以上の鉄(II)が含まれていることがある。鉄の濃度が 0.3 mg/L 以下では、通常、味が変わるとは気がつかない。しかし、鉄の濃度が 0.05～0.1 mg/L 以上では配水管中で濁度や色度が高くなることもある。鉄の濃度が 0.3 mg/L 以上では洗濯物や便器にしみが付く。(WHO, 1996)

我が国では、味覚及び洗濯物への着色の観点から水質基準として 0.3 mg/L 以下が設定されている。

評価値(案)

平成4年以降、新たに追加すべき知見はないことから、H4 専門委員会の評価値 0.3 mg/L を味覚及び洗濯物の着色の観点から維持する。

参考文献

WHO (1983) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants. Cambridge, Cambridge University Press, 1983 (WHO Food Additives Series, No. 18).

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996. pp. 248-253.

銅

毒性評価

銅の体内ホメオスタシスの遺伝的障害がない成人にとって、1～10 mg/day の濃度で食品から長期間摂取しても明らかな有害影響はない(IOM, 2001)。推奨された所要量より少ない長期間毎日の銅の摂取は栄養失調児の貧血、好中球減少、骨無機質脱落を引き起こしうる(IOM, 2001)。成人は子供より銅欠乏症に対して耐性がある。1～10 mg/day の銅の摂取は、Wilson 病の人、Wilson 病のヘテロな人、幼児期の銅肝硬変症の一種に遺伝的に罹りやすい乳幼児にとって、有害影響がないとはいえない(NRC, 2000)。

IPCS の EHC モノグラフ(WHO, 1998a)では銅の成人における許容経口摂取量範囲の上限は不確かではあるが、おおよそ数(2～3)mg/ kg/day であると結論している。この評価は、銅を含む飲料水による消化管への影響だけに基づくものである。しかし、この消化管への影響に関するデータは、ヒトが 24 時間総摂取量をはるかに超えた容量を摂取したときに一過性に認められた影響に基づくものであるため、その取り扱いには注意しなければならない。3 mg/L 以上の銅濃度のグラスいっぱいのは、総量として同程度の 1L の水を 1 日何回かに分けて摂取するよりも吐き気を誘発しやすいと思われる。実験動物における利用可能な毒性データは、作用機序を解明する手助けとはなるが、ヒトへの適切な外挿モデルとしては不確かなものであるため、ヒトの許容経口摂取量範囲の上限を設定するためには利用できないと考えられる。

1998 年の WHO ガイドライン改正時(WHO, 1998b)には、銅による有害影響を引き起こさない暫定基準値として 2 mg/L が設定され、銅の体内ホメオスタシスが正常なヒトにおける安全域が示された。この上限値は、成人においては 1 日 2～3 L の飲料水の摂取、栄養学的補給および 1 日 10 mg の食品からの摂取を超えないか又は有害な消化管反応を引き起こさない範囲で食品からの銅の摂取を許容できるものであり、適切なものであると考えられる。

最近の研究では、消化管に対する飲料水中の銅の影響には閾値があることが示されているが、高感受性の人々、特に幼児や Wilson 病の遺伝子を持つヒトに対する長期間の影響には依然不確かさが残っている。これらの人々に対する知見に乏しい状況であるため、正確な基準値を求めることは現時点では不可能である。従って 2 mg/L の基準値は依然暫定値である。また、銅は生体にとって必須元素であり、食事成分として必須成分であることは注目しておくべきである。

利水障害

溶存する銅は、着色(青色)や銅特有の金属味・渋味を呈する。

水中の銅濃度が 1 mg/L を超えると洗濯物や配管設備に汚れが生じる(WHO, 1996)。

味覚の境界点は 5 mg/L 以上であるが、蒸留水中では 2.6 mg/L で感知できる。溶存する Cu²⁺の感覚器官への刺激の境界

点はミネラルウォーター中では0.8~1.0 mg/Lであり、5 mmol/Lのしよ糖中では2.4~3.2 mg/Lである(WHO, 1996)。また、水道水中の濃度が2.5 mg/L程度以上で銅特有の味を61人中の50%が判明できた(Zacarias et al., 2001)。

我が国では、洗濯物等への着色を防止する観点から、水質基準として1.0 mg/Lが設定されている。

評価値(案)

毒性で問題となるレベルの濃度よりも利水障害の観点からの閾値が低く、利水障害に関する評価値に関し、平成4年以降、新たに追加すべき知見はないことから、平成4年の専門委員会の評価値を維持し、洗濯物等への着色を防止する観点から1.0 mg/L以下とすることが適当である。

参考文献

- IOM(2001). Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at: <http://nap.edu/openbook>).
- NRC(2000). National Research Council. Copper in Drinking Water. Washington, DC, National Academy Press.
- WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp.219-226.
- WHO (1998a). Copper. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria, monograph No. 200).
- WHO (1998b). Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 31-46.
- Zacarias I, Yanez CG, Araya M, Oraka C, Olivares M, Uauy (2001). Determination of the taste threshold of copper in water. Chemical Senses, 26(1):85-89.

ナトリウム

毒性評価

WHO(1996)では、以下のように評価されている。

ナトリウムがヒトの生活に重要なものであることは一般的に同意されているが、最低の一日要求量については論じられていない。しかしながら、ナトリウムの一日の摂取量は成長期の幼児、子供は120~400 mg、大人は500 mgであると見積もられる(NRC, 1989)。

一般的に、腎臓がナトリウムを効果的に排出するためナトリウム塩の毒性は急激には現れない。しかしながら、塩化ナトリウムの偶発的過剰摂取は急激な毒性や死をもたらすことが報告されている(WHO-EURO, 1979)。急性症状としては、吐き気、吐く、けいれん、筋肉の単収縮、硬直、そして脳貧血肺水腫などを含む(Health Canada, 1992; Elton et al., 1963)。過剰な塩の摂取は慢性の心疾患を深刻に悪化させ、その有害影響は飲料水中の高い濃度のナトリウムに帰することが報告されている(WHO-EURO, 1979)。

幼児の腎臓は未熟であるために幼児での影響は成人のものとは異なる。ひどい消化器感染症の幼児は水分の吸収不足により、脱水症や血漿中のナトリウムレベルの増加(高ナトリウム症)を引き起こす。このような状態では、恒久的な神経損傷が共通して認められる。高濃度のナトリウムを含む牛乳または飲み水の固体食物への追加はこれらの影響を悪化させるかも知れない(Sax, 1975; WHO-EURO, 1979)。

ナトリウム摂取の増大と高血圧症の関係は科学的に論議のあるところである。短期間の研究は因果関係が存在することを示唆している(Luft et al., 1979)が、西ヨーロッパおよび北アメリカで幼児期から高い塩の食事を摂取している殆どの人々は、40才台までに高血圧症を発症していない(WHO-EURO, 1979)。ナトリウム摂取量を減少することが高血圧である人たちの血圧を下げるができるにもかかわらず、これは全ての症例において効果的ではない(Laragh and Pecker, 1983)。更に、ヒトと動物の両方についてのあるデータはナトリウムの濃度は他の陽イオンの対と同様、少なくとも部分的には対の陰イオンの濃度で決まる(Kurtz and Morris 1983; Morgan, 1982)。いくつかの研究では飲料水中の高濃度ナトリウムは子供の血圧上昇に関係があるとしていて(Tuthill and Calabrese 1981; Fatula, 1967)、他方、何も関係ないとする研究もある(Tuthill, 1985; Pomrehn et al., 1983; Armstrong et al., 1982)。

高血圧と心臓病のような病気との因果関係があるとしても、感受性の遺伝子的相違、カリウムとカルシウム等の硬質イオンの防御可能性、疫学研究という方法論的限界などの点から、その関係を証明するのは難しいと考えられる上に、一般的な飲料水中のナトリウムは一日のナトリウム総摂取量のわずかにしか寄与していない。それ故、現時点では飲料水中のナトリウムとそれに関係する疾病との関係の重要性について明確な結論を導き出すことはできず、したがって、健康影響に関する指針値は提案されない。

利水障害

我が国では、味覚の観点から水質基準が200 mg/L以下とされている。

WHO(1996)は、健康に関するガイドライン値はつくられていないが、ナトリウムは約 200 mg/L 以上の濃度で飲料水の味に影響するとしている。

評価値(案)

評価値に関し、前回以降あらたに追加すべき知見はないことから、H4専門委員会の評価値 200 mg/L 以下を味覚の観点から維持する。

参考文献

- Armstrong BK et al. (1982) Water sodium and blood pressure in rural school children. *Archives of environmental health*, 37:236-245.
- Department of National Health and Welfare (Canada). (1992) Guidelines for Canadian drinking water quality. Supporting documentation. Ottawa
- Elton NW, Elton WJ, Narzareno JP. (1963) Pathology of acute salt poisoning in infants. *American journal of clinical pathology*, 39:252-264.
- Fatula MI. (1967) The frequency of arterial hypertension among persons using water with an elevated sodium chloride content. *Soviet medicine*, 30:134-136.
- Kurtz TW, Morris RC Jr. (1983) Dietary chloride as a determinant of "sodium-dependent" hypertension. *Science*, 222:1139-1141.
- Laragh JH, Pecker MS. (1983) Dietary sodium and essential hypertension: some myths, hopes and truths. *Annals of internal medicine*, 98:735-743.
- Luft FC et al. (1979) Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation*, 60:697-706.
- Morgan TO. (1982) The effect of potassium and bicarbonate ions on the rise in blood pressure caused by sodium chloride. *Clinical science*, 63:407s.
- National Research Council. (NRC) (1989) Recommended dietary allowances, 10th ed. Washington, DC, National Academy Press.
- Pomrehn PR et al. (1983) Community differences in blood pressure levels and drinking water sodium. *American journal of epidemiology*, 118:60-71.
- Sax NI. (1975) Dangerous properties of industrial materials, 4th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold: 1101.
- Tuthill RW, Calabrese EJ. (1981) Drinking water sodium and blood pressure in children: a second look. *American journal of public health*, 71:722-729.
- Tuthill RW, Calabrese EJ. (1985) The Massachusetts blood pressure study. Part 4. Modest sodium supplementation and blood pressure change in boarding school students. In: *Advances in modern environmental toxicology*. Vol. IX. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co:69.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 343-350.
- WHO Regional Office for Europe, (1979) Sodium, chlorides and conductivity in drinking water. Copenhagen, (EURO Reports and Studies No. 2).

マンガン

毒性評価

米国医薬研究所(Institute of Medicine, IOM, 2001)は、必要量の最高推定値を考慮したマンガンの一日適切摂取量(AI)が、成人女性で 1.8 mg、成人男性で 2.3 mg と定めている。

異なる年齢群の米国におけるマンガンの中間摂取量は、食事研究に基づいて決められた(Pennington et al., 1996)。それによると 6 ヶ月から 2 才:1.03~1.42 mg/day、14~16 才:1.72~2.66 mg/day、25~30 才:2.08~2.71 mg/day、60~65 才:2.15~2.52 mg/day であった。

典型的西欧人と菜食主義者の食事のレビューによると平均的成人のマンガンの摂取量は 0.7~10.9 mg/day である(Greger, 1999)。90 日間マンガンのサプリメントを毎日 15 mg 摂取した女性に有害影響はなかったが、唯一、リンパ球スーパーオキシドジムスターゼ活性の有意な増加がみられた(Davis & Greger, 1992)。範囲を上回ったマンガンの摂取量 11 mg/day が Greger (1999) によって食事調査を用いて確認され、IOM (2001) によって NOAEL としてリストされた。従って、AI 値は NOAEL よりずっと低い値であることが推定されるが、食事でのこのマンガンの量(11 mg/day)がこの元素の過大曝露を表すとは考えられない。暫定的な指針値が、この NOAEL を用いて計算可能である。

WHO の飲料水水質ガイドライン第2版(1996)では、NOAEL に不確実係数:3(マンガンの生物利用性が増加する可能性を考慮)を適用して TDI を求め、飲料水の寄与率 20%(必須元素であることや経口摂取による毒性が弱いことによる)を使って指針値を求めている。今回もこれに従うと上記 NOAEL より TDI は 0.073 mg/kg となり、健康影響上の評価値は 0.4 mg/L と見積もることができる。

利水障害

ごく微量でも遊離塩素で酸化され二酸化マンガンとなりマンガンイオン量の 300~400 倍の色度を呈する。給水・配水館内壁、水槽などにマンガン酸化物が付着すると、それが触媒となり酸化が促進され沈積が多くなり、流速の変化で流出し黒い水の原因となる。(水道水質ハンドブック)

0.1 mg/L を越える濃度では、水道水中のマンガンは衛生陶器や洗濯物を汚し、飲用水に不快な味を与える。飲料水中のマンガンは鉄と同様に、配水システム内に沈殿物の堆積を引き起こす。0.02 mg/L 程度の濃度であってもマンガンはパイプ内に皮膜を作り、黒色沈殿物となって剥離する事例がある。さらに、ある種の生物はマンガンを濃縮させ、臭味や濁度の問題を引き起こす。(WHO, 1996)

我が国では、黒水障害の発生防止の観点から 0.05 mg/L 以下を水質基準とし、除マンガン設備が適切に管理された場合に満たすことのできるレベルとして 0.01 mg/L 以下を快適水質項目の目標値としている。

評価値(案)

毒性で問題となるレベルの濃度よりも利水障害の観点からの閾値が低く、利水障害に関する評価値に関して前回以降あらたに追加すべき知見はないことから、基本的には、H4 専門委の評価値を維持し、黒水障害の発生防止する観点から 0.05 mg/L 以下とすることが適当である。

参考文献

- Davis CD, Greger JL (1992) Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 55:747-752.
- Greger JL (1999) Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers. *NeuroToxicology*, 20:205-212.
- IOM (2001). Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at: <http://www.nap.edu/openbook>).
- Pennington, JA and Sharon, AS (1996). Total Diet Study: Estimated Dietary Intakes of Nutritional Elements, 1982-1991. *International Journal of Vitamin Nutrition Research*, 66: 350-362.
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 276-284.
- 眞柄ら(1995)水道水質ハンドブック、日本水道新聞社

フェノール類

毒性評価

我が国では、臭味発生防止の観点から、フェノール類は水質基準として 0.005 mg/L 以下とされている。フェノール自身は 0.1 mg/L 以下では異臭は感じられないと考えられ、臭気の観点から問題となるのは塩素消毒により生成されるクロロフェノール類である。クロロフェノール類は、フェノールよりも非常に低い濃度でも不快な臭気となる。

なお、WHO(1996)ではクロロフェノール類(水道水中に主として存在すると考えられる 2-クロロフェノール、2,4-ジクロロフェノール、2,4,6-トリクロロフェノール)についての評価を行い、利水障害の観点から 2-クロロフェノール 0.0001~0.01 mg/L、2,4-ジクロロフェノール 0.0003~0.04 mg/L、2,4,6-トリクロロフェノール 0.002~0.3 mg/L とした。

毒性評価の観点からは以下のとおりである。

フェノールは、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験で陽性の結果を示す報告もあるが、飲水投与による発がん性試験においては発がん性を示さない。ヒト発がん性を評価できる適切なデータはない(WHO, 1994)。IARC はフェノールを Group3(ヒト発がん性に分類できない)に分類している(IARC, 1999)。WHO(1996)ではフェノールの指針値は設定されていない。

クロロフェノール類については、WHO (1996)ではクロロフェノール類(2-クロロフェノール、2,4-ジクロロフェノール、2,4,6-トリクロロフェノール(TCP))についての評価を行っている。前者2物質は毒性に関するデータは限られているので健康に基づくガイドライン値を設定していない。2,4,6-TCP については以下のような評価を行っている。2,4,6-TCP は、雄のラットのリンパ腫、白血病、及び雄及び雌のマウスの肝臓の腫瘍を誘起することが報告されている。IARC は、2,4,6-TCP はグループ2B(ヒトに対して発がん性物質の可能性があり)に分類した(IARC, 1999)。Ames 試験では突然変異誘発のあることは明らかにされなかったが、他の in vitro, in vivo 試験においては、弱い突然変異活性を示した。

2,4,6-TCP の場合のガイドライン値は、線形多段階モデルを、2年間の投与実験において観察された雄のラットの白血病に適用することによって算定された。この研究でみられた肝臓の腫瘍は、不純物による可能性があるため、リスク評価には使われなかった。 10^{-4} 、 10^{-5} 及び 10^{-6} の生涯にわたる発がん危険率にあたる飲料水の 2,4,6-TCP の濃度(したがって、ガイドライン値)は、それぞれ 2000, 200 及び 20 $\mu\text{g/L}$ である。

2,4,6-TCP の報告されている最も低い味の閾値は、2 $\mu\text{g/L}$ である。もし、このクロロフェノールを含んでいる水に味がなければ、それが健康に過度のリスクを示す可能性は低い。

評価値(案)

評価値に関し、前回以降新たに追加すべき知見はないことから、平成4年の専門委員会の評価値 0.005 mg/L 以下を臭味発生防止の観点から維持することが適当である。

参考文献

- IARC (1999) Phenol. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, 749-768
- IARC (1999) Polychlorophenols and their sodium salts. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Volume 71, Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part two). Lyon, 769-816
- WHO (1994) Phenol (Environmental Health Criteria 161), Geneva, International Programme on Chemical Safety
- WHO (1996). Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol.2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp.828-837.
-