

- Environ. Health Perspect. 105: 70-76.
- Pfeiffer E, Rosenberg B, Deuschel S, Metzler M, (1997) Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols. *Mutat Res*, 390(1-2), 21-31.
- Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K, (1998.) The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res*, 415(1-2), 119-30.
- Sharpe, RM., Majdic, RM., Fisher, JS., Parte, P., Millar, MR., Saunders, PTK. (1996) Effects on testicular development and function. 10th Int. Congress Endocrinol. S23-24.
- Storer RD, McKelvey TW, Kraynak AR, Elia MC, Barnum JE, Harmon LS, Nichols WW, DeLuca JG, (1996) Revalidation of the in vitro alkaline elution/rat hepatocyte assay for DNA damage: improved criteria for assessment of cytotoxicity and genotoxicity and results for 81 compounds. *Mutat Res*, 368, 59-101.
- Tyl, RW., Myers, CB., Marr, MC., Thomas, BF., Keimowitz, AR., Brine, DR., Veselica, MM., Fail, PA., Chang, TY., Seely, JC., Joiner, RL., Butala, JH., Dimond, SS., Cagen, SZ., Shiotsuka, RN., Stropp, GD., Waechter, JM. (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci*. 68: 121-46.
- 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.
- 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.

フタル酸ジ(n-ブチル)

毒性評価

フタル酸ジブチル (DBP) は IARC (1999) では Group 3 (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。DBP の毒性標的器官は精巣と肝臓であり、高投与量ではマウス及びラットの造血系にも影響が観察されている (Kavlock et al., 2002)。F344 ラットを用いた 13 週混餌投与実験において 720 mg/kg/day で精巣毒性が認められている (Marsman, 1995)。DBP は遺伝毒性を示さない (IPCS, 1997)。ICR マウスの妊娠期間中を通じて DBP を混餌投与したところ、2100 mg/kg/day 投与群で母体体重の増加抑制、着床後胚死亡率の上昇、低胎児体重、奇形胎児発現頻度上昇が観察された (Shiota et al., 1980)。Wistar ラットの妊娠 7-15 日に DBP を強制経口投与したとき、630 mg/kg/day 以上で母体体重の増加抑制、着床後胚死亡率の上昇、750 mg/kg/day で奇形胎児の発現頻度の上昇が認められた (Ema et al., 1993)。

雌雄の SD ラットに 0.1, 0.5 または 1.0 % (雄: 52, 256 または 509 mg/kg/day、雌: 80, 385 または 794 mg/kg/day に相当) の DBP を含む飼料を与えて行った連続繁殖試験において、0.1 % で一腹当たりの生存児数減少、0.5 % 以上で児体重低下、1.0 % で交尾率及び受胎率の減少が認められた。この実験の生殖毒性の最小毒性量は 66 mg/kg/day (雄: 52 mg/kg/day、雌: 80 mg/kg/day) であったが、無毒性量は求められなかった (Wine et al., 1997)。

SD ラットの妊娠 12-21 日に 0.5, 5, 50, 100 または 500 mg/kg/day の DBP を強制経口投与したとき、母体に対する影響はみられなかった。生後 110 日まで雄児を調べたところ、100 mg/kg/day 以上で残渣乳頭・乳輪を有する児の頻度の上昇、500 mg/kg/day で生殖器官の形態異常の増加、生殖器官の重量低下、AGD 短縮が観察された。発生毒性の無毒性量は 50 mg/kg/day であった (Mylchreest et al., 2000)。Wistar-Imamichi ラットを用いた 1 世代繁殖試験の結果、最低投与量の 31 µg/kg/day で次世代雄児の前立腺重量の増加、性成熟遅延がみられたことから、1 世代繁殖試験の追加試験を実施中であり (環境省、2002)、DBP の低用量効果については明確ではない。

評価値(案)

DBP の低用量効果の有無については未だ明らかになっておらず、現在のところ、DBP の最小毒性量は 66 mg/kg/day (Wine et al., 1997)、無毒性量は 50 mg/kg/day (Mylchreest et al., 2000) と判断される。Mylchreest et al. (2000) の実験における投与期間は妊娠後期の 9 日間だけであり、雄児の生殖器系に対する毒性影響が認められている。一方、Wine et al. (1997) の連続繁殖試験における投与期間は 14 週間であり、繁殖全般にわたる指標を評価検討した報告であり、明確な毒性影響である生存児数の減少に基づいて求められた最小無毒性量であり、この最小毒性量 66 mg/kg/day を TDI 設定の根拠とすることは適切と考えられる。DBP の NOAEL 算定には、不確実係数は通常の 100 (種差: 10、個体差: 10) に、最小毒性量から TDI を求めることから更に 10 を付加し、不確実係数を 1000 とし、TDI は暫定的に 66 µg/kg/day とすることが妥当と考えられる。

暫定的 TDI 66 µg/kg を基に、DBP の主要摂取経路 (Kavlock et al., 2002) は食品であることから、水の希釈率を 10 %、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲水するとし、評価値を 0.2 mg/L (≒ 0.165 mg/L) (暫定値) とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H. (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H. (1993) Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol Lett*, 69, 197-203.
- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. (1998) Reproductive effects of butyl benzyl phthalate in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod Toxicol*; 12, 127-132.

- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. (2000a) Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. *Reprod Toxicol*; 14, 13-19.
- Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. (2000b) Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicol Lett*, 111, 271-278.
- Ema M, Miyawaki E. (2002) Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod Toxicol*, 16, 71-76.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. (1999) Lyon, International Agency for Research on Cancer, (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 73).
- IPCS. (1997) *Environ Health Criteria 189 Dibutyl phthalate* ISBN 92 4 157189 6. Geneva: World Health Organization.
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. (2002) NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of dibutyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 16: 489-528.
- Marsman DS. (1995) NTP technical report on toxicity studies of dibutyl phthalate (CAS No. 84-74-2) administered in feed to F344 rats and B6C3F1 mice. NIH Publication 95-3353. Research Triangle Park: National Toxicology Program.
- Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PMD. (2000) Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol Sci*, 55: 143-51.
- Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. (1997) Reproductive toxicity of dibutyl phthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*, 105: 102-107.
- 環境省 (2002) 哺乳類を用いた人健康への内分泌攪乱作用に関する試験結果について(案)

フタル酸ブチルベンジル

毒性評価

ARC (1999) では Group 3 (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。フタル酸ブチルベンジル (BBP) の毒性標的器官は腎、脾及び肝臓であり、高投与量で精巣、精嚢、精巣上体及び前立腺に毒性影響が観察されている (Kavlock et al., 2002)。2年間の発がん試験では B6C3F1 マウスでは発がん性は認められず、F344 ラットでわずかに細胞性白血病が増加した (NTP, 1982)。別の実験では F344 ラットの雄の 500 mg/kg/day で脾臓、雌の 1200 mg/kg/day で脾臓及び膀胱に発がん性がみられた (NTP, 1997)。Weight of evidence の観点から BBP の遺伝毒性は陰性であると考えられる (IPCS, 1999)。ラットの妊娠中期の 750 mg/kg/day の経口投与で奇形胎児の発現率が上昇し (Ema et al., 1992)、妊娠後期の 500 mg/kg/day の経口投与で雄児の性分化に影響を及ぼす (Ema and Miyawaki, 2002) ことが報告されている。

2世代繁殖試験において、雌雄の SD ラットに 20, 100 または 500 mg/kg/day の BBP を経口投与したところ、100 mg/kg/day の次世代 (F1) で出生時の雌雄の児体重の低下が観察されたことから無毒性量は 20 mg/kg/day とされた (Nagao et al., 2000)。

評価値(案)

Nagao ら (2000) から得られた 20 mg/kg/day は現在のところ最も低い無毒性量として報告されており、TDI 設定の根拠とすることは適切であり、不確実係数は通常の 100 (種差: 10, 個体差: 10) を用いて TDI 暫定的に 200 µg/kg とすることが妥当と考えられる。

暫定的 TDI 200 µg/kg を基に、BBP の主要摂取経路は食品である (Kavlock et al., 2000) ことから寄与率を 10%、体重 50 kg のヒトが 1日 2 L 飲水するとし、評価値は 0.5 mg/L (暫定値) とすることが妥当と考えられる。

参考文献

- Ema M, Itami T, Kawasaki H. (1992) Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol Lett*, 61, 1-7.
- Ema M, Miyawaki E. (2002) Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod Toxicol*, 6: 71-76.
- IARC (1999) 1,2-Dichloroethane. 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 501-529
- IPCS. (1999) Concise International Chemical Assessment Document 17 Butyl benzyl phthalate. Geneva: World Health Organization.
- Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, Foster P, Golub M, Henderson R, Hinberg I, Little R, seed J, Shea K, Tabacova S, Tyl R, Williams P, Zacharewski T. (2002) NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of butyl benzyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 16: 453-467.
- Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. (2000) Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol*, 14: 513-532.

- NTP. (1982) Carcinogenesis bioassay of butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-78-7) in F344/N rats and B6CF1 mice (feed study). Report no. NTP-80-25, NHI Publication No. 82-1769. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH.
- NTP. (1997) Toxicology and carcinogenesis studies on butyl benzyl phthalate (CAS no. 85-68-7) in F344/N rats (feed studies). Report no. NTP TR 458, NIH Publication No. 97-3374: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, NIH.

マイクロシスチン LR

毒性評価

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。

(1) 毒性に係る評価

WHO の GDWQ 第2版追補(WHO, 1998)では、マウスを用いた 13 週間の混餌投与試験(Fawellら 1994)が指針値を算定するのに最も適していると判断した。この試験では、0.2 mg/kg/day で肝への慢性毒性が認められたことより、NOAEL は 0.04 mg/kg/day とされた。不確実係数 1000(種内差及び種間差に対して 100 及び慢性毒性及び発がん性のデータの不足等に対して 10)を適用して TDI は 0.00004 mg/kg/day と求められている。

(2) ヒトへの影響

胃痙攣、嘔吐、下痢、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、虚弱などの症状が報告されている。

評価値(案)

平成 10 年の水質管理専門委員会以降、評価値設定に関わる新たな知見は報告されていないため、平成 10 年の水質管理専門委員会での評価に従って TDI:0.00004 mg/kg/day から求められた評価値:0.0008 mg/L(1 日 2 L の水摂取、体重 50 kg、寄与率 80 %)を維持することが適切である。なお、水道水以外の暴露源及び経路については知られていないため、WHO では水道水の寄与率を 80 %としており、これを採用する。また、WHO のガイドライン値は、毒性評価のデータベースが限られていることから、暫定値とされていることに留意する必要がある。

参考文献

- 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. 95-110.
- Fawell JK, James CP, James HA (1994) Toxins from blue-green algae : toxicological assessment of microcystin-LR and a method for its determination in water. Medmenham, Marlow, Bucks, Water Research Centre, pp.1-46

有機スズ化合物

毒性評価

トリブチルスズオキサイド(TBTO)は強い皮膚及び呼吸器系に対する強い刺激性、生殖発生毒性を示すが、TBTO には発がん性及び遺伝毒性は認められない(IPCS, 1999)。TBTO の最も強い影響は免疫系にみられる。ウイスターラットの離乳児に17 ヶ月間にわたり、0.5, 5 または 50 mg/ kg の TBTO を含む飼料を与えた実験において、5 及び 50 mg/ kg 群 IgE 抗体価の低下及び筋肉中の旋毛虫幼虫の増加が認められた(Vos et al., 1990)。

評価値(案)

トリブチルスズオキシドについては、Vosら(1990)実験結果から、無毒性量は 0.5 mg/ kg(0.025 mg/ kg body weight/day)となる。この値を基に不確実係数は通常の 100(種差:10、個体差:10)を用いて TDI は 0.25 µg/ kg と算出される。この TDI 0.25 µg/ kg を基に、TBTO の主要摂取経路(IPCS, 1999)は食品であることから寄与率を 10 %、ヒトの1日摂取水量を 2 L とし、評価値を 0.25 µg/ kg X 50 kg X 0.1 ÷ 2 L = 0.6 µg /L とすることが妥当と考えられる。しかし、トリブチルスズオキシドは内分泌かく乱作用が疑われており、現時点ではこの内分泌かく乱作用による影響評価は国際的にも評価法が確立しておらず、今後もその動向に注目する必要があることより、この評価値は暫定的なものである。

また、その他の有機スズ化合物については、評価値を算定し得るほどの知見が集積されておらず、今後知見が収集された段階で検討するのが適当である。

参考文献

- IPCS. (1999) Concise International Chemical Assessment Document 14 Tributyltin oxide. Geneva: World Health Organization.
- Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, Van Loveren V, Rozing J.(1990) Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin) oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. Toxicol Appl Pharmacol, 105: 144-155.

ブロモクロロ酢酸

毒性評価

ブロモクロロ酢酸の経口摂取毒性に関する情報は限られている。単回投与による体内動態研究では、ブロモクロロ酢酸は急速に消化管から吸収され、血中からも急速に消失し、ほとんどが代謝されて少量が尿中と分長に排泄されることが明らかになっている(Schultz et al., 1999)。しかし、組織分布や代謝、および主排泄経路に関しては限られた情報しかない。また、限られた情報ではあるが、遺伝毒性に関しては概して陽性の結果が得られている(NTP, 2000; Austin et al., 1996; Parrish et al., 1996)。短期毒性及び生殖毒性において限られた情報(NTP, 1998; NTP, 1999)しかなく、亜慢性および慢性毒性試験が行われていないので、現時点での情報では、これらの化合物に対する基準値を設定することは不適切である。さらに、これらの化合物に関しては、多世代生殖毒性試験や発生毒性試験および発がん性試験に関する情報も不足している。

評価値(案)

ブロモクロロ酢酸については、亜慢性および慢性毒性試験が行われていないので、現時点での情報で評価値を設定することは不適切である。

参考文献

- Austin EW, Parrish JM, Kinder DH, Bull RJ. (1996) Lipid peroxidation and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine from acute doses of halogenated acetic acids. *Fundamental and applied toxicology*, 31:77-82.
- NTP. National Toxicology Program. (1998) Bromochloroacetic acid: Short term reproductive and developmental toxicity study when administered to Sprague-Dawley rats in the drinking water. Final report. R.O.W. Sciences, Inc. R.O.W. Sciences Study No. 7244-301; NTP/NIEHS No.: NO1-ES-75409; NTP-RDGT No.:1998, 96-001, Gaithersburg, Maryland. Also available as NTIS # PB98-172414. <http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/RDGTstudies/RDGT96001.html>.
- NTP. National Toxicology Program. (2000) Water disinfection byproducts (bromochloroacetic acid), available on-line at http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatw/M980085.html.
- NTP. National Toxicology Program. (White KL, Munson JA, authors).(1999) Immunotoxicity of dibromoacetic acid in female B6C3F1 mice. Final report, Medical College of Virginia, Richmond, VA.
- Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Kinder DH, Bull RJ. (1996) Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology*, 110: 103-111.
- Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. (1999) Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 158(2): 103-114.

ブロモジクロロ酢酸

毒性評価

遺伝毒性および発がん性に関する情報は知られていない。

肝臓の糖代謝に対する影響を調べた報告(Kato et al., 2001)はあるが、それ以外には、生殖発生毒性を含めて短期、亜慢性および長期暴露試験に関する報告はない。

評価値(案)

現時点での情報では、ブロモジクロロ酢酸に関する亜慢性および慢性毒性試験が行われておらず、健康影響に関する評価値を設定するための情報がないので、評価値を設定することは不適切である。

参考文献

- Kato WJ, Stauber AJ, Orner GA, Thrall BD, Bull RJ. (2001) Differential effects of dihalogenated and trihalogenated acetates in the liver of B6C3F1 mice. *J. Appl. Toxicol.* 2001 Mar-Apr; 21(2): 81-89.

ジブロモクロロ酢酸

毒性評価

遺伝毒性および発がん性に関する情報は知られておらず、生殖発生毒性を含めて短期、亜慢性および長期暴露試験に関する報告もない。

評価値(案)

現時点での情報では、ブロモジクロ酢酸に関する亜慢性および慢性毒性試験が行われておらず、健康影響に関する評価値を設定するための情報がないので、評価値を設定することは不適切である。

モノプロモ酢酸

毒性評価

モノプロモ酢酸の経口摂取毒性に関する情報は限られている。また、吸収、組織分布や代謝、および主排泄経路に関しては情報が無い。また、限られた情報ではあるが、モノプロモ酢酸に関しては陰性・陽性の変異原性および遺伝毒性の結果が混在し(NTP, 2000; Giller et al., 1997)している。雄性生殖系への影響を検討した限られた知見しかなく(Linder et al., 1994)、亜慢性および慢性毒性試験が行われていないので、現時点での情報からは、モノプロモ酢酸に対する基準値を設定することは不適切である。さらに、多世代生殖毒性試験や発生毒性試験および発がん性試験に関する情報も不足している。

評価値(案)

モノプロモ酢酸については、亜慢性および慢性毒性試験が行われていないので、現時点での情報で評価値を設定することは不適切である。

参考文献

- Giller SF, Le Curieux F, Erb F, Marzin D. (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*. 12(5): 321-328.
- Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Dyer CJ.(1994) Acute spermatogenic effects of bromoacetic acids. *Fundamental and applied toxicology*, 22: 422-430.
- NTP. National Toxicology Program. Water disinfection byproducts (bromoacetic acid). 2000a, available on-line at http://ntpserver.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatb/M920034.html.

ジプロモ酢酸

毒性評価

ジプロモ酢酸は、サルモネラを用いた変異原性試験で陽性を示す他、SOS 染色体試験で DNA 傷害を示すが、小核試験では陰性の結果であった(NTP, 2000; Giller et al., 1997; Saito et al., 1995)。

雄ラットに 0、2、10、50 mg/ kg/day の投与量で最大 79 日間投与し、その間の生殖能力を調べた試験において、交尾率や着床率、胎児の重量等に対する影響は認められなかったが、10 mg/ kg 以上の群の精細管で精子の成熟過程に影響を与えているという病理学的所見が認められた。NOAEL は 2 mg/ kg/day であると考えられた。

亜慢性以上の一般毒性試験および発がん性試験は行われていない。

評価値(案)

WHO(2000)は 79 日間のオスの生殖毒性試験(Linderら1995,1997)で 10 mg/ kg/day 以上で認められた精子細胞の成熟ステージの変化を根拠に求めた NOAEL: 2 mg/ kg/day に基づいて、UF:100(種間および個体差にそれぞれ 10)を適用して TDI: 20 μ g/ kg/day を設定した。(消毒副生成物であることより TDI の飲料水への寄与率 20 %とし、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、ジプロモ酢酸の暫定評価値は 0.1 mg/L と求められる。)しかし、Linder らの試験では、雄ラットの生殖毒性エンドポイントしか調べられていない。亜慢性以上の一般毒性試験が報告されていないことから、現時点での毒性情報を基にジプロモ酢酸の基準値を設定することは不適切であると考えられる。

参考文献

- Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Narotsky MG, Suarez JD, Roberts NL, Perreault SD. (1995) Dibromoacetic acid affects reproductive competence and sperm quality in the male rat. *Fundamental and applied toxicology*, 28: 9-17.
- Linder R.E., Klinefelter GR, Strader LF, Veeramachaneni DNR, Roberts NL, Suarez JD. (1997) Histopathologic changes in the testes of rats exposed to dibromoacetic acid. *Reproductive toxicology*, 11(1): 47-56.
- National Toxicology Program (NTP).(2000) . Water disinfection byproducts (dibromoacetic acid). available on-line at http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/Results_Status/Resstatw/M960093.html.
- World Health Organization WHO.(2000) Environmental Health Criteria: 216. Disinfectants and Disinfectant By-products. International Programme on Chemical Safety (IPCS). World Health Organization, Geneva. 2000
- Giller SF, Le Curieux F, Erb F, Marzin D. (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*, 12(5): 321-328.
- Saito HS, Isoda M Kato, Nagaoka N. (1995) Mutagenic activity of indoor swimming pool water. *Environmental mutagen research*

トリプロモ酢酸

毒性評価

いくつかの *in vitro* 系の遺伝毒性試験で陽性結果 (Giller et al., 1997; Plewa et al., 2002) が報告されているが、発がん性や生殖発生毒性を含めて、短期、亜慢性および長期暴露試験に関する報告はない。

値評価値(案)

現時点での情報では、トリプロモ酢酸に関する亜慢性および慢性毒性試験が行われておらず、健康影響に関する評価値を設定するための情報がないので、評価値を設定することは不適切である。

参考文献

- Giller S, Le-Curieux F, Erb F, Marzin D. (1997) Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*. 12(5): 321-328.
- Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED. (2002) Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ-Mol-Mutagen*. 2002; 40(2): 134-142.

トリクロロアセトニトリル

毒性評価

トリクロロアセトニトリルは、IARC では、Group3(ヒトで発がん性ありに分類できない)に分類された(IARC, 1999)。

1996年WHOの評価において、溶媒として Tricaprylin を用いて強制経口投与された発生毒性研究(Smith et al, 1986-9)に基づいて暫定 TDI 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を設定した(WHO, 1996)が、近年のWHO (2000)による再評価では、Tricaprylin がハロゲン化アセトニトリルの発生性催奇性影響を増強し、胎児奇型のスペクトルを変化させることを示した最近の研究結果(Christ et al, 1996)から、この研究を信頼できないと判定した。

従って、現時点では、トリクロロアセトニトリルの TDI および評価値を設定することはできないと考えられる。

評価値(案)

現時点では、評価値の設定は困難である。

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, World Health Organization. (1996) Guidelines for drinking-water quality. Volume 2, Health criteria and other supporting information., Second ed. World Health Organization, Geneva.
- Smith MK, Zenick H, George EL. Reproductive toxicology of disinfection by products. *Environmental health perspectives*, 1986, 69: 177-182.
- Smith MK, George EL, Zenick H, Manson JM, Stober JA. Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: Drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology*, 1987, 46: 83-93.
- Smith MK, Randall JL, Ford LD, Tocco DR, York RG. Teratogenic effects of trichloroacetonitrile in the Long Evans rat. *Teratology*, 1988, 38: 113-120.
- Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by product of drinking water disinfection. *Fundamental and applied toxicology*, 1989, 12(4): 765-772.
- World Health Organization WHO(2000) Environmental Health Criteria: 216 Disinfectants and Disinfectant By-products. World Health Organization, Geneva. International Programme on Chemical Safety (IPCS) 2000.
- Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. (1996) Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *Journal of toxicology and environmental health*, 47(3): 233-47.

プロモクロロアセトニトリル

毒性評価

限られた生殖発生毒性に関する知見 (Smith et al., 1986, 1987; Christ et al., 1995) は報告されているものの、亜慢性及び長期投与試験に関する研究は行われていない。また、いくつかの *in vitro* 試験系 (Bull et al., 1985; Daniel et al., 1986; Le Curieux et al., 1995) で弱い遺伝毒性を示すものの、発がん性試験に関する情報は報告されていない。IARC ではグループ3 (人で発がん性有りに分類できない) とされている。(IARC1999)

評価値(案)

健康影響に関する評価値を設定するための情報が不足しており、評価値の設定は困難である。

参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC).(1999) Bromochloroacetonitrile. In: Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1291-1294.
- Bull, R.J., Meier, J.R., Robinson, M., Ringhand, H.P., Laurie, R.D. & Stober, J.A. (1985) Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundam. appl. Toxicol.*, 5, 1065-1074
- Daniel, F.B., Schenck, K.M., Mattox, J.K., Lin, E.L., Haas, D.L. & Pereira, M.A. (1986) Genotoxic properties of haloacetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundam. appl. Toxicol.*, 6, 447-453
- Le Curieux, F., Giller, S., Gauthier, L., Erb, F. & Marzin, D. (1995) Study of the genotoxic activity of six halogenated acetonitriles, using the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test. *Mutat. Res.*, 341, 289-302
- Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. (1995) The developmental toxicity of bromochloroacetonitrile in pregnant Long-Evans rats. *International journal of environmental health research*, 5(2): 175-88.
- Smith MK, Zenick H, George EL. (1986) Reproductive toxicology of disinfection by-products. *Environmental health perspectives*, 69: 177-182.
- Smith MK, George EL, Zenick H, Manson JM, Stober JA. (1987) Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: Drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology*, 46: 83-93.

ジブロモアセトニトリル

毒性評価

サルモネラを用いた変異原性試験ではジブロモアセトニトリルは陰性であったが、染色体への影響に対しては、概ね陽性の結果を示している。IARC はジブロモアセトニトリルを Group3 (ヒトで発がん性有りに分類できない) に分類した (IARC, 1999)。

ラットの研究で (NTP 2001b, 2002a, 2002b)、ジブロモアセトニトリルを飲水で 13 週間、雌雄 F344 ラット (10 匹/性/用量) に濃度 0, 12.5, 25, 50, 100, and 200 mg/L で投与した。雄では 0, 0.9, 1.8, 3.3, 6.2, and 11.3 mg/ kg/day、雌では 0, 1.0, 1.9, 3.8, 6.8, and 12.6 mg/ kg/day に相当する。臨床的毒性徴候として、体重・臓器重量・病理的血液的臨床的な化学的性質を観察した。飲水量減少と体重減少のみがジブロモアセトニトリル投与による影響であった。臨床的・化学的性質と血液学的所見における僅かな変化は、飲水量減少と関連すると本研究ではみなされた。飲水量減少は、雄では濃度 50 mg/L 以上、雌では 100, and 200 mg/L でみられた。体重増加量の僅かな減少が高用量の雌雄でみられた。高用量での最終体重は、雄で対照の 94 %、雌で 95 %であった。これらの僅かな変化は毒性的に意義のある変化とは考えられず、NOAEL は 11.3 mg/ kg/day である。

生殖発生毒性のスクリーニング試験において、ジブロモアセトニトリルを 0, 0.015, 0.050, 0.15 g/L の濃度で飲水投与した結果、化合物投与による有害な影響は求められず、最高投与量 0.15g/L (雄で 8.2 mg/ kg/day; 雌で 10.8 mg/ kg/day) が NOAEL と考えられた (R.O.W. Sciences, 1997)。

評価値(案)

1996 年の WHO の評価では、Hayes ら (1986) の研究で報告された雄ラットの体重減少に基づく NOAEL: 23 mg/ kg/day を基に TDI が算定された。Hayes ら (1986) の研究および NTP 研究の両研究とも体重減少が唯一の毒性兆候であるが、Hayes ら (1986) の試験ではコーン油溶かした強制経口投与であるに対して NTP における試験では飲水投与であることや、NTP14 日間の試験では 18 mg/ kg/day が LOAEL であることを考慮すると、ラットへの負荷も少なくより低い NOAEL を TDI 算定の根拠とすることが妥当であると考えられた。NOAEL: 11.3 mg/ kg/day に不確実係数: 1000 (種差及び個人差それぞれ 10; 短期間投与を用いたことによる因子: 10) を適用して、TDI は 11.3 μ g/ kg/day と求められた。消毒副生成物であることより TDI の飲料水に対する寄与率を 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、0.06 mg/L (\approx 0.0565 mg/L) と算定される。

参考文献

- Hayes JR, Condie LW, Borzelleca JF. (1986) Toxicology of haloacetonitriles. *Environmental health perspectives*, 69: 183-202.
- International Agency for Research on Cancer (IARC).(1999) Dibromoacetonitrile. In: Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1369-1373.

- NTP. (2001). National Toxicology Program Subchronic toxicity study of dibromoacetonitrile administered in dosed water to Fischer 344 rats. Study Report submitted to the National Toxicology Program. National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health. July 2001
- NTP. (2002a). National Toxicology Program. Abstracts from subacute and subchronic studies of Dibromoacetonitrile (DBAN) on Fischer-344 rats and B6C3F1 mice, and update on test status. Research Triangle Park, NC. Available at <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>
- NTP (2002b). Pathology Working Group Chairperson's Report. 13 weeks study of bromochloroacetic Acid (C96019), dibromoacetonitriles (C96015), and bromodichloroacetic Acid (C096014) administered by dosed water in male and female B6C3F1 mice and male & female F344 rats. National Toxicology Program National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health. Feb 12, 2002.

MX

(3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラン)

毒性評価

ヒトの発がんリスクとMX暴露に関して直接関連つけた報告はされていない。また、塩素消毒飲料水摂取と膀胱、大腸、直腸がん等との相関関係を示す報告は数多くされているが、IARCではまだ結論に達していない(IARC, 1991)。しかし、最近のフィンランドの疫学調査では、3000 revertants/L以上の変異原活性のある飲料水摂取が膀胱、腎臓、胃、膵臓がんやホジキン及び非ホジキンリンパ腫の発症リスクを増大させることを報告している(Koivusalo and Vartiainen 1997)。

MXはサルモネラ菌を使用した変異原性試験で強い変異原性を示すほか、他のin vitro及びin vivo遺伝毒性試験で陽性の結果を示している。

ラットに5.9、18.7、70 ppm(雄では0.4、1.3、5.0 mg/kg/day、雌では0.6、1.9、6.6 mg/kg/dayに相当)で2年間の飲水投与による発がん性試験が行われた、70 ppm群では肝臓及び腎臓重量の増加が認められ、18.7 ppm以上の群では甲状腺の腫大が観察された。雌雄共に甲状腺のろ胞腺腫及びろ胞腺がん、肝臓の胆管がんが5.9 ppm以上から観察された。また発生頻度は低いが、副腎の皮質腺腫が雌雄で、肺胞腺腫・細気管支腺腫症とランゲルハンス島細胞腺腫が雄で、リンパ腫、白血病、乳腺の腺腫/線維腫が雌で、有意な用量依存性が認められた(Komulainen et al., 1997)。

評価値(案)

遺伝毒性を持つ発がん性物質であると考えられるので、線形マルチステージモデルを用いて評価値を算出することが妥当であると考えられる。Komulainenら(1997)の実験で最も感度が高い指標としての雌への胆管がんおよび雄への甲状腺ろ胞腺腫の発生増加が認められるが、ラット甲状腺腫瘍はヒトへの外挿性は低いと一般的には理解されていることより、胆管がんのデータで得られるVSDを用いて評価値の算定を行った。ちなみに胆管がんおよび甲状腺ろ胞腺腫の発生増加の 10^{-5} リスクに相当するVSDはそれぞれ0.055及び0.054 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ とほぼ同様の値が計算された。VSD:0.055 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を用いて、体重50 kgのヒトが1日2 Lの飲料水を飲むと仮定すると、評価値は0.001 mg/L($\approx 1.35\sim 1.375 \mu\text{g}/\text{L}$)と求められる。

参考文献

- IARC. (1991) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 52, Chlorinated drinking-water; 45-141.
- Koivusalo M, Vartiainen T, (1997) Drinking water chlorination by-products and cancer. Rev. Environ. Health; 12: 81-90.
- Komulainen H et al (1997). Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX). J Natl Canc Inst 89: 848-856

クロロピクリン (トリクロロニトロメタン)

毒性評価

WHOのGDWQ第2版(WHO, 1996)では以下のように評価されている。

in vitro系の遺伝毒性試験では陽性の結果が得られている(Garry et al., 1987)。

発がん性試験(NCI, 1978)が一つ報告されているが、この試験では対照群においても高死亡率が認められる他、78週時点における調査項目数が限られている為、ガイドライン値を設定するのに有用なデータが不十分とみなされた。

その後も、評価算定に関わる知見は報告されていない。

水質基準値(案)

1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上を越えて水道水中から検出された事例はないが測定データは十分といえないこと、評価値の設定が困難であることから、今後知見が収集された段階で検討するのが適当である。

参考文献

- Garry VF, Nelson R, Markins M. (1987) Detection of genotoxicity of grain fumigants in human lymphocytes. *Environmental mutagenesis*, 9(Suppl. 8):38-39.
- National Cancer Institute. (NCI) (1978) Carcinogenesis bioassay of chloropicrin. Washington, DC, US Department of Health, Education and Welfare, (Technical Report Series No. 65).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 903-907.
-

キシレン

毒性評価

工業用キシレンは、ラットおよびマウスの発がん性試験で、腫瘍発生の増加を引き起こさなかった。実験動物およびヒトの発がん性において不十分な知見しか得られていないので、IARC では、トルエンを Group3 (ヒトで発がん性ありとは分類できない) に分類した (IARC, 1999)。

ラットの 103 週間強制経口投与試験 (週 5 日投与) (NTP, 1986) における、体重減少を根拠に NOAEL 250 mg/ kg/day (週 7 日投与での 179 mg/ kg/day に相当) が求められる。(WHO, 1996)

評価値(案)

利用可能な証拠に基づき、キシレンは発がん性物質としてみなされるべきではないので、TDI 手法を使用する。前回以降、評価値設定に関わる新たな情報は得られていないので、平成4年の評価に従い、ラットの 103 週間強制経口投与試験の NOAEL: 250 mg/ kg/day に基づいて、週 5 日投与の補正をした後、不確実係数: 1000 (種差及び個体差にそれぞれ 10、毒性評価が十分で来ていないことから 10) を適用して、TDI は 179 μ g/ kg/day と求められる。従って、TDI の飲料水に対する寄与率 10 % とし、体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定して得られる評価値: 0.4 mg/L は維持されることが適切である。

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
- National Toxicology Program. (NTP) (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) (60 % m-xylene, 14 % p-xylene, 9 % o-xylene, 17 % ethylbenzene) (CAS No. 1330-20-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, (NTP Technical Report Series No. 327).
- WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, pp. 474-480
-

5. その他

1,4-ジクロロベンゼン

毒性評価

1,4-ジクロロベンゼンは、ヒトでの発がん性に関しては評価可能な適切な情報はないが、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 Group2B(ヒトでおそらく発がん性あり)に分類されている(IARC, 1999)。

平成4年の専門員会及びWHOの飲料水水質ガイドライン第2版(WHO, 1996)ではNTP(1987)の2年のラットの経口 LOEL 150 mg/ kg/day を週5日暴露で補正後、UF:1000(種差及び個人差で100、LOEL を用いたことと判断を発がん性で行ったことで10)を適用してTDIを107 μ g/ kg/dayとした。飲料水の寄与率:10%を用いて評価値を0.3 mg/Lに設定した。

LOELはラットの雄の腎毒性に基づいているものであるが、雄ラットで腎盂上皮過形成が対照、150, 300 mg/ kg で1/50, 30/50,31/50であり、腎随質集合管の鉍質化が4/50, 46/50, 47/50と用量依存性を示していない。ラットでの発がん性は雄ラットで腎尿管腺がんが、雌雄マウスで肝細胞がん及び腺腫が認められている。雌ラットでは明らかな腎毒性がみられず、腎腫瘍も見られない事、雄ラットで腎に α 2U-グロブリンの蓄積を意味するヒアリン滴の増加がみられた事から、この腎腫瘍はラットの雄に特異的なものと判断できる。従って、LOELを用いる事とマウスにのみ肝発がん性を示した事に基づき追加のUFを10としている。

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)

平成4年以降評価値算出にかかわる新たな知見は報告されていないので、健康影響に関する現行の評価値:0.3 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) (1999) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volume 73 Lyon, p223.

NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP TR 319.

WHO (1996) Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World Health Organization, 1996. pp. 511-518.

1,2-ジクロロプロパン

毒性評価

WHOのGDWQ第2版補遺では、以下のように評価している。

In vitro系の遺伝毒性試験は陰性および陽性結果が混在しているが、In vivo系の試験では、限られて試験系ではあるが、陰性の結果を示している。発がん性に関して適切な疫学データはなく、実験動物に関しても限られた情報しかないため、IARCでは、1,2-ジクロロプロパンをGroup3(ヒト発がん性に分類できない)に分類している(IARC, 1999)。従って、TDI法による指針値の算定が適切である。

Brucknerら(1989)の13週間(週5日投与)の経口投与試験が指針値作成のために最も適した試験であると考えられる。血液学的パラメータへの影響からLOELは100 mg/ kg/day(週5日補正では71.4 mg/ kg/day)と求められた。不確実係数:5000(種差と個体差に100、NOAELの代わりにLOELをしようすることにより:10、さらに、限定的だが陰性のIn vivo遺伝毒性試験結果と短期試験であることによる因子:5)を適用して、TDIは14 μ g/ kg/dayと求められた。

平成4年の専門委員会では、WHOと同じ試験(Bruckner et al., 1989)のLOEL:100 mg/ kg/day(週5日補正:71.4 mg/ kg/day)から、不確実係数:3000(種差と個体差に100、LOELを用いたことと発がん性及び生殖毒性のあることで30)を適用して、TDIを24 μ g/ kg/dayとしている。尚、この追加の不確実係数30にかんしては、NTPの2年間の実験(NTP, 1986)では肝毒性を指標として雄ラットで62 mg/ kg/dayをNOAELとし、雌ラット、雌雄マウスで125 mg/ kg/dayをLOELとしていること、肝発がん性についても雌雄マウスで認められたものが主として肝腺腫であることや、催奇形性を考慮しこれらを総合したものである。

その後、評価値算定に関わる知見は報告されていない。

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専門委の評価に従い、TDI:24 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飲むと仮定して得られる評価値0.06 mg/Lを維持することが適切である。

参考文献

- Bruckner, J.V., et al. (1989) Oral toxicity of 1,2-dichloropropane: acute, short-term, and long-term studies in rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 713-730.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (1999) 1,2-Dichloropropane. In: Reevaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 71 World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 1393-1400.
- NTP (1986) Toxicology and carcinogenesis studies of 1,2-dichloropropane (propylene dichloride) (CAS No. 78-87-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (Technical Report No. 263).
- 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. 201-208
-

VIII. 微生物分科会 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
—— 病原微生物に係る水道水質基準のあり方について ——

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 遠藤卓郎 国立感染症研究所 寄生動物部 部長

研究要旨

現行の浄水システムにおける微生物対策は、一連の上水処理工程に複数のバリアーを設け、混入の防止、除去、殺菌が措置されている。具体的には、取水制限、凝集、沈殿、ろ過、塩素消毒、残塩管理、給水停止等々がそれにあたる。併せて、水質基準に示される微生物項目の定期検査により、基準が遵守せられていることの確認がなされている。一連の浄水処理は、各々の工程につき適宜物理・化学的パラメータを定めてその連続監視を通して運転状況の把握・管理がなされている。すなわち、本システムは基本的に食品製造分野で開発された衛生管理計画(HACCP)、あるいはWHOの水安全計画(Water Safety Plans)と概念を共有するものである。

現在の水質基準では一般細菌と大腸菌群が採用されているが、本研究ではその是非を検討した。すなわち、一般細菌は従属栄養細菌の一部を検知するに留まり、水道水中の微生物の現存量を評価するには必ずしも十分でなく、従属栄養細菌の測定が勝るものと判断される。しかしながら、従属栄養細菌の測定は普及していないこと、十分な基礎資料が無いことなどから、当面は水質基準項目として導入は難しいものと判断された。したがって、当面は一般細菌を据え置くことが妥当と判断された。また、水系感染の主な病原微生物が人を含む温血動物の糞便に由来することから、水道の安全対策として糞便汚染を検知することがきわめて重要である。水道水の品質保証の観点から糞便汚染の検知には高い精度が求められ、大腸菌は糞便汚染の指標として妥当と判断される。したがって、水質基準項目として以下の2項目を提案することが妥当と考えられた。

一般細菌：1 mLの検水で形成される集落数が100以下であること

大腸菌：検出されないこと(但し、検水量は100 mL)

なお、今後とるべき措置として従属栄養細菌に関する資料収集に努め、現存量指標としての有効性を確認することが望まれる。併せて、これを機に培養方法の普及に努めることが望まれる。その後、基準項目に加えるべく改めて検討することを提案する。

一方、クリプトスポリジウム等の塩素耐性微生物による汚染への対策は平成8年10月、「水道におけるクリプトスポリジウム暫定対策指針」(以下「対策指針」という。)を策定し、クリプトスポリジウム等による汚染のおそれの検討及び汚染のおそれがある場合における適切なる過処理を指導してきた。また、平成12年4月に施行された「水道施設の技術的基準を定める省令」において、原水に耐塩素性病原微生物が混入するおそれがある場合にはろ過等設備すべき旨規定してきた。

この度の水質基準の改訂を機に、対策指針に示された方針の一層の維持・強化を目指し、消毒に加え、塩素耐性微生物に係る措置(原水がクリプトスポリジウム等により汚染され、又は汚染されているおそれがある場合には、適切なる過操作を行うべきこと)を加えることが必要と判断された。これによって、耐塩素性病原微生物対策が促進されるものと期待される。

A. 研究目的

水道水に係る水質基準の設定の意義は、基準値の遵守により高品質な水道水の供給若しくは、水道水を介した健康被害の回避に寄与することにある。しかしながら、全ての危害物質が基準項目になじむものではなく、主に長期曝露による健康被害を生じさせる物質でその濃度の変動がないか若しくは、変化の時間軸が長い物質が対象となる。一方、短期曝露により健康被害が予見される危害物質、濃度変動が大きいか若しくは、変化の時間軸が短い物質に対しては連続監視あるいは相当の頻度でのモニタリングにより汚染を把握し、一連の浄水処理で汚染防止、除去若しくは、消毒による不活化が原則となる。病原微生物は短期曝露により健康被害が予見されることなど、その特性から連続監視の対象となる危害物質に分類される。水道法第4条には「病原生物に汚染され、又は病原生物に汚染されたことを疑わせるような生物若しくは物質を含むものでないこと」と規定されており、その理念には上述の原則が強く反映されている。

現行の水質基準では微生物に係る項目として一般細菌および大腸菌群が定められており、定期検査においてそれらが検出若しくは、存在しないことを確認している。いうまでもなく本措置は日々の工程管理に資すべき情報の蒐集を目的としたものではなく、もっぱら最終産物である水道水の品質保証にある。保証すべき品質とは病原微生物による汚染のないことであるが、一般細菌および大腸菌群はいずれもそれ自体が病原微生物ではなく、汚染の有無を表現する包括的な代替指標と位置付けられている。

今日の水道にあっては、従来の病原細菌

類に加えてクリプトスポリジウム等の耐塩素性病原微生物による汚染あるいは、レジオネラ等の配管系内で繁殖する病原微生物といった新たな問題点が浮上しており、その対策は焦眉の急となっている。

B. 研究方法

現行の浄水システムにおける微生物対策は、一連の上水処理工程に複数のバリアーを設け、混入の防止、除去、殺菌が措置されている。具体的には、取水制限、凝集、沈殿、ろ過、塩素消毒、残塩管理、給水停止等々がそれにあたる。併せて、水質基準に示される微生物項目の定期検査により、基準が遵守せられていることの確認がなされている。一連の浄水処理は、各々の工程につき適宜物理・化学的パラメータを定めてその連続監視を通して運転状況の把握・管理がなされている。すなわち、本システムは基本的に食品製造分野で開発された衛生管理計画（HACCP）、あるいはWHOの水安全計画（Water Safety Plans）と概念を共有するものである。

かつて、水道水を介する主要な感染症はコレラやチフスあるいは赤痢といった腸管系細菌による感染症であった。基本的には、今日もこの構図に変わりはない。その一方で、クリプトスポリジウム等の耐塩素性病原微生物による汚染問題は新たな問題を投げかけている。また、レジオネラ属菌など配管系で増殖する可能性のある病原体が新たな脅威として関心をよんでいる。

C. 研究結果および考察

1. 水質基準項目として以下の2項目を提案する

一般細菌：1 mL の検水で形成される集落数が100以下であること

大腸菌：検出されないこと（但し、検水量は100 mL）

1.1 一般細菌については現行の基準を据え置く理由

水道の分野における微生物汚染への対応は Robert Koch の業績に始まり、緩速ろ過により細菌集落数（現在の一般細菌に相当）が100個/mL以下にろ過除去された水道水を介してコレラやチフスが発生していないことを根拠として、細菌数の測定をろ過工程評価に採用したことである。わが国においてもこの目的で一般細菌が導入された。しかしながら、今日では急速ろ過が普及しており、一般細菌数をもってろ過工程管理が行われることは稀となった。従って、この意味では一般細菌の役割は終了したものと判断される。しかしながら、わが国ではこれまで一貫して水質基準に一般細菌を採用してきた経緯があり、浄水の現場ではこの指標を有効活用すべく創意工夫がなされてきた。その結果、検出対象の細菌類が限定されるものの、検出に要する時間が短く、検査方法も簡便であることから、工程管理的要素を加味した指標細菌として活用している浄水場も少なくない。

一方、従属栄養細菌は本来的な水中の細菌数をよりの確に表現することから、細菌現存量の把握に用いるのが妥当と考えられる。また、今般問題となっているレジオネラ属菌は水中に形成された生物膜中の原生動物（アメーバ等）を宿主として増殖する菌で、従属栄養細菌との量的相関は認められないものの、従属栄養細菌の測定を通してその水系がレジオネラの増殖を許す環境

であるか否かの判定に利用可能である。ただし、わが国では従属栄養細菌は限られた水道施設において試験的に測定されているに過ぎず、十分な基礎資料の蓄積がない。

これに対し、一般細菌は現行の培養条件から、従属栄養細菌の一部の細菌を検知するに留まり、感度が劣るものの、従属栄養細菌との量的相関が認められることから、当面は水質基準項目として据え置くことが妥当と判断される。なお、今後とるべき措置として早急に従属栄養細菌に関する資料収集に努め、現存量指標としての有効性を確認することが望まれる。併せて、これを機に培養方法の普及に努めることが望まれる。その後、基準項目に加えるべく改めて検討することを提案する。

1.2 大腸菌群を水質項目から削除し、大腸菌を水質項目とする理由

水系感染の主な原因菌が人を含む温血動物の糞便を由来とすることから、水道の微生物学的安全性確保に向けては糞便汚染を検知することがきわめて重要である。水道水の品質保証の観点から糞便汚染の検知には高い精度が求められる。大腸菌は糞便汚染の指標として適当と判断される。

大腸菌群が基準項目に設定されるに至った経緯をみても明らかなように、指標細菌として大腸菌を用いるべきであった。然るに、大腸菌群が採用された理由は、単に当時の培養技術が制約となっていたに過ぎない。今日では、迅速・簡便な大腸菌の培養技術が確立されており、技術的問題は解決されている。

2. クリプトスポリジウム等の耐塩素製病原微生物対策

2.1 対策の必要性

1994年以降わが国でも顕在化したクリプトスポリジウム等の耐塩素性病原微生物による汚染問題は水道水の衛生行政上の重要課題となっている。このため、厚生労働省においては、平成8年10月、「水道におけるクリプトスポリジウム暫定対策指針」（以下「対策指針」という）を策定し、クリプトスポリジウム等による汚染のおそれの検討及び汚染のおそれがある場合における適切なる過処理を指導してきた。また、平成12年4月に施行された「水道施設の技術的基準を定める省令」において、原水に耐塩素性病原微生物が混入するおそれがある場合にはろ過等を設備すべき旨規定してきた。この度の水質規準の改訂を機に一層の措置の充実・強化が求められる。

2.2 今後とるべき対策

前文で触れたごとく、病原微生物等の水質項目設定になじまない危害物質に関する対策は、原則として汚染を未然に防ぐことにあり、そのためにはあらかじめ水源域における汚染源の特定、原水汚染の機会、程度、その変動量等々を把握することが重要である。その上で、対策上で必要な処理能力を有する設備の導入・充実、あるいは改善をはかることで安全が確保されるものである。

これまでのわが国の汚染状況、あるいは患者発生状況からすれば、平常時の水道水を介したクリプトスポリジウム等の感染リスクは十分に低いものと推測される。そのような状況の中で、まれにはあるが平常時の年間感染リスクを超えるような高い日感染確率を示す特異日が出現することも想定され得る。通常の日感染リスクが十分に

低いものであれば、年間感染リスクは日感染リスクの和に近似する。その結果、感染リスクに係る様々な変動要因がある中で、年間感染リスクは特異的に高い値を示す日感染リスク値に強く影響される。

ひるがえって、その特異的に高い値を発生させない措置を講じることで年間感染リスクは低く抑えられることが、原水中のオーシスト調査の結果を基にしたモンテカルロ・シミュレーションにより示されている。シミュレーションでは、相当量の浄水に存在するオーシストを常時監視し、その結果を日々の給・配水の可否判断に反映させるという想定となっており、実際上の浄水管理には適応し得ないものである。しかしながら、上記の研究では、明確に特異日を排除する（発生させない）ことが安全につながるという方向性が示されている。実際上の浄水場の運営にあつて、「特異日を発生させない」措置とは、対策指針に示されるところの「ろ過施設の整備と浄水工程の管理強化」措置である。

したがって、本専門委員会としては、対策指針に示された方針の一層の維持・強化を目指し、消毒に加え、塩素耐性微生物に係る措置（原水がクリプトスポリジウム等により汚染され、又は汚染されているおそれがある場合には、適切なる過操作を行うべきこと）を加えることが必要と考えた。これによって、耐塩素性病原微生物対策が促進されるものと期待される。

2.3 汚染のおそれの判断について

対策指針においては、「水道の原水から大腸菌群が検出されたことがある場合」又は「水道の水源となる表流水、伏流水若しくは湧水の取水施設の上流域又は浅井戸の周

辺に、人間又は哺乳動物の糞便を処理する施設等の排出源がある場合」に、指標菌（大腸菌及び嫌気性芽胞菌）の検査を行い、これが検出された場合に「汚染のおそれ」があると判断することとされている。しかしながら、排水処理として塩素消毒がなされている場合があることを想定すれば、大腸菌を指標とすることに蓋然性を欠く事態も生じ得る。

クリプトスポリジウム等による汚染は、水源域における人間又は哺乳動物の糞便処理施設及びその排出源等の人口汚染源、降雨や融雪などに伴った農業用地からの流入汚染、または野生動物の活動などが直結する原因であり、レクリエーション等で水源への人の出入りや、地層の亀裂など地質学的な特性も汚染につながる要素となる。したがって、原水汚染のおそれを事前に把握し、その上で、それに対応した管理を行うことが必要であり、HACCP や WHO の Water Safety Plans などの考え方に十分配慮することが必要である。

3. 今後の課題

3.1 異常事態への対応

これまでのクリプトスポリジウムの集団感染事例から学ぶところは、高濃度汚染が一過性、あるいは間欠的に発生する点である。このような異常事態への対処方法は事前と事後に分けられる。望むべくは、事前に汚染を察知して事故を未然に防ぐことである。しかしながら、原虫そのものを対象として連続監視することは非現実的で、すでに示されるように取水地点における原水濁度の急激な変化（上昇）などの意味付けを適正に行ない、浄水管理に反映させることが望まれる。

一方、異常事態が発生した場合には、当該事態への速やかな対応が求められる。その際、集団感染の汚染源の特定は被害を最小限にとどめるために、事後の措置として採るべき最重要課題の一つである。そのため、各浄水場においては配水の一部あるいはその沈渣を一定期間保存する制度の導入を検討すべきものと考ええる。

なお、クリプトスポリジウム等は、ヒトや家畜などの糞便を汚染源としている。従って、汚染防除の基本は原水の保全であり、その対策が推進されるべきである。小規模水道、特に零細規模の水道においては、財政的及び人的資源の不足からこれらの対策が適切に講ずることができないことが懸念される。このため、WHO が提言しているとおり、例えば、一定規模以下であり、かつ、これら微生物による汚染に関する一定の条件を満たす場合には、無条件にろ過施設の導入を義務付ける、といった制度の導入についても検討する必要がある。

D. 研究成果

特になし

1. 水道における細菌試験の意義

1.1 一般細菌数基準の 100cfu/ml の妥当性について

イギリスなどの水道先進国では、砂ろ過法が伝染病予防に効果があることを経験則的に認めていたが、理論的にはパスツールの細菌培養法が考案されるまで実証されなかった。しかし、1892年(明治24年)エルベ川流域でコレラが大流行した際、エルベ川の最下流部で水道水源として取水していたドイツ・ハンブルグ市では砂ろ過を行っていたため、上流の町より極端にコレラ患者が少なかったことにより、砂ろ過の効果が水道で初めて実証された。

このような事実があったにもかかわらず、横浜市が1887年(明治20年)わが国で最初に近代水道を導入し、砂ろ過池を採用した当時は砂ろ過池の効果については十分わかっていなかったものと思われる。それは、横浜市がイギリスの技術者に水道創設を依頼したためイギリスで主流であった砂ろ過技術を採用したためであろう。事実、横浜市に遅れること2年後にわが国で2番目に水道を創設した函館市の水道では砂ろ過池を採用していないことから伺えよう。その後、横浜市の例でもわかるとおり水道を導入した地域では、水系伝染病の患者数が激減したことによりわが国でも砂ろ過池による細菌類の除去が徐々に実証されてきた(図-1)。

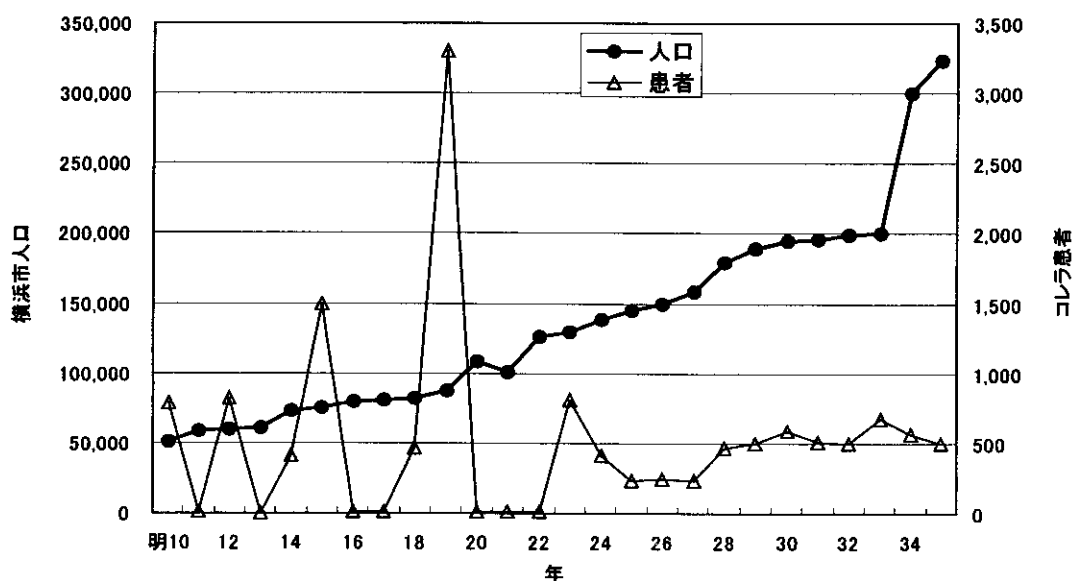


図-1 横浜市の人口とコレラ患者数の推移

細菌培養法が一般化すると共に、東京、大阪、横浜など水道を導入した主要都市の水道水質関係者が上水協議会(現日本水道協会)を設立し、水道水の水質基準についても論議がされるようになり1904年(明治37年)の上水協議会における協定試験法において細菌聚落数が採用された。この細菌聚落数は緩速ろ過池の機能確認の試験であり、その後、塩素処理が徹底された以降は一般細菌と名称が変更された。一般細菌は主として塩素消毒を確認する方法として試験されている。

細菌聚落数が採用された時から基準は 100cfu/ml であったが、その根拠は十分明らかではないが、横浜市水道局に残されている戦前・戦後の緩速ろ過池の一般細菌数の記録から次のように推測されよう。

- ① 緩速ろ過池を洗浄し、新たにろ過を開始する際、ろ過砂などに混入している細菌類がろ過開始当初には多数漏洩する。その後、ろ過砂の生物相が安定し、除菌効果が現れるが、ろ過効果が安定すると一般細菌数は 100cfu/ml 以下となり、砂ろ過の状況判断指標として使えること。

② 細菌類を体内に吸入しても一定数以上でない、たとえ水系伝染病でも発病しないため、

表-1 西谷浄水場緩速ろ過水(第1号池～第8号池)
における一般細菌数

| 年度 | 回数 | 最高 | 最低 | 平均 | |
|-----|-----|-------|----|------|-------|
| 昭8 | 833 | 76 | 0 | 9.0 | *1 |
| 9 | 886 | 98 | 0 | 11.0 | *1 |
| 10 | 925 | 88 | 0 | 9.0 | *1 |
| 13 | 400 | 64 | 0 | 2.0 | *1、*2 |
| 昭25 | 336 | 47 | 0 | 5.0 | |
| 26 | 338 | 5,000 | 0 | 62.6 | |
| 27 | 359 | 4,260 | 0 | 89.6 | |
| 28 | 361 | 416 | 0 | 5.9 | |
| 29 | 337 | 550 | 0 | 7.5 | |
| 30 | 488 | 150 | 0 | 4.3 | |
| 31 | 366 | 38 | 0 | 2.5 | |
| 32 | 367 | 160 | 0 | 4.1 | |
| 33 | 358 | 18 | 0 | 2.4 | |
| 34 | 350 | 24 | 0 | 1.8 | |
| 35 | 369 | 230 | 0 | 4.2 | |
| 36 | 199 | 380 | 0 | 9.2 | |
| 37 | 180 | 200 | 0 | 6.2 | |
| 38 | 175 | 190 | 0 | 4.8 | |
| 39 | 188 | 340 | 0 | 8.1 | |
| 40 | 179 | 460 | 0 | 12.0 | |
| 41 | 185 | 160 | 0 | 13.0 | |
| 42 | 177 | 270 | 0 | 7.8 | |
| 43 | 179 | 310 | 0 | 9.6 | |
| 44 | 181 | 1,600 | 0 | 17.0 | |
| 45 | 190 | 630 | 0 | 15.0 | |
| 平均 | | | | 12.9 | |

注: *1: 池数不明
*2: 昭.12/12～13/11

あらゆる細菌類の総量である一般細菌数として 100cfu/ml 以下であれば発病の危険性はほとんどないと思われること。

などの結果から細菌聚落数の基準は緩速池におけるろ過水の集落数を参考にしたと思われる。参考に西谷浄水場における緩速池のろ過水の一般細菌について、昭和8～45年度の試験回数、最高、最低、平均を表-1に示した。

結果は各年度によって試験回数が異なっているが、昭和8～45年度の平均は13cfu/mLで、戦前は最高値でも100cfu/ml以下であったが、昭和26,27年以降は平均値こそあまり上昇していないが最高値が100cfu/mlを超過するようになってきた。水源の水質汚染が進行してきたものと考えられる。しかし、戦後、駐留軍の野戦規則で水道水中の残留塩素は2ppmを保持しなければならないという通達が出て、緩速ろ過池での除菌作用は無視される形となり、緩速ろ過での除菌の使命は終焉する事となった。さらに良質な水道原水水質や、広い過面積を必要とし、維持管理に人手がかかる緩速ろ過池は、新たに作られなくなり、さらに緩速ろ過池を急速ろ過池に改造など、緩速ろ過方式は激減していった。

参考資料

- 1)山村勝美;我が国の水道水質基準に関する歴史的経緯,水道協会誌,第525号,1978
- 2)上水試験方法(1985年版)の解説
- 3)上水試験方法解説編 1993年版
- 4)横浜市水道局水質試験成績並びに調査報告,昭和43年度(第19集)から45年度(第21集)まで
- 5)横浜水道70年史、100年史 横浜市水道局

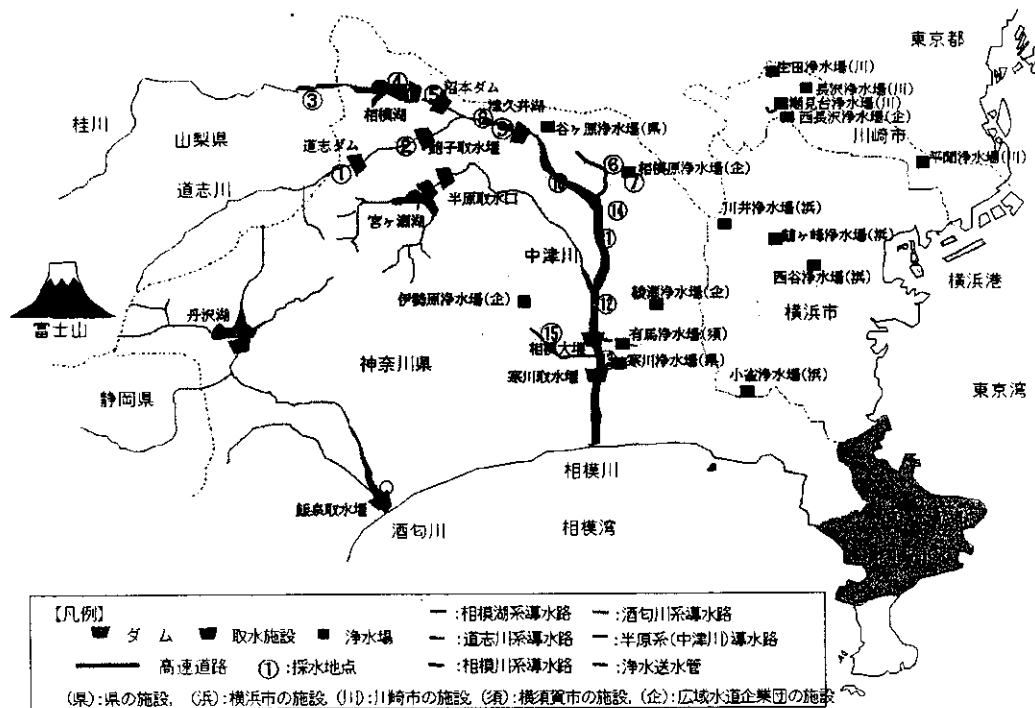


図-2 横浜市の水源地水質検査地点と主な水道施設

1. 2. 相模川水系における大腸菌群と大腸菌の検出状況について

水道における大腸菌群試験は平成4年度までLB-BGLB法で行い、平成5年からMMO-MUG法に変更したので現行の試験方法に関して上記の関係を調べた。

横浜市水道局では平成12年度に水道水源(相模川水系)の上流部から下流部に至る14~15か所で毎月1回水質試験を実施している(図-2)。相模川上流(相模湖)と下流(寒川取水堰)までの間における大腸菌群と大腸菌との推移を見たものが図-3である。大腸菌群及び大腸菌数は下流に行くに従いともに多くなる傾向が認められた。ただし、津久井湖においては大腸菌が著しく減少しているが、植物プランクトンの増殖による影響を受けたものと思われる。

この定期検査における大腸菌群数と大腸菌数の試験結果を表-2に、平成13年度は15か所の結果を表-3に示した。図-4は表-2, 3から得られた全データについて大腸菌群数と大腸菌数の相関関係を示したものである。その結果、大腸菌群数と大腸菌数の間には強い相関関係があり、大腸菌群数の方が大腸菌数より35~80倍も多く検出されている。

しかし、相模川流域の検査場所は、人為的汚染が比較的少ないところや畜舎排水などで汚染が進行している場所を含んでいるため、河川A類型の大腸菌群の生活環境基準値である1,000MPN/100ml以下、B類型の5,000MPN/100ml以下の場合における大腸菌数とを比較した結果、図-5,6のとおり相関はなかった。一方、大腸菌群が5000MPN/1mlを超過する場所においては、図-7で示したとおり大腸菌群と大腸菌とは強い相関が認められた。