

いて多数回シミュレーションを行うことで2005年の農薬原体濃度を予測した。

4) フェンチオンの光及び塩素暴露における反応生成物の動態とそのコリンエステラーゼ活性への影響

P=S結合を有する有機りん系農薬であるフェンチオン(MPP)、MPPのチオメチル基が酸化されたMPPスルホキシド及びMPPスルホンとそれらのオキシソンの計6種について分析法の確立を行うとともに、MPPの光及び塩素暴露におけるMPPとその反応生成物の動態について検討した。また、上記6物質を対象に、そのコリンエステラーゼ(ChE)阻害活性の評価を行った。

5) 塩素処理による有機りん系農薬のオキシソンの変換機構

P=S結合を有する10種の有機りん系農薬について、塩素処理における反応速度、オキシソン体(P=O結合)への変換効率を求めた。このときオキシソン体への変換効率が低い物質については、オキシソン体以外の反応生成物についても検討した。また、オキシソンの塩素反応性についても検討を行った。

## C. 研究結果及びD. 考察

### 1) 農薬類の実態調査

平成15農薬年度の農薬原体総出荷量は30万t弱で、前年度までと同様、総出荷量は減少傾向にあった。例えば、平成15農薬年度の農薬原体出荷量は、平成元年農薬年度の値に比べて、総出荷量は56%、除草剤出荷量は48%、殺虫剤出荷量は58%、殺菌剤出荷量は68%であった。一方、平成15農薬年度の使用農薬原体数は485で、前年度までと比較してほとんど変化がなかった。

農薬分科会に参加している全国11水道事業体の平成17年度の農薬類実態調査における、測定農薬類の種類は原水及び浄水でそれぞれ166及び149種であった(平成16年度:原水155種、浄水157種)。このとき、第1群農薬は原水、浄水ともに101種であったことから、全ての第1群農薬について、いずれかの農薬が11水道事業体のいずれかで測定されたと言える。また、第1群農薬の測定項目数は、原水では平均が79、最小が36であった。一方、浄水では、平均が

70、最小が0であった。測定項目数が減少した理由として、原水の場合には、より実態に即した効率的な農薬の監視が行われるようになってきたこと、浄水の場合には、新水質基準の施行から2年目を迎え、高度浄水処理を行っている水道事業体では浄水において測定を行わないケースもあることによると推測された。第1群農薬以外で測定された農薬類の種類は、原水では第2群農薬が18種、第3群農薬が18種、酸化物が16種、その他が13種であった。浄水では第2群農薬が6種、第3群農薬が17種、酸化物が15種、その他が10種であった。

検出農薬の種類は、原水において97種、浄水において45種であった。昨年度の結果と比較すると、原水ではほぼ同程度であったが(昨年度98種)、浄水では大幅に増加していた(昨年度31種)。これは、各水道事業体が処理システムを考慮して、より効率的な監視を行ったことが一因であると考えられた。

各農薬類の検出状況について見ると、原水の場合、最高濃度で検出された農薬はプレチクロールであった。また、プロモブチド、イソプロチオラン、チオベンカルブ、ベンタゾンの4種は5µg/L以上と高濃度で検出された。検出率について見ると、イミダクロプリド、ベンタゾン及びカルベンダジムの3種は検出率が50%を超えており、非常に高頻度で検出される農薬であることが示された。農薬類の個別農薬評価値について見ると、1回の結果ではあったが、MPPが1.9という非常に高い値を示した。また、MPPスルホキシド、フェニトロチオン、モリネート、ダイアジノン、チオベンカルブ、メフェナセット、カフェンストロールの7種が0.3以上の値を示した。

一方、浄水の場合、最高濃度で検出された農薬はベンタゾン(3.5µg/L)であった。また、プロモブチド及びピロキロンの2種も最大検出濃度が1µg/Lを超えていた。検出率について見ると、最も検出率が高かった農薬はベンタゾンで、その値は39.2%であった。これ以外にも、ダラポン、トリシクラゾール、XMC、プロモブチド、クロロネブ、ピロキロン、フェノブカルブ、フル

トラニルの8種の検出率が10%を超えていた。農薬類の個別農薬評価値は、MPP スルホン及びフェントエートの2種が0.1以上の値を示す場合があった。

検出指標値に関しては、上述の通り、原水で、MPPの個別農薬評価値によって1.9という高い値を示した例を除いては、ほぼ昨年と同じ傾向、すなわち、原水では概ね0.5以下、浄水では概ね0.1以下であった。

全国2031地点を対象とした平成16年度の農薬類測定結果における、第1群農薬の項目ごとの測定値点数は、農薬の項目ごとに異なり、原水では351~950地点の範囲、浄水では196~534地点の範囲であった。

検出状況を検出指標値で見ると、原水では、703地点のうち検出指標値が1以上、0.7~1及び0.1~0.7の地点は、それぞれ1、4及び51地点であった。一方、浄水では、525地点のうち検出指標値が1以上の地点はなく、0.7~1及び0.1~0.7の地点は、いずれも4地点であった。

各農薬類の個別農薬評価値について見ると、原水において0.7以上で検出された農薬は、第1群農薬のフェニトロチオン、クロルニトロフェン(CNP)、CNPアミノ体、イミノクタジン酢酸塩及び第3群農薬のフィプロニルの計5種であった。一方、浄水において0.7以上で検出された農薬はフェニトロチオン(1地点)のみであった。

## 2)モデル地域を対象とした監視農薬プライオリティーリストの妥当性の検討

3~11月を4期に分け、相模川及び酒匂川水系の主要流域の農薬流出量を推定した結果、いずれかの水系の年間流出量が100kg以上の農薬は、両水域に共通して多いグリホサート、アシュラム等9種、相模川に多いダゾメット、酒匂川に多いマンゼブの計11種であり、いずれもプライオリティーリストの上位にランクされる農薬であった。これらの時期別流出量を比較したところ、両水域で最大流出期がずれる農薬(ジクワット等)や流出パターンが逆の傾向を示す農薬(マンゼブ等)の存在が確認された。

ADIを考慮した流出リスク指標で評価を行うと、両水系ともジクワットとパラコートが1、2位を占めた。これを含め環境負荷

が高い農薬として相模川で11種、酒匂川で13種、合わせて15種の農薬が抽出された。その約半分の8種は101農薬の対象外であることから、これらの農薬の実態把握が重要と考えられた。

## 3)モデル流域を対象とした詳細データに基づくモデル構築とその大規模流域への適用

モデルシミュレーションによる河川中農薬濃度と実観測濃度を比較すると、実際には農薬は5、6月より検出されているのに予測では6、7月から農薬濃度が上昇する結果となった。これは実際の農薬散布が予想よりも早かったためと考えられた。一方、予測値において農薬が検出され始めた6月中旬以降、観測値は予測値の範囲内に収まっていた。このことから、農薬の散布時期を正確に設定することで、濃度レベル・ピーク検出時期ともにモデルシミュレーションにより予測可能であると考えられた。農薬が高頻度で検出される6、7月における濃度観測日の観測値の平均濃度と、同期間・同日における予測値の平均濃度を予測値の大きい順に並べ比較したところ、総じて予測値が観測値を下回った。これは予測による農薬出荷量が実際よりも過小評価されていることに起因しているものと推測された。また、予測値と観測値のランキングも良く一致しているとは言えず、農薬出荷量と農薬散布時期の将来予測法についてさらに改良を加える必要があると考えられた。

## 4)フェンチオンの光及び塩素暴露における反応生成物の動態とそのコリンエステラーゼ活性への影響

MPP、MPPスルホキシド、MPPスルホン、MPPオキシソン、MPPオキシソンスルホキシド及びMPPオキシソンスルホニルのLC/MSによる定量下限値は、それぞれ10、0.02、0.2、0.05、0.2及び0.1µg/Lであった。一方、これら6種のGC/MSによる定量下限値は、それぞれ0.2、10、2、5、50及び20µg/Lであった。

MPPの水中における挙動を検討したところ、MPPは緩やかに分解し、分解直後からMPPスルホキシドを生成することがわかった。例えば、48hr後のMPPの残存率は50%

であり、30%がMPPスルホキシドに変換し、残り20%は別の物質であった。このとき、MPPオキソンスルホキシド及びMPPオキソンスルホンはずかながら検出された。

MPPを紫外線照射したところ、MPPは速やかに分解し、4種の反応生成物が確認された。そのうち、1種はMPPスルホキシドと同定され、1種はO,O-ジメチルS-[3-メチル-4-(メチルチオ)-フェニル]ホスホロチオレートと推定された。これら2種の生成は、MPPのケミカルランプの照射によっても確認されたため、環境中においても生成すると推測された。

MPPを遊離塩素濃度1mg/Lで塩素処理したところ、MPPは反応時間5minで完全に分解され、反応生成物としてMPPスルホキシドとMPPスルホンが検出された。さらに反応が進むと、MPPスルホキシドとMPPスルホンは、それぞれオキソン体へと変化した。その後、反応時間48hr後では、MPPオキソンスルホキシドは分解し、MPPは、そのほとんどがMPPオキソンスルホンに変換していることがわかった。

MPP、MPPスルホキシド、MPPスルホン、MPPオキソン、MPPオキソンスルホキシド及びMPPオキソンスルホンの計6種のChE阻害活性を比較した結果、MPP、MPPスルホキシド及びMPPスルホンの3種はChE阻害活性をほとんど示さなかった。一方、これら3種のオキソン体はChE阻害活性を示し、その程度は、MPPオキソン、MPPオキソンスルホキシド、MPPオキソンスルホンと酸化の程度が進むにつれて大きくなることがわかった。

#### 5) 塩素処理による有機りん系農薬のオキソン体への変換機構

P=S結合を有する10種の有機りん系農薬の塩素との反応速度定数は、 $41 \sim 7.3 \times 10^4$  1/M/sの範囲であった。塩素反応性をグループ別に見ると、アミデート型、EPN、ジチオ型、チオノ型の順に高いことが示された。塩素処理における対象農薬のオキソン体への変換率は、アミデート型の2種を除いて80%以上であったことから、EPN、ジチオ型及びチオノ型の有機りん系農薬の塩素処理における主要反応経路はオキソン体への変

換であることがわかった。一方、アミデート型については、オキソン体への変換とP-O-アリアル結合の切断が約50%ずつであることがわかった。塩素濃度が0.75~0.99mg/L、pHが7.2の条件で10種のオキソン体を塩素処理した結果、24hr後の残存率は59~108%の範囲にあった。このことから、通常の塩素処理によって生成したオキソン体は、塩素との反応によってその一部は減少するが、その多くがオキソン体として残存していることがわかった。

#### E. 結論

1) 平成15農薬年度の農薬原体総出荷量は30万t弱で、前年度までと同様に、総出荷量は減少傾向にあった。一方、平成15農薬年度の使用農薬原体数は485で、前年度までと比較してほとんど変化がなかった。

農薬分科会に参加している全国11水道事業体の平成17年度の農薬類実態調査の結果、検出された農薬の種類は、原水及び浄水でそれぞれ97及び45種であった。昨年度の結果と比較すると、原水ではほぼ同程度であったが、浄水では大幅に増加していた。

検出濃度は、原水の場合、プレチラクロールが最高濃度で検出され、プロモブチド、イソプロチオラン、チオベンカルブ及びベントゾンの4種が5µg/L以上で検出された。一方、浄水の場合、ベントゾンが最高濃度(3.5µg/L)で検出され、プロモブチド及びピロキロンの2種が1µg/L以上で検出された。個別農薬評価値は、原水では、1回の結果ではあったが、MPPが1.9という非常に高い値を示した。MPPスルホキシド、フェントロチオン、モリネート、ダイアジノン、チオベンカルブ、メフェナセット及びカフェンストロールの7種が0.3以上の値を示した。浄水では、MPPスルホン及びフェントエートの2種が0.1以上の値を示す場合があった。検出指標値に関しては、原水で、MPPの個別農薬評価値によって1.9という高い値を示した例を除いては、ほぼ昨年と同じ傾向、すなわち、原水では概ね0.5以下、浄水では概ね0.1以下であった。

全国2031地点を対象とした、平成16年

度の農薬類測定結果では、原水 703 地点のうち検出指標値が 1 以上、0.7~1 及び 0.1~0.7 の地点は、それぞれ 1、4 及び 51 地点であった。一方、浄水 525 地点では検出指標値が 1 以上の地点はなく、0.7~1 及び 0.1~0.7 の地点はいずれも 4 地点であった。各農薬類の個別農薬評価値を見ると、原水において 0.7 以上で検出された農薬は、第 1 群農薬のフェニトロチオン、CNP、CNP アミノ体、イミノクタジン酢酸塩及び第 3 群農薬のフィプロニルの計 5 種であった。一方、浄水において 0.7 以上で検出された農薬はフェニトロチオン (1 地点) のみであった。

2) 農薬の施用情報と作付面積から流域別の農薬散布量を推定するとともに、散布環境をモデル化して河川への流出量を包括的に算出する手法を検討し、神奈川県相模川及び酒匂川水系で使用される農薬の時期別推定流出量を算出したところ、流出量が多く環境負荷が高いと考えられる農薬の約半数が 101 農薬以外の農薬であることが示された。

3) 不確実性を考慮した農薬出荷量の予測値と過去の気象データを基に、河川中農薬濃度のモデルシミュレーション予測を行ったところ、濃度予測結果は、農薬出荷量と農薬散布時期の予測精度に大きく影響し、濃度予測値は必ずしも観測値と必ずしも一致しなかった。

4) P=S 結合を有する有機りん系農薬である MPP を紫外線照射したところ、MPP は速やかに分解し、4 種の反応生成物が確認された。そのうち、1 種は MPP スルホキシドと同定され、1 種は O,O-ジメチル S-[3-メチル-4-(メチルチオ)-フェニル]ホスホロチオレートと推定された。MPP を遊離塩素濃度 1 mg/L で塩素処理したところ、MPP は反応時間 5 min で完全に分解され、反応生成物として MPP スルホキシドと MPP スルホンが検出された。さらに反応が進むと、MPP スルホキシドと MPP スルホンは、それぞれオキソン体へと変化した。MPP、その酸化物及びそれらのオキソン体の計 6 種の ChE 阻害活性を比較した結果、MPP、MPP スルホキシド及び MPP スルホンの 3 種は ChE 阻

害活性をほとんど示さないこと、一方、これら 3 種のオキソン体の ChE 阻害活性の程度は、MPP オキソン、MPP オキシンスルホキシド、MPP オキシンスルホンの順に高いことがわかった。

5) P=S 結合を有する 10 種の有機りん系農薬の塩素との反応性は、グループ別に見ると、アミデート型、EPN、ジチオ型、チオノ型の順に高かった。このとき、有機りん系農薬のオキソン体 (P=O 結合) への変換率は、アミデート型の 2 種を除いて 80% 以上、一方、アミデート型については、オキソン体への変換と P-O-アリアル結合の切断が約 50% ずつであることが明らかとなった。また、通常の塩素処理によって生成したオキソン体は、塩素との反応によってその一部は減少するが、その多くがオキソン体として残存していることがわかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ayano, E., Okada, Y., Sakamoto, C., Kanazawa, H., Okano, T., Ando, M. and Nishimura, T.: Analysis of herbicides in water using temperature-responsive chromatography and an aqueous mobile phase, *J. Chromatogr. A*, 1069, pp.281-285, 2005.
- 2) 西村哲治: バイオアッセイの未来, *環境浄化技術*, pp.1~6, 2005.
- 3) Tahara, M., Kubota, R., Nakazawa, H., Tokunaga, H. and Nishimura, T.: Use of cholinesterase activity as an indicator for the effects of combinations of organophosphorus pesticides in water from environmental sources, *Water Res.*, 39(20), pp.5112-5118, 2005.
- 4) Matsui, Y., Inoue, T., Matsushita, T., Yamada, T., Yamamoto, M. and Sumigama, Y.: Effect of uncertainties of agricultural working schedule and monte-carlo evaluation of the model input in basin-scale runoff model analysis of herbicides., *Water Sci. & Tech.*, 51(3-4), pp.329-337, 2005.

5) 新井崇子, 鎌田素之, 島崎大, 浅見真理, 相澤貴子: 農薬の分子構造別の塩素分解性に関する研究, *水環境学会誌*, 28(7), pp.437~444, 2005.

## 2. 学会発表

1) Matsui, Y., Narita, K., Inoue, T. and Matsushita, T.: Screening level analysis for monitoring pesticide in river water using a hydrological diffuse pollution model with limited input data. *Proc. IWA 10th International Specialised Conference on Watershed and Riverbasin Management*, Calgary, Canada, CD-ROM, 2005.

2) Nishimura, T., Ayano, E., Magara, Y. and Ando, M.: Analysis and toxicity evaluation of chlorination products of eight sulfonylurea and urea herbicides, *Proc. 1st IWA-ASPIRE Conference & Exhibition*, Singapore, 5P9, CD-ROM, 2005.

3) Nishimura, T., Tahara, M., Kubota, R., Shimizu, K., Ema M. and Tokunaga, H.: Behavior of fenthion after chlorination treatment and effect of its products on cholinesterase activity, *45th of the Society of Toxicology Annual Meeting*, San Diego, p.157, 2006.

4) 小椋淳二, 田中航也, 服部晋也, 塩出貞光: 農薬監視における効果的な対象項目選択手法の検討, *第56回全国水道研究発表会講演集*, pp.568~569, 米子, 2005.

5) 田原麻衣子, 久保田領志, 中澤裕之, 徳永裕司, 西村哲治: バイオアッセイによる水質管理のための有機リン系農薬の総括評価影響, *第56回全国水道研究発表会講演集*, pp.574~575, 米子, 2005.

6) 久保田領志, 田原麻衣子, 清水久美子, 徳永裕司, 西村哲治: LC-MSを用いた水道原水, 浄水中ウレア系, スルホニルウレア系, 有機リン系農薬の実態調査, *第56回全国水道研究発表会講演集*, pp.576~577, 米子, 2005.

7) 相澤貴子, 西村哲治, 鎌田素之, 浅見真理, 小坂浩司: 多地域における水道原水及び浄水中の農薬の検出状況, *第56回全国水道研究発表会講演集*, pp.578~579,

2005.

8) 相澤貴子: 水道における残留農薬の監視について, *第22回農薬環境動態研究会農薬の多成分一斉分析-需要動向と手法開発-講演集*, pp.9~16, 2005.

9) 田原麻衣子, 久保田領志, 清水久美子, 中澤裕之, 徳永裕司, 西村哲治: 環境中におけるフェンチオンの動態, *フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシンコロジー講演集*, p.132, 徳島, 2005.

10) 鴨志田公洋, 小坂浩司, 浅見真理, 相澤貴子: 有機りん系農薬の塩素処理におけるオキソン体への変換について, *第40回日本水環境学会年会講演集*, 仙台, p.368, 2006.

11) 田原麻衣子, 植木温子, 久保田領志, 中澤裕之, 徳永裕司, 西村哲治: フェンチオンの塩素暴露における反応生成物の動態とそのコリンエステラーゼ活性への影響, *第126年会日本薬学会要旨集*, p.191, 仙台, 2006.

12) 植木温子, 田原麻衣子, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 斉藤貢一, 西村哲治, 中澤裕之: 紫外線照射による水中フェンチオンの光化学反応, *第126年会日本薬学会要旨集*, p.191, 仙台, 2006.

13) Kamata, M., Aizawa, T., Asami, M. and Magara, Y.: The priority list for selecting pesticide on water quality management, *International Water Association, World Water Congress and Exhibition*, Beijing, China, 2006. (発表予定)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

「最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究」  
——水道水質管理分科会——

主任研究者 眞柄 泰基 北海道大学創成科学共同研究機構 特任教授  
分担研究者 国包章一 国立保健医療科学院 水道工学部長  
西野二郎 社団法人日本水道協会工務部水質課長

研究要旨： 本水道水質管理分科会では、WHOによる「水安全計画」のわが国の水道への導入手法、水道水中の鉛に関する基準超過状況やより適切な試料採取方法、及び、水道水のカルキ臭の原因とその制御方法につき検討しており、本年度の研究では以下のような成果を得た。「水安全計画」に関しては、東京都水道局、横浜市水道局、大阪市水道局、大阪府水道部、大阪市水道局及び神戸市水道局を対象としたケーススタディーに着手した。現在、これらのうち大部分の水道事業体では、危害因子の同定や、現状における水質管理業務の整理を行っている段階であるが、大阪市水道局ではすでにまとまった成果を得ており、これを同水道局が独自に定めている平成18年度水質管理計画に取り込んで実施している。

水道水中の鉛に関しては、東京都が設置している調査用鉛管などを用いた実験により、流水よりも15分滞留水の方が、また、採水前の滞留時間が長くなるほどその濃度が高くなることを明らかにした。一方、大阪市における以前の流水についての調査では、鉛濃度と鉛管延長及び水温の間に明確な関係が認められたが、15分滞留水についての調査や、横浜市における流水及び15分滞留水についての調査では、これらの間に明確な関係は認められなかった。

水道水のカルキ臭に関しては、文献調査により、トリクロラミンが有力な原因物質であること、並びに、低pH下、もしくは、中性域pHでもアンモニアに対して塩素が過剰な条件下でのアンモニアと塩素との反応によって、臭気が強くなることを確認した。また、ロイシンなど、特定のアミノ酸と塩素との反応によっても臭気が強くなることも併せて確認した。

A. 研究目的

本研究では、安全で快適な水道水の安定した供給を図るために必要な、水道における水質管理の適切なあり方につき明らかにすることを目的とする。平成16年9月に公表されたWHO飲料水水質ガイドライン第3版では、食品分野等におけるHACCPの考え方を新たに取り入れた「水安全計画」を、各水道事業体が作成するよう勧告しており、わが国におけるその円滑な導入手法につき検討する。また、平成14年の水道水質基準改正により鉛の水質基準が0.05mg/Lから0.01mg/Lに強化され、さらに平成16年の水道水質基準の全面改正に伴い、鉛についての水質検査試料の採取方法が、流水を採取する方法から15分間滞留水を5L採取する方法に改められたことから、鉛についての基準超過状況やより適切な試料採取方法につき検討する。このほか、水道水に関する利用者の苦情の多くはカルキ臭であることから、カルキ臭

の発生メカニズムとその低減化手法についても検討する。

B. 研究方法

1. 「水安全計画」策定に関するケーススタディー

「水安全計画」をわが国の水道に導入する上での課題を抽出して、その解決の方向性につき検討するため、東京都水道局、横浜市水道局、大阪府水道部、大阪市水道局及び神戸市水道局の協力のもとに、これらの各水道事業体において「水安全計画」策定に関するケーススタディーの実施に着手した。

「水安全計画」は、単に水質管理だけでなく、水道のあらゆる分野における実務のあり方と深く関わりがある。また、一般にわが国の水道事業体では、「水安全計画」に盛り込むべきであるとされている事項のうちその多くについて、水道法に基づく厚生労働省による規制のも

表-1 水質項目の評価と超過σ解析

過去3年間（平成14～16年度）、浄水あるいは給水栓水に基準値、指針値の10分以上で検出されたことのある項目とその頻度

	水質基準項目	目標管理設定項目	浄水での頻度	給水栓水での頻度	基準設定		浄水処理管理指標	外観に影響	超過σ解析	
					健康影響	快適性			浄水	給水栓水
鉛及びその化合物	○			218/588	○				◎	4σ
硝酸窒素及び亜硝酸窒素	○		124/144	546/588	○			●	◎	35σ
フッ素及びその化合物	○		68/112	60/84	○				17σ	◎
クロロホルム	○			12/378	○					◎
ジクロロ酢酸	○			1/210	○					◎
ジブロモクロロメタン	○			10/378	○					◎
臭素酸	○		48/48	252/252	○			◎	6σ	◎
総トリハロメタン	○		15/120	188/378	○			◎	20σ	◎
ブロモジクロロメタン	○		25/120	239/378	○			◎	18σ	◎
アルミニウム及びその化合物	○			4/378		○	○			◎

超過σ解析：◎（今回検討：平成14年度～16年度）、●（平成11年度～15年度検討済）

とで、系統的とは言えないまでも、すでに何らかの形で取り組みが行われている。そのため、上記の各事業体におけるこのケーススタディーでは、各事業体の実情に合わせたそれぞれによる自主的な検討に委ねた。

## 2. 給水栓水中の鉛濃度に関する実態調査及び採水方法の違いが鉛濃度に及ぼす影響に関する検討

### (1) 滞留時間による鉛濃度の相違に関する検討

東京都水道局水質センターに設置されている調査用鉛管（延長 6m、口径 13mm）を用いて、滞留時間を 15 分～4 時間の範囲で変化させた場合の鉛溶出濃度の違いにつき調査した。

### (2) 流水と滞留水による鉛濃度の違いに関する検討

東京都水道局が給水末端に鉛管を 1～6m 布設して鉛溶出濃度につき調査している 8 地点を対象に、2～3 月に 1 回程度の頻度で、給水栓水中の鉛濃度を、毎回、流水の場合と法定法による 15 分滞留水の場合に分けて調査した。

### (3) 鉛管延長及び水温が鉛濃度に及ぼす影響に関する検討

横浜市が平成 13 年度及び 16～17 年度（但し、17 年度は 12 月まで）に、鉛管使用者等からの依頼に基づき、給水栓水中の鉛濃度を調査した結果について整理した。

また、大阪市が平成 14～17 年度（但し、平成 17 年度は 9 月 20 日まで）に、鉛管使用者等からの依頼に基づき、給水栓水中の鉛濃度を調査した結果についても整理した。

## 3. カルキ臭の原因物質とその特性等に関する検討

### (1) 水道原水中のアンモニア性窒素濃度に関

### する検討

水道水のカルキ臭の重要な要因と考えられる原水中のアンモニア性窒素濃度について、東京都水道局が取水している荒川の秋ヶ瀬取水堰、埼玉県水道局大久保浄水場等における状況につき検討した。

### (2) カルキ臭の生成原因及び原因物質に関する検討

カルキ臭の生成原因及び原因物質につき明らかにするため、水中における塩素とアンモニア及びアミノ酸との反応特性などに関する既存の知見を整理した。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 「水安全計画」策定に関するケーススタディー

各調査対象水道事業体におけるケーススタディーの進捗状況は、以下のとおりである。

#### (1) 東京都水道局

三郷浄水場の系統を対象として選び、水源から給水栓までの水道システムにつきフローダイアグラムとして整理するとともに、各段階での水質計器及び手分析による水質監視項目を明らかにした。

#### (2) 横浜市水道局

小雀浄水場の系統を対象として選び、水道水の汚染リスクを、自然系リスク（8 種類）、社会系リスク（14 種類）及び人的リスク（9 種類）に分類した。この結果に基づき、HACCP の手法を取り入れながら、水源から給水栓までの工程別リスクを、発生頻度、重篤度等によって評価して、その影響及び必要な対策につき検討するとともに、横浜市水道局の現状における施策の達成度を明らかにする方向で検討を進めてい

る。

(3) 大阪府水道部

大阪府水道部は水道用水供給事業を行っており、末端給水までは行っていないので、水源から市町村分岐までを対象に検討することにした。これまでに、水質管理担当部署を中心とした検討チームを編成し、現行の水質管理体制に関連する既存のすべてのマニュアル(通常時＝平常時 37 点、事故時＝緊急時 26 点)を整理

した。現在、浄水処理システムの評価を行っている。

(4) 大阪市水道局

大阪市では、WHO による「水安全計画」<sup>1)</sup>で重要な要素とされている下記 8 項目のうち、大阪市水道局全体を上げて取り組む必要がある⑥から⑧を除いた①から⑤までについて、独自に作成・運用している水質管理計画に取り込むべくその見直しを行った。

表-2 水質項目の水質管理上の評価および過去の濃度とその範囲の検討  
(平成 18 年度 大阪市水道・水質管理計画参考資料の一例)

大分類		1	1	1
中分類		25	26	27
項目名		臭素酸	総トリハロメタン	トリクロロ酢酸
分類		水質基準	水質基準	水質基準
基準値・目標値(mg/L)		0.01	0.1	0.2
発生源	水源 <sup>1)</sup>	「-」 下水(オゾン処理)	「-」	「-」
	浄水場	オゾン処理で副生 次亜塩素酸中の不純物	塩素処理で副生	塩素処理で副生
	配給水			
影響	健康影響 <sup>2)</sup>	急性、慢性、発がん(G2B)	「クロロホルム」、「ジブロモクロロメタン」、「プロモジクロロメタン」、「プロモホルム」の項参照	発がんなし(G3)
	快適性・利水障害			
監視	水源	○定期測定・トレンド分析	○総トリハロメタン生成能の挙動	
	浄水場	○定期測定	○定期測定	○定期測定
	配給水	○定期測定	○定期測定	○定期測定
対応	水源			
	浄水場	・オゾン注入率の適正化・次亜塩素素品質確認・オゾン処理におけるpH調整	・オゾン処理・GAC処理	・オゾン処理・GAC処理
	配給水			
(測定値が基準値、目標値の10分の1以上となった回数)／総測定回数(平成14～16年度)	原水	0/36	0/72	
	浄水	48/48	15/120	0/72
	給水栓水	252/252	188/378	0/120
基準値(あるいは目標値)と測定値の範囲の検討	実施 「浄水場水質管理計画」で対応を検討 (参考資料3. 2)		実施	
「水質管理計画」における対応	「浄水場水質管理計画」での測定頻度見直し 1/月→1/週(5～10月)、1/月(4月、11～3月)		変更なし	変更なし



- ①危害因子の評価とその特性を特定
- ②既存の供給システムの評価
- ③リスクを制御できる手法（危害因子に対する必要かつ適切な管理・対応手段ならびに浄水処理方法）の特定
- ④制御手法に対する監視手段の特定（指標・頻度等）
- ⑤策定した計画が効果的に運用されており水質項目を満たしていることを確認する検証手順の確立
- ⑥支援プログラムの作成
- ⑦平常時、非常時の管理手順の作成
- ⑧計画の文書化と相互連絡体制の確立

水質管理計画の目的は、水質基準への適合の確認、浄水処理などの各工程で必要とされる処理効果・効率が維持されていることの確認や、将来の水源水質の動向の予測等であることから、特に水質基準と水質管理目標設定項目の検出濃度およびその変動の範囲に応じた適切な監視方法と監視頻度を設定することが重要である。そこで今回の見直しでは以下の点につき検討した。

- ①各水質項目について危害因子の検討
- ②過去の検出濃度を基にした水質管理上重要な水質項目の特定
- ③特定された項目の監視方法の検討

まず、水質基準項目および目標管理設定項目の各水質項目について、その発生源、影響（健康影響、利水障害）、監視方法、対策を検討し整理した。次に、浄水、給水栓で過去3年間に基準値あるいは目標値の10分の1以上となった検出回数を調べ、検出された水質項目のうち、健康影響や複数の利水障害に関わる項目について、基準値（あるいは目標値）と測定値の平均値の差の程度を、測定値の分布を正規分布と仮定した場合の標準偏差の何倍となっているかを表す超過 $\sigma$ を用いて評価した。その一例を表1に示す。評価に当たっては超過 $\sigma$ が10倍未満となる水質項目を水質管理上重要な水質項目とした<sup>2)</sup>。

表-1で水質管理上重要な水質項目と評価された項目は、鉛、臭素酸である。鉛については残存する鉛給水管に起因するものであり、水質の監視体制の強化ではなく、現在進めている鉛給水管対策と連携させることがより重要と評価した。一方臭素酸については、超過 $\sigma$ は5~6 $\sigma$ で浄水や給水栓での平均値が基準値を超える確率は低いが、主に高度浄水処理のオゾン処理により副生されるものであり、適切な監視を行う必要があると評価した。そこで、特に濃度が増加しやすい5月から10月の高水温期

において原水、浄水の監視を強化し、残留オゾン濃度によるオゾン注入制御に反映させることとした。以上の検討結果をもとに大阪市水道局では、「平成18年度大阪市水道・水質管理計画」において、危害因子の検討を行った参考資料（一例を表-2に示す）と水質管理上重要な水質項目となった項目の解析結果を追加添付し、鉛給水管対策との連携、臭素酸の監視体制の強化を含む水質管理計画を公表して実施している。

#### (5) 神戸市水道局

千苅浄水場の系統を対象に、現行の水質管理体制の洗い出しを行い、①想定危害、②管理方法、③管理項目、④管理点と管理基準及び⑤モニタリング方法等につき整理した。これらの結果に基づいて、現在、「水安全計画」の作成に取りかかっている。また、これと平行して、現行制度に基づく平成17年度水質検査計画に関する結果の取りまとめを行っている。

#### 2. 給水栓水中の鉛濃度に関する実態調査及び採水方法の違いが鉛濃度に及ぼす影響に関する検討

##### (1) 滞留時間の違いによる鉛濃度の変化に関する検討

調査結果は図-1に示すとおり、採水前の滞留時間の長さに応じて、鉛管から溶出する鉛濃度が高くなる傾向が明確に認められた。なお、調査時の水温は25.3~25.6℃であった。

##### (2) 流水と滞留水による鉛濃度の違いに関する検討

平成16年5月から平成17年12月までの間に7

~9回にわたって鉛濃度を調査した結果、流水の場合には平均0.001~0.007mg/l、最大0.002~0.022mg/l、15分滞留水の場合には平均0.003~0.018mg/l、最大0.005~0.049mg/lで、いずれの調査地点においても、流水と滞留水で鉛濃度に明確な違いが認められた。

##### (3) 鉛管延長及び水温が鉛濃度に及ぼす影響に関する検討

横浜市における調査では、公定採水方法が流水から15分間滞留水に変更される前後の平成13年度と平成16~17年度のいずれにおいても、鉛濃度と鉛管延長及び水温との間に相関関係は認められなかった。

一方、大阪市の調査では、平成14~15年度の流水による調査において、図-2に示すように鉛濃度と鉛管延長及び水温の間に明確な関係が認められた。また、図には示していないが、基準超過率と鉛管延長及び水温との間にも、同様に明確な関係が認められた。しかしながら、

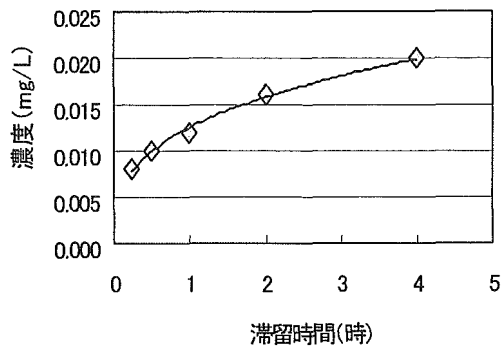


図-1 採水前の滞留時間と鉛溶出濃度との関係

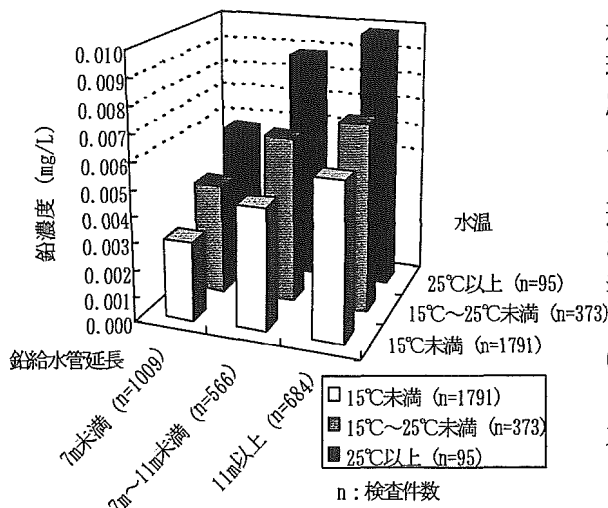


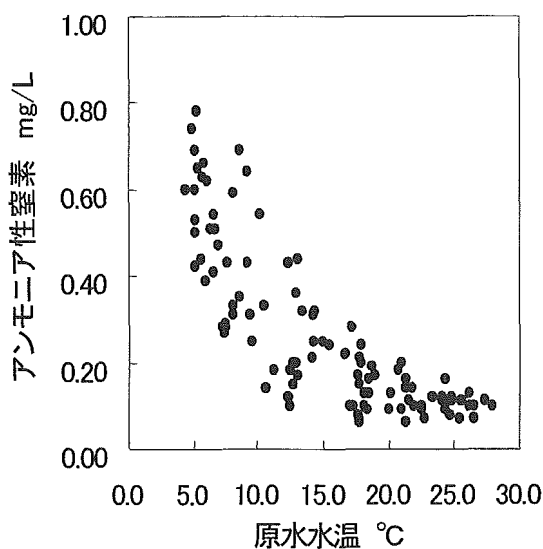
図-2 鉛給水管延長、水温と鉛濃度の関係

平成16~17年度の15分滞留水による調査においては、鉛濃度と鉛管延長及び水温との間に明確な関係は認められなかった。このような採水方法変更前後における調査結果の違いの原因についてはまだよくわからないが、変更前の調査件数が2,197件であったのに対して、変更後の調査件数は105件と、変更後の調査件数が非常に限られていることが関係していると考えられる。

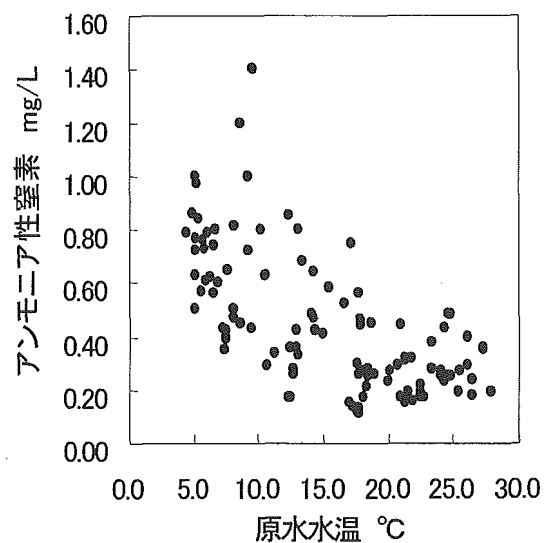
### 3. カルキ臭原因物質とその特性等に関する検討

#### (1) 水道原水中のアンモニア性窒素濃度に関する検討

水道原水中のアンモニア性窒素濃度は、下水道整備などにより近年では減少傾向にあり、現在では国の水道水源（表流水）のうちその濃度が0.1mg/lを超えるものは約4%である。例えば、東京都の秋ヶ瀬取水堰における近年のアンモニア性窒素濃度は表-3に示すとおりで、過去5年間に明らかに低下していることが認められる。また、これと同様に、埼玉県大久保浄水場における水中のアンモニア性窒素濃度も、1980年代後半から2000年代前半にかけて0.4mg/l程度から0.2mg/l程度にまで減少してきている。大久保浄水場の原水について、水温とアンモニア性窒素の濃度の月間平均値の関係を図-3(1)に示した。このようにアンモニア性窒素濃度は、夏に低く冬に高い傾向が顕著である。



(1) 月間平均値



(2) 月間最大値

図-3 埼玉県大久保浄水場の原水水温とアンモニア性窒素濃度の関係（平成6~14年度）

表-3 秋ヶ瀬取水堰地点における水道原水中のアンモニア性窒素濃度

項目	年度				
	平成10	平成11	平成12	平成13	平成14
アンモニア性窒素濃度の最大値	1.40mg/l	0.84mg/l	0.80mg/l	0.63mg/l	0.56mg/l
アンモニア性窒素濃度が0.1mg/lを超えた日数	193日	200日	155日	176日	155日

出典：東京都水道局HP、<http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/press/h15/press030808-02c.htm>

表-4 アンモニア及びアミノ酸の遊離塩素処理による臭気強度 (TON) の増加<sup>3)</sup>

	TON	
	塩素処理前	塩素処理後
Glycine	1	10
L-Alanine	2	25
L-Valine	1	69
L-Leucine	2	1000
L-Arginine	1	30
L-Proline	2	150
アンモニア	1	69
Blank	1	5

初期濃度:0.5mg-N/l、反応pH:7.0、反応時間:20 hr

これに対して、水道水の臭気強度は夏に高く冬に低い傾向がある。その原因として、水温が高い時の方が臭気を感じやすいことが考えられる。また、図-3 (2) に示したように、月間平均値でなく月間最大値で見ると、アンモニア性窒素濃度は高水温期でもかなり高いレベルにあることが明らかである。このことも、夏場における臭気の発生と大いに関係があると考えられる。これらのことから、アンモニア性窒素濃度と臭気強度との関係については、今後より詳細な検討が必要である。

(2) カルキ臭の生成原因及び原因物質に関する検討

森實ら<sup>3)</sup>及びKajinoら<sup>4)</sup>は、塩素処理に伴う水道水の臭気につき、以下のような場合に生成されることを実験によって明らかにしている。

- ①pH が非常に低い条件で、アンモニアと塩素が反応した場合
- ②pH が中性域であっても、アンモニアに対する塩素のモル比が非常に高い条件で、アンモニアと塩素が反応した場合

③アミノ酸と塩素が反応した場合

さらに、上記のうち①と②の場合には、トリクロロアミンが生成されている可能性が高いことを示唆している。また、③の場合には、表-4に示すようにアミノ酸初期濃度 0.5mg-N/l に対する反応後の TON は 10~1000 で、特にロイシンやプロリンが塩素と反応した場合には、アンモニアをブレイクポイント処理した場合よりも強い臭気を発することを認めている。この場合には、反応の中間生成物である N-Chloro organic amine が、主な臭気原因物質であると考えられるとしている。

D. 結論

「水安全計画」策定に関する東京都、横浜市、大阪府、大阪市及び神戸市でのケーススタディーは、本年度から来年度にかけて実施する予定である。「水安全計画」は水道の実務と深い関わりがあるので、これらの水道事業体においては、このケーススタディーが単なる調査にとどまらず、その結果が実務のあり方に反映されつつある。

給水栓水の鉛濃度については、調査用鉛管などでは、流水の場合に比べて 15 分滞留水の場合

合により高い鉛濃度となることが明らかとなった。また、大阪市における以前の流水による測定結果では、鉛管延長及び水温と鉛濃度との間に明確な関係があることが示された。しかし、大阪市での15分滞留水による測定結果や、横浜市における流水及び15分滞留水による測定結果では、このような関係は得られていない。また、公定採水方法変更後の全国的な鉛濃度検査結果については、まだ十分な情報が整理できていない。これらについては、今後、系統的なデータ収集と解析を行う予定である。

水道水のカルキ臭は、アンモニアと塩素との反応により生成されるトリクロラミンや、その他アミノ酸と塩素との反応生成物が、その主な原因物質であると考えられた。水道原水中のアンモニア性窒素濃度は、下水道整備などにより近年減少傾向にあるが、アンモニア性窒素濃度が低い夏場においても臭気が問題となることに関しては、今後さらにその原因などにつき検討が必要である。

E. 健康危険情報  
なし

#### 参考文献

- 1) World Health Organization(2004) Guidelines for Drinking-water Quality(3<sup>rd</sup> Edition) Vol.1.
- 2) 寺嶋勝彦、田中勉(2003) 水道における水質モニタリング、第6回水道技術国際シンポジウム講演集、pp.251-266.
- 3) 森實圭二、梅谷友康、寺嶋勝彦(1998) 浄水処理に起因する臭気の基礎的調査－塩素とアンモニア及びアミノ酸の反応－、大阪市水道局水質試験所年報、平成9年度、pp.1-5.
- 4) M. Kajino, K. Morizane, T. Umetani and K. Terashima(1999) Odors arising from ammonia and amino acids with chlorine during water treatment. Water Research, Vol.40, No.6, pp.107-114.

厚生労働科学研究費補助金（健康科学安全総合研究）

分担研究報告書

最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究  
—リスク評価分科会—

主任研究者 眞柄 泰基 北海道大学創成科学共同研究機構 特任教授  
分担研究者 江馬 眞 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室長  
分担研究者 長谷川 隆一 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部長  
分担研究者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官

研究の要旨：平成14年の水質基準改定以後、水質基準の見直し等に資する最新の安全性情報を調査、収集整理するために、食品安全委員会での評価状況や WHO での逐次改訂（ローリングリビジョン）作業を考慮しつつ、毒性情報や評価手法に関する情報を収集し、整理すると共に健康影響評価値の設定や基準改定のための検討を行うことを目的とする。17年度は、2005年に評価文章が公表された6物質に関する有害性評価手法の調査を行った。これら最新の評価では、ベンチマークドースやPBPK手法の適用、遺伝毒性発がん物質に対するのベンチマークドースからの直性外挿による評価法の適用が特徴的であった。また、近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されている臭素化難燃剤のうちポリ臭素化ジフェニルエーテルの毒性情報の収集、整理を行った。その結果、限られた毒性データではあるが、多くの場合数 mg/kg 以上で、肝重量の増加とT4の減少、生殖発生影響が認められている一方で、胎生期および新生児期のより低用量での影響（精子数減少や行動異常など）が一部の同族体（BDE-47やBDE-99）で認められていることが示された。さらに、近年、化学物質のリスク評価として注目されている乳幼児や子供への健康影響の観点から、化学物質に対する新生児の感受性を明らかにするため、6種の化学物質についての新生児ラット（生後4日から21日投与）および若齢ラット（5-6週齢から28日間投与）へ毒性試験結果の比較検討を行った。その結果、例外として trityl chloride については若齢ラットの方が新生児ラットよりも明らかに感受性が高いという結果が得られたが、ほとんどの場合、新生児が若齢より2-5倍高感受性であることが示された。

A. 研究目的

水質基準の見直し等に資するための最新の安全性情報を調査、収集整理する。具体的には、前回の水質基準改定以後、我が国では食品安全委員会に諮問されている清涼飲料水規格基準改正に関する各種物質評価や、WHOでも第3版の飲料水水質ガイドライン以後ローリングリビジョンとして、いくつかの物質についての逐次改訂作業を行っている。これら

の最新の安全性情報をや、さらなる最新知見の収集を行い、水道水質基準策定の観点から必要なリスク評価手法の検証を試みる。さらに、社会的に問題となっている内分泌攪乱物質や環境汚染が問題となっている物質に対するの毒性情報などを収集し、水質基準策定への適用性などを検討する。さらに、近年、化学物質のリスク評価として注目されている乳幼児や子供への健康影響の観点を含めた新たな水道水

質のリスク評価手法の適用性に関する研究を行う。

## B. 研究方法

平成 17 年度は WHO の水質ガイドラインとして 2005 年に公表された 6 物質 (1,1-ジクロロエチレン、臭素酸、ホルムアルデヒド、水銀、クロロホルム、トリクロロエチレン) について、ベンチマークドースや遺伝毒性発がん性物質の評価手法の適用について情報収集を行った。

また、近年その環境汚染濃度の上昇が懸念されている臭素化難燃剤のうち、ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) の毒性情報の収集、整理を行った。

子供および乳幼児への環境化学物質によるリスク評価に関する観点からは、18 物質物質について行われた新生児投与試験のうち 6 物質について、通常の若齢動物を用いた 28 日間毒性試験結果との比較を行い、新生児ラットと若齢ラットの毒性感感性について検討を行った。

(倫理面への配慮)

動物を用いた毒性試験は当該施設の動物実験に関する指針に基づいて行われており、倫理面での問題は無い。

## C. 研究結果

(1) 2005 年に公表された WHO 水質ガイドライン評価文章の検討

### ● 1,1-ジクロロエチレン

1,1-ジクロロエチレンは IARC でグループ 3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類されている (IARC, 1987)。多くの *in vitro* 試験において遺伝毒性が認められたが、*in vivo* の優性致死試験では陰性であった。マウスの吸入試験において腎腫瘍がみられたが、他種では飲水試験を含み発がん性は認められなかった。

IPCS (2003) は、Quast ら (1983) の経口投与による臨界影響 (雌の Sprague-Dawley ラットにおける肝細胞中間帯の微少な脂肪変化) に基づいて 1,1-ジクロロエチレンの TDI を算出することとした。BMDL10 は

4.6 mg/kg/day となり、UF には 100 (種差と個体差) が用いられ、TDI は 0.046 mg/kg となった。

60kg の成人が 1 日 2 リットルの水を摂取すると仮定すると、健康を考慮した評価値は 140 µg/L となる。ここで、食物からの摂取は少ないので、水の寄与率には 10% が用いられた。しかし、この健康を考慮した評価値は通常の飲水中濃度より明らかに高いので、正式な評価値の決定は必要ないと見なされた。

### ● 臭素酸

臭素酸は *in vitro* および *in vivo* の両方で変異原性を示す。IARC (1986, 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、Group 2B (ヒトで発がんの可能性あり) に分類している。米国 EPA (2001b) は、雌雄ラットの発がん性の十分な証拠に基づく 1986 年の発がん性リスク評価ガイドライン (US EPA, 1986) に従い、臭素酸を経口暴露においてはおそらくヒト発がん性物質であるとした。1999 年の発がん性リスク評価暫定ガイドライン (US EPA, 1999) に従い、臭素酸は経口暴露におけるヒト発がん性物質と思われるが、吸入経路についてはヒト発がん性物質である可能性の評価が不十分である。カナダ保健省 (1999) では、臭素酸を経口暴露においてはおそらくヒト発がん性物質であるとした (実験動物では十分な証拠があるが、ヒトでのデータはない) が、今のところ臭素酸カリウムの発がん性作用機序を決めるのに十分な証拠はない (Health Canada, 1999; IARC, 1999; IPCS, 2000; US EPA, 2001b)。

IPCS (2000) では、臭素酸の発がん性に関して、線形多段階モデルによる発がん性評価を行い、また、非線形アプローチにより TDI を求めた。ラットに 1.3 mg/kg/day を投与した試験 (Kurokawa ら, 1986b) における腎腫瘍発生の NOEL と不確実係数 1000 (種差 10、個体差 10、発がんの可能性 10) により、TDI は 1 µg/kg であった。IPCS (2000) では、さらに、同じ試験 (Kurokawa ら, 1986b) において 2 年間臭素酸カリウムを飲水投与された雄ラットの腎腫瘍は発生率が増加したことから、生涯発がんリスクレベル  $10^{-5}$  を 0.1 µg/kg/day とした。

より低用量でしかも一群あたりの動物数も多く、腫瘍発生が従来のデータと類似しているので、DeAngeloら(1998)の試験が基準値算定に用いられた。低用量線形外挿による発がんリスクの推定のため、一世代Weibullの時間-発がんモデルが腫瘍タイプ毎の発生率に適用され、臭素酸カリウムを雄ラットに飲水投与した試験(DeAngeloら, 1998)の12、26、52、77週のデータが用いられた。タイプ毎の発がん可能性はモンテカルロ法(US EPA, 2001b)で積算された。臭素酸の発がん推定臨界上限は0.19 mg/kg/dayである。生涯発がんリスクレベル $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ の上限の飲水濃度はそれぞれ20、2、0.2 µg/Lである。

生涯発がんリスクレベル $10^{-5}$ の上限の飲水濃度の2 µg/Lは、Kurokawaら(1986b)の試験からの得られた値と同様である。発がんリスクレベル $10^{-5}$ に0.1 µg/kg/day(IPCS, 2000)を用い、60kgの成人が1日2リットルの水を摂取すると仮定すると、評価値は3 µg/Lとなる(ガイドライン第二版による)。また、IPCS(2000)でのTDI 0.1 µg/kgを用い、60kgの成人が1日2リットルの水を摂取して飲用水の寄与率を20%とするなら、評価値は6 µg/Lとなる。

PQL(経験的定量値)の1 µg/Lを達成するのは多くの研究機関において困難であり、より現実的なPQLは約5 µg/Lである。さらに、現在の技術で飲用水から臭素酸を除去できるのは、10 µg/Lまでであろう。それゆえ、健康を考慮した2 µg/Lという値は分析と技術の実現性から、10 µg/Lとなり、暫定的評価値は10 µg/Lが推奨される。この値は生涯発がんリスク $5 \times 10^{-5}$ の上限である。

#### ●ホルムアルデヒド

ラットとマウスにホルムアルデヒドを吸入曝露させたところ、鼻上皮に刺激を生じさせる濃度で鼻咽腔癌発生率が増加した(Swenbergら, 1980; Kernsら, 1983)。2年間の飲水投与ではラットに胃炎を生じさせた(Tilら, 1989; Tobeら, 1989)。組織への強い刺激が関与している乳頭腫が認められている(Takahashiら, 1986)。

ヒトと実験動物でのこれらの吸入曝露の結果から、ホルムアルデヒドはIARCでグループ1(ヒト発がん性

あり)に分類されている(IARC, 2004)。経口曝露での発がん性はない。

ホルムアルデヒドは反応性が高いので、投与で直接接触した組織では、総摂取量より濃度と関連しやすくなる。IPCS(2002)では、ラットの2年間飲水投与試験(Tilら, 1989)における口腔や胃の粘膜の組織学的影響に関するNOEL 260 mg/Lに基づき、また、不確実係数には100(種差と個体差)を用いて、耐容濃度を2.6 mg/Lとしている。健康指針値がこの耐容濃度から導かれるが、飲料水における濃度と耐容濃度との有意差を考慮して、正式な評価値の決定は必要ないとされた。

#### ●水銀

汚染のない飲料水中の水銀はほぼ全て $Hg^{2+}$ の形と考えられる。これゆえ、飲用水摂取の結果として、有機水銀化合物、特にアルキル水銀化合物摂取の直接リスクは無いと思われる。しかしながら、メチル水銀が無機水銀に変わる可能性もある。

1972年にJECFAは総水銀の暫定耐容1週摂取量(PTWI)を5 µg/kgとし、その中にメチル水銀が3.3 µg/kg以上含まれてはならないとした(JECFA, 1972)。このPTWIは1978年にも維持された(JECFA, 1978)。1988年にJECFAは新たなデータが利用できるようになったので、メチル水銀を再評価し、以前推奨した一般人のPTWIを追認したが、妊娠中や授乳中の女性はメチル水銀による有害影響のリスクが増すと思われることを指摘した。しかしながら、特定のメチル水銀摂取量をこのグループに推奨するにはデータが不十分であると考えられた(JECFA, 1989ab)。2003年にJECFAはメチル水銀について更に検討し、曝露グループからの新たなデータを踏まえ、PTWIを1.6 µg/kgとした(JECFA, 2004)。

IPCS作業グループ(IPCS, 2003)は、NTPによるラットの26週間試験における腎影響のためのNOEL 0.23 mg/kg/day(週5日を調整)に基づき、また、不確実係数100(種差と個体差)を用いて、無機水銀のTDIを2 µg/kgと推奨した。NTPによるラットの2年間試験における腎影響のためのLOEL 1.9 mg/kg/dayと不確実係数1000(種差・個体差100及びLOEL使用10)を用いても同様のTDIとなる。

主な曝露は食物からなので、TDI に対する飲料水の寄与率を 10%とし、体重 60kg の成人が 1 日 2L 飲むと仮定すると、無機水銀の評価値は 6 µg /L と求められる。無機水銀のこの濃度の測定は十分に可能である。

#### ●トリクロロエチレン

##### 発がんリスク評価

現在の数種の疫学調査では、トリクロロエチレン (TCE) は発がん物質と示唆され、一貫した標的臓器と腫瘍タイプをもつことが示されている。しかし、統計的には有意でない調査もあり、また、飲料水や工業環境における他の物質との同時曝露による混乱がみられる調査もあるので、TCE とヒト発がん性との因果関係を推測するには不十分である。それにもかかわらず、2 種の齧歯類において、腫瘍の発生部位とタイプは性・種で異なるが TCE の発がん性には十分な証拠がある。この結果のヒトへの関与について、非がん及びがんの標的臓器が動物とヒトで一致すること、そして、代謝の種差による機構情報を考慮することによって、信頼性が高まっている。TCE の発がん性は、動物での吸入及び経口曝露で認められ、用量とともに増加する傾向があった。

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 Group 2A (ヒトでおそらく発がん性あり) に分類された (IARC, 1995)。

103 週間経口曝露試験 (NTP, 1988, 1990) におけるラット (ACI, Augusta, Marshall, Osborne-Mendel) の腎臓での尿管細胞腺種と腺がんを複合させたユニットリスク (Health Canada, 2003a) は、雄で  $7.80 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、雌で  $4.63 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  であった。また、104 週間吸入曝露試験 (Maltoni ら, 1986) におけるラットの尿管腺がんのユニットリスクは、雄で  $1.16 \times 10^{-4} \text{ (mg/m}^3)^{-1}$ 、雌で  $7.84 \times 10^{-5} \text{ (mg/m}^3)^{-1}$  であった。最も高いリスクを示した  $7.80 \times 10^{-4} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  を用いて、健康指針値として生涯発がんの信頼上限リスク  $10^{-5}$  の濃度を求めたところ、400 µg /L であった。

##### 非発がんリスク評価

Dawson ら (1993) の試験は、その方法からリスク評価に使うには理想的ではないが、飲料水を媒介に用い、また、最も感受性の高いエンドポイント (生殖) であり、さらに、明瞭な用量反応関係が認められたので、最適の試験とみなされ、基準値の算定に用いられた。

この試験では LOAEL しか確認できないので、NOAEL の推定にはベンチマークドーズ (BMD) (Health Canada, 2003b) が用いられた。

BMDL<sub>10</sub> の 0.146 mg/kg/day が NOAEL に相当する値として選ばれ、不確実係数 100 (種差及び個体差) を用いてトリクロロエチレンの TDI は 0.00146 mg/kg となる。水の寄与率を 50%として、60kg の成人が 1 日 2リットルの水を摂取すると仮定すると、健康を考慮した基準値は 20 µg/L となる。

##### 基準値の選択

飲料水における TCE の基準値を求めるために、がん及び非がんエンドポイントについて検討された。がん及び非がんエンドポイントにとってより保守的であるように、基準値には生殖影響から導かれた健康指針値である 20 µg/L が選択された。多くの医療品やいくつかの消費者製品における TCE の中止が曝露を減少させるので、TDI に対する飲料水の寄与率は、以前は 20%であったが 50%とされた。毒性データベースが不十分であることより基準値は暫定的である。

#### ●クロロホルム

クロロホルムは、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 Group 2B (ヒトで発がんの可能性あり) に分類されている (IARC, 1999)。肝臓と腎臓に対する発がん性 (NCI, 1976a; Jorgenson ら, 1985) に、非がんメカニズムが介在していることの明白な証拠がある (IPCS, 2000)。クロロホルムが齧歯類に腫瘍を起こす作用機序の仮説の一つは、次のがんへの必須ステップを含んでいる。1) 標的細胞集団によるクロロホルムの代謝、2) 代謝による持続的な細胞毒性の誘導、3) その後の新生細胞増殖 (Environment Canada & Health Canada, 2001)。



IPCS(2004)はクロロホルムリスク評価には Heywoodら(1979)のイヌの試験が最適とし、TDIは  $(12 \text{ mg/litre} \times 2 \text{ litres}) / (25 \times 64 \text{ kg}) = 0.015 \text{ mg/kg}$  (12 mg/litre:95% lower confidence limit for the 5% incidence of hepatic cysts, generated by PBPK modelling, 25:uncertainty factor (10 for intraspecies differences in toxicokinetics and toxicodynamics and 2.5 for differences in interspecies toxicodynamics, 2 litres :amount of drinking-water consumed per day, 64 :body weight of an adult.)となる。算出には PBPK モデリング、不確実係数 25(個体差 10×種差トキシコダイナミクス 2.5)を用い、体重は 64 kg、飲水量は 2 Lであった。

この TDI から導かれたクロロホルムの基準値は、水の寄与率を 75%として 60kg の成人が 1 日 2 リットルの水を摂取すると仮定すると 300  $\mu\text{g/L}$  である。

この 300  $\mu\text{g/L}$  という基準値は以前の 200  $\mu\text{g/L}$  より大きい。これはクロロホルムが 1993 年のオリジナルな基準値の算出当時より使われなくなり(例えば、麻酔として)、水の寄与率が 50%から 75%に増加したためである。

## (2) ポリ臭素化ジフェニル(PBDE)の毒性情報

難燃剤として主に 3 種の製品(penta-BDE, octa-BDE, deca-BDE)が市場に出ている。理論的には PCB などのように 209 の同族体が存在するが、各々の商品には互いに類似した限られた種類の同族体しか含んでいない。過去 30-40 年に渡って保存されていたサンプルの最近の解析では、環境中や欧州アメリカのヒトの試料中の PBDE 汚染が増加してきていることが示された。以下にその毒性情報を示す。

### ●短期毒性

deca-BDE: ラット・マウスに 90 日間の 0.05 %混餌投与で影響は認められていない。ラットに 30 日間 0.1 及び 1%混餌投与で肝肥大と小葉中心性の空胞変性が認められている。高用量群では腎の変性変化と甲状腺の過形成が認められる。

octa-BDE: ラットへの 30 日及び 90 日間混餌投与

では、100mg/kg 以上で肝臓重量の増加が認められる。1000mg/kg では甲状腺の増加も認められる。

penta-BDE: ラットへの 100 および 1000 mg/kg 混餌投与では、100 以上で肝重量の増加、1000 では脳下垂体と副腎野重量の減少が認められた。ラットへの 28 日間経口投与(0.05~25mg/kg)では、25mg/kg で肝重量の増加、肝ミクロソーム酵素誘導、T4 の減少が認められた。90 日間投与(2, 10, 100mg/kg)では、10mg/kg 以上で肝臓重量の増加と T4 の減少が認められた。甲状腺の過形成も認められている。

### ●長期毒性発がん性

ラット・マウスの発がん性試験は、DecaBDE だけしか行われていない

マウスに DecaBDE 25, 50 mg/kg(雄では、3200, 6650 mg/kg, 雌では 3760, 7780 mg/kg に相当)を 103 週間の混餌投与による発がん性試験が行われ、肝肉芽腫が低濃度投与の雄で、肝肥大が低濃度と高濃度投与した雄で観察された。肝腺種と肝癌の発生の増加が雄マウスで観察されたが、雌雄の甲状腺の小胞細胞腺種と癌の発生は、有意に増加しみられなかった。甲状腺の小胞細胞過形成は、雌雄で増加した。

ラットに DecaBDE 混餌投与で 103 週間投与(雄: 1120, 2240 mg/kg, 雌: 1200, 2550 mg/kg に相当)した試験では、高用量群の雄で血栓症と肝の変性、脾臓の繊維症、リンパ様過形成、前胃の表皮肥厚が認められた。肝腺種の発生は、雌雄で有意に増加したが、肝癌の発生率の違いは、認められなかった。脾臓の腺房細胞の腺種の発生増加が、雄で有意に観察された。

ラットへの 0.01, 0.1, 1 mg/kg/day での混餌投与試験では、腫瘍発生を含めて影響は認められていない。

### ●遺伝毒性

deca-, octa-, penta-BDE 共に、Ames 試験、CHO 細胞やヒトリンパ球を用いた遺伝毒性試験などで陰性の結果を示している。

### ●生殖発生毒性

PBDE に対する感受性は母動物よりも胎児の方が高いと思われる。催奇形性試験の結果、Octa-, Penta-BDE には胚死亡、低体重、骨化遅延、催奇形性といった発生毒性が検出された。Deca-BDE には催奇形性がないが、母動物に影響のない用量で発生毒性(骨化遅延、水腫)が認められた。

妊娠6日のBDE-99単回投与(60 µg/kg)により、雄の出生児には精子細胞や精子数への影響、雌の出生児には電顕レベルでの卵巣障害の報告がある。

#### ●神経毒性

多くの試験がラットあるいはマウスを用いた single congeners 投与試験である。マウスの新生児期に PBDEs を経口投与し、生後2-6ヶ月の間に40 x 25 cm のフィールドにおける自発運動を60分間観察し、その結果、最初の20分間の運動量の減少と馴化(habituation)の遅れが観察され、これらの毒性は BDE47 よりも BDE99, BDE153 で強かった。自発運動量の変化は BDE-99 の周産期(妊娠6-生後21日)経口投与試験においても観察されている。

SD ラットの妊娠6日 BDE-47 あるいは BDE-99 単回投与において、非常に低い用量(300 µg/kg)の投与後の離乳児および性成熟時の観察において運動量の増加が認められている。

#### (3) 新生児ラットと若齢ラットの毒性指標に基づく感受性の比較検討

大人に比べて子供、特に乳幼児は環境化学物質の暴露やその他の外的刺激に対する感受性が高いと推定される。特に近年、内分泌かく乱化学物質による影響が注目されて以来、化学物質の乳幼児に対する影響が懸念されるようになった。乳幼児は身体的に未発達な状態で、また各組織の機能が急激に発達する時期でもあることから、外的な刺激に対して感受性が高く、それが有害影響である場合は生涯を通して残ることが予測される。しかし、化学物質のリスクアセスメントを行うための動物を用いた毒性試験は通常生後5-6週齢から投与を開始し、そこで得られた無毒性量を基準としている。これは新生児に対す

る毒性試験の実施が容易ではない上に、国際的にも国内的にも新生児毒性試験のガイドラインがないためである。従って、化学物質の新生児感受性の要素をリスクアセスメントに取り入れることが出来ない状況にある。そこで、我々は厚生労働省の既存化学物質安全性点検事業で実施された工業化学物質の若齢ラットを用いた28日間毒性試験(若齢試験)と平行して実施した新生児毒性試験(新生児試験)を用いて、新生児の化学物質に対する感受性を明らかにするため、新規の手法を用いて比較解析を実施した。なお、試験を実施した対象化学物質は18物質であるが、本研究では6物質の解析結果についてまとめる。

対象とした化学物質は2-chlorophenol (2CP), 4-chlorophenol (4CP), p-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -di methylbenzyl) phenol (DMBP), (hydroxyl phenyl)methyl phenol (HPMP), trityl chloride (TTP), 1,3,5-trihydroxybenzene (THB)の6物質である。

動物はSD SPF ラットの雌雄4-5週齢あるいは妊娠ラットを Charles River Japan より購入し、馴化した後に使用した。若齢試験は化審法の28日間試験法に基づいてGLPで実施した。新生児試験は自然分娩により得られた1腹の新生児から雌雄4匹ずつ選び、1匹の里親当たり8匹の新生児を保育させながら生後4日から21日まで化学物質を強制経口投与した。維持回復群は生後12週目に解剖した。検査項目は若齢試験と同様であるが、追加として発育、反射機能及び性成熟指標を検査した。なお、新生児試験もGLPで実施した。

#### ●2-Chlorophenol (2CP):

両試験ともに主要な毒性は中枢神経系への影響であった。新生児試験では300 mg/kg で振戦、活動低下、歩行異常に加え、腎に塩基性尿細管が認められた。50 mg/kg では雌1匹に1回だけ振戦が見られた。発育指標には影響は見られなかった。若齢試験は1000 mg/kg で同様の中枢神経系への影響に加え、軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。用量設定試験での毒性発現は見られなかった。

新生児本試験のNOAELは8 mg/kg/day となるが、

用量設定試験の20及び100 mg/kgで毒性発現のなかったことから、50 mg/kgより若干低い40 mg/kg/dayをpNOAELとすることが適切であると評価した。若齢ラットのpNOAELは200 mg/kg/dayとしたが、これは用量設定試験のデータ(500 mg/kg)が不十分であったためである。一方、新生児の300 mg/kgでの毒性発現は若齢の1000 mg/kgに比べてやや強いと考えられたので、pUETLは新生児で200-250 mg/kg/day、若齢で1000 mg/kg/dayとした。

●4-Chlorophenol (4-CP):

両試験ともに主要な毒性は中枢神経系への影響であった。新生児用量設定試験の500 mg/kgでは殆どの動物が臨床症状を示し、死亡した。300 mg/kgでも振戦が見られたが、100 mg/kg以下での異常は認められなかった。また、発育指標に影響は見られなかった。若齢では500 mg/kgで振戦、頻呼吸、流涎が見られたが、他の指標については用量相関のある変化は観察されなかった。

pNOAELは新生児、若齢共に100 mg/kg/dayが適切であると評価した。一方、pUETLについては、新生児で300 mg/kg/day、若齢で500 mg/kg/dayがほぼ同等の毒性発現であると評価した。

●p-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dimethylbenzyl) phenol (DMBP):

新生児試験は用量設定、本試験共に30、100、300 mg/kgで、若齢用量設定試験は250、500、1000 mg/kg、本試験は100、300、1000 mg/kgで行った。

新生児の300 mg/kgでは雌雄共に強度の腎尿管及び乳頭管の拡張が見られ、回復性も認められなかった。また、100 mg/kgでも軽微な拡張が認められた。さらに、性分化異常は見られなかったものの、精巣及び卵巣重量の減少が見られ、300 mg/kgでは閉鎖卵胞数の増加、黄体数の減少、子宮内膜上皮の過形成が認められた。

若齢試験の1000 mg/kgでは4匹が死亡または瀕死となり、血清の肝及び腎機能指標が増加した。また、前胃扁平上皮の過形成、胆管増生、腎尿管上皮の再生像や拡張が見られた。300 mg/kgにおいても軽微ではあるが、類似した変化が認められた。

新生児のpNOAELは30 mg/kg/day、若齢では

100 mg/kg/dayが適切であると評価した。新生児の300 mg/kgでの毒性発現は明確であるが、若齢の1000 mg/kgでの毒性の方が明らかに強いと考えられることから、適切なpUETLは新生児で300 mg/kg/day、若齢で700-800 mg/kg/dayであると評価した。なお、この物質は授乳期に投与された場合のみ、特に雌に対して内分泌かく乱作用を示すことが明らかであった。

●(Hydroxyphenyl)methyl phenol (HPMP):

両試験に共通した変化は体重減少と死亡であった。新生児本試験の最高用量の100 mg/kgでは毒性発現は見られなかったが、用量設定試験の200 mg/kgで半分の動物が死亡した。しかし、発育指標を含めて、他に毒性発現は見られなかった。若齢の1000 mg/kgでは体重減少や瀕死に加え、前胃扁平上皮過形成や潰瘍、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。200 mg/kgでも低頻度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、40 mg/kgでは毒性発現は見られなかった。

新生児のpNOAELは100 mg/kg/day、若齢では40 mg/kg/dayが適切であると評価した。若齢の1000 mg/kgでの毒性発現は明確であるが、新生児の200 mg/kgで半分の動物が死亡したことから、新生児の200 mg/kgでの毒性の方が明らかに強いと考えられる。推定最小致死量を適切なpUETLの根拠とすると、新生児で140-160 mg/kg/day、若齢で1000 mg/kg/dayとなった。

●Trityl chloride (TTC):

両試験に共通した影響が肝に見られた。新生児の300 mg/kgの雌で小葉中心性肝細胞肥大が、また、用量設定試験の600 mg/kgでは雌が1匹死亡した。なお、発育指標に変化は見られなかった。若齢ラットの60 mg/kgでは高頻度で小葉中心性肝細胞肥大が、300 mg/kgでは強度の肝障害に加え、軟便、盲腸粘膜の肥厚が見られた。腎比重量の大きな増加が見られたものの、組織学的変化は観察されなかった。一方、各種の血清生化学指標に異常が見られた。

新生児のpNOAELは60 mg/kg/day、若齢では12 mg/kg/dayが適切であると評価した。若齢の300

mg/kg での毒性発現は明確であるが、新生児の 300 mg/kg で発現した毒性よりも明らかに強いと考えられ、若齢の 300 mg/kg での毒性に相当する新生児投与量は 400-500 mg/kg と推定した。従って、適切な pUETL として、新生児で 400-500 mg/kg/day、若齢で 300 mg/kg/day であると評価した。

● 1,3,5-Trihydroxybenzene (THB):

両試験に共通した影響が甲状腺及び肝に見られた。新生児本試験で認められた唯一の毒性変化は、500 mg/kg での甲状腺ろ胞細胞の過形成であった。副腎にも空胞変性や色素沈着が見られたが、常に軽微で用量依存性も認められなかった。その他には発育指標を含めて、毒性学的異常は見られなかった。若齢の 1000 mg/kg でも同様の変化が甲状腺に見られたが、新生児の 500 mg/kg での変化より僅かに軽微であった。

新生児の pNOAEL は 100 mg/kg/day、若齢では 300 mg/kg/day が適切であると評価した。若齢の 1000 mg/kg での毒性発現は新生児の 500 mg/kg での毒性とほぼ同等と考え、適切な pUETL として、新生児で 500 mg/kg/day、若齢で 1000 mg/kg/day であると評価した。

用量設定試験も GLP で実施した。本試験との違いは、動物数が少ないこと、回復または維持回復群を設定しなかったこと、尿検査及び組織学的検査の未実施に加え、若齢試験では投与期間が 14 日と短いことである。

通常の毒性指標は無毒性量で、本試験から得られる最大の無毒性投与量であるが、本研究目的は 2 つの試験の出来る限り正確な比較・解析であることから、無毒性量は必ずしも適切ではないと考えた。そこで、本研究に限定した毒性指標として、推定無毒性量(pNOAEL) 並びに推定確実中毒量(pUETL)を主試験及び用量設定試験の両試験結果から求めた。特に pUETL は同等の明確な毒性を発現すると推定される投与量と定義し、その設定に当たっては、設定用量群数が少ないため多くの場合、値の範囲として求めた。

D. 考察

2005 年に公表された WHO の水質ガイドラインの評価手法の各物質における特徴としては、1,1-ジクロロエチレンでは BMDL<sub>10</sub> を用いた評価が、臭素酸では TDI と数理モデルの両アプローチを行い、数理モデルとしては BMDL<sub>10</sub> を用いた直線外挿法を用いたこと、ホルムアルデヒドでは、局所影響が主であるため、影響は摂取量より濃度に依存するとして評価したこと、水銀では、JECFA 等で用いられたメチル水銀に基づいた評価ではなく、飲料水での存在形式を考慮した Hg<sup>2+</sup> による実験動物のデータを用いた TDI アプローチを用いたこと、クロロホルムでは PBPK 手法により実験動物より人への外挿を行い、さらに BMDL<sub>05</sub> を TDI 算定の出発点として評価法を用いたこと、トリクロロエチレンでは、TDI と数理モデルの両アプローチを用い、TDI 法では BMDL<sub>10</sub> を TDI 算定の出発点として用いたことが、それぞれ特徴として上げられる。

PBDE に関する毒性情報としては、限られた毒性データではあるが、一部を除いて数 mg/kg 以上で、肝重量の増加と T4 の減少、生殖発生影響が認められているが、胎生期および新生児期のより低用量での影響(精子数減少や行動異常など)が一部の同族体(BDE-47 や BDE-99:Penta-BDE の主成分)で認められていることが明らかとなった。今後は、暴露情報と共に、他の同族体での低用量影響や、代謝物での影響を調べる研究が必要であると考えられる。

新生児ラットと若齢ラットの毒性指標に基づく感受性の比較検討では、化学物質に対する新生児と若齢ラットの感受性比較を行うため、2 つの新規毒性指標として pNOAEL と pUETL を設定した。これは本試験及び用量設定試験からの全データに基づいて適切かつ注意深く推定すると定義した。この新規な指標を用いることは、出来る限り同一実験条件下で実施された新生児と若齢ラット試験結果をより実際的に比較するための適切な新規解析手法であると考えられる。