

IPCS

UNEP//ILO//WHO

世界保健機関 国際化学物質安全性計画

Concise International Chemical Assessment Document

国際化学物質簡潔評価文書

No. 76 Inorganic Chromium(III) Compounds

無機三価クロム化合物

(2009)

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, or the World Health Organization.

**Concise International Chemical Assessment Document 76**

**INORGANIC CHROMIUM(III) COMPOUNDS**

First draft prepared by Dr Tiina Santonen, Dr Antti Zitting, and Dr Vesa Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland; and Mr Paul D. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Huntingdon, Cambridgeshire, England

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2014年2月

## 1. 要約

無機三価クロム化合物に関するこの国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)<sup>1</sup>は、フィンランド・ヘルシンキのフィンランド労働衛生研究所(Finnish Institute of Occupational Health)(ヒトの健康に係る項を担当)と、英国・モンクスウツドの生態環境研究所(Centre for Ecology and Hydrology)(環境に係る項を担当)が、共同で作成した。本文書の作成は、フィンランド労働衛生研究所が作成した金属クロムおよび三価クロムに関する健康リスク評価報告書(*Health Risk Assessment Report for Metallic Chromium and Trivalent Chromium*)(Riihimäki & Luotamo, 2006)、および米国の環境有害物質・特定疾病対策庁(Agency for Toxic Substances and Disease Registry : ATSDR)が作成したクロムの毒性プロファイル(*Toxicological Profile for Chromium*)(ATSDR, 2000)に基づいて行われた。本 CICAD 作成に当たり、最後の文献検索を行った日付は、健康影響の項目については 2004 年 12 月、環境影響の項目については 2005 年 12 月である。原資料に関する情報を、Appendix 2 に示す。本 CICAD のピア・レビューに関する情報を、Appendix 3 に示す。無機クロム化合物に関する本 CICAD は、2007 年 3 月 26~29 日にフィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会会議において、国際的評価として承認された。この最終検討委員会会議の参加者を Appendix 4 に示す。国際化学物質安全性計画[International Programme on Chemical Safety (IPCS)]が作成した、最も一般的な無機三価クロム化合物に関する国際化学物質安全性カード (IPCS, 2002b, 2004a,b,c,d, 2006)も、本文書に転載している。本 CICAD の対象物質は三価クロムの無機化合物であるが、有機クロム化合物についても、その付加的価値があればデータを記載する。六価クロムに関しては、現在、CICAD No. 78 を作成中である。

三価クロムは、熱力学的に最も安定な状態にあるクロムである。環境中では、自然界に存在しているクロムはほぼすべて、三価の形態をとっている。三価クロムは種々の化合物が市販されているが、その中で最も重要なのは、酸化クロム(III)と塩基性硫酸クロムである。

一般的な人々は、主に日常の飲食物を介して三価クロムに曝露される。飲食物以外の曝露源には、クロム含有サプリメント、大気、クロムなめし革製品、クロム顔料系化粧品、ステンレススチール製品、補綴用インプラント、歯列矯正器具などがある。三価クロムへの職業曝露は、クロムの生産、配合、使用に関連する広範な産業活動において発生している可能性がある。

クロムには、岩石や土壌から植物、動物、ヒトに移動し、そこから土壌に戻るという、完全な循環の輪が存在する。クロムは、人為的発生源からだけでなく、森林火災などのあらゆる燃焼プロセスによって、大気中に放出される。クロムは、大気中では主として微粒子の形で存在する。

<sup>1</sup> 本文書で使用している頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

クロムを含む産業廃水は、地表水中に放流されているが、そのクロムの一部は六価である。六価クロムが六価のまま海洋に到達するかどうかは、水中に存在する有機物の量による。有機物が大量に存在する場合は、その粒子状物質によって六価クロムは還元され、三価クロムは吸着される。吸着されなかった三価クロムは、大きな多核錯体を形成して溶けなくなる。六価クロムは嫌氣的条件下で急速に還元されて三価クロムになるが、このような還元性条件は、一般に深い地下水中に存在する。水中に放出されたクロムの大半は、最終的に沈降して底質をなす。三価クロムの主要な溶存種は、 $\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{CrOH}^{2+}$ 、 $\text{Cr}(\text{OH})_3^0$ 、および  $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$  である。

土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物として存在し、移動性はあまり高くない。三価クロムは、特に酸化鉄、酸化マンガン、粘度鉱物、砂によって、土壌表面に急速かつ強力に吸着されることが予想される。土壌中の可溶性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。生きている動植物は、三価の形のクロムより優先的に六価の形のクロムを吸収するが、吸収された六価の形のクロムは還元されて、より安定な状態である三価になる。

魚類における六価クロムの生物濃縮係数は約 1 と低いが、体内では六価クロムは還元されて三価クロムになり、総量として水中における濃度の約 100 倍のクロムが蓄積すると思われる。

大気中の総クロム濃度は、僻地で  $0.005\sim 2.6 \text{ ng/m}^3$ 、農村部で通常  $10 \text{ ng/m}^3$  未満、都市部で  $10\sim 30 \text{ ng/m}^3$  である。人為的発生源付近では、より高い濃度 ( $500 \text{ ng/m}^3$  超) が報告されている。米国の河川水中の総クロム濃度は、通常  $1 \text{ }\mu\text{g/L}$  未満  $\sim 30 \text{ }\mu\text{g/L}$  で、中央値は  $10 \text{ }\mu\text{g/L}$  である。ヨーロッパの地表水については、総クロム濃度の中央値が  $0.38 \text{ }\mu\text{g/L}$  ( $0.01 \text{ }\mu\text{g/L}$  未満  $\sim 43.3 \text{ }\mu\text{g/L}$ ) と報告されている。通常、湖水中の総クロム濃度は、 $5 \text{ }\mu\text{g/L}$  を超えない。地表水中の三価クロムの平均濃度は、 $2 \text{ }\mu\text{g/L}$  以下と報告されている。クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性がある。これまでの三価クロムの最高濃度は、皮なめし工場の廃水放流部近くの  $40 \text{ mg/L}$  である。

一般的に、海洋水中のクロム濃度は、湖水や河川水中よりも、はるかに低い。海洋水中の総クロムの平均濃度は  $0.3 \text{ }\mu\text{g/L}$ 、範囲は  $0.2\sim 50 \text{ }\mu\text{g/L}$  である。沿岸水中の三価クロムの濃度の平均は、 $2\sim 3 \text{ }\mu\text{g/L}$  と報告されている。水域の懸濁物質や底質中の総クロム濃度は、 $1\sim 500 \text{ mg/kg}$  である。土壌中の総クロム濃度は、土壌のもとになった母岩の組成によって大きく異なる。カナダと米国では、土壌その他の地表物質に含まれている総クロムの濃度は、 $1\sim 2000 \text{ mg/kg}$  の範囲にあり、幾何平均は約  $40 \text{ mg/kg}$  であった。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で  $60 \text{ mg/kg}$  ( $3 \text{ mg/kg}$  未満  $\sim 6230 \text{ mg/kg}$ )、硝酸抽出法で  $22 \text{ mg/kg}$  ( $1 \text{ mg/kg}$  未満  $\sim 2340 \text{ mg/kg}$ ) であった。汚染された場所では、これより高い濃度が報告されている。

三価クロムは、哺乳類の必須微量元素であり、脂質やグルコースの代謝に関わっていると考えられている。普通の食事からは、微量(0.5%未満～2%)の三価クロムが吸収されるが、食事に含まれているクロムの量が異常に少ないと吸収量が増加し、摂取量が増えると吸収量は減少する。水溶性三価クロムエアロゾルの吸収は、吸入され得る径の粒子(吸入性粒子)の場合、胃腸管からよりも呼吸器系からのほうが効率的である。約 5%が数時間以内に速やかに吸収され、その後ははるかに遅い速度で、数週間から数ヶ月にわたって血液循環中に放出されると考えられる。不溶性の酸化クロム(III)では、沈殿あるいは残渣粒子の取り込みは、非常にゆっくり進行する。水溶性の三価クロム塩は、皮膚に浸透し得るが、全身循環への到達は証明されていない。

血漿中では、三価クロムの 95%が高分子量タンパク質(トランスフェリンなど)に結合するが、低分子クロム結合物質(LMWCr)と呼ばれるオリゴペプチドにも結合する。クロムは主に、肝臓、腎臓、脾臓、骨に分布する。投与されたクロムの一部は、精巣の間質に到達する場合や胎盤に蓄積する場合もあるが、胎盤を通過するのは少量だけである。吸収された三価クロムは、主に尿中に排泄され、一部は便中にも排泄される。

ラットでは、酸化クロム(III)の経口急性毒性は非常に低く、半数致死量(LD<sub>50</sub>値)は、5 g/kg 体重を超えている。塩基性硫酸クロムの経口 LD<sub>50</sub> 値は、ラットで 3530 mg/kg 体重と報告されている。硝酸クロムに関しては、1540～3250 mg/kg 体重の範囲の値が得られている。

動物の試験データによると、酸化クロム(III)と塩基性硫酸クロムには、皮膚刺激性も眼刺激性もない。

不溶性の酸化クロム(III)は、皮膚感作性を引き起こさない。三価クロムは、皮膚でのクロム感作において本質的なハプテン性抗原決定基として機能し得るが、皮膚への浸透力が弱いため、三価クロム塩の感作能力は低い。水溶性の三価クロム塩、塩化クロム、および硫酸クロム水和物の感作作用は、皮内または皮下注射を用いた非標準的な試験で示されている。塩化クロムに関する 2 件の試験でも、経皮感作惹起による陽性反応が示されている。皮膚感作性に関する臨床事例は、主に皮革製品の着用に関連したものである。三価クロムと、皮革製品によって誘発された感作との関連性は、なめし革中に六価クロムが低濃度で存在している可能性があることや、足部皮膚炎の報告事例が、実際にはすでにクロムに感作された人において誘発された反応である可能性があることから、曖昧になっている。三価クロム塩を扱っている労働者における皮膚感作事例は、稀であると思われる。三価クロム化合物への曝露によって職業性喘息が誘発されたことを示す明白な証拠は、現時点では見つかっていない。

ラットを、酸化クロム(III)を含む空気に、3、10、ないしは 30 mg/m<sup>3</sup> の平均クロム(Cr<sup>3+</sup>)濃

度で吸入曝露したところ、いずれの群でも肺に極めて軽い炎症が認められたが、塩基性硫酸クロムの粉塵に、 $\text{Cr}^{3+}$ として同じ空气中濃度で吸入曝露したところ、より重症でより広範な炎症性影響と全身毒性の徴候が、中用量群と高用量群で認められた。酸化クロム(III)の吸入後に認められた小さな炎症性変化は、不溶性粒子の蓄積(過負荷)に対する肺の非特異的な反応の現れであり、三価クロムに固有の毒性ではないと思われる。塩基性硫酸クロムの全身的影響に関する無毒性濃度(NOAEC)は、 $3 \text{ mg/m}^3$  ( $\text{Cr}^{3+}$ として)とされたが、最低用量でも肺や気道の炎症性変化が認められたため、この濃度は局所的影響に関しては最小毒性濃度(LOAEC)であった。最も低い曝露用量では重症度が極めて低かったことから、ラットでは、酸化クロム(III)のLOAEC ( $\text{Cr}^{3+}$ として  $3 \text{ mg/m}^3$ )は、NOAECに近接していることが示唆される。

ラットに酸化クロム(III)を非常に高濃度で混餌投与しても、有害な影響はまったく認められなかった。影響が認められないのは、酸化クロム(III)の経口生物学的利用能が低いことで説明できる。水溶性の塩化クロムを用いた 20 週間経口混餌投与試験では、Sprague-Dawley ラットにおいては、1 日当たりのクロム摂取量が  $7 \text{ mg/kg}$  体重に相当する最高用量群でさえ、曝露に関連した有害な影響は認められなかった。

三価クロムはデオキシリボ核酸 (DNA) と相互作用する可能性があるが、遺伝毒性試験のデータは *in vitro* と *in vivo* で相反しており、三価クロムの変異原性に関する明確な証拠は得られていない。

三価クロムの発がん性を評価する上で妥当であると思われた動物試験では、三価クロム化合物による、がんの発生率の上昇は認められていない。三価クロムへの曝露を伴う職業の中には、いくつかのがんに関するリスクが上昇することが示唆されているものがあるが、疫学データでは、三価クロムと六価クロムや他の発がん性物質への同時曝露との区別がつけられない。

得られたデータからは、三価クロムは受胎能に影響を及ぼさないことが示唆される。生物学的利用能が低いことと、高用量で実施された 1 件の小規模な経口発生毒性試験の結果に基づくと、酸化クロム(III)は発生毒性物質ではない。可溶性の三価クロム塩については、適切な発生毒性試験の情報が得られていない。

酸化クロム(III)へのヒトの曝露に関して適切と考えられる重要なエンドポイント(最終評価指標)は、クリアランス機構を上回る程度の肺への吸入性粒子の蓄積に関連して生じる持続的局所刺激・炎症作用である。塩基性硫酸クロムは、可溶性三価クロムの塩類を代表すると思われるが、この塩基性硫酸クロムへのヒトの曝露に関して適切と考えられる重要なエンドポイントは、局所的な呼吸器毒性与皮膚感作性である。これらの影響に関し適切な

アセスメント係数を用いて耐容濃度が得られているが( $\text{Cr}^{3+}$ として、不溶性の三価クロム化合物については  $27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、可溶性の三価クロム化合物については  $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、これらの濃度は一般に、三価クロムの空気中濃度をかなり上回っている。点源(特定汚染源)の近くであっても、空気中濃度は、これらの耐容濃度を下回っている。皮膚感作性については、クロムでなめした革製の靴や手袋などの製品を使用している人において、可溶性の三価クロム塩が皮膚感作を誘発することはなさそうであるが、すでに感作されている人に誘発されるクロムアレルギーは、皮革製品から浸出した少量のクロムに起因している可能性がある。

三価クロムは、一部の微生物にとっては、グルコース代謝や酵素活性化などの特定の代謝プロセスにおいて、必須である。三価クロムは、動物の微量必須栄養素であることが報告されており、特にグルコースや脂肪の代謝に関わっている。ただし、クロムがグルコースの代謝に必須であることは、一部の実験動物では認められているが、それ以外の動物を使った試験でははっきりしていない。

三価クロムについて得られた毒性データは、主として水溶性の種類(塩化クロム(III)、硝酸クロム(III)、および硫酸クロムカリウム)を用いて導出されている。環境中では、三価クロムは、はるかに溶けにくい形態で存在しているため、水生生物における生物学的利用能が低い。

ある淡水性藻類の生育に対する三価クロムの96時間半数影響濃度( $\text{EC}_{50}$ )は、 $0.3\sim 0.4 \text{ mg/L}$ であった。ある海産珪藻類の生育に対する三価クロムの96時間  $\text{EC}_{50}$ は、 $2 \text{ mg/L}$ と報告されている。淡水無脊椎動物の半数致死濃度( $\text{LC}_{50}$ )の範囲は、 $0.1 \text{ mg/L}$ (ミジンコ, *Daphnia pulex*) $\sim 442 \text{ mg/L}$ (ミズムシ, *Asellus aquaticus*)であり、オオミジンコ(*Daphnia magna*)のライフサイクルに関する無影響濃度( $\text{NOEC}$ )は、 $0.047 \text{ mg/L}$ であった。海洋無脊椎動物の $\text{LC}_{50}$ は、 $10\sim 100 \text{ mg/L}$ と報告されている。淡水魚の96時間  $\text{LC}_{50}$ は、 $3.3 \text{ mg/L}$ (グッピー, *Poecilia reticulata*) $\sim 151 \text{ mg/L}$ (コクレン, *Aristichthys nobilis*)、海産魚の96時間  $\text{LC}_{50}$ は、 $31.5\sim 53 \text{ mg/L}$ と報告されている。ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)では、72日間の生存に関する $\text{NOEC}$ が $0.05 \text{ mg/L}$ と報告されている。

淡水環境の三価クロムの毒性に関する指針値は、データセットが十分大きいことが保証となり、確率論的手法によって導出することができる。信頼性が中程度の指針値として、 $10 \mu\text{g/L}$ という三価クロム濃度が導出されたが、これは淡水種の99%を信頼度50%で保護する値である。海産生物については毒性データが十分でないため、確率論的手法で指針値を導出することができなかった。珪藻類、水生無脊椎動物、魚類については、データセットがほとんど得られなかった。そのため、信頼できる毒性値の中で最も低い値( $2 \text{ mg/L}$ )を1000で割り、得られた $2 \mu\text{g/L}$ という三価クロム濃度を、信頼性の低い指針値とした。

淡水環境については、信頼性が中程度の指針値が 10 µg/L という三価クロム濃度であることから、地表水に関しては、一般的にリスクが低いことが示唆される。ただし、工業地域の地表水で観測された三価クロムの最高値は約 100 µg/L であり、指針値と比較すると、生物にとって、潜在的リスクが存在するといえる。廃水、特に皮なめし工場からの廃水に含まれている三価クロムの濃度が上昇した場合は、このような廃水が放流された近辺の淡水生物に対してリスクが生じることが示唆される。海洋環境に関する信頼性の低い指針値、すなわち 2 µg/L という三価クロム濃度と、海水中の三価クロムの濃度を比較すると、海産生物に対する毒性リスクは低いことが示唆される。

植物におけるクロム中毒の主な特徴は、白化である。六価クロムは、三価クロムよりも陸生生物に対する毒性が強いように思われる。

土壌中のクロムの生物学的利用能に関する詳細なデータがないため、土壌生物に対する三価クロムのリスクを評価することは困難である。

## 2. 物質の識別および物理的・化学的性質

クロムは、酸化数が-2 から+6 の範囲の状態をとる。重要な原子価は 0 価、+3 価、および +6 価である。三価の状態は、熱力学的に最も安定である。環境中では、ほぼすべてのクロムが三価の化合物として存在し、三価の以外のクロムは大部分が人為起源である。

工業上重要ないくつかの三価クロム化合物について、その識別データを Table 1 に、物理的・化学的性質を Table 2 に示す。

商業上、最も重要な三価クロム化合物は、酸化クロム(III)と塩基性硫酸クロムである。

Table 1: Identification data for trivalent chromium compounds (IARC, 1990; Kirk-Othmer, 2003; Ullmann's, 2004; industry information).

Substance name	CAS No.	Synonyms	Chemical formula	Relative molecular mass
Chromite (pure)	1308-31-2	Chromium ore; chromite (mineral); chromite mineral; chromite ore; iron chromite	FeOCr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	223.84
Chromium(III) oxide	1308-38-9	CI 77288; CI pigment green 17; Casalis green; chrome green; chrome ocher; chrome ochre; chrome oxide; chromium acid green; chromium oxide; chromium oxide green; chromium oxide pigment; chromium oxide X1134; chromium oxide greens; chromium sesquioxide; chromium trioxide; Cosmetic hydrophobic green 9409; Cosmetic micro blend chrome oxide 9229; dichromium trioxide; green chrome oxide; green oxide of chromium; green chromium oxide; green cinnabar; green oxide of chromium OC-31; green rouge; leaf green; oil green; oxide of chromium	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	151.99
Chromium(III) oxide, hydrated	12001-99-9	Chromium hydrate	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	188.05
Chromium(III) sulfate	10101-53-8	Dichromium tris(sulfate)	Cr <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	392.17
Chromium(III) hydroxide sulfate	12336-95-7	Basic chrome sulfate; basic chromium sulfate; chromedol; monobasic chromium sulfate	Cr(OH)SO <sub>4</sub>	165.06
Chromium(III) potassium sulfate	10141-00-1	Chrome alum; chrome potash alum; chromium potassium sulfate; crystal chrome alum;	KCr(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	283.23
Chromium(III) potassium sulfate, dodecahydrate	7788-99-0	potassium chromium sulfate; potassium chromium alum; potassium chromium disulfate; potassium chromium(III) sulfate; potassium disulfatochromate(III)	KCr(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O	499.39
Chromium(III) hydroxide, trihydrate	1308-14-1	Chromium(III) hydroxide; chromium hydroxide; chromium oxide gel; chromium oxide, hydrous; chromium trihydroxide	Cr(OH) <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O	163.02
Chromium(III) chloride	10025-73-7	Chromium chloride; chromium trichloride; chromium(III) chloride, anhydrous; puratronic chromium chloride; trichlorochromium	CrCl <sub>3</sub>	158.36
Chromium(III) chloride, hexahydrate	10060-12-5		CrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	266.45
Chromium(III) nitrate	13548-38-4	Chromium nitrate; chromium trinitrate; nitric acid, chromium (3+) salt	Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	238.03
Chromium(III) nitrate, 7.5 hydrate			Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·7.5H <sub>2</sub> O	373.13
Chromium(III) nitrate, nonahydrate			Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·9H <sub>2</sub> O	400.15
Chromium acetate	1066-30-4	Chromium acetate; chromium(III) acetate; chromium triacetate	Cr(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	229.14
Chromium acetate, hydrate			Cr(OCOCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	247.15
Chromium(III) fluoride, tetrahydrate	7788-97-8	Chromium trifluoride	CrF <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	181.05
Chromium(III) formate	27115-36-2	Chromium formate; chromium triformate	Cr(HCOOH) <sub>3</sub>	190.08
Chromium(III) phosphate	7789-04-0	Arnaudon's green; chromium phosphate; chromium monophosphate; chromium orthophosphate; phosphoric acid chromium(III) salt; phosphoric acid, chromium (3+) salt	CrPO <sub>4</sub>	146.97
Chromium(III) phosphate, monohydrate	27096-04-4	(1:1)	CrPO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	164.98
Chromium(III) phosphate, dihydrate			CrPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	183.00

CAS, Chemical Abstracts Service

Table 2: Physical and chemical properties of chromium and chromium(III) compounds (IARC, 1990; Kirk-Othmer, 2003; Ullmann's, 2004; industry information).

Substance name	Physical form	Melting point (°C)	Boiling point (°C)	Solubility in water	Solubility in other solvents
Chromite	Brown-black solid		Depends on composition	Insoluble	Insoluble in organic solvents
Chromium(III) oxide	Light to dark green, fine crystals	2435	4000	Insoluble	Insoluble
Chromium(III) oxide, hydrated	Blue-green powder	–	–	Insoluble	Insoluble
Chromium(III) sulfate, hydrated	Green or violet crystals	90	Decomposes	84–120 g/100 ml	Insoluble
Chromium(III) potassium sulfate, dodecahydrate	Violet ruby-red to black crystals	89	400	Soluble in water (243.9 g/l) at 25 °C; 500 g/l in hot water	Slightly soluble in dilute acids, insoluble in ethanol
Chromium(III) hydroxide sulfate	Green powder	–	–	Soluble (700 g/l at 30 °C)	–
Chromium(III) hydroxide	Red-brown hexagonal crystals			Insoluble	Soluble in alcohol
Chromium(III) hydroxide, trihydrate	Blue-green powder		Composition varies	Insoluble	Soluble in acids
Chromium(III) chloride	Violet crystalline scales	1152	Sublimes at 1300	Insoluble in cold water, slightly soluble in hot water	Insoluble in ethanol, acetone, methanol, and diethyl ether
Chromium(III) chloride, hexahydrate	Green to violet crystalline powder	83–95	–	Soluble in water (585 g/l)	Soluble in ethanol, slightly soluble in acetone, and insoluble in diethyl ether
Chromium(III) nitrate	Pale green powder	–	–	Soluble	–
Chromium(III) nitrate, 7.5 hydrate	Brown crystals	100	Decomposes	Soluble	–
Chromium(III) nitrate, nonahydrate	Deep-violet crystals	60	Decomposes at 100	Soluble	Soluble in acids, alkali, ethanol, and acetone
Chromium(III) acetate	Grey-green powder	–	–	Soluble	–
Chromium(III) acetate, dihydrate	Red crystals	–	–	Slightly soluble	Slightly soluble in ethanol, soluble in acids
Chromium(III) phosphate	Violet crystalline solid	>1800	–	Insoluble	Soluble in most acids and alkali but not in acetic acid
Chromium(III) phosphate, dihydrate	Violet crystalline solid	–	–	Slightly soluble in cold water	–

### 3. 分析方法

大気や水、土壌、生物媒体中のクロムの分析は、主に原子吸光分光分析法(AAS)、誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)、または誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いて行われるが、三価クロムの陽イオン種から六価クロムの陰イオン種を分離するために、AAS、ICP-AES または ICP-MS とよく組み合わせて用いられるクロマトグラフ法もいくつか考案されている(Urasa & Nam, 1989; Sperling et al., 1992; Gjerde et al., 1993; Byrdy et al., 1995; Inoue et al., 1995; Girard & Hubert, 1996; Goodarzi & Huggins, 2001)。六価クロムを1,5-ジフェニルカルバジドとの着色錯体として分光測定する方法も、まだ幅広く化学種同定に用いられている。三価クロムは、六価状態に酸化した後、ジフェニルカルバジドの錯体として同様に測定できる。

化学種同定は、多くの場合、六価クロムと総クロムの定量に基づいており、両者の差を三価クロムとしている。化学種同定における分析上の主要な問題は、試料保管中の六価クロムが不安定なことである。試料中の六価クロムの不安定性は重要な基本的問題であるが、それを定量的に評価することにはほとんど注意が払われていない。

#### 3.1 一般環境や職場環境由来の試料

米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)は、大気中の六価クロム(クロム酸塩)を現場測定する分析方法(NIOSH Method 7703)を開発している(NIOSH, 1994c)。手順は、試料採取フィルターからの超音波抽出、得られた溶液からのクロム酸塩の固相抽出、分光光度法による六価クロムの定量からなる。この分析方法是比較的簡便であり、検出限界が低く、六価クロムが三価状態にそれほど還元される前に分析できる。総クロムの測定には、亜酸化窒素アセチレン還元法を用いる原子吸光法(NIOSH Method 7024)(NIOSH, 1994a)か、NIOSH Method 7300 に準拠した ICP-AES 法(NIOSH, 1994b)を用いることができ、検出限界はフィルター当たり 20 ng である。

水中のクロムの定量を目的として、様々な方法が開発されている。地下水や地表水、原水や飲料水、または廃水中の六価クロムの分析法のうち、国際標準化機構(ISO)規格 18412:2005(ISO, 2005)、ISO 規格 11083:1994(ISO, 1994)に準拠したものは、1,5-ジフェニルカルバジドを錯化剤として用いる分光光度法に基づいている。AAS with graphite furnace(GAAS)総クロムの定量には、推奨される改質剤として硝酸マグネシウムを用いる黒鉛炉原子吸光法(GAAS)(ISO 規格 15586:2003)(ISO, 2003)や、ICP-AES 法(ISO 規格 11885:1996)(ISO, 1996)、もしくは ICP-MS 法(ISO 規格 17294-2:2004)(ISO, 2004)を用いることができる。

### 3.2 生物学的モニタリング

ヒトの尿や血清、血液、その他の組織中の総クロムを定量する方法においては、多くの場合、AAS が用いられている。生物試料中のクロムの定量には、ICP-MS 法や中性子放射化分析法(NAA)も用いることができる(Nicolaou et al., 1987; Lavi & Alfassi, 1990; Tomlinson et al., 1994; Apostoli et al., 1997)。AAS 法で定量する場合、尿中クロムの検出限界は 0.03~0.1 µg/L である(Riihimäki & Luotamo, 2006)。NAA 法で定量する場合の尿中クロムの検出限界は、1 試料あたり 10 ng である(Lavi & Alfassi, 1990)。GAAS 法の場合、血清中での検出限界は、バックグラウンド補正ランプを用いた場合が 0.05 µg/L であり(Randall & Gibson, 1987; Kornhauser et al., 2002)、ゼーマンバックグラウンド補正を用いた場合、0.02~0.2 µg/L である(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

不確実性の認知により、測定(特に検出限界近くの測定)の質が向上しているが(Ellison et al., 2000; CITAC/Eurachem, 2002)、その逆説的な結果として、近年の出版物で報告されている検出限界は高くなってきている。国際的な品質保証計画(Interlaboratory Comparison Program for Metals in Biological Matrices, Canada, <http://www.inspq.qc.ca/ctq/>; German External Quality Assessment Scheme for Analyses in Biological Materials, Germany, <http://www.g-equas.de/>)は、参加者に対し、自分自身の結果を他の試験所の結果と比較する機会を提供している。

尿中クロムの測定は、三価クロムへの曝露を生物学的にモニタリングするのに好ましい方法である。尿試料は通常、水、硝酸、トリトン X-100、またはこれらを組み合わせた溶液で希釈される。尿試料の希釈度を正規化するため、測定したクロム濃度は、相対密度かクレアチニン排泄量に対する値に調整されることがある。対照値も同様に調整される必要がある。

## 4. ヒトおよび環境にとっての曝露源

### 4.1 自然発生源

クロムは比較的ありふれた元素であり、岩石、土壌、植物、動物、火山塵、ガス中に天然に存在している。石油や石炭には微量の三価クロムが含まれている。クロムは、自然界には主に三価クロムとして存在している(ATSDR, 2000)。

大陸性のダストフラックスが、大気中のクロムの主要な自然発生源である。火山性のダストフラックスやガスフラックスも、量は少ないが大気中のクロムの自然発生源である

(Fishbein, 1981)。

#### 4.2 人為的発生源

全世界で、年間約 1200 万トンのクロム鉄鉱が採掘されている。このうち、約 90%が冶金、7%が化学物質の製造、3%が鑄物砂、1%が耐火材に使用されている(Keegan, 2001)。三価クロムは、クロムの最も安定な酸化状態である。この安定的な特性と、様々な配位子と配位錯体を形成できることから、三価クロムの化合物には、多種多様な工業用途がある。三価クロムの化合物のうち、最も大規模に製造されているのは、塩基性硫酸クロム(全世界における年間生産能力は約 500,000 トン)と酸化クロム(III)(全世界における年間生産能力は約 88,500 トン)である(Keegan, 2001)。

三価クロムの最終用途としてとりわけ多いのは、皮なめしである。皮なめしは、獣皮タンパク質(特にコラーゲン)と三価クロム塩との共有結合反応に基づいている。皮なめし剤には、普通、塩基性硫酸クロムが用いられるが、以前は硫酸カリウムクロム(III)も用いられていた。

塗料、プラスチック、コンクリート製建材、美術用絵の具、セラミック、ガラスには、酸化クロム(III)の顔料を用いているものがある。アイシャドーや石鹸などの化粧品やパーソナルケア製品には、酸化クロム水和物の顔料を用いているものがある。酸化クロムが顔料として用いられるのは、良好な色調、耐光性、安定性、および耐久性があるためである。所望の緑色の色相に応じて、様々な等級の酸化クロムをベースにした顔料が、様々な量で用いられている。例えば、塗料中の酸化クロムの濃度は、8%~50%である。

いくつかの三価クロム塩(塩基性硫酸クロム(III)、塩化クロム(III)、硫酸クロム(III))は、装飾用クロムめっきにおいて、六価クロム酸の代替物として使用されることが増えている。装飾用めっきは、例えば、蛇口、ドアの取っ手、家具などによく見られる。

酸化クロム(III)、水酸化クロム(III)、およびいくつかの三価クロム塩は、化学工業用触媒の製造に使用されることがある。クロム鉄触媒は通常、クロム塩と鉄塩から製造される。鉄クロム触媒は、石油産業やメタンからの水素製造において、高温で転化反応を行う際に用いられる。酸化クロム(III)は、クロムの純金属をアルミノテルミット法で製造する際の原材料としても使用される。

織物染色では、染料を繊維に定着させるための媒染剤として、従来より、三価クロム化合物(水酸化クロム(III)、硫酸クロム(III)、硝酸クロム(III)、酢酸クロム(III)など)が使用されて

いる。羊毛用染料には、三価クロム錯体が好んで使用される。

亜クロム酸塩は融点が高く、適度に熱膨張し、不活性で耐食性があるため、耐火材として使用される。耐火製品では、クロムは通常、酸化クロム(III)または亜クロム酸塩の形で使用される。亜クロム酸塩は、鋳物砂として使用される。

塩化クロム(III)と硫酸クロム(III)は、サプリメントとして使用されている(欧州連合では、特定栄養用途食品の製造やサプリメントにおける使用が承認されている)。一方、有機の三価クロム錯体のピコリン酸クロムとニコチン酸クロムは、欧州連合では承認されていないが、米国などではマルチビタミン・マルチミネラル製品において、幅広く使用されている(Riihimäki & Luotamo, 2006)。減量用や運動選手用のサプリメントとしても市販されている。

## 5. 環境中の移動・分布・変換

クロムには、岩石や土壌から植物、動物、ヒトに移動し、そこから土壌に戻る完全な循環の輪が存在する。ごく一部のクロムが、この循環の輪から外れてもう一つの経路に移行し、貯蔵庫である海底に至る。この経路に移行するクロムには、水によって運ばれる岩石や土壌に存在するもの(数  $\mu\text{g/L}$  の濃度)と、動物やヒトの排泄物中のものがあり、排泄物中のごく一部のクロムが水中に移動する(下水汚泥からの流出など)と考えられる。もう一つ、自然発生源(火災など)やクロム酸塩産業から発生して、大気中に浮遊するクロムの循環がある。この循環には、多少の六価クロムも含まれ、副産物とともに水や大気中に移動する。大気中のクロムは、一部が陸地に定着して循環を終えるが、かなり多くの部分が貯蔵庫である海洋に移動して、最終的に海底表面の底質となる(IPCS, 1988)。

### 5.1 環境中の移動および分布

#### 5.1.1 大気

クロムは、人為的発生源からだけでなく、森林火災を含むあらゆる燃焼プロセスによって、大気中に放出される。放出されたクロムの酸化状態については、量的側面は十分に明らかにされていないが、燃焼の熱によって、不特定の割合のクロムが酸化され、六価状態になると想定される。六価状態のクロムは、大気中に浮遊している間はおそらく安定であるが、やがて落下して有機物と接触し、還元されて最終的に三価状態になる(IPCS, 1988)。

クロムは、大気中では主として微粒子の形で存在する。クロムが気体の形で天然に存在することは稀である(Cary, 1982)。大気中の粒子状物質の移動と分配は、主に粒子の大きさと密度に左右される。大気中の粒子状物質は、湿性沈着と乾性沈着によって地面や水面に沈積する。クロムの場合、環境大気中の粒子の質量中央径は  $0.1 \mu\text{m}$  であり(Milford & Davidson, 1985; Ondov et al., 1989)、乾性沈着速度は  $0.5 \text{ cm/秒}$  である(Schroeder et al., 1987)。この粒径と沈着速度は、慣性衝突による乾性沈着に有利に働く(Schroeder et al., 1987)。雲内部での雨滴洗浄や雲の下部での降雨洗浄によって、粒子状クロムの湿性除去も起こり、また、酸性雨により、酸可溶性のクロム化合物が大気中から除去されるのが促進されると考えられる。湿性除去率(すなわち、除去が起こっていない空気中の汚染物質の濃度に対する、降水中に捕捉された汚染物質の濃度の比率)は、クロムについては  $150\sim 290$  である(Schroeder et al., 1987; Dasch & Wolff, 1989)。湿性沈着率は、粒子の大きさとともに増加し、降水強度とともに減少する(Schroeder et al., 1987)。空気動学的粒径が  $20 \mu\text{m}$  未満のクロム粒子は、これより大きい粒子に比較して、空中に浮遊している時間が長くなり、移動距離が大きくなると考えられる。イタリア・ボローニャで1年間にわたって行われた月1回の乾性沈着フラックスの測定では、測定値は約  $40\sim 270 \mu\text{g/m}^2/\text{月}$  の範囲で、冬季に最大値が観測されたことが報告されている(Morselli et al., 1999)。また、1992～1993年の米国マサチューセッツ湾におけるクロムの沈着率(湿性+乾性)は、 $2700 \mu\text{g/m}^2/\text{年}$  と報告されている(Golomb et al., 1997)。

クロム鉄精錬で生じた粉塵に含まれている総クロムのうち、生物学的に利用可能なのは、最大 47% であることが、酸塩基抽出法によって示されている。生物学的に利用可能なクロムのうち、約 40% は六価クロムとして存在し、そのほとんどは  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  または  $\text{CrO}_4^{2-}$  の形であると考えられる(Cox et al., 1985)。

文献調査では、クロム粒子が対流圏から成層圏に運ばれることを示すデータは、得られなかった(Pacyna & Ottar, 1985)。クロムと同様の質量中央径を有する一般的な粒子の滞留時間から類推して、大気中のクロムの滞留時間は 10 日未満であると推測される(Nriagu, 1979)。対流圏から成層圏への入れ替わり時間が 30 年である(USEPA, 1979) ことに基づいて、滞留時間が 10 日未満の大気中粒子は、対流圏から成層圏に移動しないと推測される。

### 5.1.2 水

クロムを含む産業廃水(一部は六価の形で存在)が、地表水中に放流されている。六価クロムが六価のまま海洋に到達するかどうかは、水中に存在する有機物の量による。有機物が大量に存在する場合は、その粒子状物質によって六価クロムは還元され、三価クロムは吸着される。吸着されなかった三価クロムは、大きな多核錯体を形成して不溶性となる。こ

これらの錯体はコロイド懸濁液中に残存し、そのまま海洋に移動するか、または沈殿し、河川の底質の一部になると考えられる (IPCS, 1988)。Whalley et al. (1999)は、三価クロムの一部がこの後、可溶性の三価クロム-有機物錯体の形となって、再び移動する可能性があることを報告している。同様のプロセスが海洋でも起こり、六価クロムは還元され、海底に定着する (IPCS, 1988)。海水中では、深度が深くになるにつれて、三価クロムの割合が高くなる (Fukai, 1967)。

クロム化合物は水から揮発することはないため、海水のしぶきが風に吹き上げられる場合以外に、水中のクロムが大気中に移動する可能性は低い。水中に放出されたクロムの大半は、最終的に沈降して底質となる。極めて少量のクロムが、可溶性と不溶性の両方の形で水中に存在することがある。総クロムに占める可溶性クロムの割合は、一般的に極めて少ない。可溶性クロムのほとんどは、六価クロムと、可溶性の三価クロム錯体である。三価クロムの主要な溶存種は、 $\text{Cr}^{3+}$ 、 $\text{CrOH}^{2+}$ 、 $\text{Cr}(\text{OH})_3^0$ 、および  $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$  である。これらの溶存種のうち、 $\text{Cr}^{3+}$ は約 3.6~3.8 以下の pH でのみ優勢であり、 $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ は、高い pH (約 10~11.5 以上の pH) でのみ優勢である。この間の pH 領域では、 $\text{CrOH}^{2+}$ が約 6.3~6.5 までの pH で優勢であり、 $\text{Cr}(\text{OH})_3^0$ が約 6.3~7 から 10~11.5 までの pH の溶液中で優勢であると考えられる。 $\text{Cr}_2(\text{OH})_2^{4+}$ 、 $\text{Cr}_3(\text{OH})_4^{5+}$ 、 $\text{Cr}_4(\text{OH})_6^{6+}$ などの高分子種も存在するが、これらの高分子種が環境中で優勢を占めることはまったくない。全体的に見ると、三価クロム種は、pH が 7~10 では溶解性がほとんどない (Rai et al., 1987; Richard & Bourg, 1991)。pH が約 5~6 から約 12 までの水系では、水酸化クロム(III)が形成されるため、三価クロムの溶解性は抑制される。鉄(特に鉄(III))が共存すると、三価クロムも不溶性の鉄錯体を形成することがある。クロム・鉄混合水酸化物は、生成自由エネルギーが水酸化クロム(III)よりも低いため、優先的に形成されると予想される (Rai & Dubey, 1989)。三価クロムイオンは、ヒドロキシル、硫酸塩、アンモニウム、シアン化物、チオシアン酸塩、フッ化物、塩化物などの配位子とも、天然や合成の有機配位子とも錯体を容易に形成する。水相では、三価クロムはほとんどが、水中の粘土質物質や有機物、酸化鉄の表面に吸着され、懸濁物質として存在する。アマゾン川とユーコン川では、水相中のクロムの約 10%が溶存態として、残りは懸濁態として固相中に存在していた (Cary, 1982)。ブラジルの有機物に富んだ川では、クロムの懸濁態と溶存態の比は 2:1 であった (Malm et al., 1988)。

pH が 8 で有機物が 2~3%含まれた淡水および海水は、どちらも三価クロムの底質-水分分配係数が、約 30,000 L/kg と報告されている (Young et al., 1992; Wang et al., 1997)。可溶性の形のクロム、および懸濁態として存在するクロムは、媒質内移動 (intramedia transport) することがある。水中の六価クロムは、最終的には、水中の有機物によって還元されて三価クロムになる。ミシガン湖中の総クロムの滞留時間は、4.6~18 年と推定されている (Fishbein, 1981; Schmidt & Andren, 1984)。

### 5.1.3 土壌

土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物( $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ )として存在し(USEPA, 1984)、あまり移動性は高くない。1件の溶出性試験によって、土壌中のクロムの移動性が調べられている。土壌の pH 値が様々であるため、複雑な吸着プロセスが観察されたが、クロムは土壌中でわずかしき移動しなかった。土壌からの溶出液からクロムは検出されなかったが、これはおそらくクロムが有機物と錯体を形成していたためである(Lin et al., 1996)。これらの結果は、砂壌土におけるクロムの移動性を4年間にわたって調べた溶出性試験によって裏付けられる(Sheppard & Thibault, 1991)。クロムの垂直移動パターンは、クロムは移動初期に不溶性の錯体を形成してしまい、溶出がほとんど観察されないことを示している。土壌の冠水と、その後の植物性有機堆積物の嫌気性分解が起これると、可溶性錯体が形成され、土壌中の三価クロムの移動性が増高すると考えられる(Stackhouse & Benson, 1989)。この錯体形成は、土壌の pH が低下すると促進されると考えられる。土壌中の総クロムのうち、可溶性の六価クロムや三価クロムとして存在するものの割合は少ないが、これらの土壌中での移動性はよりいっそう高い。

土壌中の可溶性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。土壌による金属の保持比は、鉛 > アンチモン > 銅 > クロム > 亜鉛 > ニッケル > コバルト > カドミウムの順で大きい(King, 1988)。土壌へのクロムの吸着は、主に土壌の粘度含有量によって左右され、これより影響度は低い。土壌の酸化鉄や有機物含量によっても左右される。土壌表面(例えば、ゲータイト( $\text{FeOOH}$ )の格子間隙)に不可逆的に吸着されたクロムは、どのような条件下でも、動植物にとっては利用不能である(Calder, 1988; Hassan & Garrison, 1996)。三価クロムは、六価クロムよりも、はるかに強く土壌に吸着されると思われる(Hassan & Garrison, 1996)。

土壌中の有機物は、可溶性のクロム酸である六価クロムを、不溶性の酸化クロム(III)に変換すると予想される(Calder, 1988)。土壌中のクロムは、エアロゾルとして大気中に移動する可能性がある。土壌表面からの流出によって、クロムの可溶性沈殿物および集塊沈殿物のいずれも地表水に移動することがある。土壌中の可溶性かつ未吸着の六価クロム錯体や三価クロム錯体は、地下水に溶出する可能性がある。土壌の pH が高くなるにつれて、土壌中の六価クロムの溶出性も高くなる。一方、酸性雨におけるような低い pH では、土壌中に存在する酸可溶性の三価クロムや六価クロム化合物の溶出が促進される可能性がある。

#### 5.1.4 生物相

生きている動植物は、三価クロムより六価クロムを優先的に吸収するが、吸収された六価クロムは、より安定な状態である三価クロムに還元される (IPCS, 1988)。植物の根から地上部へのクロムの移動性は低い (Cary, 1982)。

### 5.2 環境中での変換

#### 5.2.1 大気

大気中の六価クロムは、バナジウム ( $V^{2+}$ 、 $V^{3+}$ 、 $VO^{2+}$ ) や、 $Fe^{2+}$ 、 $HSO_3^-$ 、 $As^{3+}$  によって、三価クロムに還元されると考えられる。三価クロムが酸化クロム(III)以外の塩として大気中に存在した場合、酸化マンガンが 1%以上の濃度で大気中に存在していると、逆に、三価クロムが六価クロムに酸化される可能性がある (ATSDR, 2000)。ただし、ほとんどの環境条件下では、この反応が起こる可能性は低い。空気中における六価クロムから三価クロムへの還元半減期の推定値は、16時間～約5日間と報告されている (Kimbrough et al., 1999)。

#### 5.2.2 水

嫌氣的条件下では、 $S^{2-}$ イオンや  $Fe^{2+}$ イオンによる六価クロムから三価クロムへの還元は急速に進行し、還元半減期は即時～数日間である。一方、有機底質や有機土壌による六価クロムの還元は、はるかにゆっくり進行し、有機物質の種類や量、および水の酸化還元状態に左右される。還元反応は、一般的に、好氣的条件下より嫌氣的条件下のほうが速く進行する。土壌や底質が含まれた水中における六価クロムの還元半減期は、4～140日間であった (Saleh et al., 1989)。128日間の観察では、自然水中の溶存酸素自体による、三価クロムから六価クロムへの酸化は検出されなかった (Saleh et al., 1989)。三価クロムを湖水に加えた場合には、三価クロムから六価クロムへの酸化は緩慢で、酸化半減期は9年に相当していた。50 mg/Lの濃度で酸化マンガンを加えると、この酸化プロセスは促進されて、酸化半減期は約2年に短縮した (Saleh et al., 1989)。したがって、この酸化プロセスは、天然の酸化マンガンが存在する場合を除き、ほとんどの自然水で重要ではないと思われる (Rai & Dubey, 1989; Richard & Bourg, 1991)。水の塩素処理における三価クロムから六価クロムへの酸化は、pH 5.5～6.0で最も強く現れた (Saleh et al., 1989)。ただし、飲料水の塩素処理中に、この酸化プロセスが起こることはほとんどない。理由は、飲料水中の三価クロム濃度が低いことと、天然の有機物が存在することである。この有機物が三価クロムと強固な錯体を形成するか、または遊離塩素に対して還元剤として作用するため、三価クロムの酸化

が防がれる (USEPA, 1988)。三価クロムが混入した pH 5~7 の廃水を塩素処理すると、三価クロムの錯化剤と遊離塩素還元剤がない場合は、三価クロムが六価クロムに変換される可能性がある (ATSDR, 2000)。

地下水中のクロムの化学種組成は、その帯水層の酸化還元電位と pH 条件に左右される。高酸化性条件下では六価クロムが優勢であるが、還元性条件下では三価クロムが優勢である。一般的に、酸化性条件は浅い帯水層で、還元性条件は深層の地下水で認められる。自然の地下水は一般的に pH 6~8 であり、六価の酸化状態においては  $\text{CrO}_4^{2-}$  がクロムの優勢種であるが、三価の酸化状態においては  $\text{Cr}(\text{OH})_2^+$  がクロムの優勢種になる。酸性度が高い場合は、 $\text{Cr}(\text{OH})_2^+$  や他の三価クロム種が優勢であるが、水のアルカリ度が高い場合は、 $\text{Cr}(\text{OH})_3$  や  $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$  が優勢である (Calder, 1988)。海水中では、六価クロムは通常、安定である (Fukai, 1967)。

### 5.2.3 土壌

土壌中のクロムの運命は、クロムの化学種組成に大きく左右されるが、これは土壌の酸化還元電位と pH の関数である。ほとんどの土壌では、クロムは主として三価クロムの状態で存在していると予想される (Barnhart, 1997)。酸化的条件下では、六価クロムが  $\text{CrO}_4^{2-}$  や  $\text{HCrO}_4^-$  として土壌中に存在している可能性がある (James et al., 1997)。嫌氣的条件下にある深い土壌では、土壌中に存在する  $\text{S}^{2-}$  や  $\text{Fe}^{2+}$  によって、六価クロムが三価クロムに還元される。酸化還元反応に適当な有機エネルギー源が含まれている好気性土壌でも、六価クロムが三価クロムに還元される可能性がある。pH が低いと、六価クロムから三価クロムへの還元が促進される (Cary, 1982; Saleh et al., 1989; ATSDR, 2000)。熱力学的考察に基づくと、一部の自然土壌の好気性帯には六価クロムが存在する可能性がある。酸化されにくい有機物質や酸素、二酸化マンガ、水分が存在する土壌では、三価クロムから六価クロムへの酸化が促進される。低木地帯の火事によって表層土の温度が上昇した場合も、酸化が促進される (Cary, 1982; Calder, 1988)。有機形の三価クロム(フミン酸錯体など)は、不溶性酸化物よりも酸化されやすい。ただし、通気性が最大限に確保されており、pH が 7.3 以下の条件下の土壌では、三価クロムから六価クロムへの酸化は観察されなかった (Bartlett & Kimble, 1976)。後の報告では、土壌中の二酸化マンガによって、土壌中の可溶性三価クロムの一部が六価クロムに酸化される可能性があり、この酸化プロセスは pH 値が 6 より高くなると促進されることが示されている (Bartlett, 1991)。土壌中の三価クロムは、ほとんどが、土壌物質との吸着や錯体形成により固定化されているため、土壌表層中では移動性のない二酸化マンガが利用できる移動性の三価クロムが欠乏し、この酸化プロセスの障害となっている。表層の二酸化マンガが利用できる移動性の三価クロムが無い場合、たとえ二酸化マンガが存在し pH が至適な条件下でも、土壌中のクロムの大部分は六価クロムに

酸化されないのである (Barth et al., 1965; James et al., 1997)。

微生物による六価クロムから三価クロムへの還元については、高度に汚染された環境媒体や廃棄物の浄化を実現可能にする技術として議論されている (Chen & Hao, 1998)。微生物による六価クロムから三価クロムへの還元に影響を及ぼす因子として、バイオマス濃度、六価クロムの初期濃度、温度、pH、炭素源、酸化還元電位、および、オキシアニオンと金属カチオンの両方の存在が挙げられる。高濃度の六価クロムは、ほとんどの微生物に有毒であるが、最終的に浄化策に使用できる可能性のある耐性菌が数種確認されている (Chen & Hao, 1998)。元素鉄、亜硫酸ナトリウム、ヒドロ亜硫酸酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、二酸化イオウ、および特定の有機化合物 (ヒドロキノンなど) にも、六価クロムから三価クロムへの還元作用が認められており、高度に汚染された土壌で実行可能な浄化技術として議論されている (Higgins et al., 1997; James et al., 1997)。これらを含むすべての浄化技術の限界と有効性は、汚染された土壌に還元剤がどれくらい容易に取り込まれるかによって決まる。

### 5.3 生物蓄積

魚類における六価クロムの生物濃縮係数は約 1 と低いが、体内では六価クロムは還元されて三価クロムになるため、魚類の体内に蓄積される総クロムの濃度は、水中における濃度の約 100 倍になると思われる。環境中に見られる三価クロム化合物は水溶性に乏しく、環境中のほとんどの条件下では底質への吸着が強いため、三価クロムが水から直接取り込まれる可能性は、非常に低い。

硫酸カリウムクロム(III)、クロム(III)-EDTA 錯体、およびクロム(III)-グリシン錯体について、淡水性藻類の *Chlorella pyrenoidosa* への取り込み試験が行われている (Meisch & Schmitt-Beckmann, 1979)。0.5 mg/L または 1 mg/L の濃度のクロムに 5 日間曝露を行った結果、これら 3 つの化合物の生物濃縮係数は、それぞれ 558~580、11~12、224~254 であった。

バージニアガキ (*Crassostrea virginica*)、ヨーロッパイガイ (*Mytilus edulis*)、オオノガイ (*Mya arenaria*) などの底生二枚貝では、三価クロムの生物濃縮係数は、86~192 の範囲であった (USEPA, 1980, 1984; Fishbein, 1981; Schmidt & Andren, 1984)。淡水無脊椎動物のミジンコ (*Daphnia pulex*) での三価クロムの生物学的利用能は、フミン酸を加えると低下した。この生物学的利用能の低下は、フミン酸との錯体が形成されることによって、遊離形の金属の利用性が低下することが原因である。フミン酸が存在するとクロムの蓄積が大幅に減少することが、Stackhouse および Benson (1989) によって報告されている。10 mg/L の濃度に

96 時間曝露されたオオミジンコ (*Daphnia magna*) における三価クロムの生物濃縮係数は、フミン酸が 50 mg/L の濃度で存在することにより、10,000 から 3000 に低下した。

水中の食物連鎖によるクロムの生物濃縮は起こらないと考えられる。

クロムの含有濃度が高い土壌（例えば、鉱床の付近やクロムを排出する工場付近の土壌、下水汚泥で施肥を行った土壌など）で生育した植物のクロム濃度は、普通の土壌で生育した植物に比較して高いことが報告されているが、植物に多く取り込まれた分のクロムはほとんどが根において保持され、食用植物の地上部に移動するのは、ほんのわずかでしかない (Cary, 1982; IPCS, 1988)。したがって、土壌中のクロムが植物の地上部分に生体内蓄積する可能性は低い (Petruzzelli et al., 1987)。

ミミズ (*Eisenia andrei*) では三価クロムの生物濃縮係数が低いことが、Van Gestelet al. (1993) の試験によって報告されている。この試験では、人工土壌に硝酸クロムが添加された。乾燥土壌中の三価クロム濃度を 10~100 mg/kg として 3 週間の曝露を実施した結果、生物濃縮係数は、0.03~0.05 であった。総クロムの消失半減期は、51~109 日と推定された。

陸の食物連鎖によってクロムが生物濃縮されることを示す情報は見当たらない (Cary, 1982)。

## 6. 環境中の濃度とヒトの曝露量

### 6.1 環境中の濃度

クロムは地殻中に天然に存在する。環境中に存在する天然のクロムへの主要な曝露源は、大陸性の粉塵である (Fishbein, 1981)。他方、クロムは、人間の活動によって環境中に大量に放出されている。化学種別分析が行われていないため、セクション 6 のデータの多くは総クロムとして報告されているが、ほとんどの環境試料中では、三価クロムが優勢種である可能性が高い。

#### 6.1.1 大気

米国の大気中の総クロム濃度は、一般的に、農村部が 10 ng/m<sup>3</sup> 未満、都市部が 10~30 ng/m<sup>3</sup> である (Fishbein, 1984)。米国環境保護庁 (USEPA) の National Aerometric Data Bank には、1977~1984 年の米国の都市部および非都市部における環境大気中の総クロム濃度が報告されている (USEPA, 1984; ATSDR, 2000)。総計 2106 ヲ所のモニタリング地点における総クロム濃度の算術平均は、5~525 ng/m<sup>3</sup> であった。総クロム濃度の算術平均が最も高かつ

たのは、1977年のオハイオ州スチューベンビル(525 ng/m<sup>3</sup>)と、1980年のメリーランド州ボルチモア(226 ng/m<sup>3</sup>)の2地点であった(ATSDR, 2000)。1984年に観測が行われた173カ所のうち、総クロム濃度の算術平均が100 ng/m<sup>3</sup>を超えたのは、8カ所のみであった(ATSDR, 2000)。1978～1982年に、テキサス州コーパスクリスティのクロム酸塩製造現場で採取された環境大気試料中の総クロム濃度は、最大5500 ng/m<sup>3</sup>であった。

同じ期間中、コーパスクリスティにおける環境大気中の総クロム濃度は、年間平均400 ng/m<sup>3</sup>であった(Wiersema et al., 1984)。米国環境保護庁は、1981年にコーパスクリスティの2つの地点でモニタリングを行い、クロム濃度の算術平均を100 ng/m<sup>3</sup>と報告している(ATSDR, 2000)。

僻地における大気中のクロム濃度は、0.005～2.6 ng/m<sup>3</sup>であった(Cary, 1982; Barrie & Hoff, 1985; Schroeder et al., 1987; Sheridan & Zoller, 1989)。Saltzman et al.(1985)は、米国都市部の59カ所における1968～1971年の大気中クロム濃度を、米国環境保護庁のNational Aerometric Data Bankにある1975～1983年のデータと比較した。その結果、1980年代初めの大気中のクロム濃度は、1960年代や1970年代より低減していた可能性があるという結論付けた。

大気中のクロム濃度は、場所によって異なる。南極で測定された背景濃度は2.5～10 pg/m<sup>3</sup>であり、この濃度は地殻物質の風化によるものと考えられている(IPCS, 1988)。1964年に米国のNational Air Sampling Networkが収集したデータによると、環境大気中のクロム濃度は、全米平均が15 ng/m<sup>3</sup>であったが、検出限界未満から最大350 ng/m<sup>3</sup>まで幅があった。クロムの濃度は、ほとんどの非都市部で、また多くの都市部でも、検出限界未満であった。米国の各都市の年間平均濃度は、9～102 ng/m<sup>3</sup>と幅があった。日本の大阪における濃度は、17～87 ng/m<sup>3</sup>と報告されている(IPCS, 1988)。工業施設周辺では、大気中クロム濃度が高水準である可能性がある。1973年に報告されたクロム濃度は、石炭火力発電所が1～100 mg/m<sup>3</sup>、セメント工場が100～1000 mg/m<sup>3</sup>、鉄鋼工場が10～100 mg/m<sup>3</sup>、都市ごみ焼却炉が100～1000 mg/m<sup>3</sup>であった(IPCS, 1988)。大気中放出量が一番多かったのは、クロム鉄の精錬所であった(IPCS, 1988)。ただし、近代的なクロム化学工場は、捕集装置が設置されており、クロムを回収して再利用できるため、現在では、汚染を引き起こすことはほとんどない。クロムが腐食防止剤として使用されていると、冷却塔からの漂流物によって大気汚染が引き起こされる。

Kieber et al.(2002)は、1999～2001年に米国ノースカロライナ州ウィルミントンで採取した雨水について、溶存三価クロムの降水量加重年平均濃度を0.04 µg/Lと報告している。

### 6.1.2 地表水

米国の河川水中の総クロム濃度は、通常 1 µg/L 未満～30 µg/L の範囲にあり (USEPA, 1984; Malm et al., 1988)、中央値は 10 µg/L である (Smith et al., 1987; Eckel & Jacob, 1988)。ヨーロッパにおいては、地表水については、総クロム濃度の中央値が 0.38 µg/L (0.01 µg/L 未満～43.3 µg/L) と報告されている (Salminen et al., 2005)。湖水については、通常、総クロム濃度が 5 µg/L を超えることはない (Cary, 1982; Borg, 1987)。クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性がある。かなりの量のクロムが堆積している地域を除き、地表水中のクロムの自然濃度はかなり低く、ほとんどの試料で 1～10 µg/L であった (IPCS, 1988)。中国の揚子江水源地域におけるクロム濃度は、濾過されていない地表水が 1.2～94.4 µg/L、濾過された (粒径 0.45 µm 未満) 地表水が 0.1～0.5 µg/L と報告されている (Zhang & Zhou, 1992)。英国の 14 の河川における溶存クロムの平均濃度は 0.3～6.8 µg/L、粒子状クロムの濃度は 0.1～4 µg/L と報告されている (Neal et al., 2000)。Cranston & Murray (1980) は、米国のコロンビア川に溶存している総クロムのうち、三価クロムとして存在しているのは 2% 未満であると報告している。Riedel & Sanders (1998) は、米国ペンシルベニア州のマーカスフックとフィールズボロに近いデラウェア川の河川水について、1992 年 1 月に調べたところ、溶存クロム濃度は 0.6～1.3 µg/L、総クロムに占める三価クロムの割合は 67% であったが、1992 年 3 月に調べたところ、この濃度は 0.03～0.2 µg/L に低下したことを報告している。Sumida et al. (2005) は、総クロムの平均濃度が、日本の国分川と鏡川の河川水については 0.22 µg/L、金属リサイクル工場からの処理後廃水中では 1.57 µg/L、三価クロムの割合は、河川水試料で約 60%、廃水試料で約 70% であったと報告している。Motomizu et al. (2003) は、日本の旭川と座主川の河川水に溶存している総クロムは、平均濃度が 0.41～0.48 µg/L、総クロムに占める三価クロムの割合が 75% と報告している。Tang et al. (2004) は、中国の河川水について、三価クロムの平均濃度が 2 µg/L、六価クロムの平均濃度が 3 µg/L と報告している。スウェーデンの使用されていないある 1 軒の皮なめし工場から 80 m 離れた地点では、総クロムの平均濃度が 225 µg/L (遊離三価クロム種として 1.1 µg/L、遊離六価クロム種として 63 µg/L) であり、300 m 離れた地点では、クロム濃度が検出限界未満 (0.05 µg/L 未満) であった (Djane et al., 1999)。ポーランドのドゥナイェツ (Dunajec) 川上流にある 1 軒の皮なめし工場の下流では、三価クロム濃度と六価クロム濃度の最大値がそれぞれ 85.2 µg/L、3.5 µg/L であり、汚染されていない Bialka 川では、三価クロムと六価クロムの平均濃度が、それぞれ 0.52 µg/L、0.1 µg/L と報告されている (Bobrowski et al., 2004)。Giusti & Barakat (2005) は、イタリアのフラッタ (Fratta) 川では、三価クロムの濃度が 0.5～97.5 µg/L で、皮なめし工場の廃水放流部近くの値が最も高かったと報告している。同様に、Dominguez Renedo et al. (2004) は、スペインの工業地域では、三価クロムの平均濃度が 104 µg/L であったと報告している。オンタリオ湖から採取された水試料では、溶存クロムの 75～85% が六価クロムであり、三価クロムの濃度は常に検出限界

未満(21 ng/L 未満)であったことが明らかにされている(Beaubien et al., 1994)。Liang et al. (2003)は、中国の武漢にある東湖では、三価クロムの平均濃度は0.57 µg/Lで、六価クロムの約50%の濃度であったと報告している。

産業廃水からは、三価クロムが高水準で検出されている。Ding et al.(2005)は、産業廃水中の三価クロム濃度を1 mg/Lと報告している。一方、Kiptoo et al.(2004)は、電気めっき工場の廃水中の三価クロム濃度を約4 mg/Lと報告している。Tang et al.(2004)は、工場廃水中の三価クロムと六価クロムの平均濃度を、それぞれ60~126 µg/L、185~648 µg/Lと報告し、Hashemi et al.(2004)は、染料工場の廃水中の三価クロムと六価クロムの平均濃度を、それぞれ410 µg/L、296 µg/Lと報告している。Prasada Rao et al.(1998)は、めっき工業廃水中の三価クロムと六価クロムの濃度を、それぞれ5~50 µg/L、25~100 µg/Lと報告している。皮なめし工場の廃水において最も高い三価クロム濃度が報告されており、平均濃度が1~44 mg/Lであった(Prasada Rao et al., 1998; Dominguez & Arcos, 2002; Dominguez Renedo et al., 2004)。

一般的に、海洋水中のクロム濃度は、湖水中や河川水中よりはるかに低い。海洋水中の総クロムの平均濃度は0.3 µg/L、範囲は0.2~50 µg/Lである(Cary, 1982)。Florence & Batley (1980)は、海水中の三価クロムの濃度は一般的に0.002~0.05 µg/Lであり、六価クロムの濃度は一般的に0.1~1.3 µg/Lであると報告している。沿岸水と河川水では、一般的に、六価クロム/三価クロムの比は低下する。例えば、Batley & Matousek(1980)は、オーストラリアで採取した沿岸水と塩分を含んだ河川水の試料について、三価クロムと六価クロムの濃度はそれぞれ0.03~0.22 µg/L、0.13~0.68 µg/Lで、不安定であったことを報告している。Prasada Rao et al.(1998)は、インド南西部の海岸で採取した海水試料中の三価クロム濃度が0.08~0.26 µg/Lであったこと、保存時間が4時間を超えた海水試料からは六価クロムが検出されないこと、および、採取後ただちに分析した試料中の三価クロム濃度と六価クロム濃度は、それぞれ0.04 µg/L、0.05 µg/Lであったことを報告している。Yalçın & Apak(2004)は、トルコのマルマラ海に面したAvcılarの沿岸水中の三価クロム濃度を2 µg/Lと報告している。これと同様の三価クロムの平均濃度(2~3 µg/L)が、中国の沿岸水において報告されている(Yu et al., 2001; Tang et al., 2004)。

カナダの2つの都市部(トロントとモントリオール)で採取された融雪水の粒子画分のクロム濃度は、100~3500 mg/kgであった(Landsberger et al., 1983)。

### 6.1.3 底質

水域の懸濁物質中や底質中の総クロム濃度は、1~500 mg/kgである(USEPA, 1984; Byrne &

DeLeon, 1986; Ramelow et al., 1987; Mudroch et al., 1988; Heiny & Tate, 1997)。ヨーロッパでは、河川底質中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 64 mg/kg (3 mg/kg 未満～3324 mg/kg)、硝酸抽出法で 22 mg/kg (2～1750 mg/kg) であり、氾濫原の底質中では、フッ化水素酸抽出法で 59 mg/kg (5～2731 mg/kg)、硝酸抽出法で 23 mg/kg (3～1596 mg/kg) であった (Salminen et al., 2005)。米国東部の沿岸水から採取した底質中のクロム濃度は、1994 年が 3.8～130.9 mg/kg、1995 年が 0.8～98.1 mg/kg であった (Hyland et al., 1998)。イタリアのポー川の三角州で採取された底質中の総クロム濃度の平均は、93 mg/kg であった (Fabbrì et al., 2001)。1993～1994 年に南極大陸のテラノバ湾で採取された底質中のクロム濃度の平均は、20.3 mg/kg (粒子径 2 mm 未満の画分) であった (Giordano et al., 1999)。

#### 6.1.4 土壌

土壌中の総クロム濃度は、土壌のもとになった母岩の組成によって大きく異なる。玄武岩土壌や蛇紋石土壌、超苦鉄質岩、燐灰岩のクロム濃度は、数千 mg/kg もの高さになることがある (Merian, 1984)。他方、花崗岩や砂岩由来の土壌においては、クロム濃度は低い (Swaine & Mitchell, 1960)。米国内で採取された土壌などの地表物質試料 1319 検体においては、総クロム濃度は 1～2000 mg/kg の範囲にあり、幾何平均は 37 mg/kg であった (USGS, 1984)。カナダの土壌中のクロム濃度は、5～1500 mg/kg の範囲にあり、平均は 43 mg/kg であった (Cary, 1982)。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 60 mg/kg (3 mg/kg 未満～6230 mg/kg)、硝酸抽出法で 22 mg/kg (1 mg/kg 未満～2340 mg/kg) であった (Salminen et al., 2005)。米国メリーランド州、ペンシルベニア州、およびバージニア州の古いクロム鉄鉱採掘場を含む、20 ヶ所におよぶ様々な場所から採取した土壌の調査では、クロム濃度は、4.9～71 mg/kg であった (Beyer & Cromartie, 1987)。木材防腐剤の銅クロムヒ酸塩で処理したデッキの真下の土壌に含まれていたクロムの平均濃度は、43 mg/kg であった (Stilwell & Gorny, 1997)。米国の National Priorities List (国家優先リスト) に掲載されている場所の一つであった、ミシガン州グランドラピッズ市のバターワースごみ埋立地の土壌からは、クロムが高い濃度 (43,000 mg/kg) で検出されている (ATSDR, 2000)。土壌試料中の「生物学的に利用可能な」(EDTA 抽出可能な) 総クロムの平均濃度は、0.053 mg/kg (乾重量)、そのうち三価クロムの割合は、57% (0.03 mg/kg) と報告されている (Hu & Deming, 2005)。

下水汚泥の焼却灰中のクロム濃度は、5280 mg/kg という値も報告されており、非常に高い可能性がある (USEPA, 1984)。

### 6.1.5 生物相

米国ルイジアナ州のカルカシュー川とカルカシュー湖が合流する流域から採取された付着生物と動物プランクトン中の平均クロム濃度は、それぞれ 79 mg/kg(乾重量)、34 mg/kg(乾重量)であった(Ramelow et al., 1987)。

甲殻類のクロム濃度は 0.1 mg/kg 未満～6.8 mg/kg (乾重量) と幅があり(Byrne & DeLeon, 1986; Ramelow et al., 1989)、米国北東部の 167 個の湖から採取された魚類のクロム濃度は 0.03～1.46 mg/kg(平均 0.19 mg/kg)であった(Yeardley et al., 1998)。淡水魚種の平均クロム濃度は 0.15～5.5 mg/kg(乾重量)(Ramelow et al., 1989)、米国のサウスプラット川流域で採取された魚の肝臓の平均クロム濃度は 5～7.6 mg/kg(Heiny & Tate, 1997)であった。米国のニューヨーク市、デラウェア湾、およびコネチカット州ニューヘブレン沖の海洋投棄場所で採取した魚介類のクロム濃度は、0.3 mg/kg 未満～2.7 mg/kg(湿重量)であった(Greig & Jones, 1976)。

パイナップルヘビ(*Pituophis melanoleucus*)の全身の平均クロム濃度は、1.6～6.7 mg/kg(乾重量)であった(Burger & Gochfeld, 1992)。

様々な地域の鳥において、卵の平均クロム濃度は、0.2 mg/kg 未満～1 mg/kg(乾重量)(Hothem et al., 1995; Hui et al., 1998; Burger et al., 1999)、肝臓の平均クロム濃度は 0.1～4.4 mg/kg(乾重量)であった(Hui et al., 1998; Burger & Gochfeld, 1999, 2000)。また、1988～1997年に米国、中国、および環太平洋地域で採取された鳥の羽の平均クロム濃度は、0.5～49.1 mg/kg(乾重量)であった。平均濃度の最低値は太平洋のミッドウェー島のセグロアジサシ(*Sterna fuscata*)で、平均濃度の最高値は中国の四川省のアカガシラサギ(*Ardeola bacchus*)で、それぞれ報告されている(Burger & Gochfeld, 1992, 1993, 1995a; Burger et al., 1994, 2000)。

ヨーロッパカワウソ(*Lutra lutra*)の肝臓の平均クロム濃度は、0.02～0.3 mg/kg(乾重量)であった(Mason & Stephenson, 2001)。

## 6.2 ヒトの曝露量

### 6.2.1 一般集団の曝露

一般集団は、主に日常の飲食物を介して経口的に三価クロムに曝露されている。クロムのサプリメントを使用すれば、経口摂取量も増える。ステンレス鋼製の歯科矯正器具を使用すると、微量のクロムが口腔内に溶出する可能性がある。外気を吸入すると、少量のクロムが呼吸器系に入る。クロムなめし革が使われている靴や手袋、クロム顔料が含まれた化

粧品、皮膚に密着させて使用するステンレス鋼製品(腕時計など)を使用すると、経皮曝露が起こる。クロム含有合金製の補綴用インプラントが劣化し、クロムが体内に放出される可能性がある。

#### 6.2.1.1 食品

フィンランドでは、ほとんどの食品のクロム含有量は 100 µg/kg 未満であった。主食の中では、特に穀類と牛乳はクロム含有量が非常に低く、10 µg/kg 以下であった。加工によって、食品中のクロム濃度はかなり上昇する可能性がある。例えば、ステンレス鋼製機器を使用して肉を挽肉に加工すると、肉中のクロム濃度はほぼ倍になった(Kumpulainen, 1992)。スペインの基本的な食品中のクロム濃度は、海産食品が 4~79 µg/kg、穀類・野菜が 7~456 µg/kg、乳製品が不検出~625 µg/kg、オリーブ油が不検出~40 µg/kg であった(Lendinez et al., 2001)。オーストリアでは、香辛料やカカオ製品(ココアなど)のクロム含有量が高く、それぞれ 59~4530 µg/kg、152~1840 µg/kg であった(Wilplinger et al., 1995)。全粒小麦粉製品のクロム含有量は 20~171 µg/kg、果物、野菜、肉のクロム含有量は 15 µg/kg 未満~44 µg/kg であった。スペインでは、香辛料や香草において、クロム含有量が高いものがあることが確認されている(Garcia et al., 2000)。また、スペインでは、果汁および清涼飲料中のクロム濃度は、それぞれ不検出~17.6 µg/L、3.6~60.5 µg/L であった(Garcia et al., 1999)。最高濃度は、オレンジの清涼飲料の分析において得られており、おそらく製造中にステンレス鋼からクロムが溶出したことによるものである。ビール試料には、クロムが 0.5~56 µg/L の濃度で含まれていた(Anderson et al., 1992)。クロム含有量の上昇には、加工、調製、保存などの外因性起源が寄与していた。

非汚染水中のクロム濃度は低い。スペインでは、水道水 15 試料中のクロム濃度は検出限界未満(0.1 µg/L 未満)であったが、市販のミネラルウォーター15 試料中のクロム濃度は 4.2~11.8 µg/L であった(Garcia et al., 1999)。米国の飲料水中の総クロム濃度は、0.4~8 µg/L の範囲にあり、平均が 1.8 µg/L であったと報告されている(ATSDR, 2000)。

米国における食事由来の摂取量を推定するために試験が行われており(Anderson et al., 1992)、栄養士によって立案された 22 種類の日常的調理食品について、クロム含有量が分析された。個々の食品はすべて食される形で分析が行われたため、台所用品や調理器具から溶出する可能性のあるクロムも含まれている。摂取量は 2.0~5.6 µg/MJ で、平均 3.2 ± 0.3 µg/MJ であった。食事からのクロム摂取量は、平均カロリー摂取量(成人男性 9.0 MJ/日、成人女性 7.7 MJ/日)(Anderson et al., 1993)に基づいて、成人男性で 18~51 µg/日、成人女性で 15~43 µg/日と算出された。同じく日常の食事からのクロム摂取量を評価した結果としては、オーストリアでは平均 34.4 µg/日(28.5~44.7 µg/日)(Wilplinger et al., 1996)、ベルギーでは平均 ± 標準偏差で 58 ± 31 µg/日(Van Cauwenbergh et al., 1996)、スペインでは 16~

117 µg/日 (Garcia et al., 2001)であった。Kumpulainen(1992)は、フィンランド、スウェーデンおよびスイスにおける食事からのクロム摂取量は 50 µg/日以下であるが、一方、ブラジル、スーダン、イランなど、多くの発展途上国においては、この 2 倍であると推論している。

米国およびフィンランドでは、ヒトの母乳に含まれているクロムの量は平均 0.5 µg/L 未満と報告されており、母乳で育てられる乳児の体内に取り込まれるクロムの量は平均 0.3 µg/日と低くなることが予想されている (Kumpulainen, 1992)。ただし、オーストリアで健康な母親 27 名から採取された母乳の ICP-MS 分析では、より高い値が得られており、クロム濃度は 0.8 µg/L 未満~163 µg/L(平均 24.3 µg/L)であった (Krachler et al., 2000)。

#### 6.2.1.2 サプリメント

欧州連合の法規制では、塩化クロム(III)と硫酸クロム(III)は、特定の滋養を目的とした食品の製造において、またサプリメント中において使用可能である。この 2 種類の塩の他、より生物学的利用能の高い有機クロム錯体(ピコリン酸クロムとニコチン酸クロム)が、サプリメントや減量薬として(米国などで)幅広く使用されている。市販されているクロムのサプリメントは、1 日の推奨摂取量が三価クロムとして 200~600 µg であり、総合ビタミン剤は、1 日の用量中に最大 100 µg のクロムを含んでいる (EVM, 2003)。

#### 6.2.1.3 歯科矯正器具

歯列矯正用のステンレス鋼製バンド、ブラケット、およびワイヤには、クロムが 17~22% 含まれている (Kocadereli et al., 2000)。歯列矯正器具から唾液中に溶出するクロムについて調べた複数の試験 (Kerosuo et al., 1997; Kocadereli et al., 2000; Agaoglu et al., 2001) では、相反する結果が得られている。2 件の試験で測定された唾液中のクロム濃度には大きな差が認められ、また、矯正器具の挿入前後に採取された唾液試料において、クロム濃度の増加は認められなかった。歯列矯正器具から溶出して経口摂取されるクロムの量は、食事からの摂取量と比較して、おそらく無視できるほど少ない量である。

#### 6.2.1.4 大気

大気中のクロム濃度については、セクション 6.1.1 に要約されている。一般に、大気中のクロム濃度は場所によって異なり、非汚染地域では非常に低い。米国保健社会福祉省は、大気中の一般的なクロム濃度(0.01 µg/m<sup>3</sup> 未満~0.03 µg/m<sup>3</sup>) (ATSDR, 2000)をもとに、吸入によるクロムへの曝露量を 0.2 µg/日未満~0.6 µg/日と推定している。

### 6.2.1.5 消費者製品

現在、皮革製品の約 80%において、皮なめし工程に三価クロム塩(特に塩基性硫酸クロム)が使用されている(Graf, 2001)。なめし革にはクロムが約 3%の濃度で含まれている(Nygren & Wahlberg, 1998)。クロムなめし革製品には六価クロムも低濃度で含まれている可能性が報告されているが(Nygren & Wahlberg, 1998; Hansen et al., 2002)、分析方法の複雑さから、これが正しいかどうかはまだ結論が出ていない。ヒトの汗によって、クロムなめし革から可溶性の非結合クロムが溶出する可能性がある。革なめし後の洗浄が適切に行われていないと、皮革中の非結合性の三価クロムの濃度が上昇する可能性がある。1 件の古い試験(Samitz & Gross, 1960)では、ヒトの汗に浸した靴革の試料から溶出した総クロムの濃度は、汗 1 mL 中 20~300  $\mu\text{g}$  であったと報告されている。Fregert & Gruvberger(1979)は、工業用革手袋の試料 7 枚について、総クロムの測定と、試料を pH 6.5 の人工汗液中に 1 週間にあたって浸漬して溶出させたクロムの測定を行った。その結果、総クロムは 11,000~36,000  $\mu\text{g/g}$ 、溶出したクロムは 100~1300  $\mu\text{g/g}$  であった。近年の試験(Hansen et al., 2002)では、ベビーシューズの甲部分を 37°C で 2 時間、pH 1~1.5 の塩酸中に浸漬し、溶出する遊離三価クロムの量が測定された。2 足の靴から溶出した三価クロムは、それぞれ革 1 g あたり 370  $\mu\text{g}$  と 560  $\mu\text{g}$  であった。着用中の革製の靴や手袋から溶出した三価クロムの皮膚表面における実際の濃度に関しては、残念ながら正確なデータが得られなかった。

石鹸や化粧品(アイシャドーなど)には、緑色の不溶性クロム顔料(クロム水和物)が使用されている。市販されているいくつかのアイシャドーの色の化学分析によって、総クロム濃度は 2000 mg/kg 以上であることが示された(Sainio et al., 2000)。「アイメイク用パウダー」の典型的な 1 回分の適用量は 0.01 g であり(European Commission, 2003)、典型的な使用頻度は 1 日 1 回である。したがって、(不溶性)クロムの 1 日塗布量は、最大で 20  $\mu\text{g}$  になり得る。

ステンレス鋼製製品(腕時計、宝飾品、皮膚と直に触れる衣類の留め具など)からのクロムの溶出に関するデータは、得られていない。

### 6.2.1.6 整形外科用インプラント

コバルトクロム合金製またはステンレス鋼製の人工股関節や人工膝関節は、腐食したり、摩耗による金属破片を生じたりする可能性がある(Case et al., 1994; Merritt & Brown, 1996)。Hennig et al.(1992)は、インプラントの緩みや局所的な炎症が、金属の溶出を促進すると推測している。Black et al.(1983)は、人工股関節から溶解する金属量を 0.15~0.30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$ 、1 日あたり 30  $\mu\text{g}$ 、年間にして 11 mg と推定している。特に、メタルオンメタル人工股関節を使用している患者において、組織中のクロム濃度の増加が報告されている。近年にお

るインプラントの構造や材料、手術法の進歩によって、患者がクロムの体内曝露を受ける可能性や体内曝露の量は減少している。

### 6.2.2 職業曝露

三価クロム化合物の製造や調製、使用に係わる作業中には、同化合物への様々な曝露が起こる可能性がある(Kirk-Othmer, 2003; Riihimäki & Luotamo, 2006)。処理や用途によっては、三価クロムから六価クロムへの意図的な、あるいは非意図的な変換を伴う場合がある。意図的な変換としては、クロム鉄鉱からクロム含有化学物質を製造する過程において、二クロム酸ナトリウムを化学的中間体として生成する例が挙げられる。耐火材で使用される場合など、酸化性およびアルカリ性の条件下では、非意図的に三価クロムから六価クロムが生成される。

以下に、三価クロムへの職業曝露で重要なものについて取り扱う。三価クロムより毒性の強い六価クロム化合物については、健康への影響が三価クロムによる影響を無視できるほど深刻になると考えられるため、ここでは除外する。

#### 6.2.2.1 酸化クロム(III)

酸化クロムへの曝露は、クロム鉄鉱の採掘・加工中や、クロム鉄の製造中、酸化クロム、炭化クロム、クロム耐火材の製造中に起こる。これ以外にも、クロマイト砂、クロム鉄スラグ、酸化クロム顔料・触媒を取り扱う際に、職業曝露が派生する。金属クロムは空気に曝されると、ただちに酸化され、表面が酸化クロム(III)で覆われる。したがって、金属クロムやその合金を扱う工程や業務でも、酸化物への曝露が起こる。発生する空中浮遊微粒子の大きさが小さいほど、酸化クロムの質量分率(質量パーセント濃度)は大きくなる。クロム合金(特にステンレス鋼)製の製品の製造や加工処理は、曝露が起こる可能性のある重要な分野である。

職場では、酸化クロム(III)の空中浮遊粉塵への曝露が起こる。高水準でクロム濃度が実測または推定されたのは、クロム鉄鉱の採掘(1 mg/m<sup>3</sup>)、耐火材の袋詰め(3.5 mg/m<sup>3</sup>)、クロマイト砂の使用(1.5 mg/m<sup>3</sup>)、酸化クロム顔料または酸化クロム触媒の取扱い(0.6~0.7 mg/m<sup>3</sup>)、ステンレス鋼の研磨(1.2 mg/m<sup>3</sup>)といった場面である(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

#### 6.2.2.2 無機三価クロム塩

最も一般的な三価クロム塩は、皮なめしに用いられる塩基性硫酸クロムである。その他の三価クロム化合物(塩化物、フッ化物、リン酸塩、硝酸塩、水酸化物など)は、触媒、硬化剤、

媒染剤、架橋結合剤など、種々の用途に用いられている(Kirk-Othmer, 2003)。これらの化合物の多くは、取扱い手順や使用条件に関する情報がほとんど得られていない。塩基性硫酸クロムは、皮なめし以外に電気めっきにも用いられる。塩化クロムも、三価クロム電気めっきに用いられる。

皮なめしの工程では、塩基性硫酸クロムへの吸入曝露濃度は低く、クロムとして約 0.03 mg/m<sup>3</sup>と報告されている(Riihimäki & Luotamo, 2006)。1件の事例報告(Aitio et al., 1984)によると、数名の皮なめし工の尿中クロム濃度が著しく増加し、著者らはその原因として、空中に浮遊する皮なめし剤の飛沫が口に入り、飲み込んだ可能性を挙げている。なめし革の研磨(バフ仕上げ)作業では埃が発生するが、空中浮遊クロムの濃度を測定した結果は、0.3 mg/m<sup>3</sup>以下であり、主に吸引されない大型粒子であったと報告されている(Stupar et al., 1999)。三価クロム電気めっきで発生する空中浮遊クロム濃度は、非常に低いと推定されている(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

### 6.3 ヒトにおける濃度

#### 6.3.1 一般集団

三価クロムは、哺乳類にとっての必須微量元素であると考えられるが(セクション 9.1 を参照)、これは内因性クロムが恒常的に維持されることを意味する。

人体にはクロムが極めて低い濃度で存在する。現在、クロムの濃度は、血清中および血漿中が 0.2 µg/L 未満、全血中および尿中ではこれよりわずかに高い 0.5 µg/L 未満が正常とされている(Brune et al., 1993; Kumpulainen, 1995; Fagliano et al., 1997)。ただし、尿中排泄量については日常の摂取量に左右されるが、この摂取量がかなり変動する可能性があるため(加工肉、全粒製品、豆類、香辛料、およびビールなどの飲料は、含量が高い)、尿試料を継続的に抜き取り採取した場合にも、そのクロム濃度はかなり変動する可能性がある(Gargas et al., 1994)。クロムのサプリメントを摂取すると、尿中濃度が一層顕著に増加するが(少なくとも 10 倍)、これは一過性である(Gargas et al., 1994)。

ドイツで事故曝露または激的な曝露によって死亡した事例において、肺内クロム濃度が測定されており、133~277 ng/g(湿重量)という値が得られているが(Raithel et al., 1993)、ベルギーでは、同様の事例において、32~181 ng/g という値が報告されている(Vanoeteren et al., 1986)。肺内クロム濃度は、ドイツでは汚染地域の居住者[250~7070 ng/g(乾重量)]の方が、非汚染地域の居住者[60~150 ng/g(乾重量)]より高いという報告があり(Kollmeier et al., 1990)、また、濃度は通常、高齢者ほど高い値を示すことが報告されている(Vanoeteren

et al., 1986)。(注：乾重量濃度は、湿重量濃度より約 3.5 倍高い。)

フィンランドの乳児および 9 歳未満の小児においては、肝臓中のクロム濃度が 4~15 ng/g (乾重量)、脾臓中のクロム濃度が 7~29 ng/g (乾重量) と報告されている (Vuori & Kumpulainen, 1987)。糖尿病ではない事由で死亡したドイツの高齢者 4 名について、肝臓中、脾臓中、腎臓中のクロム濃度が、それぞれ 14 ng/g 未満(乾重量)、 $134 \pm 117$  ng/g (乾重量)、39 ng/g 未満(乾重量)であったと報告されている (Michels et al., 1991)。

クロム合金製のインプラント(特に人工股関節や膝関節のインプラント)を埋入された整形外科の患者では、インプラントの腐食や摩耗が原因で、血清中、尿中、および組織中のクロム濃度が著しく上昇した例がある。いくつかの事例では、血清中および尿中のクロム濃度が、正常値に比較して 10 倍以上増加したことが報告されており (Jacobs et al., 1996; Schaffer et al., 1999)、同様の知見がインプラント周辺の組織や (Hennig et al., 1992)、インプラントから離れている臓器 (Michels et al., 1991; Case et al., 1994) でも報告されている。放出されたクロムへのこのような内部曝露は、近年のインプラントの組成や設計の進歩に伴い、発生頻度が低下していると予想される。

温熱により発生した汗には、クロムが約 0.7  $\mu\text{g/L}$  の濃度で含まれていることが報告されている (Stupar et al., 1999)。ヒトの母乳中のクロム濃度について、フィンランドと米国で採取された試料では平均 0.5  $\mu\text{g/L}$  未満と報告されているが (Kumpulainen, 1992)、オーストリアで採取された 27 試料では 0.8  $\mu\text{g/L}$  未満~163  $\mu\text{g/L}$  (平均 24.3  $\mu\text{g/L}$ ) と報告されている (Krachler et al., 2000)。

血清中または尿中のクロム濃度と年齢との関係については、相反する知見が得られている。40,000 名を超える外来患者を対象とした近年の測定によって、幼齢期から歳を追うごとに、血清中、汗中、および毛髪中のクロム濃度が着実に低下していること、およびこれら 3 組織中の濃度に相関がみられることが示されている (Davies et al., 1997)。高齢期になると、血清中クロム濃度は 42% 低下していた。

クロムの体内総保有量は、0.4~6 mg と推定され、体の大きさとの関係でみると、成人より新生児のほうが高い (Dubois & Belleville, 1991)。ただし、この推定範囲の上限値は、古い測定値に基づいたものであり、健常な成人における実際の体内保有量は、一桁低い可能性がある (Lim et al., 1983)。血清中、尿中、および毛髪中のクロム濃度については、いずれも、クロムの体内保有量の指標としては、信頼できないことが指摘されている (Offenbacher & Pi-Sunyer, 1988; Mertz, 1993; Jeejeebhoy, 1999; Gunton et al., 2001)。

### 6.3.2 職業曝露集団

三価の酸化クロムに曝露されたクロム鉄生産従事者、および曝露されていない事務員を対象に、尿中クロム濃度が調べられている(Foa et al., 1988)。曝露されていない事務員の就業時間中の尿中クロム濃度は、勤務にあたった1日および週を通し、0.60~0.58 µg/g クレアチニンと、安定していた。クロム鉄生産従事者の尿中クロム濃度は有意に高く、1日の就業時間中が0.94~1.21 µg/g クレアチニン、勤務にあたった週の最後が1.25 µg/g クレアチニンであった。下請け従業員でも尿中クロム濃度の上昇が認められ、1日の就業時間中が0.77~0.96 µg/g クレアチニン、勤務にあたった週を終えた時点では1.05 µg/g クレアチニンであった(Foa et al., 1988)。

フィンランドのクロム鉄生産業では、クロム鉄鉱の採掘からステンレス鋼の製造までの全工程が行われている。クロムの平均尿中濃度は、鉱夫の0.5 µg/Lから、精錬工の2.1 µg/Lにわたっていた。鉱山では、個人別に採取した空気試料に、六価クロムは検出されなかったが、鉄鋼溶解工場では、最高で6.6 µg/m<sup>3</sup>の濃度の六価クロムが検出された(Huvinen et al., 1993)。

皮革粉塵中の塩基性硫酸クロムや三価クロムに曝露された皮なめし工におけるクロム濃度は、毛髪中4 µg/g、尿中1.7 µg/g クレアチニン、汗中25 µg/Lであった。これらの濃度は、対照群における濃度(毛髪中0.16 µg/g、尿中0.13 µg/g クレアチニン、汗中0.7 µg/L)よりも、有意に高かった(Stupar et al., 1999)。バフ仕上げの従事者では、尿中クロム濃度の平均は2.35 µg/g クレアチニンで、クロムなめし加工の従事者での値(1.11 µg/g)より、明らかに高かった。

Kornhauser et al. (2002) によって、ある皮なめし工場において、なめし・再なめしの従事者、染色・乾燥・仕上げの従事者、および対照被験者を対象として、クロムの体内保有量が測定された。血清と尿の両試料が採取された。濃度が最も高かったのは、なめし・再なめしの従事者で、血清中が0.43 µg/L、尿中が1.78 µg/Lであった。対照被験者の平均値は、血清中が0.13 µg/L、尿中が1.35 µg/Lであった。

Randall & Gibson (1987) によって、別々の4カ所の皮なめし工場において、塩基性硫酸クロム由来の三価クロムへの曝露を受ける皮なめし工に対し、1週間の追跡調査が行われた。月曜日の午前中の尿中クロム濃度は0.51~1.16 µg/Lで、金曜日の午後の値(0.56~2.57 µg/L)よりも、明らかに低かった。また、血清中および尿中濃度の中央値は、皮なめし工における値(血清中0.49 µg/L、尿中0.96 µg/L)が、対照群における値(血清中0.15 µg/L、尿中0.24 µg/L)よりも、有意に高かった。

## 7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

三価クロム系化学物質のトキシコキネティクスは、物理化学的性質、粒子特性(主に粒径)、および投与経路に大きく左右される (Visek et al., 1953; Sayato et al., 1980; Anderson et al., 1996; O'Flaherty et al., 2001)。

### 7.1 吸収、分布および排泄

#### 7.1.1 酸化クロム(III)

酸化クロムのトキシコキネティクスは、主に呼吸器系への投与の場合について調べられている。

酸化クロムの粒子は、水や有機溶媒に不溶性である。したがって、消化管を通過する間の吸収や皮膚を介しての吸収は、大きく制限される。呼吸器系のトキシコキネティクスに係る主要な側面は、粒径依存的な沈着過程と、粘液線毛クリアランスおよび食作用による排除過程である。純粋な酸化クロムについての知見はほとんどないが、金属不活性ガス(MIG)溶接法を用いたステンレス鋼の溶接で発生する亜クロム酸塩の微粒子や煙霧に関する試験から、有用な情報が得られる可能性がある。

Perrault et al(1995)の試験では、酸化クロム微粒子(粒径の幾何平均が 0.45  $\mu\text{m}$ )の懸濁液が、ヒツジの気管葉に滴下された。30 日間にわたって採取された気管支肺胞洗浄試料から、消失半減期は約 11 日間であることが示された。透過電子顕微鏡分析や表面の組成・原子価状態分析によれば、30 日間にわたり、酸化クロム微粒子の粒径は変わらず、酸化状態にも測定され得る変化は認められなかった。

Swensson(1977)の試験では、粒径 5  $\mu\text{m}$  未満に粉碎した亜クロム酸塩微粒子 40 mg が、生理食塩水を媒体としてラットの気管に注入された。ラットは 8 ヶ月にわたって定期的に屠殺され、肺内に残存する微粒子の質量が、発光分光光度法により測定された。減衰曲線から、消失半減期は、約 6 ヶ月と算出された。

Kalliomäki et al.(1983)の試験では、ラットを用い、金属不活性ガス/ステンレス鋼溶接煙に対し、1 日 1 時間、週 5 日、最長 4 週間にわたって、鼻部だけの曝露を実施した。溶接煙は、主に三価または金属クロム(4~15%)、鉄、マンガン、ニッケル、ケイ素が含まれ、粒径が 1  $\mu\text{m}$  に満たない微粒子により長鎖や凝集体が形成されているのを特徴としていた。その結果、肺内クロム含有量が、曝露期間とともに漸増した。クロムのクリアランスは遅く、半減期は約 240 日間と推測された。一方、追試験が実施されており (Kalliomäki et al., 1986)、フィルターに捕集した金属不活性ガス/ステンレス鋼溶接煙を中性子放射化して生

理食塩水に懸濁し、麻酔を施したラットの気管に滴下した場合には、クロムや鉄、ニッケル、コバルトの肺内含量は、曝露後 2 ヶ月間は実質的に減少しなかったことが報告されている。最初の試験では、クリアランスの関数が個々の元素によって異なっており、微粒子が徐々に溶解したことが示唆されるが、追加の試験では、懸濁された溶接煙の金属成分はいずれも、呼吸器系からのクリアランスが同等に遅く、新たに生じた金属不活性ガス/ステンレス鋼溶接煙の毒物動態学的挙動は、「成熟」粒子とは異なっていたことが示されている。

ステンレス鋼をプラズマ切断すると、クロム(主に三価や金属の形をとっている)などの合金化された金属を含んだヒューム(煙霧)が発生する。こうした煙霧に 7 年間曝露されたプラズマ切断作業員における、血清中および尿中のクロム濃度は、それぞれ 10.3 µg/L、10 µg/g クレアチニンと高く、また減少は極めて遅く、半減期は血清中が 40 ヶ月、尿中が 129 ヶ月であった (Petersen et al., 2000)。

### 7.1.2 無機三価クロム塩および三価クロム錯体

得られたデータは主として、水溶性の三価クロム塩、具体的には、塩化クロムや硫酸クロムカリウム(クロムミョウバン)の水和形、塩基性硫酸クロム、および硝酸クロムに関するものである。一般的に、三価クロムは、耐糖因子(ブタの腎臓から分離される物質)などの有機錯体中に含まれていない場合、吸収性に乏しく、細胞に取り込まれにくいとされている (Schwarz & Mertz, 1957, 1959)。吸収中および吸収後の三価クロムは、低分子量の配位子と様々な配位錯体を形成していることが予想される。これらの配位錯体の特性は、現在のところ十分に分かっていないが、配位錯体が形成されることで、三価クロムの吸収向上や組織への進入、細胞膜の通過ができるようになる可能性がある。三価クロムの代謝中に原子価が変化するという証拠は見つかっていない。

#### 7.1.2.1 経口曝露

Sayato et al.(1980)の試験では、ラットに  $^{51}\text{CrCl}_3$ (クロムとして 0.1 mg/kg 体重)が胃管を介して投与され、全身、尿、および便中の放射活性が 30 日間にわたって毎日測定された。 $^{51}\text{Cr}$  の保持率は、2 日後が投与量の 1%未満、30 日目が 0.3%であった。投与後 6 日後までの全身中の放射性クロムの消失については、半減期は約 92 日間であった。投与後 20 日までの間に、経口投与量の 99%が便中に、0.8%が尿中に排泄された。Donaldson & Barreras (1965)の試験では、ラットに 1 ng の  $^{51}\text{CrCl}_3$  が生理食塩水を媒体として胃管を介して投与され、同様の知見が得られている。すなわち、投与後 7 日までの便および尿中への放射能排泄率は、それぞれ 98%および 1.4%であった。

ヒトにおいても、経口での生物学的利用能に関し、同様の値が得られている。Donaldson & Barreras(1965)の試験では、20 ng の  $^{51}\text{CrCl}_3$  が、被験者 6 名には空腹時に経口投与され、2 名には十二指腸に留置したチューブを介して投与された。尿が 24 時間、便が 6 日間にわたって採取され、両試料中の放射性クロムが定量された。便および尿における放射能の平均回収率は、経口投与では、それぞれ 99.6%と 0.5%であり、経十二指腸投与では、それぞれ 93.7%と 0.6%であった。Anderson & Kozlowsky(1985)は、吸収率は摂取量に依存して変化することを示している。彼らの報告では、摂取量が 10~15  $\mu\text{g}/\text{日}$ と少ないときの吸収率は約 2%で、摂取量が増加するにつれて吸収率は漸減し、摂取量が約 40  $\mu\text{g}/\text{日}$ 以上の場合の吸収率は、わずか 0.4%であった。この知見は、クロムの吸収量を相対的に一定に保つための、ヒトの腸における制御機構を裏付けるものである。

三価クロムの胃腸吸収に影響を及ぼす要因は、他にもある。ラットでは、 $^{51}\text{CrCl}_3$  をフィチン酸塩と同時に投与すると、クロムの吸収は顕著に減少するが、シュウ酸塩と同時に投与すると、クロムの吸収は顕著に増加することが示されている(Nelson et al., 1973)。ラットに  $^{51}\text{CrCl}_3$  を投与した試験(Davis et al., 1995)では、アスコルビン酸と、プロスタグランジン合成阻害作用を有するアスピリンは、クロムの腸管吸収を促進し、一方、水酸化アルミニウム・マグネシウムを含有する制酸剤は、クロムの腸管吸収を抑制することが示されている。Sullivan et al.(1984)は、 $^{51}\text{Cr}$ (塩化クロムとして)の吸収効率は、2 日齢のラットの胃腸管からの方が、成体のラットの腸管からよりも 10 倍高いことを示している。

ヒトでは、アスコルビン酸によって塩化クロムの吸収が促進されたことが報告されている(Offenbacher, 1994)。Offenbacher(1994)は、アスコルビン酸塩によってクロムがキレート化され、クロムの可溶性が向上して、より吸収されやすくなったと論じている。Kerger et al.(1996)の試験では、ボランティアを対象として、オレンジジュースでの重クロム酸カリウムの事前還元由来する、三価クロム錯体(三価クロム-OJ)のトキシコキネティクスを調べた。対照物質として塩化クロムを用いた。生物学的利用能の推定値は、塩化クロムの方が三価クロム-OJ より低く(塩化クロム 0.13%、三価クロム-OJ 0.6%)、尿中での消失半減期は、塩化クロムの方が三価クロム-OJ より短かった(塩化クロム約 10 時間、三価クロム-OJ 約 17 時間)。三価クロム-OJ は、塩化クロムに比較して生物学的利用能が 4 倍高かったが、血漿中濃度は明らかに低く、血漿から組織へのクリアランスが速いことが示唆されている。このことは、尿を介した排泄が遅いことも整合している。著者らは、摂取された三価クロムイオンは、溶解性と組織透過性が低いために、生物学的に利用可能な三価クロム錯体を容易には形成できないと考えられると論じている。

塩化クロムと有機クロム錯体について、経口での生物学的利用能や組織分布を検討した試験が、ラットを用い、単回投与もしくは 3 週間の混餌投与にて実施されている。その結果、生物学的利用能については、クロム化合物の種類による有意な差は認められなかったが、

組織、特に腎臓への取り込み量は、クロム化合物の種類によって大きく異なっていた (Olin et al., 1994; Anderson et al., 1996)。3 週間の混餌投与曝露による腎臓への取り込み量を比較したところ、無機クロム化合物では、硫酸クロムカリウム (407 ng/g) と酢酸クロム (397 ng/g) の取り込み量が、塩化クロム (74 ng/g) より多かった。対照ラットの腎臓におけるクロム濃度は、23 ng/g であった。肝臓のクロム含有量については、酢酸クロムで対照群に比較して有意な増加が認められたが、塩化クロムと硫酸クロムカリウムではそのような増加は認められなかった (Anderson et al., 1996)。

Mertz et al. (1969) は、放射標識された塩化クロム六水和物 ( $^{51}\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) を、妊娠ラットに週 5 日間経口投与し、出産後、仔動物における放射活性を測定した。その結果、仔動物における放射活性は、腹仔全体を合わせても、母ラットの放射活性のわずか 0.45~1.57% であった。ただし、耐糖因子を有する錯体の形でクロムを投与すると、仔動物におけるクロムの蓄積量が増加した (Mertz et al., 1969)。

胃腸吸収を検討した *in vitro* 試験が行われており (Dowling et al., 1989)、三価クロムの吸収は、受動拡散によって起こることが示されている。ただし、アミノ酸が食餌で与えられると、クロムの吸収が促進され、腸壁中へのクロムの蓄積が抑制される可能性がある。Dowling et al. (1990) は、アミノ酸がクロム配位子として機能することによって、低分子量のクロム錯体が生じて急速に拡散するという仮説を提唱している。有機錯体の一つであるピコリン酸クロムは、無機クロム化合物に比較して、ラットの空腸における透過性が高いことが示されている。ラット反転腸管法により、ラットの空腸における透過性が測定されており、ピコリン酸クロムの透過性が塩化クロムや硝酸クロムより 10 倍以上高く、また、塩化クロムと硝酸クロムでは差がないことが示されている (Gammelgaard et al., 1999)。

#### 7.1.2.2 吸入曝露

Suzuki et al. (1984) の試験では、ラットが、塩化クロム水溶液のエアロゾル (粒径 1.5~1.8  $\mu\text{m}$ ) に、10.7  $\text{mg}/\text{m}^3$  で 2 時間ないしは 8  $\text{mg}/\text{m}^3$  で 6 時間曝露された。2 時間の曝露が終わってから 7 日間にわたって、AAS 法により定期的に、血液の各画分、腎臓、肝臓、心臓、脾臓、および精巣中のクロムが分析された。2 時間曝露群と 6 時間曝露群の両方におけるクロムの測定値から、肺におけるクロムの保持時間と排出時間が推算された。肺中濃度は、曝露直後においては曝露濃度と曝露時間の積にほぼ比例して増加し、その後直線的に減少した。消失半減期は 164 時間 (6.8 日間) であった。2 時間曝露群の血球中のクロム濃度は、曝露直後は血漿中濃度の約半分であったが、その後は血漿中濃度とほぼ同等であった。曝露直後よりも後の時点における各組織での濃度は、肺での濃度に対する割合でみて、腎臓で 1% 強、脾臓で 1% 弱 (両方とも時間を追って増加傾向)、肝臓と心臓で約 0.5%、精巣で 0.5% 弱、全血で約 0.25% であった。

Henderson et al. (1979)の試験では、ゴールデンハムスターが、 $^{51}\text{Cr}$ で標識された塩化クロムの霧状液体エアロゾル(粒径の中央値  $1.2\ \mu\text{m}$ )に、 $2.8\ \text{mg}/\text{m}^3$ または  $77\ \text{mg}/\text{m}^3$ の濃度で30分間曝露された。2時間の時点で、標識したクロムの肺負荷量は、低濃度群が  $0.71\ \mu\text{g}$ 、高濃度群が  $20.4\ \mu\text{g}$ であった(曝露濃度との間に正比例の関係が認められた)。標識したクロムの肝臓および腎臓における負荷量は、2時間の時点では、いずれも肺負荷量の4%であり、1日の時点では減少していた。肺負荷量は、以後3週間の間に60%減少した。肝臓での $^{51}\text{Cr}$ の消失速度は、肺と同等で、腎臓よりもやや速かった。

吸入曝露の代替として、気管内滴下法が用いられている。Visek et al. (1953)によりかなり以前に実施された試験では、ラットに対し、 $^{51}\text{Cr}$ で標識した塩化クロムが気管内投与された。クロムは、7日の間に、55%が便中に、7%が尿中に排泄された。おそらく、投与されたクロムのほとんどは、気道から口腔へ排出されたものと考えられる。著者は、肺からの吸収は5%未満であろうと推定している。

Baetjer et al. (1959)の試験では、 $200\ \mu\text{g}$ の塩化クロム六水和物が、モルモットに気管内注入された。注入の直後に、投与量の69%が肺、4%が血液(主に血漿)などの組織に吸収された。24時間後、45%が肺に保持され、6%が尿中に排泄され、少量が肝臓と脾臓から検出された。注入後30日目には、投与量の30%がまだ肺に残存し、60日目にも、投与量の12%が肺に残存していた。

Edel & Sabbioni (1985)の試験では、 $^{51}\text{Cr}$ で標識した三価クロムが、 $0.1\ \mu\text{g}$ または  $10\ \mu\text{g}$ の用量で、塩化クロムの形で雄のSprague-Dawleyラット4匹に気管内注入された。 $0.1\ \mu\text{g}$ 投与群は24時間後、 $10\ \mu\text{g}$ 投与群は7日後に、すべての個体が屠殺された。 $0.1\ \mu\text{g}$ 投与群では、試験終了時に、投与量の約5%が肺洗浄液中に回収された。肺と気管には、組織  $1\ \text{g}$ あたりに投与した放射性物質の23%が残存したが(肺と気管で体重の約0.5%であり、すなわち重量にして約  $1\ \text{g}$ )、肺と気管以外の組織中の放射性物質は微量であり、脾臓、脳、心臓、胸腺、皮膚、脂肪、筋肉からは検出されなかった。血液中の放射性のうち、85%は血漿に、15%は細胞画分に存在した。肺ホモジネートにおける $^{51}\text{Cr}$ を分析して細胞内分布を調べたところ、42%が核分画に、24%がミトコンドリアに、21%がリソソームに、10%がサイトゾルに含まれており、このうち33%が透析分離可能であった。 $10\ \mu\text{g}$ の7日間投与群では、投与されたクロムのうち3.6%が尿中に排泄された。一方、糞便には36%を超えるクロムが排泄されたが、そのほとんどは試験開始から2日目までに排泄されている。

ウサギに $^{51}\text{CrCl}_3$ を気管内投与した場合でも、吸収および分布パターンについて、同様の結果が得られている(Wiegand et al., 1984)。水酸化酢酸クロムを用い、雄ラットで行った試験(Gao et al., 1993)においても、血漿中のクロム濃度は、全血に比較して高いことが示されている。リンパ球からはクロムが検出されなかった。いずれの試料も6時間でピーク濃度に

達し、濃度は 72 時間以内には対照値の水準に戻らなかった。尿中濃度が著しく高く、曝露後 6 時間でピークに達している。尿中排泄曲線から、最初の 24 時間の間に投与量の約 7%が尿中に排泄されたと推定される。最初の 24 時間の間に、血中および尿中のクロム濃度は急激に低下し、その後、血漿中と尿中濃度の低下速度は減少し、曝露後追跡した 3 日目にかけて、約 20%となった。

前述した吸入試験 (Henderson et al., 1979; Suzuki et al., 1984) では、気管内点滴注入に比較して、肺へのクロム沈着が効率的に起こったため、肺からの吸収が増大し、粘液線毛クリアランスが機能する機会が減少したと考えられる。ただし、どちらの投与方法でも、沈着した三価クロムの一部は急速に吸収され、その後、ゆっくり排出されることが示されており、三価クロムが肺や気道の粘膜に高水準で結合していることと整合している。

ある皮なめし工場における事例が報告されている (Aitio et al., 1984)。2 名の作業員が、溶液に浸した皮をプレス機に送り込み、4 名の作業員が、このプレス機の反対側でこの皮を受け取っていた。なめし液の三価クロム含有量は、7 g/L と報告されている。クロム酸塩が含まれていないことが、ジフェニルカルバジド反応によって確認された。空中浮遊クロムの濃度(吸引可能な画分)は、常に 30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満であった。ただし、プレス機に皮を送り込むと、目に見える大きな液滴の飛沫が発生し、顔にかかることも珍しくなかった。プレス機のオペレーターは、血中および尿中のクロム濃度が高かったが、皮を受け取る側の作業員における濃度は、概して検出限界レベルであった。プレス機のオペレーター 2 名のクロム濃度は、全血中がそれぞれ 6.8  $\mu\text{g}/\text{L}$  と 11  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、血漿中がそれぞれ 13  $\mu\text{g}/\text{L}$  と 22  $\mu\text{g}/\text{L}$  であった。したがって、クロムは血漿に偏在していた。片方のオペレーターでは、尿中クロム濃度に時々、一過性の高いピーク(最大 62  $\mu\text{g}/\text{L}$ )が認められたが、両オペレーターとも、週末近くや曝露を受けない週末の間の基礎値は、10~15  $\mu\text{g}/\text{L}$  であった。10 日間の無曝露期間後の尿中クロム濃度は、両オペレーターとも 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  であった。また、40 日間の休暇後、両オペレーターの尿中クロム濃度は、それぞれ 4.8  $\mu\text{g}/\text{L}$  と 6.2  $\mu\text{g}/\text{L}$  であった。作業終了時の基礎値が 10~15  $\mu\text{g}/\text{L}$  であったと仮定すると、尿中クロムの半減期は約 30 日間である。著者は、プレス機のオペレーターにおける塩基性硫酸クロムの吸収は、実際には胃腸管で起こっていると考えている。

皮なめし工の別の事例 (Randall & Gibson, 1987) では、週の最初の就業日から最後の就業日に向かって、尿中クロム濃度が有意に増加していった。血清中濃度と尿中濃度は互いに相関が認められたが、どちらの濃度についても、皮なめし業に従事した期間との相関は認められず、長期蓄積が起こるようには思われなかった。同じ研究機関により継続調査が行われており、皮なめし工場での勤務を 9 ヶ月前に終了した 5 名と、15 ヶ月前および 33 ヶ月前に退職した 2 名でも、同様の結果が示されている (Simpson & Gibson, 1992)。また、皮なめし工場を退職して 2~5 年経った元労働者 6 名から毛髪試料を採取し、クロム濃度を測

定した調査(Stupar et al., 1999)でも、同様の結果が得られている。すなわち、退職した労働者における毛髪中のクロム濃度は、対照群と同様であった。

### 7.1.2.3 経皮曝露

三価クロム化合物の経皮吸収に関連した動物試験データは、得られていない。

Mali et al.(1963)は、塩化クロムおよび硫酸クロム( $^{51}\text{Cr}$  標識クロム 1.2%)の皮膚透過性試験を行った。この試験では、スキンチャンバーが用いられ、健常ボランティアの皮膚に貼り付けられた。6 時間、12 時間、または 24 時間後にスキンチャンバーが取り外され、チャンバー側の角質層の放射性クロムが分析された。また、角質層の下にある表皮と真皮もパンチ生検用のラウンドカッターで切り取られ、放射性クロムの分析が行われた。真皮からは放射性クロムが検出されなかったため、著者は、三価クロム塩は無傷の表皮を透過しないと結論している。いくつかの血液試料と 24 時間尿についても検査が行われたが、放射性クロムは検出されなかった。

Aitio et al.(1984)の試験では、ボランティアの男性 1 名に、塩基性硫酸クロムの形でクロムを 7 g/L の濃度で含むなめし液の中に、片方の手を 1 時間浸してもらった。血中および尿中におけるクロム濃度を、24 時間定期的に測定した。試料中のクロム濃度に、増加は認められなかった。曝露した側の肘静脈から採血した試料と、反対側の肘静脈から採血した試料との間に、クロム濃度の差は認められなかった。ただし、この方法の感度は、クロムの内因性濃度(ベースライン値)からのわずかなずれを検出するには十分ではなかった。

Wahlberg & Skog(1965)は、 $^{51}\text{Cr}$  標識した化合物を用いて消失法により、モルモットにおける塩化クロムの皮膚透過性を検討した。0.239~0.261 mol/L の溶液では、クロムの最大透過速度は 330  $\mu\text{mol}/\text{cm}/\text{時}$ 、5 時間での相対吸収率の平均は 2%であった。クロム酸ナトリウムは、2 倍高い皮膚透過性を示した。この方法を用いると、皮膚における物質の移動と結合に関する情報が得られるが、最終的に全身循環に吸収される量に関する情報は得られ難い。

Gammelgaard et al.(1992)は、*in vitro* 皮膚透過試験を実施している。塩化クロム六水和物(クロムとして 0.034 mol/L または 0.17 mol/L、緩衝液で pH 3.0 に調整)、硝酸クロム九水和物(クロムとして 0.034 mol/L、緩衝液で pH 2.8 に調整)、および重クロム酸カリウム(クロムとして 0.034 mol/L)を被験物質として用い、最新のガス拡散セルとヒトの腹部全層皮膚を用いて行われた。190 時間の曝露期間後(この時点でも、全層皮膚には完全な状態の皮膚バリアが認められている)、塩化クロム六水和物および硝酸クロム九水和物への曝露については、レセプター相からクロムは検出されなかった。また、塩化クロム六水和物または硝酸クロム九水和物を適用した全層皮膚中のクロム濃度は、同じクロム濃度で重クロム酸カ

リウムを適用した場合の、それぞれ約 10 分の 1 と約 15~30 分の 1 であった。塩化クロム六水和物については、適用濃度を 5 倍にしても、全層皮膚中のクロム濃度は増加しなかった。

#### 7.1.2.4 静脈内投与試験

静脈内投与試験がいくつか実施されている。静脈経路は不自然な方法であり、三価クロムのコロイドや錯体の形成(これらは細網内皮系で捕捉されることになる)に起因して、人為的な結果が生じる可能性もある(Visek et al., 1953)。しかし、過去に実施された三価クロムの静脈内投与試験は、様々な臓器におけるクロムの分布を検討した経口試験や吸入試験で得られた知見が裏付けとなっており、クロムの分布が非常に顕著に認められた臓器は、肝臓、腎臓、脾臓、骨であったことを示している(Hopkins, 1965; Onkelinx, 1977; Sayato et al., 1980)。クロムの取り込みは、成長中の骨で特に顕著であった(Hopkins, 1965)。

生殖器へのクロムの移行に関しては、塩化クロム(III)の静脈内、腹腔内、または皮下投与後に、精巣組織で三価クロム濃度の上昇が認められている(Hopkins, 1965; Sipowicz et al., 1997)。精巣のオートラジオグラフィ試験(Danielsson et al., 1984)では、放射標識した塩化クロムを静脈内注射すると、標識は精巣の間質部分に取り込まれることが示されている。Danielsson et al.(1982)の試験では、妊娠 11、13、16 日目に、放射性塩化クロムを静脈内注射し、1 時間後に胎仔におけるクロムの分布が調べられた。卵黄嚢胎盤に、クロムの蓄積が認められた。妊娠 11 日目の投与の場合、胚性組織からクロムは検出されなかった。また、妊娠 16 日目の投与の場合でも、胎仔骨格の石灰化した部分から、低い濃度のクロムが検出されたに過ぎなかった。Wallach & Verch(1984)の試験では、妊娠 17 日目のラットに放射性三価クロムが静脈内注射により投与され、曝露後 3 日目に屠殺された。胎盤にクロムの蓄積が認められた。妊娠ラットの子宮には 10~16 個の胎盤-胎仔単位が存在していたが、それらの子宮中に、平均で総投与量の 11.4%が検出された。

トキシコキネティクスモデルを扱った試験については、セクション 7.3 で述べる。

## 7.2 三価クロムと血液成分との関連

三価クロムは、血漿中で、トランスフェリン(Hopkins, 1965; Sayato et al., 1980)やアルブミンに結合する。健常者から採取した血漿中における  $^{51}\text{Cr(III)}$ の分布が、高速タンパク質液体クロマトグラフィーにより特徴付けられている(Cornelis et al., 1992)。大部分(85%)がトランスフェリンと結合し、8%がアルブミンと結合し、約 6%がその他の様々なタンパク質に結合・分布していた。Harris(1977)の試験では、ヒトプール血清からトランスフェリンが

分離され、三価クロムが *in vitro* 条件下で、結合部位 A と結合部位 B の両方に結合していることが電子常磁性スペクトルで示された。しかし、三価クロム-トランスフェリン結合体に鉄を付加すると、選択的に結合部位 A のクロムと置き換わった。Moshtagie et al. (1992)の試験では、クロムは、炭酸水素塩やクエン酸またはシュウ酸の存在下で、鉄やアルブミンと競合して、ヒトアポトランスフェリンに結合する(炭酸水素塩などの非存在下では結合しない)ことが示されている。ヘモクロマトーシス患者を対象とした試験(Lim et al., 1983)では、鉄負荷が過剰であると、トランスフェリンからクロムが解離し、結合していないクロムの割合が高くなることが示されている。したがって、クロムが鉄の代謝を妨げ、また逆に、鉄がクロムの代謝を妨げる可能性がある。

三価クロムは、低分子クロム結合物質(LMWCr)と呼ばれるオリゴペプチドに結合する。LMWCr は分子量が約 1500 ダルトンで、肝臓を始め、多くの臓器に認められている(Wada et al., 1983; Yamamoto et al., 1989; Vincent, 1999)。LMWCr は、クロムの内因性代謝の中心にあると考えられている(セクション 9.1 を参照)。Wada et al.(1983)の試験では、LMWCr ないしは塩化クロムの形で、500 µg/kg/体重の用量のクロムが日本白色種ウサギに静脈注射され、その後の両化合物の尿中排泄と腎クリアランスが調べられた。LMWCr として投与されたクロムの排泄速度は、塩化クロムの場合よりも速く、6 時間での排泄は、LMWCr では 66%であったのに対し、塩化クロムでは 25%であった。LMWCr は、哺乳類のクロム排泄に重要な役割を果たしていると考えられる。

Lewalter et al.(1985)の試験では、血液成分における塩化クロムの分布が *in vitro* で調べられた。50 µg/L または 500 µg/L の濃度のクロム溶液に血液が添加され、10 分間インキュベートされた。遠心分離後、黒鉛炉原子吸光法(GAAS)により、血漿中および赤血球中のクロムが定量された。50 µg/L の濃度では、血漿中と赤血球中のクロム濃度は、それぞれ 48 µg/L および 1 µg/L 未満であった。500 µg/L の濃度では、血漿中と赤血球中のクロム濃度は、それぞれ 455 µg/L と 36 µg/L であった。アスコルビン酸を添加しても、クロムの分布に影響しなかった。500 µg/L の溶液に添加された血液の赤血球を透析すると、4 回繰り返す中で、赤血球中のクロム濃度が低いレベルに下がった。著者は、この結果について、クロム濃度が非常に高い場合にはクロムイオンが赤血球膜を透過し、生体分子と可逆的に結合するのではないかと解釈している。

## 7.3 トキシコキネティクスモデル

### 7.3.1 ラット

Onkelinx(1977)の試験では、異なる日齢のラットに  $^{51}\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  が単回静脈注射され(投与

クロム量 0.76  $\mu\text{g}$ )、血液、尿、便中の放射性クロムの測定により、代謝の評価が行われた。測定用の試料が、注射後 1 時間から 11 日目まで採取された。血漿中  $^{51}\text{Cr}$  濃度の測定値をコンピュータによって反復曲線に近似させたところ、一次速度式に従う排出相が 3 つ示唆された(最後の排出相は、約 53 時間の半減期を持つ)。著者は、3 コンパートメントモデルを提唱しており、その中央コンパートメントには、排出の起源となる血漿が含まれている。残りの 2 つのコンパートメントは、可逆的な交換過程を介して中央コンパートメントに接続されている仮想プールである。 $^{51}\text{Cr}$  の総クリアランスは、まず測定データにより裏づけられる尿クリアランスと糞便クリアランスに分類され、さらに、この 2 つに相当しないクリアランス、すなわち、非常にゆっくりとした交換が可能な体内貯蔵槽(体内シンク)への蓄積に相当すると考えられるクリアランスに分類された。総クリアランスのうち、半分以上は尿を介して起こり、糞便によるものは 10%未満であったが、体内シンクへのクリアランスは 30~40%であった。著者は、彼らが確認した第三の指数関数的な排出速度値は、全身としての排出速度の報告値(半減期が 83 日、Mertz et al.,1965)より明らかに小さく、体内シンクが関連する終末相の勾配とは結びつかなかったと述べている。それぞれの日齢の群データの分析からは、主要な特徴として、日齢を追うごとに、排出クリアランス機能や体内シンクによるクリアランス機能が低下することが示されている。

Thomann et al.(1994)は反復投与試験を行っており、クロム酸カリウムが、六価クロムとして 100 mg/L の濃度で、ラットに 6 週間飲水投与された。経口経路の場合、六価クロムは組織に分布する前に効率よく三価クロムに還元されるため、この試験から得られたクロムの情報は重要と思われる。この 20 週間にわたる試験の終了時と 42 日間の曝露後に行われたクロムの定量では、身体蓄積の主要部分(約 87%)は胴体と骨であり、排出は遅く、骨中の放射性クロムの半減期は 100 日を超えていたことが判明した。肝臓からの排出は二相性であったが、脾臓、腎臓、骨からの排出は一相性であった。拡散によってクロムの取り込みが制限されたと仮定して、3 コンパートメントモデルが考案された。コンパートメント 1 は血液であり、そこでは血漿を介してコンパートメント 2 (骨と胴体における貯蔵庫)、コンパートメント 3 (肝臓、腎臓、脾臓)とクロムの交換が行われ、さらにそこから排出によってクロムが失われる。全身(半減期約 80 日)、骨+胴体(半減期 100 日超)、肝臓(半減期 10 日)、腎臓(半減期 10 日)、脾臓(半減期 10 日)における曝露後のクロム排出が、一連の動力学的パラメーターによって十分に説明できることが明らかになった。観察結果から、貯蔵コンパートメントで、長期間にわたりクロムの捕捉や放出が起こることが示唆されている。

### 7.3.2 ヒト

Lim et al.(1983)の試験では、 $^{51}\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  の形で、100~200  $\mu\text{g}$  の三価クロムが、被験者 3

名の肘正中静脈に単回注射された。放射性クロムのモニタリングが、全身について 6 ヶ月間、血漿について最長 60 日まで行われた。放射性クロムの相対クリアランス速度から、主要なクリアランス相が 3 つだけであることが示されたため、著者らは、高速、中速、および低速コンパートメントを特徴とし、また、中央コンパートメントを血漿中の結合クロムと遊離クロムとする機能的動学的モデルを考案した。全身保持量と血漿クリアランスを基に、13 のデータ点にそれぞれ入力を行うことによって、各被験者の速度定数が計算された。高速コンパートメントは、プールの内外への移行半減期がそれぞれ 12.1 分間と 5.2 分間であり、脂肪組織と筋肉組織中で最大となった。中速コンパートメントでは、プールの内外への移行半減期が、それぞれ 0.8 日と 2.2 日であった。中速コンパートメントでは、放射性クロムは脂肪組織、筋肉組織、脾臓、および肝臓にある程度均等に分布した。低速コンパートメントでは、流入半減期が 4.2 日、流出半減期が 315 日であった。この蓄積機能は、肝臓と脾臓で比較的大きかった。著者は、測定されたクロムの移行速度と血漿中クロム濃度の正常値 (0.1 µg/L) から、定常状態にある健常人のコンパートメントサイズを、総血漿中において 0.3 µg、高速コンパートメントにおいて 0.13 µg、中速コンパートメントにおいて 0.8 µg、低速コンパートメントにおいて 24.4 µg と推定した。この試験の限界は、投与方法が単回かつ静脈経路であることである。また、これらの知見からヒトにおける三価クロムのトキシコキネティクス全体を評価しようとする場合には、骨などの組織では定量に難があることを念頭に置かねばならない。

O'Flaherty et al.(2001)は、三価クロムおよび六価クロム化合物の経口摂取に関するヒトにおけるトキシコキネティクス試験をレビューし、血中および尿中クロムのデータから、生理学的トキシコキネティクスモデル用の包括的なコンピュータプログラムを作成した。経口経路の場合、クロムの動態は、腸から吸収される画分を除き、投与されたクロムの酸化状態とは基本的に無関係であることが示された。被験者 7 名における、モデル化した三価クロム化合物の吸収率は、0.7~2%であった(最適化した吸収速度定数は 0.25/日であった)。著者は、血漿中クロムのバックグラウンド濃度が 0.05~0.15 µg/L の範囲では、腎臓で濾過されたクロムの大半が身体に保持されたが、これより高い濃度では、比較的かなり多くのクロムが排出されたと述べている。環境濃度または環境よりやや高い濃度のクロムへの慢性経口曝露をモデリングする場合は、尿クリアランスを 1~2 L/日とすることを、著者は推奨している。尿クリアランスは、糸球体濾過後に腎臓で処理される限外濾過性クロム(総血清クロムの約 5%)に関する値で表すと、20 倍 (20~40 L/日) になる。

## 8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

### 8.1 単回曝露

#### 8.1.1 酸化クロム(III)

Wistar ラット(雌雄各 5 匹)に、5000 mg/kg 体重の酸化クロムが単回胃内投与された。試験 2 週目に、雌ラット 2 匹で体重増加抑制が認められた。雄ラットでは、体重増加への影響は認められなかった。14 日間の観察期間中に死亡したラットはいなかった。屠殺後の病理学的検査では、影響は何も認められなかった。半数致死量(LD<sub>50</sub>)は、5000 mg/kg 体重を上回っていた(Bayer, 1988)。

Wistar II ラットの雄(各群 10 匹)に、蒸留水を媒体とした酸化クロム調製物が、10 g/kg 体重または 15 g/kg 体重の用量で強制経口投与された。14 日間の試験中に死亡したラットはなく、報告された症状は、立毛のみであった。LD<sub>50</sub>は、15 g/kg 体重を上回っていた(Bayer, 1972)。

酸化クロムは水に溶けず、吸収もされにくいため、経口毒性は低いと考えられる。経口以外の投与経路での急性毒性試験のデータは得られていない。

#### 8.1.2 無機三価クロム塩

Wistar II ラットの雄(各群 10 匹)に、塩基性硫酸クロムが 1.0、3.1、3.5、4.0、4.5、または 5.0 g/kg 体重の用量で、単回強制経口投与された。ラットは、14 日間経過観察された。認められた徴候は、体重減少、眼出血、鼻出血、一般状態の低下であった。LD<sub>50</sub> は、3.53 g/kg 体重と算出された(Bayer, 1978)。

Smyth et al.(1969)の試験では、ラットにおける酢酸クロム九水和物および硝酸クロムの経口 LD<sub>50</sub> 値が、それぞれ 11.26 g/kg 体重と 3.25 g/kg 体重と報告されている。Vernot et al.(1977)の試験では、雄ラットにおける硝酸クロム九水和物の経口 LD<sub>50</sub> 値が、1540 mg/kg 体重(範囲 1270~3010 mg/kg 体重)と報告されている。

Bryson & Goodall(1983)の試験では、NZC マウスの雄を用いて、いくつかの三価クロム化合物(硝酸塩、塩化物、硫酸塩)の腹腔内投与による急性毒性が調べられた。得られた LD<sub>50</sub> 値は、塩化クロムが 17.3 mg/kg 体重、硝酸クロムが 17.8 mg/kg 体重(範囲 8.6~36.9 mg/kg 体重)、硫酸クロム水和物が 28.1 mg/kg 体重(範囲 19.5~39.2 mg/kg 体重)であった。

0.239 mol/L の濃度の塩化クロム水溶液 2 mL(約 339 mg/kg 体重の用量)が、モルモットに腹

腔内投与された。7日以内に10匹中6匹が死亡し、一方、対照群(蒸留水のみ投与)では死亡したラットはいなかった(Wahlberg, 1965)。

Sprague-Dawley ラットの雄(各群4~6匹)に、10、15、または20 mg/kg 体重のクロムを、硫酸クロムカリウムの形で静脈内注射したところ、それぞれ4匹中0匹、6匹中2匹、4匹中3匹が死亡した。致死例では通常、注射後数分以内に痙攣と死亡が認められた(Mertz et al., 1965)。

以上のデータから、無機三価クロム塩は、経口投与による毒性はかなり低いが、非経口(腹腔内または静脈内)投与に関しては、急性毒性が認められる用量レベルが経口投与よりも2~3桁低くなることが示されている。吸入投与や経皮投与による急性毒性データは、得られていない。

## 8.2 刺激性および感作性

### 8.2.1 酸化クロム(III)

#### 8.2.1.1 皮膚刺激性

酸化クロム(500 mg を水で潤して調製)による皮膚への刺激性と腐食性が、ウサギを用いた2件の試験で調べられた。このうち新しい方の試験は、GLP および OECD 試験ガイドライン 404 に従って実施された(Bayer, 1977, 1988)。刺激性は認められなかった。

#### 8.2.1.2 眼刺激性

酸化クロムによる眼への刺激性と腐食性が、ウサギを用いた2件の試験で調べられた。このうち新しい方の試験は、GLP および OECD 試験ガイドライン 405 に従って実施された(Bayer, 1977, 1988)。眼刺激性の判定基準に適合する反応は認められなかった。

#### 8.2.1.3 呼吸器刺激性

Swensson(1977)の試験では、ラットにクロム鉄鉱の粉塵が単回気管内滴下され、肺における反応が調べられた。クロム鉄鉱には、酸化クロムが約50%含まれているほか、鉄酸化物、アルミニウム酸化物、マグネシウム酸化物なども含まれている。Sprague-Dawley ラットの雄(各群7~10匹)に、クロム鉄鉱の微粒子( $\text{Cr}^{3+}$  33%、二酸化ケイ素 0.7%のみ、粒径5  $\mu\text{m}$  未満まで粉砕)40 mg を、生理食塩水 1 mL に懸濁して投与した。ラットは1、2、4または8ヵ月後に屠殺された。陽性対照群には石英が投与された。投与後の追跡検査で、肺に関し

て、肉眼的変化、絶対および相対重量、コラーゲン含有量と濃度、および病理組織学的変化が調べられ、また、肺の所属リンパ節に関して、肉眼的変化、重量、病理組織学的変化、およびコラーゲン含有量が調べられた。投与によって生じた組織反応は、石英では重篤であったのに対し、クロム鉄鉍では軽微であった。肺の組織像には、微粒子を取り込んだ食細胞が認められたが、線維芽細胞の反応は認められなかった。肺門リンパ節の組織像にも、同じ所見が認められた。8 ヶ月間の追跡によっても、線維形成の徴候は認められなかった。著者らは、クロム鉄鉍の微粒子を、ケイ酸鉄や二酸化チタンなど、「不活性」とされている他の鉍物微粒子と同等のものとして論じている。

#### 8.2.1.4 感作性

酸化クロムに関する感作性試験のデータは得られていない。

### 8.2.2 無機三価クロム塩

#### 8.2.2.1 皮膚刺激性

三価クロム塩を用いた皮膚刺激性試験に関する文書で確認されたのは、塩基性硫酸クロム剤による皮膚刺激性に関する業界概要報告書だけである。ウサギ 2 匹の耳の内側に、被験物質が塗布され、粘着パッチを施して 24 時間置いた後、塗布部位の状態が 7 日間観察された (Bayer, 1979)。この報告書では、用いられた塩基性硫酸クロム剤には刺激性はないと結論されている。

#### 8.2.2.2 眼刺激性

業界概要報告では、塩基性硫酸クロム剤について、同剤を結膜嚢に 50 mg 塗布した結果から、眼に対する一次刺激物質ではないと結論している。症状や徴候は、7 日間にわたって観察された (Bayer, 1979)。

#### 8.2.2.3 呼吸器刺激性

塩化クロムの呼吸器刺激性について調べた Henderson et al. (1979) の試験では、Syrian ハムスターが、塩化クロム(III)の霧状液体エアロゾルに、 $2.8 \text{ mg/m}^3$  または  $77 \text{ mg/m}^3$  の濃度で、0.5 時間曝露された。エアロゾルの粒子径の中央値は  $1.2 \mu\text{m}$  であった。肺洗浄液の酵素学および細胞学的特性が調べられた。 $77 \text{ mg/m}^3$  群では、曝露後 1 日目にリソソーム酵素のわずかな上昇が認められ、試験期間 (21 日間) を通して酸性ホスファターゼのわずかな上昇が認められた。曝露後 1 日目の病理組織学的検査では、マクロファージの局所的な集簇が

認められ、肺胞毛細血管がびまん性にうっ血していた。著者らは、これらの反応を軽微であると判断した。

#### 8.2.2.4 感作性

三価および六価のクロム塩の感作性と、両者の交差反応性を調べるため、Siegenthaler et al. (1983)の試験では、フロイント完全アジュバント(FCA)中に塩化クロム 2 mg/mL か重クロム酸カリウム(六価クロム) 1 mg/mL のいずれかを含有する乳剤を、0.2 mL ずつ 5 回、モルモットの足蹠と頸部背側に注射した。モルモットには、週 1 回、塩化クロムまたは重クロム酸カリウムのいずれかを 25 µg 皮内注射することによって、再刺激が施された。同時に、0.5%塩化クロム溶液または 0.5%重クロム酸カリウム溶液(いずれも 1%トリトン X-100 を媒体とする)のいずれかが、反対側の側腹部に 0.02 mL 経皮投与された。この追加免疫は、陽性反応が認められるまで、週 1 回続けられた。陽性の皮膚反応が現れてから 4~6 週間後に、両ハプテン(塩化クロムと重クロム酸カリウム)によってそれぞれ経皮惹起され、24 時間後に皮膚の炎症の評価が行われた。塩化クロムで感作および追加免疫したモルモット 10 匹のうち、7 匹に、塩化クロムによる経皮惹起に対する反応が認められ、3 匹に、重クロム酸カリウムによる経皮惹起に対する反応が認められた。どちらのハプテンに対しても反応が認められたモルモットが 3 匹存在したが、皮膚反応の強度の差は認められなかった。重クロム酸カリウムで感作および追加免疫したモルモットでも、実質的に同じ結果が認められた。重クロム酸カリウムによる経皮惹起に対する反応が認められた 11 匹のうち、7 匹は、塩化クロムでも反応が認められたが、4 匹は、重クロム酸カリウムにしか反応が認められなかった(Siegenthaler et al., 1983)。

三価または六価のクロム化合物を用いた感作によって、共通する 1 つの決定基が形成されるのか、それとも異なる複数の決定基が形成されるのかについて、同じ著者が検討を行っている。クロム特異的リンパ球を *in vitro* ならびに *in vivo* でポジティブ選択もしくはネガティブ選択にかける手法が用いられた(Siegenthaler et al., 1983)。著者の観察結果や理論的解釈から、共通の決定基が存在し、それが三価クロムであるとする仮説が、以下の論拠により示された。1) 三価クロムによって修飾されたマクロファージは、六価クロムによって修飾されたマクロファージよりも、リンパ球への優れた刺激能を示す。2) 三価クロム化合物は、タンパク質と共有結合を形成することができ、これは金属がアレルゲンになるメカニズムを担っている。3) 六価クロムは、皮膚においては三価クロムに変換されてしまう。

Gross et al.(1968)の試験では、モルモット 13 匹に対し、塩化クロム六水和物を、1 週間の間隔を空けて 3 回、頸部背側に皮下注射した。感作誘導に用いられた注射剤は、FCA 0.5 mL と  $3.4 \times 10^{-2}$  mol/L の塩化クロム六水和物 0.5 mL を含むものであった。3 週間後、 $4.2 \times 10^{-4}$  mol/L の塩化クロム六水和物 0.1 mL が、剃毛または脱毛を施した皮膚に皮内注射され、

感作惹起が試みられた。48 時間後、13 匹中 10 匹で中等度の陽性反応が認められ、対照群 (FCA のみ注射) では反応は認められなかった。一方、同試験では、六価クロムへの感作は、塩化クロムへの感作に要した濃度の 10 分の 1 の濃度の重クロム酸カリウムの皮内注射によって成立した。重クロム酸カリウムに感作されたモルモット 26 匹はすべて、皮内投与した塩化クロムに対して反応を示した。塩化クロムに感作されたモルモット 10 匹中 3 匹では、硝酸クロム ( $9.6 \times 10^{-4}$  mol/L) および硫酸クロム ( $2.4 \times 10^{-4}$  mol/L) の皮内注射により、弱い交差反応が惹起された。著者は、同じ試験方法で、モルモットを酢酸クロムおよびシュウ酸クロムで感作しようとしたが、失敗に終わった (Gross et al., 1968)。

Polak et al. (1973) の試験では、モルモット 21 匹に対し、FCA と混和した 2 mg の塩化クロムによる感作が実施された。投与には組み合わせ法が用いられ、すなわち、塩化クロムが、大腿部および頸部の筋肉内と右側腹部の剃毛した皮膚内に注射され、さらに非イオン性界面活性剤 (トリトン X-100) と共に左側腹部の皮膚に塗布された。その後、モルモットは、塩化クロムの経皮投与 (1 週間ごと) または皮内投与 (2 週間ごと) によって、感作惹起された。この処理プロトコルでは、陽性反応が起こるまでに約 6~8 週間の時間を要した。塩化クロムの投与によって陽性反応が起こった個体の割合は、経皮惹起群が 38%、皮内惹起群が 74% であった。同当量の六価クロム (重クロム酸カリウム) を用いた同様の試験で、陽性反応が起こった個体の割合は、経皮惹起群が 95%、皮内惹起群が 100% であった。塩化クロムによる反応陽性率が重クロム酸カリウムに比較して低いことについて、著者は、塩化クロムの皮膚透過性が重クロム酸カリウムより低いことで説明できるとしている。

Van Neer (1963) の試験では、モルモットに、1 日または 2 日おきに 0.04% の硫酸クロム溶液 0.1 mL を 3 回皮内注射して、感作を成立させた。感作陽性反応は、重クロム酸カリウムを用いた経皮惹起によってのみ確認でき (ほぼ 60% の個体が陽性反応を示した)、硫酸クロムを用いた場合は検出できなかった。

Jansen & Berrens (1968) の試験では、硫酸クロム水和物と重クロム酸カリウム (六価クロム) により、モルモットの感作が行われた。それぞれの被験物質について、FCA とともに週 2 回の皮下注射を行ったところ、同様に十分な感作が成立しただけでなく、18 日後の皮内試験でも同様の強い皮膚反応が認められたことが報告されている。

以上の動物試験から、三価クロム塩は、皮内または皮下注射によって、モルモットの皮膚での感作を成立させ得ることが示されている。2 つの試験では、皮内投与によって陽性のアレルギー性皮膚反応が生じるようになると、その後、塩化クロムを用いた経皮惹起試験で陽性反応が認められるようになったが、両試験とも、感作が成立したモルモットすべてでそのような反応が認められたわけではなかった。六価クロムである重クロム酸カリウムに比較して、三価クロム塩の感作性が低いのは、三価クロム塩の皮膚透過性が低いことに

起因している。ただし、一部の試験では、塩化クロムの皮内投与による惹起でも、感作されたモルモットにおける陽性例が、同等量の重クロム酸カリウムでの惹起の場合よりも少なかったため、別の要因も働いている可能性が示唆される。三価クロム塩の間におけるトキシコキネティクスの相違が、交差反応の感受性に認められた差の背景要因として考えられる。

### 8.3 短期および中期曝露

#### 8.3.1 酸化クロム(III)

##### 8.3.1.1 吸入曝露

Derelanko et al.(1999)により、酸化クロム(III)を被験物質として、ガイドラインに基づいて、13週間吸入毒性試験が実施されている。雌雄各15匹のCDFラットが、1日6時間、週5日で、酸化クロム(III)のエアロゾルに、 $4.4 \pm 0.23$ 、 $15 \pm 1.2$ ないしは $44 \pm 3.7 \text{ mg/m}^3$ の濃度で曝露された。これは、 $\text{Cr}^{3+}$ として、約3、10、および $30 \text{ mg/m}^3$ の濃度での曝露に相当する。エアロゾル微粒子の空気動学的質量中央径(MMAD)の平均は、約 $1.8\sim 1.9 \mu\text{m}$ であり、粒子は、概ね吸入され得る径であったとみなすことができる。3分の2のラットは曝露期間終了直後に屠殺され、残り3分の1については、さらなる13週間の回復期間にわたって経過観察が行われた。気管支肺胞洗浄液のパラメータ変化を調べるため、さらにラット10匹からなるサテライト群が設けられ、酸化クロム(III)への5日間曝露が実施された。

酸化クロム(III)に関連した死亡および毒性の臨床徴候は、どの曝露濃度でも認められなかった。また、曝露群の体重増加は、対照群の体重増加と同等であった。肺の絶対および相対重量が、高濃度曝露群の雄で増加し、縦隔リンパ節の平均重量が、高濃度曝露群で増加した。肉眼的検査では、肺および縦隔リンパ節の緑変が、すべての曝露群で認められた。顕微鏡的検査では、肺胞腔内において、不規則に分散した病巣、すなわち、濃厚な黒色素が充満した肺胞マクロファージの集簇が認められた。黒色素は、気管分岐部や気管支周囲リンパ組織、また縦隔リンパ節内部にも認められた。この黒色素は、肺で肉眼的に認められた緑変との相関が認められ、被験物質に由来するものと推定された。中濃度曝露群と高濃度曝露群においては、色素沈着マクロファージが集簇した部位の周囲の肺胞中隔に、軽微～軽度の慢性炎症と過形成が認められ、すべての曝露群において、リンパ組織過形成が認められた。色素沈着物と軽微な炎症性変化もしくは肺胞中隔の過形成は、回復期間後も認められ、発生率と重症度は、回復期間前と比較して同等または増悪していた。また、低濃度曝露群の一部の雄でも、肺胞中隔に軽微な炎症が認められた。肉眼的・顕微鏡的病理検査、精子検査、臨床生化学検査、尿検査、血液学的検査では、他の曝露に関係し

た変化は何も認められなかった。気管支肺胞洗浄液のパラメータの検討を行ったサテライト群では、対照群と曝露群との間に、気管支肺胞洗浄液の細胞組成や生化学的パラメータにおいて、相違は認められなかった。

したがって、ラットに水不溶性の酸化クロム(III)を反復吸入させた場合の影響は、肺に限局しており、下気道や気管支周囲リンパ組織および縦隔リンパ組織への色素沈着といったものであった。特に中濃度および高濃度曝露群では、色素沈着が、軽度の間質性炎症と肺胞中隔過形成を伴って認められたが、回復期間後に屠殺した低濃度曝露群の雄でも、いくつかの非常に軽微な変化が認められている。色素のクリアランスは低いように思われた。色素が肺や周囲のリンパ節に認められたことや、回復期間後にも認められたことから、色素のクリアランスは、リンパ系を介するものであった可能性が高い。ラットにおける酸化クロム(III)の最小毒性濃度(LOAEC)は、4.4 mg/m<sup>3</sup>とされた。

### 8.3.1.2 経口曝露

Ivankovic & Preussman(1975)の試験では、酸化クロム(III)が2%および5%の濃度でパンに焼き込まれ、このパンが餌として雌雄のBDラット(12~19匹)に週5日で90日間与えられた。報告された摂餌量に基づくと、取り込まれた酸化クロム(III)の量は、Cr<sup>3+</sup>として、2%群は雄で568 mg/kg 体重/日、雌で547 mg/kg 体重/日、5%群は雄で1368 mg/kg 体重/日、雌で1216 mg/kg 体重/日であった。Cr<sup>3+</sup>の高い取り込み量にもかかわらず、ラットの一般状態、体重、臨床生化学検査、血液学的検査、および病理学検査において、酸化クロム(III)への曝露が引き起こしたと考えられる有意な変化は何も認められなかった。酸化クロム(III)により毒性が現れなかったのは、酸化クロム(III)が水に不溶性で生物学的利用能が低いことで説明できる。曝露群では糞便が濃緑色に変色したことから、酸化クロム(III)が糞便にかなり排泄されたことが示されている。

## 8.3.2 無機三価クロム塩

### 8.3.2.1 吸入曝露

塩基性硫酸クロムを被験物質として、上述(セクション 8.3.1.1)と同じプロトコルによる13週間吸入毒性比較試験が実施されている(Derelanko et al., 1999)。塩基性硫酸クロムのエアロゾル濃度の平均は、17 ± 4.3、54 ± 4.2、168 ± 25.3 mg/m<sup>3</sup>で、Cr<sup>3+</sup>としては、それぞれ約3、10、30 mg/m<sup>3</sup>であった。エアロゾル微粒子のMMADの平均は、4.2~4.5 μmであった。

毒性の臨床徴候は、高濃度曝露群の雌において散発的に努力性呼吸が見られたのを除き、何も認められなかった。曝露期間中、中および高濃度曝露群の雄、ならびに高濃度曝露群

の雌では、平均体重が、対照群より統計学的に有意に低かった。回復期間中、中および高濃度曝露群の雄では、体重が対照群よりも統計学的に有意に低い状態が続き、低濃度曝露群の雄でも、体重が対照群よりわずかに低い状態が続いたが、体重増加量は対照群と同様であった。雌の平均体重については、回復期間後の屠殺時において、どの曝露群でも対照群と差がなかった。曝露による摂餌量への影響はないようであった。血液学的検査で、中および高濃度曝露群の雌雄ともに、総白血球数と好中球数の増加が認められた。臨床化学パラメータについては、高濃度曝露群の雌で、アルカリホスファターゼ値の上昇が認められ、中および高濃度曝露群の雌で、コレステロール値の低下が認められた。

すべての曝露群の雌雄において、曝露終了時に屠殺した個体、回復期間後に屠殺した個体ともに、肺の絶対および相対重量の平均に、有意かつ用量依存的な増加が認められた。肉眼的検査では、中および高濃度曝露群において、曝露終了時に屠殺した個体、回復期間後に屠殺した個体ともに、肺に灰色への変色が認められた。顕微鏡的検査では、すべての曝露群に肺の慢性炎症像、すなわち、肺胞腔内へのマクロファージ、好中球、リンパ球、細胞残屑の充満が認められた。慢性間質性炎症が、多くは多巣性に分布して認められ、炎症細胞浸潤やII型肺細胞過形成による肺胞壁の肥厚を特徴としていた。すべての曝露群で、肺において、マクロファージと多核巨細胞の浸潤を特徴とする肉芽腫性炎症部位が認められた。顕微鏡的検査では、肺重量や肺の灰色変色と関連した変化が認められた。気管支周囲および縦隔のリンパ節では、組織球増殖(マクロファージの増生)およびリンパ組織過形成が、リンパ節腫脹と相関して認められた。回復期間後に屠殺した動物の中には、肺に異物が残存していた例があったが、その発生率は低かった。曝露終了時に屠殺した動物の比較では、肺胞の慢性炎症と慢性の間質性または肉芽腫性炎症の発生率と重症度は、中および高濃度曝露群では同様であり、低濃度曝露群ではわずかに低かった。中および高濃度曝露群の回復期間後に屠殺した動物では、気管支周囲の組織球増殖が認められ、高濃度曝露群で発生率が高かった。

曝露群では、鼻腔粘膜に、膿性ないしは粘液性の浸出液を伴う急性炎症が認められたが、回復期間後の屠殺時にはほとんど消失していた。すべての曝露群で、喉頭の粘膜固有層と粘膜下組織に、緑色の屈折性物質とともにマクロファージと多核巨細胞の浸潤(肉芽腫性炎症)が認められた。この変化は、回復期間後、低濃度曝露群の雌雄と中濃度曝露群の雄では認められず、中濃度曝露群の雌と高濃度曝露群の雌雄では、発生率と重症度が著しく低減していた。

他の臓器については、絶対または相対重量に曝露に関係したわずかな増加が認められたものにおいても、病理組織学的所見は特に認められなかった。精子の運動性、形態ないしは濃度に関して、また、精巣ないしは卵巣の重量や病理組織学的所見に関しては、曝露に関係した影響は認められなかった。

5 日間の曝露期間後に屠殺されたサテライト群では、気管支肺胞洗浄液の検査で、好中球数および単核細胞数の用量依存的な増加が認められた。総タンパク質含量と乳酸脱水素酵素値も、統計学的に有意ではないが、わずかに増加していた。

塩基性硫酸クロムへの最低曝露レベルである  $17 \text{ mg/m}^3$  ( $\text{Cr}^{3+}$ として  $3 \text{ mg/m}^3$ 、クロムとして  $0.7 \text{ mg/kg}$  体重の吸入用量に相当)が、全身性の影響(体重減少、血液学的検査値の変化)に関する無毒性濃度(NOAEC)であった。一方、呼吸器系においては、この最低曝露レベルで明らかな炎症性変化が用量依存的に認められている。したがって、局所的な呼吸器への影響に関しては、NOAECを算定できなかった。

Johansson et al.(1986a,b, 1987)の試験では、雄のウサギを、硝酸クロム(III)九水和物に、平均クロム濃度  $0.6 \text{ mg/m}^3$  または  $2.3 \text{ mg/m}^3$  での週5日、1日6時間で4~6週間または4ヵ月間曝露した。肺への影響についてのみが検討された。主要な知見は、被験物質が充満したマクロファージの肺における重度の集簇と、マクロファージの形態変化(リソソームの大きさの増大、リソソーム中の薄層構造物の蓄積など)であった。主に高濃度曝露群では、一部の部位において、肥大したマクロファージの肺胞内集簇に加えて、軽度の間質性炎症も認められた。また、マクロファージの酸化的代謝活性の上昇と食作用活性の低下も認められた。軽微な炎症反応は別として、この試験で認められた変化の多くは、有害影響というよりも、異物に対する生理反応とみなすことができる。

### 8.3.2.2 経口曝露

Anderson et al.(1997)の試験では、4週齢の雄の Harlan Sprague-Dawley ラット(各群8匹)に、0、5、25、50、または  $100 \text{ mg/kg}$  の濃度の  $\text{Cr}^{3+}$ が、塩化クロムの形で20週間混餌投与された。 $\text{Cr}^{3+}$ の1日摂取量は、 $0.35\sim 7 \text{ mg/kg}$  体重[European Commission (2003)の Appendix VI に掲載されている規定の参照値に基づいて推算]に相当していたと推定することができる。著者は、最高用量では、クロム摂取量が  $15 \text{ mg/kg}$  体重に相当するものと算定した。しかし、計算において、ラットの体重をわずか  $100 \text{ g}$  としており、成熟 Sprague-Dawley ラットの標準体重が  $200\sim 300 \text{ g}$  であることから、非常に小さいように思われる。ラットの平均体重を  $200 \text{ g}$  として計算すると、最高用量は、クロム摂取量として  $7 \text{ mg/kg}$  体重に相当する。体重および特定の臓器重量への影響と、肝臓や腎臓への組織学的な影響が検討された。病理組織学的検査は、高用量群の4匹と対照群の4匹に対して実施された。血液学的検査および血液の生化学的分析(血清グルコース、コレステロール、トリグリセリド、肝酵素、血中尿素窒素、総タンパク、クレアチニン)が、11、17、24週齢時に行われた。体重および臓器重量の変化も、毒性の一般的な徴候も、肝臓および腎臓の病理組織学的な変化も認められなかった。毒物動態学的評価では、肝臓および腎臓における、クロム濃度の用量依存的な増加が認められた。いくつかの臨床生化学的パラメータ(乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ、血清クレアチニン値)に、統計学的に有意な変化が散見されたが、これらの変化は用量依存性や時間依存性が認められないため、曝露に関連したものではないと判断された。以上の結果に基づき、著者は、三価クロムの無毒性量(NOAEL)として、上記の最高用量(200 g を平均体重とした場合 7 mg/kg 体重)を提示している。ただし、試験に用いた動物の数が少なすぎるうえに、評価項目の数も限られているため、この結論は保留すべきと考えられる。

有機物のピコリン酸クロムについても、同様の試験が行われた。Cr<sup>3+</sup>の推定取り込み量は、塩化クロムの場合とほぼ同じであったが、ピコリン酸クロムの投与による肝臓および腎臓におけるクロム濃度の増加は、塩化クロムへの曝露の場合と比較してかなり顕著であった (Anderson et al., 1997)。しかし、臨床的評価、体重、臓器重量、特定の臓器の病理組織学検査、血液学的パラメータ、および臨床生化学検査において、曝露に起因する変化は認められなかった。

## 8.4 長期曝露と発がん性

### 8.4.1 酸化クロム(III)

1950、1960、1970 年代に、三価クロム化合物の発がん性の評価を目的とした数件の試験が実施されているが、これらの試験は、それぞれに試験デザイン上の欠点を有していた。これらの試験の記述は、いずれも IARC(1990)または Riihimäki & Luotamo (2006)で確認することができる。

Laskin et al.(1970)は、ラットの気管支に対する発がん性を調べるため、気管支内ペレット留置法を開発した。溶解したコレステロールの担体を等量の酸化クロムと混合して作製したペレットを、ステンレス鋼製の金網でできた円筒形の容器内に入れ、左気管支内に留置した。曝露期間は、最長 136 週であった。酸化クロムに曝露されたラット 98 匹のいずれにも、肺の腫瘍は認められなかった。同じ手法でクロム酸カルシウムに曝露したラットには、気管支がんが認められた。

この試験の追試が、Levy & Venitt(1986)によって、同じ方法で行われた。ラット(雄 48 匹、雌 52 匹)に、等量のコレステロールと混合した酸化クロム(III)を 2 mg 含む気管支ペレットが留置された。ラットは 2 年間飼育され、生存した 94 匹のラットに対して剖検が行われた。どのラットにも、局所的な扁平上皮がんや上皮内がんは認められなかった。また、扁平上皮化生についても、対照群(ステンレス鋼製金網だけを留置)と比較して、発生率の増加は認められなかった。

Ivankovic & Preussman(1975)の試験では、酸化クロム(III)が 1%、2%、または 5%の濃度で焼き込まれたパンが、BD ラット(各群雌雄 60 匹ずつ)に、週 5 日で 2 年間(給餌日数 600 日)給餌された。雌雄各 60 匹のラットからなる非投与対照群が設けられた。曝露群における 600 日間の酸化クロム(III)の総摂取量は、360~1800 g/kg 体重であった。給餌期間後、ラットは死亡または瀕死状態になるまで対照飼料で飼育された。曝露群の体重増加には、対照群と比較して差が認められず、生存期間の中央値は、3 つの曝露群すべてにおいて、対照群と同等であった。肉眼的剖検や組織学的検査において、曝露に関係した所見は何も認められなかった。腫瘍については、胃腸の腫瘍はどの群においても報告されていない。乳腺線維腺腫、乳がんないしは下垂体腺腫が、すべての群(対照群を含む)で低発生率で認められたが、用量非依存的であった。これらの腫瘍の発生は、BD 系ラットに特有のものである。この試験で使われた酸化クロムの粉末は、不溶性であるため、ほとんど吸収は期待されないことに注意する必要がある。

#### 8.4.2 無機の三価クロム塩および三価クロム錯体

Levy & Venitt(1986)の試験では、ラット(各群雄 48 匹、雌 52 匹)に、それぞれ等量のコレステロールと混合された塩化クロム六水和物またはクロムなめし剤(塩基性硫酸クロム)2 mg を含む、気管支ペレットが留置された。ラットは 2 年間飼育され、生存ラット 83 匹(塩化クロム群)および 95 匹(塩基性硫酸クロム群)に対して剖検が行われた。両群とも、局所的な扁平上皮がんや上皮内がんが認められたラットはいなかった。また、扁平上皮化生についても、対照群(ステンレス鋼製金網だけを留置)と比較して、発生率の増加は認められなかった。

Charles River 系の白色 Swiss マウス(雄 54 匹、雌 50 匹)に、酢酸クロムが 5 mg/L の濃度で、死亡するまで飲水投与された試験において、三価クロムに発がん性は認められなかった。試験は、マウスがすべて死亡するまで続けられた。総経過時間は 36 ヶ月であったが、生存期間が 18 ヶ月を超えた雄は 60%のみであった(Schroeder et al., 1964)。

Long-Evans ラット(各群雌雄 50 匹ずつ以上)に、離乳後から死亡まで、酢酸クロムが 5 mg/L の濃度で飲水投与された。肺炎を併発した死亡例の割合は、曝露群では雄 26.7%、雌 7.8%であったのに対し、対照群では雄 27.3%、雌 25.6%であった。腫瘍の発生率には、雌雄ともに、曝露群と対照群で有意な差は認められなかった。剖検されたラットのうち腫瘍が認められたのは、曝露群雄 39 匹中 16 匹、曝露群雌 35 匹中 18 匹、対照群雄 35 匹中 9 匹、対照群雌 53 匹中 15 匹であった(Schroeder et al., 1965)。

発がん性のスクリーニングに推奨されたことがある A 系統マウス-肺腫瘍系を用いて、硫

酸クロムなど、一連の金属化合物が検討された。A/Strong 系統マウス 20 匹(雌雄各 10 匹)に、硫酸クロム(III)(媒体にトリカプリリンを使用)が、3 つの用量(480、1200、2400 mg/kg 体重)で、週 3 回、全部で 24 回、腹腔内注射により投与された。マウスは、初回の注射から 30 週間後に屠殺された。硫酸クロム(III)投与群は、陰性対照の媒体投与群および無投与群に比較して、肺腫瘍の発生頻度の増加は認められなかったが、陽性対照のウレタン(20 mg)投与では、明確な発がん性が認められた(Stoner et al., 1976)。

その他の金属塩では、塩化クロム六水和物について、ラット腎腫瘍発生におけるプロモータ作用が調べられている。F344 ラット 15 匹に、*N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンが 500 mg/L の濃度で 2 週間飲水投与された後、引き続いて、塩化クロムが 600 mg/L の濃度で 25 週間飲水投与された。塩化クロムなど 5 種類の金属化合物において、曝露されたラットで、腎尿細管 1 平方センチメートルあたりの異形成巣の平均数に、統計学的に有意な増加が認められた。ただし、腎細胞腫瘍の発生率は、塩化ニッケルに曝露されたラットでのみ、有意に高かった(Kurokawa et al., 1985)。

三価クロムは、父系で伝わる継世代発がん(transgenerational carcinogenesis)を引き起こす可能性があることも示唆されている(Anderson et al., 1994; Yu et al., 1999)。これは、高用量( $\text{Cr}^{3+}$ として 52 mg/kg 体重)の塩化クロム(III)が、雄ラットに単回腹腔内投与された 2 件の試験に基づいている。そのうちの 1 件の Anderson et al.(1994)の試験では、出生仔に肺腫瘍の増加が認められ、もう 1 件の Yu et al.(1999)の試験では、出生仔に副腎腫瘍、甲状腺腫瘍、およびハーダー腺腫瘍の増加に加え、生殖器腫瘍の増加も認められている。

## 8.5 遺伝毒性と関連評価項目

### 8.5.1 *in vitro* 試験

三価クロム化合物について、膨大な数の *in vitro* 遺伝毒性試験が確認されている。1990 年以前に発表された試験の包括的なレビューが、De Flora et al.(1990)によって行われた。2004 年 12 月以前に入手可能であった遺伝毒性試験の情報はすべて、Riihimäki & Luotamo (2006)に要約されている。

無細胞系では、水溶性の三価クロム化合物(塩化クロム(III)、硝酸クロム(III)など)は、遺伝毒性作用を示すことが明らかとされている。具体的には、デオキシリボ核酸(DNA)付加体の形成、DNA 鎖切断、DNA 鎖間架橋形成、DNA-タンパク質架橋形成、DNA-アミノ酸架橋形成、DNA-グルタチオン架橋形成、処理した DNA を細胞に遺伝子移入した場合における遺伝子突然変異、過酸化水素存在下での DNA 中の 8-オキシデオキシグアノシン生成

などが引き起こされる (De Flora et al., 1990; Singh et al., 1998)。電氣的に陽性な三価クロムイオンは、DNA 骨格中で負に帯電しているリン酸基、あるいはグアニン塩基と相互作用して、それぞれ、リン酸塩-クロム-リン酸塩の鎖間架橋、グアニン-クロム-グアニンの鎖間架橋を形成する (Singh et al., 1998)。必然的に、鎖間架橋によって、DNA ポリメラーゼやリボ核酸 (RNA) ポリメラーゼの機能が障害され、DNA や RNA の合成が阻害されることになり得る。三価クロムにより誘導された低レベルの DNA 損傷は、忠実度が低下した DNA 合成を刺激するが、高濃度では、架橋による DNA ポリメラーゼの作用停止、DNA 複製の阻害、RNA ポリメラーゼの作用停止、および転写阻害が起こる (Snow, 1994)。無細胞系では、三価クロム化合物は通常、DNA に対する反応性が六価クロム化合物よりも高く (Dayan & Paine, 2001)、三価クロムが DNA と容易に相互作用するという事実を反映している。一方、六価クロムは、無細胞系ではなく細胞中で形成される還元生成物 (反応性酸素化学種、六価クロムエステル、五価クロム、四価クロム、三価クロムなど) の下で作用する (Singh et al., 1998)。

細菌試験では、無機の三価クロム化合物の大部分が、陰性の結果を示している。De Flora et al. (1990) は、細菌を用いる遺伝毒性試験の結果を要約しており、塩化クロム(III)について 25 件、硝酸クロム(III)について 11 件、酢酸クロム(III)について 11 件、硫酸クロム(III)について 7 件、硫酸クロム(III)カリウムについて 14 件、塩基性硫酸クロムについて 2 件、言及している。これらには、代謝活性化系の存在下ないしは非存在下において実施された、大腸菌 (*Escherichia coli*)、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、および枯草菌 (*Bacillus subtilis*) を用いた様々な種類の試験が含まれている。これらの試験の結果は、ほとんど例外なく陰性であった。陽性の場合の用量は、全体的に非常に高かった。1 件の試験 (Yagi & Nishioka, 1977) では、大腸菌 (*E. coli*) を用いて、水不溶性のリン酸クロム(III)、酸化クロム(III)、水酸化クロム(III)の試験が行われたが、DNA 損傷は認められなかった。

哺乳類の培養細胞を用いた古い試験では、塩化クロム(III)は、DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法で測定) や DNA 合成障害試験において、陰性であった (De Flora et al., 1990)。ただし、近年の 1 件の試験 (Blasiak & Kowalik, 2000) では、コメットテールモーメントの増加として測定される DNA 損傷 (一本鎖切断および脱塩基部位の出現) が、0.5~1 mmol/L の濃度の塩化クロム(III)で認められている。0.5~1 mmol/L の濃度の塩化クロム(III)では、ヒト線維芽細胞で遺伝子突然変異 (6-チオグアニン耐性変異株) は検出されなかった (Biedermann & Landolph, 1990)。0.2~0.8 mmol/L の濃度の塩基性硫酸クロムは、チャイニーズハムスター V79 細胞で、DNA 突然変異の増加を引き起こさなかった (Bianchi et al., 1983)。

哺乳類の培養細胞を用いた、塩化クロム(III)による姉妹染色分体交換 (SCE) 誘発試験は、14 件中 11 件で陰性であった (De Flora et al., 1990)。これらの試験のいくつかは、塩化クロム(III)の設定濃度が非常に低かったため、陰性の結果は決定的なものではない可能性がある

る。陽性であった 3 件の試験では、チャイニーズハムスター細胞系が用いられている。最も明確な陽性反応は、チャイニーズハムスター-V79 細胞で認められ、最大 3.4 倍に増加した SCE と、細胞周期の進行遅延が観察され(Elias & Schneider, 1984)、処理時間を 24 時間から 36 時間および 48 時間に延ばすことにより、SCE 誘発が用量および時間相関的に顕著に増加した。インキュベーション時間が長いほど、また濃度が高いほど、細胞内へのゆっくりした輸送によって、クロムイオンの蓄積量が増加することが示唆された。Venier et al. (1985)の試験では、2 細胞周期にわたるようにインキュベーション時間を 44~52 時間にすると、塩化クロム(III)によって、わずかであるが統計学的に有意な SCE の増加が、チャイニーズハムスター卵巣細胞で誘発されることが観察されている。塩化クロム(III)による SCE の増加は、チャイニーズハムスター-Don 細胞でも認められている(Ohno & Hanaoka, 1982)。硝酸クロム(III)、硫酸クロム(III)、塩基性硫酸クロム、硫酸クロム(III)カリウムは、SCE 試験において陰性、または陰陽断定できない結果を示した(De Flora et al., 1990)。酢酸クロム(III)によって、マウスマクロファージ細胞、ヒトリンパ球、皮膚線維芽細胞では SCE が増加したが(Nakamuro et al., 1978; Andersen, 1983)、チャイニーズハムスター卵巣細胞では増加しなかった(Levis & Majone, 1979)。

無機の三価クロム化合物による染色体異常誘発試験も、いくつか実施されている。低濃度の塩化クロム(III)では、染色体異常の増加が、マウス胎仔の第 3 継代細胞で認められたが、Syrian ハムスター胚の初代細胞では認められなかった(Raffetto & Parodi, 1977; Tsuda & Kato, 1977)。チャイニーズハムスター卵巣細胞では、陰性と陽性の両方の結果が認められている(Levis & Majone, 1979, 1981; Majone & Rensi, 1979; Bianchi & Dal Toso, 1980; Stearns et al., 1995)。ヒトリンパ球を用いた 2 件の試験では、陽性の結果が認められなかったが(Nakamuro et al., 1978)、別の 3 件の試験では、陽性の結果が認められている(Kaneko, 1979; Stella et al., 1982; Friedman et al., 1987)。陽性の結果が認められた 3 件のうち、2 件の試験(Kaneko, 1979; Stella et al., 1982)では、1 リットルあたりミリモル以下の範囲の濃度が用いられていた。残りの 1 件の試験(Friedman et al., 1987)では、非常に低い 2.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  という濃度の塩化クロム(III)に *in vitro* で 68~72 時間曝露した結果、ドナー 7 名のうち 6 名のリンパ球で、染色体異常が 1.6~4.3 倍に増加した。様々な酸化防止剤によって、染色体異常の発生頻度は減少した。

ヒト二倍体 MRC-5 線維芽細胞では、塩化クロム(III)(1~5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、24~26 時間処理)によって、小核の発生頻度が 11~22.5 倍に増加した(Seoane & Dulout, 2001)。誘発された小核の大部分が動原体陽性であり、おそらく全染色体が含まれていることから、異数性誘発作用が示唆される。ただし、動原体陰性の小核もかなり増加していることから、染色体異常誘発作用も示唆される。塩化クロム(III)でヒト線維芽細胞の初代培養細胞を 1 細胞周期(21 時間)処理した場合には、100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の濃度において、異常な細胞分裂パターンの発生が

2.2 倍増加したことが、分染法を用いた染色体と紡錘体の検査で認められた (Nijs & Kirsch-Volders, 1986)。

塩化クロム(III)以外の可溶性の三価クロム化合物でも、染色体異常試験で様々な結果が示されている。酢酸クロム(III)では、染色体異常の誘発が、チャイニーズハムスター卵巣細胞およびヒトリンパ球で認められている (Nakamuro et al., 1978; Levis & Majone, 1979; Bianchi & Dal Toso, 1980)。一方、硫酸クロム(III)では、染色体異常の誘発が、チャイニーズハムスターの卵巣細胞および 237-21 細胞で認められているが (Levis & Majone, 1981; Rossner et al., 1981)、マウス乳がん細胞 (Umeda & Nishimura, 1979) と Syrian ハムスター胚細胞 (Tsuda & Kato, 1977) では認められていない (後者は低濃度でのみ実施)。塩基性硫酸クロム(III)と硫酸カリウムクロム(III)はどちらも、チャイニーズハムスター卵巣細胞で染色体異常を誘発したが (Levis & Majone, 1979, 1981)、硝酸クロム(III)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞およびヒトリンパ球で染色体異常を誘発しなかった (Nakamuro et al., 1978; Levis & Majone, 1979; Bianchi & Dal Toso, 1980)。

水不溶性の酸化クロム(III)については、確認された数件の試験では、主に陽性の結果が得られている。具体的には、まず、6-チオグアニン-耐性変異株の誘発が、チャイニーズハムスター V79 細胞およびヒト線維芽細胞において認められている (Elias et al., 1986; Biedermann & Landolph, 1990)。また、SCE および染色体異常の誘発が、チャイニーズハムスター V79 細胞で認められている (Elias et al., 1983; Elias & Schneider, 1984)。さらに、形質転換が、Syrian ハムスター胚細胞で誘発されている (Elias & Schneider, 1984)。そして、足場非依存性増殖の誘発も、ヒト線維芽細胞で認められている (Biedermann & Landolph, 1990)。ただし、マウスマクロファージ P388D1 細胞では SCE の誘発は認められず (Andersen, 1983)、Syrian ハムスター BHK 細胞では足場非依存性増殖の誘発は認められていない (Hansen & Stern, 1985)。チャイニーズハムスター V79 細胞では、処理時間を 24 時間から 36 時間および 48 時間に延ばすと、SCE 発生頻度が、用量および時間相関的に漸増した (Elias et al., 1983)。28 時間後に影響が認められなかった低い濃度の酸化クロム(III)は、曝露時間を延長すると SCE が増加した。酸化クロム(III)は、低濃度の場合、28 時間処理では何ら影響を及ぼさなかったが、処理時間を長くすると、SCE の頻度上昇を引き起こした。結晶性の酸化クロム(III)の細胞への浸透は、食作用により起こるようであった。酸化クロム(III)の微粒子は、通常、細胞質中、核周辺に認められた。酸化クロム(III)の作用は、微粒子がゆっくりと可溶化してクロム(III)を出すことによることが示唆される。

### 8.5.2 *in vivo* 試験

三価クロムの遺伝毒性作用に関する、実験動物での *in vivo* 試験は、数件のみ確認されている。

Bayer AG の内部報告書(Herbold, 1992)によると、酸化クロム(III)が 98.9%含まれた酸化クロム緑を、非常に高い用量(10 g/kg 体重)で雌雄の NMRI マウスに単回腹腔内投与し(媒体: コーン油)、16、24、および 48 時間後に試料採取を行ったところ、骨髄多染性赤血球に小核は認められなかった。酸化クロム(III)による処理は、正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比の低下を引き起こしており、この毒性影響から、骨髄への細胞毒性作用が示唆される。

塩化クロム(III)について、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)を用いた羽体細胞突然変異・組換え試験が何件か実施されているが、結果は陰性であった(Graf et al., 1992; Ogawa et al., 1994; Amrani et al., 1999; Katz et al., 2001)。硝酸クロム(III)についても、キイロショウジョウバエを用いた翅毛体細胞突然変異・組換え試験が実施されているが、決定的な結果は得られなかった(Yesilada, 2001)。

Sprague-Dawley ラットに塩化クロム(III)を 80 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、1 時間後、腎臓の DNA のアルカリ溶出を行って調べたところ、DNA 鎖切断、DNA 鎖間架橋、DNA-タンパク質架橋は、いずれも認められなかった(Tsapakos et al., 1983)。

Sprague-Dawley ラットに塩化クロム(III)(80 mg/kg 体重)を腹腔内投与したところ、クロムがゆっくりとした速度で肝臓および腎臓の組織に入り込み、肝臓および腎臓のクロマチンや DNA との結合が認められた(Cupo & Wetterhahn, 1985)。塩化クロム(III)に由来するクロムの肝臓のクロマチンへの結合は、40 時間にわたり増加していった(これ以降の試料採取時間は検討されていない)。腎臓では、塩化クロム(III)での処理後、クロマチン内のクロム濃度は、24 時間まで経時的に増加した後、減少に転じた。塩化クロム(III)の注射から 4、24、および 40 時間後の試料をアルカリ溶出で検討したところ、肝臓においても腎臓においても、DNA-タンパク質架橋、DNA 鎖間架橋、および DNA 鎖切断の増加は認められなかった。

Sprague-Dawley ラットの雌に、塩化クロム(III)六水和物(895 mg/kg 体重)を単回経口投与したところ、投与後 48、72、および 96 時間の時点で、脂質代謝物であるホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、およびアセトンの尿中排泄量の増加が認められ、また、投与後 72 時間の時点で、マロンアルデヒドの増加が認められた。これらの結果からは、酸化ストレスが示唆される(Bagchi et al., 2002)。尿中代謝物に関するこれらの影響は、処理後 24 時間の時点では確認されなかった。処置後 48 時間の時点では、腹腔マクロファージ、および、肝臓のミトコンドリア・ミクロソーム脂質過酸化による、スーパーオキシドアニオンの産生量の増加も認められている。

塩化クロム(III)を 62.5、125、および 250 mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回、2 日間連続して腹

腔内投与した試験では、Slc:ddY マウスにおいて、最後の注射から 24 時間後の時点で、骨髓多染性赤血球における小核の誘発は認められなかった (Itoh & Shimada, 1996)。

Fabry(1980)の試験では、BALB/c マウスに、硝酸クロム(III)が 250~500 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与されたが、骨髓多染性赤血球における小核の誘発は認められなかった。この試験の詳細な情報は得られていない。

本文書では、有機の三価クロム錯体のリスク評価は行わないが、これらの化合物を用いて行われた試験のデータから、付加的な関連情報をいくつか得ることができる。ピコリン酸クロムおよびピコリン酸クロム一水和物について、米国国家毒性プログラム(NTP)によって、*in vivo* 小核試験が行われている。Fischer 344 ラットの雄に、ピコリン酸クロムが、156、312、625、1250、または 2500 mg/kg 体重の用量で、24 時間間隔で 3 回強制経口投与された。最後の投与から 24 時間後に採取した骨髓中に、小核は認められなかった(NTP, 2004)。ピコリン酸クロム一水和物については、B6C3F1 マウスの雌雄を用いて、末梢血赤血球の小核試験が行われた。80~50,000 mg/kg の用量で 90 日間混餌投与され、最終投与から 24 時間後に試料を採取した。結果は、雄では陰性雌では不確定的と判断された(NTP, 2004)。これは、雌では、ピコリン酸クロム一水和物の最高用量で、小核を有する正赤血球の平均数が 1.6 倍に増加したことによる (P = 0.0396)。

## 8.6 生殖・発生毒性

### 8.6.1 受胎能への影響

#### 8.6.1.1 酸化クロム(III)

酸化クロム(III)のラット 13 週間吸入毒性試験 (Derelanko et al., 1999)において、卵巣/精巣重量への影響、病理組織学的所見、および精子パラメータへの影響も検討されている。酸化クロム(III)は、最高用量の 30 mg/m<sup>3</sup> (Cr<sup>3+</sup>として 6.6 mg/kg 体重の吸入用量に相当)でも、卵巣重量、精巣重量、病理組織学的所見、および精子パラメータのいずれについても、変化を引き起こさなかった。

セクション 8.3.1.2 で述べた Ivankovic & Preussman(1975)の試験では、ラットの雄 9 匹と雌 9 匹を、酸化クロム(III)に 60 日間曝露後に交配させた。すべての雌が妊娠した。

#### 8.6.1.2 無機三価クロム塩

塩基性硫酸クロムのラット 13 週間吸入毒性試験 (Derelanko et al., 1999)では、いずれの用量

の塩基性硫酸クロムでも、精巣の絶対重量には統計学的に有意な変化は認められなかったが、 $\text{Cr}^{3+}$ として最高用量の  $30 \text{ mg/m}^3$  ( $\text{Cr}^{3+}$ として  $6.6 \text{ mg/kg}$  体重の吸入用量に相当)では、精巣の相対重量の増加が認められた。この増加は、顕微鏡的病理所見を伴っておらず、体重の減少が原因である可能性が最も高い。精子パラメータには、曝露に関係した影響は認められなかった。雌においても、卵巣への影響は認められなかった。

性成熟した雌雄の Swiss マウスを用い、塩化クロム六水和物への 12 週間曝露が実施されている。被験物質は、 $2000 \text{ mg/L}$  または  $5000 \text{ mg/L}$  の濃度で飲水に溶解して投与された (Elbetieha & Al Hamood, 1997)。三価クロムの 1 日用量は、 $\text{Cr}^{3+}$ として雄では  $82 \text{ mg/kg}$  体重および  $204 \text{ mg/kg}$  体重、雌では  $85 \text{ mg/kg}$  体重および  $212 \text{ mg/kg}$  体重と推定された。曝露したマウスを曝露していない逆の性別のマウスと交配させて、塩化クロム六水和物の受胎能への影響が調べられた。主な知見として、曝露していない雌を高濃度曝露群の雄と交配させた場合の、妊娠雌数の減少、曝露群の雌を曝露していない雄と交配させた場合の、着床数や生存胎仔数の減少が認められた。曝露を受けた動物に、死亡や毒性の臨床徴候は認められなかった。高濃度曝露群の摂水量は、対照群より低かった。12 週間の曝露後に屠殺されたマウスで、生殖器の相対重量にいくつかの変化(雄における精囊および包皮腺の相対重量の減少、雌における子宮の相対重量の増加と卵巣の相対重量の減少)が、低濃度曝露群および高濃度曝露群の両方、または高濃度曝露群だけで認められた。明確な用量反応データがなく、また病理組織学的データも全く存在しないため、これらの変化の意義は不明なままである。

同じ研究グループによる後発の試験 (Al Hamood et al., 1998) では、妊娠中のマウス 25 匹に、塩化クロムの六水和物が、 $1000 \text{ mg/L}$  の濃度で、妊娠 12 日目から仔が離乳する出生後 20 日まで、飲水投与された。妊娠期間中および授乳期間中の 1 日あたりの  $\text{Cr}^{3+}$ の推定用量は、それぞれ  $36 \text{ mg/kg}$  体重と  $31 \text{ mg/kg}$  体重であった。主な知見として、曝露群の仔の雄で、体重の減少、および精巣、精囊ならびに包皮腺の相対重量の減少が認められ、仔の雌で設定したサブグループ(被験動物数 = 8)で、体重、卵巣の相対重量、および子宮の相対重量の変化が認められ、仔の雌のもう 1 つのサブグループ(被験動物数 = 10)で、膣開口遅延が認められた。出生前と出生後に曝露した F1 雄 ( $n = 9$ ) を、曝露していない雌と 1 対 2 で交配させたが、受胎能に統計学的に有意な変化は認められなかった。F1 雌 ( $n = 16$ ) を曝露していない雄と交配させたところ、妊娠した雌の数が統計学的に有意に減少し、再吸収数が増加したが、雌 1 匹あたりの着床数および生存胎仔数は変わらなかった。

雄ラット(1 群 10 匹)に塩化クロムを  $1000 \text{ mg/L}$  の濃度で 12 週間飲水投与し、その後未交配の雌と 1 対 2 で交配させた試験 (Bataneh et al., 1997) では、妊娠した雌の数、雌 1 匹あたりの着床数、および雌 1 匹あたりの生存胎仔数のいずれにも、有意な変化は認められなかった。塩化クロムが六水和物の形で存在したと仮定すると、 $\text{Cr}^{3+}$ の 1 日摂取量の推定値は、

24 mg/kg 体重であった。投与群の雄の体重、精巣の絶対重量(相対重量は変化なし)、精嚢の絶対および相対重量、包皮腺の絶対および相対重量が、有意に減少した。投与群の雄では、射精後不応期の有意な延長、観察期間中に射精した雄の数の減少、意欲の低下も認められた(Bataineh et al., 1997)。以上3件の試験(Bataineh et al., 1997; Elbetieha & Al Hamood, 1997; Al Hamood et al., 1998)のいずれにおいても、生殖器官の病理組織学的検査や精子分析は行われていない。

マウスを用いた経口投与による受胎能試験(Zahid et al., 1990)では、三価クロムによる精巣への組織学的影響や、精細胞数および精巣上体精子数への影響が示唆された。ただし、この試験では、方法に明らかな欠陥があることと、用いられた化合物が不明確であることから、これらの知見の意義は依然として不明である(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

ラットに対し、塩化クロムまたはピコリン酸クロムが、 $\text{Cr}^{3+}$ として飼料中 5~100 mg/kg の範囲の4段階の濃度で20週間混餌投与された(最高濃度の場合、クロムの1日摂取量は $\text{Cr}^{3+}$ として約7 mg/kg 体重)が、精巣重量への影響は認められなかった(Anderson et al., 1997)。

Ernst, (1990)による腹腔内投与試験では、ラットに対し、塩化クロムが、1、2、または4 mg/kg 体重の用量で5日間連続投与されたが、組織学的な変化も精巣上体精子数の変化も認められなかった。同じ用量レベルの六価クロム(クロム酸ナトリウムとして)では、精細管の萎縮と精巣上体精子数の減少が認められた。

### 8.6.2 発生毒性

Ivankovic & Preussman (1975)の試験では、酸化クロム(III)が含まれたパンを妊娠期間中ずっと摂取した雌ラットの出生仔に、明らかな奇形は認められなかった。クロム摂取量の平均は547 mg/kg 体重/日または1216 mg/kg 体重/日、各群の個体数は9匹であった。

高用量腹腔内投与による発生毒性試験では、胚毒性、胎仔毒性、および催奇形性の影響が認められている(Matsumoto et al., 1976; Iijima et al., 1983)。しかし、これらの試験は、LD<sub>50</sub>のレベルに近い非常に高用量で行われており、また、腹腔内投与で行われていることから、三価クロムによる発生に関するリスク評価には用いることはできない。

## 9. ヒトへの影響

### 9.1 必須性

内因性の三価クロムが担う生物学的作用として最も重要なものは、インスリンの働きを増強させることであり、炭水化物や脂質、タンパク質の代謝に影響が及ぶ。ヒトでは、ブドウ糖不耐性、インスリン抵抗性、脂質プロファイル不良(血清遊離脂肪酸、コレステロールおよびトリグリセリドの増加)が、クロムの欠乏に関係している(Mertz, 1993; Anderson, 1997)。しかし、クロムの必要量は微量であるため、真のクロム欠乏の状態になることはまれである。ただし、栄養不良や高齢時におけるクロムの損失、ないしは II 型糖尿病患者などの特定集団におけるクロム需要量の増加により、相対的欠乏が生じることに关していくらか考察の余地が残っている(Mertz, 1993; Anderson, 1997; Jeejeebhoy, 1999)。

必須微量元素には、一般的に、吸収、排泄、および組織における保持を調節する恒常性維持機構があり、これにより、摂取される栄養が変化しても適応できるようになっている(IPCS, 2002a)。クロムの場合、胃腸間における恒常性維持機構が明らかとされており、通常の食事からの三価クロムの吸収量が 1 日食事摂取量と反比例するように機能する(Anderson & Kozlowsky, 1985)。ヒトでは、腎クリアランスが、血漿中の過剰なクロムを除去するための調節機構として機能していると考えられる(O'Flaherty et al., 2001)。これは、おそらく、低分子クロム結合物質(LMWCr)により仲介されている(Wada et al., 1983)。LMWCr は、主に肝臓中に認められるオリゴペプチドであるが、腎臓、脾臓、腸、精巣、および脳にも、かなりの量が存在しており、また、尿中においては、おそらく三価クロムの主要な存在形態である(Vincent, 2000)。通常健康状態では、LMWCr を含むインスリン感受性細胞中でも、クロムの代謝恒常性調節が行われていると考えられる。この機序によるクロムの恒常性は、I 型および II 型糖尿病では妨げられている(Morris et al., 1999)。

ウサギの肝臓から単離された LMWCr は、ラットの脂肪細胞中で、グルコースの酸化およびグルコースからの脂質合成を増強するが、クロムが枯渇した LMWCr では、活性が失われることが示されている(Yamamoto et al., 1989)。LMWCr は、インスリン感受性細胞中ではアポペプチドの形で存在し、クロムイオン 4 個と強固に結合して、活性型オリゴペプチドであるホロ LMWCr になる(Vincent, 1999, 2000; Clodfelder et al., 2001)。単離されたラットインスリン受容体を用いた試験(Davis & Vincent, 1997)では、インスリンで活性化されたインスリン受容体に LMWCr が結合し、その結果、受容体のチロシンプロテインキナーゼ活性が上昇することが示されている。LMWCr は、インスリンシグナル増強機構の一部であると考えられている。血中インスリン濃度の上昇に伴い、血中クロム濃度の低下が認められた。これはおそらく、インスリン依存性細胞によるクロムの取り込みによるものであり、その細胞でクロムが結合して、活性のある LMWCr が生成する。LMWCr について

は、インスリン受容体の活性立体配座を安定化させ、その結果、インスリンのシグナル伝達とそれに続く細胞の活動を増強させることが提唱されている。

## 9.2 急性影響

1人の女性が400 mLのなめし液(塩基性硫酸クロム48 g含有)を摂取し、血液透析などの集中治療を受けたが、入院から36時間後に心原性ショックで死亡した。検死で、腸全体の出血性びらん性胃腸炎、重症出血性膵炎、肺のうっ血と水腫、腹膜炎、腹腔内の腹水、広範な点状出血が認められた(Van Heerden et al., 1994)。

## 9.3 刺激性および感作性

### 9.3.1 酸化クロム(III)

ヒトにおいて酸化クロム(III)の刺激性(皮膚および眼)や感作性を検討した試験は確認されていない。

### 9.3.2 無機三価クロム塩

#### 9.3.2.1 刺激性

無機三価クロム塩に曝露されたヒトにおける皮膚刺激性や眼刺激性を報告した試験は、確認されていない。

#### 9.3.2.2 感作性

三価クロム塩を扱っている労働者で皮膚感作性が起こることは、稀であると思われる。塩基性硫酸クロムでなめした濡れた皮革を扱っている労働者2名が、業務に関係した皮膚炎を、手、腕、脚に発症した。塩化クロムおよび重クロム酸カリウムのパッチテストで陽性となり、クロムに感作されていることが判明したが、別の接触アレルゲンであることが確認されている多官能性アジリジンにも感作されていることが判明した(Estlander et al., 2000)。感作物質の一つが、別の感作物質に対する感作反応を増強させた可能性がある。全体的に見て、皮なめし工場では、塩基性硫酸クロムによる皮膚感作が起こる可能性があるが、公開文献で報告されている事例は少なく、リスクは低いことが示されている。

可溶性の三価クロム塩によってアレルギー性皮膚反応が起こる可能性があることを指摘した臨床的証拠の多くは、クロムでなめされた皮革製品の着用に関連したものである(Oumeish & Rushaidat, 1980; Zachariae et al., 1996; Freeman, 1997)。代表的な臨床報告書で、クロムへの感作歴の有無が不明の患者において、足部皮膚炎が発症した例が示されている。重クロム酸カリウム(六価クロム)を被験物質として行われた標準的な皮膚試験で陽性の皮膚反応が得られたことから、革製の靴から浸出したクロムによって感作が引き起こされたという因果関係の推論がなされている。人における事例は、この 20~30 年間に相当数報告されているが、その多くは、サンダルなどの履き物を裸足で履いたものであり、濡れた手袋を使用した作業者の事例も、それより少ないが示されている(Nygren & Wahlberg, 1998)。ただし、三価クロムよりも感作を引き起こす可能性の高い六価クロムが皮革に低濃度で含まれていた可能性のある事例が多い(Hansen et al., 2002)という事実、あるいは報告された皮膚炎の事例が、実際にはクロムに感作された人における誘発反応に関するものであった可能性があるという事実によって、問題が見えにくくなっている。

六価クロムに感受性があり、主に皮革に関連したクロム皮膚炎の既往歴があるが活動性湿疹のない患者における、塩化クロム(III)六水和物および重クロム酸カリウム(六価クロム)による最小誘発閾値(minimum elicitation threshold: MET)濃度が、近年、決定されている(Hansen et al., 2003)。標準的なフィンチャンパーパッチテスト法に従って、三価クロムおよび六価クロムの希釈系列が作製され、患者 18 名の皮膚に適用された。パッチにより 2 日間保持され、判定が 2 日目、3 日目、7 日目に行われた。用量-反応曲線から、患者の 10%もしくは 50%が陽性反応を示した三価クロムと六価クロムの濃度が算出された。その結果、塩化クロムについては、MET<sub>10%</sub>が約 0.18  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で 48 時間、MET<sub>50%</sub>が約 2.7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で 48 時間であった。重クロム酸カリウムについては、MET<sub>10%</sub>が約 0.03  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で 48 時間、MET<sub>50%</sub>が約 0.15  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で 48 時間であった。この試験では、三価クロムも六価クロムも、同一の患者に低濃度で皮膚炎を誘発することが示された。三価クロムについて Hansen et al. (2003)により報告された MET の濃度は、この試験より前の試験(Allenby & Goodwin, 1983; Nethercott et al., 1994)で報告されている濃度より、はるかに低かった。この差は、試験方法の違いや、何年にもわたる曝露パターンの変化によって患者の感受性が変化した可能性があることによって説明できるかもしれない。

クロムによって喘息が引き起こされた労働者 4 名の事例が報告されている(Park et al., 1994)。4 名のうち 2 名は、金属めっき作業従事者(曝露されたクロム化合物の種類は特定されていないが、六価クロムである可能性が最も高い)、1 名はセメント産業従事者で六価クロムへの曝露例、1 名は建設作業従事者で六価クロムへの曝露例である。4 名のうち 2 名(金属めっき作業従事者 1 名とセメント産業従事者)は、10 mg/mL の硫酸クロム(生理食塩水に混和)に対する皮膚プリックテストで陽性となり、三価クロム化合物に対して即時

型の免疫学的反応性を有することが示された。前者にはアトピーがあり、後者にはアトピーがないことも分かった。残りの2名は、いずれもアトピーがあり、パッチテストで0.5%の重クロム酸カリウムに陽性反応を示した。しかし、4名のいずれにも、接触性皮膚炎は認められなかった。0.1、1、および10 mg/mLの硫酸クロム溶液(生理食塩水に混和)をそれぞれ10分間ずつ噴霧吸入器で投与する気管支誘発試験が行われ、4名とも全ての濃度で喘息反応が認められた。同じ気管支誘発試験が、クロムへの曝露歴のない健康対照群の2名と内因性喘息患者2名で行われ、最高10 mg/mLの濃度で硫酸クロムを吸入させたが、いずれの場合にも、陽性反応は認められなかった。

三価クロム化合物への曝露によって職業性喘息が誘発されたことを示す明確な証拠は、現在のところ得られていないが、六価クロムの煙霧に曝露された場合には(例えば、電気めっきなどで)、おそらく免疫グロブリンE(IgE)媒介型反応によって、職業性喘息が誘発され得ることが報告されている(Shirakawa & Morimoto, 1996)。しかし、六価クロムへの職業曝露を受けていた臨床喘息の患者4名を対象に行われた、硫酸クロム水和物溶液の噴霧による気管支誘発試験では、明らかな喘息反応が誘発された。これらのことから、三価クロム化合物については、呼吸器感作物質とみなすことはできない。

## 9.4 慢性毒性

### 9.4.1 死亡率および罹病率の調査

クロム合金、酸化クロム、および三価クロム塩への曝露を伴う産業活動の様々な分野に従事している労働者集団を対象に、死亡率の調査が行われている。がんの発生率を中心に調査が行われたが(セクション 9.6 を参照)、臓器系別の死亡原因も報告されている。循環器系疾患、虚血性心疾患、呼吸器系疾患の標準化死亡率の増加は、クロム鉄やステンレス鋼の生産労働者においても(Moulin et al., 1990, 1993)、ステンレス鋼製品の研磨、ブラシがけ、艶出しを行う労働者においても(Svensson et al., 1989)、なめし工場の労働者においても(Puntoni et al., 1984; Stern et al., 1987; Costantini et al., 1989; Mikoczy et al., 1994; Stern, 2003)認められていない。

ドイツのある工場で、酸化クロムの生産に従事した労働者54名と塩基性硫酸クロムの生産に従事した労働者74名について、死因および転職に及んだ健康上の理由について遡及的に(1940年代後半以降について)調査した結果の概要と、クロム化合物への曝露状況が報告されている(Korallus et al., 1974a)。測定された曝露データの一部が、別の文献(Korallus et al., 1974c)に示されている。塩基性硫酸クロムの生産に従事していた労働者は、交代勤務でクロム酸の生産にも時々携わっていたため、六価クロムにも曝露されていたことになる。

報告書には、この工場の全従業員を対象にした調査で見つかった腫瘍の種類と症例数、死因についての原記載、病気に係る年金給付や転職に至った原因とその例数が示されている。記載データからは、リスクや病因学的要因についての結論を導き出すことはできない。ただし、著者は、疾患の中で慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発生率は特に際立ってはいないことと、三価クロムの皮膚感作性(「アレルギー性反応」)の症例は見つからなかったことを述べている。

同じ工場に関する別の報告書(Korallus et al., 1974b)では、この企業の健康保険制度に登録された医療(病欠事由)文書に基づいて、職務不適合の発生について分析されている。塩基性硫酸クロムの生産に従事した労働者では、病欠事例に占める、喘息、気管支炎、および上気道の急性疾患と診断された事例の割合が、酸化クロムの生産に従事した労働者に比較して、高いことがデータから示唆された。この報告書では、塩基性硫酸クロムの生産従事者が、クロム酸の生産工場で時々働いていたという事実には触れられていない。

同じ工場に関係した3件目の報告書(Korallus et al., 1974c)は、上述の作業エリアの労働者106名の臨床検査に関するものである。この報告書には、症状、喫煙習慣、身体検査、肺機能[努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV<sub>1.0</sub>)]、血液学的・臨床生化学的検査、血中および尿中クロム測定値(AAS法による)、および胸部X線に関するデータがまとめられている。著者は、調査結果から、工場における酸化クロムや塩基性硫酸クロムへの一般的な曝露では、何年にもわたって曝露を受けても、重大な健康障害を引き起こさないと結論づけている。この報告書では、労働者5名に鼻中隔穿孔が認められたことに注目がいくかも知れない。しかし、上述の調査で用いられた方法に不備があることと、塩基性硫酸クロムの生産従事者がクロム酸にも混合曝露されていることから、三価クロム化合物による健康リスクについて、いかなる結論も導き出すことはできない。

#### 9.4.2 呼吸器への影響

クロム鉄鉱の採掘や選鉱中およびクロム鉄やステンレス鋼の生産中における酸化クロムへの曝露に関して、呼吸器系を対象として、労働者の横断的調査(Ballal, 1986; Huvinen et al., 1996, 2002a,b)が行われた。また、同様の方向性を持った別の調査(Bulikowski & Tyras, 1985)が、皮なめし工場で三価クロム塩への曝露を受けていた研磨工を対象に行われた。

クロム鉄鉱は、酸化クロムを最大で50%含む。フィンランドのクロム鉄鉱の鉱山粉塵は、3分の1がクロム鉄鉱、3分の1がタルク、そして3分の1が蛇紋/緑泥石であり、一部は線維に分類されるものであった(Huvinen et al., 1996)。極めて高い濃度(最大224 mg/m<sup>3</sup>)の粉塵に曝露されていたスーダンのクロム鉄鉱鉱夫では、慢性気管支炎や喘息の罹患率増加

が認められた(Ballal, 1986)。一方、フィンランドでクロム鉄鉍鉍夫に相当し、低～中等度の濃度(鉍山で平均  $1 \text{ mg/m}^3$ 、破碎工場で最大  $4.9 \text{ mg/m}^3$ )の粉塵に曝露された労働者では、いくつかの呼吸器症状の有症率の増加と、いくつかの肺機能パラメータ値の低下が認められた(Huvinen et al., 1996, 2002b)。ただし、複合曝露が関連していることから、酸化クロムの呼吸器毒性について、いかなる結論も導き出すことはできない。

クロム鉄生産の特定の工程では、より集中的に酸化クロム含有粉塵に曝露される。選鉍されたクロム鉄鉍を粉碎、ペレット化、および焼結する工程や、冷却されたクロム鉄鉍物を破碎する工程において、三価クロム含有粉塵に曝露されたクロム鉄生産従事者を対象に、呼吸器の健康状態の調査が行われ(Huvinen et al., 1996)、5年後の追跡調査で、同じ調査が行われた(Huvinen et al., 2002b)。クロム鉄生産への従事期間は、平均 21 年(範囲 9~27 年)であった。ステンレス鋼冷間圧延作業従事者 95 名を、対照群とした。調査対象の労働者( $\text{Cr}^{3+}$ 群)は、その作業区域が、六価クロムが発生する溶鉍炉とは分離されているため、特に三価クロムの含まれた粉塵を中心とした曝露を受けていた。焼結および破碎部門では、粉塵への総曝露量は、平均  $2.4 \text{ mg/m}^3$  であった。粉塵粒子の大きさの分布に関するデータは、報告されていない。粉塵には、クロムが 10~20% ( $\text{Cr}^{3+}$ として約  $240\sim480 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ )含まれていると推測された。喫煙者、元喫煙者、非喫煙者の割合は、それぞれ 39%、32%、29%であったが、現在の喫煙率は、対照群よりもいくらか低かった。 $\text{Cr}^{3+}$ 群では、作業に関係した咳や呼吸困難、痰の産生、平らな地面で早歩きをした際に息切れが起こる頻度が、対照群と比較して有意に多かった。肺機能変数は、FVC 以外は対照群と異ならず、FVC は、喫煙群において、喫煙対照群より低値であった。胸部 X 線では、小さな陰影の頻度は  $\text{Cr}^{3+}$ 群と対照群間に有意差が認められず、小さな陰影の出現は両群とも年齢とともに増加した。ただし、 $\text{Cr}^{3+}$ 群では、所見の重症度の高い被験者が多かった。

5年後の追跡調査(Huvinen et al., 2002b)では、最初の調査時の  $\text{Cr}^{3+}$ 群 68 名と、最初の調査時の対照群 81 名について、再調査が行われた。両群とも現喫煙者の割合が、最初の調査時よりわずかに低下した。 $\text{Cr}^{3+}$ 群は依然として、息切れ(非喫煙者)および痰(現喫煙者、元喫煙者)の頻度が、対照群の対応するグループに比較して高かった。肺機能について、喫煙者に元喫煙者を加えたグループと非喫煙者のグループ分けて検討したが、 $\text{Cr}^{3+}$ 群と対照群の労働者間で差は認められなかった。したがって、この 5 年間にわたって、状況はそのままであった。 $\text{Cr}^{3+}$ 群の 1 名では、胸部 X 線で多数の小さな陰影の進行が認められた。 $\text{Cr}^{3+}$ 群における症状は、初回調査でも追跡調査でも一貫して同様のパターンで認められ、それらを喫煙習慣によるものと解釈することはできなかった。このため、著者は、それらの症状を刺激作用によるものとしているが、原因物質を明確に特定することはできなかった。

別の試験(Huvinen et al., 2002a)で、焼結および破碎部門の従事者 14 名( $\text{Cr}^{3+}$ 群)とステンレ

ス鋼冷間圧延作業の従事者 39 名(対照群)を対象に、鼻症状の検査、鼻粘膜の外観検査、粘液線毛クリアランス(サッカリンテスト)、および鼻の細胞診が実施された。鼻の細胞診では顕著な所見は認められず、粘液線毛クリアランス障害の徴候も認められなかった。前鼻鏡検査で、Cr<sup>3+</sup>群は、対照群よりも高い頻度で、感染性および萎縮性粘膜が発生する傾向が認められた。ただし、統計学的有意性は認められなかった。

ポーランドのある皮なめし工場において、予備的健康調査が実施されている(Bulikowski & Tyras, 1985)。乾燥させたクロムなめし革の研磨工 24 名(男性 12 名、女性 12 名)(作業従事歴 2~20 年)が対象(曝露群)とされた。事務職員 21 名が、対照群に設定された。革の粉塵は、平均濃度が 2 mg/m<sup>3</sup>、粒径の幾何平均が 2.2 μm と報告されている。革の粉塵にはクロムが 5.8%含まれており、すなわち、空中浮遊クロム濃度は約 0.1 mg/m<sup>3</sup>であった(言及されているのは三価クロムのみ)。研磨工におけるシフト業務後の平均尿中クロム濃度が、光比色分析法で測定されており、週末就業日で 0.030 mg/L と測定された。皮膚上投与試験では、クロムに感作されている労働者は認められなかった。喉頭の検査では、研磨工 24 名中 14 名に慢性扁桃炎、5 名に慢性肥厚性鼻炎、1 名にアレルギー性鼻炎と慢性気管支炎が認められた。対照群については、喉頭の異常所見は報告されていない。末梢血の血液学的検査では、研磨工における好酸球濃度が、対照群より有意に高かった。鼻甲介と指先から採取した血液試料で、曝露群と対照群間に単球濃度の有意差(どちらが高かったかは記されていない)が認められた。さらに、研磨工では、週初の就業日に体温がわずかに上昇することが頻繁にあり、これについて、著者は、空中浮遊細菌に起因するものとしている。これらの知見から、クロムなめし革の粉塵によって、上気道(特に咽頭; 訳注: 原英文に "pharynx" とあるが、文脈からは "larynx" 「喉頭」の誤記と思われる)の慢性炎症が引き起こされたことが示唆された。著者は、認められた影響を空中浮遊の三価クロムによるものとしているが、報告されている空中浮遊クロム濃度はかなり低く(平均は約 0.1 mg/m<sup>3</sup>)、別の原因(皮革中に含まれている仕上げ用の化学薬品、空中浮遊微生物、微生物毒など)による可能性を除外できる証拠は示されていない。

## 9.5 遺伝毒性

ヒトにおける三価または金属クロムの遺伝毒性の *in vivo* 調査は、皮なめし工場やクロム鉄工場、クロム鉄鉱山、金属工作所、歯科技工所でクロムに職業曝露された労働者に関するもの、クロム投棄現場近くの居住者に関するもの、および、人工器官から放出されるクロムに曝露された患者に関するものである。ほとんどの事例では、曝露が複雑に起こっている(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

イラクの皮なめし工場でクロムミョウバン(硫酸クロムカリウム)を扱っていた労働者(n =

17)では、曝露されていない対照被験者(n = 13)に比較して、培養末梢血リンパ球における(全)染色体異常の増加は認められなかった(Hamamy et al., 1987)。喫煙している皮なめし工場の労働者(n = 9)では、喫煙している対照被験者(n = 7)に比較して、染色体異常の頻度に統計学的に有意な上昇(2.19 倍)が認められた。

イタリアで、皮なめしのドラム工程作業場の労働者(n = 19)、皮なめし工場の仕上げ部門の労働者(n = 17)、および曝露されていない管理事務職員で構成された2つの対照群(n = 19 および n = 17)において、培養末梢血リンパ球中の染色体異常および小核の頻度が調べられた(Sbrana et al., 1990; Migliore et al., 1991)。ドラム工程作業場の労働者では、染色体異常を有する細胞の平均頻度が3.2倍と統計学的に有意な増加が認められ、皮なめし工場の仕上げ部門の労働者では、統計学的に有意ではない染色体異常の増加が認められた。小核の頻度の増加は、ドラム工程作業場の労働者にも、皮なめし工場の仕上げ部門の労働者にも認められなかった。ただし、遺伝毒性のある化合物が関わる別の曝露も受けているため、三価クロムの影響を評価することは困難である(Riihimäki & Luotamo, 2006)。

複合曝露に付いてまわる同じ問題が、トルコおよびポルトガルで行われた調査(González Cid et al., 1991; Medeiros et al., 2003)にも当てはまる。この調査では、皮なめし工場の労働者で、対照と比較して、遺伝毒性障害マーカーの出現率の上昇が認められている。

クロム鉄の生産関連では、イタリアのクロム鉄工場の溶鉱炉部門の労働者28名を検査したところ、適合対照群14名と一般対照群7名に比較して、培養末梢血リンパ球中の染色体異常の頻度に、わずかな(統計学的に有意ではない)上昇が認められた(Sbrana et al., 1990)。ただし、溶鉱炉の労働者は、六価クロムにも曝露されている可能性がある。三価クロムに曝露されていると予想される破碎および粉碎部門の労働者(n = 7)でも、機械工作場の労働者(n = 8)でも、染色体異常を有する細胞の頻度には、対照群との差異はみられなかった。

三価クロムに曝露された非喫煙者のフィンランド人労働者(クロム鉄鉱山の労働者5名とクロム鉄工場の焼結および破碎部門の労働者14名)では、対照の非曝露被験者39名と比較して、小核を有する鼻の細胞の増加は認められなかった(Huvinen et al., 2002a)。クロム鉄鉱山では、空気中の平均粉塵濃度が1 mg/m<sup>3</sup>、総クロムへの個人別曝露量の中央値が22 µg/m<sup>3</sup>であった。六価クロムは、試料から検出されなかった。焼結および破碎部門では、空気中の平均粉塵濃度が2.4 mg/m<sup>3</sup>、総クロムへの平均曝露濃度は248 µg/m<sup>3</sup>であった。クロムは、焼結および破碎工程の段階では、三価の状態のままである。

米国ハドソン郡の住民で、鉱山スラグやクロム鉄鉱処理残渣の廃棄物の大規模なクロム投棄所である埋立て地の近隣で、かつ建設中の道路や建物の近隣に住み、尿中クロム濃度が0.5 µg/L以上の居住者について調査が行われている(Taioli et al., 1995)。これらの居住者に

おける、単核白血球中の DNA-タンパク質架橋の平均値(1.3%、n = 33)は、曝露されていない対照者に比較して(0.8%、n = 49)、統計学的に有意に高かった (Taioli et al., 1995)。

3 件の調査(Case et al., 1996; Savarino et al., 2000; Doherty et al., 2001)からは、金属クロムが使用されている人工股関節や骨折固定具を用いている患者では、他の構成材料の場合と比べて、様々なタイプの染色体異常の発生頻度が上昇したことが示されている。これらの患者は、血清中クロム濃度の上昇が認められることが多いが、細胞遺伝学的変化の発生頻度が増加した原因が、クロム、クロム以外の金属、または人工器官から微粒子やイオンとして放出された別の物質であるのか、あるいは微粒子の放出に伴う炎症反応によるものであるのかは、はっきりしない。

## 9.6 発がん性

三価クロムが関連している可能性のある発がん性の疫学調査の情報が、クロム鉄生産、皮なめし、クロム酸塩生産における職業曝露に関して得られている。クロム鉄の生産過程では、選鉱されたクロム鉄鉱や酸化クロムなど、不溶性の三価クロムの他に、可溶性の六価クロムの化学種も、溶鉱炉で生じている (Huvinen et al., 1996)。クロムを用いた皮なめしには、現在、主に三価の塩基性硫酸クロムが用いられているが、第二次世界大戦前には、六価クロムが二浴法で用いられていた。また、皮なめし工場では、多種多様な殺生物剤や染料、顔料、溶剤も使用されており、この中には発がん物質として知られているものもあることに留意すべきである (Stern et al., 1987; Costantini et al., 1989; Mikoczy et al., 1994)。クロム酸塩の生産では、出発物質は三価クロム (亜クロム酸塩) であるが、以降の工程では、クロム酸塩と重クロム酸塩の形で六価クロムが扱われ、三価クロム種と六価クロム種の影響を区別することは、不可能ではないにしても、問題が付随してくる。クロム電気めっきには、現在、六価クロムと三価クロムの両方が用いられているが、六価クロムが主流を占めている。三価クロムは、用いられるようになってから 20 年ほどしか経っておらず、まだ、それほど広くは使われていない。したがって、電気めっき工を対象とした過去の調査で認められたがんのリスクは、そのまま三価クロムと関連づけることはできない。

クロム鉄鉱からクロム鉄合金を生産するスウェーデンのある工場に、1930 年から 1975 年までの間に少なくとも 1 年間勤務した男性労働者集団を対象に行われた、がんの死亡率と罹病率の調査 (Axelsson et al., 1980) では、がんによる死亡率やがんの発生率の増加は認められなかった。クロムへの曝露レベルは、測定データがないため、推定値に基づいている。

ferrosilicon ノルウェーで、1928 年以降に 1 年以上クロム鉄およびケイ素鉄の生産に従事したすべての男性労働者を対象に、調査が行われている (Langård et al., 1990)。クロム鉄生産

以外のすべての労働者を対照群に設定したところ、クロム鉄生産労働者の集団において、肺癌に関して有意な過剰リスクが認められた。ただし、クロム鉄の生産現場で行われた1975年の測定では、生産工場の空気中に含まれる総クロムの11~33%が六価クロムであった。よって、この調査からは、ヒトにおいて三価クロムへの曝露ががんを引き起こすかどうかの疑問に対する答えを得ることはできなかった。

クロム鉄やステンレス鋼の生産労働者を対象としたフランスでの調査(Moulin et al., 1990)では、肺癌による死亡率が抜きんでて高かったが、クロムへの曝露との関連よりも、多環芳香族炭化水素との関連が強かった。後続の調査(Moulin et al., 1993)が、ステンレス鋼生産時の職業曝露に関係した肺癌の潜在的リスクを評価することを目的として実施されている。鉄合金の製造やステンレス鋼の溶解・鋳造では、肺癌の有意な過剰は認められなかったが、鋳造部門に30年以上従事した労働者では、有意な過剰が認められた。ただし、この産業では多数の化学物質(クロム、ニッケル、シリカ、アスベスト、多環芳香族炭化水素など)への同時曝露が起こっているため、この後続の調査(Moulin et al., 1993)では、特定の原因因子を指摘できなかった。

上述したフランスでの先行の調査における対象コホートであった労働者4900名について、1992年まで追跡調査が実施され(Moulin et al., 2000)、彼らの曝露状況が慎重に評価された。肺癌の誘発期間は、10年とみなされた。単変量解析により影響有りと思われる結果が得られた全ての潜在的交絡因子(すなわち、喫煙と既知の職業曝露)は、条件付きロジスティック回帰分析で調整された。コホート内での症例-対照比較検討では、肺癌に関する過剰死亡率は認められなかった。著者は、この調査では、肺癌とクロム(主に三価クロム)やその化合物への曝露との関係を証明することができなかったと結論している。

皮なめし工場の労働者におけるがんリスクに関する調査は、数件し確認されていない。米国の2つの皮なめし工場で行われた、クロム皮なめしの従事者9365名を対象とした遡及的調査(Stern et al., 1987)では、あらゆる原因による死亡率ならびにがんによる死亡例数が、予想よりも低値であった。このコホートについて、その後11年間にわたって生存状態と職歴の追跡調査(Stern, 2003)が行われた(この間の新たな死亡1153名)。その結果、死亡率の上昇は、州における死亡率を基準とした場合、一方の皮なめし工場における肺癌を除き、主要な死因に関して認められなかった。一方、イタリアでの皮なめし工場の調査(Costantini et al., 1989)では、全ての部位のがんに関して過剰リスクは認められなかったが、肺癌、膀胱がん、腎がん、膵臓がん、および白血病による死亡例数には、統計学的に有意ではないわずかな上昇が認められている。スウェーデンでの労働者2026名のコホートでは、5症例だけに基づくものであるが、軟部組織肉腫の発生率の有意な増加が、皮なめし工場の労働者に認められた。多発性骨髄腫と副鼻腔がんについても、有意でない過剰リスクが認められた(Mikoczy et al., 1994)。皮なめし工場では複数の発がん物質への曝露が起

こるため、これらの調査結果からは、三価クロムに関する結論は出せない。上述のスウェーデンでの調査(Mikoczy et al., 1994)では、軟部組織肉腫のリスク増加は、調査した3つの工場のいずれにおいても使用されていたクロロフェノールが関係している可能性があるとの推測がなされている。

Mancuso(1997)およびGibb et al.(2000)は、クロム酸塩の生産労働者において、三価クロムへの曝露が、六価クロムへの曝露と同様に、肺がんについての過剰リスクに関わっているかどうかの疑問に取り組んでいる。Mancuso(1997)は、同一のクロム酸塩製造工場において、雇用年別(1931~1937)の連続コホート、計332名の労働者について、1993年まで追跡調査を実施した。喫煙に関するデータは得られなかった。1949年に測定された大気中濃度に基づいて、曝露指数が算出された。この指数は、各労働者がその勤務歴中に配属された部門において曝露を受けた、不溶性の総クロム(主に三価クロム)および可溶性の総クロム(基本的に六価クロム)の量の加重平均である。肺がんによる死亡率は、不溶性(三価)クロムと可溶性(六価)クロムへの曝露レベルに応じて上昇した。この関連性が、クロム化合物のいずれか一方の形、すなわち三価クロムか六価クロムのいずれかによるものかどうかを調べるため、両化合物に係る年齢調整死亡率が、総クロム濃度によって交差分類された。Mancuso(1997)は、いずれの形のクロムでも、発がん性があると結論している。ただし、表にまとめられた曝露分布のデータから、三価クロムと六価クロムは、互いに高い相関があることが明らかである。統計解析が適切であっても、共線性が高い場合は、両化合物の個別の影響を判別することはできない可能性がある(Nurminen, 2005)。

Gibb et al.(2000)は、あるクロム生産工場に1950~1974年間に新規採用された労働者2357名からなるコホートにおける、死亡事例を調査した。1992年の末まで追跡して調査が続けられた。1950~1985年間に同工場ですべての職位ごとに測定された背景曝露量に基づいて、年間平均曝露量が推算され、職業曝露マトリックスが作成され、また、試験コホートの被験者ごとに、六価クロム累積曝露量が算出された。工場の閉鎖後に、沈下した粉塵試料を採取し、六価クロムと三価クロムの分析が行われた。工場の各エリアにおける三価クロムと六価クロムの濃度比を、過去の大気サンプリングデータと組み合わせて、試験コホートの被験者ごとに、三価クロム累積曝露量が推算された。社内記録から、喫煙状況と、クロムへの曝露によって生じ得る刺激作用の臨床徴候が確認された。曝露から疾病が発現するまでの時間のずれは、5年と見積もられた。3種類の測定曝露量に対しCoxモデルを用いたところ、モデルに喫煙を含めると、六価クロム累積曝露量、三価クロム累積曝露量および就業年数からは、おおよそ同等の確実性で予測が可能であることが判明し、これらの測定曝露量はいずれにも、肺がんリスク増加との有意な関連性が認められた。六価クロム累積曝露量の対数と三価クロム累積曝露量の対数との間には、強い相関関係が認められた(相関係数 = 0.95)。著者は、2種類の比例ハザードモデルを活用した。一方は、六価クロ

ム累積曝露量の対数、三価クロム累積曝露量の対数、および喫煙を組み入れたモデルである。他方は、六価クロム累積曝露量の対数、就業期間、および喫煙を組み入れたモデルを用いた。同一モデルの中に、リスクファクターとして3つの曝露変量を含めると、六価クロム累積曝露量の統計学的有意性は維持されたが、有意水準は低下し、他の曝露測定量には、統計学的有意性が失われた。すなわち、六価クロム累積曝露量には、肺がんリスク増加との関連性が認められたが、三価クロム累積曝露量には、肺がんリスク増加との関連性が認められなかった。著者は、調査によって三価クロムに発がん性があるという証拠は得られず、実際に三価クロムに発がん性があっても、六価クロムよりはるかに低いと結論づけている(Gibb et al., 2000)。

## 9.7 感受性の高い集団

無機三価クロムによって引き起こされる健康有害性のリスクが高められている集団に関するデータは、得られていない。

## 10. 実験室内および野外の他の生物への影響

### 10.1 必須性

微生物では、三価クロムをグルコース代謝や酵素刺激などの特定の代謝プロセスに必要とするものは、数種類だけである(Hughes & Poole, 1989)。Huffman & Allaway(1973)は、クロムが植物の必須栄養素ではないことを示している。

三価クロムは、動物の微量必須栄養素であることが報告されており、中でもグルコースや脂肪の代謝に関わっている(Mertz, 1969)。ただし、NAS(1997)により、クロムは一部の実験動物ではグルコースの代謝に必須であることが示されていると報告されているが、それ以外の動物での調査結果は曖昧である。文献からは、市販の反芻動物飼料へのクロム添加に関する一般的な推奨は支持されていない。ただし、ウシの輸送後と乳牛の初産の授乳移行期の2つの状況におけるクロムの補給は、有益でと考えられることが確認されている(NAS, 1997)。クロムの補給に対するブタの反応には一貫性が見られないが、状況によってはブタの代謝を好ましい方向に変化させ、その結果、成長速度、枝肉形質、および繁殖成績が改善する可能性があることを示す証拠が次第に増えてきている(NAS, 1997)。ウサギではクロム欠乏症は認められていないが、コレステロール代謝やスクロース利用におけるクロムの好ましい効果が報告されている(NAS, 1997)。魚類への食餌性クロムの影響に

関する調査は、数が限られている。クロムの補給が成長や組織中クロム分布に影響を及ぼさないことを報告している調査がある一方で、飼料(特にグルコース含有飼料)にクロムを補充すると、体重増加量、エネルギー蓄積、肝臓グリコーゲンが著しく増加し、摂食後の血漿グルコース濃度が変化することを報告している調査もある(NAS, 1997)。家禽を対象とした調査では、バナジウムの毒性作用をいくらか軽減する目的で、成長中の雛や産卵鶏に食餌性クロムが補充されることが報告されている。20 mg/kg の濃度のクロムを塩化クロム(III)の形で飼料に補充すると、*in vivo* および *in vitro* で、家禽の雛の肝臓によるグルコースの利用率が上昇するという証拠も得られている。ただし、食餌性クロムの添加については、成長中の家禽の成長速度や飼料効率に及ぼす効果を測定した試験において、結果が一定していない(NAS, 1997)。

## 10.2 水生生物

三価クロムについて得られた毒性データは、主として水溶性の形(塩化クロム(III)、硝酸クロム(III)、および硫酸クロムカリウム)を用いて導出されている。環境中では、三価クロムは、はるかに溶けにくい形態で存在しているため、水生生物における生物学的利用能が低い。

水生生物に対する三価クロムの毒性を、Table 3 に要約する。ある1種類の淡水性藻類に対する三価クロムの96時間半数影響濃度(EC<sub>50</sub>)は、生長に関し、0.3~0.4 mg/L であった。三価クロムの海産珪藻類に対する96時間EC<sub>50</sub>は、生長に関し、2 mg/L と報告されている。淡水無脊椎動物の半数致死濃度(LC<sub>50</sub>)の範囲は、0.1 mg/L[ミジンコ(*Daphnia pulex*)]~442 mg/L[ミズムシ(*Asellus aquaticus*)]であった。また、オオミジンコ(*Daphnia magna*)の21日間無影響濃度(NOEC)(繁殖に関して)は0.7 mg/L、ライフサイクルに関するNOECは0.047 mg/Lであった。海洋無脊椎動物のLC<sub>50</sub>は、10~100 mg/L と報告されている。淡水魚の96時間LC<sub>50</sub>は3.3 mg/L[グッピー(*Poecilia reticulata*)]~151 mg/L[コクレン(*Aristichthys nobilis*)]、海産魚の96時間LC<sub>50</sub>は31.5~53 mg/L と報告されている。ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)では、72日間NOEC(生存に関して)が0.05 mg/L と報告されている。

三価クロムは、藻類および水生無脊椎動物では、一般的に六価クロムより毒性が低い。水生無脊椎動物でも魚類でも、三価クロムの毒性は、硬水中より軟水中のほうが高い(Pickering & Henderson, 1966; US EPA, 1985)。三価クロムの毒性は、フミン酸濃度の上昇に伴って低下することが確認されている(Stackhouse & Benson, 1989)。藻類に対する三価クロムの毒性の特徴は、主に生長阻害であり(Nollendorf et al., 1972)、三価クロムによって、光合成やタンパク質合成などの様々な代謝過程が阻害される(USEPA, 1978)。魚類の鰓に三価クロムが高度に沈着すると、組織が損傷されて肥厚化、鰓板の棍棒状化、壊死などが起

きたり、浸透圧調節機能や呼吸機能が障害される (Moore, 1991)。

Wals et al. (1994) は、なめし工場から流出した三価クロムが、海水魚のボラの一種 *Chelon labrosus* に及ぼす影響を調査した。汚染された底質(乾重量でのクロム濃度 46 mg/kg)および食餌[ボウアオノリ (*Enteromorpha intestinalis*) (クロム濃度 9.4 mg/kg)、ヨーロッパイガイ (*Mytilus edulis*) (クロム濃度 6 mg/kg)]に 2 ヶ月間曝露した魚に、成長への有害な影響、死亡、および肉眼で見える組織損傷は、認められなかった。曝露された魚の肝臓中に、相当量の蓄積が認められた。ただし、汚染された場所で採取した魚の肝臓中のクロム濃度は、対照群に比較して優位な上昇を示していなかった。

CICAD No. 76 Inorganic Chromium(III) Compounds

Table 3: Toxicity of trivalent chromium to aquatic species.<sup>a</sup>

Organism	End-point	Chromium salt	Concentration (mg chromium/l)	Reference
<b>Microorganisms</b>				
<b>Freshwater</b>				
Green alga ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	24-h EC <sub>50</sub>	–	>1	Turbak et al. (1986)
	96-h EC <sub>50</sub> (growth)	Chloride	0.4	USEPA (1985)
	96-h EC <sub>50</sub> (biomass)	Chloride	0.3	Greene et al. (1988)
	14- to 21-day EC <sub>50</sub> (biomass)	–	0.6	Turbak et al. (1986)
Protozoan ( <i>Tetrahymena pyriformis</i> )	9-h IC <sub>50</sub> (growth)	Chloride	50	Sauvant et al. (1995)
<b>Marine</b>				
Diatom ( <i>Ditylum brightwellii</i> )	96-h EC <sub>50</sub>	Chloride	2	Canterford & Canterford (1980)
<b>Invertebrates</b>				
<b>Freshwater</b>				
Snail ( <i>Ammnicola</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	–	8.4	Rehwoldt et al. (1973)
Annelid worm ( <i>Nais</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	–	9.3	Rehwoldt et al. (1973)
Water flea ( <i>Daphnia magna</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	Nitrate	17–59 <sup>b</sup>	USEPA (1985)
	24-h EC <sub>50</sub> (immobilization)	Chloride	22	Kühn et al. (1989)
	21-day NOEC (reproduction)	Chloride	0.7	Kühn et al. (1989)
	21-day LC <sub>50</sub>	Chloride	2	Biesinger & Christensen (1972)
	21-day EC <sub>50</sub> (reproductive impairment)	Chloride	0.6	Biesinger & Christensen (1972)
	Life cycle NOEC	Nitrate	0.047 and 0.129 <sup>c</sup>	USEPA (1985)
	Water flea ( <i>Daphnia pulex</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	0.1–6 <sup>d</sup>
Water hoglouse ( <i>Asellus aquaticus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	442	Martin & Holdich (1986)
Amphipod ( <i>Gammarus</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	–	3.2	Rehwoldt et al. (1973)
Amphipod ( <i>Crangonyx pseudogracilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	291	Martin & Holdich (1986)
Crayfish ( <i>Austropotamobius pallipes</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	3.4	Boutet & Chaisemartin (1973)
Crayfish ( <i>Orconectes limosus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	6.6	Boutet & Chaisemartin (1973)
Mayfly ( <i>Ephemera subvaria</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	2	Warnick & Bell (1969)
Caddis fly ( <i>Hydropsyche betteni</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	64	Warnick & Bell (1969)
Caddisfly (unidentified)	96-h LC <sub>50</sub>	–	50	Rehwoldt et al. (1973)
Stonefly ( <i>Acroneuria lycorias</i> )	7-day LC <sub>50</sub>	Chloride	32	Warnick & Bell (1969)
Damsel fly (unidentified)	96-h LC <sub>50</sub>	–	43.1	Rehwoldt et al. (1973)
Midge ( <i>Chironomus</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	–	11	Rehwoldt et al. (1973)
<b>Marine</b>				
American oyster ( <i>Crassostrea virginica</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	Chloride	10.3 <sup>e</sup>	Calabrese et al. (1973)
Polychaete ( <i>Ophryotrocha diadema</i> )	48-h LC <sub>50</sub>	–	100	Parker (1984)
Polychaete ( <i>Neanthes arenaceodentata</i> )	293-day NOEC (behaviour and reproduction)	Chloride	50.4	Oshida et al. (1981)
Brown mussel ( <i>Perna perna</i> )	1-h EC <sub>50</sub> (filtering rate)	Chloride	2	Watling & Watling (1982)
Crab ( <i>Sesarma haematocheir</i> ) zoea	96-h LC <sub>50</sub>	–	56	USEPA (1985)

Table 3 (continued)

Organism	End-point	Chromium salt	Concentration (mg chromium/l)	Reference
<b>Fish</b>				
<b>Freshwater</b>				
Rainbow trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Nitrate	24.1	Hale (1977)
	96-h LC <sub>50</sub>	–	11.2	Bills & Marking (1977)
	96-h LC <sub>50</sub>	Nitrate	4.4	Stevens & Chapman (1984)
	72-day NOEC (survival) <sup>f</sup>	Nitrate	0.05	Stevens & Chapman (1984)
Goldfish ( <i>Carrasius auratus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Potassium sulfate	4.1	Pickering & Henderson (1966)
	96-h LC <sub>50</sub>	–	98	Wong et al. (1982)
Common carp ( <i>Cyprinus carpio</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	14.3 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Potassium sulfate	5.1–67.4 <sup>h</sup>	Pickering & Henderson (1966)
Bluegill ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Potassium sulfate	7.5–71.9 <sup>h</sup>	Pickering & Henderson (1966)
Pumpkinseed ( <i>Lepomis gibbosus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	17 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
Banded killifish ( <i>Fundulus diaphanous</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	16.9 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
Striped bass ( <i>Roccus saxatilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	17.7 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
White perch ( <i>Roccus americanus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	14.4 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
Bighead ( <i>Aristichthys nobilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	151	Wong et al. (1982)
Guppy ( <i>Poecilia reticulata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Potassium sulfate	3.3	Pickering & Henderson (1966)
American eel ( <i>Anguilla rostrata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	–	13.9 <sup>g</sup>	Rehwoldt et al. (1972)
<b>Marine</b>				
Mummichog ( <i>Fundulus heteroclitus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Chloride	31.5 <sup>i</sup>	Dorfman (1977)
Yellow eye mullet ( <i>Aldrichetta forsteri</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	Nitrate	53	Negliski (1976)

EC<sub>50</sub>, median effective concentration; IC<sub>50</sub>, median inhibitory concentration; LC<sub>50</sub>, median lethal concentration; NOEC, no-observed-effect concentration

<sup>a</sup> All freshwater tests conducted at a hardness of <100 mg calcium carbonate/l unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Hardness ranging from 52 to 215 mg calcium carbonate/l.

<sup>c</sup> Hardness 52 and 100 mg calcium carbonate/l.

<sup>d</sup> Humic acid concentration ranging from 0 to 50 mg/l.

<sup>e</sup> Visible precipitate.

<sup>f</sup> Newly fertilized eggs to 30-day post-swim-up.

<sup>g</sup> Temperature = 28 °C (not significantly different from tests performed at 15 °C).

<sup>h</sup> Hardness ranging from 20 to 360 mg calcium carbonate/l.

<sup>i</sup> Salinity 6–24‰.

### 10.3 陸生生物

土壌から分離した細菌株に対するクロムの毒性が、三価クロムを加えた液体培養液の濁度を測定する方法で検討された。グラム陰性細菌は、六価クロム(1~12 mg/kg)による影響を、グラム陽性細菌よりも受けやすかった。同様の濃度では、三価クロムによる毒性は認められなかった(Ross et al., 1981)。

短期試験の結果からは、25~100 mg/kg(乾重量)の濃度の三価クロムで、土壤微生物に様々な影響(種の多様性、呼吸作用、窒素変換、および酵素活性の変化など)が誘発されることが示されている(Tabatabal, 1977; Drucker et al., 1979; Chang & Broadbent, 1981, 1982; Ross et al., 1981)。長期試験では、10 mg/kg(乾重量)の三価クロムを加えたことによって、アリールスルファターゼの活性が影響を受け、150 mg/kg では土壤呼吸が、280 mg/kg ではホスファターゼ活性が、それぞれ影響を受けた(IPCS, 1988)。Crommentuijn et al.(1997)によって、土壤のプロセスに対する三価クロムの毒性がレビューされている。アリールスルファターゼ、硝化作用、窒素無機化、ホスファターゼ、呼吸作用、ウレアーゼの定量を含む、51 件の試験の結果が報告されている。試験で得られた値[主に、最小毒性濃度(LOEC)として表示]は、1~3332 mg/kg(乾重量)の範囲にあった(最小値、最大値ともに、アリールスルファターゼに関する値)。いずれの試験でも、可溶性の三価クロム化合物(主に塩化クロム(III))が用いられている。欧州連合リスク評価書(EU, 2005)では、データがこのレビューから選抜されており、NOEC が直接得られた場合にはその値が、対象の 20%以下に影響がみられた濃度に関連する LOEC が得られた場合は NOEC として LOEC/2 の値が採用されている。得られた計 37 個の値から、さらに選抜が行われて、同じ試験について曝露時間の長い方を選択した結果、最終的に 30 個の値のデータセットが得られた。次いで、統計学的外挿法により、HC<sub>5</sub>(50)値(信頼水準 50%で、生物種の 5%に有害な濃度)として、5.9 mg/kg(乾重量)という値が導出された。

クロムは、あらゆる植物中に存在するが、植物の必須元素であるという証明はなされていない。クロムは、根や葉の表面のいずれからも吸収され得る。植物におけるクロムの生体内分布は、いくつかの要因によって影響を受ける。例えば、土壤の pH、他のミネラルや有機キレート化合物との相互作用、二酸化炭素および酸素の濃度などの影響を受ける(Black, 1968; IPCS, 1988)。クロムによる毒性影響の特徴はクロロシス(白化)であるが、これは鉄不足でも起こる。三価クロムと六価クロムは、栽培液中で育てた植物において同等に正体内分布するが(NRCC, 1976)、ほとんどの試験の結果からは、一貫して六価クロムの方が、三価クロムより毒性が強いことが示唆されている(IPCS, 1988)。六価クロムの有毒性は、その酸化剤としての作用から生じるが、一方、三価クロムは、様々な有機化合物に配位結合する性質があるため、それにより植物中で毒性影響を引き起こし、一部の金属酵素系を阻害する。高濃度では、三価クロムは反応性酸素種を生成することがある(Shanker et al., 2005)。土壤中の三価クロム濃度が 200 mg/kg(乾重量)の場合には、イネ科の植物、レタス、ラディッシュの収量が大幅に(23~36%)減少した(Sykes et al., 1981)。土壤中の三価クロム濃度が 150 mg/kg(乾重量)以上の場合には、感受性の高い植物種は、地質によっては生育が阻害されることがある(Janus & Krajnc, 1990)。ある試験では、コムギ(Florence-Aurore 品種)とトマト(John Moran 品種)が、三価クロムを様々な濃度(コムギの場合は土壤 1 kg あたりクロムとして 10~500 mg、トマトの場合は土壤 1 kg あたりクロムとして 20~1000 mg)で

加えた土壌で育てられた。三価クロムは硫酸クロムの形で加えられたが、クロムとして土壌 1 kg あたりクロムを約 200 mg 以上の濃度で含む酸性土壌と、土壌 1 kg あたりクロムを約 100 mg 以上の濃度で含むアルカリ性土壌では、コムギの収量の減少が認められた。不溶性の酸化クロムの形の三価クロムによる影響は、認められていない(Moulinier & Mazoyer, 1968)。

活性汚泥を用いた 8 週間の毒性試験では、設定した最高濃度(酸化クロム(III)の形で 46,000 mg/kg の三価クロム)においても、シマミミズ(*Eisenia foetida*)の生育に、有意な影響は認められなかった(Hartenstein et al., 1981)。Sivakumar & Subbhuraam(2005)は、シマミミズ(*Eisenia foetida*)について、三価クロムの 14 日間 LC<sub>50</sub> 値が 1656~1902 mg/kg であると報告している。この結果の統計解析によって、毒性のばらつきの 92%は、土壌の粘土含有量が原因であると予想された。Van Gestel et al.(1993)の試験では、乾燥人工土壌 1 kg 当たり 100 mg 以上の濃度の三価クロムに 3 週間曝露されたアンドレイミミズ(*Eisenia andrei*)において、繁殖成績の有意な低下が認められたが、成育成績の有意な低下は、試験した中で最高の濃度(1000 mg/kg)でのみ認められた。この試験から、NOEC は、乾燥土壌 1 kg 当たり 32 mg であった。

硝酸クロムに曝露された自由生活性土壌線虫 *Caenorhabditis elegans* の 24 時間 LC<sub>50</sub> は、総三価クロムで 967 mg/L(18.6 mmol/L)、遊離イオンで 946 mg/L(18.2 mmol/L)あると報告されている(Tatara et al., 1998)。

野生の哺乳類や鳥類を対象とした、クロムの毒性に関する試験は、非常に数が限られる。10 µg/g(湿重量)の濃度で三価クロムを混餌投与された雌のシチメンチョウは、対照群より産卵数が有意に減少したが、卵の受精率と孵化率には影響が認められなかった(Frobish, 1980)。Eisler(1986)および Outridge & Scheuhammer(1993)により、Haseltine et al.(1985)の未発表の試験がレビューされている。この試験では、10 µg/g(乾重量)の濃度で三価クロムを混餌投与されたアメリカガモ(*Anas rubripes*)の幼鳥において、尿酸濃度の上昇と、成長および生存率の低下が認められた。一方、10 µg/g ないしは 50 µg/g の濃度で混餌投与された成鳥には、生存率、繁殖率、および血液化学的検査値に影響は認められなかった。

セグロカモメ(*Larus argentatus*)の雛では、硝酸クロム(25 mg/kg 体重)を単回腹腔内投与したところ、成長と行動に著しい有害影響が認められた(Burger & Gochfeld, 1995b)。ウズラ(*Coturnix coturnix japonica*)を用いた 5 日間の混餌投与試験では、LC<sub>50</sub> は、硫酸クロムおよび硫酸クロムカリウムが三価クロムとして 5000 mg/kg 超、アセチルアセトンクロムが三価クロムとして 2476 mg/kg であった(Hill & Camardese, 1986)。別の試験では、マガモ(*Anas platyrhynchos*)におけるアセチルアセトンクロムの 5 日間 LC<sub>50</sub> は、三価クロムとして 5000 mg/kg 超と報告されている(Hill et al., 1975)。

## 11. 影響の評価

### 11.1 健康への影響の評価

#### 11.1.1 有害性の特定と用量-反応評価

ヒトを対象とした、無機種の三価クロムに関連した調査や試験は、トキシコキネティクスに関するものや臨床的に健康の推移を追跡したものなど、いくつかの試験や職業的調査に限られる。職業的調査からは、用量-反応関係を評価するための十分なデータが得られない。酸化クロム(III)の重要な毒物学的エンドポイントは、反復吸入曝露における、肺への物質の蓄積および過負荷に関連した、呼吸器毒性である。塩基性硫酸クロム(グループとしての可溶性無機三価クロム塩を代表すると思われる)の重要な毒性のエンドポイントは、吸入での慢性呼吸器毒性と、皮膚での接触感作である。

吸収された三価クロムは、主に尿中に排泄され、一部は便中にも排泄される。

ラットにおける酸化クロム(III)の経口急性毒性は非常に低く、LD<sub>50</sub>値は 5 g/kg 体重以上である。同様に、可溶性三価クロム塩の経口急性毒性も低い。塩基性硫酸クロムの経口 LD<sub>50</sub>値は、3530 mg/kg 体重と報告されている (Bayer, 1978)。また、硝酸クロムの経口 LD<sub>50</sub>値は、1540~3250 mg/kg 体重である (Smyth et al., 1969; Vernot et al., 1977)。非経口経路(腹腔内または静脈内)では、三価クロム塩は、ラットおよびマウスにおいて、経口経路より 2~3 桁低い用量で、致死的影响を示す。吸入曝露や経皮曝露での急性毒性データは、どの無機三価クロム化合物についても、得られなかった。

動物の試験データによると、酸化クロムおよび塩基性硫酸クロムには、皮膚刺激性も眼刺激性もない。Syrian ハムスターでは、高濃度の塩化クロムの液体エアロゾルへの曝露によって、軽微な刺激症状が生じた。反復曝露の場合、塩基性硫酸クロムの粉塵の吸入では、ラットの呼吸器系に刺激症状と炎症が生じたが、酸化クロムの吸入では、そうした反応は軽度であった。

水不溶性で、通常、金属クロムの表面を覆っている酸化クロム(III)は、皮膚感作性を引き起こさない。

三価クロム塩のうち、塩化クロムおよび硫酸クロム水和物は、皮内または皮下注射を用いた非標準試験で、モルモットの皮膚に感作を引き起こしたが、硝酸クロム、硫酸クロム(水和物)、酢酸クロム、およびシュウ酸クロムは、皮膚感作性が陰性であった (Van Neer, 1963; Gross et al., 1968; Jansen & Berrens, 1968; Polak et al., 1973; Siegenthaler et al., 1983)。塩化クロムは、モルモットにおいて、表皮に塗布して感作惹起した場合にも、陽性反応を示

した(Polak et al., 1973; Siegenthaler et al., 1983)。三価クロムは、皮膚において、クロム感作の最終的なハプテン決定基として機能する。しかし、三価クロム化合物は、特に皮膚浸透性が低いため、六価クロム化合物よりも感作性が低い。

可溶性の三価クロムによってアレルギー性皮膚反応が起こる可能性があることを指摘した臨床的証拠は、クロムでなめされた皮革製品の着用に関連したものが大部分である。感作された患者について、この 20~30 年間に報告された症例調査は 100 件を超えており、その多くは、サンダルなどの履き物を素足で着用したものであり、濡れた手袋を使用した作業者の事例も一部存在する。ただし、これらについては、移動性のある三価クロムの方がより高い濃度で皮革中に含まれていたものの、たとえ低濃度でも六価クロムが含まれていたかもしれないという事実、あるいは、足部皮膚炎の報告事例は、実際には、すでにクロムに感作されていた人における惹起反応である可能性があるという事実によって、論点が曖昧になっている。

三価クロム塩を扱っている労働者で皮膚感作性が起こることは、稀であると考えられる。

六価クロムへの曝露とは異なり、三価クロム化合物への曝露によって職業性喘息が誘発されたことを示す証拠は、現時点では見つかっていない。ただし、六価クロムへの職業曝露に起因する臨床的喘息の患者 4 名を対象とした調査では、噴霧化した硫酸クロムを用いた気管支誘発試験で、喘息反応が誘発された。

三価クロム化合物への職業曝露による呼吸器への慢性的な影響を検討した調査は、数件しか見つからなかった。主な知見は、持続性の刺激を示唆する呼吸器症状の有症率上昇であった。ただし、職業環境における粉塵曝露は複雑であることを考慮すると、労働者に認められたこの持続性の呼吸器刺激の原因を、三価クロムのみに帰することはできない。

ラットを用いた 90 日間毒性試験では、酸化クロム(III)が焼き込まれたパンを用いて、 $\text{Cr}^{3+}$  が 1368 mg/kg 体重/日もの高用量で混餌投与されたが、有害な影響は認められなかった(Ivankovic & Preussman, 1975)。影響が認められなかったことは、酸化クロム(III)の経口生物学的利用能が低いことで説明できる。水溶性の塩化クロムを用いた 20 週間経口混餌投与試験では、1 日あたりの摂取量が 7 mg/kg 体重に相当する最高用量群でも、Sprague-Dawley ラットに有害な影響は認められなかった(Anderson et al., 1997)。

13 週間吸入毒性試験では、酸化クロム(III)に曝露されたラットに、全身性の有害な影響は認められていない。ただし、肺では、酸化クロム(III)の保持より、軽度の炎症性変化が引き起こされた。これは、特に中濃度および高濃度曝露群( $\text{Cr}^{3+}$ として、それぞれ 10 mg/m<sup>3</sup>と 30 mg/m<sup>3</sup>)で顕著に認められたが、低濃度曝露群( $\text{Cr}^{3+}$ として 3 mg/m<sup>3</sup>)でも認められている

(Derelanko et al., 1999)。これらの軽度の炎症性変化は、蓄積した不溶性粒子に対する肺の非特異的な反応を反映したものである可能性があり、ゆっくりと遊離する三価クロムに固有の毒性ではないと考えられる。最も低い曝露濃度で軽微な所見が認められたことから、ラットにおいて、酸化クロム(III)の LOAEC( $\text{Cr}^{3+}$ として  $3 \text{ mg/m}^3$ )は、NOAEC に近接していることが示唆される。

ラットを用いた同様の 13 週間吸入毒性試験 (Derelanko et al., 1999) では、塩基性硫酸クロムの粉塵によって、酸化クロム(III)の場合よりも重篤かつ広範囲に及ぶ炎症反応が、気道と肺で認められている。全身毒性の徴候も認められ、中用量( $\text{Cr}^{3+}$ として  $10 \text{ mg/m}^3$ )群の雄および高用量( $\text{Cr}^{3+}$ として  $30 \text{ mg/m}^3$ )群の雌雄で体重が減少した。呼吸器系以外の臓器では、病理組織学的所見に異常はとくに認められなかった。最も低い  $\text{Cr}^{3+}$ の曝露濃度である  $3 \text{ mg/m}^3$ (塩基性硫酸クロムとして  $17 \text{ mg/m}^3$ )が、全身影響に関する NOAEC であった。ただし、肺および気道における炎症性変化は、最低濃度でも認められているため、この値は、局所的影響に関する LOAEC であった。

三価クロムは DNA と相互作用する可能性があるが、遺伝毒性試験のデータは *in vitro* と *in vivo* で相反しており、三価クロムの変異原性に関する明確な証拠は得られていない。

酸化クロム(III)は、ラットを用いて気管支内ペレット法により適切に実施された 2 年間試験 (Levy & Venitt, 1986)において、局所的な気管支腫瘍を引き起こすことはなかった。また、経口混餌投与試験 (Ivankovic & Preussman, 1975)において、いかなる腫瘍の発生率も増加させなかった。

硫酸クロムは、A 系統マウス(肺腫瘍系マウス)に 30 週間にわたって計 24 回腹腔内投与した場合でも、腫瘍を生じなかった (Stoner et al., 1976)。ラットを用いた 2 年間の試験 (Levy & Venitt, 1986)では、ステンレス鋼製金網を用いて、コレステロールを担体とした塩基性硫酸クロム(クロムなめし剤)または塩化クロム六水和物のペレットを気管支内投与したが、局所的な腫瘍の発生も扁平上皮化生の発生率上昇も引き起こされなかった (Levy & Venitt, 1986)。

従来法による吸入発がん性試験は行われていないが、酸化クロム(III)、塩基性硫酸クロム、および塩化クロム六水和物に関する気管支内投与試験は、発がん性の評価には妥当である。これらの気管支内投与試験からは、気管支上皮に対する局所的な発がん作用の証拠は得られなかったが、六価クロム化合物は、局所的な扁平上皮化生を引き起こし、これには局所的な腫瘍を伴うものと伴わないものが認められている。

三価クロムへの曝露が起こる職業の中には、いくつかのがんのリスクが上昇することが示

唆されているものがあるが、疫学データでは、三価クロムによる影響と、六価クロムなどの発がん性物質への同時曝露との区別がつけられない。クロム酸塩の生産労働者に関する調査からは、六価クロムへの曝露および喫煙に関して調整を施すと、三価クロムには肺がんリスクの増加との関連が認められないことが示されている (Gibb et al., 2000)。六価クロムや三価クロムに曝露される職業の調査では、肺がんリスクが増加することが判明したが、六価クロムへの曝露と三価クロムへの曝露が区別されていない。クロムおよび三価クロム化合物は、IARC(1990)によって評価されており、金属クロムおよび三価クロムの化合物の発がん性について、ヒトや動物における十分な証拠がない(グループ 3)と結論されている。

ラットを用いた 13 週間吸入毒性試験 (Derelanko et al., 1999) では、三価クロムへの吸入曝露後、化合物に関連した精子パラメータや精巣/卵巣重量への影響は認められなかった。また、酸化クロム(III)を 2 段階の非常に高い用量レベルで混餌投与した、限定的な 90 日間経口試験 (Ivankovic & Preussman, 1975) でも、ラットの繁殖成績への有害な影響はまったく認められなかった。

ラットを塩基性硫酸クロムに、 $\text{Cr}^{3+}$ として最大  $30 \text{ mg/m}^3$  の濃度で 1 日 6 時間、13 週間吸入曝露させたところ、精子パラメータおよび精巣/卵巣重量に、曝露に関連した影響は認められなかった (Derelanko et al., 1999)。三価クロム塩の受胎能への影響に関する他の試験は、いくつかの不備があり、三価クロムの受胎能への影響評価に用いることができない。

Ivankovic & Preussman(1975)の試験では、雌ラットに酸化クロム(III)が 2 段階の用量( $\text{Cr}^{3+}$ として約 560 または 1300 mg/kg 体重/日)で 90 日間混餌投与されたが、出生仔に奇形は認められなかった。この試験は、用いた動物数がわずかであり、定量的データが得られなかった。

可溶性の三価クロム塩については、適切な発生毒性試験のデータが得られなかった。

### 11.1.2 耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

無機の三価クロム化合物については、酸化クロム(III)をはじめとする不溶性の種を、水溶性の塩と区別する必要がある。酸化クロム(III)については、ヒトの曝露に関連していると考えられる重要なエンドポイントは、クリアランス機構に過負荷がかけられるという点で、吸入され得る径の粒子が肺に蓄積することに付随する、持続的な局所刺激および炎症である。一連の可溶性三価クロム塩を代表するとみなされる塩基性硫酸クロムについては、ヒトの曝露に関係のある重要なエンドポイントは、局所的な呼吸器毒性と皮膚感作性である。

一般集団について、空中に浮遊する三価クロム化合物が及ぼす呼吸器への影響を正確に評

価するためには、環境大気中クロムの化学種に関するデータが必要になる。しかし、実際のところ、環境大気中クロムの化学種の構成は、クロムの放出源の影響を受けるため一定ではない。土壌中から大気中への移動、岩石の風化、多くの産業的な点源(特定汚染源)によって、主に酸化クロム(III)が大気中に放出されているものと予想されるが、燃焼プロセスによって、クロムの一部が酸化されて六価状態になる可能性もある。一般集団が、空気を介して、可溶性の三価クロム塩のエアロゾルに曝露される可能性は低い。ただし、以下の評価では、三価クロムの両種を、考慮の対象としている。

三価クロムは、必須元素の一つであるが、所要摂取量は非常に少ない(1日あたり数十  $\mu\text{g}$ )。ヒトでは、主に有機の三価クロム錯体(ピコリン酸クロム、ニコチン酸クロム)が、サプリメントとして所要摂取量の10倍またはそれ以上の用量レベルで広範に使用されているが、これまでにいかなる毒性作用も認められていない。動物を用いた試験でも、経口投与された三価クロムは毒性が低いことが示されている。

#### 11.1.2.1 酸化クロム(III)の吸入

ラットを用い、酸化クロム(III)を被験物質とし、13週間の回復期間を設けた13週間の吸入毒性試験では、 $\text{Cr}^3$ として $3\sim 30 \text{ mg/m}^3$ の濃度範囲において、用量依存的に、肺に軽度の持続性の炎症性変化が認められた(Derelanko et al., 1999)。この試験では、LOAECは、 $\text{Cr}^{3+}$ として $3 \text{ mg/m}^3$ であった。Riihimäki & Luotamo(2006)では、職業曝露における耐容濃度が設定された。観察で得られたLOAECはNOAECに近接していると判断され、また、影響が軽微であり、おそらく非特異的なものであるため、LOAECからNOAECへの外挿に、評価係数は適用されなかった。局所的な影響であることから種間変異は大きくないと予想され、また、ラットは肺への過負荷による損傷に対して感受性の高い動物種であるため、ラットからヒトへの外挿には、評価係数2が適用された。個人差を考慮して評価係数3が適用された結果、職業曝露における耐容濃度は、 $\text{Cr}^{3+}$ として $0.5 \text{ mg/m}^3$ と算出された。

Riihimäki & Luotamo(2006)では、連続曝露に関する耐容濃度は設定されなかった。ただし、 $\text{Cr}^{3+}$ として $3 \text{ mg/m}^3$ というLOAECは、連続曝露では、 $\text{Cr}^{3+}$ として $0.54 \text{ mg/m}^3$ に等しい( $3 \text{ mg} \times 6/24 \text{ 時間/日} \times 5/7 \text{ 日間/週}$ )。職業曝露の耐容濃度を設定する場合と同じ根拠により、LOAECからNOAECへの外挿に評価係数は適用されず、種間変異を考慮して評価係数2が適用される。ただし、一般集団における個人差を考慮して、評価係数10が適用される。このLOAEC( $\text{Cr}^{3+}$ として $0.54 \text{ mg/m}^3$ )に総評価係数の20を適用すると、耐容濃度、すなわち $\text{Cr}^{3+}$ として $27 \mu\text{g/m}^3$ という数値が得られる。

### 11.1.2.2 塩基性硫酸クロムの吸入

ラットを用い、塩基性硫酸クロムを被験物質とし、13 週間の回復期間を設けた 13 週間の吸入試験では、 $\text{Cr}^{3+}$ として 3、10、および  $30 \text{ mg/m}^3$  の 3 段階のいずれの曝露濃度でも、肺胞の慢性炎症と、肺および気道における慢性の間質性または肉芽腫性炎症が、用量依存性に認められた。肺や気道に認められたこれらの炎症性変化の大部分は、13 週間の回復期間中に、元の状態に戻った。この試験では、呼吸器への局所的影響に関する LOAEC が、 $\text{Cr}^{3+}$ として  $3 \text{ mg/m}^3$  とされた。Riihimäki & Luotamo(2006)では、職業曝露に対する耐容濃度が設定された。LOAEC から NOAEC への外挿には、評価係数 3 が適用された。局所的な影響であることから種間変異は大きくないと予想されるため、種間外挿にも評価係数 3 が適用された。職業曝露における個人差を考慮して、評価係数 2 が適用された。以上より、職業曝露における耐容濃度は、 $\text{Cr}^{3+}$ として  $0.2 \text{ mg/m}^3$  と算出された。

Riihimäki & Luotamo(2006)では、連続曝露に関する耐容濃度は設定されなかった。ただし、 $\text{Cr}^{3+}$ として  $3 \text{ mg/m}^3$  という LOAEC は、連続曝露では、 $\text{Cr}^{3+}$ として  $0.54 \text{ mg/m}^3$  に等しい( $3 \times 6/24 \times 5/7$ )。この濃度は、全身性の影響で、呼吸器毒性に続発して生じるとみなされる体重増加抑制に関する NOAEC であった。塩基性硫酸クロムによる重大な影響は、呼吸器系への局所的な毒性である。LOAEC から NOAEC への外挿には、評価係数 3 が適用される。局所的な影響であることから種間変異は大きくないと予想されるため、種間外挿にも評価係数 3 が適用される。個人差を考慮して、さらに評価係数 10 が適用される。この LOAEC ( $\text{Cr}^{3+}$ として  $0.54 \text{ mg/m}^3$ )に総評価係数の 90 を適用すると、連続的な環境曝露の耐容濃度、すなわち  $\text{Cr}^{3+}$ として  $6 \mu\text{g/m}^3$  という値が得られる。

皮膚感作性については、可溶性の三価クロム塩が、クロムなめし革製の靴や手袋などの製品を使用している人に、皮膚感作性を誘発する可能性はかなり低いと考えられる。しかし、すでに感作されている人では、皮革製品から溶出した移動性のある三価クロムが、クロムアレルギーを誘発する可能性は高い。近年、六価クロム感受性患者における三価クロムの MET 濃度が測定された(Hansen et al., 2003)。それによれば、48 時間ごとに三価クロムとして  $0.18 \mu\text{g/cm}^2$  の用量で塩化クロムを皮膚に適用すると、患者のうち 10%が反応した。

### 11.1.3 リスクの総合判定例

米国およびヨーロッパにおける大気中総クロム濃度は、農村部では  $10 \text{ ng/m}^3$  未満と非常に低く、都市部で約  $10 \sim 30 \text{ ng/m}^3$ 、点源(特定汚染源)周辺では  $0.1 \sim 1 \mu\text{g/m}^3$  に達する場合がある。したがって、大気中濃度は、一般に耐容濃度より数桁低く、点源の近くでも耐容濃度を下回る。

経口曝露については、耐容 1 日摂取量の設定に必要な信頼できるデータがないため、そのリスクの総合判定例を示すことができない。

#### 11.1.4 健康リスク評価における不確実性

三価クロムによる接触アレルギー誘発作用については、多少の不確実性がある。三価クロムによる皮膚アレルギーの誘発(すでに六価クロムに感作されている人におけるアレルギー反応の惹起)については、すでに示されている。三価クロムの発生毒性は、十分に調べられていない。また、耐容 1 日経口摂取量の設定に必要な、信頼できるデータは見あたらない。

### 11.2 環境への影響の評価

微生物では、一部の微生物のみが、三価クロムを、グルコース代謝や酵素活性化などの、特定の代謝プロセスに必要とする。動物では、三価クロムは微量必須栄養素であることが報告されており、中でもグルコースや脂肪の代謝に関わっている。ただし、ラットでは、体内に蓄積したクロムを枯渇させ、高度に管理された試験条件下において、クロムがグルコース代謝に必須であることが示されているが、他の動物では、はっきりしていない。

三価クロムについて得られている毒性データは、主として水溶性の種類(塩化クロム(III)、硝酸クロム(III)、および硫酸クロムカリウム)を用いて導出されている。環境中では、三価クロムは、はるかに溶けにくい形態で存在しているため、水生生物における生物学的利用能が低い。

水生生物に関する毒性データを、Figure 1 に要約する。ある淡水性藻類における三価クロムの 96 時間 EC<sub>50</sub> は、生長に関して、0.3~0.4 mg/L であった。ある海産珪藻類における三価クロムの 96 時間 EC<sub>50</sub> は、生長に関して、2 mg/L と報告されている。淡水無脊椎動物の LC<sub>50</sub> の範囲は、0.1 mg/L [ミジンコ (*Daphnia pulex*)] ~ 442 mg/L [ミズムシ (*Asellus aquaticus*)] であり、ライフサイクルに関する NOEC は、0.047 mg/L [オオミジンコ (*Daphnia magna*)] であった。海洋無脊椎動物の LC<sub>50</sub> は、10~100 mg/L と報告されている。淡水魚の 96 時間 LC<sub>50</sub> は 3.3 mg/L [グッピー (*Poecilia reticulata*)] ~ 151 mg/L [コクレン (*Aristichthys nobilis*)]、海産魚の LC<sub>50</sub> としては、31.5 および 53 mg/L という数値が報告されている。ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) では、72 日間 NOEC (生存に関して) が、0.05 mg/L と報告されている。

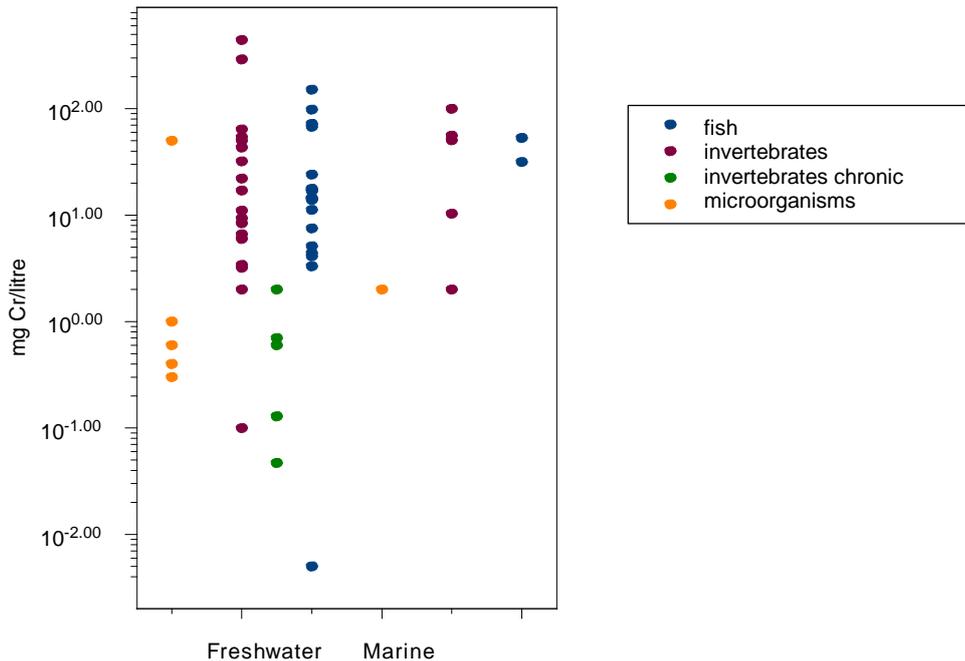


Figure 1: Toxicity of trivalent chromium to aquatic organisms.

淡水環境の三価クロムの毒性については、確率論的手法 (ANZECC/ARMCANZ, 2000) を採用することができるほどデータセットが十分に大きいため、それにより指針値が導出できる。使用した手法を、一例として Appendix 5 に詳述する。淡水環境について、信頼性が中等度の指針値を導出するために、毒性値を 28 個選抜した。毒性値の選抜基準および選抜した値は、Appendix 5 に示す。急性および慢性毒性値は、Appendix 5 に掲載した係数を用いて、NOEC の推定値に換算して示してある (Appendix 5 の Table A5-1 を参照)。100 mg/L 未満の炭酸カルシウム硬度で実施された試験に基づいて、淡水種の 99% を信頼度 50% で保護するための、信頼性が中程度の三価クロムの指針値として、0.01 mg/L (10 µg/L) が導出された (Appendix 5 の Figure A5-1 を参照)。比較として、淡水生物の毒性データを用いて、決定論的手法を実施してみる。この手法では、魚類および無脊椎動物における長期 NOEC 値 (それぞれ 0.05 mg/L と 0.047 mg/L) と、藻類における 96 時間 EC<sub>50</sub> (生育に関して 0.4 mg/L) に基づくことになる。魚類および無脊椎動物におけるこれらの値は、それぞれ 26 mg/L と 52 mg/L の硬度に関連するものである。得られた NOEC のうち最も低い値に評価係数 10 を適用すると、軟水に関する三価クロムの暫定的な予測無影響濃度 (PNEC) として、5 µg/L が得られるが、この値は、確率論的手法を用いて得られた値の約半分である。

海産生物については毒性データが十分でないため、確率論的手法で指針値を導出することができなかった。珪藻類、水生無脊椎動物、魚類について、データセットがほとんど得られなかったため、信頼できる毒性値の中で最も低い値 (2 mg/L) を 1000 で割って得られた

0.002 mg/L (2 µg/L) を、三価クロムに関する信頼性の低い指針値とした。

淡水環境については、信頼性が中程度の三価クロムの指針値が 10 µg/L であることから、地表水のリスクは一般的に低いことが示唆される。ただし、この指針値を、工業地域(特に軟水地域)の地表水で観測された三価クロムの最高値(約 100 µg/L)と比較すると、生物には潜在的リスクがある。廃水、特に皮なめし工場からの廃水に含まれている三価クロムの濃度が上昇した場合は、このような廃水が放流された近辺の淡水生物に危険がある。海洋環境における信頼性の低い三価クロムの指針値(2 µg/L)と海水中の三価クロムの濃度を比較すると、海産生物に対する毒性リスクは低いことが示唆される。

陸生生物に関するデータは、さらに数が限られる。植物に対する三価クロムの NOEC は、クロムとして土壌 1 kg あたり 100 mg 程度であり、ミミズに対する NOEC がクロムとして乾燥人工土壌 1 kg あたり 32 mg と報告されており、また、NOEC および LOEC がクロムとして土壌 1 kg あたり約 100~330 mg という報告もある。これらの NOEC のうち、最も低い値に評価係数 10 を適用すると、三価クロムの PNEC(クロムとして乾燥土壌 1 kg あたり約 3.2 mg)が得られるが、この値は、湿重量ベースでは土壌 1 kg あたり約 2.8 mg という PNEC に相当する。土壌中の総クロム濃度は、その下にある地質と各場所の工業汚染状態によって、1 mg/kg 未満~6000 mg/kg 超と、大きく異なっている。ただし、ミミズに対する PNEC も、ほとんどの土壌モニタリングデータも、総クロムとして報告されており、三価クロムの生体利用度についての情報は示されていない。したがって、土壌中のクロムの生体利用度に関する詳細なデータがないため、土壌生物に対する三価クロムのリスクを評価することは困難である。

## 12. 化学物質の適正管理に関する国際機関間プログラム(IOMC)機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC)が、1990年にクロムおよびクロム化合物の評価を行い、金属クロムおよび三価クロム化合物は、ヒトに対する発がん性について分類できない(グループ3)と結論づけている。

世界保健機関(WHO)の試験グループ(WHO, 1996)が、クロムの基準所要量の評価を行っているが、得られたデータが少なすぎるため、クロムの基本および基準所要量を決定することができないと結論づけている。結論を下した時点における当該グループの最善の推測では、集団における最小平均摂取量が基準必要量に整合すると考えられ、その値は、クロムとして約 33 µg/日とされている。

## REFERENCES

- Agaoglu G, Arun T, Izgu B, Yarat A (2001) Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontic appliances. *The Angle Orthodontist*, 71:375–379.
- Aitio A, Jarvisalo J, Kiilunen M, Tossavainen A, Vaittinen P (1984) Urinary excretion of chromium as an indicator of exposure to trivalent chromium sulphate in leather tanning. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 54:241–249.
- Aldenberg T, Slob W (1993) Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 25:48–63.
- Al Hamood MH, Elbetieha A, Bataineh H (1998) Sexual maturation and fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reproduction, Fertility, and Development*, 10:179–183.
- Allenby CF, Goodwin BF (1983) Influence of detergent washing powders on minimal eliciting patch test concentrations of nickel and chromium. *Contact Dermatitis*, 9:491–499.
- Amrani S, Rizki M, Creus A, Marcos R (1999) Genotoxic activity of different chromium compounds in larval cells of *Drosophila melanogaster*, as measured in the wing spot test. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 34:47–51.
- Andersen O (1983) Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage-like cell line. *Environmental Health Perspectives*, 47:239–253.
- Anderson LM, Kasprzak KS, Rice JM (1994) Preconception exposure of males and neoplasia in their progeny: Effects of metals and consideration of mechanisms. In: Mattison DR, Olshan AF, eds. *Male-mediated developmental toxicity*. New York, NY, Plenum Press, pp. 129–140.
- Anderson RA (1997) Chromium as an essential nutrient for humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26:S35–41.
- Anderson RA, Kozlowsky AS (1985) Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 41:1177–1183.
- Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1992) Dietary chromium intake. Freely chosen diets, institutional diet, and individual foods. *Biological Trace Element Research*, 32:117–121.
- Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1993) Dietary intake of calcium, chromium, copper, iron, magnesium, manganese, and zinc: Duplicate plate values corrected using derived nutrient intake. *Journal of the American Dietetic Association*, 93:462–64.
- Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Gautschi K (1996) Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 9:11–25.
- Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1997) Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *Journal of the American College of Nutrition*, 16:273–279.
- ANZECC/ARMCANZ (2000) *Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality*. Canberra, Australian and New Zealand Environment Conservation Council, Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand, National Water Quality Management Strategy (<http://www.deh.gov.au/water/publications/index.html>).
- Apostoli P, Porru S, Morandi C, Menditto A (1997) Multiple determination of elements in human seminal plasma and spermatozoa. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 11:182–184.
- ATSDR (2000) *Toxicological profile for chromium*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Axelsson G, Rylander R, Schmidt A (1980) Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 37:121–127.
- Baetjer AM, Damron C, Budacz V (1959) The distribution and retention of chromium in men and animals. *Archives of Industrial Health*, 20:136–150.
- Bagchi D, Stohs SJ, Downs BW, Bagchi M, Preuss HG (2002) Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology*, 180:5–22.
- Ballal SG (1986) Respiratory symptoms and occupational bronchitis in chromite ore miners, Sudan. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5):223–228.
- Barnhart J (1997) Occurrences, uses, and properties of chromium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26:S3–7.
- Barrie LA, Hoff RM (1985) Five years of air chemistry observations in the Canadian Arctic. *Atmospheric Environment*, 19:1995–2010.
- Barth EF, English JN, Salotto BV, Jackson BN, Ettinger MB (1965) Field survey of four municipal wastewater treatment plants receiving metallic wastes. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 37:1101–1117.
- Bartlett RJ (1991) Chromium cycling in soils and water—Links, gaps, and methods. *Environmental Health Perspectives*, 92:17–24.
- Bartlett RJ, Kimble JM (1976) Behavior of chromium in soils: Trivalent forms. *Journal of Environmental Quality*, 5:379–386.
- Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetieha A, Hani I (1997) Effect of long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chemistry and Toxicology*, 20:133–149.
- Batley GE, Matousek JP (1980) Determination of chromium speciation in natural waters by electrodeposition on graphite tubes for electrothermal atomization. *Analytical Chemistry*, 52:1570–1574.
- Bayer (1972) *Akute Toxizität von anorganischen Pigmenten*. Wuppertal, Bayer, Institut für Toxikologie, pp. 1–4.
- Bayer (1977) *Untersuchungen zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit*. Wuppertal-Elberfeld, Bayer, Institut für Toxikologie Wuppertal-Elberfeld, pp. 1–2.
- Bayer (1978) *Akute orale Toxizität*. Wuppertal-Elberfeld, Bayer, Institut für Toxikologie Wuppertal-Elberfeld, p. 1.

- Bayer (1979) *Untersuchungen zur Haut- und Schleimhaut-verträglichkeit*. Wuppertal-Elberfeld, Bayer, Institut für Toxikologie Wuppertal-Elberfeld, p. 1.
- Bayer (1988) *Untersuchungen zum Reiz-/Ätzipotential an haut un auge (Kaninchen) nach OECD-Richtlinie No. 404 und 405*. Wuppertal, Bayer, Fachbereich Toxikologie, pp. 1–22.
- Beaubien S, Nriagu J, Blowes D, Lawson G (1994) Chromium speciation and distribution in the Great Lakes. *Environmental Science and Technology*, 28:730–736.
- Beyer WN, Cromartie EJ (1987) A survey of Pb, Cu, Zn, Cd, Cr, As, and Se in earthworms and soil from diverse sites. *Environmental Monitoring and Assessment*, 8:27–36.
- Bianchi V, Dal Toso R (1980) Mechanisms of chromium toxicity in mammalian cell cultures. *Toxicology*, 17:219–224.
- Bianchi V, Celotti L, Lanfranchi G, Majone F, Marin G, Montaldi A, Sponza G, Tamino G, Venier P, Zantedeschi A, Levis AG (1983) Genetic effects of chromium compounds. *Mutation Research*, 117:279–300.
- Biedermann KA, Landolph JR (1990) Role of valence state and solubility of chromium compounds on induction of cytotoxicity, mutagenesis, and anchorage independence in diploid human fibroblasts. *Cancer Research*, 50:7835–7842.
- Biesinger KE, Christensen GM (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 29:1691–1700.
- Bills TD, Marking LL (1977) Effects of residues of the polychlorinated biphenyl Aroclor 1254 on the sensitivity of rainbow trout to selected environmental contaminants. *The Progressive Fish-Culturist*, 39:150.
- Black CA (1968) *Soil-plant relationships*. New York, NY, John Wiley and Sons.
- Black J, Maintin EC, Gelman H, Morris DM (1983) Serum concentrations of chromium, cobalt and nickel after total hip replacement: A six month study. *Biomaterials*, 4:160–164.
- Blasiak J, Kowalik J (2000) A comparison of the in vitro genotoxicity of tri- and hexavalent chromium. *Mutation Research*, 469:135–145.
- Bobrowski A, Bas B, Dominik J, Niewiara E, Szalinska E, Vignati D, Zarebski J (2004) Chromium speciation study in polluted waters using catalytic adsorptive stripping voltammetry and tangential flow filtration. *Talanta*, 63:1003–1012.
- Borg H (1987) Trace-metals and water chemistry of forest lakes in northern Sweden. *Water Research*, 21:65–72.
- Boutet C, Chaisemartin C (1973) Specific toxic properties of metallic salts in *Austroptamobius pallipes pallipes* and *Orconectes limosus*. *Comptes Rendus de la Société de Biologie (Paris)*, 167:1933–1938.
- Brune D, Aitio A, Nordberg G, Vestberg O, Gerhardsson L (1993) Normal concentrations of chromium in serum and urine—A TRACY project. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 19(Suppl. 1):39–44.
- Bryson WG, Goodall CM (1983) Differential toxicity and clearance kinetics of chromium(III) or (VI) in mice. *Carcinogenesis*, 4:1535–1539.
- Bulikowski W, Tyras H (1985) [Pilot study on the health status of tanners doing chromium-tanned leather polishing.] *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene*, 31:114–115 (in German).
- Burger J, Gochfeld M (1992) Heavy metal and selenium concentrations in black skimmers (*Rynchops niger*): Gender differences. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 23:431–434.
- Burger J, Gochfeld DJ (1993) Heavy metal and selenium levels in feathers of young egrets and herons from Hong Kong and Szechuan China. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 25:322–327.
- Burger J, Gochfeld M (1995a) Biomonitoring of heavy metals in the Pacific basin using avian feathers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14:1233–1239.
- Burger J, Gochfeld M (1995b) Growth and behavioral effects of early postnatal chromium and manganese exposure in herring gull (*Larus argentatus*) chicks. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 50:607–612.
- Burger J, Gochfeld M (1999) Heavy metals in Franklin's gull tissues: Age and tissue differences. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18:673–678.
- Burger J, Gochfeld M (2000) Metals in Laysan albatrosses from Midway Atoll. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38:254–259.
- Burger J, Pokras M, Chafel R, Gochfeld M (1994) Heavy metal concentrations in feathers of common loons (*Gavia immer*) in the northeastern United States and age differences in mercury levels. *Environmental Monitoring and Assessment*, 30:1–7.
- Burger J, Woolfenden GE, Gochfeld M (1999) Metal concentrations in the eggs of endangered Florida scrub-jays from central Florida. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 37:385–388.
- Burger J, Gochfeld M, Rooney AA, Orlando EF, Woodward AR, Guillette LJ (2000) Metals and metalloids in tissues of American alligators in three Florida lakes. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38:501–508.
- Byrdy FA, Olson LK, Vela NP, Caruso JA (1995) Chromium speciation by anion-exchange high-performance liquid chromatography with both inductively coupled plasma atomic emission spectroscopic and inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, 712:311–320.
- Byrne CJ, DeLeon IR (1986) Trace metal residues in biota and sediments from Lake Pontchartrain, Louisiana. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37:151–158.
- Calabrese A, Collier RS, Nelson DA, MacInnes JR (1973) The toxicity of heavy metals to embryos of the American oyster *Crassostrea virginica*. *Marine Biology*, 18:162–166.
- Calder LM (1988) Chromium contamination of groundwater. *Advances in Environmental Science and Technology*, 20:215–229.
- Canterford GS, Canterford DR (1980) Toxicity of heavy metals to the marine diatom *Ditylum brightwellii* (West) Grunow: Correlation between toxicity and metal speciation. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 60:227–242.

- Cary EE (1982) Chromium in air, soil and natural waters. In: Langård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium*. New York, NY, Elsevier Biomedical Press, pp. 49–64 (Topics in Environmental Health 5).
- Case CP, Langkamer VG, James C, Palmer MR, Kemp AJ, Heap PF, Solomon L (1994) Widespread dissemination of metal debris from implants. *Journal of Bone and Joint Surgery (British volume)*, 76:701–712.
- Case CP, Langkamer VG, Howell RT, Webb J, Standen G, Palmer M, Kemp A, Learmonth ID (1996) Preliminary observations on possible premalignant changes in bone marrow adjacent to worn total hip arthroplasty implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 329(Suppl.):S269–279.
- Chang FH, Broadbent FE (1981) Influence of trace metals on carbon dioxide evolution from a Yolo soil. *Soil Science*, 132:416–421.
- Chang F-H, Broadbent FE (1982) Influence of trace metals on some soil nitrogen transformations. *Journal of Environmental Quality*, 11:1–4.
- Chapman PM, Fairbrother A, Brown D (1998) A critical evaluation of safety (uncertainty) factors for ecological risk assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:99–108.
- Chen JM, Hao OJ (1998) Microbial chromium (VI) reduction. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 28:219–251.
- CITAC/Eurachem (2002) *Guide to quality in analytical chemistry: An aid to accreditation*. Prepared jointly by CITAC (The Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry) and Eurachem (A Focus for Analytical Chemistry in Europe) (<http://www.eurachem.org/guides/CITAC%20EURACHEM%20GUIDE.pdf>).
- Clodfelder BJ, Emamaullee J, Hepburn DD, Chakov NE, Nettles HS, Vincent JB (2001) The trail of chromium(III) in vivo from the blood to the urine: The roles of transferrin and chromodulin. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 6:608–617.
- Cornelis R, Borguet F, Dyg S, Griepink B (1992) Chromium speciation studies in human plasma and stability studies of Cr(III) and Cr(VI) species in a candidate water reference material. *Mikrochimica Acta*, 109:145–148.
- Costantini AS, Paci E, Miligi L, Buiatti E, Martelli C, Lenzi S (1989) Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *British Journal of Industrial Medicine*, 46:384–388.
- Cox XB, Linton RW, Butler FE (1985) Determination of chromium speciation in environmental particles. Multitechnique study of ferrochrome smelter dust. *Environmental Science and Technology*, 19:345–352.
- Cranston RE, Murray JW (1980) Chromium species in the Columbia River and estuary. *Limnology and Oceanography*, 26:1104–1112.
- Crommentuijn T, Polder MD, Posthumus R, Van de Plassche E (1997) *Maximum permissible and negligible concentrations for metals: Taking background concentrations into account*. Bilthoven, Netherlands, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM Report No. 601501001).
- Cupo DY, Wetterhahn KE (1985) Binding of chromium to chromatin and DNA from liver and kidney of rats treated with sodium dichromate and chromium(III) chloride in vivo. *Cancer Research*, 45:1146–1151.
- Danielsson BRG, Hassoun E, Dencker L (1982) Embryotoxicity of chromium: Distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells in vitro. *Archives of Toxicology*, 51:233–245.
- Danielsson BRG, Dencker L, Lindgren A, Tjälve H (1984) Accumulation of toxic metals in male reproductive organs. *Archives of Toxicology Supplement*, 7:177–180.
- Dasch JM, Wolff GT (1989) Trace inorganic species in the precipitation and their potential use in source apportionment studies. *Water, Air, and Soil Pollution*, 43:401–412.
- Davies S, McLaren Howard J, Hunnisett A, Howard M (1997) Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum samples from 40,872 patients—implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism*, 46:469–473.
- Davis CM, Vincent JB (1997) Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry*, 36:4382–4385.
- Davis ML, Seaborn SD, Stoecker BJ (1995) Effects of over-the-counter drugs on <sup>51</sup>chromium retention and urinary excretion in rats. *Nutrition Research*, 15:201–210.
- Dayan AD, Paine AJ (2001) Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: Review of the literature from 1985 to 2000. *Human and Experimental Toxicology*, 20:439–451.
- De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zanacchi P (1990) Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutation Research*, 238:99–172.
- Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Löser E (1999) Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicological Sciences*, 52:278–288.
- Ding TH, Lin HH, Whang CW (2005) Determination of chromium(III) in water by solid-phase microextraction with a polyimide-coated fiber and gas chromatography–flame photometric detection. *Water, Air, and Soil Pollution*, 1062:49–55.
- Djane NK, Ndung'u K, Johnsson C, Sartz H, Tornstrom T, Mathiasson L (1999) Chromium speciation in natural waters using serially connected supported liquid membranes. *Talanta*, 48:1121–1132.
- Doherty AT, Howell RT, Ellis LA, Bisbinas I, Learmonth ID, Newson R, Case CP (2001) Increased chromosome translocations and aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients having revision arthroplasty of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery (British volume)*, 83:1075–1081.
- Dominguez O, Arcos MJ (2002) Simultaneous determination of chromium(VI) and chromium(III) at trace levels by adsorptive stripping voltammetry. *Analytica Chimica Acta*, 470:241–252.
- Dominguez Renedo O, Alonso Lomillo MA, Arcos Martinez MJ (2004) Optimisation procedure for the inhibitive determination of chromium(III) using an amperometric tyrosinase biosensor. *Analytica Chimica Acta*, 521:215–221.
- Donaldson RM, Barreras RF (1965) Intestinal absorption of trace quantities of chromium. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 68:484–493.

- Dorfman D (1977) Tolerance of *Fundulus heteroclitus* to different metals in salt waters. *Bulletin of the New Jersey Academy of Science*, 22:21–23.
- Dowling HJ, Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1989) Absorption of inorganic, trivalent chromium from the vascularly perfused rat small intestine. *Journal of Nutrition*, 119:1138–1145.
- Dowling HJ, Offenbacher EG, Pi Sunyer FX (1990) Effects of amino acids on the absorption of trivalent chromium and its retention by regions of the rat small intestine. *Nutrition Research*, 10:1261–1271.
- Drucker H, Garland TR, Wildung RE (1979) Metabolic response of microbiota to chromium and other metals. In: Kharasch N, ed. *Trace metals in health and disease*. New York, NY, Raven Press, pp. 1–25.
- Dubois F, Belleville F (1991) [Chromium: Physiologic role and implications in human pathology.] *Pathologie et Biologie (Paris)*, 39:801–808 (in French).
- Eckel WP, Jacob TA (1988) Ambient levels of 24 dissolved metals in U.S. surface and ground waters. In: *Proceedings of the 196th meeting of the American Chemical Society, Division of Environmental Chemistry*. New York, NY, American Chemical Society, pp. 317–372.
- Edel J, Sabbioni E (1985) Pathways of Cr (III) and Cr (VI) in the rat after intratracheal administration. *Human Toxicology*, 4:409–416.
- Eisler R (1986) *Chromium hazards to fish, wildlife, and invertebrates: A synoptic review*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, p. 60.
- Elbetieha A, Al Hamood MH (1997) Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: Effect on fertility. *Toxicology*, 116:39–47.
- Elias EA, Schneider O (1984) Cytotoxic, clastogenic, and morphological transforming effects of chromic oxide on mammalian cells in vitro. *Mutation Research*, 130:186 (abstract).
- Elias Z, Schneider O, Aubry F, Daniere MC, Poirot O (1983) Sister chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells treated with the trivalent chromium compounds chromic chloride and chromic oxide. *Carcinogenesis*, 4:605–611.
- Elias Z, Poirot O, Schneider O, Daniere MC, Terzetti F, Guedenet JC, Cavelier C (1986) Cellular uptake, cytotoxic and mutagenic effects of insoluble chromic oxide in V79 Chinese hamster cells. *Mutation Research*, 169:159–170.
- Ellison SLR, Rösslein M, Williams A, eds. (2000) *Quantifying uncertainty in analytical measurement*, 2nd ed. EURACHEM/CITAC Working Group (EURACHEM/CITAC Guide CG 4; <http://www.measurementuncertainty.org/mu/QUAM2000-1.pdf>).
- Ernst E (1990) Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: An experimental study in the rat. *Toxicology Letters*, 51:269–275.
- Estlander T, Jolanki R, Kanerva L (2000) Occupational allergic contact dermatitis from trivalent chromium in leather tanning. *Contact Dermatitis*, 43:114.
- EU (2005) *Chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate and potassium dichromate*. Luxembourg, European Commission, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau, Office for Official Publications of the European Communities. 413 pp. (European Union Risk Assessment Report No. EUR 21508 EN).
- European Commission (2003) *Technical guidance document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances*. Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market.
- EVM (2003) *Safe upper levels for vitamins and minerals. Part 3. Trace elements*. Food Standards Agency of the United Kingdom, Expert Group on Vitamins and Minerals, pp. 174–179 (<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitamin2003.pdf>).
- Fabbri D, Gabbianelli G, Locatelli C, Lubrano D, Trombini C, Vassura I (2001) Distribution of mercury and other heavy metals in core sediments of the northern Adriatic Sea. *Water, Air, and Soil Pollution*, 129:143–153.
- Fabry L (1980) [Relationship between the induction of micronuclei in marrow cells by chromium salts and their carcinogenic properties.] *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 174(5):889–892 [cited in De Flora et al., 1990].
- Fagliano JA, Savrin J, Udasin I, Gochfeld MD (1997) Community exposure and medical screening near chromium waste sites in New Jersey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 26:S13–22.
- Fishbein L (1981) Sources, transport and alterations of metal compounds: An overview. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium, and nickel. *Environmental Health Perspectives*, 40:43–64.
- Fishbein L (1984) Overview of analysis of carcinogenic and/or mutagenic metals in biological and environmental samples: I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and selenium. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 17:113–170.
- Florence TM, Batley GE (1980) Chemical speciation in natural waters. *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 9(3):219–296.
- Foa V, Riboldi L, Patroni M, Zocchetti C, Sbrana C, Mutti A (1988) Effects derived from long-term low-level chromium exposure in ferro-alloy metallurgy. Study of absorption and renal function in workers. *Science of the Total Environment*, 71:389–400.
- Freeman S (1997) Shoe dermatitis. *Contact Dermatitis*, 36:247–251.
- Fregert S, Gruvberger B (1979) Chromium in industrial leather gloves. *Contact Dermatitis*, 5:189.
- Friedman J, Shabtai F, Levy LS, Djaldetti M (1987) Chromium chloride induces chromosomal aberrations in human lymphocytes via indirect action. *Mutation Research*, 191:207–210.
- Frobish LT (1980) Effect of protein source and chromium on turkey reproduction. *Poultry Science*, 59:1610–1611.
- Fukai R (1967) Valency state of chromium in seawater. *Nature*, 213:901.
- Gammelgaard B, Fullerton A, Avnstorp C, Menne T (1992) Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis*, 27:302–310.

- Gammelgaard B, Jensen K, Steffansen B (1999) In vitro metabolism and permeation studies in rat jejunum: Organic chromium compared to inorganic chromium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 13:82–88.
- Gao M, Levy LS, Braithwaite RA, Brown SS (1993) Monitoring of total chromium in rat fluids and lymphocytes following intra-tracheal administration of soluble trivalent or hexavalent chromium compounds. *Human and Experimental Toxicology*, 12:377–382.
- Garcia EM, Cabrera C, Sanchez J, Lorenzo ML, Lopez MC (1999) Chromium levels in potable water, fruit juices and soft drinks: Influence on dietary intake. *Science of the Total Environment*, 241:143–150.
- Garcia E, Cabrera C, Lorenzo ML, Lopez MC (2000) Chromium levels in spices and aromatic herbs. *Science of the Total Environment*, 247:51–56.
- Garcia E, Cabrera C, Lorenzo ML, Lopez MC, Sanchez J (2001) Estimation of chromium bioavailability from the diet by an in vitro method. *Food Additives and Contaminants*, 18:601–606.
- Gargas ML, Norton RL, Paustenbach DJ, Finley BL (1994) Urinary excretion of chromium by humans following ingestion of chromium picolinate. Implications for biomonitoring. *Drug Metabolism and Disposition*, 22:522–529.
- Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC (2000) Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38:115–126.
- Giordano R, Lombardi G, Ciaralli L, Beccaloni E, Sepe A, Ciprotti M, Costantini S (1999) Major and trace elements in sediments from Terra Nova Bay, Antarctica. *Science of the Total Environment*, 227:29–40.
- Girard L, Hubert J (1996) Speciation of chromium (VI) and total chromium determination in welding dust samples by flow-injection analysis coupled to atomic absorption spectrometry. *Talanta*, 43:1965–1974.
- Giusti L, Barakat S (2005) The monitoring of Cr(III) and Cr(IV) in natural water and synthetic solutions: An assessment of the performance of the DGT and DPC methods. *Water, Air, and Soil Pollution*, 161:313–334.
- Gjerde DT, Wiederin DR, Smith FG, Mattson BM (1993) Metal speciation by means of microbore columns with direct-injection nebulization by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Journal of Chromatography*, 640:73–78.
- Golomb D, Ryan D, Eby N, Underhill J, Zemba S (1997) Atmospheric deposition of toxics onto Massachusetts Bay—1. Metals. *Atmospheric Environment*, 31:1349–1359.
- González Cid M, Loria D, Vilensky M, Miotti JL, Matos E (1991) Leather tanning workers: Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes and micronuclei in exfoliated cells in urine. *Mutation Research*, 259:197–201.
- Goodarzi F, Huggins FE (2001) Monitoring the species of arsenic, chromium and nickel in milled coal, bottom ash and fly ash from a pulverized coal-fired power plant in western Canada. *Journal of Environmental Monitoring*, 3:1–6.
- Graf D (2001) Formation of Cr(VI) traces in chrome-tanned leather: Causes, prevention & latest findings. *Journal of the American Leather Chemists Association*, 96:169–179.
- Graf U, Heo OS, Ramirez OO (1992) The genotoxicity of chromium(VI) oxide in the wing spot test of *Drosophila melanogaster* is over 90% due to mitotic recombination. *Mutation Research*, 266:197–203.
- Greene JC, Miller WE, Debacon M, Long MA, Bartels CL (1988) Use of *Selenastrum capricornutum* to assess the toxicity potential of surface and ground water contamination caused by chromium waste. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 7:35–39.
- Greig RA, Jones J (1976) Nondestructive neutron activation analysis of marine organisms collected from ocean dump sites of the middle eastern United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 4:420–434.
- Gross PR, Katz SA, Samitz MH (1968) Sensitization of guinea pigs to chromium salts. *Journal of Investigative Dermatology*, 50:424–427.
- Gunton JE, Hams G, Hitchman R, McElduff A (2001) Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73:99–104.
- Hale JG (1977) Toxicity of metal mining wastes. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 17:66–73.
- Hamamy HA, Al-Hakkak ZS, Hussain AF (1987) Chromosome aberrations in workers at a tannery in Iraq. *Mutation Research*, 189:395–398.
- Hansen K, Stern RM (1985) Welding fumes and chromium compounds in cell transformation assays. *Journal of Applied Toxicology*, 5:306–314.
- Hansen MB, Rydin S, Menne T, Duus Johansen J (2002) Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis*, 47:127–134.
- Hansen MB, Johansen JD, Menné T (2003) Chromium allergy: Significance of both Cr(III) and Cr(VI). *Contact Dermatitis*, 49:206–212.
- Harris DC (1977) Different metal-binding properties of the two sites of human transferrin. *Biochemistry*, 16(3):560–564.
- Hartenstein R, Neuhauser EF, Narahara A (1981) Effects of heavy metal and other elemental additives to activated sludge on growth of *Eisenia foetida*. *Journal of Environmental Quality*, 10:372–376.
- Hashemi P, Boroumand J, Fat'hi MR (2004) A dual column system using agarose-based adsorbents for preconcentration and speciation of chromium in water. *Talanta*, 64:578–583.
- Hassan SM, Garrison AW (1996) Distribution of chromium species between soil and porewater. *Chemical Speciation and Bioavailability*, 8:85–103.
- Heiny JS, Tate CM (1997) Concentration, distribution, and comparison of selected trace elements in bed sediment and fish tissue in the South Platte River Basin, USA, 1992–1993. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 32:246–259.
- Henderson RF, Rebar AH, Pickrell JA, Newton GJ (1979) Early damage indicators in the lung. III. Biochemical and cytological response of the lung to inhaled metal salts. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 50:123–136.
- Hennig FF, Raitel HJ, Schaller KH, Döhler JR (1992) Nickel-, chrom- and cobalt-concentrations in human tissue and body

- fluids of hip prosthesis patients. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 6:239–243.
- Herbold BA (1992) *Micronucleus test in mouse*. Wuppertal, Bayer, Fachbereich Toxikologie, 28 February (Report No. 21126).
- Heseltine SD, Sileo L, Hoffman DJ, Muihern BD (1985) *Effects of chromium on reproduction and growth of black ducks*. Unpublished report, Patuxent Wildlife Research Center, Laurel, MD.
- Higgins TE, Halloran AR, Petura JC (1997) Traditional and innovative treatment methods for Cr(VI) in soil. *Journal of Soil Contamination*, 6:767–797.
- Hill EF, Camardese MB (1986) *Lethal dietary toxicities of environmental contaminants and pesticides to Coturnix*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Fish and Wildlife Service.
- Hill EF, Heath RG, Spann JW, Williams JD (1975) *Lethal dietary toxicities of environmental pollutants to birds*. Washington, DC, United States Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, p. 61.
- Hopkins LL Jr (1965) Distribution in the rat of physiological amounts of injected Cr-51(III) with time. *American Journal of Physiology*, 209:731–735.
- Hothem RL, Roster DL, King KA, Keldsen TJ, Marois KC, Wainwright SE (1995) Spatial and temporal trends of contaminants in eggs of wading birds from San Francisco Bay, California. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14:1319–1331.
- Hu G, Deming RL (2005) Speciation of bio-available chromium in soils by solid-phase extraction and graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 535:237–242.
- Huffman EWD, Allaway WH (1973) Growth of plants in solution culture containing low levels of chromium. *Plant Physiology*, 52:72–75.
- Hughes MN, Poole RK (1989) *Metals and micro-organisms*. New York, NY, Chapman and Hall.
- Hui CA, Takekawa JY, Baranyuk VV, Litvin KV (1998) Trace element concentrations in two subpopulations of lesser snow geese from Wrangel Island, Russia. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 34:197–203.
- Huvinen M, Kiilunen M, Oksanen L, Koponen M, Aitio A (1993) Exposure to chromium and its evaluation by biological monitoring in the production of stainless steel. *Occupational Medicine and Toxicology*, 3:205–216.
- Huvinen M, Uitti J, Zitting A, Roto P, Virkola K, Kuikka P, Laippala P, Aitio A (1996) Respiratory health of workers exposed to low levels of chromium in stainless steel production. *Occupational and Environmental Medicine*, 53:741–747.
- Huvinen M, Mäkitie A, Järventaus H, Wolff H, Stjernvall T, Hovi A, Hirvonen A, Ranta R, Nurminen M, Norppa H (2002a) Nasal cell micronuclei, cytology and clinical symptoms in stainless steel production workers exposed to chromium. *Mutagenesis*, 17:425–429.
- Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P (2002b) Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occupational Medicine*, 52:203–212.
- Hyland JL, Snoots TR, Balthis WL (1998) Sediment quality of estuaries in the southeastern US. *Environmental Monitoring and Assessment*, 51:331–343.
- IARC (1990) Chromium and chromium compounds. In: *Chromium, nickel and welding*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 49–256 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 49).
- Iijima S, Matsumoto N, Lu CC (1983) Transfer of chromic chloride to embryonic mice and changes in the embryonic mouse neuroepithelium. *Toxicology*, 26:257–265.
- Inoue Y, Sakai T, Kumagai H (1995) Simultaneous determination of chromium(III) and chromium(VI) by ion chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 706:127–136.
- IPCS (1988) *Chromium*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 61).
- IPCS (2002a) *Principles and methods for the assessment of risk from essential trace elements*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 228).
- IPCS (2002b) *Chromium(III) hydroxide hydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1455).
- IPCS (2004a) *Chromium hydroxide sulfate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1309).
- IPCS (2004b) *Chromium(III) chloride (anhydrous)*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1316).
- IPCS (2004c) *Chromium(III) oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1531).
- IPCS (2004d) *Chromium(III) chloride hexahydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1532).
- IPCS (2006) *Chromium(III) nitrate nonahydrate*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1530).
- ISO (1994) *Water quality—Determination of chromium(VI)—Spectrometric method using 1,5-diphenylcarbazine*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO Standard 11083:1994).
- ISO (1996) *Water quality—Determination of 35 elements by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES)*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO Standard 11885:1996).
- ISO (2003) *Water quality—Determination of trace elements using atomic absorption spectrometry with graphite furnace*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO Standard 15586:2003).
- ISO (2004) *Water quality—Application of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Part 2*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO Standard 17294-2:2004).

- ISO (2005) *Water quality—Determination of chromium(VI)—Photometric method for weakly contaminated water*. Geneva, International Organization for Standardization (ISO Standard 18412:2005).
- Itoh S, Shimada H (1996) Micronucleus induction by chromium and selenium, and suppression by metallothionein inducer. *Mutation Research*, 367:233–236.
- Ivankovic S, Preussman R (1975) Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, 13:347–351.
- Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, Campbell P, Schmalzried TP, Black J, Amstutz HC (1996) Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 329(Suppl.):S256–263.
- James BR, Petura JC, Vitale RJ, Mussoline GR (1997) Oxidation–reduction chemistry of chromium: Relevance to the regulation and remediation of chromate-contaminated soils. *Journal of Soil Contamination*, 6:569–580.
- Jansen LH, Berrens L (1968) Sensitization and partial sensitization of guinea pigs to trivalent and hexavalent chromium. *Dermatologica*, 137:65–73.
- Janus JA, Krajnc EI (1990) *Integrated criteria document chromium: Effects*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection, p. 89.
- Jeejeebhoy KN (1999) The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potential toxin. *Nutrition Reviews*, 57:329–335.
- Johansson A, Robertson B, Curstedt T, Camner P (1986a) Rabbit lung after inhalation of hexa- and trivalent chromium. *Environmental Research*, 41:110–119.
- Johansson A, Wiernik A, Jarstrand C, Camner P (1986b) Rabbit alveolar macrophages after inhalation of hexa- and trivalent chromium. *Environmental Research*, 39:372–385.
- Johansson A, Robertson B, Curstedt T, Camner P (1987) Alveolar macrophage abnormalities in rabbits exposed to low concentrations of trivalent chromium. *Environmental Research*, 44:279–293.
- Kalliomäki PL, Tuomisaari M, Lakomaa EL, Kalliomäki K, Kivelä R (1983) Retention and clearance of stainless steel shieldgas welding fumes in rat lungs. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 44:649–654.
- Kalliomäki PL, Hyvärinen HK, Aitio A, Lakomaa EL, Kalliomäki K (1986) Kinetics of the metal components of intratracheally instilled stainless steel welding fume suspensions in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 43:112–119.
- Kaneko T (1979) [Chromosome damage in cultured human leukocytes induced by chromium chloride and chromium trioxide.] *Sangyo Igaku*, 18:136–137 (in Japanese).
- Katz AJ, Chiu A, Beaubier J, Shi X (2001) Combining *Drosophila melanogaster* somatic-mutation-recombination and electron-spin-resonance-spectroscopy data to interpret epidemiologic observations on chromium carcinogenicity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 222:61–68.
- Keegan N (2001) *Chromium*, 2nd ed. Worcester Park, Industrial Minerals Information Limited.
- Kerger BD, Paustenbach DJ, Corbett GE, Finley BL (1996) Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 141:145–158.
- Kerosuo H, Moe G, Hensten-Pettersen A (1997) Salivary nickel and chromium in subjects with different types of fixed orthodontic appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 111:595–598.
- Kieber RJ, Willey JD, Zvalaren SD (2002) Chromium speciation in rainwater: Temporal variability and atmospheric deposition. *Environmental Science and Technology*, 36:5321–5327.
- Kimbrough DE, Cohen Y, Winer AM, Creelman L, Mabuni C (1999) A critical assessment of chromium in the environment. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 29:1–46.
- King LD (1988) Retention of metals by several soils of the southeastern United States. *Journal of Environmental Quality*, 17(2):239–246.
- Kiptoo JK, Ngila JC, Sawula GM (2004) Speciation studies of nickel and chromium in wastewater from an electroplating plant. *Talanta*, 64:54–59.
- Kirk-Othmer (2003) *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. John Wiley & Sons.
- Kocadereli L, Atac PA, Kale PS, Ozer D (2000) Salivary nickel and chromium in patients with fixed orthodontic appliances. *The Angle Orthodontist*, 70:431–434.
- Kollmeier H, Seemann JW, Rothe G, Müller KM, Wittig P (1990) Age, sex, and region adjusted concentrations of chromium and nickel in lung tissue. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:682–687.
- Korallus U, Ehrlicher H, Wuestefeld E (1974a) [Trivalent chromium compounds—Results of a study in occupational medicine. I. General; technology; preliminary study.] *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin*, 9:51–54 (in German).
- Korallus U, Ehrlicher H, Wuestefeld E (1974b) [Trivalent chromium compounds—Results of a study in occupational medicine. II. Disease status analysis.] *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin*, 9:76–79 (in German).
- Korallus U, Ehrlicher H, Wuestefeld E (1974c) [Trivalent chromium compounds—Results of a study in occupational medicine. III. Clinical studies.] *Arbeitsmedizin-Sozialmedizin-Präventivmedizin*, 9:248–252 (in German).
- Kornhauser C, Wrobel K, Malacara J, Nava L, Gomez L, Gonzalez R (2002) Possible adverse effect of chromium in occupational exposure of tannery workers. *Industrial Health*, 40:207–213.
- Krachler M, Prohaska T, Koellensperger G, Rossipal E, Stingeder G (2000) Concentrations of selected trace elements in human milk and in infant formulas determined by magnetic sector field inductively coupled plasma–mass spectrometry. *Biological Trace Element Research*, 76:97–112.
- Kühn R, Pattard M, Pernak K, Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Research*, 23:501–510.
- Kumpulainen JT (1992) Chromium content of foods and diets. *Biological Trace Element Research*, 32:9–18.

- Kumpulainen J (1995) Chromium. In: Oskarsson A, ed. *Risk evaluation of essential trace elements: Essential versus toxic levels*. Copenhagen, Nordic Council of Ministers, pp. 133–143.
- Kurokawa Y, Matsushima M, Imazawa T, Takamura N, Takahashi M, Hayashi Y (1985) Promoting effect of metal compounds on rat renal tumorigenesis. *Journal of the American College of Toxicology*, 4:321–330.
- Landsberger S, Jervis RE, Kajrys G, Monaro S (1983) Characterization of trace elemental pollutants in urban snow using proton-induced X-ray-emission and instrumental neutron-activation analysis. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 16:95–130.
- Langgård S, Andersen A, Ravnstad J (1990) Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: An extended observation period. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:14–19.
- Laskin S, Kuschner M, Drew RT (1970) Studies in pulmonary carcinogenesis. In: Hanna MG, Nettesheim JP, Gilbert JP, eds. *Inhalation carcinogenesis*. Oak Ridge, TN, United States Atomic Energy Commission, Division of Technical Information Extension, pp. 321–351 (United States Atomic Energy Commission Symposium Series No. 18).
- Lavi N, Alfassi ZB (1990) Determination of trace amounts of cadmium, cobalt, chromium, iron, molybdenum, nickel, selenium, titanium, vanadium and zinc in blood and milk by neutron activation analysis. *Analyst*, 115:817–822.
- Lendinez E, Lorenzo ML, Cabrera C, Lopez MC (2001) Chromium in basic foods of the Spanish diet: Seafood, cereals, vegetables, olive oils and dairy products. *Science of the Total Environment*, 278:183–189.
- Levis AG, Majone F (1979) Cytotoxic and clastogenic effects of soluble chromium compounds on mammalian cell cultures. *British Journal of Cancer*, 44:523–533.
- Levis AG, Majone F (1981) Cytotoxic and clastogenic effects of soluble and insoluble compounds containing hexavalent and trivalent chromium. *British Journal of Cancer*, 44:219–235.
- Levy LS, Venitt S (1986) Carcinogenicity and mutagenicity of chromium compounds: The association between bronchial metaplasia and neoplasia. *Carcinogenesis*, 7:831–835.
- Lewalter J, Korallus U, Harzdorf C, Weidemann H (1985) Chromium bond detection in isolated erythrocytes: A new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 55:305–318.
- Liang P, Shi T, Lu H, Jiang Z, Hu B (2003) Speciation of Cr(III) and Cr(VI) by nanometer titanium dioxide micro-column and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B, Atomic Spectroscopy*, 58:1709–1714.
- Lim TH, Sargent T III, Kusubov N (1983) Kinetics of trace element chromium(III) in the human body. *American Journal of Physiology*, 244:R445–454.
- Lin KY, Chang BV, Wang YS (1996) Mobility of copper, zinc and chromium with municipal solid waste leachate in soils. *Proceedings of the National Science Council of the Republic of China B*, 20:19–25.
- Majone F, Rensi D (1979) Mitotic alterations, chromosome aberrations and sister chromatid exchanges induced by hexavalent and trivalent chromium on mammalian cells in vitro. *Caryologia*, 32:379–392.
- Mali JWH, Van Kooten WJ, Van Neer CJ (1963) Some aspects of the behaviour of chromium compounds in the skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 41:111–122.
- Malm O, Pfeiffer WC, Fiszman M, Azcue JM (1988) Transport and availability of heavy metals in the Paraiba Do Sul–Guandu River system, Rio de Janeiro State, Brazil. *Science of the Total Environment*, 75:201–209.
- Mancuso TF (1997) Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *American Journal of Industrial Medicine*, 31:129–139.
- Martin TR, Holdich DM (1986) The acute lethal toxicity of heavy metals to peracarid crustaceans (with particular reference to fresh-water asellids and gammarids). *Water Research*, 20:1137–1147.
- Mason CF, Stephenson A (2001) Metals in tissues of European otters (*Lutra lutra*) from Denmark, Great Britain and Ireland. *Chemosphere*, 44:351–353.
- Matsumoto N, Iijima S, Katsunuma H (1976) Placental transfer of chromic chloride and its teratogenic potential in embryonic mice. *Journal of Toxicological Sciences*, 2:1–13.
- Medeiros MG, Rodrigues AS, Batoréu MC, Laires A, Rueff J, Zhitkovich A (2003) Elevated levels of DNA–protein crosslinks and micronuclei in peripheral lymphocytes of tannery workers exposed to trivalent chromium. *Mutagenesis*, 18:19–24.
- Meisch HU, Schmitt-Beckmann I (1979) Influence of tri- and hexavalent chromium on two *Chlorella* strains. *Zeitschrift für Pflanzenphysiologie*, 94:231–239.
- Merian E (1984) Introduction on environmental chemistry and global cycles of chromium, nickel, cobalt, beryllium, arsenic, cadmium and selenium, and their derivatives. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 8:9–38.
- Merritt K, Brown SA (1996) Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 329(Suppl.):S233–243.
- Mertz W (1969) Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiological Reviews*, 49:163–239.
- Mertz W (1993) Chromium in human nutrition: A review. *Journal of Nutrition*, 123:626–633.
- Mertz W, Roginski EE, Reba RC (1965) Biological activity and fate of trace quantities of intravenous chromium(III) in the rat. *American Journal of Physiology*, 209:489–494.
- Mertz W, Roginski EE, Feldman FJ, Thurman DE (1969) Dependence of chromium transfer into the rat embryo on the chemical form. *Journal of Nutrition*, 99:363–367.
- Michels R, Nolte M, Reich M, Löer F (1991) Systematic effects of implanted prostheses made of cobalt–chromium alloys. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 110:61–74.
- Migliore L, Parrini M, Sbrana I, Biagini C, Battaglia A, Loprieno N (1991) Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminants: The age effect. *Mutation Research*, 256:13–20.
- Mikoczy Z, Schutz A, Hagmar L (1994) Cancer incidence and mortality among Swedish leather tanners. *Occupational and Environmental Medicine*, 51:530–535.

- Milford JB, Davidson CI (1985) The sizes of particulate trace elements in the atmosphere—a review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 35:1249–1260.
- Moore JW (1991) Chromium. In: *Inorganic contaminants of surface water: Research and monitoring priorities*. New York, NY, Springer-Verlag New York Inc., pp. 83–97 (Springer Series on Environmental Management).
- Morris BW, MacNeil S, Hardisty CA, Heller S, Burgin C, Gray TA (1999) Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 13:57–61.
- Morselli L, Cecchini M, Grandi E, Iannuccilli A, Barilli L, Olivieri P (1999) Heavy metals in atmospheric surrogate dry deposition. *Chemosphere*, 38:899–907.
- Moshtaghie AA, Ani M, Bazrafshan MR (1992) Comparative binding study of aluminum and chromium to human transferrin. Effect of iron. *Biological Trace Element Research*, 32:39–46.
- Motomizu S, Jitmanee K, Oshima M (2003) On-line collection/concentration of trace metals for spectroscopic detection via use of small-sized thin solid phase (STSP) column resin reactors. Application to speciation of Cr(III) and Cr(VI). *Analytica Chimica Acta*, 499:149–155.
- Moulin JJ, Portefaux P, Wild P, Mur JM, Smaghe G, Mantout B (1990) Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:537–543.
- Moulin JJ, Wild P, Mantout B, Fournier-Betz M, Mur JM, Smaghe G (1993) Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes and Control*, 4:75–81.
- Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananche B, Marquis N, Fevotte J, Fontana JM (2000) Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73:171–180.
- Moulinier H, Mazoyer R (1968) Contribution a l'étude de l'action du chrome sur la croissance des végétaux. *Annales Agronomiques*, 19:553–567.
- Mudroch A, Sarazin L, Lomas T (1988) Summary of surface and background concentrations of selected elements in the Great Lakes sediments. *Journal of Great Lakes Research*, 14:241–251.
- Nakamuro K, Yoshikawa K, Sayato Y, Kurata H (1978) Comparative studies of chromosomal aberration and mutagenicity of the trivalent and hexavalent chromium. *Mutation Research*, 58:175–181.
- NAS (1997) *The role of chromium in animal nutrition*. Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture, National Research Council, National Academy of Sciences. Washington, DC, National Academy Press.
- Neal C, Jarvie HP, Whitton BA, Gemmell J (2000) The water quality of the River Wear, north-east England. *Science of the Total Environment*, 251/252:153–172.
- Negliksi DS (1976) Acute toxicity of zinc, cadmium and chromium to the marine fishes, yellow-eye mullet (*Aldrichetta forsteri* C. & V.) and small-mouthed hardyhead (*Atherinasoma microstoma* Whitley). *Australian Journal of Marine and Freshwater Research*, 27:137–149.
- Nelson CC, Chen C, Tsai A, Dyer IA (1973) Effect of chelating agents on chromium absorption in rats. *Journal of Nutrition*, 103:1182–1186.
- Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, Marks J, Morton C, Taylor J, Horowitz S, Finley B (1994) A study of chromium induced allergic contact dermatitis with 54 volunteers: Implications for environmental risk assessment. *Occupational and Environmental Medicine*, 51:371–380.
- Nicolaou G, Pietra R, Sabbioni E, Mosconi G, Cassina G, Seghizzi P (1987) Multielement determination of metals in biological specimens of hard metal workers: A study carried out by neutron activation analysis. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 1:73–77.
- Nijs M, Kirsch-Volders M (1986) Induction of spindle inhibition and abnormal mitotic figures by Cr(II), Cr(III) and Cr(VI) ions. *Mutagenesis*, 1:247–252.
- NIOSH (1994a) Method 7024: Chromium and compounds, as Cr. In: *NIOSH manual of analytical methods*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
- NIOSH (1994b) Method 7300: Elements by ICP (nitric/perchloric acid ashing). In: *NIOSH manual of analytical methods*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
- NIOSH (1994c) Method 7703: Chromium, hexavalent, by field-portable spectrophotometry. In: *NIOSH manual of analytical methods*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
- Nollendorf A, Pakalne E, Upitis V (1972) [Little known trace elements in *Chlorella* culture.] *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis (Latvian SSR)*, 7:33–43 (in Russian) [cited in IPCS, 1988].
- NRCC (1976) *Effects of chromium in the Canadian environment*. Ottawa, Ontario, National Research Council of Canada, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, p. 168.
- Nriagu JO (1979) Copper in the atmosphere and precipitation. In: Nriagu JO, ed. *Copper in the environment. Part 1. Ecological cycling*. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 43–75.
- NTP (2004) *Chromium picolinate monohydrate*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (<http://ntp.niehs.nih.gov/objectid=BD466797-123F-7908-7B4627379E1CE3E6>).
- Nurminen M (2005) Overview of the human carcinogenicity risk assessment of metallic chromium and trivalent chromium. *The Internet Journal of Epidemiology*, 2(1) (<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ije/vol2n1/chromium.xml>).
- Nygren O, Wahlberg JE (1998) Speciation of chromium in tanned leather gloves and relapse of chromium allergy from tanned leather samples. *Analyst*, 123:935–937.
- OECD (1992) *Report of the OECD workshop on extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 59).

- OECD (1995) *Guidance document for aquatic effects assessment*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD Environment Monograph No. 92).
- Offenbacher EG (1994) Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *Trace Elements and Electrolytes*, 11:178–181.
- Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX (1988) Chromium in human nutrition. *Annual Review of Nutrition*, 8:543–563.
- O'Flaherty EJ, Kerger BD, Hays SM, Paustenbach DJ (2001) A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans. *Toxicological Sciences*, 60:196–213.
- Ogawa HI, Shibahara T, Iwata H, Okada T, Tsuruta S, Kakimoto K, Sakata K, Kato Y, Ryo H, Itoh T, Fujikawa K (1994) Genotoxic activities in vivo of cobaltous chloride and other metal chlorides as assayed in the *Drosophila* wing spot test. *Mutation Research*, 320:133–140.
- Ohno H, Hanaoka F (1982) Inducibility of sister-chromatid exchanges by heavy-metal ions. *Mutation Research*, 104:141–145.
- Olin KL, Stearns DM, Armstrong WH, Keen CL (1994) Comparative retention/absorption of <sup>51</sup>chromium (<sup>51</sup>Cr) from <sup>51</sup>Cr chloride, <sup>51</sup>Cr nicotinate and <sup>51</sup>Cr picolinate in a rat model. *Trace Elements and Electrolytes*, 11:182–186.
- Ondov JM, Choquette CE, Zoller WH, Gordon GE, Biermann AH, Heft RE (1989) Atmospheric behavior of trace elements on particles emitted from a coal-fired power plant. *Atmospheric Environment*, 23:2193–2204.
- Onkelinx C (1977) Compartment analysis of metabolism of chromium(III) in rats of various ages. *American Journal of Physiology*, 232:E478–484.
- Oshida PS, Ward LS, Mearns AJ (1981) Effects of hexavalent and trivalent chromium on the reproduction of *Neanthes arenaceodentata* (Polychaeta). *Marine Environmental Research*, 5:41–49.
- Oumeish OY, Rushaidat QM (1980) Contact dermatitis to military boots in Jordan. *Contact Dermatitis*, 6:498.
- Outridge PM, Scheuhammer AM (1993) Bioaccumulation and toxicology of chromium: Implications for wildlife. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 130:31–77.
- Pacyna JM, Ottar B (1985) Transport and chemical-composition of the summer aerosol in the Norwegian Arctic. *Atmospheric Environment*, 19:2109–2120.
- Park HS, Yu HJ, Jung KS (1994) Occupational asthma caused by chromium. *Clinical and Experimental Allergy*, 24:676–681.
- Parker JG (1984) The effects of selected chemicals and water-quality on the marine polychaete—Ophryotrocha-Diadema. *Water Research*, 18:865–868.
- Perrault G, Dufresne A, Strati G, McNeil M, Michaud D, Baril M, Bégin R, Labbé J, Larivière P, Eeckhaoudt S, Van-Grieken R (1995) Physico-chemical fate of chromium compounds in the sheep lung model. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 44:247–262.
- Petersen R, Thomsen JF, Jorgensen NK, Mikkelsen S (2000) Half life of chromium in serum and urine in a former plasma cutter of stainless steel. *Occupational and Environmental Medicine*, 57:140–142.
- Petruzzelli G, Lubrano L, Cervelli S (1987) Heavy metal uptake by wheat seedlings grown in fly ash-amended soils. *Water, Air, and Soil Pollution*, 32:389–395.
- Pickering QH, Henderson C (1966) The acute toxicity of some heavy metals of different species of warmwater fishes. *International Journal of Air and Water Pollution*, 10:453–463.
- Polak L, Turk JL, Frey JR (1973) Studies on contact hypersensitivity to chromium compounds. *Progress in Allergy*, 17:145–226.
- Prasada Rao T, Karthikeyan S, Vijayalekshmy B, Iyer CSP (1998) Speciative determination of chromium(VI) and chromium(III) using flow-injection on-line preconcentration and flame atomic-absorption spectrometric detection. *Analytica Chimica Acta*, 369:69–77.
- Puntoni R, Valerio A, Cresta E, Filiberti R, Bonassi S, Vercelli M (1984) [Mortality among workers in a tannery.] *La Medicina del Lavoro*, 75:471–477.
- Raffetto G, Parodi S (1977) Direct interaction with cellular targets as the mechanism for chromium carcinogenesis. *Tumori*, 63:503–512.
- Rai D, Sass BM, Moore DA (1987) Chromium(III) hydrolysis constants and solubility of chromium(III) hydroxide. *Inorganic Chemistry*, 26:345–349.
- Rai LC, Dubey SK (1989) Impact of chromium and tin on a nitrogen-fixing cyanobacterium *Anabaena doliolum*: Interaction with bivalent cations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 17:94–104.
- Raithel HJ, Schaller KH, Kraus T, Lehnert G (1993) Biomonitoring of nickel and chromium in human pulmonary tissue. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65:S197–200.
- Ramelow GJ, Maples RS, Thompson RL, Mueller CS, Webre C, Beck JN (1987) Periphyton as monitors for heavy metal pollution in the Calcasieu River estuary. *Environmental Pollution*, 43:247–261.
- Ramelow GJ, Webre CL, Mueller CS, Beck JN, Young JC, Langley MP (1989) Variations of heavy-metals and arsenic in fish and other organisms from the Calcasieu River and Lake, Louisiana. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 18:804–818.
- Randall JA, Gibson RS (1987) Serum and urine chromium as indices of chromium status in tannery workers. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 185:16–23.
- Rehboldt R, Menapace LW, Nerrie B, Alessandrello D (1972) The effect of increased temperature upon the acute toxicity of some heavy metal ions. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 8:91–96.
- Rehboldt R, Lasko L, Shaw C, Wirhowski E (1973) The acute toxicity of some heavy metal ions toward benthic organisms. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 10:291–294.
- Richard FC, Bourg ACM (1991) Aqueous geochemistry of chromium: A review. *Water Research*, 25:807–816.
- Riedel GF, Sanders JG (1998) Trace element speciation and behavior in the tidal Delaware River. *Estuaries*, 21:78–90.

- Riihimäki V, Luotamo M, eds (2006) *Health risk assessment report for metallic chromium and trivalent chromium*. Paris, International Chromium Development Association (<http://www.icdachromium.com/>).
- Ross DS, Sjogren RE, Bartlett RJ (1981) Behavior of chromium in soils: IV. Toxicity to microorganisms. *Journal of Environmental Quality*, 10:145–148.
- Rossner P, Bencko V, Sram RJ (1981) Combined action of chromium and nickel on mouse and hamster fibroblast cell lines. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology*, 25:252–258.
- Sainio E-L, Jolanki R, Hakala E, Kanerva L (2000) Metals and arsenic in eye shadows. *Contact Dermatitis*, 42:5–10.
- Saleh FY, Parkerton TF, Lewis RV, Huang JH, Dickson KL (1989) Kinetics of chromium transformations in the environment. *Science of the Total Environment*, 86:25–41.
- Salminen R, Batista MJ, Bidovec M, Demetriades A, De Vivo B, De Vos W, Duris M, Gilucis A, Gregorauskiene V, Halamic J, Heitzmann P, Lima A, Jordan G, Klaver G, Klein P, Lis J, Locutura J, Marsina K, Mazreku A, O'Connor PJ, Olsson SÅ, Ottesen RT, Petersell V, Plant JA, Reeder S, Salpeteur I, Sandström H, Siewers U, Steenfelt A, Tarvainen T (2005) *Geochemical atlas of Europe. Part 1: Background information, methodology and maps*. Forum of European Geological Surveys (<http://www.gtk.fi/publ/foregsatlas/index.php>).
- Saltzman BE, Cholak J, Schafer LJ, Yeager DW, Meiners BG, Svetlik J (1985) Concentration of six metals in the air of eight cities. *Environmental Science and Technology*, 19:328–333.
- Samitz MH, Gross S (1960) Extraction by sweat of chromium from chromate tanned leathers. *Journal of Occupational Medicine*, 2:12–14.
- Sauvant MP, Pepin D, Groliere CA, Bohatier J (1995) Effects of organic and inorganic substances on the cell proliferation of L-929 fibroblasts and *Tetrahymena pyriformis* GL protozoa used for toxicological bioassays. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55:171–178.
- Savarino L, Stea S, Granchi D, Visentin M, Ciapetti G, Donati ME, Rollo G, Zinghi G, Pizzoferrato A, Montanaro L, Toni A (2000) Sister chromatid exchanges and ion release in patients wearing fracture fixation devices. *Journal of Biomedical Materials Research*, 50:21–26.
- Sayato Y, Nakamuro K, Matsui S, Ando M (1980) Metabolic fate of chromium compounds. I. Comparative behavior of chromium in rat administered with  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$  and  $^{51}\text{CrCl}_3$ . *Journal of Pharmacobiodynamics*, 3:17–23.
- Sbrana I, Caretto S, Lascialfari D, Rossi G, Marchi M, Loprieno N (1990) Chromosomal monitoring of chromium-exposed workers. *Mutation Research*, 242:305–312.
- Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C, Zweymueller K, Ruediger HW (1999) Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 37:839–844.
- Schmidt JA, Andren AW (1984) Deposition of airborne metals into the Great Lakes: An evaluation of past and present estimations. *Advances in Environmental Science and Technology*, 143:81–103.
- Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WHJ (1964) Chromium, lead, cadmium, nickel and titanium in mice: Effect on mortality, tumors and tissue levels. *Journal of Nutrition*, 86:239–250.
- Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WHJ (1965) Chromium, cadmium and lead in rats: Effects on life span, tumors and tissue levels. *Journal of Nutrition*, 86:51–66.
- Schroeder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37:1267–1285.
- Schwarz K, Mertz W (1957) A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 72:515–518.
- Schwarz K, Mertz W (1959) Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 85:292–295.
- Seoane AI, Dulout FN (2001) Genotoxic ability of cadmium, chromium and nickel salts studied by kinetochore staining in the cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Mutation Research*, 490:99–106.
- Shanker AK, Cervantes C, Loza-Tavera H, Avudainayagam S (2005) Chromium toxicity in plants. *Environment International*, 31:739–753.
- Sheppard MI, Thibault DH (1991) A 4-year mobility study of selected trace-elements and heavy-metals. *Journal of Environmental Quality*, 20:101–114.
- Sheridan PJ, Zoller WH (1989) Elemental composition of particulate material sampled from the Arctic haze aerosol. *Journal of Atmospheric Chemistry*, 9:363–381.
- Shirakawa T, Morimoto K (1996) Brief reversible bronchospasm resulting from bichromate exposure. *Archives of Environmental Health*, 51:221–226.
- Siegenthaler U, Laine A, Polak L (1983) Studies on contact sensitivity to chromium in the guinea pig. The role of valence in the formation of the antigenic determinant. *Journal of Investigative Dermatology*, 80:44–47.
- Simpson JR, Gibson RS (1992) Hair, serum, and urine chromium concentrations in former employees of the leather tanning industry. *Biological Trace Element Research*, 32:155–159.
- Singh J, Carlisle DL, Pritchard DE, Patierno SR (1998) Chromium-induced genotoxicity and apoptosis: Relationship to chromium carcinogenesis (review). *Oncology Reports*, 5:1307–1318.
- Sipowicz MA, Anderson LM, Utermahlen WE, Issaq HJ, Kasprzak KS (1997) Uptake and tissue distribution of chromium(III) in mice after a single intraperitoneal or subcutaneous administration. *Toxicology Letters*, 93:9–14.
- Sivakumar S, Subbhuraam CV (2005) Toxicity of chromium(III) and chromium(VI) to the earthworm *Eisenia fetida*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 62:93–98.
- Smith RA, Alexander RB, Wolman MG (1987) Water-quality trends in the nation's rivers. *Science*, 235:1607–1615.
- Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS (1969) Range finding toxicity data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 30:470–476.

- Snow ET (1994) Effects of chromium on DNA replication in vitro. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 3):41–44.
- Sperling M, Xu SK, Welz B (1992) Determination of chromium(III) and chromium(VI) in water using flow injection on-line preconcentration with selective adsorption on activated alumina and flame atomic absorption spectrometric detection. *Analytical Chemistry*, 64:3101–3108.
- Stackhouse RA, Benson WH (1989) The effect of humic acid on the toxicity and bioavailability of trivalent chromium. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 17:105–111.
- Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE (1995) Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB Journal*, 9:1643–1648.
- Stella M, Montaldi A, Rossi R, Rossi G, Levis AG (1982) Clastogenic effects of chromium on human lymphocytes in vitro and in vivo. *Mutation Research*, 101:151–164.
- Stern FB (2003) Mortality among chrome leather tannery workers: An update. *American Journal of Industrial Medicine*, 44:197–206.
- Stern FB, Beaumont JJ, Halperin WE, Murthy LI, Hills BW, Fajen JM (1987) Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 13:108–117.
- Stevens DG, Chapman GA (1984) Toxicity of trivalent chromium to early life stages of steelhead trout. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 3:125–133.
- Stilwell DE, Gorny KD (1997) Contamination of soil with copper, chromium, and arsenic under decks built from pressure treated wood. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 58:22–29.
- Stoner GD, Shimkin MB, Troxell MC, Thompson TL, Terry LS (1976) Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Research*, 36:1744–1747.
- Stupar J, Vrtovec M, Kocijancic A, Gantar A (1999) Chromium status of tannery workers in relation to metabolic disorders. *Journal of Applied Toxicology*, 19:437–446.
- Sullivan MF, Miller BM, Goebel JC (1984) Gastrointestinal absorption of metals ( $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{95\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{109}\text{Cd}$ ,  $^{113}\text{Sn}$ ,  $^{147}\text{Pm}$ , and  $^{238}\text{Pu}$ ) by rats and swine. *Environmental Research*, 35:439–453.
- Sumida T, Ikenoue T, Hamada K, Sabarudin A, Oshima M, Motomizu S (2005) On-line preconcentration using dual minicolumns for the speciation of chromium(III) and chromium(VI) and its application to water samples as studied by inductively coupled plasma–atomic emission spectrometry. *Talanta*, 68:388–393.
- Suzuki Y, Homma K, Minami M, Yoshikawa H (1984) Distribution of chromium in rats exposed to hexavalent chromium and trivalent chromium aerosols. *Industrial Health*, 22:261–277.
- Svensson BG, Englander V, Akesson B, Attewell R, Skerfving S, Ericson A, Moller T (1989) Deaths and tumors among workers grinding stainless steel. *American Journal of Industrial Medicine*, 15:51–59.
- Swaine DJ, Mitchell RL (1960) Trace-element distribution in soil profiles. *Journal of Soil Science*, 11:347–368.
- Swensson Å (1977) Experimentella undersökningar över fibrogenetiska effekterna av kromit. *Arbete och Hälsa*, 2:1–14.
- Sykes RL, Corning DR, Earl NJ (1981) The effect of soil-chromium(III) on the growth and chromium absorption of various plants. *Journal of the American Leather Chemists Association*, 76:102–125.
- Tabatabal MA (1977) Effects of trace elements on urease activity in soils. *Soil Biology and Biochemistry*, 9:9–13.
- Taioli E, Zhitkovich A, Kinney P, Udasin I, Toniolo P, Costa M (1995) Increased DNA–protein crosslinks in lymphocytes of residents living in chromium-contaminated areas. *Biological Trace Element Research*, 50:175–180.
- Tang A-N, Jiang D-Q, Jiang Y, Wang S-W, Yan X-P (2004) Cloud point extraction for high-performance liquid chromatographic speciation of Cr(III) and Cr(VI) in aqueous solutions. *Journal of Chromatography A*, 1036:183–188.
- Tatara CP, Newman MC, McCloskey JT, Williams PL (1998) Use of ion characteristics to predict relative toxicity of mono-, di- and trivalent metal ions: *Caenorhabditis elegans* LC<sub>50</sub>. *Aquatic Toxicology*, 42:255–269.
- Thomann RV, Snyder CA, Squibb KS (1994) Development of a pharmacokinetic model for chromium in the rat following sub-chronic exposure. I. The importance of incorporating long-term storage compartment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128:189–198.
- Tomlinson MJ, Wang J, Caruso J (1994) Speciation of toxicologically important transition metals using ion chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 9:957–964.
- Tsapakos MJ, Hampton TH, Wetterhahn KE (1983) Chromium(VI)-induced DNA lesions and chromium distribution in rat kidney, liver, and lung. *Cancer Research*, 43:5662–5667.
- Tsuda H, Kato K (1977) Chromosomal aberrations and morphological transformation in hamster embryonic cells treated with potassium dichromate in vitro. *Mutation Research*, 46:87–94.
- Turbak SC, Olson SB, McFeters GA (1986) Comparison of algal assay systems for detecting waterborne herbicides and metals. *Water Research*, 20:91–96.
- Ullmann's (2004) *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 7th ed. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- Umeda M, Nishimura M (1979) Inducibility of chromosomal aberrations by metal compounds in cultured mammalian cells. *Mutation Research*, 67:221–229.
- Urasa IT, Nam SH (1989) Direct determination of chromium(III) and chromium(VI) with ion chromatography using direct current plasma emission as element-selective detector. *Journal of Chromatographic Science*, 27:30–37.
- USEPA (1978) *Review of the environmental effects of pollutants. III. Chromium*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, p. 285.
- USEPA (1979) *Water-related environmental fate of 129 priority pollutants: Vol. I. Introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards, Office of Water and Waste Management, pp. 40–43 (EPA 440/5-79-029a).

- USEPA (1980) *Ambient water quality criteria for chromium*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency.
- USEPA (1984) *Health effects assessment for trivalent chromium*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste Emergency Response.
- USEPA (1985) *Ambient water quality criteria for chromium—1984*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Environmental Criteria and Assessment Office.
- USEPA (1988) *Fate of chromium(III) in chlorinated water*. Cincinnati, OH, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (NTIS PB88-130992).
- USGS (1984) *Elemental concentrations in soils and other surficial materials of the conterminous United States*. Washington, DC, United States Geological Survey.
- Van Cauwenbergh R, Hendrix P, Robberecht H, Deelstra HA (1996) Daily dietary chromium intake in Belgium, using duplicate portion sampling. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 203:203–206.
- Van Gestel CAM, Dirven Van Breemen EM, Baerselman R (1993) Accumulation and elimination of cadmium, chromium and zinc and effects on growth and reproduction in *Eisenia andrei* (Oligochaeta, Annelida). *Science of the Total Environment Supplement*, 1:585–597.
- Van Heerden PV, Jenkins IR, Woods WP, Rossi E, Cameron PD (1994) Death by tanning—a case of fatal basic chromium sulphate poisoning. *Intensive Care Medicine*, 20:145–147.
- Van Neer FCJ (1963) Sensitization of guinea pigs to chromium compounds [letter]. *Nature*, 198:1013.
- Vanoeteren C, Cornelis R, Versieck J (1986) Evaluation of trace elements in human lung tissue. I. Concentration and distribution. *Science of the Total Environment*, 54:217–230.
- Venier P, Montaldi A, Busi L, Gava C, Zentilin L, Tecchio G, Bianchi V, Levis AG (1985) Genetic effects of chromium tannins. *Carcinogenesis*, 6:1327–1335.
- Vernot EH, MacEwen JD, Haun CC, Kinkead ER (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 42:417–423.
- Vincent JB (1999) Mechanisms of chromium action: Low-molecular-weight chromium-binding substance. *Journal of the American College of Nutrition*, 18:6–12.
- Vincent JB (2000) Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutrition Reviews*, 58:67–72.
- Visek WJ, Whitney IB, Kuhn USG, Comar CL (1953) Metabolism of Cr-51 by animals as influenced by chemical state. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 84:610–615.
- Vuori E, Kumpulainen J (1987) A new low level of chromium in human liver and spleen. *Trace Elements in Medicine*, 4:88–91.
- Wada O, Wu GY, Yamamoto A, Manabe S, Ono T (1983) Purification and chromium-excretory function of low-molecular-weight, chromium-binding substances from dog liver. *Environmental Research*, 32:228–239.
- Wahlberg JE (1965) Percutaneous toxicity of metal compounds. A comparative investigation in guinea pigs. *Archives of Environmental Health*, 11:201–204.
- Wahlberg JE, Skog E (1965) Percutaneous absorption of trivalent and hexavalent chromium. A comparative investigation in the guinea pig by means of <sup>51</sup>Cr. *Archives of Dermatology*, 92:315–318.
- Wallach S, Verch RL (1984) Placental transport of chromium. *Journal of the American College of Nutrition*, 3:69–74.
- Walsh AR, O'Halloran J, Gower AM (1994) Some effects of elevated levels of chromium (III) in sediments to the mullet *Chelon labrosus* (R.). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 27:168–176.
- Wang WX, Griscom SB, Fisher NS (1997) Bioavailability of Cr(III) and Cr(VI) to marine mussels from solute and particulate pathways. *Environmental Science and Technology*, 31:603–611.
- Warne MS (1998) *Critical review of methods to derive water quality guidelines for toxicants and a proposal for a new framework*. Canberra, Environment Australia (Supervising Scientist Report 135).
- Warnick S, Bell H (1969) The acute toxicity of some heavy metals to different species of aquatic insects. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 41:280–284.
- Watling HR, Watling RJ (1982) Comparative effects of metals on the filtering rate of the brown mussel (*Perna perna*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 29:651–657.
- Whalley C, Hursthouse A, Rowlett S, Iqbal-Zahid P, Vaughan H, Durant R (1999) Chromium speciation in natural waters draining contaminated land, Glasgow, U.K. *Water, Air, and Soil Pollution*, 112:389–405.
- WHO (1996) *Trace elements in human nutrition and human health*. Geneva, World Health Organization.
- Wiegand HJ, Ottenwalder H, Bolt HM (1984) Disposition of intratracheally administered chromium(III) and chromium(VI) in rabbits. *Toxicology Letters*, 22:273–276.
- Wiersema JM, Wright L, Rogers B, Barta R, Haeuser L, Price JH (1984) Human exposure to potentially toxic elements through ambient air in Texas. In: *Proceedings of the 77th annual meeting of the Air Pollution Control Association, San Francisco, CA, 24–29 June 1984*. Austin, TX, Air Pollution Control Association, pp. 2–15.
- Wilplinger M, Schonsleben I, Pfannhauser W (1995) [Chromium in Austrian foods.] *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 201:521–523 (in German).
- Wilplinger M, Schonsleben I, Pfannhauser W (1996) [Condition of supply of Austrians with the trace element chromium.] *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 203(3):207–209 (in German).
- Wong MH, Lau WM, Tong TY, Liu WK, Luk KC (1982) Toxic effects of chromic sulphate on the common carp, *Cyprinus carpio*. *Toxicology Letters*, 10:225–232.
- Yagi T, Nishioka H (1977) DNA damage and its degradation by metal compounds. *Science and Engineering Review of Doshisha University*, 18:1–8.

Yalçın S, Apak R (2004) Chromium (III, VI) speciation analysis with preconcentration on a maleic acid-functionalized XAD sorbent. *Analytica Chimica Acta*, 505:25–35.

Yamamoto A, Wada O, Manabe S (1989) Evidence that chromium is an essential factor for biological activity of low-molecular-weight, chromium binding substance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 163:189–193.

Yeardley RB, Lazorchak JM, Paulsen SG (1998) Elemental fish tissue contamination in northeastern US lakes: Evaluation of an approach to regional assessment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17:1875–1884.

Yesilada E (2001) Genotoxicity testing of some metals in the *Drosophila* wing somatic mutation and recombination test. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 66:464–469.

Young TC, Waltman MR, Theis TL, DePinto JV (1992) Studies of heavy metal sorption by Trenton Channel (Detroit River) sediments. *Hydrobiologia*, 235/236:649–660.

Yu J, Wu X-J, Chen Z (2001) Separation and determination of Cr(III) by titanium dioxide-filled column and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 436:59–67.

Yu W, Sipowicz MA, Haines DC, Birely L, Diwan BA, Riggs CW, Kasprzak KS, Anderson LM (1999) Preconception urethane or chromium(III) treatment of male mice: Multiple neoplastic and non-neoplastic changes in offspring. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 158:161–176.

Zachariae C, Agner T, Menne T (1996) Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis*, 35:83–85.

Zahid ZR, Al-Hakkak ZS, Kadhim AHH, Elias EA, Al-Jumaily IS (1990) Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium on spermatogenesis of the mouse. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 25:131–136.

Zhang L, Zhou K (1992) Background values of trace elements in the source area of the Yangtze River. *Science of the Total Environment*, 125:391–404.

## APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

AAS	atomic absorption spectrometry
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
bw	body weight
CAS	Chemical Abstracts Service
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
DNA	deoxyribonucleic acid
dw	dry weight
EC <sub>50</sub>	median effective concentration
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
FCA	Freund's complete adjuvant
FEV <sub>1.0</sub>	forced expiratory volume in 1 s
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health
FVC	forced vital capacity
GAAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry
GLP	Good Laboratory Practice
HC <sub>5</sub>	hazardous concentration for 5% of species
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC <sub>50</sub>	median inhibitory concentration
ICDA	International Chromium Development Association
ICP-AES	inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry
Ig	immunoglobulin
IPCS	International Programme on Chemical Safety
ISO	International Organization for Standardization
LC <sub>50</sub>	median lethal concentration
LD <sub>50</sub>	median lethal dose
LMWCr	low-molecular-weight chromium-binding substance
LOAEC	lowest-observed-adverse-effect concentration
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MET	minimum elicitation threshold
MMAD	mass median aerodynamic diameter
NAA	neutron activation analysis
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
NOEC	no-observed-effect concentration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OJ	orange juice
PNEC	predicted no-effect concentration

RNA	ribonucleic acid
SCE	sister chromatid exchange
USA	United States of America
USEPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization
ww	wet weight

## APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

**Riihimäki V, Luotamo M, eds (2006) *Health risk assessment report for metallic chromium and trivalent chromium*. Paris, International Chromium Development Association (<http://www.icdachromium.com/>).**

The *Health Risk Assessment Report for Metallic Chromium and Trivalent Chromium* (Riihimäki & Luotamo, 2006) was prepared by the Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) for the Commission of the International Chromium Development Association (ICDA) and the International Stainless Steel Forum. The report was published by ICDA in 2006. Copies can be obtained from the ICDA Secretariat (see <http://www.icdachromium.com/>).

The following scientists from FIOH contributed to the development of the *Health Risk Assessment Report for Metallic Chromium and Trivalent Chromium*: Dr Vesa Riihimäki (principal investigator), Dr Kerstin Engström, Dr Riitta Jolanki, Dr Mirja Kiilunen, Dr Kimmo Louekari, Dr Marita Luotamo, Dr Hannu Norppa, Dr Markku Nurminen, Ms Hanna Paananen, Dr Tiina Santonen, and Dr Antti Zitting. The document went through a peer review by the project steering group, which consisted of representatives of academia, FIOH scientists, and the chromium industry.

**ATSDR (2000) *Toxicological profile for chromium*. Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.**

The *Toxicological Profile for Chromium* was prepared by the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) through a contract with the Syracuse Research Corporation. The profile was published in final form in September 2000. Copies of the profile can be obtained from:

Division of Toxicology  
 Agency for Toxic Substances and Disease Registry  
 Public Health Service  
 United States Department of Health and Human Services  
 1600 Clifton Road NE, Mailstop E-32  
 Atlanta, Georgia 30333  
 USA

Ms Sharon Wilbur, ATSDR, Division of Toxicology and Environmental Medicine, and Drs Lisa Ingerman, Mario Citra, Mark Osier, and David Wohlers, Syracuse Research Corporation, contributed to the development of the toxicological profile as chemical manager and authors. The profile has undergone three ATSDR internal reviews, including a Health Effects Review, a Minimal Risk Level Review, and a Data Needs Review. An external peer review panel was assembled for the update profile for chromium. The panel consisted of the following members: Dr William Berndt, University of Nebraska Medical Center; Dr Max Costa, The George Washington University Medical School and School of Public Health; and Dr Elizabeth Snow, New York University Medical Center. These experts collectively have knowledge of chromium's physical and chemical properties, toxicokinetics, key health end-points, mechanisms of action, human and animal exposure, and quantification of risk to humans. All reviewers were selected in conformity with the conditions for peer review specified in

Section 104(i)(13) of the United States Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act, as amended.

Scientists from ATSDR reviewed the peer reviewers' comments and determined which comments were to be included in the profile. A listing of the peer reviewers' comments not incorporated in the profile, with a brief explanation of the rationale for their exclusion, exists as part of the administrative record for this compound. A list of databases reviewed and a list of unpublished documents cited are also included in the administrative record.

The citation of the peer review panel should not be understood to imply its approval of the profile's final content.

### APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on inorganic chromium(III) compounds was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. An open invitation to participate in the peer review process was also published on the IPCS web site. Comments were received from:

M. Baril, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail, Montreal, Quebec, Canada

R. Benson, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

S. Bull, Chemical Hazards and Poisons Division, Health Protection Agency, London, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

G. Darrie, International Chromium Development Association, Paris, France

H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

M. Nordberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, New South Wales, Australia

F. Sullivan, United Kingdom

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Workplace Area (MAK Commission), Freising-Weihenstephan, Germany

**APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW  
BOARD**

**Helsinki, Finland  
26–29 March 2007**

**Members**

Dr A. Aitio, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Professor H. Bouwman, School of Environmental Sciences and Development, North-West University, Potchefstroom, South Africa

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Devotta, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fructengarten, Centro de Controle de Intoxicacoes de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr S. Keith, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Santonen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr B. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, Australia

Dr M. Sweeney, Division of Surveillance, Hazard Evaluations & Field Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr P. Watts, BIBRA Information Services Ltd, Sutton, United Kingdom

Ms D. Willcocks, Australian Department of Health and Ageing, Sydney, Australia

**Secretariat**

Dr J. Bartram, Assessing and Managing Environmental Risks to Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mrs S. Marples, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

## APPENDIX 5 — OUTLINE OF THE SPECIES SENSITIVITY DISTRIBUTION METHOD (DUTCH STATISTICAL EXTRAPOLATION METHOD) USED TO DERIVE GUIDANCE VALUES FOR TRIVALENT CHROMIUM FOR THE PROTECTION OF AQUATIC SPECIES

### Introduction

The traditional approach to using single-species toxicity data to protect field ecosystems has been to apply standardized assessment factors, safety factors, or application factors to the lowest toxicity figure for a particular chemical. The magnitude of these safety factors depends on whether acute or chronic toxicity figures are available and the degree of confidence that one has in whether the figures reflect the field situation. Most of the factors are multiples of 10, and larger factors are applied where there is less certainty in the data. For example, a factor of 1000 is generally used for acute data.

Concerns have often been raised as to the arbitrary nature of assessment factors (Chapman et al., 1998) and the fact that they do not conform to risk assessment principles. OECD (1992) recommended that assessment factors be used only when there are inadequate data to allow statistical extrapolation methods to be used.

The following sections briefly outline the statistical extrapolation method used to derive the trivalent chromium guidance values for the protection of freshwater aquatic organisms for this CICAD. Much of the text is taken directly from the *Australian and New Zealand Guidelines for Fresh and Marine Water Quality* (ANZECC/ARMCANZ, 2000).

### Use of statistical extrapolation methods

New methods using statistical risk-based approaches have been developed over the last decade for deriving guideline (trigger) values. These are based on calculations of a statistical distribution of laboratory ecotoxicity data and attempt to offer a predetermined level of protection, usually 95%. The approach of Aldenberg & Slob (1993) has been adopted in the Netherlands, Australia, and New Zealand for guideline derivation and is recommended for use by the OECD. It was chosen because of its theoretical basis, its ease of use, and the fact that it has been extensively evaluated. Warne (1998) compared in detail the risk-based and assessment factor approaches used in various countries.

The Aldenberg & Slob (1993) method uses a statistical approach to protect 95% of species with a predetermined level of confidence, provided there is an adequate data set. This approach uses available data from all tested species (not just the most sensitive species) and considers these data to be a subsample of the range of concentrations at which effects would occur in all species in the environment. The method may be applied if toxicity data, usually chronic NOEC values, are available for at least five different species from at least four taxonomic groups. Data are entered into a computer program and generally fitted to a log-logistic distribution. A hazardous concentration for  $p$  per cent of the species ( $HC_p$ ) is derived.  $HC_p$  is a value such that the probability of selecting a species from the community with a NOEC lower than  $HC_p$  is equal to  $p$  (e.g. 5%,  $HC_5$ ).  $HC_5$  is the estimated concentration that should protect 95% of species. A level of uncertainty is associated with this derived value, and so values with a given confidence level (e.g. 50% or 95%) are computed in the program by attaching a

distribution to the error in the tail. The ANZECC/ARMCANZ (2000) guidelines use the median of 50% confidence.

$HC_5$  is estimated by dividing the geometric mean of the NOEC values for  $m$  species by an extrapolation factor  $T$  (OECD, 1995), where:

$$T = \exp^{(s_m \times k)}$$

and where  $s_m$  is the sample standard deviation of the natural logarithm of the NOEC values for  $m$  species; and  $k$  is the one-sided tolerance limit factor for a logistic or normal distribution (from computer simulations).

The Aldenberg & Slob (1993) extrapolation method is based on several critical assumptions, outlined below. Many of these are common to other statistical distribution methods:

- The ecosystem is sufficiently protected if theoretically 95% of the species in the system are fully protected.
- The distribution of the NOECs is symmetrical (not required in the ANZECC/ARMCANZ [2000] modification).
- The available data are derived from independent random trials of the total distribution of sensitivities in the ecosystem.
- Toxicity data are distributed log-logistically, i.e. a logistic distribution is the most appropriate to use.
- There are no interactions between species in the ecosystem.
- NOEC data are the most appropriate data to use to set ambient environmental guidelines.
- NOEC data for five species are a sufficient data set.

### Modification of the Aldenberg & Slob (1993) approach

The Aldenberg & Slob (1993) approach assumes the data are best fitted to a log-logistic distribution. For some data sets, however, a better fit is obtained with other models. By using a program developed by CSIRO Biometrics, the data are compared with a range of statistical distributions called the Burr family of distributions, of which the log-logistic distribution is one case. The program determines the distribution that best fits the available toxicity data and calculates the  $HC_5$  with 50% confidence (ANZECC/ARMCANZ, 2000); this method has been used to calculate the  $HC_5$  for trivalent chromium.

### Application to the data set for trivalent chromium

For the freshwater risk assessment, acute  $LC_{50}$  values were converted to chronic NOEC values using an acute to chronic ratio of 10 following ANZECC/ARMCANZ (2000) guidelines. Chronic  $EC_{50}$ s and  $LC_{50}$ s were converted to chronic NOECs by applying a factor of 5, according to ANZECC/ARMCANZ (2000) guidelines. It would have been better to use experimentally derived acute to chronic conversion factors; however, these were not available for trivalent chromium.

### Freshwater guidance value

Twenty-nine freshwater data were used from Table 3 (see section 10.2), and from these data were calculated chronic NOECs (see Table A5-1). Non-standard test end-points or end-points of uncertain significance were not included.

Using the calculated chronic NOECs, the  $HC_5(50)$ , i.e. the hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence—a “safe” value to ensure protection against chronic

**Table A5-1: Toxicity end-points and calculated chronic NOECs used in the derivation of a freshwater guidance value for trivalent chromium.<sup>a</sup>**

Organism	End-point	Chromium concentration (mg Cr/l)	Calculated chronic NOEC (mg Cr/l)
<b>Microalgae</b>			
Green alga ( <i>Selenastrum capricornutum</i> )	96-h EC <sub>50</sub>	0.4	0.08
<b>Protozoa</b>			
Ciliated protozoan ( <i>Tetrahymena pyriformis</i> )	9-h IC <sub>50</sub>	50	5
<b>Invertebrates</b>			
Snail ( <i>Amnicola</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	8.4	0.8
Annelid worm ( <i>Nais</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	9.3	0.9
Water flea ( <i>Daphnia magna</i> )	Life cycle NOEC	0.047	0.047
Water flea ( <i>Daphnia pulex</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	0.6 <sup>b</sup>	0.06
Water hoglouse ( <i>Asellus aquaticus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	442	44.2
Amphipod ( <i>Gammarus</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	3.2	0.3
Amphipod ( <i>Crangonyx pseudogracilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	291	29.1
Crayfish ( <i>Austro-potamobius pallipes</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	3.4	0.3
Crayfish ( <i>Orconectes limosus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	6.6	0.7
Mayfly ( <i>Ephemerella subvaria</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	2	0.2
Caddis fly ( <i>Hydropsyche betteni</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	64	6.4
Caddisfly (unidentified)	96-h LC <sub>50</sub>	50	5
Stonefly ( <i>Acroneuria lycorias</i> )	7-day LC <sub>50</sub>	32	6.4
Damsel fly (unidentified)	96-h LC <sub>50</sub>	43.1	4.3
Midge ( <i>Chironomus</i> sp.)	96-h LC <sub>50</sub>	11	1.1

Table A5-1 (continued)

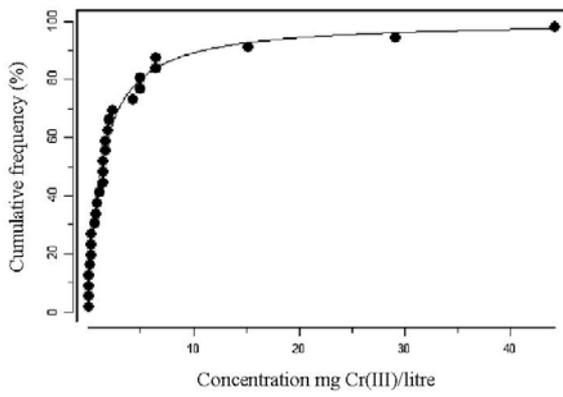
Organism	End-point	Chromium concentration (mg Cr/l)	Calculated chronic NOEC (mg Cr/l)
<b>Fish</b>			
Rainbow trout ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	72-day NOEC	0.05	0.05
Goldfish ( <i>Carrasius auratus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	20 <sup>b</sup>	2
Common carp ( <i>Cyprinus carpio</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	14.3	1.4
Fathead minnow ( <i>Pimephales promelas</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	5.1	0.5
Bluegill ( <i>Lepomis macrochirus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	7.5	0.75
Pumpkinseed ( <i>Lepomis gibbosus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	17	1.7
Banded killifish ( <i>Fundulus diaphanous</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	16.9	1.7
Striped bass ( <i>Roccus saxatilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	17.7	1.8
White perch ( <i>Roccus americanus</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	14.4	1.4
Bighead ( <i>Aristichthys nobilis</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	151	15.1
Guppy ( <i>Poecilia reticulata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	3.3	0.3
American eel ( <i>Anguilla rostrata</i> )	96-h LC <sub>50</sub>	13.9	1.4

EC<sub>50</sub>, median effective concentration; IC<sub>50</sub>, median inhibitory concentration; LC<sub>50</sub>, median lethal concentration; NOEC, no-observed-effect concentration

<sup>a</sup> Tests conducted at a hardness of <100 mg calcium carbonate/l.

<sup>b</sup> Geometric mean of LC<sub>50</sub> values for this species for the same time period.

toxicity for most freshwater species—was 0.06 mg chromium(III)/l. However, the moderate-reliability guidance value of 0.06 mg/l is not protective of chronic toxicity to *D. magna* (NOEC: 0.047 mg/l) and rainbow trout (NOEC: 0.05 mg/l), and so a protection level of 99% should be applied. Therefore, a moderate-reliability guidance value for the protection of 99% of freshwater species with 50% confidence was derived at 0.01 mg chromium(III)/l (Figure A5-1).



**Fig. A5-1: Probability curve for trivalent chromium in the freshwater environment using actual and derived data from Table A5-1.**

<b>CHROMIUM HYDROXIDE SULFATE</b>			<b>ICSC: 1309</b> October 2004
<b>CAS #</b>	12336-95-7	<b>Basic Chrome Sulphate</b>	
<b>RTECS #</b>	GB6240000	<b>Monobasic chromium sulphate</b>	
<b>EC/EINECS #</b>	235-595-8	<b>CrOHSO<sub>4</sub></b>	
		<b>Molecular mass: 165.1</b>	
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>
<b>FIRE</b>	Not combustible.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
<b>EXPLOSION</b>			
<b>EXPOSURE</b>		<b>STRICT HYGIENE!</b>	
<b>Inhalation</b>	Cough. Sore throat.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest.
<b>Skin</b>		Protective gloves. Protective clothing.	Rinse skin with plenty of water or shower.
<b>Eyes</b>		Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
<b>Ingestion</b>	Nausea. Abdominal pain. Vomiting. Diarrhoea.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>	
Vacuum spilled material. OR Sweep spilled substance into covered containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Do NOT let this chemical enter the environment. Personal protection: P2 filter respirator for harmful particles.			
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>	
		Provision to contain effluent from fire extinguishing. Store in an area without drain or sewer access.	
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety		   	
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>	

<b>CHROMIUM HYDROXIDE SULFATE</b>		<b>ICSC: 1309</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> GREEN POWDER</p> <p><b>CHEMICAL DANGERS</b> The substance decomposes on heating producing toxic fumes. The solution in water is a weak acid.</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal &amp; Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: IIb (not established but data is available); sensitization of skin (Sh); (DFG 2008).</p>	<p><b>INHALATION RISK</b> A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> The substance is irritating to the respiratory tract.</p> <p><b>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE</b> Repeated or prolonged contact may cause skin sensitization.</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
<p>Melting point: &gt;900°C Density: 1.25 g/cm<sup>3</sup></p> <p>Solubility in water, g/100 ml at 20°C: 200</p>		
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
The substance is toxic to aquatic organisms.		
<b>NOTES</b>		
Chrometan, Tanolin, Neochrome, Chromedol and Chromosal are trade names. Do NOT take working clothes home. Card has been partially updated in February 2009: see Occupational Exposure Limits, Storage, Ingestion First Aid.		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

<b>CHROMIUM(III) CHLORIDE (ANHYDROUS)</b>			<b>ICSC: 1316</b> October 2004
<b>CAS #</b> <b>RTECS #</b> <b>EC/EINECS #</b>	<b>10025-73-7</b> <b>GB5425000</b> <b>233-038-3</b>	<b>Chromic chloride</b> <b>Chromium trichloride</b> <b>Trichlorochromium</b> <b>CrCl<sub>3</sub></b> <b>Molecular mass: 158.4</b>	
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>
<b>FIRE</b>	Not combustible.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
<b>EXPLOSION</b>			
<b>EXPOSURE</b>			
<b>Inhalation</b>	Cough.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest.
<b>Skin</b>		Protective gloves.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower.
<b>Eyes</b>	Redness.	Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
<b>Ingestion</b>		Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth.
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>	
Sweep spilled substance into containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Personal protection: P2 filter respirator for harmful particles.			
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>	
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety		   	
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>	

<b>CHROMIUM(III) CHLORIDE (ANHYDROUS)</b>		<b>ICSC: 1316</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> VIOLET CRYSTALS.</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal &amp; Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: IIb (not established but data is available); (DFG 2008).</p>	<p><b>INHALATION RISK</b> A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> May cause mechanical irritation to the eyes and the respiratory tract.</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
<p>Boiling point (decomposes): 1300°C Melting point: 1152°C Density: 2.87 g/cm<sup>3</sup>  Solubility in water: none</p>		
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
<b>NOTES</b>		
The recommendations on this card do not apply to water soluble forms of chromium chloride. See ICSC 1532 Chromium(III) chloride hexahydrate.		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

<b>CHROMIUM (III) HYDROXIDE HYDRATE</b>			<b>ICSC: 1455</b> July 2003
<b>CAS #</b>	1308-14-1	<b>Chromic (III) hydroxide hydrate</b>	
<b>RTECS #</b>	GB2670000	<b>Cr(OH)<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O</b>	
<b>EC/EINECS #</b>	215-158-8	<b>Molecular mass: See Notes</b>	
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>
<b>FIRE</b>	Not combustible.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
<b>EXPLOSION</b>			
<b>EXPOSURE</b>			
<b>Inhalation</b>			
<b>Skin</b>		Protective gloves.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower.
<b>Eyes</b>	Redness. Pain.	Safety spectacles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
<b>Ingestion</b>		Do not eat, drink, or smoke during work.	Rest. Refer for medical attention.
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>	
Sweep spilled substance into containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Carefully collect remainder, then remove to safe place. (Extra personal protection: P2 filter respirator for harmful particles.)			
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>	
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety		   	
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>	

<b>CHROMIUM (III) HYDROXIDE HYDRATE</b>		<b>ICSC: 1455</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> BLUE TO GREEN POWDER OR BLACK PARTICLES.</p> <p><b>CHEMICAL DANGERS</b> The substance decomposes on heating to chromic oxide.</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal &amp; Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: IIb (not established but data is available) (DFG 2008).</p>	<p><b>ROUTES OF EXPOSURE</b> The substance can be absorbed into the body by inhalation and by ingestion.</p> <p><b>INHALATION RISK</b> Evaporation at 20°C is negligible; a nuisance-causing concentration of airborne particles can, however, be reached quickly especially if powdered.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> May cause mechanical irritation to the eyes</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
Solubility in water:	none	
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
<b>NOTES</b>		
<p>The name Chromic acid is used for this product, as well as for Chromic (VI) acid (CAS 7738-94-5) and for Chromium (VI) oxide (CAS 1333-82-0 see ICSC 1194). The molecular weight may vary depending on the degree of hydration. Card has been partially updated in February 2009: see Occupational Exposure Limits.</p>		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

<b>CHROMIUM(III) NITRATE NONAHYDRATE</b>			<b>ICSC: 1530</b> October 2004
<b>CAS #</b>	7789-02-8	<b>Chromic nitrate</b>	
<b>RTECS #</b>	GB6300000	<b>Chromium trinitrate</b>	
<b>UN #</b>	2720	<b>Nitric acid, chromium(III) salt</b>	
<b>EC/EINECS #</b>	236-921-1	<b>Cr(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>•9H<sub>2</sub>O</b>	
		<b>Molecular mass: 400.2</b>	
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>
<b>FIRE</b>	Not combustible but enhances combustion of other substances. Gives off irritating or toxic fumes (or gases) in a fire.	NO open flames.	In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
<b>EXPLOSION</b>	Risk of fire and explosion.		
<b>EXPOSURE</b>		<b>STRICT HYGIENE!</b>	
<b>Inhalation</b>	Cough. Sore throat.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest.
<b>Skin</b>		Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower.
<b>Eyes</b>		Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
<b>Ingestion</b>	Abdominal pain. Diarrhoea. Nausea. Vomiting.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Refer for medical attention.
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>	
Sweep spilled substance into sealable containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Personal protection: P2 filter respirator for harmful particles. Do NOT let this chemical enter the environment.		UN Classification UN Hazard Class: 5.1 UN Pack Group: III	
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>	
Transport Emergency Card: TEC (R)-51G02-I+II+III		Separated from combustible and reducing substances. Provision to contain effluent from fire extinguishing. Store in an area without drain or sewer access.	
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety    		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>	

<b>CHROMIUM(III) NITRATE NONAHYDRATE</b>		<b>ICSC: 1530</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> DEEP VIOLET CRYSTALS</p> <p><b>CHEMICAL DANGERS</b> The substance is a strong oxidant and reacts with combustible and reducing materials. The solution in water is a weak acid.</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal, Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: IIb (not established but data is available); sensitization of skin (Sh); (DFG 2008).</p>	<p><b>INHALATION RISK</b> A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> The substance is irritating to the respiratory tract.</p> <p><b>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE</b> Repeated or prolonged contact may cause skin sensitization.</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
<p>Decomposes below boiling point Melting point: 66°C Density: 1.8 g/cm<sup>3</sup></p> <p>Solubility in water: very good</p>		
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
The substance is toxic to aquatic organisms.		
<b>NOTES</b>		
Do NOT take working clothes home. The recommendations on this Card also apply to Chromium(III) nitrate anhydrous. Card has been partially updated in February 2009: see Occupational Exposure Limits, Storage.		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

<b>CHROMIUM(III) OXIDE</b>			<b>ICSC: 1531</b> October 2004	
<b>CAS #</b>	1308-38-9	<b>Chromic oxide</b>		
<b>RTECS #</b>	GB6475000	<b>Dichromium trioxide</b>		
<b>EC/EINECS #</b>	215-160-9	<b>Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>		
		<b>Molecular mass: 152</b>		
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>	
<b>FIRE</b>	Not combustible.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.	
<b>EXPLOSION</b>				
<b>EXPOSURE</b>		<b>PREVENT DISPERSION OF DUST!</b>		
<b>Inhalation</b>	Cough.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest.	
<b>Skin</b>		Protective gloves.	Rinse skin with plenty of water or shower.	
<b>Eyes</b>	Redness.	Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.	
<b>Ingestion</b>		Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth.	
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>		
Sweep spilled substance into containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Personal protection: P2 filter respirator for harmful particles.				
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>		
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety				
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>		

<b>CHROMIUM(III) OXIDE</b>		<b>ICSC: 1531</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> LIGHT TO DARK GREEN POWDER</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal, Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: IIb (not established but data is available) (DFG 2008).</p>	<p><b>INHALATION RISK</b> A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> May cause mechanical irritation to the eyes and the respiratory tract.</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
<p>Boiling point: 4000°C Melting point: 2435°C Density: 5.22 g/cm<sup>3</sup></p> <p>Solubility in water: none</p>		
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
<b>NOTES</b>		
Chromium oxide green and Chrome oxide are trade names. Card has been partially updated in February 2009: see Occupational Exposure Limits.		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		

<b>CHROMIUM(III) CHLORIDE HEXAHYDRATE</b>			<b>ICSC: 1532</b>
			October 2004
<b>CAS #</b> <b>RTECS #</b>	<b>10060-12-5</b> <b>GB5450000</b>	<b>Chromic chloride hexahydrate</b> <b>Chromium trichloride hexahydrate</b> <b>CrCl<sub>3</sub>•6H<sub>2</sub>O</b> <b>Molecular mass:</b> <b>266.5</b>	
<b>TYPES OF HAZARD / EXPOSURE</b>	<b>ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS</b>	<b>PREVENTION</b>	<b>FIRST AID / FIRE FIGHTING</b>
<b>FIRE</b>	Not combustible.		In case of fire in the surroundings: use appropriate extinguishing media.
<b>EXPLOSION</b>			
<b>EXPOSURE</b>		<b>STRICT HYGIENE!</b>	
<b>Inhalation</b>	Cough. Sore throat.	Local exhaust or breathing protection.	Fresh air, rest.
<b>Skin</b>		Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower.
<b>Eyes</b>		Safety goggles.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
<b>Ingestion</b>	Abdominal pain. Diarrhoea. Nausea. Vomiting.	Do not eat, drink, or smoke during work.	Rinse mouth. Do NOT induce vomiting. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.
<b>SPILLAGE DISPOSAL</b>		<b>PACKAGING &amp; LABELLING</b>	
Sweep spilled substance into sealable containers; if appropriate, moisten first to prevent dusting. Personal protection: P2 filter respirator for harmful particles. Do NOT let this chemical enter the environment.			
<b>EMERGENCY RESPONSE</b>		<b>STORAGE</b>	
		Provision to contain effluent from fire extinguishing. Store in an area without drain or sewer access.	
<b>IPCS</b> International Programme on Chemical Safety	 <b>WHO</b>	 <b>ILO</b>	 <b>UNEP</b>
		Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities © IPCS, CEC 2005 <b>SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK</b>	

<b>CHROMIUM(III) CHLORIDE HEXAHYDRATE</b>		<b>ICSC: 1532</b>
<b>IMPORTANT DATA</b>		
<p><b>PHYSICAL STATE; APPEARANCE</b> GREEN CRYSTALLINE POWDER</p> <p><b>CHEMICAL DANGERS</b> The solution in water is a weak acid.</p> <p><b>OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS</b> TLV: (as Cr metal, Cr(III) compounds) 0.5 mg/m<sup>3</sup> as TWA; A4 (not classifiable as a human carcinogen); (ACGIH 2008). MAK: 1lb (not established but data is available); sensitization of skin (Sh); (DFG 2008).</p>	<p><b>INHALATION RISK</b> A harmful concentration of airborne particles can be reached quickly when dispersed.</p> <p><b>EFFECTS OF SHORT-TERM EXPOSURE</b> The substance is irritating to the respiratory tract.</p> <p><b>EFFECTS OF LONG-TERM OR REPEATED EXPOSURE</b> Repeated or prolonged contact may cause skin sensitization.</p>	
<b>PHYSICAL PROPERTIES</b>		
<p>Melting point: (see Notes) 83 - 95°C Density: 2.76 g/cm<sup>3</sup></p> <p>Solubility in water, g/100 ml at 20°C: 59</p>		
<b>ENVIRONMENTAL DATA</b>		
The substance is toxic to aquatic organisms.		
<b>NOTES</b>		
Do NOT take working clothes home. Melting points vary depending on crystal structure. Card has been partially updated in February 2009: see Occupational Exposure Limits, Ingestion First Aid, Storage.		
<b>ADDITIONAL INFORMATION</b>		
<b>LEGAL NOTICE</b>	Neither the CEC nor the IPCS nor any person acting on behalf of the CEC or the IPCS is responsible for the use which might be made of this information	
© IPCS, CEC 2005		