IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.68 Tetrachloroethene(2006)

テトラクロロエテン

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2009

目 次

序 言

1. 要 約 …… 6
2. 物質の特定および物理的･化学的性質 …… 11
3. 分析方法 …… 12
3.1 環境モニタリング
3.2 生物学的モニタリング
4. ヒトおよび環境の暴露源 …… 15
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 生産量と用途
5. 環境中の移動･分布･変換 …… 17
5.1 環境への放出
5.2 環境中分配
5.3 生物蓄積
5.4 環境中の分解
5.4.1 大気中
5.4.2 水中および生物分解
5.5 光化学的オゾン生成および破壊への関与
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 …… 29
6.1 環境中の濃度
6.1.1 大 気
6.1.2 屋内空気
6.1.3 飲料水
6.1.4 地表水
6.1.5 地下水
6.1.6 底質および土壌
6.1.7 排水および都市下水
6.1.8 食品
6.2 ヒトの暴露量：環境性
6.3 ヒトの暴露量：職業性
7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較 …… 36
7.1 吸 収
7.2 分 布

7.3　生物変換
7.4　排 泄
7.5　生物学的モニタリング
7.6　PBPK モデル
8.　実験哺乳類および *in vitr*o 試験系への影響　…… 47
8.1　単回暴露
8.1.1　吸 入
8.1.2　経 口
8.1.3　経 皮
8.2　短期および中期暴露
8.2.1　吸 入
8.2.2　経 口
8.3　長期暴露と発がん性
8.3.1　吸 入
8.3.2　経 口
8.3.3　経 皮
8.3.4　腹腔内投与
8.3.5　イニシエーション／プロモーション試験
8.4　遺伝毒性および関連エンドポイント
8.4.1　*in vivo* 試験
8.4.2　*in vitro* 試験
8.5　生殖毒性
8.5.1　生殖能への影響
8.5.2　発生毒性
8.6　他の毒性
8.7　作用機序
9.　ヒトへの影響　…… 73
9.1　局所への影響(刺激と感作)
9.2　全身への影響
9.3　発がん性
9.4　遺伝毒性
9.5　生殖発生毒性
9.6　腎毒性
9.7　肝毒性
9.8　神経毒性
9.8.1　自発的被験者での研究

9.8.2　職業および住居内暴露に関する研究
9.9　心毒性
10.　実験室および自然界の生物への影響　……102
10.1　水生生物
10.1.1　水生微生物
10.1.2　水生植物(藻類)
10.1.3　水生無脊椎動物
10.1.4　野外調査データ
10.1.5　魚 類
10.2　陸生環境
10.2.1　陸生哺乳類
10.2.2　陸生無脊椎動物
10.2.3　土壌生息細菌
10.2.4　陸生植物
11.　影響評価　…… 112
11.1　健康への影響評価
11.1.1　危険有害性の特定と用量反応の評価
11.1.2　耐容摂取量･濃度の設定基準
11.1.3　リスクの総合判定例
11.1.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性
11.2　環境への影響評価
11.2.1　評価エンドポイント
11.2.2　環境リスクの総合判定例
11.2.3　環境リスク評価における不確実性
12.　国際機関によるこれまでの評価　…… 130

REFERENCES …… 132

APPENDIX 1— ACRONYMS AND ABBREVIATIONS …… 187
APPENDIX 2— SOURCE DOCUMENTS …… 191
APPENDIX 3— CICAD FINAL REVIEW …… 197
APPENDIX 4— 12TH CICAD FINAL REVIEW BOARD …… 199
APPENDIX 5 — CONSULTATIVE GROUP …… 201
APPENDIX 6 — 13TH CICAD FINAL REVIEW BOARD …… 202
APPENDIX 7 — CALCULATION OF BMC AND BMCL (USEPA, 2005)…… 204

APPENDIX 8 — DERIVATION OF AN ORAL DOSE EQUIVALENT TO INHALATION TOLERABLE CONCENTRATION BY PBPK MODELLING (USEPA, 2005) 206

国際化学物質安全性カード　　テトラクロロエテン(ICSC 0076)..... 212

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)
No.68 Tetrachloroethene(テトラクロロエテン)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.htmlを参照

1. 要 約

テトラクロロエテンに関する本CICAD[1]は4つの原資料に基づき、Toxicology Advice & Consulting Ltd によって起草された。Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from ChemicalsとDutch Expert Committee on Occupational Standardsの共同で作成された報告書(de Raat, 2003)、および国際がん研究機関(IARC)によるテトラクロロエテンの発がん性の評価 (IARC, 1995)を人の健康への影響に関するほとんどの項目の起草に用い、米国環境保護庁(USEPA)(2003)の神経毒性に関する討議資料を神経毒性に関する項目のための基礎として用いた。環境関連の項目は欧州連合リスク評価書(環境)(EU Risk Assessment Report (Environment)(EC, 2001)[2] の最終草案を用いて作成した。これらの原資料で検討されているデータは、2001年(EC, 2001)、1995年(IARC, 1995)、2002年(USEPA, 2003)、および2002年(de Raat, 2003)に確認されたものである。原資料作成以降に公表された関連文献を確認するために、数種のオンラインデータベースの網羅的な文献検索が2004年5月に行われた。原資料のピアレビューの作成過程および入手方法に関する情報をAppendix 2に、本CICADのピアレビュー関する情報をAppendix 3に示す。本CICADは先ず2004年9月27日～10月1日にベトナムのハノイで開催された最終検討委員会(Final Review Board)で国際評価として検討された。最終検討委員会の会議参加者をAppendix 4に示す。重要エンドポイントについてのデータの解釈に関する見解が対立したので、CICADの草稿が、2005年4月25日～27日に英国Cambridgeshir州Monkswoodの英国生態環境研究所(United Kingdom Centre for Ecology and Hydrology)で開かれたWHO諮問委員会で審議された。諮問委員会の会議参加者をAppendix 5に示す。本CICADは2005年10月31日～11月3日にインドのNagpurで開催された最終検討委員会で国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者をAppendix 6に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS)が作成したテトラクロロエテンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0076) (IPCS, 2000)も本CICADに転載する。

---

1 本報告書で使用される頭字語および略語は、Appendix 1 を参照されたい。

2 本 CICAD の作成以降、最終版が http://ecb.jrc.it/existing-chemicals で公表されている。変更の有無については、本サイトを参照のこと。

テトラクロロエテン(CAS No. 127-18-4)はエーテル臭を有する、透明、無色、揮発性の液体である。

テトラクロロエテンの EU および米国における年間生産量の最新の数値はそれぞれ 16.4 万トン(1994 年)および 16 万トン(1998 年)である。EU および米国での生産量はこの 10～20 年間に約半減した。おもに繊維製品のドライクリーニングにおいて、あるいは化学中間体として使用される。金属の脱脂にも使用される。使用中に大気へ放出され、大気放出の大部分はドライクリーニング時の揮発消失によるものである。

テトラクロロエテンは土壌や地表水から蒸発しやすく、大気中で分解され、ホスゲン、塩化トリクロロアセチル、塩化水素、一酸化炭素、および二酸化炭素を生成する。大気中の半減期はおよそ 3～5 ヵ月である。 水中では、非生物的・好気的に分解されにくいが、嫌気条件下で生物分解してトリクロロエテン、ジクロロエテン、塩化ビニル、エタン、およびエテンを生成する。水生生物においてさほど生物蓄積することはない。屋外の大気中の検出濃度は通常 1～2 μg/m^3 を下回る。オランダの家庭では、屋内濃度の中央値は 4 μg/m^3 で、最大値はおよそ 50～200 μg/m^3 であった。ドライクリーニング店が営業中の建物内では濃度がかなり高いと考えられる。飲料水中のテトラクロロエテン濃度は通常 1～10 μg/L を下回っている。汚染箇所近くの地下水中で高濃度になる可能性がある。食品、飲料水、および大気からの平均取込み量はおよそ 0.5～3 μg/kg 体重/日である。

テトラクロロエテンは、吸入あるいは経口暴露した哺乳類によって容易に吸収され、その後おもに脂肪組織に分布し、少量が肝臓、脳、腎臓、肺で見つかっている。皮膚吸収も起こることがある。ヒトおよび実験動物は吸収したテトラクロロエテンの大部分を呼気中に未変化体で、少量を尿中代謝物として排出する。マウスでは、ラットやヒトに比べてより多量に代謝される。主要代謝物はトリクロロ酢酸であり、微量代謝物にはシュウ酸、ジクロロ酢酸、エチレングリコール、トリクロロアセチルアミド、チオエーテル、二酸化炭素などがある。肝臓での酸化的代謝(チトクロム P450 媒介性)が、トリクロロ酢酸の生成につながる主要経路である。高濃度暴露ではこの経路は飽和し、グルタチオン抱合がかかわる第 2 の経路が重要性を増す。ラットではヒトやマウスに比べてより重要なこの経路は *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン(*S*-[1,2,2-trichlorovinyl]-L-cysteine)の生成につながり、これが腎臓内で開裂して細胞毒性および遺伝毒性代謝物が生じる可能性がある。両経路の反応中間体はタンパク質および核酸に共有結合する。

純テトラクロロエテンは、ヒトおよびウサギの皮膚に対して刺激性を示した。液体はウサギの眼を軽度に刺激し、蒸気は暴露された自発的被験者の眼および気道を刺激した。実験動物では、吸入および経口による急性毒性は低い。ヒトでは、濃度は測定されていない(お

そらくは高濃度の)テトラクロロエテンの偶発的な短時間吸入は、中枢神経系抑制、めまい、疲労、協調運動失調、昏睡、可逆性の肝障害、数例の死亡を誘発した。約 70〜90 mg/kg 体重を短時間摂取したヒトで同様の影響がみられた。

公表されている職業暴露調査の大多数は、ドライクリーニングおよびエレクトロニクス産業において、また金属脱脂作業中に、主としてテトロクロロエテンに、しかし他の溶剤にも反復暴露した可能性のある人々を対象にしている。個々の暴露量レベルに関する情報はないが、平均実測テトラクロロエテン暴露量は通常約 100 mg/m^3 である。これらの調査では、中枢神経系および腎臓への毒性を示す証拠がいくつかある。神経毒性試験では、視覚空間機能障害と中枢神経系の視覚認知情報処理障害といった共通のテーマがみられた。神経毒性のすべての職業暴露調査には限界があるとはいえ、もっとも多くの情報が得られた調査では、行動学的検査の平均暴露レベル 83 mg/m^3 で障害が認められた。腎臓への影響についてきわめて参考になる調査では、平均暴露レベル 100 mg/m^3 で、尿細管および糸球体の両領域に傷害が認められた。これらの調査では肝毒性の明らかな証拠はなかった。

実験動物への反復暴露では、肝臓、腎臓、中枢神経系が主要な標的器官である。マウスはラットと比べて、テトラクロロエテンの肝毒性に対して感受性が高かった。

職業的に暴露した人に対してテトラクロロエテンが発がん物質であることを示す、限られた証拠がある。公表されている研究は一般的に、暴露レベルおよび他の溶剤への暴露に関する情報を欠いている。ドライクリーニング業におけるテトラクロロエテンの広範な使用は 1960 年代に始まり、過剰腫瘍発生は、職業関連の場合、テトラクロロエテンの普及以前の暴露条件にいくぶん起因すると考えられる。ドライクリーニング施設の作業員のがん死亡率を調べたところ、食道および子宮頸がんに関係する死亡率の上昇がみられた。腎臓がんの過剰発生を示唆する所見もあった。3 件の研究が、非ホジキンリンパ腫の統計的に有意ではない過剰発生を報告し、加えて複数の溶剤に暴露していた可能性を報告した。一般住民を対象とした症例対照研究では、飲料水のテトラクロロエテンへの暴露から生じる全がんあるいは個々のがんに対する説得力ある証拠は得られていない。

テトラクロロエテンは実験動物で明らかな発がん性を示した。反復吸入試験は、2 件で雌雄 F344 ラットに白血病を、1 件(2 件のうち)で雄 F344 ラットに悪性腎臓腫瘍を誘発した。吸入試験で、B6C3F1 および BDF1 マウスの雌雄に悪性肝臓腫瘍を、BDF1 雄マウスに良性ハーダー腺腫瘍を誘発した。反復経口投与すると、雌雄 B6C3F1 マウスに悪性肝臓腫瘍を誘発した。

テトラクロロエテンは、遺伝毒性についてはかなり大規模に研究されている。*in vivo* では、

ラットあるいはマウスの骨髄で染色体異常を、マウス骨髄で小核を誘発しなかった。精子の異常はラットやハムスターでは誘発されなかったが、純度の低いテトラクロロエテンはマウスで異常精子の比率を高めた。ラットには優性致死突然変異を誘発しなかった。他のアッセイでは、ラットの腎臓あるいはマウスの肺で DNA 損傷を起こさなかったが、暴露マウスで一時的な DNA 損傷が報告された。テトラクロロエテンはキイロショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった。*in vitro* 試験では、細菌を用いるエームスアッセイで突然変異を、ハムスター細胞で染色体損傷や姉妹染色分体交換を、マウス細胞で突然変異を、あるいはヒト・ラット・マウス細胞で不定期 DNA 合成(UDS)を引き起こさなかった。数件のアッセイでは陽性結果が生じているが、証拠の重み付けの手法からはテトラクロロエテン自体は有意な *in vivo* 遺伝毒性を有していないことが示唆される。哺乳動物におけるテトラクロロエテンの代謝物は、エームスアッセイにおいて突然変異を誘発した。

現在のところ、ラットに白血病を、雄マウスに良性ハーダー腺腫瘍を誘発する機序は提唱されていない。雄ラットで腎臓腫瘍を、マウスで肝臓腫瘍を生成する非遺伝毒性機序が、他の化学物質では認められている。テトラクロロエテンの作用機序に関する有効データは限られており、こうした認められた作用機序に関する用量反応データは、テトラクロロエテンによるがん形成の用量反応関係とは合致しない。逆を証明する適切な裏付け証拠がないため、テトラクロロエテンによってげっ歯類に発生するがんはヒトへの関連性を有する可能性があると結論されている。

テトラクロロエテンの職業暴露を受けた女性の疫学調査数件は、自然流産のリスク上昇を明らかにしている。妊娠率の減少および胎児の奇形など他の有害な生殖転帰について結論を出すには情報が不十分である。ラット、マウス、ウサギを用いる生殖・発生試験は、テトラクロロエテンが母体毒性も引き起こす用量で胎仔毒性を発現することを示唆する。妊娠ラットおよびウサギを暴露した数件の試験で、出生仔に構造的奇形の証拠は認められなかったが、1 件のマウス試験は母体毒性用量で幼若マウスに詳細不明の軟組織奇形を報告している。限られた証拠は、母ラットを妊娠期間中に暴露した幼若ラットおよびマウスの神経化学および中枢神経系機能におけるわずかな変化を示唆している。

職業暴露を受けたコホートで、一貫してみられた有害所見は神経毒性であった。そのため、暴露した作業員を対象とした神経毒性に関するきわめて参考になる試験が TC 算出に用いられた。平均暴露レベル(83 mg/m^3)が LOAEC として採択された。これを連続暴露に相当する濃度(20 mg/m^3)に換算し、不確実係数 10 を 2 つ適用し(個体差に 10、選択濃度が NOAEC ではなく LOAEC であるための 10)、TC の 0.2 mg/m^3 が算出された。比較のため、腎毒性を報告する試験にも類似の方法を用いた。きわめて参考になる試験で、平均職業暴露値 100 mg/m^3 から TC は 0.24 mg/m^3 と算出されたが、この数値は神経毒性を発現しない

TC と十分一致している。有効データによれば、肝毒性は中枢神経系や腎臓に影響をおよぼす暴露量よりも高値でのみ起こる。自然流産に対する TC は算出されなかった。しかし、0.2 mg/m^3 の TC は実験動物に軽度な有害影響を誘発する暴露濃度より 3 桁以上低いため、この値ではヒトに生殖毒性を発現させないとみなされた。

経口暴露に関する入手可能な情報は、経口経路による TDI 算出には不十分であった。しかし、吸入や摂取後にテトラクロロエテンは容易に吸収され、初回通過代謝の証拠はほとんどないため、TDI の算出に PBPK モデルが用いられた。このモデルの予測によれば、0.047 mg/kg 体重/日の用量レベルで飲料水中から摂取されたテトラクロロエテンは、呼気中テトラクロロエテン 0.2 mg/m^3 への連続暴露に類似した血中濃度曲線下面積(AUC)を描く。この経口値を丸めて、TDI 50 µg/kg 体重が得られた。

テトラクロロエテンは、ラットおよびマウスに数種の腫瘍を誘発している。現在のところ、こうした腫瘍がげっ歯類のみにおいて作用する機序で生じることを示す確たる証拠はなく、それゆえにヒトへの関連性を否定することはできない。したがって、ベンチマーク濃度(BMC)法が用いられ、BMC とその信頼下限値(BMCL)が各動物腫瘍について算定された。実験動物で観察される腫瘍のうち、雄マウスの肝細胞腺腫およびがんの予測リスクがもっとも高い。上述のように 0.2 mg/m^3 と算出された TC は、BMC_{10} を出発点として直線外挿に適用した場合、蓄積生涯リスクの 0.4×10^{-3} に相当する。

ヨーロッパおよび米国における大気中あるいは屋内空気中のテトラクロロエテン濃度は、ほとんどの場合都市部においてさえ TC より 1 桁以上低い。発生源近傍においても、観察された濃度は TC を下回る。テトラクロロエテンが使用される建物内(とくにドライクリーニング施設)では、TC を明らかに上回る濃度が測定されている。ヨーロッパ諸国における飲料水中濃度は通常 10 µg/L 以下で、テトラクロロエテン 1 日摂取量は 0.3 µg/kg 体重/日となる。ちなみに、TDI は 50 µg/kg 体重である。汚染場所での地下水中濃度は 1 mg/L を超えることがある。

陸生生物に対して、もっとも低い PNEC は土壌中 10 µg/kg 湿重量である。これは 0.06～3.9 µg/kg の PEC より高いため、テトラクロロエテンは陸生生物に著しいリスクを及ぼす可能性はないと結論された。水生生物に対して、最も低い PNEC は 51 µg/L であった。PEC は 0.002～9.1 µg/L であるため、現在のテトラクロロエテン暴露量が水生生物に及ぼすリスクは低いと考えられた。同様の結論が底質に生息する生物でも得られ、底質では最も低い PNEC は 277 mg/kg、もっとも高い PEC は 57 µg/kg と算出されている。もっとも低い PNEC が 11.2 mg/L、もっとも高い PEC が 16～23 µg/L である下水処理工程における微生物に対しても、テトラクロロエテンがリスクとなる可能性はないと考えられた。大気

中のテトラクロロエテンに暴露した植物でも、リスク評価が追加的に行われた。もっとも低い PNEC は 8.2 µg/m³ 大気であった。PEC は通常この数値より低いが、高い値(36 µg/m³)がテトラクロロエテンの製造・加工現場近くで測定され、そうした場所では大気中放出から植物に悪影響を与えるリスクを抑える必要があるとの結論に至った。

2. 物質の特定および物理的･化学的性質

テトラクロロエテン(Tetrachloroethene)(CAS 番号127-18-4)はペルクロロエチレン(perchloroethylene)、テトラクロロエチレン(tetrachloroethylene)、および1,1,2,2-テトラクロロエテン(1,1,2,2-tetrachloroethene)としても知られ、略称をPERあるいはPERCという。分子式はC_2Cl_4、相対モル質量は165.8である。化学構造をFigure 1に示す。

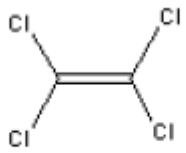

Figure 1: Chemical structure of tetrachloroethene.

室温でエーテル臭を有する、透明、無色の液体である。主要な物理的･化学的性質をTable 1に示す。

他の性質は本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC 0076)に記載されている。

Table 1: Physical and chemical properties of tetrachloroethene.

Property	Value[a]
Boiling point (°C) at 101.3 kPa	121.2
Vapour pressure (kPa) at 20 °C	1.9
Water solubility (mg/l) at 25 °C	150
Density (g/cm³) at 20 °C	1.62
Henry's law constant (Pa·m³/mol) at 20 °C	2114
Log K_{ow}	2.53

[a] Data listed in source documents (EC, 2001; de Raat, 2003).

大気中(20℃、101.3 kPa)のテトラクロロエテンの変換係数[3]は次の通りである：

$$1\ ppm = 6.89\ mg/m^3$$
$$1\ mg/m^3 = 0.145\ ppm$$

酸化によってテトラクロロエテンがトリクロロアセチルクロリドやホスゲンに徐々に分解するのを防ぐには、低濃度の安定剤(アミン、エポキシド、フェノールなど)を加える。製造業者の報告によるとこれらの安定剤は、2,3-エポキシプロピルイソプロピルエーテル[2,3-epoxypropyl isopropylether](3 g/kg)、2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル-4-メチルフェノール)[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol](＜0.1 g/kg)、2,4-ジ-*t*-ブチルフェノール[2,4-di-*tert*-butylphenol](＜0.05 g/kg)、4-メチルモルホリン[4-methylmorpholine](＜0.1 g/kg)、ジイソプロピルアミン[diisopropylamine](＜0.5 g/kg)、*t*-ブチルグリシジルエーテル[*tert*-butyl glycidyl ether](＜5 g/kg)、および*t*-アミルフェノール[*tert*-amylphenol] (＜20 mg/kg)である(EC, 2001)。

不純物は1,1,1-トリクロロエタン[1,1,1-trichloroethane](＜100 mg/kg)、四塩化炭素[carbon tetrachloride](＜50 mg/kg)、ジクロロメタン[dichloromethane](＜2 mg/kg)、他の塩素系溶剤(＜50 mg/kg)、トリクロロエテン[trichloroethene](＜50 mg/kg)、および水(＜50 mg/kg)である(EC, 2001)。

3. 分析方法

3.1 環境モニタリング

原資料には大気におけるテトラクエロロエテンの濃度測定方法についてはいくつか述べられているが、他の環境媒体における方法は述べられていない。この物質は常に吸着によって捕集される。使用される吸着剤は活性炭あるいはTenaxであり、前者は二硫化炭素などの有機溶剤を用いる溶出によって、後者は不活性ガス下加熱吸着剤の溶出によって脱着、濃縮する。脱着物はガスクロマトグラフィ(GC)によって分画される。物質の同定は保持時間およびマススペクトルを基におこなわれ、検出および定量は水素炎イオン化検出(FID)や質量分析法(MS)に基づいておこなわれる。いくつかの方法を次に要約する。感度がもっと

[3] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD シリーズでは大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位で表示した濃度は、上記の変換係数(20°C、101.3 kPa)を用いて変換を行う。有効数字は 2 桁までとする。

も高い方法はNENメソッド2948/2965 および IARCメソッド12である。

ISO メソッド 9486: (E) —活性炭充填のガラスまたは金属チューブに既知容量の大気を通過させると、有機蒸気が活性炭に吸着する。捕集した蒸気を適切な溶剤を用いて脱着し、FIDまたは他の適切な検出器付きGCで分析する。この測定方法は、10 Lの空気をサンプリングしたときのテトラクロロエテン浮遊蒸気濃度がおよそ1～1000 mg/m^3(約0.2～200 ml/m^3)の場合に利用できる。GC 分析中のテトラクロロエテンと同一あるいはほぼ同一の保持時間を有する有機成分が干渉することがあるが、GCカラムおよびプログラム条件の選択が適切であれば、干渉を最小に抑える(ISO, 1991)。

NEN メソッド 2947/2964 —ともにテトラクロロエテンガスを吸着する活性ヤシ殻炭が充填された2つのセクションを有するチューブに大気を通過させ、次に二硫化炭素(内部標準含有)で脱着し、FID検出器付きGCで測定する。検出有効範囲は2.5～1600 mg/m^{3}で、検出限界は238 μg/m^{3}である(Dutch Normalisation Institute, 1999a, 2000a)。

NEN メソッド2948/2965—サンプルをTenax(200 mg)への吸着によって捕集し、FID検出器付きGCへの揮発性物質の加熱脱着によって分析する。検出有効範囲は0.02～400 mg/m^{3}で、検出限界は0.1 μg/m^{3}である(Dutch Normalisation Institute, 1999b, 2000b)。

NEN メソッド 2950 —サンプルを検知管に捕集し、色の変化を読み取って分析する。検出有効範囲は140～1150 mg/m^{3}で、変動係数は25％である(Dutch Normalisation Institute, 1999c)。

NIOSH メソッド 1003および3704 —*メソッド* 3704 は呼気中のテトラクロロエテンに特異的である。サンプリングはガスバッグあるいは直接注入によっておこない、光イオン化検出器(PID)付きポータブルGCを用いて測定する。検出限界(LOD)は約0.07 mg/m^3、0.7～700 mg/m^{3}に適用できる(NIOSH, 1998)。メソッド1003は さまざまなハロゲン化炭化水素に対して利用できる。採取器はヤシ殻炭充填の固体吸着チューブで、FID検出器付きGCを用いて測定する。動作範囲は60～13 000 mg/m^3、LODは14 mg/m^3、定量限界(LOQ)は49 mg/m^{3}である(NIOSH, 2003)。

IARC メソッド 5 —ともにテトラクロロエテンガスを吸着する活性ヤシ殻炭が充填された2つのセクションを有するチューブに大気を通過させ、次に二硫化炭素(内部標準含有)で脱着し、FID検出器付きGCで測定する。検量曲線を用い、修正曲線を脱着効率のために適用する。使用サンプル3リットルに対して136～4060 mg/m^{3}で有効、破過容量は2750 mg/m^{3}で21リットルである。検出限界は被験物質によって異なるが、通常は有効範囲内にある

(MacKenzie Peers, 1985)。

IARC メソッド 12—Tenax1～2 g充填のカートリッジに大気を通過させる。カートリッジを加熱チャンバ内に取り付け、不活性ガスでパージし、揮発性化合物をカートリッジから冷却トラップ、続いて低温(たとえば－70℃)に保持された高性能(毛管)GCカラムに送る。次にカラム温度を上昇させカラムから溶出した成分をMSによって同定、定量する。成分同定は通常、GC保持時間およびマススペクトル特性を用いライブラリ検索ルーチンで行われる。検出限界はほとんどの場合、ほぼ0.1～1.0 μg/m^{3}程度である(Riggin, 1985)。

BIA メソッド8690—ドイツ傷害保険組合労働安全研究所(Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit：BIA)は、Dräger活性炭管(タイプB)およびFID付きGCを用いる方法を公表している。検出限界は大気40 L中1.2 mg/m^{3}である(Schutz & Coenen, 1989)。

米国環境保護庁(USEPA)も大気中のテトラクロロエテンの定量に有用な方法、TO-1、TO-3、および TO-14Aを公表している(USEPA, 1999)。米国労働安全衛生局(OSHA)は作業環境大気中での有効な定量法を公表している(OSHA, 1999)。

3.2 生物学的モニタリング

生体をモニタリングするために、テトラクロロエテン濃度は呼気あるいは血液中で測定される。呼気中濃度は大気中濃度と同様の方法で測定される。テトラクロロエテンは蒸発や有機溶媒抽出によって、血液あるいは組織から取り出される。蒸発テトラクロロエテンはTenaxで濃縮され、GC/MSあるいは電子捕獲型検出器(ECD)付きGC で分析される。濃縮せず分析されることもある(ヘッドスペース法)。溶媒抽出テトラクロロエテンはGC/MSあるいはGC/ECDで分析される。下記のようないくつかの方法がある。

IARC メソッド 24— 呼気中のテトラクロロエテンの測定に使用される。呼気サンプルを硫酸カルシウムで乾燥し、Tenax GC カートリッジを通過させる。吸着したテトラクロロエテンを加熱脱着し、GC/MSへと導引する。この方法の検出限界は0.33 μg/m^3、分析の線形範囲は主として吸着破過容量とMSの感度に左右される(Pellizari et al., 1985b)。

NIOSH メソッド 3704— 呼気中のテトラクロロエテンを測定する。サンプリングはガスバッグあるいは直接注入によっておこない、光イオン化検出器(PID)付きポータブルGCを用いて測定する。検出限界(LOD)は約0.07 mg/m^3、0.7～700 mg/m^{3}の範囲に適用できる(NIOSH, 1998)。

IARC メソッド 25— 血中および組織中のテトラクロロエテン測定に適している。血液の場合、揮発性テトラクロロエテンを血液中から不活性ガス下加熱によって回収する。組織の場合、先ず水で浸軟し、血液と同じ方法で処理する。テトラクロロエテンはTenax GCカートリッジで捕捉し、次に加熱脱着することで回収、GC/MSによって分析する。10 ml の血液サンプルでは、検出限界は3 ng/mlである。5 gの組織サンプルでは、検出限界は約6 ng/gが標準的である。上限値は下限値の100倍前後である(Pellizari et al., 1985a)。

IARC メソッド 27— 血中テトラクロロエテン濃度の測定に用いる。*n*-ヘキサンで標本を抽出し、有機相中のテトラクロロエテン濃度をGC/ECDで測定する。検出限界は5 µg/Lである(Pekari & Aitio, 1985)。

DFG メソッド 1 —血中テトラクロロエテン濃度を測定するため、サンプルから有機マトリクスを作成する。加熱によって揮発性物質をマトリクスから除く。マトリクスのヘッドスペースをGC/ECDで分析する。検出限界は1.2 µg/Lである(Angerer & Schaller, 1991)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

原資料(IARC, 1995; EC, 2001)によれば、テトラクロロエテンは自然界では、温帯、亜熱帯、および熱帯の藻類、また微小赤藻類 1 種によって生成されると報告されている(Abrahamsson et al., 1994)。

4.2 人為的発生源

テトラクロロエテンの大気への放出はドライクリーニング時の揮発消失によって生じる。ほかにも、テトラクロロエテン製造中、金属脱脂中、フルオロカーボン他化学物質生産中、繊維工業において、およびさまざまな溶媒関連の使用の場において大気中に排出されると考えられる(ATSDR, 1997)。また、土壌や地表水への廃棄も考えられる(TRI, 2004)。

主として工場からの漏出の結果、テトラクロロエテンは大気、土壌、地表水、海水、底質、飲料水、水生生物、および陸生生物に見つかっている。

4.3 生産量と用途

米国においては、テトラクロロエテンの年間生産量は、1981 年には約 35 万トンであると見積もられていたが、1990 年代の半ばまでに 16.9 万トンに減少した(IARC、1995)。需要量(国内生産量プラス輸入量マイナス輸出量)は、1996 年は 12.6 万トン、1999 年は 14.3 万トンであった(NTP, 2002)。1998 年、生産量は 16 万トン(うち 1.81 万トンを輸出)で、1.36 万トンを輸入しているので、総需要量は 15.55 万トンであった(HSIA, 1999)。2003 年の予測需要量は 15.3 万トンであった(NTP, 2002)。2004 年の総需要量は約 16.1 万トンと見積もられ、うち輸入量は約 1.63 万トンで、別に 1.86 万トンが輸出されている(HSIA, 2005)。EU においては、総生産力は年間 10～20 万トンであり、1994 年の実生産量は 16.4 万トンであった(European Chlorinated Solvent Association, personal communication, 1995, cited in EC, 2001)。Euro Chlor ウェブサイトのグラフによると、消費量は 1990 年の約 23 万トンから 2004 年の 8 万トンへ減少している(Euro Chlor, 2005)。1994 年には 5.6 万トンが輸出された(European Chlorinated Solvent Association, personal communication, 1996, cited in EC, 2001)た。1979 年の年間推定生産量は、東ヨーロッパで 5 万～10 万トン、日本で 5.5 万トンであった。ドイツ、フランス、イタリア、英国がヨーロッパでの主要な生産国であり、これらの諸国に比べてオーストリア、北欧諸国、スイス、ベネルックス諸国の生産量はより少なかった(IARC, 1995; EC, 2001; de Raat, 2003)。

現在は、テトラクロロエテンはおもに炭化水素あるいは塩素化炭化水素のオキシ塩素化、塩素化や脱塩化水素反応によって、もっとも一般的にはプロピレンの塩素化および 1,2-ジクロロエタンのオキシ塩素化によって生産される(Brooke et al., 1993)。

テトラクロロエテンはおもにドライクリーニングの溶剤としてまた化学中間体として使用され、ほかには金属洗浄における蒸気脱脂にも使用される。繊維工業における加工仕上げに、抽出溶媒、駆虫薬、熱交換流体として、穀物燻蒸に、またフッ化炭素製造にも使用される(EC, 2001; de Raat, 2003)。1994 年、テトラクロロエテンのドライクリーニングでの使用は EU の生産量の 38%を占め、ヨーロッパのドライクリーニング業界によって使用された全溶媒の約 90%を占めていた(EC, 2001)。1998～2000 年、米国ではテトラクロロエテンの 50%が、主として CFC 冷媒の一般的な代替物質である HFC-134a 生産時の基本的な中間体として使用された。HCFC-123 および HCFC-124 のほか HFC-125 の合成にも使用されている。米国では、ドライクリーニングでの使用が 21～25%を占め、自動車用エアゾール(ブレーキクリーナー)および金属脱脂での使用がさらにそれぞれ 10%を占めていた。テトラクロロエテンは変圧器内の絶縁流体および冷却ガス、塗料除去剤、印刷用インク、接着剤、紙加工、撥水剤などの噴霧剤としても使用されている(HSIA, 1999; NTP, 2001; HSDB, 2003)。

1990 年、テトラクロロエテンの世界需要の 53%はドライクリーニング用(全ドライクリーニング業者の約 75%で使用される洗浄液)であった。およそ 23%は主としてフレオン製造の化学中間体として、13%は金属洗浄に、11%が他の用途に使用された(Linak et al., 1992; IARC, 1995)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 環境への放出

米国で年間使用されるテトラクロロエテンの 80～85%が大気へ放出されるとされている(ATSDR, 1997)が、現在の米国では技術の改善と取締規制によってそのパーセンテージは低くなりそうである。大気放出の大部分はドライクリーニング時の揮発消失によるものである。ほかにも金属洗浄、フルオロカーボン他化学物質の製造、繊維工業での使用、および種々の溶媒関連の使用の場において大気中に放出されると考えられる(ATSDR, 1997)。テトラクロロエテンは、小規模かつ地理的に散在し、おそらく管理の行き届かない作業環境でかなり使用されていた。その結果、米国ではスーパーファンド法適用を受けた地域での一般的な汚染物質となっており、また地表水および地下水の汚染物質である(NTP, 2001; Aschengrau et al., 2003)。2002 年米国における製造工場からのテトラクロロエテン放出量は約 1300 トンと推定されている。これは主として現場での点源(625 トン)あるいは一過性(400 トン)の大気放出であり、地上廃棄は 45 トンを占めていた。地表水への廃棄は約 0.36 トンと推定された(TRI, 2004)。

EU Risk Assessment Report の草稿執筆者は(最終稿は本 CICAD 完成後公表)、テトラクロロエテンの製造、中間体としての使用、ドライクリーニング時の使用、金属洗浄時の使用、その他の使用、および廃棄がもたらす環境への放出に関して詳細に考察している。三つの別々のシナリオが考えられており、局所的シナリオでは、水や大気への放出量は排出源で算定し、濃度は排出源近傍で推定した。この局所的評価の中には製造、中間体としての使用、ドライクリーニング、金属洗浄が挙げられる。地域的シナリオでは、地域環境は大規模な 1 製造工場と、中間体として使用する 1 作業現場を含むと想定して、他の使用における全 EU 活動量の 10%および埋立て廃棄が原因となる EU の一過性の推定放出量の 10%とともに、欧州連合技術指針 (EU Technical Guidance Document) (ECB, 2003)に従った。大陸域のシナリオは製造現場、使用、埋立て処分地からの一過性放出による残りの放出を含んだ。種々の排出源からの環境へのテトラクロロエチレンの放出量を Table 2 としてまとめた。この表は予測環境濃度(Predicted Environmental Concentration、PEC)(§11.2)の計算に用いられている。

Table 2: Summary of environmental releases of tetrachloroethene.[a]

	Environmental releases (kg/day)					
	Continental		Regional		Local	
Scenario	Air	Water	Air	Water	Air	Water
Production and use as a chemical intermediate[b]	35	0.66	602	0.67	733	0.81
Dry cleaning	110 948	51	28 244	5.6	15.5	0.003
Metal cleaning	31 068	346	3 452	38	42	0.48
Landfill	7 397		822			
Total	149 448	398	33 120	44		

[a] From EC (2001).
[b] Regional and continental releases adjusted to 365 days per year.

5.2 環境中分配

テトラクロロエテンは揮発、沈殿、吸着によって環境中に分布する。大部分は大気中に放出・移動する。環境化学に基づき、コンピュータモデルは大気がテトラクロロエテンの主たる受け皿であると予想している(EC, 2001)。

テトラクロロエテンはさまざまな有機炭素含有の土壌表面に吸着することを示す試験があるが、吸着量はごくわずかであり、移動プロセスがない場合は地下水中で比較的流動性がある。砂地(有機物 0.0087%)をとおして地下水へ急速に漏出する。堤防ろ過システムでは、テトラクロロエチレンは急速に地下水へ移動する。粒子状物質に吸着するのは 0.01%に過ぎないと推計されている(Zoeteman et al., 1980; Wilson et al., 1981; Schwarzenbach et al., 1983)。テトラクロロエテンのような非イオン性化合物の収着は、土壌や底質の有機炭素含有量および有機物質の種類に左右される。異なる土壌タイプに対するテトラクロロエテンの吸着係数は、無煙炭(有機炭素 80.1%)が最高で、亜炭(有機炭素 18.5%)が最低であった(Grathwohl, 1990)。

砂壌土、有機表土、ピートモス、粒状活性炭の 4 タイプの粒状媒体について平衡定数が測定された。吸着は炭素含量の増加に伴い上昇し、最低は砂壌土(有機炭素 1%)で最高は粒状活性炭(有機炭素 74%)であった(Biswas et al., 1992)。土壌や粘土へのテトラクロロエテンの吸脱着に関する測定結果は他も同様であった。収着はすべての場合急速で、有機炭素含有量の高い土壌で最高であった(Doust & Huang, 1992)。

細砂土壌中におけるテトラクロロエテン水溶液 4.18～68.2 µg/L の土壌有機炭素／水吸着係数(K_{oc})は、6.5 (24 時間)および 7.3 (72 時間)と報告されている(Pignatello, 1990)。ベントナイト粘土は 30 分後に、水溶液 1 mg/L から 22%を吸着した。この後これ以上の収着は認められなかった。ピートモスは 10 分間に水溶液 1 mg/L から 40%を吸着した(Dilling et

al., 1975)。20 ℃ における K_{oc} の報告値は 1.6～2.7 とばらつきがある (Kenaga, 1980; Mabey et al., 1982; Giger et al., 1983; Friesel et al., 1984; Seip et al., 1986; Abdul et al., 1987; Lee et al., 1989; Zytner et al., 1989)。EU のリスク評価におけるテトラクロロエテンの代表値として 2.40 (251 L/kg)が採択されている(EC, 2001)。この K_{oc} を用い、以下の分配係数が EU Technical Guidance Document (ECB, 2003)メソッドを使用し計算された：

Partition coefficient solid–water in suspended matter	Kp_{susp}	25.1 l/kg
Partition coefficient solid–water in sediment	Kp_{sed}	12.6 l/kg
Partition coefficient solid–water in soil	Kp_{soil}	5.0 l/kg
Soil–water partitioning coefficient	$K_{soil\text{-}water}$	7.91 m^3/m^3
Suspended matter–water partitioning coefficient	$K_{susp\text{-}water}$	7.18 m^3/m^3
Sediment–water partitioning coefficient	$K_{sed\text{-}water}$	7.08 m^3/m^3

地表水へ放出されたトラクロロエテンは急速に大気へと揮発し、その速度は水系の混合度によって決まる。水系からの移動は混合度の高いほど速く、水の動きや風速に左右される。現場での計測および理論的考察によるテトラクロロエテンの蒸発半減期は、河川で大体 1～10 日、湖沼で 10～30 日程度である(ECETOC, 1999; EC, 2001)。さまざまな水域での代表的な酸素供給速度を用い、テトラクロロエテンの蒸発半減期は 5～12 日(沼池)、3 時間～7 日(河川)、3.6～4 日(湖)と計算された(Lyman et al., 1981)。1 mg/L 溶液からのテトラクロロエテンの蒸発を常温で測定した試験で、半減期は撹拌を一定(200 rpm)にすると 24～28 分、5 分ごとに 15 秒間撹拌すると 90 分であった(Dilling et al., 1975)。同じ方法を用いたその後の試験で、蒸発半減期は 20～27 分と測定された(Dilling, 1977)。

水からの蒸発は毎時 0.18 μg/cm^2 (Wilson et al., 1981)、水からの蒸発半減期は撹拌状態で 3.2 分(Chiou et al., 1980)と報告されている。1 日に 4 回、2 時間ずつ撹拌されるメソコスムモデル(プランクトンや微生物群が混ざった海水 13 m^3 を入れたタンク)でのテトラクロロエテンの蒸発半減期の測定値は、冬期 11 日、春期 25 日、夏期 14 日であった(Wakeham et al., 1983)。

乾燥土壌からの蒸発は、蒸気圧が高いことならびに土壌への吸着率が低いことから、速いと考えられる。砂質土壌からの蒸発は毎時 0.103 μg/cm^2 と報告されている(Wilson et al., 1981)。

テトラクロロエテンは雨水中に検出され、大気中の水滴に溶解する可能性があり、雨滴の降下によって堆積される。テトラクロロエテンの光分解によって生成したトリクロロ酢

酸は、生成した塩化水素とともに雨滴に取り込まれる可能性がある。トリクロロ酢酸は雨水サンプル、土壌サンプル、トウヒの針葉で検出されている(EC, 2001)。

あるモデル(FUGMOD [OECD workshop] Mackay Level I)を用いて環境中のテトラクロロエテンの分布を計算したところ、大気(99.69%)、水(0.23%)、土壌(0.07%)、底質(＜0.01%)、生物相(＜0.01%)であった。別のモデル(FUGMOD [OECD workshop] Mackay Level III)では、大気(76.39%)、水(23.32%)、土壌(0.06%)、底質(0.23%)であった。Level III モデルでの放出速度は 1000 kg/時であった。90%が大気に、10%が水に放出されると考えられた(EC, 2001)。下水処理施設中のテトラクロロエテンの運命は EUSES[4]で推算したように、分解することなく、91.2%が大気へ、6.54%が水へ、2.2% が汚泥へ分布した(EC, 2001)。

5.3 生物蓄積

テトラクロロエテンの水生動物種に対する BCF 報告値はおよそ 40～50 である。3.43 µg/L に 16℃で 21 日間暴露したブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の BCF は 49 であった(Barrows et al., 1980)。ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)は 40 と報告されている(Neely et al., 1974)。これらのデータに基づくと、魚ではテトラクロロエテンの有意な生物蓄積はないであろう。BCF の 312 および 101 が海洋微細藻類 *Heterosigma akashiwo*(渦鞭毛藻)および *Skeletonema costatum*(珪藻)でそれぞれ算出されている(Wang et al., 1996)。

テトラクロロエテンのオクタノール－水分配係数(log K_{ow})は 3 を超えず、生物蓄積性は低いことを示している。魚に対する BCF は EU Technical Guidance Document method(最新版は ECB, 2003)によって 28.2 と算出されており、この値は EU risk assessment で採用されている(EC, 2001)。

5.4 環境中の分解

5.4.1 大 気

テトラクロロエテンは大気中で光化学的に生成されたさまざまな化学種と反応する。大気からのテトラクロロエテンの大気からの主要な除去過程はヒドロキシラジカルとの反応によって起こる。Atkinson (1985)がこの過程についての有効なデータを調べ、次の二次反応速度定数を提言した：

---

[4] EUSES(EU System for the Evaluation of Substances、化学物質影響評価システム)は政府当局、研究機関、化学薬品会社が、化学物質のもたらすヒトおよび環境への一般的なリスクを迅速かつ有効に評価するための化学物質影響評価支援システムである。EUSES は、総合的評価を行うのではなく、詳細な初期リスクの評価を行うことを主目的とする。

$$k_{OH} = 9.64 \times 10^{-12} \exp(-1209/T)\ cm^3/秒/分子$$

これにより T = 277 K (4°C)における k_{OH} は 1.23×10^{-13} cm³/秒/分子　となる。

ヒドロキシラジカルとの反応によるテトラクロロエテンの大気中の半減期はおよそ 0.43 年と推定されている(WMO, 1991)。EU Technical Guidance Document(ECB, 2003)によると大気中ヒドロキシラジカル濃度は 5×10^5 分子/cm³ である。この濃度を用いると、反応の半減期は約 3.2 ヵ月(寿命 4.6 ヵ月)と推定される。この推定半減期は放出源からのテトラクロロエテンの移動には十分である(ECETOC, 1999; EC, 2001)。

大気中での塩素原子との反応が、テトラクロロエテンの大気中分解メカニズムとして 2 番目に重要であると考えられている。その反応の二次反応速度(Nicovich et al., 1996)は：

$$k_{Cl} = 4.0 \times 10^{-11}\ cm^3/秒/分子$$

大気中の塩素ラジカルの実際の濃度は不明である。約 1000 分子/cm³ と考えられているが、Sidebottom と Franklin (1996)の試験では対流圏中の実際の濃度は通常ゼロに近く、最大限 500 分子/cm³ である。塩素ラジカルとテトラクロロエテンの反応半減期は 6～12 ヵ月(寿命 9～17 ヵ月)と推定されている([Cl·]=1000 あるいは 500 分子/cm³)(ECETOC, 1999; EC, 2001)。

これら 2 つの過程を結合させた総合的な寿命は約 3 ヵ月と考えられているが(ECETOC, 1999)、塩素原子との反応のテトラクロロエテン分解への正確な影響ははっきりしない。

Class と Ballschmiter(1987)は、北および南半球におけるテトラクロロエテン濃度を、人為的発生源から遠いところで測定した。寿命は北半球で 0.46 年(5～6 ヵ月)、南半球で 0.18 年(2 ヵ月)であった。これらの寿命は推定の放出速度および測定値に基づいて算出した。

対流圏での気相光分解によるテトラクロロエテンの除去寿命は約 3 年と算出されている。したがって直接光分解は対流圏の他の除去メカニズムに比べほとんど重要ではない(ECETOC, 1999; EC, 2001)。オゾン($k < 3 \times 10^{-20}$ cm³/秒/分子[Atkinson & Carter, 1984]；$k < 2 \times 10^{-23}$ cm³/秒/分子[Franklin, 1994])、酸素原子($k(O^3P) = 1.6 \times 10^{-14}$ cm³/秒/分子、$k(O^1D) < 5 \times 10^{-10}$ cm³/秒/分子[Franklin, 1994])、硝酸ラジカル($k < 1 \times 10^{-16}$ cm³/秒/分子[Atkinson et al., 1992]；$k < 5.2 \times 10^{-17}$ cm³/秒/分子[Franklin, 1994])、およびヒドロペルオキシラジカル($k < 1 \times 10^{-17}$ cm³/秒/分子[Franklin, 1994])など、大気中の他の化学種とテトラクロロエテンの反応が報告されているが、これらの分解プロセスは(要する期間は推定

＞5～＞1500 年)重要でないと考えられている(Franklin, 1994)。

EU リスク評価では、ヒドロキシおよび塩素ラジカルとの反応速度は合計して 96 日の半減期となる。これは 96 日の半減期を有するヒドロキシラジカルとの反応速度として入力され、EUSES 計算に用いられた (EC, 2001)。

大気中のテトラクロロエテンの光化学的分解に関する実験室での試験において、おもな生成物としてホスゲン、塩化トリクロロアセチル、塩化水素、二酸化炭素、および一酸化炭素が認められた。四塩化炭素、塩化ジクロロアセチル、およびクロロホルムなど他の物質も検出されている(ECETOC, 1999)。テトラクロロエテン(30 mg/m^3)をスモッグチャンバ内で二酸化窒素含有の空気に 140 分間暴露すると、およそ 7%のテトラクロロエテンが反応し、一酸化炭素(0.31 mg/m^3)、オゾン(0.27 mg/m^3)、塩化水素(0.64 mg/m^3)、およびホスゲン(0.49 mg/m^3)が生成された。塩化トリクロロアセチルも確認された(Gay et al., 1976)。太陽擬似光線に 7 日間照射後の生成物は、約 70～85%がホスゲン、8%が四塩化炭素であった。四塩化炭素の濃度はテトラクロロエテンが消失後もしばらく上昇し続け、四塩化炭素は塩化トリクロロアセチルと考えられる中間物質から生成されることが示唆された(Singh et al., 1975)。ヒドロキシラジカルとの反応中の生成物を分析した実験もある。2 時間の実験中、テトラクロロエテンのおよそ 10%のみが反応し、おもな生成物はホスゲン(47～52%)および塩化トリクロロアセチル(39～41%)であった。塩素原子捕捉剤(エテン)存在下で実験を反復すると塩化トリクロロアセチルの生成量が著しく減少し(＜15%)、塩化トリクロロアセチルは塩素原子がテトラクロロエテンを攻撃することによって生成されることが示唆された(Tuazon et al., 1988)。

テトラクロロエテンのヒドロキシラジカル開始反応によって生成される物質の詳細な研究において、ヒドロキシラジカル源として過酸化水素を用いた空気(相対湿度 20%)に 12 時間テトラクロロエテン(181 mg/m^3)を暴露した。テトラクロロエテンは 100%反応し、塩化トリクロロアセチル(46 mg/m^3、収量 23.2%)、二酸化炭素(9.7 mg/m^3、収量 20%)、一酸化炭素(5.9 mg/m^3、収量 18%)、ホスゲン(7.8 mg/m^3、収量 7%)、および四塩化炭素(126 μg/m^3、収量 0.07%)を生成した。分解曲線の形はふたつの競合反応と一致していた。すなわち、ホスゲンを生成するヒドロキシラジカル添加と塩化トリクロロアセチルを生成する塩素原子添加であり、反応チャンバ内の塩素原子濃度が上昇するとともに後者がより多くみられるようになった。さらなる実験では、四塩化炭素はテトラクロロエテンから直接ではなく、塩化トリクロロアセチルの光分解によって生成されることが示された。塩化トリクロロアセチルの四塩化炭素への変換は 24 時間照射に基づくと、約 0.1%と推定された(Itoh et al., 1994)。

閉環境の実験室での試験においてふたつの競合反応が生じることは明らかである。環境に関連性のあるおもな生成物質は、ホスゲン、塩化トリクロロアセチル、および四塩化炭素である。ホスゲンはテトラクロロエテンへのヒドロキシラジカル添加によって生じる。塩化トリクロロアセチルはテトラクロロエテンへの塩素原子添加によって生じ、四塩化炭素は塩化トリクロロアセチルのさらなる分解の結果生成される。塩素原子添加のおもな反応経路を次に示す(EC, 2001 ; based on Sidebottom & Franklin, 1996 and Itoh et al., 1994) :

Chlorine atom addition:

$Cl_2C{=}CCl_2 + Cl\cdot \rightarrow CCl_3CCl_2\cdot$

$CCl_3CCl_2\cdot + O_2 \rightarrow CCl_3CCl_2O_2\cdot$

$CCl_3CCl_2O_2\cdot + NO \rightarrow CCl_3CCl_2O\cdot$

$CCl_3CCl_2O\cdot\ (85\%) \rightarrow CCl_3COCl + Cl\cdot$

$CCl_3CCl_2O\cdot\ (15\%) \rightarrow COCl_2 + CCl_3\cdot\ (\rightarrow COCl_2)$

$CCl_3COCl + h\nu \rightarrow Cl\cdot + CCl_3CO\cdot \rightarrow CO + CCl_3\cdot \rightarrow$
$\rightarrow COCl_2$

$CCl_3COCl\ (0.1\%) + h\nu \rightarrow CCl_4 + CO$

塩化トリクロロアセチルはテトラクロロエテンの主要な大気中分解生成物であるとされている。塩化トリクロロアセチルは加水分解してトリクロロ酢酸を生成し、トリクロロ酢酸は大気から消失する(Reimann et al., 1996)。クロロ酢酸は多くの植物に対して毒性があり、そのうちいくつかは除草剤として用いられている。実験室中では、大量の塩化トリクロロアセチルと四塩化炭素が生成されるとみられるが、環境中ではこの反応は変わってくると考えられる。実験室では、ヒドロキシラジカル開始のテトラクロロエテン分解中に試験系で塩素原子が生成されるので、塩素添加経路はヒドロキシラジカル添加と効率的に競合でき、結果として塩化トリクロロアセチル(および続いて四塩化炭素)の収量が高くなる。しかしながら、環境中では活性塩素原子を捕捉できる炭化水素など他に多くの化学種が存在するので、この経路を介して反応するテトラクロロエテンの割合が環境中では非常に減少する。このことは塩素捕捉剤を加えた実験で明らかにされている(EC, 2001)。

対流圏内のテトラクロロエテンの寿命は短いため、成層圏に入る放出テトラクロロエテンの割合は低い(大気排出の約 1%)。成層圏では、テトラクロロエテンはヒドロキシラジカルとの反応によって分解される。また、光分解も受けると考えられる(ECETOC, 1999)。

5.4.2 水中および生物分解

5.4.2.1 非生物分解

テトラクロロエテンの加水分解による水中での分解は非常に遅く、半減期はほぼ数年と報告されている(ECETOC, 1999)。テトラクロロエテンはフリーラジカルあるいは電子励起分子種を含む光化学反応によって水系から除去されると考えられる。これらの反応は、太陽に照らされた静止流においてのみ、蒸発可能な表面積によって制限される揮発と競合する可能性が高い(ECETOC, 1999)。遷移金属や他の有機複合体を含む還元経路は、土壌あるいは底質の存在下では重要である(ECETOC, 1999)。これらのプロセスに関する詳しい情報は見当たらない(EC, 2001)。

5.4.2.2 好気性分解

メタン資化細菌の混合培養 190 時間インキュベーションにおいて(Fogel et al., 1986)、あるいはアンモニア酸化細菌 *Nitrosomonas europaea* を使用した場合(Vannelli et al., 1990)、テトラクロロエテンの分解は認められなかった。改良振とうフラスコ、密閉ボトル生分解試験、または river die-away study[訳注：河川水における物質の変化を測定するためのミクロコズム試験]において分解は認められなかった。密閉ボトル試験および river die-away study においては順化期間を 21 日とした(Mudder, 1982)。一次処理下水からの接種菌を含み、20℃で 25 週間、暗所でインキュベートした培養基中で、テトラクロロエテン(初期濃度 9～74 µg/L)の分解は認められなかった(Bouwer et al., 1981)。テトラクロロエテン 10～30 µg/L 含む滅菌食塩水を不活性物質入りで一次処理水を撒いた上向流ガラスカラムに連続して適用、2 年間好気条件下 22～23℃で作動させたところ、分解は認められなかった(Bouwer & McCarty, 1982)。河川水の地下水への浸透中、テトラクロロエテンの分解は認められなかった。サンプルは汚染した河川水近くの地下水から 1 年間にわたり採取し、主として好気条件下のものが多かった(Schwarzenbach et al., 1983)。

テトラクロロエテンは好気条件下で難分解性であるが、好気性土壌カラムを用いた試験において濃度の 60～90%減少が報告されている(Phelps et al., 1991; Enzien et al., 1994)。これはおそらくカラムベッド内にある嫌気性の隙間によるものであるが、嫌気性分解の具体的証拠はみつかっていない(EC, 2001)。家庭下水汚泥を接種した BOD ベースのフラスコ法を用いたある静置培養試験によって、テトラクロロエテンが一次分解(微生物の順化にしたがって速度が増加)を受ける可能性があることが示唆された。テトラクロロエテン(初期濃度 5 mg/L)の消失は 4 回の連続した 7 日ごとにそれぞれ 45%、54%、69%、および 87%であった。残りは揮発した(Tabak et al., 1981)。

5.4.2.3 嫌気性分解

テトラクロロエテンは還元脱塩素によって嫌気性分解を受ける。分解生成物はトリクロ

ロエテン、ジクロロエテン、塩化ビニル、エテン、およびエタンであり、用いられた実験条件によって異なると報告されている。大多数の実験で用いられる接種材料が適応し、テトラクロロエテンの分解は、通常は高温かつ栄養の存在下で認められた。いくつかのメタン生成菌がテトラクロロエテンを脱塩素できることが分かった。酸化還元電位が脱塩素のレベル測定に重要である。嫌気性脱塩素はメタンおよび硫酸塩還元条件下で起こる。脱塩素が起こるには、たとえば酢酸塩あるいは乳酸塩などの電子供与体が常に必要である(EC, 2001)。

テトラクロロエテンの還元脱塩素が、河川の嫌気性底質および嫌気性粒状汚泥を充填した、嫌気性無機培地連続還流固定床カラムで調べられている。還元状態はカラム中に硫化ナトリウム(10 mg/L)を存在させることによって維持され、乳酸塩(1 mmol/L)が電子供与体として用いられた。暗所、20℃において、15 ml/時の流速でカラムを通した。適用後、テトラクロロエテンは、段階的にトリクロロエテン、*cis*-1,2-ジクロロエテン、塩化ビニルを経てエテンに脱塩素され、さらにエテンは 24 時間以内に還元されてエタンとなり、テトラクロロエテンのエタンへの変換率は、初期濃度 1.5 mg/L では 24 時間内に 95～98%であった。カラム温度を 10℃に低下させると、初期の変換量が低下した。10℃では 2 週間後に、流出液中にエタンおよびエテンのみが検出された(De Bruin et al., 1992)。

テトラクロロエテンの還元脱塩素が、115 日間順化させたメタン生成培地で調べられた。115 日～135 日の間、2 日ごとに採取したサンプルによって、新たに添加したテトラクロロエテンは分解し、塩化ビニル(約 3 分の 2)とエテン(約 3 分の 1)、および痕跡量のトリクロロエテンおよびジクロロエテンになることが示された。170 日後、メタン生成活性の低下にもかかわらず(メタン生成量で測定)、2 日以内にテトラクロロエテンはエテン(80%)および塩化ビニル(20%)に分解されていた。テトラクロロエテンの添加の間の期間がより長くなった場合、4 日後に残っている塩化ビニルは総生成量の＜1%であることが分かった(DiStefano et al., 1991)。メタノール- および 水素-入り混合嫌気性培地において、テトラクロロエテンは生物分解し、エテン(80%)と塩化ビニル(20%)、および痕跡量のトリクロロエテン、ジクロロエテンになった(DiStefano et al., 1992)。

4 種の酢酸利用メタン生成菌(*Methanosarcria* sp.、*ethanosarcria mazei*、*Methanosarcria acetivorans*、*Methanothrix* sp)、*Desulfovibrio desulfuricans*、*Clostridium pasteurianium*、*Clostridium butyricum*、および純培養脱ハロゲン化細菌(*Desulfomonile tiedjei*; DCB-1)などのいくつかの嫌気性細菌の試験で、*Methanosarcria* sp.、*Methanosarcria mazei* cultures、DCB-1 はテトラクロロエテンを分解し、トリクロロエテンにすることが分かった。メタン生成菌がテトラクロロエテンを脱塩素する過程は共代謝過程であり、炭素源からのメタンの生成に依存するようにみえる(Fathepure et al., 1987;

Fathepure & Boyd, 1988)。

Fathepure と Tiedje(1994)は、嫌気性 *Desulfomonile tiedjei* 菌を含む富栄養培地を用い、連続供給式上向流生物膜反応器を 35℃に維持し、テトラクロロエテンの還元脱塩素化について調べた。定常状態に到達後(4 ヵ月)、テトラクロロエテンを添加し、カラムを 3～4 週間放置し順化させた。テトラクロロエテンの分解率は濃度 0.26～1.0 mg/L では 78%～86%で、分解産物としてトリクロロエテンおよびジクロロエテンが認められた。

Freedman と Gosset (1989)は、テトラクロロエテンの嫌気性分解について下水処理施設からの微生物を用いて調べた。微生物は使用前、35℃でテトラクロロエテン水溶液と嫌気的にインキュベートし順化させた。添加テトラクロロエテンが分解したとき、培地サンプルを各ボトルから取り除き、新しい培地とテトラクロロエテンに置き換える方法で半連続的に操作し、6 世代目の培地を得た。酸化還元状態は Fe^{2+}イオンの存在によって維持した。おもな分解産物エテンが、痕跡量のトリクロロエテンおよびジクロロエテンとともに報告されている。還元脱塩素はメタノールが共代謝物として用いられる場合にのみ起こることが分かった。脱塩素ミクロコズムへの水素の添加は、200 日後脱塩素速度を約 500 倍に増加させた。

Holliger ら(1993)は嫌気性底質および嫌気性粒状汚泥由来の接種材料から、テトラクロロエテン上で増殖する細菌を単離した。増殖には水素あるいはギ酸が電子供与体として必要であった。テトラクロロエテンはこの細菌由来の嫌気性充填カラム中で分解した。おもな分解産物はエタンであり、痕跡量の *cis*-1,2-ジクロロエテン、トリクロロエテン、塩化ビニル、およびエテンが認められた。

Kästner(1991)は、テトラクロロエテンの *cis*-1,2-ジクロロエテンへの還元脱塩素は好気から嫌気状態への転位時に起こることに気付いた。使用された培地は限られた酸素供給条件下、*Bacillus* sp.と *Desulfotomaculum* sp.の共培養中の好気性単離株が含まれていた。当初は好気的で数日のインキュベーション後に嫌気的になった培地中でのみ、テトラクロロエテンの分解が起こった。開始時から好気的な培地では分解はまったくみられなかった。テトラクロロエテンの変換には、系に存在する硫黄化合物の分解からの硫化物の生成による酸化還元電位の低下を必要とした。

Liang と Grbi-Gali (1993)はメタン生成条件下のテトラクロロエテンの分解について、汚染箇所から得られた帯水層物質を用いて調べた。接種菌と無機培地を含むミクロコズムを 35℃でインキュベートした。還元状態は Fe^{2+}イオンの存在によって維持した。分解産物として、トリクロロエテン、*trans*-1,2-ジクロロエテン、および塩化ビニルが認められた。

トリクロロエテンおよび *cis*-1,2-ジクロロエテンが、テトラクロロエテン 11.5 mg/kg 含有の土壌を充填したミクロコズム中で、硫酸塩還元およびメタン生成の両条件下で分解産物として認められた(Pavlostathis & Zhuang, 1993)。さらなる研究で、汚染土壌からのメタン生成培地中のテトラクロロエテン(1 mg/L)の還元脱塩素は、温度(35℃でピーク、その後 45℃を超えると減少)および酸性度(pH7 で最大)に影響されることが示された(Zhuang & Pavlostathis, 1995)。

帯水層固体とテトラクロロエテン 3 µmol/L 入り蒸留水から調製されたミクロコズムを暗所でインキュベートしたところ、トリクロロエテンおよび *cis*-1,2-ジクロロエテンへの嫌気的生物変換が 7 日以内に完了した(Ninomiya et al., 1994)。保持時間 2 日の連続流固定生物膜メタン生成カラムにおいて、テトラクロロエテンの濃度は 20.5 mg/L から 4.4 µg/L へ嫌気的に低下した(99.98%減少)。トリクロロエテン、ジクロロエテン、および(主として)塩化ビニルが分解産物として確認された。二酸化炭素への無機化はトレーサー試験によって検出した(Vogel & McCarty, 1985)。メタン生成性培養物を植種した脱酸素化権気性培地において、テトラクロロエテン(0.2 mg/L)は 8 週間以内に(主としてトリクロロエタンに)完全に分解した(Bouwer & McCarty, 1983)。2 本の連続カラム(直列)にそれぞれ一次放流下水とメタン生成細菌を植種したところ、10 週間の順化後定常状態におけるテトラクロロエテンの除去は 86%であった。カラムの稼動期間は暗所、22～23℃で 19 ヵ月間であった(Bouwer & McCarty, 1983)。

Suflita ら(1988)はメタン生成条件下と硫酸塩還元条件下において生物分解を比較した。どちらの場合も、テトラクロロエテンは順次起こる還元反応で脱塩素化され、主としてトリクロロエテン、ジクロロエテン、および塩化ビニルが生成された。メタン生成培地のほうが分解は速く起こることが分かった。Gibson と Sewell(1992)は、乳酸塩や酢酸塩など適切な電子供与体の存在下に脱ハロゲン化が起こることを示した。トリクロロエテンおよびジクロロエテンが分解産物として確認された。

地下水でのテトラクロロエテンの嫌気性還元脱塩素は塩化ビニルの生成につながる可能性があり、地下水中に検出される塩化ビニルはテトラクロロエテン分解の結果ではないかと考えられる。しかしながら、いくつかの試験によって脱塩素過程は嫌気条件下で継続可能で、最終産物はエテンおよびエタンであることが示されている。トリクロロエテンなどいくつかの他の塩素系溶媒も環境中で塩化ビニルに分解される可能性が高い。したがって、地下水でテトラクロロエテンから塩化ビニルが生成されても、このプロセスがどの程度検出された塩化ビニルの濃度へ関与しているかを数量化するのは不可能である。このプロセスから起こり得るリスクについて EU のリスクアセスメントでは評価されていない(EC,

2001)。テトラクロロエテンの分解による地表水でのトリクロロ酢酸生成の可能性に関して、いくつかの懸念が表明されている。ここで報告した研究からは、テトラクロロエテンの地表水中からのおもな除去プロセスは揮発であり、分解に対しては比較的安定しているようである。嫌気性環境では、還元脱塩素がトリクロロエテン、塩化ビニル、最終的にはエテンおよびエタンを生成する分解経路である可能性がもっとも高いようである。水中のテトラクロロエテンからトリクロロ酢酸の生成に関する証拠は文献上ではみつからなかった(EC, 2001)。

5.5　光化学的オゾン生成および破壊への関与

対流圏におけるテトラクロロエテンの反応性は低く、対流圏のオゾン生成ならびに関連する“光化学スモッグ”にはそれほど関与しないと報告されている。対流圏におけるテトラクロロエテンの光化学的オゾン生成の可能性は、その生成に重要と考えられているエテンの 100 に対して 1 と推定されている(Derwent & Jenkin, 1990)。

対流圏から成層圏に入るほんのわずかのテトラクロロエテン(大気放出の約１％)はヒドロキシラジカルによって分解されるが、一部は光分解を受けオゾン破壊につながる産物を生成する可能性がある。実際の影響は、オゾンを減少させる CFC やメチルクロロホルム(1,1,1-トリクロロエタン)など他の化学物質の影響と比べて、無視し得るようである。テトラクロロエテンの成層圏塩素換算濃度の推定値は 0.01 に満たない。対流圏でのテトラクロロエテン分解産物の一部が成層圏に入り、オゾン破壊に関係することがある。これらの生成物のオゾン破壊への寄与度に関して、量的な評価はなされていない(ECETOC, 1999)。

原資料(EC, 2001)による結論では、対流圏のテトラクロロエテン(半減期は約 3～5 ヵ月)の反応性は対流圏のオゾン生成に大きく関与することはないと考えられる。気相光分解と雨滴への取込みは、対流圏からのテトラクロロエテンの除去においてあまり重要ではないと考えられる。対流圏におけるテトラクロロエテンの寿命は短く、成層圏に入る量は少ない。成層圏オゾン破壊の研究では、テトラクロロエテンはオゾン破壊物質であると言われているが、その可能性は他のオゾン破壊物質よりもかなり低い。対流圏でのテトラクロロエテンの分解産物は成層圏に入る可能性があり、そのうち四塩化炭素は既知のオゾン破壊物質である。テトラクロロエテンが分解して成層圏に入る四塩化炭素の量は、放出原因が他である場合に比べて無視できると考えられる。テトラクロロエテンがその分解産物を介して、直接的あるいは間接的にオゾン破壊に関与することを示す量的データは見当たらない。オゾン破壊に関する専門家作業グループ(WMO, 1991)は、テトラクロロエテンは CFC(クロロフルオロカーボン)、HCFC(ヒドロクロロフルオロカーボン)、四塩化炭素、および 1,1,1-トリクロロエタンなどのような他のオゾン破壊物質に比べ、オゾン破壊へほとん

ど関与していないと考えた。テトラクロロエテンは地球温暖化の大きな原因になるとは考えられない(EC, 2001)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

欧州連合リスク評価書(EU Risk Assessment Report)草案では、大多数の測定値は 10 μg/m^3 以下で、実際には 1 μg/m^3 (EC, 2001)を下回るものが多いと結論されている(EC, 2001)。ドイツで 1988 年に測定されたテトラクロロエテン濃度を評価したところ、農村部では 0.5～2 μg/m^3、都市部では 2～15 μg/m^3 であった(BUA, 1993)。米国の毒性物質疾病登録局(ATSDR)による結論では、バックグラウンド濃度は一般的に農村部および遠隔地では低 ppt レベル(1 ppt = 6.89 ng/m^3)である。都市部、工業地域、汚染点源近傍では、高 ppt～低 ppb レベル(1 ppb = 6.89 μg/m^3)の範囲内である(ATSDR, 1997)。米国環境保護庁(USEPA)による米国に関する暴露情報の最新のモデリングは 1996 年の情報に基づいており、全米大気有害物質評価(National Air Toxics Assessment)の一環として公表されている。その結果によると、米国の 95%の郡部では大気中濃度は 0.29 μg/m^3 以下で、最高濃度は 1.39 μg/m^3 である(USEPA, 2002)。米国 9 都市における過去の大気調査では、濃度は 0.2～52 μg/m^3、平均値は 2～4 μg/m^3 である(IPCS, 1984)。

1989 年に世界で測定されたバックグラウンド濃度は、北半球で 0.09 μg/m^3、南半球で 0.02 μg/m^3 である(Koppmann et al., 1993)。

オランダの調査で、屋外濃度の中央値は 2 μg/m^3 と測定された(Lebret et al., 1986)。1987 年 10 月～1988 年 9 月に、イタリアのトリノ中心部にある“都会の谷間”で行われた調査(約 1 年を通じて 1 日 24 時間、連続 10 日間にサンプル 120 個を採取、測定回数は冬期 31 回、夏期 28 回)では、大気汚染度が冬期には夏期より高いことがわかり、平均大気中濃度は冬期 8.70 μg/m^3 と夏期 4.75 μg/m^3(Gilli et al., 1990a)、あるいは冬期 13.6 μg/m^3 と夏期 4.75 μg/m^3(Gilli et al., 1990b)であった。屋内／屋外濃度比は冬期には夏期より高く、濃度比中央値は冬期に 2.15、夏期に 1.38 であった(Gilli et al., 1990a,b)。

1966 年のライン渓谷におけるモニタリングで、最高値は 1 地点(フライブルク)からの 2.9 μg/m^3 で、サンプリング地点でのもっとも高い 98 パーセンタイル値は、カールスルーエ

(Karlsruhe)における 1.8 μg/m³ であった(UMEG, 1997)。ドルトムントとケルン間の工業地域を含むノルトライン - ヴェストファーレン(Nordrhein–Westfalen)州の 1998 年のデータでは、ピーク値は 2.4 μg/m³、平均値は 0.5 μg/m³ 未満であった(LUA, 1999)。Bruckmann ら(1989)は 1986 年 4 月～1987 年 4 月にハンブルグの 12 地点で大気を採集し、それらの周辺の産業活動を明らかにした。有意に高い濃度が 3 地点、すなわち化学薬品使用のランドリー工場(ドライクリーニング)、ゴム工場、ならびに金属加工業や小規模化学工場がある工業地域の周辺で見つかった。年間平均濃度の最高値は 71 μg/m³、総平均濃度は 3.5 μg/m³ であった(Bruckmann et al., 1989)。ドイツの 14 都市の大気調査によると、平均濃度は 1.7～6.1 μg/m³ であった(IPCS, 1984)。

テトラクロロエテン生産・加工施設の近くで、これらが操業中に 4 週間にわたって大気中濃度をモニターした(24 時間試料を 28 日間採集)ところ、1 日平均濃度の平均値は 36 μg/m³ であった(EC, 2001)。

ドイツでは、化学薬品使用ランドリー工場とゴム工場の風下で、年間平均濃度のそれぞれ 41 μg/m³ と 69 μg/m³ が検出された(IPCS, 1984)。

6.1.2 屋内空気

オランダのおよそ 400 世帯では、テトラクロロエテン濃度の中央値は 4 μg/m³ であったが、最高濃度は 49～205 μg/m³ とばらついていた(Lebret et al., 1986)。

ドライクリーニング施設がある建物では、濃度ははるかに高くなりうる。たとえば、1 階でドライクリーニングが行われている建物 2 棟内の 6 住居区画で空気を採集した(サンプル 100 個以上)ところ、テトラクロロエテン濃度は 50～6100 μg/m³ で、平均値は 358～2408 μg/m³ であった。ドライクリーニング施設の業務停止 1 ヵ月後、住居区画内の気中濃度はかなり低下したものの、依然として 10～800 μg/m³ であった(Schreiber et al., 2002)。

6.1.3 飲料水

ドイツの飲料水中で、テトラクロロエテン濃度は 1.3 μg/L と報告された(Lahl et al., 1981)。同国でのより最近の飲料水サンプルの数値は、＜0.001 μg/L(サンプルの 51%)、0.001～0.5 μg/L(サンプルの 40%)、＞0.5 μg/L(サンプルの 9%)である(Bauer, 1991)。フィンランドのサンプルでは、最高 0.05 μg/L にまで及んだ(Reunanen & Kroneld, 1982; Kroneld, 1986)。英国では、29 の水道会社からの 2682 個のサンプル中 454 個でテトラクロロエテンが検出された。検出限界は 0.1～1 μg/L で、最高検出濃度は 12.2 μg/L であった。検出幅と

平均値の報告はない(personal communication to United Kingdom Environment Agency from United Kingdom Drinking Water Inspectorate, 1995, cited in EC, 2001)。

産業廃棄物処理が、飲料水へのテトラクロロエテン汚染源とみられる。ところが、1960年代後半から1980年代初期にかけて、マサチューセッツ洲ケープコッドでは、1000 kmにわたってセメント管のビニル裏打ちからテトラクロロエテンが水道中に溶出した(出荷時に管の内面を覆うため、スラリー状のビニルプラスチックおよびテトラクロロエテンが使用された)。影響を受けた町の水道中濃度は、低流量地域では1.60～7.75 mg/L、中・高流量地域では1.5～80 μg/Lであった(Demond, 1982; Aschengrau et al., 2003)。

6.1.4 地表水

ドイツ、フィンランド、オランダ、イタリア、フランス、スイス、英国、米国の地表(河川)水で、テトラクロロエテンが測定されている。濃度は0.01～168 μg/Lで、通常は5 μg/L未満であった(Reunanen & Kroneld, 1982; Ahel et al., 1984; Hellmann, 1984; Staples et al., 1985; Aggazzotti & Predieri, 1986; Kroneld, 1986; Van de Meent et al., 1986; Marchand et al., 1988; Van der Graff, 1988; Bohlen et al., 1989; Malle, 1990; RIVM, 1993; EC, 2001)。

ドイツ、英国、スウェーデン、フランス、ギリシャ、地中海の沿岸・河口水域の分析から、テトラクロロエテン濃度は 3 μg/L を下回ることが明らかになった(Hellmann, 1984; Fytianos et al., 1985; Marchand et al., 1986, 1988; Van de Meent et al., 1986; Abrahamsson et al., 1989; Hurford et al., 1989; Dawes & Waldock, 1994; England and Wales National Rivers Authority, personal communication, 1995, cited in EC, 2001)。

de Raat (2003)は別の数件のレビュー(e.g. IPCS, 1984; IARC, 1995)を要約し、海水中の平均および最高濃度はそれぞれ0.012および2.6 μg/Lであると述べている。大西洋からの地表水中の濃度は、0.0002～0.0008 μg/Lであると考えられている。地表水中の最高濃度は、セント・クレア湖(カナダ／米ミシガン州)で認められた0.47 μg/Lであった(de Raat, 2003)。

ドイツ、オランダ、スイス、英国、米国における雨水サンプルは、テトラクロロエテンを＜0.005～0.15 μg/L 含んでいた。最高値は工業地域からのものであった(Kawamura & Kaplan, 1983; Atri, 1985; Van de Meent et al., 1986; Czuczwa et al., 1988; Kubin et al., 1989; Renner et al., 1990)。

6.1.5 地下水

EU (欧州連合)リスク評価書は、地下水中のテトラクロロエテン濃度に大きなばらつきがあると結論している。地下水中では地表水中より濃度は一般的に高く、これは地下水ではたとえば流出などの問題が考えられる場所で測定が行われる傾向を反映している(EC, 2001)。地下水中濃度は通常は 10 µg/L 未満である(Fielding et al., 1981; Trowborst, 1981; Fahmi, 1984; Aggazzotti & Predieri, 1986; Goodenkauf & Atkinson, 1986; Sagunski et al., 1987; Heil et al., 1989; Bauer, 1991; England and Wales National Rivers Authority, personal communication, 1995, cited in EC, 2001)が、ある汚染場所では 1300 µg/L といった高濃度が報告されている(Leschber et al., 1990)。

原資料の報告によると、西ヨーロッパの地下水中で測定されたテトラクロロエテン濃度は 0.01～46 µg/L で、オランダの地下水中の最高濃度は 22 µg/L であった(de Raat, 2003)。

6.1.6 底質および土壌

底質サンプル中で測定されたテトラクロロエテンは、ドイツで 1～50 µg/kg 湿重量(Alberti, 1989)、米国で＜5 µg/kg 湿重量であった(Staples et al., 1985)。原資料は、底質中で最高濃度 4.8 mg/m^3 を報告している(de Raat, 2003)。

ドイツで採集された土壌空気のサンプルは、テトラクロロエテンを 2.1～4.5 µg/m^3 含んでいた(Frank et al., 1989)。

6.1.7 排水および都市下水

EU リスクアセスメントは、ドイツ、英国、フランス、スイス、米国の都市下水中での、テトラクロロエテン濃度を報告している。ドイツでは、放流水中の濃度は 0.01～5.9 µg/L である(Bohlen et al., 1989)。英国では、放流水中濃度は通常 2 µg/L までで、最高値は 144 µg/L であった(Brown, 1978)。米国の調査では中央値は 5 µg/L であった(Staples et al., 1985)。スイスの放流水サンプルには 0.03～6.4 µg/L(平均値 0.16～1.0 µg/L)が含まれていた(Fahmi, 1984)。放流水中濃度は流入水中濃度より低い。スイスの調査では、流入水中では 15 µg/L、放流水中では 1 µg/L であった(Fahmi, 1984)。フランスのさまざまな地域で採取されたサンプル中の濃度は、流入水では 1.05～23 µg/L、放流水では不検出～8.5 µg/L であり、検出限界は公表されていない(Marchand et al., 1988, 1989)。原資料によると、ある下水処理場の流入水にはテトラクロロエテンが 6.2 µg/L 含まれていたが、放流水中では塩素処理前には 3.9 および処理後には 4.2 µg/L であった(de Raat, 2003)。

放流水中で測定されたテトラクロロエテンの濃度は、さまざまな産業活動(天井用塗料製造、金属加工、化学製品包装、工場排水処理、表面処理、木材防腐、塗料製造)からは 2.8～10 µg/L、車用部品製造工場からは7～29 µg/L、化学工業からは508 µg/Lであった(DRIRE Franche Comté, 1996)。フィンランドのドライクリーニング業からの排水中には 2.5～580 000 µg/(幾何平値 2.5 µg/L、算術平均値 88 µg/L)が含まれていた(Finnish Environment Agency, personal communication, 1996, cited in EC, 2001)。

6.1.8 食品

De Raat (2003)は、食品中のテトラクロロエテン濃度に関する公表データを一覧表にした(Table 3 として転載)。3 件のレビュー(IPCS, 1984; IARC, 1995; ATSDR, 1997)からの情報を改変したこれらの数値は、現在の濃度を反映していない可能性がある。

6.2 ヒトの暴露量：環境性

一般住民がテトラクロロエテンに暴露するもっとも重要な経路は、大気中での吸入と飲料水を介する経口摂取であると思われる。有効データによると、皮膚暴露は多くの人たちにとって重要ではない(de Raat, 2003)。

ヒトの健康に関する EU のリスクアセスメントは草稿段階にある。最新の草案には、標準的な摂取および吸入率に基づいた、ヒトの 1 日摂取量の推定値が記載されている。“バックグラウンド”暴露に基づくテトラクロロエテンのヒトの総取込み量は、“妥当な最悪ケースの手法”を用いると 0.43 µg/kg 体重/日、すなわち体重 70 kg の人で 30 µg/日と推定される。製造会社付近やドライクリーニング店の上の階の居住者では、対応する推定値はより高く、それぞれ 19 µg/kg/体重/日あるいは 1.67 mg/kg 体重/日である(EC, 2004)。

米国では、吸入経路による平均 1 日摂取量は、環境濃度を 2.1～17.3 µg/m^3、1 日空気吸入量を 20 m^3 と想定した場合、41～204 µg と推定される。水からの平均 1 日摂取量は、濃度 0.3～3 µg/L、1 日水摂取量 2 L との想定下で、0.6～6 µg と推定される(ATSDR, 1997)。

スイスおよびドイツでは、食品経由の 1 日総摂取量はそれぞれ 160 µg および 87 µg と算定された(IPCS, 1984)。

オランダでは呼気に含まれる平均テトラクロロエテン濃度が調べられ、12 軒のドライクリーニング店の上の階の住民では 5 mg/m^3、店の隣の住民では 1 mg/m^3 であった(IPCS, 1984)。ドイツではテトラクロロエテンおよびトリクロロ酢酸の血中濃度とトリクロロ酢酸

Table 3: Concentration of tetrachloroethene in food products.[a]

Country	Food samples	Concentration (µg/kg)
Switzerland	Milk and meat products	3–3490
United Kingdom	Dairy products	0.3–13
	Meat	0.9–5
	Margarine	7
	Oils	0.01–7
	Instant coffee	3
	Tea	3
	Fruit and vegetables	0.7–2
United Kingdom	Olive oil (81 of 98 samples)	<10
	Olive oil (17 samples)	1–17
Pennsylvania (USA), samples from a food processing plant	Tap water	0.0004
	Chinese-style sauce	0.002
	Quince jelly	0.0022
	Crab apple jelly	0.0025
	Grape jelly	0.0016
	Chocolate sauce	0.0036
USA	93 of 231 samples	13 (1–124)
	Cereals	22 (1–108)
	Corn oil	21
	Pork and beans	2
	Peas	2
	Onion rings	5
	Fried potatoes	9
	Baked goods	12 (3–48)
	Peanut butter	3
	Pecan nuts	120
	Milk chocolate	20
	Meat products	13 (1–124)
	Baby foods	2.5 (1–5)
	Bananas	2
	Grapes	1
	Avocados	14

United Kingdom	Fish	0.3–11
	Fish liver	1–41
	Molluscs (dry weight)	4 (1–15)
USA	Clams	3
	Oysters	10
Germany, supermarket near dry cleaning shop	Margarine	110
	Herb butter	7
	Butter	21
	Flour	25
	Corn starch	36
	Cheese spread	36
Germany, in dry cleaning shop	Fruit sherbet	2
	Chocolate-coated ice cream	1 330
	Chocolate- and nut-coated ice cream	4 450
	Ice cream confection	18 750
Germany, in apartment above dry cleaning shop	Butter	58 000

[a] As presented in source document (de Raat, 2003).

の尿中濃度が、ドライクリーニング店近くの住民 29 人で 1 週間にわたって測定された。血中テトラクロロエテン濃度を左右したのは、居住階と建物の構造であって、ドライクリーニング店で用いられるクリーニング方式ではなかった(Popp et al., 1992)。

イタリアのトリノで、自発的被験者 30 人(女性 15 人、男性 15 人)の血液サンプルに含まれていたテトラクロロエテンの平均濃度は、冬期に 1.33 µg/L、夏期に 0.46 µg/L であった(Gilli et al., 1990a) (§ 6.1.1 参照)。

イタリアのモデナにおける調査が、ドライクリーニング職人の 30 軒の住宅(ドライクリーニング店から十分な距離がある)の空気中、ドライクリーニング職人 36 人の同時期採取の肺胞気中、ならびに職業暴露を受けていないドライクリーニング職人の家族 34 人の最終呼気(肺胞気)サンプル中で、テトラクロロエテン濃度を報告している。これらのサンプルが、一般住民(ドライクリーニング職人の住宅近くの同一地区に居住)41 人のサンプルと比較された。ドライクリーニング職人の住宅におけるテトラクロロエテン濃度は、対照住宅と比べて有意に高い値を示した(幾何平均 : 265 vs 2 µg/m^3、P＜0.001)。ドライクリーニング職人、

家族、対照被験者の肺胞空気中のテトラクロロエテン濃度に統計的有意差が認められた(幾何平均値：それぞれ 5140、225、3 μg/m³、$P<0.001$) (Aggazzotti et al., 1994)。

6.3 ヒトの暴露量：職業性

報告書が古いことから、本セクションのデータは現在の状況を反映しないこともある。

オランダの職場における有機溶剤の暴露濃度が、Dutch Ministry of Social Affairs and Employment(社会労働省)によって測定された。ドライクリーニング工場、金属業(機械部品の洗浄および脱脂作業)、およびオフセット印刷所における洗浄作業中、呼吸域の空気中濃度はそれぞれ最高で 350 mg/m³、270 mg/m³、110 mg/m³ であった(Doorgeest et al., 1986)。

米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH)によるドライクリーニング 44 施設の調査(1977～1979 年)で、機械操作者の暴露量は 30～1030 mg/m³ であった。暴露量の幾何平均値は、機械操作者、アイロンかけ職人、女性裁縫師、ならびに受付カウンター周辺で、それぞれ 150、23、21、21 mg/m³ であった。英国のドライクリーニング業の調査による暴露量は、米国の調査によるものと類似していた(ATSDR, 1997)。

ドライクリーニング店では、8 時間加重平均(TWA)濃度が最高 4000 mg/m³ になることがある。英国では、ドライクリーニング店 131 軒における 8 時間測定値 493 個のうち、90%以上が 680 mg/m³ 以下、50%以上が 200 mg/m³ 以下の濃度であった。ドイツのドライクリーニング店 44 軒の調査においても同様の結果が得られた(IPCS, 1984)。

テトラクロロエテンが洗浄剤として用いられたある鉄道工場で、104 個の 8 時間測定値のうち 94%が 680 mg/m³ を超え、ピーク値は 1290 mg/m³ にまで達した(IPCS, 1984)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸 収

多くの研究によると、血液／空気分配係数(Table 4)から予測されるように、テトラクロロエテンは吸入暴露したヒトによって容易に吸収される(Stewart et al., 1961b, 1970; Fernandez et al., 1976; Hake & Stewart, 1977; Monster et al., 1979, 1983; Benoit et al., 1985; Opdam & Smolders, 1986, 1987; Pezzagno et al., 1988)。500 あるいは 990 mg/m³

Table 4: Blood/air, tissue/air, and tissue/blood human partition coefficients for tetrachloroethene.*

Blood/air and tissue/air partition coefficient		Tissue/blood partition coefficient	
Blood/air	12		
Fat/air	1450	Fat/blood	125
Kidney/air	59	Kidney/blood	5
Muscle/air	70	Muscle/blood	6
Liver/air	61	Liver/blood	5

* From Gearhart et al. (1993).

への暴露で、経気道吸収率は暴露開始時には 90%を超え、暴露 8 時間後には約 50%に低下した(Monster et al., 1979)。340～630 mg/m^3 に暴露した自発的被験者では、吸収率は 78～93%であった(Benoit et al., 1985)。

340 mg/m^3 に 3 時間暴露したラットで吸収率 50%が報告された(Dallas et al., 1994a)。吸入暴露したラットおよびマウスにおける暴露後の回収量(呼気、尿、カーカス中)は、気道から多量に吸収されることを示唆している(Pegg et al., 1979; Schumann et al., 1980, 1982)。ラットを 3320 mg/m^3 に 4 時間全身暴露した後、血中に検出されたテトラクロロエテンは 26 mg/L であった(Frantik et al., 1998)。

ヒトでの皮膚吸収に関するデータは限られている。自発的被験者 6 人が前腕(面積 27 cm^2)をテトラクロロエテン液に 3 分間暴露した結果、平均皮膚吸収率は 1 分間に 0.68 mg/cm^2 であった(Kezic et al., 2001)。手および前腕の 1 時間の浸漬は、850 mg/m^3 への 8 時間の吸入暴露に相当すると推定される。5 人の被験者が親指 1 本をテトラクロロエテンに 40 分間浸す(吸入防止実施)と、呼気中の平均テトラクロロエテン濃度は、暴露終了後 10 分以内にピーク値 2.1 mg/m^3 に達し、5 時間後に 1.4 mg/m^3 へとゆっくりと低下した(Stewart & Dodd, 1964)。2 人の被験者が片手をテトラクロロエテンに 5 分間浸した(吸入防止実施)ところ、暴露直後の血中濃度は浸した腕では浸さなかった腕よりはるかに高く、2 時間が経過するまで類似することはなく、局所組織からかなり吸収されることが示唆された(Aitio et al., 1984)。蒸気暴露では、経気道吸収が皮膚吸収よりはるかに重要になる。3 人の被験者が 4000 mg/m^3 に 3.5 時間経皮的にのみ暴露されると、続く 50 時間に 48 mg が呼気中に排泄された。4000 mg/m^3 への 3.5 時間の経皮的および経気道的な混合暴露の場合、4.2 g が呼気中に排泄されたであろうと推定され、両経路によって暴露される被験者による全吸収量のおよそ 99%が吸入経路によるであろうと示唆された(Riihimäki & Pfäffli, 1978)。

0.5 mL のテトラクロロエテンを無傷マウスの皮膚(2.9 cm^2)に 15 分間適用したところ、全吸収量は 177 µg になると推定され、うち 173 µg が呼気中に検出された。このことから、

吸収率は 24.4 nmol/cm²/分であると考えられる(Tsuruta, 1975)。*in vitro* 吸収ははるかに遅いと思われ、摘出ラット皮膚へのテトラクロロエテンの適用で 0.067 nmol/cm²/分が算出された(Tsuruta, 1977)。

経口摂取したヒトでの吸収に関する量的データは見当たらない。しかし、テトラクロロエテンを誤って摂取した人の全身毒性ならびに血中および尿中のテトラクロロエテンとその代謝物の存在は、本物質がヒトの胃腸管から容易に吸収されることを示唆している(Koppel et al., 1985; ATSDR, 1997)。

動物実験によると、テトラクロロエテンは経口投与後に急速かつ多量に吸収される(Daniel, 1963; Pegg et al., 1979; Frantz & Watanabe, 1983; Mitoma et al., 1985; Clement International Corporation, 1990; ATSDR, 1997)。

7.2 分 布

反復吸入暴露したヒトでは、脂肪／血液分配係数が高い(Table 4)ことから予測されるように、テトラクロロエテンは脂肪組織に蓄積する傾向がある。自発的被験者が 700 mg/m³ に 1 日 7 時間暴露した試験で、呼気中テトラクロロエテン濃度は 5 日間暴露のほうが 1 日暴露より高値を示すという蓄積の証拠が認められており、これは 1 日暴露では脂肪組織より放出されたテトラクロロエテンが呼気中に排泄されたからであった。長時間減衰(テトラクロロエテンは 10 日後の呼気中に依然として 7 mg/m³ 以上で存在)も、蓄積を示す証拠である(Stewart et al., 1970)。長時間減衰は別の短期試験でも認められている(Guberan & Fernandez, 1974; Fernandez et al., 1976; Monster et al., 1979)。致死的な吸入暴露後のヒト組織の分析において、脳、腎臓、肝臓、肺のテトラクロロエテン濃度は 30～240 mg/kg であった(Lukaszewski, 1979; Levine et al., 1981)。

放射標識したテトラクロロエテン 1400 mg/m³ にラットを 1 日 6 時間、4 日間吸入暴露したところ、放射能は主として脂肪(とくに腎周囲脂肪)中に認められた。報告された濃度は、腎周囲脂肪、肝臓、大脳、小脳、肺、血液中でそれぞれ 4495、161、143、92、74、31 nmol/g であった(Savolainen et al., 1977)。脂肪へのこの蓄積は、低い代謝率、正確に言えば低い蒸気圧、と高い脂質／血液分配係数が相俟った結果であると思われる(§ 7.4 参照)。標識テトラクロロエテン 70 mg/m³ にラットとマウスを 6 時間暴露したところ、カーカスは 72 時間後に総回収放射能の 3%を含んでいた。しかし、マウスでは肝タンパク質との結合性がはるかに高く(最高 9.2 倍まで)、尿を介する排泄が主であったのに対し、ラットの排泄は主に呼気によるものであった。これは、マウスにおける酸化的代謝がはるかに速いことを示している(Schumann et al., 1980)。妊娠ラットを 1500 mg/m³ に 8 時間吸入暴露すると、母

体血液、胎仔血液、羊水中の平均テトラクロロエテン濃度はおよそ 8、12、6 “µl/ml” であった。8500 mg/m^3 への暴露の場合には、それぞれの濃度はおよそ 86、25、18 “µl/ml” であった(Szakmáry et al., 1997)。妊娠マウスを ^{14}C-放射標識テトラクロロエテンに 10 分間吸入暴露した後、母体の体脂肪、脳、鼻粘膜、血液、ならびに肝臓、腎臓、肺など灌流が良好な臓器では、高い放射能の取込みがみられた。揮発性(未変化体)および非揮発性(代謝物)放射能はともに、胚および胎仔組織、とくに肝臓と血液に到達した。胎仔中の揮発性放射能は、対応する母体組織中と比べてに常に低く、暴露 4 時間後までは検出されなかった。非揮発性放射能は 4 時間でピークに達した。妊娠 11 日目の暴露後、発達中の胎仔脳の神経上皮で放射能濃度が高かった。母ラットを妊娠 17 日で暴露した場合、胎仔脳内濃度は他の臓器より低かった。羊水中のテトラクロロエテン濃度は母体血中濃度の 6〜14%であった。標識代謝物(トリクロロ酢酸)の濃度は、母体血漿、羊水、胎仔で 4 時間時点にピークになった(Ghantous et al., 1986)。

皮膚暴露されたヒトの分布に関する良いデータは見当たらないが、テトラクロロエテン液体あるいは蒸気への皮膚暴露後の分配係数(Table 4)ならびに呼気中のテトラクロロエテン濃度の緩慢な減衰は、脂肪中での初期蓄積を示唆する(Stewart and Dodd, 1964; Riihimäki et al., 1978)。

皮膚暴露した実験動物での分布に関するデータは見つかっていない。

経口暴露したヒトでの分布に関するデータは見つかっていない。

1 あるいは 500 mg/kg 体重/日の標識テトラクロロエテンを強制経口投与(経口カテーテルによる)したラットで、投与量のそれぞれ 3.3 および 1.2%が 72 時間後にカーカス内で検出された。低用量では脂肪、肝臓、腎臓における濃度は類似していたが、500 mg/kg 体重での脂肪中濃度がもっとも高かった(Pegg et al., 1979)。Marth (1987)は経口暴露後のマウスにおけるテトラクロロエテンの 2 つの輸送機構を明らかにした。第 1 は血液中のカイロミクロンによる脂肪組織への輸送である。第 2 は赤血球細胞膜のリン脂質への吸着で、赤血球の脆弱性の亢進と早期破壊につながる。テトラクロロエテンを負荷したこれらの細胞断片は、脾臓で**貪食**され、結果としてこの臓器にテトラクロロエテンが蓄積することになる。Dallas ら(1994b)は、雄 Sprague-Dawley ラットおよび雄ビーグル犬に 10 mg/kg 体重を強制投与後、さまざまな臓器中でテトラクロロエテン濃度の時間依存性を検討した。イヌはラットに比べて組織中および血中の半減期が長い。トキシコキネティックパラメータにおける種差(Table 5 参照)は、ラットの呼気中排泄と代謝が高度にかつ多量に行なわれることによると考えられる。

Table 5: Toxicokinetic parameters in rat and dog after a single oral gavage tetrachloroethene treatment with 10 mg/kg body weight.

Tissue	AUC (µg·min/ml)	Half-time (min)	C_{max} (µg/g)	T_{max} (min)
Dog				
Liver	1 851	2 448	6	60
Kidney	1 606	1 572	5	60
Fat	55 838	494	43	720
Heart	1 849	1 775	6	60
Lung	1 001	2 289	2	60
Muscle	1 907	1 625	3	60
Brain	3 238	4 641	11	60
Blood	782	865	2	90
Rat				
Liver	1 673	331	12	10
Kidney	1 057	395	6	10
Fat	49 964	695	36	360
Heart	806	396	3	15
Lung	627	342	2	60
Muscle	798	310	2	60
Brain	1 377	327	5	15
Blood	332	384	1	15

C_{max} = maximum concentration; T_{max} = time at which the maximum concentration is reached

自発的被験者での研究は、吸収されたテトラクロロエテンの大部分(98~99%)が暴露経路に関係なく呼気中に未変化体で排泄されることを示す(Stewart et al., 1961b, 1970; Stewart & Dodd, 1964; Guberan & Fernandez, 1974; Fernandez et al., 1976; Hake & Stewart, 1977; Riihimäki & Pfäffli, 1978; Monster, 1979; Monster et al., 1979; Benoit et al., 1985; Pezzagno et al., 1988)。ヒト血中および尿中に常に検出される主要代謝物はトリクロロ酢酸(trichloroacetic acid)である(Ikeda et al., 1972; Fernandez et al., 1976; Ikeda, 1977; Monster et al., 1979, 1983; Ziglio et al., 1985; Monster, 1986; Skender et al., 1991; Popp et al., 1992)。しかし、トリクロロ酢酸でさえ少量しか生成されない。たとえば、ドライクリーニング職人および繊維加工員のテトラクロロエテン 340 mg/m^{3}への 8 時間暴露ではトリクロロ酢酸としての尿中排泄は 2%未満であり、700 mg/m^{3}への呼吸器暴露では生物変換の飽和が起きた(Ohtsuki et al., 1983)。61~260 mg/m^{3}に暴露したランドリー作業員では、尿中にトリクロロ酢酸は検出されなかったが、作業後 30 分でテトラクロロエテンが呼気(1.4～69 mg/m^3)および血液(0.4～3.1 mg/l)中に検出された(Lauwerys et al. 1983)。ドイツの 9 軒のドライクリーニング店周辺の住民 29 人(女性 16 人、男性 13 人、年齢 6～76 歳)と同ドライクリーニング店の作業員 12 人で、血中テトラクロロエテン濃度および尿中トリクロロ酢酸濃度が、おもに 1 週間にわたって測定された。尿中テトラクロロエテン濃度は、作業員に対するドイツの生物学的許容濃度(1 mg/L 血液)を住民 29 人中 2 人で上回った(1 例ではまる 1 週間にわたり)。血中テトラクロロエテン濃度を左右するのは、居住階と建物の構造であり、店のクリーニング方式ではなかった。ドライクリーニング職人 12 人中 5 人の血中テトラクロロエテン濃度はドイツの生物学的許容濃度 1 mg/L 血液を上回り、数人

ではかなりの量であった(Popp et al., 1992)。

テトラクロロエテンに暴露されたヒトの尿中には、トリクロロ酢酸に加えてトリクロロエタノール(trichloroethanol)の検出が報告されているが、このトリクロロエタノールはトリクロロエテンの代謝から生じたと考えられる(テトラクロロエテンとトリクロロエテンに同時に職業暴露したこと、あるいはテトラクロロエテン中の不純物としてトリクロロエテンが共存することのいずれかに起因し、テトラクロロエテンの代謝からではない)。Ikeda ら(1972)は、テトラクロロエテン 140～480 mg/m^3 に暴露した作業員の尿中にトリクロロ酢酸とトリクロロエタノールを類似量で検出したが、暴露量を 1400～2800 mg/m^3 に増加した結果トリクロロエタノール／トリクロロ酢酸の比が 2：3 になった。他の研究者ら(Monster et al., 1983; Monster, 1986)はテトラクロロエテン暴露作業員で、血中にトリクロロ酢酸、尿中にトリクロロ酢酸とトリクロロエタノールを検出した。テトラクロロエテンに含まれるトリクロロエテン濃度が多少低くても、分解率はトリクロロエテンのほうがテトラクロロエテンよりはるかに高い(75% vs 2%)ため、尿中トリクロロエタノール濃度が検出可能となる(Monster, 1979)。Meuling と Ebens (1986)が、ランドリー作業員の尿中にトリクロロエタノールが存在する理由を、テトラクロロエテン中の不純物としてのトリクロロエテンにあるとしたのは、この不純物への暴露が推定されることとトリクロロエテンからのトリクロロエタノールの生成率に関する文献データに基づいていた。イタリアのミラノで飲料水および空気中の測定環境濃度のトリクロロエテンおよびテトラクロロエテンに暴露した供血者 141 人で、トリクロロ酢酸およびトリクロロエタノールの血漿・尿中代謝物を調べたところ、トリクロロ酢酸(トリクロロエテンとテトラクロロエテン両物質に共通する代謝物)の血漿中濃度は既に検出された濃度の範囲内にあったが、テトラクロロエテンの代謝物としてのトリクロロエテンの関与の度合いについては疑問が生じた(Ziglio et al., 1985)。純テトラクロロエテンの蒸気 340 mg/m^3 を 6 時間吸入した被験者では、トリクロロエタノールは検出されなかった(Berode et al., 1990)からである。

職業暴露を受けた女性でチオエーテル(thioether)の排泄が増大するのは、テトラクロロエテンから生じるエポキシドとグルタチオンの抱合に起因する。しかし、チオウレア増大を引き起こす他の化合物への暴露も排除できない(LaFuente & Mallol, 1986)。テトラクロロエテン 340 mg/m^3 に職業的に暴露したドライクリーニング職人 4 人(1 日 4 時間が 2 人、1 日 8 時間が 2 人)の尿サンプルを、就労週の初めと終わりに質量分析器付きガスクロマトグラフィー(GC/MS)で分析した結果、トリクロロ酢酸、トリクロロエタノール、*N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン(*N*-acetyl-*S*-[1,2,2-trichlorovinyl]-L-cysteine)が確認された。後者化合物の濃度は前 2 者の 1000 分の 1 以下であった(2.2～14.6 pmol/mg クレアチニン vs 13.5～65 nmol/mg クレアチニン)。トリクロロ酢酸とトリクロロエタノールの濃度は就労週に上昇したが、*N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインの

濃度に変化はなかった。しかしながら、1 日就労時間が 4 時間から 8 時間に増加すると濃度は明らかに上昇した。トリクロロ酢酸とトリクロロエタノールが暴露職人のうち 2 人の尿中で検出された。他の 2 人では、トリクロロエタノールのみが主要尿中代謝物として確認された。ヒトでの *N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン排泄(ラットと比べると少量であるとはいえ)は、グルタチオン依存性の生物活性反応がヒトで作動し、テトラクロロエテンへの職業暴露後に観察される軽度の腎毒性にかかわる可能性を示している(Birner et al., 1996)。

実験動物も吸収したテトラクロロエタンのほとんどを未変化体で排泄するが、代謝量は種によって異なる。放射性代謝物の肝タンパク質への結合度で示されるように、テトラクロロエタンの代謝はマウスでは調べた他の種よりはるかに高度である(Schumann et al., 1980)。70 mg/m^3 への 6 時間の吸入暴露で、ラットは 10.5 μmol/kg 肝タンパク質を、マウスは 89.5 μmol/kg 肝タンパク質を代謝した(Stott & Watanabe, 1982)。ヒトと同様、実験動物の主要代謝物はトリクロロ酢酸である。シュウ酸(oxalic acid)、ジクロロ酢酸(dichloroacetic acid)、エチレングリコール(ethylene glycol)、トリクロロアセチルアミド(trichloroacetyl amide)、トリクロロアセチルアミノエタノール(trichloroacetyl-aminoethanol)、チオエーテル(thioether)、二酸化炭素(carbon dioxide)など、微量代謝物が複数見つかっている。詳細は原資料に記載されている(de Raat, 2003)。

Volkel ら(1998)は、テトラクロロエテンを吸入したラットおよびヒトで、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、*N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインが用量依存的に排泄されることを報告した。被験者 6 人(25～38 歳の女性 3 人、38～72 歳の男性 3 人)は、動的暴露チャンバ内でテトラクロロエテン 69、140、280 mg/m^3 に 6 時間暴露した。Wistar ラット(雌雄各 3 匹)は~~各~~、チャンバ内で最高 2800 mg/m^3 までのテトラクロロエテンに 6 時間暴露した。雄ラットは雌ラットより多くのトリクロロ酢酸および *N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインを排泄し、2800 mg/m^3 での後者物質の排泄量は雄ラットが 103.7 nmol、雌ラットが 31.5 nmol であった。*N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインは、ヒト(半減期＝14.1 時間)およびラット(半減期＝7.5 時間)で迅速に尿中排泄された。腎臓で反応中間体を生成する基質の可能性がある *N*-アセチル-*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインの尿中排泄に基づくと、同一の暴露条件下でヒト(280 mg/m^3 で 3 nmol/kg 体重)はラット(23 nmol/kg 体重)より有意に低い量を生成した。さらに、ラットは大量のジクロロ酢酸を排泄したが、これはおそらくは *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインの β-リアーゼ依存的な代謝による腎臓における産物と推定される。ジクロロ酢酸はヒト尿中では検出されなかった。これらのデータは、テトラクロロエテン代謝においてグルタチオン抱合体生成性ならびに *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインの β-リアーゼ依存性の活性化が、ラットではヒトより有意に高いことを示唆している(Volkel et al., 1998)。

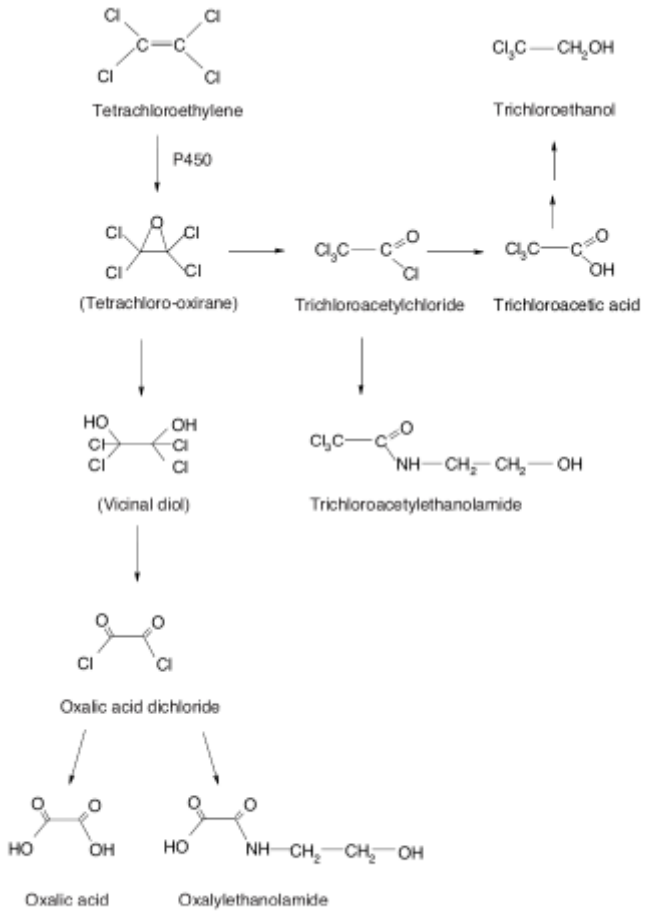

Figure 2: Oxidative biotransformation pathway of tetrachloroethene (de Raat, 2003).

2 つの生物変換経路が機能する。主要経路(Figure 2)は肝臓で起こる酸化的経路で、変換の第 1 段階はチトクロム P450 によるテトラクロロ-オキシラン(tetrachloro-oxirane)へのエポキシ化で、主要代謝物としてトリクロロ酢酸が生成される(Yllner, 1961; Costa & Ivanetich, 1980, 1984)。この経路による生物変換は、テトラクロロエテンの毒性および発がん性の標的器官である肝臓で主として起こる。より高い暴露量では、第 2 の経路(Figure 3)が肝臓で機能するが、その第 1 段階はテトラクロロエテンのグルタチオン抱合である。この反応はグルタチオン転移酵素によって触媒され、最終的に *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインを生成し、これが腎臓で β-リアーゼによる開裂を経て、細胞毒性および遺伝毒性代謝物になる(Green & Odum, 1985; Dekant et al., 1986a,b, 1988; Anders, 1990; ECETOC, 1990; Green et al., 1990)。量的には重要ではない経路である(Green, 1990; Green et al., 1990)が、この経路は雄ラットでの腎臓腫瘍を説明する上で重要である。

グルタチオン-S-転移酵素の媒介による *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンの生成

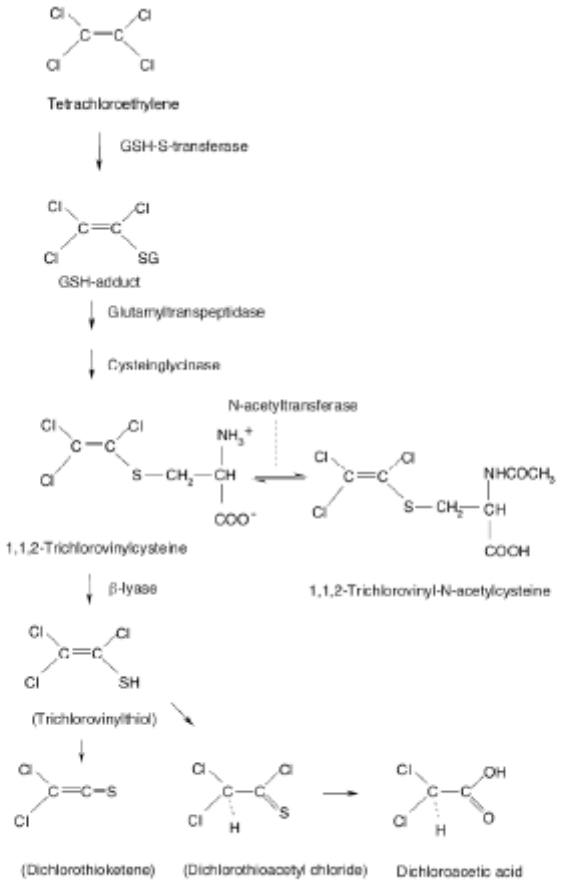

Figure 3: Conjugative biotransformation pathway of tetrachloroethene (de Raat, 2003). Note that 1,2,2-trichlorovinylcysteine and 1,2,2-trichlorovinyl-*N*-acetylcysteine were named as 1,1,2- compounds in this source document.

は、最終的にはげっ歯類の腎臓で反応中間体を生成する一連反応の最初の段階である。ラット、マウス、ヒト男女($n = 11$)で、肝臓および腎臓細胞画分における *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンの酵素的生成率の比較が行われている。全 3 種の肝臓および腎臓のミクロソーム画分では、テトラクロロエテンからの *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンの酵素的生成は観察されなかった。さらに、肝細胞画分がテトラクロロエテンから *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンを生成する触媒能は、ヒトの肝臓ではラットの肝臓に比べて少なくとも 2 桁低いものであった。腎毒性に関係すると思われるテトラクロロエテンの肝臓内でのグルタチオン抱合量において、ラットでは性差が発現する(Dekant et al., 1998)。

Pahler ら(1998)は、テトラクロロエテンで処置した雄 Wistar ラットで、ジ-およびトリアセチル化タンパク質に対する抗体の発現と、タンパク付加体の免疫化学的な検出を報告した。この抗体を用いて、テトラクロロエテン投与ラットの肝臓および腎臓の細胞成分画分の修飾タンパク質を検出することに成功し、イムノブロッティング法によってそれを立証した。異なるテトラクロロエテン代謝経路からのタンパク付加体形成の確認は、大部分

のジクロロアセチル化タンパクは腎ミトコンドリア内に、トリクロロアセチル化タンパクは肝ミクロソーム内に分布するとの観察結果によった。

7.4 排 泄

テトラクロロエテンは、暴露経路にかかわらず主として未変化体でゆっくりと呼気中に排泄される。動物実験によると、ある画分は二酸化炭素として排泄される。微量画分もトリクロロ酢酸として、またおそらくはトリクロロエタノール、シュウ酸、メルカプツール酸として尿中排泄される。マウスでは、吸収したテトラクロロエテンの大部分は、酸化的代謝が他の実験種やヒトより迅速に起こる結果、トリクロロ酢酸として排泄される (Schumann et al., 1980)。

ヒトのテトラクロロエテン排泄に関する量的情報が得られた複数の試験が、原資料にまとめられている(de Raat, 2003)。これらの試験(Fernandez et al., 1976; Monster & Houtkooper, 1979; Monster et al., 1979; Wallace et al., 1983; Walles, 1986)から、呼気中排泄に占める代謝物の割合が低く、かつ重要ではないことが明らかである。この排泄パターンは、テトラクロロエテンの緩慢な代謝と、その空気／血液および血液／脂肪分配係数(Table 4 参照) (Monster, 1979; Gearhart et al., 1993)、ならびに脂肪組織の灌流不全(Monster, 1986)とが相俟った結果である。一般的に、テトラクロロエテンのような溶剤には 2 相性の消失が認められている。第 1 相は比較的急速な相で、すでに血中に存在するテトラクロロエテンの暴露終了時点でのクリアランスを表す。この相の律速因子は空気／血液分配係数である。吸収されたテトラクロロエテンのおよそ 40～70%は、最初の 24 時間に未変化体で排泄される。血中にすでにあるテトラクロロエテンが枯渇した場合、血液／脂肪分配係数が第 2 相の律速因子となるのは、これが空気／血液分配係数よりはるかに低いからである。呼気中排泄の半減期は 1～72 時間である(de Raat, 2003)。

テトラクロロエテンの緩慢な代謝は、より極性の高い成分への著しい生物変換が起こる前に、脂肪組織による吸収を可能にする。その上、血中テトラクロロエテンの肺からの排泄よりはるかに緩慢な生物変換は、血中からの消失にはほとんど関与していない。最終的に、このような関係においては脂肪組織の灌流不全が重要な意味をもつと考えられ、脂肪組織からの消失が全体的な消失を緩慢にさせる(Monster, 1986)。Monster ら(1979)は、上記二相間に 1 つの相をみつけた。試験結果の分析によって、血管に富んだ体内コンパートメントでの比較的短い半減期と灌流不全の脂肪組織での長い半減期の間に、筋肉に別の半減期があると推定するに至った。

7.5 生物学的モニタリング

数件の研究が、呼気中あるいは血中のテトラクロロエテン濃度と、血中あるいは尿中のトリクロロ酢酸濃度に基づき、テトラクロロエテンの生物学的モニタリングの可能性を検討している(Imamura & Ikeda, 1973; Guberan & Fernandez, 1974; Monster & Houtkooper, 1979; Lauwerys et al., 1983; Monster et al., 1983; Monster, 1986; Jang et al., 1993)。有効データによると、血中および呼気中のテトラクロロエテン濃度から、過去数日間にわたる時間加重平均(TWA)暴露量の痕跡が確実に把握できる。トリクロロ酢酸があまり適切な指標でないのは、これがトリクロロエタノールおよびトリクロロエタンの主要代謝物でもあり、テトラクロロエテンの不純物として存在することが多く、あるいはテトラクロロエテンと同室で用いられる可能性があるためである。さらに、代謝における個人差によって、トリクロロ酢酸は指標として使用できないことがある(de Raat, 2003)。

大気中テトラクロロエテン低暴露をモニターする複数の生物指標の信頼性の調査が、最近イタリアのモデナ都市部にある 7 軒の小さな店のドライクリーニング職人 26 人(男性 16 人、女性 10 人)を対象として行われた。フルシフトに対する個人暴露量を、呼吸域での個人別大気モニタリングによって評価した。大気中濃度の中央値は 19.4 mg/m^3(平均値 44.2 mg/m^3、範囲 5.6～22.5 mg/m^3)であった。生物学的モニタリングは就労週の最後の勤務シフトで行われた。肺胞気および血液サンプルはシフト終了後に、尿サンプルは最後のシフトの午後に採取された。暴露量(大気中テトラクロロエテン)は、肺胞気中テトラクロロエテン(r = 0.808)および血中テトラクロロエテン(r = 0.938、血中濃度の中央値 333.5 µg/L)と密接に相関しており、尿中テトラクロロエテン(r = 0.667)との相関はさほど密接ではなかった(Gobba et al., 2003)。調査した生物指標は、テトラクロロエテンへの低暴露を生物学的にモニタリングするのに十分な感度を示すことがわかり、暴露評価という点ではかなり類似した情報を提供することができる。大部分の回帰直線は大気中濃度全範囲にわたって真に直線ではなく、補正を行なわないと実質的に低い大気中濃度には外挿できない。

7.6 PBPK モデル

テトラクロロエテンの PBPK モデルを、特異的パラメータや生理機能の変化の影響を把握するために、ヒトでのデータが欠けている場合、種間外挿に利用することが増えている(Hattis et al., 1990, 1993; Dallas et al., 1994a,b,c, 1995; Bois et al., 1996; Reitz et al., 1996; Jang & Droz, 1997; Lash & Parker, 2001)。Jang と Droz(1997)は、白人男性 6 人、東洋人男性 6 人の呼気、静脈血、および尿中でテトラクロロエテン代謝物を測定した。観測結果を予測値と比較し、生理学的パラメータにおける人種差に基づいてモデルを修正した。平均体重、組織量、血流量などの生理学的パラメータにおける 20%にも及ぶ相違が頻繁に見つかった。アジア人は白人と比べて、尿中のトリクロロ酢酸のピーク濃度および血

中濃度曲線下面積(AUC)値が有意に低いが、呼気および血中のテトラクロロエテン濃度は高く(アジア人の代謝が遅いことと一致すると考えられる)、2 つの人種の間に分布の違いが認められた。この調査でみられた人種差の程度は比較的小さく、体の大きさの違いや生物変換におけるさまざまな酵素系の違いなど、他の生理学的パラメータの違いという要因が関与していると考えられる。

Reitz ら(1996)は雄 F233 ラットと B6C3F1 マウスの *in vivo* 実験、およびラット、マウス、ヒトの *in vitro* 試験を用い、テトラクロロエテンの“2 世代”PBPK モデルを作成し妥当性を検証した。低い非飽和濃度でのテトラクロロエテンの代謝能力を肝臓 1 g あたりで比較すると、マウスの方がラットよりはるかに高いことが立証された。調べたヒトの肝サンプルのうち、活性がラットより高いものはなく、検出限界を下回るものもあった。

Hattis ら(1993)は、テトラクロロエテンのヒト PBPK モデル 10 種を用いて、薬物動態モデリングにおける数々の不確実性とともに、吸入による吸収および肺胞気・静脈血中濃度に関するデータを記述した。もっとも顕著な評価結果は、a) 灌流や分配係数または両者にかかわる脂質コンパートメントの不均質性、あるいは b) 脂肪と筋肉間のテトラクロロエテン拡散、のいずれかを組み込んだより高度のモデル構造によって修正されることがある実験データに関して、基本的にすべてのモデルが大気中および血中濃度の予測から逸脱する時間パターンを示すというものであった。

Bois ら(1996)は、ヒトにおけるテトラクロロエテンの分布および代謝のモデル作成のため、母集団薬物動態試験法およびベイズ推定法といった最近の手法を用い、Monster ら(1979)のデータに基づいてテトラクロロエテンの PBPK モデルパラメータの統計的分布を導き出した。テトラクロロエテン暴露とその代謝画分の関係を示す推定値が得られた。テトラクロロエテン暴露が現行の職業性暴露基準値を上回る場合、代謝される吸入画分に対する母集団中央値の推定値は 1.5%(95%CI 0.52～4.1%)である。環境中吸入暴露量(0.007 mg/m^3)に近いレベルでは、代謝画分中央値の推定値ははるかに高く、36%(95% CI 15～58%)である。

Dallas ら(1994a,b,c, 1995)がテトラクロロエテンの詳細な PBPK モデルを新たに作成し、分配係数および組織内分布(Dallas et al., 1994b)、組織内濃度－時間データ(Dallas et al., 1994c)、体内取込みおよび呼気中排泄の予測値(Dallas et al., 1994a)、種、用量、暴露経路による相違の予測値(Dallas et al., 1995)に重点を置いた。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

8.1.1 吸 入

ラットとマウスへの急性吸入毒性は低い。ラットでは、6 時間 LC_{50} は 28000 mg/m^3 (Bonnet et al., 1980)、8 時間 LC_{50} は 35000 mg/m^3 (Pozzani et al., 1959)と報告されている。マウスで報告された 2 時間、4 時間、6 時間 LC_{50} は、それぞれ 40000 mg/m^3 (Friberg et al., 1953)、36000 mg/m^3 (Friberg et al., 1953)、21000 mg/m^3 (Duprat & Bonnet, 1979)である。NTP 試験では、ラットおよびマウス(各種雌雄各 5 匹)は、16850 mg/m^3 への 4 時間暴露でも生存していたが、より高濃度(ラットで約 26000 mg/m^3、マウスで 約 18000 mg/m^3)では死亡が発生した(NTP, 1986)。

急性吸入暴露のもっとも顕著な影響は神経行動学的なもので、中枢神経系の抑制(麻酔作用、自発運動の亢進・抑制、緊張低下、反射の消失、傾眠、震え、失調性歩行、昏迷)が示唆される(Pozzani et al., 1959; Bonnet et al., 1980; HSE, 1987; ATSDR, 1997)。NTP 試験では、およそ 16000 mg/m^3 以上に 4 時間暴露したラットとマウスに、自発運動の抑制、失調性歩行、麻酔作用が認められた。1 件の試験では、もっとも低い試験濃度 600 mg/m^3 に 1 時間暴露したマウスに自発運動量の低下がみられた(Koppel et al., 1985)。別の試験における 620 mg/m^3 以上への 1 時間暴露は、暴露期間中すべての暴露濃度において雄マウスの自発運動量を濃度依存性に上昇させたが、運動量は暴露中止後数時間で正常レベルに戻った(Kjellstrand et al., 1985a)。

36000 mg/m^3 に 1 時間暴露したウサギで、エピネフリン誘発性不整脈に及ぼす弱い影響が報告された(Carlson, 1983)。最高 70000 mg/m^3 で 10 分間暴露したイヌでは、そうした影響はみられなかった(Reinhardt et al., 1973)。

肝毒性(組織変化および機能障害)が、ラットおよびマウスへの急性吸入暴露試験で報告されている。ラットをテトラクロロエテン 3400 mg/m^3 に 1 時間暴露したところ、血清酵素量(AST、ALT、グルコース-6-ホスファターゼ、オルニチンカルバミル転移酵素)にわずかな増加がみられた。6900 mg/m^3 では増加が著明であった(Drew et al., 1978)。致死濃度に近い濃度での暴露後に、ラット肝に混濁腫脹と散在する脂肪球が認められた(Rowe et al., 1952)。マウスでは、2800 mg/m^3 以上への 4 時間暴露が脂肪浸潤と可溶性脂肪を用量依存的に増加させた。1400 mg/m^3 では影響はみられなかった(Kylin et al., 1963)。肝 ATP の減少、肝脂質やトリグリセリドの著明で持続的な増加が、5500 mg/m^3 に 3 時間暴露したマウス(Ogata et al., 1968)あるいは 7400 mg/m^3 に 4 時間暴露したマウス(Ikeda et al., 1969)でみられた。

致死濃度での急性暴露後に、マウス肝に混濁腫脹、核の大小不同、クッパー細胞浸潤がみられた(Rowe et al., 1952)。

20500 mg/m^{3}への 6 時間暴露で、マウス腎に不規則に散在する壊死性および退行性病変がわずかに認められた(Gradiski et al., 1978; Duprat & Bonnet, 1979)。

マウスをテトラクロロエテン 170 mg/m^{3}に 3 時間暴露すると、連鎖球菌性肺炎による死亡が増加し、吸入した肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)に反応して肺の殺菌作用が低下したことから、免疫毒性の可能性が指摘された(Aranyi et al., 1986)。

8.1.2 経 口

ラットおよびマウスの LD_{50} はそれぞれ、2.4～4.5 g/kg 体重(Pozzani et al., 1959; Withey & Hall, 1975; Hayes et al., 1986)および 4.7～9.6 g/kg 体重(Dybing & Dybing, 1946; Wenzel & Gibson, 1951; Klaassen & Plaa, 1966)で、経口経路による急性毒性が低いことを示している。

データは限られているが、テトラクロロエテンの急性経口投与は神経毒性を発現し、肝臓、腎臓、脾臓に影響を及ぼす可能性がある。ラットでは、500 mg/kg 体重が肝重量および肝 GGT 活性の増大を誘発した。この用量レベルでは、ラットおよびマウスの肝臓で不可逆結合(詳細記述なし)が認められた。約 100～1200 mg/kg 体重がイヌ、ネコ、キツネ、雌ウシ、ウマ、ヒツジに投与された。1 種以上で報告された影響は、失調性歩行、傾眠、中枢神経系抑制、心拍数低下、小腸炎、脾臓での脂肪浸潤とヘモジデリン沈着、肝臓での細胞腫脹、浸潤、混濁腫脹、壊死、腎臓での脂肪浸潤、混濁腫脹、硝子円柱、萎縮、空胞化であった(Schlingman & Gruhzit, 1927; Christensen & Lynch, 1933; Carpenter, 1937; USEPA, 1986; HSE, 1987; ATSDR, 1997)。830 mg/kg 体重を強制経口投与したマウス(雌 MRL-lpr/lpr および MRL+/+系)の肝臓では、免疫組織化学的染色法によりトリクロロアセチル化タンパク質付加体の存在が明らかになった。付加体は、テトラクロロエテンによる毒性が発現する小葉中心帯に分布していた(Green et al., 2001)。480 mg/kg 体重を強制経口投与した雄成熟 SD ラットでは、オペラント行動の直後の検査によると、6 匹中 3 匹で反応の頻度が一時的に減少したが 20～40 分後には回復し、6 匹中 2 匹で反応の完全停止がみられた。160 mg/kg 体重では影響はみられなかった。投与後、テトラクロロエテン濃度は、血液、脳、脂肪、肝臓、筋肉中で速やかに上昇した。90 分間の検査中、血中濃度は投与量に依存してほぼ直線的な関係を示したが、脳内濃度は両投与群で類似していた(Warren et al., 1996)。

アロクロール-1254(混合機能オキシダーゼの誘導剤)で前処置すると、テトラクロロエテン 0.75 ml/kg 体重を投与したラットの尿中への三塩化物の排泄量が 5～7 倍に増加した。この前処置は、血清中 AST、空胞形成、壊死の増大をももたらした。したがって本試験から、テトラクロロエテン代謝物が究極の肝毒性物質であることが示唆される。別の誘導剤フェノバルビトン(phenebarbitone)による前処置では、代謝は同様に上昇した(三塩化物の尿中排泄に基づく)が肝毒性を上昇させなかった(Moslen et al., 1977)。

8.1.3 経 皮

ウサギの皮膚にテトラクロロエテン原液 1、3、2.5、5、10、20 g/kg 体重を 24 時間閉塞貼付したところ、それぞれ 0/4、1/4、1/4、1/4、2/4 例の死亡が発生した。20 g/kg 体重で痙攣が認められた。結果は、低い急性皮膚毒性を示唆している(Wolf, 1956)。

8.2 短期および中期暴露

8.2.1 吸 入

8.2.1.1 複合的エンドポイント

NTP 試験では、0、690、1400、2900 mg/m^3 に 1 日 6 時間、週 5 日、2 週間暴露した F344 ラットおよび B6C3F1 マウス(各種各群雌雄各 5 匹)に、明らかな毒性や広範囲な組織に影響を及ぼす顕微鏡的所見はみられなかった。6000 mg/m^3 で、マウス肝の脂肪細胞に空胞化が認められた。12000 mg/m^3 で、呼吸困難、自発運動の抑制、麻酔作用、失調性歩行に続き、両種に死亡が発生した(NTP, 1986)。

報告は不十分ではあるが、1 件の試験で 700 mg/m^3 に 1 日 7 時間、17 日間にわたって 13 回暴露したモルモット 7 匹に有害作用はみられなかった。1400 mg/m^3 に 1 日 7 時間、18 日間にわたって 14 回暴露したモルモットは、成長低下、肝重量増加、軽度の脂肪肝組織変性を示した。11000 mg/m^3 に 1 日 7 時間、25 日間にわたって 18 回暴露したラットに、行動への明らかな影響、体重減少、肝・腎腫大(組織損傷を伴わない)がみられた。肝臓の脂肪変性が、1 日に同濃度で 8 日間暴露したモルモットで観察された。重度の中枢神経系抑制が、17000 mg/m^3 に 1 日 7 時間、18～39 日間にわたって 13～28 回暴露したラット、ウサギ、モルモットで観察された。全 3 種が肝組織変化を示したのに加えて、混濁腫脹がモルモットの腎臓で観察された(Rowe et al., 1952)。

8.2.1.2 神経毒性

NTP 試験で、B6C3F1 マウスと F344 ラット(各種各群雌雄各 10 匹)を、0、およそ 690、1400、2800、5500、11000 mg/m^3 に、1 日 6 時間、週 5 日、13 週間暴露した。神経毒性の明らかな徴候は、ラットではいずれの濃度でも、マウスでは 1400 mg/m^3 まででは報告されていない。2800 mg/m^3 のマウスは、円背位となり運動が低下した。5500 mg/m^3 群では浅速呼吸と興奮が、最高暴露レベルでは協調運動の欠如と意識消失がみられた(NTP, 1986)。

16 週齢 F344 ラット(各群雌雄各 12 匹)を 0、340、1400、5500 mg/m^3 に 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間暴露して、包括的な神経毒性検査が行われた。神経毒性の明らかな徴候について試験期間を通じて動物をモニターし、米国環境保護庁の機能観察バッテリーに基づき月 1 回の“念入りな症候観察”を行った。握力テストを月 1 回行った。第 14 週に、閃光視覚誘発電位、クリック音およびトーンピップに対する聴性脳幹反応、体感覚性誘発電位、尾側神経活動電位、直腸温の各測定を組み入れた電気生理学的試験バッテリーを行なった。波形を視覚的に分析した。脳、視神経、脊髄および神経根、後根神経節、末梢神経、骨格筋の包括的な神経病理学的検査を、最高暴露群の雌雄各 5 匹で行なった。暴露に起因する唯一の影響は、5500 mg/m^3 において視覚野で記録された閃光視覚誘発電位における微妙な変化(長潜時誘発電位の大きな振幅)であった。この試験での無毒性濃度(NOAEC)は 1400 mg/m^3 であった(Mattsson et al., 1998)。

オープンフィールドテストにおいて、行動変容(自発運動の増加)が、純度不明のテトラクロロエテン 1400 mg/m^3 に 1 日 6 時間、4 日間吸入暴露した雄ラットで観察された。自発運動の増加が最後の暴露から 1 時間で有意に認められたが、17 時間では認められなかった。数回の暴露を追加した後、脳でみられた生化学的変化は RNA 量の減少と非特異的コリンエステラーゼ量の増加であった。脳組織検査は行われなかったため、これらの所見を脳構造の損傷に関係づけることはできない(Savolainen et al., 1977)。

テトラクロロエテンの明らかな神経学的影響が、脳におけるテトラクロロエテンによる生化学的変化の可能性を解明する、ラット、モルモット、スナネズミを用いる一連の検査(de Raat, 2003 から転載して、Table 6 にまとめた)を促進させた。これらの影響をひとまとめにして考えると、テトラクロロエテンへの長期呼吸器暴露は、脳細胞(おそらくはグリア細胞)の消失として、脳膜の構成成分のある程度可逆的な構造変化として、脳細胞の構造タンパク質の代謝への干渉として、脳に構造変化をきたすことがあると示唆される。観察された生化学的変化はわずかであり、機能変化との関係は不明である(de Raat, 2003)。

8.2.1.3 肝毒性

NTP 試験で、B6C3F1 マウスと F344 ラット(各種各群雌雄各 10 匹)を、0、およそ 690、1400、2800、5500、11 000 mg/m^3 に 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間暴露した。690 mg/m^3 のマウスに肝毒性はみられなかった(この暴露濃度ではラット肝を調べていない)。1400 mg/m^3 以上への暴露ラットは、軽微から軽度のうっ血肝を示した。1400 mg/m^3 への暴露マウスに細胞分裂の軽度変化がみられたが、2800 mg/m^3 以上では肝に軽微から軽度の白血球浸潤、小葉中心性壊死、胆汁うっ滞がみられた(NTP, 1986)。

マウスを 60 mg/m^3 に 30 日間連続暴露すると、相対肝重量の有意な増加が観察された。520 mg/m^3 では、肝重量は倍加した。肝細胞の肥大および空胞化が 60 mg/m^3 で観察されたが、暴露を中止すると肝臓は正常に戻った(Kjellstrand et al., 1984, 1985b)。マウスを 1400 mg/m^3 で 1 日 4 時間、週 6 日、8 週間暴露したところ、80%ほどの肝臓に大量の中心性脂肪浸潤が認められた。肝臓の脂肪含有量は暴露の第 1 週に倍加したが、その後それ以上増加しなかった。肝硬変や壊死は報告されていない(Kylin et al., 1965)。

別の試験で、F344 ラットと B6C3F1 マウスを 1400 mg/m^3 に 1 日 6 時間、28 日間、あるいは 2800 mg/m^3 に 1 日 6 時間、14～28 日間暴露した。肝臓のカタラーゼ活性は、両種ともに影響を受けなかった。ラット肝や両種の腎臓でペルオキシソーム増殖は観察されなかったが、マウス肝では脂質蓄積とペルオキシソーム増殖がみられた。テトラクロロエテン 1400 mg/m^3 への 6 時間の単回暴露後、トリクロロ酢酸が主要代謝物として認められ、その血中ピーク値はマウスではラットより 13 倍高くなる。テトラクロロエテンのトリクロロ酢酸への代謝にみられるマウスとラットの違いは、肝臓のペルオキシソーム増殖に種差をきたし、これが肝発がん性にみられる種差の原因と考えられている(Odum et al., 1988)。

報告が不十分ではあるが、1 件の試験でモルモットを 700 mg/m^3 に 7 時間、185 日間にわたって 132 回暴露したところ、肝重量増加といくつかの脂肪小空胞がみられた。肝脂肪変性が、1400 mg/m^3 (7 時間暴露、220 日間にわたって 158 回)で起きた。2800 mg/m^3 で 1 日 7 時間反復暴露したラット(雌雄各 15 匹)、ウサギ(雌雄各 2 匹)、サル(雌雄各 2 匹)では、有害影響は報告されていない。総暴露回数は 183 日間で 130 回(ラット)、222 日間で 159 回(ウサギ)、250 日間で 179 回(サル)であった。236 日間にわたって 169 日間同様に暴露したモルモットで、成長抑制と肝臓への影響(重量増加、脂肪変性、軽度肝硬変)がみられた(Rowe et al., 1952)。

組織損傷とともに AST、ALT、グルタミン酸脱水素酵素の血漿中濃度の上昇が、19000 mg/m^3 に 1 日 4 時間、週 5 日、9 週間暴露したウサギでみられた(Mazza, 1972)。

8.2.1.4 腎毒性

Table 6: Neurochemical effects of respiratory exposure to tetrachloroethene.

Species	Concentration (mg/m^3)	Exposure regimen	Results	Comments and details	References
Rat	1400, 2800, and 5500	Continuous for 1 month	Marked dose-related decrease of acetylcholine in the striatum. Slight, but not significant, changes observed in dopamine in the striatum, norepinephrine in the hypothalamus, and serotonin in the cortex and hippocampus.		Honma et al. (1980a)
Rat	1400, 2800, and 5500	Continuous for 1 month	Marked and dose-related increase of glutamine, threonine, and serine, while GABA decreased.		Honma et al. (1980b)
Mongolian gerbil[a]	830	Continuous for 12 months	Small changes of fatty acid pattern of phospholipids. Decrease of long-chain linolenic acid–derived 22-carbon fatty acids. No changes in content/concentrations of protein, lipid phosphorus, or cholesterol in hippocampus and cerebral cortex. Decreased taurine content in hippocampus and cerebellum. Elevated glutamine in hippocampus. GABA levels, GABA uptake, and glutamine uptake normal.	It is concluded that small changes are induced in membrane fatty acids at doses well below those causing anaesthesia.	Kyrklund et al. (1984); Briving et al. (1986)
Mongolian gerbil	410 and 2200	Continuous for 3 months, followed by 4 months without exposure	Decreased brain weight at 2200 mg/m^3. Slightly increased concentrations of the astroglial protein S100 in hippocampus, cerebral occipital cortex, and cerebellum. S100 as well as DNA concentrations were decreased in the frontal cerebral cortex. Reduced DNA concentration in frontal cortex was seen at the lowest concentration (410 mg/m^3).	The results point to astroglial hypertrophy in hippocampus, cerebral occipital cortex, and cerebellum and atrophy, affecting the astroglial cells in the frontal cerebral cortex.	Rosengren et al. (1986)
Mongolian gerbil	410	Continuous for 3 months, followed by 4 months without exposure	Slight decrease of DNA concentration in frontal cerebral cortex.	Indications of loss of neuronal/glial cells in the frontal cortex. The effect is not caused by metabolites but by tetrachloroethene itself.	Karlsson et al. (1987)
Mongolian gerbil	2200	Continuous for 3 months	Minor decrease of brain weight. Shift in fatty acids of ethanolamine phospholipids towards less saturated forms.	Indicates slight changes in composition of cerebral membranes. Confirms earlier findings.	Kyrklund et al. (1987)
Rat	2200	Continuous for 30 days	Slight reduction of cholesterol and phospholipids in the brain. Shift in fatty acid composition of the brain. No such effects were observed for Freon and 1,1,1-trichloroethane.	Indicates slight changes in composition of cerebral membranes. The effect is specific for tetrachloroethene.	Kyrklund et al. (1988)
Rat, guinea-pig (30 days pregnant), and Mongolian gerbil	2200 and 1100 (guinea-pigs)	Continuous for 30 days	"Tendency towards decreased brain weight". Shift in fatty acid composition of the brain. No increased sensitivity during second half of gestation.	The absence of an increased sensitivity during gestation might indicate (according to the authors) that membranes are not particularly sensitive to the effects of tetrachloroethene during their synthesis.	Kyrklund & Haglid (1990)
Rat	2200	Continuous for 90 days, followed by a recovery of 30 days	Slight shifts in fatty acid composition of brain phospholipids. Most changes normalized during post-exposure period. Slight persistent changes in brain cholesterol content.	Indicates slight, partly reversible changes in composition of cerebral membranes.	Kyrklund et al. (1990)

Table 6 (contd)

Species	Concentration (mg/m^3)	Exposure regimen	Results	Comments and details	References
Rat	2100 and 4100	Continuous for 4 or 12 weeks	Slower increase in brain weight at 4100 mg/m^3 after 4 and 12 weeks. At highest dose after 12 weeks, decrease in DNA, total protein, and brain region weights in frontal cerebral cortex and brain stem, but not in hippocampus. Glial and neuronal cytoskeletal proteins decreased in frontal cortex at the highest dose. Glial proteins were decreased in frontal cortex, brain stem, and hippocampus (the three brain regions investigated) at the highest dose. No effects were found on neuronal enolase. NOEC was 2100 mg/m^3.	Indications for reduction in the number of brain cells, possibly glial cells, and interference with the metabolism of cytoskeletal elements in both glial and neuronal cells.	Wang et al. (1993)

[a] *Meriones unguiculatus.*

B6C3F1 マウスと F344 ラット(各種各群雌雄各 10 匹)を、0、およそ 690、1400、2800、5500、11000 mg/m^3 に 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間暴露した 1 件の NTP 試験で、最低濃度を除くすべての濃度でマウスの腎尿細管(細胞)に巨大核がわずかにみられた(発現頻度は 0、690、1400、2800、5500、11000 mg/m^3 でそれぞれ 0/20、0/20、14/20、20/20、20/20、13/14)。

16000 mg/m^3 に 1 日 4 時間、週 6 日、45 日間暴露したウサギの尿中クレアチニンおよび *p*-アミノ馬尿酸の濃度変化により、尿細管機能が糸球体能力よりも大きく影響を受けると結論された(Brancaccio et al., 1971)。この試験は詳細な報告に欠けるとの批判を受けた(USEPA, 1986; HSE, 1987)。

別の試験では、ラットとマウスを 1400 mg/m^3 に 1 日 6 時間、28 日間、あるいは 2800 mg/m^3 に 1 日 6 時間、14～28 日間暴露した。腎に病理組織学的変化は見つからなかった。雌マウスで、ペルオキシソーム増殖(シアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の亢進)がわずかに認められ、両種において腎のカタラーゼ活性は影響を受けなかった。試験実施者らは、ペルオキシソームの増殖は、トリクロロ酢酸を比較的効率的に産生するマウスにおいてさえ、テトラクロロエテン腎毒性の大きな原因にはならないと結論した(Odum et al., 1988)。

最高 5500 mg/m^3 までのテトラクロロエテンを 1 日 6 時間、28 日間暴露した雌雄 F344 ラットで、腎臓の形態、α_{2u}-グロブリン濃度、腎毒性の血漿および尿中の生化学的マーカーに変化はみられなかった(Green, 1997)。2800 または 6900 mg/m^3 で 28 日間吸入暴露した雄 F344 ラット(雄ラットおける腎腫瘍誘発機序の調査において)は、高濃度では近位尿細管

の P_2 セグメント内に小滴状タンパク質沈着を示したが、2800 mg/m^3 では示さなかった(Green et al., 1990)。

8.2.1.5 他の影響

副腎ホルモン(皮質および髄質ともに)のわずかな増加(統計的に有意とはいえない)が、1500 mg/m^3 で 1 日 1 時間、週 6 日、15 日間暴露したウサギでみられた(Mazza & Brancaccio, 1971)。

260 mg/m^3 に 30 日間連続暴露したマウスで、血漿中ブチリルコリンエステラーゼがおよそ 2 倍になった。60 mg/m^3 では影響はみられなかった(Kjellstrand et al., 1984)。同研究者らによる第 2 の試験では、この影響が肝毒性によるものか、内分泌に原因があるのかが詳しく調べられた。マウスを 1000 mg/m^3 に 1 ヵ月間連続暴露した。精巣摘出およびテストステロン投与の影響も調べられた。その結果、ブチリルコリンエステラーゼ活性への影響は、テストステロン濃度や肝毒性とは直接関係していないことが認められた(Kjellstrand et al., 1985b)。変性ブチリルコリンエステラーゼ活性の有意性がはっきりしないのは、この酵素の生化学的／生物学的役割の大部分がわかっていないからである。ブチリルコリンエステラーゼ活性と血漿中アセチルコリンエステラーゼ活性との相関性は低い(de Raat, 2003)。

いくつかの血液パラメータに及ぼすテトラクロロエテン反復暴露(930 mg/m^3 を 1 日 6 時間、週 5 日、最高 7.5 週間まで、あるいは 1900 mg/m^3 を 11.5 週間まで暴露し、続いて 3 週間の非暴露期間を設ける)の影響が、マウスで調べられている。末梢血では、リンパ球・単球・好中球数の減少が観察されたが、非暴露期間では完全に元通りになった。暴露期間中・後の網状赤血球増加は、赤血球系の代償反応を指摘していた。骨髄の多能性幹細胞への影響はみられなかった。赤血球系細胞数は抑制され、顆粒球系細胞の障害がわずかに認められた(Seidel et al., 1992)。

8.2.2 経 口

8.2.2.1 肝臓への影響

テトラクロロエテン 25 mg/kg(およそ 1.3 mg/kg 体重/日)を 14 日間混餌投与したラットで、肝臓チトクロム P450 濃度が上昇した(Kaemmerer et al., 1980)。

500 mg/kg 体重/日を 12 日間強制投与したラットで、病理組織所見および相対肝重量への影響はみられなかった(Schumann et al., 1982; Stott & Watanabe, 1982)。

Sprague-Dawley ラット(各群雌雄各 20 匹、3～4 週齢)に名目用量 14、400、あるいは 1400 mg/kg 体重/日を 90 日間飲水投与(テトラクロロエテンはエマルション滴として含まれる)したところ、最低用量レベルで影響を示す生化学的証拠は得られなかった。さまざまな血清パラメータ(LDH、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、BUN など)がモニターされた。400 mg/kg 体重/日以上では、血清 5'-ヌクレオチダーゼ活性(胆汁鬱滞の指標)の上昇がみられた。肝重量(体重に比例する)が最高用量レベルで雌雄ともに増加した(数値不記載)が、脳重量に対する肝重量は影響を受けなかった。肝組織への肉眼的影響はみられず、顕微鏡検査は行われなかった(Hayes et al., 1986)。

コーン油に溶解したテトラクロロエテン 0、20、100、200、500、1000、1500、2500 mg/kg 体重/日を、マウスに週 5 日、6 週間強制経口投与したところ、20 mg/kg 体重/日では肝臓への影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日以上で、肝重量増加と肝臓のトリグリセリド蓄積が用量依存的にみられた。200 mg/kg 体重/日以上で、ALT が上昇し、軽微から軽度の核崩壊および倍数性、ならびに中程度の変性(高用量で程度上昇)が認められた。500 mg/kg 体重/日以上で、肝のグルコース-6-リン酸活性が低下した。肝の DNA 量は 200 mg/kg 体重/日では正常であったが、1000 mg/kg 体重/日では 17%減少した。本試験では、代謝(トリクロロ酢酸およびトリクロロエタノールの尿中排泄で測定)および肝毒性の詳細な比較が行われた。代謝物の尿中排泄と、ALT、血清グルコース-6-リン酸、トリグリセリド、肝重量の間に直線関係が十分に認められたが、これは肝毒性がテトラクロロエテン自体ではなく代謝物により引き起こされることを示している(Buben & O'Flaherty, 1985)。

830 mg/kg 体重を 4 日ごとに 6 週間強制経口投与したマウス(雌 MRL-lpr/lpr および MRL +/+)の肝臓に、免疫組織化学的染色法によってトリクロロアシル化タンパク質付加体の存在が明らかになった。付加体は、テトラクロロエテンによる毒性が発現する小葉中心帯に分布していた(Green et al., 2001)。

テトラクロロエテンの毒性をマウスとラットで比較するため、被験動物に 100、250、500、1000 mg/kg 体重/日を 11 日間強制経口投与した。全用量は、マウス肝に病理組織学的変化(“小葉中心帯に肝細胞腫大を伴う特徴的な肝小葉パターン”)をもたらしたが、ラットでは高用量でもごくわずかな影響(“小葉中心帯の肝細胞の染色能の変化”)が認められたに過ぎなかった。マウスでは、肝臓の DNA 濃度が低下し、DNA 合成が全用量で増大したが、ラットにはそれらはみられなかった(Schumann et al., 1980)。

テトラクロロエテン 1000 mg/kg 体重/日の 10 日間の強制経口投与により、シアン非感受性パルミトイル CoA 酸化(ペルオキシソーム増殖の高感受性指標)がマウスの肝臓および腎

臓でそれぞれ 4.3 および 2.3 倍に増大した。同様に処置したラットでは、その増大は小さく(肝臓で 1.4 倍、腎臓で 1.7 倍)、統計的に有意ではなかった(Goldsworthy & Popp, 1987)。

8.2.2.2 腎臓への影響

Sprague-Dawley ラット(各群雌雄各 20 匹、2～4 週齢)にテトラクロロエテンを名目濃度 13、400、1400 mg/kg 体重/日で 90 日間飲水投与した(テトラクロロエテンはエマルション滴として)場合、最低用量で腎臓への影響は発現せず、いずれの用量レベルでも腎機能障害を示す血清生化学変化はみられなかった。体重に対する腎重量が 400 mg/kg 体重/日以上で増加した(数値不記載)が、脳に対する腎重量には影響はなかった。肉眼的に腎への影響はみられず、顕微鏡的検査は実施されなかった(Hayes et al., 1986)。

コーン油中 500 mg/kg 体重/日をラットに 4 日間強制経口投与したところ、蛋白尿の増加(雌ではわずかであったが有意、雄では 15 倍まで)、α_{2u}-グロブリンの尿中排泄の増加(雄では一過性、雌では著明)、レチノール結合タンパク質の増加、ならびに *N*-アセチルグルコサミニダーゼの増加を誘発した。尿中のタンパク量が増加した(雌で低分子タンパク、雄で高分子タンパク)。顕微鏡検査の結果、腎臓は近位尿細管上皮細胞内で硝子滴の数と大きさの漸進的増加を示したが、これは雄でより顕著であった。この所見は、尿細管 S2 セグメントに対する選択毒性を示唆している(Bergamaschi et al., 1992)。

1000 mg/kg 体重/日を F344 ラット(各群雌雄各 3 匹)に 10 日間強制経口投与したところ、近位尿細管の P_2 セグメントの細胞質内で、雄のみでα_{2u}-グロブリン、小滴状タンパク質沈着、ならびに細胞複製が増加した。類似の影響がペンタクロロエタン(pentachloroethane)処理ラットで観察されたが、トリクロロエテン処理ラットでは認められなかった(Goldsworthy et al., 1988)。

α_{2u}-グロブリンを含む硝子滴形成の増加が、1 g/kg 体重/日を 7 日間与えた雄 F344 ラットの腎臓にみられた(Potter et al., 1996)。

雄ラットにおける腎腫瘍の誘発機序の研究で、雄 F344 ラットにテトラクロロエテン 1500 mg/kg 体重/日を 42 日間まで強制経口投与した。強制経口投与による高用量のテトラクロロエテンは、ラット腎に対して毒性を示し、腎障害の尿中マーカーを上昇させた。小滴状タンパク質(α_{2u}-グロブリン)の著明な沈着が、近位尿細管の P_2 セグメントにみられた(Green et al., 1990)。

8.2.2.3 神経毒性

テトラクロロエテンの神経毒性試験が、幼若(3～4 週齢)雄 Sprague-Dawley ラットで行われている。9 匹からなるラット群にテトラクロロエテン 0、5、50 mg/kg 体重/日を週 5 日、8 週間投与し、最終投与の 3 日後に行動試験を開始した。痛覚(尾浸漬試験、ホットプレート試験、ホットプレート温度上昇試験)、自発運動(オープンフィールド)、発作誘発(ペンチレンテトラゾール[pentylenetetrazol]誘発性)の検査が行われた。処置期間中の臨床的行動は正常であったが、処置群では体重増加量が 10%減少した。全 3 種の痛覚試験で両投与群ともにわずかであるが有意に(P ＜0.001)反応が遅くなったが、用量反応関係はみられなかった。自発運動および立ち上がり行動は両投与群で低下し、この変化は高用量では統計的に有意であった。両投与量レベルは間代性筋攣縮および前肢クローヌスの発作閾値を上昇させた(Chen et al., 2002)。

雄 NMRI マウス 12 匹(3～4 腹由来)にテトラクロロエテン 5 または 320 mg/kg 体重/日を生後 10～16 日に経口投与し、17 日目の歩行運動、立ち上がり運動、総運動量(自発運動量の測定)に影響はみられなかった。マウスが 60 日齢になると、歩行運動量と総運動量の有意な(P ＜0.01)増加が両用量レベルでみられた。影響の大きさは、高および低用量群で類似しており、測定結果の信頼性は低い。立ち上がり運動は、低用量では影響を受けず、高用量では減少した(歩行スコアから予測されるのものとは逆)。テトラクロロエテン投与群では、試験チャンバの目新しさが薄れたことにより、1 時間にわたる運動量の低下と定義される順化が減弱した。この結果は、幼若マウスでは行動の変化が持続する発達毒性を多少示唆している(Fredriksson et al., 1993)。

50～1500 mg/kg 体重/日を 14 日間強制経口投与した雌 F344 ラットは、神経毒性の試験バッテリーにおいて有害影響を示さなかった。しかし、150 mg/kg 体重の単回投与は、流涙、興奮、異常歩行を増加させ、協調および自発運動量を減少させ、聴性刺激への反応の低下を招いた(Moser et al., 1995)。この結果から行動適応が示唆される。

8.2.2.4　その他の影響

Sprague-Dawley ラット(各群雌雄格 20 匹、3～4 週齢)に名目用量 14、400、あるいは 1400 mg/kg 体重/日を 90 日間飲水投与した(テトラクロロエテンはエマルション滴として含まれる)ところ、血液像および尿組成は正常であった。400 mg/kg 体重/日以上で、成長が抑制された(Hayes et al., 1986)。

トロンビンおよびプロトロンビン時間の延長(血小板数の変化なし)が、テトラクロロエテン 25 mg/kg を混餌投与したラットで認められた(Kaemmerer et al., 1982)。

0.05 および 0.1 mg/kg 体重/日を 7 週間飲水投与したマウスの脾臓に、組織病理学的影響がみられるとした 1 研究グループの複数の試験を、原資料(de Raat, 2003)が要約している。他の検査臓器(脳、肝臓、腎臓)では影響は観察されていない。脾臓では、脾髄索が赤血球に富み、巨核球を含む造血中枢が赤脾髄に多く、赤脾髄のマクロファージにヘモジデリンが沈着するといった変化が認められた。メカニズムとして、無極性テトラクロロエテンと赤血球膜の相互作用によって引き起こされる赤血球早期崩壊が提唱された。脾臓マクロファージは、赤血球断片を血流から除去することで、ヘモジデリン沈着を起こしやすい。報告によると、暴露は成長の減少と相対的脾重量の増加を引き起こした。造血系への影響が、LDH 活性および末梢血球数の明らかな増大と骨髄の顕微鏡検査に反映されていた。血清タンパクは影響を受けなかったが、リポ蛋白(高比重、超低比重、低比重)の割合に変化が生じ、ヒドロキシメチルグルタリル CoA 還元酵素阻害によると著者らが考えたコレステロールの低下もみられた(Marth et al., 1985a,b; Marth, 1987)。こうした低用量投与が体重を抑制し、他の長期試験において高用量投与の忍容性がはるかに高かったということは全くありそうにない。

8.3 長期暴露と発がん性

8.3.1 吸 入

ある質の高い試験で、F344 ラット(各群雌雄各 50 匹)を 0、1400、2800 mg/m^3 のテトラクロロエテン(純度 99.9%)に 1 日 6 時間、週 5 日、103 週間暴露した。生存率が高用量雄で低下した。暴露ラットで、近位尿細管に巨大核および巨大細胞が高率に認められた。硝子滴は観察されなかった。投与は、鼻腔に血栓症(雌雄、白血病に続発すると考えられる)と扁平上皮化生(雄のみ)、副腎髄質過形成(雄のみ)、副腎皮質過形成(雌のみ)、前胃潰瘍(雄のみ)を誘発した。雄に、腎尿細管細胞過形成と尿細管細胞の腺腫および腺がんの頻度増加(0、1400、2800 mg/m^3 群でそれぞれ 1/49、3/49、4/50)がみられた。これらの増加は統計的に有意ではないものの、尿細管細胞腺がん(最高用量群で 2 匹)は、この研究室や NTP バイオアッセイを実施した他の研究室(合計でこの系の雄ラットおよそ 2250 匹)ではこれまでみられていない。単核細胞白血病が雌雄ともに有意に増加した(0、1400、2800 mg/m^3 でそれぞれ、雄 28/50、37/50、37/50、雌 18/50、30/50、29/50) (NTP, 1986)。F344 ラットではこの種のがんの自然発生率は高くまたばらつきもあるため、この所見の有意性はいくぶん不確かである(HSE, 1987; ECETOC, 1990)。しかし、NTP の科学諮問委員会(Board of Scientific Counselor)がラット白血病の発生を妥当と考えたのは、発病までの期間が短く、投与動物では対照動物に比べて重症度がきわめて高いからである(NTP, 1986; ATSDR, 1997)。

Table 7: Hepatocellular neoplasms in B6C3F1 mice exposed to tetrachloroethene via inhalation.*

	Control		700 mg/m³		1400 mg/m³	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Adenoma	12/49 (24%)	3/48 (6%)	8/49 (16%)	6/50 (12%)	19/50 (38%)	2/50 (4%)
Carcinoma	7/49 (14%)	1/48 (2%)	25/49 (51%)	13/50 (26%)	26/50 (58%)	36/50 (72%)
Adenoma or carcinoma combined	17/49 (35%)	4/48 (8%)	31/49 (63%)	17/50 (34%)	41/50 (82%)	38/50 (76%)

* From NTP (1986).

NTP プログラムの一環として、B6C3F1 マウス(各群雌雄各 50 匹)に 0、700、1400 mg/m³ のテトラクロロエテン(純度 99.9%)を 1 日 6 時間、週 5 日、103 週間暴露した。テトラクロロエテンは生存率を低下させ、肝臓変性(空胞化、壊死、炎症、再生巣)、腎円柱、尿細管細胞の巨大核(雌雄)、ネフローゼ(雌のみ)、急性受動的肺うっ血(雌雄)を引き起こした。雌雄ともに、肝細胞がん(Table 7 参照)および他臓器転移の統計的に有意な増加を示した(NTP, 1986)。

日本バイオアッセイ研究センター(Japan Bioassay Research Centre)による試験で、F344 ラット(各群雌雄各 50 匹)を 0、およそ 340、1400、4100 mg/m³ のテトラクロロエテン(純度＞99%)に、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間暴露した。全臓器の顕微鏡検査を行った。単核細胞白血病が、投与に起因して雌雄ともに増加した(0、340、1400、4100 mg/m³ でそれぞれ、雄 11/50、14/50、22/50、27/50、雌 10/50、17/50、16/50、19/50)。ほかに、腫瘍発生率の増加はみられなかった。顕微鏡検査によって 340 mg/m³ では肝臓と腎臓は正常であった。肝毒性は雄に限られていた(1400 mg/m³ 以上で海綿状態の、4100 mg/m³ で過形成の発生頻度増加)。腎臓では、近位尿細管に核肥大が 1400 mg/m³ 以上の雄に、核肥大および異型近位尿細管拡張の増加が 4100 mg/m³ の雌雄にみられた。雄は雌に比べて肝・腎毒性を発現しやすい。たとえば、最高用量群における肝臓の海綿状態および過形成のそれぞれの発生頻度は、雄で 16/50 および 13/50、雌で 0/50 および 1/50 であった。最高濃度における核肥大および異型尿細管拡張のそれぞれの発生頻度は、雄で 48/50 および 24/50、雌で 18/50 および 6/50 であった(Nagano et al., 1998a,b)。

対応するマウス試験で、各群雌雄各 50 匹(BDF1 系)を、およそ 0、69、340、1700 mg/m³ のテトラクロロエテン(純度＞99%)に、1 日 6 時間、週 5 日、104 週間暴露した。全臓器の顕微鏡検査が行なわれた。用量に依存して良性および悪性肝腫瘍の増加が雌雄ともにみられた(Table 8 参照)。さらに、最高用量群の雄でハーダー腺の良性腫瘍の発生頻度が増加した(2/50、2/50、2/50、8/50)。腎病理所見は、近位尿細管の核肥大(雌雄ともに 340 mg/m³ 以上)と 1700 mg/m³ 雌における異型近位尿細管拡張に限られていた。69 mg/m³ で雌雄いずれにも肝毒性の証拠はなかったが、340 mg/m³ 以上では用量依存性の肝毒性がみられた(血

Table 8: Hepatocellular neoplasms in BDF1 mice exposed to tetrachloroethene via inhalation.*

	Control		69 mg/m³		340 mg/m³		1700 mg/m³	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Adenoma	7/50	3/50	13/50	3/47	8/50	7/49	26/50	26/49
	(14%)	(6%)	(26%)	(6%)	(16%)	(14%)	(52%)	(52%)
Carcinoma	7/50	0/50	8/50	0/47	12/50	0/49	25/50	14/49
	(14%)	(0%)	(16%)	(0%)	(24%)	(0%)	(50%)	(28%)
Adenoma or carcinoma combined	13/50	3/50	21/50	3/47	19/50	7/49	40/50	33/49
	(26%	(6%)	(42%)	(6%)	(38%)	(14%)	(80%)	(67%)
Haemangioendothelioma (spleen)	1/50	0/50	1/50	0/50	5/50	0/50	5/50	1/50
	(2%)	(0%)	(2%)	(0%)	(10%)	(0%)	(10%)	(2%)

* From Nagano et al. (1998a,b).

管拡張、中心部の変性、中心部および巣状壊死、過形成[雄のみ]、淡明細胞巣、好塩基性細胞巣) (Nagano et al., 1998a,b)。

別系統のラットを用いた限定的な試験では抄録のみが公表されている(Rampy et al., 1978)が、専門家により評価された未公表の詳細および結果の報告がある(USEPA, 1986)。Sprague-Dawley ラット(各暴露群雌雄各 96 匹、対照群雌雄各 192 匹)をテトラクロロエテン 0、2100、4100 mg/m³ に 1 日 6 時間、週 5 日、1 年間暴露した後、19 ヵ月間の観察期間を設けた。死亡率が 4100 mg/m³ 雄で若干上昇したが、これは“自然発生した進行性慢性腎疾患”によるとされた。病理組織学的所見から、腎臓の炎症細胞数の増加と巣状病変を示す進行性ネフローゼが、最高暴露濃度の雌雄で明らかになった。成長、血液所見、尿分析値、臨床化学的所見、細胞遺伝学的所見、臓器重量、肉眼的組織変化、腫瘍発生率に、明らかな暴露関連の影響はみられなかった(Rampy et al., 1978)。比較的短い暴露期間が、本試験の発がん性検出能力を制限した可能性がある。

8.3.2 経 口

NCI 試験では、テトラクロロエテンをコーン油中に添加し、各群雌雄 50 匹の B6C3F1 マウスに週 5 日、78 週間強制経口投与した。初回用量レベルは、雄で 450 および 900 mg/kg 体重/日、雌で 300 および 600 mg/kg 体重/日であった。11 週間後、用量を雄で 550 および 1100 mg/kg 体重/日、雌で 400 および 800 mg/kg 体重/日に増量した。78 週間の間に、この調整の結果として平均用量が雄で 536 および 1072 mg/kg 体重/日、雌で 386 および 772 mg/kg 体重/日になった。暴露期間に続いて 12 週間の観察期間を設け、さらなる暴露は行わなかった。投与を週 5 日、90 週間中 78 週間で補正した場合の平均生涯暴露量は、雄で 332 および 663 mg/kg 体重/日、雌で 239 および 478 mg/kg 体重/日となった。無処置および担体投与の対照群は、雌雄各 20 匹を 1 群とした。用量依存性の死亡率上昇が観察された。50%生存期間は、低用量雄 78 週間、高用量雄 43 週間、低用量雌 62 週間、高用量雌 50 週間で

あったが、無処置および担体投与の全対照群では＞90 週間であった。ほぼすべての暴露マウスが腎症をきたし、これが高い早期死亡率につながったと思われる。腎症は近位尿細管の皮質・髄質境界部の退行性変化を示し、混濁腫脹、脂肪変性、尿細管上皮壊死と管腔内硝子円柱を伴っていた。投与に起因する肝病変は報告されていないが、マウスを用いた他の試験ではテトラクロロエテンの肝毒性が明確に示されている。肝細胞がんの発生頻度は、対照群の 0～10%(雄：担体投与群 2/20、無処置群 2/17、雌：担体投与群 0/20、無処置群 2/20)から、低用量雌 40%(19/48)および雄 65%(32/49)、ならびに高用量雌 40%(19/48)および雄 56%(27/48)に上昇した。数匹のマウスでがん転移が、肺(低用量雌 1/49、低用量雄 3/49、高用量雌 1/48)あるいは腎臓(無処置対照雄 1/18)に見つかった。腫瘍は、テトラクロロエテン投与群では無処置および担体投与の対照群よりはるかに早期に発現した(NCI, 1977)。ATSDR は、併発感染症による肺炎の発生に注目した(ATSDR, 1997)。

NCI は、各群雌雄 50 匹の Osborne-Mendel ラットでも発がん性を調べている。雌に、平均用量 474 または 949 mg/kg 体重/日をコーン油に添加して、週 5 日、78 週間強制経口投与し、その後 32 週間の観察期間をおいた。雄では、平均用量レベルは 471 および 941 mg/kg 体重とした。無処置および担体投与対照群は、雌雄各 20 匹を 1 群とした。高い死亡率（雄の 50%生存期間：対照群 88 週間、低用量群 72 週間、高用量群 44 週間、雌の 50%生存期間：対照群 102 週間、低用量群 66 週間、高用量群 74 週間)が試験早期に観察され、おそらくは中毒性腎症(近位尿細管の退行性変化、混濁腫脹、脂肪変性、上皮壊死、硝子円柱で満たされた一部の尿細管)によると思われた。肝毒性は認められなかった。剖検時に、投与動物のおよそ 80%(対照動物では 0%)は腎症をきたしていた。腫瘍誘発の上昇を示す証拠はなかった(NCI, 1977)。

各群雌雄各 40 匹からなる Sprague-Dawley ラットに、500 mg/kg 体重/日(オリーブ油に溶解)を週 4 または 5 日、104 週間強制経口投与したある限定的な試験で、腫瘍の発生増加は観察されなかった。観察は死亡時(141 週)まで続いた。対照群は担体のみを投与した各群雌雄各 50 匹とした。雄ラット(32%)のみが、尿細管細胞の巨大細胞や巨大核として報告された腎障害をきたしていた(Maltoni & Cotti, 1986; see also ECETOC, 1990)。

もっと最近の試験では、雄 B6C3F1 マウス 160 匹にコーン油に添加したテトラクロロエテン 800 mg/kg 体重/日を、週 5 日、最高 76 週間まで強制経口投与し、その後マウスを屠殺した。無処置群 50 匹と担体投与群 50 匹を対照群とし、76～134 週のさまざまな時点でマウスを屠殺した。76 週目、少なくとも 1 個の肝がんを有するマウスの割合は無処置群 8%、担体投与群 12%、試験群 32%で、がんの平均個数はそれぞれ 0.09 個、0.12 個、0.29 個であった。腺腫に関する対応する数値は、それぞれ 8%、13%、80%と 0.90 個、0.13 個、1.43 個であった。細胞変性巣(前腫瘍性病変と推定される)はテトラクロロエテン投与群ではよく

みられたが対照マウスではまれであり、細胞毒性の軽度ないし顕著な組織学的証拠も投与群で得られたが対照群では明らかではなかった(Anna et al., 1994)。

8.3.3 経 皮

雌 ICR Swiss マウス 30 匹に 1 回につき 18 または 54 mg(それぞれおよそ 0.9 および 2.7 g/kg 体重)のテトラクロロエテンを、週 3 日、最低 440 日間皮膚適用したが、皮膚腫瘍の増加はみられなかった(Van Duuren et al., 1979)。暴露時間の短さ、動物数の不足、処置雄の欠如、皮膚に限定した検査組織が、本試験の発がん性の検出能力を著しく制限している。

8.3.4 腹腔内投与

高感受性系のマウスにテトラクロロエテンを週 3 日腹腔内投与したが、肺表面腺腫は誘発されなかった。マウスに 80 mg/kg 体重を 14 回、あるいは 400 mg/kg 体重を 24 回投与し、初回投与 24 週間後に屠殺した(Theiss et al., 1977; see also HSE, 1987)

8.3.5 イニシエーション・プロモーション試験

1 件の試験(経口投与モデルラットを用いる)では、テトラクロロエテンは発がんプロモーション作用を有するがイニシエーション作用を有しないと示唆している。部分肝切除したラットにさまざまな暴露法を施し、肝臓における酵素変化病巣(肝細胞がんに進行する可能性がある前腫瘍性病変)の有無を検査した。テトラクロロエテンを単回腹腔内投与(最大耐量：6 mmol/kg 体重)し、続いてフェノバルビトン(phenobarbitone)を 7 週間飲水投与し、病巣数を記録してイニシエーション作用を調べたが、この実験ではテトラクロロエテンの影響はみられなかった。ジエチルニトロソアミン(diethylnitrosamine)の単回腹腔内投与後にテトラクロロエテン(6 mmol/kg 体重/日)を強制経口投与(週 5 日、7 週間)し、発生した病巣数をプロモーション作用の指標とみなした。この実験で、テトラクロロエテンは病巣の増加を誘発した(Story et al., 1986)。他の試験では、ジエチルニトロソアミンをイニシエーターとして用いたが、このモデルで発がん促進作用を確認することはできなかった(Holmberg et al., 1986; Lundberg et al., 1987)。そのうちの 1 件の試験で、イニシエーターの投与に続きテトラクロロエテン 1.1 g/kg 体重/日を週 5 日、7 週間、部分肝切除ラットに強制経口投与したが、肝病巣の数あるいは大きさに影響はみられなかった(Lundberg et al., 1987)。マウスを用いた肺腫瘍プロモーション試験でもそうした作用を検出することはできなかった(Maronpot et al., 1986)。

詳細な報告に欠けるが、ある試験で雌 ICR Swiss マウス 30 匹にテトラクロロエテン 163

mg を単回皮膚適用し、酢酸ミリスチン酸ホルボール(phorbol myristate acetate)を最低 428 日間反復適用したが、イニシエーション作用はみられなかった(Van Duuren et al., 1979)。

14000 mg/m^3 に 1 日 8 時間、週 5 日、10 週間吸入暴露した雌 Wistar ラット新生仔の肝臓に、テトラクロロエテンは前腫瘍性病巣を誘発しなかった(Bolt et al., 1982)。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

8.4.1 in vivo 試験

ある限定的な報告によると、2050 または 4100 mg/m^3 への 1 日 6 時間、週 5 日、12 ヵ月間の吸入暴露は、ラット(各群雌雄各 3 匹)の骨髄で染色体異常を増加させなかった(Rampy et al., 1978)。ラット(各群雌雄各 10 匹)を最高 3400 mg/m^3 まで週 7 日、1 日または 5 日間吸入暴露した骨髄染色体試験ではあいまいな結果が報告されたが、試験物質の純度が低かった(91.4%)ことが解釈を妨げている(Beliles et al., 1980)。あるテトラクロロエテン試料の単回または反復(1 日 1 回を 5 日間)腹腔内投与は、マウス骨髄で染色体異常を誘発しなかった。用量は LD_{50} の 0.17(=1/6)および 0.5(=1/2)といわれているが、試験の詳細な報告はない(Cerna & Kypenova, 1977)。最高 2 g/kg 体重までを腹腔内投与したマウスの骨髄で小核誘発は起こらなかったが、1 および 2 g/kg 体重を投与した部分肝切除マウスの肝臓では、用量に依存した小核細胞の有意な増加がみられた (Murakiami & Horikawa, 1995)。

テトラクロロエテンは、チャイニーズハムスターやラットで精子頭部異常を誘発しなかったが、低純度サンプル(91.4％)ではマウスに陽性結果が出た(Beliles et al., 1980; Mennear, 1985)。ラットおよびマウスを用いた試験で、700 あるいは 3400 mg/m^3 を 1 日 7 時間、5 日間暴露し、最後の暴露後 1、4、10 週目で精子の検査を行った。4 週時点で、マウスの異常精子の割合は、0、700、3400 mg/m^3 でそれぞれ 6.0%、10.3%、19.7%であった(Beliles et al., 1980)。

雄 Sprague-Dawley ラット 10 匹を 700 または 3400 mg/m^3 に 1 日 7 時間、5 日間暴露した試験で、テトラクロロエテンは優性致死変異を誘発しなかった。5 日間の暴露期間後、各雄を雌 2 匹と毎週交互に 7 週間交配させた。雌を妊娠 14 日に致死させ、胚の初期死亡の有無を検査した。1 群あたりの雌の数は少なく(13～19 匹)、雄は濃度がより高くても忍容性を示した可能性がある(Beliles et al., 1980)。

テトラクロロエテン 1000 mg/kg 体重の強制経口投与は、ラットの腎臓で不定期 DNA 合成(UDS)を誘発しなかった。1000 mg/kg 体重での 3 週間反復暴露後、複製 DNA 合成の増

加がみられた(Goldsworthy et al., 1988)。

0.65～1.3 g/kg 体重のテトラクロロエテン(純度 99.8%)を腹腔内投与後、一本鎖切断が雄マウスの肝臓および腎臓で誘発されたが、肺では誘発されなかった。鎖切断の程度は 23 時間後には正常に戻ったが、その生成メカニズムは不明である。テトラクロロエテンはトリクロロエテンより強力であった。トリクロロエテンはテトラクロロエテンに比べてより迅速に、より高度に酸化されトリクロロ酢酸になるので、DNA 損傷は単に酸化的生物変換によらないと考えられる(Walles, 1986)。雄 F344 ラットに 1 g/kg 体重/日を 7 日間強制経口投与したところ、テトラクロロエテンは腎臓で DNA 鎖切断を誘発しなかった(Potter et al., 1996)。

マウスへの放射標識テトラクロロエテンの吸入(4100 mg/m^3 を 6 時間)あるいは強制経口(500 mg/kg 体重)による暴露後、肝 DNA に結合した放射能は検出されなかった。しかし、試験の感度はかなり低いものであった(アルキル化 10～14.5／ヌクレオチド 100 万個)(Schumann et al., 1980)。より感度の高いアッセイ(検出限界 0.13～0.94 付加体／ヌクレオチド 100 万個)では、^{14}C-放射標識テトラクロロエテン 1.4 mg/kg 体重の腹腔内投与 22 時間後に、低レベルの DNA 結合がマウス肝臓で明らかになり、さらにより低レベルでもラット肝臓、ラットおよびマウスの腎臓と胃で検出された。他の高分子との結合は DNA との結合レベルよりはるかに高く(タンパク質とは 3～40 倍、RNA とは 30～2000 倍)、検出されたとみられる DNA 結合は、実際には、中間代謝の間に DNA への放射性標識炭素の取込みを反映していた可能性がある(Mazzullo et al., 1987)。

酸化的 DNA 損傷(肝臓およびリンパ球 DNA 中ならびに尿中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシンを測定してモニターした)は、テトラクロロエテン 100、500、1000 mg/kg 体重を単回腹腔内投与した雄 F344 ラットで、24 時間後に検出されなかった(Toraason et al., 1999)。

キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)へのテトラクロロエテンの吸入(3400 mg/m^3 までを 7 時間)、混餌、注入による暴露は、染色体に伴性劣性致死突然変異を誘発せず、影響はみられなかった(Beliles et al., 1980)。同様に、NTP 試験では、4000 mg/L のテトラクロロエテン溶液を雄に投与した(無処置雌との連続交配前に 3 日間の注入あるいは混餌)が、伴性劣性致死突然変異は誘発されなかった(NTP, 1986)。

8.4.2 in vitro 試験

細菌を用いる試験(エームスアッセイなど)で、高純度のテトラクロロエテンが変異原作用

を示す証拠は得られていない(Greim et al., 1975; Bartsch et al., 1979; Hardin et al., 1981; Kringstad et al., 1981; Stanford Research Institute International, 1983; Williams & Shimada, 1983; Connor et al., 1985; NTP, 1986; Milman et al., 1988; Warner et al., 1988)。試験は液相および気相で行われた。通常のネズミチフス(*Salmonella*)菌と同様、使用頻度が高くないサルモネラ菌 UTH8413 や UTH8414 も、大腸菌(*Escherichia coli*)K12 株も用いられた。肝臓の生物変換酵素の誘導剤としてアロクロール-1254 またはフェノバルビタール(phenobarbital)を投与したラット、ハムスター、マウスの肝ホモジネート(S9)を用いて、哺乳類の代謝への影響が調べられた。これらの一部の試験では、市販のあるいは工業用のテトラクロロエテンでも試験を行ない、突然変異を誘発することを認めた。純度の高いテトラクロロエテンを用いると同じ試験でも陰性結果が出たため、純度の低さが変異原性の原因であると思われる。ネズミチフス菌 TA100 で陽性を示した 1 件の試験(スポットテスト)では、試験物質の純度についての報告はない(Cerna & Kypenova, 1977)。テトラクロロエテンをグルタチオンとラット腎画分の存在下に精製したラット肝グルタチオン-S-転移酵素でプレインキュベートとすると、生成物がエームス試験で変異原性を示したが、これは遺伝毒性中間物 *S*-[1,2,2-トリクロロビニル]システインの生成によると思われる(Vamvakas et al., 1989)。原資料によると、テトラクロロエテンは大腸菌を用いた SOS 染色体試験で陰性であった(de Raat, 2003)。

細菌とマウスを用いた 2 件の宿主経由試験で、テトラクロロエテンは陽性を示した。しかし、試験物質の純度は 1 件目では低く(91.4%)(Beliles et al., 1980)、2 件目では報告されていない(Cerna & Kypenova, 1977)ので、結論は出せない。

テトラクロロエテンは発芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いる試験で、点突然変異、有糸分裂遺伝子変換、有糸分裂遺伝子組換えを誘発しなかった。さまざまな限界をもつ(強い毒性、適切な陽性対照の欠如、純度不明)他の酵母試験では、陰性結果、あいまいな結果、あるいはボーダーライン上の結果が出ている(HSE, 1987; ECETOC, 1990)。酵母とマウス、ならびに非標準的なプロトコルを用いたある宿主経由試験では、陰性結果が得られた(Bronzetti et al., 1983)。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞で、テトラクロロエテンは染色体異常あるいは姉妹染色分体交換を誘発しなかった(NTP, 1986; Galloway et al., 1987)。

高品質のマウスリンパ腫試験(L5178Y 細胞を用いる)で、テトラクロロエテンは S9 添加の有無にかかわらず突然変異を誘発しなかった(NTP, 1986)。

ヒトリンパ球、WI-38 ヒト線維芽細胞、ラット・マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験で、DNA 損傷能の証拠は認められなかった(Beliles et al., 1980; Williams & Shimada, 1983; Costa & Ivanetich, 1984; Milman et al., 1988)。ある抄録報告によると、ラット肝細胞を用い強毒性用量でテトラクロロエテンの安定化サンプルを調べた不定期 DNA 合成試験で、陽性結果が出ている(Shimada et al., 1983)。

S9 非添加処理において、BALB/c-3T3 細胞を用いた 2 件のアッセイ(Tu et al., 1985; Milman et al., 1988)、あるいは BHK 21/C13 細胞を用いた第 3 の実験(Milman et al., 1988)で、テトラクロロエテンは細胞形質変換を誘発しなかった。Rauscher 白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 F1706p108 を用いたアッセイで、陽性結果が得られた(Price et al., 1979)。

ラット肝細胞とインキュベートすると、テトラクロロエテンはギャップ･ジャンクション細胞間連絡を阻害した(Benane et al., 1996)。

テトラクロロエテンを、代謝酵素が発現するよう設計されたヒト細胞系(MCL-5、h2E1)とインキュベートすると、動原体陽性の小核が有意にかつ用量依存的に増加した(Doherty et al., 1996)。

8.5 生殖毒性

8.5.1 生殖能への影響

2 世代生殖試験において、ラット(各群雌雄各 24 匹)を 0、700、2100、7000 mg/m^3 に、交配前には 1 日 6 時間、週 5 日、11 週間、次いで交配終了時までは毎日吸入暴露した。雌には、その後妊娠 20 日まで毎日暴露した。F1 出生仔が 6 日齢になった時点で暴露を再開し、離乳仔を 2 世代目の親として選抜するまで毎日継続した。選抜した離乳仔を交配前に週 5 日、少なくとも 11 週間暴露した。F2 として 3 群の同腹仔が生まれた。F2A 同腹仔に対して、母仔を F1 同腹仔と同様に処置したが、7000 mg/m^3 では授乳期に暴露しなかった(1 世代目でこの濃度で認められた鎮静状態と哺育放棄を防ぐため)。毎日最低 2 週間の暴露(0、2100、7000 mg/m^3 のみ)後の交配から生まれた仔を F2B 同腹仔とし、母ラットへの暴露を妊娠 1～20 日に続けたが、授乳中は非暴露とした。最後に、対照群および 7000 mg/m^3 群の雄を非暴露雌と交配させて生まれた仔を F2C 同腹仔とした。受胎能と生殖能は、2100 mg/m^3 までは影響を受けなかった。7000 mg/m^3 では、母体毒性(交配前および妊娠・授乳期間中の成長抑制)ならびに出生仔毒性(同腹仔数、新生仔体重、および授乳期間中の仔の生存率の低減)がみられた。F2C 仔では影響がみられず、変化は雄由来性ではないことを示し

ている(Tinston, 1995)。

テトラクロロエテン 0、500、1600、3200 mg/m^3 に 1 日 8 時間、週 5 日、28 週間暴露した 10～12 匹の雌ラット群で、受胎能や生殖能への影響はみられなかった(Carpenter, 1937)。

12000 mg/m^3 に 1 日 1 時間を 2 回、週 5 日、2 週間反復吸入暴露した雌ラットから得た卵母細胞の、*in vitro* での受精能力は若干低かった。テトラクロロエテン 0.9%を 2 週間飲水投与したラット(溶解補助のため Tween 担体を使用)では、そうした影響はみられなかった。しかし、テトラクロロエテンは排卵雌の割合を低下させた(53% vs 78%、$P<0.05$)(Berger & Horner, 2003)。

8.5.2 発生毒性

ラットに 0、700、2100、7000 mg/m^3 を、交配前には 1 日 6 時間、週 5 日、11 週間、および交配・妊娠・授乳(一部)期間中には毎日吸入暴露した 2 世代生殖試験(§8.5.1 に記載)で、 おそらく試験は限定的であったとはいえ、発生毒性の証拠は 2100 mg/m^3 まではみられなかった。新生仔の体重および生存率は、母体に神経毒性および腎毒性も誘発した濃度の 7000 mg/m^3 で低減した。2100 mg/m^3 では絶対的精巣重量のわずかな減少(6%)が F1 雄で記録され、7000 mg/m^3 では 16%の減少が認められた(Tinston, 1995)。

テトラクロロエテンの発生毒性が、少数のラット(投与群 17 匹、対照群 30 匹)を 0 または 2100 mg/m^3 に 1 日 7 時間、妊娠 6～15 日に暴露して調べられた。母体体重増加量がテトラクロロエテン群で若干減少したが、肝重量は影響を受けなかった。同腹仔数、黄体数、着床数、生存胎仔数、性比率、胎仔体重・体長には影響は見られなかった。わずかだが有意な胚吸収率上昇(9% vs 4%)が投与群で観察された。軟部組織の異常と骨格への影響の検査では、投与関連の影響は認められなかった。胎仔毒性が母体毒性用量でみられたが、催奇形性作用の証拠はなかった(Schwetz et al., 1975)。

妊娠ラット 20 匹からなる 3 群をテトラクロロエテン 3400 mg/m^3 に 1 日 7 時間、1) 妊娠 0～18 日、2) 交配前 3 週間および妊娠 0～18 日、あるいは 3) 交配前 3 週間および妊娠 6～18 日に暴露したが、胎仔毒性や催奇形性は見られなかった。唯一認められた母体への影響は肝あるいは腎重量のわずかな増加で、群間で一貫してみられたわけではなかった。ウサギを用いた類似の試験で、唯一報告された投与関連の影響は、妊娠 7～21 日に暴露した群で胎盤異常が増加したことであった(Beliles et al., 1980; Hardin et al., 1981)。

1 件の試験が、妊娠期間中のテトラクロロエテン暴露は、出生仔の中枢神経系機能に影響

を及ぼす可能性があるとするいくつかの証拠を示した。各群 13～21 匹からなる Sprague-Dawley ラットに 700 mg/m³ を妊娠 14～20 日、あるいは 6000 mg/m³ を妊娠 7～13 日または 14～20 日に暴露した。母ラットの接餌量および体重増加量が、妊娠 7～13 日に 6000 mg/m³ を暴露した群で減少したが、顕微鏡検査では肝臓も腎臓も正常であった。生産仔数は投与による影響を受けず、奇形仔も報告されていない。行動試験の結果、700 mg/m³ 群の出生仔に有害作用がないことが判明したが、母ラットが妊娠 7～13 日に 6000 mg/m³ に暴露した群の出生仔では神経筋機能の低下(10～14 日齢時)が指摘された。しかし、妊娠後期に暴露された母ラットから生まれた仔の成績は、神経筋機能を調べた別の試験で対照群より優れていた。神経化学的所見から、21 日齢の出生仔の脳で、6000 mg/m³ 両群ではアセチルコリンの減少が、6000 mg/m³ に 7～13 日に暴露した群でドパミンの減少が明らかになった。新生仔では神経化学的影響は観察されなかった。出生仔脳病理組織への影響は観察されなかった。31～32 日に、6000 mg/m³ 群の仔ラットはオープンフィールド試験で著しく高い運動量を示した(Nelson et al., 1980)。

各群 18～19 匹からなる CFY ラットを 0、1500、4500、8500 mg/m³ に妊娠期間を通して(0～21 日)1 日 8 時間暴露した結果、1500 mg/m³ は母体毒性や胎仔への有意な影響を誘発しなかった。4500 mg/m³ 以上では、毒性影響が母ラット(成長抑制と相対肝重量の増加)と胚／胎仔(着床前胚損失の増加、胎仔体重の低下、骨格発達の遅延および過剰肋の増加)で観察された(Szakmáry et al., 1997)。一部の出生仔(同一試験の出生仔かどうか不明)で、神経行動学的検査を離乳後から 100 日齢時点の屠殺日まで行った。一般に、これらの検査の結果は正常であった。100 日目に雌で探索行動がわずかに一時的に減少し(暴露濃度は明らかにされていない)、自発運動が増加した。性的な発育は影響を受けず、解剖では大奇形や小奇形の増加は認められなかった(Szakmáry et al., 1997)。

あるスクリーニングプロトコルにおいて、母体毒性量(失調性歩行および体重増加量の減少)の 900 mg/kg 体重/日のテトラクロロエテンを、F344 ラットに妊娠 6～19 日に経口カテーテルを用いて投与したところ、胚吸収、奇形(小眼または無眼)、出生後死亡が投与に起因して増加した。低用量での試験は行われていない(Narotsky & Kavlock, 1995)。

テトラクロロエテンの発生毒性の可能性を調べる試験が、0 または 2100 mg/m³ に少数(投与群 17 匹、対照群 30 匹)のマウスを 1 日 7 時間、妊娠 6～15 日に暴露して行なわれた。テトラクロロエテンは母体肝重量の増加と胎仔平均体重の低下を誘発した。同腹仔ごとに表す(データは胎仔ごとには分析されていない)と、頭蓋骨および胸骨分節の骨化遅延、胸骨分節分離、皮下浮腫の増加がみられた(Schwetz et al., 1975)

C57BL マウスを 0(n = 77)または 1500 mg/m³ (n = 10)に、妊娠の器官形成期を通して 1

日 8 時間暴露したところ、投与群の母マウスに毒性(相対肝重量の増加)が認められた。報告された胎仔毒性は、生存胎仔数の減少と内臓奇形(詳細不明)の増加(0.8%から 14%へ)であった(Szakmáry et al., 1997)。対照群の数が多い理由は説明されていない。

雄マウスにテトラクロロエテン 5 または 320 mg/kg 体重/日を生後 10～16 日に経口強制投与したところ、自発運動量の測定値は生後 17 日には正常であったが、生後 60 日には両用量レベルで歩行量と総運動量(P＜0.01)および他の行動の変化に増加がみられた。用量反応関係を示す明らかな証拠はなく、1 つの変化は他の所見から予測されたのとは逆の方向であった。しかし、この結果から、幼若マウスでは行動に永続的な変化をもたらす神経発達毒性が発現することが示唆される(Fredriksson et al., 1993)(さらなる詳細については § 8.2.2.3 参照)。

New Zealand ウサギをテトラクロロエテン 0(n = 10)または 4500 mg/m^3 (n = 16)に、妊娠の器官形成期を通して 1 日 8 時間暴露したところ、投与群の母ウサギに毒性(体重増加量の抑制と相対肝重量の増加)が観察された。報告された胎仔毒性は、着床後胚損失および全胚吸収母体数の増加であった。催奇形性の証拠はみられなかった(Szakmáry et al., 1997)。

8.6 他の毒性

ウサギの皮膚に原液を 24 時間密封塗布したところ、テトラクロロエテンは重度の皮膚炎(Duprat et al., 1976)および壊死(Wolf, 1956)を引き起こした。原液への 4 時間接触で、ウサギ皮膚は著しい刺激反応を示したが腐食はみられなかった(Van Beek, 1990)。モルモットの皮膚に適用(glass ring depots に入れて)したところ、適用 15 分～16 時間後に採取した皮膚の生検で、表皮の退行性変化、接合部分離、真皮細胞浸潤がみられた(Kronevi et al., 1981)。

テトラクロロエテン原液 0.1 mL をウサギの眼に滴下したところ、軽微の刺激性(110 段階で 4)が報告された(Duprat et al., 1976)。ウサギの眼に直接噴霧すると、眼瞼痙攣、顆粒状で光学的不規則性を呈する角膜上皮、斑状に剥離した上皮細胞が観察されたが、2 日以内に回復した(Grant, 1962)。

スプリットアジュバント法を用いた試験で、皮膚感作性は観察されなかった。試験したモルモットは 9 匹のみで、感作相と誘発相についての報告は不十分である(Rao et al., 1981)。

呼吸器暴露についてテトラクロロエテンは十分に調査されているが、実験動物では気道の刺激性や感作性を指摘する報告は得られていない(de Raat, 2003)。

8.7　作用機序

摘出したラット腎細胞ならびにマウスおよびラット腎ミトコンドリアを、0.1～10 mmol/L の濃度でテトラクロロエテンおよび *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオン(グルタチオン抱合体)に暴露し、テトラクロロエテンの腎毒性誘発能への感受性における性差および種差が調べられた。雄 F344 ラットの腎皮質細胞をテトラクロロエテン濃度 0.1～1 mmol/L で最高 3 時間までインキュベートすると、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)放出が全濃度で時間および濃度依存性に増加したが、雌ラットの細胞ではいずれの濃度でも増加がみられなかった。同様のパターンがグルタチオン抱合体についてもみられた。0.2 mmol/L といった低濃度の *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンと 2 時間インキュベートすると、LDH 放出は雄の細胞からは著明に増加したが、雌ラットの腎細胞からの放出は 0.5 mmol/L 以下では顕著ではなかった。ラットの摘出腎ミトコンドリアでは、テトラクロロエテン 1 mmol/L の、状態 3 呼吸(ADP 存在下での呼吸)、状態 4 呼吸(ADP 非存在下での呼吸)、あるいは総エネルギー産生能力(状態 3 呼吸速度／状態 4 呼吸速度の比、すなわち呼吸調整率[RCR])への影響は小さいか皆無であった。それにひきかえ、*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオン 1 mmol/L は、雄ラットのミトコンドリア内で状態 3 呼吸を著しく(＞60%)、RCR を＞50%抑制した。雌ラットのミトコンドリアの感受性はより低く、1 mmol/L の *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオン投与は、状態 3 呼吸のわずかな低下を誘発したにとどまり、RCR に影響を及ぼさなかった。マウスのミトコンドリア内では、明らかな性差はみられなかった。テトラクロロエテンと *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンは、状態 3 呼吸および RCR の有意な低減を誘発した。テトラクロロエテンは、雄マウスのミトコンドリア内で状態 4 呼吸を高めたことから、ミトコンドリアの脱共役が示唆される(Lash et al., 2002)。テトラクロロエテンも *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンも、ラットの摘出肝細胞あるいは F344 ラットや B6C3F1 マウスの摘出肝ミトコンドリア内で、細胞毒性やミトコンドリア機能に有意な影響を及ぼさず、肝臓がテトラクロロエテンやそのグルタチオン抱合体のの主要標的器官ではないことを示唆している。以上から、テトラクロロエテンおよび *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンの毒性において *in vivo* で認められる種・性・組織差の多くは、こうした *in vitro* モデルにおいても認められると判断できる(Lash et al., 1998, 2002; Lash & Parker, 2001)。

テトラクロロエテンのグルタチオン抱合体から反応中間体を生成する能力は、ラットのほうがマウス(およびヒト)に比べてはるかに高い(Dekant et al., 1998)。この抱合体とその反応性代謝物が、ラットにおける腎障害および腫瘍の発生に重要と考えられている(ATSDR, 1997)。特殊なタイプの腎病変である α_{2u}-グロブリン腎症も、テトラクロロエテン投与の雄ラットにみられる(Goldsworthy et al., 1988; Green et al., 1990; Potter et al., 1996; ATSDR, 1997)。さまざまな炭化水素も α_{2u}-グロブリン腎症を誘発しやすく、その大規模な

機序解明試験の結果から、このタイプの腎症は雄ラットに特異的な反応であり、ヒトには当てはまらないとの見解が広く受け入れられるようになった。しかし、ある物質が雄ラットでα2u-グロブリン関連反応を介して腎腫瘍を引き起こすと判定されるのに必要な 7 つの基準(IARC, 1999)のうち、α2u-グロブリンとの可逆的結合はテトラクロロエテンでは調べられておらず、そのため腫瘍転帰の病理組織学的エンドポイントとの用量反応関係からこうした説を裏付けることはできない。

哺乳類におけるテトラクロロエテンの主要代謝物トリクロロ酢酸は、マウス肝でペルオキシソーム増殖(Odum et al., 1988)および腫瘍(Herren-Freund et al., 1987)を引き起こし、テトラクロロエテン暴露マウスでみられる肝ペルオキシソーム増殖(Odum et al., 1988)および肝腫瘍(NTP, 1986; Anna et al., 1994; Nagano et al., 1998a,b)に部分的に関与していると考えられる。テトラクロロエテンへの吸入暴露ではトリクロロ酢酸関与の可能性と一致するのは、マウスのトリクロロ酢酸血中濃度がラットに比べてはるかに高く(Odum et al., 1988)、ペルオキシソーム増殖がマウス肝では認められるがラット肝では認められない(Odum et al., 1988)ことである。これらの観察結果は、肝毒性の用量反応において大きな量的種差が生じる可能性を示している。他の研究者もテトラクロロエテンを経口投与したマウスの肝臓でペルオキシソーム増殖反応を認めているが、同様に処置したラットではそのような反応の明らかな証拠を示していない(Goldsworthy & Popp, 1987)。初期の肝ペルオキシソーム増殖が、早期の重要な段階として肝障害発生機序にかかわっていると考えられるため、定性的な種差も存在すると思われる。ヒトの肝臓は、げっ歯類では強力な増殖剤であるさまざまな化学物質のペルオキシソーム増殖作用に、概して抵抗性を示すことが知られている(ATSDR, 1997)。別の研究が明らかにしたところによると、マウス肝はラット肝より毒性傷害に対する感受性が高い(Schumann et al., 1980)。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)α依存性の発がん作用機序における重要事象のうち(Klaunig et al., 2003)、ペルオキシソーム増殖とギャップ･ジャンクション細胞間連絡阻害がテトラクロロエテン暴露後に報告されている。しかし、他の既知重要事象、すなわち、ペルオキシソーム酵素コード化遺伝子の PPARα媒介性調節、細胞増殖、脂肪酸代謝、細胞増殖の混乱やアポトーシス、肝細胞の酸化的ストレスの上昇、クッパー細胞媒介性細胞増殖、選択的クローン性増殖などについての情報は得られていない。

雌雄 F344 ラットの摘出肝細胞を最高 10 mmol/L までのテトラクロロエテンまたは*S*-(1,2,2-トリクロロビニル)グルタチオンと 3 時間インキュベートしたところ、ラット腎細胞とは対照的に、乳酸デヒドロゲナーゼの放出はみられなかった(上記参照)。これは、F344 ラットの肝臓は、こうした化学物質の急性毒性に対する感受性が腎臓よりはるかに低いことを指摘している(Lash et al., 2002)。

22 匹からなるマウス群に 5 g/L を 61 週間飲水投与した試験で、テトラクロロエテン代謝物のトリクロロ酢酸は肝臓の発がん物質であった。肝細胞がんが、非投与対照マウス 22 匹中 2 匹で、投与マウス 22 匹中 7 匹で発生した。肝細胞腺腫の発生頻度は、対照群で 2/22、投与群で 8/22 であった。こうした所見は、マウスにおけるテトラクロロエテンの発がん性はこの主要代謝物によって引き起こされることを示唆している(Herren-Freund et al., 1987)。

ras がん遺伝子の活性化は、テトラクロロエテンによって B6C3F1 マウスに誘発される肝腫瘍の割合が高くなる原因ではないと思われる。27 例のテトラクロロエテン関連がん(週 5 日、76 週間の強制経口投与によって誘発)の遺伝子分析の結果、6 例で H-*ras* コドン 61 に、1 例で他の H-*ras* に、4 例で K-*ras* に変異が認められた。自然発生がん 35 例(主として過去のデータに由来する)のうちこの H-*ras* コドン変異が認められたのは 26 例であった。。腺腫については、テトラクロロエテン関連がん 26 例ではそれぞれ 7 例、1 例、3 例であり、自然発生腫瘍 39 例では 36 例であった。この所見が示唆するのは、テトラクロロエテン暴露が、H-*ras* コドン 61 での自然発生変異に選択的増殖優位性を賦与し、同時にランダムな遺伝毒性作用機序、あるいは二次的 DNA 損傷の非特異的な結果、のどちらかを疑わせる、少数の独特な分子病変を引き起こすことである(Anna et al., 1994)。

証拠の重みづけ評価法に基づくと、テトラクロロエテン自体は著明な遺伝毒性発現作用をもたないようにみえる。しかし、特定の予想される代謝物、すなわち還元経路による代謝物の *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン(Green & Odum, 1985; Vamvakas et al., 1989)および *N*-アセチル-*S*- (1,2,2-トリクロロビニル)-L-システイン(Vamvakas et al., 1987)、ならびに酸化的代謝におけるエポキシド／オキシラン中間体のテトラクロロエテンオキシドなどは、エームス試験で認められる細菌変異原である(Kline et al., 1982)。

テトラクロロエテンの中枢神経系への影響発現機序は、依然として不明である(ATSDR, 1997)。ラットの準長期暴露でみられる大脳皮質中のエタノールアミンホスホグリセリドの脂肪酸パターンの変化が、何らかの役割を果たしていると考えられる(Kyrklund et al., 1988, 1990)。

9. ヒトへの影響

9.1 局所への影響(刺激と感作)

テトラクロロエテン原液はヒトの皮膚を刺激する(Meyer, 1973; Nicolis & Helwig,

1973; Hake & Stewart, 1977; Metz et al., 1982)。広範囲にわたる皮膚の発赤および水疱が、テトラクロロエテンが染み込んだ衣服を着て 30 分間～5 時間意識不明で倒れていた 2 人の作業員にみられた(Morgan, 1969; Ling & Lindsay, 1971)。

De Raat (2003)は、オリーブ油中 1%溶液によるパッチテストで確認した、テトラクロロエテン誘発性のアレルギー性接触皮膚炎の 2 症例について述べている(Vail, 1974)。ドライクリーニング店で 2 年間働いた 1 人の女性が、2 回の高濃度暴露によって引き起こされたと考えられるテトラクロロエテン関連の喘息を発症した(Palacek, 1970)。18 歳の男子学生が、テトラクロロエテンへの長期暴露後に、重度の呼吸困難、咳、胸苦しさを伴う急性喘息エピソードを発現した(Boulet, 1988)。刺激物質への高度(しばしば単回)暴露歴を特徴とする喘息は、暴露直後に既往がないのに呼吸器症状を伴うが、免疫的なものではなく刺激物によって誘発された反応である可能性が高い(Malo & Chan-Yeung, 2001)。0.25 ml/kg 体重/日を 2 日間摂取した小児に、アナフィラキシー反応がみられた(Rabbini et al., 1985)。

一過性で軽度の眼刺激症状が、自発的被験者に 520～550 mg/m^3 蒸気への暴露では数分以内に(Stewart et al., 1961b)、690 mg/m^3 蒸気への暴露では 2 時間以内に発現したが、この症状は 7 時間暴露の終了前に消退した(Stewart et al., 1970)との報告がある。これより以前の報告によると、6 人の被験者では 570～900 mg/m^3 への 1 時間暴露は眼を刺激しなかった。軽度の鼻刺激症状が 1500 mg/m^3 への 2 時間暴露(Rowe et al., 1952)、あるいは 690 mg/m^3 への 7 時間暴露(Stewart et al., 1970)で発現したが、730 mg/m^3 への 1 時間暴露では発現しなかった(Rowe et al., 1952)。6400～8200 mg/m^3 への暴露は、直後に眼および気道を重度に刺激した(Rowe et al., 1952)。

9.2 全身への影響

数グラムまでの経口用量が体内寄生虫の駆除に用いられている。そうした利用では、およそ 4.5～6 g が回転性めまい、酩酊感、立ちくらみ、吐気、眠気、意識消失を引き起こしている(Kendrick, 1929; Wright et al., 1937; Sandground, 1941; HSE, 1987)。重度の精神疾患(Haerer & Udelman, 1964)と死亡(Goldbloom & Boyd, 1954; Lemburg et al., 1979)の報告もある。推定摂取量 1.6～4.8 g/kg 体重は、小児に嘔吐、消化管出血、ショックを、1 例では死亡さえも引き起こした(EC, 2004)。

高レベル(非測定)のテトラクロロエテン蒸気に 3 分間暴露した 9 人の消防士に発現した立ちくらみ、協調運動失調、肝臓の機能変化は、最高で 63 日間続いた(Saland, 1967)。7 時間の事実上全身への暴露の結果、意識消失、昏睡、急性肺水腫、血圧上昇が生じた。報告では、腎・肝機能は正常であった(Patel et al., 1977)。肝機能障害(一過性の AST 上昇と尿

中ウロビリノーゲン増加の遅延)が、吸入により麻酔誘発濃度のテトラクロロエテンに急性暴露した 1 人の作業員で認められた(Stewart et al., 1961a; Stewart, 1969)。意識消失、軽度の痙攣、なんらかの一時的な肝・腎障害が、テトラクロロエテンの“プール”の中で倒れ、12 時間暴露したクリーニング作業員に生じた。呼気中テトラクロロエテン濃度は暴露数時間後のおよそ 4100 mg/m^{3}から(暴露直後の濃度は測定されていないが、より高かったと考えられる)、およそ半日後に 700 mg/m^3、およそ 15 日後に 70 mg/m^3、約 25 日後に 30 mg/m^{3}へと、二峰性に低下した(Hake & Stewart, 1977)。ドライクリーニング店の修理時、およびドライクリーニング用テトラクロロエテンの蒸留によるリサイクル時に、急性吸入暴露による致死例が報告されている(Lukaszewski, 1979; Levine et al., 1981)。

感覚的変化と軽度な意識高揚が、3250 mg/m^{3}のテトラクロロエテン蒸気に 130 分間暴露した被験者で報告された。6280 mg/m^{3}への 95 分間暴露では、倦怠感、mental fogginess(心的混沌)、高揚感が感じられ、10000 mg/m^{3}では酩酊状態に至った。被験者は 13400 mg/m^{3}への暴露を耐えられないと感じた(Carpenter, 1937)。眼刺激症状(§ 9.1 参照)は別として、被験者 6 人の 570～900 mg/m^{3}蒸気への 1 時間の暴露で、有害影響は報告されなかった。1420～1620 mg/m^{3}への 45 分間～2 時間暴露ではめまいと眠気が感じられ、1420～2450 mg/m^{3}への 2 時間までの暴露では立ちくらみ、責任感の喪失、吐気、協調運動障害が生じた。

Stewart ら(1970)は、被験者 16 人を 700 mg/m^{3}蒸気に 7 時間暴露した(11 人には単回暴露、5 人には 5 日間暴露)。血液あるいは血清中の AST、ALT、血清アルカリホスファターゼ、血清 LDH の各活性を含む血液学的・生化学的パラメータと、ウロビリノーゲン、17-ケトステロイド、17-ヒドロキシコルチコステロイド、カテコルアミン、クレアチニンなどの“完全な”尿分析値を測定した。大半の被験者は軽度の眼、鼻、咽喉の刺激感、前頭部頭痛、紅潮、眠気、あるいは発語困難を訴えた。これらの影響は反復暴露で減少し、順応性を示していた。

被験者(男女各 6 人)をエタノール(アルコール度 50%のウオッカ 1.5 ml/kg 体重)またはジアゼパム(最高 10 mg/日までを 1 日 1 回)とテトラクロロエテン(最高 700 mg/m^3)に、1 日 5.5 時間、11 週間暴露したが、相互作用の証拠はみられなかった(Hake & Stewart, 1977; Stewart et al., 1977)。

原資料(de Raat, 2003)が、テトラクロロエテンへの職業暴露によって毒性が誘発された症例(Hughes, 1954; Lob, 1957; Eberhardt & Freundt, 1966; Meckler & Phelps, 1966; Gold, 1969; Trense & Zimmerman, 1969; USEPA, 1986; Lorenz et al., 1990)を一覧表にまとめている。暴露量は通常定量されていない。影響は、疲労、めまい、頭痛、吐気、酩

酊感、嘔吐、食欲の喪失、協調運動失調、眠気、記憶障害、被刺激性、黄疸、肝機能異常、肝組織変化(生検や剖検による実質細胞変性、単核球細胞の限局性集合、類洞拡張、壊死)などであった。一症例では、ドライクリーニング職人として働いていた女性の乳児が、母乳(テトラクロロエテンを 10 mg/L まで含有)を飲んで黄疸を発症した(Anonymous, 1978)。

9.3 発がん性

ドライクリーニング作業で使われるテトラクロロエテンの発がん性についてのレビューが、1995 年に IARC によって実施された。ヒトでの限られた証拠と実験動物での十分な証拠に基づき、IARC はテトラクロロエテンをヒトに対しておそらく発がん性を示すと結論し、グループ 2A に分類した。ヒトでの研究から、テトラクロロエテン暴露と、食道および子宮頸がんならびに非ホジキンリンパ腫のリスクが、常に正相関することがわかった。“交絡は排除することはできず、コホート研究中の合計総人数は比較的少ないものの、これらの関連性は偶然によるとは考えにくい”(IARC, 1995)。本 CICAD では、IARC (1995)、de Raat (2003)、およびより最近の公表資料から中核となる試験のみをまとめた。これらの試験の主要な結果も Table 9 に簡潔に表示した。

疫学調査における化学物質の発がん性の評価は、しばしば混合暴露ならびに暴露集団の定義づけの難しさによって妨げられることがあり、これがテトラクロロエテンの場合に当てはまる。テトラクロロエテンは繊維製品のドライクリーニングに主に用いられてきたが、他の化学物質、とりわけトリクロロエテンや炭化水素といった溶剤も同じ目的に用いられてきた。ドライクリーニングにおけるさまざまな溶剤の使用時期は、国によってあるいは国内において重なったり異なったりする。ドライクリーニング作業に関する多くの調査では、テトラクロロエテンに暴露される可能性がないランドリー作業員(両作業が同一店内で行われない場合)も対象としており、このように実際には暴露されていない人たちによる“暴露”集団の希釈は、こうした調査の感度を低下させている(de Raat, 2003)。

英国、米国のワシントンおよびウィスコンシン州、カナダのブリティッシュコロンビア州における 4 件の職業別早期死亡調査は、ランドリーあるいはドライクリーニング作業員における胃がん(2 件の調査)、直腸・気管・気管支・肺がん(2 件の調査)、口唇・全消化管・口腔・咽頭・結合組織・食道・膀胱がん(IARC, 1995)による死亡率の上昇を報告した。塩素系溶剤への暴露者で肝臓がんの発生リスクが高まるとの報告(Hernberg et al., 1984, 1988)を受けて、ランドリー作業員およびドライクリーニング職人における肝臓がんの詳細な調査が行われた。

NIOSH は、米国の 4 労働組合から得たドライクリーニング作業員におけるがん死亡率を

調査し、結果を一連の報告書に記載している(Kaplan, 1980; Brown & Kaplan, 1987; Ruder et al., 1994, 2001)。最新の報告書では、1960 年以前に最低 1 年間テトラクロロエテンに暴露されたドライクリーニング作業員 1708 人のコホートが、1996 年末まで追跡された。96%が追跡可能であり、625 人がテトラクロロエテンのみ使用(PCE-のみ)の店で働き、1083 人がテトラクロロエテンおよび他の溶剤に暴露していた(PCE-プラス)。全国率を用いて期待死亡数を求める標準化死亡比(SMR)を、ドライクリーニング店におけるテトラクロロエテン使用(1～5 年または 5 年以上)の就労期間および潜伏期間(＜20 年または 20 年以上)によって算出した。あらゆる原因による死亡の SMR は 1.03(95%CI 0.97～1.10)であった。全コホートでの全がん SMR は 1.25(95% CI 1.11～1.41)で、暴露時間および潜伏期間に伴い上昇した。しかし、この SMR は PCE-プラス群(SMR 1.35、95% CI 1.16～1.55)の方が PCE-のみ群(SMR 1.08、95% CI 0.85～1.36)より高かった。全コホートで舌がん(SMR 5.00、95% CI 1.62～11.68、5 例)、食道がん(SMR 2.47、95% CI 1.35～4.14、14 例)、直腸を除く腸がん(SMR 1.48、95% CI 1.01～2.09、32 例)、気管・気管支・肺がん(SMR 1.36、95% CI 1.05～1.73、65 例)、膀胱および他泌尿器がん(SMR 2.22、95% CI 1.06～4.08、10 例)、子宮頸がん(SMR 1.95、95% CI 1.00～3.40、12 例)のリスクが高かった。食道がん死の過剰リスクが、性別／人種別の全 4 カテゴリー(白人、黒人、男性、女性)でみられた。肝臓および胆道がんによる死亡は(統計的に有意ではないが)少なく、腎臓がんでは SMR は 1.41(95% CI 0.46～3.30、5 例)であった。死亡数がわずかであるため、暴露期間や潜伏期間による分析はほとんどの発現部位で不可能であったが、食道がんおよび膀胱がんのリスクは潜伏および暴露の両期間に伴って上昇した。子宮頸がんによる死亡リスクは、暴露期間の増加とともに上昇した。食道および子宮頸がんでは、リスクの上昇は PCE-のみ群と PCE-プラス群で類似していた。膀胱がん死亡はすべて PCE-プラス群で発生した。著者らは、子宮頸がんおよび食道がんによる両死亡率ではライフスタイルと社会経済的危険因子が重要であるものの、PCE-のみコホートおよびより長期に PCE に暴露した作業員で、これらの部位でのがんの過剰リスク(95% CI 0.46～3.30、5 例)は、PCE 暴露との関連性を示唆している(Ruder et al., 2001)。

NCI は米国ミズリー州のドライクリーニング作業員の組合員からなるコホートで、がん死亡率を調査している(Blair et al., 1979, 1986, 1990, 2003)。最新の更新において、1948 年から 1993 年 12 月の間に少なくとも 1 年間就労した組合員 5369 人で、原死因が分析された。追跡調査は 88%完了した。あらゆる原因による SMR は 1.0(95% CI 1.0～1.1)、あらゆるがんによる SMR は 1.2(95% CI 1.1～1.3)であった。統計的に有意な死亡率上昇が、食道がん(SMR 2.2、95% CI 1.5～3.3、死亡 26 例) 、肺がん(SMR 1.4、95% CI 1.1～1.6、死亡 125 例)、子宮頸がん(SMR 1.6、95% CI 1.0～2.3、死亡 27 例)でみられた。咽頭がん、膀胱がん、およびホジキン病では、統計的に有意ではない超過死亡がみられた。肝臓がんによる死亡は、統計的に有意ではないものの少なかった。食道がんのリスクは“暴露はほ

Table 9: Summary of human carcinogenicity studies.

Subjects	Organs/cancer type	Indication of risk	Reference
1708 dry cleaning workers in the USA Exposed to tetrachloroethene (PCE) for at least 1 year before 1960 and followed up to 1996 625 exposed only to PCE [PCE-only] 1083 exposed to PCE and other solvents [PCE-plus]		**SMR [CI]; no. of cases [notes]**	Ruder et al. (2001)
	All cancer [cohort]	1.25 [1.11–1.41]	
	All cancer [PCE-only]	1.08 [0.85–1.36]	
	All cancer [PCE-plus]	1.35 [1.16–1.55]	
	Tongue [cohort]	5.00 [1.62–11.68]; 5	
	Oesophagus [cohort]	2.47 [1.35–4.14]; 14 [similar risks for PCE-only and PCE-plus groups]	
	Intestine except rectum [cohort]	1.48 [1.01–2.09]; 32	
	Trachea, bronchus, and lung [cohort]	1.36 [1.05–1.73]; 65	
	Bladder and other urinary tract [cohort]	2.22 [1.06–4.08]; 10	
	Cervix [cohort]	1.95 [1.00–3.40]; 12 [similar risks for PCE-only and PCE-plus groups]	
	Kidney [cohort]	1.41 [0.46–3.30]; 5	
5369 dry cleaning workers in the USA At least 1 year of employment between 1948 and end of 1993		**SMR [CI]; no. of cases; notes**	Blair et al. (2003)
	All cancer	1.2 [1.1–1.3]	
	Oesophagus	2.2 [1.5–3.3]; 26 2.1; "little or no exposure" 2.2; "medium/high exposure"	
	Lung	1.4 [1.1–1.6]; 125	
	Cervix	1.6 [1.0–2.3]; 27	
	Larynx, bladder, and Hodgkin's disease	Increases, not statistically significant. For larynx, SMR 2.7 [1.0–5.8] for "medium/high exposure"	
671 white female laundry and dry cleaning workers in the USA Died in the period 1963–1977		**PMR [CI]**	Katz & Jowett (1981)
	Kidney	2.5 [1.0–5.2]	
	Bladder	1.9 [0.62–4.5]	
	Skin	2.6 [0.73–6.8]	
	Cervix	1.4 [0.68–2.6]	
	Rectum	1.3 [0.45–2.7]	
	Lymphosarcoma	1.8 [0.65–3.8]	
440 laundry and dry cleaning workers in the USA Died in the period 1975–1981		**SMOR [CI]; no. of deaths**	Duh & Asal (1984)
	All cancer	0.9 [0.7–1.2]	
	Lung	1.7 [1.2–2.5]; 37	
	Kidney	3.8 [1.9–7.6]; 7	
	Cervix	1.3 [0.3–5.3]; 2	
	Bladder and liver	Deficits, not statistically significant	
	Oesophagus	No data given	
14 457 aircraft maintenance workers in the USA Died in the period 1952–1982 Employed at least for 1 year and exposed to over 20 different solvents		**SMR [CI]; no. of deaths**	Spirtas et al. (1991)
	Multiple myeloma (in women)	1.7 [0.2–6.2]; 2	
	Non-Hodgkin's lymphoma	3.2 [0.87–8.1]; 4	
	No information on other cancers		

Table 9 (Contd)

Subjects	Organs/cancer type	Indication of risk	Reference
10 600 Danish laundry and dry cleaning workers, aged 20–64 years; 10-year follow-up of Danish 1970 census information 510 cancer cases		**SIR [CI]; no of cases; notes**	Lynge & Thygesen (1990)
	All cancer	1.0	
	Pancreas	1.7 [1.1–2.6]; 22	
	Liver (women) [no increase in men]	3.4 [1.4–7.0]; 7	
	Kidney, bladder, and cervix	Small deficits, not statistically significant	
	Non-Hodgkin's lymphoma	No increase (men showed a slight increase, O/E: 5/1.8; and women showed a slight deficit, O/E: 3/6)	
	Oesophagus	No data given	
10 600 Danish laundry and dry cleaning workers A nested case–control study of 17 cases of liver cancer (14 women, 3 men) and 16 of renal cancer (9 women, 7 men) that developed between 1970 and 1987	Liver	None of the 17 cases worked in the dry cleaning industry	Lynge et al. (1995)
	Kidney	13/16 worked in laundries, 3 as dry cleaners; RR for dry cleaning workers 0.7, CI 0.2–2.6	
849 Finnish workers (557 women) exposed to tetrachloroethene followed from 1967 to 1992 during which time there were 31 cancer cases		**SIR [CI]; no. of cases**	Anttila et al. (1995)
	All cancer	0.9 [0.61–1.3]	
	Cervix	3.2 [0.39–11.6]; 2	
	Non-Hodgkin's lymphoma	3.8 [0.77–11.0]; 3	
	Pancreas	3.1 [0.63–9.0]; 3	
8163 deaths among former laundry and dry cleaning workers in the USA		**PMR [CI]; no. of deaths**	Walker et al. (1997)
	Oesophagus (black men)	2.15 [1.11–3.76]; 12	
	Oesophagus (black women)	1.84 [0.84–3.49]; 9	
	Oesophagus (white women)	1.89 [0.51–4.83]; 4	
	Oesophagus (white men)	0.75 [0.16–2.19]; 3	
	Larynx (white men)	3.18 [1.17–6.93]; 6	
	Cervix (black women)	1.18 [0.59–2.12]; 11	
	Cervix (white women)	1.05 [0.46–2.08]; 8	
	Pancreas (black men)	1.18 [0.32–3.02]; 4	
	Pancreas (white men)	1.28 [0.58–2.43]; 9	
	Kidney	Deficits (not significant) in white men, black men, and white women, slight excess (PMR 1.32) in black women	
Aircraft manufacturing workers A subcohort of 2631 employees "who had potential for routine exposure" to tetrachloroethene Employed for at least 1 year, on or after January 1960 to the end of 1996 No information was available on the levels of exposure		**SMR [CI]; no. of deaths; notes**	Boice et al. (1999)
	All cancer	1.07 [0.90–1.26]	
	Oesophagus	1.47 [0.54–3.21]; 6	
	Stomach	1.42 [0.57–2.93]; 7	
	Biliary passages and liver	2.05 [0.83–4.23]; 7	
	Pancreas	1.50 [0.72–2.76]; 10	
	Lung	1.08 [0.79–1.44]; 46	
	Non-Hodgkin's lymphoma	1.70 [0.73–3.34]; 8	
	Cervix	0 deaths	
	Kidney	0.69 [0.08–2.47]; 2	
	Bladder	0.70 [0.09–2.53]; 2	
Swedish dry cleaning, laundry, and ironing workers Occupation census 1960 and 1970 compared with cancer registry incidence data between 1971 and end of 1989		**RR [CI]; no. of cases**	Travier et al. (2002)
	Hodgkin's disease (men/women combined)	2.69 [1.01–7.19]; 4	
	Leukaemia (women)	2.53 [1.44–4.46]; 12	
	Laryngeal cancer (men)	2.42 [0.91–6.45]; 4	
	Oesophagus	0.34 [0.05–2.39]; 1	

Table 9 (Contd)

Subjects	Organs/cancer type	Indication of risk	Reference
86 868 electronics factory workers in China, Province of Taiwan Factory operated between 1968 and 1992 Between 1985 and 1997, there were 316 cancer deaths Average exposure duration was only 1.6 years Wells nearby contaminated with tetrachloroethene and trichloroethylene		**SMR [CI]; no. of deaths; notes**	Chang et al. (2003)
	All cancer (females)	1.00	
	All cancer (males)	0.65	
	Kidney (women)	1.18 [0.24–3.44]; 3	
	Kidney (men)	0 deaths	
	Oesophagus	0 deaths	
Laundry, dry cleaning, and garment service workers in the USA Employment for ≥6 months		**OR [CI]**	Stemhagen et al. (1983)
	Liver (men)	2.5 [1.0–6.1]	
Dry cleaning workers in the USA		**OR [CI]**	Suarez et al. (1989)
Dry cleaning services	Liver (men)	0.98 [0.44–2.2]	
Dry cleaning operators	Liver (men)	0.55 [0.17–1.8]	
Case–control study in the USA, 80 liver cancer cases and 146 controls	Liver	No cases (and 4 controls) had worked in laundry and cleaning occupations for ≥6 months	Austin et al. (1987)
Swedish study, occupation in 1960 linked to cancer incidence data during 1960–1979 There were 7405 kidney cancer cases		**SIR, notes**	McLaughlin et al. (1987)
	Kidney (men)	0.99 for working in dry cleaning and laundry establishment (18 cases)	
	Kidney (women)	0.86 for working in dry cleaning and laundry establishment (25 cases)	
Population-based German case–control study of 277 cases and 286 controls	Renal cell cancer	OR 2.52 [1.23–5.16] for exposure to "chlorinated solvents"	Schlehofer et al. (1995)
Population-based German case–control study of 935 cases and 4298 matched controls Exposure to tetrachloro-ethene assigned as medium, high, or substantial (substantial > high)	**Renal cell cancer, men**	**OR [CI]; no. of cases**	Pesch et al. (2000)
	Medium exposure	1.4 [1.1–1.7]; 154	
	High exposure	1.1 [0.9–1.4]; 119	
	Substantial exposure	1.4 [1.0–2.0]; 50	
	Renal cell cancer, women		
	Medium exposure	0.7 [0.4–1.3]; 12	
	High exposure	1.1 [0.7–1.9]; 19	
	Substantial exposure	0.7 [0.3–2.2]; 4	
Population-based case–control study in the USA	Kidney (women)	OR 2.8 [0.8–9.8] for dry cleaning as the predominant lifetime occupation (8 exposed cases, 1 exposed control)	Asal et al. (1988)
	Kidney (men)	OR 0.7 [0.2–2.3] for dry cleaning as the predominant lifetime occupation (3 exposed cases, 6 exposed controls)	
Canadian population-based multisite, case–control study (controls were people with cancer at other body sites)	Kidney	OR 2.0 [0.8–5.1] for employment in dry cleaning or laundry industry, for any duration, at least 5 years before disease onset	Siemiatycki (1991); IARC (1995)
	Oesophagus	None of the 99 oesophageal cancer cases had been a launderer or dry cleaner	

Table 9 (Contd)

Subjects	Organs/cancer type	Indication of risk	Reference
Australian population-based case–control study of renal cell cancer (489 cases), renal pelvic cancer (147 cases), and 523 controls		**OR [CI] (for any employment in dry cleaning)**	McCredie & Stewart (1993); IARC (1995)
	Renal cell cancer (men)	2.7 [1.1–6.7]	
	Renal cell cancer (women)	2.5 [0.97–6.4]	
	Renal pelvic cancer (men)	6.1 [2.0–19]	
	Renal pelvic cancer (women)	4.7 [1.3–17]	
Danish population-based case–control study of 365 renal cell carcinoma cases and 396 controls		**OR [CI] for any employment in dry cleaning; no. of cases**	Mellemgaard et al. (1994)
	Kidney (males)	2.3 [0.2–27]; 2	
	Kidney (females)	2.9 [0.3–33]; 2	
Population-based multisite, case–control study in the USA of 491 cases of cancer of the oral cavity and pharynx, 235 cases of laryngeal cancer, 404 cases of cancer of the oesophagus and gastric cardia, and 724 controls	Larynx	OR 2.7 [0.6–10.9]; 5 cases (risk increased with years employed in dry cleaning industry)	Vaughan et al. (1997)
	Oesophagus	OR 3.6 [0.5–27.0]; 2 cases, both employed in dry cleaning industry for a very short time	
Study of 672 women with breast cancer (diagnosed 1987–1993) and 66 controls from the same 8 towns in the USA as the cases Women were exposed to tetrachloroethene when it leached from the vinyl lining of water distribution pipes during the late 1960s through the early 1980s Relative delivered tetra-chloroethene doses were estimated	Breast	OR 1.5–1.9 for the 75th percentile of delivered dose (0–15 years of latency) OR 1.3–2.8 for >90th percentile of delivered dose (0–15 years of latency)	Aschengrau et al. (1998, 2003)
Population-based multisite case–control study in the USA of colorectal cancer (326 cases), lung cancer (256 cases), brain cancer (37 cases), and pancreatic cancer (37 cases) Exposure to tetrachloro-ethene occurred when it leached from the vinyl lining of water distribution pipes during the late 1960s through the early 1980s	**Lung**	**OR [CI] for exposure level above the 90th percentile**	Paulu et al. (1999)
	0 years of latency	3.7 [1.0–11.7]	
	5 years of latency	3.3 [0.6–13.4]	
	7 years of latency	6.2 [1.1–31.6]	
	9 years of latency	19.3 [2.5–141.7]	
	Colon–rectum		
	11 years of latency	1.7 [0.8–3.8]	
	13 years of latency	2.0 [0.6–5.8]	

とんどあるいは全くない”で 2.1、“中程度／高度暴露”で 2.2 であり、白人男性、黒人男性、白人女性でリスクが上昇し、統計的に有意であったのは黒人男性(この原因による死亡 26 例のうち 18 例を占めた)のみであった。喉頭がんの SMR は“中程度／高度暴露”で統計的に有意であった(2.7、95% CI 1.0～5.8)。子宮頸がんのもっとも高いリスクが低暴露群で観察された。全がん死亡率と食道・咽頭・肺・腎臓・子宮頸がんによる死亡率は、テトラクロロエテンが多く使用されはじめた 1960 年前後にコホートに参加した作業員において類似していた。年ごとの SMR を合わせると、SMR は中央値 4.4 年未満では 2.1、4.4 年以上では 0.9 であった膀胱がんのほかは、いずれの死因に対しても期間による差はみられなかった(Blair et al, 2003)。

米国ウィスコンシン州の死亡証明書の調査で、1963～1977 年に 25 の原因で死亡した白人女性のランドリーおよびドライクリーニング作業員 671 人で、死因別死亡割合(PMR)が算定された。同州の女性低賃金労働者と比べて高い PMR が、腎臓がん(PMR 2.5、95% CI 1.0～5.2), 膀胱がん(PMR 1.9、95% CI 0.62～4.5), 皮膚がん(PMR 2.6、95% CI 0.73～6.8), 子宮頸がん(PMR 1.4、95% CI 0.68～2.6)、直腸がん(PMR 1.3、95% CI 0.45～2.7)ならびにリンパ肉腫(PMR 1.8、95% CI 0.65～3.8)で認められた[5]。ランドリー作業員は有機溶剤への暴露が少なく、分析に組み入れることは調査の感度を下げてしまうことになる。他のドライクリーニング溶剤への過去の暴露は、一部のがんについては PMR 上昇の一因となった可能性がある(Katz & Jowett, 1981)。

米国オクラホマ州の 1975～1981 年に死亡したランドリーおよびドライクリーニング作業員 440 人の死亡証明書から、性別、人種別、死亡時年齢別に標準化死亡オッズ比(SMOR)が算出された。1978 年の全国率と比較すると、すべてのがんに対して過剰リスクは認められなかった(SMOR 0.9、95% CI 0.7～1.2)が、肺がん(SMOR 1.7、95% CI 1.2～2.5、37 例)および腎臓がん(SMOR 3.8、95% CI 1.9～7.6、7 例)では SMOR は統計的に有意に高かった。子宮頸がん(SMOR 1.3、95% CI 0.3～5.3)では 2 例の死亡があり、膀胱および肝臓がんでは統計的に有意ではないが低い SMOR が観察された。食道がんについての報告はない。死亡したランドリー作業員を対象に組み込んだことで調査の感度は低下し、石油系溶剤が使用溶剤の 50%以上を占めていた(Duh & Asal, 1984)。

少なくとも 1 年間就労し、20 種以上の溶剤に暴露された航空機整備作業員 14457 人の 1952～1982 年の死亡率分析で、テトラクロロエテン暴露と多発性骨髄腫または非ホジキンリンパ腫による死亡との関連についての情報が得られた。多発性骨髄腫による女性死亡者 2 人(期待死亡数 0.12)および非ホジキンリンパ腫による男女死亡者 4 人(SMR 3.2、95% CI 0.87～8.1)が観察された。がんの他発現部位(およびテトラクロロエテン)に関する情報の提供はない。整備施設で使用されていたおもな溶剤は、ストッダード溶剤、四塩化炭素、トリクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタンであった(Spirtas et al., 1991)。

Lynge と Thygesen (1990)は、20～64 歳のランドリーおよびドライクリーニング業者のがんリスクを調査するため、デンマークの 1970 年国勢調査の職業関連情報と、同国の職業がん登録(Danish Occupational Cancer Registry)のがん発生率に関する 10 年間の追跡情報の関連付けを行った。がん症例総数は 510 で、期待数は 502 であった。過剰発生が膵臓がん(標準化罹患比[SIR] 1.7、95% CI 1.1～2.6、22 例)、ならびに原発性肝臓がんの女性でみられた(SIR 3.4、95% CI 1.4～7.0、7 例)が男性ではみられなかった。腎臓がん、膀胱がん、子宮頸がんで、(統計的には有意ではない)リスクの低下がみられた。非ホジキンリンパ腫の

[5] 信頼限界は IARC 作業部会によって算定された(IARC, 1995)。

増加はなく、食道がんについての記述はない(Lynge & Thygesen, 1990)。症例対照研究の追跡調査で、原発性肝臓がんの 17 症例すべてがランドリー業に従事していた(ドライクリーニング職人ではない)が、ランドリー業に従事していた対象は 74%にとどまり、テトラクロロエテン暴露(ドライクリーニング店に限られる)によって肝臓がんの過剰発生を説明することはできない。同様に、症例対照研究はテトラクロロエテンを腎臓がん(相対リスク[RR] 0.7、95% CI 0.2～2.6、3 例)の原因物質とはみなしていない(Lynge et al., 1995)。

フィンランドの作業員コホートで、テトラクロロエテン、トリクロロエテン、トリクロロエタンへの暴露の有無について生物学的モニタリングが行われた。849 人がテトラクロロエテンに暴露されており、この集団をがん発生率について 1967 年から 1992 年まで追跡調査した。合計で 31 例のがん症例が発生した(SIR 0.9、95% CI 0.61～1.3)が、がんの発現部位を問わず有意な過剰発生は認められなかった。子宮頸がん 2 例(SIR 3.2、95% CI 0.39～11.6)と非ホジキンリンパ腫 3 例が発現した。作業員は石油系溶剤にも暴露されていたと考えられる(Anttila et al., 1995)。

死亡証明書から死因および職業情報を収集する米国の National Occupational Mortality Surveillance の、データベースを詳細に検討した Walker ら(1997)は、米国 28 州におけるかつてのランドリーおよびドライクリーニング作業員 8163 人で特定死因死亡比(PMR)を分析した。黒人男性が同一州の一般住民に比べて、全がん(PMR 1.30、95% CI 1.05～1.59)および食道がん(PMR 2.15、95% CI 1.11～3.76、死亡 12 例)で高い PMR を示した。白人男性では、喉頭がんの PMR が高かった(3.18、95% CI 1.17～6.93、死亡 6 例)。女性(死亡は黒人女性 609 例、白人女性 659 例)では、がんの有意に高い PMR はみられなかった。子宮頸がんの PMR は、黒人女性で 1.18(95% CI 0.59～2.12)、白人女性で 1.05 (95% CI 0.46～2.08)であった。腎臓がんでは(統計的に有意ではない)低い PMR が、白人および黒人男性ならびに白人女性で認められた。肝臓がんの症例は 3 例のみであった。すい臓がんについては、PMR は黒人男性で 1.18(95% CI 0.32～3.02、死亡 4 例)、白人男性で 1.28 (95% CI 0.58～2.43、死亡 9 例)であり、女性の PMR は統計的に有意ではないが低かった。がん罹患についての分析は、ドライクリーニング作業員とランドリー作業員で別々には行われてはいない(Walker et al., 1997)。

米国カリフォルニア州の航空機製造作業員の死亡率調査(Boice et al., 1999)によって、テトラクロロエテンへの“日常的暴露の可能性があった”従業員 2631 人からなるサブコホートが特定された。このコホート内で、1960 年 1 月から 1996 年末まで少なくとも 1 年間就業していた作業員で死亡率調査が行われた。追跡調査は 99%完了し、死亡者の死亡証明書のうち 98%が入手された。このサブコホートでは、全死亡率は期待値より低かった(SMR 0.90、95% CI 0.82～0.98)ものの、がん死亡の SMR は 1.07(95% CI 0.90～1.26)であった。

いずれの臓器部位でも有意な超過は認められなかった。有意ではない超過死亡が、食道がん(SMR 1.47、95% CI 0.54～3.21、死亡 6 例)、胃がん(SMR 1.42、95% CI 0.57～2.93、死亡 7 例)、胆管および肝臓がん(SMR 2.05、95% CI 0.83～4.23、死亡 7 例)、すい臓がん(SMR 1.50、95% CI 0.72～2.76、死亡 10 例)、肺がん(SMR 1.08、95% CI 0.79～1.44、死亡 46 例)、および非ホジキンリンパ腫(SMR 1.70、95% CI 0.73～3.34、死亡 8 例)で認められた。腎臓、膀胱、および子宮がんによる死亡は、統計的に有意ではないが少なかった(それぞれ死亡 2、2、0 例)。暴露レベルについての情報はない。

Travier ら(2002)は、1960 年および 1970 年の国勢調査の職業関連情報を 1971～1989 年のがん登録による発生率データに関連付けることで、スウェーデンのドライクリーニング、ランドリー、およびアイロンがけ職人におけるがん発生率を、このような業務経験のない集団と比較して調査した。全がんの相対的リスクは 1 に近く、統計的に有意な過剰リスクが男女合計のホジキン病(RR 2.69、95% CI 1.01～7.19、4 症例)と女性の白血病(RR 2.53、95% CI 1.44～4.46、12 例)で観察されたが、男性の咽頭がんでは有意ではない上昇がみられた(RR 2.42、95% CI 0.91～6.45、4 例)。

台湾北部のエレクトロニクス工場従業員 86868 人におけるがん死亡率の後ろ向きコホート研究では、塩素系有機溶剤とがん(部位を問わず)の関連を示す証拠はみつかっていない。この工場は 1968 年から 1992 年まで操業しており、近くの井戸がテトラクロロエテンとトリクロロエテンで汚染されていたことが知られている。1985 年から 1997 年 12 月までのバイタル状態と死因が把握され、全国率に基づき SMR が算出された。リスク人年は 100 万を超え、合計死亡数 1357 人のうちがん死亡数は 316 人であった。がんによる死亡(部位を問わず)は女性では期待値(SMR 1.00)であり、男性では期待値を下回った(SMR 0.65)。暴露作業員では男女を問わず台湾の一般住民に比べて、部位別のがんで有意に増加したものはなかった。追跡終了時のコホートの平均年齢は 40 歳で、平均就労期間は 1.6 年に過ぎなかった。暴露濃度に関するデータの報告はなく、他の化学物質への暴露についても検討されていない。肝臓がんや食道がんは発生せず、腎臓がんによる死亡は 3 例のみであった(Chang et al., 2003)。

米国ニュージャージー州における職業的要因と肝臓がんに関する住民を対象とした症例対照研究(Stemhagen et al., 1983)で、ランドリー、ドライクリーニング、衣料品業への≧6ヵ月間の就労は、男性における原発性肝細胞がんのリスク上昇(OR 2.5, 95% CI 1.0～6.1)と関係していた。

職業的要因と男性の原発性肝臓がんに関する米国テキサス州における死亡証明書の調査(Suarez et al., 1989)で、ドライクリーニング業での標準的な業務(OR 0.98、95% CI 0.44

～2.2)やドライクリーニング機械操作者としての業務(OR 0.55、95% CI 0.17～1.8)ではリスクは高くはなかった。

肝細胞がん患者 80 人と対照 146 人の症例対照研究で、ランドリーおよびクリーニング業務で≧6 ヵ月間就労した患者はゼロで、対照は 4 人しかいないことがわかった。従ってこの調査からは、職業と肝臓がんの関連を示す証拠は得られなかった(Austin et al., 1987)。

McLaughlin ら(1987)は仮説生成的調査で、1960 年のスウェーデン国勢調査の職業データを Cancer–Environment Registry (国立がん登録)からの 1960～1979 年のがん発生率データに関連付けた。腎臓がん 7405 症例のうち、男性 18 人(SIR 0.99)と女性 25 人(SIR 0.86)がランドリーおよびドライクリーニング工場に就労していた。この分析はドライクリーニング職人のみでは行なわれていない(McLaughlin et al., 1987)。

腎細胞がん患者 277 人と対照 286 人の住民を対象としてドイツで行われた症例対照研究(回答率は患者 85%、対照 75%)で、“塩素系溶剤”に対し男性でオッズ比(OR) 2.52(95% CI 1.23～5.16)が検出された。塩素系溶剤のカテゴリーにはテトラクロロエテンと四塩化炭素が含まれていた(Schlehofer et al., 1995)。

腎細胞がんについて、住民対象の別の大規模症例対照研究がドイツで行われた。暴露評価は、2 つの職業暴露マトリクス(job exposure matrix)を用いて専門家による評定で行われた。回答率は、患者 81%、対照 75%であった。全体で、腎細胞がん患者 935 人と対照 4298 人で聞き取り調査が行われた。テトラクロロエテンに暴露した男性で観察された OR は、中レベルの暴露で 1.4(95% CI 1.1～1.7)、高レベルで 1.1 (95% CI 0.9～1.4)、著しく高いレベルで 1.4 (95% CI 1.0～2.0)であった(“ドイツ職業暴露マトリクス”に基づく。暴露カテゴリーの中レベル、高レベル、著しく高いレベルは、暴露対照群における暴露指標の 30、60、90 パーセンタイル値と定義された)。女性では関連性は観察されなかった(Pesch et al., 2000)。

米国住民対象の腎臓がんに関する症例対照研究で、“生涯の大半を占める職業”がドライクリーニングであった女性で、リスク上昇(OR 2.8、95% CI 0.8～9.8、暴露症例 8 人、暴露対照 1 人)が観察されたが、男性では観察されなかった(OR 0.7、95% CI 0.2～2.3、暴露症例 3 人、暴露対照 6 人)(数値を年齢、体重、喫煙状況で調整) (Asal et al., 1988)。

ランドリーあるいはドライクリーニング業への就労では、発症前 5 年間までのいずれかの期間に腎臓がんのリスクが上昇する(OR 2.0、95% CI 0.8–5.1)[6]ことが、カナダの多地点

[6] 信頼区間は IARC 作業グループによって算定された(IARC, 1995)。

の住民を対象とした症例対照研究で報告された。食道がん 99 症例のうち、いずれもランドリーまたはドライクリーニング業者ではなかった。対照群は他部位にがんを有しており、分析結果を年齢、人種、収入、喫煙状況で調整した(Siemiatycki, 1991; IARC, 1995)。

オーストラリアの住民を対象とした症例対照研究(McCredie & Stewart, 1993; IARC, 1995)で、ドライクリーニング業では職種に関係なく、腎細胞がん(男性では OR 2.7、95% CI 1.1～6.7、女性では OR 2.5、95% CI 0.97～6.4)および腎盂がん(男性では OR 6.1、95% CI 2.0～19、女性では OR 4.7、95% CI 1.3～17)でリスク上昇がみられた。分析結果を年齢、性別、喫煙状況で調整した。

デンマークの住民を対象とした症例対照研究における腎細胞がんに関係する職業的要因の評価で、ドライクリーニング業におけるいずれの職種も男女ともにリスクの上昇と関係することが報告された。これらのリスクは少人数に基づくもので、統計的には有意ではない(男性では OR 2.3、95% CI 0.2～27、女性では OR 2.9、95% CI 0.3～33、男女各 2 人)(Mellemgaard et al., 1994)。

米国ワシントン州西部の住民を対象とした症例対照研究において、生涯の就労歴と飲酒や喫煙に関する情報が、口腔および咽頭がん 491 症例、咽頭がん 235 症例、食道および胃噴門部がん 404 症例と、適当な番号に電話をかけ選ばれた対照 724 人で収集された。統計的に有意ではない過剰発生が、喉頭がん(OR 2.7、95% CI 0.6～10.9、5 症例)および扁平上皮食道がん(OR 3.6、95% CI 0.5～27.0、2 症例)で観察された。喉頭がんについては、リスクはドライクリーニング業における就労年数とともに上昇した。食道がんの 2 症例はともにドライクリーニング業に“ほんの短期間”就労していた(Vaughan et al., 1997)。

がんと飲料水を調べた複数の調査が公表されている(Isacson et al., 1985; Lagakos et al., 1986; Aschengrau et al., 1993; Cohn et al., 1994; Vartiainen et al., 1997; all summarized in IARC, 1995)。ある原資料の結論によれば、これらのうち 4 調査では特定のがんに対する一貫したリスクパターンは観察されなかった。5 番目の調査は白血病の有意に高いリスクを示したが、これは 2 症例のみに基づいていた(IARC, 1995)。

最近 Aschengrau ら(2003)は症例対照研究を報告し、以前に示唆された乳がんと飲料水経由のテトラクロロエテン暴露の関連性(Aschengrau et al., 1998)をさらに評価している。2003 年の報告では、症例(n = 672)は 1987～1993 年に乳がんと診断された米国マサチューセッツ州のケープコッド地域の 8 都市に住む女性で、対照(n = 616)は人口統計学的に類似する同一都市の女性である。女性たちは 1960 年代後半から 1980 年代初期にかけて配水管のビニル裏打ちから浸出したテトラクロロエテンに暴露された。家庭へのテトラクロロエ

テン相対到達量(relative delivered dose)の推定には、居住歴、水流、管の特性を考慮したアルゴリズムが用いられた。潜伏期間を 0～15 年とした場合、暴露レベルが 75 および 90 パーセンタイル以上の女性で、軽度ないし中程度のリスク上昇が観察された(調整オッズ比：75 パーセンタイル以上 1.5～1.9、90 パーセンタイル以上 1.3～2.8)。

関連する住民対象症例対照研究が、結腸・直腸がん(n = 326)、肺がん(n = 256)、脳腫瘍 (n = 37)、膵臓がん(n = 37)と、飲料水経由のテトラクロロエテン暴露の関係を、1983～1986 年に診断された米国マサチューセッツ州ケープコッド上流の 5 都市(Barnstable、Bourne、Falmouth、Mashpee、Sandwich)の住民で評価している。肺がんの調整オッズ比は、潜伏期間の想定の有無にかかわらず暴露レベルが 90 パーセンタイル以上の対象で上昇した(OR および 95% CI：潜伏期間が 0、5、7、9 年でそれぞれ 3.7 [1.0～11.7]、3.3[0.6～13.4]、6.2 [1.1～31.6]、9.3[2.5～141.7])。結腸・直腸がんの調整オッズ比は、潜伏期間の延長が想定される暴露者では、中程度に上昇した(OR および 95% CI：潜伏期間が 11 年間では 1.7 [0.8～3.8]、13 年間では 2.0 [0.6～5.8]) (Paulu et al., 1999)。

9.4 遺伝毒性

リンパ球における染色体異常および姉妹染色分体交換の頻度は、非暴露作業員 9 人、テトラクロロエテン 200～1500 mg/m^3 (25 測定値の幾何平均値 630 mg/m^3)に暴露した工場作業員 6 人、70～280 mg/m^3 に暴露した作業員 4 人において類似していた。暴露量の違いは尿分析で確認された。高暴露群の作業員はテトラクロロエテンによる脱脂作業にかかわり、低暴露群は同じ仕事場で作業していたがテトラクロロエテンを直接使用していなかった。工業用テトラクロロエテンがその仕事場で使用された唯一の溶剤であった。暴露評価のため、個人別大気サンプリングと尿分析が実施された(Ikeda & Koizumi, 1980)。被験者数が少ないことと暴露量の範囲が広いことから、本調査は ATSDR(1977)によって限定的とみなされた。

リンパ球の染色体異常(ギャップは除く)の頻度は、ドイツ・ベルリンのドライクリーニング店の女性 9 人では、女性事務員 9 人の 2 倍であった。ドライクリーニング群はテトラクロロエテン 144～348 mg/m^3 に暴露していた。分析にギャップを含めると、この差はより顕著になった。二動原体染色体発生率は暴露群では 13 倍であった。テトラクロロエテンにはトリクロロエテンが 0.11～0.43%(容量で)混入していた(Fender, 1993)。

白血球中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシンのレベル(酸化的 DNA 損傷の指標、ng/mg デオキシグアノシンで表記)は、テトラクロロエテン(濃度不明)に暴露した女性ドライクリーニング職人で 8.1 ± 3.6、テトラクロロエテンへの職業暴露を受けていない女性ランドリ

一職人 16.0 ± 7.3、黒人女性対照 11.8 ± 5.9、白人女性対照 17.8 ± 7.4 であった。群間で尿中ヒドロキシデオキシグアノシン濃度(DNA 修復の指標)に差はなかった。全体的にみて、テトラクロロエテンへの職業暴露を受けているドライクリーニング職人で、酸化的 DNA 損傷が増加した証拠はみられなかった(Toraason et al., 2003)。

ドライクリーニング作業員として平均約 41 ヵ月間就労した(個人的 8 時間 TWA テトラクロロエテン暴露量の幾何平均値 69 mg/m^3)日本人 27 人(男性 14 人、女性 13 人)と、年齢、性別、喫煙習慣、住居でマッチングさせた対照群 26 人で、姉妹染色分体交換頻度は類似していた(Seiji et al., 1990)。ドライクリーニング店作業員 38 人に、対照群 45 人と比べて、白血球中の染色体異常および姉妹染色分体交換の頻度に影響はみられなかった。喫煙の影響の可能性が考慮された(Böttger & Elstermeier, 1989)。

9.5　生殖発生毒性

ドライクリーニング店や他の作業環境でテトラクロロエテンに暴露した女性の調査は、一般的に自然流産率上昇を一貫して示しているが、こうした作業場の多くでは他の溶剤も使用されている。これらの調査では、死産、出産時低体重、先天性奇形など他の生殖転帰への影響を評価する能力は高くはなかった。数件の小規模調査は、男性ドライクリーニング職人で精子の質と受精能の障害を示唆している(IARC, 1995)。

フィンランドで 1974～1976 年に発生した妊娠 294000 件以上の調査で、親の職業および職業暴露と自然流産の関連を評価するため、国勢調査データが退院記録に関連付けられた。ドライクリーニングおよびランドリー作業員による妊娠は 416 件で、この群での自然流産率は他業種作業員と比べて高かった(調整オッズ比 1.5、95% CI 1.1～2.0)。ドライクリーニング職人(テトラクロロエテンに暴露していたと考えられる)の評価は、別個には行われていない(Lindbohm et al., 1984)。

イタリア・ローマの 53 軒のドライクリーニング店で働く(平均 20 年間)女性 67 人で、妊娠歴の聞き取り調査が行われた。申告された合計 102 件の妊娠のうち、46 件は女性がドライクリーニング店に就労していない時期、56 件は就労していた時期での妊娠であった。申告された自然流産は、テトラクロロエテン暴露時期が 5 件、非暴露時期が 1 件であった。この差は統計的に有意ではなかった(P<0.10)が、検定力も低かった。件数が少ないことから、他の生殖転帰の分析は不可能であった(Bosco et al., 1987)。

Kyyrönen ら(1989)は、労働組合員のファイルおよび雇用者の従業員記録から確認された、フィンランドの女性ドライクリーニング・ランドリー作業員 5700 人において、1973～1983

年の妊娠転帰について調査した。247 件の自然流産のうち、最終的に 130 件が対照 289 件とともに分析に組み込まれた。ドライクリーニングは自然流産のリスク上昇とかかわっていた(OR 4.9、95% CI 1.3～20)。テトラクロロエテン高暴露(暴露量はアンケートによって評価)も、自然流産のリスク上昇にかかわっていた(OR 3.4、CI 1.0～11.2、他の溶剤の使用・力仕事・飲酒で調整)。先天性異常の分析は症例 24 例と対照 93 例に限られ、妊娠第 1 期でのテトラクロロエテン暴露との関係において過剰リスクは観察されなかった(OR 0.8、95% CI 0.2～3.5)。

一連のコホート内症例対照研究で、ドライクリーニング店やランドリーで働いていた北欧 4 ヵ国の女性 18000 人以上の、1973～1983 年の退院記録によって妊娠転帰が調べられた。雇用者(ノルウェー)や女性(他 3 ヵ国)への聞き取り調査やアンケートから、妊娠中の暴露情報が集められた。全般的に、自然流産のリスク上昇が観察された。テトラクロロエテンへの低および高暴露では、調整オッズ比はそれぞれ 1.2(95% CI 0.74～1.9)および 2.9 (95% CI 0.98～8.4)であった。しかし、リスク上昇はフィンランドに限られており、フィンランドの調査結果が Kyyrönen ら(1989)によって別個に報告されている(上記参照)。スカンジナビアのドライクリーニング作業員では先天性奇形、死産、出産時低体重とテトラクロロエテン暴露の関連は認められず、これらの事象発現数(それぞれ 38、13、13)は少なかった(Olsen et al., 1990)。

溶剤への暴露を生物学的にモニターし自然流産に関して調べたフィンランドの小規模症例対照研究では、症例 8/73 と対照 15/167 がテトラクロロエテンに暴露していた。この集団は Kyyrönen ら(1989)の調査集団と重複している可能性がある。本調査におけるテトラクロロエテン暴露量に関する OR(産業の如何を問わず)は、総暴露量では 1.4(95% CI 0.5～4.2、症例 8 例と対照 15 例)、低暴露量では 0.5 (95% CI 0.1～2.9、症例 3 例、対照 9 例)、高暴露量では 2.5 (95% CI 0.6～10.5、症例 5 例、対照 6 例)であった。ドライクリーニング職人については、OR は 2.7(95% CI 0.7～11.2、症例 4 例、対照 5 例)に上昇した。これらの数値は統計的には有意ではなく、調査は少人数で行われている(Lindbohm et al., 1990)。

さらに米国カリフォルニア州で行われた症例対照研究において、申告された母親の溶剤暴露(妊娠の最初の 20 週間中)の自然流産への影響について調査が行われた。症例(n = 852)は 18 歳以上の女性で、自然流産の後その病理組織標本が 1986 年 6 月から 1987 年 2 月にかけてサンタクララ郡の 11 の病院検査室のうち 1 つに提出されていた。各症例に対して、生児を出産し無作為に抽出された同郡の住民 2 人を対照とした。暴露と交絡因子に関する評価は、電話による聞き取り調査で行われた。テトラクロロエテンへの暴露を申告したのは対照 2 例に対して症例 5 例で、粗オッズ比は 4.7(95% CI 1.1～21.1)となった。OR と CI は小標本での推定値であり、Haldane 法とフィッシャーの直接法で算出された。4 症例は

トリクロロエテンにも暴露していた(Windham et al., 1991)。

英国衛生安全委員会(Health and Safety Executive)は、ドライクリーニングやランドリー施設に現在過去を問わず妊娠時や妊娠 3 ヵ月前に就労していた、女性 3110 人の妊娠歴の調査を委託した。ランドリー作業員と比較して、ドライクリーニング作業員に自然流産のリスク上昇はみられなかった。ドライクリーニング作業員間でみると、いわゆる“機械操作者”では“そうでない人”と比べて高い自然流産率がみられた(17.1% vs 11.6%、OR 1.63、95% CI 1.01～2.66、数値は母体年齢、妊娠回、出産年で調整)。機械操作者はテトラクロロエテンに高度に暴露していたと想定される。“機械操作者以外”として雇用された女性では、自然流産のリスクはドライクリーニングやランドリー業に就労していない女性の妊娠におけるリスクと同程度であった(Doyle et al., 1997)。

有機溶剤 6 種(スチレン、トルエン、キシレン、テトラクロロエテン、トリクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタン)への暴露が生物学的にモニターされたフィンランドの男性作業員 6000 人からなるコホート内の症例対照研究では、父親のテトラクロロエテン暴露と自然流産(症例 120 例、対照 251 例、粗オッズ比 0.5、95% CI 0.2～1.5)あるいは先天性奇形の間に関連性は認められなかった。症例は、全国病院退院登録(national Hospital Discharge Register)で確認された。妊娠前の父親の暴露に関するデータは、アンケートやフィンランド労働衛生研究所(Finnish Institute for Occupational Health)の 1965～1983 年の生物学的暴露測定値から入手した。自然流産と父親の “溶剤全般”への暴露の間に有意な関連性があったが、テトラクロロエテンとは関連していなかった(OR 0.5、95% CI 0.2～1.5、症例 4 例、対照 17 例)。自然流産やとくに先天性奇形の数が少ないことから、検出力は低い(Taskinen et al., 1989)。

米国カリフォルニア州の小規模調査で、テトラクロロエテンに暴露したドライクリーニング職人の女性パートナー17 人の生殖転帰を調べ、ドライクリーニング溶剤に暴露していないランドリー作業員の女性パートナー32 人と比較した。妊娠数、生産児数、自然流産率に差はなかった。標準化した妊孕率は両群でほとんど等しかった。しかしながら、ドライクリーニング職人のパートナーでは、“12 ヵ月以上妊娠を試みた、あるいは不妊症問題で診察を受けるといった経験をもつ可能性が 2 倍以上であった”。Cox 比例モデルによると、ドライクリーニング職人のパートナーの周期あたりの妊娠率は、他の潜在的な交絡因子で調整した後でも、ランドリー作業員パートナーの 1/2 に過ぎない(周期あたりの推定妊娠率 0.54、95% CI 0.23～1.27)。その上、ランドリー作業員のパートナーはドライクリーニング職人のパートナーと比べて妊娠を試みる最初の 2 周期で妊娠する可能性が高い。本調査の解釈は、対象者数がきわめて少ないことによって制限される(Eskenazi et al., 1991a)。

米国カリフォルニア州において、ドライクリーニング作業員 34 人の精液の質をランドリー作業員のものと比較したところ、両群ともに正常範囲内にあった(“標準的臨床検査測定による”)が、テトラクロロエテン暴露が精液の質に及ぼす影響を示唆する相違がみつかった。テトラクロロエテン群では、円形精子数が多く(P ＜0.002、用量依存性、不妊症に関係する影響)、精子の径が広く(P ＜0.02、用量依存性)、精子頭部の横方向変位の振幅が大きい(P ＜0.09、用量依存性)ことが示された。記載されている精子の質への微妙な影響が、テトラクロロエテンへの単独暴露あるいは混合暴露によるのかは明らかではなかった。このわずかな影響が生殖能に影響を与えるのかははっきりしない(Eskenazi et al., 1991b)。

9.6 腎毒性

ドライクリーニング店 29 軒の作業員 57 人(大半は女性)と対照群(女性 16～50 人、男性 30～65 人)における、タンパク尿、アルブミン尿、尿中リゾチーム活性、尿中β-グルクロニダーゼ活性の評価により、後二者のパラメータの有意な増加が確認され、“糸球体ではなく尿細管のきわめて弱い障害”を示唆した。ドライクリーニング作業員のテトラクロロエテン暴露濃度は、生物学的モニタリングに基づき 70 mg/m^3 と推定された(Franchini et al., 1983).

β2-ミクログロブリン、アルブミン、レチノール結合タンパク質の尿中レベルは、ベルギーのドライクリーニング店の女性作業員 24 人および男性作業員 2 人と、非暴露者(女性 31 人、男性 2 人)間で類似していた。ドライクリーニング作業員のテトラクロロエテンへの時間加重平均(TWA)暴露値(個人別大気モニタリング、呼気・血中テトラクロロエテン分析、尿中トリクロロ酢酸分析によって推定)は 61～260 mg/m^3 とばらつき、全試料の平均値は 143 mg/m^3 であった。本調査は、血中テトラクロロエテン濃度が暴露終了 16 時間後に 1 mg/L を超えない場合、TWA 暴露量は 340 mg/m^3 を下回っていた可能性を示唆した。そのようなレベルでの平均 6 年間の暴露は、中枢神経系、肝臓、あるいは腎臓に有害影響を与えることはないと考えられた(Lauwerys et al., 1983)。

β2-ミクログロブリン、クレアチニン、グルコース、リゾチーム、LDH、総タンパク質の尿中レベルが、ドライクリーニング店 5 軒の女性作業員 16 人と非暴露(対照)女性 13 人で測定された。TWA テトラクロロエテン暴露量(個人別大気モニタリングによって評価)は 9～799 mg/m^3 (平均値 157 mg/m^3 TWA)とばらつきをみせた。暴露の有意な影響として唯一認められたのは、リゾチーム活性の亢進である。暴露濃度や暴露期間との相関は認められなかった。調査実施者は、“これらの限定的な影響と他の研究者らの結果を考慮して、低暴露レベルでの慢性腎症の発生は仮説の域を出ない”と結論した(Vyskocil et al., 1990)

ヨーロッパのある共同横断研究が、平均 10 年間テトラクロロエテンに暴露されたドライクリーニング作業員 50 人(女性 41 人、男性 9 人)で腎臓への影響を評価した。テトラクロロエテンの測定が、就業日に採取した血液試料と就労週の無作為に選んだ 4 時間に捕集した大気試料中で行なわれた。大気中濃度は“微量”からおよそ 590 mg/m^3 に及び、平均値は 100 mg/m^3 であった。血中濃度は 9～900 μg/L(平均値 143 μg/L)であった。対照群は、性別と年齢をマッチさせ、テトラクロロエテン暴露歴のない供血者 50 人とした。腎機能の評価が、血中マーカー(クレアチニン、β2-ミクログロブリン、抗糸球体基底膜抗体、ラミニン断片)および尿中マーカー(総タンパク質、アルブミン、トランスフェリン、免疫グロブリン G、β2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク質、刷子縁抗原の BBA、BB50、HF5、プロスタグランジンの PGF1α、PGE2、PGF2α、トロンボキサン B2、タム･ホースファール糖タンパク、グリコサミノグリカン、*N*-アセチルβ-D-グルコサミニダーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性、およびフィブロネクチン)を用いて行われた。ほとんど全ての尿中マーカーの平均値は暴露群で高く、アルブミンとトランスフェリン(高分子量タンパク質)、3 種の刷子縁抗原、フィブロネクチン、アルカリホスファターゼで統計的に有意な増加が観察された。排泄糖タンパクおよびグリコサミノグリカンの増加も、有意性に近づいた。血清中では、ラミニン断片と抗糸球体基底膜抗体の統計的に有意な増加がみられた。血清クレアチニンおよびβ2-ミクログロブリン値は 2 群で重なり合い、腎機能に大きな障害はないことを示していた。≧3 の異常値を示したのは対照群では 3/50 のみであったが、暴露作業員では 13/50 であった。尿細管変化のマーカーと関係する高分子量タンパク質の増加が、暴露群では 17/50、対照群では 1/50 で認められた。暴露の持続期間や強さと腎障害との間に明らかな相関性はみられなかったが、研究結果は初期の進行性腎疾患を表すと考えられるテトラクロロエテン誘発性の糸球体および尿細管の変化を示唆している(Mutti et al., 1992)。

Verplanke ら(1999)はオランダで、テトラクロロエテン暴露の腎臓への影響を、暴露作業員 82 人と非暴露作業員 19 人で調査した。前者は 4 軒のドライクリーニング店で、後者はテトラクロロエテンが使用されていないランドリー施設やドライクリーニング店内エリアで働く作業員であった。肺胞気サンプル中でテトラクロロエテンを測定した結果、8 時間 TWA 暴露量の平均値は 7.9 mg/m^3 (範囲 1～221 mg/m^3)と推定された。長期暴露量指標をテトラクロロエテンの現在の暴露量および個々の対象者の職歴に関するデータから推定した。暴露群の平均長期暴露量指標は 400 月・mg/m^3 (範囲 12～4882 月・mg/m^3)であった。尿細管への影響を、尿中の *N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、アラニンアミノペプチダーゼ、レチノール結合タンパク質といった指標パラメータを用いて評価した。尿細管パラメータであるレチノール結合タンパク質が、非暴露群に比べ暴露群で上昇した唯一のパラメータであった。

Trevisan ら(2000)は、影響を表すマーカーである尿中の総溶質・タンパク質、アンギオテンシン変換酵素、*N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ、グルタミン合成酵素を、ドライクリーニング作業員 40 人とアイロンかけ女性作業員 45 人で比較した。ドライクリーニング店内空気中のテトラクロロエテン平均濃度は 59.7 mg/m^3 であった。両群に統計的有意差は観察されなかったが、尿中グルタミン合成酵素活性とテトラクロロエテン暴露の間に有意な相関が認められた。

米国のドライクリーニング店 14 軒の作業員 192 人で行ったある調査で、呼気中テトラクロロエテン濃度と、尿中総タンパク・アルブミン・*N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼのクレアチニン比の間に関連は観察されなかった。作業室空気中の平均推定テトラクロロエテン濃度は 100 mg/m^3 で、暴露期間は 11.6 年であった。非暴露対照群は設定されなかった(Solet & Robins, 1991)。

ドイツのある調査が、手動操作による脱脂洗浄で平均 11.5 年間(範囲 2～24 年間)テトラクロロエテンを使用していたエンジン修理工場作業員 113 人を調べたが、調査時点で本物質に接触していたのは 8 人のみで、それも散発的に過ぎなかった。これら 8 人の平均テトラクロロエテン暴露濃度はおよそ 240 mg/m^3 であったが、105 個の測定値のうち 15%は 690 mg/m^3 を超え、ピーク値は 1700 mg/m^3 であった。調査時点では、他の作業員すべてはテトラクロロエテンに 2 年間暴露していなかった。腎機能の評価が種々の(低感受性)マーカー(濃度検査、フェノールレッド検査、血清尿素およびクレアチニン、尿分析)によって行われ、全群および一連のサブグループについて、全例が“正常”範囲内にあることがわかった。個別の数値とテトラクロロエテン暴露期間の長さに相関はみられなかった(Essing et al., 1974a,b)。

75 g のテトラクロロエテンを偶発的に摂取したある男性が、急性腎不全を発症した。19 日後の腎バイオプシーで、尿細管内腔にカルシウムに富む結晶が凝集した急性尿細管壊死が認められた。透析を繰り返し、腎機能は徐々に正常に戻った(Choi et al., 2003)。

9.7 肝毒性

ALT と GGT の血中濃度について、ドライクリーニング店の女性作業員 24 人および男性作業員 2 人と、非暴露対照群(女性 31 人、男性 2 人)を比べたところ、類似していた。ドライクリーニング作業員における TWA テトラクロロエテン暴露量(個人別大気モニタリング、呼気中および血中テトラクロロエテン分析、尿中トリクロロ酢酸分析によって推定)は、61～260 mg/m^3 とばらついており、全試料の平均値は 143 mg/m^3 であった(Lauwerys et al., 1983)。

Gennari ら(1992)は、テトラクロロエテン暴露作業員 141 人と対照 130 人で、γグルタミントランスペプチダーゼ(GGT)のアイソザイムパターンを調べた。暴露群(女性 124 人、男性 17 人、年齢 20～58 歳、平均年齢 43.0 歳)はイタリア・ボローニャの 47 軒の小規模なランドリーおよびドライクリーニング店で平均 1.23 年間就労し、テトラクロロエテンのみに暴露しており、対照群はボローニャ大学の職員と学生から選ばれた。少なくとも連続 5 日間の暴露後の尿中トリクロロ酢酸測定に基づき、“暴露”群のテトラクロロエテン暴露量は 340 mg/m^3 未満(平均値 76 ± 27 mg/m^3)と推定された。総 GGT 活性は暴露群で高く(12.36 ± 6.90 vs 8.76 ± 4.94 U/L、P ＜0.01、Mann-Whitney の U 検定による)、GGT-2 アイソザイム分画(6.79 ± 5.74 vs 3.48 ± 3.29 U/L、P ＜0.01)も同様であった。総 GGT を活性で順位付け(0～8、9～16、17～24、25～32 U/L)すると、いっそう多くの対照が低活性のランクに分布するようになり、度数分布に有意差が得られた。肝胆汁性障害を表すと考えられる GGT の 1 画分(GGT-4)は、暴露群だけにみられた。血清 GGT 活性と、テトラクロロエテン暴露の濃度や期間の間に相関性は存在しなかった。他の測定酵素(ALT、AST、アルカリホスファターゼ、LDH、5'-ヌクレオチダーゼ)の差についての記述はない(Gennari et al., 1992)。

米国ワシントン州において、肝臓の超音波検査所見と血清酵素活性の比較が、テトラクロロエテンのみに過去 5 年間暴露していたドライクリーニング職人 29 人(男性 17 人、女性 12 人)と、指定された 6 ヵ月間溶剤に暴露しなかったランドリー作業員 29 人(男性 14 人、女性 15 人)で行なわれた。ドライクリーニング職人のうち 19 人のテトラクロロエテンへの 8 時間 TWA 暴露量の平均値は、測定バッジによっておよそ 110 mg/m^3(範囲 2.8～570 mg/m^3)であった。ドライクリーニング群とランドリー群はともに、体重、学歴、(多くても中程度の)飲酒量で類似していたが、平均年齢(それぞれ 46 歳と 38 歳)、就業期間(20 年間と 5 年間)は異なっており、種族的出身もドライクリーニング群では 24%がアジア人、14%が黒人、ヒスパニック系が 0、ランドリー群ではそれぞれ 7%、3%、14%と違いがみられた。血清中のビリルビン、AST および ALT、あるいは GGT の平均濃度で、両群間に有意差はなかった。ALT 活性上昇(すべて標準正常範囲の上限値の 1.5 倍以下)が、ドライクリーニング群 27 人中では 5 人、ランドリー群 26 人中では 1 人のみに認められたが、他の酵素についてはそうした相違はなかった。対照的に、超音波検査で測定されるびまん性の肝実質エコー輝度の変化が、ドライクリーニング群ではランドリー群より多く認められた(18/27 vs 10/26、P ＜0.05)。超音波検査の測定記録パターンは、盲検法によって“正常”、“軽度”、“中等度～重度”の肝実質変化として解釈された。これらのグループに分類されたのは、ドライクリーニング群 27 人中ではそれぞれ 9 人、13 人、5 人、ランドリー群 26 人中では 16 人、4 人、6 人であった。したがって、2 業種間の主要な差は“正常”および“軽度”カテゴリーで生じていた。対照 26 人中 10 人が異常反応を示すと考えられ、この群で検出さ

れた 6 件の中程度～重度の変化(ドライクリーニング群より多い)は、背景に何らかの有意な交絡因子があることを示唆している。テトラクロロエテン暴露作業員に関する調査結果が、現在の全国的な時間加重平均暴露量(100 mg/m^3 前後)、累積暴露年数(10 年前後)、調査時に作動していたドライクリーニング機器のタイプ(新型“dry-to-dry”を旧型“dry-to-dry”や wet transfer operation[水洗い移行作業]と比較)など幾通りかの方法で細分化もされた。この細分化は暴露群を通じていくつかの統計的に有意な反応傾向を明らかにしたが、これらの傾向は必ずしも確たるものではなかった。最新のテトラクロロエテン暴露レベルおよび機械操作からは以前の暴露量(テトラクロロエテンと他の溶剤への両暴露)に関する情報は得られず、両群間には人種差や年齢差があり、毒性学との関係における肝臓の超音波検査の信頼性は明らかでないため、解釈は複雑であった(Brodkin et al., 1995)。

手動操作による脱脂作業に平均 11.5 年間(範囲 2～24 年間)テトラクロロエテンを使用していたドイツのエンジン修理工場作業員 113 人で、肝機能検査が行われた。調査時点でまだ暴露を受けていたのは 8 人のみで、それも散発的に過ぎなかった。これら 8 人の平均テトラクロロエテン暴露濃度はおよそ 240 mg/m^3 であったが、105 個の測定値のうち 15%は 690 mg/m^3 を超え、ピーク値は 1700 mg/m^3 であった。他の作業員は調査前 2 年間、テトラクロロエテンに暴露していなかった。血清アミノトランスフェラーゼ活性はアルコール摂取と相関するが、テトラクロロエテン暴露とは相関しないことがわかった(Essing et al., 1974a,b)。同一作業員に関するおそらくは別の報告の中で、メタル部分の洗浄にテトラクロロエテンを用いていた鉄道修理工場の作業員 106 人で、生化学検査およびいくつかの生検標本に基づき、肝臓の損傷は検出されなかった。全員が少なくとも 2 年間暴露されていた。大気中濃度は 2800 mg/m^3 を頻繁に超え、測定値のおよそ 75%は 1.4～340 mg/m^3 の範囲内にあった(Essing, 1975)。

腎機能の血清指標(アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、GGT、アルカリホスファターゼ、BUN)に関して、中国のドライクリーニング店 3 軒の作業員 56 人(女性 27 人、男性 29 人、テトラクロロエテンへの平均暴露期間 3 年)と、非暴露の作業場で働く対照群 69 人(女性 37 人、男性 32 人)の間に有意差はみられなかった。ドライクリーニング男性作業員は男性対照より平均 4 歳年下で、女性作業員は女性対照より 4.9 歳年上であった。大気の受動的捕集で、8 時間 TWA テトラクロロエテン濃度の幾何平均値 140 mg/m^3 と TWA 濃度範囲 28～670 mg/m^3 が明らかになった(Cai et al., 1991)。

9.8 神経毒性

本セクションでは、原資料に要約されている各研究について簡略に述べ、補足的な情報も加える(USEPA, 2003)。

9.8.1　自発的被験者での研究

原資料に、ヒトでの神経毒性試験が広範に記述されている(USEPA, 2003)。

健康な成人 11 人に 690 mg/m^3 で 7 時間、さらに別の 5 人には毎日 5 日間暴露を行った。最初の3時間以内に実施したロンベルグ検査で、3人が平衡を維持するのが困難であったが、再検査では正常であった。他の検査成績に異常はなかった。検査 3 日目に暴露したもう 1 人が、1 時間の暴露後のロンベルグ検査でわずかな成績悪化を示し、軽度のめまいと知的能力のわずかな低下を訴えた(Stewart et al., 1970)。

ある総論が、主として NIOSH から助成を受けた比較暴露試験を要約している。5 週間試験の一環として、健康なヒト 3〜4 人がおよそ 0、140、690、1000 mg/m^3 のテトラクロロエテンに 1 日 1 、3、7.5 時間、週 5 日暴露した。症状の訴えはテトラクロロエテン暴露に起因するものではなかった。暴露中の EEG 記録は、690 mg/m^3・7.5 時間暴露群の男女で皮質抑制を思わせるパターン変化を示唆していた。視覚誘発反応および平衡機能の検査記録は男女とも正常であった。男性は認知機能、運動機能、運動／認知機能、時間予測といった神経行動学的検査を受けたが、検査成績には暴露による有意差はみられなかった。運動機能の 2 次検査(フラナガン協調運動)における男性の成績は、テトラクロロエテン 690 および 1000 mg/m^3 に暴露した週の少なくとも 1 日には、0 mg/m^3 の反応と比べて統計的に有意な低下を示した($P \leqq 0.05$) (Hake & Stewart, 1977)。別の実験が男性 6 人と女性 6 人で、神経行動学的機能に対するテトラクロロエテン吸入とアルコールや精神安定薬ジアゼパムの経口投与の相互作用を調べている。被験者は 11 週間の暴露期間中、月または火曜日には 0 mg/m^3、水・金曜日には 690 mg/m^3、木曜日には 170 mg/m^3 にそれぞれ 5.5 時間暴露し、各期間中にプラセボカプセル、アルコール、ジアゼパムを与えられるか、何も投与されなかった。170 または 690 mg/m^3 への 5.5 時間の暴露は、症状発現率を上昇させることも被験者の気分を変えることもなかった。暴露は、運動機能を調べる 2 回の平衡機能検査と 2 回の神経行動学的検査の成績を、有意に低下させることはなかった。690 mg/m^3 では、暴露の数日間に、運動機能の 3 番目の検査(フラナガン協調運動検査)で統計的に有意な点数低下($P < 0.05$)がみられた。検査実施者による統計分析で、テトラクロロエテン暴露が EEG に及ぼす影響は認められなかった(Hake & Stewart, 1977; Stewart et al., 1977)。

ある単盲検試験で、被験者 12 人におよそ 69 mg/m^3、10 人に 340 mg/m^3 のテトラクロロエテンを、1 日 4 時間 4 日間連続暴露し、神経生理学的検査を行った。非暴露の対照群は設定されなかった。340 mg/m^3 群では 1、2、3、4 日目の暴露 3 時間目に、視覚誘発電位のパターンが対照日に測定したものと比べて有意差を示し($P < 0.05$)、その差は連日の暴露で次

第に大きくなった。69 mg/m³への暴露中の視覚誘発電位パターンは、対照日のパターンと異なっていたが、その差は統計的に有意ではなかった(P >0.05)。69 mg/m³と 340 mg/m³群間で、視覚誘発電位パターンに有意差(P <0.05)がみられた。コントラスト感度に関するデータから、69 mg/m³群より 340 mg/m³群への影響が大きいことがわかり、影響は暴露最終日にもっとも顕著であった。しかし、統計分析は報告されておらず、データは被験者が少ないことから限定的である。いずれの暴露レベルでも、末梢性難聴は認められなかった。340 mg/m³群の暴露後の成績を 69 mg/m³群の成績と比べると、運動／認知機能および運動機能の検査で有意な低下(P< 0.05)が、運動機能検査で有意に近い差(P = 0.09)がみられた(Altmann et al., 1990, 1992)。

テトラクロロエテン 1000 mg/m³への 10 分間の暴露後には血中濃度は 3 mg/L となり、覚醒検査における単調さという条件下で、自発的被験者の注意力欠如への耐性はわずかに(しかし有意に)上昇した。低濃度の他の溶剤への暴露や低い血中エタノール濃度によっても、類似の影響が発現する。

9.8.2 職業および住居内暴露に関する研究

Lauwerys ら(1983)は、テトラクロロエテンに平均 6.4 年間職業的に暴露していたベルギーのドライクリーニング店 6 軒の作業員 26 人(女性 24 人、男性 2 人)を調べた。対照(女性 31 人、男性 2 人)はチョコレート工場あるいは労働衛生機関で働き、溶剤への職業暴露なしと申告した。個人別大気サンプリングで、平均テトラクロロエテン濃度(8 時間 TWA)はおよそ 140 mg/m³ (TWA 濃度の範囲はおよそ 62～260 mg/m³)であった。ドライクリーニング作業員では、神経系症状 22 種のうち 17 種が、非暴露対照と比べて高頻度にみられた。しかし、いずれの差も統計的に有意ではなく、暴露期間とも関係していなかった。ドライクリーニング作業員の神経行動学的検査 4 種における平均スコアのうち、対照群の平均スコアと比べて有意に低いものはなく、異常スコア(対照群の 5 パーセンタイル未満および 95 パーセンタイル超)の発生頻度に両群間で大きな差はなかった(Lauwerys et al., 1983)。

Seeber (1989)はドイツにおいて、テトラクロロエテン高暴露のドライクリーニング作業員 44 人(女性 39 人、男性 5 人)、低暴露のドライクリーニング作業員 57 人(女性 50 人、男性 7 人)、非暴露の対照(デパートおよびホテル従業員)84 人(女性 64 人、男性 20 人)で複数の神経心理学的検査を行った。大気モニタリングでは、低および高暴露群の平均テトラクロロエテン濃度(8 時間 TWA)はそれぞれおよそ 83 ± 55 mg/m³および 370 ± 120 mg/m³と認められた。低および高暴露群における職業暴露の平均持続期間は、それぞれ 11.8 および 10.6 年間であった。被験者に、症状および性格の標準的検査、感覚運動機能検査(指タッピングおよびエイミング課題を含む)、指先器用検査を行った。知覚速度の閾値は、スクリー

ン上に短くフラッシュする刺激の認識によって評価した。選択反応時間の測定には、“9 種の光および音刺激” を用いた。ウェクスラー知能検査(Wechsler Intelligence Test)の下位検査(数唱、符号、抹消)、ならびに言語、顔、数字の認識検査が用いられた。知能検査には論理的思考の下位検査を用いた。層別分析を用いてさまざまな群間差を調整した。両暴露群では、知覚速度および選択反応時間の閾値検査の成績が対照群と比べて有意に(P ＜0.01)悪く、注意力検査(数字復唱および符号)および視覚探索課題や記憶(抹消)もスコアが低かったが、低および高暴露群間に有意差はみられなかった。暴露群はより多くの神経学的徴候と情緒不安定を申告したが、スコアに有意差があったのは低暴露群においてのみであった。他の検査においても群間差は認められなかった。飲酒量における群間差で調整しても、検査結果は変わらなかった(Seeber, 1989)。

中枢神経系への影響の評価が、中国のドライクリーニング店 3 軒の作業員 56 人(女性 27 人、男性 29 人、平均テトラクロロエテン暴露期間：3 年)と作業場で働く非暴露対照 69 人(女性 37 人、男性 32 人)で行われた。受動的大気捕集で、8 時間 TWA テトラクロロエテン濃度の幾何平均値は 140 mg/m^3、TWA 濃度範囲は 28～670 mg/m^3 であった。5 つの症状(めまい、酩酊感、浮遊感、頭重感、顔面紅潮)がドライクリーニング作業員でより高頻度にみられた(Cai et al., 1991)。

Nakatsuka ら(1992)は色覚検査を、Cai ら(1991)が調査を行った同じ店のドライクリーニング作業員 64 人で行った。受動的大気捕集で、大気中テトラクロロエテン濃度の幾何平均値(平均化時間の報告なし)は 90 mg/m^3 であった。ランソニー(Lanthony)の新しい色覚検査法で、両群間に有意差はみつからず、色覚喪失の明らかな症例は認められなかった(Nakatsuka et al., 1992)。

Ferroni ら(1982)は神経内分泌および神経行動への影響検査を、イタリア・パルマ近くの小さな町の店で働いていた(平均期間 10 年)すべて女性のドライクリーニング職人 60 人で行った。対照(n = 30)としたのは、有機溶剤を用いずに衣類を水洗いする病院~~の~~作業員であった。両群は年齢、身体特性、喫煙習慣の点で似ていたが、飲酒量は対照群で約 5%多かった(P ＜0.03)。大気捕集に基づき、4 時間 TWA テトラクロロエテン濃度中央値が約 100 mg/m^3、TWA 濃度範囲がおよそ 7～460 mg/m^3 であることがわかった。ドライクリーニング職人は 3 種の検査(単純反応時間、覚醒、ストレス)の成績が有意に低かった。さらに、平均血清プロラクチン濃度が対応対照群と比べて有意に高かった。3 種の暴露指標(暴露期間、テトラクロロエテンの大気中あるいは血中濃度)のいずれも、ドライクリーニング職人における検査スコアの低下や血清プロラクチン濃度の上昇と有意に関係していなかった(Ferroni et al., 1992)。

ドライクリーニング店で最低1年間(平均8.8年間)働いていたドライクリーニング職人35人を無作為抽出して、イタリアのモデナで色覚検査が行われた。対照群は、職業上あるいは趣味の上でも溶剤や神経毒性物質への暴露がなく、性別、年齢、飲酒、喫煙でマッチするモデナの工員35人であった。全ドライクリーニング職人における平均8時間TWAテトラクロロエテン濃度は41 mg/m^{3}で、TWA濃度範囲は約 2.8～210 mg/m^3(受動的個人別大気捕集による)であった。平均8時間TWA濃度は、機械操作者22人(48 mg/m^3)ではアイロンかけ職人13人(34 mg/m^3)より若干高いだけであった。検査で満点を取ったのは、対照群の13人に対して、ドライクリーニング作業員では3人のみであった(P <0.01)。誤答はおもに青-黄色の領域でみられた(溶剤暴露に相関する影響)。全般的に、ドライクリーニング職人は対照群と比べて、低い検査成績を示した。TWA大気濃度と総誤答数との間に、統計的に有意な正相関(r = 0.52)もみられた。総誤答数はテトラクロロエテンの暴露指標の他2種(平均期間と暴露の統合化指標である年間 TWA 濃度)とは相関していなかった(Cavalleri et al., 1994)。

ドライクリーニング職人 33 人とアイロンかけ職人 35 人(2 人は退職者)で Cavalleri ら(1994)が色覚を調査し、2 年後に Gobba ら(1998)によって再調査が行われた。テトラクロロエテン濃度は、被験者19人(グループAとする)では2年間に上昇、14人では低下していた。33人全員では、この2年間に暴露量はわずかに変化しただけであった(幾何平均値、17から13 mg/m^3)。色覚は2回の調査の間に全群で悪化し、再調査で暴露量が増加していたグループAにおける色覚喪失を反映していた。青-黄色領域の色知覚がもっとも影響を受けた。全群の色覚は、年齢(r = 0.45)およびテトラクロロエテン濃度(r = 0.39)に有意に関係していた。再調査までに暴露濃度が低くなった被験者では、誤答スコアに変化はみられなかった(Gobba et al., 1998)。

記憶・運動・視空間・実行機能の認知障害を伴う疲労および錯乱状態が、テトラクロロエテン脳症と診断された患者4人(3症例はドライクリーニング職人としての10～16年間の暴露によって、4 例目は家庭における誤った木材処理によって誘発された)にみられた。暴露データは入手できない。調査実施者は、臨床症例と同一の障害を検出するよう計画された神経行動学的検査で、ドライクリーニング作業員65人(男性35人、女性30人)の検査成績を評価した。低・中・高暴露群の職人は、それぞれ2.1、3.9、14.6年間就労していた。3群は現在の暴露推定値(低、中、高)によっても分類されたが、推定値はそれぞれ平均大気中テトラクロロエテン濃度(8時間TWA)約76、160、280 mg/m^{3}に相当した。視覚性再生、パターン記憶、パターン認識の検査 3 種におけるスコアは、長期高濃度暴露を受けたドライクリーニング職人では、長期低濃度暴露を受けた作業員に比べて統計的に有意に低かった(P <0.01)。視覚性機能のこれらの障害は、テトラクロロエテン脳症と診断された患者 4 人で観察された視空間機能障害と一致していた。ドライクリーニング作業員の病状のうち、

急いで立ち上がることによるめまいと“溶剤誘発性めまい”の訴え数のみが、過去 3 ヵ月間に高暴露群で有意に増加した。視空間機能への影響が、平均 14.6 年間機械操作者として就労し、8 時間 TWA 大気中テトラクロロエテン濃度の推定値 280 mg/m^3 に暴露した被験者で、一貫して認められた(Echeverria et al., 1995)。

神経生理学的および神経行動学的検査法を用いたテトラクロロエテンへの長期住居内暴露の影響の評価が、ドイツ・ミュールハイムのドライクリーニング施設周辺の居住者 92 人から抽出された男性 5 人と女性 9 人で行われた。抽出した被験者の血中テトラクロロエテン濃度は 0.002 mg/L 以上で、ドライクリーニング施設の上の階または隣に最低 1 年間居住し、有機溶剤への職業暴露は受けていなかった。対照群(男性 9 人、女性 14 人)は、年齢および性別でマッチし、溶剤への暴露歴がない公衆衛生局や環境衛生研究所の職員からおもに構成されていた。調査実施者はこれら 2 組織に雇用されており、同僚に検査を行っていたと考えられることから、バイアスの可能性が懸念される。暴露被験者では、屋内空気捕集によると、(7 時間 TWA)空気中濃度の平均値は 4.8 mg/m^3、中央値は 1.4 mg/m^3 であった。共変量と考えられる交絡因子で調整後、神経行動学的検査 3 種における暴露被験者の平均スコアは有意に悪かった。微細運動機能の指標である指のタッピング検査や眼と手の協調性検査、視覚機能の直接測定より感度は低いと思われる視覚誘発電位、あるいは音叉使用による足首での振動感覚においては、違いは観察されなかった(Altmann et al., 1995)。

発声反応時間へのテトラクロロエテン暴露の影響の可能性が、ドライクリーニング職人 35 人と年齢および学歴でマッチさせた非暴露対照 39 人で評価された。暴露評価は“鷲づかみサンプル(grab sample)”手法によってのみ行われ、テトラクロロエテン濃度の中央値は 55 mg/m^3 (範囲 14～940 mg/m^3)であった。累積暴露指標も作成された。暴露群では反応時間や発声持続時間の平均値が統計的に有意に長く、累積テトラクロロエテン暴露量と即時課題(r = 0.69)および遅延課題(r = 0.73)との間に統計的に有意な正相関が認められた(Spinatonda et al., 1997)。

Schreiber ら(2002)は、暴露した可能性のある米国の 2 集団で神経学的機能を評価し、その調査結果を報告した。アパート(ニューヨーク市のそれぞれドライクリーニング店が入っている 2 つの建物)住民とデイケア(ドライクリーニング店が入っているニューヨーク・アルバニーの建物)従業員の 2 集団である。住居内調査では、どちらかの建物に平均 5.8 年間居住していた 6 世帯の 17 人(20～50 歳の成人 11 人、60 歳以上の成人 2 人、小児 4 人)を対象とした。アルバニーにあるニューヨーク州保健局の職員からなる対照群は、暴露アパート住民と年齢および性別でマッチしていた。本住居内調査では、対照の抽出にバイアスの可能性がある。第 1 に、対照は、症例が住むニューヨーク市から 240 km ほど離れたアルバニーから抽出されている。第 2 に、調査実施者は調査対象が症例か対照であるかを知ってい

た可能性がある(距離の問題で、検査はさまざまな施設で実施され、アルバニーでは同僚に実施したと考えられる)。デイケア従業員調査では、暴露群に成人 9 人がいた。年齢および性別でマッチした対照は、暴露従業員の知人、地域の小売店従業員、ニューヨーク州保健局の職員、他のデイケアセンターの職員といったいくつかのグループからなっていた。何人がニューヨーク州保健局の職員であったかは不明である。住居内調査に関して、ドライクリーニング店営業時間内の日中に捕集した大気試料中の濃度中央値は 1.4 mg/m^3 (平均値 2.5 mg/m^3、範囲 0.69～6.2 mg/m^3)であった。視力検査時には、テトラクロロエテン濃度の中央値は 0.62 mg/m^3 (平均値 1.2 mg/m^3、範囲 0.069～5.4 mg/m^3)であった。ドライクリーニング店閉店前のデイケア施設の大気モニタリングでは、濃度は 1.9～2.4 mg/m^3、中央値および平均値は 2.2 mg/m^3 であった。ドライクリーニング機械の撤去から 5 週間後の視力検査時には、濃度はバックグラウンド値(範囲 0.0083～0.056 mg/m^3)に近づいていた。視力は、暴露群と対照群で差はなかった。空間周波数ごとの視覚のコントラスト感度の群内平均スコアは、暴露した住民およびデイケア従業員ではそれぞれの対照と比べて統計的に有意に低かった。暴露反応分析では、低い検査成績とテトラクロロエテン濃度上昇の間に相関はみられなかった。小児 4 人の空間視覚は悪く、通常の活動に影響を及ぼすようであった。住居内調査では、暴露被験者に対して、ドライクリーニング施設閉鎖後 6～10 ヵ月および 17～21 ヵ月後に 2 回再検査が実施された。視覚コントラスト感度の成績は、(統計比較は実施されなかったが)連続する検査の間に悪化したようであった。色覚評価で暴露群はそれぞれの対照と比べてより多くの誤答をしたが、その差は統計的に有意ではなかった(Schreiber et al., 2002)。

情調チェックリスト、ウェクスラーの数唱および符号、ナイサー(Neisser)の文字探し、フリッカーの融合頻度、サンタアナ(Santa Ana)の器用さ、選択反応時間、単純反応時間の各検査が、ドライクリーニング職人 18 人(男性 9 人、女性 9 人、暴露群)およびランドリー作業員 9 人(対照群)で行われた。ドライクリーニング群の平均 TWA テトラクロロエテン濃度(呼気サンプルおよび 5 日間検査による環境モニタリングに基づく)は 120 mg/m^3 で、男性(機械操作者であることが多い)は平均 TWA 濃度の 220 mg/m^3 に暴露していた。測定エンドポイント 11 項目中 2 項目で有意差が認められたが、多重回帰分析でこれらの影響はストッダード溶剤への暴露によることが示唆された(Tuttle et al., 1977)。

メタル部分の洗浄にテトラクロロエテンを用いていた鉄道修理工場の作業員 109 人の調査で、神経系への影響を示す証拠は見つからなかった。全員が少なくとも 2 年間暴露していた。大気中濃度はしばしば 2800 mg/m^3 を超え、測定値の 75%は 1.4～340 mg/m^3 の範囲内にあった(Essing, 1975)。

9.9 心毒性

あるレビューが注目したのは、ドライクリーニング職人のコホート調査 4 件のうち 2 件で、虚血性心疾患(IHD)のリスクが全国的あるいは地域的参照集団と比べて上昇しているとの報告であった(Mundt et al., 2003)。これがいささか意外であったのは、大気汚染物質への暴露作業員の死亡率コホート調査の大部分が、全国死亡率と比較した IHD のリスク低下を、周知の健康労働者効果(労働者と、働けない病人や身体障害者を含む一般住民との間の相互比較性がないことで説明される)によって証明しているからである (McMichael, 1976)。IHD は、血液凝固性を高める仲介物質の放出を伴う軽度の炎症を介して発症すると考えられる(Seaton et al., 1995; Sjögren, 1997)。ドライクリーニング職人で IHD リスクが上昇する可能性を報告する調査のうち、1 件がテトラクロロエテンのみに暴露した職人を調べ、リスクの上昇を認めている(SMR 1.27、95% CI 1.02～1.55、死亡 93 例)。比較的低いリスクのみが肺がん(RR 1.17)および膀胱がん(n = 0)でみられ、リスク上昇が喫煙による可能性が低いことを指摘している(Ruder et al., 2001)。ドライクリーニング職人のもう一つの調査は全追跡期間を通して IHD のリスク上昇を認めていない(RR 1.0、95% CI 1.0～1.1)が、1979～1991 年の追跡期間中にリスクのわずかな上昇を報告した(Blair et al., 2003)。職務ストレスおよび努力-報酬の不均衡など、他の決定因子がこうした調査結果を説明すると考えられる。

ドライクリーニング職人を対象としたある横断研究で、1 部分集団が平均濃度 335 mg/m^3 (範囲 84～750 mg/m^3)のテトラクロロエテンに暴露していた。この集団では、炎症過程の発現として、全白血球数が供血者より多かった(Andrys et al., 1997)。全白血球数の増加は、IHD の確立されたリスク指標である(Danesh et al., 1998)。テトラクロロエテン暴露と、C-反応性タンパクやフィブリノゲンなど他の炎症および IHD マーカーとの関係についての研究(Danesh et al., 1998)を、今後さらに続けていくことが必要である。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

水生生物(微生物、藻類、無脊椎動物、魚類)、池調査、陸生生物(土壌細菌、植物、無脊椎動物、哺乳類)の毒性データは入手可能である。本セクションのデータはおもに原資料から集めたものであるが、全般的に 95%信頼区間は報告されていなかった(EC, 2001)。

10.1.1 水生微生物

文献には、海洋性発光細菌 *Photobacterium phosphoreum* の生物発光阻害に対する 10 分間 EC_{10} として 68 mg/L(Bazin et al., 1987)、繊毛虫テトラヒメナピリフォルミス(*Tetrahymena pyriformis*)の 24 時間 EC_{50} として 100 mg/L(Yoshioka et al., 1986)、および硝化細菌 *Nitrosomonas* sp. の 24 時間 EC_{50} として 112 mg/l(Blum & Speece, 1991)が記載されている。報告された試験すべては有効と考えられているが、海洋性発光細菌を用いた試験は処理場の微生物には該当しない。その他の試験はリスク評価での使用に適しており、50%毒性作用を約 100 mg/L としている(EC, 2001)。

10.1.2 水生植物(藻類)

淡水性藻類クラミドモナスの一種 *Chlamydomonas reinhardtii* に対する 72 時間 EC_{50} (細胞増殖阻害)を、Brack & Rottler (1994)は 3.64 mg/L と報告している。試験条件の記述は完全で、試験は有効と考えられる。同試験で、同著者らはこの藻に対する 72 時間 EC_{10} を 1.77 mg/L と報告した。EU Technical Guidance Document(ECB, 2003)によれば、この EC_{10} は NOEC と考えられ、藻類では 72 時間 NOEC は長期試験の結果とみなされる。96 時間 NOEC の 816 mg/L が淡水性緑藻類セレナストラムカプリコルヌタム(*Selenastrum capricornutum*)で報告された(USEPA, 1980)。

48 時間 NOEC の 1 mg/L が河口の植物性プランクトンに対して、Erickson と Hawkins (1980)によって報告されている。試験種に関する記述がないので、この結果は有効とはみなされない(EC, 2001)。他の海洋珪藻を用いた試験は、ファエオダチラム・トリコルヌーツム(*Phaeodactylum tricornutum*)に対する EC_{50} (暴露時間不明)の 10.5 mg/L(Pearson & McConnell, 1975)、ヘマトコッカス・プルビアリス(*Haematococcus pluvialis*)に対する 4 時間 EC_{10} の＞36 mg/L(Knie et al., 1983)、スケレトネマ・コスタータム(*Skeletonema costatum*)に対する 96 時間 EC_{50} の 500 mg/L(USEPA, 1980)、およびスケレトネマ・コスタータムに対する 7 日間 EC_{50} の＞16 mg/L(Erickson & Freeman, 1978)を報告している。

10.1.3 水生無脊椎動物

オオミジンコ(*Daphnia magna*)に対するもっとも低い 48 時間 EC_{50} は、実測濃度に基づく 8.5 mg/L との報告がある(Richter et al., 1983)。この結果に対する試験条件の記述は完全で、試験は有効とみなされる。Bazin ら(1987)によって、規定濃度に基づく 24 時間 EC_{50} の 3.2 mg/L が報告されている。試験方法についての詳細な報告がないため、本試験は有効とはみなされない(EC, 2001)。ほかにも、ミジンコに対する 14 時間 EC_{50} の 123～176 mg/L(Bringmann & Kühn, 1982)および 48 時間 EC_{50} の 18～22 mg/L(LeBlanc, 1980; Knie et al., 1983)が報告されている。

他の水生無脊椎動物については、タマミジンコ(*Monia macrocopa*)に対する 3 時間 EC_{50} の 1.8 mg/L(Yoshioka et al., 1986)、フジツボの一種 *Elminius modestus* に対する 48 時間 EC_{50} の 3.5 mg/L(Pearson & McConnell, 1975)の報告がある。両試験は名目濃度に基づいており、使用した試験方法の記述が十分ではなく、これらの結果は有効とはみなされない(EC, 2001)。他の急性毒性値として、アミ科のミシッドシュリンプ(*Mysidopsis bahia*)に対する 96 時間 EC_{50} の 10.2 mg/L(USEPA, 1980)、ユスリカ類 *Tanytarsus dissimilis* に対する 48 時間 EC_{50} の 30.8 mg/L(Call et al., 1983)などがある。

長期試験では、繁殖に基づいた 28 日間 NOEC の 0.51 mg/L がオオミジンコで報告された(Richter et al., 1983)。試験濃度は測定され、試験条件の記述は完全であるため、結果は有効とみなされる(EC, 2001)。繁殖および体長に対する 28 日間 NOEC は 1.11 mg/L と報告された(Call et al., 1983)。より低い 0.45 mg/L がミシッドシュリンプで報告されている(USEPA, 1980)が、試験条件についての記述がないため、結果は有効とはみなされない(EC, 2001)。

10.1.4 野外調査データ

野外調査では、名目濃度 25 および 250 mg/L のテトラクロロエテンが天然池に添加された。初期濃度はそれぞれ 0.44 mg/L および 1.2 mg/L で、7 週間後には検出限界(0.1 mg/L)を下回った。この実験条件下で、植物性および動物性プランクトン群落への有害影響は認められなかった。ミジンコ数がゼロになったのは、高濃度で 1 日以内、低濃度で 3.5 日以内であった。実験期間中、プランクトン群落には、暴露の影響を受けないもの、数を増すもの、数を減らすものがみられた。非添加の対照域でも変化が観察され、緑藻類 *Spyrogyra* sp. は 5～7 日以内に死滅した(Lay et al., 1984)。

追跡調査では、ポリ塩化ビニル製の開放型シリンダーを池の底質に沈み込ませて、実験用池を 4 区画に分割した。2 区画にはテトラクロロエテンを 11 週間継続して添加した。定期的に測定した水中濃度は、5 日後に目標濃度の 0.8 および 1.6 mg/L に達した。処置区画におけるプランクトンの一次生産は、短期的には減少したが、2 週目より顕著な増加を示した。この群落内では、いくつかの個別種は消滅したが、別の種は数を増した。カイアシ類の個体数は高濃度では大幅に減少したが、低濃度では当初は減少したが実験終了時に向けて増殖率が上昇した。クルマムシ類では、一部の種の個体数が初期には増加し、後には消滅した(Lay & Herrmann, 1989)。

10.1.5 魚 類

急性毒性試験でもっとも感受性の高い淡水種は、48 時間 LC_{50} が 1.6 mg/L であるニホンメダカ(*Oryzias latipes*)であると考えられる(Yoshioka et al., 1986)。しかし、報告された作用濃度は試験液中の名目濃度に基づくようで、試験液からのテトラクロロエテンの蒸発を最小限にとどめる適切な措置が取られたかが定かでないため、本試験は有効ではないとみなされた(EC, 2001)。次に感受性が高いと考えられるのは、96 時間 LC_{50} が 5 mg/L のニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)である。試験条件の記述が完全で、作用濃度が実測レベルに基づいているため、本試験は有効とみなされた(Shubat et al., 1982)。ほかに 96 時間 LC_{50} として報告されているのは、コガレイ(*Limanda limanda*)の 5 mg/L(Pearson & McConnell, 1975)、アメリカンフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)の 8.4 mg/L (Smith et al., 1991)、ブルーギル(*Lepomis macrochirus*)の 13 mg/L(Buccafusco et al., 1981)、ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)の 13.4～23.8 mg/L (Alexander et al., 1978; Walbridge et al., 1983; Broderius & Kahl, 1985)、シープヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus*)の 29～52 mg/L(Heitmuller et al., 1981)、コイ科の一種 *Leuciscus idus* の 130 mg/L(Knie et al., 1983)などである。ニホンメダカでは、1 日齢卵の生存能力に対する 96 時間 LC_{50} は 27 mg/L(95% CI 19.5～32.9 mg/l)、NOEC は 2.19 mg/L(95% CI 0.80～3.84 mg/L)であった(Spencer et al., 2002)。7 日間 LC_{50} の 17.8 mg/L がグッピーで報告された(*Poecilia reticulata*) (Könemann, 1981)。

慢性毒性試験では、60 日 LOEC が 1.6 mg/L であるメキシカンモーリー(*Poecilia sphenops*)が、もっとも感受性の高い種であると考えられる(Lökle et al., 1983)。本試験が有効とみなされなかったのは、濃度をモニターする、あるいは試験液からのテトラクロロエテンの蒸発をを最小限にとどめる措置が取られなかったようで、結果として作用濃度が名目濃度に基づいたことによる(EC, 2001)。次いで感受性がもっとも高い種はアメリカンフラッグフィッシュで、稚魚の生存に基づく 28 日間 NOEC は 2.34 mg/L である。本試験では、仔魚の生存に基づく 10 日間 NOEC 1.99 mg/L も報告された(Smith et al., 1991)。試験条件の報告は完全で、作用濃度が測定レベルに基づいているため、これらの結果は有効と考えられた。

EU リスク評価の草稿が作成されてから以降に、1 日齢ニホンメダカに 0、1.5、3、6、12、25 mg/L を 10 日間暴露した試験(半止水式)が公表されている。最低暴露レベル(1.5 mg/L)においてさえ、テトラクロロエテンは孵化の減少ならびに発生に多数の影響(循環系の発達異常、卵黄嚢浮腫、心嚢浮腫、脊柱側弯、出血、うっ血、心臓の形態学的欠損)を引き起こした。これらの異常の重症度は濃度に依存していた(Spencer et al., 2002)。

10.2 陸生環境

10.2.1　陸生哺乳類

野生の陸生哺乳類に関するデータは確認されていない。しかし、実験室では哺乳類種を用いた試験が盛んに行われており、その結果は§8で検討する。観察された影響は種によって異なり、環境中で測定されているあるいは生じると予測される濃度よりはるかに高い濃度で発生しており、通常の状況下で有害作用が認められる可能性は低い(EC, 2001)。

10.2.2　陸生無脊椎動物

ミミズ(*Eisenia foetida*)へのテトラクロロエテンの急性毒性試験が、OECD ガイドライン No.207 を用いて行なわれている。培地は人工土壌(ピート 10%、カオリン粘土 20%、工業用砂 70%)、pH は 6 とした。暴露期間は 14 日(ガイドラインで推奨)から 28 日に延長された。死亡率に加えて繭作りの観察が行われた。揮発の問題を解決するため、ミミズが呼吸できるよう十分な酸素を入れた密閉容器内で実験を行い、土壌と基質は毎週交換した。14 日 LC_{50} は 100～320 mg/kg、28 日間 NOEC (繭に基づく)は≦18 mg/kg、28 日間 NOEC (外観に基づく)は 18～32 mg/kg であった(Vonk et al., 1986)。

OECD ガイドライン No. 207 を用いてミミズで行なった 2 番目の急性毒性試験が報告されている。ミミズは 2 ヵ月齢、体重 246～585 mg であった。人工土壌(ピート 10%、カオリン粘土 20%、工業用砂 70%)を入れたガラスジャー内で、pH を 6、絶対含水量を 34%として、ミミズをテトラクロロエテンに暴露した。暴露期間は 20℃で 14 日間であった。死亡率とバイオマス・行動・形態変化を記録し、プロビット解析によって LC_{50} を算出した。死亡も体重や行動の変化も起こさない最高試験濃度は 577 mg/kg、100%が死亡する最低濃度は＞1000 mg/kg であり、LC_{50} は 945 mg/kg と算出された。1000 mg/kg では、ミミズは基質中に入ろうとしなかった。報告された濃度は名目濃度であり、テトラクロロエテンの揮発を予防する対策が取られなかったため、これらの結果は実際の毒性を過少評価している可能性がある(Römbke et al., 1991)。

甲虫オサムシ類の一種 *Poecilus cupreus* でテトラクロロエテン毒性試験が行われている。テトラクロロエテン含有水(1.25 mg/L、5 mg/kg 砂に相当)で収容力の 70%まで湿らせた砂(二酸化シリコン 99.7%)中で、甲虫を 14 日間暴露した。死亡と行動の変化を観察した。6 日間の休止期間の後、テトラクロロエテンの隔週適用(3 mg/kg)によってさらに 11 日間暴露した。急性毒性試験では、死亡も行動変化も認められなかったが、摂食率が 18%低下した。慢性毒性試験では、死亡も行動変化も認められなかったが、摂食率が 14%低下した(Römbke et al., 1993)。

土壌中にすむトビムシ(*Folsomia candida*)で急性毒性試験および繁殖試験が行われた。試験法を修正し、人工土壌の代わりに標準土壌(LUFA Speyer)を用いた。急性試験では、トビムシを 0.1、1.0、10、100、1000 mg/kg 乾重量に 24 時間暴露し、24 時間 EC_{50} は 113 mg/kg と算出された(Heimann & Härle, 1993)。試験土壌の有機物含有量は 0.7%と報告され、有機物の標準含有量(3.4%)に換算した 24 時間 EC_{50} は 549 mg/kg であった。繁殖試験結果に関連する問題(対照試験における死亡)があり、結果的にこれらの試験は有効ではないとみなされた(EC, 2001)。

10.2.3 土壌生息細菌

Vonk ら(1986)は、土壌の呼吸、アンモニア化、および硝化作用に関わる微生物への、テトラクロロエテンの影響について研究した。短期酸素消費量は、Warburg 式レスピロメーターで測定した。試験にはローム土とフミン砂を用いた。測定は、外因性炭素源グルコースの添加および非添加(土壌の基礎および刺激呼吸)で行なった。硝化作用の測定は、硫酸アンモニウムを土壌に添加し、アンモニア性窒素の変換をモニターして行なった。土壌呼吸に対する NOEC は＜2000 mg/kg 湿重量、フミン砂およびローム土の硝化作用に対する NOEC はそれぞれ＜40 mg/kg 湿重量および≦0.1 mg/kg 湿重量と測定された。

Kanazawa と Filip (1987)は、褐色耕作土(pH 6.8、炭素 1.44%、窒素 0.12%)中の土壌バイオマスおよび微生物数にテトラクロロエテンが及ぼす影響について研究した。土壌を空気乾燥し、大きな粒子を取り除き、水を加えて土壌水分量を最大容水量の 50%とした。土壌をフラスコに入れ、ゴム栓で密栓した。テトラクロロエテンを土壌に加えた(試験濃度 0.1、1、10 mg/kg)。サンプルを暗所にて 25℃で 8 週間インキュベートし、3、7、14、28、56 日目に取り出し、微生物学的分析と土壌バイオマス測定を行なった。すべてのテトラクロロエテン試験濃度は、土壌バイオマス量を減少させ、10 mg/kg で影響が最大であった。土壌菌類の個体数へのきわめて小さな影響が 0.1 および 1 mg/kg レベルで認められたが、10 mg/kg では菌増殖が阻害された。10 mg/kg で富栄養および低栄養の好気性土壌細菌はともに 3 日後に阻害されたが、その後 28 日まで個体数が増加した。土壌有機物含有率は 1.44%と報告された。

土壌微生物の脱水素酵素活性にテトラクロロエテンがおよぼす影響について、Danneberg(1993)が研究した。試験は 0.5 および 5 mg/kg 乾重量の 2 濃度で行われた。脱水素酵素活性は初期には上昇(42～62%)し、14 日後には低下(11～18%)し、28 日後には上昇(6～13%)した。データから一貫した影響はみられなかった。

原資料(EC, 2001)に、根圏細菌 *Pseudomonas putida* の 16 時間 EC_{10} は＞45 mg/L であるとの簡単な報告がある(Knie et al., 1983)。

10.2.4 陸生植物

カラスムギ[7] (*Avena sativa*)の初期発育段階への影響について行なわれた試験で、発芽したカラスムギに標準土壌中 1、10、100、1000 mg/kg 乾重量のテトラクロロエテンを 16 日間暴露した。16 日間 NOEC(生長)は 100 mg/kg、16 日間 NOEC(亜致死的影響)は 1 mg/kg、16 日間 EC_{50} (生長)は 580 mg/kg であった(Bauer & Dietze, 1992)。試験土壌の有機物含有率は 2.29%と報告された。これを標準的有機物含有率に換算すると、16 日間 NOEC(生長)は 148 mg/kg、16 日間 NOEC(亜致死的影響)は 1.48 mg/kg、16 日間 EC_{50}(生長)は 861 mg/kg となる(EC, 2001)。

交配種ポプラ(*Populus deltoides × nigra* DN34)の切り枝を、揮発を抑え濃度が保たれるよう密閉容器中で、テトラクロロエテンを含む水耕溶液に暴露した。 1 日おきに溶液を交換し、分析によって濃度を確認した。切り枝の質量を暴露 2 週間後に測定した。蒸散量の指標として木による水利用量も 2 日おきにモニターした。木の質量を 2 週間にわたって変化させない濃度(45 mg/L)と、蒸散量を同期間にわたって 50%抑制する濃度(38 mg/L)が報告された(Dietz & Schnoor, 2001)。

Black Forest(ドイツの黒い森)で樹齢 10 年の針葉樹トウヒ(*Picea* sp.)がトリクロロエテンおよびテトラクロロエテンに暴露し、日光に当たった針葉表面からクロロフィルが脱色するのがみられた。暴露は放置され、木の下にあるビンから両物質が揮発し続けた。この影響は小枝上面の針葉で日の当たる時だけ起こり、曇りの間に傷んだ針葉は一部回復した。日陰になった小枝の上の針葉は濃い緑色のままであった。同様の症状が、このトウヒから 2 m 離れた潅木のセイヨウシデ(*Carpinus betulus*)の日光に当たった葉上でもみられた。クロロエテン(chroroethene)と紫外線(UV)の複合的な作用を必要とすることが示唆された。UV は高度が低い場所ではスモッグなどによって弱められるので、影響は高地のみで観察される(Frank & Frank, 1985)。さらなる調査において、1 本のトウヒの針葉に大気中テトラクロロエテンを直接照射下で 5 時間暴露すると、針葉が濃い緑色からくすんだ緑褐色へと変色した。暴露した針葉中では、とくにクロロフィル a やベータカロテンといった色素の濃度低下が認められた(Frank & Frank, 1986)。用いた照射線は物質の直接光分解を生じさせるほど強力であったと考えられる。また、UV のみへの暴露は調べた色素の一つを分解させた。したがって、針葉は UV 暴露のみの結果としてストレスを受けていた可能性がある(EC, 2001)。

---

[7] EU リスク評価書(EC, 2001)は、誤って *Avena sative* をレタスと呼んだとみられる。

更なる実験(報告はバイエルン国務省への経過報告書でのみ)において、暴露チャンバ内で130 μg/m^{3}に1～2ヵ月間暴露した鉢植えの樹齢3年のトウヒの木に、急性植物毒性(直接照射した針葉のより早期でより重度の黄変)がみられた。暴露の継続は針葉を大量に喪失させ、最終的には実験木を枯死させるに至った。照明条件が自然条件下より高レベルの UV を放出すると思われ、また木上には害虫の問題もあり、理想的ではない生育条件であった(EC、2001に記載された参照文献に含まれていない)。

上記の針葉樹の実験を受けて、大気からテトラクロロエテンに暴露する植物に対する無作用濃度を確立するため、より包括的な研究が行なわれた(PRI, 2000)。さまざまなヨーロッパの植物相を代表する、マメ(*Phaseolus vulgaris*)、コムギ(*Triticum aestivum*)、ケール(*Brassica oleracea*)、オウシュウトウヒ(*Picea abies*)、ヨーロッパアカマツ(*Pinus sylvestris*)、ヨーロッパブナ(*Fagus sylvatica*)、シロツメクサ(*Trifolium repens*)、モリニア(*Molinia caerulea*)、ヨーロッパブルーベリーまたはビルベリー (*Vaccinium myrtillus*)、 オオスギゴケ(*Polytrichum formosum*)、タチハイゴケ(*Pleurozium schreberi*)、およびフサゴケ(*Rhytidiadelphus squarrosus*)で実験が行なわれた。上部が開いたチャンバ内で、植物を季節ごとの実測平均濃度 7～2140 μg/m^{3}に 1.5～6 ヵ月間(種により異なる)暴露し、冬の間遅発性影響をモニターした。損傷葉や老化葉(しおれや黄変)、花・鞘・実数、幹径(木)、草丈などが評価された。クロロフィルがブナとケールで測定されたのは、これらが明らかな葉損傷を示さなかったからである(PRI, 2000)。

本試験で報告された NOEC を Table 10 にまとめて示す。濃度反応関係が確立できる場合には、ロジスティック曲線がデータに当てはまった。NOEC は、ロジスティック曲線と対照反応の 95%信頼区間の下限値との交点の濃度として算出された(ロジスティック曲線の漸近線)。2 件の試験がマメとクローバーで行なわれた。春に行なわれた最初のマメの暴露では、テトラクロロエテンは強い影響を示し、高濃度 3 値では鞘の収量がゼロまで低減した。夏に繰り返した実験では、いずれの濃度でも有害影響はみられなかった。クローバーは春の実験時には強い影響を受けず、夏にはいずれの濃度でも影響はみられなかった。葉の損傷の実験結果から、100 μg/m^{3}までの濃度では有意な影響は現れないとみられた。大部分の種が顕著な影響(表面積の＞20%の影響)を示した最低濃度は257μg/m^{3}であった(PRI, 2000)。

研究報告で用いられた NOEC 算出プロセスが批判を招いた(PRI, 2000)ことから、データが見直されることになった(EC, 2001)。濃度反応関係が確立できる場合は、コムギの穂の乾重量とともに、Table 10 に示した同じエンドポイントに対して EC_{10} が推定された。マメ、コムギ、クローバーでは、妥当な信頼区間をもった EC_{10} を確定することができた。マツと

Table 10: NOECs for adverse effects of tetrachloroethene in different plant species, as reported in PRI (2000).[a]

Plant species	Representative variable	NOEC ($\mu g/m^3$)
Seed/fruit production		
Bean I (*Phaseolus vulgaris*)	Pod dry weight	46[b]
Bean II (*Phaseolus vulgaris*)	Pod dry weight	≥2056
Wheat (*Triticum aestivum*)	Ear dry weight	747–1966[c]
Kale (*Brassica oleracea*)	Shoot dry weight	≥1955
Blueberry/bilberry (*Vaccinium myrtillus*)	Weight of berries	252–1009[c]
Growth/timber production		
Scotch pine (*Pinus sylvestris*)	Stem diameter	319[b]
Norway spruce (*Picea abies*)	Stem diameter	387[b]
European beech (*Fagus sylvatica*)	Stem diameter	≥2104
Growth/survival		
Haircap moss (*Polytrichum formosum*)	Regrowth	≥2101
Schreber's moss (*Pleurozium schreberi*)	Regrowth	≥2101
Goose neck moss (*Rhytidiadelphus squarrosus*)	Regrowth	≥2101
Clover I (*Trifolium repens*)	Shoot dry weight	1034[b]
Clover II (*Trifolium repens*)	Shoot dry weight	≥2179
Purple moor grass (*Molinia caerulea*)	Shoot dry weight	≥2029

[a] Adapted from EC (2001).
[b] NOECs derived from the exposure–response relationships as the concentration at which the curve crossed the lower 95% confidence limit of the control response.
[c] Dose–response could not be established, but there was a significant difference between two treatments.

トウヒではバックグラウンドの生物学的変動が大幅であることは、得られた非常に広い信頼限界が示すとおり、こうしたアプローチが信頼できないことを意味していた(トウヒについてはどちらの側でも 2 桁以上)。得られた数値を Table 11 に示す。

NOEC は、暴露群への影響と対照群への影響との間に有意差が認められない最高試験濃度を設定することによっても推定された。これにより、葉損傷や老化葉などいくつかの他のエンドポイントが検討できるようになった。考えられる限り多くのエンドポイントをモニターして検討対象とし、各植物種に対するもっとも感受性の高いエンドポイントに関する結果を Table 12 に収載した。マメについては、用量反応関係の分析から得た値が保持さ

Table 11: EC_{10} values for adverse effects of tetrachloroethene in plants, as reassessed by EC (2001).

Plant species and effect	EC_{10} ($\mu g/m^3$)	95th percentile confidence limits
Bean (*Phaseolus vulgaris*), pod dry weight	48	31–74
Wheat (*Triticum aestivum*), ear dry weight	1239	312–4912
Norway spruce (*Picea abies*), increase in stem diameter	14	0.1–1442
Scotch pine (*Pinus sylvestris*), increase in stem diameter	43	1.6–1990
Clover (*Trifolium repens*), shoot dry weight	543	89–3317

Table 12: NOEC values for the most sensitive end-point for each plant species, as reassessed by EC (2001).

Plant species	End-point	NOEC ($\mu g/m^3$)
Bean (*Phaseolus vulgaris*)	Pod dry weight	46
Wheat (*Triticum aestivum*)	Ear dry weight	747
Kale (*Brassica oleracea*)	Stem dry weight	758
Spruce (*Picea abies*)	Foliar injury	109
Pine (*Pinus silvestris*)	Foliar injury	109
Beech (*Fagus sylvatica*)	Foliar injury	750
White clover (*Trifolium repens*)	Shoot dry weight	543
Purple moor grass (*Molinia caerulea*)	Senescence	109
Blueberry/bilberry (*Vaccinium myrtillus*)	Senescence	109
Haircap moss (*Polytrichum formosum*)	Post-exposure growth	2101
Schreber's moss (*Pleurozium schreberi*)	Post-exposure growth	984
Goose neck moss (*Rhytidiadelphus squarrosus*)	Post-exposure growth	2101

れた。最低試験濃度(82 $\mu g/m^3$)で影響が認められたため、マメには厳密な NOEC は得られなかった。ロジスティック曲線の当てはめ法と EC_{10} アプローチ法で得られた数値は類似し

ており(46 および 48 μg/m³)、低いほうの数値が用いられた。クローバーについても、両方法で類似した結果が得られたが、この場合には低いほうの値が EC_{10} でありこれが用いられた。上で述べたように、マツとトウヒで推定された EC_{10} は、得られた広い信頼限界から信頼性が高いとはみなされない。葉損傷の値は曲線当てはめ法で求めた値より低いため、これら 2 種に用いられた(EC, 2001)。

分析した全 4 種(マツ、トウヒ、マメ、ケール)でトリクロロ酢酸がかなりの量で検出された。トウヒの針葉で最高濃度が認められ、そのレベルは野外で採取されたサンプルで報告された濃度の 1000 倍であった。バイオマス中のトリクロロ酢酸のレベルは暴露濃度とともに上昇したが、直線関係は認められなかった。植物に影響を誘発したのはトリクロロ酢酸であったとみられる。トリクロロ酢酸の生成は、大気中からのテトラクロロエテン取込み後に植物体内で起きたと考えられる(EC, 2001)。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

テトラクロロエテンの健康への全影響に関する疫学データが対象とするのは、ドライクリーニング業でおもにテトラクロロエテンに暴露した、もしくはエレクトロニクス産業や金属脱脂作業で数種の溶剤の 1 つとしてテトラクロロエテンを使用中に暴露した人々である。処理済み飲料水中でのテトラクロロエテン暴露についてのさらなる調査は、はるかに低レベルでのーおよびさまざまな他の化学物質へのー暴露を対象としており、本 CICAD の目的に影響を及ぼさないとみなされた。したがって、健康へのさまざまな影響の調査はよく似たコホートで実施され、組織的バイアスはいずれもすべてのエンドポイントや大部分の調査に影響を及ぼすと考えられた。他の一般的限界も認められた。ほとんどの調査は用量反応に関する情報を提示していない。それゆえに、認められた影響は、ドライクリーニング作業で実測された約 100 mg/m³ という典型的なテトラクロロエテン暴露値の結果として生じたと考えられた。職業暴露調査では、急性影響と慢性影響を区別することは難しい。調査によっては、ドライクリーニング職人とランドリー作業員に関する情報がひとまとめにされているが、ランドリー作業員はテトラクロロエテンに暴露されていないこともあり、このようにひとまとめにすることは調査の影響検出能力を低下させる可能性がある。とはいえ、こうしたことは職業暴露調査にはありがちとみなされた。

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

テトラクロロエテン毒性については、ヒトおよび実験動物で研究が行なわれている。主要エンドポイントは、神経毒性、腎毒性、肝毒性、生殖・発生毒性、発がん性である。

テトラクロロエテンは吸入・皮膚・経口暴露によって実験動物とヒトで吸収され、ひとたび体内に入ると広く分布し脂肪に蓄積する。吸収されたテトラクロロエテンの大部分は、呼気中に未変化体で排泄される。ほんの数パーセントがヒトや実験動物で代謝されるが、正確な割合は種によって異なる。マウスは、吸収したテトラクロロエテンをラットやヒトより多く代謝するとみられる。2 つの代謝経路が、ヒトと実験動物双方で機能することが証明されている。主要経路は、想定されるエポキシド中間体(テトラクロロ-オキシラン)を介し、チトクロム P450 に依存したテトラクロロエテンのおもにトリクロロ酢酸への酸化である。第 2 の経路は、グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼによって触媒されるグルタチオン抱合であり、最初の開裂で反応性代謝物を生成し *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインになり、さらにβ-リアーゼによってこのシステイン抱合体が反応性ジチオケテンに分解され、最終的にジクロロ酢酸になる。

ヒトでは、テトラクロロエテンの高濃度(実測はされていないが)での吸入事故が、中枢神経系の抑制、めまい、疲労、頭痛、協調運動失調、意識消失、昏迷、肝臓障害を引き起こし、死亡例も発生している。生存者に、肝機能への可逆性で比較的軽度の影響が発現した。テトラクロロエテン摂取に関するヒトでのデータは限られている。駆虫薬として用いた場合、70～90 mg/kg 体重の経口量は中枢神経系への影響(めまい、酩酊感、吐気、精神障害、意識消失)を招き、数件の死亡も起きている。意識消失および一時的な肝臓および腎臓障害が、テトラクロロエテンのプールの中で 12 時間倒れていた作業員で報告され、おそらくは皮膚および吸入経路がこうした障害を引き起こしたと考えられる。

実験用げっ歯類では、急性吸入および経口毒性は低い。ラットとマウスでは、LC_{50} は 20000 mg/m^3 を超え、経口 LD_{50} は 2 g/kg 体重を上回る。中枢神経系の抑制が、暴露動物で認められる主要な症状であった。肝毒性と腎毒性も認められた。

テトラクロロエテンは、ヒトおよびウサギの皮膚を刺激するが、腐食は観察されていない。軽度の一過性の眼刺激が 520 mg/m^3 の蒸気に暴露された自発的被験者で報告された。ウサギでは、テトラクロロエテン液の滴下が軽微の刺激を引き起こしただけであった。1500 mg/m^3 に 2 時間、690 mg/m^3 に 7 時間暴露した被験者で、軽度の鼻刺激が報告された(730 mg/m^3 への 1 時間暴露では報告されていない)。喘息症状の報告が 2 例ある。

吸入および経口経路によって反復暴露した実験動物では、テトラクロロエテンの影響に関するかなりの量の情報がある。肝臓と腎臓が主要な標的器官で、感受性には種差および

性差がみられる。

肝重量は、マウスに 20 mg/kg 体重/日を週 5 日、6 週間投与しても変化しなかったが、100 mg/kg 体重/日では増加した(Buben & O'Flaherty, 1985)。ラットでは、肝重量は 400 mg/kg 体重/日の 90 日間投与で影響を受けなかったが、1400 mg/kg 体重/日では増加した(Hayes et al., 1986)。肝の顕微鏡的変化が 100 mg/kg 体重/日を 11 日間与えたマウスでみられたが、ラットでは 500 mg/kg 体重/日で変化がなく、1000 mg/kg 体重/日でわずかに変化したに過ぎなかった(Schumann et al., 1980)。1000 mg/kg 体重/日の 10 日間投与で、マウスではシアン非感受性パルミトイル CoA 酸化(ペルオキシソーム増殖の指標)が 4.3 倍亢進したが、同様に投与したラットでは 1.4 倍に過ぎなかった(Goldsworthy & Popp, 1987)。

肝毒性は、テトラクロロエテン 690 mg/m^3 を 1 日 6 時間、週 5 日、13 週間吸入暴露したマウスでは認められなかった(NTP, 1986)。マウス肝は 1400 mg/m^3、週 6 日、28 日間でペルオキシソーム増殖を示し(Odum et al., 1988)、肝壊死が 2800 mg/m^3 で 13 週間の暴露でみられた(NTP, 1986)。ラットは、1400～11000 mg/m^3 で 13 週間暴露したところ、軽微から軽度のうっ血肝を示しただけであった(NTP, 1986)。

14 mg/kg 体重/日を 13 週間投与した雌雄 Sprague-Dawley ラットで腎毒性はみられなかったが、腎重量が 400 mg/kg 体重/日およびそれ以上で増加した(Hayes et al., 1986)。F344 ラットへの 1000～1500 mg/kg 体重/日の 7～42 日間の強制経口投与は、雄の腎臓に α_{2u}-グロブリン硝子滴を蓄積させたが、雌では蓄積させなかった(Goldsworthy et al., 1988; Green et al., 1990; Potter et al., 1996)。386(雌)、536(雄)mg/kg 体重/日を週 5 日、78 週間与えたマウスでは腎毒性がみられた(NCI, 1977)。

腎への影響は、最高 5500 mg/m^3 空気までに、1 日 6 時間、28 日間暴露した雌雄 F344 ラットにはみられなかった(Green, 1997)。しかし、6900 mg/m^3 に 28 日間暴露した雄に、α_{2u}-グロブリン硝子滴の蓄積が発現した(Green et al., 1990)。最高で 11000 mg/m^3 まで 13 週間暴露した雌雄 F344 ラットには、腎病変はみられなかった。マウスでは、本試験では NOEC は 690 mg/m^3 であり、尿細管への軽度の影響が 1400 mg/m^3 以上でみられた(NTP, 1986)。

包括的な 13 週間の神経毒性試験で、神経系への影響を指標としたラットに対する無毒性濃度(NOAEC)1400 mg/m^3 (1 日 6 時間、週 5 日、連続暴露 250 mg/m^3 に相当)が確認され、5500 mg/m^3 では影響(閃光視覚誘発電位の変化)発現の可能性がみられた(Mattsson et al., 1998)。スナネズミを 410 mg/m^3 に 3 ヵ月間連続暴露(1 日 24 時間、週 7 日)(かなり厳しい暴露計画)したところ、前頭皮質からのグリア細胞喪失を示唆する脳の変化がみられた

(Rosengren et al., 1986)。約 2100 mg/m^3 に 1～4 ヵ月間連続暴露したラットに、グリア細胞喪失の可能性をはじめとする脳の生化学的および構造的変化が生じた(Wang et al., 1993)。

数件の調査が、暴露した作業員(大部分はドライクリーニング職人)で腎機能への影響を調べている。全体的にみて、テトラクロロエテンが糸球体や尿細管の腎障害を引き起こすことを示すある程度の証拠がある。有害作用を誘発する最低濃度を把握することは困難である。1 件の調査(Verplanke et al., 1999)が、平均 8 時間 TWA 暴露量が 7.9 mg/m^3 と推定される作業員 82 人で、尿中のレチノール結合タンパク質の増加を報告した。しかし、本調査における TWA 暴露量の範囲は広く(1～221 mg/m^3)、平均暴露量がより高い(143 および 157 mg/m^3)他の調査ではレチノール結合タンパク質や他の尿タンパク質への影響はみられなかった(Lauwerys et al., 1983; Vyskocil et al., 1990)。(Vyskocil ら[1990]はレチノール結合タンパク質を特に測定したわけではないが、他の尿タンパク質の濃度には変化はみられなかった。) 公表された調査のうちもっとも参考となる調査が、平均濃度 100 mg/m^3 で平均 10 年間暴露したドライクリーニング職人 50 人を対象として、腎機能のさまざまな血清および尿中マーカーを評価している。大半の尿中マーカーの平均値は暴露群で高く、いくつかの差異は統計的に有意であった。腎変化と暴露の持続期間や強度の関連は明らかではなかったが、その変化は初期の進行性腎疾患を表すと考えられる(Mutti et al., 1992)。

肝機能への影響の可能性が、テトラクロロエテン暴露作業員の数件の研究で調査されている。こうした作業員では、テトラクロロエテン誘発性の影響を示す証拠はみられなかった。

テトラクロロエテンは中枢神経抑制剤であり、チャンバ試験で 690 mg/m^3 に暴露した被験者が症状をきたした(Stewart et al., 1970, 1977; Hake & Stewart, 1977)。視力、運動／認知、運動機能の障害が、無作為化チャンバ試験において 340 mg/m^3 で発生した(Altmann et al., 1990)。職業暴露調査のうちもっとも参考となる調査によると、神経行動学的検査における平均暴露量 83 mg/m^3 と同一調査における平均暴露量 370 mg/m^3 で障害が認められた(Seeber, 1989)。色彩弁別検査における影響も、類似のあるいはわずかに低いレベルでの職業暴露調査で明らかになった。しかし、この結果は解釈が困難であった(Cavalleri et al., 1994)。きわめて低い濃度への住居内暴露後に影響が報告されている(Altmann et al., 1995; Schreiber et al., 2002)が、研究デザインの問題が、とくに対照抽出に関しては、未解決のままである(詳細は§9.8.2 参照)。

神経毒性の職業暴露調査データは、急性影響と反復暴露の影響を区別できない。この分野の調査で生じうる限界として、対照群の欠如や不適切さ、調査によっては被験者状況が

調査実施者に伏せられていないこと、暴露反応関係の欠如、調査間の結果の不一致、溶剤への以前の暴露との複合暴露などがあげられる。身体に障害を引き起こす慢性疾患(もしあれば)のリスクを評価する本格的な調査は行われていない。

ヒトのがんへのテトラクロロエテンの関与を示す証拠は限定的である。公表されている調査は、暴露レベルや他の溶剤への暴露に関し役立つ情報を欠いているものが多い。ドライクリーニング業におけるテトラクロロエテンの盛んな使用は1960年代にはまだ始まっておらず、腫瘍の過剰発生率が職業性である場合には、テトラクロロエテンが広範囲に使用され始める前の暴露条件が一因と考えられる。ドライクリーニング店の作業員における死亡率の調査では、食道および子宮頸がんに関係して死亡率の上昇がみられた。腎臓がんの過剰死亡が示唆されているが、肝臓がんのリスク上昇を示す証拠はない。テトラクロロエテン使用作業員における非ホジキンリンパ腫のリスク上昇が、3 件の調査で認められたものの、その上昇は統計的には有意ではなかった。さらに、作業員は複数の溶剤に暴露していた可能性がある。

住民を対象とした数多くの患者対照研究は、飲料水中のテトラクロロエテンのヒトのがんへの考えられる関連性を調査しようと試みている。これらの研究は、飲料水中のテトラクロロエテンへの暴露から生じる、すべてのあるいは特定のがんのリスク上昇に対して確たる証拠を示していない(Isacson et al., 1985; Lagakos et al., 1986; Aschengrau et al., 1993, 1998, 2003; Cohn et al., 1994; Vartiainen et al., 1997)。

テトラクロロエテンは実験動物に対して明らかに発がん性を示し、雌雄 F344 ラットに白血病を(NTP, 1986; Nagano et al., 1998a,b)発生させ、また 1 件の試験では雄ラットに腎腫瘍のわずかな増加を引き起こした(NTP, 1986)が、別の試験ではそうではなかった(Nagano et al., 1998a,b)。肝腫瘍を雌雄 B6C3F1 マウス(NCI, 1977; NTP, 1986; Anna et al., 1994)と BDF1 マウス(Nagano et al., 1998a,b)に、良性ハーダー腺腫瘍を雄 BDF1 マウスに誘発した(Nagano et al., 1998a,b)。白血病は自然発生率が高いラットの系統でのみ、腎腫瘍は 2 件のラット試験のうち 1 件でのみ認められ、ハーダー腺腫瘍の発生率は 1 件のマウス試験の最高用量でのみ上昇した。一貫性のある観察結果は、マウスにおける肝腫瘍の増加であった。

テトラクロロエテンの遺伝毒性は実験系において十分に調べられている。細菌を用いる(エームス)アッセイやマウスリンパ腫を用いる遺伝子突然変異試験では、毒性作用の明らかな証拠はみつかっていない。他のより限定的な *in vitro* 試験や数件の *in vivo* 試験では、陰性の結果が出ている。証拠の重み付けの手法では、テトラクロロエテン自体は従来の *in vivo* および *in vitro* 試験で遺伝毒性を示していない。しかし、酸化的経路の予測代謝物(テトラ

クロロエテンオキシド)とグルタチオン抱合経路の既知代謝物(*S*-[1,2,2-トリクロロビニル]-L-システインと *N*-アセチル-*S*-[1,2,2-トリクロロビニル]-L-システイン)は、エームス細菌変異原性試験で活性を示している。一般的にヒトでの研究からは、テトラクロロエテンの遺伝毒性に関する有益な情報は得られない。

テトラクロロエテンの長期吸入は、2 件のラット試験で白血病の、1 件のマウス試験で良性ハーダー腺腫瘍の発生率を上昇させた。こうした試験結果のヒトへの関連性は明らかではない。動物がんの作用機序を評価するため、IPCS の概念的枠組み(Sonich-Mullin et al., 2001)が適用された。さらに、実験動物腫瘍のヒトへの関連性を評価する国際生命科学(ILS)／リスクサイエンス研究所(RSI)のヒトでの関連性に関する枠組み(Meek et al., 2003)が参考とされた。これら 2 つのタイプの腫瘍誘発において、げっ歯類のみで機能する作用機序は提唱されていない。試験動物で作用機序を提唱するのにデータが不十分な場合には、動物の腫瘍データはヒトのリスクアセスメントへの関連性を有すると推定される(Meek et al., 2003)。

ラットの長期吸入試験 2 件のうち 1 件で、雄にみられた少数の腎腫瘍はテトラクロロエテン暴露によって発生した。この反応は雄ラットに特異的なタンパク質 α_{2u}-グロブリンとテトラクロロエテンまたはある代謝物との結合によるもので、尿細管細胞の持続的細胞毒性と再生の連鎖から腫瘍が生じると示唆されている。しかし、α_{2u}-グロブリン関連のラット腎腫瘍に IARC の判定基準を適用する(IARC, 1999)と、腫瘍誘発濃度より高いテトラクロロエテン暴露濃度でのみ α_{2u}-グロブリンが腎臓に蓄積することが証明されており、またテトラクロロエテンの腎毒性は雄ラットに限定されるわけではないため、結果としてこの仮説は退けられることになった。新たに仮定される作用機序は腎尿細管細胞腫瘍の誘発で、これはβリアーゼが触媒する *S*-(1,2,2-トリクロロビニル)-L-システインの代謝で産生される遺伝毒性および細胞毒性代謝物への暴露による。この中間体は、げっ歯類および頻度は低いがヒトで機能することが明らかになっているグルタチオン抱合経路の代謝物である。

文献では、テトラクロロエテンを長期間暴露した数件の吸入および経口試験で雌雄マウスに観察された肝腫瘍は、ペルオキシソーム増殖の誘発による可能性があると示唆されている。この作用機序は、テトラクロロエテンの代謝物トリクロロ酢酸などさまざまな化学物質への暴露に反応して、げっ歯類、とりわけマウスで起こることが証明されている。したがって、化学発がんの作用機序評価のための IPCS の概念的枠組みが適用された。この枠組みで検討するのは、仮定される作用機序、主要事象、用量反応関係、腫瘍反応と主要事象の関連の時間性・強固性・一致性・特異性・生物学的妥当性・整合性、ならびに他の作用機序の存在の可能性に関する有効データである(Sonich-Mullin et al., 2001)。この場合、提唱される作用機序~~に~~はマウス肝におけるペルオキシソーム増殖である。IPCS の概念的枠

組みを、とくにペルオキシソーム増殖剤に適用するためのガイダンスが公表されている(Klaunig et al., 2003)。テトラクロロエテンとマウス肝腫瘍の場合には、提唱される作用機序のいくつかの主要事象を裏付ける実験データが欠けている。さらに、マウスで肝腫瘍発生が証明されているテトラクロロエテン暴露量は、測定可能なペルオキシソーム増殖をマウス肝で立証するのに必要とされる暴露量よりも低い。妥当と思われるが証明されていない別の作用機序には、テトラクロロエテンから肝臓で生成される反応中間体がかかわっている可能性がある。ジクロロ酢酸はテトラクロロエテンの微量代謝物であり、ペルオキシソームが増殖しない場合にも肝腫瘍を誘発する。現在の知識はこのように不十分であり、テトラクロロエテンのマウス肝における腫瘍誘発機序を確立することはできない。したがって、現段階ではヒトでの関連性はわかっておらず、反証もないままその可能性を否定することもできない。

要約すると、一部の化学物質については、雄ラットの腎腫瘍およびマウスの肝腫瘍を形成する非遺伝毒性メカニズムが認められている。テトラクロロエテンの作用機序に関するデータは限られており、こうした認められているメカニズムに関係する用量反応データはテトラクロロエテンによるがん誘発に対する用量反応関係と一致しない。逆を証明する適切な裏づけ証拠が欠けているならば、テトラクロロエテンによってげっ歯類に生じるがんはヒトへの関連性を有する可能性があると結論づけねばならない。

適切なラット 2 世代試験では、テトラクロロエテンが生殖能や交尾行動に悪影響を与える証拠は見つかっていない。7000 mg/m^3 での 1 日 6 時間、週 5 日の暴露は、親ラットに軽度の毒性を引き起こし、同腹仔数、仔の出生率、仔の体重増加量の低減が認められた。こうした影響に対する NOAEC は 2100 mg/m^3 と確認された。しかし、F1 世代では 700 mg/m^3 で精巣重量が減少している(Tinston, 1995)。

テトラクロロエテンの吸入経路による発生毒性試験が、ラット、マウス、ウサギで行なわれた。これらの試験は、吸入したテトラクロロエテンが構造的奇形を誘発することを示す証拠は得られていない。ラットおよびウサギの試験では、2100～3400 mg/m^3(6～8 時間／日)の暴露濃度で発生毒性の証拠は見つからなかった。2 件のマウス試験は、500～2100 mg/m^3 (7～8 時間／日)で軽度の発生毒性を認める限定的な証拠を示しており、1 件目では明らかな母体毒性が認められないままごくわずかな発育遅滞が起こり(Schwetz et al., 1975)、2 件目では母体毒性濃度においてより重度の影響がみられた(Szakmáry et al., 1997)。

ドライクリーニング業でテトラクロロエテンに職業的に暴露した女性の数件の調査で、自然流産率の上昇が明らかになった(e.g. Lindbohm et al., 1984; Kyyrönen et al., 1989; Olsen et al., 1990; Windham et al., 1991)。受精能の低下や胎児の奇形など、他の有害な生

殖転帰について結論を出すには証拠が不十分である。

11.1.2　耐容摂取量・濃度の設定基準

ヒトのテトラクロロエテンへの暴露に関係する主要エンドポイントは、神経毒性、腎毒性、肝毒性、生殖／発生毒性、がんである。

米国環境保護庁(USEPA)の神経毒性に関する最近のレビューは、報告された影響をすべて評価し、影響を受けた領域によって反応を分類している。さまざまな試験で認められた重要な所見には、視覚空間機能および中枢神経系(CNS)の視覚認知情報処理の崩壊という共通するテーマがあり、他の溶剤(トルエン、スチレン、混合溶剤など)で誘発される影響にいくつかの点で類似していた。職業暴露調査には限界が生じるものと考えられる。こうした調査が目指すのは、危険有害性の特定であり、無作用濃度の特定ではない。調査によっては、実施者に被験者状況が“伏せられて”いなかった。すべての調査は比較的小規模で、横断研究デザイン(選択バイアスおよび暴露の誤分類の可能性が縦断研究に比べて高い)を用いている。一部の研究では、対照の抽出、行動試験の手順、結果に関する詳細な報告が不十分であった。Seeber (1989)の職業的コホート研究はもっとも大規模なものの 1 つで、個人別および作業室空気を捕集測定して暴露量がかなり明確になった 2 つの暴露集団を対象とした。両群ともに平均暴露期間が 10 年を超えていた。飲酒量が考慮された。症状および性格、感覚運動機能、指先器用、知覚速度、選択反応時間を調べる標準的検査など、複数の神経生理学的検査が施行された。さらに、ウェクスラー知能検査(下位検査)、論理的思考検査、認知検査が行われた。神経行動学的検査の実施者には暴露状況が伏せられていた。こうした理由から、本研究が吸入の耐容濃度(TC)の基礎としての key study(主要研究)に選ばれた。本研究では平均 LOAEC は 83 mg/m^3 であり、これは連続暴露(83 × 8/24 × 5/7)では 20 mg/m^3 に相当する。不確実係数 10 を 2 つ適用する(個人差と、NOAEC ではなく LOAEC であることを考慮して)と、TC は 0.2 mg/m^3 となる。TWA 暴露量を用いた TC の設定は、暴露量が散発的に高かったためと考えられ、予防的な取組みである。

腎毒性に関して、腎障害バイオマーカー研究が示唆するところによれば、テトラクロロエテンの職業的暴露コホートでは尿細管および糸球体の両領域が影響を受ける。しかし、尿細管損傷の各種マーカーに関する優れた 2 件の研究で確認された LOAEC の間には大きな相違がある(Mutti et al., 1992; Verplanke et al., 1999)。Mutti ら(1992)の研究が、TC を算出する上でより適している(暴露群における幅の広いテトラクロロエテン暴露量にもかかわらず)として選ばれた。Verplanke ら(1999)の研究結果が考慮されなかったのは、ほかのいくつかの研究がテトラクロロエテンへのはるかに高い平均暴露量で同様の尿細管傷害の証拠を見出せなかったからである。Mutti ら(1992)は平均 LOAEC を 100 mg/m^3 と確認し

た。この数値を連続暴露に変換し、不確実係数 10 を 2 つ適用する(上記のように)と、TC は 0.24 mg/m^3 となり、神経毒性で算出された数値と基本的には同じになる。

暴露コホートで肝臓への影響の可能性を示す証拠は、神経毒性や腎毒性の証拠と比べると説得力が弱い。肝臓への影響に関しては、Gennari ら(1992)の試験が主要試験とみなされた。中枢神経系や腎臓に影響を及ぼすよりも高い暴露量でのみ肝臓への影響が誘発されるため、腎臓や中枢神経系への影響を防ぐ TC は、肝毒性をも防ぐと考えられる。

入手できるヒトでのデータからは、自然流産のリスク上昇に対する NOEC を算定することはできなかった。しかしながら、実験動物への生殖毒性誘発に必要とされる高濃度に基づくと、TC が 0.2 mg/m^3 の場合にはリスクは重大ではないと考えられた。もっとも感受性の高い種(マウス)においては、1500 mg/m^3 への 1 日 8 時間暴露で発育遅滞を示す限定的な証拠があるにとどまり、これに対する連続暴露相当濃度(500 mg/m^3)は TC の 2500 倍であった。ラットおよびウサギはマウスより感受性が低い。神経毒性試験から求められた TC の 0.2 mg/m^3 は、自然流産の有意なリスクを生じさせないために十分であると考えられた。

テトラクロロエテンには、げっ歯類に発がん性を示す明らかな証拠と、職業暴露を受けたヒトでの発がん性の限られた証拠がある。標準的な細菌を用いる試験では突然変異を示さず、他のアッセイでは遺伝毒性の証拠はほとんどないが、実験毒物での腫瘍誘発における遺伝毒性代謝物の関与を裏付けるある程度の証拠はある。したがって、各動物がんに対するベンチマーク濃度(BMC)とその信頼下限値(BMCL)を算定し、こうした数値を低用量直線外挿法の出発点として用いることになった(詳細は Appendix 7 参照)。

もっとも高いリスクが推定されるのは、Nagano ら(1998 a,b)の試験で雄マウスに認められた、肝細胞腺腫や肝細胞がんである。BMC_{10} と $BMCL_{10}$ はそれぞれ 56 mg/m^3 と 0 mg/m^3 で、多段階モデルを用いたユニットリスクはそれぞれ 1.8×10^{-3} と 5.2×10^{-3}/(mg/m^3)であった。こうした出発点からの直線外挿法では、上記のように算出された TC 0.2 mg/m^3 におけるリスクはそれぞれ 0.4×10^{-3} と 1×10^{-3} になる。

テトラクロロエテンへの経口暴露の TDI を算出するデータベースは不十分であった。テトラクロロエテンは経口および吸入暴露経路で容易に吸収され、肝臓による初回通過代謝は経口吸収後には比較的わずかな量である。さらに、テトラクロロエテン毒性を量的にみると、吸入および経口経路による暴露では差がなかった。したがって、TDI は PBPK モデルを用いて算出された(詳細は Appendix 8 参照)。テトラクロロエテン 0.047 mg/kg 体重を等分に 8 分割して飲水投与すると、血漿テトラクロロエテンの血中濃度曲線下面積(AUC)(全身的暴露の指標)は TC 0.2 mg/m^3 への連続暴露に類似する結果となった。この経

口値を丸めて、TDI 0.05 mg/kg 体重が得られた。

動物実験は、幼若動物が高感受性群である可能性を示唆している。行動学的変化をもたらす神経毒性が、5 mg/kg 体重/日を週 5 日、8 週間、強制経口投与した幼若(3～4 週齢)ラット(Chen et al., 2002)、5 mg/kg 体重/日を 6 日間強制経口投与した 10～16 日齢マウス(Fredriksson et al., 1993)でみられた(こうした試験で、用量反応関係や報告された影響の方向性に一貫性がないことが認められた)。ヒト(小児、年齢不明)では、最高 4.8 g/kg 体重までの摂取は影響(アナフィラキシー反応、ショック、消化管出血、1 例は死亡)を誘発した(Rabbini et al., 1985; EC, 2004)。ドライクリーニング職人として働いていた女性の乳児が母乳を与えられ黄疸を発症したとの報告が 1 例ある(母乳はテトラクロロエテンを最高 10 mg/L まで含有)(Anonymous, 1978)。若年成人(年齢不明)が、テトラクロロエテン 340 mg/m^3 への吸入暴露後に神経毒性(中枢神経抑制を思わせる神経行動学的影響)を発現した(Altmann et al., 1990, 1992)。

11.1.3　リスクの総合判定例

ヨーロッパおよび米国の大気中あるいは屋内空気中で測定されたテトラクロロエテン濃度は、ほとんどの場合都市部においてさえ TC より 1 桁以上低い。点発生源近傍では、観測濃度も TC 以下である。テトラクロロエテンが使用される建物(とくにドライクリーニング施設)内では、TC を明らかに上回る濃度が測定されている。

ヨーロッパ諸国における飲料水中テトラクロロエテン濃度は、通常 1～10 µg/l 未満で、1 日用量は 0.3 µg/kg 体重である。TDI は 50 µg/kg 体重である。汚染された場所では地下水中濃度が 1 mg/L を上回ることは注目すべきである。

11.1.4　ヒトの健康リスク評価における不確実性

一般的に、ヒトでの多くの研究は暴露レベルに関する信頼のおける情報を欠いており、他の溶剤への同時暴露は疑われやすいものの十分には立証されていない。

疫学調査は、テトラクロロエテンへの職業暴露とがんとの因果関係を示唆している。質の高いヒトがん研究の大部分は、発生率ではなく死亡率に基づいている。造血系がんを分類するにはかなりの困難が伴う。

テトラクロロエテンはラットで白血病を、マウスで肝臓がんおよびハーダー腺がんを、高用量では Fisher 344 ラットで腎腫瘍を誘発した。こうした腫瘍の誘発機序は明らかでは

ない。ラットの腎腫瘍およびマウスの肝腫瘍のヒトでの関連性はわかっていないが、反証もされていない。

哺乳類におけるテトラクロロエテンの特定の既知あるいは想定代謝物は、エームス試験で変異原性を示す。これらがげっ歯類で観察された腫瘍と関連するのかははっきりしない。

明らかな腎毒性の有意性に対しては不確実性、すなわち、適切な試験の少なさ、用量反応関係の欠如、エンドポイントの妥当性に対する不確実性など、がある。

テトラクロロエテンへの暴露が、ドライクリーニング業に就労する女性で認められる自然流産のリスク上昇の原因であるのかは不明である。出生時体重、受胎能、胎児奇形率に関する信頼できるデータは確認されていない。

TC の設定には TWA 暴露量が用いられたが、実測した暴露量は大きくばらついていた。したがって、影響が TWA 暴露量を反映するのか、散発的な高暴露値の結果なのかは不確実である。これは予防的な取組み法である。

主要試験(Seeber, 1989)で観察された神経学的影響が、短期暴露か長期暴露か、いずれの結果であるのかは不明である。神経学的影響が一時的なものであるのかもわかっていない。

非常に幼若なラットに成熟ラットへの有効用量より低い用量でテトラクロロエテンを経口投与した 2 件の実験室研究で、神経毒性の可能性を示す持続的徴候が得られた。これが有意なあるいは実際の所見であるのかは不明である。このことがヒトに当てはまるのであれば、乳幼児や低年齢小児はテトラクロロエテンの神経毒性にとりわけ感受性が高いと考えられる。

テトラクロロエテンの免疫毒性の可能性は、現在の数少ないデータセットでは判断できない。

11.2　環境への影響評価

11.2.1　評価エンドポイント

陸生種、水生種、底質生息生物、下水処理工程における微生物について、評価が行なわれている。

11.2.2　環境リスクの判定例

大部分の既存化学物質については、生態系への影響を予測できる集積情報は限られている。こうした場合、予測無影響濃度(PNEC)の算出には経験的に算出したアセスメント係数が用いられる。PNEC は、それ以下では環境への有害影響が発現しない確率の境目となるレベルである。それ以下で化学物質が安全とみなされるレベルではない。PNEC は、最も低い NOEC、L(E)C_{50}、あるいは L(E)C_{10} といった毒性値を選び、適切なアセスメント係数で除して求める。各エンドポイントに対して、PEC(安全側に寄った推定暴露値)を選び、PNEC で除し、評価エンドポイントごとに安全側に寄った指数(PEC/PNEC)を出し、生態学的リスクが発生しうるかを判定する。そうした指数が 1 未満であれば、テトラクロロエテンは環境に対して重大なリスクをもたらす可能性は低いと結論される(EC, 2001)。

リスクアセスメントを行なうため、EU で産出され利用されると考えられる量は、主として 1994 年のデータに基づいている。総トン数および各地域における相対量に、それ以来何らかの変化が生じたことが認められている。結論を判断する上で、この点に留意する必要がある。そうした変化は、地域的濃度に影響を及ぼす可能性がもっとも高い。しかし、局所濃度の推定値は、テトラクロロエテン使用現場からの放出量やその規模といったより具体的な情報に基づいており、これらは大きく変化してはいないと考えられる(EC, 2001)。

11.2.2.1　陸生生物

テトラクロロエテンについては十分な陸生毒性データが報告されており、実測値から PNEC を得ることができるものの、その妥当性は疑わしい。慢性毒性試験が、無脊椎動物(ミミズ)、植物(カラスムギ)、土壌生息細菌の 3 栄養段階／種で行われている。報告されたもっとも低い NOEC は、ローム土での硝化作用に対する≦0.1 mg/kg 湿重量であった。アセスメント係数 10 を適用すると、$PNEC_{soil}$ は 0.01 mg/kg 湿重量になる。EU のリスク評価書でも、陸生種に対して $PNEC_{aquatic\ species}$ に基づく別の PNEC を算出している。その算出には平衡分配法が用いられ、詳細が EU Technical Guidance Document に記載されている(ECB, 2003)。算出の出発点は、水耕系中でテトラクロロエテンに暴露した陸生植物(交配種ポプラ)に対する LOAEC 38 mg/L であった(Dietz & Schnoor, 2001)。水耕溶液中での植物の暴露は土壌暴露ではないが、間隙水を介する暴露に相当すると考えられる。この試験では、暴露溶液からの蒸発の可能性を抑制する予防策が取られた。2 週間暴露はこの種に対しては急性毒性試験と考えられるため、アセスメント係数 1000 を適用し PNEC を 38 μg/L 水とした。EU の Technical Guidance Document(ECB, 2003)に記されている標準式を用いると、これは陸生種に対する PNEC 0.18 mg/kg 土壌、あるいは 0.24 mg/kg 土壌湿重量に相当した。実際の土壌生物毒性データから算出される PNEC (0.01 mg/kg 湿重量)は、水生

種のデータから算出されたこの PNEC より低いため、前者がリスクアセスメントに用いられた。

土壌中テトラクロロエテンの PEC_{local} は、$PEC_{regional}$ および $PEC_{continental}$ より高値を示した(PEC の算出に関しては、EC, 2001 参照)。製造・加工、ドライクリーニング、金属洗浄からの PEC_{local} は、それぞれ 3.9、0.06、2.5 µg/kg である。PEC/PNEC 比は 0.006～0.4 である。これらはすべて 1 未満であるため、テトラクロロエテンが陸生生物にとってリスクとなることは考えられない(EC, 2001)。

リスクアセスメントでは、テトラクロロエテンの大気中分解によって生じるトリクロロ酢酸の影響の可能性も検討した。トリクロロ酢酸は、陸生種に有害作用を示す主要な分解産物と考えられる。トリクロロ酢酸の $PNEC_{soil}$ は 2.4 µg/kg 乾重量である(EC, 2001 参照)。数箇所の土壌における測定レベルに基づき、一定の地域(たとえば、ドイツの黒い森)についてはリスクが確認されている。しかしながら、土壌中トリクロロ酢酸と大気中テトラクロロエテンの量的(および因果)関係には不確実性がある。土壌中トリクロロ酢酸は、一定の地理的条件下においてテトラクロロエテンの分解と沈着増加から主に生じるとの慎重な見方に基づき、一定の地域ではトリクロロ酢酸からのリスクを抑える必要があると一部の EU 加盟国は提言している。他の加盟国は、テトラクロロエテンが一定地域で土壌中のトリクロロ酢酸を高レベルにする唯一の原因であると結論するには、現在のデータベースは不十分であると考えている。また、広域でのトリクロロ酢酸濃度は懸念される問題ではあるが、テトラクロロエテンとの量的な関連づけや、この問題の地理的広がりを調査するため、さらなる作業が必要であるとも考えている。その作業は、適正数の地点における土壌、大気、雨水中での十分な物質収支調査をはじめとしたトリクロロ酢酸およびテトラクロロエテンの広範囲のモニタリングである。自然状態で土壌中に自然発生する可能性を探る検査と同様、最低 1 地点の土壌中で高レベルに検出されるトリクロロ酢酸の同位体フィンガープリント分析も試みるべきである (EC, 2001)。

11.2.2.2 水生生物

テトラクロロエテンについては、有効なデータ源から魚類、無脊椎動物、藻類への短期 $L(E)C_{50}$ が報告されている。それによると、淡水魚へのもっとも低い LC_{50}(96 時間)は 5 mg/L(ニジマス)、無脊椎動物へのもっとも低い EC_{50}(48 時間)は 8.5 mg/L(オオミジンコ)、藻類へのもっとも低い EC_{50}(72 時間)は 3.64 mg/L(クラミドモナスの一種 *Chlamydomonas reinhardtii*)である。

短期毒性データに加えて、魚類、ミジンコ、藻類で長期毒性データが報告されている。

魚類については、アメリカンフラッグフィッシュの幼生の生存に基づく 10 日間 NOEC が 1.99 mg/L、仔魚の生存に基づく 28 日間 NOEC が 2.34 mg/L である。EU Technical Guidance Document (ECB, 2003)に記載される長期試験の公認試験プロトコルに準じていないとはいえ、これらの試験は魚類の初期生活段階を含む 3 段階のライフサイクルを検討対象としている。全体的に、試験結果は魚類への長期暴露の影響に関し十分な証拠を示しているとみなされている。ミジンコについては、繁殖を指標とした 28 日間 NOEC の 0.51 mg/L が有効なデータ源から報告されている。淡水性藻類については、72 時間 EC_{10} が 1.77 mg/L との報告があり、これが長期 NOEC として採用される。

さまざまな栄養段階から長期 NOEC 3 値が測定され、うち 1 値が短期試験においてもっとも低い $L(E)C_{50}$ が測定された種のものであれば、アセスメント係数 10 が適用される。オ

オミジンコの 28 日間 NOEC である 0.51 mg/l にアセスメント係数 10 を適用すると、PNEC 51 µg/L が得られる。この値は、野外調査で影響がみられた濃度より一桁低い。

Table 13 に、EU リスクアセスメントからの PEC と測定レベルを、PEC/PNEC 比とともにまとめた。水中 PEC は、EU Technical Guidance Document (ECB, 2003)および適切なコンピュータモデリングプログラム(EC, 2001)を用いて算出された。PEC と PNEC を比較すると、全ライフサイクルおよび各用途カテゴリーでの PEC/PNEC 比は 1 未満であった。PEC および測定データに基づき、テトラクロロエテンは水生(地表水)環境にリスクを及ぼさないと考えられる。地下水へのリスクはこのアセスメント中では取り上げられていない。テトラクロロエテンの大気中での分解を通して生成されるトリクロロ酢酸の、地域的な地表水中濃度は懸念するには及ばないと結論された(EC, 2001)。

11.2.2.3 底質生息生物

底質に生息する生物へのテトラクロロエテンの毒性についてのデータは見当たらず、初期のスクリーニング値として $PNEC_{sediment}$ を計算するため平衡分配法が用いられた。以下の計算式に基づき、$PNEC_{sediment}$ は 277 mg/kg 質重量と算出された(from ECB, 2003)：

$$PNEC_{sed} = \frac{K_{sed\text{-}water}}{RHO_{sed}} \times PNEC_{water} \times 1000$$

$K_{sed\text{-}water}$ (底質-水分配係数)は 7.08 m^3/m^3
RHO_{sed} (湿性底質のかさ密度)は 1300 kg/m^3
$PNEC_{water}$ は 51 µg/L (i.e. $PNEC_{aquatic\ organisms}$).

Table 13: PECs and measured levels of tetrachloroethene in water.

Parameter	PEC (surface water) (µg/l)	PEC/PNEC
PEC_{local} (production and processing sites)		
Site A	0.02 (direct, based on detection limit)	0.000 4
Site B	0.01 (via wastewater treatment plants)	0.000 2
Site C	5 (direct)	0.098
Site D	0.085 (direct)	0.017
	0.07 (via wastewater treatment plants)	0.001 4
Site E	9.1 (direct)	0.18
	0.6 (via wastewater treatment plants)	0.012
Site F	4.2 (direct)	0.082
	0.28 (via wastewater treatment plants)	0.005 8
Dry cleaning	0.02	0.000 39
Metal cleaning	1.6	0.03
$PEC_{regional}$ and $PEC_{continental}$		
Regional	0.011	0.000 2
Continental	0.0016	0.000 03
Measured levels		
Surface water (realistic worst case based on a number of measurements)	5	0.1

この方法を用いて、水相を介する取込みだけを考慮し、底質の摂取からも取込みが起こることに注目する。もっとも高い $PEC_{local(sediment)}$(ECB, 2003)は 57 µg/kg と算出され、最高測定レベルは 50 µg/kg である。これらの数値を PNEC と比較すると、PEC/PNEC 比は 1 未満であり、したがってテトラクロロエテンが底質生息生物にとってリスクとなることは考えられない(EC, 2001)。

11.2.2.4　下水処理工程における微生物

化学物質は下水処理場の微生物活動に有害影響を及ぼす可能性があるため、$PNEC_{microorganisms}$ の算出が行なわれた。PNEC は有意な影響が起こる濃度で算出せねばならず、処理場内での化学物質の貯留時間に相当する短時間測定値データの使用が望ましい。用いるアセスメント係数は、微生物への影響に関する入手可能なデータによって決まる。試験が硝化細菌で行われた場合、作用濃度は放流水濃度と直接比較する。他の試験につい

ては、10～100 の範囲のアセスメント係数が適用される。テトラクロロエテンについては、微生物への毒性が観察されるのは約 100 mg/L においてである。毒性は、硝化細菌である *Nitrosomonas* sp.を用いて観察する。この試験は、繊毛虫テトラヒメナピリフォルミス(*Tetrahymena pyriformis*)を用いる試験に比べて、下水処理場にはより適していると考えられる。24 時間 EC_{50} が 112 mg/L と報告され、EU Technical Guidance Document (ECB, 2003)の勧告によって、この数値をアセスメント係数 10 で除し、テトラクロロエテンの $PNEC_{microorganisms}$ が 11.2 mg/L と算出される。

もっとも高い $PEC_{sewage\ treatment\ plants}$(ECB, 2003)は 16 µg/L と算定され、都市下水処理場の最高測定レベルは 23 µg/L である。これらの数値を PNEC と比較すると、PEC/PNEC 比は 1 未満となり、テトラクロロエテンが下水処理場の微生物にとってリスクとなることは考えられない(EC, 2001)。

11.2.2.5 大気中テトラクロロエテンからの植物へのリスク

EU リスク評価書の報告担当機関(EC, 2001)は、大気中テトラクロロエテンからの植物へのリスクについて別個の評価を実施した。EU Technical Guidance Document (ECB, 2003)には、植物に対する PNEC を設定する一定の枠組みがない。代わりに、試験条件の特性および試験生物の種類を考慮しながら、入手可能な試験情報を用いて PNEC が算出された。暴露条件、暴露濃度などに関して有効と考えられた試験から PNEC が求められた。樹木、穀物、鑑賞／野生植物、コケを網羅する広範囲の種について結果が得られた。さまざまなパラメータがエンドポイントとしてモニターされ、反応は幅広い感受性を示している。NOEC については§10.2.4 に報告した。

従来の PNEC 算出方法は、もっとも低い NOEC を確認し、アセスメント係数を適用することである。試験で算出されたもっとも低い NOEC(Table 12 に収載する改定 NOEC から)は、春期暴露のマメ(*Phaseolus vulgaris*)への 46 µg/m³ であった。同種は 1 年の後半時期には、同一エンドポイントに対して NOEC≧2056 µg/m³ を示す。春期暴露のデータを異なる方法で処理すると、EC_{10} は 48 µg/m³ となる(Table 11 参照)。本実験では対照植物は低レベルのテトラクロロエテンに暴露されたものの(軽微な汚染に起因)、マメの既存対照はマメがこれらのチャンバ内で有意な影響を受けなかったことを示した。トウヒとマツで EC_{10} を算出するさいに得られた非常に広い信頼限界は、これらの結果の信頼性が高くないことを意味している。したがって、もっとも低い有効な NOEC として採用されるのはマメに対する 46 µg/m³ である。

この結果にどんなアセスメント係数を適用するかについては、複数の側面から考慮する

必要がある。この実験では、暴露条件は野外条件に非常に近いものであったが、暴露濃度を維持するための封じ込めに関する要件のみが異なっていた。暴露は、出芽後からのマメの全生涯に及んだ。別の季節に暴露を繰り返し、2 回の暴露間の感受性の相違について妥当な説明がなされ、NOEC が 46 μg/m^3 となる暴露がもっとも感受性が高い条件下にあることが示唆された。NOEC が指標とするエンドポイントは種子鞘の産出であり、これは収穫の尺度であるのと同時に繁殖の尺度でもある。明確には述べられていないが、種子鞘のバイオマス減少は、種子数の減少ではなく種子重量の減少に起因することが想定される。つまり、種子は実ったが、暴露の結果によりその生長が遅くなったということである。したがってこの影響は、他種にみられる光合成能力低下ならびにその結果としての生長抑制を示す他の所見と一致しており、有害な繁殖毒性を示唆するものは全くない。実験が観察したのは全体として、重要な種を網羅するように選ばれた 12 種と、影響を受ける可能性が高いとあらかじめみなされていた種であった。まとめてみると、対象となった種の範囲と野外に似た暴露条件は、実験から環境に外挿する上で少なくともいくつかの一般的な不確実性を伴うため、マメの NOEC に 10 未満のアセスメント係数を適用することが考えられた。この場合は見習う前例がないので、安全性を重視した方法として、アセスメント係数 5 が提唱された。その結果、PNEC 9.2 μg/m^3 が算出された。

テトラクロロエテンの影響に対する当初の懸念はマツやトウヒといった樹木に関係しており、これらが第 3 の種であるブナとともに実験に組み込まれた。マツとトウヒの測定値から高濃度のテトラクロロエテンが生長(幹周りと樹高)に影響を及ぼすことがわかり、ロジスティック曲線当てはめ法によって NOEC の 319 μg/m^3 (マツ)と 387 μg/m^3 (トウヒ)が算定された。葉損傷の観察からは低濃度での影響が指摘され、トウヒとマツ双方で NOEC は 109 μg/m^3 となった。樹木の一生に比例して暴露した期間は短かったが、完全な生長時期をカバーしており、翌年の春に影響を調べるため樹木を越冬させた。樹木は若く(樹齢 3 年の若木)、影響が認められたのは他の実験における古木の針葉であった。これに対して、未熟な葉は成熟した葉より感受性が高いことが証明されている。もっとも若い針葉群が植物の生長にはもっとも重要であり、7 歳までの針葉を有する種においてさえ、光合成能の少なくとも 70%はもっとも新しい年の針葉が有している。この場合もやはり暴露条件は野外条件にきわめて近いと考えられた。こうした側面のバランスを取りながら、しかし暴露した期間が比較的短いことに配慮しながら、樹木の NOEC にアセスメント係数を適用することが慎重に考慮された。どんな係数を適用するのかがはっきりしない中、NOEC 3 値のうちもっとも低い値に係数 10 を適用し、PNEC 11 μg/m^3 が求められた。これは針葉の黄変を指標としており、黄変の程度が樹木の生死や生長にどのくらい重要であるかは明らかでないため、この値は多少安全側に寄ったものである(EC, 2001)。

PNEC 算出の第 3 の方法では、統計学的な外挿法が用いられた。NOEC の一連の改定値

は、10 種については実際値を含んでいる。2 種については試験した最高濃度で影響は出なかったが、そうした場合には最高試験濃度の限界値が用いられた。対数正規分布を想定した Aldenberg と Slob(1993)の手法では、信頼度 50%で種の 95%を保護する有害濃度 HC_5(50%)として 41 μg/m³ が得られた。想定分布へのデータセットの当てはめは Kolmogorov-Smirnov 検定では棄却されない。ちなみに、この限界のない 2 値を含まないデータセット(すなわち 10 値)では、HC_5 (50%)の 37.5 μg/m³ が得られた。アセスメント係数 5 が適当であると考えられた。統計学的にみると、有効な数値の数は検定法の条件を満たしている。種を代表するという点から、水生生物で設定された基準が直接適用できないのは、ここでは植物のみが検討されているからである。データセットは 12 種を含み、EU を代表するさまざまな植物種が網羅されている。その数は水生種に望ましいとされる 15 種には満たない。しかし、総じて植物は水生生物より同質的な集団である。測定したエンドポイントのうちもっとも感受性の高いものがいずれの場合でも採択されている。エンドポイントは、大部分が生長(葉への影響は生長より低濃度で発現するが)あるいは繁殖(鞘の重量など)に関係している。ところが、この分野では前例が不足している。データセットにはコケに対する 2 つの“限界がない NOEC”が含まれている。したがって、安全性を重視して HC_5 にアセスメント係数 5 を用いる方法がとられる。こうして PNEC は 8.2 μg/m³ と算定される(EC, 2001)。

これら 3 通りの方法によって、9.2、11、8.2 μg/m³ といった類似した結果が得られる。こうして、リスクアセスメントでは大気から暴露される植物に対する PNEC として最も低い値(8.2 μg/m³)が選ばれた(EC, 2001)。

専門家のアセスメントでは、テトラクロロエテンの大気への影響のリスク判定を 3 側面から検討した。すなわちテトラクロロエテンの植物への直接の影響、毒性代謝物の生成をもたらす大気中分解、オゾン形成や破壊の可能性である。

まず、環境中で計算および測定されたレベルと PNEC の比較が行なわれた。製造・加工現場で測定され、合理的な最悪ケースを表すと考えられるもっとも高い値は 36 μg/m³ であり、PEC/PNEC 比は 4.4(1 を上回る)となる。(EU [2001]も別の製造現場で PEC を算出し、PNEC を下回ることを認めた。PEC の計算値は、ドライクリーニング[4.4 μg/m³]、金属洗浄[7.7 μg/m³]、地域のバックグラウンド[0.88 μg/m³]となり、これらすべてで PEC/PNEC 比は 1 を下回る[それぞれ 0.54、0.94、0.11].)

第 2 に、テトラクロロエテンは対流圏でヒドロキシラジカルや塩素ラジカルといった化学種と反応し、酸性の分解産物を生じる。

第 3 の側面は、低層オゾン形成や成層圏オゾン破壊といったより間接的な影響に関係する。対流圏におけるテトラクロロエテンの反応性(半減期は 3～5 ヵ月前後)は、対流圏オゾン形成に深くは関与しないと考えられる。気相光分解とレインアウト(雨滴への溶け込み)は、対流圏からのテトラクロロエテンの除去においてはあまり重要ではないと考えられている。対流圏中のテトラクロロエテンの寿命は短く、成層圏に入る量は少ない。成層圏オゾン破壊についての調査研究は、他のオゾンを破壊する化学物質と比べて可能性は有意に低いものの、テトラクロロエテンがオゾン破壊物質であると述べている。対流圏におけるテトラクロロエテンの分解産物は成層圏に入る可能性があり、そのうち四塩化炭素は既知のオゾン破壊物質である。テトラクロロエテンの分解によって成層圏に入る四塩化炭素の量は、放出原因が他である場合に比べて無視できると考えられる。テトラクロロエテンが直接的に、あるいはその分解産物を介して間接的にオゾン破壊に関与することを示す量的データは見当たらない。オゾン破壊に関する専門家作業部会(WMO, 1991)は、クロロフルオロカーボン(CFC)、ヒドロクロロフルオロカーボン(HCFC)、四塩化炭素、1,1,1-トリクロロエタン(1,1,1-trichloroethane)などのオゾンを減少させる化学物質に比べて、テトラクロロエテンのオゾン破壊への関与は無視できるほどであると考えている。テトラクロロエテンが、地球温暖化の大きな原因になることは考えられない(EC, 2001)。

テトラクロロエテンが製造され中間体として加工される現場においては、大気中への放出から植物に悪影響を与えるリスクを制限する必要があると結論づけられた。しかし、PEC/PNEC 比が 1 を超えたのは 1 ヵ所に過ぎないのである。ドライクリーニングや金属洗浄過程において、テトラクロロエテン使用から植物に対するリスクが生じることは考えられない。

11.2.3　環境リスク評価における不確実性

特定の地域においてトリクロロ酢酸が土壌中に高濃度に存在することに、テトラクロロエテンが単独のあるいは主な原因として(そうであれば)どの程度までかかわっているのかは不明である。

12.　国際機関によるこれまでの評価

IARC はテトラクロロエテンを、発がん性のヒトでの限られた証拠と実験動物での十分な証拠に基づき、ヒトに対しておそらく発がん性を示すとしてグループ 2A に分類した。

WHO は、マウス(Buben & O'Flaherty, 1985)およびラット(Hayes et al., 1986)の亜慢性

毒性試験でみられた肝臓病変の用量反応関係に基づき、テトラクロロエテンの経口 TDI 14 μg/kg 体重を勧告している。種間変動の 10、種内変動の 10、“発がんの可能性”の 10 からなる不確実係数 1000 を、肝毒性を指標とした NOAEL 14 mg/kg 体重/日に適用して TDI を算出した。主要試験の期間が短いことに対する不確実係数の追加は、“テトラクロロエテンのデータベースと 2 件の critical study(重要試験)のうち 1 件で飲料水を介する取込み量の適用に関する検討事項を考慮して”、不必要とみなされた(WHO, 2003)。

WHO 作業グループによってテトラクロロエテンの大気質指針(air quality guidelines)の 0.25 mg/m^3 が勧告されている。選ばれた critical study はドライクリーニング作業員の長期暴露に関するもので、暴露濃度の中央値 102 mg/m^3 における腎臓への軽度な影響を示唆している(Mutti et al., 1992)。この LOAEC は職業暴露から連続暴露に変換するため 4.2(168 vs 40 時間／週)で除し、不確実係数 100 が適用された。不確実係数は 2 個の係数 10 からなり、1 個は LOAEC の使用(NOAEC の代わり)に対して、他の 1 個は感受性における個体差を考慮して適用された(WHO, 2000)。

REFERENCES

Abdul AS, Gibson TL, Rai DN (1987) Statistical correlations for predicting the partition coefficient for non-polar organic contaminants between aquifer organic carbon and water. *Hazardous Waste and Hazardous Materials*, 4(3):211–222 [cited in EC, 2001].

Abrahamsson K, Dryssen D, Jogebrant G, Krysell M (1989) Halocarbon concentrations in Askeröfjorden related to the water exchange and inputs from the petrochemical site at Stenungsund. *Vatten*, 45:3–8 [cited in IARC, 1995; EC, 2001].

Abrahamsson K, Ekdahl A, Collen J, Pedersén M (1994) Marine algae — A source of trichloroethylene and perchloroethylene. *Limnology and Oceanography*, 40(7):1321–1326 [cited in EC, 2001].

Aggazzotti G, Predieri G (1986) Survey of volatile halogenated organics (VHO) in Italy. Levels of VHO in drinking waters, surface waters and swimming pools. *Water Research*, 20(8):959–963.

Aggazzotti G, Fantuzzi G, Predieri G, Righi E, Moscardelli S (1994) Indoor exposure to perchloroethylene (PCE) in individuals living with dry-cleaning workers. *Science of the Total Environment*, 156:133–137.

Ahel M, Giger W, Molnar-Kubica E, Schaffner C (1984) *Organic micropollutants in surface waters of the Glatt valley, Switzerland. Analysis of organic micropollutants in water*. Brussels, Commission of the European Communities, pp. 280–288 (EUR 8518) [cited in EC, 2001].

Aitio A, Pekari K, Jarvisalo J (1984) Skin absorption as a source of error in biological monitoring. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 10:317–320 [cited in de Raat, 2003].

Alberti J (1989) Analysierbarkeit von halogenorganischen Verbindungen in Gewässern. *VDI-Berichte*, 745:373–393 [cited in EC, 2001].

Aldenberg T, Slob W (1993) Confidence limits for hazardous concentrations based on logistically distributed NOEC toxicity data. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 25:48–63.

Alexander HC, McCarty WM, Bartlett EA (1978) Toxicity of perchloroethylene, trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethylene and methylene chloride to fathead minnows. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 20:344–352 [cited in EC, 2001].

Altmann L, Bottger A, Wiegand H (1990) Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 62:493–499 [cited in de Raat, 2003].

Altmann L, Wiegand H, Bottger A, Elstermeier F, Winneke G (1992) Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of acute repeated perchloroethylene exposure. *Applied Psychology, An International Review*, 41(3):269–279.

Altmann L, Neuhann HF, Kramer U, Witten J, Jermann, E (1995) Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of chronic low-level tetrachloroethylene exposure measured in neighborhoods of dry cleaning shops. *Environmental Research*, 69:83–89.

Anders MW (1990) Glutathione-dependent bioactivation of xenobiotics: Implications for mutagenicity and carcinogenicity. In: *Xenobiotics and cancer: implications for chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy: proceedings of the 21st international symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo*. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, pp. 89–99 [cited in de Raat, 2003].

Andrys C, Hanovcova I, Chylkova V, Tejral J, Eminger S, Prochazkova J (1997) Immunological monitoring of dry-cleaning shop workers — exposure to tetrachloroethylene. *Central European Journal of Public Health*, 5:136–142.

Angerer J, Schaller KH, eds (1991) *Analyses of hazardous substances in biological materials. Vol. 3.* Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft mbH.

Anna CH, Maronpot RR, Pereira MA, Foley JF, Malarkey DE, Anderson MW (1994) *Ras* proto-oncogene activation in dichloroacetic acid-, trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumours in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis*, 15:2255–2261.

Anonymous (1978) Dry-cleaned [*sic*] breast milk poisons baby. *Medical World News*, 19:6 [cited in de Raat, 2003].

Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K (1995) Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37:797–806 [cited in de Raat, 2003].

Aranyi C, O'Shea WJ, Graham JA (1986) The effects of inhalation of organic chemical air contaminants on murine host defences. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6:713–720 [cited in de Raat, 2003].

Asal NR, Geyer JR, Risser DR, Lee ET, Kadamani S, Cheng N (1988) Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions. *Cancer Detection and Prevention*, 13:263–279.

Aschengrau A, Ozonoff D, Paulu C, Coogan P, Vezina R, Heeren T, Zhang Y (1993) Cancer risk and tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts. *Archives of Environmental Health*, 48:284–292 [cited in de Raat, 2003].

Aschengrau A, Paulu C, Ozonoff D (1998) Tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer. *Environmental Health Perspectives*, 106:947–953.

Aschengrau A, Rogers S, Ozonoff A (2003) Perchloroethylene-contaminated drinking water and the risk of breast cancer: additional results from Cape Cod, Massachusetts, USA. *Environmental Health Perspectives*, 111(2):167–173.

Atkinson R (1985) Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical Reviews*, 85:69–201 [cited in EC, 2001].

Atkinson R, Carter WPL (1984) Kinetics and mechanisms of the gas phase reactions of ozone with organic compounds under atmospheric conditions. *Chemical Reviews*, 84:69–201.

Atkinson R, Baulch DL, Cox RA, Hampson RF Jr, Kerr JA, Troe J (1992) Evaluated kinetic and photochemical data for atmospheric chemistry. Supplement IV. *Atmospheric Environment*, 26A:1187–1230 [cited in EC, 2001].

Atri FR (1985) *Chlorierte Kohlenwasserstoffe in der Umwelt I.* Stuttgart, Fischer (Schriftenreihe Verein WaBoLu-Hygiene 60) [cited in EC, 2001].

ATSDR (1997) *Toxicological profile for tetrachloroethylene (update).* Atlanta, GA, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR/TP-97/18) [cited in de Raat, 2003].

Austin H, Delzell E, Grufferman S, Levine R, Morrison AS, Stolley PD, Cole P (1987) Case–control study of hepatocellular carcinoma, occupation and chemical exposures. *Journal of Occupational Medicine*, 29:665–669.

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ, Carroll JJ (1980) Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by the bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). In: Haque R, ed. *Dynamics, exposure and hazard assessment of toxic chemicals.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science, pp. 379–392 [cited in EC, 2001].

Bartsch H, Malaveille C, Barbin A (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadiene and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450 linked microsomal mono-oxygenases. *Archives of Toxicology*, 41:249–277 [cited in de Raat, 2003].

Bauer C, Dietze C (1992) *Phytotoxizitätstest en eniner monokotylen pflanzenart (Hafer,* Avena sativa *L) mit tetrachloroethen mach dem verfahrensvorschlag 'Phytotoxizitätest an einer monokotylen pflanzenart (*Avena sativa *L) und einer dikotylen pflanzenart (*Brassica rapa *ssp. Rapa Metzg)'.* Geneva, Battelle Europe [cited in EC, 2001].

Bauer U (1991) Occurrence of tetrachloroethylene in the Federal Republic of Germany. *Chemosphere*, 23(11–12):1777–1781.

Bazin C, Chambon P, Bonnefille M, Larbaigt G (1987) Compared sensitivity of luminescent marine bacteria (*Photobacterium phosphoreum*) and *Daphnia* bioassays. *Sciences de l'eau*, 6:403–413 [cited in EC, 2001].

Beliles RP, Brusick DJ, Mecler FJ (1980) *Teratogenic–mutagenic risk of workplace contaminants: Trichloroethylene, perchloroethylene and carbon disulfide.* Washington, DC, United States Department of Health, Education and Welfare (Contract No. 210-77-0074) [cited in de Raat, 2003].

Benane SG, Blackman CF, House DE (1996) Effect of perchloroethylene and its metabolites on intercellular communication in clone 9 rat liver cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48:427–437.

Beneš V, Frantik E, Horváth M, Kožená L (1986) Vigilance performance paralleled with blood levels of solvents: acetone, styrene, tetrachloroethylene. *Activitas Nervosa Superior*, 28:234–236.

Benoit FM, Davidson WR, Lovett AM, Nacson S, Ngo A (1985) Breath analysis by API/MS — human exposure to volatile organic solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 55:113–120 [cited in de Raat, 2003].

Bergamaschi E, Mutti A, Bocchi MC, Alinovi R, Olivetti G, Ghiggeri GM, Franchini I (1992) Rat model of perchloroethylene-induced renal dysfunction. *Environmental Research*, 59:427–439 [cited in de Raat, 2003].

Berger T, Horner CM (2003) In vivo exposure of female rats to toxicants may affect oocyte quality. *Reproductive Toxicology*, 17:273–281.

Berlin M, Gage JC, Gullberg B, Holm S, Knutsson P, Eng C, Tunek A (1980) Breath concentration as an index of the health risk from benzene. Studies on the accumulation and clearance of inhaled benzene. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 6:104–111 [cited in de Raat, 2003].

Berode M, Boillat MA, Guillemin MP, Wu MM, Savolainen H (1990) Demethylation pathways in caffeine metabolism as indicators of variability in 1,1,1-trichloroethane oxidation in man. *Pharmacology and Toxicology*, 67:41–46.

Birner G, Rutkowska A, Dekant W (1996) *N*-Acetyl-S-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine and 2,2,2-trichloroethanol. Two novel metabolites of tetrachloroethylene in humans after occupational exposure. *Drug Metabolism and Disposition*, 24:41–48 [cited in de Raat, 2003].

Biswas N, Zytner RG, Jatindr BK (1992) Model for predicting PCE desorption from contaminated soils. *Water Environment Research*, 64(2):170–178 [cited in EC, 2001].

Blair A, Decoufle P, Grauman D (1979) Causes of death among laundry and dry-cleaning workers. *American Journal of Public Health*, 69:508–511.

Blair A, Tolbert PE, Thomas T, Grauman D (1986) Mortality among dry cleaners. *La Medicina del Lavoro*, 77:82–83 (abstract).

Blair A, Stewart PA, Tolbert PE, Grauman D, Moran FX, Vaught J, Rayner J (1990) Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *British Journal of Industrial Medicine*, 47:162–168.

Blair A, Petralia SA, Stewart PA (2003) Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Annals of Epidemiology*, 13:50–56.

Blum DJW, Speece RE (1991) Quantitative structure activity relationships for chemical toxicity to environmental bacteria. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 22:198–224.

Bohlen H, Hicke K, Stöbel AO, Zierott M, Thiemann W (1989) Die Belastung der Unterweser im bremischen Raum mit Halogenorganika und Phosphorsäureestern I. *Vom Wasser*, 72:185–197 [cited in EC, 2001].

Boice JD Jr, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK (1999) Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 56:581–597.

Bois FY, Gelman A, Jiang J, Maszle DR, Zeise L, Alexeef G (1996) Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Archives of Toxicology*, 70:347–355.

Bolt HM, Laib RJ, Filser JG (1982) Reactive metabolites and carcinogenicity of halogenated ethylenes. *Biochemical Pharmacology*, 31:1–4.

Bonnet P, Francin J-M, Gradski D, Raoult G, Zissu D (1980) Determination of the lethal concentration-50 of the principal chlorinated hydrocarbons in the rat. *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 41:317–321 [cited in de Raat, 2003].

Bosco MG, Figa-Talamanca I, Salerno S (1987) Health and reproductive status of female workers in dry cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 59:295–301.

Böttger A, Elstermeier F (1989) *Belastung der Bevölkerung durch organische Lösungsmittel.* Umwelt Bundesamtes, 31 May 1989 (Final report on Project No. 10606058) [cited in de Raat, 2003].

Boulet L-P (1988) Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. Reactive airway dysfunction syndrome or occupational asthma? *Chest*, 94:476–481.

Bouwer EJ, McCarty PL (1982) Removal of trace chlorinated organic compounds by activated carbon and fixed-film bacteria. *Environmental Science and Technology*, 16(2):836–843 [cited in EC, 2001].

Bouwer EJ, McCarty PL (1983) Transformations of 1- and 2-carbon halogenated aliphatic organic compounds under methanogenic conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 45(5):1286–1294 [cited in EC, 2001].

Bouwer EJ, Rittmann BE, McCarty PL (1981) Anaerobic degradation of halogenated 1- and 2-carbon organic compounds. *Environmental Science and Technology*, 15(5):596–599 [cited in EC, 2001].

Brack W, Rottler H (1994) Toxicity testing of highly volatile chemicals with green algae. *Environmental Science and Pollution Research International*, 1(4):223–228.

Brancaccio A, Mazza V, DiPaolo R (1971) Renal function in experimental tetrachloroethylene poisoning. *Folia Medica (Naples, Italy)*, 54:233–237 [cited in de Raat, 2003].

Bringmann G, Kühn R (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten stanardisierten Testverfahren. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15(1):1–6 [cited in EC, 2001].

Briving C, Jacobson I, Hamberger A, Kjellstrand P, Haglid KG, Rosengren LE (1986) Chronic effects of perchloroethylene and trichloroethylene on the gerbil brain amino acids and glutathione. *Neurotoxicology*, 7:101–108.

Broderius S, Kahl M (1985) Acute toxicity of organic chemical mixtures to the fathead minnow. *Aquatic Toxicology*, 6:307–322 [cited in EC, 2001].

Brodkin CA, Daniell W, Checkoway H, Echeverria D, Johnson J, Wang K, Sohaey R, Green D, Redlich C, Gretch D, Rosenstock L (1995) Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine*, 52:679–685.

Bronzetti G, Bauer C, Corsi C, Del Carratore R, Galli A, Nieri R, Paolini M (1983) Genetic and biochemical studies on perchloroethylene in vitro and in vivo*. Mutation Research*, 116:323–331 [cited in de Raat, 2003].

Brooke DN, Crookes MJ, Howe PD (1993) *Environmental hazard assessment: Tetrachloroethylene.* Watford, Building Research Establishment [cited in EC, 2001].

Brown D (1978) Chlorinated solvents in sewage works. *Effluent and Water Treatment Journal*, 18(3):110–117.

Brown DP, Kaplan SD (1987) Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *Journal of Occupational Medicine*, 29:535–541 [cited in de Raat, 2003].

Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP (1997) Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicology and Industrial Health*, 13:407–484.

Bruckmann P, Kersten W, Hagedorn B, Ball M, Paepke O, Funcke W, Theisen J (1989) Immissionsmessungen halgenierter organischer Verbindungen in Hamburg. *VDI-Berichte*, 745:209–234 [cited in EC, 2001].

BUA (1993) *Tetrachloroethylene*. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, S. Hirzel (BUA Report 139) [cited in EC, 2001].

Buben J, O'Flaherty E (1985) Delineation of the role of metabolism in the hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene: a dose effect study. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 78:105–122 [cited in de Raat, 2003].

Buccafusco RJ, Ells SJ, LeBlanc GA (1981) Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26(4):446–452 [cited in EC, 2001].

Cai SX, Huang MY, Chen Z, Liu YT, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Seiji K, Inoue O, Ikeda M (1991) Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Industrial Health*, 29:111–121.

Call DJ, Brooke LT, Ahmad N, Richter JE (1983) *Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA 600/3-83-095; NTIS PB83-283665) [cited in EC, 2001].

Carlson GP (1983) Epinephrine-induced cardiac arrhythmias in rabbits exposed to tetrachloroethylene. *Toxicology Letters*, 19:113–117 [cited in de Raat, 2003].

Carpenter CP (1937) The chronic toxicity of tetrachloroethylene. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 19:323–336 [cited in de Raat, 2003].

Cavalleri A, Gobba F, Paltrinieri M, Fantuzzi G, Righi E, Aggazzotti G (1994) Perchloroethylene exposure can induce colour vision loss. *Neuroscience Letters*, 179:162–166.

Cerna N, Kypenova H (1977) Mutagenic activity of chloroethylenes analysed by screening system tests. *Mutation Research*, 46:214–215 [cited in de Raat, 2003].

Chang YM, Tai CF, Yang SW, Chen CJ, Shih TS, Lin RS, Liou SH (2003) A cohort mortality study of workers exposed to chlorinated organic solvents in Taiwan. *Annals of Epidemiology*, 13:652–660.

Chen H-H, Chan M-H, Fu S-H (2002) Behavioural effects of tetrachloroethylene exposure in rats: acute and subchronic studies. *Toxicology*, 170:201–209.

Chiou CT, Freed VH, Peters LJ, Kohnert RL (1980) Evaporation of solutes from water. *Environment International*, 3:231–236 [cited in EC, 2001].

Choi YH, Kim N, Seo YS, Choi SJ, Yang JO, Lee EY, Hong SY, Lee HS (2003) ARF requiring hemodialysis after accidental perchloroethylene ingestion. *American Journal of Kidney Disease*, 41:E11.

Christensen BV, Lynch HJ (1933) The effect of anthelminthics on the host. I. Tetrachloroethylene. II. Hexylresorcinol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 48:311–316 [cited in de Raat, 2003].

Class T, Ballschmiter K (1987) Global baseline pollution studies. X. Atmospheric halocarbons: global budget estimations for tetrachloroethene, 1,2-dichloroethane, 1,1,1,2-tetrachloroethane and hexachlorobutadiene. Estimation of the hydroxyl radical concentrations in the troposphere of the northern and southern hemisphere. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 327:198–204 [cited in EC, 2001].

Clement International Corporation (1990) *Tetrachloroethylene (AAMRL-TR-90-072). Development and validation of methods for applying pharmacokinetic data in risk assessment. Vol. III.* Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, Harry G. Armstrong Aerospace Medical Research Laboratory [cited in de Raat, 2003].

Cohn P, Klotz J, Bove F, Berkowitz M, Fagliano J (1994) Drinking water contamination and the incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Environmental Health Perspectives*, 102:556–561 [cited in de Raat, 2003].

Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS (1985) Genotoxicity of organic chemical frequently found in the air of mobile homes. *Toxicology Letters*, 25:33–40 [cited in de Raat, 2003].

Costa AK, Ivanetich KM (1980) Tetrachloroethylene metabolism by the hepatic microsomal cytochrome P-450 system. *Biochemical Pharmacology*, 29:2863–2869 [cited in de Raat, 2003].

Costa AK, Ivanetich KM (1984) Chlorinated ethylenes: their metabolism and effect on DNA repair in rat hepatocytes. *Carcinogenesis*, 5:1629–1636 [cited in de Raat, 2003].

Czuczwa J, Leuenberger C, Giger W (1988) Seasonal and temporal changes of organic compounds in rain and snow. *Atmospheric Environment*, 22(5):907–916 [cited in EC, 2001].

Dallas CE, Muralidhara S, Chen XM, Ramanathan R, Varkonyi P, Gallo JM, Bruckner JV (1994a) Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128:60–68.

Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, Varkonyi P, Tackett RL, Bruckner JV (1994b) Use of tissue disposition data from rats and dogs to determine species differences in input parameters for a physiological model for perchloroethylene. *Environmental Research,* 67:54–67 [cited in de Raat, 2003].

Dallas CE, Chen XM, O'Barr K, Muralidhara S, Varkonyi P, Bruckner JV (1994c) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for perchloroethylene using tissue concentration–time data. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 128:50–59.

Dallas CE, Chen XM, Murildahara S, Varkonyi P, Tackett RL, Bruckner JV (1995) Physiologically based pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species, dose and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 44:301–317.

Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R (1998) Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 279:1477–1482.

Daniel JW (1963) The metabolism of ^{36}Cl-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 12:705–802 [cited in de Raat, 2003].

Danneberg G (1993) *Auswirkungen von tetrachlorethen auf die aktivität der bodenmikroflora*. Geneva, Battelle Europe [cited in EC, 2001].

Dawes VJ, Waldock MJ (1994) Measurement of volatile organic compounds at UK national monitoring plan stations. *Marine Pollution Bulletin*, 28(5):291–298.

De Bruin WP, Kotterman MJJ, Posthumus MA, Schraa G, Zehnder AJB (1992) Complete biological reductive transformation of tetrachloroethylene to ethane. *Applied and Environmental Microbiology*, 56(6):1996–2000 [cited in EC, 2001].

Dekant W, Haug R, Henschler D (1985) Absorption, elimination and metabolism of tetrachloroethylene. *Nauyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 329:R24 (abstract) [cited in de Raat, 2003].

Dekant W, Metzler M, Henschler D (1986a) Identification of *S*-1,2,2-trichlorovinyl-*N*-acetylcysteine as urinary metabolite to tetrachloroethylene bioactivation through glutathione conjugation as a possible explanation for its nephrotoxicity. *Journal of Biochemical Toxicology*, 1:57–72 [cited in de Raat, 2003].

Dekant W, Vamvakas S, Berthold K, Schmidt S, Wild D, Henschler D (1986b) Bacterial beta-lyase mediated cleavage and mutagenicity of cysteine conjugates derived from the nephrocarcinogenic alkanes trichloroethylene, tetrachloroethylene and hexachlorobutadiene. *Chemico-Biological Interactions*, 60:31–45 [cited in de Raat, 2003].

Dekant W, Berthold K, Vamvakas S, Henschler D, Anders MW (1988) Thioacylating intermediates as metabolites of *S*-(1,2,2-dichlorovinyl)-L-cysteine and *S*-(1,2,2-trichlorovinyl)-L-cysteine formed by cysteine conjugate beta-lyase. *Chemical Research in Toxicology*, 1:175–178 [cited in de Raat, 2003].

Dekant W, Birner G, Werner M, Parker J (1998) Glutathione conjugation of perchloroethylene in subcellular fractions from rodent and human liver and kidney. *Chemico-Biological Interactions*, 116:31–43.

Demond AH (1982) *A source of tetrachloroethylene in the drinking water of New England: An evaluation of the toxicity of tetrachloroethylene and the prediction of its leaching rates from vinyl-lined asbestos-cement pipe* [MS Thesis]. Cambridge, MA, Massachusetts Institute of Technology.

de Raat K (2003) *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER).* Stockholm, National Institute for Working Life (Arbete och Hälsa NR 2003:14; ISBN 91-7045-695-X).

Derwent RG, Jenkin ME (1990) *Hydrocarbon involvement in photochemical ozone formation in Europe*. Harwell, United Kingdom Atomic Energy Authority, May (Report No. AERE R 13736).

Dietz AC, Schnoor JL (2001) Phytotoxicity of chlorinated aliphatics to hybrid poplar (*Populus deltoides × nigra* DN34). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20(2):389–393 [cited in EC, 2001].

Dilling WL (1977) Interphase transfer processes. II. Evaporation rates of chloromethanes, ethanes, ethylenes, propanes and propylenes from dilute aqueous solutions. Comparisons with theoretical predictions. *Environmental Science and Technology*, 11(4):405–409 [cited in EC, 2001].

Dilling WL, Tefertiller NB, Kallos GJ (1975) Evaporation rates and reactivities of methylene chloride, chloroform, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and other chlorinated compounds. *Environmental Science and Technology*, 9(9):833–838 [cited in EC, 2001].

DiStefano TD, Gossett JM, Zinder SH (1991) Reductive dechlorination of high concentrations of tetrachloroethylene to ethene by an anaerobic enrichment culture in the absence of methanogenesis. *Applied and Environmental Microbiology*, 57(8):2287–2292 [cited in EC, 2001].

DiStefano TD, Gosset JM, Zinder SH (1992) Hydrogen as an electron donor for dechlorination of tetrachloroethylene by an anaerobic mixed culture. *Applied and Environmental Microbiology*, 58(11):3622–3629 [cited in EC, 2001].

Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM (1996) An investigation into the activation and deactivation of chlorinated hydrocarbons to genotoxins in metabolically competent human cells. *Mutagenesis*, 11:247–274.

Doorgeest T, Meijer PB, De Mik G (1986) *Chronische Effecten Tengevolge van Blootstelling aan Organische Oplosmiddelen.* Voorburg, Directorate General of Labour, Ministry of Social Affairs and Employment (Report No. S29-1) [cited in de Raat, 2003].

Doust HG, Huang J-C (1992) The fate and transport of hazardous chemicals in the subsurface environment. *Water Science and Technology*, 25(1):169–176.

Doyle P, Roman E, Beral V, Brookes M (1997) Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occupational and Environmental Medicine*, 54:848–853.

Drew RT, Patel JM, Lin F-N (1978) Changes in serum enzymes in rats after inhalation of organic solvents singly and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45:809–819 [cited in de Raat, 2003].

DRIRE Franche Comté (1996) *Inventaire des rejets de substances toxiques dans les eaux (octobre 1993 – avril 1995).* Unpublished report [cited in EC, 2001].

Duh R-W, Asal NR (1984) Mortality among laundry and dry-cleaning workers in Oklahoma. *American Journal of Public Health*, 74:1278–1280 [cited in de Raat, 2003].

Duprat P, Delsant L, Gradiski D (1976) Irritant potency of the principal aliphatic chloride solvents on the skin and ocular mucous membranes of rabbits. *European Journal of Toxicology*, 3:171–177 [cited in de Raat, 2003].

Duprat P, Bonnet P (1979) Study on the organic lesions in the mouse produced by chlorinated aliphatic solvents administered by inhalation. *INRS Bulletin de documentation*, 1103:73–101 [cited in de Raat, 2003].

Dutch Normalisation Institute (1999a) *NEN2947: Air quality, Occupational atmosphere; General method for determination of toxic damp or gases by active sampling using absorption tube, liquid desorption and gas chromatography.* Delft, Dutch Normalisation Institute [cited in de Raat, 2003].

Dutch Normalisation Institute (1999b) *NEN2948: Air quality, Occupational atmosphere; General method for determination of toxic damp or gases by active sampling using absorption tube, thermic desorption and gas chromatography*. Delft, Dutch Normalisation Institute [cited in de Raat, 2003].

Dutch Normalisation Institute (1999c) *NEN2950: Air quality, Occupational atmosphere; General method for determination of toxic damp or gases by gas diffusion sampling using direct readable dosimetry.* Delft, Dutch Normalisation Institute [cited in de Raat, 2003].

Dutch Normalisation Institute (2000a) *NEN2964: Air quality, workplace atmosphere; Determination of the concentration of gaseous chlorinated hydrocarbons by active sorbent tube sampling, liquid desorption and gas chromatography.* Delft, Dutch Normalisation Institute [cited in de Raat, 2003].

Dutch Normalisation Institute (2000b) *NEN2965: Air quality, workplace atmosphere; Determination of the concentration of gaseous chlorinated hydrocarbons by active sorbent tube sampling, thermal desorption and gas chromatography.* Delft, Dutch Normalisation Institute [cited in de Raat, 2003].

Dybing F, Dybing O (1946) The toxic effect of tetrachloromethane and tetrachloroethylene in oily solution. *Acta Pharmacologica*, 2:223–226 [cited in de Raat, 2003].

Eberhardt H, Freundt KJ (1966) Perchloräthylenvergiftung. *Archives of Toxicology*, 21:338 [cited in de Raat, 2003].

EC (2001) *Draft European Union risk assessment report. Tetrachloroethylene. CAS No: 127-81-4 [sic], EINECS No: 204-825-9. Draft final environmental report*. Luxembourg, European Commission, August[1].

EC (2004) *European Union risk assessment report. Tetrachloroethylene. CAS No: 127-81-4 [sic], EINECS No: 204-825-9. Draft human health report.* Luxembourg, European Commission, May.

ECB (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.* Ispra, European Commission, Joint Research Centre, European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection (http://ecb.jrc.it/home.php?CONTENU=/TechnicalGuidanceDocument/sommaire.php).

ECETOC (1990) *Tetrachloroethylene: Assessment of human carcinogenic hazard.* Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 70 pp. (Technical Report No. 37).

ECETOC (1999) *Tetrachloroethylene.* Brussels, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 39).

[1] The final version of this EC review was made available at http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/tetraENVreport021.pdf just before this CICAD was finalized. Readers should consult the final version if interested in seeing the changes between the final draft and final version of the EC review.

Echeverria D, White RF, Sampaio C (1995) A behavioural evaluation of PCE exposure in patients and dry cleaners: a possible relationship between clinical and preclinical effects. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37:667 [cited in de Raat, 2003].

Enzien MV, Picardal F, Hazen TC, Arnold RG, Fliermans CB (1994) Reductive dechlorination of trichloroethylene and tetrachloroethylene under aerobic conditions in a sediment column. *Applied and Environmental Microbiology*, 60(6):2200–2204 [cited in EC, 2001].

Erickson SJ, Freeman AE (1978) Toxicity screening of fifteen chlorinated and brominated compounds using four species of marine plankton. In: Jolley RL, ed. *Water chlorination: Environmental impact and health effects. Vol. 2.* Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science, pp. 307–311.

Erickson SJ, Hawkins CE (1980) Effects of halogenated organic compounds on photosynthesis in estuarine phytoplankton. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:910–915 [cited in EC, 2001].

Eskenazi B, Fenster L, Hudes M, Wyrobek AJ, Katz DF, Gerson J, Rempel DM (1991a) A study of the effect of perchloroethylene exposure on the reproductive outcomes of wives of dry-cleaning workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 20:593–600.

Eskenazi B, Wyrobek AJ, Fenster L, Katz DF, Sadler M, Lee J, Hudes M, Rempel DM (1991b) A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 20:575–591.

Essing H-G (1975) Feldstudie zur Frage der Hepato- und Nephrotoxizität des Perchloräthylens nach langjähriger berufliche Exposition. In: *Schriftenreihe Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin*. Stuttgart, AW Gentner Verlag, p. 59 (ISBN 3872472038) [cited in de Raat, 2003].

Essing H-G, Schacke G, Konig H, et al. (1974a) Investigations on hepatic function in repair shop workers with long-term exposure to perchloroethylene. *Der Arztliche Dienst*, 35:33–40.

Essing H-G, Schacke G, Bekmann H, et al. (1974b) Investigations on renal function in repair shop workers with long term exposure to perchloroethylene. *Der Arztliche Dienst*, 35:65–72.

Euro Chlor (2005) *Western European consumption* (http://www.eurochlor.org/consumption).

Fahrni H-P (1984) Leichtflüchtige chlorierte kohlenwasserstoffe in schweizer gewässern. *Gaz-Eaux-Eaux Usées*, 64(11):689–695 [cited in EC, 2001].

Fathepure BZ, Boyd SA (1988) Dependence of tetrachloroethylene dechlorination on methanogenic substrate consumption by *Methanosarcina* sp. strain DCM. *Applied and Environmental Microbiology*, 54(12):2976–2980 [cited in EC, 2001].

Fathepure BZ, Tiedje JM (1994) Reductive dechlorination of tetrachloroethylene by a chlorobenzoate-enriched biofilm reactor. *Environmental Science and Technology*, 28(4):746–752 [cited in EC, 2001].

Fathepure BZ, Nengu JP, Boyd SA (1987) Anaerobic bacteria that dechlorinate perchloroethene. *Applied and Environmental Microbiology*, 53(11):2671–2674.

Fender H (1993) Chromosomenanalytische Undersuchungen bei Textilreinigern. In: Arndt D, Obe G, eds. *Cytogenetische Methoden im Rahmen des Populationsmonitoring.* München, MMV Verlag, pp. 71–76 [cited in de Raat, 2003].

Fernandez J, Guberan E, Caperos J (1976) Experimental human exposure to tetrachloroethylene vapor and inhalation in breath after inhalation. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 37:143–150 [cited in de Raat, 2003].

Ferroni C, Selis L, Mutti A, Folli D, Bergamaschi E, Franchini I (1992) Neurobehavioral and neuroendocrine effects of occupational exposure to perchloroethylene. *Neurotoxicology*, 13:243–247 [cited in de Raat, 2003].

Fielding M, Gibson TM, James HA (1981) Levels of trichloroethylene, tetrachloroethylene, and *p*-dichlorobenzene in groundwaters. *Environmental Technology Letters*, 2:545–550 [cited in EC, 2001].

Fogel MM, Taddeo AR, Fogel S (1986) Biodegradation of chlorinated ethenes by a methane-utilizing mixed culture. *Applied and Environmental Microbiology*, 51(4):720–724 [cited in EC, 2001].

Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucertini S, Mutti A (1983) Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 52:1–9 [cited in de Raat, 2003].

Frank H, Frank W (1985) Chlorophyll-bleaching by atmospheric pollutants and sunlight. *Naturwissenschaften*, 72:139–141 [cited in EC, 2001].

Frank H, Frank W (1986) Photochemical activation of chloroethenes leading to destruction of photosynthetic pigments. *Experientia*, 42:1267–1269 [cited in EC, 2001].

Frank H, Frank W, Thiel D (1989) C1- and C2-halocarbons in soil–air of forests. *Atmospheric Environment*, 23(6):1333–1335.

Franklin J (1994) The atmospheric degradation and impact of perchloroethylene. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 46:169–182 [cited in EC, 2001].

Frantik E, Vodičková L, Hornychová M, Nosek M (1998) Relative subnarcotic potency of solvents predicted by partition co-efficients. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 4:25–35.

Frantz SW, Watanabe PG (1983) Tetrachloroethylene: Balance and tissue distribution in male Sprague-Dawley rats by drinking water administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69:66–72 [cited in de Raat, 2003].

Fredriksson A, Danielsson BRG, Eriksson P (1993) Altered behaviour in adult mice orally exposed to tri- and tetrachloroethylene as neonates. *Toxicology Letters*, 66:13–19.

Freedman DL, Gosset JM (1989) Biological reductive dechlorination of tetrachloroethylene and trichloroethylene to ethylene under methanogenic conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 55(9):2144–2151 [cited in EC, 2001].

Friberg L, Kylin B, Nyström A (1953) Toxicities of trichloroethylene and tetrachloroethylene and Fujiwara's pyridine–alkali reaction. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 9:303–312 [cited in de Raat, 2003].

Friesel P, Milde G, Steiner B (1984) Interactions of halogenated hydrocarbons with soils. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 319:160–164 [cited in EC, 2001].

Fytianos K, Vasilikiotis G, Weil L (1985) Identification and determination of some trace organic compounds in coastal seawater of northern Greece. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 34(3):390–395 [cited in EC, 2001].

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10(Suppl. 10):1–175 [cited in de Raat, 2003].

Gay BW Jr, Hanst PL, Bufalini JJ, Noonan RC (1976) Atmospheric oxidation of chlorinated ethylenes. *Environmental Science and Technology*, 10:58–67 [cited in EC, 2001].

Gearhart JM, Mahle DA, Greene RJ, Seckel CS, Flemming CD, Fisher JW, Clewell HJ III (1993) Variability of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model parameters and their effects on PBPK model predictions in a risk assessment for perchloroethylene (PCE). *Toxicology Letters*, 68:131–144 [cited in de Raat, 2003].

Gennari P, Naldi M, Motta R, Nucci MC, Giacomini C, Violante FS, Raffi GB (1992) Gammaglutamyltransferase isoenzyme pattern in workers exposed to tetrachloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine*, 21:661–671 [cited in de Raat, 2003].

Ghantous H, Danielsson BR, Dencker L, Gorczak J, Vesterberg O (1986) Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 58:105–114 [cited in de Raat, 2003].

Gibson SA, Sewell GW (1992) Stimulation of reductive dechlorination of tetrachloroethylene in anaerobic aquifer microcosms by addition of short-chain organic

acids or alcohols. *Applied and Environmental Microbiology*, 58(4):1392–1393 [cited in EC, 2001].

Giger W, Schwarzenbach RP, Höhn E, Schellenberg K, Schneider JK, Wasmer HR, Westall J, Zorbrist J (1983) Das verhalten organischer wasser-inhaltsstoffe bei der grunwasserbidung und in Grunwasser. *Gas-Wasser-Abwasser*, 63(9):517–531 [cited in EC, 2001].

Gilli G, Bono R, Scursatone E (1990a) Volatile halogenated hydrocarbons in urban atmosphere and in human blood. *Archives of Environmental Health*, 45:101–106 [cited in de Raat, 2003].

Gilli G, Scursatone E, Bono R, Natale P, Grosa M (1990b) An overview of atmospheric pollution in Italy before the use of new gasoline. *Science of the Total Environment*, 93:51–56 [cited in EC, 2001].

Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Predieri G, Cavazzuti L, Aggazzotti G (1998) Two-year evaluation of perchlorothylene-induced color-vision loss. *Archives of Environmental Health*, 53:196–198.

Gobba F, Righi E, Fantuzzi G, Roccatto G, Aggazzotti G (2003) Perchloroethylene in alveolar air, blood, and urine as biologic indices of low-level exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45:1152–1157.

Gold JH (1969) Chronic perchloroethylene poisoning. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 14:627–630 [cited in de Raat, 2003].

Goldbloom AA, Boyd LJ (1954) Tetrachloroethylene fatality. Case report of a patient with infectious (virus) hepatitis and hookworm infestion. *Industrial Medicine and Surgery*, 23:116–119 [cited in de Raat, 2003].

Goldsworthy TL, Popp JA (1987) Chlorinated hydrocarbon induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88:225–233 [cited in de Raat, 2003].

Goldsworthy TL, Smith-Oliver T, Loury DJ (1988) Assessment of chlorinated hydrocarbon-induced genotoxicity and cell replication in rat kidney cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11(Suppl. 11):39 [cited in de Raat, 2003].

Goodenkauf O, Atkinson JC (1986) Occurrence of volatile organic chemicals in Nebraska ground water. *Ground Water*, 24(2):231–233.

Gradiski D, Bonnet P, Raoult G (1978) Comparative acute inhalation study of the principal chlorinated aliphatic solvents. *Archives des Maladies Professionnelles de Medecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 39:249–257 [cited in de Raat, 2003].

Grant WM (1962) *Toxicology of the eye*. Springfield, IL, Charles C. Thomas [cited in de Raat, 2003].

Grathwohl P (1990) Influence of organic matter from soil and sediments from various origins on the sorption of some chlorinated aliphatic hydrocarbons: Implications on K_{oc} correlations. *Environmental Science and Technology*, 24(11):1687–1693 [cited in EC, 2001].

Green SM, Kahn MF, Kaphalia BS, Ansari GA (2001) Immunohistochemical localization of trichloroacylated protein adducts in tetrachloroethene-treated mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 63:145–157.

Green T (1990) Species differences in carcinogenicity: the role of metabolism in human risk evaluation. *Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis*, 10:103–113 [cited in de Raat, 2003].

Green T (1997) *Tetrachloroethylene: 28 day inhalation study to investigate effects on rat liver and kidney*. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, Zeneca Central Toxicology Laboratory (Report CTL/R/1325) [cited in EC, 2004].

Green T, Odum J (1985) Structure/activity studies of the nephrotoxic and mutagenic action of cysteine conjugates of chloro- and fluoroalkenes. *Chemico-Biological Interactions*, 54:15–31 [cited in de Raat, 2003].

Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR (1990) Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: An investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 103:77–89 [cited in de Raat, 2003].

Greim H, Bonse G, Radwan Z, Reichert D, Henschler D (1975) Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. *Biochemical Pharmacology*, 24:2013–2017 [cited in de Raat, 2003].

Guberan E, Fernandez J (1974) Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations: Theoretical approach using a mathematical model. *British Journal of Industrial Medicine*, 31:159–167 [cited in de Raat, 2003].

Haerer AF, Udelman HD (1964) Acute brain syndrome secondary to tetrachloroethylene ingestion. *American Journal of Psychiatry*, 12:78–79 [cited in de Raat, 2003].

Hake CL, Stewart RD (1977) Human exposure to tetrachloroethylene: Inhalation and skin contact. *Environmental Health Perspectives*, 21:231–238.

Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 7(Suppl. 4):66–75 [cited in de Raat, 2003].

Hattis D, White P, Marmorstein L, Koch P (1990) Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene. I. Comparison of model structure, parameters, and predictions for low-dose metabolism rates for models derived by different authors. *Risk Analysis*, 10(3):449–458.

Hattis D, White P, Koch P (1993) Uncertainties in pharmacokinetic modelling for perchloroethylene: II. Comparison of model predictions with data for a variety of different parameters. *Risk Analysis*, 13:599–610.

Hayes JR, Condie LW, Borcelleca JF (1986) The subchronic toxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene) administered in the drinking water of rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7:119–125.

Heil H, Eikmann T, Einbrodt HJ, König H, Lahl U, Zeschmar-Lahl B (1989) Konsequenzen aus dem Altlastfall Bielefeld-Brake. *Vom Wasser*, 72:321–348 [cited in EC, 2001].

Heimann D, Härle M (1993) *Auwirkungen von tetrachloroethen auf* Folsomia candida. Geneva, Battelle Europe.

Heitmuller PT, Hollister TA, Parrish PR (1981) Acute toxicity of 54 industrial chemicals to sheepshead minnows (*Cyprinodon variegatus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 27:596–604 [cited in EC, 2001].

Hellmann H (1984) Leichtflüchtige Chlorkohlenwasserstoffein den gewässern der Bundesrepublik Deutschland-Auftreten und Bilanz. *Haustechnik-Bauphysik-Umwelttechnik-Gesundheits-Igenieur*, 105:269–278 [cited in EC, 2001].

Hernberg S, Korkala ML, Asikainen U, Riala R (1984) Primary liver cancer and exposure to solvents. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 54:147–153.

Hernberg S, Kauppinen T, Riala R, Korkala ML, Asikainen U (1988) Increased risk for primary liver cancer among women exposed to solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*,14:356–365.

Herren-Freund SL, Pereira MA, Khoury MD, Olson G (1987) The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 90:183–189 [cited in de Raat, 2003].

Holliger C, Schraa G, Stams AJM, Zehnder AJB (1993) A highly purified enrichment culture couples the reductive dechlorination of tetrachloroethene to growth. *Applied and Environmental Microbiology*, 59(9):2991–2997 [cited in EC, 2001].

Holmberg B, Ekström T, Högberg J, Lundberg I, Nilsson K, Walles S, Warholm M (1986) Five industrial chemicals investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Toxicology Letters*, Suppl. 31:197 (abstract P14-7) [cited in de Raat, 2003].

Honma T, Hasegawa H, Sato M, Sudo A (1980a) Changes of free amino acid content in rat brain after exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Industrial Health*, 18:1–8 [cited in de Raat, 2003].

Honma T, Sudo A, Miyagawa M, Sato M, Hasegawa H (1980b) Effects of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene on the contents of acetylcholine, dopamine, norepinephrine and serotonin in rat brain. *Industrial Health*, 18:171–178 [cited in de Raat, 2003].

HSDB (2003) *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD, United States National Library of Medicine (http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB).

HSE (1987) *Tetrachloroethylene (tetrachloroethene, perchloroethylene): Toxicity review 17.* London, Health and Safety Executive, HMSO Publications Centre [cited in de Raat, 2003].

HSIA (1999) *Perchloroethylene white paper*. Arlington, VA, Halogenated Solvents Industry Alliance, Inc. (http://www.hsia.org).

HSIA (2005) *Perchloroethylene white paper*. Arlington, VA, Halogenated Solvents Industry Alliance, Inc., August (http://www.hsia.org/white_papers/perc%20wp%202005.htm).

Hughes JP (1954) Hazardous exposure to some so called safe solvents. *Journal of the American Medical Association*, 156:234–237 [cited in de Raat, 2003].

Hurford H, Law RJ, Payne AP, Fileman TW (1989) Concentrations of chemicals in the North Sea arising from discharges from chemical tankers. *Oil Chemical Pollution*, 5:391–410 [cited in EC, 2001].

IARC (1995) *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial compounds*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (*IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 63*).

IARC (1999) Consensus report. In: Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD, eds. *Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 1–14 (IARC Scientific Publications 147).

Ikeda M (1977) Metabolism of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Environmental Health Perspectives*, 21:239–245 [cited in de Raat, 2003].

Ikeda M, Koizumi A (1980) Cytogenetic and cytokinetic investigation on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. In: Holmstedt B, Lauwerijs R, Mercier M, Roberfroid M, eds. *Mechanisms of toxicity and hazard evaluation.* Amsterdam, Elsevier/North Holland Press [cited in de Raat, 2003].

Ikeda T, Nagano C, Okada A (1969) Hepatotoxic effects of trichloroethylene and perchloroethylene in the rat and mouse. *Igaku to Seibutsugako*, 79:123–129 [EPA translation TR-78-0135; cited in de Raat, 2003].

Ikeda M, Otsuji H, Imamura T, Komoike Y (1972) Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine*, 29:328–333 [cited in de Raat, 2003].

Imamura T, Ikeda M (1973) Lower fiducial limit of urinary metabolite level as an index of excessive exposure to industrial chemicals. *British Journal of Industrial Medicine*, 30:289–292 [cited in de Raat, 2003].

IPCS (1984) *Tetrachloroethylene.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 31) [cited in de Raat, 2003].

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Tetrachloroethylene*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, April 2000 (ICSC 0076).

Isacson P, Bean JA, Splinter R, Olson DB, Kohler J (1985) Drinking water and cancer incidence in Iowa. III. Association of cancer with indices of contamination. *American Journal of Epidemiology*, 121:856–869 [cited in de Raat, 2003].

ISO (1991) *Workplace air — Determination of vaporous chlorinated hydrocarbons — Charcoal tube/solvent desorption/gas chromatographic method.* Geneva, International Organization for Standardization (International Standard ISO 9486:1991 (E)) [cited in de Raat, 2003].

Itoh N, Kutsuna S, Ibusuki TI (1994) A product study of the OH radical initiated oxidation of perchloroethylene and trichloroethylene. *Chemosphere*, 28:2029–2040 [cited in EC, 2001].

Jang J-Y, Droz PO (1997) Ethnic differences in biological monitoring of several organic solvents. II. A simulation study with a physiologically based pharmacokinetic model. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70:41–50.

Jang J-Y, Kang SK, Chung HK (1993) Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65:S219–S222 [cited in de Raat, 2003].

JISA (1993) *Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Data No. 3-1.* Kanagawa, Japan Industrial Safety Association (available from USEPA-IRIS Information Desk).

Kaemmerer K, Fink J, Kietzman M (1982) Studies on the pharmacodynamics of perchloroethylene. *Tieraerztliche Umschau*, 63:171–182 [cited in de Raat, 2003].

Kanazawa S, Filip Z (1987) Effects of trichloroethylene, tetrachloroethylene and dichloromethane on soil biomass and microbial counts. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene B*, 184:24–33 [cited in EC, 2001].

Kaplan SD (1980) *Dry-cleaner worker exposed to perchloroethylene; A retrospective cohort mortality study.* Cincinnati, OH, United States Department of Health, Education and Welfare (Contract No. 210-77-0094) [cited in de Raat, 2003].

Karlsson JE, Rosengren LE, Kjellstrand P, Haglid KG (1987) Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in the gerbil brain. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 13:453–458 [cited in de Raat, 2003].

Kästner M (1991) Reductive dechlorination of tri- and tetrachloroethylenes depends on transition from aerobic to anaerobic conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 57(7):2039–2046 [cited in EC, 2001].

Katz RM, Jowett D (1981) Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *American Journal of Public Health*, 71:305–307 [cited in de Raat, 2003].

Kawamura K, Kaplan IR (1983) Organic compounds in the rainwater of Los Angeles. *Environmental Science and Technology*, 17(8):497–501 [cited in EC, 2001].

Kenaga EE (1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 4(1):26–38 [cited in EC, 2001].

Kendrick JF (1929) Treatment of hookworm disease with tetrachloroethylene. *American Journal of Tropical Medicine*, 438–488 [cited in de Raat, 2003].

Kezic S, Monster AC, van de Gevel IA, Kruse J, Opdam JJG, Verberk MM (2001) Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 62:12–18.

Kjellstrand P, Holmquist B, Kanje M (1984) Perchloroethylene: Effects on body and organ weights and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 54:414–424 [cited in de Raat, 2003].

Kjellstrand P, Holmquist B, Jonsson I, Romare S, Mansson L (1985a) Effects of organic solvents on motor activity in mice. *Toxicology*, 35:35–46.

Kjellstrand P, Bjerkemo M, Adler-Maihofer M, Holmquist B (1985b) Effects of solvent exposure on testosterone levels and butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 57:242–249 [cited in de Raat, 2003].

Klaassen CD, Plaa GL (1966) Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 9:139–151 [cited in de Raat, 2003].

Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JG, Roberts RA, Fenner-Crisp PA (2003) PPAR*alpha* agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance. *Critical Reviews in Toxicology,* 33:655–780.

Kline SA, McCoy EC, Rosenkranz HS, Van Duuren BL (1982) Mutagenicity of chloroalkene epoxides in bacterial systems. *Mutation Research*, 101:115–125.

Knie J, Hälke A, Juhnke I, Schiller W (1983) Ergbnisse der Untersuchungen von chemischen Stoffen mit vier Biotests. *Deutsches Gewässerkundliche Mitteilungen*, 3:77–79.

Könemann H (1981) Quantitative structure–activity relationships in fish toxicity studies. Part 1: Relationships for 50 industrial pollutants. *Toxicology*, 19:209–221 [cited in EC, 2001].

Koppel C, Arndt I, Arendt U, Koeppe P (1985) Acute tetrachloroethylene poisoning: Blood elimination kinetics during hyperventilation therapy. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology*, 23:103–115 [cited in de Raat, 2003].

Koppmann R, Johnen FJ, Plass-Dülmer C, Rudolph J (1993) Distribution of methylchloride, dichloromethane, trichloroethene and tetrachloroethene over the north and south Atlantic. *Journal of Geophysical Research*, 98(D11):20 517–20 526 [cited in EC, 2001].

Kringstad KP, Ljungquist PO, De Sousa F, Stromberg LM (1981) Identification and mutagenic properties of some chlorinated aliphatic hydrocarbons in spent liquor from kraft pulp chlorination. *Environmental Science and Technology*, 15:562–566 [cited in de Raat, 2003].

Kroneld R (1986) Volatile halocarbons in water. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 37(5):677–685 [cited in EC, 2001].

Kronevi T, Wahlberg JE, Holmberg B (1981) Skin pathology following epicutaneous exposure to seven organic solvents. *International Journal of Tissue Reactions*, 3:21–30 [cited in de Raat, 2003].

Kubin D, Bächmann K, Kessel M (1989) Langzeitmessungen chlorierter Kohlenwasserstoffe in der Atmosphäre. *VDI-Berichte*, 745:257–265 [cited in EC, 2001].

Kylin B, Reichard H, Sümegi I, Yllner S (1963) Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 20:16– 26 [cited in de Raat, 2003].

Kylin B, Sumegi I, Yllner S (1965) Hepatotoxicity of trichloroethylene and tetrachloroethylene. Longterm exposure. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 22:379–385 [cited in de Raat, 2003].

Kyrklund T, Haglid KG (1990) Brain lipid changes after organic solvent exposure. *Uppsala Journal of Medical Sciences, Supplement*, 48:267–277 [cited in de Raat, 2003].

Kyrklund T, Alling C, Kjellstrand P, Haglid KH (1984) Chronic effects of perchloroethylene on the composition of lipid and acyl groups in the cerebral cortex and hippocampus of the gerbil. *Toxicology Letters*, 22:343–349 [cited in de Raat, 2003].

Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid KG (1987) Lipid composition and fatty acid pattern of the gerbil brain after exposure to perchloroethylene. *Archives of Toxicology*, 60:397–400 [cited in de Raat, 2003].

Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid KG (1988) Effects of exposure of Freon 11, 1,1,1-trichloroethane or perchloroethylene on the lipid and fatty-acid composition of rat cerebral cortex. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 14:91–94 [cited in de Raat, 2003].

Kyrklund T, Kjellstrand P, Haglid KG (1990) Long-term exposure of rats to perchloroethylene, with and without a post-exposure solvent-free recovery period: effects on brain lipids. *Toxicology Letters*, 52:279–285 [cited in de Raat, 2003].

Kyyrönen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP (1989) Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 43:346–351.

LaFuente A, Mallol J (1986) Thioethers in urine during occupational exposure to tetrachloroethylene. *British Journal of Industrial Medicine*, 43:68–69 [cited in de Raat, 2003].

Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M (1986) Analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *Journal of the American Statistical Association*, 81:583–596 [cited in de Raat, 2003].

Lahl U, Cetinkaya M, Düszeln J, Stachel B, Thiemann W (1981) Health risks from volatile halogenated hydrocarbons. *Science of the Total Environment*, 20:171–189.

Lash LH, Parker JC (2001) Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacological Reviews*, 53:177–208.

Lash LH, Quia W, Putt DA, Desai K, Elfarra AA, Sicuria R, Parker JC (1998) Glutathione conjugation of perchloroethylene in rats and mice in vitro: sex-, species-, and tissue-dependent differences. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 150:49–57.

Lash LH, Qian W, Putt DA, Hueni SE, Elfarra AA, Sicuri AR, Parker JC (2002) Renal toxicity of perchloroethylene and *S*-(1,2,2-trichlorovinyl)glutathione in rats and mice: sex- and species-dependent differences. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179:163–171.

Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J (1983) Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 52:69–77 [cited in de Raat, 2003].

Lay JP, Herrmann ME (1989) Wirkungen auf Ökosysteme des Süßwassers – Eine Fallstudie mit Tetrachlorethen. *VDI-Berichte*, 745:585–600 [cited in EC, 2001].

Lay JP, Schauerte W, Klein W, Korte F (1984) Influence of tetrachloroethylene on the biota of aquatic systems: Toxicity to phyto- and zooplankton species in compartments of a natural pond. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13(2):135–142 [cited in EC, 2001].

LeBlanc GA (1980) Acute toxicity of priority pollutants to water flea (*Daphnia magna*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 24(5):684–691 [cited in EC, 2001].

Lebret E, Van de Wiel HJ, Bos HP, Noij D, Boleij JSM (1986) Volatile organic compounds in Dutch homes. *Environment International*, 12:323–332 [cited in de Raat, 2003].

Lee JF, Crum JR, Boyd SA (1989) Enhanced retention of organic contaminants by soils exchanged with organic cations. *Environmental Science and Technology*, 23(11):1365–1372 [cited in EC, 2001].

Lemburg P, Sprock I, Bretschneider A, Storm W, Gobel U (1979) A new concept of therapy in accidental intoxications with halogenated hydrocarbons. *Veterinary and Human Toxicology*, 21:37–40 [cited in de Raat, 2003].

Leschber R, Mergler-Voelkl R, Nerger M (1990) Soil and groundwater contamination by low boiling chlorinated hydrocarbons in Berlin. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 39:159–164 [cited in EC, 2001].

Levine B, Fierro MF, Goza SW, Valentour JC (1981) A tetrachloroethylene fatality. *Journal of Forensic Science*, 26:206–209 [cited in de Raat, 2003].

Liang LN, Grbi-Gali D (1993) Biotransformation of chlorinated aliphatic solvents in the presence of aromatic compounds under methanogenic conditions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 12:1377–1393 [cited in EC, 2001].

Linak E, Leder A, Yoshida Y (1992) Chlorinated solvents. In: *Chemical economics handbook*. Menlo Park, CA, SRI International, pp. 632.3000–632.3002.

Lindbohm M-L, Hemminki K, Kyyrönen P (1984) Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *American Journal of Epidemiology*, 120:370–378.

Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmen M, Hemminki K (1990) Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *American Journal of Industrial Medicine*, 17:449–463.

Ling S, Lindsay WA (1971) Perchloroethylene burns. *British Medical Journal*, 3:115 [cited in de Raat, 2003].

Lob M (1957) The dangers of perchloroethylene. *Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene*, 16:45–52 [cited in de Raat, 2003].

Lökle DM, Schecter AJ, Christian JJ (1983) Effects of chloroform, tetrachloroethylene and trichloroethylene on survival, growth and liver of *Poecilia sphenops*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 30:199–205.

Lorenz H, Weber E, Walter G, Haaß A, Steigerwald F, Buchter A (1990) Nachweis von Hirnschädigungen durch Tetrachlorethen. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 40:355–364 [cited in de Raat, 2003].

LUA (1999) *Luftqualität in Nordrhein-Westfalen*. Landesumweltamt Essen (LUQS-Jahresbericht 1998) [cited in EC, 2001].

Lukaszewski T (1979) Acute tetrachloroethylene fatality. *Clinical Toxicology*, 15:411–415 [cited in de Raat, 2003].

Lundberg I, Högberg J, Kronevi T, Holmberg B (1987) Three industrial solvents investigated for tumor promoting activity in the rat liver. *Cancer Letters*, 36:29–33 [cited in de Raat, 2003].

Lyman WL, Reehl WF, Rosenblatt DH (1981) *Handbook of chemical property estimation methods: environmental behaviour of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill Inc., pp. 15.17–15.33.

Lynge E, Thygesen L (1990) Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 16:108–112.

Lynge E, Carstensen B, Andersen O (1995) Primary liver cancer and renal cell carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 21:293–295.

Mabey WR, Smith JH, Podoll RT, Johnson HL, Mill T, Chou TW, Gates J, Waight Partridge I, Jaber H, Vandenberg D (1982) *Aquatic fate data for organic priority pollutants*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA Report 440/4-81-014) [cited in EC, 2001].

MacKenzie Peers A (1985) Method 5. The determination of trichloroethylene and tetrachloroethylene in air. In: Fishbein L, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens — Selected methods of analysis. Vol. 7. Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications 68) [cited in de Raat, 2003].

Malle KG (1990) Vergleich von Elbe und Rhein-Gegenüberstellung der Gütedaten. *Umweltwissenschaften und Schadstoff-Forschung Zeitschrift für Umweltchemie und Ökotoxikologie*, 2(2):92–96 [cited in EC, 2001].

Malo J-L, Chan-Yeung M (2001) Occupational asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108:317–328.

Maltoni C, Cotti G (1986) Results of long-term carcinogenicity bioassays of Sprague-Dawley rats administrated by ingestion. *Acta Oncologica*, 1:11–26 [cited in de Raat, 2003].

Marchand M, Capris JC, Tronczynski J, Marty JC, Scribe P, Saliot A (1986) Processus de transport et flux des hydrocarbures et hydrocarbures halogénés dans l'estuaire de la Loire. *Rapports et Proces-Verbaux des Réunions, Conseil International pour l'Exploration de la Mer*, 186:361–374 [cited in EC, 2001].

Marchand M, Caprais JC, Pignet P (1988) Hydrocarbons and halogenated hydrocarbons in coastal waters of the Western Mediterranean (France). *Marine Environmental Research*, 25:131–159 [cited in EC, 2001].

Marchand M, Caprais JC, Pignet P, Porot V (1989) Organic pollutants in urban sewage and pollutant inputs to the marine environment. Application to the French shoreline. *Water Research*, 23(4):461–470.

Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM (1986) Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *Journal of the National Cancer Institute*, 76:1101–1112 [cited in de Raat, 2003].

Marth E (1987) Metabolic changes following oral exposure to tetrachloroethylene in subtoxic concentrations. *Archives of Toxicology*, 60:293–299 [cited in de Raat, 2003].

Marth E, Stunzer D, Binder H, Mose JR (1985a) Tetrachloroethylene; A study of the effect of low concentrations of 1,1,2,2-tetrachloroethylene on the organism [*sic*] of the mouse. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene B*, 181:525–540 [cited in de Raat, 2003].

Marth E, Stunzer D, Binder H, Mose JR (1985b) Tetrachloroethylene; A study of the effect of low concentrations of 1,1,2,2-tetrachloroethylene on the organism [*sic*] of the mouse. Examinations of tetrachloroethylene residues in various organs and establishment of histologic changes of the examined organ. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene B*,181:541–547 [cited in de Raat, 2003].

Mattsson JL, Albee RR, Yano BL, Bradley GJ, Spencer PJ (1998) Neurotoxicologic examination of rats exposed to 1,1,2,2-tetrachloroethylene (perchloroethylene) vapour for 13 weeks. *Neurotoxicology and Teratology*, 20:83–98.

Mazza V (1972) Enzymatic changes in experimental tetrachloroethylene poisoning. *Folia Medica (Naples, Italy)*, 55:373–381 [cited in de Raat, 2003].

Mazza V, Brancaccio A (1971) Adrenal cortical and medullar hormones in experimental tetrachloroethylene poisoning. *Folia Medica (Naples, Italy)*, 54:204–207 [cited in de Raat, 2003].

Mazzullo M, Grilli S, Lattanzi G, Prodi G, Turina MP, Colacci A (1987) Evidence of DNA binding activity of perchloroethylene. *Research Communications in Chemical and Pathological Pharmacology*, 58:215–235.

McCredie M, Stewart JH (1993) Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *British Journal of Industrial Medicine*, 50:349–354 [cited in IARC, 1995].

McLaughlin JK, Malker HS, Stone BJ, Weiner JA, Malker BK, Ericsson JL, Blot WJ, Fraumeni JF Jr (1987) Occupational risks for renal cancer in Sweden. *British Journal of Industrial Medicine*, 44:119–123 [cited in de Raat, 2003].

McMichael AJ (1976) Standardized mortality ratios and the "healthy worker effect": Scratching beneath the surface. *Journal of Occupational Medicine*,18:165–168.

Meckler LC, Phelps DK (1966) Liver disease secondary to tetrachloroethylene exposure. *Journal of the American Medical Association*, 197:144–145 [cited in de Raat, 2003].

Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, Longfellow DG, Pastoor T, Seed J, Patton DE (2003) A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 33(6):591–653.

Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH (1994) Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 20:160–165.

Mennear JH (1985) *NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (DHHS-NIH Report 85-2657) [cited in de Raat, 2003].

Metz V, Graben N, Bock KD (1982) Symptoms and differential therapy of tetra-(=per-)chloroethylene poisoning by ingestion or inhalation. *Die Medizinische Welt*, 33:892–894 [cited in de Raat, 2003].

Meuling WJA, Ebens R (1986) *Biological monitoring of tetrachloroethylene in a laundry facility*. Rijswijk, Medical Biological Laboratory TNO (MBL 1986-24A) (in Dutch) [cited in de Raat, 2003].

Meyer HJ (1973) Bronchopulmonary changes induced by trichloroethylene and other halogenated hydrocarbons. *Bronches*, 23:113–124 [cited in de Raat, 2003].

Milman HA, Story DL, Ricio ES (1988) Rat liver foci and in vitro assays to detect initiating and promoting effects of chlorinated ethanes and ethylenes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 534:521–530 [cited in de Raat, 2003].

Mitoma C, Steeger T, Jackson SE, Wheeler KP, Rogers JH, Milman HA (1985) Metabolic disposition study of chlorinated hydrocarbons in rats and mice. *Drug and Chemical Toxicology*, 8:183–194 [cited in de Raat, 2003].

Monster AC (1979) Difference in uptake, elimination, and metabolism in exposure to trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane, and tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 42:311–317 [cited in de Raat, 2003].

Monster AC (1986) Biological monitoring of chlorinated hydrocarbon vapors. *Journal of Occupational Medicine*, 28:583–588 [cited in de Raat, 2003].

Monster AC, Houtkooper JM (1979) Estimation of individual uptake of trichloroethylene, 1,1,1-trichloroethane and tetrachloroethylene from biological parameters. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 42:319–323 [cited in de Raat, 2003].

Monster AC, Boersma G, Steenweg H (1979) Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers: Influence of exposure concentration and work load. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 42:303–309 [cited in de Raat, 2003].

Monster A, Regouin-Peeters W, van Schijndel A, van der Tuin J (1983) Biological monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 9:273–281 [cited in de Raat, 2003].

Morgan B (1969) Dangers of perchloroethylene. *British Medical Journal*, 2:513 [cited in de Raat, 2003].

Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45:173–210.

Moslen M, Reynolds E, Szabo S (1977) Enhancement of metabolism and hepatotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene. *Biochemical Pharmacology*, 26:369–375 [cited in de Raat, 2003].

Mudder TI (1982) Development of empirical structure biodegradability relationships and biodegradability test protocol for volatile and slightly soluble priority pollutants. In: *American Chemical Society environmental chemistry conference proceedings 1982, Kansas, MO*, pp. 52–53 [cited in EU, 2001].

Mundt KA, Birk T, Burch MT (2003) Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76:473–491.

Murakiami K, Horikawa K (1995) The induction of micronuclei in mice hepatocytes and reticulocytes by tetrachloroethylene. *Chemosphere*, 31:3733–3739.

Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, Biagini C, Cavazzini S, Franchini I, Lauwerys RR, Bernard AM, Roels H, Gelpi E, Rosello J, Ramis I, Price RG, Taylor SA, De Broe M, Nuyts GD, Stolte H, Fels LM, Herbort C (1992) Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet*, 340:189–193.

Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T (1998a) Inhalation carcinogenesis studies of six halogenated hydrocarbons in rats and mice. In: Chiyotani K, Hosada Y, Aizawa Y, eds. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases. Proceedings of the 9th international conference on occupational respiratory diseases, Kyoto, 13–16 October 1997*. Elsevier, Amsterdam.

Nagano K, Nishizawa T, Yamamoto S, Matsushima T (1998b) *Brief summary of the report to the Ministry of Labour on "Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two-year inhalation studies)".* Submitted in May 2005 to WHO by Dr K. Nagano, Division of Experimental Toxicology, Japan Bioassay Research Center, Japanese Industrial Safety and Health Association, Kanagawa (in Japanese).

Nakatsuka H, Watanabe T, Takeuchi Y, Hisanaga N, Shibata E, Suzuki H, Huang MY, Chen Z, Qu QS, Ikeda M (1992) Absence of blue-yellow color vision loss among workers exposed to toluene or tetrachloroethylene, mostly at levels below occupational exposure limits. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64:113–117.

Narotsky MG, Kavlock RJ (1995) A multidisciplinary approach to toxicological screening: II. Development toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 45:145–171.

NCI (1977) *Bioassay of tetrachloroethylene for possible carcinogenicity.* Cincinnati, OH, United States Department of Health, Education and Welfare, National Cancer Institute (NCI TR 23) [cited in de Raat, 2003].

Neely WB, Branson DR, Blau GE (1974) Partition coefficient to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish. *Environmental Science and Technology*, 8(13):1113–1115 [cited in EC, 2001].

Nelson BK, Taylor BJ, Setzer JV, Hornung RW (1980) Behavioral teratology of perchloroethylene in rats. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3:233–250 [cited in de Raat, 2003].

Nicolis GD, Helwig EB (1973) Exfoliate dermatitis. A clinicopathological study of 135 cases. *Archives of Dermatology*, 108:788–797 [cited in de Raat, 2003].

Nicovich JM, Wand S, McKee ML, Wine PH (1996) Kinetics and thermochemistry of the $Cl(^2P_j) + C_2Cl_4$ association reaction. *Journal of Physical Chemistry*, 100:680–688 [cited in EC, 2001].

Ninomiya K, Saki M, Ohba E, Kashiwagi N (1994) Kinetic model for the biotransformation of tetrachloroethylene in groundwater. *Water Science and Technology*, 30(7):3–18.

NIOSH (1998) Perchloroethylene (portable GC) in exhaled breath and air. Method 3704. 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 (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/method-2000.html).

NIOSH (2003) Hydrocarbons, halogenated. Method 1003. 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 (http://www.cdc.gov/niosh/nmam/method-2000.html).

NTP (1986) *Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies)*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (Technical Report Series No. 311) [cited in de Raat, 2003].

NTP (2001) Tetrachloroethylene. In: *Report on carcinogens*, 9th ed. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.

NTP (2002) Tetrachloroethylene (perchloroethylene). In: *Report on carcinogens*, 10th ed. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.

Odum J, Green T (1986) Perchloroethylene metabolism by glutathione pathway. *Toxicologist*, 7:1077 [cited in de Raat, 2003].

Odum J, Green T, Foster JR, Hext PM (1988) The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 92:103–112 [cited in de Raat, 2003].

Ogata M, Tomokuni K, Watanabe S (1968) ATP and lipid contents in the liver of mice after inhalation of chlorinated hydrocarbons. *Industrial Health*, 6:116–119 [cited in de Raat, 2003].

Ohtsuki T, Sato K, Koizumi A, Kumai M, Ikeda M (1983) Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 51:381–390 [cited in de Raat, 2003].

Olsen J, Hemminki K, Ahlborg G, Bjerkedal T, Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Heinonen OP, Brandt L, Kolstad H, Halvorsen BA, Egenæs J (1990) Low birthweight, congenital malformations, and spontaneous abortions among dry-cleaning workers in Scandinavia. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 16:163–168.

Opdam JJG, Smolders FJF (1986) Alveolar sampling and fast kinetics of tetrachloroethene in man. I. Alveolar sampling. *British Journal of Industrial Medicine*, 43:814–824 [cited in de Raat, 2003].

Opdam JJG, Smolders FJF (1987) Alveolar sampling and fast kinetics of tetrachloroethene in man. II. Fast kinetics. *British Journal of Industrial Medicine*, 44:26–34 [cited in de Raat, 2003].

OSHA (1999) *Tetrachloroethylene/trichloroethylene. Method 1001.* Washington, DC, United States Department of Labor, Occupational Health and Safety Administration (http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/mdt/mdt1001/1001.html).

Pahler A, Birner G, Parker J, Dekant W (1998) Generation of antibodies to di- and trichloroacetylated proteins and immunochemical detection of protein adducts in rats treated with perchloroethylene. *Chemical Research in Toxicology*, 11:995–1004.

Palacek I (1970) So-called chemical asthma. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 21:161–166 [cited in de Raat, 2003].

Patel R, Janakiraman N, Towne WD (1977) Pulmonary edema due to tetrachloroethylene. *Environmental Health Perspectives*, 21:247–249 [cited in de Raat, 2003].

Paulu C, Aschengrau A, Ozonoff A (1999) Tetrachloroethylene-contaminated drinking water in Massachusetts and the risk of colon–rectum, lung and other cancers. *Environmental Health Perspectives*, 107:265–271.

Pavlostathis SG, Zhuang P (1993) Reductive dechlorination of chloroalkenes in microcosms developed with a field contaminated soil. *Chemosphere*, 27(4):585–595 [cited in EC, 2001].

Pearson CR, McConnell G (1975) Chlorinated C1 and C2 hydrocarbons in the marine environment. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 189:305–332.

Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, Watanabe PG (1979) Disposition of tetrachloro(^{14}C)ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51:465–474 [cited in de Raat, 2003].

Pekari K, Aitio A (1985) Method 27; Determination of tetrachloroethylene in blood. In: Fishbein L, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens — Selected methods of analysis. Vol. 7. Some halogenated hydrocarbons.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications 68) [cited in de Raat, 2003].

Pellizari ED, Sheldon LS, Bursey JT (1985a) Method 25; GC/MS determination of volatile halocarbons in blood and tissue. In: Fishbein L, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens — Selected methods of analysis. Vol. 7. Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications 68) [cited in de Raat, 2003].

Pellizari ED, Zweidinger RA, Sheldon LS (1985b) Method 24; GC/MS determination of volatile hydrocarbons in breath samples. In: Fishbein L, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens — Selected methods of analysis. Vol. 7. Some halogenated hydrocarbons*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications 68) [cited in de Raat, 2003].

Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlagel B, Schill W, MURC Study Group (2000) Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case–control study in Germany. *International Journal of Epidemiology*, 29:238–247.

Pezzagno G, Imbriani M, Ghittori S, Capodaglio E (1988) Urinary concentration, environmental concentration, and respiratory uptake of some solvents: effect of the work load. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 49:546–552 [cited in de Raat, 2003].

Phelps TJ, Niedzielski JJ, Malachowsky KJ, Schram RM, Herbes SE, White DC (1991) Biodegradation of mixed-organic wastes by microbial consortia in continuous-recycle expanded bed reactors. *Environmental Science and Technology*, 25(8):1461–1465 [cited in EC, 2001].

Pignatello JJ (1990) Slowly reversible sorption of aliphatic halocarbons in soils. Formation of residual fractions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 9:1107–1115 [cited in EC, 2001].

Popp W, Muller G, Baltes-Schmitz B, Wehner B, Vahrenholz C, Schmieding W, Benninghoff M, Norpoth K (1992) Concentrations of tetrachloroethene in blood and trichloroacetic acid in urine in workers and neighbours of dry-cleaning shops.

International Archives of Occupational and Environmental Health, 63:393–395 [cited in de Raat, 2003].

Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Letters*, 106:235–242.

Pozzani UC, Weil CS, Carpenter CP (1959) The toxicological basis of threshold limit values: 5. The experimental inhalation of vapour mixture by rats, with notes upon the relationship between single dose inhalation and single dose oral data. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 20:364–369 [cited in de Raat, 2003].

PRI (2000) *Assessing the chronic effects of atmospheric tetrachloroethylene (PER) on plants*. Wageningen, Plant Research International (Note 48) [cited in EC, 2001].

Price PJ, Hassett CM, Mansfield JL (1979) Transforming activities of trichloroethylene and proposed industrial alternatives. *In Vitro*, 14:290–293 [cited in de Raat, 2003].

Rabbini GH, Gilman RH, Kabir I, Mondel G (1985) The treatment of *Fasciolopsis buski* infection in children: a comparison of thiabendazole, mebendazole, levamisole, pyrantel pamoate, hexylresorcinol and tetrachloroethylene. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79:513–515 [cited in de Raat, 2003].

Rampy LW, Quast JF, Balmer MF (1978) Results of long-term inhalation toxicity study on rats of perchloroethylene (tetrachloroethylene) formulation. In: Plaa GL, Duncan WAM, eds. *Proceedings of the first international congress on toxicology.* New York, NY, Academic Press [cited in de Raat, 2003].

Ramsey JC, Andersen ME (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 73:159–175.

Rao HV, Brown DR (1993) A physiologically based pharmacokinetic assessment of tetrachloroethylene in groundwater for a bathing and showering determination. *Risk Analysis*, 13:37–49.

Rao KS, Betso JE, Olson KJ (1981) A collection of guinea pig sensitisation test results — grouped by chemical class. *Drug and Chemical Toxicology*, 4:331–351 [cited in de Raat, 2003].

Reimann S, Grob K, Frank H (1996) Chloroacetic acids in rainwater. *Environmental Science and Technology*, 30:2340–2344 [cited in EC, 2001].

Reinhardt CF, Mullin LS, Maxfield ME (1973) Epinephrine-induced cardiac arrhythmia potential of some common industrial solvents. *Journal of Occupational Medicine*, 15:953–955 [cited in de Raat, 2003].

Reitz RH, Gargas ML, Mendrala AL, Schumann AM (1996) In vivo and in vitro studies of perchloroethylene metabolism for physiologically based pharmacokinetics modeling in rats, mice and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136:289–306.

Renner I, Schleyer R, Mühlhausen D (1990) Gefährdung der grundwasserqualität durch anthropogene organische Luftverunreinigungen. *VDI-Bericht*, 837:705–727 [cited in EC, 2001].

Reunanen M, Kroneld R (1982) Determination of volatile halocarbons in raw and drinking water, human serum, and urine by electron capture GC. *Journal of Chromatographic Science*, 20:449–454 [cited in EC, 2001].

Richter JE, Peterson SF, Kleiner CF (1983) Acute and chronic toxicity of some chlorinated benzenes, chlorinated ethanes and tetrachloroethylene to *Daphnia magna*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 12(6):679–684 [cited in EC, 2001].

Riggin RM (1985) Method 12. Determination of volatile organic compounds in ambient air using Tenax adsorption and gas chromatography/mass spectrometry. In: Fishbein L, O'Neill IK, eds. *Environmental carcinogens — Selected methods of analysis. Vol. 7. Some halogenated hydrocarbons.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications 68) [cited in de Raat, 2003].

Riihimäki V, Pfäffli P (1978) Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 4:73–85 [cited in de Raat, 2003].

RIVM (1993) *Vluchtige gechloreerde koolwaterstoffen*. Bilthoven, National Institute for Public Health and the Environment.

Römbke J, Bauer C, Hilt J (1991) *Study of the acute toxicity for the earthworm of tetrachloroethene. According to the OECD Guideline for testing of chemicals No. 207*. Battelle Institute [cited in EC, 2001].

Römbke J, Heimann D, Bauer C, Vickus P (1993) *Study of the acute toxicity for* Poecilus cupreus *(Carabidae) for tetrachloroethene.* Battelle Institute [cited in EC, 2001].

Rosengren LE, Kjellstrand P, Haglid KG (1986) Tetrachloroethylene: levels of DNA and S-100 in the gerbil CNS after chronic exposure. *Neurobehavioural Toxicology and Teratology*, 8:201–206 [cited in de Raat, 2003].

Rowe VK, McCollister D, Spencer HC, Adams EM, Irish DD (1952) Vapor toxicity of tetrachloroethylene for laboratory animals and human subjects. *AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 5:566–579 [cited in de Raat, 2003].

Ruder AM, Ward EM, Brown DP (1994) Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *Journal of Occupational Medicine*, 36:867–874.

Ruder AM, Ward EM, Brown DP (2001) Mortality in dry-cleaning workers: an update. *American Journal of Industrial Medicine*, 39:121–132.

Sagunski H, Hajimiragha H, Fischer U, Böttger A (1987) Grundwasserverunreinigungen durch Halogenkohlenwasserstoffe im Raum Düsselodorf. *Forum Städte-Hygiene*, 38:75–76.

Saland G (1967) Accidental exposure to perchloroethylene. *New York State Journal of Medicine*, 67:2359–2361 [cited in de Raat, 2003].

Sandground JH (1941) Coma following medication with tetrachloroethylene. *Journal of the American Medical Association*, 117:440–441 [cited in de Raat, 2003].

Savolainen H, Pfäffli P, Tengen M, Vainio H (1977) Biochemical and behavioural effects of inhalation exposure to tetrachloroethylene and dichloromethane. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 36:941–949 [cited in de Raat, 2003].

Schlehofer B, Heuer C, Blettner M, Niehoff D, Wahrendorf J (1995) Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *International Journal of Epidemiology*, 24(1):51–57.

Schlingman AS, Gruhzit OM (1927) Studies on the toxicity of tetrachloroethylene, a new anthelminthic. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 71:189–209 [cited in de Raat, 2003].

Schreiber JS, Hudnell HK, Geller AM, House DE, Aldous KM, Force MS, Langguth KW, Prohonic EJ, Parker JC (2002) Apartment residents' and day care workers' exposures to tetrachloroethylene (perc) and deficits in visual contrast sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 110:655–664.

Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG (1980) The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in rats as related to oncogenicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 55:207–219 [cited in de Raat, 2003].

Schumann AM, Watanabe PG, Reitz RH, Gehring PJ (1982) The importance of pharmacokinetic and macromolecular events as they relate to mechanisms of tumorigenicity and risk assessment. In: Plaa G, Hewitt WR, eds. *Toxicology of the liver.* New York, NY, Raven Press (Target Organ Toxicology Series) [cited in de Raat, 2003].

Schutz A, Coenen W (1989) Tetrachlorethylen. In: *Messung von Gefahrstoffe, BIA-Arbeitsmappe.* Bielefeld, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (BIA) des Hauptverbandes des gewerblichen Berufsgenossenschaft e.V, Erich Schmidt Verlag [cited in de Raat, 2003].

Schwarzenbach RP, Giger W, Höhn E, Schneider JK (1983) Behaviour of organic compounds during infiltration of river water to groundwater, field studies. *Environmental Science and Technology*, 17(8):472–479 [cited in EC, 2001].

Schwetz BA, Leong BKJ, Gehring PJ (1975) The effect of maternally inhaled trichloroethylene, perchloroethylene, methyl chloroform, and methylene chloride on embryonal and fetal development in mice and rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 32:84–96 [cited in de Raat, 2003].

Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Goddon D (1995) Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet*, 345:176–178.

Seeber A (1989) Neurobehavioral toxicity of long-term exposure to tetrachloroethylene. *Neurotoxicology and Teratology*, 11:579–583.

Seidel HJ, Weber L, Barthel E (1992) Hematological toxicity of tetrachloroethylene in mice. *Archives of Toxicology*, 66:228–230 [cited in de Raat, 2003].

Seiji K, Jin C, Watanabe T, Nakatsuka H, Ikeda M (1990) Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene and tetrachloroethylene, with reference to smoking habits. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 62:171–176.

Seip HM, Abstad J, Carlberg GE, Martinsen K, Skaane R (1986) Measurement of mobility of organic compounds in soil. *Science of the Total Environment*, 50:87–101 [cited in EC, 2001].

Shimada T, Swanson A, Lever P (1983) The evaluation for genotoxicity of several halogenated solvents. *Environmental Mutagenesis*, 5:447 [cited in de Raat, 2003].

Shubat PJ, Poirier SH, Knuth ML, Brooke LT (1982) Acute toxicity of tetrachlorethylene and trichlorethylene with dimethylformamide to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 28(1):7–10.

Sidebottom H, Franklin J (1996) The atmospheric fate and impact of hydrochlorofluorocarbons and chlorinated solvents. *Pure and Applied Chemistry*, 68:1757–1769 [cited in EC, 2001].

Siemiatycki J (1991) *Risk factors for cancer in the workplace*. Boca Raton, FL, CRC Press [cited in IARC, 1995].

Singh HB, Lillian D, Appleby A, Lobban L (1975) Atmospheric formation of carbon tetrachloride from tetrachloroethylene. *Environmental Letters*, 10:253–256 [cited in EC, 2001].

Sjögren B (1997) Occupational exposure to dust: inflammation and ischaemic heart disease. *Occupational and Environmental Medicine*, 54:466–469.

Skender LJ, Karacic V, Prpic-Majic D (1991) A comparative study of human levels of trichloroethylene and tetrachloroethylene after occupational exposure. *Archives of Environmental Health*, 46:174–178 [cited in de Raat, 2003].

Smith AD, Bharath A, Mallard C, Orr D, Smith K, Sutton JA, Vukmanich J, McCarty LS, Ozburn GW (1991) The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the American flagfish (*Jordanella floridae*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 20:94–102 [cited in EC, 2001].

Solet D, Robins TG (1991) Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine*, 20:601–614.

Sonich-Mullin C, Fielder R, Wiltse J, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-Crisp P, Grant D, Hartley M, Knaap A, Kroese D, Mangelsdorf I, Meek E, Rice JM, Younes M (2001) IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis. *Regulatory and Toxicological Pharmacology*, 34(2):146–152.

Spencer HB, Hussein WR, Tchounwou PB (2002) Effects of tetrachloroethylene on the viability and development of embryos of the Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42:463–469.

Spinatonda G, Colombo R, Capodaglio EM, Imbriani M, Pasetti C, Minuco G, Pinelli P (1997) [Study on speech production processes: application for a group of subjects chronically exposed to organic solvents (part II).] *La Medicina del Lavoro*, 19:85–88 (in Italian).

Spirtas R, Stewart PA, Lee JS (1991) Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I. Epidemiological results. *British Journal of Industrial Medicine*, 48:515–530 [cited in de Raat, 2003].

Stanford Research Institute International (1983) *Salmonella test results on tetrachloroethylene.* Prepared for Dr. Harry Milman, project officer. Unpublished, cited in USEPA (1986) [cited in de Raat, 2003].

Staples CA, Werner AF, Hoogheem TJ (1985) Assessment of priority pollutant concentrations in the United States using STORET database. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 4:131–142 [cited in EC, 2001].

Stemhagen A, Slade J, Altman R, Bill J (1983) Occupational risk factors and liver cancer. A retrospective case–control study of primary liver cancer in New Jersey. *American Journal of Epidemiology*, 117:443–454.

Stewart RD (1969) Acute tetrachloroethylene intoxication. *Journal of the American Medical Association*, 208:1490–1492 [cited in de Raat, 2003].

Stewart RD, Dodd HC (1964) Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 25:439–446 [cited in de Raat, 2003].

Stewart RD, Erley MS, Schaffer BS, Kalbfleisch J, Newton PE (1961a) Accidental vapor exposure to anesthetic concentrations of a solvent containing tetrachloroethylene. *Industrial Medicine and Surgery*, 30:327–330 [cited in de Raat, 2003].

Stewart RD, Gay HH, Erley DS, Hake CL, Schaffer AW (1961b) Human exposure to tetrachloroethylene vapor. *Archives of Environmental Health*, 2:40–46 [cited in de Raat, 2003].

Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR (1970) Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Archives of Environmental Health*, 20:225–229 [cited in de Raat, 2003].

Stewart RD, Hake CL, Wu A, Kalbleisch J, Newton PE, Marlow SK, Vucicevic-Salama M (1977) *Effects of perchloroethylene drug interactions on behavior and neurological function*. Washington, DC, Department of Health, Education, and Welfare (DHEW (NIOSH) Publication No. 77-191) (available from the USEPA-IRIS Information Desk) [cited in USEPA, 2003].

Story DL, Meierhenry EF, Tyson CA, Milman HA (1986) Differences in rat-liver enzyme-altered foci produced by chlorinated aliphatics and phenobarbital. *Toxicology and Industrial Health*, 2:351–362 [cited in de Raat, 2003].

Stott WT, Watanabe PG (1982) Differentiation of genetic versus epigenetic mechanisms of toxicity and its application to risk assessment. *Drug Metabolism Reviews*, 13:853–873 [cited in de Raat, 2003].

Suarez L, Weiss NS, Martin J (1989) Primary liver cancer death and occupation in Texas. *American Journal of Industrial Medicine*, 15:167–175.

Suflita JM, Gibson SA, Beeman RE (1988) Anaerobic biotransformations of pollutant chemicals in aquifers. *Journal of Industrial Microbiology*, 3:179–194 [cited in EC, 2001].

Szakmáry É, Ungváry G, Tátrai E (1997) The offspring-damaging effect of tetrachloroethylene in rats, mice and rabbits. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 3:31–39.

Tabak HH, Quave SA, Mashni CI, Barth EF (1981) Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal of the Water Pollution Control Federation*, 53(10):1503–1518 [cited in EC, 2001].

Taskinen H, Anttila A, Lindbohm ML, Sallmen M, Hemminki K (1989) Spontaneous abortions and congenital malformations among the wives of men occupationally exposed to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 15:345–352.

Theiss JC, Stoner GD, Shimkin MB (1977) Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumour response in A mice. *Cancer Research*, 37:2717–2720 [cited in de Raat, 2003].

Tinston DJ (1995) *Perchloroethylene: multigeneration inhalation study in the rat. Report of Zeneca Central Toxicology Laboratory.* Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, Zeneca Central Toxicology Laboratory (Report No. CTL/P/4097).

Toraason M, Clark J, Dankovic D, Mathias P, Skaggs S, Walker C, Werren D (1999) Oxidative stress and DNA damage in Fischer rats following acute exposure to trichloroethylene or perchloroethylene. *Toxicology*, 138:43–53.

Toraason M, Butler MA, Ruder A, Forrester C, Taylor L, Ashley DL, Mathias P, Marlow KL, Cheever KL, Kreig E, Wey H (2003) Effect of perchloroethylene, smoking and race on oxidative DNA damage in female dry cleaners. *Mutation Research*, 539:9–18.

Travier N, Gridley G, De Roos AJ, Plato N, Moradi T, Boffetta P (2002) Cancer incidence of dry cleaning, laundry and ironing workers in Sweden. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 28:341–348.

Trense E, Zimmerman H (1969) Fatal inhalation poisoning with chronically acting tetrachloroethylene vapours. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 19:131–137 [cited in de Raat, 2003].

Trevisan A, Macca I, Rui F, Carrieri M, Bartolucci GB, Manno M (2000) Kidney and liver biomarkers in female dry-cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Biomarkers*, 5:399–409.

TRI (2004) *Toxics Release Inventory (TRI) Program*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (http://www.epa.gov/tri).

Trowborst T (1981) Groundwater pollution by volatile halogenated hydrocarbons; sources of pollution and methods to estimate their relevance. *Science of the Total Environment*, 21:41–46 [cited in EC, 2001].

Tsuruta H (1975) Percutaneous absorption of organic solvents; (1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Industrial Health*, 13:227–236 [cited in de Raat, 2003].

Tsuruta H (1977) Percutaneous absorption of organic solvents; (2) A method for measuring penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. *Industrial Health*, 15:131–139 [cited in de Raat, 2003].

Tu AS, Murray TA, Hatch KM (1985) In vitro transformation of BALB/c-3T3 cells by chlorinated ethanes and ethylenes. *Cancer Letters*, 28:85–92 [cited in de Raat, 2003].

Tuazon EC, Atkinson R, Aschmann SM, Goodman MA, Winer AM (1988) Atmospheric reactions of chloroethenes with the OH radical. *International Journal of Chemical Kinetics*, 20:241–165 [cited in EC, 2001].

Tuttle TC, Wood GD, Crether CB, Johnson, BL, Xintaras C (1977) *A behavioral and neurological evaluation of dry cleaners exposed to perchloroethylene.* Cincinnati, OH, United States Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service,

National Institute for Occupational Safety and Health (Contribution No. HSM 99-73-35).

UMEG (1997) *Jahresbericht 1996 der Gesellschaft für Umweltmessungen und Umwelterhebungen mbH (UMEG), commissioned by the Ministry for Environment and Traffic ("Umwelt und Verkehr").* Baden-Württemberg, August [cited in EC, 2001].

USEPA (1980) *Ambient water quality criteria for tetrachloroethylene*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (EPA 440/5-80-073; NTIS PB81-117830) [cited in EC, 2001].

USEPA (1986) *Drinking water criteria document for tetrachloroethylene (final).* Springfield, IL, United States Environmental Protection Agency; United States Department of Commerce, National Technical Information Service (PB86-118114) [cited in de Raat, 2003].

USEPA (1994) *Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development (EPA/600/8-90/066F).

USEPA (1999) *Air toxic methods*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Technology Transfer Network, Ambient Monitoring Technology Information Centre (http://www.EPA.gov/ttn/amtic/airtox.html).

USEPA (2000) *Benchmark dose technical guidance document* [external review draft]. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/630/R-00/001; http://www.epa.gov/ncea/raf).

USEPA (2002) The national-scale air toxics assessment. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Technology Transfer Network, National Air Toxics Assessment (http://www.epa.gov/ttn/atw/nata/).

USEPA (2003) *Neurotoxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene): Discussion paper. External review draft.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, October (EPA/600/P-03/005A; http://www.epa.gov/ncea).

USEPA (2005) *Toxicological review of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). External review draft.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency (NCEA-S-1161).

Vail JT (1974) False-negative reaction to patch testing with volatile compounds [letter]. *Archives of Dermatology*, 110:130 [cited in de Raat, 2003].

Vamvakas S, Dekant W, Berthold K, Schmidt S, Wild D, Henschler D (1987) Enzymatic transformation of mercapturic acids derived from halogenated alkenes to reactive and mutagenic intermediates. *Biochemical Pharmacology*, 36:2741–2748.

Vamvakas S, Herkenhoff M, Dekant W, Henschler D (1989) Mutagenicity of tetrachloroethene in the Ames test: Metabolic activation by conjugation with glutathione. *Journal of Biochemical Toxicology*, 4:21–27.

Van Beek L (1990) *Investigation of a possibility to reduce the use of rabbits in skin irritation tests; experiments with dichloromethane, trichloroethylene, tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane.* Zeist, TNO-CIVO Institute (Report V89-265) (cited in EC, 2004).

Van de Meent D, den Hollaner HA, Pool WG, Vredenbregt MJ, van Oers HAM, de Greef E, Luijten JA (1986) Organic micropollutants in Dutch coastal waters. *Water Science and Technology*, 18:73–81 [cited in EC, 2001].

Van der Graff S (1988) Dynamik leichtflüchtiger halogenischer Verbindungen auf Kläranlagen. *Münchner Beitrage zur Abwasser-, Fischerie- und Flussbiologie*, 42:151–175.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Loewengart G, Smith AC, Melchionne S, Seldman I, Roth D (1979) Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. *Journal of the National Cancer Institute*, 63:1433–1439 [cited in de Raat, 2003].

Vannelli T, Logan M, Arciero DM, Hooper AB (1990) Degradation of halogenated aliphatic compounds by the ammonia-oxidising bacterium *Nitrosomonas europaea*. *Applied and Environmental Microbiology*, 56:1169–1171 [cited in EC, 2001].

Vartiainen T, Pukkula E, Rienoja T, Haeseler E (1997) Population exposure to tri- and tetrachloroethene and cancer risk: two cases of drinking water pollution. *Chemosphere*, 27:1171–1181 [cited in de Raat, 2003].

Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB (1997) Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occupational and Environmental Medicine*, 54:692–695 [cited in de Raat, 2003].

Verplanke A, Leummens MHL, Herber RFM (1999) Occupational exposure to tetrachloroethene and its effects on the kidneys. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41:11–16.

Vogel TM, McCarty PL (1985) Biotransformation of tetrachloroethylene to trichloroethylene, dichloroethylene, vinyl chloride, and carbon dioxide under methanogenic conditions. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(5):1080–1083 [cited in EC, 2001].

Volkel W, Friedewald M, Lederer E, Pahler A, Parker J, Dekant W (1998) Biotransformation of perchloroethylene: dose dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and *N*-acetyl-*S*-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153:20–27.

Vonk JW, Adema DMM, Barug D (1986) Comparison of the effects of several chemicals on microorganisms, higher plants and earthworms. In: Assink JW, van de Brink WJ, eds. *First international TNO conference on contaminated soil, 11–15 November 1985, Utrecht, The Netherlands.* Hingham, MA, Kluwer Academic Publishers [cited in EC, 2001].

Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlerova E, Cermanova A (1990) Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. *Human Experimental Toxicology*, 9:377–380 [cited in de Raat, 2003].

Wakeham SG, Davis AC, Karas JL (1983) Mesocosm experiments to determine the fate and persistence of volatile organic compounds in coastal seawater. *Environmental Science and Technology*, 17:611–617 [cited in EC, 2001].

Walbridge CT, Fiandt JT, Phipps GL, Holcombe GW (1983) Acute toxicity of ten chlorinated aliphatic hydrocarbons to the fathead minnow (*Pimephales promelas*).

Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 12:661–666 [cited in EC, 2001].

Walker JT, Burnett CA, Lalich NR, Sestito JP, Halperin WE (1997) Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 32:614–619 [cited in de Raat, 2003].

Wallace L, Pellizari ED, Hartwell TD, Sparacino C, Zelon H (1983) Personal exposure to volatile organics and other compounds indoors — the TEAM study. In: *Proceedings of the 76th annual national conference of the Air Pollution Control Association, Atlanta, GA, 19–24 June 1983* (Paper 83.912) [cited in de Raat, 2003].

Walles SAS (1986) Induction of single-strand breaks in DNA of mice by trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Toxicology Letters*, 31:31–35 [cited in de Raat, 2003].

Wang S, Karlsson JE, Kyrklund T, Haglid K (1993) Perchloroethylene-induced reduction in glial and neuronal cell marker proteins in rat brain. *Pharmacology & Toxicology*, 72:273–278 [cited in de Raat, 2003].

Wang X, Harada S, Watanabe M, Koshikawa H, Sato K, Kimura T (1996) Determination of bioconcentration potential of tetrachloroethylene in marine algae by ^{13}C. *Chemosphere*, 33(5):865–877 [cited in EC, 2001].

Ward RC, Travis CC, Hetrick DM, Andersen ME, Gargas ML (1988) Pharmacokinetics of tetrachloroethylene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 93:108–117.

Warner JR, Hughes TJ, Claxton LD (1988) Mutagenicity of 16 volatile organic chemicals in a vaporization technique with *Salmonella typhimurium* TA100. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11(Suppl. 11):111 [cited in de Raat, 2003].

Warren DA, Reigle TG, Muralidhara S, Dallas CE (1996) Schedule-controlled operant behavior of rats following oral administration of perchloroethylene: time course and relationship to blood and brain solvent levels. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 47:345–362.

Wenzel DG, Gibson RD (1951) A study of the toxicity and the anthelminthic activity of *n*-butylidene chloride. *Journal of Pharmacology*, 3:169–176 [cited in de Raat, 2003].

WHO (2000) *Air quality guidelines for Europe*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization (WHO Regional Publications, European Series No. 91).

WHO (2003) *Tetrachloroethene in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality.* Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/23; http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/tetrachloroethene.pdf).

Williams GM, Shimada T (1983) *Evaluation of several halogenated ethane and ethylene compounds for genotoxicity.* Final report for PPG Industries, Pittsburgh, PA. Unpublished [cited in de Raat, 2003].

Wilson JT, Enfield CG, Dunlap WJ, Cosby RL, Foster DA, Baskin LB (1981) Transport and fate of selected organic pollutants in sandy soil. *Journal of Environmental Quality*, 10(4):501–506 [cited in EC, 2001].

Windham GC, Shusterman D, Swan SH, Fenster L, Eskenazi B (1991) Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *American Journal of Industrial Medicine*, 20:241–259 [cited in de Raat, 2003].

Withey RJ, Hall JW (1975) The joint toxic action of perchloroethylene with benzene in rats. *Toxicology*, 4:5–15 [cited in de Raat, 2003].

WMO (1991) *Scientific assessment of ozone depletion: 1991*. Geneva, World Meteorological Organisation (Global Ozone Research and Monitoring Project Report 25) [cited in EC, 2001].

Wolf MA (1956) *Results of skin absorption studies on carbon tetrachloride, ethylene dichloride, tetrachloroethylene, trichloroethylene and chlorethene*. Report for the Dow Chemical Company (cited in EC, 2004).

Wright WH, Bozicevick J, Gordon LS (1937) Studies on oxyuriasis. V. Therapy with single doses of tetrachloroethylene. *Journal of the American Medical Association*, 109:570–573 [cited in de Raat, 2003].

Yllner S (1961) Urinary metabolites of ^{14}C-tetrachloroethylene in mice. *Nature*, 191:820 [cited in de Raat, 2003].

Yoshioka Y, Ose Y, Sato T (1986) Correlation of the five test methods to assess chemical toxicity and relation to physical properties. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 12(1):15–21 [cited in EC, 2001].

Zhuang P, Pavlostathis SG (1995) Effect of temperature, pH and electron donor on the microbial reductive dechlorination of chloroalkenes. *Chemosphere*, 31(6):3537–3548.

Zoeteman BCJ, Harmsen K, Linders JBHJ, Morra CFH, Sloof W (1980) Persistent organic pollutants in river water and groundwater of the Netherlands. *Chemosphere*, 9:231–249 [cited in EC, 2001].

Ziglio G, Beltramelli G, Pregliasco F, Ferrari G (1985) Metabolites of chlorinated solvents in blood and urine of subjects exposed at environmental level. *Science of the Total Environment*, 47:473–477 [cited in de Raat, 2003].

Zytner R, Biswas N, Bewtra JK (1989) Adsorption and desorption of perchloroethylene in soils, peat moss, and granular activated carbon. *Canadian Journal of Civil Engineering*, 16:798–806 [cited in EC, 2001].

APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

ADP	adenosine diphosphate
ALT	alanine aminotransferase (SGPT)
AST	aspartate aminotransferase (SGOT)
ATP	adenosine triphosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
AUC	area under the curve
BCF	bioconcentration factor
BIA	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit
BMC	benchmark concentration
BMC_{10}	concentration associated with a 10% increase in the absolute risk of seeing an "adverse" response
BMCL	lower confidence limit on the benchmark concentration
$BMCL_{10}$	lower confidence limit on the concentration associated with a 10% increase in the absolute risk of seeing an "adverse" response
BMDS	Benchmark Dose Software
BOD	biological oxygen demand
BUN	blood urea nitrogen
CAS	Chemical Abstracts Service
CCRIS	Chemical Carcinogenesis Research Information System
CFC	chlorofluorocarbon
CI	confidence interval
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
CNS	central nervous system
CoA	coenzyme A
DART	Developmental & Reproductive Toxicology
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Standards
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DNA	deoxyribonucleic acid
EC	European Commission
EC_{10}	effective concentration for 10% of test species
EC_{50}	median effective concentration
ECD	electron capture detection
EEG	electroencephalogram

EHC	Environmental Health Criteria
EMIC	Environmental Mutagen Information Center
ETIC	Environmental Teratology Information Center
EU	European Union
EUSES	European Union System for the Evaluation of Substances
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FID	flame ionization detection
FUGMOD	fugacity model
GABA	gamma-aminobutyric acid
GC	gas chromatograph/chromatography
GENE-TOX	Genetic Toxicology
GGT	gamma-glutamyltranspeptidase
HC_5 (50%)	hazardous concentration to protect 95% of species with 50% confidence
HCFC	hydrochlorofluorocarbon
HFC	hydrofluorocarbon
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICSC	International Chemical Safety Card
IHD	ischaemic heart disease
ILSI	International Life Sciences Institute
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRIS	Integrated Risk Information System
ISO	International Organization for Standardization
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
K_{oc}	soil organic carbon/water adsorption partition coefficient
K_{ow}	octanol–water partition coefficient
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LDH	lactate dehydrogenase
LOAEC	lowest-observed-adverse-effect concentration
LOD	limit of detection
LOEC	lowest-observed-effect concentration
LOQ	limit of quantification
MS	mass spectrometry

NCI	National Cancer Institute (USA)
NEG	Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals
NEN	Dutch Normalisation Institute
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEC	no-observed-adverse-effect concentration
NOEC	no-observed-effect concentration
NTP	National Toxicology Program (USA)
O/E	observed/expected
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	odds ratio
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (USA)
PBPK	physiologically based pharmacokinetic
PCE	tetrachloroethene
PEC	predicted environmental concentration
PER	tetrachloroethene
PERC	tetrachloroethene
PID	photoionization detector
PMR	proportional mortality ratio
PNEC	predicted no-effect concentration
PPAR*alpha*	peroxisome proliferator activated receptor-*alpha*
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
ppt	parts per trillion
RCR	respiratory control ratio (State 3/State 4 ratio)
RNA	ribonucleic acid
rpm	revolutions per minute
RR	relative risk
RSI	Risk Science Institute
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
SGOT	serum glutamic–oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic–pyruvic transaminase
SI	International System of Units (Système international d'unités)
SIDS	screening information data set
SIR	standardized incidence ratio
SMOR	standardized mortality odds ratio
SMR	standardized mortality ratio

TC	tolerable concentration
TDI	tolerable daily intake
TSCA	*Toxic Substances Control Act* Chemical Inventory Database (USA)
TWA	time-weighted average
UDS	unscheduled DNA synthesis
USA	United States of America
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
WHO	World Health Organization

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

de Raat K (2003) ***The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 133. Tetrachloroethylene (PER).*** **Stockholm, National Institute for Working Life (Arbete och Hälsa NR 2003:14; ISBN 91-7045-695-X).**

The human health sections were produced primarily from this report, produced under an agreement signed by the Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) of the Health Council of the Netherlands and the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (NEG). The purpose of the agreement is to write joint scientific criteria documents that can be used by the national regulatory authorities in both the Netherlands and the Nordic countries.

This document on human health effects of tetrachloroethene was written by Karel de Raat, TNO Food and Nutrition Research, the Netherlands, and was reviewed by DECOS as well as by NEG. The joint document is published separately by DECOS and NEG, and the NEG version (adapted to the requirements of NEG and the format of Arbete och Hälsa) was used in preparation of this CICAD. The editorial work and technical editing were carried out by Jill Järnberg, scientific secretary of NEG, at the National Institute for Working Life in Sweden. The Nordic Council of Ministers was acknowledged by G.J. Mulder and G. Johanson, Chairmen of DECOS and NEG, respectively, for financial support of the project.

IARC (1995) ***Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial compounds.*** **Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 63).**

Approximately 1 year in advance of a meeting of a working group, the topics of the monographs are announced and participants are selected by IARC staff in consultation with other experts. Subsequently, relevant biological and epidemiological data are collected by IARC from recognized sources of information on carcinogenesis, including data storage and retrieval systems, such as MEDLINE and TOXLINE, and EMIC and ETIC for data on genetic and related effects and reproductive and developmental effects, respectively.

For chemicals and some complex mixtures, the major collection of data and the preparation of first drafts of the sections on chemical and physical properties, on

analysis, on production and use, and on occurrence are carried out under a separate contract funded by the United States NCI. Representatives from industrial associations may assist in the preparation of sections on production and use. Information on production and trade is obtained from governmental and trade publications and, in some cases, by direct contact with industries. Separate production data on some agents may not be available because their publication could disclose confidential information. Information on uses may be obtained from published sources but is often complemented by direct contact with manufacturers. Efforts are made to supplement this information with data from other national and international sources.

Six months before the meeting, the material obtained is sent to meeting participants or is used by IARC staff to prepare sections for the first drafts of monographs. The first drafts are compiled by IARC staff and sent, prior to the meeting, to all participants of the Working Group for review.

The Working Group meets in Lyon for 7–8 days to discuss and finalize the texts of the monographs and to formulate the evaluations. After the meeting, the master copy of each monograph is verified by consulting the original literature, edited, and prepared for publication. The aim is to publish monographs within 6 months of the Working Group meeting.

The available studies are summarized by the Working Group, with particular regard to certain defined qualitative aspects, as discussed in the source document. In general, numerical findings are indicated as they appear in the original report; units are converted when necessary for easier comparison. The Working Group may conduct additional analyses of the published data and use them in its assessment of the evidence; the results of such supplementary analyses are given in square brackets. When an important aspect of a study, directly impinging on its interpretation, should be brought to the attention of the reader, a comment is given in square brackets.

IARC Working Group participants

Members

A. Abbondandolo, National Institute for Research on Cancer, Genoa, Italy; **O. Axelson**, University Hospital, Linköping, Sweden; **S. Cordier**, INSERM, Villejuif, France; **W. Dekant**, University of Würzburg, Würzburg, Germany; **E. Dybing**, National Institute of Public Health, Oslo, Norway; **J. Fajen**, National Institute for Occupational Safety

and Health, Cincinnati, OH, USA; **G.R. Howe**, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; **A. Huici-Montagud**, National Center of Working Conditions, Barcelona, Spain; **Y. Konishi**, Nara Medical University, Nara, Japan; **H. Kromhout**, Wageningen Agricultural University, Wageningen, Netherlands; **L.S. Levy**, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; **E. Lynge**, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark; **R.L. Melnick**, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA; **H. Norppa**, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland; **S. Olin**, International Life Sciences Institute, Washington, DC, USA; **C. Rosenberg**, Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland; **N.H. Stacey**, Worksafe Australia, Sydney, Australia; **S. Vamvakas**, University of Würzburg, Würzburg, Germany.

Representatives/observers

J. Sontag, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA; **N.S. Weiss**, University of Washington, Seattle, WA, USA; **D.G. Farrar**, ICI Chemicals and Polymer Ltd, Cheshire, United Kingdom; **E. de Pauw**, Health and Safety Directorate, European Commission, Luxembourg, Grand Duchy of Luxembourg; **D. Burch**, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; **J.C. Parker**, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

IARC Secretariat

P. Boffetta, **A. Dufournet**, **M. Friesen**, **M.-J. Ghess**, **E. Heseltine**, **V. Krutovskikh**, **M. Lang**, **D. McGregor**, **D. Mietton**, **H. Møller**, **A. Mylvaganam**, **C. Partensky**, **S. Ruiz**, **P. Webb**, **J. Wilbourn**, **H. Yamasaki**

The summary and evaluation of the carcinogenicity of tetrachloroethene are available at: http://www.iarc.fr/

USEPA (2003) *Neurotoxicity of tetrachloroethylene (perchloroethylene): Discussion paper. External review draft.* Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, October (EPA/600/P-03/005A; http://www.epa.gov/ncea).

This paper is a background document for a meeting of neurotoxicity experts to discuss the CNS effects of exposure to tetrachloroethene. The document reviews the literature on neurological testing of people exposed to tetrachloroethene occupationally in dry

cleaning facilities and of people living near dry cleaning facilities. It also reviews the neurobehavioural studies of laboratory animals exposed to tetrachloroethene via inhalation. The report describes impairment of visual information processing and other adverse neurobehavioural effects in several studies of employees working in dry cleaning facilities using tetrachloroethene. Two studies of people living near dry cleaning facilities have also shown neurological effects; their exposures have been at lower concentrations than for the workers, and the specific neurological tests used in the residential studies have been different. The expert panel discusses issues centring on the question of whether this limited information at lower exposures is strong enough to infer that low concentrations of tetrachloroethene are a hazard to the general population.

Contact Information:

Robert E. McGaughy
E-mail at: mcgaughy.robert@epa.gov

Available at: http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=75193

EC (2001) ***Draft European Union risk assessment report. Tetrachloroethylene. CAS No: 127-81-4 [sic], EINECS No: 204-825-9. Draft final environmental report.*** **Luxembourg, European Commission, August.**

The environmental health sections were prepared from the draft EU Risk Assessment Report, which was available via http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/ on the Internet. This document was prepared by the United Kingdom rapporteur on behalf of the EU. The scientific work on the environmental part was prepared by the Building Research Establishment Ltd, under contract to the rapporteur. The contact points for this draft report are:

Contact point (health): Health & Safety Executive, Industrial Chemicals Unit, Magdalen House, Stanley Precinct, Bootle, Merseyside, United Kingdom L20 3QZ

and

Contact point (environment): Environment Agency, Chemicals Assessment Section, Ecotoxicology & Hazardous Substances National Centre, Isis House, Howbery Park, Wallingford, Oxfordshire, United Kingdom OX10 8BD.

The review of the environmental report by Member State Technical Experts was finalized in July 2001; the final report was issued just before this CICAD was finalized and is available at http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/tetraENVreport021.pdf.

The Draft EU Risk Assessment Report was produced in accordance with Council Regulation (EEC) 793/93 on the evaluation and control of the risks of "existing" substances. Regulation 793/93 provides a systematic framework for the evaluation of the risks to human health and the environment of these substances if they are produced or imported into the Community in volumes above 10 tonnes per year.

There are four overall stages in the Regulation for reducing the risks: data collection, priority setting, risk assessment, and risk reduction. Data provided by industry are used by Member States and the Commission services to determine the priority of the substances that need to be assessed. For each substance on a priority list, a Member State volunteers to act as "Rapporteur", undertaking the in-depth risk assessment and recommending a strategy to limit the risks of exposure to the substance, if necessary.

The methods for carrying out an in-depth risk assessment at Community level are laid down in Commission Regulation (EC) 1488/94, which is supported by a technical guidance document. Normally, the "Rapporteur" and individual companies producing, importing, and/or using the chemicals work closely together to develop a draft Risk Assessment Report, which is then presented to Competent Group of Member State experts for endorsement. Observers from industry, consumer organizations, trade unions, environmental organizations, and certain international organizations are also invited to attend the meetings. The Risk Assessment Report is then peer reviewed by the Scientific Committee on Toxicity, Eco-toxicity and the Environment, which gives its opinion to the EC on the quality of the risk assessment.

This Draft Risk Assessment Report was discussed by Competent Group of Member State experts with the aim of reaching consensus. During such discussions, it is understood that the scientific interpretation of the underlying information may change, more information may be included, and even the conclusions reached may change. Competent Group of Member State experts seek as wide a distribution of these drafts as possible, in order to assure as complete and accurate an information basis as possible. The information contained in the Draft Risk Assessment Report therefore

does not necessarily provide a sound basis for decision-making regarding the hazards, exposures, or risks associated with the priority substance. This Draft Risk Assessment Report is the responsibility of the Member State rapporteur. In order to avoid possible misinterpretations or misuse of the findings in this draft, anyone wishing to cite, quote, or copy this report must obtain the permission of the Member State rapporteur beforehand.

* * * * *

In May 2004, a comprehensive literature search was conducted by Toxicology Advice & Consulting Ltd in order to identify critical data published since publication of the source documents. Databases searched included ChemID*plus* (the ChemID*plus* system searches and/or identifies literature from a wide range of online databases and databanks, including ATSDR, CANCERLIT, CCRIS, DART/ETIC, GENE-TOX, HSDB, IRIS, MEDLINE, TOXLINE Core, TOXLINE Special, and TSCA); INCHEM (the INCHEM database consolidates information from a number of intergovernmental organizations, including JECFA, JMPR, IARC, EHC monographs, and SIDS); RTECS; and USEPA Toxicological Profiles.

A substantial amount of information has been published on tetrachloroethene during the period from 2002 to May 2004. However, judging from information presented in the above sources (usually only a title or abstract), few new papers appear to be critical in regard to the preparation of this CICAD. Critical papers were purchased, assessed, and included in the CICAD, where appropriate, by Toxicology Advice & Consulting Ltd. In the late stages of CICAD preparation, a number of papers were kindly lent by BIBRA Information Services Ltd of Sutton, Surrey, United Kingdom.

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on tetrachloroethene 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. The draft document prepared by the Consultative Group was sent to peer review to those reviewers who had earlier commented on the sections on the evaluation of health effects. Comments were received from:

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

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

V. Cogliano, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

I. Desi, University of Szeged, Szeged, Hungary

P.H. Dugard, Halogenated Solvents Industry Alliance, Inc., Arlington, VA, USA

G. Fan, Australian Government Department of the Environment and Heritage, Canberra, Australian Capital Territory, Australia

L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

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

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

S. Humphrey, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

R. McGaughy, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

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

Peter W. Preuss, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

M. Rio, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

H. Savolainen, Ministry of Social Affairs & Health, Tampere, Finland

P.A. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

U. Stenius, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

G. Ungvary, National Centre for Public Health, Budapest, Hungary

S. Zaluzny, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, New South Wales, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

APPENDIX 4 — 12TH CICAD FINAL REVIEW BOARD

Hanoi, Viet Nam
28 September – 1 October 2004

Members

Mr D.T. Bai, Centre of Environmental Protection & Chemical Safety, Institute of Industrial Chemistry, Hanoi, Viet Nam

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

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

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

Dr S. Dobson, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environmental Health of József Fodor National Centre of Public Health, Budapest, Hungary

Ms C.W. Fang, National Institute of Occupational Safety and Health Malaysia, Selangor, Malaysia

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

Dr C.L. Geraci, Document Development Branch, Centers for Disease Control and Prevention / National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology & Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr S. Ishimitsu, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

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

Dr S. Kunarattanapruke, Food & Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

Dr Y. Liang, Department of Occupational Health, Fudan University School of Public Health, Shanghai, China

Ms M.E. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi, Kenya

Dr O. Sabzevari, Food and Drug Quality Control Laboratories, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

Mr P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

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

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 5 — CONSULTATIVE GROUP

Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom
25–27 April 2005

Participants

J. Bucher, National Toxicology Program, USA (Rapporteur)

N. Cherry, University of Alberta, Canada

S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, United Kingdom (Chair)

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Germany (Vice Chair)

R. McGaughy, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, USA

A. Renwick, University of Southampton, United Kingdom

V. Riihimäki, Institute of Occupational Health, Finland

P. Vineis, Imperial College, United Kingdom

E. Ward, American Cancer Society, USA

P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, United Kingdom

Resource person

C. Scott, National Center for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, USA

Secretariat

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Switzerland

APPENDIX 6 — 13TH CICAD FINAL REVIEW BOARD

Nagpur, India
31 October – 3 November 2005

Members

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

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

Mr P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

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

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr L. Fruchtengarten, Poison Control Center of São Paulo, São Paulo, Brazil

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

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

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Ms K. Hughes, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr D. Kanungo, Directorate General of Health Services, New Delhi, India

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

Dr G. Kong, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Dr J. Rischer, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centres for Disease Control and Prevention, Chamblee, GA, USA

Dr O. Sabzevari, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran

Dr R. Sonawane, National Centre for Environmental Assessment, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Menai, New South Wales, Australia

Dr M.H. Sweeney, United States Embassy, Hanoi, Viet Nam

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

Dr Y. Zheng, National Institute for Occupational Health & Poison Control, Beijing, People's Republic of China

Dr 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

Observer

Mr P. Ashford, Resorcinol Task Force, Wotton-under-edge, Gloucestershire, United Kingdom

Secretariat

Dr A. Aitio, 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 7 — CALCULATION OF BMC AND BMCL (USEPA, 2005)

The maximum likelihood and 95% lower bound of the point of departure were calculated using the multistage model in BMDS version 1.3.2 (USEPA, 2000) to analyse the NTP (1986) and the JISA (1993) data (Tables A7-1 and A7-2). The risk estimates and model parameters are presented in Table A7-3.

Table A7-1: Tumour incidence in mice exposed to tetrachloroethene.

Bioassay	Sex	Doses/exposures		Survival-adjusted tumour incidence[a] (%)
		Administered	Continuous equivalent	
Hepatocellular adenomas and carcinomas				
NCI (1977)[b]	Male	Vehicle control	0	2/20 (10)
B6C3F1 mice		450 mg/kg body weight per day[c]	332 mg/kg body weight per day[d]	32/48 (67)
Gavage:		900 mg/kg body weight per day[c]	663 mg/kg body weight per day[d]	27/45 (60)
5 days/week, 78 weeks	Female	Vehicle control	0	0/20 (0)
		300 mg/kg body weight per day[c]	239 mg/kg body weight per day[d]	19/48 (40)
		600 mg/kg body weight per day[c]	478 mg/kg body weight per day[d]	19/45 (42)
NTP (1986)	Male	0 ppm[e]	0	17/49 (35)
B6C3F1 mice		100 ppm	18 ppm	31/47 (70)
Inhalation:		200 ppm	36 ppm	41/50 (82)
6 h/day, 5 days/week, 104 weeks	Female	0 ppm	0	4/45 (9)
		100 ppm	18 ppm	17/42 (40)
		200 ppm	36 ppm	38/48 (79)
JISA (1993)	Male	0 ppm	0	13/46 (28)
Crj:BDF1 mice		10 ppm	1.8 ppm	21/49 (43)
Inhalation:		50 ppm	9.0 ppm	19/48 (40)
6 h/day, 5 days/week, 104 weeks		250 ppm	45 ppm	40/49 (82)
	Female	0 ppm	0	3/50 (6)
		10 ppm	1.8 ppm	3/47 (6)
		50 ppm	9.0 ppm	7/48 (15)
		250 ppm	45 ppm	33/49 (67)
Malignant haemangiosarcomas, liver or spleen				
JISA (1993)	Male	0 ppm	0	2/46 (4)
Crj:BDF1 mice		10 ppm	1.8 ppm	1/49 (2)
Inhalation:		50 ppm	9.0 ppm	6/48 (13)
6 h/day, 5 days/week, 104 weeks		250 ppm	45 ppm	9/49 (18)

[a] Animals dying before the first appearance of the tumour of interest but no later than week 52 were omitted from the totals because these animals were presumed not to have had adequate time on study to develop these tumours.

[b] No adenomas were reported in this study. Because hepatic adenomas and carcinomas are considered part of the same continuum of tumour development, and adenomas have been distinguished from carcinomas only on the basis of size, the correspondence of this observation to the other studies is not clear.

[c] 450, 900, 300 and 600 mg/kg body weight per day doses were increased to 550, 1100, 400 and 800 mg/kg body weight per day, respectively, after 11 weeks.

[d] Continuous equivalent dose = Cumulative dose (mg/kg body weight per day) / (total days on study) = {[(initial dose level × 11 weeks) + (increased dose level × 67 weeks)] / 90 weeks} × (5 days / 7 days).

[e] 1 ppm = 6.89 mg/m^3 at 20 °C and 101.3 kPa.

Table A7-2: Incidence of mononuclear cell leukaemia, kidney tumours, and brain gliomas in rats exposed to tetrachloroethene by inhalation.[a]

Bioassay	Sex	Exposure concentration (ppm)[b]		Survival-adjusted tumour incidence[c] (%)
		Administered	Continuous equivalent	
Mononuclear cell leukaemia				
NTP (1986)	Male	0	0	28/50 (56)
F344/N rats		200	36	37/48 (77)
Inhalation:		400	72	37/50 (74)
6 h/day, 5 days/week, 104 weeks	Female	0	0	18/50 (36)
		200	36	30/50 (60)
		400	72	29/50 (58)
JISA (1993)	Male	0	0	11/50 (22)
F344/DuCrj rats		50	9	14/50 (28)
Inhalation:		200	36	22/50 (44)
6 h/day, 5 days/week, 104 weeks		600	108	27/50 (54)
	Female	0	0	10/50 (20)
		50	9	17/50 (34)
		200	36	16/50 (32)
		600	108	19/50 (38)
Kidney tumours: tubular cell adenoma or adenocarcinoma				
NTP (1986)	Male	0	0	1/49 (2)
		200	36	3/47 (6)
		400	71	4/50 (8)
JISA (1993)	Male	0	0	1/50 (2)
		50	9	2/50 (4)
		200	36	1/50 (2)
		600	110	2/50 (4)
Brain gliomas				
NTP (1986)	Male	0	0	1/50 (29
		200	36	0/48 (0)
		400	71	4/50 (8)
JISA (1993)	Male	0	0	2/50 (4)
		50	9	0/50 (0)
		200	36	0/50 (0)
		600	110	0/50 (0)

[a] From NTP (1986) and JISA (1993).
[b] 1 ppm = 6.89 mg/m^3 at 20 °C and 101.3 kPa.
[c] Animals dying before the first appearance of the tumour of interest but no later than week 52 were omitted from the totals because these animals were presumed not to have had adequate time on study to develop these tumours.

APPENDIX 8 — DERIVATION OF AN ORAL DOSE EQUIVALENT TO INHALATION TOLERABLE CONCENTRATION BY PBPK MODELLING (USEPA, 2005)

The implementation of the Rao & Brown (1993) model follows the PBPK model structure of Ramsey & Andersen (1984). The Rao & Brown (1993) model is composed of five compartments: poorly perfused tissues, well perfused tissues, fat, liver, and brain. In the implementation of the Rao & Brown (1993) model in our analysis, there is no separate skin compartment. The compartments are assumed to be homogeneous, and distribution is limited by blood flow. The metabolism of tetrachloroethene is modelled by a Michaelis-Menten term in the differential equation for the liver compartment. The kinetics or transformation of the metabolites are not modelled. The simulation is represented by the following equations:

$$\frac{dM_i}{dt} = Q_i\,(C_{art} - C_{vi})$$

$$\frac{dM_l}{dt} = Q_l\,(C_{art} - C_{vl}) - \frac{V_{max}}{K_m + C_{vl}}\,C_{vl}$$

where:

i = compartments other than liver,

l = liver,

M_i = mass of tetrachloroethene in the compartment,

C_{vi} = venous concentration of tetrachloroethene at the exit from compartment I,

C_{art} = arterial concentration of tetrachloroethene, and

Q_i = blood flow rate into the ith compartment.

Pulmonary exchange is represented by:

$$Q_{alv}\,(C_{inh} - C_{alv}) = Q_{tot}\,(C_{art} - C_{ven})$$

$C_{art} = h_{ba}\ C_{alv}$

$C_{exh} = 0.67\,C_{alv} \,\%\, 0.33\,C_{inh}$

where:

C_{inh} = inhaled concentrations of the chemical,

C_{exh} = exhaled concentrations of the chemical,

C_{alv} = alveolar concentrations of the chemical,

C_{ven} = venous concentrations of the chemical,

C_{art} = arterial concentrations of the chemical,

h_{ba} = blood/air partition coefficient,

Q_{tot} = total blood flow rate (equal to the cardiac output), and

Q_{alv} = alveolar ventilation rate (which is different from the inspiratory flow rate because of the respiratory dead space). The alveolar ventilation rate and cardiac output (the ratio that is referred to as the ventilation-to-perfusion ratio) increase with activity, but at different rates.

For oral exposures, the gastric route was added by assuming "first-pass" metabolism — i.e. by assuming that all tetrachloroethene ingested is transported directly to the liver, the metabolizing organ. A separate PBPK compartment for the stomach was therefore not necessary. The absorption of tetrachloroethene in the stomach was modelled as a first-order process with an absorption rate constant, k_a. Then the mass balance equation for the liver may be modified to have an additional source term, as follows:

$$\frac{dM_l}{dt} = Q_l\,(C_{art} - C_{vl}) - \frac{V_{max}}{K_m + C_{vl}}\,C_{vl} + k_a\,M_0\,(t)\exp(-k_a t)$$

M_0 is the amount of tetrachloroethene ingested and is itself a function of time. In our simulations, tetrachloroethene was administered via drinking-water as a series of boluses.

Most human PBPK models have been implemented to investigate inhalation exposure and do not incorporate gastric absorption rate constants. Values in the literature for the gastric absorption rate vary widely. Ward et al. (1988) reported a gastric absorption rate constant in mice of 0.5 l/h. Dallas et al. (1995) reported oral absorption rate constants in rats and dogs as 1.5 and 20.4 l/h, respectively, obtained by fitting blood concentrations following oral gavage. For our modelling purposes, we chose a gastric absorption rate constant of 1.6 l/h. This predicts a reasonably rapid gastric absorption consistent with the data. We found that the resulting blood concentrations of tetrachloroethene are not particularly sensitive to larger values of this parameter. Simulations of gastric absorption of tetrachloroethene were carried out for humans for use in route-to-route extrapolation. Because these simulations were at low exposures and because of first-pass metabolism effects, the uncertainty in the gastric absorption rate constant is not likely to significantly affect the results of the extrapolation. Increasing the gastric absorption rate constant to 20 l/h results in an approximately 2-fold increase in peak blood concentration. Changing this parameter does not substantially impact the elimination profile. The parameter sets used in this modelling effort are shown in Table A8-1.

For inhalation exposures, ventilation rate is a key parameter. In rodents, ventilation rate (V_E) was calculated as a function of body weight using the following equations (USEPA, 1994):

For mice: V_E (l/min) = $e^{0.326+1.05 \ln(w)}$

For rats: V_E (l/min) = $e^{-0.578+0.821 \ln(w)}$

where w is body weight in kilograms and ln represents the natural log operation. These equations provide total ventilation rate. The alveolar ventilation rate is the total ventilation rate less the volume of air that is inhaled through the physiological dead space (total effective volume not involved in gas exchange) in a given time. For the rats and mice and for resting inspiratory rates (7.5 l/min) in humans, $Q_{alv} \approx 0.67\ V_E$ (Brown et al., 1997). For the exercising individual (24–49 l/min), Q_{alv} increases up to $0.8\ V_E$ (Brown et al., 1997). For the ventilation rates covered in this document, it was

considered reasonable to use the relationship $Q_{alv} \approx 0.67\ V_E$ throughout. These values represent reasonable physiological values, recognizing that there is substantial variation. The alveolar ventilation rate corresponding to the resting inhaled minute volume is 5.5 l/min. However, USEPA typically assumes a total ventilation rate of 13.8 l/min for a 70-kg human. Thus, unless otherwise stated, the calculations presented in this assessment assume an alveolar ventilation rate of 9.3 l/min.

The results of PBPK simulations of oral exposure to tetrachloroethene are shown in Figure A8-1. In these simulations, tetrachloroethene was orally delivered via drinking-water in nine bolus doses spaced 2 h apart within 16 h, followed by 8 h of no dosing. Because tetrachloroethene concentrations and the rate of metabolism were found to be negligible at the end of the 24-h period, it was determined adequate to terminate the simulation after 24 h.

According to the Rao & Brown (1993) model[2],the venous blood tetrachloroethene AUC resulting from continuous exposure to tetrachloroethene at 0.2 mg/m^3 is 2.93 mg/l × min, corresponding to a 24-h TWA concentration of 20 µg/l. An assumption of the amount of water consumed is also not necessary, because blood concentrations of tetrachloroethene are solely dependent on the amount of compound ingested during each drinking episode. The model predicts that a total dose of 0.047 mg/kg body weight per day results in the blood tetrachloroethene concentration depicted as a continuous line in Figure A8-1, which shows the same AUC (and 24-h TWA concentration) as (dashed line) continuous inhalation exposure to 0.2 mg/m^3.

[2] This model does not address pharmacokinetic variation in the human population.

Table A8-1. Parameters for tetrachloroethene PBPK modelling.

Parameter	Human model: Rao & Brown (1993)
Body weight (BW) (kg)	70
Cardiac output (l/h)	430
Alveolar ventilation (l/h)	558
Tissue volumes[a] (%)	
Rapidly perfused	1.7
Slowly perfused	57
Fat	23.1
Brain	2
Liver	3.4
Blood flow (% cardiac output)	
Rapidly perfused	41
Slowly perfused	19
Fat	5
Brain	11
Liver	24
Partition (tissue/blood)	
Rapidly perfused	3.72
Slowly perfused	1.06
Fat	86.6
Brain	3.72
Liver	3.72
Blood/air	10.3
Metabolic parameters	
V_{max} (mg/h)	6.77
K_m (mg/l)	4.56
Gastric absorption rate	
k_a (1/h)	1.6

[a] A density of 0.92 and 1 g/cm^3 was used for fat and for other compartments, respectively.

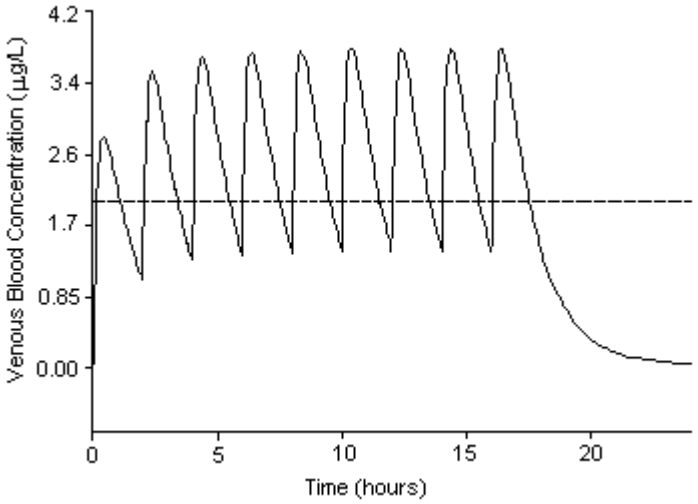

Figure A8-1. Time course of venous blood concentration in humans as predicted by the Rao & Brown (1993) PBPK model for ingested tetrachloroethene.

A total of 3.2 mg of tetrachloroethene was orally delivered via drinking-water in nine bolus doses spaced 2 h apart for a duration of 16 h, followed by 8 h of no dosing. The dashed line indicates the steady-state blood concentration (2 µg/l) due to inhaled tetrachloroethene at a 0.2 mg/m^3 exposure concentration that results in the same AUC (2.93 mg/l × min) as above the curve, integrated over a 24-h period.

国際化学物質安全性カード

テトラクロロエチレン

ICSC番号:0076

テトラクロロエチレン
TETRACHLOROETHYLENE
1,1,2,2-Tetrachloroethylene
Perchloroethylene
Tetrachloroethene
C_2Cl_4 / $Cl_2C=CCl_2$
分子量:165.8

CAS登録番号:127-18-4
RTECS番号:KX3850000
ICSC番号:0076
国連番号:1897
EC番号:602-028-00-4

災害／暴露のタイプ	一次災害／急性症状	予防	応急処置／消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュームやガスを放出する。		周辺の火災時:適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		**作業環境管理を厳密に！ ミストの発生を防ぐ！**	
吸入	めまい、嗜眠、頭痛、吐き気、脱力感、意識喪失。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。人工呼吸が必要なことがある。医療機関に連絡する。
皮膚	皮膚の乾燥、発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、顔面シールド。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛。 他の症状については「吸入」参照。	作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。**吐かせない**。多量の水を飲ませる。安静。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・換気。 ・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 ・**この物質を環境中に放出してはならない。** ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)	・金属類(「化学的危険性」参照)、食品や飼料から離しておく。 ・暗所に保管。 ・床面に沿って換気。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・海洋汚染物質。 ・EU分類 記号:Xn, N R:40-51/53 S:(2-)23-36/37-61 ・国連危険物分類(UN Haz Class):6.1 ・国連包装等級(UN Pack Group):III

重要データは次ページ参照

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

国際化学物質安全性カード

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の液体。

物理的危険性:
この物質の蒸気は空気より重い。

化学的危険性:
高温面や炎に触れると分解し、有毒で腐食性のフューム(塩化水素、ホスゲン、塩素)を生成する。水分と接触すると徐々に分解し、トリクロロ酢酸、塩酸を生じる。アルミニウム、リチウム、バリウム、ベリリウムなどの金属と反応する。

許容濃度:
TLV:25 ppm(TWA);100 ppm(STEL); A3(動物実験では発がん性が確認されているが、人との関連は不明な物質); BEI(生物学的暴露指標記載あり)(ACGIH 2004)
(訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照)

MAK:皮膚吸収(H); 発がん性カテゴリー:3B (DFG 2004)
(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入、経口摂取。

吸入の危険性:
20℃で気化すると、空気が汚染されてやや速く有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、皮膚、気道を刺激する。液体を飲み込むと、肺に吸い込んで化学性肺炎を引き起こす危険がある。中枢神経系に影響を与えることがある。高濃度の場合、意識を喪失することがある。

長期または反復暴露の影響:
反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を起こすことがある。肝臓、腎臓に影響を与えることがある。人でおそらく発がん性を示す。

物理的性質

・沸点:121℃
・融点:−22℃
・比重(水=1):1.6
・水への溶解度:0.015 g/100 ml(20℃)
・蒸気圧:1.9 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):5.8
・20℃での蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1):1.09
・log Pow (オクタノール/水分配係数):2.9

環境に関するデータ

・水生生物に対して毒性が強い。
・水生環境中で長期にわたる影響を及ぼすことがある。

注

・暴露の程度によっては、定期検診が必要である。
・添加された安定剤や抑制剤がこの物質の毒性に影響を与える可能性があるので、専門家に相談する。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。
・**火や高温面の近くで、または溶接作業中に使用してはならない。**

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−61S1897
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)0;R(反応危険性)0

付加情報

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。