IPCS

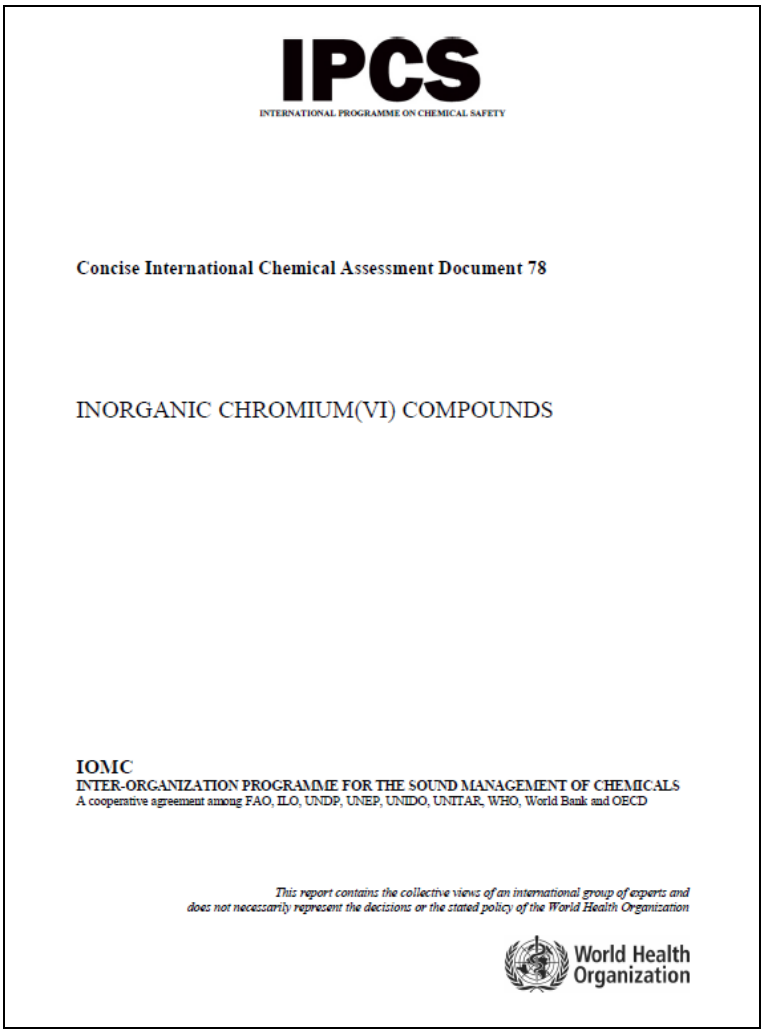
UNEP//ILO//WHO

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

Concise International Chemical Assessment Document
国際化学物質簡潔評価文書

No. 78　Inorganic Chromium(VI) Compounds
無機六価クロム化合物

(2013)


IPCS
INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY

Concise International Chemical Assessment Document 78

INORGANIC CHROMIUM(VI) COMPOUNDS

IOMC
INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS
A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, WHO, World Bank and OECD

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization

World Health Organization

国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部

2017 年 1 月

1. 要約

無機六価クロム化合物に関するこの国際化学物質簡潔評価文書(CICAD)[1]は、主として米国の環境有害物質・特定疾病対策庁〔Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR)〕が作成した*クロムの毒性プロファイル*(*Toxicological Profile for Chromium*)(ATSDR, 2000)に基づいている。その後、パブリック・コメント[2]を反映させるべく、ATSDR より最新プロファイルの案(ATSDR, 2008)が公表されており、本 CICAD も、そこで新たに取り上げられた情報に対応するように更新されている。原資料のピア・レビューの経過および入手方法に関する情報を、Appendix 2 に示す。本 CICAD の作成に当たった事務局は、原資料に組み込まれているヒトの健康に関する参照文献よりも後に公表された文献を確認するため、2008 年 12 月末日までの日付で、文献検索を行った。米国環境保護庁〔United States Environmental Protection Agency(USEPA)〕が作成した、*総合リスク情報システム*〔*Integrated Risk Information System*(*IRIS*)〕*の情報の概要を裏付ける六価クロム*(*CAS No. 18540-29-9*)*の毒性学的レビュー*(USEPA, 1998)も参考にした。セクション 10(実験室内および野外の他の生物への影響)と 11.2(環境への影響の評価)は、三酸化クロム、クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、二クロム酸アンモニウム、および二クロム酸カリウムについて作成された、欧州連合〔European Union(EU)〕のリスク評価書(EU, 2005)に基づいている。USEPA (1998)および EU(2005)についても、その要点および入手方法を Appendix 2 に示す。本 CICAD のピア・レビューに関する情報は、Apendix 3 に示されている。本 CICAD は、まず 2007 年 3 月 26〜29 日にフィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会において、国際的評価書としての検討が行われた。この最終検討委員会の会議参加者を、Appendix 4 に示す。発がん性セクションを更新することが決定された後、CICAD 草案は、英国のブラッドフォードにあるフラッドフォード大学で 2010 年 11 月 1 日、2 日に開催された世界保健機関(World Health Organization: WHO)の諮問委員会に付託された。この諮問委員会の参加者を、Appendix 5 に示す。諮問委員会開催後、修正案は一般に公開され、国際化学物質安全性計画〔International Programme on Chemical Safety(IPCS)〕のウェブサイトを介して、ピア・レビューされるに至った。草案文書は、ピア・レビュー後、事務局が見直しを行い、本 CICAD が扱うデータは 2008 年末までのものと確定された。本 CICAD は、2012 年 6 月〜10 月にかけての最終検討委員会のメンバー(による文書のやり取り)により、国際的評価として承認された。このやり取りに参加した最終検討委員会の参加者の詳細を、Appendix 6 に示す。WHO が国際労働機関(International Labour Organization)と共同で作成した国際化学物質安全性カードも、クロム酸鉛(ICSC 0003)、クロム酸亜鉛(ICSC 0811)、クロム酸ストロンチウム(ICSC 0957)、酸化クロム(VI)(ICSC 1194)、二クロム酸アンモニウム(ICSC

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

[2] 本 CICAD の公表に向けて準備が進められる中、最新のクロムの毒性プロファイル作成作業が完了し、2012 年に ATSDR より公表された。ATSDR(2000、2008)から得られたすべての情報について、2012 年の毒性プロファイル最終版に照らして検証が行われている。

1368)、二クロム酸ナトリウム(無水物)(ICSC 1369)、クロム酸ナトリウム(ICSC 1370)、二クロム酸カリウム(ICSC 1371)、およびクロム酸バリウム(ICSC 1607)のものを、本文書に再掲している。

クロムは、天然に存在する元素で、岩石、土壌、動物、植物、火山塵、ガス中に存在している。最も安定した形態は、クロム(0)、三価クロム(クロム(III))、および六価クロム(クロム(VI))である。

本 CICAD は、六価クロムに焦点をあてているが、作用機序を理解するために、環境や生物内における化学種を明確にすることが不可欠である場合、他の原子価の状態にも言及する。無機三価クロム化合物に関しては、本文書とは別に、CICAD(CICAD 76; IPCS, 2009)が公表されている。

化学工業で製造された六価クロム化合物は、クロムめっき、染料や顔料の加工剤、木材防腐剤、表面コート剤、および腐食防止剤など、多種多様な用途で使用されている。

クロムは、燃料の燃焼や金属工業での発生などの人為的発生源から、もしくは森林火災などの自然発生源から、大気中に放出される。クロムは、大気中では主として微粒子の形で存在する。

六価クロムを含む家庭雑排水および産業廃水が、地表水中に放流されている。六価クロムは、還元されて三価クロムになり、大量の有機物が存在する場合、粒子状物質に吸着される可能性がある。六価クロムは、一般に深い地下水中に存在する嫌気的条件下および還元性条件下で、急速に還元されて三価クロムになる。水中に放出されたクロムの大半は、最終的に沈降して底質をなす。

土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物として存在し、移動性はあまり高くない。六価クロムは、三価クロムほどは土壌に吸着されないと思われる。土壌中の可溶性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。生きている動植物は、三価の形のクロムより優先的に六価の形のクロムを吸収するが、吸収された六価クロムは還元されて、より安定な状態である三価になる。

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

大気中の総クロム濃度は、僻地で 0.005～2.6 ng/m^3、農村部で通常 10 ng/m^3 未満、都市部で

10～30 ng/m^3 である。人為的発生源付近では、より高い濃度（500 ng/m^3 超）が報告されている。米国の河川水中の総クロム濃度は、通常 1 μg/L 未満～30 μg/L で、中央値は 10 μg/L である。ヨーロッパの地表水については、総クロム濃度の中央値が 0.38 μg/L（0.01 μg/L 未満～43.3 μg/L）と報告されている。通常、湖水中の総クロム濃度は、5 μg/L を超えない。地表水中の六価クロムの平均濃度は、3 μg/L 以下と報告されている。クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性があり、産業廃水における六価クロムの濃度は、最高で 648 μg/L と報告されている。

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

一般的な人々は、周囲環境にある空気の吸入やクロム含有飲食物の摂取により曝露される。クロムへの経皮曝露は、特定の消費者向製品と皮膚接触することにより起こる可能性がある。

環境空気中のクロム含有量（0.01 μg/m^3 未満～0.03 μg/m^3）および水道水のクロム含有量（2 μg/L 未満）の値は、吸入（0.02 μg 未満～0.06 μg）と水道水（4 μg 未満）から日常的に摂取されるクロム量を算定する際に使用されている。食品中のクロム濃度は大きく変動する。六価クロムを使用した顔料の製造過程において、クロム酸塩製品の梱包に従事した労働者と、粉材料の計量と混合機への装入に従事した労働者の推定経皮曝露量は、1 日あたり、それぞれ 0～0.1 mg/cm^2 と 0.1～1 mg/cm^2 である。

過去にクロム関連の産業に従事していた労働者は、現在従事している労働者よりもはるかに高いレベルで曝露されており、多くの産業において、曝露レベルは数百μg/m^3 であった。現在の施設においては、一般的に 20 μg/m^3 未満である。

クロム化合物のトキシコキネティクスは、クロム原子の原子価状態と配位子の性質に左右される。すべての曝露経路において、六価クロム化合物は、三価クロム化合物よりも吸収性が高い。これは、三価クロム化合物が受動拡散や食作用により吸収されるのに対し、クロム酸塩陰イオンは、細胞膜の陰イオンチャネルを介して細胞内に入ることが可能であるためである。吸入されたクロム化合物は、細胞膜を介して肺で吸収され、肺から排出され

た粉塵粒子は胃腸管で吸収される。ヒトにおいては、経口曝露での六価クロムの吸収率は、クロム酸カリウム、または二クロム酸カリウムと同様に、約 2〜8%である。経口曝露での六価クロムの吸収率は、胃の酸性条件下では、三価クロムへの還元が起こるため低下する。

クロム化合物は、血液中に入ると、全身のあらゆる臓器に分布する。職業曝露があってから数年間は、クロム含有粒子が肺に保持されている可能性がある。体内では不安定な六価クロムは、アスコルビン酸塩やグルタチオンなどの多くの物質によって、五価クロム、四価クロムに還元され、最終的には三価クロムへ還元される。六価クロム化合物の毒性は、この過程で細胞成分へ損傷を与える(フリーラジカルの生成などによる)ことによりもたらされると考えられている。デオキシリボ核酸(DNA)と相互作用して、DNA 構造に損傷をもたらす可能性もある。

吸収されたクロムは、主に尿中に排泄され、二クロム酸カリウムを経口投与した場合のクロム排泄の半減期はヒトでは約 40 時間と推定される。髪や爪からはあまり排泄されない。

動物に高用量の六価クロム化合物を経口投与すると、胃腸、肝臓、腎臓、免疫系、血液系、神経系、発生、および生殖への影響が引き起こされる。動物を六価クロム化合物に経皮曝露した場合には、皮膚潰瘍やアレルギー反応が生じることが示されている。

六価クロムを含む飲料水で 13 週間または 2 年間、経口曝露されたラットとマウスでは、曝露の影響として、一過性の貧血、口腔内および腸内の病変、肝臓、リンパ節、および膵臓の炎症がみられた。また、ラットでは口腔内に、マウスでは小腸に腫瘍が認められた。

偶発的または故意により高用量の六価クロム化合物を摂取したヒトの事例では、呼吸器系、心血管系、胃腸、血液系、肝臓、腎臓、および神経系に重度の影響をもたらすことが示されている。

空中に浮遊する六価クロム化合物にヒトが職業曝露された場合の影響には、気道や眼の刺激が含まれ、これらは鼻中隔潰瘍、鼻中隔穿孔、呼吸器がんの発生頻度の増加につながる可能性がある。また、六価クロム化合物への曝露は、喘息を誘発する可能性もある。

吸入による六価クロムへの職業曝露は、肺がんの発生頻度の増加と因果関係がある。いくつかの試験でも、六価クロムの曝露と鼻および副鼻腔のがんとの関連性が示されている。飲料水を介した六価クロムへの曝露と発がんとの関連性に関しては、ヒトにおけるデータはほとんど得られていない。実験動物では、六価クロムの吸入、気管内投与、および経口投与により、六価クロムへの曝露ががんを発生することが示されている。

皮膚接触による職業曝露では、深い穿通性潰瘍を皮膚に生じる場合がある。六価クロムは、

アレルギー性接触皮膚炎を起こすことがよくあり、重症化や長期障害を招く可能性がある。

六価クロム化合物に職業曝露されたヒトの中には、染色体異常および DNA 損傷を有する例が観察されている。また、*in vivo* 試験と *in vitro* 試験において、六価クロムは遺伝毒性を示している。

耐容濃度は、三酸化クロム/クロム酸については、六価クロムとして 0.005 μg/m^3 で、この値は、ヒトの上気道への非腫瘍性影響に関する最小毒性濃度(LOAEC)、すなわち六価クロムとして 2 μg/m^3 に基づき導出された。

六価クロム塩の形で吸入曝露された場合の耐容濃度は、気道における非腫瘍性影響に関し、六価クロムとして 0.03 μg/m^3 と導出されている。この値は、六価クロムにラットを曝露して、肺損傷の指標に使用されている気管支肺胞洗浄(BAL)液中の乳酸脱水素酵素活性の増加を観察し、ベンチマーク分析した結果に基づいている。この耐容濃度は、クロム酸塩生産に従事する労働者において鼻刺激性影響が認められていることにより裏付けられている。

1 日耐容経口摂取量は、非腫瘍性影響に関し、六価クロムとして 0.9 μg//kg 体重/日と導出されている。この値は、雌のマウスに二クロム酸ナトリウム二水和物を飲水投与し、十二指腸のびまん性上皮過形成が認められた試験から求められた。被験動物の 10%に影響が生じるとされるベンチマーク用量の信頼下限値($BMDL_{10}$)が 0.094 mg/kg 体重/日と算出され、それに不確実係数 100 を適用して当該数値の根拠としている。

クロム酸塩生産に従事する労働者に関して最適な曝露情報を得て実施された疫学調査に基づくと、六価クロムとして 1 μg/m^3 の職業曝露を受けることによる肺がんの累積生涯過剰リスクは 6×10^{-3} である。この値は、20 歳で仕事を始め、1 日 8 時間、週 5 日で 45 年間従事した場合を想定したものになっている。六価クロムとして 0.001 μg/m^3 の環境曝露(1 日 24 時間、1 年 365 日で 70 年間)を受けた場合では、肺がんの推定生涯リスクは 4×10^{-5} である。

二クロム酸ナトリウムをマウスやラットに飲水投与した場合、良性および悪性腫瘍の発生頻度の増加が、ラットでは口腔内に、マウスでは小腸に認められた。この知見と、ヒトが六価クロム化合物に経口曝露された場合の発がんリスクとの関連は、不確実性が高い。

六価クロム化合物による影響に関して、生態毒性学的データが、短期および長期試験から得られている。これらの試験では、多種多様な生物が用いられ、それら生物の生活環の諸段階で検討が行われ、様々なエンドポイントが指標とされ、試験条件も多岐にわたっている。一般に、六価クロムの毒性は、pH の低下(8.0 から 6.0)と温度上昇(15°C から 25°C)、水の硬度または塩分の減少とともに増加する。海水生物が低塩水中(2‰未満)で試験され

た場合、その感受性は淡水生物と同等になるとと考えられる。

淡水生物の予測無影響濃度(PNEC)は、4 μg/L である。この値は、95%の生物種が保護される濃度(生物種の感受性分布の 5 パーセンタイル値)の 95%信頼区間の下限値、HC_5-95%に基づいている。海水中の六価クロムの毒性は、極度に塩濃度の低い水中以外では、おそらく淡水におけるよりも低いと予想される。

大部分の自然水においては、総クロム濃度は、淡水の PNEC よりも低い。PNEC を超えた場合でも、総クロムとしての値であり、天然のクロムの生物学的利用能は非常に低いと予想される。しかし、もっと高い濃度でクロムが存在すること、具体的には、三価クロムと六価クロムの濃度は、人為的放出源の近くで高いことが報告されている。例えば、使用されていない 1 軒の皮なめし工場の事例では、そこから 80 m 以内の河川水では、遊離六価クロム濃度が 63 μg/L と測定されている。つまり、一般的には水生生物へのリスクは低いが、六価クロムが何らかの形で人為的に放出される場所の近辺では、水生生物へのリスクが存在する。また、毒性試験データでは、海洋生物は、淡水生物よりも感度が高くないことを示す傾向がある。このことから、淡水生物に対して導出された 4 μg/L という値で、海洋生物種も保護されることが示唆される。淡水生物について導かれた同様の結論(すなわち六価クロムは、局所的な汚染源がない限り、淡水生物への重大なリスクとはならない)が、海洋環境についても当てはまることになる。

土壌中のクロムの生物学的利用能に関しては、詳細なデータがないため、土壌生物に対する六価クロムのリスクを評価することは困難である。

2. 物質の識別および物理的・化学的性質

主要な六価クロム化合物の識別に関する情報を、Table 1 に示す。その物理的・化学的性質に関する情報は、Table 2 に示す。有機クロム化合物に関するデータは、考慮に入れていない。

クロムは−2 から＋6 までの酸化状態で存在する金属元素である。クロム化合物は、安定する三価の状態で、クロム鉄鉱($FeCr_2O_4$)のような鉄鉱中に天然に存在する。一方、六価クロムは、2 番目に安定する状態であり、自然に生じることはめったになく、人為的発生源から作り出される(USEPA, 1984a)。ただし、六価クロムは、希少なミネラル紅鉛鉱(PbCrO4)中に天然に存在する(Hurlburt, 1971)。

酸化クロム(VI)(またはクロム酸)、およびクロム酸のアンモニウム塩やアルカリ金属(ナ

トリウム、カリウムなどの)塩のような六価クロム化合物は、水に容易に溶ける。クロム酸のアルカリ土類金属(カルシウム、ストロンチウムなどの)塩は、それより水に溶けにくい。クロム酸の亜鉛塩と鉛塩は、特に冷水には溶けない(Table 2)。クロム酸は、無水酢酸やピリジンのような有機化合物にも溶ける。またはそのような有機化合物と反応して化合物を形成する(注:これらの反応は有害な場合がある)。

クロム酸塩陰イオンおよび二クロム酸塩陰イオンは、強酸条件下(すなわち、低 pH 条件下)では、強力な酸化剤となる。しかし、中性およびアルカリ性の条件下(すなわち、高 pH 条件下)では、中等度の酸化力しか示さない。六価クロム化合物は、酸化しやすい有機物の存在下では、三価クロムに還元される場合がある。自然水中において、還元性物質の濃度が低い場合は、六価クロム化合物はより安定する(USEPA, 1984a)。

3. 分析方法

様々な生物媒体中のクロムの分析には、いくつかの方法が利用できるようになっている。他のレビューのいくつかにおいて、実施可能な分析方法が、より詳細に説明されている(Torgrimsen, 1982; Fishbein, 1984; USEPA, 1984a; IARC, 1986, 1990; IPCS, 1988; ATSDR, 2008)。クロムを検出する分析方法の難点は、三価クロムと六価クロムを区別する能力を持たせることにある(IPCS, 2006)。

ごく微量のクロム測定では、最初の捕集過程から試料の最終分析操作までに、特別な防護策が必要である。総クロム分析中の異物混入と、主に六価クロム分析中の三価クロムへの還元による被分析物の損失は、分析上の主要な問題である。

生物試料中における総クロムの低濃度測定に最も頻繁に使用される 4 つの分析方法は、質量分析法、黒鉛炉加熱原子吸光分析法(GFAAS)、中性子放射化分析法、黒鉛炉スパーク原子発光分光分析法である。これら 4 つの分析法のうち、GFAAS だけが、既存の実験室において実施しやすく、適切なバックグラウンド補正法を用いれば、生物試料におけるクロム濃度を測定することができる(Greenberg & Zeisler, 1988; Plantz *et al.*, 1989; Urasa & Nam, 1989; Veillon, 1989)。GFAAS は、血中、血清中、赤血球中および尿中のクロムを測定するのに利用されてきた実績があり、血中クロムの検出限界が 0.09 µg/L(Dube, 1988)、血清中クロムの検出限界が 0.005 µg/L(Randall & Gibson, 1987)、赤血球中の検出限界値は未報告)(Lewalter *et al.*, 1985)、および尿中クロムの検出限界が 0.005～0.09 µg/L(Veillon *et al.*, 1982; Harnly *et al.*, 1983; Kiilunen *et al.*, 1987; Randall & Gibson, 1987; Dube, 1988)である。

米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)の、血液または組織中のクロムを分析する NIOSH

メソッド No. 8005 と、尿中のクロムを分析する NIOSH メソッド No. 8310 は、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）（NIOSH, 1994a, 1994b）を応用している。血液と組織の試料調製は、硝酸/過塩素酸/硫酸を用いた灰化の過程を伴う。血中クロムの検出限界は 10 μg/kg、組織中クロムの検出限界は 0.2 μg/g であり、試料 10 μg での回収率は 114%である。尿試料の調製は、ポリチオカーボネート樹脂への吸着、低温酸素プラズマ中での灰化、および硝酸/過塩素酸への溶解の過程を伴う。検出限界は、1 試料当たり 0.1 μg で、回収率は 20 μg/L の尿の場合 100%である。これらの方法では、クロム化合物の種類の判別は行っていない。

Table 1: Chemical identity of key chromium(VI) compounds (from ATSDR, 2008).

Compound	Synonym(s)	Registered trade name(s)	Chemical formula	Chemical Abstracts Service registry number
Ammonium dichromate	Chromic acid, diammonium salt	No data	$(NH_4)_2Cr_2O_7$	7789-09-5
Calcium chromate	Chromic acid, calcium salt	Calcium Chrome Yellow	$CaCrO_4$	13765-19-0
Chromium trioxide	Chromic acid, chromium anhydride	No data	CrO_3	1333-82-0
Lead chromate	Chromic acid, lead salt	Chrome Yellow G	$PbCrO_4$	7758-97-6
Potassium chromate	Chromic acid, dipotassium salt	No data	K_2CrO_4	7789-00-6
Potassium dichromate	Dichromic acid, dipotassium salt	No data	$K_2Cr_2O_7$	7778-50-9
Sodium chromate	Chromic acid, disodium salt	Caswell No. 757	Na_2CrO_4	7775-11-3
Sodium dichromate, dihydrate	Chromic acid, disodium salt; dihydrate	No data	$Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$	7789-12-0
Strontium chromate	Chromic acid, strontium salt	No data	$SrCrO_4$	7789-06-2
Zinc chromate	Chromic acid, zinc salt	CI Pigment Yellow	$ZnCrO_4$	13530-65-9

Table 2: Physical and chemical properties of key chromium(VI) compounds (from ATSDR, 2008).

Compound	Relative molecular mass	Colour	Melting point	Solubility in water
Ammonium dichromate	252.06	Orange	Decomposes at 170 °C	308 g/l at 15 °C
Calcium chromate	156.01	Yellow	No data	223 g/l
Chromium trioxide	99.99	Red	196 °C	617 g/l at 0 °C
Lead chromate	323.18	Yellow	844 °C	58 μg/l
Potassium chromate	194.20	Yellow	968 °C	629 g/l at 20 °C
Potassium dichromate	294.18	Red	398 °C	49 g/l at 0 °C
Sodium chromate	161.97	Yellow	792 °C	873 g/l at 30 °C
Sodium dichromate, dihydrate	298.00	Red	356.7 °C	2300 g/l at 0 °C
Strontium chromate	203.61	Yellow	No data	1.2 g/l at 15 °C
Zinc chromate	181.97	Lemon-yellow	No data	Insoluble

周辺環境や職業環境から得られる試料のほとんどには、三価クロムや六価クロムとしてク

ロムが存在すると思われ、六価クロムについては、可溶性と不溶性の区別が必要な場合がある(Ashley *et al.*, 2003)。可溶性と不溶性のクロムの定量は、ろ過された水性試料中とろ過されていない水性試料中のクロム濃度を測定することに基づく。ただし、可溶性六価クロムは、特に低濃度や酸性条件下では、ろ過媒体上で三価クロムに還元される可能性がある。テフロンフィルターやアルカリ性溶液は、この還元を防ぐには最適である(Sawatari, 1986)。空気試料中の六価クロム濃度を定量できる日常的な分析方法では、濃度が 1 μg/m^3 未満の場合は測定できない(USEPA, 1990a)が、大気中の六価クロム濃度のみを測定できるイオンクロマトグラフィー/比色分析法によれば、20 m^3 試料における最小検出限界は 0.1 ng/m^3 である(CARB, 1990; Sheehan *et al.*, 1992)。職場環境における総クロムと六価クロムを検出する NIOSH メソッドがいくつか提示されている。まず、フレーム原子吸光分光分析を使用して総クロムを検出するメソッド 7024 があり、検出限界は試料容量 10～1000 L に対し 0.06 μg/試料である(NIOSH, 1994c)。また、ICP-AES 法を使用して総クロムを検出するメソッド 7300 があり、検出限界は試料容量 200～2000 L に対し 1 μg/試料である(NIOSH, 1994d)。さらに、波長 540 nm の分光光度法を使用して溶接煙(総クロムと六価クロム)を検出するメソッド 7600 があり、検出限界は試料容量 8～400 L に対し 0.05 μg/試料である(NIOSH, 1994e)。可溶性と不溶性の六価クロム化合物を連続的に抽出する方法も開発されている(ISO, 2005; ASTM,2008)。

水中の低濃度のクロムの測定は、GFAAS を応用した特殊な方法で行われてきた。例えば、総クロムの測定向けには USEPA メソッド 218.2 として開示されており、このメソッドの検出限界は 1 μg/L である(USEPA,1983)。飲料水、地下水、廃水中の六価クロムの測定には、USEPA メソッド 7199 が開示されており、このメソッドでは、イオンクロマトグラフィー、ジフェニルカルバジド試薬での誘導体化、波長 530 nm の分光光度法が適用され、検出限界は 0.3 μg/L である(USEPA,1996)。より新しくは、Thomas *et al*(2002)がイオンクロマトグラフィー法を応用した手法を開示しており、飲料水中の六価クロムの検出限界が 0.06 μg/L という低値を実現している。

直流プラズマ発光分光計を検出器とした高速液体クロマトグラフィーは、水試料中の六価クロム測定に使用されてきた(Krull *et al.*, 1983)。USEPA メソッド 3060A と 7196A は、紫外・可視分光法を応用した手法で、アルカリ消化処理を経ることで、土壌、底質、汚泥中の六価クロムの定量化が可能となっている(USEPA, 1997a, 1997b)。

4. ヒトにとっての曝露源および環境の曝露源

ヒトにとってのおよび環境におけるクロム曝露源に関する情報を提示する場合、化学種の

同定に関する情報を入手できないことが多いため、曝露の状況を総クロムに関して表さざるを得ない場合が多々存在する。

4.1 自然界での発生源

クロムは比較的ありふれた元素であり、岩石、土壌、植物、動物、火山塵、ガス中に天然に存在している。最も安定する原子価状態は、クロム(0)、三価クロム(クロム(III))、および六価クロム(クロム(VI))である。クロムは、自然界には主に三価クロムとして存在し、六価クロムは通常、産業過程により生成される。

4.2 生産量

クロム酸ナトリウムと二クロム酸ナトリウムは、クロム鉄鉱をソーダ灰で焙焼して生産する。他のクロム化合物は、ほとんどがクロム酸ナトリウムと二クロム酸ナトリウムから生産される。例えば、通常なめしで使用される三価クロム化合物の塩基性硫酸クロム($Cr(OH)SO_4$)は、商業的な生産においては、硫酸存在下で二クロム酸ナトリウムを有機化合物(糖蜜など)で還元するか、または二クロム酸塩を二酸化硫黄で還元して生成させる。顔料として一般的に使われるクロム酸鉛は、クロム酸鉛とクロム酸ナトリウムとの反応、またはクロム酸溶液と一酸化鉛との反応によって生産される(EU, 2005; ATSDR, 2008)。

2008 年の全世界におけるクロム含有化学物質の生産能力は、クロムとして 272,000 トンであった(USGS, 2008)。1997 年における EU の年間生産量は、クロム酸ナトリウムとして 103,000 トン、二クロム酸ナトリウムとして 110,000 トン、三酸化クロムとして 32,000 トン、二クロム酸カリウムとして 1,500 トン、二クロム酸アンモニウムとして 850 トンであった(EU, 2005)。

4.3 用途

クロム化合物には幅広い用途がある。1996 年の米国および他の先進国におけるクロム含有化学物質の主な用途の大まかな配分を、1951 年の米国の状況と比較して Table 3 に示す(Barnhart, 1997)。用途には、木材防腐、皮なめし、金属表面処理、顔料が含まれる。使用規模の小さい用途には、ボーリング用泥水、化学薬品の製造、織物用の染料、および触媒などがある(USEPA, 1984a; CMR, 1988a, 1988b; USDI, 1988; IARC, 1990)。多くの用途では、三価クロム化合物の形で使用されている(皮なめしなど)。六価クロム化合物の主な用途は、

電気めっき(クロムめっき)、染料や顔料の製造、木材防腐剤、表面コート剤、および腐食防止剤である。六価クロムは、冷却塔においても錆止めと腐食防腐剤として使用されている。

Table 3: Historical use of chromium chemicals in the USA and other developed countries (Barnhart, 1997).

	Historical use (%)		
Use	Developed countries, 1996	USA, 1996	USA, 1951
Wood preservation	15	52	2
Leather tanning	40	13	20
Metals finishing	17	13	25
Pigments	15	12	35
Refractory	3	3	1
Other	10	7	17

4.4 大気中への放出

クロムは地殻中に天然に存在する。大陸性のダストフラックス(降下粉塵)が、大気中のクロムの主要な自然発生源である。火山性のダストフラックスやガスフラックスも、量は少ないが大気中のクロムの自然発生源である(Fishbein, 1981)。森林火災などの燃焼プロセスも、大気中にクロムを放出する。

米国有害化学物質排出目録(United States Toxics Release Inventory)によると、2026 の大規模な加工施設から大気中に放出されたクロムは推定 76,836 kg で、2004 年における米国の総環境放出量の約 1.6%を占めた(Toxics Release Inventory, 2006)。報告を提出した 1,605 箇所の施設から大気中に放出された 2004 年における米国のクロム化合物は、推定 292,242 kg で、総環境放出量の約 1.1%を占めた。

EU(2005)は、ヨーロッパの 3 箇所の生産拠点すべてにおける、1990 年代の六価クロム化合物の放出量データを報告している。拠点 1 では、1996 年に 3,677 kg/年で、1997 年では 5,611 kg/年、拠点 2 では 1996 年に 565 kg/年、拠点 3 では 1996 年に 65 kg/年であった。これらの放出量には、ヨーロッパにおけるクロム鉄鉱の加工と 5 種類の六価クロム化合物の生産が含まれている。また、それらの生産拠点でこれらの化合物の生産の後に行われる、他の製品への加工も含まれる。

クロムは、主に日常的な人為的発生点源により大気中に放出され、天然ガス、石油、石炭

が工業、商業、および住宅用燃料として燃焼される際などに放出される。大気へのクロム放出のもう一つの重要な、日常的な人為的発生源は、金属工業である。1970 年の米国では、約 16,000 トンのクロムが人為的発生源から大気中に放出されたと推定されている(USEPA, 1984b)。これらの古いデータは、全体の 35%～86%が金属工業からの放出、11%～65%が燃料燃焼からの放出であることを示している(USEPA, 1978)。Cass & McRae(1986)は、日常的な燃料燃焼からの放出は、全体の約 46～47%で、金属工業からの放出は全体の 26～45%であると報告している。日常的大気中へクロムが放出される非点汚染源は、主に、道路粉塵から放出される砂埃である。他に考えられる大気中への小規模なクロム放出源は、セメント生産工場(クロム含有のセメント)、都市廃棄物と下水汚泥の焼却、クロム系自動車触媒コンバーターからの放出である。冷却塔には、以前は錆止めとしてクロム酸塩含有化学物質が使用されていたため、そこからの放出も大気中におけるクロムの発生源であった(Fishbein, 1981; USEPA, 1984b)。

4.5 水中への放出

全世界において、クロムの水生生態系への主たる放出源は、家庭廃水(全体の 32.2%)である。他の主な放出源としては、金属製造(25.6%)、下水の海洋投棄(13.2%)、化学物質製造(9.3%)、非鉄金属の精錬と精製(8.1%)、および大気降下物(6.4%)がある(Nriagu & Pacyna, 1988)。水中へのクロムの人為的年間投入量は、大気中へのクロムの人為的投入量を上回ると推定されている(Nriagu & Pacyna, 1988)。ただし、クロムの水中における自然発生源である陸地の侵食は、Nriagu & Pacyna, 1988 の水生環境へのクロム放出量の推算には含まれていない。

米国有害化学物質排出目録によると、2026 箇所の大規模な加工施設から水中に放出されたクロムは、推定 48,843 kg で、2004 年における米国の総環境放出量の約 1%を占めた(Toxics Release Inventory, 2006)。報告を提出した 1605 箇所の施設から水中に放出されたクロム化合物は、推定 313,724 kg で、総環境放出量の 1.2%を占めた。地表水と地下水における最も重要な人為的クロム発生点源は、電気めっき作業、皮なめし工場、および繊維製造業からの廃水である。さらに空中浮遊クロムの沈積も、地表水における重要な非点汚染源である(Fishbein, 1981)。1972 年の調査では、米国、ニューヨーク市にある処理施設の流入廃水にクロムを存在させる原因となった様々な発生源とその寄与率は、以下のように推定されている。電気めっき工業 43%、家庭排水 28%、その他の産業 9%、流出水 9%、不明 11%(Klein *et al.*, 1974)。

EU(2005)は、ヨーロッパの 3 箇所の生産拠点すべてにおける、1990 年代の六価クロム化合物の放出量データを報告した。水中への放出量は、拠点 1 では、1996 年に 474 kg/年、

1997 年に 400 kg/年と報告され、拠点 2 における六価クロム放出量は、測定不能と報告された。拠点 3 では、216 kg 未満/年の放出と報告された(検出限界とその拠点における流速から推定)。

4.6 土壌への放出

世界的に、クロムを含有する市販品の処分は、土壌中のクロムを増加させる最大の要因であるとされ、土壌中に放出される総クロムの約 51%を占める(Nriagu & Pacyna, 1988)。土壌へのクロム放出源として他に重要なものは、電力業界や他の業界から出される石炭や底灰の飛散物廃棄(33.1%)、農業廃棄物と食品廃棄物(5.3%)、動物の排泄物(3.9%)、大気降下物(2.4%)である(Nriagu & Pacyna, 1988)。金属製造から排出される固形廃棄物は、土壌へのクロム排出量全体の 0.2%未満である。

米国有害化学物質排出目録によると、2026 箇所の大規模な加工施設から土壌中に放出されたクロムは約 400 万 kg と推定され、2004 年における米国の総環境放出量の約 85.7%を占めた(Toxics Release Inventory, 2006)。報告を提出した 1605 カ所の施設から放出されたクロム化合物は、約 2180 万 kg と推定され、総環境放出量の約 85.2%を占めた。

1990 年代のヨーロッパの生産拠点 3 箇所すべてについて、六価クロム化合物の陸上への放出関する推定情報が報告されている(EU, 2005)。拠点 1 では、埋立て廃棄物には、約 15 mg/kg の六価クロムを含むと推定され、これは年間のクロム量としては 1.7 トンに相当する。拠点 2 では、三酸化クロムの生産から約 1%の酸化クロム(VI)を含む残存固形硫酸水素ナトリウムが、埋立てを介して処分された(三酸化クロムの含量については規制がある)。拠点 3 では、キルン炉(焼成炉)からの固形廃棄物と廃水処理プラントからの汚泥を受け入れる固形廃棄物の処理施設があり、この施設からの固形廃棄物に、六価クロム 8 mg/kg の濃度で不純物として存在していた。それらの固形廃棄物は、最終的には廃棄物処理場へ移された。

5. 環境中の移動・分布・変換

クロムには、岩石や土壌から植物、動物、ヒトに移動し、そこから土壌に戻る完全な循環の輪が存在する。ごく一部のクロムが、この循環の輪から外れてもう一つの経路に移行し、貯蔵庫である海底に至る。この経路に移行するクロムには、水によって運ばれる岩石や土壌に存在するもの(数 µg/L の濃度)と、動物やヒトの排泄物中のものがあり、排泄物中のご

く一部のクロムが水中に移動する(下水汚泥からの流出など)と考えられる。もう一つ、自然発生源(火災など)やクロム酸塩産業から発生して、大気中に浮遊するクロムの循環がある。この循環には、多少の六価クロムも含まれ、副産物とともに水や大気中に移動する。大気中のクロムは、一部が陸地に定着して循環を終えるが、かなり多くの部分が貯蔵庫である海洋に移動して、最終的に海底表面の底質となる(IPCS, 1988)。

5.1 環境中の移動および分布

5.1.1 大気

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

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

クロム鉄精錬で生じた粉塵に含まれている総クロムのうち、生物学的に利用可能なのは、

最大 47%であることが、酸塩基抽出法によって示されている。生物学的に利用可能なクロムのうち、約 40%は六価クロムとして存在し、そのほとんどは $Cr_2O_7^{2-}$または CrO_4^{2-}の形であると考えられる(Cox *et al.*, 1985)。文献調査では、クロム粒子が対流圏から成層圏に運ばれることを示すデータは、得られなかった(Pacyna & Ottar, 1985)。クロム粒子と同様の質量中央径を有する一般的な粒子の滞留時間から類推して、大気中のクロムの滞留時間は 10 日未満であると推測される(Nriagu, 1979)。対流圏から成層圏への入れ替わり時間が 30 年である(USEPA, 1979)ことに基づいて、滞留時間が 10 日未満の大気中粒子は、対流圏から成層圏に移動しないと推測される。

5.1.2 水

クロムを含む家庭および産業廃水(一部は六価の形で存在)が、地表水中に放流されている。大量の有機物が水中に存在する場合は、六価クロムは三価クロムに還元され、その粒子状有機物によって三価クロムは吸着される。吸着されなかった三価クロムは、大きな多核錯体を形成して不溶性となる。これらの錯体はコロイド懸濁液中に残存し、そのまま海洋に移動するか、または沈殿し、河川の底質の一部になると考えられる(IPCS, 1988)。Whalley *et al.*(1999)は、三価クロムの一部がこの後、可溶性の三価クロム−有機物錯体の形となって、再び移動する可能性があることを報告している。同様のプロセスが海洋でも起こり、六価クロムは還元され、海底に定着する(IPCS, 1988)。海水中では、深度が増すにつれて、三価クロムの割合が高くなる(Fukai, 1967)。

クロム化合物は水から揮発することはないため、海水のしぶきが風に吹き上げられる場合以外に、水中のクロムが大気中に移動する可能性は低い。水中に放出されたクロムの大半は、最終的に沈降して底質となる。極めて少量のクロムが、可溶性と不溶性の両方の形で水中に存在することがある。総クロムに占める可溶性クロムの割合は、一般的に極めて少ない。可溶性クロムのほとんどは、六価クロムと、可溶性の三価クロム錯体である。アマゾン川とユーコン川の水中と底質では、総クロムの 0.002%未満が可溶性の形で存在していたと報告されている(Cary, 1982)。ブラジルの有機物に富んだ川では、懸濁態の固形物と溶存態の固形物の比は 2:1 であった(Malm *et al.*, 1988)。可溶性の形のクロム、および懸濁態として存在するクロムは、媒質内移動(intramedia transport)することがある。ミシガン湖中の総クロムの滞留時間は、4.6〜18 年と推定されている(Fishbein, 1981; Schmidt & Andren, 1984)。

5.1.3 土壌

土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物(Cr_2O_3•nH_2O)として存在し(USEPA, 1984a)、あまり

移動性は高くない。1 件の溶出性試験によって、土壌中のクロムの移動性が調べられている(Sahuquillo *et al.*,2003)。土壌の pH 値が様々であるため、複雑な吸着プロセスが観察されたが、クロムは土壌中でわずかしか移動しなかった。土壌の溶出液からクロムは検出されなかったが、これはおそらくクロムが有機物と錯体を形成していたためである。これらの結果は、クロムは土壌中であまり移動性が高くないという、以前のデータによる知見を裏付けるものである(Lin *et al.*, 1996)。これらの結果はまた、砂壌土におけるクロムの移動性を 4 年間にわたって調べた溶出性試験によって裏付けられる(Sheppard & Thibault, 1991)。この土壌におけるクロムの垂直移動パターンは、クロムは移動初期に不溶性の錯体を形成してしまい、溶出がほとんど観察されないことを示している。土壌が冠水し、その後に植物性有機堆積物の嫌気性分解が起こると、可溶性錯体が形成され、土壌中の三価クロムの移動性が増高すると考えられる(Stackhouse & Benson, 1989a)。この錯体形成は、土壌の pH が低下すると促進されると考えられる。土壌中の総クロムのうち、可溶性の六価クロムや三価クロムとして存在するものの割合は少ないが、これらの土壌中での移動性はさらに高い。土壌中の可溶性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。土壌による金属の保持比は、鉛> アンチモン> 銅> クロム> 亜鉛> ニッケル> コバルト> カドミウムの順で大きい(King, 1988)。土壌へのクロムの吸着は、主に土壌の粘土含有量によって左右され、これより影響度は低いが、土壌の酸化鉄(III)や有機物含量によっても左右される。土壌表面(例えば、ゲータイト(FeOOH)の格子間隙)に不可逆的に吸着されたクロムは、どのような条件下でも、動植物にとっては利用不能である(Calder, 1988; Hassan & Garrison, 1996)。三価クロムは、六価クロムよりもはるかに強く土壌に吸着されると思われる(Hassan & Garrison, 1996)。土壌中の有機物は、可溶性のクロム酸である六価クロムを、不溶性の酸化クロム(III)(Cr_2O_3)に変換すると予想される(Calder, 1988)。土壌中のクロムは、エアロゾルとして大気中に移動する可能性がある。土壌表面からの流出によって、クロムの可溶性沈殿物および集塊沈殿物のいずれも地表水に移動する場合がある。土壌中の可溶性かつ未吸着の六価クロム錯体や三価クロム錯体は、地下水中に溶出する可能性がある。土壌の pH が高くなるにつれて、土壌中の六価クロムの溶出性も高くなる。一方、酸性雨におけるような低い pH では、土壌中に存在する酸可溶性の三価クロムや六価クロム化合物の溶出が促進される可能性がある。

5.1.4 生物相

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

5.2 環境中での変換

5.2.1 大気

大気中の六価クロムは、かなりの割合で、バナジウム（V^{2+}、V^{3+}、VO^{2+}）や、Fe^{2+}、HSO_3^-、As^{3+}によって、三価クロムに還元されると考えられる（USEPA, 1987）。反対に、大気中に三価クロムがCr_2O_3以外の塩として存在し、酸化マンガンが 1%以上の濃度で存在する場合、三価クロムは六価クロムに酸化される可能性がある（USEPA, 1990b）。ただし、ほとんどの環境条件下では、この反応が起こる可能性は低い。大気中における六価クロムから三価クロムへの還元半減期の推定値は、16 時間～約 5 日間と報告されている（Kimbrough *et al.*, 1999）。

5.2.2 水

嫌気的条件下では、S^{2-}イオンや Fe^{2+}イオンによる六価クロムから三価クロムへの還元は急速に進行することが分かっており、還元半減期は即時～数日間である（Saleh *et al.*, 1989）。一方、有機底質や有機土壌による六価クロムの還元は、はるかにゆっくり進行し、有機物質の種類や量、および水の酸化還元状態に左右される。還元反応は、一般的に、好気的条件下より嫌気的条件下の方が速く進行する。土壌や底質と一緒にある水における六価クロムの還元半減期は、4～140 日間であった。128 日間の観察では、自然水中の溶存酸素自体による、三価クロムから六価クロムへの酸化は検出されなかった。三価クロムを湖水に加えた場合には、三価クロムから六価クロムへの酸化は緩慢で、酸化半減期は 9 年に相当していた。50 mg/L の濃度で酸化マンガンを加えると、この酸化プロセスは促進されて、酸化半減期は約 2 年に短縮された。したがって、この酸化プロセスは、ほとんどの自然水において重要ではないと考えられる。水の塩素処理における三価クロムから六価クロムへの酸化は、pH 5.5～6.0 で最も強く現れた。ただし、飲料水の塩素処理中に、この酸化プロセスが起こることはほとんどない。それは、飲料水中の三価クロム濃度が低いことと、天然の有機物が存在するためである。それらの有機物が三価クロムと強固な錯体を形成するか、または遊離塩素に対して還元剤として作用するため、三価クロムの酸化が防がれる（USEPA, 1988）。三価クロムが混入した pH 5～7 の廃水を塩素処理すると、三価クロムを錯化する物質と遊離塩素を還元する物質がない場合は、三価クロムが六価クロムに変換される可能性がある。

地下水中でクロムがどのような化学種で存在するかは、その帯水層の酸化還元電位と pH 条件に左右される。高酸化性条件下では六価クロムが優勢であるが、還元性条件下では三価クロムが優勢である。一般的に、酸化性条件は浅い帯水層で、還元性条件は深層の地下

水で認められる。自然の地下水は一般的に pH 6～8 であり、六価の酸化状態においては CrO_4^{2-}がクロムの優勢種であるが、三価クロムにおいては $Cr(OH)_2^+$がクロムの優勢種になる。酸性度が高い場合は、$Cr(OH)_2^+$や他の三価クロム種が優勢であるが、水のアルカリ度が高い場合は、$Cr(OH)_3$ や $Cr(OH)_4^-$が優勢である(Calder, 1988)。海水中では、六価クロムは通常、安定している(Fukai, 1967)。

5.2.3 底質と土壌

土壌中のクロムが最終的にどのような状態となるかは、クロムの化学種組成に大きく左右される。そして、その化学種組成は、土壌の酸化還元電位と pH に応じて決まってくる。ほとんどの土壌では、クロムは主として三価クロムの状態で存在していると考えられる(Barnhart, 1997)。酸化的条件下では、六価クロムが CrO_4^{2-}や $HCrO_4^-$として土壌中に存在している可能性がある(James *et al.*, 1997)。この形では、クロムは比較的可溶性で移動性が高く、生物に対し毒性を示す。嫌気的条件下にある深い土壌では、土壌中に存在する S^{2-}や Fe^{2+}によって、六価クロムが三価クロムに還元される。酸化還元反応に適当な有機エネルギー源が含まれている好気性土壌でも、六価クロムが三価クロムに還元される可能性がある。pH が低いと、六価クロムから三価クロムへの還元が促進される(Cary, 1982; Saleh *et al.*, 1989; USEPA, 1990b)。熱力学的考察に基づくと、一部の自然土壌の好気性帯には六価クロムが存在する可能性がある。酸化されにくい有機物質や酸素、二酸化マンガン、水分が存在する土壌では、三価クロムから六価クロムへの酸化が促進される。低木地帯の火事によって表層土の温度が上昇した場合も、酸化が促進される(Cary, 1982; Calder, 1988)。有機形の三価クロム(フミン酸錯体など)は、不溶性酸化物よりも酸化されやすい。ただし、通気性が最大限に確保されており、pH が 7.3 以下の条件下の土壌では、三価クロムから六価クロムへの酸化は観察されなかった(Bartlett & Kimble, 1976)。後の報告では、土壌中の二酸化マンガンによって、土壌中の可溶性三価クロムの一部が六価クロムに酸化される可能性があり、この酸化プロセスは pH が 6 より高くなると促進されることが示されている(Bartlett, 1991)。土壌中の三価クロムは、ほとんどが、土壌物質との吸着や錯体形成により固定化されているため、土壌表層中では移動性のない二酸化マンガンと反応できる移動性の三価クロムが欠乏し、この酸化プロセスの障害となっている。表層の二酸化マンガンが反応できる移動性の三価クロムが無いため、たとえ二酸化マンガンが存在し pH が至適な条件下でも、土壌中のクロムの大部分は六価クロムに酸化されない(Bartlett *et al.*, 1991; James *et al.*, 1997)。

微生物による六価クロムから三価クロムへの還元については、高度に汚染された環境媒体や廃棄物の浄化を実現可能にする技術として検討されている(Chen & Hao, 1998)。微生物による六価クロムから三価クロムへの還元に影響を及ぼす因子として、バイオマス濃度、

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

5.3 生物蓄積

淡水魚における六価クロムの生物濃縮係数(BCF)は約 1 と低いが、体内では六価クロムは還元されて三価クロムになるため、淡水魚の体内に蓄積される総クロムの濃度は、水中における濃度の約 100 倍になると思われる。

バージニアガキ(Crassostrea virginica)、ヨーロッパイガイ(Mytilus edulis)、オオノガイ(Mya arenaria)などの底生二枚貝では、三価クロムと六価クロムの生物濃縮係数は、86～192 の範囲であった(USEPA, 1980, 1984a; Fishbein, 1981; Schmidt & Andren, 1984)。

水中の食物連鎖によるクロムの生物濃縮は起こらないと考えられる(Ramelow *et al.*, 1989)。淡水無脊椎動物のミジンコ(Daphnia pulex)での三価クロムと六価クロムの生物学的利用能は、フミン酸を加えると低下した。この生物学的利用能の低下は、遊離形の金属とフミン酸との錯体が形成されることによって、遊離形の金属の利用性が低下することによる。

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

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

6. 環境中の濃度とヒトの曝露量

セクション 6 のデータの多くは、化学種の同定が行われていないため、総クロムとして報告されている。しかし、ほとんどの環境試料中では、三価クロムが優勢種である可能性が高い。さらに、六価クロムの分析は難しく、費用が嵩む(セクション 3 参照)。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

米国の大気中の総クロム濃度は、一般的に、農村部が 10 ng/m^3 未満、都市部が 10～30 ng/m^3 である(Fishbein, 1984)。米国環境保護庁(USEPA)の National Aerometric Data Bank には、1977～1984 年の米国の都市部および非都市部における環境大気中の総クロム濃度が報告されている(ATSDR, 2008)。総計 2106 箇所のモニタリング地点における総クロム濃度の算術平均は、5～525 ng/m^3 であった。総クロム濃度の算術平均が最も高かったのは、1977 年のオハイオ州スチューベンビル(525 ng/m^3)と、1980 年のメリーランド州ボルチモア(226 ng/m^3)の 2 地点であった。1984 年の観測では、対象 173 箇所のうち、総クロム濃度の算術平均が 100 ng/m^3 を超えたのは、8 箇所のみであった(ATSDR, 2008)。北海とその周辺については、空気中のクロム濃度は 1～14 ng/m^3 で、降水中の濃度は 1.8～77 µg/L であったと報告されている(Injuk & Van Grieken, 1995)。

僻地における大気中のクロム濃度は、0.005～2.6 ng/m^3 と報告されている(ATSDR, 2008)。Saltzman *et al.*(1985)は、米国都市部の 59 箇所における 1968～1971 年の大気中クロム濃度を、USEPA の National Aerometric Data Bank にある 1975～1983 年のデータと比較した。その結果から、1980 年代初めの大気中のクロム濃度は、1960 年代や 1970 年代より低減していた可能性があると結論付けている。

大気中のクロム濃度は、場所によってばらつきがある。南極で測定された背景濃度は 2.5～10 pg/m^3 であり、この濃度は地殻物質の風化によるものと考えられている(IPCS, 1988)。米国の National Air Sampling Network が収集したデータによると、1964 年における環境大気中のクロム濃度は、全米平均が 15 ng/m^3 であったが、検出限界未満から最大 350 ng/m^3 まで幅があった。クロムの濃度は、ほとんどの非都市部で、また多くの都市部でも、検出限界未満であった。米国の各都市の年間平均濃度は、9～102 ng/m^3 と幅があった。日本の大阪における濃度は、17～87 ng/m^3 と報告されている(IPCS, 1988)。工業施設周辺では、大気中クロム濃度が高水準である可能性がある。1973 年におけるクロム濃度は、石炭火力発電所が 1～100 mg/m^3、セメント工場が 100～1000 mg/m^3、鉄鋼工場が 10～100 mg/m^3、都

市ごみ焼却炉が 100～1000 mg/m^3 と報告されている（IPCS, 1988）。大気中放出量が一番多かったのは、クロム鉄を扱う施設であった（IPCS, 1988）。ただし、近代的なクロム化学工場は、捕集装置が設置されており、クロムを回収して再利用できるため、現在では、汚染を引き起こすことはほとんどない。冷却塔では、クロムが腐食防止剤として使用されていると、そこからの漂流物によって大気汚染が引き起こされる。

6.1.2 水

米国の河川水中の総クロム濃度は、通常 1 µg/L 未満～30 µg/L の範囲にあり（ATSDR, 2008）、中央値は 10 µg/L である（Smith *et al.*, 1987; Eckel & Jacob, 1988）。ヨーロッパにおいては、地表水については、総クロム濃度の中央値が 0.38 µg/L（0.01 µg/L 未満～43.3 µg/L）と報告されている（Salminen *et al.*, 2005）。湖水については、通常、総クロム濃度が 5 µg/L を超えることはない（Cary, 1982; Borg, 1987）。クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性がある。かなりの量のクロムが堆積している地域を除き、地表水中のクロムの自然濃度はかなり低く、ほとんどの試料で 1～10 µg/L であった（IPCS, 1988）。中国の揚子江水源地域におけるクロム濃度は、濾過されていない地表水で 1.2～94.4 µg/L、濾過された（粒径 0.45 µm 未満）地表水で 0.1～0.5 µg/L と報告されている（Zhang & Zhou, 1992）。英国の 14 の河川における溶存クロムの平均濃度は 0.3～6.8 µg/L、粒子状クロムの濃度は 0.1～4 µg/L と報告されている（Neal *et al.*, 2000）。Cranston & Murray（1980）は、米国のコロンビア川に溶存している総クロムのうち、三価クロムとして存在しているのは 2% 未満であると報告している。Riedel & Sanders（1998）は、米国ペンシルベニア州のマーカスフックとフィールズボロに近いデラウェア川の河川水について、1992 年 1 月に調べたところ、溶存クロム濃度は 0.6～1.3 µg/L、総クロムに占める三価クロムの割合は 67%であったが、1992 年 3 月に調べたところ、この濃度は 0.03～0.2 µg/L に低下していたことを報告している。Sumida *et al.*（2005）は、日本の国分川と鏡川の河川水においては総クロムの平均濃度が 0.22 µg/L、また日本の金属リサイクル工場からの処理後廃水中においては総クロムの平均濃度が 1.57 µg/L であったことを報告している。三価クロムの割合は、前者の河川水試料では約 60%、後者の廃水試料では約 70%であった。Motomizu *et al.*（2003）は、日本の旭川と座主川の河川水で測定を行い、溶存している総クロムは平均濃度が 0.41～0.48 µg/L、総クロムに占める三価クロムの割合が 75%と報告している。Tang *et al.*（2004）は、中国の河川水を調べ、三価クロムの平均濃度が 2 µg/L、六価クロムの平均濃度が 3 µg/L と報告している。スウェーデンの使用されていないある 1 軒の皮なめし工場から 80 m 離れた地点では、総クロムの平均濃度が 225 µg/L（遊離三価クロム種として 1.1 µg/L、遊離六価クロム種として 63 µg/L）であり、300 m 離れた地点では、クロム濃度が検出限界未満（0.05 µg/L 未満）であった（Djane *et al.*, 1999）。ポーランドのドゥナイェツ川上流にある 1 軒の皮なめし工場の下流では、三価クロム濃度と六価クロム濃度の最大値がそれぞれ 85.2 µg/L、3.5

µg/L であり、汚染されていないビアルカ川では、三価クロムと六価クロムの平均濃度が、それぞれ 0.52 µg/L、0.1 µg/L と報告されている（Bobrowski *et al.*, 2004）。Giusti & Barakat (2005)は、イタリアのフラッタ川では、三価クロムの濃度が 0.5～97.5 µg/L で、皮なめし工場の廃水放流部近くの値が最も高かったと報告している。同様に、Dominguez Renedo *et al.*(2004)は、スペインの工業地域では、三価クロムの平均濃度が 104 µg/L であったと報告している。オンタリオ湖から採取された水試料では、溶存クロムの 75～85%が六価クロムであり、三価クロムの濃度は常に検出限界未満（21 ng/L 未満）であったことが明らかにされている（Beaubien *et al.*, 1994）。Liang *et al.*(2003)は、中国の武漢にある東湖では、三価クロムの平均濃度は 0.57 µg/L で、六価クロムの約 50%の濃度であったと報告している。

Tang *et al.*(2004)は、工場廃水中の三価クロムと六価クロムの平均濃度を、それぞれ 60～126 µgL、185～648 µg/L と報告し、Hashemi *et al.*(2004)は、染料工場の廃水中の三価クロムと六価クロムの平均濃度を、それぞれ 410 µg/L、296 µg/L と報告している。Prasada Rao *et al.*(1998)は、めっき工業廃水中の三価クロムと六価クロムの濃度を、それぞれ 5～50 µg/L、25～100 µg/L と報告している。

一般的に、海洋水中のクロム濃度は、湖水中や河川水中よりはるかに低い。海洋水中の総クロムの平均濃度は 0.3 µg/L、範囲は 0.2～50 µg/L である（Cary, 1982）。Florence & Batley (1980)は、海水中の三価クロムの濃度は一般的に 0.002～0.05 µg/L であり、六価クロムの濃度は一般的に 0.1～1.3 µg/L であると報告している。沿岸水と河川水では、一般的に、三価クロムに対する六価クロムの比は低下する。例えば、Batley & Matousek（1980）は、オーストラリアで採取した沿岸水と塩分を含んだ河川水の試料について、三価クロムと六価クロムの濃度はそれぞれ 0.03～0.22 µg/L、0.13～0.68 µg/L で、一貫性がなかったことを報告している。Prasada Rao *et al.*(1998)は、インド南西部の海岸で採取した海水試料中の三価クロム濃度が 0.08～0.26 µg/L であったことと、保存時間が 4 時間を超えた海水試料からは六価クロムが検出されなかったこと、および、採取後ただちに分析した試料中の三価クロム濃度と六価クロム濃度は、それぞれ 0.04 µg/L、0.05 µg/L であったことを報告している。

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

6.1.3 底質

水域の懸濁物質中や底質中のクロム濃度は、1～500 mg/kg である（Byrne & DeLeon, 1986; Ramelow *et al.*, 1987; Mudroch *et al.*, 1988; Heiny & Tate, 1997）。ヨーロッパでは、河川底質中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 64 mg/kg（3 mg/kg 未満～3324 mg/kg）、硝

酸抽出法で 22 mg/kg（2～1750 mg/kg）であり、氾濫原の底質中では、フッ化水素酸抽出法で 59 mg/kg（5～2731 mg/kg）、硝酸抽出法で 23 mg/kg（3～1596 mg/kg）であった（Salminen *et al.*, 2005）。米国東部の沿岸水から採取した底質中のクロム濃度は、1994 年が 3.8～130.9 mg/kg、1995 年が 0.8～98.1 mg/kg であった（Hyland *et al.*, 1998）。イタリアのポー川の三角州で採取された底質中の総クロム濃度の平均は、93 mg/kg であった（Fabbri *et al.*, 2001）。1993～1994 年に南極大陸のテラノバ湾で採取された底質中のクロム濃度の平均は、20.3 mg/kg（粒子径 2 mm 未満の画分）であったと報告されている（Giordano *et al.*, 1999）。アフリカの水域における底質中クロム濃度は、タンザニア連合共和国の Msimbaze 川の 2.7 µg/g から、エジプト、カイロのナイル川下流の 1500 µg/g にわたっていた（Nriagu, 1992）。

6.1.4 土壌

土壌中のクロム濃度は、土壌のもとになった母岩の組成によって大きく異なる。玄武岩土壌や蛇紋石土壌、超苦鉄質岩、燐灰岩のクロム濃度は、数千 mg/kg もの高さになることがある（Merian, 1984）。他方、花崗岩や砂岩由来の土壌においては、クロム濃度は低い（Swaine & Mitchell, 1960）。米国内で採取された土壌などの地表物質試料 1319 検体においては、クロム濃度は 1～2000 mg/kg の範囲にあり、幾何平均は 37 mg/kg であった（Shacklette & Boerngen, 1984）。カナダの土壌中のクロム濃度は、5～1500 mg/kg の範囲にあり、平均は 43 mg/kg であった（Cary, 1982）。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 60 mg/kg（3 mg/kg 未満～6230 mg/kg）、硝酸抽出法で 22 mg/kg（1 mg/kg 未満～2340 mg/kg）であった（Salminen *et al.*, 2005）。米国メリーランド州、ペンシルベニア州、およびバージニア州の古いクロム鉄鉱採掘場を含む、20 箇所におよぶ様々な場所から採取した土壌の調査では、クロム濃度は、4.9～71 mg/kg であった（Beyer & Cromartie, 1987）。銅クロムヒ酸塩で防腐処理した木製デッキの真下の土壌に含まれていたクロムの平均濃度は、43 mg/kg であった（Stilwell & Gorny, 1997）。米国の National Priorities List（国家優先リスト）に掲載されている場所の一つであった、ミシガン州グランドラピッズ市のバターワースごみ埋立地の土壌からは、クロムが高い濃度（43,000 mg/kg）で検出されている（ATSDR, 2008）。土壌試料中の「生物学的に利用可能な」（エチレンジアミン四酢酸で抽出可能な）総クロムの平均濃度は、0.053 mg/kg（乾重量）、そのうち三価クロムの割合は、57%（0.03 mg/kg）と報告されている（Hu & Deming, 2005）。

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

6.1.5 生物相

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

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

パインスネーク（*Pituophis melanoleucus*）の全身の平均クロム濃度は、1.6～6.7 mg/kg（乾重量）であった（Burger & Gochfeld, 1992）。

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

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

6.2 ヒトの曝露量

一般的な人々は、周囲環境にある空気の吸入やクロムを含有する飲食物の摂取により曝露される。一般の人々がクロムに経皮曝露されることは、木材防腐剤、セメント、洗浄材料、染色織物、皮なめし剤などの、クロムを含有する消費者向け製品と皮膚接触することにより起こる可能性がある（IPCS, 1988）。

一般の人々については、大気中のクロム濃度（0.01 μg/m^3 未満～0.03 μg/m^3）（Fishbein, 1984）および水道水のクロム濃度（2 μg/L 未満）（Greathouse & Craun, 1978）を用いて、1 日のクロム摂取量が推定されており、吸入では 0.2 μg 未満～0.6 μg、水道水を介しては 4 μg 未満とされている。これらの推定値は、空気の吸入量が 20 m^3/日、飲水量が 2 L/日とされることに基づいている。この値に著しい不確実性が生ずるとすれば、それは吸入経由の摂取量の推定値が変動し得ることによる。

米国で、調査対象とされた食事（脂肪分が 25%ないしは 43%の食事）を摂取していた集団における 1 日のクロム摂取量は、25 μg～224 μg の範囲であり、平均摂取量は 76 μg と推定された（Kumpulainen *et al.*, 1979）。この平均値は、Bennett（1986）が報告した 60 μg という値に近似している。

食品中のクロム濃度は、ばらつきが大きい。クロムの生物学的利用能も、由来する食品によって異なる。様々な食品のクロム濃度を Table 4 に示す。インスリンを増強させても、酸加水分解により食品から得られる総クロム量に相関的な影響は認められなかった。ただし、エタノールで抽出され得るクロム量と生物学的活性には有意な相互関係が認められた。エタノールで抽出され得るクロムが多量に認められたのは、醸造用酵母、ブラックペッパー、子牛の肝臓、チーズ、小麦胚芽であった（IPCS, 1988）。

六価クロムへの職業曝露は、主として、クロム酸塩生産中、クロム顔料や他のクロム含有化学物質の生産中、クロム酸塩顔料を使用したスプレー塗装中、クロム鉄やステンレス鋼の生産中、ステンレス鋼溶接中、およびクロムめっき中に起こる（Table 5）。

Table 4: Total chromium content in various foods in the USA.

Sample	Mean concentration (µg/kg)	Reference
Fresh vegetables	30–140	USEPA (1984a)
Frozen vegetables	230	USEPA (1984a)
Canned vegetables	230	USEPA (1984a)
Fresh fruits	90–190	USEPA (1984a)
Fruits	20	USEPA (1984a)
Canned fruits	510	USEPA (1984a)
Dairy products	100	USEPA (1984a)
Chicken eggs	60	Kirkpatrick & Coffin (1975)
Whole fish	50–80	USEPA (1984a)
Edible portion of fresh finfish	<100–160	Eisenberg & Topping (1986)
Meat and fish	100–230	USEPA (1984a)
Seafoods	120–470	USEPA (1984a)
Grains and cereals	40–220	USEPA (1984a)
Sugar, refined[a]	<20	IPCS (1988)

[a] **Value in Finnish sugar.**

歴史的に、六価クロムへの高度の曝露が、多くの産業においてみられてきた。平均勤続年数 5〜20 年の労働者では、曝露を受けていた際の一般的な空中浮遊六価クロム濃度は、以下の通りである。クロム酸塩生産で 100〜500 µg/m^3、ステンレス鋼溶接で 50〜400 µg/m^3、クロムめっきで 5〜25 µg/m^3、クロム鉄合金製造で 10〜140 µg/m^3、クロム顔料製造で 60〜600 µg/m^3(Stern, 1982)。ドイツのステンレス鋼溶接工の労働環境における酸化クロム濃度は、最高値が 80 µg/m^3 であり、中央値が 4〜10 µg/m^3 であった(Angerer *et al.*, 1987)。

最近では、少なくとも先進工業国においては、曝露レベルは低下してきている。ヨーロッパでは、ほとんどのクロム化学物質産業において、幾何平均曝露量は、通常 20 µg/m^3 未満である(Table 5; EU, 2005)。

1999〜2001 年にかけて、米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)は、さまざまな産業における六価クロム曝露に関する調査を 21 箇所の労働現場で行い、労働者が吸入曝露される区域における 8 時間加重平均(TWA)曝露量を報告した。著者は、これらの現場調査では、米国における全産業を代表するような試料採取が行われたわけではなく、事例検討が一通り行われたと捉えるべきであると述べている(Blade *et al.*, 2007)。曝露量が最も多かった作業工程を Table 6 に示す。以下の 11 工程での曝露量は、0.1 µg/m^3 を超えなかった。光沢電

気めっき、クロムめっき(無電解)、溶接(タングステン不活性ガス、融接、デュアルシールド)、ステンレス鋼のサブマージアークプラズマ切断、ステンレス鋼鋳造所における鋳造工程、溶接(被覆アーク溶接、メタル不活性ガス溶接)、ダクタイル鉄製造鋳造所、解体によるコンクリートの破砕とリサイクル、クロム酸塩顔料を使用した着色ガラス製品の製造、クロム酸塩顔料含有のインクを使用したスクリーン印刷、電子部品基板のクロメート処理。以下の 7 工程での曝露量は、2 μg/m^3 以下であった。陽極酸化処理、タングステン不活性ガスによる板金のステンレス鋼溶接、酸化クロムを使用した耐火れんがの製造、二クロム酸ナトリウムから硫酸クロムの製造、クロム酸塩含有の塗料による吹き付け加工、ステンレス鋼溶接(被覆アーク溶接、フラックス入りワイヤアーク溶接、デュアルシールド溶接、タングステン不活性ガス溶接、メタル不活性ガス溶接)、クロム銅ヒ素系木材保存剤の製造。以下の 4 工程での曝露量は、5.5 μg/m^3 未満であった。クロム酸塩顔料含有のスクリーン印刷用インクの製造、ステンレス鋼のメタル不活性ガス溶接、溶接(メタル不活性ガス、タングステン不活性ガス)、シートメタル製造におけるプラズマ切断。

Table 5: Exposure to chromium(VI) in different industries in Europe (from EU, 2005).

Industry	Number of samples	Concentration range (µg/m^3)	Geometric mean concentration (µg/m^3)
Manufacture of the five chromates[a]	1889	nd–780	4–20
Manufacture of other chromium-containing chemicals			
- dyestuffs	39	nd–400	20
- chrome tanb	115	0.01–25	2
- CCA	66	0.2–60	4
- chromium metal	73	nd–20	2
- formulation metal treatment products	25	nd–150	10
CCA use	35	nd–9	1
Metal treatment			
- electrolytic	315	42	1–50
- passivation	42	<1–50	<1
Manufacture of magnetic tapes	40	0–8.4	2
Use as a mordant in wool dyeing	3	1–42	15
Catalyst manufacture	22	0.1–9	5

CCA, copper chrome arsenate; nd, not detected

[a] The five chromates are chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate and potassium dichromate.

[b] Chrome tan is the general name given to various chromium(III) salts used in leather tanning that are manufactured by the reduction of sodium dichromate.

Table 6: Breathing zone chromium(VI) concentrations in different industrial sites in the USA in 1999–2001 (from Blade et al., 2007).

Operation (NIOSH site no.)	Job title	Chromium(VI) concentration (µg/m³)	
		Range (*n*)	Geometric mean (SD)
Spray application and resanding of chromate-containing pigment (2)	Painter	3.8–5 (5)	16 (3.4)
Spray application and resanding of chromate-containing pigment (7)	Painter	<0.02–4.3 (13)	0.23 (6.3)
Hard electroplating (1)	Plater	3.0–16 (4)	7.9 (2.0)
Hard and bright electroplating (18)	Plater	0.22–8.3 (12)	2.5 (2.6)
Atomized chromium alloy spray coating (21)	Production worker	≤820, ≤1900 (2)	—
Metal cutting in ship demolition (13)	Burner	<0.07–27 (14)	0.35 (5.4)
Repair welding and cutting on alloy and stainless steel	Welder	0.37–22 (4)	6.6 (7.0)

SD, standard deviation

中国、台湾の電気めっき工場での労働者におけるクロム曝露は、電気めっきタンク近辺での作業者が 0.5～6.0 µg/m^3 で、製造部門での作業者が 0.3 µg/m^3 であった（Kuo *et al.*, 1997）。フィンランドにある近代的なクロム鉄およびステンレス鋼の工場では、1987 年の六価クロム濃度の中央値は、1 箇所を除くすべての生産部門で 0.1 µg/m^3 以下であり、その 1 箇所のみ 0.5 µg/m^3 であった。空気中の六価クロムの最高濃度は、6.6 µg/m^3 であった（Huvinen *et al.* 1993）。1999 年における、作業域の空気中六価クロム濃度の中央値と最高値は、それぞれ 0.3 µg/m^3 と、0.7 µg/m^3 であった（Huvinen *et al.*, 2002b）。

EU（2005）は、六価クロム製品の梱包に従事していた労働者の経皮曝露を 1 日あたり 0～0.1 mg/cm^2 と推定し、六価クロムの顔料製造における粉材料の計量と混合機への装入に従事した労働者の経皮曝露は、1 日あたり 0.1～1 mg/cm^2 と推定している。

米国における六価クロムの職業曝露に関しては、他のデータベースも、労働安全衛生局から入手可能である（OSHA, 2006）。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態･代謝の比較

生理学的トキシコキネティクスモデルが開発されており、既存の試験データとかなり正確に整合することが示されている。このモデルは、消化管および気道からの吸収率およびそれらの箇所での還元率、三価クロムと六価クロムの赤血球や他の組織への取り込み効率、六価クロムの三価クロムへの還元と赤血球におけるそれらの保持率、骨における貯蔵、消化管からの再吸収率、濃度依存性の尿クリアランスについて得られた、様々な値を考慮に入れている(O'Flaherty, 1993, 1996; O'Flaherty *et al.*, 2001)。

7.1 吸収

クロム化合物のトキシコキネティクスは、クロム原子の原子価状態とその配位子の性質に左右される(ATSDR, 2008)。すべての曝露経路において、六価クロム化合物は、三価クロム化合物よりも吸収性が高い。これは、クロム酸アニオン(CrO_4^{2-})が、塩化物−リン酸アニオンチャネルを通じ、細胞内の塩化物チャネルの担体タンパク質(グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼに関連したタンパク質群)の関与により、細胞内に入ることが可能であるためである(Harrop *et al.*, 2001)。三価クロム化合物の吸収は、受動拡散と食作用により起こる(IPCS, 2009)。

ヒトが吸入曝露された場合のクロム吸収に関する試験データは得られていないが、大気中の可溶性六価クロム化合物に職業曝露されたヒトの尿や血清、および組織中でクロムが検出されており、クロムが肺から吸収される可能性があることが示されている(Gylseth *et al.*, 1977; Tossavainen *et al.*, 1980; Kiilunen *et al.*, 1983; Cavalleri & Minoia, 1985; Randall & Gibson, 1987; Minoia & Cavalleri, 1988; Mancuso, 1997b)。ほとんどの場合、六価クロム化合物は、三価クロム化合物よりも容易に肺から吸収される。その理由の 1 つとして、生体膜への透過能の違いが挙げられる。

動物試験では、吸入されたクロム化合物の吸収は、粒子の物理化学的性質(酸化状態、粒径、溶解性)や肺胞マクロファージの活性など、多くの要因に左右されることが示されている。

ラットをクロム酸亜鉛に、六価クロムとして 2.1 mg/m^3 の用量で、1 日 6 時間吸入曝露した場合、曝露から約 4 日で血中濃度は定常状態に達した(Langård *et al.*, 1978)。

ラットを、電気メッキにより生じる三酸化クロム(IV)のミストに、六価クロムとして 3.18 mg/m^3 の濃度で 30 分間単回吸入曝露した場合、クロムは急速に肺から吸収された。肺におけるクロムの量は、曝露直後は 13.0 mg であったが、半減期が 5 日の三相性の減少を示し、

4 週目には 1.1 mg となった(Adachi *et al.*, 1981)。六価クロム化合物と三価クロム化合物にラットを曝露した試験では、肺から血液へ輸送される六価クロムの量は、常に三価クロムの量の 3 倍以上であった(Suzuki *et al.*,1984)。他に、いくつかの気管内滴下試験においても、肺からの吸収が報告されている(Visek *et al.*, 1953; Baetjer *et al.*, 1959b; Bragt & van Dura, 1983; Wiegand *et al.*, 1984, 1987; Vanoirbeek *et al.*, 2003)。これらの試験では、六価クロム化合物(粒径 5 μm 未満)の 53～85%が、血流への吸収または咽頭における粘液線毛クリアランスにより肺から排出されることが示さている(一部は胃腸管から吸収される)。残りの六価クロム化合物は、肺に残る。

ヒトでは、クロム酸カリウムまたは二クロム酸カリウムとして経口投与された六価クロムは、三価クロムよりも吸収性が高かった(約 2～8%)(Finley *et al.*, 1996, 1997; Kerger *et al.*, 1996, 1997; Kuykendall *et al.*, 1996)。1 群 6 人のボランティアに、^{51}Cr で標識されたクロム酸ナトリウムとして六価クロムを投与した場合、尿中排泄量の測定で、2.1%以上が吸収されたことが示された(セクション 7.4 参照; Donaldson & Barreras, 1966)。

動物試験では、経口曝露の場合、胃腸管からのクロム化合物の吸収が乏しいことが裏付けられている(Donaldson & Barreras, 1966; Henderson *et al.*, 1979; Sayato *et al.*, 1980; Sullivan *et al.*, 1984; Witmer *et al.*, 1989, 1991; NTP, 2007, 2008)。ただし、ラットへの飲水投与では、クロム酸カリウムが低濃度(3 または 10 mg/L)の場合でも、骨、肝臓、腎臓、および精巣中のクロム濃度が増加したことが確認されている(Sutherland *et al.*, 2000)。

六価クロム(クロム酸ナトリウムとして投与)の吸収率は、経口摂取した場合(約 1.2%)と比べて、十二指腸に直接投与した場合(約 10%)の方がかなり高かった。同様に、ラットに経口投与後、腸を単離して六価クロムの吸収を検討した試験でも、吸収率の相違が報告されている(Febel *et al.*, 2001)。塩化クロム(III)の吸収率は、小腸に直接投与した場合と経口摂取した場合とで同様であった(0.5%; Donaldson & Barreras, 1966)。これらの結果は、胃液が六価クロムを三価クロムに還元できることを示した試験の結果と整合している(De Flora *et al.*, 1987, 1997)。

六価クロムは、ある程度、特に皮膚に損傷がある場合は、ヒトの皮膚に浸透することができる(Mali *et al.*,1963; Liden & Lundberg, 1979; Corbett *et al.*, 1997)。

モルモットによるクロム酸ナトリウム(六価クロム)の経皮吸収は、塩化クロム(III)の経皮吸収よりも若干速やかであった。最高吸収速度は、0.261～0.398 mol/L のクロム酸ナトリウムと、0.239～0.261 mol/L の塩化クロム(III)の場合、それぞれ、1cm^2 あたり 690～725 nmol/時間と 315～330 nmol/時間であった。クロム酸ナトリウムの経皮吸収は、pH が 5.6 以下の場合と比較して 6.5 以上の場合の方が速やかであった(Wahlberg & Skog, 1965)。

7.2 分布

一般的なヒトの集団における組織および体液のクロム濃度を Table 7 に示す。

Table 7: Total chromium content in tissues and body fluids of the general population.

Sample	Median/mean concentration	Concentration range	Reference
Serum	0.06 µg/l	0.01–0.17 µg/l	Sunderman et al. (1989)
Urine	0.4 µg/l	0.24–1.8 µg/l	Iyengar & Woittiez (1988)
Lung	201 µg/kg wet weight	28–898 µg/kg wet weight	Raithel et al. (1987)
Lung	~300 µg/kg wet weight	—	Garcia et al. (2001)
Bone	330 µg/kg wet weight	200–5800 µg/kg wet weight	Garcia et al. (2001)
Brain, kidney, liver	—	<125 µg/kg wet weight	Garcia et al. (2001)
Breast milk	0.30 µg/l	0.06–1.56 µg/l	Casey & Hambidge (1984)

病理解剖では、日本人のクロムめっき作業員とクロム製錬作業員では、健常男性と比べて、肺門リンパ節、肺、脾臓、肝臓、腎臓および心臓でクロム濃度が高かった(Teraoka 1981)。肺におけるクロム蓄積については、クロム工場労働者からの肺生検標本と切除された肺検体とで観察が行われた(Kondo *et al.*, 2003)。クロム製造工場に 30 年間勤務し、退職から 10 年後に肺がんで死亡した男性の病理解剖では、脳、咽頭壁、肺、肝臓、大動脈、腎臓、腹直筋、副腎、胸骨骨髄および腹部の皮膚からも、測定可能なレベルのクロムが検出された(Hyodo *et al.* 1980)。

15 年、10.2 年および 31.8 年間、クロム産業に従事し、クロムへの曝露を受け、肺がんを発症した 3 名について、各組織中の累積クロム量を算定したところ、それぞれ 3.45、4.59 および 11.38 mg/m^3•年であった(Mancuso 1997b)。神経組織などの例外がある可能性はあるが、これら 3 人のクロム濃度は、いずれの組織においても高値であった。解剖で得た肺組織試料におけるクロム濃度は、ドイツのムンスターとその近辺の被験者に比べ、クロム排出量の高いドイツのルールとドルトムント地域出身者は 5 倍であった。肺におけるクロム

濃度は、年齢とともに増加した。男性の肺中クロム濃度は女性の 2 倍の高さであった。これには、男性の方が、女性よりも職業曝露の可能性が高いこと、肺活量が高いこと、およびおそらく喫煙歴が長いことが、反映していると考えられる(Kollmeier *et al.*, 1990)。

動物試験では、肺から吸収されたクロムが広範に体内に分布することが確認されている。放射性二クロム酸ナトリウムとして六価クロムを 0.01 mg/m^3 の濃度でラットに気管内投与した場合、相対濃度に基づいた組織分布は、投与の 3 日後において、肺 > 腎臓 > 胃腸管 > 赤血球 > 肝臓 > 血清 > 精巣 > 皮膚の順であった。投与 25 日後の組織分布は、肺 > 腎臓 > 赤血球 > 精巣 > 肝臓 > 血清 > 皮膚 > 胃腸管の順であった(Weber, 1983)。モルモットに二クロム酸カリウム(六価クロム)を気管内滴下で投与した試験では、投与から 24 時間後に、二クロム酸カリウムとして注入した当初のクロム量の 11%が肺に、8%が赤血球に、1%が血漿に、3%が腎臓に、4%が肝臓に残存した。投与 140 日後には、肺と脾臓を除き、低レベルまたは検知できないレベルにまで低下した。30 日後と 60 日後には、投与した六価クロムのそれぞれ 2.6%および 1.6%しか肺に残留していなかった(Baetjer *et al.*, 1959a)。

急性経口曝露を受けたヒトの体内組織におけるクロム分布は、六価クロムとして 7.5 mg/kg 体重の用量の二クロム酸カリウムを摂取して死亡した 14 歳の少年の事例で測定されている。病理解剖でのクロム濃度は、肝臓が 29.4 mg/L(通常 0.16 mg/L) 、腎臓が 6.4 mg/L と 8.2 mg/L(通常 0.6 mg/L)、脳が 0.6 mg/L(通常 0.02 mg/L)であった(Kaufman *et al.*, 1970)。これらは、過剰なクロムを十分にその少年の体内から除去する処置を施した後のデータであるが、除去処置後に残存したクロム濃度の数値は、六価クロム化合物の致死量を急性摂取した場合に、これらの組織が、最低でもその数値の濃度のクロムを吸収したことを実証するものである。

経口曝露後のクロムの体内分布に関しては、多くの動物試験の情報が得られており、吸収後に広範囲に分布することが確認されている(MacKenzie *et al.*, 1958; Mertz *et al.*, 1969; Maruyama, 1982; Sullivan *et al.*, 1984; Witmer *et al.*, 1989, 1991; Saxena *et al.*, 1990; Coogan *et al.*, 1991a, 1991b; Kargacin *et al.*, 1993; Aguilar *et al.*, 1997; NTP, 2007, 2008)。これらの試験では、臓器におけるクロムの相対分布が、投与量とクロムの由来に左右されることが示されており、六価クロムや三価クロムを含有する土壌を用いてラットに投与した場合、クロム酸塩のみの投与よりも組織中のクロム濃度が高くなった(Witmer et al., 1989, 1991)。また、三価クロムよりも六価クロムを投与した場合の方が分布が広範となり、これは六価クロムが細胞膜へより通過しやすい傾向を持つことを反映しているものと考えられる(MacKenzie *et al.*, 1958; Maruyama, 1982; Witmer *et al.*, 1989, 1991; Vanoirbeek *et al.*, 2003; NTP, 2008)。さらに、ラットとマウスの種差に関しては、マウスの組織レベルの方が高く、おそらくマウスよりもラットの赤血球の方がクロムの捕捉が高いことによると考えられる(Kargacin *et al.* 1993)。

また、六価クロムを母獣へ投与した後の胎仔へのクロムの経胎盤移行が認められている（Saxena *et al.*, 1990）。

二クロム酸カリウム（六価クロム）を含有する塩素処理された水の入ったタンクに浸された被験者では、赤血球と血漿における総クロム濃度の一過性の上昇が認められた（Corbett *et al.*, 1997）。

三価クロムおよび六価クロム化合物をモルモットへ経皮投与した試験では、臓器と体液における ^{51}Cr の測定から、血液、脾臓、骨髄、リンパ腺、尿、腎臓への分布が明らかとなった（Wahlberg & Skog, 1965）。

7.3 代謝

六価クロムは体内において不安定であり、最終的に *in vivo* で様々な還元物質によって三価クロムに還元される。五価クロムと四価クロムはこのプロセスの一時的な中間体である。

ラットで行われた *in vivo* および *in vitro* 試験で、肺では、六価クロムがアスコルビン酸塩によって三価クロムに還元され得ることが示されている。アスコルビン酸塩が肺から枯渇すると、アスコルビン酸塩に比べ緩慢ではあるが、グルタチオンによる六価クロムの還元も生じ得る（Suzuki & Fukuda, 1990）。他の試験でも、気管支上皮被覆液（Petrilli *et al.*, 1986）や、ヒトの肺細胞と肺胞マクロファージのポストミトコンドリア（S12）画分（De Flora *et al.*, 1984）が六価クロムを三価クロムに還元することが報告されている。ただし、六価クロムに職業的に吸入曝露された場合は、赤血球中の総クロム濃度が上昇し、肺から血液へクロムが移行する前には、還元が完了しないことが示されている（Minoia & Cavalleri, 1988）。

経口曝露の場合、六価クロムは、胃内環境で三価クロムに還元されるが、その際胃液（De Flora *et al.*, 1987）とアスコルビン酸塩（Samitz, 1970）が重要な役割を果たす。六価クロムは、*in vivo* で五価クロムに還元される（Liu *et al.*, 1994, 1995, 1997a, 1997b; Ueno *et al.*, 1995）。*In vitro* では、アスコルビン酸塩が低濃度だと、五価クロムの形成に有利に働き、より高い濃度では、もっと還元された酸化状態の三価クロムの形成に有利に働く（Liu *et al.*, 1995）。ラットの皮膚では、六価クロムは急速に五価クロムに還元され、角質層を除去すると反応は3倍となった（Liu *et al.*, 1997a）。そのため、六価クロム化合物に直接皮膚接触すると、五価クロムへの急速な還元を介して皮膚に影響がもたらされる可能性がある。全血中および血漿中において、アスコルビン酸塩濃度が増加すると、六価クロムから三価クロムへの還元が増高する（Capellmann & Bolt, 1992）。

ヒトにおいては、六価クロムを還元して非活性化する全体的な能力は、唾液で 0.7～2.1 mg/日、胃液で 8.3～12.5 mg/日、毎日糞とともに排泄される腸内細菌で 11～24 mg/日、肝臓で 3300 mg/時間、全血では男性が 234 mg/時間、女性が 187 mg/時間、赤血球では男性が 128 mg/時間、女性が 93 mg/時間、上皮被覆液で.0.1～1.8 mg/時間、肺胞マクロファージで 136 mg/時間、末梢肺実質で 260 mg/時間と推定された(De Flora *et al.*, 1997)。しかし、飲水によって六価クロムに曝露された被験者では、赤血球のクロム濃度が高い例もあった(Finley *et al.*, 1997; Kerger *et al.*, 1997)。

赤血球中の六価クロムの還元は、グルタチオンの作用により起こる。六価クロムは赤血球膜を通過できるが、三価クロムはできない。従って、グルタチオンによる六価クロムの還元により形成された三価クロムは、実質的に赤血球細胞内で捕捉された状態となる。最終的には、六価クロムの拡散、三価クロムへの還元、および細胞内での高分子錯体形成が、濃度の平衡化を介して、六価クロムが膜を通ってより拡散するように働くと考えられる(Aaseth *et al.*, 1982)。

血漿の六価クロム還元能は、非常に乏しい(Korallus *et al.*, 1984; Minoia & Cavalleri, 1988; Corbett *et al.*, 1998)。

In vitro 試験では、肝臓と肺において、ミクロソームチトクロム P450 により六価クロムが還元されることが実証されている(Gruber & Jennette, 1978; Garcia & Jennette, 1981; Petrilli *et al.*, 1985; Mikalsen *et al.*, 1989)。

ミクロソームの六価クロム還元能に種差があることが、ヒトとラットについて証明されている(Pratt & Myers, 1993; Myers & Myers, 1998)。最大反応速度は同等であったが、ヒトにおける六価クロムのミカエリス-メンテン定数(K_m)は、ラットにおける K_m 値より 1～3 桁低かった。げっ歯類のデータとは対照的に、酸素およびチトクロム P450 阻害剤(一酸化炭素、ピペロニルブトキシド、メチラポン、アミノピリン)は、六価クロムの還元を阻害しなかった。従って、ヒトにおいては、チトクロム P450 は還元プロセスにおいて重要な役割を担ってはいないが、他のミクロソームフラボタンパク質が六価クロムの還元を担っている。塩化タリウム($TlCl_3$)でフラボタンパク質を阻害すると、六価クロム還元は 95～100%減少した。一方、ブロモ-4'-ニトロアセトフェノンでチトクロム *c* 還元酵素(P450 還元酵素)を阻害すると六価クロム還元の阻害は 80～85%となった。これらの結果から、ヒトのミクロソームにおける六価クロム還元の主たる担い手としては、チトクロム P450 に依存せずに作用する P450 還元酵素が示唆される。これらの所見は、げっ歯類における六価クロムの代謝は、安易にヒトに外挿できないことを示唆している。

ミクロソームでの六価クロム還元においても、はやり五価クロムが形成される可能性があ

り、ラットではミクロソーム電子伝達チトクロム P450 系から一電子が移動することで生じる。五価クロム錯体は、不安定で反応性が高いという特徴がある。これら五価クロムの中間体は、*in vitro* で 1 時間存続するため、DNA と相互作用しやすく、最終的にはがんを引き起こす可能性がある(Jennette, 1982)。Liu *et al.*(1994)は、マウスの全身に低周波電子常磁性共鳴法を適用して、五価クロムが *in vivo* で形成されることを明らかにした。六価クロムとグルタチオンとの反応では、2 種類の五価クロム錯体とグルタチオンチイルラジカルが生成される。グルタチオン存在下での六価クロムと DNA の反応では、クロム−DNA 付加体が生成された。この付加体の生成レベルは、五価クロム形成と相関していた。六価クロムと過酸化水素の反応では、ヒドロキシルラジカルが生成された。高濃度の過酸化水素存在下で 六価クロムと DNA の反応は、著しい DNA 鎖切断と 8-ヒドロキシグアノシン付加体を生成し、これらはヒドロキシルラジカルの形成と相関していた(Aiyar *et al.*, 1989, 1991)。この経路では、五価クロムはほとんど生成されなかった。六価クロムと過酸化水素の反応は、テトラペルオキソ五価クロム種を生成する可能性がある。この化学種は、ヒドロキシルラジカルを生成するフェントン型反応において触媒として機能するものであり、この反応の中で五価クロムは連続的に六価クロムへと再循環的に戻され続ける。このように五価クロムと過酸化水素との相互作用を介して六価クロムが再生されるという知見は、Molyneux & Davies(1995)の知見と整合している。六価クロムは、最終的に細胞内で三価クロムに還元される。三価クロムは、DNA やタンパク質と、安定した錯体を形成することができる(De Flora & Wetterhahn, 1989)。

7.4 排泄

様々な試験において、クロム化合物に職業曝露されていないヒトの集団における平均総クロム濃度は、通常、血清中が 0.1〜0.5 µg/L、尿中が 0.1〜0.5 µg/g クレアチニンと報告されている(Brune *et al.*,1993)。

六価クロムに職業曝露された人では、六価クロムではなく三価クロムが尿中に検出され、六価クロムが排泄前に還元されることが示されている(Cavalleri & Minoia, 1985; Minoia & Cavalleri, 1988)。

被覆アーク溶接での六価クロムへの吸入曝露と尿中クロム濃度の関連性を検討した試験の情報がいくつか得られている。従って、生物学的モニタリングの基準が存在する(Aitio *et al.*, 1988)。他の六価クロム化合物や曝露シナリオにおいては、この様な情報は得られていない。

六価クロムとして 0.44 mg/kg 体重の用量で二クロム酸ナトリウムに気管内曝露されたラッ

トでは、投与から 6 時間（初回測定時）で、尿中クロムのピーク濃度が観察された（Gao *et al.*, 1993）。尿中クロム濃度は、曝露後 6 時間の 2,947 µg/g クレアチニンから、72 時間の 339 µg/g クレアチニンと、急速に低下した。

六価クロムとして 2.1 mg/m^3 の濃度でクロム酸亜鉛に 1 日 6 時間、4 日間吸入曝露されたラットでは、クロムの排泄は非常に緩慢であった。尿中クロムレベルは、曝露後 4 日間はほぼ一定で保たれ、その後低下したことから、赤血球内で結合したクロムはゆっくり放出されることが示された（Langård *et al.*, 1978）。ラットにおけるクロムの尿中半減期は、二クロム酸カリウムまたは六価クロム触媒を単回気管内滴下した場合では、8～21 時間であった（Vanoirbeek *et al.*, 2003）。

放射標識したクロム酸ナトリウムまたは塩化クロム(III)を 20 ng 経口投与されたヒトでは、6 日間で糞中排泄されたクロムの量は、投与された六価クロム化合物と三価クロム化合物のそれぞれ 89.4%と 99.6%であった。24 時間の蓄尿におけるクロム排泄量は、投与された六価クロム化合物と三価クロム化合物のそれぞれ 2.1%と 0.5%であった（Donaldson & Barreras, 1966）。六価クロムとして 0.001～0.1 mg/kg 体重/日の用量でクロム酸カリウムを 3 日間飲水投与された被験者の尿中排泄量は、投与量の 2%未満～8%であった（Finley *et al.*, 1997）。排泄された割合は、投与量が増えるとともに増大するように思われた。

ヒトがクロム化合物に経口曝露された場合の尿中排泄率が、いくつか測定されている（Finley *et al.*, 1996）。三価クロムの尿中排泄は、クロム酸カリウムよりも酸化クロムで曝露した場合の方が低く、無機六価クロム化合物と比べ、無機三価クロム化合物の吸収が低いことを反映している。

ヒトに 0.05 mg/kg 体重の六価クロムを飲水投与した場合、排泄には長時間を要した（Kerger *et al.*, 1997）。14 日間に尿中に排泄された総クロム量の約 76～82%は、最初の 4 日間で排泄された（平均ピーク濃度 209 µg/g クレアチニン、範囲 29～585 µg/g クレアチニン）。ボランティアの被験者のうち、4 人の尿中排泄半減期は、平均 39 時間であった。投与後 14 日目までには、全被験者の尿中濃度がバックグラウンド値（クロムとして 0.5～2.0 µg/g クレアチニン）に戻った。Kerger *et al.*（1996）は、塩化クロム(III)、オレンジジュースで三価クロム錯体とイオンに還元された二クロム酸カリウム、または二クロム酸カリウムを大量に瞬時に投与し（クロムとして約 0.06 mg/kg 体重の用量）、投与後の尿中排泄半減期を調査した。これら 3 種類のクロム溶液の尿中排泄半減期は、それぞれ 10.3 時間、15 時間、および 39 時間（範囲 36～43 時間）と算定された。二クロム酸カリウムの半減期は、Kerger *et al.*（1977）の試験結果と一致した。

授乳中の米国人女性 45 人から 225 の母乳サンプルを採取し、総クロム含有量を測定した

結果、ほとんどの試料が 0.4 µg/L 未満で平均値は 0.3 µg/L であった(Casey& Hambidge, 1984)。Anderson *et al.*(1993)は、出産後 60 日の女性 17 人から採取した母乳のクロム濃度を測定し、平均約 0.2 µg/L であったと報告している。そのため、授乳はクロム排泄の経路となっており、乳児の曝露経路であるおそれがある。母乳におけるクロムの酸化状態に関する明らかな解析データはないが、おそらく三価クロムの可能性が高く、六価クロムではないと思われる。

クロムは毛髪や指の爪から排泄されることもある。いくつかの国の一般集団において、各被験者の毛髪で測定された総クロム濃度の平均値は、次の通りである。米国 0.23 mg/kg、カナダ 0.35 mg/kg、ポーランド 0.27 mg/kg、日本 0.23 mg/kg、インド 1.02 mg/kg(Takagi *et al.*, 1986)。同じ集団の指の爪で測定されたクロム濃度の平均値は、次の通りである。米国 0.52 mg/kg、カナダ 0.82 mg/kg、ポーランド 0.52 mg/kg、日本 1.4 mg/kg、インド 1.3 mg/kg (Takagi *et al*., 1988)。

8. 哺乳類実験動物および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

いくつかの六価クロム化合物(クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウム、二クロム酸アンモニウム)について、ラットにおける急性吸入の半数致死濃度(LC_{50} 値)が得られており(4 時間致死試験から)、六価クロム換算で、雌が 29～45 mg/m^3、雄が 33～82 mg/m^3 であった(Gad *et al.*, 1986)。これらの値に基づくと、化学品の分類および表示に関する世界調和システムに照らして、カテゴリー1 の急性毒性物質に相当することになる。三酸化クロムについては、急性吸入曝露による 4 時間 LC_{50} は、六価クロム換算で、雌が 87 mg/m^3、雄が 137 mg/m^3 であった(American Chrome and Chemicals, 1989)。毒性の兆候としては、呼吸困難、上気道の炎症、および体重減少が認められている(Gad *et al.*, 1986)。

六価クロム化合物への急性経口曝露におけるラットの半数致死量(LD_{50} 値)は、化合物の種類とラットの性別によって相違がみられた。六価クロム化合物(クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウム、二クロム酸アンモニウム)の LD_{50} 値は、六価クロム換算で、雌が 13～19 mg/kg 体重、雄が 21～28 mg/kg 体重であった(Gad *et al.*, 1986)。三酸化クロムの LD_{50} 値は、六価クロム換算で、雌が 25 mg/kg 体重、雄が 29 mg/kg 体重であった(American Chrome and Chemicals, 1989)。クロム酸ストロンチウムについては、雄ラットの LD_{50} 値は、六価クロム換算で、811 mg/kg 体重と報告されている(Shubochkin &

Pokhodzie, 1980)。

New Zealand ウサギにクロム化合物を単回経皮適用(24 時間)した場合の LD_{50} 値は、クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウム、ないしは二クロム酸アンモニウムの場合、六価クロム換算で、雌が 361～553 mg/kg 体重、雄が 336～763 mg/kg 体重と報告されている(Gad *et al.*, 1986)。毒性の兆候としては、真皮壊死、痂皮形成、真皮浮腫、紅斑、下痢、自発運動量の低下がみられた。モルモットの皮膚に擦過処置を施し、二クロム酸カリウム溶液を適用(六価クロムとして 0.35～1.9 mg/ kg 体重)したところ、皮膚潰瘍が引き起こされた(Samitz & Epstein, 1962; Samitz, 1970)。六価クロムの皮膚感作性についても、モルモットにおいて、二クロム酸カリウムを六価クロム換算で 0.009 mg/kg 体重の用量で皮内注射した試験で証明されている(Gross *et al.*, 1968)。三酸化クロムの経皮 LD_{50} 値は、New Zealand ウサギの雄雌いずれにおいても、六価クロム換算で 30 mg/ kg 体重であったと報告されている(American Chrome and Chemicals, 1989)。

8.2 短期曝露

六価クロム化合物の肺マクロファージへの免疫毒性に対して、それらの六価クロム化合物の溶解性がどのように影響するかを検討することを目的として、試験が実施されている。この試験では、クロム酸カリウム(可溶性)またはクロム酸バリウム(不溶性)に、六価クロム換算で 0.36 mg/m^3 の濃度で、ラットを週 5 日、1 日 5 時間で 2～4 週間吸入曝露した。肺マクロファージにおける酸化窒素の基本的な産生量、およびインターフェロン-γによる活性化やザイモサンによる刺激が引き起こす活性酸素中間体の生成量を除き、クロム酸カリウムは、クロム酸バリウムよりも、炎症を反映するパラメータに、いっそう際立った変化をもたらした(Cohen *et al.*, 1998)。不溶性のクロム酸鉛と可溶性のクロム酸ナトリウムは、どちらもヒトの培養した気管支上皮細胞に毒性を示した(Wise *et al.*, 2006)。

二クロム酸カリウムを 25 mg/kg 体重/日、六価クロム換算で 8.8 mg/kg 体重/日を 3 日間飲水投与されたマウスでは、脳ホモジネートにおいて、活性酸素種の形成と脳脂質過酸化の増高が示された(Travacio *et al.*, 2001)。

クロム酸カリウムを六価クロムとして 13.5 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間強制経口投与されたラットでは、肝臓と腎臓における脂質蓄積と、肝臓と腎臓の酵素(酸性ホスファターゼ、アルカリホスファターゼ、リパーゼ)活性の変化が引き起こされた(Kumar & Rana, 1984; Kumar *et al.*, 1985)。クロム酸ナトリウムを六価クロムとして 100 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間飲水投与されたラットでは、タンパク尿と乏尿が生じ、自発運動量の低下がみられた(Diaz-Mayans *et al.*, 1986)。

8.3 中期曝露

8.3.1 吸入

Glaser *et al.*(1990)による吸入試験では、8 週齢の雄の Wistar ラット(30 匹/群)を二クロム酸ナトリウムのエアロゾルに、六価クロムとして 0、0.05、0.1、0.2、0.4 mg/m^3 の濃度で 1 日 22 時間、週 7 日曝露した。各群の 10 匹ずつを、30 日間曝露後および 90 日間曝露後、または 90 日間曝露後および 30 日間の回復期間後にそれぞれ屠殺した。六価クロムとしての濃度が 0.05 および 0.1 mg/m^3 の場合では、エアロゾル微粒子の空気動力学的質量中央径(MMAD)は、0.28 µm で、幾何標準偏差(GSD)は 1.63 µm であった。六価クロムとしての濃度が 0.2、0.4 mg/m^3 の場合では、MMAD は 0.39 µm で、GSD は 1.72 µm であった。血液学的検査、臨床生化学的検査、および尿検査が行われ、さらに肉眼的剖検と組織学的検査が、上気道上皮、左肺葉、および腎臓に限定して実施された。また、肺洗浄液が採取され、総タンパク、アルブミン、乳酸脱水素酵素、およびβ-グルクロニダーゼ活性の分析が行われた。

六価クロムとして 0.2、0.4 mg/m^3 で 30 日間曝露した群、0.4 mg/m^3 で 90 日間曝露した群、および 0.2、0.4 mg/m^3 で曝露後に回復期間を設けた群において、有意な体重減少が確認された。六価クロムとして 0.05 mg/m^3 以上の濃度で 90 日間曝露した群と、0.1 mg/m^3 以上の濃度で 30 日間曝露した群では、白血球数の有意な増加がみられた。回復期間を設けた群においては、回復期間後にもはや白血球数の有意な増加は認められなかった。

六価クロムとして 0.2、0.4 mg/m^3 の濃度で 30 日間ないしは 90 日間曝露した群では、閉塞性の呼吸困難が引き起こされた。平均肺重量は、曝露開始 30 日後にはすべての曝露群において大幅に増加し、六価クロムとして 0.1、0.2、0.4 mg/m^3 の濃度で 90 日間曝露した群と、0.1、0.2、0.4 mg/m^3 の濃度で 90 日間曝露し、さらに 90 日の回復期間を設けた群においては、増加は統計学的に有意にであった。組織学的検査からは、気管支肺胞の軽度の過形成が、曝露開始 30 日の時点ですべての濃度において、高率に発生したことが明らかとなった(それぞれ 10 匹中、対照群で 1 匹、0.05 mg/m^3 群で 7 匹、0.1 mg/m^3 群で 10 匹、0.2 および 0.4 mg/m^3 群で 9 匹)。曝露期間が長くなると、発生率は低下し、修復が起こることが示唆された。肺線維症の発生が、六価クロムとして 0.1 mg/m^3 の濃度で 30 日間曝露した群で 10 匹中 4 匹に認められた(0.2 mg/m^3 群では 1 匹、0.4 mg/m^3 群では 3 匹に発生)。しかし、六価クロムとして 0.05 mg/m^3 の濃度で 90 日間曝露した群では、10 匹中 1 匹にしか発生しなかった。曝露濃度や曝露期間に関わらず、曝露を受けたすべてのラットにおいて、マクロファージの集簇が観察された。この組織球増殖は、おそらく肺重量増加の要因となっているものと考えられる。上気道の組織検査では、病巣性炎症が認められた。気管支肺胞洗浄液分析の結果から、刺激作用に関する情報がさらに提示されている。気管支肺胞洗浄液

中の総タンパクは、曝露を受けたすべての群でいずれの曝露期間の群でも有意に増加していたが、回復期を設けた群では減少していた。気管支肺胞洗浄液中のアルブミンは、30 日間の曝露を受けたすべての濃度群において、用量依存的に増加し、すべての濃度で統計学的に有意な増加であった。しかし、90 日間の曝露を受けた群でこの変化が回復に転じているのが認められ、30 日の回復期間中も回復が継続した。細胞毒性の評価基準となる乳酸脱水素酵素とβ-グルクロニダーゼの活性は、30 日間および 90 日間、六価クロムとして 0.2 および 0.4 mg/m^3 の濃度で曝露を受けた群において、有意な上昇が示されたが、回復期間中に対照群の値に戻った。乳酸脱水素酵素の活性は、六価クロムとして 0.1 mg/m^3 の濃度で 30 日間曝露した群や、0.05 mg/m^3 の濃度で 90 日間曝露した群においても増加した。気管支肺胞洗浄液中のマクロファージ数は、六価クロムとして 0.2 mg/m^3 および 0.4 mg/m^3 の濃度で曝露した群で、曝露開始後 30 および 90 日目の測定で有意に増加していたが、回復期間中に正常化した。マクロファージは、細胞分裂像を示していたり、多核化して巨大化していた。この様なマクロファージの活性化は、回復期間を経たラットでは観察されなかった。

Glaser *et al.*(1985)の試験は、上述の知見を支持するものである。この試験では、雄の Wistar ラット(各群 20 匹)を、二クロム酸ナトリウムに、六価クロムとして 0、0.025、0.05、0.1、0.2 mg/m^3 の濃度で 1 日 22 時間、週 7 日、28 または 90 日間曝露した。肺と脾臓の重量は、六価クロムとして 0.025 mg/m^3 を超える濃度で曝露した群で、28 および 90 日目に有意に増加していた。血清中のトリグリセリドとリン脂質濃度は、六価クロムとして 0.2 mg/m^3 の濃度で 90 日間曝露した群のラットにおいてのみ、有意な増加を示した。血清中の総免疫グロブリン含量は、六価クロムとして 0.05 と 0.1 mg/m^3 の濃度で曝露した群において、有意に増加した。六価クロムとして 0.025 および 0.2 mg/m^3 の濃度で曝露した群においては、血清免疫グロブリン量に、対照群の値と差はみられなかった。ヒツジ赤血球における抗体反応は、対照値と比較して、すべての曝露群で増高した。六価クロムとして 0.2 mg/m^3 の濃度で曝露した群では、脾臓 T リンパ球に対して行われた細胞分裂促進刺激(コンカナバリン A による)も有意に増強された。六価クロムとして 0.025 mg/m^3 の濃度で曝露した群では、多核マクロファージ、分裂終期にあるマクロファージの数、および気管支肺胞洗浄試料中のリンパ球に、有意な増加が示された。六価クロムとして 0.05 ないしは 0.2 mg/m^3 の濃度で曝露した群では、総マクロファージ数に有意な減少がみられた。多核マクロファージ、リンパ球、および顆粒球の割合は、六価クロムとして 0.05 mg/m^3 の濃度で曝露した群では増加したが、0.2 mg/m^3 の濃度で曝露した群では、顆粒球の割合が対照群よりも低値であった。0.025 および 0.05 mg/m^3 群では、肺胞マクロファージによるラテックス粒子の食作用が、対照群よりも増高していた。ただし、0.2 mg/m^3 群での食作用活性は、対照群よりも低く、肺における酸化鉄微粒子のクリアランスが低下していた。以上より、Glaser *et al.*(1985, 1990)の試験においては、曝露を受けたすべてのラットの群に免疫系への

影響が生じていることから、最小毒性濃度(LOAEC)は、六価クロムとして 0.025 mg/m^3 と判断される。

8.3.2 経口摂取

クロム化合物を動物に中期経口投与した場合に見られる主な影響は、体重増加量、血液学的指標、および免疫系に対するものである。体重増加の抑制は、ラットに二クロム酸カリウムを六価クロムとして 42 mg/kg 体重/日の用量で 12 週間飲水投与した試験(Bataineh *et al.*, 1997)や、マウスに二クロム酸カリウムを六価クロムとして 6 mg/kg 体重/日の用量で 12 週間投与した試験(Elbetieha & Al-Hamood, 1997)でそれぞれ認められている。ラットやマウスにおける血液学的影響は、二クロム酸カリウムを混餌投与した試験で平均赤血球容積の低下として認められている。この影響は、ラットの雄雌に六価クロムとして 8.4〜9.8 mg/kg 体重/日を 9 週間投与した場合、マウスの雄雌に六価クロムとして 32.2〜48 mg/kg 体重/日を 9 週間曝露した場合(NTP, 1996a, 1996b)、ならびにマウスの二世代試験において F1 世代のマウスに六価クロムとして 7.8 mg/kg 体重/日を投与した場合(NTP, 1997)に確認されている。Snyder & Valle(1991)は、ラットにクロム酸カリウムを六価クロムとして 16 mg/kg 体重/日の用量で 3〜10 週間飲水投与し、その結果、分裂促進因子と抗原に応答して生じる T リンパ球と B リンパ球の増殖が増高したことを報告している。

F344/N ラット(各群雄雌 10 匹ずつ)にクロム化合物を飲水投与した中期曝露試験が実施されている。二クロム酸ナトリウム二水和物が、0、62.5、125、250、500、1000 mg/L の濃度で 3 ヵ月間、飲水投与された(NTP, 2007)。飲水量に基づくと、これらの濃度は、六価クロムとして 0、1.7、3.5、5.9、11.2、20.9 mg/kg 体重/日の用量に相当した。4 週間、同様に曝露した別の F344/N ラット(各群雄雌 10 匹ずつ)について、臨床病理学検査が行われた。六価クロムとして 20.9 mg/kg 体重/日を投与した雄雌と、11.2 mg/kg 体重/日を投与した雄に、体重増加抑制が確認された。曝露を受けたいずれの群のラットでも、曝露に関連した小球性低色素性貧血が認められた(Table 8)。病理組織学的影響は、六価クロムとして 20.9 mg/kg 体重/日の用量で投与された雄雌において、前胃の潰瘍化、過形成および化生が確認された。さらに、組織球浸潤の増加が、六価クロムとして 3.5 mg/kg 体重/日以上の用量で投与された群の雌の肝臓と雄雌の十二指腸に、また、六価クロムとして 20.9 mg/kg 体重/日の用量で投与された群の雌と 1.7 mg/kg 体重/日という低用量で投与された群の雄の膵リンパ節に認められた。

NTP(2007)の試験では、六価クロムとして 0、3.1、5.2、9.1、15.7、27.9 mg/kg 体重/日に相当する濃度で、二クロム酸ナトリウム二水和物を、B6C3F1 マウス(各群雌雄 10 匹ずつ)に 3 ヵ月間飲水投与した。六価クロムとして 5.2 mg/kg 体重/日以上投与された群の雄雌すべ

てにおいて、体重増加抑制がみられた。六価クロムとして 3.1 mg/kg 体重/日以上投与された群の雄と 5.2 mg/kg 体重/日以上投与された群の雌に、平均赤血球容積の減少が生じた。ヘマトクリットとヘモグロビン濃度は、雄に関しては変化がなかったが、六価クロムとして 5.2 mg/kg 体重/日以上投与を受けた群の雌では、赤血球数の増加とヘモグロビン濃度の低下がみられた。マウスにおける組織病理学的病変に関しては、六価クロムとして 3.1 mg/kg 体重/日以下の投与を受けていた群の雄雌において、上皮過形成、十二指腸と腸間膜リンパ節の組織球浸潤の発生がみられただけであった。

Table 8: Haematological effects in rats exposed to chromium(VI) in drinking-water for 3 months (from NTP, 2007).

	Haematocrit (%)[a]					
	0 mg Cr(VI)/kg bw per day	**1.7 mg Cr(VI)/kg bw per day**	**3.5 mg Cr(VI)/kg bw per day**	**5.9 mg Cr(VI)/kg bw per day**	**11.2 mg Cr(VI)/kg bw per day**	**20.9 mg Cr(VI)/kg bw per day**
Males						
Day 5	45.8 ± 1.0	45.0 ± 0.8	45.2 ± 0.9	43.8 ± 0.8	44.6 ± 0.6	46.2 ± 0.7
Day 23	48.5 ± 0.7	45.0 ± 1.0*	34.3 ± 1.8**	28.0 ± 1.4**	24.3 ± 0.9**	21.1 ± 1.6**
Week 14	46.0 ± 0.3	45.5 ± 0.4	45.3 ± 0.3	44.9 ± 0.7	43.1 ± 0.5**	30.8 ± 1.9**
Females						
Day 5	48.2 ± 1.3	48.4 ± 0.8	47.4 ± 1.3	46.8 ± 1.2	48.7 ± 0.6	48.5 ± 1.0
Day 23	47.7 ± 0.4	45.9 ± 0.9	35.2 ± 1.1**	29.6 ± 2.0**	24.1 ± 1.2**	19.5 ± 0.7**
Week 14	44.2 ± 0.3	45.8 ± 0.2	44.0 ± 0.2	42.8 ± 0.3*	42.8 ± 0.4*	38.4 ± 0.6**

* Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group by Dunn's or Shirley's test; ** $P \leq 0.01$

[a] Mean ± standard error. Values presented are instrument-derived value less marked effects, possibly resulting from the formation of abnormally small erythrocytes.

NTP(2007)の試験ではさらに、B6C3F1 マウス(雄 10 匹/群)、BALB/c マウス(雄 10 匹/群)および *am3*-C57BL/6 マウス(雄 5 匹/群)を用いた比較試験も実施されており、六価クロムとして 0、2.8、5.2、8.7 mg/kg 体重/日に相当する用量で、二クロム酸ナトリウム二水和物が 3 ヵ月間飲水投与された。平均体重の減少が、5.2 および 8.7 mg/kg 体重/日群の B6C3F1 マウスと BALB/c マウスで、またすべての用量群の *am3*-C57BL/6 マウスにおいて発生している。平均赤血球容積や平均赤血球ヘモグロビン量は、いずれの系統のマウスでも被験物質の飲水投与を受けた群では低下し、その低下は用量依存性であった。赤血球数の増加は、B6C3F1 マウスと BALB/c マウスの高濃度投与群で発生した。病理組織学的検査では、いずれの系統のマウスでも被験物質の飲水投与を受けた群において組織球細胞浸潤、十二指腸の上皮過形成がみられた。また、5.2 mg/kg 体重/日以上で投与を受けた B6C3F1 マウスと、8.7 mg/kg 体重/日で投与を受けた *am3*-C57BL/6 マウスでは、腸間膜リンパ節の組織球細胞浸潤が発生した。

8.4 長期曝露と発がん性

8.4.1 非発がん影響

六価クロムとして 0.1 mg/m^3 以下の濃度の二クロム酸ナトリウムを、またはクロム濃度が 0.1 mg/m^3 の三酸化クロム(VI)と酸化クロム(III)の混合物(3:2)を、Wistar ラットに 18 ヵ月間吸入させた試験では、混合物群にのみ影響がでており、それらは肺にクロムが大量に蓄積したことによる間質の線維化と肺胞内腔の中隔の肥厚であった(Glaser *et al.*, 1986, 1988)。混合物に曝露されたラットでは、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数、および白血球数の増加も確認された。

六価クロム化合物への吸入曝露が行われた他の長期試験には、以下の様なものがある。まず、ラットに焙焼して粉末状にしたクロムを、六価クロムとして 1.6 mg/m^3 の濃度で 2 年間、断続的に曝露した試験では、肉芽腫、巨細胞形成、気管支肺炎、および肺膿瘍の発生が報告されている(Steffee & Baetjer, 1965)。さらに、マウスをクロム酸カルシウムに、六価クロムとして 4.3 mg/m^3 の濃度で断続的に 18 ヵ月曝露した試験では、被験動物の気管支壁に多数の開口部が生じ、大気管支および中気管支に上皮壊死と過形成がみられた(Nettesheim & Szakal, 1972)。また、モルモットを二クロム酸カリウム、またはクロム酸ナトリウム溶液のミストとともに焙焼したクロムに、六価クロムとして 1.6 mg/m^3 の濃度で断続的に 4.5 年間曝露した試験では、被験動物に、肺胞の炎症および間質性炎症の発生率増加、肺胞の過形成、間質の線維化がみられた(Steffee & Baetjer, 1965)。

マウスに三酸化クロムを、六価クロムとして 1.81 mg/m^3 の濃度で断続的に 12 ヵ月曝露した吸入試験では、肺気腫と鼻中隔穿孔の発生が認められた(Adachi, 1987)。

ラットにクロム酸カリウムを、六価クロムとして 3.6 mg/m^3 の濃度で 1 年間飲水投与した試験では、肝臓系、腎臓系、体重、血液学的パラメータへの影響は確認されなかった(MacKenzie *et al.*, 1958)。

NTP(2008)の試験では、F344/N ラット(各群雄 50 匹ずつ)に、0、14.3、57.3、172、516 mg/L の濃度で、二クロム酸ナトリウム二水和物が 2 年間の飲水投与された。飲水量に基づと、これらの濃度は、雄では六価クロムとして 0、0.21、0.77、2.1、5.95 mg/kg 体重/日、雌では 0、0.25、0.95、2.45、7.0 mg/kg 体重/日の用量に相当した。生存率に影響は認められなかった。NTP(2007)による 3 ヵ月間の中期飲水投与試験では、二クロム酸ナトリウム二水和物を 57.3 mg/L 以上の濃度(六価クロムとして雄が 0.77 mg/kg 体重/日以上、雌が 0.95 mg/kg 体重/日以上)で飲水投与されたラットに、一過性の小球性低色素性貧血が発現した。二クロム酸ナトリウム二水和物を 57.3 mg/L 以上の濃度(六価クロムとして雄で 0.77 mg/kg

体重/日以上、雌で 0.95 mg/kg 体重/日以上）で投与されたラットでは、非腫瘍性影響として、雄雌ともに肝臓、小腸（十二指腸）、および腸間膜リンパ節において、組織球浸潤がみられた。六価クロムとして 2.45 mg/kg 体重/日以上を投与された雌においては、膵リンパ節の組織球浸潤も確認された（Table 9 参照）。

NTP（2008）の試験では、B6C3F1 マウス（各群雄雌 50 匹ずつ）にも、二クロム酸ナトリウム二水和物を飲水投与が行われている。雄マウスには 0、14.3、28.6、85.7、257.4 mg/L、雌マウスには 0、14.3、57.3、172、516 mg/L の濃度で 2 年間飲水投与された。これらの濃度は、六価クロムに換算すると、雄では 0、0.39、0.91、2.45、5.95 mg/kg 体重/日、雌では 0、0.39、1.37、3.15、8.75 mg/kg 体重/日の用量に相当する。非腫瘍性影響としては、十二指腸の上皮過形成が、被験物質投与を受けた全ての群の雌雄で認められた。また、マウスでも、組織球浸潤が、上位 2 用量群の雌雄では十二指腸に、最高用量群の雌では空腸に、すべての用量群の雌で肝臓に、全ての用量群の雄雌で腸間膜リンパ節に、そして上位 2 用量群の雌雄で膵リンパ節に確認された（Table 9 参照）。この結果に最適なモデルを用い、被験動物の 10%に影響（反応）が現れるベンチマーク用量（BMD_{10}）とこのベンチマーク用量の下限値（$BMDL_{10}$）を算出し、Table 10 に示した（ATSDR, 2008）。

8.4.2 発がん性

雄雌各 136 匹の C57BL/6 マウスを、クロム酸カルシウムに、六価クロムとして 4.3 mg/m^3 の濃度で 1 日 5 時間、週 5 日で最長 18 ヵ月間、吸入曝露した場合には、空気に曝露した雄 3 匹と雌 2 匹からなる対照群と比較して、雄 6 匹と雌 8 匹に肺腫瘍（肺胞の腺腫と腺がん）が発現した（Nettesheim *et al.*, 1971）。19 匹の雄の Wistar ラットを、二クロム酸ナトリウムに、六価クロムとして 0.1 mg/m^3 の濃度で 1 日 22 時間、週 7 日で 18 ヵ月間曝露しその後 12 ヵ月間観察したところ、3 匹に肺腫瘍が認められた。腫瘍は、2 例が腺腫で、1 例が腺がんであった。対照群のラット（n = 37）と、六価クロム濃度で 0.025 mg/m^3 ないしは 0.05 mg/m^3 の曝露を受けていたラット（それぞれ n = 18）においては、腫瘍は認められなかった（Glaser *et al.*, 1986, 1988）。曝露されたラットにおける肺腫瘍の発生率上昇は、統計学的に有意であった（P = 0.03）（ATSDR, 2008）。

NTP（2008）の試験では、F344/N ラットに、二クロム酸ナトリウム二水和物が 2 年間の飲水投与された（Table 11）。高用量群の雌雄において、口腔内（口腔粘膜と舌）の扁平上皮がん発生率に（統計学的に有意な）上昇が認められた。

この試験では、B6C3F1 マウスにも同様に、二クロム酸ナトリウム二水和物が 2 年間飲水投与された。曝露されたマウスで、小腸に良性と悪性の腫瘍（主に十二指腸腺腫）の発生が

確認された（Table 12）（NTP, 2008）。

腫瘍発生率の増加は、気管内注射、胸膜内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、静脈内注射、ないしは皮下注射で行われた他の多くの試験においても確認されている（ATSDR, 2008）。

様々な六価クロム化合物の発がん性を比較した試験が、Levy & Venitt（1986）と Levy *et al.*（1986）によって報告されている。これらの試験において、肺腫瘍の発生頻度最も高かったのは、ラットにクロム酸ストロンチウム、クロム酸亜鉛、またはクロム酸カルシウムを投与した場合であった。クロム酸鉛やクロム酸ナトリウムによる曝露での発生頻度は、クロム酸の場合と同様に低かった。ただし、クロム酸やクロム酸とアルカリ土類金属の塩は水中で容易に溶けるため、この試験設定では、これらの化学物質については単回で肺に投与され、溶けにくい化合物については、長期的な局所投与が行われた。従って、これらの試験で比較検討された発がん性が、ヒトにおける曝露状況（連続的な長期曝露）と関連性があるかどうかは不明である。

ラットに二クロム酸ナトリウムないしはクロム酸カルシウムを、気管内滴下法で 30 週間投与した試験では、1.25 mg/kg 体重/週の用量の場合、肺腫瘍の発生が低率で認められたが、それより低用量の群では認められなかった（Steinhoff *et al.*, 1986）。腫瘍の発生率は、被験物質である六価クロム化合物が、1 週間分単回投与（1.25 mg/kg 体重）された場合の方が、週 5 日に分けて投与（0.25 mg/kg 体重、5 回/週）された場合より、著しく高かった。

Table 9: Non-neoplastic lesions in rats and mice exposed to chromium(VI) in drinking-water for 2 years in an NTP (2008) study.

	Incidence of lesions				
	Conc. 1	**Conc. 2**	**Conc. 3**	**Conc. 4**	**Conc. 5**
Male rats					
Concentration in drinking-water (mg/l)	*0*	*14.3*	*57.3*	*172*	*516*
Dose (mg Cr(VI)/kg bw per day)	*0*	*0.21*	*0.77*	*2.1*	*5.95*
Liver: Infiltration cellular, histiocyte	1/50	0/50	2/49	5/50	34/49
Small intestine, duodenum: Infiltration cellular, histiocyte	0/48	0/48	6/47	36/46	47/48
Lymph node, mesenteric: Infiltration cellular, histiocyte	13/49	11/50	30/49	39/50	41/49
Female rats					
Concentration in drinking-water (mg/l)	*0*	*14.3*	*57.3*	*172*	*516*
Dose (mg Cr(VI)/kg bw per day)	*0*	*0.25*	*0.95*	*2.45*	*7.0*
Liver: Infiltration cellular, histiocyte	1/50	5/50	21/50	42/50	47/50
Small intestine, duodenum: Infiltration cellular, histiocyte	0/46	0/49	1/48	30/46	47/50
Lymph node, mesenteric: Infiltration cellular, histiocyte	21/50	18/50	27/50	36/50	42/50
Lymph node, pancreatic: Infiltration cellular, histiocyte	17/31	20/37	23/31	32/34	27/36
Male mice					
Concentration in drinking-water (mg/l)	*0*	*14.3*	*28.6*	*85.7*	*257.4*
Dose (mg Cr(VI)/kg bw per day)	*0*	*0.39*	*0.91*	*2.45*	*5.95*
Small intestine, duodenum: Epithelium, hyperplasia	0/50	11/50	18/50	42/50	32/50
Small intestine, duodenum: Infiltration cellular, histiocyte	0/50	2/50	4/50	37/50	35/50
Lymph node, mesenteric: Infiltration cellular, histiocyte	14/47	38/47	31/49	32/49	42/46
Lymph node, pancreatic: Infiltration cellular, histiocyte	0/12	2/16	2/15	5/12	12/20
Female mice					
Concentration in drinking-water (mg/l)	*0*	*14.3*	*57.3*	*172*	*516*
Dose (mg Cr(VI)/kg bw per day)	*0*	*0.39*	*1.37*	*3.15*	*8.75*
Liver: Infiltration cellular, histiocyte	2/49	15/50	23/50	32/50	45/50
Small intestine, duodenum: Epithelium, hyperplasia	0/50	16/50	35/50	31/50	42/50
Small intestine, duodenum: Infiltration cellular, histiocyte	0/50	0/50	4/50	33/50	40/50
Small intestine, jejunum: Epithelium, hyperplasia	0/50	2/50	1/50	0/50	8/50
Small intestine, jejunum: Infiltration cellular, histiocyte	0/50	0/50	0/50	2/50	8/50
Lymph node, mesenteric: Infiltration cellular, histiocyte	3/46	29/48	26/46	40/50	42/50
Lymph node, pancreatic: Infiltration cellular, histiocyte	0/21	1/15	2/17	7/18	8/16

Conc., concentration

Table 10: Summary of BMD10 and BMDL10 values from the best-fitting models for non-neoplastic lesions of the liver, duodenum, mesenteric lymph nodes and pancreas in female rats and male and female mice after exposure to sodium dichromate dihydrate in drinking-water for 2 years (from ATSDR, 2008).

End-point	Species/sex	Model	Number of doses	BMD[a] (mg/kg bw per day)	BMDL[a] (mg/kg bw per day)
Liver: Chronic inflammation	Rat/female	Log-logistic	5	0.22	0.14
Duodenum: Diffuse epithelial hyperplasia	Mouse/male	One-degree polynomial/ multistage/quantal linear	4	0.16	0.13
Mesenteric lymph node: Histiocytic cellular infiltration[b]	Mouse/male	—	—	—	—
Duodenum: Diffuse epithelial hyperplasia	Mouse/female	Gamma/multistage/ quantal linear/Weibull	3	0.12	0.094[c]
Mesenteric lymph node: Histiocytic cellular infiltration[b]	Mouse/female	—	—	—	—
Liver: Histiocytic cellular infiltration	Mouse/female	Log-logistic	5	0.17	0.12
Pancreas: Acinus, cytoplasmic alteration	Mouse/female	Log-logistic	5	0.68	0.52

[a] BMDs/BMDLs from dichotomous data are associated with a 10% extra risk; doses are in terms of mg chromium(VI)/kg bw per day.
[b] None of the models provided an adequate fit to the data.
[c] Used for the derivation of a tolerable daily intake (see section 11.1.2.1).

Table 11: Oral tumours in rats after drinking-water exposure to sodium dichromate dihydrate (from NTP, 2008).

		Incidence in male rats			Incidence in female rats	
Dose (mg/kg bw per day)	*N*[a]	Carcinoma	Papilloma or carcinoma	*N*[a]	Carcinoma	Papilloma or carcinoma
0	48	0	0	49	0	1
0.21	45	0	1	—	—	—
0.25	—	—	—	48	0	1
0.77	46	0	0	—	—	—
0.95	—	—	—	49	0	0
2.1	49	0	0	—	—	—
2.45	—	—	—	47	2	2
5.95	50	6	7	—	—	—
7.0	—	—	—	47	11	11

[a] *N* at the time of the first tumour incidence = day 506 (females).

Table 12: Small intestinal tumours (duodenum, jejunum or ileum) in mice after drinking-water exposure to sodium dichromate dihydrate (NTP, 2008).

Dose (mg/kg bw per day)	Incidence in male mice				Incidence in female mice			
	N[a]	Adenoma	Carcinoma	Adenoma or carcinoma	*N*[a]	Adenoma	Carcinoma	Adenoma or carcinoma
0	49	1	0	1	49	0	1	1
0.39	49	1	2	3	50	1	0	1
0.91	49	1	1	2	—	—	—	—
1.37	—	—	—	—	49	2	2	4
2.45	50	5	3	7	—	—	—	—
3.15	—	—	—	—	49	15	3	17
5.95	48	17	5	20	—	—	—	—
8.75	—	—	—	—	49	16	7	22

[a] *N* at the time of the first tumour incidence = day 451 (females). The number of animals alive at the time when the first tumour was observed was taken as the number of animals at risk, derived from the female groups and used in subsequent assessments for both sexes.

8.5 遺伝毒性と関連評価項目

8.5.1 in vitro 試験

ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた数々の *in vitro* 試験において、可溶性の六価クロム化合物が復帰突然変異陽性であることが報告されている(ATSDR, 2008)。さらに、水不溶性化合物であるクロム酸鉛は、水酸化ナトリウムまたは硫酸に溶解された場合、細菌において突然変異性を示した(Nestmann *et al.*, 1979)。供試菌株全てにおいて、六価クロムが陰性であったという結果は、1 試験においてのみ報告されている(Kanematsu *et al.*, 1980)。哺乳類から得たミクロソーム調製物とプレインキュベーションした場合には、六価クロム化合物の変異原性は、低減もしくは抑制された。これは、当該調製物に、還元型グルタチオン、システイン、または還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)が高濃度で含まれ、六価クロム化合物が三価クロム化合物に変換されたためである(De Flora, 1978, 1981; Nestmann *et al.*, 1979; Bennicelli *et al.*, 1983)。六価クロム化合物は、枯草菌(*Bacillus subtilis*)や大腸菌(*Escherichia coli*)においても、遺伝子突然変異を引き起こした(ATSDR, 2008)。

真核生物における試験では、六価クロムが、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)と分裂酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)に遺伝毒性を示したことが報告されている(Bonatti *et al.*, 1976)。クロム酸ナトリウムは、ニワトリ胚由来の培養肝細胞において、DNA 損傷(DNA 鎖間架橋形成、DNA 鎖切断、DNA−タンパク質架橋形成)を誘発した。非常に多くの試験において、哺乳類細胞に対する六価クロムの *in vitro* での遺伝毒性作用が報告されている(ATSDR, 2008)。チャイニーズハムスター卵巣細胞をクロム酸鉛に曝露した試験では、おそらく被験化合物の水溶性が乏しいため、DNA 損傷の増加はみられなかったという結果が得られた

ものもある(Douglas *et al.*, 1980)が、別の試験(Wise *et al.*, 1993)では、チャイニーズハムスターの卵巣細胞に、クロム酸鉛への曝露により、染色体異常が増加したことが確認されている。さらに、クロム酸鉛の微粒子や可溶性クロム酸ナトリウムを被験物質として六価クロムにヒトの培養肺細胞を曝露した試験では、いずれの被験物質も染色体異常誘発能があることが認められた(Wise *et al.*, 2002)。

8.5.2 in vivo 試験

ラットにクロム酸カリウムを六価クロムとして 6 mg/kg 体重/日以上の用量で 3 週間または 6 週間の飲水投与した試験では、肝臓に DNA−タンパク質架橋の増加が認められた(Coogan *et al.*, 1991a)。ラットにクロム酸カリウムを飲水投与した別の試験では、肝細胞に不定期 DNA 合成は認められなかった(Mirsalis *et al.*, 1996)。NTP(2007)の 3 ヵ月間飲水投与による検討(セクション 8.3 参照)では、3 系統のマウスを用いて 4 つの小核試験が実施された。B6C3F1 マウスでは雄雌において、末梢血液中の小核を有する正染性赤血球の有意な増加はなかったが、*am3*-C57BL/6 マウスの雄では小核の有意な用量依存的増加がみられた。この比較試験においては、雄の B6C3F1 マウスでの結果は不明確であり、雄の BALB/c マウスでの結果は陰性であった。別の試験では、マウスに二クロム酸カリウムまたは二クロム酸ナトリウムが飲水投与または強制経口投与されたが、骨髄細胞または循環している末梢血細胞における小核の増加は認められなかった(De Flora *et al.*, 2006)。

マウスに二クロム酸カリウムを 0.59〜76 mg/kg 体重の用量で経口挿管投与し、全群で白血球のコメットテールの長さに基づいて評価を行った結果、DNA 損傷が引き起こされたことが判明した。最も損傷が増高していたのは 9.5 mg/kg 体重群であり、それより高用量側では修復が示された(Devi *et al.*, 2001)。六価クロムとして 20 mg/kg 体重の用量で三酸化クロム(VI)を強制経口投与された雄のマウスでは、骨髄細胞における染色体異常が、対照群の 4.4 倍に増加していた(Sarkar *et al.*, 1993)。

DNA−タンパク質架橋形成と DNA 断片化を検討した試験では、二クロム酸ナトリウムを気管内滴下で投与されたラット(Izzotti *et al.*, 1998)と、二クロム酸カリウムを同様の経路で投与されたマウス(Cheng *et al.*, 2000)の肺に、それらの影響が認められたが、肝臓にはそうした影響は認められなかった。

小核を有する多染性赤血球の増加は、クロム酸カリウムの腹腔内投与により六価クロムに曝露されたマウスで認められた(Itoh & Shimada, 1996; De Flora *et al.*, 2006)。二クロム酸カリウムをマウスに腹腔内投与して六価クロムへの曝露を行った場合には、優性致死影響(Paschin *et al.*, 1982)、骨髄と精母細胞における染色体異常(Fahmy *et al.*, 2002)が引き起こさ

れ、また肝細胞(Itoh & Shimada, 1997, 1998)と骨髄細胞(Itoh & Shimada, 1998)における突然変異出現頻度の有意な増加が誘発された。二クロム酸ナトリウムの形で六価クロムを腹腔内注射してラットを曝露した場合は、肝臓、腎臓および肺の核に DNA 架橋が生じた(Tsapakos *et al.*, 1983)。二クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、三酸化クロム、およびクロム酸カルシウムは、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)において、遺伝子突然変異を誘発した(ATSDR, 2008)。

8.6 生殖・発生毒性

8.6.1 生殖能力への影響

雄の Wistar ラット(各群 20 匹ずつ)を、二クロム酸ナトリウムに六価クロムとして最大 0.2 mg/m^3 の濃度で 28 または 90 日間曝露した試験(Glaser *et al.*, 1985)、二クロム酸ナトリウムに六価クロムとして 0.1 mg/m^3 の濃度で 18 ヵ月間曝露した試験、および、三酸化クロム(VI)と酸化クロム(III)の混合物(3 : 2)にクロムとして最大 0.1 mg/m^3 の濃度で 18 ヵ月間曝露した試験(Glaser *et al.*, 1986, 1988)では、精巣の病理組織学的検査が行われたが、異常は認められなかった。Wistar ラットを 3 世代にわたり、二クロム酸ナトリウムに、六価クロムとして 0.2 mg/m^3 の濃度で曝露した試験では、繁殖への影響はとくに認められていない(Glaser *et al.*, 1984)。

ラットやマウスを六価クロムに経口曝露し、生殖への影響を検討した試験が数多く報告されている。Chowdhury & Mitra(1995)の試験では、成熟した雄の Charles Foster 系ラット(10 匹/群)に、胃挿管法で二クロム酸ナトリウムが、六価クロムとして 20、40、60 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間投与された。六価クロムとして 40 ないしは 60 mg/kg 体重/日の用量で投与された群では、精巣重量、ライディッヒ細胞数、精細管径、精巣タンパク質、DNA およびリボ核酸(RNA)が、すべて有意に減少した。曝露に関連した有意な減少が、静止期精母細胞数(高用量群)、パキテン期精母細胞数(中・高用量群)、ステージ 7 の精細胞数(中・高用量群)に認められた。精巣におけるコハク酸デヒドロゲナーゼ活性は、上位 2 用量群で有意に低下した。精巣コレステロール濃度は最高用量群で上昇した。精巣における 3β-Δ5-ヒドロキシステロイド脱水素酵素と血清テストステロン濃度は有意に低下した。低用量(六価クロムとして 20 mg/kg 体重/日)群では、精巣タンパク質、3β-Δ5-ヒドロキシステロイド脱水素酵素、血清テストステロン濃度が低下した。すなわち、低用量群では、精巣組織の細胞活性に部分的な欠失が起こり、高用量群では、精子形成とステロイド産生活性に影響が生じた。

Sprague-Dawley ラットの雄 12 匹に、二クロム酸カリウムを、六価クロムとして 42 mg/kg

体重/日の用量で 12 週間飲水投与したところ、対照群と比べ、交尾行動と攻撃的行動に有意な変化がみられた(Bataineh *et al*., 1997)。試験では、他の用量は検討されていない。交尾行動の変化としては、マウント回数の減少、射精した雄の割合の低下、射精不応期や射精後の休止期間の延長が認められた。曝露されたラットは、他の雄に対する攻撃的行動の低下、試験終了時における体重の減少、精巣、精嚢、および包皮腺の絶対重量の減少も示した。曝露した雄を曝露していない雌と交配させたが、受胎成績に有意な変化は認められなかった。ただし、雌との交配期間における雄の射精率は低下した。

Swiss マウスの雄雌に、二クロム酸カリウムを 12 週間飲水投与した試験では、六価クロム換算で 6 mg/kg 体重/日以上を投与された群において、精巣重量の増加、着床数と生存胎仔数の減少、再吸収数の増加が認められた。雄(各群 9〜20 匹)には、六価クロムとして 0、3、6、11、14 mg/kg 体重/日の用量が投与され、曝露されていない雌との交配が行われたが、妊娠に至った雌の数に、群間で有意差は認められなかった。六価クロムとして 6 ないしは 11 mg/kg 体重/日が投与された群では、着床数と生存胎仔数が減少した。六価クロムとして 14 mg/kg 体重/日で投与を受けた群では、精嚢と包皮腺の重量の減少が認められた。雌のマウス(各群 11〜18 匹)に六価クロムとして 0.6 ないしは 14 mg/kg 体重/日を投与し、曝露されていない雄と交配させた場合には、いずれの群においても、着床数と生存胎仔数の有意な減少と再吸収数の増加が認められた。六価クロムとして 14 mg/kg 体重/日を投与された雌のマウスでは、卵巣の相対重量の増加が確認された(Elbetieha & Al-Hamood, 1997)。

Wistar ラットの雄に、六価クロムとして 0、10、20 mg/kg 体重/日の用量で三酸化クロムを 6 日間混餌投与した試験では、対照群と比較して、被験物質が投与されたいずれの群においても、精巣上体精子数が有意に減少、精子異常例数が有意に増加し、これらの変化は用量依存的であった(Li *et al*., 2001)。

BALB/c マウスの雄(各群 7 匹)に、六価クロムとして 0、15.2、28、61.7 mg/kg 体重/日の濃度で二クロム酸カリウムを 7 週間混餌投与した試験では、六価クロムとして 15.2 mg/kg 体重/日を投与された群において精子数の減少と精細管の外層細胞の変性がみられ、28 mg/kg 体重/日を投与された群において形態的変化を示した精子がみられた。精巣と精巣上体の重量には、いずれの投与群においても有意な変化は認められなかった(Zahid *et al*., 1990)。

BALB/c マウスと Sprague-Dawley ラットを用い、六価クロムとして様々な濃度で二クロム酸カリウムを混餌投与し、の生殖への影響が検討されている(NTP, 1996a, 1996b)。血液学的影響(平均赤血球容積の減少)が、高用量群のラットとマウスに認められた(セクション 8.3 に記載)。いずれの動物種においても、生殖器官や組織、または精子に影響は生じなかった。

いくつかの試験において、六価クロムに曝露されたラットやマウスに、着床前胚損失と再吸収の増加が認められたことが報告されている。Swiss アルビノマウスの雌(各群 15 匹ずつ)に、六価クロムとして 0、52、98、169 mg/kg 体重/日の投与量となる濃度で、二クロム酸カリウムを 20 日間飲水投与し、その後交配させた試験では、六価クロムとして 169 mg/kg 体重/日を投与された群で、黄体数の減少がみられ、六価クロムとして 98 mg/kg 体重/日以上を投与された群では、着床前胚損失と再吸収の増加が認められた。また、六価クロムとして 52 mg/kg 体重/日以上を投与された群では、胎盤重量の減少が認められた。高用量群では、3 匹のマウスが死亡し、また、妊娠期間中、マウスが体重増加を示さなかった(Junaid *et al*., 1996a)。

Swiss アルビノマウスの雌(各群 10 匹ずつ)に六価クロムとして 37、70、87 mg/kg 体重/日の用量で、二クロム酸カリウムを交配前に 20 日間飲水投与した試験でも、再吸収数の増加が確認された(Kanojia *et al.,* 1996)。飲水投与終了後、曝露されていない雄との交配が行われたが、交配の成功率は、被験物質投与量と反比例していた(六価クロムとして 0、37、70、87 mg/kg 体重/日を投与された群における成功率は、それぞれ 100%、80%、70%、40%であった)。交配前の被験物質投与は、受胎能に用量依存性の低下をもたらした(六価クロムとして 0、37、70、87 mg/kg 体重/日が投与された群で、それぞれ 96%、75%、57%、31%)。六価クロムとして 70 ないしは 87 mg/kg 体重/日を投与された群で認められた生殖に対する他の影響は、黄体数の減少、着床数の減少、および着床前胚損失の増加などであった。曝露に関連して発情周期の延長が認められたが、対照群と比べて有意な差を示したのは、六価クロムとして 87 mg/kg 体重/日を投与された群のみであった。母動物の行動や臨床徴候には、とくに影響はみられなかった。母動物の体重は、妊娠期間中、六価クロムとして 37、70、87 mg/kg 体重/日を投与された群で、対照群と比べ、それぞれ 8%、14%、21%の減少を示した。

Druckrey ラットの雌(各群 10 匹ずつ)に、二クロム酸カリウムを六価クロムとして 45、89、124 mg/kg 体重/日の用量で、交配前に 3 ヵ月間飲水投与した試験では、交尾数の減少、受胎能の低下(それぞれ 67%、58%、50%)、着床前胚損失および着床後胚損失が確認され、89 および 124 mg/kg 体重/日群では、再吸収の増加もみられた。89 および 124 mg/kg 体重/日群では、脱毛と体重増加抑制が確認された。また、89 および 124 mg/kg 体重/日群では、投与開始から 2 週間以内の死亡率は 15%と 10%で、これらの群の残りのラットについては、活動性の低下がみられた。すべてのラットにおいて、投与期間終了時には発情周期が消失していたが、投与終了後 15～20 日で再び発現した。被験物質投与により、母動物の妊娠中の体重増加が低減し、その割合は 45、89、124 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 11%、17%、22%であった(Kanojia *et al*., 1998)。

Murthy *et al*.(1996)は、Swiss アルビノマウスの雌(各群 30 匹ずつ)に、二クロム酸カリウム

を 20 日間飲水投与し、生殖への影響をいくつか報告している。投与用量は、六価クロム換算で 0、60、120 および 180 mg/kg 体重/日であった。以下の様な影響が認められた。六価クロムとして 60 mg/kg 体重/日以上が投与された群における、各成熟段階の卵胞数の有意な減少、六価クロムとして 120 mg/kg 体重/日以上が投与された群における、1 匹当りの卵子数の減少、180 mg/kg 体重/日群における発情周期期間の有意な延長、六価クロムとして 120 mg/kg 体重/日以上が投与された群における、卵巣の組織学的変化(血管の増殖、拡張および鬱血、濾胞細胞の核濃縮、閉鎖卵胞等)など。六価クロムとして 1.2 mg/kg 体重/日を 90 日間マウスに投与した補完的試験(Murthy *et al.*, 1996)では、主要な卵巣組織の電子顕微鏡観察により、超微細構造の変化〔2 層構造の濾胞細胞における細胞膜の解離、ミトコンドリアの絨毛状折り畳み構造(クリステ)の変性、間質細胞内脂肪滴の減少〕が確認された。これらの変化の毒物学的意義については不明である。

BALB/c マウスに二クロム酸カリウムを混餌投与して、連続繁殖試験を行って、多世代にわたる生殖成績が評価されている。各群 20 組ずつの雌雄のマウス(F_0)に、交配前の 7 日間被験物質が投与され、その後 85 日間の連続交配が行われた(NTP, 1997)。F_0 マウスにおける平均用量は、六価クロム換算で 6.8、13.5 および 30.0 mg/kg 体重/日であった(すべての段階にわたり被験物質への曝露が継続された)。85 日の交配期間中に生まれた仔動物は、出生 1 日後に検査に供された。F_2 仔動物の作出に供した F_1 動物に与えられた被験物質の用量は、六価クロムとして平均 7.8、16.0 ないしは 36.7 mg/kg 体重/日であった。生殖に関するパラメータに、曝露に関連した変化は認められなかった。

数少ない試験から得られた結論としては、ラットの生殖能力は、六価クロムの吸入によって影響を受けることはなかった。二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウムまたは三酸化クロムの経口投与は、ラットの生殖能力に影響を与える可能性があるが、広範に行われた NTP 試験(1996a, 1996b, 1997)では、二クロム酸カリウムが様々な用量でラットやマウスに混餌投与されたが、雌雄のいずれにおいても、生殖能力や生殖成績に影響はみられなかった。

8.6.2 発生毒性

六価クロムとして 0.2 mg/m^3 の濃度で、二クロム酸ナトリウムにラット(各世代 130 日間)を吸入曝露した 3 世代試験(各世代 130 日間曝露)では、発生への影響は認められていない(Glaser *et al.*, 1984)。

経口経路で動物を曝露した多くの試験では、交配前曝露や子宮内曝露により、六価クロムが発生毒性を示すことが明らかにされている。

二クロム酸カリウムを、Swiss アルビノラットの雌(各群 10 匹ずつ)に、六価クロムとして 37、70、87 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間飲水投与した試験(Kanojia *et al.*, 1996)と、Druckrey ラット(各群 10 匹ずつ)の雌に、六価クロムとして 45、89、124 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間飲水投与した試験(Kanojia *et al.*, 1998)が実施されている。被験物質投与後、母動物を、被験物質を投与されていない雄と交配させた。被験物質を 20 日間投与されたラットの雌では、体重増加量が対照群と比べて減少し、その割合は、37、70 および 87 mg/kg 体重/日群において、それぞれ 8%、14%、21%減であった。いずれの用量群においても、再吸収、着床前胚損失および着床後胚損失の有意な増加が認められ、さらに 70 および 87 mg/kg 体重/日群では、黄体数、着床数、一腹当りの産仔数の有意な減少、および胎仔尾骨骨化の低下の有意な発生率増加が確認された。胎仔における頭頂骨と頭頂間骨の骨化の低下、胸部と腹部の皮下出血斑、および曲尾や短尾が、87 mg/kg 体重/日群で発生率の増加を示した。90 日間曝露されたラットの雌では、脱毛、有意な体重増加抑制、早期死亡および活動性の低下が、中および高用量群で認められた。被験物質を投与された全群において、妊娠中の低体重、着床前胚損失と着床後胚損失の増加が認められ、さらに胎仔重量が低値を示した。

Junaid *et al.*(1996a)の試験では、Swiss アルビノマウスの雌(各群 15 匹ずつ)が、二クロム酸カリウムを六価クロム換算で 52、98 ないしは 169 mg/kg 体重/日の用量で 20 日間飲水投与され、その後、非投与の雄との交配に供せられた。高用量群のマウスが 3 匹死亡し、高用量群の生存マウスでも、妊娠期間中の体重増加はみられなかった(この群では着床例は認められなかった)。下位 2 用量群の母動物には、行動の変化、外観、体重増加量に、とくに変化は認められなかった。98 mg/kg 体重/日群の胎仔には、頭殿長の短縮や胎仔重量の減少に加え、着床後胚損失、皮下出血斑および曲尾や短尾の発生率増加、さらに、頭頂骨と頭頂間骨の骨化の低下に発生率の増加が認められた。52 mg/kg 体重/日群の胎仔には、胎仔重量の減少、着床後胚損失の増加、尾骨骨化の低下の発生率上昇がみられた。被験物質への曝露は、交配中は継続されなかったため、いずれの影響も母体組織中の六価クロムに起因すると言える。Swiss アルビノマウスの雌(各群 10 匹ずつ)に、二クロム酸カリウムを六価クロムとして 53、101.1、152.4 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6〜14 日間に飲水投与した試験では、再吸収の増加が被験物質を投与されたすべて群で確認され、胎仔死亡率の上昇、皮下出血斑および骨化の低下の発生率上昇が、上位 2 用量群の仔動物に確認された。曝露された母動物に、死亡や外観の変化はみられなかった。上位 2 用量群では、体重増加量の減少がみられた(Junaid *et al.*, 1996b)。

同様の影響(再吸収の増加、着床後胚損失の増加、皮下出血斑、尾骨骨化の低下、曲尾、胎仔重量の減少、および頭殿長の短縮)が、六価クロムとして 98 ないしは 234 mg/kg 体重/日の用量で、二クロム酸カリウムを妊娠 1〜19 日目まで飲水投与されたアルビノマウス(各群

10 匹ずつ)から作出された仔動物においても確認された。六価クロムとして 234 mg/kg 体重/日を投与された母動物では、低用量群または対照群と比較して、有意な体重増加抑制がみられ、着床は認められなかった。98 mg/kg 体重/日群の母動物でも、体重増加量の減少が確認された。この試験では 46 mg/kg 体重/日群も設定されていたが、その群の母動物には、明らかな毒性は観察されず、仔動物にのみ異常な所見(頭殿長の短縮、胎仔重量の減少、着床後胚損失の増加、尾骨骨化の低下)が認められている(Trivedi *et al.*, 1989)。

8.7 毒性発現機序

六価クロムは、生理学的 pH 条件下で四面体のクロム酸陰イオンとして存在し、硫酸やリン酸のようなアニオンと形状が類似しているため、非選択性膜チャネルを通過できる。しかし、三価クロムは八面体錯体であるため、これらのチャネルを容易に通過できない。従って、六価クロムと比べて三価クロムの毒性が低いのは、一因として、細胞膜透過性が欠如していることによっている可能性がある。そのため、細胞外で六価クロムが三価クロムに還元されると、細胞へのクロムの浸透が低下し、毒性の低下がもたらされる可能性がある。

六価クロムは、一旦細胞へ取り込まれると、五価クロムや四価クロムを中間体として、三価クロムへ還元されることが示されている。これらの反応には、通常、NADPH)、アスコルビン酸、グルタチオン、アミノ酸のような細胞内化学物質が関与している。六価クロムが五価クロムへ還元される際には、酸素分子が過酸化水素に還元されてフェントン様反応を介して五価クロム-NADPH 錯体と反応し、ヒドロキシルラジカルを生成する(Shi & Dalal, 1990a, 1990b; Leonard *et al.*,2000)。多くのクロム化合物の場合、それらへの曝露による細胞傷害は、フリーラジカル捕捉剤により抑止されることから、酸素ラジカルがクロムの毒性発現に重要な役割を担っているという説がさらに強固なものとなっている(ATSDR, 2008)。

六価クロムの代謝還元産物(フリーラジカル、四価クロムおよび五価クロム)と新たに生成された三価クロムとは、ヒトや動物試験でみられた発がん性影響の主因であると考えられている。フリーラジカル、五価クロム、四価クロム、および三価クロムと DNA の相互作用は、DNA の構造的損傷、機能障害、細胞への影響をもたらし得る。DNA の構造的損傷には、DNA 鎖切断、DNA−タンパク質架橋形成、DNA 鎖間架橋形成、クロム−DNA 付加体の形成、染色体異常などが含まれる。

In vitro では、低濃度の六価クロムは、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼの ERK-1、ERK-2、JNK、および p38 の持続的活性化と(Kim & Yurkow, 1996; Chuang & Yang, 2001)、マイトジェン転写因子の NFκB、ATF-2、および c-Jun のリン酸化反応(Ye *et al.*, 1995; Samet

et al., 1998)を引き起こす。これらのタンパク質キナーゼと転写因子は、炎症過程と腫瘍増殖における重要な仲介因子となるため、六価クロムの場合、直接的な遺伝毒性機序が関与しているのに加え、細胞間情報伝達へ影響を及ぼして細胞増殖を無秩序化することも予想される(Hartwig, 2007)。

IPCS は、実験動物における発がん物質を評価する枠組みを策定している(IPCS, 2007)。主な検討事項は、1)得られた情報から、動物で観察されたがんの発現機序を確立できるかどうか、2)その発現機序が、ヒトに関係があるかどうか、である。つまり、動物におけるがんの知見が、ヒトの健康リスク評価においては関連がないとして無視できるかどうかが検討されている。発現機序がヒトに関連があるかどうかの決定に重要な事項は、1)主要な事象において、動物とヒトの間で原理的および定性的な差異があるかどうか、2)動物とヒトの間で動態学的因子または動力学的因子に定量的な差異があるかどうか、である。

六価クロムに曝露されたことにより肺がんを発症することは、主に疫学調査で得られた知見であるため、肺における発がんをエンドポイントとして発現機序の評価を進めることには議論の余地があり、がんの発現機序の分析対象は、ラットで確認された口腔がんとマウスで確認された腸のがんに集中されるものと考えられる(NTP, 2008)。ラットとマウスにおけるこれらのがんに関しては、遺伝毒性機序ががんの発現機序に関与している可能性があるということが証明されている。この場合、がんの発現機序における重要な事象について、実験動物とヒトとで原理的および定性的な差異があるかどうかに基づくと、これらのがんがヒトへの関連性を有することを排除する根拠はない。

経口摂取された六価クロムが吸収、代謝される過程については、現時点では十分に理解されていない。動物とヒトの間で動態学的因子または動力学的因子に定量的な差異があるとすればどの程度かに関する評価は、まだ不確定的である。

9. ヒトへの影響

9.1 急性影響

ATSDR(2008)においてより詳しく記載されているが、極めて高い用量と思われるが通常の場合には明確に測定されていない用量の六価クロム化合物をヒトが偶発的または故意により経口摂取した事例では、呼吸器系、心血管系、胃腸、血液系、肝臓、腎臓、および神経系に重症な影響がもたらされている。疥癬を治療する目的でクロム酸カリウムを皮膚に塗布した事例では、腎不全、心臓の脂肪変性、尿細管の充血および壊死、胃粘膜の充血が報告されている(ATSDR, 2008)。

9.2 がん

クロム酸塩生産、クロム酸顔料生産、およびクロムめっき業に従事する労働者におけるクロム化合物の職業曝露は、1950 年代以降、多くの調査で示されているように、呼吸器がんリスクの増加と関係がある（IARC, 1990; ATSDR, 2008）。

六価クロム曝露によるがんのリスクが定量的に推算されているのは、情報が得られているところでは 2 つの集団についてのみで、それらはクロム酸塩生産に従事していた労働者の集団で、1 箇所は、米国メリーランド州ボルチモア、もう 1 箇所は、オハイオ州ペンズビルであった。これらの集団については調査において曝露の実測値が得られている。これら 2 箇所については、様々な集団における調査が公表されており、これらの集団から得られた重要な知見を以下に示す。他の調査の要約については、Appendix 7 に示している。ステンレス鋼溶接工について公表された多くの調査では、定量的な曝露データが不足しているのに加え、ニッケルや、多環芳香族炭化水素のような他の溶接煙の成分、およびアスベストへの同時曝露確認されており、これらが肺がん発生という結果に交絡してしまっている。そのため、六価クロムや主な交絡因子への曝露を定量的に評価することに特に注力したヨーロッパの多施設共同試験（Simonato *et al.*, 1991; Gérin *et al.*, 1993）を除き、溶接工に関する試験は、Appendix 7 には含まれていない。

1824 年に米国で初めてクロム酸塩生産を始めたメリーランド州ボルチモアのクロム酸塩生産施設での肺がん死亡率は、かつて Hayes *et al.*（1979）と Braver *et al.*（1985）により、調査されている。1950 年 8 月 1 日～1974 年 12 月 31 日にこのクロム酸製造工場に初雇用された 2357 名の作業員について、後ろ向き調査が行われ、Gibb *et al.*（2000b）により報告されている。このコホートの追跡調査が、最初に雇用されてから 1992 年の 12 月 31 日までの期間について実施された。コホート対象者の 1977 年 7 月までの生死については、それ以前に Hayes *et al.*（1979）による調査で確認されている。そして Gibb *et al.*（2000b）による調査では、1979 年 1 月 1 日～1992 年 12 月 31 日の死亡者を特定する上では、National Death Index（米国の国民死亡記録）を使用し、1977 年 7 月～1978 年 12 月 31 日の死亡発生を特定する上では、Social Security（社会保障）データベースを使用して、対象コホートの追跡年限を延長させた。職場の医療記録から、2137 名のコホートの、雇用時の喫煙状況（有無）が確認された。調査期間中にわたって、空中に浮遊する六価クロム（ジフェニルカルバジド反応）濃度を同時期に 70,000 試料について測定し、その結果に基づき、1950 年～1985 年の間の同工場における職位ごとの年間平均曝露量が推算され、六価クロムへの累積曝露量が算出された〔平均 = 0.13 (mg/m^3)•年、中央値 = 0.009 (mg/m^3)•年、範囲 = 0～5.3 (mg/m^3)•年〕。沈積していた粉塵試料（17 箇所で 72 試料）を採取し、六価クロムと三価クロムの分析を行い、対象者ごとに三価クロムへの累積曝露量を推算した〔平均 = 1.98 (mg/m^3)•年、中央値 = 0.11 (mg/m^3)•年、範囲 = 0～64.7 (mg/m^3)•年〕。業務では石灰法が用いられていたが、水への溶解

度が低いクロム酸塩(クロム酸カルシウム)への曝露は、数少ない測定結果に基づくと、“極めて低い値”であった(Braver *et al*., 1985)。六価クロムや三価クロムへの曝露、曝露期間、および喫煙による肺がんのリスク分析には、比例ハザードモデルが用いられた。米国とメリーランド州における、年齢、時期、および人種別の死亡率データを用い、標準化死亡比(SMR)を算出した。コホート全体の肺がんの SMR は、180〔95%信頼区間(CI) = 149～214〕であった。SMR は、カテゴリー分けしたクロム曝露量に応じて上昇することが判明し、最高用量曝露群 0.077～5.25 (mg/m^3)•年の SMR は、224(95%信頼区間 = 160～303)であった。比例ハザードモデルでは、六価クロムへの累積曝露量、三価クロムへの累積曝露量、喫煙といった変数が含まれていたが、六価クロムへの累積曝露量と喫煙だけが、肺がんリスクを予測する上で、統計学的に有意な因子として認められた。独立変数として雇用期間、六価クロムへの曝露、および喫煙を考慮したモデルでも、やはり、六価クロムへの曝露と喫煙だけが肺がんリスクに有意に関連していることが判明した。クロム生産に携わる労働者における六価クロムへの累積曝露量は、肺がんとの強い用量-反応関係を示した。従って、本試験からは三価クロムに発がん性があるという証拠は得られなかったが、それでも、得られたデータはその可能性を除外できるものではない。

Luippold and co-workers(2003)は、以前、Mancuso(1975, 1997a, 1997b)によって調査が行われた施設である米国オハイオ州ペンズビルのクロム酸塩生産工場で働いていた元従業員に対し、後ろ向きコホート死亡率調査を実施し、得られた知見を報告している。1940 年以降に就業し、1 年以上働いていた 493 名の労働者を、コホート対象とした。このコホートは、1931～1937 年に雇われていた労働者だけを対象としていた Mancuso(1975, 1997a, 1997b)による以前の調査のコホートとは重複していない。曝露状況の評価は、21 件の産業衛生調査で行われた 800 を超える試料の測定結果に基づいており、それらの産業衛生調査では、1943～1971 年を網羅して六価クロムの大気中濃度が示されている。1940 年 1 月から工場の閉鎖された 1972 年 4 月までの毎月、22 箇所の曝露エリアについて、職業曝露マトリックスが作成された。マトリックスデータの無い(曝露調査の間に何ヵ月かが空いている)部分は、各箇所のサンプリングデータから、3 期間(1940～1949 年、1950～1964 年、1965～1971 年)にわたる算術平均濃度を、曝露エリア別に平均をとって算出することで埋められた。三価クロムへの曝露量については、算定は行われなかった。六価クロム平均累積曝露量は、コホート全体では、1.58 (mg/m^3)•年(標準偏差 SD = 2.5 (mg/m^3)•年-、範囲 = 0.003～23 (mg/m^3)•年)、肺がんにより死亡した労働者では、3.28 (mg/m^3) •年(SD = 4.59 (mg/m^3)•年、範囲 = 0.06～23 (mg/m^3)•年)であった。累積曝露量に関して、コホート全体と 3.28 (mg/m^3)•年のカテゴリーが形成され、何年間その人がどの位曝露されていたかの積と観察された死亡数は、時間に応じてこれらのカテゴリーに当てはめられた。SMR は、米国全体のの人口とオハイオ州の人口に基づいて算出された。肺がんの実測値/期待値比は、オハイオで 51 人/21.2 人(SMR = 241、95% CI = 180～317)であった。肺がんの SMR は、最初の 20 年間に

雇用されていた労働者で増加しており、1940～1949 年に雇用されていた労働者では最も大きな過剰が示された（SMR = 326、95% CI = 220～465）。SMR は、雇用期間とともに増加しており、20 年以上働いた労働者で増加が示された（SMR = 497、95% CI = 328～723）。SMR は、最初の曝露からの年数が 0～9 年でも、10～19 年でも時間とともに増加しているが、最初の曝露からの年数が 20 年を超えている場合は劇的な増加を示した。関連調査（Crump *et al.*, 2003）において、相対リスクと相加リスクの用量−反応モデルを用い、データ解析が行われた。45 年間、六価クロムとして 1 μg/m^3 の職業曝露（20～65 歳までに 1 日 8 時間、1 年 365 日中 240 日）を受けていた場合、肺がんによる死亡に関する生涯相加リスクは、累積曝露が 5 年の停滞期間の後に線形的な用量−反応関係で増えていくと想定した場合、相対リスクモデルで 0.00205 で、相加リスクモデルでは 0.00216 と推定された。環境曝露（生涯にわたり 1 μg/m^3 で 1 日 24 時間）では、過剰リスクに相当する値は、相対リスクおよび相加リスクモデルでそれぞれ 0.00978（90% CI = 0.00640～0.0138）と 0.0125（90% CI = 0.00833～0.0175）であった（Crump *et al.*, 2003）。

肺がんのほかに、鼻腔粘膜のがんのリスク増加（Appendix 7 参照）が、クロムめっきやクロム酸塩生産に従事していたた労働者において相次いで報告されている。

すべてではないが（Axelsson *et al.*, 1980; Satoh *et al.*, 1981; Korallus *et al.*, 1982, 1993; Davies *et al.*, 1991; Itoh & Shimada, 1996; Rafnsson *et al.*, 1997; Boice *et al.*, 1999）、いくつかの職業コホート調査（Langård *et al.*, 1980, 1990; Silverstein *et al.*, 1981; Korallus *et al.*, 1993; Rosenman & Stanbury, 1996; Sorahan & Harrington, 2000）において、胃がんによる死亡率上昇も報告されているが、その相対リスクは低く、2 件の調査においてのみ、コホートまたはサブコホートで統計学有意に達していたに過ぎない。そのため、この死亡率上昇については、偶然性、バイアス、および交絡の寄与が除外できない。同様に、胃腸管全体におけるがんについて、六価クロムへの曝露との相関性がいくつかの調査で報告されているが（Enterline, 1974; Franchini *et al.*, 1983; Horiguchi *et al.*, 1990; Deschamps *et al.*, 1995）、そのような知見を報告していない調査もある（Hayes *et al.*, 1979, 1989; Dalager *et al.*, 1980; Bertazzi *et al.*, 1981; Luippold *et al.*, 2005; Birk *et al.*, 2006）。

胃腸管のがんと六価クロムの飲水曝露の関連性については、中国の汚染された場所での報告があるが（Zhang & Li, 1997）、特に曝露量の推定に重大な不確実性がある〔Brandt- Rauf, 2006; Beaumont *et al.*, 2008（および著者間の私信による続報）; Smith, 2008〕。

9.3 悪性腫瘍ではない気道疾患

9.3.1 死亡率に関する調査

米国の 3 箇所のクロム工場からかなり以前に公表された報告では、非悪性気道疾患による労働者の死亡増加が開示されている（SMR = 242、95% CI = 146～378）（Taylor, 1966）。米国ニュージャージー州にて以前クロム精錬に従事していた労働者には（コホート内容については、Appendix 7 を参照；Rosenman & Stanbury, 1996）、非悪性腫瘍性気道疾患による死亡増加は認められなかった〔特定死因死亡比（proportionate mortality ratio: PMR） = 1.01、95% CI = 0.81～1.24〕。

米国の 2 箇所のクロム酸塩生産工場において行った Luippold *et al.*（2005）の調査（コホート内容については、Appendix 7 を参照）では、非悪性の気道疾患による死亡が 2 名確認された。なお、この疾患についての予測値は、2.27（SMR = 0.89、95% CI = 0.11～3.23）であった。

イギリスのクロム酸塩労働者（コホート内容については、Appendix 7 を参照；Davies *et al.*, 1991）においては、慢性閉塞性肺疾患による死亡が 41 名と報告された。これら死亡例は、コホート対象者の中で最も早期に就業していた者として登録されていたグループで生じていた。なお、予測値では、28.66 であった（SMR = 1.43、95% CI = 1.03～1.94）。それより後に就業してコホートに登録されていた人の群では、非悪性の肺疾患による死亡増加は確認されなかった。ドイツのクロム酸塩産業労働者（コホート内容については、Appendix 7 を参照；Birk *et al.*, 2006）においては、がん以外の呼吸器疾患による死亡が 2 例確認された。なお、予測値では 9.14（SMR = 0.22、95% CI = 0.03～0.79）であった。

英国の 3 箇所のクロム酸顔料工場の労働者において（コホート内容については、Appendix 7 を参照；Davies, 1984a）、非悪性の呼吸器疾患による死亡に有意な上昇はみられなかった。クロム酸亜鉛とクロム酸鉛への曝露があった 2 工場では、SMR（95% CI）が 1.27（0.92～1.71）と 0.79（0.26～1.86）で、クロム酸鉛のみへの曝露があった 1 工場では、SMR（95% CI）が 1.32（0.72～2.31）であった。臨床的に鉛中毒と診断された 57 名のクロム酸塩製造労働者の亜集団では、呼吸器疾患による 7 名の死亡が確認された。なお、予測値では 3.59（SMR ＝1.95、95% CI＝0.78～4.0）であった（Davies, 1984b）。

非悪性腫瘍性の呼吸器疾患による死亡のわずかな上昇（SMR = 127、95% CI = 1.03～1.55）が、英国ヨークシャー州のニッケル-クロムめっき労働者において確認されている（Sorahan *et al.*, 1987）。

9.3.2 呼吸器刺激性と肝機能

六価クロム化合物に職業曝露されいた労働者では、鼻出血、慢性鼻漏、鼻のかゆみと痛み、鼻粘膜の萎縮、鼻中隔の潰瘍と穿孔が引き起こされた(ATSDR, 2008)。これらの影響が現れたクロム関連産業には、クロムめっき業、クロム酸塩および二クロム酸塩の生産業が含まれ、クロム鉄生産業も含まれる可能性がある。主にクロム酸ナトリウムや二クロム酸ナトリウム(および三価クロム化合物)への曝露についての調査(Gibb *et al.*, 2000a)と、クロム酸への曝露についての調査(Lindberg & Hedenstierna, 1983)を以下に記述する。

米国メリーランド州ボルチモアのクロム酸製造工場に 1950 年 8 月 1 日～1974 年 12 月 31 日に初雇用された 2357 名の労働者について、後ろ向きコホート調査が実施されている。工場内の医師により、臨床所見(鼻刺激性と潰瘍、皮膚刺激性、鼓膜穿孔、結膜炎)が特定され、これらの様々な臨床所見、雇用されてから最初に発現したまでの時間、最初に臨床所見を発現した際に就いていた職種における六価クロム濃度の年間の平均値と中央値に基づいて分析が行われ、コホートに占める割合が算出された。最もよくみられた臨床所見は、鼻刺激症状(コホートの 68.1%)と鼻中隔の潰瘍(62.9%)で、これらの所見が現れるまでその職種に就いていた期間の平均値と中央値は、皮膚の刺激症状や潰瘍、皮膚炎、鼓膜穿孔、および結膜炎などの他の臨床所見がみられるまでの期間(7 ヵ月を超える)よりも短かった(3 ヵ月未満)。すべての臨床所見に関して、それらが診断された時点における年間平均曝露量の時間荷重平均(TWA)値は、六価クロムとして約 25～36 μg/m^3 で、曝露濃度の中央値は、六価クロムとして約 10～15 μg/m^3 であった。六価クロムへの曝露と臨床症状の発現には、鼻中隔潰瘍(P = 0.0001)、潰瘍性皮膚(P = 0.004)と鼓膜穿孔(P = 0.03)において相関性が認められた。曝露濃度が六価クロムとして 52 μg/m^3 増加した場合、相対リスクは、鼻中隔潰瘍、潰瘍性皮膚、鼓膜穿孔で、それぞれ 1.20、1.11、1.35 となった。著者は、年間平均曝露量を用いても、生じる刺激性影響を的確に推定できない可能性があると述べている(Gibb *et al.*, 2000a)。

六価クロムへの曝露が通常 0.5 μg/m^3 未満である製鋼所の調査では、就業期間が平均 23 年の労働者においては、呼吸器症状の増悪、塵肺症の兆候、および肺機能への有害な影響は確認されなかった。同様に、5 年の追跡調査においても、肺機能の低下は確認されなかった(Huvinen *et al.*, 1996, 2002b)。同施設においては、六価クロムへの曝露と、鼻症状、鼻粘液線毛クリアランス機能、異型細胞や炎症細胞の出現頻度との間に関連性はみられなかった。ただし、六価クロムに曝露された労働者では、上皮に青黒い変色や浮腫が、頻繁に認められた(Huvinen *et al.*, 2002a)。

スウェーデンにおける調査では、ほぼクロム酸(三酸化クロム(VI))のみに曝露されていたクロムめっき工 43 名について、呼吸器症状、肺機能および鼻粘膜の変性が検査された。

クロム酸への 8 時間平均曝露濃度は、22 名については六価クロムとして 2 μg/m^3 未満、21 名については 2 μg/m^3 以上であった。最も高い 8 時間加重平均(TWA)曝露濃度は、六価クロムとして 20 μg/m^3 で、最高ピーク濃度は 46 μg/m^3 であった。曝露期間は、0.2〜23.6 年(中央値 = 2.5 年)であった。119 名の自動車整備士を肺機能検査の対照群とし、19 名の事務員を鼻粘膜変化の対照群とした。曝露量はクロム酸浴の近くに置いた固定サンプラーと、被験者が携行するサンプラーで測定した。六価クロムとして 1 μg/m^3 未満に曝露されていためっき工には、自覚症状の訴えはなかった。2 μg/m^3 未満に曝露された 19 名のめっき工のうち、自覚症状を訴えたのは 4 名であった。六価クロムとして 2 μg/m^3 以下に曝露されていためっき工では、臨床所見として、19 名中 11 名に汚れを伴う硬化した中隔粘膜がみられ、19 名中 4 名には粘膜の萎縮がみられた。影響の重症度は、平均曝露量よりも最高(ピーク)曝露濃度と、より確実性の高い相関性が認められた。鼻粘膜潰瘍と鼻中隔穿孔は、8 時間 TWA 曝露濃度が六価クロムとして 2 μg/m^3 以上のめっき工とピーク曝露濃度が六価クロムとして 20 μg/m^3 以上のめっき工で発生した。鼻粘膜の萎縮と炎症は、8 時間 TWA 曝露濃度が六価クロムとして 2 μg/m^3 以上のめっき工とピーク曝露濃度が六価クロムとして 2.5〜11 μg/m^3 の被験者で発生した。ピーク曝露濃度が六価クロムとして 0.1〜1.2 μg/m^3 のめっき工では、鼻への有意な影響はみられなかった。8 時間 TWA 曝露濃度が六価クロムとして 2 μg/m^3 以上で喫煙習慣の無いめっき工においては、努力呼気肺活量(FVC)、1 秒間努力呼気量(FEV_1)および努力性中間呼気流量が、就業日中、軽度な一時的低下を示した。六価クロムとしての曝露濃度が 2 μg/m^3 未満のめっき工には、肺機能への影響はみられなかった(Lindberg & Hedenstierna, 1983)。

クロム電気めっき工について行われた横断的調査において、FEV_1 の低下が報告されているが、曝露レベルは示されていない(Bovet *et al.*, 1977)。

9.3.3 呼吸器感作と喘息

六価クロム塩に曝露されていた労働者とクロム電気めっき工において、気管支誘発試験でクロム塩に対して陽性を示した喘息の症例が認められたことが報告されている。確認された総症例数は、10〜20 例である。喘息の症例は、ステンレス鋼溶接工においても報告されているが、原因物質が六価クロムかニッケルかは不明である(Keskinen *et al.*, 1980; Olaguibel & Basomba, 1989; Park *et al.*, 1994; Shirakawa & Morimoto, 1996; Bright *et al.*, 1997; Cruz *et al.*, 2006; Fernandez-Nieto *et al.*, 2006)。

感作されたある被験者では、クロム酸ナトリウムを六価クロムとして 0.029 mg/L の濃度で噴霧吸入器から吸入した場合、皮膚炎、顔面血管性浮腫、血漿ヒスタミン値の 3 倍増を伴う気管支けいれん、および蕁麻疹を特徴とする、アナフィラキシー様反応が引き起こされ

た(Moller *et al*., 1986)。同様のアナフィラキシー様反応が、クロムへの接触性皮膚炎の病歴がある 5 名において、二クロム酸カリウムを六価クロムとして 0.035 mg/mL の濃度で含有するエアロゾルへ、噴霧吸入器を用いて曝露を行った後に観察されている(Olaguibel & Basomba, 1989)。

9.4 皮膚への影響

9.4.1 刺激性と腐食性

六価クロム含有化合物への皮膚接触は、皮膚に発疹、潰瘍やただれ(いわゆるクロムホール)を引き起こす可能性があり、曝露期間が長くなるとともに皮膚へ深く浸透し得るため、重要な問題となる場合がある(Da Costa *et al*., 1916)。クロム潰瘍は、クロム酸塩液へ直接皮膚接触する方がより生じやすいが、空中に浮遊する六価クロム化合物の煙霧や蒸気が、クロム潰瘍の発症に結びつく場合もある。労働者においてクロム潰瘍の発症が認められてきた産業は、クロム酸塩および二クロム酸塩生産業、クロムめっき業、皮なめし業、平版印刷業、クロム鉄鉱処理業などである(ATSDR, 2008)。これらの産業で労働者が曝露される六価クロム化合物には、三酸化クロム、二クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、クロム酸カリウム、クロム酸ナトリウム、二クロム酸アンモニウムがある。

9.4.2 感作

六価クロム化合物は、感作を誘発し接触性皮膚炎をもたらす。一般集団におけるクロム過敏症の罹患率は、ヨーロッパの国々における調査で 0.5～1.7%と推定されている(Peltonen & Fräki, 1983; Hartwig, 2007)。Paustenbach *et al.*(1992)は、主に皮膚科の患者について行われた米国におけるいくつかの調査に基づき、患者集団と一般集団との差異を補正係数で調整して、米国の一般集団におけるクロム過敏症の罹患率を 1.6%と推定している。Proctor *et al.*(1998)は、別の補正係数を使用して、米国の一般集団における六価クロム過敏症の罹患率を 0.08%と推定している。六価クロム化合物は、三価クロム化合物よりも、感作された人に症状を引き起こす能力が高い(Levin *et al*., 1959; Samitz & Shrager, 1966; Peltonen & Fräki, 1983; Hansen *et al*., 2003)。

二クロム酸カリウムの経口投与は、感受性の高い人の皮膚炎を悪化させたと報告されている(Kaaber & Veien, 1977; Goitre *et al*., 1982)。

印刷および石版刷り業界、組立工がナット、ボルト、およびスクリューねじを扱う自動車工場、クロム酸亜鉛への曝露が発生する下塗り塗料の湿式研磨作業、防錆ディーゼルエン

ジン冷却材とラジエーター液にクロム酸ナトリウムが含まれる組成物が使用される鉄道組織とディーゼル機関車の修理工場、めっき業、木材産業、製紙産業、およびセメント産業において、パッチテストにより、クロムに感作された労働者の特定を実施した(ATSDR, 2008)。Zachariae *et al.*(1996)は、硫酸第一鉄の添加により、セメント中の可溶性クロム酸量を六価クロムとして 50 mg から 2 mg へ下げると、クロム過敏症による湿疹の罹患率を低下させられたことを証明した。クロム過敏症をもたらす他の発生源には、二クロム酸塩を含有する洗剤や漂白剤、接着剤、機械油、鋳物砂、マッチ棒の先、ボイラーライニング、磁気テープ、クロムなめし製品、および六価クロムでめっきされた携帯電話などがある(ATSDR, 2008)。

すでにクロムに感作されていた 54 名に対し、標準閉塞パッチテストを実施したところ、陽性反応を誘発した最低濃度、すなわち 10%が陽性反応を示した最小誘発閾値(minimum elicitation threshold:MET_{10})と呼ばれる値は、0.089 µg/cm^2 であった(Nethercott *et al.*, 1994)。Hansen *et al.*(2003)は、クロムアレルギーの患者 22 名に対し、六価クロム発生源として二クロム酸カリウムを用いて試験を行った。その結果、六価クロムの MET_{10} は、0.03 µg/cm^2 と判断された。クロム感作された 66 名の人に対して行われた試験では、反復開放適用テストを行ったところ(Hannuksela & Salo, 1986)、MET_{10} は 0.12 µg/cm^2 と推定された(Proctor *et al.*, 2006; Proctor, 2008)。

9.5 遺伝毒性作用

ステンレス鋼溶接、二クロム酸塩生産、または電気めっき業に従事していて六価クロムに曝露されていた労働者の検査では、労働者の末梢血リンパ球における染色体異常または姉妹染色分体交換の増加は報告されていない(Husgafvel-Pursiainen *et al.*, 1982; Littorin *et al.*, 1983; Nagaya, 1986; Nagaya *et al.*, 1991; Gao *et al.*, 1994; Benova *et al.*, 2002; Medeiros *et al.*, 2003)。同様に、通常 0.5 µg/cm^2 未満の六価クロムに曝露されるクロム鉄精錬またはステンレス鋼製造の工場の労働者でも、鼻粘膜における小核の増加は認められなかった(Huvinen *et al.*, 2002a)。クロムめっき工でも、頬粘膜における小核形成、姉妹染色分体交換や染色体異常の頻度に増加はみられなかった(Benova *et al.*, 2002)。二クロム酸塩の生産に従事していた際に六価クロムに曝露された労働者のリンパ球に、DNA 鎖切断の増加やデオキシグアノシンの水酸化の増加はみられなかった(Gao *et al.*, 1994)。対照的に、電気めっき工、溶接工、またはクロム鉄合金鋳物生産労働者を対象とした他の検査では、対照群と比べ、六価クロムに曝露されていた労働者で、DNA 鎖切断、DNA−タンパク質架橋形成、小核、染色体異常、または姉妹染色分体交換の頻度が高かったことが報告されている(Sarto *et al.*, 1982; Stella *et al.*, 1982; Koshi *et al.*, 1984; Deng *et al.*, 1988; Lai *et al.*, 1998; Werfel *et al.*, 1998;

Vaglenov *et al.*, 1999; Wu *et al.*, 2000, 2001; Halašová *et al.*, 2001; Benova *et al.*, 2002; Gambelunghe *et al.*, 2003; Medeiros *et al.*, 2003)。ヒトにおける試験は、いくつかの面で限定的なものであった。通常は、六価クロムへの曝露レベルは不明であり、いくつかの試験においては、活性があると思われる他の化合物への共曝露(紫外線や遺伝毒性を有すると思われる金属)が存在していた。中には、労働者における細胞遺伝学的な変化を確実に評価するには、対象とした集団があまりにも小規模な調査もあった。

クロムめっき工場の 6 名の労働者から採取した尿試料を用いて、胸膜中皮細胞における不定期 DNA 合成の誘発が調べられている。尿試料中の総クロムの平均濃度は、11.7 ± 8.8 μg/L であった。それらの内の 5 名の労働者の尿試料からは、非喫煙者の対照群被験者と比べ、不定期 DNA 合成の有意な上昇が示された(Pilliere *et al.*, 1992)。

9.6 生殖毒性

妊娠女性と男性ステンレス鋼溶接工の配偶者を対象として、六価クロム曝露の妊娠への影響に関する調査が行われているが、結論は得られていない(Bonde *et al.*, 1992; Hjollund *et al.*, 1995, 1998, 2000, 2005)。「中毒症」、「妊娠中および出産時の合併症」の発生増加は、二クロム酸塩生産工場の女性労働者において報告されている(Shmitova, 1978, 1980)。ただし、合併症や中毒症の特性については明記されていない。ヒトにおける六価クロムの潜在的生殖毒性に関する結論を導くにあたっては、これらの調査は、質や報告内容が不十分であるため除外する。

中国河南省の電気めっき工 21 名を対象に、六価クロムへの曝露が及ぼす精子の質への影響が調査されている。対照群と比較して、曝露を受けていた労働者では、精子数、精子の運動性、および乳酸脱水素酵素と乳酸脱水素酵素 C4 アイソザイムの濃度の有意な低下($P < 0.05$)と、卵胞刺激ホルモン濃度の有意な増加が確認された(Li *et al.*, 2001)。インドの工場においても、クロムとニッケルに曝露された 57 名の溶接工を対象に、精液の質についての評価が行われた。その結果、血中クロム濃度との有意な相関がみられたのは、尾部欠陥の増加、精子数の減少、生死の高速直進運動性の低下などであった。クロム濃度が増加すると、精子の活力が低下した(Danadevi *et al.*, 2003)。血中のニッケル濃度とも、同様の相関性が認められた。

9.7 感受性集団

感受性集団については、信頼できる情報は得られていない。[1]

10. 実験室内および野外の他の生物への影響

特に明記しない限り、「クロム」という記載は、総クロムを意味する。

10.1 水生生物

六価クロムは通常、水生生物相に対して三価クロムよりも強い毒性を示す(Pawlisz *et al.*, 1997)。淡水性無脊椎動物(特に甲殻類)は、急性、慢性いずれの試験においても、六価クロムに対し、魚類よりも感受性が高い。また、淡水生物は通常、海洋生物よりも、六価クロムに対して感受性が高い。一般に、六価クロムの毒性は、pH の減少(例えば 8.0 から 6.0 へ)と温度上昇(例えば 15°C から 25°C へ)、および水の硬度または塩分の減少とともに増加する。

Ross *et al.*(1981)は、廃水の化学的酸素要求量を測定することにより、六価クロム濃度が 10 mg/L の場合、標準的な活性汚泥施設の効率が 5%低下したことが示されたと報告している。同様の結果が、試験的に建てられた活性汚泥処理施設においても、Barth *et al.*(1967)によって確認されている。数種類の微生物については、他の微生物と比べ、六価クロムに対してはるかに強い耐性があることが証明されている。緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)の 1 菌株が、六価クロムとして 428 mg/L の濃度のクロム酸カリウム中で、シュードモナス属(*Pseudomonas*)の他の 1 種が、六価クロムとして 5,356 mg/L の濃度のクロム酸カリウム中で成長することができると報告されている。同様に、アルスロバクター属(*Arthrobacter*)のある菌種とアグロバクテリウム属(*Agrobacterium*)のある菌種も、それぞれ六価クロムとして 400 mg/L と 100 mg/L の濃度の二クロム酸カリウムに耐性があるとされている。

水生生物に関する毒性データを、Table 13 に要約する。そこに得られている情報は、総クロム濃度に基づいて表わされている場合、クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、および二クロム酸カリウムの間で、毒性に(水質の違いを考慮しても)有意な差はみられなかったことを示している。藻類および水性植物の半数影響濃度(EC_{50})が得られており、その範囲は、六価クロムとして 0.13～4.6 mg/L で、無影響濃度(NOEC)の範囲は、0.01～0.64

[1] 最終検討委員会の会議後に発表された試験(Gibb *et al.*, 2011)では、クロム酸塩生産業では、肺がんのリスクが最も高かったのは、若年齢で曝露を受けた労働者であったと報告されている。

mg/L であった。海藻では、塩分濃度が低く(2‰未満)、硫酸イオン濃度が低い場合、通常六価クロムによる毒性が最も強くなる(Frey *et al.*, 1983; Riedel, 1984, 1985)。塩分濃度が高くなってそのために硫酸濃度が高くなった場合、海藻では、藻類の細胞内への取り込みにおいて硫酸とクロムとが競合するため、六価クロムに対する感受性が低下する傾向がある。二クロム酸カリウムは、藻類阻害試験(MethodC.3; EEC, 1992)とミジンコ属(*Daphnia*)生物に対する急性毒性試験(Method C.2; EEC, 1992)における参照物質として推奨されている。16 の試験施設で行われた施設間再現性評価試験で、*Scenedesmus subspicatus*(イカダモ藻類の 1 種)と *Selenastrum capricornutum*(ムレミカヅキモ緑藻類の 1 種)の 72 時間平均 EC_{50}(生長率に基づく)値が、六価クロムとして 0.3 mg/L と判定された。46 の試験施設で実施された施設間再現性評価試験からは、129 の EC_{50} 値が決定されたが、*Daphnia magna*(オオミジンコ)については、24 時間平均 EC_{50} 値が、六価クロムとして 0.53 mg/L であった(EEC, 1992)。

短期試験においては、淡水性無脊椎動物と魚類に対する六価クロムの毒性は、硬度、pH、温度といった水質の特性に影響されると思われる。軟水であったり、特に pH が 6.5 に満たないの酸性度も高い水の場合には、一般的に高い毒性が認められている。Persoone *et al.* (1989)は、硬度の低下と温度の上昇に応じて、*Daphnia magna*(オオミジンコ)の EC_{50} が低下すると述べている。いくつかの試験で、さまざまな年齢の魚類における、六価クロムによる影響が調べられている。Van Der Putte *et al.*(1981)は、LC_{50} が、4 ヵ月齢では 7.6 mg/L であったのが、9 ヵ月齢になると 45 mg/L へ上昇したと報告している。

六価クロムへ曝露による影響としては、生存率と繁殖率に関するもののほかに、亜致死性のものについても報告が行われている。グラスシュリンプ(*Palaemonetes pugio*)では、0.5 mg/L の六価クロムに 28 日間曝露した場合、生残動物の約 41%でクチクラ層に病変がみられ、それらは通常、付属肢関節関節部分と腹部に生じていた。最高曝露濃度(4 mg/L)では、肢の欠失がほぼ 50%で認められた(Doughtie *et al.*,1983)。タイワンドジョウ科の淡水魚(*Channa punctatus*)を用いた一連の実験では、六価クロムとしての亜致死性濃度 2.6 mg/L で(二クロム酸カリウムに)、15 日ないしは 30 日間、pH7.4 で曝露が行われた。その結果、高血糖と高乳酸血症が確認された。解糖やクエン酸回路に関連した酵素活性の上昇が、筋肉や肝臓にもみられ、曝露された魚の代謝率が対照群と比べて高くなったことが示しされた(Sastry & Tyagi, 1982; Sastry & Sunita, 1983, 1984)。同じ濃度で 120 日間曝露した場合でも、同様の結果が確認された(Sastry & Sunita, 1983)。

Gill & Pant(1978)は、コイ科の淡水魚(*Barbus conchonius*)を、二クロム酸カリウムに急性曝露(12 時間ないしは 24 時間)または慢性曝露(30 日ないしは 60 日)した(急性曝露は六価クロム濃度 41.2 mg/L、慢性曝露は 0.687 と 1.03 mg/L)。曝露は、硬水(炭酸カルシウムとして 395 mg/L を含む、pH 7.1)で実施された。その結果、被験魚の末梢血と組織に異常が引き起

こされたことを確認した。六価クロムに曝露された魚の鰓、腎臓、および肝臓には、病理学的変化も観察された。

Temmink *et al.*(1983)は、ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の稚魚を六価クロムとして 3.2 mg/L の濃度で pH6.5 の条件で最長 11 日間曝露した。その結果、鰓の上皮に過形成を誘発された。六価クロムの毒性作用は、3 段階のプロセスで示されると思われた。最初に上皮細胞の変性が起こり、最終的に死滅に至った。形質膜が、六価クロムの酸化的作用の主要な標的と考えられた。

六価クロムとして 0.028 mg/L という忌避閾値が、六価クロムに前曝露を受けていない魚類(ニジマス)について得られている。一方、前曝露を施した魚類の忌避閾値は、前曝露のレベルに応じて直線的に増加した(六価クロムとして 0.01～3.0 mg/L)。前曝露濃度としては、六価クロム換算で 0.8 mg/L が、化学的受容能が短期に正常状態に回復するのに重要な値として提示されている。

Table 13: Toxicity of hexavalent chromium to aquatic organisms.

Species	End-point	Chromium salt	Concentration (mg Cr(VI)/l)	Reference[a]
Freshwater				
Protozoans				
Chilomonas paramecium	19–25 h NOEC (growth)	Potassium dichromate	1	Cairns et al. (1978)
Colpidium campylum	24 h IC_{50} (biomass)	Potassium dichromate	2.8–4.6	Dive et al. (1990)
Microregma heterostoma	28 h NOEC (feeding rate)	Potassium dichromate	0.21	Bringmann & Kühn (1959)
Blue-green algae				
Lyngbya sp.	18 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	0.1	Cairns et al. (1978)
Microcystis aeruginosa	96 h NOEC (growth)	Potassium dichromate	0.35	Slooff & Canton (1983)*
Green algae				
Chlamydomonas sp.	10 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	0.5	Cairns et al. (1978)
Chlorella pyrenoidosa	96 h NOEC (biomass)	Potassium dichromate	0.1	Meisch & Schmitt-Beckmann (1979)*
Chlorella sp. (wild)	96 h NOEC (biomass)	Potassium dichromate	0.1	Meisch & Schmitt-Beckmann (1979)*
Chlorella vulgaris	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	0.47	Jouany et al. (1982)
Scenedesmus subspicatus	72 h EC_{10} (growth)	Potassium dichromate	0.64	Kűhn & Pattard (1990)
	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	4.6	Kűhn & Pattard (1990)
Scenedesmus pannonicus	96 h NOEC (biomass)	Potassium dichromate	0.11	Slooff & Canton (1983)*
Selenastrum capricornutum	72 h EC_{10} (growth)	Potassium dichromate	0.11	Nyholm (1991)*
	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	0.99	Nyholm (1991)
	72 h EC_{10} (growth)	Potassium dichromate	0.01	Christensen et al. (1983)*
	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	0.23	Christensen et al. (1983)
Aquatic plants				
Lemna gibba	8 d NOEC (growth)	Sodium chromate	0.1	Staves & Knaus (1985)*
Lemna minor	7 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	0.11	Slooff & Canton (1983)*
Spirodela polyrhiza	8 d NOEC (growth)	Sodium chromate	0.1	Staves & Knaus (1985)*
Spirodela punctata	8 d NOEC (growth)	Sodium chromate	0.5	Staves & Knaus (1985)*
Invertebrates				
Hydra (*Hydra littoralis*)	11 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.035	Dannenberg (1984)*
Hydra (*Hydra oligactis*)	21 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	1.1	Slooff & Canton (1983)*
Snail (*Biomphalaria glabrata*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	37.3	Bellavere & Gorbi (1981)
Snail (*Goniobasis livescens*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	2.4	Cairns et al. (1976)
Snail (*Lymnaea acuminata*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	6	Khangarot et al. (1982)
Snail (*Lymnaea emarginata*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	34.8	Cairns et al. (1976)
Snail (*Lymnaea stagnalis*)	40 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.11	Slooff & Canton (1983)*
	7 d NOEC (hatchability)	Potassium dichromate	0.35	Slooff & Canton (1983)
Pouch snail (*Physa integra*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.66	Cairns et al. (1976)
Segmented worm (*Aelosoma headleyi*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	7.0–8.6[b]	Cairns et al. (1978)
White worm (*Enchytraeus albidus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.67	Römbke & Knacker (1989)
Rotifer (*Philodina acuticornis*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	29	Cairns et al. (1976)
Rotifer (*Philodina roseola*)	96 h LC_{50}	Sodium chromate	5.5–8.9[c]	Schaefer & Pipes (1973)
Water flea (*Ceriodaphnia* sp.)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.03	Dorn et al. (1987)
Water flea (*Ceriodaphnia dubia*)	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.05	Hickey (1989)
	7 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.0047	De Graeve et al. (1992)*
Water flea (*Ceriodaphnia pulchella*)	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.2	Hickey (1989)

Species	End-point	Chromium salt	Concentration (mg Cr(VI)/l)	Reference[a]
Water flea (*Ceriodaphnia reticulata*)	48 h EC_{50} (immobilization)	Sodium dichromate	0.2	Elnabarawy et al. (1986)
Amphipod (*Crangonyx pseudogracilis*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.42	Martin & Holdich (1986)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	0.81	Martin & Holdich (1986)
Water flea (*Daphnia carinata*)	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.42	Hickey (1989)
	14 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.05	Hickey (1989)*
Water flea (*Daphnia magna*)	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.22	Hickey (1989)
	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.33	Kűhn et al. (1989)
	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.44	Jouany et al. (1982)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.035–0.11[d]	Stephenson & Watts (1984)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Sodium dichromate	0.11	Elnabarawy et al. (1986)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Sodium chromate	0.05	Trabalka & Gehrs (1977)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.32	Berglind & Dave (1984)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.39	Hermens et al. (1984)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.9	Cairns et al. (1978)
	21 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.018	Kűhn et al. (1989)*
	21 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.035	Slooff & Canton (1983)*
	21 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	0.06	Van Leeuwen et al. (1987)
	21 d NOEC (survival)	Potassium dichromate	0.35	Van Leeuwen et al. (1987)
	14 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.025	Hickey (1989)*
	14 d NOEC (reproduction)	Sodium dichromate	0.0005	Elnabarawy et al. (1986)*
Water flea (*Daphnia obtusa*)	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.06	Coniglio & Baudo (1989)
Water flea (*Daphnia pulex*)	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.06	Dorn et al. (1987)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.36	Stackhouse & Benson (1989b)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.76	Cairns et al. (1978)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Sodium dichromate	0.12	Elnabarawy et al. (1986)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium chromate	0.18	Jop et al. (1987)
	48 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.18	Jop et al. (1987)
Prawn (*Macrobrachium lamarrei*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.65	Murti et al. (1983)
Water flea (*Simocephalus vetulus*)	24 h EC_{50} (immobilization)	Potassium dichromate	0.15	Hickey (1989)
Midge (*Chironomus tentans*)	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	11.8	Khangarot & Ray (1989)
	48 h LC_{50}	Potassium dichromate	61	Batac-Catalan & White (1983)
Mosquito (*Culex pipiens*)	25 d NOEC (development)	Potassium dichromate	1.1	Slooff & Canton (1983)*
Fish				
Zebrafish (*Brachydanio rerio*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	58.5	Bellavere & Gorbi (1981)
Goldfish (*Carrasius auratus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	37.5[e]	Pickering & Henderson (1966)
Green snakehead (*Channa punctatus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	45.2	Saxena & Parashari (1983)
Banded gourami (*Colisa fasciatus*)	96 h LC_{50}	Chromium trioxide	20.8	Srivastava et al. (1979)
	96 h LC_{50}	Chromium trioxide	31.2	Nath & Kumar (1988)
Channel catfish (*Ictalurus punctatus*)	24 h LC_{50}	Potassium dichromate	58	Cairns et al. (1978)
	30 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.15	Sauter et al. (1976)*
	30–60 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.31	Sauter et al. (1976)

Table 13 (continued)

Species	End-point	Chromium salt	Concentration (mg Cr(VI)/l)	Reference[a]
Guppy (*Poecilia reticulata*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	30[e]	Pickering & Henderson (1966)
	28 d NOEC (growth; 3–4 weeks)	Potassium dichromate	3.5	Slooff & Canton (1983)*
Bluegill (*Lepomis macrochirus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	110	Trama & Benoit (1960)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	113	Cairns & Scheier (1958)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	120–168[f]	Cairns & Scheier (1959)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	118[e]	Pickering & Henderson (1966)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	133[g]	Pickering & Henderson (1966)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	182	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	154	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	183	Dorn et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	170	Trama & Benoit (1960)
Striped bass (*Morone saxatilis*)	96 h LC_{50}	Sodium chromate	28–38[h]	Palawski et al. (1985)
Golden shiner (*Notemigonus crysoleucas*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	55	Hartwell et al. (1989)
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	63.6	Brown et al. (1985)
	96 h LC_{50}	Sodium dichromate	69	Benoit (1976)
	96 h LC_{50}	Sodium chromate	3.4–65.5[i]	Van Der Putte et al. (1981)
	60 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.05	Sauter et al. (1976)*
	8 mo NOEC (growth; alevin-juvenile)	Sodium dichromate	0.1	Benoit (1976)*
Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*)	96 h LC_{50}	Sodium chromate	111	Hamilton & Buhl (1990)
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	17.6[e]	Pickering & Henderson (1966)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	27.3[g]	Pickering & Henderson (1966)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	36.9	Pickering (1980)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	26.1	Dorn et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Sodium dichromate	33.2	Broderius & Smith (1979)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	45.6[e]	Pickering & Henderson (1966)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	46	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	34	Jop et al. (1987)
	7 d NOEC (growth; larvae)	Potassium dichromate	1.1[j]	De Graeve et al. (1991)*
	9 wk LOEC (growth)	Potassium dichromate	<0.018	Pickering (1980)
	412 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	4	Pickering (1980)*
	60 d NOEC (growth; egg-larvae)	Potassium dichromate	1	Pickering (1980)*
	30 d NOEC (growth; larvae)	Sodium dichromate	0.05	Broderius & Smith (1979)*
Brook trout (*Salvelinus fontinalis*)	96 h LC_{50}	Sodium dichromate	59	Benoit (1976)
	8 mo NOEC (growth; embryo-juvenile)	Sodium dichromate	0.01	Benoit (1976)*
Lake trout (*Salvelinus namaycush*)	60 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.105	Sauter et al. (1976)*
White sucker (*Catostomus commersoni*)	30 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.96	Sauter et al. (1976)

Species	End-point	Chromium salt	Concentration (mg Cr(VI)/l)	Reference[a]
	60 d NOEC (growth; egg-fry)	Sodium dichromate	0.29	Sauter et al. (1976)*
Pike (*Esox lucius*)	20 d NOEC (survival)	Sodium dichromate	0.538	Sauter et al. (1976)*
Medaka (*Oryzias latipes*)	40 d NOEC (behaviour; embryo-larval)	Potassium dichromate	3.5	Slooff & Canton (1983)*
Amphibians				
Black-spined toad (*Bufo melanostictus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	49.3	Khangarot & Ray (1987)
Indian green frog (*Euphlyctis hexadactylus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	100	Khangarot et al. (1985)
	96 h LC_{50}	Potassium chromate	42.6	Khangarot et al. (1985)
Indian skipper frog (*Euphlyctis cyanophlyctis*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	81	Joshi & Patil (1991)
	96 h LC_{50}	Sodium dichromate	85	Joshi & Patil (1991)
	96 h LC_{50}	Chromium trioxide	43	Joshi & Patil (1991)
African clawed frog (*Xenopus laevis*)	100 d NOEC (mortality)	Potassium dichromate	0.35	Slooff & Canton (1983)*
	100 d NOEC (growth)	Potassium dichromate	1.1	Slooff & Canton (1983)
Marine				
Green algae				
Dunaliella tertiolecta	2 h EC_{50} (galactosidase inhibition)	Potassium dichromate	7	Peterson & Stauber (1996)
	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	17.8	Stauber (1995)
Diatoms				
Nitzschia closterium	72 h EC_{50} (growth)	Potassium dichromate	2.4	Stauber (1995)
Skeletonema costatum	6 h EC_{50}	Potassium dichromate	26 µmol/l	Kusk & Nyholm (1991)
Invertebrates				
Pacific oyster (*Crassostrea gigas*)	48 h EC_{50}	Potassium dichromate	4.5	Martin et al. (1981)
Mollusc (*Macoma balthica*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	29–320[k]	Bryant et al. (1984)
Clam (*Rangia cuneata*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	0.21–35[l]	Olson & Harrel (1973)
Bristleworm (*Capitella capitata*)	96 h LC_{50}	Chromic acid	5	Reish et al. (1976)
	28 d LC_{50}	Chromic acid	0.28	Reish et al. (1976)
	5 mo NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.05	Reish (1977)
Ragworm (*Neanthes arenaceodentata*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	3.1	Mearns et al. (1976)
	7 d LC_{50}	Potassium dichromate	1.6	Mearns et al. (1976)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	2.2–4.3	Oshida et al. (1981)
	7 d LC_{50}	Potassium dichromate	1.66	Oshida et al. (1981)
	28 d LC_{50}	Chromic acid	0.55	Reish et al. (1976)
Ragworm (*Nereis diversicolor*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	7.5–65[m]	Bryant et al. (1984)
Polychaete worm (*Ophryotrocha diadema*)	21 d NOEC (mortality and reproduction)	Chromic acid	0.5	Reish & Carr (1978)
Rotifer (*Brachionus plicatilis*)	24 h LC_{50}	Potassium dichromate	51.6–126[n]	Persoone et al. (1989)
Amphipod (*Allorchestes compressa*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	5.6 and 6.3[o]	Ahsanullah (1982)
Brine shrimp (*Artemia* sp.)	24 h LC_{50}	Potassium dichromate	13.7	Vanhaecke & Persoone (1981)
Brine shrimp (*Artemia salina*)	24 h LC_{50}	Potassium dichromate	7.8–45.2[n]	Persoone et al. (1989)
	48 h LC_{50}	Sodium chromate	7.9	Kissa et al. (1984)
	48 h LC_{50}	Sodium chromate	12.8	Verriopoulos et al. (1987)
Blue crab (*Callinectes sapidus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	34–98[p]	Frank & Robertson (1979)

Table 13 (continued)

Species	End-point	Chromium salt	Concentration (mg Cr(VI)/l)	Reference[a]
Dungeness crab (*Cancer magister*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	3.4	Martin et al. (1981)
Scud (*Corophium volutator*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	4.4–36[q]	Bryant et al. (1984)
Opossum shrimp (*Mysidopsis almyra*)	48 h EC_{50}	Potassium dichromate	5.1	Dorn et al. (1987)
Mysid shrimp (*Mysidopsis bahia*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	2	Lussier et al. (1985)
	48 h EC_{50}	Potassium chromate	6	Jop et al. (1987)
	48 h EC_{50}	Potassium dichromate	6.3	Jop et al. (1987)
	48 h EC_{50}	Potassium dichromate	5.4 and 7[r]	Dorn et al. (1987)
	38 d NOEC (reproduction)	Potassium dichromate	0.088	Lussier et al. (1985)
Harpacticoid copepod (*Nitocra spinipes*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	5.7	Lindén et al. (1979)
Grass shrimp (*Palaemonetes pugio*)	96 h LC_{50}	Sodium chromate	4.9	Conklin et al. (1983)
Mysid shrimp (*Praunus flexuosus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	10–13[s]	McLusky & Hagerman (1987)
Benthic copepod (*Tisbe holothuriae*)	48 h LC_{50}	Sodium chromate	8.1	Moraitou-Apostolopoulou & Verriopoulos (1982)
	48 h LC_{50}	Sodium chromate	14.1	Verriopoulos & Dimas (1988)
	48 h LC_{50}	Sodium chromate	15.8–17.4[t]	Verriopoulos (1980)
Fish				
Bleak (*Alburnus alburnus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	84.8	Lindén et al. (1979)
Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*)	96 h LC_{50}	Sodium chromate	144	Hamilton & Buhl (1990)
Grey mullet (*Chelon labrosus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	47.2	Taylor et al. (1985)
Speckled sanddab (*Citharichthys stigmaeus*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	30	Mearns et al. (1976)
	21 d LC_{50}	Potassium dichromate	5	Mearns et al. (1976)
Sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*)	96 h LC_{50}	Potassium chromate	25	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	25	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	21.4	Dorn et al. (1987)
Three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*)	96 h LC_{50}	Potassium chromate	35	Jop et al. (1987)
	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	33	Jop et al. (1987)
Dab (*Limanda limanda*)	96 h LC_{50}	Potassium dichromate	47	Taylor et al. (1985)

EC_{50}, median effective concentration; IC_{50}, median inhibitory concentration; LC_{50}, median lethal concentration; mo, months; NOEC, no-observed-effect concentration; wk, weeks

[a] Studies marked with an asterisk (*) have been used in the derivation of a freshwater PNEC in the evaluation of environmental effects (see section 11.2).
[b] Temperature ranging from 15°C to 20°C.
[c] Toxicity inversely related to temperature (15–25°C).
[d] Range of three means.
[e] Hardness (calcium carbonate concentration) 20 mg/l.
[f] Body weights ranging from 0.96 to 54.3 g.
[g] Hardness (calcium carbonate concentration) 360 mg/l.
[h] Hardness (calcium carbonate concentration) ranging from 40 to 285 mg/l.
[l] Body weights ranging from 0.2 to 25 g, and pH ranging from 6.5 to 7.8.
[j] De Graeve et al. (1992) reported the results of a ring test, in which 18 determinations of the NOEC values were made. This value is the geometric mean of the NOEC values reported. Where the value reported was given as "<", half of the limit value has been used in calculating the mean (recognizing that the actual level of effect was not reported in this paper).
[k] Salinity ranging from 15‰ to 35‰, and temperature ranging from 10°C to 15°C.
[l] Salinity ranging from <1‰ to 22‰.
[m] Salinity ranging from 5‰ to 30‰, and temperature ranging from 10°C to 15°C.
[n] Salinity ranging from 5‰ to 35‰, and temperature ranging from 20°C to 25°C.
[o] Body weights 3.5 and 2.2 mg.
[p] Salinity ranging from 1‰ to 35‰.

Table 13 (continued)

[q] Salinity ranging from 10‰ to 35‰, and temperature ranging from 10°C to 15°C.
[r] Life stage 24 h and 24–96 h.
[s] Salinity ranging from 13.5‰ to 27‰.
[t] Temperature ranging from 14°C to 18°C.

10.2 陸生生物

六価クロムが土壌中に放出されると、そのほとんどは三価クロムに還元される可能性が高い。土壌中の六価クロムに関して毒性データは得られているが、これらの試験における六価クロムの大部分は、試験が進められる間に三価クロムへ変換されているものと思われる。

Ross *et al.*(1981)は、土壌から分離した混合細菌集団の増殖に対する六価クロム(二クロム酸カリウムを使用)による影響を調べた。この試験では、グラム陰性細菌とグラム陽性細菌とで感受性が異なることが確認された。すべてのグラム陰性細菌において、それらの増殖は、10〜11 mg/L の六価クロムによりほぼ完全に阻害されることが判明した。1 mg/L の濃度の六価クロムでは、ほとんどのグラム陽性細菌が影響を受けなかったが、グラム陰性細菌では同じ濃度で有意な増殖阻害がみられた。Ueda *et al.*(1987)は、土壌中の微生物叢の組成と活性(二酸化炭素発生により測定)に対する六価クロム(六価クロムとして 10〜100 mg/kg のクロム酸ナトリウム)および有機物土壌改良剤影響を、20 日間にわたって調査した。土壌に添加された六価クロムは、速やかに酸化クロムに還元されることが確認された。乾燥土壌 1kg あたりの六価クロム濃度が 50 mg 以上場合は、二酸化炭素の発生が著しく低下した。

六価クロムは、乾燥土壌 1 kg あたり 10 mg(土壌 1 kg あたり六価クロム 3.2 mg)添加した場合、土壌の硝化作用に一時的にわずかな減少を引き起こしたが、乾燥土壌 1 kg あたり 100 mg 以上(土壌 1kg あたり六価クロム 32.1 mg 以上)を土壌に添加した場合は、試験期間の 4 週間の間に土壌の硝化作用を完全に阻害した。六価クロムは、アンモニア化成を担う細菌に対しては、それほど毒性がなく、乾燥土壌 1 kg あたり 1000 mg(土壌 1kg あたり六価クロム 321 mg)の濃度では、最初の 3 日間にかけて生じたアンモニア化成は、一部が阻害されただけにとどまった。全体的に見ると、本試験での最小毒性濃度(LOEC)は、六価クロムとして土壌 1 kg あたり約 3.2 mg である(Ueda *et al.*, 1988)。

乾燥土壌 1kg あたりの六価クロムが 2710 mg の濃度では、インゲンマメ(*Phaseolus vulgaris*)とトウモロコシ(*Zea mays*)の生育が大幅に抑制された(インゲンマメは対照群の 10%、トウモロコシは対照群の 4%)。乾燥土壌 1kg あたり六価クロムが 452 mg の濃度では、これらの作物の生育(収量)が対照群と比べわずかに減少した〔インゲンマメは対照群の 80%、トウモロコシは対照群の 85%で、インゲンマメの生育のみ統計学的に有意(P = 0.01)

な減少]。従って、乾燥土壌 1 kg あたり 452 mg という六価クロムへの曝露濃度が、インゲンマメの LOEC、トウモロコシの NOEC と考えられる(Miller *et al.*, 1980)。

Pestemer *et al.*(1987)は、経済協力開発機構(OECD)が主宰した、陸生植物の成長試験において、15 種類の植物への二クロム酸カリウムの影響を調べ、その結果を報告し、他の野外試験から得られた結果と比較した。総クロム濃度に基づくと、EC_{50} 値は、土壌 1kg あたり、9 種の植物では 35.3 mg、6 種の植物では 3.53 mg であった。その研究施設内で行われた試験での NOEC は、土壌 1 kg あたり 0.35～3.53 mg と判断された。同じ種類の植物を使用した野外試験では、一般的に生育の刺激が確認されたか、或いはとくに影響は認められなかった。例外として、クロム濃度が土壌 1 kg あたり 3.53 mg の場合には、シロガラシ(*Sinapis alba*)、セイヨウアブラナ(*Brassica napus*)、ダイコン(*Raphanus sativus*)にわずかな生育低下(30%未満の影響)がみられたが、クロム濃度が土壌 1 kg あたり 35.3 mg と高かった場合には、これらの植物に生育刺激が確認された。Guenther & Pestemer(1990)は、砂壌土中で植物の苗を 10～14 日間、六価クロム(二クロム酸カリウムを使用)に曝露し、その生育について同様の結果を得ている。以下の結果が六価クロム濃度として報告されている。カブ(*Avena sativa*)における 14 日間 EC_{50}(生育に関して) = 乾燥土壌 1 kg あたり六価クロムが 30 mg ; カブ(*Brassica rapa*)における 10 日間 EC_{50}(生育に関して) = 乾燥土壌 1 kg あたり六価クロムが 8.25 mg ; コショウソウ(*Lepidum sativum*)における 3 日間 EC_{50}(発芽に関して) = 土壌 1 kg あたり六価クロムが 30 mg。

Adema & Henzen(1989)は、種子発芽と生育に対する六価クロムの影響について試験を実施した(OECD 試験ガイドライン 208 に準拠)。試験は、種まきから発芽後 14 日目まで実施された。2 種類の土壌(壌土と腐植砂)について NOEC がそれぞれ得られており、カラスムギ(*Avena sativa*)においては、六価クロムとして 3.5 と 11 mg/kg(乾重量)、レタス(*Lactuca sativa*)においては六価クロムとして 0.35 と 11 mg/kg 超、トマト(*Lycopersicum esculentum*)においては、六価クロムとして 3.2 と 10 mg/kg であった。

Turner & Rust(1971)は、ダイズ(*Glycine max* L. Merr.)を培養液中(5 日間)と土壌中(3 日間)で生育させ、その際の六価クロム(二クロム酸カリウムを使用)の影響を調査した。培養液の場合は、六価クロムとして 0.5 mg/L 以上の濃度で加えられた場合、地上部収量に有意な減少が引き起こされ、六価クロムとして 1.0 mg/L 以上の濃度で加えられた場合は、根部収量に有意な減少が引き起こされた。土壌の場合は、土壌 1 kg あたり六価クロムが 10 mg 加えられた場合では、植物の深刻な萎れが引き起こされ、土壌 1 kg あたり六価クロムが 30 mg 以上加えられた場合には、枯死が引き起こされた。土壌への処置(六価クロムとして 5～60 mg/kg の添加)は、いずれの場合も地上部収量に有意な減少をもたらした。

オオムギ(*Hordeum vulgare*)とセイヨウアブラナ(*Brassica napus*)を、六価クロムとしてそれ

ぞれ 50 mg/L 以上と 30 mg/L 以上の濃度で処置した場合、生育に有意な低減が確認された。根の長さは、すべての濃度(六価クロムとして 10～100 mg/L)で有意な減少を示した(Hauschild, 1993)。208 mg/L の濃度の六価クロムに、96 時間の試験期間にわたりタマネギ(*Allium cepa*)を処置したところ、タマネギの根の生育阻害がほぼ完全に阻害されることが確認された(Liu *et al*., 1992)。

Soni & Abbasi(1981)は、成熟ミミズ(*Pheretima posthuma*)の死亡率への六価クロム(二クロム酸カリウムを使用)の影響を調査した。全体として、死亡率が 100%となる推定期間は、土壌 1 kg あたりの六価クロム濃度が 10 mg の場合での 56～116 日から、土壌 1 kg あたりの六価クロム濃度が 100 mg の場合での 5 日という範囲にあった。Römbke(1989)は、Cabridenc *et al.*(1984)によって実施されたシマミミズ(*Eisenia foetida*)と二クロム酸カリウムを使用した急性毒性試験(OECD 試験ガイドライン 207 に準拠)の結果を報告している。14 日間 EC_{50} 値は、六価クロム濃度として乾燥土壌 1kg あたり 792 mg と判定された。ヒメミミズ(*Enchytraeus albidus*)においては、28 日間 EC_{50} 値が、六価クロム濃度として乾燥土壌 1kg あたり 146 mg と判定された(Römbke, 1989; Römbke & Knacker, 1989)。

11. 影響の評価

11.1 健康への影響の評価

11.1.1 有害性の特定

六価クロム化合物への職業曝露は、肺がんの発生増加と因果関係がある。六価クロムへの曝露が、鼻および副鼻腔のがんと関連していることもも確認されている。

大気中に浮遊する六価クロムに職業曝露されたヒトでは、鼻中隔潰瘍や鼻中隔穿孔といった影響をはじめ、呼吸器刺激に基づいて現れる影響などが認められている。がん以外の肺への長期的な影響(慢性閉塞性肺疾患など)を報告している試験はわずかであり、それらの結果は結論の導出には至らない。いくつかの症例報告と症例集積調査では、六価クロムへの曝露が喘息を引き起こす可能性があることが示されている。

六価クロム化合物への曝露は、皮膚や粘膜を刺激し、腐食性の損傷をもたらし、慢性のクロム性潰瘍を引き起こす可能性がある。六価クロムはまた、皮膚感作も生じることがあり、消耗性のアレルギー性皮膚炎を引き起こす可能性がある。

六価クロム化合物は、細菌や他の微生物における遺伝子突然変異試験と、哺乳類細胞にお

ける染色体異常誘発能試験で、一貫して陽性結果を示している。動物の *in vivo* 試験においても、染色体異常誘発能について陽性結果が得られている。六価クロムに職業曝露されたヒトの中には、染色体異常および DNA 損傷を有する例があることが確認されている。

一般に明確な用量は不明だが、おそらく極めて高い用量の六価クロム化合物を、事故または故意によって経口摂取したヒトの事例では、呼吸器、心臓血管、胃腸、血液系、肝臓、腎臓、および神経系への重症な影響が引き起こされ、何例かは死に至っている。

ヒトにおいては呼吸器感作事例がわずかに得られているが、他の動物種でもこれと整合するように、六価クロム化合物への吸入曝露により気道に免疫学的反応が引き起こされることが示されている。

六価クロムは、実験動物において、吸入、気管内、および経口投与、またいくつかの非経口経路による曝露で、がんを引き起こした。

実験動物を六価クロム化合物に経口曝露すると、胃腸、肝臓、腎臓、免疫系、血液系、神経系、発生、および生殖への影響が引き起こされる。

実験動物を六価クロム化合物に経皮曝露した場合には、皮膚潰瘍とアレルギー反応が生じることが示されている。経皮曝露による影響は、曝露に用いる六価クロム化合物の溶解度の違いによって変動すると考えられる。

11.1.2 用量−反応関係と、耐容摂取量および耐容濃度の設定基準

11.1.2. 発がん以外の影響

(1)クロム酸/三酸化クロムへの吸入曝露

三酸化クロム(VI)は水と反応し、クロム酸を生成する。クロム酸は、強い鉱酸で、かつ強い酸化剤である。Lindberg & Hedenstierna(1983)による試験では、クロム酸に曝露される労働者において、鼻の刺激症状に関する LOAEC が 2 µg/m^3 であることが確認された。1 日 8 時間で 1 週間に 5 日という職業曝露に補正すると、補正 LOAEC は六価クロムとして 0.5 µg/m^3 であった。

クロム酸への曝露と、鼻の刺激症状、粘膜の萎縮、潰瘍、および肺活量測定パラメータの低下とに関連性があることは、定量的データが少ないものの、公表されている文献(Sassi, 1956; Kleinfeld & Rosso, 1965; Hanslian *et al*., 1967; Gomes, 1972; Cohen *et al*., 1974; Lucas & Kramkowski, 1975; Royle, 1975; Bovet *et al*., 1977)から十分に裏付けられている。

耐容濃度(TC)は、以下のように算出される：

$$TC = \frac{LOAEC}{UF}$$

ここで、UF は不確実性係数である。

$$TC = \frac{\text{六価クロムとして}0.5\ \mu g/m^3}{UF}$$

= 三酸化クロム/クロム酸[1]として 0.005 μg /m^3 の六価クロム[1]

不確実係数 100 は、個人差に関しての 10 と、LOAEC から無影響濃度(NOAEC)への外挿ことによる 10 から成る。

(2)六価クロム塩(クロム酸および二クロム酸)への吸入曝露

Glaser *et al.*(1990)が二クロム酸ナトリウムについて実施した試験は、呼吸器への発がん以外の影響についての六価クロム塩の耐容濃度を導出するのに主要な位置を占めるものとして採用されている。この試験では、ラットを、二クロム酸ナトリウムのエアロゾル微粒子に、六価クロムとして 0、0.05、0.1、0.2、0.4 mg/m^3 の濃度で、1 日 22 時間、週 7 日で 30 日または 90 日間曝露した。この試験の知見は、同じグループによって実施された別の 90 日試験(Glaser *et al.*, 1985)により裏付けられており、こちらの試験では、雄の Wistar ラット(20 匹/群)が、二クロム酸ナトリウムに、六価クロムとして 0、0.025、0.05、0.1、0.2 mg/m^3 の濃度で、1 日 22 時間、週 7 日で 90 日間曝露されている。Glaser *et al.*(1990)のデータについては、Malsch *et al.*(1994)によって、ベンチマーク濃度(BMC)分析が行われた。Malsch *et al.*(1994)は、90 日間曝露のデータの方を使用し、BMC を、肺重量に関して、および気管支肺胞洗浄液中の乳酸脱水素酵素活性、タンパク質量ならびにアルブミン量に関して算出した。濃度−影響データは、間欠的曝露(22 時間/日)であるために補正を行い、得られた連続曝露データは、最尤法により多項式平均反応回帰モデル(polynomial mean response regression model)モデルに当てはめた(Malsch *et al.*, 1994; ATSDR, 2008)。$BMCL_{10}$(注目するエンドポイントに関し被験動物の 10%に相対的変化がみられる濃度の 95%信頼下限値)は、六価クロムとしてそれぞれ、67 μg/m^3(肺重量)、16 μg/m^3(気管支肺胞洗浄液中の乳酸脱水素酵素活性)、35 μg/m^3(気管支肺胞洗浄液中のタンパク質量)、31 μg/m^3(気管支肺胞洗浄液中のアルブミン量)であった。最も低い BMCL は、気管支肺胞洗浄液中の乳酸

[1] 本 CICAD を公表すべく作成している期間中、更新版の*クロムの毒性学的プロファイル*が完成され、2012 年に ATSDR より公表された。溶存六価クロムのエアロゾルや蒸気への中期(最長 1 年)ないしは慢性吸入曝露の場合について、ATSDR(2012)によって最小リスクレベル(Minimum Risk Level : MRL)が算出されているが、この値は、クロム酸/三酸化クロムへの曝露の場合について本 CICAD が示した耐容濃度と同じであり、導出根拠も同じである。

脱水素酵素活性変化についての値で、六価クロムとして 16 μg/m^3 であった。気管支肺胞洗浄液中の乳酸脱水素酵素活性における変化は、肺に潜在的に毒性が及んでいることを示す鋭敏な指標と考えられ、また、肺の慢性炎症も反映している可能性がある。このような肺の慢性炎症は、通常の肺組織修復が妨げられることで、肺線維症を引き起こす可能性がある(USEPA, 1998)。

補正 BMCL(BMCL$_{ADJ}$)は、以下のように算出される:

$$BMCL_{ADJ} = BMCL \times RDDR$$

$$= \text{六価クロムとして } 16\ \mu g/m^3 \times 0.630$$

$$= \text{六価クロムとして } 10\ \mu g/m^3$$

ここで、RDDR(局所に蓄積した用量比)は、ある動物で吸入された微粒子の濃度をヒトで吸入されると予想される微粒子の濃度に補正する際に使用する係数であり、0.28～0.39 μm[1] の MMAD と 1.63μm の GSD という微粒子の特性に基づく場合、肺(胸部)への影響に関しては、RDDR は 0.630 と算出される(USEPA, 1994)。

耐容濃度(TC)は、以下のように算出される:

$$TC = \frac{BMCL_{ADJ}}{UF}$$

$$= \frac{\text{六価クロムとして } 10\ \mu g/m^3}{300}$$

$$= \text{六価クロム塩[2]の吸入において六価クロムとして } 0.03\ \mu g/m^3$$

不確実係数 300 は、動物種間の薬力学的相違が用量を換算して検討されていないことを考慮して設定された 3(ATSDR, 2008)、個体差を考慮して設定された 10、および 90 日曝露から長期曝露への外挿を考慮して設定された 10(IPCS, 1994, 2005)とから成る。

呼吸器への発がん以外の影響に関する六価クロム塩の耐容濃度は、クロム酸塩生産者を対象に行われた Gibb *et al.*(2000a)の調査により裏付けられており、六価クロムとして 10

---

[1] 最小入力パラメータとして用いることができた 0.5 μm に基づき算出

[2] 本 CICAD の公表に向けて準備が進められる中、更新版の*クロムの毒性プロファイル*作成作業が完了し、2012 年に ATSDR より公表された。微粒子の六価クロム化合物へ中期的(最長 1 年)に吸入曝露される場合、ATSDR(2012)によって算出された MRL は、六価クロムとして 0.3 μg/m^3 であった。MRL は同じデータから算出されたが、90 日曝露から長期曝露への外挿においては、10 倍の不確実係数は適用されていない。ATSDR(2012)は、微粒子の六価クロム化合物への慢性吸入曝露については、MRL を設定していない。

μg/m^{3}に相当し、平均濃度で20 μg/m^{3}の三酸化クロム(VI)を含むアルカリクロム酸塩に平均3 ヵ月間曝露された作業員で、鼻に刺激症状が確認されている。個体差について 10、LOAEC から NOAEC への補正について 10、および曝露開始後すぐに影響が確認されたための補正について 3(影響がみられるまで 3 ヵ月という短さでは追加の不確実係数を採用するのが妥当)の総不確実係数を用いると、六価クロムとして 0.03 μg/m^{3}という耐容濃度が得られる。

(3)六価クロムへの経口曝露

ラットとマウスに 2 年間、二クロム酸ナトリウム二水和物を飲水投与した試験(NTP, 2008)は、標的器官を、最低用量濃度で影響がみられた十二指腸粘膜と特定した。雌のマウスにおけるびまん性上皮過形成に関する BMD_{10} と $BMDL_{10}$ は、それぞれ 0.12 と 0.094 mg/kg 体重/日であった。

耐容 1 日摂取量(TDI)は、以下のように算出される:

$$TDI = \frac{BMCL_{10}}{UF}$$

$$= \frac{\text{六価クロムとして0.094 mg/kg体重/日}}{100}$$

= 六価クロム化合物[3]への経口曝露に関し六価クロムとして 0.9 mg/kg 体重/日

不確実係数 100 は、実験動物からヒトへの外挿に考慮した 10 と、個人差を考慮した 10 から成る(IPCS, 1994, 2005)。

(4)六価クロムへの経皮曝露

最近実施されたヒトにおける調査では、すでに感作されている集団の 10%に皮膚反応をもたらす六価クロム濃度(10%最小誘発閾値、MET_{10})は、六価クロムとして 0.03～0.12 μg/m^{3}の範囲であることが明らかされている。以前に感作されていない集団については、六価クロムへの経皮曝露と感作誘発との量的な関係を示すデータは、得られていない。

[3] 本 CICAD の公表に向けて準備が進められる中、更新版の*クロムの毒性プロファイル*作成作業が完了し、2012 年に ATSDR より公表された。ATSDR(2012)が六価クロム化合物への慢性経口曝露に関して導出した MRL も、同じ根拠に基づいて算出されており、やはり六価クロムとして 0.9 mg/kg 体重/日であった。

11.1.2.2 がん

Gibb *et al.*(2000b)の調査では、曝露濃度についてや低用量で曝露された大部分の労働者に関する広範なデータが示されているため、この調査を用量-反応関係を定量的に評価する際の根拠とした。導き出された結論は、他の調査による結論と良く整合している。

Gibb *et al.*(2000b)のデータを使用して、Park *et al.*(2004)は、線形相対率ポアソン回帰モデル(変数として人種、年齢、喫煙、クロム累積曝露量を使用)により、生涯過剰発がんリスクを推定した。それによると、作業場の空気中三酸化クロム(VI)濃度が 1、10 ないしは 100 μg/m^3 の場合、過剰肺がんリスクは、それぞれ 0.003(95% CI＝0.001～0.006)、0.031(95% CI＝0.012～0.059)ないしは 0.255(95% CI＝0.109～0.416)であった。これのデータで非線形性を検討した結果、累積曝露パターンについては伝統的な(遅れている)ものを想定することが支持されていると考えられた。すなわち、強度(濃度)の閾値がない、強度が直線性を示す、および曝露によりリスクが持続的に増大するというパターンである(Park & Stayner, 2006)。これらの推定職業曝露量(20 歳から始まり、45 年間、8 時間/日、5 日/週、52 週/年)を、線形外挿により、環境曝露シナリオ(環境中であり得る濃度で 24 時間/日、365 日/年、出生時から 70 歳まで継続)に当てはめた結果を、Table 14 に示す。

Table 14: Predicted lung cancer risk from exposure to chromium(VI).

Concentration of Cr(VI) (μg/m^3)	Cumulative lifetime lung cancer risk attributable to Cr(VI)	
	Occupational exposure	Environmental exposure
1	0.006	0.04
0.1	6×10^{-4}	0.004
0.01	6×10^{-5}	4×10^{-4}
0.001	6×10^{-6}	4×10^{-5}

ヒトが六価クロム化合物に経口曝露されることと発がんリスクとの関連は、かなり不確実である。この不確実性は、六価クロムを含有する飲用水で曝露されたヒトの集団の疫学調査についての解釈と、動物で実施された長期飲水投与試験で設定された低濃度がヒトの曝露にとって重要な意味を持つかどうかにまで及んでいる。こうした不確実性のため、六価クロムの経口摂取によるヒトの発がんリスクについては、定量的評価は示されていない。

11.1.3 リスクの総合判定例

硬質電気クロムメッキ設備および光沢電気クロムめっき設備で作業員が呼吸をする領域に

おけるクロム酸濃度は、幾何平均 TWA で、2.5 μg/m^3(0.22～8.3 μg/m^3 の範囲)であった(Blade *et al.*, 2007)。この値は、三酸化クロム/クロム酸の鼻への刺激性影響に基づくと、耐容濃度の 500 倍を超えている。このような曝露が 20 歳から始まり、同じレベルで 65 歳まで継続されるとすると、1000 件中 15 件という過剰ながん発生がもたらされると予想される。

クロム酸ナトリウムと二クロム酸ナトリウムを生産する工場における六価クロムの幾何平均曝露濃度は、5 μg/m^3(濃度範囲 0.01～220 μg/m^3、算術平均濃度 9 μg/m^3)であった(EU, 2005)。この値は、クロム酸塩の刺激性影響に基づくと、耐容濃度を 160 倍以上超えている。このような曝露が 20 歳から始まり、同じレベルで 65 歳まで継続されるとすると、1000 件中 30 件という過剰ながん発生がもたらされると予想される。

11.1.4 健康リスク評価における不確実性

六価クロムがヒトの健康へおよぼす発がん以外の有害性については、定量的に十分な特徴付けがされているが、実際には、三酸化クロム/クロム酸の用量−反応分析と六価クロム塩化合物の用量−反応分析については、ヒトにおける試験データはごくわずかしか得られていない。これらの試験については、曝露量の評価のやり方により不確実性が生じている。なぜなら、気道への影響おいて最も重要な曝露量の測定は、最高濃度について行われるのが普通であるが、情報が得られた試験においては〔例えば、長期(年間平均)にわたる累積曝露または 8 時間 TWA 曝露濃度が使用されており〕、最高濃度のデータは捉えられていないからである。

六価クロム塩化合物において、不確実性の発生源の 1 つとなっているのは、いろいろな六価クロム塩化合物について刺激性を比較した情報が実際には存在していないことである。

肺がんリスクの評価は、クロム酸塩生産に従事して曝露された労働者のデータに基づく。彼らが曝露された六価クロム化合物は様々であるが、すべての六価クロム化合物を網羅しているわけではない。他の動物種において、吸入曝露による発がん性を比較したデータはない。気管支内にペレットを直接投与した試験では、クロム酸ストロンチウム、クロム酸亜鉛、クロム酸カルシウムが、例えば、クロム酸ナトリウムよりも強力な発がん物質である可能性を示しているようだが、投与は単回のみのため、これらの試験の解釈は困難である。

様々な六価クロム化合物の効力の相対的な違い、および溶解度の違いが健康に及ぼす影響については、詳細な試験の情報は得られていない。

げっ歯類の試験では、二クロム酸ナトリウムが経口投与によりがんを引き起こす可能性があることが証明されている。ただし、六価クロムを含有する飲用水で曝露されたヒトの集団に関する疫学調査では、結果は不明確であった。動物試験での結果を、ヒトにおける低濃度の飲水投与での曝露に外挿する場合には、不確実性が生じる。

11.2 環境への影響の評価

六価クロム化合物による影響に関して、生態毒性学的データが、短期および長期試験から得られている。これらの試験では、多種多様の生物が用いられ、それら生物の生活環の諸段階で検討が行われ、様々なエンドポイントが指標とされ、試験条件も多岐にわたっている。水生生物への六価クロムの毒性データを、Figure 1 に要約する。

これらの試験の結果から、六価クロムの急性毒性は、pH、水の硬度、塩分、および温度などの多くの要因に左右されることが示されている。一般に、六価クロムの毒性は、pH の減少(8.0 から 6.0 へ)と温度上昇(15°C から 25°C へ)、および水の硬度または塩分の減少とともに増加する。淡水と海水の生物を比較すると、前者の方が感受性の高いことが示されている。塩分濃度の低下は毒性の増加をもたらすと思われる。海水生物が低塩水中(2‰未満)で試験された場合、その感受性は淡水生物と同等になると考えられる。

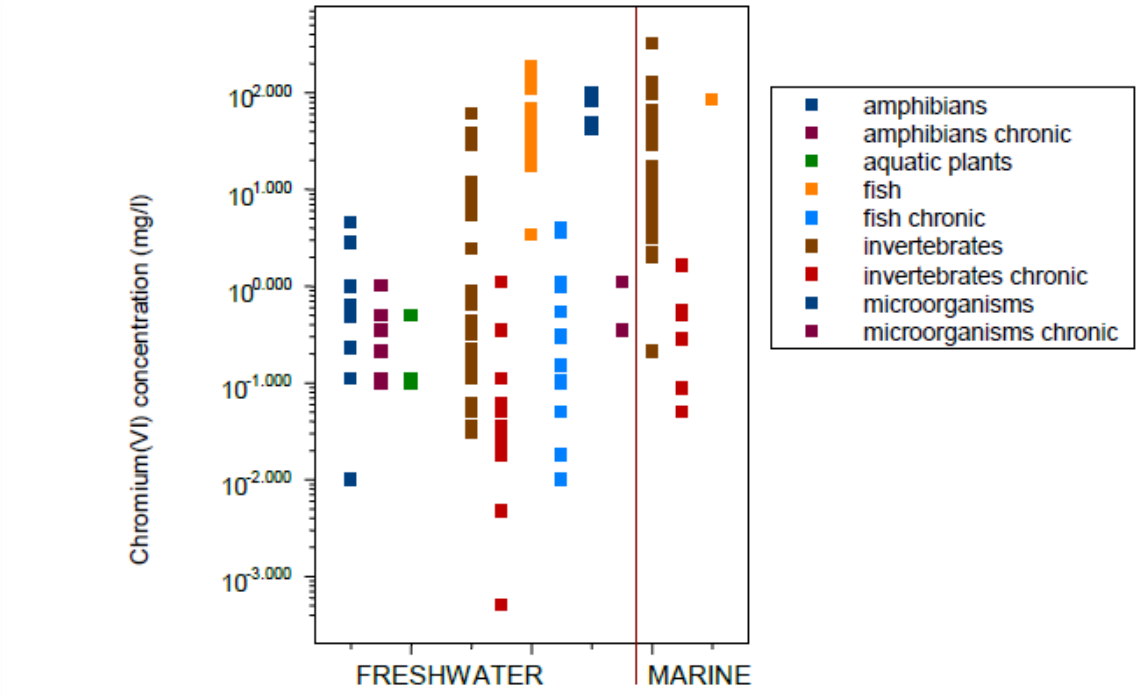


Figure 1: Toxicity of hexavalent chromium to aquatic organisms.

得られた長期試験のデータからは、毒性が水の性質に依存性することににについて、何も明らかにされてない。水の硬度が低いほど毒性が高いことを示している試験もあるが、そうした試験はわずかで、同じ動物種内で硬度や他の水質が異なる場合を比較することに留まっている。硬度と毒性の関係は二価金属カチオンクロム化合物について記載されているが、それらのクロム化合物のクロム部分はオキシアニオンであり、それらのクロム化合物の毒性は水の性質に左右されにくいことが示されている。水質と毒性とに何ら関連性を確立することができないため、長期試験の毒性データは水質によらずまとめて取り扱う。

標準的なアセスメント係数を用いた手法によると、データが得られている長期 NOEC の最低値から、予測無影響濃度(PNEC)を導出することができる。Table 13 に示したように、淡水生物における長期 NOEC の最低値は、ミジンコ枝角類(*Ceriodaphnia dubia*)の生殖への影響に関する 4.7 µg/L であった(注：この種においては 3 世代を経るには、*Daphnia magna* の 21 日と比較して、7 日で十分である)。長期投与による影響のデータが多様な水生生物について多く得られているため、アセスメント係数としては 10 を使用し、この手法により、淡水生物の PNEC として 0.5 µg/L という値が導出される。

ただし、欧州委員会(EC)の技術指針書(Technical Guidance Document)(EC, 2003)によると、影響の評価の裏付けを統計学的外挿法により行うことも、データベースがそうした外挿法の適用に十分なものであれば、可能であると考えられる。実際、六価クロム化合物への淡水生物の曝露に関しては、相当な量の生態毒性情報が得られている。

動物種による感受性の分布に基づいて PNEC の導出が行われたが、その際に使用されたデータを Table 15 に要約した。これらは、Table 13 においては、アスタリスクを付された試験である。複数の値が 1 つのエンドポイントについて得られた生物種においては、生存率/死亡率、生殖、成長/発生の幾何平均値を算出し、1 つのエンドポイントにつき 1 つの値が定まるようにした。そして、すべての生物種において、エンドポイントの値の中で最も低い値が、その生物種の NOEC とされた。

魚類、甲殻類、藻、水生植物、昆虫、軟体動物、両生類と腔腸動物などの、淡水生物に分類される多種多様な生物群から、26 件の NOEC(または導出した NOEC)値が得られ、これに基づいて、六価クロムに対して 95%の生物種が保護される有害濃度(種の感受性分布の 5 パーセンタイル)、HC_5 が算出された。

Table 15: Data used for freshwater PNEC derivation.

Species	NOEC (mg Cr(VI)/l)	End-point
Blue-green algae		
Microcystis aeruginosa	0.35	96 h NOEC (growth)
Algae		
Chlorella pyrenoidosa	0.1	96 h NOEC (biomass)
Chlorella sp. (wild)	0.1	96 h NOEC (biomass)
Scenedesmus pannonicus	0.11	96 h NOEC (biomass)
Selenastrum capricornutum	0.033	Geometric mean of EC10 (growth)
Macrophytes		
Lemna gibba	0.1	8 d NOEC (growth)
Lemna minor	0.11	7 d NOEC (growth)
Spirodela polyrhiza	0.1	8 d NOEC (growth)
Spirodela punctata	0.5	8 d NOEC (growth)
Crustaceans		
Ceriodaphnia dubia	0.0047	7 d NOEC (reproduction)
Daphnia carinata	0.05	14 d NOEC (reproduction)
Daphnia magna	0.009	Geometric mean of 14 d and 21 d NOECs (reproduction)
Coelenterates		
Hydra littoralis	0.035	11 d NOEC (reproduction)
Hydra oligactis	1.1	21 d NOEC (growth)
Insects		
Culex pipiens	1.1	25 d NOEC (development)
Molluscs		
Lymnaea stagnalis	0.11	40 d NOEC (reproduction)
Fish		
Catostomus commersoni	0.29	60 d NOEC (growth)
Esox lucius	0.538	20 d NOEC (survival)
Ictalurus punctatus	0.15	30 d NOEC (growth)
Oncorhynchus mykiss	0.07	Geometric mean of 60 d and 8 mo NOECs
Oryzias latipes	3.5	40 d NOEC (behaviour)
Pimephales promelas	0.68	Geometric mean of 7 d, 60 d and 412 d NOECs (growth)
Poecilia reticulata	3.5	28 d NOEC (growth)
Salvelinus fontinalis	0.01	8 mo NOEC (growth)
Salvelinus namaycush	0.105	60 d NOEC (growth)
Amphibians		
Xenopus laevis	0.35	100 d NOEC (mortality)

NOEC, no-observed-effect concentration; mo, month

使用する手法が適切であるかどうかをさらに検討するためには、データが、期待される分布と適合するかどうかを検証すべきである。Table 15 に示したデータセットは、対数正規分布に対しての検定結果は良好であった。全体として、このデータセットは、外挿法で使用するのに適していると考えられる。生物種の感受性分布における下方 5%(HC_5)が、対数正規分布の方程式により算出されている(Wagner & Lokke, 1991)。従って、この統計学的外挿法は、本リスク評価において使用されている。

HC_5 の 50%信頼限界下限値（HC_5-50%）としては、10 µg/L という結果が得られている。今回行った外挿で使用したデータセットには、多様な水生生物種と、長期影響に係る様々なエンドポイントが含まれている。急性試験において最も高い感受性を示した生物を含んでおり、データセットが感受性の高い生物群を見逃しているようには思われない。対象とされた生物の栄養状態は多岐にわたっており、いろいろな飼養方法も採られており、一次独立栄養生物、草食動物、藻や無脊椎動物を消費する魚類、他の魚や腐乱生物を消費する魚類などが網羅されている。

これらの項目に対して、魚類（様々な種類を含む）では比較的多く結果が、昆虫と軟体動物ではそれぞれ 1 件のみ結果が得られている。メソコスム（中規模管理下野外試験）や野外試験からは結果が得られておらず、導出された値を比較することはできない。データセット中の値には、上述の HC_5-50%以下のものもあり、1 つはミジンコ枝角類（*Ceriodaphnia dubia*）の値で、もう一つはブルックトラウト（*Salvelinus fontinalis*）の値である。ミジンコ枝角類（*Ceriodaphnia dubia*）においては、生殖への影響に関する NOEC は 4.7 µg/L で、同じ報告では、死亡に関する NOEC は 8.4 µg/L であった。これらの値は、施設間再現性評価試験からの値であり、18 箇所の独立機関の結果に由来する。同じ試験で、7 日間曝露での死亡と生殖に関する 50%影響濃度は 14 µg/L で、用量−反応曲線の勾配は急峻であった。ブルックトラウト（*Salvelinus fontinalis*）の NOEC は 10 µg/L で、上述の HC_5-50%値と等しかった。上記を考慮すると、より保護的な PNEC を得るためには、95%信頼下限値濃度（HC_5-95%）適用することが推奨される。したがって、HC_5-95%に基づくと、淡水生物の PNEC は、4 µg/L となる。

海水では、六価クロムは、おそらく塩分が非常に低い場合を除き、上述の値で指摘されているよりも毒性が低いことが予想される。海洋生物については、毒性データが十分に無いため、確率論的手法を使用して指針となる値を算出することができない。しかし、淡水種の長期 NOEC が、それらの少なくとも 3 段階の栄養取得状態について得られており、さらに付加的に海生栄養でも生息できる生物群（環形動物）の長期 NOEC も算出されている。そのため、ミジンコ枝角類（*Ceriodaphnia dubia*）における生殖に関する 4.7 µg/L という 14 日 NOEC が最低 NOEC として得られていることから、これにアセスメント係数 50 を適用して、海洋環境に関して 0.09µg/L という PNEC を導出することが妥当である。

六価クロムは、環境中ではある条件下で三価クロムへ変換されるため、三価クロムがもたらすと考えられる影響も考慮すべきである。水生生物への三価クロムの毒性については、別の CICAD でレビューされている（IPCS, 2009）。そこで得られたデータによると、三価クロムは、中硬度（炭酸カルシウム濃度が 50 mg/L を超えるような）の水中では、六価クロムよりも毒性は低いと思われる。三価クロムの PNEC も導出されているが、水に溶存している化合物濃度の言及がなされていることにも注意する必要がある。試験施設では、一般に、

水溶性の形の三価クロムを使用して試験が行われてきている。しかし、環境中では、六価クロムは、水溶性に乏しい三価クロムの形に還元されやすく、これには主として、水域中の微粒子(底質と懸濁物質)相が関連していると思われる。

淡水の六価クロムの PNEC 値(4 µg/L)と最も普遍的な自然水における諸クロム濃度とを比較した場合、ほとんどの場合において PNEC よりも総クロム濃度の方が低くなることが示されている。PNEC を超過する場合でも、総クロム量としての値として出されており、こうしたことから、天然クロムの生物学的利用能は極めて低くなるものと考えられる。しかし、もっと高い濃度でクロムが存在する場合があること、具体的には、三価クロムと六価クロムの濃度は、人為的放出源の近くで高いことが報告されている。例えば、使用されていない 1 軒の皮なめし工場の事例では、そこから 80 m 以内の河川水中では、遊離六価クロム濃度が 63 µg/L と測定されている。つまり、一般的には水生生物へのリスクは低いが、六価クロムが何らかの形で人為的に放出される場所の近辺では、水生生物へのリスクが存在する。海洋生物の PNEC と海洋環境中のクロム濃度を比較した場合、PNEC 値は、自然に生じる典型的な六価クロム濃度の下端にあり、したがって、非常に予防的なものになっていることが示唆されている。PNEC が極めて低い値となっていることの主な原因は、重要視した試験が、非常に感受性の高い淡水のエンドポイントに基づいているためある。一方で、毒性試験データは、海洋生物が淡水生物よりも感受性が高くはないということを示す傾向にあるため、淡水種由来の値の 4 µg/L で、海洋種を保護できることが示唆される。淡水生物について導かれた同様の結論(すなわち六価クロムは、局所的な汚染源がない限り、淡水生物への重大なリスクとはならない)が、海洋環境についても当てはまることになる。

底質に住む生物については、試験から得られたデータは不十分で、底質の PNEC を導出することはできない。EC の技術指針書(EC, 2003)によると、試験データを欠く場合には、平衡分配法を用いることが可能である。ただし、そのような手法を六価クロムについて使用しても、実際には極めて不確実性が高くなると考えられる。なぜなら、六価クロムは、ほとんどの底質で見られる条件下で三価クロムに還元され易く、形成された三価クロムは、水溶性(および生物学的利用能)が極めて低いの可能性が高いためである。

多くの試験において、六価クロムは 1 種の細菌に対して毒性を示すと指摘されている。ただし一方、多くの細菌では、高濃度の六価クロムに対して耐容性を示すことも明らかとなっている。一種の菌で行われた試験および複数の菌種を混合した群で行われた試験の両方にを、廃水処理プラントの PNEC 導出に使用することができる。廃水処理プラントの評価において重要な最小毒性値は 0.21 mg/L(*Microregma heterostoma* で報告された NOEC)で、EC の技術指針書(EC, 2003)によると、PNEC は、この報告された最小 NOEC にアセスメント係数 1 を用いて導出することができる。そのため、$PNEC_{微生物}$は 0.2 mg/L となり、この値をリスクの総合判定に使用することができる。しかし、試験的活性汚泥処理施設での試

験から、活性汚泥は、一度六価クロムの存在に順応すると、流入水中の濃度が六価クロムとして最大 10 mg/L まで耐容でき、その際、かなりの高濃度でも低効率的のわずかな還元しか示さないことが証明されている。この結果から、流入水中から六価クロムを定常的に受け入れ、そのため順応が生じている廃水処理施設については、上記で導出した PNEC は、非常に保護的な値となっていることが示唆されている。

陸生域に関しては、3 つの栄養段階の生物で、長期毒性試験データが得られている(植物、ミミズ、土壌処理に関係する微生物)植物は一般的に最も感受性が高い(明確な NOEC はミミズでは導出されていないが、EC_{50} は植物実験で判明した値よりも一般的に高い)。これらの試験から、最小 NOEC は、植物における、乾燥土壌 1kg あたり約 0.35 mg という値が得られている。EC の技術指針書(EC, 2003)によると、アセスメント係数 10 は適切で、$PNEC_{土壌}$は、乾燥土壌 1kg あたり 0.04 mg と推算される。EC の技術指針書(EC, 2003)では土壌の水分含量が重量で 11.8%(容量で 20%)とされており、これを使用すると、前述の値は、湿潤土壌 1 kg あたり約 0.03 mg という $PNEC_{土壌}$に相当する。

クロムは自然に存在する元素であり、環境において天然背景濃度を有する。測定データは、背景濃度が大きくばらつく可能性を示している。結果として、産業活動により環境中に放出が行われるれる際の、典型的な背景濃度を決定することは難しい。さらに、植物や土壌中の微生物叢が「利用できる」クロム量は通常は少なく(例えば全体の 0.1～1%)(Coleman, 1988)、六価クロムが土壌に放出されると、そのほとんどが容易に三価クロムへ還元されると報告されている。通常、土壌生物に対する毒性は、三価クロムの方が、六価クロムよりも低いと示されていることに注意が必要である。

従って、土壌生物へのリスク評価は非常に難しい。土壌の PNEC 値やほとんどの観察データは、ともに総クロムとして報告されており、六価クロムの生物学的利用能を明示したものはない。セクション 6.1.4 から、自然土壌には、総クロム濃度が、導出された PNEC をかなり上回っているものが多く存在することは明らかである。クロムの主要な形を考慮しておくことは重要である。自然土壌において、多くのクロムは低可溶性の三価クロム錯体として存在し、その生物学的利用能は乏しい。導出された PNEC は、そのような状況に対しては適切ではない。すなわち、土壌中のクロムの生物学的利用能に関するデータがこれ以上得られていないため、土壌生物における六価クロムのリスクを評価することは困難である。生物学的利用能の重要性を説明するために、欧州連合リスク評価書(EU, 2005)が、大規模な生産施設の近くで生息する生物種の調査に基づいて行った環境評価では、測定された土壌中の総クロム濃度が最高 1,000 mg/kg(すべて三価クロムとしてで、六価クロムとしては検出不可能であった)にまで上ったにも関わらず、クロムによる影響の証拠はほとんど確認されなかったと述べている。存在した生物種の中には、環境ストレスに対し感受性が高いものもおり、対象とされた植物や動物は、全般的に、その周辺地域において定型的

な集団をなしていると考えられた。

12. 国際機関によるこれまでの評価

国際がん研究機関(IARC)が、1973 年以降、様々な状況における、六価クロム化合物の評価を行っている。クロム化合物(後に六価クロム化合物に精製される)は、最初の評価の段階から、ヒトに対して発がん性を示す物質(グループ 1)に分類されている。この分類は、職業曝露された集団で肺がんの発生率が増加したことに基づいている。

この IARC の分類は、本 CICAD を公表に向けて作成している間に、最も新しい評価(Straif *et al.*, 2009; IARC, 2012)でも再確認されている。この最も新しい評価では、ヒトに肺がんを引き起こす*十分な証拠*があり、六価クロム化合物への曝露と鼻および副鼻腔のがんとの間に明らかな陽性の関連性がみられたと結論づけられている。中国における汚染飲用水と影響部位を検討した調査を含め、六価クロム化合物と胃がんとの間にも関連性があるのではないかとの評価が進められた。IARC の評価では、それらの調査では、六価クロムへの曝露と胃がんの関連性について厳密な証拠が構成されていないと結論づけている。

六価クロムに関する WHO の大気環境ガイドライン(WHO, 2000)は、ヒトにおける肺がんに基づいて策定されている。六価クロムの空気中濃度が 1 μg/m^3 の場合、生涯におけるがんの過剰リスクは 4×10^{-2} と推算された。空気中のクロム濃度は、六価クロムとしてではなく、総クロムとして表されることが多いことに注意すべきである。