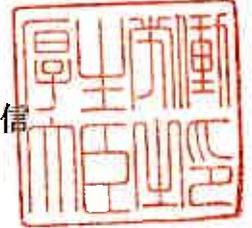




厚生労働省発生食 0905 第 4 号
平成 30 年 9 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 加藤 勝 信



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

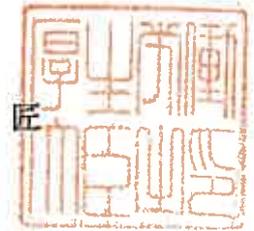
記

清涼飲料水の成分規格の改正について

厚生労働省発生食 0909 第 1 号
令和元年 9 月 9 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 根本



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

清涼飲料水の成分規格の改正について

令和元年 12 月 27 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
食品規格部会長 五十君 静信

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
食品規格部会報告について

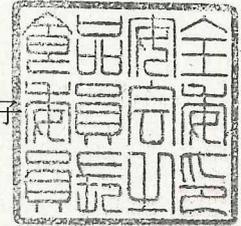
平成 30 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 4 号及び令和元年 9 月 9 日付け厚生労働省発生食 0909 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく清涼飲料水の規格基準の改正について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



府 食 第 4 8 6 号
平 成 2 4 年 5 月 1 0 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中の水銀の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

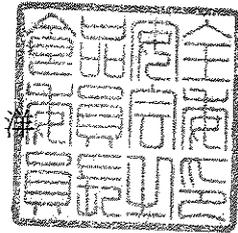
水銀の耐容一日摂取量を $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。



府食第 602号
平成30年9月18日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた、清涼飲料水中の六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

六価クロムの耐容一日摂取量を $1.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

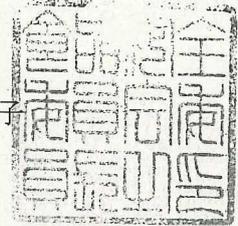


府 食 第 4 8 7 号
平 成 2 4 年 5 月 1 0 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のクロロ酢酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロロ酢酸の耐容一日摂取量を $3.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。



府食第306号

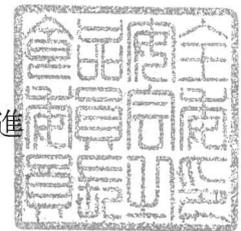
平成25年4月15日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



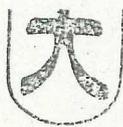
食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のジクロロ酢酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロロ酢酸の非発がん毒性を指標とした場合の耐容一日摂取量を12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、発がん性を指標とした場合耐容一日摂取量を12.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、発がんユニットリスクを 7.8×10^{-3} /(mg/kg 体重/日)とする。

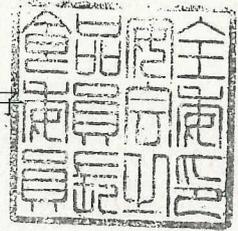


府 食 第 4 8 8 号
平 成 2 4 年 5 月 1 0 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号をもって貴省から当委員会に意見を求められた清涼飲料水中のトリクロロ酢酸の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリクロロ酢酸の耐容一日摂取量を $6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とする。

清涼飲料水評価書

水銀

2012年5月

食品安全委員会

目 次

	頁
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価対象物質の概要	5
1. 起源	5
2. 用途	5
3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状	5
4. 現行規制等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 毒性に関する科学的知見	6
(1) 体内動態	6
(2) 実験動物等への影響	6
(3) ヒトへの影響	21
2. 国際機関等の評価	22
3. 曝露状況	25
III. 食品健康影響評価	26
略号	32
＜参照＞	33

<審議の経緯>

2003年 7月 1日	厚生労働大臣より清涼飲料水中の水銀の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年 7月 18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 8月 17日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2010年 7月 16日	第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2010年 10月 25日	第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2011年 1月 31日	第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2012年 1月 27日	第7回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2012年 3月 15日	第423回食品安全委員会報告
2012年 3月 15日	より 2012年 4月 13日 国民からの御意見・情報の募集
2012年 5月 7日	化学物質・汚染物質専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2012年 5月 10日	第430回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）	熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9日から

**** : 2011年1月13日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子一**

津金昌一郎

遠山千春*

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鰐渕英機

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

青木康展*

安藤正典*

圓藤吟史*

圓藤陽子*

太田敏博**

川村 孝

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

長谷川隆一**

花岡研一

広瀬明彦*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐渕英機

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一* (座長代理)

青木康展**

圓藤吟史*

圓藤陽子*

香山不二雄

熊谷嘉人*

渋谷 淳**

白井智之

祖父江友孝

田中亮太*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦*

広瀬明彦*

増村健一*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐渕英機*

** : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、水銀の食品健康影響評価を行った。

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀、無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀、アシル水銀等）に分けられる。このうち、有機水銀（食品を経由して摂取するメチル水銀）については、食品安全委員会において、魚介類等に含まれるメチル水銀について、食品健康影響評価を行い、ハイリスクグループを胎児として、妊婦している方もしくは妊娠している可能性のある方の耐容週間摂取量（TWI）を $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hg として）とする評価結果を平成 17 年に通知している。一方、一般的に飲料水中に存在する水銀については、ほぼ全て Hg^{2+} の形と考えられていることから、本評価の対象を無機水銀とした。

無機水銀の評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ハムスター、マウス、ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。

ヒトに対する健康影響として、無機水銀の経口摂取による心血管系、消化管、腎臓及び肝臓に対する急性影響、金属水銀の吸入や塩化水銀（Ⅰ）の経口摂取による中毒並びに中枢神経系に対する慢性影響が報告されている。

実験動物に対する非発がん毒性としては、塩化水銀（Ⅱ）の経口投与による腎毒性が特徴的であるが、発生毒性、生殖毒性も報告されている。

発がん性については、ヒトでは十分な証拠は得られていない。しかし、塩化水銀（Ⅱ）の強制経口投与によってラットの前胃と甲状腺に弱い発がん性を示したとする限定的な証拠があることから、発がん性の可能性も含めた評価を行うこととした。

遺伝毒性については、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、耐容一日摂取量（TDI）の算出が適切であると判断した。

発がん性に関する TDI については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん性試験における雄での前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺癌に基づき、無毒性量（NOAEL）は $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日であり、これに不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性の可能性 10）を適用して、 $1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出した。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットの 6 か月間強制経口投与試験における腎重量の増加に基づく、最小毒性量（LOAEL）は $0.23 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日（水銀として）であり、これに不確実係数 300（種差 10、個体差 10、より慢性に近い 6 か月間の亜急性試験の LOAEL を使用していること及び臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性を考慮した 3）を適用して、 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出した。

以上のことから、より低い値となった非発がん毒性に関する TDI を採用し、無機水銀の TDI を $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日（水銀として）と設定した。

I. 評価対象物質の概要

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀、アシル水銀等）に分けられる。このうち、食品を経由して摂取する主な有機水銀であるメチル水銀については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」（平成17年8月4日付け府食第762号をもって評価結果を通知）として食品健康影響評価が取りまとめられ、ハイリスクグループを胎児として、妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性のTWIを2 µg/kg 体重/週（Hgとして）としている。

一方、一般的に飲料水中に存在する水銀については、ほぼ全て Hg²⁺の形と考えられていることから、本評価の対象を無機水銀とした。

1. 起源

自然水中ではまれに水銀鉱床等の地帯を流れる河川に由来するほか、工場排水、下水などから混入することがある。

2. 用途

乾電池、蛍光灯、体温計、計量器、電気機器、アマルガム（歯科用、合金用）合成化学用（触媒）等。（参照1）

3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状

水銀には様々な化学形態があるが、本評価書に記載したものの分子式、分子量を以下に示す。

	金属水銀	塩化水銀(I)	塩化水銀(II)	酢酸水銀(II)
CAS No.	7439-97-6	10112-91-1	7487-94-7	1600-27-7
分子式	Hg	Hg ₂ Cl ₂	HgCl ₂	(C ₄ H ₆ O ₄ Hg/ Hg(CH ₃ COO) ₂)
分子量	200.59	472.09	271.52	318.70
物理的性状	無臭、銀色の流動性液状重金属	白色の結晶性粉末	白色の結晶又は粉末	白色の結晶又は白色の結晶性粉末
融点(°C)	-39	400~500	276	178
沸点(°C)	357	(昇華点)	302	融点以上で分解
比重(水=1)	13.5	7.15 g/cm ³	6.5 g/cm ³	3.28 g/cm ³
水溶解度(g/100 mL)	溶けない	溶けない	7.4 (20°C)	40 (20°C)

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.0005 (水銀の量に関して)

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.00005 mg/L
(水銀の量に関して)

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L) : 無機水銀 0.006 (第4版)

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 無機水銀 0.002

EU (mg/L) : 0.001

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、WHO 環境保健基準、国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 2~8)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

金属水銀は常温で液体であり、蒸気圧も高い。そのため、主要な体内進入経路は吸入であり、約80%が肺により吸収される。金属水銀の経口摂取による消化管からの吸収は0.01%と少ない。一方、無機水銀化合物の主要な体内進入経路は経口であり、消化管で吸収される。無機水銀化合物の吸入による肺での吸収は少ない。無機水銀の腸管からの吸収量は、溶解度、分解性、腸管のpH、年齢、食餌、栄養状態等によって異なる。溶解度の低い一価水銀化合物は二価水銀化合物より吸収されにくい。げっ歯類において、塩化水銀 (II) の経口投与による吸収率は幼若個体の方が高い (参照3)。食物から摂取された無機水銀は、約7~8%が吸収される。化合物の種類にもよるが、水からの吸収は15%又はそれ以下であると考えられている (参照8)。

金属水銀は脂溶性であるため体内にくまなく分布し、容易に血液-脳及び胎盤関門を通過する。一方、二価の無機水銀は脂溶性が低いため、血液-脳及び胎盤関門を通過する量は、メチル水銀や金属水銀と比べてはるかに少ない。無機水銀は肝臓と腎臓に容易に蓄積し、腎臓は主要な標的器官である。また、無機水銀は乳汁に移行する (参照3)。

無機水銀の代謝はヒトでも実験動物でもすべての形態において同様である。金属水銀及び無機水銀化合物は、吸収されると酸化・還元を繰り返す。金属水銀は赤血球、肺、肝臓等で酸化され、二価の陽イオンとなる (参照3)。

無機水銀の主要な排泄経路は尿と便であり、呼気、汗、及び唾液への排泄は非常に少ない。ヒトにおける生物学的半減期は約1~2か月とされている (参照 2、3)。

(2) 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

塩化水銀 (II) のラットの経口半数致死量 (LD₅₀) 値は年齢によって異なり、35~105 mg/kg 体重/日と報告されている (参照 9)。これは水銀に換算すると 25.9~77.7 mg/kg 体重/日である。ラット及びマウスに、致死量以下の塩化水銀 (II) を単回経口投与した場合、血液生化学的変化並びに肝臓及び腎臓への影響がみられている (参照 10、11)。

② 亜急性毒性試験

a. 16日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁マウス（雌雄、各投与群5匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、5、10、20、40、80 mg/kg 体重/日；水銀として0、3.7、7.4、14.8、29.6、59.1 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の16日間強制経口投与試験（16日間で12日投与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表1に示す。

80 mg/kg 体重/日投与群では、ほとんどすべての動物が投与開始後4日以内に死亡した（雄5/5；雌4/5）。40 mg/kg 体重/日投与群の雄で1匹のみが4日目に死亡した。投与による体重増加の抑制はなかったが、臓器重量への影響がみられている。雄の全投与群で腎の絶対及び相対重量の増加、雌の全投与群で腎相対重量の増加、雌の40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で腎絶対重量の増加がみられた。さらに、雌では40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の減少、20 mg/kg 体重/日以上で胸腺絶対重量の減少がみられた。

対照群と40 mg/kg 体重/日投与群の腎臓、肝臓、脳組織について、水銀濃度の測定が行われた。対照群では、いずれの組織においても0.5 ppm以下であった。40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓（雄171 ppm、雌116 ppm）、肝臓（雄35 ppm、雌29 ppm）での水銀濃度が高く、脳組織（雌雄1 ppm以下）では低かった。

病理組織検査において、腎臓の急性尿細管壊死が、雌雄の80 mg/kg 体重/日の投与群（雄5/5、雌5/5）及び雄の40 mg/kg 体重/日投与群（2/5）で認められた（参照12）。

表1 マウス16日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
80 mg/kg 体重/日 （水銀として59.1 mg/kg 体重/日）	死亡（5/5匹）	死亡（4/5匹） 急性尿細管壊死
40 mg/kg 体重/日以上 （水銀として29.6 mg/kg 体重/日）	死亡（1/5匹） 急性尿細管壊死	腎絶対重量の増加 肝絶対/相対重量の減少
20mg/kg 体重/日以上 （水銀として14.8mg/kg 体重/日）	—	胸腺絶対重量の減少
5 mg/kg 体重/日以上 （水銀として3.7 mg/kg 体重/日）	腎絶対/相対重量の増加	腎相対重量増加

b. 6か月間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁マウス（雌雄、各投与群10匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日；水銀として0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の6か月強制経口投与試験（26～27週間、週5日投与）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

塩化水銀（Ⅱ）の影響による死亡はなかったが、強制経口投与時の事故により2匹が死亡している。雄の20 mg/kg 体重/日投与群において、最終体重の低下がみられた。雄の5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の絶対重量が増加し、10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の相対重量が増加した。

脳、心臓、肝臓の絶対重量も有意に減少したが、NTP（National Toxicology Program）はこれらの変化は体重減少の二次的影響であるとしている。また、血液生化学検査が行われたが、生物学的に有意な変化はみられなかった。

水銀濃度の測定が肝臓、腎臓、脳組織について行われた。高用量になるにつれて水銀濃度が高くなる傾向があり、また、腎臓で最も高く、脳組織で最も低かった。

病理組織検査において、雄のみに腎臓への影響が認められている。雄の 5 mg/kg 体重/日以上での投与群で尿細管上皮の細胞質空胞化の発生頻度と重篤度が上昇した。(参照 12)。

表 2 マウス 6 か月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)	最終体重低下	毒性所見 なし
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	腎相対重量の増加	
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎絶対重量の増加、 腎尿細管上皮細胞質空胞化の 増悪	
2.5 mg/kg 体重/日 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	

c. 2 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer344 (F344) ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日) の 2 週間強制経口投与試験 (14 日間で 12 日間投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

2.5 mg/kg 体重/日以上で雄の腎相対重量の増加、5 mg/kg 体重/日以上での投与群で雌の腎相対重量の増加、雄の尿中のアルカリフォスファターゼ (ALP) とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇、雌の尿中の乳酸脱水素酵素 (LDH) の上昇、雌雄の腎の尿細管壊死が認められた。10 mg/kg 体重/日以上で、雌雄の尿中の γ グルタミルトランスフェラーゼ (γ GTP)、雄の LDH の上昇が認められた (参照 13)。

表 3 ラット 2 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	尿中 γ GTP 及び LDH の上昇	尿中 γ GTP の上昇
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	尿中 ALP 及び AST の上昇、 腎尿細管壊死	腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	腎相対重量の増加	毒性所見なし
1.25mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

d. 16 日間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 16 日間強制経口投与試験 (16 日間で 12 日間投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。塩化水銀（Ⅱ）の投与によって、雌雄で体重増加の抑制、臓器重量の増加（腎臓）がみられている。雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で試験終了時の最終体重が低下した。雄の 2.5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の絶対及び相対重量が増加した。

水銀濃度の測定が腎臓、肝臓、脳組織について行われ、腎臓中の水銀濃度が最も高いことが示されている。最高用量（20 mg/kg 体重/日）の投与群における水銀濃度の平均値は、腎臓では雄 45.5、雌 43.4 ppm、肝臓では雄 5.7、雌 4.4 ppm、脳組織では 0.5 ppm 以下であった（対照群では全組織で 1 ppm 以下）。

腎臓の病理組織検査が行われ、塩化水銀（Ⅱ）の投与による尿細管壊死を伴う腎症が認められている。急性尿細管壊死が雄の 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加し、雄の方が雌より重篤であった（参照 12）。

表 4 ラット 16 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日 (水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)	死亡 (2/5)	急性尿細管壊死 最終体重低下
10 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)	急性尿細管壊死	—
5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	—	腎絶対/相対重量の増加
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	腎絶対/相対重量の増加	毒性所見なし
1.25 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

e. 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

4 週齢の Wistar ラット（雌雄、各投与群 5 匹、対照群 10 匹）における塩化水銀（Ⅱ）（75、150、300 ppm）の 4 週間混餌投与試験が行われた。CICAD の換算によれば、体重 1kg 当たりの 1 日投与量は、雄 5、10、20 mg/kg 体重/日、雌 5.5、11.1、22.2 mg/kg 体重/日（水銀として、雄 3.7、7.4、14.8、雌 4.1、8.2、16.4mg/kg 体重/日）となる。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

全投与群で塩化水銀（Ⅱ）による影響がみられている。飲水量の低下が全投与群でみられた（P 値不明）。摂食量の低下及び成長遅延が雌雄の 300ppm 投与群でみられた（P 値不明）。

尿検査において、雄のみに有意な変化がみられている。尿比重の低下が雄の 300ppm 投与群のみでみられ（P<0.02）、尿中ケトンの上昇が雄の全投与群でみられた（P<0.02）。用量反応関係はみられないが、尿中上皮細胞の増加が雄の 75ppm 投与群のみで認められた。

血液生化学検査において、血漿中 AST 及び ALP 活性の上昇が、雌雄の 300ppm 投与群でみられた（P<0.05）。これに加えて、雌の 300ppm 投与群では血漿中ナトリウム及び無機リン酸濃度が上昇した（P<0.05）。

臓器重量への影響が、腎臓、副腎、及び肝臓において認められた。腎絶対重

量の減少が雄の 300ppm 投与群のみでみられたが (P<0.02)、腎相対重量の増加が雌雄の全投与群でみられた (P<0.05)。副腎絶対重量の減少が雌の 300ppm 投与群のみでみられ (P<0.03)、副腎相対重量の増加が雄の 300ppm 投与群のみでみられた (P<0.03)。肝絶対重量の減少が雄の 150ppm 以上の投与群と雌の 300ppm 投与群でみられた (P<0.03)。

300ppm においてみられたこれらの影響のほとんどが、150ppm においてもみられたが、その程度は 300ppm より軽微であった。

病理組織検査においては、全投与群でネフローゼと尿蛋白円柱が認められ、これらは 75 ppm で最も顕著であった (参照 14)。

表 5 ラット 4 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (水銀として 雄 14.8 mg/kg 体重/日 雌 16.4 mg/kg 体重/日)	尿比重の低下、 血漿中 AST 及び ALP の上昇、 腎絶対重量の減少、 副腎相対重量の増加	血漿中 AST、ALP、Na 及び無機リン酸の上昇、 副腎絶対重量の減少、 肝絶対重量の減少
150 ppm 以上 (水銀として 雄 7.4 mg/kg 体重/日 雌 8.2 mg/kg 体重/日)	腎の相対重量増加、 肝絶対重量の減少	腎の相対重量増加
75 ppm 以上 (水銀として 雄 3.7 mg/kg 体重/日 雌 4.1 mg/kg 体重/日)	尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加 (75 ppm のみ)、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱	腎相対重量の増加、 ネフローゼ、尿蛋白円柱

f. 2 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

Brown-Norway ラット (体重 200 g、性別不明、投与群 5 匹、対照群 1 匹) における塩化水銀 (II) (3 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 2.2 mg/kg 体重/日、対照群 ; 水) の 2 か月間 (週 2 日) 強制経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

投与開始 2~3 週間後、投与群では体重減少と脱毛がみられた。30~40 日後、投与群では 5 匹中 2 匹が死亡した。尿及び血液検査において、蛋白尿症はみられず、クレアチニン及び尿窒素レベルも正常であった。病理組織検査では、投与群の回腸と結腸において、腸腺基底膜の異常な IgA 沈着、基底膜及び固有層での異常な IgG 沈着を伴う病変が認められた。また、投与群の腎臓においても、糸球体の IgG 沈着が認められている (参照 15)。

表 6 ラット 2 か月間亜急性毒性

投与群	性別不明
3 mg/kg 体重/日 (水銀として 2.2 mg/kg 体重/日)	死亡 (2/5 匹)、体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着

g. 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における塩化水銀 (II) (0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.23、0.46、0.92、1.9、3.7 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 6 か月間強制経口投与試験 (26-27

週間、週 5 日投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

全投与群において、すべての動物が試験終了時まで生存していた。投与による体重低下と腎臓重量の増加がみられている。雌の全投与群と、雄の最高用量の投与群 (5 mg/kg 体重/日) では試験終了時の最終体重が有意に低下していたが、雌の 0.625 mg/kg 体重/日以下では、用量相関性が認められなかった。雄では全投与群で腎の絶対及び相対重量が有意に増加していた。雌では最低用量 (0.312 mg/kg 体重/日) の投与群で腎の相対重量が有意に増加し、次に低い用量である 0.625 mg/kg 体重/日以上投与群では腎の絶対及び相対重量が有意に増加していた¹。

腎臓、肝臓、脳組織における水銀濃度が測定され、用量が高くなるにつれて組織中の水銀濃度が高くなる傾向があった。腎臓中の水銀濃度が最も高く、脳組織中が最も低いことが示されている。

試験終了後に剖検が行われた。本試験を実施した NTP は雄の投与群に顆粒腎、副甲状腺及び甲状腺の腫大を伴う肉眼的変化が認められたとしている。これらは慢性腎症に伴う変化だと考えられるが、用量、発生頻度等の詳細は不明である。病理組織検査において、雄の投与群では生物学的に有意な腎症の重症化²が認められた。腎症を特徴付ける病理所見は、尿細管再生巣、基底膜肥厚、及び硝子円柱を有する散発性拡張型尿細管であった。雄の対照群においても非常に軽度 (minimal) な慢性腎症がみられたが、雄の 1.25 mg/kg 体重/日以上投与群において、軽度 (mild) の腎症が増加した³。一方、雌では最高用量 (5 mg/kg 体重/日) の投与群のみに、非常に軽度 (minimal) な腎症が統計学的に有意に増加しているが、NTP は雌には生物学的に有意な変化は認められなかったとしている (参照 12)。

CICAD では、0.625 mg/kg 体重/日以上投与群において、雌雄で腎の絶対及び相対重量の増加がみられることから、NOAEL を 0.312 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.23 mg/kg 体重/日) としている (参照 3)。

¹ 腎相対重量は、雄で 10~19%、雌で 7.6~22%増加していた。

² すべての動物に対して腎臓の病理組織検査を行い、腎症の重篤度を 4 段階 (minimal、mild、moderate、marked) で評価している。影響を受けている尿細管が 25%より少ない場合は最も重篤度の低い minimal、75%より多い場合は最も重篤度の高い marked に分類している。

³ 雄における軽度 (mild) の腎症は、対照群及び 0.3125 mg/kg 体重/日投与群では 0/10 であったが、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ 1/10、4/10、3/10、4/10 であった。NTP は Fisher's 検定を行っているが、0.625 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的な有意差はない。

表7 ラット6か月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	最終体重低下	腎症の増加
1.25 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)	腎症の重症化	最終体重低下(用量相関性あり)
0.625 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.46 mg/kg 体重/日)	—	腎絶対重量の増加
0.312 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 0.23 mg/kg 体重/日)	腎の絶対及び相対重量の増加	最終体重低下(用量相関性なし) 腎相対重量の増加

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2年間慢性毒性試験(マウス)

B6C3F₁ マウス(雌雄、各投与群 60 匹)における塩化水銀(Ⅱ)(0、5、10 mg/kg 体重/日;水銀として0、3.7、7.4 mg/kg 体重/日)の2年間(週5日)強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

投与開始後15か月の中間評価において、体重への影響はみられなかったが、腎重量への影響がみられた。雄では、両投与群で腎の絶対重量が増加し、高用量群(10 mg/kg 体重/日)で腎の相対重量が有意に増加した。雌では両投与群で腎の相対重量が有意に増加した。また、腎尿細管への影響が認められた。対照群の腎臓において、特に雄で、主に近位曲尿細管の細胞質に脂質を含んでいたと考えられる空胞がみられたが、両投与群の雄では尿細管上皮における細胞質空胞化の重篤度が上昇した。さらに、鼻腔嗅上皮への影響が認められ、雌雄の高用量投与群の鼻腔において、嗅上皮の炎症及び化生の発生頻度が上昇した。

雄の生存率に対する影響はみられなかったが、雌の高用量投与群では生存率が有意に低下した。全試験期間を通して、投与群の平均体重の対照群との差は10%以内であり、体重への影響はみられなかった。

2年間の試験終了後、腎臓、鼻腔、前胃における腫瘍性又は非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、統計解析が行われた。腫瘍性病変の背景頻度は、蒸留水の強制経口投与による雄の尿細管腫瘍が0%(0/205)であった。塩化水銀(Ⅱ)による影響として、非腫瘍性の増殖性病変である腎症の重症化、鼻腔嗅上皮化生の発生頻度上昇がみられたが、腫瘍性病変の発生頻度に統計学的に有意な変化はみられなかった。このうちの腎症について、雄では対照群でも発生しており(80%)、雄の両投与群における腎症の発生頻度に有意な上昇はみられなかったが(両投与群90%)、腎症の重篤度を示すスコア⁴の平均値が有意に上昇した(対照群1.08、低用量群1.74、高用量群2.51; P<0.001)。一方、雌では、両

⁴腎症の重篤度は、切片で観察された局所性病変の数と範囲に基づいて4段階に分類し(minimal: 3病変以下、mild: 4~8病変、moderate: 8~12病変、marked: 12病変以上)、点数化を行っている(minimal=1, mild=2, moderate=3, marked=4)。

投与群で腎症の発生頻度（対照群 43%、低用量群 86%、高用量群 84%）及び重篤度を示すスコアの平均値（対照群 0.47、低用量群 1.02、高用量群 1.24； $P<0.001$ ）が有意に上昇した。腎症の病理組織学的特徴は、基底膜の肥厚及び細胞質の乏しい小型好塩基性細胞を伴う近位尿細管がみられることであり、影響を受けた尿細管が硝子円柱を含むこともあった。また、尿細管及び毛細血管を取り巻く間質において、リンパ球の局所的な集合がみられた。糸球体の基底膜肥厚やボーマン嚢拡張がみられることもあった。一方、15 か月の中間評価でみられた尿細管上皮細胞質の空胞化は確認できなかった。

腎臓における腫瘍性病変として、雄で尿細管腺腫（対照群 0/50、高用量群 2/49）と尿細管腺癌（対照群 0/50、高用量群 1/49）が発生したが統計学的な有意差はなく、NTP は不明確な所見（uncertain findings）としている（参照 12）。

この試験を実施した NTP は、塩化水銀（II）の Maus における発がん作用はないと結論付けている（参照 12）。

表 8 マウス 2 年間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日 （水銀として 7.4 mg/kg 体重/日）	腎相対重量の増加、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇、 尿細管腺腫及び尿細管腺癌（有意 差なし）	生存率低下、 嗅上皮の炎症及び化生の 発生頻度上昇
5 mg/kg 体重/日以上 （水銀として 3.7 mg/kg 体重/日）	腎絶対重量の増加、 尿細管上皮空胞化の増悪*、 腎症の重症化	腎相対重量の増加、 腎症の発生頻度上昇及び 重症化

*：投与開始後 15 か月の中間評価の際に認められたが、試験終了時には確認できなかった。

b. 350 日間慢性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（週齢、性別、個体数不明）における塩化水銀（II）（水銀として 7 mg/kg 体重/日）の 350 日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

尿細管細胞において、水腫様変性や剥離が認められた。近位尿細管のリソソームの変性、糸球体基底膜の肥厚が認められた（参照 16；参照 3、8 より引用）。

表 9 ラット 350 日間慢性毒性試験

投与群	性別不明
水銀として 7 mg/kg 体重/日	尿細管の水腫様変性及び剥離、 近位尿細管のリソソームの変性、 糸球体基底膜の肥厚

c. 2 年間慢性毒性試験（ラット）

F344 ラット（雌雄、各投与群 60 匹）における塩化水銀（II）（0、2.5、5 mg/kg 体重/日；水銀として 0、1.9、3.7 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の 2 年間（週 5 日）強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

雄の全投与群の生存率は対照群よりも有意に低く、低用量群（2.5 mg/kg 体

重/日)でも死亡率が上昇している。雄の高用量群(5 mg/kg 体重/日)のうち、試験終了前に死亡した個体の84%(38/45)に中程度(moderate)~重度(marked)の病理組織学的変化を伴う腎症が認められ、このことが生存率の低下に寄与すると推測されている。一方、雌の全投与群の生存率は対照群との間に有意差がなく、高用量群でも死亡率の上昇がみられていない。

塩化水銀(II)の投与による体重増加の抑制がみられている。低用量の投与群では、雄の91週以降の体重が対照群と比べて11~16%少なかったが、雌の体重は全試験期間を通して対照群と同程度であった。高用量群では、試験2年目の体重が、対照群と比べて雄では11~22%、雌では11~16%少なかった。ただし、統計学的な検討は行われていない。

投与開始後15か月の中間評価において、両投与群で雌雄の腎相対重量と、雌の脳相対重量の有意な増加が認められた。病理組織検査において、両投与群の雄では慢性腎症の重症化がみられ、高用量群では重篤度の上昇がみられた。さらに、雌雄の高用量投与群において、前胃上皮の肥厚(アカントーシス;棘細胞増生)が認められた。

2年間の試験終了後、腎臓、前胃、甲状腺、乳腺、鼻腔における腫瘍性又は非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、ロジスティック回帰分析が行われた。その結果、投与による有意な腎症の重症化、尿細管過形成の発生頻度上昇、前胃扁平上皮の乳頭状過形成及び乳頭腫の発生頻度上昇、鼻粘膜炎の発生頻度上昇が認められた。

まず、腎臓における非腫瘍性病変としては、腎症が雄では対照群を含むほぼすべての個体でみられたが、投与による重症化が認められている。腎症の重篤度を示すスコア⁵が算出され、その平均値は、雄では両投与群で有意に上昇したが、雌では有意な上昇はみられなかった。さらに、雄では、高用量群で病的な尿細管過形成の発生頻度が有意に上昇した(高用量24%、12/50;対照群6%、3/50)。雌では、尿細管過形成の発生頻度に有意な上昇はみられなかった。

また、腎臓における腫瘍性病変として、尿細管腺腫が投与群においてみられたが(雄の高用量投与群5/50、10%、P=0.160;雌の高用量投与群2/50、4%、P=0.211)、対照群(雄4/50、8%;雌0/50、0%)と比べて発生頻度に有意差はなかった。なお、尿細管腺腫の背景頻度(historical incidence)は雄0.8%(2/263)、雌0%(0/265)であった。

次に、前胃における非腫瘍性の増殖性病変として、前胃を裏打ちする重層扁平上皮の乳頭状過形成がみられ、両投与群の雄(低用量32%、16/50;高用量70%、35/50)と高用量投与群の雌(40%、20/50)において、対照群(雄6%、3/49;雌10%、5/50)と比べて発生頻度が有意に上昇していた。さらに、前胃における腫瘍性病変として扁平上皮乳頭腫が認められ、高用量群の雄(24%、12/50)では、対照群(0%、0/50)と比べて有意な発生頻度の上昇が認められた。前胃扁平上皮乳頭腫の背景頻度は0.4%(1/264)であった。し

⁵ 腎症の重篤度は、腎症に特徴的な病理組織学的変化(糸球体及び尿細管基底膜の肥厚、糸球体硬化、尿細管拡張と円柱形成を伴う尿細管上皮の変性及び萎縮、間質繊維化、慢性的炎症)に基づき、minimal(影響を受けている尿細管が25%より少ない)からmarked(影響を受けている尿細管が75%より多い)の4段階に分類し、点数化を行っている(minimal=1、mild=2、moderate=3、marked=4)。

かし、この2年間試験において、扁平上皮癌は発生していない。

一方、甲状腺における腫瘍性病変として、濾胞細胞癌がみられ、雄の高用量群において発生頻度がわずかに上昇したが（対照群：1/50、2%、P=0.017、低用量群：2/50、4%、P=0.368、高用量群：6/50、12%、P=0.044）、濾胞細胞腺腫又は過形成の発生頻度上昇を伴っておらず、癌と腺腫を併せた腫瘍性病変の有意な発生頻度上昇はみられていない（対照群：2/50、4%、P=0.062、低用量群：6/50、12%、P=0.061、高用量群：6/50、12%、P=0.091）。NTPはこれらを不明確な所見（uncertain findings）としている。

また、鼻腔における非腫瘍性病変として、鼻粘膜の炎症が雄の高用量群及び雌の両投与群で有意に増加した（参照12）。

本試験を実施したNTPは、塩化水銀(II)のラットにおける発がん作用について、2年間強制経口投与による前胃扁平上皮乳頭腫の発生率上昇に基づき、雄のF344ラットではいくらかの発がんの証拠がある（some evidence）と結論付けている（参照12）。また、CICADでは、本試験でみられた甲状腺の濾胞細胞腺腫及びがん発生率のわずかな上昇も、塩化水銀(II)への曝露と関係がある、としている（参照3）。

WHOは、腎への影響に基づき、本試験のLOAELを1.9 mg/kg 体重/日としている（参照8）。

表10 ラット2年間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
5 mg/kg 体重/日 (水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)	腎尿管過形成の発生頻度上昇、 前胃上皮の肥厚、 前胃扁平上皮乳頭腫の発生頻度上昇、 甲状腺濾胞細胞癌の発生頻度上昇、 鼻粘膜の炎症増加	前胃上皮の肥厚、 前胃重層扁平上皮乳頭状過形成の発生頻度上昇
2.5 mg/kg 体重/日以上 (水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)	生存率低下、腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮乳頭状過形成の発生頻度上昇	腎及び脳の相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加

④ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖・発生毒性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（雌雄、各投与群25匹）における塩化水銀(II)（0、0.25、0.50、1.00 mg/kg 体重/日、水銀として0、0.185、0.37、0.74 mg/kg 体重/日）の強制経口投与が行われた。F₀雄動物に対しては、雌との交配前（40日間又は精子形成1周期分に相当する期間）及び交配期間（21日間）を通じて投与を行い、F₀雌動物に対しては、雄と交配前（16日間もしくは卵形成1周期分に相当する期間）、交配期間（21日間）、妊娠期間（21日間）及び哺育期間（21日間）を通じて投与を行った。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。受胎率は対照群で44%であり、すべての投与群では16%に低下したが、用量相関性はみられなかった。一腹当たりの平均出生児数に影響がみられなかったが、出生率は高用量群のみで有意に低下した（対照群96.00%、高用量群15.00%）。哺育児の生存率には影響がみられなかった。臨床検査や病理組織検査のいずれにおいても、塩化水銀(II)の影響は認められなかった（参照17）。

表 11 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	雌
1.00 mg/kg 体重/日 (水銀として0.74 mg/kg 体重/日)	受胎率：16%、出生率：15%
0.50 mg/kg 体重/日 (水銀として0.37 mg/kg 体重/日)	受胎率：16%、出生率：93%
0.25 mg/kg 体重/日 (水銀として0.185 mg/kg 体重/日)	受胎率：16%、出生率：93%
0 mg/kg 体重/日	受胎率：44%、出生率：96%

b. 生殖・発生毒性試験 (ラット)

30日齢のSprague-Dawleyラット (雌、各投与群10匹) における塩化水銀 (II) 0、1、2 mg/kg体重/日 (水銀として0.0、0.74、1.48 mg/kg体重/日) の60日間強制経口投与が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

母動物への影響としては、投与開始30日以降に両投与群で体重減少がみられたが (<10%)、水銀中毒を示す身体的徴候は観察されなかった。高用量群では、有意な一腹当たりの総着床胚数の減少と死亡着床胚 (胚吸収や発育停止を示す) の増加が認められたが、黄体数に変化はなく、排卵への影響はみられなかった。母動物においては、有意な血漿中プロゲステロン濃度の低下と下垂体に含まれるLHの減少が認められているが、受胎率は示されていない (参照18)。

表12 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	母動物	児動物
2 mg/kg体重/日 (水銀として1.48 mg/kg体重/日)	血漿中プロゲステロン濃度低下、下垂体LH減少	総着床胚数の減少、死亡着床胚の増加
1 mg/kg体重/日以上 (水銀として0.74 mg/kg体重/日)	体重減少	毒性所見なし

c. 生殖・発生毒性試験 (ラット)

Wistarのアルビノラット (性成熟後の雄、各投与群44匹) における塩化水銀 (II) 0、50、100 ppm (0、4、8 mg/kg体重/日 (水銀として0.0、2.96、5.92 mg/kg体重/日)) の90日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表13に示す。

両投与群において精巣の絶対及び相対重量が有意に増加し、副生殖腺の絶対及び相対重量が減少した。血清中テストステロン濃度の変動も観察された。吻側精巣上体の精子数及び運動精子の割合が有意に減少した。精巣組織においては、高用量群で精上皮の崩壊、両投与群で円形精子減少及び成熟精子減少が観察され、精子形成の障害が認められた。各投与群6匹の雄を非投与雌と交配させたところ、高用量群で交尾率が有意に低下し、両投与群で妊娠10日の一腹当たりの生存胚数が有意に減少し、受胎能の低下が認められた (参照19)。

表13 ラット生殖・発生毒性試験

投与群	親動物（雄）
100 ppm（8 mg/kg体重/日） （水銀として5.92 mg/kg体重/日）	精上皮の崩壊、交尾率低下（50%）
50 ppm（4 mg/kg体重/日） （水銀として2.96 mg/kg体重/日） 以上	精巣の絶対・相対重量増加、副生殖腺の絶対・相対重量減少、血清中テストステロン濃度の変動、吻側精巣上体の精子数減少・精子運動性低下、精細管上皮の成熟精子減少、一腹当たりの生存胚数減少

d. 2世代生殖・発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 20 匹、購入時 30～35 日齢）に塩化水銀（Ⅱ）（雄 0.0、0.50、1.00、2.00 mg/kg 体重/日（水銀として 0.0、0.37、0.74、1.48 mg/kg 体重/日）、雌 0.0、0.75、1.50、3.00 mg/kg 体重/日（水銀として 0.0、0.55、1.11、2.22 mg/kg 体重/日））が強制経口投与され、雌雄の生殖能に対する影響を調べるための 2 世代生殖・発生毒性試験が行われた。F₀ では、高用量群の雌雄で毒性影響を示す臨床症状が観察されたため、雄は 44 日目から 2.00 mg/kg 体重/日を 1.50 mg/kg 体重/日（水銀として 1.11 mg/kg 体重/日）に、雌は 28 日目から 3.00 mg/kg 体重/日を 2.50 mg/kg 体重/日（水銀として 1.85 mg/kg 体重/日）に、それぞれ投与量が減らされた。F₀ 雄動物に対しては、雌との交配前（60 日間又は精子形成 1 周期分に相当する期間）及び交配期間（21 日間）を通して投与が行われ、F₀ 雌動物に対しては、雄との交配前（16 日間又は卵形成 1 周期分に相当する期間）、交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して投与が行われた。すべての F₀ 動物が交配に用いられ、高用量群を除いて十分な数の F₁ が得られたため、低用量群と中用量群における離乳後の F₁ 児動物には、親動物と同様な塩化水銀（Ⅱ）の強制経口投与が行われ、F₂ の出生まで観察された。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

一般状態については、F₀ 世代のみに影響が認められ、口唇の発疹（紅斑及び苔癬化）、脱毛、四肢の関節の腫れが観察された（例数、用量不明）。低用量群の 5 匹（雄 4 匹、雌 1 匹）、中用量群の 5 匹（雄 1 匹、雌 4 匹）、及び高用量群の 13 匹（雄 3 匹、雌 10 匹）が死亡した（対照群 0 匹）。著者らは、投与群の F₀ 動物（雌雄）にみられた死亡は、対照群に死亡例がないことから、おそらく塩化水銀の影響によるものであると述べている。しかし、雄の死亡率に用量依存性はなく、また、雌雄の F₁ 親動物では死亡を含め、いずれの臨床症状も観察されなかった。なお、全試験期間を通して、摂餌量に対する影響はなかった。

F₀ 世代の全投与群において、有意な妊娠動物数の減少及び用量依存的な受胎率の低下が認められた（対照群 95%、低用量群 63.15%、中用量群 36.84%、高用量群 11.76%）。着床に対する有意な影響も F₀ 世代の全投与群でみられた。しかし、F₁ 動物では受胎率の低下は認められず、着床への有意な影響は中用量群のみであった。F₁ 児動物では、出生率は全投与群で有意に低下した（対照群 97.4%、低用量群 85.44%、中用量群 87.50%、高用量群 75.00%）。出生児（F₁ 児動物）の 4 日生存率は高用量群のみで有意に低下したが（対照群 98.65%、高用量群 40.00%）、7 日以上生存率には影響がみられなかった。一腹当たりの平均出生児数（F₁ 児動物）は全投与群で有意に減少していた（対照群 11.70±0.57、低用量群 7.30±1.22、中用量群 6.00±1.22、高用量群 5.10

±2.10 ; 平均値±SE)。0～21 日における F₁ 児動物の体重は、全投与群において対照群より低値であり（有意差は 0 日高用量群のみ）、体重への影響は成体になっても認められた。F₂ 児動物の出生率は中用量群のみで有意に低下し（対照群 98.95%、中用量群 93.33%）、4 日生存率も中用量群のみで有意に低下した（対照群 98.94%、中用量群 79.87%）。F₂ 児動物の 0～21 日における体重には有意差がみられなかった。F₁、F₂ 児動物いずれにおいても性比への影響は認められなかった。著者らは、F₁ の生殖能に対する影響が F₀ よりも小さかったのは、F₁ の耐性獲得によるのではないかと考察しているが、これは哺乳動物では例がなく、Flagfish でのみ報告があるとされている。

親動物の体重増加については、F₀ 雄動物では高用量群のみに投与開始 7 週後から体重増加の抑制がみられ、最終体重は高用量群で有意に低下していた。F₁ 雄動物では、最終体重が低・中用量群で有意に低下していた。F₀ 雌動物では、低用量群では 7～10 週の間、中・高用量 5～9 週の間、体重が低下しているが、統計学有意差の有無は不明である。高用量群では最終体重が有意に低下していた。さらに、体重増加パターンについては、対照群と低・中用量群では受胎時期に当たる 6 週で最高値を示したが、高用量群ではこれより 1 週間遅れて最高値を示しており、著者らは塩化水銀（Ⅱ）の投与によって受胎が遅れることを示唆していると述べている。F₁ 雌動物では低・中用量群で最終体重が有意に低下していた。

臓器重量については、全投与群における雌雄の F₀ 動物と中用量群の F₁ 雌動物で腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。中用量以上の F₀ 雄動物で精嚢の絶対及び相対重量の減少が認められたが、その他の副生殖腺重量への明らかな影響は認められなかった（参照 20）。

表 14 ラット 2 世代生殖発生毒性試験

投与群	F ₀ 世代	F ₁ 世代	F ₂ 世代
雄 1.50 mg/kg 体重/日* 雌 2.50 mg/kg 体重/日 (水銀として 雄 1.11 mg/kg 体重/日 雌 1.85 mg/kg 体重/日)	【親動物】(雌雄 20 組) 死亡 (13/40)、体重増加抑制 (雄のみ)、最終体重低下、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精嚢の絶対・相対重量減少等	【児動物】 一腹当たりの出生児数減少、出生率低下、4 日生存率低下、体重低値 (産児数が少なかつたため、親動物は選抜せず)	
雄 1.00 mg/kg 体重/日 雌 1.50 mg/kg 体重/日 (水銀として 雄 0.74 mg/kg 体重/日 雌 1.11 mg/kg 体重/日)	【親動物】(雌雄 20 組) 死亡 (5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精嚢の絶対・相対重量減少等	【児動物】 一腹当たりの出生児数減少、出生率低下、 【親動物】(雌雄 15 組) 最終体重低下、腎臓の絶対・相対重量増加(雌のみ)、着床効率低下等	【児動物】 出生率低下、4 日生存率低下
雄 0.50 mg/kg 体重/日 雌 0.75 mg/kg 体重/日 (水銀として 雄 0.37 mg/kg 体重/日 雌 0.55 mg/kg 体重/日)	【親動物】(雌雄 20 組) 死亡 (5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加等	【児動物】 一腹当たりの出生児数減少、出生率低下 【親動物】(雌雄 25 組) 最終体重低下等	【児動物】 毒性所見なし

*高用量群は雄 2.00 mg/kg 体重/日、雌 3.00 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、影響が強かつたため試験期間途中で投与量を減らしている。高用量群からは十分な産児が得られなかつたため、F₁ 世代は低用量群及び中用量群のみ。

e. 発生毒性試験（ハムスター）

妊娠8日目のハムスター（雌）における酢酸水銀（Ⅱ）（0、22、32、47、63 mg/kg 体重/日；水銀として0、13.8、20.1、29.6、39.7 mg/kg 体重/日）；個体数不明）の単回強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表15に示す。

母動物に対する影響として、病理組織学的検査において、肝及び腎の損傷が認められた。児動物に対する影響としては、投与による胚の吸収、縮小、及び浮腫がみられた。胚吸収は、22 mg/kg 体重/日投与群で35%、32 mg/kg 体重/日投与群で53%、47 mg/kg 体重/日群で68%、63 mg/kg 体重/日投与群で99%であった（P値不明）（参照21；参照3より引用）。

表15 ハムスター発生毒性試験

投与群	母動物	児動物
22 mg/kg 体重/日以上 （水銀として 13.8 mg/kg 体重/日以上）	肝及び腎の損傷	胚の吸収、縮小及び浮腫

⑤ 遺伝毒性試験

無機水銀の遺伝毒性試験結果を表16、17に示す。

a. *in vitro* 試験

遺伝毒性試験で利用できるデータは、ほとんどが塩化水銀(Ⅱ)に関するものである（参照3）。無機水銀化合物の細菌を用いた変異原性試験の報告は少ない。細菌を用いたDNA修復試験において、塩化水銀(Ⅱ)は枯草菌（*Bacillus subtilis*）を用いたrec-assayでは陽性を示した（参照22；参照3、51より引用）が、大腸菌（*Escherichia coli*）のDNA修復欠損株を用いたDNA修復試験は陰性であった（参照23；参照3、51より引用）。塩化水銀(Ⅰ)もrec-assayで陽性を示した（参照22；参照3、51より引用）。細菌を用いた塩化水銀(Ⅱ)の復帰突然変異試験は陰性であった（参照24）。培養細胞を用いたDNA鎖切断試験において、複数の陽性結果が得られている。塩化水銀(Ⅱ)はラットとマウスの胚性線維芽細胞のDNAに損傷を与える可能性があり、DNA鎖切断が観察された（参照25）。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO）細胞を使ったいくつかの試験では、DNA 1本鎖切断を誘発した（参照26～31；参照3、51より引用）。

染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においても、陽性の結果が得られている。1991年にHowardらは、塩化水銀(Ⅱ)で処置したCHO細胞で、染色体異常と姉妹染色分体交換の増加を観察したが、明確な変異原性を示すものではないと考察している（参照32）。

マウスのリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系存在下で弱い変異原性の誘発が報告されている（参照33）。

さらに、*in vitro*でシリアンハムスターの細胞形質転換（参照34、35；参照3、51より引用）を誘発した。ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換と染色体異常（参照36、37；参照3、51より引用）を誘発した。

また、濃度35 mg/Lの酢酸水銀(Ⅱ)は*in vitro*でマウスの卵母細胞に染色体異常を誘発した（参照38；参照3、51より引用）。

表 16 無機水銀の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果		文献	化合物
		代謝活性 有	代謝活性 無		
原核生物					
DNA 修復試験 (rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	No data	+	Kanematsu etal., 1980 (参照 22)	塩化水銀 (II)
		No data	+	Kanematsu etal., 1980 (参照 22)	塩化水銀 (I)
	<i>Escherichia coli</i>	No data	-	Brandi et al., 1990 (参照 23)	塩化水銀 (II)
復帰突然変異試 験	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA100, TA98 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101	-	-	Codina et al. 1995 (参照 24)	塩化水銀 (II)
真核生物					
DNA 鎖切断試験	マウス胚線維芽細胞	No data	+	Zasukhina et al., 1983 (参照 25)	塩化水銀 (II)
	ラット胚線維芽細胞	No data	+		
	CHO 細胞	No data	+	Cantoni et al., 1982, 1984a, b Cantoni and Costa, 1983, Christie et al., 1984, 1986 (参照 26~31)	塩化水銀 (II)
染色体異常試験	マウス卵母細胞	No data	+	Jagiello and Lin, 1973 (参 照 38)	酢酸水銀 (II)
	CHO 細胞	No data	+	Howard et al. 1991 (参 照 32)	塩化水銀 (II)
	ヒトリンパ球	No data	+	Verschaeve et al., 1980 (参照 35)	塩化水銀 (II)
姉妹染色分体交 換試験	CHO 細胞	No data	+	Howard et al. 1991 (参 照 32)	塩化水銀 (II)
	ヒトリンパ球	No data	+	Morimoto et al., 1982 (参 照 36)	塩化水銀 (II)
遺伝子突然変異 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	±	-	Oberly et al. 1982 (参照 33)	塩化水銀 (II)
形質転換試験	シリアンハムスター 胚細胞	No data	+	Casto et al., 1979 (参照 34)	塩化水銀 (II)

+: 陽性、 -: 陰性、 ±: 弱陽性

b. *in vivo* 試験

*in vivo*の染色体異常試験においては、マウスに3～12 mg/kgの塩化水銀(Ⅱ) (水銀として2.2～8.9 mg/kg) を単回経口投与した群の骨髄で染色体異常が有意に増加した(参照39)。このインドの論文は塩化水銀毒性に対するクロロフィリンの抑制効果を調べたものであり、対照群として実施した塩化水銀単独投与群のデータでは誘発された染色体異常の頻度が低く、また用量依存性も明確ではなく、塩化水銀(Ⅱ)の遺伝毒性の評価には不十分であると判断された。

一方、塩化水銀(Ⅱ)を腹腔内投与したマウス精原細胞や皮下投与したシリアンハムスター卵母細胞に染色体異常の増加はみられなかった(参照40、41；参照3より引用)。また、酢酸水銀(Ⅱ)を*in vivo*で皮下又は静脈内投与したところ、マウス卵母細胞に染色体異常を誘発しなかった(参照38；参照3より引用)。

ソビエト連邦で1983年に実施された優性致死試験において、ラットに塩化水銀(Ⅱ)を0.025～2.5 µg/kg (水銀として0.018～1.8 µg/kg) を12 か月間経口投与したところ、優性致死突然変異数がわずかに増加したが用量依存性は認められなかった(参照25)。マウスに単回腹腔内投与した優性致死試験(2 mg/kgの1用量のみの試験)でも、弱い増加が認められているが、著者らは明確な変異原性を示すものではないと考察している(参照42)。

表 17 無機水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類 (名称)	対象	試験結果	文献	化合物
染色体異常 試験	マウス(骨髄)	± (単回経口投与) 用量依存性が不明確	Ghosh et al., 1991 (参照 39)	塩化水銀 (Ⅱ)
	マウス (精原細胞)	— (単回腹腔内投与)	Poma et al., 1981 (参照 40)	塩化水銀 (Ⅱ)
	マウス (卵母細胞)	— (皮下、静脈内投与)	Jagiello and Lin, 1973 (参照 38)	酢酸水銀 (Ⅱ)
	シリアンハムスター (卵母細胞)	— (単回皮下投与)	Watanabe et al., 1982 (参照 41)	塩化水銀 (Ⅱ)
優性致死試験	マウス	± (単回腹腔内投与) 1 用量での試験	Suter, 1975 (参照 42)	塩化水銀 (Ⅱ)
	ラット	± (12 か月経口投与) 用量依存性なし	Zasukhina et al., 1983 (参照 25)	塩化水銀 (Ⅱ)

—: 陰性、±: 弱陽性

(3) ヒトへの影響

① 急性影響

水銀は、十分な濃度で曝露した場合、いくつかの臓器に重度の損傷を引き起こすと考えられるが、主な二つの毒性として、神経と腎の障害が挙げられる。神経障害は水銀蒸気曝露、メチル水銀及びエチル水銀の毒性として特徴的である。肝臓や腎臓障害は無機水銀で特徴的であり、有機水銀で生じる肝臓や腎臓障害は軽微である(参照8)。

一般的に、無機水銀を急性経口投与した場合、どのような形態の水銀でも、ショックや、心血管虚脱、急性腎不全、重度の消化管損傷などの重篤な症状を引き起こす。まず出血性胃炎及び大腸炎を起こし、最終的に腎臓が障害さ

れる。臨床症状としては、咽頭炎、嚥下障害、腹痛、吐き気、嘔吐、血性下痢、ショックなどの急性中毒がみられ、後に、唾液腺の腫脹、歯のゆらぎ、腎炎、無尿、肝炎を起こす（参照 43；参照 8 より引用）。

500 mg の塩化水銀（II）を経口摂取したヒトでは、重度の毒性がみられ、死亡するケースもある（参照 44；参照 8 より引用）。吸入による急性影響は、0.05～0.35 mg/m³ で認められる（参照 45、46；参照 8 より引用）。1～3 mg/m³ の数時間曝露では、肺を刺激・破壊し、更に中枢神経系障害を起こすと考えられる（参照 47；参照 8 より引用）。

② 慢性影響

水銀蒸気曝露の影響を最も受けやすいのは、中枢神経系と考えられる。水銀蒸気への長期曝露の結果、不安定歩行、注意力散漫、音声振戦、眼のかすみ、精神運動スキル（例：指たたき検査、手眼協調運動検査）における動作の減退、神経伝導の遅延、その他の神経毒性の徴候などが出現する場合もある。知覚検査を用いて精神運動スキル、振戦及び末梢神経機能を調べた最近の研究では、非常に低濃度の曝露でも有害影響が生じることが示唆される。過去に被曝した75名の作業員を、包括的神経心理学的検査バッテリーを用いて調べた最近の研究では、運動機能、注意力及びおそらくは視覚系の欠損が職業性曝露の終了後も数年間存続する可能性が判明したが、作業員の全般的な知的レベルや論理的判断力への影響はみられなかった（参照3）。

ヒトの神経毒性に関する報告には、塩化水銀（I）含有治療薬（歯茎用痛み止めパウダー、軟膏類、緩下剤）の摂取に関するものがいくつかある。塩化水銀（I）含有の錠剤や粉末による治療を受けた数人の小児が、易刺激性、いらだち、不眠、衰弱、羞明、筋攣縮、腱反射の亢進や低下、錯乱などを示した（参照48）。塩化水銀（I）含有の漢方薬を3か月間投与された4歳の男児に、流涎、嚥下障害、不規則な腕の運動、歩行障害などが生じた（参照49）。

別の症例研究では、塩化水銀（I）120 mg 含有の緩下剤錠剤の長期にわたる摂取により、女性2名に痴呆と易刺激性が報告されている。女性1名は毎日2錠ずつ25年間、別の1名は同じく6年間摂取していた。どちらの患者も無機水銀中毒で死亡した（参照50；参照2より引用）。

2. 国際機関等の評価（表 18）

（1）International Agency for Research on Cancer（IARC）

金属水銀、無機水銀

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない物質（参照 51）。

発がん性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの発がん性は十分な証拠はないと結論付けている。

〔参考〕

メチル水銀

グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある物質（参照 51）。

ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する十分な発がん性の証拠がある。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) : (参照 53)

1972年4月、第16回JECFAにおいて、総水銀とメチル水銀の暫定耐受週間摂取量 (PTWI) が設定された。PTWIを総水銀として0.3 mg/人/週とし、そのうちメチル水銀は0.2 mg/人/週以下 (水銀の量として) であるべきとされた。報告書には記載はないが、体重60 kgとして換算すると、それらは、それぞれ5、3.3 µg/kg体重/週となる。

また、2010年2月、第72回JECFAにおいて、初めて無機水銀としての基準値が示された。NTP (1993) による塩化水銀 (II) のラット6か月経口投与試験における雄の腎重量の増加に基づき、BMDL₁₀ 0.06 mg/kg 体重/日 (水銀として) とし、不確実係数 100 を適用して、無機水銀の PTWI を 4 µg/kg 体重/週と設定し、総水銀としての PTWI 5 µg/kg 体重/週は取下げられた (参照 53)。この PTWI は TDI に換算すると 0.57µg/kg 体重/日に相当する。

[参考]

2003年6月、第61回JECFAにおいて、メチル水銀の曝露の結果として、神経発達が最も感受性の高い健康影響であり、子宮での発達段階が神経発達毒性における最も影響の大きい時期であると判断し、メチル水銀の PTWI を 1.6 µg/kg 体重/週に引き下げている。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン第3版 一次及び二次追補包括版(参照 54)、第4版及び根拠文書 (参照 7、8)

IPCS (参照 3) は、1993年にNTPが実施したラットを用いた塩化水銀 (II) の6か月間経口投与試験における腎の重量増加に基づき、NOAEL を 0.23 mg/kg 体重/日 (水銀として) とし、不確実係数 100 (種差及び個体差) を適用して、TDI を 2 µg/kg 体重/日と算出した。同じく1993年にNTPが実施したラットを用いた2年間試験における腎症の発生頻度及び重症度の増加に基づく LOAEL 1.9 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000 (種差: 10、個体差: 10、LOAEL から NOAEL への修正: 10) を適用した場合も、同じような TDI が求められる。

[参考]

TDI の飲料水の寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L とし、無機水銀のガイドライン値は 0.006 mg/L と設定された。

(4) 米国環境保護庁 (US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質のリスク評価を行い、TDI に相当する経口参照用量 (経口 RfD) として、慢性・非発がん性影響に関する情報を提供している。また、発がん影響に関しては、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

a. メチル水銀（参照 4）

臨界影響 (Critical Effect)	用量	不確実係数 (UF)	修正係 数 (MF)	参照用量 (RfD)
発達神経生理学的な機能障害 ヒト疫学研究 (Grandjean et al. 1997; Budtz-Jørgensen et al. 1999a)	BMD: 7 歳児の異なる神経生理学的影響に基づく母親の血中水銀濃度 BMDL ₀₅ を 46-79 ppb とし、これは母親の摂取量 0.857-1.472 μg/kg 体重/日に相当	10 (薬物動態的な可変性と不確実性(臍帯血水銀濃度から、水銀摂取量の推定)3 × 薬力学的な可変性と不確実性 3)	1	1 × 10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日

b. 塩化水銀（Ⅱ）（参照 5）

臨界影響 (Critical Effect)	用量 (Hg ²⁺ として)	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
自己免疫への影響	NOAEL: なし	1,000 (種差、個体差、LOAEL の使用、亜慢性試験の使用)	1	3 × 10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日
Brown Norway ラットの亜慢性混餌、強制経口、及び皮下投与試験 (Druet et al. 1978; Bernaudin et al. 1981; Andres 1984)	LOAEL: 0.226 mg/kg 体重/日 0.317 mg/kg 体重/日 0.633 mg/kg 体重/日			

c. 金属水銀

評価なし

② 発がん性

a. 塩化水銀（Ⅱ）（参照 5）

EPA は、塩化水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、ラット及びマウスでの発がんの限られた証拠に基づき、グループ C（ヒトに対し発がんの可能性のある物質）に分類している。

b. 金属水銀（参照 6）

EPA は、無機水銀の発がん性について、ヒト及び動物のデータが不十分であるため、グループ D（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。

〔参考〕

メチル水銀（参照 4）

EPA は、メチル水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、また、動物での発がんの限られた証拠に基づき、グループ C（ヒトに対し発がんの可能性のある物質）に分類している。

(5) 厚生労働省

我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである(参照1)。

平成4年の評価以降、評価値算定に関わる新たな知見は得られていないため、平成4年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会での評価に従い、疫学上の結果をもとに0.001 mg/Lが算出されるものの、我が国における基準の継続性を考慮して、0.0005 mg/Lを維持することが適当であるとしている。

表 18 WHO等による水銀のTDI法によるリスク評価					
根拠		NOAEL	LOAEL	不確実係数	TDI
		(mg/kg 体重/日)			(µg/kg 体重/日)
JECFA (2010)	NTP (1993) による ラット6か月経口投 与試験における腎重 量の増加	BMDL ₁₀ : 0.06		100	無機水銀として 0.57 (4) ※
WHO/DWGL 第4版 (2011)	ラットの26週間経 口投与試験における 腎重量の増加	0.23		100 10 (種差) × 10 (個体差)	無機水銀として 2 (14) ※
EPA/IRIS (2001)	ヒト疫学研究におけ る発達神経生理学的 な機能障害(7歳児 の神経生理学的影 響)	母親の摂取量 0.857-1.472 µg/kg 体重/日(母親の血中 水銀濃度のBMDL ₀₅ 46-79 ppb から換 算)		10 薬物動態的な可 変性と不確実性 (臍帯血水銀濃 度から、水銀摂 取量の推定) 3 ×薬力学的な可 変性と不確実性 3	0.1 (RfD) (0.7) ※
(1995)	ラットの亜慢性混 餌、強制経口、及び 皮下投与試験におけ る自己免疫への影響	—	0.226 0.317 0.633	1000 10 (種差) × 10 (個体差) × 10 (LOAEL 使用・ 亜慢性試験使 用)	0.3 (RfD) (2.1) ※

※はTWIに換算した値である。

3. 曝露状況

平成21年度の水道統計における水銀の検出状況(表19)から、各観測地点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値(0.0005 mg/L)の90%超過~100%以下の箇所が1箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,203/5,206地点)であった。また、浄水においては、同様に10%超過~20%箇所が1箇所あったが、ほとんどが10%以下(5,356/5,357地点)であった。

表 19 水道水での検出状況（参照 55）

浄水／ 原水 の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表											
			10%以下	10%超 過 20% 以下	20%超 過 30% 以下	30%超 過 40% 以下	40%超 過 50% 以下	50%超 過 60% 以下	60%超 過 70% 以下	70%超 過 80% 以下	80%超 過 90% 以下	90%超 過 100% 以下	100% 超過	
			～ 0.00005 (mg/L)	～ 0.0001 (mg/L)	～ 0.00015 (mg/L)	～ 0.0002 (mg/L)	～ 0.00025 (mg/L)	～ 0.0003 (mg/L)	～ 0.00035 (mg/L)	～ 0.0004 (mg/L)	～ 0.00045 (mg/L)	～ 0.0005 (mg/L)	0.00051 (mg/L) ～	
原水	全体	5,206	5,203	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	1,041	1,041	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	276	276	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,069	3,066	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他	815	815	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,357	5,356	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,005	1,005	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム、湖沼水	267	267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,817	2,816	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,258	1,258	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 21 年度調査結果）

Ⅲ. 食品健康影響評価

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀、無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀、アシル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を經由して摂取するメチル水銀）については、食品安全委員会において、魚介類等に含まれるメチル水銀について、食品健康影響評価を行い、平成 17 年 8 月 4 日付け府食第 762 号をもってハイリスクグループを胎児として、妊娠している方もしくは妊娠している可能性のある方の TWI を 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hg として）とする評価結果を通知している（参照 52）。

一方、一般的に飲料水中に存在する場合は、ほぼ全て Hg^{2+} の形であると考えられていることから（参照 8）、本評価の対象を無機水銀とした。

ヒトに対する影響としては、水銀蒸気曝露による神経障害と、無機水銀による肝臓及び腎臓障害が特徴的である。急性影響としては、無機水銀の経口摂取によりショックや心血管虚脱をはじめ、出血性胃炎、大腸炎等の重度の消化管損傷がみられ、最終的には腎臓が障害されて急性腎不全となり、肝炎も報告されている。慢性影響としては、金属水銀の吸入や塩化水銀（Ⅰ）の経口摂取による中毒及び中枢神経障害が報告されている。

実験動物に対する影響としては、無機水銀は腎臓に高い親和性をもって蓄積し、近位尿細管上皮細胞への直接的な障害や免疫学的機序による糸球体の障害によって腎毒性を有することが以前から知られている。本評価においても、ラット及びマウスに対する塩化水銀（Ⅱ）の経口投与による亜急性及び慢性毒性試験において、腎臓への蓄積、腎重量の増加、尿細管及び糸球体の障害並びに腎症が認められている。また、塩化水銀（Ⅱ）又は酢酸水銀（Ⅱ）の経口投与による生殖・発生毒性試験において、精巣毒性、精子への影響、受胎能低下及び胚死亡が報告されている。

発がん性については、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、雌では認められないものの、塩化水銀（Ⅱ）による影響として、雄で前胃扁平上

皮乳頭腫と甲状腺濾胞細胞癌の発生が報告されている。また、マウス2年間慢性毒性試験においては、対照群と比べて塩化水銀（Ⅱ）の投与群で、尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加は認められなかった。IARCは、動物実験では発がん性を示す限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠がないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ3に分類している。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験系ではDNA損傷作用と染色体異常誘発性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはなく、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

以上のことから、無機水銀のIARCによる評価ではグループ3となっているが、雄のラットで前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生が認められたため、ヒトに対する発がん性の可能性は無視できないと考えた。そのため、発がん性の可能性も含めた評価を行うこととし、発がん性と非発がん毒性の両方について、それぞれTDIの算出を試みた。なお、無機水銀は非遺伝毒性発がん物質だと考えられ、TDIを算出することが妥当であると判断した。

発がん性に関するTDIについて検討したところ、NTPによるラット2年間慢性毒性/発がん性試験において、雄の3.7 mg/kg体重/日（水銀として）投与群で、前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺癌の発生が認められている。このことから、本試験のNOAELを1.9 mg/kg体重/日（水銀として）と判断した。この値に不確実係数1,000（種差、個体差各10、発がんの可能性10）を適用し、発がん性に関するTDIを1.9 µg/kg体重/日（水銀として）と算出した。

非発がん毒性に関するTDIについて検討したところ、最も低い用量で影響が認められた試験は、マウスの交配前から離乳前までの強制経口投与における受胎率の低下であり、LOAEL 0.185 mg/kg 体重/日（水銀として）であった。この試験においては、受胎率の低下に用量依存性が認められず、使用されたマウスは繁殖指標の低いマウスであるため、試験結果の妥当性は低いと考えられる。次に低い用量で影響が認められた試験は、NTPによるラット6か月間強制経口投与試験による腎毒性であった。水銀として0.23 mg/kg 体重/日以上投与群で雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加している。高用量では雄で雌より重篤な慢性腎症が認められている。また、NTPによるラット2年間慢性毒性試験においては、高用量（水銀として3.7mg/kg 体重/日）の雄の15か月中間殺例で腎症の重篤度が上昇している。これらを考え合わせると、6か月間試験において雌雄の0.23 mg/kg 体重/日からみられる腎重量の増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと続く反応であり、塩化水銀（Ⅱ）による腎臓を標的とした一連の障害性変化とみなすことができる。よってLOAELを0.23 mg/kg 体重/日（水銀として）と判断した。この値に不確実係数300（種差10、個体差10、より慢性に近い6か月の亜急性毒性試験のLOAELを使用していること及び臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性を考慮した3）を適用して、非発がん毒性に関するTDIを0.7 µg/kg 体重/日（水銀として）と算出した。

以上の論点を踏まえ、より低い値となった非発がん毒性に関するTDIを採用し、無機水銀のTDIを0.7 µg/kg 体重/日（水銀として）と設定した。

TDI 0.7 µg/kg体重/日（水銀として）
（TDI設定根拠） 亜急性毒性試験

(動物種)	ラット
(期間)	6か月間
(投与方法)	強制経口投与
(LOAEL設定根拠所見)	腎臓重量の増加
(LOAEL)	0.23 mg/kg体重/日 (水銀として)
(不確実係数)	300 (種差10、個体差10、亜急性毒性試験及びLOAEL使用、並びに、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性3)

<参考>

水質基準値の100%である濃度0.0005 mg/Lの水を体重50 kgの人が1日当たり2 L摂水した場合、1日当たり体重1 kgの摂取量は、0.02 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 0.7 µg/kg 体重/日の約35分の1である。

表 20 各試験における NOEL 等

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg 体重/日) (水銀として)	NOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	LOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	備考
亜 a	マウス B6C3F ₁ 雄雌各 5	16 日 間強制 経口投 与	雄：腎絶対/相対重量の増加 (3.7-) 雌：腎相対重量の増加 (3.7-)			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 b	マウス B6C3F ₁ 雄雌各 10	6 か月 間強制 経口投 与	雄：腎の絶対重量増加、 腎尿細管上皮細胞質 空胞化の増悪 (3.7-) 雌：毒性所見なし			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 c	ラット F344 雌雄各 5	2 週間 強制経 口投与	雄：腎相対重量の増加 (1.9-) 雌：腎相対重量の増加、 尿中 LDH の上昇、 腎尿細管壊死 (3.7-)			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 d	ラット F344 雌雄各 5	16 日 間強制 経口投 与	雄：腎絶対/相対重量の増加 (1.9-) 雌：腎絶対/相対重量の増加 (3.7-)			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 e	ラット Wistar 投与群： 雌雄各 5 対照群： 雌雄各 10	4 週間 混餌投 与	雄：尿中ケトン上昇、 尿中上皮細胞の増加、 腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (3.7-) 雌：腎相対重量の増加、 ネフローゼ、 尿蛋白円柱 (4.1-)			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 f	ラット Brown- Norway 性別不明 投与群 5 対照群 1	2 か月 間強制 経口投 与	死亡 (2/5 匹)、 体重減少、脱毛、 回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、 腎糸球体における IgG 沈着 (2.2)			塩化水銀 (Ⅱ)
亜 g	ラット F344 雌雄各 10	6 か月 間強制 経口投 与	雌雄：腎の重量増加 (0.23-)	雌雄：0.23[C]	雌雄：0.23	塩化水銀 (Ⅱ)
慢 a	マウス B6C3F ₁ 雌雄各 60	2 年間 強制経 口投与	雄：腎絶対重量の増加、 腎症の重症化 (3.7-)、 雌：腎の相対重量増加、 腎症の発生頻度上昇 及び重症化 (3.7-)			塩化水銀 (Ⅱ)

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg 体重/日) (水銀として)	NOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	LOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	備考
慢 b	ラット Sprague- Dawley 性別・動物 数不明	350 日 間飲水 投与	尿細管の水腫様変性や剥離、 近位尿細管のリソソームの変性、 糸球体基底膜の肥厚 (7)			塩化水銀 (II)
慢 c	ラット F344 雌雄各 60	2 年間 強制経 口投与	【発がん性について】 雄：前胃扁平上皮乳頭腫、 甲状腺濾胞細胞癌の 発生頻度上昇 (3.7) 雌：発がんなし			塩化水銀 (II)
			【非発がん毒性について】 雄：生存率低下、 腎の相対重量増加、 慢性腎症の重症化、 前胃重層扁平上皮 乳頭状過形成の 発生頻度上昇 (1.9-) 雌：腎及び脳相対重量増加、 鼻粘膜の炎症増加 (1.9-)		1.9[W] 〔腎への影響〕	
生 a	マウス C57BL/6 雌雄	強制経 口投与 (交配 ～ 離 乳)	雌：受胎率の低下 (0.185-)			塩化水銀 (II)
生 b	ラット Sprague- Dawley 雌 10	60 日 間強制 経口投 与 (30 日齢か ら)	【母動物】 体重減少 (0.74-) 【児動物】 着床胚数の減少、死亡着床胚 の増加 (1.48-)			塩化水銀 (II)
生 c	ラット Wistar アルビノ 雄 44	90 日 間飲水 投与	精巣の絶対・相対重量増加、 副生殖腺の絶対・相対重量減 少、血清中テストステロン濃 度の変動、吻側精巣上体の精 子数減少・精子運動性低下、 精細管上皮の成熟精子減少、 一腹当たりの生存胚数減少 (2.96-)			塩化水銀 (II)

番号	動物種・ 系統・性・ 動物数/群	試験種	エンドポイント (mg/kg 体重/日) (水銀として)	NOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	LOAEL mg/kg 体重/日 (水銀として)	備考
生 d	ラット Sprague- Dawley 雌雄各 20 (2 世代試 験)	2 世代 強制経 口投与 (F ₀ 交配前 ～、F ₂ 出生ま で観察)	【生殖毒性】 F ₀ の受胎率低下、妊娠動物数 減少、着床率低下；F ₁ の出生 率低下、一腹当たりの出生児 数減少、体重低下、(0.37-) 【腎毒性】 F ₀ の腎の絶対及び相対重量増 加 (0.37-)			塩化水銀 (Ⅱ)
生 e	ハムスター	単回強 制経口 投与	母動物：肝及び腎の損傷 (13.8-) 児動物：胚の吸収、縮小、 及び浮腫 (13.8-)		1	酢酸水銀 (Ⅱ)

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性試験、発：生殖・発生毒性試験

[W]：WHO、[C]：CICAD、無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMD	ベンチマークドース
BMDL ₀₅	5%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
BMDL ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値
CICAD	国際化学物質簡潔評価文書
CHO	チャイニーズハムスター卵胞由来細胞株
EPA	米国環境保護庁
F344	Fischer344
γGTP	γ グルタミルトランスフェラーゼ
IARC	国際がん研究機関
IPCS	国際化学物質安全性計画
IRIS	統合リスク情報システム
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NTP	National Toxicology Program
PTWI	暫定耐容週間摂取量
RfD	参照用量
TDI	耐容一日摂取量
TWI	耐容週間摂取量

<参照>

- 1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 IPCS: *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).1991
- 3 IPCS: *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 50).2003
- 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0073 Methylmercury (MeHg) . CASRN 22967-92-6 (07/27/2001, 05/01/1995). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 2001/1995.
- 5 U.S. EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0692 Mercuric chloride(HgCl₂); CASRN 7487-94-7 (05/01/1995, 04/01/1994). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995/1994.
- 6 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. 0370 Mercury,elemental; CASRN 7439-97-6 (05/01/1995). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995
- 7 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011
- 8 WHO. Mercury in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/10. 2005
- 9 Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljkovic T. Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1978; 25:81–86.
- 10 Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE. Combined effects of mercury and hexachlorobenzene in the rat. *Journal of Environmental Science and Health — Part B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes* 1994; 29(5):951–961.
- 11 Nielsen JB, Andersen HR, Andersen O, Starklint H. Mercuric chloride-induced kidney damage in mice: Time course and effect of dose. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1991; 34(4):469–483.
- 12 NTP. ; Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS no. 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 408; NIH Publication No. 91-3139).1993
- 13 Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Eustis SL, Uraih LC. Development of renal toxicity in F344 rats gavaged with mercuric chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and 24 months. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992; 36(4):319–340.
- 14 Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ. Subacute (4-wk) oral toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: Comparison with the toxicity of the individual compounds. *Food and Chemical Toxicology* 1993; 31(2):125–136
- 15 Andres P. IgA-IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric chloride. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; Mar:30(3):488-94.

- 16 Carmignani M, Boscolo P, Preziosi P. Renal ultrastructural alterations and cardiovascular functional changes in rats exposed to mercuric chloride. *Archives of Toxicology Supplement* 1989; 13:353–356.
- 17 Kahn AT, Atkinson A, Grahama TC, Thompsona CS, Alis S, Shireen KF. Effects of inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42:571-577.
- 18 Heath J.C, Y Abdelmageed , T.D. Braden, A.C. Nichols, D.A. Steffy. The effects of chronic mercuric chloride ingestion in female Sprague–Dawley rats on fertility and reproduction. *Food and Chemical Toxicology* 2009; Volume 47, Issue 7, 1401- 1724.
- 19 Boujbiha M.A, Hamdena K, Guermazib, F.Bousslamac A. Omezzinec A, Kammound A, and Fekia, A.E. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: Association with oxidative stress. *Reproductive Toxicology* 2009; 28:81-89
- 20 Atkinson A, Thompson SJ, Khan AT, Graham TC, Ali S, Shannon C, Clarke O, Upchurch L. Assessment of a two-generation reproductive and fertility study of mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol* 2001;39(1):73-84.
- 21 Gale TF. Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric acetate on the hamster. *Environmental Research*, 1974, 8:207–213.
- 22 Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutation Research* 1980; 77:109–116.
- 23 Brandi G, Schiavano GF, Albano A, Cattabeni F, Cantoni O. Growth delay and filamentation of *Escherichia coli* wild-type and rec A cells in response to hexavalent chromium and other metal compounds. *Mutation Research* 1990; 245:201–204.
- 24 Codina JC, Pérez-Torrente C, Pérez-García A, Cazorla FM, de Vicente A. Comparison of Microbial Tests for the Detection of Heavy Metal Genotoxicity. *Arch Environ Contam Toxicol* 1995; 29: 260-265
- 25 Zasukhina GD, Vasilyeva IM, Sdirkova NI, Krasovsky GN, Vasyukovich LYa, Kenesariev UI, Butenko PG . Mutagenic effect of thallium and mercury salts on rodent cells with different repair activities. *Mutation Research* 1983; 124:163–173.
- 26 Cantoni O, Evans RM, Costa M. Similarity in the acute cytotoxic response of mammalian cells to mercury (II) and X-rays: DNA damage and glutathione depletion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1982; 108:614–619.
- 27 Cantoni O, Christie NT, Robison SH, Costa M . Characterization of DNA lesions produced by HgCl₂ in cell culture systems. *Chemico-Biological Interactions* 1984a ;49:209–224.
- 28 Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M. Mechanism of HgCl₂ cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Molecular Pharmacology* 1984b; 26:360–368.
- 29 Cantoni O, Costa M. Correlations of DNA strand breaks and their repair with cell survival following acute exposure to mercury(II) and X-rays. *Molecular Pharmacology* 1983;24:84–89.

- 30 Christie NT, Cantoni O, Evans RM, Meyn RE, Costa M. Use of mammalian DNA repair-deficient mutants to assess the effects of toxic metal compounds on DNA. *Biochemical Pharmacology* 1984; 33:1661–1670.
- 31 Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F, Costa M. Differences in the effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet or X-rays. *Molecular Pharmacology* 1986; 29:173–178.
- 32 Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS. Induction of chromosome changes by metal compounds in cultured CHO cells. *Toxicology Letters* 1991; 56(1–2):179–186.
- 33 Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1982; 9:367–376.
- 34 Casto BC, Myers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Research* 1979; 39:193–198.
- 35 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mercury-induced segregational errors of chromosomes in human lymphocytes and in Indian muntjak cells. *Toxicology Letters* 1984; 21: 247–253.
- 36 Morimoto K, Iijima S, Koizumi A. Selenite prevents the induction of sister-chromatid exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human whole-blood cultures. *Mutation Research* 1982; 102:183–192.
- 37 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Hens L, Susanne C. Comparative in vitro cytogenetic studies in mercury-exposed human lymphocytes. *Mutation Research* 1985; 157:221–226.
- 38 Jagiello G, Lin JS. An assessment of the effects of mercury on the meiosis of mouse ova. *Mutation Research* 1973; 17:93–99.
- 39 Ghosh AK, Sen S, Sharma A, Talukder G. Effect of chlorophyllin on mercuric chloride-induced clastogenicity in mice. *Food and Chemical Toxicology* 1991; 29(11):777–779.
- 40 Poma K, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mutagenicity study on mice given mercuric chloride. *Journal of Applied Toxicology* 1981; 1:314–316.
- 41 Watanabe T, Shimada T, Endo A. Effect of mercury compounds on ovulation and meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology* 1982; 25:381–384.
- 42 Suter KE. Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in male and female mice. *Mutation Research* 1975; 30:365–374.
- 43 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley & Sons 1981; pp. 1769–1792.

- 44 Bidstrup FL. *Toxicity of mercury and its compounds*. Amsterdam, Elsevier 1964
- 45 Nielsen-Kudsk F. Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man. *Acta Pharmacologica* 1972;23:250.
- 46 Teisinger J, Fiserova-Bergerova V. Pulmonary retention and excretion of mercury vapours in man. *Industrial Medicine and Surgery* 1965;34:580
- 47 Skerfving S, Vostal J. Symptoms and signs of intoxication. In: Friberg L, Vostal J, eds. *Mercury in the environment*. Cleveland, OH, CRC Press 1972; p. 93.
- 48 Warkany J, Hubbard DM. Acrodynia and mercury. *J Pediatr* 1953; 42(3):365-386.
- 49 Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(3):235-238.
- 50 Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF. Central nervous system intoxication from mercurous chloride Laxatives. Quantitative, histochemical, and ultrastructural studies. *Arch Neurol* 1974; 30(6):428-431.
- 51 IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding: Volume 58, 1993.
- 52 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成17年8月4日付け府食第762号）汚染物質評価書 魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価について2005
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-methylmercury170804.pdf>
<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>
- 53 JECFA. Seventy-second meeting Rome, 16-25 February 2010, SUMMARY AND CONCLUSIONS
- 54 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and second addenda. 2008
- 55 日本水道協会 水道統計 平成 21 年度 2009

清涼飲料水評価書

六価クロム

2018年9月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	5
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿.....	6
○食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿.....	6
○要 約.....	8
I. 評価要請の経緯.....	10
II. 食品健康影響評価.....	10
1. 体内動態.....	10
2. 実験動物等における影響.....	11
3. 発がんメカニズム.....	12
4. ヒトにおける影響.....	15
5. 一日摂取量の推定.....	16
6. 用量-反応評価 (BMD 法の適用).....	19
7. 評価値の算出.....	24
8. まとめ.....	24

<別添>	25
I. 評価対象物質の概要	26
1. 起源・用途	26
2. 名称等	26
3. 物理化学的性状	27
4. 現行規制等	32
(1) 国内	32
(2) 国際機関等	32
5. 分析方法	33
(1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法	33
(2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)	33
(3) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)	34
(4) 原子吸光光度分析法 (AAS)	34
(5) イオンクロマトグラフ法 (IC)	35
6. 製造及び輸出入量	37
7. 環境中の分布・動態	37
(1) 水域・底質・地下水	37
(2) 大気	38
(3) 土壌	39
8. 水道水浄化処理による生成	39
II. ばく露状況	40
1. 飲料水からのばく露	40
(1) 水道水における検出状況 (六価クロム、及び三価クロム又は総クロム)	40
(2) 水道水における検出状況 (総クロム)	42
(3) ミネラルウォーター類における検出状況 (六価クロム)	42
(4) ミネラルウォーター類における検出状況 (総クロム)	43
(5) 摂水量調査	43
2. 食品からのばく露	44
(1) 食品からのばく露 (六価クロム)	44
(2) 食品からのばく露 (総クロム)	46
3. 環境等からのばく露	46
(1) 大気	46
(2) 水域・土壌	46
(3) 喫煙	47

(4) 職業上のばく露	47
III. 安全性に係る知見の概要	47
1. 体内動態	47
(1) 吸収	47
(2) 分布	52
(3) 代謝	55
(4) 排泄	56
(5) PBPK モデル	56
2. 実験動物等における影響	59
(1) 急性毒性	59
(2) 亜急性毒性	60
(3) 慢性毒性及び発がん性	66
(4) 生殖・発生毒性	72
(5) 免疫毒性試験	86
(6) 遺伝毒性試験	86
(7) 発がんメカニズム	102
3. ヒトにおける影響	114
(1) 栄養学的役割	114
(2) 経口ばく露（事故的なばく露）	115
(3) 経口ばく露（一般集団における疫学調査）	118
(4) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）	126
IV. 国際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見	134
1. 国際機関等の評価	134
(1) 世界保健機関（WHO）	134
(2) 国際がん研究機関（IARC）	135
(3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）	136
(4) 米国環境保護庁（EPA）／統合リスク情報システム（IRIS）	136
(5) 米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）	137
(6) 欧州食品安全機関（EFSA）	137
(7) 厚生労働省	138
2. 健康影響に基づく指標値を算出した知見	139
(1) 動物実験（NTP 2008）を用いた知見	139
(2) 疫学研究（職業性ばく露（吸入））を用いた知見	140

<別紙：略称>.....	143
<参照>.....	146

<審議の経緯>

2003年7月1日	厚生労働大臣から清涼飲料水中の六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年8月17日	第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2017年7月6日	第1回六価クロムワーキンググループ
2018年3月8日	第2回六価クロムワーキンググループ
2018年4月25日	第3回六価クロムワーキンググループ
2018年6月13日	第4回六価クロムワーキンググループ
2018年7月31日	第707回食品安全委員会（報告）
2018年8月1日	から8月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年9月12日	六価クロムワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2018年9月18日	第712回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*1）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄*2
見上 彪	本間清一	本間清一
(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*3）	熊谷 進（委員長代理*4）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本茂貴 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	吉田 充

*1：2007年2月1日から
 *2：2007年4月1日から
 *3：2009年7月9日から
 *4：2011年1月13日から

<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

千葉百子 (座長)

安藤正典	長谷川隆一
圓藤陽子	広瀬明彦
太田敏博	前川昭彦
渋谷 淳	

<食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿>

(2017年6月1日から)

長谷川隆一 (座長)

田中亮太 (座長代理)

穠山 浩	齋藤嘉朗	増村健一
浅見真理	渋谷 淳	松井 徹
圓藤陽子	高橋 智	村山典恵
太田 茂	広瀬明彦	吉田宗弘

要 約

清涼飲料水の規格基準改正のため、六価クロムの食品健康影響評価を実施した。

国内外の科学的な研究論文、国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、生殖・発生毒性並びに遺伝毒性等の各種試験成績、疫学研究結果、食品及び飲料水からのばく露に関するデータ等を用いて評価を実施した。

経口ばく露された六価クロムの吸収率は低い。ヒトでは、経口ばく露された六価クロムは、主に胃液によって、また僅かではあるが唾液によって、より吸収率の低い三価クロムに還元されるため、六価クロムの消化管からの吸収は抑制される。吸収された六価クロムはほぼ全ての組織に分布し、主に尿中に排泄される。

実験動物等では、非発がん影響については、げっ歯類を用いた試験において、十二指腸のびまん性上皮過形成や貧血等がみられている。発がん影響については、げっ歯類を用いた飲水投与試験において、マウスでは小腸で、ラットでは口腔粘膜及び舌で、発がん頻度の有意な増加がみられていることから、六価クロムは発がん物質であると考えられた。遺伝毒性については、*in vitro* 試験及び飲水投与以外の *in vivo* 試験の多くで陽性を示したことから、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与条件での遺伝毒性は十分に明らかではないと考えられた。

最も低用量でみられたマウスの小腸腫瘍の発がんメカニズムについては、高濃度の六価クロムに長期間ばく露されることで、六価クロムが小腸上皮細胞に持続的に損傷を与え、陰窩での過形成が起こり、その結果腫瘍形成が促進されるものと考えられた。また、トランスジェニック動物（マウス及びラット）を用いた飲水投与試験において、発がん標的組織における遺伝子突然変異の増加がみられていないこと等から、六価クロムの飲水投与試験において認められた腫瘍発生は、遺伝毒性によるものとは考え難いと判断した。

ヒトでは、一般集団を対象とした非職業性ばく露に関する疫学研究においては、ばく露量とがん発生率との関連に一貫した傾向はみられておらず、職業性ばく露に関する疫学研究においては、肺癌等の影響がみられているが、経口からのばく露量のみを推定することが困難であった。よって、一般集団を対象とした非職業性ばく露及び職業性ばく露に関する疫学研究の結果を用いて六価クロムの飲料水からのばく露についての定量評価を行うことは困難であると判断した。

以上のことから、六価クロムの飲料水からのばく露に係る評価においては、動物実験の結果を用いて耐容一日摂取量（TDI）を設定することが適切であると判

断した。

TDI 設定について、2 年間飲水投与試験にベンチマークドーズ (BMD) 法を適用して検討した結果、雄マウスの十二指腸びまん性上皮過形成で最も低い BMD₁₀ 値及び BMDL₁₀ 値が算出された。本結果及び飲水投与における六価クロムの発がんメカニズムの考察から、マウスにみられた小腸のびまん性上皮過形成は小腸腫瘍の前がん病変であると考えられたため、非発がん影響と発がん影響とを分けずに評価を行うこととした。

以上から、2 年間飲水投与試験においてみられた雄マウスの十二指腸びまん性上皮過形成に基づき算出した BMDL₁₀ 値 0.11 mg/kg 体重/日を基準点とし、不確実係数 100 を適用して、六価クロムの TDI を 1.1 µg/kg 体重/日とした。

食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるため、ミネラルウォーター及び水道水を六価クロムの摂取源と仮定し、日本人における六価クロムの一日内摂取量を推定した結果、平均的な見積りでは約 0.04 µg/kg 体重/日、高摂取量の見積りでは 0.290 µg/kg 体重/日であった。これらの値はいずれも TDI 1.1 µg/kg 体重/日よりも低かったことから、現状のミネラルウォーター及び水道水の検出レベルにおいては健康影響が生じるリスクは低いと考えられる。

I. 評価要請の経緯

2003年7月1日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規定に基づき、清涼飲料水の規格基準を改正することについて、厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。

六価クロムについては、2009年8月17日の第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会において調査審議が行われたが、知見が不十分であることから継続審議することとされた。

2015年9月29日の第578回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、これまで化学物質・汚染物質専門調査会が所掌してきた評価対象物質の調査審議については、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置して調査審議を行うこととされた。

このため、2017年6月1日、食品安全委員会の下に「六価クロムワーキンググループ」が設置され、食品安全委員会における食品安全確保総合調査等により新たに収集した2009年度以降の知見を踏まえ、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

II. 食品健康影響評価

クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰及びガス中に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロムが最も安定した化学形態であるが、六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人為的な要因によって発生する。

国内外の科学的な研究論文、国際機関等の評価書等を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、生殖・発生毒性並びに遺伝毒性等の各種試験成績、疫学研究結果、食品及び飲料水からのばく露に関するデータ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

なお、評価に当たり参照した知見を<別添>に示す。

1. 体内動態（<別添>Ⅲ. 1. 参照）

経口ばく露されたクロムの吸収率は低く、主に糞中に排泄される。六価クロムは、三価クロムよりも多く消化管から吸収されるが、尿中クロム排泄量から推測した六価クロムの吸収率は、ヒトでは経口摂取量の1~6.9%、ラットでは経口摂取量の2%と報告されている。経口ばく露された六価クロムは、主に胃液によって、また僅かではあるが唾液によって、三価クロムに還元され、この

ことによって六価クロムの消化管からの吸収が抑制される。胃液の還元能は食前（低 pH）よりも食後（高 pH）で高く、六価クロムは食前の消化管からより多く吸収される。吸収されたクロムは、主に尿中に排泄され、重クロム酸カリウム(VI)の経口ばく露時のクロムの尿中排泄の半減期はヒトでは約 40 時間と推定されている。髪及び爪はクロムの主な排泄経路ではないとされている。

六価クロムは、容易に細胞膜を通過し、吸収された後にほぼ全ての組織に分布する。特に、腎臓、肝臓及び骨中のクロム濃度は比較的高い。また、六価クロムは、動物実験において経胎盤移行が認められている。

細胞膜を通過して細胞内に移行した六価クロムは、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロムを経て、最終的に三価クロムに還元される。三価クロムの膜透過性は低く、細胞膜を通過することができないため、三価クロムは細胞内に捕捉される。

血中では、六価クロムは赤血球内に取り込まれ、還元され、タンパク質と結合する。

なお、PBPK モデルを用いた予測では、胃から小腸への六価クロムの移行について、低用量ばく露時にはマウスの方がヒト及びラットよりも還元されずに六価クロムのまま移行する割合が高かったが、高用量ばく露時にはヒト及びマウスの方がラットよりも移行する割合が高く、マウスとヒトとの間での差は大きくなかった。このことから、胃から小腸への六価クロムの移行に種差があるとされている。しかし、本モデルは、動物種の違いによる六価クロムの小腸からの取込み等についての検討が不十分であると考えられた。

2. 実験動物等における影響（＜別添＞Ⅲ. 2. 参照）

六価クロムについては、各種試験成績から、消化管への影響（小腸でのびまん性上皮過形成、小腸及び口腔での発がん）、貧血、高用量での着床数の減少等がみられている。遺伝毒性は多くの試験で陽性であった。

六価クロムの急性毒性については、種々の六価クロム化合物を経口投与した試験において、LD₅₀はラットでは13～811 mg Cr(VI)/kg 体重であった。

反復投与毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、十二指腸のびまん性上皮過形成、十二指腸及び腸間膜リンパ節等の組織球浸潤、肝臓の炎症、脾臓の腺房細胞質変性、貧血等の影響がみられた。十二指腸及び腸間膜リンパ節等の組織球浸潤、肝臓の炎症、脾臓の腺房細胞質変性等の所見は、軽微な影響であり、毒性学的意義は不明と考えられた。また、貧血等の血液学的な影響は、投与開始 22 日目が最大で、12 か月目には軽微であった。

生殖・発生毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、着床数及び生存胎児数の減少、児動物の骨化遅延等の影響がみられたが、これらの

所見は高用量のみでみられていた。また、それより低い用量でみられた所見はあるが、単用量の試験及び生殖・発生毒性の評価に用いるのは適切ではない試験でみられた所見であった。

発がん性については、げっ歯類を用いた飲水投与による 2 年間慢性毒性／発がん性試験（NTP（2008））において、マウスでは小腸で、ラットでは口腔粘膜及び舌で、発がん頻度の有意な増加がみられている（参照 1（NTP 2008））。これらの結果から、六価クロムは発がん物質であると考えられた。

遺伝毒性については、*in vitro* の試験系においては、細菌を用いた復帰突然変異試験を含め多くの試験において陽性を示した。*in vivo* の試験系においては、職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性及び陰性を示した。マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であったが、強制経口投与した DNA 損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等は陽性を示した。これらの結果から、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与条件での遺伝毒性は十分に明らかではないと考えられた。

3. 発がんメカニズム（＜別添＞Ⅲ. 2.（7）参照）

六価クロムの発がんメカニズムについては、DNA に直接的／間接的に作用する遺伝毒性メカニズム及び遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムが報告されている。非遺伝毒性メカニズムについては、メカニズムの解明試験を行った知見が報告されている。

遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムとして、Thompson ら（2013）は、げっ歯類を用いた飲水投与による 2 年間慢性毒性／発がん性試験（NTP（2008））において最も低用量でみられたマウスの小腸腫瘍について、メカニズム解明試験等の結果を踏まえ、1）小腸管腔からの六価クロムの吸収、2）絨毛に対する細胞毒性、3）陰窩での再生性（regenerative）の過形成、4）陰窩幹細胞の増殖による変異細胞のクローン性増殖からの腫瘍発生、という 4 つの事象から、非変異原性作用機序（MOA）によって発生すると考察している（参照 2（Thompson et al. 2013））。

本ワーキンググループとしては、当該考察、新たに報告された知見等を踏まえ、飲水投与における六価クロムの発がんメカニズムについて以下のように考察した。

1) 小腸管腔からの六価クロムの吸収

六価クロムは、主に胃液によって三価クロムに還元されるが、その還元能

は胃の状態（pH、胃の内容物等）に依存する。

NTP (2008) においては、組織損傷及び腫瘍発生の多くが十二指腸で増加し、空腸でも僅かにみられたが、回腸及び大腸では増加しなかったこと（参照 1 (NTP 2008)）から、六価クロムが胃液による還元を逃れ、小腸まで到達し、吸収されたことが考えられる。

2) 小腸絨毛上皮細胞の損傷、及び3) 陰窩での再生性の過形成

マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を 90 日間飲水投与した試験において、十二指腸の絨毛に対する細胞毒性（細胞質空胞化）が、絨毛の萎縮及び陰窩での過形成よりも低用量で起こっていたこと（参照 3 (Thompson et al. 2011)）から、六価クロムが絨毛に損傷を与え、損傷した小腸粘膜を修復／置換するために、陰窩での再生性の過形成を引き起こすというメカニズムが考えられる。このメカニズムは、小腸における腫瘍発生メカニズムの解明を目的として、本試験に付随して実施された以下の知見からも裏付けられると考えられる。

- ① マウスでの飲水投与による高濃度の六価クロムばく露において、陰窩では異常核の発現がみられなかった一方で、絨毛では用量依存的な発現がみられた（参照 4 (O'Brien et al. 2013)）。これは、六価クロムは絨毛に対する細胞毒性を有するが、陰窩に対する直接的な遺伝毒性又は細胞毒性は有していないことを示唆している。
- ② 六価クロムは、マウスの小腸での還元型グルタチオン（GSH）と酸化型グルタチオン（GSSG）の比（GSH/GSSG 比）を時間及び用量依的に低下させたが、DNA 酸化損傷の指標となる 8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG）の増加はみられなかった（参照 3 (Thompson et al. 2011)）。一方で、小腸上皮の遺伝子発現変動解析において、酸化ストレス応答遺伝子発現の上昇がみられた（参照 5, 6 (Kopeck et al. 2012a, 2012b)）。これらは、酸化的 DNA 損傷が検出されていなくても、絨毛での酸化ストレスが低濃度ばく露から起こっていることを示唆している。
- ③ クロム濃度は、陰窩より絨毛で高く、 γ -H2AX 免疫染色法を用いた DNA 損傷（DNA 二本鎖切断）は陰窩ではみられず絨毛のみでみられたが、絨毛に形質転換を示す異常巣はみられなかった（参照 7, 8 (Thompson et al. 2015a, 2015b)）。これらは、慢性的な高濃度の六価クロムばく露においても、陰窩にクロムは到達せず、陰窩幹細胞においてクロムは DNA に作用しなかったことを示唆している。
- ④ 絨毛で用量依的に小核がみられたこと（参照 4 (O'Brien et al. 2013)）から、絨毛に対する細胞毒性には用量依存性があると考えられ、絨毛へ

の細胞毒性が原因で、陰窩で細胞増殖反応が起こることを示唆している。一方、陰窩で小核がみられなかったこと(参照 4, 8(O'Brien et al. 2013、Thompson et al. 2015b))は、陰窩の細胞増殖反応が陰窩幹細胞への直接的な損傷によるものではない可能性があることを示唆している。

4) 陰窩における活発な細胞増殖による腫瘍発生頻度の増加

十二指腸上皮粘膜に六価クロムの投与に関連した K-Ras コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかったこと(参照 4 (O'Brien et al. 2013))は、NTP (2008)において腫瘍発生の早期化、転移及び死亡率上昇がみられなかったこと(参照 1 (NTP 2008))、90 日間試験において前がん病変(限局性の過形成)及び腫瘍性病変がみられなかったこと(参照 3 (Thompson et al. 2011))、並びに陰窩で細胞遺伝学的な損傷がみられなかったこと(参照 4 (O'Brien et al. 2013))と一致している。また、六価クロムによって誘発された十二指腸の遺伝子発現パターンは、変異原性肝発がん性物質よりも非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似していた(参照 9 (Thompson et al. 2012a))。このことから、遺伝毒性の関与は示唆されず、陰窩で生じた過形成によって腫瘍形成が促進されるものと考えられた。

また、NTP (2008)において小腸腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム(VI)を雄 *gpt delta* マウス (C57BL/6) に 28 及び 90 日間飲水投与した結果、小腸の *gpt* 遺伝子突然変異体頻度の増加はみられなかった(参照 10 (青木 2014))。

したがって、NTP (2008)においてマウスに認められた小腸腫瘍の発生メカニズムは、高濃度の六価クロムに長期間ばく露されることで、六価クロムが小腸上皮細胞に持続的に損傷を与え、陰窩での過形成が起こり、その結果腫瘍形成が促進されるものと考えられる。

また、NTP (2008)においてラットに認められた口腔腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、疫学研究において六価クロムと口腔腫瘍との関連を示す報告がないこと、及びラットで口腔腫瘍がみられた用量(雄 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日)は六価クロムの推定一日摂取量(高摂取量の見積りで 0.290 µg Cr(VI)/kg 体重/日)に比べてはるかに高く、ヒトがばく露される飲料水中の濃度では、唾液により六価クロムは三価クロムに還元されると考えられることから、ヒトでは口腔腫瘍は起こりにくいことが考えられる。さらに、NTP (2008)でラットに口腔腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を雄 Big Blue® TgF344 ラットに 28 日間飲水投与

した結果、口腔組織及び十二指腸の *cII* 遺伝子突然変異頻度の増加はみられなかったこと（参照 11, 12 (Thompson et al. 2015c, 2017b)）から、発がんに遺伝毒性が関与しているとは考え難い。

これらを総合的に判断した結果、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられるが、トランスジェニック動物（マウス及びラット）を用いた試験において発がん標的組織における遺伝子突然変異の増加がみられていないこと等から、NTP（2008）において認められた腫瘍発生は、遺伝毒性によるものとは考え難いと判断した。

4. ヒトにおける影響（＜別添＞Ⅲ. 3. 参照）

ヒトでは、一般集団を対象とした非職業性ばく露及び職業性ばく露に関する、六価クロムとがんやその他の影響指標との関連が調査されている。

がんの発生率との関連について、一般集団を対象とした非職業性ばく露に関する疫学研究において、クロム鉄合金工場周辺で六価クロムに汚染された地域の住民に肺癌、胃癌等による死亡率が有意に上昇したとする報告があるが、関連はなかったとしている報告もあり、一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露に関する疫学研究においては、肺癌との関連は明白であり、胃腸でのがんとの関連を示す報告もある。

その他の影響について、六価クロムに汚染された飲料水の摂取が胃腸及び皮膚への自覚症状並びに血液機能の異常と関連があるとする報告がある。また、職業性ばく露と喘息との関連が報告されている。

妊婦への明らかな影響はみられなかった。

一般集団を対象とした非職業性ばく露に関する疫学研究においては、高濃度の六価クロムに汚染された地域で肺癌、胃癌等がみられている報告があるが、ばく露量を推定するための定量データが不足していることから、定量評価を行うことは困難である。また、低濃度の六価クロムに汚染された地域の住民に原発性肝臓癌、肺癌等による死亡率が有意に上昇したとする報告があるが、六価クロム濃度の測定時期が限定的であり、長期的なばく露濃度が不明なこと、疾病分類が不確かであり、死因の信頼性がないこと等から、定量評価に用いることは困難である。

職業性ばく露に関する疫学研究については、定量評価を行うには以下のような問題がある。

- ① 職業性ばく露では肺及び胃腸での発がんとの関連を示す報告がある一方で、動物を用いた飲水投与試験においては消化管のみで発がんがみられ

ている。職業性ばく露では複数のばく露経路（吸入、経皮及び経口）があることが考えられ、このうち経口ばく露によって胃腸での発がんがみられた可能性が考えられるが、経口からのばく露量のみを推定することは困難である。

- ② 職業性ばく露については、肺癌死亡率に基づき大気中六価クロムの **Unit risk factor** を算出した報告があるが、吸入における肺と飲料水における消化管とではばく露された六価クロムの蓄積量、三価クロムへの還元能及び発がんメカニズムが異なることが考えられるため、肺癌死亡率に基づく **Unit risk factor** を用いて飲料水からのばく露について定量評価を行うことは適切ではない。

したがって、本ワーキンググループとしては、一般集団を対象とした非職業性ばく露及び職業性ばく露に関する疫学研究の結果を用いて六価クロムの飲料水からのばく露についての定量評価を行うことは困難であると判断した。

5. 一日摂取量の推定（＜別添＞Ⅱ．参照）

本ワーキンググループにおいて、＜別添＞Ⅱ．1．に挙げた調査データを用い、日本人における飲料水（ミネラルウォーター類及び水道水）からの六価クロムの一日摂取量を推定した。

ただし、六価クロムを添加した茶（紅茶、緑茶及びハーブティー）の浸出液から六価クロムは検出されなかったとする報告（参照 13（Novotnik et al. 2013））及び水中に大量の有機物が存在する場合は六価クロムから三価クロムに還元されるという報告（参照 14（IPCS 2013））があることから、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水（茶等）には六価クロムは存在しない可能性がある。しかし、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水を除く摂水量データがないこと、及び茶以外の浸出液中に六価クロムは存在しないとするデータがないことから、過剰な見積りではあるが、ミネラルウォーター類及び水道水を用いて作られた飲料水を含めた飲料水（ミネラルウォーター類及び水道水）中に六価クロムが存在すると仮定し、推定を行った。

なお、食事由来の摂取については、以下の理由から食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるため、食品中に六価クロムは含まれないと仮定し、本推計の対象としなかった。

- ① 食品（パン、茶等）中の六価クロムを検出している報告はあるが、間接的な検出方法によるものであり、信頼性が低いと考えられるため、食品中

に六価クロムが存在することを示す根拠とする妥当性に乏しいと考えられる。

- ② Novotnik ら (2013) は、六価クロムを直接的に分別定量する方法を用いて、六価クロムを添加した食品 (パン、茶等) 中の六価クロムを測定した結果、食品中に六価クロムは検出されなかったことを報告している (参照 13 (Novotnik et al. 2013))。この結果は、添加した六価クロムのほとんどが還元されたことを証明していると報告していることから、食品中に六価クロムは存在しないと考えられる。
- ③ 植物性食品では、植物中の還元物質によって六価クロムが三価クロムに還元されると考えられることから、六価クロムとして存在する可能性は低いと考えられる。また、動物性食品では、体内動態の知見を踏まえると、経口ばく露された六価クロムの多くは体内で三価クロムに還元されると考えられることから、六価クロムとしてほとんど存在しないと考えられる。

(1) 六価クロムの推定一日摂取量 (平均的な見積り)

ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度の中央値である 0.0003 mg/L (0.3 µg/L) (参照 15 (片岡ら 2017)) を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量については、摂水量調査におけるボトル水の夏期摂水量の中央値である 0 L 及び算術平均値である 0.142 L (参照 16 (松井ら 2013)) を用いた。

水道水については、水道水中の六価クロム濃度を測定した報告はあるが、検体数が少ないため、過大な見積りではあるが、全国の水道水 (給水栓水) 中の総クロム濃度の測定結果を六価クロム濃度とみなすこととした。給水栓水中の総クロムの検出濃度はほとんどの測定地点で 0.005 mg/L (5 µg/L) 以下 (全 5,780 測定地点中 5,777 地点 (参照 17, 18 (日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b))) であるが、その濃度分布は不明であり、平均値を算出できなかった。しかし、国内 3 か所で測定された水道水中の六価クロム濃度が 0.077~0.37 µg/L であったこと (参照 19-21 (今中ら 2011、Sumida et al. 2005、石坂ら 2007))、及び水道水中の六価クロム濃度と総クロム濃度の比が 0.56~0.74 であるとの報告 (参照 19 (今中ら 2011)) があることから、水道水中の六価クロム濃度分布は給水栓水中の総クロム濃度 0.005 mg/L (5 µg/L) の 1/2 以下に偏っていると推定されるため、平均的な水道水中の六価クロム濃度を給水栓水中の総クロム濃度 0.005 mg/L (5 µg/L) の 1/2 と仮定し、0.0025 mg/L (2.5 µg/L) とした。また、水道水の摂水量については、摂水量調査における水道水の夏期摂水量の中央値である 0.870 L 及び算術平均値である 0.966 L (参照 16 (松井ら 2013)) を用いた。

以上から、ミネラルウォーター類及び水道水からの六価クロムの推定一日摂取量の平均的な見積りは、摂水量に中央値を用いた場合は 0.0396 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、摂水量に算術平均値を用いた場合は 0.0447 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。本推定結果を表 1 に示す。

表 1 六価クロムの推定一日摂取量（平均的な見積り）

	六価クロム濃度	一日摂水量 (上段：中央値 下段：平均値)	一人当たりの六価クロムの推定一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg 当たりの六価クロムの推定一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) ⁴⁾
ミネラルウォーター類	0.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ ¹⁾	0 L ²⁾	0	0
		0.142 L ²⁾	0.0426	0.000773
水道水	2.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ ³⁾	0.870 L ²⁾	2.18	0.0396
		0.966 L ²⁾	2.42	0.0439
合計		一日摂水量 (中央値)	2.18	0.0396
		一日摂水量 (平均値)	2.4626	0.044673

- 1) 参照 15 (片岡ら 2017a)
- 2) 参照 16 (松井ら 2013)
- 3) 参照 17, 18 (日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b) を基に設定 (5 $\mu\text{g}/\text{L}$ (総クロム濃度) の 1/2)。
- 4) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

(2) 六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積り）

ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類中の六価クロム濃度の最高値である 0.0019 mg/L (1.9 $\mu\text{g}/\text{L}$) (参照 15 (片岡ら 2017)) を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量については、摂水量調査におけるボトル水の夏期摂水量の 95 パーセンタイル値である 0.8 L (参照 16 (松井ら 2013)) を用いた。

水道水については、水道水中の六価クロム濃度を測定した報告はあるが、検体数が少ないため、全国の水道水（給水栓水）中の総クロム濃度の測定結果を推定に用いることとし、水道水中の六価クロム濃度と総クロム濃度の比が 0.56~0.74 であるとの報告 (参照 19 (今中ら 2011)) があることから、給水栓水中の総クロムの検出濃度のうち最高値である 0.009 mg/L (9 $\mu\text{g}/\text{L}$) (参照 17, 18 (日本水道協会 平成 27 年度調査結果、厚生労働省 2017b)) の 74 %が六価クロムであると仮定し、0.00666 mg/L (6.66 $\mu\text{g}/\text{L}$) とした。

また、水道水の摂水量については、摂水量調査における水道水の夏期摂水量の95パーセンタイル値である2.17 L（参照16（松井ら2013））を用いた。

以上から、六価クロムを多く摂取していると仮定した場合のミネラルウォーター類及び水道水からの六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積り）は0.290 µg/kg 体重/日であった。

本推定結果を表2に示す。

表2 六価クロムの推定一日摂取量（高摂取量の見積り）

	六価クロム濃度	一日摂水量 (95パーセン タイル値)	一人当たりの六 価クロムの推定 一日摂取量 (µg/人/日)	体重1 kg 当たりの 六価クロムの推定 一日摂取量 (µg/kg 体重/日) ⁴⁾
ミネラルウォーター類	1.9 µg/L ¹⁾	0.8 L ²⁾	1.52	0.0276
水道水	6.66 µg/L ³⁾	2.17 L ²⁾	14.5	0.262
合計			16.02	0.2896

1) 参照15（片岡ら2017a）

2) 参照16（松井ら2013）

3) 参照17, 18（日本水道協会 平成27年度調査結果、厚生労働省2017b）を基に設定（最高値9 µg/L（総クロム濃度）の74%）。

4) 体重は日本人の国民平均55.1 kgと仮定。

6. 用量-反応評価（BMD¹⁾法の適用）

六価クロムの飲水からのばく露については、マウス及びラットを用いた飲水投与試験においてみられた腫瘍の発生メカニズムには遺伝毒性は関与しておらず、発がん性には閾値が存在すると考えられることから、評価に当たってはTDIを設定することが可能であると判断した。

TDI設定の基準点については、非発がん影響においてNOAELを得ることができないこと、及びBMD法は用量-反応曲線を採用することで、設定された用量の間を補完し、データの信頼性の質を加味できるなど、従来のNOAEL

1) BMD（ベンチマークドーズ）Benchmark Dose：BMDL（Benchmark Dose Lower Confidence Limit）を算出する方法。動物実験から得られる「用量-反応レベル」のグラフにおいて、有意な影響があるとされる反応レベル（BMR：Benchmark Response、通常発生毒性で5%、一般毒性で10%）をもたらす用量をベンチマークドーズ（BMD）という。この95%信頼区間の下限値がBMDL（Benchmark Dose Lower Confidence Limit）である。BMRを10%とした場合のBMDLはBMDL₁₀と表される。BMDLは無毒性量（NOAEL）に相当するとされる。（参照22（食品安全委員会2015））

を用いる方法に替わり得る評価手法であることを踏まえ、BMD 法を適用して検討を行うこととした。

① BMD 法を適用する毒性試験の選択

BMD 法を適用する毒性試験については、実験動物の種類及び匹数、投与方法並びに投与量の設定が適切であり、用量-反応関係が成立している試験を選択した。

本評価では、げっ歯類を用いた飲水投与による 2 年間慢性毒性／発がん性試験（参照 1（NTP 2008））を解析の対象とした。

なお、生殖・発生毒性試験については、認められた所見が高用量（31 mg Cr(VI)/kg 体重/日以上）であること、また、低用量（1.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日）でみられた所見はあるが、単用量の試験や生殖・発生毒性の評価に用いるのは適切ではない試験でみられた所見であったことから、用量-反応評価には用いないこととした。さらに、PBPK モデルについては、本モデルにおける六価クロムの小腸からの取り込み等の検討が不十分であると考えられたことから、用量-反応評価には用いないこととした。

② 影響指標の選択

本評価では、NTP（2008）のエンドポイントの中から、六価クロム投与に関連した影響と考えられたマウスの小腸腫瘍、小腸びまん性上皮過形成及びラットの口腔腫瘍から得られた二値（Dichotomous）データを用いて解析した。

なお、マウス及びラットにみられた、十二指腸及び腸間膜リンパ節等の組織球浸潤、肝臓の炎症、膵臓の腺房細胞質変性等の所見は、軽微な影響であり、毒性学的意義が不明であったことから、いずれも BMD 及びベンチマークドーズ 95%信頼区間の下限値（BMDL）算出の対象としなかった。また、マウス及びラットにみられた貧血等の血液学的な影響は、投与 12 か月目には軽微であったことから、BMD 及び BMDL 算出の対象としなかった。

③ BMR の設定

EFSA（2016）では、BMDL₁₀ が NOAEL に近いと報告されていること等から、動物実験における二値データについては、BMR として 10%を使用することを推奨している（参照 23（EFSA 2016））。また、平成 22～24 年度食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドーズ法の適用に関する研究」において、二値データの BMDL を算出する際の BMR として、10%が適切であると報告している（参照 24（広瀬 2013））。本評価においては、統計学的に検出可能なレベルを考慮し、BMR として 10%を採

用することとした。

④ BMD 関連指標の算出

BMD 法による BMD 及び BMDL の算出は、EPA の BMDS ver 2.7 を使用し、Gamma、Logistic、Log-Logistic、Multistage²⁾、Probit、Log-Probit、Quantal-Linear 及び Weibull の各モデルを用いて解析した。

Gamma、Log-Logistic、Multistage、Log-Probit 及び Weibull の各モデルでは、制限 (Restriction) の選択が可能であることから、Restriction を選択するモデル (以下「Restriction ON」という。) 及び Restriction を選択しないモデル (以下「Restriction OFF」という。) のそれぞれについて、BMD 及び BMDL を算出した。

⑤ モデルの適合性の評価

各エンドポイントについて、適合モデルを選択するために、動物実験で得られたデータがモデルから顕著に逸脱していないこと、算出した BMD の信頼区間が小さいこと、BMDL が動物実験の最低用量に近いこと等の条件を満たす以下の基準を適用した。

- 1) 適合度検定 P 値 > 0.1
- 2) BMDL/BMD > 0.1
- 3) BMDL/各試験の最低用量 > 0.1

⑥ 基準点の決定

低い BMD₁₀ 値及び BMDL₁₀ 値が得られたエンドポイントについて検討を行い、BMD₁₀ 値及び BMDL₁₀ 値が最も低いエンドポイントを選択し、サンプリングに伴う不確実性を考慮して信頼区間の下限値である BMDL₁₀ 値を基準点とすることとした。

低い BMD₁₀ 値及び BMDL₁₀ 値が得られたエンドポイントを表 3 に示す。

²⁾ BMDS ver 2.7 には、Multistage モデルに Multistage2 モデル (two-stage model) 及び Multistage3 モデル (three-stage model) があるが、EFSA (2016) では、Multistage3 モデルはデータにフィットすることが稀であることから BMD アプローチを用いる際の推奨モデルとしていないことを踏まえ、本ワーキンググループでは、Multistage モデルとして Multistage2 モデルのみを用いて解析を行った。

表3 低いBMD₁₀値及びBMDL₁₀値が得られたエンドポイント

エンドポイント	動物種 ／雌雄	モデル	Restriction	P 値	BMD ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量
十二指腸びまん性上皮過形成	マウス ／雄	Multi stage	OFF	0.12	0.14	0.11	0.80	0.29
小腸腺腫／癌	マウス ／雌	Multi stage	OFF	0.10	1.08	0.70	0.64	1.83
小腸腺腫	マウス ／雌	Multi stage	OFF	0.14	1.25	0.80	0.64	2.10
十二指腸腺腫	マウス ／雌	Multi stage	OFF	0.12	1.54	0.94	0.61	2.48

最も低い BMD₁₀ 値及び BMDL₁₀ 値が得られたエンドポイントは、雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成であった。

「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）（平成 20 年 9 月 2 日化学物質・汚染物質専門調査会決定）」では非発がん影響と発がん影響の評価は独立して実施するとしているが、上述の結果及び発がんメカニズムの考察から、マウスにみられた小腸のびまん性上皮過形成は小腸腫瘍の前がん病変であると考えられたため、非発がん影響と発がん影響とを分けずに評価することが適切であると判断し、雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成に基づき算出した BMDL₁₀ 値 0.11 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。

選定したモデルを図 1 に示す。

なお、雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成について、全てのモデルにおける BMDL₁₀ 値等の算出結果を表 4 に示す。

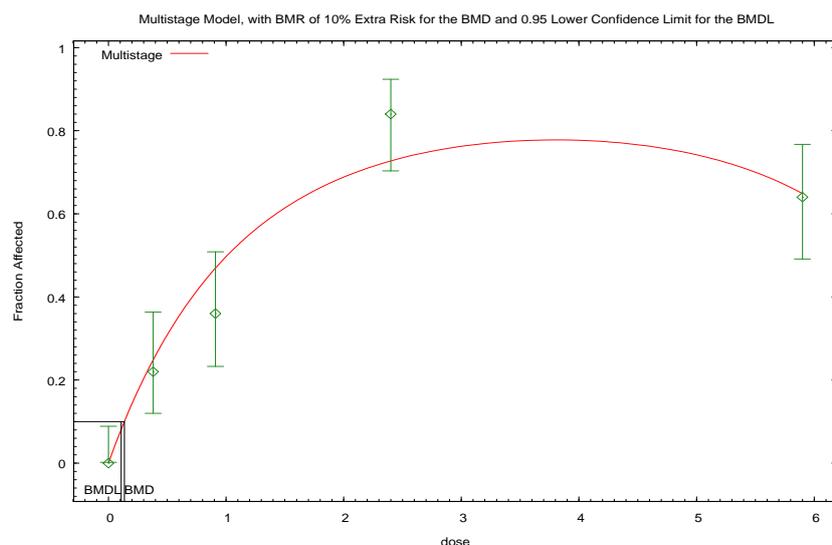


図1 雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の
Multistage モデル曲線

表4 雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成

Model Name	Restriction	AIC	P 値	BMD ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日	BMDL ₁₀ /BMD ₁₀	BMDL ₁₀ /最低用量 0.38 mg/kg 体重/日
Gamma	ON	270.99	0	0.31	0.25	0.81	0.65
Logistic		296.25	0	0.90	0.74	0.83	1.95
LogLogistic	ON	247.93	0.0008	0.15	0.12	0.77	0.31
LogLogistic	OFF	248.90	0.0008	0.10	0.03	0.29	0.08
LogProbit	ON	274.38	0	0.48	0.36	0.75	0.95
LogProbit	OFF	249.19	0.0008	0.11	0.03	0.32	0.09
Multistage	ON	270.99	0	0.31	0.25	0.81	0.65
Multistage	OFF	237.59	0.12	0.14	0.11	0.80	0.29
Probit		296.18	0	0.90	0.76	0.84	1.99
Weibull	ON	270.99	0	0.31	0.25	0.81	0.65
Weibull	OFF	251.40	0.0003	0.04	0.01	0.18	0.02
Quantal-Linear		270.99	0	0.31	0.25	0.81	0.65

※Logistic、Probit、Quantal-Linear の各モデルは、Restriction の有無が設定されていないモデルである。

7. 評価値の算出

六価クロムの飲料水からのばく露に係る評価においては、TDI を設定することが可能であると判断した。用量-反応評価に BMD 法を適用し、飲水投与による 2 年間慢性毒性／発がん性試験（参照 1（NTP 2008））における、雄マウスの十二指腸びまん性上皮過形成の BMDL₁₀ 値 0.11 mg/kg 体重/日を TDI 設定の基準点とすることとした。この BMDL₁₀ 値に、不確実係数 100 を適用し、六価クロムの影響に関する TDI を 1.1 µg/kg 体重/日と設定した。

●六価クロムの影響に関するTDI

TDI 1.1 µg/kg 体重/日

(TDI 設定根拠)	慢性毒性／発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2年間
(投与方法)	飲水投与
(設定根拠所見)	十二指腸のびまん性上皮過形成
(BMDL ₁₀ 値)	0.11 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

8. まとめ

食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるため、ミネラルウォーター及び水道水を六価クロムの摂取源と仮定し、日本人における六価クロムの一日内摂取量を推定した結果、平均的な見積りでは約 0.04 µg/kg 体重/日、高摂取量の見積りでは 0.290 µg/kg 体重/日であった。これらの値はいずれも TDI 1.1 µg/kg 体重/日よりも低かったことから、現状のミネラルウォーター及び水道水の検出レベルにおいては健康影響が生じるリスクは低いと考えられる。

<別添>

六価クロムの食品健康影響評価
に当たり参照した知見

I. 評価対象物質の概要

評価対象物質は六価クロムであるが、環境下で三価クロムに還元される等ほかの原子価にも変化することから、六価クロムを含むクロムに関する知見を収集した。

1. 起源・用途

クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰及びガス中に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロムが最も安定した化学形態である（参照 25（EFSA 2014））。

六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人為的な要因によって発生する（参照 26（ATSDR 2012））。

六価クロムを含む生活雑排水及び産業廃水が、地表水中に放流されている。六価クロムは、一般に深い地下水中に存在する嫌氣的条件下及び還元性条件下で、急速に還元されて三価クロムになる（参照 14（IPCS 2013））。

水中の三価クロムは、自然に存在する濃度で pH が中性の場合であっても、水質浄化処理に使用される塩素、次亜塩素酸や過マンガン酸カリウム等の強力な酸化剤によって六価クロムに酸化される可能性がある（参照 25（EFSA 2014））。

六価クロムは、顔料、染料、さび止め剤、木材防腐剤、金属表面処理、クロムめっき、皮なめし等に使用されている（参照 27（IARC 2012））。

一般に、食品がクロムの主な摂取源であり、三価クロムは様々な食品に含まれている（参照 25（EFSA 2014））。また、三価クロムは必須栄養素であるとされている（参照 28-30（WHO 2011、2017））。

2. 名称等

和名：六価クロム

英名：Hexavalent chromium

CAS 登録番号：18540-29-9（参照 31, 32（EPA 1998a、1998b））

<参考>

和名：クロム

英名：Chromium

CAS 登録番号：7740-47-3（参照 33（ICSC））

元素記号：Cr

原子量：52.0（参照 33（ICSC））

原子番号：24

同位体組成：⁵²Cr (83.7895%)、⁵³Cr (9.5006%)、⁵⁰Cr (4.3452%)、⁵⁴Cr (2.3467%) (参照 34 (化学大辞典 1989))

和名：三価クロム

英名：Trivalent chromium

CAS 登録番号：16065-83-1 (参照 25 (EFSA 2014))

3. 物理化学的性状

六価クロムには様々な化学形態がある。

クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状を表 1-1 に、三価クロム化合物の物理化学的性状を表 1-2 に示す。

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状

名称	クロム	クロム酸 ナトリウム	重クロム酸 ナトリウム (二クロム酸 ナトリウム)	クロム酸 カリウム	重クロム酸 カリウム (二クロム酸 カリウム)
CAS 登録番号	7440-47-3	7775-11-3 (無水物) 10034-82-9* (四水和物)	10588-01-9 (無水物) 7789-12-0* (二水和物)	7789-00-6	7778-50-9
化学式	Cr	Na ₂ CrO ₄ (無水物) Na ₂ CrO ₄ · 4H ₂ O* (四水和物)	Na ₂ Cr ₂ O ₇ (無水物) Na ₂ Cr ₂ O ₇ · 2H ₂ O* (二水和物)	K ₂ CrO ₄	K ₂ Cr ₂ O ₇
分子量	52.0 (原子量)	162 (無水物) 234.03* (四水和物)	262 (無水物) 297.99* (二水和物)	194.2	294.2
外観	灰色粉末	黄色 吸湿性結晶 (無水物) 黄色 潮解性結晶* (四水和物)	赤色～橙色 吸湿性結晶 (無水物) 赤色～橙色 潮解性結晶* (二水和物)	黄色結晶	橙色～赤色 結晶
融点 (°C)	1,900	762 (無水物) —* (四水和物)	357 400 で分解 (無水物) —* (二水和物)	968	398 500 で分解

沸点 (°C)	2,642	—	—	1,000	—
密度 (g/cm ³)	7.15	2.7 (無水物) —* (四水和物)	2.5 (無水物) 2.348 (25°C) * (二水和物)	2.73 (18°C)	2.7
溶解性 (水)	不溶	53 g/100 mL (20°C) (よく溶ける) (無水物) 可溶* (四水和物)	236 g/100 mL (20°C) (非常によく溶ける) (無水物) 可溶* (二水和物)	62.9 g/100 mL (20°C) (よく溶ける)	12 g/100 mL (20°C) (溶ける)
溶解性* (その他)	希塩酸：反応 硫酸：反応	— (無水物) アルコール： 僅かに可溶 (四水和物)	—	アルコール：不溶	酸：反応

※ 無印：参照 33 (ICSC)、*：参照 35 (Merck Index 2013)

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	酸化クロム (三酸化クロム)	クロム酸 カルシウム	重クロム酸 カルシウム*	クロム酸 アンモニウム*	重クロム酸 アンモニウム
CAS 登録番号	1333-82-0	13765-19-0	14307-33-6 (無水物)	7788-98-9	7789-09-5
化学式	CrO ₃	CaCrO ₄	CaCr ₂ O ₇ (無水物)	(NH ₄) ₂ CrO ₄	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇
分子量	100.0	156.1	256.06 (無水物)	152.07	252.1
外観	無臭、暗赤色 潮解性結晶、 薄片、顆粒状粉末	黄色 結晶、粉末	— (無水物) 両錐型 橙赤色結晶 (三水和物)	黄色 針状結晶	橙色～赤色 結晶
融点 (°C)	197 250 以上で分解	1,020 で分解	— (無水物) 100 以上で分 解 (三水和物)	185 以上で分解	180 で分解
沸点 (°C)	—	—	—	—	—

密度 (g/cm ³)	2.7	3.12	— (無水物) 2.370 (30°C) (三水和物)	1.8	2.15
溶解性 (水)	61.7 g/100 mL (よく溶ける)	22.3 g/100 mL (よく溶ける)	— (無水物) よく溶ける (三水和物)	溶ける	36 g/100 mL (20°C) (よく溶ける)
溶解性* (その他)	硫酸：可溶	希酸：可溶 アルコール：不溶	— (無水物) エーテル：不溶 四塩化炭素： 不溶 炭化水素：不溶 アルコール：可溶 アセトン：可溶 (三水和物)	液体アンモニア： やや不溶 アセトン：やや不溶 メタノール： 僅かに可溶 エタノール：不溶	酸：反応

※ 無印：参照 33 (ICSC)、*：参照 35 (Merck Index 2013)

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	クロム酸 ストロンチウム	クロム酸 バリウム	クロム酸 亜鉛	クロム酸鉛
CAS 登録 番号	7789-06-2	10294-40-3	13530-65-9	7758-97-6
化学式	SrCrO ₄	BaCrO ₄	ZnCrO ₄	PbCrO ₄
分子量	203.6	253.3	181.4	323.2
外観	黄色 結晶性粉末	黄色結晶	黄色 結晶性粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点 (°C)	分解する	1,380	316 440 以上で分解	844 分解 (温度不明)
沸点 (°C)	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	3.9	4.5	3.4	6.3
溶解性 (水)	0.12 g/100 mL (15°C) (溶けにくい)	0.00026 g /100 mL (20°C) (溶けない)	不溶	不溶 (25°C)

溶解性* (その他)	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 酢酸：可溶	希酢酸：不溶 クロム酸：不溶 鉍酸：可溶	—	水酸化アルカリ溶液：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶
---------------	--------------------------	----------------------------	---	---------------------------------

※ 無印：参照 33 (ICSC)、*：参照 35 (Merck Index 2013)

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状

名称	酸化クロム (三酸化二クロム)	塩化クロム	硝酸クロム	ピコリン酸 クロム*
CAS 登録番号	1308-38-9	10025-73-7 (無水物) 10060-12-5 (六水和物)	13548-38-4* (無水物) 7789-02-8 (九水和物)	14639-25-9
化学式	Cr ₂ O ₃	CrCl ₃ (無水物) CrCl ₃ ・6H ₂ O (六水和物)	Cr(NO ₃) ₃ * (無水物) Cr(NO ₃) ₃ ・9H ₂ O (九水和物)	C ₁₈ H ₁₂ CrN ₃ O ₆
分子量	152	158.4 (無水物) 266.5 (六水和物)	238.01* (無水物) 400.2 (九水和物)	418.31
外観	淡～濃緑色 粉末	紫色結晶 (無水物) 緑色結晶性粉末 (六水和物)	淡緑色潮解性粉末* (無水物) 濃紫色結晶 (九水和物)	—
融点 (°C)	2,435	1,152 (無水物) 83～95*** (六水和物)	60 以上 (分解)* (無水物) 66 (九水和物)	—
沸点 (°C)	4,000	1,300 (分解) (無水物) — (六水和物)	—* (無水物) 分解する (九水和物)	—
密度 (g/cm ³)	5.22	2.87 (無水物) 2.76 (六水和物)	—* (無水物) 1.8 (九水和物)	—
溶解性 (水)	不溶	不溶 (無水物) 59 g/100 mL (20°C) (六水和物)	可溶* (無水物) 非常によく溶ける (九水和物)	可溶 (pH7.0 : 0.6 mM)

溶解性* (その他)	アルコール：不溶 アセトン：不溶 酸：僅かに可溶 アルカリ：僅かに可溶	酸、有機溶剤： 非常にゆっくり溶ける (無水物) アルコール：可溶 アセトン：僅かに可溶 エタノール：不溶 (六水和物)	酢酸エチル：可溶 DMSO：可溶 ベンゼン：不溶 四塩化炭素：不溶 クロロホルム：不溶 (無水物) アルコール：可溶 (九水和物)	—
---------------	--	--	--	---

※ 無印：参照 33 (ICSC)、*：参照 35 (Merck Index 2013)

※※ 融点は結晶構造によって異なる。

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	酢酸クロム*	硫酸クロム*	硫酸カリウム クロム*	塩基性硫酸クロム
CAS 登録番号	1066-30-4 (無水物)	10101-53-8 (無水物)	10141-00-1 (無水物) 7788-99-0 (十二水和物)	12336-95-7
化学式	$\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ (無水物) $\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot$ H_2O (一水和物)	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ (無水物) $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (十水和物)	$\text{KCr}(\text{SO}_4)_2$ (無水物) $\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (十二水和物)	$\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$
分子量	229.13 (無水物)	392.16 (無水物)	283.21 (無水物) 499.39 (十二水和物)	165.1
外観	— (無水物) 灰～緑色粉末、 (一水和物) 青～すみれ色 針状結晶 (六水和物)	桃色固体 (無水物) 深緑色粉末 (十水和物)	— (無水物) 赤紫～黒 八面体結晶 (十二水和物)	緑色粉末
融点 (°C)	—	—	— (無水物) 89 (十二水和物)	900 以上
沸点 (°C)	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	—	3.012 (無水物) — (十水和物)	— (無水物) 1.83 (十二水和物)	1.25

溶解性 (水)	— (無水物) 僅かに可溶 (一水和物) 可溶 (六水和物)	不溶 (無水物) 可溶 (十水和物)	— (無水物) 可溶 (十二水和物)	200 g/100 mL (20°C)
溶解性* (その他)	— (無水物) アルコール：不溶 (一水和物)	酸：不溶 (無水物) アルコール：不溶 (十水和物)	— (無水物) アルコール：不溶 (十二水和物)	—

※ 無印：参照 33 (ICSC)、*：参照 35 (Merck Index 2013)

4. 現行規制等

(1) 国内

水道法：水質基準値 (参照 36 (厚生労働省 2015a))

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下
：薬品基準値及び資機材基準値 (参照 37 (厚生労働省 2014a))

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下
：給水装置基準値 (参照 38 (厚生労働省 2014b))

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下 (水栓その他給水装置の末端に設置されている給水用具の浸出液。)

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下 (給水装置の末端以外に設置されている給水用具の浸出液又は給水管の浸出液。)

食品衛生法：清涼飲料水の成分規格 (参照 39 (厚生労働省 2014c))

(ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有))

六価クロム：0.05 mg/L 以下

(ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無))

六価クロム：0.05 mg/L 以下

(2) 国際機関等

WHO：飲料水について、総クロム 0.05 mg/L (暫定値)

(参照 28-30 (WHO 2011、2017))

EPA：飲料水について、総クロム 0.1 mg/L (Maximum Contaminant Level)

(参照 40 (EPA 2017))

Codex：ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L

(参照 41 (Codex 2011))

EU：ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L

(参照 42 (EU 2003))

飲料水 (ナチュラルミネラルウォーターを除く。) について、総クロム
0.05 mg/L

(参照 43 (EU 1998))

5. 分析方法

六価クロムの分析方法について、食品においては標準分析法がなく、水においては1,5-ジフェニルカルバジドの発色反応及び分光測定に基づく標準分析法 (ISO23913:2006、ISO18412:2006) が存在している。近年は高速液体クロマトグラフ-誘導結合プラズマ質量分析法 (HPLC-ICP-MS) のような分析方法や安定同位体を用いた方法がより正確な結果をもたらすとしている。

(参照25 (EFSA 2014))

総クロムの分析方法としては、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法」において、フレイムレス-原子吸光光度計による一斉分析法、フレイム-原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析装置による一斉分析法及び誘導結合プラズマ-質量分析装置による一斉分析法が規定されている。(参照44 (厚生労働省 2017a))

(1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法

六価クロム (クロム酸、重クロム酸塩等) が pH0.8~1.3 においてジフェニルカルバジドと反応して生じる紫紅色の錯化合物を吸光光度分析法により波長 540 nm 付近で吸光度を測定し、六価クロムの濃度を求める。(参照 45 (上水試験方法 2011))

(2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)

霧状にした試料を高温のプラズマ中で加熱励起させ、励起された原子がより低いエネルギー状態に遷移するとき、原子が放射する元素固有の原子スペクトル線を分光器で分離し、発光強度を元素ごとに測定して定性及び定量を行う分析法である。波長 267.716 nm 又は 206.149 nm の発光強度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、通常の場合 0.02~2 mg/L、超音波ネブライザーを用いた場合は 0.0008~0.08 mg/L であり、定量下限値における測定精度は変動係数 (CV) 10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測

定する。

本法の特徴は、比較的汚染の少ない天然水や水道水について、試料を特殊な前処理を行うことなく、多元素を比較的高濃度から低濃度まで、同時又は逐次分析が可能なことである。一方で、分光干渉及び物理干渉は避けられず、これによる測定値への影響は生じる。このため、機器に干渉対策としての処理機能を装備していなければ、測定値は正確さに欠け、信頼性のないものとなる。特に水道水中の金属量は極僅かであるため、干渉対策は測定値の正確さを要求する上で重要である。(参照 45 (上水試験方法 2011))

(3) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)

誘導結合プラズマ (ICP) をイオン源として、試料を高温でイオン化し、イオン化された目的元素を質量分析計により同定・定量する分析法である。クロムの質量数 52 又は 53 をイオン強度として測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は 0.0002~0.02 mg/L とし、定量下限値 0.0002 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。

試料の前処理が簡便な上、高感度で迅速に、多元素を同時分析できる。(参照 45 (上水試験方法 2011))

本法の特徴としては、ほかの一般的な元素分析法と比較し、①検出下限値が 100~1,000 倍低い、②スペクトルが単純で定性分析及び半定量分析が容易、③同位体の測定が可能、④多元素同時測定が可能、等が挙げられる。試料を前処理した後、内標準物質を加え、試料導入部を通して誘導結合プラズマ中に噴霧し、元素及び内標準物質のそれぞれの質量/荷電数におけるイオンの電流を測定し、元素イオンの電流と内標準物質のイオンの電流との比を求め定量する。(参照 46 (環境省 2002))

(4) 原子吸光光度分析法 (AAS)

原子の蒸気層に光を通過させると、基底状態にある原子がその原子固有の波長の光を吸収する現象を利用した分析法である。試料を原子化する方法は、化学炎によるフレイム法及び化学炎を用いない電気加熱炉 (フレイムレス) 法がある。

本法の特徴としては、一般に感度が非常に良く、共存元素の影響が比較的小さく、前処理が不要又は簡略である等であり、金属の定量分析に広く用いられている。しかし、目的元素ごとに用いる光源が異なるので、多元素の同

時分析はできない。

また、クロムを測定する場合、マグネシウム及びカルシウムのアルカリ土類金属の影響を受ける。これらの影響は、硝酸マグネシウムや塩化アンモニウム等のマトリックス修飾剤で除去できるが、修飾剤を添加しても効果がない場合には標準添加法により補正する必要がある。(参照 45 (上水試験方法 2011))

① フレーム-原子吸光光度分析法 (FAAS)

検水を 10 倍濃縮し、波長 357.9 nm で吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして 0.005~0.05 mg/L とし、定量下限値 0.005 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。(参照 45 (上水試験方法 2011))

② 電気加熱原子吸光光度分析法 (ETAAS) (フレームレス原子吸光光度分析法)

炭素管、メタルボード等の電気加熱炉に大電流を流し、発生したジュール熱で炉温を高温にすることによって原子化を行う方法で、電気加熱炉が炭素管である場合はグラファイト炉原子化法 (グラファイト炉原子吸光光度分析法 (GFAAS))、耐熱金属発熱体である場合はメタル炉原子法という。波長 357.9 nm で吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして 0.001~0.03 mg/L とし、定量下限値 0.001 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。(参照 45 (上水試験方法 2011))

(5) イオンクロマトグラフ法 (IC)

イオンクロマトグラフ法は、競合イオンを含む溶離液を移動相とし、低イオン交換容量のイオン交換体を固定相として、試料中のイオンを可逆的なイオン交換反応によって分離定量する高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) の一種である。(参照 45 (上水試験方法 2011))

① イオンクロマトグラフ-ポストカラム法 (IC-PC) / 高速液体クロマトグラフ-ポストカラム法 (HPLC-PC)

イオンクロマトグラフ法の測定手法として、イオン交換カラムで化学種を分離した後、溶出液に発色試薬を混合して反応させ、可視吸収検出器や蛍光検出器を用いて定量するポストカラム法がある。(参照 45 (上水試験方法 2011))

EPAは、イオンクロマトグラフ法を用いて六価クロムを分析する方法を提唱している。

EPA Method 218.6Rev.3.3は、イオンクロマトグラフ法を用いて飲料水、地下水及び産業排水中の六価クロムを測定する方法である。本測定法に基づく検出下限値 (MDL : method detection limit) は0.3 µg/Lである。試料は収集時にろ過し、ろ過水のpHを硫酸アンモニウム/水酸化アンモニウム緩衝液を用いて9~9.5に調整することが必要である。このpH下では、六価クロムはクロム酸アニオン (CrO_4^{2-}) として存在するため、アニオン交換カラムによって水試料中に存在する他のイオン種から分離する。分離液を1,5-ジフェニルカルバジドと反応させ、530 nmの波長で分光測定により分析する。(参照47 (EPA Method 218.6Rev.3.3))

さらに、EPAは、飲料水中の低濃度の六価クロムを分析する方法として、イオンクロマトグラフ-ポストカラム及びUV可視検出器を用いたEPA Method 218.7を提唱している。この方法は、EPA Method 218.6を改良した方法で、溶離液 (硫酸アンモニウム/水酸化アンモニウム及び炭酸ナトリウム/炭酸水素ナトリウム) が異なる2つのイオンクロマトグラフィーを用いた方法である。MDLは0.0044~0.015 µg/L、LCMRLs (Lowest Concentration Minimum Reporting Levels) は保存方法と溶離液の種類に依存し0.012~0.036 µg/Lである。三価クロム及び六価クロムは、水質と様々な構成物質 (酸化剤又は還元剤) の存在によって相互変換が可能であるため、収集した試料中のクロム種の適切な保存が正確な分析のために重要である。試料は緩衝剤/脱塩素剤によって、試料のpHを8以上として保存する。その後、イオン交換カラムによって試料中の CrO_4^{2-} をほかの構成要素から分離し、ポストカラム反応装置に誘導する。1,5-ジフェニルカルバジドで誘導体化した六価クロムを530 nmの波長で分光測定によって分析する。(参照48 (EPA Method 218.7))

② IC-ICP-MS /HPLC-ICP-MS法

IC-ICP-MS法は、化学形態別の分離が可能なイオンクロマトグラフ

(IC) と、極微量濃度の測定が可能な誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) を接続させた方法である。六価クロムは、pHが6以下になると CrO_4^{2-} が脱水縮合して、酸化還元電位が高い二クロム酸イオン ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) になり、IC部の分離カラムが損傷する可能性が報告されているため、分析試料は、アンモニア水により試料のpHが6以上となるよう調整している。また、測定時には、ICP-MS部に送液する前に、移動相及び試料中に含まれるカリウム、ナトリウム等の塩類がICP-MS部のサンプリングコーンに析出し定量性が悪くなるおそれがあるため、サプレッサに通液してこれらの塩類を除去している。また、ICP-MS部では、 ^{52}Cr の妨害となる $^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Ar}^{16}\text{O}$ 等の分子干渉イオンを除去するため、コリジョンガスとして8% H_2 -Heガスを使用している。(参照49 (今中ら 2013))

6. 製造及び輸出入量

平成19年度「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」における六価クロム化合物の製造(出荷)及び輸入量は、酸化クロム 10,000~100,000 t/年未満、重クロム酸カリウム 100~1,000 t/年未満であった。(参照 50 (経済産業省 2008))

貿易統計における平成22年のクロム酸(三酸化クロム)の輸出量は2,840 t、輸入量は945 tであった。また、二クロム酸ナトリウムの輸出量は94 t、輸入量は19,757 tであった。(参照 51 (環境省 2012))

7. 環境中の分布・動態

(1) 水域・底質・地下水

溶解性六価クロムの主な化学種は、 HCrO_4^- 及び CrO_4^{2-} であり、その割合はpHに依存する。高濃度(0.4 g Cr/L 超)では、二量体(例えば、 HCr_2O_7^- や $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$)を形成する。環境中に存在する六価クロムの化学種は、三価クロムよりも溶解性は高いが、バリウムイオンが存在すると相対的に溶けにくいバリウム塩を生成する。このような塩の生成は、環境中における六価クロムの溶解性を制限する。

六価クロムの三価クロムへの還元は、表層水ではある程度起こり、特に酸素が欠乏した環境下で起こる。 Fe(II) や有機物が多い環境下では、還元されやすい。

三価クロムは、通常的环境条件では、容易に又は直ちに六価クロムへ酸化されない。三価クロムの酸化は、酸性溶液中では鉱物表面へアニオン吸着した六価クロムにより制限され、中性からアルカリ性の溶液中では Cr(OH)_3

の沈殿を生じるために制限される。

六価クロムは、懸濁態や底質の正に帯電した部分へ吸着する。六価クロムの吸着は、pH が高くなり溶解性の陰イオンと競合すると減少する。

地下水では、六価クロムの還元は低酸素濃度の状態や還元状態において起こる。地下水中の酸化マンガンは、三価クロムを溶解性の高い六価クロムへ酸化するが、酸化マンガン濃度が十分でない場合には、水溶性の三価クロムを酸化しない。

底質中の六価クロムは、主にオキソアニオンとして存在し、好氣的な条件下では移動性は大きい。六価クロムの三価クロムへの還元は、嫌氣的な条件下で起こる。(参照 51 (環境省 2012 (EU RAR 2005)))

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、又は沈殿し、河川の底質の一部になると考えられる。(参照 14 (IPCS 2013))

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及び pH 条件に左右される。高酸化性条件では六価クロムが優勢であるが、還元性条件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みられる。自然の地下水は一般的に pH 6~8 であり、六価クロムの酸化状態としては CrO_4^{2-} が、三価クロムの酸化状態としては $\text{Cr}(\text{OH})_3$ がクロムの優勢種になる。酸性度が高い場合は $\text{Cr}(\text{OH})_3$ 及びほかの三価クロム種が優勢であるが、水のアルカリ度が高い場合は $\text{Cr}(\text{OH})_3$ 及び $\text{Cr}(\text{OH})_4$ が優勢である。(参照 14 (IPCS 2013 (Calder 1988)))

(2) 大気

六価クロム化合物は、不揮発性であり、大気中ではエアロゾル又は粒子状物質で存在する。大気中の六価クロムは、適した還元剤が存在すると三価クロムに還元される。粒子状物質やエアロゾルに存在するクロムは、湿性沈着や乾性沈着により土壌へ移行する。(参照 51 (環境省 2012))

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+})、 Fe^{2+} 、 HSO_3^- 又は As^{3+} によって三価クロムに還元されると考えられる。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、酸化マンガンが大

気中に 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。ただし、ほとんどの環境条件では、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。(参照 14 (IPCS 2013))

(3) 土壌

土壌中における六価クロムの挙動は、底質中与類似している。土壌マトリックスへの吸着は、酸性が強くなると増加するが、中性又はアルカリ性では、六価クロムの移動性は大きくなる。下層の無酸素層へ移動した六価クロムは、三価クロムに還元される。酸性から中性の土壌中では、六価クロムは主に酸化鉄に吸着する。

土壌への吸着量や還元能力を超えた六価クロムは、移動性を維持する。六価クロムは、有機物により直ちに三価クロムに還元され、有機物量が少ないと還元速度は低下する。三価クロムの六価クロムへの酸化は、二酸化マンガが豊富な土壌に限られる。(参照 51 (環境省 2012))

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考えられる。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、三価クロムより優先的に六価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。(参照 14 (IPCS 2013))

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。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及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及び三価クロム錯体は、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。(参照 14 (IPCS 2013))

8. 水道水浄化処理による生成

大阪市柴島浄水場の浄水処理過程（凝集沈澱、中オゾン処理、急速砂ろ過、後オゾン処理、粒状活性炭 (GAC : granular activated carbon) 処理及び次亜塩素酸ナトリウムによる塩素処理) における六価クロム濃度は、急速砂ろ過では減少したが、オゾン処理及び塩素処理で増加した (平均浄水濃度 0.06 $\mu\text{g/L}$)。

三価クロム標準液 10 $\mu\text{g Cr(III)/L}$ 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した

GAC 処理水（水温 20°C、pH6.9、塩化物イオン濃度 17.5 mg/L）を観察した結果、48 時間後には六価クロム濃度が 7.79 µg/L になった。三価クロム標準液 10 µg Cr(III)/L 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した精製水（水温 20°C、pH5.8）を用いて同様の実験を行った結果、48 時間後には六価クロム濃度が 1.75 µg/L になった。

三価クロム標準液 10 µg Cr(III)/L を添加した急速砂ろ過水（水温 21°C、pH6.9）にオゾン処理（オゾン注入率（0.25 mg-O₃/(L/min)）を 15 分間行った結果、三価クロム標準液 10 µg Cr(III)/L を添加した精製水（水温 21°C、pH5.8）に同様の実験を行った結果と比較して六価クロムの生成が促進された（精製水約 3 µg/L、急速砂ろ過水約 8 µg/L）。

GAC 処理水（pH6.8）を 6.5°C、20.3°C 又は 30.3°C で 1 日保存した結果、水温が高くなるほど遊離塩素濃度は減少し、六価クロム濃度は高くなった。（参照 52（Imanaka and Hayashi 2013））

硝酸クロム(III)100 µM を添加した精製水（n=6）又はニューヨーク市の水道水（n=14）（全有機炭素（total organic carbon）1.7 mg/L、遊離塩素濃度 0.5 mg/L、pH7.0）25 mL に、次亜塩素酸ナトリウム（0~100 mg Cl₂/L）を添加した結果、塩素濃度の増加に伴って六価クロムへの酸化量が増加した。同じ塩素濃度の精製水と水道水とを比較すると、水道水の方が六価クロムへの酸化量が多かった。塩素濃度 100 mg Cl₂/L の精製水では硝酸クロムは完全に六価クロムに酸化されなかったが（六価クロム濃度 73.8 µM）、塩素濃度 50 mg Cl₂/L 以上の水道水では 8 時間以内に完全に六価クロムに酸化された（六価クロム濃度 97.3 µM）。（参照 53（Lindsay et al. 2012））

II. ばく露状況

1. 飲料水からのばく露

(1) 水道水における検出状況（六価クロム、及び三価クロム又は総クロム）

大阪市内給水栓 7 地点で採取した水道水中の六価クロム濃度を IC-ICP-MS によって、総クロム濃度を ICP-MS によって測定した結果、六価クロムの検出範囲は 0.077~0.104 µg/L、総クロムの検出範囲は 0.114~0.157 µg/L であった（六価クロムの検出限界値 0.020 µg/L）。また、六価クロム濃度/総クロム濃度は、0.56~0.74 であった。（参照 19（今中ら 2011））

神戸市で採取した水道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を ICP-AES で測定した結果、六価クロムは 0.37±0.02 µg/L、三価クロムは 0.43±

0.03 µg/Lであった (n=3) (検出限界値：六価クロム 0.15 µg/L、三価クロム 0.08 µg/L)。(参照 20 (Sumida et al. 2005))

横浜市内給水栓 22 か所で採取した水道水中の六価クロム濃度をジフェニルカルバジドを反応液とした IC-PC によって、総クロム濃度を ICP-MS によって測定した (定量下限 0.02 µg/L)。給水栓 22 か所の水道水中の濃度を 2 つの浄水場の配水系統別で比較した結果、六価クロム濃度はいずれも 0.11 µg/L、総クロム濃度はそれぞれ 0.18 µg/L、0.23 µg/L であった。また、総クロム中の六価クロムは平均約 70%で、全てのクロムが六価クロムとして存在していないことを示唆するとしている。(参照 21 (石坂ら 2007))

米国の 35 都市 (23 の州) において、家庭や公共施設から採取した水道水中の六価クロム濃度を、EPA Method 218.6 の分析方法 (IC-PC) によって測定した。全 35 試料中 31 試料 (89%) において、六価クロムが検出され、六価クロムの検出範囲は 0.03~12.9 µg/L であった。(参照 54 (Sutton 2010))

イタリアの 19 か所 (工業地域 9 か所、その他の地域 10 か所) で採取した水道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を HPLC-ICP-MS によって測定した (検出限界値 0.1 µg/L)。

工業地域で採取した水道水 9 試料を測定した結果、六価クロムの検出範囲は 0.19~10.88 µg/L (1 試料は検出限界未満)、三価クロムの検出範囲は 0.1~0.33 µg/L (3 試料は検出限界未満) であった。

工業地域以外の地域で採取した水道水 10 試料を測定した結果、六価クロムの検出濃度は 1 試料 (2.8 µg/L) を除いて <1.0 µg/L (2 試料は検出限界未満)、三価クロムの検出濃度は 8 試料で検出限界未満であった。(参照 55 (Catalani et al. 2015))

ギリシャの超苦鉄質鉍物 (オフィオライト岩等) が多く含まれる地質の地域 600 か所から収集した水道水中の六価クロム濃度をジフェニルカルバジド法によって、総クロム濃度を GFAAS によって測定した (検出限界値 1.4 µg/L)。

その結果、六価クロム濃度は、全体の 3%の地点で 50 µg/L 以上、6%の地点で 30~50 µg/L、14%の地点で 10~30 µg/L、13%の地点で 5~10 µg/L、その他の地点で 5 µg/L 未満であった。また、全ての試料において、六価クロム濃度は総クロム濃度の 95%以上を占めていた。六価クロムが多く含まれる原因は、オフィオライト岩等に含まれる三価クロムは、同じく岩中に含

まれている二酸化マンガンによって酸化され、六価クロムを生成するとされていることから、地下水がオフィオライト岩等と接触することに起因するとされている。（参照 56（Kaprara et al. 2015））

（2）水道水における検出状況（総クロム）

平成 27 年度の水道統計における六価クロム化合物（総クロムとして測定¹⁾）の給水栓水での検出状況（表 2）は、全 5,780 測定地点中、5,777 地点で 0.005 mg/L 以下であった。（参照 17, 18（日本水道協会 平成 27 年度調査結果（給水栓水：最高値）、厚生労働省 2017b））

表 2 給水栓水での六価クロム化合物（総クロム¹⁾）の検出状況

水源種別	① ②	検出濃度分布										0.051 (mg/L) ～
		～ 0.005 (mg/L)	～ 0.010 (mg/L)	～ 0.015 (mg/L)	～ 0.020 (mg/L)	～ 0.025 (mg/L)	～ 0.030 (mg/L)	～ 0.035 (mg/L)	～ 0.040 (mg/L)	～ 0.045 (mg/L)	～ 0.050 (mg/L)	
全体	5,780	5,777	3 ^{*1}	0	0	0	0	0	0	0	0 ^{*2}	0
表流水	1,092	1,090	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	267	267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	2,979	2,978	1	0	0	0	0	0	0	0	0 ^{*2}	0
その他	1,441	1,441	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

①実数、②測定地点数

※1 最高値は 0.009 mg/L

※2 検出濃度分布「～0.050 mg/L」において、日本水道協会 平成 27 年度調査結果（給水栓水：最高値）では 2 地点検出されたと報告されているが、検出された 2 地点については誤報告であり、「～0.005 mg/L」であることが確認されている。（参照 18（厚生労働省 2017b））

（3）ミネラルウォーター類における検出状況（六価クロム）

2016 年 11 月～12 月に全国の小売店又はインターネットを通じて購入した国産 110 製品及び外国産 40 製品のミネラルウォーター類中の六価クロム濃度を、EPA Method 218.6 及び EPA Method 218.7 を基礎とした IC-PC によって測定した（定量下限 0.0001 mg/L）。その結果、150 製品中 65 試料（検出率 43%）で検出され、検出濃度の中央値は 0.0003 mg/L（検出範囲 0.0001～0.0019 mg/L）であった。（参照 15（片岡ら 2017a））

¹⁾ 厚生科学審議会水道部会水質管理専門委員会は、「水道水中では塩素消毒により概ね六価クロムとして存在すると考えられるほか、仮に三価のものが存在するにしても、水質検査に当たっては、安全側に立って従来から全クロムを測定」としている（参照 58（厚生労働省 2003a））。

横浜市水道局において、市販のミネラルウォーター外国産 4 試料及び国産 6 試料を、ジフェニルカルバジドを反応液とした IC-PC によって測定した（定量下限 0.02 $\mu\text{g/L}$ ）。その結果、外国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は 0.10~0.42 $\mu\text{g/L}$ 、国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は 0.02~0.39 $\mu\text{g/L}$ であった。（参照 21（石坂ら 2007））

ポーランドで流通しているボトル入りミネラルウォーター4試料中の六価クロム濃度を HPLC/ICP-DRC-MS によって測定した結果、1 試料のみで検出され、検出濃度は $0.196 \pm 0.004 \mu\text{g/L}$ であった（検出限界値 0.098 $\mu\text{g/L}$ ）。（参照 58（Marcinkowska et al. 2016））

イタリアで流通しているミネラルウォーター14 試料中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を HPLC-ICP-MS によって測定した（検出限界値 0.1 $\mu\text{g/L}$ ）。その結果、六価クロムの検出範囲は 0.25~3.4 $\mu\text{g/L}$ （7 試料は検出限界未満）、三価クロムの検出範囲は 0.11~0.80 $\mu\text{g/L}$ （8 試料は検出限界未満）であった。（参照 55（Catalani et al. 2015））

（4）ミネラルウォーター類における検出状況（総クロム）

2013 年度及び 2014 年度に輸入実績のある製品を中心にインターネットや市場を通じて購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類（イタリア、フランス、日本、米国等 15 か国）の総クロム濃度を ICP-MS によって測定した結果、2013 年度は 115 銘柄（115 試料）中 97 試料（検出率 84%）で検出され、検出濃度の平均値は 0.45 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は 0.19 $\mu\text{g/L}$ （検出範囲 0.0080~4.0 $\mu\text{g/L}$ ）であった。また、2014 年度は 110 銘柄（110 試料）中 102 試料（検出率 93%）で検出され、検出濃度の平均値は 0.38 $\mu\text{g/L}$ 、中央値は 0.20 $\mu\text{g/L}$ （検出範囲 0.0066~2.9 $\mu\text{g/L}$ ）であった。（参照 59（片岡ら 2017b））

（5）摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査により平日 2 日、休日 1 日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。

結果を表 3 に示す。（参照 16（松井ら 2013））

表3 夏期及び冬期の摂水量調査結果
(平日1日目の調査結果に基づく統計値)

名目	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水/小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来/小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

2. 食品からのばく露

(1) 食品からのばく露 (六価クロム)

Sykuła-Zajac and Pawlak (2012) は、朝食時に摂取する食品中の六価クロム濃度及び総クロム濃度に関する報告をレビューしている。

Soares ら (2010) が、ポルトガルのパン屋 20 店舗から購入したパン 152 試料 (精白パン 76 試料、全粒粉パン 76 試料) 中の乾燥重量当たりの六価クロム濃度をアルカリ抽出後に ETAAS によって測定した結果、精白パン中の六価クロム濃度の平均値は $5.65 \pm 5.44 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 18.80 \mu\text{g}/\text{kg}$)、全粒粉パン中の六価クロム濃度の平均値は $6.82 \pm 4.88 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 19.70 \mu\text{g}/\text{kg}$) であった。また、パン試料中の乾燥重量当たりの総クロム濃度を ETAAS によって測定した結果、精白パン中の総クロム濃度の平均値は $47.3 \pm 20.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $5.0 \sim 111.0 \mu\text{g}/\text{kg}$)、全粒粉パン中の総クロム濃度の平均値は $50.8 \pm 22.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $15.1 \sim 126 \mu\text{g}/\text{kg}$) であった。これらの結果から、パン中の六価クロムは総クロムの 10% を占めるとしている。

Ambushe ら (2009) は、南アフリカで購入した 8 種類の殺菌牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を ICP-MS によって測定した。8 種類のうち一番低い六価クロム濃度は 0.61 ± 0.03 、一番高い六価クロム濃度は $1.44 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{L}$ (総クロムの 1.31~3.28%) であった。また、8 種類のうち一番低い総クロム濃度は 33.2 ± 0.90 、一番高い総クロム濃度は $57.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

Lameiras ら (1998) は、ポルトガルのマーケットで購入した 60 種類の超高温処理 (ultra high treatment) 牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム

濃度を ETAAS によって測定した。六価クロムを分別するために、前処理として、試料中のタンパク質を沈殿させ、クロマボンド NH₂ カラムを用いて六価クロムを硝酸で溶離させた。六価クロム濃度 (検出範囲 $0.15\sim 1.20\ \mu\text{g/L}$) は総クロム濃度 (検出範囲 $0.63\sim 5.70\ \mu\text{g/L}$) の約 2~4 倍低かった。(参照 60 (Sykuła-Zajac and Pawlak 2012))

市販の紅茶、緑茶及びハーブティーの茶葉に 0.1M の炭酸ナトリウムを加え、加熱し、試料中の六価クロム濃度を GFAAS によって測定した結果、紅茶中の六価クロム濃度の平均値は $1.07\pm 1.14\ \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.03\sim 3.15\ \mu\text{g/g}$)、緑茶中の六価クロム濃度の平均値は $0.09\pm 0.034\ \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.03\sim 0.14\ \mu\text{g/g}$)、ハーブティー中の六価クロム濃度は検出限界 ($0.020\ \mu\text{g/g}$) 未満であった。

また、市販の紅茶、緑茶及びハーブティーの茶葉に硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理した後、 150°C で加熱した試料中の総クロム濃度を GFAAS によって測定した結果、紅茶中の総クロム濃度の平均値は $4.38\pm 4.23\ \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.28\sim 14.0\ \mu\text{g/g}$)、緑茶中の総クロム濃度の平均値は $0.70\pm 0.29\ \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.22\sim 0.95\ \mu\text{g/g}$)、ハーブティー中の総クロム濃度の平均値は $0.95\pm 0.27\ \mu\text{g/g}$ (検出範囲 $0.68\sim 1.24\ \mu\text{g/g}$) であった。(参照 61 (Mandiwana et al. 2011))

小麦粉及びパン中の三価クロムが加熱過程で六価クロムに変化するか確認するため、始めに小麦粉及びパンに濃硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理した後に、クロム濃度を GFAAS によって測定し、クロムが同程度含まれていることを確認した。次に、デュラム小麦粉に三価クロム溶液を加え、るつぼに入れ、30 分毎に 50°C ずつ 900°C になるまで加熱した後、超純水を加え、マイクロ波オーブンに 5 分間入れ、その溶液を GFAAS によって測定した結果、六価クロムは溶解性が高い性質をもつが、溶液中に検出されなかった。著者は、小麦中に含まれる三価クロムは六価クロムに変化しなかったとしている。(参照 62 (Kovács et al. 2007))

Novotnik ら (2013) は、Mandiwana ら (2011) 等による茶及びパン中の六価クロムの検出結果を検証するため、紅茶、緑茶及びハーブティーの茶葉から抽出した液及びパンのアルカリ抽出物の各試料に [$^{50}\text{Cr(VI)}$] 及び [$^{53}\text{Cr(III)}$] をそれぞれ $10\ \mu\text{g/L}$ ずつ加え、HPLC-ICP-MS によって測定した。その結果、試料中に六価クロムは検出されなかった。

Novotnik ら (2013) は、この結果は、添加した [$^{53}\text{Cr(III)}$] が茶の浸出液及

びパンのアルカリ抽出物中で酸化されなかったこと、並びに添加した $[^{50}\text{Cr(VI)}]$ のほとんどが茶の浸出液中で還元されたことを証明しているとしている。パンのアルカリ抽出物中からも一部の $[^{50}\text{Cr(VI)}]$ の還元物が観察されたことから、パンの成分に高い還元能があるとしている。また、Mandiwana ら (2011) 等は、スペシエーション分析を適用せずに ETAAS によって測定していることから、誤った結果を導き出したとしている。(参照 13 (Novotnik et al. 2013))

(2) 食品からのばく露 (総クロム)

日本人の親子 25 組 (成人 : 28~40 歳 (平均 34 歳)、子供 : 3~6 歳 (平均 5 歳)) を対象に、7 日間の陰膳調査が行われ、食事由来の総クロム一日推定摂取量が報告されている。成人は $46.6 \mu\text{g}/\text{日}$ 以下、子供は $32.3 \mu\text{g}/\text{日}$ 以下と推定されている。(参照 63 (Aung 2006))

3. 環境等からのばく露

(1) 大気

平成 28 年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、一般環境大気におけるクロム及びその化合物について、195 地点、2,353 検体で測定され、その結果、平均濃度は $3.7 \text{ ng}/\text{m}^3$ 、最大濃度は $50 \text{ ng}/\text{m}^3$ と報告されている。(参照 64 (環境省 2016))

(2) 水域・土壌

地表水中の六価クロムの平均濃度について、 $3 \mu\text{g}/\text{L}$ 以下と報告されている。六価クロムの濃度がこの濃度より高い場合は、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 $648 \mu\text{g}/\text{L}$ と報告されている。(参照 14 (IPCS 2013))

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 $0.3 \mu\text{g}/\text{L}$ 、範囲は $0.2\sim 50 \mu\text{g}/\text{L}$ である。水域の懸濁物質及び底質中の総クロム濃度は、 $1\sim 500 \text{ mg}/\text{kg}$ である。土壌中の総クロム濃度は、土壌の元である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、 $1\sim 2000 \text{ mg}/\text{kg}$ の範囲にあり、幾何平均は約 $40 \text{ mg}/\text{kg}$ であった。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で $60 \text{ mg}/\text{kg}$ ($3 \text{ mg}/\text{kg}$ 未満~ $6230 \text{ mg}/\text{kg}$)、硝酸抽出法で $22 \text{ mg}/\text{kg}$ ($1 \text{ mg}/\text{kg}$ 未満~ $2340 \text{ mg}/\text{kg}$) 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。(参照 14 (IPCS 2013))

(3) 喫煙

EFSA においては、タバコ中の総クロム濃度は 0.39 mg/kg と報告されている(参照 25 (EFSA 2014 (Schroeder et al. 1962)))。

(4) 職業上のばく露

平均勤続年数 5~20 年の労働者がばく露を受けていた際の一般的な労働環境における気中六価クロム濃度は、クロム酸塩生産で 100~500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ステンレス鋼溶接で 50~400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、クロムめっきで 5~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、クロム鉄合金製造で 10~140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、クロム顔料製造で 60~600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。(参照 14 (IPCS 2013 (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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、中央値が 4~10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。(参照 14 (IPCS 2013 (Angerer et al.1987)))

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並びに粉材料の計量及び混合機への装入に従事した労働者の推定経皮ばく露量は、1 日当たり、それぞれ 0~0.1 mg/cm^2 及び 0.1~1 mg/cm^2 である。(参照 14 (IPCS 2013))

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ばく露されており、多くの産業において、ばく露レベルは数百 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。現在の施設においては、一般的に 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満である。(参照 14 (IPCS 2013))

III. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

六価クロムは、多くの生理学的条件で主に CrO_4^{2-} として存在する。 CrO_4^{2-} は硫酸塩 (SO_4^{2-}) 及びリン酸塩 (PO_4^{2-}) に構造的に類似しているため、アニオントランスポーターを介して六価クロムの取り込みが起こる。(参照 2 (Thompson et al. 2013))

尿中クロム排泄量から推測すると、ヒトでは六価クロム経口摂取量の 1~

6.9%、ラットでは六価クロム経口摂取量の2%が吸収されると報告されている。六価クロムの消化管吸収は、胃液の関与によって抑制されるとしている。(参照 25 (EFSA 2014))

三価クロムの消化管からの吸収率は低く、ラット及びヒトでは0.4~2.8%と報告されている。多くの食事性因子が三価クロムの吸収に影響を与えるとされ、単糖、アスコルビン酸、有機酸等は三価クロムの吸収率を上昇させると報告されている。(参照 25 (EFSA 2014))

三価クロム及び六価クロムは、いずれも摂食状態より絶食状態において消化管からより吸収されると報告されている。(参照 25 (EFSA 2014))

六価クロムの主要な細胞外還元は胃腸系で起こる。摂取後、六価クロムは唾液及び胃液によって三価クロムに還元され、更に腸内細菌によって捕捉される。(参照 65 (Sun et al. 2015))

4名の成人に重クロム酸カリウム(VI)溶液(5 mg Crを含む)又は重クロム酸カリウム(VI)をオレンジジュースで完全に還元した溶液(5 mg Crを含む)を単回摂取させた結果、重クロム酸カリウム(VI)溶液の摂取では、累積尿中排泄量から得られたクロムの吸収率は6.9(1.2~17.5)%、半減期は39(36~43)時間であった。また、重クロム酸カリウム(VI)をオレンジジュースで完全に還元した溶液の摂取では、累積尿中排泄量から得られたクロムの吸収率は0.60(0.31~0.82)%、半減期は15(10~19)時間であった。(参照 66 (Kerger et al. 1996))

健常な成人(男性6名、女性2名)の食前(一晚絶食後)及び食後(昼食の1.5時間後)の胃液を採取し、胃液のpH及び六価クロム(重クロム酸ナトリウム二水和物:6 µg/100 µL)の三価クロムへの還元能を測定した。食前のpHは1.6~2.5、食後のpHは1.9~3.5であった。食後の胃液は食前の胃液よりも効率的に六価クロムを還元し、還元量の平均値は、食前では10.2±2.39 µg Cr(VI)/mL胃液(平均±標準誤差)、食後では20.4±2.61 µg Cr(VI)/mL胃液(平均±標準誤差)であった。また、プールした食後の胃液(pH2.0)を用いて還元能を1時間測定した結果、全体の還元量の72.1%が最初の1分以内に起こり、98.3%が30分以内で起こった。さらに、胃液のpHの違いによる還元能の違いを測定した結果、pH4未満ではpHの上昇に伴い急激に還元能が低下したが、pH4を超えるとpH上昇に伴う還元能の低

下は穏やかになった。(参照 67 (De Flora et al. 2016))

胃腸に障害がなく、肥満の食事療法による治療のため又は白内障の手術から回復するために入院している患者 6 名 (21~68 歳) に、 $[^{51}\text{Cr}]$ クロム酸ナトリウム(VI) ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) 又は $[^{51}\text{Cr}]$ 塩化クロム(III) ($^{51}\text{CrCl}_3$) を絶食後に経口摂取させた結果、糞中への平均排泄率は六価クロムで 89.4%、三価クロムで 99.6%であった。尿中への平均排泄率は六価クロムで 2.1%、三価クロムで 0.5%であり、六価クロム摂取の方が僅かに吸収率が高かった。

また、同様の患者 4 名に六価クロムを十二指腸内投与した結果、糞中への平均排泄率は 56.5%であり、約半分が吸収された。

さらに、同様の患者 5 名に pH1.4 のヒトの胃液で 30 分間インキュベートした六価クロムを空腸内投与した結果、無処理の六価クロムを投与した場合と比較して吸収率は低下した。

雌のラット 6 匹に六価クロムを一晩絶食後に胃内投与した結果、糞中への平均排泄率は 97.7%、尿中への平均排泄率は 0.8%であった。また、空腸投与した結果、糞中への平均排泄率は 76.4%、尿中への平均排泄率は 16.5%となり、糞中への排泄は減少し、尿中への排泄は増加した。(参照 68 (Donaldson and Barreras 1966))

5 名 (健常人 1 名、十二指腸潰瘍患者 3 名 (うち 2 名はそれぞれ夕食後又は就寝前に抗潰瘍薬ファモチジン摂取。)、胃腸障害及び十二指腸液逆流によって胆嚢切除した患者 1 名) の胃液の pH 及び胃液による六価クロムの三価クロムへの還元能を 24 時間観察した結果、いずれも胃液の還元能がピークに達したのは食後 2~3 時間であり、そのときの六価クロム還元量は 40~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、胃液の還元能が最低になるのは食間及び夜間であった。(参照 69 (DeFlora et al. 1987))

ヒトの体液 (唾液及び胃液)、腸内細菌、血液、肝臓及び肺組織を *in vitro* で六価クロムと反応させることにより、六価クロムの三価クロムへの還元能が推定されている。

唾液の還元能については、5 名から採取した唾液の六価クロム還元量 ($1.4 \pm 0.2 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 唾液) 及び唾液の量 (500~1,500 mL/日) から、0.7~2.1 mg Cr(VI)/日と推定された。

胃液の還元能については、17 名から採取した胃液の六価クロム還元量 (空腹時 $8.3 \pm 4.7 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液、摂食時 $31.4 \pm 6.7 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{mL}$ 胃液) 及び胃液の量 (空腹時 1000~1,500 mL/日、摂食時 3,400~3,900 mL/日) か

ら、空腹時で 8.3~12.5 mg Cr(VI)/日、摂食時で 84~88 mg Cr(VI)/日以上と推定された。

腸内細菌の還元能については、3名から採取した糞中の腸内細菌による六価クロムの捕捉量 ($3.8 \pm 1.7 \mu\text{g Cr(VI)/}10^9$ バクテリア) 及び糞中のバクテリア量 (2.9~6.3 g/日) から、 10^{12} バクテリアの重さが 1 g 未満であることを考慮すると、11~24 mg Cr(VI)/日が腸内細菌に捕捉され、糞中に排泄されると推定された。

血液の還元能については、3名から採取した全血の還元能は、血液細胞による捕捉又は血漿の六価クロム還元量 ($52.1 \pm 5.9 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及び血液量 (男性 4,490 mL 及び女性 3,600 mL) から、男性 234 mg Cr(VI) 及び女性 187 mg Cr(VI) と推定された。また、同じ 3名から採取した赤血球の還元能は、赤血球溶解物 (S9mix 存在下) の六価クロム還元量 ($63.4 \pm 8.1 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及び赤血球量 (男性 2,030 mL 及び女性 1,470 mL) から、男性 128 mg Cr(VI) 及び女性 93 mg Cr(VI) と推定された。

肝臓の還元能については、外科手術を受けた 3名から得た肝臓のホモジネート (S9mix 存在下) の六価クロム還元量 (組織の湿重量当たり $2.2 \pm 0.9 \text{ mg Cr(VI)/g}$) 及び肝重量 (1,500 g) から、血液循環 (400~800 g) を考慮しない場合、3,300 mg Cr(VI) と推定された。

肺の還元能については、肺上皮被膜液 (ELF : epithelial lining fluid) の還元能は、15名から気管支肺胞洗浄によって採取した ELF の六価クロム還元量 ($23.7 \pm 15.9 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及び ELF 量 (37.5~75 mL) から、0.9~1.8 mg Cr(VI) と推定された。また、肺胞マクロファージ (PAM : pulmonary alveolar macrophages) の還元能は、23名から同様に気管支肺胞洗浄によって採取した PAM のホモジネート (S9mix 存在下) の六価クロム還元量 ($4.4 \pm 3.9 \mu\text{g}/10^6$ PAM) 及び PAM 量 (23×10^9 PAM) から、136 mg Cr(VI) と推定された。さらに、末梢肺実質の還元能は、外科手術を受けた 71名から採取した末梢肺実質のホモジネート (S9mix 存在下) の六価クロム還元量 (組織の湿重量当たり $0.24 \pm 0.07 \text{ mg Cr(VI)/g}$) 及び末梢肺実質量 (1,300 g) から、260 mg Cr(VI) と推定された。

著者らは、消化管において体液 (唾液、胃液等) によって六価クロムが還元されること、及び腸内細菌によって六価クロムが捕捉されることは、六価クロムが消化管では吸収されにくいことを示しているとしている。また、消化管での還元を逃れた六価クロムは、門脈系及び肝臓で還元されることから、経口ばく露における六価クロムの毒性は低いとしている。(参照 70 (De Flora et al. 1997))

雄の Sprague-Dawley ラット (SD ラット) から、気管支肺胞洗浄を行って採取した無細胞の気管支肺胞洗浄液及び摘出してホモジネートした肺に六価クロム (20 μM) を添加し、L-アスコルビン酸及びグルタチオンの六価クロムの還元能を調査した。また、SD ラットに六価クロム (1.2 $\mu\text{mol Cr(VI)}$) を気管内注入し、18 分後に摘出してホモジネートした肺の L-アスコルビン酸及びグルタチオンの六価クロムの還元能を調査した。

L-アスコルビン酸はグルタチオンよりも六価クロムの還元能が 10~300 倍高かった。気管支肺胞洗浄液及び肺のホモジネートはいずれも六価クロムを還元した。六価クロムの半減期は *in vivo* で六価クロムを気管内注入した肺の方が長かったが、これは還元のプロセスにおいて L-アスコルビン酸が減少したことが原因と考えられる。

肝臓及び腎臓中のクロム濃度は肺のクロム濃度の 10%程度であった。このことから、著者らは、肺に入った六価クロムは素早く還元され、三価クロムとして沈着するため、六価クロムとして肺以外の組織へ移動する量は 10% 未満であるとしている。また、ラットの肺において、L-アスコルビン酸はグルタチオンよりも六価クロムを還元したことから、肺上皮被膜液中の L-アスコルビン酸が吸入ばく露による六価クロム化合物を抗酸化防御する役割を果たしているとしている。(参照 71 (Suzuki and Fukuda 1990))

<六価クロムの消化管での還元について考察が行われている知見>

ヒトにおける胃液の還元能は 84~88 mg Cr(VI)/日と推定されており (De Flora et al. 1997)、ヒト及びげっ歯類の還元能が同等であるとすれば、マウスの還元能は約 0.4 mg Cr(VI)/日 (約 8 mg Cr(VI)/kg 体重/日) となる。この値はげっ歯類を用いた飲水投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (NTP (2008)) の試験用量よりも大きいことから、小腸に腫瘍がみられた用量はマウスの還元能を超えていなかったと考えられる。(参照 72 (Stout et al. 2009))

NTP (2008、2010) の一環として実施された、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)又はピコリン酸クロム一水和物(III)を 25 週間経口投与した試験において、ピコリン酸クロム一水和物(III)の投与量の方がラットで 1.8 倍、マウスで 2.8 倍多かったにもかかわらず、様々な組織中の総クロム濃度は、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を投与した方がラットで 1.4~16.7 倍、マウスで 2.1~38.6 倍高かった。

このことから、著者は、消化管において想定される還元能に反して三価クロムよりも六価クロムとして吸収されているとしている。

小腸で腫瘍を生じる高い飲水中六価クロム濃度が、マウスの消化管での還元能を超過していたとしたら、六価クロムとして吸収可能となる閾値濃度があり、その結果、様々な組織における総クロムの蓄積率が増加すると考えられる。閾値より低い濃度では、マウスの消化管での還元能によって、僅かな三価クロムのみの吸収が可能となり、閾値を超えた濃度では、飲水濃度に応じて組織中クロム濃度の増加割合が大きくなると考えられる。

しかし、NTP (2008) でみられた用量-反応データは全ての用量において超線形な曲線を示したことから、NTP (2008) の試験用量がマウスの消化管での還元能を超えていたという仮説を支持しておらず、全ての投与量でマウスの十二指腸でびまん性上皮過形成がみられたことと一致した。

マウスの胃内容排出の半減時間は<5~9 分であることが報告されていること、また、NTP (2008) でマウスが投与された最低用量の約 18%でも尿中に摂取量の 6.9%が回収されたこと (Kerger ら 1996) から、六価クロムの胃内還元速度が摂取速度をはるかに上回っていたとしても、また、低濃度の投与量であっても、相当な量の六価クロムが胃内還元を逃れ、小腸へ運ばれてしまうことを示唆している。(参照 73 (Stern 2010))

(2) 分布

ヒト及びげっ歯類では、吸収された六価クロムはほぼ全ての組織に分布し、特に、腎臓、肝臓及び骨中クロム濃度は比較的高い(参照 27 (IARC 2012))。

六価クロムは容易に細胞膜を通過する。六価クロムは赤血球と血漿の両方に存在する。六価クロムに経口ばく露されると、特に肝臓、脾臓、腎臓、骨(骨髄)等の組織中クロム濃度が増加する。(参照 25 (EFSA 2014))

経口投与した三価クロムは、六価クロム投与によって分布する組織である肝臓、脾臓及び骨髄ではほとんど検出されない。腎臓では検出されるが、六価クロムを投与した場合よりもかなり低い量であると報告されている。

三価クロムは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において赤血球にはほとんど存在しない。高用量では赤血球に取り込まれるという報告もあるが、その量は六価クロムを投与した場合よりも低い。(参照 25 (EFSA 2014))

ヒト及びその他の哺乳類の細胞は、六価クロムを蓄積することができ、僅か 3 時間で六価クロムの細胞内濃度を細胞外濃度の 10~20 倍に増加させる。(参照 74 (Salnikow and Zhitkovich 2008))

NTP (2008) において、用量及び時間依存的に赤血球、血漿等で総クロム濃度が増加し、その濃度は血漿中よりも赤血球中の方が高かった。また、前胃の総クロム濃度は、ラットよりもマウスの方が著しく増加した。(参照 27 (IARC 2012))

Stout ら (2009) は、NTP (2008) は、六価クロムを経口投与したマウス及びラットに明らかな発がん性が示されたとし、血液学、組織学及び組織分布データは、六価クロムがマウス及びラットの全身に分布した証拠になるとしている。(参照 72 (Stout et al. 2009))

NTP (2008、2010) の一環として、雄ラット (各群 40 匹) 及び雌マウス (各群 40 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L (雄ラット 0、0.299、1.18、3.11 又は 8.95 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 0、0.517、2.09、5.56 又は 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を飲水投与、又は雄ラット (各群 30 匹) 及び雌マウス (各群 30 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、2,000、10,000 又は 50,000 ppm (雄ラット 0、15.18、78.60 又は 409.15 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 0、36.73、189.49 又は 945.66 mg Cr(III)/kg 体重/日)) を混餌投与し、組織中のクロム濃度を測定した。

182 日間投与したピコリン酸クロム一水和物(III)2,000 ppm 投与群 (雄ラット 15.18 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 36.73 mg Cr(III)/kg 体重/日 : 雄雌それぞれ重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)の 1.7、2.8 倍)と比較して、182 日間投与した重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)516 mg/L 投与群 (雄ラット 8.95 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日) における組織中のクロム濃度は、ラットの肝臓で 13 倍及び腎臓で 5 倍であり、マウスの肝臓で 39 倍、腎臓で 22 倍であった。

本試験について、Collins ら (2010) は、六価クロムにばく露されたマウス及びラットの方が組織中クロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムは胃内還元を逃れ全身に分布したとしている。(参照 75 (Collins et al. 2010))

また、Witt ら (2013) も、三価クロムを混餌投与した試験と比較して、六価クロムを飲水投与した試験において組織中のクロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムは胃内還元を逃れ全身に分布したとしている。(参照 76 (Witt et al. 2013))

Wistar ラット (雄、各群 7 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (Cr(VI) とし

て 0、25、50 又は 75 ppm) を交配前 3 か月間飲水投与し、同じ条件で重クロム酸カリウム(VI)を飲水投与した雌ラットと交配した。雌ラットは交配後、妊娠期間及び授乳期間も同じ条件で投与を継続し、離乳後の F1 雄ラットにも同じ条件で 3 か月間投与を継続した。F0 及び F1 雄ラットの全ての投与群において、生殖器（精巣及び精巣上部）及び副生殖腺（精嚢、前立腺、尿道球腺）中のクロム濃度が増加し、ほぼ全ての器官で F1 雄ラットの方がクロム濃度が高かった。（参照 77 (Rankov et al. 2010)）

58 歳の男性が 30 g/L の重クロム酸カリウム(VI)（クロムの推定摂取量は約 3 g）を事故的に経口摂取した結果、血漿、赤血球及び尿中のクロム濃度はそれぞれ 2,088、631 及び 3,512 µg/L となり、治療後の 79 日目にはそれぞれ 5、129 及び 10 µg/L に減少した。

赤血球中のクロムと比較して血漿中のクロムは素早く除去され、血漿中のクロムの半減期は赤血球中のクロムと比較して非常に短期間であったため、クロムの細胞内捕集が赤血球において起きたことを示唆している（血漿中の半減期:第一相 5.6 時間、第二相 191 時間、赤血球中の半減期:440 時間）。（参照 78 (Gouille et al. 2012)）

六価クロムを母動物に経口投与した後に胎児へのクロムの経胎盤移行が認められている。（参照 14 (IPCS 2013 (Saxena et al. 1990)））

マウスの母動物に重クロム酸ナトリウム(VI)を静脈内注射したところ、塩化クロム(III)より容易に胎盤を通過することが報告された。（参照 79 (Danielsson et al. 1982)）

クロムは母乳を通じて乳児に移行することが報告されており、授乳中の女性 45 名の母乳中のクロム濃度は、平均して 0.3 µg/L であった。（参照 80 (Casey and Hembridge 1984)）

この濃度は、女性が食事によってばく露されるクロムのバックグラウンド濃度を表しているとされている。（参照 31 (EPA 1998a)）

ラットとマウスの種差に関しては、マウスの組織中濃度の方が高く、これは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。（参照 14 (IPCS 2013 (Kargacin et al. 1993)））

(3) 代謝

六価クロムは非特異的アニオンチャネルを通過して細胞に侵入し、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロムを経て、最終的に三価クロムに還元される。(参照 81 (Nickens et al. 2010))

有機物の多い酸性環境では六価クロムから三価クロムへの還元が促進される。*in vivo* では、アスコルビン酸、グルタチオン、システインの複合活性によって、95%以上の六価クロムが還元される。(参照 82 (Zhitkovich 2011))

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-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (NADPH) 錯体と反応し、ヒドロキシルラジカルを生成する。(参照 14 (IPCS 2013 (Shi and Dalal 1990a、1990b、Leonard et al. 2000)))

クロム酸塩の還元に関する調査では、アスコルビン酸塩は六価クロムの主な生体還元剤であり、細胞内の六価クロム代謝の 90%を担っている。(参照 74 (Salnikow and Zhitkovich 2008))

三価クロムの膜透過性は低く、細胞内で六価クロムの還元によって生じた三価クロムは細胞内に捕捉される。(参照 81 (Nickens et al. 2010))

細胞内では、六価クロムが三価クロムに還元される過程において DNA 及びタンパク質と付加体を形成する。血中では、六価クロムは赤血球内に取り込まれ、還元され、タンパク質と結合する。(参照 27 (IARC 2012))

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、更に還元された酸化状態の三価クロムの形成に有利に働く。(参照 14 (IPCS 2013 (Liu et al. 1995)))

生物学的環境では、三価クロムはほとんど六価クロムに酸化されない。三価クロムから六価クロムへの酸化には強力な酸化剤が必要である。(参照 25 (EFSA 2014))

希釈していないウシ胎仔血清中で、0.10 mM のクロム(III)プロピオン酸

三核錯体 ($[\text{Cr}_3\text{O}(\text{OCOEt})_6(\text{OH}_2)_3]^+$) と 1.0 mM の過酸化水素を反応させたところ、37°Cの条件で、1時間以内に六価クロムを生成したという報告がある。(参照 83 (Vincent 2007))

(4) 排泄

消化管からはクロム化合物はほとんど吸収されないため、経口ばく露されたクロムは主に糞中に排泄される。(参照 27 (IARC 2012))

吸収されたクロムは、主に尿中に排泄される。ヒトに重クロム酸カリウム(VI)を経口摂取させた結果、クロムの尿中排泄の半減期は39時間であった。

髪や爪はクロムの主な排泄経路ではないとされている。(参照 14 (IPCS 2013))

(5) PBPK モデル

EPA (1998a) には以下の報告がある。(参照 31 (EPA 1998a))

クロムのための生理学的根拠に基づくモデルが開発され、それには、全身にわたる六価クロム及び三価クロムの吸収及び配置 (disposition) のスキームが組み込まれている。(参照 84 (O'Flaherty 1996))

このモデルは、ラットを用いて溶解性六価クロム及び三価クロムを経口及び気管内投与したキネティック試験の結果を参照の上較正されており、六価クロムの三価クロムへの還元も含めたクロム動態の主要な特性の大部分を説明している。

六価クロム及び三価クロムはどちらも、肺及び胃腸管から僅かしか吸収されない。吸入ばく露の場合、クロムは体循環中に吸収されるか、粘膜繊毛運動によって消化管に移送されるか、又は肺内に滞留するかのいずれかとなる。六価クロムは、肺及び消化管を含む全組織内で三価クロムに還元される。六価クロム及び三価クロムはどちらも摂食状態より絶食状態において消化管からより良く吸収され、また、三価クロム塩の吸収効率は、三価クロム塩を作る陰イオンの性状だけでなく、動物の栄養状態に大きく依存する。このモデルは、六価クロムの還元は血漿内では起きないとしている。六価クロムは、リン酸塩及び硫酸塩のアニオン交換キャリア経路を通じて細胞内に入る。三価クロムは、主として、アミノ酸等の有機酸又はグロブリンのような血漿タンパクと結合して血中を移動する。三価クロムは、低分子量の配位子と結合した錯体として細胞膜を通過する可能性が最も高い。(参照 85 (Mertz 1969))

吸収されたクロムの多くは骨に集積する。クロムは肝臓、腎臓及び脾臓の組織内にも集積する。このモデルは、クロムの吸収経路に対するバイオアク

セシビリティが、特定のクロム源の吸収と毒性を左右する、最も重要な要因であることを示唆している。(参照 84 (O'Flaherty 1996))

ラット及びマウスの胃内容物を用いた *ex vivo* 研究で、胃内での六価クロムの還元速度等を測定し、PBPK のパラメータを算出した結果、マウスの小腸でがんが引き起こされる濃度（飲水濃度 20 mgCr(VI)/L）では胃内還元能を超えていることが示唆された。

著者らは、リスク評価において摂取量を標的組織のばく露量に外挿する場合は、六価クロムから三価クロムへの還元能及びその限界を含んだ動態速度を、PBPK モデルに取り込む必要があるとしている。(参照 86 (Proctor et al. 2012))

六価クロム及び三価クロムを長期経口投与したマウス及びラットにおけるクロムの体内挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発した。*ex vivo* での六価クロムの還元研究のデータを使用し、摂食したげっ歯類の胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。モデルのパラメータに用いた Thompson ら (2011、2012b) 等の試験において、長期経口投与でマウスでのみ観察された小腸腫瘍形成と一致して、標的組織（小腸）へのクロム輸送等について明らかな種差がみられた。げっ歯類において、低濃度の六価クロム投与ではクロムの赤血球／血漿比率は 1 以下であるが、高濃度の六価クロム投与（飲水中六価クロム濃度が 60 mg/L 以上）ではこの比率が 1 以上であることから、六価クロムが門脈循環に入ったことを示唆している。種差の存在は、クロムの肝臓／腎臓比がラットよりマウスで高かったことから示されている。

全体的に、本論文の PBPK モデルはクロムのトキシコキネティクスの子測において優れており、評価した値の 80% 以上で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった。組織データ及び PBPK モデル予測は、小腸において濃度勾配（十二指腸>空腸>回腸）があることを示し、マウス小腸で観察される腫瘍応答と関連する濃度勾配を評価する際に有用である。六価クロムに対するヒト PBPK モデルと併用することにより、このげっ歯類 PBPK モデルは、低用量の六価クロムばく露に伴うヒトの潜在的リスクを評価するためのトキシコキネティクス因子における種差についてより強固な特性を提供する。(参照 87 (Kirman et al. 2012))

ヒトにおける六価クロム及び三価クロムの挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発した。マウスに高用量の六価クロムを飲水投与すると小

腸でがんがみられることから、げっ歯類及びヒトの上部消化管における六価クロムのトキシコキネティクスを評価することが重要である。*ex vivo*での六価クロムの還元研究のデータを使用し、ヒトの胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。

全体的に、PBPK モデルはクロムのトキシコキネティクスの予測において優れており、六価クロム及び三価クロムにばく露されたヒトの総クロムデータと一致していた（利用可能なデータの約 86%で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった）。げっ歯類及びヒトの PBPK モデルは、重要な種差、トキシコキネティクスにおいて飽和性を与える要因、不確実性等を説明することで、環境中における現実的な濃度にばく露されたヒト集団の健康リスク評価を改善し、標的臓器である小腸におけるトキシコキネティクスの特徴を提供することができる。（参照 88（Kirman et al. 2013））

Kirman ら（2012、2013）によって開発されたマウス、ラット及びヒトにおける六価クロムの PBPK モデルを、経口ばく露による消化管でのトキシコキネティクスの理解の向上を反映させるために改良した。改良した点は、①空腹時及び摂食時の消化管における pH に依存した六価クロムから三価クロムへの還元を示すモデル、②NTP（2008）の試験条件でげっ歯類の飲水パターンのシミュレーション、及び③感受性が高い可能性のあるヒト集団を特定するためのモデルのパラメータ化、である。ヒトの健康リスク評価の中で、重要な種差、非線形トキシコキネティクスの原因及び個人差が特定及び考察された。

健常な成人に 0.1 mg/kg 体重/日の六価クロムを飲料水として、食事中に 3 回及び食間に 3 回の計 6 回に分けて摂取させるシミュレーションにおいて、六価クロムの胃内濃度は、空腹時ばく露（低 pH）の方が摂食時ばく露（高 pH）よりも高いことが予測された。

ヒトにおける摂食時及び空腹時の六価クロムの幽門の流動量は非線形トキシコキネティクスが予測され、経口摂取量 0.01 mg/kg 体重/日未満では摂食時の流動量の方が僅かに高く、0.1 mg/kg 体重/日以上では空腹時の流動量の方が高いことが推定された。また、低濃度（およそ 1 mg/kg 体重/日未満）では、6 回に分けて摂取させるよりも単回で摂取させる方が流動量が高いことが推定されたが、この差は高濃度（およそ 1 mg/kg 体重/日以上）ではみられなくなった。さらに、経口摂取量 0.01 mg/kg 体重/日未満では、新生児期はほかの年齢より、胃内 pH が高く、胃内通過時間が短いので、胃からの流動量が多い。一方、0.1 mg/kg 体重/日以上では、どの年齢層でも胃内の六価クロムの還元は僅かであり、胃内 pH の影響はほとんどない。新生児

期はほかの年齢より相対的に（流動量の分母となる）小腸組織が大きいので、胃からの流動量が少ない。このモデルでは、年齢により異なる六価クロム流動量から、一生涯にわたる平均六価クロムの幽門流動量（LADD：lifetime average daily dose）を投与量の関数として推定することが可能である。

胃から小腸への六価クロムの移行は非線形トキシコキネティクスが予測され、ヒトで 0.01 mg/kg 体重/日以上、マウス及びラットで 0.1 mg/kg 体重/日以上において非線形の増加がみられた。0.01 mg/kg 体重/日未満の低用量では、還元されずに六価クロムのまま胃から小腸へ移行する割合がマウスの方がヒト及びラットよりも高かったが、NTP（2008）の試験に相当する高用量では、ヒト及びマウスの方がラットよりも高く、マウスとヒトにおいて移行する割合の差は大きくなかった。

著者らは、この非線形トキシコキネティクス、及び個人差、日内変動とばく露期間等の一時的要因やその組合せを反映して、胃内での六価クロムの還元が大きく変化することは、ヒトのリスク評価に外挿手段を用いること（げっ歯類の出発点（POD²⁾）を基にヒト投与量を算出すること）を困難にするとしている。このような種間差や複雑さのため、ヒトのリスク評価は PBPK モデルの枠組みの中で取り扱うことが最善であるとしている。（参照 89（Kirman et al. 2017））

2. 実験動物等における影響

（1）急性毒性

六価クロム又は三価クロム化合物にばく露されたラットの経口 LD₅₀ は、化合物の種類及び動物の性別により異なる（参照 26（ATSDR 2012））。

ラットに六価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表 4 に示す。

表 4 六価クロム化合物の経口投与試験における LD₅₀（ラット）

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
Fischer 344 ラット (F344 ラット)	三酸化クロム	雄：29、雌：25	American Chrome and Chemicals 1989

²⁾ POD（出発点）Point of Departure：動物試験やヒトの疫学調査等から得られた用量-反応評価の結果から得られる値。閾値のある毒性物質に関して、ヒトでの通常の摂取量・ばく露量領域における健康影響評価基準値（ADI や TDI）等を設定する際の出発点として用いる。通常、NOAEL 又は BMDL のことを指す。（参照 22（食品安全委員会 2015））

F344 ラット	重クロム酸ナトリウム二水和物	雄：21、雌：14	Gad et al. 1986
F344 ラット	重クロム酸ナトリウム	雄：26、雌：17	
F344 ラット	重クロム酸アンモニウム	雄：22、雌：19	
F344 ラット	クロム酸ナトリウム	雄：28、雌：13	
不明	クロム酸ストロンチウム	雄：811	Shubochkin and Pokhodzie 1980
SD ラット	クロム酸カルシウム	雄：249、雌：108	Vernot et al. 1977

(参照 26 (ATSDR 2012))

<三価クロム>

ラットに三価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表5に示す。

表5 三価クロム化合物の経口投与試験におけるLD₅₀ (ラット)

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
不明	酢酸クロム三水和物	2,365 (雌雄不明)	Smyth et al. 1969
SD ラット	硝酸クロム九水和物	雄：200、雌 183	Vernot et al. 1977

(参照 26 (ATSDR 2012))

(2) 亜急性毒性

① 9週間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

BALB/c マウス (雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹) に重クロム酸カリウム (VI) (0、15、50、100 又は 400 ppm (雄 0、1.1、3.5、7.4 又は 32 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.8、5.6、12 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) を 9 週間混餌投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表6に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

肝細胞の細胞質空胞化が、対照群では 1/12 例 (雌)、50 ppm 投与群では 1/6 例 (雄) 及び 3/12 例 (雌)、100 ppm 投与群では 2/5 例 (雄) 及び 2/12 例 (雌)、400 ppm 投与群では 2/6 例 (雄) 及び 4/12 例 (雌) に認められ

³⁾ ATSDR 2012 による換算値。

⁴⁾ 原著において、有意差の記載のある所見は表中に記載し、有意差の記載のない所見は本文中に記載した。

た。空胞は小さく透明で、境界明瞭であることから、脂質が蓄積されていることが示唆された。

精巣及び精巣上体のセルトリ核についての組織学的検査及び第 X 期又は第 XI 期の精細管内の細糸前期精母細胞数、並びにクロマチン分析について検査したが、投与に関連した影響はみられなかった。

著者らは、15 ppm をこの試験の NOAEL としている。(参照 90, 91 (NTP 1996a, 1996b))

ATSDR (2012) は、動物数が少ないこと、及び明白な用量-反応関係がなかったことから、この所見に毒性学的な意義があるかについて確定的な結論は出せないとしている (参照 26 (ATSDR 2012))。

表 6 9 週間亜急性毒性試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 32、雌 48)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以上 (雄 7.4、雌 12)	飲水量減少	飲水量減少
50 以上 (雄 3.5、雌 5.6)	肝細胞の細胞質空胞化	肝細胞の細胞質空胞化
15 以上 (雄 1.1、雌 1.8)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

② 14 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L (0、3.1、5.2、9.1、15.7 又は 27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 14 週間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 7 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

投与に関連した小赤血球症がみられた。(参照 92 (NTP 2007))

表 7 14 週間亜急性毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
1,000 (27.9)	—	—

500 以上 (15.7)		
250 以上 (9.1)		
125 以上 (5.2)	十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤	体重増加抑制、MCV 減少、十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤
62.5 以上 (3.1)	体重増加抑制、MCV 及び MCH 減少、十二指腸上皮過形成	MCH 減少、十二指腸上皮過形成

③ 20 日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

アルビノラット（雄、各群 10 匹）にクロム酸カリウム(VI)（0 又は 0.05 g/kg 体重/日（0 又は 13.5 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾）を 20 日間強制経口投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 8 に示す。（参照 93, 94（Kumar and Rana 1982、Kumar et al. 1985））

表 8 20 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 g/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.05 (13.5)	体重減少、肝臓及び腎臓の脂質の蓄積増加、肝臓酵素（アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、グルコース-6-ホスファターゼ及びコリンエステラーゼ）低下

④ 28 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 5 匹）にクロム酸ナトリウム(VI)（0、0.07 又は 0.7 g/L（0、4.8 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 28 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 9 に示す。（参照 95（Diaz-Mayans et al. 1986））

⁵⁾ EFSA 2014 による換算値。

表 9 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 g/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.7 (48)	尿量減少、運動能の低下
0.07 (4.8)	(毒性所見なし)

⑤ 30 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0 又は 500 ppm（0 又は 73 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾）を 30 日間飲水投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 10 に示す。（参照 96（Quinteros et al.2007））

表 10 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
500 (73)	血清プロラクチン減少

⑥ 9 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

SD ラット（雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、15、50、100 又は 400 ppm（雄 100 ppm=2.1、400 ppm=8.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 100 ppm=2.5、400 ppm=9.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾）を 9 週間混餌投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 11 に示す。

投与に関連した体重、飲水量及び臓器重量の変化、顕微鏡所見等はみられなかった。

著者らは、本試験におけるラットでの MCV 及び MCH の変化の程度は大きくなく、その傾向は BALB/c マウスを用いた試験の結果と同じく骨髄／赤血球反応の可能性を示唆するものと評価している。

著者らは、100 ppm がこの試験の NOAEL であるとしている。（参照 97（NTP 1996c））

表 11 9 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 8.4、雌 9.8)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以下 (雄 2.1、雌 2.5)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)
50		
15		

⑦ 10 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、投与群 19 匹、対照群 9 匹）にクロム（0 又は 20 ppm（0 又は 3.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾）を 10 週間飲水投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 12 に示す。

肝細胞のアポトーシスがみられた。（参照 98 (Rafael et al. 2007)）

表 12 10 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
20 (3.7)	ALT 増加、血清グルコース増加

⑧ 14 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L（雄 0、1.7、3.1、5.9、11.1 又は 20.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.7、3.5、6.3、11.5 又は 21.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 14 週間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 13 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

投与に関連した小赤血球症及び貧血がみられた。貧血症状は投与 23 日目
が最も重度であり、その後改善した。（参照 92 (NTP 2007)）

表 13 14 週間亜急性毒性試験（ラット）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
1,000 (雄 20.9、雌 21.3)	脾臓リンパ節の拡張及び過形成、腺胃の潰瘍、過形成及び化生	体重増加抑制、肝臓の慢性的炎症、脾臓リンパ節の拡張、過形成及び組織球浸潤、腺胃の潰瘍、過形成及び化生、骨髄過形成
500 以上 (雄 11.1、雌 11.5)	体重増加抑制	—
250 以上 (雄 5.9、雌 6.3)	MCHC 増加 ^{※1} 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇 ^{※2} 、脾臓リンパ節組織球浸潤	赤血球減少 ^{※1} 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇 ^{※2}
125 以上 (雄 3.1、雌 3.5)	赤血球減少 ^{※1} 、有核赤血球増加 ^{※1} 、十二指腸の組織球浸潤	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少 ^{※1} 、MCHC 及び血小板の増加 ^{※1} 、肝臓及び十二指腸の組織球浸潤
62.5 以上 (雄 1.7、雌 1.7)	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少 ^{※1} 、血小板増加 ^{※1}	MCH 減少 ^{※2}

※1 投与 23 日目

※2 投与 14 週間目

<三価クロム>

⑨ 3 か月間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 10 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、80、240、2,000、10,000 又は 50,000 mg/kg 飼料（雄：0、2、6.2、54、273 又は 1,419 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、1.7、4.9、44、212 又は 1,090 mg Cr(III)/kg 体重/日⁵⁾）を 3 か月間混餌投与する試験が行われた。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雌雄の生殖器重量及び雄の精子パラメータに変化はみられなかった。NTP は、雌の 212 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群に性周期の延長がみられたが、これはサンプリングバイアスによる結果と考えられたことから、毒性学的に意義のある所見とはみなさなかったとしている。（参照 99（NTP 2010））

⑩ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、80、240、2,000、10,000 又は 50,000 mg/kg 飼料（雄：0、0.8、2.4、19.1、95.4 又は 506 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、0.7、2.4、19.1、93 又は 507 mg Cr(III)/kg 体重/日⁵⁾）を 3 か月間混餌投与する試験が行われた。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

血液学的及び生化学的な変化が散発的にみられたが、全ての変化は生理的な正常範囲に収まっていた。

雌雄の生殖器重量、雄の精子パラメータ及び雌の性周期に変化はみられなかった。（参照 99（NTP 2010））

（3）慢性毒性及び発がん性

① 210 日間慢性毒性試験（マウス、飲水投与）

BDF1 マウス（雌雄、各群 5 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、5、50 又は 500 mg Cr(VI)/L（雄 0、1.65、16.5 又は 165 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.4、14 又は 140 mg Cr(VI)/kg 体重/日）を 210 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 14 に示す。

多染性赤血球の小核及び正染性赤血球に対する多染性赤血球の比に影響はみられなかった。（参照 100（De Flora et al. 2006））

表 14 210 日間慢性毒性試験（マウス）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
500 (雄 165、雌 140)	体重増加抑制	—
50 以上（雌）、50 以下（雄） (雄 16.5、雌 14)	(毒性所見なし)	体重増加抑制
5 (雄 1.65、雌 1.4)		(毒性所見なし)

② 2 年間慢性毒性／発がん性試験（マウス、飲水投与）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 50 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（雄 0、14.3、28.6、85.7 又は 257.4 mg/L、雌 0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L（雄 0、5、10、30 又は 90 mg Cr(VI)/L、雌 0、5、20、60 又は 180

mg Cr(VI)/L (雄 0、0.38、0.91、2.4 又は 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、0.38、1.4、3.1 又は 8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 2 年間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 15 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雄の 257.4 mg/L 投与群及び雌の 172 mg/L 以上投与群に飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

雌マウスのみに行われた血液検査⁶⁾において、投与 22 日目の 14.3 mg/L 以上投与群に、MCV 及び MCH の減少並びに白血球及びリンパ球の増加がみられた。MCV 及び MCH は、12 か月時では 57.3 mg/L 以下投与群においては影響がみられなくなっていた。また、白血球及びリンパ球は、12 か月時ではいずれの投与群においても影響がみられなくなっていた。(参照 1 (NTP 2008))

表 15 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雌 8.7)		空腸のびまん性上皮過形成、 空腸の組織球浸潤、 十二指腸癌、空腸腺腫、小腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 癌
257.4 (雄 5.9)	十二指腸腺腫、小腸 (十二 指腸、空腸又は回腸) 腺腫、 小腸 (十二指腸、空腸又は 回腸) 癌	
172 以上 (雌 3.1)		十二指腸及び膵臓リンパ節 の組織球浸潤、 十二指腸腺腫、小腸 (十二指 腸、空腸又は回腸) 腺腫、小 腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 腺腫／癌
85.7 以上 (雄 2.4)	十二指腸及び膵臓リンパ 節の組織球浸潤、膵臓の腺	

⁶⁾ 血液検査のデータは試験開始 12 か月目までしか示されていない。

	房細胞質変性、 小腸（十二指腸、空腸又は 回腸）腺腫／癌	
57.3 以上 (雌 1.4)		—
28.6 以上 (雄 0.91)	—	
14.3 以上 (雄 0.38、雌 0.38)	十二指腸のびまん性上皮 過形成、腸間膜リンパ節の 組織球浸潤	十二指腸のびまん性上皮過 形成、肝臓及び腸間膜リンパ 節の組織球浸潤、膵臓の腺房 細胞質変性

③ 880 日間発がん性試験（マウス、飲水投与）

NMRI マウスにクロム酸カリウム(VI) (0 又は 1 mg/日 (0 又は 9 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) を界面活性剤 (3%) とともに 3 世代にわたり 880 日間飲水投与する試験が行われた。

投与群の雌 66 匹中 2 匹に前胃癌が、雌 66 匹中 9 匹及び雄 35 匹中 1 匹に良性腫瘍（前胃乳頭腫）がみられた。良性又は悪性腫瘍の合計 12 匹のうち、9 匹は 1 世代目の親動物にみられた。界面活性剤のみを投与した対照群でも前胃乳頭腫がみられたが（雌 79 匹中 2 匹、雄 47 匹中 3 匹）、前胃癌はみられなかった。投与群の前胃腫瘍の発生率は対照群と比較して有意でなかった。同様のプロトコルでクロム酸カリウム(VI)及び 3,4-benzopyrene の両方を同時投与したところ、クロム酸カリウム(VI)は 3,4-benzopyrene の発がん性を増強しなかった。（参照 101 (Borneff et al. 1968)）

ATSDR (2012) は、Borneff ら (1968) は発がん性の証拠は不確かであるとしたが、フィッシャーの直接確率検定 (Fisher's exact test) を用いてこれらのデータを統計解析した結果、前胃乳頭腫／癌 (p=0.0067) 及び前胃乳頭腫 (p=0.027) の発生頻度の有意な増加がみられたとしている（参照 26 (ATSDR 2012)）。

④ 22 週間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 5～6 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 25 ppm (0 又は 0.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を 22 週間飲水投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 16 に示す。

肝臓及び腎臓に病理組織学的変化(肝臓:肝小葉辺縁域の肝細胞空胞変性・

壊死及び類洞腔の拡張、腎臓：糸球体の空胞化、ボーマン囊の基底膜変性及び腎尿細管上皮の変性) がみられた。(参照 102 (Acharya et al. 2001))

表 16 22 週間慢性毒性試験 (ラット)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
25 (0.8)	ALT 及び AST の増加

⑤ 1 年間慢性毒性試験 (ラット、飲水投与)

SD ラット (雌雄、各投与群 8 匹、対照群 10 匹) にクロム酸カリウム(VI) (0, 0.45, 2.2, 4.5, 7.7 又は 11 ppm) を 1 年間飲水投与する試験が行われた。また、SD ラット (雄、各群 12 匹、雌、各群 9 匹) に蒸留水、クロム酸カリウム(VI) (25 ppm (3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) 又は塩化クロム(III) (25 ppm (3.6 mg Cr(III)/kg 体重/日³⁾) を 1 年間飲水投与する試験も行われた。

1 つ目の試験においては、いずれの投与群でも、体重増加量及び摂餌量に影響はみられず、また、血液所見又は病理組織学的所見に投与に起因する明らかな変化はみられなかった。5 ppm 以上の投与群で、組織内クロム濃度が突然増加した。2 つ目の試験において、六価クロム投与群のクロムの組織内濃度は、三価クロム投与群の約 9 倍増加した。いずれの群でも、病理組織学的変化はみられなかった。

著者らは、明らかな病理的变化が発生する前に、組織にかなりの量のクロムが蓄積される可能性があると考えしている。(参照 103 (MacKenzie et al. 1958))

⑥ 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (ラット、飲水投与)

F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0, 14.3, 57.3, 172 又は 516 mg/L (0, 5, 20, 60 又は 180 mg Cr(VI)/L (雄 0, 0.21, 0.77, 2.1 又は 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0, 0.24, 0.94, 2.4 又は 7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 2 年間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 17 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

最高用量の雌雄ラットに飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

雄ラットのみに行われた血液検査⁵⁾において、投与 22 日目の 57.3 mg/L

以上投与群にヘモグロビン、MCV 及び MCH の減少が、172 mg/L 以上投与群にヘマトクリット減少及び血小板増加がみられた。12 か月時では、MCH は 14.3 mg/L 投与群、MCV は 57.3 mg/L 以下投与群、及びヘモグロビンは 172 mg/L 以下投与群で影響がみられなくなっていた。また、ヘマトクリットは、12 か月時ではいずれの投与群でも影響がみられなくなっていた。(参照 1 (NTP 2008))

表 17 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (ラット)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雄 5.9、雌 7.0)	肝臓の組織球浸潤、 口腔粘膜扁平上皮癌、口腔 粘膜／舌扁平上皮癌、口腔 粘膜／舌扁平上皮乳頭腫／ 癌	腸間膜の出血、口腔粘膜扁平 上皮癌、口腔粘膜／舌扁平上 皮乳頭腫／癌
172 以上 (雄 2.1、雌 2.4)	—	十二指腸及び腸間膜リンパ節 組織球浸潤
57.3 以上 (雄 0.77、雌 0.94)	十二指腸及び腸間膜リンパ 節の組織球浸潤、腸間膜の 出血	肝臓の組織球浸潤及び脂肪化
14.3 以上 (雄 0.21、雌 0.24)	(毒性所見なし)	肝臓の慢性的炎症

<参考>

六価クロムに加え、紫外線照射や既知の発がん物質を投与した試験の結果を以下に示す。

Costa and Klein (2006) において、Davidson ら (2004) が無毛マウス (ヌードマウスと異なり免疫機能は正常。) にクロム酸カリウム(VI) (0、0.50、2.50 又は 5.00 ppm) を飲水投与し、紫外線由来の皮膚癌形成を調査した報告が記載されている。その結果、クロム酸カリウム(VI)の投与のみにおいて腫瘍は全く形成されず、紫外線の照射のみにおいても腫瘍はほとんど形成されなかったが、両方の同時ばく露において用量依存的に皮膚癌の発生頻度の増加がみられた。

著者らは、この試験の結果は六価クロムが消化管内の還元を免れ、離れた組織である皮膚まで到達したことを示しているとしている。(参照 104

(Costa and Klein 2006))

C57BL/6J マウス (雌雄不明、各群 5 匹) に、アゾキシメタンを単回腹腔内投与し、デキストラン硫酸ナトリウムを 7 日間飲水投与した後に、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (167 mg/L) を 20 週間飲水投与するマウスの大腸炎誘発大腸癌モデルを用いて、六価クロムの投与が腫瘍形成に与える影響を解析した。

アゾキシメタン及びデキストラン硫酸ナトリウム投与に加え、六価クロムを飲水投与した群は、アゾキシメタン及びデキストラン硫酸ナトリウムのみの投与群と比較して、大腸腫瘍の発生率、腫瘍数 (multiplicity)、腫瘍サイズ及び異形成の項目の全てについて促進作用があることを示した。β-カテニン及びリン酸化グリコーゲン合成酵素キナーゼ (phospho-GSK) の発現は、六価クロムの投与で有意に上昇した。NADPH オキシダーゼ 1 (NOX1) の発現は六価クロムの投与で有意に上昇し、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やカタラーゼ等の抗酸化酵素の発現は減少した。

著者らは、本研究結果は、六価クロムの発がん性について研究するための新しい動物モデルを提供するとともに、六価クロムは大腸腫瘍の形成を、少なくとも部分的には活性酸素種 (ROS) を介した Wnt/β-カテニン・シグナル経路を通じて促進させることを示唆している。(参照 105 (Wang et al. 2012))

<三価クロム>

⑦ 2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

BD ラット (雌雄、各群 60 匹) に三酸化二クロム(III) (0、1、2 又は 5% (0、293、586 又は 1,466 mg Cr(III)/kg 体重/日⁵⁾) を 2 年間 (週 5 日 (計 600 日)) 混餌投与する試験が行われた。

発がん性の証拠はみられなかった。

また、同様の投与量で 60 日間混餌投与した雌雄ラットを交配させ、生まれたラットを 600 日間観察した結果、投与に関連した腫瘍は検出されなかった。(参照 106 (Ivankovic and Preussmann 1975))

⑧ 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス、混餌投与)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、2,000、10,000 又は 50,000 mg/kg 飼料 (雄: 0、30、143、783 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌: 0、29、143 又は 728 mg Cr(III)/kg 体重/日⁵⁾) を 2 年間混餌投与する試験が行われた。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雌の 728 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群で 1 年経過時の体重が対照群よりも 10%減少したが、同様の影響は 2 年経過時の対照群にもみられた。また、投与に関連したそのほかの影響はみられなかった。(参照 99 (NTP 2010))

⑨ 2 年間慢性毒性／発がん性試験 (ラット、混餌投与)

F344/N ラット (雌雄、各群 50 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (0、2,000、10,000 又は 50,000 mg/kg 飼料(雄:0、10.7、55、又は 86 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌:0、12、61 又は 314 mg Cr(III)/kg 体重/日⁵⁾) を 2 年間混餌投与する試験が行われた。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

雄の 55 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群のみで包皮腺腫の発生頻度の有意な増加がみられ、ヒストリカルコントロールの範囲を超えていたが、雄の包皮腺及び雌の陰核腺に過形成及びがんはみられなかった。(参照 99 (NTP 2010))

EFSA (2014) は、雄の包皮腺及び雌の陰核腺に過形成及びがんがみられていないことから、雄ラットにみられた包皮腺腫の発生頻度の増加を投与による影響とみなしていない。(参照 25 (EFSA 2014))

(4) 生殖・発生毒性

① 生殖毒性試験 (マウス、飲水投与)

Swiss マウス (雄、各群 9~20 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、1,000、2,000、4,000 又は 5,000 mg/L (0、53、106、212 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を 12 週間飲水投与し、未投与の雌と交配させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 18-1 に示す。

また、Swiss マウス (雌、各群 11~18 匹) に重クロム酸カリウムクロム(VI) (0、2,000 又は 5,000 mg/L (0、106 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を 12 週間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 18-2 に示す。(参照 107 (Elbetieha and Al-Hamood 1997))

表 18-1 生殖毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
5,000 (265)	精囊及び包皮腺の相対重量減少 ^{※1}

4,000 以上 (212)	—
2,000 以上 (106)	体重減少 ^{※1} 、精巣の相対重量増加 ^{※1} <交配した雌への影響> 着床数及び生存胎児数の減少 ^{※2}
1,000 (53)	(毒性所見なし)

※1 4,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

※2 最高用量群では有意な差はみられなかった。

表 18-2 生殖毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
5,000 (265)	卵巣の相対重量増加 [※]
2,000 以上 (106)	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加

※ 2,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

② 生殖・発生毒性試験 (マウス、飲水投与)

Swiss アルビノマウス (雌、各群 15 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、52、98 又は 169 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を 20 日間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 19 に示す。

親動物に行動及び一般状態の顕著な変化はみられなかった。

750 ppm 投与群では、着床前胚損失率は 100%であった。投与群の胎児に骨格及び軟部組織の奇形はみられなかった。(参照 108 (Junaid et al. 1996a))

ATSDR (2012) は、投与は交配開始前に行われたが、交配後の雌に残留していた体内のクロム量は受胎産物にとって毒性があり、それが発生への有害影響を引き起こした可能性があるとしている。(参照 26 (ATSDR 2012))

表 19 生殖・発生毒性試験 (マウス)

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750	黄体数減少	—

(169)		
500 以上 (98)	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚及び着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	皮下出血斑及び曲尾、短尾の増加、尾骨、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延
250 以上 (52)	胎盤重量減少、着床後胚損失率の増加、血中及び胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭臀長の短縮

③ 生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

ITBC-bred アルビノマウス（雌、各群 10～13 匹）に重クロム酸カリウム (VI) (0、250、500 又は 1,000 ppm (0、48、99 又は 239 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を妊娠 1 日～19 日まで飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 20 に示す。(参照 109 (Trivedi et al. 1989))

表 20 生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
1,000 (239)	—	—
500 以上 (99)	体重増加抑制、着床前胚損失率の増加、産子数 (litter size) 減少、血中及び胎児中クロム濃度増加	曲尾及び皮下出血斑の増加、前肢、後肢、胸骨、胸椎及び尾椎の骨化遅延、肋骨数の減少
250 以上 (48)	吸収胚率の増加、着床後胚損失率の増加、胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭殿長の短縮、頭頂骨の骨化遅延

④ 生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、53、101 又は 152 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を妊娠 6～14 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 21 に示す。

親動物に行動及び運動機能の顕著な変化はみられなかった。(参照 110 (Junaid et al. 1996b))

表 21 生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (152)	—	下垂手 (drooping wrist)、皮下出血斑の増加、鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂骨間、足根骨の骨化遅延
500 以上 (101)	体重増加抑制、着床後胚損失率の増加	胎児体重減少、尾骨の骨化遅延
250 以上 (53)	吸収胚数の増加、血中、胎盤中及び胎児中クロム濃度増加	(毒性所見なし)

⑤ 生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

BALB/c マウス（雌、各群 25 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 1,000 ppm (0 又は 79 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を妊娠 12 日から授乳 20 日まで飲水投与する試験が行われた。また、雌雄の F1 マウスを 60 日齢でそれぞれ未投与の雌雄と交配させた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 22 に示す。(参照 111 (Al-Hamood 1998))

表 22 生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物	
		雄	雌
1,000 (79)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)	膈開口の遅延、妊娠動物数、着床数及び生存胎児数の減少

⑥ 生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 5 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (5 又は 10 mg Cr(VI)/L (10 mg/L=4.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) 及び重クロム酸カリウム(VI) (10 mg Cr(VI)/L (2.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾) を妊娠 18 日まで飲水投与する試験が行われた。

影響はみられなかった。(参照 100 (DeFlora et al. 2006))

⑦ 二世世代生殖・発生毒性試験（マウス、混餌投与）

BALB/c マウス（雌雄、各群 20 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、6.9、13.6 又は 30.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 7 日間混餌投与し、群ごとに 20 ペアを 85 日間連続して交配させた。交配後に産生した F1 マウスを、出生後 21 日の離乳まで母動物に哺育させた後に隔離し、約 74 日間飼育し、重クロム酸カリウム(VI)を F0 マウスと同濃度（0、100、200 又は 400 ppm（0、7.9、16.1 又は 37 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）で投与した。この時点で 20 ペアを交配させ、F2 世代を産生した。F2 マウスは、出生後 21 日の離乳まで母動物が哺育した。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 23 に示す。

F0 マウスでは、ペア当たり平均同腹児数並びに一腹当たりの生存児数及び性別比、出生児体重において用量依存性の変化はみられなかった。肝臓以外の臓器重量に差はなかった。精子数及び精子運動能への影響はみられず、形態学的異常のある精子の増加もなかった。投与に関連した臨床所見はみられなかった。肉眼的検査並びに肝臓及び腎臓の顕微鏡検査において、投与に関連した病変はみられなかった。

F1 マウスでは、一腹当たりの生存児数、性別比、出生児体重、妊娠期間等に差はみられなかった。臓器重量に差はなかった。精子数及び精子運動能に影響はみられず、形態学的異常のある精子の増加もなかった。投与に関連した臨床所見はみられなかった。肉眼的検査並びに肝臓及び腎臓の顕微鏡検査において、投与に関連した病変はみられなかった。性周期についても影響はみられなかった。

著者らは、100 ppm 投与群の F1 世代の雌で MCV 減少がみられたため、この試験では NOAEL を確定できないとしている。（参照 112 (NTP 1997)）

表 23 二世世代生殖・発生毒性試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	F0	F1
400 (F0 : 30.3、F1 : 37)	最終体重低値(雌)、肝臓の絶対重量減少	MCH 減少(雄)、ヘモグロビン減少(雌)
200 以上 (F0 : 13.6、F1 : 16.1)	(毒性所見なし)	MCV 減少(雄)
100 以上 (F0 : 6.9、F1 : 7.9)		MCV 減少(雌)

⑧ 生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雄、各群 12～13 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 1,000 ppm (0 又は 32mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 12 週間飲水投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 24 に示す。

未投与の雌と交配させたところ、受精能に有意な変化はみられなかった。(参照 113 (Bataineh et al. 1997))

表 24 生殖毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
1,000 (32)	体重減少、精巣、精嚢及び包皮腺の絶対重量減少、性行動（マウント回数の減少、射精率の低下、射精潜時及び射精後インターバルの延長）及び攻撃行動（側臥位（lateralization）の回数、ほかの雄ラットとのボクシング及びファイト回数、腹見せ回数の減少）への影響

⑨ 生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

Swiss アルビノラット（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、31、60 又は 75mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 20 日間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 25 に示す。

肉眼検査において、内臓に影響はみられなかった。(参照 114 (Kanojia et al. 1996))

表 25 生殖・発生毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (75)	性周期の延長	頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延、胸部及び腹部の皮下出血斑増加、曲尾及び短尾の増加
500 以上 (60)	黄体数減少、着床数減少、着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	尾骨の骨化遅延
250 以上 (31)	体重増加抑制、吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増	(毒性所見なし)

	加、生存胎児数減少、血中及び胎盤中クロム濃度増加	
--	--------------------------	--

⑩ 生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

Druckrey ラット（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、250、500 又は 750 ppm（0、45、89 又は 124 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を交配前 3 か月間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 26 に示す。

受胎能が用量依存的に低下した。肉眼検査において、内臓に影響はみられなかった。（参照 115（Kanojia et al. 1998））

表 26 生殖・発生毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (124)	—	—
500 以上 (89)	体重増加抑制、最終体重低値、胎盤重量減少、吸収胚数の増加、一腹当たりの生存胎児数減少、黄体数及び着床数の減少	曲尾及び短尾の増加、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延、頭臀長の短縮
250 以上 (45)	性周期の延長、着床前及び着床後胚損失率の増加、血中、胎盤中、胎児中、肝臓中及び腎臓中クロム濃度増加、クロムの親動物から胎盤への移行（胎盤／血液濃度比）及び胎盤から胎児への移行（胎児／胎盤濃度比）の増加	胎児体重減少、下垂手（drooping wrist）、胸部及び腹部の皮下出血斑、尾骨の骨化遅延

⑪ 生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0 又は 25 ppm）を妊娠 9.5～14.5 日まで飲水投与した。妊娠 20 日目に一部（n=5）のラットから胎盤を採取し、胎盤に含まれる総クロム量を測定した。別のラット（n=5）

には F1 ラットを出産させ、F1 雌ラットから出生後 1 日目で卵巣を採取し、各種解析を行った。残りのラット (n=5) には F1 ラット出産後、通常の飲食を与え飼育し、F2 ラットを出産させた。その際、F1 ラットの妊娠率及び産児数を測定した。

妊娠期の六価クロムの投与は胎盤に含まれるクロム濃度を増加させた。また、F1 雌ラットの p53、p27、Bax 及びカスパーゼ-3 タンパク質をアップレギュレーションし、p53-SOD-2 共局在化 (colocalization) を増加させることによって、生殖細胞アポトーシスを増加させた。生殖細胞嚢胞 (germ cell cyst) の分解を促進させ、原始卵胞の集合及び一次卵胞の遷移を促進させた。タンパク質 p-AKT、p-ERK 及び XIAP をダウンレギュレーションした。

六価クロムは、F1 雌ラットにおいて、早期の生殖系老化及び産児数の減少を促した。(参照 116 (Sivakumar et al. 2014))

⑫ 生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

SD ラット (雌、各群 25 匹) に重クロム酸カリウム (0 又は 25 ppm) を妊娠 9.5~14.5 日まで飲水投与し、経胎盤移行を通じて胎児にばく露させる試験が行われた。胎齢 (ED : embryonic day) 15.5 日及び 17.5 日の胎児、並びに生後 1 日、4 日及び 25 日の幼児から血液及び卵巣を摘出し、様々な解析を行った。

六価クロムの妊娠期の投与は、F1 雌ラットにおいて、TUNEL 法によって陽性を示した生殖細胞/卵母細胞アポトーシスを増加させ、生殖細胞巢 (GCN : germ cell nest) 分解を促進させた。ED15.5 日及び ED17.5 日の胎児では、GCN はより小さな細胞巢に分解され、特に体細胞による生殖細胞の間への透過が、より顕著にみられた。また、ヒトの早期閉経 (premature ovarian failure) マーカーである Xpnpep2 が、GCN 分解の際に増加したが、卵胞生後発育の際には減少した。

六価クロムは、F1 雌ラットにおいて、Xpnpep2 を標的とすることで GCN 分解を促進させ、閉鎖卵胞数を増加させた。(参照 117 (Banu et al. 2015))

<参考>

上述の生殖毒性試験のほか、生殖・発生毒性に関連する知見を以下に示す。

⑬ 卵巣への影響に関する試験 (マウス、飲水投与)

Swiss アルビノマウス (雌、各群 30 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、60、120 又は 180 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾)

を 20 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 27 に示す。

また、マウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、0.05、0.5 又は 5 ppm）を 90 日間飲水投与する試験において、卵巢組織の電子顕微鏡検査が行われた。5.0 ppm（1.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日³⁾）投与群で微細構造の変化（二層化した卵胞細胞の細胞膜の崩壊、間質細胞における絨毛ミトコンドリアの変性、脂肪滴の減少等）がみられた。

著者らは、間質細胞でみられた変化は脂質合成能の低下に由来し、これがステロイドホルモン産生の低下を招く可能性があるとしている。（参照 118 (Murthy et al. 1996)）

ATSDR（2012）は、電子顕微鏡検査でみられたこれらの変化の毒性学的意義は不明なままであるとしている（参照 26 (ATSDR 2012)）。

表 27 卵巢への影響に関する試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
750 (180)	閉鎖卵胞数の増加、間質のうっ血、性周期の延長
500 以上 (120)	個体当たりの卵子数の減少
250 以上 (60)	種々の成熟段階にある卵胞数の減少

⑭ 精巣への影響に関する試験（マウス、混餌投与）

BALB/c マウス（雄、各群 7 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、16、28 又は 63 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 7 週間（35 日間ばく露）混餌投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 28 に示す。

精巣重量及び精巣上皮重量への影響はみられなかった。（参照 119 (Zahid et al. 1990)）

表 28 精巣への影響に関する試験（マウス）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (63)	—

200 以上 (28)	精巣上体の精子数の減少、精子の形態学的異常
100 以上 (16)	精細管の変性、精細管当たりの精祖細胞数の減少（又は欠如）、休止精母細胞（resting spermatocyte）数の増加

⑮ 精巣への影響に関する試験（ラット、強制経口投与）

Charles Foster ラット（雄、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム(VI) (0、20、40 又は 60 mg Cr(VI)/kg 体重/日) を 90 日間強制経口投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 29 に示す。

精原細胞数は投与による影響を受けなかった。(参照 120 (Chowdhury and Mitra 1995))

表 29 精巣への影響に関する試験（ラット）

投与群 mg Cr(VI)/kg 体重/日	雄
60	休止精母細胞（resting spermatocyte）数減少、精巣内コレステロール増加、精巣内アスコルビン酸減少
40 以上	体重増加抑制及び最終体重低値、精巣絶対重量、ライディッチ細胞数及び精細管の径減少、精巣 DNA 及び RNA 低下、パキテン期精母細胞数及び第 7 期精子細胞数減少、コハク酸デヒドロゲナーゼの精巣内活性低下
20 以上	精巣タンパク減少、精巣内アスコルビン酸増加※、 3β - Δ^5 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及び血清テストステロンの減少

※最高用量群では有意に減少した。

⑯ 授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雌、各群 18 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 200 mg/L (0 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を授乳期に飲水投与し、雌の児動物に生後 1 日から 21 日まで経授乳ばく露させる試験が行われた。また、自然に不死化したラット顆粒膜細胞株（SIGC）を培養し、12.5 μ mol/L の重クロム酸カリウム(VI)を加え、mRNA 発現を調べた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 30 に示す。

六価クロムの授乳期投与は、児動物の性成熟遅延及び卵巣のステロイド産生障害をもたらした。(参照 121 (Banu et al. 2008))

表 30 授乳期投与毒性試験（ラット）

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
200 (24)	ステロイドホルモン ⁷⁾ 減少、成長ホルモン及びプロラクチン減少、卵胞刺激ホルモン増加、発育遅延、性周期延長
12.5 μmol/L (<i>in vitro</i>)	ステロイド産生系酵素タンパクの mRNA 発現減少

⑰ 授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雌、各群 12 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI) (0、50 又は 200 ppm (0、6 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を授乳期に飲水投与し、雌の児動物に生後 1 日から 21 日まで経授乳ばく露させる試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 31 に示す。

六価クロムの授乳期投与は、児動物子宮の抗酸化系酵素活性を下げ、酸化ストレスを誘発し、性成熟遅延、ステロイド及び性腺刺激ホルモン値の変動をもたらした。(参照 122 (Samuel et al. 2011))

表 31 授乳期投与毒性試験（ラット）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
200 (24)	子宮重量減少
50 以上 (6)	体重減少、血清及び子宮のクロム濃度増加、発育遅延、性周期延長、子宮の抗酸化酵素 ⁸⁾ 減少、子宮の酸化剤 ⁹⁾ 増加、ステロイドホルモン ⁷⁾ 減少

⑱ 授乳期投与毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 5 匹）の母動物に重クロム酸カリウム(VI) (0、50、100 又は 200 ppm) を授乳期に飲水投与し、雌の児動物に生後 1 日から 21 日まで経授乳ばく露させる試験が行われた。生後 25、45 及び 65 日目の F1

⁷⁾ テストステロン、エストラジオール及びプロゲステロン

⁸⁾ SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)

⁹⁾ 過酸化水素及び過酸化脂質

雌ラットから血液及び卵巣を採取し、各種解析を行った。また、生後 23～26 日目の F1 雌ラットから卵巣を採取し、顆粒膜細胞 (granulosa cell)、卵胞膜細胞 (theca cell) 及び SIGC における細胞質及びミトコンドリア抗酸化酵素の mRNA 発現を解析した。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 32 に示す。

六価クロムの授乳期投与は、F1 雌ラットにおいて卵胞閉鎖を促進させ、ステロイド産生を減少させた。(参照 123 (Stanley et al. 2013))

表 32 授乳期投与毒性試験 (ラット)

投与群 ppm	児動物
200	—
100 以上	
50 以上	閉鎖卵胞数の増加、顆粒膜細胞のアポトーシス、血漿及び卵巣の抗酸化酵素 ¹⁰⁾ 減少、血漿及び卵巣の GST 及び酸化剤 ⁹⁾ 増加、ステロイドホルモン ⁷⁾ 減少、
(<i>in vitro</i>)	細胞質及びミトコンドリア抗酸化酵素の mRNA 発現減少

⑨ その他の生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)

Wistar ラット (性別不明、各群 8 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、6.25 又は 12.5 mg/kg 体重/日 (0、2.2 又は 4.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を生後 4 日目から 10 日間強制経口投与する試験が行われた。全てのラットは生後 15 日目にと殺した。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 33 に示す。

六価クロムの投与は、調査した全ての項目に影響を与え、その影響は用量依存的であった。(参照 124 (De Lucca et al. 2009))

表 33 その他の生殖毒性試験 (ラット)

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
12.5 (4.4)	体重増加抑制、尾部長短縮、下顎形成遅延、第 1 大臼歯の萌出遅延
6.25 以上 (2.2)	最終体重低値、頭殿長短縮、第 2 大臼歯の萌出遅延 (この投与群のみ)

¹⁰⁾ グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、SOD 及びカタラーゼ

⑳ その他の生殖毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

New Zealand ウサギ（雄、各群 6 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0 又は 5 mg/kg 体重/日（0 又は 3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日））を 10 週間強制経口投与する試験が行われた。

投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 34 に示す。（参照 125（Yousef et al. 2006））

表 34 その他の生殖毒性試験（ウサギ）

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	
5 (3.6)	体重減少、精巣及び精巣上体の相対重量減少、血漿テストステロン減少、精子への影響（精子生産数減少、精子濃度減少、死亡精子数の増加、総可動精子の減少等）、精漿中のチオバルビツール酸反応物質濃度増加、GST、AST 及び酸性ホスファターゼ活性低下

㉑ その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル（*Macaca radiata*）（雄、各群 3 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、1.7、3.4 又は 6.8mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 180 日間飲水投与する試験が行われた。

100 ppm 以上の投与群で、精巣上体管閉塞等の病理組織学的変化がみられた。（参照 126（Aruldhas et al. 2004））

㉒ その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル（*Macaca radiata*）（雄、各群 6 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾）を 180 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 35 に示す。

100 ppm 以上の投与群で、ライディッヒ細胞の過形成、精子形成異常等の病理組織学的変化がみられた。（参照 127（Aruldhas et al. 2005））

表 35 その他の生殖毒性試験（サル）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—

200 以上 (3.4)	
100 以上 (1.7)	精巣相対重量減少、精巣の抗酸化酵素 ¹¹⁾ 減少、グルコース-6-リン酸脱水素酵素減少、ヒドロキシルラジカル及び過酸化水素の増加

②③ その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム (VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 180 日間飲水投与する試験が行われた。

100 ppm 以上の投与群で、精巣上体の基底細胞でのリポフスチンの蓄積等の病理組織学的変化がみられた。(参照 128 (Arulldhas et al. 2006))

②④ その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム (VI) (0、50、100、200 又は 400 ppm (0、0.8、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾)) を 180 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 36 に示す。(参照 129 (Subramanian et al. 2006))

表 36 その他の生殖毒性試験（サル）

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—
200 以上 (3.4)	精巣及び精漿の GSH 減少
100 以上 (1.7)	精子数及び精子運動量の減少、精巣及び精漿の SOD 及びカタラーゼ活性低下、精巣及び精漿の過酸化水素増加
50 (0.8)	(毒性所見なし)

¹¹⁾ SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ

(5) 免疫毒性試験

① 3週間免疫毒性試験（ラット）

F344 ラット（性別不明）にクロム酸カリウム(VI) (0 又は 100、200 mg Cr(VI)/L) を3週間飲水投与して脾臓細胞への影響を調べた。

マイトジェンのコンカナバリン A (Concanavalin A) 及びリポ多糖 (Lipopolysaccharide) に対するそれぞれ T-リンパ球及び B-リンパ球の増殖性反応が、対照群の脾臓細胞と比べて上昇した (200 mg Cr(VI)/L 投与群では、コンカナバリン A は減少し、リポ多糖は有意ではなかった。)

クロム (100 mg Cr(VI)/L) を10週間投与したラットの脾臓細胞に更にクロム (0.1 mg Cr(VI)/L) を添加したところ、マイトマイシン C (Mitomycin C) に対する増殖性反応は、クロムを添加されない系と比べ 5 倍亢進した。

著者らは、これらの増殖性反応の亢進は、クロムによって感作が誘発されたことを示しているかもしれないとしている。(参照 130 (Snyder and Valle 1991))

(6) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 試験

六価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 37 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陽性及び陰性であった。酵母を用いた前進突然変異試験等は陽性であった。ヒトリンパ球細胞やチャイニーズハムスター卵巣由来細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験及び形質転換試験は陽性であった。ヒト細胞やマウス細胞において DNA-タンパク架橋及び DNA-DNA 架橋が形成された。

表 37 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	<i>Escherichia coli</i> DNA	ND	陰性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
前進突然変異	クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow and Xu 1989
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	Puc 19 plasmid DNA	ND	陽性	Kortenkamp et al. 1996b
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	乳頭腫ウイルス	ND	陽性	Kowalski et al. 1996

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
DNA ポリメラーゼ停止 (arrest)	重クロム酸ナトリウム	PSV2neo-based plasmid DNA	陽性	陰性	Bridgewater et al. 1994b、 1998
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	<i>Bacillus subtilis</i>	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、 Nakamuro et al. 1975
SOS 反応誘導	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陽性	Olivier and Marzin 1987
SOS 反応誘導	クロム酸クロム、 重クロム酸カリウム、 三酸化クロム	<i>E. coli</i> AB1157、 GC2375、UA4202、 PQ30	ND	陽性	Llagostera et al. 1986
復帰突然変異	重クロム酸カリウム、 クロム酸カリウム、 クロム酸ナトリウム	<i>E. coli</i> WP2、 Hs30R、B/rWP2	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、 Nakamuro et al. 1978、 Venitt and Levy 1974
復帰突然変異	三酸化クロム、 重クロム酸ナトリウム	<i>E. coli</i> WP2/pKM101、WP2 uvrA/pKM101	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム 二水和物	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム 二水和物	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA100、 TA98	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	ND	陽性	De Flora 1978
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA92	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1978	ND	弱陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	陰性	弱陽性	Nakamura et al. 1987
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	陽性	陽性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA98	陰性	弱陽性	Venier et al. 1982

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA102	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム、 クロム酸カリウム、 クロム酸カルシウム、 クロム酸アンモニウム、 三酸化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA100	陰性	陰性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム、 クロム酸カリウム、 クロム酸カルシウム、 クロム酸アンモニウム、 三酸化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	ND	陽性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陽性	Haworth et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537	ND	陽性	Haworth et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1537、 TA1538	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535 pSK1002	陽性	陽性	Yamamoto et al. 2002
復帰突然変異	三酸化クロム、 重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA2638	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
遺伝子変換	三酸化クロム	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982、 Singh 1983
復帰突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Singh 1983
有糸分裂交差	三酸化クロム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick- Sobol et al. 2006
遺伝子変換	重クロム酸カリウム	<i>Shizosaccharomyces pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
前進突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
トリ (Chickens)					
DNA 損傷 (架 橋)、 DNA 鎖切断、 DNA-タンパク 架橋	クロム酸ナトリウム	胚 (chick embryos)	ND	陽性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA-タンパク 架橋、 DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	ND	陽性	Fornace et al. 1981

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト気管支上皮細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
一本鎖切断	クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Depault et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000
DNA 二本鎖切 断	クロム酸ナトリウム	ヒト皮膚線維芽細胞 (GM03440 細胞)	ND	陽性	Ha et al. 2003、2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Holmes et al. 2006
有糸分裂崩壊	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006a
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支上皮細胞 (BEP2D 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006b
DNA ポリメ ラーゼ停止、 DNA-DNA 架橋	クロム酸ナトリウム	ヒト肺線維芽細胞	ND	陽性	Xu et al. 1996
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線 維芽細胞	ND	陽性	Li Chen et al. 2009
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養皮膚細胞	ND	陽性	Li Chen et al. 2012
姉妹染色分体交 換、 染色体異常	三酸化クロム、 臭素酸亜鉛、 クロム酸カルシウム、 クロム酸カリウム	チャイニーズハムスタ ー肺 DON 細胞	ND	陽性	Koshi 1979、 Koshi and Iwaski 1983
染色体異常、 DNA 断片化	クロム酸ナトリウム	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞	ND	陽性	Blankenship et al. 1997
DNA 断片化、 DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細 胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
染色体異常	クロム酸カルシウム	マウス胚線維芽細胞	ND	陽性	Sugiyama et al. 1986a
不定期 DNA 合 成	重クロム酸カリウム	マウス A18BcR 細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換、 染色体異常	重クロム酸カリウム	マウス胎児初代培養細 胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト胃粘膜	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト末梢血リンパ球	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
二本鎖切断	クロム酸ナトリウム	ヒト線維芽細胞	ND	陽性	Ha et al. 2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線 維芽細胞	ND	陽性	Wise et al. 2002、2004
染色体異常	重クロム酸カリウム	チャイニーズハムスタ ー卵巣細胞	ND	陽性	Seoane and Dulout 1999
染色体異常	重クロム酸カリウム、 クロム酸カリウム、 三酸化クロム	マウス FM3A 乳癌細胞	ND	陽性	Umeda and Nishimura 1979
形質転換	クロム酸カリウム	ラット肝上皮細胞	ND	陽性	Briggs and Briggs 1988

ND：データなし

(参照 26 (ATSDR 2012))

② *in vivo* 試験

六価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 38～表 40 に示す。

ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験及び DNA 損傷試験は陽性のものも陰性のものもあった。マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であった。マウスに強制経口投与した DNA 損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験及び DNA 損傷試験は陽性であった。

表 38 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	重クロム酸カリウム、 重クロム酸ナトリウム、 三酸化クロム、 クロム酸カルシウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Gava et al. 1989b、 Rasmuson 1985、 Rodriguez-Arnaiz and Martinez 1986、 Zimmering et al. 1985
遺伝子突然変異	三酸化クロム	キイロショウジョウバエ	陽性	Olvera et al. 1993
遺伝子突然変異	重クロム酸カリウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Kaya et al. 2002
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Amrani et al. 1999
染色体異常	ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Sarto et al. 1982
染色体異常	ステンレス溶接煙	ヒトリンパ球	陰性	Husgafvel- Pursiainen et al. 1982
姉妹染色分体 交換	クロムめっき、 ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Lai et al. 1998、 Sarto et al. 1982、 Stella et al. 1982
DNA 鎖切断、 デオキシングア ノシン酸化損 傷	重クロム酸製造	ヒトリンパ球	陰性	Gao et al. 1994
姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya et al. 1991
姉妹染色分体 交換、 DNA 鎖切断	溶接煙	ヒトリンパ球	陽性	Werfel et al. 1998
染色体異常	溶接煙	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Halasova et al. 2008
姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya 1986

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
小核	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Vaglenov et al. 1999
小核	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Benova et al. 2002
小核	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陽性	Benova et al. 2002
染色体異常、 姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Benova et al. 2002
DNA 鎖切断	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Gambelunghe et al. 2003
染色体異常、 姉妹染色分体 交換	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陰性	Benova et al. 2002
姉妹染色分体 交換	電気クロムめっき	ヒト全血細胞	陽性	Wu et al. 2001
染色体異常、 小核	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Balachandar et al. 2010
小核	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Medeiros et al. 2003a
DNA-タンパク 架橋	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2011
小核	クロム酸カリウム	多染性赤血球	陽性	LeCurieux et al. 1992
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肺 (気管内投与)	陽性	Izzotti et al. 1998
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓 (気管内投与)	陰性	Izzotti et al. 1998
DNA-タンパク 架橋	クロム酸カリウム	ラット、肝臓 (経口投与)	陽性	Coogan et al. 1991a
DNA-タンパク 架橋	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓、腎臓、肺核 (腹腔内投与)	陽性	Tsapalos et al. 1983b
不定期 DNA 合成	クロム酸カリウム	ラット、肝細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	B6C3F1 マウス、BALB/c マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2007
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	am3-C57BL/6 マウス、赤 血球 (経口投与)	陽性	NTP 2007
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	BDF1 マウス、骨髄細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (強制経口投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 母マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 母マウス、骨髄 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髄 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与による 経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与による 経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの飲水投与による 経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの飲水投与による 経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの腹腔内投与による 経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの腹腔内投与による 経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸ナトリウム 二水和物	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの腹腔内投与による 経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血 細胞 (母マウスの腹腔内投与による 経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	マウス、リンパ球	陽性	Devi et al. 2001
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、 Wild 1978
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1996
DNA 損傷	クロム酸カリウム	マウス、末梢血リンパ球	陽性	Wang et al. 2006
小核	クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
染色体異常	三酸化クロム	マウス、骨髄細胞 (強制経口投与)	陽性	Sarkar et al. 1993
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1998
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、1998
小核	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Chorvatovicova et al. 1993、 Wronska-Nofer et al. 1999
優性致死	重クロム酸カリウム	マウス (腹腔内投与)	陽性	Paschin et al. 1982
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞、腎細胞 (腹腔内投与)	陽性	Ueno et al. 2001
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、脾臓細胞、肺細胞、 脳細胞 (腹腔内投与)	陰性	Ueno et al. 2001

(参照 26 (ATSDR 2012))

表 39 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 欠失	重クロム酸 カリウム	C57BL/6J <i>pun/pun</i> 雌 マウス (20 日齢の児マウス)	交配後 10.5~20.5 日、 12.5、25 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陽性 (用量反応)	Kirpnick- Sobol et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細胞、 胎児の末梢血細胞)	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日 ¹²⁾ 、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細胞、 胎児の末梢血細胞)	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日 ¹²⁾ 、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髄細胞、末梢血細胞)	20 日間、3、6 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	BDF1 雌雄マウス	210 日間、雌：1.4~ 140、雄：1.65~165 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss-Webster マウス (骨髄細胞)	48 時間、0.2~3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ¹²⁾ 、 飲水投与	陰性	Mirsalis et al. 1996*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	B6C3F1 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8~8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	疑陽性	NTP 2007*

¹²⁾ 飲水/混餌投与量に対する亜急性/亜慢性/慢性ばく露のデフォルト補正因子
(EFSA SC (2012)) を用いて算出 (参照 25 (EFSA 2014))。

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	BALB/c 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8~8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陰性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	am3-C57BL/6 雄マウ ス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8~8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陽性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	B6C3F1 マウス (末梢血細胞)	3 か月間、3.1~27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	NTP 2007*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髓細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	クロム酸 カリウム	MS/Ae 雄マウス、CD- 1 雄マウス (骨髓細胞)	単回、5.3~85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与	陰性	Shindo et al. 1989*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	Swiss マウス (白血球)	単回、0.21~26.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与 (投与から 24 時間~2 週間後に分析)	陽性 (用量反応)	Devi et al. 2001*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	Swiss マウス (末梢血リンパ球)	1 日又は 5 日、8.8~ 35.4 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、強制経口投与	陽性 (用量反応)	Wang et al. 2006*
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、腎 臓、膀胱、肺、脳、骨 髄)	単回、85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強 制経口投与 (投与から 3~24 時間 後に分析)	陽性	Sekihashi et al. 2001

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(参照 25 (EFSA 2014))

表 40 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
突然変異	クロム酸 カリウム	LacZ トランスジェ ニック MutaTM 雄 マウス (肝臓、骨髓細胞)	2 回 (24 時間間隔)、 10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (2 回目の投与後 1、7 日後に採取)	陽性	Itoh and Shimada 1998*
突然変異	重クロム酸 カリウム	C57BL/6 Big Blue マウス (肺、腎臓、肝臓)	単回、6.75 mg Cr(VI)/kg 体重/日、気管内投与 (遺伝子発現に 4 週間)	陽性 (肺、腎臓) 陰性 (肝臓)	Cheng et al. 2000

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
優性致死 (着床後胚 損失頻度)	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッド雄マウ ス	・単回、0.18～7.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 ・21日間、0.35、0.71 mg Cr(VI)/kg 体重/日、 腹腔内投与 (受胎後 12～14 日に妊娠 マウスをと殺)	陽性	Paschin et al. 1982*
小核	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッドマウス (骨髄細胞)	単回、0.35～3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 (投与から 24～72 時間 後に分析)	陽性	Paschin and Toropzev 1982
小核	クロム酸 カリウム	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2回 (24時間間隔)、8.0 ～13.4 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1996*
小核	クロム酸 カリウム	NMRI マウス (骨髄細胞)	2回 (24時間間隔)、3.2 ～13.0 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Wild 1978*
小核	クロム酸 カリウム	MS/Ae 雄マウス、 CD-1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、2.7～21.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Shindo et al. 1989*
小核	クロム酸 カリウム	LacZ トランスジェ ニック MutaTM 雄 マウス (末梢血赤血球)	2回 (24時間間隔)、 10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1997*
小核	クロム酸 カリウム	MS マウス、ddY マ ウス (骨髄細胞)	単回、3.3～13.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Hayashi et al. 1982
小核	重クロム酸 カリウム	BALB/c マウス (骨髄細胞)	単回、20.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	Wronska -Nofer et al. 1999*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細 胞、胎児の肝臓、末 梢血細胞)	単回 (妊娠 17 日目)、 17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (妊娠 18 日目にと殺)	陽性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 ナトリウム 二水和物	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細 胞、胎児の肝臓、末 梢血細胞)	単回 (妊娠 17 日目)、 17.4 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (妊娠 18 日目にと殺)	陽性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	De Flora et al. 2006*
染色体異常	重クロム酸 カリウム	Sprague-Dawley ラ ット (骨髄細胞)	単回、0.88～3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Patlolla et al. 2008

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	クロム酸 カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、 腎臓、膀胱、肺、 脳、骨髄)	単回、32.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 3~24 時間後 に分析)	陽性 (胃、結腸、膀 胱、肺、脳) 陰性 (肝臓、腎臓、骨 髄)	Sekihash i et al. 2001
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸 カリウム	雄マウス (肝臓、腎臓、脾 臓、肺、脳)	単回、20 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 15 分、3 時 間後に分析)	陽性 (肝臓、腎臓) (投与 15 分後) 陰性 (脾臓、肺、脳)	Ueno et al. 2001*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(参照 25 (EFSA 2014))

③ その他

六価クロムの影響を評価するため、未分化及び分化 Caco-2 細胞 (ヒト結腸癌由来小腸上皮細胞様細胞) を六価クロム、過酸化水素又はロテノンで 2~24 時間処理した。未分化 Caco-2 では細胞毒性濃度で 3 種ともに 8-OHdG 及び γ -H2AX 免疫染色を増加させたが、24 時間処理の非細胞毒性濃度では 8-OHdG のみを増加させた。分化 Caco-2 は未分化 Caco-2 より細胞毒性及び DNA 障害により抵抗性があり、アポトーシスマーカーである p53 やアネキシン V (annexin V) に変化はみられなかった。しかし、六価クロムは小胞体ストレスタンパク ATF6 (Activating transcription factor 6) の核内への用量依存的移行を誘導した。六価クロムは強い細胞毒性濃度でのみ CHO-K1 細胞における小核形成頻度を増加させた。陽性対照のマイトマイシン C に比べ、六価クロムは軽度な細胞毒性濃度で A549 細胞での小核形成頻度を僅かに増加させた。この結果は、六価クロムの遺伝毒性は細胞毒性濃度に関連しており、H2AX リン酸化は Caco-2 細胞の増殖における酸化的 DNA 障害よりも高い濃度で起こることを示している。

著者らは、*in vitro* での六価クロムの遺伝毒性は低濃度では主に酸化によるものと考えられるとしている。(参照 131 (Thompson et al. 2012c))

SKH-1 無毛マウス (雌、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、5 又は 20 mg Cr(VI)/L (0、1.2 又は 4.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 9 か月間飲水投与し、六価クロムによる DNA 損傷を評価した。

前胃、腺胃及び十二指腸では、六価クロム投与による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加はみられなかった。また、皮膚、前胃、腺胃及び十二指腸に腫瘍はみられず、肺での腫瘍の増加もみられなかった。

対照群マウスの前胃、腺胃及び十二指腸から細胞を分離し、1.6 mM Cr(VI)の六価クロムにばく露させた *in vitro* 試験において、全ての臓器で、六価クロムばく露による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加がみられた。

著者らは、六価クロムが *in vitro* 試験において消化管細胞に誘発した遺伝毒性及び DNA 酸化損傷の潜在的な能力は、六価クロムを飲水投与した *in vivo* 試験においては完全に失われていたとしている。(参照 132 (De Flora et al. 2008))

Wistar ラット (雌、各群 6 匹) に六価クロム又は *N*-ニトロソジメチルアミン (NDMA : *N*-nitrosodimethylamine) を表 41 のような投与群を設定して、15 日間飲水投与する試験が行われた。摘出した肝臓組織に含まれる NDMA 代謝物である DNA 付加体 (O6-メチルグアニン (O6-MeG)) を生物指標として用い、解析を行った。また、CYP2E1 酵素活性及び GSH 値を測定した。

表 41 用量設定

群	Cr(VI) (mg/L)	NDMA (mg/L)
①	0	0
②	5	0
③	20	0
④	0	0.5
⑤	5	0.5
⑥	20	0.5
⑦	0	1.5
⑧	5	1.5
⑨	20	1.5

六価クロムのみの投与により CYP2E1 酵素活性に変化はなかったが、GSH 値は減少した。NDMA (0.5 mg/L) 及び Cr(VI) (20 mg/L) に共ばく露されたラットの肝臓組織中の O6-MeG 形成は、最大 0.45 $\mu\text{mol/mol}$ グアニンまで上昇し、NDMA (1.5 mg/L) のみを投与したグループより有意に高かった。また、NDMA (0.5 mg/L) 及び Cr(VI) (20 mg/L) に共ばく露されたラットの肝臓組織中の GSH 値は 4.32 mg/mg protein であり、NDMA (1.5 mg/L) のみを投与した群より有意に低かった。

著者らは、六価クロムは NDMA による O6-MeG 形成を相乗的に増進させ、DNA 損傷及び発がんの可能性をより一層上昇させると考えられるとし

ている（参照 133（Ma et al. 2015））。

<三価クロム>

④ *in vitro* 試験

三価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 42 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験はほぼ陰性であった。ヒトリンパ球細胞やチャイニーズハムスター卵巣由来細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験等は多くの試験で陰性であった。

表 42 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク架橋	塩化クロム	<i>E. coli</i> DNA	ND	陽性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	塩化クロム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
複製分析：ヌクレオチドの取り込み増加	塩化クロム	バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
前進突然変異	塩化クロム	<i>E. coli</i> バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
DNA ポリメラーゼ停止 (arrest)	塩化クロム	PSV2neo TS DNA	ND	陽性	Bridgewater et al. 1994b
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	硫酸クロム、 硫酸カリウムクロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
DNA 修復	塩化クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Matsui 1980、 Nakamuro et al. 1978、 Nishioka 1975
DNA 修復	硝酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
DNA 修復	酢酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
遺伝子突然変異	cis-ジクロロビス(2,2'-ビ ピリジル)クロム	<i>E. coli</i>	ND	陽性	Sugden et al. 1990
遺伝子突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陰性	陰性	NTP 2008b
SOS 反応誘導	塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	<i>E. coli</i> AB1157 GC275、VA4202、 PQ30	ND	陰性	Llagostera et al. 1986

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
SOS 反応誘導	塩化クロム六水和物	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陰性	Olivier and Martin 1987
SOS 反応誘導	塩化クロム、 硝酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	陰性	Venier et al. 1989
SOS 反応誘導	酢酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	弱陽性	Venier et al. 1989
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム、 塩基性硫酸クロム、 クロムミョウバン、 クロム鉄鉱	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1537、 TA1538	陰性	陰性	De Flora 1981、 Petrilli and De Flora 1978b
復帰突然変異 (塩基対置換)	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA102	陰性	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	塩化クロム 六水和物、 硝酸クロム一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	ピコリン酸クロム 一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA104、 TA100、TA1535、 TA97、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	2,2'-ビピリジル (1,10-フ ェナンスロリン) クロム	<i>S. typhimurium</i> TA92、TA98、TA100	ND	陽性	Warren et al. 1981
復帰突然変異	ピコリン酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005
復帰突然変異	塩化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005
復帰突然変異	ナイアシン結合クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA97a、 TA98、TA100、TA102	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、pSK1002	陰性	陰性	Yamamoto et al. 2002
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
復帰突然変異、 有糸分裂交差	塩化クロム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Bronzetti et al. 1986
DNA 欠失	塩化クロム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick- Sobol et al. 2006
トリ (Chickens)					
DNA 損傷 (架 橋)、 DNA 鎖切断	硝酸クロム	胚 (chick embryos)	ND	陰性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA 損傷	塩化クロム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
不定期 DNA 合成	塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
DNA 断片化	塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
染色体異常	塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	ヒト白血球	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
染色体異常	塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	弱陽性	Stella et al. 1982
染色体異常	塩化クロム	ヒト白血球	ND	陰性	Sarto et al. 1980
姉妹染色分体交換	塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	陰性	Stella et al. 1982
染色体異常	酢酸クロム	チャイニーズハムスター V79 細胞	ND	陰性	Newbold et al. 1979
染色体異常	塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	シリアンハムスター胚細胞	ND	陰性	Tsuda and Kato 1977
染色体異常	塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	チャイニーズハムスター肺 DON 細胞	ND	陰性	Ohno et al. 1982
変異	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	弱陽性	Levis and Majone 1979
姉妹染色分体交換	塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陰性	Levis and Majone 1979、 MacRae et al. 1979、 Venier et al. 1982
突然変異	ピコリン酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (<i>hprt</i> 座)	ND	陽性	Coryell and Stearns 2006、 Stearns et al. 2002
突然変異	ナイアシン結合クロム	マウス L5178Y+/-リンパ腫細胞	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	ピコリン酸クロム	マウス L5178Y リンパ腫細胞	陽性	陽性	Whittaker et al. 2005
突然変異	塩化クロム	マウス L5178Y リンパ腫細胞	陰性	弱陽性	Whittaker et al. 2005
染色体異常	塩化クロム	マウス白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
染色体異常	硫酸クロム	マウス乳癌細胞	ND	陰性	Umeda and Nishimura 1979
マウス乳癌由来細胞 (Fm3A cells)					
染色体異常	塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	弱陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換	塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
不定期 DNA 合成	塩化クロム	マウス A18BcR 細胞	ND	陰性	Raffetto et al. 1977

ND：データなし

(参照 26 (ATSDR 2012))

⑤ *in vivo* 試験

三価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 43～表 45 に示す。
 ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陰性であった。職業性ばく露されたヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性であった。マウスに飲水投与、強制経口投与、混餌投与及び腹腔内投与した小核試験は陰性であった。

表 43 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	塩化クロム	キイロショウジョウバエ	陰性	Amrani et al. 1999
染色体異常	クロムミョウバン (主に硫酸クロム)	ヒトリンパ球	陰性	Hamamy et al. 1987
小核、 DNA-タンパク 架橋	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2008
DNA 架橋、 DNA-タンパク 架橋、 DNA 鎖切断	三酸化二クロム	ラット、肝臓、腎臓 (腹腔内投与)	陰性	Cupo and Wetterhahn 1985
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	F344/N ラット、骨髄 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 断片化	ナイアシン結合クロム	SD ラット、肝臓	陰性	Shara et al. 2005
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	B6C3F1 マウス (経口投与)	陰性	NTP 2008b
小核	ピコリン酸クロム 一水和物	B6C3F1 マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 欠失	塩化クロム	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	硫酸カリウムクロム十二 水和物	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	硫酸カリウムクロム十二 水和物	BDF1 マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006

(参照 26 (ATSDR 2012))

表 44 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	ピコリン酸 クロム	F344/N ラット (骨髄赤血球)	3回 (24時間間隔)、 19.4~310.7 mg Cr(III)/kg 体重/日、強制 経口投与	陰性	NTP 2010*
小核	ピコリン酸 クロム 一水和物	B6C3F1 マウス (末梢血赤血球)	3か月間、雄 2~1,419、 雌 1.7~1,090 mg Cr(III)/kg 体重/日、混餌 投与	陰性	NTP 2010*
小核	硫酸カリウ ムクロム 十二水和物	BDF1 マウス (骨髄細胞、末梢血細 胞)	7か月間、雄 165、雌 140 mg Cr(III)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	ピコリン酸 クロム	SD ラット (骨髄細胞)	単回、4.1~246 mg Cr(III)/kg 体重/日、経口 投与 (投与から 18~42 時間 後に分析)	陰性	Komoro wski et al. 2008
DNA 欠失 (pun reversion assay)	塩化クロム	C57BL/6J マウス (交尾後 17.5 日の胎 児)	375、750 mg Cr(III)/kg 体重/日、母マウスに飲水 投与	陽性	Kirpnick -Sobol et al. 2006*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(参照 25 (EFSA 2014))

表 45 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	塩化クロム	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2日間 (24時間間隔)、 20.5、41 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与	陰性	Itoh and Shimada 1996
小核、 DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ピコリン酸 クロム	CBA/Ca マウス (末梢血細胞、リン パ球、肝細胞)	単回、0.4 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 16、42 時間 後に分析)	陰性	Andersso n et al. 2007

(参照 25 (EFSA 2014))

(7) 発がんメカニズム

六価クロムの発がんメカニズムについては、DNA に直接的／間接的に作用する遺伝毒性メカニズム及び遺伝毒性が関与しない非遺伝毒性メカニズムが報告されている。非遺伝毒性メカニズムについては、メカニズムの解明試験が行われている知見が報告されている。

① 遺伝毒性 MOA

a. DNA に直接的／間接的に作用する MOA

六価クロムは、細胞内で、還元の間接体である不安定な五価及び四価クロムを経て、最終的に三価クロムに還元される。六価クロム自体は、DNA 又はその他の生体成分とはほとんど反応しないが、還元の過程で、還元剤特異的なチオールラジカル及び炭素系ラジカル、時に ROS を生産し、広範囲の DNA 損傷（付加体、架橋、酸化塩基、脱塩基部位、gaps 及び切断）及びその他の遺伝子変異（姉妹染色分体交換、マイクロサテライト不安定性、小核及び染色体異常）を誘発する。六価クロムのばく露による ROS 濃度の増加を示す報告は多く、ROS が p53 依存性細胞周期停止、アポトーシス、NF-κB の活性化、代謝酵素の発現等を促すことを示唆している。また、五価クロム及び四価クロム自体が強い酸化作用を持っており、反応性に富むペルオキシ中間体による水素引き抜き反応を通じて、DNA に酸化損傷を与える。また、六価クロムのエピジェネティックな作用として、トランスジェニックチャイニーズハムスターやヒトの肺癌細胞株で DNA メチル化及びヒストンメチル化の異常がみられ、六価クロムに職業性ばく露された肺癌患者では DNA メチル化の異常及び遺伝子抑制 (gene silencing) がみられている報告がある。代謝機能の攪乱をもたらす可能性のある六価クロムによるエピジェネティックな変化と発がん性との関連を示す証拠はいくつかあるが、決定的な研究はまだ行われていない。(参照 134 (Abreu et al. 2014))

六価クロムの代謝還元産物（フリーラジカル、五価クロム及び四価クロム）及び新たに生成された三価クロムは、ヒトや実験動物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、及び三価クロムと DNA の相互作用は、DNA の構造的損傷、機能障害及び細胞への影響をもたらす得る。DNA の構造的損傷には、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋形成、DNA 鎖間架橋形成、Cr-DNA 付加体の形成、染色体異常等が含まれる。(参照 14 (IPCS 2013))

六価クロムが細胞内で還元されることで生じた三価クロムは、DNA と結合することによって遺伝子損傷を誘発し、ゲノムに不安定性を与える。六価クロムの細胞内還元によって生じる遺伝子に対する構造的損傷は広範に及び、DNA 付加体形成、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋、酸化塩基形成、脱塩基部位の発生、DNA 鎖間架橋及び鎖内架橋等が知られる。この DNA 損傷が、DNA 複製及び転写の機能障害、細胞周期チェックポイントの異常、DNA 修復メカニズムの調節異常、マイクロサテライト不安定性、炎症反応、

細胞の生存と死のバランスに関与する重要な調節遺伝子ネットワークの崩壊等につながり、これらの現象が六価クロムによる発がんの中心的な機序を与える。

六価クロムが誘発する細胞死への抵抗メカニズムには、異常な DNA 修復メカニズム、生存シグナル経路の調節異常及び転写カスケードの再編が関連していると考えられる。

著者らは、六価クロムのばく露後に生存を果たした細胞では、DNA 修復と生存シグナルのメカニズムが変化しているため、腫瘍に至る前がん状態の細胞が増殖し、最終的に腫瘍を形成すると考えられるとしている。(参照 81 (Nickens et al. 2010))

六価クロムの遺伝毒性作用について重要な点は、細胞内での六価クロムから三価クロムへの還元である。吸収された六価クロムの発がん性の MOA としては、以下の 2 通りの MOA が考えられる。

- 1) MOA 1 : 三価クロムに還元される過程で Cr-DNA 付加体の形成及びその他の DNA 損傷が起こることで変異原性をもたらす。
- 2) MOA 2 : 五価クロムに還元され、過酸化水素との反応によりヒドロキシラジカルが生成され、ROS 及び酸化ストレスが生じることで DNA 損傷を起こし変異原性をもたらす。

いずれの MOA も起こり得ると考えられ、六価クロムの遺伝毒性影響に寄与している。(参照 25 (EFSA 2014))

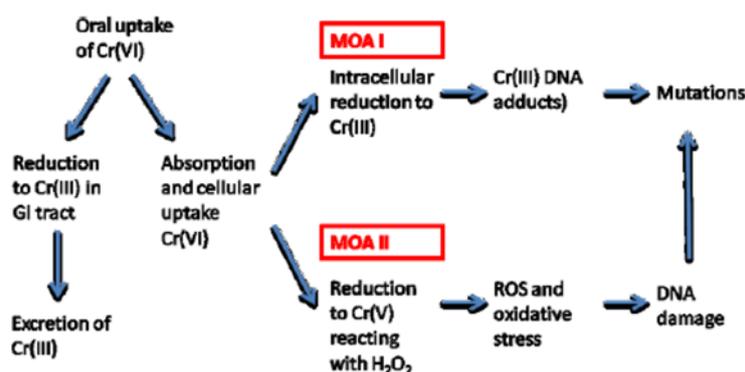


図 1 六価クロムの発がん性の MOA 案

(参照 25 (EFSA 2014)) より引用

b. DNA に直接的に作用する MOA

六価クロムの細胞内代謝は DNA 損傷を引き起こす可能性がある。六価クロムによる DNA 損傷の最も多い型は、Cr-DNA 付加体の形成であり、突然

変異と染色体切断をもたらす。

六価クロムは常在的に発現している輸送体を経由して体内に吸収され、普遍的に存在する細胞内の抗酸化物質によって代謝されることから、ヒトの消化器系の細胞でもがんを促進する Cr-DNA 付加体が形成されると予想される。広範な遺伝毒性とともに、六価クロムの様々な動物種 (multispecies) 及び様々な部位 (multisite) での発がん性は、六価クロムが飲料水からのばく露によってヒトに発がん性があると分類される大きな要因となる。様々な証拠が、六価クロムの発がん性における DNA 反応性変異メカニズムの重要性を示しており、ヒトの発がんリスクの線形低用量外挿を支持している。バイオアベイラビリティの評価及びキネティクスによる解析は、環境に存在する濃度でばく露された六価クロムは完全には胃内で解毒されず、10~20%は小腸で吸収され、遺伝毒性代謝が起こることを示している。直接変異原性 MOA 及び胃での解毒作用の不完全性は、六価クロム摂取による発がんリスクの低用量外挿 (low-dose extrapolation) における閾値の存在と相反することを示している。(参照 82 (Zhitkovich 2011))

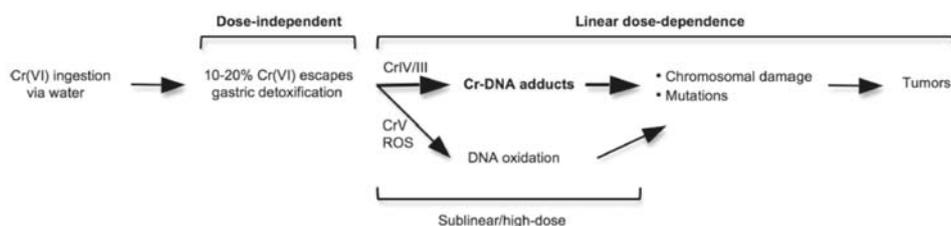


図2 飲水投与された六価クロムの遺伝毒性リスク

(参照 82 (Zhitkovich 2011)) より引用

経口ばく露された六価クロムは、胃内で還元されるが、その一部は還元による無毒化を逃れ、標的組織に到達する。六価クロムが一旦細胞に入ると、三価クロムに還元され、酸化ストレスの誘発を介した毒性が生じるとともに、クロムの還元中間体がタンパク質及びDNAと反応する。三価クロムはDNAと付加体を形成し、細胞変異に繋がるおそれがある。どのような量の六価クロムでも、細胞内に入れば、腫瘍形成を開始する潜在性を持っている。(参照 65 (Sun et al. 2015))

げっ歯類で、六価クロムによって誘発された消化管腫瘍が変異原性 MOA によるものかを解明するためにデータ解析を行った。その際に MOA フレームワークを通じて六価クロムの解析を進めた。

第一のステップとして、様々な遺伝毒性に関するデータを収集し、変異原

性を示す十分な証拠があると認められる基準を満たすか評価した。次に、動物実験において、発がんが変異原性 MOA を示しているか評価し、その結果はヒトにも適用することができるか評価した。レビューの対象となった文献の中で、MOA 解析に必要な様々な側面を、明確に網羅しているデータは少なかったことから、証拠の重み付け (WOE : weight of evidence) アプローチを用いて、不足したデータが最終的な結論に影響を与えるか評価した。

MOA フレームワークを用いて様々な文献を解析した結果、腫瘍形成で仮定した重要なステップは、DNA と六価クロムの相互作用を経由した三価クロムへの還元、突然変異誘発、細胞増殖及び消化管腫瘍の形成であることが考えられた。マウスの白血球では、経口投与によってみられた遺伝子変化 (DNA 一本鎖/二本鎖切断) は、用量依存的に増加した ($p < 0.05$)。この用量-反応解析の結果は、遺伝子変化及び発がんの因果関係を支持している。また、腫瘍形成に関与する DNA 付加体形成及び酸化損傷を示す機構的証拠も示されている。WOE は、六価クロムが変異原性 MOA を通じて作用しているとするものの妥当性を支持している。多数の *in vitro* 及び *in vivo* 変異原性試験において消化管以外の部位 (肝臓、骨髄等) で陽性を示していることから、六価クロムの飲水投与でみられたラットの口腔腫瘍とマウスの小腸腫瘍との部位一致に関するデータは不足しているが、最終的な結論に影響を与えるほどのものではないとした。六価クロムは生体 pH では、硫酸やリン酸と似た構造を示しており、ばく露部位から離れた部位へ影響を与えることができ、その際に細胞外の還元力及び細胞による吸収能が競い合う。さらに、六価クロムは、ほかの変異原性発がん性物質と類似した腫瘍プロファイルを示しており、それは腫瘍形成が組織部位、動物の種類及び性別にかかわらずみられることである。

したがって、EPA Cancer Guidelines は経口リスク評価を実施する上で、直線外挿法を採用することを推奨している。これは、六価クロムが直接的に DNA 変化を促した際に、MOA が直線的反応を示すためである。また、六価クロムは生殖細胞変異を促し、経胎盤ばく露を受けたマウスの発生中の胚では DNA 損傷を起こすことから、ADAFs (age dependent adjustment factors) を適用することが推奨される。(参照 135 (McCarroll et al. 2010))

② 非遺伝毒性 MOA

a. 発がんメカニズムの考察に関する知見

腸内組織における組織学的、生化学的、トキシコゲノミクス及び薬物動態学的データを収集するために、六価クロムの 90 日間飲水投与試験において得られたマウスの細胞を解析し、MOA 分析を行った。その結果、1) 小腸管

腔からの六価クロムの吸収、2) 絨毛に対する細胞毒性、3) 陰窩での再生性 (regenerative) の過形成、及び 4) 陰窩幹細胞の増殖による変異細胞のクローン性増殖からの腫瘍発生、という重大な事象を伴う非変異原性 MOA の存在が示唆された。

著者らは、腸内組織だけでなく、ほかの組織についても標的組織に特異的な MOA のデータを蓄積することができれば、より科学的に確かな六価クロムによる小腸発がんの MOA を評価することができるとしている。(参照 2 (Thompson et al. 2013))

in vivo での遺伝毒性強度が発がん強度と比較して弱い場合、遺伝毒性以外の MOA (例えば、内分泌かく乱又は再生性過形成) が作用し得る。経口ばく露された六価クロムについて、最新の *in vivo* 遺伝毒性及び発がん性データを評価した。多くの化合物では、発がん性及び遺伝毒性強度の対数値の比は 1 以上であったが、いくつかのデータセット (標的組織を含む。) の比は 1 未満であった。実際、六価クロムでの対数値の比は、非遺伝毒性の MOA を有すると考えられる 2 つの化学物質 (クロロホルム及びジエタノールアミン) の比と近い値であった。

著者らは、高濃度の六価クロムを飲水投与したげっ歯類で観察されたがんにおいて、遺伝毒性が重要な役割を果たしていないことを示唆しており、六価クロムに関する最近の MOA 及び有害転帰経路 (AOP : adverse outcome pathway) と一致しているとしている。この半定量的分析は、伝統的な MOA 及び AOP 分析を増強するために有用であるとしている。(参照 136 (Thompson et al. 2016b))

六価クロムの MOA をハイスループットスクリーニング (HTS : high-throughput screening) データ、*in vitro* データ及び *in vivo* データを基に解析した。HTS データの結果は、比較トキシコゲノミクスデータベースの *in vitro* データと一致していた。90 日間六価クロムを投与したマウスの、最も感受性の高い標的組織である十二指腸における、*in vivo* トランスクリプトミクス応答と *in vitro* 応答を比較した。六価クロムによって起こった細胞死/増殖の変化では両者は類似していたが、p53/DNA 損傷シグナル経路の変化では明らかな差がみられた。p53 経路の変化は、*in vitro* ではみられたが *in vivo* ではみられなかった。

著者らは、この結果は六価クロム誘発の小腸発がんは非変異原性 MOA であることを支持しているとしている。(参照 137 (Rager et al. 2017))

b. 発がん等メカニズム解明試験

(a) 90 日間飲水投与試験 (マウス)

NTP (2008) の試験と同等又はそれより低い濃度で、B6C3F1 マウス (雌、各群 5~20 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、0.3、4、14、60、170 又は 520 mg/L (0、0.024、0.32、1.1、4.6、11.6 又は 31.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 90 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾を表 46 に示す。

いずれの投与群の十二指腸及び口腔でも 8-OHdG の増加はみられなかった。

著者らは、飲料水中の六価クロムがマウスの小腸に酸化ストレス、絨毛細胞毒性及び陰窩過形成を起こし、それがマウスの小腸発がんの MOA である可能性を示唆するとしている。(参照 3 (Thompson et al. 2011))

表 46 90 日間毒性試験 (マウス)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520 (31.1)	十二指腸及び空腸の絨毛萎縮、十二指腸のアポトーシス
170 以上 (11.6)	十二指腸及び空腸の陰窩過形成及び絨毛固有層組織球浸潤、 血漿の GSH/GSSG 比低下
60 以上 (4.6)	十二指腸及び空腸の絨毛細胞質空胞化、口腔、腺胃、空腸及 び回腸の総クロム濃度増加
14 以上 (1.1)	十二指腸及び空腸の GSH/GSSG 比低下、十二指腸の総クロ ム濃度増加
4 以上 (0.32)	十二指腸のタンパク質カルボニル増加
0.3 (0.024)	(毒性所見なし)

Thompson ら (2011) と同じ試験において、更なるメカニズム解析を行った知見を以下に示す。

Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸の絨毛及び陰窩を病理組織学的及び遺伝学的に解析した。また、十二指腸上皮での感受性が高い腫瘍関連変異 (特に K-Ras コドン 12GAT 変異) の誘発を Allele-

competitive blocker PCR (polymerase chain reaction) を用いて検討した。

絨毛での細胞毒性は明らかで、細胞配列の崩壊、落屑、核異型及び変形 (blunting) がみられた。91 日目に解析した 60 mg/L 以上投与群で主に絨毛先端での異常核が有意に増加し、170 mg/L 以上投与群で小核が増加した。しかし、陰窩では、細胞分裂及びアポトーシス指標並びに異常核の形成に用量依存的な影響はみられず、これは六価クロムによる細胞毒性が絨毛に限定されていることを示している。六価クロムは、陰窩部分の面積の増加や陰窩腸上皮細胞の増加によって証明されるように、十二指腸陰窩での用量依存性細胞分裂反応を引き起こした。対照群での K-Ras コドン 12 GAT 変異は予測値よりも高かったが、六価クロムの投与に関連した K-Ras コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかった。用量依存的な K-Ras 変異頻度の増加、小核形成、細胞分裂及びアポトーシス指標の変化を伴わず、K-Ras 変異頻度がバックグラウンドレベルで高く、陰窩腸上皮細胞の用量依存的な増加がみられたことは、陰窩部分に遺伝毒性がないことと一致し、また MOA は持続する再生性細胞増殖の結果として、がん形成における変異の蓄積が関与していることとも一致している。(参照 4 (O'Brien et al. 2013))

Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩のクロム量を調査し、 γ -H2AX 免疫染色法によって DNA 損傷を調査した。

雌マウスの 180 mg Cr(VI)/L 投与群に十二指腸の絨毛変形 (blunting) 及び陰窩過形成がみられた。陰窩過形成の証拠として、陰窩腸上皮細胞数が 1.5 倍になり、陰窩が最大で 2 倍に延長していた。 γ -H2AX 免疫染色は絨毛で増加したが、陰窩では変化はみられなかった。蛍光 X 線分析顕微鏡では絨毛で陰窩よりクロム濃度が 30 倍以上高く、陰窩部分の平均クロム濃度はバックグラウンドより僅かに高いだけだった。絨毛では高濃度のクロムの存在及び γ -H2AX 免疫染色の増加にもかかわらず、形質転換を示す異常巣はみられなかった。

著者らは、この結果から、小腸発がんの MOA は小腸幹細胞でのクロムと DNA との直接反応ではなく、むしろ小腸絨毛の慢性的傷害及び陰窩過形成が関与した非変異原性メカニズムであることを示唆している。(参照 7 (Thompson et al. 2015a))

Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡、 γ

-H2AX 免疫染色法を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩を調査した。また、シクロホスファミドを小核誘発の陽性対照とした。

21 及び 180 mg Cr(VI)/L で陰窩腸上皮細胞数が増加したが、小核及び γ -H2AX 免疫染色は増加しなかった。反対にシクロホスファミド処理で陰窩小核及び γ -H2AX 免疫染色が定量的に増加した。蛍光 X 線分析顕微鏡で十二指腸絨毛に強いクロム蛍光がみられたが、陰窩にはみられなかった。

著者らは、六価クロムは小腸幹細胞のある場所で陰窩に影響を与えず、慢性的な絨毛傷害が代償的な陰窩腸上皮細胞の過形成を起こしたことを示しているとしている。(参照 8 (Thompson et al. 2015b))

Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子発現変動を解析した結果、発現変動遺伝子は酸化ストレス、細胞周期、脂質代謝及び免疫反応に関連する遺伝子であった。これらは、対応する飲水中の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)濃度における酸化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。また、今回の解析結果は、酸化ストレスと細胞毒性を初期重要事象としてとらえている MOA と一致している。

著者らは、六価クロムの慢性経口投与による小腸発がんの MOA は、慢性的な組織傷害性及び代償的な上皮細胞増殖であることを示唆している。(参照 5 (Kopec et al. 2012a))

Thompson ら (2011) と同じ試験において、六価クロムによって誘発されたマウス十二指腸の遺伝子発現パターンを 4 種の変異原性肝発がん性物質 (2-ニトロフルオレン、ジメチルニトロソアミン、4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン及びアフラトキシン B₁) と 4 つの非変異原性肝発がん性物質 (メタピリレン、ジェチルスチルベストロール、Wy-14643 及びピペロニルブトキシド) によって誘発されたラット肝遺伝子発現パターンとを比較した結果、六価クロム遺伝子応答は変異原性肝発がん性物質のパターンとは異なり、非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似していた。

著者らは、この結果は非変異原性 MOA を支持している腸に関するほかのデータと一致しているとしている。(参照 9 (Thompson et al. 2012a))

(b) 90 日間飲水投与試験 (ラット)

NTP (2008) の試験と同等又はそれより低い濃度で、F344/N ラット (雌、各群 5~15 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (0、0.3、4、60、170 又は 520 mg/L (0、0.02、0.2、3.6、8.7 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁵⁾) を 90 日間飲水投与する試験が行われた。

各投与群でみられた毒性所見⁴⁾ を表 47 に示す。

今回のラットの試験結果と Thompson ら (2011) のマウスの試験結果を比較した結果、ラットとマウスの口腔粘膜中のクロム濃度はほぼ同等であった。いずれの種でも十二指腸及び口腔の 8-OHdG の増加はみられず、還元型グルタチオン値は十二指腸で上昇し、空腸で減少した。また、十二指腸で組織球浸潤がみられた。GSH/GSSG 比は、ラットの十二指腸では低下せず、マウスの口腔では低下しなかった。

著者らは、六価クロム投与によるげっ歯類の消化管発がんは酸化ストレスが関与していると考えられるが、ほかの要因による可能性も考えられるとしている。(参照 138 (Thompson et al. 2012b))

表 47 90 日間毒性試験 (ラット)

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520 (24)	回腸の総クロム濃度増加
170 以上 (8.7)	十二指腸のアポトーシス及び陰窩過形成、空腸の絨毛組織球浸潤、血漿の GSH/GSSG 比低下、腺胃の総クロム濃度増加
60 以上 (3.6)	十二指腸の絨毛組織球浸潤、口腔及び空腸の GSH/GSSG 比低下、口腔、十二指腸及び空腸の総クロム濃度増加
4 以下 (0.2)	(毒性所見なし)
0.3 (0.02)	

Thompson ら (2012b) と同じ試験において、更なるメカニズム解析を行った知見を以下に示す。

Thompson ら (2012b) と同じ試験において、十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子発現変動を解析した結果、検出された発現変動遺伝子は酸化ストレス、細胞周期、細胞死及び免疫反応に関連する遺伝子であった。

これらは、対応する飲水中の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)による酸化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。マウスの結果 (Kopec et al. 2012a) と比較した結果、ばく露 91 日目にラットの十二指腸でみられた発現変動遺伝子はマウスの半分以下であり、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)濃度 170 mg/L 以上でばく露されたラットの組織中のクロム蓄積量もマウスの約半分であった。

著者らは、ラットとマウスの遺伝子発現変動の差異は、クロムの組織蓄積量の差と相関し、これらが腸腫瘍形成の有無を決定付ける一因となると考えられるとしている。(参照 6 (Kopec et al. 2012b))

六価クロムはげっ歯類に小球性貧血を起こす。Fe²⁺のみが十二指腸を移行すると考えると、高濃度の六価クロムは小腸管腔内で Fe²⁺を Fe³⁺に酸化し、鉄の吸収を妨害すると考えられる。

Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験において、十二指腸、肝臓、血清及び骨髄中铁濃度が用量依存的に減少した。十二指腸の遺伝子発現解析では鉄欠乏と一致した反応性を示し、二価金属輸送体 1 (DMT1 (遺伝子: *Slc11a2*)) 及びトランスフェリン受容体 1 (TFR1 (遺伝子: *Tfr1*)) が有意に誘導された。また、飲水中の六価クロム濃度 20 mg Cr(VI)/L 以上投与群ではラットのクロムの赤血球/血漿比率が増加した。これは還元能が飽和し、六価クロムが赤血球へ吸収されていることを示している。

著者らは、これらのデータは高濃度の六価クロムが鉄の吸収を制限し、鉄の恒常性を変えることを示唆しており、慢性及び亜慢性試験で高用量の六価クロム投与においてみられた影響は部分的に鉄の欠乏と恒常性の破壊の可能性により説明できるとしている。(参照 139 (Suh et al. 2014))

Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験において、口腔粘膜の転写物プロファイルをゲノムワイドマイクロアレイ分析によって調査した結果、ラット及びマウスの口腔粘膜の転写反応は無視できるものであった。ラット及びマウスの口腔粘膜の遺伝子変化の総数と同じ試験の動物の十二指腸における応答を比較すると、組織中クロム濃度に応じて、組織及び種間で顕著な用量・反応の一致を示した。口腔粘膜における低クロムレベル及び無視できる転写応答は、組織病変が存在しないことと一致している。(参照 140 (Thompson et al. 2016a))

NTP (2008) 及び Thompson ら (2011、2012b) の試験における一貫

性（因果関係の重要なヒル基準）が評価された。二人の獣医の病理専門家が4つの13週間反復投与試験におけるラット及びマウスの十二指腸障害を統一した方法で疾病分類した。4つの試験においては同様の非腫瘍性小腸障害がみられたが、発生頻度及び重症度はラットよりマウスの方が強かった。

著者らは、この結果は試験及び動物種が共通しており、小腸病理の標準的基準の重要性を指摘するものであり、非腫瘍性障害の程度の違いはそれぞれの特異的な腫瘍形成に関連しているようであるとしている。

（参照 141（Cullen et al. 2016））

(c) 28日間飲水投与試験（トランスジェニックラット）

NTP（2008）の試験において口腔腫瘍がみられた用量の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)（180 mg Cr(VI)/L）を雄 Big Blue® TgF344 ラットに28日間飲水投与し、遺伝毒性陽性の経口発がん物質である4-ニトロキノリン-1-オキシド（4NQO：4-nitroquinoline-1-oxide）を陽性対照として *cII* 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。隣接口蓋の内側歯肉及び隣接頬組織の外側歯肉において、4NQO では突然変異頻度が上昇したが、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)では突然変異頻度が上昇しなかった。

著者らは、これらのデータはヒトがばく露されている濃度の18万倍の六価クロムであっても歯肉表皮に突然変異の増加がないことを示しており、六価クロムのラット口腔でのメカニズムは突然変異に基づくものではないことを示唆するとしている。（参照 11（Thompson et al. 2015c））

Thompson ら（2015c）と同じ Big Blue® TgF344 ラットの試験において、NTP（2008）の試験で発がん性を示さなかった十二指腸での *cII* 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。*N*-エチル-*N*-ニトロソウレア（ENU：*N*-ethyl-*N*-nitrosourea）を陽性対照とした。十二指腸でのクロム濃度は増加したが、突然変異頻度は上昇しなかった。ENU は突然変異頻度を顕著に上昇させた。

著者らは、変異原性が六価クロムで誘発される小腸発がんの初期事象ではないことを示したとしている。（参照 12（Thompson et al. 2017b））

(d) 90日間飲水投与試験（トランスジェニックマウス）

gpt delta マウスに重クロム酸ナトリウム（85.7 mg/L）（2年間の投与

によりマウス小腸に腫瘍が発生する用量)を28日間又は90日間飲水投与し、小腸における突然変異頻度を調査した。いずれの投与期間においても、試験条件で、小腸での点突然変異頻度の増加はみられなかった。また、8-oxodG¹³⁾の生成の増加もみられなかった。(参照10(青木2014))

(e) 28日間経口投与比較試験(マウス)

高濃度の六価クロム、高用量のキャプタン及びホルペットはマウスに十二指腸腫瘍を誘発する。標準的な組織採取方法及び診断基準を用いて、これら3つの発がん物質をマウスに投与することで十二指腸に同様の組織学的な特徴がみられるかどうかを解析した。

B6C3F1マウス(雌、各群20匹)に①六価クロム(0又は180 ppm(NTP(2008)において発がんがみられた用量))、②キャプタン(6,000又は12,000¹⁴⁾ ppm)又は③ホルペット(6,000又は16,000 ppm)を28日間飲水投与(六価クロム)又は混餌投与(キャプタン及びホルペット)する試験を行った。各群10匹のマウスは投与開始28日後にと殺し、残りの各群10匹のマウスは28日間の回復期を経てと殺した。投与終了後、絨毛腸上皮細胞の肥大及び増加並びに軽度の陰窩上皮過形成が投与群のほぼ全てのマウスにみられた。回復期後に解析した結果、投与群で投与終了後にみられた絨毛及び陰窩への影響の重症度が弱まり、一方で対照群にも同様の影響がみられたことから、投与群及び対照群の重症度に差はみられなくなった。

著者らは、組織学的検査において3つの物質に同様の反応がみられたことから、これらの腸発がん物質は、絨毛の刺激及び損傷が陰窩の再生性の過形成を引き起こし、長期間高ばく露されることで、自然発生性の突然変異及び腫瘍発生のリスクが増加するということが考えられるとしている。(参照142(Thompson et al. 2017c))

3. ヒトにおける影響

(1) 栄養学的役割

「食事による栄養摂取量の基準」(平成27年3月31日厚生労働省告示第199号)において、栄養素の食事摂取基準として、クロムの摂取目安量が設定されている(0~5月齢0.8 µg/日、6~11月齢1.0 µg/日、18歳以上10 µg/

¹³⁾ 8-OHdGと同じ。

¹⁴⁾ 実験開始時は16,000 ppmを混餌投与していたが、数日間で2匹のマウスが死亡し、1匹のマウスを瀕死のためと殺したことから、試験10日目からはキャプタンの投与量を12,000 ppmに減らしている。

日)。(参照 143 (厚生労働省 2015b))

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書において、クロムについて以下のとおり記載されている。

「クロム投与動物の組織に存在し、インスリン作用を増強するクロモデュリンと呼ばれるオリゴペプチドには、四つの 3 価クロムイオンが結合している。クロモデュリンの主な役割は、インスリンによって活性化されるインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性の維持である。クロムが結合していないアポ型クロモデュリンにはこの能力がないため、クロムが欠乏するとインスリン作用が低下し、耐糖能低下が生じると考えられる。

しかし、実験動物に低クロム飼料を投与しても糖代謝異常は全く観察できない。また、ヒトの糖代謝改善に必要なクロムの量は、食事からの摂取量を大きく上回っている。これらのことから、クロムによる糖代謝の改善は薬理作用に過ぎず、クロムは必須の栄養素ではないという説も展開されている。」(参照 144 (厚生労働省 2014d))

クロムは炭水化物、脂肪及びタンパク質の代謝に必要な元素だと考えられており、安全で十分な食事摂取量が設定されていた。しかし、最近の知見に基づくクロムが必須元素か疑わしい。SCF (2003) は、三価クロムは明確に生理学的に必要なだと定義することができないとしている。(参照 25 (EFSA 2014))

(2) 経口ばく露 (事故的なばく露)

22 か月の男児が重クロム酸ナトリウム(VI) (量不明) を摂取し、18.5 時間後に心肺停止で死亡した。解剖の結果、全身性浮腫、両側性胸水 (bilateral pleural effusions)、肺水腫、重度の気管支炎、急性気管支肺炎、心筋における初期の低酸素性変化並びに尿細管及び消化管の壊死等がみられた。(参照 145 (Ellis et al. 1982))

17 歳の男性が重クロム酸カリウム(VI) (5 g (29 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾) を摂取し病院に運ばれた。治療中に、心拍出量、心拍数及び血圧が徐々に低下し、14 時間後に心停止で死亡した。解剖の結果、両側性胸水、肺のうっ血、左心室の前乳頭筋の出血、尿細管の壊死、血液の凝固阻害、消化管の重度の出血等がみられた。(参照 146, 147 (Clochesy 1984, Iserson et al. 1983))

14 歳の少年が重クロム酸カリウム(VI) (1.5 g (7.5 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾)

を摂取した後、8日後に死亡した。摂取48時間後に血清AST、ALT等が高濃度にみられた。解剖の結果、肝臓及び腎臓に壊死等の損傷がみられた。(参照148 (Kaufman et al. 1970))

44歳の男性がクロム酸(VI)溶液(14.14 g Cr/L (4.1 mg Cr(VI)/kg 体重²⁾)を摂取した後、急性尿細管壊死及び腎不全を起こし、1か月後に重度の消化管出血で死亡した。(参照149 (Saryan and Reedy 1988))

1歳の女児が重クロム酸アンモニウム(VI) (量不明) を摂取し、12時間後に心肺停止で死亡した。解剖の結果、口の軽度の化学的熱傷、肺や肝臓のうっ血等がみられた。(参照150 (Reichelderfer 1968))

クロム板金工が誤ってクロム酸(VI)300 g/L を含むメッキ液 (クロム酸の推定摂取量は15 gであり、致死量と言われている1~2gを大きく上回る量) を摂取し、タンパク尿、血尿及びそれに続く無尿を特徴とする急性腎不全、黄疸等の肝臓の損傷並びに重度の出血に続いて貧血が起きた。血液透析の治療によって完全に回復した。(参照151 (Fristedt et al. 1965))

18歳の女性が重クロム酸カリウム(VI)を数グラム摂取し、24時間後に急性腎不全を発症した。タンパク尿、黄疸、乏尿及び腎臓の尿細管上皮の破壊等がみられたが、透析後は腎機能を回復した。血中ヘモグロビン濃度が減少し、血漿ヘモグロビン濃度が増加したことは溶血があったことを示している。(参照152 (Sharma et al. 1978))

25歳の女性が重クロム酸カリウム(VI)溶液(量不明)を摂取し、乏尿、腎臓障害等がみられた。多形核細胞の増加に由来する白血球の有意な増加がみられた。(参照153 (Goldman and Karotkin 1935))

17歳の女性(体重50 kg)が化学の授業中に自殺の真似を行い、重クロム酸カリウム(VI) (2~3 g (40~60 mg/kg 体重))をコーラ飲料とともに摂取した。女性は上腹部痛を訴え、摂取から15分後に嘔吐した。その後、活性炭30 gによる消化管除染を初期治療として行い、入院後すぐにアスコルビン酸3 gを静脈内投与した。尿中に排出されるクロム量を増やすために、150 mg/kg 体重のN-アセチルシステインを30分間かけて静脈内投与した。

入院時の検査結果によると、血中尿素は22 mg/dL (標準: 10~50)、クレアチニン_血は0.8 mg/dL (標準<1.1)、乳酸脱水素酵素は519 IU/L (標準: 230

～439)、腎機能テストは正常範囲内であった。この結果は、糸球体ろ過速度は正常範囲内であったが、クロムによる尿細管毒性があったことを示している。22 日目に測定した 8-OHdG は標準値の 40 倍に上昇しており (420 $\mu\text{mol/mol}$ クレアチニン (標準 : 0.5~10))、強い DNA 酸化損傷を示した。

結論として、この症例では六価クロムの経口大量摂取によって、近位尿細管に明確な毒作用がみられ、酸化損傷による DNA 損傷が少なくとも部分的に確認された。(参照 154 (Hantson et al. 2005))

24 歳の女性が重クロム酸アンモニウム(VI)を自殺意図で摂取し、病院に入院した。摂取直後に、吐き気、吐血及び下痢の症状が現れた。患者は、約 4~5 g の重クロム酸アンモニウム(VI)を摂取したことが推定された。検査において、黄疸、蒼白、四肢の紫斑、圧痛を伴う肝腫大、下肢浮腫、タンパク尿及び赤血球円柱がみられた。代謝性アシドーシスの兆候が見られ、プロトロンビン時間は正常値の 1.8 倍であった。入院中は血小板数を回復させるための輸血とともに、継続的な血液透析及び大量のビタミン C (500 mg/日) の投与を行った。後に患者の病状は回復し、入院 7 日目に退院した。その後、患者の追跡調査を行い、腎機能検査、尿中クレアチニン及びその他の生化学検査値は 4~5 週間で正常値に回復した。(参照 155 (Hasan 2007))

58 歳の男性が 30 g/L の重クロム酸カリウム(VI) (クロムの推定摂取量は約 3 g) を事故的に経口摂取し、病院に入院した。腹痛、非出血性下痢、胃炎及び十二指腸の紅斑様病変 (erythematous lesions) を発症したが、7 日間にわたる集中治療室での治療の末、肝不全又は腎不全は無く退院した。(参照 78 (Gouille et al. 2012)) (再掲)

<三価クロム>

24 歳男性がピコリン酸クロム(III)含有の栄養補助食品 (1~2 カプセル/日) を 2 週間服用した後、急性腎不全を起こした。CT 検査によって、患者は右単腎であることがわかり、腎生検によって腎尿細管壊死が確認された。血液透析が必要な腎臓機能障害であった。当初肺腎症候群と診断され、血漿交換及びステロイドの処方が行われたが、補体や抗体レベルが正常であったため、その後血漿交換及びステロイドの処方は中止された。4 週間後には患者の腎機能は改善し、その後の外来診療時には腎機能は正常であった。2 週間の摂取で発症したのは、患者の単腎が原因と考えられるが、メーカーによるサプリメントの成分表示がないため、クロムの摂取量は不明である。

また、文献調査によると、600 $\mu\text{g/日}$ のクロムを 6 週間摂取した 5 か月後

に腎障害が起こったとする報告 (Wasser et al. 1997) がある。(参照 156 (Wani et al. 2006))

33 歳の女性が体重を減らすためにピコリン酸クロム(III) (1,200~2,400 µg/日) を 4~5 か月間摂取した。貧血、血小板減少症、溶血、肝機能障害及び腎不全がみられたが、摂取を止めて 1 年後には完全に回復したとする報告がある。(参照 83 (Vincent 2007 (Cerulli et al. 1998)))

(3) 経口ばく露 (一般集団における疫学調査)

① がん

a. 中国

中国遼寧省錦州市でクロム精錬を行う合金工場近隣の汚染地区の住民について後ろ向き死亡率調査を行ったところ、肺癌及び胃癌による死亡率の上昇が認められた。この合金工場は 1961 年にクロム精錬を開始し、本格生産を始めた 1965 年には六価クロムを含む排水が劇的に増加した。1970~1978 年に住民を追跡調査したところ、ばく露された母集団について調整した全がん死亡率は、その地方の一般住民において 10 万人当たり 65.4 であるのに対して、71.89~92.66 であった。肺癌について調整した死亡率は、一般住民において 10 万人当たり 11.21 であるのに対して、13.17~21.39 であった。胃癌について調整した死亡率は、10 万人当たり 27.68~55.17 であり、これはその地方全体の平均より高かった (対照群は報告されていない)。廃棄場近くの住民のがん発生率は上昇した。(参照 26, 157 (Zhang and Li 1987, ATSDR 2012))

ATSDR (2012) は、汚染過程についての記述を基にしてばく露濃度を推定することはできず、この集団のばく露は主に六価クロムに汚染された飲料水によるものであると考えられるが、大気からのばく露も無視できないとしている。(参照 26 (ATSDR 2012))

追跡調査によって上述の Zhang and Li (1987) のデータを再評価した。6 地域での調整したがん死亡率は、10 万人当たり 68.8、68.4、64.7、54.3、57.5 及び 45.9 であった。これらは、6 つのばく露地域が所在する遼寧省全体の 66.1 という死亡率とほぼ同等であった。汚染水を使用した地域の 5 つの村の全がん死亡率を合わせると、省全体のがんによる死亡率より有意に上昇したことがわかる。しかし、全がん死亡率、胃癌死亡率及び肺癌死亡率は、最低濃度の飲料水にばく露された村で上昇しており、六価クロムのばく露程度と相関しなかった。

著者らは、がんの原因は六価クロムばく露よりも、むしろ生活様式や環境要因による影響を反映している可能性があるとしている。(参照 158 (Zhang and Li 1997))

上述の Zhang and Li (1987) のデータを再構築して、胃癌死亡に対する飲料水からの六価クロムのばく露のリスク比 (RR : Rate Ratio) とその信頼区間を求めた。中国遼寧省錦州市において、1965～1986年のフェロクロム (クロム鉄¹⁵⁾) 工場周辺地域における合計 9 か所 (六価クロム汚染地域 : 5 か所、非汚染地域 : 4 か所) での、がん死亡率、人口データ及び飲料水の六価クロム汚染に関するデータを年代ごとに収集した。

全がん死亡率において、六価クロム汚染地域と非汚染地域及び遼寧省全体との差は無視できる範囲であり、リスク比は、非汚染地域に対して RR=1.13 (95%CI=0.86～1.46)、遼寧省全体に対して RR=1.23 (95%CI=0.97～1.53) と僅かに高いだけであった。胃癌による死亡率は、六価クロム汚染地域において、非汚染地域及び、遼寧省全体よりも明らかに高く、リスク比はそれぞれ RR=1.82 (95%CI=1.11～2.91) 及び RR=1.69 (95%CI=1.12～2.44) であった。六価クロム汚染地域の肺癌死亡率は、非汚染地域と比較すると僅かに高い (RR=1.15 (95%CI=0.62～2.07)) 程度であったが、省全体と比較するとより高くなった (RR=1.78 (95%CI=1.03～2.87))。その他のがんによる死亡率が六価クロム汚染地域において特に高いというデータは示されなかった。

1970～1978年に、六価クロムに汚染された飲料水を利用する地域は、非汚染地域とその省全体とを比較しても、胃癌死亡率の有意な上昇を示す結果であったが、観察期間が短いので確証的とは言えない。しかし、胃癌死亡の観察期間は 14.5 年 (1964 年半ば～1978 年) であったが、地下水の汚染は 1960 年から始まっていたこと、及び六価クロムによる胃癌発症の潜伏期間はほかのがんに比べて相対的に短い可能性があることから、因果関係がある可能性がある。また、高いピロリ菌感染率によって、クロムの還元率が低下し、六価クロムばく露による毒性が強まる可能性がある。肺癌の死亡率に有意差がみられなかったのは、非汚染地域にクロム鉄合金工場の社宅があり、多くの作業員がそこに暮らしていたので、職業性のクロムのばく露の影響があるためと考えられた。結論として、六価クロムに汚染された飲料水摂取集団において胃癌リスクの増加がみられたとしている。(参照 159 (Beaumont et al. 2008))

¹⁵⁾ クロム鉄 (ferrochromium) : クロムを 50～70%含有する鉄合金。

Smith (2008) は、中国遼寧省の六価クロムばく露における胃癌死亡率の調査には複雑な経緯があるとし、Beaumont らの再解析（上述の Beaumont ら (2008)）にはデータと解析手法における重大な制限もあるが、十分大きな集団を対象として、飲料中の六価クロムのばく露を追跡調査してがんリスク評価をした研究はほかにないことから、極めて重要な報告と言えるとしている。（参照 160 (Smith 2008)）

クロム（特に六価クロム）の経口ばく露が発がんに結び付くのかは不明であった。中国遼寧省からの報告は以下のとおりである。

- 1959 年 遼寧省の工場でクロム鉄の生産が開始された。
- 1964 年 工場周辺住民から井戸水の黄色着色が報告された。
- 1965 年 井戸水の六価クロムが高濃度であることが確かめられた。
- 1967 年 改善作業によってクロム濃度が減少したことが文書化された。
- 1987 年 Zhang and Li が *Chinese Journal of Preventive Medicine* に六価クロムにばく露された住民において胃癌及び肺癌が増加していることを報告した。
- 1997 年 同じ著者が *Journal of Occupational and Environmental Medicine (JOEM)* にばく露とがん発生に関連はないとする結論を報告した。
- 2006 年 JOEM は、1997 年の報告には米国の工業界の意を受けたコンサルティング会社に関係したという証拠があるため、これを撤回した。
- 2008 年 Beaumont らは遼寧省地域住民についての Zhang and Li の最初の報告を再解析し、飲料水を介して六価クロムにばく露された集団の胃癌死亡率が近隣の非汚染地域及び遼寧省全体地域と比較して上昇していることを示した。また肺癌死亡率は、非汚染集団とはそれほど大きな差はなかったが、省全体と比較すると上昇していると述べた。

Zhang and Li の報告を再解析した Beaumont らの報告には不備もあるが、六価クロムの摂取がヒトにおいて胃癌リスク増加をもたらすことを示すものと言えるとしている。（参照 161 (Smith and Steinmaus 2009)）

Zhang and Li (1987) の報告と同様に、中国遼寧省錦州市において、1970～1978 年の地下水が六価クロムに汚染されている 5 つの農村と、地下水が六価クロムに汚染されていない 4 つの周辺地域（3 つの農村及び 1 つの工業都市）のがん発生率を比較した報告がある。

地下水が六価クロムに汚染されていない 3 つの農村及び地下水が六価クロムに汚染されている 5 つの農村における、肺癌平均粗死亡率(対 10 万人) (9.7 対 17.1)、胃癌平均粗死亡率 (28.6 対 34.9) 及び全てのがんによる平均年齢調整死亡率 (73.7 対 81.1) には有意な差はみられなかった。また、六価クロムに汚染されている 5 つの農村において、飲料水中の六価クロム量を示す 3 つの代替指標とがん死亡率の間に有意な関連性はなかった。さらに、合金工場 (六価クロム発生源) のある工業都市は、周辺農村と比較して人口動態が異なっており、六価クロムによる地下水汚染に関係なく胃癌死亡率 (16.9) よりも肺癌死亡率 (21.4) が高いという異なる傾向がみられた。また、調査対象住民の総合的研究成果から、肺癌、胃癌又は全てのがんによる死亡率と六価クロムに汚染された地下水のばく露との間に、用量-反応関係又は一貫した関連性はみられなかった。

結論として、生態学的研究デザイン及び短い観察期間という制限はあるが、本調査では地下水の六価クロムの含有の有無にかかわらず、人口統計学的に類似した農村を比較した結果、合金工場付近で発生した地下水汚染事故は、全てのがん、胃癌及び肺癌による死亡率の有意な増加をもたらさなかった。(参照 162 (Kerger et al. 2009))

すでに撤回された Zhang and Li (1997) について Beaumont らはそのデータを再解析し、調査結果を報告した (上述の Beaumont ら 2008)。Kerger がその再解析調査結果にエラーが含まれていると指摘したことに対し、Beaumont らは以下のように返答している。

Kerger は、主要汚染地帯は合金工場と周辺農村の間で局所的であると述べたが、水文地質学的解析 (hydrogeologic investigation and water analysis) の結果は、Kerger の述べる結果とは異なり、細長い地下水の流れに沿って汚染地帯が形成されていることを示すものであった。

Kerger は、Beaumont らの調査は誤った比較グループを使用しており、人口動態的に異なる地域を比較対象にしていると述べた。しかし、1973～1975 年における、地方での胃癌による死亡率は 19.4 人/100,000 人/年であり、都市部での胃癌による死亡率は 20.1 人/100,000 人/年であることから、1970 年代の都市部と地方での胃癌発症率に差はみられない。

Kerger は、Beaumont らの調査結果は Zhang and Li による調査結果の解釈を覆したと述べているが、実際には、Beaumont らの調査結果は Zhang and Li による調査結果と一致している。1987 年に、Zhang and Li は汚染地域において全がん死亡率、肺癌死亡率及び胃癌死亡率は一般住民より高いと述べており (上述の Zhang and Li 1987)、Beaumont らが導き出した結論

も近い内容である。(参照 163 (Beaumont et al. 2009))

b. ギリシャ

ギリシャの工業地帯 Voiotia 県 Oinofita 自治区において 1999 年までに区民登録した住民及び定住者の 5,842 名を対象に 2009 年まで調査を行った。Voiotia 県民を標準集団として標準化死亡比 (SMR) を算出した。1969 年に条例により、Oinofita 自治区を流れる Asopos 川への液体産業廃棄物の投棄が認められ、Oinofita は 1970 年代早期から産業地帯に変貌した。1990 年代早期から住民から飲料水の変色と混濁に関する抗議が繰り返して起こっていた。2007~2008 年に 16 か所で測定した水道水中六価クロム濃度は 8~51 $\mu\text{g(VI)/L}$ であった。同時期に 35 か所で測定した井戸水中六価クロム濃度は 10~156 $\mu\text{g(VI)/L}$ であった。その後、2009 年から飲料水の供給元を Moronos 湖に変更したことにより、水道水中六価クロム濃度は $<0.01\sim 1.53$ $\mu\text{g(VI)/L}$ になった。

Oinofita において、474 名の死亡が確認され、118 名ががんに関連した死亡であった。全死因の SMR は 98 (95%CI=89~107)、全がんの SMR は 114 (95%CI=94~136) と有意な上昇はみられなかったが、原発性肝臓癌 (6 名) の SMR が 1,104 (95%CI=405~2,403、 $p<0.001$)、肺癌 (34 名) の SMR が 145 (95%CI=100~203、 $p=0.047$) 並びに女性の腎臓癌及び泌尿生殖器癌 (5 名) の SMR が 368 (95%CI=119~858、 $p=0.025$) と有意に高かった。このほかに口唇・口腔・咽頭癌、胃癌、前立腺癌、白血病及び女性の乳癌の SMR が上昇したが有意ではなかった。

著者らは、Oinofita 住民のがん死亡率の上昇は、六価クロムの経口ばく露によって発がんが起こるという仮説を支持しており、飲料水からの六価クロムばく露と発がんリスクとの関係を調査するために更なる研究が必要であるとしている。(参照 164 (Linos et al. 2011))

c. 台湾

台湾の 307 の居住区における口腔癌発症の地理的相関性及び潜在的クラスター並びに台湾全域における土中重金属濃度を、Anselin's Local Moran test によって特定した。さらに、口腔癌発症、キンマ (嗜好品)¹⁶⁾ を嚙む習慣 (BQC)、喫煙普及率、土中重金属濃度の間の地理的相関性を、地理的ク

¹⁶⁾ ビンロウ (檳榔子: ヤシ科植物) の種子、石灰及びキンマ (コショウ科植物) の葉を混ぜたもの。ビンロウの成分にニコチンと同様の作用を示すものが含まれている。檳榔子にはタバコ同様に依存性がある。国際がん研究機関 (IARC) は檳榔子がヒトに対して発がん性 (主に喉頭癌) を示すことを認めている。

ラスターの比較に基づいて解析した。

高リスク口腔癌クラスター (Moran's $I=0.638$, $P<0.001$) は、中央台湾及び東台湾にあり、BQC 及び喫煙の「ホットスポット」は東台湾に特に集中していた。BQC 及び喫煙の分布には地理的な関連があった ($P<0.001$)。口腔癌の「ホットスポット」及び BQC の「ホットスポット」は、中央台湾にある彰化県及び雲林県を除いて大きな差は示さなかった。しかし、中央台湾の土中のニッケル及びクロム濃度が高い地域は口腔癌発症の高リスク地域と一致していた ($P<0.001$)。

この調査結果は、BQC 及び喫煙に加えて、人為的な汚染 (土壌の重金属汚染等) も中央台湾における口腔癌原因論の複雑性に多大な影響を与えている可能性があることを示唆している。(参照 165 (Chiang et al. 2010))

中央台湾の彰化県において口腔・顎顔面外科で診断治療されている 101 名の口腔癌患者を症例群とし、アレルギー・リュウマチ科患者 104 名を対照群として、人口統計学的情報 (demographic information) (喫煙、アルコール摂取及び BQC) と、環境及び職業性金属ばく露歴に関する問診を行い、また、対象者から血液試料を採取し、血中の 8 種の金属濃度を解析した。

8 種の金属のうち、口腔癌患者のクロム、ニッケル、銅及び亜鉛の血中濃度が有意に高かった。口腔癌患者の血中クロム濃度 ($0.83\pm 0.31\ \mu\text{g/L}$) は対照群 ($0.61\pm 0.29\ \mu\text{g/L}$) の 1.4 倍高かった。口腔癌患者の血中クロム、ニッケル及び亜鉛濃度は、喫煙、アルコール摂取、BQC を含む口腔癌のリスク因子を考慮した上で、対照群より有意に高かった ($p<0.05$)。血中クロム濃度が高い患者 ($>0.73\ \mu\text{g/L}$) は低い患者 ($\leq 0.73\ \mu\text{g/L}$) よりオッズ比が 6.80 (95%CI=2.84~16.3) と口腔癌を発症する確率が 7 倍高かった。ほかの 4 種の金属 (カドミウム、ヒ素、水銀及び鉛) の血中濃度は口腔癌患者と対照群で差はみられなかった。

本研究は 2 つの金属 (クロム及びニッケル) の、口腔癌形成メカニズムにおける潜在的役割を示唆したが、更なる広範な調査を実施し、その役割の詳細を明らかにすることが重要である。(参照 166 (Yuan et al. 2011))

② 胃腸等への影響

a. 中国

中国の合金工場による汚染発生地区 (①がん a. 中国の Zhang and Li 1987 の報告と同じ地区) で、20 mg Cr(VI)/L を含む井戸水を摂取した 155 人の住民について 1965 年に行った横断的研究では、汚染された井戸水の摂取と、口腔潰瘍、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐、白血球増加及び未熟好中球 (桿状

核球) 間に関連性が認められた。ほかの村での 2 件の調査でも同様の結果であったが、それ以上の詳細は得られなかった。(参照 26, 157 (Zhang and Li 1987, ATSDR 2012))

それぞれ、デフォルトの飲水量 2 L/日及び体重 70 kg (これらの数値は中国の調査母集団には適さないかもしれないことに注意する必要がある。) を用いると、20 mg Cr(VI)/L の濃度は 0.57 mg Cr(VI)/kg 体重/日の用量に相当する。(参照 26 (ATSDR 2012))

b. インド

インドのカーンプル地域において、地下水の六価クロム汚染度が高い地域に住む住民 (n=186) の健康状態と、社会的及び人口統計学的特徴は近いが六価クロムによる汚染がみられない地域に住む住民 (n=230) の健康状態を横断的研究により比較した。対象者は 18 歳以上で、該当地域での在住期間が 1 年以上の住民とし、クロム化合物を使用する職業 (皮製品製造、塗料産業等) に従事している住民を除外した。

胃腸に関する訴えをした男性は、汚染地域では全体の 39.2% であり、非汚染地域では 17.2% であった (調整オッズ比 (AOR : adjusted odds ratios) =3.1)。女性では、それぞれ 39.3%、21.0% であった (AOR=2.44)。また、皮膚に関する訴えをした男性は、汚染地域では全体の 24.5% であり、非汚染地域では 9.2% であった (AOR=3.48)。女性では、それぞれ 25.0%、4.9% であった (AOR=6.57)。汚染地域住民では、非汚染地域住民と比較してより高い赤血球、低い MCV 及び少ない血小板がみられた。しかし、白血球数及び肺活量に違いはみられなかった。六価クロムに汚染された地下水を使用する地域に住むことは、胃腸及び皮膚の自覚症状と関連性があり、血液の異常とも関連性があった。

この調査における限界は、サンプルサイズが小さいことや長期にわたるフォローアップを行っていないことである。(参照 167 (Sharma et al. 2012))

c. ギリシャ

中央ギリシャのアソポス川の集水流域で横断的研究を実施し、飲料水に含まれるクロムの長期ばく露に関連した健康への影響を調査した。対象地域の配水施設から採取した水試料 (n=50)、市販のボトル飲料水 (n=16) 及び農作物試料 (n=48) の六価クロム濃度を測定し、対象地域に最低 7 年間住んでいる男女計 304 名 (25~69 歳) の、生活習慣、飲料水摂取量、病歴等を記録した。また、健康診断及び運動テストを行い、対象者の血液及び髪に含まれる総クロム濃度を測定し、血液、生化学的及び炎症性パラメータを解析

した。

飲料水中のクロム濃度は1つの試料(220 µg/L)を除いて、<0.5~90 µg/Lの範囲に収まり、中央値は21.2 µg/Lであった。血中クロム濃度の中央値は0.32 µg/L(範囲:<0.18~0.92 µg/L)、毛髪中クロム濃度の中央値は0.22 µg/g(範囲:<0.03~1.26 µg/g)であり、参考文献による標準範囲内に収まっていた。個人の飲料水からのクロムの生涯ばく露量は、血中及び毛髪中のクロム濃度と関連性を示し、いくつかの血液及び生化学的パラメータとも関連性を示した。しかし、血液パラメータ又は生化学的パラメータが標準範囲から外れた対象者(高トリグリセリド又は低ナトリウムがみられた対象者を除く。)では、クロムのばく露量との関連性はみられなかった。また、運動テストの成績とクロムのばく露との関連性はみられなかった。(参照 168 (Sazakli et al. 2014))

③ 妊婦への影響

有毒性のあるクロム及びニッケル化合物(六価クロム、ニッケル・カルボニル及びニッケル亜硫酸化物)のばく露が妊娠期間中に与える影響並びに新生児及び幼児に与える影響について、文献のシステマティックレビューを「ナビゲーションガイド」に基づいて行った。選定基準である最低10組の妊娠中の母親/子供ペアを調査した論文を採用し、妊娠中の母親は有毒なクロム及びニッケル化合物に妊娠前又は妊娠中にばく露されていなければならない等を満たす16の調査報告を検討した。

クロム化合物のばく露による筋骨格障害への僅かな影響、クロム化合物と神経芽細胞腫、DNA損傷及びリンパ球損傷との弱い関連性が乳児にみられたが、幼児にみられる影響とクロム化合物との間に有意な関連性はみられなかった。(参照 169 (McDermott et al. 2015))

デンマークにおいて、体外受精(IVF: *in vitro* fertilization)を受けた女性における妊娠中の胎児の生存率とIVFに精子を提供した父親の溶接作業経験との関連について調査した。

1993年以降にIVFを受けた5,879ペアに対して、初めて妊娠が確認されて以降の妊娠中の胎児の生存率を解析し、自然流産のリスク比(Risk Ratio)を算出した。父親がステンレス鋼溶接作業を経験していた妊娠91例のうち、妊娠28週間より前に自然流産していたのは16例(18%)であった。また、父親が軟鋼溶接作業を経験していた妊娠128例のうち、妊娠28週間より前に自然流産していたのは32例(25%)であった。アンケートにおいてクロムにばく露されていないと回答した対照群2,925例の妊娠中の自然流産率

は 28%であり、父親がステンレス鋼溶接作業をしていた妊娠のリスク比は 0.59 (95%CI=0.36~0.98) であった。

結論として、男性がどのような溶接作業を経験していても、自然流産リスクの上昇はみられなかった。ただし、IVF 妊娠では受精する精子の選択及び受精のプロセスが自然妊娠とは異なるため、この否定的な結果はほかのタイプの妊娠に適用することは適切でないかもしれないとしている。(参照 170 (Hjollund et al. 2005))

(4) 吸入及び経皮ばく露 (職業性ばく露)

空中に浮遊する六価クロム化合物にヒトが職業性ばく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、鼻中隔穿孔及び呼吸器癌の発生頻度の増加につながる可能性がある。また、六価クロム化合物のばく露は、喘息を誘発する可能性もある。

吸入による六価クロムの職業性ばく露は、肺癌の発生頻度の増加と因果関係がある。いくつかの調査でも、六価クロムのばく露と鼻及び副鼻腔癌との関連性が示されている。

ヒトにおける職業性経皮ばく露では、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。(参照 14 (IPCS 2013))

① がん

a. 米国

米国オハイオ州ペインズヴィ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が実施された。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。

ばく露状況の評価は、21 回の職場環境調査の 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 年の六価クロムの大気中濃度が示されている。1940 年 1 月から工場が閉鎖された 1972 年 4 月までの毎月、22 か所のばく露エリアについて、職業性ばく露マトリックスが作成された。六価クロム平均累積ばく露量は、コホート全体では、 $1.58 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ (SD : $2.5 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、範囲 : $0.003 \sim 23 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$)、肺癌によって死亡した労働者では、 $3.28 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ (SD : $4.59 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、範囲 : $0.06 \sim 23 \text{ (mg Cr(VI)/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$) であった。

肺癌の実測値/期待値比は、オハイオ州で 51/21.2 人 (SMR241、95%CI=180~317) であった。肺癌の SMR は、最初の 20 年間 (1940~1959