

ジクロロメタンに係る環境基準について

ジクロロメタンに関する人の健康影響に係る判定基準と指針について、別添 2-1 のジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告を了承する。

これに基づき、ジクロロメタンに係る大気環境基準設定に当たっての指針値として、低濃度長期曝露による健康影響を未然に防止する観点から年平均値 $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ 以下とし、これが今後とも達成されるよう、引き続き、ジクロロメタンに関する事業者の自主管理による取組を推進するとともに、大気環境の監視を実施していくことが適当である。

ジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告

中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

ジクロロメタンに係る環境基準専門委員会報告

平成12年11月20日
中央環境審議会大気部会
環境基準専門委員会

目 次

はじめに.....	1
1 ジクロロメタンの物理化学的性質について.....	1
2 ジクロロメタンの用途・使用実態.....	1
3 ジクロロメタンの健康影響評価	
3-1 吸収・代謝および体内動態.....	2
3-2 種差等について.....	3
3-3 発がん性および遺伝子障害性	
3-3-1 発がん性に関する疫学研究.....	6
3-3-2 動物実験.....	9
3-3-3 遺伝子障害性（変異原性を含む）.....	11
3-3-4 発がん性に関する定性的評価について.....	13
3-5-5 まとめ.....	16
3-4 発がん性以外の毒性	
3-4-1 一般毒性.....	17
3-4-2 生殖毒性.....	19
3-4-3 免疫毒性.....	20
4 量 - 反応アセスメント	
4-1 発がん性.....	20
4-2 発がん性以外の毒性.....	22
4-3 ジクロロメタンの量 - 反応アセスメント.....	23
4-4 曝露アセスメント.....	24
おわりに.....	26
参考文献.....	28
（資料） ジクロロメタンの有害性評価・法規制等の現状について.....	33

はじめに

近年、我が国の大気中から、低濃度ではあっても長期間にわたる曝露により発がん等の健康影響をきたす懸念のある物質が検出されている。このような状況に鑑み、平成7年9月20日に「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」が中央環境審議会に諮問され、平成8年1月30日に有害大気汚染物質対策に係る制度の基本的枠組みについて中間答申が出された。これを受けて、同年5月大気汚染防止法が改正され、新たに有害大気汚染物質対策に関する各種の規定が盛り込まれるとともに、同年6月には改正法の円滑な施行のために必要な事項について審議するため、中央環境審議会大気部会に本専門委員会を含む5つの専門委員会が新たに設置された。

本専門委員会においては、有害大気汚染物質に係る環境基準の設定に関する専門的事項を調査審議することとされており、有害大気汚染物質のうち、当該物質の有害性の程度、我が国の大気環境中の濃度等に鑑み、健康リスクが高いと評価されるものについて、個々の物質の健康影響に関し医学および公衆衛生の立場から、現時点で利用可能な内外の知見に基づき当該物質に関する判定条件について具体的な数値も含めて審議を重ねてきたところである。

このうち、ジクロロメタンに関する人の健康影響に係る判定条件と指針について、以下のとおり検討結果をとりまとめたので報告する。

1 ジクロロメタンの物理化学的性質について

ジクロロメタンは、エタノール様臭の無色透明な液体で、不燃性、水に一部可溶であり、アルコール、エーテルその他の通常の有機溶媒と混和する。対流圏中のジクロロメタンの2～2.5%が成層圏に移行し、光酸化および光分解を受けるが、オゾン層は破壊しない。主な物理化学的性質は表1の通りである。

表1 ジクロロメタンの物理化学的性質

分子量	:	84.94
比重	:	1.326(20)
融点	:	-96.8
沸点	:	39.8
蒸気圧	:	506.5hPa(20)
溶解度	:	水に一部可溶(25 で13,030mg/L) , 各種有機溶剤に易溶。
分配係数	:	$\log P_{ow} = 1.25$
換算係数	:	$1\text{ppm} = 3.47\text{mg}/\text{m}^3(25 , 1,013\text{hPa})$ $1\text{mg}/\text{m}^3 = 0.288\text{ppm}(25 , 1,013\text{hPa})$

2 ジクロロメタンの用途・使用実態

ジクロロメタンの主用途は、洗浄および脱脂溶剤、塗料剥離剤、エアゾール、噴射剤、ポリウレタン発泡助剤、工業用プロセス溶剤、医薬中間体など多岐にわたっている。平成7年度の製造量は、100,200t 輸入量は、600t 使用量は、95,800tであった。

3 ジクロロメタンの健康影響評価

3-1 吸収・代謝および体内動態

ヒトの主要吸収経路は肺である。50～200ppm、7.5時間吸入曝露では60～70%が吸収され、血液中濃度は数時間で平衡に達するという報告がある。経消化管吸収についてヒトのデータはないが、動物実験では急速に吸収される。胎盤、脳血液関門は容易に通過する。ヒト経皮曝露では、30分後に呼気中のジクロロメタン濃度が最大になる。吸収されたジクロロメタンは、脂肪組織、脳、肝、腎、肺に分布する。

ヒトにおいて、吸入曝露後の血液中ジクロロメタンの半減期は40分以内、呼気中排泄の急速排泄相の半減期は1分以内、第2相の半減期は1.5時間、第3相の半減期は10～15時間である。また、脂肪中に分布したジクロロメタンは徐々に血液中に移行する。500ppm(1,740mg/m³)の短時間曝露では、代謝産物の一酸化炭素とヘモグロビンが結合したカルボキシヘモグロビン(COHb)レベルは数時間増加し続ける。未代謝物の尿中への排泄は少なく、2%程度である。ヒトの母乳中にも排泄される。

ジクロロメタンの代謝経路には、以下の2通りがある(図1)

1) チトクロームP-450経路 (CYP経路)

ジクロロメタンはミクロゾームでCYP経路により酸化され、ジクロロメタノール、塩化ホルミルの中間代謝産物を経て一酸化炭素、二酸化炭素となる。代謝産物である一酸化炭素はヘモグロビンと結合し、COHbとなる。ジクロロメタン代謝には、CYP 2E1 (Guengrichら (1991)) が関与していることが明らかになっている。代謝の測定は、*in vivo*では困難だが、*in vitro*では、一酸化炭素の生成によって測定できる。ジクロロメタン曝露濃度、曝露時間とCOHbの関係を表2に示した。

2) グルタチオンS-トランスフェラーゼ経路 (GST経路)

ジクロロメタンは細胞質のGST経路によりグルタチオン抱合され、S-クロロメチルグルタチオン、ホルムアルデヒド、ギ酸の中間代謝産物を経て二酸化炭素に代謝される。なお、ジクロロメタン代謝には、GST theta class酵素 (Meyerら (1991)) が関与していることが明らかになっている。代謝の測定は、*in vivo*では困難だが、*in vitro*では、ホルムアルデヒドの生成によって測定できる。

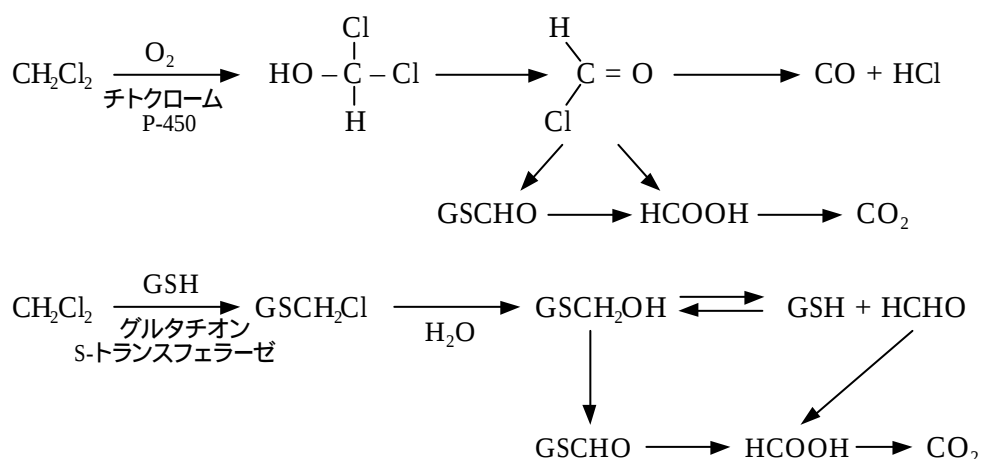


図1 ジクロロメタンの代謝経路について

表2 ヒトのジクロロメタン曝露とCOHbレベル

曝露濃度 (ppm)	曝露時間 (hrs)	COHbレベル、他
50	7.5	1.9%
100	7.5	3.4%、中程度の労働の負荷で5%を超えない
150	7.5	5.3%
200	7.5	6.8%
180-200	8	base line 4.5% → 9%
500	8	5.5%
986	2	base line 1-1.5%, → 10.1%
100-500	7.5h/day, 5days/week, 5 weeks	CO代謝過程に性差なし、COの蓄積なし

3-2 種差等について

代謝経路としては、低濃度曝露ではCYP経路がマウス、ラット、ヒトともに主代謝経路であり、マウス、ラットでは曝露濃度が100～500ppmを越えると飽和する (Green (1995) 他) また、IPCS(1996)は多くの実験結果からおよそ500ppm程度で飽和すると推定しているほか、OSHA(1997)は、ヒトにおいては200～1000ppmの間で飽和が起こると見積もっている (表3-1)

ジクロロメタンの発がん性については、GST経路の中間代謝産物が関与していると考えられている (IPCS (1996) OSHA (1997) 他) 従って、ヒトの発がんのリスク評価にあたっては、theta class GST酵素であるGSTT1-1の局在と活性が重要であると考えられる。

GST活性については、肝細胞におけるヒトの代謝速度はラットの1.4倍以上遅く (ラットの約割以下)、ラットはマウスより一桁速い。マウス肝では GSTT1-1 mRNAの特定の細胞への局在と核への集積が見られ、この核を検査したところジクロロメタン代謝能があることが確認された。ラット、ヒトの肝では、特定の細胞への局在と核への集積はなかった。また、マウス肺でも特定の細胞にGSTT1-1 mRNAが多く集積していた。GSTT1-1のC末端5アミノ酸より成るペプチド (ラット、マウスは共通、ヒトは2つ相違) に対する抗体を用いて免疫組織染色した報告でも、その分布傾向は一致した (表3-2)。

以上から、発がんに関連するtheta class GSTの活性レベルと局在には種差がある。このことが、ジクロロメタンの動物吸入曝露実験でB6C3F₁マウスで肝および肺がんの発生が明らかである一方、ラット、ハムスターでは明らかではないという、発がん性に関する種差の一因であると考えられる。

なお、GSTT1遺伝子欠損の割合は、中国人 (検査数n=45) 64.4%、韓国人 (n=103) 60.2%、アフリカ系アメリカ人 (n=119) 21.8%、北米コーカシアン (n=442) 20.4%、メキシコ系アメリカ人 (n=73) 9.7%との報告があった (Nelsonら(1994)) また、ラットよりも大きな活性は観察されていない。ヒトではGSTT1-1の酵素濃度の高い部位は肝と腎で、脳、脾、骨格筋では肝の10%、心、肺、脾、精巣では肝の5%である (表3-3)

表3-1 代謝経路の種差について

Reitzら(1988)は、F344ラット、B6C3F₁マウス、Syrian Goldenハムスター、事故死し臓器移植対象となった健常人の肝、肺から、細胞質画分、ミクロゾーム画分を分離し、ジクロロメタンを加えて、GST活性、MFO活性 (CYP活性) を測定した結果、 V_{max} (nmol product formed / min / mg protein) の最尤推定値は、マウス、ラット、ハムスター、ヒトの順に、GST活性では118.2、計算不能、計算不能、6.04～7.05 (2名のrange)、MFO活性では 15.90、5.39、20.80、1.53～13.00 (4名のrange) であったことを報告している。

Green(1995)は、B6C3F₁マウスとF344ラットに100～4,000 ppm ジクロロメタンを6時間曝露し、血液中ジクロロメタン、COHb、呼気中の二酸化炭素、一酸化炭素を測定して、代謝の全容の解明を試みた結果、

血中ジクロロメタン濃度は、2,000、4,000 ppm 曝露で、ラットがマウスより5倍高い。低濃度曝露では CYP経路がマウス、ラットともに主代謝経路であり、マウス、ラットともに100～500 ppmを越えると代謝が飽和する。GST経路はマウスのみの主要代謝経路であり、4,000 ppmでの活性はラットと比較すると1桁以上高い。代謝経路は、曝露濃度に依存すると報告した。

なお、マウス、ラット、ハムスター、ヒトの肝および肺を用いた *in vitro*でのジクロロメタン最大代謝速度を測定した結果がまとめられており(図2) CYP経路活性の種差は大きくないが、GST経路活性はマウスが著明に高い。Reitzら(1988)、Bogaardsら(1993)、Gravesら(1995)の結果をあわせた39例のヒト肝GST経路 最大代謝速度分布がまとめられており(図3) 図2で示されたマウスと比較するとヒトの代謝速度は非常に遅いことがわかる。

IPCS(1996)は、*in vivo*, *in vitro*の実験双方で、マウス、ラット、ハムスター、ヒトでCYP経路は500ppmで飽和する、GST経路はマウスでは主要な代謝経路で4,000ppmではラットより一桁活性が高い、33名のヒト肝のGST活性はラット肝よりもすべてのヒトで活性が低い、ジクロロメタン代謝活性は量依存性があり、発がん実験で用いられるような量とそれよりも低用量の領域とでは、CYP、GSTの代謝経路の活性に大きな差がある等としている。

OSHA(1997)は、動物データを検討し、ヒトでのMFO経路(CYP経路)の飽和は、200～1000ppmの間で起こると見積もっている。

表3-2 theta class GSTの局在と活性について

Mainwaringら(1996a)の報告では、マウス肝では、theta class r GSTT1-1類似のmGSTT1-1が存在し、ジクロロメタンの主代謝酵素であった。また、Mainwaringら(1996b)によると、ラット、マウス、ヒトのGSTT1-1をシークエンスおよびクローニングし、Northern プロット法および細胞内ハイブリダイゼーション法により、ラット・マウス・ヒトの肝 肺試料中のmRNA局在を調べた結果、マウス肝ではGSTT1-1 mRNAが中心小葉、特に中心静脈と胆管を囲む細胞に局在し、細胞核内に非常に高濃度に集積していた。単離した核を用いた assayでGST経路によるジクロロメタン代謝が確認された。ラット、ヒトの肝では、マウスにみられたようなGSTT1-1 mRNAの局在、核への集積は認められなかった。マウス肺では、他の細胞に比べて纖毛細胞およびクララ細胞にGSTT1-1 mRNAが多く集積していた。

(注: GST酵素の命名法の変更により、GST 5-5, 12-12, 13-13は、それぞれGSTT1-1, 2-2, 3-3に変更された。なお、種を区別するため、ラットであれば、rをつけて、rGSTT1-1のように記述し、同様に、マウスでは m、ヒトでは hをつける。以下、同様に変更した。)

Sherrattら(1997)によると、組み換え GSTT1-1抗体を用いた実験では、ヒトではGSTT1-1は肝、腎で酵素濃度が高く、脳、脾、骨格筋では肝の10%、心、肺、脾、精巣では肝の5%であった。

Quondamatteoら(1998)によると、ラットGSTT1-1のC末端から5つのアミノ酸(ラット、マウスは共通、ヒトは2つ相違)でペプチドを合成し、抗体を作成し、GSTT1-1の細胞内分布を初めて免疫組織染色法で調べた。どの臓器でもヒトでは染色されなかった。腎では、集合管上皮が染色された。肝では、中心静脈周囲の肝細胞の細胞質および核、部位に関連なく他の一部の肝細胞(several other hepatocytes)の核、胆管上皮および葉間動脈内皮の核および核周囲の細胞質が染色された。肺では、気管支上皮および気管支平滑筋の細胞質、毛細血管内皮細胞、タイプ 肺胞上皮が染色された。これらの染色の分布は過去のデータと一致(consistent)した。

表3-3 GST活性の個体差について

Boggardsら(1993)は、死体腎移植時および手術時の22例の肝生検試料を用いてジクロロメタンに対する肝GST活性を測定した結果、ホルムアルデヒド産生能(-)が3例、低濃度産生能が11例(平均 0.31 nmol/min/mg protein, range 0.20～0.41)、高濃度産生能が8例(平均 1.03 nmol/min/mg protein, range 0.82～1.23)と個体差を認めたが、最大の産生能を示した症例でも、マウスより一桁小さく(IPCS(1996)等)、ラットの産生能より1.4倍低いので(ラットの産生能の約7割)、実質的なジクロロメタンに対するヒトのリスク評価に肝GST活性の個体差を論じる意味はほとんどないと述べている。

Hallierら(1993)はGST familyが未確定時点での研究で、ヒト赤血球中のGST活性を測定した結果、1/4のヒトには活性がなく、GST活性に多型性のあることを示した。Hallierら(1994)は、ヒト溶血血液に様々な濃度のジクロロメタンを添加しGSTT1-1酵素により生成するホルムアルデヒド濃度を測定した結果、最大生成速度は180pmol/min/mgHb、Kmは60mmolであり、ハイリスク集団の存在に注意する必要があると述べている。

Pembleら(1994) は、82%がtheta class rGSTT1-1と共通であったGSTT1のcDNAをクローニングし、PCRとサザンブロット法で38%が遺伝子欠損であり、GSTT1遺伝子欠損とジクロロメタン代謝に関する表現型(phenotype) が一致することを示した。

Nelsonら(1995)によると、GSTT1遺伝子欠損 (null genotype)の割合は、中国人 (Chinese, 検査数n=45) 64.4%、韓国人 (Koreans, n=103) 60.2%、アフリカ系アメリカ人 (African-Americans, n=119)21.8%、北米コーカシアン (North American Caucasians, n=442) 20.4%、メキシコ系アメリカ人 (Mexican-Americans, n=73) 9.7%であった。

Thierら(1998) によると、DCMに対する肝、腎、赤血球(ヒトのみ) 細胞質中のGSTT1-1活性の種差を、ホルムアルデヒド産生を指標に、B6C3F1マウス、F344ラット、SGハムスター、ヒト (non-conjugator(NC), low conjugator(LC), high conjugator(HC) に3分類)で比較した結果、肝での活性 (平均値、単位: nmol/min per mg 細胞質蛋白)は、雌マウス(29.7) > 雄マウス(18.2) > ラット(3.71) > HC(1.60) > LC(0.62) > ハムスター(0.27) > NC(n.d.)、腎では雌マウス(3.88) > 雄マウス(3.19) > HC(3.05) > ラット(1.71)/LC(1.38) > ハムスター(0.25)/NC(n.d.)であった。NCでは活性は検出されず、HCはLCの2倍程度の活性があった。マウス、ラット、ハムスターでは、GSTT1-1活性は肝が腎より2~7倍高く、ヒトでは逆に腎が肝より2倍程度高かった。

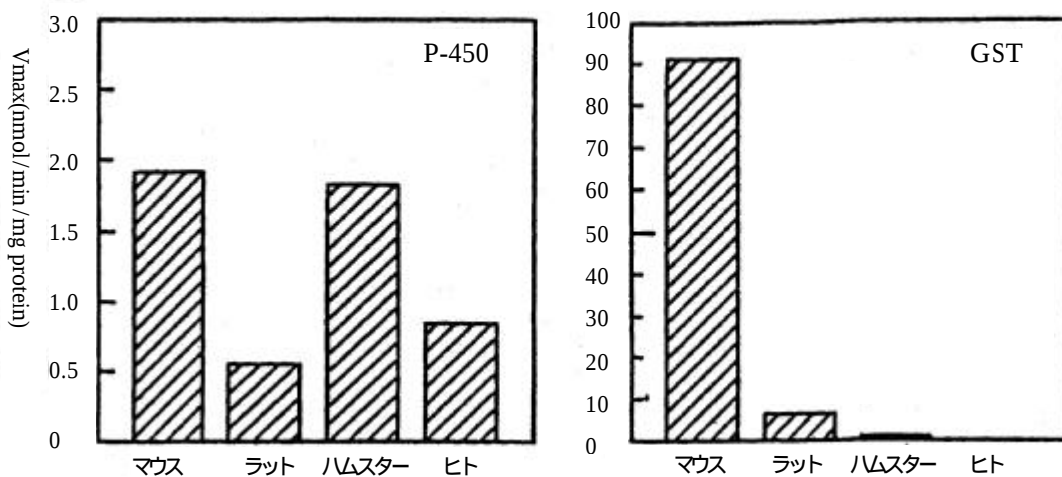


図2 マウス、ラット、ハムスター、ヒトの肝および肺を用いた*in vitro*でのジクロロメタン最大代謝速度 (Greenら(1995)より改変.)

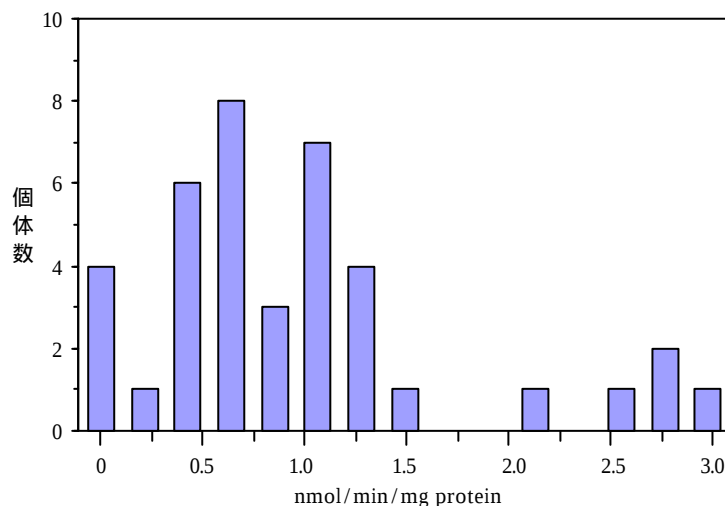


図3 39例のヒト肝GST経路最大代謝速度分布

(Greenら(1995) より改変.)

(データはGreenら(1987), Reitzら(1989), Boogardsら(1993), Gravesら(1995)より)

3-3 発がん性および遺伝子障害性

3-3-1 発がん性に関する疫学研究

ジクロロメタンの作業環境における主要な疫学研究を表4にまとめた。

コホート研究においては、発がんに関して僅かでも過剰死亡が認められた報告としては、Ott ら(1983)、Lanes ら(1990, 1993)が報告したヘキスト社のコホート研究、Hearne ら(1990)が報告したコダック社のコホート研究のほか、Gibbs ら(1996)、Shannon ら(1988)、Blair ら(1998)の報告がある。また、過剰死亡のなかったとする報告としては、Ott ら(1985)およびTomenson ら(1997)の報告がある。

Ott ら(1983)、Lanes ら(1990, 1993)が報告したヘキスト社のコホート研究では、観察当初有意な増加が見いだされていた肝・胆道系がんが、観察期間の延長とともに、有意性が消失していた。観察数が増えないのに対して、期待値のみが時の経過とともに増加したことによるものである。

Hearne ら(1990)が報告したコダック社のコホート研究では、観察当初、膀胱がん有意な増加が見られたが、観察期間の延長とともに有意性が消失していた。

以上の報告では、長期間の調査によりがんの過剰死亡が見られたが有意性が消失した点で同様であるものの、一方のコホートでは、肝・胆道系がん、他方では膀胱がんと発がん部位が異なっている。ヘキスト社のコホートは年齢が若いことから晩発性の健康影響が検出されていない可能性があること、コダック社のコホートでは曝露レベルが低かったことが両コホートの結果の相違の一因である可能性がある。

Gibbs ら(1996)は、男性の高濃度曝露群、20年以上の曝露群で前立腺がん、女性の低濃度曝露群、20年以上曝露群で子宮頸がんの有意な増加が観察されたと報告している。また、前立腺がん死亡数には、有意ではないが量-反応関係が見られたとしている。しかし、著者らは、他の化学物質の同時曝露があること等から、これらの結果がジクロロメタン曝露に関連する可能性は小さいとしている。

また、Blair ら(1998)は、乳がんの有意な増加を観察し、Shannon ら(1988)は、原発性乳がん、生殖器がんの過剰発生、雇用期間の長い群での有意な増加を観察しているものの、ジクロロメタン以外の発がん性が示唆されている物質の共存の問題があり、ジクロロメタンによるリスク増加かどうかは不明である。

Tomenson ら(1997)の報告では、平均作業期間9年、曝露濃度19ppmで、がんの過剰死亡は観察されず、高濃度累積曝露群(>800ppm-years)でも過剰死亡はなかった。Ott ら(1985)の報告では、曝露濃度の記載はないものの、曝露分類、曝露年数と過剰死亡に関連はみられなかった。

症例対照研究としては、Heineman ら(1994)やCantor ら(1995)の報告がある。前者は、脳星状細胞腫についてのリスクを調べ、四塩化炭素、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンの曝露が関与している可能性があるとしている。後者は、乳がんとの関連が示唆されるものとして、スチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素、ホルムアルデヒド、数種の金属酸化物、酸ミストを挙げている。前者の報告では標本数は小さいが、オッズ比が大きいこと、後者については、オッズ比は小さ

小さいが、その標本数の多さからは検出力の高い研究であることには留意する必要がある。しかしながら、症例対象研究自体が要因抽出のための研究方法であり因果関係を論じるには不十分な研究手法であること、両報告とも、曝露の可能性や曝露レベルの分類に方法論的な曖昧さがあること、曝露レベルと健康影響との関連に必ずしも一貫性が見られないこと、年齢、社会経済的状態以外の交絡因子(他の溶剤等との混合曝露や喫煙・飲酒・肥満等の交絡)については調整されていないことを考慮すると、ジクロロメタンのヒトへの発がん性を評価する上では適切とはいえない研究と考えられる。

なお、動物実験で観察された肺や肝の腫瘍(マウス)、良性の乳腺腫瘍(ラット)の過剰発生は一部報告を除いて検出されていない。また、一部のコホートでは、乳がん等の死亡の増加がみられたが、前述の通り、いずれもジクロロメタンの曝露によることを示す強い、または一貫した証拠はない。

なお、OSHA(1997)は、Gibbsら(1996)の報告について、前立腺がんのリスクの増加は量-反応関係があったことも考えるとジクロロメタンの曝露による影響であり得ると考えたが、交絡因子の検討や他の報告における観察例がないことから、前立腺がんに関しては、「結論的というよりは示唆的(suggestive rather than conclusive)」と結論している。Heinemanら(1994)の報告の結果については、脳腫瘍のリスクについて、確かに曝露情報に問題があるにしても、この報告の結果が無に帰する訳ではなく、脳腫瘍とジクロロメタン曝露の関連は、「可能性が強く示唆される(strongly suggest a possible association)」と評価している。この他の疫学的知見も検討して、OSHAは、発がん性に否定的な報告については発がん性を除外できるほどの十分な検出力はないとしており、ジクロロメタンは「潜在的な職業曝露環境での発がん物質(potential occupational carcinogen)」としている。

一方で、IARC(1999)は、各疫学研究で観察されたいずれの腫瘍についても因果関係が有るという解釈を信頼させるに足る十分に一貫性のあるリスク増加がないとして、「発がん性に関する証拠は不十分(inadequate evidence of carcinogenicity)」としている。

以上より、総合的に勘案すると、現在までのところ、ジクロロメタンがヒトに発がん性を示す十分な証拠があるとはいえない。

表4 疫学的研究の概要

コホート研究

Ottら(1985)は、ダウ・ケミカル社の2化学工場で、1940～69年に1年以上働いた1,919名のジクロロメタン曝露者の死亡調査を行った。曝露濃度の記載はないが、作業による曝露分類、曝露年数と過剰死亡に関連はなかった。

Shannonら(1988)は、1969-75年の間に少なくとも6ヶ月間、オンタリオ州のランプ製造工場で作業した労働者について後ろ向きコホート研究をおこなった。ジクロロメタンとトリクロロエチレンが使用されていたコイル・針金製造作業場で作業していた女性で有意にがんが増加し、特に、5年間以上曝露し、15年間以上従事した女性では、原発性乳がんおよび生殖器がんのSMRが300(95%CI 129-590)であった。

なお、この集団の雇用開始当時の使用化学物質についての情報はほとんどなく、また、環境測定データはない。

Lanesら(1990)は、米国のヘキスト社で1954年1月～1977年1月までの期間に3カ月以上酢酸セルソール繊維製造工場に曝露した1,271名の男女について後ろ向きコホート研究を実施し、胆管がん+肝がん4例の

SMR は 5.75 (95%CI 1.82 ~ 13.78)、胆管がん 3 例のみの SMR は 20 (95%CI 5.2 ~ 56) であった。この 4 例の就業期間は 10 年以上、1 例は曝露 1 年以内であった。組織型は Vater 乳頭胆管がん、肝内および総胆管がん、総胆管がん、肝臓がんであった(Lanes ら(1993))。

Lanes ら(1993)は、同一集団を 1990 年 12 月まで追跡した最新結果を 1993 年に報告している。標準人口として同一郡を用いた SMR は、全死因で 0.90 (95%CI 0.77 ~ 1.04)、全悪性新生物で 0.82 (95%CI 0.58 ~ 1.52)、虚血性心疾患で 0.90 (95%CI 0.65 ~ 1.21)であった。部位別には、胆管・肝がんの SMR は 2.98 (観察死亡 4 例、95%CI 0.81 ~ 7.63)とやや過剰であった。コダック社で行われたコホート研究で注目された膀胱がんは 1 例であり、SMR は 0.65 であった。なお、1977 ~ 1978 年の曝露濃度は、8 時間荷重平均で 140 ~ 745 ppm(Ott ら(1983))であり、アセトン、メタノールに同時曝露している。

1993 年の報告までの結果では、著者らは、ジクロロメタン曝露による過剰死亡はないといえるが、調査対象集団が若いことがこのコホート研究の結果を解釈するにあたっての主要な限界であり、晩発性の健康影響についてのより正確で有用性の高い情報を得るためにさらに追跡をする必要があるとしている。

Hearne ら(1990)は、米国のコダック社で 1964 年 1 月 ~ 1970 年 12 月の間、ジクロロメタン曝露職場であるロールコーティング作業場に少なくとも 1 年間働いていた男性の常勤時給労働者 1,013 人について、後ろ向きコホート研究を実施し、1988 年までの追跡結果を報告している。この集団の 23 年間の 8 時間荷重平均ジクロロメタン曝露濃度は 26 ppm (range 10 ~ 114 ppm) であり、アセトン、メタノール、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパンの同時曝露がある。平均追跡年数は 33 年、追跡率は 99%以上である。標準集団としては、ニューヨーク州人口およびコダック社の ロチェスター工場の人口を用いた。SMR は全死因で有意な減少、観察当初に有意な SMR を示した膀胱がんでは、観察数 8、期待数 4.2 (両標準集団共)で過剰ではあるが有意性は消失した(Hearne ら(1987))。曝露濃度レベル (ppm-yrs) 別解析、曝露開始 ~ 発症期間別解析では、特に有意な知見は得られなかった。

Gibbs ら(1996)は、ヘキスト社 Amcelle 工場に 1970 ~ 1981 年に雇用され、3 ヶ月以上の酢酸セルロース製造作業に従事した 3,211 人(男 2,187 名、女 1,024 名)を 1989 年まで観察した。ジクロロメタン曝露レベルにより、非曝露群、低濃度群(50-100 ppm)、高濃度群(350-700 ppm)に分類した。男性では前立腺がんが過剰死亡が観察されたが有意ではなかった。しかし、高濃度群で初回曝露以降 20 年以上の群では SMR が 208.4、20 年以上連続曝露している群では SMR が 290.9 と有意であった。女性では、低濃度群において子宮頸がんが過剰死亡が観察されたが有意ではなかった。しかし、初回曝露以降 20 年以上の群のみに限定すると、SMR が 802.2 と有意であった。著者らは、疫学の結果に一貫性がないこと、動物実験では観察されていないこと、他の化学物質曝露があること等から、前立腺がん、子宮頸がんの増加はジクロロメタン曝露が原因らしくない(unlikely)とみている。

Tomenson ら(1997)は ICI の酢酸セルロースフィルム製造工場 1946 ~ 88 年に作業した男性 1,473 名の 1994 年末までの死亡調査を行った。平均作業期間 9 年、曝露濃度 19 ppm であった。肺がんの SMR は 48、CHD(冠動脈疾患)は active な作業員で 83、累積曝露が最も高い群(>800 ppm year)でも過剰死亡はなかった。

Blair ら(1998)は、1952 ~ 56 年に少なくとも 1 年以上作業に従事した 14,457 名の航空機整備工を 1990 年末まで追跡し、死亡を調べた。ユタ州の一般人口と比較した。従事者はトリクロロエチレンをはじめとする様々な溶剤などの曝露を受けていた。全死亡、がん死亡の SMR は 97 および 96 で期待値とほぼ一致していた。有意な過剰死亡は、虚血性心疾患、ぜん息、骨がんが観察され、その SMR は順に、108 (95%CI: 103-113)、160 (95%CI: 102-251)、277 (95%CI: 108-476)であった。ジクロロメタンなど様々な溶剤などに曝露された労働者の死亡率比を算定しており、ジクロロメタンについては、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、乳がん、順に、死亡率比が、3.0 (95%CI: 0.9-10.0、男性)、3.4 (95%CI: 0.9-13.2、男性)、3.0 (95%CI: 1.0-8.8、女性)であった。その他の部位のがんについては報告されていない。著者は、この研究の強みとして、大きな規模のコホート研究であり、かつ、多数の女性のデータがあること、潜在的な曝露の可能性については産業医によりていねいに見積もれた点などを述べているが、一方で、曝露は複雑な労働環境なので、個々の曝露を相互に分離できず、個別の化学物質の曝露によるリスクを見積もることは不可能な点などのこの研究の限界を示した。

症例 - 対照研究

Heineman ら(1994)は、石油精製工場や化学工場の多い米国の南ルイジアナ、北ニュージャージー、フィラデルフィアの 300 の症例と 320 例の対照による症例対照研究で、直鎖塩化炭化水素の脳星状細胞腫のリスクを調査した。四塩化炭素、ジクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンの曝露は関連が見られ、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタンの曝露は関連が見られなかった。ジクロロメタンでは、ロジスティック解析により年齢等を調整した場合、高濃度・長

長期間曝露群のオッズ比は 8.5 (95%CI 1.3-55.5)となり、推定曝露レベルおよび可能性の程度との間に関連する傾向があったが、累積曝露濃度では関連する傾向はなかった。

Cantor ら(1995)は、1984～89 年の米国 24 州の死亡記録および職業コードから、乳がんのリスクファクターに関する症例対照研究を実施した。乳がん症例は 33,509 例、対照は 117,794 例であった。社会経済的因子などの調整後、関連が示唆されたのは、スチレン、ジクロロメタン、四塩化炭素、ホルムアルデヒド、数種の金属酸化物、酸ミストであった。ジクロロメタンのオッズ比は、曝露可能性区分で 4 段階(1～4)に分類した場合、順に、白人で 0.94 (95%CI 0.9-0.98)、1.15 (1.1-1.2)、1.05 (0.97-1.1)、0.76 (0.3-2.0)、黒人で 1.09 (0.93-1.09)、1.02 (0.9-1.1)、1.13 (0.9-1.4) NA 曝露レベル区分で 3 段階(1～3)に分類した場合、順に、白人で 0.95 (95%CI 0.9-0.98)、1.04 (0.97-1.1)、1.17 (1.1-1.3)、黒人で 1.01 (0.9-1.1)、1.12 (0.9-1.3)、1.46 (1.2-1.7)であった。

3-3-2 動物実験

1) 吸入曝露実験

動物の吸入曝露実験に関しては、NTP(1986)、Nitschke ら(1988)、NIEHS、Burek ら(1984)による研究報告がある(表5)。

NTP(1986)は、ジクロロメタンの発がん性を、F344/N ラットでは、雄で「発がん性に関する証拠あり(some evidence of carcinogenicity)」、雌で「発がん性に関する明らかな証拠あり(clear evidence of carcinogenicity)」、雌雄 B6C3F₁ マウスで、「発がん性に関する明らかな証拠あり」と結論している。

Nitschke ら(1988)の実験では、雌雄 Sprague-Dawley ラット(以下、SD ラット)において悪性腫瘍は観察されなかった。

NIEHS での雌雄 B6C3F₁ マウスの吸入曝露実験においては、曝露 24 ヶ月後に肺腺腫、肺がん、肝腺腫、肝がんの発生が高率で認められた。また、ジクロロメタンが早期かつ持続的に肺細胞の成長制御機構を破壊することが示唆されるとともに、ジクロロメタンの持続的曝露は肝がん発生に促進的に作用することが示唆された。ジクロロメタンは肝がんより肺がんの強い誘導物質(inducer)であり、発がん性に関するリスクアセスメントを実施する際には、肺がん発生のデータを使用することを Maronpot ら(1995)は勧告している。

Burek ら(1984)の報告では、雌雄 SD ラット、雌雄 Syrian Golden ハムスター(以下、SG ハムスター)とともに悪性腫瘍の発生に有意な増加は認められなかったと報告している。

以上の報告および 3-2 から、ジクロロメタンの動物吸入曝露実験では、B6C3F₁ マウスで肝および肺にがんが発生することは明らかであるものの、ラット、ハムスターに対する発がん性は明らかではなく、ジクロロメタンの発がん性の種差は大きいものと考えられる。

表5 ジクロロメタンの吸入曝露動物実験の概要

NTP(1986)は、雌雄 B6C3F₁ マウス各群 50 匹に 0、2,000、4,000 ppm、雌雄 F344/N ラット各群 50 匹に 0、1,000、2,000、4,000 ppm のジクロロメタン 102 週間吸入曝露(6 hrs/day、5 days/wk)を実施した。

マウスでは、雌雄ともに肺・肝の新生物による寿命の短縮が観察された。0、2,000、4,000 ppm 各曝露群で、肺胞・気管支腺腫の発生が雄で 3/50、19/50、24/50、雌で 2/50、23/48、28/48 (非処置 B6C3F₁ 雄および雌マウスの historical incidence (自然発生率)は、215/1780 (12.1%、range 1/50～14/50) および 87/1,777 (4.9%、range 0/50～7/50))、肺胞・気管支がんの発生が雄で 2/50、10/50、28/50、雌で 1/50、13/48、29/48、肝細胞変性(cytologic degeneration)が雄で 0/50、0/49、22/49、雌で 0/50、23/48、21/48 (自然発生率は、87/1780 (4.9%、range 0/50～8/48) および 36/1,777 (2.0%、range 0/50～3/50))、肝細胞腺腫または肝細胞がんの発生が雄で 22/50、24/29、

33/49 雌で 3/50、16/48、40/48 (自然発生率は、540/1,784 (30.3% range 7/50 ~ 29/50) および 147/1,781 (8.3% range 0/50 ~ 10/49)) であった。また、曝露群では肺・肝ともに担がんマウスのがん個数は多かった。

ラットでは Q 1,000、2,000、4,000 ppm の各曝露群で、雄の実験終了時の生存率が 16/50、16/50、17/50、9/50 と低い。多くの死亡が曝露最終 16 週以内で発生し、死因は 34/50、26/50、32/50、35/50 の発生率を示した単核球性白血病と考えられる。雌での発生率は、17/50、17/50、23/50、23/50 であった(本白血病の自然発生率は、雄 458/1,727 (26.5% range 5/50 ~ 23/50)、雌 307/1,772 (17.3% range 3/50 ~ 19/50))。本実験での発生率はどの群でも高い。肺の新生物の増加は雌雄ともになかった。肝では、雌で腫瘍結節および肝細胞がんが 2/50、1/50、4/50、5/50 とやや増加傾向にあったが、雄では 2/50、3/50、4/50、1/50 であった。新生物以外の病理組織所見では、雌雄に肝細胞のヘモジデロシス、腫大、空胞形成、壊死、肉芽腫様炎症、胆管繊維化が有意に増加していた。乳腺腺腫および繊維腺腫が、雄で 0/50、0/50、2/50、5/50、雌で 5/50、11/50、13/50、23/50 と曝露量に応じて増加していた。また、乳腺領域の皮下の繊維腫・良性肉腫も雄で 1/50、1/50、2/50、5/50 と増加していた。しかし悪性新生物は雄では 1 例も発生せず、雌でも増加していなかった。

以上より NTP は、ジクロロメタンの発がん性を、雄 F344/N ラットで「発がん性に関する証拠あり (some evidence of carcinogenicity)」、雌 F344/N ラットで「発がん性に関する明らかな証拠あり (clear evidence of carcinogenicity)」、雌雄 B6C3F₁ マウスで「発がん性に関する明らかな証拠あり」と結論している。

Nitschke ら(1988) は、雌雄 SD ラットに Q 50、200、500 ppm ジクロロメタンを 6 時間/日、5 日間/週、2 年間の曝露実験を実施した。COHb は曝露量依存性に上昇し、雌雄 500 ppm 曝露群で肝細胞空胞、雌 500 ppm 曝露群で多核肝細胞の増加があり、悪性化傾向のない乳腺腫瘍については自然発生率と同程度の発生率であった。悪性腫瘍は観察されなかった。

米国立環境保健科学研究所(NIEHS) は、ジクロロメタンによる肺および肝がんの発がんメカニズムを追求する目的で、雌性 B6C3F₁ マウス 1400 匹に 2,000 ppm ジクロロメタンを 6 時間/日、5 日/週、最長 104 週間曝露実験を実施した。曝露マウスの 24 カ月後の肺腺腫、肺がん、肝腺腫、肝がん発生率は、26.9%、46.3%、35.5%、51.5% で、対照マウスの発生率 1.5%、6%、12%、16% より有意に高率であった (Maronpot ら(1995))。また、26 週間という短期間ジクロロメタン曝露で十分肺がん発生の原因となったことにより、ジクロロメタンが早期かつ持続的に肺細胞の成長制御機構を破壊することが示唆され、一方、肝がんでは曝露が長くなるにつれて発生率が上がったことから、ジクロロメタンに持続的に曝露することが肝発がんに促進的に作用することが示唆された (Kari ら(1993))。ジクロロメタンは肝がんより肺がんの強い誘導物質(inducer) であり、発がん性に関するリスクアセスメントを実施する際には、肺がん発生のデータを使用することを勧告している (Maronpot ら(1995))。

Burek ら(1984) は、雌雄 SD ラット 1,032 匹、雌雄 SG ハムスター 866 匹に、Q 500、1,500、3,500 ppm ジクロロメタンを 6 時間/日、5 日間/週、2 年間曝露した。ハムスターでは、COHb が曝露量依存性に上昇したことのほかは明確な影響は観察されなかった。雌ラットでは、良性乳腺腫瘍の発生率は増加しなかったが (79/96、81/95、80/96、83/97)、発生した腫瘍の総数は曝露レベルに応じて増加した (165/96、218/95、245/96、287/97)。雄ラットにおいても発生率に有意な増加はなかったが (7/92、3/95、7/95、14/97)、発生した腫瘍の総数は同様な増加が観察された (8/92、6/95、11/95、17/97)。1,500 ppm 以上の雄ラット曝露群では、頸部唾液腺内および周囲の肉腫が増加した (1/92、0/95、5/95、11/97)。なお、曝露初期の 2 カ月間、雌雄ラットのどの曝露濃度群でも、唾液腺および鼻涙腺の重症な限局性炎症と壊死を特徴とするラット SDA ウイルスによる唾液腺涙腺炎が発生していた。

2) 経口投与実験

動物の経口投与実験については、Serota ら(1986a, 1986b)による研究報告がある(表 6)。この報告によると、ラット、マウス共にがんの発生は観察されていない。

表6 ジクロロメタンの経口曝露動物実験の概要

Serota ら(1986a) は、ジクロロメタンの F344 ラットに対する経口毒性および発がん性を検査する目的で、雌雄各 500 匹を 6 群に分け、Q Q 5、50、125、250 mg/kg のジクロロメタンを 104 週間、他のグループには 250 mg/kg のジクロロメタンを 78 週投与し 26 週間回復を観察した。26 週毎に屠殺し、検索した。50 および 250 mg/kg 投与群の雌で肝腫

瘍の発生は自然発生率の範囲内にとどまっていた。体重への影響、飲水量や摂餌量の減少が 50 mg/kg 以上の群で観察された。この実験条件では、NOAEL は雌雄ラットともに 5 mg/kg であった。

Serota ら(1986b) は、ジクロロメタンの B6C3F₁ マウスに対する経口毒性および発がん性を検査する目的で、雌雄各 1,000 匹を 6 群に分け、0、60、125、185、250 mg/kg のジクロロメタンを 104 週間投与した。最大濃度投与群で肝変化が雌雄で観察され、雄では軽度の増殖性肝細胞病変があったが、投与量との関連はなく、雌では観察されなかった。この実験条件では、NOAEL は雌雄ともに 185 mg/kg であった。

3) 発がんメカニズムに関する動物実験

動物を用いた発がん実験結果から、ジクロロメタンの発がん性に関する代謝特性には種差および臓器特異性があることが明らかであるが、この発がんのメカニズムについては表 7 のような研究結果が報告されている。

表7 発がんメカニズムに関する動物実験の概要

Foster ら(1992)は、雄性 B6C3F₁ マウスに 4,000 ppm ジクロロメタンを 6 時間/日、5 日間/週、13 週間曝露し、2 日目～13 週間目に肺の病理組織学的検索、免疫化学的染色による CYP2B1&2、NADPH-CYP 酸化還元酵素、mGSTT1-1 の検索、³H-チミジンを用いた S-phase の細胞をカウントすることによる DNA 合成の検索、肺細胞質およびマイクロゾームの検索、単離クララ細胞数およびクララ細胞内酵素活性の検索を実施した。最初に観察される影響は 1 回曝露後のクララ細胞空胞形成であるが、5 日間連続曝露すると消失した。しかし 2 日間曝露中断後に再度曝露を開始すると障害は再発したが、障害の程度は軽くなっていった。このクララ細胞障害の変動は、肺の免疫化学的細胞染色によるクララ細胞内 CYP2B1 & 2 染色変動および新鮮単離クララ細胞の CYP モノオキシゲナーゼ活性変動と良く相関していた。すなわち、クララ細胞はジクロロメタンを代謝することにより CYP 酵素が不活化されることで、ジクロロメタン耐性を獲得することを示唆している。DNA 合成については、曝露初期に気管支細胞で S-phase 細胞が増加していた。Type II 細胞等、他のマウス肺細胞には傷害は発生せず、mGSTT1-1 による代謝系は実験中不変であった。

NIEHS は、雌性 B6C3F₁ マウスに 2,000 ppm ジクロロメタン 104 週間曝露実験を実施し、がんの発生メカニズムについて報告している。肝がん、肺がんの発生については、細胞毒性が出現するより低い濃度で発生した。肝がんの発生メカニズムの一つと考えられる肝細胞の過剰の増殖は、ジクロロメタン曝露により S-phase における DNA 合成がむしろ減少したことにより否定的であり (Foley ら(1993))、ジクロロメタンはペルオキシゾームを増殖させないことが示唆された。肺細胞の増殖についても増殖促進効果は観察されなかった (Kanno ら(1993))。がん遺伝子については、肝がん細胞の H-ras 遺伝子活性化および肺がん細胞の K-ras がん遺伝子活性化ともにコントロールマウスと差はなく (Devereux ら(1993))、p53 腫瘍抑制遺伝子の点変異も検出されなかった (Hegi ら(1993))。

3-3-3 遺伝子障害性 (変異原性を含む)

ジクロロメタンの遺伝子障害性についての報告を総合すると、原核細胞では比較的高濃度で変異原性が認められているが、真核細胞に対する影響は不明確である (表 8)。すなわち、マウスの試験系では、DNA protein crosslink、DNA single strand break (以下、「DNA-ss」といふ)、RNA-HCHO 付加物の発生が比較的高濃度で見られているが、ラット、ハムスター、ヒトの細胞を用いた試験系では、マウスよりも高い曝露条件を必要とした。ただし、GSTT1 遺伝子が欠損していない限りは遺伝子障害性の可能性はほとんどないといえないことから (Casanova ら(1997))、マウス以外の種に対する遺伝子障害性を確実に否定できない。

表 8 遺伝子障害性に関する報告の概要

原核細胞について

IPCS(1996)の報告では、バクテリア (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* 等) の別、代謝活性化の別に関わらず蒸気曝露で明らかな変異原性があった。ただし、変異原性が観察される曝露濃度はかなりの高濃度であった。

Green(1983)の報告では、サルモネラには GST family が存在し、代謝活性化しなくてもジクロロメタンは変異原性を発現した。

Gravesら(1994a)は、*S. typhimurium* TA100とグルタチオン欠損株(TA100/NG-11)を用い、この変異原性がグルタチオン依存性であり、TA100 がホルムアルデヒドに感受性がないことから、サルモネラの変異原性物質は、グルタチオン抱合体である S-クロロメチルグルタチオンとした。

また、Gravesら(1994a)の報告では、野生種(Wild-type)の *E. coli* K12 および DNA 修復能欠損株 *uvrA*, *recA/uvrA* にジクロロメタンを曝露したところ、マウス肝 S9 添加の Wild-type の *E. coli* のみ変異原性を示し、DNA 修復能欠損株が細胞死滅作用を示したのは、代謝産物であるホルムアルデヒドによるものとした。なお、ラット肝 S9 添加の場合、変異原性も細胞死滅作用も示さなかった。

DeMariniら(1997)は、SOS 修復能が欠如した *S. typhimurium* TA100 (*hisG46*, *rfa*, Δ *uvrB*, *pKM101*)、修復能のある *S. typhimurium* TA1535 (*hisG46*, *rfa*, Δ *uvrB*)、ヒト *GSTT1-1* 遺伝子(+)の *S. typhimurium* RSJ100、同一株ではあるがヒト *GSTT1-1* 遺伝子(-)の *S. typhimurium* TPT100 を用いてテドラバッグ法でジクロロメタンを曝露した結果、RSJ100 では 400 ppm 曝露でバックグラウンドレベルの 6 倍の変異原性、TA100 では 24,000 ppm 曝露で 5 倍の変異原性が検出された。

真核細胞について

IPCS(1996)の報告では、遺伝子変異試験(gene mutation assay, GM)や哺乳動物細胞に対する不定期 DNA 合成試験(unscheduled DNA synthesis, UDS)は、陰性であった。*in vitro* における様々な細胞の染色体変異試験(chromosomal aberration, CA)は、陽性であるが、姉妹染色分体交換 (SCE)は、陰性あるいは判定不能である。*in vivo* の実験系で、CA、小核試験 (micronucleus test, MN)、UDS の多くは陰性であり、高濃度曝露の B6C3F₁ マウスを用いた系でのみ、軽度の (marginal) 陽性結果が得られている。

Hallierら(1993)は、ヒト全血にジクロロメタンを添加し、リンパ球 SCE を測定し、赤血球中の GST 活性がない場合は SCE (+) となり、GST 活性がある場合は SCE (-) であり、GST 活性の多型性により SCE 発現に差があり、GST 活性 (+) は SCE に防御的に作用していることを示した。なお、実験動物では赤血球 GST 活性がなかった。

Casanovaら(1992)は、B6C3F₁ マウス、SG ハムスターに、曝露開始時 4,500 ppm、6 時間後に 2,500 ppm の 14C-ジクロロメタンを曝露し、14C-ホルムアルデヒドと DNA の crosslink を測定した結果、マウス肝でのみ DNA-protein crosslink を検出した。

Gravesら(1994b, 1995, 1996)は、DNA-single strand break (DNA-ss)と DNA-protein crosslink について一連の研究を発表している。CHO 細胞では DNA-ss と DNA-protein crosslink はジクロロメタンとマウス肝画分添加で発生する。肝画分を ミクロゾーム画分と細胞質画分(S100 fraction)に分離すると、細胞質画分でのみ DNA 障害が発生し、GST 経路が関与していることを示唆した。ホルムアルデヒド捕獲剤であるセミカルバジドを用いてホルムアルデヒドとグルタチオン抱合体の作用を分離すると、DNA-protein crosslink は捕獲剤添加で抑止されたが、DNA-ss は発現した。マウスをグルタチオン枯渇剤 (buthionine sulfoximine) で前処理すると、DNA 障害のレベルが下がった。これらの結果から、crosslink にはホルムアルデヒドが関与し、DNA-ss にはグルタチオン抱合体が関与している。主として G-C が A-T に変化する変異原性は、ホルムアルデヒドよりグルタチオン抱合体が関与している。マウス、ラットの肝細胞をジクロロメタンとインキュベートすると DNA-ss が発現するが、マウスではジクロロメタン濃度 0.4mM で発現するのに対し、ラットでは 30 mM 必要である。高濃度のホルムアルデヒドでも DNA-ss が発現するが、ジクロロメタン代謝の結果として産生するホルムアルデヒド量は DNA-ss を発現するような濃度にはならない。また、ハムスター肝細胞や 8 名のヒト肝細胞に 5 ~ 90 mM のジクロロメタンを添加しても、DNA-ss は発現しない。

Casanovaら(1997)は、F344 ラット、B6C3F₁ マウス、SG ハムスター、ヒト (3 例) の遊離肝細胞にジクロロメタンを曝露し (5mM (曝露濃度換算 10,000ppm 以上) まで)、DNA-protein crosslink (DPX)、RNA-HCHO 付加物(RFA)の産生を見た。なお、ヒトでジクロロメタンの大部分が次のように代謝される。すなわち、*GSTT1* 遺伝子産生蛋白である *GSTT1-1* と一部は *GSTM1* 遺伝子産生蛋白が触媒し、代謝産物である HCHO は DNA や RNA と結合し、DNA-protein crosslink (DPX) や RNA-HCHO 付加物(RFA)を形成する。結果、DPX は B6C3F₁ マウス肝細胞でのみ検出され、F344 ラット、SG

ラット、SG ハムスター、ヒト肝細胞では曝露濃度換算 10,000ppm でも検出されなかった。RFA は *GSTT1* 遺伝子や *GSTM1* 遺伝子が欠損していない動物では検出され、その量はマウスでラットの 4 倍、ヒトの 7 倍、ハムスターの 14 倍であった。しかし、HCHO の産生は遺伝子 *GSTT1* が null でない限りほぼゼロとはいえないから、極微量の DPX が産生される可能性は否定できない。

3-3-4 発がん性に関する定性的評価について

以上の検討により、疫学的研究からはジクロロメタンがヒトに発がん性を示す十分な証拠があるとはいえない、動物実験については発がん性の種差が大きいと判断され、動物実験の結果をヒトに外挿することは適当ではない、発がん性メカニズムに関して大きな種差があることに留意する必要がある、原核細胞では比較的高濃度で変異原性が認められ、真核細胞に対する変異原性は不明確であるが、*GSTT1* 遺伝子の発現がある個体では遺伝子障害性が発生する可能性はゼロとはいえないと判断する。

発がん性の評価に関しては、HSE(1985)、Green らの研究グループ (Green (1995))、WHO 欧州地域事務局(1995)、IPCS(1996)、OSHA(1997)、IARC(1999) からのまとめた評価がある(表 9)。

これらの評価を概観すると、ヒト(労働者)への発がん性は十分可能性が高いものとしてリスク評価を行うべきであるとするグループとヒトへの発がん性があるとして評価するには十分な証拠がないとするグループがある。その経緯をみると、1985 年に HSE、1995 年に Green らの研究グループ、1995 年に WHO 欧州地域事務局、1996 年に IPCS により、種差があるため動物データをヒトに外挿することはできないとする評価がなされたが、1997 年に OSHA により潜在的な職業曝露環境での発がん物質(potential occupational carcinogen)との評価がなされた。しかし、一方で、1999 年に IARC はジクロロメタンの発がん性の分類を Group 2B: 人に対して発がん性を示す可能性のある物質(The agent is possibly carcinogenic to humans)としている。

ヒトのデータについては、発がん性を肯定する疫学的研究があり、かつ、それを否定する疫学的研究に十分な検出力がないことから、ジクロロメタンは潜在的な職業曝露環境での発がん物質との評価(OSHA)がある一方で、ヒトの発がん性の各研究を通して、いずれの腫瘍も因果関係があるという解釈を信頼させるに足る十分に一貫性のあるリスク増加がないことから、「発がん性に関する証拠は不十分(inadequate evidence of carcinogenicity)」とする評価(IARC)がある。

本委員会では、3-3-1 に示したとおり、肯定的知見については曝露評価の面で問題があり、総合的に勘案して、現在までのところ十分な証拠があるとはいえないと判断する。

動物実験等のデータについては、ジクロロメタンの吸入曝露によって動物にがんが発生する証拠が十分あることはすべてのグループで認めているが、動物実験における発がんに関するデータを用いたヒトの発がん性に関する評価に関しては、B6C3F₁ マウスの長期吸入曝露実験のデータを用いたヒトの発がん性のリスク評価が可能と判断するグループ(OSHA)と、逆に、B6C3F₁ マウスのデータはリスク評価に用いることは不適當であるとするグループ(HSE、Green らの研究グループ、WHO 欧州地域事務局、IPCS、IARC)がある。

ここで論点となるのは、種差の大小、すなわち、ヒトへの外挿の妥当性についてである。B6C3F₁ マウスについては、Green らの研究グループでは、肝がんは系統特異的なもので、肺がんはクララ細胞の増殖による遺伝子障害性以外の発がん機構によるものとしているが、OSHA は、肺がん

についてはクララ細胞の増殖によるものは一部にすぎず、type 細胞由来のものとしている。また、ラットの良性乳腺腫瘍は悪性腫瘍に移行する可能性があるとして評価すべき（OSHA 等）との考えがある一方で、生物学的な意味がない（HSE、IPCS）との評価がある。なお、IARC は、肝・肺の腫瘍がマウスで発生し、ラットでは発生しないことを説明しうるデータはあると評価している。遺伝子障害性については、ジクロロメタンの高濃度曝露時において DNA-ss がマウス、ラットでは出現するが、ヒト、ハムスターでは出現しないことや、その感受性はマウスではラットに比べて 20 倍高いと見積もられることなどから種差が大きく、マウスの発がん性は系統特異的なものとの評価（Green らのグループ）がある一方で、DNA-ss は二次的な指標であり、重要性の高い DNA 付加物は未検出であるものの RNA 付加物等が検出されていることからジクロロメタンはヒトに対して遺伝子障害性を有するとの評価（OSHA）がある。遺伝子障害性の発現メカニズムについては、GST 経路を重視している点には変わりはないが、GSTT1-1 の局在がマウスのみの肺・肝に分布していることからマウスの系統特異性が主張できる（Green らの研究グループ）とする一方で、OSHA は mRNA でなく GSTT1-1 を直接測定したデータがないので判断を保留すべきとしている。

以上、様々な議論がなされている部分であるが、本委員会では、総合的に判断して、動物実験については発がん性メカニズム（GST 経路活性の発がん部位での局在および活性レベルや代謝速度）に大きな種差があることは否定できず、動物実験のデータをヒトに外挿することは現時点では適当ではないと判断する。なお、遺伝子障害性の有無については、GSTT1 遺伝子が欠損していない限りは遺伝子障害性の可能性を完全に否定することはできないため、ジクロロメタンはヒトに対して遺伝子障害性を持たないとはいえないことに留意をする必要がある。しかし、ヒトにおいてはかなりの高濃度曝露条件でしか遺伝子障害性の指標が陽性とならず、種差も大きいと考えられることから、低濃度曝露レベルでジクロロメタンがヒトに対して遺伝子障害性を示す可能性は小さいと考えられる。

表9 発がん性に関する定性的評価について

HSE(1985)は、ダウ・ケミカル社の発がん実験（Burekら(1980)、Burekら(1984)）で観察された雌ラットの良性乳腺腫瘍の増加については、Sprague-Dawley ラットに特有な腫瘍として生物学的な重要性がないと評価し、雄ラットの唾液腺・唾液腺周囲肉腫の増加については、臨床症状から判断すると高濃度のジクロロメタン曝露とウイルス感染の相互作用であると評価している。NTPのドラフトで報告された良性乳腺腫瘍増加については、不十分な証拠と評価し、ダウ社の実験では観察された唾液腺・唾液腺周囲肉腫が発生しなかったことから、ダウ社の実験の唾液腺・唾液腺周囲腫瘍はウイルス感染によると判断している。雌雄マウスの肝細胞腺腫、肝細胞がん、肺胞・気管支腺腫、肺胞・気管支がんの量反応関係を伴った増加については、性腺萎縮によるホルモンバランスの異常により間接的に誘導された可能性があると述べている。

Greenらの研究グループ（Green(1995)）は、数百 ppmまでのジクロロメタン曝露の主代謝経路はP450経路であり、高濃度ではGST経路である。GST経路の代謝活性は、ラットはマウスの1/10以下、ハムスター、ヒトではラットより小さい。発がんは2,000 ppm以上の高曝露濃度でのみ発生している。Salmonella typhimurium、E. coli では、GST経路代謝産物であるホルムアルデヒドによりDNA-protein crosslinkが出現し、S-クロロメチルグルタチオンによりDNA-ssが出現する。DNA-ssはジクロロメタンに曝露したマウスやラットの肝細胞でも出現するが、ハムスター、ヒトの肝細胞では細胞毒性が発生する高濃度でも出現しない（最大投与濃度120 mMをPB-PKモデルにより全身曝露濃度に換算すると250,000 ppmとなり、致死濃度の一桁以上の濃度になる）。また、マウス肝細胞の感受性はラット肝細胞の20倍である（DNA障害が観察された濃度をPB-PKモデルを用いてin vivo の曝露濃度に換算すると、マウスで4,000 ppm、ラットではC₅₀である15,000 ppmを超える85,000 ppmに相当する）。in vivoでは4,000 ppm曝露マウスの肝や肺でDNA障害が検出できるが、ラットでは検出できない。ジクロロメタン代謝活性の最も高いGST 5-5は、マウスのみの肝および肺の特別な細胞の核内に局在・集積している。マウスの肺、肝では、DNA障害に加えてジクロロメタンが肝細胞の増殖を誘導するこ

導すること、クララ細胞を障害すること、気管上皮細胞のS-phaseを増加させることが腫瘍増殖の要因になっていると考えられ、これらは、ラットでは観察されていない、という ~ 実験的証拠より、B6C3F₁マウスで観察された発がんはB6C3F₁マウスに特異的であり、ヒトの発がんのリスクアセスメントに利用することは不相当であると結論づけている。

IPCS (1996)は short-term testについて以下のように評価している。適切な曝露条件では原核細胞に変異原性を示す、真核細胞では1実験で弱い陽性結果であった以外は陰性である、哺乳動物細胞による*in vitro*の遺伝子変異試験やUDS試験は陰性である、*in vitro*のCAは陽性だが、SCEは陰性または不明である、*in vivo*では変異原性陰性である、マウスでは高濃度曝露でSCE、CA、MNがやや増加(very marginal increase)。以上現在使用できる結果から、*in vivo*でジクロロメタンに遺伝子障害性があるという結論的な証拠(conclusive evidence)はない。また、発がん性については、以下のように評価している。高濃度曝露でマウスの肺、肝に発がん性があるが、ラット、ハムスターではない、良性乳腺腫瘍については、コントロールにも多く発生し、悪性化せず、プロラクチンレベルに関連するような腫瘍の増加は、人ハザード評価にはほとんど意味がない(is of little importance in human hazard assessment)、代謝研究、生化学研究、変異原性研究により、肺と肝の発がんメカニズムと種差が説明できそうである(provided a plausible explanation)、

GST活性はラット、ハムスターでマウスよりずっと低く(markedly lower levels)、ヒト肝ではラットやハムスターより低い、ヒト肺の酵素活性データは不十分(limited)であるが、肝より低いと予想される。以上より、ジクロロメタンのヒト発がん性(carcinogenic potency)は低いと考えられる(expected to be low)。

また、WHO欧州事務局は(1995)は、IPCS専門家グループの結論を受容し、ヒト発がんはリスクアセスメントのcritical endpointではないと結論している。

OSHA(1997)は、ベースデータとして、良質の動物実験データ(低いバックグラウンド発症率と量-反応関係)、サポートデータとして、メカニズムに関する多くの情報、疫学のポジデータがあることと、ネガデータに十分な検出力がないことを根拠に、ジクロロメタンは複数の齧歯類の複数種・複数部位に対する発がん物質であり、それはヒトにも当てはまるとし、ジクロロメタンは潜在的な職業曝露環境での発がん物質(potential occupational carcinogen)であるとしている。

良質の動物実験データとして最終的に採用したのは、NTPによる動物(齧歯類)の長期吸入曝露実験のデータ(マウスの肝と肺の腫瘍(neoplasms)増加、ラットの乳腺腫瘍増加と個体当たり腫瘍数の増加)である。

遺伝子障害性および発がん性について、物質特有のDNA付加物や代謝物のDNA付加物は未検出であるが、RNA付加物が検出されていること、DNA-protein cross-link (マウス肝)、UDS (マウス肺)、DNA single strand breakがあることから、genotoxic mechanismである。さらに、細菌、イースト、ショウジョウバエ、哺乳動物系で変異原性、CHO細胞でCA、哺乳動物細胞でSCE陽性である。Greenらの研究グループの試験では、グルタチオン欠損株等を用いてGST代謝物が細菌の変異原性のメカニズムとしているが、Dillonらでは結果が再現されていない。Greenらの研究グループのCHO/HPRT試験結果は、方法論的な問題からpublication levelに達していない(Bell DA、NIEHSのコメント)。

Greenらの研究グループのDNA ss breakは、標準化が難しく、高濃度曝露でのみ有用で、遺伝子障害性の検出感度は悪い(Kelseyのコメント)、DNA ss breakは二次的な検出指標(secondary indicator)であり、DNA付加物の検出がより高感度(better)である(Piorierのコメント)、DNA付加物検出の報告はないが、他の証拠から遺伝子障害性がある。GST経路が関与していることはそうらしい。Greenらの研究グループのDNA-protein crosslinkは、遺伝子障害性物質が生じる証拠にはなるが、量としての代表性(dose surrogate)はない。クララ細胞は、マウス肺がんの起源ではない。GST-T1-1の局在は、m-RNAを測定しており、GSTT1-1そのものを測定しているのではない。直接GST5-5が測定されるまで、GSTの局在は保留(pending)とする。また、GST経路の活性代謝物は十分に安定であり、核膜を通過でき、DNAと反応できる。肝でがんが発生し、GSTT-1レベルが高くDNA修復能の弱い腎でがんが発生しないのは、マウスが特別に感受性があるというGreenらの研究グループの主張と矛盾する。多型性(polymorphism)については、データが限定されている(limited)。発がんの標的はヒトでは多臓器の可能性がある。胆管でのラットGST12-12抗体反応の局在(Bogen)は、肝胆管上皮がヒト発がん重要な役割をする可能性がある。以上のような点から、ジクロロメタンには遺伝子障害性があり、発がん性否定の証拠はない。

疫学データについては、前述のとおり、否定的なレポートについて発がん性を除外できるほどの十分な検出力はないとしており、ジクロロメタンは潜在的な職業曝露環境での発がん物質(potential occupational carcinogen)としている。

IARC(1999)は、人のデータからは、報告の中で観察されたいずれの腫瘍についても確実な因果関係を説明するための十分に一貫性のあるリスクの増加がないことから、発がん性に関する証拠は不十分(inadequate evidence of carcinogenicity)、動物実験のデータから、一種類の動物種(マウス)だけの悪性腫瘍の増加であるが(ラットは良性の自然発生腫瘍の増加)、独立して実施された複数の試験で発生が確認されていることから、発がん性に関する十分な証拠あり(sufficient evidence of carcinogenicity)、その他の関連データから、マウスには肝・肺腫瘍が発生するが、ラットには発生しないことを説明するデータはあるが、一方、ラットにおける乳腺腫瘍の発生を説明するデータはないとして、発が

発がん性の分類として、Group 2B: 人に対して発がん性を示す可能性がある物質 (The agent is possibly carcinogenic to humans) とした。

職業性曝露限界値を提案している OSHA 以外の機関の定性評価については、ACGIH(1998) は A3、Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG(1998)) は 3、日本衛生学会は IARC の評価 2B を採用している。

3-3-5 まとめ

疫学的研究からはジクロロメタンがヒトに発がん性を示す十分な証拠があるとはいえないと判断される。

動物実験については、B6C3F₁ マウスは特に肝がん発生に対して感受性が高いことから系統特異性を考慮する必要がある、またラットでは良性乳腺腫瘍の増加は観察されているものの、悪性腫瘍の増加は観察されていないことに留意する必要がある。実験からマウスに対して発がん性を有することは明らかであるが、ラット、ハムスターに対する発がん性は明らかでなく、発がん性の種差が大きいと判断され、これらの結果をヒトに外挿することは適当ではない。

発がん性メカニズム (GST 経路活性の発がん部位での局在および活性レベルや代謝速度) に関して大きな種差があることに留意する必要がある。

ヒトに対する遺伝子障害性については完全には否定できないが、低濃度曝露レベルで遺伝子障害性を示す可能性は小さいと考えられる。

以上より、現在の知見では、ヒトの発がんの可能性を完全に除外はできないものの、その可能性は小さいと判断される。

3-4 発がん性以外の毒性

3-4-1 一般毒性

ジクロロメタンの急性曝露における標的臓器は中枢神経系であり、麻酔作用がある。ジクロロメタンの嗅覚閾値は100～300 ppmであり、2,000 ppm 30分以上の曝露では吐き気、だるさ、めまいなどの軽度麻酔症状、7,000～10,000 ppmでは四肢のしびれ、20,000 ppmでは30分で深麻酔状態になる。ジクロロメタンの常温常圧における飽和蒸気圧は高く、換気不十分な状況では容易に致死濃度に達する。事故事例の死因は深麻酔であり、一酸化炭素中毒ではないと考えられる(IPCS(1996))。一般急性吸入毒性・慢性吸入毒性について、U.S. DHHS(1993)、IPCS(1996) および一部原著を参照し、表10にまとめた。また、主要な調査結果について表11にまとめた。

表10 ジクロロメタン吸入曝露の生体影響（発がん、遺伝子障害性、生殖毒性を除く）

曝露期間	濃度(ppm)	影響部位 種類	報告者・報告年
ヒト			
1.5-3hr*	200	神経系（注意力低下）	Putzら(1976)
95 min*	300	神経系（フリッカー値低下、注意力低下）	Foderら(1971)
1hr*	700	神経系（視覚誘発電位増加）	Stewartら(1972)
8hr/d**	475	循環器（-）	Ottら(1983)
8hr/d, 10y<**	475	肝機能、循環器系、神経系、血液系（-）	Soden(1993)
8hr/d, 22y<**	82～236	中枢神経（退職者）（-）	Lashら(1991)
モルモット			
6hr	5,200	肝（中性脂肪増加）	Morrisら(1979)
ラット			
1hr	5,000	神経系（体感覚誘発電位増加）	Rebertら(1989)
6hr/d, 5d/w, 2wk			
	500	神経系（脳酵素活性低下）	Savolainenら(1981)
5hr/d, 28d	250	肝（-）	Norpothら(1974)
100 d	25	肝（肝細胞空胞、脂肪浸潤）	Haunら(1972)
	25	腎（尿細管可逆性変性）	
38d	4,500	神経系（-）	Bornsch einら(1980)
6hr/d, 5d/w, 13wk			
	2,000	神経系（-）	Mattsonら(1990)
6hr/d, 5d/w, 2y			
	200	肝（-）	Nitschkeら(1988a)
6hr/d, 5d/w, 2y			
	500	肝（肝細胞空胞、多核細胞）	Burekら(1984)
マウス			
100d	100	肝（酵素誘導）	Haunら(1972)
90d	75	肝（脂肪浸潤、肝重量増加）	Kjellstrandら(1986)
6hr/d, 5d/w, 13wk			
	4,200	肝（中心小葉浮腫変性）	NTP(1986)

（-）：影響所見なし *：ボランティア曝露実験 **：職業曝露 (U.S. DHHS(1993), IPCS(1996))

表11 表10の主要な調査概要

人を対象とした研究報告

ボランティアによる急性曝露実験では、200 ppm 1.5-3時間曝露(Putzら (1976))、300 ppm 95分曝露で神経系への影響(Foderら (1971))が観察されている。

Ottら (1983a, 1983b)、Soden (1993)は、ヘキスト社の発がんに関するコホートで、発がん以外の健康影響を観察している。

Ottら (1983a)は、ボランティアとして参加したジクロロメタン曝露者266名(参加率61%)と対照群51名(参加率55%)の血液検査を行った。検査項目は、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、COHb、AST、ALT、LDH、ALP、総ビリルビン、アルブミンの13項目であった。ジクロロメタンの8時間荷重平均曝露濃度は職場により異なり、11名が約60ppm、162名が140ppm、65名が475ppm、28名が280ppm、同時に曝露しているアセトンは110~1000ppmであった。人種別、性別で比較すると、COHbはジクロロメタン曝露群で4.9~5.2%、対照群で1.1~1.5%と差があった。各検査項目を結果変数とした重回帰分析では、ジクロロメタン曝露が有意な正の偏回帰係数であったのは、MCV、MCH、MCHC、COHb(白人男性、白人女性、非白人男性、非白人女性)、総ビリルビン(白人男性、白人女性、非白人女性)、RBC、Hb、Ht(白人女性)、AST(白人女性)であった。総ビリルビンの上昇は、集団としても、総ビリルビン1.4mg/dl以上を示した6名の個人としても、他の肝機能指標や溶血との関連がなく、意義が不明であった。(Ottら 1983a)

Ottら (1983b)は、心臓病の既往のある11名を含む50名の白人男性(37~63才)の24時間心電図をモニターした。24名が60~475ppmのジクロロメタン曝露群で26名が対照群であった。上室性期外収縮、心室性期外収縮、ST変化は観察されなかった。

Soden (1993)は、Ottら(1983)、Lanes (1990)等が発がんについて報告しているヘキストのコホートのうち、10年以上ジクロロメタンに曝露している150名の作業者を対象として、循環器系、神経系、肝への影響を報告している。曝露作業者のジクロロメタン8時間荷重平均曝露濃度は475 ppm、同時に曝露しているアセトン、メタノールの8時間荷重平均曝露濃度は900ppmと100 ppmであった。コントロール群は、対象としている健康影響に関連する有害物質曝露がなく、社会経済的、地理的に類似したポリエステルステーブル製造工場、年齢、性、人種を1:2でマッチングした勤務歴10年以上の作業者260名であった。検査項目は、既往歴・曝露歴に関する質問票、胸部X線撮影、心電図、尿検査、呼吸機能検査、聴力検査、26項目の血清生化学および完全な末梢血検査である。両群間に自覚症状(胸部不快感、脈拍不整、頭痛、四肢異常、記憶障害、めまい)、肝機能、末梢血に差はなかった。

Lashら(1991)は、一つの航空会社の一労働組合に所属していた1758名の退職航空機整備工(airline mechanics)を調査した。諸作業者の曝露の濃度の平均値は、82~236ppmであった。彼らの中から、航空機の塗装剥離、修理、塗装等のオーバーホール作業に6年以上従事し、塗装剥離作業で平均225 ppm、非剥離作業で平均100 ppmのジクロロメタンに曝露していた整備工(最大濃度826 ppm) 25名と、有機溶剤曝露のほとんどなかった作業者21名をランダムに選択し、中枢神経系影響の残存を調査した。選択されなかった退職者の特性は2つの方法で選択群と比較され、大差がなかったことを確認した。検査項目は、WAIS、Beckうつ調査、自己評価質問票(self-evaluation questionnaire)、33項目の主として神経系の自覚症状調査票、握力、P300事象関連電位、嗅覚閾値、色覚(Lanthony 15 hue)、EEG、神経行動検査(finger tapping, simple reaction time, choice reaction time, complex choice reaction time)、心理検査(短期視覚記録、視覚再生、言語記憶、数字記録、運動機能、注意力等)であった。両群間の検査結果には有意な差はなく、退職後にジクロロメタンによる中枢神経系影響が残存している証拠はなかった。

低濃度での影響の見られた動物実験

Savolainenら(1981)は、ジクロロメタン、ジクロロメタントリクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、テトラクロロエチレンの動物実験を行った。このうち、ジクロロメタンの健康影響(表7)については、雄性ラットに一日6時間、5日間、繰り返し曝露したもので、行動学的・神経学的影響を代謝産物の影響であろうとした。

Haunら(1972)は、Spacecraftで実際に起こる曝露濃度である25 ppm、100 ppmで24時間連続曝露実験を実施した。ラットでは、可逆性の肝細胞空胞、肝脂肪滴、非特異的な腎尿細管の変性と再生が観察された。マウスでは所見はなかった。

Burekら(1984)は、表5参照。

Kjellstrand (1986)は、75 ppm ジクロロメタンを30～90日雌雄マウスに連続曝露した。肝重量増加、肝細胞脂肪浸潤が観察されたが、可逆性であった。ブチリルコリンエステラーゼ活性は可逆的ではあったが、90日間曝露では曝露終了後ほぼ正常化するのに90～120日を要した。これらの影響は、間欠曝露では出現しにくかった (less effective in producing the effects)。

3-4-2 生殖毒性

生殖毒性に関しては、Kelly(1988)、Bellら(1991)、NTP(1986)、Nitschkeら(1988b)、Brown-Woodmanら(1998)の報告がある(表12)。

これらの報告のうち、Kelly(1988)の報告については中枢神経機能障害を既に訴えている点、作業状況やCOHb濃度から判断すると経皮および経気道吸収あわせてかなり高濃度のジクロロメタンを吸収したと判断できる。NTP(1986)の報告では、高濃度でマウスにおいて精巣萎縮や卵巣萎縮が観察された。また、Brown-Woodmanら(1998)がラット胎子を*in vitro*で培養した実験によれば、ラットの催奇形性のNOEL(最大無影響量)は母胎が死亡又はそれに近いレベルに近く、人ではほとんど生殖毒性はないとしている。その他の報告では特に生殖毒性があることを示唆する報告はない。

以上より、生殖毒性については定性的にあるといえるだけの証拠はあるが、生殖毒性が観察された濃度が非常な高濃度であったと推定されることなどの点に配慮する必要がある。

表12 生殖毒性に関する報告の概要

Kelly(1988)の報告によると、中枢神経機能障害で Greater Cincinnati Occupational Health Center に来院した同一工場の34名のジクロロメタン曝露作業者のうち、8名(年齢20～47才、曝露期間0.4～2.9年)が精巣、精巣上体、下腹部の痛み(前立腺が原因と判明)を訴え、ジクロロメタン曝露作業開始以降は避妊をしていなかったが不妊状態であった。8名はいずれもジクロロメタンの入ったバケツに手を浸け、ジクロロメタンをプラスチック自動車部品に振りかけ、接着作業の前の表面ふき取り作業に従事していた。NIOSHによる環境測定データが引用されており、平均68 ppm (range 3.3～154.4)であった。しかし、いつ測定が行われたかについては記載がない。非喫煙者6名の曝露終了から採血までの時間およびCOHbは、各々、24時間5.6%、16時間6.4%、16時間5.1%、8時間1.2%、90時間1.2%、4時間11.0%であった。精液採取に協力した4名の精子数は、1mlあたり200万～2,600万個と明らかに減少し、運動精子数は2,000万個以下、精子奇形率も高かった。この4名については、生殖器の外傷、感染症の既往・現症はなく、既婚の3人のうち2人にはジクロロメタン曝露作業前に子供が生まれ、曝露期間2.9年の1名は4度の検査でいずれも精子数・活動度が少ない。

本報告は、ジクロロメタンに精巣毒性があることを示唆するものであるが、NIOSHの環境測定値はこの職場の曝露濃度が単に他に比して高いことを示すために引用されたものであり、曝露と影響の関係の考察には用いられていない。また、表2、COHbの生物学的半減期が13時間(IPCS(1996))であること、報告されているCOHbレベルなどから判断すると、経皮および経気道呼吸あわせてかなり高濃度のジクロロメタンを吸収したと判断できる。

Bellら(1991)は、ニューヨーク州モンロー郡ロチェスターのイーストマン・コダック社から排出されているジクロロメタンの出生時体重におよぼす影響を調査した。その結果、曝露濃度の高いところで50µg/m³程度の曝露レベルでは、白人、非白人ともに曝露関連の出生児体重減少はなかった。

NTP(1986)のジクロロメタン発がん実験では、量反応関係のあるマウス精巣萎縮(control 0%、2,000ppm 8%、4,000ppm 62%)と卵巣萎縮(control 12%、2,000 ppm 60%、4,000 ppm 74%)が観察された。

催奇形性の報告はない。

Nitschkeら(1988b)の報告では、雌雄30匹のF344ラット(F0)に、0、100、500、1500 ppm ジクロロメタンを6h/d、5d/w、14週間曝露し、交尾させ、F1を得た。F1の雌雄ラット30匹をランダムに選択し、17週間ジクロロメタン曝露し、交尾させ、F2を得た。受精能、仔のサイズと成長、生存率を調べ、一部の仔については組織病理学的検索を行った。親とし

ての F₀, F₁, 仔としての F₁, F₂ともに異常所見はなく、1500 ppm 曝露までは F344 ラットに生殖影響所見はなかった。

Brown-Woodman ら (1998)は、妊娠 10 日 SDラット胎子を培養し、DCM 等を曝露し 40 時間追跡した催奇形性実験を行った。報告によれば、培養液中 DCM 濃度の NOEL は $3.46 \pm 0.28 \mu\text{mol/ml}$ であった。また、ヒト曝露例での DCM 血液中濃度の文献値は、中毒死亡例で $6 \mu\text{mol/ml}$ (Bonbebtire ら(1977))、 $3.51 \mu\text{mol/ml}$ (Winek ら(1981))、 6.73 & $7.08 \mu\text{mol/ml}$ (Manno ら(1992))であり、母胎が死亡あるいは死亡に近い(near fatal)レベルの曝露に相当し、ヒトではほとんど生殖毒性はない(little potential for reproductive toxicity)とされた。

3-4-3 免疫毒性

ジクロロメタンの免疫毒性に関する知見は見あたらなかった。

4 量 - 反応アセスメント

4-1 発がん性

発がん性の量 - 反応アセスメントに関しては、定量的な評価として、U.S.EPA (1985a, 1985b)、ECETOC(1988)、Reitzら(1988)、Casanovaら(1997)、OSHA (1997)の報告がある。3章においてヒトの発がんの可能性を完全に除外はできないものの、その可能性は小さいと判断されたこと、また、発がん性に関する疫学的知見が不十分であり、動物実験では種差があるため量 - 反応アセスメントを実施するための十分な証拠があるとはいえないことから、以下に紹介するにとどめる(表13)。

U.S.EPA (1985a, 1985b)は、Burekら(1984)のSDラットの唾液腺・唾液腺周辺肉腫のデータやNTPの雌雄B6C3F₁マウスの肺および肝の腫瘍のデータを用い、PB-PKモデルを含む数学モデルで、ユニットリスクの試算を行っている。ECETOC(1988)もNTPの雌B6C3F₁マウスの肺および肝の腫瘍のデータから、PB-PKモデルを適用してリスクの算出を試みている。Reitzら(1988)は実験により得られたデータおよび文献値を用いPB-PKモデルを適用して、リスク評価を行っている。Casanovaら(1997)はGSTT1遺伝子が欠損していないヒトの肝細胞のDNA-protein crosslink (DPX)が検出されなかった研究からジクロロメタンの発がんのリスクを推定している。これらの評価ではいくつかの数学モデルが用いられたが、いずれも、LMSモデルを用いた場合に最も高いリスクが算定された。また、OSHA (1997)は、職業従事者の保護を目的に、NTPの雌B6C3F₁マウスの肺の腫瘍のデータから、労働環境におけるヒトの発がんリスクを評価している。

以上の推定はすべて動物のデータからのものである。ユニットリスクが示されているものは、各報告で最も大きいリスクを算出した LMS モデルの場合、 $4.1 \times 10^{-6} \sim 6.8 \times 10^{-9}$ で、生涯リスクレベルを 10^{-5} で見ると、 $2.4 \sim 1,470.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とかなりの幅をもって見積もられている。ECETOC (1988)では、肺がんでは、500ppm で、LMS モデルの場合、 1.75×10^{-5} 、Casanova ら(1997)では、30ppm で、LMS モデルの場合、 3×10^{-5} となり、かなり低いリスクとして推定されている。

表13 発がん性に関する量 - 反応アセスメントの概要

U.S.EPAは、Burekら(1984)のSDラット唾液腺・唾液腺周囲肉腫の発生データから、線形マルチステージモデル(LMS (linearized multistage)モデル) (GLOBAL 82, Crump and Associates Inc)を用いて、吸入によるユニットリスクを 1.8×10^{-7} と評価した (U.S.EPA(1985a))。受容リスクを 10^{-5} とすると、実質安全量は $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。NTP(1986)の発がん実験で最も鋭敏であった B6C3F₁ 雌性マウスの肺および肝腫瘍のデータを用いてプロビットモデル(probit model)、ワイブルモデル (Weibull model) (Weibull Crump and Associates Inc)、LMSモデルによりリスクを再評価すると (U.S.EPA (1985b))、LMSモデルが最も大きいリスクを算出し、吸入ユニットリスクは 4.1×10^{-6} であった(受容リスクを 10^{-5} とすると、 $2.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる)。さらに、ヒトとマウスの代謝活性の相違を加味したPB-PKモデルを適用して計算すると、 4.7×10^{-7} となった(受容リスクを 10^{-5} とすると、 $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる)。なお、GST経路活性はマウスの最大値として計算している (ATSDR (1993) より引用)。

ECETOC(1988)は、マウス、ラット、ハムスター、ヒトの *in vivo* および *in vitro* 実験で得られた反応動力学定数(kinetic constant)および代謝定数(metabolic constant)を用い、GST経路で生成する中間代謝物を内因性発がん物質として、PB-PKモデルによりジクロロメタンのヒト労働者の発がんリスクの評価を行った。外挿に使用した数学モデルは、LMSモデル、ワンヒットモデル(one-hit model)、ワイブルモデルの3モデルである。利用した発がんのデータは、NTP(1986)の吸入発がん実験の雌マウスのデータ (adenoma/carcinoma)であり、Q 2,000、4,000 ppm 曝露における肝細胞腺腫およびがん発生率は、3/50、16/48、40/48、肺胞・気管支腺腫およびがん発生率は、3/50、30/48、41/48であった。ヒトに関する諸定数は、体重70kg、1日8時間曝露、16時間非曝露、220日労働で35年間労働、寿命70才とした。最尤推定値で表されたリスクの一部を下表に示した。肝がん+肺がんの受容生涯リスクを 1×10^{-4} または 1×10^{-6} とすると、LMSモデルでは曝露濃度が1,390ppmまたは80ppm、ワイブルモデルでは $>5,000\text{ppm}$ または1,220ppmと計算できる。なお、ワンヒットモデルは実験データのあてはめが悪く、結果を示していない。

表 動物実験結果から計算された肝がん、肺がんのリスク (MLE, ECETOC (1988))

濃度 (ppm)	肝がん		肺がん		肝がん + 肺がん	
	Multistage	Weibull	Multistage	Weibull	Multistage	Weibull
10	4.02×10^{-10}	$<1 \times 10^{-17}$	6.12×10^{-9}	3.55×10^{-12}	6.52×10^{-9}	3.55×10^{-12}
50	3.63×10^{-8}	$<1 \times 10^{-17}$	2.36×10^{-7}	5.65×10^{-10}	2.72×10^{-7}	5.65×10^{-10}
100	3.77×10^{-7}	$<1 \times 10^{-17}$	1.13×10^{-6}	4.96×10^{-9}	1.50×10^{-6}	4.96×10^{-9}
500	1.13×10^{-5}	2.11×10^{-15}	1.75×10^{-5}	2.32×10^{-7}	2.88×10^{-5}	2.23×10^{-7}

ECETOC (1988) Table 10 の一部を引用。

Reitzら(1988)は、雄性F344ラット、B6C3F₁マウス、Syrian Golden ハムスター、事故などにより死亡したヒトの肝、肺の細胞質画分、ミクロソーム画分を分離し、GST活性、チトクロームP450 関連酵素活性等を測定し、得られた結果および文献値を用いてPB-PK modelによるリスク評価を行った。使用した数学モデルは、LMSモデル、ロジットモデル(logit model)、ワイブルモデル、プロビットモデルであり、LMSモデルが最も大きなリスクを示した。吸入曝露における肝がん、肺がん、肝+肺がんのユニットリスクは、 3.8×10^{-8} 、 6.8×10^{-9} 、 3.7×10^{-8} であり、受容リスクを 10^{-5} とすると、肝+肺がんについては、 $270 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。50ppmジクロロメタン職業性曝露時のリスクは、各々 1.4×10^{-5} 、 3.7×10^{-7} 、 1.8×10^{-5} であった。

Casanovaら(1997)は、GSTT1遺伝子陽性のヒト肝細胞のDPX生成をベースとして、LMS法、ベンチマークドーズ (Benchmark dose) 法で発がんリスク評価した。曝露機会を6h/day, 5day/week、曝露濃度を10, 30, 100 ppmとした場合、LMS法による生涯リスクの信頼限界上限(UCL on lifetime risk)は、 9×10^{-6} 、 3×10^{-5} 、 2×10^{-4} 、ベンチマークドーズ法による生涯リスク上限(upper bound on lifetime risk)は、 9×10^{-6} 、 3×10^{-5} 、 1×10^{-4} と評価している。

OSHA (1997) は、ジクロロメタンは潜在的な職業曝露環境での発がん物質(potential occupational carcinogen)であるとして、動物データを主体に発がんからの職業従事者の保護を目的とし、8時間荷重平均PEL (Permissible exposure limits)として25ppmを設定した。算定には、動物(NTPのマウスの肺腫瘍データ)から人への外挿にPB-PKモデルを用い、結果、就業期間を通した25ppmの職業曝露は1,000人の労働者に対して3.62人の死亡リスクがあると見積もられた(人の酵素の活性がマウスより低いことを加味すると、 $1.23/1,000$ と算定された)。これらの算定に習うと、これまでのPEL500ppmでは、1,000人当たり126人死亡で、25ppmにすることで十分なリスクの削減になり、また、最終的にeconomic analysisから現行曝露レベルでは、約 $7.6/1,000 \sim 126/1,000$ のリスクが見込まれ、この規制が適用されれば、平均リスクは、 $1.7/1,000$ 程度になると見積もられた(少なくとも $3.62/1,000$)。

4-2 発がん性以外の毒性

急性曝露または長期曝露によるヒトに対する障害の標的臓器は神経系あるいは肝臓と考えられる。

労働者集団では、ヘキスト社のコホート研究からは、平均475ppm 10年以上の吸入曝露で肝・神経系の影響は検出されておらず(Soden(1983))、平均60～475ppmで循環器系への影響も観察されていない(Ottら(1983))。コダック社のコホート研究の報告(Friedlanderら(1978))によると、100ppm程度の曝露では神経系や循環器系の慢性影響による死亡率への影響は見られていない。また、平均82～236 ppmで22年以上曝露した後に退職した者にも中枢神経系の影響は検出されていない(Lashら(1991))。Cherryら(1981)は、75～100ppmの曝露で神経行動学的障害や運動神経伝導速度の変化は見いだされなかったと報告している。一方、ボランティアによる急性曝露実験では、200ppmで1.5～3時間曝露、300ppmで95分曝露で神経系への影響が観察されている。

また、100 ppmの曝露レベルでは、COHbは3.4%程度であり、中程度の労働負荷でCOHbは5%を超えず、次の日に亘るようなCOの蓄積もない(表2)。

一方、Kelly(1988)は、中枢神経機能障害で通院しているジクロロメタン曝露作業員8名について精子の奇形率・数・活動度などの生殖影響を見いだしたことを報告している。中枢神経機能障害をすでに訴えている点、作業状況やCOHb濃度から判断すると、かなり高い濃度の経皮・経気道曝露があったものと推定される。また、これらの作業員はスチレンにも同時に曝露されていた(表12)。

なお、日本産業衛生学会による許容濃度は、「ほとんどすべての労働者」に、健康上の悪い影響が見られないであろうと考えられる曝露レベルであり、健康障害の予防のための「めやす」という位置づけであるが、ジクロロメタンについては1999年にCOHb生成による中枢神経系への影響を防止し、遺伝子障害性発現リスクおよび発がんリスクが実質的に無視できる濃度として、許容濃度50ppm、最大許容濃度¹ 100ppmを提案した。米国のACGIHは、1986年に、NTP (1986)による発がん実験等を根拠に、発がん分類として、A2: ヒトに対する発がん性の疑いのある物質(Suspected human carcinogen) を、TLV-TWAについては、肝障害の可能性についてより広い安全域を勘案して、従来の100ppmから50ppmに引き下げることを提案した。この曝露レベルであれば、動物実験で観察された弱い発がん可能性を予防できる(should also provide protection against the possible weak carcinogenic effects)と述べている (ACGIH(1991))。発がん分類については、さらに1996年には、A2からA3: 動物に対して発がん性のある物質(Animal carcinogen)に変更している(ACGIH (1996))。

WHO欧州地域事務局(1987, 1996)は、COHbレベルを増加させる要因が多く考えられる中で、WHO(1979)の設定したCOHbの最大許容レベル3%を守るために、ジクロロメタンから生ずるCOHbレベルを最小に抑えることが妥当であるとしている。このため、ジクロロメタン曝露によるCOHb増加が0.1%に抑えられるべきであると考え、それに対応するレベルとして24hrで3mg/m³をガイドライン

¹ 最大許容濃度：作業中のどの時間をとっても曝露濃度がこの数値以下であれば、ほとんどすべての労働者に健康上の悪い影響が見られないと判断される濃度。

ガイドラインとして提案している。

動物のデータについては、神経系や肝について影響の見られるものがある。ヒトと動物にはジクロロメタンの代謝等に種差があることから、動物の量 - 反応データのみから一般環境目標値を設定することは妥当とは考えられないが、比較的低濃度での実験例としては、表7に示したように、ラットに200 ppm (680 mg/m³) のジクロロメタンを6時間/日、5日/週、2年間曝露した実験では、肝への影響が検出されなかったデータ (Nitschkeら(1988)) や、Haunら(1972)、Kjellstrand(1986)による比較的低い濃度での動物への影響についての報告がある。しかし、Haunら(1972)の実験は100日間程度の連続曝露実験であり、その評価にあたって、著者らは25ppmや100ppmでの肝・腎への影響をsome minor changesとして重要視せず、major toxic alterationは100～1,000ppmの間の濃度で起こるであろうとしている。Kjellstrand(1986)は、75ppm曝露での肝への影響は可逆性であり、間欠曝露ではこれらの影響は出現しにくいとしている。

以上の結果を整理すると、ジクロロメタンによるヒトへの影響が観察されたものとしては、曝露レベル200ppm (694mg/m³) (1.5-3hr) で神経系への影響が見いだされたボランティアによる急性曝露実験がある。一方、労働者への曝露に関しては、調査規模などから影響が検出されなかった可能性もあるが、神経系については、平均75～236ppm (260～819mg/m³) や475ppm (1,648mg/m³) で影響の見いだされた報告はなく、循環器系でも平均60～475ppm (208～1,648mg/m³) で影響が見いだされていない。COHbの生成については、100ppm (347mg/m³) 程度の曝露濃度レベルでは、蓄積もなく、COHbは3.4%程度と、概ね許容される濃度レベルと考えられる。

以上の報告からは最大無毒性濃度 (NOAEL) を明確に示すことは困難であり、300 mg/m³付近の濃度域では神経系や循環器系で特段の影響が報告されていないこと、ボランティア曝露実験では経験的に影響がより鋭敏に検出されやすいことおよびWHO(1979)の設定したCOHb最大許容レベル3%も考慮すると、発がん性以外の毒性については、労働者でおそらく健康への影響の見られない濃度レベルは300 mg/m³程度の濃度域に存在すると考えることが妥当である。

4-3 ジクロロメタンの量 - 反応アセスメント

ジクロロメタンの量 - 反応アセスメントにあたっては、発がん性に関する知見をどのように扱うかについて特に熟慮を要する。これまで述べてきたように、ジクロロメタンについては

- ・ 疫学研究ではジクロロメタンがヒトに対して発がん性を示す十分な証拠があるとはいえないこと
- ・ ジクロロメタンの代謝および発がん性については種差が大きく、B6C3F₁マウスに対する発がん実験結果に基づいて外挿を行うことは適切とはいえないこと
- ・ 低濃度曝露レベルでヒトへの遺伝子障害性を示す可能性は小さいと考えられること

等の理由により、現時点では、ヒトの発がんの可能性を完全に除外できないものの、その可能性は小さいと判断する。したがって、発がん性以外の毒性に関するデータを基本として量 - 反応アセスメントを実施することが適当である。また、ジクロロメタンの代謝経路や代謝活性に関して種差が大きいことから、ヒトのデータを基本として量 - 反応アセスメントを行うことが適当である。

発がん性以外の毒性に関する量 - 反応アセスメントにあたっては、ある濃度レベル以下では毒性が発現しないと見なされる場合、疫学的研究や動物実験で得られた健康への悪影響が見られない濃度レベルを不確実係数等で割ることで、一般公衆の健康を保護する上での指針となる濃度レベルを算定するという手法が一般に用いられている。また、不確実係数としては、個体差、種差、データが不十分である場合、影響が重篤である場合等が考慮され、一般に、係数はそれぞれ最大10程度に設定されているほか、労働環境のデータを扱う場合には、一般環境とは曝露時間や曝露状況が異なることに配慮した係数が用いられている。

ジクロロメタンについても原則として一般的に用いられている手法に従い一般環境の指標の濃度を算定することとする。

ジクロロメタンの発がん性以外の毒性(神経系への影響等)に関するヒトのデータを中心に判断すると、NOAELを明確に示すことは困難であり、労働者でおそらく健康への悪影響が見られないと期待できる濃度レベルは300mg/m³程度となる。

不確実係数については、ヒトの発がん性を完全に除外できないこと、および、限定的ではあるが生殖影響を示す知見があることについて、健康影響の未然防止を図る観点から、慎重な考慮を要する。その結果、現段階においては、一般的な不確実係数の考え方を参考に、さらに人の労働環境におけるデータを用いて一般環境における数値に換算するための係数を含めて、以下ア．～ウ．の要件を考慮したものとするのが妥当である。すなわち、

- ア． 発がん性以外の毒性に関するデータを基本とすると、NOAELを明確に示すことは困難であること、ヒトに対する発がん性を完全には除外できないこと、および、限定的ではあるが生殖影響を示す知見があること
- イ． 一般環境には労働環境と違い、乳幼児、高齢者などの高感受性者が存在すること
- ウ． 労働環境(一般に一日8時間、週40時間の断続曝露)と一般環境では曝露時間および曝露の状況(連続曝露)が異なること

これらについて、各々おおむね一桁レベルの不確実性を最大限見込むことを考えると係数10³が得られる。しかし、この場合、慎重な配慮を要するア.については、その程度を明確にすることには困難さが伴うものの、より一層の不確実性が見込まれるべきであると考えられるため、総合的係数は、その点を反映したものにすることが適当である。

以上について検討した結果、本委員会としては10³にさらに2を乗じた2,000を総合的係数とすることが妥当であると考える。

4-4 曝露アセスメント

国立機関および地方公共団体等が実施した平成10年度の調査結果を収集・解析したところでは、一般環境中におけるジクロロメタン濃度は、幾何平均で2.1μg/m³、算術平均で3.5μg/m³、最大濃度で110μg/m³(213地点: 0.28 ~ 110μg/m³)であった。また、一般環境における平均的な曝露水準を把握するため、人口の大きさによって測定点をクラス分けした上で整理を行った。人口100万以上の大都市における幾何平均値は3.4μg/m³であった(表14)。

表14 一般環境中のジクロロメタン濃度

人口 クラス	データ数	市区町村数	環境濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)			
			幾何平均	算術平均	最小値	最大値
100万～	27	26	3.4	4.6	0.72	12
30～100万	56	43	2.9	5.5	0.54	110
10～30万	52	50	2.3	3.2	0.42	19
3～10万	65	64	1.4	2.0	0.34	7.1
～3万	13	13	1.0	1.6	0.28	4.9
全体	213	196	2.1	3.5	0.28	110
10～100万	108	93	2.6	4.4	0.42	110

工場・事業場の周辺環境²では、幾何平均で $2.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、算術平均では $3.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ (69地点: $0.3 \sim 13\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。また、道路沿道においては幾何平均で $2.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、算術平均では $3.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ (49地点: $0.3 \sim 9.6\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。国立機関および地方公共団体等が実施した、1980年(昭和55年)以降、平成7年度までの調査結果を収集・解析したところでは敷地境界³においては、幾何平均で $37.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、算術平均では $383\mu\text{g}/\text{m}^3$ (91地点: $0.06 \sim 9,500\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。

なお、工場・事業場が一般公衆の通常生活している地域と隣接する状況も考えられ、そのような地域においてはジクロロメタンが高濃度で検出される可能性があることに十分留意する必要がある。

また、環境庁が平成11年8月に発表した神奈川県、愛知県の一部および北九州市の地域を対象とした平成10年度PRTRパイロット事業報告書では、ジクロロメタンの点源および非点源からの排出量が調査物質中の上位から3位で、1,440t/年であり、大気への排出がほぼ100%を占めていた。

なお、WHO欧州地域事務局(1987)によれば、ジクロロメタンはその生産量のほぼ80%が、その用途を経て大気中に放出される。

米国においては、バックグラウンドレベルは1ppb($3.47\mu\text{g}/\text{m}^3$)以下、都市あるいは有害廃棄物処理場付近では平均11ppb($38.2\mu\text{g}/\text{m}^3$)、米国の3都市の経口摂取量は、33～309 $\mu\text{g}/\text{day}$ と評価されている(ATSDR(1993))。ドイツ・フランクフルトで $2.1 \sim 4.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、北イタリアで $14\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満、オランダ都市部で最大年平均 $14.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、郊外地区で $1.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、米国郊外地区で $0.18 \sim 2.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、都市部で $0.48 \sim 6.76\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、サンフランシスコ湾岸で $3.2 \sim 9.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、廃棄物処理場付近で $0.3 \sim 43\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(IPCS(1996))。

² 一般住民が居住している地域又は居住が可能な地域であって、測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の周辺で行われた測定結果である。

³ 測定対象物質を製造、使用等している工場・事業場の敷地境界で行われた測定結果である(一般住民が居住できる地点の測定結果ではない)。

おわりに

近年、大気環境中の有機化合物の測定および健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されつつある。とりわけジクロロメタンについては、発がんの種差の原因および発がんメカニズムに焦点を当てた研究が進行中であり、ヒトの発がんについての結論を求めることは時期尚早である可能性を十分認識しつつ、ここでは、現在までに得られた上述の健康影響に係る知見から本専門委員会で行った評価と提案を述べる。

(1) 発がん性について

疫学的研究からはジクロロメタンがヒトに発がん性を示すという十分な証拠があるとはいえないこと、動物実験ではマウスにおいて発がん性を有することは明らかであるものの、ラット、ハムスターに対する発がん性は明らかでなく、発がん性の種差が大きいこと、ヒトの遺伝子障害性については、低濃度曝露レベルで発現する可能性を示す機会は小さいと考えられることから、ヒトの発がんの可能性を完全に除外はできないものの、その可能性は小さいと判断する。

(2) 発がん性以外の毒性について

ジクロロメタンの急性毒性としては、中枢神経に対する麻酔作用がある。労働環境等においては、はきけ、だるさ、めまい、四肢のしびれなどの症状が報告されている。なお、これら発がん性以外の毒性は、有機溶剤としてのジクロロメタン自体の毒性と、COHb形成による相対的な低酸素状態の相互作用として発揮されと考えられる。また、生殖毒性として、非常に高濃度吸収がある場合のみ、ヒトで精巣毒性を発揮する可能性がある。

(3) 量 - 反応アセスメントについて

ジクロロメタンの用量 - 反応アセスメントにあたっては、発がん性に関する知見をどのように扱うかについて特に熟慮を要するが、ジクロロメタンについては、現時点では、ヒトの発がんの可能性を完全に除外はできないものの、その可能性は小さいと判断する。したがって、発がんの可能性を完全に除外できないことに留意しつつも、発がん性以外の健康影響に関するデータを基本として量 - 反応アセスメントを実施することが適当である。また、代謝経路や代謝活性に関して種差が大きいことから、ヒトのデータを基本として量 - 反応アセスメントを行うことが適当である。

ジクロロメタンの発がん性以外の毒性(神経系への影響等)に関するヒトのデータを中心に判断すると、労働者でおそらく健康への悪影響が見られないと期待できる濃度レベルは、300mg/m³程度の濃度域に存在すると考えることが妥当である。

不確実係数については、NOAELを明確に示すことは困難であり、可能性は小さいもののヒトにおける発がん性を完全に除外することはできないことや限定的ではあるが生殖影響の報告があることにも配慮するとともに、ヒトの個体差、労働環境で得られたデータを一般環境に外挿することを考慮し、総合的な係数として、2,000を用いることが適当と考える。

(4) 曝露アセスメント

ジクロロメタンの物理・化学的性質、排出経路や、これまでの環境中の濃度の調査結果を考慮す

すると、ジクロロメタンの曝露はほとんど空気由来であり、特に、固定発生源の周辺環境での曝露が問題になると考えられる。

(5) 指針としての環境濃度の提案について

以上より、低濃度長期曝露による健康影響を未然に防止する観点から、ジクロロメタンの長期曝露に係る指針として、年平均値 $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ ($1.5 \times 10^2\mu\text{g}/\text{m}^3$) 以下の環境濃度を提案する。

本委員会では、現時点で収集可能な知見を総合的に判断し、以上の提案を行った。しかし、ジクロロメタンについては今後の研究の進歩によってその発がん性、生殖毒性等について新しい知見が加わることが期待される。また、近年、国際的動向として胎児、子どもに対する健康影響の未然防止という観点から、より微細で察知されにくい生殖・発達影響や子どもの成長段階・行動パターン等を踏まえたリスク評価の重要性が提起されている。しかし、この面での知見は十分とは言えず、今後、一層の知見の充実が図られるべきであることを付言する。本判定条件等についても、将来、これらをこれに反映させるべく、一定期間毎に改めて評価、点検されることを希望しておきたい。

参考文献

- ACGIH (1991). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th edition. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Cincinnati. pp 981-987.
- ACGIH (1998) 1998 TLVs and BEIs. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc. Cincinnati, pp 79-80.
- ATSDR (1993). Toxicological profile for methylene chloride. TP-92/13. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S.DHHS. Atlanta. Georgia.
- Bell P, Franks P, Hildreth N, Melius J (1991). Methylene chloride exposure and birth weight in Monroe County, New York. *Environ Res* 55: 31-39.
- Blair A, Hartge P, Stewart PA, McAdams M, Lubin J (1998). Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med* 55: 161-171
- Boggards JJP, van Ommen B, van Bladeren PJ (1993). Interindividual difference in the *in vitro* conjugation of methylene chloride with glutathione by cytosolic glutathione S-transferase in 22 human liver samples. *Biochem Pharmacol* 45: 2166-2169.
- Brown-Woodman PD, Hayes LC, Huq F, Herlihy C, Picker K, Webster WS (1998). In vitro assessment of the effect of halogenated hydrocarbons: chloroform, dichloromethane, and dibromoethane on embryonic development of the rat. *Teratology* 57: 321-333.
- Burek JD, Nitschke KD, Bell TJ, Wackerle DL, Childs RC, Beyer JE, Dittenber DA, Rampy LW, McKenna MJ (1984). Methylene chloride: a two-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats and hamsters. *Fund Appl Toxicol* 4: 30-47.
- Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M (1995). Occupational exposure and female breast cancer mortality in the United States. *J Occup Med* 37: 336-348
- CEPA (1993). Dichloromethane. Government of Canada, Environment Canada.
- Casanova M, Bell DA, Heck H (1997). Dichloromethane metabolism to formaldehyde and reaction of formaldehyde with nucleic acids in hepatocytes of rodents and humans with and without glutathione S-transferase T1 and M1 genes. *Fundam Appl Toxicol* 37: 168-180.
- Casanova M, Deyo DF, Heck HD (1992). Dichloromethane (methylene chloride): Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross-link in B6C3F1 mice and Syrian golden hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 114:162-165.
- DeMarini DM, Shelton ML, Warren SH, Ross TM, Shim JY, Richard AM, Pegram RA (1997). Glutathione S-transferase-mediated induction of GC AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ Molecul Mutagen* 30: 440-447.
- Devereux TR, Foley JF, Maronpot RR, Kari F, Anderson MW (1993). Ras proto-oncogene activation in liver and lung tumors from B6C3F1 mice exposed to methylene chloride. *Carcinogenesis* 14:795-801.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998). List of MAK and BAT values 1998. VCH

- Verlagsgesellschaft mbH. Weinheim, pp 110-117.
- ECETOC (1988). Technical report No.32. Methylene chloride (Dichloromethane): Human risk assessment using experimental animal data. European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre. Brussels, Belgium.
- Fodor GG, Winneke G (1971). Nervous system disturbances in men and animals experimentally exposed to industrial solvent vapors in England, Proceedings of the 2nd International Clean Air Congress. NewYork, NY: Academic Press.
- Foley JF, Tuck PD, Ton TV, Frost M, Kari F, Anderson MW, Maronpot RR (1993). Inhalation exposure to a hepatocarcinogenic concentration of methylene chloride does not induce sustained replicative DNA synthesis in hepatocytes of female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 14: 811-817.
- Foster JR, Green T, Smith LL, Lewis RW, Hext PM, Wyatt I (1992). Methylene chloride - An inhalation study to investigate pathological and biochemical events occurring in the lung of mice over an exposure period of 90 days. *Fund Appl Toxicol* 18: 376-388.
- Gibbs GW, Amsel J, Soden K (1996). A cohort mortality study of cellulose triacetate fiber workers exposed to methylene chloride. *JOEM* 38: 693-697.
- Graves RJ, Callander RD, Green T (1994a). The role of formaldehyde and S-chloromethylglutathione in the bacterial mutagenicity of methylene chloride. *Mut Res* 320: 235-243.
- Graves RJ, Coutts C, Eyton-Jones H, Green T (1994b). Relationship between hepatic DNA damage and methylene chloride-induced hepatocarcinogenesis in B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 15: 991-996.
- Graves RJ, Coutts C, Green T (1995). Methylene chloride-induced DNA damage: an interspecies comparison. *Carcinogenesis* 16: 1919-1926.
- Graves RJ, Green T (1996). Mouse liver glutathione S-transferase mediated metabolism of methylene chloride to a mutagen in the CHO/HPRT assay. *Mut Res* 367: 143-150.
- Green T (1983). The metabolic activation of dichloromethane and chlorofluoromethane in a bacterial mutation assay using *Salmonella typhimurium*, *Mutat Res* 118: 277-288.
- Green T, Provan WM, Collinge DC, Guest AE (1988). Macromolecular interactions of inhaled methylene chloride in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 93: 1-10.
- Green T (1995). Methylene chloride induced mouse liver and lung tumors. An overview of research into the mechanism of action and its relevance to humans. Report No. CTL/R/1246. Zeneca Central Toxicology Laboratory. Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK.
- Guengerich FP, Shinada T, Raney KD, Yun GH, Meyer DJ, Ketterer B, Harris TM, Groopman JD, Kadlubar FF (1992). Elucidation of catalytic specificities of human cytochrome P450 and glutathione S-transferase enzymes and relevance to molecular epidemiology. *Environ Health Perspect* 98: 75-80.
- Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schroeder K, Goergens HW, Mullar A, Bolt HM (1993). Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocyte. *Arch Toxicol* 67: 173-178.

- Hallier E, Schroeder KR, Admuth K, Dommermuth A, Aust B, Goergens HW (1994). Metabolism of dichloromethane (methylene chloride) to formaldehyde in human erythrocytes: influence of polymorphism of glutathione transferase Theta (GSTT1-1). *Arch Toxicol* 68; 423-427.
- Haun CC, Vernot EH, Darmer KI (1972). Continuous animal exposure to low levels of dichloromethane. In: *Proceedings of the 3rd Annual Conference on Environmental Toxicology*. Wright-Patterson Air Force Base, OH, Aerospace Medical Research Laboratory, pp. 199-208 (AMRL-TR-72-130 PAPER NO.12)
- Hearne FT, Grose F, Pifer JW (1987). Methylene chloride mortality study: Dose-response characterization and animal model comparison. *J Occup Med* 29: 217-228.
- Hearne FT, Pifer JW, Grose F (1990). Absence of adverse mortality effects in workers exposed to methylene chloride: an update. *J Occup Med* 32:234-240.
- Hegi ME, Soderkvist P, Foley JF, Schoonhoven R, Swenberg JA, Kari F, Maronpot R, Anderson MW, Wiseman RW (1993). Characterization of p53 mutations in methylene chloride-induced lung tumors from B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 15: 803-810.
- Heineman EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A (1994). Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med* 25: 155-169.
- HSE (1985). Toxicity review 12. Dichloromethane (Methylene chloride). Health and Safety Executive. London.
- IARC (1986). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures. Vol 41. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IARC (1999). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Vol. 71. International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- IPCS (1996). Environmental Health Criteria 164. Methylene chloride. WHO. Geneva. 1996.
- 環境庁環境安全課(1998). 平成9年度版 化学物質と環境: 502
- 環境庁環境安全課(1998). PRTRパイロット事業中間報告—環境汚染物質排出・移動量集計結果—解説版: 28.
- 環境庁大気保全局(1999). 平成10年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
- Kanno J, Foley JF, Kari F, Anderson MW, Maronpot RR (1993). Effects of methylene chloride inhalation on replicative DNA synthesis in the lungs of female B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 101 (Suppl 5): 271-276.
- Kari FW, Foley JF, Seilkop SK, Maronpot RR, Anderson MW (1993). Effect of varying exposure regimens on methylene chloride-induced lung and liver tumors in female B6C3F1 mice. *Carcinogenesis* 14:819-826.
- Kjellstrand P, Bjerkemo M, Adler-Maihofer M, Holmquist B (1986). Effects of methylene chloride on body and organ weight and plasma butyrylcholinesterase activity in mice. *Acta Pharmacol*

- Toxicol (Copenh) 59: 73-79.
- Kelly M (1988). Case reports of individuals with oligospermia and methylene chloride exposure. *Reproduct Toxicol* 2: 13-17.
- Lanes SF, Cohen A, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ (1990). Mortality of cellulose fiber production workers. *Scan J Work Environ Health* 16:247-251.
- Lanes SF, Rothman KJ, Dreyer NA, Soden KJ (1993). Mortality update of cellulose fiber production workers. *Scand J Work Environ Health* 19:426-8.
- Lash AA, Becker CE, So Y, Shore M (1991). Neurotoxic effects of methylene chloride: Are they long lasting in humans? *Brit J Indust Med* 48: 418-426.
- Mainwaring GW, Nash J, Davidson M, Green T (1996a). Isolation of a mouse theta glutathione S-transferase active with methylene chloride. *Biochem J* 314: 445-448.
- Mainwaring GW, Nash J, Williams SM, Foster JR, Tugwood J, Green T (1996b). The distribution of theta class glutathione S-transferase in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem J* 318: 297-303.
- Maronpot RR, Devereux TR, Hegi M, Foley JF, Kanno J, Wiseman R, Anderson MW (1995). Hepatic and pulmonary carcinogenicity of methylene chloride in mice: a search for mechanisms. *Toxicology* 102 : 73-81.
- 日本産業衛生学会(1996). 許容濃度等の勧告. 日本産業衛生学会誌40: 129-193.
- Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, Cheng TJ, Zuo ZF, Schwartz BS, Lee BK, Spitz MR, Wang M, Xu XP, Kelsey KT (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis* 16: 1243-45.
- Nitschke KD, Burek JD, Bell TJ, Kociba RJ, Rampy LW, McKenna MJ (1988a). Methylene chloride: a 2-year inhalation toxicity and oncogenicity study in rats. *Fund Appl Toxicol* 11: 48-59.
- Nitschke KD, Eisenbrandt DL, Lomax LG, Rao KS (1988b). Methylene chloride: Two-generation inhalation reproduction study in rats. *Fund Appl Toxicol* 11: 60-67.
- NTP (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Technical report series No. 306. U.S.DHHS 1986. NIH Publication No. 86-2562.
- OSHA (1997). Occupational exposure to methylene chloride; final rule. *Federal Register* Vol.62, No.7: 1494-1619. U.S. Occupational Safety and Health Administration.
- OECD (1994). Risk reduction monograph No.2: Methylene chloride. Environment Directorate. OECD Paris.
- Ott MG, Skory LK, Holder HH, Bronson JM, Williams PR (1983). Health evaluation of employees occupationally exposed to methylene chloride. Clinical laboratory evaluation. *Scand J Work Environ Health* 9 suppl 1: 1-38.
- Ott MG, Carlo GL, Steinberg S, Bond GG (1985). Mortality among employees engaged in chemical manufacturing and related activities. *Am J Epidemiol* 122: 311-322.
- Quondamatteo F, Schulz TG, Bunzel N, Hallier E, Herken R (1998). Immunohistochemical localization of glutathione S-transferase-T1 in murine kidney, liver, and lung. *Histochem Cell Biol*

110: 417-423.

- Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994). Human glutathione S-transferase Theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300: 271-276.
- Putz VR, Johnson BL, Setzer JV (1979). A comparative study of the effects of carbon monoxide and methylene chloride on human performance. *J Environ Pathol Toxicol* 2: 97-112.
- Savolainen H, Kurppa K, Pfaffli P, Kivisto H (1981). Dose-related effects of dichloromethane on rat brain in short-term inhalation exposure. *Chem Biol Interact* 34: 315-322.
- Shannon HS, Haines T, Bernholz C, Julian JA, Verma DK, Jamieson E, Walsh C (1988). Cancer morbidity in lamp manufacturing workers. *Am J Ind Med* 14, 281-290.
- Reitz RH, Mendrala AL, Park CN, Andersen ME, Guengerich FP(1988). Incorporation of *in vitro* enzyme data into the physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) model for methylene chloride: implications for risk assessment. *Toxicol Let* 43: 97-116.
- Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K (1986a). A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. I. Rats. *Food Chem Toxic* 24: 951-958.
- Serota DG, Thakur AK, Ulland BM, Kirschman JC, Brown NM, Coots RH, Morgareidge K (1986b). A two-year drinking-water study of dichloromethane in rodents. II. Mice. *Food Chem Toxic* 24: 959-963.
- Soden KJ (1993). An evaluation of chronic methylene chloride exposure. *J Occup Med* 35: 282-286.
- Sherratt PJ, Pulford DJ, Harrison DJ, Green T, Hayes JD (1997). Evidence that human class theta glutathione S-transferase T1-1 can catalyse the activation of dichloromethane: a liver and lung carcinogen in the mouse. *Biochem J* 326: 837-846.
- Thier R, Wiebel FA, Hinkel A, Burger A, Bruning T, Morgenroth K, Senge T, Wilhelm M, Schulz TG (1998). Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Arch Toxicol* 72: 622-629.
- Tomenson JA, Bonner SM, Heijine CG, Farrar DG, Cummings TF (1997). Mortality of workers exposed to methylene chloride employed at a plant producing cellulose triacetate film base. *Occup Environ Med* 54: 470-476.
- U.S.EPA (1985a). Health assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Final report. EPA/600/8-82/004F. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, NC.
- U.S.EPA (1985b). Addendum to the health assessment document for dichloromethane (methylene chloride). Updated carcinogenicity assessment of dichloromethane (methylene chloride). EPA/600/8-82/004FF. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, NC.
- WHO Regional Office for Europe (1987). Dichloromethane. Air quality guidelines for Europe: 81-90. Brussels, Belgium (WHO regional publications, European series No.23).
- WHO Regional Office for Europe (1995). Updating and revision of the air quality guidelines for Europe. Report on a WHO working group on volatile organic compounds, Brussels, Belgium.

(資料) ジクロロメタンの有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

グループ2B

米国EPA

グループB2 生涯リスク: 4.7×10^{-7} ($1\mu\text{g}/\text{m}^3$) (IRIS)

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループA3

日本産業衛生学会

第2群B

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft)

3

(2) 大気に関する基準

WHO欧州事務局大気質ガイドライン

$3,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24時間平均)

オランダの基準

target value $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ (年平均)

(3) 職業曝露に関する基準

日本産業衛生学会許容濃度

50ppm ($170\text{mg}/\text{m}^3$) (暫定値)

ACGIH TLV-TWA

50ppm ($174\text{mg}/\text{m}^3$)

(4) その他法令による指定

水質汚濁に係る環境基準

$0.02\text{mg}/\text{L}$

水質汚濁防止法

人の健康に係る被害を生じるおそれのある物質

水質汚濁防止法に基づく排水基準

$0.2\text{mg}/\text{L}$

水道法

規制物質

水道水質基準

$0.02\text{mg}/\text{L}$

WHO飲料水水質ガイドライン

$20\mu\text{g}/\text{L}$

米国EPA飲料水水質基準

$0.005\text{mg}/\text{L}$ (MCL)

下水道法

規制物質

海洋汚染防止法

D類物質

労働安全衛生法

第2種有機溶剤、名称等を表示すべき有害物

中央環境審議会大気部会環境基準専門委員会名簿

- 池田 正之 財団法人京都工場保健会理事
- 魚住 光郎 元大阪府立公衆衛生研究所副所長
- 内山 巖雄 国立公衆衛生院労働衛生学部長
- 大前 和幸 慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授
- 香川 順 東京女子医科大学公衆衛生学教室教授
- 工藤 翔二 日本医科大学内科学第4講座主任教授
- 黒川 雄二 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター長
- 櫻井 治彦 中央労働災害防止協会労働衛生検査センター所長
- 佐藤 章夫 山梨医科大学保健学教室教授
- 佐藤 洋 東北大学大学院医学系研究科教授
- 清水 英佑 東京慈恵会医科大学環境保健医学教室教授
- 鈴木 継美 東京大学名誉教授
- 常俊 義三 宮崎医科大学名誉教授
- 寺田 雅昭 国立がんセンター研究所所長
- 遠山 千春 国立環境研究所環境健康部長
- 富永 祐民 愛知県がんセンター研究所所長
- 林 裕造 北里大学薬学部客員教授
- 松下 秀鶴 富士常葉大学環境防災学部教授
- 三浦 卓 東京薬科大学生命科学部環境生命科学科教授
- 三角 順一 大分医科大学公衆衛生医学教室教授
- 森田 昌敏 国立環境研究所地域環境研究グループ統括研究官
- 横山 榮二 国立公衆衛生院顧問

(50音順)

：専門委員会委員長

- ：有機化合物系作業分科会座長
- ：有機化合物系作業分科会委員