発癌物質の水質基準設定*

中 室 克 彦

1. はじめに

人間が生涯にわたって摂取し続ける飲料水中に多種類の微量毒性物質、発癌物質および変異原物質の存在することが多く報告されるようになった。そのため、これら微量化学物質のヒトに対する安全性評価法ならびにリスクアセスメントに関して、最近、多くの評価が加えられている。

水中発癌物質について水質基準を設定するに当たっての基本的な態度としては、米国科学アカデミー(National Academy of Sciences: NAS)の安全飲料水委員会(Safe Drinking Water Committee)が“飲料水と健康(Drinking Water and Health)”¹⁾の中で述べているように「発癌物質には閾値が存在しない」ということが、現在一般的に認められているところである。すなわち、発癌性を有さない毒性物質の基準値を設定する場合に通常用いられる最大無作用量を安全係数で割ることによって算出する1日許容摂取量(ADI)から設定する方法が適用することができない。そのため、高用量投与による動物実験結果から求める用量-反応カーブを数学モデルを用いて外挿することによって危険率を算定する手法(Risk assessment)が採用されている。

本稿ではWHOや米国環境保護庁(EPA)およびNAS,あるいはわが国の飲料水中に含まれる毒性物質あるいは発癌物質の水質基準設定に当たっての安全性評価あるいはRisk assessmentに対する基本的な見解を述べるとともに、実際に発癌性が知られている個々の化学物質に関する若干の具体例を記述する。

2. 飲料水中発癌物質のリスクアセスメントにおける基本的考え方

飲料水中の発癌物質に対するRisk assessmentの考え方をいち早く公表したのは、米国のNASである。すなわち、1977年その安全飲料水委員会は低濃度で長期暴露を受けた時に生ずる不可逆的な健康障害を起こす発癌物質の水質基準設定を行う場合、基本的な4原則を以下のような内容で示している¹⁾。

- ① 適切な試験法を採用すれば、動物実験結果をヒトの安全性評価に適用できる。
- ② 発癌物質の長期間の影響に対して閾値を設定する方法はない。
- ③ 高濃度で有害物質を実験動物に暴露させることは、ヒトの発癌の可能性を発見するために適当な方法である。
- ④ 化学物質の毒性については、安全か否かよりもむしろヒトの危険性について評価すべきである。

米国EPAおよびWHOはここに記したNASの4原則の考え方を支持し、発癌性を有する化合物の水質基準設定における基本的な根拠としている。また、WHOは基準(ガイドライン)設定に当たって、一般に飲料水中の有害な可能性を有する物質の濃度をできるだけ低く抑えるべきであるとの考え方に立っている。米国EPAはこれに対して、強制力をもたないガイドラインを提示しているWHOとは異なり、規制を行う必要のある汚染物質に関して、ヒトの健康に及ぼす影響はもちろんのこと、除去処理技術やその費用および監視体制をも考慮に入れて設定している。

2.1 WHOのガイドライン設定の考え方²⁾

WHOにおける毒性物質および発癌物質のガイドライン値設定に当たっては、「ヒトが一生を通じて健康に障害を起こさず安全に飲用できる水質についてガイドラインに示す」ということを根拠としている。このような考え方からWHOは次に示す(a)~(c)の要件に基づく情報からガイドラインを設定している。すなわち、

- (a) 物質に対する科学的判断基準は用量-反応関係から決定すること。
- (b) 飲料水中に通常検出される物質濃度とその分布

Katsuhiko Nakamuro

昭和44年 岐阜薬科大学修士課程修了

同年 国立衛生試験所

59年 摂南大学薬学部助教授

薬学博士 水質汚濁協会論

文賞

〔趣味〕音楽鑑賞

* Estimation of Water Quality Standard for Carcinogen,
昭和61年7月1日受理

に関する分析データ

- (c) 飲料水中の物質を除去あるいは低減化させるための適当な制御技術の利用の可能性

などである。

また、現在問題となっている低沸点有機塩素化合物を含む有機汚染物質などの健康影響を詳細に評価するためには以下に示す(イ)～(ニ)の情報収集がさらに要求される。

- (イ) 急性あるいは慢性の疾病を起こすという十分な証明
- (ロ) 有意な濃度で存在するという事実
- (ハ) 監視及び制御を目的とする分析方法の利用の可能性
- (ニ) 水中の当該物質濃度を制御できる技術

2.1.1 WHO における毒性物質のガイドライン値の設定

水中毒性物質のガイドライン値を設定するに当たって、まず、物質ごとに空気、食品、水などの暴露系統からの全摂取量を考慮しなければならないことを指摘している。大部分の化学物質はヒトに対する毒性作用を考える場合、実験動物を用いた研究結果から体重70 kgのヒトの1日当たりの水消費量を2ℓと仮定して推定されている。すなわち、化学物質の毒性に関するデータは、ヒトに対しては通常考えられない高用量を投与した時の動物実験によって得られている。この動物実験データから得られた用量-反応カーブを外挿してヒトへの影響を求めようとする場合には、多くの不確実要素、例えば、①科学データの適当性、妥当性、受容性に関する不一致、②特に、飲料水中物質が低濃度であるにもかかわらず、比較的高用量における動物実験で得られる毒性データを動物からヒトへ外挿する問題、③高用量の動物実験で得られる用量-反応の範囲から、実験的に確認できない低投与量範囲への外挿の問題、④大気、水、食品や他の暴露源（例えば、職場環境）の全摂取量に対する寄与率の不確実性を考慮に入れるため「安全率（Safety factor）」の概念を導入する必要が生じてくる。このように、高用量の動物実験の結果から低用量におけるヒトへの影響を推定する場合、動物実験データから得られる最大無作用量を求め、これに生物学的及び数学的信頼性についての不確実ファクター100ないし1000の適当な安全率で割ることによって算出されるヒトに対する1日許容摂取量（ADI：Acceptable Daily Intake）を算定している。また、全ての暴露経路からの全摂取量に対する飲料水の寄与率に関して WHO は NAS が提出した考えに基づき、化学物質の食物連鎖間の濃縮傾向の逆関数を適用することを述べている。例えば、塩素系殺虫剤のよ

うな容易に生物濃縮する化学物質については、ADIの1%程度の小さい値を飲料水に対する寄与率として適用するが、生物濃縮の小さい化学物質については比較的大きな値（20%）を適用している。

2.1.2 WHO における発癌物質のガイドライン値の設定

発癌物質に対する水質基準設定に関して以下に示すような基本的な考え方を示している。

- ① 2種の動物について得られた確実なデータがあり、このデータはできれば変異原試験結果によって支持され、かつ、その物質の直接的な疫学情報がある場合にのみガイドライン値を設定する。
- ② 高濃度域での動物の発癌試験結果を数学モデル（Multi-Stage linear extrapolation model：線型多段外挿モデル）を用いて外挿し、低濃度域におけるヒトの暴露の場合に適用する。
- ③ ガイドライン値は体重70kgの人が1日2ℓの飲料水を一生涯を通じて飲用する場合、10万人に1人以下の発癌性の危険性を選ぶことによって設定される。

すなわち、癌や突然変異のような毒性影響については、当該化学物質の単一分子が有害作用を進行させる過程を誘導するという可能性があると考えられている。また、閾値は存在しないか測定できないと考えられているため、動物発癌実験で得られる用量-反応カーブを外挿することになる。そのため、上記の基本的考え方によって設定されたガイドライン値は線型多段外挿モデルから計算されており、ガイドライン値の実際の適用に当たっては約2桁の大きさ（数値の1/10～10倍）の誤差を含んでいると述べている。また、この多段モデルはいかに小さな暴露であっても危険性が存在し、かつ、その危険性は投与量に比例すると仮定して求められる。WHO が示している発癌性の危険率としては、一生涯に対して 10^{-5} すなわち10万人に1人以下という判断基準を示している。

しかし、WHO は発癌性を有する物質について提示したガイドライン値には先にも述べた不確実要素が多く残されているため、必ず遵守しなければならない基準値と理解する必要のないことを述べている。

2.2 米国 EPA の水質基準設定の考え方^{3),4)}

アメリカの安全飲料水法（Safe Drinking Water Act, 1974）は飲料水中に含まれる化学物質の水質基準を設定することを規定している。すなわち、水道を使用することによって毒性作用を有する有機物や無機物に対して、最低25名以上の人へ供給する水道水中に含まれるこれらの汚染物質の最大許容量を最大汚染濃度（Maximum Contaminant Level：MCL）として設定

の HA (Ten day HA), 長期の HA (Long day HA), 生涯の HA (Life time HA) を設定することを示している。すなわち, 期間の異なる HA を算定するために, これら対応する時期における動物実験データから求められる各時期の NOAEL に対して弱者である子供の体重 (10kg) や不確実ファクターを乗ずることによって HA (mg/ℓ) を設定している。

2.2.2 アメリカにおける発癌物質の水質基準設定^{3),4)}

発癌物質について RMCL 算定のプロセスをさらに発展させる場合の発癌性を有する物質の毒性評価は 2 つのプロセスが考えられる。まず, 1 つのプロセスは非発癌性の毒性に基づく毒性データから非発癌物質に対して前述したような同様の方法で算定される。もう 1 つのプロセスによる毒性評価は発癌性の知見 (例えば, げっ歯動物の長期毒性試験 (発癌実験) とヒトの疫学データ) だけでなく, 間接的な知見 (例えば, 突然変異性や他の短期の試験結果) を与える情報などから総合的に行われる。

EPA の発癌物質に対する基本的な考え方は NAS が示したように, 発癌物質の閾値は動物実験から求めることができない。すなわち, 閾値は存在しないという考え方を述べている。そのため, EPA においても WHO が行っていると同様に発癌物質のように閾値のない物質に対して長期暴露による不可逆的影響を評価する場合は前述した NAS の 4 原則に基づいて水質基準を設定している。

また, EPA の発癌物質の評価グループは, 2 種の実験動物 (通常, ラットとマウス) の両性を用い, 最大耐用量 (Maximum tolerated dose) と最大耐用量の 1/2 の用量で各々 50 匹ずつを用いた高用量発癌実験結果から環境に見出される化学物質の用量を予測する潜在的な超過発癌リスクを外挿するために, one-hit model, Weibull model, Loget model や Probit model など多くの数学モデルの中から Multi-stage model を採用した。この数学モデルを採用した理由を以下のごとく示している。

- ① 本モデルは One-hit model よりも体系的である。
- ② 本モデルは任意の仮説 (直線概念) を立てることができる。
- ③ 低用量における直線の仮説は, このモデルを用いる場合に必須ではない。
- ④ Multi-stage model は投与群全てのデータを組み入れることができる。

高用量発癌実験データからこの数学モデルを用いて, 70 年以上の一生涯に毎日 1 日 2ℓ の飲料水を消費す

る 70kg の大人に対する特別の暴露レベルでの最大超過発癌リスクを算定し, 発癌物質の水質基準設定の基礎としている。

2.2.3 わが国の水質基準設定

わが国の水質基準の設定は厚生省生活環境審議会水道部会の答申に基づいて「水道水質基準に関する省令」に定められている。

水質基準の判定に当たっては, 基本的には WHO および米国 EPA が提示している毒性物質および発癌物質に対する考え方と同様に行われている。

3. 低沸点有機塩素化合物の水質基準

現在, 地下水汚染で問題となっている低沸点有機塩素化合物のうち, 具体的な事例としてトリクロロエチレン, テトラクロロエチレン, 四塩化炭素等の WHO あるいは米国 EPA が設定している水質基準に関して記述する。

トリクロロエチレン等のこれら低沸点有機塩素化合物は NCI による発癌実験データでは 1 種の動物, マウスに対していずれも肝臓線維芽細胞癌の発生することが認められている⁶⁾。しかし, ラットに対しては発癌性が認められていない。

また, 水道原水あるいは水道水中の四塩化炭素分布レベルは $\mu\text{g}/\ell$ のオーダーであること, および, トリクロロエチレンやテトラクロロエチレンは地下水中に広範囲に分布し, 最高 $100\mu\text{g}/\ell$ の濃度が検出されているが, 一般に表流水中にはこれより低濃度で分布している^{2),6)}。WHO は上述した理由から, NCI のマウスに対する発癌データに基づいていずれも線型多段外挿モデルを適用して表 1 に示す暫定ガイドライン値を設定した。

一方, 米国 EPA はこれら低沸点有機塩素化合物を毒性を有する物質に対する評価方法から修正 1 日許容摂取量 (AADI mg/ℓ) を表 2 のごとく示した³⁾。

また, 発癌性を有する物質に対する評価方法, すなわち, 高用量発癌実験データから線型多段外挿モデルを適用して発癌のリスクアセスメントを行い, 表 3 に示す最大生涯超過リスクを算定した³⁾。

EPA は最近表 3 に示すこれら低沸点有機塩素化合物に対して毒性評価および発癌のリスクアセスメント

表 1 暫定ガイドライン値が勧告された有機物 (WHO, 1984)

汚 染 物 質	暫定ガイドライン値 ($\mu\text{g}/\ell$)
四 塩 化 炭 素	3
テトラクロロエチレン	10
トリクロロエチレン	30

表2 低沸点有機塩素化合物の修正1日許容摂取量(AADI)(EPA)⁹⁾

化 合 物	AADI(mg/ℓ)
テトラクロロエチレン	0.085
トリクロロエチレン	0.26
四塩化炭素	0.025
1,1,1-トリクロロエタン	1.0
1,2-ジクロロエタン	0.26
塩化ビニル	0.06
1,1-ジクロロエチレン	0.35

表3 低沸点有機塩素化合物の最大生涯超過発癌リスクの算定(EPA)⁹⁾

化 合 物	最大生涯 超過発癌 リスク	飲料水中濃度(μg/ℓ)			データの内容
		CAG	CAG*	NAS	
トリクロロエチレン	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	28 2.8	18 1.8	45 4.5	限定(動物)
テトラクロロエチレン	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	10 1	— —	3.5 3.5	限定(動物)
四塩化炭素	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	4 0.4	2.7 0.27	45 4.5	十分(動物)
1,2-ジクロロエタン	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	9.5 0.95	5.0 0.5	7.0 0.7	十分(動物)
塩化ビニル	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	20 2	0.15 0.015	10 1	十分(ヒト)
1,1-ジクロロエチレン	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	2.3 0.23	2.4 0.24	— —	限定(動物)
1,1,1-トリクロロエタン	10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	217 21.7	— —	168 16.8	限定(動物)

CAG=EPA Carcinogen Assessment Group

NAS=National Academy of Sciences, Safe Drinking Water Committee

* CAGの最初のデータ

表4 低沸点有機塩素化合物の最大汚染濃度(EPA, 1985)⁷⁾

	MCL mg/ℓ	RMCL mg/ℓ
トリクロロエチレン	0.005	
四塩化炭素	0.005	
塩化ビニル	0.001	
1,2-ジクロロエタン	0.005	
1,1-ジクロロエチレン	0.007	
1,1,1-トリクロロエタン	0.200	
cis-1,2-ジクロロエチレン		0.07
1,2-ジクロロプロパン		0.006
trans-1,2-ジクロロエチレン		0.07

MCL: Maximum Contaminant Level

RMCL: Recommended Maximum Contaminant Level

の両面から評価を行うとともに、基準設定に当たって、全国の水道原水(表流水、地下水)および水道水中のこれら低沸点有機塩素化合物の分布状況、分析技術、監視体制および処理技術とその経済性等を考慮して、表4に示す最大汚染濃度(MCLあるいはRMCL)値を勧告した⁷⁾。

なお、わが国のトリクロロエチレン等の水質基準に関しては多くの解説⁸⁾⁻¹⁰⁾が報告されているので参照されたい。

*本論文執筆に当たって、多くの有益な御助言をいただいた摂南大学薬学部教授佐谷戸安好博士に心謝致します。

文 献

- 1) National Academy of Sciences (1977) "Drinking Water and Health" Safe Drinking Water Committee, National Academy of Sciences, Washington, D.C. 19pp.
- 2) World Health Organization (1984) "Guidelines for Drinking-Water Quality Vol. 1. Recommendations", Geneva.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (1984) National Primary Drinking Water Regulations: Volatile Synthetic Organic Chemicals, Fedral Register, **49**, 24330-24355.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency (1985) Nitrate/Nitrite, E.P.A. Office of Drinking Water, Health Advisory (Health Advisoryは、物質ごとに個々に出版されている.)
- 6) World Health Organization, (1984) "Guidelines for Drinking-Water Quality, Vol. 2. Health Criteria and Other Supporting Information" Geneva.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency (1985) Update, JAWWA. **77**.
- 8) 厚生省環境衛生局 (1984) 水道におけるトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン及び1,1,1-トリクロロエタン対策について、水道協会雑誌, **53**, No.3 185-196.
- 9) 佐谷戸安好 (1984) 環境技術, **13**, 395-399.
- 10) 佐谷戸安好 (1985) 産業公害, **21**, 381-389.