クロルデンの環境中の安全性並びに毒性評価*

Y. H. Atallah. Ph. D.**

内 容

緒言

1. 代謝運命 (Metabolic Fate)
2. 薬物動態学 (Pharmacokinetics)
3. 吸 入 (Inhalation)
4. 環境中の運命 (Environmental Fate)
5. 微量分析 (Trace Analysis)
6. データの評価 (Assessment of Data)
7. 一般毒性学 (General Toxicology)
8. 安全性評価 (Safety Assessment)
9. 危険と効用の評価 (Risk/Benefit Analysis)

質疑応答

参考資料

緒 言

本日はクロルデンの環境中の安全性及び毒性評価についてお話させて頂きたいと思います。クロルデンの議題に入る前に簡単に有機塩素剤を歴史的に振り返って説明致します。

有機塩素剤は最初に発明された有機農薬いわゆる有機殺虫剤のグループであり、発明された時効果の面から“奇跡の農薬”と言われ、特に農薬方面並びに家庭用殺虫剤として高く評価されました。一般的にこれらの殺虫剤は環境中に比較的長く残留します。比較的というのは他の殺虫剤つまり有機リン系、カーバメイト系農薬のグループと比較しての意味であり、害虫をコントロールし、残留効果が必要な場合において有機塩素系殺虫剤

は非常に効果的です。世界で有機塩素剤が直面している主な問題は、マウスの慢性毒性の試験です。その実験において病理学者によって評価が異なってくるような細胞形成が起こっています。ある病理学者はそれをガン細胞であると考え、また他の病理学者はそうではないと判断しています。つまりマウスの発ガン性試験の同定つまり解釈が病理学者によって全く異なっています。大部分の有機塩素剤は、マウスの肝臓にこういう不明瞭な細胞形成が見られます。しかしクロルデンに関してはラット、ドッグ等の実験をした結果、全て発ガン性が認められていません。更に人間に関しては、二つの疫学的研究があります。ご存知のように動物実験は新しい化合物が出てきた際、人間の疫学的研究がなく、或いは臨床実験ができない場合に動物を用いてテストを行ない、その結果から人間に対する影響を推定するものです。クロルデンについては人間に関する二つの疫学的研究結果があり、クロルデンによる影響は全くありません。

クロルデンは現在アメリカにおいて白アリ予防剤及び駆除剤として広く使われています。また同じ有機塩素剤でクロルデンの組成物の一つであるヘプタクロールは、依然として農薬としての使用が認められています。例えばハワイにおけるパイナップルのアリ防除及びサトウキビの種子処理、そして森林苗圃の処理等があります。アメリカにおいてクロルデン及びヘプタクロールばかりでなく、他の農薬が直面している問題は、デラニー条項 (Delany Close) と呼ばれる法律です。デラニー条項を一言で言えば、一つの動物実験において腫瘍が形成された場合は、いかなる農薬も販売してはいけないという条項です。アメリカの環境庁 (EPA) はデラニー条項に従い、“ガンに対する方針 (cancer policy)” を設定し、それを厳密

* 昭和57年3月1日に開催した講演の概要

** 1964年ルイジアナ州立大学にて昆虫学及び殺虫剤毒性学で学位取得。大学、研究所等に勤務。現在ベルシコール社環境科学研究室長、アメリカ合衆国公認毒性評価士

に施行してきた訳です。幾種かの農薬がこの条項によって禁止されましたが、クロルデンは禁止されませんでした。

その後食品添加物の監督官庁であるアメリカのFDA (Food & Drug Agency) はサッカリンがある実験動物の系統に腫瘍を形成したという実験データの結果、サッカリンを禁止しました。そこで動物実験の結果が何を意味するのかという議論が起こり、アメリカの議会はサッカリンを市場に維持するための特別法を制定しました。その結果それが一つの先例になり、いろいろな監督官庁が“ガンに対する方針”の見直しを行なっています。現在までの所、EPAもFDAも公式の“ガンに対する方針”を発表していませんが、現在のEPAの方針としてはマウスにおいて発ガン性が陽性であっても他の動物における研究や疫学的研究が既にある場合は特に人間に対して発ガン性ありという証明にはならないと打ち出しております。

クロルデンについての講演の中で多くの資料について言及していきたいと思います。ご存知のようにクロルデンは、約35年間に亘って市場に出ており、その間種々膨大な量のデータの積み重ねがあります。全部話すことはできませんが、そのデータに基づいてできるだけ要約して言及致します。ただその中にいろいろな参考文献があり、私が行なったのもEPA及び他の大学、研究所で行なったのもたくさんありますので、いずれ私が講演要旨をまとめ、全部の参考文献表をつけて渡します。その際、参考文献のオリジナルが必要である場合は、遠慮なく言って頂ければ提供する用意があります。

今日説明させて頂く話題は次の項目です。生体系におけるクロルデンの代謝消長、薬物動態学つまりクロルデンの種々の生物、特に哺乳動物体内中の分配力学、吸入によるクロルデンの消長、クロルデンの環境中の運命、つまり環境中でクロルデンがどういった変化を起こすか。その後に環境サンプルのクロルデンの微量分析について簡単に述べ、その後一般毒性学、そして最後にその安全性評価ということで結びたいと思います。

1. 代謝運命 (Metabolic Fate)

- 哺乳動物
- 魚
- 植物
- 土壌
- 微生物

哺乳動物の代謝消長、つまり運命には主要な二つの経路があります。一つはエポキシ化により、オキシクロルデンやヘプタクロールエポキサイドを形成するもの、また一つは脱塩素化が起こった後、ヒドロキシル化が起こり、極性の高い化合物になる経路です。

魚介類の場合は哺乳類と比べて比較的ゆるやかな速度で代謝が行なわれます。しかし重要な問題は、魚の場合、生物濃縮が行なわれるということであり、これについては後述致します。

植物の場合、植物中のクロルデンの代謝は元来、土壌中から移行するクロルデンの植物体内への移行が極めて少ないため、余り判っていません。環境中もう一つの代謝分解の場所は、土壌中特に土壌中の微生物によって起こるルートです。生物による代謝の過程中には脱塩素化並びに微生物によるヒドロキシル化以外にシクロジエン環が開裂してしまうものがあります。

2. 薬物動態学 (Pharmacokinetics)

- 哺乳動物モデル
- 魚モデル
- 魚における濃縮
- 哺乳動物における蓄積
- 比較及びモデル

広義で薬物動態学というと生体内へ取り入れた薬物の生体内吸収、分布、代謝、及び排泄を意味しています。つまり動物体内中における薬物の動きを決定することです。この場合、体内を一つの単位とみなし、その中に薬物が非常に均一に分布されると仮定して、我々はこれを一分画オープンモデルシステム (one compartment open system) と呼んでいます。ある化学物質においてその化学

物質が体内のある特定の組織により多く残留する性質がある場合には、我々は一分画でなく体内を二分画に分けて二分画オープンモデルシステム (two compartment open system) と言われるものもあり、主に重金属を解析する場合に適用されます。また化学物質によって分画をもっと細かく分けて三分画、四分画、五分画の方法を用いることもあります。

クロルデンの場合は二分画オープンモデルシステムによって解析します。一般に二分画法という場合には、“中枢分画 (central compartment)” と “末梢分画 (peripheral compartment)” の二つに分ける場合が一般的です。クロルデンの場合には、中枢分画に該当するものを “浅い分画 (shallow compartment)” とみなし、末梢分画に該当するものを “深い分画 (deep compartment)” とみなして分けています。哺乳動物及び鳥類においてクロルデンの “深い分画” というのは脂肪組織を意味し、“浅い分画” というのは脂肪組織以外の組織全部を意味する分画です。何故これをオープンモデルシステムと言うのかと言いますと浅い分画と深い分画との間に異なる速度による薬物の相互移行があるからです。代謝や排泄は普通浅い分画で起こります。またクローズドモデル (closed model) と呼ばれるのは、重金属の場合、浅い分画から深い分画へ一方的に薬物が移行する閉鎖系モデルです。

魚体中で起こるのは生物濃縮 (bioconcentration) であります。ここで話をしている内容が親油性物質のことでありますので魚は水中からクロルデンを蓄積します。つまり哺乳動物における深い分画のような働きをするのが魚体で、浅い分画のような働きをするのが水です。哺乳類において深い分画から浅い分画への移動があるので、当然魚体から水への薬物移動があります。ですから魚の場合には生物濃縮 (bioconcentration) そして哺乳動物の場合は生物蓄積 (bioaccumulation) が使われます。この二つの用語は濃縮係数 (biomagnification factor) によって表現され、これは動物体内中の薬物の濃度と餌中の濃度、または魚の場合、水中の濃度もしくは魚の餌の濃度との比を示します。これらの用語の使い分けは、本講演では

表一 哺乳動物中におけるシクロジエン半減期

化 合 物	動 物 種	半減期 (日)	文 献
α-クロルデン	ラット	1	Barneff (1974)
ヘプタクロール	ラット	2	Tashiro (1978)
ディルドリン	ラット	2~3	Hutson (1976)
エンドリン	ラット	4	Hutson (1976)
フォト α-クロルデン	ラット	7	Feroz (1980)

行なっていません。

一般的な説明をさせていただきましたが、これから文献を用いて薬物動態学並びに代謝活動について話を致します。表一は経口投与の際の哺乳類におけるシクロジエン類の半減期を示しています。つま動物に口を経て薬物を投与すると排泄による半減期はどういうことかということです。クロルデンの半減期は一日です。言い換えれば、経口によって取りこまれたクロルデンの半量は一日たてば体外へ排泄されます。他の半減期については、ヘプタクロールが約2日、ディルドリン2~3日、エンドリン4日、そしてフォト α-クロルデン (環境中極くわずかで問題にならないもの) 7日であり、一般的に哺乳動物体内のクロルデンの半減期は約24時間、一日と考えられます。これは私の研究所で実際私が行なったデータから取ったもので、ヘプタクロールエポキシサイドを餌に混ぜ、ラットに200日間投与した結果です。(図1) 投与段階は、1 ppm、0.1 ppm、0.01 ppm、0.001 ppmの4段階です。200日後、ヘプタクロールエポキシサイドを餌に混ぜるのをやめ、普通の餌に替えて食べさせたものです。我々は深い分画、即ち脂肪組織の中にどれくらい蓄積されているかを分析した訳です。

低い投与段階において我々は分析上の問題に出会いました。この問題に関しては後程申し述べますので覚えておいて下さい。ご存知のようにコントロールの区においても薬物が残留していることが分析上、出ています。このために0.1及び1.0 ppmの投与区のみを用います。信頼性の高い投与段階における結果をみますと投与を始めて60日間で脂肪組織中の残留が平衡状態に達しているということとあります。その時の状態の生物濃縮係数をみると約1~4ということになります。200日後、ヘプタクロールエポキシサイドの投与をやめると脂

図一 ラット脂肪組織中のヘプタクロールエポキシサイド

図二 ラット脂肪組織中のノナクロール

図-3 ラット脂肪中のオキシクロルデン

脂肪中の濃度は急激に低下します。この時の半減期を計算しますと約30～40日です。薬物投与をやめてから30～40日が脂肪組織中の半減期であることが判ります。深い分画から浅い分画へ移行し、それから排泄されるというルートをとっているのです。その他に、オキシクロルデン、トランスノナクロールを同じように投与した結果があります。時間の都合でこれらのデータについてはスライドのみを紹介したいと思います。図-2がノナクロールで、図-3がオキシクロルデンのデータです。何故我々がラットを使ってヘプタクロールエポキシド、オキシクロルデン、トランスノナクロールの三つを選んで体内の分析を行なったかと言いますと、この三つのものが哺乳動物における体内の主な最終残留物 (terminal residues) であるからです。しかし、それらもまた環境中においてなお分解します。さて、分画について、またどういことが起こるかについて話を要約しようと思います。図-4は色々な研究データからまとめた極めて簡略化された図です。経口投与され

たクロルデン原体がいったいどうなるかという経路です。図でお判りのように三つの経路があり、変化しない経路、エポキシ化、脱塩素後のヒドロキシル化の経路です。

変化をしないものの一部分はそのままの形で腸に移行し、腸から糞に混り排泄されます。その量は24時間後経口投与量の約40%に当たります。何故ここで約40%と言ったかと言いますと、食事の質によって量が違って来るからです。例えば、非常に高い繊維質の食事をとった場合は繊維質がクロルデンを吸着し、そのままの形で腸を経て糞として排泄されます。従って40%より多くなります。

逆に繊維質の少ない食事を取った場合は、クロルデンが繊維に吸着されず、その結果吸収された薬物は血液へ入り、その後肝臓へ流入します。肝臓は二つのタイプの薬物つまり非極性物質及び高分子化合物の排泄の場所です。一般に極性物質は腎臓を通じて非極性物質は肝臓を通じて排泄されます。主として肝臓、その後胆管そして腸へ移行する非極性物質について論じます。その後、糞と

図一４ クロルデン原体の体内経路

して排泄されるか、また再度体内でいわゆる肝間循環 (interhepatic circulation) で吸収されます。しかしこの腸肝循環 (enterohepatic circulation) は、有機塩素系を吸着するある種のポリマーを用いてたち切ることができます。これはコレステリアルアミンを経口投与して、クロルデン以外の有機塩素剤のテストを試み、胆管排泄されたものを全て吸着させました。このようにポリマーは生体内で分解されず全てが糞として排泄されました。こういう方法は、その塩素剤の半減期を極端に縮めました。

では次に脱塩素化及びヒドロキシル化が起こる場面に移りましょう。これは大部分が尿へ移行し、ほんのわずかに糞として排泄されます。糞の場合、一回経口投与の24時間後、薬物の約40%が糞に、約2~4%が尿中に存在します。再び次の24時間後には残りの約半分が排泄されます。全体の排泄は、また指数曲線を描きます。

何故そうなるかと言いますと、血液が浅い分画であると考えれば血液からの消失は二相性曲線に従います。これは浅い分画に残っているものが非常に早く消失する、つまり非常に短い半減期をもっているのだから深い分画へ移行するか、または体外へ排泄されるからです。我々は薬物を排泄するか、またはさらに深い分画へ移行させるような一つの分画をもっています。つまり、一回経口投与の場合、ほんのわずかな時間でこの分画内からクロルデンが消えてしまいます。もし、さらにクロルデンを動物に投与すれば、一回投与の場合ですがクロルデンはその分画から速やかに消失します。この二相性曲線の最初の部分においては半減期は8~12時間です。もしその濃度がさらに減少すればどうなるでしょうか。平衡状態に達し、それによって深い分画にあるものが浅い分画に戻りますが、深い分画からの移行の半減期は30~40日なのでその速度はゆるやかなものです。一旦その方向の移動が起これば、平衡状態が起これば、浅い分画からの消失の第二の過程へ入ります。

では深い分画の話へ移りましょう。一回投与の後、再度経口投与しますと濃度は徐々に増加し、その後徐々に消失するでしょう。消失の薬物動態はここでは直線回帰 (linear regression) として表わします。単一連続投与の場合はどうでしょうか。ラットのデータを見て判断がつくように深い分画では薬物濃度は餌とほとんど同じ位まで増加し、そのレベルを維持し平衡状態になり、その後投与をやめると深い分画での半減期、30~50日で減少します。ラットのデータで明確であるし、また牛、鶏のデータから想像つくように生物濃縮係数は0.5~4であります。言い換えれば、脂肪中の濃度は餌の濃度の半分、または最大で4倍です。魚体の濃縮係数は文献の平均値では約1000ですが、これと比較してみましょう。魚の半減期は約60~70日です。薬物の生物的影響は何でしょう。脂肪は代謝活性からみれば活発ではない細胞で貯蔵組織であり、また脂肪組織に貯蔵された薬物は普通生物的に有効性がないということから、脂肪における薬物の影響というのは疑わしいと思います。

3. 吸 入 (Inhalation)

- ・ 空气中微粒子及び蒸気
- ・ 呼吸暴露
- ・ 吸入
- ・ 保持
- ・ 運命及び経口暴露との比較
- ・ 反応
- ・ ラット研究

では、次の話題へ移りましょう。しかし世界の一部では、他の用途もあります。薬剤が一旦白アリ防除用として散布されると、空気中にある濃度で浮遊します。薬剤は空気中に微粒子、若しくは蒸気として存在します。空気中に薬剤が浮遊すれば、必ず人はその近くに居り、その結果、吸入による薬剤暴露を被ります。吸入された薬物の一部は肺に留まり、一部は吐き出されます。肺に留まった薬剤は、保持 (retention) と呼ばれます。吸入の研究のほとんどはタバコの煙でなされます。タバコの煙を吸入した際、煙のある部分が出てゆくのがわかるでしょう。つまり、一部は留まり、一部は出てゆきます。クロルデンが吸入されると、クロルデン保持量は69%です。しかし、暴露が続けば量は低くなることが判っています。それから、肺に残ったのはどうなるのかと言いますと、それは血液中へ取り込まれます。一旦血液中に入ると、それは吸収された経口投与の場合と同じような消長、若しくは動態を示します。我々の動物実験がそれを確認しています。

我々は処理直後、または24時間以内の処理家屋内のクロルデン、ヘプタクロールの濃度についての研究を行ないました (表一2)。その他様々な必要性から行なった種々の研究があります。しかし、時間の都合でそれは省略します。家屋内のクロルデンの濃度は、居住空間で大体 $1.9 \sim 2.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ でした。ヘプタクロールもほぼクロルデンと同じ程度でした。居住空間の空気中では、処理後60～90日でクロルデンは検出されませんでした。作業暴露のTLV (OSHA規格) は、空気中 $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、つまり、 $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ です。この数値を比較しますと、居住空間の濃度は大きな安全ファクタ

表一2 処理家屋内のクロルデン及びヘプタクロール濃度

研 究	空 気 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		文 献
	クロルデン	ヘプタクロール	
空 軍	1.97	—	Lillie, 1981
ノース・カロライナ	2.80	1.27	Wright et al., 1982
カリフォルニア	1.9	—	Cahill, 1979
カリフォルニア	2.7	—	Maddy, 1979
アーカンサス	2.2	2.1	Atallah, 1982

ーがあることが判ります。

4. 環境中の運命 (Environmental Fate)

- ・ ヒドロキシル化
- ・ 光分解
- ・ 土壤中分解
- ・ 蒸発、流出、浸透
- ・ モデル

クロルデンが経口、または吸収によって体内に取り込まれた場合に、クロルデンがどう変化するか、そして陸生、水生動物体内における運命を話してきました。この全ては環境中において起こりますが、クロルデンが白アリ処理剤として家の床下に処理され、または接着層に混入されると、クロルデンは希望したその位置に留まります。ですから、クロルデンが環境中に多量に流出することはないでしょう。しかし、一旦少量でも環境中に流出すると、クロルデンは加水分解、光分解、土壤中分解、気化、流出及び浸透等を起こします。図一5はクロルデンの環境中の運命の一般の図式です。クロルデンは、一般に土壌用として登録されています。処理後に起こる主なことは、土壌粒子に吸着することです。そこで処理土壌からのクロルデン抽出が土壌分析の鍵になっています。化学分析の際、土壌からクロルデンを取り出す抽出には、広範囲な方法を使わなければならない時があります。(訳者注：それ程クロルデンの土壌吸着が強力なのです。) ですから、クロルデンの土壌中への浸透は問題になりません。クロルデンが土壌に吸着される一方、一部主に微生物分解ですが分解が起こります。また、加水分解、気化、

図—5 クロルデンの環境中運命

光分解、更に地上へ降下、更に加水分解などを通して空気中に存在する間に完全に分解されます。また、どんな農薬でも起こるような流出が起りますが、これは大きな問題にはならないと思います。

クロルデンが脂肪に溶解することは望ましいことです。何故ならば、この場合水中では余り移動がないからです。薬剤効果の必要な場所にクロルデンを処理すれば、クロルデンはそこに留まります。クロルデンが環境循環した後、大気中、土壤中、全て完全な分解が起こります。その分解速度は、クロルデンの濃度に依存します。

これは1974年 Bennet によって行なわれた研究で、処理家屋の周囲のγ-クロルデンの分布について検討したものです(表—3)。これはクロルデンとディルドリンについてなされました。家屋からの距離は 0.5ft からで、クロルデンは徐々に移動して、10ft 地点ではクロルデンは検知できません。これは水平移動ですが、垂直分布は土壤中にほとんど浸透しません。ディルドリンも同様に親油性化合物ですが、クロルデンよりはもう少し移動する様です。

土壤中の有機塩素剤の半減期はどんなものでし

表—3 建物周辺の処理土壤中のγ-クロルデン、ディルドリンの水平、垂直分布

土 壤	土 壌 深 度 (イン チ)	残 留 (ppm)				
		建物からの距離 (フィート)				
		0.5	1	2	4	10
γ-クロルデン						
A	0—5	0.83	0.39	0.42	0.34	0.07
B	6—10	0.04	0.01	0.01	<0.01	<0.01
C	11—15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
D	16—20	0.01	<0.01	0.03	<0.01	<0.01
ディルドリン						
A	0—7	5.38	2.88	0.78	1.71	0.94
B	8—14	0.27	0.09	0.04	<0.01	<0.01
C	15—21	0.39	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
D	22—28	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01

ょうか。ここでは半減期というのは、白アリ施工の場合ではありません。つまり、先程述べました農業用の濃度の場合で、半減期は濃度によって異なってきます。1940～1974年の間、クロルデンは農業用穀物に用いられてきました。こういった低い濃度では、クロルデンの半減期は約一年、若しくは一年半です。これは白アリ処理の場合とは異

図一六 有機塩素剤の土壌中における分解
Edwards (1966)

なり、白アリ処理の場合は、濃度が高いので半減期はさらに長いものです。つまり、濃度が高くなれば半減期は長くなります(図一六)。

5. 微量分析 (Trace Analysis)

- ・ サンプリグ
- ・ サンプル取り扱い及び保存
- ・ 分析標準品
- ・ 溶剤及び試薬
- ・ 抽出
- ・ クリーンアップ
 - 一 他農薬
 - 一 他外来物質
 - 一 天然共抽出物
- ・ 検出、定量化及び確認
 - 一 検出限界
 - 一 妨害物質
 - 一 GC分析の信頼性
 - 一 定性及び定量分析
 - 一 確認
 - 一 定量化
- ・ データの統計的評価
- ・ 品質管理
- ・ 結果報告

生物、土壌、環境中のクロルデンの運命を決定するため環境サンプル中のクロルデンを分析することが非常に重要になってきます。環境中の化合物を調査、分析する場合は非常に注意しなければなりません。つまり、多種の天然化合物、人工的な化合物が存在しているからです。一番注意しなければならないことはサンプリグです。つまり、代表的な環境サンプルを集めることに熟練しなければなりません。地理的にも、量的にも代表値となるサンプルを集めるべきです。サンプルを集めた後は、サンプルの取り扱い及び管理の問題があります。各サンプルは名札を付けなければなりません。その名札にはサンプリグした日付、サンプリグを行なった人名、サンプリグ場所、時間、そして付けておくべき全ての条件を含みます。名札に付けて置くべき事柄が多ければ多い程結構だと思います。また、分析標準品、つまり分析しようとする化合物の標品を得ることが必要になってきます。ですから、標品ははっきりしたもので、純粋なものでなければなりません。サンプルから抽出するための溶剤や試薬は不純物を含んでいないもので、引き続いて行なう機器で問題を起こさないようにしてください。分析しようとするクロルデンを抽出する適当な溶液や混合溶液を用いて一旦クロルデンを抽出すると、クロルデンのみが出てくる訳ではありません。しかし、我々はサンプルからある一つのものを抽出しようとしている訳です。また、外来物質 (xenobiotic) の環境汚染物や自然発生的な化合物を抽出してしまうでしょう。ですからクリーンアップが必要になってくる訳です。クリーンアップ操作の目的は、これらの共抽出物を取り除き、必要な化合物だけを分離することです。しかし、ほとんどの場合後に示したように 100 % 成功する訳ではありません。

一旦クリーンアップを行なうと、探している化合物をまず見つける必要があります。その化合物の存在がわかれば、その定量化、つまりどれだけ存在するかが判りますし、どれだけあるかが判れば次はそれが本当に探している化合物であり、かつ量が正しいことを確認します。確認には二つの面があり、一つは定性的確認、もう一つは定量的

(標準品)

(サンプル)

図-7 魚サンプルのGC-MSチャート

確認です。クロルデンの検出、定量、そして確認の基本的問題は、検出限界と妨害物質の存在です。クロルデンの試料中の残留の検出限界、または検出可能な限界はいくらでしょう。これが非常に重要な問題です。私の研究経験及び他の人との共同研究を通して、この問題に関する誤ちを数多く見てきました。また、検出及び定量での問題としては、ガスクロチャート中の有機塩素系物質のピークにかぶさって出てきたりして、あたかも有機塩素系物質であるかのように見せかける物質が存在する場合です。もう一つの問題は、我々は大概の場合、定性・定量時にガスクロのECDを信頼しているということです。ECDはハロゲン化炭化水素に用いられますが、このグループの物質だけにしか特徴を示すものでもありません。他のグループの化合物にも応答します。分析者は、ただ量を測る時には問題にする必要はありません。先ずそこに何があるのかを同定しなければなりません。先程述べたように、定性・定量的に決定したいものを確認します。また、二度、三度、四度と反復してサンプルを集めることが好ましい、つまり一つ以上の代表サンプルを採り、統計分析をする方が望ましい訳です。研究所内の品質管理をしなければなりません。つまり、バックグラウンドのサンプルを分析し、回収率をチェックし、方法を検討し、サンプルの保管及び計算方法を含む記録をチェックします。そして最後に結果を報告します。報告する際、提出したデータについて疑問があれば、確かなことと、そうでないことを明確にします。行なったことについて正確に報告するべきで、行なっただろうと思うことについて報告してはいけません。

微量分析の際、ppbのレベルで分析しようとしています。有機塩素剤は普通このレベルで検出されますが、有機リン剤及びカーバメイト系薬剤は普通ppbレベルでは検出されません。有機リン剤及びカーバメイト系薬剤は、検出できないレベルで環境中に存在しているかもしれません。でも貴方は有機リン剤やカーバメイト系薬剤が環境中に存在しないと考えてしまうでしょう。有機塩素系薬剤は非常に低いレベルで検出されます。一旦こういう低いレベルで検出されると、次に疑問とす

るべきことは、これらの低いレベルで生物的な影響が何かあるかということです。

この問題に入る前に、クロルデンの誤認の例を示したいと思います。図一7は、現在最も高度な分析技術の一つによって魚試料のクロルデンを分析したものです。つまり、SIM (Selected Ion Monitoring)によるガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリーで分析した試料のあるイオンを選択し、また、イオンによるだけでなくガスクロカラムの保持時間によっても分析されます。標準品で⑧が γ -クロルデン、⑨が α -クロルデンです。373と375のイオンを選びますとサンプルではここに γ -クロルデンに相当する一つのピークがあります。普通そのピークを見ると、恐らく γ -クロルデンだと判断するでしょう。また実際のところ、 γ -クロルデンですと言ってしまいうでしょう。また、第二のピークを見ますと、 α -クロルデンのように思えます。しかし、ピークが少し幅広です。そこでこのイオンで詳細にチェックしますと、保持時間が違うことが判ります。このピークの頂点は、ここのピークとは実際には違う位置にあります。もし余り注意を払わなかったら、つまりデータシステムを用いてある面積を読むべくピーク幅 (window) を調整すると、windowが本当のピーク幅より広ければ探している物質としてそのwindowの中のを全て読み取ってしまいます。注意深く行なうなら、データを自分の目で調べることによってこのピークに少なくとも何かがあるということが判ります。また、ここで注意すべき点の一つは、同じフラクションのイオンの同位比率 (isotopic ratio of ion) です。標準ではピークはこれより小さくなります。サンプルではこのピークは同じ位です。サンプルでは、この二つのピークは同じ大きさです。これは更にこのピークが α -クロルデンを示さないということを表わしています。

再びラットの投与試験のスライドを示した時を思い出して頂きたいと思います。その時に低濃度での分析は問題が出てくると申しました。このチャート (図一8) は、全て標準品を示しています。これらはラットの脂肪組織の分析です。これは飼料中0.001 ppmの低濃度のものです。それか

図-8 ラット餌中のクロルデンのガスクロマトグラム

ら、0.001～0.1 ppmのレベルのものです。高濃度つまり0.1 ppmのレベルでは、標品は同じ保持時間でピークが現われることが判るでしょう。しかし、最低濃度投与区で問題が出てきます。標準としては、現われる三つのピークがあります。しかし、保持時間ではわずかなずれがあります。それでは正しい読み取りが出来ません。我々はこのことを数限りなく繰り返してきました。つまりこれは本当には違うものなのです。我々が探してきたものとは違う物質なのです。

では、中間の投与レベルに移りましょう。何が見つけられますか。一つのピークは正しく、他の二つのピークの保持時間とは正確には一致しません。ラットの脂肪組織は、クロルデン残留のようなものを含んでいます。しかし、それらはクロルデンによるものではありません。もしこれが環境サンプルであれば、分析者はクロルデンピークとしてこの妨害物質を見誤るかもしれません。

6. データの評価 (Assessment of Data)

生物、土、環境、空気に対してどうなのかということをお話し、その後クロルデンの環境中の濃度や運命、薬物動態学、代謝、分析等を話してきました。後で数値について話したいと思います。つまり、魚、肉、穀物はクロルデンがどれだけ残留しているか、人間がどれだけ摂取するかということをお述べます。この問題が出てきた時、その数値が生物学的にどういう意味を示すかということが問題です。

有機塩素剤の基本的な問題点というのは、先程申し上げましたように、ある系統のマウスに腫瘍を形成するという問題です。時としてある系統のラットにもそういうものを形成する他の有機塩素剤もあります。そこで、有機リン剤の方が安全ではないかと考え始めました。有機リン剤は一般に急性毒性は高いが、遅効性神経毒の問題がある種の有機リン剤で起こるまで安全な化学物質だと考

えられていました。

その次に出て参りましたのがカーバメイト系であり、最近ではピレスロイド系です。しかしながら、その一つ一つのグループの化学品の中に、やはりそれ独特の問題点があります。例えば短期試験による変異原性や発ガン性の問題があります。毒性学の父と言われたParacelsusが450年前にこういうことを言っています。『問題はwhatということだけでなく、how muchということが重要です。』アルコールを例にとってみますと、CNS抑制剤ですので若干飲むと良い気持ちになってきます。ところが、それ以上飲むと酔って倒れます。その次には死が訪れます。この場合のいわゆるマージンというものは、非常に小さい訳です。ですから、その場合にやはり一体どれ位という量の問題が出てくる訳です。それから食卓塩についても体内へ取りすぎると害が出てきます。砂糖、または飲料水でさえ多量に摂取すると毒性効果が出てきます。

どんな物質でも多量に摂取すると毒になります。もう一つの極端な例に移りましょう。人間にとって最も毒性の高い化学物質の一つはアフラトキシンです。これは菌によって自然発生する物質です。食料管理や保管が良くなされている先進国では、食物中のアフラトキシンのレベルは特にピーナッツ、ピーナッツバター、小麦のような食料において非常に低く検出されています。疫学的見地から言えば、これら低いレベルのアフラトキシンは、低濃度で消費している一般人口の中でガンを起こすということは示していません。しかし、発展途上国である疫学的研究がありまして、その国での食物を分析し、比較的高濃度のアフラトキシンが検出されましたが、その国民の肝臓ガンの発生率は高いものでした。これは問題が“何が”だけでなく、“どの位”という考えの一例だと思えます。ですから毒性学において、無作用濃度 (No Observable Effect Level “NOEL”) について話がされ始めた訳です。

一般的なアプローチとして、この場合の安全率の用い方として一種の動物データがある場合には、NOELを1000で割ります。二種以上あった場合は100のファクターを用います。人間に対す

るデータがあった場合は10のファクターを使います。一番重要なものは人間についてのデータです。ですから、私はこれらのことについて、クロルデンの毒性についてお話し申し上げたいと思います。

7. 一般毒性学 (General Toxicology)

- ・急性経口毒性
- ・亜急性経口毒性
- ・水生生物毒性
- ・突然変異性 (Genotoxic よりむしろ Epigenetic)
- ・一般評価 (疫学的研究)

これは化学物質が必ず通る毒性テストの全ての分類で、クロルデンについても全てデータがあります。急性経口、経皮、吸入毒性、それから亜急性毒性、水生生物毒性、魚毒性、野性動物毒性、変異原性、催奇性、慢性毒性、そしてその後一般評価を行ないます。そして人間についての疫学的研究に言及します。クロルデンの場合、疫学的研究を強調したいと思います。というのは、我々はクロルデンを30年以上使用し、最も重要である人間についてのデータを持っているからです。

まずクロルデンの毒性について簡単に再度触れてみましょう。クロルデンの急性毒性 (表-4) は、急性経口で約400~500 mg/kg (ラット・マウス) で急性経皮は約2000mg/kgです。急性吸入毒性は200 mg/ℓ、または200 g/m³です。急性毒性に関してこの物質は特に問題はありません。また、皮膚一次刺激もありません。しかし、幾分眼刺激はあります。

表-4 クロルデン——急性毒性

		ラット		マウス		ラビット
		♂	♀	♂	♀	♂+♀
急性経口	LD ₅₀ (mg/kg)	523	419	369	279	~2000
		627	431	599	307	
経皮	LD ₅₀ (mg/kg)	—	—	—	—	
吸入	LC ₅₀ (mg/ℓ)	200	200			
皮膚刺激		皮膚一次刺激性無				
眼刺激		眼刺激性				

表-5 クロルデン原体の変異原性

バクテリア	哺乳類	DNA修復
わずかに + (Simmon, 1977) (USEPA)	+ (Ahmed, 1977)	- (Flamm, 1972)
わずかに + (Simmen, 1977)	- (Williams, 1979)	+ (Ahmed, 1977)
わずかに + (Maruyama, 1980)		- (Williams, 1979)
- (Probst, 1980)		- (Probst, 1980)

γ -クロルデン、 α -クロルデン、 γ -クロルディーン、 α -クロルディーン、*t*-ノナクロール、ヘプタクロール、ヘックスについての変異原性試験は全て陰性であった。

クロルデン原体の突然変異性は陰性です(表-5)。このバクテリアによる生物試験は純科学的な立場から言うと、微かに陽性ですが、つまり変異原の数が微かに増加するということです。しかし行政的な立場からみるとコントロールの二倍以下の増加は陰性とみられます。また丸山の研究によると二つの感度の高い菌株で試験し、一つは陰性、もう一つは微かに陽性でした。しかし、ここでは紹介する最悪のケースを選びました。実際、バクテリア試験法の場合、行政的な見地から言えばクロルデンは陰性です。

さて哺乳動物の細胞突然変異性試験とDNA修復試験において、クロルデン原体は陰性です。Ahmed は1977年に数種の物質を取り上げ、独自の方法に従って試験を行ない、結果は全て陽性になりました。しかし、我々は彼の試験方法に問題があると考えています。他の4人の生物学者はそれらは陰性であると結論を出しています。つまり、テクニカル・クロルデンは哺乳動物における突然変異性試験及びDNA修復試験は共に陰性だと結論づけられます。

ここには時間の都合でリストを出していませんが、我々も突然変異性試験を行なっています。 α -クロルデン、 γ -クロルデン、 α -クロルディーン、 γ -クロルディーン、*t*-ノナクロール、ヘプタクロール、そしてヘックスのデータがあります。全ての結果は陰性です。

ある化学物質が一動物では陽性、その他のものでは陰性という知見が出た場合に対処する方法として Williams の考え方があります。一つの研究に対してさえ、病理学者によって解釈が異なります。そこでどんな種においても全て陽性であるア

フラトキシンのような化学物質とは正反対の判定しかないような化学物質はどうなっているのかという疑問が出てきました。そこには違いがあります。そこで彼は Williams テスト、つまりDNA修復テストを考え出しました。簡単に言えば、化学物質の肝臓細胞の遺伝子に対する影響を試験する訳です。遺伝子に変化を起こす化学物質が、genotoxic、すなわち遺伝子毒性ありと呼ばれ、また一方陰性であるものは epigenetic、すなわち遺伝子に害を与えないものと言われます。Genotoxic な化学物質は真の発ガン物質です。Epigenetic な化学物質は真の発ガン物質ではありません。もし epigenetic な化学物質で行なう動物実験で発ガン性が見られた場合、これは高濃度の化学物質による細胞間連携に対する影響の結果です。これは敏感な系統でその発現率が高くなるようです。Williams は自分自身の方法でクロルデンを数回試験し、いつも陰性でした。(つまり遺伝学的に毒性はない、epigenetic)そこで Williams テスト、疫学的研究、動物による種々の試験を通してクロルデンは発ガン性物質ではないと考えています。また、Dr. Squire が最近発表したレポートによると、動物に腫瘍を生じさせる化学物質を五つのグループに分けました。その分類基準は、動物種の数、動物の数、組織の数等に依ります。強力な発ガン性物質として分類された最初のグループは、アフラトキシンやニトロスアミンなどです。五番目のグループには、サッカリンやクロルデンが属します。

催奇性試験(表-6)についてはテクニカル・クロルデンとA. G. クロルデン(α -クロルデンと γ -クロルデンの混合物)についてウサギで行な

表-6 催 奇 性 試 験

被 検 物 質	動 物 種	妊娠投与期間 (日)	経口投与量 (mg/kg/日)	検 査
A. G. クロルデン	ラ ビ ッ ト	6~18	2	無
			5	死亡つまり胎児死亡の増加
クロルデン原体 (標準品)	ラ ビ ッ ト	6~18	1	雌3匹の胎児死亡
			5	無
			15	雌1匹の胎児死亡

A. G. クロルデン及びクロルデン原体による催奇性は無い。

表-7 クロルデン慢性毒性

化 合 物	動物種	餌中濃度 (ppm)	NOEL (ppm)
クロルデン原体	ラット	2.5~300	25
γ -クロルデン	ラット	5~300	5
α -クロルデン	ラット	5~35	15
γ -クロルデン	ラット	15~75	35
$\alpha + \gamma$ (1:1)	ラット	5~50	25
オキシクロルデン	ラット	0.5~10	5
クロルデン原体	ドッグ	0.3~30	3
クロルデン原体	マウス	5~50	~5*
クロルデン原体	ラット	0.3~60	60**

* 肝臓における結節状過形成

** 三世代累代試験

った結果があります。二つの試験でクロルデンは催奇性は無いということが示されています。

これらはテクニカル・クロルデンと数種の異性体(表-7)による慢性毒性試験の結果です。慢性毒性試験は最後の一つを除いて催腫瘍性試験を兼ねたものです。最後の一つは三世代累代試験で、まずこれから話をしましょう。この研究で測定されたNOELは食物中60ppmで、この試験中最も高い投与濃度です。他の腫瘍発生学研究では、犬に対する3ppmから、 γ -クロルデンのラットに関しての35ppmまで出ております。ただマウスの研究だけ問題がありまして、肝臓に結節状の過形成が見られます。これにつきまして病理学者の所見が二つに分かれており、何故意見が分かれるかという、マウスの肝臓の細胞の性質によるものであって、これに関しては1977年のWHO専門委員会が出した報告の中でもはっきりとマウスは人間のモデルとして適当な動物ではないと述べられております。

8. 安全性評価 (Safety Assessment)

- ・無作用濃度 (NOEL)
- ・一日摂取許容量 (ADI—FAO/WHO)
- ・限界許容値 (TLV)
- ・外挿

今までデータについていろいろと申し上げましたが、それでは一体安全評価とはどのようなのだろうか。しかし安全性という場合、物事には絶対安全を証明するということはできません。また実際、絶対的安全性というものはあり得ません。車に乗れば危険性を伴います。飛行機に乗っても同じです。もしタバコを喫われるなら同様の危険を伴います。またこの講演会場に座っている間にも危険性があります。道を歩いていても計算された危険性があります。絶対的な安全というものは何もありません。

先程の慢性毒性試験の表で記憶されているでしょうが、無作用濃度 (NOEL) はラットの場合最も低い数値は食物中5ppmです。FAO/WHOはクロルデンのADI (一日摂取許容量) を0.001mg/kg/day に設定しております。OSHA (米国職業安全健康管理局) は、限界許容値 (TLV) の時間荷重平均値を $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ に設定しております。人間や動物のデータを用いてこのTLVを設定しました。まず人間のデータについて考えます。TLVは人間のデータによってADIは動物のデータによっています。人間のデータに基づいて外挿法を役立てることが出来ます。

FAO/WHOはADIをどのように設定したかを説明します。まずラットの最低NOELを用

い、つまり食物中 5 ppm でこれを換算しますと、0.25mg/kg体重/日となります。これが彼らの計算でその比率が1/20です。ある研究所では1/15の比率が用いられますが、この数値は少し大きいと思います。そこでFAO/WHOは安全係数250をとり、人間のADIを0.001 mg/kg体重/日としております。

このADIの数値を用いまして仮定のケースを計算してみたいと思います。環境中のサンプルからある程度のクロルデンが検出されたということで、それがどれ位になるかということです。魚の体内濃縮を考えますと、濃縮率から言いまして、もし環境中からクロルデンがみつかる場合、魚類からみつかる可能性が高いのです。例えば、魚体から10ppb 検出された場合、これはどういうことを示すかと言うことです。

1 kgの魚の体重に対して 10 μ g 入っているということなのです。日本の厚生省の用いている魚貝類の食物係数は91 g/日と理解しています。計算上これを100 gとしてみましょう。1日の摂取量は1 μ gになります。人間に対しては体重1 kg当り1 μ gが許容されます。日本人の平均体重を50kgと仮定すれば、FAO/WHOのADIによれば一日摂取許容量は50 μ g となりますから、上記想定される日本人の成人一人当り一日の摂取量1 μ gはADIの2%に相当します。これが100ppb になった場合、摂取量が10 μ g でADIの20%だということになります。もちろんこれは生の魚の残留でありますので、これが調理された場合、もっと数値が落ちます。残念ながら調理によって残留が少なくなるというデータは魚についてはないのですが、鶏肉についてはあります。実験で鶏はクロルデンを投与され屠殺され、調理され、つまりフライにされるか焼かれました。クロルデンの残留は調理されるに従って低下しました。DDTのハンバーグによる試験もあります。調理の過程でクロルデンの多くは消失します。それ以外にOSHAのTLV値500 μ g/m³、つまり0.5mg/m³があります。

ここまで述べたことの全ては動物データに基づいており、安全数値等を論じましたが、今度は人間に対するデータがあるかということです。答え

はイエスです。クロルデン原体製造工場での職業的に暴露されている作業員についてのデータがあります。クロルデン製造は1946年に始まっています。二つの疫学的研究ですが、一つは1975年に完成され、29年の追跡結果です。もう一つは1979～1980年に完成され、34年間の追跡結果です。これらの研究は米国でも有名な医科大学の疫学研究の専門家によってなされました。両方の研究で薬剤に帰因する所の病気はないということです。1940年代の労働衛生環境は今日に比べてお粗末であったと考えられます。大量のクロルデンに暴露されていたのではないかと思います。それにもかかわらずクロルデンによる影響はありませんでした。つまり最も暴露されやすい人々の職業的暴露でも薬物による影響は出て来なかったということをおの二つの疫学的研究が示しています。

9. 危険と効用の評価

(RISK/BENEFIT ANALYSIS)

安 全 性	
絶対的安全性は存在しない。	
危険と効用の評価(RISK/BENEFIT ANALYSIS)	
危 険	効 用
持 続 性	持 続 性
環境毒性	効 果
慢性毒性 (マウスの問題)	急性毒性
	LD ₅₀ 値 大
	慢性毒性
	ラット、犬には問題無し
	疫学的研究
	人間についての研究有り
	施工回数を減じると共に経済的

私の話を終える前に最後にアメリカでEPAはどのようにして農薬使用許可の判定を行なっているかをお話したいと思います。EPAは“危険と効用の評価”を行なっています。

簡単にご説明しますと、まず第一に risk の方から言いますと、クロルデンの長期残留が一つの risk です。しかし、またこれは効用でもある訳です。ある場合、例えば、木材のようなものをクロ

ルデンで処理する場合、木材を木材の寿命の期間保護したい訳です。そこで長期残留性薬剤が必要になってきます。長期残留というのは必ずしも悪いことではないのです。もし環境中のどこか、つまりあって欲しくないところにクロルデンが留まれば、それは良くないことです。環境毒性学の見地から見れば、危険とは魚に対する蓄積性です。もし水中にクロルデンが投入されないなら全く問題はありません。でももし少量のものが不注意によって流れ込んだ場合、究極的には分解されますが、これも量の問題になります。

もう一つの benefit は効果です。risk のもう一つの方は先程のマウスのデータです。この見方によっては病理学者の所見が分かれるということです。この risk を相殺する四つの効用があります。一つは急性毒性でこの acute の高い LD₅₀ 値を持っています。つまり急性毒性の見地から毒性が低いと言えます。ラットとドッグの慢性毒性試験で無作用濃度 (NOEL) を出しています。もう一つは疫学的研究で最も高い濃度のクロルデンに暴露している者、いわゆる疫学で言う危険性の高い集団に問題が生じていません。

最後の効用として出てくるのが、クロルデンの長期残留性で、散布回数が非常に少なく済むということです。つまり、散布回数が少なければ少ない程、作業員の暴露が少なく済む訳です。

ご静聴ありがとうございました。

質 疑 応 答

- 1) 質問：土壌処理した時の半減期のデータを見ますと、アルドリノ、クロルデン、ディルドリンにかなりの差が出ています。そしてクロルデンは中間位です。極めて似ている化学物質であるアルドリノとディルドリンは両極端にあります。これはどうしてなのでしょう。

Atallah：それは単にデータが親化合物であるアルドリノに基づいているからです。アルドリノは土壌中でディルドリンに代謝する。つまり、それがアルドリノの短い半減期の理由です。

- 2) 質問：クロルデンは genotoxic でなく、ヘプタクロールは genotoxic であると聞いています。クロルデンとヘプタクロールは似た物質ですが、これは本当ですか。

Atallah：この問題に関して、私は Williams の講演会に二回出席をしています。その時に彼は口頭でははっきりと言っております。テストを行なった全ての塩素剤は epigenetic でありました。この中にはヘプタクロールも入っています。但し、彼のテストでは有機臭素物が genotoxic でした。そしてこれは発表されていませんが、非常に低い濃度の有機塩素剤を処理した場合は、むしろその細胞連携 (cell communication) が逆に増進される。つまり、腫瘍発生を抑え、防ぐ場合もあります。但し、今の質問がありましたので、もう一度 Williams の論文を検討して、確かにヘプタクロールが genotoxic でなかったかどうか確認致します。

(注：Dr. Atallah の帰国後、ヘプタクロールが genotoxic でなかったことを確認し、質問者にコピーを送付しました。)

- 3) 質問：クロルデンが微生物によって分解されると伺いましたが、どういう種類の微生物によって分解されるのか、また、特にある特定の種類とか属に限定されるのでしょうか。

Atallah：私は微生物学者ではありません。私の部に土壌微生物の研究をしているグループがあります。彼等は *Pseudomonas* について研究をしています。また、公表されていませんが、他の研究員から幾つかの菌種を聞いています。そして我々はこれらの菌が、シクロディエン環を開裂するかどうか調べようとしています。また、脱塩素化もあることが判っています。シクロディエン構造を破壊するかどうかを知りたいと思っています。我々は、これらの菌種が唯一の炭素の源として、クロルデンを利用することが出来るかどうかを知ろうとしています。言い換えれば、他の炭素源、つまり環境中にエネルギー源がない場合、クロルデンを炭素源として利用できるかどうかということです。これは今とりかかっている研究です。たぶん一、二年の内には結果を得られるでしょう。

(注：この質問に答える回答として文献が送られ、質問者にコピーを送付しました。)

- 4) 質問：微量分析の件で質問があります。実際我々が分析をする時、electron capture (ECD) では完全でないということですが、現在どういう方法がとられていますか。

Atallah：これまでは GC-MS (SIM法) でデータをコンピューターに頼るのみでなく、自分の目で見て処理します。分析者はデータを見て適切なク

リーンプアップを行ない、綿密に実験を行なう必要があります。

- 5) 質問：違ったガスクロカラムを用いればどうですか。

Atallah：違ったガスクロカラムを用いることは有益ですが、確認の手段にはなりません。サンプルを分析する場合、どれ程クリーンプアップを行なっても環境サンプルでは ppq、ppt、ppb、そして ppm という単位になります。最終の抽出液を得て GC-E C に打ち込みます。そして仮に抽出に最大限の注意を払い、間違いのない感度を得ようとして 10kg 相当の水や、10kg 相当の魚を採集し、GC-E C に打ち込みますと黒板に書いたような多くのピークが出てくるでしょう。もし入念に調べてみようとしても、これらのピークを同定することは不可能でしょう。というのは、共抽出物があったり、環境中に他の種々の化合物があるからです。ppt レベルで見ることが出来るのはここまでです。例を示しますと、ここにある保持時間の化合物があります。これはその化合物であるか、また違うものであるか明確に判断することが出来ません。雑多な化合物の中からクロルデンを取り出せるかも知れません。ppb レベルまで考えますと、これらの化合物も取り扱わなければなりません。しかし、例えばこのピークが少しずれると、これはまた問題になるでしょう。仮に確認法を用いて低いレベルまで見ようとしても、それは出来ないかも知れません。というのは、普通もう少し多量のサンプルが必要だからです。ppm レベルで扱うこの二つのピークだけがあります。つまり、いかに多く行なってもこの方法を複雑にします。

- 6) 質問：ヘプタクロールは Ames test で陰性ということでしたが、檜垣先生と森先生はヘプタクロールが genotoxic であると理解しています。(DR. Atallah：それは Ames test ですか、それとも Williams test ですか?) また、森先生はヘプタクロールがアメリカで禁止されていると理解しています。この点いかがでしょうか。

Atallah：ヘプタクロールは現在アメリカで白アリ防除剤として用いられています。それ以外に農業用に三種類の使用例があり、その一つは種子処理で 1981 年 10 月に禁止されるはずでしたが、特にベルシコールが要望した訳ではないのですが、EPA は禁止の延長を行ないました。つまり、ヘプタクロールは禁止されておらず、以前同様使用されております。私の理解ではヘプタクロールは epigenetic で

す。しかし、Williams の論文をもう一度チェックしましょう。私は学術会議で二度聞いたのですが、もしヘプタクロールが genotoxic なら、彼はヘプタクロールが例外であると言うはずですが、Williams は、そういうことを一切言いませんでした。

(注：質問 2 の注参照。)

- 7) 質問：ある化合物が genotoxic で混合物質である時、genotoxic な物質を含む親化合物、つまり混合物は non-genotoxic になるような場合があるということ。あなたが知っている範囲でそういうことはありますか？

Atallah：厳密に答えれば、否です。科学者としての意見ですが、環境汚染物を悪い因子としていつも考えています。治療効果のある環境汚染物というものがありますか？ 判りません。全ての人が悪い面の方を研究しています。仮りに有るのかもしれませんが、誰も良い面を見ていません。科学者としては拮抗する効果と相乗する効果を含む両面を見なければなりません。

- 8) 質問：しかし、とにかくこのようなケースにはぶつかっていないと思います。例えば、ヘプタクロールが genotoxic であり、ヘプタクロールはクロルデン原体の構成物質の一つです。クロルデン原体は陽性を示しません。

Atallah：それは理論的な話です。特別なケースは全く知りません。しかし、理論的に言えば可能性はあります。基本的な問題に戻りましょう。つまりそれはいつも“どれだけの量か”ということです。アフラトキシンですが、ピーナッツ、ピーナッツバター、小麦粉に付いたアフラトキシンを非常に低濃度で毎日食べます。疫学的研究によると、先ず間違いなくその効果は出て来ないでしょう。食生活レベルの低い、そしてアフラトキシンを高濃度で摂取する開発途上国での疫学的研究があります。その結果、肝臓ガンの高い増加が見られました。つまり非常に低い濃度でアフラトキシンが存在した時特に問題にならないでしょう。仮りにその混合物の一つが陽性のものであったとしても。

- 9) 質問：クロルデンの使用についてのルールがあります。基礎や東石囲りを除いては表面スプレーは許されていないと聞いておりますが、本当ですか？

Atallah：カリフォルニアではレコメンデーションがあります。既に見て頂いたと思いますが、私のカリフォルニア州における試験の結果があります。カ

リフォルニア州食料農業局が幾つかの疑問を持ち、そのためベルシコールは州当局と共同実験を行ないました。ベルシコールも州当局も各々別のサンプル採取を独自で行ないました。サンプルを分析した時、幾つかのものでは検出されませんでした、もちろん他のサンプルは検出可能な濃度を示しました。最終の評価としてカリフォルニアは家屋基礎内外の帯状散布と柱廻りの使用を推薦しました。またドリル穿孔し、注入するスラブ処理も推薦しています。これであなたの質問に対する答えになっていますか？

10) 質問：クロルデンが浸透する土壌中の空隙について

はどうでしょうか？

Atallah：カリフォルニアでは幾種類かの土壌があります。私はカリフォルニアとアーカンサスの家の床下に入ったことがあります。その時その床下を詳細に調べました。床下はあるものは25cmの高さで入るのが困難な位です。しかし誰もクラックの問題を取り上げません。しかし、一旦クロルデンが土壌中の空隙周辺に吸着されると浸透しないでしょう。主な因子は浸透つまり土壌を通しての移動であり、クロルデンはこの点については優れています。クロルデンは実際移動していません。

参 考 文 献

- Albright, L. J., C. Oloffs, and S. Y. Szeto. 1980. Residues in Cutthroat Trout (*Salmo clarki*) and California Newts (*Tarichia torosa*) from a Lake Treated with Technical Chlordane. *J. Environ. Sci Health* 15: 333-349.
- Atallah, Y. H. 1981. Pitfalls in Trace Analysis of Chlordane in Environmental Samples. Velsicol Memo dated March 12, 1981.
- Atallah, Y. H., and H. W. Dorough. 1975. Insecticide Residue in Cigarette Smoke. Transfer and Fate in Rats. *J. Agr. Food Chem.* 23: 64-71.
- Atallah, Y. H., H. W. Dorough, and J. H. Thorstenson. 1975. Nature and Fate of Insecticide Residues Inhaled by Rats in Cigarette Smoke. *Drug Metabolism and Disposition* 3: 513-519.
- Atallah, Y. H., D. M. Whitacre, and P. B. Polen. 1977. Artifacts in Monitoring-Related Analysis of Human Adipose Tissue For Some Organochlorine Pesticides. *Chemosphere* 6: 17-20.
- Atallah, Y. H., D. M. Whitacre, and B. L. Hoo. 1979. Comparative Volatility of Liquid and Granular Formulations of Chlordane and Heptachlor from Soil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 22: 570-574.
- Atallah, Y. H., and D. M. Whitacre. 1980. Industrial Chemical Safety Testing: One Company's Approach. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 4: 357-361.
- Atallah, Y. H., D. M. Whitacre, and R. G. Butz. 1981. Fate of Hexachlorocyclopentadiene. In "Toxicology of Halogenated Hydrocarbons, Health and Ecological Effects," M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press. New York.
- Balba, H. M., and J. G. Saha. 1978. Studies on the distribution, Excretion, and Metabolism of *Alpha*- and *Gamma*-Isomers of [^{14}C] Chlordane in Rabbits. *J. Environ. Sci. Health* 13: 211-233.
- Barnett, J. R., and H. W. Dorough. 1974. Metabolism of Chlordane in Rats. *J. Agr. Food Chem.* 22: 612-619.
- Barquet, A., C. Morgade, and C. D. Pfaffenberger. 1981. Determination of Organochlorine Pesticides and Metabolites in Drinking Water, Human Blood Serum, and Adipose Tissue. *J. Toxicol. Environ. Health* 7: 469-479.
- Beeman, R. W., and F. Matsumura. 1981. Metabolism of *Cis*- and *Trans*-Chlordane by a Soil Microorganism. *J. Agr. Food Chem.* 29: 84-89.
- Bennett, G. W., D. L. Ballee, R. C. Hall, J. E. Fahey, W. L. Butts, and J. V. Osmun. 1974. Persistence and Distribution of Chlordane and Dieldrin Applied as Termiticides. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 11: 64-69.

- Bidleman, T. F., C. P. Rice, and C. E. Onley. 1976 High Molecular Weight Chlorinated Hydrocarbons in the Air and Sea: Rates and Mechanisms of Air/Sea Transfer. In "Marine Pollutant Transfer," H. L. Windom and R. A. Duce, Editors, Lexington Books, Massachusetts, pp. 323-351.
- Bowman, M. C. 1975. Analysis of Pesticides, A State-Of-The-Art Review. Part II, *J. Chromatographic Sci.* 13 : 255.
- Brimfield, H. A., J. C. Street, J. Futrell, and D. A. Chatfield. 1978. Identification of Products Arising from the Metabolism of *Cis*-and *Trans*-Chlordane in Rat Liver Microsomes *in Vstro* : Outline of a Possible Metabolic Pathway. *Pest. Biochem. Physiol.* 9 : 84-85.
- Brooks, G. T. 1974. Chlorinated Insecticides: Biological and Environmental Aspects. Vol. II, CRC Press, Cleveland, Ohio, 197 pp.
- Chau, A. S. Y., and R. C. J. Sampson. 1975. Electron Capture Gas Chromatographic Methodology for the Quantitation of Polychlorinated Biphenyls : Survey and Compromise. *Environ. Letters* 8 : 89-101.
- Chu, K. C., C. Cueto, Jr., and J. M. Ward. 1981. Factors in the Evaluation of 200 National Cancer Institute Carcinogen Bioassays. *J. Toxicol. Environ. Health* 8 : 251-280.
- Cochrane, W. P., and A. S. Y. Chau. 1971. Chemical Derivatization Techniques for Confirmation of Organochlorine Residue Identity. In "Pesticides Identification at the Residue Level," R. G. Gould, Editor, American Chemical Society, Washington, D. C., pp. 11-26.
- Cochrane, W. P., J. F. Lawrence, Y. W. Lee, R. B. Maybury, and B. P. Wilson. 1975. Gas-Liquid Chromatographic Determination of Technical Chlordane Residues in Food Crops : Interpretation of Analytical Data. *J. A. O. A. C.* 58 : 1051-1061.
- Coon, F. B., R. Christensen, and P. H. Derse. 1966. Electron Capture Gas Chromatographic Analysis on Selected Samples of Authentic Pre-DDT Origin.. ACS Annual Meeting, 1966. New York 5 pp. + 11 figs.
- Department of the Environment/National Water Council. 1979. Organochlorine Insecticides and Polychlorinated Biphenyls in Waters 1978. Tentative Method, London, England, 29 pp.
- Ditraglia, D., D. P. Brown, T. Namekata, N. Iverson. 1981. Mortality Study of Workers Employed at Organochlorine Pesticide Manufacturing Plants. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (Supp 14) : 140-146.
- Dorough, H. W. 1978. Retention of ¹⁴C-Chlordane and ¹⁴C-Heptachlor Vapors Inhaled by Rats and the Fate of the Retained Residues. A Report to Velsicol Chemical Corporation, Chicago, Illinois, 35 pp.
- Dorough, H. W., and W. R. Hemken. 1973. Chlordane Residues in Milk and Fat of Cows Fed HCS 3260 (High Purity Chlordane) in the Diet. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 4 : 208-216.
- Edwards, C. A. 1966. Insecticide Residues in Soils. *Res. Rev.* 13 : 83-132.
- Egan, H., D. C. Holmes, J. Roburn, and J. O'G. Tatton. 1966. Pesticide Residues in Foodstuffs in Great Britain. II. - Persistent Organochlorine Pesticide Residues in Selected Food. *J. Sci. Food Agr.* 17 : 563-569..
- EPA. 1977. Manual of Analytical Methods for Analysis of Pesticide Residues in Human and Environmental Samples. Research Triangle Park, North Carolina.
- EPA. 1976. Interim Procedures and Guidelines for Health, Risk, and Economic Impact Assessments of Suspected Carcinogens. FR, 41, 102, 5-25-76.
- Erney, D. R. 1974. A Feasibility Study of Miniature Florisil Columns for the Separation of Some Chlorinated Pesticides. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 12 : 717-720.
- FAO/WHO. 1971. 1970 Evaluations of Pesticide Residues in Food. AGP : 1970/M/121/.
- FAO/WHO. 1978. Index and Summary 1965-1978 of Reports of Joint Meetings of FAO/WHO Expert Bodies on Pesticide Residues. Rome, Italy.
- Federal Working Group on Pest Management. 1975. Guidelines on Analytical Methodology for Pesticide

- Residue Monitoring. Washington, D. C.
- Feroz, M., and M. A. Q. Khan. 1980. Metabolic Fate of *Cis*-Photochlordane in the Rat. I. Excretion, Tissue Distribution, and Preliminary Characterization of Metabolites. *J. Agr. Food Chem.* 28 : 740-745.
- Frank, R., R. L. Thomas, M. Holdrinet, A. L. W. Kemp, and H. E. Braun. 1979a. Organochlorine Insecticides and PCB in Surficial Sediments (1968) and Sediment Cores (1976) from Lake Ontario. *J. Great Lakes Res.* 5 : 18-27.
- Frank, R., R. L. Thomas, M. Holdrinet, A. L. W. Kemp, H. E. Braun, and R. Dawson. 1979b. Organochlorine Insecticides and PCB in the Sediments of Lake Huron (1969) and Georgian Bay and North Channel (1973). *The Science of the Total Environment* 13 : 101-117.
- GIFAP. 1979. Guidelines on Pesticide Residues Trials Methodology (Draft). Brussels, Belgium.
- Graham, R. E., K. R. Burson, G. F. Hammer, L. B. Hansen, and C. T. Kenner. 1973. Photodecomposition of Heptachlor Epoxide. *J. Agr. Food Chem.* 21 : 824-834.
- Harris, C. I. 1969. Movement of Pesticides in Soil. *J. Agr. Food Chem.* 17 : 80-82.
- Harris, C. R., and W. W. Sans. 1969. Vertical Distribution of Residues of Organochlorine Insecticides in Soils Collected from Six Farms in Southwestern Ontario. Proceedings of the Entomological Society of Ontario. Vol. 100 : 156-164.
- Hutson, D. H. 1976. Comparative Metabolism of Dieldrin in the Rat (CDR) and in Two Strains of Mice (CDI and LACG). *Food Cosmet. Toxicol.* 14 : 577.
- Hutson, D. H. M. K. Bladwin, and E. C. Hoadley. 1975. Detoxication and Bioactivation of Endrin in the Rat. *Xenobiotica* 5 : 697.
- IUPAC. 1969. Commission on Terminal Residues. Terminal Chlordane Residues. 3rd Meeting, *J. A. O. A. C.* 52 : 300.
- IRLG. 1979. IRLG Work Group Report on the Scientific Bases for Identification of Potential Carcinogens and Estimation of Risk. *BNA* 7-13-79 : 542-74.
- Ivie, G. W. J. R. Knox, S. Khalifa, I. Yamamoto, and J. E. Casida. 1972. Novel Photoproducts of Heptachlor Epoxide, *Trans*-Chlordane, and *Trans*-Nonachlor. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 7 : 376-382.
- Kan, C. A. 1978. Accumulation of Organochlorine Pesticides in Poultry : A Review. *J. Agr. Food Chem.* 26 : 1051-1055.
- Kan, C. A. and G. M. T. Tuinstra. 1976. Accumulation and Excretion of Certain Organochlorine Insecticides in Broiler Breeder Hens. *J. Agr. Food Chem.* 24 : 775-778.
- Kaul, R., W. Klein, and F. Korte. 1968. Beiträge Zur Ökologischen Chemie-XX Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus von Telodrin und Heptachlor in Ratten und Männlichen Kaninchen, Endprodukt Des Warmblütermetabolismus von Heptachlor. *Tetrahedron* 26 : 331-337.
- Khan, M. A. Q., M. Feroz, A. A. Podowski, and L. T. Martin. 1980. In "Dynamics, Exposure, and Hazard Assessment of Toxic Chemicals," R. Haque, Editor, Chapter Ann Arbor Sci., p. 393-415.
- Khan, M. A. Q., P. Sudershan, M. Feroz, and A. A. Podowski. 1981. Biotransformations of Cyclodienes and Their Photoisomers and Hexachlorocyclopentadiene in Mammals and Fish. In "Toxicology of Halogenated Hydrocarbons, Health and Ecological Effects," M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press, New York.
- Lee, R. E., Jr., Editor. 1976. Air Pollution from Pesticides and Agricultural Processes. CRC Press, Cleveland, Ohio, 264 pp.
- Levi, I., and T. W. Nowicki. 1972. Interfering GLC Peaks from Materials and Chemicals in Pesticide Residue Analysis. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 7 : 193-199.
- Lillie, T. H. 1981. Chlordane in Air Force Family Housing : A Study of Houses Treated after Constru-

- ction. USAF, OEHL 81-45.
- Macek, K. J., S. R. Petracelli, and B. H. Sleight III. 1979. Considerations in Assessing the Potential for, and Significance of, Biomagnification of Chemical Residue in Aquatic Food Chains. In "Aquatic Toxicology, ASTM STP 667," L. L. Marking and R. A. Kimerle, Editors, pp. 251-268.
- McLeese, D. W., and C. D. Metcalfe. 1980. Toxicities of Eight organochlorine Compounds in Sediment and Seawater to *Cragon septemspinosa*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25 : 921-928.
- Miyazaki, T., K. Akiyama, S. Horii, and T. Yamagishi. 1980a. Identification of Chlordanes and Related Compounds in Goby-fish from Tokyo Bay. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 24 : 1-8.
- Miyazaki, T., K. Akiyama, S. Kaneko, S. Horii, T. Yamagishi, and K. Koderu. 1980b. Gas Chromatographic Method for the Determination of Residues of Chlordanes and Related Compounds in Fish and Shellfish. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25 : 305-312.
- Oloffs, P. C., L. J. Albright, and S. Y. Szeto. 1978. Persistence of Residues in Water and Sediment of a Fresh Water Lake after Surface Application of Technical Chlordane. *J. Environ. Sci. Health* 13 : 47-58.
- Onley, J. H., L. Giuffrida, R. R. Watts, N. F. Ives, and R. W. Storherr. 1974. Residue in Broiler Chick Tissues from Low Level Feedings of Seven Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. *J. A. O. A. C.* 58 : 785-791.
- OSTP, EOP. 1979. Identification, Characterization, and Control of Potential Human Carcinogens: A Framework for Decision-Making. Office of Science and Technology Policy, Executive Office of the President, Washington, D. C.
- PAM. 1977. Pesticide Analytical Manual. Vol. I and II. FDA, HEW, U.S.A
- Parlar, H., and F. Korte. 1977. Photoreactions of Cyclo-diene Insecticides Under Simulated Environmental Conditions. A Review. *Chemosphere* 10 : 665-705.
- Parlar, H., and F. Korte. 1980. Photoconversion Products of Chlordane Derivatives and Their Insecticidal Effectiveness. *Chemosphere* 9 : 55-58.
- Polen, P. B., M. Hester, and J. Benziger. 1971. Characterization of Oxychlordane, Animal Metabolite of Chlordane. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 5 : 521-528.
- Poonawalla, N. H., and F. Korte. 1971. Metabolism of *Trans*-Chlordane-¹⁴C and Identification of its Metabolites from the Urine of Rabbits. *J. Agr. Food Chem.* 19 : 467-470.
- Ray, S., D. W. McLeese, and V. Zitko. 1981. Sediment Sorption and Toxicity of Organochlorine Pesticides to Marine Invertebrates. In "Toxicology of Halogenated Hydrocarbons, Health and Ecological Effects." M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press, New York.
- Reynolds, L. M. 1971. Pesticide Residue Analysis in the Presence of Polychlorobiphenyls (PCB's). *Res. Rev.* 34 : 27-57.
- Rosewell, K. T., and B. E. Baker. 1979. A Method for Confirming Organochlorine Pesticide Residues in Wildlife. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 21 : 470-477.
- Savage, E. P., T. J. Keefe, J. D. Tessari, H. W. Wheeler, F. M. Applehans, E. H. Goes, and S. A. Ford. 1981. National Study of Chlorinated Hydrocarbon Insecticide Residues in Human Milk; U.S.A I. Geographic Distribution of Dieldrin, Heptachlor, Heptachlor Epoxide, Chlordane, Oxychlordane, and Mirex. *Amer. J. Epidemiol.* 113 : 413-422.
- Schimmel, S. C., J. M. Patrick, Jr., and Jerrold Foster. 1976. Heptachlor: Uptake, Depuration, Retention, and Metabolism by Spot, *Leiostomus xanthurus*. *J. Toxicol. Environ. Health* 2 : 169-178.
- Shindell, S., I. S. Ulrich, and E. E. Geifer. 1981. Epidemiology of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. In "Toxicology of Halogenated Hydrocarbons, Health and Ecological Effects," M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press, New York.
- Squire, R. A. 1981. Ranking Animal Carcinogens: A Proposed Regulatory Approach. *Science* 214 : 877-880.

- Sudersthan, P., and M. A. Q. Khan. 1980. Metabolism of *Cis*-(14C) Chlordane and *Cis*-(14C) Photochlordane in Bluegill Fish. *J. Agr. Food Chem.* 28 : 291-296.
- Suprock, J. F., J. H. Vinopal, and M. Inatome. 1980. Oxychlordane Residues in Soil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 25 : 49-54.
- Tashiro, S., and F. Matsumura. 1977. Metabolic routes of *Cis*- and *Trans*-Chlordane in Rats. *J. Agr. Food Chem.* 25 : 872-880.
- Tashiro S., and F. Matsumura. 1978. Metabolism of *Trans*-nonachlor and Related Chlordane Compounds in Rat and Man. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 7 : 113-127.
- Taylor, A. W., D. E. Glotfelty, B. L. Glass, H. P. Freeman, and W. M. Edwards. 1976. Volatilization of Dieldrin and Heptachlor from a Maize Field. *J. Agr. Food Chem.* 24 : 625-631.
- Tessari, J. D., and E. R. Savage. 1980. Gas-Liquid Chromatographic Determination of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Human Milk. *J. A. O. A. C.* 63 : 736-741.
- Tong, C., and Williams, G.M. 1980. Definition of Conditions for the Detection of Genotoxic Chemicals in the Adult Rat Liver Hypoxanthine Phosphoribosyl Transferase (ARL/HGPRT) Mutagenesis Assay. *Mutation Res.* 74 : 1-9.
- Trosko, J. E., B. Dawson, L. P. Yotti, and C. C. Chang. 1980. Saccharin May Act as a Tumour Promoter by Inhibiting Metabolic Cooperation Between Cells. *Nature* 285 : 109-110.
- Velsicol Reports, Environmental Sciences and Toxicology. 1970-1982. Velsicol Chemical Corporation, Chicago, Illinois.
- Wang, H. H., and B. MacMahon. 1979a. Mortality of Pesticide Applicators. *J. Occup. Med.* 21 : 741-744.
- Wang, H. H., and B. MacMahon. 1979b. Mortality of Workers Employed in the Manufacture of Chlordane and Heptachlor. *J. Occup. Med.* 21 : 745-748.
- Weisburger, E. K. 1981. Halogenated Substances: Environmental and Health and Ecological Effects, "M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press, New York.
- Weisburger, J. H., and G. M. Williams. 1980. Chemical Carcinogens. In "Toxicology The Basic Science of Poisons," 2nd Edition, J. Doull; C. D. Klassen and M. O. Amdur, Editors, Macmillan Publ. Co., Inc., New York, pp. 84-138.
- Williams, G. M. 1976. Carcinogen-induced DNA Repair in Primary Rat Liver Cell Cultures, a Possible Screen for Chemical Carcinogens. *Cancer Letters* 1 : 231-236.
- Williams, G. M. 1977. The Detection of Chemical Carcinogens by Unscheduled DNA Synthesis in Rat Liver Primary Cell Cultures. *Cancer Research* 37 : 1845-1851.
- Williams, G. M. 1979. Liver Cell Culture Systems for the Study of Hepato-carcinogenesis. In "Advances in Medical Oncology Research and Education, Proceedings of the XIIIth International Cancer Congress," Vol. I Carcinogenesis, G. P. Margison, Editor, Pergamon Press, New York, pp. 273-280.
- Williams, G. M. 1980a. Classification of Genotoxic and Epigenetic Hepato-carcinogens Using Liver Culture Assays. *Annals New York Academy of Sciences* 49 : 273-282.
- Williams, G. M. 1980b. The Detection of Chemical Mutagens/Carcinogens by DNA Repair and Mutagenesis in Liver Cultures. In "Chemical Mutagens," Vol VI, F. J. de Serres and A. Hollaender, Editors, Plenum Press, New York, pp. 61-79.
- Williams, G. M. 1980c. The Pathogenesis of Rat Liver Cancer Caused by Chemical Carcinogens. *Biochemistry et Biophysica. Acta Reviews on Cancer* 605 : 167-189.
- Williams, G. M. 1981a. An Epigenetic Mechanism of Carcinogenicity of Organochlorine Pesticides. In "Toxicology of Halogenated Hydrocarbons, Health and Ecological Effects," M. A. Q. Khan and R. H. Stanton, Editors, Pergamon Press, New York.
- Williams, G. M. 1981b. Epigenetic Mechanisms of Action of Carcinogenic Organochlorine Pesticides In

- "The Pesticide Chemist and Modern Toxicology," American Chemical Society Symposium Series, S. K. Bandal, G. J. Marco, M. L. Leng, and L. Goldberg, Editors, ACS Washington, D. C.
- Williams, G. M., S. Teland, and C. Tong. 1981. Inhibition of intercellular Communication Between Liver Cells by the Liver Tumor Promoter 1,1,1-Trichloro-2,2-bis (P-chlorophenyl) Ethane (DDT). *Cancer Letters* 11 : 339-344.
- Williams, S., and P. A. Mills. 1964. Residues in Milk and Cows Fed Rations Containing Low Concentrations of Five Chlorinated Hydrocarbon Pesticides. *J. A. O. A. C.* 47 : 1124-1128.
- Wright, C. G., R. B. Leidy, and H. E. Dupree, Jr. 1982. Chlordane and Heptachlor in the Ambient Air of Houses Treated for Termites. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* In Press.
- Yoneyama, K., and F. Matsumura. 1981. Reductive Metabolism of Heptachlor, Parathion, 4,4'-Dichlorobenzophenone, and Carbophenothion by Rat Liver Systems. *Pesticide Biochem. and Physiol.* 15 : 213-221
- Yotti, L. P., C. C. Chang, and J. E. Trosko. 1979. Elimination of Metabolic Cooperation in Chinese Hamster Cells by a Tumor Promoter. *Science* 206 : 1089-1091.