

許容濃度（2025）の提案理由

2025年5月14日

日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

テトラクロロエチレン
 $\text{CCl}_2 = \text{CCl}_2$
 [CAS No. 127-18-4]
 許容濃度 5 ppm (34 mg/m³) (皮)
 発がん性分類第2群A
 生殖毒性分類第3群

1. 物理化学的性質ならびに用途

テトラクロロエチレン (PCE) は、分子量165.8、比重: 1.62 (20°C)、凝固点 -22.2°C、沸点121.2°C、蒸気圧 1.9 kPa (20°C) のクロロホルムに似た甘い臭いのする無色透明な不燃性の液体である^{1,2)}。水にはほとんど溶解しないが、有機溶媒や油には溶解する。引火点はないが、蒸気密度は5.72 (空気 = 1) と大きく、換気に注意しないと滞留のおそれがある。オクタノール／水分配係数 $\log K_{\text{ow}} = 3.40$ (測定値)、2.97 (推定値) である³⁾。

主として、代替フロン合成原料、ドライクリーニング用洗浄剤、金属脱脂洗浄剤、その他溶剤 (医薬品、香料、ゴム、塗料など) として広く用いられている²⁾。製造・輸入数量は 8,548 t (2019年度)。

2. 吸収、代謝、分布、蓄積、排泄

吸収

PCE は、吸入および経口曝露、ならびに皮膚への直接曝露後に容易に吸収される⁴⁾。PCE 蒸気の主要な曝露経路は吸入であり、肺から血中に容易に移行する。PCE 1 ppm で 6 時間曝露 (男性 7 名) および 72 ppm で 4 時間曝露 (男性 6 名) されたヒトの血液／ガス分配係数はそれぞれ曝露中 9.4, 11.1 であったが、曝露後はそれぞれ 23.65, 15.74 であった^{5,6)}。また、142 ppm 30分 100 W の運動負荷時の取り込み量は安静時の 3 倍まで増加した⁶⁾。In vitro において、PCE の血液／ガス分配係数に性差や年齢 (小児、大人) による差は認められなかった⁷⁾。SD ラットに PCE 50 および 500 ppm で 3 時間曝露した実験では、曝露20分後の吸収量はそれぞれ 50%, 40% であった⁸⁾。

20~35歳の男性 3 名を PCE 蒸気 600 ppm に3.5時間曝露後、皮膚経路による PCE の吸収は呼吸器経路の 1.1% であった⁹⁾ことから、吸入曝露では皮膚による取り込みは限定的と考えられる。

一方、親指 1 本 (約 20 cm²) を PCE に30分間浸した後、呼気中の濃度は 0.31 ppm であった¹⁰⁾。これを両手と

前腕を 1 時間皮膚に曝露した場合の体内負荷量に換算すると最大 150 ppm の外部濃度に相当するため、皮膚吸収される物質と考えられる。

代謝

PCE の代謝経路はヒト、マウス、ラットにおいて主にシトクロム P450 (CYP) による酸化とグルタチオン S トランスフェラーゼによるグルタチオン抱合の 2 つの不可逆的経路を経て代謝される^{5,11)}。代謝の主経路は、種および曝露経路により異なる。

酸化的な代謝は、肝臓、肺、腎臓でおこなわれ¹¹⁾、主要なアイソザイムは CYP2E1 と考えられている。酸化により Fe-O 中間体が生成され、これが塩化トリクロロアセチルに変換されたのち、加水分解によりトリクロロ酢酸になり、尿中に排泄される。PCE の主要な尿中代謝物は、トリクロロ酢酸とジクロロ酢酸である。その他、トリクロロ酢酸の前駆物質のエポキシド中間体または Fe-O 中間体を経由してシュウ酸が生成する可能性があり、マウス・ラットの尿中代謝物に少量認められた¹²⁻¹⁴⁾。

PCE によるグルタチオン抱合は、主に肝臓と腎臓で起きると考えられており、トリクロロビニルグルタチオンを経て、S- トリクロロビニル-L- システイン (TCVC) を生成する¹⁰⁾。TCVC は、 β -リニアーゼ活性化の最終産物としてジクロロ酢酸が生成されると考えられている。TCVC はまた、N- アセチル化により N- アセチルトリクロロビニルシステイン (NAcTCVC) になると考えられている。また、グルタチオン経路は低濃度ではマイナー経路であり、CYP の酸化経路の飽和に続いて増加する¹⁵⁾。

ヒトでは、曝露経路に関係なく、PCE の吸収量の大部分 (80% 以上) が未変化のまま呼気から排出される⁶⁾。10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露した男女各 3 人のボランティアでは、尿中代謝物はトリクロロ酢酸が最も多く、2 番目に多かった NAcTCVC の 100 倍以上となった。また、ジクロロ酢酸は検出されなかった¹⁶⁾。

ヒトにおける PCE の代謝は約 100 ppm で飽和する。ドライクリーニング工場および繊維加工工場で PCE に曝露された労働者の尿中総トリクロロ化合物は、作業環境中の PCE 曝露濃度が 100 ppm を超えるとプラトーに達した¹⁷⁾。ドライクリーニング作業員の別の研究では、トリクロロ化合物の尿中濃度は、112 ppm 未満での曝露では量反応関係が認められた¹⁸⁾。同様に上記 Volkel らの実験¹⁶⁾でも、40 ppm 以下の PCE 曝露では、トリクロロ酢酸の尿中排泄と NAcTCVC との間に線形関係を認め、代謝飽和は生じていなかった。

職業曝露の生物学的モニタリングデータから、PCE に曝露された中国人労働者では呼気中 PCE 1 ppm あたり尿中トリクロロ酢酸 0.063 mg/l¹⁸⁾に対し、日本人労働者では 0.725 mg/l であった¹⁷⁾。PCE 50 ppm に曝露した

韓国人労働者の血液中 PCE 1.6 mg/l, 尿中トリクロロ酢酸 2.9 mg/l¹⁹⁾に対し, ACGIH²⁰⁾では 50 ppm 曝露で血液中 PCE 1 mg/l, 尿中トリクロロ酢酸 7 mg/l であった。PCE 50 ppm に 6 時間曝露した 3 人のアジア人ボランティアのデータに比べて, 白人は 35% 高い尿中トリクロロ酢酸ピーク濃度を示し, トリクロロ酢酸の時間濃度曲線 (concentration-time curve) は有意に高かった。一方, 曝露終了時に測定された PCE 血中濃度は白人とアジア人に差は認められなかった。

代謝速度の種差はマウス > ラット > ヒトとなっており, V_{max}/BW (nmol/(minute/kg)) はヒト 5.0–61 (幾何学平均 13), マウス 210–1,860 (710), ラット 27.2–400 (144), K_m (nmol/mL Blood) ヒト 1.2–193 (13), マウス 1.6–32 (9.4), ラット 1.8–108 (21), $V_{max}/(K_m \times BW)$ (mL blood/(minute/kg)) ヒト 0.05–9.3 (0.74), マウス 12–248 (75), ラット 3.7–15 (6.9) であった⁴⁾。PCE 10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露したヒトとラットの PCE の代謝を比較した実験では, トリクロロ酢酸の血中濃度がヒトよりもラットの方がはるかに高かった (10, 40 ppm の曝露直後にそれぞれ 20 倍と 10 倍になった)。また, 尿中のトリクロロ酢酸および NAcTCVC の消失半減期は, ヒトでは 45.6 時間および 14.1 時間に對し, ラットは 11 時間および 7.5 時間であった¹⁶⁾。

分布

動物実験およびヒトの事故死剖検所見から, 吸収された PCE は曝露経路に関係なく全身に分布し, 脂肪組織, 肝臓および腎臓で高い濃度が測定されている⁴⁾。PCE は胎盤を通過しマウスの胎児および羊水にも分布する²¹⁾。また, 経口曝露によりヤギの乳汁中に PCE が検出された²²⁾。ヒト, イヌ, マウス, ラットの 4 種について, 複数の実験による臓器: 血液分配係数は, すべての種で血液から脂肪への分配係数が最も大きく, ヒトでは 125–159 であった⁴⁾。

排泄

ヒトでは曝露経路にかかわらず, 前述のとおり主に未代謝の PCE として呼気から排泄される。PCE 72, 144 ppm に 4 時間曝露された 6 人の男性ボランティアは, 吸収された全化合物のほとんど (80–100%) が 162 時間後に変化せずに呼気から排出された⁵⁾。半減期は, 血中 12–16 時間, 筋肉 30–40 時間, 脂肪で 55 時間と算出された。他研究では, PCE 1 ppm に 6 時間曝露された 6 人の男性ボランティアの呼気中の PCE の平均回収率は 82% であった⁵⁾。ヒトでは, PCE の代謝物の尿中排泄量は, 吸入曝露後の PCE の吸収量のごく一部であり, 上記 2 つの実験におけるトリクロロ酢酸の尿中排泄量は PCE の推定吸収総量の 1% 未満であった^{5, 6)}。一方, マウスやラット

はヒトよりも PCE を尿中の代謝物として多く排泄し, 呼気中の未代謝親化合物としての排泄は少ない⁴⁾。

10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露した男女各 3 人のボランティアでは, トリクロロ酢酸および N-アセチル-S- (トリクロロビニル) -L- システインがそれぞれ用量依存的に増加した。トリクロロ酢酸は曝露後 78 時間まで, 0.07, 0.18, 0.29 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重, N-アセチル-S- (トリクロロビニル) -L- システインは曝露後 35 時間まで, 0.65, 2.02, 3.01 nmol/kg 体重だった¹⁶⁾。他実験でトリクロロ酢酸の尿中排泄量は, 大気中の PCE 濃度に対して直線的に増加し, 50 ppm でプラトーになり, 代謝飽和後の尿中代謝物濃度は曝露量を反映しない²³⁾。別の研究では, PCE 蒸気に 3 時間曝露した 67 時間後, 4 人の男性ボランティアの尿中トリクロロ酢酸排泄量は, 推定 PCE 吸収量の 1.8% であった²³⁾。また, PCE の尿中代謝物の生物学的半減期は, 職業曝露された人において約 6 日であった²⁵⁾。

10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露したラットではヒトに比べトリクロロ酢酸および NAcTCVC の累積排泄量は多く, トリクロロ酢酸 72 時間累積排泄量は, 1.92, 3.44, 6.55 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 体重だった¹⁶⁾。また, 放射性標識 PCE 10, 600 ppm に 6 時間曝露された SD ラットはそれぞれ吸収量の 68%, 88% を PCE (6 時間曝露後 72 時間代謝ケージで飼育後 PCE 濃度を測定) として呼気から放出し, 曝露後 72 時間尿中非揮発性代謝物の総排泄量はそれぞれ 18.7%, 6.0% であった¹³⁾。同様の実験を雄 B6C3F1 マウスで行ったところ, 10 ppm では呼気からの PCE の排出量及び尿中排泄量は, 総吸収量のそれぞれ 12%, 62.5% であったが, 600 ppm ではそれぞれ 82.6%, 10.3% と呼気からの排出量が多くなった²⁶⁾。また, PCE 400 ppm \times 6 hr 曝露された雌雄の Wistar ラットにおいて, NAcTCVC の累積排泄量は雄で 414.8 nmol/kg 体重に対し, 雌では 125.8 nmol/kg 体重と少なく, トリクロロ酢酸も雄のほうが雌より 1.6–2 倍ほど多く排泄した¹⁶⁾。

尿中のトリクロロ酢酸と NAcTCVC の半減期は, PCE 10, 20, 40 ppm に 6 時間曝露されたヒトでそれぞれ 45.6 時間と 14.1 時間, ラットでそれぞれ 11.0 時間と 7.5 時間であった¹⁶⁾。

3. ヒトに対する影響

自覚症状他

4 人の男性被験者 (他研究全体での平均年齢は 34.5 歳) に 87 ppm の PCE を 3 時間吸入曝露したところ, 曝露前後で脈拍, 血圧, フリッカーバー値に差は認められなかつた²⁴⁾。

被験者 (人数不明) を PCE 106 ppm で曝露したところ, わずかな目の炎症がみられ, さらに 216 ppm では呼吸器刺激症状が認められた⁴⁾。

19~33歳の非肥満の白人男女 18 名の被験者に PCE 0,

20, 100, 150 ppm 及び短時間 150 ppm 曝露を含む加重平均 100 ppm に曝露の計 5 種類の濃度で 7.5 hr/day × 5 days, 3 hr/day × 5 days, 1 hr/day × 5 days の 3 群に分け実験した。また、別実験の運動時男性では 150 ppm 4 時間曝露後脳波のデルタ領域の活性化を認めた²⁷⁾。一方女性では脳波の頻度・振幅が減衰した。すべての群で、呼吸・心・血液・肝・腎において曝露前後で差を認めなかった。

15人の被験者に 7 時間 101 ppm 吸入曝露を行ったところ、眼鼻喉の粘膜刺激症状や、頭痛、紅潮感などの神経症状を認めた。5人の被験者に 1 日 7 時間 101 ppm × 5 days 吸入曝露の実験を行い、単発の曝露を受けた被験者よりも自覚神経症状は弱かった²⁸⁾。さらに、ロンベルグ試験を行ったところ、吸入曝露から 3 時間以内に、3人の被験者に異常が認められた。

ドライクリーニング店（平均就業期間 6.4 年（0.1～25））で働く時間荷重平均曝露量 21 ppm（9～38 ppm）の労働者 26 名（うち男性 2 名）と性別、年齢、教育歴をマッチさせたチョコレート工場で働く職業上有機溶剤に曝露したことがない 33 名（うち男性 2 名）を比較した横断研究において、尿生化学検査（アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク）、血液生化学検査（アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、ALT, γ -GPT, CK）、精神運動検査の内、中心フリッカー値と単純反応時間において群間で差が見られたが、いずれも PCE 曝露群の方が良い結果であった²⁹⁾。

3 つのドライクリーニング工場で数年間勤務した 56 名と同じ工場内の非曝露対象者 69 名を比較した³⁰⁾。3 つの工場の PCE 曝露強度は同程度であり、20 ppm（8 時間 TWA）であった。その結果、鼻への刺激やめまい等の自覚症状の割合が濃度依存的（< 10 ppm, 10～20 ppm, > 20 ppm）に増加し、10 ppm 未満の群に対し 10～20 ppm 群、> 20 ppm 群と濃度依存的に増加した。一方、肝機能（AST, ALT, GGT, ALP, LAP, bilirubin）、腎機能（クレアチニン、BUN）の血清生化学所見に差は認められなかった。

肝機能

ヒトにおける肝臓への影響は、過去に PCE に曝露されて肝障害、黄疸などの症例報告が記録されているが、曝露濃度に関する情報は得られていない⁴⁾。

基準体重 125% 以下、飲酒量（純エタノール 30 g/day 以下）、ウイルス性肝炎の有無などにより除外されたシトル近郊の PCE のみを 5 年以上使用しているドライクリーニング店従業員 27 名を曝露群、有機溶剤を使用していないランドリー店従業員 26 名を対照群として、肝機能値および腹部エコー検査を実施した³¹⁾。曝露群のうち 19 名の曝露濃度は 15.8 ppm であった。2 群間に肝機能値お

よび腹部エコー検査に関しては差を認めなかった。サブグループ解析でドライクリーニング装置により低濃度群と高濃度群に分けたところ、高濃度群 8 時間 TWA 19.8 ppm（1.8～83）の 5 名すべてに腹部エコー検査でびまん性肝実質変化を認め、短期的な肝障害と回復を繰り返していることが示唆された。特に、古い設備を使用していた従業員のエコー検査のびまん性肝障害のオッズ比は 4.2（1.1～15.3）であったが、年齢などの補正後では差を認めなかった 4.2（0.9～20.4）。

腎機能

11 工場及び 29 のドライクリーニング店の労働者 438 名を対象とした研究で、就業後の尿中トリクロロ酢酸排泄量（7.8 mg/g Cre (median 8.1)）から TWA 約 10 ppm に平均 13.9 ± 9.8 年間 PCE に曝露されたドライクリーニング 29 店の労働者 59 名（平均年齢 43.0 ± 9.1 歳、多くが女性（人数不詳））は、軽度尿細管障害を示唆するリゾチームと β -グルクロニダーゼの尿中濃度が非曝露群（2 グループ：1）女性 50 人、男性 30 人、年齢 37.9 歳（SD, 14.3）、2）女性 16 人、男性 65 人、年齢 36.8 歳（SD, 12.7）に比べ高かった³²⁾。

5 つのドライクリーニング工場で平均 23 ppm に約 9 年間曝露された 16 名の女性労働者と対照群 13 名の女性労働者を比較した研究では、尿中リゾチーム排泄量が増加したが³³⁾が、アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、LDH、総蛋白、グルコースの尿中排泄量に差は認められなかった。また、PCE 曝露量と生化学的パラメータの間に関連は認められなかった。

平均濃度 14 ppm で平均 12 年間 PCE に職業曝露した集団（Non-white 男性 30 名、女性 89 名、White 男性 24 名、女性 49 名）では、尿蛋白、アルブミン、NAG、クレアチニンへの影響は認められなかった³⁴⁾。

PCE の TWA 濃度 21 ppm に 6 年間曝露されたドライクリーニング作業員 26 名と 33 名の対照群を用いた横断研究において、血清クレアチニンおよび尿中アルブミン、 β 2-ミクログロブリン、レチノール結合タンパク質の値に差はなかった²⁹⁾。

平均就業年数 10 年のドライクリーニング従業員 50 名（男性 9 名、女性 41 名）における PCE への職業的曝露の腎臓への影響を、同時に参加していた年齢・性別をマッチさせた非曝露対照群 50 名（飲酒 曝露群 17/50 vs 非曝露群 28/50）と比較検討した³⁵⁾。気中 PCE 濃度からの曝露濃度（中央値）は、14.8 ppm（4 時間 TWA、最大 85 ppm）であった。曝露群 37 名と対照群 38 名を比較したとき、血中ラミニン断片（LAM）、抗糸球体基底膜抗体、尿中のアルブミン、トランスフェリン、刷子縁抗原（BBA, BB50, HF5）濃度が曝露群で増加し、カットオフを用いた Fisher's exact test において、血中 LAM、尿中

アルブミン, β 2-ミクログロブリン, レチノール結合蛋白 (RBP), トランスフェリン, IgG, 遠位尿細管で產生される Tamm-Horsfall glycoprotein (THP), Glycosaminoglycans (GAGs), 刷子縁抗原 (BBA, HF5) などの高分子量タンパク質の增加が曝露群で認められたことから, 尿細管の変化 (上皮膜成分) と関連していることが考えられた。

神経系

10名のボランティアによる PCE 0, 20, 100, 150 ppm \times 7.5 hr/day に 5 日間曝露した研究では, フラッシュ刺激を用いた視覚誘発電位 (VEP), 計算能力, 時間識別, 反応時間への影響を認めなかった²⁷⁾. 一方, PCE 50 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した男性ボランティア10名と10 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した12名の被験者と比較した実験では, 脳幹聴覚誘発電位 (brainstem auditory-evoked potentials; BAEP) への影響は認めなかつたが, 網膜から大脳皮質視覚野に至る電位変化をとらえるパターン変転刺激を用いた視覚誘発電位 (pattern reversal visual evoked potentials; P-VEP) が有意に潜時延長を認め, 視覚系機能障害が示唆された³⁶⁾. 次の実験³⁷⁾では, 19~32歳の男性被験者を集め, 飲酒者などを一部除いた PCE 50 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した男性被験者16名と10 ppm \times 4 hr/day に 4 日間曝露した12名と比較したところ, PCE 血中濃度は 50 ppm 群では 1.5 mg/l, 10 ppm 群では 0.3 mg/l であった. この時, 注意能力および警戒能力を評価する認知機能検査 (CPT) において, 50 ppm 群が曝露 3 日目に有意に低下していた (ほかの曝露日も低下傾向). また, 視覚刺激に対応した目と手の協応反応をみるアイ・ハンド・コーディネーション (eye-hand coordination) 検査でも, 50 ppm 群で低下傾向を認めた ($p = 0.05$). 一方, 前研究で認められた P-VEP では 2 群間で差を認めなかつた.

感作性

PCE に曝露された労働者において, 急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群の症例が, 日本 (1979年) 及び中国 (1999年) で 1 例ずつ報告されている³⁸⁾. 現時点では分類できない.

発がん性分類

日本産業衛生学会では, 1996年度の発がん性分類 第 2 群 B は, ヒトに対する証拠は不十分との判断に基づく評価であったが, その後, 洗濯作業員・ドライクリーニング従事者を対象とした研究を中心に, コホート研究14件, 症例対照研究10件が報告されている^{39, 40)}. このうち, 3 件の研究 (コホート研究 1 件, 症例対照研究 2 件) が, PCE 曝露を特定して曝露を定義している.

PCE 曝露を特定した研究として, 米国カリフォルニア州における Lipworth らのコホート研究⁴¹⁾では, 航空機作業員77,943人 (白人91%) を対象とし, 1960年以降少なくとも 1 年以上勤務歴がある PCE 曝露労働者は5,830名抽出され, 膀胱及びその他尿路系がんの SMR は 0.84 (95% CI: 0.49~1.35, Exposed cases 17名) であった. しかし, この研究では喫煙による調整が行われていなかつた. 次に, ドイツでの Pesch らの症例対照研究⁴²⁾では, 尿路上皮癌 (膀胱, 尿管, 腎孟) と PCE 曝露について, 1991~1995年の症例704名, 対照群2,650名が解析されている. この研究では職歴 (Job-exposure matrix; JEM) と PCE 曝露が疑われる職務に関する補足情報 (Job task-exposure matrix; JTEM) に基づいて解析がなされ, さらに Exposure index として Medium, High, Substantial の 3 段階に分けて解析されている. JEM の OR は, 男性では Medium 1.1 (0.9~1.3, 162名), High 1.2 (1.0~1.5, 172名), Substantial 1.4 (1.0~1.9, 71名) と濃度依存的な OR の増加を認めたが, 女性では人数が少なく逆の結果となつた. 3 件目のカナダのモントリオールにおける Christensen らの症例対照研究⁴³⁾では, 1979~1985年に発生したがん症例 (カナダ人男性35~70歳) のうち, 膀胱がんの PCE 曝露によるオッズ比は 0.5 (95% CI: 0.1~2.5, 症例 2 名 対照群20名) であった.

PCE 曝露を特定していない大規模なコホート研究として, Kauppinen らは, EU の発がん性物質曝露調査システム (CAREX; carcinogen exposure) を用いて, PCE 曝露労働者の多くはドライクリーニング従事者であることを報告している⁴⁴⁾. また, 1960~1990年の北欧の国勢調査 (約150万人, 観察期間1961年~2005年) を利用した Pukkala らのコホート研究⁴⁵⁾のうち, Lynge らのコホート研究⁴⁶⁾は, 1970年の国勢調査から職歴データを利用し, 46,768人の洗濯作業員及びドライクリーニング従事者を抽出したところ (観察期間1970~2001年), ドライクリーニング従事者の膀胱がんの RR は 1.4 (1.1~1.9, 93名) であることを報告している. 特に10年以上勤務しているドライクリーニング従事者では, 膀胱がんの RR は 1.6 (1.1~2.3, 53名) と従事年数の増加により膀胱がんの相対リスクは増加することが示されている.

これらの研究を含む Vlaanderen らの PCE 曝露による膀胱がんリスクのメタアナリシス研究⁴⁰⁾では, 26件の研究から38件の論文を抽出し, そのうち重複を除いた 3 件の研究を PCE 曝露労働者研究 (コホート研究 1 件⁴¹⁾, 症例対照研究 2 件^{42, 43)}), 14件の研究を洗濯作業者・ドライクリーニング従事者研究 (コホート研究 3 件⁴⁵⁾, 症例対照研究11件) として, 2 つの集団でのリスク推定値が報告されている. 洗濯作業員・ドライクリーニング従事者は主たる PCE 曝露以外にも混合曝露が考えられるが, 四塩化炭素・トリクロロエチレンに曝露歴がなく, 一般的に,

他の既知または疑いのある職業性膀胱がんのリスクとなる発がん物質には曝露されていなかった研究が解析対象となっている。3件のPCE曝露労働者研究では、PCE曝露による膀胱がんのリスクは有意な増加を認めなかた(meta-relative risk (mRR) 1.08 (95% CI: 0.82–1.42), Exposed cases 463名)。一方、14件の洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究では、膀胱がんのリスクが有意に増加していた(mRR 1.20 (95% CI: 1.06–1.36), Exposed cases 306名)。洗濯作業員・ドライクリーニング従事者研究ではすべて喫煙を考慮して調整されていた。さらに、ドライクリーニング従事者のみを対象とした7件の研究⁴⁶⁾で解析を行った結果、膀胱がんのmRRは1.47(1.16–1.85, Exposed cases 139名)とさらに増加していた。

これらの研究の限界として、PCE曝露量を推定した研究はほとんどなく、曝露量推定の情報源が職種・職務情報のみという比較的質の低い方法が用いられている⁴⁰⁾。

以上の通り、ヒトに対する発がん性は、洗濯作業員・ドライクリーニング従事者のメタアナリシス研究⁴⁰⁾により、膀胱がんのリスクが認められたが、これらの労働者へのPCE曝露量は不明であり、また他の未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響も否定できないため、ヒトでの発がん性の証拠は限定的であると考えられる。

なお、2014年IARCは、膀胱を標的臓器としてGroup2Aと評価している³⁹⁾。

4. 動物に対する影響

腎臓

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmで生存雄マウスの体重が対照群に比べ少なかった。病理変化としては、雌雄とも化学物質によって引き起こされる初期の腎臓への影響である尿細管上皮細胞の核肥大を200 ppmではごく軽度(minimal), 400 ppm以上では軽度～重度まで認められた⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、病理像として円柱および尿細管上皮の核肥大を認め、濃度依存的(円柱雄0 ppm 3/49, 100 ppm 9/49, 200 ppm 15/50, 雌0 ppm 4/48, 100 ppm 4/49, 200 ppm 15/50, 核肥大雄0 ppm 4/49, 100 ppm 17/49, 200 ppm 46/50, 雌0 ppm 0/48, 100 ppm 16/49, 200 ppm 38/50)に認められた⁴⁷⁾。

肝臓

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、病理変化として400 ppm以上で雌雄とも白血球浸潤、小葉中心壊死、胆汁うつ滞を認め、雄のみ有糸

分裂変化も認めた⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、病理変化として雌雄とも肝細胞変性(空胞変性)(雄0 ppm 2/49, 100 ppm 8/49, 200 ppm 14/50, 雌0 ppm 1/49, 100 ppm 2/50, 200 ppm 13/50), 壊死(雄0 ppm 1/49, 100 ppm 6/49, 200 ppm 15/50, 雌0 ppm 3/48, 100 ppm 5/50, 200 ppm 9/50), 核封入体(雄のみ0 ppm 2/49, 100 ppm 5/49, 200 ppm 9/50)が増加した⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmでは雄10匹中4匹、雌10匹中7匹死亡し、生存ラットの体重は対照群に比べ少なかった。病理所見では1,600 ppmでは軽度から重度な肝うっ血(雄7/10, 雌7/9)を認めた。一方、死亡例のない800 ppm曝露群では量依存的に軽度の肝うっ血発生率(0 ppm雄1/10雌0/9, 200 ppm雄2/10雌1/10, 400 ppm雄3/10雌5/10, 800 ppm雄5/10雌5/10)の増加を認めた⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×104 wks吸入曝露した実験では、雌雄ともに巨大核を認めたが、肝細胞腺腫・癌の発生率増加は認められなかった⁴⁷⁾。

B6C3F1雌雄マウス及びF344雌雄ラットにPCE 0, 200, 400 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×14, 21, 28 days吸入曝露した実験で、雌雄マウスの200 ppm×28 days, 400 ppm×14, 21, 28 daysの肝臓電顕解析において、肝臓ペルオキシソームの増加(肝肥大)で認められた。一方ラットでは差は認められなかった⁴⁸⁾。

雌SDラットにPCE 0, 100, 300, 1,000 ppmを6 hrs/day, 5 days/wk×4 wks吸入曝露した実験で、300 ppm及び1,000 ppm曝露群で肝重量が増加した(8%, 9%)⁴⁹⁾。

肺

B6C3F1雌雄マウスにPCE 0, 100, 200 ppmを6 hr/day×104 wks吸入曝露した実験では、雌雄とも肺うっ血の発生頻度が高かった(雄0 ppm 1/49, 100 ppm 8/49, 200 ppm 10/50, 雌0 ppm 1/48, 100 ppm 5/50, 200 ppm 6/50)⁴⁷⁾。

F344/N雌雄ラットにPCE 0, 200, 400, 800, 1,600 ppmを6 hr/day, 5 days/wk×13 wks吸入曝露した実験では、1,600 ppmで肺うっ血(雄7/10雌7/10)を認めたが、800 ppmでは雌雄とも認めなかった⁴⁷⁾。

生殖毒性

2014年度の報告以降で1件の研究があり、雌CD(SD)妊娠ラット(各群22匹)にPCE 0, 75(実測値65 ppm), 250, 600 ppmを6 hrs/day×7 days吸入曝露した実験で、

250 ppm 以上の曝露群で胎盤及び胎児の重量は有意に減少した⁵⁰⁾。

発がん性

B6C3F1 雌雄マウスに PCE 0, 100, 200 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk × 104 wks 吸入曝露した実験では、雌雄とも肝細胞腺腫・癌の発生率増加を認めた⁴⁷⁾。

F344/N 雌雄ラットに PCE 0, 200, 400 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk × 104 wks 吸入曝露した実験では、肝細胞腺腫・癌の増加は認められなかつたが、104 wks 曝露以前に死亡したラットにおいて単核球性白血病の割合が多かつた（雄 0 ppm 15/27, 200 ppm 21/30, 400 ppm 23/38, 雌 0 ppm 7/27, 200 ppm 15/29, 400 ppm 19/26）⁴⁷⁾。

Cjr:BDF1 雌雄マウスに PCE 0, 10, 50, 250 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk × 104 wks 吸入曝露した実験では、雌雄とも 250 ppm 曝露群において肝細胞腺腫・癌の発生率増加を認めた⁵¹⁾。

F344DuCrj 雌雄にラットに PCE 0, 50, 200, 600 ppm を 6 hr/day, 5 days/wk × 104 wks 吸入曝露した実験では、雄の 600 ppm 曝露群で単核球性白血病の発生率増加を認めた⁵¹⁾。

以上の通り、動物実験に関する発がん性は、複数の施設においてラット、マウスを用いた吸入曝露試験により悪性腫瘍を含めた腫瘍の発生増加が認められ、十分な証拠があると考えられる。

感作性

PCE は、モルモットを用いた Split-Adjuvant test では皮膚感作性を示さなかった⁵²⁾。

5. 許容濃度の提案

PCE の代謝主経路に種差があるため、動物実験の結果は参考とする。疫学研究の尿細管障害に関するマーカー（尿中リゾチーム、 β -グルクロニダーゼ）の増加の報告 10 ppm³²⁾ 及び尿細管及び腎障害に関する多数のマーカーの増加を認めた報告 14.8 ppm (4 時間 TWA)³⁵⁾ を LOAEL とし、軽度の腎・尿細管障害、特に尿細管の再生ははやいことから許容濃度 5 ppm を提案する。

PCE 曝露による発がん性評価については、日本産業衛生学会では、1996年に動物発がんの証拠は十分であったが、ヒト疫学からの証拠は不十分として第 2 群 B としてきた。その後の Vlaanderen ら⁴⁰⁾の洗濯作業員及びドライクリーニング従事者を対象としたメタアナリシス研究結果から、膀胱がんのリスクが認められた。しかし、これらの労働者への曝露量は不明であり、またほかの未知の溶剤曝露による膀胱がんのリスクの影響を否定できないため、ヒトでの発がん性は限定的と判断し、実験動物でのがんの証拠は十分であることから、PCE を第 2 群 A に

分類することを提案する。

生殖毒性については 1 件の動物実験の報告が追加されたのみであり、引き続き第 3 群を提案する。

6. 他機関の提案値

ACGIH (2001年) TWA 25 ppm (170 mg/m³), STEL 100 ppm (685 mg/m³)

OSHA TWA 100 ppm, STEL 200 ppm, Ceil 300 ppm (5 分)

DFG MAKs (2016年) MAK value 10 ppm (69 mg/m³)

7. 勧告の履歴

2025年度（改定案）

許容濃度 5 ppm (34 mg/m³)

発がん性分類 第 2 群 A

生殖毒性分類 第 3 群

2014年度

生殖毒性分類 第 3 群

1996年度

発がん性分類 第 2 群 B

1972年度（新設）

許容濃度 50 ppm (340 mg/m³)

文 献

- ILO, WHO. International Chemical Safety Cards (ICSCs) 0076: TETRACHLOROETHYLENE, 2013.
- 2021年度版17221の化学商品. 化学工業日報社, 2021.
- SRC. KowWin Estimation Software ver. 1.66, North Syracuse, Syracuse Research Corporation, 2002; 化学物質の初期リスク評価書テトラクロロエチレン（2006年）より引用.
- ATSDR. Toxicological profile for tetrachloroethylene, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2019
- Chiu WA, Micallef S, Monster AC, Bois FY. Toxicokinetics of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene in humans at 1 ppm: Empirical results and comparisons with previous studies. *Toxicol Sci* 2007;95(1):23–36.
- Monster AC, Boersma G, Steenweg H. Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers; Influence of exposure concentration and work load. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:303–9.
- Mahle DA, Gearhart JM, Godfrey RJ, Mattie DR, Cook RS, Grisby CC. Determination of partition coefficients for a mixture of volatile organic compounds in rats and humans at different life stages. Wright-Patterson Air Force Base, OH: Air Force Research Laboratory, Applied Biotechnology Branch. 2004 ADA436299; 文献 4 より引用.
- Dallas CE, Muralidhara S, Chen XM, et al. Use of a physiologically based model to predict systemic uptake and respiratory elimination of perchloroethylene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128(1):60–8. doi: 10.1006/taap.1994.1180
- Riihimäki V, Pfäffli, P. Percutaneous absorption of solvent vapors

- in man. *Scand J Work Environ Health* 1978;4:73–85.
- 10) Stewart RD, Dodd HC. Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride, and 1,1,1-trichloroethane through the human skin. *Am Ind Hyg Assoc J* 1964;25:439–46. doi: 10.1080/00028896409342621
 - 11) Chiu WA, Ginsberg GL. Development and evaluation of a harmonized physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perchloroethylene toxicokinetics in mice, rats, and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;253(3):203–34. doi: 10.1016/j.taap.2011.03.020
 - 12) Daniel JW. The metabolism of ^{36}Cl -labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. *Biochem Pharmacol* 1963;12:795–802. doi: 10.1016/0006-2952(63)90109-6.
 - 13) Pegg DG, Zempel JA, Braun WH, Watanabe PG. Disposition of tetrachloro (^{14}C) ethylene following oral and inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51(3):465–74. doi: 10.1016/0041-008X(79)90371-5
 - 14) YIlner S. Urinary metabolites of ^{14}C -tetrachloroethylene in mice. *Nature* 1961;191:820. doi: 10.1038/191820a0
 - 15) Green T, Odum J, Nash JA, Foster JR. Perchloroethylene-induced rat kidney tumors: an investigation of the mechanisms involved and their relevance to humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;103(1):77–89. doi: 10.1016/0041-008X(90)90264-U
 - 16) Völkel W, Friedewald M, Lederer E, Pähler A, Parker J, Dekant W. Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and *N*-acetyl-*S*-(trichlorovinyl)-L-Cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;153(1):20–7. doi: 10.1006/taap.1998.8548
 - 17) Ohtsuki T, Sato K, Koizumi A, Kumai M, Ikeda M. Limited capacity of humans to metabolize tetrachloroethylene. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;51(4):381–90. doi: 10.1007/BF00378352
 - 18) Seiji K, Inoue O, Jin C, et al. Dose-excretion relationship in tetrachloroethylene-exposed workers and the effect of tetrachloroethylene co-exposure on trichloroethylene metabolism. *Am J Ind Med* 1989;16(6):675–84. doi: 10.1002/ajim.4700160607
 - 19) Jang JY, Kang SK, Chung HK. Biological exposure indices of organic solvents for Korean workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1 Suppl):S219–22. doi: 10.1007/BF00381345
 - 20) ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th edition. Cincinnati: ACGIH, 1991.
 - 21) Ghantous H, Danielsson BR, Dencker L, Gorczak J, Vesterberg O. Trichloroacetic acid accumulates in murine amniotic fluid after tri- and tetrachloroethylene inhalation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986;58(2):105–14. doi: 10.1111/j.1600-0773.1986.tb00078.x
 - 22) Hamada T, Tanaka H. Transfer of methyl chloroform, trichloroethylene and tetrachloroethylene to milk, tissues and expired air following intraruminal or oral administration in lactating goats and milk-fed kids. *Environ Pollut* 1995;87(3):313–8. doi: 10.1016/0269-7491(94)P4163-I
 - 23) Ikeda M, Otsuji H, Imamura T, Komoike Y. Urinary excretion of total trichloro-compounds, trichloroethanol, and trichloroacetic acid as a measure of exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1972;29(3):328–33. doi: 10.1136/oem.29.3.328
 - 24) Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1971;28(4):386–91. doi: 10.1136/oem.28.4.386
 - 25) Ikeda M, Imanura T. Biological half-life of trichloroethylene and tetrachloroethylene in human subjects. *Int Arch Arbeitsmed* 1973;31(3):209–24. doi: 10.1007/BF00539241
 - 26) Schumann AM, Quast JF, Watanabe PG. The pharmacokinetics and macromolecular interactions of perchloroethylene in mice and rats as related to oncogenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;55(2):207–19. doi: 10.1016/0041-008X(80)90082-4
 - 27) Hake CL, Stewart RD. Human exposure to tetrachloroethylene: inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 1977;21:231–8. doi: 10.1289/ehp.7721231
 - 28) Stewart RD, Baretta ED, Dodd HC, Torkelson TR. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 1970;20(2):225–9. doi: 10.1080/00039896.1970.10665543
 - 29) Lauwerys R, Herbrand J, Buchet JP, Bernard A, Gaussin J. Health surveillance of workers exposed to tetrachloroethylene in dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52(1):69–77. doi: 10.1007/BF00380609
 - 30) Cai SX, Huang MY, Chen Z, et al. Subjective symptom increase among dry-cleaning workers exposed to tetrachloroethylene vapor. *Ind Health* 1991;29(3):111–21. doi: 10.2486/indhealth.29.111
 - 31) Brodkin CA, Daniell W, Checkoway H, et al. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1995;52(10):679–85. doi: 10.1136/oem.52.10.679
 - 32) Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, Lucretini S, Mutti A. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52(1):1–9. doi: 10.1007/BF00380601
 - 33) Vyskocil A, Emminger S, Tejral J, Fiala Z, Ettlerova E, Cermanová A. Study on kidney function in female workers exposed to perchloroethylene. *Hum Exp Toxicol* 1990;9(6):377–80. doi: 10.1177/096032719000900603
 - 34) Solet D, Robins TG. Renal function in dry cleaning workers exposed to perchloroethylene. *Am J Ind Med* 1991;20(5):601–14. doi: 10.1002/ajim.4700200504
 - 35) Mutti A, Alinovi R, Bergamaschi E, et al. Nephropathies and exposure to perchloroethylene in dry-cleaners. *Lancet* 1992;340(8813):189–93. doi: 10.1016/0140-6736(92)90463-D
 - 36) Altmann L, Böttger A, Wiegand H. Neurophysiological and psychophysical measurements reveal effects of acute low-level organic solvent exposure in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62(7):493–9. doi: 10.1007/BF00381179
 - 37) Altmann L, Wiegand H, Böttger A, Elstermeier F, Winneke G. Neurobehavioral and neurophysiological outcomes of acute

- repeated perchloroethylene exposure. *Appl Psychol* 1992;41(3):269–79. doi: 10.1111/j.1464-0597.1992.tb00705.x
- 38) 久永直見, 城内博, 爾小忠, ほか. トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンに曝露された労働者に発生する急性肝炎を伴うスチーブンス・ジョンソン症候群. 産業衛生学雑誌 2002;44(2):33–49. doi: 10.1539/sangyoisei. KJ00002552689
- 39) IARC. Tetrachloroethylene, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2014;106:219–351.
- 40) Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, et al. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: A meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect* 2014;122(7):661–6. doi: 10.1289/ehp.1307055
- 41) Lipworth L, Sonderman JS, Mumma MT, et al. Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: an extended follow-up. *J Occup Environ Med* 2011;53:992–1007. doi: 10.1097/JOM.0b013e31822e0940
- 42) Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Shill W; MURC Study Group. Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. MURC study Group. *Int J Epidemiol* 2000;29:238–47. doi:10.1093/ije/29.2.238
- 43) Christensen KY, Vizeaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J. Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med* 2013;55:198–208. doi: 10.1097/JOM.0b013e3182728eab
- 44) Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10–8. doi: 10.1136/oem.57.1.10
- 45) Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48:646–790. doi:10.1080/02841860902913546
- 46) Lynge E, Andersen A, Rylander L, et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 2006;114:213–9. doi: 10.1289/ehp.8425
- 47) National Toxicology Program. NTP Toxicology and carcinogenesis studies of tetrachloroethylene (perchloroethylene) (CAS No.127-18-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 1986;311:1–197
- 48) Odum J, Green T, Foster JR, Hext PM. The role of trichloroacetic acid and peroxisome proliferation in the differences in carcinogenicity of perchloroethylene in the mouse and rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988;92(1):103–12. doi: 10.1016/0041-008X (88)90232-3
- 49) Boverhof DR, Krieger SM, Hotchkiss JA, Stebbins KE, Thomas J, Woolhiser MR. Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure. *J Immunotoxicol* 2013;10(3):311–20. doi: 10.3109/1547691X.2012.735275
- 50) Carney EW, Thorsrud BA, Dugard PH, Zablotny CL. Developmental toxicity studies in Crl:CD (SD) rats following inhalation exposure to trichloroethylene and perchloroethylene. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(5):405–12. doi: 10.1002/bdrb.20091
- 51) JISA. Carcinogenicity study of tetrachloroethylene by inhalation in rats and mice. Japan Industrial Safety Association. Hadano: Japan Industrial Safety Association, 1993
- 52) Rao KS, Betso JE, Olson KJ. A collection of guinea pig sensitization test results--grouped by chemical class. *Drug Chem Toxicol* 1981;4(4):331–351. doi: 10.3109/01480548109017825