

詳細リスク評価書 アクリロニトリル

(独) 産業技術総合研究所

化学物質リスク管理研究センター

新エネルギー・産業技術総合開発機構

化学物質総合評価管理プログラム

目 次

1		
2		
3		
4	目次	
5		
6	I. 序論	I-1
7	1. はじめに	I-1
8	2. 本リスク評価書の構成	I-2
9	3. アクリロニトリルの物性	I-3
10	4. アクリロニトリルの主たる用途	I-7
11	5. 報告されているアクリロニトリルの有害性評価・リスク評価	I-8
12	[参考文献]	I-11
13		
14	II. アクリロニトリルの発生源と排出量	II-1
15	1. はじめに	II-1
16	2. 日本におけるアクリロニトリルの排出量	II-1
17	2.1 固定発生源	II-1
18	2.2 移動発生源	II-5
19	2.3 その他の発生源からの排出	II-8
20	2.4 全国の排出量推計結果	II-10
21	2.5 諸外国の推計との比較	II-14
22	3. 全国における発生源別排出量グリッド推計	II-16
23	3.1 固定発生源（届出事業所）	II-19
24	3.2 固定発生源（届出外事業所）	II-21
25	3.3 移動発生源	II-23
26	4. まとめ	II-27
27	[参考文献]	II-28
28		
29	III. アクリロニトリルの環境中濃度	III-1
30	1. はじめに	III-1
31	2. 大気中濃度	III-1
32	2.1 地方公共団体によるアクリロニトリルモニタリング結果	III-1
33	2.2 AIST-ADMER による広域での暴露濃度分布の推計	III-5
34	2.2.1 AIST-ADMER による全国の暴露予測について	III-5

1	2.2.2 濃度推計結果	III -7
2	2.2.3 推計結果とモニタリング結果の比較	III -10
3	2.3 METI-LIS による高排出事業所周辺の環境濃度の推計	III -13
4	2.3.1 METI-LIS による固定発生源周辺の暴露予測について	III -13
5	2.3.2 推計結果とモニタリング結果の比較	III -14
6	2.3.3 千葉県市原市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -16
7	2.3.4 神奈川県川崎市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -18
8	2.3.5 静岡県駿東郡周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -20
9	2.3.6 三重県四日市市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -22
10	2.3.7 大阪府堺市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -24
11	2.3.8 広島県大竹市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -27
12	2.3.9 山口県宇部市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -29
13	2.3.10 山口県防府市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -31
14	2.3.11 愛媛県新居浜市周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -32
15	2.3.12 愛媛県伊予郡周辺のアクリロニトリル濃度推計	III -34
16	2.3.13 高排出事業所周辺の環境濃度推計のまとめ	III -36
17	2.4 室内濃度	III -37
18	2.4.1 室内における発生源と濃度	III -37
19	2.4.2 タバコ煙によるアクリロニトリル暴露濃度	III -38
20	2.4.3 室内濃度のまとめ	III -47
21	3. 大気以外の環境中濃度	III -48
22	3.1 水質・底質・魚類・食事中アクリロニトリル濃度調査結果	III -48
23	3.2 届出排出量からの河川中濃度の計算	III -49
24	4. 環境中濃度のまとめ	III -52
25	[参考文献]	III -54
26		
27	IV. アクリロニトリルの有害性評価	IV-1
28	1. はじめに	IV -1
29	2. 有害性プロフィール	IV -3
30	2.1 概要	IV -3
31	2.2 非発がん影響	IV -4
32	2.2.1 ヒト	IV -4
33	2.2.2 実験動物	IV -7
34	2.3 発がん影響	IV -12
35	2.3.1 ヒト	IV -12

1	2.3.2 実験動物	IV -15
2	2.3.3 遺伝毒性	IV -18
3	2.4 生体内運命	IV -21
4	2.4.1 ヒト	IV -21
5	2.4.2 実験動物	IV -22
6	2.4.3 生理学に基づいた薬物動態モデル	IV -25
7	3. 有害性評価状況	IV -27
8	3.1 概要	IV -27
9	3.2 欧州連合リスク評価書(2004)	IV -36
10	3.2.1 有害性に関する見解	IV -36
11	3.2.2 用量反応性評価	IV -36
12	3.3 米国 The Sapphire Group, Inc.(2004)	IV -40
13	3.3.1 有害性に関する見解	IV -40
14	3.3.2 用量反応性評価	IV -40
15	3.4 中央環境審議会(2003)	IV -43
16	3.4.1 有害性に関する見解	IV -43
17	3.4.2 用量反応性評価	IV -43
18	3.5 簡潔国際化学物質評価書(2002)	IV -44
19	3.5.1 有害性の概要	IV -44
20	3.5.2 用量反応性評価	IV -45
21	3.5.3 リスク評価の考え方	IV -47
22	3.6 カリフォルニア州環境保健有害性評価局(2001)	IV -49
23	3.6.1 有害性に関する見解	IV -49
24	3.6.2 用量反応性評価	IV -49
25	3.7 Air Quality Guidelines for Europe (2000)	IV -51
26	3.7.1 有害性に関する見解	IV -51
27	3.7.2 用量反応性評価	IV -51
28	3.8 オーストラリア (2000)	IV -52
29	3.8.1 有害性に関する見解	IV -52
30	3.8.2 職場環境許容濃度	IV -52
31	3.8.3 一般住民に対するリスク評価の考え方	IV -52
32	3.9 カナダ環境省／カナダ厚生省 (2000)	IV -53
33	3.9.1 有害性に関する見解	IV -53
34	3.9.2 用量反応性評価	IV -54
35	3.10 国際癌研究機関 (1999)	IV -57

1	3.10.1 ヒトデータによる発がん評価	IV -57
2	3.10.2 動物試験データによる発がん評価	IV -58
3	3.10.3 関連所見	IV -59
4	3.10.4 発がん性に関する総合評価	IV -59
5	3.11 米国一般環境水質基準 (1998)	IV -60
6	3.11.1 非発がん影響に関する用量反応性評価 (参考)	IV -60
7	3.11.2 発がん影響に関する用量反応性評価	IV -60
8	3.12 Toxicological Excellence for Risk Assessment (1997)	IV -61
9	3.12.1 有害性に関する見解	IV -61
10	3.12.2 用量反応性評価	IV -62
11	3.13 有害大気汚染物質対策検討会 (1995)	IV -63
12	3.13.1 有害性に関する見解	IV -63
13	3.13.2 用量反応性評価	IV -63
14	3.14 Integrated Risk Information System (1991)	IV -64
15	3.14.1 非発がん影響評価	IV -64
16	3.14.2 発がん影響評価	IV -65
17	4. 有害性評価における論点と本評価書の見解	IV -67
18	4.1 非発がん影響評価	IV -67
19	4.2 発がん影響評価	IV -70
20	[参考文献]	IV -73
21	[資料] The Sapphire Group, Inc.によるアクリロニトリルの用量反応性評価	IV -82
22		
23	V. アクリロニトリルのリスク評価	V-1
24	1. はじめに	V-1
25	2. 暴露濃度人口分布の推定	V-2
26	2.1 コンビナート周辺	V-2
27	2.2 一般環境	V-5
28	3. 発がん性リスク (発がんリスク)	V-6
29	4. まとめ	V-8
30	[参考文献]	V-10
31		
32	VI. 削減対策の経済性評価	VI-1
33	1. はじめに	VI-1
34	2. 固定発生源のアクリロニトリル削減対策について	VI-3
35	3. 固定発生源のアクリロニトリル削減対策による環境濃度の変化	VI-9

1	4. アクリロニトリル削減対策の費用対効果	VI-16
2	5. コンビナート毎の排出量削減効果の違い	VI-18
3	6. まとめ	VI-22
4	[参考文献]	VI-24
5		
6	VII. まとめ	VII-1

第 I 章 序 論

1. はじめに

アクリロニトリルは、化学工業の分野で合成繊維や合成樹脂等の原材料として広範囲に使用されてきた物質である。環境への主たる排出源は、合成繊維や合成ゴム等の製造過程や、それらの使用の過程と考えられてきた。一方で、生体影響に関しては、主として国外での疫学調査等によって、発がん性が疑われるに至り、国内での有害大気汚染物質の 1 つとして指定され、1997（平成 9）年から産業界が策定した自主的削減計画に従い、発生源管理がなされてきた物質でもある。したがって、産業界の行ってきた対策の費用対効果を知る意味でも、リスク評価対象としてプライオリティの高い物質であるといえる。また、アクリロニトリルのリスク評価は、これまでに米国環境保護庁等においてなされている。一方でわが国においては、それらと比肩しうるほどの調査範囲と精度をもった評価書は刊行されていない。アクリロニトリルの管理のためには、日本の生産・使用構造を反映したリスク評価書の作成は極めて必要性の高いことといえる。

本書の策定は以上のような動機付けによるものである。すなわち、本評価文書の目的は、アクリロニトリルの暴露によるヒト健康リスクを推定することと、自主削減対策の費用対効果をベースとしたアクリロニトリルの管理方策を示すことである。

本リスク評価文書の内容構成としては、大別すると、発生源情報の精査、暴露解析、有害性評価、リスク評価、経済性評価の 5 つの部分からなる。米国環境保護庁等において策定された評価文書においても、基本的にこれらの内容（ただし経済性評価は除く）から構成されているものの、本書の特徴として、日本という都市構造や産業構造の条件を精査することで、国内の生産使用構造を反映した発生源情報が整備されたことや、日本の集密な都市構造を反映した暴露解析を行ったこと等をあげることができる。これらは、単に、リスク評価関係のデータの収集整理という目的だけではなく、データに内在する情報を活用する手法の開発という目的も含んでいる。本章はその序章にあたり、本評価書の構成、アクリロニトリルの物性及び主な用途、既存のリスク評価のレビューを含んでいる。

2. 本リスク評価書の構成

各章において、次のような検討を行った。第 II 章においては、アクリロニトリルの発生源と排出量を、発生源のタイプ別に推定するとともに、諸外国におけるデータとの比較をすることで日本の排出構造の特徴を検討した。第 III 章では、モニタリングデータを精査するとともに、広域の空間的にやや平均化された濃度レベルを AIST-ADMER により推定し、また METI-LIS により発生源近傍の暴露解析を行い、極めて良好に暴露濃度場を再現できることを確認した。また、喫煙による室内濃度への影響や、大気以外の媒体中の濃度などにも言及した。なお、これらの調査、解析の対象地域は、全国とした。第 IV 章では、現在までに得られている知見をベースに、アクリロニトリルの体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）、発がんおよび非発がん性の有害影響に関する研究、発がんの用量反応関係等を推定した。第 V 章では、第 IV 章で得た各エンドポイントにおける用量反応関係を使用して、リスク評価を行うとともに、第 VI 章では、すでになされた対策の費用対効果分析を行った。

3. アクリロニトリルの物性

アクリロニトリルの構造式は図 I-1 に示す通りである。

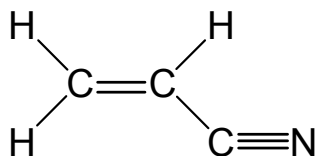


図 I-1 アクリロニトリル構造式

・大気中での安定性

対流圏大気中では、OH ラジカルとの反応速度定数が $4.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/\text{分子/秒}$ (SRC:AOPWIN, 2002) で、OH ラジカル濃度を $5.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6 \text{ 分子/cm}^3$ とした時の半減期の計算値は、2～4 日である。

対流圏大気中では、オゾンとの反応速度定数は $1.0 \times 10^{-19} \text{ cm}^3/\text{分子/秒}$ 以下 (SRC:AOPWIN, 2002) で、オゾン濃度を $7.0 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ とした時の半減期の計算値は 4 か月以上である。

大気中では、直接光分解は 290 nm 以上の波長域において太陽光を吸収しないので起こらないとの報告がある (Gangolli, 1999)。

アクリロニトリルの融点、沸点はそれぞれ $-83.55 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $77.3 \text{ }^\circ\text{C}$ で常温では液体であるものの、蒸気圧が高いため容易に揮発する。大気中での半減期が 2～4 日程度であることも考慮すると、一般環境大気中でのアクリロニトリルの半減期は短いと推測されるため、蓄積して高濃度となることはないと言える。

・水中での安定性

水中では、加水分解は 10 ppm 及び pH4～10 の条件では 23 日間生じないとの報告がある (Gangolli, 1999)。

アクリロニトリルは、揮発性物質用改良型培養瓶を用いた化学物質審査規制法に基づく好気的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L (逆転法)、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 BOD 測定での分解率は、41、67、74% (最終分解物を NO_2 とした場合) 及び 65、107、117% (最終生成物を NH_3 とした場合) であり、良分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 100% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 100% であった (通商産業省 1988)。

クローズドボトルを用いた生分解性試験では、28 日間の分解率は 5% 以下であったことが報告されている (BASF 1996)。一方、都市下水の上澄みを生物源とした静置培養試験 (培養液に微生物の生育を助ける酵母エキスを 5 mg/L 添加) では、7 日間で、100% の分解率を示した (Tabak et al.

1 1981) 例も報告されている。また、工業排水処理施設の馴化した微生物を用いて、アクリロニト
2 リル濃度を徐々に上昇させたフラスコ培養試験では、20 mg/L のアクリロニトリルは、21 日間で、
3 二酸化炭素生成量測定での分解率は60%で、溶存有機炭素の減少率測定での分解率は70%以上を示
4 した (Watson 1993)。

5 生物的水処理を模した連続式活性汚泥試験や半連続式活性汚泥試験においては90～98%の除
6 去率が得られている (Kinnannon et al. 1983; Ludzack et al. 1961)。

7 以上のように易分解性試験では十分に生分解されない例がみられるが、低濃度や馴化された微
8 生物を用いた本質的生分解試験では速やかに分解されることが示されている。

9 工場廃水処理施設では馴化汚泥によって分解除去されることが期待され (EU 2004)、上記の連
10 続式活性汚泥試験での結果から、下水処理場で90%以上の除去率が得られると予測される。

11 アクリロニトリルは生分解性に関する知見からは、河川水中などの環境条件での生分解は緩や
12 かであると考えられる。河川水からの揮散の半減期として水深 1m、流速 1m/秒、風速 3m/秒のと
13 き 1.2 日との推算値が示されている (Lyman 1982)。

14 アクリロニトリルの生物濃縮性に関してはブルーギルに対する濃縮性試験 (10 μ g/L, 28 日)
15 において生物濃縮係数 (BCF) として 48 の値が得られている (Barrows et al. 1978)。また、log Kow
16 (0.25) から高濃縮性ではないことが予測される。

18 25 $^{\circ}$ Cにおけるアクリロニトリルの水への溶解度は74.5 g/Lで、水に容易に溶解する物質である。
19 アクリロニトリルの河川水からの揮発による半減期は 1.2 日と計算され、また、生分解性は好気
20 的な条件下では馴養時間を要するが易分解とされている。濃縮係数および logPow も考慮すると、
21 アクリロニトリルが水域に放出された場合でも、水中及び水生生物中に蓄積して高濃度となるこ
22 とはない。

24 その他、アクリロニトリルの同定情報、我が国における法規制、及び物理・化学的性状の詳細
25 は、化学物質の初期リスク評価書 アクリロニトリル (新エネルギー・産業技術総合開発機構
26 2005) から引用して以下に示す。

28 ・同定情報

29 物質名 : アクリロニトリル

30 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-1513

31 化学物質排出把握管理促進法政令号番号: 1-7

32 CAS登録番号 : 107-13-1

33 分子式 : C_3H_3N

34 分子量 : 53.06

35 別名 : シアノエチレン、2-プロペンニトリル、ビニルシアニド

1	純度	:99 %以上 (一般的な製品) (化学物質評価研究機構 2002)
2		
3	・現在の我が国における法規制	
4	化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質	
5	消防法：危険物第四類第一石油類	
6	毒劇物取締法：劇物	
7	労働基準法：疾病化学物質	
8	労働安全衛生法：危険物引火性の物、特定化学物質等第二類物質、名称等を表示すべき有害物、	
9	名称等を通知すべき有害物、変異原性が認められた既存化学物質、管理濃度	2
10		ppm
11	大気汚染防止法：有害大気汚染物質 (優先取り組み物質)	
12	海洋汚染防止法：有害液体物質B 類	
13	船舶安全法：引火性液体類	
14	航空法：引火性液体	
15	港則法：引火性液体類 高压ガス保安法：毒性ガス、可燃性ガス、液化ガス	
16		
17	・物理化学的性状	
18	外観：	無色液体 (U.S. NLM:HSDB, 2002)
19	融点：	-83.55℃ (Merck, 2001)
20	沸点：	77.3℃ (Merck, 2001)
21	引火点：	0℃ (開放式) (NFPA, 2002 ; Merck, 2001)
22		-1℃ (密閉式) (IPCS, 2001)
23	発火点：	481℃ (IPCS, 2001 ; NFPA, 2002)
24	爆発限界：	3.0～17 vol% (空気中) (NFPA, 2002)
25	比重：	0.806 (20℃/4℃) (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
26	蒸気密度：	1.83 (空気 = 1)
27	蒸気圧：	11.0 kPa (20℃) (IPCS, 2001)
28		13 kPa (23℃)、18 kPa (30℃) (Verschueren, 2001)
29	分配係数：	オクタノール/水分配係数log Kow = 0.25 (測定値)、0.21 (推定値) (SRC:KowWin, 2002)
30	解離定数：	解離基なし
31	スペクトル：	主要マススペクトルフラグメント
32		m/z 53 (基準ピーク= 1.0)、52 (0.79)、26 (0.85) (NIST, 1998)
33	吸脱着性：	土壌吸着係数 Koc = 8 (推定値) (SRC:PcKocWin, 2002)
34	溶解性：	水：74.5 g/L (25℃) (SRC:PhysProp, 2002)
35		アセトン、ベンゼン、エタノールなどの有機溶媒：混和

- 1 (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
- 2 ヘリー定数 : $14.0 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($1.38 \times 10^{-4} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25°C、測定値) (SRC:PhysProp, 2002)
- 3 換算係数 : (気相、20°C) $1 \text{ ppm} = 2.21 \text{ mg/m}^3$ 、 $1 \text{ mg/m}^3 = 0.452 \text{ ppm}$
- 4 その他 : 重合しやすい。 (NFPA, 2002)
- 5 水、四塩化炭素、メタノールなどと共沸する。
- 6 (有機合成化学協会:有機化学物辞典, 1985)
- 7
- 8

4. アクリロニトリルの主たる用途

アクリロニトリルはプロピレン、アンモニア、空気を原料として生産され、合成繊維や合成樹脂等の原料として大量に使用されている。国内における年間生産量はおよそ 70 万 t 程度で推移している（(株) 重化学工業通信社 2001）。主な用途は以下の通りであるが、これらのほとんどは日常的に使用されているものであり、工業的に極めて重要な物質である。

合成繊維

- ・アクリル繊維：ウールに似た風合いのため、セーターなどのニット製品や手袋、カーペット等に使用されている。

合成樹脂

- ・ABS（スチレン・アクリロニトリル・ブタジエン）樹脂：自動車、家電、OA 機器・通信機器などの一般機器、雑貨向けが主用途。
- ・AS（スチレン・アクリロニトリル）樹脂：スチレンとアクリロニトリル共重合樹脂で、自動車や弱電向けなどが中心。

合成ゴム

- ・NBR（ニトリルゴム）：アクリロニトリル、ブタジエン共重合ゴム。耐油性に特徴のある特殊ゴムで、ホース、チューブ、パッキン等に使用される。

その他

アジポニトリル、アクリルアミド、アクリル酸メチルエステルの原料。

5. 報告されているアクリロニトリルの有害性評価・リスク評価

USEPA 1983 Health assessment document for acrylonitrile

当初 Clear Air Act に基づき, 大気中濃度基準を設定する目的で作成された文書を他の環境中暴露経路を含める内容で拡大し, 最終化した評価書。作成当時入手可能であった疫学調査および動物実験データからアクリロニトリルがヒト発がん物質であると結論。

WHO 1983 Acrylonitrile Environmental Health Criteria 28

国際的な専門家グループによる評価書。疫学調査および動物実験の結果から発がん性が認められたことから, アクリロニトリルに対する安全濃度を設定することはできないと結論。労働環境および環境中における濃度を可能な限り低くすることを提唱。

環境庁 1995 健康影響評価検討会有機塩素化物・炭化水素類評価作業小委員会報告ーアクリロニトリルの健康影響についてー

有害大気汚染物質対策検討会による評価。ヒトに対して発がん性を有することを示す限定的な疫学データがあり, 他方発がん性を積極的に否定する証拠はないこと, ラットに対して発がん性を持つことは確実であり, 20 ppm という比較的低い濃度で確実な陽性所見が認められていること, 遺伝子障害性を持つことを示す多くの証拠があることからアクリロニトリルのヒトへの発がん性を否定することは困難であるとしている。

TERA 1997 Acrylonitrile inhalation Cancer Risk Assessment

産業界のコンソーシアム, アクリロニトリル・グループの要請で中立の NPO, Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA)が実施した産・官・学の専門家によるピアレビューの報告書。吸入暴露による発がんリスク評価。疫学調査データに基づくアクリロニトリル暴露とがんの因果関係を否定。EPA の発がん性分類は B1 から B2 に変更すべきであると提言。1996 年に公表された EPA 発がんリスク評価ガイドライン(案)に基づき確率論による定量的リスク評価を実施。 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度のアクリロニトリルに対する吸入暴露の生涯過剰発がんリスクを $8.2 \times 10^{-6} - 1.1 \times 10^{-5}$ と結論。

USEPA 1998 Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health: Acrylonitrile

1998 年に公表された AWQC 設定の方法論に基づく, 1980 年に設定した環境水中の基準値(AWQC)の改訂。遺伝子障害性の発がん物質として確率論的リスク評価により基準値を設定。

IARC Monograph 1999 Evaluation of carcinogenic risks to humans. Acrylonitrile

有害性データの要約と発がん性に関する考察と分類。動物実験では, 発がん性の根拠となる十

1 分な証拠が存在するが、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるとし、総合評価グループ 2B
2 (possibly carcinogenic to humans)とした。

3
4 WHO 2000 Air quality guidelines 2nd Edition Regional Office for Europe

5 大気中のアクリロニトリルのヒト健康影響リスクの指針値。動物実験で発がん性が認められ、
6 ヒトでの発がん性の証拠は限られているが、ヒト発がん物質であるとの仮定に基づいて取り扱う。
7 アクリロニトリルについて推奨できる安全濃度は存在しない。大気中の $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度のアクリ
8 ロニトリルの生涯リスクは 2×10^{-5} としている。

9
10 Environmental Canada/Health Canada 2000 Assessment Report Acrylonitrile

11 動物実験の結果から、ヒト健康影響の重要なエンドポイントとして発がん性を選択。既存の疫
12 学調査ではがん発症率の有意な増加は認められないが、これら疫学調査には検出感度に限界があ
13 り、稀ながん発症の可能性を否定することはできないとしている。カナダにおいてヒト健康に悪
14 影響を及ぼす可能性のある量または濃度で環境中に放出される可能性があり、カナダ環境保護法
15 に規定される”Toxic”に該当すると結論。

16
17 NICNAS (2000) Acrylonitrile, Priority existing chemical assessment report No.10

18 オーストラリアと欧州委員会ではアクリロニトリルは皮膚刺激性があり(R38)、ヒトで発がんの
19 可能性がある物質 R45(2) (カテゴリー2) として分類している。IARC がアクリロニトリルの発が
20 ん性についてグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある) から 2B (ヒトに対して発がん
21 性があるかも知れない) へ変更したことを付記している。

22
23 California OEHHA 2001 Acrylonitrile in All Chronic Reference Exposure Levels Adopted by OEHHA as
24 of August 2003

25 動物実験の結果から、粘液分泌細胞の過形成等をエンドポイントとして、慢性影響の REL (参照
26 暴露濃度) を 2ppb ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) としている。また、アクリロニトリルのヒト健康影響を評価する際
27 には発がん性の評価は不可欠であるとしているが、発がん性については議論されていない。

28
29 WHO 2002 Concise International Chemical Assessment Document: Acrylonitrile

30 ヒト健康影響については 1998 年 4 月までに入手したデータを評価。アクリロニトリルのリスク
31 評価に用いる有害性エンドポイントとして発がん性を選択。直接の証拠はないが発がん作用に遺
32 伝子への直接の影響が関与していると考えるのが妥当であり、他のメカニズムを示唆するデータ
33 は不十分であると判断。TC05 ($6.0 \text{ mg}/\text{m}^3$)を用い低用量への外挿を行いユニットリスク 8.3×10^{-3}
34 (mg/m^3)⁻¹を算出。確率論に基づく定量的リスク評価により、固定発生源周辺リスクを 10^{-5} より
35 高いとしている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

環境省 2003 アクリロニトリルに係る健康リスク評価について

中央環境審議会による、有害大気汚染物質優先取組物質に対する指針値を設定するための健康リスク評価。疫学的知見からはヒトに発がん性を示すという適切な証拠があるとはいえないとし、動物実験における慢性影響データを中心としたデータの総合的な評価から、労働者において健康悪影響が見られないと期待されるレベルとして 1 mg/m³を設定。不確実係数 500 を用いて環境中指針値 2 μg/m³を提案。

EU 2004 Risk Assessment of acrylonitrile

発がん性については、既存の疫学データとその限界、および動物実験データに基づき、現行の Category 2 carcinogen (Substances which should be regarded as if they are carcinogenic to human), R45 の分類とラベル表示が妥当であるとしている。しかし、IARC が発がん分類を 2A から 2B に引き下げたことを考慮に入れ、アクリロニトリルは実験動物における発がん物質ではあるがヒトに対するリスクは低いと判断。発がんメカニズムに関しては、非遺伝子障害性メカニズムの関与を示唆するデータもあるが、十分ではなく、現時点ではリスク評価の観点としては遺伝子障害性のメカニズムが関与しているとみなすのが妥当としている。

参考文献

- 化学物質評価研究機構編 (2002a) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)
- 環境省 (2003). アクリロニトリルに係る健康リスク評価について (案)
- 環境庁大気保全局(1995) 健康影響評価検討会有機塩素化物・炭化水素類評価作業小委員会報告ーアクリロニトリルの健康影響についてー
- (株) 重化学工業通信社 (2001). 化学品ハンドブック 2001. (株) 重化学工業通信社. 東京都.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2005). 化学物質の初期リスク評価書 アクリロニトリル.
http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/Acrylonitrile_20051129.pdf
- 有機合成化学協会編 (1985) 有機化学物辞典, 講談社, 東京 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)
- BASF (1996), Internal Report. Determination of biodegradability of Acrylonitrile in the Closed Bottle Test. BASF Laboratory of Microbiology, Project No.96/0439/23/1 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005より引用)
- California OEHHA (2001) Acrylonitrile in All Chronic Reference Exposure Levels Adopted by OEHHA as of August 2003, Air- Chronic RELs . (http://www.oehha.org/air/chronic_rels/pdf/acrylonitrile.pdf)
- Environmental Canada/Health Canada (2000) Priority Substances List Assessment Report, Acrylonitrile.
- EU, European Union Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report, Acrylonitrile.
- EuropeanCommission Joint Reseach Centre.
- Gangolli, S. (1999) The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Edition, The Royal Society ofChemistry, Cambrige. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005より引用)
- IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71 Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Part I, 43 - 108.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) ICSC, International Chemical Safety Cards,Geneva. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)
- Kincannon, D.F., Stover, E.L., Nicholas, V. and Medley, D. (1983) Removal mechanisms for toxic priority pollutants. Jour. Water Poll. Control Fed., **55**, 157-163 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)
- Ludzack, F.J., Schafer, R.B. and Bloomhuff, R.N. (1961) Experimental treatment of organic cyanides by conventional processes. Jour. Water Poll. Control Fed., **33**, 492-505. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)
- Lyman, W.J. et al (1982), Handbook of Chemical property estimation methds. Environmental behavior of organic compounds, McGraw-Hill, NY (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

1 Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ. (新エネルギー・
2 産業技術総合開発機構 2005からの引用)

3 NFPA, National Fire Protection Association (2002) Fire Protection Guide to Hazardous Materials, 13th ed.,
4 Quincy, MA. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

5 NICNAS (2000) Acrylonitrile, Priority existing chemical assessment report No.10.

6 NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library,
7 Gaithersburg, MD. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

8 SRC, Syracuse Research Corporation (2002) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
9 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

10 SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
11 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

12 SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse,
13 NY. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

14 SRC, Syracuse Research Corporation (2002) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (新エネルギー・
15 産業技術総合開発機構 2005からの引用)

16 Tabak, H.H., Quave, S.A., Mashni, C.I. and Barth, E.F., (1981) Biodegradability studies with organic
17 priority pollutant compounds, Jour. Water Poll. Control Fed. ,**53**, 1503-1518 (新エネルギー・産業
18 技術総合開発機構 2005からの引用)

19 TERA(1997) Acrylonitrile: Inhalation cancer risk assessment.

20 U.S.EPA (1983) Health assessment document for acrylonitrile. (Final report No. EPA-600/8-82-007F)

21 U.S. EPA (1998) Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health: Acrylonitrile.
22 (EPA-822-R-98-006)

23 U.S. NLM, National Library of Medicine (2002) HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD.
24 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

25 Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic chemicals, 4th ed., John Wiley &
26 Sons, Inc., New York, NY. (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

27 WHO (1983) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 28,
28 Acrylonitrile.

29 WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition, Geneva.

30 WHO(2002) Concise International Chemical Assessment Document 39, Acrylonitrile, Geneva.

31 Watson, H.M. (1993) A comparison of the effects of two methods of acclimation on aerobic (新エネルギー
32 ー・産業技術総合開発機構 2005からの引用)

33 biodegradability., Environ. Toxicol. Chem. **12**,2023-2030. (新エネルギー・産業技術総合開発機構
34 2005からの引用)

第 II 章 アクリロニトリルの発生源と排出量

1. はじめに

本章では、2002（平成 14）年度の全国におけるアクリロニトリルの環境排出量を推定する。また、第 III 章で行う全国における大気環境濃度分布推定に用いる約 5km 解像度の排出量分布を推定する。

2. 日本におけるアクリロニトリルの排出量

2.1 固定発生源

アクリロニトリルは、プロピレンとアンモニアと空気を原料とした 1 段気相反応（Sohio 法）により生産され、合成樹脂および合成繊維等の原料として使用される。その過程における環境中への排出が主要な発生源である。アクリロニトリル製造、及びそれを使用した製品として、アクリル繊維、ABS 樹脂（Acrylonitrile Butadiene Styrene Plastics：アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン・プラスチック）、NBR（Nitrile Butadiene Rubber：アクリロニトリル・ブタジエンゴム）を生産している工場などが含まれる。ここでは、アクリロニトリル製造プロセスおよびアクリロニトリルを使用した製品として ABS 樹脂の製造プロセスを例として示す。

図 II-1 は、アクリロニトリル製造プロセスのネガティブフローシート（佐伯康治 1979）である。吸収塔からの排ガスや排水等、系外への排出箇所はいくつかあるが、これらはほとんど焼却や回収などの対策が施されており、実際には環境中への排出はほとんど行われていない。従って実際のアクリロニトリル製造工場からの排出は、現状では工程内での排出はほとんど無く、貯蔵タンクからのものや定修時のものに限定されている。

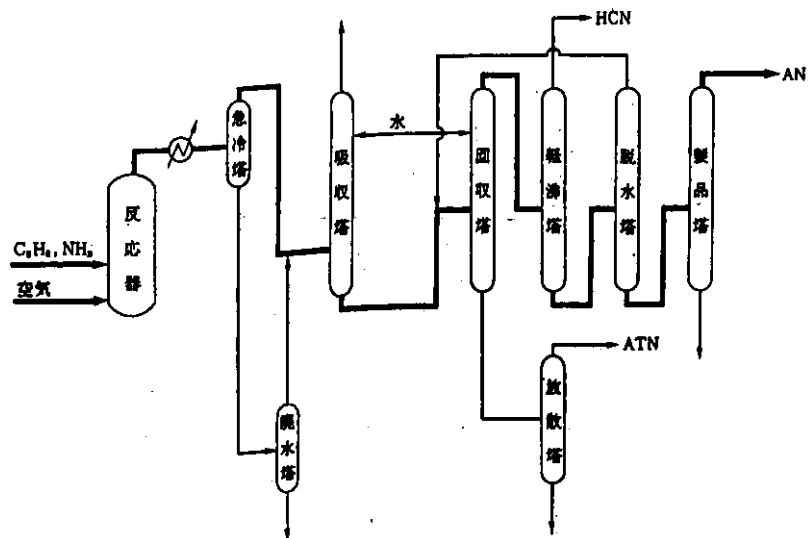


図 II-1 アクリロニトリル製造プロセスのネガティブフローシート (佐伯康治 1979)

現在の ABS 樹脂の基本製造プロセスは、乳化重合プロセスである。ポリブタジエンラテックスの存在下にアクリロニトリルとスチレンを共重合することにより、耐薬品性、高外観性を付与した耐衝撃性樹脂としての ABS 樹脂が得られる。図 II-2 は、ABS 樹脂の乳化重合プロセスのフローシート (石油学会 2001) である。このプロセスにおける排出箇所についても、ほとんど対策が施されている。しかしながら乾燥工程の排ガスについてはガス量が多くアクリロニトリル濃度も低いいため事実上対策不可能であり、従ってアクリロニトリルの排出源となっている。

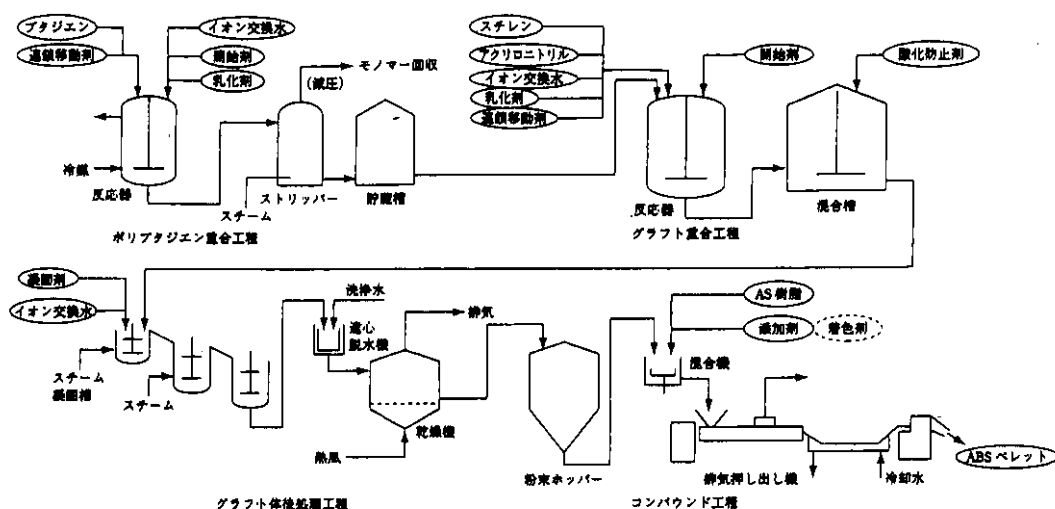


図 II-2 ABS 樹脂の乳化重合プロセスフローシート (石油学会 2001)

このほか、アクリロニトリルはアクリル繊維製造や NBR 製造のプロセス等で原料として用いられている。どのプロセスにおいても、ABS 樹脂の製造プロセスと同じく、対策の難しい乾燥工程における排ガス中に含まれるアクリロニトリルが環境中への主要な発生源となっていることが考えられる。

(社)日本化学工業協会の報告によれば、生産過程からのアクリロニトリルの合計年間排出量の推移は図 II-3 のとおりである((社)日本化学工業協会 2000, 2001, 2003)。アクリロニトリル排出量は、2002(平成 14)年度では 1995(平成 7)年度のおよそ 1/3 と、自主管理計画に基づき順調に減少している。2002(平成 14)年度の排出量 633 t/year のうち、39 t/year がアクリロニトリルの製造プラントからの排出であり、残りの 593 t/year はアクリロニトリルを使用して合成繊維や合成樹脂を生産するプラントからの排出である。このように、固定発生源からのアクリロニトリル排出は、アクリロニトリルの使用工程が大部分である。

2001(平成 13)年度および 2002(平成 14)年度における PRTR 集計結果の届出排出量も図 II-3 にあわせて示した。値は(社)日本化学工業協会の報告値よりも高いが、これは自主管理計画に参加していない企業の方であると推測される。この PRTR の値も、(社)日本化学工業協会の報告値と同様に、2001(平成 13)年度から 2002(平成 14)年度にかけて減少している。表 II-1 に示した業種別の事業所数を見ると、どの媒体への排出も化学工業が大部分を占めており、排出量も化学工業からのものが最も多い。

本評価書において、環境濃度評価を行うための基礎となる排出量については、平成 14 年度 PRTR 集計結果を採用することとした。ただし一部の事業所において、水域に排出していると届け出た排出量は、処理水の温度が高いために敷地から出る前に蒸発により全量が大気に移行しているということがヒアリングの結果明らかとなったため、その分については修正を行った。全排出量の変化は無い。

PRTR では届出外排出量が推計されている。2002(平成 14)年度の推計値は 13.653 t であり、そのうちの 8.4%が水域への排出である。これらの排出は全て化学工業に分類される事業所からのものである。推計方法は事業所数に排出係数を乗じるものである。排出係数は、化学工業の事業所については(社)日本化学工業協会による調査結果を用いており、信頼性は高いと考えられる。化学工業以外に高等教育機関も取り扱い事業所として考慮されているが、排出係数が低いために排出量の推計値は 0 kg とされている。高等教育機関における使用目的は、工業用途ではなく小規模な実験用途であることから、実際の排出量も無視できるほど小さいと考えられる。従って、届出外排出量推計値は化学工業の排出係数により決まっているが、前述のとおりこの排出係数の信頼性は高いと考えられるため、推計値の信頼性は高いと判断される。

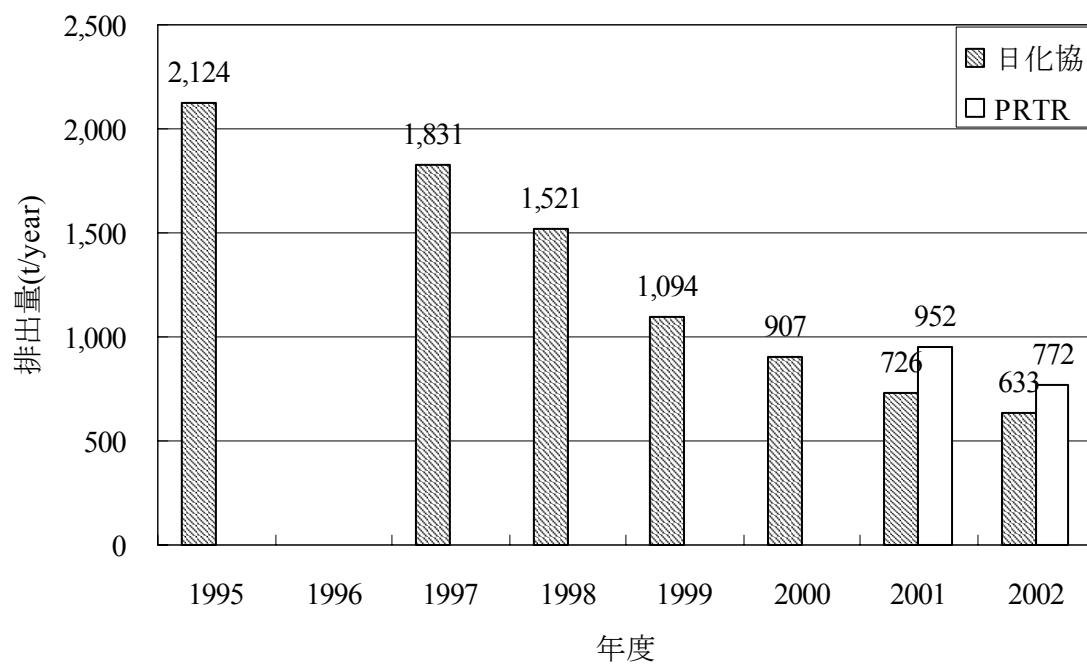


図 II-3 固定発生源からのアクリロニトリル年間排出量推移
 ((社)日本化学工業協会 2000, 2001, 2003, 平成 13, 14 年度 PRTR 集計結果)

2.2 移動発生源

移動発生源としては、自動車、船舶、航空機、鉄道及び特殊機械（産業機械、建設機械、農業機械）が考えられる。アクリロニトリルの排出量が測定されているのはこのうち自動車のみであり、それについても測定例は少ない。従って、移動発生源について精度の高い推計を行うことはできない。しかしながら、アクリロニトリルはガソリンや重油等の燃料中には含まれていないこと、自動車からの排出係数も他の物質と比較して小さいこと、後述の一般環境のモニタリング結果から環境濃度に大きな影響を与える面源の存在が示唆されないこと、及び一般環境と沿道におけるモニタリング結果の違いが小さいことから、自動車以外も含めた移動発生源からの排出量は、固定発生源からのものと比較して低いと考えられる。本推計では、アクリロニトリル排出量が測定されている、自動車からの排出量のみを推計した。

自動車からの THC（Total Hydro Carbon, 総炭化水素）排出過程には、走行時のテールパイプからの排出、始動時の排出（コールドスタート）、RL（ランニングロスー走行時の燃料タンクからの蒸発）、DBL（ダイアーナルブリージングロスー駐車時の燃料タンクからの蒸発）、HSL（ホットソークロスーエンジン停止時の排出）がある（（財）石油産業活性化センターJCAP 推進室 2002）。このうち、アクリロニトリルの排出量について情報があるのは、走行時のテールパイプからの排出のみであり、それ以外のものについては全く情報がない。

走行中の車両からのアクリロニトリルの排出は、他の VOC（Volatile Organic Carbon, 揮発性有機炭素）と同様、不完全燃焼時の燃焼生成である。触媒を装備した自動車では、不完全燃焼により生成した排ガス中のアクリロニトリルは触媒である程度分解が進むと考えられる。しかし触媒が作用しない段階、つまりコールドスタート時には触媒における分解が進まず、従って排出量が増加することが考えられるが、これについてはアクリロニトリルに関して全く情報が無く推計を行うことはできない。しかしながら後に示す走行時の排出量が少ないことから考えて、このコールドスタート時の排出量もそれほど大きなものであるとは考えられない。また VOC は蒸気圧が高いため、燃料タンクからの蒸発量も無視できない量となるが、アクリロニトリルの場合は燃料中には含まれていないため、このような蒸発による排出は無いと考えられる。また、エンジン停止時に、エンジンルーム内の温度が降下しないうちにエンジンルーム内壁に付着した物質が脱離して環境中に排出される（ホットソーク）。この排出量は VOC 全体では 1%とされており（（財）石油産業活性化センターJCAP 推進室 1999）、無視できると考えられる。以上の理由からここでは、排出量についての情報がある走行時の排出のみを推計の対象とした。

1 排出量の計算

2
3 排出量は、車種別・旅行速度別に推計された自動車走行量（台キロ）に車種別・旅行速度別排
4 出係数を乗じることにより推計した。

5
6 走行時の排出量 =
$$\sum_{\text{燃料, 車種, 旅行速度}} \text{排出係数}_{\text{燃料, 車種, 旅行速度}} \times \text{走行量}_{\text{燃料, 車種, 旅行速度}}$$

7
8 ここで、燃料は2種類（ガソリン、軽油）、車種は8車種（二輪車、軽乗用車、乗用車、軽貨物
9 車、小型貨物車、貨客車、普通貨物車、バス、特殊車）、旅行速度は7区分である。しかしながら、
10 後述するとおり排出係数についてのデータが少ないため、実際には複数の車種、旅行速度につい
11 て同一の値を用いた。

12 排出係数の推定

13
14
15 全国の市町村を対象に、平成13年度PRTR推計結果の市町村別の走行量（地域別PRTR非点源
16 排出量推計マニュアル資料5自動車及び二輪車に係わる市区町村別の走行量データ（環境省
17 2003））、各車種のガソリン車走行量比率（経済産業省、環境省2003）及び排出係数を用いて上記
18 の式により推計を行い、市町村別の排出量を求めた。

19
20 走行による全国排出量の合計は、130 t/yearとなった。これは、全発生源の13%程度である。ア
21 クリロニトリルの排出係数の測定例はほとんどなく、限られたデータからの推計であり、ここで
22 推計した排出量是不確実性が高いものであることに留意する必要がある。

23
24 現在のところ、アクリロニトリルの自動車からの排出係数の測定データは少ない。これは、当
25 該物質が未規制物質であることに加え、測定法が確立されていないためである。

26
27 表II-1に東京都の測定データを示す。ガソリン乗用車およびディーゼル普通貨物車の二台のみ
28 の測定である。速度別の測定結果は、東京都実走行パターンのNo.2（平均車速8.4 km/h）のみ高
29 い結果となっているが、No.5（平均車速17.9 km/h）およびNo.10（平均車速44.4 km/h）の結果は
30 差が無いことから、排出量の旅行速度依存性については考慮する必要はないといえる。

表 II-1 東京都によるアクリロニトリル排出係数測定結果（吉野ら 1999）

単位：mg/台/km

総排気量 (cc)	車両総重 量(kg)	等価慣性 重量(kg)	車種	エンジン 形式	規制年次	東京都実走行パターン		
						No.2	No.5	No.10
2,987	1,530	1,750	乗用	ガソリン	S53	0.3	0.1	0.1
17,990	10,020	15,030	普通貨物	ディーゼル	H6	1.6	0.3	0.3

以上から、走行時のアクリロニトリルの排出係数は、旅行速度及び燃料種別によらず、乗用車については一律 0.1 mg/台/km、バス、貨物車、特殊車については一律 0.3 mg/台/km とした。なお、二輪車からの排出については推計に加えなかった。

2.3 その他の発生源からの排出

以下の発生源は、発生源としての可能性は考えられるが、広域モデルに入力するための発生源としては加えなかった。その理由は、推計するのに十分な基礎データが得られず、モデルに入力するに足る精度での推計が困難であったためである。しかしながら、後述するようにこれまでに推計した発生源を広域モデルに入力し計算した濃度と実測値との比較から、以下の排出量は暴露濃度に大きな影響を及ぼさないと考えられる。ここにその概要のみを示すことにする。

(1) 燃焼による排出

自動車やタバコからアクリロニトリルが排出されることを考えると、アクリロニトリルが不完全燃焼により生成されることは容易に予想できる。ボイラー等の燃焼発生源からの排出については現在のところ報告はなく、海外でも推計された例はない。従ってアクリロニトリルの排出量を推計することはできない。しかしながら、自動車の走行時の排出係数が他の VOC と比較して小さいこと、及び後述の一般環境のモニタリング結果から環境濃度に大きな影響を与える面源の存在が示唆されないことを考えると、燃焼発生源からの排出量は小さいものと考えられる。

(2) 喫煙による排出

喫煙時にアクリロニトリルが生成すると報告されている。平成 14 年度 PRTR 集計結果では、国内における年間排出量は 30 t と推計されている。推計方法は、全国のたばこの年間消費量に排出係数を乗じるものである。排出係数は国際喫煙モードにおける物質別の値を用いている。アクリロニトリルの排出係数については、米国での測定結果 (ARB 1998 内でまとめられている Daisey et al. 1998 による報告値) とおおよそ同程度の値である。従って、PRTR で推計されている排出量は、妥当な値であると考えられる。

(3) アクリロニトリルを使用した製品からの排出

アクリロニトリルを使用した製品中には、未反応のアクリロニトリルが少量存在し、これが脱離することによりアクリロニトリルが環境中に放出される。

合成樹脂製品：AS、ABS 樹脂の 2001 (平成 13) 年の生産量 (AS : 122,376 t, ABS : 462,924 t)、輸出量 (AS : 38,455 t, ABS : 188,859 t)、輸入量 (AS : 1,085 t, ABS : 15,777 t) から国内消費をそれぞれ AS : 85,006 t, ABS : 289,842 t (経済産業省 2002) とし、製品中の未反応アクリロニトリルモノマー残存量を 100 mg/kg (文献値 : 1.7 - 141 mg/kg (EU 2004)) とすると、製品からの排

1 出量は（1年間で全量が揮発と仮定）37 t/year となる。

2
3 合成繊維製品：2001 年度アクリル繊維生産量は 411,000 t（化学繊維短繊維，紡績糸），製品中の
4 未反応アクリロニトリルモノマー残存量を 1 mg/kg（EU 2004）とすると，製品からの排出量は（1
5 年間で全量が揮発と仮定）0.4 t/year となる。

6
7 以上より，製品からの年間排出量は 37.4 t と推計された。ここで推計を行った製品は，アクリ
8 ロニトリルを用いた全製品の中の一部であるが，アクリロニトリルの室内濃度と室外濃度との差
9 は，後述するとおりほとんど見られない。室内にこれだけの発生源が存在すると仮定すると，室
10 内濃度は明らかに高くなるはずである。例えば先述のたばこからの年間排出量は全国で 30 t と推
11 計されており，ここで推計した製品からの排出量よりも小さいが，喫煙家屋と非喫煙家屋との濃
12 度差は後述するとおり明らかである。従って，37.4 t という排出量は明らかに過大推計である。

2.4 全国の排出量推計結果

アクリロニトリルは、アクリロニトリルを原料とした製品生産工程などの固定発生源からの排出が主である。移動発生源などからの不完全燃焼による排出については、全体からすると極めて少量であり、推計例はない。また、アクリロニトリルの自然発生源は無い（EU 2004）。

表 II-2 に、我が国におけるアクリロニトリル発生源種類別排出量推計値を示す。このうち、固定発生源からの排出量、および家庭からの排出量は、化学物質排出把握管理促進法に基づく平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果（以後平成 14 年度 PRTR 集計結果）および平成 14 年度 PRTR 非点源排出量推計結果によるものである。固定発生源からの排出量には、対象業種届出および対象業種届出外が含まれる。また、家庭からの排出量として、タバコからの排出量のみが推計されている。これ以外の排出量は、独自の推計の結果である。全排出量は、982 t/year と推計され、そのうち固定発生源が 80 %、移動発生源が 13 %となった。排出媒体別に見ると、アクリロニトリルは特に大気への排出が主であり、水系への排出は少なく、下水道への移動はほとんど無い。

大気への排出量で見ると、化学工業が最も多く、繊維工業、プラスチック製品製造業、および倉庫業からの排出量も多い。水系への排出量は、化学工業が最も多く、繊維工業がそれに次いでいる。

移動発生源として自動車の走行時の排出量を推計したが、アクリロニトリルに関しては排出係数の測定例がほとんど無く、ここで推計した値の不確実性は大きい。またコールドスタート時の排出や二輪車、特殊機械等の他の移動発生源からの排出については、データが無いため推計対象とはしなかった。従って移動発生源からの排出量の推計値については過小評価となっていると考えられるが、走行時の排出量が固定発生源からの排出量と比較しておよそ 6 分の 1 程度であり、またアクリロニトリルは移動発生源の燃料中には含まれていないということから、ここで推計しなかった他の移動発生源からの排出量が高いとは考えられない。移動発生源から排出され、しかも燃料中には含まれていないという他の物質として、例えば 1,3-ブタジエンが挙げられるが、平成 14 年度 PRTR 非点源排出量推計結果によれば、移動発生源全体の排出量はおよそ 4,270 t/year であり、そのうち自動車の走行によるものは 2,479 t/year で、移動発生源全体のおよそ 6 割を占めている。このことから考えれば、データが無いため推計できなかった他の移動発生源からのアクリロニトリル排出量は、ここで推計した自動車の走行時のアクリロニトリル排出量（130 t/year）から考えると 100 t/year 程度であると予想され、また面的な発生源であることも考慮すると、この程度の過小評価は全体的な評価には大きな影響を与えないと考えられる。

製品からの排出量については過大に推計したものであり、最大でもこの程度という意味を含めた数字である。製品からの排出は、アクリロニトリルを使用した製品の性格上、ほとんど室内におけるものであると考えられる。この推計値はタバコからの排出量と同程度であるが、仮にこれだけの量が実際に室内において排出されているとすると、タバコと同様に室内濃度に明らかな影響を及ぼすはずであるが、後述するように非喫煙家屋の室内濃度と外気濃度との差は小さく、タバコの影響のような明らかな違いは見られない。従って、実際の製品からの排出量はここで推計したものよりもはるかに小さいと考えられる。

表 II-2(1) 全国の発生源種類別アクリロニトリル排出量推計結果 全排出・移動量
(2002 (平成 14) 年度)

アクリロニトリル2002 (平成14) 年度		全体
	排出量(t/year)	排出量比率(%)
固定発生源	785	80
対象業種届出(PRTR(一部修正))	772	79
対象業種届出外(PRTR)	14	1
移動発生源	130	13
自動車	130	13
その他	67	7
家庭(PRTR)	30	3
製品	37	4
合計	982	100

表 II-2(2) 全国の発生源種別アクリロニトリル排出量推計結果 大気排出量
(2002 (平成 14) 年度)

アクリロニトリル2002 (平成14) 年度		大気排出	
		事業所数	排出量(t/year) 排出量比率(%)
固定発生源		759	79
対象業種届出		747	78
化学工業	109	628	66
繊維工業	1	82	9
プラスチック製品製造業	4	20	2
倉庫業	2	17	2
その他の製造業	1	0.4	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	1	0.1	0
医薬品製造業	1	0.06	0
対象業種届出外		12	1
移動発生源		130	14
自動車		130	14
走行		130	14
その他		67	7
家庭		30	3
たばこ		30	3
製品		37	4
合成樹脂		37	4
合成繊維		0.4	0
合計		956	100

表 II-2(3) 全国の発生源種別アクリロニトリル排出量推計結果 公共用水域排出量
(2002 (平成 14) 年度)

アクリロニトリル2002 (平成14) 年度		公共用水域排出	
		事業所数	排出量(t/year) 排出量比率(%)
固定発生源		26	100
対象業種届出		25	96
化学工業	24	19	73
繊維工業	1	6	23
医薬品製造業	1	0.01	0
対象業種届出外		1.15	4
合計		26	100

1 表 II-2(4) 全国の発生源種類別アクリロニトリル排出量推計結果 下水道移動量
 2 (2002 (平成 14) 年度)

アクリロニトリル2002 (平成14) 年度		下水道移動	
	事業所数	排出量(t/year)	排出量比率(%)
固定発生源		0.02	100
対象業種届出		0.02	100
化学工業	4	0.02	100
合計		0.02	100

2.5 諸外国の推計との比較

表 II-3 に、アメリカにおけるアクリロニトリル排出量推計結果を示す。EPA では固定発生源のみを推計している。表 II-2 と比較して、固定発生源からの排出量はおよそ 5 倍である。しかしながら我が国においても自主管理計画が開始される以前は 2,000 t/year 程度排出されていたことを考えると、EPA で推計が行われた当時は我が国においても同程度の排出量であったのではないかと推測される。また、アクリロニトリル製造工程からの排出量が多いことがわかる。現在の我が国では、前述のとおりアクリロニトリル製造プラントはクローズド化が進んでおりほとんど排出が無いことと対照的である。

表 II-3 アメリカにおけるアクリロニトリル排出量 (U.S.EPA 1983)

		Tons (Mg)	Percent
Production facility	Monomer	802	20.8
	ABS-SAN resin	1,424	36.9
	Acrylic and modacrylic fiber	1,276	33.1
	Nitrile elastomer	295	7.7
	Adiponitrile	59.0	1.5
Total		3,856	100

表 II-4 に、EU におけるアクリロニトリル排出量推計結果を示す。EU の推計値は、表 II-2 と比較すると、移動発生源からの排出を除きほぼ同等である。本推計における我が国の自動車からの排出量については走行時のもののみであり、それについても詳細な推計ではないが、EU の自動車保有台数が我が国のおよそ 3 倍であることを考えても、本推計と EU における推計値との違いは大きい。

以上から、本推計におけるアクリロニトリル排出量は、固定発生源についてはアメリカのものよりも低く、EU のものと同程度であり、また移動発生源については EU のものよりも低い。従って合計排出量はどちらの推計値よりも低い値となっている。

1

表 II-4 EU 全排出量(EU 2004)

		Emission (t/year)
Point source	wastewater	43
	air	900
Vehicle exhaust emissions	air	900 – 2,300
Cigarette smoke	air	10
Polymers (residual monomer)	air	100
Total	wastewater	43
	air	1,910 – 3,310
	Total	1,953 – 3,353

2

3

3. 全国における発生源別排出量グリッド推計

次章で行う拡散モデルを用いたシミュレーションの入力のために、排出量を 5 km メッシュのグリッドに配分した。ここで推計対象とした発生源は、固定発生源、自動車である。表 II-2 から、これらの発生源の合計は全体の約 93%を占めており、また大規模な固定発生源を全て含んでいることから、一般環境の濃度や固定発生源周辺の高濃度となる地域の濃度を評価するのには十分であると判断される。それ以外の発生源については、先述のとおり環境濃度にほとんど寄与しないこと、及び推計するのに十分な基礎データが得られずモデルに入力するに足る精度での推計が困難であったから、推計対象から除外した。

全国におけるアクリロニトリル排出量の 5 km メッシュ推計結果を図 II-4 に示す。固定発生源の存在するメッシュからのアクリロニトリル排出量は、その他のメッシュと比較して遥かに高い値となっている。その他のメッシュはほぼすべてが自動車によるものであり、走行量の多い都心部などの人口密集地での排出量が高く、そこから離れるに従い排出量が小さくなる。

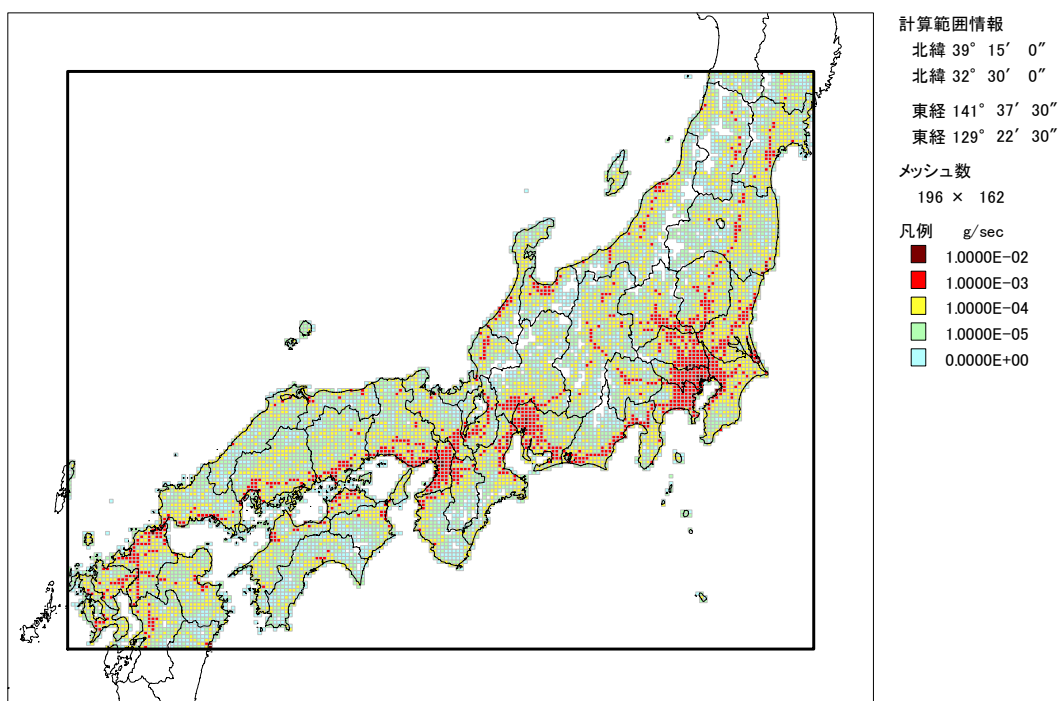
以下、発生源種類別に推計手法と結果について述べる。前節で述べた排出量推計と重複する部分は省き、ここではシミュレーションに用いられるグリッドデータ作成固有のデータ及び手続きについて述べる。

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002全発生源”



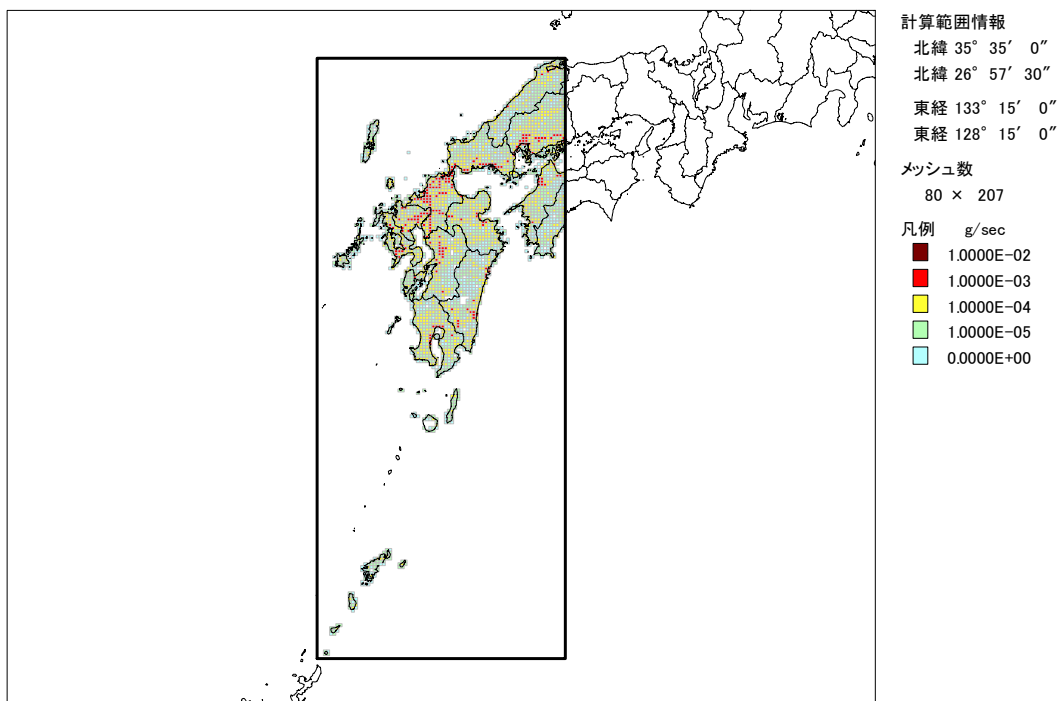
1
 2 図 II-4(1) 全国におけるアクリロニトリル排出量分布推計結果（全発生源）（2002（平成 14）年度）
 3

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002全発生源”



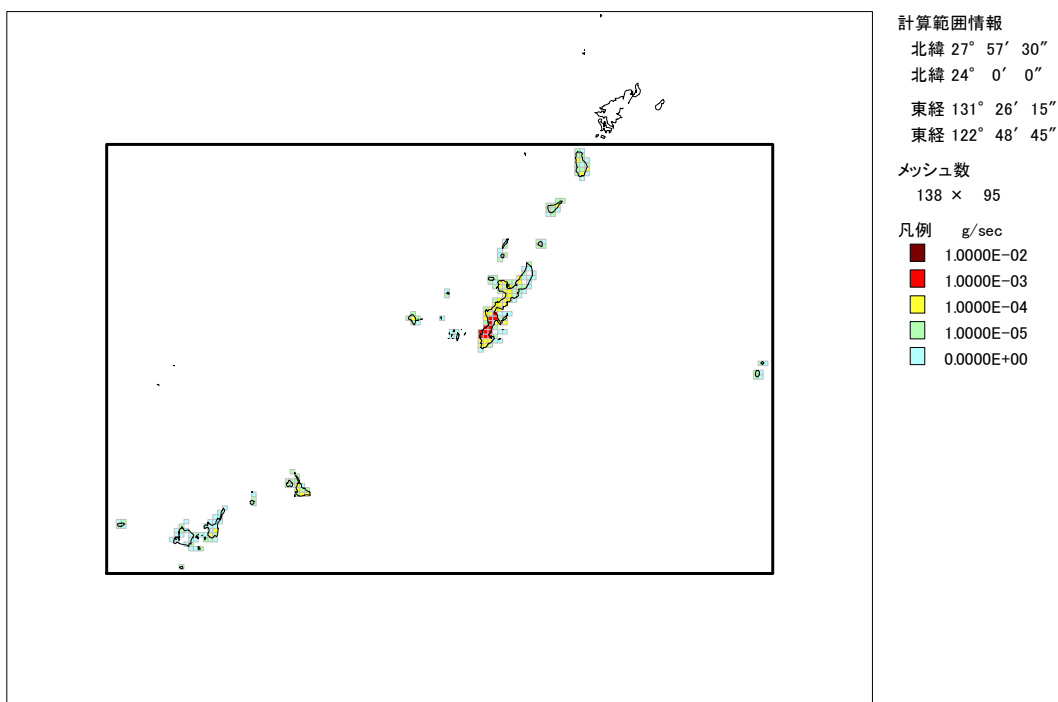
4
 5 図 II-4(2) 全国におけるアクリロニトリル排出量分布推計結果（全発生源）（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002全発生源”



1
 2 図 II-4(3) 全国におけるアクリロニトリル排出量分布推計結果（全発生源）（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002全発生源”



3
 4 図 II-4(4) 全国におけるアクリロニトリル排出量分布推計結果（全発生源）（2002（平成 14）年度）
 5

3.1 固定発生源（届出事業所）

固定発生源のうち、排出量が届け出られている事業所からの排出量は、平成 14 年度 PRTR 集計結果で排出が報告されている事業所について、事業所の位置（緯度・経度）を調査し、グリッド排出量データを作成した。ここでは、大気への放出として届け出られている排出量を使用した。

2002（平成 14）年度における固定発生源からのアクリロニトリル排出量推計結果を図 II-5 に示す。数の限られた特定の工場からの排出であるため、該当するメッシュ数は少ない。しかし該当のメッシュにおいては、メッシュあたりの排出量は極めて大きい。

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
“2002固定”

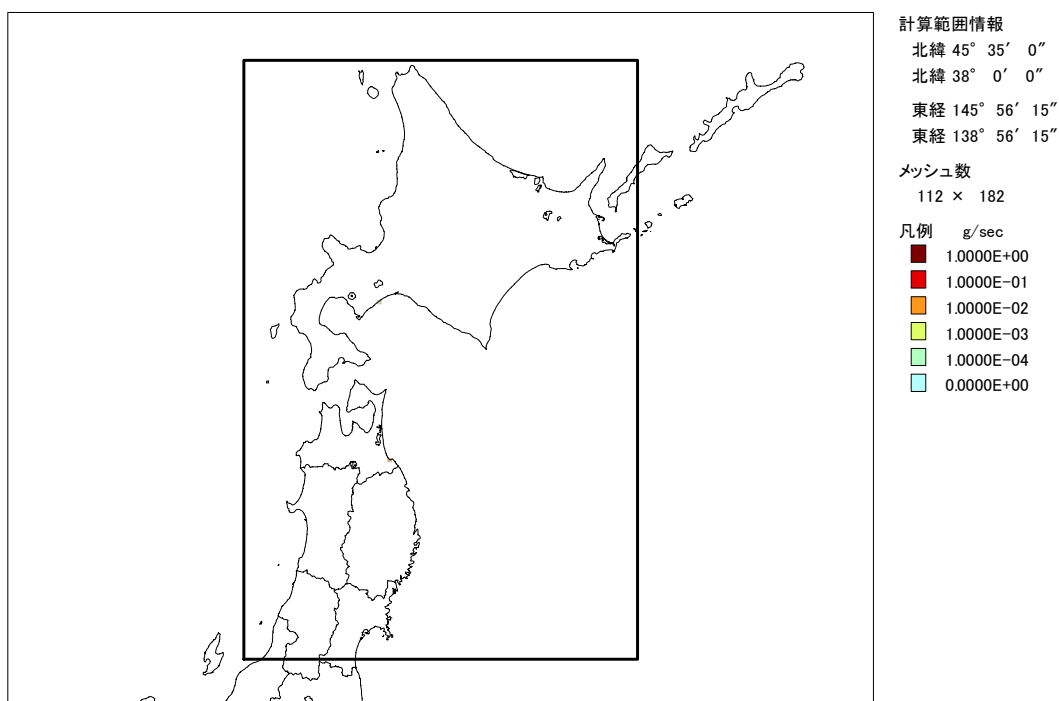


図 II-5(1) 固定発生源からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002固定”

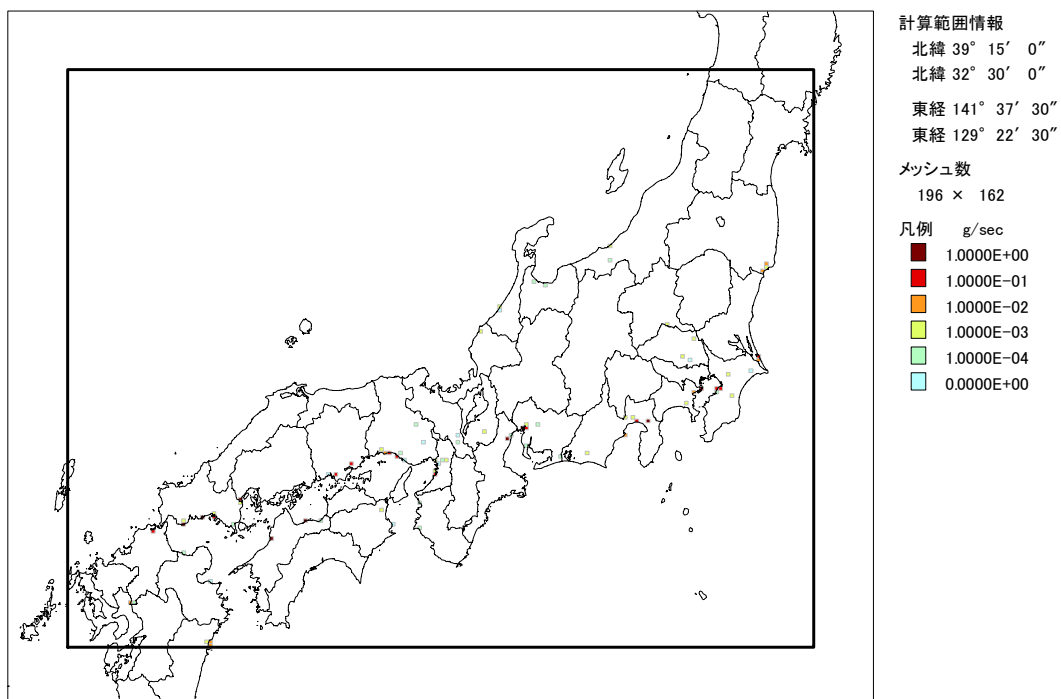


図 II-5(2) 固定発生源からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

3.2 固定発生源（届出外事業所）

固定発生源のうち、届出外事業所からの排出量は、平成 14 年度 PRTR 集計結果の排出量推計結果の都道府県別排出量を、事業所数（化学工業）を用いて 5 km メッシュに配分し、グリッド排出量データを作成した。ここでは、大気への放出として推計されている排出量を使用した。

2002（平成 14）年度における固定発生源（届出外事業所）からのアクリロニトリル排出量推計結果を図 II-6 に示す。メッシュあたりの排出量は小さい。

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
“2002すそ切”

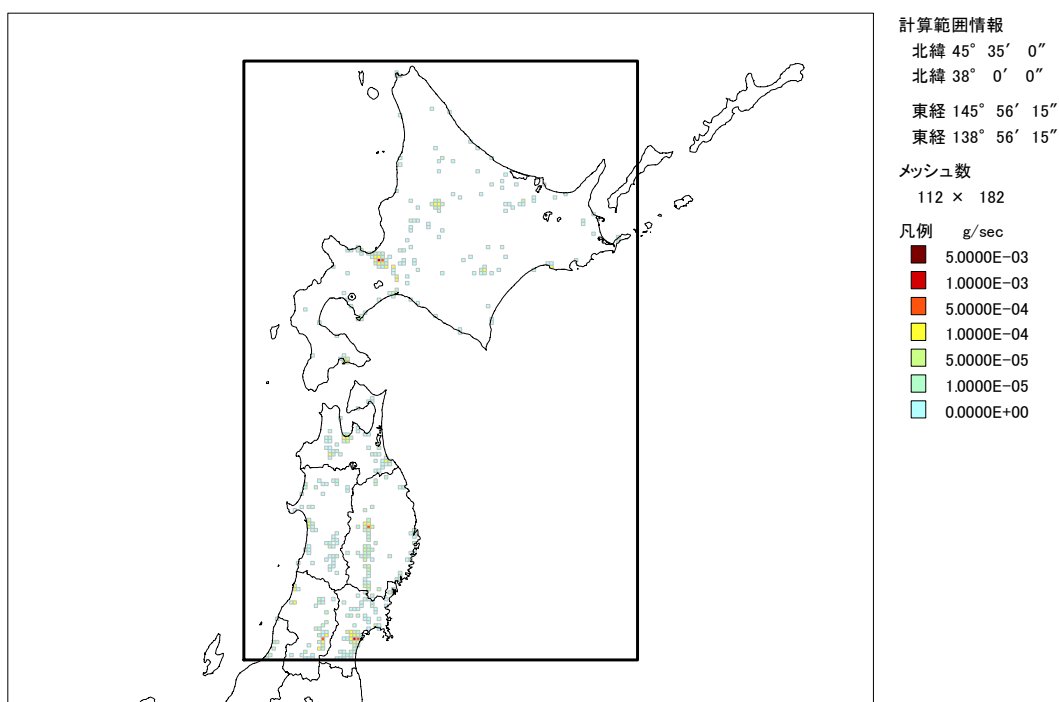


図 II-6(1) 届出外事業所からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002すそ切”

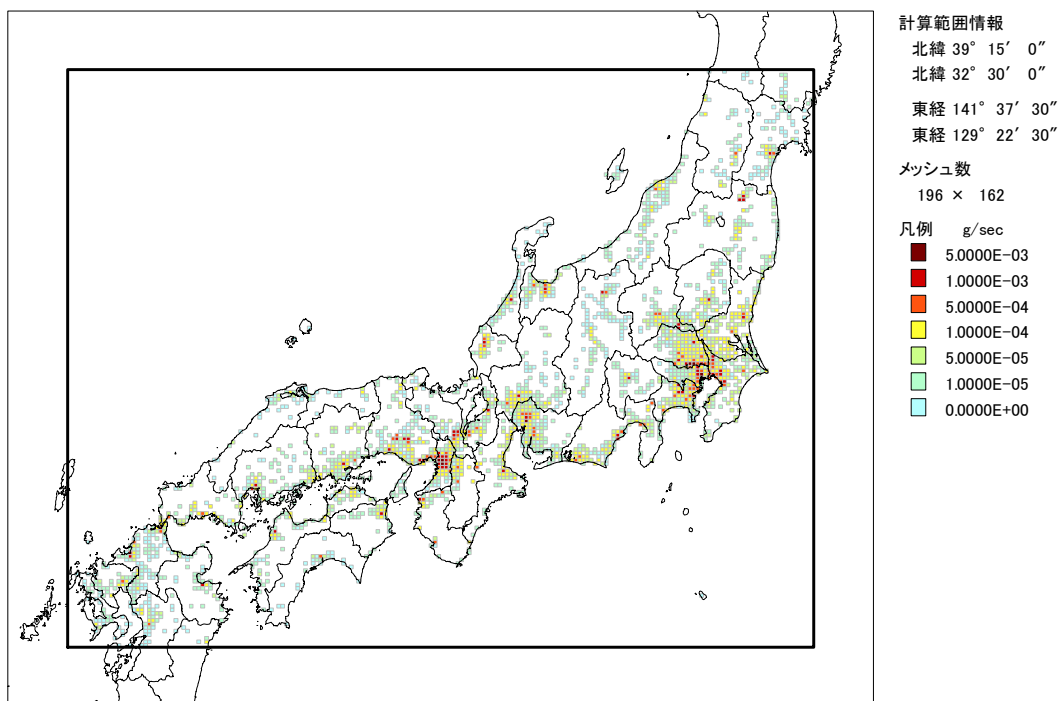


図 II-6(2) 届出外事業所からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002すそ切”

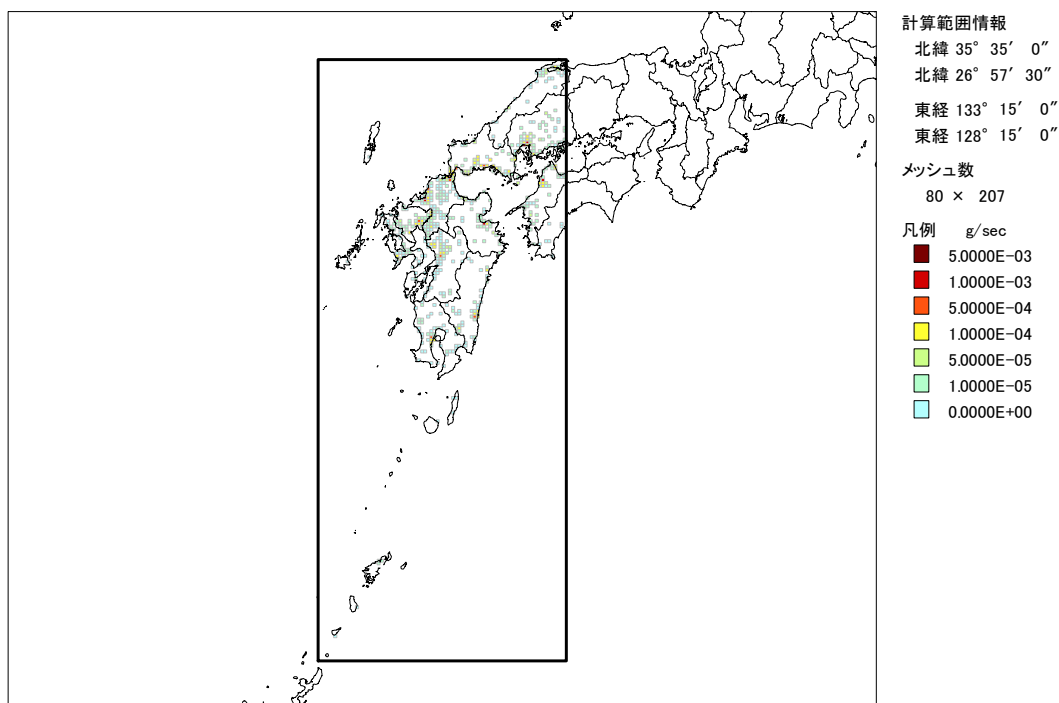


図 II-6(3) 届出外事業所からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002すそ切”

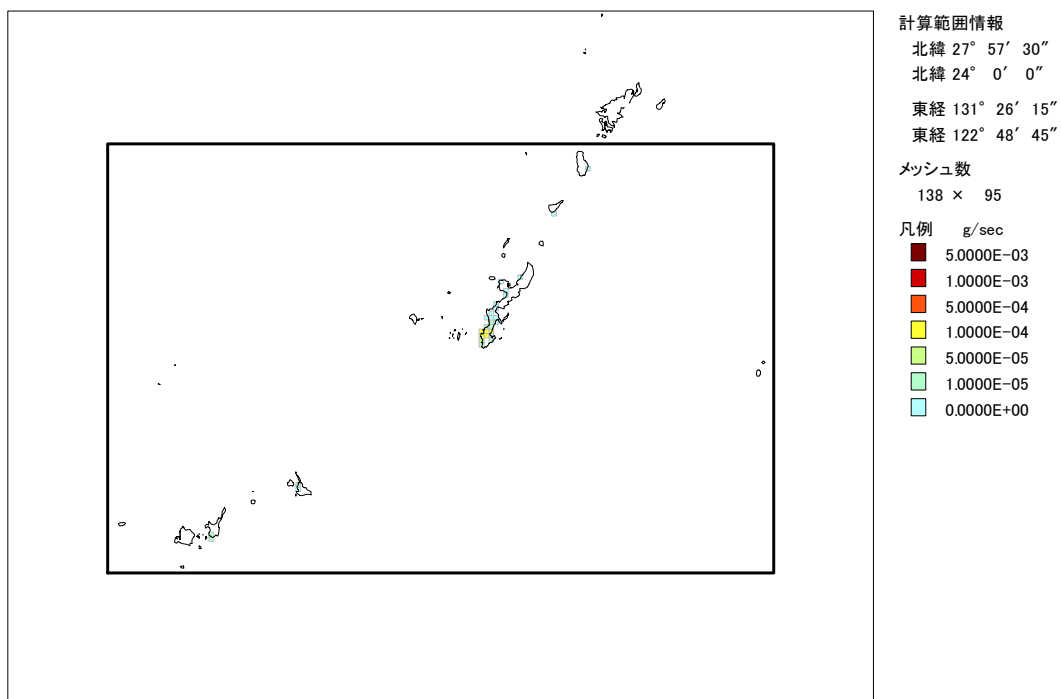


図 II-6(4) 届出外事業所からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

3.3 移動発生源

移動発生源としては、前述のとおり自動車の走行時のアクリロニトリル排出量のみを推計した（ただし二輪車は含んでいない）。まず、全国の市区町村を対象に、平成 13 年度 PRTR 推計結果の車種別・市区町村別・旅行速度別の走行量（地域別 PRTR 非点源排出量推計マニュアル資料 5 自動車及び二輪車に係わる市区町村別の走行量データ（環境省 2003））および各車種のガソリン車走行量比率（経済産業省、環境省 2003）を用いて推計を行い、車種別・市区町村別の排出量を求めた。そして、市区町村別に推計した排出量を、平成 11 年度地域別・車種別道路交通センサスカバー率（表 II-5（経済産業省、環境省 2003））を用いて幹線道路と細街路の排出量に分けた。幹線道路からの排出量は、幹線道路面積により、市区町村別排出量を各グリッドに配分した。その際、幹線道路面積が 0 である市区町村の幹線道路からの排出量は、同じ市区町村の細街路からの排出量に加えた。細街路からの排出量は、昼間人口と夜間人口の平均を用いて、各グリッドに配分した。

グリッド毎に推計した排出量を図 II-7 に示す。自動車交通量が多い都市部、特に東京、大阪、名古屋の排出量が高く、都市部から離れるに従い排出量が小さくなっている。

表 II-5 平成 11 年度地域別・車種別道路交通センサスカバー率（経済産業省、環境省 2003）

ブロック 番号	都道府県	幹線道路のカバー率					
		乗用車類			貨物車類		
		軽乗用車	乗用車	バス	軽貨物車	小型貨物車	普通貨物車
1	北海道・青森・岩手・宮城・福島・秋田・山形・新潟・長野	70.0%	71.8%	99.9%	58.5%	86.8%	100.4%
2	茨城・栃木・群馬・埼玉・千葉・東京・神奈川・山梨	59.7%	57.2%	81.3%	44.6%	76.1%	96.2%
3	富山・石川・福井・岐阜・静岡・愛知・三重	67.9%	60.4%	90.5%	51.3%	77.7%	103.2%
4	滋賀・京都・大阪・兵庫・奈良・和歌山	76.3%	62.6%	87.8%	49.9%	76.1%	97.6%
5	鳥取・島根・岡山・広島・山口・徳島・香川・愛媛・高知	80.8%	77.8%	96.5%	65.4%	85.0%	91.0%
6	福岡・佐賀・長崎・熊本・大分・宮崎・鹿児島・沖縄	70.3%	68.4%	86.8%	57.8%	71.3%	75.4%
	全国合計	70.4%	64.3%	90.0%	54.4%	78.8%	95.7%

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002自動車合計”



図 II-7(1) 走行車両からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002自動車合計”

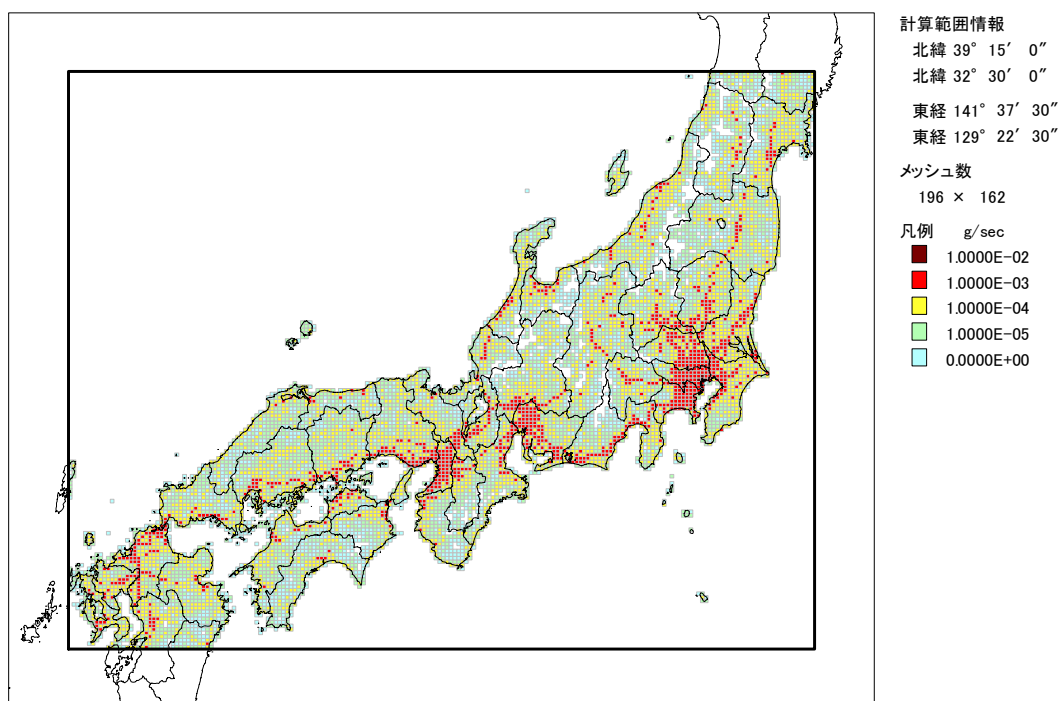


図 II-7(2) 走行車両からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002自動車合計”

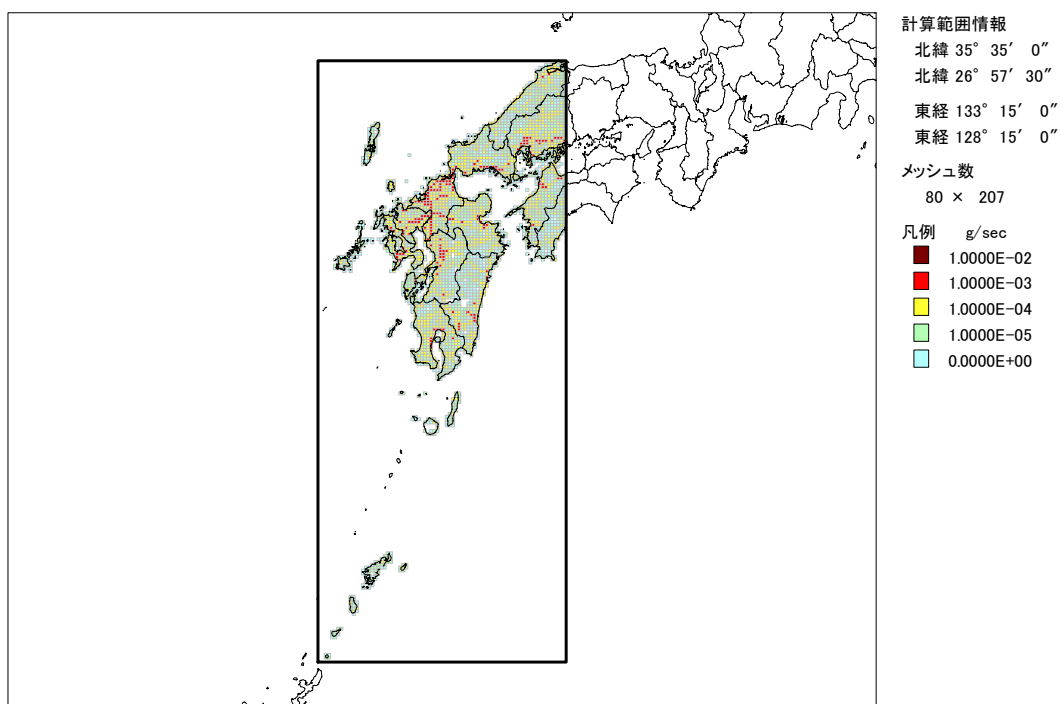


図 II-7(3) 走行車両からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

グリッド排出量（アクリロニトリル） 時間帯： 日平均
 “2002自動車合計”

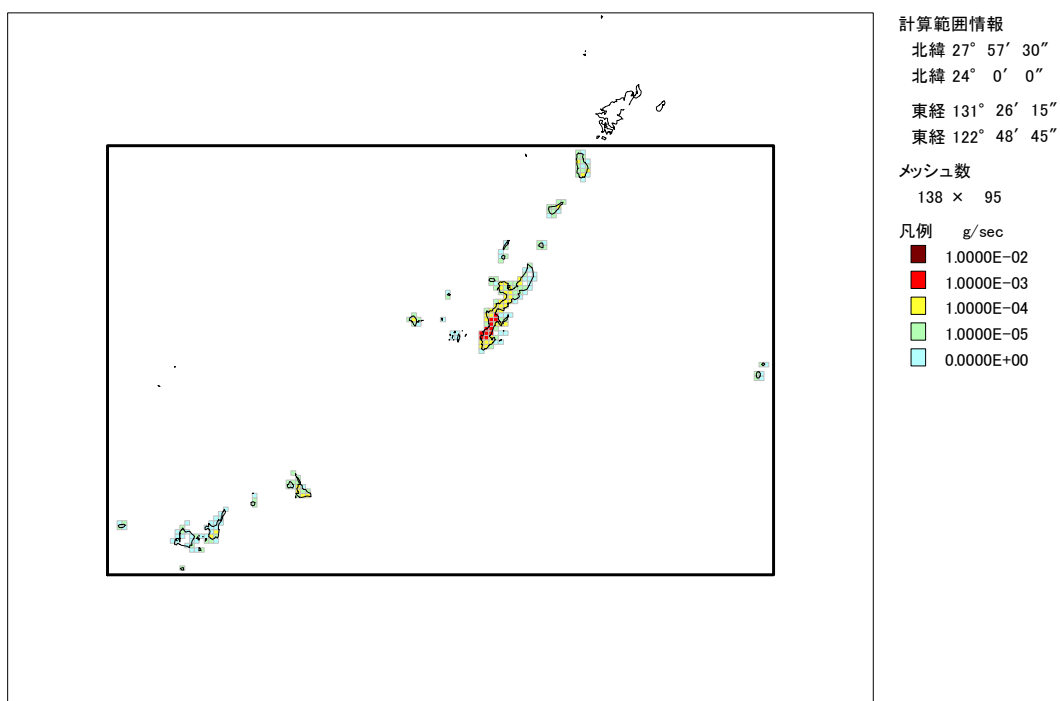


図 II-7(4) 走行車両からのアクリロニトリル排出量推計結果（2002（平成 14）年度）

4. まとめ

アクリロニトリルの発生源は、主として生産・加工工程の固定発生源である。それ以外には、炭化水素類の不完全燃焼により、自動車などの移動発生源から排出されと考えられる。本調査の推計では、我が国におけるアクリロニトリルの全排出量は 982 t/year と推計され、そのうち固定発生源が 80 % であった。固定発生源では、アクリロニトリル生産に伴う排出は全体から見ると比較的少なく、大部分は ABS 樹脂等のアクリロニトリルを原料とした製品生産の工程からの排出である。その他の発生源は、自動車が 130 t/year、タバコ等が 67 t/year であった。これらの発生源をもとに計算した大気中濃度と実測値との比較は後の第 III 章で示すが、そこでは固定発生源周辺では比較的良い一致が得られたが、一般環境においては計算値が過小評価となった。このことより、固定発生源からの排出量については、PRTR の届出排出量をもとにしているが、比較的推計精度が良いと考えられる。一方、一般環境においては、面的な発生源からの排出量の推計値が過小であることが示唆されたが、一般環境におけるアクリロニトリル濃度は低く、濃度の過小評価は絶対値としては小さいことから、推計全体に大きな影響は与えないと考えられる。

1 参考文献

- 2
- 3 環境省 (2003). 地域別 PRTR 非点源排出量推計マニュアル, <http://www.prtr-info.jp/>
- 4 経済産業省 (2002). 化学工業統計年報 (平成 13) . 経済産業調査会.
- 5 経済産業省, 環境省 (2003). 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細,
- 6 <http://www.prtr-info.jp/>
- 7 佐伯康治 (1979). 化学プロセスのクローズドシステム. 工業調査会.
- 8 石油学会 (2001). 石油化学プロセス. 講談社サイエンティフィック.
- 9 (財) 石油産業活性化センターJCAP 推進室 (1999). JCAP 技術報告書 大気モデル(2) 自動車排出
- 10 ガス推計モデルの開発.
- 11 (財) 石油産業活性化センターJCAP 推進室 (2002). JCAP 技術報告書 大気モデル技術報告書(1).
- 12 (社) 日本化学工業協会 (2000). レスポンシブル・ケアに基づくリスク管理計画について 有害
- 13 大気汚染物質自主管理計画のフォローアップ結果.
- 14 (社) 日本化学工業協会 (2001). 有害大気汚染物質自主管理計画 自主管理計画 (第 1 期) のフ
- 15 ォローアップ結果と自主管理計画 (第 2 期) の内容について.
- 16 (社) 日本化学工業協会 (2003). 有害大気汚染物質自主管理計画 (第 2 期・平成 14 年度) フォ
- 17 ローアップ報告書.
- 18 吉野昇, 泉川碩雄, 星純也, 北村清明, 若林明子, 辰市祐久, 早福正孝, 古明地哲人, 佐々木裕子,
- 19 横田久司, 岩崎好陽 (1999). 自動車からの微量化学物質の排出状況と環境濃度への影響につ
- 20 いて 自動車排出ガスに係る化学物質総合調査結果. 東京都環境科学研究所年報
- 21 1998:141-152.
- 22 ARB (Air Resources Board of the California Environmental Protection Agency) (1998).
- 23 Assessing exposure to air toxicants from environmental tobacco smoke. Final report,
- 24 contract no. 94-344. Sacramento, California.
- 25 Daisey, J.M., Mahanama, K.R.R., and Hodgson, A. T. (1998). Toxic volatile organic compounds in
- 26 simulated environmental tobacco smoke: Emission factors for exposure assessment. J.
- 27 Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 8: 313-334. (ARB 1998 からの引用)
- 28 EU, European Union Bureau (2004) European Union Risk Assessment Report, Acrylonitrile.
- 29 European Commission Joint Research Centre.
- 30 U.S.EPA (1983) Health assessment document for acrylonitrile. (Final report No. EPA-600/8-82-007F)

第 III 章 アクリロニトリルの環境中濃度

1. はじめに

本章では、アクリロニトリルの環境中濃度について評価する。ヒトへの主要な暴露媒体である大気中の濃度分布についての評価を中心とする。大気中濃度のモニタリングデータを参照し、実測値から得られる濃度分布に関して検討する。また、濃度分布の推計には、広域は AIST-ADMER モデル、発生源となる事業所周辺 10 地域（市原、川崎、駿東、四日市、堺、大竹、宇部、防府、新居浜、伊予）は METI-LIS モデルをそれぞれ用い、濃度分布について検討する。その他、室内大気中濃度の実測値、水域での濃度実測値についても紹介する。

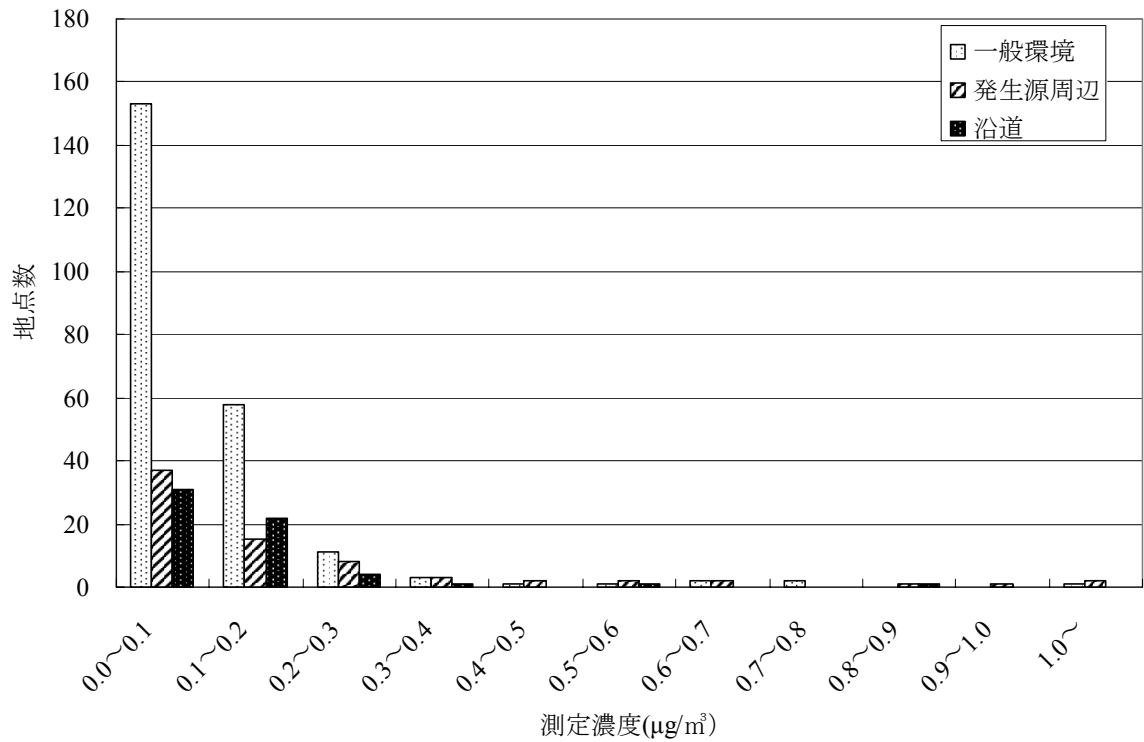
2. 大気中濃度

2.1 地方公共団体によるアクリロニトリルモニタリング結果

平成 9 年度から環境省及び地方公共団体では有害大気汚染物質の大気環境モニタリング調査（環境省 1998 - 2001, 2002a, 2003）を行っている。アクリロニトリルの測定地点は、2002（平成 14）年度において全国で 365 地点である。このうち、月 1 回以上の頻度で 1 年間にわたって測定したのは 307 地点であった。

2002（平成 14）年度におけるアクリロニトリルの測定結果の分布を図 III-1 に示す。平均値は、一般環境では $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、発生源周辺では $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、沿道では $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。分布を見ると、一般環境での濃度はほぼ平均値周辺（ $0 - 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）に集中しており、相対的に濃度が高い地点はごくわずかである。一般環境、及び沿道においても、いくつかの測定局では $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の濃度が報告されているが、これらはそう遠くない位置に固定発生源がありその影響を受けているもの、もしくは後述するとおり測定精度が低いと思われるものであり、これらを除けば一般環境や沿道における濃度は概して相対的に低い。一方、発生源周辺における濃度は、一般環境と比べて高い地点もあり、最大値は堺市浜寺局の $2.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。発生源周辺に分類される測定局の中には一般環境と同程度の濃度を報告している地点も多いが、それらの測定局の付近には実際にはアクリロニトリルの固定発生源が存在しないものが多く、事実上、一般環境と同じとみなしてよい。沿道における測定結果は一般環境より平均では若干高いが、ほぼ同程度の値と言えることから、自動車等の移動発生源の影響をほとんど受けていないことがわかる。以上のことから、アクリロニトリルの濃度が相対的に高いのは、限られた固定発生源の周辺のみである

1 ことがわかる。一般環境においては、第 II 章において示したとおり PRTR でも面的な発生源、すなわち、
2 広い範囲に分布しているような群小発生源からの推計排出量が小さいことから、面的な発生源の環境濃
3 度への影響は小さく、モニタリングの結果が $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度の地点が全体の半分以上を占めている。
4 また、広域にバックグラウンド的に存在するアクリロニトリルの濃度については、年平均値が定量下限
5 値（自治体によって異なるが、多くは $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下）程度である測定局も多く存在することから、ほ
6 とんど無視できるほど小さいと言える。
7



8 図 III-1 アクリロニトリル測定濃度分布（全国）（モニタリング結果）
9
10 （2002（平成 14）年度）
11

12 自治体におけるアクリロニトリルのサンプルの分析には、GC/MS が使用されている。GC/MS は選択
13 性の高い分析方法であるが、他の物質の影響を受けない訳ではなく、アクリロニトリルは特に影響を受
14 けやすい物質であり（落合ら 1998）、またブランクも残りやすい（田子ら 1999；長谷川 2001）。これら
15 のことを考えると、アクリロニトリルの報告値は実際の濃度よりも高いと考えられる。また群馬県衛生
16 環境研究所の田子博氏によれば、「アクリロニトリルはモニタリング物質の中で唯一極性分子であり、
17 極めて特殊である。分析は難しく、報告値に自信を持っている自治体は恐らく無いだろう。」とのこと
18 である（田子 2003）。加えて、服部らの報告（服部ら 2000）では、アクリロニトリルの測定誤差は他
19 のモニタリング物質と比較して大きい。これらのことから、アクリロニトリルに関しては、多くの自治
20 体では実際よりも高い濃度を報告している可能性があり、また、報告値の精度も他の物質と比較して低
21 いということに留意する必要がある。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

2002（平成 14）年度において、全体で最も高い濃度を報告している測定局は先述の通り堺市浜寺局（発生源周辺）であり、報告値は $2.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。表 III-1 に 2000（平成 12）年度以降の浜寺局におけるアクリロニトリルモニタリング調査結果を示す。この中で、2002（平成 14）及び 2003（平成 15）年度の濃度は他の年度と比較して大きな値となっているが、これらはいずれも $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える高濃度日を含んでいる。高濃度となる理由としては、気象的要因や排出量の変化等が考えられるが、浜寺局における過去の測定結果、及び 2003（平成 15）年度の環境省調査の値と比較してこの両年度における測定値だけが低い値となっていることから、 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える高濃度日の頻度がそれほど高くないことがわかる。年 12 回程度の測定回数では、そのうち 1 回でも $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える値があると年平均値を $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度上昇させる結果となる。従って、2002（平成 14）及び 2003（平成 15）年度の年平均値が高く報告されているのは、出現頻度の少ない高濃度日が年 12 回の測定日の中にあつたためであり、報告値は実際のものよりも過大であると考えられる。浜寺局における年平均濃度は、年度によっては $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える年平均濃度が報告されているが、全期間の平均値はおよそ $1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。また、2003（平成 15）年度では、同一期間であるにもかかわらず堺市による報告値と環境省による報告値とが大きく異なっていることから、この地点における年平均濃度報告値の測定実施日の違いによるばらつきが大きく、特定の年度における報告値のみでこの地点における実際の年平均濃度を評価するのが難しいことがわかる。

表 III-1 大阪府堺市浜寺局におけるアクリロニトリルモニタリング調査結果

堺市浜寺($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		H9年度	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度
自治体報告値		0.8	1.2	0.77			2.9	3.2
環境省調査					1.3	1.3		1.8

2002（平成 14）年度において、一般環境に分類されるモニタリング地点のうちで最も高い濃度が報告されているのは、札幌市西区西清掃事業所である。表 III-2 に、1997（平成 9）年度以降の札幌市におけるアクリロニトリルモニタリング調査結果を示す。2002（平成 14）年度における札幌市の報告値は、 $0.6 - 1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、いずれも他の地域と比較して高い値となっている。平成 14 年度 PRTR 集計結果を見る限り、札幌にはアクリロニトリルの排出を届け出ている事業所はないが、いずれの年における報告値も他の地域と比較して高い値となっている（国設札幌を除く）。この理由としては、①未把握の発生源がある、②分析の問題、の二つが考えられるが、実際に札幌市の分析を行った機関に対するヒアリングの結果、後者であるとの回答が得られた。また、環境省調査による国設札幌の報告値と、他の報告値との差が大きいことから、後者であると考えられる。そのため、2002（平成 14）年度の札幌市における報告値（国設札幌を除く）に関しては、実際はもっと低濃度である可能性が高く、注意を要する。なお、2003（平成 15）年度における測定値は、それ以前と比較して低い値となっている。

表 III-2 札幌市におけるアクリロニトリルモニタリング調査結果

($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	H9年度	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度
札幌市北区篠路	<0.1	0.39	0.21	0.43	0.74	0.62	0.37
札幌市南区南保健センター	0.34	<0.2	0.19	0.47	0.85	0.76	0.34
札幌市北区国設札幌			0.033	0.016	0.033		0.057
札幌市西区西清掃事業所	0.40	0.80	0.53	0.5	1.2	1.3	0.22
札幌市厚別区厚別局	0.36	0.25	0.22	0.23	0.31	0.78	
札幌市中央区北1条自排局	<0.2	<0.2	0.025	0.28	0.4	0.65	0.27

以上の通り、アクリロニトリルのモニタリングに関しては極めて難しい側面がある。特に分析が難しく、報告値が過大である可能性は高い。ここでは札幌市の例のみを挙げたが、他の自治体についても同様の過大評価が行われている可能性も考慮に入れる必要がある。従って、アクリロニトリルのモニタリングによる実測濃度については、年 12 回以下の測定値のみを平均していることによる不確実性、測定が難しいことによる不確実性、及びバックグラウンドの分離が難しいことによる不確実性や過大評価を内包しているものであると言える。それでもおおよその濃度を知る上では有用であるが、特に計算値と比較する場合などにおいては、このようにさまざまな不確実性を持つものであるという点に留意する必要がある。

2.2 AIST-ADMER による広域での暴露濃度分布の推計

2.2.1 AIST-ADMER による全国の暴露予測について

全国を計算対象地域として、広域大気濃度暴露評価モデル AIST-ADMER(ver.1.0)（（独）産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター：ADMER Web サイト）を用いたアクリロニトリルの広域暴露濃度分布推計を行った。AIST-ADMER（産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル(national institute of Advanced Industrial Science and Technology - Atmospheric Dispersion Model for Exposure and Risk assessment)は、関東地方や近畿地方のような地域スケールにおける化学物質濃度の時空間分布の推定を対象としており、 5×5 km の空間分解能と六つの時間帯でかつ月別の平均値の推定を実現できるものである（東野ら 2003, 東野ら 2004）。モデルにインプットすべきアクリロニトリルの 2002（平成 14）年度年間排出量は図 II-4 に示したものである。

濃度分布推計に使用したパラメータを表 III-3 に示す。アクリロニトリルの大気中濃度の減衰はほぼ拡散に支配され、分解や地表への沈着等のパラメータはほとんど寄与しない。分解係数は 4.01×10^{-6} /sec（半減期 48 時間に相当）とした。洗浄比は、ヘンリー定数(1.38×10^{-4} atm・m³/mol)から 1.78×10^2 とした。乾性沈着速度については、通常の VOC は沈着速度が低く大気中濃度に与える影響が極めて小さいため無視した。またバックグラウンド濃度は前述のモニタリング結果から無視できる程度であると判断し、特に入力しなかった。

計算対象範囲は全国であるが、計算に用いた計算機の能力上の制約により、全国を 4 つのエリアに区切り、個別に計算した。計算エリアは図 III-2 に示すとおりである。このように範囲を分割して計算を行う場合には、範囲外の発生源の影響を計算できないために範囲の端の方では計算値が低くなる。そのため、固定発生源や大都市など、計算結果に大きな影響を与える主要な発生源の近傍には計算範囲端がこないように設定した。また計算範囲どうしには十分な広さの重なり部分ができるように設定し、計算範囲が重なる部分の計算結果については、濃度がより高い方の値を結果として採用することで、このような過小評価の問題を回避した。

1 表 III-3 AIST-ADMER によるアクリロニトリル濃度分布推計に使用したパラメータ

項目	パラメータ
計算開始年月	2002 年 1 月
計算終了年月	2002 年 12 月
分解係数(/sec)	4.01×10^{-6}
洗浄比(-)	1.78×10^2
乾性沈着速度(m/sec)	0
バックグラウンド濃度(g/m ³)	0

2

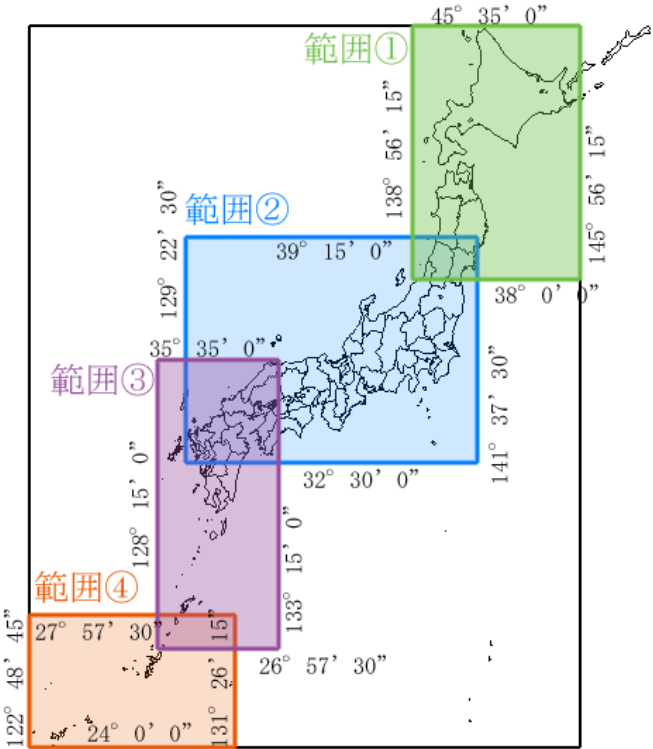


図 III-2 AIST-ADMER の計算範囲

3

4

5

2.2.2 濃度推計結果

アクリロニトリル濃度推計結果が高い地点を表 III-4 に、濃度分布推計結果を図 III-3 に示す。最も高濃度となっているのは愛媛県伊予郡で、およそ $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。その他の高濃度となる地域もコンビナートや大規模な固定発生源周辺に限られている。分布図を見ると一般環境での濃度はおよそ $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度かそれ以下である。以上から、一般環境に比べ大規模な固定発生源周辺の濃度は明らかに高いと言える。AIST-ADMER の濃度推計値は $5 \times 5 \text{ km}$ メッシュ内の平均濃度であることを考えると、これらの大規模な固定発生源のすぐ近くでは、より高濃度になっている。

表 III-4 アクリロニトリル濃度推計結果上位地点

順位	濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	地点
1	1.59	愛媛県伊予郡
2	1.31	愛媛県新居浜市
3	1.28	山口県防府市
4	1.26	三重県四日市市
5	1.04	山口県宇部市
6	0.93	広島県大竹市
7	0.72	静岡県駿東郡
8	0.49	静岡県駿東郡
9	0.45	愛知県名古屋市
10	0.40	愛媛県伊予郡

大気中濃度（アクリロニトリル） 2002年 1月～2002年12月の平均 時間帯： 日平均
“2002範囲①アクリロニトリル”

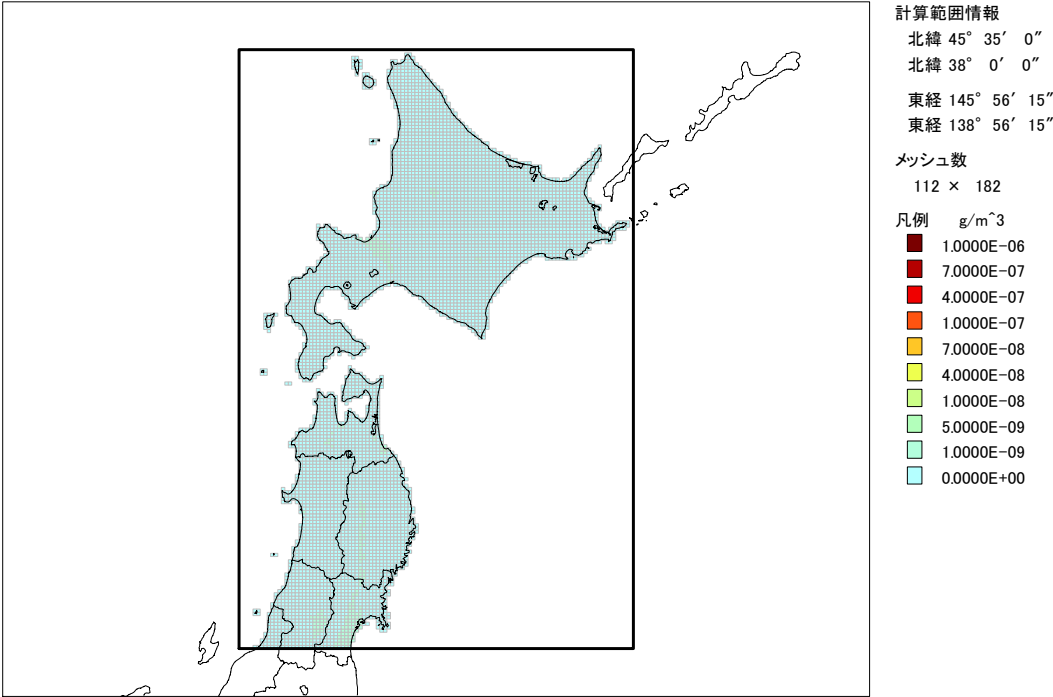


図 III-3(1) AIST-ADMER によるアクリロニトリル年平均濃度分布推計結果（2002（平成 14）年度）

大気中濃度（アクリロニトリル） 2002年1月～2002年12月の平均 時間帯: 日平均
 “2002範囲②アクリロニトリル”

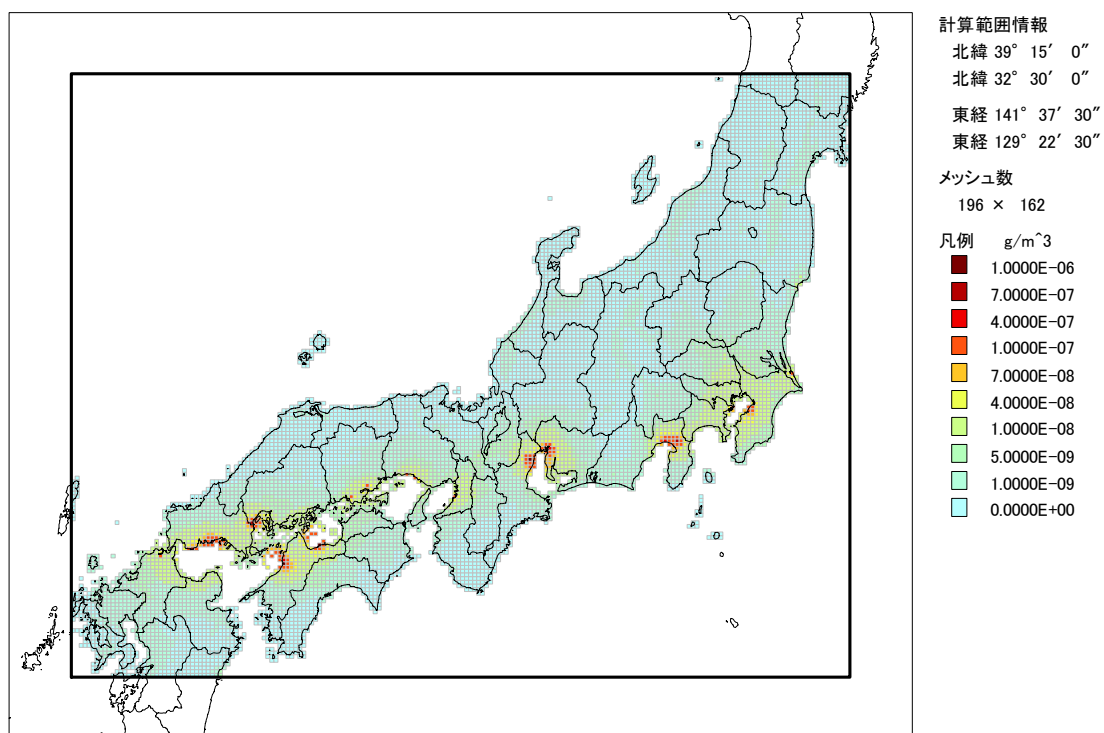


図 III-3(2) AIST-ADMER によるアクリロニトリル年平均濃度分布推計結果（2002（平成 14）年度）

大気中濃度（アクリロニトリル） 2002年1月～2002年12月の平均 時間帯: 日平均
 “2002範囲③アクリロニトリル”

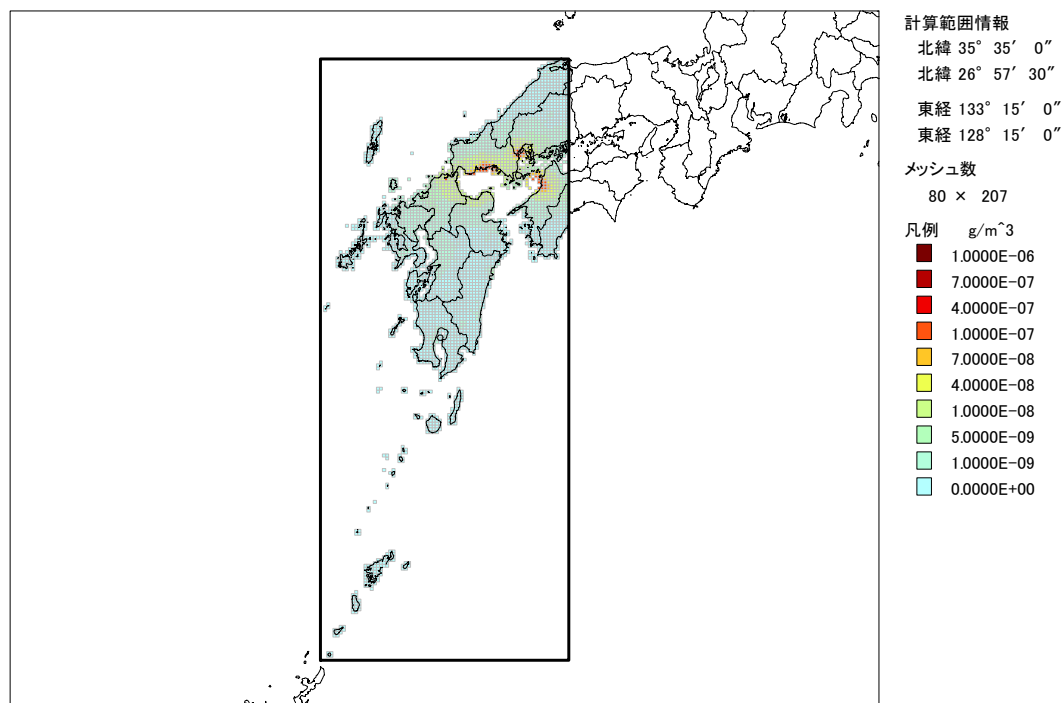


図 III-3(3) AIST-ADMER によるアクリロニトリル年平均濃度分布推計結果（2002（平成 14）年度）

大気中濃度（アクリロニトリル） 2002年 1月～2002年12月の平均 時間帯: 日平均
 “2002範囲④アクリロニトリル”

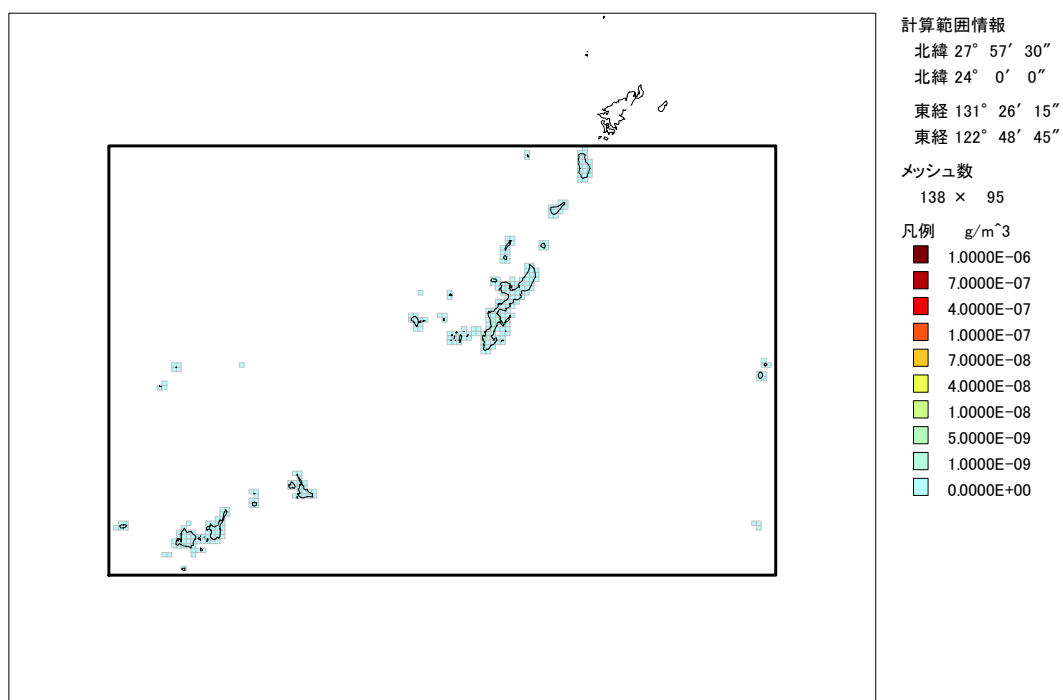


図 III-3(4) AIST-ADMER によるアクリロニトリル年平均濃度分布推計結果（2002（平成 14）年度）

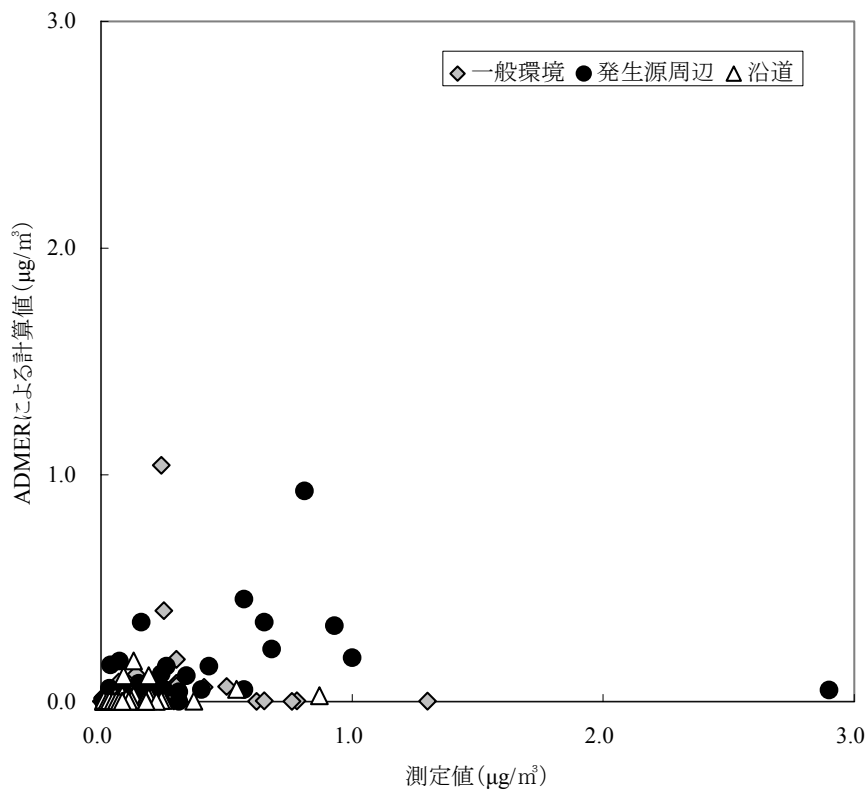
1 2.2.3 推計結果とモニタリング結果の比較

2

3 推計値の検証のため、アクリロニトリルのモニタリング結果と推計値を比較した。前述の通りアクリ
4 ロニトリルは測定が難しい物質であり、また毎月 1 回、年間 12 回の測定値をもって年平均濃度として
5 いるなど、測定精度は高くない。しかし他に推計値の検証のための比較対象が存在しないため、ここで
6 はモニタリング結果と比較した。結果を図 III-4(1)に、また、その低濃度側拡大図を図 III-4(2)に示す。

7

8 図中に黒丸で示した点は大規模固定発生源の影響を強く受けているものを含んでおり、実測値と計算
9 結果との乖離が大きいものもあるが、これは AIST-ADMER が 5 km×5 km で計算を行っているためであ
10 り、当該ソフトでは濃度の再現が難しい部分である。



11

12 図 III-4(1) AIST-ADMER による推計結果と地方自治体による 2002（平成 14）年度アクリロニトリルモ
13 ニタリング結果との比較

14

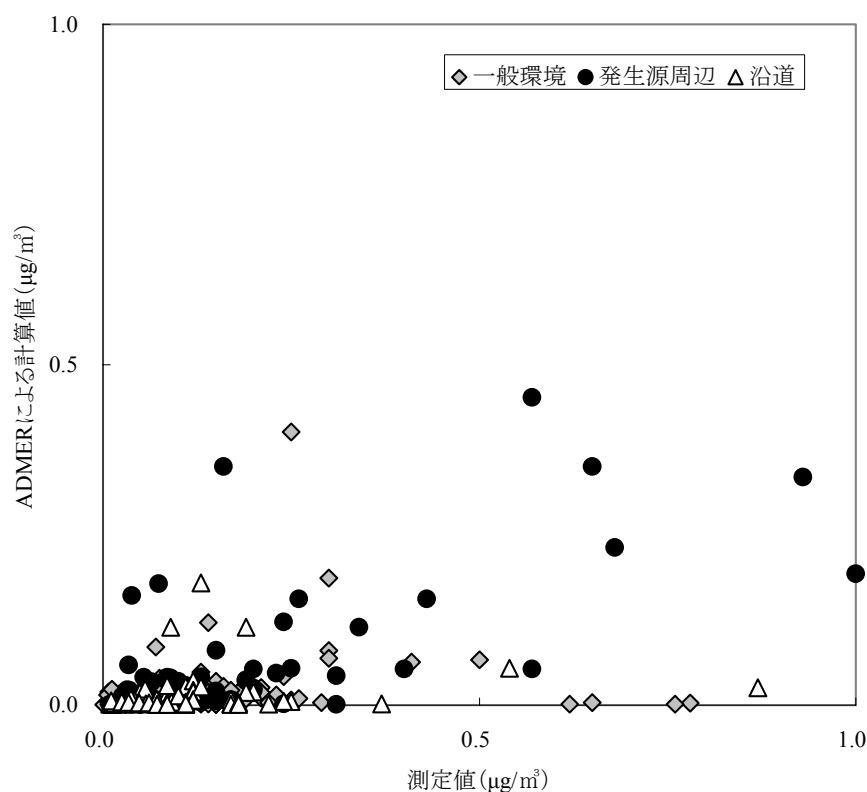


図 III-4(2) AIST-ADMER による推計結果と地方自治体による 2002（平成 14）年度アクリロニトリルモニタリング結果との比較（低濃度側拡大図）

図から、測定値と比較して、計算値は低い値となっている地点が多いことがわかる。特に測定値が $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下に多く分布している一般環境における計算値はほとんどが $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下である。この理由の一つとして、モニタリングによる測定値が過大であるということが考えられる。モニタリングの項において札幌市の例を挙げて述べたとおり、アクリロニトリルは現状のモニタリングの分析条件では分析が極めて難しい物質であり、他の物質とのピークの分離が難しく、またブランクが残りやすいためである。従って、実際の濃度はモニタリングによる測定値よりも低いことが考えられる。なお、測定値が $0.6 - 0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であるにも関わらず計算値が $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下である一般環境局 4 地点は、札幌市内にあるものである。また、もう一つの理由として、今回入力した発生源以外に面的な発生源があることも考えられる。今回の計算には自動車からのコールドスタート時の排出やタバコ等の室内発生源等の面源を入力していないため、計算値がその分過小となっている。しかし、逆に言えばこれらの発生源を入力しなかった場合の影響は、最大でも $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の過小評価であると言える。

以上の通り、AIST-ADMER による濃度推計の結果は実測値と比較して過小であるが、絶対値としては、

1 第 IV 章で示す有害性評価の結果もあわせ考えると、極めて低い。アクリロニトリルの場合には、後の
2 有害性評価の結果を考えると一般環境における暴露濃度はそれほど重要ではなく、この程度過小評価し
3 ても評価全体に与える影響はほとんど無いため、一般環境における暴露濃度についてはこの結果に沿っ
4 て第 V 章において関東地方の人口分布を加味した暴露人口分布の算定に進む。なお、当該モデルでは精
5 細に表現できない固定発生源周辺の濃度分布については、次節で近傍用拡散モデル METI-LIS モデルを
6 用いて推計を行う。

7

2.3 METI-LIS による高排出事業所周辺の環境濃度の推計

2.3.1 METI-LIS による固定発生源周辺の暴露予測について

アクリロニトリルは、山口県宇部市、三重県四日市市などの石油化学コンビナートから大量に排出されており、これらの発生源周辺の大気中濃度は一般環境に比べ高くなる。前節で AIST-ADMER モデルを用いてアクリロニトリルの広域濃度分布を推計したが、このモデルでは固定発生源近傍の高濃度地域の濃度分布を詳細に検討できない。そこで、アクリロニトリル排出量の多い地域のコンビナートについて低煙源工場拡散モデル METI-LIS(ver.2.01)（(社)産業環境管理協会：METI-LIS モデル ver.2.01 Web サイト）を用いて周辺地域のアクリロニトリル濃度分布を推計した。

METI-LIS モデルは、平坦な地形、定常様な気象条件において期待される大気汚染物質の拡散を算定するプルーム/パフモデルであり、低煙源に対応する改良が加えられている。推計対象は、2002（平成 14）年度 PRTR 届出データから排出量が高いと判断された千葉県市原市、神奈川県川崎市、静岡県駿東郡、三重県四日市市、広島県大竹市、山口県宇部市、山口県防府市、愛媛県新居浜市、愛媛県伊予郡及びモニタリングで最も高い濃度を報告している大阪府堺市における固定発生源近傍とした。また対象年度は、第 III 章 2 節の広域濃度評価と同じ 2002（平成 14）年度とした。

個別の排出源についての情報は得られなかったため、すべての排出源について共通の条件を以下の如く仮定した。どの地域でも排出源は発生源となる各プラント敷地中心から全量が排出されるとした。排出源は、15 m 程度の平均的な高さを持つプラントからの排出を想定し、高さ 15 m とした。METI-LIS は煙源周囲の建造物によるダウンドラフトの影響を考慮することが可能であるが、評価対象となるのは敷地外の比較的発生源から離れた位置であるため、ここでは、建造物のデータは入力しないこととした。

推計に使用した固定発生源からの年間排出量は、平成 14 年度 PRTR 集計結果で報告されているデータを用いた。気象データは、2002（平成 14）年のものを用いた。METI-LIS により計算された濃度に、AIST-ADMER モデルにより推計したバックグラウンド濃度（移動発生源の影響＋対象地域以外のコンビナートの影響）を加えて推計値とした。バックグラウンド濃度は、AIST-ADMER の全国の発生源データから、当該地域内の対象固定発生源からの排出量を差し引いてシミュレーションを行うことにより計算した。METI-LIS の計算範囲が 15×15 km である地域（千葉県市原市、神奈川県川崎市、静岡県駿東郡、三重県四日市市、山口県宇部市、山口県防府市、愛媛県伊予郡）については、METI-LIS 計算範囲内の中央に位置する ADMER の計算メッシュの値をその範囲のバックグラウンド値とした。その他の地域については、代表的な固定発生源周辺に位置する ADMER の計算メッシュの値をその範囲のバックグラウンド値とした。

2.3.2 推計結果とモニタリング結果の比較

推計値の検証のため、アクリロニトリルのモニタリング結果と推計値を比較した。前述の通りアクリロニトリルは測定が難しい物質であり、また毎月 1 回、年間 12 回の測定値をもって年平均濃度として、いるなど、測定精度は高くない。しかし他に推計値の検証のための比較対象が存在しないため、ここではモニタリング結果と比較した。

全地域の推計値と実測値との比較を図 III-5 に示す（堺市浜寺局を除く）。全体的にみて、多くの地点において推計値は実測値の 1/2～2 倍程度であり、良い整合を見せたと言える。しかし、発生源に近いいくつかの地点では、推計値が実測値より高くなる傾向がみられた。本推計では、どの排出源も高さ 15 m としたが、実際の排出源高度はプラントごとに異なり、濃度推計に影響を与えていることが予想される。このように、ここで示す推計値は、全ての地点について共通の仮定をおいた条件を与えて得られたものであるということに留意する必要がある。ただし、排出源の高さを統一的に 15 m として与えたことによる誤差は、最大地上濃度やそれが現れる発生源のごく近傍では大きくても、発生源からの距離とともに小さくなり、住宅地が存在するような距離では重大な問題ではなくなる。第 V 章のリスク評価においては、安全側に立つという考えから、ここの推計結果をそのまま用いた。なお、堺市浜寺局における推計値は実測値よりも過小であったが、それについては後述する。

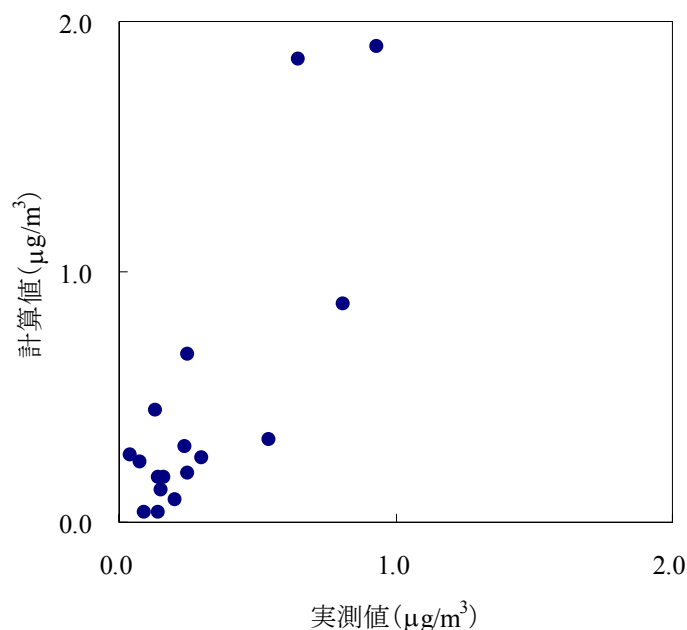


図 III-5 METI-LIS による推計結果と地方自治体による 2002（平成 14）年度アクリロニトリルモニタリング結果との比較

1 以下では、個別の地域に対する濃度分布推計結果を示す。地域によっては、計算値と比較すべき実
2 測値が無いものもある。モデルによる推計結果は、排出量、排出条件、気象条件に大きく依存している。
3 上述のように、個別の発生源に対する情報が得られなかったため、全発生源に対して排出高さ等を一律
4 に与えた条件下での推計結果であるが、全体的には推計値は実測値の 1/2～2 倍程度であり良い整合を見
5 せたことから、リスクの傾向を読み取るには有効と考えられる。
6

2.3.3 千葉県市原市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の千葉のものである。

市原市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の市原市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-6 に示す。この地域の発生源は最大のもでも 19 t/y の排出量であり、全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 43 t/y である。濃度分布は、19 t/y と 16 t/y の排出量を持つ 2 つの発生源を中心として広がっている。アクリロニトリル濃度が $3\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域も存在するが工場敷地内に限られており、また $2\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域もほとんど住宅地までは広がっていない。住宅地の濃度は最も発生源に近い地域でも $1\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える程度である。

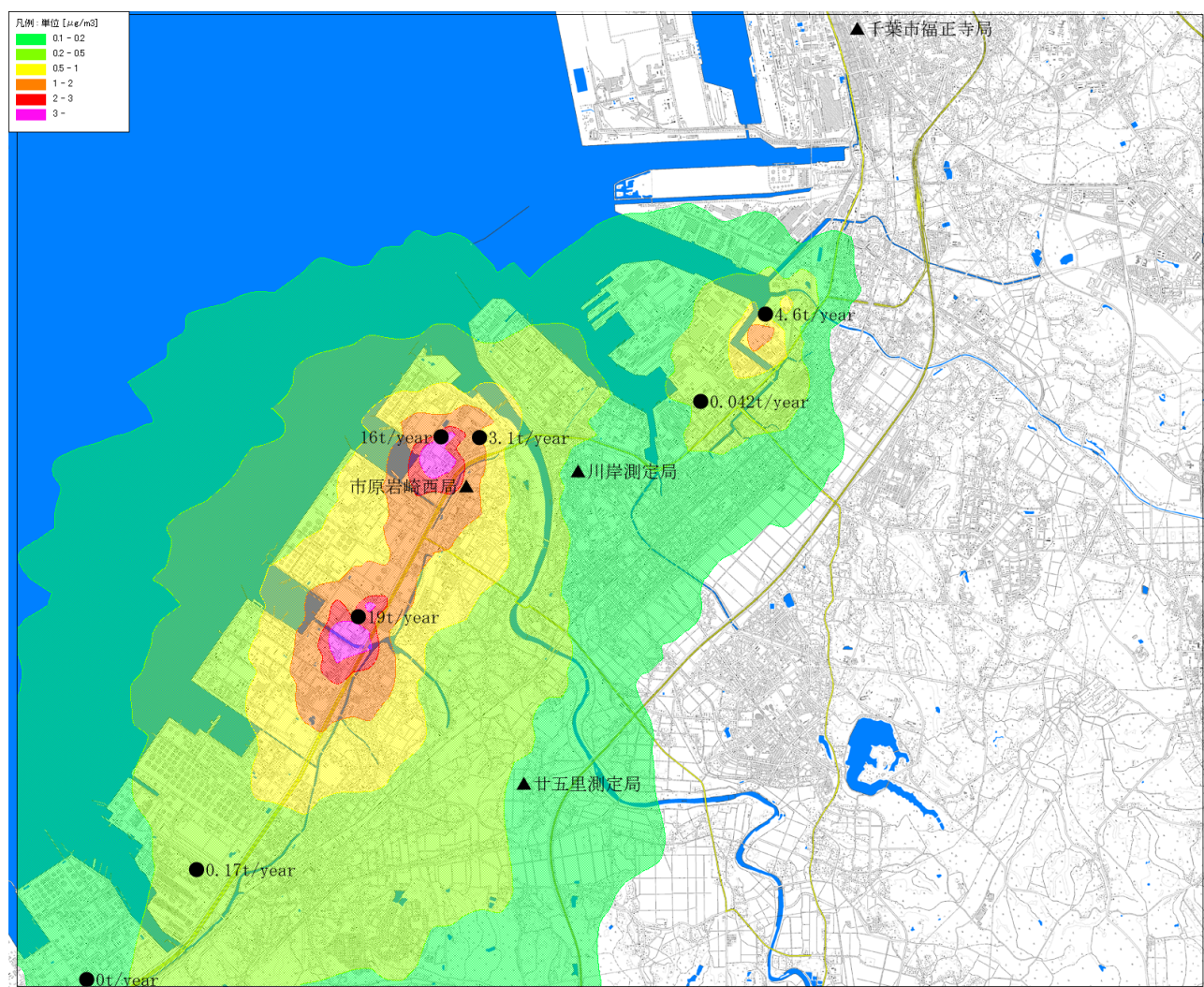


図 III-6 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の市原市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

1 市原市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（岩崎西，川岸，廿五里，千葉市福正寺）の測定濃度と
2 推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-5 に示す。測定値については，自
3 治体による測定値の年平均値を示す。

4

5 表 III-5 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（市原市周辺）

6

単位：μg/m³

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
市原岩崎西局	0.65	0.096	1.7	1.84	1.85
廿五里測定局	0.14	0.041	0.29	0.18	0.18
川岸測定局	0.16	< 0.02	0.51	0.17	0.18
千葉市福正寺局	0.09	< 0.03	0.2	0.04	0.04

7

8

9 実測値と推計値とを比較すると，岩崎西を除く地点では両者は良い一致を見せている。岩崎西の値は
10 推計値の方が3倍近く高いが，この地点は発生源に近く濃度勾配が高いため，測定値，推計値とも平均
11 の精度はそれほど高くは無い。

12

2.3.4 神奈川県川崎市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の横浜のものである。

川崎市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の川崎市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-7 に示す。この地域の発生源の最大のは 29 t/y の排出量であり、全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 34 t/y である。濃度分布は、29 t/y の排出量を持つ発生源を中心として広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域はほとんど工場敷地内に限られている。住宅地の濃度は最も発生源に近い地域では $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を越えるが、面積は限られている。

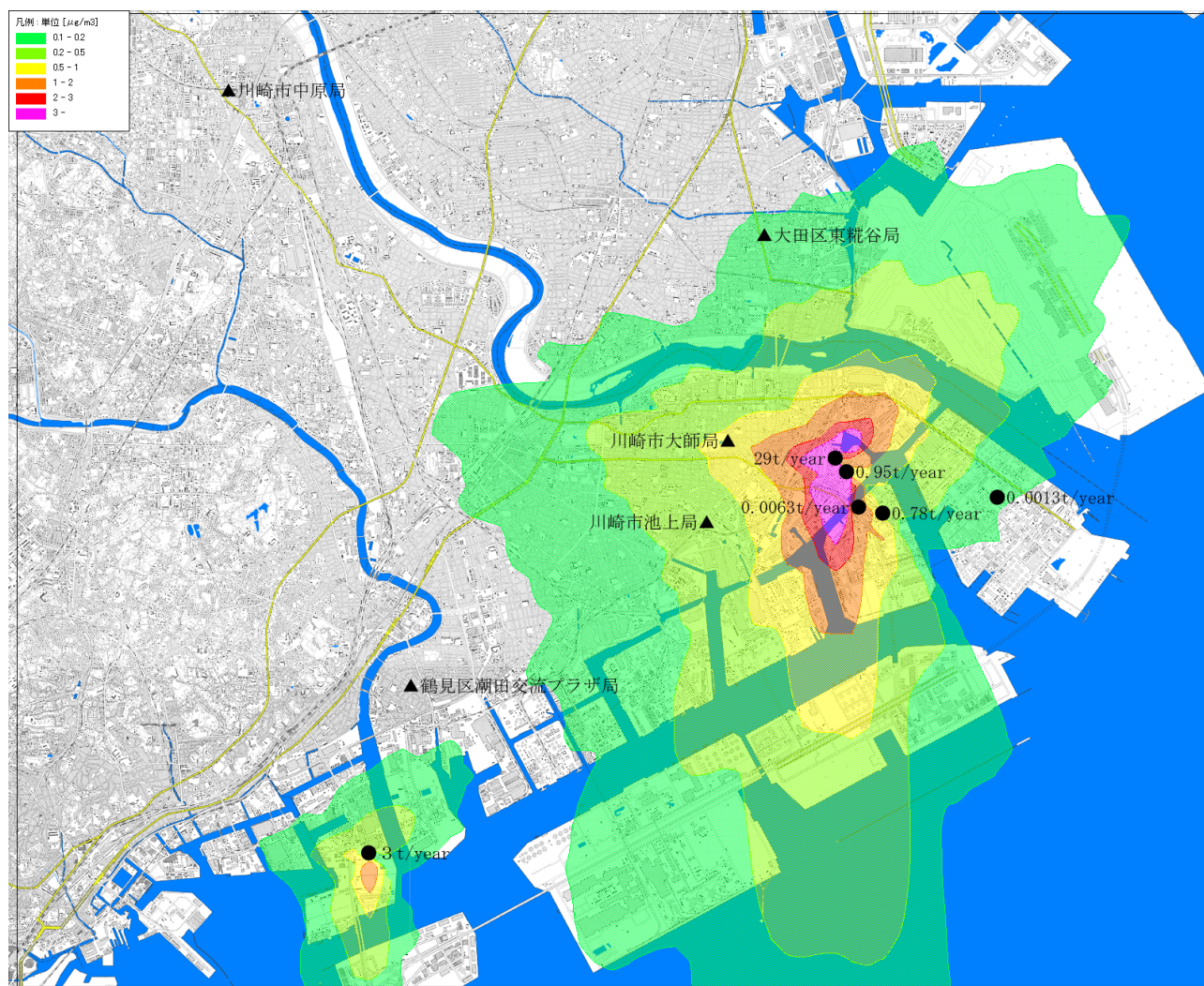


図 III-7 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の川崎市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

川崎市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（川崎市中原，鶴見区潮田交流プラザ，川崎市池上，川崎市大師，大田区東糀谷）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-6 に示す。測定値については，自治体による測定値の年平均値を示す。

表 III-6 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（川崎市周辺）
単位：μg/m³

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
川崎市中原局	0.14	< 0.005	0.28	0.03	0.04
鶴見区潮田交流プラザ局	0.2	0.0072	0.64	0.07	0.09
川崎市池上局	0.54	< 0.008	1.5	0.31	0.33
川崎市大師局	0.25	< 0.008	1	0.65	0.67
大田区東糀谷局	0.15	< 0.03	0.86	0.12	0.13

実測値と推計値とを比較すると，発生源に近い川崎市池上および川崎市大師を除く地点では両者は良い一致を見せている。川崎市池上では推計値は低く，逆に川崎市大師では推計値が高いが，両地点とも差は2倍程度である。このように，測定値と推計値とは発生源に近い地点では違いが見られるが，両者の差はそれほど大きくはなく，測定値と推計値のどちらの方が高いというような傾向も見られない。

2.3.5 静岡県駿東郡周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の三島のものである。

駿東郡周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の駿東郡周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-8 に示す。この地域の発生源は 1 箇所のみで、38 t/y の排出量をもつ。濃度分布はこの発生源を中心として広がっているが、やや西から北西方向に広がる傾向がある。この発生源の周辺は住宅地であり、アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域も住宅地まで広がっている。

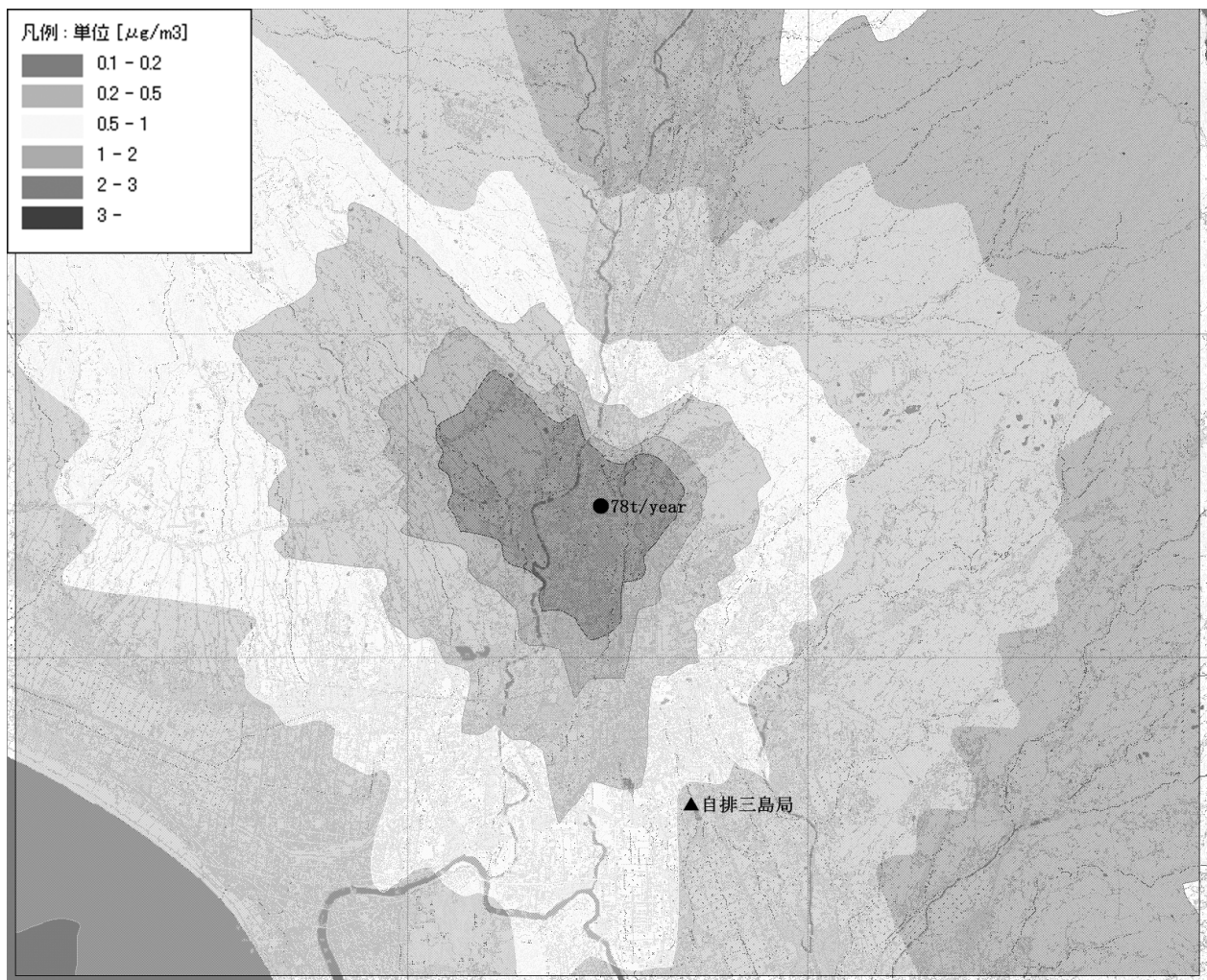


図 III-8 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の駿東郡周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

駿東郡周辺にあるアクリロニトリル測定地点（自排三島）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-7 に示す。測定値については、自治体による測定値の年平均値

4

6

9

9

9

2.3.6 三重県四日市市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の四日市市のものである。

四日市市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の四日市市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-9 に示す。この地域の発生源の最大のものは 58 t/y の排出量であり、13 t/y の発生源もそれと同じ敷地から排出されている。全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 71 t/y である。濃度分布は、58 t/y と 13 t/y の排出量を持つ発生源を中心として、主に東から南にかけて広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域が発生源となる工場周辺に広がっている。この地域は住宅地内に工場がある構造となっており、従って工場周辺に位置する住宅地では $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える濃度となっている。

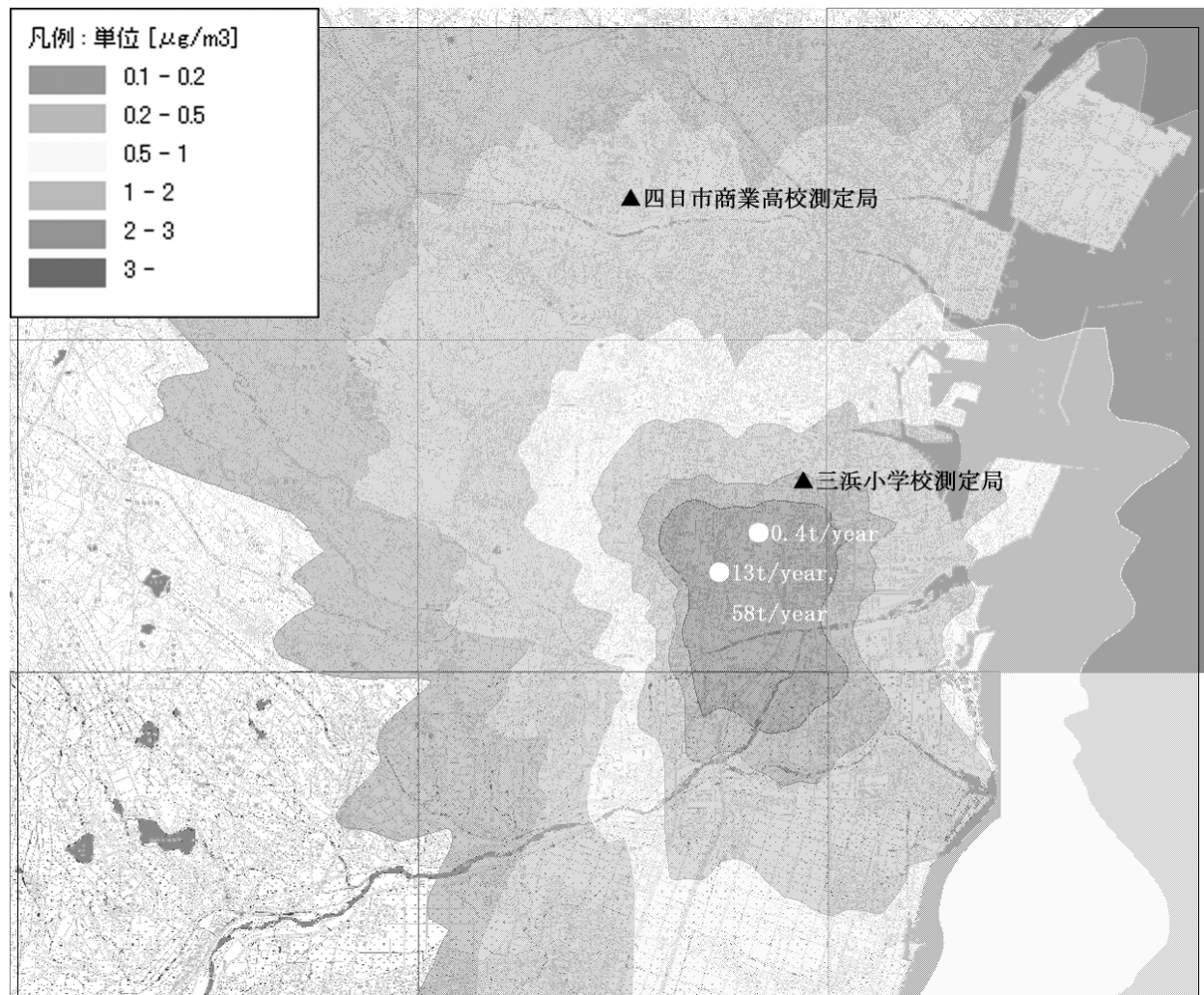


図 III-9 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の四日市市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

1 四日市市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（四日市商業高校、三浜小学校）の測定濃度と推計結
2 果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-8 に示す。測定値については、自治体
3 による測定値の年平均値を示す。

4

5 表 III-8 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（四日市市周辺）

6

単位：μg/m³

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
四日市商業高校測定局	0.3	0.058	0.7	0.26	0.26
三浜小学校測定局	0.93	0.071	3	1.90	1.90

7

8

9 実測値と推計値とを比較すると、発生源から離れている四日市商業高校における値はほぼ一致してい
10 るが、発生源に近い三浜小学校における値は推計値の方が 2 倍以上となっている。この地点は発生源に
11 近く濃度勾配が高いため、測定値、推計値とも平均の精度はそれほど高くは無い。

12

2.3.7 大阪府堺市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の堺のものである。

堺市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の堺市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-10 に示す。この地域の発生源は最大のものでも 9 t/y の排出量であり、それ以外の発生源は極めて小規模のものである。全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 9 t/y である。濃度分布は、9 t/y の排出量を持つ発生源を中心として、主として東および西南西方向に広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域も存在するが工場敷地内に限られている。住宅地の濃度は最も発生源に近い地域でも $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満である。

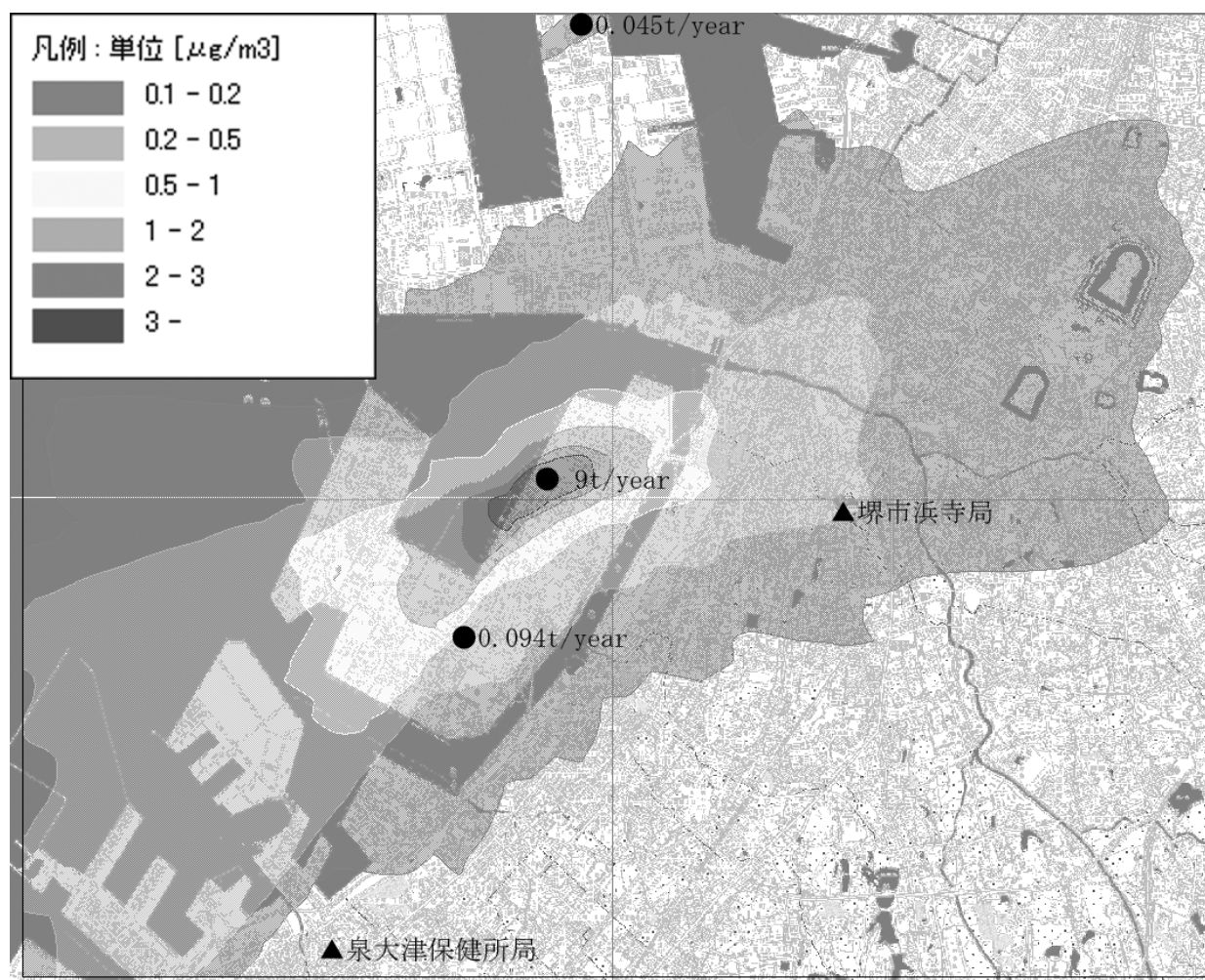


図 III-10 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の堺市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

堺市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（大泉保健所，堺市浜寺）の測定濃度と推計結果を比較し

た。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-9 に示す。測定値については、自治体による測定値の年平均值を示す。

表 III-9 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（堺市周辺）

単位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
泉大津保健所局	0.074	0.0064	0.28	0.06	0.24
堺市浜寺局	2.9	0.1	19	0.18	0.23

発生源から離れている泉大津保健所における推計値は、バックグラウンドとして計算している自動車の影響のために測定値より高い値となっている。また、堺市浜寺における推計値は、測定値と比較してはるかに小さい。この濃度分布推計結果では、堺市浜寺で測定されたような高濃度は発生源のごく近傍に限られており、発生源から 2 km 程度離れた堺市浜寺局における計算値は低い値となっている。

以上のとおり、測定値と推計値とでは大きな違いがあり、堺市浜寺局における推計濃度は測定値よりはるかに小さかった。この地点では、特に 2002（平成 14）年度における年平均值が過去最高の濃度となっているが、それは 12 回の測定中に 1 度だけではあるが $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ という高濃度が記録されているためである。METI-LIS によれば、今回の計算と同一の発生源を入力した場合でも、夜間で風速 1 m/s で大気安定度階級 F の条件では、発生源の風下側、浜寺局と同程度の距離では $10 - 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度が計算される。すなわち、日平均で $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ という測定値は、気象条件によっては PRTR の年間排出量で説明できる値である。実際に高濃度が観測された 2002（平成 14）年 9 月 10 日の夜間から翌 11 日の早朝にかけては、最寄りの AMeDAS 局（堺）では風速が 0 m/s の時間帯が夜間から早朝にかけて 7 時間記録されており、また測定が行われた両日の天候は晴れであったため夜間についてもほとんど雲はなかったと考えられることから、実際の気象は、安定度階級 F かそれよりも安定であったと考えられる。しかしながら、年平均值の計算に AMeDAS 局の気象データを用いる場合、AMeDAS 局の風速の記録が 1 m/s 毎であることから、0 m/s と記録されるような弱風時の計算値は正確ではない。0 m/s 場合には、METI-LIS ではパフモデルを用いるが、その場合の計算結果は風速 1 m/s としてプルームモデルで計算した場合よりも浜寺局程度の距離でははるかに低い値となる。従って、AMeDAS 局で 0 m/s と記録されているものの実際にはわずかに風が吹いているような状況は再現できない。しかし年間を通じてみれば弱風となる気象条件の出現頻度は高くなく、また、弱風の条件下でも高濃度となるのは発生源の風下側の極めて限定された範囲のみであるため、年平均值で見れば広い範囲にわたって高濃度となることはないと考えられる。加えて、未把握の発生源の存在も疑われるが、仮にこのような発生源が存在した場合でも、アクリロニトリルの用途は限定されており、また PRTR でも届け出られていないことから、広範囲にわたって大気中濃度を大きく上昇させるような発生量ではないと考えられる。以上の考察から、堺市浜寺局での計算値は実測値よりも低かったが、実際の濃度が計算値よりもはるかに高くなる地域は限られた範囲

- 1 であり，この地域全体にわたって濃度実態がモデルによる推計濃度よりも大幅に高いとは考えられない。
- 2 従って，堺市付近の評価には，計算結果をそのまま用いても良いと判断する。
- 3

2.3.8 広島県大竹市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の大竹のものである。

大竹市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の大竹市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-11 に示す。この地域の発生源の最大のもは 31 t/y の排出量であり、23 t/y の排出量を持つ発生源も同じ敷地にある。全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 54 t/y である。濃度分布は、31 t/y と 23 t/y の排出量を持つ発生源を中心として広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域も存在するがほぼ工業地域内に限られている。住宅地の濃度は最も発生源に近い地域では $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える。

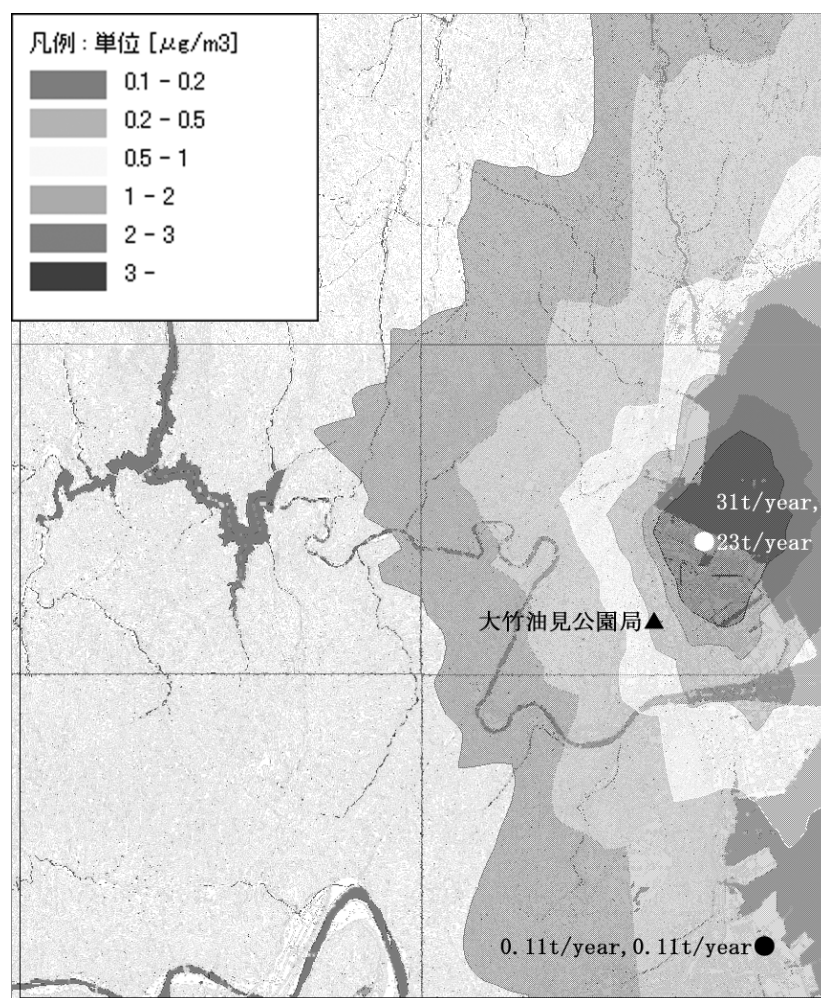


図 III-11 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の大竹市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

大竹市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（大竹油見公園）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-11 に示す。測定値については、自治体による測定値の年

1 平均値を示す。

2

3 表 III-11 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（大竹市周辺）

4 単位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$

5

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
油見公園局	0.81	0.10	4.90	0.87	0.87

6

7 測定地点は1地点のみであり、その地点における値はほぼ一致している。

8

2.3.9 山口県宇部市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の宇部のものである。

宇部市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の宇部市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-12 に示す。この地域の発生源は 1 箇所のみで、93 t/y の排出量をもつ。濃度分布はこの発生源を中心として広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域はほぼ工業地域内に限られているが、一部住宅地まで広がっている。

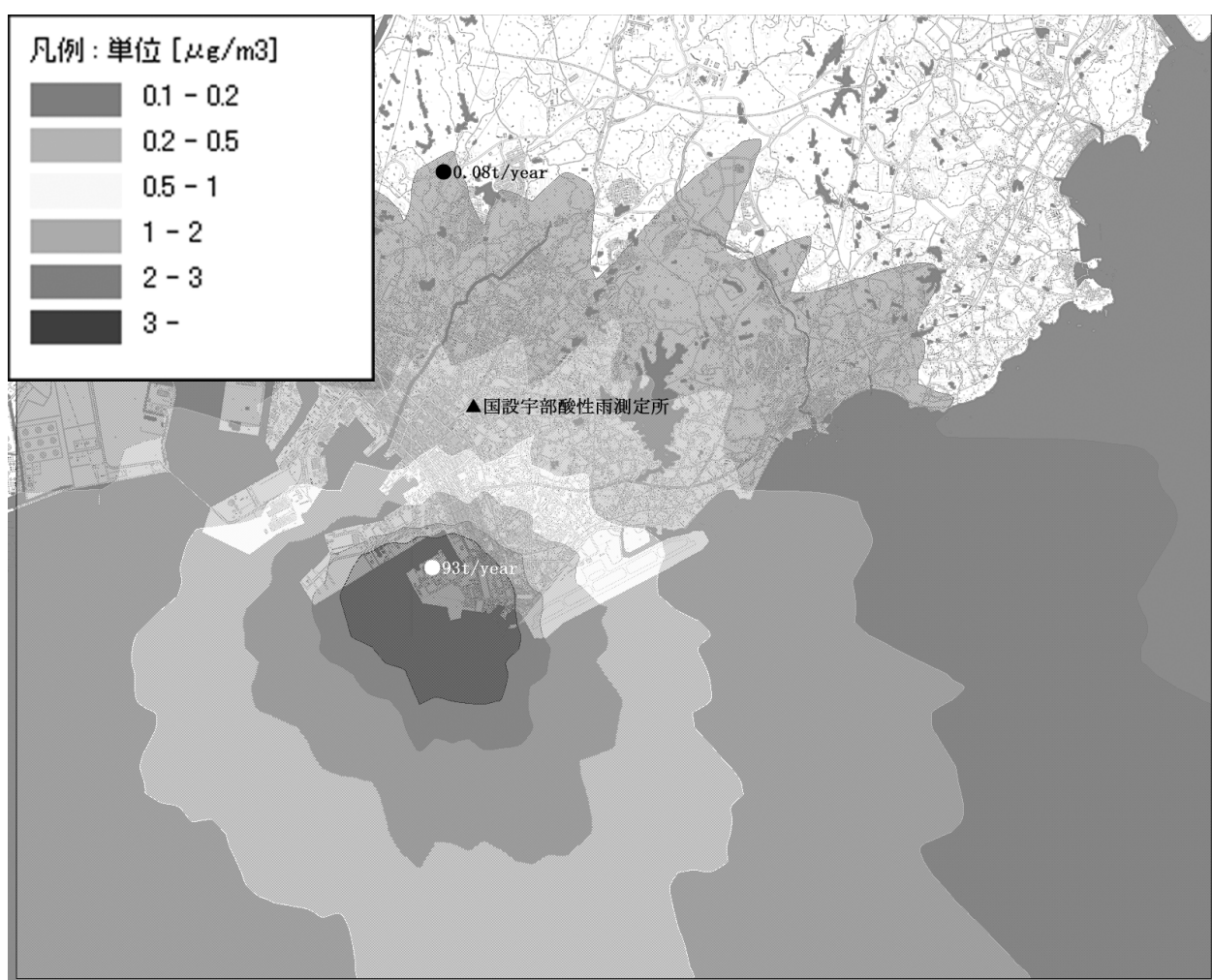


図 III-12 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の宇部市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

宇部市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（国設宇部酸性雨測定所）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-12 に示す。測定値については、自治体による測定値の年平均値を示す。

表 III-12 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（宇部市周辺）

単位：μg/m³

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
国設宇部酸性雨測定所	0.24	0.031	0.8	0.29	0.30

測定地点は1 地点のみであり，その地点における値はほぼ一致している。

2.3.10 山口県防府市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の防府のものである。

防府市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の防府市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-13 に示す。この地域の発生源は 1 箇所のみで、61 t/y の排出量をもつ。濃度分布はこの発生源を中心として広がっている。アクリロニトリル濃度が $3\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域は住宅地まで広がっている。

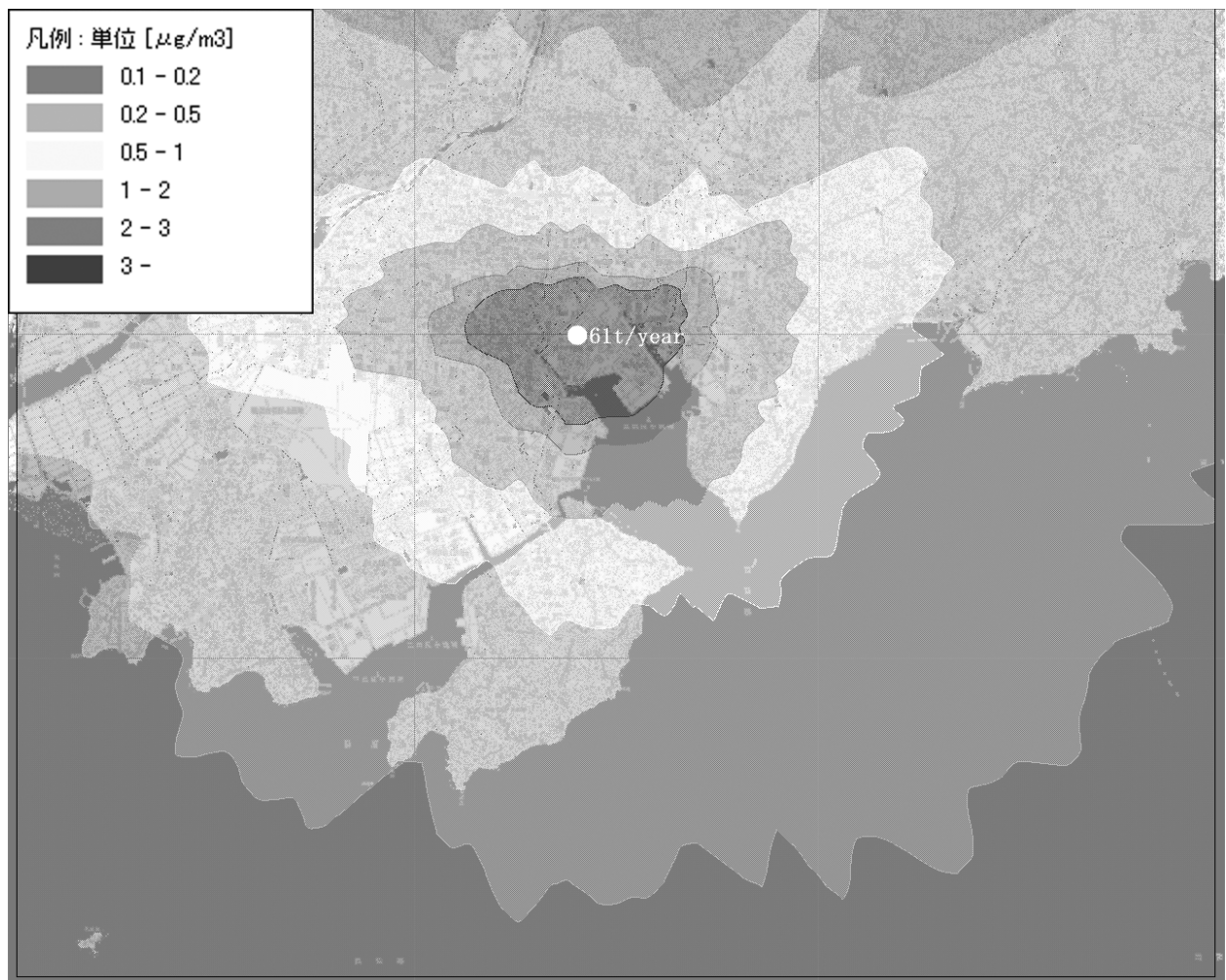


図 III-13 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の防府市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

この範囲においては、計算値と比較すべき実測値が存在しない。

2.3.11 愛媛県新居浜市周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の新居浜のものである。

新居浜市周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の新居浜市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-14 に示す。この地域の発生源は最大のもので 59 t/y の排出量であり、全体としてのアクリロニトリル排出量は、およそ 86 t/y である。濃度分布は、59 t/y と 27 t/y の排出量を持つ 2 つの発生源を中心として、主として北西の海側に広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域はほぼ工場敷地内に限られているが、一部住宅地にも広がっている。

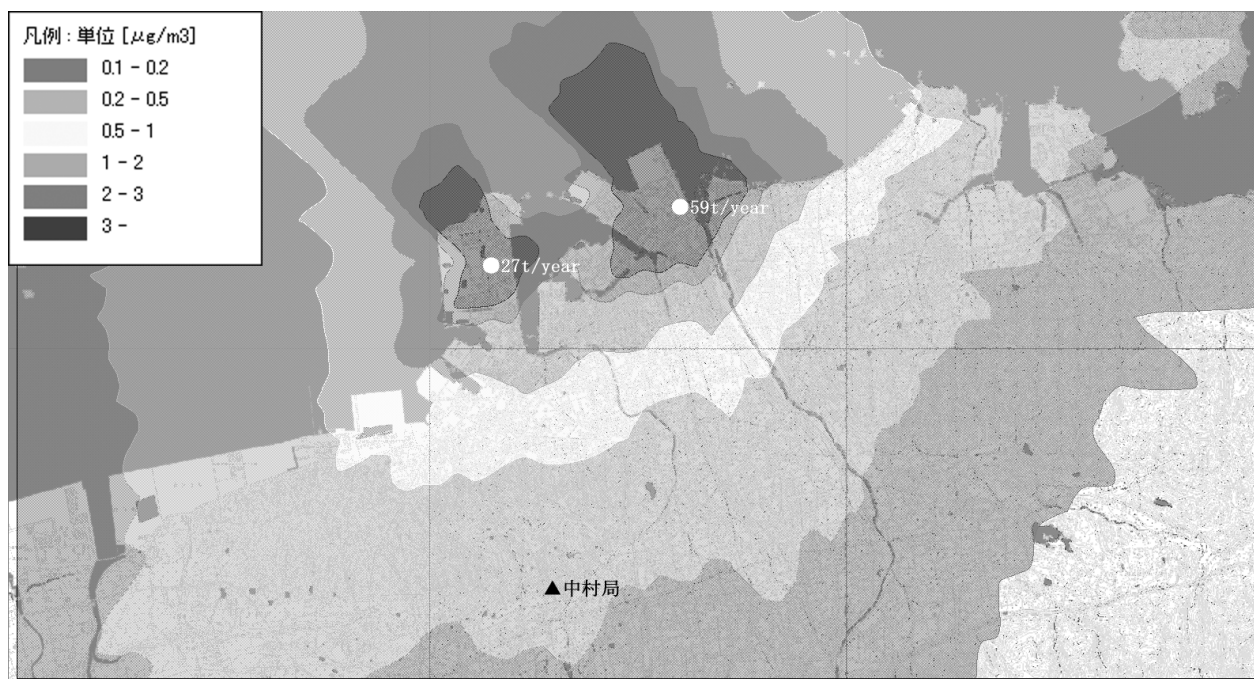


図 III-14 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の新居浜市周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

新居浜市周辺にあるアクリロニトリル測定地点（中村）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-13 に示す。測定値については、自治体による測定値の年平均値を示す。

表 III-13 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（新居浜市周辺）

単位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
中村局	0.038	< 0.016	0.15	0.27	0.27

測定地点は1地点のみであり，その地点における値は推計値の方が高い。その差は数倍であるものの絶対値では $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であることから，それほど大きな差ではないと言える。

2.3.12 愛媛県伊予郡周辺のアクリロニトリル濃度推計

計算に用いた気象データは、2002（平成 14）年度の松山のものである。

伊予郡周辺に存在する各プラントからのアクリロニトリル排出量および METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の伊予郡周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果を図 III-15 に示す。この地域の発生源は 1 箇所のみで、82 t/y の排出量をもつ。濃度分布はこの発生源を中心として、主として西から北西の海側に広がっている。アクリロニトリル濃度が $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域は住宅地まで広がっている。

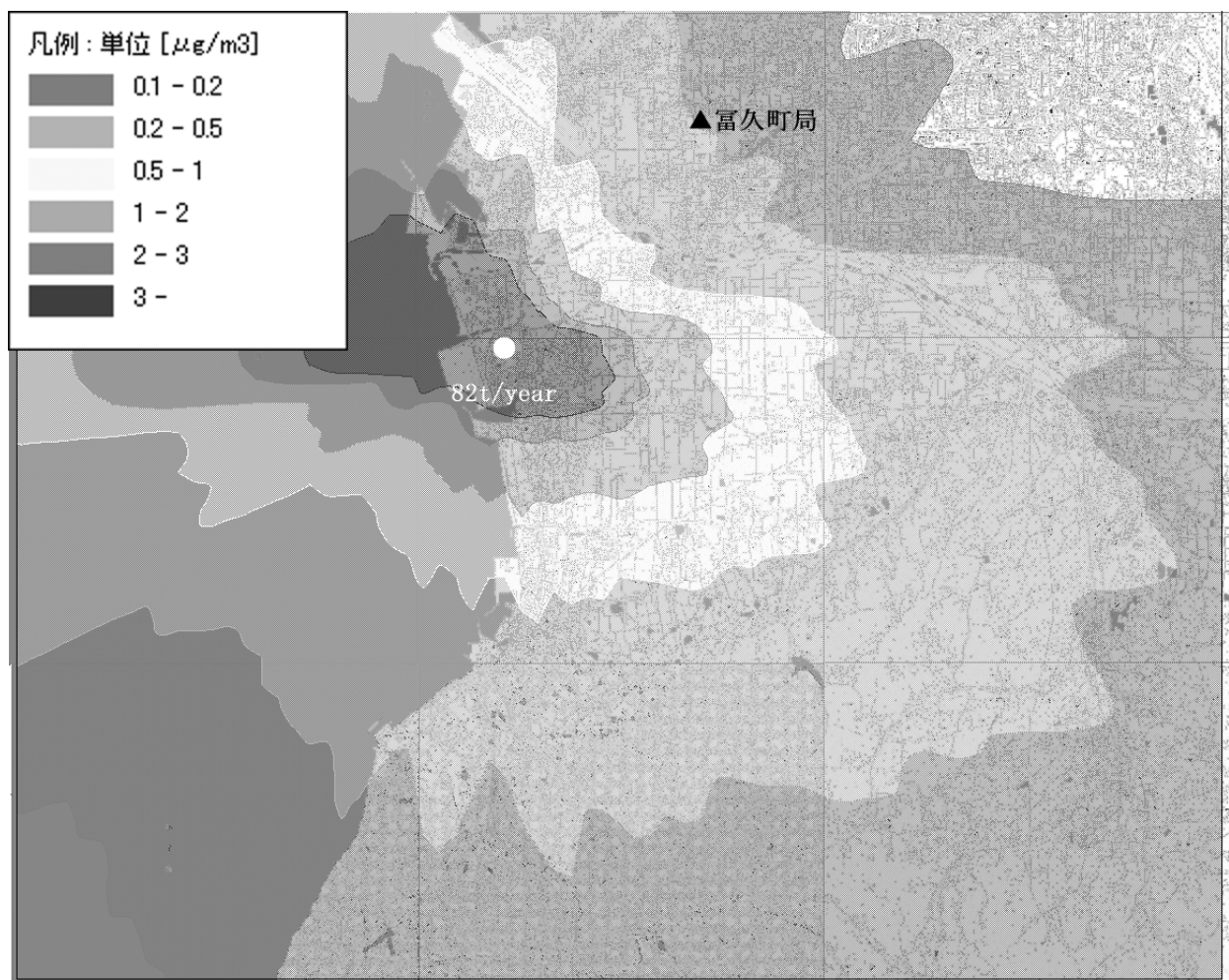


図 III-15 METI-LIS モデルによる 2002（平成 14）年度の伊予郡周辺アクリロニトリル年間平均濃度分布推計結果（仮定をおいた条件下での推計）

伊予郡周辺にあるアクリロニトリル測定地点（富久町）の測定濃度と推計結果を比較した。それぞれの地点における測定値と推計値を表 III-14 に示す。測定値については、自治体による測定値の年平均値を示す。

表 III-14 アクリロニトリル年平均濃度の測定値と推計値の比較（伊予郡周辺）

単位：μg/m³

測定地点	測定濃度(報告値)			METI-LISによる推計濃度	
	平均	最小値	最大値	推計値	推計値+バックグラウンド濃度
富久町局	0.25	0.03	0.7	0.19	0.20

測定地点は1地点のみであり，その地点における値はほぼ一致している。

1 2.3.13 高排出事業所周辺の環境濃度推計のまとめ

2

3 10 地域（市原，川崎，駿東，四日市，堺，大竹，宇部，防府，新居浜，伊予）の固定発生源近傍の高
4 濃度地域において，METI-LIS モデルを用いてアクリロニトリル濃度分布を推計した。

5

6 大阪府堺市付近の計算では，高濃度が報告されているモニタリングの結果（堺市浜寺局）を説明する
7 ことができなかった。それは，モニタリングで高濃度となった日の濃度を計算で再現できなかったため
8 であるか，もしくは未把握の発生源のためであると考えられたが，いずれの場合でもこの地域全体にわ
9 たって濃度実態がモデルによる推計濃度よりも大幅に高いとは考えられないため，堺市付近の評価には，
10 計算結果をそのまま用いても良いと判断した。しかしながら，住宅地内に位置する地点における実測値
11 が環境指針値を超過していることを考慮すると，未把握発生源の調査を含めた排出実態の把握を進める
12 とともに，実測による濃度分布の評価を行っていく必要があろう。

13

14 今回の推計結果から，プラントの立地条件にもよるが，濃度分布に大きな影響を与えているのは年間
15 排出量が 30 t を超える発生源である。また，例えば市原地域のように，年間排出量が 10～20 t の発生源
16 でも，地域内に複数存在し，地域全体としての排出量が大きくなる場合には，周辺の濃度が高くなる。
17 今回の推計は，周辺の濃度を高める発生源が存在する地域を全て含んでいる。今回推計を行った地域以
18 外にもアクリロニトリルの固定発生源は存在するが，それらの地域は地域全体としての排出量が小さく，
19 また年間排出量が 30 t を超えるような発生源も無いことから，特に高濃度地域として評価の対象とする
20 必要性は無いと考えられる。

21

22

2.4 室内濃度

2.4.1 室内における発生源と濃度

アクリロニトリルの室内濃度は、おおむね室外よりも高いと報告されているが、その差が顕著であるのは喫煙家庭においてであり、非喫煙家庭では差はほとんど無い。そのため、発生源はタバコが主であると考えられる。タバコ副流煙中のアクリロニトリル収量は、銘柄別に表 III-15 の通り報告されている。ここから、1 本当たりおよそ 100 μg と考えられる。PRTR では、この排出係数を用いて、タバコからの排出量を全国合計で 30 t/year と推計している。ただしここに示されている数値は国際的な喫煙試験条件のもとで測定されたものであり、実際の喫煙時の排出量とはやや異なることに留意が必要である。また、タバコ主流煙中にもアクリロニトリルは存在するが、副流煙の 5 分の 1 程度であり、人体へ吸収される分もあることから、環境中への排出量としては少ない。

表 III-15 タバコ副流煙中のアクリロニトリル収量

銘柄	平均($\mu\text{g}/\text{本}$)	標準偏差
フロンティアライト	101	9.46
マイルドセブン・エクストラライト	104	3.67
マイルドセブン・スーパーライト	104	1.6
マルボロ・メンソールライト	97.8	11.7
キャビン・マイルド	97.4	1.19
マイルドセブン	93.5	7.18
セブンスター	80.0	9.17

出展：「平成 11－12 年度たばこ煙の成分分析について」（厚生省 ホームページ）

室内発生源としてアクリル繊維等アクリロニトリルを使用した合成樹脂・合成繊維製品中に残存しているモノマーの揮発によるものも疑われるが、これらの製品から排出されるアクリロニトリルは微量であり、検出した例は無い。第 II 章ではこれら製品からの排出量を、全国合計で 37.4 t/year と推計したが、これは最大でもこの程度という意味合いを含めた推計であり、非喫煙家庭での室内濃度測定値が室外のものとはほとんど変わらないことを考えると、実際にはほとんど排出されていないと考えられる。

国内の室内大気中アクリロニトリル濃度の測定例は、3 例報告されている（菅野ら 1999；森野ら 2000；鈴木 2000）。鈴木によれば、室内におけるアクリロニトリル濃度は、 $0.03 - 0.06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （測定家屋数 3，測定日数各 3）であり、室外濃度は $0.02 - 0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （測定地点数 1，測定日数 4）であった。森野らによれば、測定したアクリロニトリル室内濃度は、非喫煙（測定家屋数 5，測定日数各 2）：定量下限値 ($0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 以下 - $0.239 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，喫煙（測定家屋数 3，測定日数各 2）： $0.109 - 1.37 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、室外濃度は検出下限値 ($0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 以下 - $0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （測定地点数 8，測定日数各 2）であった。菅野らによれ

ば、測定したアクリロニトリル室内濃度は、非喫煙（測定家屋数 5、測定日数各 1）： $0.05 - 0.172 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、喫煙（測定家屋数 3、測定日数各 1）： $0.836 - 1.89 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、室外濃度は $0.02 - 0.303 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （測定地点数 8、測定日数各 1）であった。

以上から、アクリロニトリルの室内濃度にもっとも影響を与えるのはタバコであると言える。その他の発生源の室内濃度への寄与は無視できる程度である。

2.4.2 タバコ煙によるアクリロニトリル暴露濃度

実測値などから、室内におけるアクリロニトリル濃度に最も寄与する発生源はタバコであることがわかった。しかしながら室内における測定例が少なく、室内濃度がタバコによりどの程度のものとなるのかが明らかではない。そこで、以下ではタバコによるアクリロニトリルの室内濃度への影響を評価する。まず、タバコ煙によるアクリロニトリル暴露濃度の詳細な評価例を紹介し、次に国内における実測値を用いて暴露濃度を評価し、最後にモデルを用いて暴露濃度を評価する。

・カリフォルニア州における評価例

国内においてタバコ煙によるアクリロニトリル暴露濃度を詳細に評価した例は見当たらない。そこでまず、詳細な評価例として、米国カリフォルニア州においてタバコ煙によるアクリロニトリル暴露量を評価した報告書（ARB 1998）の結果を紹介する。

この報告書では、カリフォルニア州の非喫煙者を対象として暴露評価を行っている。評価に用いた手法やシナリオの違いから、Phase I から Phase III の三種類の評価に分かれている。Phase I では、1980 年代を対象として、ベンゼン等数種類の物質の個人暴露量測定結果からタバコ煙による暴露量を推定し、タバコからのベンゼンとの排出係数比を用いてアクリロニトリルなど他の物質の暴露量について評価している。Phase II では、Phase I と同じく 1980 年代を対象として、自宅や職場等数種類の室内環境中のタバコによるベンゼン濃度寄与分を、ニコチン濃度または浮遊粒子状物質濃度の測定結果、及び室内モデルにより推定し、アクティビティーパターンの研究結果及びモンテカルロシミュレーションによりそれぞれの室内環境における暴露量を求めている。ベンゼン以外の物質については、Phase I と同様に排出係数比を用いて評価している。Phase III では、Phase II と同様の手法を用いて、1990 年代を対象として、公共の場所での暴露は無いものとして評価している。これらのうち、Phase I の結果は、個人暴露量測定結果のみによるものであるため、他のものよりも推計精度が低く、また Phase III の結果は、公共の場所での暴露が無視できない我が国の現状とは合わない。そこで、ここでは最も我が国の現状に近いと考えられる Phase II の結果を紹介する。

表 III-16 に、室内環境中のタバコによるベンゼン濃度評価結果を示す。microenvironment 別に評価が行われており、「retail/other Indoor」にはショッピングモールや美容院等が、「transportation」には自動車の車内が、それぞれ分類される。なお、原文献においては 24 時間の単位呼吸量あたりの暴露量 ($\mu\text{g h/m}^3$) で記述されていたが、ここではその数値を 24 で割ることにより暴露濃度 ($\mu\text{g/m}^3$) として記述している。

「adult」では、「bar/nightclub」が最も高い濃度となっており、「residential」と「occupational」がそれに次いでいる。「adolescent」では、「residential」が最も高く、それ以外は同程度の濃度である。「children」でも最も高いのは「residential」であるが、「school」がそれに次いで高い値となっている。しかし、「school」といっても、これは学校にいる間この濃度に暴露され続けることを意味するわけではなく、喫煙が行われている場所についてのみの評価である。全体的に、シナリオ毎の違いも大きいですが、それよりも場所による違いが大きい。

表 III-16 タバコによる室内場所別年代別ベンゼン暴露濃度評価例 (ARB 1998)

microenvironment		adult				adolescent				children			
		AM ($\mu\text{g/m}^3$)	SD ($\mu\text{g/m}^3$)	GM ($\mu\text{g/m}^3$)	GSD	AM ($\mu\text{g/m}^3$)	SD ($\mu\text{g/m}^3$)	GM ($\mu\text{g/m}^3$)	GSD	AM ($\mu\text{g/m}^3$)	SD ($\mu\text{g/m}^3$)	GM ($\mu\text{g/m}^3$)	GSD
residential	TL	0.71	0.71	0.50	2.4	0.58	0.71	0.34	2.9	0.63	0.92	0.41	2.4
	TM	0.83	0.75	0.63	2.3	0.71	0.88	0.46	2.6	0.83	1.00	0.58	2.5
	TH	1.25	0.92	0.96	2.1	1.08	1.08	0.75	2.4	1.25	1.08	0.92	2.3
	CM	0.67	0.63	0.46	2.5	0.71	0.83	0.46	2.7	0.96	1.25	0.58	2.9
occupational	TL	0.20	1.13	0.04	7.3	0.04	0.12	0.004	9.7	0.01	0.06	0.001	13.0
	TM	0.83	1.71	0.34	4.4	0.16	0.33	0.04	6.1	0.05	0.12	0.01	6.9
	TH	1.33	1.67	0.67	3.9	0.33	0.50	0.11	4.8	0.09	0.16	0.03	4.8
	CM	0.83	0.58	0.58	2.8	0.15	0.19	0.06	4.4	0.04	0.05	0.02	3.8
retail/ other indoor	TL	0.07	0.58	0.01	11.0	0.05	0.24	0.003	13.0	0.02	0.11	0.002	11.0
	TM	0.29	1.00	0.06	6.4	0.22	0.54	0.04	8.4	0.12	0.28	0.03	6.4
	TH	0.46	0.54	0.24	3.6	0.42	0.38	0.17	5.5	0.20	0.19	0.11	3.5
	CM	0.29	0.40	0.13	3.9	0.24	0.28	0.09	5.9	0.12	0.14	0.06	3.9
restaurant	TL	0.08	0.08	0.05	2.7	0.03	0.02	0.02	2.0	0.05	0.04	0.03	2.3
	TM	0.36	0.58	0.18	3.4	0.14	0.18	0.08	2.7	0.24	0.31	0.14	2.9
	TH	0.58	1.13	0.25	3.9	0.23	0.39	0.11	3.2	0.39	0.63	0.19	3.4
bar/nightclub	TL	0.39	0.42	0.25	2.7	-	-	-	-	-	-	-	-
	TM	1.08	1.63	0.54	3.2	-	-	-	-	-	-	-	-
	TH	1.96	2.00	1.29	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-
school	TL	-	-	-	-	0.02	0.11	0.002	9.5	0.21	1.04	0.02	8.0
	TM	-	-	-	-	0.10	0.25	0.03	5.6	0.75	2.08	0.21	46.0
	TH	-	-	-	-	0.22	0.33	0.10	4.2	1.33	2.29	0.67	3.4
	CM	-	-	-	-	0.11	0.16	0.05	4.4	0.71	1.13	0.33	3.5
transportation	CM	0.38	0.96	0.12	5.1	0.25	0.46	0.10	4.4	0.27	0.75	0.09	5.0
residential guest	TL	0.18	0.33	0.07	4.5	0.18	0.42	0.08	3.6	0.14	0.25	0.05	4.7
	TM	0.23	0.41	0.08	4.7	0.25	0.50	0.09	4.3	0.23	0.42	0.08	5.4
	TH	0.34	0.50	0.15	4.1	0.36	0.63	0.16	3.8	0.34	0.54	0.13	4.8

AM-arithmetic mean, SD-arithmetic standard deviation, GM-geometric mean, GSD-geometric standard deviation;

TL-tracer low exposure, TM-tracer mid-range exposure, CM-completely mixed room model, TH-tracer high exposure;

表 III-17(1)にベンゼンの平均暴露濃度評価結果、(2)にアクリロニトリルの平均暴露濃度評価結果を示す。これは、カリフォルニア州の非喫煙者の中でタバコによる暴露がある者を対象として、表 III-16 の場所別のベンゼン濃度及びアクティビティーパターンの研究結果を用いて算出されたものである。また、アクリロニトリルの結果は、ベンゼンの結果に対して排出係数比 0.25 (ベンゼン : アクリロニトリル = 4.0 : 1) を乗じて算出されたものである。なお、表 III-16 と同様、原文献においては 24 時間の単位呼吸量あたりの暴露量 ($\mu\text{g h/m}^3$) で記述されていたが、ここではその数値を 24 で割ることにより暴露濃度 ($\mu\text{g/m}^3$) として記述している。

年代による暴露濃度の差は小さく、シナリオによる差が大きいことがわかる。年代による差が小さいのは、全ての年代でほとんど濃度の差が無い「residential」の寄与が大きく、また「adult」については「residential」及びそれとほとんど同程度の濃度である「occupational」の寄与が大きいためであると考えられる。

表 III-17(1) タバコによる室内におけるベンゼンの年代別平均暴露濃度評価結果 (ARB 1998)

species/ scenario		AM ($\mu\text{g/m}^3$)	SD ($\mu\text{g/m}^3$)	GM ($\mu\text{g/m}^3$)	GSD
adult	TL	0.39	0.96	0.09	8.4
	TM	0.67	1.42	0.23	5.4
	CM	0.79	0.92	0.42	3.8
	TH	1.29	1.58	0.63	4.1
adolescent	TL	0.37	0.63	0.09	8.9
	TM	0.54	0.79	0.24	4.8
	CM	0.54	0.71	0.27	4.1
	TH	0.83	0.92	0.42	4.0
children	TL	0.50	0.88	0.16	7.4
	TM	0.71	1.00	0.30	5.1
	CM	0.75	1.17	0.32	4.5
	TH	1.00	1.17	0.50	4.8

AM-arithmetic mean, SD-arithmetic standard deviation, GM-geometric mean, GSD-geometric standard deviation;

TL-tracer low exposure, TM-tracer mid-range exposure,

CM-completely mixed room model, TH-tracer high exposure;

1 表 III-17(2) タバコによる室内におけるアクリロニトリルの年代別平均暴露濃度評価結果 (ARB 1998)

species/ scenario		AM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SD ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	GM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	GSD
adult	TL	0.10	0.23	0.02	8.4
	TM	0.16	0.35	0.05	5.4
	CM	0.19	0.23	0.10	3.8
	TH	0.32	0.39	0.15	4.1
adolescent	TL	0.09	0.15	0.02	8.9
	TM	0.13	0.19	0.06	4.8
	CM	0.13	0.17	0.07	4.1
	TH	0.20	0.23	0.10	4.0
children	TL	0.12	0.21	0.04	7.4
	TM	0.17	0.25	0.08	5.1
	CM	0.18	0.28	0.08	4.5
	TH	0.25	0.28	0.12	4.8

AM-arithmetic mean, SD-arithmetic standard deviation, GM-geometric mean,
GSD-geometric standard deviation;
TL-tracer low exposure, TM-tracer mid-range exposure,
CM-completely mixed room model, TH-tracer high exposure;

2
3

4 アクリロニトリルの暴露濃度は、ベンゼンの濃度から算出されたものであるため、年代別の違いが無
5 い等、定性的には同じである。暴露濃度の算術平均値は $0.09 - 0.32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、一般的な環境中濃度
6 と同程度か、それよりもやや高い程度である。

7
8

・国内における実測値を基にした評価

9

10 次に、国内において喫煙時の室内濃度を測定した例を紹介する。これらの報告は、先の例と異なり、
11 タバコの影響のみを評価したものではないが、同時に非喫煙時の濃度や室外濃度も測定していることか
12 ら、これらの差を取ることで喫煙時の影響を評価した。また、アクリロニトリルの室内濃度の測定
13 例が少ないため、比較的測定例の多いベンゼンの測定結果と、アクリロニトリルとベンゼンの排出量比
14 等を用いて、アクリロニトリルの喫煙時の影響を評価した。

15

16 喫煙が行われる家屋におけるアクリロニトリル室内濃度の測定例は少なく、調査した範囲では前述の
17 菅野ら(1999)及び森野ら(2000)の報告があるのみである。そこで、これらの報告を基に喫煙時と非喫煙時
18 のアクリロニトリル濃度の違いを検討した。これらの報告は同一研究機関のものであり、測定手法も同
19 一であることから、ここでは2つの報告によるデータをまとめて評価した。測定数は少ないが、特にア
20 クリロニトリルについては測定値からは喫煙家屋と非喫煙家屋の差が明確に見られる。ベンゼンについ
21 ては、タバコ以外の発生源や室外濃度の影響を受けているため、一部の非喫煙家屋では喫煙家屋よりも
22 高い濃度となっているものの、全体的には喫煙家屋の方が濃度が高い。従って、喫煙の影響を知る上で
23 は有用なデータであるといえる。なお、評価にあたり、菅野らの報告値のうちベンゼン等の濃度が異常

に高かった家屋が1軒あるが、それを除外した。また、検出下限値未満の測定結果については、検出下限値の2分の1として扱った。

表 III-18 に、菅野ら及び森野らによるベンゼン及びアクリロニトリルの報告値の平均値及び中央値を示す。ベンゼンの値は、平均値と中央値の乖離が大きい。これは一部の家屋において高い濃度が報告されているためである。アクリロニトリルの方にはそのような報告値は無いため、これはベンゼンの喫煙以外の発生源による影響であると考えられ、喫煙影響を評価するには適当ではないが、調査家屋数が少ないため、そのまま用いた。ベンゼンの室内濃度は、平均値、中央値とも喫煙の方が非喫煙よりも高い値となっている。また室外濃度についても、平均値では喫煙の方が高い値となっている。両者の差を取ると、喫煙の方が平均値では $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値では $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 高くなっており、これが喫煙による影響であると考えられる。これは表 III-16 に示した評価結果の「residential」の値と同程度である。ただし注意しなければならないのは、表 III-16 の結果は喫煙が行われている際の濃度を評価したものであるのに対し、表 III-18 の結果は24時間平均値であることである。つまり表 III-18 の結果は、就寝時や外出時など、喫煙が行われていない時間の濃度も含んでおり、従って、喫煙時のみを考えた場合には、より高い濃度となる。アクリロニトリルの濃度は、室内では喫煙の方が高い値となっており、室外濃度に差は無い。両者の差を取ると、喫煙の方が平均値で $0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値で $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 高くなっており、これが喫煙による影響であると考えられる。これらの値は、表 III-16 の「residential」の値に0.25（排出量の比）を乗ずることにより得られるアクリロニトリルの喫煙による影響分より2倍程度高い。表 III-18 から計算されるベンゼンとアクリロニトリルの喫煙による影響の比は、平均値で2.4:1、中央値で1.8:1である。タバコ1本から排出される量のベンゼンとアクリロニトリルの比は、厚生省の調査結果（厚生省 ホームページ）から計算すると、およそ3:1である。従って、ここで得られたアクリロニトリルのタバコによる影響は、ベンゼン濃度と日本における排出量の実測値の比から予想されるものよりもやや高い。

表 III-18 仙台市におけるベンゼン及びアクリロニトリル濃度測定結果 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

		室内		室外		室内と室外の差		喫煙と非喫煙の差	
		平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
ベンゼン	非喫煙(n=15)	3.8	2.5	1.6	1.6	2.2	0.8	1.0	0.9
	喫煙(n=6)	5.9	3.2	2.6	1.5	3.2	1.7		
アクリロニトリル	非喫煙(n=15)	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.4	0.5
	喫煙(n=6)	0.5	0.5	0.1	0.0	0.5	0.5		

ベンゼンの室内濃度については、厚生省（現厚生労働省）によって調査されている（厚生省 1999）。表 III-19 に、1998（平成10）年度の測定データのうち、室内と室外濃度の両方が測定されており、喫煙本数が報告されている調査家屋のデータのみを用いて、平均値及び中央値を求めたものを示す。(1)の全データの値を見ると、中央値と平均値の差が大きく、喫煙と非喫煙家屋の関係が中央値と平均値とで異なっている。これは、一部の調査家屋で極端に高い値が報告されており、平均値を著しく上昇させる結果

1 となっているためであり、喫煙の影響を評価する上では適当ではない。そこで、室内濃度の上下それぞれ
 2 5%の調査家屋のデータを除外したものを(2)に示す。室内濃度を見ると、喫煙と非喫煙家屋の差は、
 3 平均値、中央値ともに小さく、喫煙家屋の方がやや小さい程度である。これは室外の濃度を見れば分か
 4 るように、調査が行われた日時においては、喫煙家屋の方が室外濃度が低いためである。そこで室内と
 5 室外との差を取ると、喫煙の方が平均値では $0.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値では $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 高くなっており、これが
 6 喫煙による影響であると考えられる。これは表 III-16 に示した評価結果の「residential」の値と同程度で
 7 ある。これらの結果から推算されるアクリロニトリルの喫煙による影響は、ベンゼンとアクリロニトリ
 8 ルの比を排出量比とした場合には平均値 $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、実測濃度から求めた比と
 9 した場合には平均値 $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値 $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。

表 III-19(1) 平成 10 年度室内ベンゼン濃度測定結果（全データ）（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

	室内		室外		室内と室外の差		喫煙と非喫煙の差	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
非喫煙(n=155)	7.7	2.6	3.5	2.2	4.2	0.4	-1.5	0.9
喫煙(n=27)	5.5	3.0	2.8	1.7	2.7	1.3		

表 III-19(2) 平成 10 年度室内ベンゼン濃度測定結果（中央 90%のみ）（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

	室内		室外		室内と室外の差		喫煙と非喫煙の差	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
非喫煙(n=141)	3.8	2.6	2.8	2.2	1.0	0.4	0.7	0.9
喫煙(n=25)	4.0	3.0	2.3	1.7	1.7	1.3		

17 以上は、普通の生活を営んでいる一般家庭における測定結果をベースとした評価の結果である。従っ
 18 て、換気回数や家屋の広さ、喫煙本数、喫煙以外の発生源等、家屋毎の条件の違いが大きいため、ばら
 19 つきが大きい。特にアクリロニトリルの実測値は少ないため、喫煙の影響についてはおおよその値がわ
 20 かった程度である。ベンゼンとアクリロニトリルの喫煙による影響の比は、タバコからの排出量比から
 21 予想される比よりもアクリロニトリルがやや高いという結果が得られた。また、絶対値については、日
 22 本での実測値とカリフォルニアの評価結果とは、ベンゼンについてはほぼ一致しており、アクリロニト
 23 リルについては日本の方が高い値となった。カリフォルニアにおける評価は喫煙が行われている状態の
 24 みの評価であるが、日本での実測値は 24 時間値であるため喫煙が行われていない時間も含んだ値であ
 25 る。従って、喫煙時の濃度は日本での実測値よりも高い値となると考えられる。つまりカリフォルニア
 26 よりも日本の方が喫煙時の濃度は高くなるが、これは室内容積等の違いによるものであると考えられる。

・モデルによる評価

実測値による評価により、アクリロニトリル室内濃度に及ぼすタバコの影響がある程度明らかになった。すなわち、平均では $0.2 - 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。しかしながら測定の数値が少なく、測定値のばらつきも大きいことから、評価の精度はあまり高くはなく、また、アクリロニトリルの実測値については1つの研究機関のみの結果に頼っていることを考えても、推計値の信頼性は高くはない。そこで、以下の式で表される簡単な室内モデルを用いて評価を行った。

$$V dC = M dt - NV(C - C_{out}) dt$$

V: 室内容積

C: 室内濃度

C_{out} : 外気濃度

M: 発生量

N: 換気回数

まず、このモデルでどの程度室内濃度を再現できるかを知るために、大塚らによる喫煙時の室内濃度実測値（大塚ら 2003）とモデルによる濃度計算値とを比較した。大塚らの研究では、プレハブ室 ($V=37 \text{ m}^3$, $N=1$ (実測)) 内において、4人の喫煙者に、1時間につき1人あたり各1本のタバコを、午前10時から午後3時、毎時0分から15分までの間に喫煙させ、その間の濃度を測定したものである。極めて特殊な状況下での測定ではあるが、一般的な住宅における測定とは異なり、喫煙の状態や換気回数等の条件が明確であり、また喫煙以外の影響を無視できることから、モデルによる計算値と比較を行うのに適していると考えられる。測定は4日間連続で行われており、初日は喫煙せずにブランク濃度及び換気回数の測定、二日目以降は1日につき1銘柄で銘柄を変えて濃度測定を行っている。比較を行う物質は、大塚らが測定した物質の中で、厚生省により排出係数が調査されている（厚生省 ホームページ）ベンゼン及びトルエンとした。ベンゼン濃度については、各測定日の5時間平均値が報告されている（表 III-20）。非喫煙日の測定値をブランク濃度と考えると、銘柄を変えても濃度に大きな影響がなく、喫煙による濃度上昇は平均で $41.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。また、トルエン濃度については、変動が大きく、平均では $22.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の上昇である。

モデルには、喫煙による発生量として、厚生省により調査された値（厚生省 ホームページ）の副流煙中の平均値である、ベンゼン: $297 \mu\text{g}/\text{本}$ 、トルエン: $597 \mu\text{g}/\text{本}$ を用いた。これの4本分が毎時0 - 15分の間に均等に排出されるものとして計算を行った。その他室内容積等の条件については、大塚らの報告のものと同一とした。また、バックグラウンド濃度は入力せず、喫煙による影響分のみ計算した。計算は、 dt を0.01時間とし、表計算ソフト上で行った。結果を図 III-17 に示す。喫煙が行われている毎時

0 - 15 分の間は濃度が上昇し、その後 45 分間は換気により濃度が減少している。平均濃度，ピーク濃度ともに時間とともに上昇するが，5 時間程度でほぼ平衡に到達している。

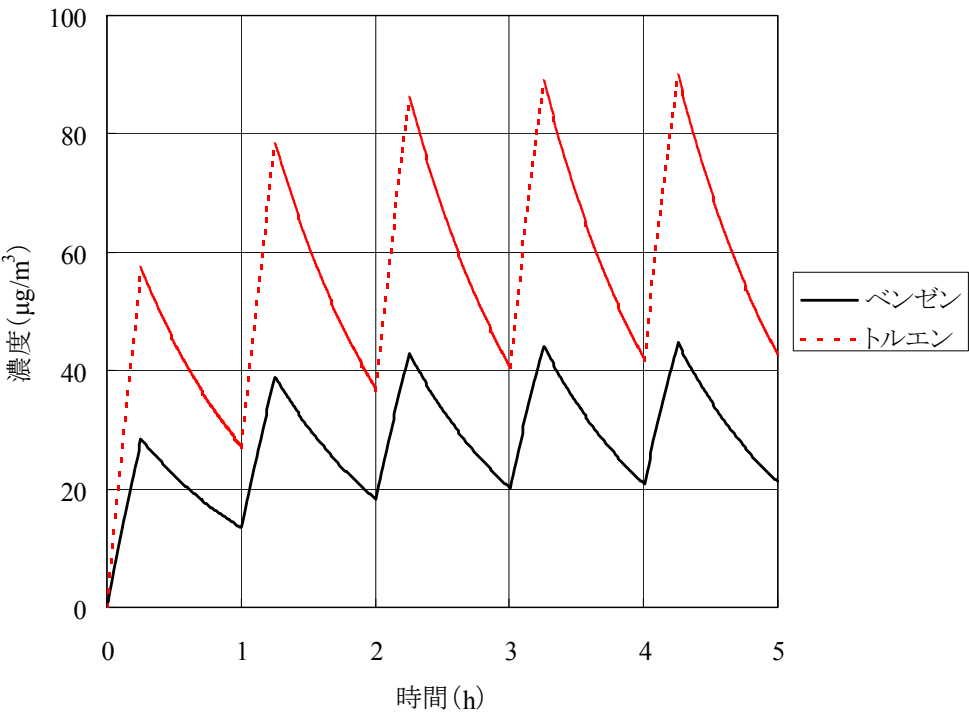
3

表 III-20 喫煙日及び非喫煙日の濃度測定結果（ベンゼン，トルエン）（大塚ら 2003）

測定日	ベンゼン濃度 (μg/m ³)	トルエン濃度 (μg/m ³)
一日目 (非喫煙)	7.5	37.1
二日目 (喫煙)	49.7	62.9
三日目 (喫煙)	50.7	33.8
四日目 (喫煙)	46.4	82.8

5

6



7

図 III-17 喫煙が行われている室内のベンゼン及びトルエンの濃度計算結果

9

モデルによる計算結果の 5 時間平均値は，ベンゼン: 27.9 μg/m³，トルエン: 56.0 μg/m³であった。従って計算値は，ベンゼンについては報告値よりも 3 割程度低く，トルエンについては 2 倍以上の高い値となった。ベンゼンについては，主流煙中に含まれる分を発生量として入力していないことを考えれば，大きな違いではないといえる。違いは主として喫煙条件の違いやタバコの銘柄の違いによるものであろう。トルエンについては大幅な過大評価となっているが，四日目の値はほぼ計算値と等しいことから，計算値は実測値のばらつきの範囲内にあると言える。実測値のばらつきが大きいのは，バックグラウンド濃度のばらつきが相対的に大きいことも関係していると考えられる。以上のことから，喫煙により排出される物質については，物質により挙動が大きく異なるため，このような単純なモデルでは室内濃度

を完全に再現することは難しいと考えられる。しかしながら、ベンゼンについては実測値と計算値との差はそれほど大きなものではなく、またトルエンについても計算値は実測値のばらつきの範囲内にあったことから、おおよその濃度を知る上では有効であると考えられる。

次に、上記モデルにより、一般的な条件下でのアクリロニトリル濃度を計算した。計算に用いるパラメータは、表 III-21 の通りに設定した。ここで、室内容積については、6 畳間、10 畳間、及び平均的な広さの LDK (29.9 m² (住宅金融公庫 ホームページ)) を想定しており、換気回数については、特に積極的な換気を行わない状態を想定した。喫煙頻度については、1 日の平均的な喫煙本数が 22 本であることから、平均的なケースとして 45 分に 1 本を想定し、それ以外に 30 分に 1 本、及び 90 分に 1 本の場合についても計算を行った (就寝時間中は喫煙しないと仮定した)。また喫煙者が室内で喫煙を行っている時間によって平均濃度が異なるため、喫煙者が室内にいる時間を 4 時間及び 16 時間とした 2 ケースについて計算を行った。室内濃度の評価時間は、喫煙者が室内にいる時間 (4 時間、16 時間) の他に、実測による 24 時間値と比較するため 24 時間として計算した結果もあわせて示した。喫煙者以外の現実的な暴露濃度としては、24 時間同一室内で生活をしていることは無く、また換気等も行うことが予想されるため、喫煙者が室内にいる時間はその時間内のみを平均化したものを用い、その他の時間については別に考える方が、24 時間平均値よりも現実に近いと考えられる。

表 III-21 室内濃度計算の設定パラメータ

喫煙者数	1 人
部屋容積	24.4, 40.4, 73.6 m ³
換気回数	0.5 回/時間
喫煙間隔	30, 45, 90 分
1本を吸うのに要する時間	0.08 時間 (4.8 分)
1本あたりのアクリロニトリル排出量	96.8 µg
平均時間	4, 16 時間

計算結果を表 III-22 に示す。喫煙時間内のみの平均濃度では、4 時間と 16 時間とでは 16 時間の方が濃度が 2 - 3 割程度高い。喫煙間隔が短い (喫煙本数が多い) ほど濃度が高くなっているが、濃度が高いほど換気の効率も高くなるため完全な直線関係ではない。また部屋の容積が小さいほど濃度は高くなっているが、同じ理由で完全な直線関係ではない。今回設定したパラメータの範囲内では、室内濃度平均値は 1.4 - 14.1 µg/m³ と、およそ 10 倍程度の違いがある。なお、ここで設定した換気回数は、家屋に対して測定されたものを参考に決定しており、部屋に対して測定されたものではない。部屋間の気密性は屋内外のそれと比較して一般的に低いと考えられることから、部屋の換気回数は家屋のものと比較して高いと考えられる。従って、実際の濃度はこの計算値よりも低いと考えられる。

表 III-22 喫煙時のアクリロニトリル室内濃度計算結果 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

喫煙時間 (平均時間)	4時間 (4時間)			16時間 (16時間)			4時間 (24時間)			16時間 (24時間)		
喫煙間隔 (分)	30	45	90	30	45	90	30	45	90	30	45	90
6畳 (24.4 m^3)	10.6	7.4	4.1	14.1	9.5	4.9	2.6	2.0	1.0	10.6	7.3	3.6
部屋の広さ 10畳 (40.4 m^3)	6.4	4.4	2.4	8.4	5.7	2.9	1.6	1.2	0.6	6.4	4.4	2.2
LDK (73.6 m^3)	3.5	2.4	1.4	4.7	3.1	1.6	0.9	0.7	0.3	3.5	2.4	1.2

次に平均時間を 24 時間とした計算結果と実測値とを比較する。平均時間を 24 時間とした場合でも、濃度に対する各条件の寄与は基本的に同じであるが、喫煙時間の影響が大きくなっている点で異なる。濃度の違いは喫煙時間とほぼ比例する結果となっている。従って室内濃度を 24 時間で評価する場合に、喫煙者が室内で喫煙を行っている時間によって大きく濃度が異なる。また、部屋の広さにも大きな影響を受けている。24 時間平均の濃度の計算結果は、これらの条件によって大きく異なり、 $0.3 - 10.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 実測値から得られた、平均で $0.2 - 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度という値と比較すると、計算値の方が高い値となっている。ここで計算した値は、実際の室内における濃度とは、換気回数の違いの分だけ異なる。特に他の部屋への拡散の影響が大きいと考えられる。従ってここに示した計算値は最も濃度が高くなるケースのものであり、実際の喫煙による影響は、これらの値よりも低いと考えられる。住宅面積の平均値は 146 m^2 (住宅金融公庫 ホームページ) であるので、LDK の平均面積のおよそ 5 倍である。仮に他の部屋へも均一に拡散するものとして LDK の結果を 5 で割ると、喫煙間隔 45 分のケースでは $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (喫煙時間 4 時間) - $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (喫煙時間 16 時間) となる。しかしながら現実には他の部屋へ均一に拡散することは考えにくいいため、このような低い値とはならないであろう。従って、計算値の方が実測値から得られた値よりも大きい。

2.4.3 室内濃度のまとめ

室内、及び室外におけるアクリロニトリル濃度の実測値から、室内濃度に対するアクリロニトリルの室内発生源の寄与を推定した。その結果、室内濃度にもっとも影響を与えるのはタバコであり、その他の室内発生源の室内濃度への寄与は環境濃度やタバコと比較して無視できる程度であった。タバコについては、別途、実測値および簡単なモデルを用いてアクリロニトリル室内濃度への影響の評価を行った。結果は、実測値では平均でおよそ $0.2 - 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の寄与であり、計算値はそれよりも大きく、 $0.3 - 10.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。また、室内濃度への影響は、表 III-22 に示したとおり、室内の広さや喫煙時間、喫煙本数等により大きく異なったことから、暴露濃度・リスクを評価するには、より詳細なデータが必要である。また、喫煙による室内濃度上昇分のリスクについては、喫煙影響として一体的に考慮すべきであり、アクリロニトリル等の個別の物質に対して評価を行うのは不適切であると考え、リスク評価の対象には加えないこととし、ここではこれ以上の詳細な評価を行うことはしなかった。

3. 大気以外の環境中濃度

3.1 水質・底質・魚類・食事中アクリロニトリル濃度調査結果

環境省の2000（平成12）年度における河川水、湖沼、海域および地下水中のアクリロニトリル濃度の測定結果（環境省 2002b）を表 III-16 に示す。地下水からの検出割合は低い（1/15）が河川水で 7/59、湖沼水で 1/6、海域では 3/11 の割合で検出されている。最大値は、それぞれ、河川：0.24 μ g/L、湖沼：0.18 μ g/L、海域（内湾）：0.39 μ g/L、地下水：0.27 μ g/L である。平均値、最大値を比較すると、海域における濃度が他よりも高い。しかし、全体的には不検出という結果が多く、検出されている数が極端に少ないため、たまたま海域における濃度が高かったからといって、海域が最も高いと結論することはできない。

表 III-16 環境水中のアクリロニトリル濃度（2000（平成12）年度）

調査対象	調査点数	検出地点数	算術平均値 (μ g/L)	最大値 (μ g/L)
河川	59	7	0.046	0.24
湖沼	6	1	0.051	0.18
海域（内湾）	11	3	0.10	0.39
地下水	15	1	0.041	0.27

検出限界：0.05 μ g/L

不検出地点は検出限界の 1/2 の値として算術平均値を算出。

環境省が1992年度に行った河川水、底質および魚類についての測定結果を表 III-17 に示す。河川水では調査したいずれの地点からも検出されなかった（検出限界:2.2 μ g/L）。また、魚類からは検出されなかった（検出限界:0.01 μ g/g-wet）が底質からは一部の地点において 0.007 - 0.016 μ g/g-dry の濃度で検出された（環境省, 2002c）。

表 III-17 環境中のアクリロニトリル濃度（1992（平成4）年度）

水 質		底 質			魚 類	
検出/測定点 数	検出限界	検出/測定点 数	検出範囲 (μ g/g-dry)	検出限 界 (μ g/g-dry)	検出/測定点 数	検出限界 (μ g/g-wet)
0/162	2.2 μ g/L	8/151	0.007 ～ 0.016	0.007	0/144	0.01

環境省による食事中のアクリロニトリル濃度の調査結果では、測定した 45 点のいずれからも検出さ

れず、 $0.0005\mu\text{g/g}$ ($0.5\mu\text{g/kg}$) 未満であった（日本食品分析センター 2000）。また、水道水中濃度を測定した例は無い。

環境省の要調査項目等調査マニュアル（環境省 2000b）の中で、アクリロニトリルの分析法を説明しているが、その分析法の一つである固相マイクロ抽出法を用いた分析例の中で、河川水： $0.26\mu\text{g/L}$ 、海水： $0.47\mu\text{g/L}$ のアクリロニトリル濃度を報告しており、また、精製水として用いている市販のミネラルウォーターからもアクリロニトリルが検出されたと報告されている（濃度について記述無し）。ただし、国外大手企業のミネラルウォーターについては、水源で直接容器内に封入することとされており、また容器の材質は PET（ポリエチレンテレフタレート）とポリプロピレンであることから、どのような経路でアクリロニトリルが混入したのかは不明である。なお、国産のものについては、採水後に加熱殺菌処理を行っているため、仮に採水時にアクリロニトリルが混入していたとしても、アクリロニトリルの沸点はおおよそ 77°C であるため、処理時に揮発すると考えられる。

以上、アクリロニトリルの濃度が報告されているのは、河川等の水質および底質のみであり、検出された濃度も検出限界に近く、高濃度ではない。採水時期は、「原則として比較的晴天が続き、水質が安定している日を選定する。」（環境省 2000b）と定められていることから、これらの濃度は比較的水量が少ない時期のものであり、従って実際の年平均濃度よりは高いと考えられる。一方、水道水、食品、魚類からの検出例はない。一部のミネラルウォーターからの検出例はあるが、濃度については報告されていない。

3.2 届出排出量からの河川中濃度の計算

PRTR で届け出られている公共用水域へのアクリロニトリル排出先は、河川及び海域である。これらの領域からのヒトへの暴露は飲水にほぼ限定されと考えられることから、ヒト健康リスク評価の観点からは河川への排出が問題となる。そこで、河川中濃度の最大値を 2002 年度の PRTR から計算する。

2002（平成 14）年度の PRTR によれば、アクリロニトリルを河川に排出している届出事業所数は 12 である。その中で最も高い年間排出量は 40t であるが、前述の通りこの工場に対するヒアリングにより、水域に放出されたと報告されているアクリロニトリルは、処理水の温度が高いために敷地から出る前に蒸発により全量が大気に移行しているとの回答を得た。それ以外の事業所についても、アクリロニトリルの場合、大抵の事業所は海岸近くに立地しており、排出位置より下流側に上水道の取水場はない。これらの事業所を除き、放出場所より下流側に取水場があるもののみを考えると、該当するのは 1 事業所のみである。その事業所は、PRTR によれば、利根川の支流である広瀬川に年間 0.7kg 排出していると報告している。そこで、ここではこの事業所の下流にある取水場におけるアクリロニトリル濃度を計算する。

1
2 この事業所が排出を報告しているのは利根川の支流である広瀬川であるが、実際にはさらにその支流
3 の菰川である。事業所の位置から 4 km 程度下流で広瀬川と合流し、さらにそこから 2 km 程度下流で利
4 根川に合流する。取水されるのは排出場所よりおよそ 6 km 下流で利根川と合流した後である。これら
5 の支流の流量は不明であるが、利根川と広瀬川の合流地点より上流側に位置する利根川の観測点で観測
6 された利根川の流量は、流量年表（国土交通省 2005）の平均流量から計算すると、2002（平成 14）年
7 では年間 6.2350×10^9 t である。合流地点での利根川の流量は、合流する支流の流量も加わるためそれよ
8 りも上流の流量を下回することは考えにくい。そのため、合流地点での流量がこれと同程度だと仮定する
9 と、合流地点でのアクリロニトリル濃度は、 $0.7 \text{ kg} / 6.2350 \times 10^9 \text{ t}$ でおおよそ $1.1 \times 10^{-7} \text{ } \mu\text{g/L}$ と計算され
10 る。また、先述の環境省による 2000（平成 12）年度における調査では、広瀬川の中島橋（排出場所よ
11 りおよそ 4 km 下流）においても測定を行っているが、結果は不検出（ $0.05 \text{ } \mu\text{g/L}$ 未満）であった。当
12 該事業所の 2000（平成 12）年度におけるこの水域に対するアクリロニトリル排出量は不明であるが、
13 生産品目や生産量が 2002（平成 14）年度と大きな違いはないとすると、排出量がそれほど大きく変化
14 するとは考えられないことから、この事業所の影響は、実測値には表れていないと考えられる。これら
15 のことから、この地域における固定発生源からの水域への排出のヒト健康への影響は極めて低いと言え
16 る。先述のとおり、排出場所よりも下流に取水口を持つ届出事業所は他にないことから、固定発生源か
17 ら水域への排出による飲料水経路経口暴露の影響は無視できる。

18
19 なお、化学物質の初期リスク評価書 アクリロニトリル（新エネルギー・産業技術総合研究機構 2005）
20 では、計算濃度の最大値は $0.88 \text{ } \mu\text{g/L}$ と報告されており、実測値の最大値よりも高い。この濃度は 2001
21 （平成 13）年度の PRTR 排出量データを用いて計算されたものであり、主に結果に影響を与えているの
22 は固定発生源の届出外排出量であるが、この年度における PRTR の固定発生源の届出外排出量推計値は、
23 大気、水域合計で 956 t であり、2002（平成 14）年度の 14 t よりもはるかに多い。これは推計手法の違
24 いによるものであるが、2002（平成 14）年度のものの方が、推計に用いる排出係数の見直しが行われて
25 いることから信頼性が高く、より実情に近いと考えられることから、2001（平成 13）年度における推計
26 は明らかに過大であると判断された。従って河川濃度の計算値も同様に過大推計と考えられ、参考には
27 しなかった。

28
29 以上から、河川中アクリロニトリル濃度は低く、後述する有害性評価の値を考慮すると大気中のアク
30 リロニトリルと比べて極めて低いリスクレベルであると見積もられることから、リスク評価の際には考
31 慮する必要は無いと考えられる。なお、PRTR の公共用水域への排出量として届出られているものは、
32 ほとんど海域かそれに近い場所での排出であり、最も多いところでは年間 11 t を海域に排出しているこ
33 とから、これらの排出源の近くの海域では、アクリロニトリルの濃度が高いことが考えられる。本評価
34 では、これらの海域が比較的広く、またアクリロニトリルの物性からも生体内に蓄積して高濃度化する
35 ことは考えられず、さらにこれらの海域の水産資源を摂取する機会は稀であり、生涯にわたって摂取し

- 1 続けるということは考えられないことから、評価の対象とはしなかった。しかしながら、これらの発生
- 2 源の近くの海域濃度については、今後、水質測定等で調査を行うことが望まれる。
- 3

4. 環境中濃度のまとめ

大気中のアクリロニトリル濃度は、平成9年度からモニタリング調査が行われている。2002（平成14）年度におけるアクリロニトリルの測定結果の平均値は、一般環境では $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、発生源周辺では $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、沿道では $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また最大値は堺市浜寺局の $2.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、それ以外にも固定発生源周辺には一般環境等と比較して高い濃度を報告している測定局もあった。一般環境濃度が低いこと、沿道と一般環境の差がほとんど無いことを考えると、アクリロニトリルの濃度が高いのは、限られた固定発生源の周辺のみであると言える。特に一般環境においては $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度の地点が全体の半分以上を占めていることから、移動発生源などの広く分布する発生源は少なく、またバックグラウンド濃度もほとんど無視できるほど小さいと言える。ただしアクリロニトリルのモニタリングに関しては、極めて難しい側面があることから、多くの自治体では実際よりも高い濃度を報告している可能性があり、また、報告値の精度も他の物質と比較して低いということに留意する必要がある。

大気中の広域濃度分布はAIST-ADMERを用いて計算した。濃度分布推計結果から、最も高濃度となっているのは愛媛県伊予郡で、およそ $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、その他の高濃度となる地域もコンビナートや大規模な固定発生源周辺に限られていた。一般環境での濃度はおよそ $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度かそれ以下であった。これらのことから、一般環境に比べ大規模な固定発生源周辺の濃度は明らかに高いと言える。なお、AIST-ADMERによる濃度推計の結果はモニタリングによる実測値と比較して過小であったが、実測値はそれより高いと言っても絶対値としては極めて低く、この程度の過小評価であれば評価に特に問題は無い。

10地域（市原、川崎、駿東、四日市、堺、大竹、宇部、防府、新居浜、伊予）の固定発生源近傍の高濃度地域において、METI-LISモデルを用いてアクリロニトリル濃度分布を推計した。ほとんどの地域において、固定発生源近傍には、一般環境の濃度を大きく上回る $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える濃度となる地域が存在した。推計値と実測値との比較では、全体的に良い整合性が見られたが、大阪府堺市付近の計算では、高濃度が報告されているモニタリングの結果（堺市浜寺局）を説明することができなかった。これは、特定の高濃度となる気象条件下での濃度の再現性が悪いためであると考えられるが、年間を通じてみればこのような気象条件の出現頻度は高くなく、また、このような条件下でも高濃度となるのは、発生源の風下側の極めて限定された範囲のみであるため、年平均値で見れば大きな違いではなくなると考えられる。

室内、及び室外におけるアクリロニトリル濃度の実測値から、室内濃度に対するアクリロニトリルの室内発生源の寄与を推定した。その結果、室内濃度にもっとも影響を与えるのはタバコであり、その他の室内発生源の室内濃度への寄与は環境濃度やタバコと比較して無視できる程度であった。タバコについては、別途、実測値および簡単なモデルを用いてアクリロニトリル室内濃度への影響の評価を行った。

1 結果は, 実測値では平均でおよそ $0.2 - 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の寄与であり, 計算値はそれよりも大きく, $0.3 - 10.6$
2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。また, 室内濃度への影響は, 表 III-22 に示したとおり, 室内の広さや喫煙時間, 喫煙
3 本数等により大きく異なったことから, 暴露濃度・リスクを評価するには, より詳細なデータが必要で
4 ある。また, 喫煙による室内濃度上昇分のリスクについては, 喫煙影響として一体的に考慮すべきであ
5 り, アクリロニトリル等の個別の物質に対して評価を行うのは不適切であると考え, リスク評価の対象
6 には加えないこととした。

7
8 大気以外の媒体のアクリロニトリル濃度を, 主として実測値から評価した。アクリロニトリルの濃度
9 が報告されているのは, 河川等の水質および底質のみであり, 検出された濃度も検出限界に近く, 高濃
10 度ではなかった。また, 水道水, 食品, 魚類からの検出例はなかった。一部のミネラルウォーターから
11 の検出例はあるが, 濃度については報告されていない。また, 河川中濃度の最大値を 2002 年度の PRTR
12 届出排出量から計算した結果, 河川中濃度は極めて低い値であった。これらのことから, 河川等の大気
13 以外の媒体中のアクリロニトリル濃度は低く, 後述する有害性評価の値を考慮すると大気中のアクリロ
14 ニトリルと比べて極めて低いリスクレベルであることから, リスク評価の際には考慮する必要は無いと
15 考えられた。なお, PRTR の公共用水域への排出量として届出られているものは, ほとんど海域かそれ
16 に近い場所での排出であり, 最も多いところでは年間 11 t を海域に排出していることから, これらの排
17 出源の近くの海域では, アクリロニトリルの濃度が高いことが考えられる。本評価では, これらの海域
18 が比較的広く, またアクリロニトリルの物性からも生体内に蓄積して高濃度化することは考えられず,
19 さらにこれらの海域の水産資源を摂取する機会は稀であり, 生涯にわたって摂取し続けるということは
20 考えられないことから, 評価の対象とはしなかった。しかしながら, これらの発生源の近くの海域濃度
21 については, 今後, 水質測定等で調査を行うことが望まれる。

22

- 1 参考文献
- 2
- 3 大塚健次, 松村年郎, 生田実香, 松村學, 雨谷敏史, 長田英二 (2003). 喫煙の室内汚染に及ぼす影響. 環
- 4 境の管理 48: 47 – 57.
- 5 落合伸夫, 辻明, 瀧川義澄, 代島茂樹 (1998). 低濃度 VOHAPs 分析における定量精度確保に関する考察
- 6 その 2 (夾雑成分が対象化合物の定量に及ぼす影響). 第 7 回環境化学討論会講演要旨集:222-223.
- 7 環境省 (1998). 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.
- 8 環境省 (1999). 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.
- 9 環境省 (2000). 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.
- 10 環境省 (2000b). 要調査項目等調査マニュアル (水質・底質・水生生物) .
- 11 環境省 (2001). 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.
- 12 環境省 (2002a). 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.
- 13 環境省 (2002b). 水環境関係要調査項目存在状況調査結果 平成 12 年度,
- 14 <http://www.env.go.jp/water/chosa/h12.pdf>.
- 15 環境省 (2002c). 化学物質と環境 平成13年度版.
- 16 環境省 (2003). 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.
- 17 厚生省 ホームページ. 平成11 – 12年度たばこ煙の成分分析について (概要) .
- 18 <http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/seibun.html>.
- 19 国土交通省 (2005). 流量年表 第 55 回平成 14 年. (社) 日本河川協会発行.
- 20 (社) 産業環境管理協会: METI-LIS モデル ver.2.01 Web サイト
- 21 http://www.jemai.or.jp/CACHE/tech_details_detailobj448.cfm.
- 22 (独) 産業技術総合研究所化学物質リスク管理研究センター: ADMER Web サイト
- 23 <http://www.riskcenter.jp/ADMER/>.
- 24 住宅金融公庫 ホームページ.
- 25 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2005). 化学物質の初期リスク評価書 アクリロニトリル.
- 26 http://www.safe.nite.go.jp/risk/files/Acrylonitrile_20051129.pdf
- 27 鈴木行夫 (2000). 住居内空気中の揮発性有機化学物質濃度の特徴. 神戸市環境保健研究所報 28:47 – 55.
- 28 菅野猛, 稲垣宏, 手嶋章雄, 亀田由香利, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (1999). 空气中揮発性有
- 29 機化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 2 報) キヤニスター・GC/MS 法による. 仙台市衛生
- 30 研究所報 28:122-128.
- 31 田子博 (2003). プライベートコミュニケーション. 京都.
- 32 田子博, 今井克江, 大谷仁己, 斎藤武夫 (1999). 群馬県における有害大気汚染物質調査 (I) 調査の概要
- 33 と VOC の測定について. 群馬県衛生環境研究所年報 1999 31:108-114.
- 34 日本食品分析センター (2000). 平成 11 年度 食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.
- 35 長谷川敦子 (2001). キヤニスターに採取された環境大気中化学物質の保存安定性の検討. 環境化学

1 11(2):163 – 172.

2 服部幸和, 中村茂行, 鎌田暁吉, 古賀清美 (2000). 有害大気汚染物質モニタリングにおける VOC 測定デ
3 ータの検証. 大阪府公害監視センター所報 20: 25-37.

4 東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003). 曝露・リスク評価大気拡散モデル
5 (ADMER) の開発. 大気環境学会誌 38(2):100-115.

6 東野晴行, 井上和也, 三田和哲, 篠崎裕哉, 吉門洋 (2004). 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER)
7 全国版の開発と検証. 環境管理 40(12):1242-1250.

8 森野美鶴, 稲垣宏, 東海敬一, 菅野猛, 赤松哲也, 玉川勝美, 妹尾孝, 堀昌善 (2000). 空气中揮発性有機
9 化合物の経気道発がんリスクの推定 (第 3 報) 暖房機による影響. 仙台市衛生研究所報
10 29:136-147.

11

12 ARB (Air Resources Board of the California Environmental Protection Agency) (1998). Assessing exposure to air
13 toxicants from environmental tobacco smoke. Final report, contract no. 94-344. Sacramento, California.

14

第 I V 章 有害性評価（外部レビュー版）

1. はじめに

アクリロニトリルの有害性評価あるいはリスク評価は、下表に示すように中央環境審議会、環境庁大気保全局（有害大気汚染物質対策検討会）、世界保健機構(WHO)、国際化学物質安全性計画(WHO-IPCS)、国際癌研究機関(IARC)、欧州連合(EU)、オーストラリア政府{一般化学品の申請と評価スキーム(NICNAS)}、米国環境保護庁(EPA)、カリフォルニア州環境保健有害性評価局(OEHHA)およびカナダ政府 {カナダ環境省(Environmental Canada)、カナダ厚生省(Health Canada)}、米国の非政府系組織である Toxicological Excellence for Risk Assessment (TERA)および The Sapphire Group, Inc.により実施されている。なお、The Sapphire Group, Inc.による有害性報告書は、現在、TERA のレビューを受けている。この他、新エネルギー・産業技術総合開発機構（2003）による初期評価書がある。これらの既存の有害性評価を参考として、アクリロニトリルの有害性評価を行った。

機関		文書名
中央環境審議会		アクリロニトリルに係わる健康リスク評価について(2003)
環境庁大気保全局 (有害大気汚染物質対策検討会)		アクリロニトリルの健康影響について(1995)
WHO ¹⁾		Concise International Chemical Assessment Document 39, ACRYLONITRILE (2002)
		Air quality Guidelines for Europe, Second Edition, Chapter 5.1 Acrylonitrile (2000)
WHO-IPCS ²⁾		Environmental Health Criteria 28, Acrylonitrile (1983)
IARC ³⁾		IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 71 Re-Evaluation of Some Organic chemicals ACRYLONITRILE (1999)
EU ⁴⁾		European Risk Assessment Report, ACRYLONITRILE (Final Report, 2004)
米国	U.S. EPA ⁵⁾	Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health: Acrylonitrile EPA-822-R-98-006 July 1998
		Integrated Risk Information System, Acrylonitrile, 1991
	ATSDR ⁶⁾	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ACRYLONITRILE, 1990
	The Sapphire Group, Inc.	Toxicological Review of Acrylonitrile (Final Draft, 2004)
	TERA	Acrylonitrile: Inhalation Cancer Risk Assessment (1997)
NICNAS ⁷⁾ (オーストラリア)		Acrylonitrile Priority Existing Chemical Assessment Report No. 10 (February 2000)
Environmental Canada/Health Canada (カナダ)		Priority Substances List Assessment Report Acrylonitrile (2000)
米国カリフォルニア州 OEHHA ⁸⁾		Chronic Toxicity Summary, ACRYLONITRILE(2001)

1) World Health Organization, 2) International Programme on Chemical Safety, 3) International Agency for Research on Cancer, 4) European Union, 5) United States Environmental Protection Agency, 6) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 7) National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 8) Office of Environmental Health Hazard Assessment.

2. 有害性プロファイル

2.1 概要

ヒトにおける急性症状として、5 ppm 以上の気中濃度で眼、鼻、喉および気道粘膜の刺激性、悪心、嘔吐、頭痛、めまい、四肢の脱力感が報告されているが、2.4～4.9 ppm の暴露では有害影響はないと報告されている。また、アクリロニトリルに暴露された女性労働者では早産や出産障害が増加したという報告があるが、他の化学物質の暴露もあり、アクリロニトリルとの関連性は明確ではなかった。なお、男性の生殖能に関する報告はない。

ラットでの LD₅₀ 値は、経口投与では 72～186 mg/kg、経皮では 148～282 mg/kg、4 時間吸入暴露による LC₅₀ 値 470～1,200 mg/m³ (138～558 ppm) である。アクリロニトリルの急性毒性は概ねマウス、モルモット、ウサギ、ネコ、同程度であるがイヌではやや毒性が強い。暴露経路あるいは動物種に拘わらず、致死量のアクリロニトリルにより中枢神経系の興奮を惹起し、その後、麻痺から呼吸停止に至る。標的臓器は消化管（出血）、副腎（出血性壊死）、脳（浮腫）および肺（浮腫）である。

アクリロニトリルは皮膚と眼に対して刺激性がある。吸入暴露を繰り返すことにより鼻腔粘膜の炎症と過形成を引き起こし、呼吸器系に対する刺激性がある。モルモットを用いたマキシマイゼーション試験では皮膚感作性は陽性である。気道感作性に関するデータはない。

ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌあるいはサルなどの実験動物を用いた吸入、強制経口、皮下あるいは腹腔内投与による反復投与毒性試験によれば、体重増加の抑制、気道刺激性、腎臓障害および可逆性の運動失調あるいは麻痺などが認められている。副腎皮質過形成、肝臓重量の増加、胃粘膜の過形成、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の軽度な低下や血中アルカリフォスファターゼ値の軽度上昇なども一部の試験では認められている。

3 世代試験では、35 mg/kg までの投与量では繁殖性に影響は認められていない。ラットとマウスを用いた亜急性毒性試験では、毒性量近くの投与量で精子産生能の低下が認められているが、より長期の試験では雄の生殖能に影響は認められていない。ラットを用いた発生毒性試験ではアクリロニトリルに胎仔毒性の可能性が示されているが、強い母獣毒性のある投与量でのみ認められている。

アクリロニトリルの発がん性については主にラットを用いて調べられた。吸入暴露(5～80 ppm)による試験が 4 つ、飲水暴露(1～500 ppm)による試験が 5 つ、強制経口(0.1～10 mg/kg)が 2 つある。アクリロニトリル暴露に関連した腫瘍が全ての試験で認められた。共通の腫瘍は、中枢神経系の神経膠星状細胞腫とジンバル腺癌であったが、いずれも実験動物では希にしか見られない腫瘍であった。乳腺、舌、小腸および前胃（強制経口のみ）の腫瘍が認められる場合もあったが、どの試験でも認められたというわけではなかった。マウスを用いた 2 年間強制経口投与試験では、前胃、ハーダー腺、細気管支癌などの増加が認められたが、中枢神経系（脳と脊髄）の腫瘍の増加は認められなかった。

アクリロニトリルの発がん性に関して、多くの後ろ向きコホート調査がある。初期の調査では、

肺がんとの関連性が指摘されたが、最近のメタ解析では全腫瘍あるいは肺がんの過剰な発生は認められていない(Collins and Acquavella, 1998; Rothman, 1994). 良く条件設定された最近の三つの調査では、全腫瘍、前立腺腫瘍と脳腫瘍あるいは白血病のリスクの増加はないことが示されているが、高濃度暴露群 (8 ppm・年以上) では呼吸器腫瘍の相対リスクがやや上昇しており、死亡数 (81 人) も期待値 (75.5 人) よりも高かった(Coggon and Cole, 1998).

アクリロニトリルの遺伝毒性については *in vitro* あるいは *in vivo* 試験系を用いて多数検討されている. *In vitro* 試験系の幾つかでは、代謝活性化存在下で弱陽性であった. アクリロニトリルの代謝体である 2-シアノエチレンオキシド(CEO)は、代謝活性非存在下で変異原性陽性であった. *In vivo* 試験系では、優性致死試験、小核試験、染色体異常試験では陰性であった. 遺伝マーカーを指標としたショウジョウバエを用いた試験では陽性であった. DNA 結合試験あるいは不定期 DNA 合成試験では、陰性であった. アクリロニトリルを扱う作業者のリンパ球を用いて染色体異常と姉妹染色体交換頻度が調べられたが、異常は認められていない. 総合的に判断すると、アクリロニトリル自身は DNA に対する親和性はほとんどなく、代謝体である CEO が直接 DNA に作用する変異原物質と考えられる. また、アクリロニトリルが幾つかの *in vivo* 試験系で陰性であるのは、動物体内では CEO がほとんど形成されないのか、あるいは形成されてもすぐに分解されるためと考えられる.

体内に摂取されたアクリロニトリルは二つの経路により代謝される. すなわち、(1)グルタチオン抱合体を形成する経路と(2)チトクローム P450-2E1 によりエポキシ化され、CEO を形成する経路である. (1)の経路で生ずるアクリロニトリル-グルタチオン抱合体は、グルタチオナーゼにより N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン (CMA)へと代謝され、尿に排泄される. 経路(2)からは、さらに 2 つの経路で代謝される. ひとつはエポキシド加水分解酵素により加水分解される経路であり、もう一つは 2 位あるいは 3 位でグルタチオン抱合体を形成し、更に代謝される経路である. このうち、3 位のグルタチオン抱合体の代謝経路およびエポキシド加水分解酵素による加水分解経路からシアン(CN⁻)が発生する. シアンは、ローダナーゼ活性によりチオシアネート(SCN⁻)へと無毒化され、尿に排泄される.

短期間に大量のアクリロニトリルが体内に吸収される経口強制投与の場合は、チトクローム P450 依存性経路の飽和をもたらし、グルタチオンとの抱合体形成を経て CMA への代謝が主になる. しかし、低い用量での経口暴露(たとえば、摂餌投与又は飲水投与)あるいは低い気中濃度での吸入暴露の場合は、チトクローム P450 依存性経路、すなわち CEO を介した経路が主要になる.

2.2 非発がん影響

2.2.1 ヒト

2.2.1.1 急性毒性

ヒトでの急性症状は、吸入暴露によるものが多いが、アクリロニトリルの気中濃度が 5.4～10.9 mg/m³ (2.4～4.9 ppm)では、呼吸器系や中枢神経系に対する有害影響は認められていない

(Jakubowski et al., 1987).

既存の評価書によれば、11 mg/m³ (5 ppm) 以上では眼、鼻、咽頭、気道の痛み、頭痛、眩暈、手足の倦怠感、わずかな肝臓肥大および黄疸がみられ、また、合成ゴム工場でアクリロニトリル濃度 35~219 mg/m³ (16~99 ppm) に 20~45 分暴露された作業員の例では、粘膜の刺激、頭痛、悪心、憂鬱、神経性のイライラ、軽度の貧血、白血球増加、腎臓の痛みおよび軽い黄疸が認められている。この他、アクリロニトリルに暴露された作業員の例では、悪心、吐き気、頭痛および眩暈、重篤なケースでは、振戦、痙攣、意識喪失および死亡が、また、アクリロニトリルが主成分の薫蒸剤でスプレーされた部屋で一晩就寝した 3 歳の少女の例では、呼吸不全、唇のチアノーゼ、頻拍がみられ死に至ったことなどが引用されている(WHO, 1983; EU, 2004)。

経皮暴露でも全身的な毒性症状を生じることが報告されている。例えば、10 歳の少女がシラミ駆除のためアクリロニトリルを含む駆虫剤を頭皮に塗られた事例で死亡したとの報告がある(WHO, 1983; EU, 2004)。また、24 歳の男性が船荷のアクリロニトリルの荷揚げ中にバルブが破裂しアクリロニトリルを浴びた例では、30 分以内に眩暈、紅潮、悪心および吐き気が起こり、その後、結膜炎、紅斑、幻覚および痙攣を生じ、典型的なシアン化物中毒の症状が 72 時間以上続いた。著者らは、患者の体表面からのアクリロニトリルは 3 回の体洗浄により除去されているので皮膚からの持続的な吸収は考えにくく、脂肪組織等に貯留したアクリロニトリルから持続的にシアン化物が遊離したものと考察している (Vogel and Kirkendall, 1984)。

2.2.1.2 職業暴露による健康影響

Sakuri et al. (1978)および Muto et al. (1992)によりアクリル繊維製造工場においてアクリロニトリルを暴露された作業員の健康調査結果が報告されている。これらの健康調査は主としてアクリロニトリル暴露による肝臓障害に焦点をあてて行われた。

Sakurai et al. (1978)の調査では、6 つの工場からアクリロニトリル暴露作業員 20 人および同年齢対照者 10 人がランダムに選別された。アクリロニトリル暴露群 (120 名) の平均暴露履歴は、10.3 年であった。作業現場でのアクリロニトリル気中濃度とともにパーソナルサンプラーによる個別暴露濃度の測定が行われ、同時に血液生化学検査および問診等による健康診断が実施された (最終的には、アクリロニトリル暴露群 102 名、対照群 62 名)。アクリロニトリル暴露群は作業現場でのアクリロニトリル気中濃度の応じてさらに次の 3 群に分けられた：A 群 (アクリロニトリルの幾何平均濃度：14.1 ppm, 中央値：5.0 ppm, 平均暴露履歴 10.3 年, n = 18), B 群 (アクリロニトリルの幾何平均濃度：7.4 ppm, 中央値：1.0 ppm, 平均暴露履歴 10.8 年, n = 53), C 群 (アクリロニトリルの幾何平均濃度：2.1 ppm, 中央値：< 1.0 ppm, 平均暴露履歴 12.6 年, n = 31)。なお、最も高いアクリロニトリル気中濃度に暴露された A 群のパーソナルサンプラーによる 8 時間時間荷重平均アクリロニトリル暴露濃度は 4.2 ppm (9.1 mg/m³)、尿中アクリロニトリル濃度は 360 μg/L、尿中チオシアネート濃度は 11.4 mg/L であった。その結果、健康診断による検査では触診による肝肥大および結膜および咽頭の発赤/皮疹あるいは皮膚での色素沈着がアクリ

ロニトリル暴露群で増加する傾向が認められたが、用量相関性も統計学的な有意差もなく、また血液生化学検査でも関連する所見は認められなかった。また、著者らは、肝肥大等の所見がアクリロニトリル暴露群で増加傾向が見られたのは、健康診断がブラインドで実施されなかったためのバイアスの可能性のあることを考察している。

ほぼ同様の調査が Muto et al. (1992) によって実施された。アクリロニトリル暴露群 (n=157) では平均 17 年間の暴露履歴があり、アクリロニトリル暴露群の 8 時間時間荷重平均暴露濃度は 1.15 mg/m^3 (0.53 ppm), 最も高い暴露を受けた群のパーソナルサンプラーによる 8 時間時間荷重平均アクリロニトリル濃度は 2.5 mg/m^3 (1.13 ppm) であった。この他対照群 (n=537) を設置した。この調査でもアクリロニトリル暴露による健康影響は検出されなかったが、急性刺激によると考えられる所見（結膜の発赤、流涙など）が統計学的に有意に認められた。なお、肝機能については、飲酒習慣の割合がアクリロニトリル暴露群と対照群で同じであるので、影響がないと判断している。この他貧血についても明確に否定している。

2.2.1.3 生殖発生毒性

アクリロニトリルとヒト生殖毒性との関連性については、Weiai et al. (1995) による中国における調査がある。すなわち、アクリロニトリル製造工場でアクリロニトリルに暴露された 477 名の女性労働者を、アクリロニトリル暴露のない織物工場の 527 名の女性労働者を対照として調査したところ、アクリロニトリル暴露群で早産（相対リスク=RR 1.61）、貧血（RR 2.79）、先天異常（RR 3.63）、妊娠中の重篤な悪阻（つわり）（RR 1.64）が対照群に比べ高頻度を示したと報告された。著者らは対象となった作業員の配偶者のアルコール歴、本人の病歴、X 線照射歴など生殖毒性の統計解析に影響を与える可能性のある要因を考慮した上で行われたものであると述べているが、EU (2004) は、このアクリロニトリル暴露群がブタジエンゴム、ABS プラスチック、ポリアクリロニトリル繊維にも暴露されており、これらの共連暴露がある限り同報告の結果は信憑性が低く、アクリロニトリルによるヒトの妊娠所見への影響を結論付けることはできないとしている。

Czeizel et al. (1999; 2000) は 1980 年から 1996 年にかけて Nyeresujfalu（ハンガリー）にあるアクリロニトリル取り扱い工場から半径 25 km 以内の地域に居住した妊婦から出生した 46,326 人の新生児の先天異常発生状況について、特に生殖細胞突然変異や奇形の徴候に注目し、調査した。漏斗胸（オッズ比, OR=78.5, 95%信頼範囲=8.4~729.6）、停留精巣（OR=8.6, 95%信頼範囲=1.4~54.3）、内反足（OR=5.5, 95%信頼範囲=1.5~20.3）などが地域および時期に特異的に増加したことが明らかとなった。停留精巣の発生リスクは工場から離れるほど低くなった。この他、口蓋裂と心中隔欠損の合併症が異常に増加した。しかし、この調査に関しては、アクリロニトリルやその他の化学物質の暴露濃度に関するデータが示されていないとの批判がある (California OEHHA, 2001)。

2.2.2 実験動物

2.2.2.1 急性毒性

アクリロニトリルの経口 LD₅₀ は、マウスで 25～48 mg/kg(WHO, 1983), ラットで 72～186 mg/kg(NICNAS, 2000)であった。吸入(4 時間) LC₅₀ は、マウスで 300 mg/m³, ラットで 470～1,210 mg/m³, イヌで 200mg/m³, 経皮 LD₅₀ は、ラットで 148～282mg/kg, ウサギで 226mg/kg, モルモットで 260～690mg/kg の範囲であった(EU, 2004)。

アクリロニトリルの吸入暴露により低濃度で神経症状が発現する。Nerland et al. (1989)は、アクリロニトリルによる急性神経症状は次の4つのステージに分けられるとしている。すなわち、①興奮期(投与直後): 眼が潤み、動物が興奮する。②鎮静期: 流涎, 流涙, 排尿および排便障害等の症状が出現する。これらの症状はアトロピン投与により抑制される(Abreu and Ahmed, 1980)ので、典型的なコリン作動性の症状である。このコリン作動性の神経毒性は、アクリロニトリルの代謝体によりアセチルコリンエステラーゼが不活性化されるか、アクリロニトリルあるいはその代謝体によりアセチルコリン受容体が障害を受けるかして起こると考えられている(EU, 2004)。③痙攣期: 間代性の痙攣が出現する。④麻痺期: 死亡前の症状で動物は動けなくなる。これらの急性症状は、シアン化合物の毒性と類似しており (WHO, 2002), 分解してシアン化水素を放出するニトリルの典型的な作用である。なお、シアン化合物中毒に対して解毒作用があることで知られている亜硝酸ナトリウムを腹腔内に前投与するとアクリロニトリルによる急性症状の発現を抑制することができる(Dudley and Neal, 1942)。

ラットでは、アクリロニトリルの吸入暴露により皮膚, 鼻, 耳介, 四肢の発赤が認められ、毛細血管の拡張あるいは呼吸促進によると考察されている(Dudley and Neal, 1942)。なお、皮膚の発赤はウサギ, ネコでも認められている。

なお、イヌを, ラット, マウス, モルモット, ウサギ, アカゲザルでは急性症状がほとんど見られない濃度 (65～110 ppm) で 4 時間暴露すると昏睡のような重篤な急性症状が発現するのでイヌは他の動物種に比較しアクリロニトリルによる神経毒性に対しての感受性が高い。しかし、サルにおける急性症状はラットよりも弱く、高等動物ほど強いということではない(Dudley and Neal, 1942)。

2.2.2.2 刺激性

アクリロニトリルは、呼吸器系, 皮膚および眼に対する刺激性がある。

a. 皮膚刺激性

アクリロニトリルをウサギの皮膚に 15 分間塗布した試験では、浮腫が認められ、24 時間塗布では組織の明らかな壊死がみられたとの報告がある (Zeller and Hofmann, 1969)。

b. 眼刺激性

ウサギの眼に一滴 (約 0.05ml) のアクリロニトリルを点眼した後に粘膜浮腫を伴う強い充

1 血が認められている(Zeller and Hofmann, 1969). また、未公表データ (BASF 社社内資料)
2 によれば、ウサギの眼におよそ 0.05ml のアクリロニトリルを点眼すると、処置 1 時間後にわず
3 かに結膜性発赤、広汎性角膜混濁、水腫、縮瞳と涙液分泌が認められ、24 時間後では結膜性発
4 赤、角膜混濁、水腫、毛様体充血がみられたが、48 時間後では若干の角膜混濁が残ったものの
5 結膜性発赤は減少し、さらに 7 日後では正常にまで回復したとの報告がある (EU, 2004).

6 c. 呼吸器経に対する刺激性

7 呼吸器はアクリロニトリルの吸入暴露での標的器官の一つである(The Sappahire Group,
8 2004). 実験動物ではアクリロニトリルの吸入暴露により強い鼻腔粘膜等への刺激性がある
9 (Dudley and Neal, 1942). 短期および長期の毒性試験でアクリロニトリルによる上気道に対す
10 る刺激作用 (鼻炎、鼻汁と鼻粘膜の過形成性変化) が報告されている. なお、これらの咽頭と
11 気道への刺激作用は遅発性であるとされている(EU, 2004)が、根拠は明確ではなかった.

12 2.2.2.3 感作性

13 未公表データ (NOTOX 社社内資料) であるが、モルモットを用いたマキシマイゼーション
14 試験により皮膚感作性のあることが報告されている(WHO, 2002; The Sappahire Group, 2004;
15 EU, 2004).

16 2.2.2.4 反復投与毒性

17 a. 経口暴露

18 アクリロニトリルをマウスに 60 日間強制経口投与した試験で、精巣精細管の変性、精巣
19 上体における精子数の減少および精細管上皮の発達や精子の成熟に関連する酵素群の変動が用
20 量に相関して見られている(Tandon et al., 1988)が、この試験ではアクリロニトリルを投与して
21 いない対照群が設置されておらず、アクリロニトリルの精巣機能の発達に対する影響は必ずし
22 も明確ではなかった. この他、ラットに 11.5 ~ 46 mg/kg のアクリロニトリルを 2 あるいは 4
23 週間経口投与すると用量に相関した体重増加と精巣重量の増加が抑制され、同時に精子数の減
24 少と精子の運動性の低下が認められたことが学会抄録(Abdel Naim et al., 1994)に記載されてお
25 り、アクリロニトリルが雄の生殖器に対して有害影響を有する可能性が示唆された. しかし、
26 既存評価書 (EU, 2004; The Sappahire Group, 2004) では、マウスを用いた 13 週間強制経口
27 投与試験 (未公表) をレビューした結果、最高投与量 (12 mg/kg/日) でも病理組織学検査およ
28 び精子形態などではアクリロニトリル暴露に関連した影響は見られていないとしている. 従っ
29 て、アクリロニトリルによる精巣の成熟あるいは精子への影響についての用量関係については
30 明確ではなかった.

31 アクリロニトリルの飲水投与により副腎機能に対する影響が生じることが報告されてい
32 る(Szabo et al., 1984). すなわち、飲水中濃度として 1, 20, 100, 500 あるいは 2,000 ppm のア
33 クリロニトリルをラットに 7 ~ 60 日間飲水投与すると 2,000 ppm で血中副腎皮質ホルモンと

1 アルドステロン濃度が低下し、副腎機能への影響が示唆された。このアクリロニトリルによる
2 副腎ホルモンへの影響について詳細に研究され、アクリロニトリルが血中からの副腎皮質ホル
3 モンの消失を加速しているか、あるいは副腎の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)に対する感受性の
4 低下が示唆された。しかし、このような副腎機能への影響は、高濃度のアクリロニトリル暴露
5 でのみ発現すること、2年間あるいは生涯飲水暴露による長期の毒性試験では認められていな
6 いことなどから毒性学的な意義は明確ではないと考えられる。

7 アクリロニトリルをSDラットに2年間飲水投与した慢性毒性／発がん性試験がある
8 (Quast, 2002)。アクリロニトリルの飲水中濃度は0, 35, 100あるいは300 ppm (雄：0, 3.4, 8.5
9 および21.3 mg/kg, 雌：0, 4.4, 10.8 および25.0 mg/kg) であった。血液、尿、血液生化学等の
10 臨床検査は経時的に測定され、剖検、臓器重量測定、病理検査も投与1年目および2年目に実
11 施された。摂水量、摂餌量および体重増加の抑制が全てのアクリロニトリル投与群に認められ
12 た。なお、300 ppm 群は雌雄ともに投与開始後22ヶ月時点までに全例が死亡したが、臨床検査
13 値では摂水量の減少によると考えられる尿比重の高値があった他には異常は認められなかった。
14 また、臓器重量にもアクリロニトリル投与の影響は認められなかった。雌雄のアクリロニトリ
15 ル投与群全てに前胃(扁平上皮の過形成と過角化)および中枢神経系に非腫瘍性変化(時とし
16 て血管周囲の袖口様白血球集積を伴う神経膠症)が認められたことから、NOAELは特定されて
17 いない。

18 強制経口投与と飲水投与による慢性毒性／発がん性比較試験が実施されている
19 (Johannsen and Levinskas, 2002a)。アクリロニトリルをSDラットに飲水投与では1および
20 100 ppm, 強制経口投与では、飲水投与量に相当する量(雄：0.09 および8.0 mg/kg, 雌：0.15
21 および10.7 mg/kg)を2年間投与した。強制経口投与の高用量群では、体重増加の抑制、軽度
22 な赤血球数の減少およびヘモグロビン、ヘマトクリット値の低下、肝臓と副腎の相対重量の増
23 加、腎臓の絶対重量の増加と腎臓の移行上皮の過形成、前胃の過形成が認められた。これらの
24 変化のうち肝臓および副腎の相対重量の増加については、血液生化学検査や病理組織学検査で
25 異常はなく、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、飲水投与群では、100 ppm で体重増
26 加の抑制、摂餌量と摂水量の低下、軽度な赤血球数の減少およびヘモグロビン、ヘマトクリッ
27 ト値の低下、腎臓の絶対重量の増加と腎臓の移行上皮の過形成、前胃の過形成が認められた。
28 なお、前胃の過形成は、強制経口投与、飲水投与ともに認められたが、強制経口投与群の方が
29 より重篤であった。強制経口投与、飲水投与のいずれにおいても低用量群(飲水では1ppm, 強
30 制経口では0.1 mg/kg)ではアクリロニトリル投与に関連した有害影響は認められなかった。

31 F344ラットを用いた生涯飲水投与による慢性毒性／発がん性試験がある(Johannsen and
32 Levinskas, 2002b)。飲水中濃度として0, 1, 3, 10, 30あるいは100 ppm のアクリロニトリルを
33 雄(0, 0.1, 0.8, 2.5,あるいは8.4 mg/kg)には26ヶ月間、雌(0, 0.1, 0.4, 1.3, 3.7あるいは10.9
34 mg/kg)には24ヶ月間投与した。雌雄ともに100 ppm では死亡率の上昇、体重増加の抑制、摂
35 水量の減少、血液系パラメータの低値が認められたが、血液生化学的検査には異常はなかった。

3 ppm 以上の投与群では前胃の扁平上皮の過形成と過角化が認められたが、この他には病理組織学検査では異常はなかった。従って、NOAELは飲水濃度として1 ppm(雌雄ともに0.1 mg/kg)であった。

これらの他に、WHO(1983)、EU(2004)、The Sapphire Group, Inc. (2004)には、未公表のDow 社社内資料(未公表)が引用されている。この試験報告書は入手できなかったが、概要がそれぞれの評価書に記述されている。それによると、イヌに飲水中濃度として100, 200, 300 mg/Lのアクリロニトリルを180日間飲水投与すると、飲水中濃度100 mg/L(雄10 mg/kg, 雌8 mg/kg 相当)において摂餌量および摂水量の減少、腎臓の相対重量の増加が見られたとされている。

b. 吸入暴露

SD ラットにアクリロニトリルを気中濃度0, 5, 10, 20, 40 ppmで52週間吸入暴露(5日/週)しても生存率、体重変動には影響はなく、また、腫瘍性変化の他には肺、腎臓あるいは肝臓には病理組織学的な影響は認められなかった(Maltoni et al. 1977)と報告されている。しかし、検査内容についての詳細な報告はなく、アクリロニトリルの慢性毒性について判断できなかった。

ラットを用いた2年間吸入暴露による発がん性試験(Toxicology Research Laboratory, 1980; Dow 社, 未公表データであるが、入手して評価に用いた): SD ラットに0, 20あるいは80 ppm(0, 45および180 mg/m³)を2年間(6時間/日, 5日/週)吸入暴露すると80 ppmの雌雄および20 ppmの雌では体重増加の抑制と最初の1年間での死亡率の上昇が認められた。また、20 ppmおよび80 ppmではアクリロニトリルの刺激性によると考えられる鼻甲介の炎症および変性(呼吸上皮の過形成, 扁平上皮化生および粘液分泌細胞の過形成), 80 ppmでは脳で巣状神経膠症および血管周囲の袖口様白血球集積がみられている。従い、LOAELは20 ppmであった。

これらの他に、WHO(1983)、EU(2004)、The Sapphire Group, Inc. (2004)には、モンサント社の委託によりIndustrial Biotest 社で実施されたイヌ、ラット、マウスを用いた吸入暴露による90日間反復投与毒性試験(Brewe, 1976: 未公表)がある。この試験報告書は入手できなかったが、概要がそれぞれの評価書に記述されている。それによると、気中濃度として0, 24, 54および108 ppm(0, 54, 121.5, 243 mg/m³)のアクリロニトリルをマウスおよびラットに90日間(6時間/日, 5日/週), 合計54回吸入暴露すると、108 ppm(243 mg/m³)において死亡率の上昇が見られ、ラットでは肺に肺胞管腔内でのマクロファージの増加と化膿性の気管支肺炎が認められたが、肺以外には影響は認められていないとされている。なお、マウスでは脳、気管支、小腸、生殖腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、食道および甲状腺には病理組織学的な異常は認められていない。また、イヌに0, 24あるいは54 ppmのアクリロニトリルを90日間吸入暴露させると、54 ppmでは雄で1/3例、雌で2/3例が死亡し、鼻炎、運動失調、頻

尿や体重増加の抑制，血清アルカリフォスファターゼ(ALP)の上昇，気管支肺炎が認められた。
24 ppm では死亡例はなく，肺刺激による組織学的な影響と ALP の軽度な上昇が認められた
だけであり，著者は 24 ppm を NOAEL とたとされている。

なお，EU (2004)はこの 90 日間反復投与毒性試験についてラット，マウスでは対照群で
の死亡率が高く（ラットでは約 10%，マウスでは約 80%），また，肺炎などの慢性呼吸器障害が
ラットで認められており，この試験データをリスク評価に用いることは適切ではないとしてい
る。

2.2.2.5 生殖発生毒性

ラットに交配前 100 日から哺育 21 日までアクリロニトリルを飲水投与した 3 世代繁殖試験
(0, 100 および 500 ppm, 雄: 0, 11, 37 mg/kg/日, 雌: 0, 20, 40 mg/kg/日) (Friedman and Beliles,
2002)において，母獣では 100 ppm 以上で摂水量の低下によると考えられる体重増加の抑制，500
ppm で摂水量の低下によると考えられる摂餌量の低値，歩行異常が認められた。これらの母獣は，
合計約 48 週間暴露され，剖検および病理組織学検査により神経膠星状細胞腫およびジンバル腺腫
が観察された。F1 仔では，100 ppm 以上で生存率，500 ppm で体重の低下が，また，F2 仔でも
100 ppm 以上で哺育率の低下，500 ppm で体重の低下などの発生毒性が観察された。しかし，こ
れらの仔に対する影響は，摂水量の低下や母獣の一般状態の悪化に伴う変化とされ，著者らはア
クリロニトリルには発生毒性はほとんどないとした。また，アクリロニトリルによる影響は第 0
世代(F0)で最も強く発現し，蓄積毒性はないとされた。なお，神経膠星状細胞腫やジンバル腺腫
が F0 よりも F1 世代で明らかに増加したが，F2 世代は F0 と同頻度であり，世代による発がん性
の増強は明確ではなかった。

SD ラットの妊娠 6～15 日にアクリロニトリルを強制経口投与した試験（投与量：0，10，
25 および 65 mg/kg/日）(Murray et al., 1978)で，母獣では 25 mg/kg で腺胃の壁肥厚，65 mg/kg
で興奮，流涎，死亡，体重減少，摂餌量減少，飲水量増加，腺胃の壁肥厚および妊娠率の低下が
観察された。胎仔では，25 mg/kg 以上で大動脈弓の右方位，短尾，65 mg/kg で体重減少，頭殿
長の短縮，短尾，短軀，鎖肛，腎臓の無形成，卵巣の位置異常，胸骨分節化骨遅延，胸骨分離お
よび頸椎の化骨遅延が観察された。従って，著者はアクリロニトリルは 25 mg/kg/日以上
の投与量で催奇形性があるとし，胎仔毒性と催奇形性に関する NOAEL は 10 mg/kg/日とした。

妊娠 SD ラットに妊娠 6 日～15 日に 0，40 および 80 ppm (0～23 mg/kg/日相当) の気中濃
度でアクリロニトリルを吸入暴露（6 時間/日）した試験(Murray et al., 1978)で，母動物では 40
ppm 以上の用量で体重低値，摂餌量減少，摂水量増加，仔動物では 80 ppm の用量で短尾，短軀，
臍ヘルニア，半側椎骨および頭蓋の骨化遅延がみられている。従って，著者らは 80 ppm では催
奇形性があるが，胎仔毒性と催奇形性に関する NOAEL は 40 ppm であったと結論した。

なお，妊娠 SD ラットにアクリロニトリルを妊娠 6 日から 20 日まで吸入暴露（6 時間/日）
した試験（0，12，25，50，100 ppm）でも著しい母獣毒性の見られる用量で胎仔体重の低下が認め

られ、この試験条件下での NOAEL は 12 ppm とされた(Saillentfait et al., 1993).

2.2.2.6 神経毒性

アクリロニトリルによる急性症状としての神経毒性は、急性毒性の項(2.2.1.1)ですでに述べたようにアクリロニトリルによる特徴的な有害影響のひとつである。しかし、反復投与による神経毒性評価データはほとんどなく、わずかに以下に述べる研究データがあるだけである。

アクリロニトリルを雄の SD ラットに 12 週間強制経口投与 (0, 12.5, 25, 50 mg/kg, 5 日/週) あるいは 25, 50, 100 ppm の気中濃度で 24 週間吸入暴露 (6 時間/日, 5 日/週) し、各種の神経系への影響を測定した (Gagnaire et al., 1998)。アクリロニトリルの強制経口投与により投与群に神経影響として流延、運動亢進および中程度の常同行動、50 mg/kg では後肢の脆弱化が暴露期間中に観察された。また、運動神経伝達速度(MCV)、知覚神経伝道速度(SCV)、運動神経活動電位の増幅(AMAP)と知覚神経活動電位の増幅(ASAP)という抹消神経機能に関するパラメータが測定され、50 mg/kg で SCV あるいは ASAP の低下が認められ、NOEL は 25 mg/kg であった。また、吸入暴露試験でも気中濃度に相関して MCV, SCV および ASAP の低下が認められているが、一部は 8 週間の回復期間により回復した。著者らはこれらのデータに基づき、神経系がアクリロニトリルの強制経口投与あるいは吸入暴露による標的器官のひとつであると、24 週間吸入暴露での LOAEL は 25 ppm とした。なお、California OEHHA (2001)は、理由を記述していないが、25 ppm を NOAEL としている。

2.3 発がん影響

2.3.1 ヒト

いくつかの初期の職業暴露を対象とした後ろ向きコホート研究では肺癌死亡率 (Thiess et al., 1980 ; O'Berg, 1980 ; Werner and Carter 1981 ; Delzell and Monson , 1982) が僅かに高いと報告されたが、その後のフォローアップ(O'Berg et al., 1985)あるいは他の類似の疫学研究では (Collins and Acquavella, 1989; Kiesselbach et al, 1979; Swaen et al, 1992; 1998; Blair et al, 1998; Mastrangelo et al, 1993; Marsh et al., 2001) そのような死亡率の上昇は報告されていない。しかし、最近、肺癌を対象とした症例対照研究では喫煙などの交絡因子を加味してもアクリロニトリル暴露と肺癌との間に関連性のあることが示唆されている。ただし、Swaen et al. (2004)は繰り返し、アクリロニトリル暴露と肺癌との間には関係がないことを報告している。また、アクリロニトリル暴露による前立腺癌罹患率の増加が O'Berg et al. (1985) と Chen et al. (1987) によって報告されたが、Blair et al. (1998) と Swaen et al. (1998) の調査ではそのような影響は報告されていない。以下、重要な疫学調査および最近の疫学調査について記述する。

O'Berg (1980)の疫学調査結果は、後述するように Integrated Risk Information System (IRIS; U.S. EPA, 1991)によるリスク評価でヒトにおけるアクリロニトリルの発がん性の強さを見積もるための用いられており、重要な報告である。この報告は Du Pont 社のアクリロニトリル繊維製造工場で 1950 年から 1966 年 12 月末までの間アクリロニトリルの職業暴露を受けた 1,345 人の

1 作業者の 1956 年から 1976 年の間での発癌率と死因に関する調査である。Du Pont 社職員の発癌率
2 は米国国立癌センターで 1969 年から 1971 年に実施された調査結果を用い、年齢補正して用いた(以
3 下、会社期待値)。また、死亡率は Du Pont 社職員の平均値と米国白人男性の平均値を用いた。最
4 初の報告では(O'Berg, 1980)、総発癌数は会社期待値 20.5 人に対してアクリロニトリルコホートで
5 は 25 人、呼吸器系の癌は会社期待値 4.4 人に対して 8 人であった。なお、癌死の解析は生存者もい
6 ることから時期尚早ということで結果の信頼性は低いとした。

7 その後のフォローアップの結果(O'Berg et al., 1985)では、総発癌数は会社期待値 36.7 人に対
8 してアクリロニトリルコホートでは 43 人、肺癌発生の会社期待値は 7.2 人に対して 10 人、また肺
9 癌死も会社期待値 11.6 人に対して 14 人(SMR=121)であり、統計学的にも有意差は認められていな
10 い。この調査ではこのように肺癌に関してはアクリロニトリルコホートで発生率の増加はなかった
11 が、前立腺癌については会社期待値 1.8 人に対してアクリロニトリルコホートでは 6 人で統計学的
12 にも有意($p < 0.05$)であった。なお、Air Quality Guidelines for Europe (WHO, 2000)は肺癌とアク
13 リロニトリル暴露との因果関係が明確ではないにも拘わらず、O'Berg et al. (1985)の肺癌データに
14 基づき発癌ポテンシーの評価を行っている。

15 Swaen et al. (1992)は、1956 年 1 月から 1979 年 1 月まで少なくとも 6 ヶ月間アクリロニト
16 リルに暴露された 2,842 人の 1988 年 1 月までの死因調査を解析する後ろ向きコホート研究を行っ
17 た。対照としてアクリロニトリルを扱わない工場での作業員 3,961 人の死因調査を行ったが、アク
18 リロニトリル暴露と肺癌等を含む特定の癌死との因果関係は見いだせなかった。同じ対象者の 1996
19 年までの死因をフォローアップした(Swaen et al., 1998)が、結果は同じであった。なお、この調査
20 では喫煙習慣の影響についての解析は行われていない。その後、Swaen et al. (2004)は、上記調査
21 のフォローアップとして 2001 年 1 月時点での死亡と死因の調査を行ったが、アクリロニトリル暴
22 露と特定の癌死との間に因果関係は見いだせなかった。

23 Blair et al. (1998)は、1950 年から 1983 年の間に少なくとも 6 ヶ月間アクリロニトリルに暴
24 露された米国内のアクリロニトリル生産あるいは加工工場における 25,460 人の作業員を対象に健
25 康状態と死因についてポアソン回帰を用いて解析した。その結果、胃、脳、乳腺、前立腺、あるい
26 はリンパ・血液系の腫瘍とアクリロニトリル暴露との間には有意な関係は認められなかった。しか
27 し、肺癌についてはアクリロニトリルの累積暴露が 8.0 ppm 一年以上ではアクリロニトリル暴露群
28 の相対リスクが高く(RR 1.5, 95% CI 0.9~2.4)、さらにアクリロニトリルの暴累積暴露が 8.0 ppm
29 一年以上で 20 年以上前から暴露を受けた群で相対リスクが 2.1(95% CI 1.2~3.8)となり、また、統
30 計学的にも有意であった。この群に含まれる作業員の多くは高い濃度のアクリロニトリルに曝され
31 る機会の多い保守作業員であった。なお、喫煙を考慮しても差はなかった。しかし、著者らはこの
32 群の罹患率比(rate ratio)が小さく、ランダムなばらつきの範囲内にあり、また、この群を更に細か
33 く定義付けすると罹患率比に明確な用量相関性が見いだせなかったことなどから、肺癌死とアクリ
34 ロニトリル暴露との間には因果関係はなさそうであると結論付けている。また、これらの保守作業
35 員はアスベストに暴露される機会も多いことに留意する必要があると著者はコメントしている。な

お、EU(2004)は、この研究結果は相対リスクと暴露濃度との間に用量相関が認められていないこと、アクリロニトリル暴露群は他の化学物質にも暴露されていることから、肺癌との関連性は低いとしている。なお、Blair et al. (1998)により報告された肺癌リスクの増加について Marsh et al. (2001)は、比較対照群での肺癌発生率を米国およびその周辺国の標準死亡率と比較すると低過ぎる(SMR 0.68, 95% CI 0.5~0.9)とし、アクリロニトリル暴露群を米国およびその周辺国の標準死亡率と比較すると差がない(SMR 0.92, 95% CI 0.6~1.4)ことを明らかにした。

Collins and Acquavella (1998) は 25 の疫学調査をメタ解析し、10 種類の腫瘍との関連性を調査した。肺癌、脳腫瘍、前立腺癌などのほとんどの腫瘍とアクリロニトリル暴露との間には関連性がなかったが、膀胱癌についてはメタ解析による相対リスクが 1.8 (95%信頼範囲: 1.0~3.4) とアクリロニトリル暴露との関連性が示唆された。しかし、著者らはリスクの増加は必ずしも暴露濃度に相関していないことと膀胱癌のリスクが増加した労働者は芳香族アミン取扱い工場に限定されていることからこの解析での膀胱癌の増加はアクリロニトリル暴露によるものではないと判断している。この研究グループは、その後、主として肺癌に関して再評価を行い、やはり、アクリロニトリル暴露と肺癌との間には因果関係はないと報告している(Marsh et al., 2001)。

Scelo et al., (2004)は肺癌患者 (2,861 名) と非肺癌患者 (3,118 名: 癌と喫煙に関連した疾病を除く) を対象として、アクリロニトリルの暴露 (症例群では 39 名、対照群では 20 名がアクリロニトリルの暴露を受けている) の程度を指標に症例対照研究を行った。二つの集団の過去のアクリロニトリル暴露に関するオッズ比(OR) は、調査機関、性、年齢、喫煙習慣の有無、他の化学物質 (塩化ビニル、スチレン、カーボンブラック、プラスチック熱分解製品) の暴露を考慮しても 2.20 (95%信頼範囲: 1.11~4.36) であった。また、暴露濃度一期間で層別化すると OR は暴露濃度一期間に対して相関性があった。しかし、一般的に症例対照研究では、暴露状況を聞き取りで行うため暴露状況に関する情報にバイアスがかかることが課題であるが、この調査では東欧 6 カ国と英国の 15 の研究センターにまたがっているため、その点について十分配慮されていたかどうか疑問が残る。また、対照群には喫煙に関連した疾患患者が含まれないことから、この症例対照研究で喫煙習慣の要因が完全には除外し切れていない懸念がある。

ラットではアクリロニトリル暴露により脳腫瘍発生頻度が増加しているが、全体として脳腫瘍の過剰はコホート研究では見出されていない。これに関連し、Schultz et al. (2001)はラットの吸入暴露による発がん性試験から得られたデータを線形多段階発がんモデルに適用して用量-反応性を推定し、これを 3 つの疫学データによるヒトにおける脳腫瘍発生率を当てはめ、適合性を検証した。その結果、ラット試験から外挿したヒトでの脳腫瘍発生数 (ヒトが生涯にわたってアクリロニトリルの暴露を受けたと仮定) は、推定暴露濃度とサンプル数で調整した発生頻度の 95%信頼区間の範囲内であった。すなわち、ヒトが生涯にわたってアクリロニトリルの暴露を受けたと仮定すれば、ヒトでの脳腫瘍発生数は、ラットの吸入発がん性試験から得られる発がん性の強さを外挿した推定値の範囲内であった。従って、ヒトでアクリロニトリル暴露により脳腫瘍が増加しないというデータは、暴露濃度が低いためか、生涯にわたる観察結果を用いていないか、あるいはその両方が原因

と考えられるとしている。

上記のように、実験動物を用いる発がん性試験結果のようなアクリロニトリルの発がんとの明確な関連性は、ヒト暴露事例では得られておらず、むしろ現在までの評価では、アクリロニトリルとヒト発がんの関連性は低いか情報に欠けるとされている (EU, 2004; IARC, 1999)。

なお、アクリロニトリル暴露作業者を対象として染色体異常の有無が検討され、陰性あるいは若干の増加ありという報告があるが、いずれもアクリロニトリル単独暴露ではなく、参考とはならなかった。

2.3.2 実験動物

SD ラット、F344 ラットあるいは B6C3F1 マウスを用いた経口（飲水または強制投与）と吸入経路による発がん性試験がある（表 1）。

表 1. ラットおよびマウスを用いて実施されたアクリロニトリルの発がん試験の概要

動物種	投与様式	投与期間	投与量	影響	文献
SD ラット	強制 経口	1 年間 (3 日/週)	0, 5 mg/kg/日 (n≧40)	ジンバル腺癌, 血管肉腫, ヘパトーマ, 脳神経膠細胞腫等の発生に影響なし	Maltoni et al., 1977; 1987
		22 ヶ月 (7 日/週)	0, 0.1, 10 mg/kg/日 (n=100)	神経膠星状細胞腫*, 前胃扁平上皮癌/乳頭腫**, 小腸の腺癌**, 乳腺癌**およびジンバル腺(外耳道皮脂腺)腫瘍 *頻度: 飲水>強制経口 **頻度: 強制経口>飲水	Johannsen and Levinskas, 2002a
	飲水	19 ヶ月	1, 100 ppm (n=100) (雄: 0, 0.09, 8.0 mg/kg/日 雌: 0, 0.15, 10.7 mg/kg/日)		
2 年間		0, 100, 500 ppm (n=50)	脳腫瘍, ジンバル腺腫瘍, 前胃乳頭腫, 皮膚乳頭腫 (18 ヶ月までのデータのみで最終報告ではない)	Bigner et al., 1986	
F344 ラット	飲水	雄: 26 ヶ月 雌: 24 ヶ月	0, 1, 3, 10, 30, 100 ppm (n=100) (雄: 0, 0.1, 0.3, 0.8, 2.5, 8.4 mg/kg/日 雌: 0, 0.1, 0.4, 1.3, 3.7, 10.9 mg/kg/日)	前胃扁平上皮癌/乳頭腫, 乳腺癌, 脳および脊椎の神経膠星状細胞腫, ジンバル腺の腺腫および扁平上皮癌	Johannsen and Levinskas, 2002b
SD ラット		2 年間	0, 35, 100, 300ppm (n=48) (雄: 0, 3.4, 8.5, 21.3 mg/kg/日 雌: 0, 4.4, 10.8, 25.0 mg/kg/日)	多臓器発癌 (中枢神経系, ジンバル腺, 前胃, 舌, 小腸, 乳腺)	Quast, 2002
	2 年間	0,20, 100, 500 ppm (n=20)	ジンバル腺腫瘍, 前胃乳頭腫	Gallagher et al., 1988	

SD ラット	吸入	1 年間 (4 時間/日, 5 日/週)	0, 5, 10, 20, 40, ppm (n=30)	脳神経膠腫(NS)および 乳癌(NS)	Maltoni et al., 1977; 1987
		2 年間 (7 時間 ^{a)} / 日, 5 日/週)	60 ppm (n=54)	担 癌 動 物 数 の 増 加 ($p<0.01$)があるが、個別 腫瘍での増加はない	
幼若 SD ラット		2 年間 (7 時間 ^{a)} / 日, 5 日/週)	60 ppm (n=54~67)	乳癌, ジンバル腺癌, 血 管肉腫, ヘパトーマ, 脳 神経膠腫	Toxicology Research Laboratory, 1980
SD ラット		2 年間 (6 時間/日, 5 日/週)	0, 20, 80 ppm (n=100)	多臓器発癌 (中枢神経 系, ジンバル腺, 舌, 小 腸, 乳腺)	
マウス	強制 経口	2 年間 (5 日/週)	0, 2.5, 10, 20 mg/kg/日 (n=50)	前胃の乳頭腫/扁平上皮 癌, ハーダー腺腺腫, 細 気管支癌	Ghanayem et al., 2002; NTP, 2001

a) : 最初の 4 週間は 4 時間/日

経口投与による試験のうちで Maltoni et al. (1977)による強制経口投与試験では、アクリロニトリル暴露に関連した腫瘍性変化の増加は認められていない。しかし、後述するように、週 7 日投与による他の試験(Johannsen and Levinskas, 2002a)では、アクリロニトリル投与に関連した腫瘍性変化が明確に認められているので週 3 回投与という変則的な試験プロトコールでは腫瘍性変化は検出できなかったと考えられる。なお、SD ラットを用いた飲水投与による発がん性試験 (Quast, 2002) では、神経系、舌、前胃、ジンバル腺 (外耳道皮脂腺)、乳腺および小腸に腫瘍性の変化が認められている (表 2)。特に神経系における神経膠星状細胞腫は雌雄ともに 35 ppm (雄 : 8/47, 雌 : 17/48) より増加した($p<0.05$)。また、ジンバル腺癌は雌で 35 ppm より増加が認められた。

SD ラットを用いて、2 種類の経口投与方法 (強制経口と飲水) による腫瘍発生の違いについて検討されている(Johannsen and Levinskas, 2002a)。一日摂取量をほぼ同じとした場合、腫瘍が発生する臓器の種類にはほとんど差はなかったが、前胃、小腸、乳腺などの腫瘍発生頻度は強制経口投与のほうが飲水投与よりも高く、一方、神経膠星状細胞腫は飲水投与の方が発生頻度が高かった。

表 2 アクリロニトリルの SD ラット 2 年間飲水投与による発がん性試験 (Quast, 2002) における腫瘍性変化のまとめ (発生数/検査数)

	所 見	アクリロニトリルの飲水中濃度(ppm)			
		0	35	100	300
雄	神経系 : 神経膠細胞増殖 + 星状細胞腫	1/80	12/47*	22/48*	30/48*
	舌 : 乳頭腫あるいは扁平上皮癌	1/80	2/47	4/48	5/48*
	前胃 : 扁平細胞性乳頭腫/扁平上皮癌	0/0/80 ^{a)}	2/2/47	34/23/48*	74/39/48*
	ジンバル腺 : 癌	3/80	4/47	3/48	16/48*
雌	神経系 : 神経膠細胞増殖 + 星状細胞腫	1/80	20/48*	25/48*	31/48*
	舌 : 乳頭腫あるいは扁平上皮癌	0/80	1/48	2/48	12/48*

前胃：扁平細胞性乳頭腫/扁平上皮癌	1/1/80	1/1/48	12/12/48*	56/30/48*
ジンバル腺：癌	1/1/80	5/5/48*	9/9/48*	18/18/48*
乳腺：癌（悪性）	1/1/80	2/1/48	3/3/48	11/10/48*
小腸：粘膜嚢状腺腫	0/80	1/48	4/48*	4/48*

* $p < 0.05$, a) 腫瘍数/担癌動物数/総検査数

また、F344 ラットを用いた飲水投与による発がん性試験 (Johannsen and Levinskas, 2002b) でも、神経系、前胃、ジンバル腺、乳腺等に腫瘍性的変化が認められ、腫瘍が発生する臓器や発生頻度もほぼ同程度（表 3）であり、特に系統差はないと考えられる。なお、上記の試験では、雌雄ともに用量に相関した途中死亡が投与開始後 12 週から見られ、26 週目での死亡率は 100 ppm 群では雌雄ともに約 80%であった。

アクリロニトリルの吸入暴露による発がん性試験のうち Maltoni et al. (1977)による SD ラットを用いた 2 年間吸入暴露試験では、60 ppm で担癌動物数の増加が認められているが、個別の腫瘍での増加は、統計学的には明確ではなかった。ただし、12 日齢という幼若ラットを用いて 2 年間の吸入暴露を行うと、60 ppm で乳癌、ジンバル腺癌、血管肉腫、ヘパトーマ、脳神経膠腫が増加することが示されている。

表 3 アクリロニトリルの F344 ラット 2 年間飲水投与による発がん性試験 (Johannsen and Levinskas, 2002b) における腫瘍性変化のまとめ（発生数/検査数）

	所 見	アクリロニトリルの飲水中濃度(ppm)					
		0	1	3	10	30	100
雄	脳：星状細胞腫	0/100 2/100	2/100	1/100	2/100	10/99**	21/99**
	脊椎：星状細胞腫	0/99 1/97	0/99	0/92	0/98	0/99	4/93*
	ジンバル腺：扁平細胞性乳頭腫/腺腫＋扁平上皮癌	0/95 2/94	1/97	0/93	2/88	7/94**	16/93**
	前胃：扁平細胞性乳頭腫/扁平上皮癌	0/99 0/100	1/100	4/97*	4/100*	4/100*	1/101
	皮膚：扁平細胞性乳頭腫/扁平上皮癌	0/34 0/26	1/12	2/12*	2/11*	1/17	5/50*
雌	脳：星状細胞腫	1/99 0/100	1/100	2/201	4/95	6/100**	23/98**
	ジンバル腺：扁平細胞性乳頭腫/腺腫＋扁平上皮癌	0/98 0/95	0/94	2/92	4/90**	5/94**	10/86**
	前胃：扁平細胞性乳頭腫/扁平上皮癌	1/99 0/100	1/100	2/100	2/97	4/100*	2/97
	乳腺：線維腺腫	5/35 7/30	5/14	6/14	9/16**	10/22*	9/49

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

アクリロニトリルのラット 2 年間吸入暴露による発がん性試験 (Toxicology Research

Laboratory, 1980)では、80 ppm で中枢神経系（脳）、ジンバル腺、舌、小腸、乳腺および鼻腔での腫瘍がみられたが、20ppm 群では増加がなかった。

なお、マウスを用いた2年間強制経口投与試験（0, 2.5, 10, 20 mg/kg/日、5日/週）では、前胃、ハーダー腺、細気管支癌などの増加が認められたが、中枢神経系（脳と脊髄）の腫瘍の増加は認められなかった(Ghanayem et al., 2002; NTP, 2001)。

以上の研究結果から、アクリロニトリルは経口投与または吸入暴露で、齧歯類に対して発がん性のあることが示されている。ラットでは異なる系統を用いて行われたが、共通の標的器官は、中枢神経系（脳と脊髄）、ジンバル腺、消化管（舌、前胃と小腸）と乳腺であった。最も重要な知見は、投与経路にかかわらず、脳に神経膠星状細胞腫とジンバル腺腫瘍が見られることである。なお、齧歯類に認められた腫瘍性変化のうち、用量反応性が明確に見られる脳、ジンバル腺、ハーダー腺のうちジンバル腺とハーダー腺はヒトには相当する器官はない。

2.3.3 遺伝毒性

2.3.3.1 アクリロニトリルによる付加体の形成

付加体は、DNA または他の生体高分子の求核部位とアクリロニトリルまたはその代謝物である2-シアノエチレンオキシド(CEO)の親電子性分子との反応から生じる。これらの付加体は標的組織での内部暴露量を示すと考えられ、高用量から低用量、動物からヒトへの外挿に暴露量指標として用いられている。単回強制経口投与と飲水投与で、付加体量と投与量との相関性は低用量（飲水中でアクリロニトリル濃度35ppm以下）(Fennell et al., 1991, Osterman-Golkar et al., 1994)では直線的であるが、アクリロニトリルの代謝過程に飽和があるため、高い用量では付加体量は急激に増加する。

齧歯類で¹⁴Cで標識したアクリロニトリルを単回強制投与した試験では、アクリロニトリルの大部分がヘモグロビンのシステイン残基と直接結合し、ヘモグロビン付加体が形成され、アクリロニトリルからCEOへの酸化経路の飽和とともに非線形的に増加する(Fennell et al., 1991; Osterman-Golkar et al., 1994)。

表4. ラット肝臓および脳内7-オキソエチルグアニン濃度
(Hogy and Guengerich, 1986)

	Liver		Brain	
	fmol/mg of DNA	Alkylations/ 10 ⁶ bases	fmol/mg of DNA	Alkylations/ 10 ⁶ bases
No treatment	3	0.00074	27	0.0078
Acrylonitrile	108 ± 71 ^a	0.032	14	0.0041
2-Cyanoethylene oxide	48 ± 15 ^a	0.014	3	0.0009

^a Mean ± SD (n = 3).

ラット致死量にほぼ近い50mg/kgのアクリロニトリル投与により肝臓においてCEOと

DNA との反応生成物と想定される 7-オキシエチルグアニンが 108 fmol/mg DNA の濃度で、また 6mg/kg CEO のラット腹腔内注射により 48 fmol/mg DNA の 7-オキシエチルグアニンが検出された (表 4)。しかし、これらの付加体は脳では対照群以上に増加することはなかった(Hogy and Guengerich, 1986)。

表 5 アクリロニトリルの亜急性 (3 週間) 投与による 8-oxo-dG 生成についての用量相関性 (Whysner et al., 1998)

Organ/dose group (<i>n</i> = 5 for each group)	8-OxodG (mol/10 ⁵ mol dG)
Brain	
Control	0.62 ± 0.08 ^a
3 ppm ACN	0.86 ± 0.41
30 ppm ACN	1.35 ± 0.49 ^b
300 ppm ACN	1.29 ± 0.10 ^b
Liver	
Control	0.67 ± 0.22
3 ppm ACN	0.72 ± 0.06
30 ppm ACN	0.95 ± 0.19 ^b
300 ppm ACN	0.96 ± 0.15 ^b
Forestomach	
Control	0.68 ± 0.14
3 ppm ACN	1.77 ± 0.55
30 ppm ACN	1.59 ± 0.30
300 ppm ACN	1.44 ± 1.22

Mean ± S.D.

^a Linear regression for dose response $p < 0.005$; ^b difference from control, $p < 0.05$

以上のように、CEO から形成される DNA 付加体形成がラットにおけるアクリロニトリルの発がん性の原因であると想定されたが、*in vivo* ではアクリロニトリルに由来する DNA 付加体は非常に低いレベルでしか検出されなかった (Guengerich et al., 1981, Hogy and Guengerich, 1986)。また、高用量のアクリロニトリルを長期間投与された動物でも、DNA 付加体は検出可能レベル以下であった (Butterworth et al., 1992)。

アクリロニトリルの発がんメカニズムとして DNA 付加体形成ではなく、非遺伝毒性によるメカニズムが提起されている。これはアクリロニトリルの飲水投与により脳内に酸素ラジカルによる非特異的な DNA 付加体である 8-オキシデオキシグアノシン(8-oxo-dG)が検出される (Whysner et al., 1998)ためである (表 5)。なお、8-oxo-dG 生成は一般的には酸素ラジカルによるといわれている (Cooke et al., 2003)。

2.3.3.2 変異原性

アクリロニトリルの変異原性に関する研究は、アクリロニトリルの発がん性メカニズム研究の一環として数多く実施され、膨大な量のデータがある。詳細は既存の評価書 (IARC, 1999; WHO, 1983; 新エネルギー・産業技術総合開発機構, 2003; EU, 2004; The Sapphire Group, Inc., 2004)

に譲るとし、ここではアクリロニトリルの変異原性についての概要を述べる。

a. *In vitro* における変異原性

アクリロニトリルは細菌を用いる *in vitro* 試験では、大腸菌やネズミチフス菌を用いるエームス試験（復帰突然変異試験）をはじめとして、酵母とコウジカビ属を用いる変異原性試験で、代謝活性化存在下で軽度陽性と報告されている。ただし、代謝活性化存在下でも陰性との結果もある。なお、大腸菌を用いるエームス試験の結果から Venitt et al. (1977)は、アクリロニトリル自身に変異原性があるとし、用いた菌株の反応スペクトラムからアクリロニトリルは DNA 損傷を修復する際に修復ミスを起こすことが示唆されたとしている。

マウスリンパ腫細胞とヒトリンパ芽球株化細胞を含む哺乳類の細胞株を用いる変異原性試験では、代謝活性化存在下、非存在下ともに陽性との報告例が多い。なお、アクリロニトリルと CEO の変異原性をヒトリンパ芽球株化細胞にて比較した試験がある(Reico and Skopek, 1988)。それによればアクリロニトリルは代謝活性化存在下で対照群の 4 倍の変異頻度であったが、CEO は代謝活性化非存在下で 17 倍の変異頻度であった。この結果からアクリロニトリルは哺乳動物細胞を用いる変異原性試験では弱い陽性であるが、CEO がアクリロニトリルの活性代謝体であることが明らかになったとされた(EU, 2004)。

姉妹染色分体交換と染色体異常試験でもアクリロニトリルはおおむね軽度陽性であった。一部、陰性結果が得られる場合もあったが、アクリロニトリルによる細胞周期の遅延により変異を見逃した可能性があるとされている (EU, 2004)。なお、アクリロニトリルには、基本的な染色体数の 3 倍以上の染色体を持つ異数性作用があるとする報告とないとする報告があり、この点に関しては明確ではない。また、*in vitro* 小核試験では代謝活性化の有無に拘わらず、陽性とされている。従って、アクリロニトリルあるいはその代謝体は染色体異常を誘発すると考えられる(EU, 2004)。

In vitro でのアクリロニトリルによる DNA 損傷作用については、細胞をアクリロニトリルと培養することにより DNA 単鎖切断が増加するという報告もあるが、変化はなかったとする報告もあり、明確ではない。また、アクリロニトリルの DNA 損傷修復作用に関しては、不定期 DNA 合成を指標とすると陰性とする報告が多いが、陽性とする報告でも対照群に比して約 1.3 倍程度の増加であったとされている。CEO に関しても不定期 DNA 合成作用が陽性とする報告もあるが、陰性とする報告もあり、明確ではない(EU, 2004)。

b. *In vivo* における変異原性

キイロショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験では陰性との報告があるが、より感度が高いと言われる体細胞組換えと体細胞突然変異試験では陽性であった(Vogel, 1985; Wuegler et al., 1985; Fujikawa et al., 1985)。これらの他に、孵化後の染色体損失を指標としても弱い影響が

認められている(Osgood et al., 1991).

アクリロニトリルの発がん標的臓器(脳, 肝臓, 肺, 胃)における DNA 損傷の有無について, 幾つかの研究報告がある; ラットにアクリロニトリルを腹腔内注射し, アルカリ溶出法で肝臓と脳における DNA 損傷を検出したところ肝臓では DNA の単鎖破壊が認められたが, 脳では DNA 損傷は検出されなかった(Hachiya et al., 1984); F344 ラットに 50 mg/kg のアクリロニトリルを強制経口投与すると 2 時間後に肝臓で不定期 DNA 合成の増加, すなわち DNA 損傷のあることが示されている(Hogy and Guengerich, 1986). なお, 脳にはそのような変化は認められていない. また, SD ラットに 46.5 mg/kg を強制経口投与すると肺における正常な DNA 合成は抑制されるが, DNA 損傷に対応する不定期 DNA 合成は増加することが報告されている(Ahmed et al., 1992). また, SD ラットに 23 あるいは 46 mg/kg のアクリロニトリルを強制経口投与すると 2 時間後に胃組織における不定期 DNA 合成が増加する(Ahmed et al., 1996). なお, 薬物代謝酵素阻害剤を動物に投与しておくとな不定期 DNA 合成の増加は抑制されるので, DNA 損傷を引き起こす物質は, 代謝体, すなわち CEO である可能性があるとされている.

雄ラットに 60 mg/kg のアクリロニトリルを 5 日間強制経口投与し, 優性致死試験(生殖細胞に生じた染色体異常に起因する障害を検出する方法のひとつ)を行ったが, 影響は認められなかった(Working et al., 1987). 従って, アクリロニトリルは雄の生殖細胞に対しては遺伝毒性を持たないと考えられる.

マウスでは骨髓細胞に対する染色体破壊作用は陰性であった(Leonard et al., 1981). この他, 染色体異常試験や姉妹染色分体交換試験(Sharief et al., 1986)でも陰性であった.

c. ヒトにおける変異原性

Thiess and Fleig (1978)および Borba et al. (1996)は アクリロニトリルを扱う作業者のリンパ球を用いて染色体異常と姉妹染色分体交換頻度が調べたが, 異常を認めなかった. 保守作業員で高い染色体異常が認められたが, アクリロニトリル以外にも多種類の化学物質の暴露を受けており, またアクリロニトリル暴露量も明確ではなく, アクリロニトリル暴露との関係はないとされた.

2.4 生体内運命

2.4.1 ヒト

アクリロニトリルのヒト生体内での挙動には, いくつかの報告がある. ポーランドで実施された健康人ボランティアによる試験では, 吸入マスクからアクリロニトリルを気中濃度 7.8~10 mg/m³ で吸気させ, 呼気中のアクリロニトリルを定量すると, 吸気中アクリロニトリルの平均 52% がヒトの体内に取り込まれた (Jakubowski et al., 1987). これは, 同じ研究機関で実施された別の試験によるデータ (46%) とほぼ同じであった.

45 mg/m³ (22 ppm) 以下のアクリロニトリルに 30 分間暴露された場合, 血中にチオシアネー

トが検出され、24 時間以内に消失するが、110 mg/m³ (50 ppm) で 30 分間暴露された場合では、血中濃度は暴露後 12 時間にわたり検出されたとの報告がある(EU, 2004). この他、吸入により体内に取り込まれたアクリロニトリルの約 22%は、N-アセチル-S-(2-シアノエチル)-システイン(シアノエチルメルカプトツール酸：CMA)として尿中に排泄された(Jakubowski et al., 1987). なお、ヒトでは、アクリロニトリルの体内分布に関するデータはない。

2.4.2 実験動物

2.4.2.1 吸収および排泄

アクリロニトリルは、下記に示すように経口または吸入経路により速やかに体内に吸収されるとされている(TERA, 1997).

約 46 mg/kg の ¹⁴C-標識アクリロニトリルをラットに強制経口投与すると、24 時間後には 14%が血液および組織中に残存するが、他は尿 (67%)、糞 (11%)、呼気中炭酸ガス (11%) として排泄された(Burka et al. 1994). 0.09~28.8 mg/kg (ラット) あるいは 0.09~10.0 mg/kg (マウス)の ¹⁴C-標識アクリロニトリルを強制経口すると、投与後 72 時間までにラットでは 73~100%, マウスでは 83~94%の放射活性が尿中に回収された. 糞中には 72 時間でラットでは 2~5%, マウスでは 2~8%が回収された. この他にも類似の報告(Ahmed et al., 1982, 1983)があり、経口投与されたアクリロニトリルは概ね尿中に排泄されるが、一部は糞および呼気中に炭酸ガスとして排泄される.

5 あるいは 10 mg/m³ のアクリロニトリルに 6 時間暴露されたヒトでは、吸入されたうちの約 52%が体内に取り込まれた(Jakubowski et al., 1987). また、ラットを密閉容器に入れ、3,900 mg/m³ (1,800 ppm)のアクリロニトリルに暴露させると吸入されたアクリロニトリルの 91.5%が体内に取り込まれた. また、カニクイサルを 30 ppm のアクリロニトリルに暴露させるとほぼ 100% 体内に吸収された(Peter and Bolt, 1984).

2.4.2.2 分布

46.5 mg/kg の ¹⁴C-標識アクリロニトリルを強制経口投与すると最も高い放射能レベルが胃腸系で検出され、アクリロニトリル代謝物の胃への分泌があるのか、あるいは、胃粘膜内でアクリロニトリル、シアン化物、または他の代謝物が生体成分と結合していることが示唆された. この他、赤血球での放射活性が投与後 10 日でも相当量検出された. また、投与された ¹⁴C-標識アクリロニトリルによる放射活性は、肝臓、腎臓、脳、脾臓、副腎、肺あるいは心臓に広く分布し、その後減衰するが、投与後 10 日でも組織重量あたりの放射活性は、血液で最も高く(17.9 μg アクリロニトリル相当量/g 組織)、次いで皮膚、脾臓、胃、食道、副腎、腎臓(3.9 μg アクリロニトリル相当量/g 組織)の順であった.

放射活性の多くは細胞内のサイトゾール (細胞小器官が浮かんでいる液体の部分)を細胞質基質あるいはサイトゾールと呼ぶ)以外の高分子成分と結合していることが示されている(Ahmed et al., 1982, 1983).

2.4.2.3 代謝

アクリロニトリルは、図1に示すように、二つの経路により代謝される。すなわち、(1)非酵素的あるいはグルタチオン S-転移酵素(GST)によりグルタチオン抱合体を形成する経路と(2)チトクローム P450-2E1 によりエポキシ化され、2-シアノエチレンオキシド(CEO)を形成する経路である(Fennel et al., 1991; Kedderis et al, 1993; Burka et al, 1994; Sumner et al., 1999)。上記(1)の経路で生ずるアクリロニトリル-グルタチオン抱合体は、グルタチオナーゼにより N-アセチル-S-(2-シアノエチル)システイン (CMA)へと代謝され、尿に排泄される。上記(2)からは、さらに二つの経路で代謝される。ひとつはエポキシド加水分解酵素により加水分解される経路であり、もう一つは2位あるいは3位でグルタチオン抱合体を形成し、更に代謝される経路である。このうち、3位のグルタチオン抱合体の代謝経路およびエポキシド加水分解酵素による加水分解経路からシアン(CN⁻)が発生する。シアンは、ローダナーゼ活性によりチオシアネート(SCN⁻)へと無毒化され、尿に排泄される。

なお、アクリロニトリルと CEO は、ともに求核反応によって生体高分子 (RNA, DNA, タンパク質) をアルキル化する。生体高分子との付加体形成については、すでに述べた (2.3.3.1 アクリロニトリルによる付加体の形成の項)。

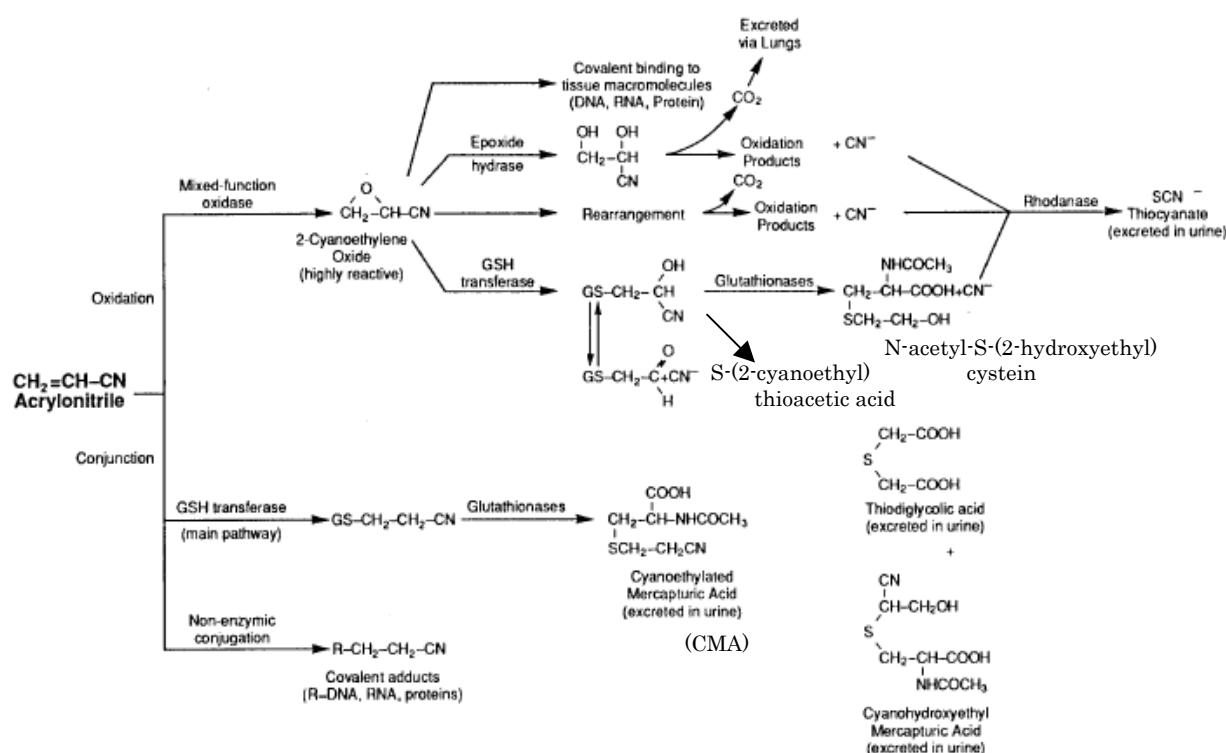


図1. アクリロニトリルの代謝経路 (The Sapphire Group, Inc., 2004)

ラットでは、40 mg/kg のアクリロニトリルを経口投与すると、約 23%がチオシアネートとして尿中に排泄される(Gut et al., 1981)が、血中および脳(Benz et al., 1997)あるいは呼気中 (Ahmed et al., 1982) にも検出されている。なお、*in vitro* ではヒト肺由来のリポキシゲナーゼ

1 がアクリロニトリルからシアンへと代謝することが報告されており、上述とは別の経路が存在す
2 る可能性がある。

3 アクリロニトリルの代謝は下記に示すように、投与経路、動物種、投与量などにより影響を
4 受けることが知られている。

5 a. 投与経路による差：肝臓による初回通過効果がアクリロニトリルの代謝体形成に大きな影響を
6 与えることが明らかとなっている。すなわち、ラットの実験では尿に排泄されるチオシアネー
7 トは、経口投与では 23%であったが、腹腔内、皮下あるいは静脈内投与では 1.2～4.6%であっ
8 た。これは経口投与では肝臓を通過する際にチトクローム P450-2E1 により CEO に酸化され、
9 シアンを遊離するが、非経口経路による暴露では最初に肝臓を通過しないので CEO 形成が低
10 いためと考えられる。

11 b. 種差：CEO の形成能はマウスはヒトの 4.5 倍、ラットは 1.5 倍である。また、マウスはラット
12 よりも CEO を形成しやすいが、血中の CEO レベルはラットの 1/3 であるので、CEO 形成以
13 降の代謝力に差があると考えられている(Roberts et al, 1991)。CEO のグルタチオン抱合体形
14 成能はヒトはラット、マウスの 1.5 倍の早さである。また、CEO のエポキシド加水分解酵素
15 による加水分解能は、ヒトは非常に高いが、ラット、マウスではほとんど検出されない
16 (Kedderis et al., 1995)。

17 c. 投与量：低い用量での経口暴露(たとえば、摂餌投与又は飲水投与)あるいは低い気中濃度での
18 吸入暴露の場合は、チトクローム P450 依存性経路、すなわち CEO を介した経路が主要にな
19 る(Muller et al., 1987, Kedderis et al., 1993)。しかし、短期間に大量のアクリロニトリルが
20 体内に吸収される経口強制投与の場合は、チトクローム P450 依存性経路の飽和をももたらし、
21 グルタチオンとの抱合体形成を経て CMA への代謝が主になる。また、アクリロニトリルのグ
22 ルタチオン抱合体を経由した代謝体である CMA あるいは CEO のグルタチオン抱合体を経由
23 した代謝体である S-(2-シアノエチル)チオ酢酸の尿中排泄は、投与量に対して非線形に増加す
24 る(Fennel et al., 1991; Kedderis et al., 1993)。一方、アクリロニトリルを投与されたラット
25 では多くの臓器中のグルタチオン含量が低下する(Cote et al., 1984; Gut et al., 1985; Benz et
26 al., 1997; Vodicka et al., 1990; Silver and Szabo, 1982)。ヒトでもアクリロニトリル暴露によ
27 り血中グルタチオンレベルの低下が認められている(Jerca et al., 1992)。このようなグルタチ
28 オン含量の低下は、アクリロニトリルが酸化的代謝経路、すなわち CEO 形成経路を増加させ
29 ることになる。例えば、ラットにある種の薬剤を投与してグルタチオンレベルを低下させ、ア
30 クリロニトリルを経口あるいは吸入暴露すると尿中チオシアネート排出量が 2 倍から 3 倍増加
31 する(Pilon et al., 1988)。従って、アクリロニトリルの投与量と代謝パターンについては、CEO
32 経路の飽和による変化とアクリロニトリル自身による体内グルタチオンレベルの低下による
33 影響の二つの要因がある。

34 ヒトの体内動態データによると、気中濃度 22ppm のアクリロニトリルに 30 分暴露された

ヒトの尿中にチオシアネートが検出されているが、一方でアクリロニトリルの気中濃度 3～10ppm に暴露された労働者の尿に、アクリロニトリルとグルタチオンの抱合から由来する CMA が排泄されることが報告されている (Jakubowski et al., 1987) ので、ヒトでも CEO を加水分解する経路があると考えられる。また、上述のように、齧歯類と比較してヒトではエポキシド加水分解活性が高く、グルタチオン転移酵素が低活性であることが確認されており、ヒトにおける活発なエポキシド加水分解経路は、ラットに比べて CEO の量を肝臓から全身循環によって減少させるはずである。なお、B6C3F1 マウスでは、投与後 0.5, 1, 4, 24 時間後の血液中 CEO の量が、アクリロニトリルの吸収、代謝、排泄の過程で、F344 ラットよりも常に低いことが観察され (Roberts et al., 1991)、その差はおよそ 3 倍であった。これらの結果は、アクリロニトリルの代謝に種差があることを示しており、それは毒性および癌原性にも見られる種差 (マウスでは中枢神経系の腫瘍が見られていないこと) をいくらか説明できると考えられる。

2.4.3 生理学に基づいた薬物動態モデル (PBPK-モデル)

アクリロニトリルの PBPK モデルが開発され、その後 7 年間にわたって改良された。

Gargas モデル(1995) – 雄 F344 ラットにおいて、生理学的なパラメータに基づくアクリロニトリルと CEO の体内暴露量に関する予測式が *in vitro* データとアクリロニトリルと CEO の薬物動態の研究から開発された。体内暴露量に関する予測式は、*in vitro* でのヘモグロビンおよび血中生体高分子とアクリロニトリルおよび CEO との結合速度、および組織グルタチオンと CEO の結合速度の推定値を含んでいる (Gargas et al., 1995)。アクリロニトリルと CEO の代謝パラメーターは、アクリロニトリルの静脈投与による薬物動態研究から推定された。血液からのアクリロニトリルの消失は、飽和があるとした P450 エポキシ化反応と 1 次反応式に従うグルタチオン抱合反応から推計された。肝クリアランス値は、初回通過による肝での除去率をアクリロニトリルと CEO それぞれに対して 61 および 90% と計算された。この体内暴露に関する予測式は、アクリロニトリルが CEO へエポキシ化されたり、アクリロニトリルが直接グルタチオン抱合されることにより生成する代謝体の尿排泄量を投与用量に従い正確にシミュレートした。

Kedderis モデル(1996) – Garagas モデルに胃コンパートメントを追加し、さらに、アクリロニトリルと組織グルタチオンとの反応を組み込んで改良された。pH7.3 でのアクリロニトリルとグルタチオンの 2 次速度反応定数が測定され、生理学的なパラメータに基づく体内暴露量に関する予測式に追記された。アクリロニトリルと CEO に関する代謝パラメーターは、経口 1 回大量投与と静脈内投与による薬物動態に関するデータから推計された。また、血液からのアクリロニトリルの消失は、飽和があるとした P450 エポキシ化反応と 1 次反応式に従うグルタチオン抱合反応から推計された。また、CEO の消失は一次反応式に従うグルタチオン抱合反応から推計された。一回大量経口投与後の CEO 血中濃度はいくらか過大に推定されたが、予測性は高かった。体内暴露量に関する予測式の感度分析によれば、吸入暴露では静脈内投与や経口一回大量投与に比して、代謝と生物学的パラメーターの変動に対して、より敏感であることが示された。そこで、吸入経路で各種の

1 薬物動態データが取られ、体内暴露量に関する予測式のシミュレーション結果と比較された。体内
2 暴露量に関する予測式はアクリロニトリルの吸入による薬物動態データを正確にシミュレートする
3 ことから、推計に用いる各種パラメーターの検証がなされたとされている。

4 Sweeney モデル(2003) – ヒトの *in vitro* のデータを用いてラットの予測モデルを改良した
5 ヒトでのアクリロニトリルと CEO の生物学的薬物動態モデルが開発された。アクリロニトリルの
6 グルタチオン抱合および CEO への代謝、アクリロニトリルおよび CEO とグルタチオンや組織(蛋
7 白)との反応速度、加水分解やグルタチオン抱合による CEO の代謝などの主要な代謝と反応経路
8 のすべてがこのヒトの PBPK モデルには取り込まれている。このモデルによるシミュレーションで
9 は、アクリロニトリルの吸入暴露による血液中と脳のアクリロニトリルと CEO の濃度はラットと
10 ヒトで同程度と予測した。それに対して、飲水投与では、同じ濃度の飲水の摂取による血中アクリ
11 ロニトリル濃度は、ラットの方がヒトよりも高く予測された。感度解析と変動解析がモデルに対し
12 て行われ、多くのパラメーターが推定されるモデル予測値の変動に寄与するが、特に、グルタチオ
13 ンと CEO の反応速度、CEO の加水分解速度、CEO の血液:脳分配係数がヒトでの血液と脳の CEO
14 濃度の変動に最も大きく寄与することが明らかとなった。吸入や飲水暴露されたヒトの血中 CEO
15 濃度(ピーク又は平均値)の予想変動は中程度であり、95%タイル値は平均値の 1.8 倍であった。

3. 有害性評価の状況

3.1 概要

すでに“はじめに”の項で述べたように、アクリロニトリルの有害性評価については国内外ともに多数ある。ここでは 1991 年以降から最近までの国内 2 件、海外 11 件の既存評価を確認した。これらの内外の評価機関によるアクリロニトリルの非発がん影響あるいは発がん影響についての評価結果をそれぞれ表 6 および 7 にまとめた。

非発がん影響について評価し、何らかの基準値を作成しているのは、国内では中央環境審議会(2003)、環境庁大気保全局(有害大気汚染物質対策検討会)(1995)、海外では The Sapphaire Group, Inc. (2004, ただし、ドラフト)、カルフォルニア州政府(California OEHHA, 2001)、米国一般環境水質基準(U.S. EPA, 1998)、IRIS (U.S. EPA, 1991)である。その他、EU(2004)、簡潔化学物質評価書(WHO, 2002)、オーストリア政府(NICNAS) (2000)は、非発がん影響についての評価は実施し、各種の有害性エンドポイントについての NO(A)EL について記述しているが、基準値等の規制に繋がる値の算出は行っていない。

発がん影響については、国内の 2 機関(中央環境審議会、有害大気汚染物質対策検討会)は、“ヒトに対する発がん性の可能性は完全には除外できないもののその可能性は小さい”とし、評価を実施していない。海外では The Sapphaire Group, Inc. (2004, ただしドラフト)、簡潔化学物質評価書(WHO, 2002)、カナダ政府(Environmental Canada/Health Canada,2000)、Air Quality Guidelines for Europe(WHO, 2000)、米国一般環境水質基準(EPA, 1998)、米国の非政府系組織 Toxicological Excellence for Risk Assessment(TERA) (1997 年)、IRIS (U.S. EPA, 1991)、EU(2004) およびオーストリア政府(NICNAS, 2000)により評価され、基準値等が設定されている。なお、国際癌研究機関(IARC, 1999)はアクリロニトリルの発がん性評価のみを実施しているが、基準値等の設定は行っていない。なお、簡潔化学物質評価書(WHO, 2002)の内容は、カナダ政府(Environmental Canada/Health Canada,2000)による評価とほとんど同じであった。

表6 アクリロニトリルのリスク評価（非発癌影響）

評価機関	評価年	暴露経路	基準値等	NOAEL 等	評価に用いた試験	エンドポイント	備考
中央環境 審議会	2004	吸入	一般環境における指 針値 $2 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (UF=500)	NOEL（職業暴露）： 1 mg/m^3	職業暴露を対象とした疫学調 査 (Muto et al., 1992)	ヒト健康診断	発癌性に関しては、疫学的見地からはアクリロニトリルがヒトに発癌性を有するという適切な証拠があるとは言えず、またヒトに対する遺伝子障害性については <i>in vivo</i> の成績が不明確である。しかし、動物実験ではラットとマウスに対して発癌性を有する十分の証拠があることからヒトに対する発癌性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。
The Sapphire Group, Inc.	2004	経口	RfD=0.2 mg/kg/日 (UF=180)	NOAEL（ヒト）： 32 mg/kg/日	ラット神経毒性試験(Gagnaire et al., 1998)	知覚神経活動電 位の増幅	ラット投与量に 5/7 を掛けてヒト投与量とした。 PBPK モデルにてヒトでの NOAEL を推定。BMD 法により $\text{LED}_{50} = \text{NOAEL}$ とした。
		吸入	一般住民に対する RfC=0.7 mg/m ³ (UF=10)	NOAEL（作業者）： 21.7 mg/m^3 NOAEL(一般住民)： 7.4 mg/m^3	職業暴露を対象とした疫学調 査(Sakurai et al., 1978)	刺激性に関する 自覚症状	職業暴露で得られた NOAEL(21.7 mg/m^3)を呼吸量 ($10 \text{ m}^3/\text{day} \rightarrow 20 \text{ m}^3/\text{日}$)および暴露頻度 ($250 \text{ 日/年} \rightarrow 365 \text{ 日/年}$) で補正し、一般住民での NOAEL(7.4 mg/m^3)とした。
California OEHHA	2001	吸入	RfC： $5 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (UF=30)	ラット BMD ₀₅ ： 3.3 mg/m^3 → ヒト BMD ₀₅ ： 0.15 mg/m^3	ラット吸入発がん性試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)		鼻甲介での呼吸上皮の過形成、粘液分泌細胞の過形成（雄）、鼻甲介での果状炎症、鼻甲介での呼吸上皮細胞の扁平化（雌）に関する頻度データをを用いて BMD 法にて 5%増分リスク濃度 (BMD ₀₅)を算出し、平均した(3.3 mg/m^3)。これに局所ガス用量比を掛けてヒト等価暴露濃度とした(0.15 mg/m^3)。これに UF=30 で除して $5 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ を得た。
米国一般 環境水質 基準 (U.S. EPA)	1998	経口	RfD： $1 \times 10^{-3} \text{ mg/kg/日}$	NOAEL=1 mg/kg/日	マウスの精巣影響(Tandon et al. 1988)	雄マウス生殖系に 対する影響（精細 管の変性、精子数 の減少	不確実係数：1,000（種差：10，個体差：10，亜 急性毒性から慢性毒性への外挿とデータベ ース不足：10)
有害大気 汚染物質 対策検討 会	1995	吸入	目標濃度値 $5 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (UF=50)	職業暴露での NOEL=1.15 mg/m ³ → 一般環境暴露で の NOEL=0.25 mg/m ³	職業暴露を対象とした疫学調 査(Muto et al., 1992)	健康診断	不確実性係数：50（高感受性者：10，鼻粘膜へ の影響が十分に調べられていないため：5)
IRIS (U.S. EPA)	1991	吸入	RfC： $2 \times 10^{-3} \text{ mg/m}^3$ (UF=1,000)	LOAEL=43 mg/m ³ → LOAEL=7.7 mg/m ³ （暴露条件を 補正） → LOAEL=1.9 mg/m ³ (ヒト等価暴 露濃度に換算)	ラット吸入発癌性試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	鼻腔呼吸上皮の変 性と炎症および粘 液分泌細胞の過形 成	不確実係数：1,000（個体差：10，LOAEL→ NOAEL：3，種差（動態）：3，データベ ース不足：10)

表6 アクリロニトリルのリスク評価（非発癌影響）（つづき）

評価機関	評価年	暴露経路	基準値等	NOAEL等	評価に用いた試験	エンドポイント	備考
EU	2004	吸入	局所刺激性のNAEL：4 ppm 一般毒性のNAEL：0.82 mg/kg/日 生殖発生毒性のN(O)AEL：2.46 mg/kg/日		ラット吸入発がん性試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	鼻甲介での組織学的変化（上皮の過形成と化生）	鼻甲介での組織学的変化以外の所見は発癌による二次的な変化とした。 NAEL=No adverse effect level
		経口	一般毒性のN(O)AEL：0.25 mg/kg/日 生殖発生毒性のN(O)AEL：2.46 mg/kg/日		ラット飲水発がん性試験 (Johannsen and Levinskaskas, 2002b)	死亡率の上昇	雌の3 ppmでも死亡率の増加が認められたが、用量相関性はないので、アクリロニトリル投与による影響ではないとした。
		吸入、経口 →経皮	一般毒性のN(O)AEL：0.25 mg/kg/日		吸入：Toxicology Research Laboratory (1980) 経口：Johannsen and Levinskaskas, 2002b	—	—
簡潔化学物質 評価書 (WHO)	2002	吸入	—	NOAEL(ヒト)=1 ppm NOEL(ラット、一般毒性)=20 ppm NOEL(ラット、生殖発生毒性)=12 ppm LOEL(ラット、神経毒性)=25 ppm	ヒト：職業暴露を対象とした疫学調査(Muto et al., 1992) ラット吸入発癌性試験(Maltoni et al., 1977, 1987; Toxicology Research Laboratory, 1980) ラット生殖発生毒性試験(Saillenfait et al., 1993) ラット神経毒性試験(Gagnaire et al., 1998)	ヒト：健康診断 ラット（一般毒性）：鼻甲介での炎症性変化 ラット（生殖発生毒性）：母獣および胎仔毒性 ラット（神経毒性）：運動性および感覚器神経伝達速度の低下	
		経口	—	NOEL=1 ppm（飲水） NOEL=10 ppm（飲水） NOEL=0.1 mg/kg/日（強制経口）	ラット飲水発癌性試験(Quast, 2002) ラット飲水発癌性試験(Johannsen and Levinskaskas, 2002b) ラット強制経口試験(Johannsen and Levinskaskas, 2002a)	- 腎臓および精巣重量の増加 - 肝臓および心臓重量の増加 - 体重増加の抑制と肝臓相対重量の増加	
		吸入および経口	—	一般住民： 吸入 NAEL= 4 ppm* 経口 NOAEL=3 ppm* (0.25 mg/kg/日)	—	—	*SIDS 初期評価書(SIAM8, 1998)より引用。
Environmental Canada/Health Canada	2000	吸入	—	—	—	—	- アクリロニトリルのヒトに対する急性刺激性に関する濃度閾値を設定できるような適切なデータはない。 - アクリロニトリルのヒト健康影響に関して用量反応性を定量化する際に用いる重要なエンドポイントは発癌性である。

表7 アクリロニトリルのリスク評価（発癌影響）

評価機関	評価年	暴露経路	基準値等	評価に用いた試験	エンドポイント	基準値算出方法	備考
The Saophire Group, Inc.	2004	吸入	Cancer Value = 0.1 mg/m ³	ラット吸入および飲 水投与発癌性試験 (Maltoni et al., 1977,1987; Toxicology Research Laboratory, 1980; Johannsen and Levinskas, 2002a; 2002b; Quast, 2002)	神経膠 星状細胞腫	ラット脳内 CEO ピーク濃度を用いて BMD 法にて 5%増分リスク(LED ₀₅)を算出(0.014 mg/L), これが Point of Departure (POD)として妥当であることを 確認した後, ヒトでの吸入暴露での POD を PBPK モデルを用いて算出(21.3 mg/m ³)した. これを UF=220 で除した.	脳内 CEO のピーク濃度を Kedderis et al. (1996)による PBPK モデルにて算出. Cancer Value : この値以下であればヒト に発癌リスクを生じない濃度と定義.
		経口	Cancer Value = 0.009 mg/kg/日			ラット脳内 CEO ピーク濃度を用いて MD 法にて 5% 増分リスク(LED ₀₅)を算出(0.014 mg/L), これが Point of Departure (POD)として妥当であることを 確認した後, ヒトでの経口暴露での POD を PBPK モデルを用いて算出(1.7 mg/kg/日)した. これを UF=200 で除した.	
簡潔 化学物質 評価書 (WHO)	2002	吸入	ヒト TC ₀₅ = 6.0 mg/m ³ (95%LCL = 4.5mg/m ³) エントリスク相当値 : 1.1 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	ラット間吸入発癌性 試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	神経膠 星状細胞腫	線形多段階モデル (6 ヶ月以内の死亡例を除外) でラ ット TC ₀₅ を算出し, これを暴露条件, 種差等で補正	ラット TC ₀₅ =35 mg/m ³ (雌), 52 mg/m ³ (雄). これを, 24 時間連続暴露の値に 補正 : [(6hr/日)/(24hr/日)] x [(5 日/週)/(7 日/ 週)] この補正ラット TC ₀₅ をヒト TC ₀₅ に補 正 : [(ラット呼吸量)/(ラット体重)] x [(ヒ ト体重)/(ヒト呼吸量)] なお, ラット呼吸量=0.11 m ³ /日, 体重 =0.35 kg, ヒト呼吸量=23 m ³ /日, 体重 70 kg.
		経口	ヒト TD ₀₅ = 2.3 mg/kg/日 (95%LCL = 1.4 mg/kg/日) スロー・アタック-相当 値 : 2.2 x 10 ⁻² / (mg/kg/日)	ラット飲水発癌性試 験 (Johannsen and Levinskas, 2002b)	神経膠 星状細胞腫		ラット TD ₀₅ =2.0 mg/kg/日(雌), 1.8 mg/kg/日(雄) 雌雄で投与期間が異なるので以下の式 で補正 : TD ₀₅ (雄) x (26/24) x (26/24) ² アクリロニトリルによる発癌は代謝体 によると考えられるのでラットからヒ トへの外挿に際して体表面積の補正な どはしなかった.

表7 アクリロニトリルのリスク評価（発癌影響）（つづき）

評価機関	評価年	暴露経路	基準値等	評価に用いた試験	エンドポイント	基準値算出方法	備考
Environmental Canada/Health Canada	2000	吸入	ヒト TC ₀₅ = 6 mg/m ³ (95% LCL = 4.5 mg/m ³) ユニットリスク相当値： 1.1 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	ラット吸入発癌性 試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	神経膠星状細胞 腫	線形多段階モデル（暴露開始後 6 ヶ月以前 に死亡した動物を計算から除外）にてラッ ト TC ₀₅ を算出し、これを呼吸量と体重で補 正し、ヒトの TC ₀₅ とした。 (ラットの一日あたりの呼吸量/ラット体 重) x (ヒト体重/ヒトの一日あたり呼吸量) = (0.11 m ³ /0.35 kg) x (70 kg /23 m ³)	ラット発癌用量 (TC ₀₅) 雄 TC ₀₅ =52 mg/m ³ 95%LCL=29 mg/m ³ 雌 TC ₀₅ =35 mg/m ³ 95%LCL=26 mg/m ³
		経口	ヒト TD ₀₅ =2.3 mg/kg/ 日 (95% LCL= 1.4 mg/mg/日) スロープ・ファクター相当値： 3.6 x 10 ⁻² / (mg/kg/日)	ラット飲水暴露発 癌性試験 (Johannsen and Levinskaskas, 2002b)	神経膠星状細胞 腫	線形多段階モデル（暴露開始後 6 ヶ月以前 に死亡した動物を計算から除外）にてラッ ト TC ₀₅ を算出した。	ラット発癌用量 (TD ₀₅) 雄 TD ₀₅ =1.8 mg/kg (2.3 mg/kg)* 95%LCL*=1.2 mg/kg (1.6 mg/kg)* 雌 TD ₀₅ =2.3 mg/kg 95%LCL=1.4 mg/kg *試験期間が雄では 26 ヶ月であったの で、投与量の補正 (26/24) および標準 寿命からの逸脱を補正(26/24) ² **体表面積等によるラットからヒトへ の補正せず (代謝体による発癌と想定)
Air Quality Guidelines for Europe(WHO)	2000	吸入	ユニットリスク： 1.7 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	疫学調査 (O'Berg et al., 1985)	肺癌	肺癌の発生 10 人 (期待値 7.2 人) → RR=1.4 8hrTWA : 33 mg/m ³ (15 ppm) 業務従事期間 9 年 → 平均生涯暴露濃度 : 33mg/m ³ x 8/24 x 240/365 x 9/70 = 0.930 mg/m ³ /日 平均相対リスク = P ₀ (RR-1)/[平均生涯暴露濃度] = 0.04 (1.4 - 1)/ 930 = 1.7 x 10 ⁻⁵ P ₀ : 肺癌の背景値	
米国一般環境水 質基準 (U.S. EPA)	1998	経口	スロープ・ファクター： 6.3 x 10 ⁻¹ / (mg/kg/日)	ラット飲水発癌性 試験 (Quast, 2002)	統計学的に有意 に増加した腫瘍 (中枢系、ジンバ ル腺、胃、舌、小 腸、乳腺)	腫瘍頻度（担癌動物数を総動物数で除した値）と投与量（ラット投与量を体重の 2/3 乗 でヒト投与量に外挿）を用いて線形多段階モデルにて LED10 (95%信頼範囲の下限値) を算出。これをゼロ点に直線外挿。	
TERA	1997	吸入	ユニットリスク： 8.2 x 10 ⁻³ / (mg/m ³) (ED ₁₀ より外挿) 1.1 x 10 ⁻² / (mg/m ³) (LED ₁₀ より外挿)	ラット吸入発癌性 試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	神経膠星状細胞 腫	腫瘍発生数を polynomial model にて解析 し、ED10 および LED10(95%信頼範囲の下 限值)を推計し、これから原点へ直線外挿 し、傾きを算出し、ユニットリスクとした。	動物数は初期死亡を除外、腫瘍は良性と 悪性を合算。 ラット濃度を連続暴露に補正(x 6/24 x 5/7)し、更にラットとヒトでのアクリロ ニトリルに関する血液・ガス分配係数の 比を掛けてヒト等価濃度とした。ただし、 アクリロニトリルに関する血液・ガス分 配係数に関するデータはないので、この 比はデフォルト値(1)を用いた。

表7 アクリロニトリルのリスク評価（発癌影響）（つづき）

評価機関	評価年	暴露経路	基準値等	評価に用いた試験	エンドポイント	基準値算出方法	備考
IRIS (U.S. EPA)	1991	吸入	ユニットリスク： $6.8 \times 10^{-2} / (\text{mg}/\text{m}^3)$	疫学調査(O'Berg, 1980)	肺癌	8hrTWA：33 mg/m ³ (15 ppm) 業務従事期間9年 → 平均生涯暴露濃度： $33 \text{ mg}/\text{m}^3 \times 8/24 \times 240/365 \times 9/60 = 1085 \mu \text{ g}/\text{m}^3/\text{日}$ 平均相対リスク= $P_0(R-1)/[\text{平均生涯暴露濃度}] = 0.036 (5.0/1.6 - 1)/1085 = 6.8 \times 10^{-5} (?)$ P ₀ ：肺癌の背景値，R：喫煙を補正したRR=5.0/1.6=3.1	
		経口	スロープファクター： $5.4 \times 10^{-1} / (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})$	ラット飲水発癌性試験 (Quast, 2002; Johanssen and Levinskas, 2002a; 2002b)	神経膠星状細胞腫，ジンバル腺腫，前胃の乳頭腫/扁平上皮癌	ラット試験での気中濃度からラット摂取量を算出，これをヒト等価用量に変換し，これを投与量とし，統計学的に有意に増加した腫瘍を発生した動物数を線形多段階モデルにて解析。	3 試験から算出されたスロープファクターを算術平均
EU	2004	吸入	T ₂₅ * 雄：16.1 mg/kg/日 雌：22.4 mg/kg/日 *発癌性の強さの指標	ラット2年間吸入発癌性試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	神経膠星状細胞腫	動物試験で自然発生率を補正した正味の腫瘍発生率が25%となる投与量 (T ₂₅) を算出	80 ppm における腫瘍発生率，雄：18%，雌：17.2%から腫瘍発生率が25%となる暴露量(T ₂₅)が算出された．換算係数：1ppm=2.17 mg/m ³ ，ラットの呼吸量：6 l/日/時間，雄体重：0.4 kg，雌体重：0.3 kg，
NICNAS	2000	吸入	職場環境許容濃度： 2 ppm (4.3 mg/m ³)* (8時間TWA)	—	発癌性	—	*NOHSC(1995)がACGIH(1986; 1991)をもとに制定
IARC	1999	—	ヒトで発癌性の可能性のある物質 (Group 2B)	—	—	疫学研究についての評価：アクリロニトリル暴露と肺癌との間に明確な関連性があると結論付けできるほど強固な結果ではないと判断． 動物試験についての評価：中枢神経系の神経膠細胞腫，悪性乳腺腫，ジンバル腺癌，良性および悪性肝細胞腫および血管肉腫の増加を認めたとした．	

非発がん影響に係わる既存の基準値（指針値、目標値、参照濃度等）は大気（表 8）では $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ あるいは $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、大差はない。しかし、最近開発された PBPK モデルによる解析を行った米国の非政府系組織である The Sapphaire Grioup, Inc. (2004)の提案はこれよりも遙かに高い $700\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。動物を用いた発がん性試験データのうち中枢神経系の神経膠星状細胞腫に注目し、この発生頻度と最新の PBPK モデルにより解析して得たヒト脳内 CEO ピーク濃度をプロットし、ベンチマークドーズ(BMD)法にて低濃度外挿し、不確実性係数を 10 と算定して $700\mu\text{g}/\text{m}^3$ という値を得ている。なお、経口による基準値（表 9）は米国一般環境水質基準値のもとになったデータ（RfD= $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）のみである。これについても The Sappahire Group, Inc. は吸入の場合と同じ手法を用い、不確実性係数を 180 と算定し、最終的に RfD= $200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ としている。

ヒトにおける発がん性の強さについては、国内では評価されていないが、海外ではほとんどの機関（9 機関）で評価されている。発がんポテンシーの評価に用いられた試験としては、ラットを用いた発がん性試験で認められた中枢神経系の神経膠星状細胞腫が最も多い（7 機関）が、統計学的に有意性の認められた腫瘍を全て評価対象とした機関もあった（米国一般環境水質基準および IRIS）。この他、職業暴露を受けた作業者を対象とした疫学調査データを評価対象とした機関もあった（Air Quality Guideline for Europe および IRIS）。

10^{-6} でのリスクレベルとして比較すると、吸入（表 10）では最低 $0.015\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最高 $0.09\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、6 倍の差がある。また、経口（表 11）では最低 $1.6 \times 10^{-3}\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ から最高 $28 \times 10^{-3}\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、約 18 倍の差があった。PBPK モデルを駆使した The Sapphaire Group, Inc.(2004)の提案は吸入では $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、経口では $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下であれば発がんリスクはないとしており、実質的には 10^{-6} のリスクレベルの値と考えられる。The Sapphaire Group, Inc.の吸入に関する 10^{-6} でのリスクレベルは従来値の約 1,100～6,700 倍（ 10^{-5} のリスクレベルと考えれば、110～670 倍）の大きさであり画期的な数字である。しかし、経口での 10^{-6} でのリスクレベルは従来値の中間に位置する。これは、吸入暴露による CEO の寄与の程度が従来法ではほとんどアクリロニトリルの摂取量で算定されているが、摂取経路や体内動態を加味した PBPK モデルによる吸入経路でのヒトにおける CEO の生成量は、それよりも遙かに低いことを示している。

以下に各評価機関による評価概要をまとめた。なお、記述内容は、それぞれの評価機関の考えあるいは判断である。本評価書著者の見解あるいはコメントは【 】に記した。

1 表 8 アクリロニトリルの基準値（大気）

	基準値	NOAEL 等	評価対象 試験	備考
中央環境審議会 (2004)	一般環境におけ る指針値 $2 \mu \text{g}/\text{m}^3$	$1 \text{ mg}/\text{m}^3$ （職業暴露）	疫学調査 (Muto et al., 1992)	発がん性につい て考慮しつつ発 がん性以外の毒 性について評価 する(UF=500)
IRIS (U.S. EPA, 1991)	$\text{RfC}=2 \mu \text{g}/\text{m}^3$	LOAEL= $43 \text{ mg}/\text{m}^3$ → LOAEL= $7.7 \text{ mg}/\text{m}^3$ （暴露条件補正） → LOAEL= $1.9 \text{ mg}/\text{m}^3$ （ヒト等価暴露濃度）	ラット吸入 発がん性試 験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	UF=1,000
有害大気汚染物 質対策検討会 (1995)	目標濃度値： $5 \mu \text{g}/\text{m}^3$	$1.15 \text{ mg}/\text{m}^3$ （職業暴露） → $0.25 \text{ mg}/\text{m}^3$ （一般環境）	疫学調査 (Muto et al., 1992)	UF=50
California OEHHA	$\text{RfC}=5 \mu \text{g}/\text{m}^3$	ラット $\text{BMD}_{05} = 3.3$ mg/m^3 ヒト $\text{BMD}_{05} = 0.15$ mg/m^3	ラット吸入 発がん性試 験 (Toxicology Research Laboratory, 1980)	BMD_{05} に局所ガ ス用量比を掛け てヒト等価暴露 濃度とした(0.15 mg/m^3). (UF=30)
The Sapphaire Group, Inc. (2004)	$\text{RfC}=$ $700 \mu \text{g}/\text{m}^3$	$21.7 \text{ mg}/\text{m}^3$ （職業暴露） → $7.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ （一般住民）	疫学調査 (Sakurai et al., 1978)	UF=10

2
3
4 表 9 アクリロニトリルの基準値（経口）

	基準値	NOAEL 等	評価対象 試験	備考
米国一般環境水 質基準(U.S. EPA, 1998)	$\text{RfD}=1 \mu \text{g}/\text{kg}/\text{日}$	$1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$	マウスの精巣影響 (Tandon et al. 1988)	UF=1,000
EU (2004)	—	$0.25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$	ラット飲水発がん性試 験(Johannsen and Levinskas, 2002b)	—
The Sapphaire Group, Inc. (2004)	$\text{RfD}=$ $200 \mu \text{g}/\text{kg}/\text{日}^{\text{a}}$	$32 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ （ヒト換算値）	ラット神経毒性試験 (Gagnaire et al., 1998)	UF=180

5 ^a提案であり、現在 TERA でレビュー中。

表 10 アクリロニトリルの吸入暴露によるヒト発がんポテンシー

	リスクレベル		ユニットリスク	評価対象試験	備考
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵			
IRIS (U.S. EPA, 1991)	0.015µg/m ³	0.15µg/m ³	6.8 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	ヒト肺癌	喫煙補正 Average Relative Risk モデル
Air Quality Guidelines for Europe (WHO, 2000)	0.06µg/m ³	0.6µg/m ³	1.7 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	ヒト肺癌	Average Relative Risk モデル
TERA (1997)	0.09µg/m ³	0.9µg/m ³	1.1 x 10 ⁻² / (mg/m ³)	ラット吸入発がん 性試験	ED ₁₀ から 直線外挿
簡潔化学物質 評価書 (WHO, 2002)	0.09 µg/m ³	0.9 µg/m ³	(1.1 x 10 ⁻²) **/ (mg/m ³)	ラット吸入発がん 性試験	LTC ₀₅ から直 線外挿
Environmental Canada/Health Canada (2000)					
The Sapphaire Group, Inc. (2004)	(100 µg/m ³)*	—	—	ラット飲水, 吸入 発がん性試験	脳内 CEO, PBPK モデル, UF=220

*Cancer value : この値以下であればヒトに発癌リスクを生じない濃度

** (ユニットリスク相当値)

表 11 アクリロニトリルの経口暴露によるヒト発がんポテンシー

	リスクレベル		スロープファ クター	評価対象試験	備考
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵			
米国一般環境水 質基準(U.S. EPA, 1998)	1.6 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	16 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	6.3 x 10 ⁻¹ / (mg/kg/日)	ラット飲水発がん 性試験	LED ₁₀ から 直線外挿
IRIS (U.S. EPA, 1991)	1.9 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	19 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	5.4 x 10 ⁻¹ / (mg/kg/日)	ラット飲水発がん 性試験	線形多段階モ デル
The Sapphaire Group, Inc. (2004)	(9 µg/kg/日)*	—	—	ラット飲水, 吸入 発がん性試験	脳内 CEO, PBPK モデル, UF=200
簡潔化学物質 評価書 (WHO, 2002)	28 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	280 x 10 ⁻³ µ g/kg/日	(3.6 x 10 ⁻²)** / (mg/kg/日)	ラット飲水発がん 性試験	LTD ₀₅ から 直線外挿
Environmental Canada/Health Canada (2000)					

*Cancer value : この値以下であればヒトに発癌リスクを生じない濃度

** (スロープファクター相当値)

3.2 欧州連合リスク評価書 (EU, 2004)

3.2.1 有害性に関する見解

ヒトにおいて予想される健康影響は、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性、反復投与毒性（神経毒性を含む）、発がん性および変異原性である。しかし、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性、神経毒性、生殖毒性に関しては以下の理由により定量的な評価は行わない。

- a. 急性毒性については、事故による暴露以外は問題とはならず、粘膜刺激性も現在の作業現場での暴露濃度や保護具による防御処置により問題とはならない。
- b. 皮膚感作性は作業者に認められているが、アクリロニトリル暴露を受けた数千もの作業者のうち一握りの作業者で発生しているだけである。また、ヒトにおける皮膚感作性は特異体質との関係が議論されており、定量的なリスクを見積もることは困難である。従って、最近では工場でも皮膚接触を避ける処置がなされていることや労働者における皮膚感作性に関する事例報告もないことなどから、皮膚感作性は作業者においても問題とはなっていないと考えられる。
- c. 気道感作性はアクリロニトリルのヒトへの暴露が吸入であることから重要なエンドポイントである。しかしながら、暴露を受けた作業者での当該有害性の報告はない。また、発がん性の観点から取られている暴露防止策により気道感作に対する防御も達成されていると考えられ、現時点では、作業者暴露という観点では問題がないと考えられる。
- d. 神経毒性は高用量でのみ動物試験で認められており、またヒトでの事故例でも高濃度暴露でのみ報告されているので、慢性毒性の NOAEL で十分カバーされると考えられる。
- e. 生殖毒性は一般毒性に伴う二次的な影響と考えられるので、ヒトの重要な健康影響とは考えられない。

アクリロニトリルは幾つかの動物試験結果に基づき、カテゴリー2の発がん性物質（ヒトで発がん性があると推定させるような適切な動物試験または関連する情報などがある）に分類された。吸入暴露あるいは経口投与による共通の標的臓器は、中枢神経（脳と脊椎）、ジンバル腺、消化管（舌、非腺胃および小腸）および乳腺である。吸入暴露、飲水暴露ともに、脳と脊椎の神経膠星状細胞腫の出現頻度とアクリロニトリルの用量との間には直線関係がある。アクリロニトリルの代謝体である 2-シアノエチレンオキシド(CEO)に変異原性があるのでアクリロニトリルの発がん性には閾値がなく、安全暴露レベルは設定できない。

3.2.2 用量反応性評価

3.2.2.1 非発がん影響

a. 吸入暴露による影響

評価対象とした試験は3つである。すなわち、Toxicology Research Laboratory (1980) によるラット2年間吸入暴露試験（0, 20, 80 ppm, 6時間/日, 5日間/週）、Maltoni et al.(1977) によるラット1年間吸入暴露試験（0, 5, 10, 20, 40 ppm, 4時間/日, 5日/週）、未公表データで

ある Brewer(1976)によるイヌ (0, 24, 54 ppm), ラットおよびマウス (0, 24, 54, 108 ppm) を用いた 90 日間吸入暴露試験 (6 時間/日, 5 日/週) である。

このうち, Brewer(1976)はイヌ, ラット, マウスで平行して試験を実施しており, アクリロニトリルの慢性毒性に対する感受性はイヌはラット, マウスよりも高い。これはイヌではシアン化物をチオシアン酸塩へ解毒するローダナーゼという酵素の活性が低いためであるのでイヌのデータをヒトにおける有害性リスク評価に用いるのは適切ではないと判断した。

また, Maltoni et al.(1977)の試験は発がん性の検出に力点を置いており, 慢性毒性の評価と言う点では適切ではないと判断した。なお, Brewer(1976)の試験では 90 日間暴露での LOAEL が Toxicology Research Laboratory(1980)に比較するとやや高かったので, 吸入暴露による慢性全身影響を評価するには Toxicology Research Laboratory(1980)の試験データが適切と考えられる。

Toxicology Research Laboratory (1980)によるラット 2 年間吸入暴露試験では, 最低用量の 20 ppm においても鼻甲介での組織学的変化 (上皮の過形成と化生) が認められているので, これに安全係数として 5 を適用して, NAEL(No adverse effect level) = 4 ppm とした。これを吸入による局所刺激性の NAEL とすると同時に, 吸入による体内摂取量を算出し, 0.82 mg/kg/日* を吸入暴露による全身影響の NAEL とした。なお, この他の動物試験で認められた非発がん影響は, 発がん性影響による二次的な影響と考えられ, リスク評価には用いない。

$$\begin{aligned} *4 \text{ ppm} &= 4 \times 2.17 \text{ mg/m}^3 = 8.68 \text{ mg/m}^3 \\ 8.68 \text{ mg/m}^3 &\times 0.5 \times 0.011 \text{ m}^3/\text{時間} \times 6 \text{ 時間} \div 0.35 \text{ kg} = 0.82 \text{ mg/kg/日} \\ &(\text{肺での沈着係数: } 0.5, \text{ ラットの呼吸量: } 0.011 \text{ m}^3/\text{時間}, \text{ 体重: } 0.35 \text{ kg}) \end{aligned}$$

このように得られた局所刺激性に関する NAEL は, Sakurai et al. (1978)によるアクリロニトリル製造プラントでの調査で, ヒトでは 10 ppm 以上の暴露濃度でも刺激性が認められなかったという事実により裏付けられる。

なお, 種差については以下のように考察した。すなわち, 代謝においてはアクリロニトリルからシアン化物への代謝能が最も高いのはマウスである。これは, マウスではラットやヒトよりも CEO の生成速度が速いことによる。従って, マウスのデータを用いてヒトでの有害性リスクを評価するのは適切ではないと判断する。また, Keddis et al (1995)のミクロソームを用いた *in vitro* での試験によれば, ヒトにおけるグルタチオンとアクリロニトリルあるいは CEO との抱合体形成の速度はラットやマウスよりも遅いが, エポキシド加水分解酵素による CEO の加水分解速度は非常に速い (この解毒経路はラット, マウスにはない)。従って, ラット, マウスでは CEO はグルタチオンにより解毒されるが, ヒトではエポキシド加水分解酵素により解毒されると考えられる。エポキシド加水分解酵素による生成物であるグリコアルデヒド・シアンヒドリンはヒドロキシアセトアルデヒドとシアン化水素に急速に分解される。これらの経路の種差の大きさを以下のように考えている。

①CEO の生成速度: ヒトはラットの約 0.67, マウスの 0.17。

②ラットでは CEO の 70%がシアン化物生成経路で代謝され、アクリロニトリルの 0.7 分子がシアン化物となる。

③ヒトでは 95%の CEO がシアン化物生成経路で代謝され、アクリロニトリルの 0.64 分子がシアン化物となる。 ($0.67 \times 0.95 = 0.64$)

以上の計算から、体内摂取量が同じであれば、ヒトでもラットでもほぼ同じ量のシアン化物が生成されるが、ヒトの呼吸回数はラットに比較すると少ないので同じ暴露条件下では吸入による体内摂取量はヒトはラットよりも低いと予想できる。なお、マウスにおけるシアン化物レベルは高いはずであるが、90 日間暴露試験(Brewer, 1976)では 12 ppm でも毒性の発現はない。以上の考察から、アクリロニトリルのヒトでの慢性毒性に関するリスク評価は Toxicology Research Laboratory(1980)による 2 年間吸入暴露試験に基づいて行うのが合理的であり、その際には種差の係数を適用しないでも良いと判断した。

c. 経口暴露による有害性

評価当時未公表であった Biodynamics 社によるラット飲水投与発がん性試験(Johannsen and Levinskas, 2002b)を経口暴露でのリスク評価のための重要な試験データとして用いた。10 ppm 以上の濃度で死亡率の増加があり、30 ppm 以上では肝臓および心臓重量の増加、血清アルカリプロテアーゼの上昇などが認められた。雌の 3 ppm でも死亡率の増加が認められたが、用量相関性はないので、アクリロニトリル投与による影響ではないとした。その結果、非発がん影響の NOAEL = 3 ppm (飲料水中濃度)とした。アクリロニトリルの飲水からの摂取量を計算すると飲水濃度 3 ppm は 0.25 mg/kg/日に相当する。これを Toxicology Research Laboratory(1980)の 2 年間吸入暴露試験から推定される NAEL(気中濃度 4 ppm = 経口摂取量 0.82 mg/kg/日*)と比較すると、ほぼ同レベルであり、妥当な値と思われる。

*【この値は投与条件 (5 日/週) を連続に補正する必要がある：
 $0.82 \text{ mg/kg/日} \times 5 \text{ 日} / 7 \text{ 日} = 0.59 \text{ mg/kg/日}$ 】

d. 経皮暴露による有害性

経皮暴露による毒性試験は実施されていない。しかし、ヒトでは皮膚に接触した液状アクリロニトリルは一分間に 0.03 mg/cm²という早さで容易に吸収される。EASE モデルによるワーストケースでの作業暴露による推計では、一日あたり 0.076 mg/kg となる*。

* アクリロニトリルと接触する可能性のある体表面積を 850 cm²とし、その 25%が偶発的に 0.0 から 0.1 mg/cm²/日 (平均 0.05 mg/cm²/日) のアクリロニトリルに接触すると仮定した (アクリロニトリルの接触量: 10.6 mg/日)。また、皮膚に接触したアクリロニトリルの半分は蒸散し、残りが全て体内に吸収されると仮定し、ヒトの体重は 70 kg とした (体内摂取量: 0.076 mg/kg/日)。

なお、アクリロニトリルは経皮暴露によって体内に摂取された場合は、吸入暴露の場合と同じように代謝されると考えられるので、Toxicology Research Laboratory (1980)の吸入暴露による試験結果を用いて評価することができ、作業暴露でのリスク評価には NAEL を 0.82

mg/kg/日とした。しかし、一般住民でのリスク評価には、経皮による体内動態が飲水投与による動態と似ているという理由で2年間飲水投与試験のNAELである0.25 mg/kg/日を用いた。

3.2.2.2 発がん影響

a. 変異原性

アクリロニトリルは *in vitro* では弱い変異原性を示す。*In vitro* における変異原性は、エポキシド代謝体であるCEOによる。本評価書で集めたデータからはアクリロニトリルを変異原性物質と分類するだけの証拠はない。

また、アクリロニトリルは *in vivo* では脳を含む多臓器に腫瘍を発生させるので、アクリロニトリル暴露により変異原性物質が標的臓器に達していることが示唆されるが、アクリロニトリルには *in vivo* では明確な変異原性はない。現在、アクリロニトリルの非遺伝毒性メカニズムによる発がんの可能性について検討されており、いずれはこの点からの見直しがあると考えられる。

In vitro の代謝研究から、ヒトはアクリロニトリルをCEOへ代謝する割合が低く、さらにエポキシド加水分解酵素によりCEOを効率よく分解する経路を持つことがラット、マウスと異なる（これらの動物では、エポキシド加水分解酵素を持たない）。

以上の事実から、アクリロニトリルを変異原性物質として分類しない。

b. 発がん性に関する用量反応性

アクリロニトリルは幾つかの動物試験で発がん性が認められ、代謝体であるCEOに変異原性が認められるため、アクリロニトリルの発がん性には閾値がなく、安全暴露レベルは設定できない。しかし、最近の疫学研究ではアクリロニトリル暴露とヒトでの発がんとの間には因果関係はないとされている。また、IARCがアクリロニトリルの発がん性の分類を2Aから2Bに変更したことはそのようは背景からであり、注目すべき変化である。

この評価書では、Toxicology Research Laboratory(1980)による2年間吸入暴露による発がん性試験データを用いて、80 ppmでの神経膠星状細胞腫の発生頻度が雌雄ともに統計学的に有意であったことから、この値を用いてT25*(Dybing E., et al., 1997)を算出し**（雄：16.1 mg/kg/日、雌：22.4 mg/kg/日）、ヒトの最悪のシナリオによるアクリロニトリル摂取量（作業者が毎日気中濃度2 ppmのアクリロニトリルを吸入）と比較し、Margin of Exposure (MOE)が57.5であった。

* 動物試験で自然発生率を補正した正味の腫瘍発生率が25%となる投与量

** この計算では、換算係数：1ppm=2.17 mg/m³、ラットの呼吸量：6 L/時間、雄体重：0.4 kg、雌体重：0.3 kg、80 ppmにおける腫瘍発生率、雄：18%、雌：17.2%が用いられた。

3.3 The Sapphire Group, Inc. (2004) 【詳細は、資料 1 を参照】

3.3.1 有害性に関する見解

アクリロニトリルに関する疫学および実験動物を用いた毒性に関する文献を総合的にレビューした結果、主な非発がんエンドポイントとして、神経毒性、刺激性（ヒトでは鼻、眼、皮膚に対する刺激性、動物では呼吸器に対する刺激性、前胃の過形成、鼻に対する刺激性など）血液学的影響、生殖および生存率への影響があることが明らかになった。これらの影響のうち、血液と生殖のエンドポイントに対する影響は研究者間で一致していない。また、ラットの生存率への影響はアクリロニトリルの発がん性による 2 次的な影響であることから非発がん性リスク評価には適していない。これらの他の影響（腎臓や副腎に対する毒性）は、高濃度のアクリロニトリルへの暴露により生じており、二次的な影響の可能性もあり、また再現性が明確でない。

神経影響および刺激性はヒトおよび実験動物ともに認められているので、これらをアクリロニトリルの非発がん影響のエンドポイントとして用いることが考えられる。しかし、刺激性はヒトにない組織(前胃)に認められる影響であるため、ヒトでの非発がん影響を評価するエンドポイントには適さないと判断した。従って、神経影響のみが RfD 算出のための重要な有害影響である。

アクリロニトリルの発がん性は疫学調査と動物を用いた発がん性試験の結果を用いて評価した。良く計画された疫学調査では、アクリロニトリルはヒト発がん物質ではないことが示されているが、動物を用いた発がん性試験では、アクリロニトリルは複数の動物種において多臓器（脳、前胃、乳腺、ジンバル腺、ハーダー腺）発がん物質であることが明らかになっている。

アクリロニトリルの遺伝毒性は、*in vitro* では代謝活性化存在下で細胞毒性のある濃度でのみ陽性であり、*in vivo* では概ね陰性である。また、アクリロニトリル暴露によっても、ラット脳には DNA 付加体が検出されないため、遺伝毒性的な発がん機序に関しては多くの論争がある。発がん原因に関する Hill の基準を用いていくつかの発がん機序を比較すると、アクリロニトリルによるラット脳腫瘍は、非遺伝毒性機序、すなわち、アクリロニトリルの代謝体による酸化ストレスによる結果と考えられた。

3.3.2 用量反応性評価

3.3.2.1 非発がん影響

a. 経口

アクリロニトリルをラットに 12 週間経口投与し、8 週間の回復試験を行い、各種の神経系への影響を測定した試験(0, 12.5, 25, 50 mg/kg)(Gagnaire et al, 1998)から得られた神経影響に関するエンドポイントとして知覚神経伝導活動電位の増幅(ASAP)を選び、経口 RfD 算出に用いた。また、ヒト(Sweeney et al, 2003)およびラット(Kedderis et al, 1996)の PBPK モデルから算出されたアクリロニトリルの血中 AUC を内部暴露量としてベンチマークドーズ(BMD)法にて用量反応関係を解析した。その結果、ヒトでの NOAEL 相当量として 32 mg/kg/日が得られた。これを不確実係数(180)で除して経口 RfD=0.2 mg/kg/日が算出された。

b. 吸入

アクリロニトリル暴露を受けた作業者(Sakurai et al., 1978)における刺激性などの自覚症状から 10 ppm (21.7 mg/m³)を NOAEL とし、職業暴露で得られた NOAEL(21.7 mg/m³)を呼吸量(10 m³/day→20 m³/日)および暴露頻度 (250 日/年→365 日/年) で補正し、一般住民での NOAEL(7.4 mg/m³)とした。これを不確実係数(10)で除して、RfC= 0.7 mg/m³とした。なお、不確実係数は、刺激性の個体差は小さいとして個体差に関わる係数を 3.2 としたが、評価に用いた試験(Sakurai et al., 1978)での暴露濃度推定値に対する不確実性を 3.2 とし、併せて 3.2 x 3.2 = 10 とした。

3.3.2.2 発がん影響

a. 経口

ラットの脳腫瘍の用量反応データが最も保守的な観点からヒトでの発がん性の評価に用いられた。しかし、多くの疫学調査で脳腫瘍死亡率が増えていないということを考えると、ラットの脳腫瘍データをヒト健康に当てはめることの妥当性は疑問であり、さらに、マウスでは脳は発がんの標的臓器ではないことを考えると、脳腫瘍はラットだけで見られる腫瘍かも知れない。このようにアクリロニトリルによる脳腫瘍がラットに特異的である可能性はあるが、ヒトで認められないのは暴露量が低いためと仮定し、ラットにおける脳腫瘍の用量反応データをヒトでの発がんポテンシーの評価に用いた。また、脳腫瘍以外の腫瘍は、(1)高用量でのみ観察され、(2)脳腫瘍より低い頻度であり、(3)ヒトにない臓器で観察されているので、ヒトにおける発がん性推定の定量的目的には重要ではないと判断した。定量的な評価に用いたデータは、6 試験のデータをプールして用いたが、幾つかの試験データは以下の理由で採用しなかった。すなわち、①強制経口投与による試験はヒトでの暴露を反映していない、あるいは週 3 回投与と言うような間歇的な暴露方法がとられた(Maltoni et al., 1977)、②中間報告であり、仮解剖データは過少評価する可能性がある(Bigner et al., 1986)、③1 群当たりの動物数が少ないことおよびアクリロニトリル暴露群で脳腫瘍が観察されなかった(Gallagher, 1988)。

評価に用いた暴露値は、想定されているアクリロニトリルの発がん機序 (アクリロニトリルの酸化的代謝物による酸化的ストレス) から脳の CEO 濃度が内部用量値として適切であると判断し、さらに、脳内 CEO ピーク濃度がプールされたデータセットに対応する用量-反応相関と一番よく一致していたことが示された(Kirman et al, 2000)ため、用量反応性の解析には Kedderis et al. (1996)による PBPK モデルを用いて算出された脳内 CEO ピーク濃度を用いた。

BMD 法を用いて、5%の増分リスク用量を求め、ED₀₅(飲水中濃度として 0.017 mg/L)と LED₀₅(飲水中濃度として 0.014 mg/L)が得られた。ヒトでの経口暴露での ED₀₅と LED₀₅は、それぞれ 2.1mg/kg/日および 1.7mg/kg/日となった。

アクリロニトリルの発がん性に関して検討された作用機序のうち酸化代謝物(CEO)によって引き起こされる酸化的ストレスによるとする考え方が現在最も支持されていること、およ

1 びアクリロニトリルに暴露された労働者の疫学調査では発がん性が陰性であることから、アク
2 リロニトリルの発がん性に関する低用量外挿は、非線形外挿法が最も適切な方法であると考え
3 られた。

4 不確実係数は、 UF_a （種差） $\times$ UF_h （個体差） $\times$ UF_l （LOAEL から NOAEL） $\times$ UF_s （短
5 期毒性から慢性毒性） $\times$ UF_d （データベース不足） $\times$ MF （追加の修正係数）よりなるが、ここ
6 では、 $UF_a=3.2$ 、 $UF_h=6.4$ 、 $UF_l=10$ 、 $UF_s=1$ 、 $UF_d=1$ 、 $MF=1$ とし、総合的な $UF=200(3.2 \times$
7 $6.4 \times 10)$ が得られた。

8 以上の結果から、ヒトにおける $LED_{05}(1.7 \text{ mg/kg/日})$ を不確実係数(200)で除して、 $RfD =$
9 0.009 mg/kg/日 が得られた。

10 b. 吸入

11 アクリロニトリルの吸入発がん性影響は、吸入暴露された実験動物と被爆した労働者集団
12 でよく研究されているが、ラット試験で認められた脳腫瘍はヒトでは検出されておらず、疫学
13 データを用量相関性の解析に用いることは適切ではないと考えられた。そのため、齧歯類のデ
14 ータを吸入暴露による用量反応性の評価データとして選択した。

15 アクリロニトリルの吸入暴露後のラットで観察された多くの腫瘍のうち脳腫瘍がアクリ
16 ロニトリルによる第1の発がん標的である(Maltoni et al, 1977, 1988; Toxicology Research
17 Laboratory, 1980)。脳腫瘍以外の腫瘍は、以下の理由で発がんポテンシーを定量的に推計する
18 という観点からは、さほど重要ではない。すなわち、それらの腫瘍は、(1)高用量で認められる
19 こと、(2)脳腫瘍よりも低頻度でしか認められない、あるいは(3)ヒトがもっていない組織で観察
20 される。

21 従って、脳腫瘍データをアクリロニトリルのヒトにおける発がんポテンシーの推計に用い
22 た。この評価に際して、吸入暴露のラットの用量反応データを飲水暴露の用量反応データと一
23 緒にプールして評価した。

24 「用量の考え方」、「リスクの考え方」、「低用量への外挿方法」などは経口暴露による発が
25 んリスクでの考え方と同じである。

26 BMD 法により、5%増分リスク用量を求めた。その結果、 $ED_{05}(0.017 \text{ mg/L})$ と $LED_{05}(0.014$
27 $\text{ mg/L})$ がプールされたデータセットから算出された。これらの値は、ヒトでは ED_{05} と LED_{05} は、
28 それぞれ 25.9 mg/m^3 および 21.3 mg/m^3 となった。

29 不確実係数は、 UF_a （種差） $\times$ UF_h （個体差） $\times$ UF_l （LOAEL から NOAEL） $\times$ UF_s （短
30 期毒性から慢性毒性） $\times$ UF_d （データベース不足） $\times$ MF （追加の修正係数）よりなるが、ここ
31 では、 $UF_a=3.2$ 、 $UF_h=7.0$ 、 $UF_l=10$ 、 $UF_s=1$ 、 $UF_d=1$ 、 $MF=1$ とし、総合的な $UF=220(3.2 \times$
32 $7.0 \times 10)$ が得られた。

33 以上の結果から、ヒトにおける $LED_{05}(21.3 \text{ mg/m}^3)$ を不確実係数(220)で除して、 $RfC = 0.1$
34 mg/m^3 が得られた。

3.4 中央環境審議会 (2003)

3.4.1 有害性に関する見解

アクリロニトリルによる主な急性中毒症状は皮膚、粘膜に対する刺激とシアン中毒に類似した化学性窒息性の症状である。その他、肝臓、腎臓、胃などの臓器に対する急性毒性が報告されている。

慢性毒性としてアクリロニトリルに暴露される作業者に肝障害および種々の自覚症状の増加が報告されている。ただし、現在までのヒトの観察結果からはアクリロニトリル暴露による肝障害を証明することができない。長期毒性試験でも肝障害は見いだされていない。

発生毒性については、Murray et al. (1978)の報告がある。また、生殖毒性についても動物実験において生殖機能への影響が観察されたとする報告がある。

発がん性に関しては、疫学的見地からはアクリロニトリルがヒトに発がん性を有するという適切な証拠があるとは言えず、またヒトに対する遺伝子障害性については *in vivo* の成績が不明確である。しかし、動物実験ではラットとマウスに対して発がん性を有する十分な証拠があることからヒトに対する発がん性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。

3.4.2 用量反応性評価

アクリロニトリルの用量反応性の評価については、発がん性について十分考慮しつつ、非発がん影響に関するデータを基本として以下のように用量反応性を評価した。

アクリロニトリルの主な急性毒性についての用量反応関係はまだ確認されていない。ただし、4.6 ppm のアクリロニトリルを 8 時間吸入することによっても頭痛、吐き気、脱力などの自覚症状を一切訴えなかったとの Jakubowski et al. (1987)の報告からヒトの急性吸入暴露におけるアクリロニトリルの NOEL は 4.6 ppm 程度の濃度域にあると言える。

催奇形性については、Murray et al. (1978)では 40 ppm では異常がなかったことから NOEL を 40 ppm 程度と見積もった。

アクリロニトリルの慢性毒性についてはヒトのデータとして Muto et al. (1992)、動物試験データとして Toxicology Research Laboratory (1980)、Murray et al. (1978)を用いて参照濃度が算出可能であり、Muto et al. (1992)の結果から平均 0.53 ppm (0.01~2.80 ppm, 1.15 mg/m³)を職業暴露での NOEL とすることは妥当と考える。

総合的に考えてアクリロニトリルの慢性毒性に関して、労働者については恐らく健康への悪影響が見られないと期待できるレベルを 1 mg/m³とし、これを不確実性係数(500)で除して一般環境における指針値を 2 μg/m³とした。なお、不確実性係数に関しては、①一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、②労働環境と一般環境では暴露時間および暴露の状況が異なること、③可能性は小さいもののヒトでの発がん性を完全に除外することはできない、として総合的な係数を 500 とした。

なお、U.S. EPA(1983)が Toxicology Research Laboratory (1980)によるラット 2 年間吸入発

がん性試験から LOAEL を 10 ppm (43 mg/m³)とし、不確実性係数, 1,000 を用いて RfC を 2 μg/m³ としたが、実験動物に対する LOAEL をもとに多くの仮定を使って算出されたこのような数値の意義は大きいとは言えない。

3.5 簡潔化学物質評価書 (WHO, 2002)

3.5.1 有害性に関する見解

1998 年 4 月時点での有害性情報のうちリスク評価に重要と思われる情報を解析した。アクリロニトリルの動物試験結果から、皮膚、呼吸器および眼に対して刺激性を有することが示されている。なお、疫学調査では急性的な皮膚刺激性だけが矛盾なく認められている。

動物試験データによるとヒト健康に対するアクリロニトリルの最も重要なエンドポイントは発がん性である。アクリロニトリルの経口あるいは吸入暴露によりラットに中枢神経系（脳および脊椎）、外耳道（ジンバル腺）、消化器および乳腺の腫瘍が見られている。適切に実施されたほとんどの発がん性試験で脳と脊椎の神経膠星状細胞腫が認められている。この腫瘍は、自然発生頻度が低く、また、アクリロニトリルの暴露量と明確な用量相関性があるとともに、非発がん影響が見られないような用量や暴露開始後 7～12 ヶ月という比較的早期に発現する。また、多世代繁殖性試験ではアクリロニトリル暴露された次世代に 45 週令で腫瘍が見られている。

多くの疫学調査では腫瘍発生の増加は認められていないが、脳腫瘍の発生機序データが適切ではないこと、関連する作業暴露に関するデータが少ないこと、疫学調査における当該腫瘍に関する標準死亡率(SMR)に関する信頼限界幅が広いこと*などから、厳密な定量的な検討は実施されていない。

* Swaen et al.(1998)によれば、脳腫瘍に関する SMR の 95%信頼限界の下限は 64、上限は 378 であった。従って、SMR が 400%となっても背景値の範囲内とされる。

アクリロニトリルの遺伝毒性に関して *in vivo*, *in vitro* で多くの試験が実施されているが、結果は混沌としている。アクリロニトリルについての多くの遺伝毒性試験は陰性であるが、一方で各種のエンドポイントを指標とした相当数の陽性結果もある。*In vivo* 試験は陰性結果が多いが、十分な証拠となるほど確実なデータではない。

アクリロニトリルの代謝体の一つである CEO には変異原性がある。アクリロニトリルと CEO の変異原性を比較すると、CEOの方が重要であるという研究結果には再現性がある。特に、アクリロニトリルが DNA に結合して DNA 付加体となり、それが発がんの原因とする考え方は、標的臓器である脳でアクリロニトリル-DNA 付加体が検出されていないことからやや不利である。これは、エチレンオキシドでは、標的臓器である脳の神経膠腫に関連して DNA 付加体が検出されることと明確に異なる。この結果からアクリロニトリルによる DNA 損傷あるいは変異原性が DNA-アクリロニトリル付加体の形成とは違うメカニズムで起こっている可能性が示唆される。

アクリロニトリルの発がんメカニズムとしてフリーラジカルや酸化的ストレスの関与が考え

1 られているが、未だ研究途上であり、現時点では得られている結果は不完全である。特に、アクリ
2 ロニトリルの代謝過程で生じる反応性酸素分子種による 8-オキシデオキシグアノシン(8-ox-dG)の
3 脳組織 DNA への蓄積は重要である(Whysner et al., 1998)。しかし、用量相関性に関する試験デー
4 タは 21 日間投与の動物試験データしかない。また、8-ox-dG の脳組織 DNA への蓄積について SD
5 ラットと F344 ラットを比較すると F344 ラットでは SD ラットに比較するとやや低い(Whysner et
6 al., 1998)。従って、脳腫瘍の発生率は SD ラットの方が F344 ラットよりも高くなることが予想さ
7 れるが、そのような発がん比較試験は実施されていない。さらに、このような酸化ストレスによ
8 る発がんメカニズムもまだ、明らかではない。

9 DNA と直接反応するような化合物は、吸入、経口投与に拘わらず、腫瘍は雌雄ともに、多臓
10 器に、そしてしばしば、非毒性用量あるいは暴露開始後 7~12 ヶ月で発生する。また、良性和悪性
11 の比率も小さいという特徴を有しており、アクリロニトリルによる発がん様式と類似している。

12 従って、アクリロニトリルによる発がんメカニズムは不明であるが、現時点ではアクリロニト
13 リルが遺伝物質と直接関わった結果と考える方が合理的と考えられる（ただし、そのような証拠は
14 ない）。酸化ストレスによるとする仮説を支持するデータは、現時点では不十分であると考える。

16 3.5.2 用量反応性評価

17 3.5.2.1 ヒトデータの扱い

18 アクリル繊維工場の労働者暴露に関する調査(Muto et al., 1992)によると、健康診断では少
19 なくとも 1 ppm(2.2 mg/m³)のアクリロニトリル暴露では有害性は認められていない。

20 アクリロニトリルに高濃度暴露された作業者に肺腫瘍の発症増加（統計学的な差なし）があ
21 ったとの報告があるが、アクリロニトリル暴露と発がんとの関係について関連性を示す明確な証
22 拠はない。

23 疫学調査の結果と動物を用いた発がん性試験の結果は一致しておらず、暴露量の差によるも
24 のと考えられるが、ここでは疫学と動物試験との直接の比較は行わない（腫瘍発生部位がヒトに
25 相当する部位がない、作業員への暴露濃度が少ない、ヒトにおける相当する腫瘍に関する SMR の
26 信頼限界幅が広いなどのため）。

27 3.5.2.2 動物試験での非発がん影響

28 a. 吸入暴露

29 長期の吸入毒性試験では、鼻甲介での炎症性変化と中枢神経における前癌変化（局所性神
30 経膠症と血管周囲細胞浸潤）が認められ(Maltoni et al., 1977, 1987; Toxicology Research
31 Laboratory, 1980)、NOEL は鼻甲介での炎症性変化を指標として 20 ppm (44 mg/m³)とした。

32 生殖発生毒性試験(Murry et al., 1978; Saillenfait et al., 1993)によれば母獣毒性量以下で
33 は胎仔毒性は認められなかった。母獣および胎仔毒性に関する LOEL は 25 ppm (55 mg/m³),
34 NOEL は 12 ppm (26.4 mg/m³)であった(Saillenfait et al., 1993)。

この他、運動性および感覚器神経伝達速度の低下が 25 ppm (55 mg/m³)以上で認められている(Gagnaire et al., 1998).

b. 経口暴露

吸入暴露の場合と同じようにラットの長期毒性試験では前胃のような標的臓器で前癌徴候と考えられる過形成性変化が認められている。

マウスで輸精管における変性や精子数の減少が 10 mg/kg/日で認められており、この所見に関する NOEL は 1 mg/kg/日(Tandon et al., 1988)であったが、生殖器に対する影響には一貫性は認められていない。

生殖発生毒性試験では、母獣毒性のない用量では胎仔への影響は見られなかった。

12 週間の経口投与により急性アセチルコリン様毒性に類似の所見が 12.5 mg/kg/日以上で認められている(Gagnaire et al., 1998)。

3.5.2.3 動物試験での発がん影響

a. 吸入

幾つかの吸入による発がん性試験のうち Toxicology Research Laboratory (1980)による試験データが発がん性の強さを定量化するに最も適していると判断した。ただし、アクリロニトリル投与群は 2 群のみである。

中枢神経系の腫瘍（星状細胞腫）の良性と悪性腫瘍を合計した数の頻度をもとに線形多段階モデルを用いて、最低発がん用量(TC₀₅; バックグラウンド値より 5%高く腫瘍を発生させる濃度)を算出した。なお、良性腫瘍から悪性腫瘍へ明確な進行性があると判断されたので、これらを合算して用いた。

表 12 SD ラットを用いた吸入発がん性試験(Toxicology Research Laboratory, 1980)での発がん頻度からのヒトにおける発がん強度の推定

	Animal data			Human equivalent values
	Dose	Incidence	Parameter estimates	
Males: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 44 mg/m ³ (20 ppm) 176 mg/m ³ (80 ppm)	0/98 4/97 (4 astrocytoma) 22/98 (15 astrocytoma, 7 benign)	TC ₀₅ ^a = 52 mg/m ³ 95% LCL ^c = 29 mg/m ³ Chi-square = 0.73 Degrees of freedom = 1 P-value = 1.00	TC ₀₅ ^d = 8.9 mg/m ³ 95% LCL = 5 mg/m ³
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant; excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control 44 mg/m ³ (20 ppm) 176 mg/m ³ (80 ppm)	0/99 8/100 (4 astrocytoma, 4 benign) 21/99 (17 astrocytoma, 4 benign)	TC ₀₅ ^a = 35 mg/m ³ 95% LCL = 26 mg/m ³ Chi-square = 0.65 Degrees of freedom = 2 P-value = 0.72	TC ₀₅ ^d = 6.0 mg/m ³ 95% LCL = 4.5 mg/m ³

^a From Quast et al. (1980b).

^b For this study, the resulting TC₀₅s were multiplied by [(6 h/day)/(24 h/day)] × [(5 days/week)/(7 days/week)] to adjust for intermittent to continuous exposure.

^c 95% LCL = lower 95% confidence limit.

^d To scale from rats to humans, the TC₀₅s were multiplied by [(0.11 m³/day)/(0.35 kg body weight)] × [(70 kg body weight)/(23 m³/day)], where 0.11 m³/day is the breathing rate of a rat, 0.35 kg body weight is the body weight of a rat, 23 m³/day is the breathing rate of a human, and 70 kg body weight is the body weight of a human.

^e These incidence data could not be verified in an examination of mortality data in Quast et al. (1980b).

動物試験データより得られた TC₀₅ 値を通常ヒトが 24 時間連続暴露を受ける条件下での値に下記の式を用いて補正した：

$$[(6 \text{ 時間/日})/(24 \text{ 時間/日})] \times [(5 \text{ 日/週})/(7 \text{ 日/週})]$$

動物試験で得られた吸入に関する連続暴露による TC₀₅ 値は、ヒトと実験動物の呼吸量と体重の差を下記の式でさらに補正した：

$$[(\text{ラット呼吸量})/(\text{ラット体重})] \times [(\text{ヒト体重})/(\text{ヒト呼吸量})]$$

なお、ラットの呼吸量=0.11 m³/日、体重=0.35 kg、ヒトの呼吸量=23 m³/日、体重 70 kg とした。

最も低いヒトでの TC₀₅ は、2.7 ppm (6.0 mg/m³)と算出された。なお、95%LCL の下限値は、4.5 mg/m³であり、この値をユニットリスクに換算すると 1 mg/m³あたり 1.1 x 10⁻²に相当した。

b. 経口

アクリロニトリルの飲水投与試験のなかでは評価当時未公表であった Bio/Dynamics 社で実施されたラット飲水投与発がん性試験（表 13）(Johannsen and Levinskas, 2002b)が用量反応性を特定するには最も適していると判断した。この試験は、5 つの投与段階と対象群が設定されており、投与間隔も適切である。1 群の動物数も多い(n = 100)。この他、発がん頻度が高いと言う理由で、1 群の動物数が少なく、投与用量が高いが、もう一つの評価時点で未公表であった試験(Quast, 2002)データ（表 14）も参考とした。

中枢神経系の腫瘍（星状細胞腫）の良性と悪性腫瘍を合計した数の頻度をもとに線形多段階モデルを用いて、最低発がん用量(TD₀₅; バックグラウンド値より 5%高く腫瘍を発生させる濃度)を算出した。なお、良性腫瘍から悪性腫瘍へ明確な進行性があると判断されたので、これらを合算して用いた。

アクリロニトリルの発がん性は代謝体による可能性が高いので、経口投与での TD₀₅ 値を体表面積に基づいて補正することは行わなかった。その結果、ヒト経口 TD₀₅ は 2.3 mg/kg/日と算出された。なお、95%LCL の下限値は、1.4 mg/m³であり、10⁻⁶での RSD は、2.8 x 10⁻⁵ mg/kg (28 x 10⁻³ μg/kg) であった。この値をユニットリスクに換算すると 1 mg/kg あたり 3.6 x 10⁻²に相当した。

表 13 SD ラットを用いた飲水発がん性試験*での発がん頻度からの
ヒトにおける発がん強度の推計

Animal data				
	Dose	Incidence	Parameter estimates	Human equivalent values
Males: Nervous system, combined incidence, astrocytoma and focal gliosis, excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control	5/182 (3 astrocytoma, 2 benign)	$TD_{01}^a = 1.8$ mg/kg body weight per day	$TD_{01} = 2.3$ mg/kg body weight per day
	0.08 mg/kg body weight per day (1 ppm)	2/80 (2 astrocytoma)	95% LCL ^b = 1.2 mg/kg body weight per day	95% LCL = 1.6 mg/kg body weight per day
	0.25 mg/kg body weight per day (3 ppm)	1/89 (1 astrocytoma)		
	0.84 mg/kg body weight per day (10 ppm)	2/80 (2 astrocytoma)	Chi-square = 3.0	
	2.49 mg/kg body weight per day (30 ppm)	10/89 (10 astrocytoma)	Degrees of freedom = 3	
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant, excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control	1/178 (1 astrocytoma)	$TD_{01} = 2.0$ mg/kg body weight per day	$TD_{01} = 2.3$ mg/kg body weight per day
	0.10 mg/kg body weight per day (1 ppm)	1/80 (1 astrocytoma)	95% LCL = 1.2 mg/kg body weight per day	95% LCL = 1.4 mg/kg body weight per day
	0.40 mg/kg body weight per day (3 ppm)	2/80 (2 astrocytoma)		
	1.30 mg/kg body weight per day (10 ppm)	5/88 (4 astrocytoma, 1 benign)	Chi-square = 1.8	
	3.70 mg/kg body weight per day (30 ppm)	8/80 (8 astrocytoma)	Degrees of freedom = 3	
	10.90 mg/kg body weight per day (100 ppm)	26/90 (24 astrocytoma, 2 benign)	P-value = 0.62	

* From BioDynamics Inc. (1980b).

^b The experimental length for this study was 23 months for females and 26 months for males, so the resulting TD_{01} s for males were multiplied by (26 months/24 months) × (26 months/24 months)¹, where the first term amortizes the dose to be constant over the standard lifetime of a rat (24 months) and the second factor, suggested by Peto et al. (1984), corrects for an experimental length that is unequal to the standard lifetime.

^c 95% LCL = lower 95% confidence limit.

*評価時点では未公表であったが、後に公表された(Johannsen and Levinskas, 200b)

表 14 F344 ラットを用いた飲水発がん性試験*での発がん頻度からの
ヒトにおける発がん強度の推計

Animal data				
	Dose	Incidence	Parameter estimates	Human equivalent values
Males: Brain and/or spinal cord, benign and malignant, excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control	1/79 (1 astrocytoma)	$TD_{01} = 0.84$ mg/kg body weight per day	$TD_{01} = 0.84$ mg/kg body weight per day
	3.4 mg/kg body weight per day (35 ppm)	12/47 (8 astrocytoma, 4 benign)	95% LCL ^a = 0.68 mg/kg body weight per day	95% LCL = 0.68 mg/kg body weight per day
	8.5 mg/kg body weight per day (100 ppm)	23/47 (19 astrocytoma, 4 benign)		
	21.2 mg/kg body weight per day (300 ppm)	31/48 (23 astrocytoma, 8 benign)	Chi-square = 3.68 Degrees of freedom = 2 P-value = 0.16	
Females: Brain and/or spinal cord, benign and malignant, excluding animals dying or sacrificed before 6 months	control	1/80 (1 astrocytoma)	Parameter estimates excluding high-dose group:	$TD_{01} = 0.56$ mg/kg body weight per day
	4.4 mg/kg body weight per day (35 ppm)	22/48 (17 astrocytoma, 5 benign)	$TD_{01} = 0.56$ mg/kg body weight per day	95% LCL = 0.44 mg/kg body weight per day
	10.8 mg/kg body weight per day (100 ppm)	26/48 (22 astrocytoma, 4 benign)	95% LCL = 0.44 mg/kg body weight per day	
	[25.0 mg/kg body weight per day (300 ppm)]	[31/47 (24 astrocytoma, 7 benign)]	Chi-square = 4.77 Degrees of freedom = 1 P-value = 0.08 **	

* From Quast et al. (1980a).

^a 95% LCL = lower 95% confidence limit.

^b Excludes high-dose group. A dose-related increase in mortality was observed for females, resulting in a plateau in the dose-response function and lack of fit of the model to brain/spinal tumours. However, when the model was refit excluding the highest dose group, this lack of fit was no longer apparent.

*評価時点では未公表であったが、後に公表された(Quast, 2002) , ** 原文のまま ($p=0.03$ が正しい)

3.5.3 リスク評価の考え方

ヒトへの暴露状況の評価するに十分なデータはないが、これまでの情報から一般住民に対する主なアクリロニトリル暴露源は大気である。大気以外からのアクリロニトリルの暴露はほとんど無視できる。工業的な点発生源の近傍の大気を除けば、アクリロニトリルが大気、屋内空気あるいは飲料水から検出されることはほとんどない。また、アクリロニトリルは大部分(97%以上)は大気へ放出される。従って、アクリロニトリルのヒト健康影響リスクは工業的な点発生源近傍の大気を通して暴露を受ける集団を対象とする。

最も低い発がん用量(Tumorigenic Concentration₀₅; TC₀₅)は、2.7 ppm (6.0 mg/m³)であった。この値は、雌ラットを用いた吸入発がん性試験で脳および脊椎における良性および悪性腫瘍の合計発生頻度から得られた。また、この値はユニットリスクとして 1 mg/m³ あたり 8.3 × 10⁻³ に相当する。

アクリロニトリルのヒト健康影響に関するリスク評価は、カナダのアクリロニトリルを生産工

場周辺の大气に暴露される集団を対象として行われたが、発がん性の強さと点発生源周辺のアクリロニトリルの予想気中濃度に基づけば、発がんリスクは 10^{-5} 以下であった。

ただし、アクリロニトリルへの職業暴露では米国のアクリロニトリル製造プラントでは最大平均暴露濃度は 5.8 ppm (12.8 mg/m^3) に達し(IARC, 1999)、これは最も低い TC_{05} の約 2 倍でしかないことに留意すべきである。

3.6 カリフォルニア州環境保健有害性評価局 (California OEHHA, 2001)

3.6.1 有害性に関する見解

疫学調査として Wilson et al (1948) および Jakubowski et al. (1987) の報告がある。アクリロニトリル暴露により肺癌発生率が増加した。【文献の引用なし】この他、Sakurai et al. (1978) の非発がん影響に関する調査結果があるが、サンプル数が少ないこと、健康診断がブラインドでなされていないことなどから結果は限定的である。また、Czeizel et al. (1999) による報告では、アクリロニトリル暴露により漏斗胸、停留精巣、内反足などが特異的に増加したが、アクリロニトリル以外の化学物質の暴露についての情報がなく、アクリロニトリル暴露との関連性は明確ではない。

動物試験データとしては、Toxicology Research Laboratory (1980) による吸入発がん性試験で非発がん影響が認められ、LOAEL は 20 ppm であった。この他、Maltoni et al. (1977; 1988) による吸入慢性毒性試験では発がん性は認められなかったが、Gagnaire et al (1998) による長期間 (52 週間～104 週間) の強制経口あるいは吸入暴露による運動および感覚神経での誘導電位あるいは活動電位への影響 (NOAEL = 25 ppm) が認められた。

ラットを用いた生殖発生毒性に関する Murray et al. (1978) の報告では、妊娠 6 日～15 日にアクリロニトリルを吸入暴露することにより各種の奇形が発生するが、同時に母獣毒性も認められた。この試験での暴露条件を連続暴露に換算すると、アクリロニトリルの発生毒性に関する NOAEL は 10 ppm, LOAEL は 20 ppm (母獣毒性あり) であった。また、Saillentfait et al. (1993) による妊娠ラットへの吸入暴露 (妊娠 6 日～20 日) により胎仔死亡率の増加と体重増加の抑制が認められているが、この場合も母獣毒性が著しかった。この試験結果からアクリロニトリルの発生毒性に関する NOAEL は試験条件下 (6 時間/日) で 12 ppm と考えられる。

3.6.2 用量反応性評価

Toxicology Research Laboratory (1980) による SD ラットを用いた 2 年間吸入発がん性試験 (6 時間/日, 5 日/週) による非発がん影響 (鼻腔呼吸上皮細胞の変性と炎症および粘膜分泌細胞の過形成) をエンドポイントとして慢性の参照暴露濃度 (REL; Reference Exposure Level) を算出した。これらのエンドポイントに関する NOAEL は得られておらず、LOAEL は 20 ppm (43 mg/m^3) であった。【U.S. EPA (1994) は同じ試験結果をもとに不確実係数にデータベースが不完全であるということで修正係数 (Modifying Factor) として 10 を更に掛けて参照濃度 (RfC) を $2 \mu \text{g/m}^3$ としているが、OEHHA はそのような修正係数は用いていない。】

1 アクリロニトリルの慢性参照暴露濃度(REL)を決定するため、雄では鼻甲介での呼吸上皮の過
2 形成、粘液分泌細胞の過形成、雌では鼻甲介での巣状炎症、鼻甲介での呼吸上皮細胞の扁平化をそ
3 れぞれ個別にベンチマークドーズ(BMD)法 (gamma 分布モデル) で解析した。

4 増分リスクを 5%とした場合の BMD (BMD₀₅) はそれぞれ 1.27, 1.33, 2.18, 1.35 ppm で
5 あったので、これを平均し 1.5 ppm を得た。暴露の試験条件を連続暴露に補正 ($1.5 \times 6/24 \times 5/7$)
6 し、0.27 ppm とし、これに局所ガス用量比(RGDR; Regional gas dose ratio ; この場合は 0.25)を掛け
7 てヒト等価暴露濃度(HEC; human equivalent concentration) を求めた(0.067 ppm)。これを不確実係数
8 30 (個体差 : 10, 種差 : 3)で除して 0.002 ppm(2 ppb; 0.005 mg/m³; 5 μg/m³)を得、これを REL (参
9 照暴露濃度) とした。

10 * 【局所ガス用量比(RGDR)は胸腔外呼吸効果を有するガスに対して EPA が良く用いる補正項目である。ラットの
11 気道の気管外領域 (すなわち鼻道) で影響が発生する反応性ガスについて HEC を算出する方法は、ヒトと
12 ラット両方の鼻道表面積/呼吸量の比を求め、この比をラットの体外暴露濃度に適用する。ヒトの換気量はデ
13 フォルトとして 20 m³/日としており、ラットの換気量は体重のアルゴリズムに基づいて算出しているがこの
14 場合は 0.33 m³/日である。鼻道表面性は、ラットでは 11.6 cm²、ヒトでは 177 cm²とされている (U.S. EPA,
15 1991). 】

16 なお、比較として Gargnaire et al. (1998)による 24 週間暴露での NOAEL(=25 ppm)を連続暴
17 露条件に換算し(4.5 ppm)、これを RGDR=1 (全身影響であるため)、不確実係数=100 (亜急性毒性
18 から慢性毒性 : 3, 個体差 : 3, 種差 : 10) で除し REL=45 ppb(100 μg/m³)とした。なお、この試
19 験データからは BMD 法では適切な値が得られなかった。また、Saillenfait et al. (1993)による発生
20 毒性に関する NOAEL (12 ppm) を連続暴露 (6 時間/日→24 時間/日) に換算すると 3 ppm (妊
21 娠 6 日から 20 日まで) となり、これに RGDR=1 (全身性の影響であるため) および不確実係数 30
22 (個体差 : 10, 種差 : 3) を適用すると REL=100 ppb (200 μg/m³)となった。最後に、Murray et al.
23 (1978)による発生毒性に関する NOAEL=10 ppm に RGDR=1 および不確実係数 30 (個体差 : 10,
24 種差 : 3) を適用すると REL=30 ppb (70 μg/m³)が得られた。

25 以上の比較から、Toxicology Research Laboratory (1980)による吸入発がん性試験から得られ
26 た参照暴露濃度 (2 ppb) が最も低い。なお、この値は以下の点からも適切であると考え。すなわ
27 ち、Toxicology Research Laboratory (1980)による吸入発がん性試験は病理組織学検査が実施され
28 た良くデザインされた慢性の吸入毒性試験であり、また、得られたデータには明確な用量相関性が
29 ある。主な不確実性はヒトでの暴露濃度に関する適切なデータがないこと、NOAEL が得られなか
30 ったこと、ラット以外の動物種での吸入発がん性試験がないこと、吸入暴露による生殖試験データ
31 がないことなどである。

32 【アクリロニトリルのヒト健康影響を評価する際には発がん性の評価は不可欠であるとして
33 いるが、発がん性については議論されていない。】

3.7 Air Quality Guidelines for Europe (WHO, 2000)

3.7.1 有害性に関する見解

急性および非発がん慢性毒性は、産業現場から報告されている濃度レベルで引き起こされる可能性がある。35 mg/m³の急性暴露あるいは11 mg/m³, 4.7~7.2 mg/m³, 0.6~6 mg/m³の慢性暴露により各種の自覚症状が報告されている。動物試験では174 mg/m³で催奇形性が、また、44 mg/m³, 2年間の暴露でラットに発がん性が認められている。

アクリロニトリル暴露と発がんとの関係に関する12の疫学調査があるが、そのうち5つの調査でのみアクリロニトリル暴露による発がんリスクが示されている。関連性がないとする疫学調査は、コホートの大きさが小さい、暴露濃度が十分に特定されていない、追跡期間が短い、あるいは対象者がやや若いなどの問題がある。残りのうち4つの疫学調査では肺癌のリスクが高いことが示され、もう一つの調査では肝臓、胆嚢、胆嚢管の癌による死亡率が高いことが示されているが、これら全ての調査については、調査方法、集団の定義あるいは大きさ、他の発がん物質への暴露の有無、追跡期間の長さの問題がある。

実験動物では、中枢神経系、ジンバル腺、胃、舌、小腸および乳腺の腫瘍の増加が認められているが、実験動物とヒトとではアクリロニトリルの発がん性に関して明確な差がある。すなわち、実験動物では肺癌の増加はないし、一方ヒトでは脳腫瘍は認められていない。

O'Bergによる疫学調査(1980)は、アクリロニトリルがヒトの肺癌物質であることを最も明確に示している。さらに、この調査ではアクリロニトリルへの暴露期間中に他の発がん物質への暴露などの交絡要因はない。このような理由で、この調査結果をアクリロニトリルのユニットリスクの算出に用いた。この調査は、癌の発生頻度に関しては1983年末まで、全死亡率については1981年末までのデータで改訂された(O'Berg et al., 1985)ので、最新のデータを使うことができる。調査結果を要約すると、1345人がアクリロニトリルに暴露され、そのうち43人が発がんした。期待値は37.1人である。肺癌は期待値7.2人に対して10人に発生した。従って相対リスク(RR: Relative Risk)は1.4であるが、改訂前のデータの方が肺癌に関するRRはもっと高い。

U.S. EPAの推計(1983)では、O'Berg(1980)での8時間荷重平均暴露濃度は33 mg/m³(15 ppm)、業務従事期間は9年間であったので、平均生涯暴露濃度は930 μg/m³/日*と計算される。

$$*33 \text{ mg/m}^3 \times 8/24 \times 240/365 \times 9/70$$

3.7.2 用量反応性評価

平均相対リスク(Average relative risk)モデルを用いて1 μg/m³に対する生涯ユニットリスク(UR)**を計算すると1.7 x 10⁻⁵となった。この値から、10⁻⁶のRSDは0.06 μg/m³と計算される。

$$** \text{ UR} = \text{P}_0(\text{RR}-1)/[\text{平均生涯暴露濃度}] = 0.04(1.4 - 1)/930$$

なお、U.S. EPA(1983)は、動物試験データを用いてアクリロニトリルの発がんリスクを算出しているが、その95%下限値は1.5 x 10⁻⁵と算出されており、この計算と良く一致する。ただし、疫学調査では暴露に関する記述がなく、ヒトへの暴露量は明確ではない。

3.8 オーストラリア (NICNAS, 2000)

3.8.1 有害性に関する見解

オーストラリアと欧州委員会ではアクリロニトリルは皮膚刺激性があり(R38)、ヒトで発がんの可能性のある物質 R45(2) (カテゴリー 2) として分類している。なお、欧州委員会は 1999 年にアクリロニトリルに対するリスク警句として、“呼吸器系に対して刺激性がある(R37)”, “眼に対して重大な障害を引き起こすリスクがある(R41)”, “皮膚接触により感作性を引き起こす可能性がある(R43)” を採択することに合意した。この警句が欧州委員会理事会指令として正式に採択されればオーストラリアもこれを採用する。なお、IARC がアクリロニトリルの発がん性についてグループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある) から 2B (ヒトに対して発がん性があるかも知れない) へ変更したことを付記する。

3.8.2 職場環境許容濃度

オーストラリアにおけるアクリロニトリルの職場環境許容濃度は 2 ppm (4.3 mg/m³) (8 時間荷重平均値として) である(NOHS, 1995)。この許容値は ACGIH の文書(ACGIH, 1986; 1991)を基に決めた。ACGIH は、アクリロニトリル暴露によりラットで腫瘍がどの試験でも見られ、初期の疫学調査からヒトでも発がん性があるとの疑いから、アクリロニトリルの許容暴露濃度を 8 時間荷重平均値として 2 ppm と設定した。オーストラリアではアクリロニトリルに関する短時間暴露限度は設定していないが、NOHS の暴露許容濃度の考え方(NOHS, 1995)に従えば、8 時間の作業時間内で 8 時間平均荷重濃度の 3 倍を越えるような濃度が 30 分以上続かないことが望ましい。

3.8.3 一般住民に対するリスク評価の考え方

アクリロニトリルは一般住民が利用することはできない。一般住民は環境経由あるいは食品包装材料に残留したアクリロニトリルに汚染された食品を摂取したり、アクリロニトリルを素材とした繊維製品やペンキ、つや出し剤あるいはプラスチック製品に残留するモノマーと接触することによりアクリロニトリルの暴露を受ける。このような間接的なアクリロニトリルへの暴露は一日あたり 100 ng/kg 以下である。食品中の残留アクリロニトリル濃度基準値は一日あたりの摂取量が 1 μg を越えないように 0.02 mg/kg (20 ppb)と決められている。食品以外の製品に関しては残留基準値は決められていないが、60 kg の女性が衣料品から摂取するアクリロニトリル量の最大値は、一日あたり 2.2 ng/kg 体重と推計されており、最悪のシナリオでも一般住民が摂取するアクリロニトリル量は 135 ng/kg 体重以下である。OECD-HPV によるアクリロニトリルに関する SIDS 初期評価書 (SIAM 8, 1998)では、吸入暴露での No Adverse Effect Level (NAEL)は 4 ppm、経口 (飲水) 暴露での NOAEL は 3 ppm (0.25 mg/kg/日)とされている。従って、オーストラリアの一般住民のアクリロニトリルの予測最大摂取量は、この NOAEL よりも数オーダー低い*。従って、アクリロニトリル加工製品の使用により一般住民が被る健康影響のリスクは顕著ではなく、アクリロニトリルに関して総合的なリスク評価を実施する必要はないと考える。

* 【数オーダーではなく 1/2 程度である】

3.9 カナダ環境省／カナダ厚生省(Environmental Canada/Health Canada, 2000)

3.9.1 有害性に関する見解

ヒトでの中毒事故例ではシアン化物中毒と類似の中枢神経系への影響と血中肝酵素の変動が観察されている。また、アクリロニトリルには皮膚刺激性があり皮膚感作性（作業者に対するパッチテストによる）のあることも報告されている。この他には、ヒトでの非発がん影響としては急性の刺激性が知られている。発がん性に関する疫学調査データが多数あるが、アクリロニトリル暴露と発がん性との間にはっきりとした因果関係を示す明確な証拠はない。

実験動物では、アクリロニトリルの急性毒性は比較的強い。急性症状としては気道刺激性と二相性の神経毒性（第一相はコリン作動性、第二相はシアン化物中毒に似た中枢神経系の抑制）が知られており、これらの他に肝臓の表面壊死と前胃での出血性胃炎がある。

アクリロニトリルの反復投与による非発がん性影響の多くは、未公表の発がん性試験や初期評価試験などの少数の試験データから得られたもので、反復投与毒性を評価できるエンドポイントを検査した試験はほとんどない。経口短期暴露試験では、2 mg/kg/日でも肝臓の生化学的パラメータの変動や胃粘膜の過形成および副腎皮質の過形成が観察されたという報告があるが、飲水投与と強制経口投与などの投与条件による違いがあったり、試験により観察されなかったりしており、必ずしも整合性はなかった。なお、薬物代謝酵素誘導剤あるいは抗酸化剤の前処置によりアクリロニトリルの単経口暴露による毒性が増減することからアクリロニトリルの短期連続暴露による毒性は、エポキシド代謝物である 2-シアノエチレンオキシド(CEO)によるものと考えられている。

発がん性に関しては、ラットだけに限定された未公表の発がん性試験が複数あり【この時点ではマウスでの発がん性試験（NTP, 2001）は実施中であった】、相当量のデータがあると認識している。幾つかの試験では強制経口投与あるいは吸入暴露により各種の良性から悪性の腫瘍（脳および脊椎、消化管、乳腺）が一貫して認められている。適切に実施された発がん性試験では実験動物では希にしか自然発生しない脳と脊椎の神経膠星状細胞腫の増加が認められている。この腫瘍は、毒性量以下の投与量で発生し、暴露開始後 7～12 ヶ月と比較的早期に認められる。また、多世代繁殖性試験では次世代に 45 週齢で発生している。

アクリロニトリルの遺伝毒性に関する試験の多くは陰性であるが、一方で陽性という試験データも多数あり、はっきりした結論は出せない。しかし、アクリロニトリルの変異原性には代謝活性化が必要であり、代謝体である CEO は代謝活性化非存在下で変異原性陽性であり、また、ヒトのリンパ芽球を用いた試験では CEO の変異原性はアクリロニトリルの 15 倍であったと報告されている。また、*in vitro* での DNA 付加体形成能も CEO の方がアクリロニトリルよりも高い。

しかし、アクリロニトリルあるいはその代謝体による変異原性や DNA 付加体形成の意義は明確ではない。というのは、アクリロニトリル-DNA 付加体はエチレンオキシドよりも低い濃度で形成されるが、標的器官である脳の DNA にアクリロニトリル-DNA 付加体は検出されない。これは、アクリロニトリルと同じように脳に神経膠腫を誘発するエチレンオキシドでは DNA 付加体が検出されることと大きく異なる点である。従い、アクリロニトリルにより誘発される DNA 損傷や変異

1 原性というのはアクリロニトリル-DNA 付加体形成とは異なる機序で起こっている可能性がある。

2 アクリロニトリルの発がん機序としてのフリーラジカルや酸化的ストレスの役割については
3 検討中であり現時点では不完全な結果しか得られていない。すなわち、アクリロニトリルへの暴露
4 により脳の DNA に 8-オキシデオキシグアノシン(8-ox-dG)が蓄積すること（アクリロニトリルの代
5 謝過程で発生する活性酸素分子種によると考えられている）が示されているが、用量反応性に関す
6 るデータはアクリロニトリルを 21 日間暴露した試験でしか得られていない。さらに、脳中 8-ox-dG
7 の蓄積データから F344 ラットよりも SD ラットの方が発がんしやすいと予想されているが、その
8 ような比較試験は実施されていない。

9 アクリロニトリルによる発がん性は暴露経路に関係なく、全身性で多臓器に及び性差もない。
10 また、毒性量以下で比較的早く発がんし、良性と悪性の比率も小さいという特徴がある。このよう
11 な特徴は、DNA に直接作用する発がん物質の特徴でもある。

12 生殖系への影響としてマウスで精細管の変性と精子数の減少、運動性の低下などが報告されて
13 いるが、病理組織学的な検査が実施されていなかったり、詳細が明らかでないなどの問題がある。
14 また、ラットを用いた 3 世代繁殖性試験では、仔への影響が認められているが、いずれも母獣毒性
15 によると考えられる。生殖発達試験でも仔に各種の影響が認められているが、母獣毒性にある用量
16 でしか認められていない。

17 この他、免疫系への影響を評価する試験では吸入暴露では肺、強制経口投与では消化管に影響
18 が認められているが、影響の認められた用量は他の試験でも何らかの病理組織学的影響が認められ
19 ている用量である。また、未公表試験であるが、24 週間の吸入暴露あるいは 12 週間の強制経口投
20 与により急性のアセチルコリン様中毒症状と可逆性の運動性および感覚神経誘導電位の低下が認め
21 られている。

22 3.9.2 用量反応性評価

23 a. ヒトにおける影響

24 おおよそ気中濃度 1 ppm のアクリロニトリルに暴露された工場労働者を対象とした断面研
25 究では、肝機能などを含めた各種の臨床パラメータによれば整合性のある有害影響は認められて
26 いない (Muto et al., 1992)。しかし、現時点ではアクリロニトリルのヒトに対する急性刺激性に
27 関する濃度閾値を設定できるような適切なデータはない。

28 ヒトにおけるアクリロニトリル暴露と特定部位での発がん性との間には関連性がないとす
29 る多くの疫学データがあるが、これらの疫学調査の検出力からは脳腫瘍などの希な腫瘍の増加が
30 ないとは言い切れない。これらの調査の大まかな検出力についての指標として Collins and
31 Acquavella (1998)による既存疫学データのメタ解析（総合解析）における相対危険度の 95%信頼
32 範囲が参考となろう。例えば、肺癌に関しては 12 の疫学調査に対するメタ解析による相対危険度
33 の 95%信頼範囲の下限値は 1.1 であったが、高濃度暴露作業者と対象とした 7 つの疫学調査を用
34 いたメタ解析による 95%信頼範囲の下限値は 1.5 であった。それぞれ下限値は 0.8 と 1.0 であっ

た。また、脳腫瘍に関しては、11 の疫学調査を用いたメタ解析による相対危険度の 95%信頼範囲の上限値は 1.5、下限値は 0.8 であった。これらの解析結果はアクリロニトリル暴露による肺癌や脳腫瘍増加の可能性を完全には否定できないことを示している。

また、疫学調査の結果が実験動物を用いた発がん性試験の結果と質的に異なるようであるが、動物試験での発がん部位がヒトには該当する部位がないことやヒトでの暴露に関するデータが粗いという理由で、疫学調査の結果と動物を用いた発がん性試験の結果を直接比較検討することはなされていない。しかし、このような判断は、ヒトでの暴露量や期間あるいは追跡期間等に関する不確実性が十分に明確にされた後になされるべきである。

b. 実験動物における影響

アクリロニトリルのヒト健康影響に関して用量反応性を定量化する際に用いる重要なエンドポイントは発がん性である。これは、アクリロニトリルによる腫瘍が毒性量以下の投与量あるいは濃度で認められていることによる。すなわち、アクリロニトリルの発がん性は幾つかの反復投与毒性試験で神経影響や生殖発達影響が認められる用量よりも低い用量で認められている。さらに、アクリロニトリルには弱いながらも遺伝毒性があり、アクリロニトリルによる発がん機序が DNA との直接作用ではないとするには十分なデータがないためである。

アクリロニトリルの代謝研究から実験動物とヒトの間には量的な差がありそうであるが、アクリロニトリルによる発がんがヒトには起こらず動物だけで起こるとする理由はない。PBPK モデルによる予測では、同じ濃度のアクリロニトリルに暴露されてもヒトの脳における CEO 濃度はラット脳よりも高くなる。ただし、希な腫瘍の過剰発現を検出するという点では感度の低い疫学調査では脳腫瘍の増加は認められていない。

アクリロニトリル暴露により増加する腫瘍のうち星状細胞腫は幾つかの試験で最も頻度高く発生し、一貫性がある。他の良く見られる腫瘍（ジンバル腺腫瘍と前胃の腫瘍）はいずれもヒトには存在しない器官・組織での発がんである。

定量的な推計に用いる発がん性試験データは、想定されるヒトへの暴露経路、すなわち、吸入暴露と飲水摂取による試験に限定した。吸入暴露による発がん性試験は複数あるが、一群あたりの動物数が多く暴露期間が 2 年間であることから Toxicology Research Laboratory (1980) による試験が最も適切であると判断した（表 15）。

表 15 SD ラットを用いた吸入発がん性試験（Toxicology Research Laboratory, 1980）からの発がん用量の推計

所見	投与量 ppm(mg/m ³)	性	発現 頻度*	発がん用量**	ヒト推計用量
星状細胞腫 (脳および 脊椎)	0	雄	0/98	TC ₀₅ =52 mg/m ³ 95%LCL=29 mg/m ³ (<i>p</i> =1.00)	TC ₀₅ =8.9 mg/m ³ 95%LCL=5 mg/m ³
	20 (44)		4/97		
	80(176)		22/98		
	0	雌	0/99	TC ₀₅ =35 mg/m ³ 95%LCL=26 mg/m ³ (<i>p</i> =0.72)	TC ₀₅ =6 mg/m ³ 95%LCL=4.5 mg/m ³
	20(44)		8/100		
	80(176)		21/99		

*暴露開始後 6 ヶ月以前に死亡した動物を計算から除外

**95%LCL : 95%信頼範囲下限値

発がん濃度(TC₀₅)および発がん用量 (Tumorigenic Dose₀₅ ; TD₀₅) 計算には中枢神経系の良性腫瘍と悪性腫瘍を合計した頻度を線形多段階モデルに適用して算出した。良性腫瘍の頻度は悪性に比べると小さく、この頻度を加えても TD₀₅/TC₀₅ 値が僅かに大きくなる程度であるが、良性腫瘍と悪性腫瘍を合計するときれいな数列が得られたので合算することにした。また、腫瘍の出現頻度は暴露開始後 6 ヶ月以前 (最初の腫瘍が観察される前) に死亡した動物を除外し算出した。

吸入による暴露用量はヒトと動物での呼吸量と体重で補正して求めた。すなわち動物試験で得られた TC₀₅ に以下の数式から得られる値を掛けてヒトでの摂取量とした：

$$(0.11 \text{ m}^3 / 0.35 \text{ kg}) \times (70 \text{ kg} / 23 \text{ m}^3) \\ = (\text{ラットの一日あたりの呼吸量/ラット体重}) \times (\text{ヒト体重/ヒトの一日あたり呼吸量})$$

最も低いヒトでの TC₀₅ は、2.7 ppm (6.0 mg/m³)と算出された。なお、95%LCL の下限値は、4.5 mg/m³であり、この値をユニットリスクに換算すると 1 mg/m³あたり 1.1 x 10⁻²に相当した。

経口暴露での発がん用量(TD₀₅)の算出には、投与用量数が多いこと、用量比が適切であること、低用量では非毒性量が含まれ、かつ適切な用量反応曲線が描けること、さらに一群あたりの動物数が多いことから Bio/Dynamics 社実施の飲水暴露による発がん性試験(Johannsen and Levinskas, 2002b) 【評価当時未公表】を採用した (表 16)。なお、参考として、ラット飲水投与発がん性試験(Quast, 2002)のデータ【評価当時未公表】からも発がん用量を算出した。ただし、この試験は一群あたりの動物数が少なく、高い用量での腫瘍の発生頻度が多い (表 17)。

発がん濃度(TC₀₅)および発がん用量 (TD₀₅) 計算には吸入暴露の場合と同じ理由で、中枢神経系の良性腫瘍と悪性腫瘍を合計した頻度を線形多段階モデルに適用して算出した。

表 16 F344 ラットを用いた飲水暴露発がん性試験からの発がん用量の推計

所見	投与量 ppm(mg/kg)	性	発現 頻度*	発がん用量	ヒト推計用量
星状細胞腫および 巣状神経膠腫 (中枢神経系)	0	雄	5/182	TD ₀₅ =1.8 mg/kg/日 95%LCL**=1.2 mg/kg/日 (<i>p</i> =0.39)	TD ₀₅ = 2.3 mg/kg/日*** 95%LCL= 1.6 mg/kg/日
	1(0.08)		2/90		
	3(0.25)		1/89		
	10(0.84)		2/90		
	30(2.49)		10/89		
	100(8.37)		22/90		
良性および悪 性腫瘍 (脳および脊 椎)	0	雌	1/178	TD ₀₅ =2.3 mg/kg/日 95%LCL= 1.4 mg/kg/日 (<i>p</i> =0.62)	同左
	1(0.10)		1/90		
	3(0.40)		2/90		
	10(1.30)		5/88		
	30(3.70)		6/90		
	100(10.90)		26/90		

*暴露開始後 6 ヶ月以前に死亡した動物を計算から除外

**95%LCL : 95%信頼範囲下限値

***試験期間が雄では 26 ヶ月であったので、投与量の補正 (26/24)、および標準寿命からの逸脱を

補正(26/24)²(Peto et al., 1984)を掛けて求めた。

なお、アクリロニトリルの発がん性は代謝体による可能性が高いので、経口投与での TD₀₅ 値を体表面積に基づいて補正することは行わなかった。その結果、ヒト経口 TD₀₅ は 2.3 mg/kg/日と算出された。なお、95%LCL の下限値は、1.4 mg/m³であり、10⁻⁶での RSD は、2.8 x 10⁻⁵ mg/kg (28 x 10⁻³ μg/kg) であった。この値をユニットリスクに換算すると 1 mg/kg あたり 3.6 x 10⁻² に相当した。

表 17 SD ラットを用いた飲水暴露発がん性試験からの発がん用量の推計

所見	投与量 ppm(mg/kg)	性	発現 頻度*	発がん用量** (=ヒト推計用量)
星状細胞腫 (脳および脊椎)	0	雄	1/79	TD ₀₅ =0.84 mg/kg 95%LCL=0.68 mg/kg (<i>p</i> =0.16)
	35 (3.4)		12/47	
	100(8.5)		23/47	
	300(21.2)		31/48	
	0	雌	1/80	TD ₀₅ =0.56 mg/kg 95%LCL=0.44 mg/kg (<i>p</i> =0.08)*** (最高用量を除外して計算)
	35(4.4)		22/48	
	100(10.8)		26/48	
	[300(25)]		[31/47]	

*暴露開始後 6 ヶ月以前に死亡した動物を計算から除外

95%LCL : 95%信頼範囲下限値, * 原文のまま (*p*=0.03 が正しい)

このようにして得られた吸入暴露による発がん用量と飲水投与による発がん用量を摂取量と比較すると同じ値であった。

【以上の評価方法は WHO による評価と全く同じであり、WHO の評価はこのカナダ政府による評価をもとに作成されたことが理解できる。】

なお、このリスク評価では、ヒトがアクリロニトリルを摂取する経路は大気経由であるとし、吸入暴露での評価のみを行った。また、ヒト暴露推定濃度と比較する際は、低い方のヒト TC₀₅(6 mg/m³)および 95%LCL(4.5 mg/m³)の両方の値を用いた。

3.10 国際癌研究機関 (IARC, 1999)

3.10.1 ヒトデータによる発がん評価

アクリロニトリルの職業暴露による発がん性については、幾つかの疫学調査で検討された。1970 年代から 1980 年代に掛けて実施された疫学研究(Kiesselbach et al., 1979; Thiess et al., 1980; Ott et al., 1980; Waxweiler et al., 1981; Delzell and Monson, 1982)ではアクリロニトリル暴露を受けた作業員の中に肺癌リスクの増加が示唆されたが、サンプル数が少ない、追跡期間が短い、追跡調査が不完全、暴露評価が不適切、他の発がん物質や喫煙との交絡の可能性があるので理由で

1 確定的ではないと判断した。その後、同じコホートを用いて、4つ{米国で2調査(Wood et al., 1998;
2 Blair et al., 1998), 英国(Benn and Osborne, 1998)およびオランダ(Swaen et al., 1998)でそれぞれ
3 1調査}のサイズの大きな疫学調査が実施され、これらにはアクリロニトリルの発がん性について
4 評価するに足る情報があるとした。いずれの調査でも暴露量の評価が行われているが、英国での調
5 査はやや粗いと評価した。また、米国で実施された同じ工場を対象とした二つの調査では、それぞ
6 れに推計した累積暴露濃度間に大きな差があり、それぞれの調査で用いた暴露評価手法に互換性が
7 ないことが示唆された。また、これら4調査では暴露群と非暴露群の比較において異なった考え方
8 がとられた。すなわち、英国の調査では古典的な標準死亡率(SMR)を全国比率と比較したが、オラ
9 ンダでの調査では SMR 比較ではあるが、全国比率との比較の他に非暴露コホートと暴露コホート
10 間での比較も行った。米国での1調査では、SMRを全国比率と比較するとともに同じ規模の他の業
11 種の工場の死亡率と発がん率を比較し、もう一つの調査では同じ工場内の暴露群と非暴露群との比
12 較を行っている。いずれの調査でも比較対照群を変えたり、パラメータを変えたりして、複数の解
13 析を行っている。

14 調査結果を要約すると、調査したどの癌についても全数で比較すると暴露群で有意にリスクが
15 増加することはなかった。ただし、暴露濃度で層別化すると、肺癌については、リスク増加が示唆
16 されるような結果となった。すなわち、最も高い暴露を受けた作業員では相対リスクが 1.0 よりも
17 大きかった。この結果は、サイズが大きく、厳格な暴露評価プロトコールに従った調査で明確に得
18 られたが、他の調査では相関性は陰性であるか、あるいは陽性であっても明確ではなかった。ただ
19 し、最高暴露濃度幅での相対リスクは 1.2~1.7 (解析に用いるパラメータにより変動した) 程度で
20 あり、最高濃度幅に次ぐ濃度幅での相対リスクの方が大きいなど、すべての濃度範囲で用量反応性
21 があるわけではなかった。また、他の調査はアクリロニトリル暴露と肺癌との関係を必ずしも支持
22 しておらず、総合的に判断するとアクリロニトリル暴露と肺癌との間に明確な関連性があると結論
23 付けできるほど強固な結果ではないと判断された。

24 以上のように、アクリロニトリル暴露を受けた作業員で発がんリスクが増加したと言う初期の
25 研究結果については、最近の充実した研究によっても確認することはできなかった。

26 3.10.2 動物試験データによる発がん評価

27 アクリロニトリルの動物試験による発がん性データとして、Maltoni et al. (1987)の論文に
28 記述されている2つの未公表データを精査した。すなわち、SD ラットを気中濃度 80 ppm (174
29 mg/m³)のアクリロニトリルに2年間吸入暴露(6時間/日、5日/週)させると、脳の神経膠細胞腫(雌
30 雄)、ジンバル腺腫瘍(雌雄)、乳腺腺癌(雌)、小腸腫瘍(雄)および舌の扁平上皮癌(雄)の発生
31 率が増加した。また、SD ラットに飲水中濃度として最高用量 300 mg/L(ppm)までのアクリロニ
32 トリルを2年間飲水投与すると、前胃、舌、ジンバル腺および脳の腫瘍(雌雄)、乳腺(雌)の腫瘍の
33 発生率が増加したとするデータであるが、IARCの評価作業グループは、これらの試験については、
34 ピアレビューのある専門誌には出版されていないこととして評価の対象とはしなかった。

IARC の評価作業グループは、この他、飲水投与試験データとして Bigner et al., (1986)の報告 (F344 ラット, 飲水中アクリロニトリル濃度: 100~500 mg/L(ppm), 生涯暴露) をレビューし、アクリロニトリル投与により脳腫瘍が増加することを確認した。しかし、評価作業グループは、この報告には脳腫瘍についての十分な考察や腫瘍に関する背景値に関する情報がなく、予備的なデータであると判断した。この他、Maltoni et al. (1977, 1987)による 1 年間強制経口投与試験データ (SD ラット, 5 mg/kg/日, 3 回/週) についてもレビューし、アクリロニトリル投与による腫瘍増加はなかったとする結果について、1 用量だけの投与レベルであり、また、投与期間が短いと判断した。

この他、Maltoni et al. (1977, 1987)による 1 年間吸入暴露試験 (SD ラット, 気中濃度: 0, 5, 10, 20, 40 ppm, 4 時間/日, 5 日/週) では脳の神経膠細胞腫が 20 ppm 以上の群で少数例に認められたが、統計学的に有意な増加はなかったが、暴露期間が短いことと、用いた最高用量である 40 ppm は最大耐用濃度ではなく、これ以上の気中濃度での試験が必要と考えた。また、Maltoni et al. (1987)による出生前および出生後吸入暴露試験 (SD ラット, 気中濃度: 60 ppm, 出生前および妊娠期間中: 4 時間/日, 5 日/週, 出生後: 4 時間/日, 投与開始 7 週間後に次のように変更: 7 時間/日, 97 週間) では、悪性乳腺腫瘍と血管肉腫の増加 (雌)、ジンバル腺癌と肝細胞腫の増加 (雄) および脳の神経膠細胞腫 (雌雄) が認められ、これ以前の幾つかの試験(Binger et al., 1986; Maltoni et al., 1977, 1987)で中枢神経系の神経膠細胞腫の増加が報告されていることがこの試験で確認された。

3.10.3 関連所見

アクリロニトリルは蛋白質とグルタチオンに結合し、付加体を形成する。また、アクリロニトリルは *in vitro* ではチトクローム P450 による代謝活性化を経て、恐らくエポキシド中間体 (CEO) が DNA 付加体を形成する。アクリロニトリルも CEO もグルタチオンと抱合体を形成し、反応性代謝体が解毒される。動物試験で用いられるような高い用量では、グルタチオンが枯渇する可能性があるが、ヒトが暴露されるような低いレベルではそのようなグルタチオンの枯渇は起こらないと考えられる。

なお、アクリロニトリルの変異原性についてはサルモネラ菌を用いる試験系では代謝活性化により陽性となるが大腸菌を用いる試験系やネズミ細胞を用いる試験系では代謝活性化がなくても陽性である。しかし、*in vivo* ではショウジョウバエを用いる試験系以外はおおむね陰性である。

3.10.4 発がん性に関する総合評価

アクリロニトリルはヒトに対して発がん性があるとする証拠は不十分であるが、実験動物では発がん性があるとする十分な証拠がある。従って、アクリロニトリルの発がん性については、"possibly carcinogenic to humans(Group 2B)"とする。

3.11 米国一般環境水質基準 (U.S. EPA, 1998)

3.11.1 非発がん影響に関する用量反応性評価

IRIS 掲載予定の経口暴露による参照用量(RfD)は以下の通りである【本評価書作成時点でも資料は未公表であった.】:

ヒトでの経口暴露によるアクリロニトリルの有害性情報はないが、動物試験データは多数ある。1993 年、The RfD Work Group によりアクリロニトリルの経口 RfD が決められたが、IRIS にはまだ反映されていない。経口 RfD 算出の際に評価された試験データは以下の通り:

①雄マウス生殖系に対する影響 (精細管の変性, 精子数の減少; NOAEL=1 mg/kg/日, 60 日間) (Tandon et al., 1988), ②SD ラット(Quast, 2002)*あるいは F344 ラット(Johannsen and Levinskas, 2002b)*での慢性毒性 (赤血球系, 摂餌量, 摂水量, 体重, 臓器重量への影響, 胃粘膜上皮の過形成と過角化, 脳における神経膠症と血管周囲の袖口様白血球集合および乳腺での過形成), ③イヌで認められた嗜眠, 脱力, るい瘦, 呼吸困難 (NOAEL=8~10 mg/kg) (Dow Chemical 社委託により Toxicology Research Laboratory で実施された未公表試験), ④ラットに認められた神経影響(LOAEL=8 mg/kg) (Bigner et al., 1986), ⑤3 世代試験で認められた体重増加の抑制, 摂餌量, 摂水量の減少, 出生仔生存率の低下 (米国化学品製造協会の委託により Liton Bionetics 社で実施された未公表試験), ⑥生殖発生毒性試験で認められた母獣毒性と出生仔への影響 (LOAEL=25 mg/kg) (Murray et al., 1978).

*【評価当時未公表であった Biodynamics 社による発がん性試験】

The RfD Work Group は Tandon et al. (1988)による試験を最も重要な試験と判断し、精細管の変性と精子数の減少を決定的な影響とした (NOAEL=1 mg/kg)。また、不確実係数を 1,000 (種差: 10, 個体差: 10, 亜急性毒性から慢性毒性への外挿とデータベース不足: 10) とし、RfD を 1 μ g/kg とする。

3.11.2. 発がん影響に関する用量反応性評価

ここでは一般環境水質基準について議論するので吸入暴露による動物発がん性試験データは扱わない。以下に経口暴露による評価について記述する。

アクリロニトリルの経口暴露によるヒトデータはない。しかし、ラットに経口投与すると胃、舌、小腸、乳腺、ジンバル腺および中枢神経系に腫瘍が生じることが多くの動物試験で確かめられている。これらのうち Quast (2002)による発がん性試験が 1 群あたりの動物数も多く (48 匹/群)、生涯投与ということで定量的な評価には最も適していると判断した。この試験ではアクリロニトリルは飲水中濃度として 35, 100 あるいは 300 ppm (3.42, 8.53 あるいは 21.18 mg/kg/日) の濃度で飲水投与された (表 18)。投与量は二つの方法によりヒト投与量に換算された。すなわち、ひとつは体重を 3/4 乗する方法であり、もう一つは体重を 2/3 乗する方法である。また、発がん率は統計学的に有意に増加した腫瘍を生じた動物数を 1 群あたりの動物数で除して値を用いた。

アクリロニトリルの経口投与によるスロープファクターを以下の方法で算出した。すなわち、

投与量として、表 18 のデータのうち体重の 3/4 乗でラット投与量からヒト投与量へ換算した値と発がん率をカンタル値を扱う Polynomial モデル(線形多段階モデル)で解析し LED₁₀=0.16 mg/kg/日を得た。この LED₁₀ から原点へ直線外挿し、傾き (スロープファクター : $6.3 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/日)}^{-1}$) を求めた。このスロープファクターから 10⁻⁶ レベルにおける risk specific dose (RSD)を計算すると $1.6 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/日}$ となった。

表 18 SD ラット飲水発がん性毒性(Quast, 2002)におけるヒト等価暴露量と発がん率

Administered Dose (mg/kg-day)	Human Equivalent Dose using Body Weight ^{3/4} Scaling (mg/kg-day)	Human Equivalent Dose using Body Weight ^{2/3} Scaling (mg/kg-day)	Tumor Incidence
0.00	0.00	0.00	4/80
3.42	0.90	0.58	18/47
8.53	2.27	1.46	36/48
21.18	5.63	3.62	45/48

3.12 Toxicological Excellence for Risk Assessment (TERA, 1997)

3.12.1 有害性に関する見解

アクリロニトリルの発がん性は、ヒト疫学調査では関連性は見いだされていないか、あるいは整合性がない。しかし、動物試験では経口でも吸入でも陽性であり、メカニズム研究からは遺伝毒性の可能性も示唆されている。

幾つかの疫学調査はアクリロニトリルの職業暴露を受けたコホートについて実施されたが、整合性のない結果であった。アクリロニトリルについての疫学調査には、信頼性の高い暴露情報が欠落しているという大きな欠陥がある。さらに、多くの調査対象者は他の化学物質にも暴露された可能性が高い。総合的に判断して、アクリロニトリルに関する疫学調査はアクリロニトリル暴露と発がんの間に因果関係があるという見解には否定的である。多くの疫学調査の検出力は低く、規模の大きな疫学調査の予備的な結果は因果関係はないとするこれまでの結果を確認するような結果である。

一方、ラットを用いた発がん性試験では経口、吸入ともにアクリロニトリル暴露により多臓器に発がんすることが明確に示されている。幾つかの試験を横断的に検証すると、投与経路に拘わらず神経膠細胞腫とジンバル腺腫瘍の発生が共通して認められる。しかし、これらの他の腫瘍(小腸、舌、乳腺など)の発生については試験間で必ずしも整合性がない。

アクリロニトリルのラットにおける発がん性に加えて、アクリロニトリルには変異原性があり、その活性本体は 2-シアノエチレンオキシド(CEO)であることが示唆されている。しかし、DNA 付加

体の形成はみられるものの、そのレベルは低い。そのため、酸化ストレスあるいは細胞間連絡阻害などのような他のメカニズムも想定されている。

以上の状況から、アクリロニトリルのヒトにおける発がん性評価はラットを用いた発がん性試験結果に基づくべきと考える。ただし、ラット試験で認められた腫瘍は疫学調査では増加することが確認されておらず、アクリロニトリルがヒトにおいても発がん性を有すると結論づけるにはラット試験だけでは不十分である。しかしながら、疫学調査、動物試験データおよび遺伝毒性データを総合的に考慮すると、ヒトにおける発がんリスクの見積もりは動物試験データに基づいて計算する以外にはなさそうである。その際、アクリロニトリルの用量相関モデルについては直線外挿が相応しいと考える。

3.12.2 用量反応性評価

吸入暴露では用量反応性の評価に使える動物試験は Toxicology Research Laboratory(1980)による試験以外にはない。この試験是一群あたり 100 匹の動物を用い、2 年間投与しており、良くデザインされた試験であるが、投与群は対照群に加えてわずか 2 群しかない。この他に Maltoni et al. (1977)による試験があるが、12 ヶ月間の投与であったり、一日 4 時間の暴露であったり、あるいは一群の動物数が 30 匹と少ないなどの問題がある。従って、用量反応性の評価には Toxicology Research Laboratory(1980)による試験データを用いる。

アクリロニトリルの発がん性を評価するにあたり神経膠細胞腫、ジンバル腺腫瘍、小腸および舌の腫瘍の 4 種類の腫瘍を検討した。これらのうち神経膠細胞腫とジンバル腺腫瘍はどの発がん性試験においても明確に認められたが、舌と小腸の腫瘍は経口投与試験では認められていない。また、ジンバル腺についてはヒトで相当する器官がないことからヒトでの発がん性を評価するに用いることは疑問であった。その結果、ここでは神経膠細胞腫だけに注目して評価する事とした。なお、Toxicology Research Laboratory (1980)の試験では多くの途中死亡があったので、上述の 4 臓器の腫瘍による死亡が最初に見られた時点よりも前に死亡した動物を計算から除外した (表 19)。

ヒト等価投与量は、0、7.5 および 30 mg/m³ とした。用量反応性のモデル化は、polynomial モデル (線形多段階モデル) を用い、ED₁₀ および LED₁₀ を算出した。低濃度への外挿は、これらの ED₁₀ および LED₁₀ より原点へ外挿し、スロープファクターを求めた。

表 19 初期死亡を除外した神経膠細胞腫の発生率 (TERA, 1997)

	Male			Female		
	Benign	Malignant	Total	Benign	Malignant	Total
0 ppm	0/97	0/97	0/97	0/99	0/99	0/99
20 ppm	0/93	4/93	4/93	4/99	4/99	8/99
80 ppm	7/83	15/83	22/83	4/99	17/99	21/99

Toxicology Research Laboratory(1980)の試験では多くの途中死亡があるので、ED₁₀ および LED₁₀ に基づく低濃度での傾き (スロープファクター) (表 20) のうち初期死亡を補正した値が妥

当であろう。これらから最も傾きの大きい数値は、ED₁₀を用いた場合は 0.0082 (mg/m³)⁻¹であり、LED₁₀を用いた場合（ユニットリスク相当値）は 0.011 (mg/m³)⁻¹であった。

これらの値を用いてリスクレベルが 10⁻⁵ の場合のアクリロニトリルの気中濃度を計算すると ED₁₀より算出した場合は、1.2 μg/m³、LED₁₀より算出した場合は、0.9 μg/m³となる。

表 20 Toxicology Research Laboratory(1980)による発がん率に対する低濃度での傾き

初期死亡の 補正	雄		雌	
	ED ₁₀ より算出	LED ₁₀ より算出	ED ₁₀ より算出	LED ₁₀ より算出
なし	0.0063	0.0096	0.0081	0.011
あり	0.0069	0.011	0.0082	0.011

単位：(mg/m³)⁻¹

3.13 有害大気汚染物質対策検討会（健康影響評価検討会有機塩素化合物・炭化水素類評価作業小委員会）（環境庁大気保全局, 1995）

3.13.1 有害性に関する見解

ヒトに対して発がん性を有することを示す限定的な疫学データがあり、他方発がん性を積極的に否定する証拠はない。ラットに対して発がん性を持つことは確実であり、20 ppm という比較的低い濃度で確実な陽性所見が認められている。しかし、ラット以外の動物種による長期暴露試験のデータが欠如していることが問題点として指摘される。遺伝子障害性を持つことを示す多くの証拠がある。しかし、in vivo の成績はまだ不明確であり、ヒトに対する遺伝子障害性を定量的に明らかにすることは今後の課題として残っている。上記の所見からアクリロニトリルのヒトへの発がん性を否定することは困難である。またヒトがアクリロニトリルの発がん性に対してラットよりも感受性が低いかどうかについては明確にされていない。発がん性以外の毒性としては、比較的低い濃度への慢性暴露で種々の自覚症状の増加が認められる。実験動物では鼻粘膜の炎症所見低濃度で起こる影響として注目される。

3.13.1 用量反応性評価

Muto et al. (1992)による職業的暴露者の非発がん影響に対する NOEL は 1.15 mg/m³であることから EPA による参照濃度と同様の目標濃度値の設定を試みた。

職業的暴露を一日 8 時間、年 240 日とし、一般環境暴露に換算した NOEL を計算すると、1.15 mg/m³ × 8/24 × 240/365 = 0.25 mg/m³ となる。これに高感受性者への外挿を行うための不確実性係数(10)、不完全なデータベースによる不確実性係数(5)、合計 50 を適用すると、0.25 mg/m³ ÷ 50 = 5 μg/m³ となる。この値をアクリロニトリルの非発がん影響に関する一般環境大気中の目標濃度値と設定できる。

なお、EPA(1983)が Toxicology Research Laboratory (1980)によるラット 2 年間吸入発がん性

試験から LOAEL を 10 ppm (43 mg/m³)とし、不確実性係数、1,000 を用いて RfC を 2 μg/m³としたことについては、実験動物に対する LOAEL をもとに多くの仮定を使って算出された数値の意義は大きいとは言えない。

発がん性に関しては、既存の疫学データからの発がんリスクの推定は困難であるので、実験動物について得られたデータ(Quast, 2002)から閾値がないとの想定のもとに低濃度外挿を行い、発がんリスクを推定した。その結果、気中濃度 1 μg/m³による生涯リスク(ユニットリスク)は 1.2 x 10⁻⁵ (雄) および 1.5 x 10⁻⁵ (雌) 程度と計算された。【詳細な計算方法の記述はないが、LED₁₀をもとに計算されたと思われる。】なお、U.S. EPA(1983)が O'Berg (1980)の疫学データを用いて 1 μg/m³の気中濃度への生涯暴露による発がんリスクを 6.8 x 10⁻⁵としたことについては、現在までの疫学的研究を総括的に見るとヒトへの発がん性の証拠が得られたとは言えないので、O'Berg (1980)の成績のみをもとに推定したリスクの定量性は乏しいと考える。

3.14 Integrated Risk Information System (U.S. EPA, 1991)

3.14.1 非発がん影響評価

アクリロニトリルは吸入暴露により中枢神経系の抑制と気道刺激性がある。また、頭痛、悪心、疲労感、衰弱などが慢性暴露を受けた作業者に認められる。アクリロニトリルの吸入暴露による動物試験データが多数ある。吸入暴露での RfC は、Toxicology Research Laboratory(1980)によるラット 2 年間吸入発がん性試験で鼻腔呼吸上皮の変性と炎症および粘液分泌細胞の過形成が認められたことから 2 x 10⁻³ mg/m³とした。【なお、経口 RfD は算出されていない。】

Toxicology Research Laboratory(1980) (気中濃度：0, 20, 80 ppm)による 2 年間吸入発がん性試験データによれば、40 以上の組織・臓器についての肉眼的あるいは光学顕微鏡による病理組織学検査によりアクリロニトリル暴露による非発がん影響が鼻腔呼吸上皮（鼻甲介上皮の変性と炎症および粘液分泌細胞の過形成：20 ppm 以上）と脳（巣状の神経膠症と血管周囲の袖口様白血球集積：80 ppm のみ）に認められる。この他、肉眼的な観察では肺炎が 20 ppm 以上で認められたが、この所見に関しては吸入暴露に伴うストレスによる二次的な影響と考えられる。

以上の結果から 20 ppm(43 mg/m³)を LOAEL とし、これを暴露条件で補正 (x 6 時間/24 時間 x 5 日/7 日) し、動物試験での補正 LOAEL 値を 7.7 mg/m³とした。これを実験動物とヒトの局所ガス用量比*(RGDR: regional gas dose ratio)を掛けてヒト等価暴露濃度(HEC; human equivalent concentration)を算出し、1.9 mg/m³を得た。

$$\begin{aligned} *RGDR &= (\text{ラット呼吸量/ラット鼻道表面積}) / (\text{ヒト呼吸量/ヒト鼻道表面積}) \\ &= (0.33 \text{ m}^3/\text{日} / 11.6 \text{ cm}^2) / (20 \text{ m}^3/\text{日} / 177 \text{ cm}^2) = 0.252 \end{aligned}$$

不確実性係数は、感受性の高いヒト(10)、LOAEL から NOAEL への外挿(3)、種差(3)、データベース不足(10)に関する不確実性があるとし、1,000 とした。

HEC(1.9 mg/m³)を不確実性係数(1,000)で除して RfC を 2 x 10⁻³ mg/m³とした。

3.14.2 発がん影響評価

a. 発がん影響に関する見解

アクリロニトリルを職業暴露を受けたヒト作業場で肺癌が増加していること、動物試験で神経膠細胞腫が共通して認められることからカテゴリーB1 (Probable human carcinogen) に分類する。

疫学データは、喫煙を考慮しても肺癌の発生率が高いとする O'Berg (1980)を主とし、Delzel and Monson (1982), Thiess et al. (1980)および Werner and Carter (1981)による3つの疫学調査をサポートデータとした。あとの3つの疫学調査は、いずれも他の発がん物質への暴露、喫煙履歴あるいは暴露濃度の特定などに問題がある。これらの他にアクリロニトリル暴露による発がんリスクの増加はないとする6つの疫学調査があるが、いずれも研究デザインや調査方法に問題がある。

動物試験データとしては、Maloni et al. (1977)および4つの発がん性試験 (Toxicology Research Laboratory, 1980; Johannsen and Levinskaskas, 2002a; 2002b; Quast 2002) 【評価当時未公表】があり、アクリロニトリルの発がん性を支持するデータとしてアクリロニトリルや代謝体であるCEOに遺伝毒性がある。

b. 経口発がん影響に関する用量反応性評価

3つの飲水投与発がん性試験 (Johannsen and Levinskaskas, 2002a; 2002b; Quast, 2002) 【いずれも評価当時未公表】を用いて暴露濃度をヒト等価摂取量に変換の後、線形多段階モデルにて解析した (表 21)。なお、腫瘍発生率の計算には発生率が統計学的に有意であった腫瘍 (神経膠細胞腫、ジンバル腺癌、前胃乳頭腫/扁平上皮癌) が求められた動物数を用いた。

それぞれのデータから3つのスロープファクターを算出し [4.0×10^{-1} , 4.0×10^{-1} , 9.9×10^{-1} (mg/kg/日)], これらを算術平均し、経口スロープファクター: 5.4×10^{-1} (mg/kg/日)とした。

表 21 用量反応性の解析に用いた試験データ(U.S. EPA, 1991)

動物投与量		ヒト等価投与量	腫瘍発生率	文献
ppm	mg/kg/日	mg/kg/日		
雄 SD ラット				
0	0.00	0.00	6/100	Johannsen and Levinskas, 2002a
1	0.09	0.02	6/98	
100	7.98	1.36	36/98	
雄 F344 ラット				
0	0.00	0.00	5/200	Johannsen and Levinskas, 2002b
1	0.11	0.02	4/100	
3	0.25	0.04	5/100	
10	0.81	0.14	7/100	
30	2.49	0.43	20/100	
100	8.15	1.39	36/100	
雄 SD ラット				
0	0.00	0.00	4/80	Quast et al., 2002
35	3.42	0.58	18/47	
100	8.53	1.46	36/48	
300	21.18	3.62	45/48	

c. 吸入発がん影響に関する用量反応性評価

コホートが他の調査よりも大きく、追跡期間が適切であり、また、発がんリスクの増加に関して用量相関性が認められたので、O'Berg (1980)による疫学調査データを評価に用いた。なお、発がんリスクの増加は、喫煙因子を調整した後も増加しており、評価対象データとしては適切であった。O'Berg (1980)による疫学調査データのうち喫煙因子を考慮した呼吸器系の癌の発生率と生涯連続暴露濃度の換算値を用いて Average relative risk 法を用いて吸入ユニットリスクを算出した。なお、ユニットリスク(BH)は下記の式で表される：

$$BH = P_0(R-1)/X$$

ここで、 P_0 = 肺癌に関する相対リスクの背景値、 R = 肺癌の相対リスク、 X = 一日暴露濃度。

肺癌の相対リスクは、喫煙で補正した値 ($R=5.0/1.6=3.1$) とし、アクリロニトリルの暴露濃度は 8 時間荷重平均濃度である 15 ppm とした。業務従事期間を 9 年間とし、これを生涯 (60 年)、連続暴露濃度に換算 ($\times 8 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 240 \text{ 日}/365 \text{ 日} \times 9 \text{ 年}/60 \text{ 年}$) し、 X を $1.085 \text{ mg/m}^3/\text{日}$ とした。また、 P_0 は 0.036 とした。その結果 $BH = 6.8 \times 10^{-5} \mu \text{ g/m}^3$ となった。この値を用いると、アクリロニトリルによる発がんリスクレベルが 10^{-5} での気中濃度は $0.1 \mu \text{ g/m}^3$ となった。

4. 有害性評価における論点と本評価書の見解

4.1 非発がん影響評価

アクリロニトリルの非発がん影響としてヒトで認められている所見は、主として吸入暴露によるものであるが、局所刺激性、神経毒性である。特に高濃度暴露では顕著である。また、妊婦に対する影響も報告されているが、対象とした妊婦は他の化学物質への暴露もあり、アクリロニトリルとの関連性が必ずしも明確ではなく、ヒトでの有害性評価のためのエンドポイントとしてとりあげている評価機関はない。

動物試験ではヒトが暴露するよりも遙かに高い濃度のアクリロニトリルに暴露されるが、体重増加の抑制、気道刺激、腎臓障害、運動失調や麻痺などの神経症状あるいは皮膚感作性を呈することが知られている。既存評価書では、動物試験で認められた所見のうち気道刺激、腎臓障害、皮膚感作性などについては、①ヒトで認められていない、②より長期の試験では影響がなかったなどの理由でヒトでの有害性エンドポイントとされていない。このような判断については概ね既存の有害性評価間には見解の相違はない。なお、皮膚感作性について議論しているのは欧州連合リスク評価書(EU, 2004)だけであり、実際の職場環境では十分な防御対策がなされていることと皮膚感作性に関する事例報告もないことから問題なしとしている。アクリロニトリルの高い蛋白結合性が皮膚感作性の原因と考えられ、高濃度暴露の可能性のある職場では重要な問題であるが、本評価書のように環境経由の低濃度の暴露を考えるのであれば問題なしとして差し支えはないと考えられる。

アクリロニトリルに関しては職業暴露者を対象とした疫学調査が多い。疫学調査では他の化学物質の関与の可能性があり、また暴露濃度の推計値の正確さには限界があるが、それでもアクリロニトリルの非発がん影響の定量的な評価には良く使われている。アクリロニトリルの大気基準値あるいは RfC を設定あるいは提案した 5 機関のうち 3 機関が疫学データを基準値等の算出に用いている。従って、アクリロニトリルの非発がん影響の定量的な評価では、疫学データを用いるか動物試験データを用いるかが大きな違いである。

国内の中央環境審議会での一般環境における指針値 ($2\mu\text{g}/\text{m}^3$) は、非発がん性についての指針値としながら発がん性についても考慮しつつ設定したとされており、不確実性係数として 500 が用いられた。これは設定された指針値が発がん性に対しても有効であるとするための便宜的な方法で必ずしも適切であるとは考えられなかった。このような設定方法には必ずしも科学的な妥当性があるわけではないが、ある意味では高度にプラグマティックなアプローチである。また、この値がラット吸入発がん性試験での LOAEL からヒトへ外挿して算出された米国 IRIS(U.S. EPA, 1991)の RfC と全く同じ値となったことも興味深い。

しかし、非発がん影響だけを評価対象とするならば有害大気汚染物質対策検討会(環境庁大気保全局, 1995)によるアクリロニトリル暴露と健康影響に関する調査データをもとにした目標濃度値 ($5\mu\text{g}/\text{m}^3$)の方が説得力があるように思われる。この場合は NOAEL を $1.15\text{ mg}/\text{m}^3$ とし、不確実性係数を高感受性集団の存在の可能性(10)と鼻粘膜への影響が十分に調べられていないという意味でのデータ不足(5)から 50 としている。この評価では用いられた NOAEL は作業現場でのアクリロニ

トリル気中濃度の平均値であるが、Muto et al.の調査では平均暴露濃度 0.27 ppm と 0.84 ppm の 2 群に層別化して評価が行われており、全体としてアクリロニトリルによる影響なしと判断された。従い、高い方の暴露濃度を NOAEL としても良いと考えられるが、暴露群で急性刺激等の所見が完全に否定できないため安全サイドに立って平均値を NOAEL としたと想像される。同様の理由でパーソナルサンプラーによる暴露濃度(0.19 ppm から 1.13 ppm, 平均 0.62 ppm = 1.68 mg/m³)も評価には用いられなかったと考えられる。いずれにしても有害大気汚染物質対策委員会の見解は妥当と判断される。

なお、有害大気汚染物質対策検討会による目標濃度はカルフォルニア州 OEHHA がラット吸入発がん性試験データをもとに BMD₀₅に不確実性係数(30)を用いて得た数値と同じであることは偶発的であるが、興味深い。

経口暴露による RfD は、米国一般環境水質基準値の設定に際して算出されているが、この場合はマウスの精巣影響がエンドポイントとして用いられている。しかし、精巣に対する影響は長期の毒性試験ではラット、マウスともに認められておらず、疫学調査でも関連する所見はない。従って、このようなエンドポイントをヒトでの非発がん影響のエンドポイントとして採用する根拠は希薄である。

EU(2004)は、アクリロニトリルの経口暴露による NOAEL をラット飲水発がん性試験データより死亡率の上昇をエンドポイントとして 0.25 mg/kg/日とした。しかし、この試験では腫瘍性変化が多数あり、非腫瘍性変化と発がん性による影響との関連性が明確ではなく、この試験から非発がん影響を定量的に評価することは妥当ではないと考えられた。

一方、The Sapphairs Group, Inc. (2004)による提案ではラットの神経毒性がエンドポイントとして用いられている。神経毒性は動物にもヒトにも認められており、アクリロニトリルによる神経毒性のメカニズムも良く解析されており、ヒトでの非発がん影響評価に用いるエンドポイントとしては妥当性があると考えられる。しかし、この提案は、現在 TERA でピアレビューされており、まだ終了していない。特に、PBPK モデルによる体内暴露量の算出および体内暴露量から経口投与量への換算方法の詳細は不明であり、追跡ができない。

以上のように、既存の評価書による経口暴露による非発がん影響に関する定量的評価は、いずれも妥当性を欠くと考えられた。そこで、我々は独自にアクリロニトリルの非発がん影響についての定量的な評価を行った。

定量的な影響評価のエンドポイントとしては、神経毒性を採用した。すなわち、神経毒性は動物にもヒトにも認められており、アクリロニトリルによる神経毒性のメカニズムも良く解析されており、ヒトでの非発がん影響評価に用いるエンドポイントとしては妥当性があると考えられたためである。具体的には、The Sapphairs Group, Inc. (2004)と同じように、Gagnaire et al.(1998)らのラット知覚神経活動電位の増幅(ASAP)をエンドポイントとして選択し、回復試験データの方が変化が安定していることと ASAP の変化にはほとんど回復性がないと考えられるので、回復試験での ASAP に関するデータを経口 RfD 算出用のデータとして選択し、BMD 法にて BMDL を求めた。な

お、投与量は、経口投与量を 5 日/週から 7 日/週に調整して用いた (表 22).

表 22 アクリロニトリル経口暴露によるラット知覚神経活動電位の増幅(ASAP)

経口投与量 (5 日/週) mg/kg/日	経口投与量 (7 日/週) mg/kg/日	ASAP (μV)
0	0	167 ± 10 (n=10)
12.5	8.9	157 ± 9 (n=12)
25	17.9	158 ± 9 (n=12)
50	35.7	126 ± 12 (n=12)

また, ASAP がどの程度低下すると毒性学的あるいは生物学的に意味があるのか明らかではないので, RfD の算出に通常用いられる 5%あるいは 10%の減少を目安とする考え方は採用せず, 代わりに, 1 標準偏差(SD)値を意味のある反応レベル(LED1SD, LED1SD)と見なした. BMD 法では, Linear, Polynomial, Power, Hill の 4 モデルがあるが, それらの解析結果を表 23 にまとめた.

表 23 1 標準偏差値を反応レベルとした BMD 法による解析結果

モデル	BMD (mg/kg/日)	BMDL (mg/kg/日)	p 値
① Linear	29.6	18.8	0.588
② Polynomial	33.1	17.6	0.503
③ Power	34.1	19.7	0.510
④ Hill	適合せず		
①, ②, ③の平均	32.3	18.7	—

モデルは, Hill 以外は, 適合性がほぼ同じであり, これらを平均すると BMD は 32.3 mg/kg/日, BMDL は 18.7 mg/kg/日となった.

不確実性係数としては, 下記に示す考え方をを用いた. すなわち,

- ① 種差 : 10
- ② 個体差 : 10
- ③ 短期毒性から慢性毒性への外挿 : 10 (評価に用いた試験データが 12 週間であるため)
- ④ データベース不足 : 1 (アクリロニトリルの神経毒性に関しては十分なデータがあるため)

従って, 不確実性係数は, 合計 1,000 が妥当と考えられた.

以上のようにアクリロニトリルの神経毒性に関わる RfD は, BMDL を約 20 mg/kg/日, 不確実性係数を 1,000 とすると 20 μg/kg/日となる.

以上の考察から, アクリロニトリルの非発がん影響についての定量的な評価としては, 吸入暴露では有害大気汚染物質対策委員会による目標設定値 (5μg/m³), 経口暴露では我々の計算による

20µg/kg/日が妥当と考えられた

4.2 発がん影響評価

アクリロニトリルの発がん性に関して職業暴露を対象とした多くの疫学調査が行われている。そのため、米国 IRIS による評価(U.S. EPA, 1991)や WHO による Air Quality Guidelines for Europe による評価(WHO, 2000)ではヒトの肺癌増加リスクを指標としてアクリロニトリルのヒトにおける発がんポテンシーの算出が行われている。

しかし、アクリロニトリル暴露と発がんリスクの増加については必ずしも明確ではない。特に問題となっているのはアクリロニトリル暴露と肺癌リスクの増加との関係である。アクリロニトリルは動物試験では多臓器に腫瘍を発生させるが、肺には腫瘍を発生させない。疫学調査でアクリロニトリルの職業暴露により肺癌の発症リスクが高いという報告が幾つかあるが、関連性を否定する報告も多い。1998 年に Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 誌 にアクリロニトリルの疫学研究に関する特集記事が掲載された。IARC はこの特集号に収載された新しい疫学研究の結果とそれ以前に報告された疫学研究をレビューし、アクリロニトリル暴露と発がんリスクの増加については最近の充実した研究によっても確認されなかったと判断し、アクリロニトリルの発がん物質としての分類を 2B(possibly carcinogenic to humans”とした。その後、症例対照研究(Scelo et al., 2004)がひとつ報告され、アクリロニトリルの暴露濃度一期間で層別化すると喫煙や他の化学物質の暴露を考慮しても統計学的に有意なオッズ比の上昇があったとされた。しかし、この疫学研究では対照群から喫煙に関連する疾患が全て除外されており、このような対照群の選別により逆に症例群での喫煙による影響が除外し切れていない問題があると考えられた。いずれにしても、アクリロニトリル暴露と肺癌リスクとの関連性については現時点でも明確ではないと考えられる。

IRIS (U.S. EPA, 1991)では O'Berg (1980)によるアクリロニトリル暴露による肺癌発生の増加をもとにアクリロニトリルの発癌ポテンシーを推計しているが、O'Berg et al. (1985)によるフォローアップではアクリロニトリル暴露と肺癌発生率および肺癌死のわずかな増加を認めたが、統計学的には有意ではなく、著者らはアクリロニトリル暴露との関係を否定している。従って、このような疫学研究データをもとにヒトでの発がんポテンシーを推計した IRIS の評価は適切ではないと考えられる。また、Air Quality Guidelines for Europe (WHO, 2000) はフォローアップ後ではあるが O'Berg et al. (1985)の調査結果をもとに発癌ポテンシーを推計しているが、著書らが関係を否定しているデータを用いることはやはり適切ではないと考えられる。

以上のように、アクリロニトリルの発がん性に関する一部の疫学データは、肺癌との関連性を示唆しているが、最新の調査結果は否定的である。また、肺癌以外の腫瘍に関しては、アクリロニトリルとヒト発がん性との関連性は低いと考えられる。従って、疫学データを定量的なリスク評価に用いることは適切ではない。

アクリロニトリルの発がん性はラット、マウスを用いた動物試験では明確に示されており、実験動物では発がん性があるという点に関しては議論の余地はない。ただし、これらの動物に求めら

れた発がん性がヒトにも当てはまるかどうかについては多くの議論がある。特に、ジンバル腺、前胃などはヒトに相当する器官・組織がない。ヒトにも相当する組織があるという意味で重視されているのが中枢神経系の神経膠星状細胞腫であり、これだけを評価対象とする評価機関が多い。ただし、米国 EPA は経口暴露での発がんポテンシーの算出に当たって神経膠細胞腫だけでなく、ジンバル腺、前胃を含む統計学的に有意であった腫瘍を全て評価対象としている。

ラットに見られる中枢神経系の神経膠星状細胞腫に関しては、マウスでは認められておらず、また疫学調査でもヒトでは関連する所見がない。従って、この腫瘍はラットに特異的に発生する腫瘍である可能性があるが、Schultz et al. (2001)はヒトが生涯にわたって低濃度のアクリロニトリル暴露を受けたと仮定したときの神経膠細胞腫発生予測値がラット吸入発がん性試験データの低濃度域外挿による推定値の 95%信頼範囲内であることを示し、ヒトでアクリロニトリル暴露によっても神経膠細胞腫の増加が見られないのは暴露濃度が低すぎるか生涯暴露の仮定を置いていないかのどちらか、あるいは、その両方が原因であろうと考察している。このような推論は若干ではあるがラットの中枢神経系神経膠星状細胞腫をヒトの発がん評価に用いることの妥当性を支持するものと考えられ、我々もラットのこの腫瘍の発生データを用いてヒトの発がん性リスク評価を見積もることとする。

ラットの神経膠星状細胞腫を評価に用いるとして、どのような低濃度外挿法を採用するかが大きな問題である。これまでの既存の評価では、概ね多段階直線外挿あるいはベンチマークドーズ法で算出した ED₁₀ (10%増分リスクに相当する point of departure, POD) あるいはその 95%信頼範囲下限から原点へ直線外挿する方法がとられている。いずれもアクリロニトリルの発がん性には閾値がないと言う前提である。

このような考え方に対して、The Sapphaire Group, Inc. (2004)の提案では、アクリロニトリルの発がん性には閾値があるとしている。すなわち、PBPK モデルからヒト脳内 CEO ピーク濃度を求め、それをもとに 5%の増分リスクを生ずる POD (ED₀₅あるいはLED₀₅)を推計し、不確実性係数を適用して Cancer Value (その暴露量以下では発がんしないと想定される量)を求めている。アクリロニトリルの発がん性には閾値があるとする理由には次のようなものがある。すなわち、①標的臓器における CEO のピーク濃度と発がん頻度との間には良好な用量反応関係があるが、アクリロニトリルに由来する DNA 付加体と発がん頻度との間には関連性は認められなかった (Guengerich et al., 1981, Hogg and Guengerich, 1986, Butterworth et al., 1992)。②一方、アクリロニトリルの飲水投与により脳内に酸素ラジカルによる非特異的な DNA 付加体である 8-オキシデオキシグアノシン(8-oxo-dG)が検出される (Whysner et al., 1998)。この 8-oxo-dG 生成による発がんメカニズムは、典型的な非遺伝毒性メカニズムのひとつと考えられている。③CEO は投与用量に対して非線形的に増加する。その理由は、アクリロニトリルを投与されたラットでは臓器中のグルタチオン含量が低下し (Cote et al., 1984; Gut et al., 1985; Benz et al., 1997; Vodicka et al., 1990; Silver and Szabo, 1982)、これがアクリロニトリルの酸化的代謝経路、すなわち CEO 形成経路を非線形的に増加させる、というものである。

このような The Sapphairs Group, Inc. (2004)による PBPK モデルを駆使した解析は、低濃度の吸入暴露では CEO の生成が少なく、アクリロニトリル量から推計した発がん率よりも相当低くなるという予想、あるいは経口暴露では肝臓を通過することによりアクリロニトリルから CEO が直ちに生成することから CEO とアクリロニトリルの乖離は少ないという予想とも良く一致している。

従って、The Sapphairs Group, Inc. (2004)による提案が最近の研究成果を反映し、妥当性があると考えられるが、評価に用いられた PBPK モデルによる体内暴露量の算出方法の詳細は明らかでなく、検証できない。また、この提案は現在 TERA でピアレビューされており、まだ終了していない。この他、一般的には 8-oxo-dG 生成は、酸素ラジカルによるといわれている(Cooke et al., 2003)が、CEO 形成と酸素ラジカル形成との関係については明らかになっていない。従って、アクリロニトリルの発がん性に閾値有りとして評価するのは現時点では時期尚早と考えられる。

従って、アクリロニトリルのヒトにおける発がん性の定量的な評価には、ラットにおける神経膠星状細胞腫の発生頻度データを閾値なしとして評価することが妥当であると判断した。評価に用いる発がん性試験データは、吸入暴露では投与段階は対照群を含めて 3 段階であるが、1 群の動物数が 100 匹である Toxicology Research Laboratory (1980)によるラット 2 年間吸入暴露による発がん性試験が、また経口暴露では、1 群の動物数が 100 匹であり、また投与段階が対照群も含めて 6 段階であることから Johannsen and Levinskas (2002b)によるラット飲水暴露発がん性試験が適切と判断した。これらの他の試験データは、強制経口投与であったり、1 群の動物数が少ない、あるいは動物数が多くても投与段階が少ない、などの問題があり採用しなかった。

以上の考察から本評価書ではアクリロニトリルのヒトでの発がん性については WHO(2002) {カナダ環境省/カナダ厚生省(2000)と同じ} による線形多段階モデルによる解析結果が妥当であると考えられる。すなわち、吸入では未公表ではあるが、最終報告書が入手できるラット 2 年間吸入暴露による発がん性試験(Toxicology Research Laboratory, 1980)を用いて算出したユニットリスク相当値： $1.1 \times 10^{-2} / (\text{mg}/\text{m}^3)(10^{-5}$ のリスクレベル： $0.9 \mu \text{g}/\text{m}^3 \div 1 \mu \text{g}/\text{m}^3$)、経口ではラット飲水発がん性試験(Johannsen and Levinskas, 2002b)を用いて算出したスロープファクター相当値： $3.6 \times 10^{-2} / (\text{mg}/\text{kg}/\text{日})(10^{-5}$ のリスクレベル： $0.28 \mu \text{g}/\text{kg}/\text{日} \div 0.3 \mu \text{g}/\text{kg}/\text{日}$)が妥当であると判断する。

なお、TERA(1997)も WHO(2002)と同じデータを用いて吸入暴露による発がん性を評価しているが、TERA(1997)では、LED₁₀ からの外挿を行っている。また、いずれの評価でも、初期死亡を補正しているが、WHO では暴露濃度は、試験データそのものを用い、TERA ではヒト等価暴露濃度に換算している。しかし、得られた値は TERA と WHO も同じであった。しかし、LED₁₀ よりも LTC₀₅ を用いる方がより安全サイドに立った評価と考えられたので、ここでは WHO(2002)の評価を妥当と判断した。

1 文献

- 2 環境庁大気保全局(1995) 健康影響評価検討会有機塩素化物・炭化水素類評価作業小委員会報告－アクリ
3 ロニトリルの健康影響について－
4 新エネルギー・産業技術総合開発機構(2003) 有害性評価書 No.64 アクリロニトリル.
5 中央環境審議会 (2003) 今後の有害大気汚染物質対策のあり方について (第七次答申) 別添2-1 アクリ
6 ロニトリルに係わる健康リスク評価について, 平成15年7月31日.
7 Abdem Naim AB, HAmada F, Abdel Aziz AH and Ahmed AE (1994). Acrylonitrile(VCN)- induced
8 testicular toxicity in the rat. The Toxicologist 14, 87.
9 Abreu ME, Ahmed AE (1980) Metabolism of acrylonitrile to cyanide. In vitro studies. Drug
10 Metabolism Disposition 8: 376 - 379.
11 ACGIH (1986) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed.
12 Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
13 ACGIH (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed.
14 Cincinnati, OH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
15 Ahmed AE, Patel K (1981) Acrylonitrile: in vivo metabolism in rats and mice. Drug Metabolism and
16 Disposition 9:219 - 222.
17 Ahmed AE, Farooqui MYH, Upreti RK, El-Shabrawy O (1982) Distribution and covalent
18 interactions of [1-¹⁴C]acrylonitrile in the rat. Toxicology 23: 159 - 175.
19 Ahmed AE, Farooqui MYH, Upreti RK, El-Shabrawy O (1983) Comparative tokishikokinetics of
20 2,3-¹⁴C- and 1-¹⁴C-acrylonitrile in the rat. Journal of Applied Toxicology 3: 39 - 47.
21 Ahmed AE, Abdel-Aziz AH, Abdel-Rahman SZ, Haque AK, Nouraldeem AM, Shouman SA (1992)
22 Pulmonary toxicity of acrylonitrile: covalent interaction and effect on replicative and
23 unscheduled DNA synthesis in the lung. Toxicology 76: 1 - 14.
24 Ahmed AE, Nouraldeem Am, Abdel-Rahman SZ, Rajaraman S (1996) Role of glutathione modulation
25 in acrylonitrile-induced gastric DNA damage in rats. Archives of Toxicology 70: 620 - 627.
26 ATSDR (1990) Toxicological profile for acrylonitrile, Agency for Toxic Substances and Disease
27 Registry, U.S. Public Health Service.
28 Benn T, Osborne K (1998) Mortality of Uniteddd Kingdom acrylonitrile workers - an extended and
29 updated study. Scandnavian Journal of Work, Environment & Health. 24 (Suppl 2):17 - 24.
30 Benz FW, Nerland DE, Li J, Corbett D (1997) Dose dependence of covalent binding of acrylonitrile
31 to tissue protein and globin in rats. Fundamental and Applied Toxicology 36: 149 - 156.
32 Benz FW, Nerland DE, Pierce WM, Babiuk C (1990) Acute acrylonitrile toxicity: studies on the
33 mechanism of the antidotal effect of D- and L-cysteine and their N-acetyl derivatives in the rat.
34 Toxicology and Applied Pharmacology 102: 142 - 50.
35 Bigner DD, Bigner SH., Burger, PC, Shelburne JD. and Friedman HS (1986) Primary brain tuors in

Fischer 344 rats chronically exposed to acrylonitrile in their drinking water. Food chem. Toxicol., 24: 124 - 137.

Bio/Dynamics Inc. (1980) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administred in the drinking water to Fischer 344 rats. Final report. (Project No. 77-1744; BDN-77-27). (Monsanto 社委託試験で未公表であるが, Johannsen and Levinskas, 2002b として公表された)

Blair A, Stewart PA, Zaebs DD, Pottern L, Zey JN, Bloom TF, Miller B, Ward E, Lubin J (1998) Mortality of industrial workers exposed to acrylonitrile. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 24 (Suppl 2): 25 - 41.

Borba H, Monteriro M, Proenca MJ, Chaveca T, Pereira V, Lynce N, Rueff J (1996) Evaluation of some biomonitoring markers in occupationally exposed populations to acrylonitrile. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis 16: 205 - 218.

Brewer WE (1976) 90-day subacute vapour inhalation toxicity study with acrylonitrile in beagle dogs, albino rats and albino mice. (Indutrial Biotest Report no. 74-42, prepared for the MOsant Company. (WHO, 1983; EU, 2004; The Sapphire Group, Inc., 2004 より引用)

Burka LT, Sanchez IM, Ahmed AE, Ghanayem BI (1994) Comparative metabolism and disposition of acrylonitrile and methacrylnitrile in rats. Archives of Toxicology 68: 611 - 618.

Butterworth BE, Eldridge SR, Sprankle CS, Working PK, Bentley KS, Hurtt ME (1992) Tissue-specific genotoxic effects of acrylamide and acrylonitrile. Environmental and molecular mutagenesis 20: 148 - 155.

California OEHHA (2001) Acrylonitrile in All Chronic Reference Exposure Levels Adopted by OEHHA as of August 2003, Air- Chronic RELs .
(http://www.oehha.org/air/chronic_rels/pdf/acrylonitrile.pdf)

Chen JL, Walrath J, O'Berg MT, Burke CA, Pell S (1987) Cancer incidence and mortality among workers exposed to acrylonitrile. American Journal of Industrial Medicine 11:157 - 163.

Coggon D and Cole P (1998) Acrylonitrile and human cancer – an overview. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 24(suppl 2):81-82.

Collins JJ and Acquavella JF (1998) Review and meta-analysis of studies of acrylonitrileworkers. Scandinavian Journal of Work and Environmental Health 24(suppl 2):71-80.

Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J (2003) Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. The FASEB Journal 17: 1195 - 1214.

Cote IL, Bowers A, Jaeger RJ (1984) Effects of acrylonitrile on tissue glutathione concentrations in rat, mouse, and hamster. Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology 43: 507 - 510.

Czeizel AE, Hegedus S. and Timar L (1999) Congenital abnormalities and indicators of germinal

1 mutations in the vicinity of an acrylonitrile producing factory. Mutation Research 427: 105 -
2 123.

3 Czeizel AE, Hegedus S. and Timar L (2000) Corrigendum to “Congenital abnormalities and
4 indicators of germinal mutations in the vicinity of an acrylonitrile producing factory” [Mutation
5 Res. 427 (1999) 105 - 123]. Mutation Research 453: 105 - 106.

6 Delzell E, Monson RR (1982) Mortality among rubber workers: VI. Men with potential exposure to
7 acrylonitrile. Journal of Occupational Medicine 24: 767 - 769.

8 Dudley HC, Neal PA (1942) . Toxicology of acrylonitrile (Vinyl cyabide). I. Study of the acute toxicity.
9 Jounral of Industrial Hygene and Toxicology 24: 27 - 36.

10 Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant R (1997) T25: A simplified carcinogenic
11 potency index: description of the system and study of correlations between carcinogenic potency
12 and species/site specificity and mutagenicity. Pharmacology & Toxicology 80: 272-279

13 Environmental Canada/Health Canada (2000) Priority Substances List Assessment Report,
14 Acrylonitrile.

15 EU (2004) Risk Assessment report, Acrylonitrile.

16 Fennell TR, Kedderis GL, Sumner CJ (1991) Urinary metabolites of [1,2,3-¹³C]acrylonitrile in rats
17 and mice detected by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Chemical Research in
18 Toxicology 4:678 - 687.

19 Friedman MA and Beliles RP (2002) Three-generation reproduction study of rats receiving
20 acrylonitrile in drinking water. Toxicology Letters 132: 249 - 261.

21 Fujikawa K, Ryo H, Kondo S (1985) The drosophila reversion assay using the unstable zeste-white
22 somatic eye color sytem. *In* Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate Jr. M, Morgolin BH,
23 Matter BE, Shelby MD. (eds.) Progress in mutation Reseach, Vol.5 (Elsevier Science Publishers,
24 Amsterdam, 1985), pp.319 - 324.

25 Gargas ML, Andersen ME, Teo SK, Batra R, Fennell TR, Kedderis GL (1995) A physiologically
26 based dosimetry description of acrylonitrile and cyanoethylene oxide in the rat.. Toxicology and
27 Applied Pharmacology 134: 185 - 94.

28 Gallagher GT, Maull EA, Kovacs K, Szabo S (1988) Neoplasms in ras ingesting acrylonitrile for two
29 years. Journal of the American College of Toxicology 7: 603 - 615.

30 Gagnaire F, Marignac B, Bonnet P (1998) Relative neurotoxicological properties of five unsaturated
31 aliphatic nitriles in rats. Journal of Applied Toxicology 18: 25 - 31.

32 Ghanayem BI, Nyska A. Haseman JK, Bucher JR (2002) Acrylonitrile is a multisite carcinogen in
33 male and female B6C3F1 mice. Toxicological Sciences 68: 59 - 68.

1 Guengerich FP, Geiger LE, Hogg LL, Wright PL (1981) *In vitro* metabolism of acrylonitrile to
2 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and
3 nucleic acids. *Cancer research* 41: 4925 - 4933.

4 Gut I, Kopecky J, Filip J (1981) Acrylonitrile - ¹⁴C metabolism in rats: Effect of the route of feces.
5 *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology* 25: 12 - 16.

6 Gut I, Nerudova J, Stiborova A, Kopecky J, Frantik E (1985) Acrylonitrile inhalation in rats: II.
7 Excretion of thioethers and thiocyanate in urine. *Journal of Hygiene, epidemiology,*
8 *Microbiology and Immunology* 29: 9 - 13.

9 Hachiya N, Sato M, Takizawa Y (1984) Detection of DNA damage in mutagen-treated mammalian
10 tissues by alkaline elution assay. *Mutation research* 130: 363.

11 Hogg LL, Guengerich FP (1986) *In vivo* interaction of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with
12 DNA in rats. *Cancer Research* 46: 3932 - 3938.

13 IARC (1999) Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 71 Re-evaluation
14 of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Part I, 43 - 108.

15 Jakubowski M, Linhart I, Pielas G, Kopecky J (1987) 2-Cyanoethylmercapturic acid (CEMA) in the
16 urine as a possible indicator of exposure to acrylonitrile. *British Journal of Industrial Medicine*
17 44: 834 - 840.

18 Jerca L, Busuioc A, Pavel M, Gheorghita N, Iacobovici A, Serban F, Inderjoschi C (1992)
19 [Glutathione and the redox index in different types of cellular oxidative stress. I. Acrylonitrile
20 (ACN) poisoning] *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 96: 219-22. (PubMedより)

21 Johannsen FR and Levinskas GJ (2002a) Comparative chronic toxicity and carcinogenicity of
22 acrylonitrile by drinking water and oral intubation to Sprague-Dawley rats. *Toxicology*
23 *Letters* 132: 197 - 220

24 Johannsen FR and Levinskas GJ (2002b) Chronic toxicity and oncogenic dose-response effects of
25 lifetime oral acrylonitrile exposure to Fischer 344 rats. *Toxicology Letters* 132: 221 - 248.

26 Kedderis GL, Sumner SCJ, Held SD, Batra R, Turner Jr.MJ, Roberts AE, Fennell TR (1993)
27 Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicology and*
28 *Applied Pharmacology* 120:288 - 297.

29 Kedderis GL, Batra H, Turner Jr. MJ (1995) Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide
30 with hepatic glutathione. *Toxicology and Applied Pharmacology* 135: 9 - 17.

31 Kedderis GL, Fennell TR (1996) Development of a physiologically based description of acrylonitrile
32 dosimetry. *CIIT Activities* 16.

33 Kiesselbach N, Korallus U, Lange HJ, Neiss A, Zwingers T (1979) Acrylonitrile - Epidemiological
34 study - Bayer 1977. *Zbl. Arbeitmed*. 10: 257 - 259.

35 Kirman CR, Hays SM, Kedderis GL, Gargas ML, Strother DE (2000) Improving cancer

dose-response characterization by using physiologically based pharmacokinetic modeling: an analysis of pooled data for acrylonitrile-induced brain tumors to assess cancer potency in the rat. Risk Analysis 20: 135 - 151.

Leonard A, Garny Y, Poncelet F, Mercier M (1981) Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. Toxicology Letters 7: 329 - 334.

Maltoni, C., Ciliberti, A. and Di Maio, V (1977) Carcinogenicity bioassays on rats of acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion. Med. Lab., 68: 401 - 411.

Maltoni, C., Ciliberti, A., Cotti, G. and Perino, G (1987) Long-term carcinogenicity bioassays on acrylonitrile administered by inhalation and by ingestion to Sprague-Dowley rats. Annals of the New York Academy of Sciences 534: 179 - 202.

Marsh GM, Youk AO, Collins JJ (2001) Reevaluation of lung cancer risk in the acrylonitrile cohort study of the National Cancer Institute and the National Institute for Occupational Safety and Health. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health 27: 5 - 13.

Mastrangelo G, Serena R, Marzia V (1993) Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. Occupational Medicine 43: 155 - 158.

Muller G, Verkoyen C, Soton N, Norpoth K (1987) Urinary excretion of acrylonitrile and its metabolites in rats. Archives of Toxicology 60: 464- 466.

Murray FJ, Scwetz BA, Ditschke KD, John JA, Norris JM, Gehring PJ (1978) Teratogenicity of acrylonitrile given to rats by gavage or inhalation. Food and Cosnmetics Toxicology 16: 547 - 551.

Muto T, Sakurai H, Omae K, Minaguchi H, Tachi M (1992) Keio Journal of Medicine 41: 154 - 160.

Nerland DE, Benz FW, Babiuk C (1989) Effects of cysteine isomers and derivations on acute acrylonitrile toxicity. Drug Metabolism Reviews 20: 233 - 246.

NICNAS (2000) Acrylonitrile, Priority existing chemical assessment report No.10.

NOHSC (1995) Exposure standards for atmospheric contaminants in the occupational environment. Canberra, ACT, Australian Government Publishing Service.

NTP (2001) Toxicology and carcinogenesis studies of acrylonitrile in B6C3F1 mice (Gavage studies). NTP TR 506.

O'Berg MT (1980) Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. Journal of Occupational Medicine 22: 245 - 252.

O'Berg MT, Chen JL, Burke CA, Walrath J, Pell S (1985) Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile: an update. Journal of Occupational Medicine 27: 835 - 840.

Osgood C, Bloomfield M, Zimmering S (1991) Aneuploidy in Drosophila, IV. Inhalation studies on the induction of aneuploidy by niriles. Mutation Research 259: 165 - 176.

Osterman-Golkar SM, MacNeela JP, Turner MJ, Walker VE, Swenberg JA, Sumner SJ, Youtsey N,

- Fennell TR (1994) Monitoring exposure to acrylonitrile using adducts with N-terminal valine in hemoglobin. *Carcinogenesis* 15: 2701 - 2707.
- Ott MG, Kolesar RC, Scharnweber HC, Schneider EJ, Venable JR (1980) A mortality survey of employees engaged in the development or manufacture of styrene-based products. *Journal of Occupational Medicine* 22: 445 - 460
- Peter H, Bolt HM.(1984) Experimental pharmacokinetics and toxicology of acrylonitrile. *G Ital Med Lav.* 6(3-4):77-81. 【PubMed による要約】
- Peto R., Pike MC., Bernstein L., Gold LS. and Ames BN. (1984) The TD50: A proposed general convention for the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic-exposure animal experiments. *Environ. Health Perspect.* 58: 1-8.
- Pilon D, Roberts AE, Rickert DE (1988) Effect of Glutathione depletion on the irreversible association of acrylonitrile with tissue macromolecules after oral administration. *Toxicology and Applied Pharmacology* 95: 311 - 320.
- Quast JF (2002) Two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. *Toxicology Letters* 132: 153 - 196.
- Recio L, Skopek TR (1988) Mutagenicity of acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblasts in vitro. *Mutation Research* 206: 297 - 305.
- Roberts AE, Kedderis GL, Turner MJ, Rickert DE, Swenberg JA (1991) Species comparison of acrylonitrile epoxidation by microsomes from mice, rats and humans: relationship to epoxide concentrations in mouse and rat blood. *Carcinogenesis* 12: 401 - 404.
- Rothman KJ (1994) Cancer occurrence among workers exposed to acrylonitrile. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 20:313-321.
- Saillentfait AM, Bonnet P, Guenier JP, de Ceaurriz J (1993) Relative developmental toxicities of inhaled aliphatic mononitriles in rats. *Fundamental and Applied Toxicology* 20: 365 - 375.
- Sakurai H, Onodera M, Utsunomiya T, Minakuchi H, Iwai H, Matsumura H (1978) *British Journal of Industrial Medicine* 35: 219 - 222.
- SIAM 8 (1998) SIDA Initial assessment profile, Acrylonitrile.
- Scelo G, Constantinescu V, Csiki I, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Cassidy A, Slamova A, Foretova L, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, Mannetje A, Brennan P, Boffetta P (2004) Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (Europe). *Cancer Causes and Control* 15: 445 - 452.
- Schulz MR, Hertz-Picciotto I, Todd L, Ball LM (2001) Reconciling animal and human data in a cancer risk assessment of acrylonitrile. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 27: 14 - 20.
- Sharief Y, Brown AM, Backer LC, Cambell JA, westbrook-Collins B, Stead AG, Allen JW (1986)

1 Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after in vivo exposure
2 to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environmental Mutagen* 8: 439 - 448.

3 Silver EH, Szabo S (1982) Possible role of lipid peroxidation in the actions of acrylonitrile on the
4 adrenals, liver and gastrointestinal tract. *Research Communications in Chemical Pathology*
5 and *Pharmacology* 36: 33 - 43.

6 Silver EH, McComb DJ, Kovacs K, Szabo S (1982) Limited hepatotoxic potential of acrylonitrile in
7 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 64: 131 - 139.

8 Sumner SC, Fennell TR, Moore TA, Chanas B, Gonzalez F, Ghanayem BI (1999) Role of cytochrome
9 P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice. *Chemical Research in*
10 *Toxicology* 12: 1110-1116.

11 Swaen GMH, Bloemen LJJ, Twisk J, Smeijers T, Slangen JJM, Sturmans F (1992) Mortality of
12 workers exposed to acrylonitrile. *Journal of Occupational Medicine* 34: 801 - 809.

13 Swaen GMH, Bloemen LJJ, Twisk J, Smeijers T, Slangen JJM, Collins JJ, ten Berge WFJP,
14 Sturmans F (1998) Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in The Netherlands.
15 *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 24 (Suppl 2): 10 - 16.

16 Swaen GMH, Bloemen LJJ, Twisk J, Smeijers T, Slangen JJM, Collins JJ, ten Berge WFJP (2004)
17 Mortality update of workers exposed to acrylonitrile in the Netherlands. *Journal of*
18 *Occupational and Environmental Medicine* 46: 691 - 698.

19 Sweeney LM, Gargas ML, Strother DE, Kedderis GL (2003) Physiologically Based Pharmacokinetic
20 Model Parameter Estimation and Sensitivity and Variability Analyses for Acrylonitrile
21 Disposition in Humans. *Toxicological Sciences* 71: 27 - 40.

22 Szabo S, Gallagher GT, Silver EH, Maull EA, Horner HC, Komanicky P, Melby JC, McComb DJ,
23 Kovacs K. (1984) Subacute and Chronic Action of Acrylonitrile on Adrenals and
24 Gastrointestinal Tract: Biochemical, Functional and Ultrastructural Studies in the Rat. *Journal*
25 *of Applied Toxicology* 4: 131 - 140.

26 Tandon R., Saxena DK, Chandra SV, Seth PK, and Srivastava SP (1988) Testicular effects of
27 acrylonitrile in mice. *Toxicology Letters* 42: 55 - 63.

28 The Sapphire Group, Inc. (2004) Toxicological Review of Acrylonitrile (Final Draft)

29 Thiess AM, Fleig I (1978) Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Archives of*
30 *Toxicology* 41:149 - 152.

31 Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Link R, Wild H (1980) Mortalitätsstudie bei Chemiefacharbeitern
32 verschiedener Produktionsbetriebe mit Exposition auch gegenüber Acrylnitril. *Zbl. Arbeitsmed.*
33 30: 259 - 267.

34 TERA(1997) Acrylonitrile: Inhalation cancer risk assessment.

1 Toxicology Research Laboratory (1980) A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile
2 following inhalation exposure to rats. (EU, 2004, The Sapphire Group, Inc., 2004 など多くの
3 評価機関で Quast et al., 1980 として引用されている資料であるが, 未公表)

4 U.S.EPA (1983) Health assessment document for acrylonitrile. (Final report No.
5 EPA-600/8-82-007F)

6 U.S. EPA (1991) Integrated Risk Information System, Acrylonitrile (CASRN 107-13-1).

7 U.S. EPA (1994) : U.S. EPA (1991)と同じ.

8 U.S. EPA (1998) Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health: Acrylonitrile.
9 (EPA-822-R-98-006)

10 Venitt S, Bushell CT, Osborne M (1977) Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia*
11 *coli*. *Mutation research* 45: 283 - 288.

12 Vodicka P, Gut I, Frantik E (1990) Effects of inhaled acrylic acid derivatives in rats. *Toxicology* 65:
13 209 - 221.

14 Vogel RA and Kirkendall WM (1984) Acrylonitrile (vinyl cyanide) poisoning: a case report. *Texas*
15 *Medicine* 80: 48 - 51.

16 Vogel EW (1985) The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the
17 white-coral somatic eye color system. *In* Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate Jr. M,
18 Morgolin BH, Matter BE, Shelby MD. (eds.) *Progress in mutation Research*, Vol.5 (Elsevier
19 Science Publishers, Amsterdam, 1985), pp. 313 - 317.

20 Waxweiler RJ, Smith AH, Falk H, Tyroler HA (1981) Excess lung cancer risk in a synthetic
21 chemicals plant. *Environmental Health Perspectives* 41: 159 - 165.

22 Weiai W, Jiang S and Meiyuan H (1995) An epidemiological study on reproductive effects in female
23 workers exposed to acrylonitrile. *Chinese Preventive Medicine Magazine*, Vol. 29, 83 - 85 (1995).

24 Werner JB and Carter JT (1981) Mortality of United Kingdom acrylonitrile polymerization workers.
25 *British Journal of Industrial Medicine* 38: 247 - 253.

26 Whysner J, Steward 3rd RE, Chen D, Conaway CC, Verna LK, Richie Jr JP, Ali N, Williams GM
27 (1998) Formation of 8-oxodeoxyguanosine in brain DNA of rats exposed to acrylonitrile.
28 *Archives of Toxicology* 72: 429 - 438.

29 Wilson RH, Hough GV, McCormick WE (1948) Medical problems encountered in the manufacture of
30 American-made rubber. *Industrial Medicine* 17: 199 - 207. (WHO, 1983; California OEHHA,
31 2001; EU, 2004; The Sapphire Group, Inc., 2004 より引用)

32 Wood SM, Buffler PA, Burau K, Krivanek N (1998) Mortality and moribidity of workers exposed to
33 acrylonitrile in fiber production. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 24
34 (Suppl 2): 54 - 62.

35 Working PK, Bentley KS, Hurtt ME, Mohr KL (1987) Comparison of the dominant lethal effects of

1 acrylonitrile and acrylamide in male Fischer 344 rats. *Mutagenesis* 2: 215 - 220.

2 Wuegler FE, Graf U, Frei H (1985) Somatic mutation and recombination test in wings of

3 *Drosophila melanogaster*. *In* Ashby J, de Serres FJ, Draper M, Ishidate Jr. M, Morgolin BH,

4 Matter BE, Shelby MD. (eds.) *Progress in mutation Research*, Vol.5 (Elsevier Science Publishers,

5 Amsterdam, 1985), pp.325 - 340.

6 WHO (1983) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 28,

7 Acrylonitrile.

8 WHO (2000) Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition, Geneva.

9 WHO(2002) Concise International Chemical Assessment Document 39, Acrylonitrile, Geneva.

10 Whysner J, Steward 3rd. RE, Chen D, Conaway CC, Verna LK, Richie Jr. JP, Ali N, Williams GM

11 (1998) Formation of 8-oxodeoxyguanosine in brain DNA of rats exposed to acrylonitrile. *archives*

12 *of Toxicology* 72: 429 - 438.

13 Zeller VH, Hofmann HT (1969) Zur Toxizität der Nitrile. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und*

14 *Arbeitsschutz* 19: 225 - 238.

資料 1 . The Sapphire Group, Inc.によるアクリロニトリルの用量反応性評価 (Final Draft, March 2004)

1. 非発がん影響

1.1 経口

RfD は、ラット試験で認められた神経影響から、0.2 mg/kg/日と算出された。すなわち、ヒト (Sweeney et al, 2003)およびラット(Kedderis et al, 1996)におけるアクリロニトリルの標的臓器における内部暴露量を PBPK モデルから算出し、ベンチマークドーズ(BMD)法を用いて RfD を算出した。

1.1.1 評価に用いたデータ

アクリロニトリルの経口暴露による神経影響に関して用量関係に関する情報があるのは、アクリロニトリルをラットに 12 週間経口投与し、8 週間の回復試験を行い、各種の神経系への影響を測定した試験(0, 12.5, 25, 50 mg/kg/日)が一つだけある(Gagnaire et al, 1998)。アクリロニトリル神経的影響として後肢の脆弱化が最高用量の暴露期間中に報告されている。また、用量反応データとして、運動神経伝達速度(MCV)、知覚神経伝導速度(SCV)、運動神経活動電位の増幅(AMAP)と知覚神経活動電位の増幅(ASAP)の 4 種類の抹消神経機能が測定されている (表 1)。これらのエンドポイントの変化を有害性影響と見なせるかどうかについては明確ではないが、アクリロニトリルの高用量で求められた後肢の脆弱化の前兆とも考えられるので、これらのエンドポイントをリスク評価に用いることは適切であろう。これらの 4 種類のエンドポイントの用量反応性を目視で判断すると、ASAP が最も鋭敏なエンドポイントである。

暴露試験と回復試験のデータがあるが、回復試験データの方が変化が安定していることと ASAP の変化にはほとんど回復性がないと考えられるので、回復試験での ASAP に関するデータを経口 RfD 算出用のデータとして選択した。

表 1. アクリロニトリル経口暴露によるラット神経伝達速度および活動電位への影響

Dose (mg/kg- day)	End of Exposure (12 weeks)				End of Recovery (20 weeks)			
	MCV (m/s)	SCV (m/s)	AMAP (mV)	ASAP (uV)	MCV (m/s)	SCV (m/s)	AMAP (mV)	ASAP (uV)
0	36 (0.8)*	46.6 (0.8)	10.5 (0.9)	146 (8)	41.7 (0.6)	53.8 (1.5)	10.8 (0.7)	167 (10)
12.5	35.5 (0.8)	46.7 (0.9)	11.0 (0.9) ^a	127 (9)	40.4 (0.9)	51.8 (0.9)	11.9 (1.0) ^b	157 (9)
25	35.1 (0.8)	44.4 (0.9)	11.0 (0.9)	134 (6)	41.2 (0.6)	51.3 (0.7)	11.9 (1.0)	158 (9)
50	33.5 (0.8)	39.8 (0.6)**	10.9 (0.7)	135 (12)	39.9 (0.7)	48.1 (0.7)**	10.7 (1.1)	126 (12)**

*values depict the mean (with the standard error in the mean in parentheses) based on 12 samples

**significantly different from control values

^a 原報では 9.7(0.6), ^b 原報では 10.6 (0.7)

1.1.2 評価に用いた暴露値の考え方

ラット(Kedderis et al, 1996)とヒト(Sweeney et al, 2003)におけるアクリロニトリルと CEO の動態を記述した PBPK モデルを“体内暴露量”として ASAP の用量反応データを解析した。アクリロニトリルの神経作用の作用機序は、アクリロニトリルとその代謝物(シアン化物)の関与を示唆しているが、シアン化合物を発生する化学物質(2-メチルアクリロニトリル, トランス-3-ペンタニトリル, 3-メチル-2-ブテンニトリル, 4-ペンタニトリル)では、アクリロニトリルで認められるような神経パラメーターへの影響や後肢の弱体化などは認められていない(Gagnaire et al, 1998)。従って、シアン化物は、観察された神経影響に対する原因物質とは考えられなかった。

なお、アクリロニトリルのピーク濃度又は曲線下領域(AUC)のどちらが神経影響の内部用量としてより適切な測定値か明らかではなかったので、デフォルトである AUC を評価には用いた。また、評価にはアクリロニトリルの血中濃度を用いた(表2)。

表2. アクリロニトリル強制経口投与されたラットにおける神経影響を定量的に評価するための暴露値

Administered Dose (mg/kg-day)	Adjusted Dose (mg/kg-day)*	AUC AN Blood (mg/L-hr)
0	0	0
12.5	8.9	1.3
25	17.9	2.8
50	35.7	6.3

*Administered dose multiplied by 5/7.

1.1.3 BMD モデル

U.S. EPA の BMD 算出ソフトでは linear , polynominal, power, Hill などのモデルが使えるが、投与群数が少ないため Hill モデルは適合度を評価するには適していない。その他のモデルについて比較したところ、linear モデルの適合度が最も高く、目視によっても適合度が高いことが確認できた。

1.1.4 反応レベルの選択

ASAP がどの程度低下すると毒性学的あるいは生物学的に意味があるのか明らかではないので、RfD の算出に通常用いられる 5%あるいは 10%の減少を目安とする考え方は採用しなかった。代わりに、1 標準偏差(SD)値を意味のある反応レベル(ED1SD, LED1SD)と見なした。ASAP に関しては、1SD は約 20%である(このような方法は、USEPA によるベンチマークドーズ技術解説書案の考え方と矛盾しない)。

このような反応レベルをもとに計算すると、ED=5.3 mg・時間/L, LED=3.4 mg・時間/L であった。この値をもとにヒト PBPK モデル(Sweeney et al., 2003)を用いてヒトでの反応レベルを計算すると ED=50 mg/kg/日, LED=32 mg/kg/日が得られた。

1.1.5 不確実係数の考え方

不確実係数は、UFa（種差）x UFh（個体差）x UFl（LOAEL から NOAEL）x UFs（短期毒性から慢性毒性）x UFd（データベース不足）x MF（追加の修正係数）よりなるが、ここでは、UFa=3.2*、UFh=5.8、UF1=1、UFs=10、UFd=1、MF=1 とし、総合的な UF=180 が得られた。

*UFa の 10 のデフォルト値は、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けることができる。ラットとヒトの間の速度論的変動の相違を説明するため PBPK モデル(Kedderis et al, 1996; Sweeney et al, 2003)が使われ、結果として種間外挿の信頼性を向上させたため、速度論的変動の UFa は 1 となり、動力学変動の 3.2 が UFa となる。

UFh の 10 のデフォルト値もまた、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けられる。ヒトにおける PBPK モデルの解析からアクリロニトリルの血中 AUC に関する変動係数は 0.47 と算出された。アクリロニトリルの血中 AUC 濃度の 95 パーセンタイル値は、平均値の約 1.8 倍 ($1+1.64 \times 0.47$) であるので、これを速度論的変動値とすると $UFh=1.8 \times 3.2=5.8$ が得られる。

UFl は、BMD 法を用いて NOAEL を推計しているので不要 (UF1=1)。

UFs は、評価に用いた試験データが 12 週間であるので 10 とする。

UFd は、アクリロニトリルの毒性データは十分あるので不要 (UFd=1)。

MF も不要 (MF=1)。

1.1.6 RfD の算出

$$RfD = 32 \text{ mg/kg/日} \div 180 = 0.2 \text{ mg/kg/日}$$

1.2 吸入

RfC は、アクリロニトリル暴露を受けた作業員における刺激性から 0.7 mg/m^3 と算出された。なお、Toxicology Research Laboratory (1980) のラット試験では、鼻へ刺激性が最低用量である 20 ppm で認められており、このデータを用いた BMD 法による 10% 増分リスクを与える濃度 (LCL) は、 0.64 mg/m^3 (0.29 ppm) であり、この値を用いたヒトでの RfC は 0.2 mg/m^3 であった。ただし、ヒトと齧歯類では鼻腔構造に重要な種差があり、このデータをそのままヒトのリスク評価には使えないが、ヒトデータより得られた RfC 値を支持していると考えられる。

1.2.1 評価に用いたデータ

アクリロニトリル暴露を受けた作業員 (Sakurai et al., 1978) における刺激性などの自覚症状から 10 ppm (21.7 mg/m^3) を NOAEL とした。この調査は、日本のアクリル繊維を製造している 6 工場から 5 年以上アクリロニトリルに暴露された 102 人の作業員と 62 人の対象者に対して行われた。ほとんどの工場では、アクリロニトリル濃度は 1~10 ppm、平均 1 ppm 以下であったが、新設の数工場では 100~200 ppm であった。臨床化学検査を含む健康診断ではアクリロニトリルによる健康影響は検出されなかったが高濃度暴露により刺激性の兆候が増加していた。このような刺激性の増加が見られない工場でのアクリロニトリルの上限濃度から 10 ppm が NOAEL と判断された。

1.2.2 評価に用いた暴露値の考え方

職業暴露 NOAEL(21.7 mg/m³)を呼吸量(10 m³/day→20 m³/day)および暴露頻度 (250 days/year→365 days/year) で補正し, 一般住民 NOAEL(7.4 mg/m³*)とした.

$$* \text{一般住民 NOAEL} = 21.7 \times 10 \div 20 \times 250 \div 365 = 7.4 \text{ mg/m}^3$$

1.2.3 不確実係数の考え方

不確実係数は, UF_a (種差) x UF_h (個体差) x UF₁ (LOAEL から NOAEL) x UF_s (短期毒性から慢性毒性) x UF_d (データベース不足) x MF (追加の修正係数) よりなるが, ここでは, UF_a=1, UF_h*=3.2, UF₁=1, UF_s=1, UF_d=1, MF=3.2 とし, 総合的な UF=10(3.2 x 3.2)が得られる.

*刺激性はアクリロニトリルとの接触部位で起こり, 個体差は小さいと考えられるので, UF_h として 3.2 を, また, 評価に用いた試験(Sakurai et al., 1978)での暴露濃度の推定は確定的ではないので, MF として 3.2 を採用した.

1.2.4 RfC の算出

$$\text{RfC} = 7.4 \text{ mg/m}^3 \div 10 = 0.7 \text{ mg/m}^3$$

2. 発がん影響

2.1 経口

2.1.1 評価に用いたデータ

アクリロニトリル (必ずしもアクリロニトリル単独ではなく, その他の既知の発がん性化合物に暴露された可能性がある) に暴露された可能性のあるヒトで多くの疫学調査が実施された. これらの調査からアクリロニトリル暴露により特定の癌がわずかに過剰発生するとの結果もあるが, 調査間で結果は一致していない. さらに, これらの調査は計画または方法論 (小さい母集団のコホートまたは疑わしい比較群, 不確かであるか非定量的な暴露量推定値, 複数の化学物質と癌原性物質に対する暴露, 喫煙等の他の潜在的交絡因子に対する対照の欠如と潜伏期間を考慮するには不完全な短い観察期間等) に多くの問題があり, 発がん性評価を難しくしており, アクリロニトリルの発がん性に関してヒトデータは利用できないと判断した. 一方, 多数の発がん性試験が実験動物で実施されており, これらのデータをアクリロニトリルの発がん性評価に用いることができる.

多くの腫瘍(中枢神経系, ジンバル腺, 消化管, 乳腺)が実験動物を用いた発がん性試験で報告されている. しかし, アクリロニトリル暴露による脳以外の組織・器官における発がん性については, ヒトと動物の間に整合性がない. すなわち, 脳以外の腫瘍発生部位は, ヒトでは相当する組織・器官がないため, 定量的なリスク評価という点において役立たない. 例えば, 齧歯動物のジンバル腺に相当する器官はヒトにはない. 同様に, 前胃は食道と腺胃の間に位置する扁平上皮細胞をもつ動物の胃腸管の一部である (Wester and Kroes, 1988; Kroes and Wester, 1986) がヒトには相当する組織はない. すなわち, 前胃は, ラット, マウスに共通した発がん標的臓器であるが, 前胃腫瘍

をヒト健康影響と関連づけるには2つの問題がある。一つは、生態学的に齧歯目の前胃 (Wester and Kroes, 1988; Kroes and Wester, 1986) に直接相当するヒトでの組織がないことである。もう一つの問題は、発がんメカニズムに関連するが、前胃では概して強制経口により高濃度の化学物質が存在するため、投与された物質との接触時間が長くなる。多くの類似のケースによれば、これらの2因子は前胃過形成と炎症 (アクリロニトリル暴露されたマウスで観察されるように) を合併して起こすようになり、それが発がん過程に関与する。非遺伝毒性発がん化学物質、例えばブチルヒドロキシアニソールと塩化ナトリウムは、そのような機構によって、高濃度で前胃腫瘍を誘発した (Ito et al. 1983; Furihata et al. 1996)。動物の前胃腫瘍の組織を囲む部位での腫瘍は通常少ないので、前胃腫瘍があるからと言って同じ動物種内でさえ、他の胃腸管腫瘍の予想には役に立たない。ヒト健康との関連性が疑わしいもう一つの腫瘍発生部位は、ハーダー腺である。ハーダー腺は、ある動物種 (齧歯動物、両生類、爬虫類動物、鳥) には存在するが、他の動物 (イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ) には存在しない管状胞の腺である (Albert et al., 1986; Sheldon, 1994)。齧歯動物において、この腺は脂質とポルフィリンを分泌する。前胃と同様に、ハーダー腺はヒトには相当する器官はない (Albert et al., 1986; Sheldon, 1994)。明確な用量反応相関性を示している齧歯動物発がん組織部位 (脳、ジンバル腺、ハーダー腺) で、脳だけがヒトに存在するところから、脳腫瘍だけが動物データに基づいてヒト健康リスクの定量的用量反応評価のために用いることができる。

脳腫瘍は吸入 (Maltoni et al, 1977, 1988; Toxicology Research Laboratory, 1980)、飲水 (Gallagher, 1988; Bigner et al, 1986; Johannsen and Levinskas, 2002a,b; Freidman and Beliles, 2002)、経口 (餌) 暴露 (Quast et al, 2002; Johannsen and Levinskas, 2002a) 後に観察される主な腫瘍と考えられる。最近実施されたアクリロニトリルの経口暴露によるマウスの発がん性試験 (Ghanayem et al, 2002) では、脳腫瘍は観察されなかったが、前胃、ハーダー腺、卵巣と肺の腫瘍を含むいくつかの腫瘍が暴露量に相関して増加した。

脳腫瘍以外の腫瘍は、(1) 高用量でのみ観察され、(2) 脳腫瘍より低い頻度であり、(3) ヒトになり臓器で観察されているので、ヒトにおける定量的な発がんポテンシー推定には重要ではないと判断した。また、アクリロニトリル暴露動物の臓器あたりの腫瘍発生頻度が対照群の動物よりも低く、すなわち、アクリロニトリル暴露群の腫瘍発生動物数が対照群よりも少ないということがあり、腫瘍の総数を評価に用いることは考えなかった。従って、脳腫瘍データをアクリロニトリルのヒトにおける発がん性ポテンシー評価のために選んだ。

アクリロニトリルの疫学データには発がん性があるという証拠がないので、齧歯類のデータを用いることの妥当性は疑問だとする考えもある。発がんデータに関する齧歯類とヒトの間の不一致については以下の2つの説明が可能である。一つは、アクリロニトリルが齧歯類には発がん性があるが、ヒトに対しては発がん性がないという質的な差があるためという説明であり、もう一つはヒトではアクリロニトリルの暴露の程度が多く発がん死をもたらすに十分ではない、あるいは、体内動態の差により標的臓器での濃度が十分ではないというような量的な差があるという説明である。前者の説明を支持するような明確な情報がないため、ここでは後者の保守的な考え方を採用した。

ラット脳腫瘍の用量反応データが最も保守的な観点からヒト発がん性ポテンシー評価に用いた。このような考え方については、多くの疫学調査で脳腫瘍死亡率が増えていないこと、また、マウスでは脳腫瘍の増加は見られていないことから疑問視される可能性がある。それにも拘わらず、ラットとヒトの差は量的な差に基づくとし、ラットにおける脳腫瘍の用量反応データをヒトでの発がんポテンシーの評価に使うこととした。

U.S EPA による発がん性リスク評価に関する指針（案）（U.S. EPA, 1999, 2003）によれば、異なる試験データをプールすることも一つの選択であるとされているので、ここでは発がん性に関する各種のデータをプールする方法を採用する。しかし、指針（案）には、解析方法については具体的に示されていないので、いくつかの試験データをプールする際には、ラットの脳腫瘍のバックグラウンドの割合は全系統で同じであることが必要と仮定した。全データセットの対照群での脳腫瘍発生率は比較的低いため、この仮定は妥当と考えられた。なお、下記の試験データは、それぞれの理由で用いなかった。すなわち、(1) 強制経口投与試験データ：大量経口投与による試験はヒトにおける暴露を反映しておらず、また、いくつかの試験では週 3 回投与と言うような間歇的な暴露方法が採られた、(2) Bigner et al(1986)のデータ：最終結果が報告されていないことと、仮解剖データのみが報告されているだけであるので、このような仮解剖データによる評価は発がんポテンシーを過少評価する可能性があるため、および (3) Gallagher(1988)のデータ：1 群当たりの動物数が少ないことおよび暴露されたラットでは脳腫瘍が観察されていない。これらの 3 つのケースを一緒にすることはアクリロニトリルの発がんポテンシーの推定値を低下させるだけのため、これらのデータをプールから除外することは安全サイドに立った保守的な処置と考える。

2.1.2 評価に用いた暴露値の考え方

発がん性に関する用量反応性を評価する際に用いる体内暴露量の考え方は、当該物質の発がん機序をよく考えて選択する必要がある。想定されているいくつかのアクリロニトリルの発がん機序に関して Hill の規準に照らして比較した。その結果、想定された作用機序はどれについても確信を持って除外することはできなかったが、多くのデータはラットの脳腫瘍を引き起こすアクリロニトリルの酸化代謝物による酸化的ストレスの役割と整合すると考えられた。更に重要なことは、作用機序に関係なく、脳の CEO 濃度が内部暴露量値として適切であると考えられた。ただし、ピーク濃度あるいは AUC のどちらがより適切であるかについては明確ではない。

ラット脳でのプールしたデータセットで内部暴露量の推定が実行され、脳での CEO ピーク濃度がプールされたデータセットに対応する用量－反応相関と一番よく一致していたことが示された (Kirman et al, 2000)。組織中濃度が定常状態に達するのに数時間かかる吸入暴露に比して、飲水暴露での組織ピーク濃度は敏感に変動した。一方、AUC は飲水暴露での時間あたりの用量変動率に関しては鈍感であった。したがって、ラットの PBPK シミュレーションで用いられている飲水暴露に関わるパラメータをどう変化させてもプールしたデータセットでの内部用量値として AUC を用いたモデルの性能の改善はできなかった。AUC を内部用量として用いた場合、整合性のある用量反

応相関が成立しなかった理由の 1 つは、発がん性に閾値が存在するからかも知れない。このような閾値が存在すると、用量としての AUC を用いた場合、低用量暴露では擬陽性反応を生じる。塩化メチレンの評価においても(U.S. EPA, 2003)、経験的ではあるけれど、AUC ではなく組織でのピーク濃度が体内暴露量として用いられた。従って、今回も発がん機序と過去の経験に照らして、脳でのピーク CEO 濃度を用量反応評価に用いることが選択された。

内部暴露量 (脳の CEO ピーク)をラットのアクリロニトリル用 PBPK モデル(Kedderis et al, 1996)を用いて、経口と吸入暴露試験について計算した。CEO 用量は、直ちに定常状態に達したので、定常状態を見いだすために繰り返し暴露の計算をする必要はなかった。吸入暴露のシミュレーションには、個別の試験で用いられた暴露時間(4 時間/日から 7 時間/日の範囲)が使われ、飲水暴露では、24 時間当たり 6 回の飲水があったと仮定され、そのうち主な摂取(70%)は夜間の 3 回に、残りの摂取(30%)は昼間の 3 回とした(Kirman et al, 2000)。得られた結果を表 3 に示す。

表 3. PBPK モデルから推計した内部暴露量

Study	Route	Dose (mg/kg-day) or Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Peak CEO Concentration in Brain (mg/L)	
			Females	Males
Maltoni <i>et al.</i> (1977)	Inhalation	0	0	0
		11,015	0.0031	0.0031
		22,030	0.0061	0.0062
		44,060	0.012	0.012
		88,120	0.024	0.024
Quast <i>et al.</i> (1980a)	Inhalation	0	0	0
		44,060	0.012	0.012
		176,240	0.044	0.045
Maltoni <i>et al.</i> (1988)	Inhalation	0	0	0
		208,440	0.034	0.035
Biodynamics (1980b)	Drinking	0	0	0
		0.12 (F), 0.08 (M)	0.0016	0.0012
		0.36 (F), 0.25 (M)	0.0047	0.0035
		1.25 (F), 0.83 (M)	0.016	0.012
		3.65 (F), 2.48 (M)	0.042	0.032
		10.9 (F), 8.37 (M)	0.094	0.084
Biodynamics (1980c)	Drinking	0	0	0
		0.15 (F), 0.09 (M)	0.0020	0.0014
		10.7 (F), 7.98 (M)	0.097	0.085
Quast <i>et al.</i> (1980b)	Drinking	0	0	0
		4.36 (F), 3.42 (M)	0.052	0.046
		10.76 (F), 8.53 (M)	0.097	0.089
		24.97 (F), 21.18 (M)	0.141	0.137

2.1.3 BMD 法を用いる場合のリスクの考え方

経口暴露による発がんリスクの評価では相対リスク(Relative Risk), 増分リスク(Extrs Risk)あるいは追加リスク(Additive Risk)というものが考えられるが, ここでは発がん性評価で通常用いられる増分リスクを用いて評価した。

2.1.4 用量・反応モデルの選択

用量反応モデルは, 適合度の観点から選択した。

BMD5(BMD software)プログラム(version 1.3.2)のどのモデルも統計学的な適合度は許容される値($p < 0.05$)以下であったが, ガンマモデルがプールされたデータセットに対して選択された。その理由は, 観察された範囲でのデータに対する全体的な適合度が一番良好だったためである($p = 0.0007$)。なお, Weibull モデルもガンマモデルと同程度の適合度であったが, 多段階モデルは, データと全くフィットしなかった。ピーク CEO 濃度が 0.01 mg/L 以下の低用量でのモデルの適合性が検討され, この場合でもガンマモデルの適合度が他のモデルよりも優れていた。図の形からガンマモデルは用量反応データに対して許容できる適合度があると判断され, このモデルの適合度が悪いのは, データのばらつきが大きいためと考えられた。このモデルを用いた際の低い適合度は, 性差, 系統差や試験実施機関間の差に関わるモデル・パラメーターが使えない BMD5 モデルの限界による。

2.1.5 Point of Departure の選択

増分リスクを 10%としても, それ以下で多くの実測値があるので増分リスク 10%以下における point of departure(POD)について検討した。

0.01mg/L 以下の内部用量以下の反応は, バックグラウンド反応レベルとはほぼ同じである。増分リスク 5%に相当する用量反応曲線上の脳腫瘍発生頻度は明らかにバックグラウンド値よりも高い。従って, ED05(0.017 mg/L)と LED05(0.014 mg/L)は, プールされたデータセットに対する適切な POD と考えられた。ヒトでの経口暴露での POD を計算するために PBPK モデルが用いられ, ヒトでは, ED05 と LED05 は, それぞれ 2.1mg/kg/日および 1.7mg/kg/日となった。

2.1.6 低用量への外挿方法

低用量への外挿に際しては, 作用機序について十分考察するとともに, さらにそれに対する証拠が確かでなければならない。検討された作用機序はいずれも明確に棄却する事はできないが, 酸化代謝物(シアン化物, CEO)によって引き起こされる酸化的ストレスを含む作用機序が現在得られているデータからは最も支持されている。アクリロニトリルに暴露された労働者の疫学調査の膨大なデータでは発がん性が陰性であることから, 非発がん性エンドポイントに用いられる RfD 法と類似の非線形外挿法がアクリロニトリルの発がん性に関する低用量外挿に関して最も適切な方法であると考えられた。

ラットの脳腫瘍データ(相対リスク)とヒトでの発がんデータ(脳腫瘍ではなく, 肺癌の相対

リスク*)をラットおよびヒトでの脳内 CEO ピーク濃度 (内部暴露濃度) に対してプロットすると、過去の労働者暴露濃度は、ラット試験での暴露濃度の下限値とオーバーラップする。また、ヒトでの内部暴露濃度を全生涯に補正しても、ラットでの暴露下限値はヒトでの暴露値の上限と等しくなる。このようにヒトとラットの SMR と脳内 CEO ピーク濃度をプロットすると連続性が見られるので、ラット脳腫瘍データをヒトでの発がん性へ外挿するには非線形外挿が適していることが裏付けられた。

*【ここで、ヒトでの発がんリスクを肺癌としたのは、脳腫瘍では、全く発がんの兆候がないが、肺癌であれば、高用量域で、若干 SMR(Standard Mortality ratio)が高くなり、ラットの SMR と比較できるためであろう。】

2.1.7 不確実係数の考え方

不確実係数は、UFa (種差) x UFh (個体差) x UF1 (LOAEL から NOAEL) x UFs (短期毒性から慢性毒性) x UFd (データベース不足) x MF (追加の修正係数) よりなるが、ここでは、UFa* =3.2, UFh=6.4, UF1=10, UFs=1, UFd=1, MF=1 とし、総合的な UF=200(3.2 x 6.4 x 10)が得られる。

*UFa の 10 のデフォルト値は、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けることができる。ラットとヒトの間の速度論的変動の相違を説明するため PBPK モデル(Kedderis et al, 1996; Sweeney et al, 2003)が使われ、結果として種間外挿の信頼性を向上させたため、速度論的変動の UFa は 1 となり、動力学変動の 3.2 が UFa となる。

UFh の 10 のデフォルト値もまた、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けられる。経口暴露後の脳のピーク CEO のヒトでの変動を得るために PBPK モデルと変動分析を用いると、この内部用量に対するモデルの変動係数は 0.59 であり(Sweeney et al, 2003)、血中アクリロニトリルの AUC の 95 パーセンタイル値は中央値よりも約 2 倍高い(正規分布と仮定して $1+1.64 \times 0.59$)と予測された(Sweeney et al, 2003)。99 パーセンタイル値も本質的に同じ値(2.4 倍、正規分布と仮定して $1+2.32 \times 0.59$)であると予測される。したがって、速度論的変動係数 2.0 と動力学のヒトの変動のデフォルト値 3.2 を組み合わせると、UFh は 6.4 となる。

UF1 は、5%反応レベルは明らかに有意な反応であり、NOAEL としては扱うことができない。従って、この 5%反応レベルは LOAEL と同等の値であるので、UF1 として 10 という値を用いた。

UFs は、暴露期間が実際的に慢性のため、UFs は必要とされない(UFs=1)。

UFd は、アクリロニトリルの毒性データは十分あるので不要(UFd=1)。

MF も不要 (MF=1)。

2.1.8 RfD の算出

$$\text{RfD} = 1.7\text{mg/kg/日} \div 200 = 0.009\text{mg/kg/日}$$

アクリロニトリルの神経影響に基づく経口 RfD(0.2 mg/kg/日)とこの値を比較すると、発がん性に関する RfD の方が遙かに低いので、アクリロニトリルの経口暴露によるヒト健康リスク評価は発がん性 RfD で考えるべきであろう。

2.2 吸入

2.2.1 評価に用いたデータ

アクリロニトリルの吸入発がん性影響は、吸入暴露された実験動物と被爆した労働者集団でよく研究されている。しかし、ラット試験で認められた脳腫瘍はヒトでは検出されておらず、疫学データを用量相関性の解析に用いることは適切ではないと考えられた。そのため、齧歯類のデータを吸入暴露による用量反応性の評価データとして選択した。

アクリロニトリルの吸入暴露後のラットで観察された多くの腫瘍のうち脳腫瘍がアクリロニトリルによる第1の発がん標的である(Maltoni et al, 1977, 1988; Toxicology Research Laboratory, 1980)。脳腫瘍以外の腫瘍は、以下の理由で発がんポテンシーを定量的に推計するという観点からは、さほど重要ではない。すなわち、それらの腫瘍は、(1)高用量で認められること、(2)脳腫瘍よりも低頻度でしか認められない、あるいは(3)ヒトがもっていない組織で観察される。ということで、脳腫瘍データがアクリロニトリルの発がんポテンシーの推計に用いられた。

また、この評価では多くの組織部位での腫瘍の発生が暴露群の方が対照群より少ない、すなわち、腫瘍を持つラットの数が対照群で観察されるものより低いため、腫瘍数を合計して比較するという手法は用いなかった。評価に際しては吸入暴露のラットの用量反応データと飲水暴露の用量反応データとを一緒にプールして用いた。

2.2.2 用量の考え方

経口暴露による発がんリスクでの考え方と同じ。

2.2.3 リスクの考え方

経口暴露による発がんリスクでの考え方と同じ。

2.2.4 Point of Daparture の選択

0.01mg/L 以下の内部用量以下の反応は、バックグラウンド反応レベルとほぼ同じである。増分リスク 5%に相当する用量反応曲線上の脳腫瘍発生頻度は明らかにバックグラウンド値よりも高い。従って、ED05(0.017 mg/L)と LED05(0.014 mg/L)は、プールされたデータセットに対する適切な POD と考えられた。ヒトでの吸入暴露での POD を計算するために PBPK モデルが用いられ、ヒトでは、ED05 と LED05 は、それぞれ 25.9 mg/m³ および 21.3 mg/m³ となった。

2.2.5 低用量への外挿方法

経口暴露による発がんリスクでの考え方と同じ。

2.2.6 不確実係数の考え方

不確実係数は、UFa (種差) x UFh (個体差) x UF1 (LOAEL から NOAEL) x UFs (短期毒性から慢性毒性) x UFd (データベース不足) x MF (追加の修正係数) よりなるが、ここでは、UFa^{*}=3.2, UFh=7.0, UF1=10, UFs=1, UFd=1, MF=1 とし、総合的な UF=220(3.2 x 7.0 x 10)が得

られる。

*UFa の 10 のデフォルト値は、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けることができる。ラットとヒトの間の速度論的変動の相違を説明するため PBPK モデル(Kedderis et al, 1996; Sweeney et al, 2003)が使われ、結果として種間外挿の信頼性を向上させたため、速度論的変動の UFa は 1 となり、動力学変動の 3.2 が UFa となる。

UFh の 10 のデフォルト値もまた、速度論的変動の 3.2 と動力学変動の 3.2 の 2 つのファクターに分けられる。吸入暴露後の脳のピーク CEO のヒトでの変動を得るために PBPK モデルと変動分析を用いると、この内部用量に対するモデルの変動係数は 0.72 であり(Sweeney et al, 2003)、血中アクリロニトリルの AUC の 95 パーセンタイル値は中央値よりも約 2.2 倍高い(正規分布と仮定して $1+1.64 \times 0.72$)と予測された(Sweeney et al, 2003)。99 パーセンタイル値も本質的に同じ値(2.7 倍、正規分布と仮定して $1+2.32 \times 0.72$)であると予測される。したがって、速度論的変動係数 2.2 と動力学のヒトの変動のデフォルト値 3.2 を組み合わせると、UFh は 7.0 となる。

UF1 は、5%反応レベルは明らかに有意な反応であり、NOAEL としては扱うことができない。従って、この 5%反応レベルは LOAEL と同等の値であるので、UF1 として 10 という値を用いた。

UFs は、暴露期間が実際的に慢性のため、UFs は必要とされない($UFs=1$)。

UFd は、アクリロニトリルの毒性データは十分あるので不要($UFd=1$)。

MF も不要 ($MF=1$)。

2.2.7 RfC の算出

$$RfC = 21.3 \text{ mg/m}^3 \div 220 = 0.1 \text{ mg/m}^3$$

アクリロニトリルの刺激性に基づく吸入 RfC(0.1 mg/m^3)とこの値を比較すると、発がん性に関する RfC の方が低いので、アクリロニトリルの吸入暴露によるヒト健康リスク評価は発がん性 RfC で考えるべきであろう。

(以上)

第Ⅴ章 アクリロニトリルのリスク評価

1, はじめに

本章では、第Ⅲ章で評価した大気中濃度分布、及び第Ⅳで評価した有害性の用量－反応関係を用いて、アクリロニトリルのヒト健康に対するリスクを評価する。

第Ⅳ章で求めたアクリロニトリルのヒト健康に対するエンドポイントを列挙すると、

非発がん性の有害影響

吸入暴露：閾値 $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$

経口暴露：閾値 $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

発がん影響

吸入暴露： 10^{-5} のリスクレベル $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (閾値なし)

経口暴露： 10^{-5} のリスクレベル $0.28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (閾値なし)

である。吸入暴露、経口暴露ともに発がん影響には閾値がなく、 10^{-5} の発がんリスクとなる濃度の方が非発がん性の有害影響の閾値濃度よりも低い。第Ⅳ章において述べたように、アクリロニトリルのヒトに対する発がん性については議論が続いており、現状ではヒトに対する発がん性物質であるとは断定できないが、本リスク評価書では、安全側に立ち、発がん性（閾値なし）をエンドポイントとし、リスク評価を行うこととする。

第Ⅲ章において述べたとおり、大気中アクリロニトリル濃度は、一部の固定発生源周辺では年平均値で $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える地域が存在する。従ってこれらの地域に居住する人口は、 10^{-5} の発がんリスクレベルを超えており、評価の対象とするべきである。一方、飲料水中のアクリロニトリル濃度は、海域を除く水域での実測値の最大値である $0.27 \mu\text{g}/\text{L}$ を越えることは無いと考えられる。これは摂取量に換算すると、体重 70 kg 、摂取量を $2 \text{ L}/\text{日}$ とすると $7.7 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下であり、発がんリスクは 2.8×10^{-7} 以下となる。従って、経口暴露は吸入暴露と比較してリスクレベルが低く、事実上ほとんど発がんリスクに寄与しないと言える。これらのことから、この章ではアクリロニトリルのヒト健康に対するリスク評価として、吸入暴露による発がんリスクを取り上げ、解析を行う。

2、暴露濃度人口分布の推定

第 III 章で求めた暴露濃度分布を用いて、暴露濃度人口分布を推計した。推計対象は全国で、第 III 章と同じく、①コンビナート周辺、②一般環境に分類し別途推計を行った。

2.1 コンビナート周辺

コンビナート周辺の人口は、METI-LIS モデルの計算範囲内（千葉県市原市、神奈川県川崎市、静岡県駿東郡、三重県四日市市、広島県大竹市、山口県宇部市、山口県防府市、愛媛県新居浜市、愛媛県伊予郡及び大阪府堺市の各計算範囲内、第 III 章参照）の全人口を対象とした。1995（平成 7）年度夜間人口データを用い各対象地域内の人口を求めた。合計で 3,719,958 人が含まれる。人口は、各 METI-LIS 計算点に割り振った。その際、METI-LIS による計算点は 1/5 倍 3 次メッシュ（200 m メッシュ）であるのに対し、人口データは 3 次メッシュデータであるので、平成 9 年土地利用メッシュの 1/10 細分区画土地利用データの建物用地（100 m メッシュ）を用い、METI-LIS による各計算点に人口を割り振った。すなわち、3 次メッシュ内の夜間人口を、その 3 次メッシュ内の建物用地とされている各 100 m メッシュに均等に割り付け、それを 200 m メッシュ毎に集計することにより各計算点の人口とした。

第 III 章で示したとおり、暴露濃度は、METI-LIS による計算結果のみではなく、AIST-ADMER により計算したバックグラウンド濃度（ここでは、対象とする固定発生源以外からの影響の意）を加えた。バックグラウンド濃度は、AIST-ADMER の全国の発生源データから、当該地域内の対象固定発生源からの排出量を差し引いてシミュレーションを行うことにより計算した。METI-LIS の計算範囲が 15×15 km である地域（千葉県市原市、神奈川県川崎市、静岡県駿東郡、三重県四日市市、山口県宇部市、山口県防府市、愛媛県伊予郡）については、METI-LIS 計算範囲内の中央に位置する ADMER の計算メッシュの値をその範囲のバックグラウンド値とした。その他の地域については、代表的な固定発生源周辺に位置する ADMER の計算メッシュの値を、その範囲のバックグラウンド値とした。

図 V-1 にコンビナート別暴露濃度人口分布推計結果を示す。領域内の人口は川崎が最も多い。各地域共通して、対象地域内の多くの人口は $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の暴露濃度であるが、固定発生源の近傍にはそれ以上の濃度に暴露される人口が存在する。特に駿東郡、四日市、防府等の、工場と住宅地との距離が近い地域については、全体に占める高濃度暴露人口の割合が他の地域と比較して高い。なお、 $3.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の濃度に暴露されている人口も見られるが、これは発生源となる工場のごく近傍に居住しているものであり、ここで用いた METI-LIS の計算条件では暴露濃度の不確実性が大きく定量できない。このような発生源のごく近傍に居住する人口の暴露濃度を評価する

1 には、別途詳細な解析が必要であるが、このような人口はごく少数であり、また生涯にわたりこ
 2 のような高濃度に暴露され続けるとは考えられないため、リスク評価を行う上では重要ではない
 3 と判断し、ここでは特に評価は行わない。

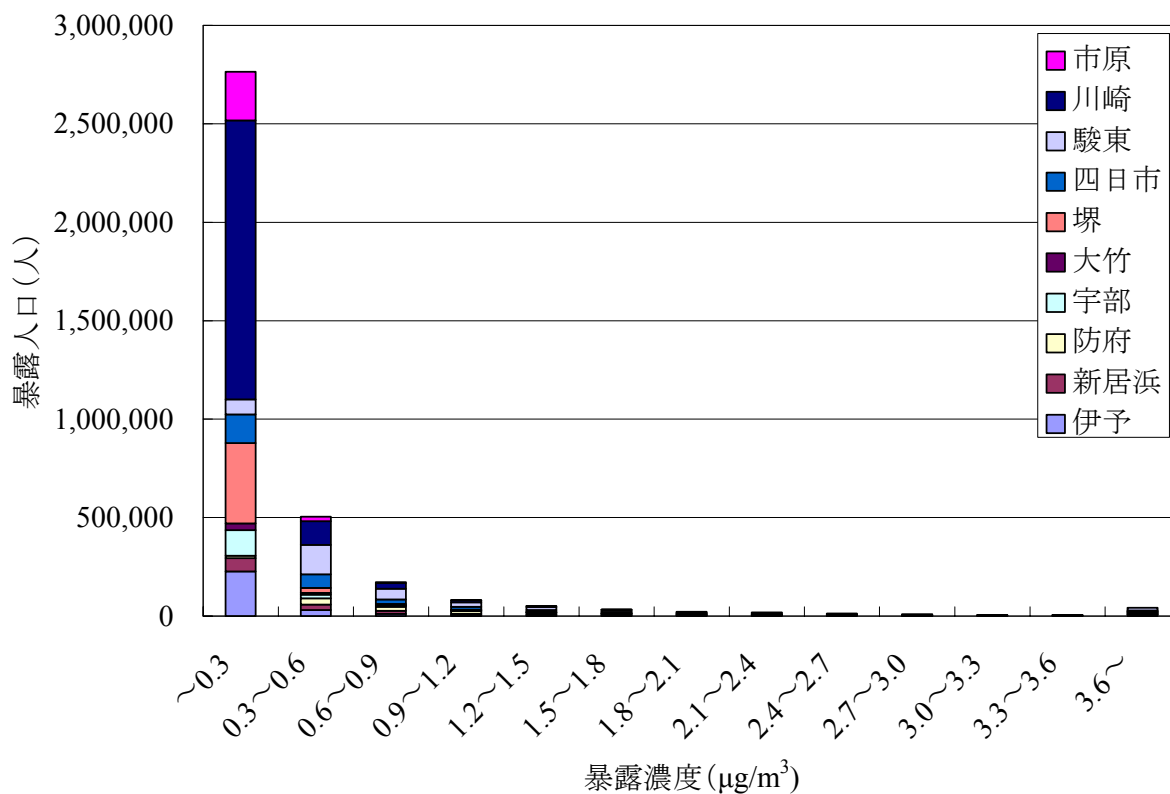


図 V-1(1) コンビナート別暴露濃度人口分布推計結果 (2002 (平成 14) 年度)

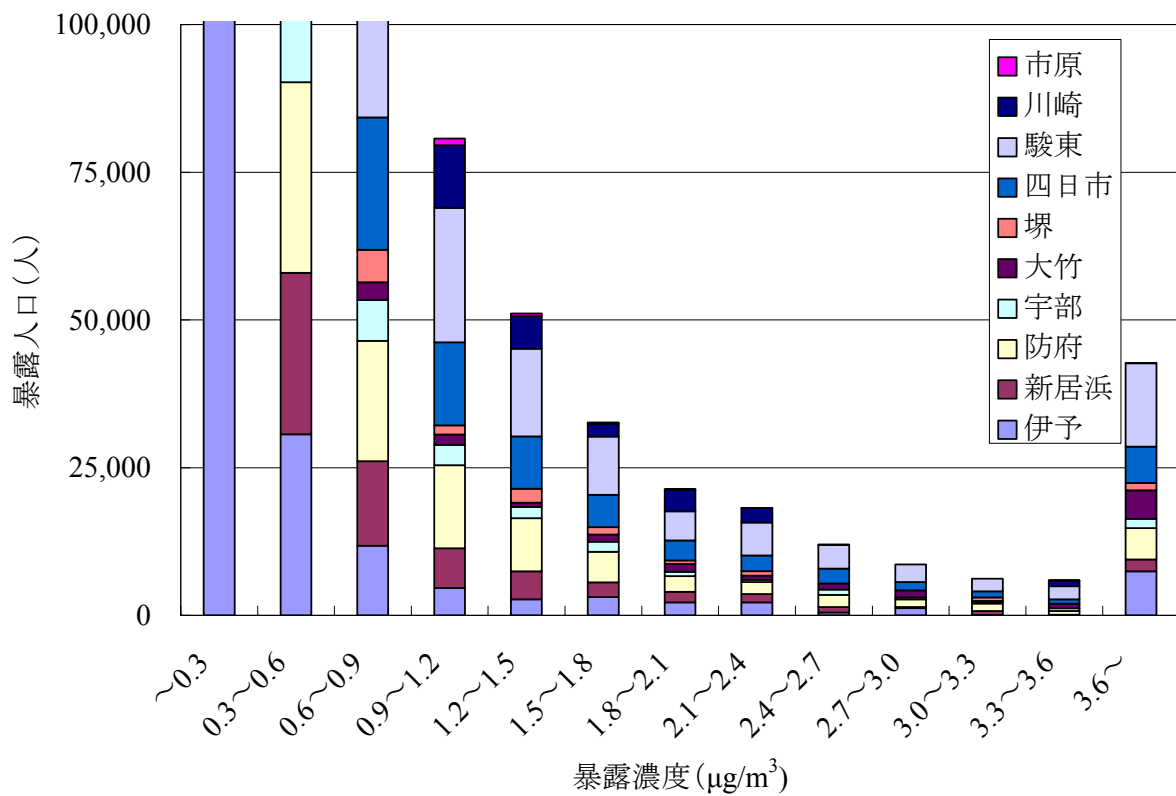


図 V-1(2) コンビナート別暴露濃度人口分布推計結果 (2002 (平成 14) 年度) (拡大図)

2.2 一般環境

一般環境の人口は、全国のうち、上記のコンビナート周辺以外の地域の昼間人口及び夜間人口の平均を分類した。合計で 122,141,121 人が含まれる。暴露濃度は AIST-ADMER による計算値を用いた。求めた全国の一般環境における暴露濃度人口分布推計結果を図 V-3 に示す。0.0 - 0.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度のアクリロニトリルに暴露されている人口が全体のほとんどを占めている。最大値はおよそ 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。全体的に、コンビナート周辺に比べ暴露濃度が低い。

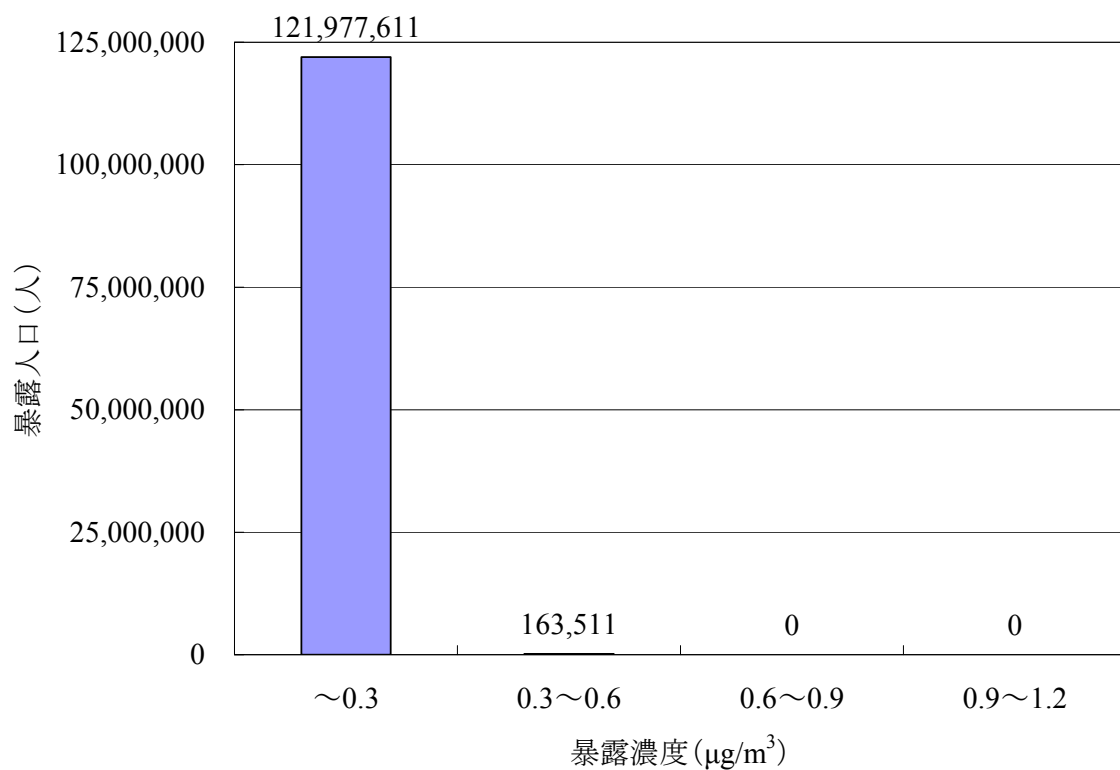


図 V-2 全国の一般環境における暴露濃度人口分布推計結果（2002（平成 14）年度）

3. 発がん性リスク（発がんリスク）

前節において計算したアクリロニトリルの暴露濃度・人口分布を用いて、全国におけるアクリロニトリルの吸入暴露による発がん影響に対するリスクを計算した。暴露人口は、一般環境、固定発生源周辺に分類した。暴露濃度を評価する際には、室外における濃度のみではなく、室内濃度もあわせて考慮する必要があるが、室内のアクリロニトリル濃度は、第 III 章で実測値を基に検討した結果から、**喫煙影響を除外すれば**極めて小さいと判断されたため無視し、室内においても室外と同一の濃度に暴露されるものとして発がんリスクを計算した。

図 V-3 に、全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口の関係を示す。全人口の 97 % 程度（およそ 122,000,000 人）は 10^{-6} 未満の発がんリスクレベルであると計算された。それ以外のほとんどの人口は 10^{-5} 未満のリスクレベルであり、固定発生源周辺の一部の人口で全体の約 0.22 %（およそ 279,000 人）のみが 10^{-5} を超える発がんリスクレベルであると計算された。 10^{-4} を超えるリスクレベルとなる人口は存在しない。

アクリロニトリルの暴露による年間発がん件数は、暴露期間を 70 年とすると、0.47 件と計算された。そのうち一般環境が 0.26 件であり、固定発生源周辺は 0.22 件である。

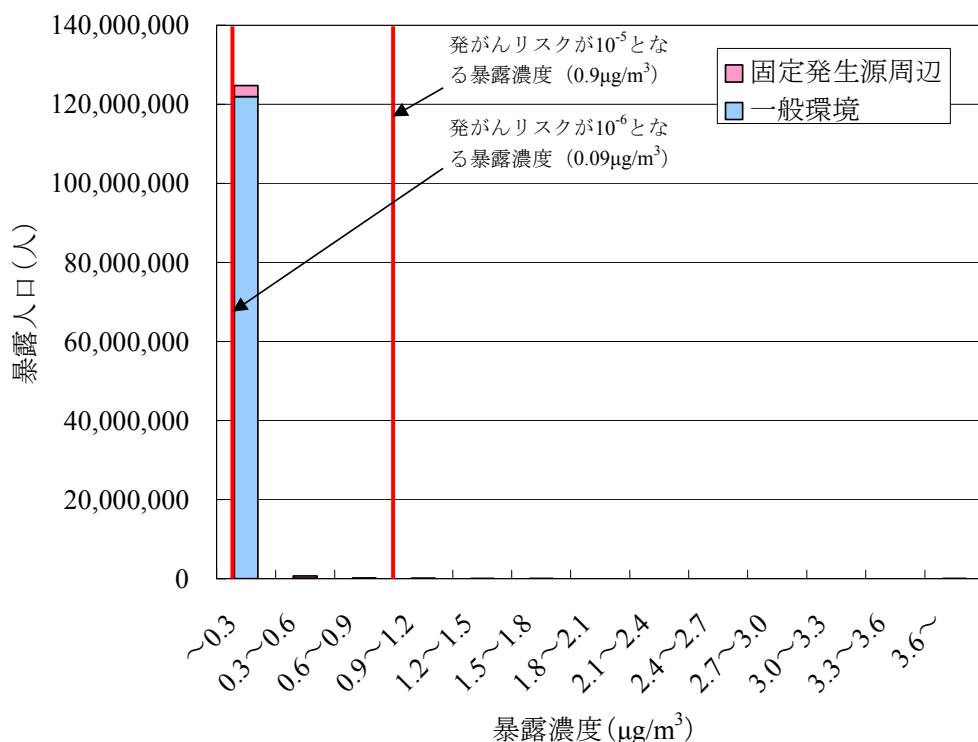
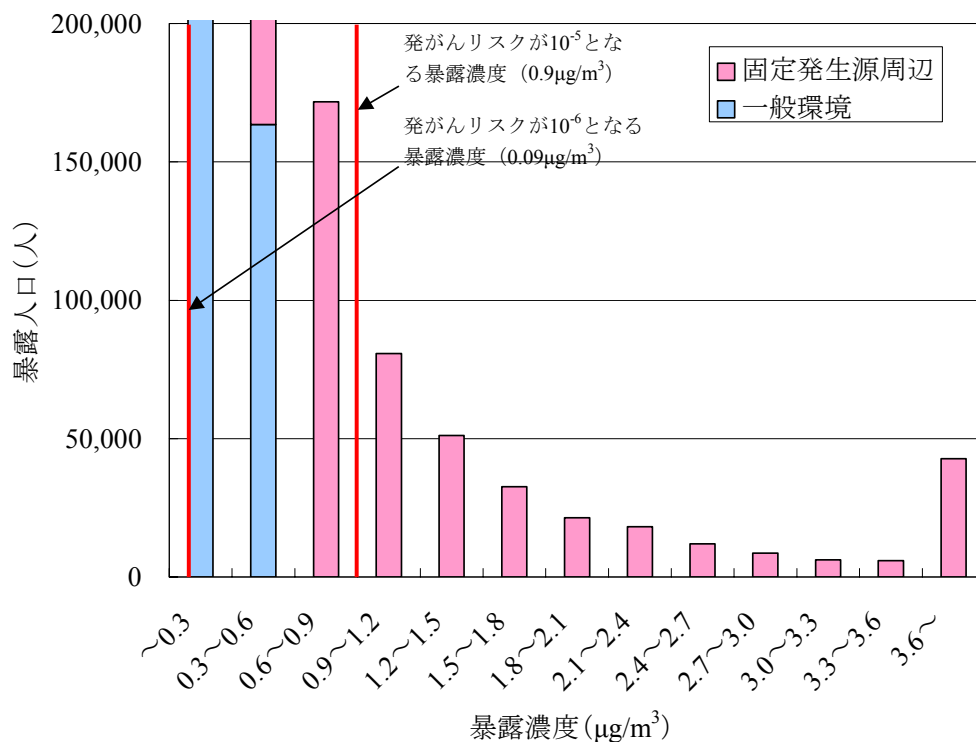


図 V-3(1) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（2002（平成 14）年度）

1
2



3

4 図 V-3(2) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（拡大図）（2002（平成 14）年度）

5

6 以上の評価結果は、AIST-ADMER、及び METI-LIS により得られた計算濃度から導き出された
7 ものである。第 III 章で示したとおり、モニタリングによる実測濃度とこれらのモデルによる計算
8 濃度との比較では、発生源周辺では違いが少なく、一般環境では計算値の方が過小であったもの
9 の絶対値としては小さな差であった。多くのモニタリング地点における年平均濃度が $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未
10 満であることも考慮すると、ここで得られた結果は、 10^{-6} 未満のリスクとなる人口については異
11 なるが、全体的には実測値とも整合していると言える。

12

4. まとめ

大気経由吸入暴露によるアクリロニトリルのリスクは、全体的には 10^{-6} 未満であるが、一部の固定発生源周辺には、 10^{-5} を超える発がんリスクにさらされている住民がいる。これは、計算値から導き出されたことであるが、モニタリングによる実測値もこれを裏付けている。

10^{-5} 以上の発がんリスクにさらされている人口はおよそ 279,000 人と評価されたが、実際にはもっと少ない数字であると考えられる。その理由は、固定排出源近傍の住民が生涯に亘り、同一地域で居住し、絶えず同じ濃度レベルのアクリロニトリルに暴露されるわけではないことである。また、就業地は居住地とは別であり、 10^{-5} を超える濃度の地域に居住する住民でも、昼間は限られた高濃度地域の外で就業（行動）しているケースが多いと考えられるため、1 日平均として見た場合には、暴露濃度は居住地よりも低くなると考えられることも、理由の一つである。

堺市近傍に対しては、ここでは計算値を用いてリスクを評価したが、第 III 章で述べたとおり実測値と計算値との違いが大きいことから、この地域についてはリスクを過小評価している可能性がある。ただし、モニタリングの結果から、この地域の発がんリスクは、高く見積もっても 10^{-4} にはならないと考えられる。

一方、 10^{-6} 未満の人口についてはおよそ 122,000,000 人と推計されたが、この一部には、実際にはもっと高いリスクが存在すると考えられる。それは、モニタリング地点における実測値と計算値との比較から、今回の解析で ADMER に入力していない面的な発生源の存在が示唆されるためである。しかしながら、全体としてモニタリングによる環境濃度と計算値との差は小さく、またモニタリング結果は過大評価となっている可能性があることから、一般環境におけるリスクは、高めに見積もっても平均ではせいぜい 10^{-6} を少し上回る程度のリスクであると考えられる。

喫煙による室内濃度上昇分のリスクは、今回は評価対象に加えなかった。これは詳細な評価を可能とするための資料が得られないこともあるが、喫煙による室内濃度上昇分のリスクについては、喫煙影響として一体的に考慮すべきであり、アクリロニトリル等の個別の物質に対して評価を行うのは不適切であると考えたためである。仮にリスクを計算するとすれば、喫煙による室内濃度上昇は実測値から平均でおよそ $0.2 - 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度と考えられ、またこの値は喫煙習慣や家屋の広さ、喫煙が行われた部屋での滞在時間などによって大きくばらつくものであることから、喫煙家屋に居住している人口の一部は 10^{-5} を超える発がんリスクになることが考えられる。

大気以外の媒体からのアクリロニトリル暴露によるリスクについては、当面考慮する必要が無いレベルであると考えられる。魚類や食品等に含まれる量については全ての測定値が検出下限未

1 満で把握することはできないが、アクリロニトリルの水域での濃度，排出量，物性を考えた場合
2 には，これらの中の濃度が高くなるということは考えにくい。
3
4 以上の議論は，アクリロニトリルがヒトに対して発がん性を持っていると仮定した場合のもの
5 である。第 IV 章でも述べたとおり，この点については現在議論されている最中である。もし，ア
6 クリロニトリルのヒトに対する発がん性が無いと仮定した場合，非発がん性の有害影響に対する
7 リスクは，暴露濃度と非発がん性の有害影響の閾値とを比較すると現状ではほとんど無いと考え
8 られるため，アクリロニトリルのヒト健康に対するリスクはほとんど無いと考えられる。

第 VI 章 削減対策の経済性評価

1. はじめに

1996（平成 8）年 5 月に改正された大気汚染防止法において、事業者の責務として有害大気汚染物質の大気中への排出又は飛散の状況を把握、抑制するために必要な措置を講ずべきことが規定（大防法第 18 条の 21）された。この趣旨を踏まえ、通商産業省と環境庁（当時）は、アクリロニトリルを含む 12 物質を対象とした事業者による有害大気汚染物質の自主管理の促進のための指針を策定し、関係業界団体に対して「自主管理計画」の策定要請を行った。この下に有害大気汚染物質の大気への排出に関係する 77 の事業者団体において自主管理計画の策定がなされ、対象物質の 1 つであるアクリロニトリルの年間排出量は年々減少傾向にある。

（社）日本化学工業協会は、第 1 期自主管理計画の基準年である 1995（平成 7）年度には、全国のアクリロニトリルの年間排出量はおおよそ 2,100 t であり、これが第 1 期自主管理計画により 1999（平成 11）年度には 1,094 t と、おおよそ 2 分の 1 程度にまで減少したと報告している（（社）日本化学工業協会 2000、（社）日本化学工業協会 2001）。アクリロニトリルの第 2 期自主管理計画では、表 VI-1 に示すように、2003（平成 15）年度までに年間排出量を 693 t まで削減することを目指している（（社）日本化学工業協会 2001）。基準年（1999（平成 11）年度）の排出量と比べ、年間排出量 401 t の削減となる。

そこで、第 1 期自主管理計画（1999（平成 11）年度まで）と現在推進中である第 2 期自主管理計画（2003（平成 15）年度まで）のアクリロニトリル削減対策とその効果について検討する。

なお、自主管理計画の実施年度は、正確にはそれぞれ第 1 期 1997－1999（平成 9－11）年度、第 2 期 2001－2003（平成 13－15）年度であるが、ここでは 1996（平成 8）年度及び 2000（平成 12）年度も含めて解析を行う。これは、自主管理計画の目標が 1995（平成 7）年度及び 1999（平成 11）年度排出量実績を基に決定されたものであるため、費用対効果を計算する上では、1996（平成 8）年度及び 2000（平成 12）年度の削減事例もそれぞれ第 1 期及び第 2 期に含めるべきであると判断されたからである。

また、第 2 期の終了年度は 2003（平成 15）年度であるが、ここでは 2002（平成 14）年度までとして計算する。その理由は、解析を行った時点において 2003（平成 15）年度の排出量に関わる資料を入手できなかったためである。本来ならば 2003（平成 15）年度の排出量を確認の上で解析

1 を行うべきであるが、2002（平成 14）年度における自主管理計画参加企業からの合計排出量は 633
2 t（（社）日本化学工業協会 2003）であり、この時点で自主管理計画の目標となる排出削減量をす
3 でに達成しているため、2003（平成 15）年度を加えなくともほぼ実情をとらえた解析結果が得ら
4 れると考え、2002（平成 14）年度までとした。

5

6 表 VI-1 アクリロニトリルの自主管理計画（第 2 期）（（社）日本化学工業協会 2001）

		基準年 (1999 年度)	2003 年度目標		
			排出量	削減量	削減率 相当値
製造量（×1,000 t/year）		721	—	—	—
使用量（×1,000 t/year）		687			
排出量 (t/year)	製造	48	38	10	21 %
	使用	1,046	655	391	37 %
	合計	1,094	693	401	37 %
排出原単位 (kg/t)	製造	0.067	—	—	—
	使用	1.592			

7

2. 固定発生源のアクリロニトリル削減対策について

事業所における有害大気汚染物質の排出、削減、対策技術、コストについて事業所アンケートにより調査した報告書（経済産業省、（社）産業環境管理協会 2004）のアンケート結果を主として使用し、アクリロニトリル削減対策について解析を行った。このアンケートでは、1996（平成 8）年度から 2002（平成 14）年度に実施されたアクリロニトリル削減事例のうち 93 の事例について回答があり、排出削減量で言えばおよそ 1,300 t 程度をカバーしている。実際の排出削減量は、（社）日本化学工業協会の年間排出量報告値（（社）日本化学工業協会 2000、（社）日本化学工業協会 2003）から計算すると、第 1 期：1,109 t、第 2 期（2002（平成 14）年度まで）：461 t の合計 1,570 t であるから、削減量ベースで見ると当該報告書は削減事例の 8 割以上をカバーしているため、ここに記述されている事例のみの解析でもほぼ実情をとらえられると考えられる。ただし、アンケート回答方式が選択方式であることより、回答された数字については対数的に幅を持つものである。そこで、解析には、表 VI-2 に示す代表値を用いた。

表 VI-2 解析用代表値

選 択 肢 番 号	(削減量) [トン]		(設備投資) [万円]		(年間運転経費) [万円/年]	
	選択肢の幅	解析用 仮値	選択肢の幅	解析用 仮値	選択肢の幅	解析用 仮値
①	1 未満	0.5	ゼロ	0	ゼロ	0
②	1 以上 5 未満	3	0～100 未満	50	0～20 未満	10
③	5 以上 10 未満	7.5	100 以上 500 未満	300	20 以上 50 未満	35
④	10 以上 20 未満	15	500 以上 1,000 未満	750	50 以上 100 未満	75
⑤	20 以上 50 未満	35	1,000 以上 3,000 未満	2,000	100 以上 500 未満	300
⑥	50 以上 100 未満	75	3,000 以上 5,000 未満	4,000	500 以上 1,000 未満	750
⑦	100 以上	125	5,000 以上 10,000 未満	7,500	1,000 以上 2,000 未満	1,500
⑧	—	—	10,000 以上 30,000 未満	20,000	2,000 以上 3,000 未満	2,500
⑨	—	—	30,000 以上	35,000	3,000 以上	3,500

本評価書内では、年間コストは、設備投資費用と年間運転経費から、以下の換算式を用いて計算した。

$$C_1 = C_0 \times \frac{r}{\{1 - (1 + r)^{-n}\}} + C_2$$

C_1 : 1 年あたり費用 C_0 : 設備投資額 C_2 : 年間運転経費分

r : 割引率（3 %と仮定） n : 使用年数（15 年と仮定）

割引率は市場利子率に近いと考えられる 3 %とし、また、使用年数はプラントの残余寿命がケースごとに異なることから、15 年を中心に解析を行い、5 年と 25 年を用いて感度分析を行った。

アンケートにおいて回答のあったアクリロニトリルの削減対策の削減量とコストを期間別に整理したものを表 VI-3 に示す。ここで削減量及び年間コストは該当期間内における合計値である。

表 VI-3 アクリロニトリル削減対策の削減量とコスト（期間別）

期間	事例数	削減量 (t/year)	1 事例あたり削減量 (t/year)	年間コスト (万円)	1 t 削減あたりの年間コスト (万円)
全期間	93	1,313	14.1	64,660	49
第 1 期	48	963	20.1	46,945	49
第 2 期	45	350	7.8	17,715	51

アンケートで回答のあった事例数は 93 で、総削減量は 1,313 t/year であった。ここから、1 事例あたりの削減量は 14.1 t/year と計算された。また、年間コストの合計は 64,660 万円であり、ここから、1 t 削減あたりの年間コストは 49 万円と計算された。第 1 期と第 2 期とで比較すると、まず事例数はほぼ同じであるにもかかわらず、削減量は第 2 期の方が少なくなっている。1 事例あたりの削減量でみると、第 1 期と第 2 期とでは 2 倍以上の違いがある。このことは、平均を大きく引き上げるような削減事例が第 2 期には無いということもあるが、全体的に個々の対策で削減できる排出量が少なくなっている、つまり排出量の多い箇所への対策が少なくなってきたことを示していると考えられる。また、1 t 削減あたりの年間コストは、第 1 期と第 2 期とでは大きな違いは無いことから、第 2 期においては、全体的に見て費用対効果という点では第 1 期と同程度であると言える。

アクリロニトリル削減対策の削減量とコストを、使用目的別に整理したものを表 VI-4 に示す。「製造」とはアクリロニトリルを製造しているプラントを指し、「原料」とはアクリロニトリルを原料として使用しているプラントを指す（表 VI-1 内の「使用」に該当する）。また「その他」には「製品貯蔵・出荷用」と回答したプラントが含まれるが、事例数が少ないため信頼性は低い。なお、「製造」「製品貯蔵・出荷用」と複数回答した 5 事例については、「製造」に分類した。また、「原料」と回答されたもののうち、対策年度が無回答であった 1 事例については、「全期間」にのみ含めた。

1 表 VI-4 アクリロニトリル削減対策の削減量とコスト（使用目的）

使用目的	期間	事例数	削減量 (t/year)	1 事例あたり削 減量 (t/year)	年間コス ト (万円)	1 t 削減あたりの年 間コスト (万円)
製造	全期間	11	42	3.8	3,174	76
	第 1 期	8	17	2.1	1,550	94
	第 2 期	3	26	8.5	1,623	64
原料	全期間	77	1,189	15.4	59,506	50
	第 1 期	35	855	24.4	43,208	51
	第 2 期	41	327	8	16,259	50
その他	全期間	5	82	16.4	1,980	24

2
3 まず全期間で使用目的別の違いをみる。事例数でみると、最も多いのは原料であり、製造の 7
4 倍となっている。プラントの数は原料に分類されるものが多いので、この事例数の差はそのため
5 であると思われる。削減量でみると、ほとんどが原料であることがわかる。また、1 事例あたり
6 の削減量は、原料の 15.4 t/year に対し製造は 3.8 t/year であり、4 倍近い違いがある。このことは、
7 アクリロニトリルの製造プラントからの排出量は原料として使用しているプラントに比べて少な
8 いため、もともと削減対策を行う箇所の効果が異なっていることを示していると考えられる。年
9 間コストで見ると、原料と製造との差はおおよそ 20 倍近くである。1 t 削減あたりの年間コストは、
10 原料の 50 万円に対して製造は 76 万円であり、大きな差異は無い。

11
12 次に第 1 期と第 2 期とで、使用目的別にどのような傾向があるのかをみる。製造は、第 1 期と
13 第 2 期とでは事例数は低下しているが削減量は増加している。年間コストにも同じく若干の増加
14 がみられるが、1 t 削減あたりの年間コストは低下している。これらのことから、製造プラントで
15 は第 2 期の方が対策の規模が大きくなっていると言える。原料では、第 1 期から第 2 期にかけて
16 事例数は増加しているものの削減量は半分以下に低下している。1 事例あたりの削減量でみると
17 第 1 期から第 2 期にかけておおよそ 3 分の 1 程度に低下しており、年間コストも半分以下となっ
18 ている。1 t 削減あたりの年間コストでみると第 1 期と第 2 期とではほぼ等しい値となっている。こ
19 のことから、個々の対策の費用対効果には違いは見られないものの、排出量の多い箇所への対策
20 が少なくなってきたことを示していると考えられる。

21
22 以上のことから、アクリロニトリルを製造しているプラントと原料として使用しているプラン
23 トでは、削減対策の効率はやや後者の方が高く、また前者は第 1 期と第 2 期とではやや効率が良
24 くなっているが後者は第 1 期と第 2 期との効率の差はほとんどみられないと言える。

1 アクリロニトリル削減対策の削減量とコストを、対策種類別に整理したものを表 VI-5 に示す。
2 対策種類は、「系を密閉化」、「当該物質を使わない」、「除去設備」、「反応率・回収率向上」の 4 種
3 類の回答に分類できる。

4

5 表 VI-5 アクリロニトリルプラントの削減対策の対策種類別削減量とコスト

対策種類	期間	事例数	削減量 (t/year)	1 事例あたり削 減量 (t/year)	年間コス ト (万円)	1 t 削減あたりの年 間コスト (万円)
系を密閉化	全期間	12	97	8.1	6,052	62
	第 1 期	6	60	9.9	5,349	90
	第 2 期	6	38	6.3	703	19
当該物質を 使わない	全期間	6	20	3.3	428	22
	第 1 期	3	16	5.2	389	25
	第 2 期	3	4	1.3	39	10
除去設備	全期間	49	912	18.6	47,440	52
	第 1 期	27	688	25.5	32,770	48
	第 2 期	22	224	10.2	14,670	66
反応率・回 収率向上	全期間	25	284	11.4	9,927	35
	第 1 期	11	199	18.1	7,624	38
	第 2 期	14	85	6.1	2,303	27

6

7 まず全期間の対策種類別の違いをみる。事例数は除去設備が最も多く、反応率・回収率向上が
8 それに次いでいる。削減量でみると最も多い除去設備が全体の 7 割程度を占め、それに次ぐ反応
9 率・回収率向上の 3 倍以上となっている。1 事例あたりの削減量でみると、除去設備は反応率・
10 回収率向上の 1.5 倍程度の値である。年間コストも除去設備が圧倒的に高く、全体の 7 割以上を
11 占める。1 t 削減あたりの年間コストでみると系を密閉化がもっとも高く、次いで除去設備、反応
12 率・回収率向上の順であり、当該物質を使わないが最も低い。

13

14 次に第 1 期と第 2 期とで、対策別にどのような傾向があるのかをみる。事例数でみると、系を
15 密閉化及び当該物質を使わないは等しく、反応率・回収率向上は増加、除去設備は減少している。
16 削減量、1 事例あたりの削減量及び年間コストについては、第 1 期から第 2 期にかけて全ての対
17 策種類で減少している。1 t 削減あたりの年間コストは、密閉化及び当該物質を使わないは大きく
18 減少しており、また反応率・回収率向上も減少しているのに対し、除去設備は増加している。特
19 に除去設備の削減事例数、削減量、1 事例あたりの削減量及び年間コストが最も多いが、第 1 期
20 から第 2 期にかけて 1 t 削減あたりの年間コストが上昇し、また 1 事例あたりの削減量が大幅に減

1 少している。

2
3 以上、事業者を対象に実施されたアンケートを基に削減事例とその効果について調べたが、全
4 体的に以下のようなことが言える。

5
6 第1期から第2期にかけて、全体のコストは2分の1以下に減少しているが、1t削減あたりの
7 年間コストは大きな違いが見られなかった。個別の対策手法でみると一部は下がっているものも
8 あるが、事例数が最も多い除去設備はコストが増加している。また、全ての対策で1事例あたり
9 の削減量が減少している。これらのことから、対策の施しやすい排出箇所への対策は第1期にお
10 いてほぼ終了しており、第2期はより効果の小さい排出箇所への対策が行われたと言える。

11
12 使用目的別にみると、製造の方が原料よりも削減効率が悪いと言える。アクリロニトリルの製
13 造プラントでは密閉化が歩留り向上に直結する部分でもあることから、自主管理計画が始まる以
14 前にすでに密閉化の対策が相当進んでいたのではないかと思われる。表 VI-1 で示した排出原単位
15 が低いこともそれを示唆している。密閉化が進んでいる分排ガス中のアクリロニトリル濃度も低
16 く、その結果除去設備の効率も悪いのではないかと思われる。

17
18 事例数や削減量では除去設備が最も多い。除去設備の1t削減あたりの年間コストは第2期の方
19 が高くなっており、また1事例あたりの削減量が低くなっていることから、効率の良い大規模な
20 対策はすでに第1期で行われ、第2期ではより小規模な対策が行われたといえる。

21
22 なお、ここでの解析は設備の使用年数を一律15年とした場合の計算であり、使用年数が異なる
23 場合には解析結果も異なる。そこで、使用年数を5年及び25年とした場合について、どの程度の
24 違いが出るのかを計算した。計算結果を表 VI-6 に示す。5年と15年との差は大きいですが、現実には
25 使用年数が15年よりも短いというケースは少ないと考えられる。また、15年以降は大きな差異
26 ではないことから、ここで用いた使用年数15年という仮定は妥当であると言える。

1

表 VI-6 設備使用年数の違いによる費用対効果の違い（万円）

使用年数（year）	年間コスト	1t 削減あたりのコスト
5	109,603	83
15	64,660	49
25	55,864	43

2

3

3. 固定発生源のアクリロニトリル削減対策による環境濃度の変化

削減対策前後のアクリロニトリルの環境濃度を評価するため、1995（平成 7）、1999（平成 11）及び 2002（平成 14）年度における全国のアクリロニトリル濃度分布を AIST-ADMER で、また、固定発生源周辺の濃度分布を METI-LIS でそれぞれ計算した。1995（平成 7）、1999（平成 11）年度は、それぞれ、自主管理計画以前、第 1 期自主管理計画終了時に相当する。また 2002（平成 14）年度までの排出削減量は、第 2 期自主管理計画の目標を超えていることから、事実上第 2 期自主管理計画終了年とみてよい。

1995（平成 7）年度、1999（平成 11）年度及び 2002（平成 14）年度のアクリロニトリル濃度分布計算のために AIST-ADMER に入力するアクリロニトリル排出量は、年間排出量が届出られている固定発生源からのもののみ年次補正を行った。自動車等からの排出量については経年変化が無視できるほど小さいため、2002（平成 14）年度の計算に用いたものを他の年度にも適用した。届出外の固定発生源からの排出量については、変化量は不明であるが、経済性評価の対象とするにはデータ不足であり、また排出量もそれほど多くないことから、ここでは年次補正の対象とはせず、2002（平成 14）年度の排出量を用いた。従って、計算される濃度の違いは、全て届出固定発生源の排出量変化によるものである。METI-LIS による計算も同様に、届出固定発生源からの排出量は年次補正を行った。また、気象データについては、なるべく同一条件下での比較を行うために、AIST-ADMER 及び METI-LIS とともに 2002（平成 14）年のものを用いた。その他の計算方法、解析方法は、第 III 章及び第 V 章に記述したものに準ずる。

固定発生源からの排出量の報告値を、表 VI-7 にまとめる。報告は 3 種類掲載したが、これらの報告値はそれぞれ異なる。それは、参加している企業がそれぞれ異なるためである。第 1 期自主管理計画では、年間排出量が 1995 年度の 2,124 t から 1999 年度の 1,015 t まで削減された。その後第 2 期自主管理計画においては、参加企業が増え、年間排出量が 1999 年度の 1,094 t から 2002 年度の 633 t まで削減された。さらに PRTR では、自主管理計画に参加していなかった企業からの排出量が報告値に加わったことで、2001 年度および 2002 年度における排出量報告値は第 2 期自主管理計画で報告されたものよりも高い値となっている。

表 VI-7 固定発生源からのアクリロニトリル排出量経年変化 (t/year)

	年度				
	1995	1999	2000	2001	2002
(社) 日本化学工業協会(2000)	2,124	1,015			
(社) 日本化学工業協会(2003)		1,094	907	726	633
PRTR (大気のみ)				880	707
推定値 (大気のみ)	2,916	1,388			747

これらの排出量報告値から、1995 年度および 1999 年度における各事業所の年間排出量（大気のみ）を推計した。合計排出量の推計結果は、1995 年度：2,916 t、1999 年度：1,388 t となった。推計の詳細は以下に記述した。またここでは、自主管理計画の排出量報告値は全て大気のみのもものとして扱った。

① まず、(社) 日本化学工業協会(2003)の 1995 年度における合計排出量を推計した。これは、1995 年度の(社) 日本化学工業協会(2000)の合計排出量に、1999 年度の(社) 日本化学工業協会(2000)と(社) 日本化学工業協会(2003)の合計排出量の比を乗じることにより求めた。結果は、2,289 t となった。

② 次に、1995 年度及び 1999 年度の PRTR（大気のみ）の合計排出量を推計した。これは、(社) 日本化学工業協会(2003)の合計排出量に 2001 年度の PRTR（大気のみ）と(社) 日本化学工業協会(2003)の合計排出量の比を乗じることにより求めた。結果は、1995 年度：2,776 t、1999 年度：1,327 t となった。

③ そして、インターネット上で公開されている各企業のレスポンシブルケア・レポートを調査し、過去における排出量が明記されているいくつかの事業所については、その値をそれぞれの年度における排出量とし、残りの企業については、各年度の残りの排出量を 2001 年度の PRTR（大気のみ）の排出量に応じて割り振り、各年度の事業所別排出量とした。

④ また、第 II 章などで何度か触れているとおり、2002 年度において水域へ 40 t 排出していると報告していた事業所に対するヒアリングの結果、その分は実際には大気への排出であったことが明らかとなったため、その分の排出量を大気に加える必要がある。そこで、その排出量については、③で求めたその事業所の大気への排出量増加分に比例させて各年度の排出量を求め、それを大気への排出量に加えた。

上記の方法により推定した各年度における合計排出量は、1995 年度：2,916 t、1999 年度：1,388t、2002 年度：747 t であった。この排出量を用いて、AIST-ADMER 及び METI-LIS による濃度計算を行った。

1
2 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口の推計結果を図 VI-1 - 3 に、その経年変化を
3 図 VI-4 に示す。

4
5 1999（平成 11）年度と比較して、1995（平成 7）年度の分布では、コンビナートからの排出量
6 が 2 倍程度であるため、発生源周辺の暴露濃度が高い。逆に 2002（平成 14）年度は排出量が 1999
7 （平成 11）年度の 3 分の 2 程度であるため、暴露濃度は低くなっている。排出量削減の影響は一
8 般環境においても同様に見られ、基準年である 1995（平成 7）年度に比べ 1999（平成 11）年度で
9 は暴露濃度が大幅に減少しており、 $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の濃度に暴露している人口は、2002（平成 14）
10 年度においては見られない。

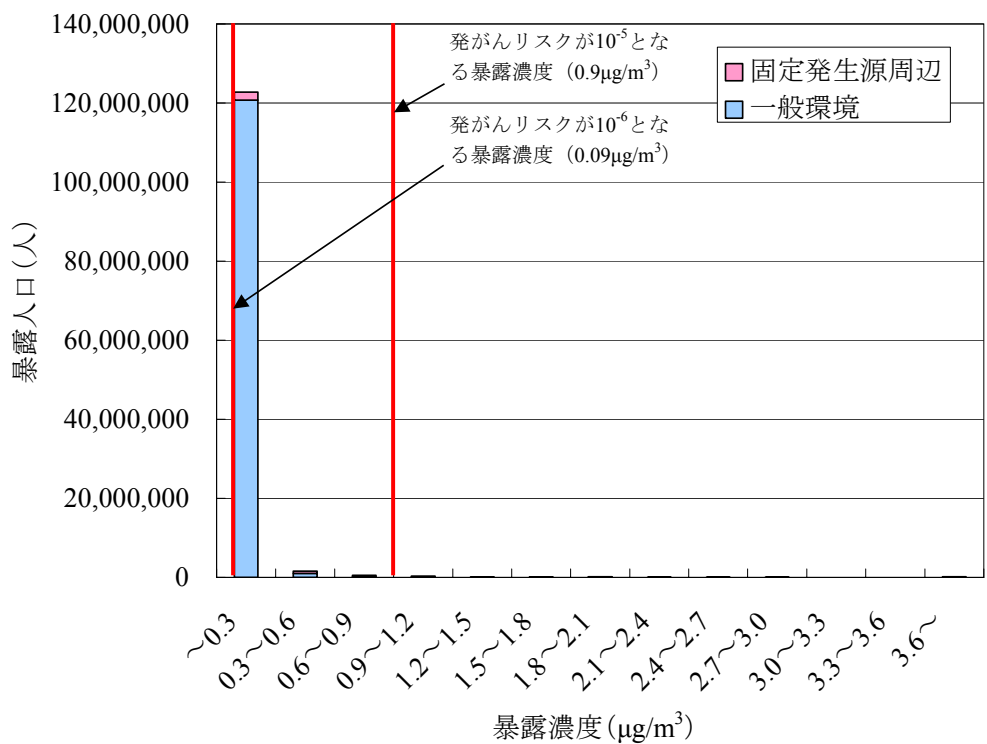


図 VI-1(1) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（1995（平成 7）年度）

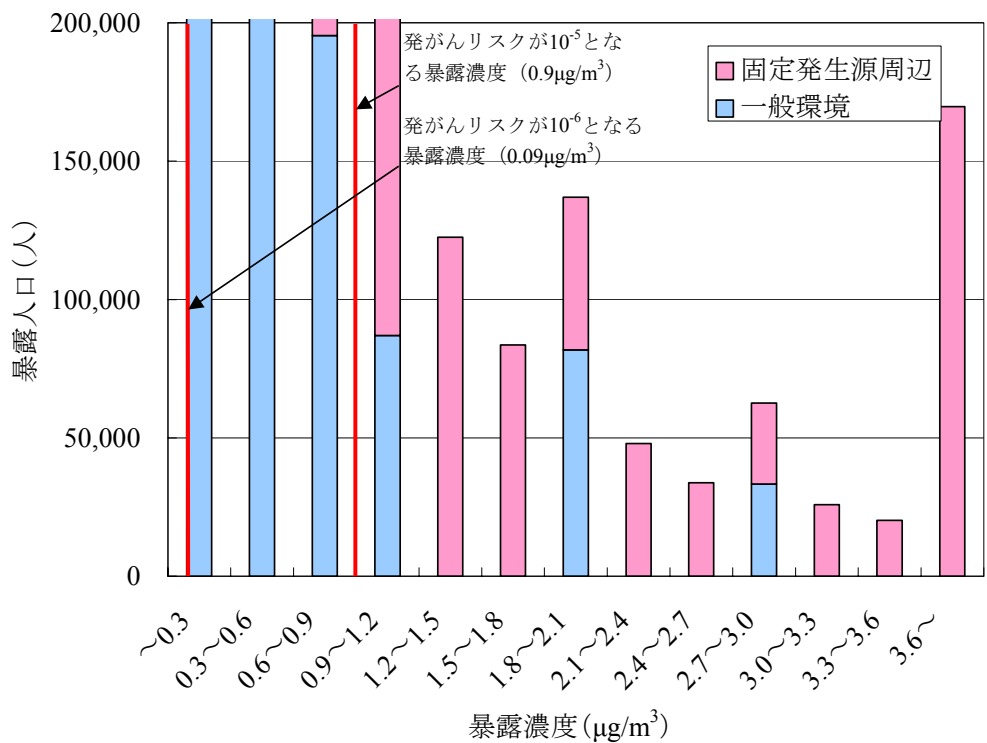


図 VI-1(2) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（拡大図）（1995（平成 7）年度）

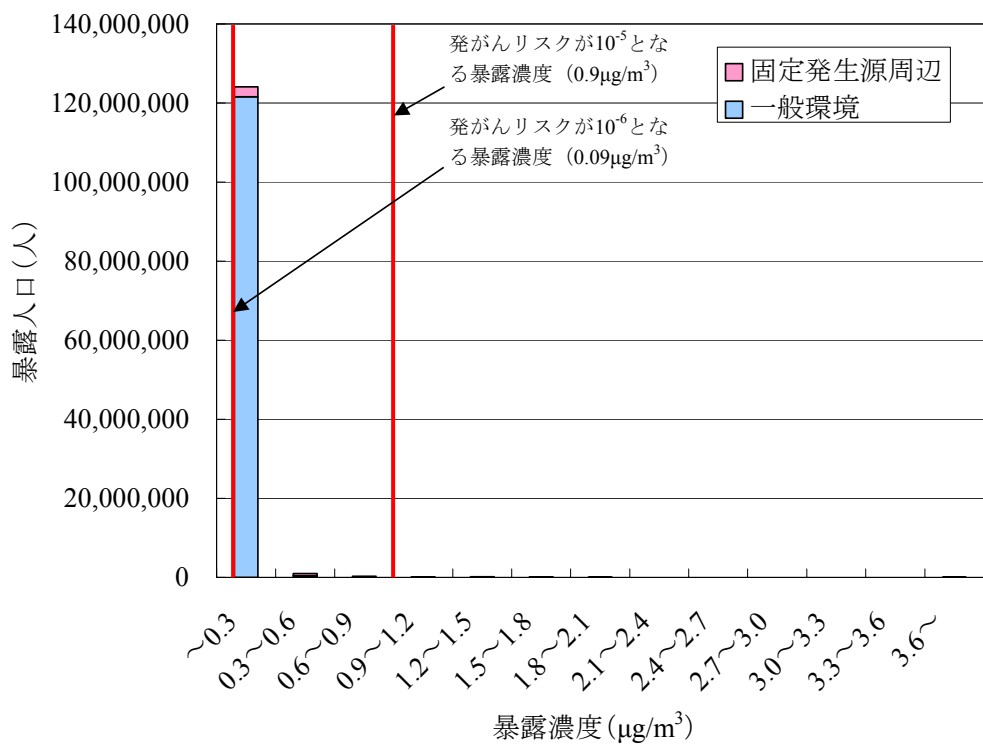


図 VI-2(1) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（1999（平成 11）年度）

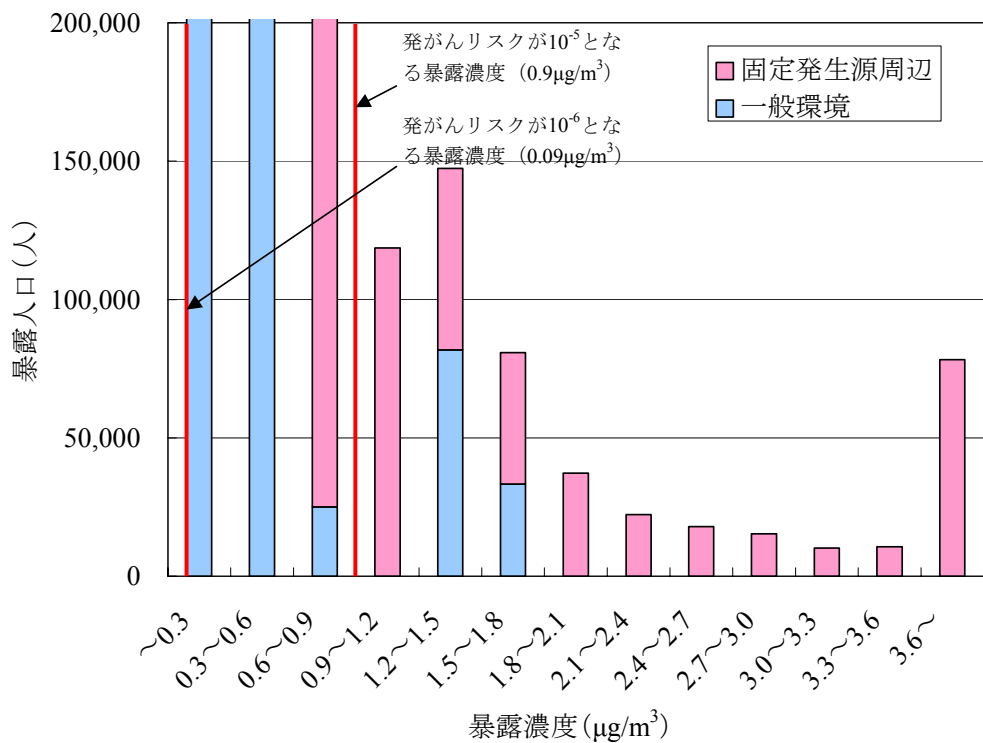


図 VI-2(2) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（拡大図）（1999（平成 11）年度）

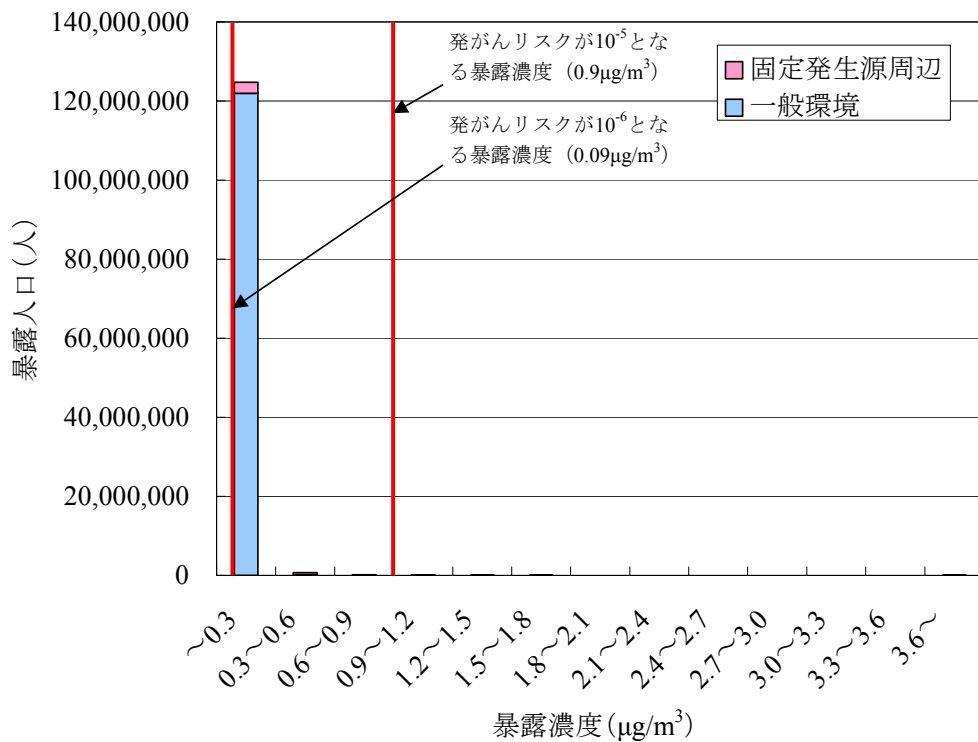


図 VI-3(1) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（2002（平成 14）年度）（再掲）

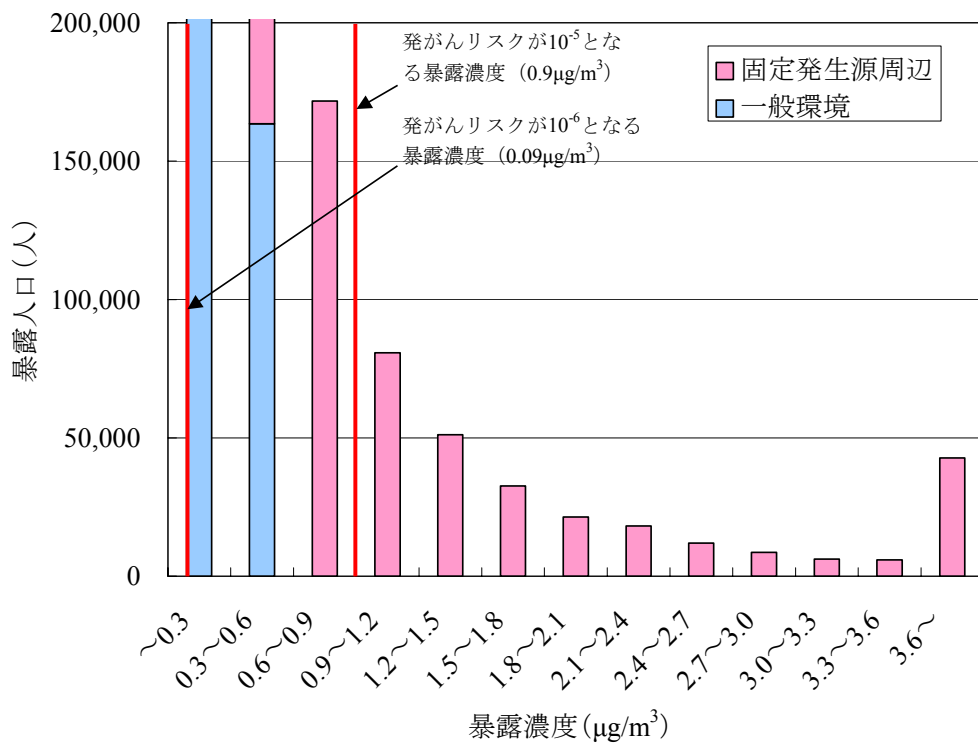


図 VI-3(2) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口（拡大図）（2002（平成 14）年度）（再掲）

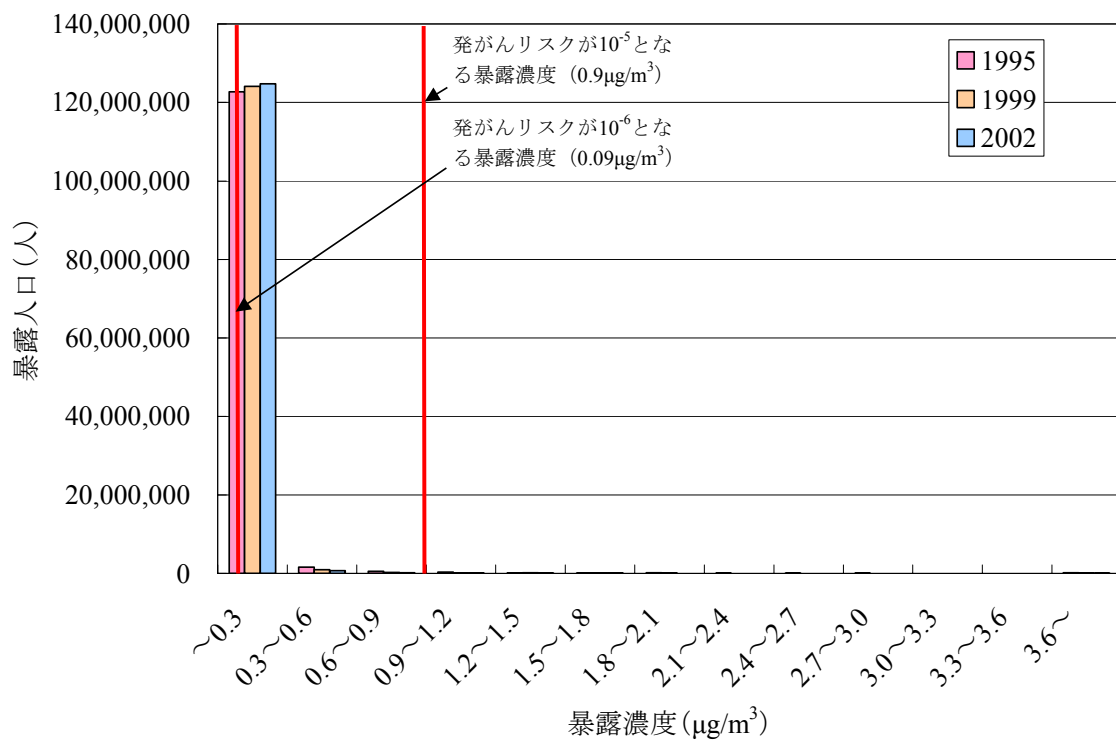


図 VI-4(1) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口経年変化

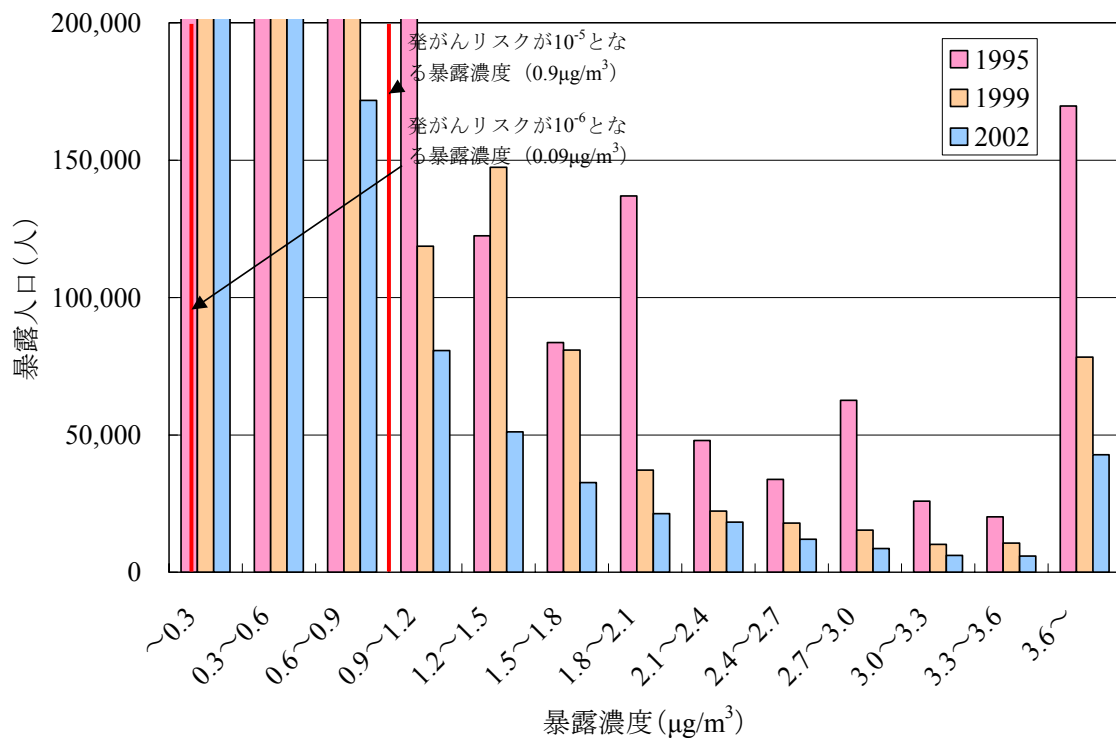


図 VI-4(2) 全国におけるアクリロニトリル暴露濃度と暴露人口経年変化 (拡大図)

4. アクリロニトリル削減対策の費用対効果

第1期自主管理計画（1995 - 1999（平成7 - 11）年度）、及び第2期自主管理計画（2000 - 2003（平成12 - 15）年度）について、費用対効果の違いを比較するために、両者のリスク削減効果と対策費用を推計した。なお、アクリロニトリルを排出している企業が全て自主管理計画に参加しているわけではないが、ここでは参加していない企業も含めて解析を行った。また、第2期自主管理計画の評価においては、前節と同様に2002（平成14）年度までの排出削減量を用いた。

推計した発がん件数を、表 VI-8 に示す。ここでは、第 V 章で示した一般環境、コンビナート周辺の区分に分けて結果を示す。第1期自主管理計画の成果として、コンビナート周辺での発がん件数が2分の1程度に削減されていることがわかる。第2期自主管理計画においても、効果は第1期ほどではないが、明らかにリスク削減に貢献している。また、削減効果はより遠くの一般環境にも及んでおり、発がん件数の削減効果はコンビナート周辺に匹敵する。

表 VI-8 アクリロニトリルによる発がん件数推計結果

年度	発がん件数（件/年）	
	コンビナート周辺	一般環境
1995	0.728	0.735
1999	0.338	0.406
2002	0.215	0.257

アクリロニトリル排出量削減対策の費用対効果を、第1期と第2期とにわけて推計した。対策のコストについては、1 t削減あたりのコストの平均を表 VI-3 に記載したものと同様であると仮定し、第1期：49 万円/t/year、第2期：51 万円/t/year とした。また、対策による削減量は、表 VI-7 に示した推計値から、第1期：1,528 t/year、第2期：642 t/year とした。これらから、対策の総費用は、第1期：75,000 万円/year、第2期：33,000 万円/year と計算した。効果は、前節で推計した年度毎の暴露濃度・人口分布から、アクリロニトリルによる発がん件数を推計し、そこから対策による発がん件数減少分を推計した。計算に際し、ここでは以下の仮定をおいた。

①固定発生源以外の発生源からの排出量は変化しない。

②人口や人口分布が変化しない。

③気象条件が変化しない。

削減対策の効果は、評価の対象地域の取り方によって異なる。一般環境に比べ高濃度となっている地域に着目し、それらの地域の暴露濃度がどれだけ下がったかということを評価するために

は、固定発生源の近傍の地域のみを対象とすれば十分である。しかしながら、閾値のない発がん性物質として評価する場合には、発生源から離れている地域でも、ほんのわずかでも暴露濃度が下がればそれに応じて発がんリスクも下がることから、表 VI-8 に示したとおり、削減効果は発生源周辺のみならず、一般環境にも及ぶ。従ってこれらの低濃度地域の削減効果までを評価に含める場合には、より広い範囲を対象地域とする必要がある。これらのことから、評価の対象地域は、①コンビナート周辺（METI-LIS による計算範囲内）に加え、それに AIST-ADMER で計算した一般環境も含めた②全範囲（コンビナート周辺＋一般環境）の 2 種類とし、推計を行った。

推計した費用対効果を、表 VI-9 に示す。削減発がん件数は、コンビナート周辺だけを考えた場合と、より遠くの影響範囲まで考えた場合とでは 2 倍近くの違いがある。全範囲で見ると、第 1 期自主管理計画の費用対効果は、発がん 1 件削減あたりおよそ 10 億円、第 2 期ではおよそ 12 億円と計算された。

表 VI-9 アクリロニトリル排出量削減対策の費用対効果計算結果

	費用（億円/year）	削減発がん件数（件/year）		発がん 1 件削減あたり費用（億円/件）	
		コンビナート周辺	全範囲	コンビナート周辺	全範囲
第 1 期（1995-1999）	7.5	0.390	0.719	19	10
第 2 期（2000-2002）	3.3	0.122	0.271	27	12

5. コンビナート毎の排出量削減効果の違い

前節では、固定発生源に対するアクリロニトリル排出量削減対策の費用対効果を全国平均で求めたが、厳密には、コンビナート毎に気象条件や立地条件などが大きく異なり、特に周辺の人口密度や住宅地からの距離が、費用対効果に大きく効いてくる。そのため、コンビナート毎に費用対効果が大きく異なることが考えられる。そこで、第 V 章で求めたコンビナート毎の暴露濃度・人口分布を用いて、コンビナート毎の費用対効果を求め、比較する。なお、ここで対象とする範囲は、前節と同じく、①各コンビナート周辺（METI-LIS 計算範囲内）、②全範囲（コンビナート周辺＋一般環境）とした。

計算に際し、ここでは以下の仮定をおいた。

①排出源の位置が変化しない。

②排出量が増加する場合、その地域全体の排出量に対する個々の発生源の排出量の割合が変化しない。つまり全発生源からの排出量が同じ割合で増加する。

③人口や人口分布が変化しない。

④気象条件が変化しない。

これらの仮定をおいた場合、コンビナート毎の年間発がん件数 1 件削減するのに必要な排出削減量は、コンビナート毎の排出量と年間発がん件数から求めることができる。また、1 t 削減あたりのコストを全コンビナートで一律 51 万円/年（第 2 期平均）とすると、コンビナート毎の年間発がん件数 1 件削減するのに必要なコストを計算できる。計算には、2002（平成 14）年度の排出量及び推計濃度から求めた年間発がん件数を用いた。

年間発がん件数の計算結果を、コンビナート周辺として METI-LIS で濃度分布を計算した範囲と、それにコンビナートからより離れた AIST-ADMER で濃度分布を計算した一般環境を加えた全範囲の、2 つの範囲に分けて表 VI-10 に示す。計算に用いた発生源は、各コンビナート内の対象となる固定発生源のみであり、それ以外の発生源は入力していない。従って、ここに示した年間発がん件数は、すべてこれらの固定発生源によるものと考えてよい。

コンビナート毎の年間発がん件数は、固定発生源からの排出量の違い（つまり暴露濃度の違い）によって異なるのは当然であるが、それに加えて周辺の人口分布の状況にも大きく影響される。コンビナート周辺の年間発がん件数を見ると、0.0056 件/year から 0.0543 件/year まで、およそ 10 倍の違いがある。一方、全範囲で見ると、0.0157 件/year から 0.682 件/year まで、4 倍程度の違いにとどまっている。また、全範囲の年間発がん件数に占めるコンビナート周辺の比率は、24 % から 89 % まで大きな違いがある。第 III 章の暴露評価において設定したコンビナート周辺地域の大きさはコンビナート毎に異なるため、これらの数値を単純に比較することはできないが、同程度

の面積を定義したコンビナート同士で比較しても違いは大きい。従って、排出削減対策の効果も大きく異なることが予想される。つまり、現状の自主管理計画では全体の排出量に対する削減目標を元に削減対策が行われており、各事業所の報告書でも「何 t 削減」という形で記載されているが、ヒト健康に対するリスクを考慮した場合には、コンビナート毎の削減効果の違いを考慮に入れて費用対効果を評価する必要があると言える。なお、暴露評価において設定したコンビナート周辺地域の大きさがコンビナート毎に異なる影響は、範囲内に含まれる人口が周辺地域の大きさによって決まるため、コンビナート周辺における年間発がん件数に対しては大きく影響するが、全範囲におけるものに対しては、METI-LIS の計算範囲（コンビナート周辺）に含まれない人口の暴露も AIST-ADMER で計算しているため、設定したコンビナート周辺地域の大きさの違いによる影響は小さい。

表 VI-10 コンビナート周辺と全範囲の年間発がん件数計算結果（2002（平成 14）年度）

	年間発がん件数（件/year）		コンビナート周辺の比率	コンビナート周辺の 5×5 km メッシュ数
	コンビナート周辺	全範囲		
市原	0.0056	0.0237	24 %	9
川崎	0.0344	0.0583	59 %	9
駿東	0.0543	0.0682	80 %	9
四日市	0.0281	0.0393	71 %	9
堺	0.0088	0.0158	56 %	4
大竹	0.0112	0.0178	63 %	6
宇部	0.0085	0.0158	54 %	9
防府	0.0208	0.0234	89 %	9
新居浜	0.0116	0.0157	74 %	6
伊予	0.0222	0.0268	83 %	9

計算した年間発がん件数 1 件削減するのに必要な排出削減量および削減コストを表 VI-11 に示す。

コンビナート毎の年間発がん件数 1 件削減するのに必要な削減コストの違いを見ると、最もコストが低いのは川崎および堺であった。これは周辺の人口密度が高く、効果を与える人口が他の地域よりも多いためであると考えられる。コンビナート周辺のみを考えた場合、駿東も川崎や堺とそれほど大きな差はない。これは、事業所の周辺に住宅地が多く存在するという駿東の立地条件によるところが大きいと考えられる。逆に周辺の人口密度が低く、ほぼ 3 方を海に囲まれている宇部は削減コストが最も高くなった。また、全範囲で考えた場合には、コンビナート周辺のみ

1 の場合と比較して、市原、川崎、堺、宇部の削減コストが大きく低下している。特に市原は4分
2 の1以下となっている。これは、市原の事業所周辺の人口密度は低い、それ以外に人口密度の
3 高い地域があり、それらに対する影響が他の地域と比較して大きいことを示している。また川崎、
4 堺については、かなり広い範囲にわたって周辺と同程度の高い人口密度となっているため、他の
5 地域と比較して範囲外に及ぼす影響が大きい。逆に防府、伊予などは大きな違いが見られないが、
6 これは範囲外の地域の人口密度が、周辺のものよりも低いことを示している。

7
8 これらのことから、計算範囲の違いによる差、つまりコンビナート周辺のみで評価を行うのか、
9 もしくは影響を与える全ての範囲で評価を行うのかということの違いは大きく、地域によっては、
10 周辺だけを見ては排出削減対策の健康リスク削減効果を大幅に過小評価してしまう場合があ
11 る。また、効率性の観点から削減対策を行う地域の優先順位をつける場合も、周辺だけで計算し
12 た場合と計算範囲を拡大した場合とで順位が変わる可能性がある。たとえば市原と大竹では、周
13 辺だけで見ると大竹の方が3倍くらい効率的であるが、範囲を広げると市原と四日市はほとんど
14 変わらなくなる。

15
16 以上のことから、コンビナート毎に削減効果が大きく異なることが示された。最もコストが低
17 い川崎、堺と最もコストが高い宇部とを比べると10倍以上の開きがあるという結果となった。第
18 V章で示したコンビナート毎の暴露濃度・人口分布の違いと併せて考えることにより、評価対象
19 をコンビナート周辺のみに限定する（ 10^{-5} を超える人口の減少のみに注目する）のか、もしくは
20 影響を与えるすべての地域とする（遠方における微小なリスク低減も考慮に入れる）のかによっ
21 て、対策の優先順位やかけるべきコストが大きく異なることが示された。

22
23 なお、ここで示した数字は、多くの仮定を含む推計の結果であることに注意する必要がある。
24 対策のコストに関しては、経済産業省による事業者に対するアンケート調査の結果を用いている。
25 アンケートで回答された数字は幅を持つものであるから、実際の個々の数値はここで用いた解析
26 用代表値とは異なるが、全体的に見ればアクリロニトリルの削減量に対するカバー率は8割以上
27 と高いため、信頼性は高いと考えられる。環境濃度に関しては、発生源としてPRTRの届出排出
28 量を用いて拡散モデルで計算した結果であるが、発生源周辺で見れば、堺市近傍を除く多くの地
29 点で実測値と計算値はだいたい一致している。過去の事業所からの排出量や、今後の削減コスト
30 については、実際には事業所毎に対策の状況が異なるため、個別に見ればここで推計を行った結
31 果と異なる事業所もあると考えられる。しかしながら全体としての数字はほぼ把握できているこ
32 とから、全体としてみれば大きな誤差ではない。

1 表 VI-11(1) 年間発がん件数 1 件削減するのに必要な排出削減量および削減コスト（コンビナート周辺のみ）

	年間発がん件数 (2002 年度) (件/year)	年間排出量 (2002 年度) (t/year)	年間発がん件数 1 件削減するのに 必要な排出削減 量 (t/year/件)	年間発がん件数 1 件削減するのに 必要な年間削減 コスト (億円/件)
市原	0.0056	23.91	4,300	22
川崎	0.0344	33.74	1,000	5
駿東	0.0543	78.00	1,400	7
四日市	0.0281	71.41	2,500	13
堺	0.0088	9.09	1,000	5
大竹	0.0112	54.23	4,800	25
宇部	0.0085	93.08	10,900	56
防府	0.0208	61.00	2,900	15
新居浜	0.0116	86.00	7,400	38
伊予	0.0222	82.00	3,700	19

3
4 表 VI-11(2) 年間発がん件数 1 件削減するのに必要な排出削減量および削減コスト（全範囲）

	年間発がん件数 (2002 年度) (件/year)	年間排出量 (2002 年度) (t/year)	年間発がん件数 1 件削減するのに 必要な排出削減 量 (t/year/件)	年間発がん件数 1 件削減するのに 必要な年間削減 コスト (億円/件)
市原	0.0237	23.91	1,000	5
川崎	0.0583	33.74	600	3
駿東	0.0682	78.00	1,100	6
四日市	0.0393	71.41	1,800	9
堺	0.0158	9.09	600	3
大竹	0.0178	54.23	3,000	16
宇部	0.0158	93.08	5,900	30
防府	0.0234	61.00	2,600	13
新居浜	0.0157	86.00	5,500	28
伊予	0.0268	82.00	3,100	16

6. まとめ

アクリロニトリルの工場からの排出量は、自主管理計画により順調に削減されていると報告されている。ここでは、その排出量削減のための費用と環境に対するリスク削減効果について分析を行った。

排出量削減対策の費用については、事業者を対象に実施されたアンケートを基に分析した。第1期から第2期にかけて、全体のコストは2分の1以下に減少しているが、1t削減あたりの年間コストは大きな違いが見られず、第1期、第2期とも50万円程度であった。個別の対策手法でみると、「系を密閉化」、「当該物質を使わない」、「反応率・回収率向上」の事例では、1t削減あたりの年間コストが第1期と比較して第2期では低下していたが、事例数が半数を占める「除去設備」はコストが増加していた。また、全ての対策で1事例あたりの削減量が減少していた。これらのことから、対策の施しやすい排出箇所への対策は第1期においてほぼ終了しており、第2期はより効果の小さい排出箇所への対策が行われたと言える。なお、事例数や削減量では除去設備による対策が最も多かった。

1995（平成7）、1999（平成11）及び2002（平成14）年度における全国のアクリロニトリル濃度分布をAIST-ADMERで、また、固定発生源周辺の濃度分布をMETI-LISでそれぞれ計算し、削減対策前後のアクリロニトリルの環境濃度を評価した。環境濃度は、一般環境、発生源周辺の両方で減少しており、排出量削減に見合った効果が得られていることがわかった。

第1期自主管理計画（1995 - 1999（平成7 - 11）年度）、及び第2期自主管理計画（2000 - 2003（平成12 - 15）年度）について、両者のリスク削減効果と対策費用を推計し、費用対効果の違いを比較した。第1期自主管理計画の成果として、コンビナート周辺での発がん件数が2分の1程度に削減されており、第2期自主管理計画においても、効果は第1期ほどではないが、明らかにリスク削減に貢献していることがわかった。また、削減効果は、わずかな濃度低下でも非常に広範囲に及ぶため、コンビナート周辺のみではなく、より遠くの一般環境にも及んでおり、発がん件数の削減効果はコンビナート周辺の狭く区切った領域内のものに匹敵した。費用対効果は、全範囲で見ると、第1期自主管理計画の費用対効果は、発がん1件削減あたりおよそ10億円、第2期ではおよそ12億円と計算され、大きな違いは無かった。

コンビナート毎の暴露濃度・人口分布を用いて、コンビナート毎の費用対効果を求め、比較した。年間発がん件数1件削減するのに必要な年間削減コストの違いを見ると、コンビナート周辺のみを考えた場合には、最も低いのは川崎および堺であり、最も高いのは宇部であった。また、より遠くの範囲（影響を与える全範囲）まで含めて考えた場合には、コンビナート周辺のみの方

1 合と比較して、市原、川崎、堺、宇部のコストが他と比較して大きく低下する。以上のことから、
2 コンビナート毎に削減効果が大きく異なることが示された。これらの違いは、コンビナート毎に
3 気象条件や立地条件、特に周辺の人口密度や住宅地からの距離が大きく異なるためであると考え
4 られる。現状の自主管理計画では全体の排出量に対する削減目標を元に削減対策が行われており、
5 各事業所の報告書でも「何 t 削減」という形で記載されているが、ヒト健康に対するリスクを考
6 慮した場合には、コンビナート毎の削減効果の違いを考慮に入れて費用対効果を評価する必要が
7 あると言える。 10^{-5} を超える人口のリスクを削減することが目標ならばコンビナート周辺のみに
8 限定して評価し、トータルの発がんリスクを削減することが目標ならば影響を与えるすべての地
9 域を対象として評価し、対策の優先順位やかけるべきコストを考える必要がある。

10

1 参考文献

2

3 経済産業省, (社) 産業環境管理協会 (2004). 有害大気汚染物質対策の経済性評価報告書.

4 http://www.safe.nite.go.jp/airpollution/pdf/h15/01_all.pdf.

5 (社) 日本化学工業協会 (2000). レスポンシブル・ケアに基づくリスク管理計画について 有害
6 大気汚染物質自主管理計画のフォローアップ結果.

7 (社) 日本化学工業協会 (2001). 有害大気汚染物質自主管理計画 自主管理計画 (第 1 期) のフ
8 ォローアップ結果と自主管理計画 (第 2 期) の内容について.

9 (社) 日本化学工業協会 (2003). 有害大気汚染物質自主管理計画 (第 2 期・平成 14 年度) フォ
10 ローアップ報告書.

11 平石次郎他 (1998). 化学物質総合安全管理のためのリスクアセスメントハンドブック. (訳編)平石
12 次郎他, 丸善(1998 年) 元著者は, Kolluru et al.(1996).

第 VII 章 まとめ

アクリロニトリルは石油化学工業から生産され、合成樹脂や合成繊維等の原料として大量に使用されており、工業的に極めて重要な物質である。国内における年間生産量はおよそ 70 万 t 程度で推移している。

アクリロニトリルの発生源は、主として生産・加工工程の固定発生源である。それ以外には、炭化水素類の不完全燃焼により、自動車などの移動発生源から排出されると考えられる。本調査の推計では、我が国におけるアクリロニトリルの全排出量は 982 t/year と推計され、そのうち固定発生源が 80 % であった。固定発生源では、アクリロニトリル生産に伴う排出は全体から見ると比較的少なく、大部分は ABS 樹脂等のアクリロニトリルを原料とした製品生産の工程からの排出である。その他の発生源は、自動車が 130 t/year、タバコ等が 67 t/year であった。これらの発生源をもとに計算した大気中濃度と実測値との比較では、一般環境においては計算値が過小評価となったが、固定発生源周辺では比較的良い一致が得られた。このことより、PRTR の届出排出量をもとにした固定発生源からの排出量については、比較的推計精度が良いと考えられる。一方、一般環境においては、計算値がモニタリング結果と比較して低かったことから、広域的な群小発生源からの排出量の推計値が過小であることが示唆されたが、後述する通り、一般環境におけるアクリロニトリル濃度は低く、濃度の過小評価は絶対値としては小さいことから、推計全体に大きな影響は与えないと考えられる。

環境省及び地方自治体による有害大気汚染物質モニタリング調査は全国 365 地点（2002（平成 14）年度）で行われた。モニタリング結果の平均値は、一般環境では $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、発生源周辺では $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、沿道では $0.12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。分布を見ると、一般環境での濃度はほぼ平均値周辺（ $0 - 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）に集中しており、濃度が高い地点はごくわずかであった。発生源周辺における濃度は、一般環境と比べて高い地点もあり、最大値は堺市浜寺局の $2.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。沿道における測定結果の平均値は一般環境の平均値より若干高いが、アクリロニトリルの測定精度が高くないことを考えると、ほとんど一般環境と同程度の値と言える。このことから、沿道においても自動車等の移動発生源の影響をほとんど受けていないことがわかる。以上のことから、アクリロニトリルの濃度が高いのは、限られた固定発生源の周辺のみであることがわかる。

大気中の広域濃度分布を、AIST-ADMER を用いて計算した。濃度分布推計結果から、最も高濃度となっているのは愛媛県伊予郡で、およそ $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、その他の高濃度となる地域もコンビナートや大規模な固定発生源周辺に限られていた。一般環境での濃度はおよそ $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度か

それ以下であった。これらのことから、一般環境に比べ大規模な固定発生源周辺の濃度は明らかに高いと言える。

10 地域（市原、川崎、駿東、四日市、堺、大竹、宇部、防府、新居浜、伊予）の固定発生源近傍の高濃度地域において、METI-LIS モデルを用いてアクリロニトリル濃度分布を推計した。ほとんどの地域において、固定発生源近傍には、一般環境の濃度を大きく上回る $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える濃度となる地域が存在した。推計値と実測値との比較では、大阪府堺市付近を除き、全体的に良い整合性が見られた。

大気以外の媒体のアクリロニトリル濃度を、主として実測値から評価した。アクリロニトリルの濃度が報告されているのは、河川等の水質および底質のみであり、検出された濃度も検出限界に近く、高濃度ではなかったことから、河川等の大気以外の媒体中のアクリロニトリル濃度は低く、後述する有害性評価の値を考慮すると大気中のアクリロニトリルと比べて極めて低いリスクレベルであることから、リスク評価の際には考慮する必要は無いと考えられた。

アクリロニトリルは動物に対して発がん性がある物質である。ヒトに対する発がん性は明らかではないが、それを否定するだけの強い証拠は現在では得られておらず、従ってヒトに対する発がん性が疑われる物質であるとの評価が一般的である。ヒトに対する非発がん性の有害影響も認められているが、本評価書で採用した非発がん影響についての閾値（吸入： $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、経口： $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）は、環境濃度や発がんユニットリスク等から算出した 10^{-5} の発がんリスクとなる濃度（吸入： $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、経口： $0.28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）と比較して十分に高いことから、本評価書では発がんリスクのみを取り上げ評価した。また暴露量の評価においては、経口暴露は吸入暴露に比較して無視できるほど小さい値であったため、ここでは吸入暴露のみを考慮してリスクを評価した。評価に採用したアクリロニトリルの吸入暴露による発がんユニットリスクは $1.1 \times 10^{-2} / (\text{mg}/\text{m}^3)$ である。

全国におけるアクリロニトリルの暴露濃度と暴露人口の関係を求めたところ、発がんリスクレベルは、全国のほとんどの人口（およそ 122,000,000 人）が 10^{-6} 未満であり、残りの人口の多くは 10^{-6} と 10^{-5} の間であり、 10^{-5} 以上の発がんリスクとなるのは固定発生源周辺のごく一部の人口（およそ 279,000 人）であった。 10^{-5} 以上の発がんリスクにさらされている人口は実際にはもっと少ない数字であると考えられる。その理由は、固定排出源近傍の住民が生涯に亘り、同一地域で居住し、絶えず同じ濃度レベルのアクリロニトリルに暴露されるわけではないことである。また、就業地は居住地とは別であり、 10^{-5} を超える濃度の地域の住民でも、昼間は多くの場合居住地よりも低い暴露濃度であると考えられることも、理由の一つである。なお、 10^{-4} を超えるリスクとなる人口は存在しない。

1
2 アクリロニトリルの高濃度地域は、固定発生源周辺に限られるが、これら大規模発生源からの
3 排出量は、(社)日本化学工業協会の報告から自主管理計画により順調に削減が進んでいると考え
4 られる。全国に関する濃度分布シミュレーションの結果、これら固定発生源周辺の濃度やリスク
5 は、自主管理計画により大幅に削減されていることがわかった。2003（平成 15）年度の PRTR 届
6 出排出量が本評価書の評価年度である 2002（平成 14）年度のものよりもさらに低い値となってい
7 ることを考慮すると、高濃度地域のリスクは更に低下していると考えられ、全国レベルでの排出
8 総量の削減という観点からは、これ以上コストをかけて削減対策を講じても削減できるリスクは
9 少なく、第 2 期自主管理計画の完了により差し当たり十分と考えられる。ただしこれは報告値を
10 もとにした数値シミュレーションの結果をもとにした考察であり、実際の濃度推移に関してはモ
11 ニタリング結果を見守っていく必要がある。また、今回の推計では十分な精度が得られなかった
12 堺市近傍の大気中濃度、および推計対象としなかった固定発生源近傍の海域中濃度については、
13 実測による評価が必要であるとする。

14
15 以上から、現状では、アクリロニトリルの濃度は大部分の地域において懸念されるリスクレベ
16 ルではなく、また、高濃度地域であるコンビナート周辺においても、自主管理計画による排出量
17 削減が濃度低減に対して効果をあげつつあると推定される。ただし、局所的に高い濃度が生じて
18 いる恐れのある個別発生源近傍については、具体的な排出条件によるシミュレーション計算や、
19 現行の年 12 回測定による平均濃度推定にとどまらない的確なモニタリングによる局所的かつ精
20 度の高い濃度推移の把握が必要であろう。また、その結果によってはさらなる削減対策も考慮の
21 対象となろう。