

有 害 性 評 価 書

Ver. 1.0

No.131

亜鉛の水溶性化合物

Zinc compounds (water-soluble)

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-1

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.2 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.3 物質名.....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 化学式.....	1
1.6 分子量.....	1
2. 一般情報.....	2
2.1 別名.....	2
2.2 純度.....	2
2.3 不純物.....	2
2.4 添加剤または安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制.....	2
3. 物理化学的性状.....	3
4. 発生源情報.....	4
4.1 製造・輸入量等.....	4
4.2 用途情報.....	7
4.3 排出源情報.....	9
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	9
4.3.2 その他の排出源.....	10
4.4 環境媒体別排出量の推定.....	11
4.5 排出シナリオ.....	12
5. 環境中運命.....	12
5.1 土壌中での動態.....	13
5.2 大気中での動態.....	13
5.3 水中での動態.....	14
5.4 環境中での変換及び分解.....	14
5.5 下水処理及び浄水処理による除去.....	14
5.6 生物濃縮性.....	15
6. 環境中の生物への影響.....	16
6.1 水生生物に対する影響.....	16

6.1.1 微生物に対する毒性.....	16
6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性.....	17
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	18
6.1.4 魚類に対する毒性.....	21
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	26
6.2 陸生生物に対する影響.....	26
6.2.1 微生物に対する毒性.....	26
6.2.2 植物に対する毒性.....	26
6.2.3 動物に対する毒性.....	26
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	27
7. ヒト健康への影響.....	28
7.1 生体内運命.....	28
7.2 疫学調査及び事例.....	36
7.3 実験動物に対する毒性.....	50
7.3.1 急性毒性.....	50
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	52
7.3.3 感作性.....	54
7.3.4 反復投与毒性.....	55
7.3.5 生殖・発生毒性.....	61
7.3.6 遺伝毒性.....	66
7.3.7 発がん性.....	69
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	71
文 献.....	74
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	99
有害性評価書外部レビュアー一覧.....	99

1. 化学物質の同定情報

亜鉛は周期律表 12 族に属する金属元素で、古代から知られていた元素の一つである。亜鉛の英名 Zinc という名称は、白い鉱床を意味するラテン語に由来するという説がある (阪上・日吉, 1994)。

亜鉛及び亜鉛化合物は、環境中では種々の形態で存在し、これらを区別することは難しい場合がある。そこで、本評価書では、必要に応じて、単体状態の亜鉛を「金属亜鉛」、化合物形態の亜鉛を「亜鉛化合物」、金属亜鉛及び亜鉛化合物について両者の区分が不明確な場合及び両者を区分しない場合には「亜鉛」とそれぞれ表記する。

亜鉛化合物は、化学物質排出把握管理促進法では「亜鉛の水溶性化合物^{注)}」(政令号番号 1-1) として指定されているが、本評価書では、製造・輸入量及び用途並びに環境中の生物への影響及びヒト健康への影響に関する情報に基づき、以下の代表的な金属亜鉛及び亜鉛化合物を採り上げる。

^{注)} 化学物質排出把握管理促進法においては、亜鉛化合物のうち、常温で 1% (質量比) 以上溶解する物質を水溶性化合物としている。

1.1 化学物質審査 規制法官報公示整 理番号	—	1-561	1-264	1-542	1-491	2-3129
1.2 化学物質排出 把握管理促進法政 令号番号	—	—	1-1			
1.3 物質名	金属亜鉛	酸化亜鉛	亜鉛の水溶性化合物			
			塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	ケルコン酸亜鉛
1.4 CAS登録番号	7440-66-6	1314-13-2	7646-85-7	7733-02-0 (無水物)、 7446-20-0 (七水和物)	7779-88-6 (無水物)、 10196-18-6 (六水和物)	4468-02-4 (無水物)、 12389-19-4 (三水和物)
1.5 化学式	Zn	ZnO	ZnCl ₂	ZnSO ₄ (無水物)、 ZnSO ₄ ·7H ₂ O (七水和物)	Zn(NO ₃) ₂ 、 Zn(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O (六水和物)	Zn(C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂ (無水物)、 Zn(C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂ ·3H ₂ O (三水和物)
1.6 分子量	65.39 (原子量)	81.39	136.29	161.45 (無水物)、 287.55 (七水和物)	189.40 (無水物)、 297.49 (六水和物)	455.73 (無水物)、 509.79 (三水和物)

2. 一般情報

項目	物質名		亜鉛の水溶性化合物			
	金属亜鉛	酸化亜鉛	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸亜鉛
2.1 別名	なし	亜鉛華、亜鉛白	クロ亜鉛	皓礬(こうばん)(七水和物)	なし	ビス(D-グルコン酸)亜鉛(無水物)
2.2 純度	99.2%以上	99.8%以上	98%以上	99%以上(無水物)	95.0%以上(六水和物)	97.0%以上(無水物と三水和物の混合物、無水物換算)
2.3 不純物	鉛、カドミウム、鉄	鉛、カドミウム、鉄	酸化亜鉛、塩化アンモニウム、硫酸塩、鉛	酸化亜鉛(無水物)	アンモニウム塩、硫酸塩、鉛(六水和物)	ブドウ糖(無水物と三水和物の混合物)
2.4 添加剤または安定剤	無添加	無添加	無添加	無添加(無水物)	無添加(六水和物)	無添加(無水物と三水和物の混合物)

(化学物質評価研究機構, 2005)

2.5 現在の我が国における法規制^{註)}

法律名	法律区分名	該当物質
化学物質排出把握管理促進法	第一種指定化学物質	亜鉛の水溶性化合物
消防法	危険物第一類酸化性固体	硝酸亜鉛
	危険物第二類可燃性固体	金属粉
	貯蔵等の届出を要する物質	塩化亜鉛、硫酸亜鉛
毒劇物取締法	劇物	無機亜鉛塩類(炭酸亜鉛は除く)
薬事法	劇薬	亜鉛の無機酸塩類(炭酸亜鉛は除く)
	日本薬局方	酸化亜鉛、硫酸亜鉛
	指定医薬品	硫酸亜鉛
労働基準法	疾病化学物質	亜鉛等の金属フォーム、塩化亜鉛
労働安全衛生法	名称等を通知すべき危険物及び有害物	塩化亜鉛、酸化亜鉛
	危険物発火性の物	金属粉
環境基本法	水生生物の保全に係る水質環境基準： 淡水域 0.03 mg Zn /L 以下、 海域 0.02 mg Zn /L 以下、 海域特別域 0.01 mg Zn /L 以下	全亜鉛
水道法	水質基準 1.0 mg Zn /L	亜鉛及びその化合物
下水道法	水質基準 2 mg Zn /L	亜鉛及びその化合物
水質汚濁防止法	一般項目：排水基準 2 mg Zn /L	亜鉛含有量
船舶安全法	水反応可燃性物質	亜鉛灰、亜鉛ドross、亜鉛残渣、亜鉛滓、亜鉛粉末(自然発火性を有しないもの)
	自然発火性物質	亜鉛粉末(自然発火性のもの)

法律名	法律区分名	該当物質
	腐食性物質	塩化亜鉛(無水物、水溶液)
	酸化性物質	硝酸亜鉛
航空法	水反応可燃性物質	亜鉛灰、亜鉛トリス、亜鉛残さ、亜鉛滓、亜鉛粉末(自然発火性を有しないもの)
	輸送禁止	亜鉛粉末(自然発火性のもの)
	腐食性物質	塩化亜鉛(無水物、水溶液)
	酸化性物質	硝酸亜鉛
港則法	水反応可燃性物質	亜鉛粉末(自然発火性を有しないもの)
	自然発火性物質	亜鉛粉末(自然発火性のもの)
	腐食性物質	塩化亜鉛(無水物、水溶液)
	酸化性物質	硝酸亜鉛
農薬取締法	登録農薬(殺菌剤)	硫酸亜鉛
食品衛生法	指定添加物	亜鉛塩類(グルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛)
	亜鉛塩類の使用基準：母乳代替食品許容使用量 6.0 mg Zn/L 以下(標準調乳濃度において)	
	グルコン酸亜鉛の保健機能食品としての摂取目安量 15 mg Zn/日以下	グルコン酸亜鉛
	器具・容器包装の規格基準：ゴムの溶出基準 15 mg Zn/L 以下(ほ乳器具以外)、 1 mg Zn/L 以下(ほ乳器具)	亜鉛
建築物衛生法	水質基準 1.0 mg Zn/L	亜鉛及びその化合物

注)：1章で採り上げた物質を調査した。

3. 物理化学的性状

物質名 項目	亜鉛の水溶性化合物					
	金属亜鉛	酸化亜鉛	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸亜鉛
外観	金属固体 ¹⁾	白色固体 ²⁾	白色固体 ¹⁾	無色固体(無水物) ²⁾ 、 (七水和物) ²⁾	白色固体(無水物) ²⁾ 、 無色固体(六水和物) ²⁾	白色固体(無水物と三水和物の混合物) ³⁾
結晶系	六方晶系 ²⁾	六方晶系 ²⁾	六方晶系 ⁴⁾	斜方晶系(無水物) ²⁾ 、 (七水和物) ²⁾	正方晶系(六水和物) ⁴⁾	データなし
融点	419.5°C ²⁾	1,974°C ²⁾	290°C ²⁾	680°C(分解)(無水物) ²⁾ 、 100°C(七水和物) ⁵⁾	36.4°C(六水和物) ⁶⁾ 、 131°Cで無水物に変化(六水和物) ⁷⁾	185°C(分解)(無水物と三水和物の混合物) ³⁾
沸点	907°C ²⁾	データなし	732°C ²⁾	280°Cで無水物に変化(七水和物) ⁸⁾	データなし	データなし

物質名 項目	金属亜鉛	酸化亜鉛	亜鉛の水溶性化合物			
			塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸 亜鉛
密度(g/cm ³)	7.14(25°C) ²⁾	5.6(25°C) ²⁾	2.907(25°C) ²⁾	3.8(25°C) (無水物) ²⁾ 、 1.97(25°C) (七水和物) ²⁾	2.065(14°C) (六水和物) ⁶⁾	約 0.9(室温) (無水物と三 水和物の混合 物) ³⁾
溶解性	水：不溶 ⁶⁾ 、 亜鉛粉末は水 と反応して水 素を発生 ⁹⁾	水：不溶 ²⁾ 、 1.6mg/L (29°C) ¹⁾	水：4,320g/kg (25°C) ⁵⁾	水：577g/kg (25°C) (無水物) ²⁾ 、 水：540g/L (20°C) (七水和物) ⁹⁾	水：1,200g/kg (25°C) (六水和物) ²⁾	水：93g/kg (20°C) (無水物と三 水和物の混合 物) ³⁾
	希酢酸：可溶 ¹⁾ 、 酸：可溶(水素を 発生) ⁶⁾ 、 アンモニア水：可溶 ⁵⁾ 、 アルカリ水溶液： 可溶(水素を 発生) ⁶⁾	希酢酸：可溶 ¹⁾ 、 酸：可溶 ⁵⁾ 、 アンモニア水： 可溶 ⁵⁾ 、 アルカリ水溶液： 可溶 ⁸⁾ 、 エタノール：不溶 ¹⁾	酸：可溶 ⁶⁾ 、 希塩酸：可溶 ⁵⁾ 、 エタノール：可溶 ²⁾ 、 アセトン：可溶 ²⁾	エタノール：不溶 (七水和物) ²⁾	エタノール：可溶 (六水和物) ²⁾	なし
純分換算比率 注)	1.000	0.803	0.480	0.405(無水物)、 0.227 (七水和物)	0.345(無水物)、 0.220 (六水和物)	0.143(無水物)、 0.128 (三水和物)
その他	モース硬度：2.5 ⁵⁾ 、 空气中で加熱 すると燃焼す る ⁴⁾		水溶液の pH は約 4 ⁵⁾ 、 潮解性 ²⁾	水溶液の pH は約 4.5 (七水和物) ⁵⁾ 、 七水和物は錯 体[Zn(H ₂ O) ₆] SO ₄ ・H ₂ O ⁸⁾		

注)：純分換算比率=(亜鉛の原子量×亜鉛化合物中の亜鉛の数)/亜鉛化合物の分子量

1)：ATSDR, 2005

6)：IPCS, 2001

2)：Lide, 2003

7)：Dean, 1999

3)：化学物質評価研究機構, 2005

8)：理化学辞典：久保ら, 1987

4)：化学便覧：日本化学会, 1993

9)：IPCS, 2004

5)：Merck, 2001

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

亜鉛及び亜鉛化合物の主たる精錬・製造プロセスを図 4-1 に示す。亜鉛の製造は、亜鉛精鉱を焙焼した後、硫酸に溶解し電解採取して亜鉛地金を得る一次精錬と、メッキ工場等から発生するドロスや滓類、亜鉛屑を溶融して再生亜鉛地金を得る二次精錬がある。

酸化亜鉛は、亜鉛地金を溶融・酸化することによって得る方法と、亜鉛鉱石から亜鉛地金を精錬する過程で電気炉ダストから直接回収する方法がある。また、硫酸亜鉛は、亜鉛電解精錬時に硫酸浸出液を結晶化することによって得られる。塩化亜鉛は、亜鉛滓等を塩酸溶液で溶解し、溶解液を濃縮することによって得られる (化学工業日報, 2005; 石油天然ガス・金属鉱物資源機構, 2005)。

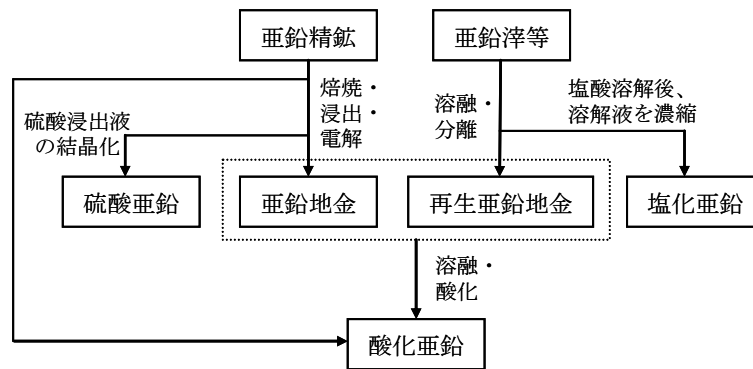


図 4-1 亜鉛及び亜鉛化合物の精錬・製造プロセス

(化学工業日報, 2005; 石油天然ガス・金属鉱物資源機構, 2005 より作成)

以下に亜鉛精鉱、亜鉛地金及び亜鉛化合物の製造・輸入量等を示す。

a. 亜鉛精鉱

亜鉛精鉱の 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造量及び輸入量を表 4-1 に示す (経済産業省, 2004; 金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)。

表 4-1 亜鉛精鉱の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	64,263	63,601	44,519	42,851	44,574
輸入量	564,467	531,030	574,826	558,624	544,330
国内供給量 ¹⁾	628,730	594,631	619,345	601,475	588,904

(製造量: 経済産業省; 2004、輸入量: 金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)

製造量、輸入量、国内供給量は亜鉛純分に換算した値

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 とした。

b. 亜鉛地金 (再生亜鉛地金を含む)

亜鉛地金 (再生亜鉛地金を含む) の 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造量、輸入量等を表 4-2 に示す (金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)。

表 4-2 亜鉛地金の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	636,131	652,232	648,255	639,868	643,562
輸入量	63,800	77,244	54,830	27,117	38,802
輸出量	75,133	44,562	83,307	88,597	60,973
国内供給量	624,798	684,914	619,778	578,388	621,391

(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)

c. 酸化亜鉛

酸化亜鉛の 2001 年度の製造・輸入量は 10,000~100,000 トン (亜鉛換算; 8,000~80,000 トン) の

範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、酸化亜鉛の 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-3 のとおりであった (日本無機薬品協会, 2004)。なお、表中の値は、酸化亜鉛の亜鉛純分換算比率を 0.80 (3.参照) として算出した。

表 4-3 酸化亜鉛の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	60,982	62,234	56,823	58,985	60,262
輸入量	13,545	15,410	9,862	13,825	14,389
輸出量	12	52	117	33	34
国内供給量	74,515	77,592	66,568	72,777	74,617

(日本無機薬品協会, 2004)

酸化亜鉛の亜鉛純分換算比率: 0.80

d. 塩化亜鉛

塩化亜鉛の 2001 年度の製造・輸入量は 10,000~100,000 トン (亜鉛換算; 4800~48,000 トン) の範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、別途調査したところ、塩化亜鉛の 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造量、輸入量等は表 4-4 に示すとおりであった (財務省, 2005; 日本無機薬品協会, 2003, 2004)。なお、表中の値は塩化亜鉛の亜鉛純分換算比率を 0.48 (3.参照) として算出した。

表 4-4 塩化亜鉛の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量	5,805	5,280	4,775	4,803	5,116
輸入量	1	<0.5	3	<0.5	10
輸出量	718	888	433	472	359
国内供給量 ¹⁾	5,088	4,392	4,345	4,331	4,767

(製造量: 日本無機薬品協会, 2003,2004、輸出入量: 財務省, 2005)

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量 とした。

塩化亜鉛の亜鉛純分換算比率: 0.48

<0.5: 0.5 トン未満

e. 硫酸亜鉛

硫酸亜鉛の 2001 年度の製造・輸入量は 100~1,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。国内で製造される硫酸亜鉛のほとんどが硫酸亜鉛七水和物 ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) であることから (SRI International, 2003)、硫酸亜鉛の亜鉛純分換算比率を 0.23 (3.参照) として亜鉛に換算すると 23~230 トンの範囲となる。

また、別途調査したところ、1999 年から 2003 年までの 5 年間の硫酸亜鉛の製造量、輸入量等は表 4-5 に示すとおりであった (SRI International, 2003; 財務省, 2005)。

表 4-5 硫酸亜鉛の製造・輸入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002
製造量	2,001	1,817	1,656	1,656
輸入量	257	225	264	320
輸出量	85	104	83	118
国内供給量 ¹⁾	2,173	1,938	1,837	1,858

(製造量; SRI International, 2003, 輸出入量; 財務省, 2005)

1) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量 とした。

硫酸亜鉛の亜鉛純分換算比率: 0.23

f. その他の亜鉛化合物

硝酸亜鉛、グルコン酸亜鉛の製造・輸入量等については、調査した範囲内では得られなかった。

以上、亜鉛精鉱、亜鉛地金、酸化亜鉛、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の製造・輸入量等については、1999年から2003年までの5年間ではほぼ一定の水準で推移している。

4.2 用途情報

亜鉛地金、酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、グルコン酸亜鉛の用途及び使用割合を以下に述べる。

a. 亜鉛地金

亜鉛地金の用途及び使用割合を表 4-6 に示す。亜鉛地金の約半分は亜鉛メッキ鋼板に使用され、その他の用途としては、亜鉛メッキ鋼板以外の亜鉛メッキ、伸銅品、亜鉛ダイカスト、無機薬品などがある (金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)。

表 4-6 亜鉛地金の用途別使用量の割合

用途	使用割合 (%)	詳細
亜鉛メッキ鋼板	51	熔融亜鉛メッキ鋼板 (鋼管、建築材、道路用、電力用) 電気亜鉛メッキ鋼板 (自動車、家電、電気機器) 塗装亜鉛メッキ鋼板 (建築材、自動車、家電)
その他のメッキ	18	
伸銅品	13	黄銅製品 (機械部品、ネジ、シャフト、継手)
亜鉛ダイカスト	10	自動車、二輪自動車、一般機械等の部品
無機薬品	4	酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、他
その他	4	亜鉛板、ほか
合計	100	

(金属鉱山会・日本鉱業協会, 2004)

b. 酸化亜鉛

酸化亜鉛は亜鉛華または亜鉛白とも呼ばれ、その用途及び使用割合を表 4-7 に示す。酸化亜鉛の主な用途は、ゴムの加硫促進助剤としての用途である。その他の用途としては、電子部品用の

フェライト、バリスター¹⁾、塗料、ガラスの添加剤、陶磁器の釉薬などがある（日本無機薬品協会、2004）。

表 4-7 酸化亜鉛の用途別使用量の割合

用途	使用割合 (%)	詳細
ゴム	61	加硫促進助剤
フェライト、バリスター	8	電子部品 (家電製品、電子機器)
塗料	3	塗膜強化剤
ガラス	3	硬質ガラスの低融剤
陶磁器	1	釉薬
その他	24	医薬、顔料、電線の被膜ゴム、電池、他
合計	100	

(日本無機薬品協会, 2004)

c. 塩化亜鉛

塩化亜鉛の用途及び使用割合を表 4-8 に示す。

塩化亜鉛は主として溶融亜鉛メッキのフラックス剤²⁾として用いられている。そのほか、マンガン乾電池の電解液に使用されているが、近年マンガン乾電池の製造量の減少に伴い、この用途への塩化亜鉛の使用量は減少傾向にある。また、医薬品、染料、農薬などの合成原料、活性炭、はんだ、塩化ビニルモノマー製造用触媒、汚水処理、金属石けんなどに使用される (SRI International, 2003; 日本無機薬品協会, 2004)。

表 4-8 塩化亜鉛の用途別使用量の割合

用途	使用割合 (%)	詳細
亜鉛メッキ	32	フラックス剤
有機合成原料	16	医薬などの脱水剤、染料、農薬などの合成用
乾電池	11	マンガン乾電池
活性炭	10	活性炭の賦活用
その他	30	はんだ、塩ビ触媒、汚水処理、金属石けん
合計	100	

(SRI International, 2003; 日本無機薬品協会, 2004)

d. 硫酸亜鉛

硫酸亜鉛の用途及び使用割合を表 4-9 に示す。1970 年代には、硫酸亜鉛の大半が、レーヨン製造時の凝固液に用いられていたが、国内のレーヨン製造量の減少に伴い、この用途における硫酸亜鉛の使用量は減少している。現在の主要な用途としては、農薬、肥料、飼料等の農業用途の他、紙加工、医薬品、試薬、メッキ、汚水処理等がある (SRI International, 2003; 化学工業日報社, 2005; 日本無機薬品協会, 2004)。

¹⁾ 温度や電圧などの外部環境の変化に対し、抵抗値が変化する非線形抵抗素子

²⁾ 酸洗浄後のメッキ素材のさびの発生を抑え、メッキ素材と溶融亜鉛の合金化反応を促進させるため、加湿したフラックス液 (塩化亜鉛アンモニウム液) に浸せきし、フラックス皮膜を形成するためのもの。

表 4-9 硫酸亜鉛の用途別使用量の割合

用途	使用割合(%)	詳細
農業用	28	農薬、肥料、飼料
レーヨン製造	9	レーヨン凝固液
紙加工	6	塗工紙
その他	57	医薬品（点眼、催吐、腐食性収れん薬）、 分析用試薬、メッキ、汚水処理
合計	100	

(SRI International, 2003; 化学工業日報社, 2005; 日本無機薬品協会, 2004)

e. その他の亜鉛化合物

硝酸亜鉛は、医薬品、媒染剤、樹脂加工触媒、金属表面処理剤に使用されている（化学工業日報社, 2005）。

グルコン酸亜鉛は、亜鉛欠乏防止のための食品添加物として母乳代替食品及び栄養機能食品（サプリメントなど）に用いられているが、その使用については食品衛生法で使用基準が定められている（2.参照）。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 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」（経済産業省、環境省, 2005a）（以下、2003 年度 PRTR データ）を整理する。亜鉛の水溶性化合物の排出量及び移動量は、亜鉛純分に換算して届出または推計することとなっており、2003 年度には亜鉛純分に換算して 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 66 トン、公共用水域へ 625 トン、土壌へ 3 kg 排出され、事業所において 1,537 トンが埋め立てられ、廃棄物として 5,337 トン、下水道に 31 トン移動している。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 17 トン、非対象業種から 23 トンの排出量が推計されている。家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2003 年度 PRTR データに基づき、亜鉛の水溶性化合物の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-10 に示す（経済産業省、環境省, 2005a, b）。

届出対象業種からの亜鉛の水溶性化合物の公共用水域への排出のうち、下水道業からの排出が 7 割以上を占める。これは下水処理施設で処理後、公共用水域へ排出される亜鉛の量である。また、全体的に環境中への排出量より、廃棄物としての移動量のほうが多い。

なお、排出量及び移動量は亜鉛の水溶性化合物について算出し、届け出ることになっているが、「亜鉛及びその化合物」について測定項目を定める下水道法や水質汚濁防止法に基づく分析結果を使用して排出量及び移動量を算出する場合があります、その場合には水溶性亜鉛化合物以外の亜鉛が排出量及び移動量に含まれている可能性がある。

表 4-10 亜鉛の水溶性化合物の届出対象業種別の排出量及び移動量
(2003 年度実績) (トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 ³⁾ (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ^{2),3)}	割合 ³⁾ (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
下水道業	<0.5	454	0	20	3	0	454	64
化学工業	3	50	0	1,751	10	6	59	8
金属製品製造業	29	22	<0.5	2,375	4	2	53	8
非鉄金属製造業	16	26	0	428	1	<0.5	42	6
パルプ・紙・紙 加工品製造業	0	20	0	48	<0.5	<0.5	20	3
電気機械器具 製造業	16	1	0	42	1	<0.5	18	3
鉄鋼業	1	13	0	178	<0.5	<0.5	15	2
石油製品・石炭 製品製造業	0	10	0	2	0	2	13	2
輸送用機械器具 製造業	<0.5	8	0	334	6	1	9	1
その他 ¹⁾	<0.5	21	<0.5	159	7	4	25	3
合計 ²⁾	66	625	<0.5	5,337	31	17	707	100

(経済産業省、環境省、2005a,b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

3) 埋立による排出量は含んでいない。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

亜鉛の水溶性化合物のうち、非対象業種の事業者から、果樹園における農薬(硫酸亜鉛、他)の使用により1年間に23トンの排出があると推計されている(経済産業省、環境省、2005b)。また、家庭及び移動体からの排出について、亜鉛の水溶性化合物は推計対象となっていない(経済産業省、環境省、2005b)。

4.3.2 その他の排出源

環境中に排出される亜鉛は、水溶性化合物以外に種々の化学形態で存在するが、区別が困難なため、ここでは亜鉛一般について2003年度PRTRデータで推計対象としている以外の排出源について記述する。

亜鉛の排出源として自然発生源及び人為発生源がある。

a. 自然発生源

亜鉛は地殻中に遍在する元素で、土壌や岩石には10~100 mg Zn/kg程度含まれ、土壌粒子の巻

き上げ、火山活動、森林火災、生物活動や海塩粒子の巻き上げ等によって、全世界で約 45,000 トン/年の亜鉛が大気中へ排出されると報告されている。

土壌粒子や河川、湖沼等の底質中に存在する亜鉛は、風化・浸食作用により環境水中に溶出する。このような浸食作用による亜鉛の溶出は、全世界で 915,000 トン/年と報告と推定されている。また、中央海嶺の熱水活動により、681,000 トン/年の亜鉛が海水中へ噴出すると報告されている (IPCS, 2001)。

b. 人為発生源

亜鉛の人為発生源として以下のような報告がある (IPCS, 2001; Merian et al., 2004)。

亜鉛は石油及び石炭にそれぞれ平均 0.25 mg Zn/kg、50 mg Zn/kg 含まれる。石油及び石炭の燃焼に伴い、1983 年には全世界でそれぞれ 2,570~19,630 トン/年、532~3,786 トン/年の亜鉛が大気中へ排出されたと推定されている。ごみ焼却炉からは、2,950~3,786 トン/年の亜鉛が大気中へ排出されたと推定されている。自動車等のタイヤには、酸化亜鉛が加硫促進助剤として使用されており、タイヤの摩耗に伴い、亜鉛が大気中へ排出される。

このように大気中へ排出された亜鉛は、主として酸化物の形態の粒子として存在するが、粒子の粒径は発生源によって異なり、ごみ焼却炉で発生するものは粒径が小さく、タイヤの摩耗によるものは粒径が大きい。全体で見ると、52~70%の粒子が直径 5 μ m 未満である。

亜鉛 (メッキ) 製品は、大気中の二酸化硫黄、窒素酸化物、塩化物によって表面が腐食し、水溶性化合物を生じ、雨水の作用などにより徐々に水域等へ移行する。特に二酸化硫黄濃度と亜鉛の腐食率については相関関係があることが報告されている。欧州における亜鉛製品の腐食率の調査によると、農村部では 1 年間に 8 g Zn/m²/年、都市部では 8~16 g Zn/m²/年、工業地域では 16~28 g Zn/m²/年である。また、船のプロペラ等に電蝕防止用に取りつけられた亜鉛板 (アノード) から、海水中へ亜鉛が溶け出す。

硫酸亜鉛等の亜鉛化合物は、肥料や飼料の添加物として用いられており (4.2 参照)、土壌に直接または家畜の排泄物等を介して土壌に排出される可能性がある。

また、亜鉛は生活排水等によっても環境水中に排出される。これらは、飲料水や食物に含まれる亜鉛が起源となっていると考えられる。また、亜鉛メッキした水道管や化粧品、医薬品等からの排出がある。

c. 食物、飲料水

亜鉛はヒトにとって必須元素であり、ほとんどの食物中に含まれている。肉類 (牛肉、豚肉、鶏肉等) は野菜、果物より亜鉛を多く含む。肉類及び魚類中の平均亜鉛濃度が 24.5 mg Zn/kg であるのに対し、穀類及びその製品では 8 mg Zn/kg、芋類では 6 mg Zn/kg である (ATSDR, 2005)。

飲料水中にも数十 μ g Zn/L~数百 μ g Zn/L の亜鉛が含まれる (IPCS, 2001)。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源における亜鉛の水溶性化合物のうち、亜鉛純分に換算した環境媒体別排出量を表 4-11 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、

届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。また、非対象業種からの排出量については、農薬の使用による排出であることから、すべて土壌への排出と仮定した。

4.3.2 で述べた 2003 年度 PRTR データの対象としている以外の排出源については、定量的なデータが不足していることなどから、ここでは考慮しなかった。

以上のことから、亜鉛の水溶性化合物由来の亜鉛は、1 年間に全国で、大気へ 68 トン、公共用水域へ 639 トン、土壌へ 24 トン排出されると推定した。

表 4-11 亜鉛の水溶性化合物の環境媒体別排出量 (2003 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出	66	625	<0.5
対象業種届出外 ¹⁾	2	14	<0.5
非対象業種 ²⁾			
農薬	0	0	23
合計	68	639	24

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し推定した。

2) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

環境媒体別排出量は亜鉛純分に換算した値である。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

埋立による排出量は含んでいない。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 625 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 428 トンであった (経済産業省, 2005)。届出以外の公共用水域への排出についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は 432 トンとなる。

4.5 排出シナリオ

亜鉛の水溶性化合物の発生源には、自然発生源と人為発生源がある。

地殻中の亜鉛は、土壌粒子の巻き上げ、火山活動、森林火災、生物活動などにより大気中へ排出され、最終的には水域や土壌に移行し、遍在して分布する。

亜鉛の水溶性化合物の人為発生源からの水域への排出経路は、化学工業、非鉄金属製造業、金属製品製造業などの各種工業からの排水、下水道処理施設から公共用水域への排出と考えられる。亜鉛メッキ製品などが大気中の硫黄酸化物によって腐食された結果、亜鉛の水溶性化合物が溶出し公共用水域へ流出する。また大気への排出経路は、金属製品製造業や非鉄金属製造業からの排出、化石燃料の燃焼、ゴムタイヤの摩耗などであり、主として酸化物として排出されると考えられる。

5. 環境中運命

亜鉛は、自然界に存在する元素で、クラーク数 (地下 16 km までの岩石圏に水圏と気圏を加えた範囲における元素の存在度) は約 0.004%、全元素中 31 番目である (Clarke, 1924)。亜鉛は、5 つの安定な同位元素 ⁶⁴Zn、⁶⁶Zn、⁶⁷Zn、⁶⁸Zn、⁷⁰Zn の混合物で、通常 Zn (II) の酸化状態を示す。

亜鉛は、玄武岩などの火成岩及び頁岩などの堆積岩中に存在し、地殻の含有量は平均 70 mg Zn/kg である (山根, 1986)。

自然界及び人為発生源から亜鉛は環境中に発生するが、環境中への放出量は人為発生源からのほうが多いとの報告がある (ATSDR, 2005)。

5.1 土壌中での動態

土壌中の亜鉛は、主にせん亜鉛鉱、ウルツ鉱などの硫化亜鉛鉱物から発生し、土壌の亜鉛含有量は、亜鉛含有鉱物に富んだ地域ほど高濃度である (GSC, 1995)。日本の未耕地土壌では、亜鉛濃度は 10~300 mg Zn/kg、平均 80 mg Zn/kg である。また、亜鉛の石炭及び泥炭における濃度は、植物による亜鉛蓄積の結果、地殻における濃度のそれぞれ 10 倍、4.2 倍であったとの報告がある (山根, 1977)。

土壌中の亜鉛は、次の 5 つの存在形態がある。(1) 土壌溶液 (土壌中の水分) 中に溶解、(2) 土壌粒子に吸着、(3) 有機配位子 (フミン酸、フルボ酸等) と錯体を形成、(4) 粘土鉱物、金属酸化物、金属水酸化物に吸着、(5) 主要な鉱物中に存在する (Brummer, 1986)。

亜鉛は、土壌中で沈殿 / 溶解、吸着 / 脱着、錯体生成 / 解離を含む反応を受けるが、これらの反応は、pH、土壌の酸化還元電位、土壌溶液中での亜鉛イオンと他のイオンの濃度、有機錯体を生成する配位子の濃度等によって変化する (Kiekens, 1995)。pH の減少は、土壌溶液中の亜鉛の割合を増加させる。一方、pH が 6.5 以上の条件下では、亜鉛と有機物配位子との錯体生成が優勢になる。土壌溶液中の亜鉛の 60~75% がフルボ酸との錯体を生成し、亜鉛のフルボ酸錯体は、水溶性のため土壌中で容易に移動する (Geering and Hodgson, 1969)。さらに、亜鉛は塩化物、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩を生成し、塩基性の条件下では、リン酸塩、炭酸塩の生成で、亜鉛が土壌中に保持される (Brummer, 1986; Kiekens, 1995; Misra and Tiwari, 1966)。粘土質または有機物の多い土壌は、有機物が少ない砂質土壌よりも亜鉛を吸着しやすい (Pedroli et al., 1990)。また、嫌気的条件下では不溶性の亜鉛硫化物が優勢であるため、亜鉛の移動度は低いとの報告がある (Kalbasi et al., 1978; Perwak et al., 1980)。

5.2 大気中での動態

亜鉛は、自然発生源 (火山爆発、森林火災、海水の蒸発等) 及び、人為発生源 (自動車のタイヤの磨耗、真鍮の生産、化石燃料の燃焼等) から大気中に放出される (Nriagu, 1989; U.S. EPA, 1980)。

一般に、都市及び工業地域の大気中の亜鉛濃度は農村地域より高く (Henkin, 1979)、亜鉛は大気中では主に酸化亜鉛粒子として存在し (Nriagu and Davidson, 1980)、粒子の大きさは排出源に依存している (Sohn et al., 1989)。自動車のタイヤの接地面ゴムには、加硫促進助剤として約 1 重量% の酸化亜鉛が含まれ、走行距離 1 km に対し亜鉛約 5 mg が大気中に放出され、その平均粒子径は、約 10~20 μ m であるとの報告がある (Terry et al., 2004)。

大気中の亜鉛粒子は、湿性沈着 (雨などによる降下) と乾性沈着 (重力による降下) によって土壌と水域に移行する。また、粒子径が小さく、密度の低い粒子は、発生源から遠い地域まで輸送されるが (Pacyna et al., 1989)、亜鉛粒子の 60~90% は、湿性沈着で大気中から除去されるとの報告がある (Galloway, 1982; Pattenden et al., 1982)。大気中の亜鉛粒子の滞留時間は、不明であるが、亜鉛が大気中を長距離移動する事実から少なくとも数日であるとの報告がある (ATSDR, 2005)。

アリゾナの採鉛、製錬場近傍における、大気中亜鉛粒子の調査では、硫化亜鉛、リン化亜鉛、塩化亜鉛、金属亜鉛等が検出された (Anderson et al., 1988)。さらに、大気中で硫化亜鉛は酸化され、水溶性の高い硫酸亜鉛に変化するとの報告がある (Aten et al., 1983)。

5.3 水中での動態

亜鉛は、主に亜鉛を含む地殻の風化や土壌粒子の浸食などによって水圏に入り (NAS, 1977)、河川中の亜鉛濃度は流域の亜鉛含有量に依存するとの報告がある (Van Assche et al., 1996)。

環境水中では、亜鉛は、主に水和物 $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ の形態で存在するが (Merck, 2001)、有機物 (フミン酸、フルボ酸等) や無機物との錯体、無機化合物も存在する。亜鉛のフミン酸錯体は、pH 5.5 では約 50% が解離している。さらに、pH の低下で解離し、水中の亜鉛イオンの濃度は、沈殿物からの亜鉛の解離、溶解により増加するとの報告がある (Guy and Chakrabarti, 1976)。

さらに、亜鉛は、水中で水酸化鉄、硫化物、シリカ、アルミナ、粘土鉱物 (カオリナイト、モンモリロナイト等) に吸着する。粘土鉱物に対する吸着は、pH 3.5~6.5 で増加し (Farrah and Pickering, 1976)、その他の吸着は pH が 7 以上において増加する。河口域では、塩分濃度が増加するため、アルカリ金属イオン及びアルカリ土類金属イオンが、吸着された亜鉛イオンと置換し、亜鉛の脱着が起こるとの報告がある (Helz et al., 1975; U.S. EPA, 1979)。

5.4 環境中での変換及び分解

金属亜鉛は、湿った空気中では、室温で酸化され、二酸化炭素によって、塩基性炭酸亜鉛 $\text{ZnCO}_3 \cdot 3\text{Zn}(\text{OH})_2$ を形成する。この炭酸塩は淡灰色薄膜を形成し、金属亜鉛がそれ以上腐食するのを防止する (山根, 1986)。

亜鉛は、両性元素であるため、金属亜鉛、酸化亜鉛は、酸性及び塩基性水溶液に溶解する。pH が 9 未満ではアコ錯体である水和物 $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ を形成し、pH が 10.5 以上では、ヒドロキシ錯体の亜鉛酸陰イオン $[\text{Zn}(\text{OH})_3]^-$ 、 $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ 、 $[\text{Zn}(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$ 等を形成して溶解するが、pH が 9 以上、10.5 未満では、水酸化亜鉛 $\text{Zn}(\text{OH})_2$ として沈殿する (Merck, 2001)。

亜鉛の生物的メチル化は確認されていない。この原因はメチル亜鉛化合物が水と酸素に対して不安定であるため、環境中ではメチル亜鉛化合物が検出され難いためである。しかし、嫌気的条件下で生成したメチル亜鉛化合物は、キレート化によって安定化された場合、低濃度で検出される可能性があるとの報告がある (Thayer, 2002)。

菌類や細菌は、土壌中で硫化亜鉛を酸化し、水溶性の硫酸亜鉛に変換するとの報告がある (Ilyaletdinov et al., 1977)。

植物体内に存在する亜鉛の化学形態は、まだ十分には判明していないが、葉にある可溶性形態の亜鉛は低分子化合物である (Kosicyn and Igosina, 1964)。一方、ミトコンドリアと葉緑体では、大部分の亜鉛は、タンパク質と結合した高分子化合物であるとの報告がある (Kosicyn and Igosina, 1970)。

5.5 下水処理及び浄水処理による除去

東京都に 20 か所ある下水処理場の下水処理の状況に関する東京都下水道局の報告があり、亜鉛については、2001~2004 年度における流入水及び処理水の濃度は、共に 0.1 未満~0.2 mg Zn /L (24

時間平均値)であった(東京都下水道局, 2005)。

下水の処理工程で、亜鉛は沈降し下水汚泥に取り込まれ、汚泥中の亜鉛含有量が増加するとの報告がある(Chaney et al., 1984)。

2004年4月～2005年3月までの東京都の代表的な河川である多摩川、荒川、江戸川から取水している小作浄水場(羽村市)、三園浄水場(板橋区)、金町浄水場(葛飾区)における亜鉛及びその化合物濃度は、3つの浄水場の入口、出口で共に定量限界値(5 μ g Zn/L)未満であった(東京都下水道局, 2005)。

上水道の場合、亜鉛は、通常の浄水方法(凝集沈殿ろ過)やイオン交換による除去性があり、膜ろ過により除去できるとの報告がある(日本環境管理学会, 2004)。

亜鉛めっき工場の排水中の亜鉛を水酸化物として回収する場合、中和剤として水酸化ナトリウムを用いた場合、pH約9.5～10.5の範囲で、回収率はほぼ100%であったとの報告がある(大塚ら, 2000)。

5.6 生物濃縮性

化学物質審査規制法に基づくコイを用いた濃縮性試験が、次の5種類の亜鉛化合物について報告されている。

酸化亜鉛は、8週間の濃縮性試験で、水中濃度が2.5 mg Zn/L、0.25 mg Zn/Lにおける亜鉛としての濃縮倍率は、それぞれ19～110、172未満～217であり、高濃縮性ではないと判定されている(通商産業省, 1995)。

硫化亜鉛は、8週間の濃縮性試験で、水中濃度が3.0 mg Zn/L、0.30 mg Zn/Lにおける亜鉛としての濃縮倍率は、それぞれ17～61、95未満～217であり、高濃縮性ではないと判定されている(通商産業省, 1996)。

塩化亜鉛は、10週間の濃縮性試験で、水中濃度が1 mg Zn/L、0.5 mg Zn/L、0.2 mg Zn/L、0.05 mg Zn/Lにおける亜鉛としての濃縮倍率は、それぞれ58～116、103～178、72～149、(230)～457であり、濃縮性がないまたは低いと判定されている(通商産業省, 1982)。

硫酸亜鉛は、8週間の濃縮性試験で、水中濃度が1.0 mg Zn/L、0.1 mg Zn/Lにおける亜鉛としての濃縮倍率は、それぞれ59～112、94～242であり、濃縮性がないまたは低いと判定されている(通商産業省, 1981)。

硝酸亜鉛六水和物は、8週間の濃縮性試験で、水中濃度が10 mg Zn/L、1.0 mg Zn/Lにおける亜鉛としての濃縮倍率は、それぞれ19未満～60、210未満であり、高濃縮性ではないと判定されている(通商産業省, 1996)。

水生生物に対する定常状態の亜鉛の生物濃縮係数(BCF)は、藻類のヒバマタでは水中濃度が5.2～11.9 μ g Zn/Lのとき1,027～10,768、貝類のシジミでは水中濃度が218～835 μ g Zn/Lのとき71.6～126.2、魚類のグッピーでは水中濃度が173～607 μ g Zn/Lのとき466.3～492.8との報告がある(U.S. EPA, 1987)。一方、米国ルイジアナ州カルカス川とカルカス湖での水生生物の亜鉛の濃度は、着生藻類では264 μ g Zn/g(乾燥重量)、動物プランクトンでは330 μ g Zn/g(乾燥重量)、ホワイトシュリンプとブラウンシュリンプでは50 μ g Zn/g(乾燥重量)、Atlantic croakers(ニベ科の一種)などの魚類では29 μ g Zn/g(乾燥重量)であり、亜鉛は、食物連鎖を通して順次高濃度になるBiomagnificationが認められないとの報告がある(Ramelow et al., 1989)。

カキ中には非常に高濃度 (100~2,000 ppm) の亜鉛が含まれている。カキは、周辺の海水濃度よりも 100,000 倍以上に亜鉛を濃縮する。この濃縮係数と海水中亜鉛濃度との間には逆相関関係があるので、カキは調節機能を有するものと考えられ、亜鉛の吸着メカニズムを推定させる (Chipman et al., 1958; Wolfe, 1970)。しかし、カキは低濃度亜鉛水に移すと速やかに亜鉛を失い、約 1,000 ppm から約 100 ppm に至る直線的減少が 4 か月の観察から得られたとの報告がある (Ikuta, 1968)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

本評価書は化学物質排出把握管理促進法において指定されている「亜鉛の水溶性化合物」を対象として作成されることが原則であるが、亜鉛化合物の環境中の生物への影響に関しては金属亜鉛、酸化亜鉛等の物質についても有用な情報があるため、本章ではそれらの物質もあわせて評価することとし、表のタイトル等についても「亜鉛及びその化合物」と記載した。

水生生物に対する毒性試験は、1 章の同定情報にある亜鉛粉末、酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛の他リン酸亜鉛、酢酸亜鉛について調査した。いずれも亜鉛及び亜鉛化合物を使用しており、これらは水中で解離するため、水中濃度はすべて亜鉛としての値であり、単位を mg Zn/L で表示する。

6.1.1 微生物に対する毒性

亜鉛及びその化合物の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

塩化亜鉛及び硫酸亜鉛について、原生動物に対する毒性が報告されている。最小の値は繊毛虫類 (*Trochilia minuta*) の 24 時間 LC₅₀ の 0.200 mg Zn/L であった (Madoni et al., 1996)。

表 6-1 亜鉛及びその化合物の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L) ¹⁾	文献
塩化亜鉛 ZnCl₂				
原生動物 <i>Aspidisca lynceus</i> (繊毛虫類)	20	24 時間 LC ₅₀	50.0 (m)	Madoni et al., 1996 (16363)
<i>Euplotes</i> sp. (繊毛虫類)	20	24 時間 LC ₅₀	2.39 (m)	
<i>Chilodonella uncinata</i> (繊毛虫類)	20	24 時間 LC ₅₀	<0.170 (m)	
<i>Trochilia minuta</i> (繊毛虫類)	20	24 時間 LC ₅₀	0.200 (m)	
硫酸亜鉛 ZnSO₄				
原生動物 <i>Chilomonas paramecium</i> (鞭毛虫類)	20	44-48 時間 EC ₅₀	増殖阻害 16.0 (m)	Honig et al., 1980 (5253)

(m): 測定濃度

1) 化合物濃度から換算した値

6.1.2 藻類及び水生植物に対する毒性

亜鉛及びその化合物の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

亜鉛粉末を用いた試験では、緑藻のセテナストラムに対する試験報告があり、生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ は 0.15 mg Zn/L、72 時間 NOEC は 0.05 mg Zn/L であった報告があるが (Van Woensel, 1994)、原著が入手できないため、信頼性を確認できない。

酸化亜鉛を用いた試験では、緑藻のセテナストラムに対する試験報告があり、生長阻害を指標とした 72 時間 EC₅₀ は 0.17 mg Zn/L、72 時間 NOEC は 0.03 mg Zn/L であった (Van Ginneken, 1994)。

塩化亜鉛を用いた試験については、淡水種では緑藻のセテナストラム及びセネデスムスの試験報告があり、生長阻害を指標としたセネデスムスに対する 6~8 日間 EC₅₀ は 0.090 mg Zn/L (Stokes, 1981)、生長阻害を指標としたセテナストラムに対する 7 日間 NOEC は 0.030 mg Zn/L であった (Bartlett et al., 1974)。海産種では珪藻のニッチアの試験報告があり、生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ は 0.065 mg Zn/L であった (Stauber and Florence, 1990)。

硫酸亜鉛を用いた試験では、淡水種ではクロレラ、イボウキクサ、ウキクサ及びコカナダモの試験報告があり、生長阻害を指標としたクロレラに対する 96 時間 EC₅₀ は 2.40 mg Zn/L (Rachlin and Farran, 1974)、生長速度及び致死を指標としたイボウキクサ、ウキクサ及びコカナダモに対する 70~73 日間 NOEC は 0.654 mg Zn/L であった (Van der Werff and Pruyt, 1982)。海産種についてはニッチア、アステリオネラ及び石灰藻についての報告があり、珪藻のアステリオネラに対する 72 時間 EC₅₀ は 0.058 mg Zn/L であった (Fisher and Jones, 1981)。

以上から、調査した亜鉛及びその化合物の藻類生長阻害の急性毒性値 (72~96 時間 EC₅₀) は、0.058~2.40 mg Zn/L の範囲であり、このうち信頼性のある最小値は塩化亜鉛を用いた試験で、珪藻のニッチアの生長阻害を指標とした 96 時間 EC₅₀ の 0.065 mg Zn/L であった (Stauber and Florence, 1990)。NOEC については、信頼性の確認できたデータは得られなかった。

表 6-2 亜鉛及びその化合物の藻類及び水生植物に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg Zn/L)	文献
淡水 亜鉛 (粉末)						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	25	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害	0.15 0.05 (m)	Van Woensel, 1994
淡水 酸化亜鉛 ZnO						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	止水	25	72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC	生長阻害	0.17 0.03 (m)	Van Ginneken, 1994
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	U.S.EPA 止水	24±2	7 日間 EC ₁₀₀ 7 日間 NOEC	生長阻害 バイオマス	0.120 0.030 (n)	Bartlett et al., 1974
	U.S.EPA 止水	ND	14 日間 EC ₉₅	生長阻害 バイオマス	0.0404 (n)	Greene et al., 1975

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg Zn/L)	文献
<i>Scenedesmus acuminatus</i> (緑藻、セネデスマス)	止水	22	6-8 日間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	0.090 (m)	Stokes, 1981
海水 塩化亜鉛 ZnCl₂						
<i>Nitzschia closteium</i> (珪藻、ニッチア ササハケイウ科)	止水	21	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.065 (n)	Stauber & Florence, 1990
淡水 硫酸亜鉛 ZnSO₄						
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	15.5± 0.5	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 バイオマス	2.40 (n)	Rachlin & Farran, 1974
<i>Lemna gibba</i> (単子葉植物、体ウキサ)	半止水	21±1	70 日間 NOEC	生長阻害 生長速度、致死	0.654 (n)	Van der Werff & Pruyt, 1982
<i>Spirodela polyrhiza</i> (単子葉植物、ウキサ)	半止水	21±1	70 日間 NOEC	生長阻害 生長速度、致死	0.654 (n)	
<i>Elodea nuttallii</i> (単子葉植物、コナガモ、トチカガミ科)	半止水	21±1	73 日間 NOEC	生長阻害 生長速度、致死	0.654 (n)	
海水 硫酸亜鉛 ZnSO₄						
<i>Nitzschia closteium</i> (珪藻、ニッチア ササハケイウ科)	止水	15.5	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 (キレート剤入り)	0.271 0.360 (n)	Rosko & Rachiin, 1975
<i>Asterionella japonica</i> (珪藻、アステリオネラ)	止水	23	72 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.058 (n)	Fisher & Jones, 1981
<i>Cricosphaera carterae</i> (ハブト藻、石灰藻の一種)	止水	17	96 時間 EC ₅₀	生長阻害 生長速度 (キレート剤入り)	0.0767 (n)	Stillwell, 1977

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

亜鉛及びその化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

酸化亜鉛を用いた急性毒性については、甲殻類のオオミジンコを用いた試験報告があり、48 時間 LC₅₀ は 0.098 mg Zn/L であった (Gale et al., 1992)。

塩化亜鉛を用いた急性毒性については、淡水種では甲殻類のミジンコ類、貧毛類、貝類について、海水種では甲殻類のエビやカニ、多毛類、貝類についての報告がある。このうち、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 48 時間 LC₅₀ で 0.032 mg Zn/L であった (Carlson and Roush, 1985)。

長期毒性については、淡水種では甲殻類のオオミジンコ、水生昆虫、貝類、海産種ではミシッドシュリンプについての試験報告があり、そのうち最小値はオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ の 0.102 mg Zn/L であった (Biesinger and Christensen, 1972)。

硫酸亜鉛を用いた急性毒性について、淡水種では甲殻類のミジンコ類や貝類などについて、海産種では甲殻類のミシッドシュリンプや多毛類などについての試験報告がある。そのうち、最小値はミシッドシュリンプに対する7日間LC₅₀の0.046 mg Zn/Lであった (Martin et al., 1989)。

長期毒性については、エルモンヒラタカゲロウ及びムラサキウニの試験報告がある。エルモンヒラタカゲロウの羽化遅滞を指標とした4週間NOECが0.030 mg Zn/L、ムラサキウニ胚の成長を指標とした96時間EC₅₀が平均0.0972 mg Zn/Lであった (Hatakeyama, 1989; Phillips et al., 1998)。また、海産種ではヨコエビ科の一種 (*Allorchestes compressa*) についての試験報告があり、致死を指標とした28日間のLOECは0.148 mg Zn/Lであった (Ahsanullah and Williams, 1991)。

以上から、調査した亜鉛及びその化合物の急性毒性値 (LC₅₀、EC₅₀)は、甲殻類では0.032~9.50 mg Zn/Lの範囲であり、最小値は塩化亜鉛を用いたネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する48時間LC₅₀で0.032 mg Zn/Lであった (Carlson and Roush, 1985)。甲殻類での長期毒性の最小値は、塩化亜鉛を用いて、オオミジンコの繁殖を指標とした21日間EC₅₀の0.102 mg Zn/Lであった (Biesinger and Christensen, 1972)。また、化合物間で同一生物種 (オオミジンコ) での毒性を比較したところ、同程度の毒性を示しており、化合物間での毒性の相違は無いと考えられる。

表 6-3 亜鉛及びその化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
急性毒性								
淡水 酸化亜鉛 ZnO								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、材シ ンコ)	生後 24時間 以内	U.S.EPA 止水	20±1	ND	7.5-9 .1	48時間LC ₅₀	0.098 (m)	Gale et al., 1992
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、材シ ンコ)	幼生	流水	20	130	6.95	48時間LC ₅₀	0.7989 (m)	Attar & Maly, 1982
	生後 24時間 以内	止水	19.5	54	7.6	48時間LC ₅₀	0.334 (m)	Chapman et al., 1980
		止水	18	45.3	7.74	48時間LC ₅₀	0.100 (m)	Biesinger & Christensen, 1972
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコゼ ミジンコ属の一種)	生後 4時間 以内	半止水	22-28	36	7.5	7日間LC ₅₀	0.145 (m)	Carlson et al., 1986
	生後 6時間 以内	止水	23-25	45	ND	48時間LC ₅₀	0.032 (m)	Carlson & Roush, 1985
<i>Lumbriculus variegatus</i> (貧毛類、オキミ スミの一種)	ND	止水	20	30	7.8	96時間LC ₅₀	6.3 (n)	Bailey & Liu, 1980
<i>Physa gyrina</i> (貝類、サマガイ 科の一種)	成体	流水	15	36	6.9	96時間LC ₅₀	1.274 (m)	Nebeker et al., 1986

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
<i>Dreissena polymorpha</i> (貝類、ゼブラガイ、二枚貝)	1.6-2.2 cm	止水	15	150 (CaO)	7.9	3週間 LC ₅₀	1.065- 4.293 (m)	Kraak et al., 1994
海水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッド シュリンプ、アミ科)	生後 24時間以 内	流水	21±1	塩分濃度: 30‰	ND	96時間 LC ₅₀	0.499 (m)	Lussier et al., 1985
<i>Paracalanus parvus</i> (甲殻類、カイアシ 類の一種)	成体	止水	17	塩分濃度: 34.5-35.5‰	ND	24時間 LC ₅₀	1.38 (m)	Arnott & Ahsanullah, 1979
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、アメリカ チョウガイ)	幼生 ゾエア	止水	8.5	塩分濃度: 20‰	8.1	96時間 EC ₅₀ 活動停止	0.586 (m)	Dinnel et al., 1983
<i>Palaemon sp.</i> (甲殻類、テナガエ ビ科の一種)	0.28 g	半止水	19	塩分濃度: 35.5‰	7.8	96時間 EC ₅₀ 活動停止	9.50 (m)	Ahsanullah, 1976
<i>Nereis virens</i> (多毛類、コカイ 類)	259.5 mm 7.60 g 成体	止水	20	塩分濃度: 20‰	7.8	96時間 LC ₅₀ 168時間 LC ₅₀	8.1 2.6 (n)	Eisler & Hennekey, 1977
<i>Mercenaria mercenaria</i> (貝類 ハマガリ)	胚	止水	ND	塩分濃度: 25‰	ND	48時間 LC ₅₀	0.195 (n)	Calabrese & Nelson, 1974
<i>Mytilus edulis planulatus</i> (貝類、ムサシガイ イ)	0.32 g	半止水	21	塩分濃度: 34‰	ND	96時間 EC ₅₀ 活動停止	2.50 (m)	Ahsanullah, 1976
淡水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オオシジコ)	新生仔 クローン A	止水	20	46.1	7.2	48時間 LC ₅₀	0.121 (m)	Brata et al., 1998
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、ネコゼミ シジコ属の一種)	生後 48時間以 内	止水	25	280-300	8.30- 8.65	48時間 LC ₅₀	0.095 (m)	Schubauer- Berigan et al., 1993
<i>Lirceus alabamae</i> (甲殻類、ワラジム シの一種)	3-7 mm	流水	20.5	152	6.5-6 .8	96時間 LC ₅₀	8.375 (m)	Bosnak & Morgan, 1981
<i>Hyalella azteca</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	7-14 日齢	止水	25	280-300	7.94- 8.00	96時間 LC ₅₀	0.290 (m)	Schubauer- Berigan et al., 1993
<i>Physa heterostropha</i> (貝類、サカマキガイ の一種)	3-6 mm	止水	10.6	20	7.3	96時間 LC ₅₀	0.303 (n)	Wurtz, 1962
<i>Corbicula fluminea</i> (貝類、シジミ)	10-21 mm	止水	ND	64	7.7	96時間 EC ₅₀ 行動(閉殻)	6.04 (m)	Rodgers et al., 1980
<i>Anodonta imbecillis</i> (貝類、イガイ科 の一種、二枚貝)	1-2 日齢 幼生	止水	23±3	39	ND	96時間 LC ₅₀	0.268 (m)	Keller & Zam, 1991

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイ ント	濃度 (mg Zn/L)	文献
海水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Acanthomysis costata</i> (甲殻類、ミッド シュリンプ、アミ科)	3日齢 幼生	止水	13.0- 16.0	塩分濃度: 34-38‰	7.75- 7.90	96時間 LC ₅₀	0.097 (m)	Martin, et al., 1989
	9日齢 幼生	半止水	15.0- 16.0	塩分濃度: 35-36‰	7.75- 7.95	7日間 LC ₅₀	0.046 (n)	
<i>Corophium volutator</i> (甲殻類、ドロク タムシ科の一種)	成体	止水	5	塩分濃度: 5‰	ND	96時間 LC ₅₀	1.00 (n)	Bryant et al., 1985
<i>Neanthes arenaceodentata</i> (多毛類、コマカイ 類)	幼生	止水	ND	塩分濃度: ND	7.8	96時間 LC ₅₀ 28日間 LC ₅₀	0.900 (n)	Reish et al., 1976
長期毒性								
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオシジコ)	生後 12時間以 内	半止水	18	45.3	7.74	21日間 LC ₅₀ 21日間 EC ₅₀ 繁殖	0.158 0.102 (m)	Biesinger & Christensen, 1972
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	新生幼虫	土壌入 半止水	23± 0.5	ND	ND	20日間 LC ₅₀	0.750 (m)	Sibley et al., 1996
<i>Physa gyrina</i> (貝類、サマガイ の一種)	成体	流水	15	36	6.9	30日間 LC ₅₀ 30日間 NOEC 致死	0.771 0.570 (m)	Nebeker et al., 1986
海水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミッド シュリンプ、アミ科)	生後 24時間以 内	流水	21±1	塩分濃度: 30‰	ND	36日間 NOEC 致死、初産日 の遅滞、産出 幼体数	0.120 (m)	Lussier et al., 1985
淡水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Epeorus latifolium</i> (昆虫類、エルモンヒ ラカゲロウ)	5.75±0.45 mm 幼虫	流水	15.5	83±1	7.9-8 .0	4週間 NOEC 羽化の遅滞	0.030 (n)	Hatakeyama, 1989
海水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Allorchestes compressa</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	1齢幼生	流水	19	塩分濃度: 31‰	8.0	28日間 LOEC 致死	0.148 (m)	Ahsanullah & Williams, 1991
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i> (ウニ類、ムササギウニ)	野外採取 の胚	ASTM ¹⁾	15	ND	ND	96時間 EC ₅₀ 成長	0.0972± 0.0192 (n)	Phillips et al., 1998

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American Society for testing and methods)

6.1.4 魚類に対する毒性

亜鉛及びその化合物の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

酸化亜鉛を用いた急性毒性試験では、ストライプトバスについての試験報告があり、48 時間

LC₅₀は0.670 mg Zn/Lであった (O'Rear, 1972)。長期毒性についての試験報告は得られていない。

塩化亜鉛を用いた急性毒性試験では、淡水魚ではニジマス、ブルーギル、ファットヘッドミノー、コイ、グッピーなど多数の生物について、海水魚についてはギンザケ、ベニザケ、マスノスケ、ストライプトバス、カベゾンについての試験報告があり、最小値はニジマスに対する96時間及び168時間LC₅₀で0.066 mg Zn/Lであった (Cusimano et al., 1986)。長期毒性では、ニジマスを用いた試験報告があり、致死を指標とした72日間NOECで0.444 mg Zn/L (Cairns et al., 1982)、28日間LC₅₀は1.06 mg Zn/Lであった (Birge, 1978)。

硫酸亜鉛を用いた急性毒性試験について、淡水魚ではニジマス、ブルーギル、ファットヘッドミノー、グッピー、コイなど多数の生物について、海産魚ではアメリカンフラグフィッシュ及びトウゴロウイワシについての試験報告があり、最小値はマスノスケに対する96時間LC₅₀で0.084 mg Zn/Lであった (Finlayson and Verrue, 1982)。長期毒性では、淡水魚のニジマス、ファットヘッドミノー、アメリカンフラグフィッシュに対する試験報告があり、最小値はアメリカンフラグフィッシュのメスの成長を指標とした100日間NOECで0.026 mg Zn/Lであった (Spehar, 1976)。

硝酸亜鉛を用いた急性毒性試験について、淡水魚ではコイ、ホワイパーチ、ヨーロッパミノー、ストライプトバス、海水魚ではボラ科の一種についての試験報告があり、最小値はヨーロッパミノーに対する96時間LC₅₀で3.2 mg Zn/Lであった (Bengtsson, 1974)。長期毒性では、ヨーロッパミノーに対する試験報告があり、90日間LC₁₀₀は0.330 mg Zn/Lであった (Bengtsson, 1974)。

リン酸亜鉛を用いた急性毒性試験では、ブルーギルについての報告があり、96時間LC₀は1.30 mg Zn/Lであった (Cairns et al., 1972)。長期毒性についての報告は得られていない。

酢酸亜鉛を用いた急性毒性試験では、淡水魚のニジマス及びファットヘッドミノーについての報告があり、最小値はファットヘッドミノーに対する8日間LC₅₀で0.140 mg Zn/Lであった (Popken, 1990)。長期毒性についての報告は得られていない。

亜鉛に汚染された自然水を使用して実施されたカワマスについての試験報告があり、14日間LC₅₀は0.96 mg Zn/Lであった (Nehring and Goettl, 1974)。

以上から、調査した亜鉛及びその化合物の急性毒性値 (LC₅₀) は0.066~21.5 mg Zn/L の範囲であり、最小値は塩化亜鉛を用いたニジマスに対する96時間及び168時間LC₅₀の0.066 mg Zn/Lであった (Cusimano et al., 1986)。長期毒性の最小値は、硫酸亜鉛を用いたアメリカンフラグフィッシュのメスの成長を指標とした100日間NOECの0.026 mg Zn/Lであった (Spehar, 1976)。また、化合物間で同一生物種 (ニジマス、ブルーギル、ファットヘッドミノー等) での毒性比較を行ったが、明確な結論は得られなかった。

表 6-4 亜鉛及びその化合物の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
急性毒性								
淡水 酸化亜鉛 ZnO								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハス、 ハダ科)	ふ化直後 の幼生	APHA ¹⁾	ND	137	7.8± 0.2	48 時間 LC ₅₀	0.670 (m)	O'Rear, 1972
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッドミノ)	24 時間以 内齢	半止水	23-25	45	ND	96 時間 LC ₅₀	0.393 (m)	Carlson & Roush, 1985
	< 24 hr	止水	22-28	52	7.2	96 時間 LC ₅₀	0.551 (m)	Carison et al., 1986
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	3.2 cm 幼魚	半止水	15	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	0.450 (n)	Alam & Maughan, 1 992
<i>Poecilia (Lebistes) reticulata</i> (グッピー)	0.1 g 成魚	流水	ND	124	7.0	96 時間 LC ₅₀	3.25 (m)	Anderson & Weber, 1975 (2137)
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	5.3-7.2 mm 2.5-3.9 g	止水	18-30	45	6.82 -8.3 5	96 時間 LC ₅₀	2.86- 3.78 (m)	Cairns & Scheier, 1957
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	1-6 g 仔魚	流水	14.5- 17.0	9.2	7.0	96 時間 LC ₅₀ 168 時間 LC ₅₀	0.066 (m)	Cusimano et al., 1986
	Alevin 期 仔魚	流水	12.2	23	7.1	96 時間 LC ₅₀	0.815 (m)	Chapman, 1978b
	Swim-up 0.17 g	流水	12.2	23	7.1	96 時間 LC ₅₀	0.093 (m)	
	幼魚	流水	12.2	23	7.1	96 時間 LC ₅₀	0.136 (m)	
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	卵	半止水	22.0	195	7.4	7 日間 LC ₅₀	2.54 (m)	Birge, 1978
<i>Ptychocheilus oregonesis</i> (ノーザンハイクミノ、 コイ科)	幼魚	流水	ND	20-30	7.1	96 時間 LC ₅₀	3.50 (m)	Andros & Garton, 1980
<i>Catostomus commersoni</i> (ホワイトサッカー)	17.7 g 121 mm	流水	12.1	18	6.37	96 時間 LC ₅₀	2.2 (m)	Duncan & Klaverkam p, 1983
海水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Oncorhynchus kisutch</i> (キンサダケ)	2.7 kg 成魚(雄)	流水	13.7	25±2	7.40 ± 0.28	96 時間 LC ₅₀	0.905 (m)	Chapman & Stevens, 1978
<i>Oncorhynchus nerka</i> (ヘニサダケ)	9 ヶ月齢 幼魚	流水	12	22	7.3	96 時間 LC ₅₀	0.749 (m)	Chapman, 1978a
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	0.23 g ふ化仔魚	流水	12±2	23±1	7.1	96 時間 LC ₅₀	0.097 (m)	Chapman, 1978b

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトハース、 ハタ科)	63 d	止水	20	285	ND	96 時間 LC ₅₀	0.120 (m)	Palawski et al., 1985
<i>Scorpaenichthys marmoratus</i> (カベソソ、カシカ科)	幼生	止水	8	塩分濃度: 27‰	7.9	96 時間 EC ₅₀ 遊泳停止	0.191 (m)	Dinnel et al., 1983
淡水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド、ミノ)	24 時間以 内齡	止水	25	280-300	7.89 -8.0 0	96 時間 LC ₅₀	0.500 (m)	Schubauer-Berigan et al., 1993
	4 週齡	U.S.EPA 流水	25±1	46	7-8	96 時間 LC ₅₀	0.600 (m)	Benoit & Holcombe, 1978
	24 時間以 内齡	流水	20	174-198	7.5- 7.8	96 時間 LC ₅₀ 7 日間 LC ₅₀	0.870 (m)	Pickering & Vigor, 1965
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	4-5cm	APHA ¹⁾ 半止水	27	108	7.5	96 時間 LC ₅₀	0.150 (n)	Rao et al., 1975
<i>Poecilia (Lebistes) reticulata</i> (グッピー)	5 日齡 仔魚	止水	25	30	ND	96 時間 LC ₅₀	1.74 (m)	Pierson, 1981
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	ND	流水	7	46	ND	96 時間 LC ₅₀	9.9 (m)	Cairns et al., 1972
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	3.9 g 稚魚	流水	14.9	46.8	7.63	96 時間 LC ₅₀	0.370 (m)	Holcombe & Andrew, 1978
<i>Anguilla japonica</i> (ウナギ)	77 g	止水	25	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	11.0 (m)	Cruz & Muroga, 1985
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	3.9-6.8 cm 稚魚	流水	11-13	20-22	7.0- 7.3	96 時間 LC ₅₀	0.084 (m)	Finlayson & Verrue, 1982
<i>Oncorhynchus clarki</i> (カッタスロートトラウト)	56.5 mm 1.59 g 稚魚	半止水	14.3	ND (アルカリ度: 23.9)	6.6- 7.6	96 時間 LC ₅₀	0.09 (m)	Rabe & Sappington, 1970
<i>Salvelinus fontinalis</i> (カママス)	3.0 g 稚魚	流水	14.9 15.5	46.8 47.0	7.63 7.70	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 LC ₅₀	1.44 1.55 (m)	Holcombe & Andrew, 1978
<i>Ambassis</i> sp. (タカサコイシモチの 一種)	840 mg	流水	25	ND	ND	9 日間 LC ₅₀	3.90 (m)	Skidmore & Firth, 1983
<i>Cirrhinus mrigala</i> (シヤークフィッシュ、コイ 科)	仔魚	ND	29.1	67	7.4	96 時間 LC ₅₀ 96 時 間 MATC ²⁾ 成長	7.00 0.320 (m)	Sharma & Sharma, 1995

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
<i>Craterocephalus stercusmuscaru</i> (トウコ ^o ロウイワシ科)	19.9 mm 0.07 g	止水	27	16.5	7.2	96 時間 LC ₅₀	0.600 (m)	Baker & Walden, 1984
海水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカンフラグ ^o フィッシュ、メダ ^o カ科)	4-5 週齢 稚魚	APHA ¹⁾ 流水	25	44	7.1- 7.8	96 時間 LC ₅₀	1.50 (m)	Spehar, 1976
<i>Atherinops affinis</i> (トウコ ^o ロウイワシ)	7 日齢 仔魚	半止水	14.0- 17.0	塩分濃度: 35-36‰	8.20 -8.6 5	10 日間 NOEC 生存	0.605 (m)	Hunt et al., 1989
淡水 硝酸亜鉛 Zn(NO₃)₂								
<i>Cyprinus carpio</i> (コイ)	<20 cm	APHA ¹⁾ 止水	17	53	7.8	96 時間 LC ₅₀	7.8 (m)	Rehwoidt et al., 1971
<i>Morone americana</i> (ホワイトパーチ)	<20 cm	APHA ¹⁾ 止水	17	53	7.8	96 時間 LC ₅₀	14.3 (m)	Rehwoidt et al., 1971
<i>Phoxinus phoxinus</i> (ヨーロッパ ^o ミノ、コイ科)	56-86 mm 成魚	流水	11.9	70	7.6	96 時間 LC ₅₀	3.2 (m)	Bengtsson, 1974
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプ ^o トハス、ハダ科)	<20 cm 稚魚	APHA ¹⁾ 止水	17	53	7.8	96 時間 LC ₅₀	6.7 (m)	Rehwoidt et al., 1971
海水 硝酸亜鉛 Zn(NO₃)₂								
<i>Chelon labrosus</i> (ホ ^o ラ科の一種)	3.6 cm 0.87 g	流水	12±1	塩分濃度: 34.62±0.2‰	7.7± 0.8	96 時間 LC ₅₀	21.5 (m)	Taylor et al., 1985
淡水 リン酸亜鉛 Zn₃(PO₄)₂								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	127 mm 37 g	止水	7-9	46	7.8	96 時間 LC ₀	1.30 (m)	Cairns et al., 1972
淡水 酢酸亜鉛 Zn(CH₃COO)₂								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド ^o ミノ)	14 時間以 内齢	半止水	22.5	63.5	8.21	8 日間 LC ₅₀	0.140	Popken, 1990
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	51-76 mm 2 か月齢	APHA ¹⁾ 流水	ND	ND	6.4- 8.3	96 時間 LC ₅₀	0.550 (n)	Hale, 1977
淡水 Zn(汚染水での試験)								
<i>Salvelinus fontinalis</i> (カマス)	8.9 cm	流水	8.6- 12.0	ND	7.3	14 日間 LC ₅₀	0.96 (m)	Nehring & Goettl, 1974
長期毒性								
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	受精卵	流水	12	25	6.9- 7.1	72 日間 NOEC 致死	0.444 (m)	Cairns et al., 1982
	受精卵	半止水	13.0	104	7.4	28 日間 LC ₅₀	1.06 (m)	Birge, 1978
淡水 硫酸亜鉛 ZnSO₄								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド ^o ミノ)	受精卵	流水	ND	46	7-8	8 週間 NOEC 成長	0.106 (m)	Benoit & Holcombe, 1978

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg Zn/L)	文献
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	発眼卵	流水	12.7± 3.40	26±3.7	6.80 ± 0.17	NOEC 致死	0.140 (m)	Sinley et al., 1974
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカンフラグフィッシュ、メダカ科)	1日齢の ふ化仔魚	U.S.EPA 流水	25±2	44	7.1- 7.8	30日間 NOEC 致死 100日間 NOEC 成長 (メス)	0.051 0.026 (m)	Spehar, 1976
淡水 硝酸亜鉛 Zn(NO₃)₂								
<i>Phoxinus phoxinus</i> (ヨーロッパミノー、コイ科)	16-25 mm 1歳 未満魚	流水	12.1	70	7.6	90日間 LC ₁₀₀	0.330 (m)	Bengtsson, 1974

ND: データなし、(n): 設定濃度、(m): 測定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association)、2) NOEC と LOEC の幾何平均値

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

亜鉛及びその化合物のその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

アメリカヒメアマガエルの卵に塩化亜鉛を暴露した試験で、7日間 LC₅₀ は 0.010 mg Zn/L であった (Birge, 1978)。

表 6-5 亜鉛及びその化合物のその他の水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mgZn/L)	文献
淡水 塩化亜鉛 ZnCl₂								
<i>Gastrophryne carolinensis</i> (両生類、アメリカヒメアマガエル)	卵	半止水	22	195	7.4	7日間 LC ₅₀	0.010 (m)	Birge, 1978

(m): 測定濃度

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、亜鉛及びその化合物の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、亜鉛及びその化合物の植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

亜鉛及びその化合物の動物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

硝酸亜鉛について、シマミミズやオーシュウツリミミズ属での毒性試験が報告されている。シマミミズの 21 日間土壌暴露試験では、致死及び繁殖を指標とした NOEC はそれぞれ 23.3 mg Zn/kg

及び 7.5 mg Zn/kg であり (Spurgeon and Hopkin, 1996)、オーシュウツリミミズ属 (*Lumbricus rubellus*) に対する 42 日間土壌暴露試験の LC₅₀ は 1,709 mg Zn/kg、繁殖を指標とした EC₅₀ は 599 mg Zn/kg であった (Spurgeon et al., 2000)。

表 6-6 亜鉛及びその化合物の動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント		濃度 (mg Zn/kg) ¹⁾	文献
硝酸亜鉛 Zn(NO₃)₂					
<i>Eisenia fetida</i> (貧毛類、シマミズ)	土壌試験: 人工土壌 pH: 6.0 水分: 50%	21 日間 NOEC	致死 繁殖	23.3 7.5	Spurgeon & Hopkin, 1996
<i>Lumbricus rubellus</i> (貧毛類、オーシュウツリミミズ属)	土壌試験: 天然土壌 pH: 6.35 成体(724 mg)	42 日間 LC ₅₀ 42 日間 EC ₅₀	致死 繁殖	1,709 599	Spurgeon et al., 2000

1) 化合物濃度から換算した値

6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

亜鉛及びその化合物の環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長 (成長) 阻害、繁殖などを指標に検討が行われている。

水生微生物に関しては、原生動物の報告があり、最小値は繊毛虫類 (*Trochilia minuta*) の 24 時間 LC₅₀ の 0.200 mg Zn/L であった。

藻類及び水生植物の生長阻害試験では、緑藻のセレナストラム、セネデスムス、クロレラ、海産種のニッチア、アステリオネラ、ウキクサ類などの報告があり、信頼性のある最小値はニッチアに対する 96 時間 EC₅₀ で 0.065 mg Zn/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水では甲殻類、貧毛類、貝類等多数報告があり、そのうち急性毒性値 (LC₅₀、EC₅₀) は甲殻類では 0.032~9.50 mg Zn/L の範囲であり、最小値はネコゼミジンコ属の一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 48 時間 LC₅₀ で 0.032 mg Zn/L であった。長期毒性の最小値は、エルモンヒラタカゲロウに対する 4 週間 NOEC の 0.030 mg Zn/L であった。また、甲殻類についての長期毒性の最小値は、オオミジンコに対する 21 日間 EC₅₀ で 0.102 mg Zn/L であった。

魚類の急性毒性について、急性毒性値 (LC₅₀) は 0.066~21.5 mg Zn/L の範囲であり、最小値はニジマスに対する 96 時間及び 168 時間 LC₅₀ の 0.066 mg Zn/L であった。長期毒性の最小値は、アメリカンフラグフィッシュのメスの成長を指標とした 100 日間 NOEC の 0.026 mg Zn/L であった。

両生類については、アメリカヒメアマガエルの卵を暴露した 7 日間 LC₅₀ は 0.010 mg Zn/L であった。

陸生生物に関しては、シマミミズの 21 日間土壌暴露試験では、致死及び繁殖を指標とした NOEC はそれぞれ 23.3 mg Zn/kg 及び 7.5 mg Zn/kg であり、オーシュウツリミミズ属 (*Lumbricus rubellus*) に対する 42 日間土壌暴露試験の LC₅₀ は 1,709 mg Zn/kg、繁殖を指標とした EC₅₀ は 599 mg Zn/kg という報告があった。

以上から、亜鉛及びその化合物の水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して化合物濃度として示した場合、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC については、甲殻類では 0.102 mg Zn/L、魚類では 0.026 mg Zn/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、硫酸亜鉛を用いて、魚類であるアメリカンフラグフィッシュのメスの成長を指標とした 100 日間 NOEC の 0.026 mg Zn/L である。

7. ヒト健康への影響

本評価書は化学物質排出把握管理促進法において指定されている「亜鉛の水溶性化合物」を対象として作成されることが原則であるが、亜鉛化合物のヒト健康への影響に関しては金属亜鉛、酸化亜鉛等の物質についても有用な情報が多いため、本章ではそれらの物質もあわせて評価することとし、表のタイトル等についても「亜鉛及びその化合物」と記載した。

7.1 生体内運命

亜鉛はヒト及び動物にとって必須微量元素であり、成人の体内には 2 価の陽イオン Zn^{2+} (以下 Zn^{2+} を Zn または亜鉛と記す) として約 1,500~2,000 mg 存在する (ATSDR, 1994)。主に骨、筋肉、肝臓、腎臓などに存在し、そのほとんどがタンパク質などの生体高分子に結合している。これまでに約 300 種類のタンパク質に結合することが知られており、タンパク質分子の構造形成及び維持、酵素活性中心の形成と発現、遺伝子転写調節タンパク質の DNA 結合部位形成などの生物学的機能の発現などに重要な役割を果たしている。亜鉛酵素として、血清アルカリホスファターゼ (ALP)、アルコール脱水素酵素、キモトリプシン、DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼなどがあり、また、ジンクフィンガードメイン (注) を形成する遺伝子転写調節タンパク質などがある (South and Summers, 1990)。他に、遊離の亜鉛イオン量を調節する亜鉛結合タンパク質として、血清アルブミン、メタロチオネインなどがある (IPCS, 2001; 厚生労働省, 2004)。

1 日あたりの推奨摂取量は、National Academy of Sciences/National Research Council (NAS/NRC) (1989) では乳児 (0~1 歳) が 5 mg/日、小児 (1~10 歳) が 10 mg/日、成人男性が 15 mg/日、成人女性が 12 mg/日、妊婦が 15 mg/日、授乳期の女性が 19 mg/日 (最初の 6 か月間) ないし 16 mg/日 (次の 6 か月間)、EC (1993) や Voedingsraad (1992) では男女それぞれ 9~10 mg/日、7~9 mg/日としている。日本人成人の 1 日推定平均必要量は、男性 8 mg/日、女性 6 mg/日であり、推奨摂取量は、それぞれ、9、7 mg/日である。また、平成 14 年に調査された日本人 (乳幼児等含む) の 1 日あたりの平均亜鉛摂取量は男性 9.3 mg、女性 7.7 mg であった (健康・栄養情報研究会, 2004)。

日本人の摂取上限量は、アメリカやカナダの摂取基準で採用された LOAEL 値 60 mg/日 (Food and Nutrition Board, 2001) に、同摂取基準が採用した不確実係数 (UF=1.5) を用い、さらに、同摂取基準における基準体重 (男性=76 kg、女性=61 kg) と日本人の基準体重 (男性=63.5 kg、女性=50.0 kg) の比を計算した値をまるめ、男女ともに 30 mg/日である (厚生労働省, 2004)。ただし、この値は、妊婦について考慮したものではない。

(注):

転写因子の1つであるジンクフィンガー型転写因子のDNA結合部位は亜鉛(ジンク)の原子との配位結合によりタンパク質が指状(フィンガー)の構造をとり、その構造をジンクフィンガードメインという。

a. 吸収

a-1. 経口経路

ヒト

ヒトでの亜鉛の吸収率については、かなりの範囲のバラツキ(8~80%)が報告されている。これは、摂取した食物の量や種類に依存していると考えられている(Hunt et al., 1991; Reinhold et al., 1991; Sandstrom and Sandberg, 1992)。十分な栄養下では亜鉛摂取量の約20~30%を吸収するが、亜鉛欠乏下では亜鉛の吸収率は上がり、過剰な亜鉛を摂取した場合、胃腸管での吸収は低下する(Babcock et al., 1982; Johnson et al., 1988; Spencer et al., 1985)。

亜鉛の吸収は小腸全体で行われるが、特に空腸での吸収が多く、濃度依存的である(Lee et al., 1989)。胃内pHが増加すると、亜鉛の吸収が減少する(Sturniolo et al., 1991)。

腸での亜鉛の吸収は、能動的拡散と担体を介する2つの経路がある(Tacnet et al., 1990)。低濃度の場合、吸収にシステインリッチ小腸タンパク質(CRIP)が関与する。このタンパク質は小腸全域で亜鉛と結合するが、これは飽和的な反応である。濃度が高い場合、メタロチオネインもこの過程に関与する(Gunshin et al., 1991; Hempe and Cousins, 1992; Sturniolo et al., 1991)。亜鉛は、小腸粘膜細胞でのメタロチオネインの産生を誘導する(Richards and Cousins, 1975)。

投与前日に絶食した6グループ(5人/グループ)のボランティアに ^{65}Zn 塩化亜鉛18、45、90 $\mu\text{mol/L}$ を単回経口投与した結果、投与量の約55%が吸収された。しかし、投与量が増加すると吸収率が低下し、180、450、900 $\mu\text{mol/L}$ では、吸収率はそれぞれ51、40、25%であった(Payton et al., 1982)。

水溶性の硫酸亜鉛、酢酸亜鉛と非水溶性の酸化亜鉛の吸収について調べるために、10人のボランティアにそれぞれの化合物50 mg Zn/日相当のカプセルを2週間間隔で2回経口摂取させ、血漿中の亜鉛濃度を測定したところ、ピークは投与約2.5時間後にみられ、最大濃度は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛がそれぞれ221、225、159 $\mu\text{g/dL}$ であった(Prasad et al., 1993)。

10人の健常者にゼラチンカプセルで硫酸亜鉛として45 mg Znを摂取させた時の吸収半減期は0.4時間であった。血清中の亜鉛濃度を投与後8時間にわたり測定したところ、平均最大濃度は投与2.3時間後で、8.2 $\mu\text{mol Zn/L}$ であった(Neve et al., 1991)。

Zn^{2+} の胃腸管からの吸収はリガンドにより影響される。植物タンパクである大豆やフィチン酸塩(Sandstrom and Sandberg, 1992)ないしアルコール(Antonson and Vanderhoff, 1983)摂取、EDTAの使用(Solomons et al., 1979; Spencer et al., 1966)や他の微量元素(Solomons, 1988)により亜鉛の吸収は低下する。体内での亜鉛の状態、小腸管腔への亜鉛の排泄、胆汁や膵液への分泌、細胞内移送もまた胃腸管からの亜鉛吸収に影響する(Cunnane, 1988; Flanagan et al., 1983)。亜鉛の小腸粘膜微絨毛表面への移行についての機序は不明である(Cousins, 1989)。

実験動物

SDラット(9匹/群)に亜鉛濃度が58(酢酸亜鉛無添加の基礎飼料中の亜鉛濃度)、117、175、293、410、664 mg Zn/kg 餌(3、6、9、14.5、20.5、33 mg Zn/kg bw相当)となるように飼料に酢酸亜鉛

を添加して与え、28日後に非絶食状態で ^{65}Zn 塩化亜鉛約0.15 ngを投与した。 ^{65}Zn 塩化亜鉛投与後11日まで全身の放射能を測定した結果、58 mg Zn/kg 餌群では約20%の放射能が投与24時間後に検出され、その後徐々に低下し、11日目には約9%となった。一方、664 mg Zn/kg 餌群では約13%の放射能が投与24時間後にみられ、11日目には約2.3%となった。このことから、低濃度の亜鉛摂取は亜鉛の吸収を促進するが、高濃度では逆に吸収が悪くなることが示唆された (Furchner and Richmond, 1962)。

雄 Wistar ラットに ^{65}Zn 塩化亜鉛 (15匹)、 ^{65}Zn -塩基性塩化亜鉛 $\text{Zn}_5(\text{OH})_8\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20匹) の ^{65}Zn 相当量86~130 μg を単回経口投与した結果、 ^{65}Zn の糞への排泄は両化合物とも投与5日目まではみられず、投与5~14日の間に全身で放射能がみられ、吸収は塩化亜鉛、塩基性塩化亜鉛でそれぞれ投与量の45、40%であった (Galvez-Morros et al., 1992)。

a-2. 吸入経路

ヒト

酸化亜鉛のフュームの職業暴露により血中及び尿中亜鉛の濃度が増加するという報告 (Hamdi, 1969; Trevisan et al., 1982) から、肺での吸収があると推察されるが、詳細なデータはない。

実験動物

雌雄ラットに酸化亜鉛のダスト15 mg ZnO/m^3 (粒径1 μm 未満)を4時間/日、5日/週、1日間または2、4、8週間暴露し、最終暴露24時間後に動物を屠殺して肺、肝臓、腎臓、脛骨、大腿骨での亜鉛濃度を測定した試験で、1日暴露群の肺での全亜鉛量は雌雄でそれぞれ49、46 μg であった。また、試験期間中これらの器官での亜鉛濃度に大きな変動はみられなかった (Pistorius et al., 1976)。この試験では、無処置群を設定しておらず、亜鉛が餌からのものか、暴露からのものかは不明である (EU, 2004c)。

酸化亜鉛のエアロゾル (平均粒径0.17 μm)をラット、ウサギ、モルモットにそれぞれ4.3、6.0、11.3 mg ZnO/m^3 で2~3時間暴露したときの肺での亜鉛保持率は、それぞれ暴露量の11.5、4.7、19.8%であった (Gordon et al., 1992)。

酸化亜鉛の0.25 mg ZnO/mL 水懸濁液0.4 mL (粒径2 μm 未満、ただし、10~20個の粒子が凝集)を100 μg Zn/ラットで雄 Wistar ラット (3匹/群)の気管内に単回滴下し、滴下8時間、1、2、3、5、7、14、21日後に動物を屠殺した試験で、滴下1日後から21日後まで肺重量に増加がみられた。滴下8時間後には少量のZnのみが気管支肺胞洗浄液内に回収されたが、滴下5日後には気管支肺胞洗浄液内にZnは検出されず、酸化亜鉛の肺での半減期は14時間と計算された。また、酸化亜鉛0.4 mL (粒径2 μm 未満、ただし、10~20個の粒子が凝集)を20、50、100、200、500、1,000 μg Zn/匹で雄 Wistar ラット (3匹/群)の気管内に単回滴下した試験でも肺重量は増加し、ラットの肺では50 μg Zn/匹まで少なくとも2日以内に酸化亜鉛粒子の排泄が確認できた (Hirano et al., 1989)。

雄 Wistar ラット (8匹/群)に酸化亜鉛のエアロゾル12.8 mg ZnO/m^3 (平均粒径1 μm)を17時間暴露し、暴露0、2、4、8、24時間後の肺からの排泄を検討した試験で、暴露群では肺水腫によると思われる肺の重量増加が暴露後8時間でみられ、24時間後ではより顕著となった。気管では亜鉛含量は24時間後を除き対照群より大きかった (Oberdorster et al., 1980)。

a-3. 経皮経路

ヒト

調査した範囲内では、無処置の皮膚からの亜鉛の吸収を量的に示した試験報告は得られていない。しかし、火傷を含む傷害のある皮膚からの吸収について以下の報告がある。

Ⅱ度あるいはⅢ度の火傷を負った8人の皮膚に約7.5 g ZnO/100gの粘着亜鉛テープを閉塞適用すると、血清中の亜鉛濃度が増加し、最大値(28.3 μmol/L)は処置3～18日の間にみられた(Hallmans, 1977)。

亜鉛欠乏となる高カロリー輸液(TPN)を事前に最低3日間投与した者6人と投与しなかった6人に、40%の酸化亜鉛のワセリンを基材とした軟膏を適用した。輸液を投与した6人は15gの軟膏を脚上部に8日間適用し、血液を適用4、6、8日目に採取、投与しなかった6人は、100gを胸部、脚上下部に3時間適用して血液を適用開始1、2、3時間目に採取したところ、血清中の亜鉛濃度の増加はみられなかった。亜鉛が毛胞に入り込み、蓄積されていても、血中には吸収されなかったためと考えられた(Derry et al., 1983)。

酸化亜鉛を含む包帯(25%w/w)を15人の健常なボランティアの腕下部に48時間適用し、10人は使用前後の包帯中の亜鉛量から放出量を測定し、残りの5人については、表皮中の亜鉛濃度を測定した実験で、正常皮膚への酸化亜鉛の放出率は5 μg ZnO/cm²であった。表皮中の亜鉛濃度の測定実験では、水疱形成がみられ、表皮及び水疱中の亜鉛濃度が増加した(Agren, 1990)。

実験動物

モルモットの背部皮膚に[⁶⁵Zn]塩化亜鉛水溶液0.8～4.87 mol/L (pH 1.8～6.1)を5時間適用した試験で、pH 1.8、0.8 mol/L濃度を適用したときの吸収率は1～2%であったが、それ以外では1%未満であった。また、肝臓、腎臓、腸、糞中で放射能が検出された(Skog and Wahlberg, 1964)。

剃毛したウサギの背部皮膚に[⁶⁵Zn]硫酸亜鉛、[⁶⁵Zn]酸化亜鉛、[⁶⁵Zn]ウンデシル亜鉛を5 μCi ⁶⁵Zn²⁺を含むように適用し、6、24時間後の分布を調べた試験では、⁶⁵Znはいずれの化合物でも毛幹の皮質及び毛のキューティクル層で高濃度にみられた。表皮では非常に少なく、皮下筋肉層に多くみられたことから、皮膚から皮下組織への亜鉛の取り込みは毛胞からの拡散によるもので、亜鉛化合物の水溶性、非水溶性、pH、分子量に関係の無いことが示唆された(Kapur et al., 1974)。

油を媒体とした塩化亜鉛を亜鉛欠乏餌で飼育した妊娠SDラットに24時間局所適用した試験で、血清中の亜鉛濃度がわずかに増加した(Keen and Hurley, 1977)。

皮膚層を切除したラットに酸化亜鉛(250 μg Zn/cm²含有)を含む包帯を48時間適用した試験で、12%の亜鉛が包帯から傷害組織へ移行し、硫酸亜鉛(66 μg Zn/cm²含有)の場合、65%が移行した(Agren et al., 1991)。

SDラットに硫酸亜鉛及び酸化亜鉛を4～48時間経皮暴露した後、血清中亜鉛濃度の増加がみられた硫酸亜鉛では暴露後4時間で濃度がピークに達し、酸化亜鉛では48時間の間で軽度上昇した程度であった(Agren et al., 1991)。

豚の皮膚を使用した*in vitro*実験で、酸化亜鉛または硫酸亜鉛一水和物水溶液40 mg/mLを72時間暴露した結果、皮膚への吸着はそれぞれ14.9、1.6%と推定された(Grotsch, 1999)。

b. 分布・代謝

ヒトでの血漿中の正常亜鉛濃度は、約 1 mg/L で、体内 (70 kg) には約 1,500~2,000 mg の亜鉛が存在する (ATSDR, 1994)。体内に吸収された亜鉛は全身に広く分布する (ATSDR, 2005)。

亜鉛は、血漿を介して能動輸送される (Cousins, 1985)。亜鉛は、陽イオンとして遊離しているのではなく、大部分が生体内の有機リガンドと結合して種々な形態をとっている (Gordon et al., 1981)。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている (NAS/NRC, 1979)。拡散性の形態では、約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンと緩やかに結合している (Cousins, 1985)。拡散性の形態の亜鉛は、アミノ酸 (主にヒスチジンとシステイン) とも結合する。亜鉛-アルブミン複合体は、亜鉛-アミノ酸複合体と平衡化している (Henkin, 1974)。亜鉛-アミノ酸複合体は、能動的に器官の細胞膜を通過し、細胞内の種々のタンパク質と結合することができる。肝臓や腎臓での重要な亜鉛結合タンパク質はメタロチオネインである。メタロチオネインに対する亜鉛の結合性は比較的強く、このタンパク質が体内で過剰な亜鉛の吸収を阻害していると考えられる (Foulkes and McMullen, 1987)。一方、非拡散性の形態の亜鉛は、少量が血漿中で α_2 マクログロブリンと強固に結合しており、肝臓内でのみ α_2 マクログロブリンから分離することができる (Henkin, 1974)。

ラットでは、亜鉛がグルタチオンに依存した経路により胆汁に排泄されることが示唆されている。おそらくグルタチオンは亜鉛の輸送担体として作用していると考えられている (Alexander et al., 1981)。

b-1. ヒト

亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨で、それぞれ約 60、30%であり、他に皮膚、毛、肝臓、胃腸管、膵臓等に存在する (Aggett, 1994; Wastney et al., 1986)。正常状態では器官重量あたり最も亜鉛濃度の高い器官は、骨、毛髪、前立腺である (Cleven et al., 1993)。

ヒトでは年齢が亜鉛の体内分布に影響を及ぼす。すなわち、年齢の増加とともに肝臓、膵臓、前立腺で増加し、子宮、大動脈で減少する。腎臓、心臓の亜鉛濃度のピークは 40~50 歳代で、その後減少する。大動脈では 30 歳代以降減少する (Schroeder et al., 1967)。

b-2. 実験動物

Wistar ラットに 0.1 μ Ci 相当の ^{65}Zn 塩化亜鉛を単回経口投与した試験で、投与 6 時間後では小腸に最も高い放射能がみられ、腎臓、肝臓、大腸が続いた。肺、脾臓でも少量の放射能がみられた。14 日後では毛髪、精巣、肝臓、大腸で高い放射能がみられた (Kossakowski and Grosicki, 1983)。

マウス、ラット、ウサギにおいては、経口摂取後、肝臓、胃、腎臓、皮膚、脳、心臓、膵臓で高い亜鉛の分布がみられた他、ウサギでは網膜や精子にも高濃度に亜鉛がみられた (Bentley and Grubb, 1991; He et al., 1991; Llobet et al., 1988)。

ネコに対する 12~61 mg Zn/kg/日の酸化亜鉛の吸入暴露で、約 3 時間後に肺での亜鉛濃度がピークに達し、暴露 2 日後まで高いレベルに留まるが、その後は低下していった。一方、膵臓、肝臓、腎臓での亜鉛濃度はゆるやかに増加した (Drinker and Drinker, 1928)。

雄 Wistar ラットに 15 μ Ci 相当の ^{65}Zn 塩化亜鉛を腹腔内投与した試験で、肝臓で最も放射能が高く、腎臓、膵臓、脾臓、回腸、肺、心臓、骨、精巣、血球、筋肉、脳が続いた (Pullen et al., 1990)。

ウサギへの ^{65}Zn 塩化亜鉛の静脈内投与 8 時間後、肝臓、腎臓、腸で最も放射能が高く、それぞれ全放射能の 10%/g 器官重量以上であった (Lorber et al., 1970)。

c. 排泄

c-1. 経口経路

ヒト

ヒト大便中にみられる亜鉛は、食物中の未吸収分、胆汁や膵液からの成分、及び他の分泌物に由来する。摂取した全亜鉛の約 70~80%は大便中、約 10%が尿中に排泄される (Reinhold et al., 1991; Spencer et al., 1976; Venugopal and Lucky, 1978; Wastney et al., 1986)。尿からの排泄速度は、亜鉛の状態によって変化するようである (Aamodt et al., 1982; Babcock et al., 1982)。

他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗がある。熱帯気候では、約 2~3 mg Zn/日が汗から排泄される (Henkin et al., 1975; Prasad et al., 1963; Rivlin, 1983; Rossowka and Nakamoto, 1992; Venugopal and Luckey, 1978)。

過剰な亜鉛摂取がない場合、吸収された $^{65}\text{Zn}^{2+}$ の半減期は 162~500 日であった (Elinder, 1986)。

16 人の健常なボランティアに $92 \mu\text{mol/L}$ の ^{65}Zn 塩化亜鉛を経口投与した後、7~10 日間の体内での放射能について検討した結果、吸収量の約 10%は投与後 10 日以内に排泄された。また、他の 30 人のボランティアに $18\sim 900 \mu\text{mol/L}$ を経口投与した結果では、投与後 10~60 日間に排泄された。 $18\sim 450 \mu\text{mol/L}$ まで排泄率に差異はみられなかったが、 $900 \mu\text{mol/L}$ では排泄率が増加した (Payton et al., 1982)。

味覚と嗅覚に障害のある 50 人の患者について ^{65}Zn の排泄を検討するため、最初 24 時間絶食後 $3\sim 18 \mu\text{Ci}$ の ^{65}Zn 塩化亜鉛 ($0.4\sim 1.2 \text{ ng Zn}$) を単回投与した後 20 日間観察し、その後 21 日後から 50 人の患者全員に 290~440 日間 (平均 336 日間) 偽薬を投与した。その結果、吸収された約 1/3 放射能の半減期は約 19 日であり、残りの半減期は 380 日であった (Aamodt et al., 1982)。

小腸管腔に分泌された亜鉛は小腸で再吸収される。ヒトでは硫酸亜鉛として投与された亜鉛の 70%が再吸収された (Neve et al., 1991)。

実験動物

雄 Wistar ラットに塩化亜鉛 (15 匹)、炭酸亜鉛 (15 匹)、塩基性塩化亜鉛 (20 匹) $86\sim 130 \mu\text{g } ^{65}\text{Zn}$ を単回経口投与した。その結果、投与 5 日後まで糞中に放射能は検出されなかった (Galvez-Morros et al., 1992)。

c-2. 吸入経路

酸化亜鉛のフュームを暴露された作業場で、尿中での亜鉛レベルの増加がみられた (Hamdi, 1969)。

雄 Wistar ラット (8 匹/群) に酸化亜鉛のエアロゾル 12.8 mg ZnO/m^3 (平均粒径 $1 \mu\text{m}$) を 17 時間暴露し、暴露 0、2、4、8、24 時間後の肺からの排泄を検討した試験 (8 匹を清浄空气中で飼育して対照とする) で、肺での亜鉛含量は指数関数的に減少し、24 時間後には当初の 7%であった。肺での含量から推定された半減期は 6.3 時間であった (Oberdorster et al., 1980)。

c-3. 経皮経路

調査した範囲内では、経皮経路で吸収された後の亜鉛排泄に関する試験報告は得られていない。

d. ホメオスタシス

ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛濃度を生理的に必要な濃度に維持することができる。亜鉛のホメオスタシスは、胃腸管からの亜鉛の吸収、尿への排泄、器官からの亜鉛の放出、亜鉛の胃腸管への分泌などで制御されている (Lee et al., 1993; Taylor et al., 1991)。

亜鉛のホメオスタシスにとって胃腸管からの吸収と胃腸管への分泌が重要である。体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、定期的な外的供給が生理的的必要レベルの維持には必要である (Cleven et al., 1993)。

亜鉛の胃腸管腔細胞への吸収には拡散的な細胞内の亜鉛の担体であるシステインリッチ小腸タンパク (CRIP) との結合が関与しており、少量はメタロチオネインと結合している。しかし、胃腸管腔内の亜鉛濃度が上昇すると、CRIP と結合した亜鉛濃度は減少し、メタロチオネインと結合した亜鉛濃度は上昇する。亜鉛濃度が低いとき、ラットでは放射能標識した亜鉛の 40%が腸内に吸収されたが、濃度が高いときは 14%しか吸収されなかった (Hempe and Cousins, 1992)。

亜鉛は吸収された後、まず肝臓に蓄積し、その後全身に分布する。血漿中の亜鉛濃度が高いとき、肝臓でのメタロチオネイン合成が促進される。これにより肝臓細胞での亜鉛の保持が容易となる (Richards and Cousins, 1975)。

e. 他の化学物質との相互作用

亜鉛は必須元素であり、多くの金属や栄養素が亜鉛の吸収、分布及び排泄に影響する。しかし、亜鉛存在下で亜鉛や他の物質の毒性が強まるような相互作用があるという報告はない。亜鉛暴露は鉛の毒性を強めるとのデータがあるが、相反するデータもある (Cerklewski and Forbes, 1976; Hsu et al., 1975)。

亜鉛の毒性は、以下のように銅との相互作用によると考えられている。メタロチオネインは、亜鉛と銅や他の金属との相互作用に関与している (Wapnir and Balkman, 1991)。亜鉛による腸管からの銅吸収の抑制は、内腔の刷子縁においてこれらの金属が競合していることによると考えられる (Wapnir and Balkman, 1991)。食物からの銅摂取 (1, 6, 35 mg/kg) や亜鉛摂取 (5, 30, 180 mg/kg) は互いの吸収に影響しない (Oestreicher and Cousins, 1985) が、亜鉛レベルが銅より非常に高い場合、銅の吸収は抑制される (Fisher et al., 1981)。食物からの亜鉛の多量摂取は、小腸粘膜細胞でのメタロチオネイン合成を誘導することが知られており、亜鉛と銅は同じメタロチオネインタンパクと結合すると考えられている。しかし、銅は亜鉛よりメタロチオネインとの結合性が高く、メタロチオネインと結合している亜鉛を置換してしまう (Ogiso et al., 1979)。銅とメタロチオネインとの複合体は、粘膜細胞内に保持され、比較的血漿には移行しにくく、粘膜細部が剥げ落ちる際に糞中に排泄される (Fischer et al., 1981; L'Abbe and Fischer, 1984)。食物中の亜鉛と銅の量、亜鉛と銅の比率、年齢、高レベルの亜鉛に暴露される期間を含め、種々の要素が銅代謝に対する亜鉛の作用に影響を及ぼす (Johnson and Flagg, 1986)。実験動物において、過剰な亜鉛摂取は回復性の銅欠乏及び貧血を誘発する (Magee and Matrone, 1960; Murthy and Petering, 1976; O'Dell, 1969;

Underwood, 1977; Wapnir and Balkman, 1991)。同様のことがヒトでの亜鉛の長期摂取によって報告されている (Porter et al., 1977; Prasad et al., 1978)。しかし、ヒトでの硫酸亜鉛の6週間または6か月暴露 (Henkin et al., 1976; Samman and Roberts, 1987) やマウスでの酢酸亜鉛の1~12週間暴露 (Sutomo et al., 1992) では、血漿中の銅濃度の有意な低下はみられなかったが、高濃度の亜鉛暴露により、血漿中の銅濃度の低下を伴わないESOD活性の低下がみられた (Fischer et al., 1984)。

亜鉛とカドミウムとの相互作用には種々の報告がある (NAS, 1980; Underwood, 1977; U.S. EPA, 1980)。カドミウムの暴露は、亜鉛の体内分布を変化させ、肝臓及び腎臓に蓄積させる。特に食物からの亜鉛の摂取が必要摂取量の下限に近い場合、この肝臓や腎臓への蓄積は他の器官での亜鉛の欠乏となる。カドミウムは *in vitro* 条件下において亜鉛の10倍強いメタロチオネイン誘導作用がある。亜鉛やカドミウム単独でのメタロチオネインの誘導は飽和的であるが、両者を同時に処理した場合は付加的に作用する。この付加作用では、これらの金属と2つ以上のメタロチオネインプロモーター結合タンパクとの結合や同じプロモーター結合タンパクでの別の部位との結合によると考えられている (Harford and Sarkar, 1991)。マウス TRL-1215 株細胞での酢酸亜鉛の前処置は、カドミウム暴露による1本鎖DNAの傷害を軽減する (Coogan et al., 1992)。これは、亜鉛の前処理によるメタロチオネインの誘導が原因と考えられた。また、亜鉛とカドミウムとの同時暴露では、細胞へのカドミウムの蓄積量が減少したが、両者の細胞への移行の競合作用によると考えられる (Coogan et al., 1992)。酢酸亜鉛は、前立腺、精巣または適用部位におけるカドミウムによる発がんを軽減あるいは抑制する (Gunn et al., 1963, 1964; Waalkes et al., 1989) が、この亜鉛の作用は用量、適用経路、標的器官によって異なる。

コバルトについて、マウスでの13週間飲水投与で精細管に傷害を及ぼすが、亜鉛との同時飲水投与では90%の動物で完全または部分的な抑制がみられた。これは、亜鉛によるカドミウムの毒性の抑制と同様のメカニズムによると著者らは考えている (Anderson et al., 1993)。

ヘム合成への錫の影響は、亜鉛濃度に依存している (Chmielnicka et al., 1992)。ウサギでの経口経路での錫投与は、血中での δ -アミノレブリン酸脱水素酵素活性を抑制することによってヘム合成を増加させた。亜鉛は、 δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の作用に必要であり、 δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の作用を増加させることによりヘム合成を抑制する。錫と亜鉛が同時に存在すると、両物質は δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の結合部位と同様に結合すると推定されている (Chmielnicka et al., 1992)。

亜鉛はカルシウムのバイオアベイラビリティを減少させると言われているが、その逆に増加させるとの報告もある (Heth and Hoekstra 1965; Spencer et al., 1992)。ラットでの亜鉛の経口投与は、血清及び骨中のカルシウム濃度を低下させる (Yamaguchi et al., 1983)。亜鉛は、直接的にカルシウムの結合部位と競合することにより腸管からのカルシウム吸収を抑制する (Roth-Bassell and Clydesdale, 1991)。低濃度カルシウム摂取 (230 mg Ca/日) での腸管からのカルシウム吸収は140 mg Zn/日の亜鉛摂取では抑制されるが、100 mg Zn/日の亜鉛摂取では抑制されないことから、亜鉛とカルシウムの相互作用は用量依存的なものではないかと考えられている (Spencer et al., 1992)。

亜鉛の前処置は、アセトアミノフェン、ブロモベンゼン、四塩化炭素、D-ガラクトサミン、ゲンタマイシン及びサリチル酸による肝毒性や腎毒性を軽減させる (Cagen and Klaassen 1979; Gunther et al., 1991; Hu et al., 1992; Szymanska et al., 1991; Yang et al., 1991)。四塩化炭素による肝毒性に対する亜鉛の防御作用は用量依存的であり、メタロチオネインの誘導が関与していると考え

られている (Cagen and Klaassen 1979)。同様のことが、亜鉛によるアセトアミノフェン、ブロモベンゼン及びサリチル酸による肝毒性の防御作用でも考えられている (Gunther et al., 1991; Szymanska et al., 1991; Yang et al., 1991)。D-ガラクトサミンによるラットでの肝毒性に対しては脂質過酸化の抑制が亜鉛の防御作用の原因と考えられており、亜鉛は、細胞での NADPH 濃度を増大させてグルタチオンを再生し、肝細胞の抗過酸化能力を増加させる (Hu et al., 1992)。

動物実験で、亜鉛投与が腫瘍の成長を抑制することが報告されている。F344 ラットにおいて、40 週間の硫酸ニッケル単独投与での投与部位の肉腫発生率が 100%に対し、40 週間の酸化亜鉛や酢酸亜鉛の同時投与では肉腫の発生率は 40~60%であった (Kasprzak et al., 1988)。マウスでの硫酸亜鉛含有の栄養補助飲料摂取は、9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセンによる頬での腫瘍の発生を低下させた (Poswillo and Cohen, 1971)。亜鉛は、3'-メチル-4-ジメチルアミノアズベンゼンによる肝がんでの DNA 合成を減少させることが知られており、これは、DNA 複製段階での細胞分裂周期を障害することによると考えられている (Duncan and Dreosti, 1975)。

その他、酸化亜鉛 9%を含む日焼け止めを 30 分間前処理したヘアレスマウスの摘出皮膚に農薬の 2,4-D、パラコート、パラチオン、マラチオンを塗布した試験で、農薬の皮膚からの吸収が亢進したとの報告もある (Brand et al., 2003)。

以上のように、亜鉛及びその化合物は、摂取後亜鉛イオンとなり、この陽イオンが亜鉛化合物の生物活性を決定すると考えられる。ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛含量を生理的に必要なレベルに維持できる。しかし、体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、生理的に必要なレベルの維持には定期的な外的供給が必要である。経口経路で摂取による亜鉛の吸収は、食物中のリガンドや亜鉛の状態などの要素により影響される。十分な栄養条件下では、ヒトは 20~30%、動物は 40~50%の亜鉛を吸収する。しかし、亜鉛欠乏下での吸収はこれより多く、過剰亜鉛下ではこれより少ない。吸入経路では、定量的なデータは得られていないが、ヒト及び実験動物の報告で肺において酸化亜鉛が保持され、一部は体内への吸収される可能性を示している。経皮経路では、ヒトへの適用により水疱の発生がみられ、体内への吸収については不明である。動物試験によると、無傷の皮膚において皮膚組織への移行はみられるものの、体内への吸収率はあまり高くないと考えられる。亜鉛は、胃腸管から吸収された後血漿中のアルブミンと結合し、肝臓に移送され、全身に分布する。亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨である。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている。拡散性の形態では、約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンやアミノ酸と緩やかに結合している。非拡散性の形態では、少量の亜鉛が血漿中で α_2 マクログロブリンと強固に結合している。ラットでは、亜鉛の胆汁への排泄はグルタチオンに依存していることが示唆されている。ヒトでは、摂取した全亜鉛の約 70~80%は大便中、約 10%が尿中に排泄される。その他、唾液、毛髪、母乳、汗等に排泄されることがある。

7.2 疫学調査及び事例

亜鉛のホメオスタシスが崩れると、生理機能変化が生ずる。これには、摂取量不足による亜鉛

欠乏症と過剰摂取による亜鉛過剰症とがある。

a. 亜鉛欠乏症

日常生活では欠乏症は起こりにくい。入院加療中における亜鉛非添加の栄養剤輸液時や経腸補給時、未熟児への亜鉛含量の少ないミルクなどの授乳時に欠乏症が生じている。また、亜鉛と錯体を形成する薬剤の服用によって体内の亜鉛の利用が阻害されて、結果として欠乏症を起こすことがある (厚生労働省, 2004)。

欠乏症の主な症状として、皮膚炎と味覚障害があり、その他に慢性下痢、低アルブミン血症、汎血球減少、成長障害、性腺発育障害などがある (IPCS, 2001; 厚生労働省, 2004)。

その他、低亜鉛レベルと生殖・発生毒性との関連性について報告されている (ATSDR, 1994; Walsh et al., 1994; WHO, 1996)。

妊娠女性 450 人について妊娠中から分娩後にわたっての血液中の亜鉛濃度測定結果から妊娠後期の血漿中亜鉛濃度の低値が、胎児の障害や母体の感染などの妊娠合併症を顕著に増加させるといふ報告 (Mukherjee et al., 1984) や同じく妊娠女性 476 人の血液中の亜鉛濃度測定結果から妊娠初期の血漿中の亜鉛濃度の低値が出生児の低体重と関連するとの報告がある (Neggars et al., 1990)。また、妊娠女性の血液や腹直筋中の亜鉛濃度測定結果から母体の赤血球や筋肉中の亜鉛濃度の低値と出生児の低体重とが関連するとの報告 (Meadows et al., 1981) や、同じく妊娠女性 144 人の血液中の亜鉛濃度測定結果から亜鉛摂取量の低値と出生児の低体重とが関連するとの報告がある (Cambell-Brown et al., 1985)。

b. 亜鉛過剰症

亜鉛及びその化合物の疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

b-1. 急性影響

経口経路

<塩化亜鉛>

16 か月の男児がスプーン 1 杯の塩化亜鉛を摂取した事例 (McKinney et al., 1995) や、24 歳の男性が約 3 オンスの塩化亜鉛液 (はんだ融剤) を誤飲した事例 (Chobanian, 1981) で、吐き気、嘔吐、腹痛、高アミラーゼ血症、無気力がみられた。

<硫酸亜鉛>

15 歳の女子がざ瘡の治療のために、220 mg の硫酸亜鉛の錠剤を 2 回/日 (440 mg ZnSO₄, 2.6 mg Zn/kg/日相当) 摂取した結果、胃上部に不快感があり、下血がみられ、ヘモグロビン濃度は 5.4 g/dL であった (Moore, 1978)。

20~27 歳の健常な男女 12 人に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛 25、37.5、50 mg を脱イオン水に溶解した水溶液 20 mL を経口投与し (対照として 14 人に生理食塩水 20 mL)、投与 30 分前、投与直前及び投与 4 時間後まで血液を採取して調べたところ、投与群で血漿中コルチゾール濃度が低下した (Brandao-Neto et al., 1990)。

<金属亜鉛>

16歳の男子が裂傷の早期治癒を目的として総量 12 g の金属亜鉛を 2 日に分けて摂取 (1 日目: 114 mg/kg、2 日目: 57 mg/kg) したところ、よろめき歩行や無気力がみられ、摂取 8 日後に血清リパーゼとアマラーゼの増加もみられた (Murphy, 1970)。

吸入経路

<塩化亜鉛>

工場作業者が 0.07~0.4 mg ZnCl₂/m³ の塩化亜鉛のフェームを 30 分間吸入すると、感覚が鈍くなり、平均 4.8 mg ZnCl₂/m³ の 30 分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられた (Ferry, 1966, 1974)。

塩化亜鉛の 80 mg ZnCl₂/m³、2 分間の吸入暴露で吐き気と咳がみられ、120 mg ZnCl₂/m³ では鼻、喉、胸部で刺激性 (Cullumbine, 1957)、4,800 mg ZnCl₂/m³、30 分間の吸入で肺への影響 (詳細不明) がみられた (Lewis, 1992)。

塩化亜鉛のフェームの事故暴露による中毒の発生が数多く報告されており、浅呼吸、喉の痛み、肺炎を含む気道の急性炎症、チアノーゼ、咳、痰、胸部の痛みと締め付け感、吐き気、嘔吐、頭痛、肺水腫及び肺線維症、急性呼吸不全がみられた。これらの症状は暴露後 1、2 時間で減弱するケースもみられたが、暴露数時間からさらに悪化する場合もあり、死に至るという報告もあった (Evans, 1945; Hjortso et al., 1988; Homma et al., 1992; Johnson and Stonehill, 1961; Macaulay and Mant, 1964; Matarese and Matthews, 1986; Milliken et al., 1963; Pare and Sandler, 1954; Schenker et al., 1981)。ただし、1 つの報告 (Johnson and Stonehill, 1961) を除きいずれも量的記載がない。この報告では、暴露期間は不明であるが、4,075 mg ZnCl₂/m³ (1,955 mg Zn/m³) が暴露されており、咳、呼吸困難、喉の痛み、化学性肺炎等がみられている。

<酸化亜鉛>

トタン板の切断や溶接のような非常に高温操作で生じる粒径 0.1 μm 未満の酸化亜鉛を含むフェームの暴露により、喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフェーム熱が惹起される (Gordon et al., 1992; Heydon and Kagan, 1990; Mueller and Seger, 1985)。超微細な酸化亜鉛フェーム暴露では、これらの症状に加え、胃腸管障害がみられる (U.S. NIOSH, 1975)。

4 人に盲検で超微細な酸化亜鉛 5 mg ZnO/m³ を 2 時間暴露したところ、全員が暴露後 4~8 時間でフェーム熱 (発熱、悪寒、喉の乾燥と痛み、胸部の圧迫感、頭痛) を発症したが、24 時間後にはこれらは消失した (Gordon et al., 1992)。

11 人の溶接作業 (幾何平均暴露濃度: 0.034 mg ZnO/m³、作業前 5 日前と作業後 5 日目に肺機能測定)、10 人の溶接作業に従事せず間接的に暴露された者 (幾何平均暴露濃度: 0.019 mg ZnO/m³)、17 人の対照者 (幾何平均暴露濃度: 0.004 mg ZnO/m³) について溶接作業中で発生した酸化亜鉛の 6~8 時間暴露による影響を調べたところ、両暴露群では肺活量測定に異常はみられず、フェーム熱の発症もみられなかった (Marquart et al., 1989)。

酸化亜鉛のフェームを 15~30 分間暴露 (平均暴露量: 77~153 mg ZnO/m³) された 14 人の溶接作業員について気管支肺胞洗浄液を検査した実験で、顆粒球数が増加した (Blanc et al., 1991)。

26 人のボランティアに 15~30 分間溶接作業をさせて、酸化亜鉛のフェームを 20~170 mg Zn/m³

(25~212 mg ZnO/m³) 暴露させ、暴露 3、8、22 時間後に気管支肺胞洗浄液を検査した実験で、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8) などのサイトカインが採取時間に依存して増加した (Blanc et al., 1993)。

14 人のボランティアに酸化亜鉛のフュームを 2.76~37 mg Zn/m³ (3.4~46 mg ZnO/m³) の濃度で 15~120 分間暴露させ、暴露 20 時間後の気管支肺胞洗浄液を検査したところ、顆粒球数、TNF、IL-8 が増加した。喫煙はこれらの項目に影響を与えなかった。著者らは、TNF、IL-8 増加の閾値は約 500 mg Zn/分/m³ (624 mg ZnO/分/m³) と推計している (Kuschner et al., 1995)。

上記のように、フューム熱はトタン板の切断や溶接のような非常に高温での操作により生じる超微細な粒径の酸化亜鉛によるものであり、市販レベルの粒径の酸化亜鉛の使用や生産とは関連しない。超微細な粒径の酸化亜鉛は、生産・加工段階において速やかに凝集してより大きな粒子となることから、これらの段階ではフューム熱は生じないと考えられる。亜鉛の生産及び使用産業の関連 11 社へのアンケート結果では、作業暴露レベルでフューム熱が発症したとの報告はない (EU, 2004c)。

その他

<硫酸亜鉛>

10 人の男性から採取した精子に硫酸亜鉛 (ZnSO₄·7H₂O) を 0、100 μg/mL (22.8 μg Zn/mL)、300 μg/mL (68.3 μg Zn/mL) になるように培養液に添加して添加後 24 時間精子の運動性について調べた *in vitro* 実験で、用量依存的に精子の運動性が低下した (山田ら, 2002)。

以上のように、急性影響として、経口経路では、塩化亜鉛で吐き気、腹痛、過アミラーゼ症、硫酸亜鉛で、胃の不快感、胃腸管出血、急性のコルチコイドの分泌抑制など、金属亜鉛で、よろめき歩行や無気力などを呈する神経症状がみられている。吸入経路では、塩化亜鉛のフュームの吸入により鼻、喉、胸部の刺激、チアノーゼ、肺炎を含む気道の急性炎症、急性呼吸不全などがみられ、死にいたるケースもあった。酸化亜鉛では、超微細なフュームの吸入により喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱が生じる他、胃腸管障害がみられる。

b-2. 刺激性

皮膚刺激性

<酸化亜鉛>

酸化亜鉛 (2.9 mg Zn/cm² 相当) の皮膚への 24 時間閉塞適用で、刺激性はみられなかった (Agren, 1990)。

6 人の患者 (疾患は不明) の皮膚に 40% の酸化亜鉛軟膏 (150 cm² に 15 g) を閉塞適用したところ、1 人に 24 時間で発赤、小膿疱がみられた。この所見は、軟膏除去及び冷生理食塩水の処置の 2 日後に消失したが、その後の 5% の酸化亜鉛の適用で再発した。この変化が酸化亜鉛の直接的作用か適用による間接的刺激によるかは不明で、他の 5 人の患者の皮膚に異常はみられなかった、また、別の 6 人のボランティアが 40% の酸化亜鉛軟膏を同様の方法で 100g 適用したケースでは、刺激性はみられなかった (Derry et al., 1983)。

眼刺激性

<塩化亜鉛>

1人は左右の眼、1人は片方の眼に高濃度の塩化亜鉛が入った事故で、角膜に浮腫がみられた例、あるいは角膜が永久的に損傷する例もあった。浮腫は6～28週間後には消失した (Houle and Grant, 1973)。

以上のように、亜鉛化合物が明確な皮膚刺激性を示すとする報告は得られていないが、高濃度の塩化亜鉛が眼に入った事故では角膜の永久的な損傷例も報告されている。

b-3. 感作性

以下の報告があるのみで、ヒトに対する亜鉛及びその化合物の感作性の有無については不明である。

<酸化亜鉛>

足に潰瘍のある患者100人に60%の酸化亜鉛と40%のゴマ油の軟膏をパッチテストした結果、11人でアレルギー反応がみられた。しかし、ゴマ油のみの適用でも患者81人中14人で陽性反応がみられた (Malten and Kuiper, 1974)。

b-4. 慢性影響

○事例・症例

35才の白人女性が口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を治す目的で硫酸亜鉛80mgを含むビタミン剤と硫酸亜鉛440～660mg/日(110～165mg Zn/日)を10か月間服用したところ、服用中の数か月間、胃腸管からの出血はないにもかかわらずヘモグロビン濃度の低下、MCV低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化した。その他にも、白血球数が減少、血清中フェリチン濃度及び銅濃度が低下しており、血清中セルロプラスミン濃度は0mg/dLであった。その後、塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅2mg/日を服用し続けたことにより、半年程で回復した (Hoffman et al., 1988)。その他にも、治療目的や健康食品として高用量の亜鉛化合物を長期間摂取した事例では銅欠乏によると考えられる小球性低色素性貧血や鉄芽球性貧血等がみられているが、いずれも亜鉛化合物の服用中止や銅化合物の摂取によって回復している (Gyorffy et al., 1992; Patterson et al., 1985; Porter et al., 1977; Prasad et al., 1978; Ramadurai et al., 1993)。

○調査研究

<硫酸亜鉛>

健常な47人(女性26人、男性21人)のボランティアに2重盲検で、硫酸亜鉛220mgを含むカプセル(男性2.0mg Zn/kg/日、女性2.4mg Zn/kg/日相当)を3回/日、6週間食物と一緒に摂取させ、血漿中の亜鉛、銅、コレステロール、低比重リポタンパク質(LDL)、高比重リポタンパク質(HDL)濃度、血清中のセルロプラスミン、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ(ESOD、代謝的に利用可能な銅の指標)活性を測定した。その結果、女性の84%、男性の18%で頭痛、吐き気、

嘔吐、食欲不振、腹部けいれん、体重減少がみられた。亜鉛濃度は男性で 36%、女性で 57%増加したが、銅濃度、総コレステロール、HDL に有意な変化はみられなかった。女性では、LDL、セルロプラスミンが減少し、ESOD 活性が低下した (Samman and Roberts, 1987, 1988)。

健常な 12 人の男性に硫酸亜鉛 440 mg/日 (2.3 mg Zn/kg/日相当) を含むカプセルを 35 日間食物と一緒に摂取させ、血中の脂質濃度を摂取中止後 16 週目まで測定した。その結果、HDL が 7 週目に減少したが、16 週目には回復していた。総コレステロール、トリグリセリド、LDL については変化がみられなかった (Hooper et al., 1980)。

成人男性 11 人に硫酸亜鉛 150 mg Zn を 1 日 2 回、300 mg Zn/日 (4.3 mg Zn/kg/日相当) を 6 週間摂取させたところ、摂取 4、6 週目に血清中の亜鉛濃度が増加し、フィトヘマグルチニン (PHA) へのリンパ球の刺激反応が低下した。また、HDL が減少し、LDL はわずかに増加した (Chandra, 1984)。

18 人に 3 回/日、220 mg/回 の硫酸亜鉛 (約 150 mg Zn) を 16~26 週間摂取させ、血液学的検査及び血液生化学的検査を行ったところ、血液毒性、肝毒性、腎毒性を示す徴候はみられなかった (Greaves and Skillen, 1970)。

<酢酸亜鉛>

健常な女性 32 人に、酢酸亜鉛を栄養補助食品として、0、15、50、100 mg/日 (0、0.25、0.83、1.7 mg Zn/kg/日相当) を 60 日間摂取させた実験で、血清中の亜鉛濃度は用量依存的に増加し、100 mg 群で血漿 HDL が一過性であるが有意に減少した (Freeland-Graves et al., 1982)。

<グルコン酸亜鉛>

健常な男性ボランティア 13 人、9 人にそれぞれグルコン酸亜鉛の錠剤 50 mg Zn/日または 75 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日または 1.1 mg Zn/kg/日相当) を 12 週間摂取 (対照群 9 人は偽薬を摂取) させたところ、血清コレステロール、トリグリセリド、LDL、超低比重リポタンパク質 (VLDL) に変化はみられなかった (Black et al., 1988)。

健常な女性ボランティア 9 人にグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日 (0.83 mg Zn/kg/日相当)、他の 9 人の健常な女性ボランティアにグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日と硫酸鉄 ($\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) の 50 mg Fe^{2+} を 2 回/日、10 週間摂取させたところ、両群で ESOD 活性が顕著に低下した。亜鉛のみの摂取群ではヘマトクリット値、血清フェリチン濃度が減少したが、ヘモグロビン濃度は変化しなかった。亜鉛及び鉄摂取群では血清フェリチン濃度が増加したが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は変化しなかった。血清中の亜鉛濃度は増加したが、セルロプラスミン濃度は両群とも変化がみられなかった (Yadrick et al., 1989)。

健常な男性ボランティア 13 人に 2 重盲検でグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日相当) を 2 回/日、6 週間摂取させた実験で、ESOD 活性が顕著に低下した。血清中の亜鉛濃度は摂取 2 週間目以降増加したが、血清の銅やセルロプラスミン濃度に変化はみられなかった。亜鉛濃度は ESOD 活性と逆相関性を示した (Fischer et al., 1984)。

EU (EU, 2004 a, b, c, d) は、Yadrick らの実験と Fischer らの実験について摂取期間が短い、被験者数が少ない、食物中の亜鉛、鉄、銅濃度が示されていない、食物が規定されていない、生理学的あるいは医学的検査を実施していない、さらに Yadrick らの実験では偽薬対照がない、などの問題点があると指摘している。

健常な 25 人の閉経後の女性 (平均 64.9 歳) について亜鉛の状態を種々の指標で測定した。被験者は、厳密な管理下に 200 日間におき、10 日の順化期間と 90 日間の実験期間を 1 サイクルとして 2 サイクル設定した。被験者は、2,000 キロカロリー/日を摂取した。順化期間中、2 mg Cu/日、9 mg Zn/日を摂取した。90 日間の実験期間中、被験者は、ランダムに 2 つのグループに分け、12 人は低銅食物 (1 mg Cu/日)を、残りの 13 人は硫酸銅として高銅食 (3 mg Cu/日) を摂取させた。この間、両群とも亜鉛は 3 mg Zn/日と低濃度に保ち、次の実験期間では、グルコン酸亜鉛で 50 mg Zn/日を添加 (合計量 53 mg Zn /日) して高亜鉛食とした。その結果、亜鉛添加により、血漿中亜鉛濃度、単核白血球 5'ヌクレオチターゼ活性及び血漿スーパーオキシドジスムターゼ活性が増加し、これらは銅濃度と相関性がみられた (Davis et al., 2000)。

Davis らと同じ研究で、低ないし高銅食下における亜鉛の過剰状態及び不足状態での銅の代謝と利用について検査されている (Milne et al., 2001)。その結果、低銅食下では銅バランスが崩れ、亜鉛摂取してもこれを変えることができなかった。低亜鉛濃度で高銅摂取下では銅バランスは保たれた。亜鉛バランスは亜鉛摂取を反映しており、銅摂取には影響されなかった。銅の摂取とは関係なく、亜鉛添加は血清中のセルロプラスミン及び亜鉛濃度、血小板シトクロム c 活性を増加させ、赤血球銅、全血グルタチオン、赤血球グルタチオン過酸化酵素活性を低下させた。また、亜鉛添加により ESOD 活性の顕著な低下、総コレステロール、LDL 濃度も低下した。一方、ESOD 活性と銅の摂取との間に相関性がみられ、ESOD 活性は低銅濃度では低下し、高銅濃度では上昇した。総コレステロール、LDL は、低銅食下の方が高銅摂取より高値を示した。ヘモグロビン濃度は、銅濃度に関係なく高亜鉛下で低値を示しているが、ヘマトクリット値はどの条件下でも変化しなかった。

健常なヒトでの ESOD 活性は、10~20%のバラツキがある (Barnett and King, 1995; Fischer et al., 1990; Puscas et al., 1999; Verhagen et al., 1996)。ESOD 活性の低下は、赤血球中の過酸化ラジカルを増加させて赤血球を破壊すると考えられる。これは、血液学的パラメーター (溶血、赤血球数の減少、白血球数の増加など) で検出できるはずであるが、このような変化はいずれの実験でもみられず、Davis らや Milne らの実験では、50 mg Zn/日で 3~7%の ESOD 活性の低下がみられた。Yadrick らの実験では 50 mg Zn/日、10 週間以上で 47%の ESOD 活性の低下がみられたが、ヘモグロビン濃度に変化はなく、ヘマトクリット値の軽度の低下しかみられていない。

EU では、Davis ら、Milne ら及び Fisher らの実験でみられた軽微な血液学的・血液生化学的パラメーターの変動は、亜鉛による銅ホメオスタシスの変動を示しているとは言い難く、赤血球機能に明確な障害が生じているとは言えないとし、たとえ作用があったとしてもその生物学的意味は軽微であり、亜鉛の栄養補助的摂取での NOAEL を 50 mg Zn/日に設定している (EU, 2004a, b, c, d)。

また、U.S. EPA では、上記の Davis ら、Milne ら Fischer ら及び Yadrick らのデータ値を使用し、それらが類似の方法で実施され、類似の結果が得られていることから、それぞれのデータ値の平均値を NOAEL (0.91 mg/kg/日)とし、その値から経口経路での RfD (Reference Dose) を 0.3 mg/kg/日と算出している (U.S. EPA, 2005)。

なお、先に述べたように、アメリカやカナダの亜鉛の摂取基準値を決定する際に採用された LOAEL 値は 60 mg/日 (Food and Nutrition Board, 2001)、日本人における亜鉛摂取上限量は男女ともに 30 mg/日である (厚生労働省, 2004)。

以上のように、治療目的等で亜鉛を長期にわたって高用量摂取した場合、銅欠乏による貧血がみられている。硫酸亜鉛やグルコン酸亜鉛を錠剤やサプリメントとして健康なボランティアに長期間摂取させた調査では、食事等から摂取した亜鉛の量が考慮されていない例もあるが、食事における亜鉛量を調整して亜鉛や銅の摂取量に対する影響を検討した報告では、50 mg Zn/日程度の亜鉛摂取で血清中の単核白血球5'ヌクレオチターゼ、血漿スーパーオキシドジスムターゼ等の酵素活性が増加し、ESOD活性、赤血球銅等が低下したが、貧血を示すような赤血球機能の明確な障害はみられていない。

b-5. 生殖・発生毒性

亜鉛の過剰摂取と発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。

2重盲検で、妊娠女性494人のうち246人に亜鉛の栄養補助食品を、248人に偽薬をそれぞれ摂取させ、分娩まで追跡調査した。栄養補助食品摂取者は20 mg Znの硫酸亜鉛(0.3 mg Zn/kg/日)を1回/日、妊娠の最初の6か月間摂取した結果、母体及び出生児に異常はみられず(Mahomed et al., 1989)、クエン酸亜鉛22.5 mg/日(0.3 mg Zn/kg/日)(Simmer et al., 1991)ないしアスパラギン酸亜鉛20 mg/日(0.06 mg Zn/kg/日)を妊娠終了前の6か月間摂取した妊娠女性から生まれた児にも異常はみられなかった(Kynast and Saling, 1986)。

以上、0.3 mg Zn/kg/日程度の過剰な亜鉛摂取においては異常がないとの報告が得られている。

b-6. 発がん性

亜鉛と銅の製錬所において1945～1975年まで作業に従事していた4,802人の製錬作業者のコホート研究が行われた。亜鉛単独の製錬作業に従事していたのは978人であり、このうち死亡数は73人、SMRは83であった。一方、製錬作業者4,802人におけるがんによる死亡数は75人、SMRは93であり、発がんの増加はみられなかった(Logue et al., 1982)。ただし、この研究では銅製錬従事によるがんでの死亡と亜鉛製錬従事によるがんでの死亡とを区別して検討しておらず、亜鉛による発がんの可能性を明確に否定したものではない。

米国で鉛と亜鉛の古い鉱山及び製錬所のある地域住民の肺がんによる死亡率についての研究が実施された。年齢と性別について補正した死亡率が全米の住民の死亡率と比較された結果、この地域での発がんによる死亡率が増加していた(表7-1参照)。著者らは、この死亡率の増加の原因として喫煙、職場での暴露などが考えられるとしている(Neuberger and Hollowell, 1982)。EU(EU, 2004a, b, c, d)は、鉱石はカドミウム、鉄、ゲルマニウムや放射能で汚染されており、住民には結核や珪肺もみられているため、環境レベルでの鉛や亜鉛暴露により肺がんが発生するとの結論はだせないとしている。

亜鉛の栄養補助食品摂取と前立腺がんとの関連性が米国の46,974人の男性について調査された。被験者の約25%が亜鉛の栄養補助食品を摂取(24%が100 mg/日以下、1%が100 mg/日超)していた。1986～2000年の追跡期間に2,901の前立腺がんの症例がみられ、うち434人が進行性であった。100 mg/日以下の亜鉛摂取群では前立腺がんとの関連性はみられなかったが、100 mg/日超群では進行性がんの相対リスクは2.29(95%信頼区間1.06～4.95)であった。また、10年以上の長期に

わたくし摂取した者の進行性がんの相対リスクは 2.37 (95%信頼区間 1.42~3.95) であった。著者らは、亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付ける特定の作用機序は不明で、亜鉛の過剰摂取と前立腺がん発生については更なる調査が必要であるとしている (Leitzmann et al., 2003)。

以上のように、亜鉛摂取と発がんとの関係を調査した報告はあるが、いずれも不十分なものであり、結論を出すことはできない。

以上、亜鉛はヒトに対して必須微量元素であり、亜鉛が欠乏すると、ヒトでは皮膚炎や味覚障害などが起きる。一方、亜鉛を過剰に摂取すると、経口経路では、急性影響として吐き気、胃上部の不快感、無気力などがみられ、長期にわたって高用量摂取した場合、銅欠乏による貧血がみられている。食事における亜鉛量を調整して亜鉛や銅の摂取量に対する影響を検討した報告では、50 mg Zn/日程度の亜鉛摂取で血清中の単核白血球 5'ヌクレオチターゼ、血漿スーパーオキシドジスムターゼ等の酵素活性が増加し、ESOD 活性、赤血球銅等が低下したが、貧血を示すような赤血球機能の明確な障害はみられていない。なお、日本人の 1 日推定平均必要量は、成人男性 8 mg/日、成人女性 6 mg/日であり、推奨摂取量は、それぞれ、9、7 mg/日である。厚生労働省 (2004) では、日本人の亜鉛摂取上限量を男女ともに 30 mg/日としている。吸入暴露ではフュームの吸入により鼻、喉、胸部の刺激、チアノーゼ、肺炎を含む気道の急性炎症、急性呼吸不全などがみられ、特に酸化亜鉛では超微細なフュームの吸入により喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱が生じる。その他、亜鉛化合物が明確な皮膚刺激性を示すとする報告は得られていないが、高濃度の塩化亜鉛が眼に入った事故では角膜の永久的な損傷例も報告されている。また、妊娠中に血液中の亜鉛濃度が低値になると出生児の低体重がみられるとの症例は複数あるが、亜鉛の過剰摂取と生殖・発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。亜鉛等の製錬所の作業員や亜鉛鉱山付近の住民に対するコホート研究や亜鉛の栄養補助食品摂取と前立腺がんとの関係を調査した報告はあるが、いずれも不十分なものであり、発がん性に関する結論を出すことはできない。

表 7-1 亜鉛及びその化合物の疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
急性影響			
経口経路			
<塩化亜鉛>			
16 か月男児、24 歳男性	16 か月児: スプーン 1 杯を摂取 24 歳: 約 3 オンスの液 (はんだ融剤) を誤飲	吐き気、嘔吐、腹痛、過アミラーゼ症、無気力	Chobanian, 1981; McKinney et al., 1995
<硫酸亜鉛>			
15 歳女子	220 mg の錠剤を 2 回/日 (440 mg ZnSO ₄ 、2.6 mg Zn/kg/日相当 EU 換算) 摂取 (ざ瘡治療目的)	胃上部の不快感、1 週間後貧血を伴った胃腸管出血	Moore, 1978

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
20-27歳の健常な男女 12人	12時間絶食後に25、37.5、50 mgを脱イオン水に溶解した水溶液20 mL経口投与(対照として14人に生理食塩水20mL)	血漿中コルチゾール濃度の低下	Brandao-Neto et al., 1990
<金属亜鉛>			
16歳男子	総量12 gを2日に分けて摂取(1日目:114 mg/kg、2日目:57 mg/kg)(裂傷の早期治癒を目的)	よろめき歩行、無気力、摂取8日後血清リパーゼとアミラーゼの増加	Murphy, 1970
吸入経路			
<塩化亜鉛>			
工場作業員	0.07-0.4 mg ZnCl ₂ /m ³ のフュームを30分間吸入 平均4.8 mg ZnCl ₂ /m ³ の30分間以上の吸入	0.07-0.4 mg/m ³ : 知覚に影響 平均4.8 mg/m ³ : 一過性の気道の刺激性	Ferry, 1966, 1974
ND	80 mg ZnCl ₂ /m ³ 、2分間の吸入 120 mg ZnCl ₂ /m ³ 、2分間の吸入 4,800 mg ZnCl ₂ /m ³ 、30分間の吸入	80 mg/m ³ 、2分間: 吐き気と咳 120 mg/m ³ 、2分間: 鼻、喉、胸部で刺激性 4,800 mg/m ³ 、30分間: 肺への影響(詳細不明)	Cullumbine, 1957; Lewis, 1992
ND	フュームの事故暴露	中毒(浅呼吸、喉の痛み、肺炎を含む気道の急性炎症、チアノーゼ、咳、痰、胸部の痛みと締め付け感、吐き気、嘔吐、頭痛、肺水腫及び線維症、急性呼吸不全) 暴露後1、2時間で減弱するケースもあるが、死に至る場合もあり	Evans, 1945; Hjortso et al., 1988; Homma et al., 1992; Jhonson & Stonehill, 1961; Macaulay & Mant, 1964; Matarese & Matthews, 1986; Milliken et al., 1963; Pare & Sandler, 1954; Schenker et al., 1981
ND	フュームの事故暴露 4,075 mg ZnCl ₂ /m ³ (1,955 mg Zn/m ³)	咳、呼吸困難、喉の痛み、化学性肺炎	Johnson & Stonehill, 1961
<酸化亜鉛>			
ND	トタン板の切断や溶接のような非常に高温操作で生じる粒径<0.1 μmの酸化亜鉛を含むフュームの暴露	喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱を惹起	Gordon et al., 1992; Heydon & Kagan, 1990; Mueller & Seger, 1985
ND	超微細なフューム暴露	上記の症状に加え、胃腸管障害	U.S.NIOSH, 1975
4人	超微細な酸化亜鉛 5 mg ZnO/m ³ を2時間暴露	全員が暴露後4-8時間でフューム熱(発熱、悪寒、喉の乾燥と痛み、胸部の圧迫感、頭痛)を発症、24時間後には消失	Gordon et al., 1992

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
溶接作業者 11 人 溶接作業に従事せず間接的に暴露された者 10 人 対照者 17 人	溶接作業中に発生した酸化亜鉛を 6-8 時間暴露 溶接作業者: 0.034 mg ZnO/m ³ 間接暴露者: 0.019 mg ZnO/m ³ 対照者: 0.004 mg ZnO/m ³ (いずれも幾何平均暴露濃度)	作業前 5 日前と作業後 5 日目の肺活量に異常なし、フェーム熱の発症もなし	Marquart et al., 1989
溶接作業者 14 人	フェームを 15-30 分間暴露 (平均暴露量: 77-153 mg ZnO/m ³)	顆粒球数の増加	Blanc et al., 1991
ボランティア 26 人 対照群 17 人	15-30 分間溶接作業によりフェームを 20-170 mg Zn /m ³ (25-212 mg ZnO/m ³) 暴露	TNF、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8)などのサイトカインが採取時間依存的に増加	Blanc et al., 1993
ボランティア 14 人	15-120 分間フェームを 2.76-37 mg Zn/m ³ (3.4-46 mg ZnO/m ³) 暴露	顆粒球数、TNF、IL-8が増加	Kuschner et al., 1995
その他			
<硫酸亜鉛>			
男性 10 人	<i>in vitro</i> 系 採取した精子に 0、100 μg/mL (22.8 μg Zn/mL)、300 μg/mL (68.3 μg Zn /mL)になるように培養液に添加して添加 24 時間までの精子の運動性について検討 七水和物	用量依存的に精子の運動性低下	山田ら, 2002
刺激性			
<酸化亜鉛>			
ND	2.9 mg Zn/cm ² 相当を皮膚に 24 時間閉塞適用	刺激性なし	Agren, 1990
患者 (疾患不明) 6 人	40%の軟膏 (150 cm ² に 15 g) の皮膚への閉塞適用	1/6 で適用の 24 時間で発赤、小膿疱	Derry et al., 1983
ボランティア 6 人	40%の軟膏 (150 cm ² に 100 g) の皮膚への閉塞適用	刺激性なし	
<塩化亜鉛>			
2 人	1 人は左右の眼、1 人は片方の眼に高濃度の塩化亜鉛が入った事故	角膜に浮腫、角膜の永久的な損傷	Houle & Grant, 1973
感作性			
<酸化亜鉛>			
足に潰瘍のある患者 100 人	60 %の酸化亜鉛と 40%のゴマ油の軟膏をパッチテスト	11 人でアレルギー反応 ゴマ油のみの適用でも患者 81 人中 14 人で陽性反応	Malten & Kuiper, 1974
慢性影響			
事例・症例			
35 才白人女性	硫酸亜鉛 80 mg を含むビタミン剤と硫酸亜鉛 440-660 mg/日 (110-165 mg Zn/日) を 10 か月間服用	胃腸管からの出血はないにもかかわらずヘモグロビン濃度低下、MCV 低値	Hoffman et al., 1988

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結 果	文 献
		<p>その他、白血球数減少、血清中フェリチン濃度、銅濃度の低下、血清中セルロプラスミン濃度 0 mg/dL</p> <p>塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅 2 mg/日の服用により、半年程で回復</p>	
59 才女性	硫酸亜鉛 660 mg/日を 1 年以上服用	<p>ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減少、血清中鉄濃度及び銅濃度の低下</p> <p>硫酸銅 4 mg/日の服用により、4 週間で回復</p>	Porter et al., 1977
26 才黒人男性	鎌状赤血球貧血の治療目的で硫酸亜鉛または酢酸亜鉛 200-660 mg/日 (150-200 mg Zn/日) を 2 年以上服用	<p>ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少を伴う白血球数減少、MCV 低値、MCHC 低値、血清中銅濃度の低下</p> <p>硫酸銅 1 mg/日の服用により 1 か月程度で回復</p>	Prasad et al., 1978
57 才白人女性	硫酸亜鉛 450 mg/日を 2 年間服用 (他にビタミン B ₁₂ 2,000 µg/日を 5 週間服用)	<p>ヘモグロビン濃度の低下、血清中銅濃度の低下</p> <p>服用中止 83 日後には回復</p>	Patterson et al., 1985
58 才白人女性	アミノ酸キレート亜鉛 810 mgZn/日を 18 か月以上服用	<p>ヘモグロビン濃度の低下、MCV 低値、MCH 低値、血清中銅濃度、セルロプラスミン濃度及びフェリチン濃度の低下</p> <p>服用中止 4 週間後に回復</p>	Gyorffy et al., 1992
36 才女性	硫酸亜鉛 600 mg/日を健康食品として 3 年間服用	<p>ヘモグロビン濃度の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減少、血清中銅濃度の低下</p> <p>いずれも服用中止 4 か月以内に回復</p>	Ramadurai et al., 1993

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
調査研究			
<硫酸亜鉛>			
健常なボランティア 47 人 (女性 26 人：平均年齢 28 歳、 男性 21 人：平均年齢 27 歳)	220 mg を含むカプセルを 3 回/日、6 週間食物と一緒に摂 取 (150 mg Zn/日、男性 2.0、 女性 2.4 mg Zn/kg/日相当、著 者換算)	女性の 84%、男性の 18%で頭痛、吐き気、 嘔吐、食欲不振、腹部 けいれん、体重減少、 亜鉛濃度は男性で 36%、女性で 57%増 加、女性では、LDL、 セルロプラスミンが 減少し、ESOD 活性が 低下	Samman & Roberts, 1987, 1988
健常な男性 12 人	440 mg/日 (2.3 mg Zn/kg/日 相当、EU 及び ATSDR 換算) を含むカプセルを 35 日間食 物と一緒に摂取	HDL が 7 週目に減少 したが、16 週目には回 復、総コレステロー ル、トリグリセリド、 LDL について変化な し	Hooper et al., 1980
成人男性 11 人	300 (150×2) mg Zn/日 (4.3 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) を 6 週間摂取	摂取 4、6 週目に血清 亜鉛濃度と LDL が増 加、HDL が減少、PHA へのリンパ球の刺激 反応が低下	Chandra, 1984
18 人	220 mg/回 (約 150 mg Zn) を 3 回/日、16-26 週間摂取	血液毒性、肝毒性、腎 毒性を示す変化なし	Greaves & Skillen, 1970
<酢酸亜鉛>			
健常な女性 32 人	0、15、50、100 mg/日(0、0.25、 0.83、1.7 mg Zn/kg/日相当 EU 換算) を 60 日間摂取 (栄養 補助食品)	血清中の亜鉛濃度は 用量依存的に増加、 100 mg 群で血漿 HDL が一過性に有意に減 少	Freeland-Graves et al., 1982
<グルコン酸亜鉛>			
健常な男性ボランティア 白人 31 人	13 人: 50 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日相当、EU 換算) 9 人: 75 mg Zn/日 (1.1 mg Zn/kg/日相当、EU 換算) 9 人: 偽薬 (対照群) いずれも 12 週間摂取	血清コレステロール、 トリグリセリド、 LDL、VLDL に変化な し	Black et al., 1988
健常な女性ボランティア 18 人	9 人: 50 mg Zn/日 (0.83 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) 他の 9 人: 50 mg Zn/日及び硫 酸鉄 (FeSO ₄ ・H ₂ O) (50 mg Fe ²⁺ 相当) 2 回/日、10 週間摂取	両群で ESOD 活性が 低下 亜鉛のみの摂取群で はヘマトクリット値、 血清フェリチン濃度 が減少、ヘモグロビン 濃度は変化なし、亜鉛 及び鉄摂取群では血 清フェリチン濃度が 増加、血清亜鉛濃度は 増加 セルロプラスミンや 他の銅に関する指標 は両群とも変化なし	Yadrick et al., 1989

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献			
健常な男性ボランティア 13人	50 mg Zn/日(0.71 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) 2回/日、6週間摂取	ESOD 活性が低下、血清亜鉛濃度は摂取2週間目以降増加したが、血清銅濃度やセルロプラスミン濃度に変化なし、亜鉛濃度はESOD 活性と逆相関性あり	Fischer et al., 1984			
健常な閉経後の女性 (平均64.9歳) 25人	順化期間: 10日間 実験期間: 90日間の1サイクルを2回	亜鉛添加により、血漿中亜鉛濃度、単核白血球5'ヌクレオチターゼ活性及び血漿スーパーオキシドジスムターゼ活性が増加し、これらは銅濃度と相関性有り	Davis et al., 2000			
	1回目 (1日あたりの摂取量)					
		順化期間	実験期間	Milne et al., 2001		
	銅	低	2 mgCu		1 mgCu	
		高	2 mgCu		3 mgCu	
	亜鉛		9 mgZn		3 mg Zn	
	2回目 (1日あたりの摂取量)					
		順化期間	実験期間		血清セルロプラスミン及び亜鉛濃度、血小板シトクロムc活性の増加、赤血球銅、全血グルタチオン、赤血球グルタチオン過酸化酵素活性の低下。亜鉛添加でESOD 活性、総コレステロール、LDL濃度の低下 ESOD 活性と銅の摂取との間に相関性がみられ、低銅濃度で低下、高銅濃度で上昇、総コレステロール、LDLは、低銅濃度で高銅濃度より高値、ヘモグロビン濃度は、銅濃度に関係なく低亜鉛濃度より高亜鉛濃度で低値、ヘマトクリット値はいずれも変化なし	
	銅	低	2 mgCu			1 mgCu
		高	2 mgCu			3 mgCu
亜鉛		9 mgZn	53 mgZn			
生殖・発生毒性						
妊娠女性 494人 (246人は亜鉛の栄養補助食品、248人は偽薬をそれぞれ摂取)	栄養補助食品摂取者: 20 mg Zn の硫酸亜鉛 (0.3 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) を1回/日、妊娠の最初の6か月間摂取	母体及び出生児に異常なし	Mahomed et al., 1989			
妊娠女性 30人 (対照群 26人)	クエン酸亜鉛 22.5 mg/日(0.3 mg Zn/kg/日、EU 及び ATSDR 換算)を妊娠終了前の6か月間摂取	出生児に異常なし	Simmer et al., 1991;			
妊娠女性 179人 (対照群 345人)	アスパラギン酸亜鉛 20 mg/日 (0.06 mg Zn/kg/日、EU 及び ATSDR 換算) を妊娠終了前の6か月間摂取	出生児に異常なし	Kynast & Saling, 1986			

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
発がん性			
製錬作業 4,802 人 うち亜鉛単独の製錬従事者 978 人	亜鉛と銅の製錬所において 1945-1975 年まで作業に従事	亜鉛単独の製錬作業 者のうち死亡数は 73 人、SMR は 83。 製錬作業 4,802 人に おけるがんによる死 亡数は 75 人、SMR は 93 であり、発がんの増 加はみられず	Logue et al., 1982
鉛と亜鉛の古い鉱山と製錬 所のある地域の住民	ND	肺がんによる平均死 亡率 (10 万人あたり) は、それぞれ以下の通 り <1950-1969 年> 当該地域住民: 47.1-48.0 全米の住民: 38.0 <1973-1977 年> 当該地域住民: 80.0-95.6 全米の住民: 62.3	Neuberger & Hollowell, 1982
男性 46,974 人	被検者の約 25%が亜鉛の栄 養補助食品を摂取 (24%が ≤100 mg/日、1%が>100 mg/ 日)	2,901 の前立腺がんの 症例がみられ、うち 434 人が進行性 ≤100 mg/日の亜鉛摂 取群では前立腺がん との関連性はみられ なかったが、>100 mg/ 日群では進行性がん の相対リスクは 2.29 (95% 信頼区間 1.06-4.95) 10 年以上の長期摂取 者の進行性がんの相 対リスクは 2.37 (95% 信頼区間 1.42-3.95)	Leitzmann et al., 2003

ND: データなし

HDL: 高比重リポタンパク質

LDL: 低比重リポタンパク質

ESOD: 赤血球スーパーオキシドジスムターゼ

PKA: フィトヘマグルチニン

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す (Arts, 1996; Burkhanov, 1978; Courtois et al., 1978; Domingo et al., 1988; Karlsson et al., 1986; Klimisch et al., 1982; Litton Bionetics Inc., 1974; Lorke, 1983; Loser, 1972, 1977; Prinsen, 1996; RTECS, 1991; Sanders, 2001a, b; Shumskaya et al., 1986; Van Huygevoort, 1999c)。

<塩化亜鉛>

経口経路では、LD₅₀ は、マウスで 605 mg Zn/kg、ラットで 528 mg Zn/kg であった。症状としては、縮腫、結膜炎、尾部における出血及び血腫がみられた (Domingo et al., 1988)。

エアロゾルの吸入暴露では、LC₅₀ はラットで 948 mg Zn/m³ 以下 (10 分間) であった。暴露 10 分間で肺の組織所見として拡張不全、充血、出血及び水腫がみられた (Karlsson et al., 1986)。

その他の経路として、雄 Wistar ラットに塩化亜鉛 1.2 mg Zn/kg を気管内に単回投与した試験で、投与後 3 時間以内に全例で呼吸困難となった。組織所見として肺肺炎がみられ (Brown et al., 1990)、同じく雄 Wistar ラットに 0.12、0.24、0.48、0.96、1.9、2.4 mg Zn/kg の塩化亜鉛を気管内に単回投与した試験の 0.48 mg Zn/kg 以上で用量依存的な肺水腫がみられた (Richards et al., 1989)。

<硫酸亜鉛>

経口経路では、LD₅₀ はマウスで 307~766 mg Zn/kg、ラットで 227~1,194 mg Zn/kg であり、症状として、立毛、呼吸困難、下痢、縮腫、結膜炎、尾部の出血及び血腫などがみられ、剖検所見として、肺出血、胃粘膜の肥厚、小腸出血などがみられた (Courtois et al., 1978; Domingo et al., 1988; Sanders, 2001b)。

経皮経路では、ラットへの硫酸亜鉛七水和物の適用で LD₅₀ は 454 mg Zn/kg 超であった (Van Huygevoort, 1999c)。

その他、5%の硫酸亜鉛 50 µL を雌の Swiss-Webster マウスの鼻孔に滴下した試験で、一過性の嗅覚の消失がみられた (McBride et al., 2003)。

<金属亜鉛>

SD ラットへの直径 5 µm の金属亜鉛粒子の経口投与で、雌に立毛及び下痢がみられたが、死亡はみられなかった (Prinsen, 1996)。また、Wistar ラットへの粒径 6.2 µm (中央値) の金属亜鉛粒子の鼻部暴露で、呼吸数の減少及び眼瞼まひがみられたが、死亡はみられなかった (Arts, 1996)。ラットでは経口経路で LD₅₀ は 2,000 mg Zn/kg 超、吸入経路で LC₅₀ は 5,410 mg Zn/m³ 超 (4 時間) であった (Arts, 1996; Prinsen, 1996)。

<酸化亜鉛>

経口経路では、LD₅₀ がマウスでは 6,384 mg Zn/kg、ラットでは 4,015 超~12,045 mg Zn/kg 超であった (Burkhanov, 1978; Klimisch et al., 1982; Loser, 1972, 1977; RTECS, 1991; Shumskaya et al., 1986)。

吸入暴露では、LC₅₀ がマウスで 2,008 mg Zn/m³ (暴露時間不明)、ラットで 4,577 mg Zn/m³ 超 (4 時間) であった (Klimisch et al., 1982; RTECS, 1991)。

その他、ラット、ウサギ及びモルモットに 2、4 mg Zn/m³ (エアロゾル、粒径 0.06 µm) を 3 時間暴露し、暴露 24 時間後の気管支肺胞洗浄液を検査した試験で、ラット及びモルモットの 4 mg Zn/m³ 暴露群で、細胞数 (ラット: 2 倍、モルモット: 2.5 倍)、乳酸脱水素酵素 (ラット: 9 倍、モルモット: 24 倍)、β-グルクロニダーゼ (ラット: 27 倍、モルモット: 13 倍)、タンパク質 (ラット: 5.6 倍、モルモット: 3.5 倍) の増加、2 mg Zn/m³ 暴露群では、乳酸脱水素酵素 (ラット: 4.5 倍、モルモット: 16 倍)、β-グルクロニダーゼ (ラット: 11 倍、モルモット: 5 倍)、タンパク質 (ラット: 5 倍、モルモ

ット: 1.4 倍) の増加がみられた。一方、ウサギではこれらの指標に変化はみられなかった (Gordon et al., 1992)。

表 7-2 亜鉛及びその化合物の急性毒性試験結果

	マウス	ラット
<塩化亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	605	528
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	≤948 (10 分間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	44	28
<硫酸亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	307 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 766 (ZnSO ₄)	227-518 (ZnSO ₄ · 7H ₂ O) 373-1,194 (ZnSO ₄) 566 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) >608 (ZnSO ₄ · 6H ₂ O)
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	>454 (ZnSO ₄ · 7H ₂ O)
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	105 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 108 (ZnSO ₄)	66 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 104 (ZnSO ₄)
<金属亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	>2,000
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	>5,410 (4 時間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
<酸化亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	6,384	>4,015 >12,045
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	2,008 (暴露時間不明)	>4,577 (4 時間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	193	ND

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

a. 皮膚刺激性

マウス、ウサギ及びモルモットの背部皮膚に 0.5 mL の塩化亜鉛 (1%水溶液) を 5 日間適用した試験 (マウス、モルモットは開放適用、ウサギは開放及び閉塞適用) で、マウス、ウサギ (両適用法とも) で重度 (表皮の角化症、炎症性変化など)、モルモットで中等度の刺激性がみられた (Lansdown, 1991)。

雄 NZW ウサギの除毛した皮膚に硫酸亜鉛七水和物 500 mg (114 mg Zn) を 4 時間半閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかった (Van Huygevoort, 1999d)。

ウサギ、モルモット及びマウスの背部皮膚に硫酸亜鉛 0.5 mL (1%水溶液) を 5 日間開放適用した試験で、すべての動物種に軽度の刺激性がみられた (Lansdown, 1991)。

NZW ウサギの耳介に酸化亜鉛 500 mg (402 mg Zn) を 24 時間閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかった (Loser, 1977)。

ウサギ、モルモット及びマウスに 0.5 mL の酸化亜鉛溶液 (0.1%Tween 80 での 20%懸濁液、pH7.4)

を5日間背部皮膚に開放適用した試験（ウサギでは閉塞適用も実施）で、刺激性はみられなかった（Lansdown, 1991）。

b. 眼刺激性

雄 NZW ウサギの片方の眼の結膜に硫酸亜鉛七水和物 98.1 mg (22.3 mg Zn) を適用した試験で、結膜の浮腫、下部眼瞼や強膜の壊死など重度の刺激性がみられた（Van Huygevoort, 1999e）。

雄 NZW ウサギの片方の眼の結膜に約 100 mg の金属亜鉛（粒径の中央値 4 ないし 150 μm）を適用した試験で、両粒径で結膜の発赤、浮腫など軽度の刺激性がみられた（Van Huygevoort, 1999g,h）。

NZW ウサギの眼に酸化亜鉛 50 mg (40 mg Zn) のを適用した試験で、紅斑及び浮腫（部位記載なし）がみられた（Loser, 1977; Thijssen, 1978）。

雄 NZW ウサギに酸化亜鉛溶液約 0.1 mL (64 mg ZnO, 51 mg Zn) を片方の眼の結膜に滴下した試験で、軽度の虹彩及び結膜の刺激と浮腫がみられた（Van Huygevoort, 1999a）。

以上、皮膚に対する影響として、塩化亜鉛では中等度ないし重度、硫酸亜鉛では軽度の刺激性がみられているが、酸化亜鉛では刺激性はみられていない。眼に対する影響として、硫酸亜鉛では重度、金属亜鉛では軽度の刺激性、酸化亜鉛では軽度の紅斑及び浮腫がみられている。なお、調査した範囲内では、塩化亜鉛の実験動物に対する眼刺激性、金属亜鉛の皮膚刺激性に関する試験報告は得られていない。

表 7-3 亜鉛及びその化合物の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
皮膚					
ウサギ モルモット マウス	皮膚一次刺激性 マウス、モルモットは開放適用 ウサギは開放適用と閉塞適用	5 日間	ZnCl ₂ 0.5 mL (1%水溶液)	マウス、ウサギ: 重度の刺激性 (表皮の角化症、炎症性変化など) モルモット: 中等度の刺激性	Lansdown, 1991
ウサギ NZW 雄	皮膚一次刺激性 半閉塞適用 OECD404 準拠	4 時間	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 500 mg (114 mgZn)	刺激性なし	Van Huygevoort, 1999d
ウサギ モルモット マウス	皮膚一次刺激性 開放適用	5 日間	ZnSO ₄ (水和物か不明) 0.5 mL (1%水溶液)	軽度の刺激性	Lansdown, 1991
ウサギ NZW 2 匹	皮膚一次刺激性 閉塞適用	24 時間	ZnO 500 mg (402 mgZn)	刺激性なし	Loser, 1977

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
ウサギ (4+4 匹)、 モルモット (8 匹)、 マウス (6 匹)	皮膚一次刺激性 開放適用 (ウサ ギ、モルモット、 マウス) 閉塞適用 (ウサ ギ)	5 日間	ZnO 0.5 mL (0.1%Tween 80 での 20% 懸濁液、 pH7.4)	刺激性なし	Lansdown, 1991
眼					
ウサギ NZW 雄	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 98.1 mg (22.3 mgZn)	重度の刺激性 (結膜 の浮腫、下部眼瞼や 強膜の壊死など)	Van Huygevoort, 1999e
ウサギ NZW 雄 3 匹	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	金属 Zn 約 100 mg (粒子径の中 央値が 4 ない し 150 μm)	軽度の刺激性 (結膜 の発赤、浮腫など)	Van Huygevoort, 1999g,h
ウサギ NZW 2 匹	眼一次刺激性	ND	ZnO 50 mg (40 mgZn)	紅斑及び浮腫 (部位 記載なし)	Loser, 1977
ウサギ NZW 2 匹	眼一次刺激性	ND	ZnO 50 mg (40 mgZn)	紅斑及び浮腫 (部位 記載なし)	Thijssen, 1978
ウサギ NZW 雄 3 匹	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	ZnO 約 0.1 mL (64 mgZnO、 51 mgZn)	軽度の虹彩及び結膜 の刺激と浮腫	Van Huygevoort, 1999a

ND: データなし

7.3.3 感作性

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

BALB/c マウスの剥離した背部皮膚に 5%硫酸亜鉛七水和物エタノール溶液 25 μL を 3 日間連続適用し、4 日目に屠殺した局所リンパ節アッセイにおいて、リンパ節の細胞増殖を誘発しなかった (Ikarashi et al., 1992)。

雌 Dunkin-Hartley モルモットに硫酸亜鉛七水和物 0.1%水溶液を皮内投与後、50%水溶液で経皮適用して感作、50%水溶液で経皮適用して惹起したマキシマイゼーション法試験で、陰性であった (Van Huygevoort, 1999f)。

雌 Dunkin Hartley モルモットに酸化亜鉛 (純度 99.69%) の 20%溶液を皮内投与後、50%溶液感作し、50%溶液で経皮適用して惹起したマキシマイゼーション法試験で、感作性はみられなかった (Van Huygevoort, 1999b1, b2)。

以上、得られたデータでは実験動物に対して硫酸亜鉛及び酸化亜鉛に感作性はみられていない。なお、調査した範囲内では、塩化亜鉛及び金属亜鉛の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

表 7-4 亜鉛及びその化合物の感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
マウス BALB/c 3匹/群	経皮適用	3日間	ZnSO ₄ ・7H ₂ O 5% エタノール溶液 25 μL	リンパ節の細胞増殖を誘発せず	Ikarashi et al., 1992
モルモット Dunkin Hartley 雌 10匹/群 対照群 5匹/群	マキシマイゼーション法 OECD406 準拠	ND	ZnSO ₄ ・7H ₂ O 水溶液 皮内: 0.1% 経皮: 50% 50%で経皮適用し惹起	陰性	Van Huygevoort, 1999f
モルモット Dunkin Hartley 雌 10匹/群	マキシマイゼーション法 OECD406 準拠	ND	ZnO 溶液 皮内: 20% 経皮: 50% 50%で経皮適用し惹起	陰性	Van Huygevoort, 1999b1, b2

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 経口投与

雌雄ICRマウスに硫酸亜鉛七水和物の0、300、3,000、30,000 ppm含有飼料 (雄: 0、42.7、458、4,927 mg ZnSO₄・7H₂O/kg/日 (0、9.7、104、1,118 mg Zn/kg/日) 相当、雌: 0、46.4、479、4,878 mg ZnSO₄・7H₂O/kg/日 (0、10.5、109、1,107 mg Zn/kg/日) 相当) を13週間与えた試験で、30,000 ppmの雌雄に死亡ないし瀕死がみられた。これらの動物では、尿管の障害及び膵臓の外分泌腺の退行性変化がみられた。さらにこの用量の他の動物では、雌雄で体重増加抑制、甲状腺の絶対・相対重量の増加、腎臓皮質の退行性変化、膵臓の変化 (腺房細胞の変性、壊死、核の淡明化)、胃潰瘍、腸管粘膜カタル、脾臓赤脾髄の幼若赤血球増加がみられ、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度が低下した。また、雄では総タンパク質、糖及びコレステロール値の低下、ALP活性及び尿素窒素の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加、雌では腎臓の絶対・相対重量の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性及びカルシウム濃度の低下がみられた (Maita et al., 1981)。

雌雄Wistarラットに硫酸亜鉛七水和物の0、300、3,000、30,000 ppm含有飼料 (雄: 0、23.2、234、2,514 mg ZnSO₄・7H₂O/kg/日 (0、5.3、53、571 mg Zn/kg/日) 相当、雌: 0、24.5、243、2,486 mg ZnSO₄・7H₂O/kg/日 (0、5.6、55、564 mg Zn/kg/日) 相当) を13週間投与した試験で、30,000 ppm群の雌雄で白血球数の減少、雄で体重増加抑制、肝臓の絶対・相対重量の増加、脾臓の絶対・相対重量及び腎臓の絶対重量の減少、膵臓の変化 (腺房細胞の変性、壊死、中心腺房細胞の核の淡明化)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、総タンパク質量、コレステロール値の低下がみられた (Maita et al., 1981)。

SDラットに酢酸亜鉛二水和物 0、160、320、640 mg/kg/日 (0、48、95、191 mg Zn/kg/日) を12週間飲水投与した試験で、320 mg/kg/日以上群に尿量の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加がみられ、640 mg/kg/日群に無関心、飲水量減少、血液中の尿素、クレアチニンの増加、ボウマンのう上皮細胞の扁平化と核の濃縮化、近位尿細管上皮細胞の剥離がみられた (Llobet et al., 1988)。

雌雄SDラットに亜鉛モノグリセロラートの0、0.05、0.2、1% (雄: 0、31.52、127.52、719 mg/kg/日 (0、13.26、53.63、302.4 mg Zn/kg/日) 相当、雌: 0、35.78、145.91、805 mg/kg/日 (0、15.05、61.37、338.6 mg Zn/kg/日) 相当) 含有飼料を13週間投与した。この試験では58日間投与後、1%群で一般状態の悪化により用量を0.5% (雄/雌: 632/759 mg/kg/日 (265.8/319.2 mg Zn/kg/日) 相当) に変更したが、状態の回復が認められず、投与64日目に全例屠殺した。この群では小球性低色素性貧血 (ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の減少、平均血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球数及び白血球数の増加)、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、膵臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨での組織学的変化がみられた。その他、雄では精細管の低形成、前立腺及び精のうの萎縮、雌では子宮の萎縮がみられた。0.05%群では、有意ではないが、膵臓細胞の壊死がみられ、0.05%以上の雄で脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部脂肪量の減少、腸間膜リンパ節の腫大がみられた。0.2%群では、雌雄で総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少、膵臓細胞の壊死がみられ、雄で血清ALT、ALP活性及びクレアチンキナーゼ活性が増加し、雌で血清クレアチンキナーゼ活性の増加がみられた (Edwards and Buckley, 1995)。なお、本報告は非公開の企業データであるが、EU (EU, 2004a, b, c, d) が、信頼性のあるデータとみなし、0.05%群で色素性マクロファージ数の減少はあるものの血液学的変化はみられていないため、0.05% (31.52 mg/kg/日、13.26 mg Zn/kg/日) をNOAELとしていることから、本評価書でも評価に値するものと判断した。よって、本評価書では、本報告のNOAELを0.05% (31.52 mg/kg/日、13.26 mg Zn/kg/日) と判断する。

その他、限定的ないし特定の標的に注目した試験を以下に示す。

雌雄C3Hマウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 水溶液0、500 mg/Lを1年間飲水投与し、血漿中の亜鉛、糖、インシュリン濃度と皮膚、肝臓及び脾臓中の亜鉛濃度を測定し、副腎、膵臓、下垂体の組織化学的及び組織学的検査を実施した試験で、甲状腺の過形成、膵島の空胞化、副腎皮質の肥大と束状帯細胞の空胞化、下垂体前葉の細胞肥大がみられた (Aughey et al., 1977)。

Wistarラット離乳児の雄に硫酸亜鉛 (水和物か不明) 15、30、60、120、240 ppm (亜鉛濃度として) を含む飼料を6週間混餌投与した試験で、60 ppm以上で血清セルロプラスミン濃度の低値例が用量依存的に増加し、120 ppm以上で肝臓の銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ活性と心臓のシトクロムc酸化酵素活性が低下した (L'Abbe and Fischer, 1984)。

雌雄ICRマウスに塩化亜鉛を、雄には0、1.560、3.125、6.250 mg ZnCl₂/kg/日 (0、0.75、1.5、3.0 mg Zn/kg/日)、雌には0、3.125、6.250、12.500 mg ZnCl₂/kg/日 (0、1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日)、交配前49日間強制経口投与し、雄の0 mg群と雌の0 mg群、雄の1.560 mg群と雌の3.125 mg群、雄の3.125 mg群と雌の6.250 mg群、雄の6.250 mg群と雌の12.500 mg群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、3.125 mg以上の雌親で肝臓及び脾臓の絶対・

相対重量の減少がみられた (Khan et al., 2003)。

雌雄Wistarラットに塩化亜鉛 0、0.12 mg Zn/mL (0、12 mg Zn/kg/日、0、25 mg ZnCl₂/kg/日相当) を4週間飲水投与した試験で、投与群の雌雄で摂餌量、摂水量及び赤血球数が減少し、血中ヘモグロビン濃度の低下、網状赤血球数の増加がみられた。雄では白血球数が増加した (Zaporowska and Wasilewski, 1992)。本報告について、これ以上詳細な記載はなされていない。

Wistarラットに酸化亜鉛0、100 mg/匹 (0、600 mg ZnO/kg/日、0、480 mg Zn/kg/日相当) を10日間経口投与した試験で、大脳皮質内のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞の変性、小動脈の血管内皮の浮腫がみられた。酸性ホスファターゼ、ATP分解酵素及びアセチルコリンエステラーゼの活性の低下とブチリルチオコリン濃度の減少、TTP分解酵素及び非特異的エステル分解酵素の増加がみられた (Kozik et al., 1980)。また、これらの動物について視床下部及び下垂体での神経分泌についての検討で、下垂体での神経分泌の低下及び抗利尿ホルモン分泌の増加を伴った視床下部での視索上核部及び室傍核細胞での神経分泌機能の増加がみられた (Kozik et al., 1981)。これらが、亜鉛の脳への毒性影響であるのか、体内の他の部位での変化に付随した二次的影響であるのかは不明である。

雌雄フェレットに酸化亜鉛0、500、1,500、3,000 ppm (0、81.3、243.8、487.5 mg ZnO/kg/日相当) を0 ppm は27、48、138、194日間、500 ppmは48、138、191日間、1,500 ppm及び3,000 ppmは33週間以内混餌投与した試験で、500 ppmで血中の亜鉛濃度の増加、銅濃度の低下、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下がみられ、1,500、3,000 ppmで投与3週以内に全例切迫殺ないし死亡、体重減少、摂餌量減少、貧血、尿中へのタンパク質、糖、血液及びビリルビンの排泄、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下がみられた (Straube et al., 1980)。

去勢したヒツジに酸化亜鉛を240 mg ZnO/日、3回/週、4週間経口投与した試験で、膵臓障害がみられた (Smith and Embling, 1993)。

b. 吸入暴露

吸入経路では、酸化亜鉛の超微細粒子をモルモットに短期暴露して肺への影響について調べた試験が報告されている。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子 (平均粒径0.05 μ m) 0、6.0 mg ZnO/m³ を3時間/日、1～5日間鼻部暴露し、肺の組織学的検査と気管支肺胞洗浄液について検査した試験で、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、タンパク質量、好中球数、 β -グルクロニダーゼ活性、アンギオテンシン転換酵素活性、酸性ホスファターゼ活性及びALP活性の増加と肺の炎症がみられた (Conner et al., 1986)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子 (平均粒径0.05 μ m) 0、2.3、5.9、12.1 mg ZnO/m³ を3時間/日、1、2、3日間鼻部暴露し、肺の組織学的検査と気管支肺胞洗浄液について検査した試験で、2.3 mg ZnO/m³群で好中球数、乳酸脱水素酵素活性及びALP活性の増加、5.9、12.1 mg ZnO/m³群で気管支肺胞洗浄液中のタンパク質量、好中球数、 β -グルクロニダーゼ活性及びアンギオテンシン転換酵素活性の用量依存的な増加と肺の小葉中心性の炎症、12.1 mg ZnO/m³群で洗浄液中の有核細胞数の増加、肺の炎症巣の増加がみられた (Conner et al., 1988)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子 (平均粒径0.05 μ m) 0、5 mg ZnO/m³ を3時間/日、6日間鼻部暴露し、肺の機能と形態について検査した試験で、投与群に肺活量、残気量、肺容積、

一酸化炭素の拡散能力が低下し、水腫の指標となる肺の湿重量が増加し、肺胞の炎症がみられた (Lam et al., 1985)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子 (平均粒径0.05 μm) 0、2.7、7.0 mg ZnO/m³ を3時間/日、1~5日間鼻部暴露し、肺機能について検査した試験で、暴露期間中の7.0 mg ZnO/m³群で総肺気量と肺活量の低下がみられ、暴露4日目には一酸化炭素の拡散能力が正常の30%に低下し、水腫の指標となる肺の湿重量が増加した (Lam et al., 1988)。

以上のように、経口投与では、血清セルロプラスミン濃度の異常、銅不足症、膵臓での変化 (巣状変性と壊死など)、脾臓での変化 (色素性マクロファージの減少)、貧血などがみられる。また、大脳皮質で神経細胞の変性などもみられる。亜鉛モノグリセロラートをSDラットに13週間混餌投与した試験で、0.2%群に、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少、膵臓細胞の壊死、血液生化学的パラメータの変化等がみられたことから、NOAELは0.05% (31.52 mg/kg、13.26 mg Zn/kg) である。吸入経路では、酸化亜鉛の超微細粒子をモルモットに短期暴露し、肺の機能や形態について検査した試験が実施されているのみであり、その結果、気管支肺胞洗浄液中の好中球数、乳酸脱水素酵素活性及びALP活性に変化がみられ、さらに高濃度では、肺組織の炎症とともにタンパク質、好中球数、酵素活性が増加し、肺の機能が徐々に低下し、肺水腫及び炎症がみられているが、いずれも短期暴露の試験であり、NOAELを判断することはできない。なお、市販レベルの粒径の酸化亜鉛でこのような変化がみられるかどうかは不明である。また、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表 7-5 亜鉛及びその化合物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
経口経路					
マウス ICR 雌雄 12匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ · 7H ₂ O	13 週間	0、300、3,000、 30,000 ppm (雄: 0、42.7、458、 4,927 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 9.7、104、1,118 mg Zn/kg/日) 相当、 雌: 0、46.4、479、 4,878 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 10.5、109、1,107 mg Zn/kg/日) 相当 EU 換算)	30,000 ppm: 雌雄: 死亡ないし瀕死動物では尿管の 障害、膵臓の外分泌腺の退行性変化、 その他の動物でも体重増加抑制、赤血 球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビ ン濃度の低下、甲状腺の絶対・相対重 量増加、腎臓皮質の退行性変化、膵臓 の変化 (腺房細胞の変性、壊死、核の 淡明化)、胃潰瘍、腸管粘膜カタル、脾 臓赤脾髄の幼若赤血球増加 雄: 総タンパク質、糖及びコレステロ ール値の低下、ALP 活性、尿素窒素の 増加、AST 活性の増加 雌: 腎臓の絶対・相対重量増加、ALT 活性、カルシウム濃度の低下	Maita et al., 1981
ラット Wistar 雌雄 12 匹/群	経口投与 (混餌)	13 週間	0、300、3,000、 30,000 ppm (雄: 0、23.2、234、 2,514 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 5.3、53、571 mg Zn/kg/日) 相当、 雌: 0、24.5、243、	30,000 ppm: 雌雄: 白血球数の減少 雄: 体重増加抑制、肝臓の絶対・相対 重量増加、脾臓の絶対・相対重量、腎 臓の絶対重量減少、膵臓に変化 (腺房 細胞の変性、壊死、中心腺房細胞の核 の淡明化)、ヘマトクリット値、ヘモグ ロビン濃度、総タンパク質、コレステ	Maita et al., 1981

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
			2,486 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、5.6、55、564 mg Zn/kg/日) 相当 EU 換算)	ロール値の低下	
ラット SD	経口投与 (飲水) 酢酸亜鉛 二水和物	12 週間	0、160、320、640 mg/kg/日 (0、48、95、191 mg Zn/kg/日)	320 mg/kg/日以上: 尿量の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加 640 mg/kg/日: 無関心、飲水量減少、血液中の尿素及びクレアチニンの増加、ボウマンのう上皮細胞の扁平化と核の濃縮化、近位尿細管の落屑	Llobet et al., 1988
ラット SD 雌雄 20 匹/群	経口投与 (混餌) 亜鉛モノ グリセロ ラート	13 週間	0、0.05、0.2、1% (亜鉛モノグリセロラートとしての投与量; 雄: 0、31.52、127.52、719 mg/kg/日 雌: 0、35.78、145.91、805 mg/kg/日相当 EU 換算) ただし、1%群は 58 日間投与後、一般状態の悪化により用量を 0.5% (雄/雌: 632/759 mg/kg 相当) に変更	0.05%以上: 雄: 脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部脂肪量の減少、腸間膜リンパ節の腫大 0.2%: 雌雄: 総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨、大腿骨の骨幹端柱数の減少、脾臓細胞の壊死 雄: 血清ALT、ALP活性、クレアチンキナーゼ活性の増加 雌: 血清クレアチンキナーゼ活性の増加 1%: (投与64日目に全例屠殺) 小球性低色素性貧血 (ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)の減少、平均血球色素濃度(MCHC)、赤血球数、白血球数の増加)、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、脾臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼、骨での組織学的変化 雄: 精細管の低形成、前立腺及び精のうの萎縮 雌: 子宮の萎縮 NOAEL: 0.05 % (31.52 mg/kg/日、13.26 mgZn/kg/日) (EU, 2004a, b, c, d、本評価書判断)	Edwards & Buckley, 1995
経口経路 (限定的ないし特定の標的に注目した試験)					
マウス C3H 雌雄 150 匹/ 群 (対照群を含む)	経口投与 (飲水) ZnSO ₄ (水和物 か不明)	1 年間	0、500 mg/L (0、100 mg/kg/日、0、70 mg Zn/kg/日相当 ATSDR 換算、0、22.6 mg Zn/kg/日相当七水和物と仮定した EU 換算)	甲状腺の過形成、膵島空胞化、副腎皮質の肥大及び束状帯細胞の空胞化、下垂体前葉の細胞肥大	Aughey et al., 1977

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 離乳児 雄 10匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ (水和物 か不明)	6週間	15、30、60、120、 240 ppm (飼料中亜 鉛濃度として)	60 ppm以上: 血清セルロプラスミン濃度の低値例が 用量依存的に増加 120 ppm以上; 肝臓の銅/亜鉛スーパーオキシドジス ムターゼ活性と心臓のシトクロムc酸 化酵素活性の低下	L'Abbe & Fischer, 1984
マウス ICR 雌雄 10匹/群	強制経口 投与 ZnCl ₂	交配前49 日間+交 配期間及 び雌は妊 娠期間、 哺育期間 まで	雄: 0、1.560、3.125、 6.250 mg ZnCl ₂ /kg/ 日 (0、0.75、1.5、 3.0 mg Zn/kg/日) 雌: 0、3.125、6.250、 12.500 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、 1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日) 雄/雌: 0 mg 群/ 0 mg 群、1.560 mg 群 /3.125 mg 群、3.125 mg 群/6.250 mg 群、6.250 mg 群 /12.500 mg 群の組 合せで交配	3.125 mg /kg/日以上: 雌親: 肝臓及び脾臓の絶対・相対重量 の減少	Khan et al., 2003
ラット Wistar 雌雄 2か月齢 雄13匹/ 群 雌17匹/ 群	経口投与 (飲水) ZnCl ₂	4週間	0、0.12 mg Zn/mL (0、12 mg Zn/kg/日、 0、25 mg ZnCl ₂ /kg/ 日 EU 換算)	雌雄: 摂餌量、摂水量の減少、ヘモグ ロビン濃度の低下、赤血球数の減少、 網状赤血球数の増加 雄: 白血球数の増加	Zaporowska & Wasilewski, 1992
ラット Wistar 12匹/群	経口投与 ZnO	10日間	0、100 mg/匹 (0、600 mg ZnO/kg/ 日、0、480 mg Zn/kg/日 EU 換算)	大脳皮質内のグリア及びオリゴデンド ログリアの増殖を伴う神経細胞の変 性、小動脈の血管内皮の浮腫、酸性ホ スファターゼ、ATP分解酵素、アセチ ルコリンエステラーゼ活性の低下、プ チリルチオコリン濃度の減少、TTP分 解酵素、非特異的エステル分解酵素の 増加 視床下部、下垂体での神経分泌につい ての検討: 下垂体での神経分泌の低 下、抗利尿ホルモン分泌の増加を伴っ た視床下部での視索上核部及び室傍核 細胞での神経分泌機能の増加	Kozik et al., 1980, 1981

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
フェレット 雌雄 3-5匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	0 ppm: 27、48、 138、194 日 500 ppm: 48、138、 191日 1,500、 3,000 ppm: 33週間以 内	0、500、1,500、 3,000 ppm (0、 81.3、243.8、487.5 mg ZnO/kg/日相当 EU換算)	500 ppm: 血中亜鉛濃度の増加、銅濃度の低下、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下 1,500、3,000 ppm: 投与3週以内に全例切迫殺ないし死亡、体重減少、摂餌量減少、貧血、尿中へのタンパク質、糖、血液、ビリルビン排泄、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下	Straube et al., 1980
去勢ヒツジ 42匹	経口投与 ZnO	4週間 3回/週	240 mg ZnO/日	膵臓障害	Smith & Embling, 1993
吸入経路 (限定的ないし特定の標的に注目した試験)					
モルモット Hartley 雄 6匹/群	吸入暴露 (鼻部) ZnO	1-5日間 3時間/日	0、6.0 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、タンパク質量、好中球数、β-グルクロニダーゼ活性、アンギオテンシン転換酵素活性、酸性ホスファターゼ活性、ALP活性の増加、肺での中心腺房細胞の炎症	Conner et al., 1986
モルモット Hartley 雄 3匹/群 (対照群 6匹)	吸入暴露 (鼻部) ZnO	1、2、3 日 3時間/日	0、2.3、5.9、12.1 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	2.3 mg/m ³ : 好中球数、乳酸脱水素酵素活性、ALP活性の増加 5.9 mg/m ³ 以上: 気管支肺胞洗浄液中のタンパク質量、好中球数、β-グルクロニダーゼ活性、アンギオテンシン転換酵素活性の用量依存的な増加、肺の中心腺房細胞の炎症 12.1 mg/m ³ : 気管支肺胞洗浄液中の有核細胞数の増加、肺の炎症巣	Conner et al., 1988
モルモット Hartley 雄 肺機能: 38匹 (対照群 18匹) 肺形態: 35匹 (対照群 35匹)	吸入暴露 (鼻部) ZnO	6日間 3時間/日	0、5 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	肺活量、残気量、肺胞容積、一酸化炭素の拡散能力が低下、水腫の指標となる肺の湿重量が増加、肺胞の炎症	Lam et al., 1985
モルモット Hartley 雄 6-8匹/群	吸入暴露 (鼻部) ZnO	1-5日間 3時間/日	0、2.7、7.0 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	7.0 mg/m ³ : 総肺気量と肺活量の低下、暴露4日目に一酸化炭素の拡散能力が正常の30%に低下、水腫の指標となる肺の湿重量が増加	Lam et al., 1988

7.3.5 生殖・発生毒性

亜鉛は次世代の正常な発生や発達にとって必須であり、亜鉛の不足が胎児に悪影響を及ぼす(ATSDR, 2005; Walsh et al., 1994)。また、亜鉛の不足はヒト及び動物にとって性成熟の遅延や生殖

能に悪影響を及ぼす (WHO, 1996)。

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄 ICR マウスに、塩化亜鉛を雄には 0、1.560、3.125、6.250 mg ZnCl₂/kg/日 (0、0.75、1.5、3.0 mg Zn/kg/日)、雌には 0、3.125、6.250、12.500 mg ZnCl₂/kg/日 (0、1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日) を交配前 49 日間強制経口投与し、雄の 0 mg 群と雌の 0 mg 群、雄の 1.560 mg 群と雌の 3.125 mg 群、雄の 3.125 mg 群と雌の 6.250 mg 群、雄の 6.250 mg 群と雌の 12.500 mg 群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、すべての雌雄投与群の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下がみられた。また雌親は、3.125 mg 以上で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた (Khan et al., 2003)。本報告では低用量の投与で繁殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAEL を設定することはできない。

雌雄 SD ラットに、塩化亜鉛 0、7.5、15、30 mg ZnCl₂/kg/日を交配前 77 日間、交配期間の 21 日間、さらに雌では妊娠期間と哺育期間の 21 日間強制経口投与した試験で、雄のすべての投与群で体重増加抑制がみられ、母動物では 15、30 mg/kg で分娩後の体重が低値を示した。また、すべての投与群で妊娠率が低下し、15、30 mg/kg 群で生存児数が減少した (Khan et al., 2001)。

雄 Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の 0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交配前 30～32 日間投与し無処置の雌と交配した試験で、妊娠率が低下し、生存出生児数が減少した。雄では精子の運動性が低下し、精子及び精巣での亜鉛濃度が増加していた。ただし、精囊腺、前立腺、精巣上体では亜鉛濃度の増加はみられなかった (Samanta and Pal, 1986)。

雌 Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の 0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交尾後 1～18 日まで投与した試験で、着床痕数が減少した。しかし、同じ用量を交配前 21～26 日から交尾後 18 日まで投与した試験では、このような影響はみられなかった。このことから、著者は、前者の試験では着床過程に影響を与えたが、後者では交尾前の高濃度の投与が亜鉛への適応反応となり、そのために影響があらわれなかったのではないかと考察している (Pal and Pal, 1987)。

b. 発生毒性

雌 ICR マウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.3、1.4、6.5、30 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に経口投与し、妊娠 17 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

雌 Wistar ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.4、2.0、9.1、42.5 mg/kg/日を妊娠 6～15 日に経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

低タンパク質 (10%) で 30 ppm の Zn 含有飼料で飼育した雌ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 濃度が 0、150 ppm になるように調製した飼料 (0、7.5 mg Zn/kg 相当) を妊娠 1～18 日まで与え、妊娠 18 日目に帝王切開した試験 (対照群として、同一飼料で飼育した妊娠雌を使用) で、着床数の減少がみられた (Kumar, 1976)。

雌 Dutch ウサギに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.6、2.8、13、60 mg/kg/日を妊娠 6～18 日に経口投与し、妊娠 29 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1974)。

雌シリアンハムスターに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.9、4.1、19、88 mg/kg/日を妊娠 6～10 日に経口投与し、妊娠 14 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

雌 Cheviot ヒツジに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、30、150、750 ppm (亜鉛濃度として) を含む飼料を妊娠から分娩まで与えた試験で、750 ppm 群で母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中亜鉛濃度の増加がみられ、吸収胚及び死産児が増加した。死産児では肝臓の亜鉛濃度が高く、また、長骨の発育不良もみられた。この用量群への銅の補充 (2.5、10 ppm) は、銅不足を解消したが、摂餌量の減少や児の死亡の改善にはならなかった (Campbell and Mills, 1979)。

雌 SD ラットに酸化亜鉛 0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/日相当) を交配 21 日前から妊娠 15 あるいは 16 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した試験の酸化亜鉛投与群ですべての胚が吸収された。同様に、雌 SD ラットに酸化亜鉛 0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/日相当) を妊娠 0 日から妊娠 15、16、18 あるいは 20 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した試験では、酸化亜鉛投与群で胚吸収の増加と胎児体重の減少がみられたが、奇形はなかった。これらの試験では、投与群の母動物及び胎児において肝臓での亜鉛濃度の増加と銅濃度の低下がみられた (Schlicker and Cox, 1968)。

雌 SD ラットに酸化亜鉛 0、2,000、5,000 ppm (0、150、375 mg ZnO/kg/日、0、120、300 mg Zn/kg/日に相当) を含む飼料を妊娠 0 日目から分娩後 14 日に与えた試験 (対照群は、基礎飼料に含まれる亜鉛濃度 9 ppm を摂取) で、母動物に影響はみられなかったが、2,000 ppm 以上の群で死産児がみられ、5,000 ppm 群の児で体重増加抑制、肝臓重量の減少がみられた。また、児で用量依存的な亜鉛濃度の増加、鉄、銅濃度の減少もみられた (Ketcheson et al., 1998)。

雌雄ミンクに基礎飼料 (亜鉛濃度が雌: 20.2 ppm、雄: 3.1 ppm) ないし酸化亜鉛 1,000 ppm を含む飼料を与えた試験 (投与期間不明) で、母動物に影響はみられなかったが、亜鉛添加群で死亡児がみられた。亜鉛添加飼料で飼育された児では体重増加抑制及びヘマトクリット値の低下がみられ、雌児では慢性的銅不足によると思われる皮膚病、粗毛及び毛色の灰色化がみられた (Bleavins et al., 1983)。

以上のように、生殖毒性については、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などがみられる。これらの影響は、雄単独や雌単独投与でもみられており、亜鉛投与による両性の生殖能への影響が認められる。これらの影響が亜鉛の精子、胎児または子宮機能への直接的影響によるものなのかあるいは他の生理的機能阻害による間接的なものなのかは不明である。生殖・発生毒性では、塩化亜鉛をマウスに経口投与した試験において低用量の投与で生殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAEL を設定することはできない。発生毒性については、硫酸亜鉛の経口投与では、催奇形性試験において母動物や胎児に影響はみられず、酸化亜鉛の経口投与では、胚吸収や胎児の発育遅延などが報告されているが、奇形はみられていない。また、これらの試験では、母動物及び次世代の銅ホメオスタシスが乱されることが示唆されている。なお、調査した範囲内で

は、亜鉛化合物の吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。また、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表 7-6 亜鉛及びその化合物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
生殖毒性					
マウス ICR 雌雄 10 匹/群	強制経口投 与 ZnCl ₂	交配前 49 日間+ 交配期間及び雌 は妊娠期間、哺育 期間まで	雄: 0、1.560、3.125、 6.250 mg ZnCl ₂ /kg/ 日 (0、0.75、1.5、 3.0 mg Zn/kg/日) 雌: 0、3.125、6.250、 12.500 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、 1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日) 雄/雌: 0 mg 群/ 0 mg 群、1.560 mg 群 /3.125 mg 群、3.125 mg 群/6.250 mg 群、6.250 mg 群 /12.500 mg 群の組 み合わせで交配	すべての雌雄投与群の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下、雌親の 3.125 mg 以上で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少 親動物死亡例数 雄 0 mg/kg/日: 0/10 1.560 mg/kg/日: 1/10 3.125 mg/kg/日: 4/10 6.250 mg/kg/日: 1/10 雌 0 mg/kg/日: 0/10 3.125 mg/kg/日: 3/10 6.250 mg/kg/日: 5/10 12.500 mg/kg/日: 2/10	Khan et al., 2003
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口投 与 ZnCl ₂	交配前 77 日間、 交配期間の 21 日 間、さらに雌では 妊娠期間と哺育 期間の 21 日間強 制経口投与	0、7.5、15、30 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、3.6、7.2、14.4 mg Zn/kg/日)	7.5 mg/kg/日以上: 妊娠率低下 雄: 体重増加抑制 15 mg/kg/日以上: 生存児数減少 母動物: 分娩後の体重低値	Khan et al., 2001
ラット Charles-Foster 雄 投与群 18 匹 対照群 15 匹	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ ・H ₂ O	交配前 30-32 日間	雄: 0、4,000 ppm (0、 200 mg Zn/kg/日相 当 EU 換算) 無処置の雌と交配	妊娠率の低下、生存出生児数の減少 雄: 精子の運動性の低下、精子、 精巣での亜鉛濃度の増加	Samanta & Pal, 1986
ラット Charles-Foster 雌 ① 交尾後 1-18 日投与: 12 匹/群 ② 交配前 21-26 日か ら交尾後 18 日投与: 15 匹 対照群: 11 匹	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ ・H ₂ O	①交尾後 1-18 日 ②交配前 21-26 日 から交尾後 18 日	雌: 0、4,000 ppm (0、 200 mg Zn/kg/日相 当 EU 換算) 無処置の雄と交配	①交尾後 1-18 日投与: 着床痕数の減少 ②交配前 21-26 日から交尾後 18 日まで投与: 影響なし	Pal & Pal, 1987

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
発生毒性					
マウス ICR 雌 25-30 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-15 日 妊娠 17 日目に帝王切開	0、0.3、1.4、6.5、 30 mg/kg/日	母動物、胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ラット Wistar 雌 25-28 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-15 日 妊娠 20 日目に帝王切開	0、0.4、2.0、9.1、 42.5 mg/kg/日	母動物、胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ラット 雌 投与群: 13 匹/群、対 照群: 12 匹/群	経口投与 低タンパク 質 (10%) か つ 30ppm の Zn 含有飼料 で飼育 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 1-18 日 妊娠 18 日目に帝王切開	0、150 ppm (飼料中 濃度) (0、7.5 mg Zn/kg 相 当 EU 換算)	着床数の減少	Kumar, 1976
ウサギ Dutch 雌 14-19 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-18 日 妊娠 29 日目に帝王切開	0、0.6、2.8、13、 60 mg/kg/日	母動物及び胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1974
シリアンハ ムスター 雌 23-25 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-10 日 妊娠 14 日目に帝王切開	0、0.9、4.1、19、 88 mg/kg/日	母動物及び胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ヒツジ Cheviot 雌 6 匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠-分娩	0、30、150、750 ppm (亜鉛濃度として)	750 ppm: 母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中亜鉛濃度の増加、死産児では肝臓の亜鉛濃度が高く、長骨の発育不良あり	Campbell & Mills, 1979
ラット SD 雌 10-12 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	交配 21 日前-妊娠 15 あるいは 16 日 妊娠 0-15、16、18 あるいは 20 日 いずれも投与最 終日に帝王切開	0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/ 日相当)	交配 21 日前-妊娠 15、16 日投与 0.4%: すべての胚が吸収 妊娠 0-妊娠 15、16、18 あるいは 20 日までの投与 0.4%: 胚吸収増加及び胎児体重 の減少、奇形なし いずれの試験でも、投与群の母動 物、胎児において肝臓での亜鉛濃 度の増加、銅濃度の低下	Schlicker & Cox, 1968
ラット SD 雌 10 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	妊娠 0 日目-分娩 後 14 日	0、2,000、5,000 ppm (0、150、375 mg ZnO/kg/日、 0、120、300 mg Zn/kg/日相当)	母動物に影響なし 2,000 mg/kg 以上: 死産児あり、児 で用量依存的な亜鉛濃度の増加、 鉄、銅濃度の低下 5,000 mg/kg: 児で体重増加抑制、 肝臓重量の減少	Ketcheson et al., 1998

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
			(対照群は、基礎飼料に含まれる亜鉛濃度として 9 ppm 相当を摂取)		
ミンク 雌雄 雌 11 匹/群、 雄 3 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	ND	1,000 ppm 対照群は基礎飼料に含まれる 雌: 20.2 ppm 雄: 3.1 ppm を摂取	母動物に影響なし 亜鉛添加群: 死亡児あり、亜鉛添加飼料で飼育された児で体重増加抑制、ヘマトクリット値の低下、雌児では慢性的銅不足によると思われる皮膚病、粗毛、毛色の灰色化	Bleavins et al., 1983

ND: データなし

7.3.6 遺伝毒性

亜鉛及びその化合物の遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

in vitro

a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸亜鉛のいずれの化合物においても陰性であった (Crebelli et al., 1985; Gocke et al., 1981; Litton Bionetics, 1976; Marzin and Vo Phi, 1985; Thompson et al., 1989; Wong et al., 1988)。大腸菌や酵母を用いた遺伝子突然変異試験では陰性もしくは弱い陽性であった (Rossman et al., 1984; Siebert et al., 1970; Singh, 1983)。マウスリンフォーマ試験では、塩化亜鉛で陰性 (Amacher and Paillet, 1980)、酸化亜鉛及び酢酸亜鉛では陽性 (Cameron, 1991; Thompson et al., 1989) の結果が得られている。

b. 染色体異常

ヒトリンパ球細胞、ヒト胎児肺細胞株を用いた染色体異常試験は陰性もしくは疑陽性であった (Deknudt, 1982; Deknudt and Deminatti, 1978; Litton Bionetics, 1974)。チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験では酢酸亜鉛で陽性であった (Thompson et al., 1989)。ヒトリンパ球細胞を用いた小核試験では塩化亜鉛で陽性であった (Santra et al., 2002)。

c. DNA 損傷

酵母を用いた Rec-assay は、塩化亜鉛で陰性であった (Nishioka, 1975)。シリアンハムスター胚細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験は酸化亜鉛で疑陽性、不定期 DNA 合成 (UDS) 試験は酸化亜鉛で陽性であった (Suzuki, 1987)。ラット肝細胞を用いた UDS 試験は酢酸亜鉛で陰性であった (Thompson et al., 1989)。

d. その他

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、多くで陽性もしくは疑陽性であった (Alexandre et al., 2003; Casto et al., 1979; Di Paolo and Casto, 1979; Suzuki, 1987)。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエに対する伴性劣性致死試験では塩化亜鉛で高用量のみ陽性、硫酸亜鉛で陰性であった (Carpenter and Ray, 1969; Gocke et al., 1981)。

b. 染色体異常

飼料中のカルシウム濃度を調整して投与している C57BL マウスに塩化亜鉛を 30 日間混餌投与した実験で、カルシウム濃度が低い群に骨髄細胞に弱い染色体異常がみられたが、当該群では 50% に死亡例が発生した (Deknuddt, 1982)。Swiss マウスに塩化亜鉛 0、7.5、10、15 mg/kg を腹腔内単回投与した実験、2、3 mg/kg/日を 8、16、24 日間腹腔内投与した実験では、いずれにも骨髄細胞に染色体異常がみられた (Gupta et al., 1991)。ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、2.75、27.5、275 mg/kg/日を 5 日間経口投与した試験で、染色体異常は認められず、同じ試験で優勢致死もみられなかった (Litton Bionetics Inc, 1974)。雌ラットに酸化亜鉛 0.1~0.5 mg/m³ を 5 か月間吸入暴露した試験で骨髄細胞に弱い染色体異常ならびに倍数体異常がみられた (Voroshilin et al., 1978)。マウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、28.8、57.5、86.3 mg/kg/日を 0、24 時間の 2 回腹腔内投与した試験で小核は認められなかった (Gocke et al., 1981)。

c. DNA 損傷

雄マウスに硫酸亜鉛無水物 5.70、8.55、11.40、14.25、17.10、19.95 mg/kg/日を強制経口投与し、投与 24、48、72、96 時間後及び 1 週間後に全血を採集してコメットアッセイを行ったところ、用量依存性のある陽性であった (Banu et al., 2001)。

以上、亜鉛及びその化合物は、*in vitro* 系の復帰突然変異試験で主に陰性の結果が得られているが、染色体異常試験及び DNA 損傷試験では陰性と陽性の両方の結果が得られている。*in vivo* 系では小核試験及び優性致死試験では陰性であるが、染色体異常試験及び DNA 損傷試験で陽性もしくは弱い陽性と陰性の両方の結果が得られている。よって、亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。なお、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表 7-7 亜鉛及びその化合物の遺伝毒性試験結果

	試験系	化合物 (ZnSO ₄ は 水和物か 不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献
						-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突 然変異	ZnCl ₂	ネズミチ フス菌	TA98、TA102、 TA1535、TA1537	ND	-	-	Wong et al., 1988
		ZnSO ₄	ネズミチ フス菌	TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	3,600 μ g/plate	-	-	Gocke et al., 1981
		ZnSO ₄	ネズミチ フス菌	TA102	3,000 nmol/plate	-	ND	Marzin & Vo Phi, 1985

試験系	化合物 (ZnSO ₄ は水和物か不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	ZnO	ネズミチフス菌	TA1535、TA1537、TA1538	0.4-1.6%	-	-	Litton Bionetics, 1976
	ZnO	ネズミチフス菌	TA98、TA100、TA1535、TA1537	1,000-5,000 μ g/plate	ND	-	Crebelli et al., 1985
	Zn(CH ₃ COO) ₂	ネズミチフス菌	TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	50-7,200 μ g/plate	-	-	Thompson et al., 1989
遺伝子突然変異	ZnCl ₂	大腸菌	WP2s	436 mg/L	±	ND	Rossmann et al., 1984
	ZnSO ₄	酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.1 mol/L	(+)	ND	Singh, 1983
	ZnSO ₄	酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,000、5,000 ppm	-	ND	Siebert et al., 1970
	ZnCl ₂	マウスリンパ腫細胞	ND	0.12-12.13 μ g/mL	-	ND	Amacher & Paillet, 1980
	ZnO	マウスリンパ腫細胞	L5178Y (TK+/TK-)	-S9: 1.0-4.9 μ g/plate +S9: 5.0-24 μ g/plate	+	+	Cameron, 1991
	Zn(CH ₃ COO) ₂	マウスリンパ腫細胞	L5178Y (TK+/TK-)	-S9: 1.3-13 μ g/mL +S9: 4.2-42 μ g/mL	+	+	Thompson et al., 1989
染色体異常	ZnCl ₂	ヒトリンパ球	48、72 時間処理	0、4.1、41 mg/L	±	ND	Deknuddt & Deminatti, 1978
	ZnCl ₂	ヒトリンパ球	ND	0、20、200 μ g/plate	-	ND	Deknuddt, 1982
	ZnSO ₄	ヒト胎児肺細胞株	WI-38	0.1、1.0、10.0 μ g/plate	-	ND	Litton Bionetics, 1974
	Zn(CH ₃ COO) ₂	CHO 細胞 ²⁾	ND	-S9: 25-45 μ g/mL +S9: 45-80 μ g/mL	+	+	Thompson et al., 1989
小核	ZnCl ₂	ヒトリンパ球	72 時間暴露	0、20、40 mg/L	+	ND	Santra et al., 2002
DNA 損傷	ZnCl ₂	<i>Bacillus subtilis</i>	Rec-assay	ND	-	ND	Nishioka, 1975
	ZnO	シリアンハムスター胚細胞	SCE	0、0.3、1、3、10、20 μ g/mL	±	ND	Suzuki, 1987
	ZnO	シリアンハムスター胚細胞	UDS	0.3、1、3、10、30 μ g/mL	+	ND	Suzuki, 1987
	Zn(CH ₃ COO) ₂	ラット肝細胞	UDS	10-1,000 μ g/mL	-	ND	Thompson et al., 1989
形質転換	ZnCl ₂	シリアンハムスター胚細胞	24 時間+7 日間処理	20 μ g/mL	-	ND	Di Paolo & Casto, 1979

試験系	化合物 (ZnSO ₄ は水和物か不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	ZnCl ₂	シリアン ハムスター 一胚細胞	7日間処理	0、100 μmol/L	+	ND	Alexandre et al., 2003
	ZnCl ₂	シリアン ハムスター 一胚細胞	ND	0.05-0.6 Mmol/L	±	ND	Casto et al., 1979
	ZnSO ₄	シリアン ハムスター 一胚細胞	ND	0.05-0.6 Mmol/L	±	ND	Casto et al., 1979
	ZnO	シリアン ハムスター 一胚細胞	48時間処理	0、1、3 μg/mL	+	ND	Suzuki, 1987
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死	ZnCl ₂	ショウジョウバエ	ND	96.88、312.4 μCi/mL 0.247 mg/mL	+	(高用量のみ) Carpenter & Ray, 1969
		ZnSO ₄	ショウジョウバエ	ND	5 mmol/L (5% ショ糖中)	-	Gocke et al., 1981
染色体異常	ZnCl ₂	マウス C57BL 骨髓細胞	30日間	0.5 % 低カルシウム飼料 (0.03%)	(+) (死亡例 50% 発生)	Deknudt, 1982	
				標準飼料 (1.1%) 中	-		
	マウス Swiss 骨髓細胞	腹腔内単回投与	0、7.5、10、15 mg/kg	+	Gupta et al., 1991		
		腹腔内反復投与 (8、16、24日間)	2、3 mg/kg/日	+			
	ZnSO ₄	ラット	経口投与 5日間	0、2.75、27.5、275 mg/kg/日	-	Litton Bionetics, 1974	
	ZnO	ラット 雌 骨髓細胞	吸入暴露 5か月間	0.1-0.5 mg/m ³	(+)	Voroshilin et al., 1978	
小核	ZnSO ₄	マウス	腹腔内投与 2回 (0、24時間)	0、28.8、57.5、86.3 mg/kg/日	-	Gocke et al., 1981	
優勢致死	ZnSO ₄	ラット	経口投与 5日間	0、2.75、27.5、275 mg/kg/日	-	Litton Bionetics, 1974	
コメントアッセイ	ZnSO ₄ 無水	マウス Albino 雄	強制経口投与 投与 24、48、72、96時間後及び1週間後にアッセイ	5.70、8.55、11.40、14.25、17.10、19.95 mg/kg/日	+	Banu et al., 2001	

ND: データなし

1): +: 陽性、 -: 陰性、±: 疑陽性、(+): 弱い陽性

2): チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞)

7.3.7 発がん性

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。ただし、これらの

試験は、いずれもデータの信頼性に問題があるため亜鉛及び亜鉛化合物の発がん性評価には用いることはできないが、参考としてそれぞれの試験の概要を以下に記載する。

催腫瘍抵抗性マウス (系統不明) に 0、10、20、100、200 mg Zn/L として塩化亜鉛を 5 世代にわたって飲水投与した結果、腫瘍の発生率が F₀ は 0.8%、F₁ は 3.5%、F₂ は 7.6%、F₃ 及び F₄ は 25.7% に増加 (この系統の腫瘍の自然発生率 0.0004%) した。腫瘍の発生は、主に 10 mg Zn/L 及び 20 mg Zn/L 群であった (Halme, 1961)。本試験では、個別及び群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計処理が実施されていない。

腫瘍高感受性系統である C3H マウスと A マウスに塩化亜鉛 10~29 mg Zn/L を 2 年間飲水投与した結果、C3H マウスで 43.4%、A マウスで 32.4% (両系統の腫瘍自然発生率 15%) と腫瘍の発生は増加した (Halme, 1961)。本試験でも統計処理は実施しておらず、個々の腫瘍のタイプのデータがない等、信頼性に問題がある。

Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物の 0、1,000、5,000 ppm (0、4.4、22 g ZnSO₄·7H₂O/L、0、200、1,000 mg Zn/kg 相当) を 45~53 週間飲水投与した試験で、腫瘍の増加はみられなかった。しかし、この試験では、組織学的検査が腫瘍の可能性のある変化のみられたものに限定されており、またエクトメリアウィルス感染により多数の死亡がみられた (Walters and Roe, 1965)。本試験では試験開始時の匹数が不明である等の問題がある。

雌 Porton マウスに酸化亜鉛 0、1.3、12.8、121.7 mg ZnO/m³ 及びヘキサクロロエタンの混合蒸気を 1 時間/日、5 日間/週の頻度で、20 週間吸入暴露した試験で、肺での肺胞上皮由来のがんの出現頻度が増加した (0 mg/m³: 8%、121.7 mg/m³ 群: 30%)。モルモット及びラットについても同様に試験を実施したが、がんの増加はみられなかった (Marrs et al., 1988)。しかし、この蒸気には発がん性を有すると考えられる他の物質が含まれており、雌のみを使用していること、暴露時間が短いなどの問題がある。

以上、マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。

国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性を評価していない (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U.S. EPA, 2005; U.S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005)。

表 7-8 亜鉛及びその化合物の発がん性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物名	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ① 催腫瘍抵抗性： 系統不明 ② 催腫瘍高感受性 系統： C3H、A	飲水投与 ZnCl ₂	①: 5 世代 ②: 2 年間	①: 0、10、20、100、 200 mgZn/L ②: 10-29 mgZn/L	①: 腫瘍の発生率増加 F ₀ : 0.8%、F ₁ : 3.5%、F ₂ : 7.6%、F ₃ 及 び F ₄ : 25.7% (この系統の腫瘍の自然発生率 0.0004%) ②: C3H で 43.4%、A で 32.4% (両系 統の腫瘍自然発生率 15%) と腫瘍 の発生増加	Halme, 1961
マウス Chester Beatty	飲水投与 ZnSO ₄ · 7H ₂ O	45-53 週間	0、1,000、5,000 ppm (0、4.4、22 g ZnSO ₄ ·7H ₂ O/L、 0、200、1,000 mgZn/kg 相当 EU 換算)	腫瘍の増加なし ただし、エクトロメリアウイルス感 染により多数死亡	Walters & Roe, 1965
マウス Porton 雌 98-100/群	吸入暴露 ZnO	20 週間 1 時間/日 5 日間/週	0、1.3、12.8、121.7 mg ZnO/m ³ 及びヘキサクロ ロエタンの混合 蒸気	肺での肺胞上皮由来のがんの増加 (127.1 mg/m ³ 群: 30%、0 mg/m ³ 群: 8%) モルモット及びラットでの同様の 試験で、がんの増加なし	Marrs et al., 1988

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

亜鉛はヒト及び動物にとって必須微量元素であり、成人の体内には2価の陽イオン Zn²⁺ として約 1,500~2,000 mg 存在する。

亜鉛及びその化合物は、摂取後亜鉛イオンとなり、この陽イオンが亜鉛化合物の生物活性を決定すると考えられる。ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛含量を生理的に必要なレベルに維持できる。しかし、体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、生理的に必要なレベルの維持には定期的な外的供給が必要である。経口経路での摂取による亜鉛の吸収は、食物中のリガンドや亜鉛の状態など他の要素により影響される。十分な栄養条件下では、ヒトは 20~30%、動物は 40~50%の亜鉛を吸収する。しかし、亜鉛欠乏下での吸収はこれより多く、過剰亜鉛下ではこれより少ない。吸入経路では、定量的なデータは得られていないが、ヒト及び実験動物の報告で肺において酸化亜鉛が保持され、一部は体内への吸収される可能性を示している。経皮経路では、ヒトへの適用により水疱の発生がみられ、体内への吸収については不明である。動物試験によると、無傷の皮膚において皮膚組織への移行はみられるものの、体内への吸収率はあまり高くないと考えられる。胃腸管から吸収された亜鉛は血漿中のアルブミンと結合し、肝臓に移送され、全身に分布する。亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨である。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている。拡散性の形態では、約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンやアミノ酸と緩やかに結合している。非拡散性の形態では、少量の亜鉛が血漿中で α₂マクログロブリンと強固に結合している。ラットでは、亜鉛の胆汁への排泄はグルタチオンに依存していることが示唆されている。ヒトでは、摂取した全亜鉛の約 70~80%は大便中、約

10%が尿中に排泄される。その他、唾液、毛髪、母乳、汗等に排泄されることがある。

亜鉛はヒトに対して必須微量元素であり、亜鉛が欠乏すると、ヒトでは皮膚炎や味覚障害などが起きる。一方、亜鉛を過剰に摂取すると、経口経路では、急性影響として吐き気、胃上部の不快感、無気力などがみられ、長期にわたって高用量摂取した場合、銅欠乏による貧血がみられている。食事における亜鉛量を調整して亜鉛や銅の摂取量に対する影響を検討した報告では、50 mg Zn/日程度の亜鉛摂取で血清中の単核白血球 5'ヌクレオチターゼ、血漿スーパーオキシドジスムターゼ等の酵素活性が増加し、ESOD 活性、赤血球銅等が低下したが、貧血を示すような赤血球機能の明確な障害はみられていない。なお、日本人の1日推定平均必要量は、成人男性 8 mg/日、成人女性 6 mg/日であり、推奨摂取量は、それぞれ、9、7 mg/日である。厚生労働省では、日本人の亜鉛摂取上限量を男女ともに 30 mg/日としている。吸入暴露ではフュームの吸入により鼻、喉、胸部の刺激、チアノーゼ、肺炎を含む気道の急性炎症、急性呼吸不全などがみられ、特に酸化亜鉛では超微細なフュームの吸入により喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱が生じる。その他、亜鉛化合物が明確な皮膚刺激性を示すとする報告は得られていないが、高濃度の塩化亜鉛が眼に入った事故では角膜の永久的な損傷例も報告されている。また、妊娠中に血液中の亜鉛濃度が低値になると出生児の低体重がみられるとの症例は複数あるが、亜鉛の過剰摂取と生殖・発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。亜鉛等の製錬所の作業員や亜鉛鉱山付近の住民に対するコホート研究や亜鉛の栄養補助食品摂取と前立腺がんとの関係を調査した報告はあるが、いずれも不十分なものであり、発がん性に関する結論を出すことはできない。

亜鉛及びその化合物の実験動物での毒性については、以下のように報告されている。

急性毒性については、塩化亜鉛は、経口経路での LD₅₀ は、マウスで 605 mg Zn/kg、ラットで 528 mg Zn/kg で、エアロゾルの吸入経路での LC₅₀ は、ラットで 948 mg Zn/m³ 以下 (10 分間) である。硫酸亜鉛は、経口経路での LD₅₀ はマウスで 307~766 mg Zn/kg、ラットで 227~1,194 mg Zn/kg 超で、経皮経路では、ラットへの硫酸亜鉛七水和物の適用で LD₅₀ は 454 mg Zn/kg 超である。金属亜鉛は、ラットでは経口経路で LD₅₀ は 2,000 mg/kg 超、吸入経路で LC₅₀ は 5,410 mg/m³ 超 (4 時間) である。酸化亜鉛は、経口経路での LD₅₀ がマウスで 6,384 mg Zn/kg、ラットで 4,015 超~12,045 mg Zn/kg 超で、吸入経路での LC₅₀ がマウスで 2,008 mg Zn/m³、ラットで 4,577 mg Zn/m³ 超 (4 時間) である。なお、調査した範囲内では、実験動物における塩化亜鉛、金属亜鉛及び酸化亜鉛の経皮経路での急性毒性に関する試験報告は得られていない。

刺激性及び腐食性については、皮膚に対する影響として、塩化亜鉛では中等度ないし重度、硫酸亜鉛では軽度の刺激性がみられているが、酸化亜鉛では刺激性はみられていない。眼に対する影響として、硫酸亜鉛では重度、金属亜鉛では軽度の刺激性、酸化亜鉛では軽度の紅斑及び浮腫がみられている。なお、調査した範囲内では、塩化亜鉛の実験動物に対する眼刺激性、金属亜鉛の皮膚刺激性に関する試験報告は得られていない。

感作性については、得られたデータでは硫酸亜鉛及び酸化亜鉛に感作性はみられていない。なお、調査した範囲内では、実験動物における塩化亜鉛及び金属亜鉛の感作性に関する試験報告は得られていない。

反復投与毒性については、経口投与では、血清セルプラスミン濃度の異常、銅不足症、膵臓での変化 (巣状変性と壊死など)、脾臓での変化 (色素性マクロファージの減少)、貧血などがみら

れる。また、大脳皮質で神経細胞の変性などもみられる。亜鉛モノグリセロラートをSDラットに13週間混餌投与した試験で、0.2%群に、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少、脾臓細胞の壊死、血液生化学的パラメータの変化等がみられたことから、NOAELは0.05% (31.52 mg/kg、13.26 mg Zn/kg) である。吸入経路では、酸化亜鉛の超微細粒子をモルモットに短期暴露し、肺の機能や形態について検査した試験が実施されているのみであり、その結果、気管支肺胞洗浄液中の好中球数、乳酸脱水素酵素活性及びALP活性に変化がみられ、さらに高濃度では、肺組織の炎症とともにタンパク質、好中球数、酵素活性が増加し、肺の機能が徐々に低下し、肺水腫及び炎症がみられているが、いずれも短期暴露の試験であり、NOAELを判断することはできない。なお、市販レベルの粒径の酸化亜鉛でこのような変化がみられるかどうかは不明である。

生殖毒性については、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などがみられる。これらの影響は、雄単独や雌単独投与でもみられており、亜鉛投与による両性の生殖能への影響が認められる。これらの影響が亜鉛の精子、胎児または子宮機能への直接的影響によるものなのかあるいは他の生理的機能阻害による間接的なものなのかは不明である。生殖・発生毒性では、塩化亜鉛をマウスに経口投与した試験において低用量の投与で生殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAELを設定することはできない。発生毒性については、硫酸亜鉛の経口投与では、催奇形性試験において母動物や胎児に影響はみられず、酸化亜鉛の経口投与では、胚吸収や胎児の発育遅延などが報告されているが、奇形はみられていない。また、これらの試験では、母動物及び次世代の銅ホメオスタシスが乱されることが示唆されている。なお、調査した範囲内では、亜鉛化合物の吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。

遺伝毒性については、*in vitro* 系の復帰突然変異試験で主に陰性の結果が得られているが、染色体異常試験及びDNA損傷試験では陰性と陽性の両方の結果が得られている。*in vivo* 系では小核試験及び優性致死試験では陰性であるが、染色体異常試験及びDNA損傷試験で陽性もしくは弱い陽性と陰性の両方の結果が得られている。よって、亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性について評価していない。

文 献 (文献検索時期：2005年4月¹⁾)

- Aamodt, R.L., Rumble, W.F., Babcock, A.K., Foster, D.M. and Henkin, R.I. (1982) Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans – I. Experimental studies, *Metabolism*, **31**, 326-334. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Aggett, P.J. (1994) Aspects of neonatal metabolism of trace metals. *Acta Paediatr. Suppl.*, **402**, 75-82.
- Agren, M.S. (1990) Percutaneous absorption of zinc from zinc oxide applied topically to intact skin in man. *Dermatologica*, **180**, 36-39. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Agren, M.S., Krusell, M. and Franzen, L. (1991) Release and absorption of zinc from zinc oxide and zinc sulfate in open wounds. *Acta Derm. Venereol.*, **71**, 330-333. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Ahsanullah, M. (1976) Acute toxicity of cadmium and zinc to seven invertebrate species from western port, Victoria. *Aust. J. Mar. Freshwater Res.*, **27**, 187-196.
- Ahsanullah, M. and Williams, A.R. (1991) Sublethal effects and bioaccumulation of cadmium, chromium, copper, and zinc in the marine amphipod *Allorchestes compressa*. *Mar. Biol.*, **108**, 59-65.
- Alam, M.K. and Maughan, O.E. (1992) The effect of malathion, diazinon, and various concentrations of zinc, copper, nickel, lead, iron, and mercury on fish. *Biol. Trace Elem. Res.*, **34**, 225-236.
- Alexander, J., Aaseth, J. and Refsvik, T. (1981) Excretion of zinc in rat bile—a role of glutathione. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 190-194. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Alexandre, S., Rast, C., Maire, M.A., Orfila, L. and Vasseur, P. (2003) ZnCl₂ induces Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation. *Toxicol. Lett.*, **142**, 77-87.
- Amacher, D.I. and Paillet, S.C. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ cells. *Mutat. Res.*, **78**, 279-288. [Cited from ATSDR, 1994] (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Anderson, J.R., Aggett, F.J., Buseck, P.R., Germani, M.S. and Shattuck, T.W. (1988) Chemistry of individual aerosol particles from Chandler, Arizona, an arid urban environment. *Environ. Sci. Technol.*, **22**, 811-818. (ATSDR, 2005から引用)
- Anderson, M.B., Lepak, K., Farinas, V. and George, W.J. (1993) Protective action of zinc against cobalt induced testicular damage in the mouse. *Reprod. Toxicol.*, **7**, 49-54. (ATSDR, 2005から引用)
- Anderson, P.D. and Weber, L.J. (1975) Toxic response as a quantitative function of body size. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 471-483.
- Andros, J.D. and Garton, R.R. (1980) Acute lethality of copper, cadmium, and zinc to northern squawfish. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **109**, 235-238.
- Antonson, D.L. and Vanderhoff, A. (1983) Effect of chronic ethanol ingestion on zinc absorption in rat small intestine. *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 604-608. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Arnott, G.H. and Ahsanullah, M. (1979) Acute toxicity of copper, cadmium and zinc to three species of marine copepod. *Aust. J. Mar. Freshwater Res.*, **30**, 63-71.

¹⁾ データベースの検索を2005年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Arts, M.H.E. (1996) Acute (4-hour) Inhalation toxicity study with zinc powder in rats. TNO-Report V96.734. TNO, Zeist, The Netherlands. (EU, 2004bから引用)
- Aten, C.F., Bourke, J.B. and Walton, J.C. (1983) Heavy metal content of rainwater in Geneva, New York during late 1982. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **31**, 574-581. (ATSDR, 2005から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1994) Toxicological profile for zinc (update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005) Toxicological Profile for Zinc
- Attar, E.N. and Maly, E.J. (1982) Acute toxicity of cadmium, zinc, and cadmium-zinc mixtures to daphnia magna. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **11**, 291-296.
- Aughey, E., Grant, L., Furman, B.L. and Dryden, W.F. (1977) The effects of oral zinc supplementation in the mouse. J. Comp. Pathol., **87**, 1-14.
- Aulerich, R.J., Bursian, S.J., Poppenga, R.H., Braselton, W.E. and Mullaney, T.P. (1991) Toleration of high concentrations of dietary zinc by milk. J. Vet. Diagn. Invest., **3**, 232-237
- Babcock, A.K., Henkin, R.I., Aamodt, R.L., Foster, D.M. and Berman, M. (1982) Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans. II: *In vivo* kinetics. Metabolism, **31**, 335-347. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Bailey, H.C. and Liu, D.H.W. (1980) *Lumbriculus variegatus*, a benthic oligochaete, as a bioassay organism. Aquatic Toxicology. Eaton, J. C., P. R. Parrish and A. C. Hendricks(Eds.).American Society for Testing and Materials, Philadelphia, PA. ASTM STP, **707**, 205-215.
- Baker, L. and Walden, D. (1984) Acute toxicity of copper and zinc to three fish species from the Alligator rivers region. Tech. Memorandum No.8, Supervising Scientist for the Alligator Rivers Regions, Australian Gov. Publ. Serv., Canberra, Australia:27.
- Banu, B.S., Devi, K.D., Mahboob, M. and Jamil, K. (2001) *In vivo* genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay. Drug Chem. Toxicol., **24**, 63-73.
- Barnett, Y.A. and King, C.M. (1995) An investigation of antioxidant status, DNA repair capacity and mutation as a function of age in humans. Mutat. Res., **338**, 115-128. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Bartlett, L., Rabe F. W. and Funk W. H. (1974) Effects of copper, zinc and cadmium on *Selenastrum capricornutum*. Water Res., **8**, 179-185.
- Belanger, S.E. and Cherry, D.S. (1990) Interacting effects of pH acclimation, pH, and heavy metals on acute and chronic toxicity to *Ceriodaphnia dubia* (Cladocera)., **10**, 225-235.
- Bengtsson, B.E. (1974) The effects of zinc on the mortality and reproduction of the minnow, *phoxinus phoxinus* L. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **2**, 342-355.
- Benoit, D.A. and Holcombe, G.W. (1978) Toxic effects of zinc on fathead minnows (*Pimephales promelas*) in soft water. J. Fish Biol., **13**, 701-708.
- Bentley, P.J. and Grubb, B.R. (1991) Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc rabbits. Trace Elem. Med., **8**, 202-207. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Biesinger, K.E. and Christensen, G.M. (1972) Effects of various metals on survival growth, reproduction and metabolism of daphnia magna. J. Fish. Res. Board Can., **29**, 1691-1700.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic toxicology of trace elements of coal and fly ash. (1978) In: Thorp, J.H., and

- Gibbons, J.W. (eds) ,dep. Energy symp. Ser., Energy and environmental stress in aquatic systems, augusta, GA, **48**, 219-240.
- Black, M.R., Medeiros, D.M., Brunett, E. and Welke, R. (1988) Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am. J. Clin. Nutr.*, **47**, 970-975.
- Blanc, P., Wong, H., Bernstein, M.S. and Boushey, H.A. (1991) An experimental human model of metal fume fever. *Ann. Intern. Med.*, **114**, 930-936. (EU, 2004cから引用)
- Blanc, P.D., Boushey, H.A., Wong, H., Wintermeyer, S.F. and Bernstein, M.S. (1993) Cytokines in metal fume fever. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, 134-138. (EU, 2004cから引用)
- Bleavins, M.R., Aulerich, R.J., Hochstein, J.R., Hornshaw, T. and Napolitano, A.C. (1983) Effects of excessive dietary zinc on the intrauterine and postnatal development of mink. *J. Nutr.*, **113**, 2360-2367.
- Bosnak, A.D. and Morgan, E.L. (1981) Acute toxicity of cadmium, zinc, and total residual chlorine to epigeal and hypogean isopods (Asellidae). *Natl. Speleological Soc. Bull.*, **43**, 12-18.
- Brand, R.M., Pike, J., Wilso, R.M. and Charron, A.R. (2003) Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. *Toxicol. Ind. Health*, **19**, 9-16.
- Brandao-Neto, J., Vieira, J.G.H., Shuhama, T., Russo, E.M.K., Piesco, R.V. and Curi, P.R. (1990) Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol. Trace Elem. Res.*, **24**, 73-82. (EU, 2004dから引用)
- Brata, C., Baird D. J. and Markich S.J. (1998) Influence of genetic and environmental factors on the tolerance of *Daphnia magna* straus to essential and non-essential metals. *Aquat. Toxicol.*, **42**,115-137.
- Brown, R.F.R., Marrs, T.C., Rice, P. and Masek, L.C. (1990) The histopathology of rat lung following exposure to zinc oxide/hexachloroethane smoke or instillation with zinc chloride followed by treatment with 70% oxygen. *Environ. Health Perspect.*, **85**, 81-87. (EU, 2004aから引用)
- Brummer, G.W. (1986) Heavy metal species, mobility and availability in soils. In: Bernhard M, Brinckman FE, & Sadler PJ eds. The importance of chemical "speciation" in environmental processes. Dahlem, 1986. Heidelberg, Springer, pp 169–192. (IPCS, 2001 から引用)
- Bryant, V., Newbery, D.M., Mcklusky, D.S. and Campbell, R. (1985) Effect of temperature and salinity on the toxicity of nickel and zinc to two estuarine invertebrates (*Corophium volutator*, *Macoma balthica*)., **24**, 139-153.
- Burkhanov, A.I. (1978) Comparative evaluation of the toxicity of metals following single and repeated administration. *Zdravookhr. Kaz.*, **9**, 18-21. [in Russian] (EU, 2004cから引用)
- Cagen, S.Z. and Klaassen, C.D. (1979) Protection of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity by zinc: Role of metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **51**, 107-116. (ATSDR, 2005から引用)
- Cairns, J. Jr. and Scheier, A. (1957) The effects of temperature and hardness of water upon the toxicity of zinc to the common bluegill (*Lepomis Macrochirus* Raf.). *Not Nat. (Phila)*, 299:12.
- Cairns, J. Jr., Bahns, T. K., Burton, D. T., Dickson, K. L., Sparks R. E. and Waller, W. T. (1972) The effects of pH, solubility and temperature upon the acute toxicity of zinc to the bluegill sunfish (*Lepomis*

- macrochirus Raf). *Trans. Kans. Acad. Sci.*, **74**, 81-92.
- Cairns, M.A., Garton, R.R. and Tubb, R.A. (1982) Use of fish ventilation frequency to estimate chronically safe toxicant concentrations. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **111**, 70-77.
- Calabrese, A. and Nelson, D.A. (1974) Inhibition of embryonic development of the hard clam, *Mercenaria mercenaria*, by heavy metals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, Jan, **11**, 92-97.
- Cameron, T.P. (1991) Short-term test program sponsored by the division of cancer etiology, NCI. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Campbell, J.K. and Mills, C.F. (1979) The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ. Res.*, **20**, 1-13.
- Campbell-Brown, M., Ward, R., Haines, A., North, W., Abraham, R. and McFadyen, I. (1985) Zinc and copper in Asian pregnancies – is there evidence for a nutritional deficiency? *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **92**, 875-885.
- Carlson, A.R. and Roush, T.H. (1985) Site-specific water quality studies of the Straight River, Minnesota: Complex effluent toxicity, zinc toxicity, and biological survey relationships. National Technical Information Service, Springfield, VA. EPA-600/3-85-005.
- Carlson, A.R., Nelson, H. and Hammermeister, D. (1986) Evaluation of site-specific criteria for copper and zinc: an integration of metal addition toxicity, effluent and receiving water toxicity, and ecological survey data. EPA-600/3-86-026, U.S.EPA, Duluth, MN: 68p (U.S.NTIS PB86-183928) (publ in part as 12161).
- Carpenter, J.M. and Ray, J.H. (1969) The effect of 65zinc chloride on the production of mutations in *Drosophila melanogaster*. *Am. Zool.*, **9**, 1121. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Casto, B.C., Meyers, J. and Di Paolo, J.A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 193-198. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Cerklewski, F.L. and Forbes, R.M. (1976) Influence of dietary zinc on lead toxicity in the rat. *J. Nutr.*, **106**, 689-696. (ATSDR, 2005から引用)
- Chandra, R.K. (1984) Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA*, **252**, 1443-1446. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Chaney, R.L., Sterrett, S.B. and Mielke, H.W. (1984) The potential for heavy metal exposure from urban gardens and soils. In: Preer JR, ed. *Proceedings of the Symposium on Heavy Metals in Urban Gardens*, pp.37-84. College of Life Sciences, University of the District of Columbia, Washington, D.C. (Merian et al., 2004 から引用)
- Chapman, G.A. (1978a) Effects of continuous zinc exposure on sockeye salmon during adult-to smolt freshwater residency. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **107**, 828-836.
- Chapman, G.A. (1978b) Toxicities of cadmium, copper, and zinc to four juvenile stages of chinook salmon and steelhead. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **107**, 841- 847.
- Chapman, G.A. and Stevens, D.G. (1978) Acute lethal levels of cadmium, copper and zinc to adult male coho salmon and steelhead. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **107**, 837-840.
- Chapman, G.A., Ota S. and Recht, F. (1980) Effects of water hardness on the toxicity of metals to daphnia magna. U.S.EPA, Corvallis, OR:17p. (Author communication used)

- Chen, C.Y. and Lin, K.C. (1997) Optimization and performance evaluation of the continuous algal toxicity test. *Environ. Toxicol., Chem.*, **16**, 1337-1344.
- Chipman, W.A., Rice, T.R. and Price, T.J. (1958) Uptake and accumulation of radioactive zinc by marine plankton, fish and shellfish. *Fishery Bulletin*, **58**, 279-292. (山根, 1986 から引用)
- Chmielnicka, J., Zareba, G. and Grabowska, U. (1992) Protective effect of zinc on heme-biosynthesis disturbances in rabbits after administration per os of tin. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, **24**, 266-274.
- Chobanian, S.J. (1981) Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. *Ann. Emerg. Med.*, **10**, 91-93. (EU, 2004aから引用)
- Clarke, F.W. (1924) The data of geochemistry. *United States Geological Survey Bulletin*, 770. (不破, 1986 から引用)
- Cleven, R.F.M.J., Janus, J.A., Annema, J.A. and Slooff, W. (1993) Integrated criteria document zinc. RIVM Report No. 710401028, Bilthoven, The Netherlands. Company A-AN. Confidential Reports. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Conner, M.W., Flood, W.H., Rogers, A.E. and Amdur, M.O. (1986) Pulmonary damage in guinea pigs caused by inhaled ultra fine zinc oxide, evaluation by light and electron microscopy and analysis of pulmonary lavage fluid. *Microbeam Analysis*, **21**, 589-590.
- Conner, M.W., Flood, W.H. and Roger, A.E. (1988) Lung injury in guinea pigs caused by multiple exposures to ultra fine zinc oxide. Changes in pulmonary lavage fluid. *J. Toxicol. Environ. Health*, **25**, 57-69.
- Coogan, T.P., Bare, R.M. and Waalkes, M.P. (1992) Cadmium-induced DNA strand damage in cultured liver cells: Reduction in cadmium genotoxicity following zinc pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **113**, 227-253. (ATSDR, 2005から引用)
- Courtois, P.H., Guillard, O., Pouyollon, M., Piriou, A. and Warnet, J-M. (1978) Comparison of the acute toxicity and the ulcer inducing power of zinc sulphate and pantothenate carried out in animals. *Toxicol. Eur. Res.*, **1**, 371-373. (EU, 2004dから引用)
- Cousins, R.J. (1985) Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc, special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.*, **65**, 238-309. (U.S. EPA, 2005から引用)
- Cousins, R.J. (1989) Theoretical and practical aspects of zinc uptake and absorption. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **249**, 3-12. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Crebelli, R., Paoletti, A., Falcone, E., Aquilina, G., Fabri, G. and Carere, A. (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant, *In vitro* activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 481-487. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Cruz, E.R. and Muroga, K. (1985) Studies on the tolerance of Japanese eel (*Anguilla japonica*) to zinc sulfate. *Fish. Pathol.*, **20**, 459-461.
- Cullumbine, H. (1957) The toxicity of screening smokes. *J. Roy. Army. Med. Corps*, **103**, 109-122.
- Cunnane, C.S. (1988) Zinc, clinical and biochemical significance. CRC Press, Boca Raton, FL, 69-78.
- Cusimano, R.F., Brakka, D.F. and Chapman, G.A. (1986) Effects of pH on the toxicities of cadmium, copper, and zinc to steelhead trout (*Salmo gairdneri*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **43**, 1497-1503.
- Davis, C.D., Milne, D.B. and Nielsen, F.H. (2000) Changes in dietary zinc and copper affect zinc- status

- indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**, 781-788.
- Dean, J.A. (1999) *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Deknudt, G. (1982) Clastogenic effects of zinc in mammals. *CR Soc. Biol.*, **176**, 563-567. [In French]. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Deknudt, G. and Deminatti, M. (1978) Chromosome studies in human lymphocytes after *in vitro* exposure to metal salts. *Toxicology*, **10**, 67-75. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Derry, J.E., McLean, W.M. and Freeman, J.B. (1983) A study of the percutaneous absorption from topically applied zinc oxide ointment. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, **7**, 131-135. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Dinnel, P.A., Slober, Q.J., Letourneau, J.M., Roberts, W.E., Felton, S.P. and Nakatani, R.E. (1983) Methodology and validation of a sperm cell toxicity test for testing toxic substances in marine waters.
- Di Paolo, J.A. and Casto, B.C. (1979) Quantitative studies of *in vitro* morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, **39**, 1008-1013. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Domingo, J.L., Llobet, J.M., Paternain, J.L. and Corbella, J. (1988) Acute zinc intoxication: comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents. *Vet. Hum. Toxicol.*, **30**, 224-228. (EU, 2004a, dから引用)
- Drinker, K. and Drinker, P. (1928) Metal fume fever. V. Results of the inhalation by animals of zinc and magnesium oxide fumes. *J. Ind. Hyg.*, **10**, 56-70. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Duncan, D.A. and Klaverkamp, J.F. (1983) Tolerance and resistance to cadmium in white suckers (*Catostomus commersoni*) previously exposed to cadmium, mercury, zinc, or selenium. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **40**, 128-138.
- Duncan, J.R. and Dreosti, I.E. (1975) Zinc intake, neoplastic DNA synthesis and chemical carcinogenesis in rats and mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **55**, 195-196.
- EC, European Commission (1993) Reports of the Scientific Committee for Food. Nutrient and Energy Intakes for the European Community, Thirty-First Series, Opinion Expressed on 11-12-1992, Directorate-General Industry; Chapter 26 -Zinc.
- Edwards, K. and Buckley, P. (1995) Study report zinc monoglycerolate, 13-week feeding study in rats. Confidential report FT930588. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research, Bedford, England. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Eisler, R. and Hennekey R. J. (1977) acute toxicities of Cd^{2+} , Cr^{6+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , and Zn^{2+} to estuarine macrofauna., **6**, 315-323.
- Elinder, C.G. (1986) Zinc. **In:** Handbook on the toxicology of metals. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB and Kessler E (eds.), Elsevier, Volume **2**, 664-679. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- EU, European Union (2004a) European Union Risk Assessment Report, Zinc chloride, ECB, European Chemicals Bureau.
- EU, European Union (2004b) European Union Risk Assessment Report, Zinc metal, ECB, European

- Chemicals Bureau.
- EU, European Union (2004c) European Union Risk Assessment Report, Zinc oxide, ECB, European Chemicals Bureau.
- EU, European Union (2004d) European Union Risk Assessment Report, Zinc sulphate, ECB, European Chemicals Bureau.
- Evans, E.H. (1945) Casualties following exposure to zinc chloride smoke. *Lancet*, **II**, 368-370. (EU, 2004a から引用)
- Farrah, H. and Pickering, W.F. (1976) The sorption of zinc species by clay minerals. *Aust J. Chem.*, **29**, 1649-1656. (IPCS, 2001 から引用)
- Ferry, J.J. (1966) Communication to TLV Committee from the General Electric Co., Schenectady, NY. (EU, 2004aから引用)
- Ferry, J.J. (1974) Letter to the national institute for occupational safety and health from the General Electric Co., Schenectady, NY. (EU, 2004aから引用)
- Finlayson, B. J. and Verrue K. M. (1982) Toxicities of copper, zinc, and cadmium mixtures to juvenile chinook salmon. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **111**, 645-650.
- Fisher, N.S. and Jones, G.J. (1981) Heavy metals and marine phytoplankton: correlation of toxicity and sulfhydryl-binding. *J. Phycol.*, **17**, 108-111.
- Fischer, P.W.F., Giroux, A. and L'Abbe, M.R. (1981) The effect of dietary zinc on intestinal copper absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1670-1675.
- Fischer, P.W.F., Giroux, A. and L'Abbe, M.R. (1984) Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 743-746.
- Fischer, P.W.F., L'Abbe, M.R. and Giroux, A. (1990) Effects of age, smoking, drinking, exercise and estrogen use on indices of copper status in healthy adults. *Nutr. Res.*, **10**, 1081-1090. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Flanagan, P.R., Haist, J. and Valberg, L.S. (1983) Zinc absorption, intraluminal zinc and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-repleted rodents. *J. Nutr.*, **113**, 962-972. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Food and Drug Research Labs (1973) Teratologic evaluation of FDA 71-49 (zinc sulfate). PB-221 805. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Food and Drug Research Labs (1974) Teratologic evaluation of compound FDA 71-49. Zinc sulfate in rabbits. PB-267 191. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) Zinc. In *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. pp 442-501.
- Foulkes, E.C. and McMullen, D.M. (1987) Kinetics of transepithelial movement of heavy metals in rat jejunum. *Am. J. Physiol.*, **253**, G134-G138. (ATSDR, 2005から引用)
- Freeland-Graves, J.H., Friedman, B.J. and Han, W.H. (1982) Effect of zinc supplementation on plasma

- high-density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 988-992.
- Furchner, J.E. and Richmond, C.R. (1962) Effect on dietary zinc on the absorption of orally administered Zn65. *Health Phys.*, **8**, 35-40. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Gale, N.L., Wixson, B.G. and Erten, M. (1992) An evaluation of the acute toxicity of lead, zinc, and cadmium in missouri ozark groundwater. *Trace Subst. Environ. Health*, **25**, 169-183.
- Galloway, J.N., Thornton, J.D., Norton, S.A., Volchock, H.L. and Mclean, RAN (1982) Trace metals in atmospheric deposition: a review and assessment. *Amos. Environ.*, **16**, 1677-1700. (Merian et al., 2004 から引用)
- Galvez-Morros, M., Garcia-Martinez, O., Wright, A.J.A. and Southon, S. (1992) Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts $Zn_5(OH)8Cl_2 \cdot H_2O$, $Fe(OH)SO_4$ and $Fe_4(OH)11NO_3 \cdot 2H_2O$. *Food Chem.*, **43**, 377-381. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Geering, H.R. and Hodgson, J.F. (1969) Micronutrient cation complexes in soil solution: III. Characterization of soil solution ligands and their complexes with Zn^{2+} and Cu^{2+} . *Soil Sci. Soc. Am. Proc.*, **33**, 54-59. (IPCS, 2001 から引用)
- Gocke, E., King, M.T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, **90**, 91-109. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Gordon, E.F., Gordon, R.C. and Passal, D.B. (1981) Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects. *J. Pediatr.*, **99**, 341-349. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Gordon, T., Chen, L.C., Fine, J.M., Schlesinger, R.B., Su, W.Y., Kimmel, T.A. and Amdur, M.O. (1992) Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea-pigs, rats, and rabbits. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **53**, 503-509. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Greaves, M.W. and Skillen, A.W. (1970) Effects of long-continued ingestion of zinc sulphate in patients with venous leg ulceration. *Lancet*, **II**, 889-891. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Greene, J.C., Miller, W.E., Shiroyama, T. and Merwin, E. (1975) Toxicity of zinc to the green alga *Selenastrum capricornutum* as a function of phosphorus or ionic strength. National Technical Information Service, Springfield, VA. EPA-660/3-75-034.
- Grotsch (1999). Final report. Cutaneous permeation of zinc oxide and zinc sulphate through pig skin *In Vitro*. Study Nrs. 02073979/02073989. Labor L+S AG, Bad Bocklet, Germany. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- GSC, Geological survey of Canada (1995) National geochemical reconnaissance data. Natural Resources Canada, Government of Canada, Ottawa. (Merian et al., 2004 から引用)
- Gunn, S., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1963) Cadmium-induced interstitial cell tumors in rats and mice and their prevention by zinc. *J. Natl. Cancer Inst.*, **31**, 745-759. (ATSDR, 2005から引用)
- Gunn, S., Gould, T.C. and Anderson, W.A.D. (1964) Effect on zinc on cancerogenesis by cadmium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **115**, 653-657. (ATSDR, 2005から引用)
- Gunshin, H., Noguchi, T. and Naito, H. (1991) Effect of calcium on the zinc uptake by brush-border membrane vesicles isolated from the rat small intestine. *Agric. Biol. Chem.*, **35**, 2813-2816. (EU, 2004a, b, c, dから引用)

- Gunther, T., Gossrau, R. Vormann, J. and Ruhnke, M. (1991) Protection against salicylate-induced hepatic injury by zinc: A histochemical and biochemical study. *Histochem. J.*, **23**, 75-82.
- Gupta, T., Talukder, G. and Sharma, A. (1991) Cytotoxicity of zinc chloride in mice *in vivo*. *Biol. Trace Elem. Res.*, **30**, 95-101. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Guy, R.D. and Chakrabarti, C.L. (1976) Studies of metal-organic interactions in model systems pertaining to natural waters. *Can. J. Chem.*, **54**, 2600-2611. (ATSDR, 2005から引用)
- Gyorffy, E.J. and Chan, H. (1992) Copper deficiency and microcytic anemia resulting from prolonged ingestion of over-the-counter zinc. *Am. J. Gastroenterology*, **87**, 1054-1055.
- Hale, J.G. (1977) Toxicity of metal mining wastes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 66-73.
- Hallmans, G. (1977) Treatment of burns with zinc-tape. A study of local absorption of zinc in humans. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, **11**, 155-161. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Hallmans, G. and Liden, S. (1979) Penetration of ⁶⁵Zn through the skin of rats. *Acta Dermatovener.* (Stockholm) **59**, 105-112. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Halme, E. (1961) On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc. *Vitalstoffe.*, **6**, 59-66.
- Hamdi, E.A. (1969) Chronic exposure to zinc of furnace operators in a brass foundry. *Brit. J. Ind. Med.*, **26**, 126-134. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Harford, C. and Sarkar, B. (1991) Induction of metallothionein by simultaneous administration of cadmium (II) and zinc (II). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **177**, 224-228. (ATSDR, 2005から引用)
- Hatakeyama, S. (1989) Effect of copper and zinc on the growth and emergence of *Epeorus latitolum* (Ephemeroptera) in an indoor model stream. *Hydrobiologia*, **174**, 17-27.
- He, L.S., Yan, X.S. and Wu, D. (1991) Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, **60**, 907-916. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Helz, G.R., Huggett, R.J. and Hill, J.M. (1975) Behavior of Mn, Fe, Cu, Zn, Cd, and Pb discharged from a wastewater treatment plant into an estuarine environment. *Water Res.*, **9**, 631-636. (ATSDR, 2003から引用)
- Hempe, J.M. and Cousins, R.J. (1992) Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein. An inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J. Nutr.*, **122**, 89-95. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Henkin, R.I. (1974) Metal-albumin, amino acid interactions: Chemical and physiological interrelationships. **In:** *Chemical and Physiological Inter Relationships in Protein-Metal Interactions* Friedman M (ed.). Plenum Press, New York, NY, 299-328. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Henkin, R.I., Mueller, C.W. and Wolf, R.O. (1975) Estimation of zinc concentration of parotid saliva by flameless atomic absorption spectrophotometry in normal subjects and in patients with idiopathic hypogeusia. *J. Lab. Clin. Med.*, **86**, 175-180. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Henkin, R.I., Schechter, P.H., Friedewald, W.T., Demets, D.L. and Raff, M. (1976) A double blind study of the effects on zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am. J. Med. Sci.*, **272**, 285-299.
- Henkin, R.I. (1979) *Zinc*. Univ Park Press, Baltimore MD. (Merian et al., 2004 から引用)
- Heth, D.A. and Hoekstra, W.G. (1965) Zinc-65 absorption and turnover in rats. Part I. A procedure to determine zinc-65 absorption and the antagonistic effect of calcium in a practical diet. *J. Nutr.*, **85**,

- 367-374. (ATSDR, 2005から引用)
- Heydon, J.L. and Kagan, A.N. (1990) Metal fume fever. *N. Z. Med. J.*, **103**, 52. (EU, 2004cから引用)
- Hirano, S., Higo, S., Tsukamoto, N., Kobayashi, E. and Suzuki, K.T. (1989) Pulmonary clearance and toxicity of zinc oxide instilled into the rat lung. *Arch. Toxicol.*, **63**, 336-342. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Hjortso, E., Qvist, J., Bud, M.I., Thomsen, J.L., Andersen, J.B., Wiberg-Jørgensen, F., Jensen, N.K., Jones, R., Reid, L.M. and Zapol, W.M. (1988) ARDS after accidental inhalation of zinc chloride smoke. *Intensive Care Med.*, **14**, 17-24. (EU, 2004aから引用)
- Hoffman, H.N. II, Phyliky, R.L. and Fleming, C.R. (1988) Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, **94**, 508-512.
- Holcombe, G.W. and Andrew, R.W. (1978) The acute toxicity of zinc to rainbow and brook trout: Comparisons in hard and soft water. EPA-600/3-78-094, U.S.EPA, Duluth, MN.
- Homma, S., Jones, R., Qvist, J., Zapol, W.M. and Reid, L. (1992) Pulmonary vascular lesions in the adult respiratory distress syndrome caused by inhalation of zinc chloride smoke: a morphometric study. *Hum. Pathol.*, **23**, 45-50. (EU, 2004aから引用)
- Honig, R.A., McGinniss M.J., Buikema, A.L. and Cairns, Jr. J. (1980) Toxicity tests of aquatic pollutants using *Chilomonas paramecium* ehrenberg (Flagellata) populations. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **25**, 169-175.
- Hooper, P.L., Visconti, L., Garry, P.J. and Johnson, G.E. (1980) Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*, **244**, 1960-1961. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Houle, R.E. and Grant, W.M. (1973) Zinc chloride keratopathy and cataracts. *Am. J. Ophthalmol.*, **75**, 992-996. (EU, 2004aから引用)
- Hsu, F.S., Krook, L. and Pond, W.G. (1975) Interactions of dietary calcium with toxic levels of lead and zinc in pigs. *J. Nutr.*, **105**, 112-118.
- Hu, H.L., Chen, R.D. and Ma, L.H. (1992) Protection effect of zinc on liver injury induced by D-galactosamine in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, **34**, 27-33.
- Hunt, J.R., Lykken, G.I. and Mullen, L.K. (1991) Moderate and high amounts of protein from casein enhance human absorption of zinc from whole wheat or white rolls. *Nutr. Res.*, **11**, 413-418. [Cited from ATSDR, 1994]. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Hunt, J.W., Turpen, B.S., S.L., Coulon, A.R., Martin, M., Palmer, F.H. and Janik, J.J. (1989) Marine bioassay project. 4th report, Experimental evaluation of effluent toxicity testing protocols with giant kelp, mysids, red abalone. No.89-5WQ, State water resources control board, State of California, Sacramento, CA:144.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- Ikarashi, Y., Tsuchiya, T. and Nakamura, A. (1992) Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicol. Lett.*, **62**, 53-61. (EU, 2004dから引用)
- Ikuta, K. (1968) Studies on accumulation of heavy metals in aquatic organisms IV. On disappearance of abnormally accumulated copper and zinc in oyster. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fish.*, **34**, 482-487. (山根,

1986 から引用)

- Ilyaletdinov, A.N., Kamalov, M.R. and Stukanov, V.A. (1977) [Microbial leaching of zinc and lead from ores of the Tekeli deposit.] *Mikrobiologiya*, **46**(5), 857–866 (in Russian). (IPCS, 2001 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) Zinc, Environmental Health Criteria 221, WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2004) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva. (<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- Johnson, F.A. and Stonehill, R.B. (1961) Chemical pneumonitis from inhalation of zinc chloride. *Dis. Chest.*, **40**, 619-624. (EU, 2004aから引用)
- Johnson, M.A. and Flagg, E.W. (1986) Effects of sucrose and cornstarch on the development of copper deficiency in rats fed high levels of zinc. *Nutr. Res.*, **6**, 1307-1319. (ATSDR, 2005から引用)
- Johnson, P.E., Hunt, J.R. and Ralston, N.V. (1988) The effect of past and current dietary Zn intake on Zn absorption and endogenous excretion in the rat. *J. Nutr.*, **118**, 1205-1209. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Kalbasi, M., Racz, G.J. and Lewen–Rudgers, L.A. (1978). Reaction products and solubility of applied zinc compounds in some Manitoba soils. *Soil. Sci.*, **125**(1), 55–63. (IPCS, 2001 から引用)
- Kapur, S.P., Bhussry, B.R., Rao, S. and Harmuth-Hoene, E. (1974) Percutaneous uptake of zinc in rabbit skin (37927). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **145**, 932-937. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Karlsson, N., Cassel, G., Fangmark, I. and Bergman, F. (1986) A comparative study of the acute inhalation toxicity of smoke from TiO₂-hexachloroethane and Zn-hexachloroethane pyrotechnic mixtures. *Arch. Toxicol.*, **59**, 160-166. (EU, 2004aから引用)
- Kasprzak, K.S., Kovatch, R.M. and Poirier, L.A. (1988) Inhibitory effect of zinc on nickel subsulfide carcinogenesis in Fischer rats. *Toxicology*, **52**, 253-262.
- Keen, C.L. and Hurley, L.S. (1977) Zinc absorption through skin: correction of zinc deficiency in the rat. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 528-530. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Keller, A. E. and Zam, S. G. (1991) The acute toxicity of selected metals to the freshwater mussel. *Anodonta Imbecilis.*, **10**, 539-546.
- Ketcheson, M.R., Barron, G.P. and Cox, D.H. (1998) Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the postnatal rat. *J. Nutr.*, **98**, 303-311.
- Khan, A.T., Atkinson, A. and Graham, T.C. (2001) Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ. Sci.*, **8**, 367-381.
- Khan, A.T., Atkinson, A., Graham, T.C. and Thompson, S. J. (2003) Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ. Sci.*, **10**, 279-290.
- Kiekens, L. (1995) Zinc. In: Alloway B.J. ed. *Heavy metals in soils*. 2nd ed. Glasgow, Blackie, pp 284-305. (IPCS, 2001 から引用)
- Klimisch, H.J., Hildebrand, B. and Freisberg, K.O. (1982) Acute inhalation toxicity study (LC₅₀, 4 hours,

- rat) with zinc oxide containing manganese II. BASF Aktiengesellschaft, Abteilung Toxikologie, Ludwigshafen. (EU, 2004cから引用)
- Kosicyn, A.V. and Igosina, T.I. (1964) トマトの葉の組織に見られる Zn の細胞内分布. 植物の生理学, **11**, 2, 175. (藤原・原田, 1982 から引用)
- Kosicyn, A.V. and Igosina, T.I. (1970). トマトの葉緑体とミトコンドリアにおける Zn とタンパク質の結合, ソ連科学アカデミー植物学研究所研究報告, シリーズIV, 実験植物学, **20**, 植物の微量元素の生理的役割, 147. (藤原・原田, 1982 から引用)
- Kossakowski, S. and Grosicki, A. (1983) Effect of mercuric chloride upon zinc distribution in the rat. Bull. Vet. Inst. Pulawy., **26**, 67-76. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Kozik, M.B., Maziarz, L. and Godlewski, A. (1980) Morphological and histochemical changes occurring in the brain of rats fed large doses of zinc oxide. Folia Histochem. Cytochem., **18**, 201-206.
- Kozik, M.B., Gramza, G. and Pietrzak, M. (1981) Neurosecretion of the hypothalamo-hypophyseal system after intragastric administration of zinc oxide. Folia Histochem. Cytochem., **19**, 115-122.
- Kraak, M.H.S., Wink, Y.A., Stuijzand, S.C., M.C., De Groot, C.J. and Admiraal, W. (1994) Chronic ecotoxicity of Zn and Pb to zebra mussel *Dreissena polymorpha*. Aquat. Toxicol., **30**, 77-89.
- Kumar, S. (1976) Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. Nutr. Rep. Int., **13**, 33-36.
- Kuschner, W.G., D'Alessandro, A., Wintermeyer, S.F., Wong, H., Boushey, H.A. and Blanc, P.D. (1995) Pulmonary responses to purified zinc oxide fume. J. Investig. Med., **43**, 371-378. (EU, 2004cから引用)
- Kynast, G. and Saling, E. (1986) Effect of oral zinc application during pregnancy. Gynecol. Obstet. Invest., **21**, 117-123.
- L'Abbe, M.R. and Fischer, P.W.F. (1984) The effects of dietary zinc on the activity of copper-requiring metalloenzymes in the rat. J. Nutr., **114**, 823-828.
- Lam, H.F., Conner, M.W., Rogers, A.E., Fitzgerald, S. and Amdur, M.O. (1985) Functional and morphologic changes in the lungs of guinea pigs exposed to freshly generated ultra fine zinc oxide. Toxicol. Appl. Pharmacol., **78**, 29-38.
- Lam, H.F., Chen, L.C., Ainsworth, D., Peoples, S. and Amdur, M.O. (1988) Pulmonary function of guinea pigs exposed to freshly generated ultra fine zinc oxide with and without spike concentrations. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **49**, 333-341.
- Lansdown, A.B.G. (1991) Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. Food Chem. Toxicol., **29**, 57-64. (EU, 2004a,c,dから引用)
- Lee, D.Y., Prasad, A.S., Hydrick-Adair, C., Brewer, G. and Johnson, P.E. (1993) Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: Role of absorption and endogenous excretion of zinc. J. Lab. Clin. Med., **122**, 549-556. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Lee, H.H., Prasad, A.S., Brewer, G.J. and Owyang, C. (1989) Zinc absorption in human small intestine. Am. J. Physiol., **256**, G87-G91. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Wu, K., Colditz, G.A., Willett, W.C. and Giovannucci, E.L. (2003) Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J. Natl. Cancer Inst., **95**, 1004-1007. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)

- Lewis, R.J., ed. (1992) Sax's dangerous properties of industrial materials. 8th ed. Van Nostrand Reinhold, New York, NY, 3538-3539. (EU, 2004aから引用)
- Lide, D.R. (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Litton Bionetics (1974) Mutagenic evaluation of compound FDA 71-49. Zinc sulfate. PB-245 451. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Litton Bionetics (1976) Mutagenic evaluation of compound FDA 75-14.001314-13-2. Zinc oxide USP. (EU, 2004dから引用)
- Llobet, J.M., Domingo, J.L., Colomina, M.T., Mayayo, E. and Corbella, J. (1988) Subchronic oral toxicity of zinc in rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **41**, 36-43.
- Logue, J.N., Koontz, M.D. and Hattwick, M.A.W. (1982) A historical prospective mortality study of workers in copper and zinc refineries. J. Occup. Med., **24**, 398-408. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Lorber, S.A., Gold, F.M., Maglione, A.A. and Rubinfeld, S. (1970) 69m Zn-chloride - a new scanning agent, a study of its dosimetry and biological fate. J. Nucl. Med., **11**, 699-703. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Lorke, D. (1983) A new approach to practical acute toxicity testing. Arch. Toxicol., **54**, 275-287. (EU, 2004dから引用)
- Loser, E. (1972) Acute toxicity of anorganic pigments. Bayer Institut fur Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld. [in German]. (EU, 2004cから引用)
- Loser, E. (1977) Acute oral toxicity and skin and eye irritation studies. Bayer Institut fur Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld. [in German]. (EU, 2004cから引用)
- Lussier, S.M., Gentile, H. and Walker, J. (1985) Acute and chronic effects heavy metals and cyanide *Mysidopsis bahia* (Crustacea: Mysidacea). Aquat. Toxicol., **7**, 25-35.
- Macaulay, M.B. and Mant, A.K. (1964) Smoke-bomb poisoning. A fatal case following the inhalation of zinc chloride smoke. J. R. Army Med. Corps., **110**, 27-32. (EU, 2004aから引用)
- Madoni, P., Davoli, D. and Vescovi, L. (1996) Toxic effect of heavy metals on the activated sludge protozoan community. Water Res., **30**, 135-141.
- Magee, A.C. and Matrone, G. (1960) Studies on growth, copper metabolism and iron metabolism of rats fed high levels of zinc. J. Nutr., **72**, 233-242.
- Mahomed, K., James, D. K., Golding, J. and McCabe, R. (1989) Zinc supplementation during pregnancy. A double blind randomized trial. Br. Med. J., **299**, 826-830.
- Maita, K., Hirano, M., Mitsumori, K., Takahashi, K. and Shirasu, Y. (1981) Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. J. Pest. Sci., **6**, 327-336.
- Malten, K.E. and Kuiper, J.P. (1974) Allergie cutanée de contact dans 100 cas d'ulcères varioux. Phlébologie, **27**, 417-420. [in French]. (EU, 2004aから引用)
- Marquart, H., Smid, T., Heederik, D. and Visschers, M. (1989) Lung function of welders of zinc-coated mild steel: Cross-sectional analysis and changes over five consecutive work shifts. Am. J. Ind. Med., **16**, 289-296. (EU, 2004cから引用)
- Marrs, T.C., Colgrave, H.F., Edginton, J.A., Brown, R.F. and Cross, N.L. (1988) The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. Arch. Toxicol., **62**, 123-132.

- Martin, M., Hunt J.W., Anderson, B.S. and Turpen, S.L. (1989) Experimental evaluation of the mysid holmesimysis costata as a test organism for effluent toxicity testing. Environ, Toxicol. Chem., **8**, 1003-1012.
- Marzin, D.R. and Vo Phi, H. (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat. Res., **155**, 49-51. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Matarese, S.L. and Matthews, J.I. (1986) Zinc chloride (smoke bomb) inhalational lung injury. Chest, **89**, 308-309. (EU, 2004aから引用)
- McBride, K., Slotnick, B. and Margolis, F. (2003) Does intranasal application of zinc sulfate produce anosmia in the mouse? An olfactometric and anatomical study. Chem. Senses, **28**, 659-670.
- McKinney, P.E., Brent, J. and Kulig, K. (1995) Zinc chloride ingestion in a child: exocrine pancreatic insufficiency. Ann. Emerg. Med., **25**, 562. (EU, 2004aから引用)
- Meadows, N.J., Ruse, W., Smith, M.F., Day, J., Keeling, P.W., Scopes, J.W., Thompson, R.P. and Bloxam, D.L. (1981) Zinc and small babies. Lancet, **II**, 1135-1137.
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merian, E., Anke, M., Ihnat M., Stoeppler, M. (2004) Elements and their Compounds in the Environment, Volume 2
- Milliken, J.A., Waugh, D. and Kadish, M.E. (1963) Acute interstitial pulmonary fibrosis caused by a smoke bomb. Can. Med. Ass. J., **88**, 36-39. (EU, 2004aから引用)
- Milne, D.B., Davis, C.D. and Nielsen, F.H. (2001) Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. Nutr., **17**, 701-708.
- Misra, S.G. and Tiwari, R.C. (1966) Retention and release of copper and zinc by some Indian soils. Soil Sci., **101**, 465-471. (IPCS, 2001 から引用)
- Moore, R. (1978) Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate. Br. Med. J., **1**, 754. (EU, 2004dから引用)
- Mueller, E.J. and Seger, D.L. (1985) Metal fume fever - a review. J. Emerg. Med., **2**, 271-274. (EU, 2004cから引用)
- Mukherjee, M.D., Sandstead, H.H., Ratnaparkhi, M.V., Johnson, L.K., Milne, D.B. and Stelling, H.P. (1984) Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture and outcome of human pregnancy. Am. J. Clin. Nutr., **40**, 496-507.
- Murphy, J.V. (1970) Intoxication following ingestion of elemental zinc. JAMA, **212**, 2119-2120. (EU, 2004bから引用)
- Murthy, L. and Petering, H.G. (1976) Effect of dietary zinc and copper interrelationships on blood parameters of the rat. J. Agric. Food Chem., **24**, 808-811.
- NAS, National Academy of Sciences (1977) Drinking water and health-inorganic solutes. Washington, D.C: National Academy of Sciences. 1, 205-229, 299-304, 315-316, 447-460. (ATSDR, 2005から引用)
- NAS, National Academy of Sciences (1980) Drinking water and health. National Academy of Sciences. Washington, DC. National Academy Press, **3**, 315-321. (ATSDR, 2005から引用)
- NAS/NRC (1979) Zinc. Subcommittee on zinc, committee on medical and biologic effects of environmental pollutants, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences/National

- Research Council. Baltimore, MD, University Park Press, 1-471. (ATSDR, 2005から引用)
- NAS/NRC (1989) Recommended dietary allowances. National Academy of Sciences/National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 10th ed., 205-213.
- Nebeker, A.V., Stinchfield, A. Savonen, C. and Chapman, G.A. (1986) Effects of copper, nickel and zinc on three species of Oregon freshwater snails. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 807-811.
- Neggers, Y.H., Cutter, G.R., Acton, R.T., Alvarez, J.O., Bonner, J.L., Goldenberg, R.L., Go, R. and Roseman, J.M. (1990) A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 678-684.
- Nehring, R.B. and Goettl, J.P. Jr. (1974) Acute toxicity of a zinc-polluted stream to four species of salmonids. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 464-469.
- Neuberger, J.S. and Hollowell, J.G. (1982) Lung cancer excess in an abandoned lead-zinc mining and smelting area. *Sci. Total Environ.*, **25**, 287-294. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Neve, J., Hanocq, M., Peretz, A., Abi Khalil, F., Pelen, F., Famaey, J.P. and Fontaine, J. (1991) Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans. Evidence for an enteral re-circulation. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **16**, 315-323. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, **31**, 185-189.
- Nriagu, J.O. and Davidson, C.I. (1980) Zinc in the atmosphere. In: Nriagu JO ed. *Zinc in the environment*, Vol. 1. New York, John Wiley & Sons. (IPCS, 2001 から引用)
- Nriagu, J.O. (1989) A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature*, **338**, 47-49. (ATSDR, 2005から引用)
- Oberdorster, G., Hochrainer, D. and Ma, R.H. (1980) Zinc oxide aerosols: Generation, lung clearance and effects on lung clearance. *J. Aerosol Sci. Med. Fed. Biomed. Influence Aerosol Conf 7th*, 132-137. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- O'Dell, B.J. (1969) Effect of dietary components upon zinc availability. *Am. J. Clin. Nutr.*, **22**, 1315-1352. (ATSDR, 2005から引用)
- Oestreicher, P. and Cousins, R.J. (1985) Copper and zinc absorption in the rat: Mechanism of mutual antagonism. *J. Nutr.*, **115**, 159-166. (ATSDR, 2005から引用)
- Ogiso, T., Ogawa, N. and Miura, T. (1979) Inhibitory effect of high dietary zinc on copper absorption in rats, II. Binding of copper and zinc to cytosol proteins in the intestinal mucosa. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **27**, 515-521. (ATSDR, 2005から引用)
- O'Rear, C.W.J. (1972) The toxicity of zinc and copper to striped bass eggs and fry with methods for providing confidence limits. *Proc. Annu. Conf. Southeast. Assoc. Game. Fish Comm.*, **26**, 484-489.
- Pacyna, J.M., Bartonova, A., Cornille, P. and Maenhaut, W. (1989) Modelling of long-range transport of trace elements: A case study. *Atmos. Environ.*, **23**, 107-114. (ATSDR, 2005から引用)
- Pal, N. and Pal, B. (1987) Zinc feeding and conception in the rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **57**, 437-440.
- Palawski, D., Hunn, J.B. and Dwyer, F.J. (1985) Sensitivity of young striped bass to organic and inorganic contaminants in fresh and saline waters. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **114**, 748-753.
- Pare, C.M.B. and Sandler, M. (1954) Smoke-bomb pneumonitis: description of a case. *J. R. Med. Corps*,

- 100**, 320-322. (EU, 2004aから引用)
- Pattenden, N.J., Bransow, J.R. and Fisher, EMR (1982) Trace element measurements in wet and dry deposition and airborne particulate at an urban site. In: Georgii HW and Pankrath J, eds. Deposition of Atmospheric pollutants, pp.173-184. M Reidel Publ Comp, Dordrecht-Boston. (Merian et al., 2004 から引用)
- Patterson, W.P., Winkelman, M. and Perry, M.C. (1985) Zinc-induced copper deficiency: Megamineral sideroblastic anemia. *Ann. Intern. Med.*, **103**, 385-386.
- Payton, K.B., Flanagan, P.R., Stinson, E.A., Chodirker, D.P., Chamberlain, M.J. and Valberg, L.S. (1982) Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. *Gastroenterol.*, **83**, 1264-1270. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Pedroli, G.B.M., Maasdam, W.A.C. and Verstraten, J.M. (1990) Zinc in poor sandy soils and associated groundwater. A case study. *Sci. Total Environ.*, **91**, 59-77. (IPCS, 2001 から引用)
- Perwak, J., Goyer, M., Nelken, L., Schimke, G., Scow, K., Walker, P., Wallace, D. and Delos, C. (1980) An exposure and risk assessment for zinc. Washington, D.C., Environmental Protection Agency (EPA/440/4-81/016). (IPCS, 2001 から引用)
- Phillips, B.M., Anderson, B.S. and Hunt J.W. (1998) Spatial and temporal variation in results of purple urchin (*Strongylocentrotus purpuratus*) toxicity tests with zinc. *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 453-459.
- Pickering, Q.H. and Vigor, W.N. (1965) The acute toxicity of zinc to eggs and fry of the fathead minnow. *Prog. Fish-Cult.*, **27**, 153-157.
- Pierson, K.B. (1981) Effects of chronic zinc exposure on the growth, sexual maturity, reproduction, and bioaccumulation of the guppy, *Poecilia reticulata*. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **38**, 23-31.
- Pistorius, D., Rosmanith, J. and Breining, H. (1976) Intake and distribution of zinc in rat organisms after zinc oxide inhalation in male and female animals. *Beitr. Silikose Forsch. (Pneumokon)*, **28**, 92-101. [In German]. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Popken, G.J. (1990) Effects of Calcium on the Toxicity of Zinc to Embryos and Larvae of the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). M.S. Thesis, Eastern Kentucky University, Richmond, KY:64. (U.S. EPA, 2004 から引用)
- Porter, K.G., McMaster, D., Elmes, M.E. and Love, A.H.G. (1977) Anemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet*, **II**, 774. (ATSDR, 2005から引用)
- Poswillo, D.E. and Cohen, B. (1971) Inhibition of carcinogenesis by dietary zinc. *Nature*, **231**, 447-448. (ATSDR, 2005から引用)
- Prasad, A.S., Beck, F.W.J. and Nowak, J. (1993) Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J. Trace. Elem. Exp. Med.*, **6**, 109-115. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Prasad, A.S., Brewer, G.J., Schoemaker, E. and Rabbani, P. (1978) Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**, 2166-2168.
- Prasad, A.S., Schulert, A.R., Sandstead, H.H., Miale, A. Jr. and Farid, Z. (1963) Zinc, iron, and nitrogen

- content of sweat in normal and deficient subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, **62**, 84-89. (EU, 2004a, b, c, d から引用)
- Prinsen, M.K. (1996) Acute oral toxicity study (limit study) with zinc powder in rats. TNO-Report V96.515. TNO, Zeist, The Netherlands. (EU, 2004bから引用)
- Pullen, R.G.L., Franklin, P.A. and Hall, G.H. (1990) Zinc uptake from blood into brain and other tissues in the rat. *Neurochem. Res.*, **15**, 1003-1008. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Puscas, I., Baican, M., Coltau, M., Puscas, C. and Domuta, G. (1999) Erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with digest cancer, adjuvant diagnosis test. *Cancer Lett.*, **143**, 95-98. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Rabe, F.W. and Sappington, C.W. (1970) Biological productivity of the coeur D'Alene river as related to water quality(The acute Toxicity of zinc to cutthroat trout (*Salmo clarki*)). Res. Project Tech. Completion Rep., Project A-024-IDA, Water Resour. Res. Instit., University of Idah o:16
- Rachlin, J.W. and Farran, M. (1974) Growth response of the green algae *Chlorella vulgaris* to selective concentrations of zinc. *Water Res.*, Farran **8**, 575-577.
- Ramadurai, J., Shapiro, C., Kozloff, M. and Telfer, M. (1993) Zinc abuse and sideroblastic anemia. *Am. J. Hematology*, **42**, 227-228.
- Ramelow, G.J., Webre, C.L., Mueller, C.S., Beck, J.N., Young, J.C. and Langley, M.P. (1989) Variations of heavy metals and arsenic in fish and other organisms from the Calcasieu River and Lake Louisiana. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **18**, 804-818. (ATSDR, 2005から引用)
- Rao, T.S., Rao M.S. and Prasad, S.B.S. (1975) Median tolerance limits of some chemicals to the fresh water fish "*Cyprinus carpio*". *Indian J. Environ. Health*, **17**, 140-146.
- Rehwoldt, R., Bida, G. and Nerrie, B. (1971) Acute toxicity of copper, nickel and zinc ions to some Hudson River fish species. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, **6**, 445-448.
- Reinhold, J.G., Faradji, B., Abadi, P. and Ismail-Beigi, F. (1991) Decreased absorption of calcium, magnesium, and phosphorous by humans due to increased fiber and phosphorous consumption as wheat bread. *Nutr. Rev.*, **49**, 204-206. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Reish, D.J., Martin, J.M., Piltz, F.M. and Word, J.Q. (1976) The effect of heavy metals on laboratory populations of two polychaetes with comparisons to the water quality conditions and standards in southern California marine waters., **10**, 299-302.
- Richards, M.P. and Cousins, R.J. (1975) Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **64**, 1215-1223. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Richards, R.J., Atkins, J., Marrs, T.C., Brown, R.F. and Masek, L. (1989) The biochemical and pathological changes produced by the intratracheal instillation of certain components of zinc-hexachloroethane smoke. *Toxicology*, **54**, 79-88. (EU, 2004aから引用)
- Rivlin, R.S. (1983) Misuse of hair analysis for nutritional assessment. *Am. J. Med.*, **75**, 489-493. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Rodgers, J.H.J., Cherry, D.S., Graney, R.L., Dickson, K.L. and Cairns, Jr. J. (1980) Comparison of heavy metal interactions in acute and artificial stream bioassay techniques for the Asiatic clam (*Corbicula*

- fluminea*). In: Eaton, J.G., Parrish P.R., and Hendricks, A.C. (Eds.), Aquatic toxicology and hazard assessment, 3rd symposium, ASTM STP 707, Philadelphia, PA: 266-280.
- Rosko, J.J. and Rachlin, J.W. (1975) The effect of copper, zinc, cobalt and manganese on the growth of the marine diatom *Nitzschia closterium*. Bull. Torrey. Bot. Club, **102**, 100-106.
- Rossman, T.G., Molina, M. and Meyer, L.W. (1984) The genetic toxicology of metal compounds, I. Induction of lambda prophage in *E. coli* WP2s (lambda). Environ. Mutagen., **6**, 59-69. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Rossowka, M.J. and Nakamoto, T. (1992) Caffeine decreases zinc and metallothionein levels in heart of newborn and adult rats. Pediatr. Res., **32**, 330-332. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Roth-Bassell, H.A. and Clydesdale, F.M. (1991) The influence of zinc, magnesium, and iron on calcium uptake in brush border membrane vesicles. J. Am. Coll. Nutr., **10**, 44-49.
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (1991). (EU, 2004cから引用)
- Samanta, K. and Pal, B. (1986) Zinc feeding and fertility of male rats. Int. J. Vitam. Nutr. Res., **56**, 105-107.
- Samman, S. and Roberts, D.C.K. (1987) The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. Med. J. Australia, **146**, 246-249.
- Samman, S. and Roberts, D.C.K. (1988) The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. Atherosclerosis, **70**, 247-252.
- Sanders, A. (2001a) "Zinc sulphate hexahydrate tech. Grilloflow" (CAS no 13986-24-8) acute oral toxicity in the rat- acute toxic class method. SPL project no 1353/030. Safepharm Laboratories Ltd, Derby UK. (EU, 2004dから引用)
- Sanders, A. (2001b) "Zinc sulphate heptahydrate USP." (CAS no 7446-20-0) Acute oral toxicity in the rat – acute toxic class method. SPL project no 1353/031. Safepharm Laboratories Ltd, Derby UK. (EU, 2004dから引用)
- Sandstrom, B. and Sandberg, A.S. (1992) Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., **6**, 99-103. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Santra, M., Das, S. K., Talukder, G. and Sharma, A. (2002) Induction of micronuclei by zinc in human leukocytes. **88**, 139-144.
- Schenker, M.B., Speizer, F.E. and Taylor, J.O. (1981). Acute upper respiratory symptoms resulting from exposure to zinc chloride aerosol. Environ. Res., **25**, 317-324. (EU, 2004aから引用)
- Schlicker, S.A. and Cox, D.H. (1968) Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. J. Nutr., **95**, 287-294.
- Schroeder, H.A., Nason, A.P. and Tipton, I.H. (1967) Essential trace metals in man: Zinc. Relation to environmental cadmium. J. Chronic Dis., **20**, 179-210. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Schubauer-Berigan, M.K., Dierkes, J.R., Monson, P.D., and Ankley, G.T. (1993) pH-Dependent toxicity of Cd, Cu, Ni, Pb, and Zn to *Ceriodaphnia dubia*, *Pimephales promelas*, *Hyalella azteca* and *Lumbriculus variegatus*. Environ. Toxicol. Chem., **12**, 1261-1266.

- Sharma, A. and Sharma, M.S. (1995) Acute toxicity of zinc to certain developmental stages of *cirrhinus mrigala* (Hamilton). J. Environ. Biol., **16**, 157-162.
- Shumskaya, N.I., Mel'nikova, V.V., Zhilenko, V.N. and Berezhnova, L.I. (1986) Hygienic assessment of zinc ions in rubber extracts in contact with food products. Gig. Sanit., **4**, 89-90. [in Russian] (EU, 2004cから引用)
- Sibley, P.K., Ankley, G.T., Cotter, A.M. and Leonard, E.N. (1996) Predicting chronic toxicity of sediments spiked with zinc: An evaluation of the acid-volatile sulfide model using a Life-cycle test with the midge. Environ. Toxicol. Chem., **15**, 2102-2112.
- Siebert, D., Zimmermann, F.K. and Lemperle, E. (1970) Genetic effects of fungicides. Mutat. Res., **10**, 533-543. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Simmer, L., Lort-Phillips, L., James, C. and Thompson, R.P. (1991) A double-blind trial of zinc supplementation in pregnancy. Eur. J. Clin. Nutr., **45**, 139-144.
- Singh, I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat. Res., **117**, 149-152. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Sinley, J.R., Goett, J.P., Jr. and Davies, P.H. (1974) The effects of zinc on rainbow trout (*Salmo gairdneri*) in hard and soft water. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **12**, 193-201.
- Skidmore, J.F. and Firth, I.G. (1983) Acute sensitivity of selected Australian freshwater animals to copper and zinc. Tech. pap. No.81 Australian Water Resour. Council, Dep. Resour. Energy, Australian Gov. Publ. Serv., Canberra, Australia:129.
- Skog, E. and Wahlberg, J.E. (1964) A comparative investigation of the percutaneous absorption of metal compounds in the guinea pig by means of the radioactive isotopes: ⁵¹Cr, ⁵⁸Co, ⁶⁵Zn, ^{110m}Ag, ^{115m}Cd, ²⁰³Hg. J. Invest. Dermatol., **43**, 187-192. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Smith, B.L. and Embling, P.P. (1993) Sequential changes in the development of the pancreatic lesion of zinc toxicosis in sheep. Vet. Pathol., **30**, 242-247.
- Sohn, D., Heo, M. and Kang, C. (1989) Particle size distribution of heavy metals in the urban air of Seoul, Korea. In: Brasser LJ & Mulder WC ed. Man and his ecosystem. Proceedings of the 8th World Clean Air Congress, The Hague, 11-15 September 1989, vol. 3. Amsterdam, Elsevier, pp 633-638. (IPCS, 2001 から引用)
- Solomons, N.W. (1988) The iron: zinc interaction in the human intestine. Does it exist? An affirmative view. In: Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease. Prasad AS (ed.), Alan R Liss, New York, 509-518. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Solomons, N.W., Jacob, R.A., Pineda, O. and Viteri, F.E. (1979) Studies on the bioavailability of zinc in man. II Absorption of zinc from organic and inorganic sources. J. Lab. Clin. Med., **94**, 335-343. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- South, T.L. and Summers, M.F. (1990) Zinc fingers. Adv. Inorg. Biochem., **8**, 199-248. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Spehar, R.L. (1976) Cadmium and zinc toxicity to *Jordanella floridae*. EPA-600/3-76-096, U.S.EPA, Duluth, MIN:34(1976)/ M.S. Thesis, Univ. of Minnesotaminneapolis, MN.

- Spencer, H., Rosoff, B., Lewin, I. and Samachson, J. (1966) Studies of zinc-65 metabolism in man. **In:** Zinc metabolism. Prasad AS (ed.), Springfield, Illinois. Charles C Thomas, 339-362. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Spencer, H., Kramer, L. and Osis, D. (1985) Zinc metabolism in man. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **5**, 265-278. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Spencer, H., Norris, C. and Osis, D. (1992) Further studies of the effect of zinc on intestinal absorption of calcium in man. *J. Am. Coll. Nutr.*, **11**, 561-566. (ATSDR, 2005; EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Spencer, H., Osis, D., Kramer, L. and Norris, C. (1976) Intake, excretion, and retention of zinc in man. **In:** Trace Elements in Human Health and Disease. Prasad AS (ed.) Vol. **1**, Zinc and copper. New York, NY. Academic Press, 345-361. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Spurgeon, D.J. and Hopkin, S.P. (1996) Effects of variations of the organic matter content and pH of soils on the availability and toxicity of zinc to the earthworm *Eisenia fetida*. *Pedobiologia*, **40**, 80-96.
- Spurgeon, D.J., Svendsen, C., Rimmer, V.R., Hopkin, S.P. and Weeks, J.M. (2000) Relative sensitivity of life-cycle and biomarker responses in four earthworm species exposed to zinc. *Environ. Toxicol. Chem.*, **19**, 1800-1808.
- SRI International (2003) Chemical Economics Handbook, CEH Product Review, Inorganic Zinc Chemicals
- Stauber, J.L. and Florence, T.M. (1990) Mechanism of Toxicity of Zinc to the marine Diatom *Nitzschia closterium*. *Mar. Biol.*, **105**, 519-524.
- Stillwell, E.F. (1977) Zinc effects on cell division and calcification in the coccolithophorid, *Cricosphaera carterae*. *Sci. Biol. J. Nov. - Dec*, 436-443.
- Stokes, P.M. (1981) Multiple Metal Tolerance in Copper Tolerant Green Algae. *J. Plant Nutr.*, **3(1-4)**, 667-678.
- Straube, E.F., Schuster, N.H. and Sinclair, A.J. (1980) Zinc toxicity in the ferret. *J. Comp. Path.*, **90**, 355-361.
- Sturniolo, G.C., Montino, M.C., Rosetto, L., Martin, A., D'Ina R., D'Odorico, A. and Naccarato, R. (1991) Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J. Am. Coll. Nutr.*, **10**, 372-375. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Sutomo, F.X., Woutersen, R.A. and Vandenhamer, C.J.A. (1992) Effects of elevated zinc intake on the copper metabolism and the pancreas of the mouse. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, **6**, 75-80.
- Suzuki, H. (1987) Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (II) Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by formocresol, iodoform, zinc oxide, chloroform, chloramphenicol, tetracycline hydrochloride. *Shigaku*, **74**, 1385-1403. [In Japanese]. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Szymanska, J.A., Swietlicka, E.A. and Piotrowski, J.K. (1991) Protection effect of zinc in the hepatotoxicity of bromobenzene and acetaminophen. *Toxicology*, **66**, 81-91.
- Tacnet, F., Watkins, D.W. and Ripoche, P. (1990) Studies of zinc transport into brush-border membrane vesicles isolated from pig small intestine. *Biochem. Biophys. Acta.*, **1024**, 323-330. (EU, 2004a, b, c, dから引用)

- Taylor, C.M., Bacon, J.R., Aggett, P.J. and Bremner, I. (1991) Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 755-763. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Taylor, D., Maddock, B.G. and Mance, G. (1985) The acute toxicity of nine “grey list” metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin, vanadium and zinc) to two marine fish species. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 135-144.
- Terry, B.C., Kea, U.D., Edward, R.L. and Edward, C. (2004) Tire-Wear Particles as a Source of Zinc to the Environment. *Environ. Sci. Technol.*, **38**, 4206-4214.
- Thayer, J.S. (2002) Biological methylation of less-studied elements. *Applied organometallic chemistry*, **16**, 677-691.
- Thijssen, J. (1978) Eye irritation study with zinc oxide. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld. [in German]. (EU, 2004cから引用)
- Thompson, E.D., McDermott, J.A., Zerkle, T.B., Skare, J.A., Evans, B.L.B. and Cody, D.B. (1989) Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. *Mutat. Res.*, **233**, 267-272.
- Trevisan, A., Buzzo, A. and Gori, G.P. (1982) Biological indicators in occupational exposure to low concentrations of zinc. *Med. Lavoro.*, **6**, 614-618. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Underwood, E.J. (1977) Trace elements in human and animal nutrition. 4th ed. New York, NY: Academic Press. (ATSDR, 2005から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1979) Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards. EPA440479029a. (ATSDR, 2005から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Ambient waterquality criteria for zinc. Washington, DC:U.A. Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards. EPA 440/5-80-079. PB81-117897.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1980) Exposure and risk assessment for zinc. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards (WH-553). EPA440481016. PB85212009. (ATSDR, 2005から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1987) Ambient water quality criteria for zinc-1987. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards. EPA440587003. PB87153581. (ATSDR, 2005から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, Toxicological review of zinc and compounds.
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1975) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to zinc oxide. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health, Washington. (EU, 2004cから引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services, Public

Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens.

- Van Assche, F., Van Tilborg, W. and Waeterschoot, H. (1996) Environmental risk assessment for essential elements-case study zinc. In: Report of the international workshop on risk assessment of metals and their inorganic compounds, pp.171-180. ICME, Ottawa. (Merian et al., 2004 から引用)
- Van der Werff, M. and Pruyt, M.L. (1982) Long-term effects of heavy metals on aquatic plants. *Chemosphere*, **11**, 727-739.
- Van Ginneken, I. (1994) The effect of zinc oxide on the growth of the unicellular alga *Selenastrum capricornutum*. Report Nr AASc/0022, Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium, 22 pp. ((IPCS, 2001 から引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999a) Acute eye irritation/corrosion study with zinc oxide in the rabbit. Project 254352. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004cから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999b1) Assessment of contact hypersensitivity to zinc oxide in the albino guinea pig (Maximisation-Test). Project 254339. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004cから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999b2) Assessment of contact hypersensitivity to zinc oxide in the albino guinea pig (Maximisation-Test). (An extension of NOTOX Project 254339). Project 261214. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004cから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999c) Assessment of acute dermal toxicity with zinc sulphate heptahydrate in the rat. Project 254385. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004dから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999d) Primary skin irritation/corrosion study with zinc sulphate heptahydrate in the rabbit (4-Hour Semi-Occlusive Application). Project 254374. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004dから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999e) Acute eye irritation/corrosion study with zinc sulphate heptahydrate in the rabbit. Project 254341. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004dから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999f). Assessment of contact hypersensitivity to zinc sulphate heptahydrate in the albino guinea pig (Maximisation-Test). Project 254328. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004dから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999g) Acute eye irritation corrosion study with zinc dust in the rabbit. Project 254363. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004bから引用)
- Van Huygevoort, A.H.B.M. (1999h) Acute eye irritation/corrosion study with zinc powder in the rabbit. Project 255072. NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands. (EU, 2004bから引用)
- Van Woensel, M. (1994) The effect of zinc powder on the growth of the unicellular alga *Selenastrum capricornutum*. Report Nr AASc/0021, Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium, 27 pp. (IPCS, 2001 から引用)
- Venugopal, B. and Lucky, T.D. (1978) Metal toxicity in mammals 2, Chemical toxicity of metals and

- metalloids. Plenum Press, New York and London, 68-75. (EU, 2004a, b, c, d から引用)
- Verhagen, H., Rauma, A.L., Torronen De Vogel, N., Bruintjes-Rozier, G.C.D.M., Dreve, M.A., Bogaards, J.J.P. and Mykkanen, H. (1996) Effect of a vegan diet on biomarkers of chemoprevention in females. *Hum. Exp. Toxicol.*, **15**, 821-825. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Voedingsraad (1992) Commissie Voedingsnormen. Nederlandse voedingsnormen 1989. Den Haag, Voorlichtingsbureau vvo de Voeding. [In Dutch] (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Voroshilin, S.I., Plotko, E.G., Fink, T.V. and Nikiforova, V.Y. (1978) Cytogenetic action of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on human and animal somatic cells. *Tsitol. Genet.*, **12**, 241-243. [In Russian]. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Waalkes, M.P., Rehm, S., Riggs, C.W., Bare, R.M., Devor, D.E., Poirier, L.A., Wenk, M.L. and Henneman, J.R. (1989) Cadmium carcinogenesis in male Wistar [CrI: (WI)BR] rats: dose-response analysis of effects of zinc on tumor induction in the prostate, in the testes, and at the injection site. *Cancer Res.*, **49**, 4282-4288. (ATSDR, 2005から引用)
- Walsh, C.T., Sandstead, H.H., Prasad, A.S., Newbeme, P.M. and Fraker, P.J. (1994) Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. *Environ. Health Perspect.*, **102**, 5-46. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Walters, M. and Roe, F.J.C. (1965) A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. *Food Cosmet. Toxicol.*, **3**, 271-276. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- Wapnir, R.A. and Balkman, C. (1991) Inhibition of copper absorption by zinc: Effect of histidine. *Biol. Trace Elem. Res.*, **29**, 193-202. (ATSDR, 2005から引用)
- Wastney, M.E., Aamodt, R.L., Rumble, W.F. and Henkin, R.I. (1986) Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am. J. Physiol.*, **251**, R398-R408. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- WHO, World Health Organization (1996) Zinc. **In:** Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, Chapter 5. (EU, 2004 a, b, c, dから引用)
- Wolfe, D.A. (1970) Levels of stable Zn and ⁶⁵Zn in *Crassostrea virginica* from North Carolina. *J. Fisheries Res. Board Canada*, **27**, 47-57. (山根, 1986 から引用)
- Wong, P.K. (1988) Mutagenicity of heavy metals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **40**, 597-603.
- Wurtz, C.B. (1962) Zinc effects on fresh water mollusks., **76**, 53-61.
- Yadrick, M.K., Kenney, M.A. and Winterfeldt, E.A. (1989) Iron, copper, and zinc status, response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am. J. Clin. Nutr.*, **49**, 145-150.
- Yamaguchi, M., Takahashi, K. and Okada, S. (1983) Zinc-induced hypocalcemia and bone resorption in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **67**, 224-228. (ATSDR, 2005から引用)
- Yang, C.L., Du, X.H., Zou, W.Z. and Chen, W. (1991) Protective effect of zinc induced metallothionein synthesis on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Ren. Fail.*, **13**, 227-232.
- Zaporowska, H. and Wasilewski, W. (1992) Combined effect of vanadium and zinc on certain selected haematological indices in rats. *Comp. Biochem. Physiol.*, **103C**, 143-147.

大塚健治, 東邦彦, 小坂幸夫, 永嶋茂 (2000) 亜鉛めっきスラッジ中の有価物回収および再利用,

- 東京都立産業技術研究所研究報告, 第 3 号, 149-150.
- 化学工業日報社 (2005) 14705 の化学商品
- 化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表).
- 金属鉱山会・日本鉱業協会 (2004) 鉱山 第 619 号
- 久保亮五, 長倉三郎, 井口洋夫, 江沢洋編 (1987) 理化学辞典第四版, 岩波書店, 東京.
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2004) 平成 15 年 資源・エネルギー統計年報
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律
第 11 条に基づく開示 (排出年度 : 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2004) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関
する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出
量の集計結果について (排出年度 : 平成 14 年度)
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/a9/2.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関
する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出
量の集計結果について (排出年度 : 平成 15 年度)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あ
り).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.
htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 健康・栄養情報研究会編 (2004) 国民栄養の現状 —平成 14 年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一
出版, 東京.
- 厚生労働省 (2004) 微量元素 6 亜鉛. In: 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準 (2005 年版), 第
一出版編集部編, p177-183, 第一出版, 東京.
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用).
- 阪上正信, 日吉芳朗訳 (1994) 化学元素発見のみち, 内田老鶴圃, 東京.
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平
成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2005) 鉱物資源マテリアル・フロー 2004
- 東京都下水道局 (2005) 数字で見る東京の下水道 平成 13 年度、平成 14 年度、平成 15 年度、平成
16 年度の下水处理状況. (<http://www.gesui.metro.tokyo.jp> から引用)
- 東京都水道局 (2005) 平成 16 年度版水質年報, 東京都水道局水質センター, 東京. (東京都水道局,
浄水場の水質検査結果. (http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka-map.htm から引
用)
- 通商産業省 (1981) 通商産業公報 1981 年 12 月 25 日;製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1982) 通商産業公報 1982 年 12 月 28 日;製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,

- (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1995) 通商産業公報 1995 年 12 月 28 日;製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 通商産業省 (1996) 通商産業公報 1996 年 12 月 27 日;製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報,
(<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 藤原彰夫監修, 原田竹治訳 (1982) 植物の生命と微量元素, 農山漁村文化協会, 東京.
- 不破敬一郎編 (1986) 生体と重金属, 講談社, 東京.
- 日本化学会編 (1993) 化学便覧 基礎編 (改訂 4 版), 丸善, 東京.
- 日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産業衛生学雑誌, **47**, 150-177.
- 日本食品化学研究振興財団 (2005) 食品添加物使用基準リスト
- 日本無機薬品協会 (2003) 無機薬品の実績と見通し 平成 14 年度実績 平成 15 年度見直し
- 日本無機薬品協会 (2004) 無機薬品の実績と見通し 平成 15 年度実績 平成 16 年度見直し
- 山県登 (1977) 微量元素, 産業図書, 東京.
- 山田宏子, 片寄治男, 柳田薫, 篠原厚子, 千葉百子, 富永国比古, 佐藤章 (2002) ヒト射出精子に与える精漿中元素の影響. 不妊会誌, **47**, 47-54.
- 山根靖弘訳 (1986) 環境汚染物質の生体への影響 17 亜鉛, 東京化学同人, 東京.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	吉川 治彦
2. 一般情報	吉川 治彦
3. 物理化学的性状	吉川 治彦
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	吉川 治彦
6. 生態影響評価	吉川 真弓 野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	麻生 直 浦谷 善彦 奈良 志ほり

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

吉岡 義正 大分大学 教育福祉科学部

ヒト健康への影響（7章）

中江 大 財団法人佐々木研究所 病理部長

改訂記録

2006年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007年 9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第31回安全評価管理小委員会審議了承

2008年 11月 有害性部分の見直しに基づく修正（正誤表参照）

正誤表

修正日時：2008年 11月

頁・行	該当部分	修正後
4頁 表脚注 11頁 下から 6行 13頁 4行、 最終行	ATSDR, 200 3	ATSDR, 200 3 <u>5</u>
文献リスト 各該当部分	・・・・(ATSDR, <u>2003</u> から引用) 該当部分 74頁 Anderson <u>・・・</u> (1988) 75頁 Aten <u>・・・</u> (1983) 87頁 NAS <u>・・・</u> (1980) 88頁 Nriagu <u>・・・</u> (1989) Pacyna <u>・・・</u> (1989) 90頁 Ramelow <u>・・・</u> (1989) 94頁 U.S. EPA (1979)、(1987)	・・・・(ATSDR, <u>2005</u> から引用)
73頁 10行	生殖毒性については、生殖毒性については、 塩化亜鉛及び・・・	生殖毒性については、 塩化亜鉛及び・・・