

総説

(臨床環境 8 : 51~61, 1999)

ダイオキシンの健康リスク評価遠山千春^{1,3)} 曾根秀子^{2,3)} 米元純三^{2,3)}

- 1) 国立環境研究所・環境健康部
- 2) 国立環境研究所・地域環境グループ
- 3) 科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業

Health risk assessment of dioxin and related compoundsChiharu Tohyama^{1,3)} Hideko Sone^{2,3)} Junzo Yonemoto^{2,3)}

- 1) Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies
- 2) Regional Environment Division, National Institute for Environmental Studies
- 3) CREST, JST

要約

今日、ゴミの焼却などにより環境を汚染しているダイオキシンによる健康への影響が社会的にも大きな問題になっている。これまでに、ダイオキシンの健康に及ぼす影響についてリスクアセスメントがなされ、耐容一日摂取量 (TDI : Tolerable Daily Intake) が決められている。この、TDI は、ダイオキシンによる健康影響を未然に防止する観点からの確な対策を講じる上で重要な指標である。1999年6月に、政府は、環境庁・厚生省の合同会議の報告にもとづき、コプラナー PCB (Polychlorinated Biphenyl) を含むダイオキシン類の TDI の当面の数値として4pg TEQ (Toxic Equivalency)/kg/日を決定した。本稿においては、この新たな TDI の数値を導いた考え方を紹介し、ダイオキシンのリスクアセスメントに関する現状と問題点を概説する。

Abstract

Possible health effects caused by dioxin and related compounds that contaminated our environment mainly by incineration provoked enormous concerns among the public. In the past, tolerable daily intake (TDI) values, were implemented by health/environment authorities in industrialized countries. This indicator is very important in term of setting appropriate measures against dioxin and related compounds in order to prevent possible health effects. In June 1999, the Japanese Government adopted a new TDI value of 4 pg/kg/day on a provisional basis for dioxin and related compounds including coplanar PCB (Polychlorinated Biphenyl). Here we present the current situation and issues on the process of setting this TDI value.

《Key words》 dioxin, risk assessment, tolerable daily intake

別刷請求宛先：遠山千春

〒305-0053 つくば市小野川16-2 国立環境研究所・環境健康部

Reprint Requests to Chiharu Tohyama, Environmental Health Sciences Division, National Institute for Environmental Studies, 16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-0053 Japan

I. はじめに

ダイオキシンによるヒトの健康への悪影響が懸念されている。これまで、事故などによる大量の曝露を受けたヒトの健康影響についての報告はあるが、通常環境で生活をしているヒト集団において、実際どのような影響があるのか、あるいは起こっているのかについてはよくわかっていない。このような問いに対して、量・反応関係に基づき、どの程度の量に曝露したときに、どのような影響がどの程度の頻度で生じるかを確率的に扱う手法のひとつがリスクアセスメントである。

リスクアセスメントはリスクマネジメントのために必要な科学的知見を提供するために行われるもので、図1のように概念的に表わすことができる。このリスクの判定に用いられる指標は、許容一日摂取量 (ADI: Acceptable Daily Intake) あるいは耐容一日摂取量 (TDI: Tolerable Daily Intake) として科学的な知見をもとに決定される数値である。前者は、コスト (この場合は、健康への影響) と便益に基づいた概念であり、農薬や食品添加物の基準に用いられてきた。後者は、ダイオキシンのような直接的に何ら便益をもたらさない有害無益な物質に対してどこまで耐え忍ぶことができるのかという概念であり、環境中の有害化学物質の安全基準等に用いられている。

この TDI は、ヒトが一生涯にわたり摂取しても健康に対する有害な影響が現れないと判断される一日当たりの摂取量である。すなわち、TDI 概念が成り立つ前提として、毒性の発現のレベルに閾値があるとみなすことができる物質が対象となる。経験的に、遺伝子に傷をつけることにより発癌を引き起こす物質については閾値が無いとみなし、他方、それ以外の物質については、特定の用量以下では影響が観察されない閾値があるとして量・反応関係を扱っている。ダイオキシンの場合、後述のように、直接的な遺伝子傷害性を有しないとの判断から、多くの国において、TDI の算出には、無毒性量 (NOAEL) あるいは最小毒性量 (LOAEL) に不確実係数を適用する方法が用いられてきた^{1,2)}。

WHO 欧州地域事務局及び国際化学物質安全性

計画 (IPCS) は、1998年5月、TDI の見直しを行った。日本においては、WHO の報告を参考にしつつ、1999年6月に環境庁・厚生省の合同会議 (以下、環境・厚生合同会議と略す) により、新たな TDI の設定を行った。本稿においては、新たなダイオキシンのリスクアセスメントについて、最近の話題を中心に概説する。なお、WHO (<http://www.who.int>) 及び環境・厚生合同会議の報告書 (<http://www.nies.go.jp>; <http://www.eic.or.jp>) は、それぞれの括弧内のホームページ等を参照して頂きたい^{3,4)}。

II. ダイオキシンの同族体と毒性等価係数⁵⁾

ダイオキシン類とは、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン (PCDD) 及びポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) の同族体210種の総称である。また、PCB のなかにも平面型の分子構造を有し、ダイオキシン類似の毒性作用を持つものがあり、コプラナー PCB と呼ばれている。

環境中には、これら化合物の同族体が共存する。個別にリスク評価を行うことは現実的に不可能に近いことから、同族体のそれぞれの毒性強度を、同族体の中で最も毒性が強い2,3,7,8-TCDD の毒性を1として毒性等価係数 (TEF: Toxic Equivalency Factor) を用いて表わす方法が用いられている。TEF は、長期毒性、短期毒性、生体内 (in vivo) 及び試験管内 (in vitro) の生化学反応についての試験結果を総合的に判断し、同族体間で比較して設定されている。今回のダイオキシンの毒性評価に用いられている TEF の値は、1997年に WHO の専門家会合で改訂されたものである。なお、毒性があるために TEF が定められている同族体・異性体は、29種類 (PCDD が7種、PCDF が10種、コプラナー PCB が12種) である。

ヒトが曝露するダイオキシンの量は、各同族体の量にそれぞれの TEF を乗じた値を加算して求めた毒性等量 (TEQ: Toxic Equivalent) として表わされる。本稿においては、これらのダイオキシン関連化合物の総量は、TEQ を用いて表示するが、コプラナー PCB を含まない PCDD 及び PCDF のみの測定値であることが明らかな場合

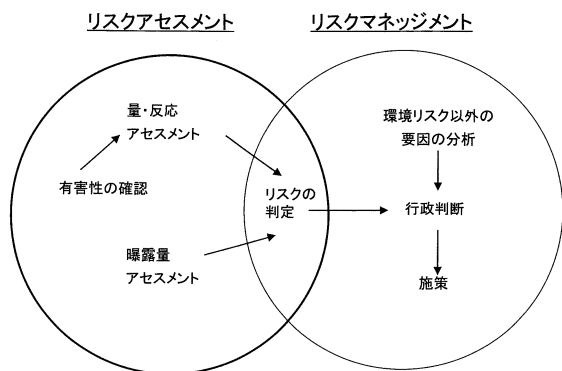


図1 リスクアセスメントとリスクマネジメントの概念図

は、I-TEQ を用いて表示する。

Ⅲ. 有害性の確認

1. ヒトにおける毒性影響

事故による中毒や職業的曝露などのダイオキシンの過剰曝露による影響は、農薬原料である2,4,5,三塩化フェノール(TCP)もしくは2,4,5-T(Trichlorophenoxyacetic acid)の製造工場の事故による環境汚染、製造工程における曝露、ベトナム戦争の枯葉剤散布などが報告されている。

人体に対する影響は、発癌とその他の症状である。ヒトにおける発癌は、化学工場従事者や2,4,5-Tの散布をした農夫などの集団で全がん死亡率の上昇が報告されており、また、部位別に呼吸器がん、非ホジキンリンパ腫、軟部組織肉腫等の発生率の上昇が観察されている。このうち、Fingerhutらは、呼吸器系癌に着目をして、疫学データによる発癌による死亡のリスクを推定している。それによると、過剰死亡率は 0.85×10^{-3} /年であり、これら対象者の平均曝露量は 63.0 pg/kg/日 であることから線形関係を仮定すると 1 pg/kg/日 あたり 1.3×10^{-5} /年となる。すなわち、この曝露量では100万人あたりの年間に13人がダイオキシンによる癌により死亡する計算となる。この推定は、過剰評価をしている可能性が高い。その理由は、閾値がない線形を仮定していることなどによる。米国EPAの発癌リスクに関する考え方は、100万人に1人の割合で生じる発癌(死亡)は、実質的に安全とみなそうという前提に立っている。動物実験の発癌強度の指標である 1 pg/kg/日 あたり 1×10^{-4} をもと

に計算し、 0.01 pg/kg/日 を実質的安全量としており、これは、我が国はじめヨーロッパ諸国とも異なる考え方による¹⁾。

ダイオキシン類への曝露により共通して認められた癌以外の症状は、クロルアクネの発生である。その他、注目すべき症状として、イタリアのセベソで、曝露レベルの高い地域において、1977年4月(災害9ヶ月後)から翌年12月までの間に出産された74例では、出産児の性は女子に偏っていたことから⁶⁾、ダイオキシンの生殖発生段階での毒性発現が疑われている。ベトナム戦争でオレンジ剤(2,4,5-Tが主成分)の散布に従事した米国退役軍人を対象にした調査によれば、糖尿病などの糖質代謝障害と2,3,7,8-TCDD曝露との関連性が指摘されたが、発癌などとの関連は知られていない。

1968年に、西日本を中心に発生した油症では、原因となった米ぬか油及び患者の血液や脂肪組織から、PCBとともにPCDFが検出された。油症においては、クロルアクネをはじめ、様々な皮膚症状、視力減退、しびれなど神経症状などが観察された。油症研究班により、主たる原因物質はPCDFと判定された⁷⁾。

食事等による通常レベルの曝露において、明らかな健康影響を示す知見はほとんど無い。特に、母乳経由のダイオキシン曝露による乳児の健康影響、あるいは胎児期における胎内曝露による健康影響については、日本、オランダ、米国において免疫系及び甲状腺機能などに関する研究が進められている。オランダにおける母子の集団を対象とした大規模な疫学調査によると、母親の血漿中のPCB及びダイオキシン類濃度と、出生時体重低下、神経学的試験成績の低下、精神運動性の低下、認知学習のスコアの低下、免疫機能の低下との関連が認められている⁸⁾。また、母乳中のPCB及びダイオキシン類濃度と生後2週における神経学的指標、甲状腺ホルモンのT4の低下、甲状腺刺激ホルモンTSHの増加、42ヶ月における免疫機能への影響との関連が認められている⁹⁾。我が国においては、長山らにより、特に曝露のない集団で母乳中のダイオキシン類の濃度と子の甲状腺刺激ホルモン(TSH)とに相関があり、甲状腺ホル

モン (T4) とは逆相関の傾向が報告されている¹⁰⁾。最近の厚生科学研究「母乳中のダイオキシン類に関する調査」(1999年8月2日;厚生省、ホームページ)によると、一般住民において、母乳栄養と人工乳との比較をしたところ、1歳児において免疫機能及び甲状腺機能共に、異常は認められなかったという。オランダ及び日本のデータに関して、これまでに報告された限りでは、個人レベルで診断がつけられる程、異常は明確なものではない。また、オランダにおける影響は、コプラナー PCB の曝露もあるが、主として PCB への曝露と考えられる。また、アメリカのミシガン湖に生息する魚を多量に食べている母親から生まれた子供における発育への影響が調べられ、4歳時の言語能力、記憶能力は臍帯血中の PCB 濃度と負の相関が認められている。しかし、ミシガン湖の場合は、他の重金属、農薬による汚染なども知られ、ダイオキシンとの関係は明確ではない。

2. 実験動物における影響

これまでダイオキシン類の毒性リスク評価に用いられてきた指標は、ラットやマウスを用いた慢性影響であり、発癌や肝臓毒性であった。ダイオキシンのリスクアセスメントに最も活用されてきた実験データは、ラットにおける発がん性に関する Kociba らの報告¹¹⁾ (1978) である。

90年以降、比較的低用量のダイオキシン類により生殖・発生毒性、免疫機能、脳の高次機能に及ぼす影響が報告されている。1998年の WHO 会合及び1999年の環境庁・厚生省の合同会議のリスクアセスメントにおいては、比較的低用量の実験で、毒性が観察された事象がとりまとめられた。生殖・発生毒性については、比較的高用量のダイオキシンを妊娠マウスに投与にすることにより仔において口蓋裂、水腎症などの奇形が観察された。他方、低用量のダイオキシンを妊娠ラットに曝露することにより、仔の雄性及び雌性生殖器への影響が観察された。すなわち、精子形成機能の異常、前立腺など副生殖器への影響、生殖器の奇形などである。霊長類であるアカゲザルを用いた実験においては、子宮内膜症が観察され、また、妊娠及び授乳による曝露を受けた仔サルにおいて、学習

機能異常が認められた。免疫毒性について、妊娠マウスにダイオキシンを投与した仔マウスにおいて、胸腺萎縮、細胞性及び体液性免疫異常、ウィルスへの感染抵抗性の低下、抗体産生能の抑制などが報告されている。

IV. 曝露量アセスメント

事故による曝露及び職業曝露に関しては、地域的に高濃度の2, 3, 7, 8-TCDD による汚染として、イタリア・セブソ、米国・タイムズビーチ、ベトナムなどの汚染、さらに、化学工場における2, 4, 5-T などへの職業曝露が知られている。詳細は、他の解説書に譲るが、血清中の2, 3, 7, 8-TCDD のレベルは、例えば、セブソの汚染事故では、最大56,000 pg TEQ/g 脂肪との報告もあり、職業曝露では140~2,000pg TEQ/g 脂肪と推定されており、一般環境中のレベル (10ないし30pg TEQ/g 脂肪) よりは、はるかに高い。

米ぬか油の製造工程で熱媒体として用いられた PCB による汚染により、油症と呼ばれる中毒が、日本 (1968年) 及び台湾 (1978年) において発生した。日本の油症については、その後の調査により PCB に含まれていた PCDF が原因物質として同定され、増田らは最小量で発症した患者の摂取量と摂取期間は28ng TEQ/kg/日でおよそ135日と報告している⁷⁾。1999年にベルギーで鶏肉などがダイオキシンによって汚染されたと報道された事件は、食用油の廃油をリサイクルする過程で PCB を含む廃油が混入し、この油を用いた飼料によって生じた PCB 汚染事故ということが真相のようである。

1998年に大阪府能勢町の廃棄物焼却施設における廃棄物焼却に伴うダイオキシン類への労働者の過剰曝露の事例が報告された。この数値は、平均で85pg I-TEQ/g 脂肪で、最高で806pg I-TEQ/g 脂肪と、高い値が示されている¹²⁾。

通常的环境におけるダイオキシンへの曝露においては、ダイオキシンの体内への摂取経路は、食事のほか、大気、水、土壌などである。大気からのダイオキシン類の曝露量は、平均値0.55pg I-TEQ/m³をもとに、一日当たりの吸入量15m³、体

重50kgとして、0.17pg I-TEQ/kg/日と計算されている¹⁾。通常環境においては、人々が日常的に体内に取り込むダイオキシンの量の90%は食事からと推定されている。我が国においては魚介類が食事からのダイオキシン類の6ないし7割を占めるが、欧米諸国の場合には、白人系の場合、主として肉や乳製品等の動物性食品を通じて摂取される。厚生省が1997年度に行ったマーケットバスケット方式による食品調査によると、ダイオキシン類への曝露は0.96pg I-TEQ/kg/日であり、3種類のコプラナー PCB を含めると2.41pg TEQ/kg/日である¹³⁾。上述の各経路からの曝露量を合計すると、ダイオキシン類で1.15pg I-TEQ/kg/日程度、コプラナー PCB を加えると2.60pg TEQ/kg/日程度が日本人の平均的な曝露量とみなされている。このような曝露の結果として、人体の残留レベルは体脂肪中に10-30pg TEQ/g 脂肪 (体重では2-6ng TEQ/kg に相当) になっているとみなされている。このレベルは主要工業国と同程度である。しかし、食品調査における試料の種類と数は極めて限られていることから、どの程度、実際の曝露量を反映しているかについては、より系統的な調査が必要である。また、コプラナー PCB の同族体で TEF が定められている12種類のうち、分析されたのは3種類のみであることからこれらの調査も必要であろう。

母乳を飲む乳児の一日摂取量は、我が国及び諸外国のデータによると、平均的にはダイオキシン類で概ね60pg TEQ/kg/日程度と推定される。他方、母乳中のダイオキシン濃度は過去20年間で低下しているという報告がいくつかの国でなされており、我が国においても、大阪府の保存母乳サンプルの調査結果では、1973年から1996年の間にダイオキシン類及び3種類のコプラナー PCB で半分以下に低減している¹⁴⁾。1971年に PCB の製造、使用、廃棄が規制されたことから、コプラナー PCB の濃度が大幅に減少したことが、母乳中ダイオキシン濃度の減少に大きく寄与している。

V. 量・反応関係

ダイオキシンのリスクの判定のために曝露量と

影響とがどのような関係であるかを明らかにする必要がある。そのために、分子レベルでの毒性メカニズムの研究が必要である。また、実験動物から人への外挿のために、ダイオキシンの体内負荷量と生体影響との関係を知る必要がある。そのためには用いられた実験動物の体内動態の把握が必須である。

1. 毒性のメカニズム

ダイオキシン類の毒性発現の特徴は、極めて微量で影響がでること、動物種や系統による毒性の現れる量に極めて大きな違いがあることである。他方、多くのダイオキシン類の毒性は、細胞内に存在するアリール炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor、以下 Ah レセプター) を介して発現すると考えられている。このことは、ダイオキシン毒性に対する感受性の異なるマウスの系統からクロニングした Ah レセプターの構造とダイオキシンへの親和性に関する実験、並びに、このレセプターを遺伝子工学的にノックアウトしたトランスジェニックマウスを用いた実験から明らかになっている¹⁵⁾。

ダイオキシン類以外の芳香族炭化水素など、Ah レセプターに結合して薬物代謝酵素系を活性化する物質が知られている。これらの物質の毒性は、ダイオキシン類の毒性とは異なることから、ダイオキシン類の毒性が Ah レセプターを介さずに現れるメカニズムもあると考えられる。

なお、発がんのメカニズムについては、遺伝子傷害性を検出するための複数の試験系で陰性の結果が得られ、マウスやラットを用いる二段階発がんの試験系でプロモーション作用が証明されている。また、加速器質量分析計を用いた検討などから、2,3,7,8-TCDD が直接、DNA に結合することは認められていない。

2. 体内動態

ダイオキシン類は、消化管、皮膚及び肺から吸収されるが、吸収の程度は、同族体の種類、吸収経路及び媒体により異なる。実験動物における経口摂取での、2,3,7,8-TCDD の吸収率は、植物油に溶かした場合は90%に近いが、食物と混和した場合は50~60%である。なお、消化管吸収には動

表1 ダイオキシンに関する各種毒性試験の結果一覧⁴⁾

No.	動物種	生物影響	LOEL又はLOAEL		体内負荷量	ヒト暴露レベル**	文献	***
			ng/kg	投与条件*				
1	ラット	P450酵素誘導	1	po,単回投与	0.86	0.44	Van den Heuvelら(1994)	1
2	マーモセット	リンパ球構成の変化	0.3	sc,1回/週,24週 その後1.5ng/kg/週,12週	9	4.56	Neubertら(1992)	1
3	マウス	ウイルス感染性増大	10	po,単回投与, 7日後に感染処置	9	4.56	Burlesonら(1996)	1
4	マーモセット	リンパ球構成の変化	10	sc,単回投与	10	5.06	Neubertら(1990)	1
5	マウス	P450酵素誘導	1.5	po,5回/週,13週	20	10.13	DeVitoら(1994)	1
6	ウサギ	クローラクネ	4.0	皮膚塗布,5/週,4週	22	11.14	Schwetzら(1973)	1
7	ラット	精巣中の精子細胞数低下	25	母獣にsc,単回投与後, sc5ng/kg/週,離乳まで投与 初回投与後2週間目に交配開始	27	13.67	Faqiら(1998)	1
8	サル	学習行動テスト成績の低下	0.151	母獣に混餌,20.2ヶ月	29	14.69	Schantz & Bowman(1989)	1
9	サル	子宮内膜炎	0.15	混餌,4年	40	20.26	Rierら(1993)	1
10	ラット	肛門生殖突起間距離短縮	50	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	43	21.77	Ohsakoら(1999)	1
11	ラット	精巣中の精子細胞数低下	64	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	55	27.85	Mablyら(1992)	1
12	ラット	免疫毒性	100	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	86	43.55	Gehrsら(1997)	1
13	ラット	生殖器形態異常	200	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	86	43.55	Grayら(1997)	2
14	ラット	精巣上体精子数の低下	200	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	86	43.55	Grayら(1997)	2
15	マウス	免疫毒性	100	トウモロコシ油溶解,ip,単回投与	100	50.64	Narasimhanら(1994)	1
16	サル	出生児死亡率増加	0.76	混餌,4年	202	102.3	Bowmanら(1989)	1
17	ラット	出生児体重の低下	400	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	344	174.2	Mablyら(1992)	1
18	サル	クローラクネ	1000	混餌,po,9回(4匹),単回投与(12匹)	500	253.2	McNulty(1985)	1
19	ラット	腎形成異常	500	sc,単回投与	500	253.2	Courtneyら(1971)	1
20	ラット	出生児死亡率増加	1000	po,単回投与	860	435.5	Grayら(1997)	1
21	ラット	成長遅延	1000	トウモロコシ油溶解,母獣にpo,単回投与	860	435.5	Bjerke&Peterson(1994)	1
22	マウス	発ガン	71.4	po,2回/週,104週	979	495.7	NTPNo.209(1982)	1
23	ラット	発ガン	100	混餌,2年	1,710	865.8	Kocibaら(1978)	1
24	ハムスター	出生児体重の低下	2000	母獣にpo(未確認),単回投与	1,720	870.8	Schuepleinら(1991)	1
25	マウス	水腎症	3000	トウモロコシ油溶解,po,30週	2,580	1,306	Coutureら(1990)	1
24	ラット	EGFRのdown regulation	125	トウモロコシ油溶解,po,30週	3,669	1,858	Sewall(1993)	1
25	ラット	発ガンプロモーション	125	トウモロコシ油溶解,po,30週	3,669	1,858	Maronpotら(1993)	1

*:po(経口投与) sc(皮下投与) ip(腹腔内投与)

** :ヒトでの半減期7.5年、吸収率0.5として定常状態の時の一日摂取量を計算した。

ヒト一日摂取量=(body burden×ln2)/(T1/2×吸収率)

***:1:原著の投与方法から体内負荷量を計算(ゲツ菌類における混餌では吸収率を50%、トウモロコシ油で経口投与では86%として計算)。

2:体内負荷量は妊娠16日及び21日での測定値から計算(Hurstら, personal communication)

筆者註:No.10の投与条件は、報告書に記載の12.5は誤りで、正しくは50である。

物種間に大きな差は認められていない。ダイオキシン類を実験動物に経口投与した場合、特に肝及び脂肪に多く蓄積される。分布はダイオキシン類の同族体により、また、用量により異なる。なお、血清中 TCDD 量は脂肪組織中の濃度と広い濃度範囲で良く対応している。

一般にダイオキシン類は代謝されにくく、肝ミクログロームの薬物代謝酵素により代謝され、抱合反応後に、胆汁中に排出される。その結果、ダイオキシン類は主に糞中に排泄され、尿中への排泄は少ない。また、排泄速度には種差が大きい。ラットやハムスターの消失半減期は12~24日、モルモットで94日、サルで約1年であり、他方、ヒトの場合は、5.8年ないし11.3年との報告がある。ダイオキシン類は胎児へ移行するが、胎児の体内濃度が母体より高くなるとの報告はない。また、ダイオキシン類は母乳中に分泌されるので、乳汁を介して新生児に移行する。

3. 実験動物における量・反応関係

下記に詳述するように今回は投与量ではなく、体内負荷量をもとに耐容一日摂取量の推定がなされている。環境庁・厚生省合同会議の報告書に、1990年以降に報告された各種の毒性実験のうち、極めて低い用量で毒性を発現するデータを検討して体内負荷量がまとめられている(表1)。この表は、WHO 専門家会合の報告書のデータとその会議以降の新たなデータをもとに、とりまとめられたものであり、WHO のデータで根拠が不明確な部分も再検討したものとなっている。

雄性生殖器に及ぼす影響について、体内負荷量が27ng/kg以上(Faqiら、1998)、43ng/kg以上(Ohsakoら、1999)、55ng/kg以上(Mablyら、1992)、86ng/kg以上(Grayら、1997)で仔動物の精巣内精子細胞数の減少、精巣上体尾部精子数の減少、肛門生殖突起間距離の短縮などの変化が認められている。ダイオキシンの毒性がかなり低い体内負荷量で観察されている。しかしながら、

同一の実験条件において行った場合、体内負荷量と影響発現との関係に再現性がないなどの問題もある。

霊長類としてアカゲザルを用いた実験では、母動物に2, 3, 7, 8-TCDD を0.15ng/kg/日の用量で4年間投与し、投与開始後10年の時点において子宮内膜症の発生率と重篤度が有意に増加したとの報告がある。体内負荷量は40ng/kg と推定された。量・反応関係が明確に示されている一方で、この実験には飼育条件を含めた技術面の不備が指摘されている。また、同じ研究機関において実施されたアカゲザルの試験では、母動物に投与(妊娠7ヶ月前から離乳期まで、0.15ng/kg/日)した場合の仔動物に学習行動テストの成績の低下が観察されているが、この低下は訓練により回復可能な軽度のものとも考えられ、また投与条件が複雑で体内負荷量の信頼性に乏しい。

妊娠ラットに TCDD を投与し、雌の仔に膈糸と呼ばれる生殖器官形態異常が観察されている。この実験に基づく体内負荷量に関する WHO 報告書の記載の根拠は不明瞭であり、報告者の L. Birnbaum 博士に確認をとり、体内負荷量を86ng/kg と算定し直した。この膈糸は、雄における尿道下裂に相当するものと言われる。しかし、体内負荷量を算出した根拠となった臓器採集時点の問題、³H 標識のダイオキシンを用いていることによる体内負荷量の誤差などの問題点がある。

免疫毒性について、2, 3, 7, 8-TCDD は動物に胸腺萎縮や細胞性及び体液性免疫異常を引き起こし、ウイルス感染に対する宿主抵抗性や抗体産生能の抑制も認められており、このとき抗体産生能を引き起こす親のマウスにおける体内負荷量は100ng/kg であった。また、母ラットの体内負荷量86ng/kg で、仔マウスに遅延型過敏反応の抑制(Gehrs ら, 1997) や抗体産生能の抑制がみられている。マウスへの10ng/kg の単回投与により、ウイルス感染性が増大するとの報告があるが、用量依存性が不明確である (Burlison ら, 1996)。

VI. リスクの判定

ダイオキシンのリスクの判定には以下の一連の

作業を伴う。

1. 体内負荷量の算定

一般に、化学物質による毒性発現は、一日当たりの曝露量よりも血中濃度や体内に存在する量(体内負荷量)に依存している。したがって、ダイオキシン類のように、高い蓄積性を有し、体内からの消失半減期に著しい種差の認められる化学物質のヒトにおける毒性を、毒性実験の結果に基づいて評価する場合には、動物での投与量や摂取量を、そのままヒトに当てはめることは必ずしも適切ではない。例えば、これまでの耐容一日摂取量の設定に際しては、2年間にわたってダイオキシンを経口投与した Kochiba らによる実験結果が重用されてきた。この実験によると、100ng/kg/日の投与量で肝細胞がんの発生が観察されたが、その投与量の一つ下の10ng/kg/日では観察されなかったという。すなわち、発癌が認められなかった投与量である10ng/kg/日を用いた場合、不確実係数1000を用いて、耐容一日摂取量の10pg/kg/というレベルが決められた。しかしながら、実際の一般の環境で投与に用いられた10ng/kg/日の量のダイオキシンに曝露することは、現実的にあり得ない。従って、このような大量の投与量を用いて出される数値よりも、体内に蓄積をしているレベルに基づいて算出をするほうが不確実性は少なくなるであろうと考えられたのである。

すなわち、ダイオキシンは体内からの消失半減期の動物間の種差が大きいため、毒性試験で得られた結果をヒトにあてはめる場合には、投与量ではなく体内負荷量に着目し、動物で毒性が生じる体内負荷量を実験的に求め、ヒトの場合にどの程度の量を継続的に摂取すればその体内負荷量に達するかを求めることになる。ヒトが生涯曝露により、この体内負荷量に達するために必要な一日摂取量を推計するためには、WHO 専門家会合においても採用された式と同一の式が用いられた。

$$\text{ヒト一日摂取量} = \frac{\text{体内負荷量} \times \ln 2^*}{\text{半減期} 7.5 \text{年} \times \text{吸収率} 50\%}$$

ただし、*ln2=0.693

2. TDI の算定根拠となる動物の体内負荷量を決定

各種毒性実験における体内負荷量と影響発現との関係が、環境庁・厚生省合同会議の報告書にまとめられているので転載する(表2)。毒性評価には、影響の毒性学的意義、用量依存性、実験の信頼性、再現性を検討し、明らかな毒性影響が発現する最も低い体内負荷量を選定することが基本となる。この図から明らかなように、同一の影響指標でも、その影響が観察される用量には、報告ごとにかかなりの幅があることがわかる。

比較的低いレベルの体内負荷量で影響が認められている実験結果のうち、酵素誘導、リンパ球構成の変化、クロルアクネ、免疫毒性、雄性生殖器系の機能と形態異常、雌性生殖器の形態異常、子宮内膜症、仔動物の学習能力低下などが、耐容一日摂取量を設定するための基礎データの観点から検討された。このうち、ラットにおける薬物代謝酵素(CYP1A1)の誘導については、2, 3, 7, 8-TCDD投与に対する毒性反応というよりは、むしろ生体の適応反応とみなすことが妥当とされた。マーモセットにおけるリンパ球構成の変化については、9ng/kg 及び10ng/kg の体内負荷量で認められているが、量・反応関係が不明確であり毒性学的な意味づけができないことから除外された。ウサギにおいてダイオキシンの皮膚曝露によりクロルアクネが生じるとの報告があるが、ヒトにおいてクロルアクネが観察された体内負荷量のレベルは、95ng/kg であると推定されていることから、ヒトのデータが採用された。また、雄性生殖器への影響については、同一の実験条件で体内負荷量との影響指標との関係が明確ではないなどの問題がある。最も低い体内負荷量の値は、雌性生殖器の形態異常を示した事例を含め、おおむね86ng/kg 前後に存在するとみなすことが妥当と判断された。前述のように、この体内負荷量の数値は、実験条件などにより幅が生じること、さらに、この86ng/kg よりも低い体内負荷量で影響が認められた実験結果も踏まえると、暫定的な数値とみなすことが適当であろう。

ダイオキシンによる毒性発現の種差と体内負荷

量の関係についての系統的な調査研究の報告はない。体内負荷量を用いる前提として、体内負荷量と同じであれば、ヒトと動物との間で同様の毒性影響が現れるということがある。しかし、この前提には、現時点における毒性学の知見に照らした時に、まだ数多くの問題がある。生体負荷量の概念をより精緻にするための検討が必要である。

3. 不確実係数の決定

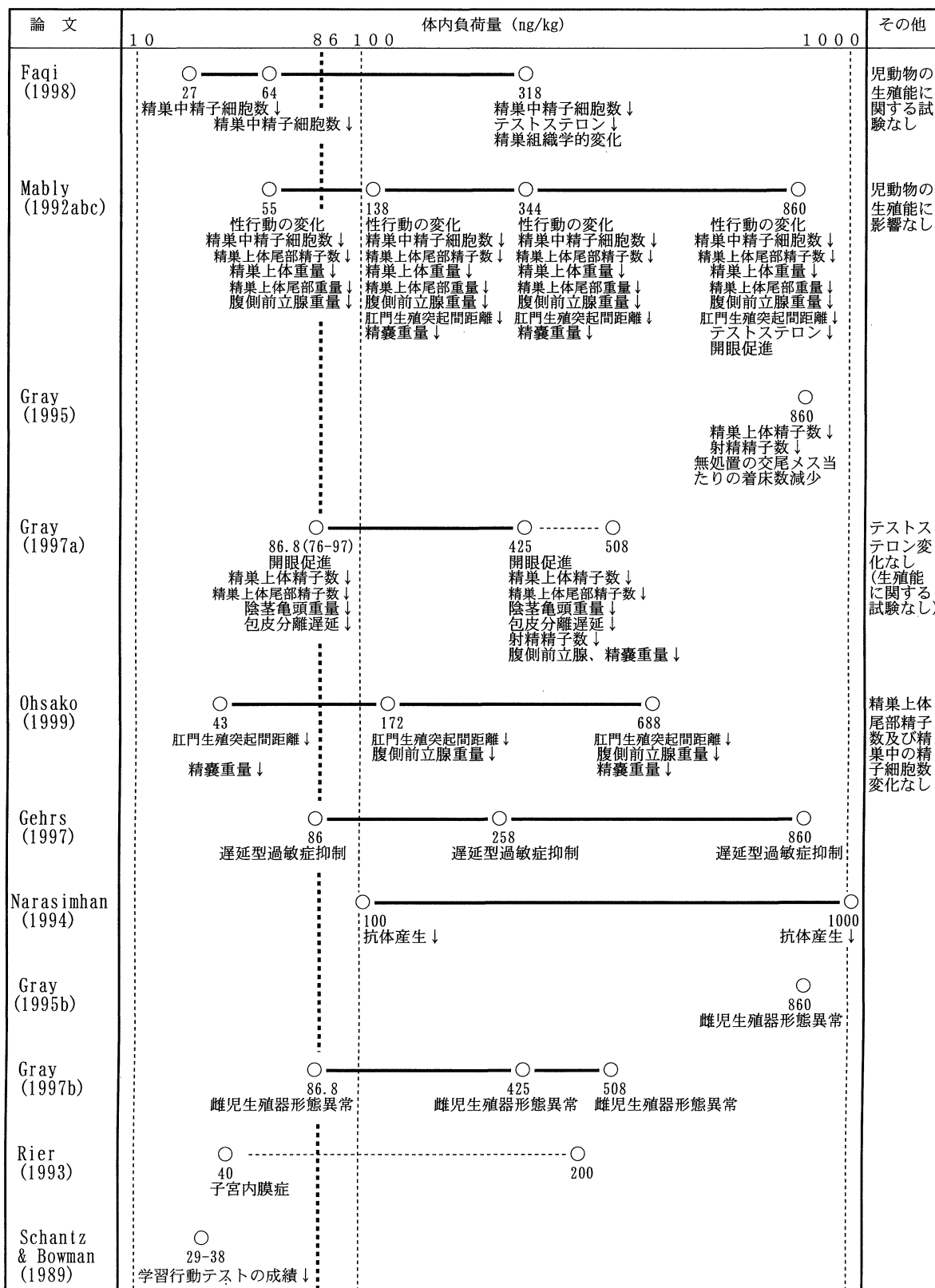
毒性試験データの最小毒性量(LOAEL)もしくは無毒性量(NOAEL)から、ヒトにおけるTDIを算出するためには、不確実係数が使用される。すなわち、対象とする化学物質に対する感受性に関して、実験動物とヒトとの間の種差、ヒトにおける個体差、ならびに影響の重大性(例、悪性腫瘍と良性腫瘍の違い)などの不確実性を考慮し、安全サイドに立って基準値を決めるためである。これまで、環境汚染物質のリスクアセスメントに関する不確実係数は、この考えに基づいて設定されており、10ないし1000の係数が用いられてきた¹⁾。今回のダイオキシンのリスクアセスメントにおいては、不確実係数は10としている。その根拠は、ヒトが日常生活で曝露する量と実験動物が曝露する量との間に大きな差があることから、ダイオキシンの体内動態及び作用メカニズムに関する科学的知見を踏まえて体内負荷量の考えを導入し、毒性の不確実性を小さくするための試みがなされているのである。

なお、これまで、動物からヒトへの外挿にともなう不確実な部分に加えて、リスクアセスメントからリスクマネージメントに至る不確実な部分も、この係数に取り込む形でなされてきた。この不確実係数は純粋に学問的な不確実係数とし、後者のリスクマネージメントにおける不確実部分は、何らかの形で明示することにより、冒頭にのべたリスクアセスメントとリスクマネージメントとの仕分けを明確にすることが望ましい。今後、量・反応関係のメカニズムの解明に伴い、どれだけこの部分の不確実性を明確にできるかが、リスクアセスメント技術にとって重要である。

4. TDI の決定

合同会議において、TDI は、86ng/kg の体内負

表2 低いレベルの体内負荷量で認められている影響と体内負荷量の関係⁴⁾



注1) Rier, Narasimhanの試験以外は、母動物に2, 3, 7, 8-TCDDを投与した場合に、児動物に観察された影響である。

注2) 表中には、各試験において用量依存的に認められた影響を示す。

荷量の値に対応するヒトの1日摂取量43pg/kg/日に不確実係数の10を適用して、4pg TEQ/kg/日を当面のTDIとすることにされた。

ちなみに、1998年のWHO 専門家会合は、当面のTDIの値を1~4pg TEQ/kg/日の範囲として示した³⁾。しかし、いわゆる先進工業国における1日摂取量が2~6pg TEQ/kg/日(生体負荷量として2-6ng/kg 体重に相当)で、ある種の軽微な影響が一般住民の一部に起こっているかもしれないと述べている。この影響は明示されていないが、上述のオランダの調査結果などを踏まえたものである。また、認められた影響についてはダイオキシン以外の化合物が関与しているという疑いもある。そこで、4pg TEQ/kg/日を当面の耐容1日摂取量とし、究極的な目標としては、1pg TEQ/kg/日未満に低減していくことが適当だとしている。

Ⅶ. おわりに

我が国の現在のダイオキシンへのヒトの曝露状況は、今回のTDIと比べて十分に低いとはいえないことから、食物連鎖中のダイオキシンを減少させ、ヒトの体内負荷量を低減させるため、環境への排出を削減することが必要である。また、ダイオキシンは、有用目的のために生産される化学物質ではなく、生物にとって有害で無益なものであるから、将来的には、摂取量をできる限り少なくしていくことが望ましいことは言うまでもない。また、環境中にダイオキシンと共に存在する芳香族炭化水素など、他の環境汚染物質によるヒトの健康に対する影響にも留意せねばならない。

今回のTDIは、ダイオキシンに関する既存の主要な科学的知見を基に算出された当面のものである。ダイオキシンの人体影響については、未解明な部分が多く、今後とも、毒性試験や人体への影響調査等各種の調査研究を推進することが重要である。TDIについては、WHO 専門家会合報告書でも5年後程度を目途に再検討するとしており、我が国における今後の調査研究の進展や、WHOの検討状況を参考にしながら、改めて検討することが必要である。

文献

- 1) 環境庁ダイオキシンリスク評価研究会：ダイオキシンのリスク評価、中央法規、東京、1998、pp. 1-196
- 2) 厚生省：ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究・中間報告書(平成8年6月)
- 3) WHO:Executive Summary Report of "Assessment of the health risks of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI), 1999
- 4) 中央環境審議会環境保健部会・生活環境審議会・食品衛生調査会：ダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)について(平成11年6月)
- 5) Van den Berg, M., Birnbaum, L. et al., Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife. Environ. Health Perspect. 106: 775-792, 1998
- 6) Mocarelli, P., Brambilla, P. et al., Change in sex ratio with exposure to dioxin. Lancet 348: 409, 1996
- 7) Masuda, Y: Causal agents of yusho. Kuratsune, M., Yoshimura, H. et al. (eds), Yusho: A Human Disaster Caused by PCBs and Related Compounds, Kyusyu University Press, Fukuoka, 1996, pp.49-80
- 8) Koopman-Esseboom, C. Weisglas-Kuperus, N. et al., Effects of Polychlorinated Biphenyl/dioxin Exposure and Feeding Type on Infants' Mental and Psychomotor Development. Pediatrics 97: 700-706, 1996
- 9) Koopman-Esseboom, C. Morse, D. C. et al., Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their Infants. Pediatr Res 36: 468-473, 1994
- 10) Nagayama, J. Iida, T. et al., Effects of Lactational Exposure to Chlorinated Dioxins and Related Chemicals on Thyroid Functions in Japanese Babies. Organohalogen Compounds 33: 446-450, 1997
- 11) Kociba, R. J., Keyes, D. G. et al., Results of

- Two-year Chronic Toxicity and Oncogenicity Study of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46, 279-303, 1978
- 12) 労働省：豊能郡美化センターダイオキシン問題に係る調査研究報告書(平成11年3月26日)
- 13) 厚生省：平成9年度食品中のダイオキシン類等汚染実態調査報告(平成10年10月28日)
- 14) 厚生省：平成9年度厚生科学研究事業 母乳中のダイオキシン類に関する研究
- 15) 三村純正，藤井義明：Ah レセプター. *実験医学*, 17: 252-257, 1999