

環境ホルモン
Endocrine Disruptor
研究最前線

可塑剤 フタル酸エステル の影響

片瀬隆雄



Katase Takao
日本大学生物資源科学部

大量に使われるフタル酸エステル類

フタル酸エステル(図1, 以下 PAE と略記)の種類は, アルコールの違いによって決まる。ハリスら(1997年)のホルモン作用攪乱実験に用いた PAE は35種類ある¹⁾(表1)。なお, この稿の目的である“環境ホルモン”のもつ作用をここでは攪乱効果, その物質を攪乱物質と呼ぶことにする。

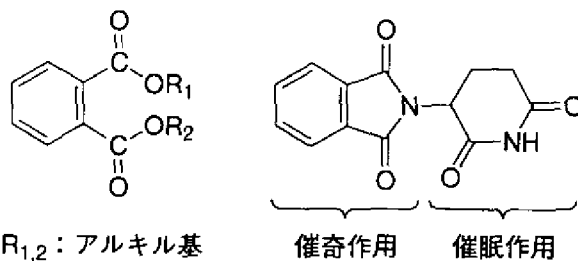


図1 フタル酸エステル(左)とサリドマイド(右)の化学構造



片瀬隆雄

’42年10月30日神奈川県生まれ。
’74年東京都立大学大学院理学
研究科修了。現在, 日本大学生
物資源科学部化学(資源・環境)
研究室教授。理博。専門は環境
地球化学。

日本では, 1950年代に水俣病が発生した。その原因は, アセチレンからアセトアルデヒドを合成する工程に使われていた触媒水銀に関連していた。さらに, このアセトアルデヒドからブタノールやオクタノールを合成し, フタル酸ジブチル(DBP)やフタル酸ジ2-エチルヘキシル(DEHP)などのPAEを製造する目的があった。PAEはその種類によって異なるが, 主としてポリ塩化ビニル(PVC)の可塑剤[†]に使用される³⁾(表2)。欧州のDEHP消費量は年間約40~50万トンとされている¹⁾。日本はDEHPを約32万トン(1996年)生産し, その大部分を国内で消費している。1955年以後, 1996年までの日本のPAEの年生産量変化を図2に示す。この間のPAE累積生産

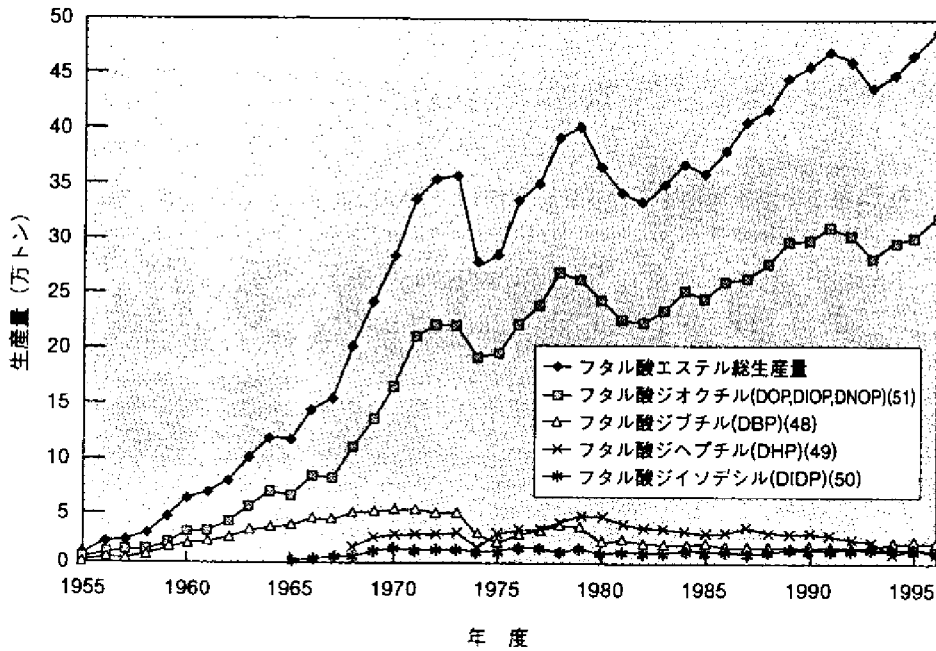


図2 フタル酸エステルおよび主要成分の生産量年変化(片瀬, 1998)
DOPはDEHPの意味。()内は文献中の識別番号。

表1 欧州でのフタル酸エステル使用量とホルモン攪乱作用

フタル酸エステル			消費量 ¹⁾ トン/年	組換え酵母の活性*	ほかの文献 ²⁾
アルキル基名	[炭素数]	略号			
ビス(2-エチルヘキシル)	[diC ₈]	DEHP	4~500,000	-	+
ジイソノニル	[diC ₉]	DINP	1~200,000	+	
ジイソデシル	[diC ₁₀]	DIDP	1~200,000	-	
ベンジルブチル	[C ₇ C ₄]	BBP	2~50,000	+	
ジブチル	[diC ₈]	DBP	2~40,000	+	
ジイソブチル	[diC ₄]	DIBP	2~40,000	+	
ジトリデシル	[diC ₁₃]	DTDP	0.3~10,000	+	
ジエチル	[diC ₂]	DEP	1~20,000	+	
ジメチル	[diC ₁]	DMP		-	
ジプロピル	[diC ₃]	DPP	?	NT	+
ジイソヘキシル	[diC ₆]	DIHP	<2000	-	
ジウンデシル	[diC ₁₁]	DUP	<2000	-	
ブチルデシル	[C ₄ C ₁₀]	BDeP	<1000	-	
ブチルオクチル	[C ₄ C ₈]	BOP	<1000	-	
ジシクロヘキシル	[diC ₆]	DCHP	<1000	-	+
ジヘキシル	[diC ₆]	DHP	混合使用	-	+
ジn-オクチル	[diC ₈]	DnOP	混合使用	-	
ブチルシクロヘキシル	[C ₄ C ₆]	BCHP	少量	+	
ブチル2-エチルヘキシル	[C ₄ C ₈]	BEHP	少量	-	
ブチルイソデシル	[C ₄ C ₁₀]	BIDP	少量	-	
ジペンチル	[diC ₅]	DPeP	少量	-	+
ジフェニル	[diC ₆]	DPhP	少量	+	
2-エチルヘキシルイソデシル	[C ₈ C ₁₀]	EHIDP	少量	-	
デシルヘキシル	[C ₆ C ₁₀]	HDP	少量	-	
2-エチルヘキシルヘキシル	[C ₆ C ₈]	HEHP	少量	-	
イソデシルトリデシル	[C ₁₀ C ₁₃]	IDTDP	少量	-	
イソデシルオクチル	[C ₈ C ₁₀]	OIDP	少量	-	
ベンジルイソヘキシル	[C ₇ C ₆]	BIHP	少量	+	

* : NT は活性評価を検査せず¹⁾。上記構造のほかに、次のフタル酸エステル関連物質が本テストされ、いずれも活性は陰性である：ビス(2-エチルヘキシル)ヘキサヒドロフタレート (DEHhP), ビス(2-エチルヘキシル)イソフタレート (DEHiP), ジメチルイソフタレート (DMiP), ジオクチルイソフタレート (DOiP), ビス[2-(2-エトキシエトキシ)エチル]フタレート (DE₀E₀EP), ビス(2-プトキシエキシル)フタレート (DB₀EP), ビス(エトキシエチル)フタレート (DE₀EP), ビス(メトキシエチル)フタレート (DM₀EP)¹⁾。

可塑剤

ポリ塩化ビニル(PVC)は塩素を含んでいるので、分子内で互いの塩素同士が反発しあう。その結果、分子鎖が硬直した状態になり、製品はそのままでは硬質になる。塩素間の直接の接触を少なくし、軟らかい材質にするために加えられるのが可塑剤である。

表2 フタル酸エステルの日本における用途

略号	水溶解度	生産量 ⁴⁾ (1996年)	用途
DMP	0.4 g/100 g		アセテート, セルロース, プラスチックおよびラッカーの製造, PVC フィルム, 弾性体可塑性の製造染料混和用, 殺虫剤の原料
DEP	0.1 g/100 g	(700) ⁶⁾	可塑性剤(酢酸セルロース, メタクリル酸, 酢酸ビニル, ポリエチレン樹脂と相溶性がある), 香料の保留剤, セルロイドの製造
DBP	0.04 g/100 g	16,720	チューインガム(許可取り消し), ラッカー, 接着剤, レザー, 印刷インキ, 安全ガラス, セロハン, 染料, 殺虫剤製造, 香料溶剤, 織物用潤滑油, 塗料
DOP	18 ppm	314,760 ^{*1}	PVC 製品(シャワーカーテン, レインコート生地, 農業用フィルム, 電線被覆), ペースト, 合成ゴム
BDDP			PVC 製品(電線被覆, シート, レザー, エンパイヤーチューブ), ペースト
DDDP			PVC 製品(フィルム, 床壁用タイル, 電線被覆, レザー, 防火具, バッテリー・カバー)
DHeP	20 ppm	7397	DEHP と同様. DEHP より加工性, 経済性にすぐれている
BBP	13 ppm	(3000) ⁶⁾	PVC 製品(床壁用タイル, ペースト用, 人造皮革, 室内装飾品などの厚物の製造, 電線被覆), 塗料用
BPBG	11 ppm		PVC 製品(飲料用チューブ, 食品包装, シート, 医療器具, 保護衣, レコード製造), ポリスチレン可塑性被覆, 植物可塑性物, パラフィンの可塑性剤
DIDP	31 ppm	7855	PVC 製品(高温電線用, 農業用シート, レザー, シート, ペースト)
その他		136,884 ^{*2}	
可塑性剤 合計	—	568,248	フタル酸系可塑性剤のほかに, アジピン酸系(32,694), エポキシ系(21,843), ポリエステル系(13,112), リン酸系(16,415), 脂肪酸系(568)を含む

略号は表1参照. 記載されていないものを以下に示す. BDDP [C₄C₁₂]=ブチルドデシル, DDDP [diC₁₂]=ジドデシル, DHeP [diC₇]=ジヘプチル, BPBG=ブチルフタルイルブチルグリコレート. 日本ではDHePをDHPと略記するが, 表1でジヘキシルの略号としたので変更した. 日本ではジヘキシルはDHexPと略記.

フタル酸エステルの用途別需要構成比(%)⁵⁾: 一般フィルム・シート(12), 農業用フィルム(7), 塩ビレザー(5), 電線被覆(23), 押出製品(4), 建材関係(19), 塗料・接着剤など(7), 履き物(2), 中間製品(15), その他(6).

*1: DEHP, DnOP, フタル酸イソオクチル(DIOP)を含む.

*2: 上記のDBP, DOP, DHeP 以外を, 現在, その他として集計.

総量は約1200万トンである⁴⁾.

ポリ塩化ビニルから可塑性剤が溶出する

PVCには多い時でその40%も可塑性剤を加える. 可塑性剤はPVCと化合し

ていないので、軟質性の製品は温度や時間の経過とともに再び分離する。はじめ軟らかかった透明な PVC チューブをしばらく使っていると、透明度が落ちて硬くなるのはそのためである。PVC が開放系で使われる時、その周りの環境は程度の差こそあれ、可塑剤によってまず汚染されていると考えてよい。それに気づいて、寸分の汚染にも気を使う NASA (米国航空宇宙局) の技術者は、すでに1965年頃から宇宙船内に PVC を使用していない。1970年頃の日本でも、発生学の生物研究者たちの間では、一般にプラスチックの容器でウニや魚を飼育すると、奇形を生じたり死んだりすることが知られていた。このため、新品の容器を使う時には、その前に長い時間、水を入れて放置することが実験を成功させるコツであった。フタル酸エステルによる汚染は、容器包装・器具などの使用による食品汚染、食品加工工程などでの器具からの汚染、使用後の水・土壌・大気の汚染の順になる(表3)。

“ホルモン攪乱効果”とその生殖影響

ホルモンといっても各種ある。最近、E. グレイはフタル酸エステルを甲状腺ホルモン攪乱物質と分類している⁹⁾。甲状腺機能を変化させると、成長・発達に影響を与えると同時に、成体の精巣の大きさや精子の数を変化させることができる¹⁰⁾。1995年、R. シャープらは、1 ppm 濃度のフタル酸ベンジルブチル(BBP)の飲み水を妊娠中のラットに約3週間ほど与えて出産した子供は、成長すると精巣が平均10%小さく、精子数は20%減少すると報告した¹¹⁾。サンプターらの競合的結合測定法による培養実験では、乳がん細胞を増殖させた4-ノニルフェノールとともに、PAEの一部が弱いエストロゲン様効果を示し、なかでもBBPとDBPが強力であった¹²⁾。また、組換え酵母によるスクリーニングテストで、七種のPAEにエストロゲン活性がみられた¹⁾。これらのほかに四種のPAEが米国イリノイ環境保護局作成リスト(1997)に加えられている²⁾。リストされた化合物は同作用の確からしきで三段階にわけられ、可塑剤として生産量の最も多いDEHPは第二段階に評価されている。一方、西川(1998)は*in vivo* 実験で攪乱効果が認められないとの理由で、攪乱物質のリストからPAEを除く提案をしている¹³⁾。しかし、米国のある大学の男子学生の精子数と精子のDBP汚染量との間に逆相関があるとの報告もなされているので、攪乱能以外にPAEは生殖毒としての作用もあることが予想される¹⁴⁾。

表3 日本におけるフタル酸エステルの汚染の実態⁷⁾

	(単位)	DBP	DOP	
(1) PVCの減量率^{*1}				
	(%)			
空気(60°C)		17.5		0.7
水(25°C)		2.7		0.3
油(25°C)		6.3		8.2
(2) 自然環境				
大気(松山市) ^{*2}	(μ/m^3)			
野外		0.20~1.20		0.05~0.13
室内		0.53~5.7		0.1~0.3
雨水	(ppb)	最高 50		最高 10
河川 ^{*3}	(ppb)	1 ~ 350		
湖水	(ppb)	0.69~3.7		痕跡~1.3
水道原水(東京都平均)	(ppb)	4.5		2.7
水道浄水(東京都平均)	(ppb)	5.65		2.06
水道水(東京都平均)	(ppb)	2.34		1.40
井戸水(松山市)	(ppb)	痕跡~0.4		0.03~2.5
海水(伊勢湾など)	(ppb)	0.1以下~1.2		0.1以下~0.7
土壌 ^{*4}	(ppb)			
有機質水田		0~71		51~120
ハウス土壌		720		410
魚 ^{*5}	(ppm)			
アジ		0.30		0.25
イワシ		0.26		0.20
(3) 人体(5例)				
	(ppm)			
血液		0.01~0.08		0.01~0.06
母乳		0.02~0.08		0.01~0.05
脂肪組織(カナダ)		0.10~0.30		0.30~1.00
		DBP+DOP	平均	DOP/DBP
(4) 食品(北海道)				
	(ppm)			
牛乳	(17例)	0.12~0.87	0.31	1.5
粉乳	(3例)	2.45~2.97	2.64	0.3
バター	(9例)	4.28~44.4	8.84	0.96
マーガリン	(3例)	0.02~3.43	3.22	0.5
食用油	(7例)	0.60~9.18	3.41	0.8
マヨネーズ	(5例)	2.91~4.30	3.70	0.5
鶏肉	(4例)	0.93~2.52	1.65	0.8
豚肉	(5例)	0.42~1.49	1.04	0.4
牛肉	(1例)		1.75	1.7
魚類	(13例)	0.07~0.53	0.20	0.5
和菓子	(5例)	0.30~0.97	0.57	0.1

*1: 0.1 mm厚フィルム中の減量率(%)⁸⁾*2: 1985年大気調査(μ/m^3)⁹⁾; (DBP: 0.017~0.37, DEHP: 0.038~0.79)(環境庁, 1997).*3: 1982年水質調査(ppb)⁹⁾; (DBP: 0.06~1.5, DEHP: 0.1~0.8)(環境庁, 1997).*4: 1982年底質調査(ppb)⁹⁾; (DBP: 9.7~140, DEHP: 0.009~3.5)(環境庁, 1997).*5: 1985年魚類調査(ppm)⁹⁾; (DBP: 0.1, DEHP: 0.1)(環境庁, 1997).

過去の教訓から学ぶこと

1955年の胎児性水俣病患者の発生は、これまでの考えを覆し、毒物が胎盤に侵入することを教えた。1961年頃からのサリドマイドあざらし症の発生から、その毒物が受胎後4～5週齢の特定の過敏期のみ作用することを学んだ。スカッケベックらは、青年男子の精子量減少と質的劣化を指摘した¹⁵⁾。その原因の解明過程で、シャープらは性分化の起こる6週齢以後の時期に胎児のセルトリ細胞がエストロゲンに異常に曝露されると、生まれた後の子供の思春期の生殖器官に遅延的に影響が現れると考えた¹⁶⁾。1950～1980年に投与された米国のジエチルスチルベストロール(DES)薬禍がそれを証明した¹⁷⁾。

PAEの分解物のフタル酸は、サリドマイドの催奇形性を示す部分の化学構造と類似している(図1)。1967年以降、この理由でPAEの催奇形性実験結果が報告されている¹⁸⁾。成熟動物¹⁹⁻²¹⁾や子宮内・幼若動物^{22,23)}の生殖能力への影響の最近の報告がある。今回の攪乱効果の観点から再び考察することが必要である。

フタル酸エステルに攪乱効果があるとなれば、なぜだろう

女性ホルモンのエストラジオールが、エストロゲン効果を示すことを前提に考える。ところで、“Our Stolen Future”²⁵⁾のなかで、二つのベンゼン環をもつDESとエストラジオールの構造式を示して、二つの構造式の違いは「化学を勉強しない人でさえすぐにはっきりと分かる」と述べられている。それを図3の(a)と(b)に示す。確かに、図3中の(a)と(b)は似ていない。しかし、化学を勉強した人は、二つの化合物が類似の生理作用をもつならば、なんとかして化学構造上の類似性の理屈を探ろうとする。たとえば、図3のエストラジオールの炭素8と9が二重結合となり、5と6および12と13の結合が切れて開環すればDESと類似に近い構造となる。あとは、13, 14, 15, 16, 17の五員環が気になるが、これが六員の芳香環となればほぼDESといえる。もし、この分解過程が生体内などで起こることが確認されればDESに攪乱効果のあることはそれほど不思議でなくなる。かりに、この仮定が正しければ、DESが攪乱効果をもつためにトランス体でなければならない。念のため著書に示されたDESは通常シス体を示す習慣であり、この構造式からDESとエストラジオールを比較して、有効な生理作用と化学構造を想定するアイデアは生まれない。シス体の攪乱効果がないか、あるいは弱いかを調べることによって、間接的な

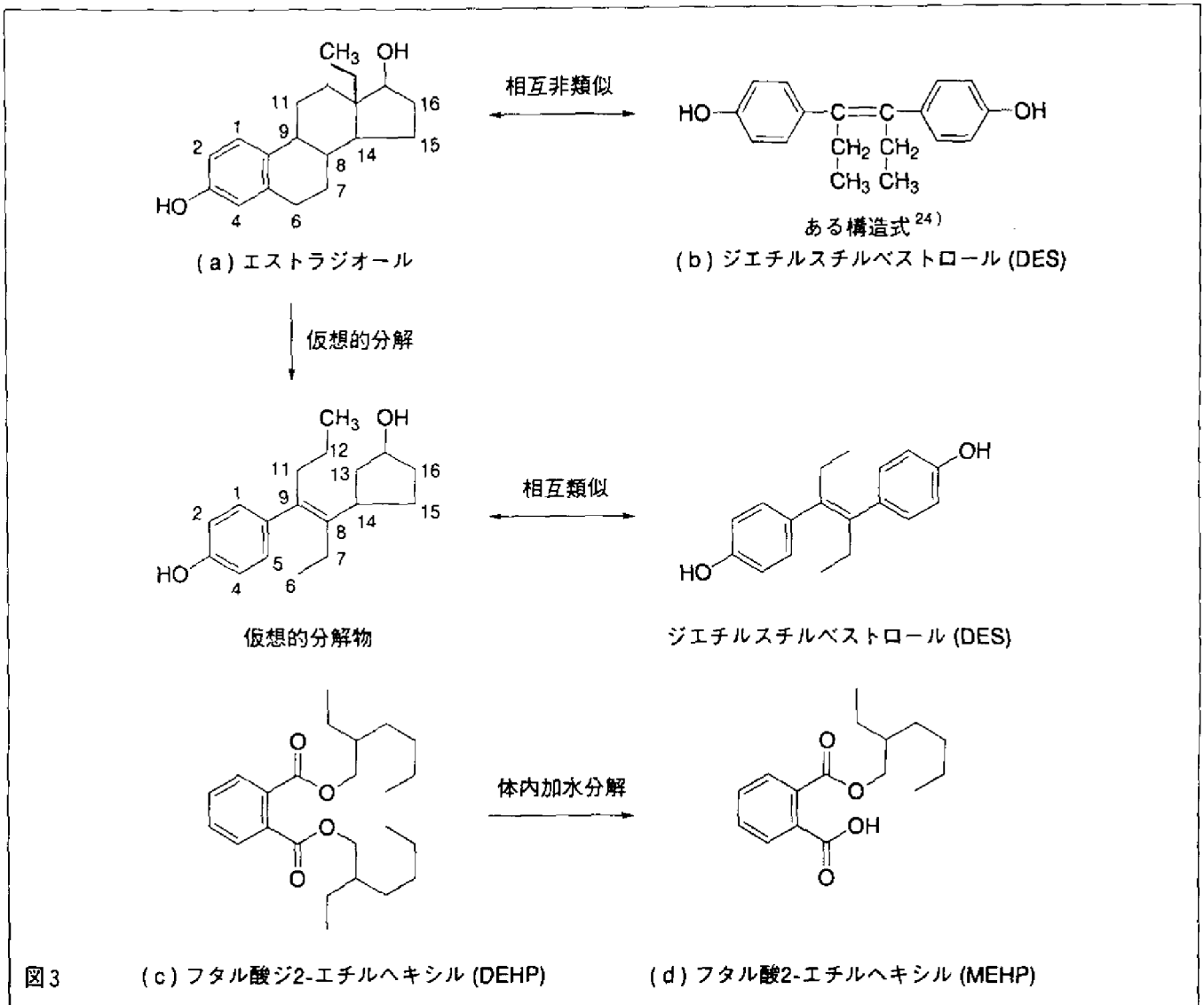


図3

がら仮想的分解が起こる可能性を探ることができる。クリセンやフェナンスレンおよびその予想される分解物になることが一つの要点といえそうである。

さて、本題のフタル酸エステルはどうなるのだろう。フタル酸ジ2-エチルヘキシル (DEHP, c) の場合を図3のなかには書き込んでみた。DEHP そのものは、クリセン関連構造とならないが、エステル結合が一つだけ解裂したモノエステル (MEHP, d) になると類似してくる。実際に、生体内で容易に MEHP は分解生成されるので、フタル酸エステルの攪乱効果の検討はこの点にあるのかもしれない。しかし、化学を勉強する人は、光学異性体の例で構造上の類似化合物同士がまったく違った生理作用をもつことも、同時によく知っている。

プラスチック乱用の見直し

攪乱効果をもつ化学物質のいくつかは、*in vitro* 細胞実験が契機となって明らかになった。A. ソトーのコーニング社製ポリスチレン試験管からの4-ノニルフェノール²⁴⁾や、D. フェルトマンのGEプラスチック社製プラスチックからのビスフェノール A²⁶⁾などの溶出を、「プラスチックのような不活性と考えられる物質内に、はからずも潜んでいる事実はいくつかの曝露概念を覆す」と指摘している²⁷⁾。しかし、プラスチックを使用する限り、その汚染が避けられないとする米国は、1958年、当時の食品・医薬品・化粧品法を改正し、食品に使用するプラスチックには安全である化学物質のみを指定して使用する管理体制を整えた。真新しい点は、これらの物質がこれまでに人類が気づいていなかった攪乱効果をもっているとしたことだ。すなわちソトーやフェルトマンは、不用意な準備で実験を始めたことになる。彼らは生物学者だから気づかずに使ったことに理由がある。しかし、筆者は化学研究者の一人であるにもかかわらず、同じ不用意でPAE汚染に気

BOX

26年前に気づいたフタル酸エステル汚染

1969年から東京都立大学半谷高久教授指導のもとで、日本に発生しているといわれていた Kaschin-Beck 病の病因物質の分析のために北海道の石狩泥炭地の水を分析していた。実験器具をリュックに背負って行くのだから、水を採るための管は軽くて壊れにくいポリ塩化ビニル製がよい。ところが、それを使って採った水のなかに、ガスクロマトグラムをひどくにぎわせる物質が存在した。そのうちの 하나가、目的の病因物質の *p*-クマル酸(トランス体)TMS 誘導体と同装置のある設定条件で重なってしまう。質量分析計で解析するとフタル酸ジ *n*-ブチル(DBP)であった。DBP が塩ビ管に何のために使われているのか知らなかったが、とにかくそれが水のなかに容易に溶けだすことと、クロマトグラムをにぎわせるという理由でその管を使うのをやめた。水の分析をするとき、検水の試料が分析操作過程で汚染を受けることはないか、あるいは分析した結果を量的に評価するために目的物質を添加回収するチェックが必要である。この目的のために、通常、有機物分析では蒸留水を使う。たまたま、イオン交換

水を使ったところ、この水にも DBP が 0.1 ppm ほど含まれていた。あらためて、この装置をみると配給管として使われていたのがポリ塩化ビニルであった。ところが、可能な限りの努力をしても、多摩川を最高濃度に姫路や大牟田などの川の水に 0.01~0.3 ppm 程度の DBP が検出されるのである。1972年のことだが、ほとんど同じ頃アメリカで、*Nature* 誌上の DBP や DOP(フタル酸ジ2-エチルヘキシル)が日本と同じ程度の水汚染を受けていることと、3 ppb 濃度の DOP でオオミジンコ生殖率(産卵率)が60%減退するという報告がなされた。この年、このデータをもとに米国 National Academy of Science(NAS)は水環境の DEHP 基準を 0.3 ppb 以下にすることを勧告した。

1972年当時の日本のフタル酸エステル(PAE)総生産量が約35万トンであったのに対して、24年後の1996年で約48万トンになっている。有害な塩素系農薬や PCB はその後、製造や使用を禁止され、環境の負荷が減少すると予想される。だが、PAEの生産量は逆に約1.4倍に増加しているのが気になる。

づいてしまった²⁸⁻³⁰⁾。いまから26年前のことである(前頁BOX参照)。

その反省に基づいて、PAEやプラスチック乱用の対策を21世紀に向けて指摘するとすれば、次の二つがあげられる。

(1) プラスチック製造の化学研究者だけでなく、それらの化学物質の挙動を明らかにする環境指向型の若い研究仲間を増やすこと。学部の化学好きな学生諸君が門戸を叩いてくれることを期待する。

(2) 米国に遅れること40年ではあるが、わが国も食品衛生法を変えてプラスチックから化学物質が溶出することを前提とした法律にしておくこと。始めるに遅すぎることはない。

参考文献

- 1) C. A. Harris et al., *Environ. Health Perspect.*, **105**, 802(1997).
- 2) Illinois EPA disrupters strategy, Feb. (1997).
- 3) 片瀬隆雄, 用水と排水, **14**, 1544 (1972).
- 4) 通産大臣官房調査統計部, 『昭和30年～平成8年度化学工業統計年報』(1955～1997).
- 5) 可塑剤工業会資料, Kasozai Information, No.9 (1998).
- 6) 環境庁, 『外因性内分泌攪乱物質問題に関する中間報告』(1997).
- 7) 加須屋 実, 『環境毒性学(下巻)』, 日刊工業新聞社(1978), p.148.
- 8) 『有機化学ハンドブック, 第VI編, 有機工業第6節』, 技報堂(1968), p.483.
- 9) R. Gray et al., "Interconnections between human and ecosystem health," R. Giulio, E. Monossan eds., Chapman & Hall, UK(1996), p.46; D. Cadbury, "The Feminization of Nature," 邦訳『メス化する自然』, 古草秀子訳, 集英社(1998), p.267.
- 10) K. L. Joyce et al., *J. Androl.*, **14**, 448 (1993).
- 11) R. M. Sharpe et al., *Environ. Health Perspect.*, **103**, 1136(1995).
- 12) S. Jobling, T. Reynolds, *ibid.*, **103**, 582 (1995).
- 13) 西川洋二, アロマチックス, **50**, 46 (1998).
- 14) D. Murature et al., *Biomed. Environ. Mass Spec.*, **14**, 473(1987).
- 15) E. Carlsen et al., *Brit. Med. J.*, **305**, 609 (1992).
- 16) R. M. Sharpe, N. E. Skakkebaek, *The Lancet*, **341**, 1392 (1993).
- 17) C. Norwood, "The highest risk, environmental hazards to young and unborn children," 邦訳『危機に立つ生命環境——胎児からの警告』, 綿貫礼子訳, 新評論(1982).
- 18) M. Verrett et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **160**, 334 (1969).
- 19) B. J. Davis et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **128**, 216(1994).
- 20) T. J. B. Gray et al., *Environ. Health Perspect.*, **65**, 229 (1986).
- 21) D. K. Agarwal et al., *J. Toxicol. Environ. Health*, **26**, 39 (1989).
- 22) R. W. Tyl et al., *Fundam. Appl. Toxicol.*, **10**, 395 (1988).
- 23) J. Merkle et al., *Toxicol. Lett.*, **42**, 215 (1988).
- 24) A. M. Soto et al., *Environ. Health Perspect.*, **92**, 167 (1991).
- 25) T. Colborn et al., "Our Stolen Future," Plume, USA (1997), p.70, 邦訳『奪われし未来』, 長尾 力訳, 翔泳社(1997), p.111.
- 26) A. V. Krishnan et al., *Endocrinol.*, **132**, 2279 (1993).
- 27) T. Colborn et al., "Our Stolen Future," Plume, USA (1997), p.139, 邦訳『奪われし未来』, 長尾 力訳, 翔泳社(1997), p.216.
- 28) 片瀬隆雄, 科学, **42**, 349 (1972).
- 29) 片瀬隆雄, フタル酸エステル存在と分析, プラスチック環境保健学へのアプローチ(1972-1980)論文集, p.112.
- 30) 片瀬隆雄, 科学, **53**, 123 (1983).