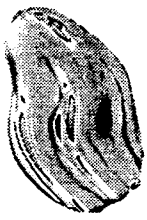


包材プラスチックから溶出する
ホルモン作用攪乱物質
—化学物質の取り扱いに対する管理体制—

日本大学生物資源科学部
教授

片瀬 隆雄



第4章 ホルモン作用攪乱物質の溶出問題

第1節 包材プラスチックから溶出するホルモン作用攪乱物質—化学物質の取り扱いに対する管理体制

1. ホルモン作用攪乱物質

1.1 女性ホルモン作用攪乱効果

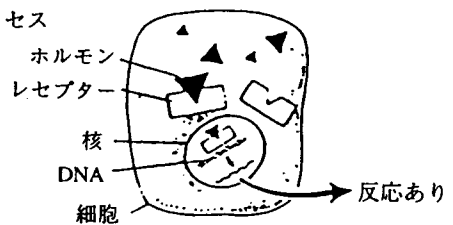
通常、ホルモンはレセプターとの結合によってその作用を発揮する(図-1)。しかし、特定の外来性の化合物がホルモン・レセプターと結合すると、本来のホルモンとの結合作用が部分的に阻止され、機能が変化すると考えられる。この現象をホルモン作用攪乱効果と呼び、この効果をもつ化合物をホルモン作用攪乱物質(略して、攪乱物質: Endocrine Disrupter)という。レセプターと結合できる特定の外来性の化合物はホルモンと類似の作用をもつ。例えば、エストロゲン(女性ホルモン)のエストラジオールはヒト乳癌細胞(MCF-7)を増殖させるが、攪乱物質も同様にこの細胞を増殖できる。

1.2 合成女性ホルモン剤

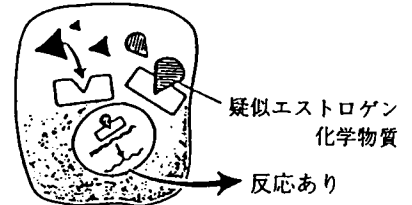
1930年代の後半に、E.D.Doddsらはラットを用いたエストロゲン効果の標準化法を確立した。この標準化法によって65種の合成化合物のエストラス効果(エストロゲン作用)が調べられた。その結果、100mg以下の投与でラットに100%のエストラス効果が現れる45種類の合成化合物が明らかにされた¹⁾。しかし、天然のエストロゲンであるエストラジオールとほぼ同程度の効果をもつ最大効果の一群の化合物から最小効果化合物の間で、その効果の強度に約25万倍の違いがある。例えば、ジエチルstilbestrol(DES)はグラム当たりの強度が2,500,000単位であるが、ビスフェノールAやアルキルフェノールなどの強度は10単位である。45種類の化合物のなかに、DESやそれと同等の強度のあるジエネストロール(2,000,000単位/g)および弱い強度のヘキセストロール(100単位/g)なども合成されて

いる。DES、ビスフェノールA¹⁰⁾ およびアルキルフェノール¹¹⁾ は培養細胞の増殖が実験で確認されている。他の化合物の細胞増殖実験は今後の課題であるが、これらの化合物を含むDoddsらによって得られた45種類のエストラス効果合成化合物は攪乱物質と推定することができる。Doddsらの研究の後に、DESの強度に近い1,250,000単位/gのエストラス効果をもつベンゼストロールも開発

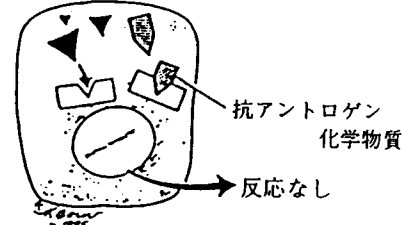
正常なプロセス



ホルモン類似物質



ホルモン遮断物質



ホルモンとそのレセプターは、鍵と鍵穴のように一致する。通常は、天然ホルモンが、レセプターと結合し、細胞核内の遺伝子を活性化して、しかるべき生態反応を生み出す(上)。擬似ホルモン(ホルモン類似物質)の場合も、レセプターと結合して同じ反応を生み出す(中)。ホルモン遮断物質の場合には、反応を生じさせることはできないものの、天然ホルモンとレセプターとの結合を阻害する(下)。

出典:奪われし未来, 翔泳社, 1997

図-1 ホルモンとレセプターとの結合

表一 Dodds らによる合成ホルモンの効果投与量 (A_n) 推定攪乱強度 (E_n) (1)

合成化合物	効果投与量 A _n *1 (g/ラット)	攪乱能 E _n *1,*2 (単位/g)
S Synthetic estrogenic substances (合成ホルモン)	0.0000004	2,500,000
S1 1-Keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthrene (フェナンスレン)	0.1	10
S2 Dialkyl-dibenzanthracene diols (ベンズアンスラセン関連)		
S2-1 dimethyl dibenzanthracene diols	0.1	0
S2-2 diethyl dibenzanthracene diols	0.001	1,000
S2-3 di-n-propyl dibenzanthracene diols	0.001	1,000
S2-4 di-n-butyl dibenzanthracene diols	0.1	10
S2-5 di-n-amyl dibenzanthracene diols	0.1	0
S2-6 di-n-hexyl dibenzanthracene diols	0.1	0
S3 Substances without phenanthrene nucleus (非フェナンスレン関連)		
S3-1 1, 2-dihydroxy-1, 2-di-α-naphthyl-acenaphthene	0.01	100
S3-2 1, 1-di-α-naphthyl-acenaphthene	0.1	10
S3-3 triphenyl carbinol	0.1	0
S3-4 α-naphthyl benzoïn	0.1	<10
S3-5 diphenyl-α-naphthyl glycol	0.1	<10
S3-6 diphenyl-α-naphthyl carbinol	0.1	10
S4 Dihydroxy-diphenyl methanes (ビスフェノールA関連)		
S4-1 4, 4-dihydroxy-diphenyl methane [ビスフェノールA]	0.1	10
S4-2 di-(p-hydroxyphenyl) dimethyl methane	0.1	10
S4-3 di-(p-hydroxyphenyl) methyl ethyl methane	0.1	10
S4-4 di-(p-hydroxyphenyl) methyl propyl methane	0.1	10
S4-5 di-(4-hydroxy-3-methyl phenyl) dimethyl methane	0.1	10
S4-6 di-(4-hydroxy-3-methyl phenyl) 1,1-cyclohexane	0.1	10
S4-7 2, 4-dihydroxy-triphenyl methane carboxylic acid lactone	0.1	10
S4-8 4, 4-dihydroxy benzophenone	0.1	<10
S4-9 4, 4-dihydroxy diphenyl	0.1	10
S5 Simple aromatic substances (単環化合物)		
S5-1 4, 4-dihydroxy dibenzyl	0.1	10
S5-2 4, 4-dihydroxy stilbene [スチルベストロール]	0.01	100
S5-3 4-hydroxy stilbene	0.01	100
S5-4 stilbene [スチルベン]	0.025	40
S5-5 4, 4-dihydroxytolane	0.01	100
S5-6 4, 4-dihydroxy diphenyl ether	0.1	10
S5-7 4-hydroxy-phenyl cyclohexane	0.1	<10
S5-8 p-hydroxy phenyl ethyl alcohol	0.1	<10
S5-9 p-hydroxy propenyl benzene (anol) [アルキルフェノール]	0.1	10
S5-10 p-propyl phenol [アルキルフェノール]	0.1	10
S6 Hydrocarbon derivatives of ethylene (エチレン関連化合物)		
S6-1 styrene	0.1	0
S6-2 propenyl benzene	0.1	0
(S6-3) stilbene	0.025	40
S6-4 α, α-diphenyl ethylene	0.1	0
S6-5 triphenyl ethylene	0.01	100
S6-6 tetraphenyl ethylethylene	0.025	0
S6-7 α, β-di-1-naphthyl ethylene	0.025	0
S6-8 α-methyl stilbene	0.025	0
S6-9 α, γ-diphenyl propylene	0.025	0
S6-10 β-methyl-α, γ-diphenyl propylene	0.025	0
S6-11 α, δ-diphenyl butadiene	0.025	40
S7 Certain synthetic compounds (各種合成化合物)		
S7-1 4-hydroxy acetophenone	0.1	0
S7-2 4-hydroxy propiophenone	0.01	100
S7-3 4-hydroxy butyropenone	0.1	10
S7-4 4, 4, α, β-tetrahydroxy-α, β-dimethyl diphenyl ethane	0.1	10
S7-5 4, 4, α, β-tetrahydroxy-α, β-diethyl diphenyl ethane	0.0001	10,000
S7-6 4, 4, α, β-tetrahydroxy-α, β-di-n-propyl diphenylethane	0.01	100
S7-7 4, 4, dihydroxy-α, β-diethyl diphenyl ethane [ヘキセストロール]	0.01	100
S7-8 trans-4, 10-dihydroxy-1, 2, 7, 8, 13, 14-hexahydrochrysene	0.001	1,000
S7-9 4, 4, dihydroxy-α, β-diethyl stilbene [ジエチルスチルベストロール]	0.0000004	2,500,000
S7-10 diacetate of 4, 4, dihydroxy-α, β-diethylstilbene	0.0000001	1,000,000
S8 Dimerides of anethol and anol (天然物二量体)		
S8-1 dimer of anethole	0.1	<10
S8-2 dimer of acetate of anole	0.0002	5,000
S8-3 di-anole	0.0001	10,000
S9 Alkylated stilbestrols (スチルベストロール関連)		
(S9-1) stilbestrol	0.01	100
S9-2 ethylstilbestrol	0.0001	<10,000
S9-3 dimethylstilbestrol	0.00003	33,000
S9-4 ethyl, methylstilbestrol	0.000001	1,000,000
(S9-5) diethylstilbestrol [ジエチルスチルベストロール:DES]	0.0000004	2,500,000
S9-6 di-n-propylstilbestrol	0.0001	10,000
S9-7 di-n-butylstilbestrol	0.0001	<10,000
S9-8 monohydroxydiethylstilbestrol	0.001	1,000
S10 Dihydroxy-diphenyl alkenes (R) (ジエン化合物関連)		
S10-1 4, 4'-dihydroxy-β, γ-diphenylbutadiene	0.01	100
S10-2 4, 4'-dihydroxy-γ, δ-diphenyl-α, δ-hexadiene [ジエネストロール]	0.0000005	2,000,000
S10-3 4, 4'-dihydroxy-γ, δ-diphenyl-β, δ-octadiene	0.00001	100,000
S10-4 β, δ-di (4-hydroxyphenyl) -α, δ-diphenylbutadiene	0.01	0
N Estrogenic substances in nature (天然ホルモン)		
N1 estriol		
N2 estrone		700,000
N3 equilenin		
N4 equiline		
N5 estradiol		2,500,000?

*1: E_n, A_nは、本文 (1) 式参照: S_n=F_sΣ (E_n · A_n) ----- (1)

*2: 実験に用いたラット (Wistar系, ラット体重 140g) 数の100%にホルモン効果のあった場合の強度で示した。ただし、ホルモン効果が100%のラットに現れない場合、投与量に対する強度以下を示す、<印を付した。

されている。Doddsらによる合成ホルモン一覧を表-1に示す。

1.3 医薬品としての合成ホルモン剤の使用

1940年代以降、DESおよびヘキサエストロールはそれぞれ0.1~0.5mg/日の内服（皮下注射の場合、0.5~2mg/週）および2.0~15mg/日（投与方法不明）の投与量で、月経不順、更年期障害、不妊症の薬効がある医薬品として使用されていた。また、天然エストロゲンであるエストロンから合成したエチニルエストラジオールもDESと同じ強度の効果をもち、0.05~0.15mg/日の内服量で避妊薬などに使用されている²⁾。医薬品等として使用されている合成ホルモン一覧を表-2に示す。

1.4 両生類・魚類への性分化誘導物質としての合成ホルモン

1940年代に開発された合成ホルモンは、今世紀初頭から活発となった脊椎動物の性分化の研究に供されるようになった。その結果、1950年代までに合成ホルモンが両生類の性分化誘導物質の役割を果たすことがすでに明らかとなっている。すなわち、遺伝的にはオスとなるべき動物が合成ホルモンの影響でメス化する。例えば、10 μ g/l濃度のエチニルエストラジオールを含む水の中で飼育すると、遺伝的にオスとなるべきアカガエル (*Rana*

sylvatica) はメスになる³⁾。その後の研究で、合成ホルモンを添加した飼料をメダカに与えると遺伝的に与えられた性の情報と逆の性に転換することも分かっている。例えば、遺伝的にオスとなるべきメダカの飼育で、実験魚数の半数に性転換を起こしてメスが生まれるのは次の飼料中の濃度である⁴⁾：ヘキサエストロール、エチニルエストラジオール、エストラジオール（天然のエストロゲン）、DESの濃度は、それぞれ0.4, 1.7, 5.8および7.5 μ g/gである。Doddsらのラットに対するエストラス効果の強度とは必ずしも同じでなく、例えばヘキサエストロールの性転換効果の強度がDESより大であることが分かる。

1.5 合成ホルモン投与によるヒト生殖器異常の発生

1940年代以降に、流産防止薬などとして妊娠中の母親に投与された合成ホルモンDESの悪影響は、その子供が成長したとき明らかとなった。すなわち、1970年代になって若い女性の膣ガンが発生した。その原因は、妊娠中の母親のDES服用にあるとされている⁵⁾。また、同様にDESを服用した母親から生まれた男子にも、停留精巢 (Cryptorchidism)、尿道下裂 (Hypospadias)、精巣ガンやその結果として精子数減などの生殖器異常が観察されている⁶⁾。

表-2 ホルモン作用攪乱能の多量被曝（医薬品投与量一覧）

	化合物		発情作用： μ g/国際単位	Doddsのエストラス 効果判定:mg	合成医薬品名	薬効果	
	和名 (英名)	分子式 分子量				和名 (英名)	投与mg/日
天然・ 準合成 ホルモン	N1 エストリオール (estriol)	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ M=288	1.6	—	—	—	—
	N2 エストロン (estrone)	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ M=270	0.1	DESの1/4 (ethynylestradiol)	エチニルエストラジオール	0.05-0.15	卵胞ホルモン
	N3 エキレニン (equilenin)	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ M=266	1.4-2.0	—	—	—	—
	N4 エキリン (equilin)	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ M=268	(1-1.5)	—	—	—	—
	N5 エストラジオール (estradiol)	C ₁₈ H ₂₆ O ₂ M=272	5-6 \times 10 ⁻²	DESと同じ	エチニルノルテストステロン (ethynyltestosterone)	?	黄体ホルモン
	N6 その他	—	—	—	—	25-100	黄体ホルモン
合成 ホルモン	S7-9. ジエチルスチルベストール (DES: diethylstilbestrol)	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ M=268	—	4 \times 10 ⁻⁴	ジエチルスチルベストール (diethylstilbestrol)	0.1-0.5	卵胞ホルモン 月経不順, 更年期障害, 不妊症
	S10-2. ジヒドロキシジフェニルヘキサ ジエン; (dihydroxydiphenylhexadiene)	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ M=266	—	5 \times 10 ⁻⁴	ジエネストール [商品名: レストールまたは スロン] (dienestrol)	?	卵胞ホルモン 月経不順, 更年期障害, 不妊症
	— ベンゼストール (benzestrol)	C ₂₀ H ₂₀ O ₂ M=298	—	(8 \times 10 ⁻⁴)	ベンゼストール [商品名: オクトホリン] (benzestrol)	?	卵胞ホルモン 月経不順, 更年期障害, 不妊症
	S7-7. ジヒドロキシジフェニルエタン; (dihydroxydiethylphenyl-ethane)	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ M=270	—	10	ヘキサストール	2.0-15	卵胞ホルモン 月経不順, 更年期障害, 不妊症
備考	S4-2. ジpヒドロキシフェニルジメチル メタン: di- (p-hydroxyphenyl) dimethyl methane (bisphenolA)	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ M=228	—	100	—	—	—

Doddsらの実験結果のまとめりと、医薬品としての合成女性ホルモン（共立出版「化学大辞典」の各項、1960）から片瀬作成。

この現象は、実験動物によっても確認された。例えば、妊娠マウスに皮下注射で100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重量のDESを投与すると、生まれたオスの60%が生殖能力がなくなり、睾丸や副睾丸などの生殖器に異常が観察されている⁷⁾。

1.6 ヒトのエストロゲン攪乱作用仮説

1990年代になって、成年の精子の頭部変形や無尾・二尾などの形態学的異常に気づいたことを契機に、デンマークのSkakkebaekは精子数の変動を1930年代から以後50年間の文献学的調査をし、その結果を統計的処理をしたところ、この20年間で成年の精子数が約半減し、精液の質が低下していることを指摘した⁸⁾。さらに、この原因について、受胎後初期の胎児の性分化期にエストロゲンの過剰曝露が性の分化を不十分にさせた結果であるとする仮説をSharpeとともに提唱した⁹⁾。その根拠として前項の合成ホルモンのDES投与によるヒトへの悪影響とDES投与実験動物の結果を挙げている。また、日常生活におけるホルモン様作用汚染物質の過剰被曝と脂肪性食品の過剰摂取を胎児のエストロゲン過剰被曝の原因の例に挙げている。

2. 攪乱物質の低濃度または微量被曝

2.1 プラスチックからの攪乱物質の溶出

プラスチックには潜在的に溶出する化合物が含まれている。攪乱物質に関連して、1984年頃、酵母細胞ホルモンを追跡していた米国スタンフォード大学のフェルドマンらは、女性ホルモンが含まれていないにもかかわらず増殖反応が起こることに気づき、その原因が実験に用い

たポリカーボネート製フラスコから溶出していたビスフェノールAであることを明らかにした¹⁰⁾。また1991年頃、米国タフツ大学のソトはポリスチレン製試験管から溶出したノニルフェノールも、女性ホルモンがあるときだけ感応するヒト乳癌細胞(MCF-7)を増殖させることに気づいた¹¹⁾。いずれも、プラスチックから化合物が容易に溶出することを示している。

これらの溶出物は、プラスチックの本体であるポリマー合成過程で残留したモノマーおよび関連物質(例えばビスフェノールA)と、製品に目的をもって加えられる添加剤(例えばノニルフェノール)である。ポリカーボネートにはビスフェノールAが300~600ppm残留していることもある(食品衛生法の規格基準で500ppm以下に制限)¹²⁾。また、ポリスチレンの場合、通常スチレンモノマー(400~1,000ppm)、二量体(400~1,000ppm)および三量体(2,500~8,000ppm)が本体に残留している(食品衛生法の規格基準で材料当たり残留物を5,000ppm以下に制限)¹³⁾。添加剤の場合、典型的なのが可塑剤である。例えば、本体の30%近く添加されるフタル酸エステルやアジピン酸エステルなどの可塑剤である。可塑剤は、塩素を含むポリ塩化ビニルやポリ塩化ビニリデンのようなプラスチックを軟らかくするために加えられる。ノニルフェノールは酸化防止や透明性をよくする目的で加えられる。また、同じ化合物でも違った目的にも使われる。例えば、ビスフェノールAは、エポキシ樹脂の原料になったり、安定剤としてポリ塩化ビニルに添加される。

これらの身近にある食品容器・食器、ラップ、缶詰、ほ乳瓶、子供のおもちゃ、文具・雑貨、住宅建材、また洗剤や医薬品、農業を通して攪乱物質を微量被曝する。

表-3 日本で食品用に使用されていることが予想されるプラスチック添加剤

添加目的	化合物数	化合物の例
可塑剤	61	フタル酸系、アジピン酸系、セバチン酸系、アゼライン酸系、リン酸ジフェニルエチルヘキシルなど
安定剤 (含、酸化防止剤、紫外線吸収剤)	216	アルキルフェノール系、フェニルフェノール、ビスフェノールA、ブチル化ヒドロキシアニソール、スチレン化クレゾール、ベンゾフェノン系、有機スズ系、ジフェニル系、スチルベン系
界面活性剤	85	ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルなど
滑剤	94	エチルヘキシルジフェニルホスフェートなど
充填剤	64	酸化クロムなど
発泡剤および助剤	17	トリクロロフルオロメタン、ヘキサプロモシクロデカン
シーリングガasket助剤	31	トリス(ノニルフェニル)ホスファイトなど
合計	592	

出典：食品用プラスチック衛生学，厚生省食品化学課編（講談社サイエンティフィック，1980）

食品用プラスチックに対して、日本では法的に食品添加物の扱いをしていないので、使用は製造業者に任されている。推定でも最低約600種以上の合成化合物が添加されている^{14), 15)} (表-3)。

2.2 攪乱物質の微量被曝の考え方

Doddsらの合成したホルモン様物質は最小と最大の間で25万倍の強度の差がある。最大強度の合成ホルモンが魚類・両生類の性分化やヒトの胎児に悪影響を与えることは明白であると考えられる。プラスチックに関連する化合物の場合、ポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料であるビスフェノールAやノニルフェノールの同族化合物であるプロピルおよびプロペニルフェノールなどのアルキルフェノールは、それぞれ100mgで実験動物にエストラス効果を100%誘発させる。従って、ビスフェノールAやアルキルフェノールの強度はDESに対して25万分の1と計算される。従って、これらの合成化合物による被曝を微量被曝（または低レベル量被曝）と呼ぶことにする。

2.3 攪乱物質の微量被曝による安全基準の設定

そこで、内分泌攪乱効果の強度（攪乱能とする）の総和を(1)式で表わす。

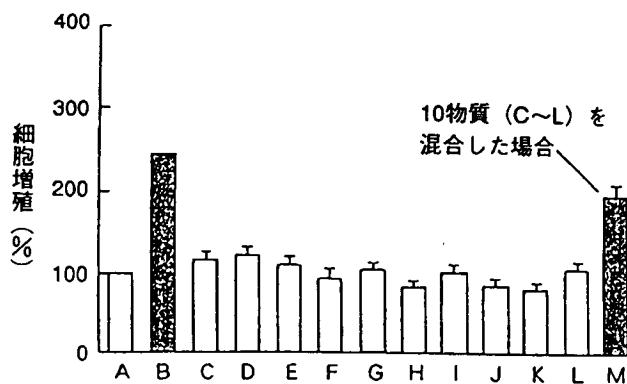
$$\text{総攪乱能 } S_n = F_s \cdot \sum_{n=1}^n (E_n \cdot A_n) \quad (1)$$

ここで、 A_n : A_n 化合物の被曝総量、

E_n : A_n 化合物の攪乱能、

F_s : 安全係数

これまでに明らかなことは、ヒトにDESを投与すると攪乱効果が現れるので、 $E_{DES} = 2.5 \times 10^6$ および $A_{DES} = 4 \times 10^{-7}g$ である。表-1に示した各合成化合物の A_n および E_n 値はいずれも攪乱効果が生じる値である。従って、 E_n と A_n の積は1以下の値になることが必要であり、起こらないための安全係数 F_s の決定も必要となる。攪乱作用は発癌作用と同様に化合物の一般的特性である。癌は体の部位によって作用が異なるが、攪乱効果仮説は胎児期の特定の部位で起こるのだから、化合物の種類によらず攪乱能の大きさとその化合物の存在量だけ考えればよい。このような微量被曝の考え方が必要であることの例を図-2に示す。10 μM 濃度で細胞増殖が起こることを(図-2のB)、またそれぞれ10種類の化合物を10分の1濃度の1 μM で単独添加しても乳癌細胞は増殖しないことも確認しておく(図-2のC~L)。そこで、各化合物の濃度で1 μM 相当量の10種を混合して総量で10 μM 濃度



A) ホルモン無添加, B) 10 μM の β -エンドスルファン, C) 1 μM の β -エンドスルファン, D) 1 μM の α -エンドスルファン, E) 1 μM のトキサフェン, F) 1 μM のディルドリン, G) 1 μM の2,3,4,5-テトラクロロビフェニル, H) 1 μM のp, p'-DDT, I) 2,2',3,3',6,6'-ヘキサクロロビフェニル, J) 1 μM のp, p'-DDD, K) 1 μM のp, p'-DDE, L) 1 μM のメトキシクロル, M) 10物質(C~L)の混合(各1 μM で合計10 μM)

出典：現代化学，1998年12月号

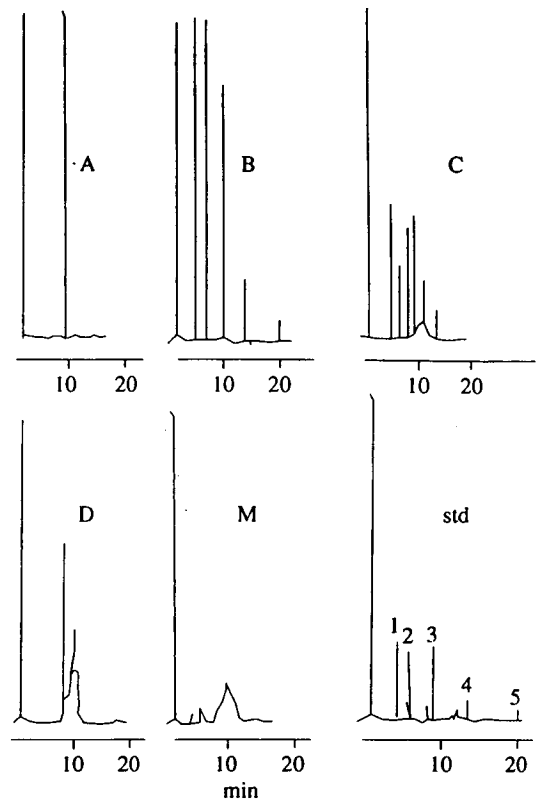
図-2 女性ホルモン様物質（攪乱物質）の低濃度の相加性

にすると、図-2のMで細胞増殖することが分かる。

しかし、攪乱物質の安全評価を(1)式で示せないとする考えもある。従来の毒性学の考え方は投与量とその効果が相応(S字対応)するが、内分泌作用は低濃度で急に効果が増大する逆U字対応説が提唱されている¹⁶⁾。これまでは無作用量と考えられていた用量以下、例えば、ビスフェノールAの場合は、これまで500mg/kg実験動物体重以下の濃度が無作用量と考えられていたが、それよりずっと低濃度の0.02mg/kgで影響が出ると指摘している。低濃度で再び活性が出るというので逆U字型理論と呼ばれている。しかし、他の二研究者グループがこの低濃度レベル実験を行ったが、いずれもその結果は再現されていない^{17), 18)}。また、生物の体内から分泌されるホルモンがある限り、それに加えて外来性ホルモンが加わるのだから外来性ホルモンを加えてよい安全基準を設定できないとする無閾値モデルも提唱されている¹⁹⁾。類似の現象は、放射線の生物に対する影響でも観察される。自然界には天然の放射線があり、それに加えて人間の作り出す放射能を受けることになる。このような場合、容認できるリスクの程度を決め、そのリスクに基づく容認可能な曝露レベルが設定される。発癌作用をもつ化合物の場合は、米国ではデラニー条項があり、(1)式で示されるような限界値はなく一律禁止となる。例えば、塩化ビニルモノマーは日本の食品衛生法でも材質当たり1ppm以下と規制され、その量以下では材質の中に塩ビモノマーが存在しないと考える。

2.4 食品包装材ラップからの化学物質の溶出の例²⁰⁾

約1か月の間に食品を購入し、その際に食品を包装していた49枚の業務用ラップフィルムを分析した。包装食品を取り除き水で清浄した後、それぞれ9cm×9cm（約0.2g）の小片に切り、共栓付き培養試験管内に入れ4mlのn-ヘプタンを加えて、80℃のオープン中で90分放置した。このn-ヘプタン溶液中の化合物をガスクロマトグラフ質量分析計で同定し、その量をガスクロマトグラフで定量した。その結果、溶出してくる化合物の種類によって、業務用ラップはA型～D型の4種類に分けられた（図-3）。また、5種類のアジピン酸エステル（ジn-ヘキシル、ジn-ヘプチル、ジn-オクチル、ジn-ノニルおよびジn-デシル）が同定され、同定された6検体の平均で各種エステルが350～2,000mg/l、合計で平均6,200mg/lの5種類のエステルがn-ヘプタンに溶出した。この量はラップ材質当たり13%に相当し、またラップ小片の片面当たり13mg溶出することに相当する（表-4）。また、韓国（16枚）および中国（34枚）から採取した業務用ラップを同様に分析したところ、韓国の12枚からアジピン酸ジ2-エチルヘキシルが、また中国のラップからフタル酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジ2-エチルヘキシルおよびノニルフェノールが検出された。アジピン酸および



A型：1化合物型，B型：5化合物型，M型：市販ラップ型，
C型：(B+M)型，D型：(A+M)型
std：5種アジピン酸エステル
1.アジピン酸ジn-ヘキシル 2.アジピン酸ジn-ヘプチル
3.アジピン酸ジn-オクチル 4.アジピン酸ジn-ノニル
5.アジピン酸ジn-デシル

図-3 業務用ラップの溶出物による分類

表-4 ラップからn-ヘプタンへ移行した化合物の数とその量

プラスチック製 食品用ラップ・ フィルム (型)	検体数	化合物数	移行物質総量*1,*2		同定アジピン酸エステル量*1		
			n-ヘプタン中の 濃度：ppm*1	フィルム材中の 移行量 (%)	n-ヘプタン中の 濃度：ppm*1	フィルム材中の 移行量 (%)	同定アジピン酸 エステルの略号*3
A型	12	1	7300	15	7300	15	AAEX
B型	6	5	6200	13	1600	3.3	DnHexA
					1500	3.0	DnHA
					2000	4.0	DnOA
					700	1.4	DnNA
					350	0.7	DnDA
C型 (=B型+M型)	22	18~19	6700	14	370	0.77	DnOA
D型 (=A型+M型)	7	16	8400	17	1200	2.4	AAEX
E型	2	0	<5.6	<0.011	<5.6	<0.011	
総計	49	—	—	—	—	—	—
平均	n=47	—	7000	14	—	—	—
ポリ塩化ビニル製 ラップ市販品 (M型)	1	15	5700	11	<5.6	<0.011	

*1 プラスチック小片 (9cm×9cm; 約0.2g) から、n-ヘプタンへの物質の移行。

*2 総出現ピークを、フタル酸ジ2-エチルヘキシルの検量線を用いた定量値。

*3 略号：DnHexA=アジピン酸ジn-ヘキシル，DnHA=アジピン酸ジn-ヘプチル，DnOA=アジピン酸ジn-オクチル，
DnNA=アジピン酸ジn-ノニル，DnDA=アジピン酸ジn-デシル

AAEX：アジピン酸エステル未同定化合物 (DnOAと同じクロマトグラム保持時間および類似のマスマスペクトル)

フタル酸エステルの溶出量は日本のアジピン酸エステルの溶出量とほぼ同量であったが、ノニルフェノールについては材料当たり0.4~0.6 $\mu\text{g/g}$ 相当量であった。

3. 化学物質の取り扱いに対する管理体制

3.1 日本の食品衛生法の制定 (1947)²²⁾

3.1.1 「食品衛生法」の組み立てと「食品添加物」

食品衛生法 (以下、同法と略記) は昭和22 (1947) 年12月に制定された。第一章総則の第二条で食品、添加物、化学的合成品、器具、容器包装などが定義されている。第二章食品及び添加物の第四条の二で「健康に無害であることの確証のない新食品の販売の禁止」と第六条で「化学的合成品等の販売等の禁止」条項で原則として食品の添加物に化学的合成品等の使用が禁止されている。この原則は、第七条の基準・規格の設定によって、第四条二項の「無害であることの確証」が得られることによって使用が許可される。この規格は省令で定められ、現在約400種の化学的合成品が食品添加物として使用が許可されている。

3.1.2 同法における「器具」および「容器包装」

第三章器具及び容器包装の第九条「有害器具等の販売使用等の禁止」で、有害な物質が含まれている器具容器包装の使用が禁止され、該当する恐れのある物質については第十条の「規格・基準の設定」が必要となる。この規格基準は、厚生省告示として定められ通達される。

3.1.3 プラスチック「器具」および「容器包装」の規制

主として20種、およびその他として15種の合計35種類のプラスチックが「食品用プラスチック」として日本で使用されている (1988年現在)²³⁾。このうち同法の第九条で、有害物質が含まれる恐れが強いと考えられるものとして個別規格が設定されているものは表-5に示す14種類のプラスチックである。その他のものは一般規格として、カドミウム・鉛および重金属・過マンガン酸カリウム量のみの規制対象プラスチックである。個別規格・一般規格で、規制の対象となっている化合物は17種類・グループである (表-5)。業界の自主規制で示された使用を推奨されている化合物の数は表-3に示すように最低で592種類である。

3.2 食品用プラスチックの米国FDAの規制：食品添加物としてのプラスチックの規制の改正 (1958)

1958年、米国の保健福祉省食品医薬品局 (FDA) は、食品医薬品化粧品法 (FDC法) の施行規則CFR21を改正した。この改正で、従来の食品添加物を直接食品添加物として、改正前までは食品添加物の扱いをしていなかった食品用プラスチックに使用される化学物質も間接的食品添加物として、安全性の毒性試験などに関して、いずれも法的区別をつけない「申請・許可」制度が導入されている。従って、同時に発効した発癌物質の使用を禁じたデラニー条項も食品用プラスチックに適用された。未認可物質を食品包装材に使用したいときは、用途、使用条件を含めて、事前にFDAに申請し、許可を受けた後に製品が市場に供給される。申請時の検討事項の例を表-6に示す。

3.3 行政管理庁の食品衛生に関する行政監察 (1975)

1975年、当時の日本の行政管理庁は食品衛生に関する行政監察で、プラスチックに関する規制について次のような行政勧告を行っている (昭和50年8月4日)。

「④合成樹脂製 (著者注：プラスチック製) 及びゴム製の容器包装等については、毒性試験等により安全性が必ずしも十分確認されていない物質が原材料として使用されており、また、市販の各種食品から容器包装等から溶出したものと推測される各種の物質が検出されている。

従って、合成樹脂製及びゴム製の容器包装等の原材料について安全性の確認が不十分なものの使用等を防止するため食品添加物の場合における規制方式を勧案し、指定制度を採用することの是非につき検討を進める必要がある。」

これに対して、厚生省は次の回答をしている (昭和51年4月6日)。

「合成樹脂製及びゴム製容器包装等については、当該容器包装等からの各種物質の溶出につき規制を強化する。

なお、原材料についても、その使用の規制につき、所要の検討を行う。」

行政管理庁の勧告した「食品添加物の場合における規制方式を勧案した指定制度の採用の是非」について、現在、この指定制度が採用されていないので、化学物質の

表-5 食品用プラスチックの器具および容器包装規格一覧（食品衛生法第十条に基づく告示による）

	規制化合物・溶出物	溶出液	溶出条件 温度、時間	個別規格											一般規格 その他の プラスチ ック
				塩化ビニ ル：	ポリエチ レン・ポリ プロピレ ン：	ポリスチ レン：	ポリ塩化 ビニリデ ン：	ポリエチレ ンテレフタ レート：	ポリメタ クリル酸 メチル：	ナイロン：	ポリメチ ルペンテ ン：	ポリカー ボネー ト：	ポリビニ ルアルコ ール：	ホルムア ルデヒド 系：メラ ミン・ユ リア・フ ェノール	
				PVC	PE・PP	PS	PVDC	PET	PMMA	—	PMP	PC	PVA		
材質試験	カドミウム・鉛	—	—	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	100ppm	
	ジブチルスズ化合物	—	—	50ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	クレンゾールリン酸エステル	—	—	1000ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	塩化ビニル・モノマー	—	—	1ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	塩化ビニリデン・モノマー	—	—	—	—	—	6ppm	—	—	—	—	—	—	—	
	揮発性成分（スチレン、 エチルベンゼン等）	—	—	—	—	5000ppm	—	—	—	—	—	—	—	—	
	バリウム	—	—	—	—	—	100ppm	—	—	—	—	—	—	—	
	ビスフェノールA（含 フェノール等）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	500ppm	—	—	
	ジフェニルカーボネー ト	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	500ppm	—	—	
	アミン類（トリエチル ・トリブチルアミン）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1ppm	—	—	
溶出試験	重金属	4%酢酸	60℃, 30分 ^a	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	1ppm	
	アンチモン	4%酢酸	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	0.05ppm	—	—	—	—	
	ゲルマニウム	4%酢酸	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	0.1ppm	—	—	—	—	
	脂肪性食品 酒類	n-ヘプタン	25℃, 60分	150ppm	150ppm ^c	240ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	—
		20%エタノール	60℃, 30分	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	—
	蒸発 残留物	pH>5食品	水	60℃, 30分 ^a	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	—
		pH≤5食品	4%酢酸	60℃, 30分 ^b	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm	30ppm
	過マンガン酸カリウム	水	60℃, 30分 ^a	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	10ppm	—	
	消費量水	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	ND	
	フェノール	水	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	ND	
	ホルムアルデヒド	水	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	ND	
	メタクリル酸メチル・ モノマー	20%エタノール	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	15ppm	—	—	—	—	
	ε-カプロラクタム	20%エタノール	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	—	15ppm	—	—	—	
	ビスフェ ノールA	n-ヘプタン	25℃, 60分	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.5ppm	—	
		20%エタノール	60℃, 30分	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.5ppm	—	
pH>5食品		水	60℃, 30分 ^a	—	—	—	—	—	—	—	—	2.5ppm	—		
pH≤5食品	4%酢酸	60℃, 30分 ^a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.5ppm	—		
備考	a: 100℃を超えて使用する 場合は、95℃で30分	厚生省 告示番号	昭和48年 (1973) 告示 第178号	昭和54年 (1979) 告示第98号	昭和55年 (1980) 告示第109号	昭和57年 (1982) 告示第20号	昭和61年 (1986) 告示第18号	昭和41年 (1966) 告示 434号	昭和34年 (1959) 告示 370号						
	b: 100℃を超えて使用する 場合は、95℃で30分 (ただし、ホルムアルデヒド系樹脂 は、100℃を超えて使用する場 合であっても60℃30分)														
	c: 100℃を超えて使用する 場合は、30ppm														
	器具	プラスチックの種類によらず、原則として一般規格試験項目のみでよい。													

表-6 米国FDAによる食品用プラスチック添加物申請のガイドライン

記述項目	記載事項
化学的情報	<p>[添加物の名称] ケミカル・アブストラクト（米国化学会編）の命名法による名称，他通常の命名法の名称，通称，商品名。</p> <p>[化学式] 実験式，構造式，分子量，添加物が新包装材料のような他成分組成であれば，基材ポリマーや添加物および不純物などについて定量的なデータが要求される。当局は，製造についての不足な情報を要求する権利を常にもっている（成形法，製造条件，製造管理上必要事項）。</p> <p>[化学・物理的性質] 同定方法および化学的安定性。最近は，紫外線UVまたは赤外線IR吸収スペクトルのデータ。</p>
移行性	<p>[使用目的と例] 代表的配合処方，包装食品のタイプ，貯蔵あるいは保持の温度と時間の条件，コーティング重量，フィルムの特性あるいは容器の特性（容積または質量に対する表面積の割合など各種のデータ）。</p> <p>[食品類似溶液による溶出データ] 最低限，水，3%酢酸，8%または50%エタノールおよびn-ヘプタンを用いて，少なくとも水溶液で3日，非水溶液で49℃，6時間での溶出データ（実際には，平衡あるいは最大抽出量）</p> <p>[溶出物の同定] 移行量によっては，その物質の同定を要求（FDA として検討中ではあるが目安として，通常食品中で0.01ppm以上含まれるとき）。</p>
毒性	<p>FDA は，毒性研究に関して詳細な全ての報告書の提出を要求する（毒性研究のための一連のガイドライン作りを検討中。現在 NAS/NRCの食品保全委員会およびWHOの専門委員会で食品添加物の安全性評価の支持を目標）。</p>

A. J. Rutkowski and R. A. Scala : Plasticizers-Food Additive Regulations covering vinyl plasticizers. SPI Technical Papers (1973)

管理の方法は食品衛生法が制定された1947年当時のままである²⁴⁾。

[片瀬隆雄]

文献

- 1) 片瀬隆雄：Doddsによる合成エストラス効果化合物の内分泌攪乱作用の定量化—化学構造との関連性の意義—，化学工業，46, 913 (1998)
- 2) 化学大辞典，各化合物の項目（共立出版，1963-1964)
- 3) E. Witschi : Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., 39,215 (1950)
- 4) T. Yamamoto : Fish Physiology (ed. R. Werber) p.11.7 (Academic Press, 1969)
- 5) A. L. Herbst, H. Ulfelder and D. C. Poskanzer : Adenocarcinoma of the vagina, association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. New Engl. J. Med., 284, 878 (1971)
- 6) R. J. Stillman : In utero exposure to diethylstilbestrol ; adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female

- offspring. Am. J. Obstet. Gynecol. 142,905 (1982)
- 7) J. A. McLachlan and R. R. Newbold : Reproductive tract lesions in male mice exposed prenatally to diethylstilbestrol. Science 190, 991 (1975)
- 8) E. Caelsen, A. Giwercman, N. Keiding and N. E. Skakkebaek : Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. Brit. Med. J. ,305, 609 (1992)
- 9) R. M. Sharpe and N. E. Skakkebaek : A coestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 341,1392 (1993)
- 10) A. V. Krishnan, P. Staathis, S. F. Permuth, L. Tokens and D. Feldman : Bisphenol-A ; An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinol., 132,2279 (1993)
- 11) A. M. Soto, H. Justicia, J. W. W ray and C. Sonnenschein ; p-Nonylphenol ; An estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. Environ. Health Perspec., 92, 167 (1991)
- 12) 河村葉子他：食品衛生学雑誌（投稿中）(1998)
- 13) J. Viley & Sons : Encyclopedia of Chemical

Technology (1983)

- 14) 片瀬隆雄：プラスチック食器は安全ですか？ 食べ物文化, No.135, 20 (1989)
- 15) 片瀬隆雄：プラスチック食器・哺乳瓶・おもちゃ等と“環境ホルモン”, No.252, 46 (1998)
- 16) F. フォンサール：低用量の内分秘攪乱化学物質の作用, 内分秘攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム要旨集, p.60 (1998)
- 17) J. アシュビー：内分秘攪乱に関するデータの再現性, 内分秘攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム要旨集, p.66 (1998)
- 18) J. アシュビー：原因と結果の評価, 内分秘攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム要旨集, p.36 (1998)
- 19) D. シーハン：内分秘攪乱化学物質の無閾値モデル, 内分秘攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム要旨集, p.82 (1998)
- 20) 片瀬隆雄, 金倫碩：分析化学会第47年会講演要旨, p.164 (1998)
- 21) 日本内分秘攪乱化学物質学会第一回研究発表会要旨集, p.45 (1998)
- 22) 片瀬隆雄：食品用プラスチックの安全管理とは (I) 非意図的食品添加物と指定制度, 葉のひろば, No.95,14, (1988) . (II) 現行法による改善とその限界, 同, No96, 70, (1998) , (III) 溶出化合物の把握, 同, No.98, 19, (1989)
- 23) 厚生省食品化学課監修：総説食品プラスチック (日本食品衛生協会), p.297 (1988)
- 24) 片瀬隆雄：プラスチック文明再考, 政治の責任として管理, 読売新聞文化欄, 12月2日夕刊 (1975)