IPCS
UNEP//ILO//WHO
国際化学物質簡潔評価文書
Concise International Chemical Assessment Document

No.14 Tributyltin Oxide (TBTO) (1999)
トリブチルスズオキシド

世界保健機関 国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部
2005

目 次

序 言

1. 要 約	4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	5
3. 分析方法	6
4. ヒトおよび環境の暴露源	6
5. 環境中の移動・分布・変換	6
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	8
6.1 環境中の濃度	8
6.2 ヒトの暴露量	9
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	10
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	10
8.1 単回暴露	10
8.2 刺激と感作	12
8.3 短期暴露	12
8.4 長期暴露	13
8.4.1 準長期暴露	13
8.4.2 長期暴露と発がん性	13
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント	16
8.6 生殖・発生毒性	17
8.7 免疫系および神経系への影響	17
8.7.1 免疫毒性	17
8.7.2 神経毒性	20
9. ヒトへの影響	21
10. 実験室および自然界の生物への影響	21
10.1 水生環境	22
10.2 陸生環境	26
11. 影響評価	26
11.1 健康への影響評価	26
11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価	27
11.1.2 指針値の設定基準	27
11.1.3 リスクの総合判定例	28
11.2 環境への影響評価	28
12. 国際機関によるこれまでの評価	29
13. ヒトの健康保護と緊急措置	30

13.1	健康への危険有害性	29
13.2	医師への助言	30
13.3	健康監視に関する助言	30
13.2	漏洩	30
14.	現行の規制・ガイドライン・基準値	30
	参考文献	31
	添付資料 1 原資料	38
	添付資料 2 CICAD ピアレビュー	39
	添付資料 3 CICAD 最終検討委員会	40
	国際化学物質安全性カード トリブチルスズオキシド(ICSC1282)	44

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.14 トリブチルスズオキシド(Tributyltin Oxide)

序 言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照

1. 要 約

トリブチルスズオキシド(tributyltin oxide)に関する本 CICAD は、トリブチルスズ化合物に関する International Programme of Chemical Safety Environmental Health Criteria の文書(IPCS, 1990)、および、米国環境保護庁(EPA)の Toxicological review on tributyltin oxide (US EPA, 1997) に基づいて EPA が作成した。これらのレビューでは、それぞれ、1989年および1996年のデータを取り上げている。また、本 CICAD には、追加情報として、1998年6月までのデータも取り入れている。レビュー作成過程および入手方法を添付資料1に示す。また、本 CICAD のピアレビューに関する情報を添付資料2に示す。この CICAD は1998年6月30日から7月2日、東京で開催された最終検討委員会(Final Review Board)で、国際的評価として、承認を得ている。最終検討委員会の出席者リストを添付資料3に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS, 1996)が作成したトリブチルスズオキシド(TBTO)に関する国際化学物質安全性カード(International Chemical Safety Card, ICSC 1282)も本 CICAD に転載されている。

本文書では、TBTO という名称をこの特定の化合物に限って用いている。しかしながら、環境中にはトリブチルスズ化合物として、おもにトリブチルスズヒドロキシド、トリフェニルスズクロリドおよびトリブチルスズカーボナートとして存在する可能性がある。このような場合、あるいは化合物を特定できない場合には、総称としてトリブチルスズ(TBT)を用いる。

TBTO は、木材、木綿織物、紙および住宅の塗装あるいは着色剤などの有効な殺生物性の保存剤の一つである。また、船舶用の塗料に、いろいろな形で、防汚剤として加えられている。トリブチルスズは、これらの多くの防汚製剤に有機金属共重合体として含まれている。重合体が海水で加水分解されるにつれ、TBT が塗装表面から徐々に放出され、4～5年間にわたって貝類などが船底に付着するのを防ぐ。

トリブチルスズは水溶性が低く、親油性であるため、容易に粒子に吸着される。水柱 (water column) における半減期は、数日から数週間である。底質中では、数年間にわたって残留する。生物体内での蓄積濃度は、肝臓や腎臓で最も高い。食物を介しての摂取が、水からの直接摂取より重要である。

ヒトが長期にわたって TBTO に暴露された場合の毒性に関する情報はない。TBTO は皮膚や呼吸器系にかなり強い刺激性を示すデータや症例報告が複数ある。しかしながら、そのデータでは、暴露反応関係が明確ではない。日本で、食品から暴露するトリブチルスズを定量した研究がある。

実験哺乳類の短期試験では、TBTO は中程度から高度の急性毒性を示している。多くの信頼すべき短期および長期研究では、TBTO の重要影響は免疫系に対するものである(胸腺依存性の免疫機能の低下)。ラットにおける長期暴露後の免疫抑制に関する無毒性量 (NOAEL) は、0.025mg/kg 体重/日である。ベンチマークドース(BMD)の分析によると、ラットにおける免疫グロブリン(Ig)E 価の 10%低下が生じる用量の信頼限界(95%)下限値に相当する暴露は、0.034mg/kg 体重/日である。ラットを用いる発がん性試験では、ある種の内分泌系組織に発生率が上昇した腫瘍がみられた。しかし、実験に使用したラットの系統では、このような腫瘍が自然発生する頻度にはばらつきがあるため、ヒトに対するリスク評価にとって意味のあるものかどうか不明である。TBTO はマウスに対する発がん性はない。多くの信頼できる証拠が、TBTO には、遺伝毒性がないことを示している。免疫抑制を示す NOAEL 以下の濃度では、生殖あるいは発生に対する影響はみられない。生殖毒性あるいは発生毒性の現れるのは、母体に毒性が現れる濃度範囲に限られている。TBTO は呼吸器および皮膚に対して強い刺激性を示すというデータがある。免疫毒性に対する NOAEL および不確実係数 100 に基づき、経口暴露に対する指針値は 0.0003mg/kg 体重/日となる。吸入暴露に関しては、適切なデータはなく、指針値は出せない。

TBTO はある種の水生生物にとってきわめて有害である。また、ある生物に対しては、内分泌かく乱物質の一種である。沿岸水域では、トリブチルスズの濃度が強い毒性を示す範囲を超えている場合がある。地域によっては、重大な有害作用のため、生殖障害あるいは個体群の減少などを引き起こしている。陸生環境に対しての全般的な有害性は低いと思われる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

トリブチルスズオキシド(tributyltin oxide, CAS No.56-35-9; $C_{24}H_{54}OSn_2$, TBTO)、別称ビス-(トリ-*n*-ブチルスズ)-オキシド、トリ-*n*-ブチルスズオキシド、ヘキサブチルジスタノ

キサンの構造式は、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{Sn}-\text{O}-\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ である。引火性を有するが、空気と混合しても爆発性は生じない。TBTO は弱い酸化剤である。酸素、光、あるいは熱の存在下で徐々に分解する。TBTO の水溶性は、温度および pH によって、1mg/L 以下～100mg/L 以上の変化をする。脂質に可溶で、有機溶媒(エタノール、エーテル、ハロゲン化炭化水素など)に易溶である。オクタノール/水分配係数(log K_{ow})は蒸留水で 3.19～3.84、海水では 3.54 である。さらなる物理的・化学的性質については、この文書に転載した国際化学物質安全性カード参照のこと。

3. 分析方法

水・底質・生物相中のトリブチルスズ(TBT)誘導体の測定にはいくつかの方法がある(IPCS, 1990)。原子吸光分析法はすべての媒体に使用できるもっとも一般的な方法である。フレイム原子吸光分析法の検出限界は水中で 0.1mg/L である。グラファイト電気炉中の原子化を用いるフレイムレス原子吸光分析法は、感度が高く検出限界は 0.1～1.0 $\mu\text{g/L}$ である。フレイム光度検出器を使用する最近改良されたガスクロマトグラフィーでは 1ng/L が検出限界である(Tolosa et al., 1996)。TBT は、キャピラリー超臨界流体クロマトグラフィーによって試料マトリックスから分離し、誘導結合プラズマ質量分析によって測定することができる。検出限界は 12.5pg である(Vela & Caruso, 1993)。底質や生物相から TBT を抽出し、揮発性の誘導体を生成するにはいくつかの異なる方法がある。検出限界は底質で 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、生物相で 5.0 $\mu\text{g/kg}$ である(Vela & Caruso, 1993)。

4. ヒトおよび環境の暴露源

トリブチルスズ化合物は、軟体動物(ナメクジ)駆除剤、ボート・船舶・埠頭・浮標・カニ捕獲用籠・魚網・魚籠などの防汚剤、木材用防腐剤、石造建造物用の殺かび剤、消毒剤、冷却装置・発電所の冷却塔・紙パルプ工場・醸造所・皮革加工・織物工場の殺生物剤などとして登録されている。TBT 含有の防汚塗料は、当初 TBT が制御されずに放出されるものが市場にでたが、最近では共重合体マトリックスに組み込まれて放出制御されている塗料が入手可能である。防汚塗料や軟体動物駆除剤の効果を長持ちさせるため長期間徐放および効果持続を可能にしたゴム質も開発されている。各国政府の規制によって、小型船舶用の防汚塗料への TBT 化合物の使用は世界的に減少している。

5. 環境中の移動・分布・変換

TBT は、水溶性が低く親油性であるため、粒子に容易に吸着する(IPCS, 1990)。水中では、TBTO の 10%~95%が粒子状物質に吸着する。吸着された TBTO の漸進的な消失は脱着ではなく分解によるものである。吸着の程度は、水の塩分濃度、懸濁液中の粒子の性質や大きさ、懸濁物質の量、温度、および溶存有機物の有無に左右される。

TBTO の分解には、炭素—スズ結合の開裂が関与する(IPCS, 1990)。これはさまざまな過程、すなわち物理化学的(加水分解や光分解)および生物学的(微生物による分解や高等生物による代謝)過程が同時に環境中で起きて生じる。有機スズ化合物の加水分解は、極端な pH 条件下で起きるが、通常的环境条件下ではほとんど生じない。実験室で溶液を紫外線 300nm に暴露すると光分解が生じ、350nm でもある程度生じる。自然条件下では、太陽光の波長範囲、および水中への紫外線侵入が限られているため、光分解には限界がある。光感受性物質の存在は光分解を促進させる。生分解は、温度、酸化作用、pH、無機成分量、共代謝にかかわる生分解しやすい有機物の存在、微生物相の性質および順化能などさまざまな環境条件に左右される。生分解は、さらに TBTO 濃度が、微生物の致死あるいは阻止限界値より低いか高いかにも左右される。非生物的分解と同様に、TBT の生物学的分解は、炭素—スズ結合の開裂に基づく連続的酸化的脱ブチル化である。TBT より容易に分解するジブチルスズ(dibutyltin)誘導体が生成される。モノブチルスズ(monobutyltin)はゆっくりと無機化される。嫌気性の分解が起こるが、その重要性については一致した見解がない。この嫌気性分解は遅いとの見方もあるし、好気性分解よりむしろ速いとの見方もある。細菌、藻類、木材分解真菌などは TBTO を分解することが確認されている。TBTO の環境中における半減期の予測値には、大幅な開きがある。水柱での半減期は、数日から数週間とされている。底質中では数年間存在し続けることができる。

生物濃縮係数(BCF)は、実験室の軟体動物および魚類では最高で 7000 という報告があり、野外研究ではさらに高い値が報告されている(IPCS, 1990)。代謝能が低い二枚貝での生体内蓄積はとくに高い。軟体動物では、水からの直接取込みより食餌からの摂取のほうが重要である。微生物類の高い BCF(100~30000)は、細胞内への取込みよりも吸着を反映していると考えられる(IPCS, 1990)。最近では、マガキ(*Crassostrea gigas*)を 2400~7800(Li et al., 1997)、海洋哺乳類で 0.6~6.0(Madhusree et al., 1997)という BCF が報告されている。

TBT は、その脂溶性のために生物内に蓄積すると示唆されていたが(IPCS, 1990)、最近の研究では、これは間違いであったと考えられている。TBT が海洋哺乳類の脂肪層に存在することが報告されている(Iwata et al., 1994, 1995, 1997)、その値は他の組織、とくに肝臓で高いことがわかった(Iwata et al., 1994, 1995, 1997; Kannan et al., 1996, 1997, 1998; Kim et al., 1996a,b; Madhusree et al., 1997; Tanabe, 1998; Tanabe et al., 1998)。

海洋哺乳類について、体内に残留する TBT と脂溶性の有機塩素のパターンを比較すると著しい相違があった。有機塩素とは異なり、TBT のパターンは雌雄でまったく同じで、動物が成熟しても変化がなかった。乳汁を介して出生仔に移行するという有機塩素の著しい傾向は TBT では認められない。クジラ目は、ひれ足動物より高い生物濃縮を示した(Kim et al., 1996c)。さらに海鳥の肝臓および腎臓への蓄積が報告されている(Guruge et al., 1997)。Stäb ら(1996)は、浅い淡水湖の食物網で、有機スズ化合物を測定した。食物網における鳥類の有機スズ化合物の最高濃度は、皮下脂肪中ではなく、やはり肝臓および腎臓でみられた。引用した多くの著者は、肝臓内の蛋白結合が生物濃縮の主要なメカニズムと考えている。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

TBT 化合物は、とくにマリーナ、係留所、乾ドックなどレジャー用小型船舶が出入りする近辺の水・底質・生物相中、防汚剤で処理した魚網・魚籠中、冷却装置などに近接した地域内などで見つかっている(IPCS, 1990)。TBT 濃度は、潮の干満による洗い流しや水の濁りの程度に影響される。IPCS(1990)が報告しているように、TBT 濃度は、海水中および河口では 1.58 $\mu\text{g/L}$ に達しており、淡水で 7.1 $\mu\text{g/L}$ 、沿岸底質で 26.3 mg/kg 、淡水底質で 3.7 mg/kg 、二枚貝 6.39 mg/kg 、腹足類 1.92 mg/kg 、魚類 11 mg/kg であった。しかし、TBT のこれらの最高濃度を代表的な値として捉えるべきではない。たとえば水や底質中の塗料粒子などは変則的にきわめて高い値を示すなど種々の要因があるからである。海水、淡水とも微表層(surface microlayer)では、そのすぐ下で測定した TBT 濃度を 2 桁も上回る値が出るのがわかっている。しかしながら、微表層で記録される TBT 濃度は試料の採取方法によって大きく影響を受けることに注目すべきである。

1990 年代半ばあたりまでに集められた最近のデータは、船舶への防汚剤使用が規制されたためか環境中の TBT 濃度が低下していることを明らかにしている(CEFIC, 1994; Ruiz et al., 1996; Stronkhorst, 1996; Tolosa et al., 1996; NIVA, 1997; dela Cruz & Molander, 1998)。最近のデータでは、さらに淡水マリーナ周辺の TBT 濃度の季節的変動を報告している。濃度は晩春に高く、冬に向かって徐々に低下する(Fent & Hunn, 1991)。同研究によれば、底質中の TBT 濃度は深度が深くなるにつれ低下する。水中および堆積物中の TBT 濃度を定点観測した区域では、水中 TBT 濃度が底質中濃度より速く低下した(Stronkhorst, 1996)。沿岸水域および河口での濃度の範囲は 1~10 ng/L 、マリーナや主要港の水中では 20~460 ng/L と報告されている。堆積物試料の TBT 含有量の分析では、1000 $\mu\text{g/kg}$ を超

えた試料も若干あったが、多くは 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満であった。スウェーデンのある港で採取した堆積物試料の最高値は 10940 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と報告されている。生物相での濃度範囲は 0.01～3 mg/kg と報告されている(dela Cruz & Molander, 1998)。

海洋微生物中の TBT については種々報告がある。総ブチルスズ(検出されたトリブチルスズ、ジブチルスズ、モノブチルスズの総計)の濃度は、魚類の筋肉中が 5～230 ng/g (Kannan et al., 1995, 1996, 1997)、海鳥の肝臓および腎臓が 300 ng/g (Guruge et al., 1997)、海洋哺乳類の筋肉が 13～395 ng/g (Iwata et al., 1994, 1995, 1997; Kannan et al., 1997)と報告されている。海洋哺乳類では、さらに高濃度の総ブチルスズが、脂肪層(48～744 ng/g)、腎臓(25～3210 ng/g)、肝臓(40～11340 ng/g)で報告されている(Iwata et al., 1994, 1995, 1997; Kannan et al., 1996, 1997, 1998; Kim et al., 1996a,b,c; Madhusree et al., 1997; Tanabe, 1998; Tanabe et al., 1998)。地理的条件で比較すると、沿岸に近い領域が外洋より高く、先進国近海が開発途上国より高い TBT 蓄積を示している。

6.2 ヒトの暴露量

ヒトのトリブチルスズへの暴露量を推定する際に、関係してくる種々の媒体中濃度についての情報はきわめて少なく、日本のデータだけしかない¹。この情報が他の地域におけるデータの代表値となりうるか否かについては、追加情報が待たれるところである。

Tsuda ら(1995)は、滋賀県において食事からの TBT 化合物の摂取量を調査した。陰膳法(duplicate-portion method)で測定した TBTO の摂取量は、1991 年(n=39)には 4.7 $\pm$ 7.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1992 年(n=40)には 2.2 $\pm$ 2.2 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。マーケットバスケット方式で測定した摂取量は、1991 年が 6～9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1992 年が 6～7 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。TBTO はおもに海産物に含まれていた。

日本の異なる地域 10 ヶ所で行われたマーケットバスケット方式の調査によると、TBT の全国平均 1 日摂取量は、1990 年、1991 年、1992 年、1993 年、1994 年、1995 年、1996 年、1997 年が、それぞれ 3.7、9.9、5.4、3.6、2.9、1.6、1.5、2.3 μg (トリブチルスズクロリドとして)であった¹。調査における地域差は、食物の摂取パターンの相違のほか、地域の漁場の TBT 濃度の相違を反映していた。

最近の予備データ(Takahashi et al., 1998)は、食物以外の暴露源として、たとえばゴム

¹ Dr J. Sekizawa's (National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan) review of unpublished data.

手袋やオープン用ベーキングシートなどといった消費者製品を示唆している。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

TBTO の薬物動態についての確実な情報はほとんどない(IPCS, 1990 およびその参考資料参照のこと)。TBTO は消化管から吸収され(担体にもよるが 20~50%)、哺乳類では皮膚(約 10%)からも吸収される。経皮吸収は 1~5%の範囲とするデータもある²。TBTO は血液脳関門の通過が可能であり、胎盤から胎仔へも移行する。14 日間の経口投与後、組織濃度は 3~4 週間で定常状態に達する。吸収された TBTO は主として肝臓と腎臓の組織内に急速かつ広範囲に分布される。哺乳類における代謝は速い。TBTO 投与後 3 時間以内に代謝産物が血中に検出できる。おもな代謝物はヒドロキシブチル化合物と考えられるが、これは安定性がなく、急速にジブチル誘導体とブタノールに分解する。*in vitro* 試験では、TBTO は混合機能オキシダーゼの基質であることが示されたが、TBTO 濃度がきわめて高い場合は、これらの酵素活性は阻害される。TBTO 消失速度は組織によって異なる。TBTO およびその代謝物はおもに胆汁を介して排出される。マウスにおける TBTO の消失半減期は 29 日と算出されている(Brown et al., 1977)。

TBT 代謝は下等生物でも起きるが、とくに軟体動物では哺乳類に比べて緩慢である。このため、生体内蓄積は哺乳類より下等生物のほうがはるかに大きい。

ヒト肝臓内の総ブチルスズについて最近の予備データがある(Takahashi et al., 1998)。4 試料の平均濃度は 84ng/g 湿重量(59~96ng/g の範囲)である。TBT 濃度は検出限界(2ng/g)未満であった。ジブチルスズの濃度は全体の 79%を占めていた。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

TBTO の毒性に関しては大量のデータが存在する。TBTO の評価にかかわる重要な研究について詳細に後述する。そのほかの研究については、米国の EPA(1997)あるいは IPCS(1990)の文書を参照されたい。これらの研究全体から、TBTO の重要な影響は免疫毒性であることが明確になった。これらの影響について詳細な評価を § 8.7 に示す。反復経口暴露試験は表 1 に列挙した。

8.1 単回暴露

² Letter and attachments from J. A. Jonker, Elf Atochem, to D. J. Stenhouse, Health and Safety Executive, United Kingdom, dated 3 February 1997.

表1 TBTO経口毒性試験

毒性/種	試験期間	評価項目	LOAEL (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	参考文献
一般毒性					
サル	22週	白血球数の減少	0.14	-	Karrer et al, 1992
ラット	24月	生存率の低下 腎臓変性、臓器重量の変化 血清IgA、IgMの上昇	2.1	0.19	Wester et al, 1987, 88, 90
マウス	18月	生存率の低下	0.7(明らかな作用)	-	Daly, 1992
生殖毒性					
ラット	2世代	生殖	-	4.42	Schroeder, 1990
		新生の体重の減少	3.43	0.34	
発生毒性					
ラット	妊娠6-19日	母体体重の減少 骨化変異の増加	9 5	5 -	Schroeder, 1981
ラット	妊娠6-20日	母体体重の減少 新生仔体重の減少、生存率の低下	10 10	5 5	Crofton et al., 1989
マウス	妊娠6-15日	母体体重の減少 胚仔重量の減少、骨化変異の増加	11.7 23.4	5.8 11.7	Davis et al., 1987
マウス	妊娠6-15日	母体体重の減少 再吸収の増加 胚仔重量の減少	40 40	20 20	Baroncelli et al., 1990
マウス	妊娠6-15日	血液所見	-	20	Karrer et al., 1995
免疫毒性					
ラット	28日	胸腺依存性免疫	5	0.5	Verdier et al., 1991
ラット	4週	リンパ節出血	0.5	-	Krajnc et al., 1984 Vos et al., 1984
ラット	1, 4週	リンパ節出血	0.4	-	Bressa et al., 1991
ラット	6週	ウイルスカ価	2	-	Garssen et al., 1995
ラット	6週	胸腺重量の減少	8	2	Van Loveren et al., 1990
ラット	6週	胸腺依存性免疫および 非特異的抵抗の低下	2	-	Voss et al., 1984
ラット	6週	IL+2R α mRNAの減少および CD25発現の抑制	0.5	-	Vandebriel et al., 1998
ラット	13-26週	胸腺重量の減少	3	-	Funahashi et al., 1980
ラット	18週	胸腺重量の減少	16	-	Carthew et al., 1992
ラット、高齢	5月	胸腺依存性免疫	2.5	0.25	Vos et al., 1990
ラット、離乳	4.5または18月	胸腺依存性免疫	0.25	0.025	Vos et al., 1990
マウス	妊娠4-17日 または11-17日	液性および細胞性免疫	0.1	-	Backiova et al., 1992
ラット、離乳前	10回	マイトゲン反応の低下	5	2.5	Smialowicz et al., 1989

TBTO は、実験哺乳類に対して中等度から高度の急性毒性を示す。急性経口 50%致死量 (LD₅₀)は、ラットで 127~234mg/kg 体重、マウスで平均 85mg/kg 体重である (IPCS, 1990)。

TBTO は非経口投与の場合、経口投与より高い致死性(ラット 20mg/kg 体重、マウス 16mg/kg 体重)を示すが、経口では一部しか腸管で吸収されないためと思われる。TBTO 100mg/kg 体重を単回強制経口投与した試験では、投与後すぐに一過性の副腎重量の増加 (2 日以内に正常に回復)、および一過性の甲状腺濾胞への影響(扁平上皮細胞をともなう拡張)が観察された(Funahashi et al., 1980)。さらに、下垂体、副腎皮質刺激ホルモン・甲状腺

腺刺激ホルモン・チロキシン・血清コルチゾールの数値に可逆性の影響があった。ウサギの急性経皮 LD₅₀ は約 9000mg/kg 体重である。

Truhaut ら(1979)は、TBTO を混ぜたオリーブ油のエーロゾル 50~400mg/m³ を、マウスに 1 時間単回暴露、あるいは 1 回 1 時間で連続 7 日間暴露した。単回暴露終了から 2 時間後、あるいは 7 回暴露終了から 24 時間後、探索行動を 5 分間記録した。低用量の 2 群では探索行動が有意に増加した(42mg/kg 体重群 +17%、84mg/kg 体重群 +5%)。一方高用量群では探索行動が減少した(170mg/kg 体重群 -18%、340mg/kg 体重群 -38%)。

Schweinfurth と Gunzel(1987)は、実験動物によるいくつかの吸入試験をまとめた。ラットを TBTO のエーロゾルに 4 時間単回暴露したところ、刺激(鼻汁分泌、肺水腫、肺循環のうっ血)や腸炎の徴候がみられた。LC₅₀ は 77mg/m³(総粒子)、あるいは 65mg/m³(粒子径 10μm 未満の粒子)であった。オリーブ油に混ぜた TBTO エーロゾルをモルモットに投与したところ、200mg/m³ 以上で暴露 1 時間以内に死に至った。雌雄 10 匹ずつのラットをほとんど飽和状態の TBTO 蒸気(濃度不明)に暴露したが、7 時間の暴露中、あるいはそれに続く 14 日間の観察期間中に死亡ラットはみられなかった。軽度の臨床徴候(暴露直後のわずかな鼻汁)のみがみられた。この実験では、著者らは粒子の大きさや評価項目について情報を提供していない。

8.2 刺激と感作

TBTO は強力な皮膚刺激物質であり、眼に対する極度の刺激物質である(IPCS, 1990)。皮膚感作物質ではない(IPCS, 1990)。Poitou ら(1978)は、モルモットを使った TBTO の皮膚感作性実験を、Magnussen-Kligman 法によって行った。感作性試験に用いた濃度は、1%(皮膚内)および 5%(局所)である。惹起濃度は 0.25%および 0.1%を用いたが、モルモット 20 匹に感作作用は現れなかった。この惹起濃度が最高非刺激濃度であったか否か、試験の感度を証明する陽性コントロールに用いた物質が何であったかについて IPCS(1990)の報告では明らかでない。最近の試験はマウスの接触過敏症を明らかにしている(Stringer et al., 1991)。

8.3 短期暴露

経口暴露後の免疫系への影響に注目した短期試験を表 1 に示す。

反復吸入暴露が気道に影響を与えたという報告がある唯一の試験では、1 群あたり雌雄 10 匹ずつのラットに、TBTO を 0、0.03(蒸気)、0.16(蒸気)、2.8mg/m³(エーロゾル)の用量

で1日4時間、週5日、21~24回、「鼻部」チャンバで暴露させた(Schweinfurth & Gunzel, 1987)。最高用量では重大な毒性が生じ、死亡率は雄が5/10、雌が6/10であった。さらに気道の炎症性反応(詳細は不明)や、リンパ系に組織学的変化(詳細は不明)が観察された。低用量では、局所的あるいは全身的な変化はみられなかった。しかし、著者らは試験で何を評価項目にしたかについて報告していない。

8.4 長期暴露

8.4.1 準長期暴露

免疫系への毒性に的をしぼった、よく管理された多くの準長期暴露試験がラットで行われている。これらの試験とその無毒性量(NOEL)および最小毒性量(LOEL)は一覧表にして表1に示し、§8.7でまとめた。

TBTO(純度96%)が血液学および血液生化学検査に及ぼす影響を調べるため、カニクイザルの成塾雄3~4匹からなる群を作り、0、あるいは0.160mg/kg体重/日、週6日、22週間摂取させた(実際の摂取量は、0あるいは0.14mg/kg体重/日)(Karrer et al., 1992)。TBTOは植物油に溶かし、Tween 80を添加した梨の果汁に加えてサルに飲ませた。試験の評価項目は、臨床観察、体重、血清免疫グロブリン値(IgMおよびIgG)を含む標準的な血液および血液生化学の指標である。暴露開始後10週間で総白血球数が徐々に減少した(8および10週目では、コントロールより有意[$P<0.05$]に低く、10週目ではコントロールの数値の67%であった)。白血球は、その後増加し、10~16週ではコントロールと同値であったが、16~20週ではまた減少した(20週目ではコントロールの61.5%; $P<0.05$)。白血球数、血清免疫グロブリン、あるいはその他の試験パラメータの変化は観察できなかった。総白血球数の減少に基づいたサルのLOELは、試験された唯一の用量の0.14mg/kg体重/日である。

8.4.2 長期暴露と発がん性

よく管理された試験がラットとマウスで行われている。イヌの試験(Schuh, 1992)は致命的な欠陥があり報告されていない。免疫系への影響を評価した長期試験については§8.7で取り上げ、一覧表にして表1に示す。

慢性毒性/発がん性試験で、Wistar ラットの雌雄各60匹にTBTO(0.5、5、50mg/kg)を2年間混餌投与した(Wester et al., 1987, 1988, 1990)。報告されているデータから推定される平均体重および摂餌量に基づき、およそのTBTO摂取量は、雄が0.019、0.19、

2.1mg/kg 体重/日、雌が 0.025、0.25、2.5mg/kg 体重/日とみなされた。評価項目は、異常所見、生死、体重、摂餌・摂水量、腫瘍性病変である。血液、尿分析、臨床化学(免疫グロブリン IgG、IgM、IgA を含む)、内分泌(総チロキシン、遊離チロキシン、甲状腺刺激ホルモン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、インスリン)について、各用量群の雌雄各 10 匹をほぼ 3 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月時点で評価した(3 ヶ月時には内分泌は評価せず)。臓器重量および組織検査は各群雌雄各 10 匹で 12 ヶ月および 24 ヶ月時点で行い、瀕死状態のすべてのラットおよび 24 ヶ月後に生存していたラットでも組織検査を行った。

最低用量群では、雌雄とも暴露に起因する有害事象はみられなかった。血清免疫グロブリン値は高用量群で有意に上昇していた($P<0.05$, Student の t 検定)。IgA は、12 および 24 ヶ月時点で雌雄とも上昇していた。24 ヶ月時点で、雄の IgA はコントロールの 508% ($P<0.001$)、雌では 294% ($P<0.01$)であった。IgG は、雌で有意に低下($P<0.01$)し、3 ヶ月後には標準血清値の 42%、コントロールおよび他群では 69~71%、12 ヶ月後には標準値の 80%、コントロールおよび他群では 124~127%であったが、24 ヶ月以後あるいは雄では低下はみられなかった。IgM は雌雄とも、3、12、24 ヶ月後に上昇していた。24 ヶ月時点では、雄は標準血清 IgM 値の 258% ($P<0.01$)、雌は 240% ($P<0.01$)であった。

生存率の低下、体重の減少、臓器重量の変化といった影響は、おもに高用量群で生じた。試験終了時、高用量群の生存率は、雌ではコントロールの 74%に対して 54%、雄では 60%に対して 40%であった。終了時の高用量群の体重は、コントロールと比べて雄が 13%、雌が 9%少なかった。試験終了時に高用量群では、雌雄の肝臓・腎臓、雄の副腎・心臓の絶対重量が増加、雌の甲状腺絶対重量が減少していた。臓器の相対重量は報告されていない。肝臓重量は、雄で 36%、雌で 29%増加した。腎臓は、雄で 29%、雌で 33%、副腎は、雄で 630%、雌で 44%の増量、雄の心臓は 13%の増量、雌の甲状腺重量は 26%の減少であった。

暴露に起因する非腫瘍性の組織学的変性は、高用量群の雌雄の肝臓、脾臓、甲状腺に生じた。12 ヶ月後の組織学的影響は、軽度の胆管変性(過形成、細胞肥大、軽度の単核細胞浸潤、胆管線維化など)、脾臓ヘモジデリンの減少(定性分析のみ)、甲状腺濾胞上皮細胞高の低下である。24 ヶ月後の検査では、甲状腺の組織学的変性のみが持続していた。血清甲状腺ホルモン濃度に有意な付随的变化は認められなかった。腎臓の年齢依存的変性(ネフローゼ、鉄やリポスチンを示唆する近位尿細管上皮の空胞化や変色)の発生率および重症度は高用量群の雌雄で 24 ヶ月後に上昇した。

コントロールおよび高用量群の腫瘍性病変を検査し、相違が観察された場合、中用量群についてもその腫瘍型の検査を行なった。良性の下垂体腫瘍、副腎髄質の褐色細胞腫、副

表2 ラットの腫瘍性病変^a

TBTO濃度 (mg/kg食餌)	下垂体腫瘍発生率 ^b		副腎褐色細胞腫発生率 ^b		上皮小体腺腫発生率	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄
0	22/50	34/50	3/50	16/50	0/64	0/39
0.5	32/50*	39/50*	3/50	13/50	0/4	42/50
5	22/50	29/50	3/50	14/50	1/40	1/51
50	35/50**	43/50***	34/50***	33/50***	1/44	6/43 ^c

^a Wester et al.(1990)

^b 統計分析(片側検定)はPeto et al.(1980)による

印は対照群と有意に異なる(p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001)

^c カイ二乗検定の値が対照群と有意に異なる(p<0.01)

甲状腺腺腫の発生率の上昇がみられた。これらのデータは表 2 に示した。

高用量群では、内分泌系組織で良性の自然発生腫瘍の発生率が上昇した。著者らによると、これらの腫瘍はこの系のラットに、無処理でも高率にかつさまざまな発生率で通常発生する(Kroes et al., 1981; Wester et al., 1985)。Wester ら(1990)によって用いられた Wistar ラットのこれらの腫瘍型についての 2 組のデータでは、バックグラウンド発生率は、下垂体腫瘍(腺腫およびがん)が、雌で 52%と 55%、雄で 34%と 87%、褐色細胞腫(良性および悪性)が、雌で 8%と 16%、雄で 22%と 58%と報告されている。著者らは副甲状腺については、バックグラウンド発生率のデータを報告していない。

本試験では、内分泌系の有意な平衡異常は認められていない。甲状腺刺激ホルモン、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、インスリン、総チロキシン、遊離チロキシンなどの血清中濃度に有意な変化は観察されていない。しかし、遊離チロキシン対総チロキシン比は雌雄ともに、高用量群では 12 および 24 ヶ月、中用量群では 12 ヶ月時点で低下していた。下垂体腫瘍はプロラクチンの存在で染色されたが、血清プロラクチン値、あるいは過形成性・腫瘍性乳腺の発生と下垂体腫瘍の存在との間に相関関係はなかった。

高用量群で観察された種々の変化(死亡率の上昇、血清免疫グロブリン値の上昇、臓器重量の変化、組織病理学的変化)に基づいた LOAEL は 2.1mg/kg 体重/日、NOAEL は 0.19mg/kg 体重/日である(Wester et al., 1987, 1988, 1990)。

発がん性の評価を主目的とした試験で、TBTO(純度 97.1%)を 1 群雌雄各 50 匹の CD-1 マウスに、0、5、25、50mg/kg を 18 ヶ月間混餌投与した(Daly, 1992)。摂餌量と体重データに基づいた平均 TBTO 取込み量は、雄が 0、0.7、3.7、7.7mg/kg 体重/日、雌が 0、0.9、4.8、9.2mg/kg 体重/日と報告されている。

雌雄の投与マウスで統計的に有意な生存率の低下がみられた。18 ヶ月後の雄の生存率は、コントロール、低用量群、中用量群、高用量群雄で、それぞれ 67、52、42、42%(全用量群で $P<0.05$)であった。雌では、それぞれ 59、48、40、27%(低用量群を除いて $P<0.05$)であった。死亡原因についての情報は無い。そのほかの投与に起因した影響は、高用量群雌での摂食量の有意な減少と、絶対および相対肝重量の増加である。肝臓の肉眼的な腫大および変色が全用量群の雌雄でわずかに増加していた。肝臓変性は、肉眼的変化が軽度で組織病理学的変化もみられなかったことから、生物学的に重大ではないと考えられた。よくみられる自然発生的な非腫瘍性の病変、とくに腎臓では糸球体/間質アミロイド症の発生率上昇が認められた。腎アミロイド症は全用量群の雌で増加した(コントロールの 34.8%に対して、それぞれ 50、67.7、78.4%)が、雄では増加がみられなかった。この病変の進行は、雌雄とも 2 高用量群で急速であり、TBTO 暴露との関連性を示している。なんらかの腫瘍あるいは腫瘍群の発生率に、雌雄とも統計的に有意な上昇はなく、本マウス試験において TBTO に発がん性は認められなかった。本試験では死亡の作用量は 0.7mg/kg 体重/日(最低試験用量)と確認される(Daly, 1992)。

8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

TBTO の遺伝への影響が、多くの *in vivo* および *in vitro* 短期試験で評価された(Davis et al., 1987)。TBTO は、枯草菌(*Bacillus subtilis*)のレック・アッセイで変異原性がなく、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)で復帰突然変異性がなく、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)株 TA1530、TA1535、TA1538、TA97、TA98、TA100 でラット肝活性化系の有無にかかわらず点突然変異を起こさなかった(Davis et al., 1987)。TBTO はネズミチフス菌株 TA100 の彷徨試験で変異原性を示したが、それはラット肝 S9 存在下(アロクロール誘発)のみであり、かつ細胞毒性作用を有する濃度のみであった。TBTO は、ラットあるいはマウスの肝 S9 の有無にかかわらず、分裂酵母シゾサッカロミセス・ポンベ(*Schizosaccharomyces pombe*)では遺伝子突然変異を、出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)では遺伝子変換(mitotic gene conversion)を、チャイニーズ・ハムスター卵巣(CHO)細胞では姉妹染色分体交換を、それぞれ誘発しなかった。CHO 細胞では、染色体の構造異常、および倍数性細胞(核内倍加や倍数体)が観察された。構造異常は、暴露後 8 時間で(15 時間、24 時間ではなく)、かつ S9 を用いた最高試験濃度でのみ観察された。最高濃度では、細胞毒性も観察された。TBTO は、チャイニーズ・ハムスター V79 細胞あるいはマウスリンパ腫細胞に遺伝子突然変異を誘発しなかった。TBTO は成熟雄キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)に混餌投与や注射によっても劣性致死突然変異を誘発しなかった。0.37 あるいは 0.74mmol/L の用量でも X 連鎖劣性突然変異数は増加しなかった。雄の BALB/c マウスに TBTO を単回経口投与(30、あるいは 60mg/kg 体重)し

た。高用量群では 48 時間後に多染性赤血球の小核数の増加が観察された。しかし、スライドの再分析では、小核数の増加を確認できなかった(IPCS, 1990)。低用量群ではなんらの影響も受けなかった。両用量群とも暴露後 30 時間では小核誘発はみられなかった。

TBTO およびトリフェニルスズクロリドは、全哺乳類系で、染色体異常共誘発物質(co-clastogen)であることを示した報告がある(Yamada & Sasaki, 1993)。マウスに、TBTO を 50mg/kg 体重、およびトリフェニルスズクロリドを 100mg/kg 体重で経口投与すると、末梢網状赤血球中のマイトマイシン C による小核誘発の頻度はほぼ 50%上昇した。この二つの化合物を別々に投与してもなんら影響は観察されなかった。

概して、細胞毒性を発現する濃度での限られた陽性所見は存在するが、信頼がおける証拠によって TBTO に遺伝毒性がないことが示されている。この結論は IPCS による以前の評価(1990)と矛盾するものではない。

8.6 生殖・発生毒性

TBTO がラットおよびマウスの生殖系および胎仔発育に及ぼす影響について調査した数件の優れた研究がある。これらの研究結果を表 1 に挙げたが、TBTO がげっ歯類に著しい生殖・発生毒性を発現する証拠を見出していない。試験で認められた種々の発生毒性は、母体毒性(体重低下や妊娠中の体重増抑制)を生じる、あるいはそれに近い暴露量によって生じている。ラットおよびマウスの母体毒性に対する LOAEL は約 10mg/kg 体重/日、NOAEL は約 5mg/kg 体重/日である。

8.7 免疫系および神経系への影響

8.7.1 免疫毒性

TBTO は胸腺依存性の免疫機能を低下させることを、多くのよく管理された試験が示している。短期試験の結果を表 1 に挙げてある。亜慢性試験および慢性試験(Vos et al., 1990)については詳細を後述し、表 1 に列挙した。Vos ら(1990)が行った長期試験は、これまでなんらかの毒性が認められた濃度以下で胸腺依存免疫系に影響を及ぼすことを示した。Vos ら(1990)は、離乳期の動物は、成獣より TBTO の影響に敏感であることも立証した。たとえば、準長期暴露による LOAEL は、離乳期ラットが 0.25mg/kg 体重/日であるのに対して、高齢ラットでは 2.5mg/kg 体重/日であった。NOAEL は、それぞれ 0.025mg/kg 体重/日、0.25mg/kg 体重/日である。Buckiova ら(1992)および Smialowicz ら(1989)のデータによると、マウスの子宮内暴露および出生仔ラットの離乳前暴露による影響は、成長

した動物に同じ影響を与えるために必要な暴露量より低い量で生じる。

亜慢性免疫毒性試験(Vos et al., 1990; 後述の慢性毒性試験に随伴する副試験)で、1歳齢の雄 Wistar ラットを主試験と同じ飼料に5ヵ月間暴露した。慢性毒性試験についての著者らの報告に基づく、推定 TBTO 取込み量は0、0.025、0.25、2.5mg/kg 体重/日である。評価項目は、慢性毒性試験での評価項目の一部と同じである。

TBTO に起因する影響は高用量群のみで生じ、胸腺重量の有意な減少(コントロールの39%減、 $P<0.01$)、旋毛虫(*Trichinella spiralis*)への抵抗性の低下(impaired resistance)(小腸からの成虫回収数の増加[コントロールの780%増、 $P<0.01$]、および筋肉内の幼虫数の増加[80%増、 $P<0.001$]、およびリステリア菌(*Listeria monocytogenes*)への抵抗性の低下(脾臓内細菌数の増加[約300%増、 $P<0.05$])がみられた。

亜慢性および慢性免疫毒性試験で、SPF(特定病原体未感染)の離乳 Riv:TOX Wistar ラットの雄に TBTO(純度95.3%)を0、0.5、5、50mg/kg 体重混餌投与し、最高18ヵ月間の暴露後 TBTO の影響を評価した(Krajnc et al., 1987; Vos et al., 1990)。著者らは、5mg/kg の飼料中濃度は0.25mg/kg 体重/日に相当するため、推定試験用量は0.025、0.25、2.5mg/kg 体重/日であると報告している。体重、胸腺および脾臓の絶対重量を、1群それぞれ18、12、12匹のラットについて4.5ヵ月後に測定した。

免疫機能については、1群9~12匹のラットを4~6ヵ月間、あるいは15~17ヵ月間暴露して特異的および非特異的抵抗性を調べた。抗原特異的機能を、ヒツジ赤血球(16ヵ月目に接種)に対するIgMおよびIgG反応、オボアルブミン(卵アレルギー原因物質)に対するIgMおよびIgG反応、オボアルブミンおよび結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)(暴露6ヵ月あるいは15ヵ月目に接種)への遅延型(24、48、72時間)過敏性反応、および旋毛虫の幼虫への経口感染(暴露5.5ヵ月あるいは16.5ヵ月に感染)への抵抗性で検定した。

非特異的抵抗性は、静注リステリア菌(*L. monocytogenes*)(暴露5ヵ月あるいは17ヵ月目)の脾臓クリアランス、YACリンパ腫標的細胞を用いた4時間⁵¹Cr遊離検定で脾臓細胞(4.5ヵ月あるいは16ヵ月目)および腹膜細胞(4.5ヵ月目のみ)のナチュラル・キラー細胞媒介性細胞毒性を評価した。非特異的なエンドポイントは、胸腺および脾臓の有核細胞の生存数、胸腺および脾臓細胞のT細胞やB細胞マイトゲン(植物性血球凝集素、コンカナバリンA、ヨウシュヤマゴボウマイトゲン、大腸菌[*Escheria coli*]由来リポ多糖類)に対する反応(暴露4.5ヵ月目に胸腺および脾臓、16ヵ月目に脾臓のみ)、腸間膜リンパ節有核細胞の生存数と細胞表面マーカー分析(6ヵ月および18ヵ月後、低用量群は検査せず)などである。

ヒツジ赤血球、旋毛虫(*T. spiralis*)、オボアルブミンに対する IgM あるいは IgG の反応、あるいはオボアルブミンおよび結核菌(*M. tuberculosis*)に対する遅延型過敏反応に及ぼす(TBTO の)有意な影響は観察されなかった。

T 細胞マイトゲンに対する胸腺細胞の反応には変化がなかったが、高用量群の胸腺重量は有意に減少した(コントロールより 17%低、 $P<0.05$)。脾臓重量、T および B 細胞マイトゲンに対する脾臓細胞反応、および体重には、すべての用量群で有意な変化がなかった。腸間膜リンパ節 T リンパ球では高用量群(暴露 18 ヶ月でコントロールより 20%低)、B リンパ球では中用量群(18 ヶ月でコントロールより 60%高)および高用量群(18 ヶ月でコントロールより 48%高)の各割合に、統計的に有意な変化が認められた。しかし、T リンパ球および B リンパ球のリンパ節あたりの絶対数に有意な変化はなかった。低用量群ではこれらの検定が行われなかった。B 細胞の増加は、B 細胞の割合の上昇であるが、これらのデータには疑わしい点もある。なぜなら、ほかの影響、とくに IgE 抗体価の関連で考えると納得しがたいからである。

17 ヶ月間高用量に暴露したラットは、注射したリステリア菌の *in vivo* クリアランス機能が低下していた。脾臓の生菌数がほぼ 7 倍に増えていたことは、マクロファージの機能低下を示している。旋毛虫に感染させた中高用量群のラットで、血清 IgE 抗体価が有意に低下(16.5 ヶ月目でコントロールよりそれぞれ 50 および 47%低下)、筋肉中の幼虫数が感染後 42 日に増加(16.5 ヶ月目でコントロールよりそれぞれ 56 および 306%上昇)、および寄生させた筋肉組織中の嚢胞周囲の炎症反応が軽度に減退(定性的評価のみ)したことなどが示すように、旋毛虫による感染への抵抗性が阻害された。

離乳ラットおよび高齢(1 歳齢)ラットに TBTO を 4.5 ヶ月暴露した後、腹膜腔から単離したナチュラル・キラー細胞の活性には有意な低下はなかった。同じように、離乳ラットに TBTO を 4.5 ヶ月暴露した後、脾臓から単離したナチュラル・キラー細胞の活性にも有意な低下は見られなかった。一方、離乳ラットに 16 ヶ月暴露したところ、すべての用量群で脾臓から単離したナチュラル・キラー細胞の活性に抑制がみられた(エフェクター細胞と標的細胞の比が 100 : 1 の場合コントロールよりそれぞれ 31、25、36%減、比が 50 : 1 の場合 32、18、30%減)。これらのデータによると、影響は用量とともに有意に増大するわけではない。著者らがこの試験におけるこれらのデータをあいまいだとみていること、および投与に起因する明らかな影響がないことから、この試験におけるナチュラル・キラー細胞の活性抑制は生物学的に意味があるとは考えられていない。

離乳ラットを 4.5 あるいは 16.5 ヶ月暴露したところ、免疫機能について基本的に同一の

結果が観察された。IgE 価の低下および筋肉中の旋毛虫の幼虫数の増加に基づいた、免疫毒性の LOAEL は 0.25mg/kg 体重/日である。NOAEL は 0.025mg/kg 体重/日である (Krajnc et al., 1987; Vos et al., 1990)。

最近の研究では、免疫毒性作用のメカニズムは、胸腺内におけるアポトーシス(プログラムされた細胞死)の誘発と関係があることを示唆している。Raffray と Cohen(1991)は、細胞の生死に影響を与えない TBTO 濃度で、培養胸腺細胞がアポトーシスと思われる細胞変化を示すことを明らかにした。Raffray ら(1993)は、これらの作用はタンパク質合成の必要条件とは関係なく起き、全保存エネルギーを必要としない(すなわち、この作用は ATP 濃度がコントロールの 20%に低下しても起きる)ことを示した。Raffray と Cohen(1993)は、TBTO を単回経口投与された動物の胸腺重量の減少と胸腺の退縮期に単離した胸腺の細胞(おもに胸腺リンパ球)のアポトーシス(DNA 断片化の増大)との間に相関関係があることを立証した。著者らは、トリブチルスズの主要な代謝物であるジブチルスズは *in vitro* でアポトーシスを誘発する力が弱く、*in vivo* 毒性はトリブチルスズに直接起因することを示した。

免疫毒性がラットに及ぼす作用を離乳前と成長後に比較した研究では、TBTO に対する反応が、発達中の免疫系でより敏感であることを示している (Smialowicz et al., 1989)。成長(9週齢)した雄 Fischer ラットおよび離乳前(3~24 日齢)ラットに強制経口投与で週 3 回、計 10 回暴露した実験の用量は、成長ラットが 5、10、20mg/kg 体重/回、離乳前ラットが 2.5、5、10mg/kg 体重/回である。マイトゲン反応性の低下が成長ラットの 10 および 20mg/kg 体重で、離乳前で 5、および 10mg/kg 体重で観察された。混合リンパ球反応は、成長ラットが 20mg/kg 体重で、離乳前ラットが 10mg/kg 体重で抑制された。ナチュラルキラー細胞の活性は離乳前ラットの 10mg/kg 体重のみで抑制された。この試験での LOAEL は 5mg/kg 体重/日、NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日である。

妊娠 ICR マウスに、妊娠 4~17 日、あるいは 11~17 日、Tween 80 : エタノール : 生理食塩水(1 : 2 : 97)に TBTO を混ぜ、強制経口投与で 0.1mg/kg 体重/日暴露した (Buckiova et al., 1992)。出生仔の体液性および細胞媒介性免疫反応を生後 4 および 8 週間目に評価した。試験した唯一の用量、0.1mg/kg 体重/日が出生仔に及ぼした作用は、ヒツジ赤血球、オボアルブミン、リポ多糖類に対する一次抗体反応の抑制、および白血球数の増加などであった。ヒツジ赤血球に対する遅延型過敏反応の抑制、および胸腺・脾臓細胞のポリクローナル増殖反応の非特異的変化(unspecified alteration)も観察された。しかし、結果の詳細を記録した全資料が入手できないため、LOAEL(0.1mg/kg 体重/日)の有意性は明らかでない。

8.7.2 神経毒性

トリエチルスズおよびトリメチルスズ化合物は重大な神経毒性をもつことが立証されている(要約は Boyer[1989]参照)。トリエチルスズは、脊髄の白質や脳の各部位にわたって間質性水腫を起こし、より軽度ではあるが末梢神経系にも障害を起こす。トリメチルスズも、中枢神経系に重篤で永久的な損傷を引き起こすが、この場合は水腫ではなく神経細胞壊死である。一方、TBTO は、脳組織に重篤な神経学的徴候や形態学的あるいは組織病理学的変化を起こさない。TBTO を 320mg/kg (30mg/kg 体重/日に相当)で 4 週間混餌投与したラットは、下垂/眼球陥入および軽度の運動失調をきたした(Krajnc et al., 1984)。イヌの長期試験(Schuh, 1992)でも、神経毒性(失調性歩行および無気力)が若干疑われた。しかし、前述したが(§ 8.4.2)、この試験には重大な問題がある。

Crofton ら(1989)は発達試験で脳の重量と運動活性を測定した。10mg/kg 体重/日以上 of 暴露では、神経毒性の疑い(出生仔の脳重量の減少に基づく)がみられたが、5mg/kg 体重/日では報告された影響はなかった。

TBT を含めた有機スズ化合物は、不死化神経細胞系(Thompson et al., 1996)、および褐色細胞腫 PC12 細胞(Viviani et al., 1995)にアポトーシスを誘発することが最近確認された。TBTO は神経細胞に *in vitro* でアポトーシスを誘発するが、動物生体内では神経毒性を発現しない。

神経毒性に焦点を当てた試験で徹底的に調べられたわけではないが、神経毒性が重要影響、あるいは共起重要影響である可能性は示唆されていない。

9. ヒトへの影響

長期暴露後のヒトにおける TBTO 毒性についての情報は見当たらない。Boyer(1989)によってまとめられたヒトのデータによると、TBTO には非アレルギー性の強力な皮膚刺激性がある。急性の吸入暴露によって、ヒトが気道に刺激を受けた数例の症例報告がある(Anon., 1991; Hay & Singer, 1991; Shelton et al., 1992; Wax & Dockstader, 1995)。しかし、どの症例報告も症状の暴露反応関係を明らかにするための十分な情報に乏しい。

TBTO の疫学的研究の文献は見当たらない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

環境におけるトリブチルスズは、ほとんどの分類群にとっても非常に毒性が強い(IPCS, 1990 のデータ参照のこと)。二枚貝や腹足類(巻貝)はとくに敏感で、成長後より幼生期が損傷を受けやすい。報告された TBT の影響のもっとも低い濃度は、マガキに殻の変形を誘発し、ヨーロッパチヂミボラ(*Nucella lapillus*)にインポセックス³を引き起こす 2.4~4.8ng/L である。そのほかに低い濃度で毒性を及ぼすという報告の無影響濃度(NOEC)は、オオミジンコ(*Daphnia magna*)に対する 80ng/L、ムールガイ (*Mytilus edulis*)の幼生の生存率を低下させる 40ng/L、ホンビノスガイ (*Mercenaria mercenaria*)の成長を阻害し、海生カイアシ類アカルチアの一種、*Acartia tonsa* の産卵数を抑制する 10ng/L である。

自然界では、おもにカキおよび前鰓類への影響が研究された。インポセックスについての研究の多くは、前鰓類の一種のヨーロッパチヂミボラの集団を調査している。他の前鰓類はさらに敏感であるとされているため、他の種を指標種とするよう提言されている (Matthiessen & Gibbs, 1998)。

Mattiessen と Gibbs(1998)は、TBTO に誘発される軟体動物のインポセックスや間性(intersex)は内分泌かく乱によるという証拠を検討した。その作用は、TBT に暴露した雌をオス化するテストステロン値の上昇による結果である可能性がもっとも高い。詳細な機序は十分に解明されていないが、信頼性における証拠によって、TBTO がチトクロム P450 媒介性アロマトラーゼの競合的阻害剤として働き、テストステロン値を上昇させることが示唆された。この機序をさらに裏付ける報告を Bettin ら(1996)が行っている。テストステロン添加(500ng/L)によって、TBT 誘発のヨーロッパチヂミボラのインポセックス発生がさらに速くかつ亢進した。TBT と抗アンドロゲン剤である酢酸シプロテロンの同時暴露はヨーロッパチヂミボラのインポセックスを完全に阻害し、イボニシの仲間の *netted dog whelk*(*Hinia reticulata*)のインポセックスを抑制する。さらに、TBT 誘発のインポセックス発生がエストロゲンを添加することで抑制される。SH489(1-メチル-1,4-アンドロスタジエン-3,17-ジオン 1-methyl-1,4-androstadiene-3,17-dione)およびフラボンを用いてチトクロム P450 依存性アロマトラーゼを阻害すると、インポセックスの発生を促した。最近のデータは、TBTO がテストステロンおよびその活性代謝物の硫黄抱合体形成を阻害して、その排出を妨げることを示唆している。

TBT の環境への影響については広範な文献がある。下記の情報の多くは IPCS(1990)からの要約である。この評価以降に公表されたデータも含まれている。

10.1 水生環境

³ インポセックスとは腹足類の雌に雄の特徴が発現する(生殖器が形成される)こと

TBT が細菌やかびの抑制に商業的に使用されているように、TBT はこれらの分類群に毒性を有する。報告された最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentrations, MIC)は 20~300000 $\mu\text{g/L}$ の範囲である。自治体の下水処理施設の汚泥の MIC は 25 $\mu\text{g/L}$ と報告されている(IPCS, 1990)。最近の酵母を使った研究では、TBTO 作用の標的はミトコンドリア ATP アーゼだとしている(Veiga et al., 1997)。TBTO は、バニリン酸あるいは安息香酸がエネルギー源の場合、呼吸容量を抑制する。細胞の ATP 値は濃度 1.19mg/L で著しい影響を受ける。濃度 0.3mg/L でミトコンドリア ATP アーゼは強力に抑制されるが、一方原形質膜 ATP アーゼの活性は 17.9mg/L でも影響を受けない。

実験室では、淡水藻類に影響を与える効果濃度(effective concentration, EC)は、5 $\mu\text{g/L}$ (4時間 50%生長阻害濃度[IC₅₀]、緑藻の一種 *Ankistrodesmus falcatus*)~64 $\mu\text{g/L}$ (96時間 50%効果濃度[EC₅₀]、緑藻の一種 *Scenedesmus pannonicus*)の範囲である。オンタリオ湖の野生生物群集の一次生産に対する 4時間 IC₅₀ は 3 $\mu\text{g/L}$ と報告されている(IPCS, 1990)。海藻および河口藻類では、IC₅₀ あるいは EC₅₀ /LC₅₀ はほとんどが 0.1~15 $\mu\text{g/L}$ の範囲と報告されている(IPCS, 1990)。大型緑藻のボウアオノリ(*Enteromorpha intestinalis*)の運動性胞子では、胞子の発生および着生阻害の 5日間 EC₅₀ は 0.001 $\mu\text{g/L}$ とされている(IPCS, 1990)。TBT による褐藻ヒバマタ科のブラダーラック(*Fucus vesiculosus*)の生物群集代謝および栄養動態への影響は、0.6 $\mu\text{g/L}$ 以上でみられる(Lindblad et al., 1989)。海藻類の純培養実験では、これらの生物が TBT に順化しないことが示された。12週間培養したが、EC₅₀ は実験未使用の同じ数値を示した(IPCS, 1990)。

ウキクサ *Lemna* やカナダモ *Elodea* では、TBTO への 10日間の暴露で、0.06 $\mu\text{g/L}$ から生長遅滞が生じた。被子植物のアマモ *Zostera marina* では、底質の無影響濃度(NOEC)は 0.1mg/kg と報告されている。塩性沼沢に生息するウラギク *Aster tripholium* の致死濃度は 10 $\mu\text{g/kg}$ 泥土(乾燥重量)である(IPCS, 1990)。

オオミジンコ(*Daphnia magna*)の 48時間 LC₅₀ は 2.3 $\mu\text{g/L}$ である。NOEC は、光線への正常反応の逆転から 0.5 $\mu\text{g/L}$ と推定されている(IPCS, 1990)。オオミジンコの長期毒性値(21日間 NOEC)は 0.19 $\mu\text{g/L}$ 、イトミミズ *Tubifex tubifex* の 96時間 LC₅₀ は 0.1 $\mu\text{g/L}$ と報告されている(Fargasova, 1997)。

標的巻貝の成体の 24時間 LC₅₀ は 30~400 $\mu\text{g/L}$ である。巻貝の感受性は加齢とともに低下するが、卵の抵抗性は幼若・成熟巻貝より高い。ヒラマキガイの一種、*Biomphalaria* や、やはりヒラマキガイの *Bulinu* の生殖に対する最小作用濃度(LOEC)は 0.001 $\mu\text{g/L}$ 、ヨーロッパモノアラガイ(*Lymnaea stagnalis*)に対する長期無作用量(NOEL)は 0.32 $\mu\text{g/L}$ である(IPCS, 1990)。

熱帯地方で、TBT が住血吸虫症対策のための軟体動物駆除剤として使用されたが、その影響を研究した数件の野外調査結果が報告されている(IPCS, 1990)。住血吸虫の水生期の幼虫の1時間 LC₅₀は 16.8µg/L と計算された。日本住血吸虫セルカリアのマウスに対する感染力を 99~100%抑制する用量は 2~6µg/L である(IPCS, 1990)。

海洋水生無脊椎動物では、幼生が成体よりかなり感受性が高い。たとえば、マガキの 48 時間 LC₅₀は、幼生が 1.6µg/L、成体が 1800µg/L で、ムールガイ (*M. edulis*)では、それぞれ 23µg/L、300µg/L である。エビジャコ科のブラウンシュリンプ (*Crangon crangon*)もやはり幼生が成体より感受性が高く、96 時間 LC₅₀はそれぞれ 1.5µg/L、41µg/L である(IPCS, 1990)。

カイアシ *Eurytemora affinis* の亜成体の 72 時間 LC₅₀は 0.6µg/L と報告されている。アミエビ *Acanthomysis sculpta* の 96 時間 LC₅₀は 0.41µg/L である。ゴカイ *Arenicola cristata* の幼生の 96 時間 LC₁₀₀は 4µg/L と報告されている(IPCS, 1990)。

海生カイアシ類の *A. tonsa* の有害影響発現および死亡発生の 144 日 EC₅₀は 0.4µg/L である(IPCS, 1990)。 *A. tonsa* の 6 日間 NOEC および LOEC は、それぞれ 0.011µg/L、0.023µg/L である(Kusk & Peterson, 1997)。5~10µg/L でアメリカウミザリガニ(*Homarus americanus*)の幼生は 5、6 日以内にすべて死に至り、1µg/L で変態に影響を及ぼす(IPCS, 1990)。ムールガイ(*M. edulis*)の幼生の 15 日間 LC₅₀は 0.1µg/L 前後であると報告されている(IPCS, 1990)。

多毛類のゴカイ *Nereis diversicolor*の成体の 22 日 LC₁₀₀は 4µg/L である(IPCS, 1990)。ほかの多毛類インドケヤリ *Sabellastarte sanctijosephi*は 0.04~1.0µg/L で死亡が発生した(Langston, 1995)。

シオマネキ *Uca pugilator* の再生肢の奇形は 0.5µg/L 以上で観察された。クモヒトデ *Ophioderma brevispina* の腕の再生阻害は 0.1 および 0.5µg/L でみられた(IPCS, 1990)。

TBTO はマガキの石灰沈着をスズ 2ng/L 未満で阻害すると考えられている(Alzieu, 1991; Langston, 1995)。これらの作用は自然界でも観察されている。1980 年代初期、自然界で観察された貝殻の肥厚化と多数の船舶が停泊する港への近さとの間に相関関係が認められた(IPCS, 1990)。

マガキ(*C. gigas*)の卵の成長遅延は TBTO 20ng/L を超える全用量で見られた(IPCS,

1990)。変態したばかりのヨーロッパヒラガキ(*Ostrea edulis*)は0.06 μ g/Lで、10日間にわたって成長の著しい抑制を示した。マガキ、ムールガイ、二枚貝カーペットシェル *Venerupis ducussata* の卵では、0.24 μ g/L、45日で成長抑制が生じた。ムールガイの成体では、0.31 μ g/Lの66日間の暴露で貝殻の長さが短くなり、0.07 μ g/Lで幼生の成長が抑制された。ホンビノスガイ(*Mercenaria mercenaria*)を受精から変態まで(約14日間)暴露した研究では、10ng/L以上で成長が抑制された。

実験室では、TBTOに暴露したヨーロッパチヂミボラの全雌にスズ1~2ng/L以上でインポセックスが生じた(IPCS, 1990)。最低用量では、繁殖力を保った雌も存在したが、3~5ng/Lでは事実上すべての雌が不妊となった。野外の観察では、TBTのNOELは1ng/L未満である。野生生物では、他の種でもインポセックスが観察されている。イギリスヨウラクガイ(*Ocenebra erinacea*)、アクキガイの一種 *Ocinebrina aciculata*、シロツブリボラ(*Hexaplex trunculus*)、ヨーロッパエゾバイ(*Buccinum undatum*)、ヨーロッパタマキビ(*Littorina littorea*)、ヨーロッパアラムシロガイ(*Nassarius Reticulatus*)などである(Oehlmann et al., 1996; Matthiessen & Gibbs, 1998)。

ヨーロッパヒラガキでは、生殖への重大な影響が0.24および2.6 μ g/Lで生じ、幼生の放出はなく、性腺は分化されず、雌が発生しなかった(IPCS, 1990)。海生カイアシの一種、アカルチアでは、0.01 μ g/Lの暴露で産卵数が著しく減少した(IPCS, 1990)。

テナガエビ科のグラスシュリンプ *Palaemonetes pugio* は、底質1kgあたり1あるいは10mgのTBTに96時間暴露しても生存に影響がなかったが、水だけを媒介にした暴露では、96時間LC₅₀は20 μ g/Lであった(IPCS, 1990)。TBTを含んだ底質中では、ナメクジウオ(*Amphioxus*)のLC₅₀は、1~10mg/kgと測定された(IPCS, 1990)。スナガニの一種 *Emerita talpoida* を10 μ g/L海水、および4.5mg/kg砂土に7日間暴露しても生存率になんらの影響も観察されなかった(IPCS, 1990)。アミエビ *A. sculpta*、ゴカイ *Neanthes arenaceodentata*、二枚貝シリフリシラトリガイ(*Macoma nasuta*)を底質では155~610 μ g/kg、海水では0.2 μ g/Lで10~20日間暴露しても死亡は観察されなかった(IPCS, 1990)。

止水状態で得られたTBTOの短期LC₅₀は、淡水魚では13~240 μ g/Lと報告されている(IPCS, 1990)。グッピーのブルーグラステール(*Poecilia reticulata*)の胸腺萎縮、肝空胞形成、造血組織の過形成に基づいたNOELは0.01 μ g/Lと推定された(Wester & Canton, 1987)。

海水魚に対するTBTOの毒性は変動幅が大きい。96時間LC₅₀は1.5~36 μ g/Lで、成体

より幼生の感受性が高い(IPCS, 1990)。ニゴイの仲間のブリーク(*Alburnus alburnus*)、ヨーロッパ・ソール(*Solea solea*)、フックノーズ (*Agonus cataphractus*)、メジナ(*Girella punctata*)、*Chasmichthys dolichograthus*、マスノスケ(*Oncorhynchus tshawytscha*)などのデータがある。海水魚は 1 μ g/L 以上の濃度の TBTO を避けるとする指摘がある(IPCS, 1990)。最近のヒラメ *Platichthys flesus* の研究では、TBTO 17.3 μ g/L を 7~12 日間暴露すると、死亡、肥満度(condition factor, CF)の減少や、鰓の傷害が生じ、非特異的抵抗性の有意な減退を誘発する。しかし、相対胸腺容積あるいは特異的免疫系に目立つ影響は認められなかった(Grinwis et al., 1997)。

日本のメダカ(*Oryzias latipes*)に連日 3 週間にわたり、TBT、ポリクロロビフェニル、あるいは両者の混合物を 1mg/kg 体重で給餌したところ、生殖に軽度の相乗作用を及ぼし、放卵回数、産卵数、受精卵の比率が、それぞれ減少あるいは低下した(Oshima et al., 1998)。

ヨーロッパアカガエル(*Rana temporaria*)の卵および幼生を TBTO に暴露したが、3 μ g/L 以下では生存に影響が認められなかったが、30 μ g/L では有意な死亡率が観察された(IPCS, 1990)。

10.2 陸生環境

陸生生物のトリブチルスズへの暴露は、おもに木材防腐剤としての使用によって生じるものであるが、TBT 化合物は、局所的に接触したり、あるいは処置された木材を食したりする昆虫にとって有毒である(IPCS, 1990)。アセトンに溶解した TBT 化合物を成体になったばかりの昆虫の胴体に塗布した場合の LD₅₀ は、イエバエ(*Musca domestica*)で 0.48%~0.72%、カ的一种 *Anophelese stephensi* で 0.29%~0.69%、アカホシカメムシ(*Dysdercus cingulatus*)で 0.52%~0.87%であった。TBTO(1.9kg/m³)で処理した木材で作った巣箱はヨーロッパミツバチ(*Apis mellifera*)にとって有毒であった。TBTO 処理したケージのねぐらは、コウモリ(*Pipistrellus pipistrellus*)に有毒であったが、コントロール群の高い死亡率のため統計的に有意な結果ではなかった。ノネズミの一種、シカシロアシマウス(*Peromyscus maniculatus*)およびハツカネズミ(*Mus musculus*)への TBTO の急性毒性は中等度である。忌避試験に使用された処理済み種子の摂取量に基づいて推定された食餌性 LC₅₀ は 200mg/kg 食餌/日である。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

数多くの研究によって TBTO が胸腺依存性の免疫機能を抑制することが明らかになった。これらの影響は、他の毒性を発現する用量より低い用量で生じる(表 1 参照)。すなわち、TBTO の重要影響は免疫毒性である。

Vos ら(1990)の研究に基づく、重要影響は免疫抑制である(IgE 価の低下および筋肉中の旋毛虫[*T. spiralis*]の幼虫の増加)。LOAELは0.25mg/kg 体重/日、NOAELは0.025mg/kg 体重/日である。これらの値は、食餌に含まれる 5mg/kg は 0.25mg/kg 体重/日に相当するという著者らの報告に基づいている。これは雄のみの試験結果である。ほかの試験で、TBTO への毒性反応に性差があるという証拠は観察されていない。TBTO の毒性に対しては、幼若期が成熟期より感受性が高いという証拠もある。たとえば、Smialowicz ら(1989)は、離乳前ラットは成熟ラットより感受性が高いことを示した。さらに Vos らの主試験(1990)では、離乳ラットは 4.5 あるいは 16.5 ヶ月間の暴露で免疫毒性が生じたが、随伴試験(Vos et al., 1990)では、成熟ラット(1 歳齢)への 5 ヶ月間の暴露では、これらの影響が生じなかったか、あるいはより高い濃度で生じた。

長期吸入暴露後の無作用濃度あるいは作用濃度を確認できる適切なデータはない。文献を入手できる吸入試験では、呼吸器系への刺激を報告している。投与ルート間外挿(route-to-route extrapolation)をして呼吸器系以外への影響をみることができるよう薬物動態研究も発表されていない。TBTO は吸入による長期暴露で免疫抑制を生じさせる可能性がある。

経口暴露後のがんの生物学的検定がラットおよびマウスで行われている。ラットでは、良性下垂体腫瘍、褐色細胞腫、副甲状腺腫瘍の発生率の上昇が試験の最高用量でみられた。これらの腫瘍は、通常でもこの試験系のラットに種々の発生率で生じるものであるため、この発生率の上昇が重要であるかどうか不明である。マウスでは、どの部位の腫瘍についても発生率は上昇しなかった。信頼できる証拠によって TBTO は遺伝毒性を有しないことが示されている。

11.1.2 指針値の設定基準

長期経口暴露による免疫抑制(血清 IgE 価の低下)への無作用濃度は、ラットで 0.025 mg/kg 体重/日である。ベンチマークドース(BMD)分析によると、血清 IgE 価の 10%低下が生じる用量の 95%信頼限界の下限値に相当する暴露は 0.034mg/kg 体重/日である(US

EPA, 1997)。実験動物種からヒトへの外挿のため、および感受性の高いヒトを保護するため、不確実係数 10 をそれぞれ用いると、経口暴露の指針値として 0.0003mg/kg 体重/日(無作用量の 0.00025 およびベンチマークドースの 0.00034 を四捨五入)が得られる。吸入暴露の指針値を決定する、あるいは発がんリスクを見積もるための適切なデータはない。

11.1.3 リスクの総合判定例

TBTO の毒性を総合的に判定するためのヒトのデータは存在しないが、実験動物による経口暴露のデータは豊富にある。主要な研究とそれを支持する多岐にわたる研究が、TBTO の重要影響は免疫毒性であることを明確にした。幼若動物が成熟動物より免疫毒性に対してより感受性が高いことを示す証拠も得られている。TBTO は生殖あるいは発生毒性を有しない。吸入暴露後の TBTO の重要影響についてのデータは十分ではない。急性吸入暴露後に生じた呼吸器系への重度の刺激について数件の症例報告がある。TBTO が発がん性によってヒトに有害作用を及ぼす可能性については確認できていない。信頼できる証拠によって TBTO には遺伝毒性がないことが示されている。

日本において、食物からの TBT 暴露について評価が行われた。ヒトにおけるおもな暴露経路は、水産物の摂取である。マーケットバスケット法による 1990～1997 年の調査によると、TBT の推定平均 1 日摂取量はトリブチルスズクロリドとして 3.9µg/日であった。このデータを用いて、分子量の比率(596/325)で補正すると、日本での TBTO への暴露は体重が 50kg として 0.00014mg/kg 体重/日と推定される。この値は指針値の 47%である。

CICAD の執筆者やレビュアーが入手できるヒトの暴露に関する情報が、限られていることや典型例ではないかも知れないこと、および最近の予備的研究(Takahashi et al., 1998)が肝臓の比較的高濃度の TBT が食品由来でないかもしれないと報告したことなどから、さらなる調査が必要である。

11.2 環境への影響評価

TBT 化合物は、その物理的・化学的性質のため、微表層や底質中に濃縮される。環境中の非生物的分解は、おもな消失機序ではないと考えられる。TBTO は水柱中では生物分解可能であるが、このプロセスは、場所によっては TBT 濃度の高まりを防ぐのに十分な速さではない。水柱中の半減期は数日から数週間である。底質中では数年消失しないと思われる。多くの水生生物内で生物蓄積が起こる。

TBT 化合物は、水中において非常に低濃度でその毒性を発現することから、ある種の水

生生物にとってきわめて有害性が高い。このような低濃度は多くの沿岸地域で見られる。野外調査では、非標的無脊椎動物、とくに軟体動物への有害作用が報告されており、その作用は重大で、生殖障害、ひいては個体群の減少につながっている。甲殻類の商業生産への有害作用は、地域によっては防汚塗料の使用制限によって回復することに成功し、これらの制限によって腹足類のインポセックスへの影響を回避することにもなっている。しかし、沿岸地域によっては、腹足類に重大な作用を生じさせる濃度以上の TBT がいまだに検出されるところもある。養殖魚類への作用は、TBT 含有の塗料を囲い込み用魚網に使用するべきでないことを示している。

陸生環境に対する全般的な有害性は低いと考えられる。TBT 処理した木材は、密接に接触して棲む陸生生物には害を及ぼす可能性がある。

微表層における TBT 濃度の増大は、潮間帯生物、水表生物(底生無脊椎動物および魚の幼生を含む)、海面で摂食する海鳥や野鳥に有害性を及ぼす。底質中での TBT の蓄積およびその低生分解性は、このような汚染された底質が自然作用や浚渫作業で乱された場合に水生生物に有害作用を及ぼす可能性がある。

環境中の TBT 濃度の全般的な低下は、船舶への防汚塗料の使用制限によるものと思われる。しかし、地域によっては、水中濃度が感受性の高い種に重大な有害作用を及ぼす濃度を超えていることに注目すべきである。

12. 国際機関によるこれまでの評価

TBT 化合物は 1989 年に WHO による検討が行われた(IPCS, 1990)。

国際危険有害性分類表示についての情報は、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC)に含まれている。

13. ヒトの健康保護と緊急措置

ヒトの健康への有害性は、予防・保護対策および救急法とともに、本文書に転載されている国際化学物質安全性カード(ICSC 番号 1282)に提示されている。

13.1 健康への危険有害性

TBT への短時間あるいは反復暴露による免疫系への影響が観察されている。

13.2 医師への助言

中毒の場合、治療は対症療法である。エアロゾル吸入後、数時間経過しないと症状が現れないことがある。安静および医学的な経過観察が不可欠である。

13.3 健康監視に関する助言

健康監視プログラムには免疫系の定期健康診断を含むべきである。

13.4 漏洩

TBTO は皮膚および眼に対して強い刺激性を有する。漏洩の場合は、救急隊は、適切な眼および呼吸用保護具を着用しなければならない。TBTO を排水溝や水路に流入させてはならない。

14. 現行の規制・ガイドライン・基準値

多くの国が TBTO の使用を規制している。各国の規制、ガイドライン、基準値についてはジュネーブの UNEP Chemicals(IRPTC)から入手できる。

各国において定められた化学物質の規制は、それぞれの国における法体制の枠組みの中でこそ十分に理解することができることを認識しておかねばならない。すべての国の規制やガイドラインは変更されることを免れず、規制適用前には適切な規制当局によって必ず検証されねばならない。

参考文献

- Alzieu C (1991) Environmental problems caused by TBT in France: Assessment, regulations, prospects. *Marine environmental research*, 32:7-17.
- Anon. (1991) Acute effect of indoor exposure to paint containing bis(tributyltin)oxide – Wisconsin, 1991. *Morbidity and mortality weekly report*, 40:280-281.
- Baroncelli S, Karrer D, Turillazzi PG (1990) Embryotoxic evaluation of bis(tri- *n*-butyltin)oxide (TBTO) in mice. *Toxicology letters*, 50:257-262.
- Bettin C, Ohelmann J, Stroben E (1996) TBT-induced imposex in marine neogastropods is mediated by an increasing androgen level. *Helgolander Meeresuntersuchungen*, 50:299-317.
- Boyer IJ (1989) Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology*, 55:253-298.
- Bressa G, Hinton RH, Price SC, Isbir M, Ahmed RS, Grasso P (1991) Immunotoxicity of tri- *n*-butyltin oxide (TBTO) and tri- *n*-butyltin chloride (TBTC) in the rat. *Journal of applied toxicology*, 11:397-402.
- Brown RA, Nazario CM, de Tirado RS, Castrillón J, Agard ET (1977) A comparison of the half-life of inorganic and organic tin in the mouse. *Environmental research*, 13:56-61.
- Buckiova D, Dostal M, Hofmannova V (1992) Embryotoxicity of organotins [abstract]. *Reproductive toxicology*, 6:178-179.
- Carthew P, Edwards RE, Dorman BM (1992) The immunotoxicity of tributyltin oxide (TBTO) does not increase the susceptibility of rats to experimental respiratory infection. *Human and experimental toxicology*, 11:71-75.
- CEFIC (1994) *Use of triorganotin compounds in anti-fouling paints. Results of TBT monitoring studies*. Paper submitted by the European Chemical Industry Council to the International Marine Organization Marine Environment Protection Committee, 35th session, January 1994.
- Crofton KM, Dean KF, Boncek VM, Rosen MB, Sheets LP, Chernoff N, Reiter LW (1989) Prenatal or postnatal exposure to bis(tri- *n*-butyltin)oxide in the rat: postnatal evaluation of teratology and behavior. *Toxicology and applied pharmacology*, 97:113-123.
- Daly IW (1992) *An eighteen month oncogenicity feeding study in mice with bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO)*. Unpublished report prepared by Bio/dynamics, Inc., for TBTO Consortium (MRID No. 422650-01).
- Davis A, Barale R, Brun G, Forster R, Günther T, Hautefeuille H, van der Heijden CA, Knaap AGAC, Krowke R, Kuroki T, Loprieno N, Malaveille C, Merker HJ, Monaco M, Mosesso P, Neubert D, Norppa H, Sorsa M, Vogel E, Voogd CE, Umeda M, Bartsch H

(1987) Evaluation of the genetic and embryotoxic effects of bis(tri- *n*-butyltin)oxide (TBTO), a broad-spectrum pesticide, in multiple *in vivo* and *in vitro* short-term tests. *Mutation research*, 188:65-95.

dela Cruz MAT, Molander S (1998) *Butyltins in marine sediments from the Swedish west coast*. Report to Swedish National Chemicals Inspectorate. Gothenburg, Chalmers University of Technology.

Fargasova A (1997) Comparative study of ecotoxicological effect of triorganotin compounds on various biological subjects. *Ecotoxicology and environmental safety*, 36:38-42.

Fent K, Hunn J (1991) Phenyltins in water, sediment, and biota of freshwater marinas (Lake Lucern, Switzerland). *Environmental science and technology*, 25:956-963.

Funahashi N, Iwasaki I, Ide G (1980) Effects of bis(tri- *n*-butyltin)-oxide on endocrine and lymphoid organs of male rats. *Acta Pathologica Japonica*, 30:955-966.

Garssen J, Van der Vliet H, De Klerk A, Goettsch W, Dormans JAMA, Bruggeman CA, Osterhaus ADME, Van Loveren H (1995) A rat cytomegalovirus infection model as a tool for immunotoxicity testing. *European journal of pharmacology*, 292:223-231.

Grinwis GCM, van den Brandhof EJ, Dormans JAMA, Engelsma M, Kuiper R, Leewis R, van Loveren H, Wester PW, Vaal MA, Vethaak AD, Vos JG (1997) *Short term toxicity of bis(tri-*n*-butyltin)oxide in flounder (Platichthys flesus): pathology and immune function*. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM Report No. 732501 002).

Guruge KS, Iwata H, Tanaka H, Tanabe S (1997) Butyltin accumulation in the liver and kidney of seabirds. *Marine environmental research*, 44:191-199.

Hay A, Singer CR (1991) Wood preservatives, solvents, and thrombocytopenic purpura [letter]. *Lancet*, 338:766.

IPCS (1990) *Tributyltin compounds*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 116).

IPCS (1996) *International Chemical Safety Card -- Tributyltin oxide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 1282).

Iwata H, Tanabe S, Miyazaki N, Tatsukawa R (1994) Detection of butyltin compound residues in the blubber of marine mammals. *Marine pollution bulletin*, 28:607-612.

Iwata H, Tanabe S, Mizuno T, Tatsukawa R (1995) High accumulation of toxic butyltins in marine mammals from Japanese coastal waters. *Environmental science and technology*, 29:2959-2962.

Iwata H, Tanabe S, Mizuno T, Tatsukawa R (1997) Bioaccumulation of butyltin compounds in marine mammals: The specific tissue distribution and composition. *Applied organometallic chemistry*, 11:257-264.

- Kannan K, Tanabe S, Tatsukawa R (1995) Occurrence of butyltin residues in certain foodstuffs. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 55:510-516.
- Kannan K, Corsolini S, Focardi S, Tanabe S, Tatsukawa R (1996) Accumulation pattern of butyltin compounds in dolphin, tuna and shark collected from Italian coastal waters. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 31:19-23.
- Kannan K, Senthilkumar K, Loganathan BG, Takahashi S, Odell DK, Tanabe S (1997) Elevated accumulation of tributyltin and its breakdown products in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) found stranded along the US Atlantic and Gulf coasts. *Environmental science and technology*, 31:296-301.
- Kannan K, Guruge KS, Thomas NJ, Tanabe S, Giesy JP (1998) Butyltin residues in southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*) found dead along the California coastal waters. *Environmental science and technology*, 32:1169-1175.
- Karrer D, Baroncelli S, Ciaralli L, Turillazzi PG (1992) Effect of subchronic bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) oral administration on haematological parameters in monkeys: a preliminary report. *Food and chemical toxicology*, 30:715-718.
- Karrer D, Baroncelli S, Turillazzi PG (1995) Oral bis(tri-*n*-butyltin) oxide in pregnant mice. II. Alterations in hematological parameters. *Journal of toxicology and environmental health*, 46:369-377.
- Kim GB, Lee JS, Tanabe S, Iwata H, Tatsukawa R, Shimazaki K (1996a) Specific accumulation and distribution of butyltin compounds in various organs and tissues of the stellar sea lion (*Eumetopias jubatus*): Comparison with organochlorine accumulation pattern. *Marine pollution bulletin*, 32:558-563.
- Kim GB, Tanabe S, Tatsukawa R, Loughlin TR, Shimazaki K (1996b) Characteristics of butyltin accumulation and its biomagnification in stellar sea lion (*Eumetopias jubatus*). *Environmental toxicology and chemistry*, 15:2043-2048.
- Kim GB, Tanabe S, Iwakiri R, Tatsukawa R, Amano M, Miyazaki N, Tanaka H (1996c) Accumulation of butyltin compounds in Risso's dolphin (*Grampus griseus*) from the Pacific coast of Japan: Comparison with organochlorine residue pattern. *Environmental science and technology*, 30:2620-2625.
- Krajnc EI, Wester PW, Loeber JG, van Leeuwen FXR, Vos JG, Vaessen HAMG, van der Heijden CA (1984) Toxicity of bis(tri-*n*-butyltin)oxide(TBTO) in the rat. I. Short-term effects on general parameters and on the endocrine and lymphoid systems. *Toxicology and applied pharmacology*, 75:363-386.
- Krajnc EI, Vos JG, Wester PW, Loeber JG, van der Heijden CA (1987) *Toxicity of bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) in rats*. Unpublished report submitted to the Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, with cover letter dated 18 May 1987 (Document Control No. FYI-OTS-0687-0550 Sequence A).
- Kroes R, Garbis-Berkyens JM, deVries T, van Nellesrooy JHJ (1981) Histopathological profile of a Wistar rat stock including a survey of the literature. *Journal of gerontology*, 36:259-279.

- Kusk KO, Peterson S (1997) Acute and chronic toxicity of tributyltin and linear alkylbenzene sulfonate to the marine copepod *Acartia tonsa*. *Environmental toxicology and chemistry*, 16:1629-1633.
- Langston WJ (1995) Tributyl tin in the marine environment: A review of past and present risks. *Pesticide outlook*, 6:18-24.
- Li Q, Osada M, Takahashi K, Matsutani T, Mori K (1997) Accumulation and depuration of tributyltin oxide and its effect on the fertilization and embryonic development in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 58:489-496.
- Lindblad C, Kautsky U, Andre C, Kautsky N, Tedengren M (1989) Functional response of *Fucus vesiculosus* communities to tributyltin measured in an *in situ* continuous flow-through system. *Hydrobiologia*, 188/189:277-283.
- Madhusree B, Tanabe S, Ozturk AA, Tatsukawa R, Miyazaki N, Ozdamar E, Raral O, Samsun O, Ozturk B (1997) Contamination by butyltin compounds in harbour porpoise (*Phocoena phocoena*) from the Black Sea. *Fresenius journal of analytical chemistry*, 359:244-248.
- Matthiessen P, Gibbs PE (1998) Critical appraisal of the evidence for tributyltin-mediated endocrine disruption in mollusks. *Environmental toxicology and chemistry*, 17:37-43.
- NIVA (1997) *Levels and environmental effects of TBT in marine organisms and sediments from the Norwegian coast. A summary report*. Oslo, Norwegian State Pollution Control Authority, Norwegian Institute for Water Research.
- Oehlmann J, Fioroni P, Stroben E, Markert B (1996) Tributyltin (TBT) effects on *Ocenebrina aciculata* (Gastropoda: Muricidae): imposex development, sterilization, sex change and population decline. *The science of the total environment*, 188:205-223.
- Oshima Y, Nirmala K, Yokota Y, Shimazaki Y, Go J, Imada N, Honjo T, Kobayashi K (1998) High accumulation of tributyltin in blood of fish and its transgenerational and synergistic toxicity with PCB on the reproductive process of fish. *Japanese journal of environmental toxicology*, 1:26-35.
- Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN (1980) *Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 311-426 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Supplement 2).
- Poitou P, Marignac B, Certin C, Gradiski D (1978) Étude de l'effet sur le système nerveux central et du pouvoir sensibilisant de l'oxyde de tributylétain. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 36:569-572 [cited in IPCS, 1990].
- Raffray M, Cohen GM (1991) Bis(tri-*n*-butyltin)oxide induces programmed cell death (apoptosis) in immature rat thymocytes. *Archives of toxicology*, 65:135-139.

- Raffray M, Cohen GM (1993) Thymocyte apoptosis as a mechanism for tributyltin-induced thymic atrophy *in vivo*. *Archives of toxicology*, 67:231-236.
- Raffray M, McCarthy D, Snowden RT, Cohen GM (1993) Apoptosis as a mechanism of tributyltin cytotoxicity to thymocytes: relationship of apoptotic markers to biochemical and cellular effects. *Toxicology and applied pharmacology*, 119:122-130.
- Ruiz JM, Bachelet G, Caumette P, Donard OFX (1996) Three decades of tributyltin in the coastal environment with emphasis on Arcachon Bay, France. *Environmental pollution*, 93:195-203.
- Schroeder RE (1981) *A teratology study in rats with bis(tri-*n*-butyl-tin)oxide*. Unpublished report prepared by Bio/dynamics, Inc., for Elf Atochem (MRID No. 00137158, 92172005, 92172016; HED Document No. 003914, 004691, 010916).
- Schroeder RE (1990) *A two-generation reproduction study in rats with bis(tri-*n*-butyltin)oxide*. Unpublished report prepared by Bio/dynamics, Inc., for Schering AG and M&T Chemicals, Inc. (MRID No. 416938-01).
- Schuh W (1992) *One year chronic feeding study in beagle dogs*. Unpublished report prepared by Schering AG Laboratories for Elf Atochem North America, Inc., Aceto Chemicals, and Schering Berlin Polymers (MRID No. 425498).
- Schweinfurth HA, Gunzel P (1987) The tributyltins: mammalian toxicity and risk evaluation for humans. Oceans '87: The ocean, "an international workplace." *Proceedings of the International Organotin Symposium*, 4:1421-1431.
- Shelton D, Urch B, Tarlo SM (1992) Occupational asthma induced by a carpet fungicide – tributyltin oxide. *Journal of allergy and clinical immunology*, 90:274-275.
- Smialowicz RJ, Riddle MM, Rogers RR, Leubke RW, Copeland CB (1989) Immunotoxicity of tributyltin oxide in rats exposed as adults or pre-weanlings. *Toxicology*, 57:97-111.
- Stäb JA, Traas TP, Stromberg G, van Kesteren J, Leonards P, van Hattum B, Brinkman UAT, Cofino WP (1996) Determination of organotin compounds in the foodweb of a shallow freshwater lake in the Netherlands. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 31:319-328.
- Stringer CP, Hicks R, Botham PA (1991) Contact sensitivity (allergic contact dermatitis) to bis(tri-*n*-butyltin)oxide in mice. *Contact dermatitis*, 24:210-215.
- Stronkhorst J (1996) Contamination and toxicity of sediments: a persistent problem. Lecture 7 in: *The present status of TBT-copolymer anti-fouling paints*. Proceedings from an international one-day symposium on anti-fouling paints for ocean-going vessels, the Hague, February 1996.
- Takahashi M, Mukai H, Tanabe S, Sakayama N, Masuno H (1998) Accumulation of butyltin compounds in humans and some terrestrial mammals and investigation of potential source of pollution. *Proceedings of the Fourth Joint Meeting of the Association for Bioassay Research and the Association of Environmental Toxicology*, Kusatsu, Japan, 10 September 1998, pp. 50-51 (in Japanese).

- Tanabe S (1998) Butyltin contamination in marine mammals. *Japanese journal of environmental toxicology*, 1:14-25.
- Tanabe S, Prudente M, Mizuno T, Hasegawa J, Miyazaki N (1998) Butyltin contamination in marine mammals from North Pacific and Asian coastal waters. *Environmental science and technology*, 32:193-198.
- Thompson TA, Lewis JM, Dejneka NS, Severs WR, Polavarapu R, Billingsley ML (1996) Induction of apoptosis by organotin compounds *in vitro*: neuronal protection with antisense oligonucleotides directed against stannin. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 276:1201-1214.
- Tolosa J, Readman JW, Blaevoet A, Ghilini S, Bartocci J, Horvat M (1996) Contamination of Mediterranean (Cote d'Azur) coastal waters by organotins and Irgarol 1051 used in anti-fouling paints. *Marine pollution bulletin*, 32:335-341.
- Truhaut R, Anger JP, Reymann JM, Chauvel Y, Van Den Driessche J (1979) Influence de l'oxyde de tributylétain (OTBE) en aérosol sur le comportement exploratoire chez la souris. *Toxicological European research*, 11:181-186 [cited in IPCS, 1990].
- Tsuda T, Inoue DT, Kojima M, Aoki S (1995) Daily intakes of tributyltin and triphenyltin compounds from meals. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists International*, 78:941-943.
- US EPA (1997) *Toxicological review on tributyltin oxide*. Available from the US Environmental Protection Agency's Risk Assessment Hotline (513-569-7254 [phone], 513-569-7159 [fax], rih.iris@epamail.epa.gov [Internet address], or the IRIS Website at www.epa.gov/iris).
- Vandebriel RJ, Meredith C, Scott MO, Rohall PJ, van Loveren H (1998) Effects of *in vivo* exposure to bis(tri- *n*-butyltin)oxide, hexa-chlorobenzene, and benzo(a)pyrene on cytokine (receptor) mRNA levels in cultured rat splenocytes and on IL-2 receptor protein levels. *Toxicology and applied pharmacology*, 148:126-136.
- Van Loveren H, Krajnc EI, Rombout PJA, Blommaert FA, Vos JG (1990) Effects of ozone, hexachlorobenzene, and bis(tri- *n*-butyltin)oxide on natural killer activity in the rat lung. *Toxicology and applied pharmacology*, 102:21-33.
- Veiga A, Pinto AF, Loureiro-Dias MC (1997) Tributyltin oxide affects energy production in the yeast *Rhodotorula ferulica*, a utilizer of phenolic compounds. *Canadian journal of microbiology*, 43:683-687.
- Vela NP, Caruso JA (1993) Comparison of flame ionization and inductively coupled plasma mass spectrometry for the detection of organometallics separated by capillary supercritical fluid chromatography. *Journal of chromatography*, 6741:337-345.
- Verdier F, Virat M, Schweinfurth H, Descotes J (1991) Immunotoxicity of bis(tri- *n*-butyltin) oxide in the rat. *Journal of toxicology and environmental health*, 32:307-319.

- Viviani B, Ross AD, Chow SC, Nicotera P (1995) Organotin compounds induce calcium overload and apoptosis in PC12 cells. *Neurotoxicology*, 16:19-26.
- Vos JG, DeKlerk A, Krajnc EI, Kruizinga W, Van Ommen B, Rozing J (1984) Toxicity of bis(tri-*n*-butyltin) oxide in the rat. II. Suppression of thymus-dependent immune responses and of parameters of nonspecific resistance after short-term exposure. *Toxicology and applied pharmacology*, 75:387-408.
- Vos JG, DeKlerk A, Krajnc EI, Van Loveren V, Rozing J (1990) Immunotoxicity of bis(tri-*n*-butyltin)oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 105:144-155.
- Wax PM, Dockstader L (1995) Tributyltin use in interior paints: a continuing health hazard. *Clinical toxicology*, 33:239-241.
- Wester PM, Canton JH (1987) Histopathological study of *Poecilia reticulata* (guppy) after long-term exposure to bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) and di-*n*-butyltindichloride (DBTC). *Aquatic toxicology*, 10:143-163.
- Wester PW, van der Heijden CA, Bisschop A, van Esch GJ (1985) Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. *Toxicology*, 36:325-339.
- Wester PW, Krajnc EI, van der Heijden CA (1987) *Chronic toxicity and carcinogenicity study with bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) in rats*. Unpublished report submitted to the Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, with cover letter dated 18 May 1987 (Document Control No. FYI-OTS-0687-0550 Sequence A).
- Wester PW, Krajnc EI, van Leeuwen FXR, Loeber JG, van der Heijden CA, Vaessen HAMG, Helleman PW (1988) *Two year feeding study in rats with bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO)*. Unpublished report, National Institute of Public Health and Environmental Hygiene, Bilthoven.
- Wester PW, Krajnc EI, van Leeuwen FXR, Loeber JG, van der Heijden CA, Vaessen HAMG, Helleman PW (1990) Chronic toxicity and carcinogenicity of bis(tri-*n*-butyltin)oxide (TBTO) in the rat. *Food and chemical toxicology*, 28:179-196.
- Yamada H, Sasaki YF (1993) Organotins are co-clastogens in a whole mammalian system. *Mutation research*, 301:195-200.

添付資料 1 原資料

IPCS (1990): Tributyltin compounds (Environmental Health Criteria 116)

環境保健クライテリア(EHC)のトリブチルスズ化合物に関する WHO の作業部会の会議が、1989年9月11日から15日に英国モンクスウツドの Institute of Terrestrial Ecology において開かれた。作業部会は基準報告書草案をレビュー、改訂し、トリブチルスズ化合物暴露によるヒトの健康および環境へのリスクについて評価を行った。この報告書のコピーは下記から入手することができる。

International Programme on Chemical Safety
World Health Organization
Geneva, Switzerland

US EPA (1997): Toxicological review on tributyltin oxide

この報告書は、EPA の科学者たちによる内部ピアレビュー、3名の非政府関係の優れた科学者による外部ピアレビュー、および EPA Program Office ならびに 10 の Regional Office によるコンセンサスレビューを受けた。外部のピアレビューから受けた重要なコメントのまとめはこの文書の添付資料に含まれている。この報告書のコピーは下記から入手できる。

EPA Risk Assessment Hotline
513-569-7254 (phone)
513-569-7159 (fax)
rih.iris@epamail.epa.gov (Internet address)
www.epa.gov/iris (Website)

添付資料 2 CICAD ピアレビュー

TBTO の CICAD 草案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関・組織、および専門家に送られた。下記の関係各機関からコメントが寄せられた：

Department of Health, London, United Kingdom

Health and Safety Executive, Bootle, United Kingdom

Health Canada, Ottawa, Canada

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

International Council on Metals and the Environment, Ottawa, Canada

József Fodor National Center of Public Health, Budapest, Hungary

Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

National Institute for Working Life, Solna, Sweden

National Institute of Public Health and Environmental Protection,
Bilthoven, The Netherlands

United States Department of Health and Human Services (National
Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, USA)

United States Environmental Protection Agency (Office of Research and
Development, National Center for Environmental Assessment, Washington,
DC, USA)

World Health Organization, International Programme on Chemical Safety,

Geneva, Switzerland

添付資料3 CICAD 最終検討委員会

1998年6月30日～7月2日 東京

メンバー

Dr R. Benson, Drinking Water Program, United States Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Mr R. Cary, Health Directorate, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr C. DeRosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Institute of Terrestrial Ecology, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers & Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr I. Mangelsdorf, Documentation and Assessment of Chemicals, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada (座長)

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan (副座長)

Professor S.A. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Alexandria

University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, Chemical Assessment Division, Worksafe Australia,
Camperdown, Australia (報告者)

Professor P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, Institute of
Occupational Medicine, Beijing, People's Republic of China

オブザーバー

Professor F.M.C. Carpanini,¹ Secretary-General, ECETOC (European
Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Brussels, Belgium

Dr M. Ema, Division of Biological Evaluation, National Institute of
Health Sciences, Osakai, Japan

Mr R. Green,¹ International Federation of Chemical, Energy, Mine and
General Workers' Unions, Brussels, Belgium

Dr B. Hansen,¹ European Chemicals Bureau, European Commission,
Ispra, Italy

Mr T. Jacob,¹ Dupont, Washington, DC, USA

Dr H. Koeter, Organisation for Economic Co-operation and Development,
Paris, France

Mr H. Kondo, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International
Trade and Industry, Tokyo, Japan

Ms J. Matsui, Chemical Safety Policy Office, Ministry of International
Trade and Industry, Tokyo, Japan

Mr R. Montaigne,¹ European Chemical Industry Council (CEFIC),
Brussels, Belgium

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, National Institute of Health

Sciences, Tokyo, Japan

Dr H. Nishimura, Environmental Health Science Laboratory, National Institute of Health Sciences, Osaka, Japan

Ms C. Ohtake, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr T. Suzuki, Division of Food, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr K. Takeda, Mitsubishi Kagaku Institute of Toxicological and Environmental Sciences, Yokohama, Japan

Dr K. Tasaka, Department of Chemistry, International Christian University, Tokyo, Japan

Dr H. Yamada, Environment Conservation Division, National Research Institute of Fisheries Science, Kanagawa, Japan

Dr M. Yamamoto, Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr M. Yasuno, School of Environmental Science, The University of Shiga Prefecture, Hikone, Japan

Dr K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Institut für Toxikologie, Oberschleissheim, Germany

1) 招待されたが不参加

事務局

Ms L. Regis, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr A. Strawson, Health and Safety Executive, London, United Kingdom

Dr P. Toft, Associate Director, International Programme on Chemical
Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

国際化学物質安全性カード

トリブチルスズオキシド

ICSC番号:1282

トリブチルスズオキシド
 TRIBUTYL TIN OXIDE
 Hexabutylstannoxane
 Tri-n-butyltin oxide
 TBTO
 $C_{24}H_{54}OSn_2$
 分子量:596.07

CAS登録番号:56-35-9
 RTECS番号:JN8750000
 ICSC番号:1282
 国連番号:3020
 EC番号:050-008-00-3

災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤
火災	可燃性。	裸火禁止。	周辺の火災時:適切な消火手段を用いる。
爆発			
身体への暴露		ミスの発生を防ぐ！ 作業環境管理を厳密に！	
吸入	胃痙攣、咳、下痢、息苦しさ、吐き気、咽頭痛、嘔吐。 症状は遅れて現われることがある(注:参照)。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。半座位。医療機関に連絡する。
皮膚	吸収される可能性あり！ 発赤、遅発皮膚熱痛。	保護手袋、保護衣。	洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全眼鏡、顔面シールド、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	胃痙攣、下痢、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙をしない。食事前に手を洗う。	吐かせ(意識がある場合のみ!)。多量の水を飲ませる。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> 下水に流してはならない。 残留分を注意深く集め、安全な場所に移す。 この物質を環境中に放出してはならない。 自給式呼吸器付化学保護衣。 	<ul style="list-style-type: none"> 消火により生じる流出物を取容するための用意。 	<ul style="list-style-type: none"> 重度の海洋汚染物質。 EU分類 記号: T, N R: 21-25-36/38-48/23/25-50/53 S: (1/2)-35-36/37/39-45-60-61 Note: A 国連危険物分類(UN Haz Class): 6.1 国連包装等級(UN Pack Group): II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:1282

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPSC CEO 1993

国際化学物質安全性カード

トリブチルスズオキシド

ICSC番号:1282

重要データ	物理的状態: 外観: 液体	暴露の経路: 体内への吸収経路: エロゾルの吸入、経皮、経口摂取。
	物理的危険性: 化学的危険性: 燃焼すると分解し、有毒なフェームを生じる。	吸入の危険性: 20°Cではほとんど気化しない;しかし、浮遊粒子が急速に有害濃度に達することがある。
	許容濃度: TLV:(Snとして)0.1 mg/m ³ (TWA); 0.2 mg/m ³ (STEL); (皮膚); A4(人における発がん性が分類できていない物質) (ACGIH 2004) MAK: 0.0021 ppm, 0.05 mg/m ³ ; Peak limitation categoryピーク暴露限度力テゴリ-1:[1]; Pregnancy risk group妊娠中のリスクグループ:C (DFG 2004)(訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)	短期暴露の影響: 眼、皮膚を重度に刺激する。エロゾルを吸入すると、肺水腫を引き起こすことがある(注:参照)。胸腺に影響を与え、免疫機能低下を生じることがある。
物理的性質	<ul style="list-style-type: none"> 沸点: 173°C 融点: <-45°C 比重(水=1): 1.17(20°C) 水への溶解性: 溶けにくい 	<ul style="list-style-type: none"> 蒸気圧: 0.001 Pa(20°C) 引火点: 190°C(G.C) log Pow (オクタノール/水分配係数): 3.19
環境に関するデータ	<ul style="list-style-type: none"> 水生生物に対して毒性が非常に強い。 食物連鎖の中で、たとえば魚類、軟体動物で生物濃縮が起こることがある。 通常の使用方法でも環境中へ放出される。不適切な廃棄などによるさらなる放出を避けるよう十分注意すること。 	

注

- 肺水腫の症状は 2〜3 時間経過するまで現われない場合が多く、安静を保たないと悪化する。したがって、安静と経過観察が不可欠である。
- 医師または医師が認定した者による適切な吸入療法の迅速な施行を検討する。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)-61GT6-II

付加情報

ICSC番号:1282
 作成日:1998.03

トリブチルスズオキシド

© IPSC, CEO, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。