

**ポリ臭素化ジベンゾ-p-ジオキシン およびジベンゾフラン**  
**(Polybrominated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans)**  
**(原著、全303頁、1998年発行)**

1. 要約

1.1 同定、物理的・化学的特性および分析方法

ポリ臭素化ジベンゾ-p-ジオキシン類(PBDDs)とポリ臭素化ジベンゾフラン類(PBDFs)はほぼ平面構造をした三環式芳香族化合物である。理論的には、75種のPBDDsと135種のPBDFsが可能である。さらに、多数の混合したハロゲン化同族体 -- 1550種の臭素化/塩素化ジベンゾ-p-ジオキシン類(PXDDs)と3050種の臭素化/塩素化ジベンゾフラン類(PXDFs) -- が理論的に可能である。分析方法が複雑であり、分析用標準物質が少ないため、これらの化合物の少数のものだけが特性を明らかにされ、測定が可能とされている。最も毒性の強い同族体は、2, 3, 7と8位に置換されたものである。7種の2,3,7,8-置換PBDDsと10種の2,3,7,8-置換PBDFsだけでなく、337種の2,3,7,8-置換PXDDsと647種の2,3,7,8-置換PXDFsが可能である。

PBDDs/PBDFsは、これらの塩素化類似体より分子量が大きく、融点が高く、蒸気圧が低く、水に対する溶解度が低い。これらの化合物は一般に、脂肪類、油類および有機溶媒に溶解する。PBDDs/PBDFsの物理的・化学的特性に関する実験データは極めて少ない。

光分解は、ポリ塩素化ジベンゾ-p-ジオキシン類(PCDDs)とポリ塩素化ジベンゾフラン類(PCDFs)よりPBDDs/PBDFsの方が速やかに起こる。PBDDs/PBDFsは熱に対して安定である。PBDDs/PBDFsの生成と分解の温度は、酸素、ポリマーおよび三酸化アンチモン( $Sb_2O_3$ )のような難燃添加剤の有無など、幾つかの条件に依存している。

過剰の塩素存在下では、臭素が塩素で置換され、PXDDs/PXDFsを生成する。

これらの化合物の毒性的性質と光分解の特性のため、試料採取と分析に際しては注意を払わなければならない。多数のPBDD/PBDF同族体があるため、高感度で、選択性の高い、特異的分析法(ガスクロマトグラフィー/質量分析法、GC/MS)が必要である。試料採取方法は全てのポリハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン類(PHDDs)およびポリハロゲン化ジベンゾフラン類(PHDFs)と同じであるが、PBDDs/PBDFs(およびPXDDs/PXDFs)の分離と定量はそれらの塩素化類似体の場合とわずかに異なる。PBDDs/PBDFsは、塩素化類似体より分子量が大きく、GCの保持時間が長いだけでなく、MS同位体クラスターパターン isotopic cluster pattern と干渉化合物も異なっている。現在入手できる標準品数が少ないため、特定の臭素化同族体の正確な同定は非常に限られている。同じ理由で、混合したハロゲン化同族体の定量は殆んど不可能である。

1.2 生成およびヒトと環境の曝露源

PBDDs/PBDFs が天然に存在していることは知られていない。これらを意図的に生産することはなく(研究目的を除いて)、種々の過程において望まれない副産物として生成する。これらの化合物は、化学的、光化学的または熱反応によって前駆物質から生成し、いわゆるデノボ de novo 合成によって生成される。

PBDDs/PBDFs は臭素化有機化学品(例えば、プロモフェノール類)および特に、ポリ臭素化ジフェニルエーテル類(PBDEs)、デカプロモビフェニル(decaBB, DBB)、1,2-ビス(トリプロモフェノキシ)エタン、テトラプロモビスフェノール A(TBBPA)、およびその他の難燃剤に汚染物質として確認されている。これらはある種のプロモフェノール類とプロモアニリン類の蒸留残渣、および化学実験室の廃棄物中に検出されている。

PBDFs および、少量ではあるが PBDDs は、PBDEs とプロモフェノール類のような臭素化有機化学品の光化学的分解生成物として検出されている。

実験室における熱分解実験では、プロモフェノール類、PBDEs、ポリ臭素化ビフェニル類(PBBs) およびその他の臭素化難燃剤(純品、またはポリマーマトリックス中)から PBDDs/PBDFs の生成を示した。収量の範囲は、ゼロから最大値(PBDEs から得られた値)が g/kg の範囲と広がった。一般に、PBDFs は PBDDs より多かった。一連の純品の難燃剤の至適な PBDF 生成温度は 600-900°C の範囲であった。ポリマーまたは相乗剤(例えば、 $Sb_2O_3$ ) の存在下では至適生成温度が低くなった(400 °C に低下)。温度およびポリマーマトリックスまたは相乗剤の存在の他に、金属類、金属酸化物、水、酸素および使用した燃焼装置の型式のような他の幾つかの因子が PBDDs/PBDFs の収量と生成パターンに影響を及ぼした。PBDE、ポリマーマトリックスと  $Sb_2O_3$  の 3 つを混合した場合、テトラプロモジベンゾフラン類(tetraBDFs、または TeBDFs)はしばしば最も多く生成する同族体グループであった。2,3,7,8-置換 PBDDs/PBDFs(テトラからヘプタまで)が種々の濃度で認められた; 例えば、2,3,7,8-TeBDF はオクタプロモジフェニルエーテル(octaBDE または OBDE)を含むポリマーの熱分解生成物中では 2,000 mg/kg までに達することが判明した。

プラスチック製造において、温度の上昇(150-300 °C)が幾つかの工程で起こる。種々の臭素化難燃剤を含むポリマー -- アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン(ABS)とポリブチレンテレフタル酸エステル(PBT)のような -- を加工する装置からの排出気流に関する調査では、PBDDs/PBDFs(ジからオクタまで)がこれらの温度で生成し得ることが示された。OBDE とデカプロモジフェニルエーテル(decaBDE または DBDE)は最高量の PBDDs/PBDFs を生成し、その大部分は PBDFs であった。TBBPA またはビス-テトラプロモフタルイミドエチレン(TBPI)について認められた濃度は数桁低かった。臭素化スチレンまたは 1,2-ビス(トリプロモフェノキシ)エタンで難燃処理した ABS の加工過程で PBDDs/PBDFs は検出されなかった。2,3,7,8-置換同族体は測定されなかったり(DBDE の加工処理中)、痕跡量が検出されたり(OBDE の加工処理中)、検出されなかった(TBBPA と TBPI の加工処理中)。

幾つかの加工処理段階で、種々のプラスチック材料について PBDDs/PBDFs を分析した。分析試料には、難燃添加剤が判明している(顆粒状の)樹脂類と型に入れて成型した部品だけでなく、難燃添加剤が不明の市販の電気器機(テレビ受像機、プリンター、コンピューター)からの試料が含まれていた。PBDDs/PBDFs の最高濃度は PBDEs で難燃処理した材料にみられ、数千  $\mu$ g/kg の範囲であり、他の難燃剤/ポリマー系の濃度を数桁上回っていた。生成の程度に影響を及ぼす因子は温度と、混合、押し出し、成形等の処理時間である。幾つかの例外はあるが、PBDFs が PBDDs よりも多く、臭素置換数の多い誘導体(>テトラ)が主要であった。最高濃度はペンタプロモジベンゾフラン類(pentaBDFs または PeBDFs)と

ヘキサプロモジベンゾフラン類(hexaBDFs または HxBDFs) でみられた。hexaBDFs は外被部品 casing parts で 3,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と高い濃度に達した。プリント回路基盤は最高濃度がそれぞれ、1,300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と 1,400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の tetra-および penta-BDFs を含んでいた。総 PBDF(モノからヘキサまで)濃度は 3.6-3,430  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲であった。2,3,7,8-置換 PBDDs/PBDFs は測定されなかったか、検出されなかったか、比較的 low 濃度であった。外被部品またはプリント回路基盤中の 2,3,7,8-置換 PBDFs(テトラからヘキサまで)の最高濃度は 11  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (テトラ)から 203  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ヘキサ)の範囲であった。

PBDFs が使用中のテレビ受像機または類似の装置から放出されるかどうかを決める実験で、空気中濃度が、検出されない濃度から装置 1 台当たり総 PBDFs 1,800 pg(テトラからヘキサまで)の範囲であった。

臭素化物を含む製品の燃焼で、PBDDs/PBDFs が排出された。テレビ受像機、プリンター、コンピューター端末のような電気器具とそれらの外被の実際の火災時の条件をシミュレートするための実験的 fire 試験において、燃焼残渣(数千  $\text{mg}/\text{kg}$ )、煙凝縮物(数百  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ) および煙(1,700  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  まで)に高濃度の PBDF(モノからヘキサまで)が検出された。PBDD 濃度は検出された PBDDs/PBDFs 濃度の約 3%に達した。2,3,7,8-置換の異性体は一般には総 tetraBDFs の 3%以下であった。2,3,7,8-置換 penta-および hexa-BDFs は相当する総量の 1%と 16%の間の生成量であった。試験自動車の燃焼では、PBDF(モノからオクタまで)の燃焼残渣中濃度が 4.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  までに達した。

個人住宅(テレビ受像機を含む)、事務所(コンピューターを含む)および他の建物実際の火災の際、測定された濃度は大部分の例において、上記のモデル実験においてみられた値以下であったが、試料中の定性的組成は同じであった。PBDFs は殆んど全ての試料中に検出されたが、PBDDs は検出されないこともあり、検出されてもそれらの濃度は低かった。燃焼残渣中の PBDF 濃度は主として  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲(低濃度から高濃度まで)にあったが、一例における最大値(モノからヘキサまでの合計)が 107  $\text{mg}/\text{kg}$  に達した場合もあった。火災発生場所に近接した地域における PBDF(モノからヘキサまで)の汚染濃度は多くの場合、0.1~13  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  の範囲であった。さらに、それに相当する濃度の PXDDs/PXDFs も検出された。2,3,7,8-置換 PBDDs/PBDFs の比率は試験した大部分の試料中で比較的 low かった。例えば、tetra-, penta-または hexa-BDFs の対応する総量のそれぞれ 3, 10, または 18%の最大の比率がテレビ受像機の火災事故で報告された。コンピューター室の火災後に採取された煤の試料には 2,3,7,8-置換テトラ- およびペンタプロモ-ジベンゾ-p-ジオキシン類(tetra/pentaBDDs あるいは TeBDD/PeBDD)と tetra- および penta-BDFs を含み、2,3,7,8-TeBDF(TBDF)の最大濃度は 48  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった。

PXDDs は木材ボイラーの灰中に検出されたが、木材の種類(化学物質処理の有無)は特定されていなかった。石炭、泥炭、または燃料油のような他の燃料の焼却に関するデータは入手できなかった。

PBDDs/PBDFs および/または PXDDs/PXDFs が地方自治体、病院あるいは有害廃棄物の焼却炉の飛散灰や煙道ガス中に存在していることが報告されている。これらの化合物の大部分は、火災中の高温で前駆物質から生成するか、または焼却炉の主燃焼後続域での低温におけるデノボ合成により、焼却炉自体の中でおそらく生成される。PXDDs/PXDFs の生成は、幾つかの試験条件下でみられた激しい臭素-塩素交換反応(廃棄物中の塩素供与体との)により説明される。焼却炉の飛散灰で測定された PBDDs/PBDFs と PXDDs/PXDFs の量は  $\text{ng}/\text{kg}$  から  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の範囲であった。多くの場合、ジベンゾ-p-ジオキシン類の濃度はジベ

ンゾフラン類の濃度を上回り、PXDDs/PXDFs は PBDDs/PBDFs より多かった。2,3,7,8-置換同族体の中で、混合したテトラハロゲン化ジベンゾ-p-ジオキシン(tetraXDD または TeXDD) ( $\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{DD}$ )が検出された。

ある廃棄物処理場の廃棄物試料の分析で、数百から数千 ng/kg 乾燥重量の濃度で、PBDDs/PBDFs と PXDDs/PXDFs が存在することが示された。ジベンゾ-p-ジオキシン類の濃度(580 ng/kg まで)はジベンゾフラン類の濃度(4,230 ng/kg まで)より低かった。一般に、同族体の特徴はハロゲン置換数の少ない誘導体(モノからテトラまで)が多くを占めていた。化学実験室の廃棄物には PBDDs/PBDFs を含み、hexaBDFs の最高濃度は 15,500 ng/kg であった。

PBDDs/PBDFs は幾つかのリサイクル段階を経たプラスチック材料(金属類が含まれていても、いなくとも)中に存在していた。それらの試料は主に、事務用機器、プリント回路基盤、およびその他の電子機器廃物に由来していた。ある場合には、2,3,7,8-置換の8種の選出された PBDD/ PBDF 同族体の総濃度が 65  $\mu\text{g}/\text{kg}$  にも達した。金属の再生利用も PBDDs および/または PXDDs/PXDFs の発生源であることが判明した。PBDDs/PBDFs は、臭素化難燃剤を使用している織物工場においても検出されている。PBDFs は工場の排気、処理前後の織物、および煙突の沈着物中に見出された。

PBDDs/PBDFs と PXDDs/PXDFs(PCDDs/PCDFs と共に)は鉛添加ガソリンを使用している自動車の排気ガス、還元触媒の設置の有無に関わらず、無鉛ガソリンを使用している自動車の排気ガス、とディーゼルエンジン車の排気ガス中に検出されている。鉛添加ガソリンに使用されている臭素化および塩素化スカベンジャー(scavenger)(ジプロモ-およびジクロロエタン)のため、最高濃度の PHDDs/PHDFs(数千  $\text{ng}/\text{m}^3$ )がこの種のガソリンの燃焼時に検出された。無鉛ガソリンは PHDDs/PHDFs の排出量がかなり低かった(約 2 桁低い)。触媒的ガスの清浄後にはさらに減少した。ディーゼルエンジンについての値は無鉛ガソリンを使用したオットー式モーター Otto motor(スパーク点火式エンジン)よりはやや高かった。鉛添加ガソリンの燃焼によって生じる排気ガス中では、PBDDs/PBDFs が PXDDs/PXDFs および PCDDs/PCDFs より多かった。一般に、ジベンゾフラン類の濃度はジベンゾ-p-ジオキシン類の濃度を上回り、置換数の少ない同族体(モノからトリまで)が多かった。同様なパターンはマフラーに付着した残留物においてもみられた。

### 1.3 環境中の移動、分布および変化

PBDDs/PBDFs の環境中における移動と分布に関して、入手されるデータは非常に少ない。一般に、それらの物理化学的特性から、PCDDs/PCDFs に類似していると推定されている。そこで、もし環境中に放出されても、PCDDs/PCDFs と同様に炭素または脂肪に富むコンパートメントにより多く分布するであろう。

大気中の PBDDs/PBDFs は粒子および気相の両者にて移動し、分配比率は臭素化の程度に依存していることが判明した。

PBDDs/ PBDFs の水または土壌中における移動に関する実験データは入手されていない。PBDFs(トリからペンタまで)については、堆積物中への吸着が報告された。PBDDs/PBDFs の水に対する溶解度が低いことから、土壌を通しての浸出は限られているが、有機溶媒またはフミン酸類の存在下で増加すると考えられる。

環境の媒体と生物相間、あるいは生物相内における PBDDs/PBDFs の移動と分布の過程に

関する実験データはない。選出された PCDDs/PCDFs、PBDDs/PBDFs、と PXDDs/PXDFs について算出されたオクタノール/水の分配係数が同様に高いことから、PCDDs/PCDFs と同程度のバイオアベイラビリティが予想される。

PBDDs/PBDFs および PXDDs/PXDFs の光分解は、実験室においては有機溶媒中と石英表面において、野外の条件下では土壌中と煤煙(および塵埃)粒子について調べられた。より実際の環境と関係のある条件である戸外の条件下において、最も遅い光分解反応がみられた。還元的脱臭素化が主な光化学的経路であることが判明した。種々の同族体の分解速度は臭素置換のパターンに依存していた。一般に、臭素置換数の多い同族体と横方向に臭素が置換している同族体は半減期が短かった。算出された半減期は、分の単位(直射日光または紫外線[UV]と石英製小型容器 vial の使用)、時間単位(固形フィルムまたは煤煙あるいは塵埃粒子と日光の使用)、または数百から数千時間の単位(土壌と日光を使用)であった。例えば、2,3,7,8-TeBDD(TBDD)の日光照射によって引き起こされた推定半減期は0.8分(有機溶媒中で)または32時間(固形フィルム状に分散させて)であった。3-6カ月の半減期は土壌表面の tetraBDD 異性体について推定された。PCDDs/PCDFs と比較して、対応する臭素化物は光化学的に安定性が低かった。PXDDs/PXDFs は光分解中にそれらの臭素原子を優先的に失い、そこで、光分解による半減期がより長い PCDDs/PCDFs に変化した。このような PXDDs/PXDFs から PCDDs/PCDFs への変化は焼却過程においても起こる。

PBDDs/PBDFs は微生物によって分解され難いようである。

幾つかの試験で示されているように、動物およびヒトの体内に PBDDs/PBDFs が存在し、蓄積される可能性を示している。2,3,7,8-TeBDD は亜慢性投与中にラットに蓄積した。PBDDs/PBDFs または PXDDs/PXDFs に関する生体内蓄積、生体内濃縮、または生物学的増幅 (biomagnification) 係数については入手されていない。

#### 1.4 環境中濃度とヒトへの暴露

現在まで、PCDDs/PCDFs とは対照的に、PBDDs/PBDFs はモニタリングプログラムに含まれることが少ない。実施された少数の試験において、存在は限られていることが示されている。

大気中において、PBDFs は PBDDs より高頻度に確認された。自動車道路のトンネルおよび地下車庫において、臭素置換数の少ない PBDDs(モノからテトラ)が検出されない量(n.d.)からモノプロモジベンゾ-p-ジオキシン類(monoBDDs または MoBDDs)についての約0.85 pg/m<sup>3</sup>までの範囲の濃度で検出された。PBDFs の中で、モノ-からヘキサ-臭素化同族体が n.d. から 74 pg/m<sup>3</sup> の範囲の濃度で検出された。総 PBDDs/ PBDFs(トリからヘキサまで)の濃度(平均値)が測定され、例えば、ドイツにおける自動車道路のトンネル、市街地と郊外地域において、それぞれ、23 pg/m<sup>3</sup>、2 pg/m<sup>3</sup>、と 0.59 pg/m<sup>3</sup> の量であり、2,3,7,8-TeBDD は検出されず、2,3,7,8-TeBDF と 1,2,3,7,8-PeBDF の最高濃度はそれぞれ、0.28 pg/m<sup>3</sup> と 0.08 pg/m<sup>3</sup> であった。PXDFs は自動車の交通に関連した大気試料中に 41 pg/m<sup>3</sup>(Cl,Br,DFs)まで確認された。野外の塵埃試料(主として自動車道から)においても、PBDFs/PXDFs(最大数千 ng/kg)が PBDDs/PXDDs(最大数百 ng/kg まで)より多いことが示された。

多数稼働している電子器機(テレビおよび/またはコンピューターのモニター)を備えた部屋から採取した室内空気試料には、PBDFs(テトラからヘプタまで)の総濃度が0.23か

ら 1.27 pg/m<sup>3</sup> の範囲で存在することを示した。PBDDs は検出されなかった。コンピューター室で採取した塵埃試料には、2.4 - 5.5 μg/kg 塵埃の総濃度の PBDF が含まれていた。大気中とは異なり、塵埃中の同族体パターンは hexaBDFs とヘプタプロモジベンゾフラン類 (heptaBDFs または HpBDFs) が目立っていた。塵埃試料にだけ、低濃度の tetraBDDs (1 μg/kg まで) と 2,3,7,8-置換 tetra-および penta-BDFs (0.07 μg/kg まで) が検出された。家屋塵埃の 1 試料における PBDF 濃度は 1/10 と低かった。PBDDs/PBDFs の総濃度は、コンピューター室の塵埃中の PCDDs/PCDFs の濃度と同程度であったが、家屋塵埃中の PCDDs/PCDFs 濃度より低かった。地下車庫の塵埃にはハロゲン置換数の少ない PBDFs (モノおよびジ) と PXDFs (ジからテトラまで) を含み、混合した二ハロゲン化ジベンゾフラン類 (DiXDFs) の最大濃度は 4.3 μg/kg であった。

水の試料中の PBDDs/PBDFs 濃度に関するデータは入手されていない。

工業地域の河川と海洋の底質試料において、tetraBDDs (0.006 μg/kg 乾燥重量まで) と tetra- から hexa- までの BDFs (合計で 0.37 μg/kg 乾燥重量まで) が検出された。道路排水路の底質には、PBDFs (モノからトリまでの合計: 2.5 μg/kg; テトラからヘプタまでの合計: 0.3 μg/kg) と PXDFs (ジとトリの合計: 1.85 μg/kg) が含まれていたが、PBDDs は含まれていなかった。

同様に、自動車道近くから採取した土壌試料にはモノプロモジベンゾフラン類 (monoBDFs または MoBDFs) とジプロモジベンゾフラン類 (DiBDFs) (合計: 1.3 μg/kg), tetra- および penta-BDFs (合計: 0.02 μg/kg)、と PXDFs (合計: 1 μg/kg) が含まれていたが、PBDDs は含まれていなかった。焼却場用地と金属再生利用工場近くから採取した土壌試料には、総濃度が 100 μg/kg までの PBDF が認められたが、PBDDs は検出されなかった。地方自治体の廃水処理施設の一連の下水汚泥試料中の総 PBDF 濃度は n.d. から 3 μg/kg までの範囲であった。試料の 1 例には痕跡量の tetraBDDs と 2,3,7,8-TeBDF が検出された。堆肥 biocompost の試料には PBDDs/PBDFs は殆んど検出されなかった (tetraBDFs: <0.003 μg/kg)。

食品中の PBDDs/PBDFs 濃度に関する定量的データはない。

自動車道近くで採取した牧草と松葉の試料には、ハロゲン置換数の少ない PBDFs/PXDFs (モノからテトラまで) と痕跡量の PBDDs/PXDDs (モノからトリまで) が検出された。

試験した少数の野生生物試料中には PBDDs/PBDFs が確認されなかった。

地方自治体の廃棄物焼却炉付近の牧場で採取した牛乳には、トリプロモジベンゾフラン類 (triBDFs または TrBDFs)、1 種の tetraBDF、と 1 種の pentaBDF (2,3,7,8-置換型でないもの) が一時的に確認された。

一般の人々の脂肪組織または乳汁の少数の試験試料中には PBDDs/PBDFs が検出されていない。

ある種の難燃剤またはそれらの製品の製造、加工、使用あるいは廃棄に関連する種々の作業所、特に、加工が温度上昇に関係する場合には、PBDDs/PBDFs により汚染される可能性がある。作業所への暴露の程度は、関係する化合物だけでなく、空気の質と換気条件に依存している。作業所のモニタリングデータは、プラスチック製造または加工施設、連続して使用している多くの電気器具を備えている事務所/スタジオ、と再生利用の作業所 (二次的銅工場施設を含めて) だけに限られている。一般に、PBDFs は PBDDs よりも多く、空気中の PBDF 濃度は、DBDE-含有ポリマーを製造した作業所で最も高かった。多くの試料中に、2,3,7,8-置換 PBDFs/PBDDs が検出された。PBDD/PBDF の汚染は、化学実験室の有

毒ガス排出フードの下の作業区域においても確認された。廃棄物焼却施設におけるモニタリングデータは得られていない。

## 1.5 体内動態と代謝

試験の大部分は 2,3,7,8-TeBDD と少数ではあるが、1,2,7,8-TeBDF に関連したものである。半減期の算出にはさらに幾つかの同族体も含めている。

2,3,7,8-TeBDD はラットに経口、気管内、および皮膚投与後、吸収されたが、吸収率は投与経路と用量で異なっていた。2,3,7,8-TeBDD、1 nmol /kg 体重の単回投与で、投与量の 80%(経口と気管内投与)または 12%(皮膚投与)が吸収された。1,2,7,8-TeBDF、1 nmol /kg 体重の皮膚からの吸収は約 29%であった。2,3,7,8-TeBDD の経口での吸収は 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン(2,3,7,8-TeCDD または TCDD)と同程度のものであった。しかし、2,3,7,8-TeBDD の皮膚からの吸収は等モル用量の 2,3,7,8-TeCDD の約 1/3 であった。

2,3,7,8-TeBDD または 1,2,7,8-TeBDF をラットにいずれの経路で投与した場合でも、全身に分布し、主に肝臓と脂肪組織に沈着し、次いで皮膚と筋肉に多く分布した。例えば、2,3,7,8-TeBDD (1 nmol/kg 体重)の単回経口投与 3 日後、これらの組織への分布量はそれぞれ投与量の 20%、20%、11%、と 4%であるのに対し、胸腺と副腎ではそれぞれ 0.03%と 0.4%であった。ラットの肝臓と脂肪組織への 2,3,7,8-TeBDD の分配は用量、暴露経路と投与後の時間によって影響されることが判明した。種々の条件下で測定した肝臓:脂肪の濃度比は 0.2 から 6.5 (ラットへ 2,3,7,8-TeBDD を単回投与した場合の範囲)の範囲であった。PBDDs/PBDFs の出生児への移行に関する実験データは入手されなかった。

TetraBDD/BDF の代謝物はラットの胆汁と糞便中に検出された。それらの代謝物は主に芳香環の水酸化と加水分解による脱臭素化によって生成された。代謝速度 (胆汁中への排泄速度として間接的に測定)は 2,3,7,8-TeBDD(約 7%)と 1,2,7,8-TeBDF(約 50%)で異なっていた。2,3,7,8-TeBDD (1 nmol/kg 体重)の静脈内投与 3 日後に、投与量の 14% がラットの糞便中に代謝物として見出された。

2,3,7,8-TeBDD の消失と排泄は経口、静脈内、気管内および皮膚への投与経路でラットについて調べられた。全ての試験において、消失の主な経路は糞便への排泄で、糞便試料中へ排泄された放射能は、投与量 ( $[^3\text{H}]$ 2,3,7,8-TeBDD、1 nmol/kg 体重)の 2%(皮膚投与)から 42%(経口投与)までの範囲であり、尿試料中への排泄は 0.2%から 1%の範囲であった。同様に、ラットにおける 1,2,7,8-TeBDF に関する試験において、主として糞便中へ排泄され、尿中への排泄は静脈内、経口または皮膚への投与量の 2-3%だけであった。経口投与後 1 日目に、糞便中に排泄された化合物の主なものは未吸収体と胆汁に排泄されたものと思われた。2,3,7,8-TeBDD、1 nmol/kg 体重をラットへ投与後、糞便中にみられた未変化の 2,3,7,8-TeBDD は、53%(経口投与)、43%(気管内投与)、と 10-20%(静脈内投与)であった。2,3,7,8-TeBDD を経口投与 (1 nmol/kg 体重)して数日後、投与量の約 20%が親化合物として排泄された。

ある種の PBDDs/ PBDFs についての貯留と代謝回転に関するデータが入手されている。ラットにおける 2,3,7,8-TeBDD(および他の同族体)の相対的身体負荷量は暴露経路と投与量に依存しており、吸収の違いを反映している。数種の PBDDs/PXDDs と PBDFs について、

ラットの諸組織と糞便における半減期が算出された。それらの値は、1日(全身からの1,2,7,8-TeBDF)と99日(肝臓からの2,3,4,7,8-PeBDF)の間の範囲であった。肝臓、糞便および脂肪組織における2,3,7,8-TeBDDの推定半減期がそれぞれ17、18、および58日であり、報告されている肝臓と糞便における2,3,7,8-TeCDDの半減期の値と同じであったが、脂肪組織における2,3,7,8-TeCDDの報告されている値より高かった(2倍以上)。初期の貯留量に差異はあるが、肝臓における2,3,7,8-TeBDFと2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフラン(2,3,7,8-TeCDF または TCDF)の半減期は同程度であった。

PCDDs/PCDFsの場合のように、ヒトについて算出された半減期はラットについての半減期よりかなり長い。2,3,7,8-TeBDDについては3-11年(平均: 5.9年)、2,3,7,8-TeBDFについては1-2年(平均: 1.5年)と推定されている。これらの化合物のヒトにおける体内貯留の持続性は1956年に2,3,7,8-TeBDDと2,3,7,8-TeCDDを合成した化学者の場合にもみられた。暴露されてから35年後でも、彼の血中に著しく高い濃度の2,3,7,8-TeBDDが認められた。

## 1.6 実験動物および in vitro 試験系に及ぼす影響

大部分の研究は2,3,7,8-TeBDDの毒性に関してであったが、他のPBDDs/PBDFsとPXDDs/PXDFsについても幾つかの情報が入手できた。

2,3,7,8-TeBDDは、消耗症候群wasting syndrome、胸腺萎縮と肝毒性を含む典型的2,3,7,8-TeCDD-様の作用を引き起こした。さらに、2,3,7,8-TeCDDに暴露させたラットでは報告されていない肝臓紫斑病peliosis hepatisの徴候を示す肝臓障害がみられた。2,3,7,8-TeBDFへ単回暴露後のモルモットおよび短期間暴露後のラットにみられた病変の様式(死亡率、組織病理学、肝臓および胸腺重量)は2,3,7,8-TeCDFの場合と同じであった。

2,3,7,8-TeBDDは内分泌系に相互作用を示す。ラットにおいて、循環血中の甲状腺ホルモンと精子形成能障害に用量依存的な変化がみられている。

2,3,7,8-TeBDDのWistar系ラットにおける経口でのLD<sub>50</sub>(28-日の観察期間)は、雌では約100 μg/kg体重、雄では約300 μg/kg体重であった。他の試験で得られた2,3,7,8-TeCDDの経口でのLD<sub>50</sub>値は22と>3,000 μg/kg体重の間の範囲であった。等モル用量の2,3,7,8-TeBDFと2,3,7,8-TeCDFはモルモットにおいて同程度の死亡率を示した。例えば、100%死亡率が2,3,7,8-TeBDF(0.03 μmol/kg体重、15.8 μg/kg体重)および2,3,7,8-TeCDF(0.03 μmol/kg体重、10 μg/kg体重)の投与後にみられた。ラットに2,3,7,8-TeBDD、100 μg/kg体重を単回投与後、前紫斑病性病変と甲状腺ホルモンの変化がみられた。

2,3,7,8-TeBDDを13週間、経口的に投与したWistar系ラットにおいて、精子形成能の低下、精母細胞の欠損と壊死、重大な肝臓紫斑病の徴候、と循環血中甲状腺ホルモンおよび器官重量の変化がみられた。無毒性量(NOEL)は1日当たり0.01 μg/kg体重であった。

2,3,7,8-TeBDFをSprague-Dawley系ラットに4週間、経口的に投与すると、用量-依存的な発育遅延および肝臓と胸腺に組織病理学的変化を引き起こした。NOELは1日当たり1 μg/kg体重であった。

母体への毒性および胎児死亡を引き起こさない用量のある種の2,3,7,8-置換PBDDs/PBDFsをマウスに皮下注射および経口投与した際に、発生毒性が現れた。妊娠マウスへの

単回経口暴露後、水腎症と口蓋裂を起こす最小影響量(LOELs) (μg/kg 体重にて)はそれぞれ、次の通りであった: 2,3,7,8-TeBDD については3と48、2,3,7,8-TeBDF については25と200、2,3,4,7,8-PeBDF については400と2,400、1,2,3,7,8-PeBDF については500と3,000 - 4,000。モル数で比較した際、2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeCDD は水腎症の誘発においてほぼ同じ効力であった。重量で比較した際、水腎症と口蓋裂の誘発において、一般に臭素化異性体は塩素化異性体より僅かに作用が弱かった。しかし、2,3,7,8-TeBDE は2,3,7,8-TeCDF より活性が強かった。

PBDDs/PBDFs の変異原性、またはそれに関連するエンドポイントに関する情報は見あたらなかった。

PBDDs/ PBDFs に関する長期毒性および発がん性試験は入手されなかった。2,3,7,8-TeBDD はネズミの腹腔マクロファージを用いた細胞形質転換試験で陽性であった。しかし、2,3,7,8-TeBDD の形質転換能は2,3,7,8-TeCDD の1/7であった。その後、このようにして確立させた細胞系のヌードマウスへの皮下注射で腫瘍が発生した。

一連の数種の PBDDs と PXDDs(テトラとペンタ)を未成熟の Wistar 系雄ラットに腹腔内注射すると、注射して14日後に体重の減少を引き起こした。モル数による ED<sub>50</sub> 値に基づけば、試験した中で最も毒性の強い化合物は、横方向4つの位置にだけ置換している2,3,7,8-TeBDD、2-Br<sub>1</sub>-3,7,8-Cl<sub>3</sub>-DD、と2,3-Br<sub>2</sub>-7,8-Cl<sub>2</sub>-DD (TBCDD)であった。試験した他の PBDDs の相対的活性は2,3,7,8- > 1,2,3,7,8- > 1,2,4,7,8- > 1,3,7,8-DD の順であった。別の実験において、2,3,7,8-TeCDD と2,3,7,8-TeBDD 間の体重減少、胸腺萎縮、および肝酵素誘導に関する ED<sub>50</sub> 値(モル数に基づいて)の差異は僅かだけであった。

胸腺萎縮と他の免疫毒性の徴候(例えば、血液学的パラメータ、ある種のリンパ球亜群(subpopulation)の変化はラットにおいては数種の PBDDs/PXDDs と2,3,7,8-TeBDF にみられ、マーモセットサル marmoset monkey(*Callithrix jacchus*)においては2,3,7,8-TeBDD とTBCDD でみられた。モル数に基づいた場合、ラットとサルにおける2,3,7,8-TeBDD の効力は2,3,7,8-TeCDD の効力に似ていると結論された。例えば、サルにおけるある種のリンパ球亜群に及ぼす著しい影響は2,3,7,8-TeBDD、30 ng/kg 体重と2,3,7,8-TeCDD、10 ng/kg 体重の単回皮下注射後にみられた。PBDDs/PBDFs への周産期暴露後の免疫毒性に及ぼす影響は調べられていない。

2,3,7,8-TeBDD または2,3,7,8-TeCDD をマウスに亜慢性的に強制経口投与した場合、肝ポルフィリン総量が用量-依存的に増加した。

2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeCDD の単回経口投与後、ラットの肝臓中のビタミンAの濃度と総量の減少がみられ、2,3,7,8-TeBDD の方が2,3,7,8-TeCDD より作用が僅かに弱かった(モル数に基づいて)。

2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeBDF は100 μg/ウサギの用量で、ウサギの耳介に塗布すると過角化症を起こすが、10 μg/ウサギの用量では起こさなかった。2,3,7,8-TeCDD についての無影響量(NOEL)は0.01 μg/ウサギであった。

2,3,7,8-置換の数種のテトラ-(Br<sub>1</sub>Cl<sub>3</sub>DDs, Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>DDs)およびペンタ-(Br<sub>1</sub>Cl<sub>4</sub>DD)ハロゲン化同族体は培養ヒト乳がん細胞を用いた試験において、2,3,7,8-TeCDD と同様の抗エストロゲン作用を有することが判明した。

ラットにおいて、2,3,7-トリプロモジベンゾ-p-ジオキシン(2,3,7-triBDD/TrBDD)はウアバインの血漿中からの消失、その胆汁への排泄、および胆汁流量を抑制し、その程度は2,3,7,8-TeCDD より僅かに弱かった。

PBDDs/PBDFs と PXDDs/PXDFs はある種のシトクロム P-450(CYP)-依存性ミクロソーム酵素の強い誘導剤である。2,3,7,8-TeBDD をラットに単回経口投与した場合の肝 CYP 1A1 誘導の ED<sub>50</sub> 値は 0.8-1 nmol/kg 体重であり、CYP1A2 誘導については約 0.2 nmol/kg 体重であると推定された。CYP1A1 の誘導(arylhydrocarbon hydroxylase[AHH]および/または ethoxy-resorufin-O-deethylase[EROD]の誘導)が、in vivo においては種々の動物種と組織で、in vitro においてはラットの培養細胞でみられた。種々の多数の同族体にこの作用を有することが判明し、ある種の難燃剤の熱分解生成物にもこの作用が認められた。一般に、酵素誘導は毒性を示さない濃度で用量-依存的に起こり、暴露直後に始まり、長期間持続した。酵素誘導は pmol の範囲と低い濃度の暴露で測定できた。誘導の強さは種々の同族体間で数桁に及ぶ差異がみられ、それらの化学構造に依存していた。最も強い誘導剤は TCDD、TBDD、と TBCDD であった。塩素化類似体と比較すると(モル数に基づいて)、PBDDs と PXDDs はほぼ同じ強さであった。相対的な誘導の強さが試験した組織にはかわりなかった TCDD とは異なり、TBDD はマウスへ亜慢性的に暴露した場合、皮膚と肺より、肝臓における EROD 活性の誘導が 5 倍強かった。マーモセットサルにおける EROD 活性の誘導の順位は、酵素活性を肝臓中濃度で比較した場合、TCDD > 2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン(2,3,4,7,8-pentaCDF/PeCDF) > 2,3,4,7,8-PeBDF であった。ラット培養細胞を用いた in vitro 試験において、対応する PXDFs と PCDFs の間では AHH と EROD の誘導のモル数での EC<sub>50</sub> 値は同じであった。

PBDDs/PBDFs は PCDDs/PCDFs および他の関連ハロゲン化芳香族炭化水素(Ah)と共通の作用機序であると信じられている。2,3,7,8-TeCDD-様の毒性発現に中心的役割を演じている細胞質ゾル Ah 受容体との結合が、幾つかの PBDDs と PXDDs/PXDFs について確かめられた。それら受容体との結合の親和性には数桁の差異があったが、塩素化類似体の場合と同じであった。

### 1.7 ヒトに及ぼす影響

PBDDs/PBDFs のヒトへの暴露または一般の人々の健康に及ぼす影響に関するデータはない。

2,3,7,8-TeBDD/TeCDD への暴露による急性の健康問題に関する 2 例の症例が報告されており、塩素座瘡 chloracne を含む症状であった。

他の調査では、臭素化した難燃剤(OBDE と DBDE)の使用に起因する PBDDs/PBDFs への暴露記録がある化学工場の男性従業員が免疫学のおよび他の臨床検査試験を受けた。免疫学的パラメータに軽微な変化が認められたが、彼らの健康状態の総合的評価では、免疫系に及ぼす 2,3,7,8-TeBDD/TeBDF の身体負荷の影響を明らかにすることは出来なかった。

PBDDs/ PBDFs により引き起こされるがんの死亡率に関する報告はない。

### 1.8 実験室および野外試験における他の生物に及ぼす影響

PBDDs/PBDFs の微生物、植物、または野生の無脊椎あるいは脊椎動物種に及ぼす影響に関する情報は限られたものだけである。

ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の卵黄嚢を持つ稚魚を用いたライフステージ life stage 初期の死亡率調査 mortality bioassay により、一連の PBDD/PBDF 同族体を試験し、

活性がみられた。この検定で、PBDDs と PBDFs の両者とも、臭素の置換数の増加で作用が低下することも証明された。2,3,7,8-TeBDD と 2,3,7,8-TeBDF の両方とも、それらの塩素化類似体より作用が強かった。

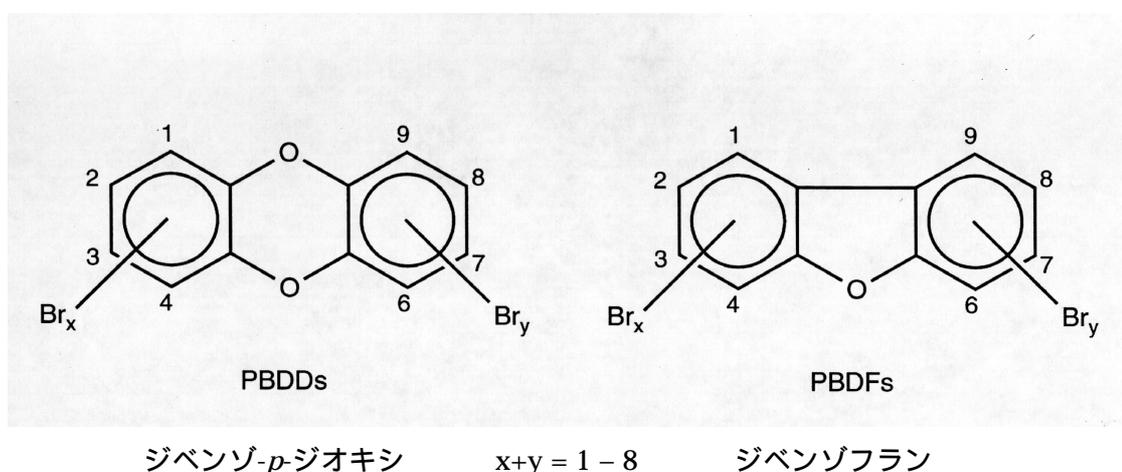
1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

a 物質の同定

PHDDs および PHDFs は、ほぼ平面構造の三環式芳香族化合物である。ジベンゾ-*p*-ジオキシンおよびジベンゾフランの分子には、両方ともハロゲン置換が生じうる位置が8カ所存在する。PBDDs および PBDFs について、その位置には図1に示すとおり番号が付されている。

表1 PBDDs/PBDFs の異性体数、基本組成、および分子量 [←ここをクリック](#)

図1 PBDDs 及び PBDFs の分子構造



各同族列は8種の同族体群(同数の臭素原子をもつ同族体群)があり、各群の異性体数は異なる(表1参照)。理論的には、75種類のPBDDsと135種類のPBDFsがありうるほか、多数の混合ハロゲン化合物—1550種のPXDDsおよび3050種のPXDFsも可能である(Buser、1987a)。2,3,7,8位が置換されたPBDDsは7種、2,3,7,8位置換のPBDFsは10種ある(表2)、さらに2,3,7,8位置換のPXDDsは337種、2,3,7,8位置換のPXDFsは647種が可能である(Ballschmiter および Bacher、1996)。PCDDs/PCDFsについては別の環境保健基準モノグラフで論じている(WHO,1989)。

表2 2,3,7,8位が臭素化したPBDDs/PBDFs

PBDD congener <sup>a</sup>	PBDF congener <sup>a</sup>
2,3,7,8-TeBDD*	2,3,7,8-TeBDF*
1,2,3,7,8-PeBDD*	1,2,3,7,8-PeBDF*
	2,3,4,7,8-PeBDF*
1,2,3,4,7,8-HxBDD*	1,2,3,4,7,8-HxBDF
1,2,3,6,7,8-HxBDD*	1,2,3,6,7,8-HxBDF
1,2,3,7,8,9-HxBDD*	1,2,3,7,8,9-HxBDF
	2,3,4,6,7,8-HxBDF
1,2,3,4,6,7,8-HpBDD	1,2,3,4,6,7,8-HpBDF

a アスタリスク(\*)の付された同族体は German Dioxin Directive (1994)に引用されているものである。(付録I参照)

分析手法が複雑なため(2.4章参照)、特性が明らかにされているのは少数の PBDDs/PBDFs および PXDDs/PXDFs のみである。表3および4には、上記化合物のいくつかにケミカルアブストラクツサービス(CAS)番号が付されたものが示されている。

b 物理的・化学的特性

1. 外観、融点・沸点、水溶性、蒸気圧、オクタノールノ水分配係数および収着係数

PBDDs/PBDFs の物理・化学的性質に関する実験データは少ない(表5参照)。多くの場合、数値は予測値のみが利用可能である。PCDDs については、実験データが計算値よりしばしば低いことに注意する必要がある(Shiuら、1988; Fiedler および Schramm、1990)。このことは臭素化物および混合ハロゲン化合物にも予期される。(Fiedler および Schramm、1990)。PCDDs の水溶性測定値は、塩素置換の増加および温度上昇とともに急激に減少する(Shiuら、1988)。

[表3 PBDDs/PBDFs 数種の CAS 番号](#) ← ここをクリック

[表4 PBDDs/PBDFs 数種の CAS 番号](#) ← ここをクリック

PBDDs/PBDFs は、それぞれの塩素化物よりも分子量が大きく、融点も高く、水溶性も低い。しかし一般には脂肪、油、有機溶媒に溶けやすい(表5参照)。PBDDs/PBDFs は、それぞれの塩素化物と同様に蒸気圧がきわめて低く、周囲温度では多くの場合粒子に結合して存在する。置換度が低い化合物の場合、PBDDs/PBDFs の pKow 計算値は塩素化物同族体より大きく(Fiedler および Schramm、1990)、したがって高い親油性がある。

2. PBDDs/PBDFs の安定性

光分解

研究室の照明や太陽光の下では、PBDDs/PBDFs の光分解は、PCDDs/PCDFs よりも一層急速に進む(Buser、1988; Chatkittikunwong & Creaser、1994a; 詳しくは 4.2.1 章参照)。これらの物質の分析を行う際にはこのことに留意しなければならない(2.4.1 and 4.2.1 章参照)。

太陽光下の石英表面における光分解は、有機溶媒中の光分解よりはるかに進行が遅い(Buser、1988)。焼却炉煤塵粒子に吸着された PBDDs/PBDFs は比較的安定した状態で残存し、6時間かかってゆっくり分解される量はきわめて少量である(Lutesら、1990、1992a,b)。土壌中の PBDDs の調査は、同じ同族体の土壌における半減期が溶液中の半減

期より 4 倍長いことを示した(Chatkittikunwong および Creaser, 1994a)。

周囲温度で遮光した条件下では、3 年の期間において、PBDDs/PBDFs 結晶の評価可能な(>1%)分解は認められず、標準溶液(溶媒:n-ノナン)濃度における有意な変化(0.6%。例外:octaBDD[9.7%])も認められなかった(Re ら、1995)。

#### PBDDs/PBDFs の熱分解

PBDDs/PBDFs の生成と分解の温度は、残留時間、酸素、ポリマー、Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> のような添加物の有無のほか、熱分解に使用する装置の効率によって決定される。

[表 5 PBDDs/PBDFs 数種の物理的・化学的特性](#) ← ここをクリック

ポリ臭素化物難燃剤の熱分解に関する研究室での実験では、生成される PBDDs/PBDFs は、800 の空气中で 2.0 秒の滞留後に分解された(Striebich ら、1991)。DBDE または PBDE を含むプラスチックが 600 で熱分解されて生じる PBDDs/PBDFs は、800 ではもはや検出されなかった(Lahaniatis ら、1991)。しかし、Thoma ら(1987b)は、PBDDs/PBDFs は 900 でも生成されることを明らかにした。このように、PBDDs/PBDFs の分解に必要な温度に関する確定的な情報は無い。

#### 化学反応

芳香族の炭素 - 臭素結合は、類似の炭素 - 塩素結合より一般的に弱く、したがって臭素はより置換されやすい。概して芳香族構造中のハロゲンの還元的置換は、ハロゲン原子の大きさが増大するにつれて容易になる(Wania & Lenoir, 1990)。

塩素の過剰存在下、たとえば、都市ごみ焼却炉にみられるような状況下では、臭素が塩素に置換されて、PXDDs/PXDFs が生成される(Wilken ら、1990; Luijk et al., 1992a)

Wania および Lenoir(1990)は、1,2,3,4-TeBDD(20 μg)を、銅(1g)の存在下で 100、120、150、または 210 で 30 秒から 1 時間まで熱した場合の作用を調べた。加熱時間の延長とともに、PBDD のスペクトルは tetraBDD から臭素結合の少ない同族体に変化し、総量が減少した。反応速度は、温度の上昇と共に増加した。30 分間 210°C で、全ての PBDDs は消滅したが、ジベンゾ-*p*-ジオキシンの環構造はそのまま残った。

さらなる実験では、水の存在(10 or 100 μg/litre)が脱臭素物質の生成をかなり増加させていることが分かった。

monoBDD および 1 グラムの銅を 150°C まで熱すると、脱臭素化物質ジベンゾ-*p*-ジオキシンおよび本化合物の二量体が同定された。hexaBDD および octaBDD を銅の存在下で 150°C まで熱したとき、評価しうる量のもとの化合物が 1 時間後にもなお検出されることが分かった。反応は、tetraBDD との比較実験における反応よりもかなりゆっくりであった。

脱臭素化反応は、PCDDs とのそれぞれの脱塩素化反応よりは早く進行する。(Hagenmaier et al., 1987)

#####