

## IPCS 環境保健クライテリアのドラフトのコメント依頼について (1995 年度)

大 竹 千代子

First Drafts of the Environmental Health Criteria (EHC) Circulated  
for Comments by IPCS in 1995~1996.

Chiyoko Ohtake

Summaries of first draft of Environmental Health Criteria (EHC), which were circulated for comments by IPCS in the period of 1995~1996, are presented. EHC drafts on 9 compounds were received in this period.

**Keywords :** EHC, IPCS

(Received May 31, 1996)

## はじめに

1995 年 4 月から 1996 年 3 月までに、環境保健クライテリア (EHC) のドラフトに対する IPCS からのコメント依頼は 9 件あった。例年通りの様式で所内に案内し、閲覧希望に応じ、コメントの提供をお願いした。配布した要約および入手したコメントについて報告する。

ドラフトの要約  
(日付は案内日)

**No. 1 Methanol (メタノール) (1995/6/7)**(化学式:  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 分子量: 32.04)

メタノールは透明、無色、蒸発し易い引火性の液体である。メタノールは水および多数の有機溶媒に溶ける。ヒト、動物、植物体内の代謝により自然生成する。工業的には世界で年間約 1900 万トンと極めて大量に生産されている。メタノールの職業上の主な暴露は吸入と接触により生じ、多数の国の規制では一日 8 時間、週 40 時間労働での職場環境では  $261 \text{ mg}/\text{m}^3$  (200 ppm) を越えないよう決められている。一般人の大気中暴露濃度は、職業暴露限界より一万倍ほど低い。

急性毒性は弱く、 $\text{LD}_{50}$  と MLDs (最小致死量) は、マウス、ウサギ、イヌでは 7000 から 10000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重、サルでは 2000 から 7000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重である。

生殖毒性に関して、10000 ppm のメタノールに 6 週間吸入暴露されたラットでは黄体化ホルモンの異常が見られた。CD-1 マウスに対してメタノールを一日 7 時間、6~15 日暴露した結果、7500 ppm 以上の濃度で胎児の死亡数が増加した。

ヒトの致死量は、一般的に 30 ml と考えられている。通

常ヒトの血液中のメタノール濃度は 0.02  $\text{m mol}/\text{l}$  以下である。一般に血液中濃度  $62 \text{ m mol}/\text{l}$  で影響が現れ、 $31 \text{ m mol}/\text{l}$  で色覚異常、 $47 \sim 62 \text{ m mol}/\text{l}$  で患者に死者が出るといわれている。実際には、1200 ppm あるいはそれ以上の気中濃度に暴露された労働者の場合、目のかすみ、視野の狭窄、色覚異常などの視覚障害が幾例か報告されている (原著 104 ページ)。

**No. 2 Boron (ホウ素) (1995/8/29)**

(原子番号: 5, 原子量: 10.81)

(評価されている物質: B,  $\text{NaB}_4\text{O}_7$ ,  $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{NaBO}_3\text{H}_2\text{O}$ )

ホウ素は、化学的性質は複雑で金属元素に似ている。天然には元素の形では発見されていない。最も一般的でよく知られているホウ素化合物は上記のものである。1987 年のホウ素鉱物とホウ素化合物の世界の総生産量は、酸化ホウ素に換算して約 130 万トンである。主な用途はガラスおよびガラス製品、消毒薬、清浄剤、殺虫剤および木材防腐剤などである。揮発性が低く大気中には存在しない。

ヒトはホウ素を含んだ飲料水 (0.4~4.9 ppm) や、ホウ素に富んだ土壤・水で栽培された農作物などを通して暴露される。一日平均摂取量は 1~3 mg ホウ素と推定される。

職業暴露は鉱業や工場でのホウ素ダストやガス状ホウ素化合物によるものが顕著であり、皮膚の傷口に接触すると吸収される。また、繊維ガラスや他のガラス製品、クリーニング、肥料、殺虫剤および化粧品製造に携わる労働者が暴露される。

ホウ酸および酸化ホウ素の毒性データは豊富にあり、これらの物質のホウ素の投与量を基礎にした試験によれば、同様の毒性影響が見られる。三塩化ホウ素および三フッ化

ホウ素に対するラットの吸入暴露による  $LC_{50}$  は、それぞれ  $12.2\sim21.1\text{ g/m}^3$  あるいは  $0.89\sim1.2\text{ g/m}^3$  である。犬における生殖毒性に関する NOAEL は  $8.8\text{ mg ホウ素/kg 体重/日}$  である。ラット、マウスおよびウサギの試験では発生毒性および催奇形性が認められた。ラット胎児の体重の減少と肋骨形成障害に関する NOAEL は  $9.6\text{ mg ホウ素/kg 体重/日}$  である。

ヒトへの影響として、最小致死量は、ホウ酸による経口暴露、経皮暴露および静脈注射の場合、それぞれ 640, 8600 および  $29\text{ mg/kg 体重}$  であった。推定致死量は幼児で  $3\sim6\text{ g}$ 、大人で  $15\sim20\text{ g}$  である。

環境への影響では、ミジンコのホウ酸暴露に対する 48 時間  $LC_{50}$  は、 $133\sim226\text{ mg ホウ素/l}$  であった(原著 131 ページ)。

### No. 3 Teflubenzuron (1995/8/29)

(化学式:  $C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$ 、分子量: 381.1)

teflubenzuron の有効成分は固体、黄白色、無臭であり、いくつかの極性液体に泡立ちながら溶けるが、水や非極性液体には溶けにくい。わずかに揮発性があり、引火性および爆発性はなく、通常は 2 年間安定である。

teflubenzuron の有効成分および製剤は弱い毒性物質であり、経口試験によって急性毒性が認められ(グループ III, WHO の危険性分類、1990)、また経皮および吸入による急性毒性も認められている。ラットおよびマウスの経口試験による  $LD_{50}$  は、 $5000\text{ mg/kg 体重}$  を越える。急性毒作用の徴候は、呼吸困難、運動性の減少および毛の逆立ちなどである。

ラット、マウスおよびイヌによる短期および長期試験では、肝臓が標的臓器である。ビーグル犬に対して、13 週間経口投与した結果、肝臓と胃の損傷に関わる NOEL は、オス、メスそれぞれ、 $3.5$  および  $4.0\text{ mg/kg 体重/日}$  であった。

benzoylphenylurea 化合物の発見は新しい害虫防除の方法をもたらした。teflubenzuron はこのグループ IGRs(昆虫成長制御剤)に属す第三世代の殺虫剤であり、キチン合成と脱皮過程をもつ害虫や病原菌に対し効果的な物質として知られている。蚊の駆除にあたって、水環境に対し利用される。施された水環境で、蚊の著しい死亡率(特に幼生の)を示さないが、この化合物の最も特徴的なことは、蚊の幼生が無脊椎動物や脊椎動物などの捕食者の食物となる資源を提供することである。

teflubenzuron の効果は脱皮過程の阻害にあり、新しく合成される表皮にキチンの取り込みを抑制することにある。teflubenzuron はまた、表皮細胞から先端の微繊毛への前駆物質の移動も阻害する。表皮キチンの主成分の取り込みが阻害されると、脱皮過程は混乱する(原著 115 ページ)。

### No. 4 Carbon monoxide (一酸化炭素) (1995/12/22)

(化学式: CO、分子量: 28.01)

一酸化炭素は無色、無臭でヒトに有害な気体である。融点は  $-199^\circ\text{C}$ 、沸点は  $-191.5^\circ\text{C}$  であり、炭素を含む燃料の不完全燃焼の際や人体を含む天然の過程でも少量生成する。増加した CO の外的な暴露によりわずかな影響が現れ、高濃度に曝されると死に至る。

健康上の重要性は、一酸化炭素が血液中の酸素担い手であるヘモグロビン (Hb) と強く結合して COHb(一酸化炭素血色素分子)を形成するためである。一酸化炭素に対する Hb の親和力は酸素に対するより 240 倍大きく、血液中の COHb と  $O_2Hb$  の割合は一酸化炭素と酸素の分圧に依存する。

大気圏中に微量組成で存在する一酸化炭素は、自然と人間活動の双方に由来する。植物は代謝と生産の双方が可能なので、自然環境中では正常な組成と考えられる。濃度は地球環境レベルでは  $50\sim120\text{ ppb}$ 、南半球より北半球が高く、また冬より夏に高い。

職業暴露や不完全燃焼機器による家庭での暴露により、一酸化炭素濃度は  $100\text{ ppm}$  を越え、COHb 濃度は 10% となる場合もある。

無力症の影響は、健康な若年成人では 5% COHb 濃度から労働能力の低下が始まり、数例では 2.3~4.3% でも起きるといわれている。

発生毒性に関しては、 $150\sim200\text{ ppm}$  の一酸化炭素濃度(およそ 15~25% COHb を導く)での母獸に対する試験では、仔獸の出生体重の減少、心臓肥大、発育遅滞や認識機能の遅れが観察された。

また、標高、薬物、他の汚染物質および環境因子と一酸化炭素との複合暴露についても触れている(原著 341 ページ)。

### No. 5 Polybrominated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (1995/12/22)

(化学式:  $C_{12}H_{(8-n)}O_2Br$  分子量: 263.1~815.4 および

化学式:  $C_{12}H_{(8-n)}O_1Br$  分子量: 247.1~799.4)

臭素化ジベンゾパラダイオキシンおよび臭素化ジベンゾフラン(PBDDs および PBDFs)は平面上に 3 環をもつ芳香族化合物である。理論的には 75 種の PBDDs と 135 種の PBDFs が考えられる。さらに、混合ハロゲン化合物は 1550 種類の臭素/塩素ジベンゾパラダイオキシン(PXDDs)と 3050 種の臭素/塩素ジベンゾフラン(PXDFs)が考えられる。最も毒性の強い化合物は 2, 3, 7, 8 の位置の置換体である。PBDDs と PBDFs は高分子量、高融点、低蒸気圧および低い水溶解性の性質をもつ。これらは一般に、脂肪、油脂および有機溶媒に溶ける。物理化学的データは非常に少ない。

PBDDs と PBDFs の光分解は、PCDDs(塩素化-)と

PCDFs (塩素化一) よりも容易である。PBDDs と PBDFs は熱に安定であり、生成と分解の温度は酸素、高分子および三酸化アンチモンのような難燃剤の存在に依存する。焼却炉中では過剰な塩素の存在下で、塩素が臭素に置き代わり、臭素と塩素の混合したハロゲン化ジベンゾパラダイオキシンやベンゾフランが生成する。

PBDDs および PBDFs は環境中では自然には生成されない。それらは様々な過程の副産物として形成される。化学的にも、光化学的にも、また熱反応によっても前駆物質から、あるいは新たな合成により生成される。プラスチックなどの熱分解、火事の場合、廃棄物処理場・埋め立て地からも生成される。

環境濃度は、自動車道のトンネルや地下駐車場で Mo-B-DDs (モノ臭素化物) が  $0.85 \text{ pg}/\text{m}^3$  を含む低臭素化 (1~4) PBDDs が検出され、高臭素化 (5~8) 物は検出されていない。PBDFs は PBDDs より多く見つかっており、低臭素化 (1~4) 物は自動車排ガスサンプル中に存在する。同様に、ダストサンプルからは最大  $22280 \text{ pg DBDFs/g}$  ダストが検出されている。

室内では PBDFs (Br が 4~7) が  $0.25\sim1.27 \text{ pg}/\text{m}^3$  大気、室内のダストサンプルからは  $2.43\sim5.48 \text{ ng/g}$  ダストが検出されている。

研究の多くは 2,3,7,8 置換体の TBDD、2,3,7,8-TBDF、および両物質混合化合物である。最も特徴的な毒性は、体重の減少、胸腺萎縮、免疫毒性であり、脾臓および肝臓障害、ホルモンの変化、催奇形性、角化症およびビタミン A 欠乏症などもあげられる。これらは動物の種、血統、年齢および性に依存した多種多様な影響がみられる。

ウイスター ラットに対する TBDD の経口投与試験による LD<sub>50</sub> は、メスでは  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重、オスでは  $300 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重であった。

ヒトへの影響としては、TBDD/TCDD 暴露で 塩素座瘡と、難燃剤の使用に伴う PBDDs/PBDFs による暴露で、免疫学的パラメータの変化を引き起こした例がある (原著 215 ページ)。

#### No. 6 Tris(2-chloroethyl)phosphate and tris (2-chloroethyl)phosphate polymer (1995/12/22)

(Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP),  
化学式:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$ , 分子量: 285.49 および Tris(2-chloroethyl)phosphate polymer,  
化学式:  $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{O}_4)_x$

TCEP は、透明で無色から青白く黄み帯びた液体である。わずかに臭いがあり、10.8 重量%のリンと 36.7 重量%の塩素が含まれている。

環境濃度は、北九州の大気中で  $2\sim5 \text{ ng}/\text{m}^3$  が検出されている。日本の調査 (1977~1978) では海水から  $90 \text{ ng}/\text{l}$  のレベルが、また河川水では  $0.017\sim0.347 \mu\text{g}/\text{l}$  が検出さ

れている。排水処理場近くの井戸水からは  $0.57 \mu\text{g}/\text{l}$  が測定されている。

コーンオイルに溶かした TCEP の混合餌をラットに 30 日間経口投与した試験では、LD<sub>50</sub> がオスでは  $1.23 \text{ g}/\text{kg}$  体重であり、メスでは  $0.5 \text{ g}/\text{kg}$  体重であった。ウイスター ラットへの  $200 \text{ mg}/\text{kg}$  体重の経口投与では母獣の食欲は落ち、30 匹中 7 匹の母獣が死亡した。また子宮と腰骨の異常が増加した。TCEP によって、精子の移動性や濃度、頭や尾を含めた精子の形態などに影響があらわれた。

$350 \text{ mg}/\text{kg}$  体重の強制経口投与による 5 日間の試験では、80%のマウスの腎臓に細胞核拡大が観察された。ラットでは  $88 \text{ mg}/\text{kg}$  体重の強制経口投与による 5 日間の試験では、オスに腎尿細管の腺腫が、またメスに脳の退行性疾患が観察された。神経毒性の影響は、コーンオイル中の  $14.2 \text{ g TCEP}/\text{kg}$  体重を白色レグホンに 3 週間経口投与した場合にみられた。

ミシンコ類および金魚に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> はそれぞれ  $1000 \text{ mg}/\text{l}$ ,  $90 \text{ mg}/\text{l}$  であった。

TCEP はヒトの発がん物質には分類されていない (グループ 3, IARC, 1990) (原著 41 ページ)。

#### No. 7 Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium salts (THP salts) (1995/12/22)

(Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium hydroxide (THPOH), 化学式:  $\text{C}_4\text{H}_{13}\text{O}_5\text{P}$ , Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride (THPC), 化学式:  $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_4\text{PCl}$ , Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium sulfate (THPS), 化学式:  $\text{C}_8\text{H}_{24}\text{O}_{12}\text{P}_2\text{S}$ , Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium acetate/phosphate (THPA/P), 化学式:  $\text{C}_{18}\text{H}_{51}\text{O}_{22}\text{P}_5$ )

THPC および THPS は結晶性の物質で水に容易に溶ける。どちらも引火性はなく、80 および 75 重量%の水溶液で市販されている。市販の THPC は、ホルムアルデヒドを 3.7% (pH 4.0), 14.1% (pH 5.0 以上) を含んでいる。

これらの物質は天然には存在しない。THPC-塩は 1950 年代から綿やレーヨン繊維に難燃剤として使用されてきた。環境中では熱および化学的過程によってホルムアルデヒドと塩化水素に分解される。Bis(chloromethyl)ether (BCME: ヒトの発がん物質に分類されている) が合成の副産物あるいは化学平衡によって生成されると思われる。また、THPC および THPS 処理繊維製品の使用や工業的な利用には有害であると考えられる。

$1 \text{ mg THPOH}/\text{l}$  水に暴露された 6 匹の金魚うち、20 日間で 5 匹が死亡し、1 匹のみが 30 日間生存した。

Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium salts は、ヒトの発がん物質には分類されていない (グループ 3, IARC, 1990) (原著 40 ページ)。

## No.8 Acetone (1996/1/23)

(化学式:  $C_3H_6O$ , 分子量: 58.08)

アセトンは無色で弱い刺激性のある芳香性をもった、流動性のある引火性の液体である。水に溶ける。アセトンの11の製造業者によるアメリカでの生産量は23億ポンド(約100万トン)と報告されている。アメリカでの1987年のアセトンの使用形態は、メチルメタアクリレート・メタアクリル酸の製造(34%), 塗装用溶媒(15%), ビスフェノールAの製造(12%), メチルイソブチルケトンの製造(10%), アセテート繊維(5%), 薬物および薬品加工(5%)などとなっている。

アセトンの環境運命は、大気中に放出されると光分解およびヒドロキシラジカル反応の組み合わせによって分解される。大気中の分解の半減期は25日以下である。

アセトンには自然および人為的起源があり、血液、尿およびヒトの呼吸中の成分として発生し、また、下水、固体廃棄物およびアルコールの微生物分解産物やフミン物質の酸化物として現れる。

急性毒性は淡水・海水の動植物の48時間および96時間の $LC_{50}$ および $EC_{50}$ は概ね5540mg/l以上であった。最も強い $LC_{50}$ は100mg/l以上とされている。

ラットの90日強制経口投与試験では、腎臓への影響(腎臓の重量の増加、腺管の退化およびヒアリン滴濃縮)が500mg/kg体重/日以上で観察され、NOELは100mg/kg体重/日と評価されている(EPA)。

メスのラットに行われた13週間におよぶ飲料水中混餌投与試験では、20000ppm以上(1700mg/kg体重/日)で、器官の重量と血液学的パラメータの変化、および弱い腎症が現れた(NTP)。50000ppm(3400mg/kg体重/日)の飲料水に暴露されたラットは、わずかに精子運動に変化がみられ、精子の形態に異常がみられた。

急性毒性は他の工業用溶剤に比較して低いと考えられるが、高濃度のアセトン蒸気は中枢神経系うつ病、心因性呼吸困難症および死亡の原因になることがある。ヒトの呼吸による急性暴露は、大気濃度が2000ppm程度では特に毒性はなく、目の刺激のみであった(原著138ページ)。

## No.9 Demeton-S-methyl (1996/1/23)

(化学式:  $C_6H_{15}O_3PS_2$ , 分子量: 230.3)

demeton-S-methylは刺すような臭いをもった、青白く黄色味おびた油状の液体である。果実、穀物、観葉植物および野菜中につくAcarina(ダニ類)やHomoptera(同翅類)の駆除のために、殺虫剤や殺ダニ剤として利用され

ている有機リン系殺虫剤である。低い蒸気圧をもち、ほとんどの有機溶媒に速やかに溶ける。demeton-S-methylは光分解はしない。加水分解はpHに依存し、pH6では半減期が63日、pH8および9では8日である(22°C)。

一般人への暴露は食品中のdemeton-S-methyl残留による影響が第一と考えられる。残留量は0.01~1.0mg/kgが挙げられている。勧告されたADIは0.0003mg/kg体重である。

皮膚からの過剰な摂取は高濃度製剤梱包時の職業暴露として起こり、労働者に副交換神経毒性を及ぼす。demeton-S-methylはラットの消化管から急速にほとんど完全に吸収され、体内的細胞に均一に(赤血球中に高濃度に分布する)分布し、速やかに尿から排泄される。血液中の濃度は2時間で初期濃度の半分になる。

1年間のイヌの経口試験では、脳コリンエステラーゼの影響に関わるNOAELは1mg/kg食餌であり、これは0.036mg/kg体重/日に当たる。ウサギでは1mg/kg食餌(0.024mg/kg体重/日)、ラットでは1mg/kg食餌(0.05mg/kg体重/日)であった。ウサギ・ラットに腫瘍は見られなかった。

2世代のラットの経口試験では、5mg/kg食餌を投与した場合に、生存数と体重の減少が仔に見られた。NOAELは1mg/kg食餌であり、これは0.07mg/kg体重/日に相当する。

demeton-S-methylは毒性の強い(クラス1b, WHOの危険性分類、1994)有機リンエステルであるとされている(原著65ページ)。

## この1年間に出版されたEHCおよびHSG

## EHC

- No.166 Methyl Bromide
- No.167 Acetaldehyde
- No.168 Cresols
- No.170 Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Human Health-based Exposure Limits

## HSG

- No.92 Morpholine
- No.93 Brodifacoum
- No.94 Bromadiolone
- No.95 Difenacoum
- No.96 Warfarin
- No.97 Methomyl