

IPCS からコメントを依頼された環境保健クライテリア (EHC)
のドラフトについて (1996年度)

大竹千代子*

First Drafts of the Environmental Health Criteria (EHC) Circulated for
Comments by IPCS in 1996.4~1997.3.

Chiyoko Ohtake*

Summaries of the first draft of Environmental Health Criteria (EHC), which were circulated for comments by IPCS in the period of 1996.4~1997.3, are presented. EHC drafts on 9 compounds were received in this period.

Keywords: EHC, IPCS

(Received May 30, 1997)

はじめに

1996年4月から1997年3月末までに、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 Tris-(2-butoxyethyl) phosphate (1996/4/23)
(化学式: $C_{18}H_{39}O_7P$, 分子量: 398.54)

Tris-(2-butoxyethyl) phosphate (TBTP) はラバーやプラスチックの可塑剤や難燃剤として、またラッカーや床仕上げ剤として利用されている。世界の生産量は他のリン酸エステルより多くはない。ヨーロッパの生産量は、年間1,000トンより少ないと推定されている。

TBTP は環境中に人間活動の結果として検出される。環境中での分布量は、300ng/l は越えることはない。魚類からは検出されていない。TBTP は一般の大気汚染物質ではないが、室内の微量粒子中などからも検出されている。ヒトへの暴露の量的な推定はないが、TBTP が ppb レベルでヒトの脂肪組織中から検出されている。

水生生物への毒性は弱く、ミジンコに対する48時間 LC_{50} は75mg/l, Pimephales に対する96時間 LC_{50} は16mg/l である。

急性毒性、皮膚および目の刺激は弱い。単回投与による

神経毒性は、10,000mg/kg 体重まで影響がない。脳のアセチルコリンエステラーゼと血液ブチルコリンエステラーゼはわずかに抑制される。

ラットの神経毒性影響は一律ではない。反復強制経口投与された動物には可逆的な神経毒性がみられた。短期投与試験では、肝臓における弱い変化と、Sprague-Dawley ラットの焦点性心筋炎が促進される可能性が含まれている。

長期毒性と発がん性の研究はないが、変異原性に関するバクテリアと哺乳類の細胞テストでは陰性であった。(原著45 ページ)

No.2 Tris-(2-ethylhexyl) phosphate (1996/4/23)
(化学式: $C_{24}H_{51}O_4P$, 分子量: 434.64)

Tris-(2-ethylhexyl) phosphate (TEHP) は引火性のない、無色の液体であり、水溶解性は低い。蒸気圧が低いために、PVC やセルロースアセテートの可塑剤や難燃剤としてあるいはまた溶剤として利用される。世界の生産量は年間1,000~5,000トンと推定されている。

TEHP は生産と利用の際に少量環境に放出される。大気中では検出されず、室内で10ng/m³以下の濃度で検出されている。汚染された河川水中からは、2,000ng/l, また底質中から2~70ng/g 乾燥重量以下の濃度が検出されている。TEHP は天然水中で急速に生分解されるが、活性汚泥による試験結果ははっきりしない。

TEHP の急性水生毒性は弱い。バクテリアに対する IC_{50} は100mg/l より大であり、ゼブラフィッシュに対する96時間 LC_{50} は100mg/l より大きい。TEHP は哺乳類に対しては弱い急性毒性を示し、経口 LD_{50} は10,000mg/kg 体重以上である。ウサギに対しては、皮膚に弱い紅斑および目に弱い結膜炎を起こす。

* To whom correspondence should be addressed: Chiyoko Ohtake; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo, 158, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext 361; Fax: 03-3700-7592; E-mail: ohtake@nihs.go.jp

13週間にわたるラットの経口試験では、4,000mg/kg 体重、ウサギでは8,000mg/kg 体重までは、体重のわずかな減少以外の影響は見られなかった。ウサギに対する20日間の0.1mlの皮膚試験では、全身性の毒性は見られなかった。3ヶ月間の吸入試験では、イヌとサルに対して85.0mgTEHP/m³までの濃度では生物化学的および血液学的な影響が見られなかった。イヌの肺には弱い炎症があらわれ、濃度に依存して、訓練の際の条件反射が悪化することが分かった。顕微鏡による所見では、モルモットに対し1.6あるいは9.6mg/m³の濃度では、腎細胞の可逆的な変化が見られた。THEPの慢性毒性と発がん性は、メスのマウスに肝細胞がんが1,000mg/kg 体重の濃度で増加した。

メスのマウスに投与したTEHPの結果から判断して、TEHPはヒトの発がん性ありとする評価の妥当性は疑わしい。(原著 37ページ)

No. 3 Carbon tetrachloride (四塩化炭素) (1996/4/23)

(化学式：CCl₄, 分子量：153.8)

四塩化炭素は透明で特徴的な甘い臭いを伴った、揮発性の液体である。ほとんどの脂肪族溶剤には溶け、それ自体強力な溶剤である。環境に存在する四塩化炭素の大部分は人為的起源による。CFCs類および他の塩素炭化水素の生産に利用されている。世界の生産量は1987年には96万トンであった。しかし、1990年以来、CFCsの段階的廃止の目的により、生産および使用は減少している。

一般人の四塩化炭素の空気、食品および飲料水からの暴露量は一日あたり1μg/kg 体重と推定されている。

四塩化炭素はヒトと動物の呼吸器系と消化器系から吸収され、皮膚からの吸収は低い。吸収後は全身に分布し、特に肝臓、脳、腎臓、筋肉などに高い濃度で蓄積する。

酸化的な生物変化では、ホスゲンを産生する反応性の高いtrichloro-methylperoxylラジカルを形成する過程が重要である。

14日間の腹腔内投与によるLD₅₀は、イヌの場合は2,391mg/kg 体重と弱く、ラットでは2,821~6,603mg/kg 体重であった。経口によるラットの12週間のNOAEL (5日/週)は1mg/kg 体重であり、マウスでは90日間試験によるNOAELは1.2mg/kg 体重であった。吸入によるラットの6ヶ月試験ではNOAELは32mg/m³であり、肝臓の形態変化に基づくLOAELは、63mg/m³であった。他に、ラットの90日試験によるNOAELが、6.41mg/m³と報告されている。

ラットの2年間の長期毒性試験では、200mg/kg 体重の濃度で経口投与された結果、13ヶ月を過ぎると慢性呼吸器疾患のために生存率が著しく低下することが特筆されるべき点である。

結論として、ラットに対し、母体毒性が観察された用量

では胎児毒性と胎児死亡を引き起こす。

マウスとラットに対して行われた試験では肝細胞がんを誘発する。

ラットに対して四塩化炭素を12週間経口投与した結果、NOAELは1mg/kg 体重となり、これを基に1,000の不確定係数を用いて、TDIとして0.71μg/kg 体重の値が得られたが、これは控えめな見積もりである。(原著 108ページ)

No. 4 Copper (銅) (1996/4/23)

(元素記号：Cu, 原子量：63.55)

銅は周期率表のグループIBの元素であり、天然に元素の形態で存在し、第一銅イオンは水溶液中で第二銅イオンと元素の銅を形成し、塩化第二銅のような不溶性の化合物を作る。

天然起源の銅は火山、植物の腐敗、森林火災および海のしぶきなどからである。人工的な放出は製錬所、鋳造所、発電所および自治体の焼却場からの燃焼発生源である。大気への主な銅の放出は銅精練所からである。

大気中の銅濃度は上記の施設等との近接の程度に依存する。平均濃度は農村地区で5~50ng/m³、都市地域では20~200ng/m³ある。表層水では0.5~1,000μg/lであり、中間値は10μg/lである。海水中の濃度は1~5μg/lである。汚染されていない陸水の底質では800~5,000mg/kg 乾燥重量、海の底質では2~740mg/kg である。

さまざまな銅塩類の経口急性毒性は範囲が広く、LD₅₀は15~1,664mgCu/kg 体重であり、もっとも溶解性の高い塩類は毒性も高い。ラットは家畜に比較して銅に対し耐性が強い。銅毒性の特徴は、唾液の過多、嘔吐、下痢、胃の出血、心拍数の増加、低血圧、溶血発症および痙攣などである。経皮暴露によるラットおよびマウスのLD₅₀はそれぞれ1,124, 2,058mg/kg 体重以上であった。

ラットおよびマウスに対する経口長期毒性として、成長遅延が138mgCu/kg 体重/日および1,000mgCu/kg 体重/日でみられ、NOELはラット、マウスのオスおよびメスでそれぞれ17, 44および126mgCu/kg 体重であった。その際、肝臓の炎症と腎尿細管上皮の変性がみられた。

ヒトへの影響は、一般人にはほとんど見られないが、職業暴露は知られている。銅と銅塩類は人によっては皮膚接触アレルギーを起こす。また、銅を含んだ埃、蒸気、煙およびスプレーの吸入によって肺が暴露され、肺や体内に摂取され、蓄積される。(原著 182ページ)

No. 5 「IPCS Guidelines for Strengthening National Capabilities for Chemical Safety」(化学物質安全性に対する国家能力の強化に関するIPCS指針) (1996/6/20)

目次の概略

第1章

化学物質安全性計画の進展と更新に関するガイドライン

- 1.1 化学物質のマネージメント
- 1.2 各国相互の協力
- 1.3 化学物質の情報
- 1.4 化学物質によるリスクの確認と評価
- 1.5 リスクマネージメント
- 1.6 事故と緊急時のマネージメント
- 1.7 リスクコミュニケーション, 教育および一般への周知

第2章

途上国と国際機関のプログラム, 支援および責任

- 2.1 途上国のニーズ
- 2.2 国際機関の責任
- 2.3 各国政府の責任
- 2.4 産業界の責任
- 2.5 IFCS (化学物質の安全性に関する政府間フォーラム)の優先的な行動計画

No. 6 Zinc (亜鉛) (1996/6/25)

(元素記号: Zn, 原子量: 65.38)

亜鉛は原子番号30, 原子量が65.38の光沢のある白い金属である。2価の化合物を作る。反応性に富み, 強アルカリに溶ける。ほとんどの岩石, 鉱物は多量の亜鉛を含む。商業的には閃亜鉛鉱 (ZnS) が重要な鉱物である。1994年の世界の亜鉛生産量はおよそ709万トンであり, 亜鉛金属の消費量はおよそ690万トンである。亜鉛は他の金属の塗装, ダイカスト, 建設業および合金などに広く利用されている。

自然放出の大部分は侵食によるものである。大気への放出の主なものは燃焼放出と森林火災による。亜鉛の人為的放出量は自然による量をはるかに越え, 亜鉛精錬, 生産施設, 亜鉛を含んだ原料の処理, 石炭や化石燃料の燃焼, および廃棄物焼却場などが主な発生源である。

生物以外のサンプルでは, 淡水中に $<0.1\sim 40\mu\text{g/l}$, 土壌中に $10\sim 300\text{mg/kg}$ 乾燥重量, 底質中に 95mg/kg 乾燥重量以下, 大気中には 300ng/m^3 以下である。人為的に汚染されたサンプルでは, 亜鉛の濃度は水中で 4mg/l , 土壌中で 29g/kg , 最高 118g/kg , 大気中では $8\mu\text{g/m}^3$ であった。

勧告された亜鉛の一日許容摂取量は, 大人が 15mg , 妊婦および授乳婦が $20\sim 25\text{mg}$ である。一日当たり摂取量は $4.7\sim 18.6\text{mg/日}$ であり, 飲料水からの平均摂取量は 0.01mg/日 と推定されている。

げっし動物への急性毒性は低く, LD_{50} は $60\sim 600\text{mg/kg}$ 体重であり, 毒性は亜鉛塩の種類に依存する。症状の観察されないレベルはげっし類とラットでは 200 , マウスで 400mg/kg 体重/日である。

ヒトの暴露は食品や飲料水中に含まれる高濃度の亜鉛や亜鉛化合物の中毒事故により, 消化器系の苦痛, 吐き気および下痢を伴って引き起こされる。死にいたる場合もあ

る。腎臓透析患者が水道管の亜鉛に暴露されると, 亜鉛毒性が進む。

ヒトが $150\sim 1,000\text{mg}$ 亜鉛/日を含む薬剤を長期摂取した場合, 鉄芽球性貧血, 白血球減少あるいは低色素性貧血などを起こす。 50mg/日 の摂取は, 血清中高密度リポ蛋白の病気の原因となる。(原著 201ページ)

亜鉛 (Zn) 追加 (ワーキンググループによる結論の要約) (1996/12/7)

- ・精製していない穀物やマメ類をベースにし, 生鮮食品の摂取量が低い国々では, 食餌の内容が改善され, 亜鉛の摂取が改善される必要がある。

- ・食餌によって得られる以上の亜鉛の摂取量の増加させるための調整食品として, 文献値の食餌による摂取量を越えないようにすべきであり, 亜鉛と銅の比率がおよそ7 (母乳中に検出されるような例) を確保できるように十分な銅を含む必要がある。

- ・亜鉛はヒトには相対的に弱い毒性であること, また, ヒトには限定された暴露源であること, の両方から, 亜鉛の本質的な特性は次のように述べるができる。正常で健康であり, 職業暴露されていない個人は, 亜鉛の環境暴露による影響よりも, 亜鉛欠乏に伴う有害な影響の方が, より大きなリスクを受ける状態にある。(追加分原著 28ページ)

No. 7 Methyl Tertiary-Butyl Ether (1996/7/8)

(化学式: $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}$, 分子量: 88.15)

Methyl Tertiary-Butyl Ether (MTBE) は揮発性があり, テルペンのような匂いのする無色の液体 (室温) である。粘性は低く, 沸点は 55.2°C である。引火性があり, 空気と爆発性の混合気体を作成する。

MTBE は自然界での生成は知られていない。メタノールとイソブチレンからの触媒反応による誘導体であり, 70年代以来数ヶ国で作られ, 現在は50の高生産量化学物質に含まれる。1994年の生産量は米国で620万トンであり, 増加の傾向にある。ガソリン中のオクタン価の強化と酸素量の増加のため, また, 炭化水素, オゾン, 一酸化炭素, の大気中への放出を減らすために, 使用されている。しかし, NO_x とアルデヒドはやや増加する。

MTBE は揮発性が高く, 環境中に放出されると, 主に大気中に分布する。主な初期生成物は, 第3ブチル構造と2-メトキシ2-メチルプロパノールであり, 2-メトキシ2-メチルプロパノールとヒドロキシラジカルはさらにホルムアルデヒド, アセトンおよび二酸化炭素を生成する。

データは土壌中に限定されており, 土壌には吸収されないため土壌を通過して地下水に到達すると考えられている。56%は大気に, 43%が表層水に分布していると推定される。米国の都市の井戸のうち27%から $0.2\mu\text{g/l}$ のMTBEが検出されている。3%は $20\mu\text{g/l}$ を越えている。

急性経口毒性は弱く、ラットでは LD₅₀がおよそ3,800mg/kg 体重であり、4時間経気暴露では、LC₅₀が85mg/l 空気であった。ラットの440および1,750mg/kg 体重の28日間経口試験では、一時的な流涎症、運動失調がみられ、後者の濃度の場合コレステロール濃度が著しく増加し、腎臓と肝臓の重量が増加した。

ヒトの暴露では、アラスカで15%MTBE 添加のガソリンを冬期使用した際、頭痛、目の刺激、喉と鼻の灼熱感、悪心、嘔吐、めまいなど、健康被害が報告された。空気中濃度 6 mg/m³をヒトに1時間暴露した場合、弱い目の刺激があった。18.9~180mg/m³の濃度の2時間暴露では、極めて弱い中枢神経への影響、目の刺激、粘膜の炎症がみられた。(原著 149ページ)

No. 8 Health Effects of Interactions Arising from Tobacco Use and Exposure to Chemical, Physical or Biological Agents (喫煙と化学物質、物理的因子、生物的因子との相互作用による健康影響) (1996/12/17)

タバコと、他の化学物質あるいは物理的因子の相互作用による健康への有害な影響について研究が進められてきており、多数の職業における職場の調査から、ある化学物質・物理的因子が存在する中で喫煙すると、一つは化学物質、もう一つはタバコの煙の2タイプの有害物質に暴露されることになり、それらの二つの相互作用も影響する。特にシガレット(巻き煙草)の喫煙は一般人のいくつかの重大な病気の主要原因となる。

このモノグラフの主な目的は、喫煙と他の薬品、化学物質、物理的・生物学的相互作用を確定することである。有害なタバコの煙と有害化学物質の相互作用は、いくつかのケースでは、摂取あるいは吸収された有害な薬品と喫煙の相互作用は報告されているが、大部分の場合は、空中輸送される有害物質に現われている。

タバコの使用は、経済収入の低い国々から高度に工業化された国々まで、世界中に広まっており、男・女、子供・大人に使用され、数百万人が無意識的に環境中のタバコの煙に曝されている。

多くの産業現場にリスクがあり、鉱山からの空中輸送される鉱物性ダスト、農業でのダストや生鮮物資を使用する産業からの生物的ダストがある。フェームは多種の産業において無機あるいは有機性の有害毒物を含むガス、スモーク、ミストおよび蒸気から成る。異常な熱や紫外線、精製におけるイオン放射や先端技術も害があるとされている。また、多くの職業で、労働者は過度の音や振動にさらされている。このような労働条件下では、快適に健康を維持するのは難しく、それらの影響は喫煙と結びつくと一層大きくなる。

このレビューにはタバコの使用(原則的には喫煙)とそ

の他の暴露の影響の可能性に関して、ヒトのデータの文献調査が含まれている。

目次は以下の通りである。

1. 喫煙と、化学的、物理的因子および生物的ダストの双方による暴露により起こる相互作用の影響
2. 喫煙と他の化学物質の暴露からの組み合わせた健康影響
3. 別々の影響の組み合わせ：喫煙と他の化合物
4. 喫煙からの健康リスク
5. タバコとその利用の仕方(原著 113ページ)

No. 9 Dinitro-ortho-cresol (DNOC) (1997/3/31) (化学式: C₇H₆N₂O₅, 分子量: 198.113)

オルトジニトロクレゾールは黄色い結晶で、馬鈴薯の葉の乾燥剤と同様に、殺うじ剤、殺卵剤および殺虫剤として用いられる。ジニトロフェノール族の代替用品である。融点は88.2~89.9℃、蒸気圧は25℃で1.6×10⁻²Paである。DNOCは水には溶けにくく(20℃で3.94g/l)、pHは7である。土壌中では不安定で、急速に分解される。水中での分解は遅い。

DNOCは表層水中には残留せず、半減期は3~5週間である。蒸気圧と水溶解性が低いために、表層水から揮発の可能性はない。土壌中のDNOCは微生物によって分解される。地下水への浸透もない。

哺乳類の代謝経路は動物種の中で定性的な類似性があるが、実験動物よりヒトの方が排泄が遅い。ヒトには蓄積性の可能性がある。ヒトへの暴露は工業および農業での使用に際して起こり、急性毒性と皮膚に濃い黄色の染みを作ることから、農作業者の皮膚接触を避けるための十分な保護服を着用する必要がある。

経口短期暴露90日までの試験で、ラットでは体重の減少、マウスとイヌでは食餌消費量の変化以外には影響がなかった。高濃度投与では肝臓の酵素活性が増加した。ウサギの皮膚への試験では、刺激の影響を示す紅斑、浮腫が見られた。工業用DNOCの場合はモルモットに皮膚感作性を引き起こす。

妊娠ラットへの経口暴露試験では、25mg/kg 体重/日までの量で妊娠6~15日の投与では催奇形性は見られなかった。

ウサギでは25mg/kg 体重/日で母体毒性がみられ、死に至った。この濃度で、小眼球/無眼球および水頭症/小頭症などの催奇形性が観察された。(原著 63ページ)

その他の回覧

「IPCS/OECD Joint Project on the Harmonization of Chemical Hazard/Risk Assessment Terminology」(全50ページ)

このドラフトでは、Chemical Hazard/Risk Assessment に

用いられる“Key Generic Terms”を調査している段階である。これまでに、EHC, UNEP, ACDH, および US-EPA などの機関や出版物に、あるいは研究者によって用いられてきた用語の定義が、一つの用語に対し複数リストアップされており、その中からもっとも適したものを選び、またコメントのフィードバックを期待している。

この1年間に出版された EHC および HSG (安全衛生ガイド)

EHC

- No. 164 Methylene chloride (2nd edition)
- No. 165 Inorganic Lead
- No. 171 Diesel Fuel and Exhaust Emissions
- No. 172 Tetrabromobisphenol A and Derivatives
- No. 173 Tri (2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis (2,3-dibromopropyl) phosphate
- No. 174 Isophorone
- No. 175 Anticoagulant rodenticides
- No. 177 1,2-Dibromoethane
- No. 178 Methomyl
- No. 179 Morpholine

- No. 180 Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals
- No. 181 Chlorinated Paraffins
- No. 182 Thallium
- No. 183 Chlorothalonil
- No. 185 Chlorendic Acid and Anhydride
- No. 186 Ethylbenzene
- HSG
- No. 82 Carbendazim
- No. 83 Polybrominated biphenyls (PBBs)
- No. 84 Hexachlorobutadiene
- No. 86 Methyl bromide
- No. 90 Acetaldehyde
- No. 91 Isophorone
- No. 92 Morpholine
- No. 98 Chlorothalonil
- No. 99 Diflubenzuron
- No. 100 Cresols
- No. 101 Hydroquinone
- Users' Manual for The IPCS Health and Safety Guides