

わが国の有機錫汚染による健康および、環境影響リスクの評価

関沢 純[#]

Health and Environmental Risk Assessment of Organotin Pollution in Japan

Jun Sekizawa[#]

In the course of developing the Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) on triphenyltin compounds for the IPCS, the author assessed health and environmental risks caused by major organotin species, i.e., triphenyltin compounds and tributyltin compounds. Organotin has been used widely as biocide in such applications as antifouling paints of boats and for other purposes, until its use was restricted in 1980's after discovery of severe damages on aquatic ecosystem caused by this agent. Among many other deleterious effects of organotin to aquatic species, imposex is one of the most conspicuous effects which is the development of male reproductive organs by female gastropods at concentrations as low as a few ng/l. Although environmental concentrations of organotin have declined as a result of tight regulations, periodical monitoring in these years shows their levels in the water still range several ng/l in Tokyo bay area which are hazardous to certain aquatic lives. Human intake of organotin in foods has been estimated through market basket surveys in Japan which showed intake of triphenyltin or tributyltin compound in 1997 as 2.29 $\mu\text{g}/\text{day}$ (as tributyltin chloride) and 2.69 $\mu\text{g}/\text{day}$ (as triphenyltin chloride), respectively. The intake value for tributyltin chloride corresponds to 5.2% of the provisional acceptable daily intake (ADI) estimated for bis(tributyltin) oxide (TBTO) in Japan, and 28.0% of the guidance value suggested in the CICAD draft for TBTO, respectively. The intake value for triphenyltin chloride corresponds to 10.8% of the ADI estimated by the FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues. Potential critical effects on human health observed in animal tests are the effects on immune systems and reproduction. Based on this investigation, needs for future research on mechanism of toxicity and further control of risks are discussed.

Keywords: organotin compound, triphenyltin, tributyltin, risk assessment, acceptable daily intake, the Concise International Chemical Assessment Document

1. はじめに

環境中の汚染物質が動物の生殖系などに有害影響を及ぼす可能性への懸念が高まっている。極微量の有機錫化合物が巻き貝の一部に引き起こすインポセックス（腹足類の雌にペニス様の突起が成長する現象）はこのひとつとして指摘されている。有機錫は、藻類、軟体動物などへの強力な殺生力と、熱、光に対する分解防止効果に着目され、船底塗料、魚網防汚剤、農薬、木材処理、塩化ビニール樹脂安定剤として利用されてきた。その主要なものにトリブチル錫化合物 (TBT) とトリフェニル錫化合物 (TPT) がある (Fig. 1)。

筆者は IPCS (国際化学物質安全性計画) の CICAD (国際簡潔評価文書)¹⁾ 作成のために、トリフェニル錫のリス

ク評価資料²⁾ の原案を作成、その過程で有機錫総体によるヒトの健康と環境へのリスクについて検討した³⁾。本年6月に東京で CICAD 原案の最終検討国際会議が開かれ、わが国で用意したトリフェニル錫の CICAD 原案⁴⁾ のほかに、米国環境保護庁が作成したビストリブチル錫オキシド (TBTO) の原案⁵⁾ も討議され、筆者もコメントを提供した。

影響データは主にこの CICAD 原案を参考にし、これにわが国の環境と、人の曝露データを総合して、リスク評価を行った。

Table 1 に代表的な有機錫化合物とその性質の一部を示す。

2. 環境汚染の経路、人と環境中生物の曝露量の推定

2.1 環境汚染源

1970年代後半に船底塗料として利用された有機錫がフランスで養殖カキに壊滅的な打撃を与え、大きな問題となった。わが国でも1970年はじめから漁網への使用の自粛が開

[#] To whom correspondence should be addressed: Jun Sekizawa; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.295; Fax: 03-5717-7180; E-mail: sekizawa@nihs.go.jp

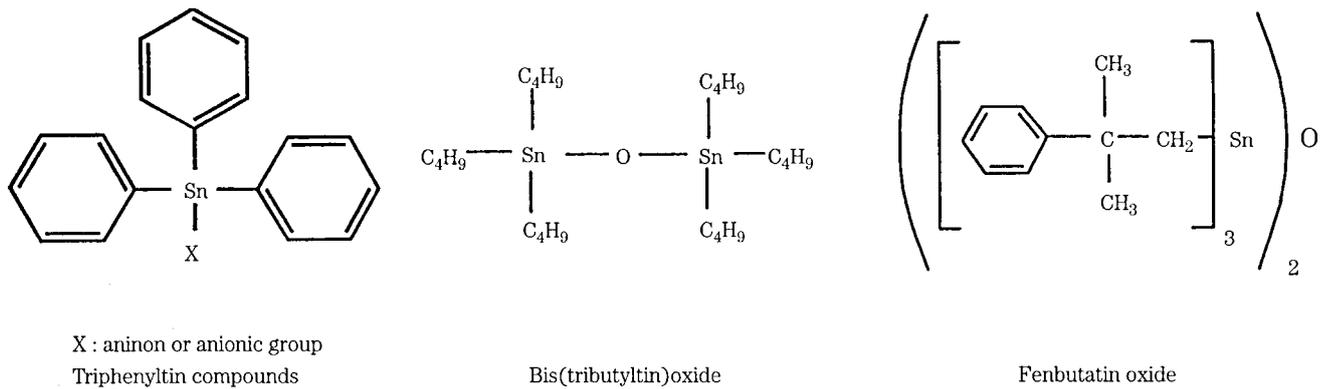


Fig. 1 Chemical structure of triphenyltin and tributyltin compounds

Table. 1 Identity, physical and chemical properties of several triphenyltin and tributyltin compounds

	TPTH	TPTA	TBTO	Fenbutatin oxide
IUPAC name	Triphenyltin hydroxide	Triphenyltin acetate	Bis(tributyltin) oxide	Fenbutatin oxide*
CAS number	76 - 87 - 9	900 - 95 - 8	56 - 35 - 9	13356 - 08 - 9
Specific gravity (at 20°C)	1.54	1.5	1.17	1.29 - 1.33
Melting point (°C)	118 - 120	121 - 123	< 45	138 - 139
Solubility in water (20°C)	1 mg/l at pH 7 (20°C) greater at lower pH values	9 mg/l at pH 5 (20°C)	< 1.0 to > 100 mg/l at different pH values and temperatures	Insoluble in water
Vapour pressure (mPa)	0.047 (50°C)	1.9 (60°C)	1 (20°C)	8.5 x 10 ⁻⁵ (20 °C)
Log Pow	3.43	3.43	3.19 - 3.84 (distilled water) 3.54 (sea water)	5.16

* Common name

始され、1988年-1991年には「化学物質審査規制法」による包括的な製造、使用の規制の網がかけられるに至った。船底塗料としての使用量は1991年以降大幅に減り、最近ではピーク時（原体として約3,000トン）の1-2割で推移していたが、1996年になりさらにその10分の1に減少した⁶⁾。農薬の酸化フェンブタ錫（Fenbutatin oxide）の生産は1982年以降、年間数十トン（原体）レベルで推移、最近では減少傾向にあり、また水酸化トリシクロヘキシル錫（Cyhexatin：TPTHのフェニル基をシクロヘキシル基で置換した物質）は1987年に登録が失効している。開放系以外では、塩化ビニル樹脂の安定剤などに約200トン程度（原体）が使用されている。

2.2 環境中の動態、濃度とその変遷

TBTOは水に溶けにくく環境中では主として懸濁物に

吸着した状態で存在する。環境条件によるが脱ブチル、光分解または生物分解を経て分解消失する。半減期は淡水中あるいは感潮域で5-11日（12-28°C）、好気条件下の底質で数ヶ月とされている。軟体動物と魚類で数千倍までの生物濃縮係数が実験および野外調査により報告されている⁷⁾。

TPTは環境中で脱フェニル、環の水酸化と抱合などを経て分解される。水中での半減期は季節により数日から数カ月であるが、底質または土壌に強く吸着される。実験的に環境水中の濃度レベルに曝露した魚体に数百から数千倍濃縮され、軟体生物の腸管では最高32,550倍の濃縮が観察された²⁾。

わが国の環境中レベルは、規制強化に伴い Fig. 2 A,Bに見るような減少傾向を示しているが、最近では東京湾でのTBTの水中レベルは徐々に改善していない⁸⁾。この理由

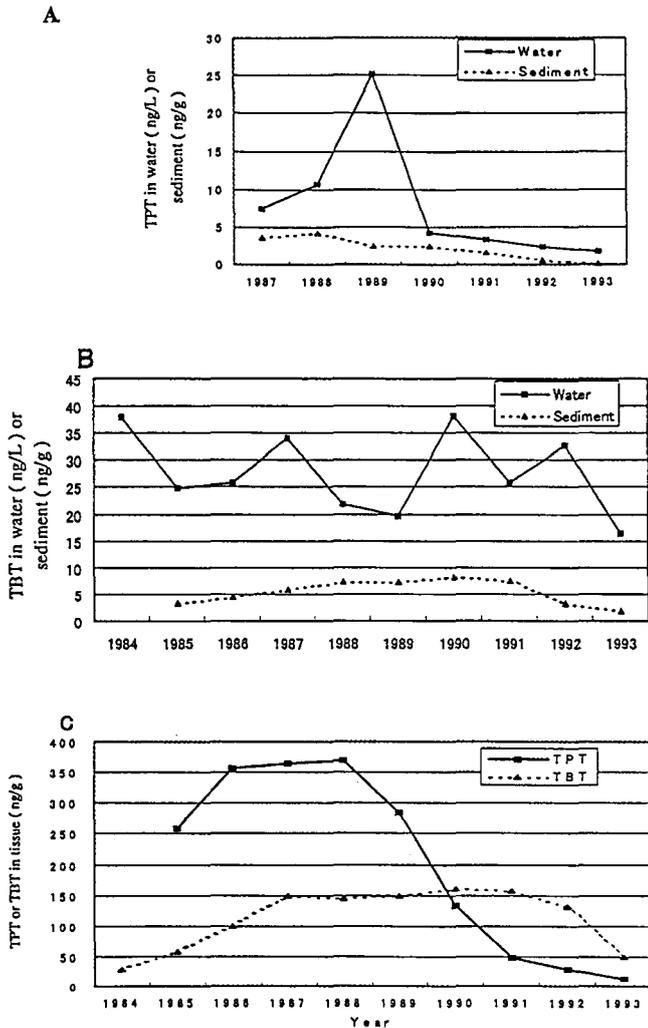


Fig. 2 Environmental concentration of TPT and TBT in Tokyo bay area

A : Environmental levels of TPT in Tokyo bay area

B : Environmental levels of TBT in Tokyo bay area

C : TPT or TBT in short-necked clams caught in Tokyo bay area

は、海外での規制が25 m 以下の船舶に限られていたり未規制の国もあるので未規制船舶が日本の港に入ってくること、およびわが国でも一部使用が続いていたためによると考えられる。東京湾のアサリ中の TBT, TPT の検出濃度はほぼ底質中の検出量に並行した傾向を示す(Fig. 2C)。環境庁のとりまとめでは、1995年には全国の水質調査29地点で TPT は不検出、TBT は淡水中では不検出、東京湾近辺で1995年の平均は2.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、となっている⁹⁾。しかし底質中の TBT について見ると、隅田川河口、大阪港では、1995年に1991年当時の59% (平均177 ng/g dry matter)、68% (平均470 ng/g dry matter) レベルと改善は緩慢である。

2. 3 人の曝露量の推定

蒸気圧から考えて大気経由曝露の可能性はなく、また飲料水中での検出の報告はない。食品経由の有機錫摂取量がマーケットバスケット法により調査されている¹⁰⁾。魚介類

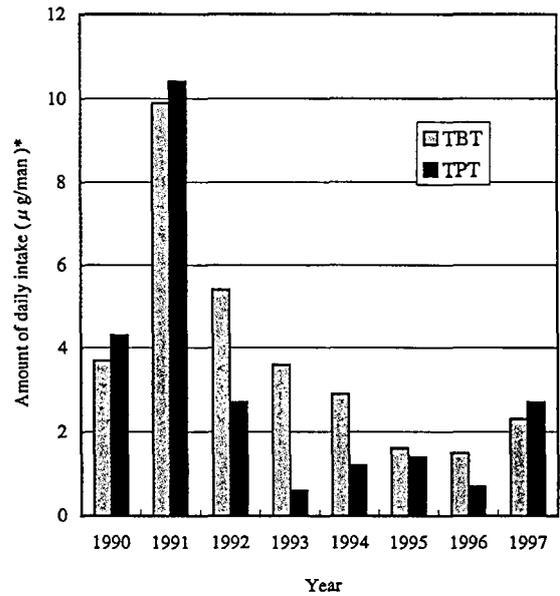


Fig. 3 Estimation of daily intake of TBT and TPT in Jaapan by the market basket method.

* as triphenyltin chloride or tributyltin chloride

(摂取量のほぼ95%以上)と野菜類(海藻を含む)からのみ摂取されており、1991年を境に漸減傾向にあり1993年調査では TBT の摂取は1991年の3分の1、TPT の摂取は1991年の15分の1に減少した(Fig. 3)。しかし、1997年の調査では TBT の摂取が2.29 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (塩化トリブチル錫として)、TPT の摂取は2.69 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ (塩化トリフェニル錫として)と増加しており、この理由は不明である。滋賀県が国のマーケットバスケット調査の一環として行った摂取量の評価結果を公表しているが、1990-1993年の間で国全体(およそ10機関)の摂取量データの平均と、滋賀県での評価値では最大2.4倍の違い(1990年に TBT で高めの値)が得られている¹¹⁾。

3. 健康影響データの概要

3. 1 TBT について

TBT は経口また皮膚からある程度吸収され、腎臓と肝臓を中心とし速やかに全身に分布し、代謝される。哺乳類での生物学的半減期は23-30日である⁷⁾。

TBTO の単回経口投与 LD50 は、127-234 mg/kg (ラット)、85 mg/kg (マウス)、腹腔内投与 LD50 は20 mg/kg (ラット) または16 mg/kg (マウス) であり、中程度からやや強い急性毒性を示す。腹腔内投与で、より強い毒性を示したのは経口投与の際の吸収が部分的なことを反映していると考えられる。

TBTO のエアロゾル(雌雄ラット各10匹使用、鼻部曝露、2.8 mg/m³、4時間/日、5日/週、21-24回)の吸入試験では、呼吸器系の炎症とリンパ系の病理学的変化(詳細な記述なし)が見られ、雌雄のそれぞれほぼ半数が死亡

した⁵⁾。

サルを使った22週間のTBTOの飲料水中投与(0.14 mg/kg)では、期間中に変動はあったが白血球の減少(対照群の62-67%)が見られた。

ラットのTBTO慢性毒性・発癌性試験では、高用量群(雄2.1 mg/g, 雌2.5 mg/kg)でIgAとIgMの濃度の増加, IgG濃度の試験前半での低下とその後の上昇が見られた¹²⁾。用量に依存しない下垂体の良性腫瘍, 副腎髄質の褐色細胞腫(高用量群のみ), 上皮小体腺腫(雄の高用量群のみ)の増加が見られた。原著者によれば, 内分泌変調との関係が指摘され, かつ試験に用いられた系統のラットにおけるこれら器官の自然発生腫瘍の多発が見られており, 用量依存性も見出されなかったことから, ヒトでのこれら腫瘍発生の可能性については疑わしいとされた。種々の試験系で遺伝毒性は見られなかった。

発生への影響は, 母獣に毒性影響が見られる投与量でのみ観察され, 神経毒性は比較的高用量のTBTO(発生毒性試験における10 mg/kg)でわずかな影響が見られたのみであった。

ヒトがTBTOに急性吸入曝露した際に呼吸器系に刺激性を示したという報告がいくつかあるが, 曝露と影響の関係を記述するのに十分な情報はなく, 疫学的な調査報告もない⁵⁾。

TBTOについては, ラットに0.25 mg/kg/日を18ヶ月間投与した時に見られた免疫抑制(IgE抗体価の減少, 線虫感染抵抗性の低下)¹³⁾が最もクリティカルな影響と考えられ, 0.025 mg/kg/日が無影響量と推定され, 100倍の安全係数を適用し経口曝露の指針値として0.3 μg/kg/日が示唆された。

わが国では, ラット30日間経口投与試験で体重増加抑制が見られた最小毒性発現量(1.6 mg/kg)および他の中毒症状と, 代謝が速やかで蓄積性のないことなどを総合して, 1985年にTBTOの暫定許容一日摂取量が0-1.6 μg/kg/日と評価されている¹⁴⁾。

またわが国では, 酸化フェンブタ錫の許容一日摂取量を0-30 μg/kg/日と評価している¹⁵⁾。

3.2 TPTについて

経口的に摂取されたTPTのほとんどはそのまま排泄されるが一部は吸収され, 腎臓, 肝臓に分布する。生物学的半減期は9.4日と推定された。生体内でも環境中と同じく段階的な脱フェニルが主要な代謝経路である²⁾。

TPTの毒性は, 強弱の差があるもののほぼTBTOと類似している。TPTの場合, 経皮の急性毒性は弱い(ラットのLD50は1,600または, >2,000 mg/kg)²⁾。

FAO/WHO合同残留農薬会議(JMPR)は, 1991年に0-0.5 μg/kg/日を許容一日摂取量と勧告した¹⁶⁾。この値は, ラット長期毒性試験における最小投与量(0.3 mg/kg/日)

での死亡の増加, 別のラット2年間食餌投与で白血球減少が見られなくなることに基づく無毒性量(0.1 mg/kg/日), 2世代試験での胎仔数と胎仔体重の減少, 離乳仔の脾臓と胸腺の相対重量の低下が見られなくなることに基づく無毒性量(0.4 mg/kg/日), ラットの13週間毒性試験で白血球の減少他が見られなくなることに基づく無毒性量(0.3 mg/kg/日), 犬の52週間毒性試験での肝重量増加が見られなくなることに基づく無影響量(0.2 mg/kg/日), および兎の催奇形性試験で母獣への毒性影響が見られなくなることに基づく無毒性量(0.1 mg/kg/日)を総合し, 200-800の安全係数を適用して設定された。

TPTの場合も最も低用量で観察されたのは, 体重増加抑制と免疫系への影響であり, 母獣の体重増加抑制が時折見られる用量では生殖系への影響(同腹仔数の減少)が観察された。

またJMPRは, 水酸化トリシクロヘキシル錫とアゾシクロチン(Azocyclotin:水酸化トリシクロヘキシル錫の水酸基をトリアゾール基で置換)のグループ許容一日摂取量を, ラットの2世代試験で乳仔の体重増加抑制と生存率減少が見られなくなる無毒性量0.7 mg/kgから, 0-7 μg/kg/日と評価している¹⁷⁾。

4. 環境影響データの概要

Table 2に, TBTとTPTによる生物種毎の影響の概要を示す。有機錫は, 環境中生物への影響において次のいくつかの特徴を持つ。

- (1) 巻き貝の一部にインボセックスといわれる現象を引き起こし生殖に影響を及ぼす。
- (2) インボセックスを含む軟体動物や藻類への影響は極めて低濃度(数ng/lレベル)で生ずる。
- (3) 影響を受ける生物種は微生物から, 甲殻類, 軟体動物, 両棲類, 魚類まで広範囲である。

5. 健康および環境リスク評価

5.1 健康影響リスク評価

1997年の食品経由の摂取量調査結果を前述した健康影響の指標と比較すると, TBTの場合はわが国のTBTOについての暫定許容一日摂取量の約5.2%, CICAD原案で示唆されているTBTOの経口曝露の指針値の33.4%, TPTの場合はJMPRの許容一日摂取量の10.8%にあたる。また汚染の高い港や河口で底質中TBT濃度の低下が緩慢であることから, 沿岸、感潮域に棲息する魚介類の多量摂取は高リスク要因と推測される。

5.2 環境影響リスク評価

環境中の生物への影響を評価する際には, Table 2に示した広範な生物種に見られる種々の影響と, その起こりうる濃度の全体像を考慮する必要がある。

Table. 2 Environmental concentrations of TBT or TPT which cause biological effects to different species

	Concentration ($\mu\text{g}/\ell$)						
	0.001	0.01	0.1	1	10	100	1000
Marine and estuarine organisms	EC50 for development of the motile spores of a green macroalga No effect level for shell morphology. NOEL for development of imposex in female dogwhelk Induction of imposex to rock shells	NOEL for spat of the most sensitive oyster species inhibition of arm regeneration in brittle star	NOEL for the most sensitive marine microorganism NOEL for reproduction in the mysid shrimp Morphological abnormality in lug worm inhibition of mitochondrial oxidative phosphorylation in barnacle	LC50 for larva of Pacific oyster or embryo of eastern oyster. Growth inhibition and 50% reduction of reproduction and primary production in marine algae LC50 to sensitive marine fish LC50 to copepods, sensitive daphnids, and sensitive crustaceans Significant decrease in growth, motility and embryo development in molluscs Effect on carbon fixation in marine algae	Suppression of infectivity of <i>Schistosoma</i> to snails Acute toxicity to marine crab		
Fresh water organisms	Effect on egg laying of snails	NOEL for guppy, based on histopathological effects	NOEL for daphnids Chronic toxicity to fathead minnow larvae	No effect on survival of eggs and larvae of frog. LC50 to sensitive freshwater daphnid	LC50 for sensitive fish (rainbow trout, harlequin fish) Growth inhibition of freshwater angiosperm Acute and chronic toxicity to fresh water daphnia LC50 for target snails in schistosomiasis control Acute toxicity to snail, earth worm	Acute toxicity to gold fish, mosquito fish, bleak and guppy Acute toxicity to an European frog Killing of freshwater angiosperms	

環境庁のとりまとめによれば、1995年の東京湾内5定点のTBTの平均水質濃度は $2.7 \mu\text{g}/\ell$ であり、Table 2 と比べると藻類の孢子形成や一部の巻き貝のインポセックスは、この濃度で起りうるが、稚ガキへの影響や淡水条件でグッピーへの影響が起るのは桁高い濃度である。エビ、フジツボ、微生物への影響はさらに桁高い濃度ではじめて起ることが知られている。

しかし底質中のTBT濃度の改善が緩慢であることから、汚染の高い沿岸、感潮域に棲息する生物にとってのリスクはまだ高い。淡水での国内調査データは多くないがいずれも非検出であり、環境中生物へのリスクは低いと考えられる。

6. まとめ

- (1) 1997年の食品経由の有機錫 (TBT, TPT) の摂取量は、わが国のTBTO暫定許容一日摂取量、TBTOのCICAD原案の経口曝露指針、JMPRのTPT許容一日摂取量のそれぞれ5.2, 28.0% (以上TBT)、および10.8% (TPT) であった。しかし有機錫としての作用が相加的である可能性、汚染魚類を特に多く摂取する地域や個人の存在が推定され、有機錫の環境中への放出をさらに少なくすべきであろう。
- (2) 生態系全体になら影響が見られないようにするに

は、さらに汚染を低減する必要があるだろう。わが国は1990年に国際海事機関 (IMO) に、TBTの船底塗料使用禁止を提案し、1996年に10年後を期限とした全面禁止が参加国間で合意されているがこれを早めることも必要であろう。同時に環境と健康への有害影響の極力少ない代替品の開発を促進しなければならない。

- (3) 船底塗料や農薬のように直接環境に放出されることを目的としていないが、木材処理や塩化ビニル樹脂の安定剤に使用された有機錫も徐々に環境や人が曝露される場に放出されると考えられ、毒性影響との兼ね合いでこれらについても検討する必要も出てくるであろう。
- (4) 有機錫が人の健康 (免疫系や生殖系) や、環境中生物に影響 (生殖系ほか) を及ぼすメカニズムについてはまだ解明されていない点がある。

最近の研究によれば、免疫抑制と胸腺におけるapoptosisの誘導の関係¹⁸⁾が、またインポセックスについてはアンドロジェンからエストロジェンを生成するシトクロームP-450依存アロマトラーゼシステムの阻害によるのではないかと示唆¹⁹⁾されている。影響メカニズムの研究を進めることは、有機錫のみならず環境汚染物が生体と生態系に、どのような有害影響をおよぼしうるかを推測し、リスクの予

防的な管理を進める上に寄与しうると考える。

- (5) 有機錫のリスク評価に関連したより詳細な情報は、冒頭に紹介したトリフェニル錫のリスク評価資料²⁾、および来年はじめには出版されるであろうトリフェニル錫あるいはTBTOについてのCICADに記されているので参照されたい。

文 献

- 1) 関沢 純：各国の安全性評価を国際化するIPCSの新しい評価情報シリーズ：国際簡潔評価文書，衛生試報，114，89-94 (1996)
- 2) National Committee for Concise International Chemical Assessment Document: A Critical Review on Triphenyltin Compounds, August 1997, pp.76
- 3) Sekizawa, J.: Health and Environmental Risk Assessment of Organotin Pollution in Japan, 1997 SETAC Annual Meeting, San Francisco, 1997
- 4) IPCS: Concise International Chemical Assessment Document on Triphenyltin compounds (draft)
- 5) IPCS: Concise International Chemical Assessment Document on Tributyltin oxide (draft)
- 6) 通商産業省基礎産業局化学品安全課(1998)化学物質の審査および製造等の規制に関する法律による製造数量等の届出に基づく集計：提供により入手
- 7) IPCS (1990) Tributyltin compounds, Environmental Health Criteria 116, World Health Organization, Geneva, pp.273
- 8) 竹内正博：食品中の環境汚染物質のモニタリング，東京都衛生研究所プロジェクト研究報告 (3)
- 9) 環境庁環境保健部環境安全課：平成8年版「化学物質と環境」, pp. (1997)
- 10) 国立医薬品食品衛生研究所 (1991-1998) 日常食中の汚染物摂取量調査
- 11) Tsuda, T., Inoue, M. & Aoki, S.: *J. AOAC Internat.*, **78**, 941-943
- 12) Wester, P. W., Krajnc, E. I., van Leeuwen, F. X. R., Loeber, J. G., van der Heiden, C. A., Vaessen, H. A. M. G. & Helleman, P. W.: *Fd. Chem. Toxicol.*, **28**, 179-196 (1990)
- 13) Vos, J. G., DeKlerk, A., Krajnc, E. I., Van Loveren V. & Rozing, J.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **105**, 144-155 (1990)
- 14) 食品中のTBTOの安全性評価検討委員会報告(1985)厚生省生活衛生局乳肉衛生課長通知，昭和60年4月26日，衛乳第18号
- 15) 関沢 純：農業の安全性評価データ集，1997年改定版，エル・アイ・シー社，東京，pp.290 (1997)
- 16) IPCS: Fentin, in "Pesticide residues in food-1991", World Health Organization, Geneva, 173-208 (1992)
- 17) IPCS: Cyhexatin, in "Pesticide residues in food-1994, Report", FAO Plant Production and Protection Paper 127", Food and Agriculture Organization of United Nations, Rome, 70-72 (1994)
- 18) Raffray, M., McCarthy, D., Snowden, R. T., & Cohen, G. M.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **119**, 122-130 (1993)
- 19) Bettin, C., Oehlmann, J. & Stroben, E.: *Helgolaender Meeresuntersuchungen*, **50**, 299-317 (1996)