

## IPCS からコメントを依頼された環境保健クライテリアのドラフトについて(1997年度)

大竹千代子<sup>#</sup>First Drafts of the Environmental Health Criteria (EHC)  
Circulated for Comments by IPCS in 1997.4~1998.3.Chiyoko Ohtake<sup>#</sup>

Summaries of the first draft of Environmental Health Criteria (EHC), which were circulated for comments by IPCS in the period of 1997.4~1998.3, are presented. EHC drafts on 7 compounds were received in this period..

Keywords: EHC, IPCS

## 1. はじめに

1997年4月から1998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7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 Scientific Principles and Methods for Assessing Allergic Hyper-sensitization Associated with Exposure to Chemicals (1997/5/10)

「化学物質への暴露に伴うアレルギー性過敏症評価の科学的原則と方法」のドラフトの目次を、以下に紹介する。

## 目次

1. 免疫システム-味方か敵か?
2. 免疫システムについて
3. アレルゲン性 (Allergenicity) に影響する要因
  - 3.1 はじめに
  - 3.2 遺伝的なアレルゲン性
  - 3.3 SAR (構造活性相関) モデル
  - 3.4 感作性に影響を及ぼす外因性の要因  
(暴露, 大気汚染, 金属)
  - 3.5 感作性に影響を及ぼす外因性の要因

(遺伝影響, 耐容量など)

4. もっとも重大なアレルギー疾患の臨床的考察
  - 4.1 化学物質接触によるアレルギー性皮膚反応
  - 4.2 アトピー皮膚炎
  - 4.2 アレルギー性鼻炎性結膜炎
  - 4.3 化学物質接触によるアレルギー性喘息の臨床的考察
  - 4.4 食物アレルギー
  - 4.5 医薬品, 化学物質および環境因子による自己免疫疾患
5. 喘息とアレルギー疾患の疫学
  - 5.1 はじめに
  - 5.2 アレルギー症の定義と測定法
  - 5.3 有病率とその経時傾向
  - 5.4 年齢および性別
  - 5.5 移住
  - 5.6 ウイルス性の感染
  - 5.7 社会経済的条件
  - 5.8 職業暴露
  - 5.9 食事
  - 5.10 兄弟や集団の数
  - 5.11 室内環境
  - 5.12 室内および屋外環境に原因する暴露
  - 5.13 屋外環境
  - 5.14 結論と疫学的な展望
6. 有害性の判定
  - 6.1 はじめに
  - 6.2 有効性と性質の確認
  - 6.3 一般毒性テストからの一般的なながかり
  - 6.4 構造活性相関

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Chiyoko Ohtake; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel:03-3700-1141 ext361; Fax:03-3700-7592; E-mail: ohtake@nihs.go.jp

- 6.5 *In vivo* の取り組み
- 6.6 *In vivo* の予知試験
- 6.7 食物アレルギーの試験
- 7. リスクアセスメント
  - 7.1 はじめに
  - 7.2 アレルギーのリスクアセスメント
  - 7.3 アレルギーのリスクアセスメントの要因
  - 7.4 情報について
  - 7.5 結論
- 8. 用語解説（全381ページ）

## 2. Fumonisin B<sub>1</sub>（フモニシン B<sub>1</sub>）

（化学式：C<sub>34</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>15</sub>，分子量：721）

純品のフモニシン B<sub>1</sub> はアセトニトリル-水溶媒あるいはメタノールに可溶性白色で吸湿性の粉末である。フモニシン B<sub>1</sub> は、トウモロコシ (maize) に付く最も一般的な菌類である *Fusarium moniliforme* および *F. proliferatum* を主とする、異なった複数の *Fusarium* 種から産生される。特に実の腐敗が *fumonisin* B<sub>1</sub> を増加させる。

フモニシン B<sub>1</sub> は比較的暖かい地域、米国、カナダ、ヨーロッパ、南米およびアフリカ産のトウモロコシとトウモロコシベースの製品から検出されている。トウモロコシの乾燥ミルの過程で、ふすま、胚芽および粉に分布する。

フモニシン B<sub>1</sub> はしばしば飼料中に見出されるが、時には人の食料中にも ppm レベルで存在する。ミルク、肉および卵に移行した例はほとんど無い。ヒトへの暴露はカナダ、スイスおよび南アフリカのトランスケイでそれぞれ 0.11, 0.03 および 14 μg/kg 体重/日と推定されている。

実験動物や *in vitro* 試験の結果、ラット、マウスおよびブタでは肝毒性、鶏およびラットでは胎児毒性および催奇形性、雄のブタ、ラットおよびウサギでは腎毒性が、雌のブタ、ラットおよびウサギに腎毒性が観察された。フモニシン B<sub>1</sub> に暴露されると、いくつかの生物種で多くの免疫学的変化が関連してくる。また、ラットの肝臓で非突然変異誘発性の発がんイニシエーターと発がんプロモーター、ラットでは肝細胞がんと胆管細胞がんの原因となる。フモニシン B<sub>1</sub> が完全な発がん物質と結論するには、証拠が不十分である。

動物のフモニシン暴露を評価する優れたバイオマーカーである、尿と血清中の Sa (スフィンガニン) / So (スフィンゴシン) 比の測定法が、ヒトへの影響を知る上でも、利用される。フモニシン B<sub>1</sub> はスフィンガニン N-アシル転移酵素の阻害することにより、スフィンゴ糖脂質生物合成 (セラミドシンターゼとして知られている) を阻害する。これはフモニシン暴露後、組織と体液の中にあるフリーの Sa を濃縮させ、So に対する Sa 比の増加の原因となる。

高い濃度でヒトに暴露された事故の場合でも、急性フモ

ニシン B<sub>1</sub> 毒性は記録されていない。入手しうる疫学的な証拠によれば、南アフリカのトランスケイやイタリア/西ヨーロッパにおいて、食餌による暴露と食道がんの関連の可能性が指摘されている。ヒトの食餌からの暴露の安全基準は、トウモロコシをカロリーの上で高い割合で摂取している集団に対しては注意が必要である（開発途上国が該当する）。（全115ページ）

## 3. Indicators for Policy and Decision-making in Environmental Health – Measuring Health and Environment Linkages to Achieve Health for All

（環境保健における政策と意思決定のための指針値-万人の健康を達成するために健康と環境のつながりを計測する）

環境によるヒトの健康への影響についての関心が、先進国および開発途上国の双方で大きくなってきている。開発が飽食と資源の枯渇を招いているのと同じように、開発の遅れも貧困をもたらし、この両方が世界中の環境保健を過酷な状態に導いている。

このドキュメントは、環境保健における政策と意思決定に利用される指針値開発の基礎になることを目的として、OECD, SCOPE, CSD (UN 持続可能な開発委員会), WHO, UNEP, などの協力で作成されたものである。

目次を以下に紹介する。

1. 環境保健の本質とその範囲について
2. 健康と環境/開発に関連した国際的な流れ
3. 健康と持続可能な開発の新しいアプローチ
4. ヘルスセクター責任制と情報の必要性
5. 指針値の特徴と利用の仕方
6. 指針値の導出における国際的なイニシヤティブ
7. 環境保健指針値のタイプ
8. 指針値の枠組みの考え方
9. 環境保健指針値の導出における技術的な問題
10. コアとなる指針値とそれらの構築
11. 指針値の導出と施策決定におけるプロセスの問題
12. 結論
13. 文献
14. 付録 (全115ページ)

## 4. Environmental Health Criteria on Scientific Principles and Methods for Human Exposure Assessment

（ヒトの暴露アセスメントのための科学的原則と方法における環境保健クライテリア）

IPCS は従来リスク評価方法論については、研究方法（疫学、毒物動態など）、毒性の種類（神経毒性、免疫毒性など）、対象ヒトのサブグループ（高齢者、妊産婦など）、あるいは化学品の用途（農薬、食品添加物）毎の環境保健

クライテリアシリーズを発行してきた。

最近には特に「健康リスクの評価—ガイダンス値の導出」や、「バイオマーカーとリスクアセスメント」などリスク評価の手法そのものを取りあげたシリーズを作成している。これらは、IPCSのリスク評価手法国際ハーモニゼーション計画（リスク評価の相互理解と受け入れを目指しており、標準化とは異なる）の一環をなすもので、本ドラフトもこのひとつといえる。

曝露評価はリスク評価の重要な要素であり、評価対象物質・媒体・ヒト集団、状況、目的により、さまざまな手法が開発されているが、ドラフトには曝露評価を構成する基本的な要素、データの取り方、解析方法などが記述されている。

1996年7月当研究所で、ドラフト案の執筆者をまじえたドラフト案検討国際ワークショップが開かれた。本ドラフトは、主たる執筆者が大气、ことに室内空気の汚染物質による健康影響の研究者であり、この分野の実例が多く引用されているところにひとつの特徴がある。

目次を以下に紹介する。

1. 曝露の定義
2. ヒトの曝露情報の利用
3. 曝露研究の戦略とデザイン
4. 環境曝露アセスメントにおける統計的な手法
5. タイムパターンと曝露アセスメントの利用
6. ヒトの曝露のモデル化
7. ヒトの曝露の測定: 大气, 水, および食品
8. 生活の塵の採集
9. 生物起源の粒子の採集
10. 生物マーカーによる曝露の評価
11. 曝露研究の質的な保証
12. 曝露アセスメントの例と, ケーススタディ (全381)

#### No.5 *Bacillus Thuringiensis*

(Bt : チュリンジエンシス菌)

Common name: *Bacillus Thuringiensis*

このドキュメントでは *Bt* (*Bacillus thuringiensis*), *Bc* (*Bacillus cereus*), など10種類の *Bacillus* について述べている。

*Bt* は、芽胞に隣接して特徴的な結晶を形成する条件依存型嫌気性生物、グラム陽性菌である。ほとんどの *Bt* は、一つ以上のパラ孢子結晶を合成することが可能である。*Bt* はコウチュウ目、ハエ目、チョウ目、に有害であるため、*Bc* (*Bacillus cereus* セレウス菌) と区別される。

殺虫性結晶タンパク (ICP) を伴って孢子が形成された *Bt*, あるいは孢子と結晶タンパクとの混合物が、感受性の強い昆虫の幼生によって摂取される。ICPの効果は、昆

虫の中腸内での ICP の溶解性に依存している。

毎年、有害生物制御のために、*Bt* がおよそ3,000トン使用されている。施された後、生態系では植物の組織中で徐々に週、月、年の単位で減少していく。しかし、ICPは時間、日の単位で生物学的に分裂し活性がなくなる。

コウチュウ目、ハチ目およびチョウ目に特に強い殺虫性を示す *Bt* の亜種は、非標的生物にはほとんど直接的な害はないようである。ヒトのマラリアやオンコセルカ症のベクターである蚊や蠅の制御のために、*Bt* 亜種の *israelensis* (*Bti*) が使われてきたが、水棲昆虫のいくつかの種類は実験室でも野外でも *Bt* に弱い。毒物が混入していない *Bti* は非標的生物の大多数にたいして有害な影響をおよぼさない。

*Bt* のヒトへの曝露と影響として、*Bt* を野外で施用するとエアゾールになり、作業者の皮膚への曝露を導き、一方、*Bt* の農業での使用は、飲料水や食品の *Bt* 汚染の原因となることが挙げられる。植物細胞、種子および種子結晶性混合物に対する抗体の強さについては、*Bt* 散布に従事した労働者に関する報告があるが、有害な健康影響は見られなかった。散布の際の皮膚や眼の刺激による症例報告があるが、これらの影響は長期毒性を与えない。(全104ページ)

#### No.6 Fluorides and Fluorosis (second edition)

(フッ化物とフッ素 (沈着) 症)

このドキュメントでは人、動物、およびその他の生物への、無機起源のフッ化物の曝露とその影響について焦点が合わせられた。フッ化水素、フッ化カルシウム、フッ化ナトリウムおよび6フッ化硫黄は、基本的な無機フッ素化合物であるので、環境放出量、環境濃度あるいは生物に対する毒性に関して、これらの物質のデータを重視している。フッ化水素は無色で、刺激性があり、有機溶媒および水によく溶け、フッ化水素酸となる液体あるいは気体である。フッ化カルシウムは水や希酸、希塩基に溶けにくい無色の個体、フッ化ナトリウムは無色から白色の水にやや溶ける個体である。6フッ化硫黄は水にすこし溶け、エタノールや塩基に容易に溶ける不活性ガスである。

フッ化物は自然界で鉱物の風化、火山からの噴火、海洋のエアロゾルによって環境に放出される。人為的には、煙霧の放出、水処理、鉄鋼業、アルミニウム、銅およびニッケルの精練、リン鉱石や肥料の製造、などからも放出される。また、飲料水のフッ素化と同様に、フッ素を含んだ農薬の使用が人工起源フッ化物の放出に関わっている。

表層水の環境レベルは一般に0.01~0.3 mg/l である (フッ化物はフッ化物の遊離イオン、 $F^-$  として定量している。以下同様)。海水は淡水より多く含んでおり、1.4~1.5 mg/l である。地熱や火山のある地域では、温泉や間欠泉水中に25~50 mg/l の濃度がしばしばみられる。

通常、飲料水中のフッ化物濃度は2.0 mg/l ぐらいまでであるが、環境濃度に準じて、飲料水中にもフッ化物が含まれ、およそ3 mg/l ~20 mg/l までの報告がある。虫歯予防のためにフッ素添加された飲料水は、通常0.7~1.2 mg/l の範囲である。

ほとんどの食品中にフッ化物は痕跡程度含まれる。お茶の葉と魚類には高い濃度が存在する。カナダでの109の食品の検査によれば、日常食品中に0.01~0.8 µg/g、穀物0.012~1.02 µg/g、果物0.01~0.58 µg/g、肉類・魚類・卵0.04~4.57 µg/g 等となっている。大気中には通常は0.1 µg/m<sup>3</sup> 以下で、中国ではフッ化物に富んだ石炭を使う地域で6 µg/m<sup>3</sup>、室内で155 µg/m<sup>3</sup> の報告がある。土壌中には20~1,000 µg/g 検出される。

骨の無機質化や形成の障害、骨折後の治癒の遅れ、骨の量やコラーゲン合成の減少、等の骨格への影響は、フッ化物を経口により3~5週間与えられたラットの研究により示されている。また、ウサギでは2.3 mg/kg 体重/日以上でのフッ化物の投与による100日間の実験で、生物学的および組織学的な影響が多くの組織で見られた。

培養されたマウスやヒトのリンパ芽球細胞では、フッ化物はしばしば変異原性を示すが、原核生物細胞中では変異原性を示さない。フッ化物は沢山のタイプの細胞で染色体異常が示されている。しかし、染色体異常を引き起こすパターンは、DNA の合成/修復の障害を含む染色体異常誘発のメカニズムと一致しているが、フッ化物とDNA の間の直接の作用と言うよりはむしろ、DNA の合成/修復に関連する蛋白質の合成に影響を及ぼすためである。

ヒトへの影響は、骨への影響がフッ化ナトリウムを投与された骨粗しょう症の臨床研究で見られた。40~60 mg/日、18ヶ月間与えられた女性の骨粗しょう症の患者にステージ1の骨格フッ素沈着症が現われた。フッ化ナトリウム40 mg/日以上での投与では、骨が無機化する現象が現われる。

フッ化ナトリウムを60 mg/日、5年間与えられた患者では、肝臓と腎臓への影響が観察された。（全176ページ）

#### No.7 Disinfectants and Disinfectant By-Products

（殺菌剤と殺菌剤副生成物）（ドラフトにはサマリーが未収録）

水の殺菌には塩素が利用されているが、これが微量の有機化合物と反応し、有害な塩素化合物を飲料水中に生成する可能性がある、という理由で、塩素殺菌の問題が白日の下に曝されてきている。国の飲料水基準を満足する水供給システムを確保するために、一般的な臨機応変措置として、殺菌剤による副生成物前駆体を取り除くこと、別の初期殺菌方法を用いること、および副生成物の除去システムを確保することが考えられる。必須の殺菌には、塩素、次亜塩素酸、塩素酸、臭素化合物、クロラミンおよびオゾンなど

が使用される。

WHO は、飲料水中の亜塩素酸および亜臭素酸濃度の暫定ガイドライン値を、それぞれ 200 µg/l と25 µg/l と勧告している。米国における飲料水中のトリハロメタン (THM) の平均は40 µg/l である。

無機物の殺菌剤副生成物 (DBP) として、HN<sub>2</sub>Cl, HOBr, ClO<sub>2</sub>, ClO<sub>3</sub>, BrO<sub>3</sub> の挙動、物性などについても述べている。

#### 殺菌剤について

塩素による有機ハロゲンのDBPの生成では、トリハロメタン (THM), ハロアセート (HA), ハロ酢酸 (HAA), ハロアセトニトリル (HAN), ハロケトン (HK), クロロピクリン (CP), および抱水クロラル (CH) を取り上げている。非トリハロメタンのハロゲン化有機物の主なものはHAA である。その他の重要なDBP はHAN とHK である。その他には、3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ2(5H)-フラノン (MX) がある。

二酸化塩素 (ClO<sub>2</sub>) による生成物は、THM に加え、塩素によって同様に生成される TOX (全有機ハロゲン) が1~15% があると言われている。水処理には塩素よりClO<sub>2</sub> が使われる理由として、有機塩素化合物の生成が少なく、クロロホルムが生成されないことが挙げられる。それに加え、pH やアンモニウム存在に関わりなく殺菌が効果的であり、臭素を酸化しない。

オゾンによる、飲料水に含まれている臭素イオンの処理では、プロモホルム, MBAA (モノプロモアセート), DBAA, DBAN (ジプロモアセトニトリル), 臭化シアンなどの臭化有機ハロゲンを生成する。臭素の多い水からはプロモヒドリンという新しいグループの物質が見つかった。ハロアルデヒド, 臭化シアン, ハロ酢酸, ケト酸が塩素殺菌の場合より生成されやすい。

#### 副生成物について

トリハロメタン類は飲料水の殺菌の副生成物として最も良く知られている。実験動物では、高用量の短期・長期暴露で、様々な非腫瘍毒性を示す。4種類の最も一般的なトリハロメタンでは、高用量の慢性毒性試験でげっし類に発がん性が見られた。

ハロアセトアルデヒド類は、DNA との関連で研究されており、変異原性反応が観察されるとされている。また、多くのハロケトン類は変異原性があると評価されている。

ハロアセトニトリル類は毒性情報が限られている。マウスでの経口LD<sub>50</sub> は、DCAN (ジクロロアセトニトリル) では270 (雄) と279 (雌) mg/kg 体重であり、DBAN (ジプロモアセトニトリル) では289 (雄) と303 (雌) mg/kg 体重であった。ラットによる14から90日の強制経口試験では、33 mgDCAN/kg 体重および45 mgDBCN/kg 体重で、死亡率が増加した。生殖毒性試験では、ラットに

よる7から21日の強制経口試験でDCANとTCAN(トリクロロアセトニトリル)のどちらも55mg/kg体重で、雌の分娩による新生児の数が著しく減少した。

亜塩素酸塩では、ラットによる塩素酸ナトリウム80mg/kg体重の13週間の強制経口試験で、多数の動物が死亡した。また、生殖毒性試験では14日間の強制経口で、濃度が100と500mg/lの場合、異常精子の顕著な増加と、精子のアクティブな動きが減少した。

塩素酸塩は、イヌによる高用量の1または2g/kg体重の急性毒性試験でメトヘモグロビン血症を誘発した。アフリカミドリザルでは、400mg/lまでを8週間投与して、血清中に酸化による損傷や甲状腺ホルモン濃度の影響はなかったと報告されている。

疫学的には、塩素化された飲料水とヒトのがんとの関連は、長期にわたって飲用すれば結腸がんや膀胱がんのリスクがわずかに増加すると言われ、直腸がんのリスクも疑われている。

まとめの中で、殺菌剤の使用を取り巻く健康問題は複雑である、と前置きして、この最近の20年間に膨大なデータが作成された、と述べている。飲料水を供給する際に、飲料水を媒介とする伝染病とその殺菌のために化学的に誘発される病気の双方の可能性を如何に少なくするか、ということが課題である。この問題はしばしば、微生物リスクと化学物質リスクのトレードオフとして単純化しすぎる提案

になる場合がある、と危惧している。

(全337ページ)

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.188 Nitrogen Oxides (Second Edition)

No.189 Di-n-butyl Phthalate

No.190 Xylenes

No.191 Acryl Acid

No.192 Flame Retardants: A General Information

No.193 Phosgene

No.194 Aluminium

No.195 Hexachlorobenzene

No.196 Methanol

No.197 Demeton-S-methyl

No.198 Diazinon

No.199 Chlordimeform

HSG

No.104 Acrylic Acid

No.105 Methanol

No.106 Phosgene

No.107 Hexachlorobenzene