

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 (1998 年度)

大竹千代子*

First Drafts of the Environmental Health Criteria (EHC) Circulated for Comments by IPCS in 1998.4~1999.3.

Chiyoko Ohtake*

Summaries of the first draft of Environmental Health Criteria (EHC) circulated for comments by IPCS during the period of 1998.4~1999.3 are presented. EHC drafts on 3 compounds were received during this period.

Keywords: EHC, IPCS

はじめに

1998 年 4 月から 1999 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 3 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 Vinyl Chloride (塩化ビニル) (98/8/7)

塩化ビニルは定常状態で無色、わずかに甘い匂いのする可燃性の気体である。高い蒸気圧を持ち、高いヘンリー係数と相対的に低い水溶解性が特徴である。空気より重く、ほとんどの有機溶媒に溶ける。真空、室温では非常に安定である。450℃以上あるいは、ナトリウムまたはカリウム水酸化物の存在で腐食性が生じ、部分的な分解が起きる。

塩化ビニルは天然には存在が知られていないが、使用済み溶剤として廃棄された塩素化炭化水素製品の分解物が、埋め立て地からでる排ガス中や地下水に見られる。

世界の生産量は 2,700 万トン (1995 年) である。ポリ塩化ビニルはプラスチック原材料の 20% を占める。世界生産量の 95% はポリ塩化ビニルに利用される。

蒸気圧が高いため大気中に放出された塩化ビニルはほと

んどが蒸気の状態で存在していると考えられる。大気中で通常 $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度で存在し、高くても $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であったが、廃棄物処分場では $86,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が検出されたことがある。表層水、底質、下水汚泥中からそれぞれ最高値 $570 \mu\text{g}/\text{l}$ 、 $580 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、および $62,000 \mu\text{g}/\text{kg}$ が検出されている。飲料水中は $8 \mu\text{g}/\text{l}$ 以下であるが、最大値としては $50 \mu\text{g}/\text{l}$ が報告されている。

ポリ塩化ビニル素材あるいはそれを含む包装材は、食品、医薬品あるいは化粧品の塩化ビニル汚染の原因になっている。これまでに、アルコール類には最大 $20 \text{mg}/\text{kg}$ 、野菜類には $18 \text{mg}/\text{kg}$ 、ピネガー類には $9.8 \text{mg}/\text{kg}$ の濃度が検出されている。

ヒトへの影響に関しては、長期的に塩化ビニルに暴露されたオートクレーブ清掃業の労働者に関する報告が多い。1974 年までは異常とは考えられていなかった、 $1,000 \text{ppm}$ 塩化ビニル濃度の労働環境では、1ヶ月から数年までの期間暴露された労働者に「塩化ビニル病」と呼ばれた特殊な病理学的症候群があったことが報告されている。症状は耳痛や頭痛、めまい、不明瞭な視野、食欲不振、不眠、呼吸困難、悪心、胃痛、肝臓/脾臓の辺りの痛み、足や手の痛みとヒリヒリする感覚、先端の冷え感、リビドの減退および体重の減少などがある。臨床知見には、強皮症やレイノ一病の典型的な様相と全く同じ末梢循環器の変化、および明らかな組織学的所見を伴った肝臓と脾臓の拡大、呼吸器での兆候が含まれる。

動物試験および疫学的な研究からは、塩化ビニルの高濃度暴露は希に肝臓の血管肉腫 (ASL) を誘発することが明らかである。ASL 以外の塩化ビニル暴露に関連するがん発

* 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

生部位には、肝臓 (血管肉腫以外の肝がん、肝細胞がん)、呼吸器系、消化器官、リンパおよび造血細胞、脳と他の中枢神経系が報告されている。塩化ビニルはヒトと動物に遺伝子毒性がある。

塩化ビニルによる微生物の EC_{50} の最低値は 40 mg/l である。魚毒性試験の 98 時間 LC_{50} は 210 mg/l および NOAEC は 128 mg/l である。(全 253 ページ)

No.2 Nonylphenol および Nonylphenol Ethoxylate (ノニルフェノールおよびノニルフェノールエトキシレート) (98/7/30)

アルキルフェノールエトキシレートは非イオン系の界面活性剤である。通常はフェノール基に枝分かれしたアルキル鎖が付いており、別のところにエチレンオキサイドが結合している。ノニルフェノール (NP) は今のところ商業的には最も重量なアルキルフェノールである。ノニルフェノールエトキシレート (NPE) は洗浄剤として通常使用され、NP 1 モル当たり 9-10 モルのエチレンオキサイドを含んでいる。工業用の NP は、わずかにフェノール臭を持つ白黄色の液体である。NPE はわずかに黄色い無色に近い液体である。含まれているエトキシレートの鎖の長さが長くなると、密度と粘性が増加する。

NPE は、工業用洗浄剤 (国によっては家庭用洗浄剤中にも)、塗料、農薬製剤、乳化高分子、織物などの中に使用されている。

動物試験の研究から、ラットにおける NP の経口急性毒性 LD_{50} は、580 から 1,620 mg/kg 体重の幅が見られた。 LD_{50} は NP より NPE の方が一般的に毒性は低く、1,410 以上から 1,600 mg/kg 体重である。NP のウサギの経皮急性毒性 LD_{50} は 2,000、NPE では 1,800~>10,000 mg/kg 体重である。ラットの NPE の食餌による 90 日間暴露では、成長と肝重量への影響を伴う LOEL がおよそ 40 mg/kg/日であった。雌のラットの食餌による 28 日の NOEL は 400 mg/kg/日であったが、雄の NOEL は決定できなかった (最低の濃度は 25 mg/kg/日)。最も敏感なエンドポイントは、心筋の壊死であり、犬の 90 日の食餌による LOEL は、NPE₂₀ では 40 mg/kg/日であった。さらに高い用量での NPE₁₅、NPE_{17.5}、および NPE₂₀ の 14 日間以上の犬への投与では、心筋の壊死が見られた (用量 1,000 mg/kg/日)。ラット、猫あるいはウサギには NPE₂₀ を 14 日間 NPE₂₀ 混餌投与による心筋壊死は見られなかったが、モルモットでは観察された。

NP は皮膚への腐食作用が報告されているが、感作性物質 (sensitizer) ではない。NPE は塗布の仕方によって「刺激がない」から「激しい刺激」まで幅のある結果が報告されている。NP もまた、目への刺激作用を有する。

NP をラットの妊娠 6 日目から 15 日目に投与した場合の発生影響の NOEL は、300 mg/kg であった。150 mg/kg で弱

い母体毒性が見られた。

Nonoxynol-9 (殺精子剤) を子宮内に投与されたラットに急性症状が観察された。いくつかの研究では出産児数、生存児への影響は報告されていない。卵巣摘出ラットのエストロゲン性スクリーニング試験では、エストロゲン性エンドポイントに関して、1,000 mg/kg までの NP の濃度での影響は見られなかった。Nonoxynol の皮下注射による NOEL は 10 mg/kg であった。

ヒトエストロゲンレセプターおよびエストロゲン感受性細胞系を用いた *in vitro* 系での試験では、NP および非常に短い鎖のエトキシレートにエストロゲン活性が見られた。エストロゲン活性は天然エストロゲンと比較して弱い。NP 殺精子剤使用の女性での研究では有害影響が見られなかった。

Nonoxynol-9 はヒトでの研究結果、感作性物質ではない。

あるバクテリアは培養中に NPE の 20 から 800 mg/l に暴露されると、成長が阻害される。また、他のバクテリアや別の種は炭素の供給資源として NPE を利用する。1 バクテリアの酸素消費の EC_{10} は、10 mg 以上である。胚芽発生の短期的阻害は 32 mgNP/l で現れ、長期暴露では阻害が見られない。単細胞藻は NPE より NP に非常に敏感で、影響は NP、NPE それぞれの NOEL が 0.025 mg/l、6 mg/l であった。

水棲無脊椎動物による、NP と NPE の実験室内の急性毒性試験では、鎖の長さに従い減少する傾向にあり、結果は様々である。初期のライフステージでは成体より敏感である。初期の発生に与える慢性影響は、マッセルの初期の発生、F1 ミシッドエビの生存、およびミジンコへの慢性毒性影響の NOEC は、それぞれ、200、6.7 および 39 μ g/l である。マッセルの成長に関する LOEC は 56 μ g/l である。

NP の魚類に対する急性毒性は NPE よりも大きく、 LC_{50} は 1mg/l である。 LC_{50} 値の範囲は 1~12.5 mg/l の範囲であった。

マスの肝臓によるヴィテロゲニンの産生は *in vitro* 系 (エストロゲン性の測定) で NP と短い鎖のエトキシレートおよび代謝物によって強められる。しかし、活性は 17 β エストラジオールに比して低い。NP、NPE₂、カルボキシル酸代謝物の雄のマス成魚への暴露の結果では、精巣の発達影響と血液中のヴィテロゲニンレベルの NOEC が、それぞれ 20.3 および 5.02 μ g/l を示した。

水棲植物の生産量は NP が 0.5 mg/l 前後の暴露で減少する。(全 147 ページ)

No.3 Principle and Methods for the Assessment of Risk from Essential Trace Elements (必須微量元素のリスク評価の原則と方法) (99/3/12)

目次は以下の通りである。

1. サマリー (サマリーは第一ドラフトの後に書かれ、送付された)
2. はじめに
 - 2.1 範囲と目的
 - 2.2 微量元素の必要性のクライテリア (判定基準)
 - ・必要性と恒常性のメカニズム
 - 2.3 用語の説明
 - ・栄養としての必須摂取量と安全な許容量の定義
 - ・毒性学用語：一日許容摂取量 (ADI), 耐容摂取量 (TI), レファレンスドーズ (RfD)
 - ・栄養要求量 (NRs) と耐容摂取量 (TI) の基礎となる導出の原則
 - ・不確実係数 (UFs) の判定
 - ・臨界影響を知るための量-反応曲線から TI の推定
3. ある必須微量元素 (ETE) の経口摂取の許容範囲 (AROI)
 - 3.1 AROI の定義
 - ・AROI の限界値
 - ・安全性評価の比較
4. ヒトの集団における多様性
 - 4.1 ヒト体内での ETEs のホメオスタシスの原理
 - 4.2 バイオアベイラビリティ
 - 4.3 ETE のバイオアベイラビリティと利用度 (utilisation) に影響する食事の違いと生理学
 - 4.4 年齢に関連した数値；胎児，子供，高齢者
 - 4.5 性による違い
 - 4.6 妊娠と授乳
 - 4.7 ETEs 間の相互関連
 - 4.8 元素の化学的特性
 - 4.9 一般にいられているヒトでの多様性とホメオスタシスの障害
 - 4.10 得られたホメオスタシスの障害事例
5. 欠乏による影響と毒性
 - 5.1 影響の深刻さの程度
 - ・死にいたる欠乏
 - ・ETE 欠乏による臨床的疾患
 - ・臨床的な重要性が有る場合・無い場合の欠乏の前臨床的なバイオマーカー
 - ・過剰な暴露による臨床的な影響
 - ・機能面で重要である場合・そうでない場合の欠乏症の前臨床的な毒性影響
 - 5.2 欠乏と毒性を定義するために用いられる影響の比較
6. 必須微量元素のリスクアセスメントのための応用と原則
 - 6.1 原則のサマリー
 - 6.2 原則の応用スキーム
 - 6.3 ETEs のための AROIs の導出

- 6.4 銅の AROI-多くの変化を持つ ETE
- 6.5 亜鉛の AROI-他の評価との比較

7. 勧告
8. 文献 (全 59 ページ)

この 1 年に出版された EHC, HSG および CICAD

EHC

No.200 Copper

No.201 Selected Chloroalkyl Ether

No.202 Selected Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

No.203 Chrysotile Asbestos

No.204 Boron

No.205 Polybrominated Dibenzo-*p*-dioxins and DibenzofuransNo.206 Methyl *t*-Butyl Ether

No.207 Acetone

HSG

No.108 Carbon Tetrachloride

CICAD (これまで出版されたもの)

No.1 1,2-Dichloroethane

No.2 3,3'-Dichlorobenzene

No.3 1,1,2,2-Tetrachloroethane

No.4 Methyl Methacrylate

No.5 Limonene

No.7 *o*-Touidine

No.8 Triglycidyl Isocyanurate

No.9 N-Phenyl-1-naphthylamine

No.10 2-Butoxyethanol

No.11 1,1,1,2-Tetrafluoroethane