

IPCS
UNEP//ILO//WHO
国際化学物質簡潔評価文書
Concise International Chemical Assessment Document

No.55 Polychlorinated Biphenyls: Human Health Aspects
ポリクロロビフェニル：ヒトの健康への影響

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



目次

序 言

1. 要約	4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	6
3. 分析方法	9
3.1 生体試料	9
3.2 環境試料	11
4. ヒトおよび環境の暴露源	12
5. 環境中の移動・分布・変換	12
5.1 移動と分配	12
5.2 変換と分解	16
5.2.1 大気	16
5.2.2 水	16
5.2.3 底質と土壌	17
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	17
6.1 環境中の濃度	17
6.2 ヒトの暴露量	19
6.3 組織中の濃度	21
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	21
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	23
8.1 単回暴露	23
8.2 短期暴露	24
8.3 長期暴露と発がん性	24
8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント	26
8.5 生殖毒性	27
8.5.1 生殖能への影響	27
8.5.2 エストロゲン関連の影響	28
8.5.3 発生毒性	30
8.6 免疫毒性	34
8.7 神経化学的影響	35
8.8 毒性発現機序	35
9. ヒトへの影響	37
9.1 発がん性	38
9.2 遺伝毒性	43
9.3 生殖毒性	43

9.3.1	生殖能	43
9.3.2	成長と発達	44
9.4	免疫毒性	47
9.5	神経毒性	48
9.6	刺激と感作	49
10.	健康への影響評価	50
10.1	危険有害性の特定と用量反応の評価	50
10.2	PCB 混合物の耐容摂取量・耐容濃度の設定基準	52
10.3	リスクの総合判定例	52
10.4	健康リスクの評価における不確実性	53
11.	国際機関によるこれまでの評価	54
	参考文献	55
	添付資料 1 原資料	88
	添付資料 2 CICAD ピアレビュー	93
	添付資料 3 CICAD 最終検討委員会	95
	添付資料 4 略号および略称	98
	国際化学物質安全性カード	
	ポリ塩化ビフェニル(ICSC 番号 0939)	100
	表 1～表 9	101

国際化学物質簡潔評価文書(Concise International Chemical Assessment Document)

No.55 Polychlorinated Biphenyls(PCB) : Human Health Aspects

ポリクロロビフェニル(PCB) : ヒトの健康への影響

序 言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照

1. 要 約

米国毒物質疾病登録局(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)の毒性部門が、ポリクロロビフェニル(PCB)の毒性プロファイルの更新版を基にして本 CICAD を作成した(ATSDR, 2000)。さらに、この原資料に基づいた数件の論文から、本 CICAD において重要とみなされるそれぞれの健康エンドポイントに関する詳細を調べることができる(Faroon et al., 2000, 2001a,b)。原資料であるこのプロファイルのピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料 1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を添付資料 2 に示す。本 CICAD は 2001 年 10 月 29 日～11 月 1 日にカナダのオタワで開催された最終検討委員会で国際的に評価、承認されたものである。上記委員会出席者リストを添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性計画(IPCS, 2000)が作成したポリクロロビフェニル(アロクロール 1254)に関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0939)も本文書に転載した。

PCB は炭素-炭素の一重結合によって結びつけられ、1～全 10 個の水素原子が塩素で置換されている 2 個のベンゼン環よりなる合成塩素化炭化水素化合物で、1929 年以来商業生産されている。可塑剤、表面塗料、インク、接着剤、難燃剤、農薬増量剤、ペンキに、ならびに感圧複写紙用染料のマイクロカプセル化に使用されている。酸・アルカリに抵抗性があり、比較的熱に安定なため、変圧器、コンデンサの誘電液に用いられている。環境汚染が、PCB を含む古い電気機器の廃棄によって起こることがある。PCB 混合物の熱分解は塩化水素とポリクロロジベンゾフラン(PCDF)を生成し、クロロベンゼンを含む混合物の熱分解もポリクロロジベンゾジオキシン(PCDD)を生成する。多くの国々が PCB の製造を厳しく制限または禁止している。

高度に塩素化された PCB コンジェナーは土壌および底質に強く吸着し、通常環境に残留する。土壌および底質中の各種コンジェナーは数ヵ月から数ヵ年に及ぶ半減期を有する。一般的に PCB の吸着は、コンジェナーの塩素化の程度、および土壌や底質の有機炭素・粘土含量に伴い増大する。蒸発と生分解—2 つの非常に緩慢なプロセス—が、水圏と土壌から

の PCB の主要な除去経路である。

PCB は食物連鎖中で蓄積する。胃腸管から速やかに吸収され、肝臓および脂肪組織に分布し蓄積する。また、胎盤を通過し、母乳中に分泌され、胎児／乳児に蓄積する。PCB は水酸化とその後の抱合によって代謝され、代謝やその後の排泄の速度は、各種コンジェナー間で著しく異なる。

本 CICAD の目的にかなうよう、PCB 暴露に関係した健康エンドポイントおよびリスクアセスメントは、混合物アプローチ法に基づいている。一般住民および職場環境にある集団は、通例、PCB 混合物(異なる作用機序を有する諸成分)に暴露されるという理由からこれは妥当な方法と考えられる。さまざまな集団が暴露される混合物は、場合によっては、このアセスメントが対象とする混合物とはかなり異なることが認められている。このような場合、作用機序が類似することが知られている個々のコンジェナーに対して毒性等量 (TEQ)によるアプローチ法を導入するのがより適切かもしれない。そのほかのアプローチ法は PCB 混合物の総体内負荷量の利用である。この方法は実験動物や *in vitro* 試験ではなくヒトで行われているため、動物種からの外挿を必要としないからである。種々のアプローチ法に関する追加情報が、原資料中に記載されている¹。

ヒトは汚染された空気の吸入と汚染された水・食物の摂取によって PCB に暴露される可能性がある。1978 年には、米国の成人による食事からの推定 PCB 摂取量は 0.027 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったが、1982～1984 年には 0.0005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に、1986～1991 年には < 0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に減少した。

PCB の健康への影響に関する試験の中には、他のハロゲン化環境汚染物質への暴露や PCB 中の不純物、とくに塩素化ジベンゾフランの交絡を受けているものがある。本 CICAD は PCB の製造工程あるいは加熱のいずれかにより生じる汚染物質(例えば、PCDD、PCDF、あるいはその他の難分解性有機汚染物質)の毒性についてはきわめてわずかしか取り上げていない。ただし、油症(Yusho)および台湾油症(Yu-Cheng)の汚染食用油事故調査については、概要を本 CICAD に示した。

PCB に暴露されたヒトに関する調査において、精子運動性、胎児成長率(出生時低体重、小頭位)、発生(妊娠期間短縮、神経筋の未熟性)、および出生児の神経機能(自律神経機能障害、異常に弱い反射数の増大、記憶能力の低下、IQ スコア低値、注意欠陥障害)に対する影

¹ WHO は、最近非ダイオキシン様 PCB によるリスク評価を開始した(2002) (http://www.who.int/pcs/docs/consultation_%20pcb.htm)。

響が認められている。乳幼児期での神経学的疾患のいくつかは小児期になって消失することもある。

疫学調査では、とりわけ肝がんといった消化器系がんと、悪性黒色腫の暴露関連の増加を示唆している。しかし、暴露情報の限界、結果にみられる矛盾、場合によっては交絡的な暴露の存在が、暴露－反応関係の明確な判定を不可能にしている。

PCBに暴露された母親から生まれた子供で、生後18ヵ月間は呼吸器感染症の増加は認められていないが、各種血中リンパ球の相対量の変化が認められた。PCB汚染魚摂取者で、ナチュラルキラー細胞数の減少が認められている。3.5歳の小児で、再発性中耳感染症と水疱瘡の罹患が血漿PCB濃度に関連していた。

健康への有害影響がラット、マウス、サル、およびその他の哺乳類で認められた。動物の大部分の健康エンドポイント、例えば、免疫、発生、生殖、肝臓、および体重に影響がみられた。数件の試験が一貫して各種PCBに暴露されたげっ歯類の肝臓がん発生率の上昇を報告している。健康への影響の重大性は、暴露量、種、PCB混合物、暴露の期間と時期、およびその他の要因に依存している。

PCBは直接的な機序による遺伝毒性がないことを、限られた試験が示している。

サルを55ヵ月間PCBに暴露させてから、ヒツジ赤血球細胞の二次接種を行うとIgMとIgGの既往反応の低下傾向が示され、すべての用量でコントロール群よりもIgMが有意に低下した。いくつかのエンドポイントに対する最小毒性量(LOAEL)の5µg/kg体重/日に基づき、アロクロール1254混合物の耐容摂取量として0.02µg/kg体重/日が総不確実係数300(無毒性量[NOAEL]ではなく最小毒性量[LOAEL]の採用による変動が10、種間変動が3、種内変動が10)を用いて算出された。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質²

ポリクロロビフェニル(PCB)は、ビフェニル分子上でいくつかのまたは全部の水素原子が塩素原子に置換している一群の化合物である。クロロビフェニルの一般的な化学構造を図1に示す。

² とくに断りのない限り、本項の参考文献は原資料中に示されている(ATSDR, 2000)。

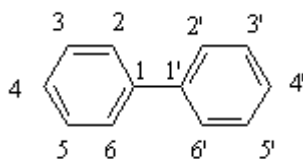


図 1. 炭素番号を付記したビフェニル分子。PCB では、10 個の水素(2~6 および 2'~6' の炭素原子に付いている)のうちいくつかまたは全部が塩素に置換している。

PCB は、米国ではアロクロール(Aroclor)、Pyranol、Pyroclor、フランスでは Phenochlor、Pyralene、ドイツでは Clopehn、Elaol、日本ではカネクロール(Kanechlor)、Santotherm、イタリアでは Fenchlor、Apirolio、旧ソ連では Sovol といったさまざまな商標名をもつ混合物として製造・販売されていた。

相互に関係する 2 つの命名法が現在使われている。国際純正応用科学連合(IUPAC)による命名法(IUPAC 命名規則 A-52.3 および A-52.4 に準拠)では、塩素が付加された炭素を特定し、番号順に表示する(たとえば、炭素 2、3、4 および 3' の位置に塩素がある PCB コンジェナーは 233'4 と表示する)。この命名法の改良型では、環上の塩素化の位置を別々に表示し、明確さとタイプしやすさを期してプライム記号を省略することがある(たとえば 234-3' や 234-3)。第二の汎用方法は、特定のコンジェナーの呼称を単純化するため 1980 年に Ballschmiter と Zell によって開発されたものである。この方法では、連続する各同族体内において PCB コンジェナーの構造的配列を塩素置換数の昇順に対応させ示す。プライム記号がない位置番号は、プライム記号のある同一番号に比べて番号が若い(先に記す)と考えられる。この方法により、コンジェナーには PCB 1~209 までの番号が付けられる。Ballschmiter と Zell による 1980 年の命名法における当初のタイプミスは、その後解決した。すなわち、古い PCB 番号 107、108、109、199、200、201 には、現在はそれぞれ 109、107、108、200、201、199 の番号が付けられている。表 1 に、IUPAC と改定 PCB 番号法の関係を示す。市販の PCB 製品に多く使われている、あるいは平均的な PCB より毒性が強いとの説があるコンジェナー数種を、一覧表にして後述する。本 CICAD では、市販の PCB 混合物とそこから環境や食物連鎖中に生ずる混合物に第一の焦点を置いている。

表 1 から明らかなように、コンジェナー(同属体)とよばれる塩素化合物が 209 種存在する。PCB は、塩素の数やその位置によって分類される。“同族体”は、塩素数が同じ化合物を指す用語である。たとえば、3 つの塩素が付加したコンジェナーはトリクロロビフェニル(trichlorobiphenyl)と呼ばれる。ある同族体のさまざまな置換パターンをもつ PCB は異性体とよばれ、ジクロロビフェニル(dichlorobiphenyl)同族体には異性体が 12 種存在する。

2つのベンゼン環はその結合を中心にして回転できるが、電気陰性度の高い塩素原子の静電気の反発力によって、両ベンゼン環の位置は同一平面(プラナーやコプラナーと呼ばれる)、または垂直面(ノンプラナー)方向に向けられる。これらの両極端を超えて両ベンゼン環がねじれる角度は、2つの環上の異なる位置にある塩素原子が引き起こす立体障害によって決まる。ノンプラナー配向性は、オルト位(2、2'、6、6')での複数の置換によって生じ、置換数が2から4に増加するのに伴い回転障害が次第に強くなる。逆に、一部のモノオルト置換 PCB およびすべてのノンオルト置換 PCB は平面構造を取ると考えられ(コプラナーやモノオルトコプラナーとよばれるが)、このことは一部のコンジェナーでは両ベンゼン環はねじれるものの完全には回転しないことを示している。さらに、1つのあるいは両ベンゼン環上のオルト置換コンジェナーのみが、水素結合形成能をもつ有極性分子であり、したがって水溶性がより高いと考えられる。メタ位とパラ位が飽和したコンジェナーは、より無極性化し脂溶性が強くなる。健康影響を複合的に考慮すると、もっとも毒性が強いとされるコンジェナーはコプラナーである。

PCB の一つの重要な性質にその不活性さがある。PCB は酸・アルカリに抵抗性があり、熱に安定であるため、トランス(変圧器)・コンデンサの誘電性流体、熱伝導流体、潤滑油など多種多様な用途がある(Afghan & Chau, 1989)。

高温になると燃えやすく、燃焼生成物は元の物質より危険有害性が高い。燃焼副産物には塩化水素(hydrogen chloride)とポリクロロジベンゾフラン(PCDF)が含まれる。PCB やクロロベンゼン(chlorobenzene)を含む工業用化学物質(一部の誘電性流体など)は、ポリクロロジベンゾジオキシン(PCDD)も生成する(IPCS, 1993; ATSDR, 2000)。PCDF は PCB の商業生産や取扱い時にも生じるが、その生成量は製造条件によって異なる。不純物として2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフラン(2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran)および2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン(2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran)が、アロクロール 1248 中にそれぞれ0.33 および0.83mg/kg、アロクロール 1254 中にそれぞれ0.11 および0.12mg/kg 検出されている。Clophen A-60、Phenoclor DP-6、カネクロール(Kanechlor)400 など、市販の PCB 混合物に含まれる PCDF 濃度が報告されている。

個々のコンジェナーについて、溶解性、蒸気圧、ヘンリー定数など物理的性質が報告されている。コンジェナー19種については実験で測定したオクタノール/水分配係数(K_{ow} 値)が、その他の PCB コンジェナーについては $\log K_{ow}$ の推定法も知られている。これらのコンジェナーが重要であるのは、その毒性ゆえ、あるいは環境中に高濃度に存在するからである。化学的・物理的データの包括的なデータベースは整っている(Syracuse, 2000)。表2にそれらの数値を、最も毒性が強く環境中に広く存在するコンジェナーについて示した。

表 3 および 4 に、一般的なアロクロール混合物の成分概要を、コンジェナーの存在率および毒性によって示した。表 5 に、アロクロールを同族体ごとに分類した。一般に、PCB は比較的水に溶けず、水溶性がもっとも高いのはオルト位に塩素があるコンジェナーであり (PCB 1 では 5mg/L)、これは極性がより高い分子の性質に伴う水素結合によると考えられる。オルト位が空いているコンジェナーでは、とくにパラ位が飽和されると、水溶性が急速に低下し、周辺の電気陰性度がより大きくかつより均一となり、水素結合を妨害する。PCB は無極性有機溶媒や生体脂質中では溶けやすく (US EPA, 1980)、表 2 に、水溶性から脂溶性への移行を塩素化の増加に伴う K_{ow} の上昇で示した。PCB、とくに塩素化の高いコンジェナーは、比較的揮発性でもあり、とりわけメタ位とパラ位が飽和型のコンジェナーでは、塩素化の増加に伴い分圧やヘンリー一定数の減少傾向がみられる。

3. 分析方法³

3.1 生体試料

生体試料中での定量化は、通常 3 段階からなる。試料からの PCB の一溶媒あるいは混合溶媒抽出、単一のあるいは複数のカラム上での PCB の浄化(すなわち不純物の除去)、適切な検出器付きのガスクロマトグラフィー(GC)による定量化である。PCB 濃度は、アロクロール、同族体の合計、あるいは個々のコンジェナーとして報告される。

PCB は血液や血清から、ヘキサン(hexane)、ベンゼン(benzene)、あるいはヘキサン/エチルエステル(hexane/ethyl ester)などの混合溶媒を用いて抽出される。抽出物の浄化や分画には、非活性シリカゲル(Burse et al., 1989)・フロリシル(Florisil)・アルミナ(alumina) (Koopman-Esseboom et al., 1994)カラム、あるいは複数カラムなど、さまざまな吸着剤が用いられる。脂肪組織からの抽出には超臨界抽出法(SFE)も使われている(Djordjevic et al., 1994)。PCB の測定には電子捕獲型検出器付きのガスクロマトグラフィー(GC/ECD)が多用される(Burse et al., 1989; ATSDR, 2000)が、複数のコンジェナーについては測定が必要な場合には質量分析法(MS)による確認が望ましい。個々のアロクロールの検出限界は、1L 当たり数マイクログラム~マイクログラム未満の範囲であり、報告された回収率は 80~96% である(Koopman-Esseboom et al., 1994; ATSDR, 2000)。ある共同研究が、血清中の PCB 分析結果の精度を充填カラム GC/ECD 法を用いて調べている(Burse et al., 1989)。毛管カラムを用いた高分解能ガスクロマトグラフィー(HRGC)により、PCB コンジェナーの定量に低い検出限界と良好な分離が得られるようになった(Mullin et al., 1984)。単一カラムによ

³ とくに断りのない限り、本項の参考文献は原資料中に示されている(ATSDR, 2000)。

る完全分離にはまだ至っていないが、もっとも毒性が強いとされている特定のコプラナー PCB(77、126、169)の分析においては進展がみられる。機器の較正を行い、コンジェナーごとの結果を得ることはできる。しかし、すべてのコンジェナーの分析には時間がかかることから、試料中の濃度の推定にピークの面積/高さあるいは範囲を選択することで、選択したコンジェナーや同族体のみについて結果を出す。これによって分析費用は削減に傾くが、試験の相互比較を複雑にしないとも限らない。検出限界は、脂肪組織で 144ng/g、血液で 2ng/g、血漿で 0.01ng/g、血清で 1~2.5ng/g とされている。

従来の分析方法では PCB をアロクロール混合体として定量するが、これは環境中に元のコンジェナー製剤が残留すると推測されていたためである。しかし、個々のコンジェナーが環境とのさまざまな物理的・化学的・生物学的相互作用を経て、コンジェナー混合品を元の製剤から変化させているため、この推測の妥当性が問われている。アロクロールによる分析法にも欠点がある。それは、健康影響のいくつかのエンドポイントに対して生物学的意義がもっとも高いと考えられる、塩素数が 4~6 個のコプラナーコンジェナーへの感度に欠ける点である。この欠点を補正するアプローチ法は異性体(C1~C10)を分析することであり、その 9 種について表 5 に取上げる。

もっとも適切なアプローチ法は、コンジェナーを個別に分析することである。その後結果を調整し、複数ピークから混合物を評価していた従来からの分析結果と比較する。選択したコンジェナーを合計することもしばしば行われ、合計値の生物学的意義に重きがおかれる。この合計方式が、米国海洋大気庁(National Oceanic and Atmospheric Administration)による Mussel Watch Program(ムラサキガイなどの二枚貝を用いた沿岸海洋汚染の監視)など長期監視プログラムの基礎となっている(NOAA, 1989)。McFarland と Clarke は 1989 年に、PCB 49、77、87、101、105、118、126、128、138、153、156、158、169、170、180、183、184 を優先コンジェナーに含めることを推奨した。これらのコンジェナーは、毒性の可能性があり、環境試料中に高頻度に出現し、動物の組織中に比較的多量に存在することから、環境上重要性がもっとも高いものである。コンジェナーの分析は、毛管カラムによる電子捕獲検出式高分解能ガスクロマトグラフィー(HRGC/ECD)、あるいは質量分析法を組み合わせた高分解能ガスクロマトグラフィー(HRGC/MS)で行われる。後者の方法では、個々のコンジェナーの検出レベルは、ヒト血清中では 0.01ng/L に近づいている。Ballschmiter と Zell (1980)および Safe らは(1985b)、市販 PCB 製品のコンジェナー別分析およびヒト乳汁試料中の PCB 成分について報告している。

研究では、母乳中のノンオルトおよびモノオルトコプラナーPCB、あるいは血清および脂肪組織中のコプラナーPCB が分析されている。もっとも毒性が強いこれらコンジェナーの測定は、乳児では母乳の、成人では食事からの摂取の潜在的な毒性を評価する上で役立つ

つ。

サンプリング法の各因子が結果に大きく影響することもある。確率的誤差、研究室間の手順のばらつき、データの報告方法は、ヒト組織で報告される PCB 濃度にかかなりの影響を及ぼすと考えられる。生体試料中で PCB を分析する標準的な方法やアプローチ法が確立されていないため、異なる試験実施者による推定暴露量や健康影響の調査を比較するさいには、慎重を期すことが求められる。

魚類や動物の組織中では、PCB 濃度を測定する方法はある。ホモジナイズした組織を、ソックスレー(S Soxhlet)抽出やカラム抽出前に硫酸ナトリウム(sodium sulfate)によって乾燥させる方法である。食品中では、PCB を測定する方法は少ない。性能データもごくわずかし報告されていない。家禽脂、魚類、乳製品中では、アロクロールの測定が可能である。これらの媒体は、コプラナー PCB 77、126、169 のコンジェナー別分析法に敏感に反応する。

3.2 環境試料

大気試料は通常、ガラス繊維フィルターと吸着トラップ付き試料採取装置にポンプで大気を通し、粒子結合分画と気相分画を分離して捕集する。汎用される吸着剤はフロリシルとウレタンフォームである。フロリシルトラップは溶媒脱着され、XAD-2 トラップはソックスレー抽出される。PCB は GC/ECD あるいは HRGC/MS によって測定する。検出限界は、個々のアロクロールのわずか数ナノグラム(ng)/m³から、個々のコンジェナーの数ピコグラム(pg)/m³までである。回収率は良好で、80%以上とされている。

飲料水試料は、GC/ECD や HRGC/ECD による分析より前に、溶媒抽出するのが一般的である。複合 PCB の検出限界は 1L あたりマイクログラム未満の範囲にあり、回収率は 80% 以上である。米国環境保護庁(EPA)の分析手法 508A は総 PCB を定量するスクリーニング法であり、すべての PCB をデカクロロビフェニル(decachlorobiphenyl)に換算する。この手法では、ビフェニルや関連化合物の過塩素化のためと、PCB 混合物中の個々の市販アロクロールも個々のコンジェナーも定量できないため、干渉を示す恐れがある。

土壌、底質、固形廃棄物といった試料では、通常ソックスレー抽出法が採用される。種々の溶媒の組み合わせによる超音波抽出法ならびに超臨界抽出法(SFE)も用いられる。土壌中での PCB 汚染のスクリーニングのために、酵素免疫検定法を用いた分析が商業ベースで行われている。これらの方法は安価で、調査結果が早く得られる。

PCB コンジェナー濃度が確認されているいくつかの標準物質(SRM)が、米国国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology)(NIST)で入手できる。これらは、タラ肝油の SRM 1588、河川底質の SRM 1939、海洋底質の SRM 1941、ムサラキイガイ組織の SRM 1974 などである。

4. ヒトおよび環境の暴露源⁴

PCB の生産は 1920 年代後半に開始された。1929 年以降、約 2×10^9 kg の PCB が商業生産され、そのうち 2×10^8 kg が環境中に残留し移動している。PCB による汚染は、都市ゴミの焼却時に発生すると考えられる。さまざまな技術・作業条件下で運転されている 5 つの都市焼却炉の飛灰中で検出された PCB 濃度は、0.01~1.5mg/kg であった。いくつかの都市ゴミ・下水汚泥焼却炉の煙突からの放出物中では、0.3~3.0 μ g/m³ であった。米国オハイオ州の都市ゴミ焼却炉からの燃焼排ガス中で測定された総 PCB 濃度は、0.26 μ g/m³ であった。アイオワ州エームズでは、石炭や廃棄物の燃焼放出物中で PCB が 2~10ng/m³ の濃度で検出された(US EPA, 1988a)。PCB のさらなる汚染発生源には、トランス、コンデンサ、その他の PCB 廃棄物を含む埋立て処理場から、ならびに北米五大湖など汚染水域からの気化によるものがある。健康とのかかわりや環境への影響が考えられるため、PCB の使用と生産は多くの国々で厳しく制限、あるいは禁止されている。1972 年にスウェーデン、1977 年に米国、1980 年にノルウェー、1985 年にフィンランド、1986 年にデンマークが、生産・使用を禁止した。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 移動と分配

シルト中濃度が水中濃度を高いままに保ち、蒸発が水分喪失量の大部分を占めるとき、アロクロールの推定ヘンリー定数が 29~47 Pa·m³/mol であることは、表層水に溶存する PCB の環境中での重要な移動過程が気化である可能性を示している(Thomas, 1982)。揮発性および溶解性が各種コンジェナー間で異なるため、表層水中でも底質中でも再分配が起こることが予想される。このことから、環境・生体試料のコンジェナー別分析の必要性が重要視されている。北米ミシガン湖の調査は、湖からの PCB の除去過程はおもに気化によることを示している(Swackhamer & Armstrong, 1986)。ダムの水吐き口と落水箇所、滝、

⁴ とくに断りのない限り、本項の参考文献は原資料中に示されている(ATSDR, 2000)。

あるいは曝気率が著しく高いほかの水路から、PCB はさらに大幅に気化すると考えられる (McLachlan et al., 1990)。それにもかかわらず、底質への吸着が、高塩素化アロクロールの水相からの蒸発率を著しく低下させている (Lee et al., 1979; US EPA, 1985a,b)。

水中では、底質や懸濁粒子への吸着も、水相から固相へのおもな PCB 配分過程である。1995 年の Verbrugge らによる米国ミシガン州サギノー川の調査によると、総 PCB に占める懸濁粒子結合態と溶存態の比率は 2 : 1 であり、この比率は 400 m³/秒未満の河川流量ではほとんど一定である。通常、水中に含まれる有機物・粘土・マイクロ粒子の増加に伴って、吸着は増加する (US EPA, 1980)。

吸着とその後の堆積は、PCB を水系中に長期間固定させると考えられる。環境中では、水柱への再溶解と水面から大気中への気化が起こる。したがって、水中底質に含まれる大量の PCB が環境中に留まり、そのため PCB が長期にわたってゆっくりと放出される。底質から水中への PCB の再溶解率および水中から大気中への蒸発率が常に冬季より夏季に高いのは、これらのパラメータが温度とともに上昇するからである (Larsson & Soedergren, 1987)。

大気中の PCB は、乾性・湿性沈着によって物理的に除去される (Eisenreich et al., 1981; Leister & Baker, 1994)。乾性沈着は、粒子が重力沈降し、気相中の PCB が地表や水面に固着して起こる。湿性沈着は、雨水、雪、霧を媒体とする (Hart et al., 1993)。米国メリーランド州チェサピーク湾では、1990～1991 年の大気からの PCB 年間沈着量は、湿性沈着による 1.9 µg/m³と乾性沈着による 1.4 µg/m³であった (Leister & Baker, 1994)。このように、当湾への湿性沈着量は全沈着量の 58%を占めていた。これは地域の降水パターンによって左右されるが、全般的にみれば、湿性沈着は大部分が粒子のウォッシュアウト(99%)によるもので、蒸気のウォッシュアウト(1%)によるものはごくわずかである (Atlas & Giam, 1987)。

スーパーファンド法⁵の対象となる有害廃棄物サイト付近で測定された PCB の大気中濃度は、15km 離れた地点の濃度より高く (Hermanson & Hites, 1989)、PCB は気化によって土壤から大気に移動した後、風下で希釈されると思われる。有機体炭素量が少ない土壤か

⁵ スーパーファンドサイトとは、有害廃棄物で汚染され、ヒトの健康や環境に危険性があるとして、米国環境保護庁により浄化の候補地と認定されている米国内の土地を指す。
(http://cfpub.epa.gov/superapps/index.cfm/fuseaction/faqs.viewAnswer/question_id/111/category_id/7/faqanswr.cfm)

らの気化率が高いのは、PCBの吸着が弱いためである(Shen & Tofflemire, 1980)。PCBは水分とともに蒸発するため、湿った土壌からの気化率も高い。雨水流出も、土壌浸食を介してPCBを移動させる。

昆虫類は、生息数の多さと移動性の高さ、食物連鎖に占める位置、生物変換能といった理由から、PCBの大域的な運搬・変換において重要な役割を果たすと考えられる(Saghir et al., 1994)。

PCBの生物濃縮係数(BCF、すなわちPCBの生物体中濃度/水中濃度の比)は、塩素置換の増加と水溶性の低下に伴い高まると予測される(Zhang et al., 1983)。しかし、最高蓄積濃度はヘキサクロロビフェニル(hexachlorobiphenyl)で観察され、ヘプタクロロフェニル(heptachlorophenyl)やオクタクロロフェニル(octachlorophenyl)では観察されなかった(Porte & Albaiges, 1993; Bremle et al., 1995)。後二者の高塩素化合物の低いBCFは、低い取込み率に起因すると思われる。

水生生物からのPCBの消失は、種特異的かつコンジェナー特異的である。一般に、少なくとも1つの芳香環内のメタ位とパラ位に2つの隣接する水素原子をもつコンジェナーは、容易に代謝される(Pruell et al., 1993)。脊椎動物におけるPCBの生物変換には、チトクロムP450依存混合機能酸化酵素(MFO)が介在する(Safe et al., 1985a)。異なったチトクロムP450酵素が、特定のPCBコンジェナーを代謝することを示す証拠がある。ラットでは、CYP2BファミリーがジオルトPCBを、CYP1A酵素がノンオルトPCBを優先的に代謝する(Kaminsky et al., 1981)。チトクロムP450依存MFOの活性は種依存的で、一般に二枚貝のムラサキガイではカニ類や魚類よりかなり弱い(Porte & Albaiges, 1993)。PCBコンジェナーの110、138、149、153、187は、ムラサキガイでは難分解性である。代謝的安定性が高最も高いコンジェナーは、カニ類では138、153、170、180、ボラでは138、153、170、180、187、マグロでは84、110、118、138である(Porte & Albaiges, 1993)。

鳥類や哺乳類で迅速に代謝されるコンジェナー84 および 110 がマグロ体内に蓄積する(Hansen, 1987)ことはまれであるが、これはマグロの浅い海での季節的な食性に関すると考えられる。2,3,6位置換コンジェナー(コンジェナー149も含む)は揮発性が強く(Mullin et al., 1984)、大気・海洋境界面近くにおいて高濃度で検出される可能性がある。水生動物体内でのPCB蓄積性は、水生生物のおもな生息・採餌水域によっても左右される。大気中のPCBが水面に沈着すると、表水層に集積し、その濃度は深水層の500倍にもなる。結果として、表水層では魚体内での蓄積性が数倍高まる(Soedergren et al., 1990)。底質中のPCB濃度は水中より数倍高いため、底生魚類での蓄積性も高まる。蓄積したPCB残渣の組織からの消失が緩やかであるのは、PCBが脂質中に貯留しやすいためである。それゆえ、生物

蓄積は、水生生物の筋肉や全身よりも脂肪組織で高濃度に起こる(US EPA, 1980)。しかし、魚類の調査によれば、貯留した PCB は、リン脂質など極性の高い脂質成分を含む臓器の脂質から移動しやすいことが指摘されている(Boon et al., 1984)。

栄養段階が上位の水生生物での検出濃度が示すように、PCB は一般に水系食物連鎖内で生物濃縮を起こす(LeBlanc, 1995; Wilson et al., 1995)。この濃縮が明らかなのは、植物・動物プランクトンを摂食して PCB を蓄積する貝類(Secor et al., 1993)と、プランクトンや魚類を摂食して PCB を蓄積するアザラシ、イルカ、鯨といった海洋哺乳類である(Andersson et al., 1988; Kuehl et al., 1994; Kuehl & Haebler, 1995; Lake et al., 1995; Salata et al., 1995)。食物連鎖による濃縮は、魚を摂食する数種の鳥類でも起こる(Mackay, 1989)。PCB 濃度は、おもに魚食性のアジサシ(*Sterna hirundo*)やメリケンアジサシ(*S. forsteri*)では虫食性のミドリツバメ(*Tachycineta bicolor*)やハゴロモガラス(*Agelaius phoeniceus*)より高く(Ankley et al., 1993)、これは PCB が水系食物連鎖内で濃縮を起こすことを物語っている。この水系食物連鎖内での濃縮は、コンジェナーに特異的でもある(Koslowski et al., 1994)。たとえば、コンジェナー138 の濃度は、プランクトン(1 μ g/kg)から魚食性動物(銀バス [*Morone chrysops*] の筋組織で 1388 μ g/kg)へ、そしてセグロカモメ (*Larus argentatus*)(30063 μ g/kg)へと高まるが、毒性を有する 3 種のコンジェナー77、126、169 はこれらの生物種において明らかな生物濃縮を示していない。コンジェナー77 に生物濃縮が生じないのは、水生生物種から迅速に消失するためとされた(Koslowski et al., 1994)。これらの試料の採取時期は 1991 年夏季であった。

有機化合物の生物移行係数は、牛肉および牛乳中では K_{ow} 値に正比例する。アロクロール 1254 の生物移行係数(食品中の濃度[mg/kg]/アロクロールの 1 日摂取量[mg/kg])は、Travis & Arms (1988)の推定手順を用いると、牛肉で 0.052kg/日、牛乳で 0.011kg/日とされる。カナダの要約データによると、ヒト脂肪中における PCB の推定平均生物濃縮係数(BCF)(組織中の PCB 濃度/食事中的 PCB 濃度の比)は、湿重量ベースで 128、脂質重量ベースで 192 である(Geyer et al., 1986)。陸上の食物連鎖における生物濃縮は、土壌・植物からミミズを経て鳥類へ(Hebert et al., 1994)、オークの木の葉から毛虫を経て鳥類へと(Winter & Streit, 1992)PCB が蓄積して起こる。すべての PCB が土壌や植物中で検出されたわけではないが、観察された濃度範囲(湿重量)は、ミミズで 14.8~18.6 μ g/kg、哺乳動物で 208.8 μ g/kg(検出された最低値)、ムクドリで 39.2~68.3 μ g/kg、コマドリで 71.5~157.2 μ g/kg、チョウゲンボウで 56.0~219.9 μ g/kg であった(Hebert et al., 1994)。さらに、著者らの報告では、卵プール試料中の PCB の合計値は、チョウゲンボウで 0.066~0.477mg/kg、ルリツグミ(ブルーバード)で 0.032~0.061mg/kg であった。5.298mg/kg の濃度が、魚食性のセグロカモメのプールされた卵の 1 試料から検出された。シジュウカラ(*Parus major*)の幼鳥への PCB の移行は、産卵を介して母鳥から、そしておもな餌である毛虫から起こる

(Winter & Streit, 1992)。

5.2 変換と分解

環境中における PCB の分解能や変換能は、ビフェニル分子の塩素化の程度およびパターンに左右される(Callahan et al., 1979; Leifer et al., 1983; US EPA, 1988a)。一般に、塩素化の割合および構造的均一性が増すのにしたがって、PCB コンジェナーの残留性は高まる。隣接する非塩素化炭素は、アレーンオキド(arene oxide)中間産物を生成することで代謝を促進する。Kubatova らは 1998 年に、土壤中でコンジェナー 11 の 3,3'-ジクロロビフェニル(3,3'-dichlorobiphenyl)の生分解を調べている。低塩素化コプラナーコンジェナーとして PCB11 を選び、¹⁴C で標識し、シュードモナス(*Pseudomonas*)属とヒラタケ(オイスターマッシュルーム *Pleurotus ostreatus*)によって容易に分解されることを想定した。2 ヶ月間温置した結果、PCB 11 の無機化は<0.4%、気化は<3.1%であり、放射能の 30%は土壤マトリックスと不可逆的に結合していた。主要な生分解産物は 3-クロロ安息香酸(3-chlorobenzoic acid)であった。コプラナーコンジェナーの濃度は、還元的脱塩素化および嫌気性細菌によって大幅に低下した(Quensen et al., 1998)。

5.2.1 大気

大気中では、ヒドロキシラジカル(太陽光による光化学作用で生成される)との気相反応が、PCB の重要な変換過程と考えられる。本反応に対する対流大気圏での推定半減期は、塩素置換数の増加につれて延長する。モノクロロビフェニル(monochlorobiphenyl) は 3.5~7.6 日、ジクロロビフェニル(dichlorobiphenyl) は 5.5~11.8 日、トリクロロビフェニルは(trichlorobiphenyl) 9.7~20.8 日、テトラクロロビフェニル(tetrachlorobiphenyl) は 17.3~41.6 日、ペンタクロロビフェニル(pentachlorobiphenyl) は 41.6~83.2 日である(Atkinson, 1987)。水懸濁・薄膜・蒸気状態にある数種のクロロビフェニルコンジェナーや市販の PCB 混合物を、太陽擬似光線および太陽光の照射により光化学的に調べた結果、複数の分解反応が起こり、脱塩素化および重合化と、極性(ヒドロキシ-およびカルボキシ-)産物がもたらされた(Hutzinger et al., 1972)。

5.2.2 水

水中においては、加水分解や酸化といった変換過程が PCB を著しく分解することはない(Callahan et al., 1979)。光分解が、水中で起こりうる唯一の化学分解反応のようである。塩素置換数が 6 個までの PCB はほとんど太陽光線を吸収せず、水深が浅い所(<0.5m)での夏の太陽光線の下では、モノ~テトラクロロビフェニルの光分解による推定半減期は 17~

210 日間に及ぶ。太陽光線による光分解速度は、冬季にはさらに遅くなる。とはいえ、塩素置換数が増加すると、光吸収帯が長い波長の方に移動し、ヘプタ〜デカクロロビフェニルの光分解速度は上昇する。

PCB の水中での生分解は、緩慢ではあるものの、好気性、嫌気性の両条件下で起こりうる。しかし、微生物数が多いことを考えると、生分解は土壌・底質中ではおそらく水中より顕著に起こると考えられる。順化した(暴露前)微生物集団を使用し、共代謝・共酸化による変換を受けやすい基質を加えることで、PCB の生物変換と生分解を高めることができる。

5.2.3 底質と土壌

生分解は、好気性、嫌気性の両条件下で起こり、土壌および底質中での PCB の主要な分解過程である。底質や土壌中で PCB を著しく分解する非生物的過程は知られていないが、PCB の光分解が表層土で起こることがある。Higson は 1992 年に、Robinson と Lenn は 1994 年に、土壌および底質中での PCB 生分解に関する総説を發表している。微生物の純粋および混合培養を用いた実験で、通常塩素置換基が 6 個以下の PCB コンジェナーには、好氣的条件下で生分解するものがあることがわかった(Leifer et al., 1983; US EPA, 1988a; Sugiura, 1992; Thomas et al., 1992; Dowling et al., 1993; Fava et al., 1993; Gibson et al., 1993)。生分解速度は、塩素化の数と位置、PCB 濃度、微生物集団のタイプ、可給栄養分、温度など複数の要因によって大きく変化する。細菌培養による PCB のもっとも一般的な好氣的分解反応は 2 段階で進行するが、第 1 段階は PCB の塩素化安息香酸(chlorinated benzoic acids)への生物変換反応、第 2 段階はクロロ安息香酸(chlorobenzoates)の二酸化炭素(carbon dioxide)および無機塩化物への無機化である(Thomas et al., 1992; Robinson & Lenn, 1994)。生分解性 PCB を完全に無機化するには、2 段階の生物変換に対して 2 つの遺伝子群が必要である(Sondossi et al., 1992)。したがって、完全な分解には混合微生物培養を必要とする(Afghan & Chau, 1989)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

ヒトへの潜在的な PCB 暴露の正確な評価は、一つには環境および生体試料の分析データの信頼性にかかっている。PCB 分析に関しては、アロクロール、同族体、あるいはコンジェナーとして PCB 濃度が報告されるため、いろいろな研究間の比較は複雑である。

6.1 環境中の濃度

表 6 に、ヒト暴露に関連する各地の大気中および水中の PCB 濃度を示す。米国都市部における平均大気中濃度は 5ng/m^3 (範囲 $1\sim 10\text{ng/m}^3$) であった(Eisenreich et al., 1992)。カナダ・オンタリオ州と米国ニューヨーク州アディロンダック山地の 2 つの農村地域における平均大気中濃度は、それぞれ 0.2g/m^3 と 0.95g/m^3 であった(Knap & Binkley, 1991; Hoff et al., 1992)。これらの数値は 1992 年に Eisenreich らが大陸部で測定した $0.1\sim 1.5\text{ng/m}^3$ の範囲内である。2 つの遠隔地(北極と南極)では、平均濃度は 0.2ng/m^3 (範囲 $0.02\sim 0.5\text{ng/m}^3$) であった(Tanabe et al., 1983; Baker & Eisenreich, 1990)。北極圏東部における 1996 年の大気中濃度は 0.074ng/m^3 であった(Harner et al., 1998)。

海洋および沿岸地域における大気中 PCB 濃度の平均値は 0.1ng/m^3 (範囲 $0.01\sim 0.7\text{ng/m}^3$)、北米の五大湖上では 1.0ng/m^3 (範囲 $0.2\sim 4.0\text{ng/m}^3$) であった。これらの試料は、1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて採取されたものである(Eisenreich et al., 1992)。

1980 年代前半以降、大気中 PCB 濃度は都市部、農村部、海洋・沿岸地域において若干低下傾向にある(Eisenreich et al., 1981)。ほぼ同期間に(1970 年代後半から 1980 年代前半を 1980 年代後半～1990 年代前半と比較)、大陸部での雨水中 PCB 濃度は $1/4\sim 1/5$ に大幅に低下し、数値的には農村部で 20ng/L から 5ng/L 、都市部で 50ng/L から 10ng/L への低下であった。

各種アロクロールについて、多くの研究所、事務所、家庭における室内空気をモニターしたところ、PCB の“標準的な”室内空气中濃度は周囲の屋外大気中濃度より少なくともオーダーが 1 桁高いことが判明した(MacLeod, 1981)。たとえば、ある産業調査会社における平均的な濃度は、建物内での 100ng/m^3 および研究室内での 210ng/m^3 に対して、施設外部では 20ng/m^3 以下であった。ある家庭における平均の PCB 室内空气中濃度は 310ng/m^3 、同日の屋外大気中の平均濃度は 4ng/m^3 であった。特定の電気製品・器具(たとえば、蛍光灯安定器)や建材(弾性シーリング材)には PCB 含有の部品が使用されており、室内空气中に PCB を放出し、その結果 PCB の室内濃度を屋外の環境自然濃度より著しく高めていると考えられる(Balfanz et al., 1993)。

米国ノースカロライナ州にある有害廃棄物の埋立て処理場では、排出ガス中の平均 PCB 濃度(アロクロール 1242 と 1260)は 126000ng/m^3 であった(Lewis et al., 1985)。ニューヨーク州アクウェサスネのモホーク族保留地内のラキットポイント(スーパーファンド対象サイトに隣接する)では、採取された大気試料中の総 PCB 濃度の最高値は 50ng/m^3 であった(ATSDR, 1995)。

さまざまな海洋水で報告された PCB 濃度は、北太平洋の $0.04\sim 0.59\text{ng/L}$ 、南氷洋の 0.035

～0.069ng/L、北大西洋の 0.02～0.20ng/L である(Giam et al., 1978; Tanabe et al., 1983, 1984)。海洋微表層中の濃度は、沿岸の工業地域から採取した試料では遠い沖合で採取した試料に比べるとオーダーが数桁高かった(Cross et al., 1987)。これは、人為的発生源からの PCB が占める割合が、沖合の試料に比べて沿岸の試料で高いことを示している。北海の表層海水からは、上述の海水中濃度より高い濃度 0.3～3ng/L が検出されている(Boon & Duinker, 1986)。米国テキサス州で、高度工業地域のガルベストーン湾の 8 地点で採取した水を分析したところ、1978～1979 年の平均的な濃度は 3.1ng/L であった (Murray et al., 1981)。1993 年の五大湖における溶存態 PCB と粒子態 PCB の総濃度を昇順に記すと、スペリオール湖で 0.07～0.10mg/L、ヒューロン湖で 0.12～0.16mg/L、ミシガン湖で 0.17～0.27mg/L、オンタリオ湖で 0.19～0.25mg/L、エリー湖で 0.2～1.6mg/L であった(Anderson et al., 1999)。

米国ニュージャージー州パッセイク川下流域の底質において、異なる深度で濃度を測定し、PCB 濃度の変遷をたどる調査が行われた。著者らは、底質の総 PCB 濃度は乾燥重量で、1970 年代には最高値 4.7mg/kg に達し、1990 年代には 1.1mg/kg に低下したと結論した(Wenning et al., 1994)。ニュージャージー州ニューアーク湾の河口域(パッセイク川を含む)における年代の古い底質に関する同様の調査で、パッセイク川とニューアーク湾の埋没堆積物中で PCB 濃度が最高値を示し、これはアロクロールの製造がもっとも盛んであった 1960・1970 年代の古い底質に相当すると報告された(Iannuzzi et al., 1995)。

Yao らは 2000 年に、東京湾において 1935～1993 年に形成された底質のコアサンプルを分析した。コプラナー PCB 濃度は、1967～1972 年に最高値に達し(当時の製造・使用パターンを反映する)、PCB の製造・使用中止後の 1972～1977 年には急速に低下し、その後はゆっくりと低下し、最高値の約 1/3 の値で推移している。2000 年に Kang らは、PCB 濃度が底質中で低下したのと同様、魚類においても 1953～1975 年に低下したことを報告した。

オンタリオ湖のマスで、PCB 濃度が 80%低下した(湿重量で 1976 年の 9.08μg/g から 1994 年の 1.72μg/g に)ことが Huestis ら(1996)によって報告された。オンタリオ湖とヒューロン湖で調査した 2 種類のマス、レイクトラウト (*Salvelinus namaycush*) とニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)でも、同様の低下が認められた。1990 年代に採取した五大湖の魚数種の試料中では、湿重量で 1μg/g 以下であった(ATSDR, 2000)。

6.2 ヒトの暴露量

一般住民が PCB に暴露するのは、大気、飲料水、食物を介してである。

通常は、都市部の外気に含まれる PCB の平均濃度は $5\text{ng}/\text{m}^3$ である(Eisenreich et al., 1992)。平均的な成人男性の空気吸入量を $23\text{m}^3/\text{日}$ (IPCS, 1994)とすると、呼吸による平均 1 日暴露量はおよそ 100ng である。しかし、PCB 濃度は室内空気中では外気中よりオーダーが少なくとも 1 桁高い可能性がある。米国のある PCB 処分施設では、作業環境の空気中 PCB 濃度は $850\sim 40000\text{ng}/\text{m}^3$ であった。このような施設から分析用に採取した大気 96 試料のうち 95 試料で、PCB 濃度は $1000\text{ng}/\text{m}^3$ を上回った(Bryant et al., 1989)。

米国環境保護庁(EPA)の調査(1988a)に基づく、飲料水中の PCB 濃度は $100\text{ng}/\text{L}$ 以下であり、しかもすべての水試料で検出されたわけではなかった。成人で控えめに見積もった 1 日摂水量 2L を用いると、米国の一般住民は飲料水から 1 日に $<200\text{ng}$ の PCB に暴露していることになる。

1985～1988 年にカナダで実施された飲料水調査(O'Neill et al., 1992)では、都市の飲料水 280 試料のうち 1 試料で、PCB が $6\text{ng}/\text{L}$ の濃度で検出された。

主要な暴露経路は、とくに汚染された肉類、魚類、家禽肉類の摂取を介するとみられる(ATSDR, 2000)。米国では、成人が食事から摂取する PCB 量は、1978 年から 1986～1991 年まで減少しつつけている(表 7)。1986～1991 年の平均 1 日摂取量は平均トータルダイエツト組成に基づく、6 ヶ月児および 25～30 歳成人では $<0.001\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、2 歳児では $0.002\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重であった(Gunderson, 1995)。1991～1997 年の食事からの摂取量に関する調査ではこの減少傾向は続かず、265 種の食品から計算した摂取量に基づく、食事経路からの暴露量は成人で 1 日 $3\sim 5\text{ng}/\text{kg}$ 体重、さまざまな年齢層の小児で $2\sim 12\text{ng}/\text{kg}$ 体重であった(ATSDR, 2000 に引用された P.M. Bolger の未公表文書[1999])。

異なる地域 10 ヶ所で購入した 120 点の食品の分析に基づき、マーケットバスケット方式を用いた全食事量調査が 1997～1998 年に日本で実施され、これらの食品からダイオキシン様化学物質の摂取量が推定された(Toyoda et al., 1999a,b)。コプラナー PCB の 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニル、3,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニル、および 3,3',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニルは、日本の国民栄養調査方法に準じて分類された 14 食品群のうち、魚介類群で最高濃度を示した($8.39\sim 25.7\text{pg}/\text{g}$ 湿重量ベース)。全食品からのこれら 3 種のコプラナー PCB の総摂取量は 1 日 $1.45\text{pg}/\text{kg}$ 体重(想定体重 50kg)で、日本人が食品から摂取する総 TEQ(毒性等量)の 60%を占める。この摂取量は、日本における PCB 汚染が相対的に高濃度であることを表わしている。

ヒトの母乳脂肪中の PCB 濃度は平均で $0.5\sim 4\text{mg}/\text{kg}$ である(Jensen, 1987)。カナダ人女性の母乳中の平均 PCB 濃度は、1986 年に $6\mu\text{g}/\text{kg}$ に低下する以前は、1970 年の $6\mu\text{g}/\text{kg}$ か

ら 1975 年の 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、さらに 1982 年の 26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ へと上昇の一途をたどっていた (Mes, 1994)。Norén と Meironyté は 2000 年に、スウェーデン人女性の母乳中の総 PCB 濃度は 1967～1997 年に徐々に低下した (910 ng/g から 324 ng/g 脂質) と報告した。日本では、PCB 含量の経年の傾向を把握するため、母乳試料の分析が行われた。PCB の平均濃度は脂肪ベースで、1972 年の 1.302 $\mu\text{g}/\text{g}$ から 1974 年には最高値の 1.514 $\mu\text{g}/\text{g}$ にまで上昇し、1998 年にはそのレベルの約 13% に相当する 0.200 $\mu\text{g}/\text{g}$ にまで低下した。この間、母乳からの PCB の 1 日摂取量は 22.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ から 0.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ に低下したと推定された。この傾向は、食品中の PCB 濃度の変化 (汚染が減少したことや、国産食品より汚染が少ない輸入食品への依存度が増加したことによる) を表わすと考えられ (Konishi et al., 2001)、環境中とヒト組織中双方における PCB 濃度の低下と一致する。各国における各 PCB コンジェナーの母乳中濃度を表 8 に示す。

6.3 組織中の濃度

多数の研究が PCB の血清濃度を報告している (ATSDR, 2000)。米国では、血清中の平均 PCB 濃度は一般に 4～8 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、95% の人は 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下であった (Kreiss, 1985)。Hanrahan らによる 1999 年の報告では、スポーツフィッシングで釣った五大湖の魚の摂取者の幾何平均値は男性 4.8 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、女性 2.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、めったに魚を食べない人の幾何平均値は男性 1.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、女性 0.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。血清 PCB 濃度と、魚の摂取量や魚主体の食事回数との間に、直接的な因果関係が認められた (Humphrey & Budd, 1996)。米国住民で、職業性暴露を受けておらず PCB で汚染された水域からの魚を摂取していない人の、血清 PCB 濃度の幾何平均値は 0.9～15 ng/ml である (ATSDR, 2000)。

Kutz らは 1991 年に、1970～1983 年に採取された試料中では、調査した米国人の脂肪組織における PCB 濃度は、66.4% が 1 mg/kg 以下、28.9% が 1 mg/kg 以上、5.1% が 3 mg/kg 以上であると報告した。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

ヒトにおける PCB の毒物動態に関するデータは、PCB 汚染食品の偶発的な摂取および吸入・経皮による職業性暴露の症例情報に限定される。

ヒトが PCB を吸収するのは、吸入・経口・経皮経路からである。実験動物では、経口投与すると吸収されやすいが、経皮投与では吸収されにくい。吸入による吸収のデータは、吸収率を推定する上で不適當である。消化管では、PCB は脂溶性細胞内および血管内へ受

動拡散した後、脂質を介して、鎖骨下静脈に注ぎこむリンパ系によって吸収される。

ヒト血漿における PCB の主要な担体は、リポ蛋白分画中にある。PCB の分布パターンは、ヒトと動物間および動物種間で大きく異なることはない。高塩素化コンジェナーをはじめとして、その脂溶性のため、PCB は脂質に富む組織に蓄積する傾向がみられる。高濃度に検出されるのは通常、肝臓、脂肪組織、脳、皮膚中である。1972 年と 1973 年にデンマークで解剖された死体から採取した内臓脂肪、肝臓、脳の試料中で、平均 PCB 濃度は可溶性脂肪 1kg あたりそれぞれ 5.1、3.2、0.76mg と測定された(Kraul & Karlog, 1976)。ヒトの PCB 濃度は、臍帯血中では母乳中に比べてはるかに高い。胎盤中濃度(平均 5027ng/g 脂肪)は母乳中濃度(1770ng/g 脂肪)の 2.8 倍であった(DeKoning & Karmaus, 2000)。

生物相では、PCB は水酸化代謝物やメチルスルホン代謝物に変換されやすいが、これらは排出されにくいどころか、特定の組織や体液中に残留蓄積する。このような残留性代謝物は、野生生物種のみならずヒトでも確認されている。ある種の P450 酵素、とくに CYP2B ファミリーに属するものは、これらの代謝物生成に関係することが知られている。ヒトの生体試料を含む各種生体試料中で確認されているメチルスルホン PCB のパターンは、生物学的半減期が親化合物の PCB 構造に依存することを示している(Letcher et al., 2000)。

PCB は、チトクロム P450 により触媒されるミクロソームのモノオキシゲナーゼ系によって極性物質に代謝され、グルタチオンおよびグルクロン酸抱合を受ける。数種の PCB コンジェナーの生体内動態を把握するため、動物各種の成体で血流量依存性の薬物動態モデルが作成された(Lutz & Dedrick, 1987)。血流量に限定した摂取量の概念が用いられたのは、PCB が血液から出て急速に組織に入り込むことを実験データが示しているからである。このモデルでは、PCB の代謝が肝コンパートメント中で一代謝物を生成する単一段階として起こると考えられており、その代謝物はグルクロン酸抱合体として尿および胆汁中に排泄される。サルにおける親化合物の組織内動態のモデルシミュレーションは、実験データに一致していた。しかし、イヌにおいては、2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニルを除いて、このシミュレーションはより長い時間でみた実験データを過小予測していた。生物種間では多くの類似点が認められるが、重要な相違点もいくつかある。本モデルにおけるもっとも重要なパラメータは、代謝速度と考えられる。目的の生物種でこのパラメータを把握しておくことは、PCB の生体内動態を確実に予測する上で極めて重要である。

代謝速度は次の因子によって決定される：1) 塩素化がもっとも少ないフェニル環では、パラ位で立体的な障害がなければ水酸化はこの位置で起こることが多い(3,5 - ジクロロ置換体など)。2) 低塩素化ビフェニルでは、両フェニル環のパラ位とクロロ置換体に対して

パラ位である炭素原子はすべて容易に水酸化する。3) 隣接する非置換の 2 つの炭素原子(とくに C5 と C4)があることも、基質である PCB の酸化代謝を促進するが、これは代謝にとって必要な要件ではない。4) 両フェニル環上で塩素化の程度が高くなると、代謝速度は減少する。5) 異なる種による特定の PCB 異性体の代謝は、代謝物の分布を大きくばらつかせることがある(Safe, 1980)。トリクロロビフェニルは、テトラクロロビフェニルやペンタクロロビフェニルに比べて、代謝が速く、生成される代謝物も多い。たとえば、ヒツジの肝ミクロソームは 2,2',5'-トリクロロビフェニルを、1 分以内に少なくともさらに 5 個の極性の高い代謝物に、そして 15 分以内に少なくとも 10 個の代謝物に変換した。しかし、同族列のなかでも、2,2',5,5'-テトラクロロビフェニルおよび 2,2',4,5,5'-ペンタクロロビフェニルは 2,2',5'-トリクロロビフェニルに比べて、それぞれ 1/7 および 1/14 の速度で酸化され 3 個の代謝物を生成しただけであった(Hansen, 1987)。ラットは、塩素の位置に応じた異なる速度で、左右対称のヘキサクロロビフェニルを 4 個排泄した(Kato & Yoshida, 1980)。

カネクロール 300 への食事経由の暴露後には、PCB 混合物のみかけの血中半減期が小児では母親より短いとの報告がある。一因として小児の成長が考えられる。すなわち、組織量増加中での PCB の体内動態は、消失ではなく希釈によって血中 PCB 濃度の減少を加速させる(Yakushiji et al., 1984)。長期の職業性暴露による酵素誘導が、職業性暴露を受けた人で、一部の PCB の残留性を一般住民より低くさせることがある(Taylor & Lawrence, 1992)。

PCB の主要な消失経路は、糞便・尿・乳汁経由である。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

ラットにアロクロール 1242、1254、1260 を単回投与した場合の経口 50%致死量(LD₅₀)は、それぞれ 4250、1010~1295、1315mg/kg 体重と報告されている。ミンクでは、アロクロール 1221、1242、1254 を単回投与後、経口 LD₅₀はそれぞれ 750~1000、>3000、4000mg/kg 体重であった(Kimbrough et al., 1972; Bruckner et al., 1973; Fishbein, 1974; Grant & Phillips, 1974; Linder et al., 1974; Aulerich & Ringer, 1977; Garthoff et al., 1981)。LD₅₀にみられるばらつきは、動物の系・年齢・性別、あるいは製剤純度といった要因に関係すると考えられる。たとえば、未成熟ラット(3~4 週齢)は成長ラットに比べて PCB 混合物に対する感受性が強い(Grant & Phillips, 1974; Linder et al., 1974)。ラットの臨床的徴候は、下痢、呼吸抑制、脱水、疼痛刺激反応の減退、歩行姿勢の異常、乏尿、昏睡な

どであった。大量の PCB 混合物を単回投与後に、腎・肝細胞では空胞変性と脂肪浸潤 (Bruckner et al., 1973)が、尾状核ではドパミン濃度の減少(Seegal et al., 1986)が観察された。死亡ラットの病理所見は、肺・胃・膵臓の出血であった。剖検で、おもに十二指腸、ときに胃腺部分に、周囲に重度の炎症反応を伴う潰瘍巣が観察された(Linder et al., 1974)。マウスにアロクロール 1254 を 2273mg/kg 体重で皮膚に単回暴露したところ、死に至った (Puhvel et al., 1982)。

8.2 短期暴露

成熟期 Sprague-Dawley ラット(雌6匹)に、0または25mg/kg 体重/日のアロクロール 1221 をゴマ油に溶解し、分娩後 25、27、29、31 日に経口投与した。コントロールには賦形剤のみを与えた。最後の投与から 18 時間後にラットを屠殺した。本剤の投与は、細胞増殖、乳腺の発達、体重、子宮重量、乳腺の大きさに、統計的に有意ではないがわずかな影響を及ぼした。

4 匹の Wistar ラットに、0、2.5、7.5mg/kg 体重/日のアロクロール 1254 を 7 日間混餌投与した。相対肝重量の有意な増加と、肝のグルコース-6-リン酸(glucose-6-phosphatase)活性および血清チロキシン(thyroxine、T₄)濃度の低下が、両用量群で観察された。肝重量と T₄ 濃度のエンドポイントに対する最小毒性量(LOAEL)は、Wistar ラットで 2.5mg/kg 体重/日であった(Price et al., 1988)。

8.3 長期暴露と発がん性

PCB に関する大部分の慢性毒性試験は、正確な組成がわかっていない市販の PCB 混合物を用いており、混合物中の不純物が試験結果を左右することも考えられる。不純物が分析された場合には、下記報文中に注記されている。

Mayes ら(Brunner et al., 1996; Mayes et al., 1998)は、Sprague-Dawley ラット(雌雄各 650 匹)を用いて包括的な慢性毒性試験と発がん性試験を実施した。その概略を表 9 に示す。アロクロール 1016、1242、1254、1260 を飼料中濃度 25~200mg/kg で暴露した。試験に用いたアロクロール 1016、1242、1254、1260 の総 PCDD 濃度はそれぞれ 0.6、0、20、0μg/kg、総 PCDF 濃度はそれぞれ 0.05、2.2、0.13、5.5mg/kg であった。2 年間にわたって、アスパラギン酸アミノ基転移酵素(aspartate aminotransferase)、アラニンアミノ基転移酵素(alanine aminotransferase)、γ - グルタミル転移酵素(*gamma*-glutamyl transferase)といった肝酵素の濃度、体重、死亡率を調べ、組織病理学的検査を行った。試験したすべてのアロクロールは、雌ラットで肝腫瘍の発生率を用量依存的に増加させた。発がん性の強さ

は、アロクロール 1254 > 1260 ≈ 1242 >> 1016 の順であった。雄では、アロクロール 1260 の最高用量群でのみ有意な反応がみられた(Mayes et al., 1998)。外観、行動、あるいは死亡率に、全身毒性を示す変化はみられなかった。雄における全甲状腺腫瘍(濾胞細胞腺腫+濾胞細胞がん)の発生率は、アロクロール 1242 および 1254 投与群あるいはアロクロール 1260 の 2 低用量群で、コントロール群と比べて有意に高値を示した($P < 0.05$)。アロクロール 1016 の投与では、統計的に有意な甲状腺腫瘍の増加は認められなかった(Mayes et al., 1998)。アロクロール 1242、1254、1260 を投与した雌では、乳腺の腫瘍性病変の発生率に統計的に有意な低下傾向がみられた。

Fischer 344 ラット(各用量群あたり雌雄各 24 匹)に、アロクロール 1254(純度不明)を 0、25、50、100mg/kg の用量で 104 週間にわたって混餌投与した。投与群では、肝細胞腺腫・がん(各用量群につき ≤ 3)が統計的に有意ではないものの低率で発生したが、これらの腫瘍はコントロール群では認められなかった。雌雄両群で、肝臓のいわゆる“非腫瘍性過形成性結節”の増加が用量依存的に認められた(表 9 参照)。リンパ腫と白血病の複合発生率は、雄で用量依存性の傾向が顕著であったが、個々の投与群と対応コントロール群間の差はいずれも有意ではなかった(NCI, 1978)。

雌雄 Sprague-Dawley ラット(コントロール群各 63 匹、暴露群各 70 匹)に、アロクロール 1260(純度不明)を 0 または 100mg/kg の用量で 16 ヶ月間、続いて 50mg/kg の用量で 8 ヶ月間混餌投与し(総投与期間 24 ヶ月間)、その後コントロール飼料を 3 ヶ月間与えた。肝細胞腫瘍の発生が、最低 18 ヶ月間生存していた投与群 93 匹中 52 匹、コントロール群 81 匹中 1 匹に認められた。肝細胞腫瘍の発生率が雄群(15%)に比べて雌群(95%)では高く、性別に関連した影響が示唆された(Norback & Weltman, 1985)。肝細胞病変は、1 ヶ月時に小葉中心性細胞肥大、3 ヶ月時に細胞変性巣、6 ヶ月時に細胞変性領域、24 ヶ月時に腺がんへと進行した。これらの病変は、肺への転移や血管への浸潤がなかったため、侵襲度が比較的高くない悪性腫瘍であった。

雄 Wistar ラット群(実験開始時には 1 群につき 139~152 匹)に、Clophen A-60 または Clophen A-30(フラン非含有との報告あり)を 100mg/kg の用量で 832 日間混餌投与した。コントロール群には PCB 無添加飼料を与えた。死亡率を 100 日間隔で調べた。肝細胞がんが最初に検出されたのは 700 日後で、発生率は Clophen A-60 群で 61/115(53%)、Clophen A-30 群で 4/107(4%)、コントロール飼料群で 1/92(1%)であった。腫瘍性結節が 500 日後に現れはじめ、発生率はそれぞれ 62/125(50%)、38/130(29%)、5/122(4%)であった(Schaeffer et al., 1984)。

3 群の雄 Wistar ラットに、アロクロール 1260(純度不明)を 0、50、100mg/kg の用量で

120日間混餌投与した。50mg/kg(24/32)群 および 100mg/kg(16/32)群で、肝腫瘍性結節の発生率が有意に上昇した。腫瘍性結節は腺線維症を伴うようであった。肝外組織において肉眼的変化は認められなかった(Rao & Banerji, 1988)。本試験では用量反応関係は確立されなかった。

一部の試験(IARC, 1978; IPCS, 1993)でも、PCB混合物は異なった系のマウスで肝腫瘍を誘発している。

多段階経口発がん性試験は、アロクロール 1254 ならびに塩素含有量が類似する他の PCB が、種々の遺伝毒性発がん物質によるイニシエーションに続いて、ラットとマウスで肝腫瘍形成(Beebe et al., 1993)を、マウスで肺腫瘍形成(Anderson et al., 1994)を促進することを明らかにした。塩素化がより低い PCB(塩素重量<50%)によるプロモーションの評価は行なわれていない。

複数の試験で低用量(マウス 1 匹あたり 0.1mg)のアロクロール 1254 がマウスの皮膚に塗布されたが、イニシエーションおよびプロモーション活性はほとんどないに等しかった(DiGiovanni et al., 1977; Berry et al., 1978, 1979; Poland et al., 1983)。

要約すれば、PCB、とくに高塩素化混合物($\geq 42\%$)は、動物に肝発がん性を示すといえる。

8.4 遺伝毒性および関連エンドポイント

原核生物のネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)を用いた試験では、代謝活性系の有無にかかわらず、PCB は変異原性を示さなかった。

チャイニーズハムスター-V79 細胞で行った真核生物における *in vitro* 試験の結果、変異原性は陰性であった(Hattula, 1985)。ヒトリンパ球を用いてアロクロール 1254 を調べた試験では、Hoopingarner ら(1972)は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で染色体損傷の証拠を見出さなかったのに対して、Sargent ら(1989)は 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で染色体損傷を認めたため、結論は出ていない。アロクロール 1254 は培養液中のラット肝細胞で、不定期 DNA 合成の増加によって判断できる DNA 損傷を誘発した(Althaus et al., 1982)。しかしながら、遺伝毒性を発現する用量が細胞毒性をも引き起こしたかについての言及はない。

ラットとマウスで行われた *in vivo* 遺伝毒性試験では、PCB は一般に陰性との結果が出ている。ラットに 1kg 体重あたり $\leq 500\text{mg}$ のアロクロール 1242 を単回強制経口投与したところ、骨髄や精祖細胞で染色体損傷を誘発しなかった(Green et al., 1975)。同試験で、アロ

クロール 1254 の $\leq 750\text{mg/kg}$ 体重/日での 5 日間投与は、ラット骨髄細胞において染色体異常の発生率を上昇させなかった。アロクロール 1254 のマウスへの腹腔内投与後にも同様の結果が報告された(Bruce & Heddle, 1979)。同剤を 1295mg/kg 体重/日で単回投与したラットは、投与後 4~12 時間で肝細胞の DNA 損傷が認められた。しかし、その DNA 損傷は投与後 48 時間で完全に修復されたため、一過性のようであった (Robbiano & Pino, 1981)。

Whysner らは 1998 年に、マウスに 50mg/kg 体重で単回強制経口投与、あるいは推定 1 日用量の 37.5mg/kg 体重/日で 14 日間混餌、のいずれかによりアロクロール 1260 を与えた。肝重量の増加が 14 日間投与群で認められたが、単回投与群では認められなかった。いずれの試験も、肝毒性を示す他のエンドポイントを評価対象としていなかった。マウス肝における付加体形成はみつからなかった。

サイトカラシンを用いた *in vitro* 小核試験で、ヒト全血リンパ球あるいはヒト分離培養リンパ球を PCB 77 に $0.1\sim 100\mu\text{g/ml}$ の濃度で暴露した(Belpaeme et al., 1996)。PCB 77 は本試験では、染色型切断や小核形成を誘発しなかった。Dubois らは 1995 年に、アロクロール 1254 あるいは 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルに暴露したヒト細胞株 Hep G2 で DNA 付加体を検出するため、 ^{32}P ポストラベル法を用いた。DNA 付加体は、3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルでは検出されたが、アロクロール 1254 では検出されなかった。

要約すれば、PCB 混合物に関する *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験の結果は、一般に陰性で、PCB 混合物はヒトに対し遺伝毒性の脅威を直接与えないことを示している。げっ歯類における PCB 混合物の肝発がん機序は解明されていないものの、遺伝毒性によるものではないと考えられている。

8.5 生殖毒性

8.5.1 生殖能への影響

PCB に経口暴露した動物での生殖能および生殖器官への毒性は確立しているが、吸入および皮膚暴露後の生殖毒性についての研究は見当たらない。

比較的大量の PCB への経口暴露後に、数種の動物でさまざまな影響が観察された。ラットでは、 12.5mg/kg 体重/日で受胎率が低下、 35.4mg/kg 体重/日で同腹仔数が減少、 25mg/kg 体重/日で精囊・精巣上部尾部重量および精子数が減少した。マウスでは、 12.5mg/kg 体重/日で受胎率が減少、 3.5mg/kg 体重/日で精巣重量が増加した。サルでは、 0.1mg/kg 体重/日で月経期間が長引き、 0.2mg/kg 体重/日で受胎率が減少した。上記の投与量は、影響が誘発

された最低量を表わしている。授乳期にアロクロール 1254 を投与された母動物の次世代では、生殖への有害影響が雌雄双方に認められ(Sager, 1983; Sager et al., 1987; Sager & Girard, 1994)、哺乳期に仔に移行した PCB は長期にわたり影響を及ぼしうることを示唆している。これらの試験では、Holtzman 系ラットに、アロクロール 1254 を 0、8、32、64mg/kg 体重/日の用量で、授乳 1、3、5、7、9 日目に 1 日 1 回強制経口投与した。出生仔を 2~4.5 カ月(幼若)、5~8 カ月(成熟)、8.5~13 カ月(老齢)時点で観察した。未投与の雄ラットとの交配を、幼若ラットは 112 日齢で、成熟ラットは 200 日齢で、老齢ラットは 350 日齢で行った。剖検を妊娠 11 あるいは 12 日目に実施した。次世代では、膈開口と初回発情日齢が、32 および 64mg/kg 体重/日群で有意に遅延した。離乳前に体重増が用量に依存して減少するのが認められ、その減少は同 2 群で統計的に有意であった。次世代の交尾率(精子陽性)は、幼若あるいは老齢ラットで有意な変化はなかったが、成熟ラットでは全用量群で有意な低下がみられた。

Arnold らは 1995 年に、PCDF を 5.2mg/kg と PCDD(検出不能)を含むアロクロール 1254 を、5 群の雌サル(1 群あたり 16 匹)に 0、5、20、40、80 μ g/kg 体重/日の用量で投与した。投与量の正確さを期すため、毎日カプセルで与えた。投与後 25 カ月時点で、薬物動態学的な定常状態が得られた。27 カ月時点で、受胎が成立するまであるいは 29 カ月目の繁殖期の終了まで、各雌を相性のよい未投与雄と交尾させた。3 高用量群では受胎率が著しく低下した。総交配数で調整したところ、最低用量群(5 μ g/kg 体重/日)で観察された影響は、統計的に有意ではなく($P=0.085$)、この用量が NOAEL と確認された。

新生仔雄ラットに、0.04ml のトウモロコシ油に溶かしたアロクロール 1242(0.4、1.6、3.3mg/日)あるいはアロクロール 1254(0.4 または 1.6mg/日)を 25 日間皮下投与した。コントロール群にはトウモロコシ油のみを与えた。その後、仔を離乳させ、135 日齢になるまで各ケージに 3~4 匹を収容した。左右精巣重量、体重、血清 T₄ 値、1 日精子産生量を測定した。アロクロール 1242 は 0.4mg/日で精巣重量を有意に増加させなかったため、この用量が NOAEL と考えられた。アロクロール 1254 の 0.4 および 1.6mg/日の両用量群では、コントロール群に比べて精巣重量が有意に増加した。1 日精子産生量は、コントロール群に比べて、アロクロール 1242 の 1.6mg/日群とアロクロール 1254 の 0.4 および 1.6mg/日群で有意に増加した($P < 0.05$) (Cooke et al., 1996)。ヒト母乳中に検出される PCB に類似する再構成 PCB 混合物含有の飼料を、交配 50 日前から出産まで与えた雌ラットの出生仔で、精巣重量およびテストステロン濃度の評価も行なった。次世代成熟雄(170 日齢)では、精巣重量が 30%減少し、血清テストステロンレベルが 60%低下していた。雄新生仔の脳アロマターゼ活性も低下しており、次世代成熟雄に雌行動が認められた(Hany et al., 1999)。

8.5.2 エストロゲン関連の影響

いくつかの研究が、PCBのエストロゲン関連の影響を調べている。1.4mg/kg 体重で未成熟ラットに腹腔内投与したアロクロール 1242 は、 17β -エストラジオール(17β -estradiol)作用に類似して子宮重量を有意に増加させた(Jansen et al., 1993)。この影響は、ジオルト体 2,2',5,5'-テトラクロロビフェニルによっても誘発されたが、ダイオキシン様コンジェナー 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルでは誘発されなかった。このダイオキシン様コンジェナーは、アロクロール 1242 やエストラジオール投与による子宮重量増加をも減弱した。結論すると、混合物中のコンジェナーの組成次第で、PCB はエストロゲン様あるいは抗エストロゲン様作用を示しうるということである。アロクロール 1242 の腹腔内投与が子宮重量を増加させる(Jansen et al., 1993)のとは対照的に、はるかに高用量(25mg/kg 体重)のアロクロール 1254 またはアロクロール 1221 を成熟期ラットに強制経口投与したところ、いずれも子宮重量増加を誘発しなかった(Brown & Lamartiniere, 1995)。しかし、アロクロール 1254 を 8mg/kg 体重で授乳 1、3、5、7、9 日目に投与すると、離乳前の子宮重量を減少させた(Sager & Girard, 1994)。この相対する結果は、異なる投与手順やアロクロールのコンジェナー組成における質的・量的な違い、市販の PCB に含まれる不純物(PCDF)の濃度の違いによると考えられる。かなりの受容体結合活性を示す PCB コンジェナーは、*in vivo* でも子宮重量増加の誘発活性を示した。Jansen らは 1993 年に、アロクロール 1242 は *in vitro* で下垂体細胞からのゴナドトロピン基礎分泌を促進し、ゴナドトロピン放出ホルモンへの下垂体の反応性を増強すると報告した。Nesaretnam らは 1996 年に、*in vitro* および *in vivo* における 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルのエストロゲン様作用を報告した。このコンジェナーはリガンドとして、エストロゲン受容体への結合活性、エストロゲン受容体-DNA 結合誘発能、エストロゲン応答遺伝子(ERG)の制御、ヒト乳がん細胞(MCF-7 と ZR-75-1)増殖におけるエストロゲン様作用、未成熟マウスの *in vivo* 試験における子宮増殖作用を示した。こうした作用は、程度は低いものの、3,3',5,5'-テトラクロロビフェニルでも認められた。これらの試験で、エストロゲン様作用は 2,2',5,5'-テトラクロロビフェニルでは検出されなかった。Krishnan と Safe は 1993 年に、アリール炭化水素(aryl hydrocarbon, Ah)に反応する MCF-7 ヒト乳がん細胞株で、各種のアロクロール混合物および PCB コンジェナーによる影響を調べている。測定した反応は、 17β -エストラジオールが誘導する 52 キロダルトンのタンパク質プロカテプシン D(procathepsin D)の分泌阻害であった。PCB の抗エストロゲン様作用の強さを順にあげると、3,3',4,4',5'-ペンタクロロビフェニル > 3,3',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニル ~ 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニル > 2,3,3',4,4',5'-ヘキサクロロビフェニル、2,3,3',4,4'-ペンタクロロビフェニル、2,3,4,4',5'-ペンタクロロビフェニルであった。アロクロール 1221、1232、1248、1254、1260 は、本実験で用いた最高用量でも抗エストロゲン様活性を示さなかった。過剰排卵させた B6D2F₁ マウスの卵母細胞を用いた *in vitro* 試験の結果から、アロクロール 1221、1254、1268 および 3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルは受精率を著しく低下させるのと同時に、変性卵および異常な 2 細

胞期胚の発生率を上昇させることがわかった(Kholkute et al., 1994a)。これら 4 試験物質のうち、アロクロール 1254 がもっとも強い作用を示した。試験濃度(1~10 μ g/ml)の範囲内では、アロクロール 1254 は精子機能に影響を示さなかった(Kholkute et al., 1994b)。Korach らは 1988 年に、低塩素化ノンプラナーPCB の水酸化代謝物が、*in vitro* でエストロゲン受容体に結合し、*in vivo* で子宮重量を増加させることを明らかにした。注目すべきは、著しいエストロゲン受容体結合性を示すこれらの PCB 水酸化代謝物(Connor et al., 1997; Fielden et al., 1997; Ramamoorthy et al. 1997)が、環境への関連性が少ない親化合物の誘導体である点である。*in vivo* および *in vitro* 試験はともに、PCB への暴露によってエストロゲン様および抗エストロゲン様作用が現れる可能性を指摘しており、この見かけ上矛盾する結果は混合物の投与方法あるいは含まれるコンジュネターの組成の違いによって引き起こされたとも考えられる。

8.5.3 発生への影響

発生への影響が、動物数種に PCB を経口投与して調べられた。発生毒性のもっとも高感度のエンドポイントは、神経行動学的機能に関わるものと考えられる。

Arnold らは 1995 年に、アロクロール 1254 を 0、0.005、0.020、0.040、0.080mg/kg 体重/日の用量で、5 群の雌サル(1 群あたり 16 匹)に与えた(§ 8.5.1 に記載済み)ところ、胎仔死亡率における有意な増加と用量依存の傾向が明らかになり(投与群で受胎 25 例中死亡 14 例、コントロール群で受胎 11 例中死亡 2 例)、この傾向は出生後/乳仔死亡を分析に加えると一層顕著になった(18/25 に対して 2/11)。高用量では、一部の母ザルで消耗が明らかであった。

2.5mg/kg(0.03mg/kg 体重/日)のアロクロール 1248 を、雌アカゲザル($n=8$)に妊娠・授乳期間中の 18.2 ヶ月間混餌投与した(Levin et al., 1988; Schantz et al., 1991)。サルを、投与後 12 ヶ月時点(I 群)(出生仔 4 匹およびコントロール 4 匹を 6 歳時点で検査)、および 32 ヶ月時点(II 群)(出生仔 3 匹とコントロール 6 匹を 4 歳時点で検査)で妊娠させた。母体毒性の明らかな徴候は報告されていない。I 群では、母ザル 8 匹のうち 7 匹が生存仔を出産した。そのうち 1 匹が離乳直後に赤痢菌感染で死亡し、剖検で PCB による免疫毒性および顔面や睫毛の毛包の角質化の明らかな徴候がみられた。別の 1 匹が、PCB 投与とは無関係な疾患によって 16 ヶ月齢で死亡した。II 群では、母ザル 7 匹中 3 匹が生存仔を出産した。この 3 匹を 4 歳時点でコントロール 6 匹とともに検査した。両群のコントロールと PCB 投与サルの間、空間的遅延交替反応の有意差が認められた。この影響は記憶過程ではなく注意・連想過程に関係する障害であった。さらに、検査時点(I 群では 6 歳時、II 群では 4 歳時)で、暴露した母ザルから生まれた仔には軽度の皮膚病変と毛の生え際あたりに色素沈着過度が

認められた。以上から、アロクロール 1248 の LOAEL は 0.03mg/kg 体重/日とされた。

アロクロール 1016 に関する同様の試験では、0.25 あるいは 1.0mg/kg (0.007 または 0.03mg/kg 体重/日)のアロクロール 1016(検出可能なジベンゾフランを含まず)を、雌アカゲザル 8 匹からなる 2 群に、受胎前 7 ヶ月間と仔ザルが 4 ヶ月齢で離乳するまで混餌投与した(母ザルに対する平均投与期間=21.8±2.2 ヶ月)。仔ザルを 4 歳時に検査した。検査対象となったのは、低用量群(0.007mg/kg 体重/日)の 7 匹、高用量群(0.03mg/kg 体重/日)の 6 匹、各用量群のコントロール 6 匹ずつであった。母体毒性の明らかな徴候は報告されなかった(Schantz et al., 1989, 1991)。仔ザルの出生時体重は、コントロールで 521g、0.007mg/kg 体重/日群で 491g、0.03mg/kg 体重/日群で 442g であり、高用量群での差は有意であった。体重不足は離乳期にもなお続いていた(Levin et al., 1988)。高用量群では低用量群と比較して(コントロールとの比較はされなかった)、空間的弁別逆転課題の成績に有意な低下がみられた(Schantz et al., 1989)。したがって、アロクロール 1016 では、0.03mg/kg 体重/日が LOAEL、0.007mg/kg 体重/日が NOAEL と確認された。

神経発達異常は、オルト位が置換された各 PCB 異性体(2,4,4'-トリクロロビフェニル、2,3',4,4',5'-ペンタクロロビフェニル、2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニル)に高濃度(≥ 4mg/kg 体重/日)で暴露した雌ラットでも認められたが(Schantz et al., 1995)、コプラナー PCB コンジェナー(3,3',4,4'-テトラクロロビフェニル、3,3',4,4',5'-ペンタクロロビフェニル)への暴露では認められなかった。母体の健康評価で、PCB 暴露の影響はないことがわかった(Schantz et al., 1996)。妊娠および授乳期間中に比較的低用量の Fenclor 42 を投与されたラットの次世代でも、神経発達異常が報告されている。母体体重は影響を受けず、全身的な健康評価は行われたがその報告はない(Pantaleoni et al., 1988)。雌 Fischer ラット(1 群あたり 8 匹)を Fenclor 42 に、交配 2 週間前(5 日間)、妊娠期間中(6~15 日目)、出産後(1~21 日)に暴露した。受胎前は 5~10mg/kg 体重/日をトウモロコシ油に溶解して腹腔内投与、妊娠期間中は 2~4mg/kg 体重/日をトウモロコシ油に溶解して強制経口投与、授乳期間中は 1~2mg/kg 体重/日を強制経口投与した。仔動物の行動評価を開始し、生後 3~6 日目に平面立ち直り反応、4~10 日目に断崖回避反応、10 および 15 日目に背地走性反応、14 および 21 日目にオープンフィールド活動を観察した。コントロール群にはトウモロコシ油のみを与えた。雌雄の交配のため、2:1 の比率で同居させた。本実験では、出生日を 0 日とした。コントロール群と投与群の次世代間で、行動検査結果に用量依存性の差がみられた。断崖回避反応、水泳能力、オープンフィールド活動の発達において、投与群とコントロール群の間に有意差が認められた。行動変容に対して、2mg/kg 体重/日が NOAEL、4mg/kg 体重/日が“serious NOAEL”(深刻な最小毒性量)と確認された(Pantaleoni et al., 1988)。授乳からのみ PCB に暴露されたラットの試験で、乳汁を介する PCB の移行のちに不妊など生殖への有害影響を及ぼす可能性が明らかになった(Sager, 1983; Sager et al., 1987;

Sager & Girard, 1994)。

雌ラットに低塩素化 PCB 混合物を与えた後(交配 60 日前から 1 日経口摂取量 0、0.5、3mg/kg 体重に相当する 0、5、30mg/kg の用量で Clophen A-30 の混餌投与を開始し、離乳後の次世代で PCB 混餌を継続)、母体毒性の明らかな徴候は報告されていないが、30mg/kg 群の次世代成熟雄では 3 つの活動依存性行動試験で変化が認められた。5mg/kg 群では影響はみられなかった。この暴露の結果、5mg/kg および 30mg/kg 群の次世代成熟雄で PCB が検出され、その濃度は脳でそれぞれおよそ 0.05 および 0.18mg/kg 組織、脂肪組織でそれぞれ 4mg/kg および 15mg/kg 組織であった(コンジェナー6 種の合計)。これらの数値は、120 日齢と 420 日齢でほとんど差がなかった(Lilienthal et al., 1990)。その後の試験で、同一の暴露計画のもと 0 または 30mg/kg 飼料を使用し、PCB の影響に対する感受期を調べるため交叉哺育を行ったところ、出生前暴露期間が神経行動変化にとって重要であることが明らかになった。2 つの行動課題で発達異常がみられたのは出生前に暴露期間を有する群(出生前暴露群と出生前後暴露群)のみで、出生後暴露群ではコントロール群との差は認められなかった。検査時には、PCB の組織内濃度は出生前暴露ラットの脳で 0.03mg/kg 以下であったが、出生後暴露群では 2~3 倍高い値を示した(Lilienthal & Winneke, 1991)。

Rice と Hayward は 1997 年に、人乳中の PCB 組成に似せてつくった(推定一致率 80%) PCB コンジェナー 15 種からなる混合物への出生後暴露が、カニクイザルの学習に及ぼす影響について調査した。雄ザル 8 匹に、0.0075mg/kg 体重/日の PCB を出生から 20 週齢まで投与した。賦形剤のみを与えた 5 匹をコントロール群とした。各仔ザルの口に直接挿入した注射器から、1 日用量を 3 回に分け、週 7 日間与えた。体重を毎日測定し、体重に応じて用量を調節した。20 週齢で、項部脂肪体から試料を採取して脂肪組織内の PCB 濃度を分析した。血液中の濃度も分析した。20 週齢での PCB 濃度は、脂肪中で 1.7~3.6mg/kg、血液中で 2~3µg/L であった。一連の非空間的弁別逆転問題に続き、空間的遅延交替反応課題をサルに行わせた。3 歳のはじめ頃、暴露サルでは非空間的弁別逆転の 3 課題を通じて反応潜時中央値が低下し、平均反応潜時の延長に個体差がみられた。全般的な弁別精度には差がみられなかった。遅延交替課題の習得にも遅れを示し、短期遅延課題への誤答が増加した。Rice が 1997 年に行った別の試験によると、平均反応間時間が投与群ではコントロール群より短縮した。また、固定間隔課題に対する休止時間が、投与群では 48 セッションを通じて徐々に延長した。固定比率遂行課題においては、コントロール群で 10 セッションを通じて平均休止時間が短縮したが、投与群ではそうではなかった。0.0075mg/kg/体重/日が、サルの行動障害に対する LOAEL と考えられた。Hany らは 1999 年に、Long-Evans ラットに妊娠 7 日~18 日を通して、コプラナー PCB 77(0.5 または 1.5mg/kg 体重)、PCB 47(1.5mg/kg 体重)、あるいはコンジェナー混合物(0.5mg/kg 体重の PCB 77 + 1.0mg/kg 体重の PCB 47)を毎日投与した。PCB 投与群では、生後 340 日で移動距離および立ち上がり行動が増加す

るのが観察された。ステップダウン型受動回避学習課題では、PCB 77 投与群と混合暴露群が生後 80 日に反応潜時の低下を示した。ハロペリドール誘発性のカタレプシー試験では、PCB 77 投与群のみが生後 100 日に反応潜時の延長を示した。

子宮内暴露と経乳汁暴露は、仔マウスにおいても神経行動障害を起こすと考えられる。Eriksson と Fredriksson は 1998 年に、MRI マウスを用いて、0.23、0.46、4.6mg/kg 体重で暴露した PCB 105 または PCB 126 が出生後に及ぼす影響について調べた。この実験で、PCB 126 に 0.46mg/kg 体重以上で暴露した雄マウスに、行動への影響(学習と記憶)が認められた。比較的高用量でのラットの神経化学的变化(§ 8.7 参照)、マウスの神経行動障害、ヒト母乳中の PCB に用量と組成が類似する PCB を与えたサルでの非空間的弁別逆転にかかわる問題、これらはヒトにおける同様の所見を裏付けている(§ 9.3.2 参照)。

その他の発生毒性として、サルの免疫機能障害(Truelove et al., 1982)、ウサギの肝巣状壊死(Thomas & Hinsdill, 1980)、ラットの甲状腺細胞の変化(Collins & Capen, 1980)、ラットの肝細胞の空胞化(Linder et al., 1974)、マウスの水腎症(Haake et al., 1987)があげられるが、最後の症例は妊娠期間中に高用量単回投与したアロクロール 1254 で認められている。

Smialowicz らは 1989 年に、幼若ラットを PCB に暴露し、発達中の免疫系への影響評価を行なった。離乳雄 Fischer-344 ラット(1 群あたり 5 匹)に 0、0.1、1、10、25mg/kg 体重/日を油に溶解して、5、10、15 週間強制経口投与した。ラットを屠殺し、免疫機能を *in vitro* で評価した。検討した免疫パラメータは、リンパ器官重量、マイトゲン誘導のリンパ増殖反応、ナチュラルキラー細胞活性、リンパ球混合反応、細胞傷害性 T リンパ球反応その他である。脾重量は投与による影響を受けなかった。5、10、15 週目に 10 および 25mg/kg 体重/日群で胸腺重量の減少がみられた($P < 0.05$)。ラットおよびマウスのリンパ腫細胞で試験したナチュラルキラー細胞活性は、15 週目に 2 高用量群で有意に低下した。15 週時点でのナチュラルキラー細胞の減少と、胸腺重量の減少から、10mg/kg 体重/日を serious(深刻な)LOAEL とすべきことが示唆された。さらに、免疫反応において、すべてのパラメータに対する NOAEL は 1mg/kg 体重/日と確認された。

腹腔内投与した高塩素化アロクロールは塩素含有量が低いものに比べて、マウスの免疫能をより強く抑制した(Davis & Safe, 1989)。動物実験に基づく証拠から、子宮内・経乳汁暴露は次世代に対して明らかに有毒な用量レベルでは、胸腺発育不全、リンパ節の細胞変化、骨髄細胞の減少といった免疫異常をもたらす(Allen & Barsotti, 1976; Truelove et al., 1982)。母体毒性については Allen と Barsotti は取上げていないが、Truelove らはすべての試験用量で母マウスの指爪剥離を報告している。

妊娠・授乳期間中に 18.2 ヶ月間、アロクロール 1268 を 0.03mg/kg 体重/日で混餌投与した雌アカゲザルから生まれた仔 1 匹が、離乳直後に赤痢菌感染で死亡し、剖検で PCB 中毒の明らかな徴候がみられた(胸腺・脾臓・リンパ節細胞の減少)。詳細については § 8.5.3 参照のこと。

要約すると、霊長類を含むさまざまな実験動物において、サルの指爪剥離以外に母体毒性を引き起こさない用量で、PCB は胎仔・新生仔死亡、神経障害、免疫学的変化を誘発した。

8.6 免疫毒性

実験動物における免疫学的影響が、PCB 暴露動物の感染率の測定、マイトゲン刺激によるリンパ球増殖(反応)のモニタリング、胸腺・脾臓・リンパ節の形態学的変化の判定によって評価された。研究結果から、ヒツジ赤血球に対する抗体産生など特定の免疫学的パラメータが、PCB の影響を評価する上で高感度のエンドポイントであることがわかった。

雌アカゲザル(1 群あたり 16 匹)に、5.2mg/kg の PCDF と PCDD(検出不能)を含むアロクロール 1254 を、グリセロール/トウモロコシ油含有のゼラチンカプセルに入れ、0、0.005、0.02、0.04、0.08mg/kg 体重/日で 55 ヶ月間混餌投与した。賦形剤の油と PCB の比率は 1 : 1 であった。これらのサルに、暴露 23 ヶ月目にヒツジ赤血球の接種を、55 ヶ月目に二次接種を行った。23 ヶ月時点で、血中および脂肪中濃度から、薬物動態学的に見かけ上の定常状態が得られたことがわかった。アロクロール 1254 を投与していたため、ヒツジ赤血球接種に対して、抗体値(IgG と IgM)を有意に(全用量で)かつ用量依存的に低下させた。最低用量の 0.005mg/kg 体重/日が LOAEL と確認された(Tryphonas et al., 1989)。Tryphonas らは 1991 年に同じサルの追跡試験で、55 ヶ月間のアロクロール 1254 投与後にヒツジ赤血球の二次接種を行ない、既往反応の低下をきたしたことを明らかにした(IgM のみが有意)。これらの結果は、モニターした他の免疫学的パラメータが有意な影響を受けなかった(3 種類のマイトゲンへのリンパ球増殖反応、リンパ球混合培養、単球活性化、大腸菌 *Escherichia coli* による刺激後のインターロイキン 1 産生、リンパ球亜群の解析)ことは、アロクロール 1254 がおそらく T リンパ球系のみ作用することを示唆している。投与期間を通して微生物感染の徴候は認められなかったが、試験期間中サルは汚染されていない環境で飼育されていた。生細菌が投与されたわけではないが、最高 0.08mg/kg 体重/日までのアロクロール 1254 の投与は、肺炎球菌抗原への反応を変化させなかった。

胸腺、脾臓、リンパ節への影響について、異種間で結論を出すことはできない。ラットは 10mg/kg 体重/日で胸腺重量の低下をきたした(Smialowicz et al., 1989)が、モルモットとマウスでは 22mg/kg 体重/日でも低下はみられなかった(Vos & de Roij, 1972; Loose et al., 1978a; Thomas & Hinsdill, 1980)。脾臓重量に影響を与えなかった用量は、ラットでは 50mg/kg 体重/日(Allen & Abrahamson, 1973)、モルモットでは 0.8 または 4.0 mg/kg 体重/日、マウスでは 22mg/kg 体重/日(Vos & de Roij, 1972; Loose et al., 1978b)であった。さらに、0.8 または 4.0mg/kg 体重/日を与えたモルモットや 22mg/kg 体重/日を与えたマウスの細網内皮系の器官と組織では、PCBによる組織学的変化は報告されていない(Vos & de Roij, 1972; Loose et al., 1978b)。対照的に、ウサギでは著しい胸腺萎縮が、比較的低用量(0.18mg/kg 体重/日)のアロクロール 1254 で報告されている(Street & Sharma, 1975)。胸腺および脾臓への影響は、ダイオキシン様 PCB のアリアル炭化水素受容体(Ah 受容体)結合活性に大きく起因している。その影響は、用量依存性であり、十分に高用量が投与されればすべての試験種に現れる。種間における反応の相違は、用量の違い、PCB 混合物のタイプ、種特異的感受性など、おそらく複合的な理由によると考えられる。

要約すると、成長した動物への免疫学的影響は、用量およびコンジェナー依存性であり、高用量群ではすべての種に、低用量群ではサルなど一部の種に現れる。PCB はヒツジ赤血球に対する抗体産生の低下(IgG および IgM 値の低下)に加えて、易罹患性の増大、既往反応の低下、胸腺の重量減少および萎縮(とくにウサギで)といった免疫毒性を引き起こす。成長した動物では、PCB の影響への感受性は胎仔より低いようである。

8.7 神経化学的影響

PCB 異性体 153 および 128 ならびにアロクロール 1254 および 1260 は、ラットの中樞神経系のさまざまな部位で、神経伝達物質およびその代謝産物の濃度に変化を誘発した。アロクロール 1016 を与えたサルでは、脳の複数の解剖学的部位でドパミン濃度の低下もみられた(ATSDR, 2000)。

8.8 毒性発現機序

PCB は、分子中の塩素置換パターンに応じて、広範囲にわたる毒性発現機序を示す。もっとも顕著な違いがみられるのは、オルト位(2、2'、6、6')塩素の有無による。オルト位に塩素がなく、メタ位とパラ位に 2 対の隣接する塩素をもつ PCB は、Ah 受容体と高親和性結合を示す可能性がある(たとえば、PCB 77、126、169)。生化学的および毒物学的機序はともに、2,3,7,8-塩素化ジオキシン(PCDD)とジベンゾフラン(dibenzofurans、PCDF)のものに著しく類似する(Safe, 1990)。オルト位塩素数の増加に伴って、PCB 分子が平面構造を

とすることはだんだんむずかしくなる。その結果、このような(複数の)オルト位塩素をもつ PCB の Ah 受容体への結合親和性は大幅に低下し、対応する作用機序も影響を受ける。一群のオルト置換体では、一部のモノオルト置換 PCB(たとえば PCB 105 や 118)のみがある程度の Ah 受容体結合性を示し、結果としてダイオキシン様の毒性および生化学的影響を発現する(Safe, 1994)。オルト位塩素を 2 個以上もつ PCB コンジェナー(たとえば PCB 153)は、このような Ah 受容体結合性をもたないことから著しいダイオキシン様毒性を発現しない。しかしながら、複数のオルト位が置換された PCB は、神経系の発達、ドパミン濃度、発がん促進への影響などほかにも顕著な作用機序を有しており、これらについては次項に記載する。しかし、一般的にいて、オルト位複数置換型の特異的な作用は、強力な Ah 受容体アゴニストである一部のノンおよびモノオルト PCB が発現する顕著なダイオキシン様毒性よりも、かなり高用量でみられることことに注目すべきである。

各種の PCB コンジェナー間でみられるもっとも明らかな相違は、おそらくチトクロム P450 酵素の誘導方法であろう。Ah 受容体への高親和性結合を示すコンジェナー、たとえばノンオルト PCB は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 といった CYP1 ファミリーの強力な誘導物質である。その一方、オルト位置換のパターンを有する PCB は、CYP2 および CYP3 ファミリーの酵素を誘導するが、これはフェノバルビタール(phenobarbital)による誘導に類似している。この点で、モノオルト PCB は中間的位置を示すが、これは CYP2 および CYP3 ファミリーのみならず CYP1 ファミリーの酵素も誘導するからであり、この性質はジオルト PCB では通常失われている(Safe, 1990, 1994)。

さらに、Ah 受容体の活性化は、遺伝子発現および情報伝達に変化をもたらし、細胞の増殖・分化の変化、体重増の抑制、胸腺萎縮を誘発する。また一方、Ah 受容体のこのような毒性機序(Loose et al., 1978a,b)とは別に、アロクロール 1242 投与マウスではエンドトキシン感受性の亢進とマラリア原虫易感染性の増大が生じるが、これは PCB が肝臓、脾臓、胸腺の細網内皮系組織を遮断することで免疫抑制作用が引き起こされたことを示唆している。

エストロゲン様作用をする PCB コンジェナーおよび内分泌かく乱物質は、エストロゲン受容体に結合する。このような PCB は微妙に内分泌をかく乱し、生殖能力に悪影響を及ぼすと考えられる。Jansen らは 1993 年に、一部の PCB でエストロゲン様作用機序が発現するさまざまな可能性について検討した。数種の PCB コンジェナーはゴナドトロピン放出ホルモンを増加させる、あるいはゴナドトロピン放出ホルモンの受容体を超えた影響を引き起こす。さらに、PCB は卵胞ホルモン作用とは無関係な機序によって、下垂体からの黄体形成ホルモンの産生と分泌に影響を与える。Krishnan と Safe(1993)による乳がん細胞株の研究は、抗エストロゲン反応を媒介する上での Ah 受容体の重要性を示している。いずれのホルモン作用も、種、組織、発生段階に特異的でありうることを忘れてはならない。

親化合物の生物学的・毒性学的影響に加えて、PCBのある種の水酸化・メチルスルホン代謝物が内分泌かく乱の役割を果たす可能性は毒性学上とくに興味深い(Letcher et al., 2000)。水酸化代謝物の中には、PCB 77の代謝物のようにT₄結合タンパク(トランスサイレチン transthyretin)に強力に結合するものがあり、血中甲状腺ホルモン濃度に負の効果が生じる。また、トランスサイレチンはレチノール結合タンパクと複合体を形成するため、PCBのビタミンAへの影響についても(ある程度)説明可能である(Brouwer, 1991; Brouwer et al., 1998)。

その上、メチルスルホン PCB は、ネズミおよびハイイロアザラシ(*Halichoerus grypus*)の副腎におけるCYP11B酵素活性を *in vitro* で阻害することがわかっている。この種の機序は、*in vivo* で観察されるグルココルチコイド合成の変調を説明できるかもしれない(Johansson et al., 1998a,b)。さらに、メチルスルホン体への暴露後に、生殖毒性、エストロゲン受容体との相互作用、および肺代謝が観察されている(Letcher et al., 2000)。

モノおよびジオルト置換 PCB が神経系の発達に顕著な有害影響を及ぼすことを指摘する研究(Seegal et al. 1991)があるが、この毒性はおそらく Ah 受容体とは関係しない機序により媒介されると考えられる。Schantz らは 1997 年に、神経毒性の発現は、少なくとも一部がリアノジン受容体結合を介することを示唆した。

PCB がげっ歯類で肝がんを誘発する基本的な機序はわかっていないが、遺伝毒性が原因ではないことは明らかであり、PCB コンジェナーの構造活性関係の評価はあいまいである(Hayes, 1987; Safe, 1989; Buchmann et al., 1991; Laib et al., 1991; Luebeck et al., 1991; Sargent et al., 1992)。しかしながら、細胞間コミュニケーションの阻害が、PCB による発がんプロモーションの推定機序として示唆されている(De Haan et al., 1994; Krutovskikh et al., 1995)。これとは別に酸化ストレスに関わる機序が、Brunner ら(1996)およびMayes ら(1998)によって提唱されている。

9. ヒトへの影響

PCB 暴露とヒトへの健康影響の関係は、PCB 製剤中の数多くのコンジェナーや汚染物質と PCB 燃焼副産物に対するヒトの暴露の多様性を表わしている。証拠から、PCB 暴露がとりわけ肝臓といった消化器系がんの、また悪性黒色腫のリスクを上昇させることがわかっている。しかし、暴露情報には限界があり、場合によっては交絡的な暴露もさらに存在し、暴露反応関係の解明を不可能にしている。PCB 暴露は、成長速度の遅れ、発達の遅れ、

神経学的影響(乳幼児期における神経学的疾患の中には小児期になると消失するものもあるが)などの生殖発生の異常、感染率上昇と血中リンパ球群の変化として現れる免疫学的変化、高塩素化体への暴露後のクロル痤瘡、皮膚・爪・歯茎の色素障害、および爪変形を含む皮膚変化といった障害を引き起こす。本項に記載した研究は、主として試験計画の正当性、暴露評価の質、交絡バイアスの評価、統計的検出力を勘案して選ばれた。

9.1 発がん性

本項では、PCB への暴露が考えられる集団でのがん発生率や死亡率に関する、1976 年以降に公表された約 50 件の調査研究を取り上げる。詳細については ATSDR(2000)を参照されたい。これらの調査はおもに職場で PCB 暴露を受けた人々で行われ、消化管・肝臓・造血系のがんと悪性黒色腫による死亡率の上昇を示しているが、いずれのがん発現部位についても矛盾のない全体像はみえてこない。大部分の調査対象集団は混合暴露を受けており、多くの調査には観察死亡数も少なく暴露評価も不完全であるという限界があった。

Bertazzi ら(1987)は、1946～1978 年にイタリアの工場で PCB 入りコンデンサの製造に 1 週間以上携わった男性 544 人と女性 1556 人の従業員を 1982 年まで追跡して、がん死亡率の後向き研究を行った。1964 年までは塩素含有率が 54%の PCB 混合物が使用され、その後 1970 年までは含有率 43%の混合物に切り替えられ、1978 年までは Pyralene 3010 および 3011 が使用されていた。PCB(アロクロール 1254)の大気中濃度として、5.2、6.4、6.8mg/m³の 3 測定値が 1954 年から公表されている。1977 年には、Pyralene 3010 の大気中濃度は 0.048～0.275 mg/m³であった。1977 年には PCB 濃度は、作業場の環境表面で 0.2～159µg/cm²、作業者の手で 0.3 ～ 9.2µg/cm²であった。塩素含有率 54%の PCB の平均血中濃度は、1977 年に 282.8µg/L、1982 年に 202.8µg/L であった。男性では、全がん死亡数(観測死亡数 14、期待死亡数 7.6、標準化死亡比[SMR]=183、95%信頼限界[CI]=104～300)、および消化管および腹膜がんによる死亡数(ICD-8 コード 150～159)(観測数 6、期待数 2.2、SMR=274、CI=112～572)が有意に増加した。女性では、悪性腫瘍による全死亡数(観測数 12、期待数 5.3、SMR=226、CI=123～385)が有意に増加し、血液がんによる死亡数(観測数 4、期待数 1.1)は予想を有意に上回った。追跡調査において、9 年間の潜伏期間を加えると統計上有意性を保つ過剰死亡は一例もなかったが、消化管がんでは男性で過剰死亡数が増加し続けた(観測数 10、期待数 5.1、SMR=195、CI=94～359) (Tironi et al., 1996)。

Brown(1987)は、PCB 暴露の可能性の高い米国の 2 つのコンデンサ製造工場、1938 年から 1977 年の間に 3 ヶ月から 25 年以上働いた男性 1270 人、女性 1318 人の作業員の死亡数について後向きコホート研究を行い、1987 年まで追跡調査した。両工場での PCB 製造

は時間を経て、アロクロール 1254 からアロクロール 1242 に、そしてアロクロール 1016 へと変更されたが、変更年度は不明である。個人用空気捕集装置で測定した濃度は、ニューヨーク工場で 0.024~0.393 mg/m³、マサチューセッツ工場で 0.170~1.260 mg/m³であった。米国民の死亡率と比較すると、肝がん、胆嚢がん、胆道がん全体の発生率で統計的に有意な過剰リスクが観測された(観測数 5、期待数 1.9、SMR=263、 $P < 0.05$)。この過剰リスクは、マサチューセッツ工場の女性従業員で多く認められた(観測数 4、期待数 0.9、SMR=444、 $P < 0.05$)。

Sinks らは 1992 年に、米国インディアナ州のコンデンサ製造工場で 1 日以上働いたことのある作業員 3588 人で、死亡数について後向きコホート分析を行った。この工場では、アロクロール 1242 が 1957~1970 年に、アロクロール 1016 が 1971~1977 年に使用されていた。全死亡数(観測数 192、期待数 283.3、SMR=70、CI=60~80)と全がん死亡数(観測数 54、期待数 63.7、SMR=80、CI=60~110)は、予想を下回っていた。皮膚の悪性黒色腫では、統計的に有意な過剰死亡が認められた(観測数 7、期待数 2、SMR=350、CI=140~30)。この過剰死亡数と、潜伏期間あるいは平均予想累積 PCB 暴露量との間に関連は認められなかった。しかし、関連の強固性は就労期間が長くなるにつれて上昇した。脳腫瘍や神経系のがんによる非有意な過剰死亡も認められた(SMR=180、CI=60~420)。1,1,1-トリクロロエタン(1,1,1-trichloroethane)、トリクロロエチレン(trichloroethylene)、トルエン(toluene)、メチルエチルケトン(methyl ethyl ketone)、キシレン(xylene)など溶媒との同時暴露がみられたが、環境試料の結果から蠟付けやはんだ付け作業による金属への暴露は非常に少ないと考えられた。

Greenland らは 1994 年に、変圧器組立工場に 1984 年以前に在籍し 1969~1984 年にがんで死亡した従業員で、保険金請求の一覧表を用いて探索的多施設患者対照研究を行った。ピラノール(pyranol)(名目上は、50%塩素化 PCB、トリクロロベンゼン[trichlorobenzene]、痕跡量のジベンゾフランからなる)、ベンゼン、トリクロロエチレン他溶媒、機工油剤、アスベスト(石綿、asbesto)、そしてレジン系への暴露を、100 の建物で 50 部署の 1000 以上の職種における職業 - 暴露マトリックス(job exposure matrix)により評価した。ピラノール暴露では、もっとも高いオッズ比(OR)が肝・胆管がん(OR=2.40、CI=0.59~9.71)と全リンパ腫 (OR=3.26、CI=1.14~9.32)で認められた。著者らは、試験の検出力が大部分のがん発現部位で限られており、複数のバイアスが結果を左右した可能性を認めている。

Svensson ら(1995a)は、スウェーデンの東海岸($n=2896$)および西海岸($n=8477$)の漁業関係者を対象に、がん発生率の調査を行った。漁師を 4 群にわけ、血漿総 PCB 濃度を調べたところ、西海岸で 1336ng/g、東海岸のボスニア海では 2200ng/g、バルト海では 1696ng/g、バルト海南部では 3076ng/g であった。漁師以外の人々の PCB 濃度は、それぞれの地域で

56、908、976、1337ng/gであった(Svensson et al., 1995b)。漁師にはがん総発生率の上昇はみられなかったが、口唇がん(標準化率比[SIR]=260、CI=105~536)、胃がん(SIR=159; CI=103~239)、黒色腫以外の皮膚がん(SIR=230、CI=145~350)の発生率の上昇が東海岸でみられた。西海岸の漁師では、口唇がん(SIR=192、CI=129~280)および黒色腫以外の皮膚がん(SIR=112、CI=88~143)が高発生率を示した。両地域の漁師集団で皮膚黒色腫の発生率は低下を示し、それが東海岸の漁師の間では統計的有意性に達した。著者らは、日光暴露の差では皮膚および口唇がんの発生パターンを説明できないと考えた。肝がんは東海岸の漁師では、統計的に有意ではないがわずかな過剰を示した(SIR=131、CI=38~285)のに対し、西海岸の漁師ではそうではなかった(SIR=97)。PCDD と PCDF の血中濃度にも上昇がみられた。

Gustavsson と Hogstedt(1977)は、スウェーデンのコンデンサ製造工場で1965年1月1日~1978年12月31の間に少なくとも6ヵ月間働いた経験のある男性従業員242人で、後向きコホート研究を行い、1965~1991年まで追跡調査した。PCB暴露を、社内記録に基づき、吸入暴露か皮膚接触かに留意しながら、職種にしたがって低・高暴露に分類した。がんの総発生数は18症例で、期待数は20.8症例であった(SIR=86、CI=51~137)。統計的に非有意な全がんの過剰な発生数(および死亡数)が高暴露群で観察された(観察数8、期待数6.15、SIR=130、CI=56~256)が、全コホートで観察されたわけではなかった(観測数18、期待数20.81、SIR=86、CI=51~137)。肝がんおよび胆管がんの2症例が報告された(期待数0.78、SIR=256、CI=31~926)。本調査は、コホートサイズが小さく、追跡期間が短く、暴露濃度の情報が限られるなどの限界があった。

Loomis らは1997年に、1950年1月1日から1986年12月31日の間に最低6ヵ月間発電所で働いた経験のある電力会社の男性従業員138905人を対象に、死亡率について後向きコホート研究を行なった。関係5社の産業衛生士、安全管理要員、管理者で構成される委員会が、平均的な週間労働時間中のPCB含有絶縁液への暴露の頻度と時間を職種別に推計した。がん全死亡率および肝がんや脳腫瘍による死亡率と、PCB含有絶縁液への累積暴露との間に関連はみられなかった。悪性黒色腫による死亡率は累積暴露量の増加とともに上昇し、率比(RR)は累積暴露時間が2000時間未満で1.23(CI=0.59~2.52)、2000~10000時間で1.71(CI=0.68~7.14)、10000時間以上で1.93(CI=0.52~7.14)であった。同累積暴露量については、20年以上の暴露は2高暴露群で悪性黒色腫による死亡率を統計的に有意に増加させ、RRはそれぞれ2.56(CI=1.09~5.97)と4.81(CI=1.49~15.1)であった。全皮膚がん(黒色腫を含む)による死亡率は上昇しなかった。この調査の限界として、高暴露および長潜伏期群の対象者数が少ないことがあげられる。

Kimbrough(1999)らは、1946～1977年の間に少なくとも90日間PCBに暴露した作業員7075人を、1993年まで追跡し死亡調査を行なった。作業員はニューヨークの2カ所のコンデンサ製造工場あるいは修理工場に在籍していた。1つの工場はBrownの調査にも関係しており(Brown & Jones, 1981; Brown, 1987)、対象となったのは2567人であった。暴露したPCBは主として、1946～1954年にはアロクロール1254、1954～1971年にはアロクロール1242、1971～1977年にはアロクロール1016であった。作業の種類と場所、PCBへの直接的な皮膚接触や吸入の可能性、工場内区域のいくつかの測定値に基づき、暴露量を高濃度(227～1500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、低濃度(3～50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、濃度不明に分類した。調査から、全がん死亡率が予測より低く、潜伏期が20年以上の女性で腸がん死亡率が統計的に有意に高いことがわかった(SMR=189、 $P < 0.05$)。この調査の限界として、暴露分類の誤りの可能性、長期高濃度暴露を受けた作業員がわずかなことなど(さまざまな職種分類における高濃度群の暴露年数中央値は1.6～3.2年)があげられる。

1968年に、カネクロール400で汚染された米糠油(ライスオイル)を摂取した日本人約2000人が、“油症”と呼ばれる症状を発症した。カネクロール400はPCB混合物で、重量で塩素48%を含み、少量のポリクロクロクォーターフェニル(polychlorinated quaterphenyls [PCQ])とPCDFが汚染物質として混入していた。米糠油のPCB濃度は一つのバッチでは2000～3000mg/kgに及び、およそ1000mg/kgのPCBを含む他の数個の試料ではPCDF濃度は3mg/kgと報告された(Nagayama et al., 1981)。1日の平均推定摂取量は、PCBが157 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、PCDFが0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、PCQが148 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重であった。およその血清中濃度は、PCBが40～60 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、PCDFが13.5ng/Lであった(Chen et al., 1992)。症状発現から数ヵ月後、PCBの組織内濃度は、腹部で13.1mg/kg、皮下脂肪で75.5mg/kg、爪で59mg/kgであった。事件から約5年後、体内組織中濃度は脂肪で $1.9 \pm 1.4\text{mg}/\text{kg}$ 、肝臓で $8.08 \pm 0.06\text{mg}/\text{kg}$ 、血液で $6.7 \pm 0.3\mu\text{g}/\text{L}$ であった。これらの濃度は、一般住民のおよそ2倍に相当する。

Kuratsuneらは1987年に、油症被害者としての登録から11年後の男性887人と女性874人を対象に後向き研究を行なった。その地域の死亡率と比較して、男性の肝がんによる死亡率は統計的に有意に増加した(観測数9、期待数2.34、SMR=385、 $P < 0.01$)が、汚染米糠油の摂取から9年未満で発症した症例ではより低い死亡率が観察された(観測数4、期待数1.04、SMR=385、 $P < 0.05$)。女性でも、統計的に非有意な肝がんによる死亡率の増加が観察された(観測数2、期待数0.79、SMR=253、 $P > 0.05$) (Kuratsune et al., 1987)。胃がん、食道がん、白血病による死亡率の統計的に有意な増加は、男性、女性とも認められなかった($P < 0.05$)。

1979年には台湾で、約2000人以上がPCBに汚染された米糠油を摂取した。この食中毒は台湾油症(ユチェン Yu-Chen)と呼ばれる。測定時は不明であるが、摂取事故発生から6ヵ月未満の血中PCB濃度は、被害者278人で平均89.1 $\mu\text{g/L}$ (範囲3~1156 $\mu\text{g/L}$)であった。汚染米糠油摂取後6ヵ月時点のPCB、PCDF、PCQの血中濃度は、それぞれ12~50 $\mu\text{g/L}$ 、0.062~0.24 $\mu\text{g/L}$ 、1.7~11 $\mu\text{g/L}$ であった。1年後、一般住民のバックグラウンド濃度1.2 \pm 0.7 $\mu\text{g/L}$ に対して、一部の暴露集団における平均血中PCB濃度は99 \pm 163 $\mu\text{g/L}$ であった(Masuda et al., 1986)。

Hsiehらは1996年に、台湾油症の1940症例(男性929人、女性1011人、全登録数の95%以上に相当)を暴露後12年間(1980~1991年)追跡し、死亡について後向きコホート研究を行なった。対象者の平均年齢は、調査開始時点で27歳であった。悪性でない肝疾患による有意な過剰死亡が報告された(SMR=3.22, CI=1.8~5.1)。すべてのがんで、有意差はないが死亡数が期待数を下回るのが観察された(SMR=0.58, CI=0.29~1.04)。個々のがん発現部位については、期待および観測症例数が少ないため(観測数は肺がんが2例、他のがんで1例あるいは症例なし)あまり参考にはならない。しかし、肝がんおよび肝内胆管がんによる死亡が女性で増加した(全国民対象ではSMR=1.08, CI=0.03~6.02、地域住民対象ではSMR=1.23, CI=0.03~6.87)が、男性では増加しなかった(全国民対象ではSMR=0.29, CI=0.01~1.62、地域住民対象ではSMR=0.32, CI=0.01~1.80)。

油症および台湾油症の調査にみられるさらなる限界は、ジベンゾフランとクロロクォーターフェニル(chloroquaterphenyls)への同時暴露であった。

米国メリーランド州の成人25802人で、健康の決定要因を調べる前向き研究の一環(がん・脳卒中撲滅運動)として、非ホジキンリンパ腫(NHL)についてコホート内患者対照研究(74症例、147対照コントロール)が行なわれた(Rothman et al., 1997)。1974年採取の検体中のPCB、DDT/DDT代謝物、および他5種の有機塩素系化合物の代謝物の各濃度と、1975~1989年に診断されたNHLとの関連性が調べられた。PCBの平均血漿濃度は患者ではコントロールより高く(中央値は951および864ng/g脂質)、NHLのリスクと血清PCB濃度との間に強い用量反応関係が認められた。PCB濃度による四分位群の平均値は526、727、924、1430ng/g脂質で、NHL発症のオッズ比(OR)(CI)はそれぞれ、1.0、1.3(0.5~3.3)、2.8(1.1~7.6)、4.5(1.7~12)であった。この傾向は用量反応性で、*P*値は0.0008であった。教育や喫煙で調整しても、前向き研究に登録されてから2年未満で発症した1症例を除いても、結果に影響しなかった。NHLと、他の有機塩素化合物の測定値との間に関連は認められなかった。

小規模な患者・対照研究(ATSDR、2000 参照)数件が、乳がんリスクと診断時の血清 PCB 濃度の関連について報告している。これらの研究からは矛盾のない全体像はつかめず、乳房組織中の PCB 濃度と乳がんリスクに関する少数の研究でも同様であった(Moysich et al., 1998、Welp et al., 1998、Aronson et al., 2000)。血中 PCB と乳がんリスクの関連を調べた数件の比較的大規模な前向き研究は、血清あるいは血漿 PCB 濃度と乳がんの間に因果関係がないという点で一致している(Krieger et al., 1994、Hunter et al., 1997、Hoyer et al., 1998、Dorgan et al., 1999、Helzlsouer et al., 1999)。

9.2 遺伝毒性

PCB に暴露したヒトの遺伝毒性に関する情報は限られている。1 件の研究が、イタリアで起きた電気設備の火災で PCB や他化合物に暴露した後、リンパ細胞で姉妹染色体交換および染色体切断が中等度に増加したことを報告している(Melino et al., 1992)。別の研究によると、チェコスロバキアで PCB 製造に携わる作業員で、末梢血リンパ球での染色体異常と姉妹染色体交換が増加した。暴露作業員は、ベンゼンとホルムアルデヒドにも暴露していた(Kalina et al., 1991)。

9.3 生殖毒性

9.3.1 生殖能

ニューヨーク州の釣人コホートの間で、妊娠を希望して受胎調節をやめた女性釣人や釣人の妻 575 人に、地元で獲れた魚の摂取頻度および期間、さらに妊娠までの期間に関するアンケート調査が実施された。オンタリオ湖の異なる場所で獲れる魚各種の PCB 濃度に基づき、PCB 指数も作成された。受胎能は、地元の魚の摂取年数、魚主体の食事回数、および PCB 指数に伴って低下し、魚主体の食事が 1 週間に 1 回以上で統計学的な有意差に達した。男性側の魚摂取は受胎能に関係していなかった(Buck et al., 2000)。

妊娠までの時間についての評価は、スウェーデンの東・西海岸でも漁師の妻にアンケートを実施して行なった(コホートについては § 9.1 に記載した Svensson ら[1995a]を参照)(Axmon et al., 2000a)。東海岸のコホート(PCB 高度暴露集団)内のヘビースモーカーでは西海岸のヘビースモーカーに比べて低い受胎能がみられたが、非喫煙者あるいは喫煙量が少ない人ではそのような違いはみられなかった。東海岸の高度暴露コホートでは、漁村育ちや現在魚を大量摂取していることと低受胎能との間に関連はみられなかった。PCB への暴露が推測される場合、流産や死産と関連していなかった(Axmon et al., 2000b)。

Emmett ら(1988a,b)は 55 人の変圧器修理工(週 5 日間、1 日 8 時間、平均 3.75 年間、主としてアロクロール 1260 に、次いでアロクロール 1242 に暴露)および 56 人の非暴露コントロールを対象とした横断的研究を行ない、生殖および神経系への影響を評価した。個人の呼吸域内での大気中 PCB 濃度の 8 時間加重平均値を 4 ヶ所で測定したところ、0.0167~0.0240、0.0032~0.0070、0.00001~0.0004、0.0007~0.0124mg/m³であった。この調査では、PCB 暴露と精子数との関連は見出せなかった。

Bush らは 1986 年に、環境的に PCB に暴露したことが明らかな、受精能を有する男性、特発性の精子減少症や無精子症の男性、ならびに精管切除を受けたことのある男性から、170 個の精液検体を採取した。精液中の平均総 PCB 濃度は 5.8ng/g 湿重量であった。コプラナーPCB コンジェナー3 種 (2,2',4,4',5,5'-ヘキサクロロビフェニル、2,2',3',4,4',5-ヘキサクロロビフェニル、2,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニル)の濃度は、精子数が 2000 万個未満/mL の試料中の精子運動性の指数と反比例していた。Pines らは 1987 年に、不妊症男性ではコントロールと比べて、テトラおよびペンタクロロビフェニルの濃度が高いことを報告した。これらの試料中で、1,1-ジクロロ-2,2-ビス(*p*-クロロフェニル)エチレン(DDE)が副次的成分と確認された。こうした研究では、患者数が少なく、1,1,1-トリクロロ-2,2-ビス(*p*-クロロフェニル)エタン(DDT)や他有機塩素系殺虫剤への暴露もあり、精子数・運動性への影響が現れる可能性を PCB 暴露のみによるとすることはできない。

9.3.2 成長と発達

ミシガン湖から獲れた PCB 汚染魚を摂取した母親と乳児のペア 242 組、およびコントロールの母児ペア 71 組を対象とした前向き縦断的研究で、PCB の出生前暴露が神経系の発達に及ぼす影響が広範囲に調査された(Jacobson et al., 1985; Jacobson & Jacobson, 1996)。研究対象の母親はそれぞれ、6 年間にわたって 11.8kg を超える PCB 汚染魚(PCB、PCDD、PCDF を含む、それぞれの濃度不明)を摂取していた。分娩後に採取した臍帯血と母体血清中に、平均 2.5(SD 1.9)および 5.5(SD 3.7)ng/ml の PCB が検出された。母乳試料は分娩後 1~16 週に採取した。総魚摂取量および臍帯血中 PCB 濃度は、出生時低体重、小頭囲、妊娠期間短縮との間に正相関を示していた。妊娠中の魚摂取は、神経筋肉系の未熟性と関係していた。汚染魚の摂取量は、自律神経機能障害、異常に弱い反射数の増加、(覚醒と非覚醒)状態の振幅の低下とも正相関していた(Jacobson et al., 1984)。臍帯血清中 PCB 濃度は、視覚認識記憶の平均値の低下を予測できる全魚摂取量より強い因子であった(Jacobson et al., 1985)。授乳を介した出生後暴露は、認識記憶機能とは関係していなかった。新奇性選好は、臍帯血清中の PCB 濃度と反比例していた。

元の調査対象であった乳児の75%について、4歳時点で再検査が行われた(Jacobson et al., 1990a,b)。臍帯血清中 PCB 濃度で評価した PCB への出生前暴露は、短期記憶に関する2つのテスト成績の低スコアと関係していた。知覚運動障害や長期記憶の変容の徴候はみられなかった。経授乳暴露は知覚能力とは関連していなかった。11歳時での追跡調査で、PCB への出生前暴露は、社会経済状態などの交絡因子で調整後、全検査 IQ および言語性 IQ の低スコアと関連することが認められた($P=0.02$)。もっとも強い影響は記憶力と注意力のテストに現れた。最高濃度暴露群では、平均 IQ 低スコアを示す子どもが3倍($P < 0.001$)、読解力の少なくとも2年間の遅れを示す子どもが2倍多くみられた($P=0.03$) (Jacobson & Jacobson, 1996)。

1990~1992年にオランダで、母児ペア418組を募集して大規模な研究が実施された。研究対象グループのうちフローニンゲンおよびロッテルダムのグループは健康な母児ペア207組から構成され、乳児のうち105人が最低6週間は母乳で育てられ、102人が人口栄養児であった。出生前の PCB 暴露量は、母体血中 PCB の合計値(PCB コンジェナー118、138、153、180)および人乳中の総毒性等量(TEQ)(ダイオキシン 17種およびダイオキシン様 PCB コンジェナー8種)から推定した。全グループにおける血漿中総 PCB の平均値は2.25 $\mu\text{g/L}$ 、平均総毒性等量は66.59pg/g 脂肪であった。乳児は満期で生まれ(37~42週)、先天異常も分娩合併症もみられなかった。体重測定を出生時に、体重・身長・頭囲測定を10日および3、7、18、42ヵ月時に行った。神経学的検査を、出生後10~21日と18および42ヵ月時に行った。妊娠36~40週の母体血、および臍帯血を採取し、出生前暴露の指標として PCB 濃度を測定した。出産から2週目中に、母乳サンプルをある1日の各授乳前に採取した。本研究によると、PCB への子宮内暴露は、3ヵ月時での精神運動スコア低値と関係していた。しかし、18ヵ月時では、PCB 暴露による影響は認められなかった(Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1996)。TEQ で表わした PCB/ダイオキシン濃度の高値は、母体血漿中トリヨードチロニン(T_3)および総チロキシン(T_4)濃度の低値ならびに乳児の出生後2週目および3ヵ月目の血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値と有意に相関していた(Koopman-Esseboom et al., 1994)。臍帯血 PCB の高濃度(0.80 $\mu\text{g/L}$)暴露児は、低濃度(0.20 $\mu\text{g/L}$)暴露児に比べて、体重が165g 少なかった。臍帯血および母体血漿中の PCB 濃度はともに、3ヵ月時までの低成長率と有意に関連していた(Patandin et al., 1998)。Patandin らは1999年に、カウフマン夫妻による心理・教育アセスメントバッテリー(Kaufman assessment battery test)を用いて、高濃度暴露児(母体血漿中 $\Sigma\text{PCB} \geq 3\mu\text{g/L}$)と低濃度暴露児($\Sigma\text{PCB} < 1.5\mu\text{g/L}$)の IQ に4ポイントの差があることを報告した。本研究の限界として考えられるのは、ダイオキシンへの同時暴露であった。

Winneke らは1998年に、ドイツの健康な母児ペア170組を対象として、 ΣPCB (臍帯血および母乳中のコンジェナー138、153、180の合計)の神経発達毒性について調査した。PCB

濃度は、臍帯血漿中で 0.52(範囲 0.17~1.36)ng/ml、母乳脂肪中で 389.6(範囲 97~1011.0)ng/g であった。7 ヶ月齢の乳児に視覚認識記憶テストに加えて、ベイリー乳幼児発達検査(Bayley-Scales of Infant Development Test)を行い、精神発達指標(MDI)と精神運動発達指標(PDI)のスコアを測定した。MDI スコアは記憶、学習、問題解決、言語発達、個性／社会性の発達を、PDI スコアは小児の微細・粗大運動の発達を評価する。統計処理には多重線形回帰分析を用いた。母親の教育、家庭環境の質、母親の言語性 IQ、母親の年齢、授乳期間・方法といった交絡因子で調整後、母乳中の Σ PCB と MDI スコアの間に唯一有意な($P < 0.05$)負の関係が認められた。

2000 年に Stewart らは、米国ニューヨーク州オスウィーゴで 1991 年に開始した前向き縦断的研究で収集されたデータの一部を検討した。本研究では、オンタリオ湖の魚を摂取(これまでに PCB 相当量として少なくとも 18kg)していた母親から生まれた新生児 141 人と、魚非摂取の母親から生まれた新生児 152 人が対象であった。母親 293 人全員について、臍帯血中の PCB、DDE、ヘキサクロロベンゼン(hexachlorobenzene)、ミレックス(mirex)、鉛と、毛髪水銀を測定した。四分位した臍帯血中の総 PCB 濃度の 25%、50%、75%分位数はそれぞれ 0.174、0.525、1.11ng/g 湿重量であった。高塩素化 PCB(C17~C19)の臍帯血中濃度は、母乳中の高塩素化 PCB($P < 0.005$)および総 PCB($P < 0.05$)の両濃度と有意に相関していた。行動障害(新生児行動評価法[NBAS]による慣れ現象、自律神経系、反射などのクラスター)は、PCB 汚染魚の摂取と関連していた。生後 25~48 時間で、もっとも高度に塩素化された PCB のみへの暴露と、新生児行動評価法(NBAS)の慣れ現象のスコア($f[1,221]=3.95$; $P < 0.05$)および自律神経クラスターのスコア($f[1,261]=4.40$; $P < 0.05$)に基づく行動障害との間に、用量反応傾向の有意な直線関係が認められた。

Rogan らは 1986 年と 1987 年、Gladen らは 1988 年、Gladen と Rogan は 1991 年に、PCB 体内負荷量がバックグラウンドレベルにある女性から生まれた小児 912 人で、研究と追跡調査を行った。出生時の母乳中濃度は、乳脂肪中 0 から 4mg/kg 以上であった。母乳中の高濃度 PCB は、3 日目あるいはそれより早い時期に検査した乳児の筋緊張低下および反射亢進との関連を示した。出生児の詳しい検査で、経胎盤暴露では 6 ヶ月および 12 ヶ月時における精神運動発達指数(PDI)の低スコアとの関連が認められたが、授乳暴露では明白な関係は認められなかった(Gladen et al., 1988)。18 ヶ月および 24 ヶ月時の PDI パターンは、6 ヶ月および 12 ヶ月時のものに類似しており、障害は 24 ヶ月時の追跡調査で統計的有意性に達した(Rogan & Gladen, 1991)。Gladen と Rogan による 1991 年の報告では、2 歳までに認められた障害は、3、4、5 歳時にはもはや明らかではなかった。Fein らも 1984 年に同様の所見を報告している。

メチル水銀暴露が小児の発育に及ぼす影響を分析する一環として、フェロー諸島において PCB 暴露による交絡の可能性が調査された(Steuerwald et al., 2000)。PCB 濃度を母体血および母乳中で測定し(幾何平均値はそれぞれ 1.12 $\mu\text{g/g}$ および 1.52 $\mu\text{g/g}$ 脂質)、神経学的最適性スコア(NOS)を 2 週齢で測定した。NOS と、母体血清 PCB 濃度との間には弱い正相関が、母乳中 PCB 濃度との間には弱い負相関が認められた。臍帯血清中のレジン T₃ 摂取率は、PCB 濃度に反比例するとみられ($r = -0.21$, $P = 0.01$)、甲状腺刺激ホルモン濃度は臍帯血および母体血清両者中の PCB 濃度と弱い逆相関を示した($r = -0.04$, $P = 0.66$; $r = -0.13$, $P = 0.09$)。

PCB 汚染米糠油を摂取した日本人と台湾人(これらの油症事件では、結果的に不純物である PCDF および PCQ にも比較的高濃度で暴露していた)で、発達への影響の調査が行われた。報告された影響の一つに出生時体重のおよそ 15%の減少(Taki et al., 1969; Funatsu et al., 1971; Yamaguchi et al., 1971; Lan et al., 1987; Rogan et al., 1988; Rogan, 1989)があり、これは第二子出産まで続いたが第三子出産ではみられなかった(Lan et al., 1987)。6 歳齢までの成長率(身長および体重増)の低下もみられたが、これは回復傾向を示した(Yoshimura & Ikeda, 1978)。詳細は原資料参照のこと(ATSDR, 2000)。

9.4 免疫学的影響

Svensson らは 1994 年、バルト海から獲れた魚を大量摂取していた(摂取量不明)スウェーデン人男性 23 人(平均年齢 39.4 歳、範囲 23~62 歳)と魚非摂取の男性 20 人(平均年齢 45.9 歳、範囲 23~69 歳)で、免疫能力についての後向きコホート研究を行なった。さまざまな PCB コンジェナーや PCB グループの血漿中濃度の平均値は、大量摂取者で 0.2~3.6 pg/g 、非摂取者で 0.08~1.7 pg/g であった。大量摂取者では、末梢血中のナチュラルキラー(NK)細胞の割合と数(CD56 マーカにより確認)がコントロールより低く、脂肪が多い魚の 1 週間の摂取量と NK 細胞とが逆相関することを示していた($R_s = -0.32$, $P = 0.04$)。そのうちの 11 人は NK 細胞数とノンオルト PCB コンジェナー(PCB 126: $R_s = -0.68$, $P = 0.02$)、モノオルトコンジェナー(PCB 118: $R_s = -0.76$, $P = 0.01$)との間に有意な逆相関を示した。DDT は重要な交絡因子とされたが、水銀はされなかった。

オランダの研究(詳細については§9.3.2 参照)も、出生前・後の PCB/ダイオキシン暴露が出生から 18 ヶ月齢までに及ぼす免疫学的影響について調査している(Weisglas-Kuperus et al., 1995)。生後 18 ヶ月間の鼻炎、気管支炎、扁桃腺炎への罹患回数を、乳児の健康状態の目安とした。流行性耳下腺炎、麻疹、風疹の抗体値を測定して、18 ヶ月時に体液性免疫を調べた。乳児 55 人の臍帯血および 3 ヶ月と 18 ヶ月時の静脈血中の白血球数(単球、顆粒球、リンパ球)と免疫マーカ(CD4+CD45RA+ T リンパ球、CD4+CD45R0+ T リンパ球、

CD8+ Tリンパ球、活性化Tリンパ球[HLA-DR+CD3]、他免疫マーカー)を評価した。本調査では、上気道・下気道の症状数、すなわち液性抗体産生と、出生前・後のPCB/ダイオキシン暴露との間に関係はみられなかった。出生後18ヵ月間に鼻炎、気管支炎、扁桃腺炎、耳炎に罹患した回数と、出生前・後のPCB/ダイオキシン暴露との間に、有意な相関関係はみられなかった。しかし、出生前のPCB/ダイオキシン高濃度暴露は、出生時における $\gamma\delta$ T細胞受容体($\gamma\delta$ TCR)+T細胞の数の増加、および18ヵ月齢でのT細胞の総数とCD8+(細胞傷害性)、 $\alpha\beta$ T細胞受容体($\alpha\beta$ TCR)、 $\gamma\delta$ T細胞受容体($\gamma\delta$ TCR)+T細胞の数の増加との関連がみられた。追跡調査で、これらの小児では42ヵ月齢で血漿中のPCBコンジェナー4種の合計値が、再発性中耳感染症および水疱瘡の高罹患率と関連していた(Weisglas-Kuperus, 2000)。

9.5 神経学的影響

PCB暴露を受けた成人への神経学的影響に関する情報は限られている。職場環境で暴露した作業員は、頭痛、めまい、抑うつ、疲労、手の刺痛などの症状を訴えた(Fischbein et al., 1979; Smith et al., 1982; Emmett et al., 1988a)。PCB汚染水域から獲れた魚を常食する人に、認知力、物品呼称、聴覚想起、複雑な運動作業を必要とする各テストで成績低下がみられた(Mergler et al., 1998)。本調査の限界としては、PCBに汚染されている魚は、重金属、農薬など他化学物質にも通常汚染されていることがあげられる。コントロール群に比べてパーキンソン病患者の尾状核では、構造上類似するPCB 153とPCB 180、および総PCBが有意に高濃度に認められた(Corrigan et al., 1998)。五大湖の汚染魚の摂取を介したPCD/DDE暴露は、50~90歳の人の視覚協応運動を有意に低下させず(ペグボード[釘差し盤]検査で測定)、手の安定性にも影響を与えなかった(静的運動安定性検査(SMST)で測定)。

PCB汚染米糠油を摂取した日本人と台湾人(これらの油症事件では、結果的には不純物のPCDFおよびPCQにも比較的高濃度で暴露していた)で、神経心理学的な影響の検査が行われた。子宮内で暴露された小児は、スタンフォード・ビネー知能テスト(年齢4~7歳)、ウェクスラー知能検査(WISC)(年齢4~7歳、6歳時でのWISC-R以外)、ラターの小児行動尺度A(情緒や行動の障害)、Werry-Weiss-Petersの行動評定検査変法(活動レベル)、精神発達(MDI)および精神運動発達(PDI)検査(6ヵ月齢~2歳)、レーブン色彩マトリックス検査(9歳時点)において低スコアを示した。交絡因子(居住地域、年齢、性別、母親の年齢、親の教育と職業)で調整後も、台湾油症被害児はコントロールに比べて、知能検査スコアが低く、行動障害が多く、活動レベルが高く、精神運動スコアが低かった(Chen et al., 1992, 1994; Lai et al., 1994; Guo et al., 1995)。詳細は原資料参照のこと(ATSDR, 2000)。

油症および台湾油症事件の成人被害者で、神経学および神経生理学的症状や徴候の検査が行われた。暴露は、四肢のしびれ感・脱力・神経痛、感覚鈍麻、頭痛といったさまざまな神経学的症状を引き起こした(Chia & Chu, 1984, 1985; Kuratsune, 1989; Rogan, 1989)。また、感覚神経(橈骨神経や腓腹神経、正中神経、尺骨神経)および運動神経(尺骨神経、脛骨神経、腓骨神経)の伝導速度の減少も招いた(Kuroiwa et al., 1969; Chia & Chu, 1984, 1985; Chen et al., 1985)。これらの研究から得られた所見を、被害者が PCDF や他塩素化物質にも暴露していたことから、単に PCB 暴露によるとすることはできない(ATSDR, 1994, 2000)。

9.6 刺激と感作

皮膚への影響のうち、とりわけクロル痤瘡や皮膚発疹は、アロクロールへの職業性暴露と関わっている(Meigs et al., 1954; Ouw et al., 1976; Fischbein et al., 1979, 1982, 1985; Baker et al., 1980; Maroni et al., 1981; Smith et al., 1982; Bertazzi et al., 1987; Emmett et al., 1988a)。クロル痤瘡は、一部の塩素化有機化学物質によって惹起される痤瘡様皮疹の一種である。角栓(面皰)と毛包皮脂腺の開口部に中心孔をもつ肌色の嚢胞を特徴とする(Kimbrough, 1987)。

アロクロール(製剤名不明)に 0.1 mg/m^3 で平均 14.3 ヶ月間暴露された 14 人の作業員中 7 人で、軽度～中等度のクロル痤瘡が認められた(Meigs et al., 1954)。PCB が熱交換物質として用いられていたため、PCDF など熱分解産物に暴露した可能性があった。クロル痤瘡は、頬、額、耳といった顔面に好発していた。4～7 ヶ月にわたり 1 m^3 あたり $5.2\sim 6.8 \text{ mg}$ のアロクロール 1254 に暴露したオートクレーブ操作員(人数不明)のうち、3 人が 1954 年にクロル痤瘡を発症した(Bertazzi et al., 1987)。同工場でコンデンサに Pyralene 3010($0.048\sim 0.275 \text{ mg/m}^3$)を注入していた作業員 67 人中、新たに 4 人が 1977 年にクロル痤瘡と診断され、皮膚接触が主要暴露経路と確認された。5 年以上さまざまなアロクロールに平均濃度 $0.007\sim 11 \text{ mg/m}^3$ で暴露した作業員で、思春期以外の痤瘡様皮疹の発症が増加した。暴露期間は、作業員の 40%では 20 年以上であった(Fischbein et al., 1979, 1982)。このクロル痤瘡はまず顔面の面皰および嚢胞として発現することが多いが、全身反応によると思われる重度の皮膚病変として現れることもある。

皮膚への影響は、PCB 汚染米糠油を摂取した日本人と台湾人で、広く報告されている(これらの油症事件は、比較的高濃度の不純物 PCDF および PCQ に暴露した結果でもある)(Lu & Wu, 1985; Kuratsune, 1989; Rogan, 1989; Guo et al., 1999)。油症に特徴的な皮膚病変は、毛包口の著しい腫脹・隆起・角栓、面皰形成、痤瘡様皮疹、色素沈着過剰、角質増殖、爪の変形である。痤瘡の好発部位は、顔面と頭部の他部位、腋窩部、体幹、外性器であり、

毛孔性角栓が腋窩部、鼠径部、肘・膝弯曲部などの関節領域、体幹、大腿部、前腕外側面に発生する。黒い色素沈着が歯茎、頬粘膜、口唇、爪に頻発したが、大部分の患者は徐々にではあるが改善を示した(Fu, 1984; Lu & Wu, 1985; Kuratsune, 1989; Rogan, 1989)。皮膚変性の改善は長時間を要した。事件から 14 年後に台湾油症被害者を評価したところ、PCB/PCDF に暴露した男女のクロル痤瘡、爪の異常、角質増殖、歯茎への色素沈着の生涯罹患率が高いことがわかった(Guo et al., 1999)。皮膚病変は、油症あるいは台湾油症被害者の母親から生まれた子どもに共通してみられた。皮膚の変化は成人被害者のものと一致しており、皮膚・爪・歯茎の色素沈着過剰、爪の変形、痤瘡などであった(Taki et al., 1969; Funatsu et al., 1971; Yamaguchi et al., 1971; Yoshimura, 1974; Hsu et al., 1985; Rogan et al., 1988; Gladen et al., 1990)。これらの皮膚への影響は、乳幼児が成長するにつれて徐々に減退した。

10. 健康への影響評価

PCB 暴露の用量反応関係を評価する上で、PCB の耐容摂取量の設定には混合物アプローチ法が選ばれた。その決め手となったのは、この分析を実施するための分析データが公表されていることと、作業員が職場環境で同一のアロクロール混合物に暴露されてきたことがあげられる。作業員と一般住民集団は、こうした PCB 混合物にこれまでも、そして現在もなお暴露されている可能性がある。さらに、人々はグローバルな環境輸送・分布によって、食品、空気、飲料水を介し PCB コンジェナーの広範囲な混合物に環境的に暴露されてきた。このような暴露源の組成は市販の PCB 混合物と同一ではないものの、環境中に存在する混合物(例えば母乳中に検出される)の研究から、同程度の毒性をもつことがわかっている。ほかにも毒性等量(TEQ)によって評価する方法がある。これは、Ah 受容体が媒介する健康影響に関連して知られている毒性等価係数(TEFs)によるコンジェナーの分析に基づくものである。この方法では、特定のエンドポイントに関して個々のコンジェナーの毒性を評価し、それらのコンジェナーに関する総合影響を推定する。このような方法は、リスク評価および政府規制の単純化をめざして、現在開発中である(Ahlborg et al., 1994)。さらに PCB 混合物の総体内負荷量を評価する方法もある。これは実験動物や *in vitro* 試験からではなくヒトのデータに由来するため、動物種からの外挿を必要としない(Tilson et al., 1990)。

10.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

ヒトでの研究では、PCB 混合物への暴露と、免疫・生殖・皮膚への有害影響および発がんとの間に関連性が確認されている。しかし、限られた暴露データ、一部の結果にみられる矛盾、交絡因子の存在といった限界があるため、ヒトでの研究をリスクの量的推計の根

拠として用いることはできない。したがって、本文書では、ヒトでの研究ではなく動物試験を用いてリスク判定をする方法を選んだ。

PCB は、塩素化が高いコンジェナーや混合物はとりわけ、げっ歯類で良性・悪性肝がんを誘発することが複数の研究で証明されている。がんは、用量、時間、コンジェナーや混合物のタイプによってその発生率が左右され、他の毒性を誘発する投与量をはるかに超えた量でのみ発生している。証拠の重みを勘案すると、これらの病変が遺伝毒性メカニズムによって誘発されたのではないことを示している。

疫学上の証拠は、PCB 暴露がとりわけ肝がんといった消化器系のがんと悪性黒色腫の発生リスクを高めることを示唆している。しかし、暴露の情報が限られ、時には交絡的な暴露が存在することが、暴露反応関係の明確な判定を不可能にしている。

アカゲザルにアロクロール 1254 を数ヵ月間毎日与えたところ、用量依存的に肝重量が増加し、ヒツジ赤血球接種に対する免疫グロブリン G(IgG)および M(IgM)の反応が低下した。試験した最低用量の 0.005mg/kg 体重/日が LOAEL と確認された。

ある研究の報告によると、PCB コンジェナーの中には生後数年間における再発性中耳感染症や水疱瘡と正相関を示すものがある。別の研究は、出生前 PCB 暴露と血中リンパ球集団の変動との関係を報告している。さらなる研究の結果、PCB に暴露した漁師で NK 細胞数の減少が明らかになった。

PCB 暴露後の神経発達への影響が、動物数種で観察されている。約 20 ヶ月間アロクロール 1016 に 0.03mg/kg 体重/日で、あるいはアロクロール 1248 に 0.07mg/kg 体重/日で暴露したサルは、単純な空間的弁別逆転課題に対して学習能力の低下を示した。

カニクイザルに人乳中のものに類似した PCB コンジェナー15 種の混合物を、出生時から 20 週間与えたところ、非空間的弁別逆転の 3 課題を通じて反応潜時中央値が低下し、平均反応潜時の延長に個体差がみられた。0.0075mg/kg 体重/日が、サルにおける行動障害に対する LOAEL と考えられた。

ミシガン湖の PCB 汚染魚を摂取している母親から生まれた乳児の一連の研究では、PCB への出生前暴露が出生時低体重および小頭囲と関係していた。臍帯血の PCB 濃度は、交絡因子で調整後も、4 歳時での短期記憶に関するテスト成績の低スコア、ならびに 11 歳時での言語性 IQ およびアチーブメントテストの低スコアと関係していた。

オランダの研究では、臍帯血中濃度で評価した PCB への暴露は、3 ヶ月齢での運動発達スコア低値と関係していたが、18 ヶ月齢ではその影響は認められなかった。塩素化ダイオキシンへの同時暴露も認められた。ドイツの研究では、臍帯血漿中の PCB 異性体 3 種の合計値は、乳児の精神発達指標(MDI)と負の相関を示した。オンタリオ湖の魚の大量摂取者から生まれた乳児では、新生児行動評価法(NBAS)に基づく行動障害が、臍帯血中の高塩素化 PCB コンジェナー濃度と関連を示していた。

10.2 PCB 混合物の耐容摂取量・耐容濃度の設定基準

Tryphonas らによる 1989 年と 1991 年の試験が、PCB の耐容摂取量設定の基礎となっている。これらの試験で、アロクロール 1254 に暴露させたアカゲザルが免疫系に有害影響を受けたことがわかった。これらの試験が選ばれたのは以下の理由からである。

- 長期試験(5 年間)
- 暴露群あたりの比較的多い動物数
- サルはヒトの良いモデル
- 優れた実験計画・データ分析・実験の裏づけ

アカゲザルにアロクロール 1254 を数ヶ月間毎日与えたところ、用量に依存して肝重量が増加し、ヒツジ赤血球接種に対する IgG および IgM の免疫グロブリン反応が低下した。試験した最低用量の 0.005mg/kg 体重/日が LOAEL と確認された。不確実係数 300(種間変動係数 3、種内変動係数 10、LOAEL から NOAEL への外挿係数 10 に基づく)を用いると、PCB 混合体の耐容摂取量 0.02 μ g/kg 体重/日が算出できる。ヒト以外の霊長類がもっとも感受性の高い種の一つであることを確認した経口アロクロール試験結果に基づき、デフォルト値より低い種間不確実係数 3 が妥当とされた。現在のデータは、浮遊 PCB の耐容濃度や短期経口暴露の耐容摂取量を算出するのには不十分である。

サルを用いた発達神経毒性試験では、神経行動テストにおいて試験した唯一の暴露量 0.0075mg/kg 体重/日でわずかな変化が認められた。本試験でサルに与えた PCB 混合物は、人乳中のコンジェナーのパターンに似せて作成されたものである。カニクイザルの試験と本試験で算出された LOAEL が同じ数値であったため、これらの試験は相補いながら、食事からの暴露に対して混合物アプローチ法を適用することの信頼性を、少なくとも乳幼児で高めている。

10.3 リスクの総合判定例

米国では、体重 70kg の人が PCB を 6ng/L 含む水を 1 日 2L 飲むとして、飲料水からの PCB 摂取量は現在 0.2ng/kg 体重/日未満と推定されている。この濃度は、カナダで処理された飲料水に関して 1985～1988 年に調査された最高濃度である。大気からの PCB 摂取量は、都市部における標準的な濃度範囲(1～10ng/m³) と呼吸量 23m³/日に基づき、現在 0.3～3ng/kg 体重/日と推定されている。食品からの平均摂取量は、1982～1984 年および 1991～1997 年に成人で実施された全食事量調査に基づき、0.5～5ng/kg 体重/日と推定される。魚類・家禽類・肉類がおもな摂取源である。全摂取源からの合計値は 1～8ng/kg 体重/日の範囲内となり(飲料水中の 0.2ng/kg 体重/日+大気中の 0.3～3ng/kg 体重/日+食品中の 0.5～5ng/kg 体重/日)、動物に有害作用を引き起こした最低濃度(5000ng/kg 体重/日)のおよそ 1000 分の 1、耐容摂取量(20ng/kg 体重/日)の 4 分の 1 である。

10.4 健康リスクの評価における不確実性

免疫毒性学的影響はアカゲサルにおける T 細胞由来のパラメータに限られており、ヒトの健康への重要性ははっきりしていない。したがって、免疫毒性学的所見に基づいた LOAEL 推計値はあまりにも控えめといわざるをえない。さらに、アカゲサルでは、臨床影響非発現の一般住民や作業者と同等のあるいは有意に低い体内負荷量で、PCB による明白な毒性が他にも発現している。このように、アカゲサルは PCB への感受性が異常に高い種であるといえる。しかしながら、神経発達・生殖毒性試験においてその他のサルやラットでも、類似した LOAEL が認められている。

健康リスクアセスメントは、おもにアロクロール 1242 や 1254 といった一部の PCB 混合物を用いた試験に基づいている。塩素含有量が低い PCB 混合物への暴露では、健康リスクは小さいようである。しかし、とくにノンオルト体やモノオルト体など毒性が強いコンジェナーを多く含む PCB 混合物は、大きなリスクを引き起こすおそれがある。

本 CICAD の目的にかなうよう、PCB 暴露に関連する健康影響のエンドポイントやリスクアセスメントが基準とする方法は、共通する作用機序を有すると考えられる個々のコンジェナーでもヒトの体内負荷量でもなく、PCB 混合物の摂取量によるものである。これが職業性暴露、被曝事故、環境暴露において実際的であるのは、人が暴露するのはさまざまな毒性発現機序をもつ PCB コンジェナーの混合物であり、この方法が高度な分析技術を必要としないからである。PCB 異性体のパターンが市販の混合物と異なる場合、実現可能であればほかのアプローチ法が望ましい。

大量の PCB 汚染魚を摂取する、PCB 濃度が高い室内空気を呼吸する、あるいは汚染サイトの風下で高濃度 PCB を含む外気を呼吸するといった特定の状況は、リスクの総合判定が

行なわれる一般住民に比べて、有意に高濃度で質的に異なる総合的な PCB 暴露を招きかねない。サイト別のリスクアセスメントでは、そのような暴露の可能性を考慮すべきである。

11. 国際機関によるこれまでの評価

ヒトでの限られた発がん性の証拠ならびに実験動物での十分な証拠に基づき、国際がん研究機関(IARC)は1987年にPCBはヒトに対しておそらく発がん性を示すと結論づけた(カテゴリー2A)。

国際化学物質安全性計画(IPCS)が、PCBの毒性および健康影響についてこれまで評価を行ってきた(IPCS, 1976, 1993)。

参考文献

- Afghan BK, Chau ASY (1989) *Analysis of trace organics in the aquatic environment*. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 33–68.
- Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Brouwer A, Derks HJGM, Feeley M, Golor G, Hanberg A, Larsen JC, Liem AKD, Safe SH, Schlatter C, Waern F, Younes M, Yrjänheikki E (1994) Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere*, 28:1049–1067.
- Allen JR, Abrahamson LJ (1973) Morphological and biochemical changes in the liver of rats fed polychlorinated biphenyls. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1:265–280.
- Allen JR, Barsotti DA (1976) The effects of transplacental and mammary movement of PCBs on infant rhesus monkeys. *Toxicology*, 6:331–340.
- Althaus FR, Lawrence SD, Sattler GL, Longfellow DG, Pitot HC (1982) Chemical quantification of unscheduled DNA synthesis in cultured hepatocytes as an assay for the rapid screening of potential chemical carcinogens. *Cancer Research*, 42:3010–3015.
- Anderson DJ, Bloem TB, Blankenbaker PK, Stanko TA (1999) Concentrations of polychlorinated biphenyls in the water column of the Laurentian Great Lakes: Spring 1993. *Journal of Great Lakes Research*, 25(1):160–170.
- Anderson LM, Logsdon D, Ruskie S, Fox SD, Issaq HJ, Kovatch RM, Riggs CM (1994) Promotion by polychlorinated biphenyls of lung and liver tumors in mice. *Carcinogenesis*, 15:2245–2248.
- Andersson O, Linder CE, Olsson M, Reutergardh L, Uvemo UB, Wideqvist U (1988) Spatial differences and temporal trends of organochlorine compounds in biota from the northwestern hemisphere. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 17:755–765.
- Ankley GT, Niemi GJ, Lodge KB, Harris HJ, Beaver DL, Tillitt DE, Schwartz TR, Giesy JP, Jones PD, Hagley C (1993) Uptake of planar polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-substituted polychlorinated dibenzofurans and dibenzo-*p*-dioxins by birds

nesting in the lower Fox River and Green Bay, Wisconsin. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 24:332–344.

Arnold DL, Bryce F, McGuire PF (1995) Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. Part 2. Reproduction and infant findings. *Food and Chemical Toxicology*, 33:457–474.

Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, Sterns EE, McCready DR, Lickley LA, Fish EB, Hiraki GY, Holloway C, Ross T, Hanna WM, SenGupta SK, Weber J-P (2000) Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls on other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9:65–71.

Atkinson R (1987) Estimation of OH radical reaction rate constants and atmospheric lifetimes for polychlorobiphenyls, dibenzo-*p*-dioxins, and dibenzofurans. *Environmental Science & Technology*, 21:305–307.

Atlas E, Giam CS (1987) Ambient concentration and precipitation scavenging of atmospheric organic pollutants. *Water, Air and Soil Pollution*, 38:19–36.

ATSDR (1994) *Toxicological profile for chlorodibenzofurans*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (1995) *Exposure to PCBs from hazardous waste among Mohawk women and infants at Akwesasne*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (2000) *Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 765 pp. + app.

Aulerich RJ, Ringer PK (1977) Current status of PCB toxicity to mink and effects on their reproduction. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 6:279–292.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L (2000a) Miscarriages and stillbirths in women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine

compounds. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73:204–208.

Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Hagmar L (2000b) Time to pregnancy and infertility among women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 26(3):199–206.

Baker EL Jr, Landrigan PJ, Glueck CJ, Zack MM Jr, Liddle JA, Burse VW, Housworth WJ, Needham LL (1980) Metabolic consequences of exposure to polychlorinated biphenyls (PCB) in sewage sludge. *American Journal of Epidemiology*, 112:553–563.

Baker JE, Eisenreich SJ (1990) Concentrations and fluxes of polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls across the air–water interface. *Environmental Science & Technology*, 24:342–352.

Balfanz E, Fuchs J, Kieper H (1993) Sampling and analysis of polychlorinated biphenyls (PCBs) in indoor air due to permanently elastic sealants. *Chemosphere*, 26(5):871–880.

Ballschmiter K, Zell M (1980) Analysis of polychlorinated biphenyls (PCB) by glass capillary gas chromatography: Composition of technical Aroclor and Clophen–PCB mixtures. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 302:20–31.

Beebe LE, Kim YE, Amin S, Riggs CW, Kovatch RM, Anderson LM (1993) Comparison of transplacental and neonatal initiation of mouse lung and liver tumors by *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) and 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and promotability by a polychlorinated biphenyls mixture (Aroclor 1254). *Carcinogenesis*, 14:1545–1548.

Belpaeme K, Delbeke K, Zhu L, Kirsch-Volders M (1996) PCBs do not induce DNA breakage *in vitro* in human lymphocytes. *Mutagenesis*, 11:383–389.

Berry DL, DiGiovanni J, Juchau MR, Bracken WM, Gleason GL, Slaga TJ (1978) Lack of tumor-promoting ability of certain environmental chemicals in a two-stage mouse skin tumorigenesis assay. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 20:101–108.

Berry DL, Slaga TJ, DiGiovanni J, Juchau RM (1979) Studies with chlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polybrominated biphenyls, and polychlorinated biphenyls in a two-stage system of mouse skin tumorigenesis: Potent anticarcinogenic effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 320:405–414.

Bertazzi PA, Ribaldi L, Pesatori A, Radice L, Zocchetti C (1987) Cancer mortality of capacitor manufacturing workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 11:165–176.

Boon JP, Duinker JC (1986) Monitoring of cyclic organochlorines in the marine environment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 7:189–208.

Boon JP, Oudejans RCHM, Duinkeys JC (1984) Kinetics of individual polychlorinated biphenyl (PCB) components in juvenile sole (*Solea solea*) in relation to their concentrations in food and to lipid metabolism. *Comparative Biochemistry and Physiology C: Comparative Pharmacology and Toxicology*, 79:131–142.

Bremle G, Okla L, Larsson P (1995) Uptake of PCBs in fish in contaminated river system: Bioconcentration factors measured in the field. *Environmental Science & Technology*, 29:2010–2015.

Brouwer A (1991) Role of biotransformation in PCB-induced alterations in vitamin A and thyroid hormone metabolism in laboratory and wildlife species. *Biochemical Society Transactions*, 19:731–737.

Brouwer A, Morse DC, Schuur AG, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, Visser T (1998) Interaction of persistent environmental organohalogenes with the thyroid hormone system: Mechanism and possible consequences for animal and human health. *Toxicology and Industrial Health*, 14:59–84.

Brown DP (1987) Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls — an update. *Archives of Environmental Health*, 42:333–339.

Brown DP, Jones M (1981) Mortality and industrial hygiene study of workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Archives of Environmental Health*, 36:120–129.

- Brown NM, Lamartiniere CA (1995) Xenoestrogens alter mammary gland differentiation and cell proliferation in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 103:708–713.
- Bruce RW, Heddle JA (1979) The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, *Salmonella*, and sperm abnormality assays. *Canadian Journal of Genetics and Cytology*, 21:319–334.
- Bruckner JV, Khanna KL, Cornish HH (1973) Biological responses of the rat to polychlorinated biphenyls. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24:434–448.
- Brunner MJ, Sullivan TM, Singer AW, Ryan MJ, Toft JD II, Menton RS, Graves SW, Peters AC (1996) *Assessment of the chronic toxicity and oncogenicity of Aroclor-1016, Aroclor-1242, Aroclor-1254, and Aroclor-1260 administered in diet to rats*. Columbus, OH, Battelle (Battelle Study No. Sc920192).
- Bryant CJ, Hartle RW, Crandall MS (1989) Polychlorinated biphenyl, polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin, and polychlorinated dibenzofuran contamination in PCB disposal facilities. *Chemosphere*, 18:569–576.
- Buchmann A, Ziegler S, Wolf A, Robertson LW, Durham SK, Schwartz M (1991) Effects of polychlorinated biphenyls in rat liver: Correlation between primary subcellular effects and promoting activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111:454–468.
- Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, Dmochowski J, Mendola P, Sever LE, Fitzgerald E, Kostyniak P, Greizerstein H, Olson J (2000) Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology*, 11:388–393.
- Burse VW, Korver MP, Needham LL, Lapeza CR, Boozer EL, Head SL, Liddle JA, Bayse DD (1989) Gas chromatographic determination of polychlorinated biphenyls (as Aroclor 1254) in serum: Collaborative study. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 72:649–659.
- Bush B, Bennett AH, Snow JT (1986) Polychlorobiphenyl congeners, *p,p'*-DDE, and sperm function in humans. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 15:333–341.

Callahan MA, Slimak MW, Gabel NW, May IP, Fowler CF, Freed JR, Jennings P, Durfee RL, Whitmore FC, Maestri B, Mabey WR, Holt BR, Gould C (1979) *Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Vol. I.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA 440/4-79-029a).

Chen RC, Tang SY, Miyata H, Kashimoto T, Chang YC, Chang KJ, Tung TC (1985) Polychlorinated biphenyl poisoning: correlation of sensory and motor nerve conduction, neurologic symptoms, and blood levels of polychlorinated biphenyls, quaterphenyls, and dibenzofurans. *Environmental Research*, 37:340–348.

Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ (1992) Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *Journal of the American Medical Association*, 268:3213–3218.

Chen YC, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC (1994) A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-Cheng children. *American Journal of Public Health*, 84:415–421.

Chia LG, Chu FL (1984) Neurological studies on polychlorinated biphenyl (PCB)-poisoned patients. *American Journal of Industrial Medicine*, 5:117–126.

Chia LG, Chu FL (1985) A clinical and electrophysiological study of patients with polychlorinated biphenyl poisoning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48:894–901.

Cogliano VJ (1998) Assessing the cancer risk from environmental PCBs. *Environmental Health Perspectives*, 106:317–323.

Collins WT, Capen CC (1980) Fine structural lesions and hormonal alterations in thyroid glands of perinatal rats exposed *in utero* and by milk to polychlorinated biphenyls. *American Journal of Pathology*, 99:125–142.

Connor K, Ramamoorthy K, Moore M, Mustain M, Chen I, Safe S, Zacharewski T, Gillesby B, Joyeux A, Balaguer P (1997) Hydroxylated polychlorinated biphenyls (PCBs) as estrogens and antiestrogens: structure–activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 145(1):111–123.

- Cooke PS, Zhao Y-D, Hansen LG (1996) Neonatal polychlorinated treatment increases adult testis size and sperm production in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136:112–117.
- Corrigan FM, Murray L, Wyatt CL, Shore RF (1998) Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 150(2):339–342.
- Cross JN, Hardy JT, Hose JE, Hershelman GP, Antrim LD, Gossett RW, Creelius EA (1987) Contaminant concentrations and toxicity of sea-surface microlayer near Los Angeles, California. *Marine Environmental Research*, 23:307–324.
- Davis D, Safe S (1989) Dose–response immunotoxicities of commercial polychlorinated biphenyls (PCBs) and their interaction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology Letters*, 48:35–43.
- De Haan LH, Simons JW, Bos AT, Aarts JM, Denison MS, Brouwer A (1994) Inhibition of intercellular communication by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and dioxin-like PCBs in mouse hepatoma cells (Hepa1c1c7): involvement of the Ah receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129:283–293.
- DeKoning EP, Karmaus W (2000) PCB exposure *in utero* and via breast milk: A review. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10:285–293.
- DiGiovanni J, Viaje A, Berry DL, Slaga TJ, Juchau MR (1977) Tumor-initiating ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and Aroclor 1254 in the two-stage system of mouse skin carcinogenesis. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 18:552–557.
- Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD (1994) Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. *Carcinogenesis*, 15:2581–2585.
- Dorgan JF, Brock J, Rothman N, Needham LL, Miller R, Stephenson HEJ, Schussler N, Taylor PR (1999) Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes & Control*, 10:1.

Dowling DN, Pipke R, Dwyer DF (1993) A DNA module encoding *bph* genes for the degradation of polychlorinated biphenyls (PCBs). *FEMS Microbiology Letters*, 113(2):149–154.

Dubois M, Pfohl-Leszkowicz A, Grosse Y, Kremers P (1995) DNA adducts and P450 induction in human, rat and avian liver cells after exposure to polychlorobiphenyls. *Mutation Research*, 345:181–190.

Eisenreich SJ, Looney BB, Thornton JD (1981) Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem. *Environmental Science & Technology*, 15:30–38.

Eisenreich SJ, Baker JE, Franz T, Swanson M, Rapaport RA, Strachan WMJ, Hites RA (1992) Atmospheric deposition of hydrophobic organic contaminants to the Laurentian Great Lakes. In: Schnoor JL, ed. *Fate of pesticides and chemicals in the environment*. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 51–78.

Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, Levin BK, Jefferys J (1988a) Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results. *American Journal of Industrial Medicine*, 13:415–427.

Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, Levin BK, Jefferys J (1988b) Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. *American Journal of Industrial Medicine*, 14:47–62.

Eriksson P, Fredriksson A (1998) Neurotoxic effects in adult mice neonatally exposed to 3,3',4,4',5'-pentachlorobiphenyl or 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl. Changes in brain nicotinic receptors and behavior. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 5(1):17–27.

Faroon O, Jones D, De Rosa C (2000) Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicology and Industrial Health*, 16:305–333.

Faroon O, Keith S, Jones D, De Rosa C (2001a) Carcinogenic effects of polychlorinated biphenyls. *Toxicology and Industrial Health*, 17(2):41–62.

Faroon O, Keith S, Jones D, De Rosa C (2001b) Effects of polychlorinated biphenyls on reproduction and development. *Toxicology and Industrial Health*, 17(3):63–93.

Fava F, Di Gioia D, Marchetti L, Quattroni G, Marraffa V (1993) Aerobic mineralization of chlorobenzoates by a natural polychlorinated biphenyl-degrading mixed bacterial culture. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 40(4):541–548.

Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK (1984) Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: Effects on birth size and gestation age. *Journal of Pediatrics*, 105:315–320.

Fielden MR, Chen I, Chittim B, Safe SH, Zacharewski TR (1997) Examination of the estrogenicity of 2,4,6,2',6'-pentachlorobiphenyl (PCB 104), its hydroxylated metabolite 2,4,6,2',6'-pentachloro-4-biphenylol (HO-PCB 104), and a further chlorinated derivative, 2,4,6,2',4',6'-hexachlorobiphenyl (PCB 155). *Environmental Health Perspectives*, 105(11):1238–1248.

Fischbein A, Wolff MS, Lilis R, Thornton J, Selikoff IJ (1979) Clinical findings among PCB-exposed capacitor manufacturing workers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 320:703–715.

Fischbein A, Thornton J, Wolff MS, Bernstein J, Selikoff IJ (1982) Dermatological findings in capacitor manufacturing workers exposed to dielectric fluids containing polychlorinated biphenyls (PCBs). *Archives of Environmental Health*, 37:69–74.

Fischbein A, Rizzo JN, Solomon SJ, Wolff MS (1985) Oculodermatological findings in workers with occupational exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs). *British Journal of Industrial Medicine*, 42:426–430.

Fischbein L (1974) Toxicity of chlorinated biphenyls. *Annual Review of Pharmacology*, 14:139–156.

Frame GM, Cochran JW, Bowadt SS (1996) Complete PCB congener distributions for 17 Aroclor mixtures determined by 3 HRGC systems optimized for comprehensive, quantitative, congener-specific analysis. *Journal of High Resolution Chromatography*, 19(12):657–668.

Fu YA (1984) Ocular manifestation of polychlorinated biphenyls intoxication. *American Journal of Industrial Medicine*, 5:127–132.

Funatsu I, Yamashita F, Yoshikane T, Funatsu T, Ito Y, Tsugawa S, Hayashi M, Kato T, Yakushiji M, Okamoto G, Arima A, Adachi N, Takahashi K, Miyahara M, Tashiro Y, Shimomura M, Yamasaki S, Arima T, Kuno T, Ide H, Ide I (1971) A chlorobiphenyl induced fetopathy. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 62(1):139–149.

Garthoff LH, Cerra FE, Marks EM (1981) Blood chemistry alteration in rats after single and multiple gavage administration of polychlorinated biphenyls. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60:33–44.

Geyer H, Scheunert I, Korte F (1986) Bioconcentration potential of organic environmental chemicals in humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 6:313–347.

Giam CS, Chan HS, Neff GS, Atlas EL (1978) Phthalate ester plasticizers: A new class of marine pollutant. *Science*, 199:419–421.

Gibson DT, Cruden DL, Haddock JD, Zylstra GJ, Brand JM (1993) Oxidation of polychlorinated biphenyls by *Pseudomonas* sp. strain LB400 and *Pseudomonas pseudoalcaligenes* KF707. *Journal of Bacteriology*, 175:4561–4564.

Gladen BC, Rogan WJ (1991) Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethane on later development. *Journal of Pediatrics*, 119:58–63.

Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M (1988) Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethane transplacentally and through human milk. *Journal of Pediatrics*, 113(6):991–995.

Gladen BC, Taylor JS, Wu YC, Ragan NB, Rogan WJ, Hsu CC (1990) Dermatological findings in children exposed transplacentally to heat-degraded polychlorinated biphenyls in Taiwan. *British Journal of Dermatology*, 122:799–808.

Grant DL, Phillips WEJ (1974) The effect of age and sex on the toxicity of Aroclor 1254, a polychlorinated biphenyl, in the rat. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 12:145–152.

Green S, Carr JV, Palmer KA, Oswald EJ (1975) Lack of cytogenetic effects in bone marrow and spermatogonial cells in rats treated with polychlorinated biphenyls

(Aroclors 1242 and 1254). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 13:14–22.

Greenland S, Salvan A, Wegman DH, Hallock MF, Smith TJ (1994) A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 66:49–54.

Gunderson EL (1995) FDA total diet study, July 1986 – April 1991: Dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 78:1353–1363.

Guo YL, Lai TJ, Chen SJ, Hsu CC (1995) Gender-related decrease in Raven's progressive matrices scores in children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and related contaminants. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 55:8–13.

Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ (1999) Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environmental Health Perspectives*, 107:715–719.

Gustavsson P, Hogstedt C (1997) A cohort study of Swedish capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs). *American Journal of Industrial Medicine*, 32:234–239.

Haake JM, Safe S, Mayura K, Phillips TD (1987) Aroclor 1254 as an antagonist of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicology Letters*, 38:299–306.

Hanrahan LP, Falk C, Anderson HA, Draheim L, Kanarek MS, Olson J (1999) Serum PCB and DDE levels of frequent Great Lakes sport fish consumers — first look. The Great Lakes Consortium. *Environmental Research*, 80(2 Pt 2):S26–S37.

Hansen LG (1987) Environmental toxicology of polychlorinated biphenyls. In: Safe S, ed. *Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 15–48.

Hany J, Lilienthal H, Roth-Harer A, Ostendorp G, Heinzow B, Winneke G (1999) Behavioral effects following single and combined maternal exposure to PCB 77

(3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl) and PCB 47 (2,4,2',4'-tetrachlorobiphenyl) in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 21(2):147–156.

Harner T, Kylin H, Bidleman TF, Halsall C, Strachan WMJ (1998) Polychlorinated naphthalenes and coplanar polychlorinated biphenyls in Arctic air. *Environmental Science & Technology*, 32:3257–3265.

Hart KM, Tremp J, Molinar E, Eawag WG (1993) The occurrence and the fate of organic pollutants in the atmosphere. *Water, Air and Soil Pollution*, 68(1–2):91–112.

Hattula ML (1985) Mutagenicity of PCBs and their pyrosynthetic derivatives in cell-mediated assay. *Environmental Health Perspectives*, 60:255–257.

Hayes MA (1987) Carcinogenic and mutagenic effects of PCBs. In: Safe S, ed. *Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 77–95.

Hebert CE, Weseloh DV, Kot L, Glooschenko V (1994) Organochlorine contaminants in a terrestrial foodweb on the Niagara Peninsula, Ontario, Canada 1987–89. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 26:356–366.

Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Brock JW, Burse VW, Needham LL, Bell DA, Lavigne JA, Yager JD, Comstock GW (1999) Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8:525–532.

Hermanson MH, Hites RA (1989) Long-term measurements of atmospheric polychlorinated biphenyls in the vicinity of Superfund dumps. *Environmental Science & Technology*, 23:1253–1258.

Higson FK (1992) Microbial degradation of biphenyl and its derivatives. *Advances in Applied Microbiology*, 37:135–164.

Hoff RM, Muir DCG, Grist NP (1992) Annual cycle of polychlorinated biphenyls and organohalogen pesticides in air in Southern Ontario. 1: Air contamination data. *Environmental Science & Technology*, 26:266–275.

- Hoopingarner R, Samuel A, Krause D (1972) Polychlorinated biphenyl interactions with tissue culture cells. *Environmental Health Perspectives*, 1:155–158.
- Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB (1998) Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *The Lancet*, 352:1816–1820.
- Hsieh SF, Yen YY, Lan SJ, Hsieh CC, Lee CH, Ko YC (1996) A cohort study on mortality and exposure to polychlorinated biphenyls. *Archives of Environmental Health*, 51:417–424.
- Hsu ST, Ma CI, Hsu SK, Wu SS, Hsu NH, Yeh CC, Wu SB (1985) Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan: a four-year followup. *Environmental Health Perspectives*, 59:5–10.
- Huestis SY, Servos MR, Whittle DM, Dixon DG (1996) Temporal and age-related trends in levels of polychlorinated biphenyl congeners and organochlorine contaminants in Lake Ontario lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Journal of Great Lakes Research*, 22(2):310–330.
- Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC (1995) Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Development*, 43:165–176.
- Humphrey HEB, Budd ML (1996) Michigan's fisheater cohorts: A prospective history of exposure. *Toxicology and Industrial Health*, 12(3–4):499–505.
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS (1997) Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 337:1253–1258.
- Hutzinger O, Safe S, Zitko V (1972) Photochemical degradation of chlorobiphenyls (PCBs). *Environmental Health Perspectives*, 1:15–20.
- Iannuzzi TJ, Huntley SL, Bonnevie NL, Finely BL, Wenning RJ (1995) Distribution and possible sources of polychlorinated biphenyls in dated sediments from the Newark Bay Estuary, New Jersey. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 28:108–117.

IARC (1978) *Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls*. Lyon, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 18).

IARC (1987) *Update of IARC monographs volumes 1–42*. Lyon, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 7).

IPCS (1976) *Polychlorinated biphenyls and terphenyls*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 85 pp. (Environmental Health Criteria 2).

IPCS (1993) *Polychlorinated biphenyls and terphenyls*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 682 pp. (Environmental Health Criteria 140).

IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).

IPCS (2000) *International Chemical Safety Card — Polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0939).

Jacobson JL, Jacobson SW (1996) Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls *in utero*. *New England Journal of Medicine*, 335:783–789.

Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Fein GG, Dowler JK (1984) Prenatal exposure to an environmental toxin: A test of the multiple effects model. *Developmental Psychobiology*, 20:523–532.

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB (1990a) Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicology and Teratology*, 12:319–326.

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB (1990b) Effects of *in utero* exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *Journal of Pediatrics*, 116:38–45.

Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK (1985) The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Development*, 56:853–860.

Jansen HT, Cooke PS, Porcelli J, Liu TC, Hansen LG (1993) Estrogenic and antiestrogenic actions of PCBs in the female rat: *in vitro* and *in vivo* studies. *Reproductive Toxicology*, 7(3):237–248.

Jensen AA (1987) Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorodibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in human milk, blood and adipose tissue. *The Science of the Total Environment*, 64:259–293.

Johansson M, Larsson C, Bergman A, Lund BO (1998a) Structure–activity relationship for inhibition of CYP11B1-dependent glucocorticoid synthesis in Y1 cells by aryl methyl sulfones. *Pharmacology and Toxicology*, 83(5):225–230.

Johansson M, Nilsson S, Lund BO (1998b) Interactions between methylsulfonyl PCBs and the glucocorticoid receptor. *Environmental Health Perspectives*, 106(12):769–772.

Kalina I, Sram RJ, Konecna H, Ondrussekova A (1991) Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes in workers occupationally exposed to polychlorinated biphenyls. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 11:77–82.

Kaminsky LS, Kennedy MW, Adams SM, Guengerich FP (1981) Metabolism of dichlorobiphenyls by highly purified isozymes of rat liver cytochrome P450. *Biochemistry*, 20:7379–7384.

Kang Y, Taniuchi T, Masunaga S, Nakanishi J (2000) Concentration profiles of PCDD/DFs and dioxin-like PCBs in fish from Tokyo Bay. In: *Proceedings of the 3rd international workshop on risk evaluation and management of chemicals*. Yokohama, Yokohama National University, pp. 70–77.

Kato N, Yoshida A (1980) Effect of dietary PCB on hepatic cholesterologenesis in rats. *Nutrition Reports International*, 21:107–112.

Kholkute SD, Rodriguez J, Dukelow WR (1994a) Effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) on *in vitro* fertilization in the mouse. *Reproductive Toxicology*, 8:69–73.

Kholkute SD, Rodriguez J, Dukelow WR (1994b) Reproductive toxicity of Aroclor 1254: effects on oocyte, spermatozoa, *in vitro* fertilization, and embryo development in the mouse. *Reproductive Toxicology*, 8:487–493.

Kimbrough RD (1987) Human health effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs). *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 27:87–111.

Kimbrough RD, Linder RE, Gaines TB (1972) Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls. *Archives of Environmental Health*, 25:354–364.

Kimbrough RD, Squire RA, Linder RE, Strandberg JD, Montali RJ, Burse VW (1975) Induction of liver tumors in Sherman strain female rats by polychlorinated biphenyl Aroclor 1260. *Journal of the National Cancer Institute*, 55:1453–1459.

Kimbrough RD, Doemland ML, LeVois ME (1999) Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41:161–171.

Knap AH, Binkley KS (1991) Chlorinated organic compounds in the troposphere over the western North Atlantic Ocean measured by aircraft. *Atmospheric Environment*, 25A:1507–1516.

Konishi Y, Kuwabara K, Hori S (2001) Continuous surveillance of organochlorine compounds in human breast milk samples from 1972 to 1998 in Osaka, Japan. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 40:571–578.

Koopman-Esseboom C, Huisman M, Weisglas-Kuperus N, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Boersma ER, Sauer PJJ (1994) PCB and dioxin levels in plasma and human milk of 418 Dutch women and their infants. Predictive value of PCB congener levels in maternal plasma for fetal and infant's exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere*, 28(9):1721–1732.

Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ (1996) Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics*, 97:700–706.

- Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD (1988) Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxybiphenyls: conformationally restricted structural probes. *Molecular Pharmacology*, 33:120–126.
- Koslowski SE, Metcalfe CD, Lazar R, Haffner GD (1994) The distribution of 42 PCBs, including three coplanar congeners, in the food web of the western basin of Lake Erie. *Journal of Great Lakes Research*, 20:260–270.
- Kraul I, Karlog O (1976) Persistent organochlorinated compounds in human organs collected in Denmark: 1972–73. *Acta Pharmacologica Toxicologica*, 38:38–48.
- Kreiss K (1985) Studies on populations exposed to polychlorinated biphenyls. *Environmental Health Perspectives*, 60:193–199.
- Krieger N, Wolff MS, Hiatt RA, Rivera M, Vogelmann J, Orentreich N (1994) Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(8):589–599.
- Krishnan V, Safe S (1993) Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), and dibenzofurans (PCDFs) as antiestrogens in MCF-7 human breast cancer cells: quantitative structure–activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 120(1):55–61.
- Krutovskikh VA, Mesnil M, Mazzoleni G, Yamasaki H (1995) Inhibition of rat liver gap junction intercellular communication by tumor-promoting agents *in vivo*. Association with aberrant localization of connexin proteins. *Laboratory Investigation*, 72:571–577.
- Kubatova A, Matucha M, Erbanova P, Novotny C, Vlasakova V, Sasek V (1998) Investigation into PCB biodegradation using uniformly ¹⁴C-labelled dichlorobiphenyl. *Isotopes in Environmental and Health Studies*, 34(4):325–334.
- Kuehl DW, Haebler R (1995) Organochlorine, organobromine, metal and selenium residues in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) collected during an unusual mortality event in the Gulf of Mexico, 1990. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 28:494–499.

- Kuehl DW, Haebler R, Potter C (1994) Coplanar PCB and metal residues in dolphins from the US Atlantic Coast including Atlantic bottlenose obtained during the 1987/88 mass mortality. *Chemosphere*, 28(6):1245–1253.
- Kuratsune M (1989) Yusho, with reference to Yu-Cheng. In: Kimbrough RD, Jensen AA, eds. *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 381–400.
- Kuratsune M, Nakamura Y, Ikeda M, Hirohata T (1987) Analysis of deaths seen among patients with Yusho — A preliminary report. *Chemosphere*, 16:2085–2088.
- Kuroiwa Y, Murai Y, Santa T (1969) Neurological and nerve conduction velocity studies on 23 patients with chlorobiphenyl poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 60:462–463.
- Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP (1991) Residues in human adipose tissue. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 120:61–81.
- Lai TJ, Guo YL, Yu ML, Ko HC, Hsu CC (1994) Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere*, 29(11):2405–2411.
- Laib RJ, Rose J, Brunn H (1991) Hepatocarcinogenicity of PCB congeners. I. Initiation and promotion of enzyme-altered rat liver foci by 2,2',4,5'-tetra- and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 34:19–22.
- Lake CA, Lake JL, Haebler R, McKinney R, Boothman WS, Sadove SS (1995) Contaminant levels in harbor seals from the northeastern United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 29:128–134.
- Lan SJ, Yen YY, Yang CH, Yang CY, Chen ER (1987) [A study on the birth weight of transplacental Yu-Cheng babies.] *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 3(4):273–282.
- Larsson P, Soedergren A (1987) Transport of polychlorinated biphenyls (PCBs) in freshwater mesocosms from sediment to water and air. *Water, Air and Soil Pollution*, 36:33–46.

LeBlanc GA (1995) Trophic-level differences in the bioconcentration of chemicals: Implications in assessing environmental biomagnification. *Environmental Science & Technology*, 29:154–160.

Lee MC, Griffin RA, Miller ML, Chian ESK (1979) Adsorption of water-soluble polychlorinated biphenyl Aroclor 1242 and used capacitor fluid by soil materials and coal chars. *Journal of Environmental Science and Health Part A — Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 14:415–442.

Leifer A, Brink RH, Thom GC, Partymiller KG (1983) *Environmental transport and transformation of polychlorinated biphenyls*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances (NTIS PB84-142579; EPA-560/5-83-025).

Leister DL, Baker JE (1994) Atmospheric deposition of organic contaminants to the Chesapeake Bay. *Atmospheric Environment*, 28(8):1499–1520.

Letcher RJ, Klasson-Wehler E, Bergman A (2000) Methyl sulfone and hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. In: Paasivirta J, ed. *The handbook of environmental chemistry. Vol. 3. Part K. New types of persistent halogenated compounds*. Berlin, Springer-Verlag.

Levin ED, Schantz SL, Bowman RE (1988) Delayed spatial alternation deficits resulting from perinatal PCB exposure in monkeys. *Archives of Toxicology*, 62:267–273.

Lewis RG, Martin BE, Sgontz DL, Sgontz DL, Howe JE (1985) Measurements of fugitive atmospheric emissions of polychlorinated biphenyls from hazardous waste landfills. *Environmental Science & Technology*, 19:986–991.

Lilienthal H, Winneke G (1991) Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: Determination by cross-fostering in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17:368–375.

Lilienthal H, Manfred N, Carmen M, Winneke G (1990) Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to a mixture of low chlorinated PCBs in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:457–467.

- Linder RE, Gaines TB, Kimbrough RD (1974) The effect of polychlorinated biphenyls on rat reproduction. *Food and Cosmetics Toxicology*, 12:63–77.
- Loomis D, Browning SR, Schenck AP, Gregory E, Savitz DA (1997) Cancer mortality among electric utility workers exposed to polychlorinated biphenyls. *Occupational and Environmental Medicine*, 54:720–728.
- Loose LD, Pittman KA, Benitz KF, Silkworth JB, Mueller W, Coulston F (1978a) Environmental chemical induced immune dysfunction. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2:173–198.
- Loose LD, Silkworth JB, Pittman KA, Benitz KF, Mueller W (1978b) Impaired host resistance to endotoxin and malaria in polychlorinated biphenyl- and hexachlorobenzene-treated mice. *Infection and Immunity*, 20:30–35.
- Lu Y-C, Wu Y-C (1985) Clinical findings and immunological abnormalities in Yu-Cheng patients. *Environmental Health Perspectives*, 59:17–29.
- Luebeck EG, Moolgavkar SH, Buchmann A, Schwarz M (1991) Effects of polychlorinated biphenyls in rat liver: Quantitative analysis of enzyme-altered foci. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111:469–484.
- Lutz RJ, Dedrick RL (1987) Physiologic pharmacokinetic modeling of polychlorinated biphenyls. In: Safe S, ed. *Polychlorinated biphenyls (PCBs): Mammalian and environmental toxicology*. Berlin, Springer-Verlag, pp. 111–131.
- Mackay D (1989) Modeling the long-term behavior of an organic contaminant in a large lake: application to PCBs in Lake Ontario. *Journal of Great Lakes Research*, 15:283–297.
- MacLeod KE (1981) Polychlorinated biphenyls in indoor air. *Environmental Science & Technology*, 15:926–928.
- Maroni M, Colombi A, Cantoni S, Ferioli E, Foa V (1981) Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. I. Environmental and blood polychlorinated biphenyls concentrations. *British Journal of Industrial Medicine*, 38:49–54.

- Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, Brunner MJ, Hamilton SB, Sullivan TM, Peters AC, Ryan MJ, Toft JD, Singer AW, Brown JF Jr, Menton RG, Moore JA (1998) Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. *Toxicological Sciences*, 41:62–76.
- McFarland VA, Clarke JU (1989) Environmental occurrence, abundance, and potential toxicity of polychlorinated biphenyl congeners: considerations for a congener-specific analysis. *Environmental Health Perspectives*, 81:225–239.
- McLachlan M, Mackay D, Jones PH (1990) A conceptual model of organic chemical volatilization at waterfalls. *Environmental Science & Technology*, 24:252–257.
- Meigs JW, Albom JJ, Kartin BL (1954) Chloracne from an unusual exposure to Aroclor. *Journal of the American Medical Association*, 154:1417–1418.
- Melino G, Vernole P, Antinori M, Nicoletti B, Concato C, Finazzi-Agro A (1992) Immunological and cytogenetic damage in workers accidentally exposed to polychlorinated biphenyls (PCB). *Clinical Chemistry and Enzymology Communications*, 4(5):341–353.
- Mergler D, Belanger S, Larribe F, Panisset M, Bowler R, Baldwin M, Lebel J, Hudnell K (1998) Preliminary evidence of neurotoxicity associated with eating fish from the Upper St. Lawrence River lakes. *Neurotoxicology*, 19:691–702.
- Mes J (1994) Temporal changes in some chlorinated hydrocarbon residue levels of Canadian breast milk and infant exposure. *Environmental Pollution*, 84(3):261–268.
- Moysich KB, Ambrosone CB, Vena JE, Shields PG, Mendola P, Kostyniak P, Greizerstein H, Graham S, Marshall JR, Schisterman EF, Freudenheim JL (1998) Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 7:181–188.
- Mullin MD, Pochini CM, McCrindle S, Romkes M, Safe SH, Safe LM (1984) High resolution PCB analysis: Synthesis and chromatographic properties of all 209 PCB congeners. *Environmental Science & Technology*, 18:468–476.

Murray HE, Ray LE, Giam CS (1981) Phthalic acid esters, total DDT and polychlorinated biphenyls in marine samples from Galveston Bay, Texas. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 26:769–774.

Nagayama J, Kuratsune M, Masuda Y (1981) Formation of polychlorinated dibenzofurans by heating polychlorinated biphenyls. *Fukuoka Acta Medica*, 72:136–141.

NCI (1978) *Bioassay of Aroclor 1254 for possible carcinogenicity*. Bethesda, MD, National Cancer Institute (NCI-GC-TR-38; NTIS PB279624).

Nesaretnam K, Corcoran D, Dils RR, Darbre P (1996) 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl acts as an estrogen *in vitro* and *in vivo*. *Molecular Endocrinology*, 10:923–936.

NOAA (1989) *Standard analytical procedures of the NOAA National Analytical Facility*, 2nd ed. Rockville, MD, National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA Technical Memorandum NMFS F/NWC-92, 1985-86; to obtain a copy, contact National Status and Trends Program, NOAA N/OMA32, 11400 Rockville Pike, Rockville, MD 20852, USA).

Norback DH, Weltman RH (1985) Polychlorinated biphenyl induction of hepatocellular carcinoma in the Sprague-Dawley rat. *Environmental Health Perspectives*, 60:97–105.

Norén K, Meironyté D (2000) Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. *Chemosphere*, 40:1111–1123.

O'Neill HJ, Pollock TL, Brun GL, Doull JA, Léger DA, Bailey HS (1992) Toxic chemical survey of municipal drinking water sources in Atlantic Canada 1985–1988. *Water Pollution Research Journal of Canada*, 27:715–732.

Ouw HK, Simpson GR, SiIyali DS (1976) Use and health effects of Aroclor 1242, a polychlorinated biphenyl in an electrical industry. *Archives of Environmental Health*, 31:189–194.

Pantaleoni G, Fanini D, Sponta AM, Palumbo G, Giorgi R, Adams PM (1988) Effects of maternal exposure to polychlorobiphenyls (PCBs) on F1 generation behavior in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 11:440–449.

Patandin S, Koopman-Esseboom C, De Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ (1998) Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxin on birth size and growth in Dutch children. *Pediatric Research*, 44(4):538–545.

Patandin S, Lanting C, Mulder P, Boersma E, Sauer P, Weisglas-Kuperus N (1999) Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *Journal of Pediatrics*, 134:33–41.

Patterson DG Jr, Todd GD, Turner WE, Maggio V, Alexander LR, Needham LL (1994) Levels of non-*ortho*-substituted (coplanar), mono- and di-*ortho*-substituted polychlorinated biphenyls, dibenzo-*p*-dioxins, and dibenzofurans in human serum and adipose tissue. *Environmental Health Perspectives*, 102(Suppl. 1):195–204 [cited in ATSDR, 2000].

Pines A, Cucos S, Ever-Hadani P, Ron M (1987) Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the general Israeli population of the middle 1980's. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 16:587–597.

Poland A, Knutson J, Glover E, Kende A (1983) Tumor promotion in the skin of hairless mice by halogenated aromatic hydrocarbons. In: Weinstein IB, Vogel HJ, eds. *Genes and proteins in oncogenesis*. New York, NY, Academic Press, pp. 143–161.

Porte C, Albaiges J (1993) Bioaccumulation patterns of hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in bivalves, crustaceans, and fishes. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 263:273–281.

Price SC, Ozalp S, Weaver R (1988) Thyroid hyperactivity caused by hypolipodaemic compounds and polychlorinated biphenyls. *Archives of Toxicology*, Supplement 12:85–92.

Pruell RJ, Rubinstein NI, Taplin BK, LiVolsi JA, Bowen RD (1993) Accumulation of polychlorinated organic contaminants from sediment by three benthic marine species. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 24(3):290–297.

Puhvel SM, Sakamoto M, Ertl DC, Reisner RM (1982) Hairless mice as models for chloracne: A study of cutaneous changes induced by topical application of established chloracnegens. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 64:492–503.

- Quensen JF III, Mousa MA, Boyd SA, Sanderson JT, Froese KL, Giesy JP (1998) Reduction of aryl hydrocarbon receptor-mediated activity of polychlorinated biphenyl mixtures due to anaerobic microbial dechlorination. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17(5):806–813.
- Ramamoorthy K, Vyhlidal C, Wang F, Chen I, Safe S, McDonnell DP, Leonard LS, Gaido KW (1997) Additive estrogenic activities of a binary mixture of 2',4',6'-trichloro- and 2',3',4',5'-tetrachloro-4-biphenylol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 147(1):93–100.
- Rao CV, Banerji SA (1988) Induction of liver tumors in male Wistar rats by feeding polychlorinated biphenyls (Aroclor 1260). *Cancer Letters*, 39:59–67.
- Rice DC (1997) Effect of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on multiple fixed interval–fixed ratio performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 19:429–434.
- Rice DC, Hayward S (1997) Effects of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on nonspatial discrimination reversal and delayed alternation performance. *Neurotoxicology*, 18(2):479–494.
- Robbiano L, Pino A (1981) Induction in rats of liver DNA single-strand breaks by the polychlorinated biphenyl Aroclor 1254. *Bolletino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale*, 57:407–413.
- Robinson GK, Lenn MJ (1994) The bioremediation of polychlorinated biphenyls (PCBs): Problems and perspectives. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 12:139–188.
- Rogan WJ (1989) Yu-Cheng. In: Kimbrough RD, Jensen AA, eds. *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 401–415.
- Rogan WJ, Gladen BC (1991) PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Annals of Epidemiology*, 1:407–413.
- Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M (1986) Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *Journal of Pediatrics*, 109:335–341.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M (1987) Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethene (DDE) in human milk: Effects on growth, morbidity and duration of lactation. *American Journal of Public Health*, 77:1294–1297.

Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC (1988) Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science*, 241:334–336.

Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D, Brock JW, Helzlsouer K, Zahm SH, Needham LL, Pearson GR, Hoover RN, Comstock GW, Strickland PT (1997) A nested case–control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *The Lancet*, 350(9073):240–244.

Safe S (1980) Metabolism, uptake, storage and bioaccumulation of halogenated aromatic pollutants. In: Kimbrough RD, Jensen AA, eds. *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 81–107.

Safe S (1989) Polyhalogenated aromatics: Uptake, disposition and metabolism. In: Kimbrough R, Jensen S, eds. *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 131–159.

Safe S (1990) Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Critical Reviews in Toxicology*, 21:51–88.

Safe S (1994) Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 24:87–149.

Safe S, Bandiera S, Sawyer T, Robertson L, Safe L, Parkinson A, Thomas PE, Ryan DE, Reik LM, Levin W, Denomme MA, Fujita T (1985a) PCBs: structure–function relationships and mechanism of action. *Environmental Health Perspectives*, 60:47–56.

Safe S, Safe L, Mullin M (1985b) Polychlorinated biphenyls: Congener-specific analysis of a commercial mixture and a human milk extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 33:24–29.

Sager DB (1983) Effect of postnatal exposure to polychlorinated biphenyls on adult male reproductive function. *Environmental Research*, 31:76–94.

Sager DB, Girard DM (1994) Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translactational exposure to PCBs. *Environmental Research*, 66(1):52–76.

Sager DB, Shih-Schroeder W, Girard D (1987) Effect of early postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) on fertility in male rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 38:946–953.

Saghir SA, Koritz GD, Hansen LG (1994) Toxicokinetics of 2,2',4,4'- and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl in house flies following topical administration. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 49:94–113.

Salata GG, Wade TL, Sericano JL, Davis JW, Brooks JM (1995) Analysis of Gulf of Mexico bottlenose dolphins for organochlorine pesticides and PCBs. *Environmental Pollution*, 88:167–175.

Sargent L, Roloff B, Meisner L (1989) *In vitro* chromosome damage due to PCB interactions. *Mutation Research*, 224:79–88.

Sargent LM, Sattler GL, Roloff B, Xu YH, Sattler CA, Meisner L, Pitot HC (1992) Ploidy and specific karyotypic changes during promotion with phenobarbital, 2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl, and/or 3,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl in rat liver. *Cancer Research*, 52:955–962.

Schaeffer E, Grein H, Goessner W (1984) Pathology of chronic polychlorinated biphenyl (PCB) feeding in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 75:278–288.

Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP, Laughlin NK (1989) Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicology and Teratology*, 11:243–250.

- Schantz SL, Levin ED, Bowman RE (1991) Long-term neurobehavioral effects of perinatal polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in monkeys. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 10:747–756.
- Schantz SL, Moshtaghian J, Ness DK (1995) Spatial learning deficits in adult rats exposed to *ortho*-substituted PCB congeners during gestation and lactation. *Fundamental and Applied Toxicology*, 26:117–126.
- Schantz SL, Seo BW, Moshtaghian J, Peterson RE, Moore RW (1996) Effects of gestational and lactational exposure to TCDD or coplanar PCBs on spatial learning. *Neurotoxicology and Teratology*, 18:305–313.
- Schantz SL, Seo BW, Wong PW, Pessah IN (1997) Long-term effects of developmental exposure to 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB95) on locomotor activity, spatial learning and memory, and brain ryanodine binding. *Neurotoxicology*, 18:457–467.
- Secor CL, Mills EL, Harshbarger J, Kuntz HT, Gutenmann WH, Lisk DJ (1993) Bioaccumulation of toxicants, element and nutrient composition, and soft tissue histology of zebra mussels (*Dreissena polymorpha*) from New York State waters. *Chemosphere*, 26(8):1559–1575.
- Seegal RF, Brosch KO, Bush B (1986) Regional alterations in serotonin metabolism induced by oral exposure of rats to polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, 7:155–166.
- Seegal RF, Bush B, Brosch KO (1991) Comparison of effects of Aroclors 1016 and 1260 on non-human primate catecholamine function. *Toxicology*, 66:145–163.
- Shen TT, Tofflemire TJ (1980) Air pollution aspects of land disposal of toxic wastes. *Journal of the Environmental Engineering Division (American Society of Civil Engineers)*, 106:211–226.
- Sinks T, Steele G, Smith AB, Watkins K, Shults RA (1992) Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls. *American Journal of Epidemiology*, 136:389–398.
- Smialowicz RJ, Andrews JE, Riddle MM (1989) Evaluation of the immunotoxicity of low level PCB exposure in the rat. *Toxicology*, 56:197–211.

Smith AB, Schloemer J, Lowry LK, Smallwood AW, Ligo RN, Tanaka S, Stringer W, Jones M, Hervin R, Glueck CJ (1982) Metabolic and health consequences of occupational exposure to polychlorinated biphenyls. *British Journal of Industrial Medicine*, 39:361–369.

Soedergren A, Larsson P, Knulst J, Bergovist C (1990) Transport of incinerated organochlorine compounds to air, water, microlayer, and organisms. *Marine Pollution Bulletin*, 21:18–24.

Sondossi M, Sylvestre M, Ahmad D (1992) Effects of chlorobenzoate transformation on the *Pseudomonas testosteroni* biphenyl and chlorobiphenyl degradation pathway. *Applied and Environmental Microbiology*, 58(2):485–495.

Steuerwald U, Weihe P, Jorgensen PJ, Bjerve K, Brock J, Heinzow B, Budtz-Jorgensen E, Grandjean P (2000) Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *Journal of Pediatrics*, 136(5):599–605.

Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J (2000) Prenatal PCB exposure and Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 22:21–29.

Street JC, Sharma RP (1975) Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: Quantitative studies of immunosuppression by DDT, Aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and methylparathion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 32:587–602.

Sugiura K (1992) Microbial degradation of polychlorinated biphenyls in aquatic environments. *Chemosphere*, 24(7):881–890.

Svensson BG, Hallberg T, Nilsson A, Schutz A, Hagmar L (1994) Parameters of immunological competence in subjects with high consumption of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65(6):351–358.

Svensson B-G, Mikoczy Z, Strömberg U, Hagmar L (1995a) Mortality and cancer incidence among fishermen with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 21:106–115.

Svensson B-G, Nilsson A, Jonsson E, Schütz A, Åkesson B, Hagmar L (1995b) Fish consumption and exposure to persistent organochlorine compounds, mercury, selenium and methylamines among Swedish fishermen. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 21:96–105.

Swackhamer DL, Armstrong DE (1986) Estimation of the atmospheric and nonatmospheric contributions and losses of polychlorinated biphenyls for Lake Michigan on the basis of sediment records of remote lakes. *Environmental Science & Technology*, 20:879–883.

Syracuse (2000) *SRC PhysProp database*. Available at <http://esc.syrres.com/interkow/webprop.exe?CAS>(enter congener or Aroclor CAS#). North Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation, 30 November 2000.

Taki I, Hisanaga S, Amagase Y (1969) Report on Yusho (chlorobiphenyls poisoning) pregnant women and their fetuses. *Fukuoka Acta Medica*, 60:471–474.

Tanabe S, Hidaka H, Tatsukawa R (1983) PCBs and chlorinated hydrocarbon pesticides in Antarctic atmosphere and hydrosphere. *Chemosphere*, 12(2):277–288.

Tanabe S, Tanaka H, Tatsukawa R (1984) Polychlorobiphenyls, σ -DDT and hexachlorocyclohexane isomers in the western North Pacific ecosystem. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 13:731–738.

Taylor PR, Lawrence CE (1992) Polychlorinated biphenyls: estimated serum half lives. *British Journal of Industrial Medicine*, 49:527–528.

Thomas DR, Carswell KS, Georgiou G (1992) Mineralization of biphenyl and PCBs by the white rot fungus *Phanerochaete chrysosporium*. *Biotechnology & Bioengineering*, 40(11):1395–1402.

Thomas PT, Hinsdill RD (1980) Perinatal PCB exposure and its effect on the immune system of young rabbits. *Drug and Chemical Toxicology*, 3:173–184.

Thomas RG (1982) Volatilization from water. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH, eds. *Handbook of chemical property estimation methods*. New York, NY, McGraw-Hill Book Co., pp. 16–16 [cited in ATSDR, 2000].

Tilson HA, Jacobson JL, Rogan WJ (1990) Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system cross-species comparisons. *Neurotoxicology and Teratology*, 12:239–248.

Tironi A, Pesatori A, Consonni D, Zocchetti C, Bertazzi PA (1996) Mortality among women workers exposed to PCB. *Epidemiologia e Prevenzione*, 20:200–202.

Toyoda M, Iida T, Hori T, Yanagi T, Kono Y, Uchibe H (1999a) Concentrations of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Japanese retail foods. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 40:111–121.

Toyoda M, Uchibe H, Yanagi T, Kono Y, Hori T, Iida T (1999b) Dietary daily intake of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs by total diet study in Japan. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 40:98–110.

Travis CC, Arms AD (1988) Bioconcentration of organics in beef, milk and vegetation. *Environmental Science & Technology*, 22:271–274.

Truelove J, Grant D, Mes J, Tryphonas H, Tryphonas L, Zawidzka Z (1982) Polychlorinated biphenyl toxicity in the pregnant cynomolgus monkey: A pilot study. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 11:583–588.

Tryphonas H, Hayward S, O'Grady L, Loo JCK, Arnold DL, Bryce F, Zawidzka ZZ (1989) Immunotoxicity studies of PCB (Aroclor 1254) in the adult rhesus (*Macaca mulatta*) monkey — preliminary report. *International Journal of Immunopharmacology*, 11:199–206.

Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, Dawson LL, Hodgen M, Germolec D, Hayward S, Bryce F, Loo JC, Mandy F, Arnold D (1991) Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16:773–786.

US EPA (1980) *Code of Federal Regulations. 40 CFR 707.60*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.

US EPA (1985a) *Code of Federal Regulations. 40 CFR 302.4*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cited in ATSDR, 2000].

- US EPA (1985b) *Code of Federal Regulations. 40 CFR 797*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency [cited in ATSDR, 2000].
- US EPA (1988a) *Drinking water criteria document for polychlorinated biphenyls (PCBs). Final*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office (ECAO-CIN-414).
- US EPA (1988b) Polychlorinated biphenyls (PCBs): Manufacturing, processing, distribution in commerce, and use prohibitions. *Code of Federal Regulations. 40 CFR 761*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.
- Verbrugge DA, Giesy JP, Mora MA, Williams LL, Rossmann R, Moll RA, Tuchman M (1995) Concentrations of dissolved and particulate polychlorinated biphenyls in water from the Saginaw River, Michigan. *Journal of Great Lakes Research*, 21(2):219–233.
- Vos JG, de Roij T (1972) Immunosuppressive activity of a polychlorinated biphenyl preparation on the humoral immune response in guinea pigs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 21:549–555.
- Weisglas-Kuperus N, Sas TC, Koopman-Esseboom C, van der Zwan CW, De Ridder MA, Beishuizen A, Hooijkaas H, Sauer PJ (1995) Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. *Pediatric Research*, 38:404–410.
- Weisglas-Kuperus N, Patendin S, Berbers GAM, Sas TCJ, Mulder PGH, Sauer PJJ, Hooijkaas H (2000) Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental Health Perspectives*, 108(12):1203–1207.
- Welp EA, Weiderpass E, Boffetta P, Vaino H, Vasama-Neuvonen K, Petralia S, Partanen TJ (1998) Environmental risk factors of breast cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 24(1):3–7.
- Wenning RJ, Bonnevie NL, Huntley SL (1994) Accumulation of metals, polychlorinated biphenyls, and polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments from the lower Passaic River, New Jersey. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 27(1):64–81.

WHO (1996) *Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk. Second round of WHO-coordinated exposure study*. Bilthoven, World Health Organization, European Centre for Environment and Health.

WHO (2002) *WHO consultation on risk assessment of non-dioxin-like PCBs*, 12 March 2002, available at website http://www.who.int/pcs/docs/consultation_%20pcb.htm.

Whysner J, Montandon F, McClain RM, Downing J, Verna LK, Steward RE III, Williams GM (1998) Absence of DNA adduct formation by phenobarbital, polychlorinated biphenyls, and chlordane in mouse liver using the ³²P-postlabeling assay. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 148:14–23.

Wilson R, Allen-Gil S, Griffin D, Landers D (1995) Organochlorine contaminants in fish from an Arctic lake in Alaska, USA. *The Science of the Total Environment*, 160–161:511–519.

Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Krämer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener JA, Steingrüber HJ (1998) Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): cognitive and psychomotor functions in 7-month-old children. *Toxicology Letters*, 102–103:423–428.

Winter S, Streit B (1992) Organochlorine compounds in a three-step terrestrial food chain. *Chemosphere*, 24(12):1765–1774.

Yakushiji T, Watanabe I, Kuwabara K, Tanaka R, Kashimoto T, Kunita N, Hara I (1984) Postnatal transfer of PCBs from exposed mothers to their babies: influence of breast-feeding. *Archives of Environmental Health*, 39:368–375.

Yamaguchi A, Yoshimura T, Kuratsune M (1971) Investigation concerning babies born from women who consumed oil contaminated with chlorobiphenyl. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 62:117–122.

Yao Y, Takada H, Masunaga S, Nakanishi J (2000) Study on the historical trends of PCDD/Fs and coplanar PCBs in Tokyo Bay, Japan. In: *Proceedings of the 3rd international workshop on risk evaluation and management of chemicals*. Yokohama, Yokohama National University, pp. 61–68.

Yoshimura T (1974) Epidemiological study on Yusho babies born to mothers who had consumed oil contaminated by PCB. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 65:74–80.

Yoshimura T, Ikeda M (1978) Growth of school children with polychlorinated biphenyl poisoning or Yusho. *Environmental Research*, 17:416–425.

Zhang Y, Rott B, Freitag D (1983) Accumulation and elimination of ^{14}C -PCBs by *Daphnia magna* strains 1820. *Chemosphere*, 12:1645–1651.

添付資料 1 原資料

ATSDR (2000) *Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry

毒性物質疾病登録局(ATSDR)の毒性部門が、ポリクロロビフェニル(PCBs)の毒性プロフィール(2000年更新版)に基づき、ポリクロロビフェニルに関する本CICADを作成した。作成過程に、個々の物質に精通する専門家や一般から重要な意見が複数寄せられ、本文書の信頼性と透明性を高めている。PCBプロフィール第一版は1988年に発表され、その後1993年、1997年、2000年に改訂され、更新が行われた。各改訂版には、最初のピアレビュー、公開意見募集期間、公表後に行われた少なくとも1件のピアレビューが反映された。2000年の更新時には公表前・公表後のピアレビューに加え、学界、研究機関、政府機関の研究者37人ならびに環境保護団体と業界を代表するオブザーバー3人から成るPCB拡大専門家委員会による検討が行われた。2000年版プロフィール(CICAD原資料)には、1998年と2000年のピアレビュー、1999年の公開意見、2000年の専門家委員会による検討が加わったことになる。原資料の公表前草案のための文献検索を、1997年版プロフィールのための文献検索が終了した1995年から1998年7月まで行った。原資料公表後の更新のため2回目の文献検索を2000年4月に行い、ピアレビューや専門家委員会の提言に基づき新たな文献が採択された。

本プロフィールはATSDRにおいて以下の内部検討を受けた。

健康への影響の検討(HER) HER委員会は、健康影響を解釈しエンドポイントを分類する際の一貫性と正確さを期すため、各プロフィールの健康影響に関する章を検討する。

最小リスクレベル(MRL)の検討 MRL作業グループは物質別のMRLに関連する問題を考慮し、各プロフィールの健康影響データベースを検討し、MRLの算出に関する提言を行う。

検討委員会は、公開意見募集期間の開始前、集計した公開意見を検討しプロフィールの包括的な見直しを行った後、ならびに公開意見への対応後に開催された。

公開前レビューの委員会のメンバーは以下のとおり：

Loren Koller, College of Veterinary Medicine, Oregon State University, Corvallis, OR

Ernest McConnel, Consultant, Raleigh, NC

Shane Que Hee, Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health,
University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA

特別専門家検討委員会のメンバーは以下のとおり :

The special expert review panel consisted of the following members:

Annette E. Ashizawa, Division of Toxicology/Research Implementation Branch, ATSDR,
Atlanta, GA

Mike Bolger, Contaminants Branch, ATSDR, Washington, DC

Stephen Bosch, Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY

Frank J. Bove, Division of Health Studies, ATSDR, Atlanta, GA

Mr. Virlyn Burse, Environmental Health Laboratory, National Center for
Environmental Health, Chamblee, GA

Rick Canady, Diplomate American Board of Toxicology, Division of Health Assessment
and Consultation, ATSDR, Atlanta, GA

David O. Carpenter, School of Public Health, University at Albany, State University of
New York, Rensselaer, NY

John Cicmanec, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH

Jim Cogliano, National Center for Environmental Assessment, US Environmental
Protection Agency, Washington, DC

Thomas Darvill, Department of Psychology, Oswego State University, Oswego, NY

Christopher De Rosa, Division of Toxicology, ATSDR, Atlanta, GA

Henry Falk, ATSDR, Atlanta, GA

Obaid Faroon, ATSDR, Atlanta, GA

Ginger Gist, Division of Health Studies, ATSDR, Atlanta, GA

Anthony Gray, Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY

Larry Hansen, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, IL

Heraline E. Hicks, Division of Toxicology, ATSDR, Atlanta, GA

Joseph L. Jacobson, Department of Psychology, Wayne State University, Detroit, MI

Edwin M. Kilbourne, Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Environmental Health, Chamblee, GA

Fernando Llados, Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY

Mark McClanahan, National Center for Environmental Health, Chamblee, GA

Stephanie Miles-Richardson, Division of Toxicology/Research Implementation Branch, ATSDR, Atlanta, GA

Ralph O'Connor, Division of Health Education and Promotion, ATSDR, Atlanta, GA

Victoria Persky, University of Illinois, Chicago, IL

Hana Pohl, ATSDR, Atlanta, GA

Walter Rogan, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC

Susan L. Schantz, Department of Veterinary Biosciences, University of Illinois, Urbana, IL

Arnold Schechter, School of Public Health, University of Texas – Houston, Dallas, TX

Tom Sinks, Centers for Disease Control and Prevention, Chamblee, GA

Barbara Slade, ATSDR, Atlanta, GA

Allan S. Susten, Diplomate American Board of Toxicology, Division of Health Assessment and Consultation, ATSDR, Atlanta, GA

Helen Tryphonas, Toxicology Research Division, Bureau of Chemical Safety, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario

John Vena, Social and Preventive Medicine, University of Buffalo, Buffalo, NY

John Wheeler, Diplomate American Board of Toxicology, Division of Toxicology, ATSDR, Atlanta, GA

Elizabeth Whelan, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH

Mary C. White, Health Investigation Branch, Division of Health Studies, ATSDR, Atlanta, GA

Malcolm Williams, ATSDR, Atlanta, GA

オブザーバー

Stephen B. Hamilton, Jr., General Electric Company, Fairfield, CN

Brett D. Hulsey (invited to the meeting, but did not attend), Sierra Club, Madison, WI

Robert Kaley, Solutia, Inc., St. Louis, MO

The post-public peer review panel consisted of the following members:

Larry Hensen, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, IL

Joseph Jacobsen, Wayne State University, Detroit, MI

Helen Tryphonas, Toxicology Research Division, Bureau of Chemical Safety, Health Protection Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario

John Vena, Social and Preventive Medicine, University of Buffalo, Buffalo, NY

これらの専門家は PCB の物理・化学的性質、毒物動態、主要な健康エンドポイント、作用機序、ヒト・動物の暴露、ヒトへのリスクの定量化に関する総合的な知識を有する。全レビューは、包括的環境対策・補償・責任法 (Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act、CERCLA) の修正条項 104(i)(13) に規定されたピアレビューの条件に合致して選任された。

ATSDR の研究者はピアレビューの意見を検討し、どのように本プロフィールに取上げるべきかを決定した。プロフィールに組み込まれなかった意見は一覧表にして、採択されなかった理由を示す短い説明文とともに、ポリクロロビフェニルの行政記録に盛り込まれた。検討したデータベースおよび引用された未発表の文献のリストも、行政記録に含まれている。

ピアレビュー委員会による引用は、本プロフィールの最終内容の承認を意味するものではない。本プロフィールの内容に対しては、ATSDR が責任を負う。

添付資料 2 CICAD ピアレビュー

ポリクロロビフェニルの CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関、参加機関、および認定専門家に送られた。以下の関係諸機関からコメントが寄せられた。

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

L. Birnbaum, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

R. Cary, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

J. Curless, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

M.E. Davis, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

T. Feldman, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

B. Gladden, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA

A. Hanberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

P. Harvey, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

C. Hiremath, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

C.T. Howlett, Jr., American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

H. Lilienthal, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der
Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf, Dusseldorf, Germany

D. Mukerjee, National Center for Environmental Assessment, US Environmental
Protection Agency, Cincinnati, OH

H. Nagy, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

C.M. Price, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

D.C. Rice, US Environmental Protection Agency Headquarters, Washington, DC, USA

W.J. Rogan, National Institute for Environmental Health Sciences, Research Triangle
Park, NC, USA

J. Sekizawa, National Institute for Health Sciences, Tokyo, Japan

M.H. Sweeney, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH,
USA

M. van den Berg, Research Institute of Toxicology, Utrecht University, Utrecht, The
Netherlands

G. Winnneke, Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der
Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf, Dusseldorf, Germany

K. Ziegler-Skylakakis, Commission of the European Communities, European Union,
Luxembourg

添付資料 3 CICAD 最終検討委員会

カナダ・オタワ

2001年10月29日～11月1日

メンバー

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Merseyside, United Kingdom

Dr T. Chakrabarti, National Environmental Engineering Research Institute, Nehru Marg, India

Dr B.-H. Chen, School of Public Health, Fudan University (formerly Shanghai Medical University), Shanghai, China

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA (*teleconference participant*) (テレビ会議出席者)

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA (座長)

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (副座長)

Dr O. Faroon, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Ms R. Gomes, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr M. Gulumian, National Centre for Occupational Health, Johannesburg, South Africa

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Dr A. Hirose, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom (共同報告者)

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany (共同報告者)

Dr S.-H. Lee, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Ms B. Meek, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr J.A. Menezes Filho, Faculty of Pharmacy, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Dr R. Rolecki, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S.A. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Dr M.H. Sweeney, Document Development Branch, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Temmink, Department of Agrotechnology & Food Sciences, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

欧州連合の代表者

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, DG Employment and Social Affairs, Luxembourg

オブザーバー

Dr R.M. David, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Dr R.J. Golden, ToxLogic LC, Potomac, MD, USA

Mr J.W. Gorsuch, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA

Mr W. Gulledge, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

Mr S.B. Hamilton, General Electric Company, Fairfield, CN, USA

Dr J.B. Silkworth, GE Corporate Research and Development, Schenectady, NY, USA

Dr W.M. Snellings, Union Carbide Corporation, Danbury, CN, USA

Dr E. Watson, American Chemistry Council, Arlington, VA, USA

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization,
Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization,
Geneva, Switzerland

Dr P. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health
Organization, Geneva, Switzerland

添付資料 4 略号および略称

Ah	アリール炭化水素
ATSDR	毒性物質疾病登録局
BCF	生物濃縮係数
CI	95%信頼区間
CICAD	国際簡潔評価文書
CYP	チトクロム P450
DDE	1,1-ジクロロ-2,2-ビス(<i>p</i> -クロロフェニル)エチレン
DDT	1,1,1-トリクロロ-2,2-ビス(<i>p</i> -クロロフェニル)エタン
DNA	デオキシリボ核酸
ECD	電子捕獲型検出器
EPA	(米)環境保護庁
GC	ガスクロマトグラフィー
HRGC	高分解能ガスクロマトグラフィー
ICD-8	第 8 回国際疾病分類
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IPCS	国際化学物質安全性計画
IQ	知能指数
K_{ow}	オクタノール/水分配係数
LD₅₀	50%致死量
LOAEL	最小毒性量
MDI	精神発達指標
MFO	混合機能酸素添加酵素
MS	質量分析法
NBAS	新生児行動評価法
NHL	非ホジキンリンパ腫
NOAEL	無毒性量
NOS	神経学的最適性スコア
OR	オッズ比
PCB	ポリクロロビフェニル
PCDD	ポリクロロジベンゾジオキシン
PCDF	ポリクロロジベンゾフラン
PCQ	ポリクロロクォーターフェニル
PDI	精神運動発達指標

RR	率比
SD	標準偏差
SFE	超臨界抽出法
SIR	標準化率比
SMR	標準化死亡比
SRM	標準試料
T₃	トリヨードチロニン
T₄	チロキシン
TEF	毒性等価係数
TEQ	毒性等量
WHO	世界保健機関
WISC-R	ウェクスラー知能検査法(改訂版)

国際化学物質安全性カード

ポリ塩化ビフェニル(アロクロール1254)

ICSC番号:0939

ポリ塩化ビフェニル(アロクロール1254)
POLYCHLORINATED BIPHENYL (AROCOR 1254)
Chlorobiphenyl (54% chlorine)
Chlorodiphenyl (54% chlorine)
PCB
分子量:327(平均値)

CAS登録番号:11097-69-1
RTECS番号:TQ1380000
ICSC番号:0939
国連番号:2315
EC番号:602-039-00-4

災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤
火災	不燃性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。		周辺の火災時:粉末消火薬剤、二酸化炭素
爆発			
身体への暴露		ミストの発生を防ぐ!作業環境管理を厳密に!	
吸入		換気。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	吸収される可能性あり! 皮膚の乾燥、発赤。 他の症状については「吸入」参照。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼		安全ゴーグル、顔面シールド。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	頭痛、しびれ。	作業中は飲食、喫煙しない。	安静。医療機関に連絡する。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> ・専門家に相談する! ・漏れた液を密閉式の容器に集める。 ・残留液を砂または不活性吸収物質に吸収させて安全な場所に移す。 ・この物質を環境中に放出してはならない。 ・(個人用保護具: 自給式呼吸器付完全保護式)。 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品や飼料から離しておく。 ・涼しい場所。 ・乾燥。 ・換気のよい場所に保管。 	<ul style="list-style-type: none"> ・破損しない包装;破損しやすい包装のものは密閉式の破損しない容器に入れる。 ・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・腐食性/海洋汚染物質。 ・EU分類 記号: Xn, N R: 33-50/53 S: (2)-35-60-61 Note: C ・国連危険物分類(UN Haz Class):9 ・国連包装等級(UN Pack Group):II

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0939

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/CEC 1993

国際化学物質安全性カード

ポリ塩化ビフェニル(アロクロール1254)

ICSC番号:0939

重 要 デ ー タ	<p>物理的状態; 外観: 薄黄色の粘稠な液体</p> <p>物理的危険性:</p> <p>化学的危険性: 火災により分解し、刺激性で有毒なガスを生じる。</p> <p>許容濃度: TLV:0.5 mg/m³(TWA) A3 (皮膚) (ACGIH 2004)MAK:0.05 ppm, 0.70 mg/m³; H; Peak limitation category:II(8); Carcinogen category:3B; Pregnancy risk group:B (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)</p>	<p>暴露の経路: 体内への吸収経路:エアロゾルの吸入、経皮、経口摂取</p> <p>吸入の危険性: 20°Cで気化すると、空気が汚染されてややゆっくりと有害濃度に達する。</p> <p>短期暴露の影響:</p> <p>長期または反復暴露の影響: 反復または長期の皮膚への接触により、皮膚炎を起こすことがある。最も目に見える影響は塩基性である。肝臓に影響を与えることがある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。</p>
物理的性質	<ul style="list-style-type: none"> ・比重(水=1):1.5 ・水への溶解性:溶けない 	<ul style="list-style-type: none"> ・蒸気圧:0.01 Pa(25°C) ・log Pow (オクタノール/水分配係数):6.30 (概算値)
環境に関するデータ	<ul style="list-style-type: none"> ・人にとって重要な食物連鎖において、特に水生生物で生物濃縮が起こる。 ・環境中に残存するので、環境中に放出しないように強く勧告する。 	

注

・10°Cで樹脂状態に変化する(流動点)。
・蒸留範囲:365°C~390°C

Transport Emergency Card(輸送時応急処置カード):TEC(R)-90GM2-II-L

付加情報

ICSC番号:0939
更新日:1999.10

ポリ塩化ビフェニル(アロクロール1254)

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。

表1 PCB名の対応表(PCB番号とIUPAC名)^a

環上の塩素 の位置	なし	2	3	4	23	24	25	26	34	35	234	235	236	245	246	345	2345	2346	2356	23456	
23456																					209
2356																				202	208
2346																		197	201	207	
2345																	194	196	199	206	
345																169	189	191	193	205	
246															155	168	182	184	188	204	
245														153	154	167	180	183	187	203	
236													136	149	150	164	174	176	179	200	
235												133	135	146	148	162	172	175	178	198	
234											128	130	132	138	140	157	170	171	177	195	
35										80	107	111	113	120	121	127	159	161	165	192	
34									77	79	105	109	110	118	119	126	156	158	163	190	
26								54	71	73	89	94	96	102	104	125	143	145	152	186	
25						52	53	70	72	87	92	95	101	103	124	141	144	151	185		
24					47	49	51	66	68	85	90	91	99	100	123	137	139	147	181		
23				40	42	44	46	56	58	82	83	84	97	98	122	129	131	134	173		
4			15	22	28	31	32	37	39	60	63	64	74	75	81	114	115	117	166		
3			11	13	20	25	26	27	35	36	55	57	59	67	69	78	106	108	112	160	
2		4	6	8	16	17	18	19	33	34	41	43	45	48	50	76	86	88	93	142	
なし	0	1	2	3	5	7	9	10	12	14	21	23	24	29	30	38	61	62	65	116	

^a 例(表中の斜線部分で示す) : PCB 156 の IUPAC 名および別の呼称の確認

- [1] 表中で PCB 156 を見つける。
- [2] 該当する列の見出し項目(2345)および行の見出し項目(34)を確認する。
- [3] PCB 156 の IUPAC 名は 2,3,3',4,4',5'-ヘキサクロロビフェニルである。

本コンジェナーの別の呼称は、2,3,4,5,3',4'-ヘキサクロロビフェニル、2345-3'4'-ヘキサクロロビフェニル(低い数字があるほうを先に示す)、2345-34-ヘキサクロロビフェニル、233'44'5'-ヘキサクロロビフェニルである。

出典 : Frame et al. (1996)

表 2：毒性がもっとも強く環境中に広く存在する PCB コンジエナーの物理的・化学的性質^{a,b}

	PCB 1	PCB 77	PCB 81	PCB 105	PCB 118	PCB 126	PCB 138	PCB 153	PCB 156	PCB 163	PCB 169	PCB 180
塩素置換(TUPAC No.)	2	34-3'4'	345-4'	234-3'4'	245-3'4'	345-3'4'	234-2'4'5'	245-2'4'5'	2345-3'4'	2366-3'4'	345-3'4'5'	2345-2'4'5'
CAS No.	002051-60-7	32598-13-3	70362-50-4	32598-14-4	31508-00-6	57465-28-8	35065-28-2	35065-27-1	38380-08-4	74472-44-9	32774-16-6	35065-29-3
相対分子量	188.7	292.0	292.0	326.4	326.4	326.4	360.9	360.9	390.6	390.6	360.9	395.3
分子式	C ₁₂ H ₆ Cl	C ₁₂ H ₆ Cl ₄	C ₁₂ H ₆ Cl ₄	C ₁₂ H ₆ Cl ₅	C ₁₂ H ₆ Cl ₅	C ₁₂ H ₆ Cl ₅	C ₁₂ H ₆ Cl ₆	C ₁₂ H ₆ Cl ₆	C ₁₂ H ₆ Cl ₆	C ₁₂ H ₆ Cl ₆	C ₁₂ H ₆ Cl ₆	C ₁₂ H ₆ Cl ₇
沸点 (°C)	274	360 (計算値)					400 (計算値)					240~280 (20mmHg ^c)
水溶性(mg/L, 25 °C)	4.83	0.175		0.0034	0.0134 (20 °C)		0.0159 (計算値)	0.00091 0.00086	0.00533	0.001195	0.000036- 0.01230 (計算値)	0.00031- 0.00656 (計算値) 0.00023
Log <i>K</i> _{ow}	4.53	6.04-6.63		6.98	7.12		6.50-7.44 (計算値)	8.35 6.72	7.60	7.20	7.408	6.70~7.21 (計算値)
蒸気圧 (mmHg, 25 °C)	1.38 × 10 ⁻⁹	4.4 × 10 ⁻⁷		6.531 × 10 ⁻⁶	8.974 × 10 ⁻⁶		4 × 10 ⁻⁶	3.80 × 10 ⁻⁷	1.61 × 10 ⁻⁶	5.81 × 10 ⁻⁷	4.02 × 10 ⁻⁷	9.77 × 10 ⁻⁷
ヘンリー定数 (atm m ³ /mol*25 °C)	7.36 × 10 ⁻⁴	0.43 × 10 ⁻⁴ 0.94 × 10 ⁻⁴ 0.83 × 10 ⁻⁴		8.25 × 10 ⁻⁴	2.88 × 10 ⁻⁴		1.07 × 10 ⁻⁴ 0.21 × 10 ⁻⁴	2.78 × 10 ⁻⁴ 1.32 × 10 ⁻⁴ 1.31 × 10 ⁻⁴	1.43 × 10 ⁻⁴	0.15 × 10 ⁻⁴	0.15 × 10 ⁻⁴ 0.59 × 10 ⁻⁴	1.07 × 10 ⁻⁴ 0.82 × 10 ⁻⁴
大気中ヒドロキシラジカル速度定数 (cm ³ /mol s 25 °C)	2.82 × 10 ⁻¹²	7.301 × 10 ⁻¹²		3.348 × 10 ⁻¹²	3.348 × 10 ⁻¹²		1.64 × 10 ⁻¹²	1.64 × 10 ⁻¹²	2.11 × 10 ⁻¹²	2.11 × 10 ⁻¹²	3.04 × 10 ⁻¹²	1.046 × 10 ⁻¹²

^a 出典：ATSDR(2000) および Syracuse(2000)

^b PCB 77, PCB 126, PCB 169 は Patterson ら(1994)に従って、PCB 81 は立体配置に基づき収載、PCB 1 は水溶性の有意値に基づき収載。

^c 1 mmHg = 0.1333 kPa.

^d 1 atm m³/mol = 101.325 kPa m³/mol.

表 3 : 一般的な市販 PCB 製品中もっとも多く存在するコンジェナー(mol%)^a

コンジェナー 番号 (PCB No.)	塩素置換 (IUPAC No.)	アロクロール 1016	アロクロール 1242	アロクロール 1248	アロクロール 1254	アロクロール 1260
4	2,2'	4.36	3.99			
8	2,4'	10.30	8.97			
18	2,5,2'	10.87	9.36	9.95		
28	2,4,4'	14.48	13.30			
31	2,5,4'	4.72	4.53	9.31		
42	2,3,2',4'			7.05		
52	2,5,2',5'	4.35	4.08	8.36		
53	2,5,2',6'			6.30		
70	2,5,3',4'			6.38	4.75	
91	2,3,6,2',4'				5.00	
99	2,5,2',3',4'				6.10	
101	2,4,5,2',5'				6.98	5.04
110	2,3,6,3',4'				8.51	
118	2,4,5,3',4'				8.09	
138	2,3,4,2',4',5'					5.01
149	2,3,6,2',4',5'					9.52
153	2,4,5,2',4',5'					8.22
180	2,3,4,5,2',4',5'					7.20
185	2,3,4,5,6,2',5'					5.65

a 約 4%未満は記載せず。

表4：市販アロクロール中の毒性がもっとも強いコンジエナーの成分パーセント(mol%)^a

	PCB 105 (234-3'4')	PCB 118 (245-3'4')	PCB 138 (234-2'4'5')	PCB 153 (245-2'4'5')	PCB 156 (2345-3'4')	PCB 163 (2356-3'4')	PCB 180 (2345-2'4'5')	PCB 183 (2346-2'4'5')
アロクロール 1016	0	-	-	-	-	-	-	-
アロクロール 1221	0.04	0.07	-	0	-	-	-	-
アロクロール 1232	0.21	0.27	0.06	0.05	-	0.01	0.02	-
アロクロール 1242	0.47	0.66	0.1	0.06	0.01	0.01	0	-
アロクロール 1248 ^b	1.60/1.45	2.29/2.35	0.38/0.41	0.23/0.43	0.06/0.04	0.06/0.08	0.02/0.21	-/0.08
アロクロール 1254 ^c	7.37/2.99	13.59/7.35	5.95/5.80	3.29/3.77	1.13/0.82	0.70/1.03	0.42/0.67	0.09/0.18
アロクロール 1260	0.22	0.48	6.54	9.39	0.52	2.42	11.38	2.41
アロクロール 1262	0.09	0.15	2.74	7.1	0.16	1.52	14.13	2.88

^a 出典：ATSDR (2000) および Frame et al. (1996)

^b 2つの数値はそれぞれ A3.5 および G3.5 バッチを表わす。

^c 2つの数値はそれぞれ A4 および A6 バッチを表わす。

表5 各種アロクロールの推定同族体成分比(%)

塩素置換数	アロクロール 1232	アロクロール 1016	アロクロール 1242	アロクロール 1248	アロクロール 1254	アロクロール 1260
1	31.3	<1	<1	<0.2	-	-
2	23.7	21.2	14.7	<1	<0.1	-
3	23.4	51.5	46	20.9	1.8	<0.3
4	15.7	27.3	30.6	60.3	17.1	<0.3
5	5.8	<0.6	8.7	18.1	49.3	9.2
6	-	-	<0.3	0.8	27.8	46.9
7	-	-	-	<0.3	3.9	36.9
8					<0.05	6.3
9					<0.05	0.7

表6 各地の大気中および水中 PCB 濃度^a

媒体	測定国	測定場所	総 PCB 濃度
大気	カナダ	北西領土	0.002~0.07ng/m ³
	ドイツ	工業地域	3.3ng/m ³
		非汚染地域	0.003ng/m ³
	日本	北・南太平洋、インド洋、南極海、南大西洋	0.1~0.3ng/m ³
	スウェーデン	複数の測定場所	0.8~3.9ng/m ³
水	ドイツ	複数の河川	5~103ng/L
	オランダ	ライン川	100~500ng/L
	スウェーデン	処理場流入水	0.5ng/L

^a 出典：IPCS (1993)

表 7 米国における食事からの推定 PCB 1 日摂取量^a

年	食事からの摂取量($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)		
	成人	幼児	乳児
1986~1991	<0.001	0.002	<0.001
1982~1984	0.0005	0.0008	0.0012
1981~1982	0.003	ND ^b	ND
1980	0.008	ND	ND
1979	0.014	ND	ND
1978	0.027	0.099	0.011
1977	0.016	0.030	0.025
1976	痕跡量	ND	痕跡量

^a ATSDR(2000)。推定摂取量は、個々の食品ではなく、平均“トータルダイエツト”成分(わずかにばらつきあり)に基づく。平均体重を、乳児 9kg、幼児 13kg、成人 70kg と想定。その結果、1982~1984 年の食事からの平均摂取量は、乳児 0.0108 μg 、幼児 0.0104 μg 、成人 0.035 μg となる。

^b ND = 不検出

表8 各国の1993年ヒト母乳試料(ブールサイズ5~20)中の各種PCB異性体濃度*

PCB 番号	標本置換	母乳中濃度 (ng/g 脂肪)								
		アルバーニア (フィラナ)	アルバーニア (リブラジュド)	オーストリア (クイーン)	ベルギー (ブリュッセル)	カナダ (クベック)	カナダ (ハドソン湾)	オランダ	パキスタン (ラホール)	ウクライナ (キエフ)
ノンオルト PCB										
77	34-34'	0.0009	0.0006	0.014	0.0044 ^b	<0.02	<0.02	0.0055	0.0198	0.0076
126	34-345'	0.0124	0.0097	0.077	0.0372	0.049	0.112	0.0822	0.0185	0.0908
169	345-345'	0.0048	0.0039	0.063	0.0241	0.023	0.213	0.0557	0.0042	0.026
モノオルト PCB										
106	234-34'	2.4	1.3	4.0	11.0	<2.05	<3.19	4.7	1.2	12.2
118	245-34	8.1	5.6	30.0	27.8	16.6	80.2	20.7	2.9	44.0
マーカ-PCB										
28	24-4'	1.6	<1.5	3.9	3.8	3.9	3.3	3.9	3.3	4.2
52	25-25'	<1.0	<1.0	1.7	<1.0	1.6	2.3	0.4	<1.0	^c
101	25-245'	<1.0	<1.0	2.0	1.5	<1.03	6.4	0.8	1.2	2.7
138	234-245'	18.0	12.8	149.0	78.6	48.0	342.1	77.2	5.2	93.8
153	245-245'	32.2	22.2	146.0	122.1	59.5	716.7	113.3	5.7	122.7
180	2345-245'	11.6	7.5	78.0	54.5	24.3	290.6	57.6	3.6	40.1
その他の PCB										
60	234-4'	0.6	<0.5		1.6			1.2	1.0	
66	24-34'					1.5	5.6			
74	245-4'	3.4	2.0		14.9	15.1	32.2	13.0	4.0	18.0
110	236-34'					<1.37	<2.13			
156	2345-34'	3.5	2.3		14.2	9.1	13.2	13.8	0.8	14.9
157	234-345'	1.0	<1.0		3.4	<3.42	<5.32	2.8	<1.0	3.4
167	245-345'	1.1	1.0		5.0			3.7	0.5	6.5
170	234-23'45'					15.6	115.5			
183	2346-245'6'					2.7	20.2			
187	2356-245'					7.4	89.6			
189	2345-345'	0.5	<0.5		1.6			0.9	<0.5	<2.5

* WHO (1996)から引用

^b バックグラウンド濃度上昇のため不確実

^c 空欄は異性体の分析が行われていないことを示す。

表9 各種PCB混合物を混餌投与したラットにおける肝腫瘍の誘発^a

PCB混合物	ラットの性別	用量 ^b (mg/kg 体重/日)	期間	肝腫瘍発動物 /全動物数 ^c	参考文献	
アロクロール 1260	F	コントロール	23ヵ月	1/173	Kimbrough et al., 1975 ^d	
		5		170/184 ^e		
		105週間		7/98 3/50 6/49 10/49 ^e		Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}
	M	コントロール	105週間	1/85	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}	
		1.4		10/49 ^e		
		2.8		11/45 ^e		
アロクロール 1254	M	コントロール	104週間	0/24	NCI, 1978 ^h	
		1.5		5/24		
		2.5		9/24 ^e		
		5		15/24 ^e		
	F	コントロール	104週間	0/23	NCI, 1978 ^h	
		1.5		6/24 ^e		
		2.5		10/24 ^e		
	M	コントロール	105週間	7/98	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}	
		1		4/48		
		2		4/49		
	F	コントロール	105週間	1/85	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}	
		1.4		19/45 ^e		
2.9		28/49 ^e				
アロクロール 1242	M	コントロール	105週間	7/98	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}	
		2		1/50		
		4		4/46		
		105週間		1/85		
	F	コントロール	105週間	11/49 ^e	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}	
		2.8		15/45 ^e		
		5.7		15/45 ^e		
	アロクロール 1016	M	コントロール	105週間	7/98	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}
			2		2/48	
			4		2/50	
		F	コントロール	105週間	4/49	Brunner et al., 1996; Coghiano, 1998; Mayes et al., 1998 ^{f,g}
			2.7		1/48	
5.4			6/45 ^e			
Clophen A-30	M	コントロール	832日間	1/92	Schaeffer, 1984 ^{i,j}	
		5		4/107		
Clophen A-60		5	832日間	61/115 ^e		

^a 試験の選定は、動物数、暴露期間、観察された用量反応に基づく。

^b mg/kg飼料あるいは食品のmg/kg体重/日用量への換算式

:mg/kg飼料あるいは食品×0.05kg飼料あるいは食品/kg体重/日

(例:PCB 100 mg/kg 飼料×0.05 kg 飼料/kg 体重/日=PCB 5 mg/kg 体重/日)(US EPA, 1988b)

^c 規定された肝腫瘍を有する動物数(発がん性が最高段階の動物のみを対象)/有効動物数

^d 腫瘍は肝腫瘍性結節および肝細胞がんを含む

^e それぞれのコントロールから有意差のある発生率 ($P < 0.05$ あるいは $P < 0.01$)

^f Mayesら(1998)およびBrunnerら(1996)による全実験では、全PCB混合物に対し共通の1コントロール群を置いた。

^g Mayesら(1998)およびBrunnerら(1996)の試験では、腫瘍は肝細胞腺腫と肝細胞がん、ならびに胆管腫と胆管がんを含む。

^h 国立がん研究所(NCI)の試験では、腫瘍は“非腫瘍性過形成結節”および肝細胞がんを含む。

ⁱ Clophen A-30 および Clophen A-60に対し共通の1コントロール群

^j 腫瘍は、800日間生存し、実験終了時の832日目に屠殺された動物での肝細胞がんを含む。