

**Fig. 2. Absolute organ weights and serum T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH levels at week 10**  
 Significantly different from the group 1 value at \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

## 有機スズ化合物のリスク評価における不確実性の解析に関する研究

分担研究者 (株)三菱化学安全科学研究所 技術グループ 吉田 喜久雄

(研究協力者) 同上 柘田 基司

### 研究要旨

日本人が多量に摂取する魚介類を汚染しており、巻き貝に内分泌攪乱的影響を示す有機すずの摂取量と一日許容摂取量(ADI)との比率(HQ)を検討した結果、東京湾、大阪湾及び瀬戸内海で取れる魚介類を常食する集団の場合、トリブチルスズ(TBT)についてはHQが1を超える確率はそれぞれ、33%、64%及び26%であると推定された。魚介類常食者に対するHQの50パーセンタイル値は、大阪湾のTBTの場合を除き、1より低くマーケットバスケット方式で実施されている曝露調査結果に基づくHQ値(TBT:0.28, トリフェニルスズ=TPT:0.11)と大きく異ならなかった。しかしその変動範囲は広く、HQの95パーセンタイル値はTBTで3以上、TPTで2以上であり、常食者集団内に高いリスクを被る個人が存在するが示唆された。

### A. 研究目的

トリブチルスズ化合物(TBT)、トリフェニルスズ化合物(TPT)等の有機スズ化合物は藻類等への強い殺生力を有するため、船舶の船底塗料等として使用されてきたが、1990年に化学物質審査規制法に基づきビス(トリブチルスズ)オキシド(TBTO)が第一種特定化学物質に、TPT 7物質とTBTOを除くTBT 13物質が第二種特定化学物質に指定され、製造等が規制されるに至っている。

しかし、環境庁が1985年からTBTについて、また1989年からTPTについても実施している生物モニタリング<sup>1)</sup>において、魚介類中のTBT及びTPT濃度は減少傾向にあるものの、未だに東京湾、大阪湾、瀬戸内海等では、かなりの検体でTBT及びTPTが検出されている(Fig. 1)。

日本人の有機スズ化合物の潜在摂取用量については、1990年からマーケットバスケット方式で調査が実施されている。TBT及びTPTは大気吸入経路の曝露の可能性はないとされては大気吸入経路の可能性はないとされており、ほぼ95%以上は魚介類経路の摂取で、残りは海藻を含む野菜類経路の摂取とされている。1997年の調査では、ともに塩化物としてTBTが0.046 µg/kg/day、TPTが0.054 µg/kg/dayと報告さ

れている<sup>2)</sup>(算出に際して、日本人の体重は50kgと仮定されている)。

しかしながら、実際には、人の体重及び魚介類の摂取量には個人差(分布)が存在するため、曝露集団を構成する各個人に対する潜在用量は同一の値ではなく各人で異なり、したがって曝露集団に対する有機スズ化合物のリスクも分布が存在する。

本研究では、環境庁から公表されている有機スズ化合物の生物モニタリング結果をもとに、東京湾、大阪湾あるいは瀬戸内海で魚介類を常食する集団を構成する個人に対するTBT及びTPTの人健康リスクを個人の変動性に伴う不確実性の分析を含めて評価した。

### B. 研究方法

東京湾、大阪湾及び瀬戸内海で漁獲される魚介類を常時食することによるTBTとTPTの日平均摂取量(µg/kg/day)は、これらの海域での魚介類中濃度(Cf, µg/g-wet)と魚介類・魚類加工品の摂取量(If, g/day)の積を体重(BD, kg)で除して求めた。

不確実性分析のため、魚介類中濃度、魚介類等の摂取量及び体重の出現確率密度関数

(PDF) を設定した。魚介類中の TBT 及び TPT 濃度の PDF は環境庁による平成 2 年～平成 8 年の 7 年間の生物モニタリング結果から対数正規分布を設定した。魚介類等の摂取量の PDF は報告されている平均と標準偏差<sup>3)</sup>の対数正規分布を仮定した。これは水俣病患者に魚介類をかなり多量 (320 g/day) に常食した人がいたことを考慮したためである<sup>4)</sup>。体重は厚生省の国民栄養調査成績<sup>5)</sup>のデータを基に正規分布を設定した。

魚介類経由の TBT 及び TPT 摂取に伴う常食者のリスクは、次式で判定した。

$$HQ = \frac{Cf_i \cdot If}{BW \cdot Rfd_i}$$

ここで、HQ は非発がん影響に対するリスク記述子、Hazard Quotient であり、Rfd は有害な健康影響に対する参照用量である。

TBT の Rfd としては、TBTO による最もクリティカルな影響と考えられる免疫抑制に対する無影響量から経口曝露の指針値とされた値<sup>6)</sup>を採用したが、NOEL と benchmark dose 法での LED10 から推定される Rfd が若干異なるため、これを不確実性分析で考慮するため指針値を最尤値とする三角分布を設定した。TPT の Rfd としては、JMPR が勧告している許容一日摂取量<sup>2)</sup>を採用した。

HQ の不確実性分析のために設定した魚介類中濃度、魚介類等の一日摂取量、体重及び Rfd の PDF を Table 1 に示す。不確実性分析のための Monte Carlo シミュレーションは、Microsoft Excel 上で Crystal Ball (DECISIONEERING) を用いて行った。

### C. 研究結果及び考察

東京湾、大阪湾及び瀬戸内海の魚介類を常食

する集団を構成する個人に対する TBT 及び TPT によるリスクに対する HQ の 5～95 パーセンタイル値の区間を Fig. 2 及び Fig. 3 に示す。これらの図には、1997 年のマーケットバスケット方式の調査結果から推定される HQ 値も示す。

Fig. 2 及び Fig. 3 に示すように、魚介類常食者に対する HQ の 50 パーセンタイル値 (●で示す) は、大阪湾の TBT を除き、1 より低く、また、マーケットバスケット方式で実施されている曝露調査結果に基づく HQ 値 (TBT:0.28, TPT:0.11) と大きく異ならなかった。しかし、図に示すように、その変動範囲 (垂直線で示す) は広く、HQ の 95 パーセンタイル値は TBT で 3 以上、TPT で 2 以上であり、常食者集団内に高いリスクを被る個人が存在するが明らかになった。

また、TBT により被るリスクに対する HQ が 1 を超える確率は東京湾、大阪湾及び瀬戸内海でそれぞれ、33%、64% 及び 26%、TPT では、それぞれ、16%、29% 及び 13% であった。

TBT 及び TPT は同時に摂取される上に、ともに免疫系への影響が低用量で観察されていることから<sup>2)</sup>、他の地域に比べて高いリスクが懸念される大阪湾での魚介類常食者に対する有機スズ化合物の曝露をより詳細に評価すべきであると思われる。

TBT の HQ に対する各種パラメータの感度解析結果 (Fig. 4) から明らかなように、魚中濃度及び魚介類一日摂取量の HQ に対する順位相関値が大きく、これらのパラメータが HQ の変動性に大きく影響している。

したがって、今後詳細に有機スズ化合物によるリスクを評価する際には、魚介類中の濃度に加えて、漁獲される魚介類を常食する集団の魚介類等の一日摂取量等についても詳細に調査すべきであると考えられる。

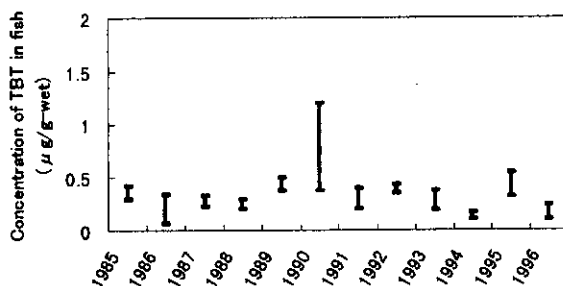


Fig.1 Change of TBT levels in fish of Osaka Bay

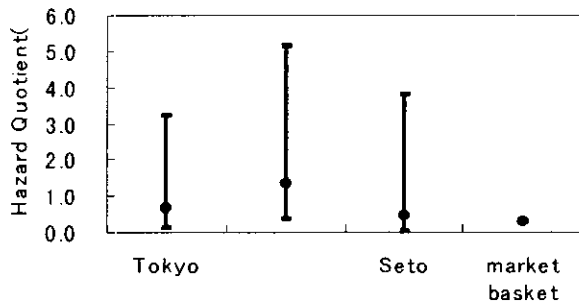


Fig.2 Range from 5 to 95 percentiles of HQ for TBT

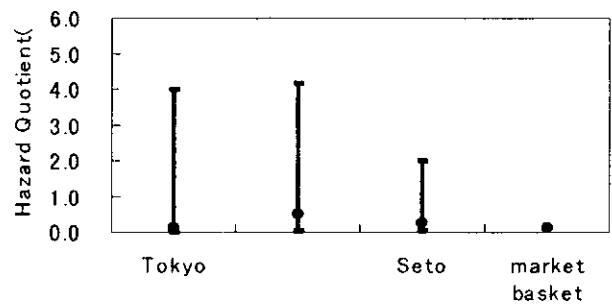


Fig.3 Range from 5 to 95 percentiles of HQ for TPT

Target Forecast : hazard quotient

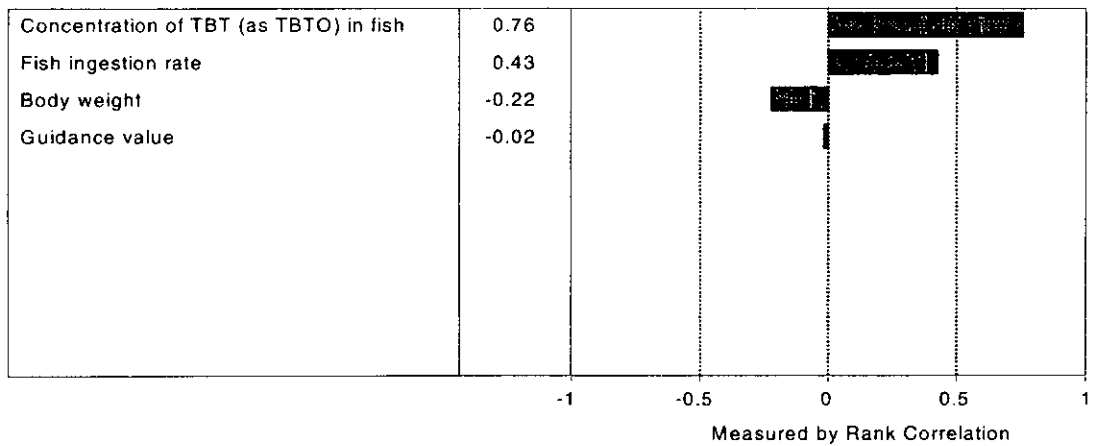


Fig.4 Sensitivity Chart

Table 1 List of Probability Distribution Functions

Parameter	Symbol	Probability distribution Function	
		type	Parameters
Concentration of TBT in fish, $\mu\text{g/g-wet}$	$Cf_{TBT}$	log-normal	gm = 0.14/0.28/0.10*, gsd= 2.15/1.82/3.14*
Concentration of TPT in fish, $\mu\text{g/g-wet}$	$Cf_{TPT}$	log-normal	gm = 0.04/0.18/0.08*, gsd= 7.68/3.24/3.45*
Fish-ingestion rate, g/day	$If$	log-normal	gm = 83.5, gsd = 1.67
Body weight, kg	$BW$	normal	$\mu = 59.1, \sigma = 8.8$
RfD of TBT, $\mu\text{g/kg/day}$	$RfD_{TBT}$	triangular	min = 0.25, max= 0.34, most likely value = 0.30
RfD of TPT, $\mu\text{g/kg/day}$	$RfD_{TPT}$	--	0.50

\* : The Tokyo Bay/The Osaka Bay/The Inland Sea of Japan, respectively  
 gm: geometric mean, gsd: geometric standard deviation,  $\mu$ : arithmetic mean,  
 $\sigma$  : arithmetic standard deviation

#### 参考文献

1. 環境庁 (1992-1998): 化学物質と環境, 平成3年度版~平成9年度版
2. 関沢純 (1998): わが国の有機錫汚染による健康および, 環境影響リスクの評価, *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* 116 126-131.
3. 環境庁ダイオキシンリスク評価検討会 (1997): ダイオキシンのリスク評価, 中央法規出版
4. Nakanishi, J. (1998): Dioxins---from the Risk Assessment Perspectives. Proceedings of the 1st International Workshop on Risk Evaluation and Management of Chemicals. Yokohama.
5. 厚生省 (1998): 平成8年度国民栄養調査成績
6. International Programme on Chemical Safety (IPCS) (1998): Concise International Chemical Assessment Document, Tributyltin Oxide

## ダイオキシンのリスク評価における不確実性の検討に関する研究

分担研究者 食品薬品安全センター秦野研究所 今井 清

### 研究要旨

ダイオキシン類が動物間で大きな種差を生ずる要因について、体内動態、作用機序、生理的状态の寄与について、検討した。ラット、マウス、モルモット、サルなどで体内動態に著しい差が認められており、このことが四塩化ダイオキシン (TCDD) の毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性要因のひとつとなっている。今年度収集可能であった TCDD に関する 51 編の公表された論文の中から主として急性毒性、体内動態に関する成績を整理して、50% 致死量、作用機序、TCDD の吸収、分布、代謝、排泄などに関する実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差を比較し、リスク評価に際しての、不確実性の要因を明らかにするための検討を行った。TCDD の毒性発現は TCDD の体内分布とほぼ一致しており、移行率の高い組織ほど毒性も強く現れる傾向にある。ラットより TCDD に対する 50% 致死量が低いモルモットでは、正常肝においてもラットに比較して薬物代謝酵素活性が低く、TCDD 投与による薬物代謝酵素の誘導は認められていない。TCDD に感受性の高い幼若ラットあるいは雌ラットでは、感受性の低い雄ラットに比較して、肝臓における薬物代謝酵素活性は低く、さらに、雄の幼若ラットを用いてフェノバピタールあるいはメチルコラントレンにより肝臓の薬物代謝酵素を誘導した後、TCDD を投与すると 50%致死量が上昇することが明らかにされている。このように薬物動態のパターンが毒性反応を質的あるいは量的に左右する大きな要因になっており、TCDD の場合においてもラット、マウス、モルモット、サルなどでその体内動態に著しい差が認められており、このことが TCDD の毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性の要因のひとつとなっている。

### A. 研究目的

化学物質のリスク評価においては、実験動物を用いて得られた試験成績をもとに人への外挿を行う場合に、実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差など様々な要因が介在するため、正確な外挿が困難な事例も少なくない。内分泌攪乱物質のリスク評価を行うための不確実性の要因を明らかにするための研究の一環として、内分泌攪乱物質の一つと考えられているダイオキシン (2,3,7,8,-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin 以下 TCDD) を例に取り、特に、今年度は TCDD の急性毒性に関する文献を中心に調査・検討を行った。

### B. 研究方法

今年度収集可能であった TCDD に関する 51 編の公表された論文の中から主として急性毒性、体内動態に関する成績を整理して、50% 致死量、作用機序、TCDD の吸収、分布、代謝、排泄などに関する実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差を比較検討して、リスク評価に際しての、不確実性の要因を明らかにするための検討を行った。

### C. 研究結果

#### C.1 TCDD の毒性発現と体内動態との関係

第1表に示すように、TCDDの50%致死量は動物種間できわめて大きな差がみられ、最も感受性の高いモルモットと最も感受性の低いハムスターでは5000倍以上の開きがあることが明らかにされている。一方、第2表～第4表に示す成績から、1) 血中に吸収されたTCDDは速やかに主として肝臓および脂肪組織に移行し、組織内に蓄積して体内からの消失(半減期)はきわめて緩徐であること、2) 生体内に吸収されたTCDDは肝で代謝を受けてより毒性の低い代謝物に変換すること、3) TCDDの分布、代謝、排泄には動物種間で著しい差が認められ、TCDDの毒性発現はTCDDの体内分布とほぼ一致しており、移行率の高い組織ほど毒性も強く現れる傾向にあると考えられる。すなわちTCDDに感受性の高い幼若ラットあるいは雌ラットでは、感受性の低い雄ラットに比較して、肝臓における薬物代謝酵素活性は低く、さらに、雄の幼若ラットを用いてフェノバピタールあるいはメチルコラントレンにより肝臓の薬物代謝酵素を誘導した後、TCDDを投与すると50%致死量が上昇することが明らかにされている。また、ラットとモルモットを比較すると、ラットよりTCDDに対する50%致死量が低いモルモットでは、正常肝においてもラットに比較して薬物代謝酵素活性が低く、TCDD投与による薬物代謝酵素の誘導は認められていない。TCDDによる毒性変化として、各動物共通に著明な摂餌量の低下とそれに伴う体重減少、削瘦(wasting syndrome)、血糖値の低下(低血糖ショック)、胸腺および全身のリンパ系組織の著明な萎縮が認められているが、さらにTCDDの肝臓への移行率あるいは糞中への排泄率が非常に高いラットでは肝細胞壊死が、腎臓への移行率あるいは尿中の排泄率が高いサルでは尿路系障害が報告されている(第5表)。

#### C.2 ダイオキシン類のリスク評価における考え方の相違

現在、各国において動物実験成績を基に人の許容摂取量を推定しているが(第6表)、各国で定めた人の許容摂取量に大きな差が認められている。人の許容摂取量の算定にあたっては、日本、カナダ、ヨーロッパ、米国いずれもKochiba et al, Toth et alあるいはNTPが報告したラット、マウスを用いた慢性毒性試験あ

るいは発癌性試験などが基本となっているが、発癌性試験結果に対する解釈の違いが、許容摂取量にこのような差を生んだ大きな要因の1つと考えられる。すなわち、米国では、TCDDの発癌性試験の結果からTCDDは発癌イニシエーターであり「閾値は存在しない」との立場から、 $10^{-6}$ の危険率で実質安全量(VSD)を算定し人の許容摂取量とした。一方、日本、カナダ、ヨーロッパでは、TCDDの変異原性はないというこれまでの成績から、TCDDは発癌イニシエーターではないと判断して、毒性試験成績から無毒性量と考えられる1 ng/kg/dayを基準に安全係数を100~1000として一日耐容摂取量(TDI)を算出し人の許容摂取量とした。つまり、化学物質の作用機序に対する解釈の相違が不確実性の要因の1つになった例と考えられる。

#### D. 考察

前述のように薬物動態のパターンが毒性反応を質的あるいは量的に左右する大きな要因になっており、TCDDの場合においてもラット、マウス、モルモット、サルなどでその体内動態に著しい差が認められており、このことがTCDDの毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性の要因の1つとなっていることは明らかである。また今回の調査から、TCDDの急性毒性においても毒性のプロファイルには大きな種族差が認められているが、これらの種族差の原因の1つとしてTCDDの体内動態の差が大きく関与していることが明確にされた。

今回は、TCDDの一般毒性とくに急性毒性試験成績に関する文献調査から、リスク評価における不確実性の要因を検討したが、第7表に示すように最近の報告では、TCDDの毒性として発癌性のみならず内分泌攪乱作用、免疫機能攪乱作用による毒性が発現する可能性が指摘されており、これらの毒性は、胎児あるいは新生児に対してより強く現れる可能性が示唆されていることから、今後さらに胎児あるいは新生児を含め内分泌攪乱作用、免疫機能攪乱作用など現時点では充分な解析がなされていない毒性の実態およびその作用機序を解明し、標的細胞におけるレセプター特にAhレセプターなどの生理的状态の種差などの情報を収集・分析することによりTCDDのリスク評価の不確実性の要因が

さらに明らかとなり、リスク評価がより確実になるものと思われる。

以上のような点を考慮すると、今後、化学物質のリスク評価に際しては、動物実験の各種毒性試験成績の用量作用反応から算出した VSD あるいは TDI などの量的な判断に加えて、その化学物質の作用機序、体内動態、生理的状态などの種差を考慮に入れたリスク評価の方策を新たに確立して行く必要があると思われる。



第1表

LD<sub>50</sub> of 2,3,7,8,-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD) after a single administration

Species/strain	Sex	Age	Route	Vehicle	LD50 ( $\mu$ g/kg)	Time to death(days)	Reference
Rat							
Sharman	M	NR	oral	corn oil/	22	9-27	Schwetz et al 1973
	F	NR	oral	acetone(9:1)	45	13-43	
F-334/CR	M	11-12(w)	oral	corn oil	164	25	Ealden et al 1985
F-344/F	M	11-12(w)	oral	corn oil	303	26	
F-334/H	M	11-12(w)	oral	corn oil	340	28	
CD/CR	M	10-11(w)	oral	corn oil	297	25	
Han/Wistar	M	NR	oral	corn oil	>3000	NR	Pohjanvirta et al 1986
Sprague- Dawley	M	Adult	ip	olive oil	60	NR	Beatty et al 1978
	F	Adult	ip	olive oil	25	NR	
	M	25 days	ip	olive oil	25	NR	
Guinea-pig							
Hartley	M	NR	oral	corn oil/	0.6	5-34	Schwetz et al 1973
	M	NR	oral	acetone(9:1)	2.1	9-42	
Hartley	M	3-4 (w)	oral	corn oil	2	17-20	McConnel et al 1978
Hartley	F	NR	oral	corn oil	2.5	32-42	Silkworth et al 1982
Hartley	F	NR	oral	CMC	19	12-427	
Mouse							
C57BL/6j	M		oral	corn oil	182	24	Chapman et al 1985
DBA/2	M		oral	corn oil	2570	21	
B6D2F1	M		oral	corn oil	296	25	
C57BL/6j	M		ip	corn oil	132	NP	Neal et al 1982
DBA/2	M		ip	corn oil	620	NP	
B6D2F1	M		ip	corn oil	300	NP	
Rhesus monkey	F		oral	corn oil	< 70	14-34	McConnel et al 1978
Golden Syrian Hamster	M		oral	olive oil	1157	2-47	Olson et al 1980
	M		oral	corn oil/ acetone(9:1)	5051	9-43	Henck et al 1981
	M		ip	corn oil/	> 3000	1-5	Olson et al
	F		ip	acetone(9:1)	> 3000	14-32	1980

\* NR : No Reported

第2表 TCDD の薬物動態

1. 血中に吸収された TCDD は速やかに肝、脂肪組織に移行する。

Metabolism and excretion of TCDD in several animal species				
Species/Strain	Dose and Route	Ratio of % of dose excreted (feces/urine)	Half-life (Whole body) (days)	Reference
Rat				
Sprague-Dawley	50 $\mu$ g/kg, po	4.0	17.4	Pirkle et al 1989
	1 $\mu$ g/kg, po	9.9	31	Rose et al 1976
Han/Wistar	5 $\mu$ g/kg, ip	14.1	21.9	Pohjanvirta et al 1990
Long-Evans	5 $\mu$ g/kg, ip	12.0	28.8	Pohjanvirta et al 1990
Guinea pig				
Hartley	0.5 $\mu$ g/kg, ip	15.7	32.2	Gasiewicz et al 1979
Hartley	0.5 $\mu$ g/kg, ip	11.2	93.7	Olson et al 1986
Mouse				
C57BL/6J	0.5 $\mu$ g/kg, po	2.1	9.7	Birnbaum et al 1980
DBA/2J	0.5 $\mu$ g/kg, po	6.8	11.1	Birnbaum et al 1980

Total tritium excretion in the 7 days following administration of a single ip dose of  $H_3$ -TCDD to three groups of experimental animals (Van Miller 1976)

Route of excretion	$^3H$ excretion(% of dose) in		
	Adult monkeys	Infant monkeys	Rays
Urine	1.06 $\pm$ 0.25	1.96 $\pm$ 0.42	0.51 $\pm$ 0.05
Faeces	3.75 $\pm$ 0.91	1.26 $\pm$ 0.34	4.96 $\pm$ 0.30

TCDD concentrations in liver and adipose tissue following different doses, and calculated concentration ratios (liver/adipose tissue). Concentrations were measured 7 days after injection (Abraham et al 1988)

Dose (ng/kg)	n	TCDD Concn. liver (ng/g)	TCDD Concn. adipose tissue (ng/g)	Concn. ratio: liver/adipose tissue
1	6	0.0031 $\pm$ 0.0009		
3	6	0.0102 $\pm$ 0.0020	0.0139 $\pm$ 0.0015	0.74 $\pm$ 0.15
10	12	0.0406 $\pm$ 0.0121	0.0494 $\pm$ 0.0084	0.82 $\pm$ 0.20
30	6	0.162 $\pm$ 0.032	0.139 $\pm$ 0.021	1.16 $\pm$ 0.07
100	6	0.699 $\pm$ 0.130	0.335 $\pm$ 0.065	2.10 $\pm$ 0.27
300	6	3.38 $\pm$ 0.22	0.819 $\pm$ 0.075	4.14 $\pm$ 0.31
1000	6	10.7 $\pm$ 2.2	2.02 $\pm$ 0.17	5.27 $\pm$ 0.96
3000	5	27.9 $\pm$ 2.4	3.66 $\pm$ 0.31	7.65 $\pm$ 0.64

第3表 TCDD の薬物動態 (2)

2. TCDD は肝で代謝を受けて、より毒性の低い代謝物に変わる。

Effect on hepatic mixed-function oxidase activity and toxicity of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin of castration of male rats or testosterone treatment of female rats (Beatty et al 1978)

Sex	Treatment	Aminopyrine demethylase	Aniline hydroxylase	LD <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg, mean $\pm$ SE)
Male	None	1.641 $\pm$ 0.209	0.0143 $\pm$ 0.0007	60.2 $\pm$ 7.8
	Castration	1.207 $\pm$ 0.043	0.0098 $\pm$ 0.0007	39.1 $\pm$ 2.1
Female	None	1.089 $\pm$ 0.148	0.0084 $\pm$ 0.0007	24.6 $\pm$ 2.0
	Testosterone	1.298 $\pm$ 0.185	0.0124 $\pm$ 0.0015	44.5 $\pm$ 1.5

Microsomal mixed-function oxidase activity and toxicity of TCDD to male weanling rats pretreated with phenobarbital, 3-methylcholanthrene or TCDD (Beatty et al 1978)

Treatment	Aniline hydroxylase	Benzopyrene hydroxylase	LD <sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg, mean $\pm$ SE)
None	0.012 $\pm$ 0.001	10.3 $\pm$ 3.68	25.2 $\pm$ 1.4
Phenobarbital	0.015 $\pm$ 0.001	55.4 $\pm$ 8.35	40.9 $\pm$ 1.3
3-methylcholanthrene	0.014 $\pm$ 0.000	213 $\pm$ 25.4	44.1 $\pm$ 1.2
TCDD	0.028 $\pm$ 0.001	226 $\pm$ 0.001	36.8 $\pm$ 1.8

Rate of <sup>14</sup>C-TCDD metabolite formation in isolated hepatocytes in suspension (Worblewshi et al 1985)

	pmol mg hepatocyte protein <sup>-1</sup> hr <sup>-1</sup>		
	Control	TCDD	Phenobarbital
		pretreated	pretreated
Rat	0.70 $\pm$ 0.10	2.26 $\pm$ 0.43	0.98 $\pm$ 0.13
Guinea pig	0.25 $\pm$ 0.07	0.26 $\pm$ 0.14	ND

第4表 TCDD の薬物動態 (3)-1

3. サルでは、ラットに比較すると TCDD の主な標的臓器である皮膚への移行率が高く、毒性の現れ難い肝への移行率は低い。

Tissue concentrations of tritium in three groups of experimental animals 7 days after administration of a single ip dose of TCDD (Van Miller 1976)

Tissue	<sup>3</sup> H level (% of dose/g tissue)# in		
	Adult monkeys	Infant monkeys	Rats
Liver	0.09±0.06***	0.13±0.07***	4.54±0.45
Brain	0.006±0.004**	0.018±0.019**	0.13±0.04
Kidney	0.017± - **	0.051±0.037***	0.33±0.07
Lung	0.009±0.003*	0.030±0.014*	0.21±0.09
Spleen	0.008±0.004*	0.031±0.021**	0.83±0.36
Stomach	0.010±0.007*	0.059±0.043*	0.30±0.13
Small intestine	0.015±0.006*	0.059±0.025	0.17±0.08
Large intestine	0.015±0.003*	0.051±0.026	0.18±0.07
Thymus	—	0.15±0.06	0.44±0.15
Adrenal	0.096±0.058	0.19±0.05	—
Muscle	0.004±0.001	0.096±0.05	0.058±0.03
Skin	0.028±0.014**	0.24±0.07**	0.13±0.02
Adipose tissue	0.16±0.06***	0.49±0.12***	3.46±0.21

# Values are means ±SD for groups of three adult monkeys, four infant monkeys and five rats. Those marked with asterisks differ significantly (Student's T test) from the corresponding value for the rats: \* P<0.02; \*\* P<0.01; \*\*\*P<0.001

Tritium retention in tissue of three groups of experimental animals 7 days after administration of a single ip dose of TCDD (Van Miller 1976)

Tissue	<sup>3</sup> H level (% of dose/total weight of tissue)# in		
	Adult monkeys	Infant monkeys	Rats
Liver	10.4±6.9***	4.51±1.60***	43.0±4.7
Brain	0.58±0.34	1.41±1.40	0.21±0.07
Spleen	0.028±0.013*	0.026±0.004**	0.48±0.17
Small intestine	0.87±0.39	1.47±0.64	0.93±0.44
Large intestine	1.29±0.12**	0.64±0.24	0.45±0.21
Muscle	8.62±2.39	35.6±14.4**	4.63±2.52
Skin	13.1±4.9*	22.7±8.8**	4.39±0.52
Adipose tissue	16.2±5.8	—	—

# Values are means ±SD for groups of three adult monkeys, four infant monkeys and five rats. Those marked with asterisks differ significantly (Student's T test) from the corresponding value for the rats: \* P<0.02; \*\* P<0.01; \*\*\*P<0.001

第4表 TCDD の薬物動態 (3)-2

4. TCDD に対する感受性の高いモルモットでは、感受性の低いラットに比較すると脂肪組織への移行率が高く、半減期も長い。

Liver, kidney and adipose tissue distribution of TCDD in rat and guinea pig							
Species/Strain	Dose and Route	1 day			15 day		
		% Liver	Li/Ap	Ki/Ap	% Liver	Li/Ap	Ki/Ap
Rat							
Han/Wistar	5 $\mu$ g/kg, ip a)	10.75	2.02	0.12	10.75	2.02	0.12
Long-Evans	5 $\mu$ g/kg, ip a)	9.41	0.98	0.18	9.41	0.98	0.18
Guinea pig							
Hartley	2 $\mu$ g/kg, ip b)	11.4	0.34	0.09	11.4	0.34	0.09

Species/Strain	Dose and Route	32 day			45 day		
		% Liver	Li/Ap	Ki/Ap	% Liver	Li/Ap	Ki/Ap
Rat							
Han/Wistar	5 $\mu$ g/kg, ip a)	10.56	1.42	0.12			
Long-Evans	5 $\mu$ g/kg, ip a)	12.59	1.53	0.08			
Guinea pig							
Hartley	0.5 $\mu$ g/kg, ip c)				7.01	0.23	0.08

a) Pohjanvirta et al 1990    b) Gasiewicz et al 1979    c) Olson et al 1986

第5表

Species difference in toxic responses following exposure to TCDD  
(R. Pohjanvirta & J. Tuomisto 1994)

	Rat	Mouse	Guinea Pig	Monkey	Rabbit
LD <sub>50</sub> (μg/kg)	22-340	114-284	0.6-2.5	< 70	115-275
Time to death (day)	9-43	15-38	12-42	14-34	6-39
Body weight loss (Wasting syndrome)	+	+	+	+	+
Serum glucose	↓	↓	→	↓	
Serum triglyceride	↑	→	↑	↑	↑
Serum cholesterol	↑	↓	↑	↓	
Hypoplasia/atrophy/necrosis					
Thymus and lymphatic organs	+	+	+	+	
Bone marrow	+	+	+	+	
Testis	-	+	+	-	
Adrenal cortical necrosis	-	-	+	-	
Liver hepatic cell necrosis	+	+ <sup>#</sup>	-	-	+
Hyperplasia/metaplasia					
Urinary tract	-	-	+	+	
Skin (chloracne)	-	+	-	+	+
Other responses					
Porphyrin	+	+	-	-	
Edema	-	+	-	-	
Hormonal imbalance	+	NP	NP	NP	NP
Hemorrhage	-	-	+	-	

\* NP : data not provided <sup>#</sup> chronic toxicity

第6表-(1)

Two-year chronic toxicity and oncogenicity study of TCDD in Sprague-Dawley rats (Kochiba 1978)

Pathological lesions	Dose ( $\mu$ g/kg/day)							
	0		0.1		0.01		0.001	
	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>Hepatotoxicity</b>								
hepatocellular deg/necrosis	-	-	+	+	-	-	-	-
foci of celllural alteration	-	-	+	+	-	+	-	-
swelling of hepatic cells	-	-	+	+	-	+	-	-
inflammation	-	-	+	+	-	-	-	-
<b>Neoplastic lesions</b>								
hepatocellular hyperplastic nodules	6	8	2	23	3	18	0	3
hepatocellular carcinoma	2	1	1	11	0	2	0	0
bile duct adenoma	0	0	1	2	0	0	0	1
squamous cell carcinoma of hard plate/nasal turbinates	0	0	4	4	0	1	0	0
squamous cell carcinoma of lung	0	0	1	7	0	0	0	0

18-month carcinogenicity testing of TCDD in male Swiss mice (Toth 1979)

Pathological lesions	Dose ( $\mu$ g/kg/day)			
	0	7.0	0.7	0.007
Skin lesions	0/38	25/43	13/44	5/44
with amyloidosis	0/38	17/43	10/44	5/44
<b>Neoplastic lesions</b>				
liver	7/38 (18)	13/43 (30)	21/44 (48)	13/44 (29)
lung	15/38	11/43	18/44	27/44
lymphoma	6/38	12/43	12/44	10/44
other organs	7/38	4/43	4/44	6/44

第6表- (2)

実験動物を用いた慢性毒性実験における TCDD の無毒性量、最小毒性量 (宮田 1997)

動物(系統)	性	対象病変	無毒性量または 最小毒性量	報告者または 研究期間
ラット (SD)	雄	肝機能障害、病理所見	1 ng/kg/day*	Kociba ら (1978,79)
	雌	肝機能障害、病理所見	1 ng/kg/day*	
マウス (Swiss)	雄	アミロイドーシス、 皮膚症状	1 ng/kg/day**	Toth ら (1979)
マウス (B6C3F1)	雄	肝機能障害、病理所見	1.4 ng/kg/day*	NTP (1982)
	雌	肝機能障害、病理所見	6 ng/kg/day*	
サル (Macca mullata)	雌	血液学的障害 皮膚症状	2~3 ng/kg/day**	Allen ら (1977,78,79)

\*: 無毒性量、 \*\*: 最小毒性量

各国におけるダイオキシン類の耐容1日摂取量 (TDI) または  
実質安全量 (VSD) (宮田 1997)

国名あるいは規制機関名	TDI または VSD (pgTEQ/kg/day)
日本	10
カナダ	10
WHO 欧州地域事務局	10
オランダ	10 (現在1を提案中)
スウェーデン	5*
ドイツ	10 (目標値1)
イギリス	10
イタリア	1
米国環境保護庁	0.01**
米国カリフォルニア州	0.007**
米国食品医薬品庁	0.06*

\*: 実際の規制値である 35 pgTEQ/kg/week を1日当たりに換算した値

\*\* : ダイオキシン類を発癌物質として、閾値なしの立場で設定した値



第7表

人に対する TCDD の毒性 (ATSDR 1997)

Duration of exposure	System	Effect	Body burdens ng/kg body weight	Reference
< 1 year	Dermal	Chloracne (children)	2357	Mocarelli et al 1991
Not specified	Dermal	Chloracne	80.5 18	Schecter et al 1993
11 year	Dermal	Chloracne	646	Jansing et al 1994
6.5 year	Immunologic	Immuno- suppression	156-176	Tonn et al 1996
> 15 year	Reproductive	High LH and low testosterone	31	Egeland et al 1994
> 1 year	Cancer	Increased cancer mortality risk	124-459	Fingerhut et al 1991
> 20 year	Cancer	Increased cancer mortality risk	69-461	Manz et al 1991

Health effects of TCDD in human infants (ATSDR 1997)

- 1) Late-type hemorrhage disease of newborn
- 2) Decreased vitamin K1 and decarboxylated prothrombin levels in infants
- 3) Higher plasma levels of TSH in infants
- 4) Reduced neonatal neurologic optimality
- 5) Increase in total T cells and lower monocyte and granulocyte counts
- 6) Alteration of plasma ALT and AST activities
- 7) Increased thyroxine levels
- 8) Alteration of the human sex ratio in their offspring ?

## 添付資料



# 内分泌攪乱化学物質のリスク評価における 不確実性分析ワークショップ

期日:2月26日(金) 午後1時30分 - 4時30分

場所:国立医薬品食品衛生研究所・第一会議室

講演:

\* 内分泌かく乱物質のリスク評価と不確実性分析

関澤 純 (国立医薬品食品衛生研究所)

\* **Uncertainty analysis in human effects assessment**

**Dr. T. Vermeire**

(オランダ国立公衆衛生環境研究所: RIVM)

\* リスクアセスメント・システム (Chem PHESA - 21) について

花井 莊輔

(日本化学工業協会化学物質総合安全管理センター)

\* 曝露評価における不確実性分析

吉田 喜久雄

(三菱化学安全科学研究所・横浜国立大学)