

Fig. 5 Proliferation response of PBMCs in human following the treatment with non-ortho coplanar PCB congeners and butyltins. Asterisk: $p < 0.05$

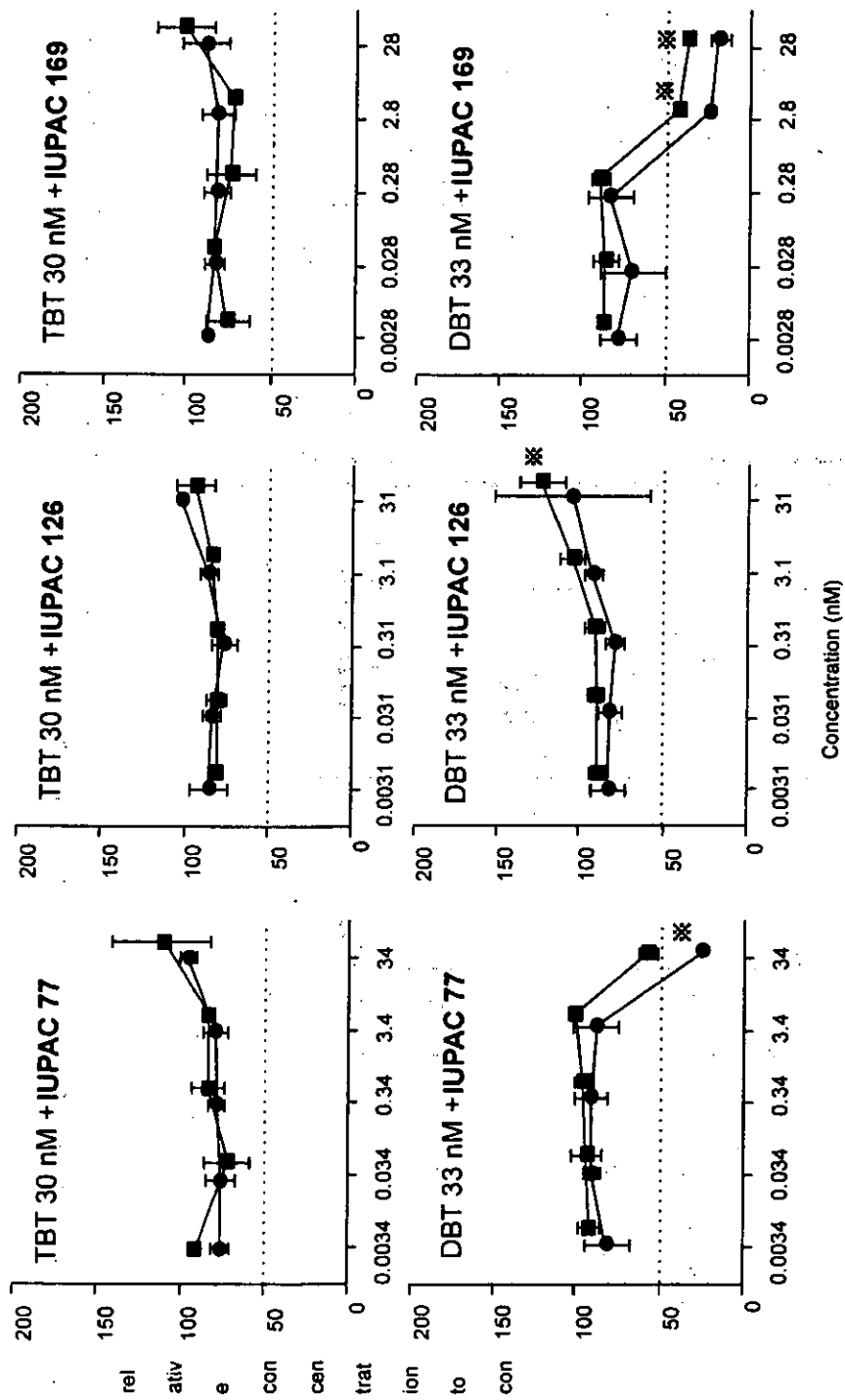
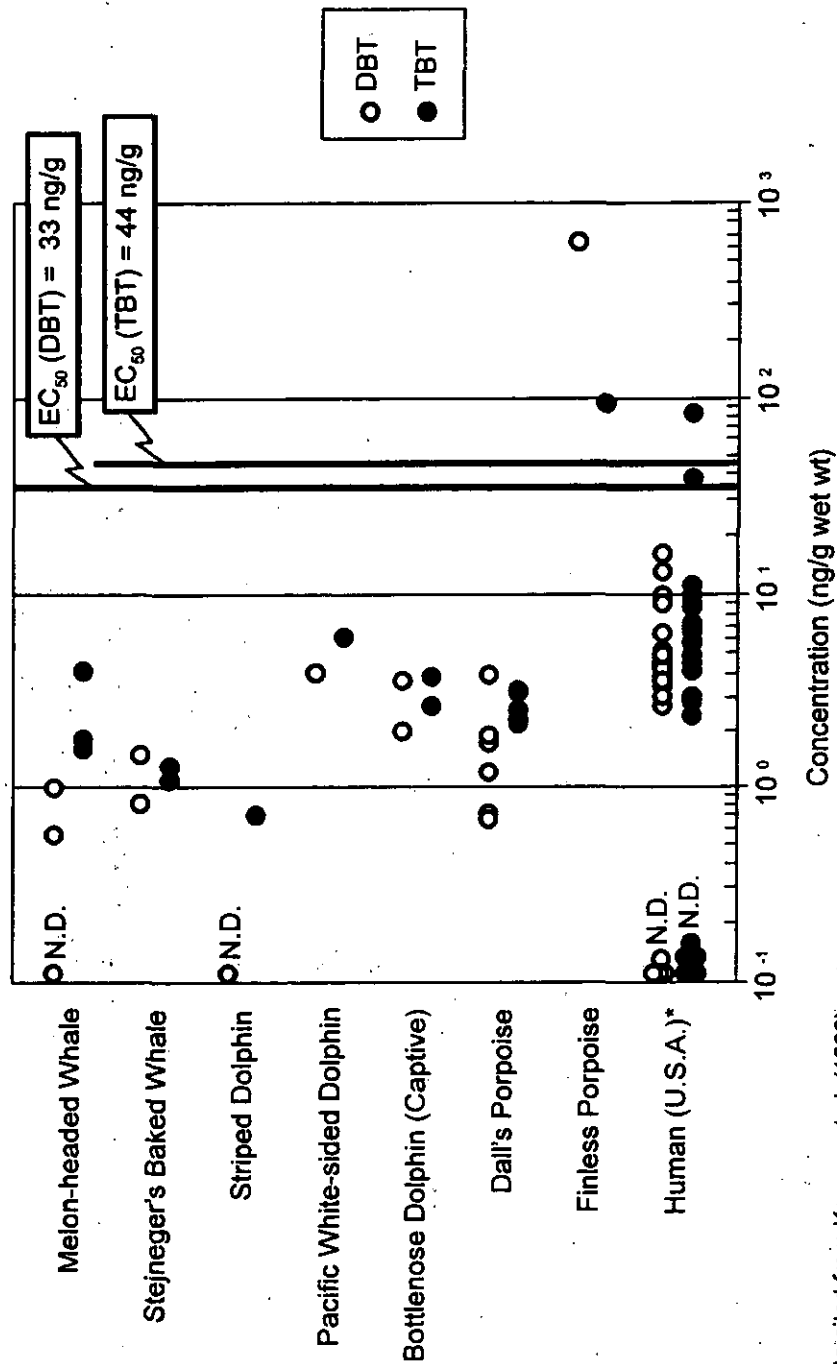


Fig. 6 Proliferation response of PBMCs in bottlenose dolphins following the treatment with the mixture of butyltins and non-ortho coplanar PCB congeners and butyltins. Asterisk: $p < 0.05$



* Data cited from Kannan et al. (1999)

Fig. 7 BTs concentrations in the blood of cetaceans from Japanese coastal waters and humans from U.S.A. comparing with EC₅₀ of BTs for proliferative activities of lymphocytes (PBMCs).

Table 1 Samples analysed in this study

Species	Date of collection	Location	n	Sex ¹⁾	Tissues analysed ²⁾
Dall's porpoise (<i>Phocoenoides dalli</i>) ³⁾	Jan.- Feb., 1998	Off Sanriku	10	M: 8, F: 2	liver and blubber
Dall's porpoise (<i>Phocoenoides dalli</i>) ³⁾	Jan.- Feb., 1998	Off Sanriku	3	M: 2, F: 1	blood
Bottlenose dolphin (<i>Tursiops truncatus</i>)	July - Aug., 1998	Aquarium (Fukuoka)	2	M: 2	blood
California sealion (<i>Zalophus californianus</i>)	July, 1998	Aquarium (Shizuoka)	1	M: 1	blood
Larga seal (<i>Phoca largha</i>)	July, 1998	Aquarium (Shizuoka)	1	M: 1	blood
Human	April, 1998	Matsuyama	2	M: 2	blood

1) M: male, F: female

2) Liver and blubber were analysed for butyltins and PCBs, respectively.

3) Among ten Dall's porpoises obtained from Off Sanriku, three animals were analysed for lymphocyte assay.

Table 2 Concentrations of organochlorines (in blubber) and organotin (in liver) (ng/g wet wt.) in Dall's porpoises collected from Off Sanriku, coast of Japan

	Male 8	Female 2	Total 10
Number			
Body length (cm)	164 ± 9.4	159 ± 7.1	163 ± 7.1 (152-177)
Blubber lipid %	86 ± 2.0	82 ± 2.8	85 ± 2.7 (80-89)
α-HCH	220 ± 67	220 ± 32	220 ± 60 (79-300)
β-HCH	450 ± 73	400 ± 82	440 ± 73 (340-600)
γ-HCH	71 ± 14	76 ± 20	72 ± 14 (43-90)
HCHs	740 ± 110	700 ± 130	730 ± 110 (550-890)
HCB	400 ± 100	500 ± 140	420 ± 110 (270-600)
oxychloridane	220 ± 46	210 ± 5.3	210 ± 40 (130-290)
trans-chlordane	40 ± 24	41 ± 32	40 ± 23 (18-89)
cis-chlordane	280 ± 77	310 ± 91	290 ± 75 (150-390)
cis-nonachlor	270 ± 57	250 ± 77	270 ± 57 (200-340)
trans-nonachlor	1200 ± 410	1300 ± 40	1200 ± 360 (600-2000)
CHLs	2000 ± 500	2100 ± 250	2000 ± 450 (1200-3000)
p,p'-DDD	620 ± 160	500 ± 120	600 ± 160 (420-890)
p,p'-DDT	1100 ± 610	630 ± 190	980 ± 570 (220-1800)
p,p'-DDE	2700 ± 580	2800 ± 340	2800 ± 520 (2100-3900)
DDTs	4400 ± 920	3900 ± 650	4300 ± 860 (3400-5800)
PCBs	7100 ± 1300	7400 ± 2600	7100 ± 1500 (5500-9800)
IUPAC 77	0.58 ± 0.30	0.35 ± 0.08	0.53 ± 0.28 (0.30-1.3)
IUPAC 126	0.20 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.18 ± 0.09 (0.10-0.42)
IUPAC 169	0.17 ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.16 ± 0.03 (0.12-0.24)
MBT	120 ± 74	160 ± 92	130 ± 74 (50-220)
DBT	500 ± 310	590 ± 270	520 ± 290 (200-1100)
TBT	240 ± 150	220 ± 7.1	230 ± 130 (81-450)
BTs	860 ± 530	1200 ± 370	880 ± 480 (330-1800)
Average ± SD			
Parentthesis: (min-max)			

ヒト及び野生生物における有機塩素化合物の体内負荷量

研究者 田辺信介・国末達也 愛媛大学沿岸環境科学研究センター

A. 研究目的

PCBs や DDTs などの有機塩素化合物は生物蓄積性が高く、内分泌攪乱作用が指摘されている環境汚染物質であり、ヒトを含めた様々な野生生物から検出されている (Tanabe *et al.*, 1987)。これら化学物質の残留濃度や毒性に対する感受性は生物種によって大きく異なり、リスク評価をおこなう上で体内負荷量を理解することは重要である。

動物体内の有機塩素化合物負荷量を見積もるには、全身を均一にホモジナイズした試料中の濃度を測定し、その値に体重を乗ずることが最も簡単な方法であるが、大型動物には適応できない。また、すべての臓器・組織を分析し、その濃度にそれぞれの臓器・組織重量を乗じたものを加算することで体内負荷量は算出できるが、これについてもサンプル入手の問題や分析試料数の増大等による制約がある。

ところで、PCBs や DDTs といった脂肪親和性の有機塩素化合物は、動物体内の脂肪中に比較的均一な濃度で分布する (Tanabe *et al.*, 1981)。このことに注目し、本研究ではヒト及び野生生物の体内負荷量を簡便に求める方法を提示するとともに、生物種による相違について考察した。

B. 研究方法：体内負荷量の推定法

(1) ヒト

ヒトにおける有機塩素化合物の分析は、そのほとんどが脂肪組織、血液、母乳を用いて行われている。この中で母乳は、体組織にほとんど負荷をかけることなく採取できるため、有機塩素化合物のリスク評価をおこなう上で適した試料と言える。ただし、女性に限られるという制約はある。

現在日本人の母乳中 DDTs、HCHs、CHLs 平均濃度は、それぞれ 190、130、73ng/g fat wt. と報告されており (厚生省, 1999)、PCBs 濃度についての最近の報告は見当たらないが、われわれの調査では 460 ng/g fat wt. という値が得られている。ヒトの場合、体重に占める脂肪重量の割合は個人によって異なるが、ここでは体重 70kg のヒトの脂肪重量を 10kg (脂肪重量割合 14.3%) と仮定し (To-Figueras *et al.*, 2000)、以下の式により体内負荷を試算した。

体内負荷量 (mg/ body)

$$= \text{母乳中の有機塩素化合物濃度} (\mu\text{g/g fat wt.}) \times \text{体重} (\text{kg}) \times 0.143 \text{ (脂肪重量割合)}$$

本研究で分析した日本、インド、フィリピン、ベトナム、カンボジアのヒトにおける母乳中有

機塩素化合物濃度をもとにその体内負荷量を算出し、得られた結果を Table 1 と Fig. 1a および b にまとめた。

(2) 鳥類

シギ・チドリ類のように小型鳥類の場合は、全身をホモジナイズすることが可能であるが、大型鳥類では実質上不可能である。また、鳥類は種間だけでなく、捕獲前の摂餌状況によって脂肪含量が大きく変動するため、その体内負荷量を正確に見積もることは困難である。このことは、ホモジナイズした小型種の体内脂肪重量割合が 6-20%であったことから裏付けられる。

本研究で分析した北海道産ウミネコ (Black-tailed Gull) の体内分布 (胸筋、肺、心臓、肝臓、胃、腸、腎臓、大腿骨、皮下脂肪) では、組織間の脂肪重量当たりの有機塩素化合物濃度はほぼ一定であり、各組織重量とその脂肪含量から算出した体内脂肪重量割合は 12%であった。この脂肪重量割合は、上記のシギ・チドリ類のほぼ中間値であり、鳥類の体重に占める脂肪重量割合を 12%と仮定し、以下の式により鳥類の体内負荷量を見積もった。

体内負荷量 (mg/ body)

$$= \text{鳥類の有機塩素化合物濃度} (\mu\text{g/g fat wt.}) \times \text{体重} (\text{kg}) \times 0.12 \text{ (脂肪重量割合)}$$

以下の鳥種の体内負荷量を求め、その結果を Table 1 と Fig. 1a および b にまとめた。

a) イヌワシ (Golden Eagle)

1995 年岩手で、1998 年富山で死亡個体を得た。平均体重は 4.5kg。

b) カワウ (Common Cormorant)

1994 年に東京都不忍池で捕獲。平均体重は 2kg。

c) ウミネコ (Black-tailed Gull)

1999 年に北海道利尻島で捕獲。平均体重は 560g。

d) ハシブトカラス (Jungle Crow)

1998 年に東京、大阪、広島、鳥取で捕獲。平均体重は 600g。

e) クロアシアホウドリ (Black-footed Albatross)

1998 年に北太平洋上で、はえなわ漁中に混獲。平均体重は 3.6kg。

f) アジサシ (Common Tern)

1996 年にロシアバイカル湖で捕獲。渡りの中継地として日本も含まれる。

平均体重は 110g。

(3) 海棲哺乳類

海棲哺乳類は、水中での体温の逸散を防ぐために脂皮と呼ばれる厚い脂肪組織を有しており、この脂皮の存在が海棲哺乳類でみられる有機塩素化合物高濃度蓄積の 1 つの要因となっている。日本近海に生息するスジイルカの各臓器・組織における有機塩素化合物の負荷量を詳細に分析し

た研究では、体内負荷量の 90%以上が脂皮に蓄積していることを明らかにしている (Tanabe *et al.*, 1981)。同様の結果は、本研究で分析したカスピカイアザラシでも得られている。従って、海棲哺乳類の場合、脂皮重量と脂皮中の有機塩素化合物濃度からその体内負荷量は推定できるものと考えられる。しかし、海棲哺乳類の脂皮重量は種や性による差のみでなく、成熟段階や季節による変動も大きく、また脂皮重量を個体ごとに正確に測定することは、多くの時間と労力を要するため簡単な作業ではない。

本研究では、体重に占める脂皮重量割合の知見が得られている海棲哺乳類のデータをもとにして、鯨類と鳍脚類の脂皮重量をそれぞれ体重の 24%と 47%と仮定し、以下の式で体内負荷を推算した。

体重に占める脂皮重量の割合 (%)	
スジイルカ	17.3
イシイルカ	21.5
シロナガスクジラ	27
ナガスクジラ	24
イワシクジラ	22
マッコウクジラ	34
カスピカイアザラシ	47

体内負荷量(mg/ body)

$$= \text{脂皮中の有機塩素化合物濃度} (\mu\text{g/g wet wt.}) \times \text{体重} (\text{kg}) \times \text{脂皮重量割合} (\text{鯨類 } 0.24) \\ (\text{鳍脚類 } 0.47)$$

以下の海棲哺乳類の体内負荷量を求め、その結果を Table 1 と Fig. 1a および b にまとめた。

a) イシイルカ (Dall's Porpoise)

1999 年に北太平洋で捕獲。平均体重は成熟雄で 115kg。

b) ミンククジラ (Minke Whale)

1995 年に太平洋にて捕獲。平均体重は雄で 4140kg。

c) ゴマフアザラシ (Larga Seal)

1991 年に小樽で捕獲。平均体重は 21.5kg。

d) キタオットセイ (Northern fur Seal)

1997-98 年に三陸沖で捕獲。平均体重は 35.4kg。

e) カスピカイアザラシ (Caspian Seal)

1993 年にカスピ海で捕獲。平均体重は 47.1kg。

C. 結果および考察

それぞれの動物種で見積もった有機塩素化合物の体内負荷量に注目すると (Table 1, Fig. 1a, Fig. 1b)、海棲哺乳類、そして鳥類である猛禽および大型の魚食性種が大きな負荷量を示した。一方、ヒトの体内負荷量は低値であった。

個々の動物種の負荷量をみると、鯨類のような大型の動物では、その体重が大きな負荷量の一要因となっている。しかし、鰭脚類では種間の体重差に比べ負荷量のバラツキが大きいこと、また鳥類において、カワウの体重はクロアシアホウドリより軽いにもかかわらず高い負荷量を示していることなどを考慮すると、それぞれの動物種における生息環境の汚染レベル、食性、そして代謝能力の相違もまた大きな要因であると考えられる。興味深いことに、ヒトは体重が 50–70kg (脂肪含量 14.3%) と鳥類よりも大きく、鰭脚類とほぼ同等であるにもかかわらず、有機塩素化合物の負荷量は小さい。ヒトは汚染源近傍に居住しているため、有機塩素化合物の取込量は多いと考えられるが、他の野生動物種より高い代謝・排泄機能をもっているため、蓄積量は少ないと考えられる。ヒトが強い代謝能をもつことは、Nakata ら (1995) や Tanabe ら (1988) によって報告されており、海棲哺乳動物の有機塩素化合物代謝能が極めて弱いことと比べると対比的である。ところが、インド人の HCHs 負荷量は猛禽や大型の魚食性鳥類より高い値を示した (Fig. 1b)。このことは、インド人の HCHs 暴露量が多いことを示しており、ヒトを含む野生生物への影響が懸念される。

有機塩素化合物の毒性に対する感受性が高い胎児や新生児の負荷量、および母親からの移行量を求めることは重要である。ヒトにおいて、乳児は 1 日に 102.4g/kg body の母乳を摂取するとされている (Hoover, 1999)。脂肪含量を 2.3% (日本人の平均)、乳児の体重を 5kg、そして授乳期間を 10 ヶ月と仮定すると、母親の体内負荷量の約 33% が乳児に移行することになる。鳥類においてはキョクアジサシとセグロカモメで卵への移行率が 22–45% と報告されており (Lemmetynen *et al.*, 1982)、本研究で分析したウミネコでは 28–33% であった。また、鰭脚類は授乳期間が短いことから移行率は 14–20% と推定されているが (Nakata *et al.*, 1995)、授乳期間の長い鯨類では 50% 以上が移行すると見積もられている (Subramanian *et al.*, 1987)。鯨類の場合、乳仔への有機塩素化合物移行量は他の動物種より明らかに大きいことが予想され、その影響は次世代に及ぶものと考えられる。また、スジイルカの分析では、母親体内の有機塩素化合物の 4–5% が胎盤経由で胎仔へ移行する (Tanabe *et al.*, 1982)。このことは、今回算出したイシイルカでは数十 mg の PCBs や DDTs が胎仔に移行することを意味しており、胎児期の脳発達や生殖器形成へ与える影響が懸念される。

参考文献

- Hoover (1999). *Risk Anal.*, 19, 527–545.
Lemmetynen *et al.* (1982). *Chemosphere*, 11, 1059–1068.
Nakata *et al.* (1995). *Environ. Sci. Technol.*, 29, 2877–2885.

- Subramanian *et al.* (1987). *Proc. NIPR. Symp. Polar Biol.*, 1, 205-216.
- Tanabe *et al.* (1981). *Agris. Biol. Chem.*, 45, 2569-2578.
- Tanabe *et al.* (1982). *Agris. Biol. Chem.*, 46, 1249-1254.
- Tanabe *et al.* (1987). *Environ. Pollut.*, 47, 147-163.
- Tanabe *et al.* (1988). *Mar. Mamm. Sci.*, 4, 103-124.
- To-Figueras *et al.* (2000). *Environ. Health Perspect.*, 108, 595-598.
- 厚生省 (1999). 厚生科学研究「母乳中のダイオキシン類に関する調査」結果概要

D. 研究発表

E. 知的所有権の取得状況

特許

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

Table 1. ヒト、鳥類および海棲哺乳類における有機塩素化合物の体内負荷量

	体内負荷量 (mg/body)			
	PCBs	DDTs	HCHs	CHLs
ヒト				
日本	3.3	2.8	1.0	0.85
インド	0.9	3.1	3.9	0.12
フィリピン	0.5	1.3	0.038	0.11
ベトナム	1.2	13	0.25	0.0014
カンボジア	0.28	5.5	0.026	0.0016
鳥類				
イヌワシ	240	84	1.0	2.2
カワウ	170	46	2.3	15
クロアシアホウドリ	36	11	0.047	0.95
ウミネコ	1.0	0.36	0.03	0.036
ハシブトガラス	0.79	0.12	0.012	0.11
アジサシ	0.26	0.098	0.0024	0.0017
海棲哺乳類				
ミンククジラ	2000	1900	300	440
イシイルカ	330	260	33	86
ゴマフアザラシ	200	140	21	*NA
カスピカイアザラシ	210	420	29	5.6
キタオットセイ	38	27	4.0	11

*NA = Not analyzed.

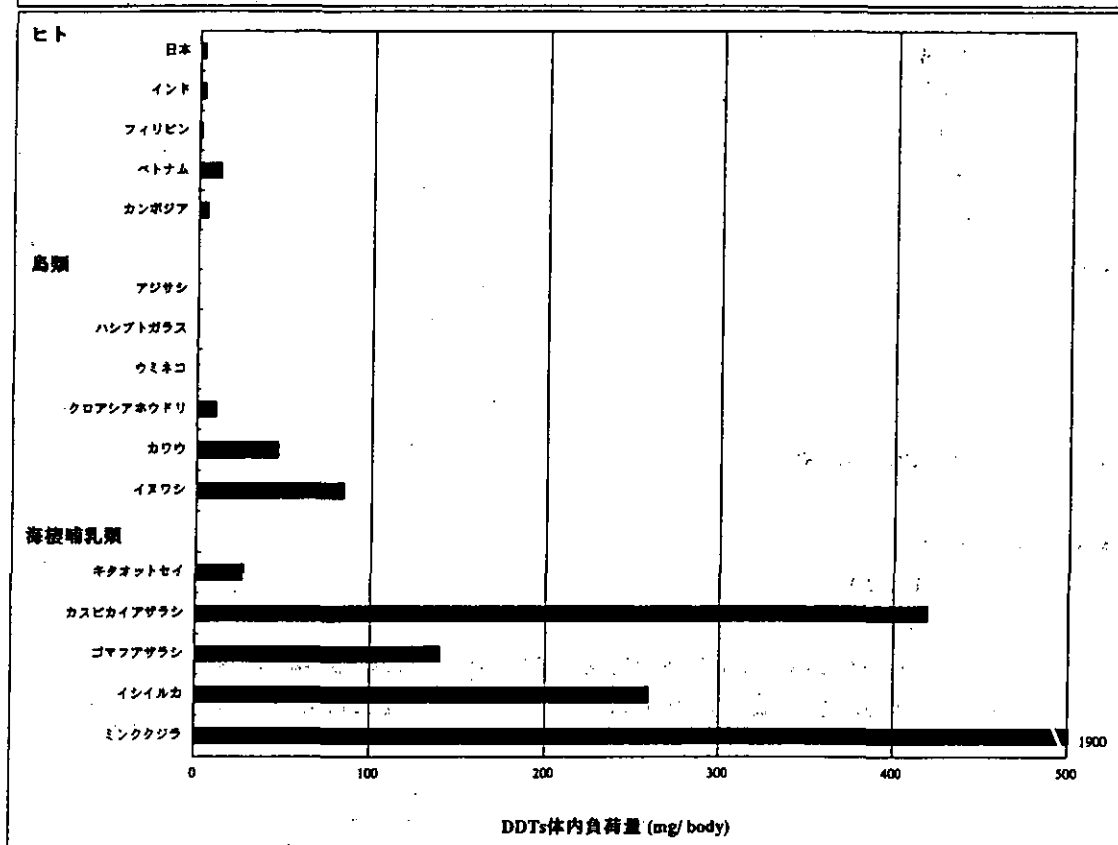
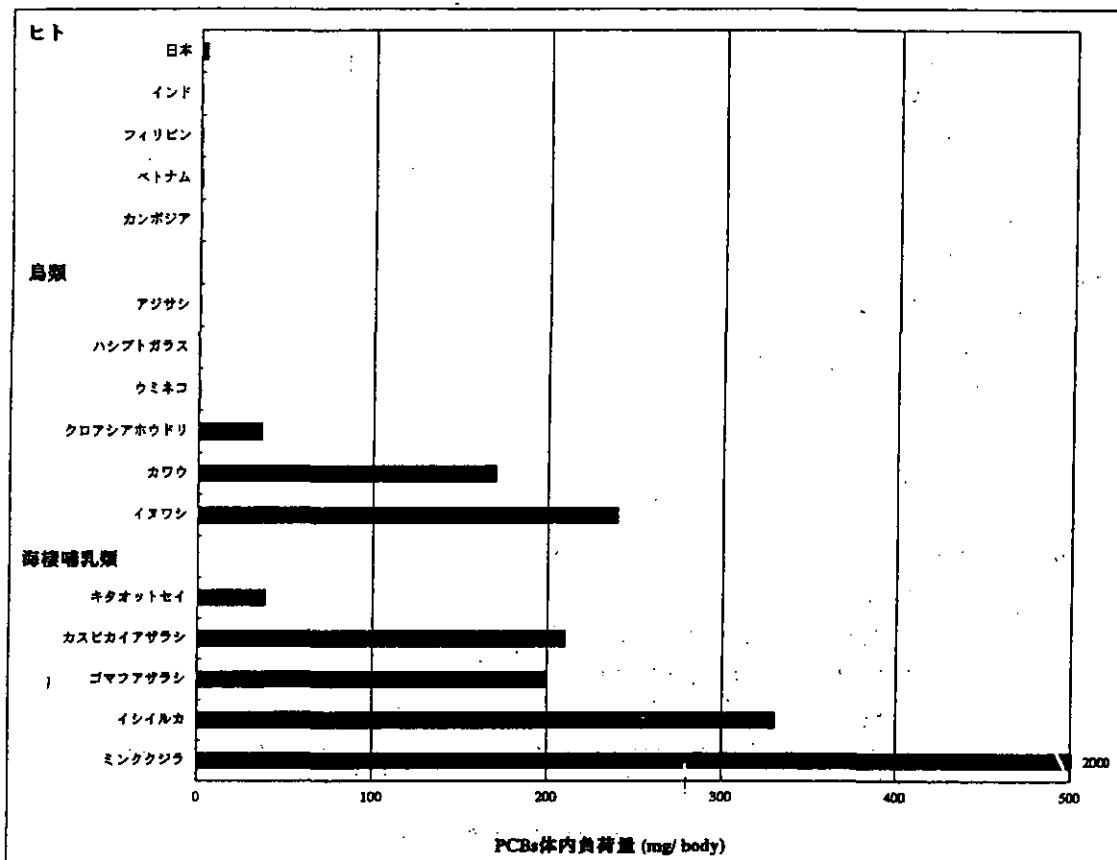


Fig. 1a. ヒト、鳥類および海棲哺乳類における有機塩素化合物の体内負荷量

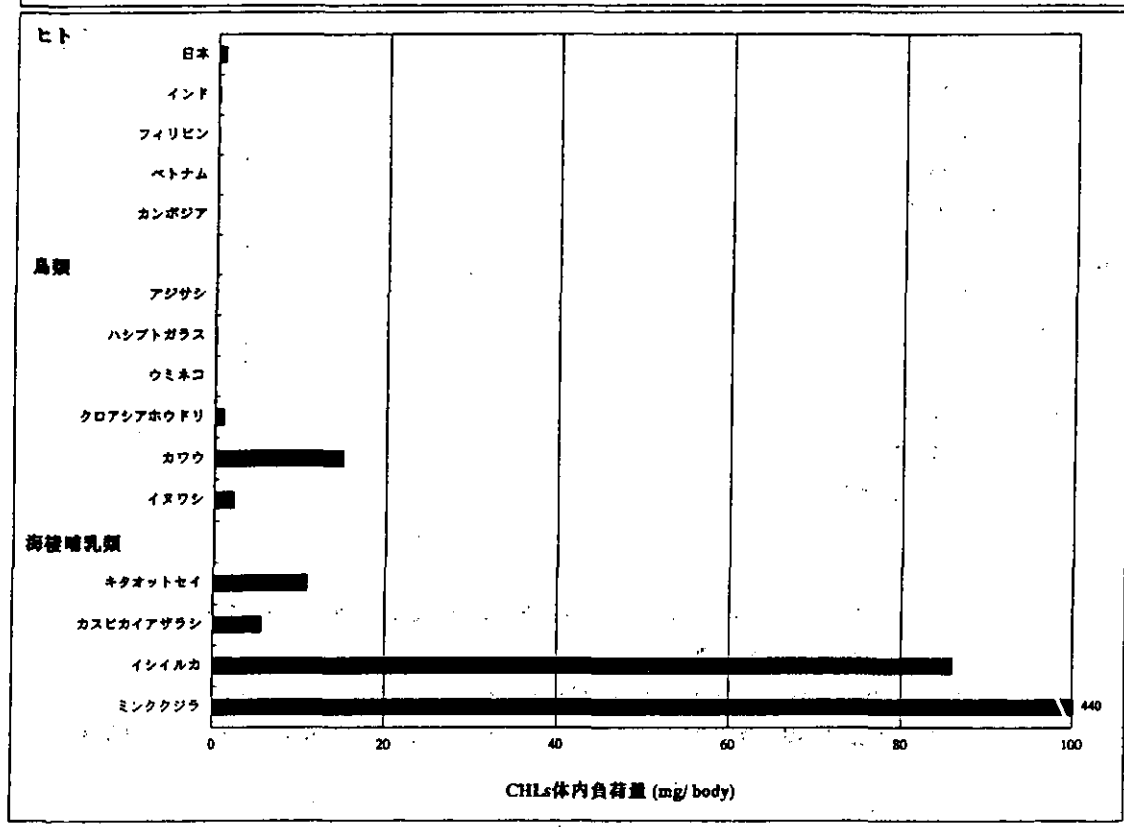
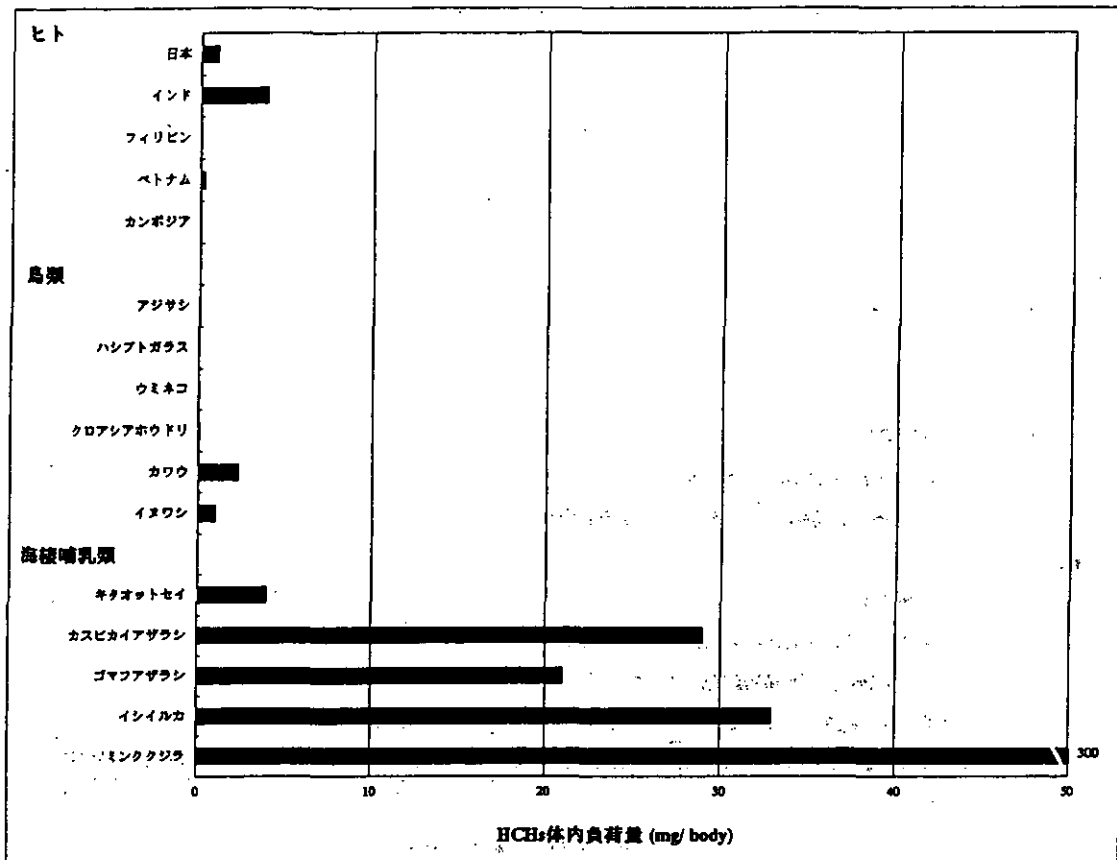


Fig. 1b. ヒト、鳥類および海棲哺乳類における有機塩素化合物の体内負荷量

環境データの解析と環境中生物影響評価に関する研究

研究者 吉岡義正 大分大学教育福祉科学学部

研究要旨

化学物質の環境中生物への次世代影響を検討し、リスクレベルの推定や評価手法の開発のための基礎的検討を行う。本年度は、医薬品等を主体とした化学物質を対象に生態毒性データを収集した。

A. 研究目的

医薬品等は生理作用を有する化学物質でありながらこれまでマイナーな問題として大きく取り上げられなかった。しかし、外因性内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）の問題が表面化した後、下水中のホルモンあるいはその代謝産物が環境生物に影響を与える可能性が指摘された。下水放流口下流域の魚類からビテロジェニンが検出され、影響が憂慮されている。

治療用医薬品は残余部分が捨てられるケースが多い。Kuspis, Krenzelok (1996)によれば、アンケートに答えた(n=500)人の2%のみが薬を使い切り、残った薬は1.4%が薬局に戻し、54%はゴミ箱へ、35.4%は水に流している。薬局(n=100)での余った薬の68%がごみとして出され、水に流して処理されている。医薬品は、人のみならず、家畜や養殖魚介類の衛生管理にも使われる。こうした生理活性物質の環境への排出が環境生物の生息に何らかの影響を与える可能性がある。

実際、Roman Hirsch(1999)らは、ドイツ国内の下水放流水、河川水、地下水中の抗生物質の濃度を測定している。彼らは、18種の抗生物質を測定し、Clarithromycin, Erythromycin-H₂O, Roxithromycin, Chloramphenicol, Sulfamethoxazole, Trimethoprimを下水中および表流水から検出した(下水最高濃度 0.24~6.0 μg/l, 表流水最高濃度 0.06~1.7 μg/l)。更に、地下水からSulfamethoxazole, Sulfamethazineを検出した(最高濃度 0.16~0.47 μg/l)。Hans-Rudolf Bruser, Markus D. Müller(1998)は、北海とスイス湖水におけるClofibric Acid(CA), Mecoprop(Isomer:MCPP)濃度を測定し、CAの最高濃度を9 ng/l, MCPPを45ng/lと報告している。

我が国で使用されている医薬品のうち、ホルモン系、抗生物質系(薬効別分類による)の2種類の医薬品を取り上げても種類が多く、ホルモン系で115、抗生物質系で185種にのぼる(表1参照)。

環境生物は環境と共に生きるため、内分泌攪乱化学物質の影響は人より大きいと予測される。環境保全や影響のメルクマールのために、環境生物への次世代影響の有無及び程度を試験する方法及びリスクを推定する方法を開発し、リスクを確認することが必要である。そのために、環境中生物への次世代影響の文献を広範囲に収集し、その情報を元に、どのようなリスク評価手法を採用すべきかの基礎的検討を行う。

B. 研究方法

環境生物に対する影響の評価は、予測環境濃度(PEC; Predicted Environment Concentration)と予測無影響濃度(PNEC; Predicted No Effect Concentration)の比(RQ)を用いるのが定法である。

$$RQ(\text{Risk Quotient}) = \frac{PEC}{PNEC}$$

本法は「Quotient法」とよばれ、リスクの定量化には適していない。PEC/PNEC比の大小は、リスクの大小をある程度記述すると期待できるが、例えば、比が10から5に減じたからといってリスクが半減したとは言えない。また、不確実性や確率分布、さらには二次的な影響や暴露パターンの違いなどは評価に反映できない。これらの点に十分留意して結果を取り扱う必要がある。

1) 予測環境濃度(PEC)の推定

PECは、実際の環境濃度を測定するのが最も確実であるが、気象や地域特性によって影響を受け、また多種の薬剤の環境中濃度を同時に検出することは困難である。そのため、地域あるいは日本の平均的な条件による環境設定を行い、環境濃度を推定する方法が多く用いられる。例えば、Steger-Hartmannら(1999)は、X線撮影造影剤の環境濃度の推定に下式を用いている。

$$PEC(\mu\text{g}/\text{l}) = \frac{A(100 - R) \cdot 10^4}{365 \cdot P \cdot V \cdot D_i} \quad \text{但し, } A(\text{Kg}): \text{年間の国内消費量, } R(\%): \text{汚泥等への吸着, 揮発,}$$

加水分解, 生分解や自然の過程で失われる割合, P: 国内での人口, V(m³): 1日1人当たりの水使用量, D: 排水の表流水による希釈比 である。また, Aを利用人数×1日服用量×継続期間から算出することもある(Arcand-Hoy, 1998)。

こうした単純な式の他にMackayのFugacity model Level I~IIIを用いた化学物質の運命予測プログラムを利用することができる(Mackay et al., 1996a, 1996b; Mackay 1991)。運命予測プログラムにはレベルに応じた様々なパラメータを必要とするが、これらを短期間に入手する事は困難である。そこで、EPIWIN(The Estimations Programs Interface for Windows; USA)を利用して環境濃度等の推定を行うこととした。EPIWINは、環境生物に対する毒性を推定する総合的なプログラムである。化学物質の影響に関する総合的なプログラムはこのほかにもE-USES(EU), STELLA(日本), chemPHESA21(日本)があるが、そのルーツはUSES(オランダ)である。しかし、これらのプログラムはパラメータの自動的計算が十分ではなく、生態毒性データ等は手入力しなければならない。EPIWINは10個の独立したプログラムからなり(表2参照)、必要なパラメータはSMILES構造式から類推する。各プログラムは単独で推定に必要な各パラメータを算出するが、これらを総合的に動作させるようにしたものがEPI Suiteとよばれるプログラムである。Hexanedioic acid, bis(2-ethylhexyl) ester(内分泌攪乱化学物質)を用いた本プログラムの初期画面を図1に、この出力要約を図2に示す。どのようなプログラムを用いるにせよ、環境への排出量が確定しないと環境濃度の予測はできない。しかし、医薬品等の環境への排出量データを入手することは非常に困難である。

2) 予測無影響濃度の推定

予測無影響濃度を求めるためには、生態毒性データが必要である。プログラムによる生態毒性が推定可能であるとはいえ、実測データに優るものはない。環境生物に対する影響評価の試験で最も多用されるのはOECD試験法である。この試験法は直接内分泌攪乱化学物質の影響を検出するために特化していないが、こうした試験法に基づく試験結果が、これまでに多く蓄積されている。試験法中には藻類試験法、ミジンコ繁殖試験、魚初期生活段階試験など、環境生物の増殖を指標とする試験法があり、こうした試験法の変形で内分泌攪乱化学物質の影響を検出できるかどうかの試みがなされている。こうした過去の蓄積されたデータを利用して、潜在的な内分泌攪乱作用を持つ化学物質を検出し、リスクの推定に役立てられるかどうかの検討材料に使用できる。

個々の化学物質に対して一次文献からデータを抽出する作業は化学物質が多くなると短期間で

は困難である。そこで、データベースから毒性値を入手することとした。データベースとして、Aquire (US. EPA) を用いた。EPA のデータには Terrestrial とよばれる陸上関連のデータベースが存在するが、データ蓄積数が少なく、今回の目的が水系流出物質を対象とすることから割愛した。このほかにも ECOSAR のような QSAR を利用した毒性推定方法があるが、QSAR による方法は実測値のないものを対象に、次年度以降に利用するものとする。

得られた個々の生態毒性データから PNEC を推定する必要がある。各毒性値から PNEC を推定する方法には、①不確実係数 (UF: Uncertainty Factor) を利用する方法、②危険濃度 (Hazardous concentration: HC₅) を求める方法、③最終慢性値 (Final chronic value; FCV) を求める方法等がある。②の方法は少なくとも 5 種水生生物、③の方法は少なくとも 8 属の毒性データを必要とする。今回の対象化学物質についてこうした多くのデータを入手することは困難と考えられ、①の不確実係数を用いる方法によることとした。不確実係数を用いる方法は OECD, EU, ECETOC, EPA (USA) 等から提案されている 1 段階の単純な係数を用いる方法 (表 3) や吉岡 (1996) の提案する生涯 NOEC の推定と生涯 NOEC から無影響濃度を推定する 2 段階法がある。当面の目的がスクリーニングにあることを考慮して、1 段階の OECD 法に準拠することにする。但し、OECD 法は上市前最少データセット (MPD) を想定しているため、変更が必要である。

C. 研究結果

生理活性が高く環境中に検出された化学物質から、CAS 番号を特定できた 494 物質を対象に生態毒性データを収集することとした。

Aquire データベースはテキストファイルとして入手できる。しかし、サイズが大きすぎるため、MS-Access[®] は直接全データを読み込むことができなかった。また、データの抽出のプログラム等は提供されていなかった。そこで、データベースを再構成し、CAS 番号から必要なデータを抽出するためのプログラムを作成した。本プログラムの初期画面を図 3 に示す。

プログラムは Visual Basic[®] ver. 6 で記述され、当面の利用に耐えるものとした。Aquire は、主たるフィールドが 73 項目あり、リレーションを含めると膨大になる。上記物質に対する全フィールド (一部のリレーションを整理して一項目にまとめた) の出力ではファイルサイズが非常に大きくなる。今回の処理がスクリーニングを目的とすることに鑑み、試行錯誤によって出力項目を精査し、当面必要なデータのみを抽出することとした。

また、生態影響データは 1 化学物質に対して複数あるため、データ総数は多量になる。必要なデータのみを抽出するため、自動的に除去するデータの条件を下記のように定めた。

- ① 「以上」、「以上」で表示されるデータ
- ② Concentration1 のフィールドにデータが記載されていないもの
- ③ BCF データ及び影響評価が酵素 (ENZ) と記載されているもの。
- ④ 毒性データが /g /Kg あるいは mol 重量単位のみのように単位が水中濃度でないもの
- ⑤ エンドポイントに EC, LC, MA 文字が含まれないもの (原則的に LC₅₀, EC₅₀, NOEC, LOEC, MATC を対象とする)
- ⑥ 構造が不明あるいは分子量の計算が終了していないもの

こうした条件下で出力された化学物質数は 173 個、データ総数約 20000 個であった。1 化学物質当たり 115 個であるが、化学物質によってデータ数が大きく異なり、生態毒性データが多いと

いうより、特定の化学物質にデータが集中する傾向にあった（表4参照）。

出力データが最も多いCadmium chlorideのデータ数は2351個で、これは様々な種類の生物、エンドポイント・観察項目・試験期間から成る。こうした項目を無視したデータの分布を図4に示す。本物質での毒性レベルの範囲は $10^4 \sim 10^{-4}$ (mg/L単位)の 10^8 幅に及ぶ。これらのデータ中から代表値を選定するのは、非常に困難である。データの選定には、以下のルールを原則的に用いた。

- ① 化学物質毎に毒性値の低い順に並べその最低データを採用する。複数のデータがある場合は、他データとの矛盾が大きいかどうかをチェックし、矛盾すると考えられる場合は、上位データを選択する。同一生物、同程度の期間、同じエンドポイントを用いても得られた毒性値にオーダーレベルの違いが認められる。こうした場合、本来は一次文献の発表年や他データと比較して選択すべきであるが、時間的な余裕がないことから臨時の措置とした。
- ② 選択されたデータが、短期、中期、長期毒性に相当するかを判別し、適切な位置に配置する。短期は主にOECDの短期毒性試験に準拠したものであり、中期は長期ではないが短期より感受性の高い時期や長期の試験と考えられたものに当て、長期はOECD試験の長期試験を参考とした。但し、上位データに長期毒性と考えられるデータがある場合、長期に分類する。
- ③ 長期毒性がある場合は、長期毒性を優先するため他のデータを参照しない。しかし、データが少ない場合あるいは確認のために中期・短期のデータを添えることがある。

こうして得られたデータから、PNECを算出するため不確実性係数(UF)を設定した。今回は時間不足とデータの複雑性のため、UFの設定を単純化した。表3より、一般に短期毒性から長期毒性への推定に10、長期毒性から生態系に10、単一生物から複数(3種以上)生物に10の値が用いられている。そこで、短期毒性に対して $n < 3$, $n < 6$, $n \geq 6$ の場合1000, 500, 100を、中期毒性に対して $n < 3$, $n < 6$, $n \geq 6$ の場合500, 100, 50を、長期毒性に対して $n < 3$, $n < 6$, $n \geq 6$ の場合100, 50, 10を、設定した(n は当該化学物質のデータ数)。 n の数が2以上であるような区切りをしたのは、出力データが必ずしも異なる種のものでないことによる。本来、生物の種類と試験特性に応じたUFを設定すべきであるが、データ種類がバライアティに富むため、短期のデータ処理としてやむを得ない処置である。

PNECとして複数の値が得られた場合、長期、中期、短期の順に優先した。通常は最も低い値をとるべきであるが、試験が標準法に従っていないこと、データの偏りが大きいこと、データ間に矛盾(多様性からみれば当然であるが)が生じること及び信頼性に関する情報がないことを考慮した結果である。結果を、PNECの低い順に、表4に示す。

一方、EPIWINを用いて、PECに関する計算結果を表4の最右欄2つに示す。生産・廃棄に関するデータが入手できなかったので、全て1 Kg/hr(全国で年間約8.8ton)の廃棄量として計算した。EPIWINは予測水中濃度(全国版)も計算するが、大気・水・土壌等の存在比等が係わり、我が国の実状に一致するかどうか定かでないので、表4では配分割合と残留期間のデータのみを示す。

D. 考察

494物質に対し、生態毒性データの検索を行い、173物質に対する毒性レベルを推定した。得られた毒性データでは農薬や古くから毒性レベルが高いとされてきた物質については多くの毒性デ

ータが存在したが、医薬品関連においては必ずしも十分でない。データベースを用いた検索の他に、データのない/少ない化学物質にたいするデータの検索が更に必要であることが明らかとなった。

表4に示すように、PNECから判断される危険性の大きいものには、農薬やダイオキシン類が多い。又最もPNECが大きい(毒性が低い)DMSOは、難水溶性の化学物質の溶解補助剤として使用されるものである。得られたデータにおいては、解釈に問題のあるものもあり、必要な物質に対しては、一次文献をチェックする必要がある。しかし、多くの化学物質において、毒性レベルが予想以上に高く、注意する必要がある。EPIWINからの環境濃度レベルの予測は十分でない。しかし、各化学物質の環境での分配状態のおおよその情報をつかむことは可能である。今後、医薬品について、さらなる調査と解析が必要である。

E. 結論

本年度は計画の最初の年で、データの収集の試行錯誤が続いた。対象物質のデータ入手は、多数の化学物質を対象としたためデータベースに頼らざるを得なかった。その結果、医薬品関係のデータ入手は十分でなく、こうした化学物質に対してデータがないのか、埋もれているのかをはっきりさせるための文献調査が必要であることが判った。また、対象とした化学物質の内には、構造等の入手が遅れたため、今回の整理に間に合わなかったものがある。

Aquireデータベースは、多くの文献値からのデータがありヒットする確率が最も高いが、様々なデータが混在しているため解釈に問題がある。こうした雑多なデータをまとめる処理がプログラムで可能であれば、研究に対する寄与は大きいと考えられる。プログラムの改善を進めたい。

次年度は、本年度のデータの不足分を補うと共に、医薬品を主体として(特に、抗生物質およびホルモン剤)より詳細に調査し、環境影響の可能性を検討する。

文献

- Arcand-Hoy L. D. , A. C. Nimrod, W. H. Benson, 1998, Endocrine-modulating substances in the environment: Estrogenic effects of pharmaceutical products. *International Journal of Toxicology*, 17, 139-158
- Donise A Kuspls BSN and Edward P Krenzelok PharmD, 1996, What happens to expired medications?. *Veterinary and human Toxicology*, 38(1)48-49
- Hans-Rudolf Bruser, Markus D. Müller , 1998, Occurrence of the pharmaceutical drug Clofibric and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea, *Environmental Science and Technology*, 32, (4), 188-192
- Mackay, D. 1991. *Multimedia Environmental Models: The Fugacity Approach*. Lewis Publishers, CRC Press, pp 67-183.
- Mackay, D. et al. 1996a. Assessing the fate of new and existing chemicals: a five-stage process. *Environ. Toxicol. Chem.* 15(9): 1618-1626.
- Mackay, D. et al. 1996b. Evaluating the environmental fate of a variety of types of chemicals using the EQC model. *Environ. Toxicol. Chem.* 15(9): 1627-1637.
- Roman Hirsch, Thomas Ternes, Klaus Haberer, Karl-Ludwig Kartz, 1999, Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *the Science of the Total Environment*, 225, 109-118

1. Steger-Hartmann T., R. Länge, H. Schweinfurth, 1999, Environmental Risk Assessment for the widely used iodinated X-ray contrast agent iopromide (ultravist). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 42, 274-281

吉岡義正(1996), 化学物質の生態影響に係わる新規制 シミレーション(3)、エコトキシコロジー研究会会報、2(2)3-8

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

関沢純, 今井清, 松本容彦, 吉岡義正, 医薬品その他の生理活性物質の環境中運命と環境中生物に及ぼす影響の評価, 平成12年11月, 第14回日本動物実験代替法学会大会(市川市)

G. 知的所有権の取得状況

なし

表1 日本の医薬品の種類数 (ホルモン系, 抗生物質系)

ホルモン剤系	115	抗生物質系	185
脳下垂体ホルモン剤	8	グラム陽性	9
唾液腺ホルモン剤	1	グラム陰性	13
甲状腺副甲状腺ホルモン剤	5	グラム陽・陰性	69
タンパク同化ステロイド剤	7	グラム陽性・マイコプラズマ作用	16
副腎髄質・皮質ホルモン剤	31	グラム陽・陰性:リケッチア,クラミジア剤	7
男性ホルモン剤	4	抗酸菌剤	5
黄体・卵胞ホルモン剤	20	抗カビ剤	3
混合ホルモン剤	13	その他の抗生物質 (複合を含む)	4
その他のホルモン剤	24	サルファ剤	5
経口避妊剤	2	抗結核剤	6
		抗ハンセン病剤	4
		抗菌剤	15
		抗ウイルス剤	21
		その他の化学療法剤	8

(日本医薬品集 DB(2000年4月版)日本医薬情報センター/じほう より作成)

表2 EPIWINに含まれるプログラム

AOPWIN - estimates atmospheric oxidation rates
BCFWIN - estimates bioconcentration factor (BCF)
BIOWIN - estimates biodegradation probability
ECOSAR - estimates aquatic toxicity (LD50, LC50)
HENRYWIN - estimates Henry-law constant
HYDROWIN - estimates aqueous hydrolysis rates (acid-, base-catalyzed)
KOWWIN - estimates octanol-water partition coefficient
MPBPWIN - estimates melting pt, boiling pt, and vapor pressure
PCKOCWIN - estimates soil sorption coefficient (Koc)
WSKOWWIN - estimates water solubility

表3 PNECを推定するための水生毒性データに適用する不確実性係数 (提案)

適用可能なデータ	OECD	EU	ECETOC	EPA (USA)
1個の急性毒性のみがある	1000	-	-	1000
MPDセットで少なくとも各1個の急性毒性がある	100	1000	200	100
魚類またはミジンコの1個の長期毒性がある	-	100	-	
魚類・ミジンコ・藻類試験の各領域から2個の長期毒性値がある	-	50	5	
魚類・ミジンコ・藻類試験の長期毒性値が少なくとも各1個ある	10	10		10
野外試験またはモデルエコシステムからのデータがある	-	case by case	1	1

これらの不確実性係数は、最も低い毒性値[L(E)C50, NOEC]に適用する。-:設定がない。