包装材とくに可塑剤の衛生性

下 村 国 夫

協和油化株式会社企画部
(東京都千代田区大手町 1 の 6 の 1 大手町ビル)

Health and Safety Aspects on Packaging Materials, especially Plasticizers

Kunio SHIMOMURA

Planning Dept., Kyowa Yuka Co., Ltd.
(Ohtemachi Bldg., 1-6-1 Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo)

1 はじめに

ポリ塩化ビニル (PVC とする) その他プラスチックの可塑剤として多用され、わが国においてもすでに50年の歴史をもつフタル酸エステル (PAE とする) について、'72 年夏以来その衛生性、環境汚染などの面において懸念された一時期があった。その後多くの研究者により、安全性、環境内挙動などに関して検討が加えられ、これらの研究業績を集約すると、総じて PAE の全世界の生産量は 1,000 万 t を超えているにもかかわらずヒトその他に対してなんら害が発生していないという裏付けが着実に進んでいるものと理解される。

一方、包装材として汎用されてきた PVC について、塩ビモノマー (VCM とする) 問題が発生し深刻な不安を呼ぶに至った。昨今、対策が実施され落ち着いてきているが、VCM 問題を契機としてプラスチック関係の安全性を基本的に洗い直そうという気運が醸成されてきていることは否定できない。

PAE の衛生性については、'73~'75 年に別報として記述してきているので^{1)~3)}今回はその後の知見を中心として概括し、またモノマーの衛生性についていくらか付記することにしたい。

2 可塑剤、とくに PAE の衛生性と環境問題

PAE の安全性に関する懸念は、下記のように Johns Hopkins 大学の Rubin の '70 年と '72 年との発表のタイムラグによってひき起こされたものと結論される：

'70 年：(in vitro の実験) 単離したラット肝により DEHP (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル) は代謝分解されない。

'72 年：(in vivo の実験) ラットに対し DEHP を投与すると、24 hr 以内に大部分ふん、尿中に排出されるが、驚くべきことにその 80% は水溶性代謝産物に

変化して尿中に排出される。

この Rubin の最初の論文 ('70 年)⁴⁾ がアメリカ国内において不用意に引用され、DDT、PCB などと同様に生体内における代謝分解が困難なものと受け取られて危険視され、ベトナム戦場の輸血時にみられた“ショック肺”の原因が PVC 血液バッグから溶出する DEHP ではないかなどと推定され、さらにアメリカ、カナダの水圏試料中に PAE が検出されたことなどから、危険な環境汚染物質と目され論議を呼ぶことになった。

当時、PAE に関する基本的な問題、たとえば生体内運命を含む代謝像、微生物分解挙動などについて、明確な知見を欠いていたことは事実であった。その後世界各地においてきわめて多くの実験が行われ、毒性関連、代謝、薬理、微生物分解性、水中生物系に対する効果、食品その他環境試料中の分布など各分野においてほぼ全容が明らかにされた。ごく最近、国立衛試 PAE 研究班のスタッフにより記述された総説も公表され⁵⁾、DEHP 中心に衛生性に関する業績が整理され、評価が与えられている。

2.1 毒性関係

2.1.1 急性、亜急性、慢性毒性

この関係のデータは総説^{1),2)}に詳述したので省略するが、PAE の急性毒性は C_4 (DBP：フタル酸ジブチル)~ C_6 (DEHP) について、経口 LD_{50} =8~34 g/kg の範囲にあり、きわめて低毒性である。

亜急性~慢性毒性についても数多くの実験例があり、とくに DBP と DEHP についてはデータが多い。FDA 毒性学部の Shibko により、16種の PAE に関する無作用レベルも公表されている^{1),2)}。DEHP に関する既往の文献の記録から、動物に対する無作用レベルは 60~100 mg/kg/day とみて差し支えないと思われる。

わが国において、DEHP について生産量の大きい

DHP (フタル酸ジヘプチル) に関しても、最近ラットに対する 100~10,000 ppm を含む飼料の 90 日投与試験が実施されている⁹⁾。無作用レベルは雄のとき 3,000 ppm 飼料 (190 mg/kg/day), 雌のとき 1,000 ppm 飼料 (72 mg/kg/day) と計算され、DEHP などの場合と大差ない。

2.1.2 世代試験, 繁殖性, 催奇性

経口投与による世代試験は、フランス Villejuif がん研究所において '54~'56 年に実施された PAE など各種可塑剤のラット 3~5 世代試験⁷⁾, Bornmann らのラットによる DBP などの 3 世代試験⁸⁾ などのデータもあり生殖性, 分べん(娩), 授乳などにおいて異常なく, 奇形の発生もみられていない。可塑剤工業会においても, DEHP の 3 世代試験を実施しているが (ラット, 150~1,500 ppm 飼料投与), 現在のところ対照群との間に顕著な差は認められていない。

また '67 年の井関らの試験 (妊娠ラットへ DEHP 1~10 ml/kg/day 経口投与)⁹⁾, '73 年の Nikonorow らの実験 (妊娠ラットへ DEHP 0.34~1.70 g/kg/day あるいは DBP 0.12~0.60 g/kg/day 経口投与)¹⁰⁾ は, いずれも高水準投与で, 胎児吸収は顕著であるが奇形の発生は認められていない。DHP に関する最近の催奇性試験によると¹¹⁾, 妊娠ラットへ 100~300 mg/kg/day 経口投与されているが, 胎児数, 骨格形成, 内部諸臓器の発育状況, 異常などについて対照と有意差なく, 催奇形成性はないと結論されている。

一方, '72 年 Singh らは妊娠ラット腹こう内へ PAE を大量投与すると (たとえば DEHP 5~10 ml/kg), 催奇形成が観察されると報告し¹²⁾, ついで雄マウスに LD₅₀ の 1/3~2/3 の DEHP を腹こう内投与し, のち雌マウ

スと交配させる優生致死法的手法により繁殖性への影響をしらべ, 着床数の低下, 胎児の早期死亡の増加などを認めている¹³⁾。この両方の実験とも投与量がきわめて大きい。後者の場合も DEHP 13~25 ml/kg を腹こう内投与された 1 群 10 匹の雄マウスのうち, 4 匹は 2 週間内に死亡するという酷な条件を選んだもので, 腹膜炎などの病変も想定され, この実験が本質的に繁殖性の減損を表しているものとは考えられない。

2.1.3 発がん性, 突然変異性など

PAE の発がん性に関しては, 前記 Villejuif がん研において DBP, DEHP など 5 種類の PAE について, 18~21 か月間経口投与して調べ特別の条件においても発がん性はないと結論されている⁷⁾。アメリカ国立がん研における '71 年までの化学物質のがん原性に関する調査報告が紹介されているが⁹⁾, DBP, DEHP その他の PAE も含めて, がん原性は証明されていない。

最近, PAE の突然変異性についても検討され, DBP, DEHP など 4 種の PAE の幼若ハムスター線維芽細胞培養に対する抑制効果を調べ, その 50% 増殖阻止濃度を基準として PAE を加え, 染色体異常をしらべた結果は表-1 にあげたように, DEP, DEHP は陰性, DBP, BPBG は偽陽性であった。しかし, その異常の種類も染色体の切断 (gap) に属するもので, 他の変異原, がん原物質の異常出現率と比較すれば無視できる程度のものであるとされている⁹⁾。

また微生物レベルに関する PAE の変異原性についても, 12 種類の PAE に対して枯草菌と大腸菌を用いる致死感受性試験および突然変異性試験が行われ, いずれもすべて陰性であったと報告されている⁹⁾。

包装材からの PAE の溶出とは別であるが, 現象的に

表-1 チャイニーズ・ハムスター細胞培養時における PAE に誘発された染色体異常

PAE ^{a)}	投 与 (mg/ml)	観察細胞数	染 色 体 異 常 (%)			判 定 ^{a)}
			6 hr	24 hr	48 hr	
DEP	0.125	100		1.0(g)	0.0	(-)
	0.250	100		1.0(g)	0.0	(-)
	0.500	(D)		(D)	(D)	(D) ^{b)}
DBP	0.0157	100		1.0(g)	0.0	(-)
	0.0313	200		3.5(g)	1.5(g, b)	(±)
	0.0625	200		2.0(g)	0.0	(-)
DEHP	0.040	100	1.0(g)	0.0	0.0	(-)
	0.080	100	0.0	0.0	0.0	(-)
	0.160	100	0.0	0.0	0.0	(-)
BPBG	0.062	200		2.5(g, b)	2.5(g)	(-)
	0.125	200		4.5(g)	3.5(g)	(±)
	0.250	(D)		(D)	(D)	(D)
対 照	食 塩 水	300		0.7	0.3	(-)
	アルブミン	400		1.0	1.2	(-)

注 a) 5% 以上が陽性 b) 細胞死減 c) g: chromatid gap (染色分体の切断), b: chromatid break (染色分体の切断, gap より break の方が切断幅が大きい) d) DEP: フタル酸ジエチル, BPBG: ブチルフタルイルブチルグリコレート

は類似のものとして、血液バッグから溶出する DEHP に由来すると憶測された“ショック肺”の問題も、最近の、L.-Hansen の発表によると¹⁴⁾、血小板フィブリンのミクロ凝集がその真因で、このフィブリンによる凝集は2~5日間でかなり進行し、ガラスびんも PVC 製バッグ保存も差はなく、またミクロフィルターの使用によって効果的にショック肺を防止できるとされている。また、人体組織試料に高濃度の PAE が検出され論議を呼んだこともあったが、最近の改善された分析例ではほとんど検出されない程度で（たとえば血液透析あるいは輸血に長い経験をもつ患者の場合でも、肺中の DEHP は事実上皆無、最高の濃度を示す肝中でも 0.07 ppm）、Rubin の '70 年当時の発表値の 1/1,000 に過ぎないなどの実情も明らかにされ、以前の高水準値は分析操作中の交錯汚染が原因であったと指摘されている¹⁵⁾。

2.2 代謝

PAE の代謝機構については、DEHP^{16), 17)}、DnOP(フタル酸ジ-*n*-オクチル)¹⁸⁾、DBP^{18), 19)} など数多くの実験結果が発表され、代謝像の全容が解明された。いずれの場合も PAE は、まずリパーゼによりモノエステルに加水分解され、ついでアルキル残基が ω -または ω -1 酸化を受け、さらに後続酸化される。一例として DnOP の代謝分解の機構を 図-1 に示した¹⁸⁾。これらの代謝産物

図-1 DnOP の *in vivo* の代謝機構

は DnOP をラットへ経口投与し、尿中代謝生成物を抽出分離し、前回の DEHP のときと同様に¹⁶⁾、IR, NMR, MS を駆使し、さらに高圧液体クロマトグラフィーを併用して Albro らによって図中の全生成物が確認されたもので¹⁸⁾、基本的には DEHP のときと同じであるが、今回は後続酸化過程において β -酸化のほか α -酸化も寄与としている。 ω -および ω -1 酸化生成物は水溶性となり尿中に排出されるが、 C_8 -PAE のときグルクロン酸、アミノ酸などの抱合体は生成しないようである。DBP のとき、そのモノエステルがグルクロニドを生成することは知られている^{20), 21)}。

このように、代謝機構に関して鮮明な像を結論的なものとしてはあくできる域に達したが、Albro らによると、学問的興味として、このモノエステル残基の ω -あるいは ω -1 酸化に対して、脂肪酸の ω -または ω -1 酸化に主役をつとめる通常の酵素系が関与しているのか、別種の酵素系であるのかが、今後の課題として残されると指摘されている¹⁸⁾。

動物へ投与されると、PAE は 図-1 のように生体内分解を受け尿へ排出されるが、投与後の生体内の分布、排出も ^{14}C -PAE を用いる実験によると意外に早いことが確認されている。Daniel らの実験 (^{14}C -DEHP) では経口投与後 7 日間で ^{14}C の 42% を尿中に、57% をふん中に排出され¹⁸⁾、Williams らの研究でも ^{14}C -DEHP の経口投与後 8 日間で完全に排出されている²²⁾。また Tanaka らのラットに対する ^{14}C -DEHP の投与実験（経口：Tween 80 中 25% 溶液、静脈内：4% ウシアルブミン溶液中に乳化）によっても、表-2 にあげたように、投与法に関係なく 5~7 日間に ^{14}C の 80% が排出される²³⁾。

表-2 オスラットへ ^{14}C -DEHP 投与後の尿およびふん中の ^{14}C の排出率 (%)

時間 (day)	静脈内投与 2.28 μCi				経口投与 1.36 μCi			
	ラット A		ラット B		ラット C		ラット D	
	尿	ふん	尿	ふん	尿	ふん	尿	ふん
1	33.7	6.2	28.6	12.7	22.7	—	44.1	0.3
2	12.4		9.3		14.3	22.7	4.4	9.5
3	2.6	10.8	4.0	21.5	1.7	6.9	0.5	5.3
4	1.3	0.7	0.02	1.5	1.1	0.9	0.1	11.3
5					0.3	0.2	0.1	6.0
6	0.8	0.2	0.5	0.8			0.1	3.1
7								
計	54.8	19.7	42.3	36.4	40.0	30.7	49.3	35.5

このように排出はきわめて早く、大部分は投与後 3 日間位に排出される。3 日以後もいくらか排出が遅れる理由として、Daniel らは肝→胆汁→小腸という経路で一部再吸収、循環するからであるとし、肝→胆汁への分配は 9~13% に及ぶとしており¹⁷⁾、同様の事実は Tanaka らの胆管そう入の実験によっても確認されている²³⁾。

DEHP 投与後の生体内各組織、臓器に対する分布については、ラットによる Daniel ら¹⁷⁾、ついで Tanaka らの詳細な研究があり²³⁾、胃腸管を別とすれば肝、じん、ひ(脾)、脂肪などに比較的多く分布し、とくに脂肪組織は PAE の取り込みも早いし排出も遅い。脳と心は最も DEHP に対する親和性の低い臓器とされている^{17), 23)}。

DEHP を含む飼料のラットに対する長期投与により、組織中の累積的蓄積が進行しないことは Daniel らにより確認されたが¹⁷⁾、ごく最近 DBP についても同様の事実が Williams らによって見いだされている¹⁹⁾。すなわ

ち、 ^{14}C -DBP を4週間ラットへ連続投与したときと、4週間通常の DBP を与え最終の1日のみ ^{14}C -DBP を投与したときの ^{14}C の分布は、表-3 に掲げたように有意差は認められない¹⁹⁾。この実験では 20 cpm/g 組織が 1 $\mu\text{g/g}$ 組織に相当し、これらの成績からみて、脂肪組織

表-3 ^{14}C -DBP 1000 ppm 飼料投与後のラット器官、組織中の ^{14}C 分布

組 織	cpm/g 組織 ^{a)}	
	4週 ^{14}C -DBP 投与	1日 ^{14}C -DBP 投与
ひ 臓	32	49
じ ん 臓	195	231
脂 肪	224	167
こ う 丸	31	6
骨 格 筋	こん跡	こん跡
心	"	"
肺	"	"
脳	"	"

注 a) cpm=count per minute

への可能性以外、DBP とその代謝物の蓄積はなく、さらに8週間投与のときも同様の結果が得られ、実際的に蓄積は起こらないと結論されている¹⁹⁾。

野生動物に関する研究例として、Belisle らは DBP および DEHP 10 ppm を含む飼料をマガモに5か月間投与し、各組織中の PAE 含量をしらべているが、結論的には両 PAE とも蓄積しないと報告している²⁴⁾。

2.3 環境問題

2.3.1 微生物分解性

DBP, DEHP など PAE の微生物分解性のよいことは、活性汚泥、河川水、土壌などを用いる試験において確認され、PCB, DDT などと本質的に異なることもよく理解されている。PAE のうちアルキル鎖の長いもの、枝分れしたものの方が分解速度が小さいが、これも一般化学物質の場合と同様である。

たとえば、Johnson ら²⁵⁾の研究では池から汲み上げた新鮮水の沈積物による試験によると表-4のように、好気

表-4 ^{14}C -DBP および ^{14}C -DEHP の新鮮水沈積物による微生物分解

	培養時間 (day)	沈積物からの ^{14}C の回収	
		好気性条件	嫌気性条件
^{14}C -DBP	1	95	100
	5	3	69
	7	5	59
	14	8	39
	30	3	2
	熱処理対照	100	100
^{14}C -DEHP	7	100	100
	14	53	100
	30	41	100
	熱処理対照	100	100

性条件では DBP, DEHP とも分解するが DEHP の方が遅い。一方嫌気性条件では DBP の分解速度は 1/6 に低下し、DEHP は分解しない。児玉らの実験によると²⁶⁾愛知県下の4か所から採集した水試料により DBP, DEHP とも分解するが、DEHP の方が遅いし、服部らの河川水による微生物分解試験においても同傾向がみられている²⁷⁾。

土壌についても同様である。Mathur は PAE は天然環境中で生成するので、土壌中の微生物がこれを資化することが炭素循環系の正常な形であると想定し、確認のため、DBP, DiBP (フタル酸ジイソブチル), DEHP および DnOP の4種の PAE を土壌培養し、いずれも有効に資化されることを認めている²⁸⁾。DBP は容易に消費されるが、 C_8 -PAE は 4°C , 10°C では資化は進まず、 22°C で有効に消費される。その例を表-5 に示したが、

表-5 土壌に PAE を添加したときの酸素消費 (呼吸) (土壌 4 g, 8 hr の酸素消費)

14週間の土壌処理		ワールブルグプラスコへ添加した PAE			
		DiBP	DBP	DnOP	DEHP
対 照 土 壤	$22\sim 25^\circ\text{C}$	—	— 36.0 ^{a)}	-64.6	-44.0
土壌+DnOP	"	—	+218.2	+23.9	+15.7
土壌+DEHP	"	—	+200.3	+29.6	+29.6
土壌+DiBP	"	+77.7	+142.0 ^{a)}	-18.9	-38.8

注 a) 土壌 2 g, 6 hr

長鎖 (C_8) PAE で処理した土壌はいずれの PAE も資化するが、DiBP でじゅん養したものは長鎖 PAE を資化しないこともうかがえる。ごく最近の赤堀らの研究によると²⁹⁾、PAE は土壌中で 20 日前後の半減期で分解されるが DBP の方が分解されやすいとされている。

プロトカテチュ酸を経由するフタル酸の微生物分解の機構については、すでに'60年 Ribbons らの土壌 *Pseudomonas* による実験により確認されているが³⁰⁾、最近 DBP の微生物分解の各素過程を調べた研究もあり、図-2 に示すとおりである³¹⁾。図-2 のうちフタル酸を除く各

図-2 DBP の資化の各素過程とこれに関与する微生物実験例

成分ともその存在が確定され、また加水分解により生じたブタノールは炭素源として消費されたことも a, b について確認されている。同様に DnOP, DEHP に対しても実験に供した微生物は充分発育し、PAE は“古典的”な耐性をもつ有機塩素系化合物と全然ことなり、複合系微生物により効果的に分解されると結論されている。図-2 の各素過程のうち、加水分解によりアルコールを生ずる過程が最も遅く、律速段階に相当するなど興味ある事実も観察されている。

その他、土壌から分離したグラム陰性小桿菌が多くの PAE を容易に分解するとの発表もあり³²⁾、また活性汚泥による分解に関しては報告例も多いが、昨年、化学物質審査規制法による試験においても、DBP, DEHP, DHP, DiDP (フタル酸 ジイソデシル) の 4 種について微生物分解は良好であると公表されている³³⁾。

2.3.1 環境中の濃度および食物連鎖

PAE が水圏試料中に普遍的に検出されることはよく知られている事実である。可塑剤工業会による全国13水域に関する過去3か年の PAE(DBP, DEHP) 含量分析値をみても、河川、海域中に～5 ppb 程度は検出されるが、増加する傾向はない。環境庁による昨年の全国19河川およびその海域についての PAE 含量分析値は表-6 に示すとおりで³⁴⁾、DBP, DEHP とも水質試料中の検出率は約 50% に達している。

表-6 DBP と DEHP の水系試料と魚介類中の濃度

	試料	検体数	検出数	検出率 (%)	平均濃度
DEHP	水質試料	375	176	47	0.68 ppb
	魚介類	332	92	28	0.29 ppm
DBP	水質試料	375	206	55	0.94 ppb
	魚介類	332	122	37	0.13 ppm

水系試料については、PAE の濃度は PCB, BHC などの 10～100 倍に達することも周知されており、最近の福島らの琵琶湖、淀川水系に関する調査によると³⁵⁾、PAE の濃度は 1～20 ppb、一方 PCB のそれは 0.01～0.07 ppb の範囲にあるとされている。

しかし、水→魚介類への濃縮の段階になると、PCB は 10⁵ 程度の濃縮率に達するが、他方 PAE はせいぜい 10² 程度である。たとえば表-6 から平均濃度について水質試料→魚介類への濃縮率を単純に計算すると DEHP 425 倍、DBP 138 倍となる。児玉らにより木曽川水系に関する水系試料→魚類(淡水魚)への PAE(DBP+DEHP) の濃縮率は約 200 倍と算定されている³⁶⁾。また化学物質審査規制法による濃縮性試験においても、結果は白と判定されている³³⁾。

さらに魚類→鳥類(魚食性)の段階においても、PCB, DDT などは 100 倍位は濃縮されるが、PAE の場合は前記 Belisle らの研究(PAE 10 ppm 飼料をマガモに投

与)のように²⁴⁾、全然濃縮されない。すなわち、水→魚→鳥の段階において生体内代謝が関与し分解されるので、部分的に脂肪組織などに滞留することはあるとしても、累積的蓄積(濃縮)が起こるようなことはありえないと理解される。

海域における PAE の分布例として、最近、日本海および太平洋の海水中的 PAE 含量の調査が立川によって実施されている^{37), 38)}。たとえば、太平洋海域について図-3 に×印で示した各採水点 1～14 からの海水試料に

図-3 太平洋における採水点

表-7 太平洋の海水中の PAE 含量

採水点	期 日 ('75)	北 緯	東 経	PAE 含量 (ppb)	
				DBP	DEHP
1	5/31	34°18'	141°59'	0.14	0.019
2	5/16	30°03'	143°27'	0.49	0.024
3	5/17	29°57'	147°02'	0.38	0.020
4	5/18	29°59'	150°03'	0.13	0.015
5	5/19	26°00'	150°03'	0.20	0.024
7	5/20～22	22°01'	152°00'	0.35	0.024
9	5/24	26°59'	153°26'	0.35	0.018
10	5/25	29°55'	153°25'	0.23	0.016
11	5/26～27	33°02'	153°31'	0.18	0.014
12	5/27～28	34°54'	151°52'	0.18	0.017
13	5/29	34°46'	148°34'	0.29	0.010
14	5/30	34°25'	145°00'	0.19	0.015
				平均 0.26	平均 0.018

関する PAE 含量分析値を表-7 に示した。DBP 平均 0.26 ppb, DEHP 平均 0.018 ppb となり、洋上の海水(表層水)中の PAE 濃度は南北、あるいは東西によってとくに偏差もないようである。この PAE の分析値は信頼度がきわめて高いものと思われるが、太平洋、日本海とも伊予灘の PAE 濃度と大差ないとされている^{37), 38)}。

大約、太平洋の海水中にどの程度の量の PAE が存在するかについて求めると、太平洋の表面積は 1.65×10^{14} m² で表層水を 100 m 厚とし、表-7 の DBP 含量を平

均 0.26 ppb とすると、DBP 総量は 430 万 t となる。太平洋の全海水中に 0.26 ppb 含まれるとすると DBP 総量は 2 億 t 強となる。わが国における DBP の総生産量は '73 年までに 60 万 t 弱で、またアメリカの DBP 生産量は少なく現在までに 50 万 t までのものと思われるので、これらが全量太平洋へ流入するとしてもバランスしない。

すなわち、海洋中の PAE の存在について、たんなる広域汚染と片付けられるものではなく、天然の源泉（たとえば多くの植物群は絶えず PAE を生産している）も含めて検討されるべきものであると思われる。

2・3・3 食品、人体脂などの PAE 濃度

FDA において '74 年にアメリカの食用魚類、'75 年にアメリカの主要食品に関する PAE 汚染の調査が実施された。この魚類に関する調査は、アメリカの全水域から集荷した魚類 77 検体について分析され、48 検体は DEHP を含んでいたが、うち 29 検体は 0.2 ppm 以下であった。また 10 検体中には DBP が見いだされたが、0.2 ppm を超えるものは 5 検体であった。DEHP の最高含量はサンフランシスコ湾のホシザメ (7.1 ppm) にみられ、また DBP の最高レベルはミシガン湖のスズキ (2.28 ppm) とミシシッピー川下流のナマズ (2.1 ppm) に認められた³⁹⁾。

表-8 アメリカ各水域の魚類中の DEHP 含量 (ppm)

検体採集水域	平均	低	高	差
サンフランシスコ湾	1.2243	0.11	7.35	7.24
ロングアイランドサウンド	1.2143	0.56	2.52	1.96
ミシガン湖	0.1457	0.08	0.22	0.14
エリー湖	0.0814	0.01	0.20	0.19
ミシシッピー川下流	0.0629	0	0.12	0.12
アーカンサス養魚場	0.0357	0	0.12	0.12
モービル湾	0.0314	0	0.22	0.22
ガルベストン湾	0.0014	0	0.005	0.005
チェサピーク湾	0	0	0	0
ビュージェットサウンド	0	0	0	0
ジョージア養魚場	0	0	0	0

個々の魚体に関する分析データは省略し、調査した 11 水域の魚類中の DEHP の分布状況を表-8 に示した³⁹⁾。

この調査の結論として、“これら魚類試料中に検出された PAE の濃度とひん度は消費者に対し有害性をもたらすものではない。動物についての毒性的研究から、全食品中の PAE に関するヒトの無作用レベルは約 24 ppm である。たんに 1 試料のみに最高のレベル 7.1 ppm がみられたが、平均レベルはそれ以下であった”とされ、当初予想したよりも PAE 汚染のひん度、濃度とも低位であったと付記されている。この無作用量 24 ppm は '53 年の Carpenter らの実験（モルモットおよびイヌに対する無作用量 60 mg/kg/day）から安全率 100 倍をみて算出されたものである。

つぎに FDA の食品中の PAE 含量の調査は、焼豆類、コーンミール、カン入コーン、白パン、卵、シリアル（朝食用コーンフレークなど）、肉類、マーガリン、チーズおよびミルクの 10 品目について、アメリカ全土の 17 区域から各品目 2 検体ずつ計 34 検体、10 品目合計 340 検体を集めて分析されたものである⁴⁰⁾。

その結果、これら食品中から検出されたものは、二、三を除いてすべて DEHP であった。分析値の一例として白パン、シリアル、肉類およびマーガリンのデータを表-9 にまとめて示した。たとえば、白パンについて、合計 34 検体中、1.2 ppm のもの 1、0.6 ppm のもの 1、……0.1 ppm のもの 5、Tr. (こん跡) 5、ND (検出せず) 12 検体であり、その平均含量は 0.14 ppm であることを示す。

この食品中の PAE 含量調査の結論として、“これら食品中に見いだされた PAE のひん度とレベルならびにこのものの起こりうべき蓄積的摂取を考慮しても、消費者に対して有害さをもたらすものではない”と明言されている。

わが国においても、最近信頼度の高いと思われる食品などの PAE 含量分析値も発表されるようになってきており、たとえば血液、母乳、動植物試料などについての

表-9 白パン、シリアル、肉類およびマーガリン中の DEHP 含量

白 パ ン		シ リ ア ル		肉類 (ウインナ 21, ベーコン 11, ひき肉 2, 計 34)				マーガリン (脂肪分基準)	
1.2 ppm	1	3.4 ppm	1	3.0 ppm	1	0.6	2	56.3 ppm	1
0.6	1	0.8	1	1.2	2	0.5	1	13.7	1
0.5	1	0.5	3	1.1	1	0.4	1	8.0	1
0.4	1	0.3	3	1.0	1	0.3	3	1.1	2
0.3	1	0.2	3	0.9	1	0.2	2	0.7	1
0.2	7	0.1	9	0.8	1	Tr.	2	0.6	4
0.1	5	Tr.	1	0.7	1	ND	15	0.5	1
Tr.	5	ND	13				計 34	Tr.	2
ND	12		計 34					ND	24
	計 34								計 34
平均 0.14 ppm		平均 0.24 ppm		平均 0.63 ppm				平均 2.45 ppm	

分析例を 表-10 に示したが⁴¹⁾，“いずれの試料からも PCB に比して特異的に高濃度を示すものではなく，生物濃縮の可能性は少ない”と記述されている。

表-10 雑試料中の PAE 含量 (ppm)

試料	n	DBP	DEHP
血液	5	0.01~0.08	0.01~0.06
母乳	3	0.02~0.08	0.01~0.05
淡水魚	10	0.03~0.08	0.01 以下
海水魚	13	0.01~0.15	0.01~0.4
牛肉	1	0.03	0.01
牛脂	1	0.05	0.01 以下
豚肉	1	0.04	0.05
豚脂	1	0.09	0.01 以下
卵黄	2	0.05	0.01 以下
卵白	2	0.07	0.05~0.22
加工食品	6	0.15~0.24	0.03~0.11
野菜果物	4	0.11~0.16	0.03~0.11

また，人体脂，母乳，血液中の PAE 含量についても，渡辺らの分析例を 表-11 にあげたが⁴²⁾，“PAE 測定値は人体脂，母乳，血液のいずれについても定量限界以下であり，PAE の人体蓄積性はあまりないといって差し支えない”と発表されている。表-11 には PCB，BHC などのデータも併記されており，これらは人体脂などに

表-11 人体脂，母乳，血液中の PAE および残留農薬の含量 (ppm)

試料	PAE				PCB'S	T-BHC	T-DDT
	DiBP	DBP	DHP	DEHP			
人体脂 大阪'74	0.1 以下	0.7 以下	0.1 以下	0.3 以下	2.8	13.6	3.9
京都'71	—	—	—	—	4.7	11.7	8.9
母乳 大阪'74	0.005 以下	0.020 以下	0.010 以下	0.010 以下	0.05	0.09	0.09
血液 大阪'74	0.03 以下	0.03 以下	0.04 以下	0.02 以下	0.006	—	—

5~10 ppm 程度検出されることは周知されている事実でもある。PAE はこれら有機塩素系化合物と異なって蓄積性がないと結論できるが，これは生体内で前記したように容易に代謝されるからである。

3 モノマーの衛生性

VCM の発がんの問題は，動物実験による確認，FDA による PVC 製品の規制と 2 年間に大きく変動し，最終的に PVC 中の VCM 濃度 1 ppm 以下という線に落ち着いたが，この問題以後一般のプラスチックのモノマーの安全性に対する関心が高まってきている。従来から，利用面における微量の残存モノマーの問題は，技術的にも，衛生的にも慮外されてきた問題で，現に VCM 問題が起こったとき，PVC 中の VCM の分析技術の確立から手がけねばならない状況にあったことも事実である。

プラスチック全般に関して，ポリマー中のモノマーの挙動（包装材から内容物への移行，溶出の過程なども含めて）などについてもほとんどデータもない。また，モノマーそのものを利用することもないので，モノマーの毒性関連のデータも少ない。現在，スチレンその他についても動物実験が進められているが，ビニル系モノマーなどの安全性を概括し，評価するに足る情報はきわめて少ないというのが現状のようである。

3.1 塩化ビニル関連

VCM については肝血管肉腫の発見以来動物実験による追試例も多い。ごく最近の VCM 関係特集において⁴³⁾その後の経過がまとめられている。VCM を ~300 mg/kg/day ラットへ 13 週経口投与（大豆油へ混合）しても著変がないとするオランダ中央食品栄養研の報告，VCM オリーブ油溶液をラットへ投与するとき，ある範囲（3.33 mg/kg/day）以下ではしゅようが発生しないというデータなども紹介され⁴⁴⁾，ようやく実態が鮮明になってきている。

VCM の生体内代謝についても検討が続けられ，エポキシド経由，次式のように進むものと理解され，モノク

ロロ酢酸が代謝産物として回収される。

VCM のみならず，塩化ビニリデン⁴⁵⁾，トリクロロエチレン⁴⁶⁾についても発がん性の疑いが濃いとされるが，これら一連の塩素化エチレン系化合物について，問題は塩素の分子内バランスにあり，生成するエポキシド（もちろん肝中において）の安定性が突然変異性に対し支配的であるとの説明もある⁴⁷⁾。すなわち，図-4 の対称型のときはエポキシドの安定性大きく，生体内の抱合反応などにより無害化されるが，逆に非対称型のときは不安定のために，無害化作用が進行するまでに細胞を攻撃するからと考えられている。VCM についてエポキシドを中間体とみるとき，実際に肝細胞そのものは攻撃を受

図-4 塩素化エチレンエポキシドの塩素バランスと突然変異性

けないので、直接肝内でエポキシドが発がん結びつくというより、もう一段階の中間的な過程がそう入されるとみる方が妥当ではないかとの見方もある。

発がん物質についても、有効量が存在しない限り発がんは起こらないことも明らかにされてきており、今後、dose response, あるいはがん原物質に関する無作用量という考え方も慎重に議論されることになるだろう。

3.2 スチレン

ローニア大学の Maltoni がスチレンモノマーの毒性について、昨年から経口、腹こう内、蒸気吸入などの投与による大規模実験(たとえば経口投与は 250, 50mg/kg/day, 各群 80 匹のラット使用)を開始しており⁴⁸⁾, また三重大学坂下助手のポリスチレンの水抽出物のラットに対する投与によるしょうの発生などの発表もあり⁴⁹⁾ 注目されている。

スチレンは、重合時に残存モノマーを減少させるよう工夫しておいても、加工時の加熱により解重合する。この解重合は、ポリスチレンを 300°C 近辺で 6~12 hr 加熱すると、ほとんど完全にモノマーに分解することが Staudinger により見いだされて以来⁵⁰⁾, よく知られた事実で、この解重合反応の活性化エネルギーは 55 kcal とされている。国内市販品ならびに外国製のポリスチレン食品容器中のモノマー含量は辰濃により調査されたが、1,000~3,000 ppm のものがほとんどである⁵¹⁾。

スチレンモノマーの毒性については、'64年 McColister がくわしく検討しており⁵²⁾, LD₅₀=5 g/kg (ラット, 経口)と急性毒性は低く、長期投与試験(ラット, 6か月)において無作用レベルは 133 mg/kg/day と算出されている。また最近の、ラットに対するポリスチレン粉末の投与試験(150~400 μ の粉末を 5% 飼料へ添加, 2か年)では、対照と比較してしゅうひん度も有意差なく、その他剖見上著変も認められていない⁵³⁾。

昨年、スチレンの代謝と毒性について Leibman が総説をまとめているが⁵⁴⁾, スチレン蒸気を吸入させるときの生体内分布は、脳、肝、じん、ひ臓などに広汎に見いだされる(ラットなどについて)。スチレンの生体内代謝産物は、動物種によりいくらか差はあるが、マンデル酸、フェニルグリオキシル酸、馬尿酸などが主要生成物で、全体の代謝機構は図-5のように提示されている⁵⁴⁾。代謝の素過程の一つとして、一般の活性オレフィンのと

図-5 スチレンの生体内代謝機構

きと同様エポキシドを経由するが、問題はこのエポキシド中間体の反応で、肝毒性を示し、悪性リンパ腫を発生すると報告もある⁵⁴⁾。もちろん、ポリスチレン容器は食品包装に多用されており、とくに顕著な実害があるとは思われないが、肝毒性を含めてエポキシド関係の作用については検討される必要があるものと考えられる。

(昭和51年4月30日受理)

文 献

- 1) 塩ビ食品衛生協議会編, "プラスチック添加剤の衛生性", 第3集, 幸書房 (1973) p. 3
- 2) 下村国夫, 塩ビ食品衛生協議会会報, No. 28, 1 (1974)
- 3) 下村国夫, 塩ビ食品衛生協議会会報, No. 32, 1 (1975)
- 4) R.J. Jaeger, R.J. Rubin, *Science*, **170**, 460 (1970)
- 5) 大場琢磨, 鈴木康雄, 大森義仁, 桑村 司, 山羽 力, 田中 彰, 小田嶋成和, 石館 基, 前川昭彦, 衛生試験, **93**, 1 (1957)
- 6) 日産石油化学(株)-Industrial BIO-TEST Labs., "90-day Subacute Oral Toxicity Study with DHP in Albino Rats" (1975)
- 7) R. Lefaux, "Chemie und Toxikologie der Kunststoffe", Krauskopf Verlag, Mainz (1966) p. 155, 347
- 8) G. Bornmann, A. Loeser, K. Mikulicz, K. Ritter, *Z. Lebens.-Unters. Forsch.*, **103**, 413 (1956)
- 9) 井関元八, 山田明男, 中山信正, 大阪市衛研, 検第6号 (1967)
- 10) M. Nikonorow, H. Mazur, H. Piekacz, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **26**, 253 (1973)
- 11) 日産石油化学(株)-Industrial BIO-TEST Labs., "Teratogenic Study with DHP in Albino Rats" (1975)
- 12) A.R. Singh, W.H. Lawrence, J. Autian, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 51 (1972)
- 13) A.R. Singh, W.H. Lawrence, J. Autian, *Toxicol. Appl. Pharm.*, **29**, 35 (1974)
- 14) P. Lundsgaard-Hansen, Plenary Session Lectures of the 14 Congress of the Inter. Soc. of Blood Transfusion and the 10 Congress of the World Federation of Hemophilia (July 29-Aug. 2, Helsinki), 121 (1975)
- 15) R. Hartung (Prepd. for MCA), "An Evaluation of Toxicological and Environmental Issues associated with Phthalic Acid Esters" (1974)
- 16) P.W. Albro, R. Thomas, L. Fishbein, *J. Chromatogr.*, **76**, 321 (1973)
- 17) J.W. Daniel, H. Bratt, *Toxicol.*, **2**, 51 (1974)
- 18) P.W. Albro, B. Moore, *J. Chromatogr.*, **94**, 209 (1974)
- 19) D.T. Williams, B.J. Blanchfield, *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 854 (1975)
- 20) R.M. Thompson, N. Gerber, R.A. Seibert, D.M. Desiderio, *Drug Metabolism Disp.*, **1**, 489 (1973)
- 21) 岡田昌二, 為政 脩, 日本薬学会第96年会講演要旨集, III 168 (1976)
- 22) D.T. Williams, B.J. Blanchfield, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **11**, 371 (1974)
- 23) A. Tanaka, T. Adachi, T. Takahashi, T. Yamaha, *Toxicol.*, **4**, 253 (1975)
- 24) A.A. Belisle, W.L. Reichel, J.W. Spann, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 129 (1975)
- 25) B.T. Johnson, W. Lulves, *J. Fish Res. Board Can.*, **32**, 333 (1975)

- 26) 児玉剛則, 高井義治, 公害と対策, **10**, 977 (1974)
- 27) 服部幸和, 久下芳生, 中川 茂, 日本化学会第 32 回春季年会講演予稿集, III 886 (1975)
- 28) S.P. Mathur, *J. Environ. Quality*, **3**, 207 (1974)
- 29) 赤堀幸男, 堀 幸子, 植松正吾, 村上篤司, 福地知行, 塚本泰弘, 日本薬学会第96年会講演要旨集, III 169 (1976)
- 30) D.W. Ribbons, W.C. Evans, *Biochem. J.*, **76**, 310 (1960)
- 31) G. Engelhardt, R.R. Wallnoefer, O. Hutzinger, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 342 (1975)
- 32) 倉根隆一郎, 鈴木智雄, 高原義昌, 日本農芸化学会講演要旨集, 356 (1976)
- 33) 通産省公報, No. 7725 (昭和 50 年 8 月 27 日)
- 34) 環境庁企画調整局環境保健部, 昭和 49 年度化学物質環境調査結果 (1975)
- 35) 福島 実, 川合真一郎, 小田国雄, 宇野源太, 日本薬学会第 2 回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム講演要旨集, 10 (1975)
- 36) 児玉剛則, 小林幸資, 江場弘樹, 小川 努, 高井義治, 内藤直樹, 岡田 登, 沢野義彦, 公害と対策, **11**, 341 (1975)
- 37) 立川 涼, 私信による
- 38) 立川 涼, 南里夏雄, 山本敬子, 脇本忠明, 小川恒彦, 日本農芸化学会講演要旨集, 61 (1976)
- 39) FDA, Bureau of Foods, "Compliance Program Evaluation FY 1973 Phthalate Esters in Fish Survey" (1974); 塩ビ食品衛生協議会会報, No. 33, 1 (1976)
- 40) FDA, Bureau of Foods, "Compliance Program Evaluation FY 1974 Phthalate Esters in Food Survey" (1975); 塩ビ食品衛生協議会会報, No. 31, 1 (1975)
- 41) 喜田村正次, 住野公昭, 三尾隆弥, 矢野 洋, 筒井昭雄, 第33回日本公衆衛生学会総会講演集, 313 (1974)
- 42) 渡辺 功, 桑原克義, 佐藤吉宏, 薬師寺積, 浜野米一, 井上 清, 村田 弘, 児玉健策, 岡田信次, 第 3 回日本公衆衛生学会総会講演集, 314 (1974)
- 43) プラスチックス, **27** (3), 16 (1976)
- 44) 塩ビ食品衛生協議会会報, No. 34, 117 (1976)
- 45) *Chem. Age*, 1 Nov., 6 (1974)
- 46) *Chem. Eng. News*, May 5, 6 (1975); *ibid.*, May 19, 41 (1975)
- 47) 後藤幹保, 日本化学工業協会講演 (3月10日), (1976)
- 48) C. Maltoni, "Experimental Investigation on the Biological Effects of Styrene" (1975)
- 49) 坂下 栄, 自主講座, No. 59, 60 (1976)
- 50) S.L. Madorsky, "Thermal Degradation of Organic Polymers", Interscience Pub., New York (1964) p. 26
- 51) 辰濃 隆, 食品衛生研究, **25**, 963 (1975)
- 52) D.D. McCollister, *Food Cosmetic Toxicol.*, **2**, 23 (1964)
- 53) Huntingdon Res. Centre, "Potential Tumorigenicity and Toxicity of Polystyrene to Rats in Repeated Dietary Administration for 104 Weeks" (1975)
- 54) K.C. Leibman, *Environ. Health Perspectives*, **11**, 115 (1975)