ダイオキシンの化学と毒性

国立環境研究所 森 田 昌 敏

Dioxins, their chemistry and toxic effects

Masatoshi Morita

National Institute for Environmental Studies

The chemistry and toxic effects of dioxins are reviewed. The possible sources of dioxins are chlorination of dibenzo-p-dioxin, dimerization of chlorophenols and other complex mechanism. The fate of dioxins in the environment is referred especially in relation to soil pollution. Analytical method is based on capillary column GC/MS either by low resolution and high resolution mass spectrometry.

Toxicology of dioxins is reviewed especially focussing on their mutagenicity and carcinogenicity. Current regulation standards are also referred.

1. ダイオキシンとその類縁化合物

ダイオキシンは通称である。骨格の化学名は日本語ではジベンゾ-para-ジオキシンであり(図1), 英語名では dibenzo-p-dioxin である。この塩素誘導体には表1に示すように75種の異性体がある。このうち2,3,7,8の位置に塩素付いた四塩素化合物(2,3,7,8-TCDD)は最も毒性が高く、汚染が広く存在したことからダイオキシンの通称で呼ばれる。一方、その他の塩素化ジベンゾ-para-ジオキシン類についても、ダイオキシンと呼ばれることもありまぎらわしい。

ダイオキシンの毒性はその構造と密接な関係がある。塩素置換のない、あるいは全部塩素で置換したジベンゾ-p-ジオキシンの毒性は極めて弱く、また同じ四塩素化物でも1,3,6,8-に置換したものは毒性が弱い。2,3,7,8-の位置に塩素をもつものが極めて毒性が高い。また、ジベンゾ-p-ジオキシン以外でも、図2に示すように2,3,7,8-四塩化ジベンゾフラン、2,3,7,8-四塩化ジベンゾビフェニレン、2,3,7,8-四塩化エゾベン

ゼン、3,4,3',4'-四塩化ビフェニルなどが同様な毒性を示す。このことからダイオキシンの毒性は、ある一定位置にハロゲン置換基をもつ一定サイズの平面型分子に特有のものと考えられ、それとびつたりのカギとカギ穴の関係にある生体分子と関連して発現するのではないかと考えられている。

ダイオキシンの主な合成反応はジベンゾ-para-ジオキシンの塩素化と、塩素化フェノールの脱塩酸反応を伴う二量化である(図3)。ジベンゾ-para-ジオキシンを四塩素化炭素に溶解して、塩素ガスを吹き込むと容

図2 ダイオキシンとその類縁化合物

- (1) 2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-p-ジオキシン (ダイオキシン)
- (2) 2,3,7,8-四臭化ジベンゾ-p-ジオキシン
- (3) 2,3,7,8-四塩化ジベンゾチアントレン
- (4) 2,3,7,8-四塩化ジベンゾフラン
- (5) 2,3,7,8-四塩化ビフェニレン
- (6) 3,4,3',4'-四塩化アゾベンゼン
- (7) 3,4,5,3',4',5'-六塩化ビフェニル

図1 ジベンゾ-para-ジオキシンとその置換位置

表 1 塩化ダイオキシン類の異性体

塩素置換数 (異性体数)	異 性 体 名
モノクロロ MCDD (2)	1- : 2-。
ジクロロ DCDD (10)	1,2- : 1,3- : 1,4- : 1,6- : 1,7- : 1,8- : 1,9- : 2,3- : 2,7- : 2,8-。
トリクロロ T ₃ CDD (14)	1,2,3- : 1,2,4- : 1,2,6- : 1,2,7- : 1,2,8- : 1,2,9- : 1,3,6- : 1,3,7- : 1,3,8- : 1,3,9- : 1,4,6- : 1,4,7- : 1,7,8- : 2,3,7-。
テトラクロロ T ₄ CDD (22)	1,2,3,4- : 1,2,3,6- : 1,2,3,7- : 1,2,3,8- : 1,2,3,9- : 1,2,4,6- : 1,2,4,7- : 1,2,4,8- : 1,2,4,9- : 1,2,6,8- : 1,2,6,7- : 1,2,8,7- : 1,2,6,9- : 1,2,8,9- : 1,2,7,9- : 1,3,6,9- : 1,3,6,8- : 1,3,7,9- : 1,3,7,8- : 1,4,7,8- : 1,4,6,9- : 2,3,7,8- 。
ペンタクロロ (P ₅ CDD) (14)	1,2,3,4,6- : 1,2,3,4,7- : 1,2,3,6,7- : 1,2,3,6,8- : 1,2,3,6,9- : 1,2,3,7,8- : 1,2,4,7,9- : 1,2,4,8,9- : 1,2,4,6,7- : 1,2,4,6,8- : 1,2,4,6,9- : 1,2,4,7,8- : 1,2,6,7,9- : 1,2,6,8,9- 。
ヘキサクロロ (H ₆ CDD) (10)	1,2,3,4,6,7- : 1,2,3,4,6,8- : 1,2,3,4,6,9- : 1,2,3,4,7,8- : 1,2,3,6,7,8- : 1,2,3,6,7,9- : 1,2,3,6,8,9- : 1,2,3,7,8,9- : 1,2,4,6,7,9- : 1,2,4,6,8,9- 。
ヘプタクロロ (H ₇ CDD) (2)	1,2,3,4,6,7,8- : 1,2,3,4,6,7,9- 。
オクタクロロ (O ₈ CDD) (1)	1,2,3,4,6,7,8,9- 。

図 3 ダイオキシンの主な生成反応

易に塩素化して塩化ジベンゾジオキシンを生成する。塩素の置換は2,7の位置に優先して起こり、2,3,7,8-四塩化物、1,2,3,7,8-五塩化物が生成する。2,3,7,8-TCDDは三塩化物、四塩化物、五塩化物の混合物をアニソールを用いて再結晶をくり返すことにより純品にすることが出来る。

フェノールを塩素化していくと、ペンタクロロフェノールが得られるが、中間体からオクタジベンゾジオキシンが生成することが知られている。また2,4,5トリクロロヨードベンゼンを銅の存在下で加熱すると2,4,5,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニールが合成されるが、このとき2,3,7,8-TCDDが副生することが知られている。

ダイオキシン類について最も科学的知見の多いのは2,3,7,8-TCDDである。従って、本稿では2,3,7,8-

TCDDを軸に記述することとする。

ダイオキシンに起因すると考えられる職業的中毒例は数が多く、1940年代終わりごろより報告がある。これらは2,4,5トリクロルフェノールの合成過程で発生しており、その有害成分が2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-p-ジオキシン (以下2,3,7,8-TCDDと略す) であることが明らかとなったのは1957年である。

即ち、1,2,4,5-テトラクロロベンゼンと苛性ソーダを反応させて、2,4,5-トリクロロフェノラートを生成させるのであるが、反応温度が高いと生成した2,4,5-トリクロロフェノラートが2分子縮合して2,3,7,8-TCDDに転化してしまうのである。この反応は発熱反応であるため、温度制御がうまくいかなくなると、反応中に発生する熱で反応釜の温度は上昇し、温度が高くなると反応速度が速くなるため、ますます温度が上昇する。結果として反応釜の爆発が起こり、生成した2,3,7,8-TCDDがまき散らかされることとなる。化学工場での中毒例が、世界中で200件あまり報告されているが概ねこのように反応による。イタリアのセベソで発生した工場爆発では、2,3,7,8-TCDDを含む2,4,5-トリクロロフェノラートの白い粉が空から降ってきて多数の住民の中毒を引き起こしている。

さて、合成された2,4,5-トリクロロフェノールは不純物として2,3,7,8-TCDDを微量ながら含んでいる。

そして、2,4,5-トリクロロフェノールを中間原料とするいくつかの化学品の中に2,3,7,8-TCDDが混入してくる。このようなケースの代表例が除草剤2,4,5-Tであり、日本でも一部山林に使用されたが、何よりも南ベトナムで枯葉作戦に莫大な量が撒布されたので有名である。

工場内で反応により生成した2,3,7,8-TCDDは一部製品中に混入するが、残りは廃油などの産業廃棄物として、また少量は排水等に含まれて漏出する。産業廃棄物の投棄による汚染も、いくつかの国では深刻なものとなっている。

ダイオキシンの発生源として、全く別のものを提供したのは、ダイオキシン汚染者として批判されていたガウケミカルの化学者達であった。彼らは燃焼過程で生成するという説（火の仮説）を提出し、焼却炉、タバコの煙、自動車の廃ガス中に存在していることを証明した。一方で、オランダのグループにより都市焼却炉から無視できない量のダイオキシンの放出があることが報告された。焼却過程でのダイオキシンの生成は複雑で未だ解明されていないが、非常に多数の異性体の混合物の生成であり、猛毒性の2,3,7,8-TCDDの含量は全ダイオキシン量の0.1%程度である。

火の仮説の興味深い点は、ダイオキシンは人為起源だけでなく、森林の火災など自然現象によっても生成するとしていることであろう。しかし、湖底土の層別の分布や、100年前のエスキモーの遺体の分析から得られている情報では、ダイオキシンの汚染は近年になって進行したと考えるのが妥当なようである。

最近、パルプの塩素漂白過程で微量のダイオキシンの生成混入が話題になっている。生成反応のメカニズムとしては、前述のジベンゾ-パラジオキシンが塩素化されるプロセスと、リグリンが塩素化される過程で生成するプロセスの2つが考えられている。

2. ダイオキシンの物理化学的性状と環境動態

2,3,7,8-TCDDの物理化学的性状は表2にまとめられる。水に対する溶解度は極めて低い。有機溶媒には溶解するが溶解性は余り高くない。蒸気圧も低く、熱化学的に安定な物質である。微生物による分解もほとんど受けない。310 nm付近の紫外線を吸収し光化学的な分解をうける。従って太陽の紫外線が届く位置では2,3,7,8-TCDDはかなり急速に分解する。

ダイオキシンの環境相（大気、水、土壌、生物）間の移動、分布について重要な物理化学的性質の項目は溶解度と相関の分配特性である（表3）。

2,3,7,8-TCDDは2,4,5-Tの使用として、環境汚

表2 ダイオキシンの物理化学的性質

	2,3,7,8-T ₄ CDD	OCDD
分 子 量	322	456
融 点 (°C)	305	130
分 解 温 度 (°C)	>700	>700
溶 解 度 (ppm)		
o-ジクロロベンゼン	1,400	1,830
クロロベンゼン	720	1,730
キシレン	—	3,580
ベンゼン	570	—
クロロホルム	370	560
n-オクタノール	48	—
メタノール	10	—
アセトン	110	380
水	0.072 ppb	—
蒸発速度(水) cm/day	1.7×10 ²	—
化 学 的 安 定 性		
通 常 の 酸	安定	安定
酸 化 剤	強酸化剤により分解	安定
ア ル カ リ	安定	条件により分解
光	分解	分解

染をひきおこした経緯があり、土壌から他の相への移動についてかなり研究が行われている。

ダイオキシンの土壌汚染において、特に感心をもたれるのは水相への移行に伴う地下汚染であろう。このような移行の速度に対して、浸出能を用いて相対的に表現することが行われている。

浸出能 (Lp) = Sp/(Pv・Koc)

Sv は水に対する溶解度

Pv は蒸気圧

Koc は土壌有機物で規格化した分配係数

$$Koc = \frac{KD \cdot 100}{f} \quad f = \text{有機炭素量 (\%)}$$

$$Kd = \frac{\text{土壌中濃度 (g)}}{\text{水相中濃度 (ml)}}$$

一方、2,3,7,8-TCDDの水における溶解度は7.2 ng/l、またKoc値として4.68×10⁵が報告されている。土壌と水との分配は、土壌中の有機物量に直接関係してくるが、いずれにしても水との分配比は圧倒的に土壌側にかたよっているため、水に浸出してくる量

表 3 ダイオキシン各塩素化合物の分配特性

		水への溶解度(相対比)	オクタノール・水系の分配係数	土壌との分配係数(相対値)
PCDD	O ₈ CDD	0.001	9.8×10^8	700
	H ₇ CDD	0.007	1.4×10^8	100
	H ₆ CDD	0.04	4.2×10^7	30
	P ₆ CDD	0.2	7.0×10^6	5
	T ₄ CDD (2,3,7,8-T ₄ CDD)	1	1.4×10^6	1
	T ₃ CDD	5	2.8×10^5	0.2
	D ₂ CDD	30	5.6×10^4	0.04
	M ₁ CDD	100	9.8×10^3	0.007

は極めて微量である。またダイオキシンの土壌における吸着をメタノールの存在下で調べた実験においても、ダイオキシンの土壌吸着は不可逆的であった。すなわち、一部の脱着が認められたとしても、それは土壌中の有機物がメタノールに溶解したために起こっていることであり、大部分はメタノールの存在下でも強く土壌に吸着される。

このことから、例えばダイオキシンによる地下水汚染は極めて起こりにくいのではないかと予測になる。西ドイツ・ハンブルグ近くの化学工場が閉鎖され、その跡地の土壌と地下水における有機塩素化合物汚染調査が行われている。土壌はクロロベンゼン類、BHC およびクロロフェノールをかなり多く含んでいた。またダイオキシンについて言えば、特に2,3,7,8-TCDD は表土または表面近くに検出され、一例において深さ5.4 m のところで98 ppb の2,3,7,8-TCDD が検出されている。この例では高濃度のクロロベンゼン類が同時に検出されており、この物質がTCDDを溶液として移動させた可能性がある。汚染土壌下の地下水(水層は深さ24 m から32 m の間)中からクロロベンゼン、クロロフェノールおよびBHCが検出されているが、2,3,7,8-TCDD やその他のダイオキシン類あるいは塩化ジベンゾフラン類は今のところ検出されていない。

地下水汚染が起こるためには、地下水層と接する土の位置までダイオキシンが移動しなければならないが、ダイオキシンは極めて難溶であることと分配係数が大きく、土の側にかたよっているため、下方向への移動速度が極めて小さい。非常に長期間かかって地下水面に到達したとしても分配係数が土の側に大きいので、高濃度に溶出することは起こりにくい。上記のフィールド観察と合わせ地下水汚染が起こりにくいことは確かであろう。

土壌圏のダイオキシンの移動に関して見のがすこと

ができないのは、有機溶媒や界面活性剤の影響であろう。2,3,7,8-TCDD 汚染は、しばしば2,4,5-T の不純物として発生しており、圧倒的に多量の2,4,5-T や乳化剤などとともに土壌中を移動していく可能性がある。またタイムビーチでみられたように廃油をくり返し散布した場合、油が土中のダイオキシンのキャリアーとして働くことも予想される。2,4,5-T の漏出による土壌汚染を調査した米軍の調査では、2,4,5-T は土壌中をゆるやかに下降すること、2,3,7,8-TCDD は極めてゆるやかに下降することが示されているが、TCDD の移動に対する2,4,5-T の効果については明確になっていない。

タイムズビーチの汚染を再現するべく、土壌と廃油(主として側鎖アルカン類)との間のTCDDの分配係数を求めた実験では約0.04 という数字が得られている。また廃油と土壌間のTCDD濃度について、10-20 ppb の間において直線関係があり、従ってこの両者の相間では可逆的な吸着が起こっていることが明らかとなっている。従って、廃油を含むようなキャリアーは土壌中のTCDDの移動に、浸出特性に必要な役割を果たし得ることがわかる。一方、界面活性剤についても浸出能を高めることが期待される。Puri等はラウリル硫酸ナトリウム0.01%水溶液を用いて、また3種の土壌を用いてTCDDの分配係数を測定した。結果を表4に引用する。分配係数KocはpH依存性を示し、pH 8.5では文献報告よりも1ケタないし2ケタ低いKoc値を与えている。またKocはアルカリ土壌で低い値を示す。界面活性剤は予想通りTCDDの浸出能を高め、水に対する溶解度を高め、その結果として汚染地から地下水への移行を高めることとなる。界面活性剤以外に、ペンタクロロフェノールやクレオソート油などが同様な働きをすると考えられる。

最近、FreemanとSchroyは再度精密な計算を行

表 4 0.01%界面活性剤の存在下での土壌／水間の2,3,7,8-TCDDの分布

Soil	pH 4			pH 7			pH 8.5		
	Cw	Cs	log Koc	Cw	Cs	log Koc	Cw	Cs	log Koc
Eglin Air Force Base, FL	0.031	875	6.24	0.041	832	6.10	0.16	328	5.10
Times Beach, MO	0.0125	950	6.50	0.047	826	5.86	0.18	280	4.81
Visalia, CA	0.068	728	5.70	0.16	340	5.09	0.20	200	4.76

Cw：水中濃度 ng/ml Cs：土壌中濃度 ng/g

い、過去に報告された実験データとの照合を行った。その結果、土壌の上層1 cmから大気中に移行するTCDDは、10年間にわずかに0.05%にすぎないことが予測された。またTCDDは土壌中を気相との分配を通じて2 cm地下方向に移行するが、5 cm以下では検出不能となるという予測となっている。同じ著者は、タイムズビーチでの16か月間の観察と比較している。その比較において、実測値のシュミレーションでは同期間の土壌表面1 cm層からわずか0.01%のTCDDが失われたことになるが、モデル予測では0.1%になることが明らかとなった。また、土壌表層3 mmまでのところでは実測として50%のTCDD濃度低下が認められており、これは気圏への蒸散よりむしろ表面光化学分解のようなメカニズムではないかとしている。結局のところダイオキシンの土壌中での、あるいは土壌からの移行に関して蒸散プロセスはほぼ無視できるのではないかという結論になりそうである。

この関係式において水に対する溶解度と蒸気圧が重要であることは明らかであろう。高い蒸気圧と低い水溶解性をもつ物質は大気中に逃げていくであろう。そして水に対する溶解度が低く、また蒸気圧の低い物質は、浸出速度はおそく、そしてその速度は土壌中の有機物含量と関連することがわかる。

ダイオキシンは水に対する溶解度が極めて低く、土壌中での微生物分解がほとんどなく化学的な反応性に乏しい。このため、ダイオキシンの土壌中の運命は蒸散によって支配されるのではないかという説が出た。2,3,7,8-TCDDの蒸散損失の数学モデルをタイムズビーチへの応用した場合、タイムズビーチに最初に存在したTCDDの90%は10年間のうちに蒸散によって失われること、また57%のロスは最初の夏に起こっていたはずだという計算になるという。しかしながら、実際のフィールドで観測される分析結果は、ダイオキシンは土壌中に強く結合して移動せずまた消失しにくいというものである。従って上記の計算には実測と合わない部分があると考えられる。

3. ダイオキシンの分析法

ダイオキシンは極めて毒性が高いため超高度の分析が要求される。またダイオキシンには四塩素化物だけでも22種の異性体があり、それぞれ毒性が全く異なると推定されることから、異性体と分離して定量する高分解能の分析技術が要求される。最近10数年間に急速に発達してきた分析技術が適用され、超微量の分析が可能となってきた。

環境中に含まれる複雑なマトリックス成分から、分離し定量するためには、抽出→クリンアップ→カズクロマトグラフ質量分析法(GC/MS)という一連の手順が踏まれている。これらの分析手順は最終検出手段であるGC/MSの性能によって組み立て方が変わってくるので、GC/MSの現状から紹介する。

ダイオキシンは低いながら蒸気圧をもち、かつ熱安定性もよいのでガスクロマトグラフにより分離検出される。1970年代半ばころには、検出器として電子捕獲型検出器(ECD)を用いた分析法も用いられたが、感度と選択性に乏しく現在は用いられない。現在ではGC/MSが用いられる。またガスクロマトグラフも、1980年くらいまではパックドカラムガスクロマトグラフが用いられていたが、異性体の分離が不十分であり、現在はキャピラリーカラムによって分離されるようになっている。四塩素化物22種のうち、2,3,7,8-TCDDを他の異性体と区別して分離するカラムとして、スペルコ社のSP 2331のカラムが標準的に使用されている。例として図4に22種を含むと思われる試料の分離状況を示すクロマトグラムを示す。一般的に異性体分離をよくするためには、カラムの液相に極性を与えなければならず、一方でそのような極性カラムは熱安定性に乏しいうらみがある。このため熱安定性のよいメチルシリコン系の液相のキャピラリーカラムでスクリーニング的に分析し、2,3,7,8-TCDDの存在が疑われる物質について、あらためてSP-2331を用いて分析する方法が、多数の試料を分析する場合に有利である。また7塩素化物や8塩素化物については沸点が高

図 4 大気粉塵中の四塩化ダイオキシンの分析例

く、メチルシリコン系のカラムによらなければならない。

質量分析計 (MS) の最近の発達は著しい。特に、四重極型の安価な質量分析計 (Q-MS) と、磁場型の高分解能質量分析計 (HR-MS) の出現は、ダイオキシンを始めとする環境分析に強力な武器となってきた。Q-MS は質量分解能は低いが、比較的安価であり (1,000 万円を切る機種が現れ始めている)、キャピラリカラムの高い分離能を生かすことにより多くの分析目的には十分である。例えば米国ではダイオキシン分析の 90% は Q-MS を中心とした低分解能 MS により行われている。典型的な検出器下限は 1~10 pg である。

高分解能 GC/MS は、分解能 8,000~12,000 程度で操作する GC/MS である。分解能を高くすることにより、共存する他の物質の妨害を受けることがなくなり、選択性の高い分析法となる。一方、絶対的な感度は質量分析計のスリットを絞るために若干悪くなる、また測定中の磁場の安定性は PFK を用いて磁場ロックを行うことにより確保するが、技術的に何とかクリアし

ているのが現在の状況であり、測定精度は必ずしもよくない。しかし、他の物質の妨害を受けにくいこと、また感度も Q-MS よりも高いことから“正確な”分析法として位置づけられており、米国ではダイオキシン分析の 10% が HR-MS により行われている。典型的な検出下限は 0.1~0.05 pg である。装置価格は 7,000 万円程度である。図 5 に筆者の研究室での高分解能 GC/MS での分析例を示す。感度についての感覚がつかめるであろう。

分析を行うにあたって標準物質が重要である。ダイオキシンは悪名高い物質となっているため、その入手は必ずしも容易ではない。また異性体ごとに全部の分析を行おうとすると全異性体の標品が必要であるが入手することは難しい。現在、日本で多く用いられている標品としてケンブリッジアイソトープラボからのものがあり、かなり多く用いられている標品 (通常 50 ppm 溶液) が入手可能となってきた。この他にカナダの会社からだされているものがある。また NIST (かつての MBS) からは 2,3,7,8-TCDD とその ^{13}C ラベル体の希薄溶液が標準溶液としてだされている。

図 5 いくつかの四塩化ダイオキシンのクロマトグラム
各異性体の注入量は 1 pg, GC カラムは SP 2331 (30 m)

前述のようにダイオキシンはGC/MSを用いて分析されるが、分析機器の感度補正、注入量補正、回収率補正のために、内部標準を用いることが標準的な方法となっている。このような内部標準として ^{13}C ラベル化体、あるいは ^{35}Cl ラベル化体(特に前者)用いられる。このようなラベル化体も前述ケンブリッジアイソトープラボより販売されている。なお、ダイオキシンの全異性体を含む溶液は市販されていない。ガスクロマトグラム上のピークをダイオキシンとして判定するためには、保持時間の一致が少なくとも必要であり、そのためには全異性体を含む溶液が必要である。いろいろな塩化フェノールのカリウム塩を加熱して合成するか、ゴミ焼却場のフライアッシュの抽出物をこの目的のために利用することができる。

土壌やその他の複雑な試料中のダイオキシンを分析するためには、GC/MSにかけける前のクリアップが相当重要である。これには化学処理、液に分配、液体クロマトグラフィーなどが組み合わせて用いられる。化学処理としてアルカリ分解法は、油脂成分やフミン、蛋白質等を除く有力な方法である。問題は塩素置換数の大きいオクタクロルおよびヘプタクロルダイオキシンが分解することがあることである。比較のおだやかな条件、例えばIM KOH/エタノール、室温1時間振とうのような条件下では分解はほとんど進行しない。

ダイオキシンはやや極性があるので、液々分配を用いることができる。例えばヘキサン/アセトトリル、分配により脂肪をとに除くことができる。しかしこの分配法は手間がかかり、また分液ロートで何回も分離する際にこぼれる機会もあり余り好まれない。液々分配でむしろよく用いられるのは硫酸分配法である。ヘキサンや四塩化炭素などの溶媒に溶かした試料を濃硫酸とともに振とうすると、脂肪等は硫酸層に移行し、ダイオキシンは有機溶媒層に残る。土壌サンプル抽出物は濃硫酸処理を2～3繰り返すことにより、無色のヘキサン層を得ることができクリアップ効果は大きい。

カラムクロマトグラフィーの担体として、アルミナ、シリカゲル、フロリジル等が用いられる。PCBとの分離のよさからアルミナがよく用いられる。アルミナにも塩基性、中性、酸性の3つの型があるが、どれを用いるのがベストであるのかの精密な評価は固まっていない。

アルミナカラムクロマトグラフィーでは通常ヘキサン(又は5%ジクロロメタン含有ヘキサン)で展開し、50%ジクロロメタンヘキサンでダイオキシンを回収する。アルミナカラムクロマトグラフィーだけでは精製

されないことも多く、この場合はさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行うことが多い。

高速液体クロマトグラフ(HPLC)を併用することもある。通常用いられているのはODS-シリカゲルの逆相系でメタノールで展開する。試料はメタノールと混和する溶媒としてクロロホルムがよく用いられる。逆相HPLCにかけけるまでに、カラムクロマトグラフで精製しておく必要がある。

試料分析の出発点は溶媒による抽出である。土壌からの抽出法としては、ソックスレー抽出と超音波抽出が代表的なものであり、またそれぞれ用いる有機溶媒によって変法となる。実際試料において、抽出の効率は分析値を支配することが少なくないが、考えられる抽出法について完全に比較検討した例がない。おそらく標準試料を用いた比較研究が必要であろう。ソックスレー抽出溶媒として、ベンゼン/エタノール、トル

⑦⑧⑨はオプション

図6 ダイオキシン分析フロー図

エンなどがあるし、また超音波抽出法として DMSO、アセトン、アセトニトリル、メタノール／クロロホルム等がある。

以上のように分析法の各コンポーネントについて記述したが、全体のフローの例として筆者の研究室の方法を示す(図 6)。分析技術上のノウハウとして気をつけなければならない点は、

- (1) 硫酸処理の時にエマルジョンが生成しないように、一回目の硫酸添加の時、激しく振とうしないこと。
- (2) 有機物含有量の非常に多い土壌では、アルミナカラムクロマトグラフィーに用いるアルミナの量が 3g では足りない場合がある。この場合は 5～10g まで用いることがある。
- (3) エバポレーターで溶媒を留去するとき、乾固した状態にしてしまわないように気をつけること。また実験者の安全のために、デイスポザルの手袋をはめて暴露をうけないようにすることも重要である。濃厚な標準液や汚染土壌を取り扱う時には十分な注意を払わなければならない。

4. ダイオキシンの異性体パターン

ダイオキシン異性体成分は発生源によって異なっており、その異性体パターンを知ることは、発生源の寄与率につながる可能性がある。

ダイオキシン類の可能な汚染源と次のようなケースが考えられる。(1) 2,4,5 トリクロロフェノールおよび関連薬剤の製造、使用に関するケース、(2) その他の塩素化芳香族化合物の製造と使用に関するケース、(3) ゴミ焼却における生成、(4) 塩素系漂白剤による生成、(5) ジフェニルエーテル系除草剤その他のケース。

(1) の 2,4,5-トリクロロフェノール関連が 2,3,7,8-TCDD 汚染の主体であった。ベトナム戦争での枯葉剤としての 2,4,5-T の多量使用による奇形児の発生頻度の増大はジャーナリズムの関心事であった。イタリアのセベソにおける 2,4,5-トリクロロフェノール製造工場における汚染や、ラブキャナルやタイムズビーチの汚染と住民の疎開も 2,4,5-トリクロロフェノールの副生不純物としてのダイオキシン被害といえる。わが国においては、林野等に使用していた 2,4,5-T の保管上のミスから、一部土壌に漏れるというケースがあった。異性体として 2,3,7,8-TCDD だけを考えれば良い。

(2) のその他の有機塩素化合物をして、各種の塩化フェノール類、塩化ベンゼン類などがある。この場合、それぞれ特有の位置の塩化ダイオキシンが不純物とし

て想定され、必ずしも 2,3,7,8-TCDD が含まれているわけではない。塩化ベンゼン類や塩化ジフェニルエーテルを高温で処理しているとダイオキシン類が生成し、そのような廃棄物が不法投棄されたりすると土壤汚染を招く。異性体パターンからもとの有機塩素化合物についての情報が得られる。

(3) ゴミ焼却における生成として、代表的なものは都市焼却炉での生成である。生成するダイオキシンは、全くの異性体が生成するといってもよく、非常に複雑なしかしほぼ一定の組成パターンを示す(図 4)。ダイオキシンはガス状として一部は煙道より排出されるが、一部はフライアッシュとして捕らえられ、これがこぼれると土壤汚染となりうる。もちろん家庭用のゴミ焼却炉からも相当量のダイオキシン生成がある。

(4) 塩素漂白によるダイオキシンの生成では、主として 2,3,7,8-TCDD が生成する(もちろん低塩素化物も生成しているであろうが、毒性の点から問題にならない)。例えば紙の製造に際し、2,3,7,8-TCDD が生成するので、その一部は紙に残り、他部は廃棄物となる。従って、パルプ工場沖の古い底泥などをしゅんせつし、土にまいたりすると汚染が起こることとなろう。異性体パターンは 2,3,7,8-TCDD であるが、通常それより数倍の 2,3,7,8-TCDF と 1,2,7,8-TCDF (四塩化ジベンゾフラン) を伴っている。

(5) ジフェニルエーテル系除草剤の例として CNP (MO 剤) をあげることができる。水田除草剤として多量に使用された農薬であるが、その中に含まれる異性体は、1,3,6,8-TCDD および 1,3,7,9-TCDD である。これらのダイオキシン異性体は毒性が低いものと推定されるが、CNP が大量かつ身近に使用され、魚介類における蓄積がみられているため関心を集めている。

以上のようにダイオキシンの類の異性体パターンの解析は、汚染の起源をさぐる上で役立つ情報を与え得る。特にダイオキシンの環境中での寿命が長いだけに、過去の情報を残しやすい。また、ダイオキシンと類似の物理化学的性状や毒性を示す物質には前述の図 2 に示すようなものがある。これらについてはダイオキシンと同じ尺度の上において評価すべきであるという考え方があり、分析法の開発と汚染実態の解明が必要となっている。

5. ダイオキシンの毒性

ダイオキシンの毒性は構造特異性の急性致死毒性、生物種による感受性の大きな差、催奇型性は発ガン性によって特徴づけられる。

ダイオキシン類の急性致死毒性を表 5 に示す。塩素

表 5 ダイオキシン異性体の急性毒性

置 換 位 置	半数致死量 ($\mu\text{g/kg}$)	
	モルモット	マ ウ ス
None		$>50 \times 10^3$ (ip)
2,8	$>3 \times 10^5$	
2,3,7	29,444	$>3 \times 10^3$
2,3,7,8	0.6—2.0	283.7
1,2,3,7,8	3.1	337.5
1,2,4,7,8	1,125	$>5 \times 10^3$
1,2,3,4,7,8	72.5	825
1,2,3,6,7,8	70—100	1,250
1,2,3,7,8,9	60—100	$>1,440$
1,2,3,4,6,7,8	>600	
1,2,3,4,6,7,8,9		$>4 \times 10^4$

(McConnel et. al. 1978 の報告より)

置換のないジベンゾ-p-ダイオキシンおよびすべての水素が塩素と置換した1,2,3,4,6,7,8,9-八塩化物の毒性は極めて低い、毒性は2,3,7,8-四塩化物のところで最大となっており、これより塩素が多くても少なくとも弱くなる。なお、ダイオキシンを投与された動物はすぐに死なず、最初に体重が減少し始め、1週間目位からぼつりぼつりと死んでいく消耗症候群 (Wasting Syndrome) とされ、従って半数致死量を見積もるにあたっては1ヶ月以上の観察期間を要する。

2,3,7,8-TCDDのいくつかの動物に対する致死毒性は表6に示している。最もダイオキシンに弱い生物はモルモットで、体重1 kg あたり概ね1 μg で半数が死亡する。実験動物の中で最も強いのがマウスで284 μg であり、両者の間には200 倍もの感受性の差がある。この差が何に起因するかは解明されていない。サ

表 6 2,3,7,8-四塩化ダイオキシンのいろいろな動物に対する致死毒性

動 物 種	性	投与のルート	半数致死量 ($\mu\text{g/kg}$)
マウス		経 口	283.7
ラット	♂	経 口	22
	♀	経 口	45
モルモット	♂	経 口	0.6
	♀	経 口	2.1
ウサギ	♂♀	経 口	115
	♂♀	経 皮	272
	♂♀	腹腔内	>252
サ ル		経 口	50—70

ルでは50—70 μg が報告されている。ヒトについてのデータはない。

妊娠マウスに半数致死量の1/10 程度の2,3,7,8-TCDD を1 回投与すると、高率で奇型を引き起こすことが出来る。主な症状は口唇または口蓋裂である。また胎児の水腎症もきわだって高い率でみられる。サルは人間に近いという点で重要であるが、奇型は見いだされていないで流産が観察されている。

2,3,7,8-TCDD はイニシエーターとプロモーターの両方の作用を持つ発ガン物質と考えられている。これについては詳しく後述する。

致死量以下の2,3,7,8-TCDD の進入により生ずる顕著な症状は、①クロールアクネ(塩素座瘡)、②胸腺の萎縮、③ポルフィリン尿状、④ AHH(薬物代謝酵素の一種)の誘導の四つであろう。クロールアクネはカネミ油症の患者さんを思い出していただくとよい。これらの症状が引き起こされるメカニズムについてあまりよくわかっていない。

ダイオキシン類の毒性は前述のごとく、異性体毎に大きく異なるが、各異性体について毒性を評価することは困難であるし、現実的でもない。このため各異性体の毒性を、2,3,7,8-TCDD に換算しトータルとしての毒性を評価する試みがなされている。力価換算は急性毒性や各異性体の AHH 酵素誘導能を用いて推算している。代表的な力価換算係数を表7に示す。

いくつかのケース

米国ミズリー州で発生した事故は、工場廃液が廃油業者にいき、それが道路にまかれた為に発生した。周辺で最初に昆虫が、ついて野ウサギなどの小動物が死に始めた。数頭の馬が死に始めたところで原因究明が始まった。CDC (米国予防衛生研究所) では、抽出した油をウサギの耳に塗って皮膚症状が現われるかどうかの検査を行っていたところ、ウサギが死亡しその毒性に驚いたという。中毒患者は7 人、うち6 歳の女兒が最も重症で、一時は体重が50%にまで低下したが一命はとりとめた。

工場内の爆発による事故は数多い。1963 年の Philipo-Duphar の工場では200—500 g の2,3,7,8-TCDD が工場内にまきちらされたとされる。イギリスの事故においては、事故後の清掃に従事した人々に中毒が発生している。クロールアクネが多数みられており、大部分はその後回復している。

幾つかの研究室で事故が発生した様である。2,3,7,8-TCDD の合成に関連しておきており、西独で最初に2,3,7,8-TCDD の合成を行った研究者2 人が入院した話や、米国で合成しに従事した黒人研究者や、

表 7 ダイオキシン類に対する 2,3,7,8-TCDD 毒性等価ファクター (TEF)

米国 EPA, ノルディック諸国, NATO 諸国の使用している TEF は以下の通り

塩素数	化 合 物 名	EPA	NORDIC	NATO	化 合 物 名	EPA	NORDIC	NATO
4	Tetra CDD				Tetra CDF			
	2,3,7,8-	1	1	1	2,3,7,8-	0.1	0.1	0.1
	1,3,6,8-	0.01	0	0	1,3,6,8-	0.001	0	0
	1,3,7,9-	0.01	0	0	その他	0.001	0	0
5	その他	0.01	0	0				
	Penta CDD				Penta CDF			
	1,2,3,7,8-	0.5	0.5	0.5	1,2,3,7,8-	0.1	0.01	0.05
6	その他	0.005	0	0	2,3,4,7,8-	0.1	0.5	0.5
					その他	0.001	0	0
	Hexa CDD				Hexa CDF			
6	1,2,3,4,7,8-	0.04	0.1	0.1	1,2,3,4,7,8-	0.01	0.1	0.1
	1,2,3,6,7,8-	0.04	0.1	0.1	1,2,3,6,7,8-	0.01	0.1	0.1
	1,2,3,7,8,9-	0.04	0.1	0.1	1,2,3,7,8,9-	0.01	0.1	0.1
	その他	0.0004	0	0	2,3,4,6,7,8-	0.01	0.1	0.1
					その他	0.0001	0	0
7	Hepta CDD				Hepta CDF			
	1,2,3,4,6,7,8-	0.001	0.01	0.01	1,2,3,4,6,7,8-	0.001	0.01	0.01
	その他	0.00001	0	0	1,2,3,4,7,8,9-	0.001	0.01	0.01
8					その他	0.00001	0	0
	Octa CDD	0	0.001	0.001	Octa CDF	0	0.001	0.001

英国で合成化学者がいずれもクロールアクネを発症している。多量の不注意な取り扱いには危険があると言えよう。

イタリアのセベソで発生した事故は、大きな社会問題となったので有名である。600 kg のトリクロロフェノール合成反応が暴走爆発し、推定 300 g～130 kg の 2,3,7,8-TCDD が白い雲に含まれて降りそそいだとされる。子供は面白がって白粉の霧の中で遊んだりしたとされる。ウサギ、ネコ、ネズミ等が死に始め、ウシも相当数死んでいる。住民の間では、一番早い人で 2 日後に出始め、特に子供達に多数のクロールアクネの症状がみられている。急性的な死者はでていない。妊娠している女性をどうするかは大問題であった。動物実験で 2,3,7,8-TCDD の強い催奇性は証明されていたし、南ベトナムで奇形児の発生が高まっているという報告がなされていた。また一方、イタリアではカトリックの国で妊娠中絶は認められない国だったからである。人工中絶の結果では、明らかな奇形発生率の上昇は見いだされなかったようである。

南ベトナムでの枯葉作戦の結果、20 年後の今もダイ

オキシン汚染の影が残っている。汚染地帯に住む母親の母乳中の 2,3,7,8-TCDD の含有量は米国や日本人の母乳中の濃度の数十倍も高い。また奇形児の発生率の高さ (3%) も 2,3,7,8-TCDD と関連があるのではないかとされる。

2,3,7,8-TCDD の突然変異原性

突然変異原性と発癌性との間には密接な関連があるとされる。発癌のメカニズムとして、DNA の損傷あるいは変化が想起されるからである。TCDD の突然変異原性については、表 8 に示すようにいろいろなテスト系を用いて検討されてきた。

細菌を用いた変異原性テストでは不一致の結果となっている。初期のサルモネラ TA 1532 を用いた実験において陽性の結果を得ているが、その後の多くの実験では確認されなかった。従って現在では、TCDD はバクテリアにおいて、代謝酵素 (mixed function oxidase) の有無にかかわらず、変異原性を示さないと考えられている。もっとも、TCDD は極めて難溶性の物質であるため、突然変異原性を示す濃度まで溶解しないという見方もある。

表 8 ダイオキシン類の突然変異原性

化 合 物	テ ス ト 系	結果	実 験 者 (年)
2,3,7,8-TCDD	サルモネラ菌 TA1532(-S9)	+	Hussan et.al. (1972), Seiler (1973)
2,3,7,8-TCDD	サルモネラ菌 TA1532, TA1535, TA1537 TA1538, TA98, TA100 (+S9, -S9)	-	Nebert et.al. (1976), McCann (1978) Gilbert et.al. (1980), Toth et.al. (1984) Geiger et.al. (1981), Mortelmans (1984)
2,3,7,8-TCDD	大腸菌 Sd-4 K-39	+	Hussan et.al. (1972)
2,3,7,8-TCDD	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+	Bronzetti et.al. (1982)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物細胞 L5178Y マウスリンパ球 乳児ハムスター 腎細胞(BHK)	+	Rogers et.al. (1982)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 ヒト白血球	+	Tung et.al. (1971), Czeizel et.al. (1976) Dilevina et.al. (1982)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 ヒト胎児細胞 ラット骨髓細胞	-	Hay (1977), Tenchini et.al. (1979) Mulcahy (1980), Motlura et.al. (1981) Tenchini et.al. (1983)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 ヒト胎児細胞 ラット骨髓細胞	-	Tenchini et.al. (1979)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 マウス骨髓細胞	-	Green et.al. (1975)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 マウス骨髓細胞	+	Green et.al. (1977)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 マウス骨髓細胞	-	Lamb et.al. (1981)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 マウス骨髓細胞	+	Loprieno et.al. (1982)
2,3,7,8-TCDD	哺乳動物染色体 チャイニーズハムスター	-	Toth et.al. (1984)
2,3,7,8-TCDD	サルモネラ TA98, TA100(+S9, -S9)	-	Schoeny (1982)

真核細胞の系を用いたテスト系では陽性の結果を得ているが、これが TCDD そのものの直接的作用ではないかも知れない。Bronzetti et. al. は次のように考えている。すなわち、TCDD は代謝活性化なしで毒性が強いが、遺伝的影響をひき起こさない。酵素誘導などを通じて付随的に発生する何らかの代謝生成物が変異原性と関連しているのではないかと。

染色体に対する TCDD の影響についても、情報はなお不十分であり、しかも陽性であったり陰性であったりして論争をひき起こしている。現在の知見でみれば、TCDD は哺乳動物の染色体にほとんど影響しないようである。TCDD はイタリアのセブソで大きな汚染事故を起こしたが、住民の末梢白血球や中絶胎児の胎児細胞の染色体異常は、統計学的に特に頻度の高いものではなかったとされる。また、TCDD に暴露さ

れたと考えられる西独と英国の労働者や米国のベトナム従軍者においても白血球の染色体異常は見い出されていない。TCDD を投与した動物骨髓細胞の系で染色体異常が見いだされたり、しなかったりしている。

TCDD と核酸との相互作用についての研究もなされている。バクテリオファージ QB の RNA と TCDD の相互作用を *in vitro* で検討した例では、活性を示さなかった。二重らせん DNA とのインターカレーションの可能性も示唆されたが、データは示されていない。*in vitro* でラットの肝の生体高分子との結合を調べた実験においては、TCDD はタンパクと結合して存在し、DNA や RNA とはほとんど結びついていないことを示していた。TCDD は生体内で極めて徐々にしか分解されず、DNA と結合した TCDD 体の存在は確認されていない。従って後述の TCDD の発癌性は、DNA

との直接相互作用よりも、間接的な効果として現れている可能性が高い。

ダイオキシン (2,3,7,8-TCDD) の発癌性

1) 動物実験

ラットおよびマウスを用いての長期慢性毒性実験の結果を表9にまとめた。2,3,7,8-TCDDについてラットの2系統の雄、雌について、またマウス2系統について雄および雌雄について実験が行われている。いずれの結果もダイオキシンが発癌性を示すことを示している。

ダウケミカル社 (ベトナム戦争で用いられた2,4,5-Tの主力製造会社) の研究 (Kociba et. al.) では、Sprague-Dawley ラットの経口投与実験において、2,200 ppt の濃度のエサによって雌ラットに肝癌、口腔癌、鼻腔癌、肺癌を雄ラットに口腔癌、鼻腔癌、舌癌を増加させて生じさせている。

米国毒性研究プログラム (National Toxicology Program) は NIH の指導下で実施されている権威のある毒性試験である。このプログラムでは、Osborne-Mandel のラットを用いて TCDD の長期慢性毒性試験が行われた。ラットの実験では、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ の投与量で肝癌の増加が、また雌において皮下の繊維肉腫、副腎皮質の腫瘍を、雄ラットにおいて甲状腺腫の増加を認めている。またマウスの実験では0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ の投与量で雄に肝癌を、2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ で雌に肝癌、甲状腺腫、皮下繊維肉腫、リンパ腫を増加させている。雌マウスでの皮膚への投与では皮下繊維肉腫の増加が報告されている。

このほかの研究者の研究においても、発癌の増加は一致して認められており、その部位は肝のほかに多彩な腫瘍の発生を観察している。TCDD よりも塩素置換数の多い六塩化ダイオキシン (1,2,3,6,7,8- と 1,2,3,7,8,9-六塩化ダイオキシンを1:2で含む化合物) についても NTP において発癌性試験が行われており、肝癌の増加を認めている2,7-二塩化ダイオキシンおよび塩素置換のないジベンゾ-p-ジオキシンにはマウス、ラットのいずれの性においても発癌性は認められていない。また TCDD は2,4,5-T の製造工程に伴って生成することが多いため、2,4,5-T の発癌性についても調べられている。その結果によれば、2,4,5-T はラットにおいて催腫瘍の効果はなかったとされる。

発癌の二段階モデルに従って、TCDD がイニシエーターとして作用しているか、プロモーターとして作用しているかの検討も行われている。ジェチルニトロソアミ (DEN) で誘導される肝癌の実験では、DEN のみではみられない (0/4) 肝癌が TCDD の投与により出

現する (5/7) という。このことから、環境因子によってすでに“イニシエートされた”細胞の活性をプロモートする作用を TCDD が有することが明らかとなった。また、マウスの皮膚癌についてイニシエーション作用とプロモーション作用の評価が行われている。あらかじめ TCDD で処理したマウスに7,12-ジメチカベンゾ (a) アントラセン (DMBA) を用いてイニシエーションをかけると、TCDD は皮膚癌の発生をプロモートしないだけでなく、阻止することが見出された。0.1 μg の1回投与で、ほとんど完全に (96%) 阻止できるという。このような TCDD のアンチ発癌性はベンゾピレンによる発癌についても認められており、ベンゾピレン-7,8-ジオール-9,10 エポキシド/グアニン付加体の生成が TCDD の投与のために抑制されるためではないかと考えられる。同様な発癌性多環芳香族化合物である3-メチルコランスレンについては TCDD がその発癌を助けるという場合と阻止する場合が報告されている。

以上の観察から、肺癌については強いプロモーター作用を有すること、皮膚癌についてはイニシエーターとしての作用を有することが考えられる。後者のイニシエーターとしての作用は、TCDD が突然変異原性をほとんど示さないという点、あるいは TCDD およびその代謝物と DNA の結合体が見い出されないという点とは一致しない点であり、発癌のメカニズムについてさらに研究が必要である。いずれにしても、TCDD が発癌性を有すること、強い発癌物質であることは動物においては確かなことといえよう。

ヒトでの観察 (疫学)

動物実験での発癌性の証明とは異なり、ヒトでの発癌性の証明はもともと困難であり、TCDD についても確立されたとはいいがたい状況にあり、いくつかの疫学調査がなされている。TCDD の引き起こす癌として、軟組織肉腫 (Soft Tissue Sarcoma: STS) およびリンパ腫が注目されている。

軟組織肉腫 (STS) は筋肉、脂肪組織などに発生する肉腫の総称である。極めて発生率の低い珍しい腫瘍である。スウェーデンの研究者たち (Hardell et. al. 1979, 1981) は、スウェーデンのフェノキシ酢酸およびクロロフェノール (不純物として TCDD を含む) に暴露した工場労働者の調査の結果、STS の発生率が5~7倍高いことを指摘した。Eriksson らによれば、2,4,5-T (2,3,7,8-TCDD を不純物として含む) を取り扱ったグループの STS の危険性は17倍になるといふ。Zack ら (1980), Cook ら (1980), Johnson ら (1981) は2,4,5-T 製造に関連し TCDD に暴露された

表 9 実験動物を用いたダイオキシンの発癌実験

化合物 (投与ルート)	動物種 (系)	性別	投 与 量	投与期間 (観察期間)	腫瘍の型 (発生率)	実験者 (年)
2,3,7,8-TCDD (経口)	ラット (SD)	♂	0.001~5 ppb (diet)	78 週 (95 週)	肝, 肺 (全腫瘍 3/10~0.005 ppb)	Van Miller et. al. (1977)
2,3,7,8-TCDD (経口)	ラット (SD)	♂	0.001~0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (diet)	105 週 (105 週)	口唇, 舌, 鼻腔 (鼻腔, 2/50~0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	Kociba et. al. (1978)
		♀	0.001~0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (diet)	105 週 (105 週)	肺, 舌, 肺 (肝 2/50~0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	
2,3,7,8-TCDD	マウス Swiss/ H/Riop	♂	0.007~7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ (サンフラワー油)	365 日 (~649 日)	肝 (肝 21/44~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	Toth et. al. (1979)
2,3,7,8-TCDD	ラット (O・M)	♂	0.01~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ (コーンオイル-ア セトン)	104 週 (107 週)	鼻腔, 甲状腺 (5/48~0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	NIH 1982 a
		♀	"	"	肝 (肝 14/49~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	
2,3,7,8-TCDD	マウス (B6C3 F1)	♂	0.01~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ (コーンオイル-ア セトン)	104 週 (105 週)	肝 (肝 17/50~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	NIH (1982)
		♀	"	"	肝, 甲状腺 (肝 6/47~2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	
六塩化 CDD (1,2,3,6,7,8 +1,2,3,7,8,9)	ラット (OM)	♂	1.25~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ (コーンオイル-ア セトン)	104 週 (107 週)	肝 (肝 4/48~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	NIH (1980)
		♀	"	"	肝 (肝 10/50~1.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	
六塩化 CDD (1,2,3,6,7,8 +1,2,3,7,8,9)	マウス (B6C3 F1)	♂	1.25~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ (コーンオイル-ア セトン)	104 週 (108 週)	肝 (肝 24/48~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	NIH (1980)
		♀	"	"	肝 (肝 6/47~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)	
二塩化 CDD (2,7- DD	ラット } マウス }	♂ } ♀ }			発癌性なし	NCI (1977) (1979)

集団疫学調査を実施したが、その中で例数が少ないため統計的には有意とはいえないが、珍しい STS が期待値よりも大きいとしている。Honchar (1981) は 4 つのコーホートを集め、合計で 105 の癌死のうち 3 が STS に帰属され、これは期待値よりも大きいとしている。Lynge (1985) はデンマークのフェノキシ酢酸系除草剤の製造工場の労働者を調査し、2,4,5-T の製造と関連し STS の発生率が高いとしている。また Kogan ら (1985) は、800 人のベトナム退役兵を調べ 9 人が結合組織—脂肪、あるいは他の軟組織の腫瘍で死亡していること、これは期待値 1.9 人よりも多いことを指摘している。

一方、Smith et. al. (1983, 1985), Wolf et. al. (1984, 1985), Cook et. al. (1985), Pazderova-Vejluplova (1981), Riihimaki et. al. (1982, 1983), Ott et. al. (1980) らは、彼らの疫学調査の結果から、STS の増加を認めていない。この結果について、観察期間が短いこととか、TCDD への暴露の証明がないという批判もある。

もう 1 つの腫瘍—リンパ腫についても最初 Hardell ら (1980, 1981) により指摘された。ホジキン病を除くリンパ腫の発生率が高いことは Cook ら (1985) によっても指摘されている。

ベトナムの肝癌の発生率を調べた Tung (1973) によれば、1955 年から 1961 年までの肝癌は 5,491 例中 159 例であったのに対し、1962~1968 年には 7,911 例中 791 例と急上昇し、それが枯葉剤散布の使用と関係があるのではないかとしている。しかしながら、癌の発症までの潜伏期間を考えるとおかしいという意見が強く、支持が得られていない。

以上のように TCDD のヒトの発癌については、その証明は完全でなく、発癌が“疑われる”物質であるということになろう。1980 年代半ばから、疫学研究が世界で行われ始めており、おそらくここ 2~3 年のうちにその結果が出揃うものと思われる。この時点で、ヒトの発癌についての評価がほぼ固まってくるであろう。

類縁化合物とその発癌性

TCDD の類縁化合物である塩化ジベンゾフランは、同時にカネミ油症の原因物質として知られる。PCB の不純物としてその毒性を示し、また PCB の加熱あるいは焼却により生成することが知られている。2,3,7,8-四塩化ジベンゾフラン (TCDF) の急性毒性は、TCDD の 1/10 程度 (モルモット) であり、代謝酵素 (AHH) の誘導能は TCDD とほぼ同程度である。微生物での突然変異原性については陰性の報告がある。マウスを用いた催奇形性実験では、TCDF は極めて

TCDD と類似した催奇形性を示し、口蓋裂と腎奇形を現す。

塩化ジベンゾフラン単独での長期慢性毒性実験は報告されていない。カネミ油症は、PCB と塩化ジベンゾフランの混合物による中毒事件であるが、発生から十数年間での経過をまとめた疫学調査がある。予備的結果とされているが、死亡男性に肝癌、肺癌の発生率が高いとされている。

3,4,3',4'-四塩化アゾベンゼンは除草剤の副生物として生成することがあり、そのような製造工場での中毒 (塩素瘡瘍を主徴とする) が報告されている。発癌性については知見が集められていない。

ダイオキシンの発癌のリスク

TCDD の発癌性は、動物においては“十分な証明”があり、ヒトにおいては“一定の証拠”があるという状況にある。このことから国際癌研究機関 (IARC) の基準にあてはめるとカテゴリー 2 B に属し、“ヒトに対しおそらく発癌性をもつ”物質にランクづけられる。癌のリスクを定量的に計算する方法に従って、TCDD の癌リスク評価が、いくつものグループによってなされている。詳しい計算法は省略するが、TCDD 1 fg (10^{-15})/kg/日の摂取によるリスクは 95% 上限値で 1.56×10^{-7} (U.S.EPA) 3.6×10^{-8} (U.S.CDC) となる。発癌性の強さは EPA が評価したすべての発癌物質の中で最強であり、アフラトキシン B₁ やビス(クロロメチル)エーテルの 50 倍、塩ビモノマーの 5,000 万倍に達する。 10^{-6} を目処とした実施安全量は $6 \sim 57 \times 10^{-15}$ g/kg/日と計算されている。

人体中にはすでにかなりの TCDD が存在し、例えば母乳中には 150×10^{-12} g/l 程度の TCDD が含まれているとされる。体重 5 kg の乳児が 1 l の母乳を飲用するとすると、 30×10^{-12} g/kg/日の TCDD を毎日摂取することとなり、これは上記実施安全量を 1,000 倍程度超えていることとなる。このようなリスクをどう考えるかは、計算の仕方、許容基準値の設定、リスクの“真実らしさ”を含めて、今後検討されなければならないことであろう。

問題は母乳である。人体の脂肪組織には、比較的、2,3,7,8-TCDD が多く含まれており、これは母乳中に移行する。乳児は母乳を唯一の栄養源としているので、かなりな量を摂取することとなる。例えば、体重 5 kg の乳児が 1 日 1 l の母乳を飲むとすると 1 l の母乳には 30 g の脂肪中には $5 \times 10^{-12} \times 30$ g 2,3,7,8-TCDD が含まれているとすれば、1 日 150×10^{-12} g の TCDD を飲むこととなる。体重で割ると $1 日 \times 10^{-12}$ g の摂取をすることとなり、1 日の許容量を超えてしま

う。

実施安全投与量 (VSD) の考え方は、一生の間、その物質を摂取しつづけた場合の発ガン増のリスク計算からなされたものであり、乳児期のわずか1年足らずの間、この値を超えたからとて大して重要ではないという考え方がある。また更にはダイオキシンはそもそもヒトに対して発ガン性を示していないという批判もあり、どのように考えるか科学的な根拠の整備が急がれよう。なお、母乳代替品や他の食品中にどの程度2,3,7,8-TCDDが含まれているか、現在の段階では十分に明らかとなっていないし、またたとえ、母乳が他の食品より多く含むとしても母乳のもつメリットを十分考慮しなければならないであろう。いずれにしても、正確な分析データの集積が重要であるというのが現状であろう。

最後に許容量について触れておこう。ダイオキシン

の許容量についてはいろいろな値が提案されている。発ガン性を重視してそのリスクからVSD (実質安全量) を求める方法では極めて低い許容量が求められる。例えばEPAは0.1 pg/kg/日を提案している。一方、発ガン性は間接的なものであるとして、従来からのNOEL (無作用量) からADIを求める方法では、やや高いところに許容値が来る。NOELとしては1 ng/kg/日が概ねうけいれられており、これにどの程度の安全率をかけるかにより人の許容値が決まってくる。世界的には1~10 pg/kg/日がADIとして受けいれられている。ヨーロッパ諸国では西独が厳しく、1 pg/kg/日を提案している。尚、日本では「ゴミ焼却にかかわる暫定指針値」として100 pg/kg/日が示されているが、これはADIではない。尚、これらの数字は前述の2,3,7,8-TCDD換算値を用いることが世界の趨勢である。