【報 告】

内分泌攪乱性が疑われる化学物質の危険度評価

小 野 芳 朗*・山 田 正 人**・尾 崎 夏 栄*

宮 原 康 明*・高 橋 順 子*

【要 旨】 廃棄物中の化学物質のリスク管理のために、残留性、生物濃縮性、毒性をスコアリングして優先順位を評価するシステムを紹介した。ここでは、内分泌攪乱性が疑われる75化学物質に関して、筆者らの提起したスコアリングシステムによって、危険度の優先順位を算出した。その結果、農薬、殺虫剤と燃焼副生成物が上位に位置された。

キーワード：残留性、生物濃縮性、毒性、スコアリング、危険度の優先

1. は じ め に

筆者らは本誌に、「残留性生物濃縮性毒性化学物質のバイオアッセイによるリスク評価——内分泌攪乱化学物質問題の周縁——」と題して、化学物質の危険度を評価する方法として、毒性評価に限らず、化学物質の物性評価をも併せて勘案し、管理すべき物質の優先順位を決めていく手法を提案した¹⁾。

有害化学物質は、環境中に放出すべきでない。ゼロリスクを図るべきである。このスタンスにたって、source reductionこそが最良の方法であり、次善として recycling system の適用を図らねばならない。そして、最終手段としては end of pipe での管理である。こうした管理の戦略として、数ある化学物質のうち、どれから優先的に管理・規制の対象とするのかは、現場を預かるワーカーにとって、肝要な情報であろう。

一方で、毒性の情報は科学者の学会でのデータが時にマスコミ上を一人歩きし、本来の危険度評価がなされる前に、毒性が大きく取り上げられ、社会問題化し、しばしば規制に向かって突進するといった現象がみられるのが昨今である。そうしたフィーバーによって成立する規

制の善し悪しはともかく、有害化学物質の何が有害であるかを議論しておく必要があるのではないだろうか。

われわれが前報において提案したのは、次のようなことであった。1)すでに各地で集積されている化学物質の分析結果より、その環境の「場」における存在化学物質の対象を把握すること、いいかえれば、管理すべきターゲットを絞ること。2)そうした化学物質の、「場」における残留性を定量すること。すなわちその場から対象化学物質は消失するまでどれくらい時間がかかるのか。3)もし生物体内に侵入した場合、その蓄積性はどれくらいか。4)そして蓄積した物質が標的臓器に到達した場合、どのような毒性を示すのか。

こうした情報をデータベースから収集し、危険度評価をスコアリングという手法で実施することである。したがって、バイオアッセイのような毒性評価は、環境から体内に侵入してから評価方法のひとつであって、環境中の化学物質のリスク管理という観点からみれば、「場」にいつまでも残っていて、生物体内に濃縮されやすく、そしてなんらかの毒性を誘発する化学物質が危ない、ということになる。極端なことをいえば、いかに毒性が強くとも生物体内にはいつてくことが稀であれば、当面は放置していてもかまわないのである。それよりも、生物に近いこと、それが危険度の評価基準として考えるべきであることを提案したのである。

原稿受付 1999.12.28

* 岡山大学環境理工学部

** 国立公衆衛生院廃棄物工学部 主任研究官

連絡先：〒700-8530 岡山市津島中3-1-1 岡山大学環境理工学部

小野 芳朗

2. スコアリングシステム

前報¹⁾において紹介したのは、アメリカ合衆国環境保護庁廃棄物局 (US. EPA, Office of Solid Waste and Emergency Response) の提案で、Persistent Bioaccumulative and Toxic Substances (PBT)、つまり残留性生物濃縮性毒性化学物質のスコアリングアルゴリズムであった。これは、Waste Minimization Prioritization Tool (WMPT) というソフトウェアにしたがって、残留性を場における半減期、生物濃縮性を生物濃縮係数もしくは生物蓄積係数、毒性をヒトに対しては発ガン性か慢性毒性、生態系に関しては水生生物への急性毒性か慢性毒性を指標とする。毒性と曝露ポテンシャルを評価軸として、それぞれスコアを積算し、危険度の優先順位をつけていくのである。

同様の検討は、OECD 環境局において Global Harmonization System として化学物質の分類とラベルに関する検討が進められている。これは、急性、慢性の毒性試験と、分解性、蓄積性を分類し、スコアを積算して有害性の危険度を評価するシステムである²⁾。この詳細に関しては、現在わが国環境庁から OECD に派遣されて、この GHS の作成に携わっている森下哲氏がまもなく帰国するであろうから、彼からの詳細な情報提供を期待して、ここでは文献をあげるにとどめておく。

3. 内分泌攪乱性が疑われる化学物質のスコアリング

前報¹⁾でも記述したように、環境庁によって内分泌攪乱性が疑われている化学物質³⁾の、ほんとうに内分泌攪乱性がヒトに対してあるのか、という結論がでるまでには多くの手続きと時間を要する。その間、われわれが何をすべきか。またいたずらに労力を費やさないためにも、現場で管理する者にとっては、ターゲットを定める方法論があることが望ましい。

そこで、以下に当該物質群に関してスコアリングシステムを適用し、その危険度の優先順位をつけてみる。ここではいくつかのデータベースから、化学物質の情報を引きだした。残留性に関しては PBT の WMPT から場における半減期を採用した。生物濃縮性については生物濃縮係数の元データとなる n -オクタノール・水分配係数 $\log Pow$ を、毒性データは、急性毒性は哺乳動物に関してはラットのデータを、水生生物については国内魚種のデータを、さらに慢性毒性は発ガン性と、内分泌攪乱に関わる現在までの情報をデータベースとした。

読者にご注意いただきたいのは、これはあくまでも

proposal であり、こうした戦略的なリスク管理をなすべきであるとの主張を裏付けるための例示をなしていることである。PBT の指標に関しては、他のデータベースを持ってきた方が正確であるかもしれない、毒性データについても新しい知見が集積されてくれば変更の余地は十分にある。とくに内分泌攪乱性は、データ集積は緒についたばかりのものが多く、繰り返すようだが、結論がでてくる 10 年先を待たずに管理する戦略を立てるための方法論の提示だと捉えていただきたい。

以下にスコアリングの基準を示す。

3.1 残留性

残留性は WMPT より、場における半減期を採用した。これは US. EPA のサイトからダウンロードし⁴⁾、AP-PENDIX A から Regional Half Life(hr) の値をあげ、これらに対し、

値 ≥ 600 (hr)	スコア 3
$600 \text{ (hr)} > \text{値} \geq 120 \text{ (hr)}$	スコア 2
$120 \text{ (hr)} > \text{値の時}$	スコア 1

とした。なお、データがないものについては、そのスコアを、[0] とした。

3.2 生物濃縮性

生物濃縮係数を構成する分配係数 $\log Pow$ は、東京都立衛生研究所の 99 年 7 月 1 日 update のサイト「東京都立衛生研究所 毒性部 内分泌攪乱作用が疑われる化学物質の生体影響 データ集」より引用した⁵⁾。掲載の値のうち、最も高い値を採用し、

$\log Pow \geq 4$ の場合	スコア 3
$4 > \log Pow \geq 2$	スコア 2
$2 > \log Pow$	スコア 1

とした。なお、データがないものについては、そのスコアを、 $\langle 0 \rangle$ とする。

3.3 毒性

3.3.1 急性毒性

哺乳動物に対する急性毒性に関しては、東京都立衛生研究所のサイト⁵⁾から、ラット経口に関する LD 50 (mg/kg) の値を次のように 3 段階に分類した。

0 mg/kg ~ 300 mg/kg の場合	スコア 3
301 mg/kg ~ 5,000 mg/kg	スコア 2
5,001 mg/kg 以上	スコア 1

とした。なお、データがないものについては、そのスコアを {0} とする。

水生生物に関しては国内の魚類に関して、LC₅₀ を採用した。これは国立環境研究所の化学データベース

(Webkis-Plus) には神奈川県環境科学センターが環境研と共同で「物質関連データのデータベース化に関する調査研究」の一部データを掲載している。それは「神奈川県化学物質安全情報提供システム」 KIS-NET といい、これから採用した⁶⁾。

国内魚毒性 LC_{50} の値を次のように3段階に分類した。

0.5 ppm 未満	スコア 3
0.5 ppm～10 ppm	スコア 2
10 ppm 以上	スコア 1

LC_{50} はコイに対する値を用いた。

なお、データがないものについては、そのスコアを、

(0) とする。

3.3.2 慢性毒性

発ガン性に関しては WMPT⁴⁾ の APPENDIX D の資料から HUMAN CANCER SCORE をそのまま使用した。なお、データがないものについては、現状において、発ガン性がないものと判断し、そのスコアを 0 とした。

内分泌攪乱作用については、東京都立衛生研究所 毒性部出版の「内分泌攪乱作用が疑われる化学物質の生体影響 データ集」平成 11 年 3 月発行版の 257～258 化学物質一覧から引用した⁷⁾。ここでは、内分泌攪乱作用のスコアリングは、下記のような EPA 分類による 3 段階評価を K→3, P→2, S→1 のように数値化したものである。※EPA 分類 (IllinoisEPA, Endocrine Disruptors Strategy, Feb. 1997.)

K: Known —— 無処置の動物に内分泌攪乱作用が生じる強力な証拠がある化学物質。注意すべき点としては、これらの Known とされた EDCS に関する証拠は、比較的高濃度による動物実験や、親やその子供に関してヒトへの障害性がかなり明白となった

ごく少数の事例についての研究に基づくものである。

P: Probable —— 無処置の動物やバイオアッセイにおいて、内分泌系の攪乱作用を生じ得る化学物質であることを示唆する有力な証拠があるもの。

S: Suspect —— 無処置の動物での有力な証拠に欠けるものや、アッセイでの証拠でしかないもの。

ただし、このデータに関しては以下の注意書きがある。

(これらの分類は流動的な記述であり、見直しの過程や新データが加わるにより、最新のものに改訂や変更がなされる点に注意していただきたい。)

4. スコアリングアルゴリズム

以上のように、データベースを検索することにより 75 化学物質のできる限りの検索をして、スコアリングした。これらの積算に関しては図 1 に示すようなアルゴリズムを提示したい。まず、ヒトへの毒性では、発ガン性と内分泌攪乱性について、どちらか高い方を採用することとした。発ガンと内分泌攪乱の関連に関しては機能的に不明なところが多いが、より危険な毒性に着目する観点から高い方の採用とした。毒性を限りなく減らすという観点にたてば、両者を加算することも考えられる。しかし、毒性情報は実はこれら以外にも多くある。すべてのピックアップは大変な作業であるとともに、煩雑になる。ここでは、あくまで例示として、毒性の優先順序をリスクのより高い方からのスコアリングという立場で話をすすめたい。急性毒性は、哺乳動物と水生生物にとって、これも高い方のスコアを採用した。残留性と生物濃縮性はスコアを加算した。こうして、慢性毒性、急性毒性、物性のスコアを最後に加算し、その物質の持ち

図1 スコアリングアルゴリズム

表1 75物質のスコアリングリスト

名	前	CAS.NO	Log Pow	発ガン性	急性毒性	LC ₅₀	内分泌攪乱作用	残留性	SCORE
	Alachlor	15972-60-8	2	0	2	2	2	2	8
	Aldicarb	116-06-3	1	0	3	0	1	3	8
	Aldorin	309-00-2	<0>	3	3	3	2	3	9
	Amitrole	61-82-5	1	0	1	1	2	[0]	4
	Atrazin	1912-24-9	2	3	2	1	3	3	10
	Benomyl	17804-35-2	1	0	1	2	2	3	8
	Benzophenone	119-61-9	2	1	2	0	[0]	[0]	4
	Benzopyrene	50-32-8	3	3	3	0	[0]	3	12
	Butyl benzyl phthalate	85-68-7	2	0	2	0	1	2	7
	BisphenolA	80-05-7	2	0	2	0	2	2	8
	n-Butylbenzene	104-51-8	<0>	1	3	0	[0]	1	4
	Carbaryl	63-25-2	2	0	3	2	1	[0]	6
	trans-Chlordane	5103-74-2	3	3	2	0	3	3	11
	cis-Chlordane	5103-71-9	3	3	2	0	3	3	11
	Cypermethrin	52315-07-8	3	0	3	3	1	[0]	7
	2,4-Dichlorophenoxy	94-75-7	2	0	2	0	2	3	9
	Dibromochloropropane	96-12-8	<0>	3	3	0	3	3	9
	DDT(p,p'-DDT)	50-29-3	3	3	3	0	3	3	12
	DDT-metabolite(p,p'-DDD)	72-54-8	3	0	3	0	3	3	12
	DDT-merabolite(p,p'-DDE)	72-55-9	3	0	2	0	3	3	11
	Dibutyl phthalate	84-74-2	3	0	1	0	1	2	7
	2,4-Dichlorophenol	120-83-2	2	0	2	0	1	2	7
	Dicyclohexyl phthalate	84-61-7	2	0	3	0	1	2	8
	Dieldrin	60-57-1	3	0	3	0	3	3	12
	Diethylhexyl adipate	103-23-1	<0>	0	1	3	1	2	6
	Diethylhexyl phthalate	117-81-7	2	0	3	0	2	3	10
	Diethylphthalate	84-66-2	2	1	3	0	[0]	3	8
	Diethyl phthalate	84-75-3	<0>	0	1	1	1	2	4
	Di-n-pentyl phthalate	131-18-0	<0>	0	3	0	1	[0]	4
	Dipropyl phthalate	131-16-8	<0>	0	2	0	1	[0]	3
	Endrin	72-20-8	3	0	3	3	2	3	11
	Endosulfan α-, β-	115-29-7	2	0	3	0	3	1	9
	Esfenvalerate	66230-04-4	3	0	3	0	1	[0]	7
	Fenvalerate	51630-58-1	3	0	2	3	1	[0]	7
	Hexachlorobenzene	118-74-1	3	0	1	0	2	3	9
	γ-Hexachlorocyclohexane	58-89-9	2	3	3	0	3	3	11
	β-Hexachlorocyclohexane	319-85-7	<0>	3	(0)	0	3	3	6
	total-Hexachlorocyclohexane	608-73-1	<0>	3	(0)	0	[0]	2	5
	Heptachlor	76-44-8	3	3	3	3	2	1	10
	Heptachlor epoxide	1024-57-3	3	0	3	0	2	3	11
	Kelthane	115-32-2	3	0	2	2	3	[0]	8
	Kepone	143-50-0	3	0	3	3	3	[0]	12
	Malathion	121-75-5	2	0	2	0	1	2	7
	Mancozeb	8018-01-7	<0>	0	1	2	2	[0]	4
	Maneb	12427-38-2	<0>	0	2	2	2	[0]	4
	Methomyl	16752-77-5	1	0	3	2	1	2	7
	Methoxychlor	72-43-5	<0>	0	1	3	3	3	9
	Metiram	90006-42-2	<0>	0	1	0	2	[0]	3
	Metribuzin	21087-64-9	1	0	2	1	1	[0]	4
	Mirex	2385-85-5	3	0	2	0	2	[0]	7
	Nitrofen	1836-75-5	2	2	2	2	1	3	9
	4-Nitrotoluene	99-99-0	2	0	2	0	[0]	[0]	4
	trans-Nonachlor	39765-80-5	3	0	2	0	3	3	11
	Octachlorostyrene	29082-74-4	3	0	2	0	1	[0]	6
	Oxychlordane	27304-13-8	3	0	2	0	3	[0]	8
	Polybrominated biphenyls	67774-32-7	<0>	3	2	0	2	[0]	5
	polychlorinated biphenyls	11097-69-1	3	0	1	0	3	3	10
	Polychlorinated dibenzo-p-dioxins	1746-01-6	3	3	3	0	3	3	12
	Polychlorinated dibenzofurans	51207-31-9	3	3	3	0	3	[0]	9
	Pentachlorophenol	87-86-5	3	0	3	3	2	3	11
	p-Octyphenol	1806-26-4	<0>	0	2	0	2	2	6
	Nonyl phenol	25154-52-3	2	0	2	3	[0]	2	7
	Permethrin	52645-53-1	3	0	2	1	1	[0]	6
	Simazine	122-34-9	3	0	1	0	[0]	3	7
	Styrene dimers	25241-68-1	<0>	0	3	0	[0]	[0]	3
	Styrene trimers	28213-80-1	<0>	0	3	0	[0]	[0]	3
	Toxaphene	8001-35-2	3	3	3	3	3	3	12
	Bis(tributyltin)oxide	56-35-9	2	0	3	0	3	[0]	8
	Tributyltin chloride	1461-22-9	<0>	0	3	0	3	1	7
	Trifluralin	1582-09-8	3	0	2	1	2	3	10
	Triphenyltin chloride	639-58-7	<0>	0	3	0	[0]	2	5
	2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid	93-76-5	<0>	0	3	0	2	3	8
	Vinclozolin	50471-44-8	2	0	1	1	2	[0]	5
	Zineb	12122-67-7	<0>	0	3	0	2	[0]	5
	Ziram	137-30-4	1	0	2	3	1	2	7

この75物質に関するスコアリングの結果を表1に示す。この表からだけではわかりにくいので、スコアの高い順に並べ替えたものが表2である。表2には、スコアの高い物質、つまり危険度の高い物質は、最高で農薬類、そしてジベンゾダイオキシン、多環芳香族類であるbenzo(a)pyreneがあがってきている。一般に高いスコアの分類は農薬、殺虫剤が多いことがわかる。フタル酸エステル類やPCBが上位に現れているが、世上研究例も多い、樹脂成分のビスフェノールや洗剤由来のノニルフェノールは中位程度の危険度であることがわかる。

表2 SCORE順の75物質の危険度（下線は全データが揃った物質）

SCORE 12

Toxaphene
DDT(p,p'-DDT)
DDT-metabolite(p,p'-DDD)
Dieldrin
Kepone
Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxines
Benzopyrene

SCORE 11

Endrin
Pentachlorophenol
trans-chlordane Pentachlorophenol
cis-chlordane
Heptachlor epoxide
 β -Hexachlorocyclohexane
trans-Nonachlor
DDT-metabolite(p,p'-DDE)

SCORE 10

Atrazin
Heptachlor
Trifluralin
Diethylhexyl phthalate
Polychlorinated biphenyls

SCORE 9

Nitrofen
Aldrin
2,4-Dichlorophenoxy
Endsulfan α -, β -
Hexachlorobenzene
Methoxychlor
Dibromochloropropane
Polychlorinated dibenzofurans

SCORE 8

Alachlor
Benomyl
Dicyclohexyl phthalate
Aldicarb
Bisphenol-A
Kelthane
Diethylhexyl phthalate

Oxychlordane Bis(tributyltin)oxide
2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid

SCORE 7

Methomyl
Ziram
Buthyl-benzyl-phthalate
Cypermethrin
Dibutyl phthalate
2,4-Dichlorophenol
Fenvalerate
Nonyl phenol
Esfenvalerate
Malathion
Mirex
Simazine
Tributyltin chloride

SCORE 6

Carbaryl
Diethylhexyl adipate
Permethrin
Octachlorostyrene
p-Octyphenol
 β -Hexachlorocyclohexane

SCORE 5

Vinclozolin
Polybrominated biphenyls
Triphenyltin chloride
Zineb
total-Hexachlorocyclohexane

SCORE 4

Amitrole
Metribuzin
Dihexyl phthalate
Mancozeb
Maneb
Benzophenone
n-Buthylbenzene
Di-*n*-pentyl phthalate
4-Nitrotoluene

SCORE 3

Dipropyl phthalate
Metiram
Styrene dimers
Styrene trimers

このスコアリングはすべてのデータが完全にそろった状態ではないので、確実に正確であるということはまだいえないが、それでも内分泌攪乱という視点からだけではなく、環境中から生体への曝露、という観点を入れた危険度評価をすることで、管理目標を決めてやることのできる。この結果から見る限り、ターゲットは農薬類である。そして、燃焼副生成物のダイオキシン、多環芳香

族炭化水素が危険であり、その管理と毒性評価を優先することが重要と考えられる。

5. お わ り に

こうしたスコアリングは、戦略的規制、あるいは予防的管理目標の設定に有用である。もちろん、毒性、物性データを詳細にすることで、より環境の現実にあわせた評価システムを作ってやることもできる。これに加えるべきは、生産量、排出量の実態データであり、さらに環境中での水、土、大気へのマトリクス間の移動、すなわち運命に関する情報であろう。

[謝 辞]

本報告を作成するにあたって、東京都衛生研究所 土屋悦輝先生から研究所発行の文献7の提供をいただいた。深く感謝する次第である。

参 考 文 献

- 1) 小野芳朗, 山田正人: 残留性生物濃縮性毒性化学物質のバイオアッセイによるリスク評価—内分泌攪乱化学物質問題の周縁—, 廃棄物学会誌, Vol. 10, No. 2, pp. 156-169 (1999)
- 2) <http://www.oecd.org/ehs/class/index.htm> あるいは, 森下 哲: 化学物質の分類とラベルに関する国際調和システム (GHS) について, 環境毒性学会誌, Vol. 1, No. 2, pp. 93-94 (1998)
- 3) 環境庁環境保健局環境安全課
<http://www.eic.or.jp/eanet/end/endindex.html> など
- 4) アメリカ合衆国環境保護局
<http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/minimize/chemlist/index-j.html>
- 5) 東京都衛生研究所
<http://www.tokyo-eiken.go.jp/index-j.html>
- 6) 国立環境研究所
<http://www.nies.go.jp/index-j.html>
もしくは, 神奈川県環境科学センター
<http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/menu.asp>
- 7) 東京都立衛生研究所 毒性部出版: 内分泌攪乱作用が疑われる化学物質の生体影響 データ集, pp. 257-258 (1999)

Hazardous Evaluation of Endocrine Disrupting Chemicals

Yoshiro Ono*, Masato Yamada**, Kae Osaki*,
Yasuaki Miyahara* and Junko Takahashi*

* University of OKAYAMA

** National Institute of Public Health

'Correspondence should be addressed to Yoshiro Ono:
(3-1-1 Tsushima-naka, Okayama 700-8530 Japan)

Abstract

A system to determine the hazardous priority of chemical substances in the environment was introduced, which evaluates the persistency, bioaccumulation and toxicity of chemicals. This report mentions the hazardous priority of the 75 endocrine disrupting like chemicals listed by the Environmental Agency, by using a scoring system proposed by the authors. As a result, pesticides, insecticides and by-products of incineration were ranked as highly hazardous.

Key words: persistent, bioaccumulative, toxic, scoring, hazardous priority.