

US-EPAのダイオキシン類再評価ドラフト等に係る検討結果（中間報告）

1 はじめに

これまでに我が国で行われたダイオキシン類の健康影響に係る評価としては、生活環境審議会・食品衛生調査会 ダイオキシン類健康影響評価特別部会において取りまとめられた「ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)について」が平成11年6月に公表されている。

当報告において、今回のTDIは、ダイオキシン類に関する既存の主要な科学的知見を基に算出された当面のものであるとしている。また、世界保健機関（WHO）専門家会合報告書（平成10年）でも、TDIについては、5年後程度を目途に再検討することとしており、当報告においても、我が国における今後の調査研究の進展や、WHOの検討状況を踏まえながら、改めて検討していくことが適当であるとされている。

また、現在、米国環境保護庁（US-EPA）において、ダイオキシン類のリスクの再評価が進められており、US-EPAとしての再評価結果を取りまとめることとされている。さらに、ダイオキシン2000などの国際学会等においても、新たな知見が発表されているところである。

これらを踏まえ、今般、我が国におけるTDIの再検討に当たっての知見として、ダイオキシン類健康影響評価特別部会において、US-EPAのリスク再評価ドラフトについて、現時点で可能な範囲で専門的見地から検討を加え、次のとおり結論を得たので報告する。

なお、別添としてUS-EPAの Information Sheet 1、2 及びこれらの仮訳を参考までに示す。

2 US-EPAにおけるダイオキシン類リスク再評価ドラフトの要点等について

今回、検討を行ったUS-EPAのダイオキシン類リスク再評価に係る報告書はドラフト段階のものであり、今後、正式な報告書として取りまとめを行うに際し、内容等について変更が生じ得るものである。よって、以下に記載する内容については、現時点で可能な範囲で要点等を取りまとめたものであり、今後正式な報告書が取りまとめられた際には、再度検討を要する可能性があることに留意されたい。

(1) ダイオキシン類

ダイオキシン類は多くの化学構造上類似の化学物質の総称である。即ち、polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins(PCDDs)、 Polychlorinated dibenzofurans(PCDFs)、 Polybrominated dibenzo-*p*-dioxins(PBDDs)、 Polybrominated dibenzofurans(PBDFs)及びPolychlorinated biphenyls(PCBs)が含まれる。更に、Polybrominated biphenylsや一つの分子に塩素と臭素が含まれる場合も考えられ、おびただしい数の化合物の存在が考えられる。いずれも脂溶性が高く、動物体内での代謝や環境中での変化を受けにくく、ヒトや動物の体内に蓄積しやすいと言う共通の性質を有している。

ダイオキシン類の中では 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (ダイオキシン、2,3,7,8-TCDD)がその強い毒性から最も注目されている。ダイオキシン類のうち全ての化合物が2,3,7,8-TCDD様の毒性を有しているわけではない。2,3,7,8-TCDDなど代表的な化合物の毒性については多くの毒性研究があるが、全ての化合物について十分な毒性データがあるわけではない。特に臭素系ダイオキシン類についての毒性情報は少なく、詳細な毒性評価は行われていない。

このようにおびただしい数のダイオキシン様化合物が存在するものの、ヒトや動物体内での蓄積データから、環境中のダイオキシン類については、20種類前後のものに絞って評価すれば十分であると考えられている。

【注1】 US-EPA のダイオキシン類再評価ドラフトにおいては、ダイオキシン類として、臭素系ダイオキシン類等を含む非常に広義の定義がなされている。我が国におけるダイオキシン類の定義は、PCDDs、PCDFs 及びコプラナーPCBである（ダイオキシン類対策特別措置法（平成11年法律105号）第2条第1項に規定されるダイオキシン類）。

なお、ダイオキシン類対策特別措置法附則第2条においては、臭素系ダイオキシン類の人の健康に対する影響の程度に係る調査研究を推進することとされている。また、今回検討を行ったUS-EPAの報告書ドラフトにおいては、臭素系ダイオキシン類等のリスク評価に係る新たな知見は特段記載されていない。

【注2】 本中間報告のとりまとめに当たって、US-EPA ドラフト中の英名とその訳語の対照は以下のとおり。

dioxin ⇒ ダイオキシン

dioxins ⇒ ダイオキシン類

dioxin-like ⇒ ダイオキシン様

and related compounds ⇒ 及びその類縁化合物

(2) 毒性等価係数(Toxic Equivalency Factor, TEF)及び毒性等量(Toxic Equivalent Quantity, TEQ)

ヒトは環境その他から、いろいろな量と割合で同時に種々のダイオキシン類による暴露を受けており、このことがヒトにおけるダイオキシン類に係る健康評価を複雑なものとしている。

そこで、異なった種類のダイオキシン類に同時に暴露された場合の健康影響評価法として、2,3,7,8-TCDDの毒性(これを1とする。)を基準として、その他のダイオキシン類の毒性の強さ、すなわち毒性等量係数(TEF)を定め、暴露された全てのダイオキシン類の量を2,3,7,8-TCDD毒性等量(TEQ)に換算して評価を行うことが普通であり、極めて有用な評価手段となっている。

TEFはこれまでに3種類が示されているが、1998年にWHOが新たに示したWHO-TEF

(1998)を用いることが推奨されており、現在、TEF算定に用いられているが、科学的知見の充実を踏まえて定期的に再検討することが必要である。

(3) 暴露評価指標

暴露評価の指標として、1)投与量、2)AUC、3)血漿（又は組織）中濃度、4)定常状態における体内負荷量（Steady-State Body Burden）及び5)作用機序に基づく用量指標（Mechanistic Dose Metrics）がこれまでに提案されている。それぞれに利点、欠点があり、利用には限界がある。

例えば、AUCはヒトの間で暴露量を比較し、毒性発現について考察するには適しているが、寿命の差や特定の毒性について感受性の高い時期もあり、種間比較に利用するには問題がある。一方、体内負荷量（又は血中濃度）は、組織中濃度に対応するものであり、現時点ではダイオキシン類による暴露の比較をヒトと動物などの種間で行い、リスクアセスメントを行うのに最も適切な指標と考えられている。

これらの指標を用いる場合には、データと使用目的、および前提となる仮定をよく理解して選ぶ必要がある。

(4) ヒトや動物における発がん性

これまでUS-EPAで行ってきた職業的コホート研究など疫学的研究によれば、ある不確実性は残るものの、ダイオキシン類の暴露とがんによる死亡率の増加には相関があることが認められている。また、高レベルのPCDFsとPCBsに暴露された日本のカネミ油症でも肺がんや肝がんによる死亡の増加が認められている。セベソにおける高濃度ダイオキシン暴露事故でもがん死の増加が示唆されているが、確定的な証拠はまだ得られていない。これまでの調査により、限られた疫学データから2,3,7,8-TCDD及びその他のダイオキシン類は、ある不確実性は残るものの、高濃度で暴露されたヒト、特に男性にとって多臓器発がん物質であるとされている。職業的に暴露されたヒトの、多臓器における発がんリスクの増加

は、ダイオキシン類の作用機構や、標的臓器における遺伝子発現と細胞制御への作用レベルを考えればあり得ることであろう。

しかし、限られた疫学データの中から、この結論を更に確実にするためには、将来にわたり、より長期的観察及び適切な暴露評価の研究が必要である。

実験的には、2,3,7,8-TCDDはラット及びマウスに対して非遺伝毒性発がん物質であることを示す多くのデータがあり、2,3,7,8-TCDDに対して毒性感受性の低いハムスターに対しても発がん性が示されている。さらに、2,3,7,8-TCDDは、発がんプロモーション作用を示し、他のダイオキシン様化合物にも同様なプロモーション作用がある。しかも、ある不確実性は残るものの、がんに対する疫学的結果と、ダイオキシン様化合物が多種の動物で多臓器発がん物質あるいは発がんプロモーターであるとの結果は、概して一致している。

このような根拠から2,3,7,8-TCDDは明らかに human carcinogen（ヒトに対する発がん性がある物質）に分類できる。これは国際がん研究機関（IARC）における結論と同様である。ダイオキシン類の混合物やその他のダイオキシン様化合物はこれまでのデータから likely human carcinogen（ヒトに対する発がん性の可能性がある物質）に分類できる。

暴露量と発がんリスクに用量相関傾向を示した研究はいくつかみられるが、疫学的データ、特に職業性暴露量以下の研究では、用量相関曲線について明確なことはいえない。

US-EPAは発がん性上限リスク値を疫学及び発がん性試験データから計算して 1×10^{-3} per pg-TEQ/kg/dayを発がん上限値として用いることを勧めている。

ダイオキシン類の場合のように作用発現用量（effective level）とバックグラウンドのレベルが近い場合、US-EPAは非発がん性影響評価にはDeviation of a Reference Dose (RfD)ではなく、Margin of Exposure (MOE)を用いることを推奨しており、通常、この値として100～1000が望ましいとしている。体内負荷量の取り方と毒性指標の選び方によってはMOEが10以下になることもある。

RfDはバックグラウンドにおける暴露量が低いとき、ある特定の発生源からの暴露量を評価するときに用いられるものである。

ATSDR (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry)はダイオキシン類の最小リスクレベル（Minimum Risk Level, MRL）を1.0 pg-TEQ/kg/dayに設定しているが、がん以外の指標を用いたこの方法の妥当性には疑問がある。

WHOが設定している耐容一日摂取量（TDI, $1 \sim 4$ pg-TEQ/kg/day）は、リスクマネジメントの目的には妥当な数字である。

(5) 毒性メカニズムについて

ダイオキシン類の毒性の大部分は、動物、ヒト共に細胞質に存在するアリール炭化水素受容体（Ahレセプター：arylhydrocarbon receptor）を介して生じるものと考えられる。Ahレセプターを介さない毒性影響も報告されているが、この種の毒性が生じるのは比較的多量のダイオキシンに暴露された場合であり、ヒトのリスク評価には影響しないものと考えられる。

ダイオキシンとAhレセプターの複合体は、細胞の核内でアリール炭化水素受容体核移行因子（Arnt）とヘテロ二量体を作り、DNAの特定の領域に結合して転写活性因子として働く。このAhレセプターやArntには種差、系統差があることが動物で知られていたが、最

近ヒトでもこれらの蛋白の多型が報告されている。この多型がヒトの感受性にどの程度の幅をもたらすかは今後の研究課題である。

(6) 暴露について

成人の一日あたりのPCDD/PCDFsとダイオキシン様PCBの摂取量はそれぞれ41および24 pg-TEQ/dayであり、総摂取量は65 pg-TEQ/dayであることから、米国におけるバックグラウンド暴露レベルは、1 pg-TEQ/kg/dayとなる。この摂取量は食物、土壌、および大気からの摂取を合わせたものである。

なお、成人血中濃度の253 pg-TEQ/g lipidから、定常状態の薬物動態モデルを用いて推定される一日あたりの摂取量は1463 pg-TEQ/dayであり、摂取経路からの推定値の2.2倍に相当する。この相違は過去の暴露値は現在より高かったと思われることを考慮せずに、単純なモデルを当てはめたことから予想されたことである。また、摂取経路からの推定値はすべての暴露経路をとらえていない場合には過小評価になる。

また、暴露値の個人差は高いもので平均値の3倍程度であり、主として食生活の差によるものである。

(7) 小児への毒性影響

バックグラウンドレベルの暴露量において、精神行動、甲状腺機能、免疫機能、歯の発達への影響が疫学的に報告されているが、いずれも確定的でない。

母乳栄養児の甲状腺機能異常の報告が多くなされているが、成長とともにどのような影響を生ずるかについては、今後の長期観察によるデータが必要である。

動物実験では、2,3,7,8-TCDDの妊娠中あるいは授乳期の単回投与実験が行われており、多くの場合、生殖器の発達、精神神経系の発達、免疫機能などに明らかな影響が認められている。

小児期における暴露と発がんの関係は、疫学的にも実験的にも明らかではない。ダイオキシン類が発がんプロモーター作用を持つことを考えると、一時的な高濃度暴露よりは、体内負荷量の方が問題であり、したがって小児期より成人後の暴露の方が問題である。

また、母親から胎児への影響は、母親のそれまでの食生活などによって蓄積された量（体内負荷量）の問題である。従って、一時的な高濃度暴露も体内負荷量を有意に増加させない程度であれば問題ないであろう。

(8) 母乳栄養児におけるダイオキシン量

母乳栄養児は人工栄養児に比べて、明らかにダイオキシン量が高い(20 vs. 5 ppt TEQ)。母乳栄養児の年間ダイオキシン平均摂取量は、成人の摂取量より明らかに高い(92 vs. 1 pg-TEQ/kg/day)。しかし、乳児の急速な体重増加及び脂肪の増加、母乳中のダイオキシンの経時的減少により、体内負荷量は決して大きな差を生じない。

母乳栄養児は人工栄養児に比べて、発育に必要な一時期、高いレベルのダイオキシン類を摂取するが、母乳栄養の利点はWHO、米國小児アカデミーなどで認められており、その利益(benefit)は危険(risk)を上回るものである。

3 今後の我が国における T D I の再評価について

現時点において、我が国における T D I の早急な再検討の必要性を示唆する知見は US-EPA の再評価ドラフト等からは得られなかった。

しかしながら、今後、US-EPA の再評価の最終報告書や WHO 欧州地域事務局における T D I の再評価作業などの進捗状況を勘案しつつ、我が国における T D I の再評価の必要性について今後とも引き続き検討する必要がある。

なお、今後、我が国における TDI の再評価の必要性に係る検討に際して、留意すべきと考えられる点は、ヒトの感受性の個体差である。すなわち、マウスではダイオキシン感受性に大きな系統差があることが知られており、ヒトでも同様の幅広い個体差があるとなれば、不確実係数が 10 でよいのかが問題となる。なお、現時点ではヒトの感受性に 10 倍以上の個体差があることは確認されていない。

また、本年 8 月 13～17 日に米国カリフォルニア州モントレイで開催された第 20 回ハロゲン化環境有機汚染物質及び残留性有機汚染物質に関する国際会議（ダイオキシン 2000）においては、TDI に関係するいくつかの発表があったところである。

そのうち主要なものとしては、WHO 欧州事務局におけるダイオキシンの健康影響評価専門家会議（1998）に関するノルディック会議の報告として、TDI の再検討について、1999 年 12 月 15-16 日に開催された専門家会議では、現行のノルディック諸国の TDI 5 pg/kg は妥当なものとして推奨されたとの発表、同族体特異的バイオアベイラビリティ係数を用いてのヒトのダイオキシン同族体プロフィールの確認についての発表、ヒトの AhR の塩基配列多型に関する発表などがあげられる。

今後とも国際会議や公表論文等を通じ、最新の知見を収集、検討することが重要と考えられる。

さらに、PCDD 及び PCDF に比較して、科学的知見の集積が少ないコプラナー PCB や臭素系ダイオキシン類に関しての調査研究を推進するとともに、これらの結果については上述の国際的なダイオキシン類の評価に資するものとするなど、我が国のダイオキシン類のリスク再評価に係る国際的な貢献を推進する必要がある。

なお、免疫系や脳の発達に係るダイオキシン類の影響については、引き続き知見を収集することが必要である。また、各種研究等における混乱を避けるため、ダイオキシン類及びその同族化合物等を示す言葉の定義について、国際的な動向も踏まえつつ、適宜整理していくことが重要である。