

## 4.6 ダイオキシンのリスク評価（横浜国立大学大学研究グループ）

### 1) 目的

環境中に排出される化学物質への曝露に伴う人の健康リスクを評価し、必要に応じてリスク削減対策を講ずる上で、様々な経路からの化学物質曝露量をいかに正確にかつ迅速に推定するかが重要なポイントとなる。人は大気の吸入、食品・飲料水の経口摂取あるいは経皮吸収により化学物質を体内に取り込む。曝露に関連するこれらの環境媒体や摂取媒体中の化学物質濃度を把握するために様々な数理モデルが使用される。数理モデルは環境媒体中、摂取媒体中、さらには体内の化学物質濃度の時間変化や空間分布を計測技法に比べて容易に推定することができる。しかし、数理モデルを検証するには化学物質濃度に加えて気象・環境条件も含む詳細なモニタリングが必要であるため、十分に検証が行われているとは言い難い。

ダイオキシン類（ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン、ポリ塩化ジベンゾフラン及びコプラナーポリ塩化ビフェニル）については社会的に非常に関心が高いため、1990年代後半以降に環境、食品、人体組織等、様々なモニタリングが我が国において集中的に実施され（環境庁. 1999a; 環境庁. 1999b; 環境庁. 1999c; 環境庁. 2000; 厚生省. 1998; 厚生省. 1999; Iida et al. 1999; Hori et al. 1999）、現在のダイオキシン類の主要発生源である焼却施設からの排出抑制等の対策も実施されている。しかし、過去に熱媒体、絶縁体として使用されたポリ塩化ビフェニルや一部の水田除草剤中に不純物として含まれていたダイオキシン類が大量に環境中に放出されたため（Masunaga. 1999）、現時点での平均一日摂取量や体内負荷量は過去の高曝露を必ずしも反映していない。実際、厚生省の調査結果では過去のダイオキシン類の摂取量と母乳中濃度は現在よりも高かったことが示されている。

本研究では、2,3,7,8位に塩素置換したポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシンとポリ塩化ジベンゾフラン（PCDD/Fs）17異性体の主要発生源（焼却施設、除草剤不純物）から人に至るまでの輸送過程をモデル化し、一般的な日本人での17異性体の摂取量と体内負荷量の過去から将来に亘る変遷を推定し、既報のダイオキシン類の各種モニタリング結果をモデル推定結果との比較に使用した。さらに、生涯に亘る2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン（TCDD）脂肪中濃度の変遷とAUC（濃度下面積）から一般的な日本人の発がんリスクを評価し、17異性体の体内負荷量から胎内曝露に伴う次世代への生殖毒性のリスクを評価した。

### 2) モデル構築とリスク評価

日本人がPCDD/Fsから被る一般的な曝露を推定するために、図4-6-1に示す排出源、環境輸送経路及び曝露経路を想定し、環境動態と人体内動態のモ

デル化を行い，AUC と体内負荷量の過去から将来に亘る変遷を推定し，発がんリスクと生殖毒性リスクを評価した。以下に数理モデルとリスク評価の概要を示す。

## 2) - (1) 大気及び非水田土壌での動態

焼却施設から大気中に放出される PCDD/Fs 異性体の大気中及び非水田土壌中濃度と沿岸海域への移行量は，大気 - 土壌 2 コンパートメントモデルで推定した (Yoshida et al. 2000a)。このモデルは，各異性体の大気中におけるガス態と浮遊粒子吸着態間の分配平衡と移流，沈着及び分解の消失過程，土壌中におけるガス態，溶存態及び粒子吸着態間の分配平衡と揮発，巻上，流出，侵食及び分解の消失過程を考慮する。

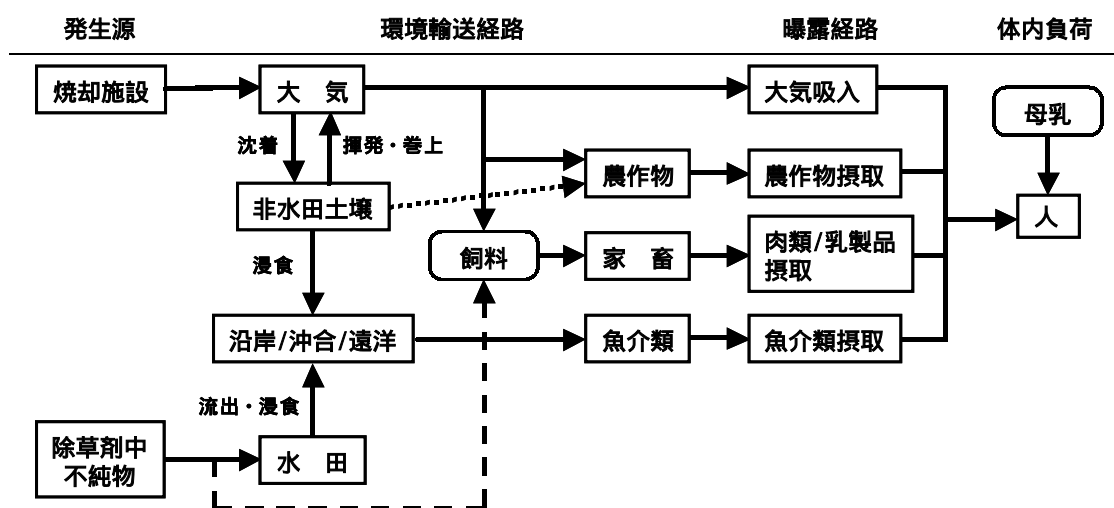


図 4 - 6 - 1 . PCDD/Fs 17 異性体の発生源から人に至る経路のモデル化

## 2) - (2) 水田土壌での動態

水田土壌中に放出された PCDD/Fs 異性体の水田土壌中濃度と沿岸海域への移行量は，表層と下層の 2 層で構成される土壌 1 コンパートメントモデルで推定した (Yoshida et al. 2000b)。このモデルは，各異性体の水田土壌中におけるガス態，溶存態及び粒子吸着態間の分配平衡と表層での流出，侵食，分解及び下層での分解の消失過程を考慮する。両層は年に一回耕され，均一な濃度になる。

## 2) - (3) 沿岸海域での動態

非水田土壌と水田土壌から沿岸海域に流入する PCDD/Fs の水中と底質中濃度は，水 - 底質 2 コンパートメントモデルで推定した (Yoshida et al. 1987)。このモデルは，各異性体の水中における溶存態及び粒子吸着態間の分配平衡と揮発，移流，拡散，沈降及び分解の消失過程，底質中における溶存態及び粒子吸着態間の分配平衡と拡散，巻上，埋没及び分解の消失過程を考慮する。

## 2) - (4) 平均一日摂取量

PCDD/Fs 異性体の平均一日摂取量は大気や食品（魚介類，葉菜類，根菜類，肉，乳製品）中濃度とそれらの摂取速度の積として求めた。計算に際しては，大気や食品の摂取速度は一定とした。

沿岸魚中の PCDD/Fs 異性体濃度は水中濃度と魚中濃度の平衡を仮定して算出した。沖合及び遠洋で漁獲される魚中濃度は沿岸魚の半分とした（厚生省，1996）。全魚介類摂取量に占める沿岸魚の割合は 1970 年以前で 0.4，それ以降で 0.3 とした。

野菜類，肉及び乳製品中の異性体濃度は米国環境保護庁の方法（U.S. EPA，1994）に従って推定した。稲わらは家畜の飼料として供給されるとし，稲わら中の異性体濃度は土中水と植物の根部間の分配係数を用いて田面水中濃度から算出した。ダイオキシン類で汚染された稲わらの飼料への利用率は 1958 年の 1.0 から 1985 年の 0.1 まで段階的に減少すると仮定した。

## 2) - (5) 母乳中濃度と体内負荷量

PCDD/Fs 異性体の母乳中濃度と体内負荷量は 1 コンパートメントモデルで推定した（Yoshida et al. 2000a）。異性体毎の人での体内半減期（Liem et al. 1997）と年齢毎の体重と体内脂肪含有率を使用した（国立健康・栄養研究所，科学技術振興事業団）。なお，各異性体の毒性等価係数（TEFs）は投与量に基づいて決定されており，体内用量に基づいていないため（van den Berg，1998），異性体毎の吸収率と体内半減期を用いて定常状態を仮定して，表 4 - 6 - 1 に示す体内負荷量ベースの補正係数を算出し，これらを用いて 2,3,7,8-TCDD と同等の影響を発現する各異性体の体内負荷量を求めた。

## 2) - (6) リスク評価

PCDD/Fs のリスク評価のエンドポイントは，わが国における耐容一日摂取量（TDI）算定（中央環境審議会他，1999）時に基礎となった雌児動物への 2,3,7,8-TCDD の生殖毒性（次世代への影響）（Gray et al. 1997）とした。この試験で有意に影響が発現していない 50 ng/kg 投与群の発生学的な臨界期の体内負荷量 28.6 ng/kg（Hurst et al. 2000）と 25～30 歳の女性の体内負荷量と比較し曝露マージン（MOE）を算出した。

2,3,7,8-TCDD の人に対する発がん性について，国際がん研究機関（IARC）は人に対する発がん物質であるが遺伝毒性はないとしており（IARC，1997），Aylward らによる NIOSH のコホート（除草剤工場労働者）の解析によれば，明確な無影響レベル群の血清脂質中 2,3,7,8-TCDD の AUC（濃度下面積）は 6059 ppt・year（196～136823 ppt・year）である（Aylward et al. 1996）。

表 4 - 6 - 1 . 2,3,7,8-TCDD と同等の影響を発現する体内負荷量算出のための係数

異性体	吸収率	半減期, 年	WHO-TEF	等価体内負荷量	補正係数
2,3,7,8-TCDD	0.97	6.2	1	1.00	1
1,2,3,7,8-PeCDD	0.99	8.6	1	1.42	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.98	8.4	0.1	13.7	0.05
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.97	13.1	0.1	21.1	0.05
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.96	8.5	0.1	13.6	0.05
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.86	6.6	0.01	94.4	0.01
OCDD	0.76	5.6	0.0001	7080	0.0001
2,3,7,8-TCDF	0.97	0.4	0.1	0.65	1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.99	0.9	0.05	2.96	0.5
2,3,4,7,8-PeCDF	0.98	9.9	0.5	3.23	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.97	5.7	0.1	9.19	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.97	6.2	0.1	10.0	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.95	1.1	0.1	1.74	0.5
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.96	2.4	0.1	3.83	0.5
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.87	0.2	0.01	2.89	0.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	1.00	3.2	0.01	53.2	0.01
OCDF	0.95	0.2	0.0001	316	0.005

TCDD : 4 塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン, PeCDD : 5 塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン, HxCDD : 6 塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン, HpCDD : 7 塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン, OCDD : 8 塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン, TCDF : 4 塩化ジベンゾフラン, PeCDF : 5 塩化ジベンゾフラン, HxCDF : 6 塩化ジベンゾフラン, HpCDF : ジベンゾフラン, OCDF : 8 塩化ジベンゾフラン,

そこで, 2,3,7,8-TCDD の生涯に亘る脂肪中濃度の変遷と AUC を推定し, 無影響レベル群の AUC と比較し一般的な日本人の発がんリスクを曝露マージンとして算出した。

### 3) モデルによる推定結果

#### 3) - (1) 曝露量の推定

構築したモデルにより推定された大気中及び水田土壤中のダイオキシン類異性体濃度は図 4 - 6 - 2 及び図 4 - 6 - 3 に示すように, 環境庁により報告された濃度 (環境庁. 1999a, 2000) の中央値とほぼ同じレベルであった。

モデルにより推定された主要食品群 (葉菜類, 根菜類, 魚介類, 肉, 乳製品) 経路のダイオキシン類一日摂取量 (TEQ ベース) は図 4 - 6 - 4 に示すように, 厚生省により報告された摂取量 (厚生省. 1999) と 1988 年を除き, ほぼ同じレベルであった。また, 2,3,7,8-TCDF を除き, 主要異性体 (2,3,7, 8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD 及び 2,3,4,7,8-PeCDF) の平均一日摂取量推定値 (TEQ ベース) もほぼ同じレベルであった。

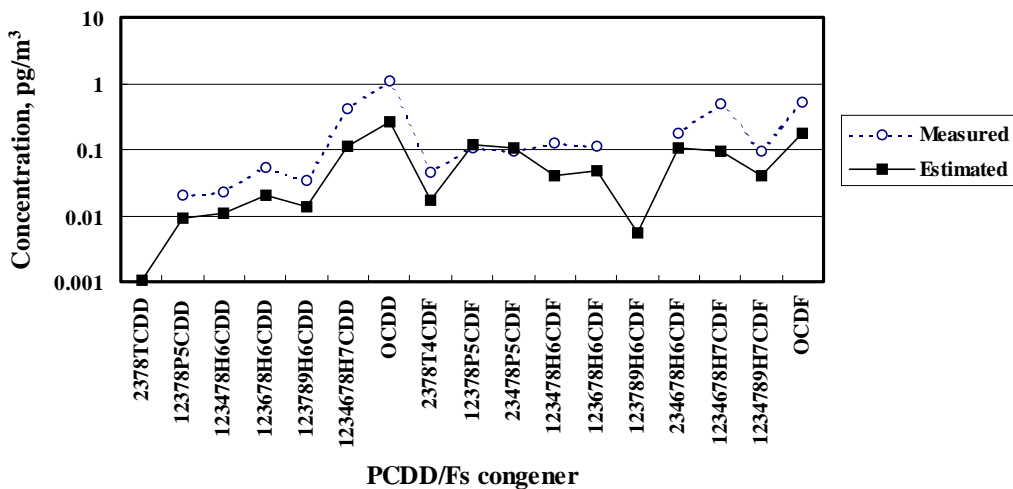


図4 - 6 - 2 . 大気中ダイオキシン類異性体濃度測定値とモデル推定値の比較

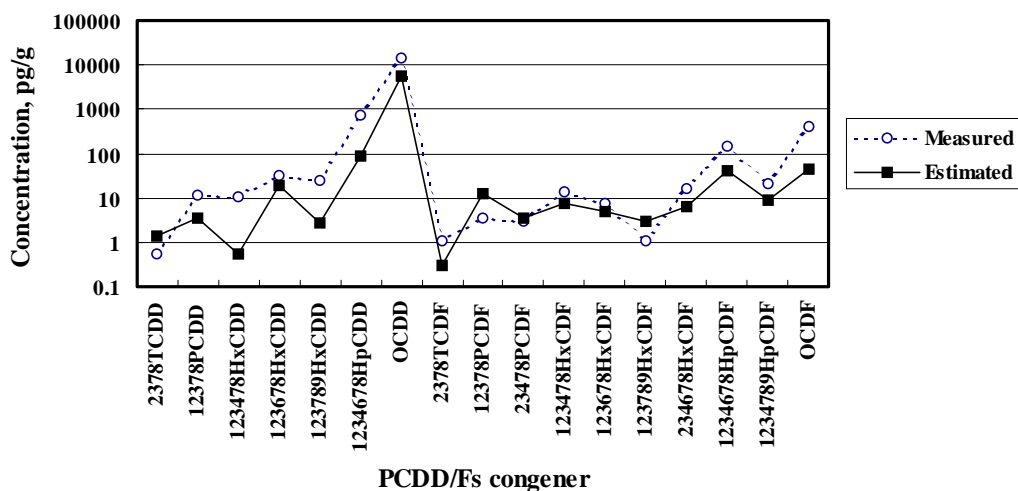


図4 - 6 - 3 . 水田土壤中ダイオキシン類異性体濃度測定値とモデル推定値の比較

推定された27歳女性の母乳中ダイオキシン類異性体濃度の経年変化を報告されている25~29歳女性の母乳中濃度測定値 (Hori et al. 1999) と比較した結果, 2,3,7,8-TCDFを除き, 経年変化はほぼ一致した。図4 - 6 - 5に, 2,3,7,8-TCDDに対するモデル推定値と測定値の比較を示す。2,3,7,8-TCDFでは, モデルによる推定濃度は測定値の1/100程度であった。

以上の結果から, 構築した発生源から人に至るPCDD/Fsの輸送モデルは, 各異性体の環境中濃度, 一日摂取量及び体内負荷量は, 2,3,7,8-TCDFを除いてほぼ再現できたことから, 濃度, 摂取量及び負荷量の将来の変遷を予測できると

考えられる。

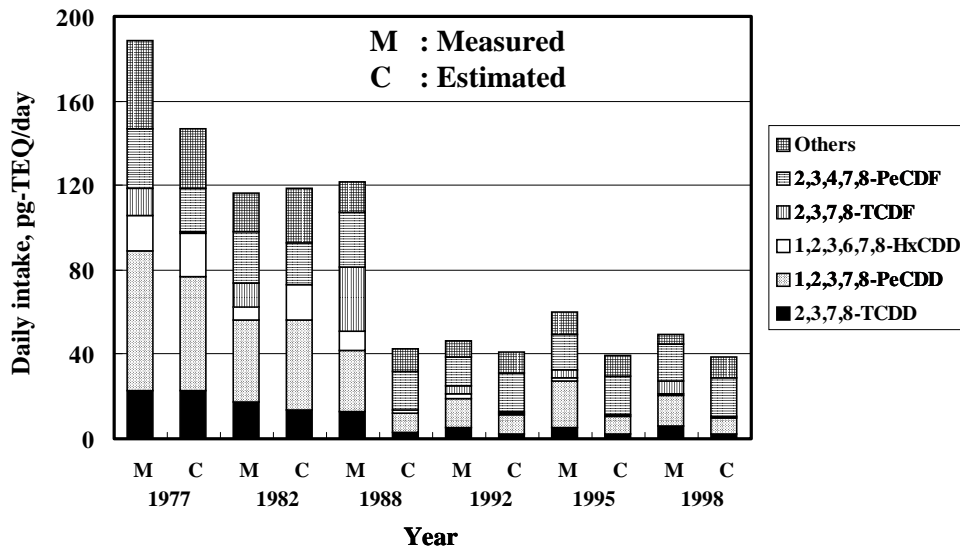


図 4 - 6 - 4 . 食品経由のダイオキシン類一日摂取量測定値とモデル推定値の比較

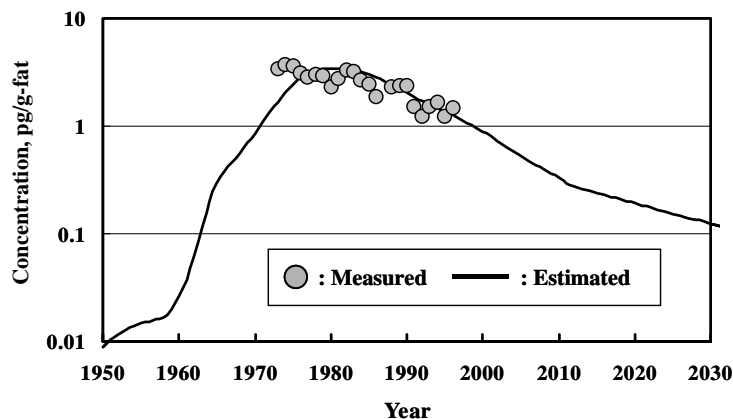


図 4 - 6 - 5 . 母乳中 2,3,7,8-TCDD 濃度測定値とモデル推定値の比較

モデルで推定された大気中と水田土壌中の 2,3,7,8-TCDF 濃度は測定値とほぼ同じレベルであったのに対して、葉菜類、魚介類、肉及び乳製品経由の摂取量は、それぞれ 1977 年から 98 年の測定値に比べかなり過小に推定され、このため、体内負荷量も測定値の 1/40 ~ 1/100 と過小に評価され、1977 年 ~ 1988 年での不一致の度合いが大きい。2,3,7,8-TCDF は製紙工場排水やスラッジに特徴的に検出される異性体である(脇本, 1991)が、環境への排出量は晒工場排水で 0.4 g-TEQ/年、製紙スラッジ焼却で 3 g-TEQ/年、回収黒液ボイラーで 2 g-TEQ/年とわずかであり(平岡・岡島, 1998)、モデル推定値と測定値が乖離した原因にはなり得な

い。排出源から大気を経由して土壌に至る輸送経路のモデル化に使用した異性体毎のパラメータは、既にその妥当性が検証されており (Yoshida et al. 2000c), 今後は大気や土壌から人に至る過程のモデル化に使用したパラメータの検討も含め、一致しなかった理由を明らかにしたい。

図 4 - 6 - 6 に 1960 年生まれの男女に対して推定された生涯に亘る 2,3,7,8-TCDD, OCDD 及び 2,3,4,7,8-PeCDF の体内負荷量の変化を示す。図から明らかなように、焼却施設から主に環境中に排出される 2,3,4,7,8-PeCDF の体内負荷量の変化はあまりないのに対して、除草剤 PCP の寄与が大きい OCDD と CNP の寄与が大きい 2,3,7,8-TCDD は、それぞれ 11 歳 (1971 年) と 20 歳 (1980 年) に負荷量が最大となり、その後減少する。

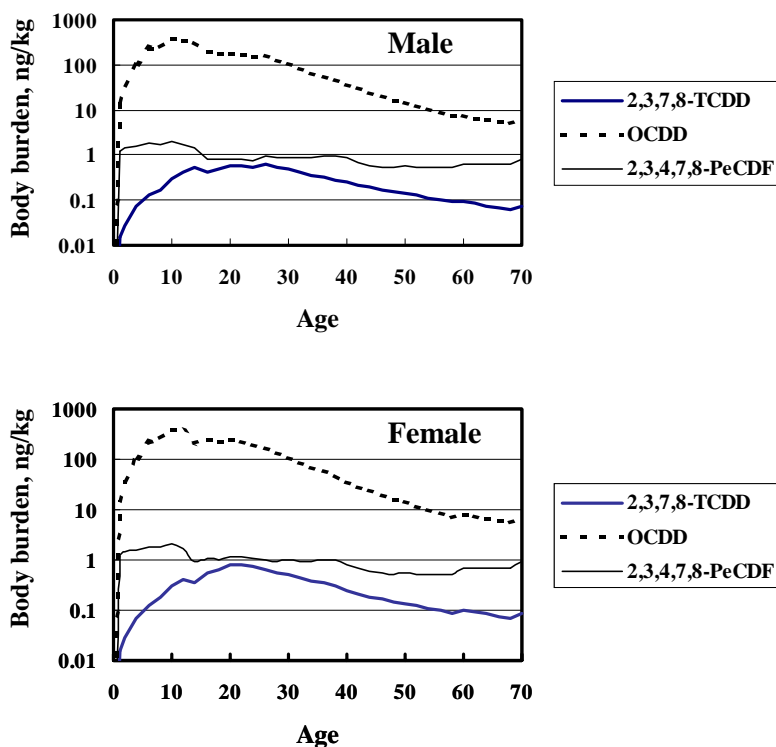


図 4 - 6 - 6 . 1960 年生まれ男女の生涯に亘る体内負荷量の変化

### 3) - (2) リスク推定

1950, 60, 70 及び 80 年生まれの日本人に対して推定された生涯に亘る血液脂肪中 2,3,7,8-TCDD の AUC と発がんの MOE を表 4 - 6 - 2 に示す。平均的な MOE は 55 ~ 81 であり、70 年生まれの男女の MOE が最も小さい。また、男性は女性に比べて MOE が小さい。無影響レベル群における AUC の不確実性のため、発がんに対する MOE の 95% 信頼区間はかなり広い。

さらに、1950, 60, 70 及び 80 年生まれの日本人女性の 25 ~ 30 歳での

2,3,7,8-TCDD 等価体内負荷量とこれらの女性から生まれた女兒への生殖毒性の MOE を表 4 - 6 - 3 に示す。25 ~ 30 歳での 2,3,7,8-TCDD 等価体内負荷量は 1950 ~ 60 年生まれの女性で大きく，このため，これらの女性が出産した女兒の生殖毒性への MOE は小さい。

表 4 - 6 - 2 . 2,3,7,8-TCDD の AUC 及び発がんに対する MOE

生年	2,3,7,8-TCDDのAUC , ppt・year		MOE	
	男性	女性	男性	女性
1950	87	75	69 (12 ~ 406)	81 (14 ~ 472)
1960	100	86	61 (10 ~ 358)	71 (12 ~ 415)
1970	111	97	55 (9 ~ 318)	63 (11 ~ 364)
1980	85	81	71 (12 ~ 414)	75 (13 ~ 432)

括弧内の値は 95%信頼区間を示す

表 4 - 6 - 3 . 2,3,7,8-TCDD 等価体内負荷量及び生殖毒性に対する MOE

生年	2,3,7,8-TCDD等価体内負荷量 , ng/kg	MOE
1950	6.1 ~ 6.8	4 ~ 5
1960	5.2 ~ 5.8	5 ~ 6
1970	3.5 ~ 3.8	8
1980	2.2 ~ 2.5	12 ~ 13

Dieter と Konietzka によれば，感受性の個人差に対する不確定係数には 3 ~ 10 の値が用いられる (Dieter, 1995)。発がんについては，用いた無影響レベル群の AUC 6059 ppt・year (196 ~ 136823 ppt・year) に感受性の差が含まれていると考えられることから，マージンに余裕があると考えられる。一方，生殖毒性に対するマージンは 2,3,7,8-TCDF の体内負荷量を過小に評価したことを考えると，1950 年及び 60 年生まれの女性が出産する女兒に対して余裕がないと思われる。しかし，80 年生まれの女性が出産する女兒へのマージンは 10 以上であり，体内負荷量が減少傾向にあることから，このエンドポイントに対するリスクは将来的に問題にならないと思われる。

#### 4) 今後期待される効果

社会的関心が高く，またリスク削減対策の実施が必要と考えられるダイオキシン類について，効率的でかつ効果的な削減対策を行うために，数理モデルを用いて各種発生源と曝露記述子（体内負荷量，AUC）を定量的に関連付けた。これにより，各種発生源への対策によるリスク削減度が定量的に評価可能となり，個々の対策の相互比較ができるため，最も効率的でかつ効果的なリスク削減対策を選択できる。



## 参考文献

- 環境庁., 1999a. ダイオキシン類緊急全国一斉調査について - 平成 10 年度実施 - .  
平成 11 年 9 月 24 日
- 環境庁., 1999b. 平成 10 年度農用地及び農作物に係わるダイオキシン類調査結果  
について. 平成 11 年 9 月 24 日
- 環境庁., 1999c. 平成 10 年度人のダイオキシン類蓄積状況等調査結果報告書 平  
成 11 年 12 月 27 日
- 環境庁., 2000. 平成 11 年度農用地土壌及び農作物に係わるダイオキシン類実態  
調査結果について. 平成 11 年 9 月 22 日
- 厚生省., 1998. 平成 9 年度食品中のダイオキシン類汚染実態調査報告について.  
平成 10 年 10 月 28 日
- 厚生省., 1999. 平成 10 年度食品からのダイオキシンの一日摂取量調査 (トータ  
ルダイエットスタディ) について. 平成 11 年 9 月 7 日
- Iida T., H Hirakawa., T Matsueda., J Nagayama., T Nagata., 1999. Polychlorinated  
dibenzo-*p*-dioxins and related compounds: correlations of levels in human  
tissues and in blood. *Chemosphere*. 38, 12, 2767-2774.
- Hori S., Y Konishi., K Kuwabara., 1999. Decrease of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs  
levels in human milk from Osaka (1973-1996). *Organohalogen Compounds*,  
44, 141 - 144.
- Masunaga S., 1999. Toward a time trend analysis of dioxin emissions and exposure.  
Proceedings of the 3rd International Workshop on Risk Evaluation and  
Management of Chemicals, Yokohama.
- Yoshida K., S Ikeda., J Nakanishi., 2000a. Assessment of human health risk of dioxins  
in Japan. *Chemosphere*, 40, 2, 177-185.
- Yoshida K., S Ikeda., J Nakanishi., 2000b. Estimation of dioxin-levels in Japanese by  
mathematical models: Time trend from the past to the future. Proceedings of  
the 3rd International Workshop on Risk Evaluation and Management of  
Chemicals, Yokohama.
- Yoshida K., T Shigeoka., F Yamauchi., 1987. Evaluation of aquatic environmental fate  
of 2,4,6-trichlorophenol with a mathematical model. *Chemosphere*, 16, 10-12,  
2531-2544.
- 厚生省., 1996. ダイオキシンリスク評価に関する研究班中間報告. 平成 8 年 6 月
- U.S.EPA., 1994. Estimating exposure to dioxin-like compounds volume III:  
Site-specific assessment procedures. (External review draft)  
EPA/600/6-88/005Cc.
- Liem A K D., R M C Theelen., 1997. Dioxins: Chemical Analysis, Exposure and Risk  
Assessment. RIVM, The Netherlands.
- 国立健康・栄養研究所., 科学技術振興事業団., 健康・栄養情報基盤データベー  
ス
- Van den Berg M., L Birnbaum., A T C Bosveld., B Brunstrom., P Cook., M Feeley., J P  
Giesy, A. Hanberg, R. Hasegawa, S.W. Kennedy, T. Kubiak, J.C. Larsen, F.X.  
van Leeuwen, A.K. Liem., C Nolt., R E Peterson., L Poellinger., S Safe., D  
Schrenk., D Tillitt., M Tysklind., M Younes., F Waern., T Zacharewski., 1998.  
Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and  
wildlife. *Environ. Health Perspect*, 106, 12, 775-792.
- 中央環境審議会., 生活環境審議会., 食品衛生調査会., 1999. ダイオキシンの耐

容一日摂取量 (TDI) について.平成 11 年 6 月

- Gray LE., C Wolf., P Mann., J S Ostby., 1997. In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 146, 2, 237-244.
- Hurst C H., M J DeVito., R W Setzer., L S Birnbaum., 2000. Acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in pregnant Long Evans rats: accosiation of measured tissue concentrationw with developmental effects. *Toxicol. Sci.*, 53, 2, 411-420.
- IARC., 1997. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Vol.69.
- Aylward L L., N S Hays., M J Karch., D J Paustenbach., 1996. Relative susceptibility of animals and humans to the cancer hazard posed by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using internal measures of dose. *Environ. Sci. Technol.*, 30, 12, 3534-3543.
- 脇本忠明., 1991. パルプの漂白とダイオキシン. 第 2 回環境化学研究会予稿集
- 平岡正勝., 岡島重伸., 1998. 廃棄物処理におけるダイオキシン類削減対策の手引き. 環境新聞社
- Yoshida K., S Ikeda., J Nakanishi., N Tsuzuki., 2000c. Validation of modeling approach to evaluate congener-specific concentrations of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in air and soil near a solid waste incinerator. *Chemosphere*, in press.
- Dieter H H., R Konietzka. 1995. Which multiple of a safe body dose derived on the basis of default factors would probably be unsafe? *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 22, 3, 262-267.