

数理モデルから見たダイオキシン類のリスク

吉田 喜久雄^{1,2,3}, 中西準子^{2,3}

¹ 産業技術総合研究所 資源環境技術総合研究所

² 横浜国立大学 環境科学研究センター

³ 科学技術振興事業団

キーワード：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，体内負荷，生殖毒性，次世代影響

要 旨

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 異性体の発生源から人体までの輸送過程をモデル化し，それらの日本人へのリスクの過去から将来に亘る変遷を推定した。測定値との比較から，2,3,7,8-4 塩化ジベンゾフランを除き，モデルで推定された環境媒体中濃度，一日摂取量及び体内負荷はわが国におけるバックグラウンドレベルを妥当に表していると考えられた。母体の体内負荷量から推定される PCDD/Fs への胎内曝露に伴う次世代の女子への生殖毒性の曝露マージンは 1950 年及び 60 年生まれの母親から生まれた女子で 5~6 であり，それほど余裕がないと思われた。しかし，1980 年生まれの母親から生まれる女子で 12~14 であり，将来的にはこのエンドポイントに対するリスクは問題にならないと思われる。

1. はじめに

環境中に排出される化学物質への曝露に伴う我々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。我々は大気の吸入，食品・飲料水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[1-8]，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[9]、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、報告は非常に少ないが、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。

我々は、昨年の本ワークショップにおいて、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)の排出源から人に至るまでの輸送過程をモデル化し、一般的な日本人の摂取量と体内負荷量の過去から将来に亘る変遷を2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ジオキシン(TCDD)毒性等価量(TEQ)ベースで推定し、モニタリング結果と比較を報告した[10]。しかし、TEQベースの計算に使用される2,3,7,8位塩素置換の17種のダイオキシン類異性体は、母骨格と置換塩素数の違いにより環境及び人体内での挙動が異なる上[11,12]、主な発生源である燃焼排ガス、除草剤PCP及びCNP中でのこれらの異性体の組成は大きく異なる[13,14]。

そこで、本研究では、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モデルを用いて、2,3,7,8位塩素置換のPCDD/Fs 17異性体の日本人における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。さらに体内負荷量を比較することにより、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. モデル化及びリスク評価の概要

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1に示す排出源、環境輸送経路及び曝露経路を想定し、モデル化を行った。

2.1. 大気及び非水田土壌

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[15]。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。

2.2. 水田土壌

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[10]。このモデルは、

各異性体の水田土壤中におけるガス態，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。

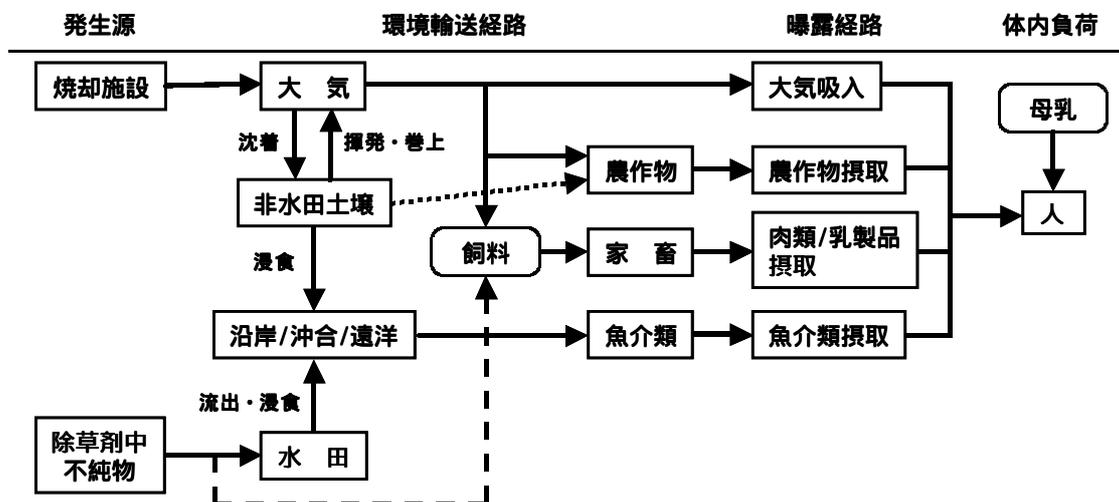


図1 PCDD/Fs 17 異性体の発生源から人に至る経路のモデル化

2.3. 沿岸海域

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[16]。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）中の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[17]。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[18]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[15]。異性体毎の人での体内半減期[19]と年齢毎の体重[20]及び体内脂肪含有率を使用した[21]。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[22]、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 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。

表 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
HxCDD : 6 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
PeCDF : 5 塩化ジベンゾフラン
HpCDF : 7 塩化ジベンゾフラン

PeCDD : 5 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
TCDF : 4 塩化ジベンゾフラン
HxCDF : 6 塩化ジベンゾフラン
OCDF : 8 塩化ジベンゾフラン

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[23]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) [24]とした。この試験で有意に影響が発現していない 50 ng/kg 投与群の発生的な臨界期の体内負荷量 28.6 ng/kg [25]と 25~30 歳の女性の体内負荷量と比較し曝露マージンを算出した。

3. 結果と考察

3.1. 環境中濃度

モデルによる大気中及び水田土壌中のダイオキシン類異性体濃度推定値は図 2 及び図 3 に

示すように，環境庁により報告された濃度[1,4]の中央値とほぼ同じレベルであった。

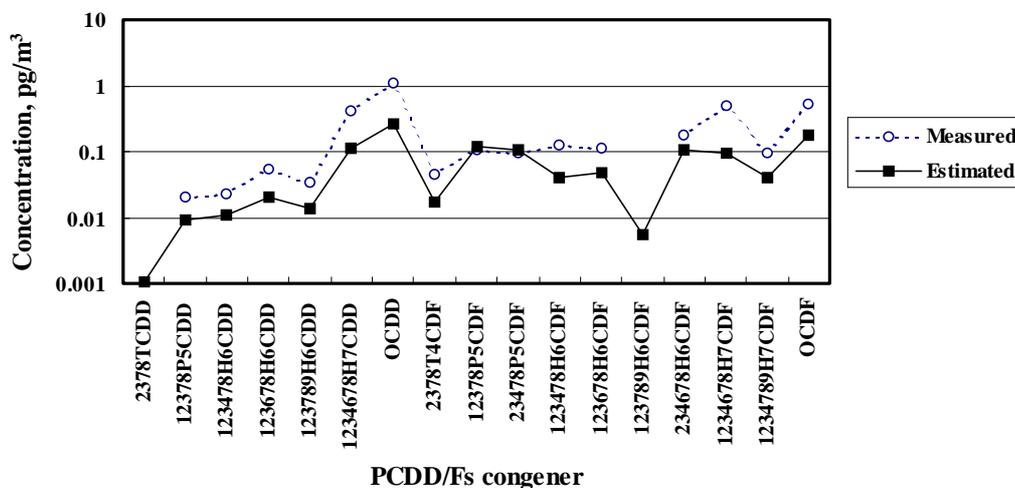


図2 大気中ダイオキシン類異性体濃度測定値とモデル推定値の比較

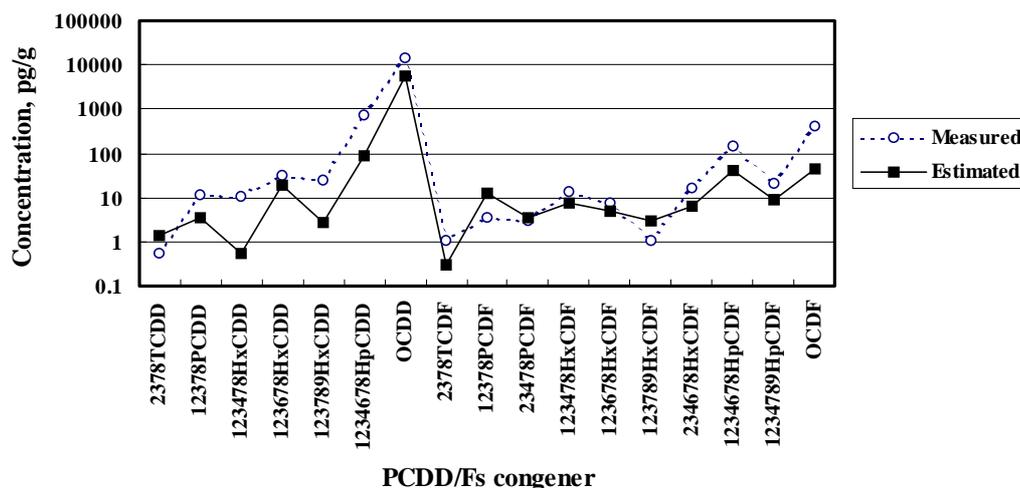


図3 水田土壤中ダイオキシン類異性体濃度測定値とモデル推定値の比較

3.2. 一日摂取量

モデルによる主要食品群（葉菜類，根菜類，魚介類，肉，乳製品）経由のダイオキシン類一日摂取量推定値（TEQ ベース）は図4に示すように，厚生省により報告された摂取量[6]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。

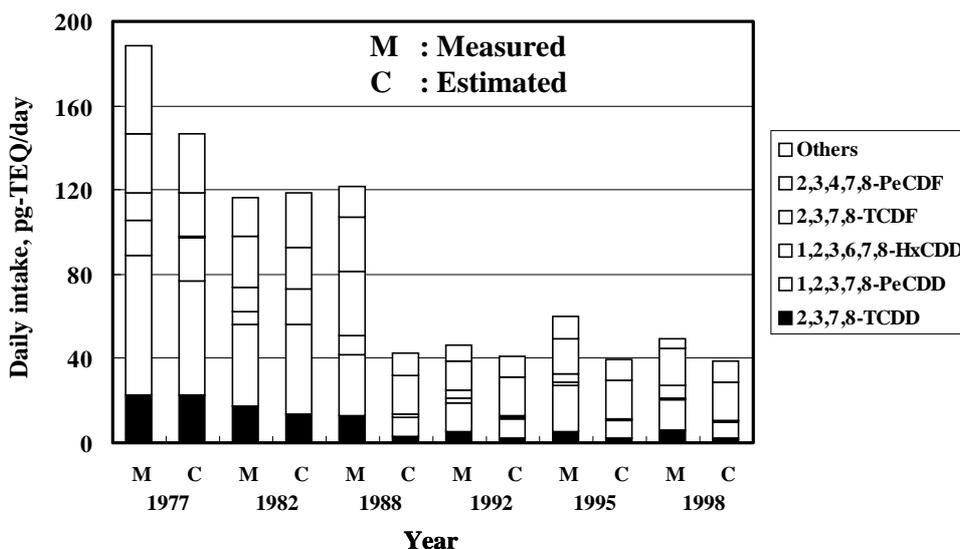


図4 食品経由のダイオキシン類一日摂取量測定値とモデル推定値の比較

3.3. 脂肪中濃度と体内負荷量

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[8]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 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[26]。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。

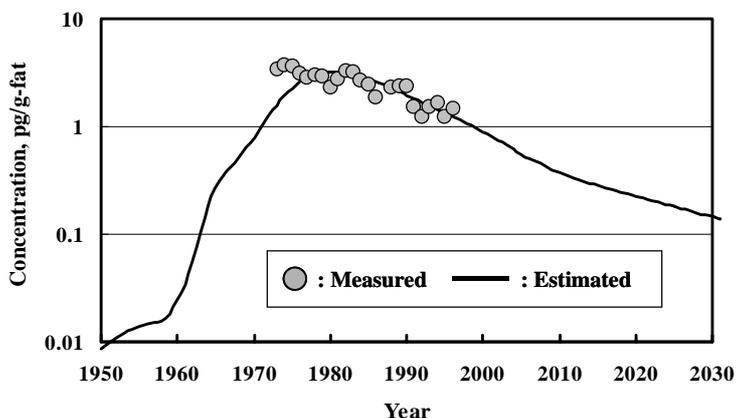


図5 母乳中 2,3,7,8-TCDD 濃度測定値とモデル推定値の比較

図 6 に 1960 年生まれの男 / 女性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。

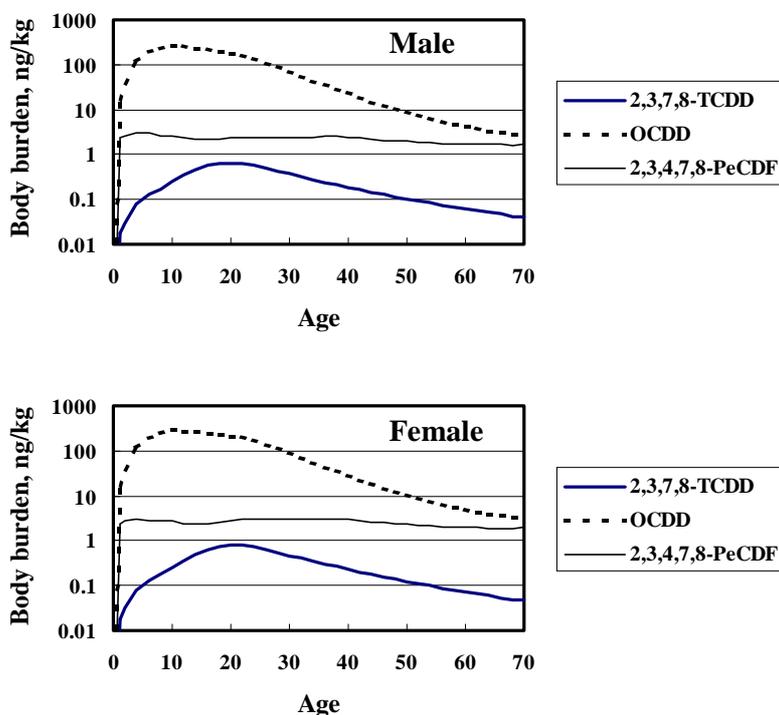


図6 1960 年生まれ男女の生涯に亘る体内負荷量の変化

3.4. リスク推定

1950 ,1960 ,1970 及び 1980 年生まれの日本人女性の 25 ~ 30 歳における 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子に対する生殖毒性の曝露マージンを表 2 に示す。

表 2 2,3,7,8-TCDD 等価体内負荷量及び生殖毒性に対する曝露マージン

生年	2,3,7,8-TCDD等価体内負荷量, ng/kg	曝露マージン
1950	4.9 ~ 5.5	5
1960	4.1 ~ 5.2	5 ~ 6
1970	2.7 ~ 3.1	8 ~ 9
1980	1.7 ~ 2.0	12 ~ 14

表から明らかなように，水田へのダイオキシン類の放出量が多い 1970 年 ~ 1987 年の後に 25 ~ 30 歳となる 1950 ~ 1960 年生まれの女性の 2,3,7,8-TCDD 等価の体内負荷量が大きく，その結果，曝露マージンは小さくなる。

4 . 考察

本研究では，発生源から人の体内までの輸送を考慮してダイオキシン類異性体毎の体内曝

露レベルをモデルで推定し、さらに、次世代への影響のリスクを曝露マージンとして推定した。モデルにより推定された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、将来の変遷を予測できることを示している。

2,3,7,8-TCDFについては、モデルにより推定された大気中と水田土壌中濃度は測定値に比べ若干低い(約1/3)ものの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、それぞれ1977年から1998年の測定値の1/8~1/35、1/30~1/90、1/18~1/60及び1倍~1/1700とかなり過小に推定され、このため、体内負荷量で1/40~1/100の過小評価となったと考えられる。傾向的には、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[27]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[28]、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[11]、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。

推定された曝露マージンは1950年生まれの女性において最小値の5となった。この曝露マージンの算出には体内負荷量を用いており体内動態に起因する種差は考慮しなくてよい。DieterとKonietzkaによれば、感受性の個人差に対する不確実係数には、3~10の値が用いられる[29]。さらに、今回のシミュレーションでは、2,3,7,8-TCDFの一日摂取量及び体内負荷量が過小評価されていることを考慮すると、生殖毒性に対する曝露マージンは、1950年及び1960年生まれの女性に対してそれほど余裕がないと思われる。しかし、1980年生まれの女性に対するマージンが10以上であり、モデルによる推定結果は体内負荷量が減少傾向にあることを示していることから、将来的には、このエンドポイントに対するリスクは問題とならないと思われる。

最後に、すでにモデリングは有機化学物質の初期レベルのリスク評価に適用されているが、我々は環境中に存在する多種多様な化学物質の曝露をよりよく予測するために、今後も数理モデルの改良を続ける必要がある。このためには、我々はモデルの予測能力を検証するためのモニタリング手法や欠損データの補完方法についても研究が必要である。

(本研究は科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業(CREST)の助成で行われた)

5. 参考文献

- 1)環境庁(1999):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
- 2)環境庁(1999):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

- 3)環境庁 (1999): 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
- 4)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
- 5)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
- 6)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 (トータルダイエツトスタディ) について, 平成 11 年 9 月 7 日
- 7)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.
- 8)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.
- 9)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.
- 10)Yoshida, K., S. Ikeda, J. Nakanishi (2000): 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.
- 11)Yoshida, K., S. Ikeda, J. Nakanishi, N. Tsuzuki (2000): 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)
- 12)吉田喜久雄 (2000): 2,3,7,8 位塩素置換ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン及びポリ塩化ジベンゾフラン同族体の人体内動態を推定する生理学に基づく薬物動力学モデルの構築, 平成 11 年度厚生科学研究「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究」分担報告書
- 13)Hagenmaier, H., C. Lindig, and J. She (1994): Correlation of environmental occurrence of polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans with possible sources. *Chemosphere* 29(X) 2163-2174.
- 14)益永茂樹, 中西準子 (1999): 日本の農薬のダイオキシン類. 環境化学会
- 15)Yoshida, K., S. Ikeda, and J. Nakanishi. (2000): Assessment of human health risk of dioxins in Japan. *Chemosphere* 40(2) 177-185.
- 16)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.
- 17)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
- 18)U.S.EPA (1994): Estimating exposure to dioxin-like compounds volume III: Site-specific assessment procedures. (External review draft) EPA/600/6-88/005Cc.
- 19)Liem, A.K.D. and R.M.C. Theelen (1997): Dioxins: Chemical Analysis, Exposure and Risk Assessment. RIVM, The Netherlands.
- 20)厚生省 (1998): 国民栄養の現状 平成 8 年国民栄養調査成績, 平成 10 年 9 月
- 21)International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1975): Report of task group on reference man. Report ICRP No.23. Pergamon Press.

- 22) 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.
- 23) 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
- 24) Gray, L.E., 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.
- 25) 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: association of measured tissue concentration with developmental effects. *Toxicol. Sci.* 53(2) 411-420.
- 26) 吉田喜久雄, 中西準子 (2000): 日本における 2,3,7,8-TCDD の発がんリスクの推定. 環境科学会 2000 年会予稿集
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Dieter, H.H. and 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.