

ダイオキシンリスク評価検討会の中間報告の概要（第1章）

第1章 ダイオキシン類の物理化学的性質

ダイオキシン類とは、ポリ塩化ジベンゾ-p-ジオキシン(PCDD)とポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)の総称であり、化学物質の合成過程、燃焼過程などで非意図的に生成される。PCDDには75種類、PCDFには135種類の異性体が存在する。

ダイオキシンリスク評価検討会の中間報告の概要（第2章）

第2章 毒性評価

- 1 吸収、分布、代謝、排泄
- 2 一般毒性
- 3 発がん性
- 4 生殖毒性
- 5 免疫毒性
- 6 毒性等価換算について

1 吸収、分布、代謝、排泄

ダイオキシン類の主たる吸収経路は、消化管、皮膚、肺である。どの吸収経路においても、ダイオキシンの吸収は動物の種類、溶媒の種類、異性体、食餌に含まれる共存物質、投与量、年齢などによって異なる。一般には、異性体のうち塩素数が多いものほど、また投与量が多いほど吸収率は減少する。

摂取されたダイオキシン類は血流にのって各組織に到達する。異性体や投与量によって多少異なるが、ダイオキシン類は主に肝と脂肪組織に蓄積する。どちらにより多く蓄積するかは実験動物とヒトでは異なり、ヒトにおいては脂肪により多く、モルモットを除く実験動物では肝により多く蓄積する。

一般にダイオキシン類は代謝されにくい物質である。胆汁に排泄された数種の代謝物がダイオキシンの代謝物として同定されているが、この代謝物の毒性は代謝前のダイオキシン類の毒性より低い。

ダイオキシン類の排泄にもヒトと実験動物との間に大きな差異が認められる。例えばヒトの2,3,7,8-TCDD(2,3,7,8-四塩化ジベンゾダイオキシン)の体内濃度の半減期はラットの100倍以上も長い。サルの2,3,7,8-TCDDの体内濃度の半減期はヒトと他の実験動物の中間の値である。サル以外の実験動物間には排泄速度に種差がほとんど認められない。

ダイオキシン類はAh受容体(注1)を介してCYP1A1やCYP1A2等の肝等から供給されるシトクロムP450(注2)として分離される酵素を誘導し、特に、CYP1A2はダイオキシンと結合する。これらの酵素とダイオキシンの作用メカニズムが、ダイオキシン類の肝への蓄積や毒性の発現メカニズムと深い関わりを持つ。2,3,7,8-TCDDの生体内移動を決定する因子としては、脂肪組織への溶解度及び拡散速度、肝のCYP1A2への結合、排泄、及び代謝がある。

(注1) 芳香族炭化水素の受容体

(注2) シトクロムP450は、主として薬物代謝を行う酵素であるが、薬物代謝だけでなく、発がん物質に真のがん原性を獲得させる作用を持つと言われている。

2 一般毒性

急性毒性試験結果において、致死毒性は、種差が極めて大きく現れている。感受性の最も高いモルモット（雄）の半数致死量は 600ng/kg であり、最も感受性が低いとされるハムスター（雄）は、5,000,000ng/kg である。また、毒性の発現は雌雄差があり、特に雌の方に毒性が現れやすい傾向がある。

亜慢性毒性試験結果から、無毒性量（NOAEL）はラット、マウス、モルモットに対してそれぞれ 10ng/kg/day、100ng/kg/day、0.6ng/kg/day と推定される。

慢性試験結果から、雌の方が雄よりも致死毒性や肝臓毒性に対する感受性が高い傾向が認められている。雌雄ラットにおける NOAEL は 1ng/kg/day であった。

スイス系マウスに 2,3,7,8-TCDD を経口的に摂取させた 1 年間の試験ではアミロイドーシスと皮膚炎が観察されており、1ng/kg/day が最小毒性量（LOAEL）と見なされる。B6C3F1 マウスに 2 年間にわたって経口投与した場合は、雄で 1.4ng/kg/day、雌で 6ng/kg/day が NOAEL であった。

ダイオキシンへのヒトへの暴露の事例として、米国で発生した工場廃液の環境の汚染に伴う事例、工場や研究室における汚染事故、イタリアのセベソにおける汚染事故、ベトナム戦争における枯葉剤作戦による退役軍人らに見られる影響などがある。

2,3,7,8-TCDD に暴露したヒトや実験動物の場合に観察される兆候と症状には、体重減少（消耗性症候群）、胸腺萎縮、肝臓代謝障害、心筋障害、性ホルモンや甲状腺ホルモン代謝並びにコレステロール等脂質代謝への影響、皮膚症状として塩素ざそう（クロロアクネ）、さらに学習能力の低下をはじめ中枢神経症状などがある。

3 発がん性

実験動物を使用した長期試験では、ラット、マウス及びハムスターなどの動物種で 2,3,7,8-TCDD 及び類縁化合物の発がん性が示されている。ラットにおいては、Kociba ら (1978) が肝細胞の過形成結節及び肝細胞がん、硬口蓋及び鼻甲介、肺の扁平上皮がんの有意な増加を、NTP(1982) は、肝の腫瘍結節、甲状腺濾胞細胞腺腫の増加を報告している。それぞれの NOAEL は 1ng/kg/day、1.4ng/kg/day であった。

ラット及びマウスの肝臓、肺と皮膚の二段階発がんモデルにおいて、ダイオキシン類のプロモーター作用が認められている。このプロモーター作用には EGF 受容体及びエストロゲン受容体との相互作用の関与が示唆されている。

2,3,7,8-TCDD には間接的な DNA 障害は認められるが、直接的な結合は認められず、各種の変異原性試験等においても陰性を示す結果が多く、遺伝毒性はないものと総合的に判断される。また、ダイオキシン類のプロモーター作用と併せて考慮すると 2,3,7,8-TCDD の発がん機構には閾値があることが示唆される。

ダイオキシン類の疫学データに関しては、職業暴露者や事故の被災者及びベトナム戦争の枯葉剤作戦の退役軍人に関する各種の疫学調査がなされている。その結果から高濃度暴露を受けた人の集団において特に部位を特定せずに広範な部位にがんを発生させる可能性を持つ物質であることが示唆されている。この中でも特に軟部組織肉腫についてはそのリスクの増加が示唆される。しかしこれらの疫学データにおける暴露の評価には不確実な点も多い。

4 生殖毒性

2,3,7,8-TCDD は酵素の誘導、成長因子、ホルモン及びそれらの受容体の変化を通して、通常ホメオスタシスとホルモンバランスを変化させ、内分泌の攪乱因子としての作用を及ぼしていると考えられる。

実験動物に対する 2,3,7,8-TCDD の毒性は、母体よりも胚や胎児の段階で強く現れる。代表的な催奇形性としてマウスにおける口蓋裂、水腎症が認められている。

ダイオキシン類は、妊娠率の低下、出生仔の低体重及び性周期に影響を与える。ラットを用いた 3 世代実験では、その影響は F0 世代では、100ng/kg/day で、F1 及び F2 世代では、10ng/kg/day で見られている。アカゲザルでは 5ng/kg、25ng/kg の 2,3,7,8-TCDD を含む飼料で 4 年間飼育したときそれぞれ 71%、86% の子宮内膜症がみられた。

生殖影響の NOAEL はラットの 3 世代実験に基づく 1ng/kg/day、アカゲザルのデータに基づく 0.126ng/kg/day(5ng/kg 飼料)と推定される。

動物実験において、妊娠中及び授乳中の 2,3,7,8-TCDD の暴露による仔の生殖機能、甲状腺機能、免疫機能への影響が低レベルで認められている。Mably らは、付属生殖器官の重量、精子形成の減少を 64ng/kg のダイオキシンを含む飼料の一回投与という極めて低いレベルで認めているが、この濃度での追試による確認はされていない。

人における生殖・発生への影響の観察が事故などによりダイオキシン類の暴露を受けた集団等において行われている。ダイオキシン類と同様の毒性を持つ PCDF の影響を調べた台湾油症の研究によると、子供の成長の遅延、行動上の問題、知力の不足等が認められており、また生殖機能への影響も報告されている。バックグラウンドレベルの暴露を受けている集団でも母乳中のダイオキシン類濃度と子の甲状腺ホルモンや免疫機能の異常との関連、ダイオキシン類の摂取量と低体重児との関連などが示唆されている。さらにベトナム戦争退役軍人の枯葉剤暴露とその子供の二分脊椎のリスクの増加との関連について限られているが示唆的な証拠があるとされている。

5 免疫毒性

2,3,7,8-TCDD は未熟な胸腺細胞の減少を伴う胸腺の萎縮を生じさせる。マウスへの投与試験の結果では 100ng/kg/day で胸腺細胞の有意な減少が観察されている。

ウイルス、細菌、寄生虫に対する感染防御機構は、2,3,7,8-TCDD の投与に対して鋭敏に反応し、致死率増加や寄生虫排除の遅れが見られている。マウスへの 2,3,7,8-TCDD 単回投与試験の結果では、NOAEL が 5ng/kg/day であった。2,3,7,8-TCDD は、抗体産生を抑制させ、また、リンパ球の変動を生じさせる。霊長類実験動物であるマーモセットの単回投与試験の結果では血中リンパ球集団の変動の LOAEL は 10ng/kg/day であった。

生殖免疫反応への影響として、妊娠マウスへの 2,3,7,8-TCDD 投与により新生児マウスの胸腺細胞数の変化を示す結果が得られている。

ヒトの免疫系への影響については、疫学で T 細胞レベルの変動を示唆する報告が見られるが、統一的な結論を導くためにはまだ知見が不十分である。

6 毒性等価換算について

毒性についての情報が得られているダイオキシン類としては、2,3,7,8-TCDD が主たるものであり、他のものについては限られた情報しか得られていない。ダイオキシン類の毒性は、その分子骨格についた塩素の置換数と置換位置によって支配されており、その毒性のかなりの部分は、受容体との結合等と密接に関連していると考えられている。受容体との結合能等を勘案して、2,3,7,8-TCDD 以外のダイオキシン類（塩化ダイオキシン及び塩化ジベンゾフランの異性体）の毒性を、2,3,7,8-TCDD の毒性として力価換算する案が提案されている。

ダイオキシンリスク評価検討会の中間報告の概要（第3章）

第3章 暴露評価

- 1 一般環境中のダイオキシン類の残留状況
- 2 我が国における一般的な生活環境からの暴露の状況
- 3 一般的な生活環境から偏りのある環境における暴露の状況

1 一般環境中のダイオキシン類の残留状況

底質、生物については、「非意図的生成化学物質汚染実態調査（環境庁）」において、昭和60年度から全国の河川、湖沼、海域を対象として測定が行われているが、それによると河川の濃度レベルは、湖沼、海域に比べて少し低くなっている。

また大気については「未規制大気汚染物質モニタリング調査（環境庁）」の測定項目の一つとして、昭和61年度から隔年で測定が行われているが、大気中濃度は、工業地域近傍の住宅地域及び大都市地域で高く、次いで中都市地域、バックグラウンド地域（山間地域等）の順に濃度が低くなる。

2 我が国における一般的な生活環境からの暴露の状況

2-1 一般的な生活環境からの暴露の状況

我が国における一般環境からのダイオキシン類の暴露の主な経路は、(1)食事、(2)大気、(3)水、(4)土壌と考えられており、各々の経路について、暴露量の推定を行うこととした。

2-1-(1) 食事からの摂取量

と、総ダイオキシン類の摂取量は163 pgTEQ/人/日である。

また、環境庁が行った9都道府県での陰膳方式による摂取量調査の結果では、食事からのダイオキシン類の摂取量は平均1.25 pg/kg/day（最小値0.26～最大値2.60 pg/kg/day）となった。

これらの結果をまとめると、ダイオキシン類の摂取量の推定は表1のようになる。表1より、我が国における食事経由のダイオキシン類の摂取量は、0.26～3.26 pg/kg/day と推定される。

表 1 食物からのダイオキシン類の摂取量

国	摂取量 (pgTEQ/kg/day)
日本(1)	3.26
日本(2)	1.25(0.26~2.6)
ドイツ	2.2
カナダ	2.3
オランダ	2.0
米国	0.3~3.2
イギリス	2.1

(注) 日本人の体重は 50kg、諸外国は 60kg として算出

2-1-(2) 大気からの摂取量

環境庁の「未規制大気汚染物質モニタリング調査」の結果から、我が国の大気の大気濃度を以下のように仮定する。

工業地帯近傍の住宅地域及び大都市地域においては、中小都市地域及びバックグラウンド地域に比べて高い大気濃度が観測された。本暴露評価では、工業地帯近傍の住宅地域の平成 2 年度から平成 6 年度の平均濃度から、0.6pg/m³ (我が国の大都市地域の代表濃度として検討する。

中小都市地域の平成 2 年度から平成 6 年度の平均濃度から、0.5pg/m³ を我が国の中小都市地域の代表濃度として検討する。

バックグラウンド地域での平成 2 年度から平成 6 年度の平均濃度から、0.06pg/m³ を我が国のバックグラウンド地域の代表濃度として検討する。

以上の代表濃度に、1 日の呼吸量(15m³/日)を乗じ体重を 50kg として、大気からのダイオキシン類の摂取量を求め、表 2 にまとめた。

表 2 大気からのダイオキシン類の摂取量の推定

	代表濃度 pg/m ³	摂取量 pg/kg/day
大都市地域	0.6	0.18
中小都市地域	0.5	0.15
バックグラウンド地域	0.06	0.02

(注) 1 日呼吸量 15m³/日、体重 50kg

2-1-(3) 水からの摂取量

水からの摂取量については、これまで、0.000036~0.00048 pg/kg/day (Miyata)、0.0004~0.0012 pg/kg/day (環境庁) といった調査結果がある。これらより、水からのダイオキシン類の摂取量は 0.001 pg/kg/day 程度と想定すれば十分と考えられる。

2-1-(4) 土壌からの摂取量

土壌からの摂取量は、児童期及び生涯の経口摂取量と、皮膚接触による摂取量によって表3のとおり推定した。

表3 土壌からのダイオキシン類の摂取量

経口摂取量

皮膚接触からの摂取量

(pg/kg/day)

土壌からの

摂取量

合計

(pg/kg/day)

児童期

(pg/kg/day)

児童期以外

(pg/kg/day)

計

(pg/kg/day)

都市域 0.0230.0600.0830.0130.084

バックグラウンド 0.0020.0060.0080.00010.008

2-2 我が国における一般的な生活環境からのダイオキシン類暴露の状況のまとめ

以上より、我が国におけるダイオキシン類の平均的な暴露の状況を表4のようにまとめることができる。平均的な暴露量は0.3～3.5 pg/kg/day程度と考えられる。

表4 我が国における一般的な生活環境からの暴露の状況の推定

大都市地域

pg/kg/day

中小都市地域

pg/kg/day

バックグラウンド

地域

pg/kg/day

食物 0.26~3.260.26~3.260.26~3.26

大気 0.180.150.02

水 0.0010.0010.001

土壌 0.0840.0840.008

計

0.52~3.53

0.50~3.50

0.29~3.29

先頭へ

3 一般的な生活環境から偏りのある環境における暴露の状況

我が国におけるダイオキシン類に係る暴露の全体的な状況を把握するためには、一般的な生活環境における暴露レベルを推定するとともに、このような一般的な生活環境から偏りのある特定の環境を仮に想定してみた場合に、暴露レベルにおおよそどの位の幅が生じる可能性があるのかを推定する必要がある。

ここでは、一般的な生活環境から偏りのある特定の環境として、事例的に、次の二つのケースを取りあげた。

我が国の食生活の特徴を踏まえて、魚からの摂取が大きいと想定した場合

我が国におけるダイオキシン類の主要な発生源のひとつと考えられるごみ焼却施設の周辺環境を想定した場合

ただし、個人の実際のダイオキシン類の摂取量は、地域や食生活等の条件の違いにより相当の幅を持つものと考えられる。また、ここでの推定は一定の前提条件に基づくものであることに留意する必要がある。

3-1 魚からの摂取が大きい場合の暴露の推定

3-1-1 魚の摂取量

国民栄養調査(1995)によると、日本人の魚介類・魚類加工品の摂取量は1日当たり平均95.2g、標準偏差52.0gである。摂取量が正規分布に従うと仮定すると、

$$\mu + 1.64\sigma = 95.2 + 1.64 \times 52.0 = 180.5\text{g}$$

となるので、1日に約180g以上、すなわち平均的な量の2倍程度の魚を摂取をする人が全体の5%程度存在することが想定される。

3-1-2 魚のダイオキシン類濃度

食用を想定した魚の濃度に関するこれまでの調査結果から、沿岸魚と市販魚（摂南大調査の分類）、また、近海魚と外国産魚（愛媛大調査の分類）などによって魚のダイオキシン類濃度にかかなりの差が存在する可能性が高い。このことから、魚からの暴露評価において、魚種あるいは漁獲海域の区別を行う必要があると考えられる。

3-1-3 魚からのダイオキシン類摂取の状況

以上から、魚のダイオキシン類濃度としては、内海内湾魚では、厚生省調査の平成4年度～平成7年度平均値の0.90

pg/g（検出された魚種の平均値）、及び、愛媛大調査の近海魚の濃度0.89 pg/gからおよそ0.9 pg/g程度と考えられる。

また、遠洋沖合魚の場合は、愛媛大調査の外国産魚の平均濃度0.08 pg/g、及び摂南大調査のキハダマグロの分析値（0.01

pg/g）を参照して、代表濃度として、およそ0.1 pg/gと設定する。

3-1-4 魚からの摂取量が多い場合におけるダイオキシン類の摂取量

以上の考察に基づき、魚からの摂取量が大きいケースとして以下の 2 種類を想定して暴露量の推定を行った。ただし、このような条件での摂取が長期間にわたり継続するかどうかは個人で異なるものと考えられ、実際の個人の摂取量はこの試算より低い値となることもあり得ると考えられる。

(1)平均の 2 倍程度の量の魚を摂取する場合

3-1-1

での考察によれば、平均の 2 倍程度の量の魚を摂取をする人が全体の 5%程度存在することが想定されるが、このような場合には、動物性たんぱくとして肉、卵を摂取しないものと仮定して推定する。

高山らの測定値に基づいて計算した場合、魚からの摂取量は、 $2 \times 105 \text{pg/day} \div 50 \text{kg} = 4.2 \text{pg/kg/day}$ (表 1 より、魚介類からの摂取量が 105pg/kg/day) となる。

表 3 の環境庁の測定値に基づいて計算した場合、魚からの摂取量は、 $2 \times 1.25 \text{pg/kg/day} \times 0.508 = 1.27 \text{pg/kg/day}$

(表 1 の環境庁調査より、食事からの摂取量が平均 1.25pg/kg/day 、魚からの摂取量は、調査における 3 地点平均で 50.8%となることから推算)と推定される。

魚の濃度として高山らの測定値と環境庁の測定値の平均値を用いた場合、魚からの摂取量は、 $2 \times (2.1 + 0.64) / 2 = 2.74$ (表 1 より、魚介類からの摂取量 $105 \text{pg/day} \div 50 = 2.1 \text{pg/kg/day}$ 、また表 3 より食事からの摂取量が 1.25pg/kg/day 、表 2 より魚からの摂取量が 3 地点平均で 50.8%となることから推算)

(4)内海内湾魚を中心に平均的な摂取量程度の摂取を行う場合

この場合、魚からの摂取量は、 $95.2 \times 0.9 / 50 = 1.71 \text{pg/kg/day}$

これまでのところ、我が国での魚からの摂取量の推定を行ったデータが極めて少なく、魚からの摂取が大きい場合の推定は大きな幅を持っているが、総合すると、高山らの測定値と環境庁の測定値の平均値を用いると、 2.74pg/kg/day となり、両方の測定値をそれぞれに用いると、 $1.28 \sim 4.2 \text{pg/kg/day}$ 程度のダイオキシン類を魚から摂取する可能性が推定される。また、他の暴露経路からのものも含め全体として、大都市地域ではそれぞれ 3.59 設
 pg/kg/day 、 $1.90 \sim 5.28 \text{pg/kg/day}$ 程度の摂取量が推定される。

表 5 魚からの摂取量が大きい場合におけるダイオキシン類暴露の状況の推定

大都市地域
pg/kg/day

中小都市
pg/kg/day

バックグラウンド
pg/kg/day

食物 3.32
(1.63～5.01)3.32
(1.63～5.01)3.32
(1.63～5.01)
大気 0.180.150.02
水 0.0010.0010.001
土壌 0.0840.0840.01
計 3.59
(1.90～5.28)3.56
(1.87～5.25)3.35
(1.66～5.04)

3-2 ごみ焼却施設周辺における暴露の状況

ここでは、ごみ焼却施設周辺における暴露の状況を把握するため、ごみ焼却施設の煙突からの排ガスの拡散をモデル式により計算し、年平均ベースの最大着地濃度を予測する。

3-2-1 ごみ焼却施設の類型化と拡散濃度予測

ごみ焼却施設を、炉形式・冷却方式・対策・排ガス処理形式・煙突高さなどで47種類の類型化を行った。これによって、一般的なごみ焼却施設の状況はほぼ網羅していると考えられる。

これらの類型毎に、大気拡散モデルにより、煙突排ガスに由来するダイオキシンの年平均値ベースの最大着地濃度を推定した。さらに、平均的なダイオキシン類排出濃度の場合

に加えて、既存のごみ処理施設の排出濃度分布（厚生省ごみ処理に係るダイオキシン削減対策検討会中間報告資料 4）からみて、平均的ケースより 2 標準偏差程度高い濃度のダイオキシン類が排出された場合を想定して推定を行った。この場合の予測条件は、機械化バッチ式・独立煙突の施設の平均的な予測条件と仮定した。

3-2-2 拡散濃度予測の結果

平均的な排出濃度の場合、排ガスのダイオキシン対策をとった場合のケースにおいて、年平均値で 0.01~0.8pg/m³、ダイオキシン対策をとらない場合のケースにおいて、0.2~1.9 均 pg/m³ の最大着地濃度が予測された。さらに平均的な排出濃度よりも高い排出濃度のケースにおいては、年平均値で約 3pg/m³ の最大着地濃度が予測された。また、拡散モデルより大気降下量の推定値を計算した。

3-2-3 ごみ焼却施設周辺的环境濃度の設定

拡散濃度予測の結果と大都市地域における一般環境大気濃度から、ごみ焼却施設周辺の大気濃度を 3~4 pg/m³ と設定した。大気降下量は最大着地濃度地点での降下量より設定した。土壌濃度は産業廃棄物焼却場周辺の実測値より設定した。

3-2-4 ごみ焼却施設周辺におけるダイオキシン類の総摂取量

以上より、ごみ焼却施設周辺でのダイオキシン類の総摂取量を整理すると表 6 のように推定できる。

表 6 ごみ焼却施設周辺におけるダイオキシン類暴露の状況

摂取量

pg/kg/day

食物 0.26~3.26

大気 0.9~1.2

水 0.001

土壌 0.63

計 1.79～5.09

ダイオキシンリスク評価検討会の中間報告の概要（第4章）

第4章 ダイオキシン類のリスク評価のまとめ

1 毒性評価

2 暴露評価

3 リスク評価のまとめ

1 毒性評価

1-1 毒性等の総括

動物実験の結果から、ダイオキシン類は、急性毒性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、催奇形性、免疫毒性等多岐にわたる毒性を有している。これらの毒性の全ては単一の動物種で認められるものではなく、生物種、系統、年齢、性別等により異なっている。

人の疫学調査の結果からは、ダイオキシン類は、クロロアクネを除いては人の健康影響に関する明確な結論は得られておらず、発がん性、生殖毒性及びその他の健康影響の有無に関しても明確な結論は得られていない。なお、発がん性については WHO 国際がん研究機関(IARC)は 2B（人に対して発がんの可能性のある物質）と評価している。

現時点から得られるデータによるとダイオキシン類の変異原性試験等は陰性で遺伝毒性（DNA の直接損傷）はないものと考えられ、また、毒性の発現には Ah 受容体が関与していると考えられていることなどから、当検討会としては、ダイオキシン類の発がん機構には閾値があるものとして評価することが妥当であると考ええる。

1-1-1 動物実験結果について

本検討会のダイオキシン類のリスク評価において、ダイオキシン類に係る異なる動物種における各種の実験結果をレビューした結果、最も低いレベルで影響が観察されるものとして、以下の4種類の実験結果を選択し、それらを検討の対象とした。その他の動物実験結果においては、催奇形性や免疫毒性等の影響はより高いレベルで観察されている。

3種類の実験で同じ NOAEL 又は LOAEL が得られている。

このうち、Toth のスイス系マウスを用いた1年間の経口投与試験では、雄にアミロイドーシスと皮膚炎が観察されており、最低投与量の7

ng/kg/週（1ng/kg/day に相当）が LOAEL と見なされている。当検討会では本試験におけるマウスのアミロイドーシスと皮膚炎が、人の健康影響において持つ意義が不明であること等の指摘があった。なお、本試験については、ダイオキシン類の摂取に係る基準の根拠として採用している国はない。

Kociba の SD ラットを用いた長期投与試験（混餌試料・105 週）については、ダイオキシン類摂取に係る基準値を設定している全ての国でその根拠に使用されているが、NTP（米国毒性試験計画）が OM ラットを用いた長期投与試験（強制・104 週）を実施し、同様の結果（70～100ng/kg/day で肝臓がん発生）が得られていること、また、明確な量反応関係が見られること、対照群からの肝臓がんの発生がほとんどみられず特異性が高いこと等から、当検討会においては十分に信頼性が高いものと判断した。

Murray の SD ラットを用いた 3 世代繁殖試験の結果によると、100ng/kg/day では受胎率が著しく低下し、10ng/kg/day では子宮内死亡、生後の体重の増加抑制などの生殖毒性が見られている。F1 世代及び F2 世代では、10ng/kg/day で影響が見られている。これらの結果より 1 ng/kg/day を NOAEL としている。なお、この値は、ダイオキシン類摂取に係る基準値の設定の根拠としていくつかの国が採用している。

Rier のアカゲザルを用いた生殖毒性試験の結果によると、対照群及び 5ng/kg（投与量 126pg/kg/day に相当）、25ng/kg 含有飼料（投与量 630pg/kg/day に相当）で飼育したアカゲザルに子宮内膜症がそれぞれ 33%、71%、86%に見られている。重篤度で分類すると中程度以上の子宮内膜症は対照群では見られなかったのに対し、5ng/kg、25ng/kg 投与群でそれぞれ 43%、71%で対照群より有意に高いという結果が得られている。これらの結果より 126（100～180）pg/kg/day を LOAEL としており、最も低いレベルで影響が生じている。

一方、この結果を支える試験として以下のような一連のアカゲザルを用いたデータもある。Allen らは、50ng/kg 含有の飼料（投与量 1260pg/kg/day に相当）で雌が 7 ヶ月飼育された時、8 匹中 2 匹は妊娠せず、妊娠した 6 匹のうち 4 匹が流産し、出産した 2 匹のうち 1 匹は未熟で、1 匹のみが正常出産であったという報告を行っている。

また、Bowman らは、5ng/kg 含有の飼料（投与量 126pg/kg/day に相当）では対照群と有意な差は出されていないが、25ng/kg 含有の飼料（投与量 630pg/kg/day に相当）で 7 ヶ月飼育したとき、8 匹のうち 3 匹は妊娠せず、妊娠した 5 匹のうち 3 匹が流産し、1 匹が妊娠中に死亡し、1 匹のみが正常出産であったと報告している。

Rier の実験で観察された子宮内膜症は流産や不妊の原因の一つであり、これらの 2 つのアカゲザルの研究のエンドポイントと関連しており、Rier の結果を支える重要なデータであるということで検討委員会の意見が一致した。

また、Rier の実験は、量－反応関係も見られており、ダイオキシン類の半減期の長さや体内負荷量が最も人に近い動物種である霊長類で実施されたものであり、無視できないものであると当検討会は判断した。

しかし、Rier の実験には、追試などこれを裏付ける結果がこれまでのところ得られていないこと、対照群からも子宮内膜症の発生が高率に見られること等からこれを人における健康影響の評価に直接用いることについては若干の問題もあることが当検討会で指摘された。

1-1-2 疫学調査結果について

ダイオキシン類の人への健康影響としてクロロアクネ等の発症が注目されている。また、ダイオキシン類の疫学データに関しては、職業暴露者や事故の被災者及びベトナム戦争の枯葉剤作戦の退役軍人に関する各種の疫学調査がなされている。

人におけるフラン類の中毒の記録としては、日本の油症や台湾の油症がある。台湾の油症では、胎盤又は母乳を介して暴露を受けた児に筋骨格系の発育の遅れ、性的発育の遅れなどの発達遅滞やIQの低下、その他免疫系への影響を示唆するデータが得られているが、症例数が少なく、評価が定まっていない。

1-2 健康リスク評価指針値の設定

1-2-1 健康リスク評価指針値の設定の考え方

当検討会としては、ダイオキシン類の人への暴露が環境汚染に起因するものであり、健康影響の未然防止のためには環境汚染の低減が必要との判断から、ダイオキシン類に係る環境保全対策を講ずるに当たっての目安となる値として健康リスク評価指針値を設定することとした。この値は人の健康を維持するための許容限度としてではなく、より積極的に維持されることが望ましい水準として人の暴露量を評価するために用いる値である。

1-2-2 健康リスク評価指針値の設定

当検討会においては、以上の点を考慮し、まず、Kociba のデータに基づいて健康リスク評価指針値の設定について検討することが妥当と判断した。なお、人の疫学データに基づき健康リスク評価指針値を算出することは現時点では適当でないと判断した。しかしながら、疫学調査は今後も続けられるものもあり、将来的にこれらの結果についても注視していくべきであると考えている。

Kociba の結果を用いると、10 pg/kg/day が算出される。この値は、ダイオキシン類の発がん性を閾値のあるものと判断して、Kociba のデータ（又は Murray のデータ）により算出している諸国の値とほぼ同じであり、厚生省研究班も許容限度としての TDI としてこの値を採用している。

本検討会のリスク評価では、健康リスク評価指針値の趣旨に鑑みて、その設定に当たっては、エンドポイントをがんの発生にとどまらず、それに関連する影響の発生や健康からの偏りの状況にも着目することが適当と判断した。

このような観点から見ると、Rier のアカゲザルの子宮内膜症のデータは、量－反応関係がみられており、また、子宮内膜症の発症メカニズムは必ずしも明らかになってはいな

いもののホルモン作用や免疫作用の関与が想定されており、その発生に Ah 受容体の関与が示唆されていることから、当検討会においては、本試験結果についても健康リスク評価指針値の設定に当たって考慮する必要があるということで意見が一致した。

しかしながら当検討会としては、Rier の実験については、前述のように問題が残っていることなどから、この実験データに基づき直接に健康リスク評価指針値を算出することについては、論議の余地が残ると判断した。しかし一方、前述の理由から Rier の実験を無視することは適当ではなく、健康リスク評価指針値の設定にあたって一定の評価を与えるべき実験であるとの判断に立ち、Kociba の実験データで得られた値（10 で pg/kg/day）に、更に 2 倍の安全を見込み、健康リスク評価指針値として 5 pg/kg/day とすることが適当とした。

当検討会としては、現在までのところ健康リスク評価指針値を 5 pg/kg/day より低い値に設定する必要があると判断できる明確な科学的データが得られていないと考えている。したがって現時点ではこの値をもって健康リスク評価指針値とすべきと考える。しかし、これらの知見以外に、より低投与量の実験において何らかの健康リスクの可能性を示唆する報告もある。

したがって今後とも、一層のリスク削減の努力を進めるとともに科学的知見の集積に努めるべきであると考えている。

先頭へ

2 暴露評価

ダイオキシン類のリスク評価を行うため、我が国における暴露の全体的な状況を把握する目的で以下のような推定を行った。

2-1 我が国における一般的な生活環境からの暴露状況の推定

我が国における一般的な生活環境を想定して、平均的な暴露状況の推定を行った。この結果、その暴露量は、0.3～3.5pg/kg/day と推定された。ただし、個人の実際の暴露量は、地域や食生活等の条件の違いにより相当の幅を持っているものと考えられる。

2-2 我が国における一般的な生活環境から偏りのある環境における暴露状況の推定

我が国でのダイオキシン類の汚染状況において、2-1 における平均的な暴露レベルからどの位の幅を生じる可能性があるかを推定するため、一般的な生活環境から偏りのある環境を事例的に想定し、以下の推定を行った。

我が国の食生活の特徴を踏まえて、魚からの摂取が大きい場合を想定してその暴露状況の推定を行ったところ、その結果は、3.6 (1.9～5.3) pg/kg/day であった。

また、我が国におけるダイオキシン類の主要な発生源の一つと考えられるごみ焼却施設の周辺環境において暴露状況の推定を行ったところ、その結果は、1.8～5.1 pg/kg/day であった。

1.及び2の結果から、我が国における現在のダイオキシン類による汚染状況においては、平均的な暴露レベルより高い暴露を受ける条件においては5 pg/kg/day 程度の暴露があり得ることが推察された。

また、1.及び2.のいずれの場合においても、ダイオキシン類による様々な暴露の形態がある中で、事例的に一定の条件を仮定した際の推定を行ったものであり、2-1 と同様に、個人の実際の暴露量は地域や食生活等の条件の違いにより相当の幅を持っているものと考えられる。

なお、2-1 及び 2-2 の暴露評価全体について、暴露評価に必要な一般環境、食物等に含まれるダイオキシン類のデータが必ずしも十分な状況ではない中での推定であり、今後のデータの蓄積が必要である。

先頭へ

3 リスク評価のまとめ

以上の結果を踏まえると、我が国におけるダイオキシン類に係るリスク評価は以下のようによまとめることができる。

3-1 我が国における一般的な生活環境での暴露の状況を想定した場合においては、暴露量の推定値が健康リスク評価指針値を下回っていることから、現時点で人の健康に影響を及ぼしている可能性は小さいと考えられるが、現在の暴露レベルは評価指針値に比べて十分低いとは言えない状況にあるので、長期的により高い安全性を確保する観点から、今後、ダイオキシン類の環境中濃度の低減を図ることが望ましいと考えられる。

3-2 現在のダイオキシン類による汚染状況の中で、一般的な生活環境での平均的な暴露に比べて特に高い暴露を受ける条件においては、その暴露量の推定値が健康リスク評価指針値と同程度以上となることがあり得ることから、今後、健康リスクをより小さくする観点から、ダイオキシン類の環境中濃度の低減を図る必要があると考えられる。

第5章 その他の検討事項

1 母乳からの摂取量

ダイオキシン類は、乳汁中に分泌されることが知られているが、日本を含めた先進国での母乳中の濃度はほぼ同じ程度であると考えられる。一方、母乳栄養には乳幼児の健康と発育に利点を示す明確な根拠があることから、WHOなどは引き続き、母乳栄養を推進すべきであるとしている。従って、我が国も引き続き母乳栄養とすることが適切と判断され、今後とも継続して母乳の安全性を確保していくため、その発生源対策や研究等についての適切な施策をすすめるべきである。

2 コプラナーPCBについて

現在までのところ、環境濃度等のデータが不足しており、また、ダイオキシン毒性等価換算係数についても、評価が定まっているとは言い難い状況であることから、正確な暴露評価を行うことは困難である。コプラナーPCBの毒性はダイオキシン類似のメカニズムを持つことから、人の健康に対するリスクに十分留意する必要がある、今後とも毒性に関する研究と知見の収集が必要である。