

# ダイオキシンとその関連化合物 (I)

— 化学と毒性 —

## Dioxin and Related Compounds (I)

— Chemistry and Toxicology —


小林 進 小野 雄策 稲村 江里

一般に「ダイオキシン」といわれる化学物質は、正式な化学名を「2, 3, 7, 8-Tetrachloro Dibenzo-p-Dioxin (2, 3, 7, 8-TCDD)」といい、「Polychloro Dibenzo-p-Dioxins (PCDDs)」の一種である。他方、PCDDsのことを「ダイオキシン」と総称する場合もあり、明確には区別されていない。

PCDDs等は、近年いろいろな問題を引き起こしている。たとえば、1976年にイタリアのセベソで起こった化学工場の事故、アメリカでは1981年のビンガムトン

におけるニューヨーク州政府ビルの火災、1979年のナイアガラフォールズ市におけるラブキャナル事件、ミズーリ州でおきた1971年のホースアリナや1981年から1983年にかけてのタイムズビーチ事件などがある。また、1968年には日本で、1979年にはタイワンで「油症」が発生し、1960年代にはベトナムで枯葉作戦によるダイオキシン含有除草剤散布の影響や、さらに、最近では燃焼によるPCDDsなどの生成、特にごみ焼却施設からの排出が問題となっている。

### 1 化学構造と物理化学的性質

PCDDsはDibenzo-p-Dioxin核 () を基本構造とした有機塩素化合物であり、2つの芳香環の8つの位置(ケミカル・アブストラクトのナンバリングシステムにより番号づけされた1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9)のいずれかに1個から8個までの塩素原子を置換しているものである。従って、PCDDsは理論上75の異性体があり、異性体ごとに物理的・化学的・生物学的性質を異にする。

る。

また、PCDDsに良く似たPCDFs (Polychloro Dibenzofurans) は、PCBs 中に含まれる不純物として良く知られており(「カネミ油症」の原因物質として考えられている)、現在、同じように問題となっている化学物質である。PCDFsも理論上135の異性体として存在し、PCDDsと同様、異性体ごとに物理的・化学的・生物学的性質が異なる。

表1にPCDDsとPCDFsの化学構造について示した。

表1 PCDDsとPCDFsの化学構造

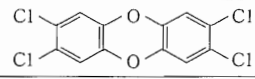
PCDDs				PCDFs			
							
塩素数	呼 び 方 (省略型)	分子式	異性体の数	塩素数	呼 び 方 (省略型)	分子式	異性体の数
1	Monochloro Dibenzo-p-Dioxin (MCDD)	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	2	1	Monochloro Dibenzofuran (MCDF)	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClO	4
2	Dichloro Dibenzo-p-Dioxin (DCDD)	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10	2	Dichloro Dibenzofuran (DCDF)	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O	16
3	Trichloro Dibenzo-p-Dioxin (Tr CDD, T <sub>3</sub> CDD)	C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	14	3	Trichloro Dibenzofuran (Tr CDF, T <sub>3</sub> CDF)	C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> O	28
4	Tetrachloro Dibenzo-p-Dioxin (TCDD, Tetra CDD; T <sub>4</sub> CDD)	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	22	4	Tetrachloro Dibenzofuran (TCDF, Tetra CDF, T <sub>4</sub> CDF)	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O	38

PCDDs				PCDFs			
塩素数	呼 び 方 (省略型)	分 子 式	異性体 の 数	塩素数	呼 び 方 (省略型)	分 子 式	異性体 の 数
5	Pentachloro Dibenzo-p-Dioxin (Penta CDD, P <sub>5</sub> CDD)	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	14	5	Pentachloro Dibenzofuran (Penta CDF, P <sub>5</sub> CDF)	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>5</sub> O	28
6	Hexachloro Dibenzo-p-Dioxin (Hexa CDD; H <sub>6</sub> CDD)	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	10	6	Hexachloro Dibenzofuran (Hexa CDF, H <sub>6</sub> CDF)	C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> O	16
7	Heptachloro Dibenzo-p-Dioxin (Hepta CDD; H <sub>7</sub> CDD)	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	2	7	Heptachloro Dibenzofuran (Hepta CDF, H <sub>7</sub> CDF)	C <sub>12</sub> HCl <sub>7</sub> O	4
8	Octachloro Dibenzo-p-Dioxin (OCDD)	C <sub>12</sub> Cl <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	$\frac{1}{75}$	8	Octachloro Dibenzofuran (OCDF)	C <sub>12</sub> Cl <sub>8</sub> O	$\frac{1}{135}$

さらに、最も強毒性であるといわれる2, 3, 7, 8-TCDDの物理化学的性質を表2に示した。また、PCDDs等の一般的な性質としては次のことがいわれている<sup>1)</sup>。

- (1) 水に溶けず、有機溶媒に溶けやすい。
- (2) 低塩化物(三塩化物まで)は比較的揮発性であるが、塩素数が増えるにつれて不揮発性となる。
- (3) 常温では無色の固体である。
- (4) 化学的に不活性である。

表2 2, 3, 7, 8-TCDDの物理化学的性質<sup>2)</sup>

分 子 量	320
分 子 式	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
分 子 構 造	
融 点	303~305℃
蒸 気 圧	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-7</sup> mmHg (25℃)
溶 解 性	
水	0.0002 mg/l (0.2 ppb) at 25℃
ベンゼン	57 mg/l at 25℃
n-オクタノール	4.8 mg/l at 25℃
メタノール	1.0 mg/l at 25℃
分 配 率 (オクタノール/水)	7.14

現在まで問題となってきた農薬やPCBsなどのような有機塩素化合物と同様、PCDDsは水に溶けにくく蒸気圧が低いので、固体物質に吸着された場合はその表面に残留し、他方、有機脂質に対しては特異的に高い溶解性を示すことから生物濃縮があるものと考えられる。

実際、ベトナム枯葉作戦で、大量の枯葉剤が撒布された地域に棲息する魚類の分析データによると、これらの魚が棲息していた水から枯葉剤に含まれる2, 3, 7, 8-TCDDは検出されなかったが、魚中からは検出されている(表3)。このことは、2, 3, 7, 8-TCDDが長期にわたり生体内で濃縮、蓄積されてきたことを示している。さらに、濃度を常に0.5ppbとした水でエビやボウ

表3 ベトナムで採取された魚類や甲殻類中の2, 3, 7, 8-TCDD濃度<sup>3)</sup>

採取場所	種 類	2, 3, 7, 8-TCDD濃度
ドンナイ川	コ イ	540 ppt
	ナ マ ズ	814
	ナ マ ズ	522
サイゴン川	ナ マ ズ	70
	クルマエビ	42
カンジオ村	鳴 き 魚	79
	クルマエビ	18

フラの生体濃縮について室内実験した結果、エビで1,600倍、ボウフラでは9,200倍の2, 3, 7, 8-TCDDを濃縮したと報告されており<sup>4)</sup>、1,000~1万倍の濃縮率が考えられる。

## 2 毒 性

PCDDsやPCDFsには多くの異性体があり(表1)、たとえば1, 2, 4, 7, 8-P<sub>5</sub>CDDと1, 2, 3, 7, 8-P<sub>5</sub>CDDの間には極端な急性毒性の差があるなど、動物実験の結果から異性体の間には毒性学的にも生物影響の点などからも大きな相違があることが分かっている。

これらの異性体の中で最も高い活性と急性毒性を持つとされる異性体を表4に示した<sup>6, 7)</sup>。

これらの強毒性の異性体は塩素原子を4~6個持ち、また、2, 3, 7, 8-の位置がすべて塩素原子で置換されていることが特徴としてあげられる。

### 2・1 人間に対する毒性

#### 2・1・1 急性高濃度曝露

PCDDsやPCDFsの人間に対する曝露について、表5に示したような数多くの事件が知られている。

2, 3, 7, 8-TCDDによる健康被害を最初に受けたのは2, 4, 5-Tやその原料である2, 4, 5-TCP(Trichloro phenol)などの製造工場で働く労働者であった。特に、

表4 強毒性のPCDDsとPCDFs<sup>6,7)</sup>

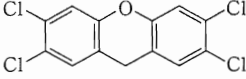
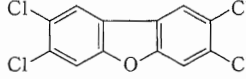
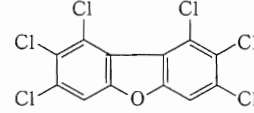
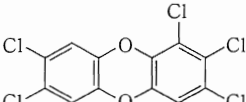
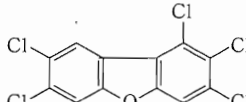
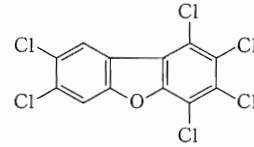
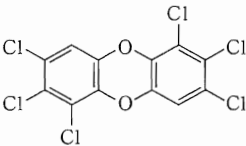
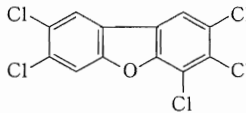
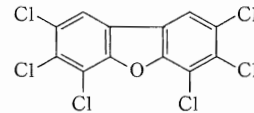
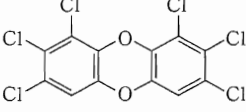
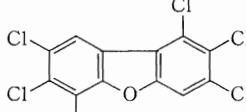
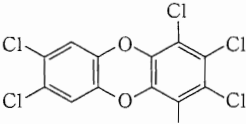
PCDDs	PCDFs	
 2, 3, 7, 8-TCDD	 2, 3, 7, 8-TCDF	 1, 2, 3, 7, 8, 9-H <sub>6</sub> CDF
 1, 2, 3, 7, 8-P <sub>5</sub> CDD	 1, 2, 3, 7, 8-P <sub>5</sub> CDF	 1, 2, 3, 4, 7, 8-H <sub>6</sub> CDF
 1, 2, 3, 6, 7, 8-H <sub>6</sub> CDD	 2, 3, 4, 7, 8-P <sub>5</sub> CDF	 2, 3, 4, 6, 7, 8-H <sub>6</sub> CDF
 1, 2, 3, 7, 8, 9-H <sub>6</sub> CDD	 1, 2, 3, 6, 7, 8-H <sub>6</sub> CDF	
 1, 2, 3, 4, 7, 8-H <sub>6</sub> CDD		

表5 PCDDsとPCDFsなどによる人間への曝露

発生原因	事 件
労働災害 産業災害	職業病 農薬製造工場の爆発事故 (イタリア・セベソのイクメサ工場など)
PCDDsなどの含有 製品の使用と混入 事故	ベトナム枯葉作戦 殺菌剤ヘキサクロロフェンの使用 による事件 オレゴン州での森林空中散布に よる流産事件 カネミ油症
廃棄物の不適正 処 理 処 分	ラブ・キャナル事件 タイムズ・ビーチ事件

これらの化合物の製造時に副生する2, 3, 7, 8-TCDDは、製品より残留不純物の方に多く存在するために、

重とくな被害は精製過程でおこっている。

2, 4, 5-Tは1949年にアメリカで最初に作られ<sup>7)</sup>、この年、アメリカのモンサント社で起こった事故をはじめとして、世界的に約2,000人の労働者が被曝したものと推定されている<sup>2)</sup>。

他方、製品が2, 3, 7, 8-TCDDによって汚染されていることについては1957年になりはじめて判明し、また、職業病としての情報が伝えられているのは1970年代以降になってからである<sup>7)</sup>。日常的な作業の過程や事故などによる曝露のデータは、人間についての毒性実験が不可能なため、情報源として貴重である。

高濃度曝露の直後には、目・呼吸系・皮膚などが強い刺激性の症状を示し、次いで「やけど」をしたような状態の炎症に進行する。炎症は、赤み・水腫・腫れ物の痛み・粘液分泌過多などであり、ひどい場合には細

胞破壊を示すこともある。<sup>2)</sup>

病理学的にみると数週間から数ヶ月の短い潜伏期間の後、ポルフィリン病（肝臓でのポルフィリン異常代謝によってひきおこされる病気）・クロルアクネ（塩素痤瘡）・激しい筋肉痛・皮膚の色素形成過多・神経病理学的な変化・血中高脂質・胃腸障害などの症状を呈する。持異的な例は1949年、ニトロ（ウエストバージニア）にある化学工場の爆発事故にみられ、高濃度に曝露された多数の労働者にクロルアクネが観察され、曝露後4年たっても治癒しないことが示されている。<sup>2)</sup>

### 2・1・2 慢性低濃度曝露

PCPを使用している除草剤製造工場で、2,4,5-Tを用いるために原料を2,4,5-TCPに変えたところ、劇的にクロルアクネが増えていったチェコの例<sup>6)</sup>もあり、慢

性的に低レベルの2,3,7,8-TCDDにさらされる可能性のある労働者に対し、産業衛生ニュースレポートなどは警告している。特に、木材処理施設やなめし皮工場のような塩化フェノール類を使用する工場や、変圧器・断熱剤・焼却などにたずさわる労働者などの職業上の曝露が今後の大きな課題となっている。

日常的な作業過程で低濃度に曝露された場合の症状として、皮膚症状（クロルアクネ）・肝障害・胃腸障害・呼吸器疾患・免疫系の異常・神経症などがあげられている。他方、被曝労働者の血清中PCDDs等の濃度と異性体の存在状態・曝露の種類・期間などとの間に高い相関が認められることから、労働衛生として曝露評価を行うためには血清を分析する方法が良いといわれている。<sup>7)</sup>

表6 ベトナム戦争で用いられた2,4,5-T（枯葉剤）中の2,3,7,8-TCDD量<sup>9)</sup>

コード名	成分	使用量(カロン)	使用期間(年)	2,3,7,8-TCDD (ppm)
オレンジ	2,4-D ; 2,4,5-T	10,646,000	1965~1970	1.98
ホワイト	2,4-D ; ピクロラム	5,633,000	1965~1971	
ブルー	カコデイル酸	1,150,000	1962~1971	
パープル	2,4-D ; 2,4,5-T	145,000	1962~1965	32.8
ピンク	2,4,5-T	123,000	1962~1965	65.6
グリーン	2,4,5-T	8,200	1962~1965	65.6

ところで、人間に対する曝露の例としてはベトナム戦争における米軍の枯葉作戦が有名である。1962年から1971年までの間に、ベトナムでは9万tもの除草剤や抗植物化学物質が使用され、それは内陸部森林の10.3%、マングローブ林の36.1%、耕地の3%、その他の5%に散布された。散布剤は上表(表6)に示したが、そのほとんどはAgent Orange, Agent White, Agent Blueである。特に、Agent Orangeは高濃度の2,3,7,8-TCDDを含んでおり、米国のOfficial figuresを使った計算によれば、170kgの2,3,7,8-TCDDを散布したことになる。<sup>9)</sup>1970年、これら散布された地域の魚を分析したところ80pptの、また、土壌サンプルでは30pptのレベルにあった。<sup>10)</sup>ベトナムでは散布地域における肝癌・自然流産・口蓋裂などの先天的欠損症や染色体異常の増加が報告されており、これらの増加をひきおこす原因は2,3,7,8-TCDDであると考えられている。<sup>10)</sup>

他方、これらの軍事使用されたフェノキシ系除草剤をあげた米国・オーストラリアの帰還兵士やベトナム兵士の場合、子供達の死産や先天的奇形児が多く、夫だけあげた場合でも異常率は普通の3.5倍を示している。<sup>11)</sup>

さらに、南ベトナムで枯葉剤をあげた母親の場合、その子供は高い異常率を示し、特に神経管欠損・感覚器官の奇形・シャム双生児・口蓋裂が多いといわれ、また、枯葉剤をあげた男女とも、肝臓癌や神経症にかかる人が多くなるとも予想されている。<sup>11)</sup>

ベトナム帰還兵士の脂肪組織から非常に低濃度の2,3,7,8-TCDDが検出されたといわれるが、曝露データとか健康状態などから予想されるレベルとは関係していないようであり、また、実験条件なども述べられていないため明確ではない。<sup>7)</sup>

1976年7月10日には、セベソ事件がおきている。<sup>4,9,12)</sup>これは、イタリア、ミラノ近郊のセベソにあるイクメサ化学工場(ホフマン・ラ ロッシュ社を親会社とするジボガン社所有)で、2,4,5-TCP製造時の反応炉の過熱により、熱反応生成物が安全弁(大気へ直接放出するようになっていた)から吹き出し、TCPが主体の2,3,7,8-TCDDを多量に含む700m×2kmの大きな雲となって、居住者2,000人の地区を汚染したものである。汚染区域では排出物に含まれる強毒性の2,3,7,8-TCDDによる重大な影響が考えられたため調査が開始された。

生  
ど  
易  
器  
上  
  
犬  
書  
  
し  
と  
奇  
平  
し

ジボダン社は1975年からイクメサ工場で2,4,5-TCPの製造を開始し、その後1ヵ月に約5t作っていたが、同時に1.2kgの2,3,7,8-TCDDもまた副生していたことになる<sup>12)</sup>。事故当初、行政側が公表した2,3,7,8-TCDD放出量はおよそ2kgであったが<sup>13)</sup>、この事件を調査していた英国のDonald Lee博士は、130kg以上の2,3,7,8-TCDDが実際上この爆発によって放出されただろうと述べている。

彼はまた次のように勧告している。すなわち、居住者に医学的な検査を実施し、汚染地域のモニタリングを10年間行い、そして汚染地域とその境界領域への立入は認可された人以外のすべてを禁止することである。また、汚染土壌を除去したり建物の洗浄を行うよりは、むしろ、林野をつくったり建物の解体による汚染除去方法を取るべきであるとしている。

すでに、セベソ周辺の住民の中には、クロルアクネや肝臓・神経の異常をはじめ、多様な非特異的自覚症状がみられはじめ、また、妊娠異常や奇形児の出産など次世代への影響を示す重大な問題がクローズアップされてきている<sup>13)</sup>。

また、セベソのダイオキシン汚染による住民の疾病や障害としては、クロルアクネ・自然流産率の上昇・奇形児の増加（心臓障害、下肢奇形など）・肝臓障害（肝肥大・肝硬変など）・神経障害（末梢神経障害など）をあけている報告もある<sup>4)</sup>。

1977年には、ニューヨーク州ナイアガラ・フォールズ市のラブキャナル事件がおきた<sup>14)</sup>。この事件は、ラブキャナルと呼ばれる人工の運河をフッカー社が廃棄物最終処分場として使用していたが、その後埋立地周辺住民に流産の頻発や奇形児の誕生などがみられたことが契機となり判明したものである。しかも、最近の追跡調査によれば、すでに1960年代には流産の発生率はピークとなっていたことがわかっている<sup>14)</sup>。また、事件が判明するまでに10数年を経過していることが、この事件では特に注目されることである。

その他、ブドウ球菌に対して非常に効果のあるヘキサクロロフェンを、消毒用石けんなどとして使用したために奇形児発生率が増加した等の事例もある。

### 2・1・3 クロルアクネ

2,4,5-Tなどの工場生産が始まってから、有機塩素化合物への曝露が産業災害などにより相次ぎ、この際労働者にみられる顕著なクロルアクネは、2,3,7,8-TCDDに曝露されたことの“証明”であると考えられている<sup>15)</sup>。

1899年、ドイツの電解法塩素製造工場の労働者に特異な皮膚病が発見され、この原因物質は無機塩素であるとして、クロルアクネと命名された。しかし、1918年頃には、原因物質は無機塩素ではなく、有機塩素化合物であることが判明している。

クロルアクネは、薬物に接触した皮膚の毛穴が黒点状となり、毛穴の位置に小さな吹出物が現われ、また、皮膚に色素が沈着して黒ずみ、さらにニキビ様のできもの（面皰）と封入嚢胞または丘疹をもつ瘡癩形成性の皮膚炎によって特徴づけられる皮膚反応で、しばしば膿疱がひどいので、永続性の傷跡を残すといわれる<sup>15)</sup>。

### 2・1・4 死亡率

1949年、ニトロ（ウエスト・バージニア）にある化学工場の爆発により高濃度被曝したクロルアクネ患者121人の死亡率について追跡調査を行った結果、癌や心臓血管疾患の死亡率は一般人の死亡率と大きな相違はなく、また、884人に拡大して調査した結果でも（163人は死亡）、過剰死亡は認められていない<sup>15)</sup>。

さらに、1950年から1971年にかけて2,4,5-Tを製造中、曝露されたダウケミカル社の204人について死亡率（11人が死亡）をみた結果でも、これら2,4,5-Tやその原料の2,4,5-TCPによる職業上の曝露の影響であると認められていない<sup>15)</sup>。

### 2・1・5 人における軟組織腫 (STS)

軟組織腫(STS)とは、一般に腱や靭帯のような筋肉組織、脂肪組織、繊維結合組織中に生ずる複雑で多様な悪性腫瘍のことをいい、血管や神経組織にはほとんどみられることはなく、一般には、悪性繊維組織腫・平滑筋肉腫・脂肪腫・繊維腫のようなものである<sup>15)</sup>。

スウェーデンの報告などによると、フェノキシ系除草剤や塩化フェノール類に曝露された人間は軟組織腫形成の可能性が高いことが指摘されている。また、これらの化学物質に曝露された人は、一般の人に比べて5～6倍もの危険率で軟組織腫になることも報告されている<sup>15)</sup>。

さらに、米国でも、これら製造工場の労働者にSTSが高い発生率で観察されている<sup>20)</sup>。

他方、米国では、労働者にこの危険があるかどうか評価するため、フェノキシ系除草剤の2,4,5-Tや、その原料の2,4,5-TCPをあびた曝露集団4つについて検討した結果、4集団から報告された105人の死亡者のうち、2.9%が軟組織腫であった<sup>7)</sup>（1975年、米国では20～84才の男性の0.07%が軟組織腫で死亡している）。また、ベトナムでAgent Orangeをあびた人に胸部軟組織

腫の例がみられたという報告もある。<sup>7)</sup>

しかしながら、ニュージーランドの研究者による農業や林業をも含む職業グループに関する調査や、西独やチェコなどでの調査では、軟組織腫の高い危険率を証明していない。<sup>7,21)</sup>なお、STSについてはCoggohらなどに<sup>22,23)</sup>による総説がある。

#### 2・1・6 その他の発癌

スウェーデンの研究によれば、フェノキシ系除草剤や塩化フェノール類による曝露とホジキンス病（悪性リンパ腫）や非ホジキンスリンパ腫との間に関係があるものと考えられているが、このことを明確にするためにはまだ多くの研究が必要だとされている。<sup>7)</sup>

また、塩化フェノール類やそれらの不純物に曝露されることにより、鼻腫瘍の危険性の高いことが指摘されている。<sup>24)</sup>スウェーデンでは、塩化フェノール類は製材所で青かびや粘菌を抑制するために使用されており、それらの製材所の製材くずからは、高濃度のPCDDsやPCDFsが発見されている。また、皮革中のタンニンや布地の防衛剤などとしても使われており、木材・皮革・布地などからのダストが鼻腔や鼻咽腔の繊毛上皮に付着するためと考えられている。このことは、肝臓だけでなく鼻腔粘膜にも2,3,7,8-TCDDが高く蓄積していることを示す全身ラジオオートグラフィからもうかがうことができる。<sup>24)</sup>

#### 2・1・7 人体含有濃度

PCDDsなどに曝露された人や環境試料をサンプリングし、その含有濃度について評価するためには、世界中のいろいろなところのバックグラウンドレベルを知ることが基本的に重要なことである。最近の報告によると、カナダのグレートレイクでの剖検人体脂肪組織中には2,3,7,8-TCDDが23検体中22検体に検出され、そのレベルは4.1~130ppt（平均10.7±5.4ppt）の範囲にあった。また、カナダとスウェーデンの人体脂肪組織中には4から8塩化物のPCDDsとPCDFsが検出され、これらのデータ等から、一般人の脂肪組織中2,3,7,8-TCDDのバックグラウンドレベルは1~600pptにあると予想されている。<sup>7)</sup>また、人体組織中に発見されるPCDDs等の異性体の存在パターンと魚中に発見されるものとの間には関係がある。このことは、曝露が職業上のものか日常の飲食物由来のものかなどを評価する場合、PCDDsとPCDFsのすべての異性体を分析し、パターン化して解析する必要があることを示している。<sup>7)</sup>

## 2・2 動物に対する毒性

動物に対する毒性の研究はヒヨコの大量死事件を契機として始められた。1957年、アメリカ東部から中西部にかけて、ブロイラー用のヒナが歩行障害や毛羽立ちなどの症状をおこし、死んでいく事件がもたらがり、最高時には1日数千羽のブロイラーが死亡し、合計では数百万羽が死滅したといわれる。病理解剖の結果、心臓のう水腫・腹水症・皮下水腫が特徴的であったため、この原因物質をCEF (Chick Edema Factor: ヒナ水腫因子) と名付けた。

数々の原因究明が行われたが、結局、エサの脂肪分が原因と推定され、これを“有害脂肪”と呼んだ。これをニワトリのエサに加えると腹水腫や腹水症などを生じ、毒性を示す画分は、脂肪を加水分解した時に残る不けん化物中にあり、ヒヨコにのみおこり、アヒルや七面鳥では成長減少をおこす程度であった。<sup>25)</sup>

Allenらは、0.5%と1%の有毒脂肪を4週目のニワトリに150日間経口投与し、心臓のう水腫、腹水症とともに精巣の発達の遅れをみている。脂肪量を0.25%まで少なくすると、心臓のう水腫と腹水症は明らかに減少するが、精巣の発達の遅れは持続したことから、粗毒脂肪の摂取による精巣発育不全は、腹水症や心臓のう水腫よりも毒性のより感度の高い指標になりうると指摘している。<sup>25)</sup>

また、ラットに、有毒脂肪から分離した10ppmのCEFを含む不けん化物を毎日6日間及び14日間食べさせたCampbellらの実験では、えさの消費・体重・消化率が低下し、心臓や脾臓には影響はなかったが、腎重量がわずかに増えたことと副腎や肝重量のかなりの増加をみている。他方、ヒヨコの場合には、典型的な心臓のう水腫・腹水症・皮下水腫が観察され、肝重量がかなり増加することから、ラットはCEFに対し、肝重量の増加という点でヒヨコと同じ位の感受性をもつものであると述べている。<sup>26)</sup>

CEFを有毒脂肪から抽出し構造決定する努力がなされ、1971年には2個から8個までの塩素をもつPCDDsであることが判明している。<sup>27)</sup>

#### 2・2・1 急性毒性

2,3,7,8-TCDD投与による動物への急性毒性は極めて高く、たとえば3月齢のC57B1/6オスマウスでのLD<sub>50</sub>は0.114mg/kgであり、死亡したマウスには胸腺と脾の萎縮、浮腫、神経末梢部出血がみられている。<sup>28)</sup>

2,3,7,8-TCDDなどの急性毒性と他の毒物とを比較して表7<sup>2,28,37,38)</sup>に示した。

ダイオキシンとその関連化合物 (I)

表7 PCDDsと他の毒物の急性毒性の比較 (経口投与によるLD<sub>50</sub>: mg/kg)

物質名	ラット	マウス	ウサギ	モルモット	イヌ	ヒヨコ
2,7-DCDD	1,000以上	2,000以上				
2,8-DCDD				300以上		
2,3,7-T <sub>3</sub> CDD		3以上		29		
1,3,6,8-TCDD 1,3,7,8-TCDD} 混合物	100以上					
2,3,7,8-TCDD	(F) 0.045 (M) 0.022	0.114~0.28	0.115	0.0006~ 0.0021	(F)0.03~0.10 (M) 0.3~3.0	0.0001~ 0.001
1,2,3,7,8-P <sub>5</sub> CDD		0.340		0.003		
1,2,4,7,8-P <sub>5</sub> CDD		5以上		1.1		
1,2,3,4,7,8-H <sub>6</sub> CDD		0.825		0.073		
1,2,3,6,7,8-H <sub>6</sub> CDD		1.25		0.07~0.1		
1,2,3,7,8,9-H <sub>6</sub> CDD		1.4以上		0.06~0.1		
H <sub>6</sub> CDDs	100					
1,2,3,4,6,7,8-H <sub>7</sub> CDD				0.6以上		
OCDD	1,000以上	4,000以上				
エンドリン	17.8	5~45	36	16		3.5
ディルドリン	46	38	45~50	49	65~80	
アルドリン	38~49	44	50~80	33	65~95	
PCP	210	285	130			
リンデン ( $\gamma$ -BHC 99%以上)	125	74				
DDT	150~390	300				
ストリキニーネ	16		4.24	44	1.2~3.9	
パラチオン(特定毒物)	2~10	6.0	10			
青酸ソーダ	6.44	15	(人に対して200)			
青酸カリ	10~15		(人に対して200~300)			
2,4,5-T	300	300~800				

表7から、2,3,7,8-TCDDの毒性は犬<ウサギ<ラット<モルモット<ヒヨコの順に強くなり、実験動物の感受性は一様でない。また、PCDDsに良く似たPCDFsは、1968年のカネミ油症やその後台湾で起こった油症の毒性成分であるが、これら強毒性のPCDFsの油症患者における排泄率は非常に低く(血中レベルでは1年間で15~20%の減少をみるが)、カネミ油症事件後11年たっても、未だ患者への残留が認められる場合がある<sup>31)</sup>。他方、げっ歯動物での2,3,7,8-TCDDの半減期はほんの数週間であるという報告などもあり、人間とげっ歯動物との間における排泄率には大きな違いがあることを示している<sup>7)</sup>。このように、人間と動物間において感受性や排泄率等に大きな相違があることは、動物実験データを人間に直接換算して毒性の評価に適用することの困難さを示すものである。

2・2・2 亜急性毒性

4月齢のC57BL/6オスマウスに2,3,7,8-TCDDを体重量kg当たり0, 0.2, 1.0, 5.0, 25 $\mu$ gを週1回経口投与したVosらの亜急性毒性実験によると、25 $\mu$ g/kg投与群では体重減少と体重当たりの肝重量増加がみられ、また、蜂窩浸潤とセロイド付着を伴う中心小葉性の肝臓壊死と肝細胞の小葉全体におこる脂肪の蓄積などの肝臓障害が認められ、死亡率は18%であった。1.0, 5.0 $\mu$ g/kg投与群は死亡率0%で、体重量当たりの肝重量の増加がみられる程度で、0.2 $\mu$ g/kg投与群では変化は認められなかった。

また、Kocibaらは<sup>32)</sup>、週5回、13週にわたってラットに2,3,7,8-TCDDを経口投与し(0, 0.001, 0.01, 0.1, 1.0 $\mu$ g/kg)、投与終了後13週観察した結果、0~0.01 $\mu$ g/kg投与群は正常であったが、0.1 $\mu$ g/kg投与群では体重減少・食欲減退・肝の変性・リンパ萎縮がみられたと報告している。また、1.0 $\mu$ g/kg投与群では、0.1 $\mu$ g/kg投

与群の症状に加え、黄疸・血清ビリルビンとアルカリフォスファターゼの増加・胸腺萎縮・尿中ポルフィリンと $\delta$ -アミノレブリン酸の増加・生殖機能の低下がみられている。特に、生殖機能では、オスラットの睾丸が小さくなるとともに精子形成能や精子量の低下があり、また、メスラットでは子宮直径、黄体の数や大きさの減少（卵巣基質に細胞質の泡沫と核の過色素症をおこした間質腺細胞を含む）について報告されている。また、実験期間中(26週間)の死亡率は、オスラットで投与終了後に33%、メスラットでは投与中に33%、投与終了後に50%であった。

### 2・2・3 残留と排泄

Firestone<sup>27)</sup>らは、9.9ppmの2～8個の塩素をもつPCDDsを含む有毒脂肪3%（不けん化物フラクションとしては0.3%となる）をヒナに21日間経口投与してから屠殺し、ヒナ組織中のCEFの分布をみている。この実験では、夾雑物による妨害のため低塩素化PCDDsは解析できず、塩素数6個以上の高塩素化PCDDsについての報告になっている。それによると、高塩素化PCDDsの92%が排泄され、排泄物中の存在比はH<sub>6</sub>CDDsが14%、H<sub>7</sub>CDDsが42%、OCDDが44%であった。このように、排泄物中のH<sub>7</sub>CDDsとOCDDの割合が高く、H<sub>6</sub>CDDsの割合が低いことは、塩素化の度合いが増えるにつれてPCDDsの体内吸収が減少することを示しており、また、高塩素化PCDDsは骨・心臓・小腸・腎臓・皮膚には検出されたが、副腎・殻・脳には検出されていない。特に、OCDDはいずれの組織中にも検出されず、完全に排泄されることを示していた。他方、ヒナ組織中に蓄積される高塩素化PCDDsは、肝臓に約49%、皮膚に20%、骨に26%、心臓に0.3%、小腸に2.2%、腎に1.7%の割合となっており、経口投与により吸収されたPCDDsはいろいろな組織に広く分布するが、ターゲット器官は肝臓であった<sup>27)</sup>。

ラットに2,3,7,8-[C<sup>14</sup>]TCDDの7,20ppbのエサを42日間投与し、その後70日目までの体内残留濃度について実験したFreis<sup>33)</sup>らは、次のように報告している。2,3,7,8-TCDD濃度は肝臓で最高値を示し、エサ中濃度に直接的に比例し、また、体中に残留する2,3,7,8-TCDDの総量は総摂取量と深く関係する。肝臓重量はかなり増加するが、特に7ppb与えたものはより大きな増加を示し、この原因については不明であるが、投与を中止すればすみやかに対照と同じレベルになる。他方、20ppb投与群では、投与中止後も肝臓重量の増加が続くことが観察されている。オスとメスでは明確な残留の相違は

みられなかったが、平均すると、肝臓ではオスで85%、メスで70%の蓄積が認められている。また、2,3,7,8-TCDDは脂肪に貯蔵され、肝臓以外の組織には濃縮されず、体内半減期はオスで12日、メスで15日であった。

### 2・2・4 慢性毒性と催奇形性

催奇形性研究の発端はベトナム戦争における枯葉作戦であるといわれる<sup>13)</sup>。1970年に2,4,5-Tの催奇形性と胎児毒性がはじめて指摘され<sup>34)</sup>、さらに、この実験に使用した2,4,5-T中に2,3,7,8-TCDDが含まれていることがわかり、2,3,7,8-TCDDの催奇形性についての研究につながっていった。

Courtney<sup>35)</sup>らは、工業用(2,4,5-T/tech, 2,3,7,8-TCDDなどを含む)と分析用(2,4,5-T/anal.)の2種類の2,4,5-Tと純度99%の2,3,7,8-TCDDを3種のマウスと1種のラットに与えて実験し、次のような結果を得た。

マウスには2,4,5-Tと2,3,7,8-TCDDを100 $\mu$ lのジメチルスルホキシド溶液として皮下注射し、ラットには、2,4,5-Tは15%サクロース液の200 $\mu$ l懸濁液として胃挿入管法により投与し、2,3,7,8-TCDDは100 $\mu$ lジメチルスルホキシド溶液として皮下注射した。投与は妊娠後6日目に開始し、CD-1マウスは妊娠17日目に、C57B1/6JとDBA/2Jマウスは妊娠18日目に、CDラットは妊娠20日目に断頭して殺し、胎児は剖検までブーアン液に固定し、母親と胎児について観察した。2,4,5-Tと2,3,7,8-TCDDの毒性評価実験結果を表8<sup>35)</sup>に示す。

2,4,5-T/tech.ではCD-1マウスの毒性発現量に近い150 $\mu$ g/kgで胎児死亡がみられたが、これより低い量ではマウス胎児の生長力への影響はなかった。ラットでは80 $\mu$ g/kgで明らかに胎児死亡率が増加し、それは、この量が母親のLD<sub>40</sub>にあたるため、母親への直接的な毒性によるものとみなしている。使用された2,3,7,8-TCDDの量ではマウスとラットの胎児死亡率の増加は認められていない。

一般に塩素系農薬の投与によって良くみられる肝臓肥大は、農薬の代謝に付随した過形成や、農薬それ自体によりひきおこされたもの、または刺激によるものなどその意義についていろいろ議論されている。母親における体重量に対する肝重量の比率は、マウスでは2種の2,4,5-Tとも明らかに増加していたが、CD-1マウスへの2,3,7,8-TCDD投与ではこのようなことはなく、他方、ラットでは2,4,5-T, 2,3,7,8-TCDDともこの比率の明らかな変動はみられていない。



ダイオキシンとその関連化合物 (I)

表8 2,4,5-Tと2,3,7,8-TCDDの毒性評価<sup>35)</sup>

動物種	物質	投与量 <sup>a)</sup>	全腹数	胎児死亡率 平均%/1腹	胎児重量 平均値 (g)		母体の体重 増平均値 (g)		母体の 肝/体重×100		
					$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
CD-1 マウス, 混血 実験 1	DMSO	(100 $\mu$ l)	12	6.6	1.35	0.09	2.25	2.00	7.73	0.37	
	2,4,5-T/tech	50	7	6.6	1.26	0.07	2.87	1.84	8.22	0.72	
	2,4,5-T/tech	100	3	7.5	1.00	0.07	4.76	0.89	9.35	0.44	
	2,4,5-T/tech	150	4	51.7	0.91	0.14	4.14	2.45	10.23	0.67	
	実験 2	DMSO	(100 $\mu$ l)	9	8.8	1.02	0.20	2.92	1.54	8.06	0.50
		2,4,5-T/anal	100	9	9.6	0.73*	0.16	2.97	1.76	9.51*	0.96
		TCDD	1	9	13.6	1.07	0.24	2.44	1.93	7.62	0.95
		TCDD	3	10	12.4	0.96	0.24	2.80	1.85	8.54	0.41
	実験 3	DMSO	(100 $\mu$ l)	8	8.4	1.09	0.20	3.44	1.86	8.59	1.08
		2,4,5-T/tech	100	10	10.7	0.85*	0.13	4.46	2.22	10.18*	0.46
		2,4,5-T/anal	100	10	11.6	0.86*	0.17	3.17	2.85	10.53*	1.20
		2,4,5-T/anal.	125	9	12.9	0.71*	0.25	3.75	4.16	10.99*	0.70
		2,4,5-T/anal +TCDD	100 +1	10	11.8	0.78*	0.11	3.75	1.85	10.69*	0.55
	DBA/2 マウス, 純血	DMSO	(100 $\mu$ l)	24	26.1	0.85	0.11	3.82	1.68	8.65*	0.64
2,4,5-T/tech.		100	11	27.0	0.67*	0.10	2.37	2.15	9.72*	0.78	
TCDD		3	9	27.0	0.89	0.13	3.97	1.89	9.15*	0.38	
C57B1/6 マウス, 純血	DMSO	(100 $\mu$ l)	24	10.8	0.99	0.09	3.35	1.48	8.00*	0.60	
	2,4,5-T/tech	100	15	15.9	0.75*	0.12	1.67*	1.68	10.39*	1.00	
	TCDD	3	7	5.3	1.05	0.16	3.25	1.27	9.31*	0.30	
CD ラット, 混血	グループ 1	Sucrose	(100 $\mu$ l)	29	3.4	2.48	0.25	65.56	11.56	5.17	0.36
		2,4,5-T/tech	10	10	1.8	2.40	0.38	61.13	11.44	5.23	0.39
		2,4,5-T/tech	21.5	8	1.4	2.54	0.20	63.83	9.19	5.04	0.25
		2,4,5-T/tech.	46.4	7	3.8	2.20	0.42	43.21*	19.80	5.29	0.48
		2,4,5-T/tech.	80.0 <sup>b)</sup>	4	52.1	2.30	0.20	27.25	25.17	5.95*	0.31
	グループ 2	DMSO	(100 $\mu$ l)	9	0.0	2.44	0.05	69.70	13.15	5.35	0.39
		TCDD	0.5	6	3.0	2.41	0.17	57.96	10.12	5.65	0.45

注) a: 2,4,5-T mg/kg, TCDD  $\mu$ g/kg b: LD<sub>40</sub>量 \* : P<0.05で有意である。

さらに、催奇形性についての実験結果を表9に示したが、2,4,5-Tと2,3,7,8-TCDDの投与により3種のマウスとも口蓋裂をひきおこすことがわかった。2,3,7,8-TCDDを投与した場合、1 $\mu$ g/kgの低レベル投与では1腹の胎児に口蓋裂がみられたのみであったが、3 $\mu$ g/kg投与では10腹中3腹に口蓋裂をもつ胎児が認められた。他方、2,4,5-T/tech.と2,3,7,8-TCDDを同時投与した場合にも口蓋裂はみられるが、同時投与による催奇形性の明らかな増強作用は認められていない。

ラットでは、2,4,5-T, 2,3,7,8-TCDDとも口蓋裂の形成を示さなかった。しかしながら、追加実験によ

ると2,4,5-Tがラットに口蓋裂をひきおこす可能性があることを示している。また、口蓋裂とじめる妊娠13~14日目に、母親への許容限度量(150 $\mu$ g/kg)の2,4,5-Tを皮下注射した場合、口蓋裂はみられなかったが、胎児死亡率の増加(14%)が認められ、対照値(0%)と比べ統計的に有意であった。

さらに、腎異常(明確な定義づけがないため、すべてのタイプの腎奇形を単純に腎異常とした)について調べた結果では、水腎腫と同じく単房のう腫腎があった。

他方、マウスでは2,3,7,8-TCDD投与により、すべ

表9 2,4,5-Tと2,3,7,8-TCDDのマウスとラットに対する口蓋裂と腎奇形の発生率<sup>35)</sup>

動物種	物質	投与量 <sup>a)</sup>	胎児生存腹数	胎児生存数 平均匹/1腹	口蓋裂		腎奇形	
					影響をうけた腹数	影響をうけた胎児数 平均匹/1腹	影響をうけた腹数	影響をうけた胎児数 平均匹/1腹
CD-1マウス, 混血	実験 1	DMSO (100 $\mu$ l)	12	11.8	0	0	0	0
		2,4,5-T/tech. 50	7	12.0	0	0	0	0
		2,4,5-T/tech. 100	3	11.7	1	3.0	0	0
		2,4,5-T/tech 150	3	9.0	3	5.3	0	0
	実験 2	DMSO (100 $\mu$ l)	9	11.4	0	0	3	1.0
		2,4,5-T/anal 100	9	11.8	8	4.4	7	1.7
		TCDD 1	9	9.4	1	2.0	5	4.6
		TCDD 3	10	10.4	3	1.0	10	6.5
	実験 3	DMSO (100 $\mu$ l)	8	11.3	0	0	5	2.0
		2,4,5-T/tech 100	10	10.4	4	2.0	8	2.4
		2,4,5-T/anal. 100	10	9.8	4	2.0	10	4.2
		2,4,5-T/anal. 125	9	9.7	7	5.4	6	4.3
2,4,5-T/anal +TCDD 100 +1		10	10.9	4	3.3	8	5.3	
DBA/2Jマウス, 純血	DMSO (100 $\mu$ l)	23	5.1	0	0	3	1.0	
	2,4,5-T/tech 100	11	3.7	3	1.0	1	1.0	
	TCDD 3	9	6.1	2	1.0	8	1.8	
C57B1/6Jマウス, 純血	DMSO (100 $\mu$ l)	23	7.2	0	0	2	1.0	
	2,4,5-T/tech 100	15	6.7	6	1.2	0	0	
	TCDD 3	7	8.3	5	2.6	7	8.0	
CDラット, 混血	Sucrose (100 $\mu$ l)	29	9.3	0	0	0	0	
	2,4,5-T/tech 10.0	10	10.2	0	0	2	1.0	
	2,4,5-T/tech 21.5	8	10.6	0	0	3	1.3	
	2,4,5-T/tech 46.4	7	8.9	0	0	1	2.0	
	2,4,5-T/tech 80.0 <sup>b)</sup>	2	12.5	0	0	1	4.0	
	DMSO (100 $\mu$ l)	9	11.6	0	0	0	0	
	TCDD 0.5	6	8.0	0	0	4	1.8	

注) a : 2,4,5-T mg/kg , TCDD  $\mu$ g/kg      b : LD<sub>40</sub>量

ての種に腎異常が明らかに増加することを示しているが、2,4,5-T/tech.と2,3,7,8-TCDDの相乗効果は認められていない。特に、C57B1/6Jマウスが2,3,7,8-TCDDに最も感受性の高い種であり、ほとんど100%の胎児が腎異常を示していた。

ラットでは、2,4,5-T/tech.の投与は腎にわずかな作用しか示さなかったが、2,3,7,8-TCDDはかなり大きな作用を示すことが知られている。そこで、ラットの腎生育に対する2,3,7,8-TCDDの影響を評価するため、2,3,7,8-TCDD 2 $\mu$ g/kgを皮下注射して実験した結果、妊娠9日目と10日目に投与した場合は11%の、13日目と14日目に投与したものでは34%の発生率で腎異常が

みられた。このように、2,3,7,8-TCDDはラット胎児の腎生育に影響することがわかったが、実験胎児、対照ともに口蓋裂は観察されていない。

他にみられた異常としては、2,4,5-Tを投与したラットの胎児に2例の、また、2,3,7,8-TCDDの投与では6例の軽い出血性胃腸管があった。出血性胃腸管は、母親に対する毒性が胎児に反映する奇形とは異なり、胎児への直接作用であると考えられている。

#### 2・2・5 発癌性

ラットに2,3,7,8-TCDDを体重kgあたり0.1 $\mu$ g 毎日投与した実験では、肝細胞性や扁平上皮性の悪性腫瘍が増加したという報告や、硬口蓋と舌・肺・肝臓の腫

瘍発生率の増加をみた例がある。しかしながら、0.001 μg/kg 投与群には何ら影響はみられていない。

他方、2,4,5-TCPEと2,3,7,8-TCDDを週1回、1年間にわたり、胃チューブを用いて直接胃に注入した例では、オスマウスに肝腫瘍の発生率が増加したことをTöthらは報告している(表10)。

表10 2,4,5-TCPEと2,3,7,8-TCDDの腫瘍発生率<sup>36)</sup>

TCPE (mg/kg)	TCDD (μg/kg)	懸濁溶媒	肝臓がん発生率(%)	
			オス	メス
67.0	0.112 (1.6ppm)	カルボキシメチルセルロース	48	8
70.0	0.007 (0.1ppm)	カルボキシメチルセルロース	58	9
0	0	カルボキシメチルセルロース	26	5
—	7.0	ひまわり油	30	—
—	0.7	ひまわり油	48	—
—	0.007	ひまわり油	29	—
—	0	ひまわり油	18	—

また、2,3,7,8-TCDDによって引き起こされる皮膚病変とともに、しばしばおこる長期合併症である類アンプン症(アミロイド症)がマウスにみられている(表11)。

表11 TCDDによるマウスの皮膚疾患と類アンプン症<sup>36)</sup>

TCDD (μg/kg)	ひまわり油 <sup>a)</sup> (mg/kg)	皮膚病変率 (%)	類アンプン症を伴う皮膚病変率 (%)
7.0	10.0	58.1	39.5
0.7	10.0	29.5	22.7
0.007	10.0	11.4	11.4
0	10.0	0.0	0.0

注) a) : TCDDの懸濁溶媒

2・2・6 酵素に対する作用

一般に、Aryl Hydrocarbon Hydroxylase (AHH) 活性は、化学物質の毒性が高い場合強く誘導されるため、毒性の鋭敏な指標とみなされている。ラットの肝腫瘍細胞を用い、50%最大酵素誘導量(ED<sub>50</sub>)で毒性を比較した実験結果<sup>5)</sup>を表12に示した。また、30日間LD<sub>50</sub>などについて毒性を比較したものを表13に示す。

ニワトリの卵を使ったLD<sub>50</sub>では1,2,3,7,8-P<sub>5</sub>CDDが最も毒性が高く、次いで2,3,7,8-TCDDとなっている。

他方、モルモットとマウスでのLD<sub>50</sub>とラット肝腫瘍細胞を使用したED<sub>50</sub>では、2,3,7,8-TCDDが最も高い毒性を示し、次いで1,2,3,7,8-P<sub>5</sub>CDDであった。

表12 ラットの肝腫瘍細胞に対するPCDDsのED<sub>50</sub><sup>5)</sup>

PCDDs	p mol/plate
2,3,7,8-Cl <sub>4</sub>	1.5
1,2,3,7,8-Cl <sub>5</sub>	22
1,2,3,4,7,8-Cl <sub>6</sub>	31
1,2,3,6,7,8-Cl <sub>6</sub>	128
1,2,3,7,8,9-Cl <sub>6</sub>	189
1,3,7,8-Cl <sub>4</sub>	363
1,2,3,4,6,7,8-Cl <sub>7</sub>	551
1,2,3,8-Cl <sub>4</sub>	2,500
2,3,7-Cl <sub>3</sub>	4,600
1,2,3,4,6,7,9-Cl <sub>7</sub>	15,300 (P) <sup>a</sup>
Cl <sub>8</sub> (99.88%)	79,500 (P) <sup>a</sup>
1,2,3,6,7,9-Cl <sub>6</sub>	330,000 (P) <sup>a</sup>
1,2,4,7,8-Cl <sub>5</sub>	>500,000 (P) <sup>a</sup>

注) a) : 推測値

表13 PCDDsの毒性比較<sup>5)</sup>

PCDDs	LD <sub>50-30日</sub> (μg/kg)		LD <sub>50</sub> (μg/ニワトリの卵)	ED <sub>50</sub> (p mol/plate) ラット肝腫瘍細胞
	モルモット	マウス		
2,8-Cl <sub>2</sub>	>250,000	—	6.3	>50,000
2,3,7-Cl <sub>3</sub>	>29,000	>2,900	1.08	>4,000
2,3,7,8-Cl <sub>4</sub>	1.9	280	0.007	1.5
1,2,3,7,8-Cl <sub>5</sub>	3.2	340	0.003	22
1,2,4,7,8-Cl <sub>5</sub>	1,140	>5,000	0.012	>5,000
1,2,3,4,7,8-Cl <sub>6</sub>	74	820	0.16	31
1,2,3,6,7,8-Cl <sub>6</sub>	70	1,250	0.12	128
1,2,3,7,8,9-Cl <sub>6</sub>	59	>1,450	0.01	189
1,2,3,4,6,7,8-Cl <sub>7</sub>	>600	—	1.61	551

文 献

- 1) 宮田秀明, ポリ塩化ダイベンゾパラダイオキシンとその関連物質について, 食衛誌., **15**, 135-146, 1974
- 2) Little, et. al., Study on State-of-the-Art of Dioxin from Combustion Sources, The American Society of Mechanical Engineers, New York, 1981.
- 3) 村田徳治, 未規制物質の諸問題, 廃棄物処理研究, **9**, 1-10, 1983.
- 4) フラー, 野間宏訳, 死の夏, K.K. アンヴィル.
- 5) Bradlaw and Casterline, Induction of Enzyme Activity in Cell Culture : A Rapid Screen for Detection of Planar Polychlorinated Organic Compounds, J. AOAC., **62**(4), 904-916, 1979.
- 6) Rappe, Chlorinated dioxins and furans in the environment, Environ. Sci. Technol., **17**(3), 124A-128A, 1983.
- 7) Rappe, Analysis of Polychlorinated dioxins and furans, *ibid.*, **18**(3), 78A-90A, 1984.
- 8) Occupational Exposure to Polychlorinated Dibenzop-dioxins and Dibenzofurans, Industrial Hygiene news report, **25**, 1982.
- 9) ダイオキシン特集号, ダイオキシンのすべて, 技術と人間, 臨時増刊号, 1983年9月.
- 10) Hay, Defoliants in Vietnam ; the long-term effects, Nature, **302**, 208-209, 1983.
- 11) Norman, Vietnam's Herbicide Legacy, Science, **219**, 1196-1197, 1983.
- 12) Hay, Seveso : the Aftermath, Nature, **263**, 538-540, 1976.
- 13) 綿貫礼子, セベソ, 科学, **49**, 707-715, 1979.
- 14) フラウン, 綿貫礼子訳, 荒れる大地, 筑摩書房.
- 15) Young, et. al., Chlorinated dioxins as herbicide contaminants, Environ. Sci. Technol., **17**(11), 531A-540A, 1983.
- 16) Cook, Dioxin, Chloracne, and soft tissue Sarcoma, The Lancet, **1**, 618-619, 1981.
- 17) Moses, et. al, Soft tissue sarcomas, phenoxy-herbicides and chlorinated phenols, *ibid.*, **1**, 1370, 1981.
- 18) Johnson, et. al., Soft-tissue Sarcomas and Chlorinated phenols, *ibid.*, **2**, 40, 1981.
- 19) Hardell, et. al., Soft-tissue sarcomas, phenoxy-herbicides and chlorinated phenols, *ibid.*, **2**, 250, 1981.
- 20) Honchar and Halpevin, 2,4,5-T, Trichlorophenols, and Soft Tissue Sarcoma, *ibid.*, **31**, 268-269, 1981.
- 21) Smith, et. al., The Newzealand Soft tissue Sarcoma case-control Study : Interview finding concernity Phenoxy acetic acid exposure, Chemosphere, **12** (4/5), 565-571, 1983.
- 22) Coggoh, et. al., Do phenoxy herbicides cause cancer in man?, The Lancet, **1**, 1057-1059, 1982.
- 23) Editorial, Phenoxy herbicides, trichlorophenols, and soft-tissue sarcomas, *ibid.*, **1**, 1051-1052, 1982.
- 24) Hardell, et. al., Nasal Cancer and Chlorophenols, *ibid.*, **21**, 1167, 1983.
- 25) Allen and Lalich, Response of Chickens to Prolonged Feeding of Crude "Toxic Fat", Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., **109**, 48-51, 1962.
- 26) Campbell and Friedman, Chick Edema Factor : Some Tissue Distribution Data and Toxicologic Effects in the Rat and Chick, *ibid.*, **121**, 1283-1287, 1966.
- 27) Firestone, et. al., Distribution of Chick Edema Factors in Chick Tissues, J. AOAC., **54**(6), 1293-1298, 1971.
- 28) Vos, et. al., Toxicity of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzop-dioxin in C57B1/6 Mice, Toxicol. Appl. Pharmacol., **29**, 229-241, 1974.
- 29) Masuda, et. al., Comparison of Causal Agents in Taiwan and Fukuoka PCB Poisonings, Chemosphere, **11**(2), 199-206, 1982.
- 30) Buser, et. al., Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) found in Yusho Oil and in used Japanese PCB, *ibid.*, **7**(5), 439-449, 1978.
- 31) Rappe, et. al., Identification of Polychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) Retained in Patients with Yusho, *ibid.*, **8**(4), 259-266, 1979.
- 32) Kociba, et. al., 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin : Results of a 13-Week Oral Toxicity Study in Rats, Toxicol. Appl. Pharmacol., **35**, 553-574, 1976.
- 33) Fries and Marrow, Retention and Excretion of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin by Rats, J. Agr. Food Chem., **23**(2), 265-269, 1975.
- 34) Courtney, et. al., Teratogenic Evaluation of 2,4,5-T, Science, **168**, 864-866, 1970.
- 35) Courtney and Moore, Teratology Studies with 2,4,5-T and 2,3,7,8-TCDD, Toxicol. Appl. Pharmacol., **20**, 396-403, 1971.
- 36) Töth, et. al., Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice, Nature, **278**, 548-549, 1979.
- 37) Piper, et. al., The Fate of 2,4,5-T Following Oral Administration to Rats and Dogs, Toxicol. Appl. Pharmacol., **20**, 396-403, 1971.
- 38) Schwetz, et. al., The Effect of Purified and Commercial Grade Pentachlorophenol on Rat Embryonal and Fatal Development. *ibid.*, **28**, 151-161, 1974.