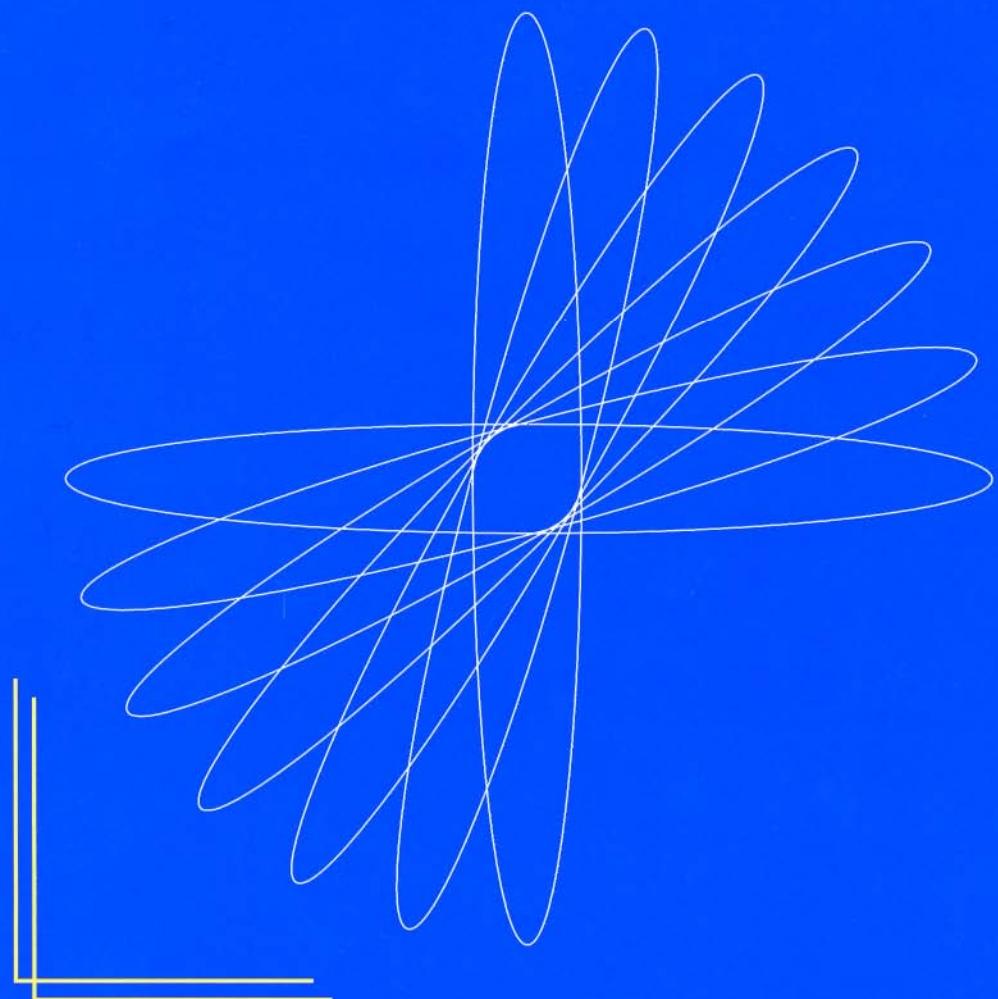


フタル酸エステルと 環境ホルモン問題

(エンドクリン問題)

Q&A



目次

■環境ホルモン問題について

- Q1) 環境ホルモンとは何ですか？ P1
- Q2) 環境ホルモンについて、どのようなことが問題となっているのですか？ P2
- Q3) 環境ホルモンかどうかは、どのようにして確かめられていますか？ P3
- Q4) 内外の行政や関連機関・団体等は環境ホルモン問題についてどのような見解をもち、どのように対応しているのですか？ P4

■フタル酸エステルについて

- Q5) フタル酸エステルとは何ですか？ P5
- Q6) フタル酸エステルはどのようなものに使われていますか？ P6
- Q7) フタル酸エステルにはどのような種類がありますか？また、どのくらいの量が使われていますか？ P7

■フタル酸エステルと環境ホルモン問題について

- Q8) フタル酸エステルが環境ホルモンだと言われていますが本当ですか？ P8
- Q9) 精子数の減少など、人の生殖に対して影響を与える恐れはないのですか？ P10
- Q10) 環境ホルモン問題について可塑剤工業会はどのように対応していますか？ P11

■フタル酸エステルの環境・安全性について

- Q11) フタル酸エステルは環境中にどのくらい存在しているのですか？また、環境中や生物に蓄積されないのですか？ P12
- Q12) フタル酸エステルに発がん性はないのですか？ P13

環境ホルモンとは何ですか？

A 一部の化学物質は、人や野生生物の内分泌（ホルモン）系を妨害し、健康に悪影響を与える可能性があります。こうした物質を、一般に「環境ホルモン」と呼んでいます。専門的には、「エンドクリン搅乱物質（Endocrine Disruptors: EDs）」または「外因性内分泌搅乱物質」と呼ばれます。エンドクリン（Endocrine）とは内分泌物、ホルモンのことであり、その内分泌系のバランスを搅乱（disruption）させる物質ということです。

環境ホルモンが地球環境や私たちの生活環境中に存在し、人や野生生物に深刻な影響を与えていているのではないか、という可能性をめぐって議論されているのが「環境ホルモン問題」（または「エンドクリン問題」）です。

環境ホルモン問題は内分泌系全般を対象としていますが、現状では生殖に関するものに焦点が当てられています。中でも女性ホルモンの「エストロゲン（Estrogen）」に似た作用をもつ合成エストロゲンあるいはエストロゲン類似物質と呼ばれる物質群が主に問題となっています。

■【定義】 環境ホルモンの定義は、必ずしも定まっていませんが、米国のホワイトハウス科学委員会がスミソニアン財団と共に1998年1月のワークショップでは、エンドクリン搅乱物質を、
「生体の恒常性、生殖、発生あるいは行動に関する種々の生体内のホルモンの、合成、分泌、体内輸送、結合、作用、あるいはその除去などの諸過程を阻害する性質をもつ外来性の物質」と定義し、結果の解釈についても、こうした生物に引き起こされる疑う余地のない明白な毒性諸変化に限定的に用いることとしています。

■【種類】 ホルモン搅乱作用が疑われる物質は、工業化学品だけではありません。人などの動物の天然の性ホルモンや、植物が作り出す天然の物質など自然界に存在する多くの物質についてもホルモン搅乱作用が懸念されています。環境ホルモンについての研究はスタートしたばかりであり、実態の解明はまだこれからという段階ですが、その種類はかなり多数に上ると考えられています。

環境ホルモンではないかと疑われている物質をグループ分けしてみると以下のようになります。

- ・人などの動物の天然の性ホルモン（環境中に排出されたホルモンは、他の動物に対する環境ホルモンとなりうる可能性があると考えられている）
- ・合成エストロゲン（医薬品として合成された、天然のエストロゲンの類似物質）
- ・植物エストロゲン（植物の中にあるエストロゲン類似物質。少なくとも20種類が知られています）

- ・農薬
- ・工業化学品
- ・ダイオキシン類
- ・多環芳香族炭化水素
- ・その他の化合物

また環境ホルモンは、それぞれの物質ごとに作用の強さなどの特性が大きく異なるため、すべてをひとまとめにして論じるのは不適切です。

■【メカニズム】 ホルモンは、鍵が鍵穴にはまるように、レセプターと呼ばれる別の物質と連結し、そのレセプターを活性化することによって体に作用します。

ホルモン搅乱作用の主なメカニズムの一つとして考えられているのは、簡単に言うと、正常なホルモン以外の物質がレセプターの鍵穴とぴったり合ってしまい、正常なホルモンと同じように働いてしまうというものです。

また、鍵穴に一定程度しっかりと付着して、正常なホルモンを近寄れなくするけれども、レセプターを活性化することはできずに、正常な働きを阻害してしまうという場合もあります。

避妊薬のような、天然のホルモンを真似てつくられた合成ホルモンは、天然ホルモンとほぼ同じような効力をもっていますが、ほとんどの環境ホルモンは天然のホルモンと比べてその効力が非常に低いと考えられています。しかし、効力が低くても大量にあれば、内分泌系を妨害して人や動物に害を及ぼす可能性があります。

Q2

環境ホルモンについて、 どのようなことが問題となっているのですか？

A

環境ホルモンが近年大きくクローズアップされたきっかけは、Colbornらの著書『Our Stolen Future』¹⁾が1996年に全米で出版されたことによる。本書では、ホルモンと似た働きをして野生生物などの生態系に深刻な影響を与える合成化学物質が環境中に多数存在し、その影響が人にも及んでいると訴えており、早急な対策をとるように強く警告しています。生殖や発育という、生物が生存するための基本的な条件への影響が懸念される問題であることから、新たな環境問題となる可能性があるとして世界的に注目が集まりました。

環境ホルモン問題は、その範囲が地球規模であり、対象も人を含めた生態系全般と広く、さらに母から子へと世代を越えた影響が懸念されることなどが特徴です。

現在、世界各国で実態解明に向けた取り組みが進められていますが、因果関係やメカニズムなど、いまだ明らかにされていない部分が多く、実態の解明には相当の時間と研究の積み重ねが必要だと考えられています。

現在主に問題となっているのは女性ホルモンの「エストロゲン(Estrogen)」に似た作用をもつエストロゲン類似物質と呼ばれる物質群です。その影響として、性器の異常の他、雄では精子数の減少、生殖能力の低下など、雌では不妊などが挙げられています。また、近年の男性の精巣ガンや前立腺がん、女性の乳ガンの増加もこうした物質が原因ではないかと疑われています。

■環境ホルモンに関する報告は以前からあり、もともとは有機塩素系化合物を対象に論じられてきました。それが、『Our Stolen Future』の出版によって、広く一般に使われている化学物質にまで問題が波及してきました。

■野生生物への影響に関する報告例の主なものは、
○フロリダのアポピカ湖で、化学工場からDDTなどが流失し、ワニが雌化した²⁾。
○船の船底防汚塗料として用いられるトリブチルスズ(TBT)によって、巻き貝が雄性化(インボセックス)した³⁾。
○英国で下水処理施設の排水溝の下流で魚の雌化が生じていると問題になり、人の尿に含まれる女性ホルモンが主な原因である可能性が高いと言われている^{4) 5)}。
○北米5大湖で捕獲されたすべてのサケに甲状腺組織の異常があり⁶⁾、セグロカモメも甲状腺が大きくなっていた⁷⁾。原因物質は特定されていないなどがあります。

■人への影響に関する報告例の主なものは男性の

精子数が減少しているというのですが、賛否両論の報告が相次ぎ、結論は出ていません。

その他、環境ホルモンによって乳がんなどの発がんリスクが高くなるのではないか、あるいは免疫異常や奇形、発育障害、神経・精神障害を起こす可能性があるのではないかといわれていますが、はっきりしたことはわかっておらず、今後の研究による実態の解明が待たれます。

■Reference

- 1) Colborn, T., Dumanoski, D. and Myers, J. P., Our Stolen Future, Dutton, 1996.
- 2) Guillette LJ Jr, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF and Woodward AR: Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ Health Perspect 102: 680-688, 1994.
- 3) Gibbs PE and Bryan GW: Reproductive failure in population of the dogwhelk, *Nucella lapillus*, caused by imposex induced by tributyltin from antifouling paints. J Mar Biol Assoc UK 66: 767-777, 1986.
- 4) UK Environment Agency, R&D Technical Summary P38, November, 1996.
- 5) Science 274, p1837, Dec. 13, 1996.
- 6) Leatherland J: Endocrine and reproductive function in Great Lakes salmon. In: Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Human Connection, Colborn T and Clement C, eds. Princeton Scientific Publishing Co, Inc, Princeton, NJ, 1992, pp129-145.
- 7) Peakall DB and Fox GA: Toxicological investigations of pollutant-related effects in Great Lakes gulls. Environ Health Perspect 71: 187-193, 1987.

環境ホルモンかどうかは、どのようにして確かめられているのですか？

A 環境ホルモンかどうかを確かめるための試験方法はまだ確立されておらず、今のところ国際的に認められているものはありません。対象となる内分泌系が非常に複雑な仕組みなので、化学物質による影響を把握するのが困難なのです。しかし、近年様々な方法が開発され、急速に進歩してきています。

初歩的なスクリーニング（ふるい分け）試験としては、その物質にエストロゲン活性があるかどうか（女性ホルモンのエストロゲンのような働きをもつかどうか）を、人の乳がんから採った培養細胞や遺伝子組み替え酵母菌などを使って調べるという方法があります。しかしこうした試験管内の試験（*in vitro*）による結果だけでは、実際に人や野生生物の健康に悪影響があるかどうかまではわかりません。内分泌系の仕組みは複雑であり、また、実際の生物では代謝機能によって摂取した化学物質を分解し、他の分子として体内に取り込む可能性があるためです。

そこで現在は、*in vitro*によるスクリーニングと合わせて、生きている生物を使った試験（生体内試験／*in vivo*）の重要性が指摘され、各国で開発が行われています。また、環境中に存在する化学物質は通常は極少量なので、実際の影響を調べるには、低レベルでの暴露を想定した現実的な条件で試験を行うことも重要です。

可塑剤工業会では、1997年にフタル酸エステルのエストロゲン活性を調べるために行った試験で*in vivo*による試験方法を用い、その結果は欧米でも注目を集めました。

この試験は、卵巣割去試験と呼ばれるもので、まず雌ラットの卵巣を摘出し、その7日後に被験物質を3日間皮下投与します。最終投与の翌日に子宮を摘出し、子宮重量ならびに含まれるプロゲステロン受容体※の数量を測定するというものです。もし被験物質にエストロゲン活性があれば、子宮重量とプロゲステロン受容体のいずれも増加するため、エストロゲン活性の有無がわかります。

※プロゲステロンは、エストロゲンの多くの作用に対してバランスをとったり、対抗したりするホルモンです。そのホルモンと結合して作用するレセプター（受容体）がプロゲステロン受容体です。

米国では、1996年8月に食品品質保護法と修正飲料水安全法が改正されました。それに伴って米国環境保護庁（EPA）は2年以内に環境ホルモンかどうかを調べるためのスクリーニングプログラムを開発し、3年以内にそのプログラムを実行することになっており、有効な試験方法の開発に期待が寄せられます。

OECD（経済協力開発機構）では、国際的に統一されたスクリーニング試験方法のあり方を定めることを目的として専門家による作業グループを設置し、1998年3月から検討が開始されています。環境庁など日本の行政も、こうした国際的な取り組みに積極的に貢献を果たしていくこととしています。

試験方法は、すでに世界でいくつかのモデルが提案されていますが、いずれも段階的にスクリーニングを進めるという点では共通しています。

例えば、以下のような一連のプロセスが考えられています。

- 1) 既存の情報の収集・分析
- 2) 構造活性相関***や、乳がん細胞あるいは遺伝子組み替え酵母菌などをを使った*in vitro*の試験
- 3) 卵巣割去などの処置を加えた実験動物を使用した*in vivo*の試験
- 4) 無処置の動物を用いた、生活史全般にわたる影響の分析

***類似の構造を持つ化学物質は、類似の生物学的作用を生じるという知見を利用して、化学物質の構造などの情報をコンピューターで解析する手法です。

A

環境ホルモン問題に対応して、近年世界各国で民間および行政レベルで種々の論議検討が活発になされ、国際的な連携のもとで調査研究が進められています。

環境庁リスク対策検討会が1997年7月にまとめた中間報告書では、“これまでの科学的な知見は部分的であり、一般生活環境において内分泌搅乱化学物質がヒトに影響を及ぼしているか否かを判断することは困難であるが、野生生物における影響も含め、今後もこの分野におけるより一層の調査研究の推進が必要である⁸⁾”と述べています。各国の様々な機関・団体等が環境ホルモン問題に関する報告書や見解を出していますが、その主旨の多くは、上記の意見に集約できると思われます。

■日本の行政では、通産省は1996年、(社)日本化学工業協会(日化協)に対して環境ホルモン問題に関する調査、研究を委託し、さらに業界の国際的連携、自主的取り組み促進をサポートし、一方で国としての試験研究体制の構築に、省を越えて取り組み中です。

環境庁は、専門家の研究班を1997年3月に結成し、7月に中間報告を取りまとめました。1998年5月には「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」を発表し、約70物質について調査に当たるとしています。環境ホルモンに関する総合研究所の設置も予定しています。

厚生省は、検討会を開催するほか、「化学物質のクライスマネジメントに関する研究班」が報告書を作成しています。

このほか、環境庁、厚生省、農水省の調査研究が合同提案され、別途通産省、厚生省、労働省、大学、および民間の共同提案が予定されています。

■法的には、通産省が化学物質の排出量などを国に報告するよう企業に義務づける「環境汚染物質排出・移動登録制度」の法制化をはかっています。環境庁はこれまでの環境基準、要監視項目に加え、約300物質の「要調査項目」を新設する予定です。

■研究者の中では、日本環境ホルモン学会(仮称)が設立されることになりました。

■産業界では、日化協が1996年6月、現状把握と評価、今後の調査・研究項目の摘出等に関する報告書をまとめました。また、1996年9月以降、化学物質安全対策委員会のもとに『新規リスク政策分科会』と『エンドクリン検討委員会』を設置し、業界を挙げて国際的提携活動および自主的試験研究活動を推進しています。これは2年間で1億4千万円を投入するという試験研究プロジェクトです。

■米国では、1996年8月に食品品質保護法と修正飲料水安全法が改正されたのに伴って、米国環境保護庁(EPA)は2年以内に環境ホルモンかどうかを調べるためのスクリーニングプログラムを開発し、3年以内にそのプログラムを実行することになっています。またEPAは、1997年2月に出した報告書の中で、人の健康への影響について“わずかな例外はあるが、内分泌搅乱メカニズムによって作用する人への有害影響と、特定の環境中に排出された化学物質との因果関係は確立されていない。しかし、ある種の残留性化学物質が、内分泌搅乱作用によって生殖、発生への影響および発がんの原因となっているという懸念を考慮し、新たに調査・研究を行う必要がある”と結論づけています⁹⁾。

■産業界では、米国・CMA(化学品製造者協会)は、EITG(Endocrine Issues TASK Group)を設置し、1996年6月に短期プロジェクトを開始、現在次のステップとしての長期研究プロジェクト計画を策定中で、1996年から3年間で400万ドルの予算を計上しています。一方欧州では、CEFIC(欧州化学工業協会)が1996年6月にEMSG(Endocrine Modulators Steering Group)を設置し、向こう3年間で575万ドルの投入を決定しています。

■OECD(経済協力開発機構)は、1996年11月に、環境ホルモンについて、スクリーニング手法を含んだテストガイドラインの開発に着手し、1998年3月から専門家による作業グループを設置して検討が開始されています。

■ Reference

- 8) 環境庁リスク対策検討会監修「環境ホルモン」環境新聞社(1997).
- 9) EPA 「SPECIAL REPORT ON ENVIRONMENTAL ENDO-CRINE DISRUPTION : AN EFFECTS ASSESSMENT AND ANALYSIS 1997.2」(JETOC特別資料 No.121 1998.3).

フタル酸エステルとは何ですか？

A フタル酸エステルは、アルコールと無水フタル酸から合成される化合物の総称で、用いるアルコールの違いによって多様な種類があります。常温では無色透明の液体です。主に塩化ビニル樹脂（塩ビ）を中心としたプラスチックに柔軟性を与える可塑剤として、世界各国で広く使われています。機能性、加工性、経済性等に優れた主要な可塑剤であり、日本では全可塑剤生産量の8割以上を占めます。

その歴史は古く、19世紀後半には使われ初めました。戦後の塩ビ工業の発展に伴って急速に生産量が伸び、現在は年間約48万トン（平成9年度）が生産されています。

■フタル酸エステルは主に可塑剤として使われます。可塑剤とは、プラスチックなどに柔軟性、弾力性を与えたり、加工しやすくするために添加する物質です。粘土を軟らかくするために加える水と同じような働きをします。

■可塑剤は、塩ビを中心としたプラスチックを軟らかくするのに用いられ、そのほとんどは酸とアルコールから合成される化合物（エステル）です。フタル酸エステル以外には、アジピン酸エステル系、リン酸エステル系、トリメリット酸エステル系、エポキシ系、ポリエステル系などがあります。

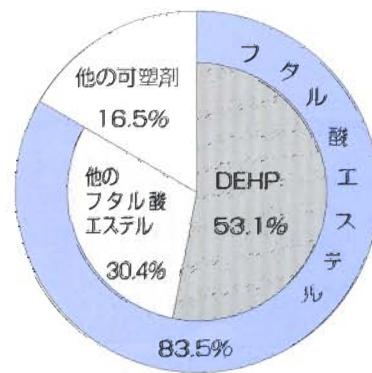
■塩ビは、常温では硬い樹脂ですが、加熱して軟らかくなつた状態の時にフタル酸エステルなどの可塑剤の分子を入り込ませると、塩ビ分子の接近が妨げられ、冷却して常温に戻っても軟らかい状態を保つことができます。これが、塩ビを軟らかくする可塑剤の働きです。

■フタル酸エステルの製造工程はクローズド方式です（下図参照）。製造過程で出る廃水は活性汚泥によって処理しています。また、流通段階では容器として使ったドラム缶の洗浄および回収まで管

理するなど、環境を保全するための管理体制は製造から流通に至るまで十分に整備されています。

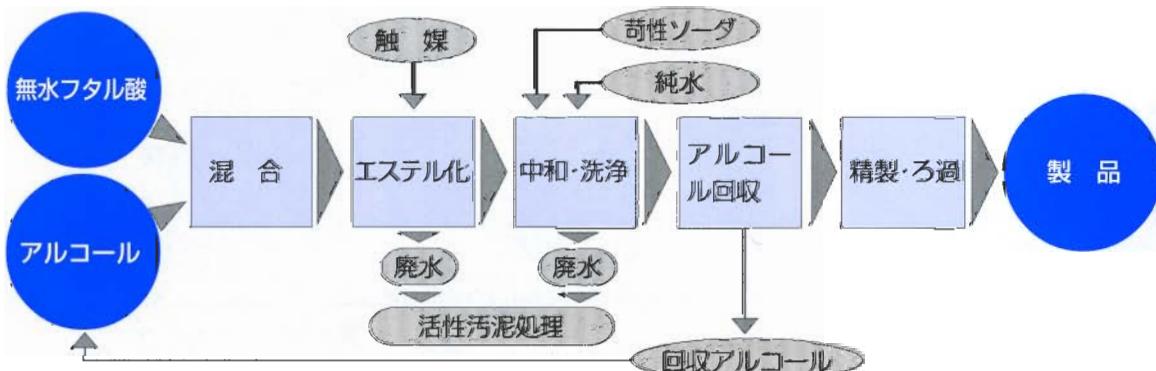
■フタル酸エステルは、半世紀以上にわたる長い安全性研究の歴史があり、様々な角度から安全性がチェックされてきました。特に代表的なフタル酸エステルであるDEHP(DOP)は、数多くの研究データが蓄積されており、血液バッグ、チューブ・カテーテル、人工腎臓の血液回路などの医療器具にも使われています。これまで、何らかの事故を起こしたという報告は一度もありません。また、日本をはじめアメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、イタリア、オランダなどの先進各国において食品の容器包装用の使用が認められています。

●可塑剤生産量に占めるフタル酸エステルの割合（平成9年度）



（化学工業統計年報一通産省）

●フタル酸エステルの製造工程



Q6

フタル酸エステルはどんなものに使われていますか？

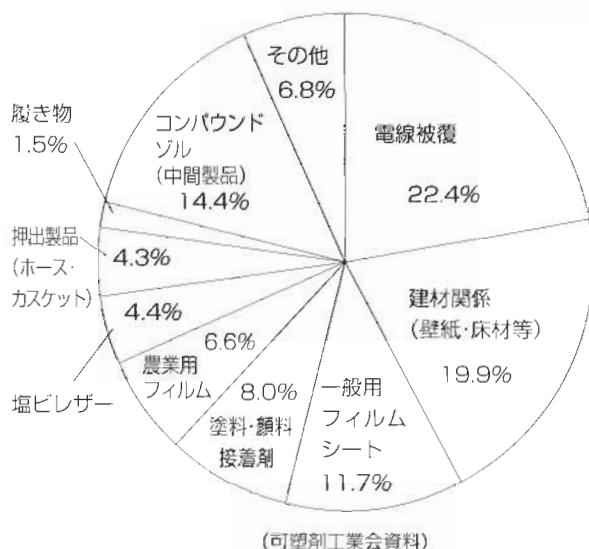
A

フタル酸エステルは、主に塩化ビニル樹脂（塩ビ）を軟らかくする可塑剤として使われ、暮らしや産業のあらゆる分野で幅広く役立っています。

軟質塩ビは、耐久性、衛生性、経済性などの優れた特長をあわせ持ち、柔軟性や優れた加工性によって多様に変化できるため、様々な用途で使用されます。その主な用途は、医療用チューブ・血液バッグなどの医療器具や、壁紙・床材・天井材などの建材、電線の被覆材、農業用フィルム、ホース・ガスケット、自動車の内装材・家具などに使われるレザー、はきもの、衣類、包装用品、おもちゃなどです。

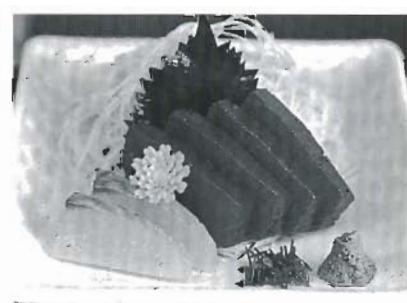
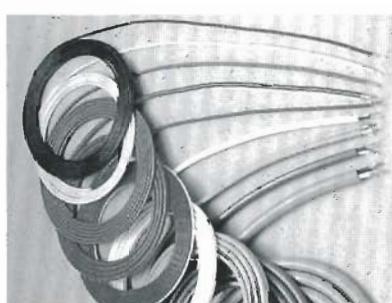
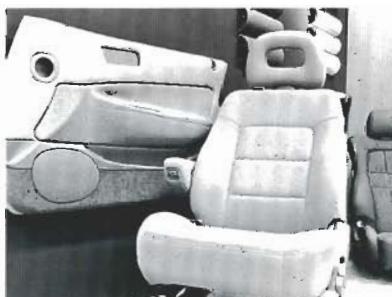
またフタル酸エステルは塩ビ以外にも塗料、顔料、接着剤などに使われています。

●フタル酸エステルの用途別構成比（平成9年度）



●フタル酸エステルが使われている暮らしの中の塩ビ製品

生活用品	○ガーデンホース ○ビニール電線 ○サッシのシーリング ○自動車のダッシュボードや内装レザー ○冷蔵庫のガスケット ○洗濯機、掃除機のフレキシブルホース 等
インテリア	○ソファーやイスのレザー ○ファンシーケース ○テーブルクロス ○テーブルカバー ○アコードィオンカーテン ○ビニール床材 ○壁紙 ○天井材 等
ファッション	○ベルト ○雨傘 ○ハンドバッグ ○各種カバン類 ○レインコート ○ショッピングバッグ 等
はきもの	○ケミカルシューズ ○サンダル ○スリッパ ○ぞうり 等
レジャー	○浮き輪 ○ビーチボール ○人形・おもちゃ 等
お店で	○包装用品 ○書籍や雑誌の表装 ○電気器具や機械類のカバー ○飲食店の料理サンプル 等



フタル酸エステルにはどのような種類がありますか？
また、どのくらいの量が使われていますか？

A フタル酸エステルは原料に使うアルコールの違いによって数10種類あり、それぞれ性能が若干異なります。代表的なものがDEHP=フタル酸ジ2-エチルヘキシル(DOP)で、汎用の可塑剤として幅広く使われ、全フタル酸エステル生産量の6割以上を占めます。その他の主なものはDINP(フタル酸ジイソノニル)、DBP(フタル酸ジブチル)、DHP(フタル酸ジヘプチル)などです。

平成9年度で、可塑剤全体では570,347トンが生産され、その内フタル酸エステルは480,903トン(DEHP=309,719トン、DINP=82,800トン、DBP=17,631トン、他)です。

■フタル酸エステルは、種類によって耐熱性・耐寒性や相溶性などの性能に若干の違いがあります。それは、使われるアルコールの分子量や構造の差が影響しているからです。

塩ビの用途は幅広く、それぞれに求められる性

能が違うため、用途に対応して最適なものが使われます。また、1種類のフタル酸エステルで対応できないような場合には、それぞれに特徴を持った複数のフタル酸エステルを配合して使用します。

●主なフタル酸エステルの特徴と用途

略号	名称	特徴	主な用途
DBP	フタル酸ジブチル	加工性、可塑化効率	汎用、塗料、接着剤
DHP	フタル酸ジヘプチル	加工性	汎用
DEHP(DOP)	フタル酸ジ2-エチルヘキシル	標準的	汎用
DnOP	フタル酸ジノルマルオクチル	耐寒性	汎用
DINP	フタル酸ジイソノニル	耐揮発性、耐寒性	汎用
DNP	フタル酸ジノニル	耐移行性、絶縁性	電線、床材
DIDP	フタル酸ジイソデシル	耐揮発性、絶縁性	耐熱電線、レザー
610P	フタル酸ジヘキシル～デシル	耐揮発性、耐寒性	汎用
79P	フタル酸ジヘプチル～ノニル	耐揮発性、耐寒性	汎用
911P	フタル酸ジノニル～ウンデシル	耐揮発性、耐寒性	汎用
BBP	フタル酸ブチルベンジル	加工性、耐油性	床材、シート

●可塑剤生産出荷実績表(平成9年)

品目	平成8年		平成9年				
	生産量(t)	出荷量(t)	生産量(t)	対前年比(%)	出荷量(t)	対前年比(%)	構成比(%)
フタル酸系 小計	482,111	506,128	480,903	100	492,463	97	83.5
うち DOP	313,344	326,600	309,719	99	313,324	96	53.1
うち DHP	7,397	6,699	7,100	96	6,146	92	1.1
うち DBP	16,720	18,541	17,631	105	17,058	92	2.9
うち DIDP	7,855	13,281	—	—	—	—	—
うち DINP	—	—	82,800	—	87,458	—	14.8
うち その他	136,795	144,007	63,653	—	68,477	—	11.6
アジピン酸系	32,683	33,329	33,282	102	33,692	101	5.7
りん酸系	16,415	21,086	17,426	106	22,484	107	3.8
エポキシ系	21,843	23,357	23,871	109	24,052	103	4.1
ポリエステル系	13,112	15,908	14,380	110	16,684	105	2.8
脂肪酸系	568	560	485	85	500	89	0.1
合 計	566,732	600,368	570,347	101	589,875	98	100

Q8

本当ですか？ フタル酸エステルが環境ホルモンだと言われていますが、

A

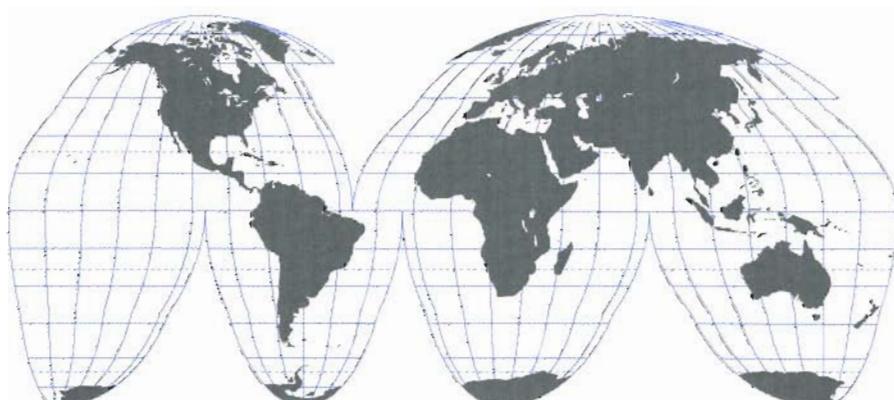
環境ホルモンかどうかについては、現在のところ主に女性ホルモンであるエストロゲンと同じような働きをするかどうかというエストロゲン活性の有無で論じられています。主なフタル酸エステルであるDBP、DEHP、DnOP、DINP、DIDPは、試験管内の試験（in vitro）および生体内試験（in vivo）によるエストロゲン活性試験の結果、エストロゲン活性を示さないことが確かめられており¹⁰⁾、その意味で、環境ホルモンとは言えません。また、フタル酸エステルが環境中で人や野生生物に対して、内分泌系を搅乱させて健康に悪影響を与えるという科学的な証拠はありません。

フタル酸エステルが環境ホルモンではないかという疑いは、海外の研究者が行った試験管内の試験（in vitro）によって、一部のフタル酸エステルが極めて高濃度（血液中の飽和量よりも高い濃度）の場合に弱いエストロゲン活性を示すという結果¹¹⁾に基づくものです。しかし、現在のところ、環境ホルモンかどうかを確かめるための、国際的に認められた試験方法は確立されておらず、世界各国で様々な試験方法が開発され、行われている現状では、この試験結果だけをもって判断することはできません。また、これは試験管内の試験（in vitro）であり、実際の生体への影響に関するデータは示されていません。

当工業会は1997年、主なフタル酸エステルであるDBP、DEHP、DnOP、DINP、DIDPの5種類について、試験管内の試験（in vitro）および生体内試験（in vivo）によるエストロゲン活性試験を行いました。in vivoの試験では、卵巣割去試験法を用いて行いました。これは、現在広く採用されている女性ホルモン様作用の発現確認試験法の一つです。試験の結果、5種類すべてがエストロゲン活性を示さないことが確かめられています¹⁰⁾。

海外で、DINPについてラットを用いて行われた2世代試験では、生殖や繁殖性に影響を及ぼさないことが報告されています¹²⁾。

フタル酸エステルは世界中で幅広く使われている素材であり、日米欧の可塑剤業界では、その安全性をより確かなものとするため、国際的な連携を一層深めて調査研究に当たっています。



■可塑剤工業会が行った、フタル酸エステルのin vivoによるエストロゲン活性試験の概要は以下の通りです。

【フタル酸エステルのIn vivoによるエストロジエン活性試験(卵巢割去試験)】

●試験機関：(株)三菱化学安全科学研究所

●試験方法：一群4頭の雌ラットの卵巢を摘出し、その7日後に被験物質1,000mg/体重kg/日を3日間皮下投与した。最終投与の翌日に子宮を摘出し、子宮重量ならびに含まれるプロゲステロン受容体の数量を測定。エストロゲン活性があれば、いずれも増加する。

●被験物質：フタル酸エステル／DEHP、DBP、DnOP、DINP、DIDP

陽性対照物質／エストラジオール

●試験結果：

1) フタル酸エステル5種類すべてについて、子宮重量ならびにプロゲステロン受容体数量に影響が見られなかった。つまり、これらの物質はエストロゲン活性を示さない。

2) 陽性対照物質のエストラジオールは、5μg/体重kg/日(被験物質濃度の20万分の1)で活性を示した。

■エストロゲン活性について試験法が確立されていないことなどにより、海外のいくつかのin vitroの試験において、フタル酸エステルにはエストロゲン活性は見られないという報告^{13) 14)}がある一方で、一部のフタル酸エステルに弱いエストロゲン活性が見られるという報告^{11) 15)}が出されているのも事実です。

しかし、フタル酸エステルは生体内で容易に代謝・分解される物質であり¹⁶⁾、前記の弱いエストロゲン活性が見られたという試験においてフタル酸エステルの分解物を調べた結果、エストロゲン活性が見られなかった¹⁵⁾ということから考えると、フタル酸エステルが人や生物のホルモン作用に影響を与えるかどうかを確かめるためには、in vitroの試験による結果は重要な判断材料にはならず、重要なのは生きている動物による試験(in vivo)の結果であると考えられています。

■化学物質が環境ホルモンとして人や野生生物に影響を与えるかどうかを考える時には、人や野生生物が実際にどの程度暴露される可能性があるのかという、暴露量も重要な問題です。

可塑剤工業会が外部委託した環境モニタリング調査の結果、フタル酸エステルは環境中にはほと

んど存在せず、極まれな検出例も最大で2ppbと極微量でした。

万が一環境中に放出されたとしても、フタル酸エステルは良分解性の物質であり、環境中ですみやかに分解されます。また、生体内でも容易に代謝・排出されることがわかっています(P12のQ11参照)。

1995年Sharpeらは、フタル酸エステルの1種のBBPをラットへ投与したところ、精子形成力の低下が見られ、これはエストロゲン様作用によるのではないかという仮説を発表しました¹⁷⁾。しかし、他の研究機関でこのSharpeらが行った試験の再現研究を行い、Sharpeらが報告した影響は認められなかつたと報告しています¹⁸⁾。再現性がなかつたことから、Sharpeらの試験は現在疑問視されています。

■Reference

- 10) (株)三菱化学安全科学研究所、フタル酸エステルのエストロジエン活性試験、1997.
- 11) Environmental Health Perspectives, 103, Supplement 7, October, 1995: Estrogens in the Environment.
- 12) Nikiforov A. L., Keller L H, Harris S B, 'Lack of transgenerational reproductive effects following treatment with diisobutyl phthalate (DINP)', SOT 1996 Annual Meeting, Abstract 608 cited in Fundamental and Applied Toxicology Supplement.
- 13) Balaguer, P., Gillesby, B. E., Wu, Z. F., Meek, M. D., Annick, J. and Zacharewski, T. R., 1996, 'Assessment of chemicals alleged to possess oestrogen receptor mediated activities using in-vitro recombinant receptor/reporter gene assays', SOT 1996 Annual Meeting, Abstract 728, cited in Fundamental and Applied Toxicology Supplement, The Toxicologist, Vol 30, No 1, Part 2, March 1996.
- 14) Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M. G. and Sumpter, J. P., 1995, 'A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly oestrogenic'. Environmental Health Perspectives, 103(6), 582-587.
- 15) Harris, C. A., Pirkko Henttu, Parker, M. G. and Sumpter, J. P., 1997, 'The estrogenic activity of phthalate esters in-vitro'. Environmental Health Perspectives, 105(8), 802-811.
- 16) 可塑剤工業会「フタル酸エステル(PAE)の安全性に関する質問解答集」(第2集), P71~78, (1977).
- 17) R. M. Sharpe ed al, Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. Environmental Health Perspectives, 103(12): 1136-1143; 1995.
- 18) Ashby J, Tinwell H, Lefevre P, Odum J, Paton D, Millward SW, Tittensor S, Brooks AN: Normal sexual development of rats exposed to butyl benzyl phthalate from conception to weaning. Regul. Toxicol. Pharmacol. (1997), 26 (1, pt. 1), 102-118.

A

環境中に存在する化学物質が人の健康や生殖に対して悪影響を与えるのではないかという疑問は、フタル酸エステルを特定して論じられているものではなく、世界の化学工業界全体に投げかけられた問題です。投薬や職業暴露などによる大量の暴露例を除いて、環境中にある化学物質が一般の人の内分泌系を搅乱して生殖などに悪影響を及ぼすかどうかということに関しては、いまだにはっきりしていないのが現状です。現在世界各国で様々な調査研究が続けられています。

男性の精子数が減少している、あるいは精子の質が低下しているという報告^{19) 20)}がいくつかあるのは確かですが、その原因物質として因果関係が確かめられているものではなく、原因がフタル酸エステルであるという報告もありません。また、この問題自体が不確かなものであり、環境庁リスク対策検討会が1997年7月にまとめた中間報告書では、「精子数の減少や精子の質の低下に関しては、賛否両論の報告が相次ぎ、現段階では、本当にヒトで、精子数の減少や精子の質の低下が起こっているか否かは、結論が出ていない」²¹⁾とされています。

可塑剤工業会は、主なフタル酸エステルであるDBP、DEHP、DnOP、DINP、DIDPについてエストロゲン活性試験を行い、エストロゲン活性を示さない（女性ホルモン様作用を示さない）ことを確かめています²²⁾。また、代表的なフタル酸エステルであるDEHPについて靈長類(マーモセット)およびげっ歯類(ラット)に対する精巣毒性の試験を行い、靈長類では異常を示さず、げっ歯類に対しても、精子に直接の影響を与えないことが明らかになっています²³⁾。

■環境ホルモンの精子への影響は、全世界的に問題となっています。人の精子数がここ半世紀の間に減少しているという研究報告が1990年代前半に相次ぎ、その原因が環境ホルモンではないかと示唆されたためです¹⁹⁾。

■発端は1992年に出されたデンマークの研究グループによる報告でした。1938年から1990年にかけて、精液量と精液中の精子数が有為に減少しているというものです¹⁹⁾。同じ年に、ロンドンの研究者によって、精液中の精子数の減少に伴い、精子の運動能力の低下や精子奇形率の増加、精液中における精子の質の低下が報告されました²⁰⁾。その後、同様の報告が相次ぎました。

■一方で、フィンランドの男性の精液中の精子濃度は1958年から1992年の間で変化が見られないという報告²⁴⁾や、米国では過去25年あるいは21年間で精液中の精子濃度に変化は見られないという報告^{25) 26)}がなされ、実際に精子の数が減ったり質が低下しているのかどうかは、現在のところよくわかつていません。

■さらに、精子数の減少などが実際に起こっているとしても、それが直接は男性不妊症（生殖能力低下）に結びつかないという報告²⁷⁾と、反対に男性の生殖能力の低下に関連するという報告²⁸⁾があつて、環境ホルモンによる影響が人類の存続を脅かすかどうかについても確かなことはわかつていません。

■ Reference

- 19) Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. and Skakkebaek, N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.* 1992; 305: 609-613
- 20) Ginsburg, J. and Hardiman, P. Decreasing quality of semen. *Br. Med. J.* 1992; 305: 1229
- 21) 環境庁リスク対策検討会監修「環境ホルモン」環境新聞社 (1997).
- 22) (株)三菱化学安全科学研究所、フタル酸エステルのエストロゲン活性試験、1997.
- 23) 可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.7, P8.(1997).
- 24) Suominen, J. and Vierula, M. Semen quality of Finnish men. *Br. Med. J.* 1993; 306:1579
- 25) Fisch, H. and Goluboff, E.T., Broder, S.J., Olson, J.H. and Barad, D.H. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 1009-1014
- 26) Paulsen, C.A., Berman, N.G. and Wang, C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil. Steril.* 1996; 65:1015-1020
- 27) Wilcox, A.J., Baird, D.D., Weinberg, C.R., Hornsby, P.P. and Herbst, A.L. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl. J. Med.* 1995; 332: 1411-1416
- 28) Gill, W.B., Schumacher, G.F.B. and Bibbo, M. Genital and semen abnormalities in adult males two and one-half decades after in utero exposure to diethylstilbestrol. In: *Intrauterine exposure to diethylstilbestrol in the Human* (Herbst AL, ed). Chicago: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1978.

環境ホルモン問題について可塑剤工業会はどのような対応をしていますか？

A 可塑剤工業会は環境ホルモン問題に関して、科学的に不確実な部分が多く残されてはいるが重要な問題提起として真摯に受け止め、いち早く欧米の可塑剤業界と連絡を取り合いながら情報収集および調査・研究に当たってきました。

当工業会は1997年、外部の研究機関に委託して主なフタル酸エステル5種類(DBP、DEHP、DnOP、DINP、DIDP)について *in vitro* および *in vivo* (卵巣割去試験)によるエストロゲン活性試験を行い、5種類すべてでエストロゲン活性を示さないことを確認しました²⁹⁾。

フタル酸エステルがどの程度環境中に存在するのかということについては、すでに1992年から1997年にかけて環境モニタリング調査を行っており、環境中にはほとんど存在せず、蓄積もしていないことを確認済みです(次ページQ11参照)。

日、米、欧の可塑剤業界は、従来の連携を一層深めて環境ホルモン問題に対応しています。今後、環境ホルモン問題に関する試験は、重複を避けながらスピーディーに結果を出していくために日、米、欧で分担して進めるなど、問題の一刻も早い解明に向けた国際的な体制づくりを進めています。

当工業会は、フタル酸エステルを従来どおり安心して使っていただくために、その安全性にかけられた疑問を科学的に解明し、人の健康や環境を損なうものではないことを裏づけていく努力を重ねていきます。

■ フタル酸エステルが環境ホルモンではないか(エストロゲン活性があるのではないか)という疑いは、一部の研究者が行った試験管内の試験(*in vitro*)の結果に基づくものでした³⁰⁾。この試験結果だけでは、実際の生体への影響に関して判断ができないため、当工業会は1997年、*in vitro*の試験と合わせて、卵巣割去試験という手法(P3参照)による生体内試験(*in vivo*)でエストロゲン活性試験を行いました。主なフタル酸エステル5種類(DBP、DEHP、DnOP、DINP、DIDP)のすべてでエストロゲン活性を示さないことを、実際の生体における条件により近い形で確認しました²⁹⁾。

■ 日、米、欧の可塑剤業界(日本=可塑剤工業会、米国=CMA—PAE Panel／米国化学品製造者協会のフタル酸エステルパネル、欧州=CEFIC—ECPI／欧州化学工業協会の可塑剤中間体協議会)は、1995年から毎年定期的に三極会議を開き、フタル酸エステルの環境、安全性問題について情報交換を進めています。特に環境ホルモン問題に関しては、1997年イタリアや1998年米国で開催された会議で大きく取り上げられ、フタル酸エステルの安全性をより確かなものとするため、具体的な対応策として互いに協力しながら調査・研究を行って

いくことにしています。

■ 国内での連携としては、(社)日本化学工業協会がアルキルフェノール、ビスフェノールA、フタル酸エステル、スチレンの4業界およびその加工(樹脂)メーカーの団体による「ABPS連絡会」を発足させており、当工業会もこれに参加して情報交換に努めています。また、当工業会は本問題を理論的かつ学術的立場から解明していくよう、(財)食品薬品安全センター、(株)三共化学安全科学研究所等の学識経験者から種々の助言を得て対応しています。

■ 可塑剤工業会は、これまでの調査・研究の結果から、フタル酸エステルは現在の使用状況において人の健康や環境を損なう恐れはないと判断しています。また、フタル酸エステルは社会に有益な素材であり、人の健康へ与える影響の大きさといったリスクを厳重に管理しつつ使用していくことが合理的だと考えています。リスク評価を踏まえた冷静な議論を期待します。

■ Reference

29) (株)三共化学安全科学研究所、フタル酸エステルのエストロゲン活性試験、1997.

30) Environmental Health Perspectives, 103, Supplement 7, October, 1995: Estrogens in the Environment.

Q11

フタル酸エステルは環境中に蓄積されないのでありますか？

A

当工業会が(財)化学品検査協会に委託して行ったフタル酸エステルの環境モニタリング調査の結果、フタル酸エステルは環境中にほとんど存在せず、蓄積もしていませんでした³¹⁾。この調査は、1993年から1997年の5年間にわたって毎年春・秋の2回、関東、関西の計22カ所（水源湖・河川水／8カ所、地下水／6カ所、水道水／4カ所、海水／4カ所）を定点測定したもので、対象は主なフタル酸エステルであるDEHP、DBP、DINPです。調査の結果はほとんどの地点で検出限界*未満でした。検出例は、延べ212箇所中、DEHPが14例、DBPが1例、DINPはゼロでした。検出値はいずれも0.002mg/l(2ppb)以下と極微量で、増加の傾向も認められません。

フタル酸エステルは化審法に則った微生物による分解性試験によって、良分解性の物質であることがわかっています³²⁾。また、川の水を用いた分解性試験（自然浄化作用）でもすみやかに分解することから³³⁾（下表参照）、万が一環境中に放出されても蓄積する恐れはありません。

また、フタル酸エステルは生体内において容易に代謝・排出されます³⁴⁾。例えば犬への経口投与の場合、投与量の約90%が24時間以内に排出されます³⁵⁾。

*検出限界：DBP、DEHP=1 ppb DINP=5 ppb

■環境への影響をみると、分解性は重要な要素です。微生物や熱・太陽光などによって分解しやすい物質であれば、たとえ環境中に存在したとしても蓄積せず、影響が最小限にとどめられるからです。可塑剤工業会は、1993年3月に(財)化学品検査協会に委託してDEHPの微生物による生分解性試験を行っています。これは化審法に則った試験法で測定したものであり、その結果、DEHPは「良分解」であることがわかっています³²⁾。

■1993年8月には、川の水など実際の自然環境中でフタル酸エステルがどのくらい分解するのかも調べています(同じく(財)化学品検査協会に委託)。

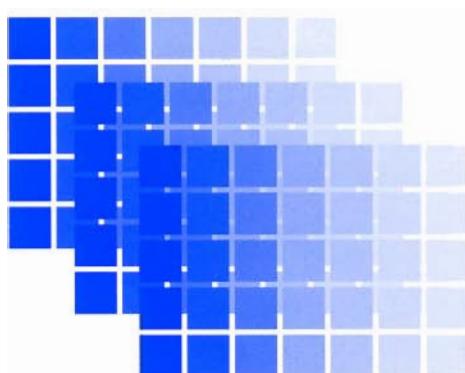
これは、多摩川二子橋付近で採取した水を用いて行った試験で、水3リットルにDEHPを3mg入れ、20日間の経時変化をガスクロマトグラフ法で測定しました。下の表がその結果で、自然環境中でDEHPが良く分解することが明らかです。

●表：河川水による分解性試験（自然浄化作用）

経過日数	0日	1日	2日	4日	6日	8日	12日	15日	20日
DEHP (mg/l)	1.0	1.0	1.0	1.0	0.72	0.32	0.08	0.02	0.01 未満

((財)化学品検査協会)

■フタル酸エステルの生体内での代謝の研究は、1972年以降、¹⁴C-DEHPを用いる研究が開始されてから急速に進展しました。すでに代謝の機構が判明し、代謝が早いことが明らかになっています³⁴⁾。フタル酸エステルは生体内で分解され、尿や糞とともにすみやかに体外に排出されます。



Reference

- ①(財)可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.9, P4, (1998).
- ②(財)可塑剤工業会「暮らしの豊かさを支える可塑剤」P15, (1994).
- ③(財)可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.2, P2~3, (1994).
- ④(財)可塑剤工業会「フタル酸エステル(PAE)の安全性に関する質問解答集」(第2集), P71~78, (1977).
- ⑤(財)可塑剤工業会「フタル酸エステル(PAE)の安全性に関する質問解答集」(第1集), P148~149, (1977).

フタル酸エステルに発がん性はないのですか？

A

フタル酸エステルが人にがんを引き起こすことを示す証拠はありません。

フタル酸エステルは世界各国において幅広い用途で使われていることから、その安全性について、40年以上にわたって各国で入念に研究されてきました。特に発がん性については、1980年代以降数多くの研究が行われ、フタル酸エステルをラットなどのげっ歯類に極めて高い濃度で投与すると肝臓に腫瘍を引き起こすという報告が米国でなされました³⁶⁾。



可塑剤工業会では1997年、靈長類であるマーモセット（キヌザル）を用いて研究を行い、げっ歯類で見られる肝臓の腫瘍は靈長類には起こらないことを確認しました³⁷⁾。また、ラットを用いた研究を行って、げっ歯類に生じる肝腫瘍のメカニズムを解明しています³⁸⁾。これらの研究によって生物種間で反応に差があることがわかり、現在では、フタル酸エステルは、人には起こらないメカニズムによってげっ歯類に肝腫瘍を引き起こすといういくつかの化学物質の中の一つだと考えられています。

■ 1982年、米国NTP（国家毒性研究計画）／NCI（国立がん研究所）が多数の化学物質を対象に実施した一連の慢性毒性試験で、代表的なフタル酸エステルのDEHPを極めて高濃度かつ長期間にわたって投与したラット、マウスの肝臓に腫瘍が発生したことが報告され³⁶⁾、フタル酸エステルの安全性に疑問が投げかけられました。

■ 可塑剤工業会では、欧米の可塑剤業界と連携しながら調査研究に努め、以下のような試験を行って、フタル酸エステルの安全性を確認しています。

■ (株)三菱化学安全科学研究所に委託した靈長類（マーモセット＝キヌザル）を用いた肝腫瘍の研究では、DEHPについて13週間の経口反復投与を行い、げっ歯類で見られた肝臓の異常は、靈長類であるマーモセットでは起こらないこと、マーモセットへの最大無作用量は100mg/体重kg/日であることがわかりました³⁷⁾。

■ 名古屋市立大学に委託した、げっ歯類の肝腫瘍に関する研究では、ラットの肝臓に発生した腫瘍性変化は、DEHPの投与を中止すると大幅に減少していくことから、がんとはいえないことや、ラットの肝臓における最大無作用量は130mg/体重kg/日であることがわかっています³⁸⁾。

■ DEHPのマーモセットへの最大無作用量(100mg/体重kg/日)を、人(体重60kgの成人)に適用すると、1日当たり600mgと推定され（※マーモセットの

結果に安全係数の1/10をかけてあります）、それ以下では何ら影響がないと考えられます。環境モニタリング調査では、環境中にはDEHPはほとんど存在せず、極めてまれな検出例も最大で0.002mg/l以下であり³⁹⁾、仮に環境中にDEHPが検出された水1リットルを体重60kgの成人が1日に飲んだとした場合、DEHPの摂取量は0.002mgであり、この量は上記の人の最大無作用量推定値600mgと比較すると30万分の1となり、極めて微量といえます。

■ 発がん性に関しては、その影響の重大性から、これまで最大無作用量（ある量までなら影響はない）という考え方を取り入れられませんでした。また、動物には種類によって化学物質に対する反応性に差（種差）があるのですが、その種差も考慮されていませんでした。

ところが近年になって状況が大きく変わり、NRC（米国研究評議会／米国科学アカデミー）勧告（1994年）⁴⁰⁾およびEPA（米国環境保護庁）報告書（1996年）⁴¹⁾で、発がん性に関する安全性評価でも最大無作用量と種差を取り入れるという考えが新たに示されています。

■ Reference

36) NTP.Techical Reports Series No.217 (1982).

37) 可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.7, P5-6, (1997).

38) 可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.7, P7, (1997).

39) 可塑剤工業会「可塑剤インフォメーション」No.9, P4, (1998).

40) NRC.(1994)Science and judgment in risk assessment.

Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Commission on Life Sciences, NRC. Washington, DC:National Academy Press.

41) Federal Register, 61(79), pp.17960-18011, April 23, 1996.

可塑剤工業会

〒107-0051 東京都港区元赤坂 1-5-26 東部ビル3F
TEL. 03-3404-4603(代表) FAX. 03-3404-4604