

—総説—

## 臭素系難燃剤の毒性

佐藤 孝彦

**要約:** 火災事故防止のために難燃剤の使用は重要である。各種難燃剤の中でも臭素系難燃剤は、プラスチックに混入されて広く使用されている。それ故、臭素系難燃剤の毒性についてまとめてみた。

まず、臭素系難燃剤による環境汚染として著名な Michigan PBB 事件、次いで、代表的な臭素系難燃剤である tris (2,3-dibromopropyl) phosphate, decabromodiphenyl oxide, tetrabromobisphenol-A について記述し、最後に、これらの物質の燃焼によって生じる可能性が大きい polybrominated dibenzodioxins と polybrominated dibenzofurans について解説する。

**索引用語:** 臭素系難燃剤、ミシガン PBB 事件、TDBP、DBDPO、TBBPA、PBDD、PBDF

## Toxicity of Brominated Flame-retardants

Takahiko SATO

**Abstract:** Flame-retardants are very important to the prevention of fires. Brominated compounds are widely used as plastic mixtures. The toxicity of brominated flame-retardants was reviewed in the present paper.

Michigan PBB disaster, a tragic accident due to food contamination, is described. The toxicity of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TDBP), decabromodiphenyl oxide (DBDPO) and tetrabromobisphenol-A (TBBPA), all representative brominated flame-retardants, as well as that of polybrominated dibenzodioxins (PBDD) and polybrominated dibenzofurans (PBDF), produced by combustion of brominated compounds, are then discussed.

**Keyphrases:** brominated flame-retardants, Michigan PBB disaster, tris (2,3-dibromopropyl) phosphate, decabromodiphenyl oxide, tetrabromobisphenol-A, polybrominated dibenzodioxins, polybrominated dibenzofurans

### 1. はしがき

高分子材料の用途拡大と共に、材料の安全性に対する要求が大きくなり、特に火災事故の危険を防止する意味で、家電、建築、自動車や鉄道の内装品等の分野で、その要求が高い。現在、国内のプラスチック生産量は 1,200 万 ton 強であり、このうち、難燃プラスチックは約 70 万 ton と推定されている。

現在の難燃剤の総需要量は約 13 万 ton であり、ハロゲン、アンチモン併用剤（臭素化合物と三酸化アンチモン）及びノンハロゲン系の金属水酸化物の需要が大きくなってきており、その他、塩素系化合物（塩素化パラフィン）、リン化合物もあるが、この両者の需要の伸びは大きくない。難燃剤の需要量に関する最近の推移を表 1 に示す。

金属水酸化物は、安全性が高く、有毒ガスの発生もない難燃剤であるが、配合量が多く、プラスチック本来の諸物性を低下させるために、特定の用途で使用されている。これとは対照的に、臭素化合物・アンチモン併用剤は、配合量が少なく、経済的であり、また、プラスチックの諸物性の低下も少なく、多用されている。伸びの大きいブロム化合物の中で、tetrabromobisphenol-A (TBBPA)の需要が多いが、内容的には 30%が直接配合使用され、70%がエポキシオリゴマーなどに変性されて使用されている。

一方、1991 年まで、decabromodiphenyl oxide (DBDPO) が急速に伸びてきたが、ダイオキシン問題等により需要量が低下している。

岐阜薬科大学公衆衛生学教室 (〒502-8585 岐阜市三田洞 5 丁目 6-1)

Laboratory of Public Health, Gifu Pharmaceutical University  
(5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, JAPAN)

表1 難燃剤需要量推移<sup>1)</sup>

(単位: ton)

難燃剤	1986	1988	1990	1991	1992
テトラブロモビスフェノール A	12,000	18,000	23,000	24,500	23,000
デカブロモジフェニルオキシサイド	3,000	5,000	8,500	9,500	6,500
ヘキサブロモシクロデカン	600	700	700	1,000	1,400
オクタブロモジフェニルオキシサイド	500	1,000	1,100	1,500	1,100
テトラブロモジフェニルオキシサイド	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
ポリジブロモフェニレンオキシサイド	100	200	200	200	200
エチレンビステトラブロモフタルイミド	0	600	1,000	1,200	1,300
TBA エポキシオリゴマー	—	—	3,000	4,700	6,000
TBA ポリカーボネートオリゴマー	—	—	—	2,500	2,500
ブrom化ポリスチレン	—	—	—	1,300	1,300
その他臭素化合物	700	1,100	1,100	2,800	3,300
塩素化パラフィン	4,000	4,500	4,500	4,500	4,500
パークロロシクロペンタデカン	300	400	400	600	600
その他塩素化合物	450	450	450	450	450
リン酸エステル	4,000	4,200	4,400	4,500	4,400
含ハロゲンリン酸エステル	3,000	3,000	3,000	3,100	3,100
ポリリン酸塩	1,500	1,500	1,500	1,500	1,500
赤リン	250	250	250	300	300
三酸化アンチモン	8,300	15,000	15,000	18,500	18,000
五酸化アンチモン	200	300	1,000	1,000	1,000
水酸化アルミニウム	30,000	33,000	37,000	42,000	42,000
水酸化マグネシウム	2,000	2,200	2,400	3,000	3,000
ホウ酸亜鉛	400	400	600	600	600
ジルコニウム化合物	200	200	200	200	200
グアニジン化合物	4,000	5,000	5,000	5,000	5,000
合 計	76,500	98,000	115,300	135,450	132,250

これらの難燃剤は火災から生命財産を守るためのプラスチック配合剤であり、その重要性は大きい。しかし、これらの物質は我々の身近に使用されているものであり、その安全性及び地球環境を汚染しないような性質が要求される。しかし、臭素系難燃剤による環境汚染として1974年に polybrominated biphenyls (PBB) による Michigan PBB disaster と呼ばれる事件が起こっている<sup>2)</sup>。

一方、火災予防という大きな意義のために、各用途のプラスチックの難燃化を進めることがより要求されてくる傾向にある。しかも、これらの難燃剤に対しては、難燃性に対する規制（燃焼性試験法による）があるのみであり、安全性上の規制はなく、安全性に対する十分な研究及び解も少ない。

現在、これら臭素系難燃剤の毒性に関する総説は見当たらないので、ここに、今までの研究成果をまとめてみた。なお、Michigan PBB disaster は、アメリカでは著名な事件であるが、日本ではほとんど知られていないので、本事件についても紹介する。また、これらの難燃剤が火災にあった時に分解して発生する物質に関する研究についても言及する。

## 2. Michigan PBB disaster

Polybrominated biphenyls (PBB) による環境汚染として、所謂、1974年に起こった Michigan PBB disaster と呼ばれる事件がよく知られている<sup>2)</sup>。この時に問題になった物質は PBB の混合物である。この事件は、1973年の夏、ミシガン州のセントルイスにある Michigan Chemical Corporation の工場から運び出された 10-20 個の PBB (商品名 Firemaster) の 50 ポンド入り袋が、同一工場生産されていた酸性の飼料を甘くするために飼料に加えられる酸化マグネシウム (商品名 Nutrimaster) と共にトラックで運ばれる時に、原因は不明であるが、袋が混ざったまま Farm Bureau Services 会社の飼料工場に運ばれてしまったのである。そして偶然にも、この2つの化合物は外觀が同じであり、その袋も類似しており、しかもラベルがはがれ、商品名が鉛筆で書いてあるだけという状態であったため、2つの袋の内容が飼料工場に混合され、農家に販売されてしまったのである。

この餌を与えられた牛は、牛乳の出が悪くなり、体重の低下、ひずめの異常発達、目ヤニ及び鼻汁の異常増加が観察され、中毒症状を示した牛の血液及び死亡牛の組織が調べられた。しかし、この原因の追求は、なかなか困難であった。dieldrin、DDT、PCB の分析が行われたが、

異常は認められなかった。PBB は、初めは GC 分析でピークを見いだし得なかった。しかし、1974 年の 1 月末日に偶然、GC 分析機器のスイッチを切り忘れて昼食に行った研究員が食後に、保持時間の大きい新しいピークの存在に気づき、結果的に、そのピークは GC/MS により PBB と同定された。

500 の農家が調べられ、最大値として、飼料中に 0.3 ppm、牛肉及び酪農品中に 1 ppm、鶏卵中に 0.1 ppm の PBB が含まれていると判定された。市販の牛乳は最大 0.3 ppm の PBB が見いだされたのみであったが、これは正常な牛乳により薄められたためと考えられる。

はっきりとした中毒症状を示したヒトは見いだされなかったが、ヒトに対して害があったかどうかについては、多くの議論がなされている。なお、この PBB は不純物として dibenzofurans を含むことも報告されている。

数百戸の農家が飼っていた 3 万頭以上の家畜が処分され、また、多量の乳製品も破棄された。会社は 2,250 万ドルの賠償金を払ったが、損害額は 7,500 万から 1 億ドルと見積られている。

### 3. 代表的な臭素系難燃化剤

#### a. Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate (TDBP または tris-BP、TRIS)

構造式を図 1 に示す。

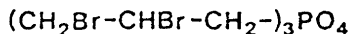


図 1 TDBP の構造式

本物質は、難燃剤として広く使用されている organophosphoric acid triesters (OPEs) の 1 つとして開発され、一時広く使用されていたが、変異原性、癌原性、神経毒性が問題となり、各国で使用禁止になった物質である<sup>3)</sup>。

日本でも、本物質と類似物質である bis(2,3-dibromopropyl)phosphate は使用禁止されている。

##### 1) 環境中での検出例

この物質は、アメリカ、アーカンサス州の El Dorado and Magnolia にある臭素工場付近で、空気中粒子及び土壌中に検出された<sup>4)</sup>。

##### 2) 哺乳類毒性

Liepins と Pearce<sup>5)</sup> は、TDBP の毒性は低く、経口 LD<sub>50</sub> は約 5g/kg であり、100-1,000 ppm の 28 日間経口摂取で、ラットは何らの臨床的、組織的影響を示さなかったと述べている。しかし、多くの腎毒性の報告がある<sup>6,7,8)</sup>。また、この物質は、皮膚または目に対して刺激性を持たないが、飼料に 0.01 または 0.1% 加えて 28 日間ラットに与

えると、体重減少と肝、脂肪、筋肉組織への臭素の蓄積がみられたが、これらはすべて元に戻ることができた。また、犬に 50 または 100 mg/kg の量を 30 日与えた実験では、血中の臭素量が増加し、ウサギに経皮より 2 g/kg 以上を与えると、血液中の臭素レベルの上昇が見られたという報告もある<sup>9)</sup>。

なお、TDBP は皮膚を通して吸収されると考えられている<sup>10)</sup>。Osterberg らは、この物質が動物の睾丸萎縮と不妊をもたらすと述べている<sup>9)</sup>。また、この物質はアレルギーであって、遅延性のアレルギーを起こすことが知られている<sup>10)</sup>。

##### 3) 細胞毒性

Furukawa らは、TDBP は V79 細胞に対して 20 μg/ml 以上で強い毒性を示すと報告し、<sup>11)</sup> Söderlund と Dybing<sup>12)</sup> は、Reuber 細胞 (ラットの hepatoma 細胞) で、細胞増殖が TDBP 10 μg/ml で低下し、50 μg/ml で 50%、100 μg/ml でコントロールの 29% まで低下したことを認めている。この時、タンパク質合成も低下し、<sup>14</sup>C-leucine の incorporation は 200 μg/ml でコントロールの 60% に低下した。一方、MH1C1 細胞 (ラットの肝細胞) では 100 μg/ml で 50% に低下した。また、Reuber 細胞で <sup>3</sup>H-thymidine の uptake は 25 μg/ml で減少し、さらに、DNA 合成も 50 μg/ml で阻害され、225 μg/ml で半分になった。

##### 4) 変異原性

Prival ら<sup>13)</sup> は、TDBP は Ames の系 (±S9) で TA1535 と TA100 では変異原性を示したが、TA1538 では変異原性を示さなかったと述べ、また、Nakamura ら<sup>14)</sup> も、この物質は、±S9 mix で TA100 と TA1535 に対して変異原性を示し、TA98 では +S9 で弱い変異原性を示し、また、TA1537 及び TA1538 に対しては変異原性を示さないと述べている。また、Lynn<sup>15)</sup> は、TDBP 及びその代謝物である bis(2,3-dibromopropyl)phosphate と 2,3-dibromopropanol は、TA100 及び TA1535 では +S9 mix で変異原性を示すが、本体が代謝物質より 30 倍も変異原性が強いと述べている。-S9 mix では、TDBP と 2,3-dibromopropanol は弱い変異原性を示し、bis(2,3-dibromopropyl)phosphate は変異原性を示さなかった。Distlerath ら<sup>16)</sup> は、TDBP の変異原性の強さは TA100 で 16 revertants/n mole であると報告している。

また、この TDBP は sister-chromatid exchanges (SCE) のレベルを有意に増加させることも報告されている<sup>17)</sup>。さらに、Furukawa ら<sup>11)</sup> は、TDBP は SCE を増加させるが、V79 細胞、マウスの骨髄細胞、ヒトリンパ細胞で有意な染色体異常は起こさないと述べている。しかし、TDBP はショウジョウバエにおいて II と III の染色体で転移を起こすとの報告もある<sup>17)</sup>。

また、Gutter と Rosenkranz は、この物質がヒト培養細胞中の DNA と反応すると報告している<sup>18)</sup>。

さらに、この TDBP で処理されている寝服を着ていた 10 人の子供の尿から、TDBP の代謝産物である 2,3-dibromo-propanol が見いだされているが<sup>19)</sup>、この物質自体も変異原性を持つことが知られている<sup>20)</sup>。

また、Distlerath ら<sup>16)</sup> は、TDBP はそれ自体では揮発性でないが、S9 で代謝されると、揮発性の直接変異原 (TA100) を生じると報告し、さらに、TDBP の代謝により TA100 に対して非常に強力な直接変異原物質 2-bromoacrolein ができるという報告もある<sup>21,22)</sup>。

### 5) 発癌性

Van Duuren ら<sup>23)</sup> は、マウスの皮膚に 10 と 30 mg を塗布するという実験を 474 から 496 日行い、皮膚、前胃、舌、歯茎、肝に癌を生じるという結果を得ている。彼らは、皮膚以外の所に癌を発生していることに対し、皮膚からの吸収以外に毛づくろいに関与しているのではないかと述べている。Reznik らは、経口投与により、結腸に腺腫を多い割合で発生したと述べている<sup>8)</sup>。

また、この物質は不純物質として 1,2-dibromo-3-chloropropane を含んでいる<sup>9)</sup>。そして、この不純物は、飼料中に混ぜて与えだして 10 週ぐらいの短い期間に、ラットとマウスの両者に胃癌を生じ、また、メスのラットの 50% に乳腺癌を生じることが報告されている<sup>24,25)</sup>。

### 6) 代謝活性

St. John らは、ラットまたはウサギの皮膚に <sup>14</sup>C-TDBP を塗布したところ、この物質は腎臓に蓄積し、大部分は尿から排出されることを認めた<sup>26)</sup>。

Lynn らも、静脈投与により、同じような結果を報告し、その代謝は早い、変異原性及び腎臓毒性の bis(2,3-dibromopropyl)phosphate に代謝され、長期間作用すると述べている<sup>15,27)</sup>。bis(2,3-dibromopropyl)phosphate の腎毒性は、TDBP より強いと言われている<sup>15)</sup>。

### 7) 生態毒性

Gutemann と Lisk は、1 ppm の TDBP は 5 日間で金魚を死亡させ、魚類に対する毒性が哺乳類よりもはるかに高いのは cholinesterase 阻害の違いであろうと述べている<sup>28)</sup>。

### b. Decabromodiphenyl oxide (DBDPO)

[Bis(pentabromophenyl)ether, Decabromobiphenyl ether (DBBE)]

この物質は、前記の brominated OPEs の代わりに、一時は広く使用されたが、ダイオキシン問題等があり、最近、さらに毒性が低いとされる tetrabromo-bisphenol-A

(TBBPA) が使用されるようになってきている。

構造式を図 2 に示す。

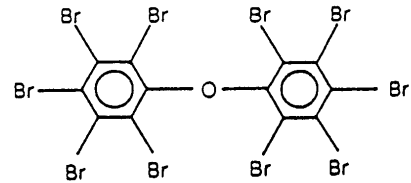


図 2 DBDPO の構造式

### 1) 物理化学的性質<sup>29)</sup>

水に難溶 (溶解度 25°C で 20-30  $\mu$ g/L)。

オクタノール/水分配係数 (P) : 5.24。

安定性は高い。しかし、熱または光により分解されると polybrominated dibenzodioxins 及び dibenzofurans を生成することが知られている。

### 2) 分析法

IARC は、decabromodiphenyl oxide の分析法をまとめて示している。これを表 2 に示す<sup>29)</sup>。

また、Paama らは、ionometric な方法により、0.02  $\mu$ g/L の検出限界で、空気内の DBDPO が測定できると報告している<sup>39)</sup>。

### 3) 環境中での検出例

Bialik<sup>40)</sup> は、アメリカ、ニュージャージー州 Sayreville の DBDPO 製造工場の付近で、DBDPO を空気中に 0.08-0.21 mg/m<sup>3</sup>、多い時は 1.3-1.9 mg/m<sup>3</sup> 検出している。一方、Zweidinger らは、アーカンサス州の El Dorado and Magnolia にある臭素工場の近くの底質中に 10  $\mu$ g/kg の検出限界以上の DBDPO を見いだしており<sup>41)</sup>、さらに、DeCarlo<sup>4)</sup> は、上記のニュージャージー州とアーカンサス州の地域で、土壌、底質、水、汚泥、空気及び生物を集めて、その分析をし、各種の有機臭素化合物を同定している。アーカンサスの試料では、DBDPO を空気中粒子、土壌、底質、ヒトの髪から見いだしている。ヒトの髪からは 40 人中 2 人に検出され、その 1 つは 5  $\mu$ g/kg であった。また、大阪の第二寝屋川の底質からは、0.2  $\mu$ g/g-乾燥重量見いだされている<sup>34)</sup>。さらに 1987 年に、大阪で河川と海の底質及び海の魚と貝中の polybrominated biphenyl ether (PBBEs) を調べたところ、河川底質中に 33-380  $\mu$ g/kg-湿重量の DBDPO を見いだした。

一方、魚と貝の中にも色々の PBBEs を見いだしたが、それらの濃度は低く、tetrabrominated biphenyl ether が一番多かった (最大 14.6  $\mu$ g/kg-湿重量)<sup>33)</sup>。Kaart と Kokk<sup>32)</sup>

は、ソ連の下水中に 0.6-8 mg/m<sup>3</sup> の DBDPO を見いだしている。

表 2 Methods for the analysis of decabromodiphenyl oxide

Sample matrix	Sample preparation	Assay procedure <sup>a</sup>	Limit of detection	Reference
Air	Collect on glass fibre filter; extract with acetone	GC/MS GC/ECD TLC/SD	20-100 ng/m <sup>3</sup> <sup>b</sup> Not given Not given	Zweidinger <i>et al.</i> <sup>30)</sup>
	Collect on glass fibre filter/ Florisil solvent system; desorb with hexane	GC/ECD	0.3 µg/sample	Eller <sup>31)</sup>
Sewage	Extract with chloroform, evaporate; dissolve residue in ethanol	GC/MS	0.06 mg/dm <sup>3</sup>	Kaart & Kokk <sup>32)</sup>
Sediment	Extract with diethyl ether; decant; extract with acetone and toluene	GC/MS and TLC/SD	100 µg/kg	Zweidinger <i>et al.</i> <sup>33)</sup>
	Extract with acetone; chromatograph on Florisil	NAA and GC/ECD	< 5 µg/kg	Watanabe <i>et al.</i> <sup>34,35,36)</sup>
Human adipose tissue	Grind with excess anhydrous sodium sulfate; extract with hexane; chromatograph on Florisil	NAA and GC/ECD	< 100 µg/kg	Watanabe <i>et al.</i> <sup>35)</sup>
Marine organisms	Homogenize; extract with acetone/hexane mixture; chromatograph on Florisil	GC/ECD and GC/MS	< 0.5 µg/kg	Watanabe <i>et al.</i> <sup>36)</sup>
Fish	Grind tissue; extract; clean on Florisil column	GC/ECD	10 µg/kg	Miller & Puma <sup>37)</sup>
Feed	Extract with tetrahydrofuran; filter; elute isocratically with methanol or water/acetone-trile	HPLC	Not given	National Toxicology Program <sup>38)</sup>

<sup>a</sup>Abbreviations: GC/MS, gas chromatography/mass spectrometry; GC/ECD, gas chromatography/electron capture detection; TLC/SD, thin-layer chromatography/spectrophotometric determination; NAA, neutron activation analysis; HPLC, high-performance liquid chromatography

<sup>b</sup>Variable, due to daily fluctuations

4) 哺乳類毒性

Carlson は、毎日 0.1 mmol (96 mg/kg) の DBDPO を 14 日間与え続けたところ、肝重量は非常に増大したが、NADPH cytochrome C reductase または cytochrome P450 の大きな誘導はなかったと報告している。なお、pentabromodiphenyl ether と octobromo-diphenyl ether は、強力な酵素誘導剤であった <sup>42)</sup>。

Kociba ら <sup>43)</sup> は、雄雌各々 25 匹を使用して、0, 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg の DBDPO を 100-105 週与えたが、生存率、体重に影響なく、また、何らの毒性も示さず、発ガン性もなかったと報告しているが、この実験に対しては、使用した量が低すぎるという批判がある <sup>29)</sup>。

また、1986 年 National Toxicology Program <sup>38)</sup> が、マウスによる発ガン実験として雄雌各々 50 匹を使用し、103 週間、2.5 及び 5.0% の DBDPO を含む餌を与えたが、有意な発ガン性は見られなかったと報告している。

c. Tetrabromobisphenol-A (TBBPA)

[2,2-bis(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)propane, TBP または TBBP とも言う]。

この物質は、最近、臭素系難燃剤として最も使用量が増加しているものである。その毒性は、低いと言われていたが <sup>44)</sup>、著者らの検討では、一概にそうとも言えず <sup>45)</sup>、これから十分なる毒性の検討が必要とされている物質である。

以下に、TBBP 及びその関連物質である TBBP の dimethyl ether (TBBP-DM) 及び diethyl ether (TBBP-DE) の構造式を図3に示す。

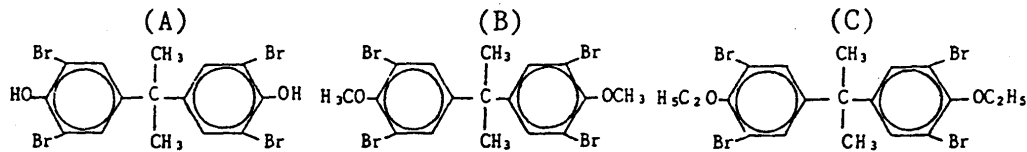


図3 (A). Structure of TBBP. (B). Structure of TBBP-DM. (C). Structure of TBBP-DE.

#### 1) 物理的, 化学的性質

難水溶性 ( $\log P = 4.5$ )である<sup>46)</sup>。

#### 2) 分析方法

Watanabe と Kashimoto<sup>46,47)</sup> は、底質中の TBBP 及び TBBP の微生物によるメチル化分解産物である TBBP dimethylether (TBBP-DM) を分析した。図4に示した方法により、試料を作成し、TBBP は GC-ECD で、TBBP-DM は GC/MS による mass fragmentography で分析した。

#### 3) 環境中での検出例

Watanabe と Kashimoto<sup>47)</sup> は、大阪の河川底質の分析により 22-140 ppb (乾燥重量当り) の TBBP を検出した。

一方、大阪湾及び全国の海における底質の含量は、さらに低く、前者で 0.5-4.5 ppb、後者では7試料中2試料で検出できたのみ (検出限界値 0.5 ppb) であった。また、TBBP-DM を同時に分析したところ、河川底質中のみで検出され、その濃度は、TBBP レベルの 1/100 程度であった。

また、Watanabe ら<sup>46)</sup> は、ムラサキイガイ (*Mytilus edulis*) 中の TBBP を分析したが、検出されなかった。しかし、TBBP-DM を湿重量として約 5 ppm 検出した。

また、アメリカでは、TBBPA 製造工場の近くで、底質中に 330 ppm、土壌中に 150 ppm の TBBPA を見いだしており、また、5つの土壌/底質試料のうち4つで 5.4-106 ppm の TBBPA を見いだしたという報告がある<sup>48)</sup>。DeCarlo<sup>4)</sup> は、同じ場所で、空気粒子、土壌、底質、ヒトの髪から TBBPA を検出しており、ヒトの髪のレベルは最大 3  $\mu$ g/kg であった。

#### 4) 哺乳類毒性

OECD<sup>44)</sup> の報告書によると、経口毒性は低く、ラットでの LD<sub>50</sub> は 5 g/kg、マウスでは 10 g/kg であり、100 mg/kg 以下の経口投与では 90 日間の投与でも体重、血液検査、臨床化学的検査、尿分析、各臓器重量、外観及び顕微鏡

的検査で、影響は認められなかったと報告している。

しかし、著者ら<sup>45)</sup> は、TBBPA をラットに 30 日間与え続けて毒性を見たところ、体重 kg 当り 1 日投与量として 0.3-3.0 mg 以上で体重の減少、10 mg 以上で腎臓の重量増加が見られた。血液の生化学的指標の変化を調べたところ、2-6 日後に 10 mg 以上でヘマトクリット値の低下が見られ、また、4 週間後に 10 mg 以上で凝固時間の減少、コレステロール濃度の増加が認められた。また、BUN 濃度の TBBPA 低濃度 (1-3 mg) での増加、高濃度 (100-300 mg) での減少が認められた。コリンエステラーゼ活性も 10-30 mg で増加した。さらに、ウサギ血液に対する溶血作用を調べたところ、0.5 mg/L で溶血作用が認められ、EC<sub>50</sub> 値は 20 mg/L であり、強い溶血作用があることがわかった。なお、500 mg/kg をラットに投与し、血液中の濃度を測定したところ、1 時間後に最大 (2.7 ng/ml) になり、その後、減少したが、20 時間後でも残存していた。

井上と石田<sup>49)</sup> は、ヒトまたはウサギ赤血球に対する溶血作用を調べたところ、100  $\mu$ M で大きな溶血性を示し、また、カップ形→球形→ゴースト細胞への変化と細胞内での K<sup>+</sup> の遊離が認められた。さらに、ラット肝ミトコンドリアに対する影響を調べたところ、酸化的リン酸化の脱共役及び電子伝達阻害が認められた。

また、野田ら<sup>50)</sup> は、Wistar 系ラットを使用して催奇形性を調べたが、実験条件下 (TBBPA 2.50 g/kg/day 以下) の投与量では、母獣及び仔に対する影響はなく、また、催奇形性も認められなかった。

#### 5) 生態毒性

海草、無脊椎動物、魚類に対する急性毒性 (EC<sub>50</sub> または LC<sub>50</sub>) は 1mg/L 以下であり、濃縮係数は 1,300 と見積られている<sup>48)</sup>。

Goodman ら<sup>51)</sup> は、河口産のアミ (*Mysidopsis bahia*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> を流水式で調べたところ、1 日以下の幼生で 860、5 日目の幼生で 1、100、10 日目の幼生で、1,200  $\mu$ g/L であった。

また、Lee ら<sup>52)</sup> は、オオミジンコ (*Daphnia magna*) の遊泳阻害に対する 48 時間 EC<sub>50</sub> は約 10.5 μg/L、ゼブラダニオ魚 (*Brachydanio rerio*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> は約 3 mg/L であり、これらの毒性は可溶性フミン質が共存しても影響されないと報告している。

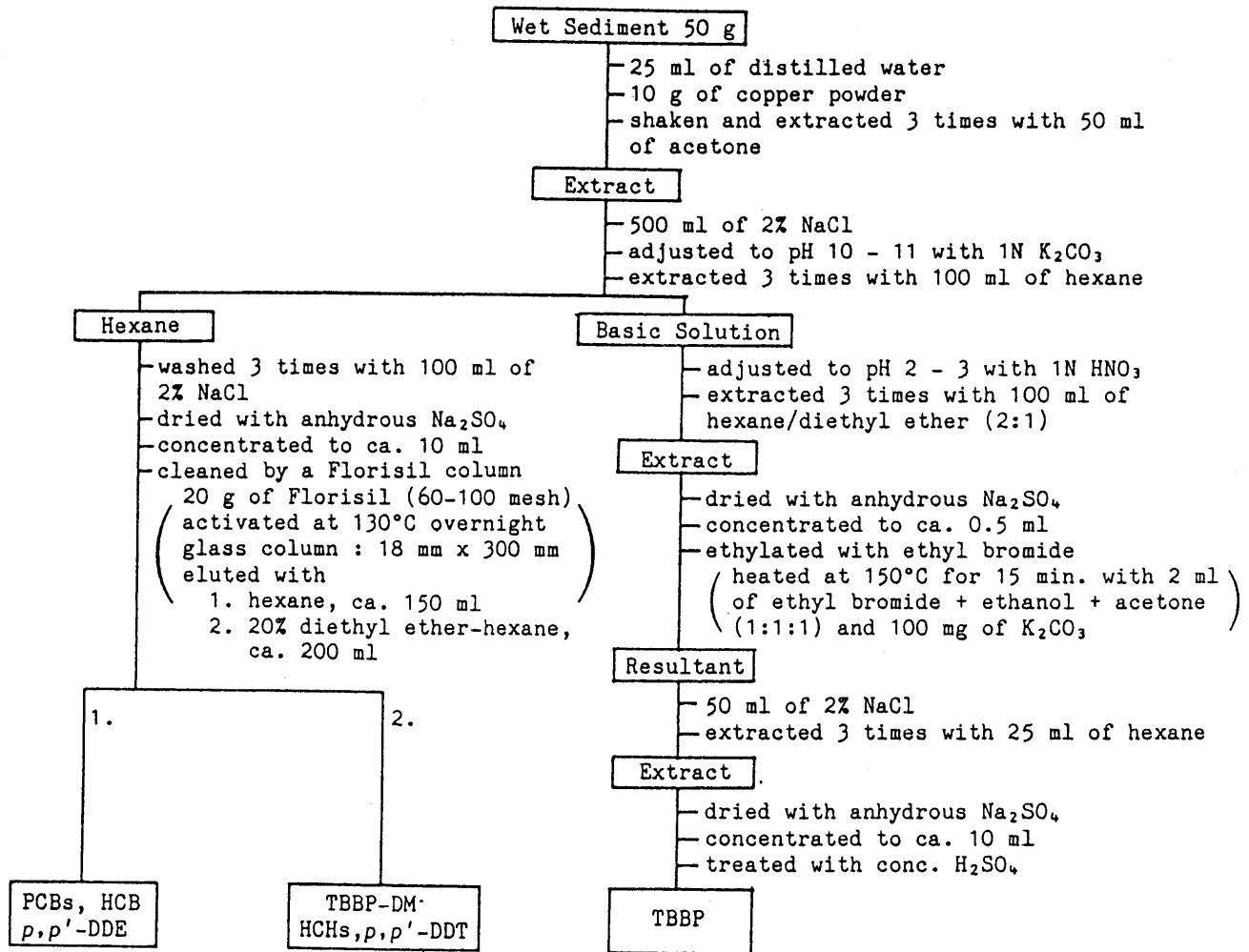


図 4 Flow chart for TBBP and TBBP-DM analysis.<sup>46)</sup>

#### 4. Polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) と polybrominated dibenzofurans (PBDFs)

PBDDs 及び PBDFs は、臭素系難燃剤を燃焼した時に、最も生成する<sup>53-64)</sup>。また、微量 (ppb) は臭素系難燃剤に含まれ、さらに、臭素の存在下で有機物を燃焼する時、例えば、都市または工場の焼却炉や内部燃焼性のエンジンから発生する。塩素と臭素の存在下で有機物を燃焼すると、臭素のみ、臭素と塩素の両者を含むもの、塩素のみの混合した halogenated dibenzo-p-dioxins (HDDs) と dibenzofurans (HDFs) を生じる。これらには、理論的には

4,600 の異性体があるが、塩素のみもしくは臭素のみを含む化合物は 210 しかなく、臭素と塩素の両者を含むものが最も多く生成される<sup>65)</sup>。しかし、どのような化合物が最も生成されるかは、前駆体の Br/Cl 比に関係する。都市のゴミ焼却炉では、塩素の量が臭素よりはるかに大きいので、塩素化合物が多い。しかし、臭素系難燃剤を含むカーペットや、繊維製品、プラスチックを多く含む臭素化合物が多くなる。都市焼却場からの灰<sup>66-69)</sup>及び自動車排気ガス<sup>54,65,70)</sup>中に bromo/chloro dibenzo-p-dioxins と dibenzofurans が検出されている。

これらの化合物は、紫外線により分解することが実験室で示されている<sup>71,72)</sup>。しかし、フライアッシュに吸着されている時は、PCDDs 及び PCDFs は分解されにくいことが知られているので<sup>73)</sup>、臭素化合物の場合も分解されにくいのではないかと考えられる。

PBDDs と PBDFs の生物作用は、PCDDs と PCDFs によく似ており、モル濃度で考えると、臭素化合物の毒性は塩素化合物の毒性とほぼ同じである。Mason ら<sup>74)</sup> は、色々の種類の polybrominated 及び bromo/chloro dibenzo-p-dioxins は体重低下と胸腺萎縮を起こし、体重低下の ED<sub>50</sub> (14 日間) は、2,3-dibromo-7,8-dichloro dibenzo-p-dioxin の  $1.24 \times 10^{-8}$  M から 1,3,7,8-tetrabrominated dibenzo-p-dioxin の  $2.52 \times 10^{-4}$  M であった。Moore ら<sup>75)</sup> は、モルモットを使用し、1 回だけの消化管投与により、2,3,7,8-TBDF の毒性を 2,3,7,8-TCDF と比べてみた。毒性は、両者ともよく似ており、4.74  $\mu$ g-TBDF/kg で体重の減少が認められ、また、この濃度は最小致死量でもあった。

PCDDs または PCDFs と同じように、これらの臭素化合物は microsomal monooxygenase の強力な inducer である。Bromo 及び bromo/chloro dibenzo-p-dioxins は肝臓の aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) や ethoxyresorufin-o-deethylase (EROD) を誘導する<sup>74,76)</sup>。また、連続投与毒性実験もいくつか報告されている。Hardy ら<sup>77)</sup> は、TBDF をラットに 4 週間与え、kg/日あたり 50  $\mu$ g 投与の場合には生き延びるが、150  $\mu$ g では 70%、500  $\mu$ g になると全部が死亡すると報告し、また、雄では 150  $\mu$ g、雌では 10-50  $\mu$ g の投与で胸腺重量が低下し、雄では 50-150  $\mu$ g の投与で、体重に対する腎臓及び精巣の比が有意に増加したと報告している。

Löser と Ivens<sup>78)</sup> は、ラットに経口で TBDD を与えた場合、 $\mu$ g/kg 単位として 0.01-0.1 では何らの毒性を示さなかったが、0.1 以上になると血清中のチロキシン (甲状腺ホルモン) が低下し、3-10 以上では体重減少、黄疸が見られたと報告している。

これらの臭素化合物は、塩素化合物の毒性の原因と考えられている細胞内の受容体 Ah receptor に、同じように結合すると考えられている。そして、TCDD と TCDF は免疫抑制作用があり<sup>79,80)</sup>、この働きは Ah receptor を介して誘導されると考えられているので<sup>79)</sup>、臭素化合物も同じように、免疫に働くと考えられる。

なお、PBDDs または PBDFs のヒトに対する毒性を報告した論文はないが、PCDDs 及び PCDFs と類似の毒性を示すのではないかと考えられている。

また、マウスにおいて、PBDDs と PBDFs は発生毒性を示すことが知られている。

Birnbaum ら<sup>81)</sup> は、妊娠 10 日のマウスに対する TBDD、TBDF、1,2,3,7,8-penta-BDF (1PeBDF) 及び 2,3,4,7,8-penta-

BDF (4PeBDF) の影響を調べたが、母獣に対する影響は、肝臓重量の増加が認められたのみであった。しかし、発生毒性として最も感度が高いといわれる水腎症 (hydronephrosis) は、どの化合物の場合も認められ、その ED<sub>50</sub> は、 $\mu$ g/kg 単位で TBDD で 9、TBDF で 12、1PeBDF で 340、4PeBDF で 4,347 であった。TCDD は 40 であったので、モル量にすると、TBDD と TCDD はほぼ一致した。同じように、これらの化合物は口蓋破裂を増加させ、その ED<sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg) は、TCDD で 15.3、TBDD で 65.1、TBDF で 153.5、1PeBDF で 4,087.6、4PeBDF で 3,024.3 であった。

Nagao ら<sup>82)</sup> も、TBDD の口蓋破裂作用を妊娠 9 日のマウスで調べ、TBDD の ED<sub>50</sub> ( $\mu$ g/kg) は 61.7、TCDD で 24 であった。これらの値は Birnbaum ら<sup>81)</sup> の報告とほぼ一致した。

なお、PBDDs 及び DBDFs に関する変異原性及び発癌性の研究はない。しかし、TCDD に変異原性があり、また、発癌性があることははっきりしているので<sup>83)</sup>、これらの物質も変異原性及び発癌性があると考えられる。

また、ラットを用いた実験によると、TBDD は経口、経皮、経肺により吸収され、肝臓及び脂肪組織に蓄積され、胆汁分泌により糞中に排泄され、臭素化合物の生物学的半減時間は、相当する塩素化合物よりやや短かめであると考えられている<sup>84)</sup>。

## 5. まとめ

以上のように、臭素系難燃剤は、ヒトに対する事故を起こしており、また、新しい製品が社会で使用されると、その毒性が問題になり、より毒性の低い製品が開発されるということが繰り返されている。さらに、製品のみでなく、これらの臭素系化合物は、廃棄された後にも燃焼により PBDDs や PBDFs を生成し、その毒性が問題になっている。

今後も、これらの臭素系難燃剤について、使用から廃棄に至る全経路を注意深く見守る必要があると考えられる。

## 参考文献

- 1) 岩井久雄、プラスチックスエージ、**39**, 146 (1993).
- 2) L. J. Carter, *Science*, **192**, 240 (1976).
- 3) P. H. Abelson, *Science*, **197**, 113 (1977).
- 4) V. J. DeCarlo, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **320**, 678 (1979).
- 5) R. Liepins and E. M. Pearce, *Environ. Hlth. Perspect.*, **17**, 55 (1976).
- 6) R. E. Osterberg, G. W. Bierbower and R. M. Hehir, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, **3**, 979 (1977).



- 7) E. J. S oderlund, E. Dybing and S. D. Nelson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 171 (1980).
- 8) G. Reznik, H. M. Reznik-Sch uller, J. M. Rice and B. F. Hague, *Lab. Invest.*, **44**, 74 (1981).
- 9) A. F. Kerst, *J. Fire Flammability, Fire-Retardant Chem., (Suppl.)* **1**, 205 (1974).
- 10) R. W. Morrow, C. S. Hornberger, A. M. Kligman and H. I. Maibach, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **37**, 192 (1976).
- 11) M. Furukawa, S. R. Sirianni, J. C. Tan and C. C. Huang, *J. Natl. Cancer Inst.*, **60**, 1179 (1978).
- 12) E. J. S oderlund and E. Dybing, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 284 (1979).
- 13) M. J. Prival, E. C. McCoy, B. Gutter and H. S. Rosenkranz, *Science*, **195**, 76 (1977).
- 14) A. Nakamura, N. Tateno, S. Kojima, M.-A. Kaniwa and T. Kawamura, *Mutat. Res.*, **66**, 373 (1979).
- 15) R. K. Lynn, C. Garvie-Gould, K. Wong and J. M. Kennish, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **63**, 105 (1982).
- 16) L. M. Distlerath, J. C. Loper and C. R. Dey, *Mutat. Res.*, **136**, 55 (1984).
- 17) S. Berkowitz, *Mutat. Res.*, **57**, 385 (1978).
- 18) B. Gutter and H. S. Rosenkranz, *Mutat. Res.*, **56**, 89 (1977).
- 19) A. Blum, M. D. Gold, B. N. Ames, C. Kenyon, F. R. Jones, E. A. Hett, R. C. Dougherty, E. C. Horning, I. Dzidic, D. I. Carroll, R. N. Stillwell and J.-P. Thenot, *Science*, **201**, 1020 (1978).
- 20) H. S. Carr and H. S. Rosenkranz, *Mutat. Res.*, **57**, 381 (1978).
- 21) P. J. Marsden and J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, **30**, 627 (1982).
- 22) J. D. Rosen, Y. Segall and J. E. Casida, *Mutat. Res.*, **78**, 113 (1980).
- 23) B. L. Van Duuren, G. Loewengart, I. Seidman, A. C. Smith and S. Melchionne, *Cancer Res.*, **38**, 3236 (1978).
- 24) W. A. Olson, R. T. Habermann, E. K. Weisburger, J. M. Ward and J. H. Weisburger, *J. Natl. Cancer Inst.*, **51**, 1993 (1973).
- 25) M. B. Powers, R. W. Voelker, N. P. Page, E. K. Weisburger and H. F. Kraybill, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 171 (1975).
- 26) L. E. St. John, Jr., Eldefrawi, M. E. and D. J. Lisk, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 192 (1976).
- 27) R. K. Lynn, K. Wong, R. G. Dickinson, N. Gerber and J. M. Kennish, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **28**, 351 (1980).
- 28) W. H. Gutemann and D. J. Lisk, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 61 (1975).
- 29) WHO, IARC, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 48, p. 73.
- 30) R. A. Zweidinger, S. D. Cooper, M. D. Erickson, L. C. Michael and E. D. Pellizzari, *Monitoring Toxic Substances* (ACS Symposium Series 94), Schuetzle, D. ed., Washington DC, American Chemical Society, p. 217.
- 31) P. M. Eller, NIOSH Manual of Analytical Methods, 13rd ed., DHHS/NIOSH (Publ. No. 84-1000), Washington DC, p. 5013 (1985).
- 32) K. S. Kaart and K. Y. Kokk, *Ind. Labor.*, **53**, 289 (1987).
- 33) R. A. Zweidinger, S. D. Cooper and E. D. Pellizzari, Measurement of organic pollutants in water and wastewater, ASTM. Technical Publication No. 686, C. E. Van Hall, ed., Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, p. 234 (1978).
- 34) I. Watanabe, T. Kashimoto and R. Tatsukawa, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **36**, 839 (1986).
- 35) I. Watanabe, T. Kashimoto, M. Kawano, and R. Tatsukawa, *Chemosphere*, **16**, 849 (1987).
- 36) I. Watanabe, T. Kashimoto and R. Tatsukawa, *Chemosphere*, **16**, 2389 (1987).
- 37) L. J. Miller and B. J. Puma, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **62**, 1319 (1979).
- 38) National Toxicology Program, Toxicology and carcinogenesis studies of decabromodiphenyl oxide in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (feeding studies), Tech. Rep. Ser. No. 309, Research Triangle Park, NC (1986).
- 39) L. Paama, H. Kokk and V. Maeorg, PB-93-164770, p.321 (1993).
- 40) O. Bialik, Endocrine function of workers exposed to PBB and PBBO (Terminal Progress Report), National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH (1982).
- 41) R. A. Zeridinger, S. D. Cooper, M. D. Erickson, L. C. Michael and E. D. Pellizzari, Monitoring Toxic substances, ACS symposium series 94, Philadelphia, PA, American Chemical Society, pp. 217-231 (1979).
- 42) G. P. Carlson, *Toxicol. Let.*, **5**, 19 (1980).
- 43) R. J. Kociba, L. O. Frauson, C. G. Humiston, J. M. Norris, C. E. Wade, R. W. Lisowe, J. F. Quast, G. C. Jersey, and G. L. Jewett, *J. Combust. Toxicol.*, **2**, 267 (1975).
- 44) OECD, Selected brominated flame retardants, Risk reduction monograph No.3 (1994).
- 45) T. Sato, K. Watanabe, H. Nagase, H. Kito and M. Niikawa, *Toxicol. Environ. Chem.*, **55**, 159 (1996).
- 46) I. Watanabe, T. Kashimoto and R. Tatsukawa, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 48 (1983).
- 47) I. Watanabe and T. Kashimoto, *Chemosphere*, **12**, 1533 (1983).
- 48) EPA, Federal Register, **52**, 25219 (1987).
- 49) 井上豊治、石田立夫、岡山県保健センター年報, **3**, 221 (1979).
- 50) 野田 勉、森田 茂、大垣寿美子、清水 充、山田明男、大阪市環科研報告, **51**, 106 (1989).
- 51) L. R. Goodman, G. M. Crippe, P. H. Moody and D. G. Malsell, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **41**, 746 (1988).
- 52) S. K. Lee, D. Freitag, C. Steinberg, A. Ketrup and Y. H. Kim, *Water Res.*, **27**, 199 (1993).
- 53) T. Zacharewski, M. Harris, S. Safe, H. Thoma and O. Hutzinger, *Toxicology*, **51**, 177 (1988).
- 54) H. R. Bauser, *Environ. Sci. Technol.*, **20**, 404 (1986).

- 55) H. Thoma, S. Rist, G. Hauschulz and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **15**, 649 (1986).
- 56) H. Thoma, S. Rist, G. Hauschulz and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **15**, 2111 (1986).
- 57) H. Thoma and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **16**, 1353 (1987).
- 58) H. Thoma, G. Hauschulz, E. Knorr and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **16**, 277 (1987).
- 59) I. Watanabe and R. Tatsukawa, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **39**, 953 (1987).
- 60) P. W. O'Keefe, *Environ. Health Perspect.*, **23**, 347 (1978).
- 61) R. Dumler, D. Lenoir, H. Thoma and O. Hutzinger, *J. Anal. Appl. Pyrol.*, **16**, 153 (1989).
- 62) R. Dumler, H. Thoma, D. Lenoir and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **19**, 305 (1989).
- 63) R. Dumler, H. Thoma, D. Lenoir and O. Hutzinger, *Chemosphere*, **19**, 2023 (1989).
- 64) O. Hutzinger, R. Dumler, D. Lenoir, C. Teufl and H. Thoma, *Chemosphere*, **18**, 1235 (1989).
- 65) H. R. Buser, *Chemosphere*, **16**, 713 (1987).
- 66) G. W. Sovocool, R. K. Mitchum, Y. Tondeur, W. D. Munslow, T. L. Vonnahme and J. R. Donnelly, *Biomed. Environ. Mass Spectrosc.*, **15**, 669 (1989).
- 67) G. W. Sovocool, J. R. Donnelly, W. D. Munslow, T. L. Vonnahme, N. J. Nunn, Y. Tondeur and R. K. Mitchum, *Chemosphere*, **19**, 193 (1989).
- 68) R. L. Harless, R. G. Lewis, D. D. McDaniel and A. E. Dupuy, Jr., *Chemosphere*, **18**, 201 (1989).
- 69) K. H. Schwind, J. Hosseinpour and H. Thoma, *Chemosphere*, **17**, 1875 (1988).
- 70) P. Haglund, K. E. Egeback and B. Jansson, *Chemosphere*, **17**, 2129 (1988).
- 71) M. Neupert, A. Grupe and H. Weis, *Chemosphere*, **17**, 1089 (1988).
- 72) H. R. Bauser, *Chemosphere*, **17**, 889 (1988).
- 73) C. J. Koester and R. A. Hites, *Environ. Sci. Technol.*, **26**, 502 (1992).
- 74) G. Mason, T. Zacharewski, M. A. Denomme, L. Safe and S. Safe, *Toxicology*, **44**, 245 (1987).
- 75) J. A. Moore, E. E. McConnell, D. N. Dalgard and M. W. Harris, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **320**, 151 (1979).
- 76) T. Nagao, D. Neubert and E. Löser, *Chemosphere*, **20**, 1118 (1990).
- 77) M. L. Hardy, P. H. Sistrunk, M. Eldar and D. J. McFadden, Dioxin '90 EPRI seminar, Toxicology, environment, food, exposure-risk, Eco-Infirma Press, Bayreuth, Germany, p. 313 (1990).
- 78) E. Löser and I. Ivens, *Chemosphere*, **19**, 759 (1989).
- 79) J. H. Dean, M. J. Murray, and E. C. Ward, Toxicology: The basic science of poisons, 3rd ed. (Klaasen, C. D., M. O. Amdur and J. Doull, eds.), Macmillan Publ. Co., New York, p. 245 (1986).
- 80) J. H. Exon, N. T. Kerkvliert and P. A. Talcott, *Environ. Carcinog. Rev.*, **C5**, 73 (1987).
- 81) L. S. Birnbaum, R. E. Morrissey and M. W. Harris, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **107**, 141 (1991).
- 82) T. Nagao, G. Golor, R. Krowke and D. Neubert, Dioxin '90 EPRI seminar. Toxicology, environment, food, exposure-risk. Eco-Infirma Press, Bayreuth, Germany, p.317 (1990).
- 83) IARC, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human, Suppl. 7, IARC, Lyon, France, 1987. p. 350.
- 84) J. H. Mennear and C.-C. Lee, *Environ. Health Perspect.* **102**, Suppl. 1, 265 (1994).