

平成 16 年 4 月 20 日

**技 術 委 員 各 位**

日本フローアポリッシュ工業会  
技 術 委 員 会  
委 員 長 鈴 木 俊 明

**水性フローアポリッシュポリマータイプに使用されている  
有機リン酸エステル化合物 (TBEP) の安全性について**

最近、有機リン酸エステル化合物の神経毒性がテレビや雑誌で報道されています。

これらの報道では、農薬や殺虫剤等使用目的から考えて神経毒性が必要な有機リン酸エステル化合物と、フローアポリッシュで可塑剤として使用される TBEP が同様の性質であるかのごとき、誤解を招く表現が一部で用いられています。

ここに、TBEP の神経毒性について安全であることを明確にしたいと考え、その裏付けとして、リン酸エステル系難燃剤技術協議会様に以下の資料を作成していただきました。

**フローアポリッシュ用可塑剤トリブトキシエチルホスフェートについて**

リン酸エステル系難燃剤技術協議会

**1. はじめに**

フローアポリッシュに用いられていますトリブトキシエチルホスフェート (以下 TBEP と略す) は、過去 30 年以上にわたり可塑剤及びレベリング剤として世界的に幅広く使用されています。その使用数量は、日本で約 500 t/年 (推定) に比較して、欧米ではその約 10 倍もの量が使用されていると推定されています。

TBEP は古くから用いられている化学物質で、世界的にその使用量も多く、現有する毒性情報やその評価も多いのが現状であり、化学物質としての性質が比較的明らかになっています。

**2. TBEP のリスク評価**

日本国内において既存化学物質点検という監督官庁の施策により、既存化学物質の毒性試験が 1990 年代から行われています。TBEP は、これによりますと、細胞遺伝学的影響を示す Ames 試験及び染色体異常試験において陰性を示しています。また、28 日間反復経口投与毒性試験においては、その無影響量(NOEL) が 100mg/Kg/日と報告されています。同じく、経口投与である急性毒性試験においては LD50 (ラット、半数致死量) が 3000mg/Kg と報告されています。TBEP は難分解性の化合物ですが低濃縮性であり、蓄積性は低いと判断されます。・・・(1)

総合的に、これらの数値は化学物質の毒性としては安全な領域と考えることが出来ます。

また、WHO の 2000 年の報告において、TBEP は人及び環境に与える影響は小さいと報告されています・・・(2)

次に、近年報告されたデータを基に TBEP の屋内環境中のリスク評価の例を示します。

近年、室内環境中の TBEP を含めたリン酸エステル系可塑剤、難燃剤の放散濃度の測定が数多くされており、2001 年のエアロゾル研究会の報告では室内中に最大 66.5ng/m<sup>3</sup> の TBEP が検出されています。・・・(3)

また、これら濃度の TBEP がどのぐらい体内に吸収されるかという測定結果が、米国で行われた In Door 2002 にて報告されており、最大経口吸収量 0.389 μg/Kg/日、最大吸入摂取量が 0.016 μg/Kg/日とされています。・・・(4)

この体内吸収量と先述した NOEL を考察しますと、例えば 30Kg の子供に対して TBEP が人体に影響を与えない許容量は 30Kg×100mg/Kg/日=3000mg/日となります。但し、この NOEL はラットを用いて測定されたものであり、人のものではありません。つまり、不確定係数を用いた耐容一日摂取量 (TDI) を用いて許容量を算出する必要があります。この不確定係数は、NOEL が算定された試験方法や暴露経路の不確実性、対象が子供であることを考えると不確定係数は 10,000 と算出されます。

従いまして、TDI は 3000mg/Kg/日×1/10000=0.3mg/日となり、この量が人体に影響のない一日の許容量と考えることができます。

In Door Air 2002 で報告された TBEP の室内中の人体への吸収量は、TDI の約 1/1000 程度となります。

### 3. TBEP の神経毒性作用に関して

有機リン化合物は、大きく分けて 2 種の異なった神経毒性を示すことが知られています。一つは、アセチルコリンエステラーゼと呼ばれる神経伝搬に重要な酵素が、有機リン化合物による阻害を受けその活性が低下することにより引き起こされる急性神経毒性と、もう一つは神経毒エステラーゼ (NTE) と呼ばれる酵素が同様に有機リン化合物による阻害を受け、その酵素の活性が 70~80%阻害されたときに、酵素は更に有毒な酵素に変化し、遅発性神経毒性を誘発するとされています。

但し、この遅発性神経毒性はその機構が明確ではない部分もあり、2003 年 3 月のサーク研究所の報告では、NTE の減少あるいは阻害が遅発性神経毒性を誘発する可能性を示唆しています。・・・(5)

この様に有機リン化合物の神経毒性には急性神経毒性と遅発性神経毒性に分かれます。急性神経毒性の場合、アセチルコリンエステラーゼの活性低下が見られても急性的な神経障害作用の所見がなければ、生体内の代謝によって容易に回復することは可能ですが遅発性神経毒性の場合は回復が困難であり、遅発性神経毒性を示す化合物は農薬や殺虫剤にも使用できません。最近の文献からも言えることは、遅発性神経毒性を示す化合物は必ず NTE を阻害するということになります。

TBEP の神経毒性に関するデータは、既に数多くの報告がなされています。Arrington らは、TBEP の遅発性神経毒性について、ニワトリを用いて単回経口投与 (5000mg/Kg; ニワトリにおける LD50 値) 試験を実施していますが、脳中 NTE 活性の減少が全く見られなかったことにより、TBEP の遅発性神経毒性のリスクはないと報告しています。・・・(6)

従いまして、TBEP は NTE を阻害しないということが実証されています。また、一方で Laham らは、ラットへの TBEP の 18 週間強制経口投与試験を実施し、神経伝搬速度の低下や反射時間の上昇が見られたことを報告しています。・・・(7)

しかしながら、1994年の東京都衛生研究所の報告では、14週間のTBEPの混餌投与によりLahamらが行った報告の4倍程度高い暴露量においても、神経障害を示唆する結果は得られなかったとしています。Lahamらの報告は、TBEPのラットへの投与方法の問題により結果的に血中に高濃度の（致死量以上の）TBEPが存在することにより、遅発性神経毒性試験しての問題点が示唆されています。・・・(8)

また、コリンエステラーゼ活性低下における急性神経毒性の可能性も、28日間反復経口投与毒性試験及び1994年の衛生研究所の試験からコリンエステラーゼ活性阻害における特徴的な急性の神経症状は見られないと報告されています。

この様にTBEPは、神経毒性を誘発しない化合物であるということが言えます。

#### 4. 最近の話題に関して

湾岸戦争後に、湾岸戦争症候群と呼ばれる疲労や関節痛、生殖障害・神経障害を訴える帰還兵が多く、その原因の一つとして有機リン系の毒ガス類の影響が指摘されています。これに伴い、米国において有機リン系化合物における神経毒性機構の研究が活発に行われており、その研究成果の一例が朝日新聞社の記事に紹介されています。遅発神経毒性をもたらす新しい特定酵素とそれを阻害する特定の有機リン化合物が報告されています。

・・・(9)

但し、この有機リン化合物はあくまでも特定構造のものであり、すべての有機リン化合物で遅発性神経毒性を発症することは有りません。・・・(10)

しかしながら、近年、化学物質過敏症に悩まれている多くの方々が実際に存在しており、その数は年々増える傾向にあります。これは揮発性化学物質が原因の一つと考えられています。化学物質過敏症に関しては、残念ながらその科学的知見は、その多くが解明されていないのが現状であり、その為に風評的な見識から根拠のない論調がなされている現状があります。TBEPは高沸点化合物であり、人への暴露または環境中への放出も少ない安全性の高い化学物質と言えますが、その他多くの化学物質を含めた化学物質過敏症への科学的解明も今後の課題として必要と考えられます。

以 上

#### 参考文献

- (1) 厚生労働省ホームページ 化学物質毒性データベースより引用
- (2) ICPS (World Health Organization 2002) Environmental Health Criteria 218
- (3) エアロゾル研究、16 (3)、209-216 (2001)
- (4) In Door Air 2002, Monterey, CA, Vol.2, 213-218
- (5) ネイチャージェティクス 2003年3月号
- (6) Toxicology and Industrial Health Vol.6 No.314, 1989
- (7) Journal of Applied Toxicology, Vol.4, No.1, 1984
- (8) 衛生研究所報告 難燃性可塑剤 Tributoxyethyl Phosphate のラットにおける亜慢性毒性試験 1994年5月31日
- (9) PNAS June 24, 2003 VOL100 No.13 7983-7987
- (10) 日本難燃剤協会 (リン部会) ホームページより引用