

# 日本对食品中可疑化学致癌物的管理

SHIGEAKI SATO

## 1. 日本有关食品中化学物质的卫生立法和审批制度

在日本,对于有害物质使用的管理是基于危险性评价(risk assessment)的结果,并以人类应尽量避免摄入有害物质的原则来进行管理的。化学物质的危险性评价有四个方面:危害因素鉴定(hazard identification),接触(水平)评定(exposure assesment),剂量—反应关系评定(dose—response assessment)和危险度特征评定(risk characroriyation assesment)。危险性评价的所有资料都由有关专家委员会进行审查(见表 1),根据审查结果,有关部门再按照化学物质使用管理的法律条文作出处理结论或制定新的管理措施,日本有关化学物质使用管理的卫生立法见表 2。

表 1 日本化学物质安全性评价专家委员会

食品卫生调查委员会
食品添加剂、食品污染物和农药
中央药政委员会
药品
环境生态保护委员会
工业用化学物质,家用化学物质,
饮用水中化学物质
职业肿瘤委员会
生产车间的化学物质

每当生产或进口新的化学物质时,有关的理化和生物学性质的资料,有时还包括这些化学物质在出口国的使用情况,以及临床观察等资料都一并呈报相应的主管部委。这些资料需经由有关部委指定的,并由科学家和政府部门的专家所组成的专家委员会进行审查。有关食品添加剂和农药的使用,食品污

表 2 日本对化学物质管理的立法

法律种类	化学物质	主管部门
食品卫生法	食品添加剂和食品污染物	卫生福利部
药品法	药品和化妆品	卫生福利部
有毒有害物质管理法	毒物	卫生福利部
农用化学物质管理法	农药	农村渔业部
饲料安全法	饲料添加剂	农林渔业部
化肥管理法	化肥	农村渔业部
化学物质生产的审查和管理法	工业化学物质	国际贸易工业部
工业卫生保健法	车间化学物质	劳工部

染物的资料由食品卫生调查委员会负责进行审查。

审批新化学物质所需的资料取决于化学物质的种类和相应的法律条文。一般说来,化学物质的生物学性质是主要考虑的内容。根据食品卫生法,新的食品添加剂的审批工作需要有关下列各项资料,急性、亚急性和慢性毒性资料,以及胚胎毒理学、致畸、致突变、繁殖和致癌试验的资料。在 1974 年,日本下令禁止使用 2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯酰胺(AF-2)作为食品添加剂,AF-2 曾经由于其具有抑制微生物作用而广泛地用作食品防腐剂,但在 1973 年和 1974 年人们发现这一化学物质具有致突变性和致癌性。从此,人们对能预测化学物质致癌作用的致突变试验给予了极大的关注,并且根据食品卫生法产生了有关致突变试验的各种实验原则。目前,食品卫生法推荐的遗传毒性试验包括细菌回复突变试验,哺乳动物细胞体外染色体畸变试验,细菌 DNA 修复

试验和小鼠骨髓细胞微核分析试验。

1979年对工业卫生保健法进行了修改,提出了在审查新化学物质时,必须有致癌试验和致突变试验的资料,规定致突变试验应以沙门氏菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98 和大肠杆菌 WP2UVRA 作为试验菌株,实验时,加或不加活化剂,1985年取消 TA1538 作为试验菌株。按照这些要求和规定,2205种化学物质的细菌致突变试验在1986年被提交到了劳工部,其中12.8%的实验结果表明具有诱变性,9.8%的化学物质所引起的回变菌落少于1000菌落/mg,另外3%所引起的回变菌落数大于1000菌落/mg。到1989年底,日本已经评价了3863种化学物质,对其中能诱发回变菌落数大于1000菌落/mg的化学物质再进行哺乳动物细胞体外染色体畸变分析。迄止1988年3月,92种化学物质的体外细胞染色体畸变分析结果表明,其中的44种具有染色体畸变效应。这些具有染色体畸变效应以及那些怀疑有致癌作用的化学物质都被称为“指定化学物质”(specified chemical substances)。

## 2. 日本对食品中化学物质的管理

食品,食品添加剂,食品污染物(如金属、微生物毒素、农药等)都依据食品卫生法进行管理。日本食品卫生法颁布于1947年,在此之前,日本当时的内务部于1878年制订了关于苯胺类食用色素(Aniline coloring)和其它矿物质类色素的行政法规(Ministerial ordinance),这是日本在食品添加剂管理方面最早的国家立法。1990年,日本又颁布了作为一般食品卫生法的食品和食品用产品(things related to food)管理法,依照这一法规,各类食品都相应地按照由食品卫生委员会颁布的行政法规进行管理。这些法规包括:1900年颁布的有毒色素管理的实施条例,1901年颁布的人工甜味剂管理的实施条例,1903年颁布的食品防腐剂管理实施条例,以及1912年颁布的酒精管理的实施条例。1928年对食品防腐剂管理的实施条例进行修改后,重新颁布了食品防腐剂和漂白剂管理的实施条例,依据这一条例对漂白剂也实施其监督和管理。

日本在1947年颁布了食品卫生法后又制定了食品卫生法的实施细则,以及食品、食品添加剂、工具、包装材料和容器的有关卫生要求和标准。1955年日本发生了令人惊骇的砷污染奶粉事件,导致万名婴幼儿中毒。因此,日本又于1957年对食品卫生法进行了修改,增加了有关制定卫生食品添加剂国家标准的条文,根据这一条文成立了食品卫生调查委员会。该委员会向卫生福利部递交了有关食品添加剂国家标准的报告,并于1960年出版了《食品添加剂国家标准》,其中包括198种食品添加剂的标准和规格。至今,这日本国家标准已修改了4次,增加或删减了一些新、旧食品添加剂。为此,还设有标准文本修改委员会。

## 3. 日本对可疑致癌性食品添加剂的处理

根据日本现行食品卫生法,化学物质有无致癌性是作为判定安全性的重要指标。当所使用的化学物质的致癌性已通过实验室、临床观察或流行病学调查得到证实时,这一化学物质能否继续使用便得重新考虑了。1974年卫生福利部组织工作小组负责调查和核实食品添加剂、农药、药品的致癌性,在1974到1986年的12年间,有关机构采用小鼠和大鼠对54种食品添加剂进行了致癌性研究,其中12种发现有致癌作用。下述便是发现有致癌作用的几种食品添加剂及其处理措施。

2-(2-咪喃基)-3-(5-硝基-2-咪喃基)丙烯酰胺(AF-2)

1973年日本学者Kada利用大肠杆菌作为试验菌株发现AF-2具有诱变作用,第二年Ikeda又在小鼠前胃发现AF-2所引起的癌变,1974年便停止使用这一食品添加剂。当时,最开始的想法是致癌效应无阈剂量,所以摄入极小量的致癌物质也会产生危害。在AF-2的问题发现之前,研究发现环己基氨基磺酸的钠盐(sodium cyclamate)和钾盐(potassium cyclamate)的代谢物环状己胺(cyclohexylamine)能引起细菌和哺乳动物体细胞的遗传物质损害,而且还发现环己基氨基磺酸钠具有致癌性,所以有关部门也象后来对待AF-2一样将这两种物质禁止使用。

### 过氧化氢(Hydrogen peroxide)

由于过氧化氢所具有的漂白和抑制微生物生长的作用,日本从1948年便将其作为食品添加剂。1979年发现这一物质能在体外引起哺乳动物细胞遗传物质的损害,同样又以小鼠进行饮用水喂养试验,结果发现过氧化氢能引起小鼠十二指肠癌变。后来,鼠伤寒沙门氏菌的致突变试验也证实了该物质的诱发毒性。但是,日本1980年所作出的处理措施仅仅是要求采用分解或其它方式将过氧化氢从食品终产品中除去,这一处理措施是基于喂养试验饮用水中的最高致癌剂量是0.4%,而这一剂量对人类并无生物效应。

### 溴酸钾(potassium bromate)

这一食品添加剂从1973年起便用于面包制作时的面粉熟化和鱼酱制品的品质改良,1979年的研究证明这一食品添加剂在微生物诱变,染色体畸变和微核发生率等试验中具有阳性表现。后来,在以饮用水的喂养中发现溴酸钾能诱发大白鼠的肾脏肿瘤。1984年所进行的剂量-反应关系研究中,发现这一物质的实际安全剂量(virtual safe dose, VSD)为其危害剂量的 $10^{-6}$ 倍。另外,还发现溴酸钾能在烘焙过程中被分解成毒性较低的溴化钾(potassium bromide)。所以,有关机构在1984年对溴酸钾的使用加以了限制,允许在制作面包的面粉中可以使用30ppm,但须在所产品中将该物质除去。这是一例在制订管理措施时将致癌毒性的剂量-反应关系和人群接触水平加以考虑的例子。

### 丁基羟基茴香醚(butylated hydroxyanisole, BHA)

日本于1954年同意在食品中使用BHA作为食品抗氧化剂。但是,1982年发现以2.0%的BHA喂养大鼠时能诱发前胃癌变,后来也发现同样的诱癌作用发生于仓鼠前胃。1982年日本卫生福利部提出了制定这一食品添加剂使用标准的建议,并禁止在棕榈油和棕榈籽油中使用BHA。现在,日本有关机构还提出在黄油、干或咸的鱼和贝类、油脂、食油和马铃薯泥中不得将BHA使用到200ppm,在冷冻的鱼和贝类中最大使用量不得超过1000ppm。但是,这些措施至今尚未

实施。这是由于人们认为,仅仅在大鼠和仓鼠身上发现BHA的致癌作用,其它动物的实验还尚未证实这一发现,而且在大鼠的喂养试验中采用了高剂量的BHA。所以,还难以肯定BHA的危害作用和程度。

### 存在的问题和建议

由此看来,在有害化学物质的危险性评价中,利用剂量-反应关系的资料对化学物质在低剂量接触时的危险性评价是具有重要意义的。如无剂量-反应关系的研究结果,环境致癌物的危险性评价仅是一种定性分析,所得出的结论也就缺乏说服力,AF-2的前述结论便是一例。有人认为,要对每一可疑的食品添加剂进行详尽的研究实际上是不可能的。但是,对于某些致癌物分类中有代表性的化学物质,最好要找出它们的实际安全剂量(VSD)。剂量-反应关系的分析还有利于评价那些能在食品中自发形成的某些化学致癌物的危害度,也能对在环境条件下如何控制这类致癌物作出更好的解释。

现在,在日本和其它国家,所谓“健康食品”(health food)的摄入量明显增加,其中不少“健康食品”声称含有大量的具有抑癌作用的维生素C、E和锗(germanium)。但是,研究发现某些物质对一些人来说却会产生不良影响。而且,目前日本卫生福利部对于“功能食品”(functional food)的审批还在考虑中。所谓“功能食品”是指那些强化有能改善疾病状态或预防各种疾病的化学物质的一类食品,如在食品中加入牛磺酸、廿碳五烯酸、酪蛋白磷肽、维生素E以及其它化学物质等。连续地摄入相对较大的这些食品后对人体具何影响、现在还无人知晓。所以,在同意使用这类食品前,广泛、深入研究它们的各种影响是很有必要的。

我们还应该看到,过去和现在对食品中可疑致癌物的评价和管理都是基于人类或动物在摄入一定量的这些化学物质后可能会产生危害的设想。但是,根本问题是人类癌症是否确实是由这些化学物质所引起的。非常早期的结论提示由食品中典型的致癌物所引起的人类肿瘤还不到1%,如果致癌作用相对地如此之小,其它食物因素或【下转封三】