

# ヒト健康に及ぼす環境有害因子の臨界影響濃度の評価

## Assessment of critical doses of environmental hazardous factors affecting human health

代表研究者： 村田勝敬 Katsuyuki Murata (秋田大学医学部社会環境医学講座・教授)  
共同研究者： 中村 彰 Akira Nakamura (秋田大学医学部社会環境医学講座・教授)  
片平昌幸 Masayuki Katahira (秋田大学医学部社会環境医学講座・助教授)  
矢野栄二 Eiji Yano (帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座・教授)  
Philippe Grandjean (南デンマーク大学公衆衛生学講座・教授)

### 和文抄録

環境中の有害因子によるヒトへの健康影響に関する知見が集積され、有害因子により最初に障害を受ける臨界臓器の同定は進んでいるが、臓器影響を起こし始める臨界濃度の推定は必ずしも十分でない。

有害因子による臓器影響の評価において、従来の臨床症状や中毒発症のような臨床影響指標を用いると、生体内での軽微な有害影響を無視した(高めの)臨界濃度となってしまう可能性が否定できない。本研究は、臨床症状の現れる以前の(無症候性の)臓器影響指標を用いて、生体内変化を引き起こしうる濃度を推定し、これによって環境中の有害因子の基準値設定に寄与しようとするものである。特に、近年問題となっているダイオキシンをはじめ、鉛、有機水銀等の有害因子に感受性が高い脆弱集団に健康影響が現れ始める臨界濃度を、米国環境保護庁が中心となって開発した Benchmark Dose の統計的概念を用いて検討する。

### 英文抄録

Although much information has been developed regarding the impacts of environmental hazardous factors on human health and critical (or target) organs affected by such factors have been identified, critical concentrations of those affecting the target organs have not been exactly examined.

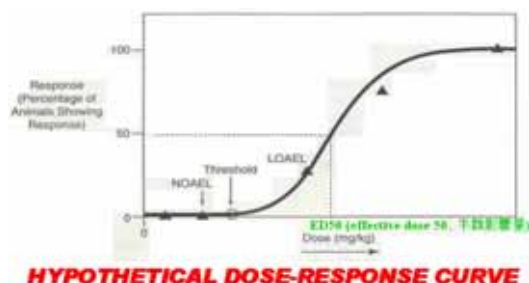
Concerning the risk assessment of environmental hazardous factors in humans, if outcome variables such as clinical symptoms or poisoning are used, we may obtain somewhat high critical concentrations, in contempt of the subclinical effects in the body. The objectives of this study are to estimate the critical concentrations of hazardous factors causing the physiological or biochemical changes in human organs asymptotically, and to contribute to the standard setting for such hazardous substances. Especially, we intend to calculate critical concentrations of organic mercury, lead, ethanol, or dioxins for sensitive health effects in vulnerable groups, modifying the benchmark dose (BMD) calculation program developed by the US Environmental Protection Agency.

### 本文

・研究目的  
環境中の有害因子(メチル水銀、鉛など)によるヒトへの健康影響に関する知見は集積しているが、臓器に影響を起こし始める臨界

濃度(critical concentration)の同定は必ずしも十分でなく、現在再検討を余儀なくされている。この理由の一つは、有害因子の曝露(exposure)評価のみが先行し、リスク評価に

欠かせない曝露によるヒトへの生体影響 (outcome) の観察が不十分なことが多いためである。すなわち、有害因子の生体影響が動物実験などで示されると、ヒトへの類推あるいは外挿が行われ、恰もヒトに健康影響を引き起こすかのような印象が先行し、このため有害因子の曝露評価が優先されるのである (例えば、所沢での土壌、血液、乳汁中のダイオキシン類濃度の測定)。このように、有害因子の曝露を受けた時、どれ位の濃度から生体内の各種機能に影響が出現し始めるかについて疫学的研究に基づく十分な証拠が欠落していることが多いと考えられる。



高濃度曝露による臨床 (あるいは中毒) 症状を用いた影響指標から算出される臨界濃度は、生体内で軽微な有害影響 (adverse effect) が現れ始める濃度と大いに乖離している可能性がある。例えば、水俣病で有名なメチル水銀中毒において、過去の水俣病患者から推定された無毒性量 (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) は毛髪水銀濃度で 50 ~ 100  $\mu\text{g/g}$  とされていた。一方、当時のマグロ漁船員の推定平均毛髪水銀濃度は 25 ~ 50  $\mu\text{g/g}$  であり、このためマグロは“安全”と考えられていた。しかし、1995 年に米国環境保護庁 (EPA) がイラクの疫学調査結果から算出した臨界濃度は毛髪水銀濃度で 10  $\mu\text{g/g}$  近傍であった。

本研究は、ヒトの神経機能や肝機能に影響を及ぼす環境中の各種有害因子 (メチル水銀、鉛、ダイオキシン類、アルコールなど) の曝露と影響量の両方を測定し、臨界濃度を推定することにある。同時に、日本で今後の予防医学の方法論を確立するため、臨界濃度の推定に用いる統計的手法 (そのソフトウェア) を作成することを目的とした。すなわち、有

害因子によって現れる臨床症状の前段階である生体内変化 (subclinical or asymptomatic effects of environmental hazardous factors on human health) が発現する濃度を推定するために、米国 EPA が中心となって開発した統計的概念 “Benchmark Dose (BMD)” を導入し、究極の予防医学的データ (臨界濃度の推定値) が提示できるようにすることを目指した。



#### ・研究経過

米国の統計学者 Crump (1995 年) は、曝露量と影響量で算出する “非曝露集団における異常率 ( $P_0$ ) を超えて、一定量の異常増加 (benchmark response, BMR) を引き起こす時の曝露レベル (BMD)” や BMDL (BMD の 95% 信頼下限値) に関する理論的根拠を提示した。その後、米国 EPA はこのプログラムを開発し無料でダウンロードできる体制を確立した。このプログラムでは、曝露量と影響量との間に交絡因子 (あるいは共変量) が介在する場合、その影響を除外することができない。デンマーク・コペンハーゲン大学の Budtz-Jørgensen *et al.* (2001 年) は、BMD の基本的な考え方は Crump に従いながらも数理モデルの異なる解析方法を考案し、Biometrics 誌に発表した。すなわち、疫学研究における各種交絡因子の影響を除外することができる方法である。したがって、本研究の第一歩は、後者の統計プログラムを作成することであり、並行して有害因子の曝露量とその生体影響指標を測定した。

#### ・研究成果

米国科学アカデミー（NAS）が刊行した“*Toxicological Effects of Methylmercury*”（National Academy Press, Washington, DC, 2000）およびBudtz-Jørgensenらの“*Benchmark dose calculation from epidemiological data*”（*Biometrics* 57: 698-706, 2001）に基づいて、BMDおよびBMDLの算出プログラムを代表研究者が作成し、デンマーク・コペンハーゲン大学公衆衛生学部生物統計学教室のKeiding教授（担当はBudtz-Jørgensen博士）の下でプログラムの確認作業を行った（平成14年度）。また、代表研究者が勤務する大学内の共同研究者により、Web上でこのプログラムを無料でダウンロードすることができるようにした（平成15年度、<http://med-is1.med.akita-u.ac.jp/~eisei/software/software.html>）。

メチル水銀の胎児期高濃度曝露が脳、脳幹、小脳、脳神経にびまん性の神経変性を引き起こすことは知られている。しかし、汚染された魚介類からの低濃度メチル水銀曝露に関する健康影響については現在も議論の余地がある。日本人を対象として胎児期のメチル水銀曝露による小児神経発達影響を明らかにするために、秋田および鳥取県内の4市8町村に住む327組の7歳児およびその母親を対象として、母子の毛髪水銀濃度の測定とともに聴性脳幹誘発電位潜時、振戦、身体平衡機能、協調運動、反応時間、心電図QTc時間、心拍変動を子供で測定した。327名の7歳児の毛髪水銀濃度は0.35～6.32 μg/g（中央値1.65 μg/g）であり、母親の毛髪水銀濃度は0.11～6.86 μg/g（中央値1.63 μg/g）であった。これらは市部・郡部および漁村・非漁村で有意差は認められなかった。母親の毛髪水銀濃度が出生時の曝露レベルを反映すると考え、上述の影響指標との関係を検討したが、いずれも有意な関係は見られなかった。同じ研究デザインのポルトガル・マデイラ7歳児143名（母親の毛髪水銀濃度は1.12～54.4 μg/g）の解析結果と併せて解析すると、聴性脳幹誘発電位潜時に及ぼすメチル水銀の閾値濃度（BMDL）は7.8～10.4 μg/gであり、マデイラ7歳児単独で計算したBMDLより小さい値

であった。以上より、対象となった日本人の胎児期メチル水銀曝露レベルはBMD法で算出した閾値濃度以下であり、このため小児神経発達影響が検出できなかった可能性が考えられた。

鉛曝露のヘム合成系（デルタアミノレブリン酸脱水素酵素ALAD、血中・血漿中・尿中デルタアミノレブリン酸ALA）に及ぼす影響は186名の鉛曝露作業員（18～62歳、血中鉛濃度2.1～62.9 μg/dl）で解析した。ヘム合成系指標はいずれも血中鉛濃度と有意な関連を示した（ $p<0.001$ ）。BMD法を用いて血中鉛の臨界濃度（BMDL）を推定すると、ALADに対しては2.9（2.7）μg/dlであり、血中ALAに対しては16.6（4.2）μg/dl、血漿中ALAに対しては15.3（3.3）μg/dl、尿中ALAに対しては20.9（8.8）μg/dlであった（カッコ内は鉛曝露作業員のうち、血中鉛濃度が45 μg/dl以下の154名で算出した時の値である）。血中鉛濃度が45 μg/dlを越えると、アミノレブリン酸合成酵素（ALAS）活性が働き始め、血尿中のALAの増加が加速されるので、このALAS活性の影響を受けない範囲で臨界濃度（BMDL）を算出することが望まれる。また、既に報告されているALAの正常値と比べると、45 μg/dl以下の集団を用いてBMD法で算出されたcutoff値（非曝露集団の95パーセンタイル値）の方が血中鉛濃度2.1～62.9 μg/dlの全鉛曝露作業員で算出されたcutoff値よりも相応しい。これより、ALAの増加を引き起こす血中鉛濃度は10 μg/dl以下であると考えられた。

鉛による貧血指標（血色素、赤血球数、ヘマトクリット）に及ぼす影響を鉛曝露作業員388名（18～67歳、血中鉛濃度1～115 μg/dl）で検討した。血中鉛は血色素（ $r=-0.240$ ）、赤血球数（ $r=-0.237$ ）、ヘマトクリット（ $r=-0.201$ ）と有意な相関を示した（ $p<0.001$ ）。これらより貧血指標の臨界濃度（BMDL）を推定すると、血色素に対して19.2 μg/dl、赤血球数に対して19.7 μg/dl、ヘマトクリットに対して29.4 μg/dlであり、これまで安全と考えられていた血中鉛濃度（約50 μg/dl）よりもかなり低いレベルで鉛影響が現れることが示唆された。

酒は百薬の長であると言われる一方、過度の飲酒は肝傷害をもたらす。肝臓に影響を及ぼし始める飲酒量を推定するため、飲酒量と肝酵素との関連を BMD 法で検討した。男性自動車販売員 3,400 名に、研究目的を記した文書とともに習慣的飲酒量と喫煙に関する自記式質問紙を配布し、1,244 名から回答を得た。このうち、記入不備のあった 131 名を除外した 1,113 名を対象とした(18~68 歳、平均 37)。飲酒量(100%エタノール、g/週)は質問紙から算出した。肝酵素(AST、ALT、 $\gamma$ -GTP)、BMI、HDL コレステロールの値は職域定期健康診断データから得た。対象者の飲酒量は 0~1,366 g/週で、習慣的な飲酒者は約 80%であった。算出した飲酒量と HDL コレステロールの間に有意な正の相関が見られたことから、質問紙調査による飲酒量の妥当性が確認された。年齢、喫煙、BMI を交絡因子として算出した飲酒量の BMDL は AST で 362 g/週、ALT で 660 g/週、 $\gamma$ -GTP で 252 g/週であった。AST の上昇は肝細胞傷害を示すと考えられていることから、健常日本人男性の肝臓に影響し始める飲酒量は一日当たり 50 g 前後と推定された。

#### ・今後の課題と発展

この BMD 法を臨床研究に応用する過程において、BMDL は上述の NOAEL ないし閾値(threshold)に近いことが、また BMD は“lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL、最小毒性量)”に近いことが示唆された。これは、環境保健学領域と異なり、臨床研究では類似した大規模な研究成果が多数発表されており、BMD 法と従来の算出方法を比較検討することができたことによる。今後、この BMD 法を用いた臨床研究や予防医学的研究がますます盛んになることを期待したい。

なお本研究は、財団法人日産科学振興財団の第 28 回日産学術研究助成金を受け実施されたものである。この研究の実施を可能にし

ていただいた関係者の方々に感謝申し上げます。

#### ・発表論文リスト

- 1) 村田勝敬, 嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 - Faroe 研究を中心に - . *日衛誌* 57: 564-570, 2002
- 2) Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M: Critical dose of lead affecting  $\delta$ -aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 45: 209-214, 2003
- 3) Dakeishi M, Iwata T, Ishii N, Murata K: Effects of alcohol consumption on hepatocellular injury in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 202: 31-39, 2004
- 4) Grandjean P, Murata K, Budtz-Jørgensen E, Weihe P: Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese birth cohort. *J Pediatr* 144: 169-176, 2004
- 5) Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 144: 177-183, 2004
- 6) 村田勝敬: 教育用統計ソフトウェア SPBS の開発. *計算機統計学*(印刷中)
- 7) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Weihe P, Dakeishi M, Iwata T, Liu X-J, Ohno T, Kurosawa T, Kamiya K, Satoh H: Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health*(印刷中)
- 8) Karita K, Yano E, Murata K, Iwata T, Dakeishi M: Critical dose of lead to induce anemia: application of benchmark dose method. *J Occup Health*(投稿中)