

アンジェリカ・ジーデック博士講演

有害化学物質から子どもを守るカナダに学ぶバイオモニタリング制度

化学物質リスク評価における バイオモニタリングデータの使い方

[報告者] 理事 成嶋悠子

2021年11月5日、「環境安全基本法制定を求める 国際市民セミナー」第1弾として、カナダのバイオモニタリング制度についてアンジェリカ・ジーデック博士にお話しいただきましたので、以下にその要旨をご報告致します。



アンジェリカ・ジーデック博士
カナダ連邦政府保健省 (Health Canada) の環境保全・消費者安全局 (Healthy Environment and Consumer Safety Branch) のシニアマネージャー。バイオモニタリング制度を含め化学物質規制の在り方についての研究論文多数。

1. はじめに

本日は、化学物質リスク評価における、ヒトバイオモニタリング (HBM) データの使い方についてお話します。まず、冒頭にカナダで策定されたCMPと略される化学物質政策についてお話し、HBMデータをいつどこで用いるかを決定する際に考えるべき重要な考慮事項についてお話します。その後、ケーススタディーを紹介し、その中で用いられているアプローチをお話したいと思います。最後に、制限事項と不確実性があるということをお話し、締めくくりたいと思います。

2. 背景

2006年、カナダ政府は、化学物質の管理の促進・改善と国民の健康の保護を目的とする化学物質管理計画 (CMP) を開始しました。図1のように、調査、リスク評価、リスク管理、コンプライアンス・促進・実施と循環した形で、様々な重要な要素があります。モニタリング&サーベイランスは、人に対する化学物質による影響の評価

及びモニタリングをするうえで、非常に重要な情報を得るためのソースとなっています。HBMから得られるデータは、リスク評価のエビデンスにもなりますし、リスク管理として取った措置の有効性を評価するうえでも役立ちます。また、新たな化学物質の優先順位付けの根拠としても役立つので、欠かせないものといえます。さらに、様々な法規制のベースにもなります。

3. 考慮事項

ここからは、リスク評価においてどのようにHBMデータを使っていくかということをお話します。

HBMデータは、定性的な評価にも定量的な評価にも用いることができます。定性的データでは、傾向やパターンの調査が可能となります。例えば、女性の方が濃度が高い、一定の年齢層ではある一定の濃度が認められる、ばく露レベルに都市部と農村部で違いが認められる、国ごとにばく露レベルが異なるというような調査が可能となります。また、前向き/後ろ向きの調査をすることで、潜在的な関連/相関を調べることも可能です。また、HBMデータを用いて、特定の化学物質の人に対する健康影響の懸念が低いかということを見ていくのに役立ちます。例えば、検出されなかったバイオマーカーでは懸念が低いとされるような場合です。さらに一歩進めた見方というのが、定量的データになります。これは、実測値を体内ばく露量として転換していくというものになります。

HBMデータを用いて人に関する健康リスク評価をする際には、様々な考慮事項がありますが、中でも重要なのが、①バイオマーカーの適格性、②データの品質、③データセットの妥当性、④データ解釈のアプローチです。

① バイオマーカーの適格性

バイオマーカーの適格性を判断するうえでHBMデー

タが使えるかどうかの判断をする際に、1番最初に見るべき点は、特異性と感受性です。他の化学物質から区別できるのかということも検証します。1番大事になってくるのが、薬物動態が十分に説明されているのかということです。すなわち、吸収、分布、代謝、排泄の観点から、すでに既知のものとして存在しているのかということも考えなくてはなりません。化学物質が体内でどのように代謝されるのか、半減期を考えなければならぬということがあります。代謝物としては、尿の方がよいのか、血液の方がよいのかということも考えなければなりません。

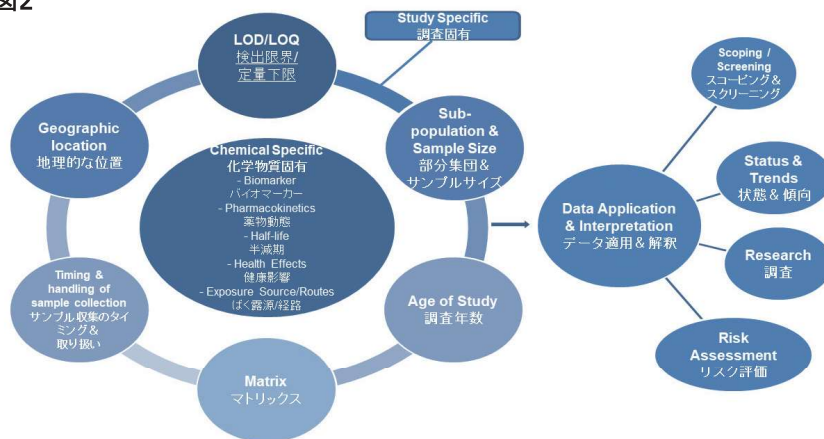
② データの品質

その次に評価していくべき点は、HBMの質の評価です。まず用いられた解析手法が十分な感受性を持っているかということです。例えば、検出限界や定量限界の問題があります。検出限界が高すぎる値に設定された場合、尿中又は血中に対象となる化学物質が見つからないということが起こり得ます。あるいは、検出限界又は定量限界にかかるデータがないということになると、当該データを用いてリスク評価をし、当局者として意思決定をするうえで、データの使用が大きく制約されます。サンプルのタイプも重要になってきます。例えば尿サンプルについては、スポット尿サンプルは1日のうち随意的点で取られた1回だけのサンプルなので、24時間蓄尿のサンプルの方が望ましいのですが、蓄尿サンプルを使えるということはあまりありません。また、どのタイミングのサンプルが収集されたのかということも、短い半減期をもつ物質を対象とする場合には重要になってきます。複数の人から取ったサンプルを1つのサンプルとして使っていくプール・サンプルという方法もあります。この方法では、対象となった集団の平均ばく露しか測定できないという限界があります。また、分布の推定に対する影響も出てきますので、ある集団のばく露が極めて高いかもしれないのに、それを見逃してしまうという可能性があります。代表制の観点からは、どの集団が検証されたかという

図1



図2



のではなく、どの集団が検証されなかったのかという点が重要です。特定の集団が除外されてしまうと、データセットが不完全になってしまうことがあるからです。サンプルサイズも非常に重要です。一般的には、サンプルサイズが大きい方が信頼性が高くなります。大規模な国レベルの調査の場合、一般集団の濃度と特定の集団とを対比して用いることが有用ですが、国レベルの調査であっても通常は乳幼児のサンプルは含まれていないという点も加味しなければなりません。また、より高いばく露が想定される場合には、年齢、性別も加味しなければなりません。特定の集団における感受性も加味しなければなりません。最後に、調査がいつ行われたのかという点も考えなければなりません。

③ データセットの妥当性

地理的要因、時間的傾向、集団、タイミング等様々な考慮事項があります。まず、地理的要因を検証します。例えば自国にデータがない場合は、他国のデータを見ますが、ばく露の観点から十分な類似性があるのかという点を検証

しなければなりません。例えば食事、化学物質が用いられている製品、製造、産業界での活動の類似性はどうかということ等です。時間的傾向も重要になってきます。もし調査のデータが、数年分しかないとすれば、適切な決定が難しくなります。そして、対象とすべき集団をよく理解するということが重要になってきます。どの集団が、1番高いばく露を受けているのか、1番脆弱なのかということを考えなければなりません。また、乳幼児、若年層については、サンプル収集の難しさから収集されていないことがありますので、一般化する際には細心の注意を払わなければなりません。性差、社会、経済的要因も考えなければなりません。最後に、タイミングも非常に重要です。

④ データ解釈のアプローチ

データ解釈の方法にはいくつかあり、データ解釈のアプローチを用いることによって、人の健康影響とばく露量の比較ができるような形にデータを変換していきます。例えば、疫学調査から得られたデータがない場合や、直接比較が可能となる濃度のデータがないという場合には、後ろ向きばく露量測定法、前向きばく露量測定法を用いて、入手可能な HBM データ等のデータを変換していくことになります。後ろ向きばく露量測定法では、尿中又は血中の濃度を用いています。体内測定値を用いて、外部ばく露量を推定していくという方法で、この変換の際に、薬物動態データを用いていきます。これに対し、前向きばく露量測定法では、既知のばく露を用いて、血中又は尿中濃度という体内ばく露量を推定していきます。バイオモニタリング指標値というものが用いられます。

最後に、血中又は尿中の濃度が健康に対してどのような影響を与えるのかということがすでに既知であり、理解されている場合に用いられる直接比較という方法があります。健康評価項目について、直接比較ができるというものです。例えば、鉛はすでに神経発達において影響を及ぼすということが分かっていますが、このような場合には直接比較を用いることができます。

4. ケーススタディー

・後ろ向きばく露量測定法（トリクロサン）

図3が、後ろ向きばく露量測定法の説明です。後ろ向きばく露量測定法では、体内ばく露（バイオモニタリングのデータ）を薬物動態の解析手法を利用して、ある化学物質への外部ばく露を推定します。体内ばく露がスタートポイントとなり、血中又は尿中の濃度を起点として、この濃度

であれば外部ばく露はこれくらいであろうと推定していくというやり方になります。後ろ向きばく露量測定法を用いる際には、対象となる化学物質について、薬物動態の理解が不可欠となります。すなわち、吸収、分布、代謝、排泄についてしっかりとわかっている場合に用いられる手法となります。

トリクロサンという物質は、他の化学物質と異なり、すべての年齢層にわたる HBM データが使える状態となっています。HBM データが、胎児から始まり、乳児、幼児、思春期、成人、さらには高齢者まで、すべての年齢層について入手出来ている物質というのは、そうそうありません。トリクロサンについては、バイオマーカーがあり、半減期が短く、薬物動態データもあります。スポット尿サンプルを用いて、体内ばく露量を取得し、外部からのばく露量を推定していきます。尿サンプルを収集して、後ろ向きばく露量測定法を用い、体内の測定値から外からのばく露量を推定していきます。さらに、水分の補水状態はどうだったか補正を行います。その後、補正したスポット濃度を1日摂取量に変換していきます。毎日の尿量（24時間尿量）の情報が重要です。また、尿に排泄された物質の割合（測定値）がどれくらいなのかということも加味しなければなりません。ばく露したすべてが排泄されるわけではないためです。最後に、乳幼児に対するばく露を理解するには、細心の注意が必要です。この年齢層のサンプルサイズは非常に小さいのですが、脆弱性が非常に高いためです。したがって、乳幼児については、別のばく露シナリオを考えて推定していく必要があります。その中には、母乳からの摂取、おもちゃなどの物から口への移行（プラスチック）、はいはいしている間にほこりから吸収してしまう化学物質なども考えなければなりません。これらを考えることによって、より正確なばく露源を網羅した推定が可能となります。

・前向きばく露量測定法（セレン）

図4は、前向きばく露量測定法の説明です。前向きなので、左からスタートします。環境測定結果または外部からのばく露を原因とする化学物質の体内ばく露量またはバイオマーカー濃度を、薬物動態の解析手法を使用して評価する手法です。

セレンは、食品、飲料水、空気、土壌、ほこりの中に存在し、他のばく露源としては、化粧品、ミネラルサプリメント、薬品、消費者向け製品などがあります。以前に全米医学アカデミー（IOM）が、それまでに行われた疫学調

査に基づき、セレンの許容上限摂取量を480 μg /日としました。全血中量で480 μg /Lとなっており、指標値を超えるものであれば、潜在的なリスクがあるということになります。スクリーニング評価の際には、HBMの指標値を使うことが有用です。もし実際のHBMデータが指標値に近いあるいは指標値を上回っている場合、それは潜在的リスクがあるということですので、指標値は当局にとっても管理のうえで非常に有用なものだといえます。様々な金属について現在使われている指標値がありますが、重要なのは、ここでもデータセットの質はどうかと

いうことです。検証しようとしているデータが適切に捕捉されているのかということも重要になってきます。さらに、乳幼児のデータが入っていないということであれば、このようなデータは、指標値として用いることは適切ではないということになります。成人と乳幼児では代謝が違うというデータが示されているため適切ではないことは明らかです。

5. 制限事項と不確実性

人に対する健康影響を考える際に、どのようなデータであっても常に限界と不確実性があるということを述べたいと思います。

すべての化学物質がモニタリングされているわけではなく、何万もある化学物質のうち、データがモニタリングされているのは、数百種しかないということを認識しなければなりません。化学物質が検出されることは、健康への悪影響が生じることを必ずしも意味せず、また、化学物質が検出されないことは、ばく露が発生していなかったことを意味するものではありません。例えば、バイオマーカーが適切ではなかったり、十分な特異性がなかったり、タイミングが悪かったということを考えなくてはなりませんし、場合によっては検出限界があまりに高く設定されていたために、存在しているのに検出されなかったという可能性も考えなくてはなりません。また、HBMデータのみでは、すべてのばく露源又はばく露経路を特定することはできま

図3 | 後ろ向きばく露量測定法

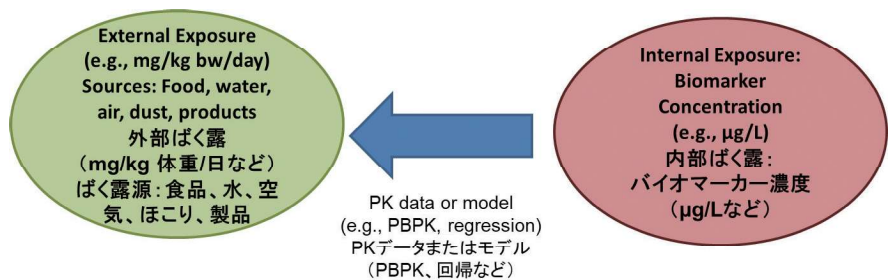
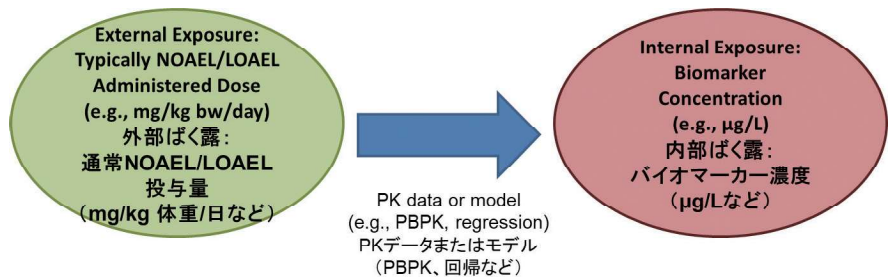


図4 | 前向きばく露量測定法



せん。職業ばく露の関連性にも限界があります。そして、大きな制約となってくるのは、化学物質固有の薬物動態の知見が欠けている場合です。乳幼児のHBMデータがほとんど、または、まったくないということを意識しなければなりません。

次に、不確実性について説明致します。HBMデータを用いてリスクを体内ばく露量から推定するには、摂取量と関連付ける必要がありますが、関連付けは極めて難しいです。例えば、重要な鍵となるばく露源を見逃してしまうことによって、過小評価してしまうということが起こり得ます。さらに、デフォルトで補正が必要な場合があります。例えば、スポット尿サンプルから24時間の排泄量への変換では、様々な前提が用いられているという不確実性が存在しています。また、関連あるすべてのばく露において、各年齢層毎の分画尿中排泄率は、必ずしも一定ではないという不確実性も存在しています。さらに、乳幼児のデータがない場合、成人のデータをベースに行っていくことになりますが、仮定が大人の因子に基づいている場合、乳幼児のHBMデータと組み合わせて使用するのは不適切な場合があります。適切な因子に基づいていないので、ばく露推定にあたり不確実性が導入されてしまいますし、リスク評価の際にもリスクの推定にも影響を与えということになってしまいます。