

# リスク評価・管理における健康リスク の定量化 ー考え方と適用

## *Quantification of Human Health Risks in Risk Assessment and Management -Framework and Applications-*

資源環境技術総合研究所

National Institute for Resources and Environment

蒲生 昌志

GAMO, Masashi

福井県立大学 経済学部

Fukui Prefectural University

岡 敏弘

OKA, Toshihiro

横浜国立大学 環境科学研究センター

Yokohama National University

中西 準子

NAKANISHI, Junko

# 健康リスク評価の目的は？

*What is the purpose of the Health Risk Assessment ?*

## 問題の優先順位付け、効率的な管理戦略

Priority setting for the environmental problems due to chemical substances, and development of efficient management strategies for them

- 定量的なリスク評価  
Quantitative risk assessment
- 定量的な便益・コストの評価  
Quantitative evaluation of the benefit due to chemical substances or the cost of the risk reduction.

# 従来 of 環境汚染物質 of 評価

## *Conventional Assessment for Environmental Pollutants*

- **無作用量 of 決定** ADI (Acceptable Daily Intake)
  - **動物実験** Animal experiments
  - **疫学調査** Epidemiological study
  - **安全係数** Safety factors
- **曝露量 of 推定** Exposure level
  - **測定** Measurements
  - **計算** Numerical simulations
- **曝露量 と 無作用量 of 比較 と 評価**
  - By comparing ADI with Exposure level
  - **ゼロかイチか** Acceptable or Not

# 発ガン性物質の評価

## *Assessment for the Risk due to Carcinogens*

- **発がんリスク（生涯発がん確率）**  
Calculation of cancer risk (additional lifetime probability of occurrence of cancer)
  - = **発がんポテンシー × 曝露量**  
Cancer potency × Exposure level
  - **発がんポテンシーの導出** Cancer Potency
    - 動物実験 Animal experiment
    - 閾値なしモデル No-threshold model
  - **曝露量評価** Exposure level

# 従来の方法での問題点

## *Limitation in the Conventional Method*

特に非発がん物質の評価において、

Particularly in the case of non-carcinogens,

- 許容量の付近や超えるような曝露量でのリスクを扱えない。経済解析に適さない。 Even when the exposure level is near, or above, ADI, the risk level cannot be quantified. It is inadequate for economical analyses.
- 評価が個別の物質に対して行われていて、相互の比較が難しい。 It is difficult to compare the risks since the assessment is done for each chemical substance independently

# 何が必要か? ( 1 )

*What is required ?*

## 個人差や不確実性を考慮できる枠組

A framework that can take account of the individual variabilities and uncertainties in risk assessment.

- なぜ? Why?
  - 特に、非発がん性物質の場合、平均的曝露レベルが閾値を下回っても、ある割合（確率）で閾値を超え得る。 There is a certain proportion of a population (or probability) that the exposure level exceeds the threshold value even when the average value is below the threshold.

# 個人差と不確実性

## *Variability and Uncertainty*

- 個人差（変動）(Individual) Variability
  - 「人によって違う」ということ  
The values are different from person to person
  - 平均的な値      一部分の高い値の人  
Average value      High risk group
- 不確実性 Uncertainty
  - 「真の値は分からない」ということ  
It is difficult to know the “Truth”.
  - 平均的な値      過小（過大）評価の可能性  
Most probable value  
Possibility of under- (over-) estimate

# いろいろな個人差

## *Various Individual Variabilities*

- **曝露量** Variability in exposure
  - 個別に見積もる必要あり。データの集積が必要  
**GSD** (幾何標準偏差 Geometric Standard Deviation)  
=1.3 - 5.0 Basically on a case-by-case basis. More research is required to develop a comprehensive database.
- **代謝速度** Variability in metabolizing rate (half-life)
  - **GSD=1.4 - 1.8**
- **感受性** Variability in susceptibility
  - 情報は多くない。毒性のタイプによる。一般化は困難  
Information is limited. The variability depends on the type of toxicity. It is difficult to derive a general rule for it.



## 何が必要か? ( 2 )

*What is required ?*

### 様々な健康影響を統一的に測る尺度

A measure that can represent various types of human health risk

- **なぜ? Why?**
  - 様々な健康影響を比較し、コストや便益と比較するため。In order to compare various kinds of health risk with each other, and with cost (and/or benefit) due to the chemical substances

# 影響の大きさをはかる尺度

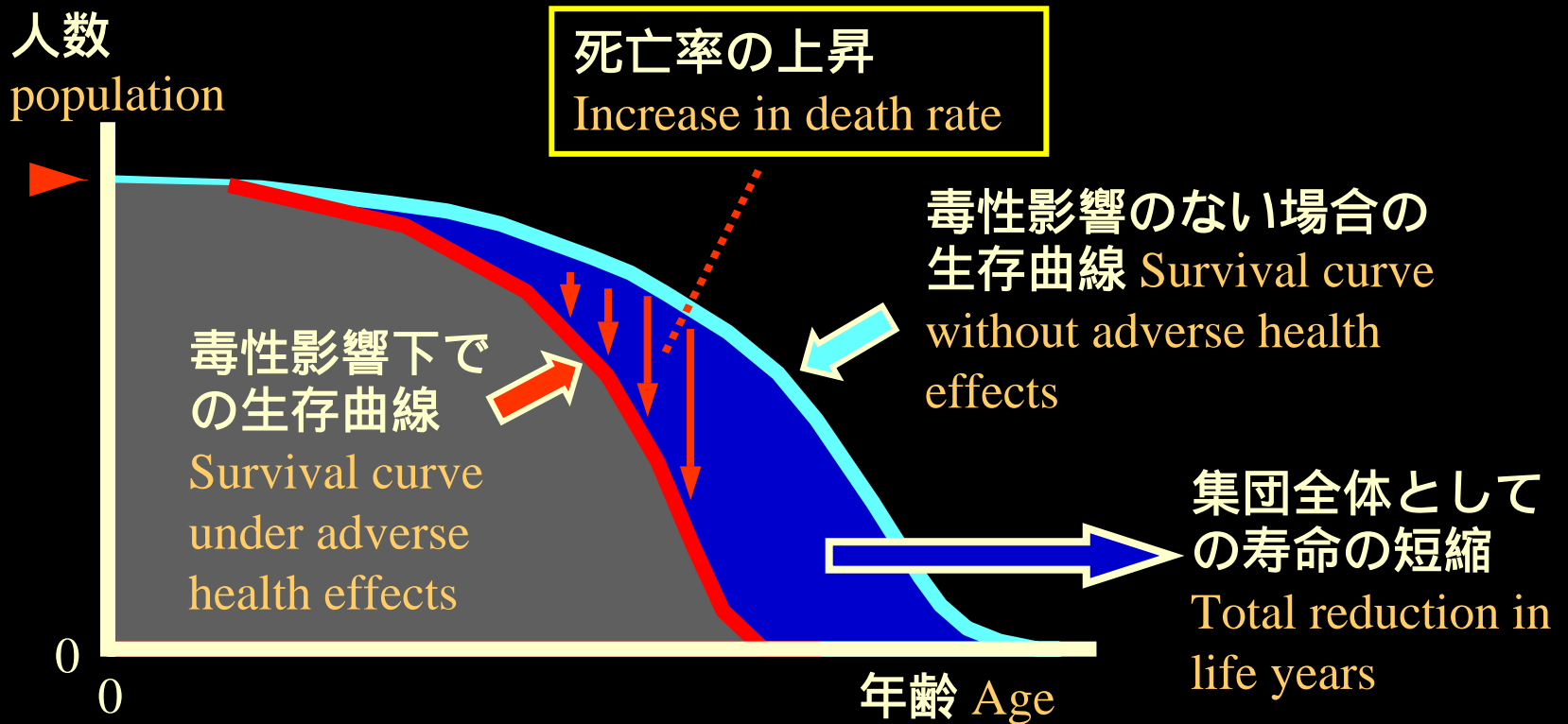
## *The Scale for Measuring the Health Effects*

- **生涯発がん確率**：発がん物質の評価  
Lifetime probability of cancer is used for the assessment of carcinogenic environmental pollutant
- **損失余命**：様々な健康影響を表現する尺度  
Loss of Life Expectancy can represent various types of health effect
  - **様々な種類の健康影響**（発がん、喘息・・・）  
Various types of health effect (Cancer, Asthma....)

# 損失余命とは？

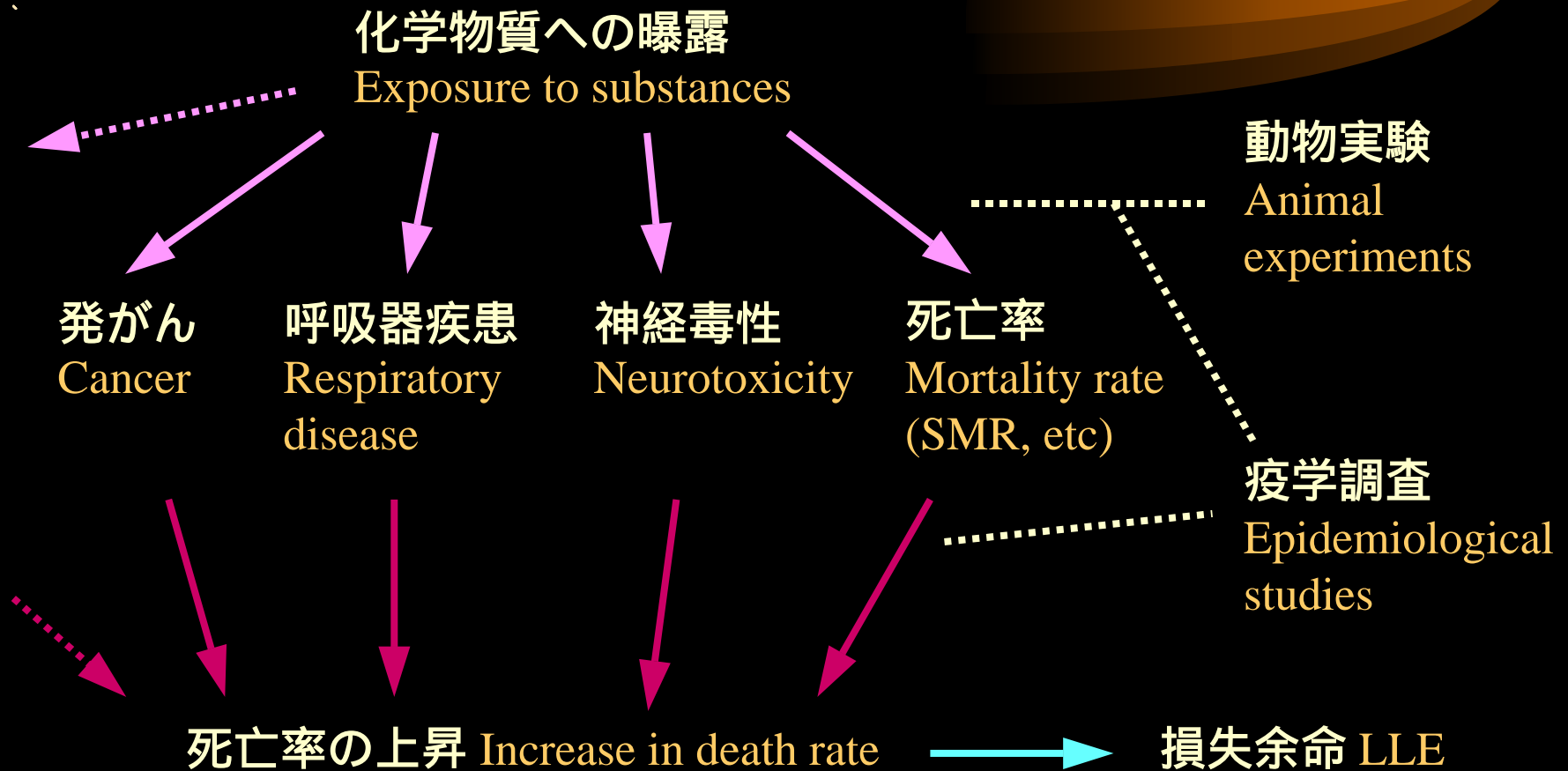
*What is LLE (Loss of Life Expectancy)?*

損失余命 = 寿命の短縮 Decrease in life expectancy



# 損失余命の計算の流れ

## The Flowchart for Calculation of LLE



# 生命（生活）の質 QOL

- 損失余命 = 寿命の短縮

LLE = Reduction in life expectancy

– どの位死が早まるか？（死ぬ死なないではない）

How earlier do they die? (Not “Do they die or not?”)

- 死亡とは関係のない慢性的な健康影響

Chronic health effects not relating to death rate

生命（生活）の質の低下

Decrease in the Quality of Life

健康状態の悪化は、死亡率の上昇として、評価の中で考慮されている。In the LLE estimation, lowered health status is taken into account as the increase in mortality

# 生命（生活）の質で調整した余命 *Quality Adjusted Life Years (QALY)*

単に生命の量（長さ）だけでなく、質も考慮

Not only the amount of life but also its quality.

- 完全な健康を 1、死亡を 0 として。

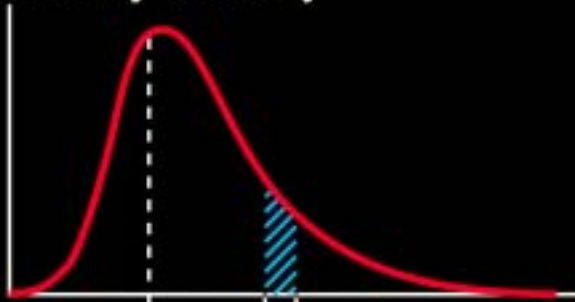
The quality of life is graded in levels ranging from complete health (=1) to death (=0).

- たとえば、完全な健康状態での 5 年間は、半分の質での 10 年間と等しい。 Five years life with complete health is regarded the same as ten years life with the health of 0.5 quality.

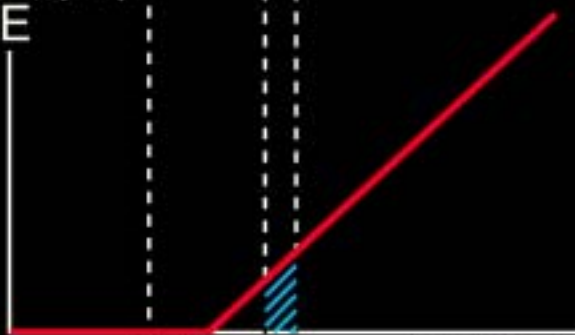
- 支払意思額 (WTP) : QOLの低下を避けるのに幾ら払うか？ Willingness to pay (WTP) for avoiding reduction in quality of life

# フレームワーク Framework

確率密度  
probability density



損失余命  
LLE



平均値  
Average

体内濃度  
Internal Concentration

リスク Risk

||

閾値を超える人の割合（確率）  
The proportion (or the probability) that the exposure exceeds the threshold.

×

影響の大きさ

The magnitude of effect

適用例

*Applications*

- シロアリ防除剤クロルデンの禁止  
Prohibition of chlordane as a termiticide
- 苛性ソーダ製造の水銀電極法の禁止  
Prohibition of the mercury electrode process in caustic soda production



# クロルデンの禁止

## *Prohibition of chlordane as a termiticide*

クロルデンは、シロアリ防除剤として使用されてきたが、1986年に、化審法（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）により禁止された。代わりに、クロルピリフォスをはじめとする有機リン化合物が使われるようになった。

Chlordane had been used as a termiticide until its use were prohibited in 1986 under the Law Concerning the Examination and Regulation of Manufacture, etc. of Chemical Substances. Clorpyrifos, which is an organophosphorus termiticide, was one of the major alternatives.

# 二つのシロアリ防除剤の特徴

## *The characteristics of the termiticides*

- クロルデン Chlordane
  - 有機塩素化合物 Organochlorine termiticide
  - 難分解、生物蓄積性 Persistency and Bioaccumulation
  - 発がん性 Carcinogenicity and low acute toxicity
- クロルピリフォス Chlorpyrifos
  - 有機リン系化合物 Organophosphorus termiticide
  - 生物蓄積性は低い Low bioaccumulation
  - 神経毒性 High neurotoxicity

# 曝露量評価

## Exposure Assessment

- 曝露量 = 媒体中濃度 × 媒体摂取量  
Exposure = (concentration × intake)

	クロルデン Chlordane	クロルピリフォス Chlorpyrifos
処理家屋の住人 Residents in treated houses	0.133	0.253
非処理家屋の住人 Residents in untreated houses	0.0138	0
防除作業者 Termite control workers	0.86	3.52

( $\mu$ g/kg/day)

# 個人差の評価

## *Assessment of Individual Variability*

- 体内濃度の個人差を推定。対数正規分布を仮定。両薬剤について同じ値を適用。The individual variability in internal concentration was estimated. Lognormal distributions are assumed. The same GSD values were applied to both termiticides.

体内半減期

Half-life in the body

1.4

食品経路の曝露

Exposure via food

2.2

室内空気経路の曝露

Exposure via indoor air

3.8

作業環境での曝露

Exposure at work place

2.9

個人差：  
幾何標準偏差  
GSD:  
Geometric  
Standard  
Deviation

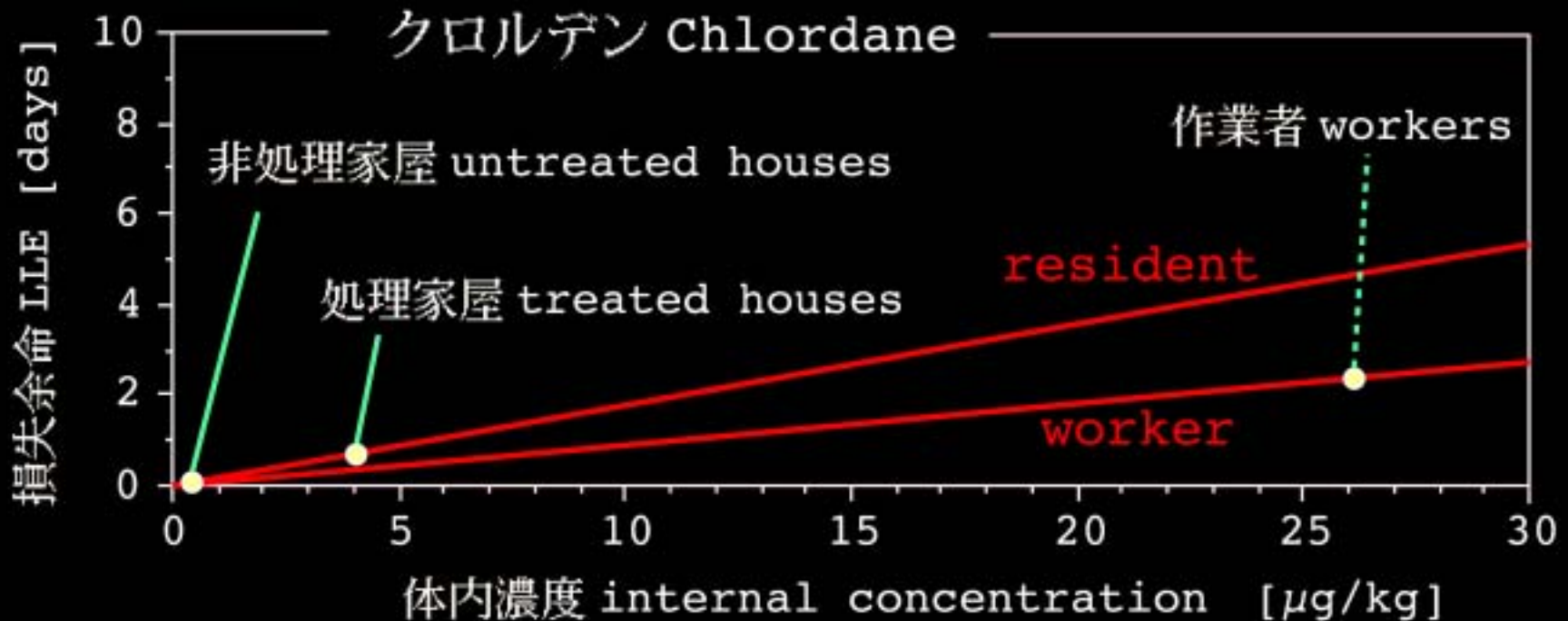
# 毒性の評価（クロルデン）（1）

## *Toxicity Assessment (chlordanes)*

- 生涯発がん確率の計算  
Calculation of the lifetime probability of cancer
- 発がんポテンシー Cancer potency  
1.3 per mg/kg/day (US EPA 1986)
- 生涯発がん確率: $10^{-5}$  = 損失余命:約66分/人  
Lifetime probability of cancer of  $10^{-5}$   
= LLE of about 66 minutes/person.

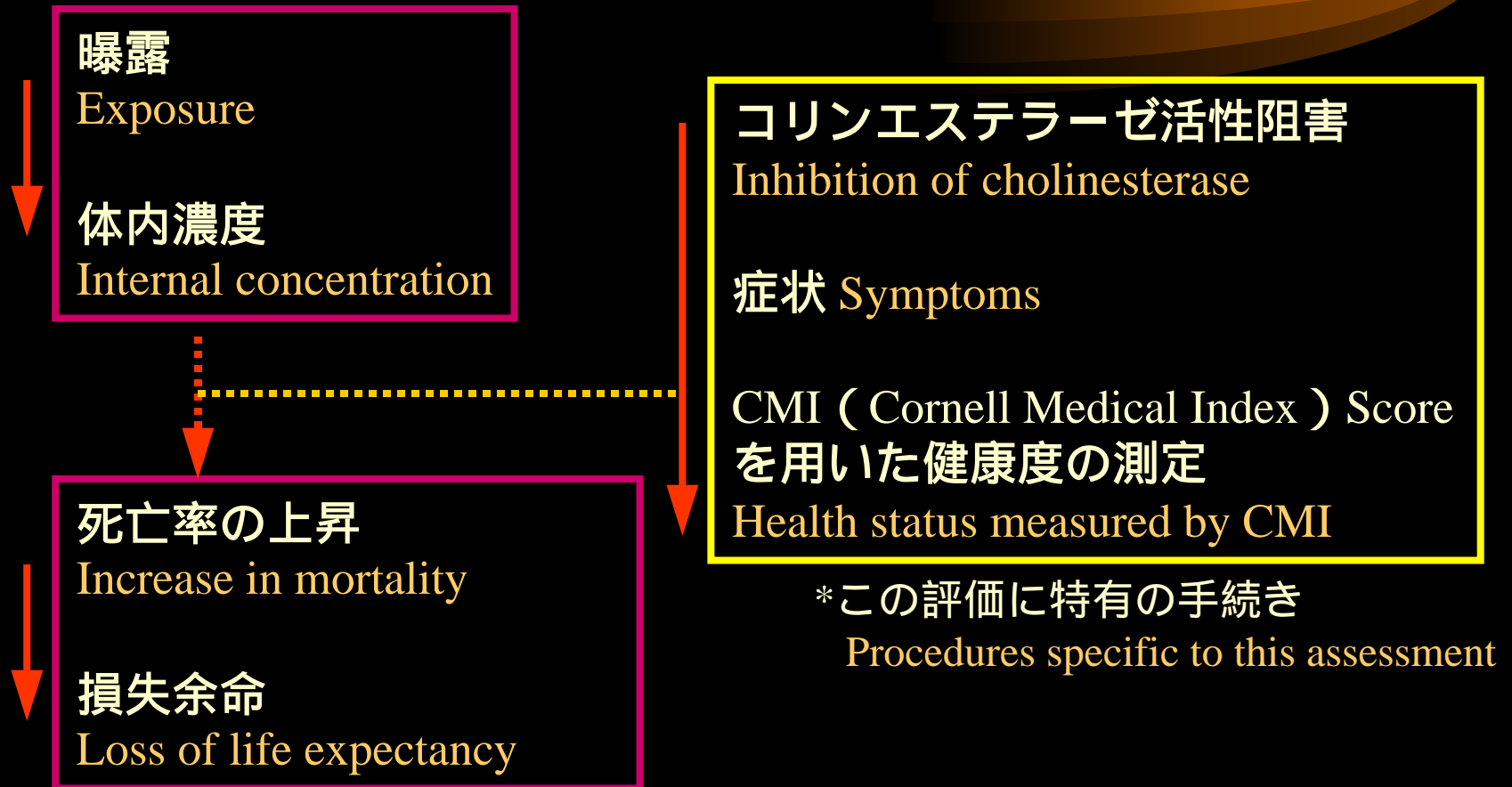
# 毒性の評価 (クロルデン) (2)

## Toxicity Assessment (chlordanne)



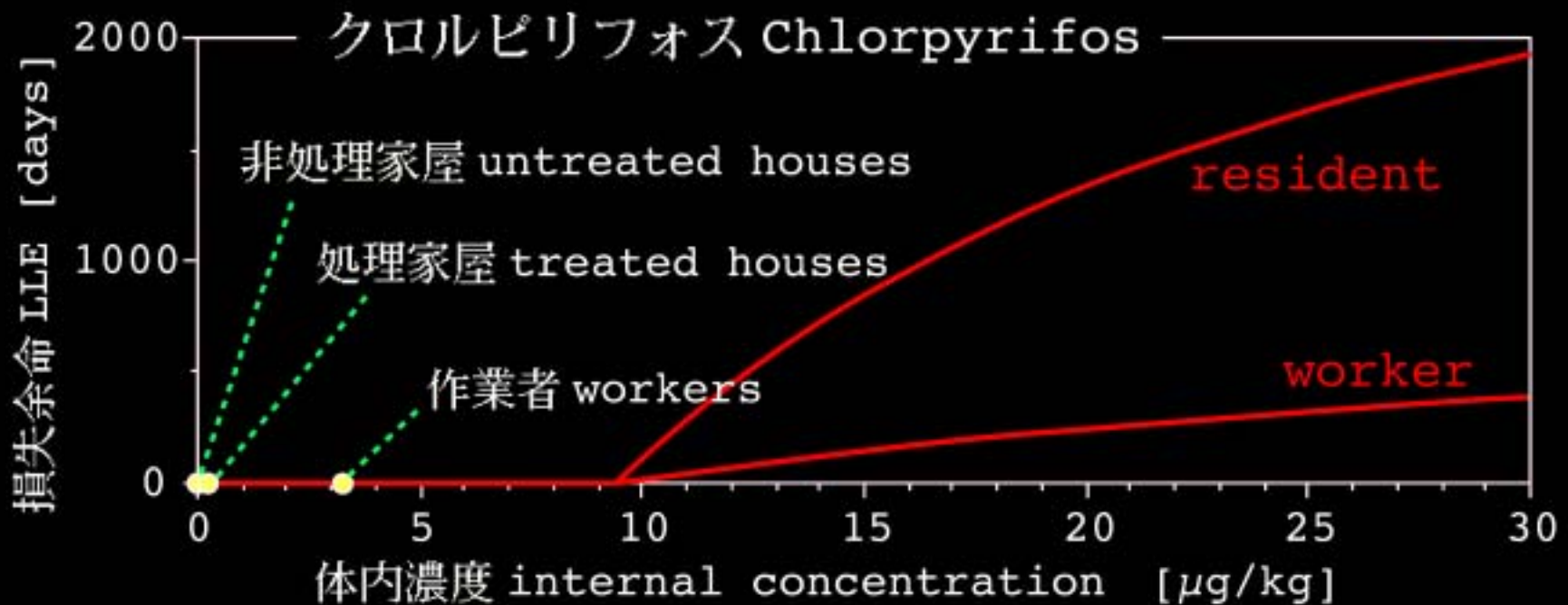
# 毒性の評価（クロルピリフオス）（1）

## Toxicity Assessment (chlorpyrifos)



# 毒性の評価 (クロルピリフォス) (2)

## Toxicity Assessment (chlorpyrifos)





# リスクの比較

## Risk Comparison

	クロルデン Chlordane	クロルピリフォス Chlorpyrifos
処理家屋の住人 Residents in treated houses	1.9	2.8
非処理家屋の住人 Residents in untreated houses	0.10	0
防除作業 Termite control workers	4.4	31

(損失余命 LLE : days)

# コストとの比較

## *Comparison of the Risk Reduction with the Cost*

- リスク削減のコストを推定。薬剤の価格、効果の持続性等を考慮。

The cost for risk-reduction was estimated considering the difference in the price of the termiticide and the persistency of effectiveness.

- 対策の費用対効果 Cost effectiveness  
余命一年の獲得に4500万円  
45 million yen per year of LLE

# 苛性ソーダ製造の水銀電極法の禁止

## *Prohibition of the mercury electrode process in caustic soda production*

- 第3、4の水俣病発生への懸念から、苛性ソーダ製造に使われていた水銀電極法は1986年までに廃止された。  
The mercury electrode process in caustic soda production was prohibited in 1986 because it is suspected as the possible cause of the third and fourth Minamata Disease.
- 当時、苛性ソーダ生産の10%が行われた徳山湾の状況を想定し、曝露量を推定。Risk was estimated based on the situation of Tokuyam Bay where one-tenth of the total caustic soda in Japan was produced.

# 曝露量の評価

## Exposure Assessment

- Group 1:** 漁師など、魚の多食者 (320 g/day)  
heavy fish eaters such as fisherman
- Group 2:** 湾でとれる魚を食べる人 (97 g/day)  
residents who eat only fish caught in the bay
- Group 3:** 湾以外でとれた魚を食べる人 (97 g/day)  
residents who don't eat fish caught in the bay

苛性ソーダ生産  
caustic soda  
production

底質中濃度  
concentration  
in sediment

魚中濃度  
concentration  
in fish

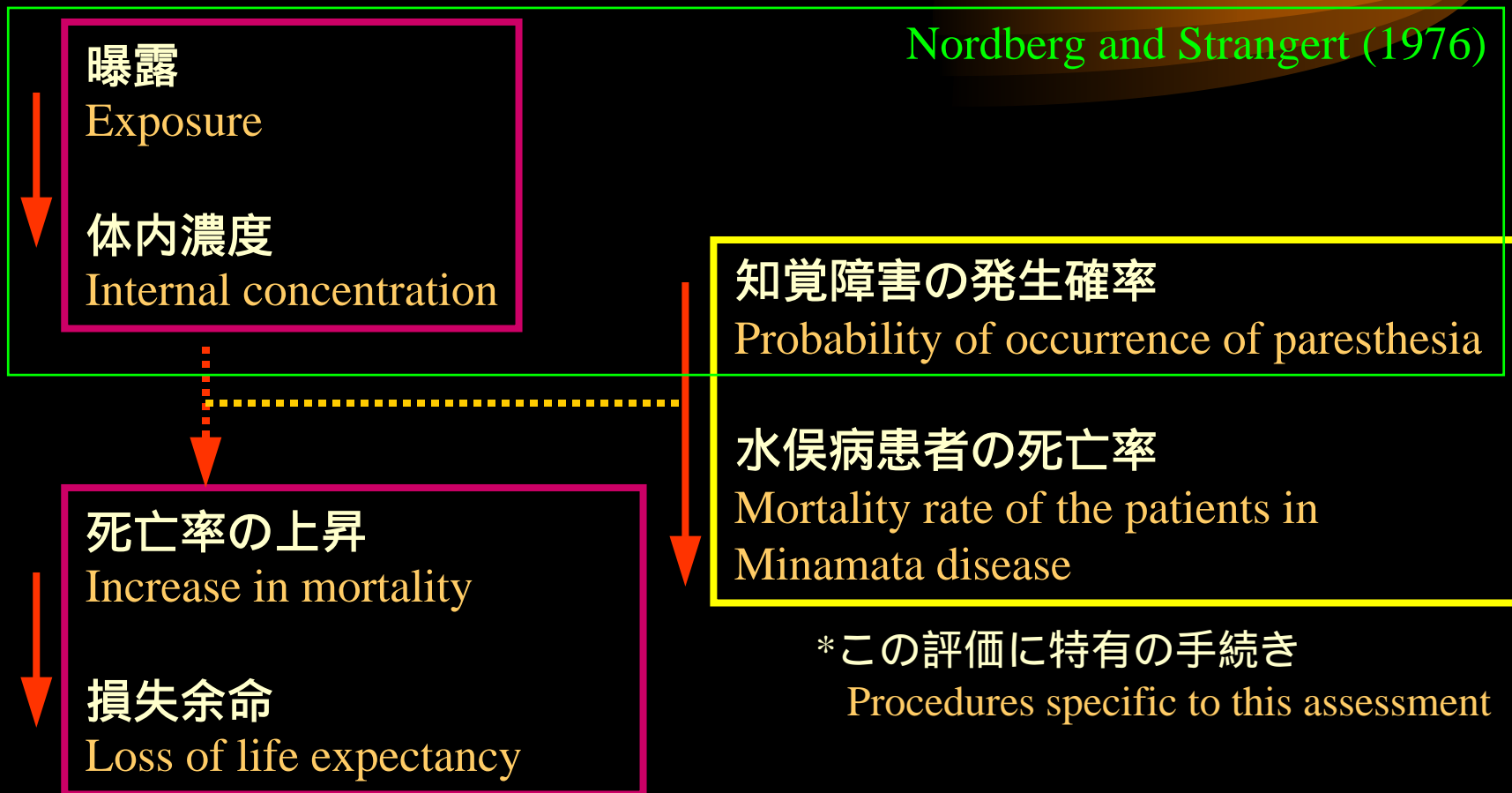
曝露量  
exposure level

魚食量  
fish consumption



# 毒性の評価 Hazard Assessment

Nordberg and Strangert (1976)



# リスク評価 Risk Assessment

	Group 1	Group2
人口 (千人) Population (thousands)	3	1330
汚染のない時の水銀摂取量 ( $\mu$ g/day ) Background methylmercury intake	32	9.7
水銀摂取量の増加分 ( $\mu$ g/day ) Increment of methylmercury intake	8.7	2
知覚障害の発生確率の増加 ( case/year ) Paresthesia risk	1.92	38.7
<hr/>		
損失余命 (LLE) Loss of life expectancy	3.6	71.6

## コストとの比較

### *Comparison of the Risk Reduction with the Cost*

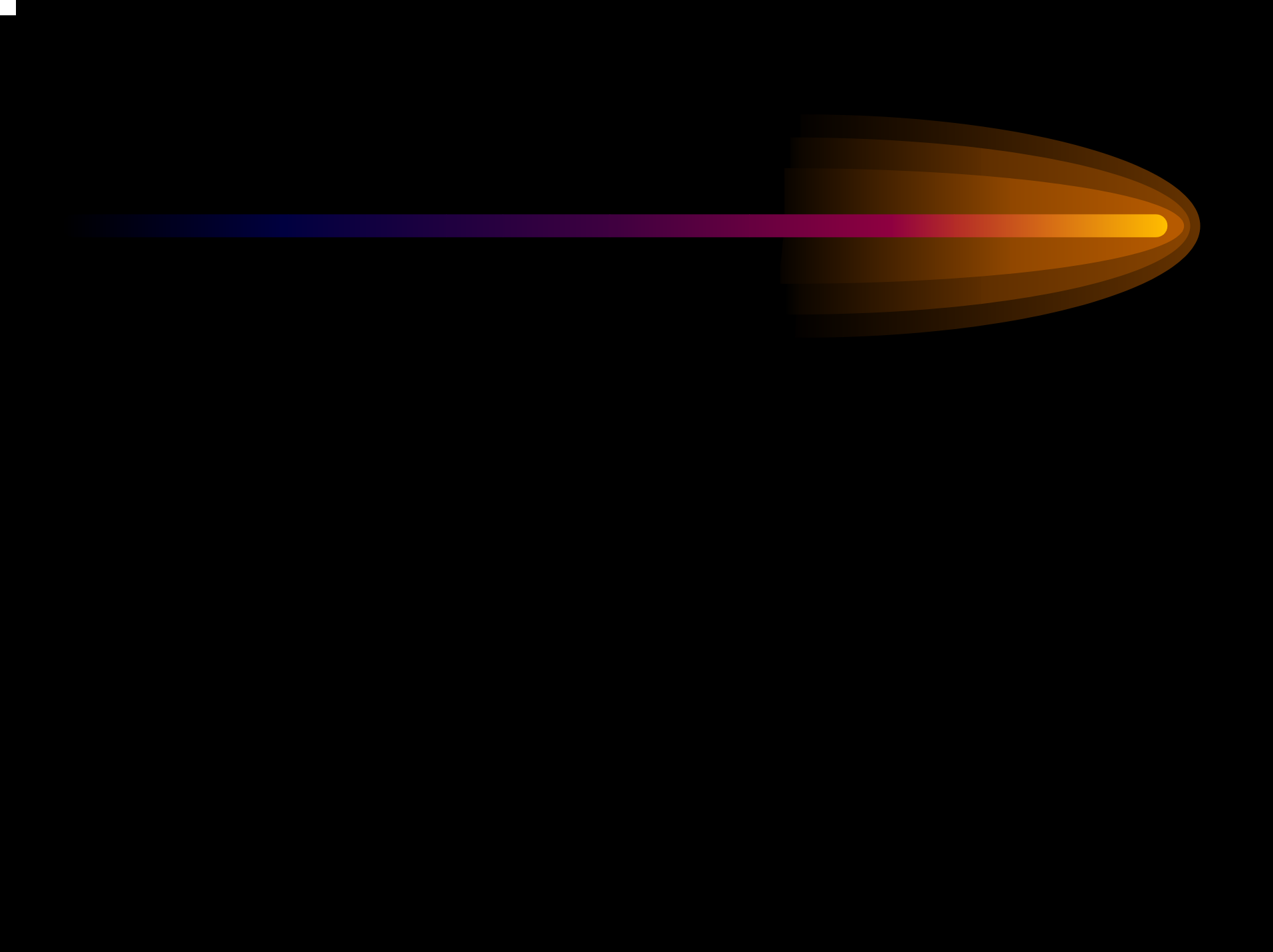
- リスク削減のコストを推定。水銀を用いないプロセスへの変更にかかる費用を考慮。The cost of risk-reduction was estimated considering the cost incurred from the replacement of plant processes from mercury electrode process to nonmercury process.
- 対策の費用対効果 Cost effectiveness  
余命一年の獲得に 5 億7000万円  
570 million yen per year of LLE

# まとめ

## Conclusions

- ここで紹介した方法は、様々な健康リスク評価に適用できる。The method can be applied to human health effects of various types.
- 健康リスク評価における最近の二つのトピックを含んでいる。The method includes the two major topics in the research of the health risk assessment.
  - 1) 個人差および不確実性  
Individual variability and uncertainty
  - 2) 健康影響の統一的評価尺度  
The measure integrating various health effects.





# QOL使用への「ただし書き」

## *Disclaimer for the use of QOL*

どうやって計測するか（技術的問題）

How is QOL measured? (technical issue)

健康状態と生命の質（倫理的問題）

Health status v.s. Quality of life (ethical issue)

- 機能面と心理的な健康（客観的と主観的）  
Functional health      Psychological health  
(subjective      objective)
- 個人と集団 individual      population

# 健康状態の分類の例

## An Example of Categorization of Health Status

役割制限 Role limitation	自覚的健康状態 Perceived health status				
	極めて良い Excellent	大変良い Very Good	良い Good	まずまず moderate	悪い bad
制限無し No limitation	38.1	26.3	18.2	3.3	0.3
制限無し No limitation	(%)				
主要な活動で制限無し No limitation in major activities	0.6	1.1	1.8	1.3	0.4
制限あり With limitation	0.5	0.7	1.3	0.7	0.2
活動できない No activity	0.1	0.2	0.5	0.6	0.5
道具を使う日常生活の制限 Limitation in ADL (activities of daily living)	0.1	0.2	0.5	0.6	0.6
完全な日常生活の制限 Complete limitation in ADL	< 0.1	0.1	0.2	0.3	0.5

(Erickson, Wilson and Shannon, 1995より)

# 健康状態とQOL

## QOL and Health Status

自覚的健康状態    Perceived health status

役割制限 Role limitation	極めて良い Excellent	大変良い Very Good	良い Good	まずまず moderate	悪い bad
制限無し No limitation	1.00	0.92	0.84	0.63	0.47
主要な活動で制限無し No limitation in major activities	0.87	0.79	0.72	0.52	0.38
制限あり With limitation	0.81	0.74	0.67	0.48	0.34
活動できない No activity	0.68	0.62	0.55	0.38	0.25
道具を使う日常生活の制限 Limitation in ADL (activities of daily living)	0.57	0.51	0.45	0.29	0.17
完全な日常生活の制限 Complete limitation in ADL	0.47	0.41	0.36	0.21	0.10

(Erickson, Wilson and Shannon, 1995より)

## おわりに *Final Conclusion*

- 健康影響を扱う限りにおいては、方法論は固まってきた。The methodology (framework) for assessing human health risks has been almost established.
- 次なる問題は、環境ホルモンなどで懸念される胎児・乳幼児へのリスクを如何にして扱うか？ Next problem might be how to deal with the risks to fetus/nursling which are suspected due to the exposure to endocrine disrupters.

# 健康とは？

*What is “Health” ?*

- 完全に肉体的、精神的、社会的に快適な状態であって、単に疾病や虚弱でないということではない。 Health is a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease and infirmity. ( WHO, 1947)

# 飲料水の消毒によるリスクトレードオフ

## *Risk Trade-off in Disinfection of Drinking Water*

飲料水の消毒は、細菌等による感染症を防ぐのに効果がある反面、トリハロメタンなどの発がん性を有する副生成物を生じている。このような問題は、リスクのトレードオフと呼ばれる。

Disinfection of drinking water prevents the water-borne infectious disease but generate some carcinogenic by-products such as THMs (Trihalomethanes). This problem is one of good examples of Risk Trade-off problems.

# 副生成物のシナリオ

## Scenario for By-products

	濃度 concentration (ppb)	発がんポテンシー Cancer potency (per mg/kg/day)
クロロホルム chloroform	14.8	0.0061
ブロモジクロロメタン bromodichloromethane	12.8	0.062
ジブロモクロロメタン dibromochlorometahne	7.7	0.062
ブロモホルム bromoform	1.0	0.0079
ジクロロ酢酸 dichloroacetic acid	3.7	0.11
トリクロロ酢酸 trichloroacetic acid	6.1	0.083



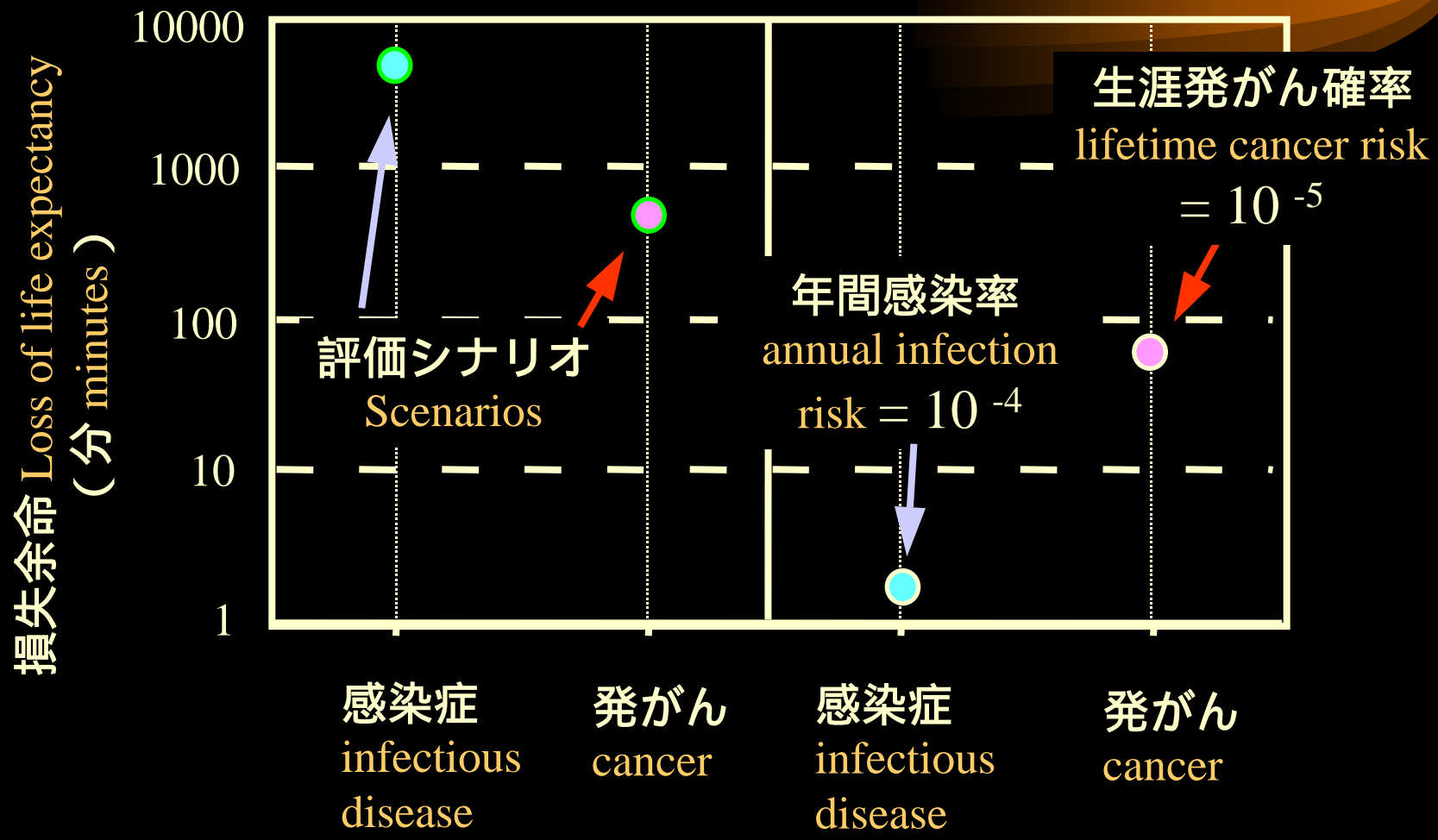
# 感染症のシナリオ

## Scenario for Infectious Disease

	濃度 concentration (unit/L)	モデル model	死亡 mortality : 罹患 morbidity : 感染 infection
サルモネラ <i>Salmonella</i>	0.01	exponential	
ロタウィルス Rotavirus	0.0006	beta-Poisson	
ジアルジア <i>Giardia</i>	0.001	exponential	$10^{-6} : 10^{-1} : 1$
クリプトスポリジウム <i>Cryptosporidium</i>	0.001	exponential	

# リスクの比較

## Risk Comparison



# 個人差

## Individual Variability

- 平均に比べて、曝露が多い人もいる。  
There are people whose exposure level is higher than the average.

確率密度  
probability density

