化学物質のリスク評価研究の成果とさらなる飛翔
－リスク評価手法の研究の進展－

Environmental Risk Evaluation of Chemicals: Achievements and Seeds for Future
---- Development of Metrics for Evaluating Risks ----

中西準子[1)2)]、蒲生昌史[2)3)]、巌佐庸[2)4)]、田中嘉成[1)2)]

Junko Nakanishi[1,2], Masashi Gamo[2,3], Yoh Iwasa[2,4] and Yoshinari Tanaka[1,2]

1）横浜国立大学環境科学研究センター

2）科学技術振興事業団

3）資源環境技術総合研究所

4）九州大学

研究プロジェクト This Project

Title：

環境影響と効用の比較評価に基づいた化学物質の管理原則

Establishment of a Scientific Framework for the Management of Toxicity of Chemicals based on Environmental Risk-Benefit Analysis

Period of time：

July 1996～March 2001

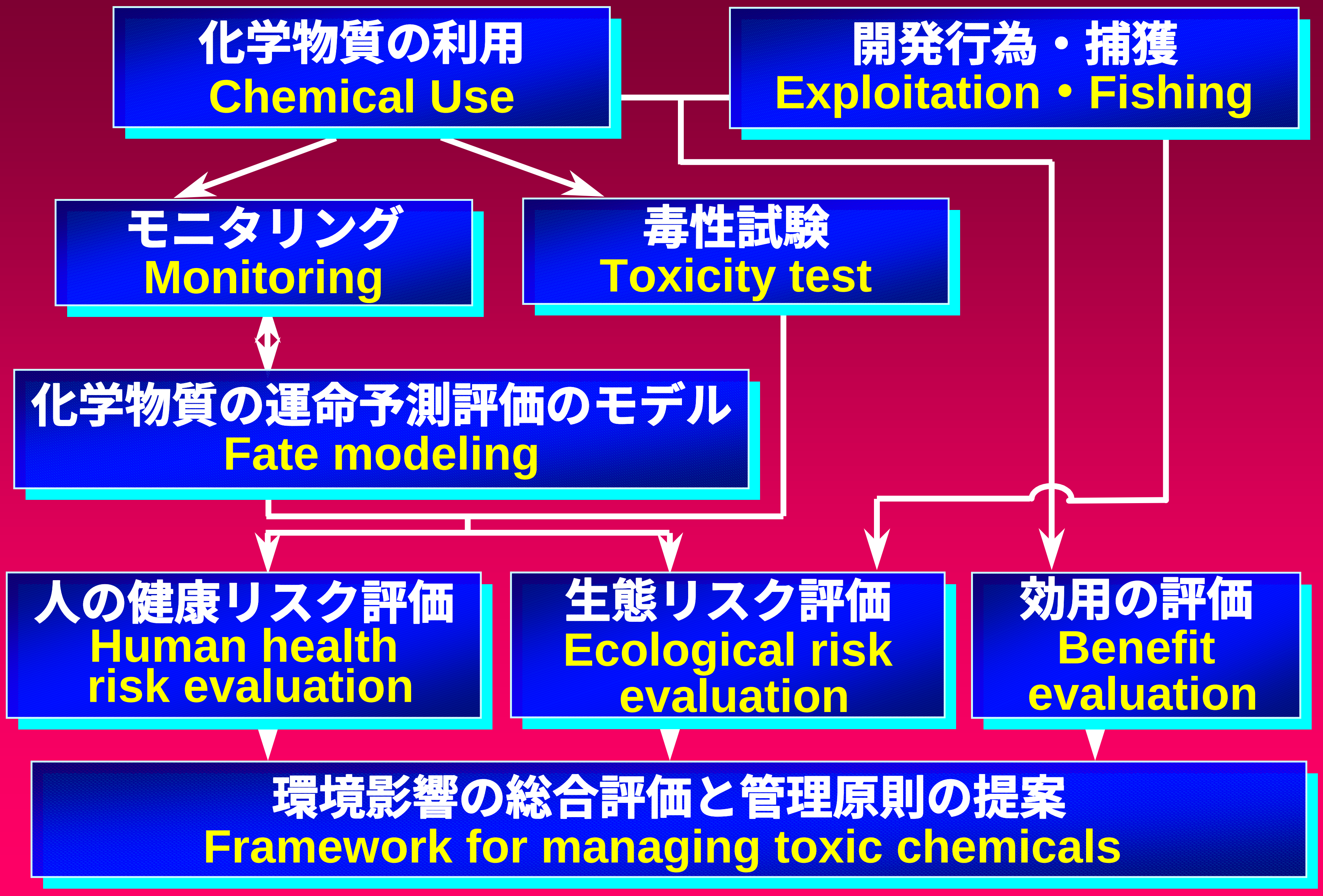
Funded by：

科学技術振興事業団（科学技術庁、現在は文部科学省の所管）の基礎研究推進事業

Core Research for Evolutional Science and Technology of Japan Science and Technology Corporation , under jurisdiction of the Agency of Science and Technology

(the Ministry of Education and Science since January 2001)

研 究 の 全 体 像 Project Overview



我々にとって、一番大きな使命は、異種のリスクの大小を比較できる評価尺度の開発であった

そうでなければリスク管理はできない

The greatest mission of our project is development of metrics for evaluating various types of risks

化学物質A(発がん性)の使用
Use of chemical A
（carcinogen）

化学物質B（神経毒）の使用
Use of chemical B
（neurotoxicant）

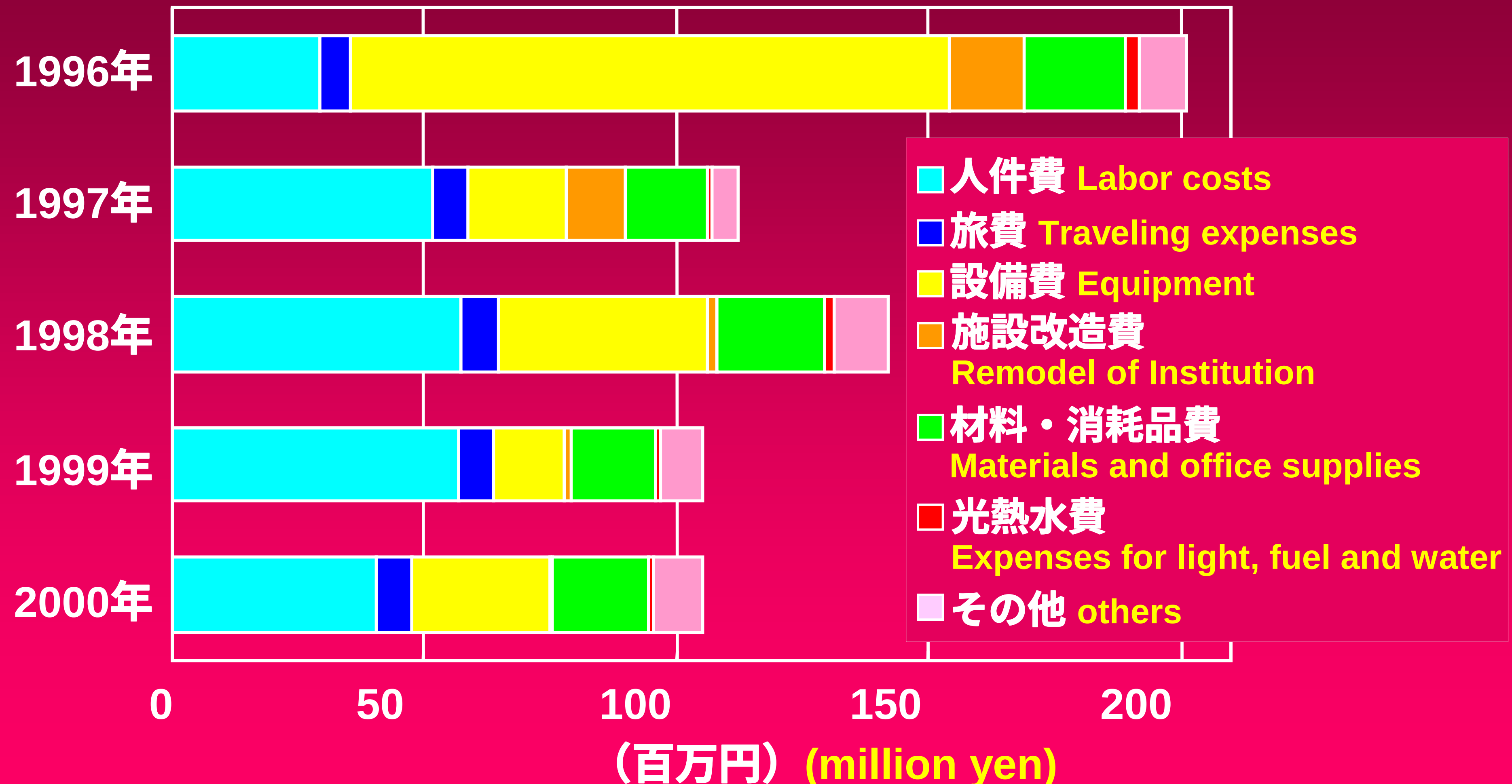
発がんリスク

中枢神経障害のリスク

当研究プロジェクトのメンバー構成

		工学		生物		評価手法開発とマネージメント
		実測	ﾓﾃﾞﾘﾝｸﾞ	ﾌｨｰﾙﾄﾞ	理論	
横浜国大	環境研	村林眞行 花井義道 吉武英昭	益永茂樹	藤原一繪 伊藤公紀 金子信博 小池文人	田中嘉成	中西準子
	経営学部					鈴木邦雄
九州大学					巌佐　庸 箱山　洋 中丸麻由子	
その他の大学		梶原秀夫	東海明宏		松田裕之	岡　敏弘
工技院			吉田喜久雄		宮本健一	蒲生昌志 岸本充生

研究費使途　Research fund



Outcomes of human health evaluation used in risk analysis

Direct evaluation method

		Endpoint			
		Injury	Cancer	Noncancer	
		Fatal		Fatal	Nonfatal
Common regulatory assessment	Outcomes	Death	Death	HQ	HQ
	Comparability	○	○	×	×
Epidemiological - based assessment	Outcomes	Death	Death	Death	Hospital admissions
	Comparability	○	○	○	×
Harvard University	Outcomes	LLE	LLE	LLE	Not evaluated
	Comparability	○	○	○	×
Our project	Outcomes	LLE	LLE	LLE	LLE
	Comparability	○	○	○	○

HQ：ハザード比 Hazard quotient

LLE：損失余命 Loss of life expectancy

Hazard Quotient（ハザード比）

$$= \frac{\text{dose}}{\text{TDI}} = \frac{\text{用量}}{\text{NOAEL} \times \text{安全率}}$$

Outcomes of human health evaluation used in risk analysis
Direct evaluation method

		Endpoint			
		Injury	Cancer	Noncancer	
		Fatal		Fatal	Nonfatal
Epidemio-logical - based	Outcomes	Death	Death	Death	Hospital admissions
	Comparability	○	○	○	×

HQ：ハザード比 Hazard quotient
LLE：損失余命 Loss of life expectancy

Harvard University's Studies

LLE：
life-years lost（損失寿命）
Loss of life expectancy (損失余命)

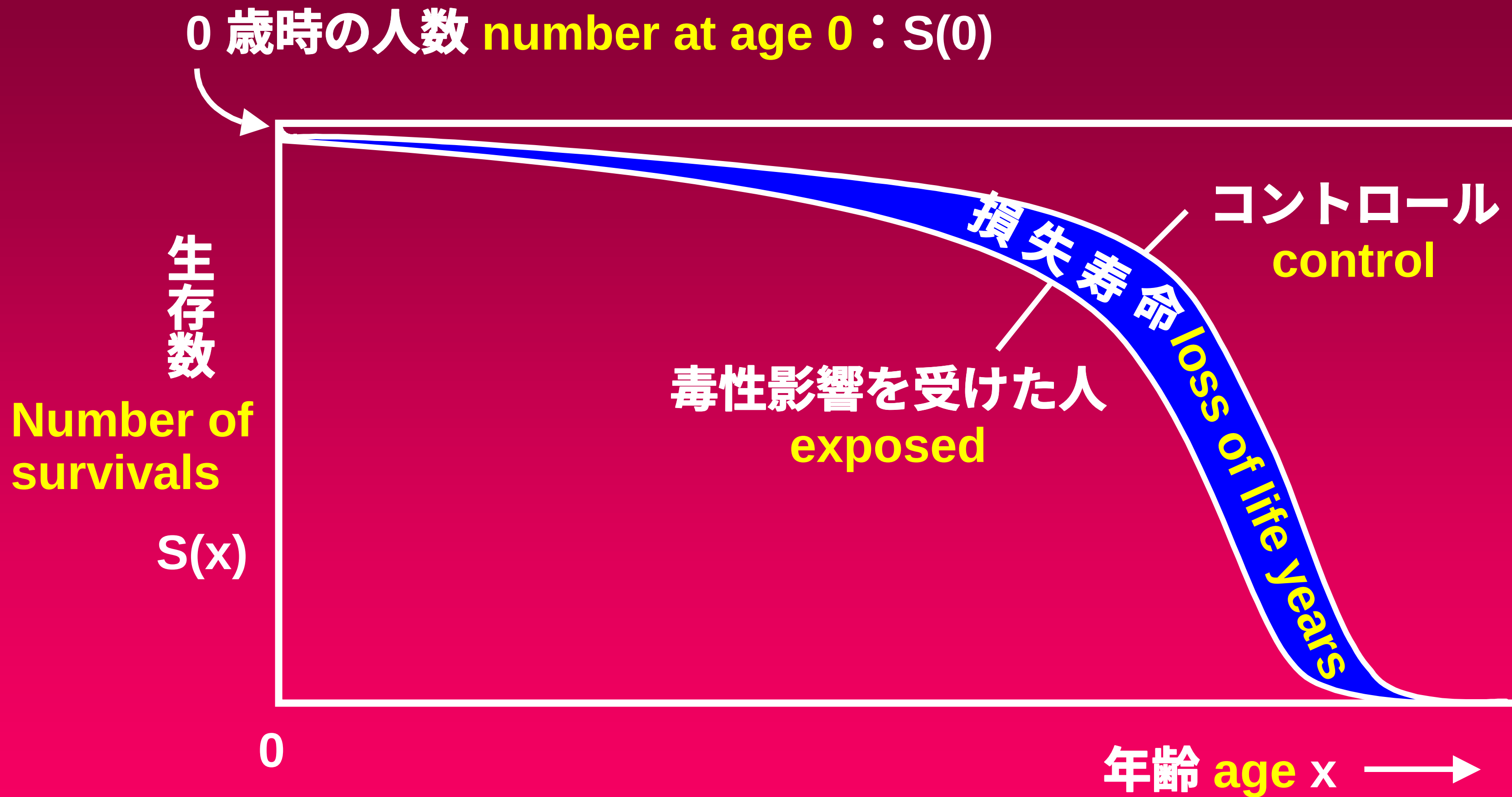
死亡の原因 Cause of death	1死亡により失われる生年（年） LLE per death
職場 Occupational	30
事故 Accidental	35
がん Cancer	10

Outcomes of human health evaluation used in risk analysis
Direct evaluation method

		Endpoint			
		Injury	Cancer	Noncancer	
		Fatal		Fatal	Nonfatal
Harvard University	Outcomes	LLE	LLE	LLE	Not evaluated
	Comparability	○	○	○	×

HQ：ハザード比 Hazard quotient
LLE：損失余命 Loss of life expectancy

LLE :Loss of Life Expectancy（損失余命）



$$LLE = \frac{損失寿命}{S(0)} = \frac{\text{Loss of life years}}{S(0)}$$

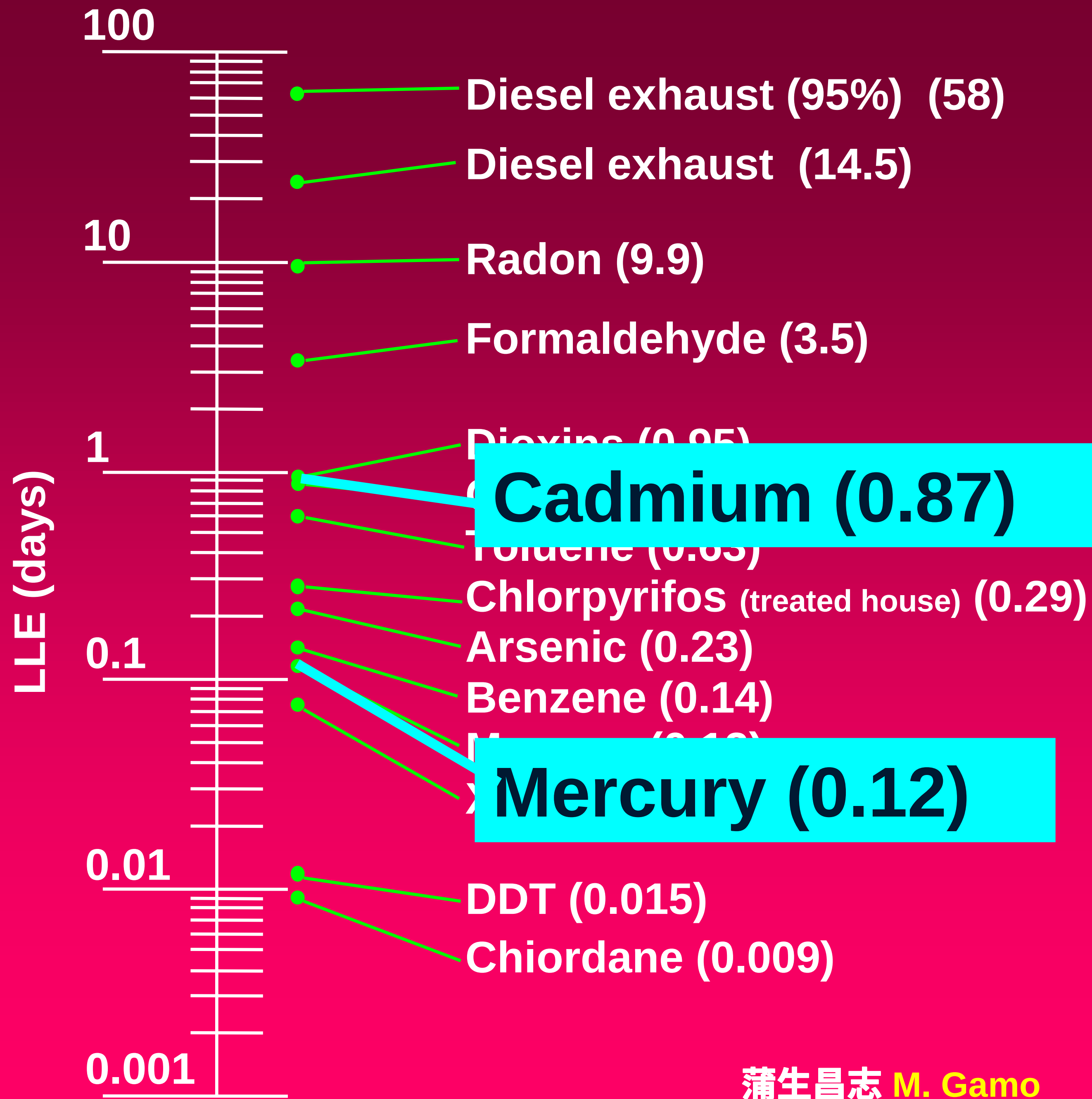
Outcomes of human health evaluation used in risk analysis
Direct evaluation method

		Endpoint			
		Injury	Cancer	Noncancer	
		Fatal		Fatal	Nonfatal
Our project	Outcomes	LLE	LLE	LLE	LLE
	Comparability	○	○	○	○

HQ：ハザード比 Hazard quotient
LLE：損失余命 Loss of life expectancy

日本における化学物質のリスクランキング（主要な13種類）

Estimated risk levels of 13 chemical substances in Japan



蒲生昌志 M. Gamo

LLEを尺度とするリスク（RISK）算定のためのプロトコール
Protocol for estimating RISK in terms of LLE

１）発がんリスク Cancer risk

１－１）個人リスク Individual risk

１－２）集団のリスク Population risk

２）非がんリスク（ただし、集団リスクのみ）Noncancer risk

２－１）用量反応関係が分かっているとき

Dose-response relationship available

２－２）NOAELしか分からないとき Only NOAEL available

発ガンリスク Cancer Risk

risk (E)（確率）＝（発ガンポテンシー）× (E)

RISK(E)（LLE）＝ risk×12.6（年）

Eは曝露レベル

Severity of cancer is evaluated to be 12.6 years in terms of LLE

非がんリスク Noncancer risk

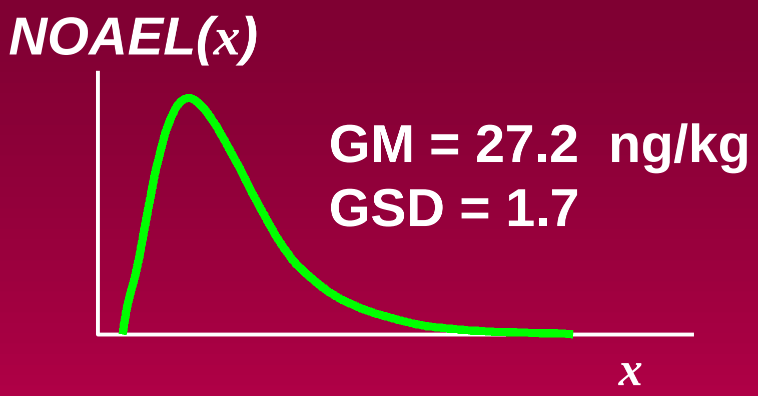
$$\text{risk} = \text{Probability}\left(\frac{\text{NOAEL}}{\text{BB}} > 1 \right)$$

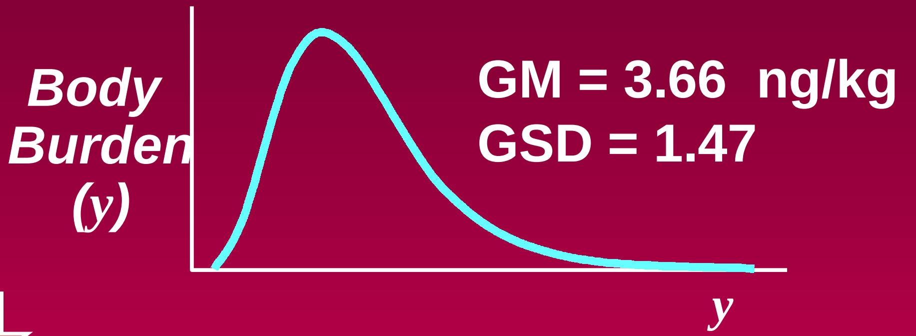
NOAEL and BB are independent and follow respective statistic distributions,

RISK = risk × severity (LLE)

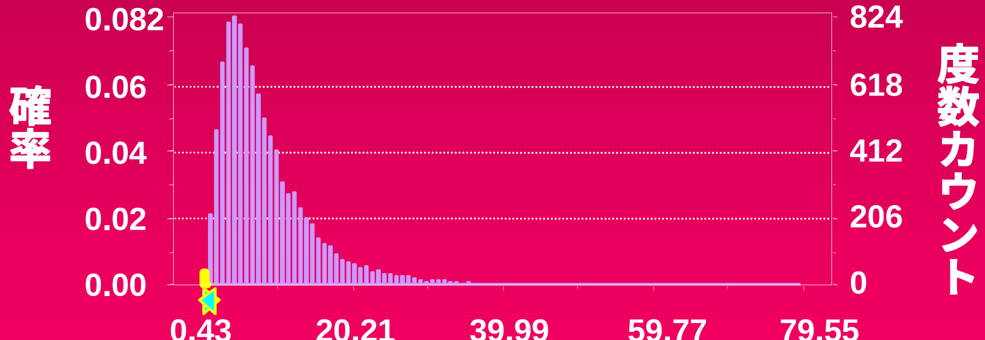
BB : Body burden（化学物質の体内負荷）

Monte Calro Simulation





10,000 runs



信頼度は 0.09% (between 0.43 and 1.00)

Risk（Dioxins）= 1×10^{-3}

Risk（D-like Comp.）= 2×10^{-2}

個人差の分布に関するパラメーター
Summary of Data regarding Individual Variability used for our Studies

Type of Individual Variability	化学物質Chemical	対象Object	分布Distribution
体内蓄積量 Body Burden	ダイオキシン類 Dioxins	母乳 Breast milk	LN GSD = 1.5
	PCB	母乳 Breast milk	LN GSD = 2.2
	有機水銀 Methylmercury	頭髪 Hair	LN GSD = 1.7
	有機水銀 Methylmercury	尿 Urine	LN GSD = 1.6
	カドミウム Cadmium	尿 Urine	LN GSD = 2
感受性 Sensitivity	ダイオキシン類 Dioxins	胎児のNOAEL NOAEL in fetus	LN GSD = 1.7
	有機水銀 Methylmercury	NOAEL	LN GSD = 2.7

LN=Lognormal,　N=Normal,　CV=Coefficient of Variation
GSD= Geometric Standard Deviation

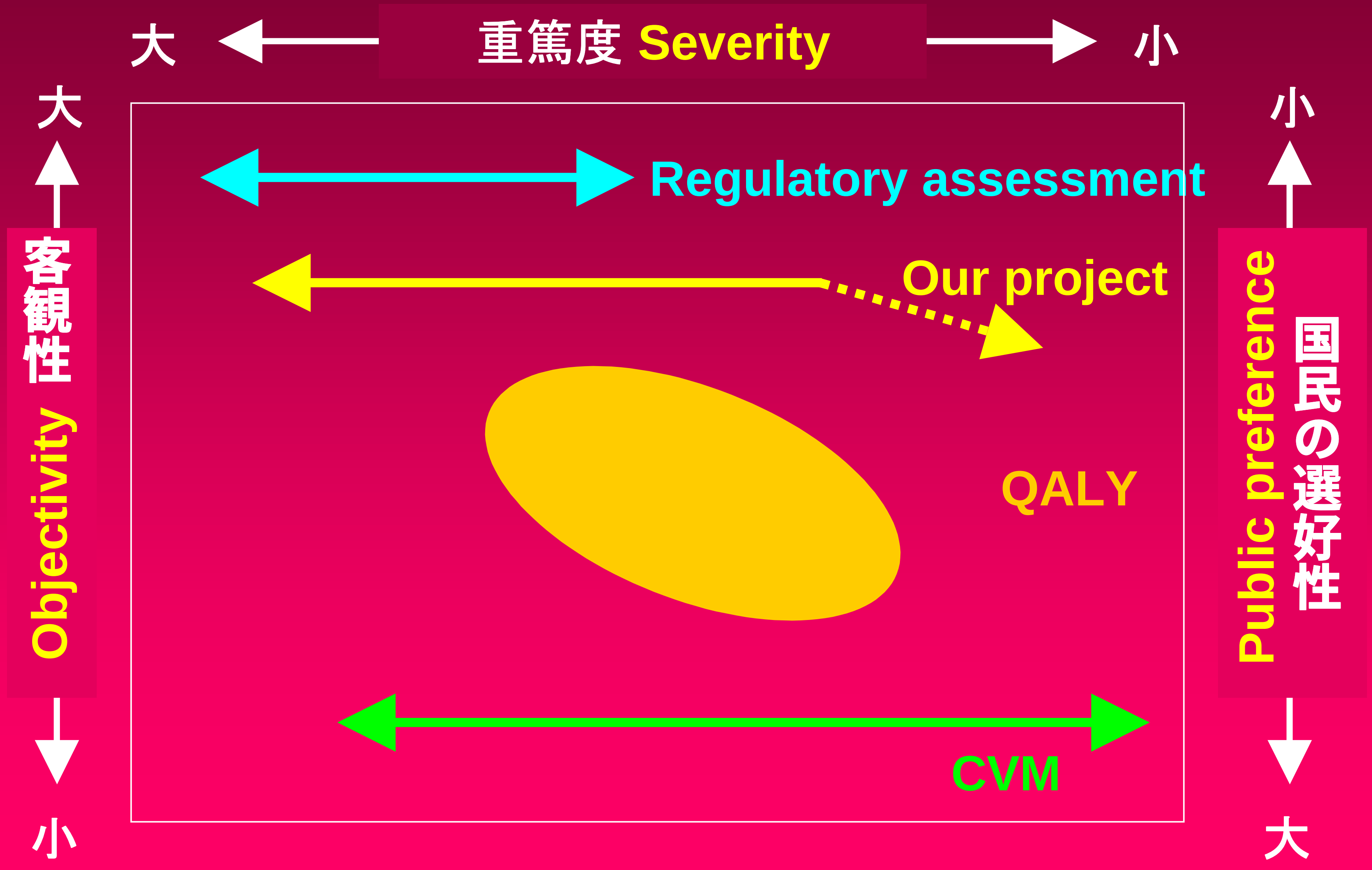
蒲生昌志 M.Gamo

WTP (Willingness to pay for risk reduction)
リスク削減のための支払い意思額

エンドポイント Endpoint	汚染物質 Pollutant	１件あたり金銭価値 monetary value per case
死亡 Death	PM_{10}	$4,800,000
慢性気管支炎 Chronic bronchitis	PM_{10}	$260,000
慢性ぜん息 Chronic asthma	O_3	$25,000
入院 hospitalization		
すべての呼吸器系の入院 Hospitalization for all the respiratory disease	SO_2, NO_2, PM_{10} & O_3	$6,900
すべての循環器系の入院 Hospitalization for all the cardiovascular disease	SO_2 , NO_2 , & CO PM_{10} & O_3	$9,500
ぜん息による緊急入院 Emergent hospitalization due to asthma	PM_{10} & O_3	$194

岸本充生 M. Kishimoto

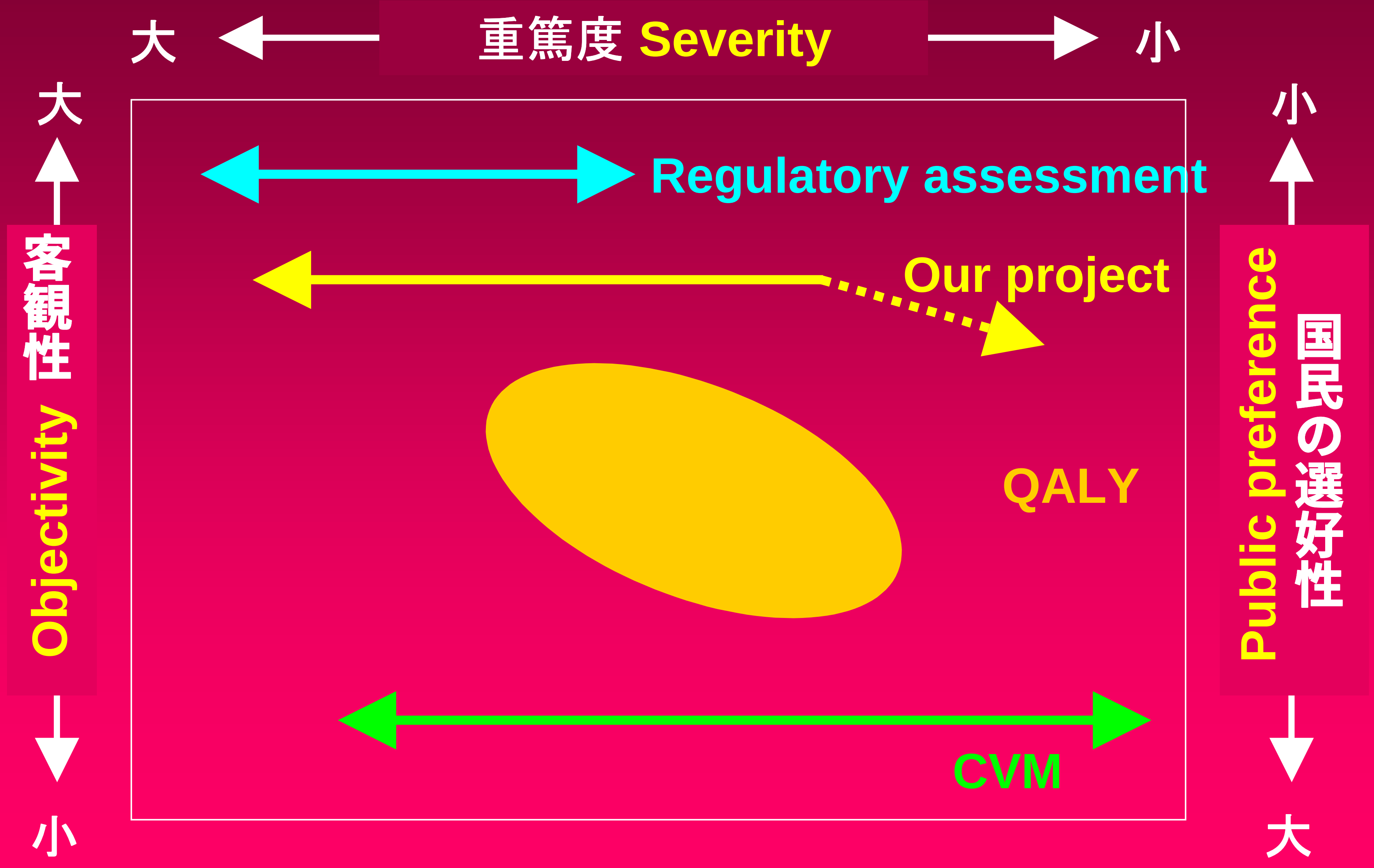
Diagram of human health risk metrics



QOL：生活の質
Quality of life

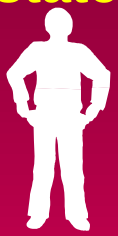
QALY：質調整生存年
Quality-adjusted life year

Diagram of human health risk metrics



生活の質の評価 How to evaluate QOL

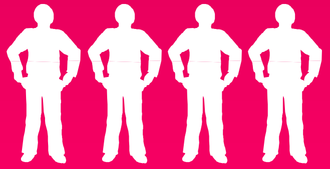
健康状態評価
Assessing health states



Persons with condition or doctors

程度	機能			
問題？	痛み	不安	易動度	
なし		×		
やや あり	×			
あり				×

効用評価
Assessing utilities



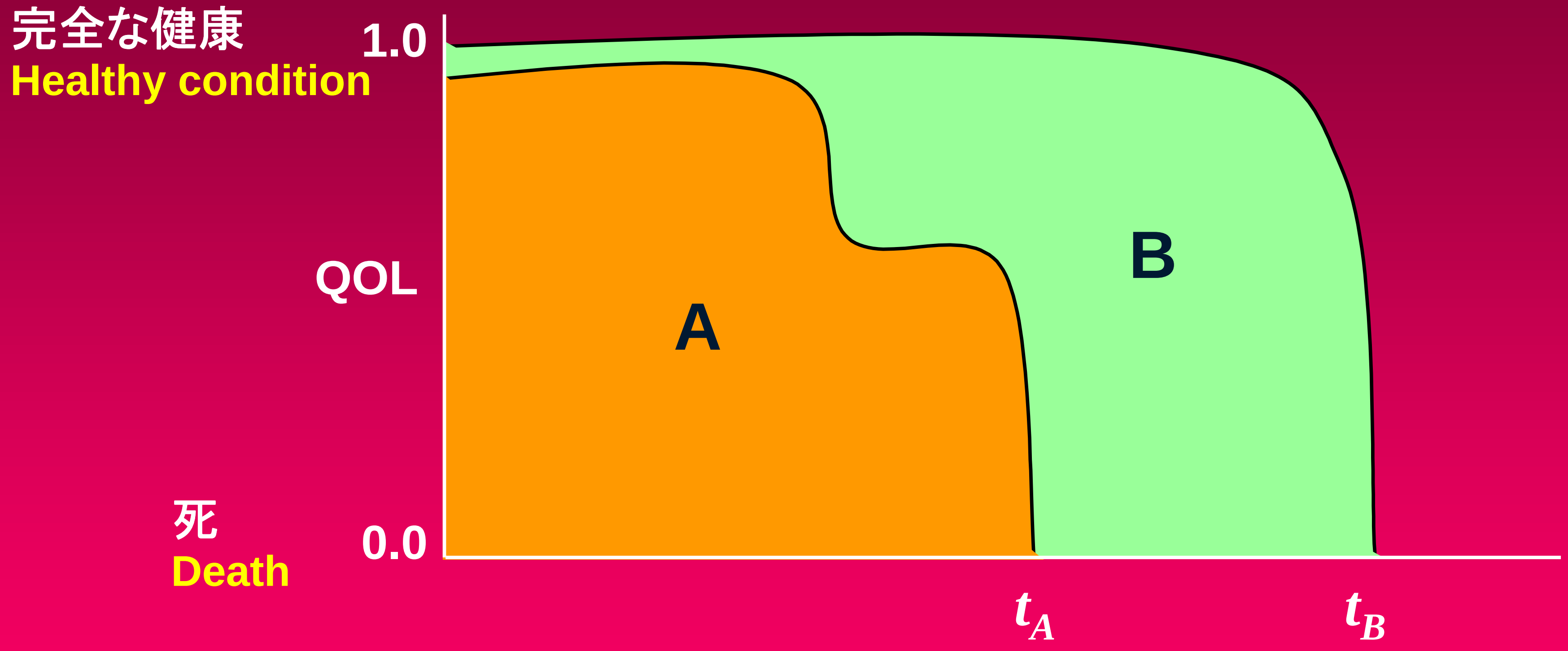
Persons w/out condition

QOL

1 Health

0 Death

QALYの概念 Concept of QALY

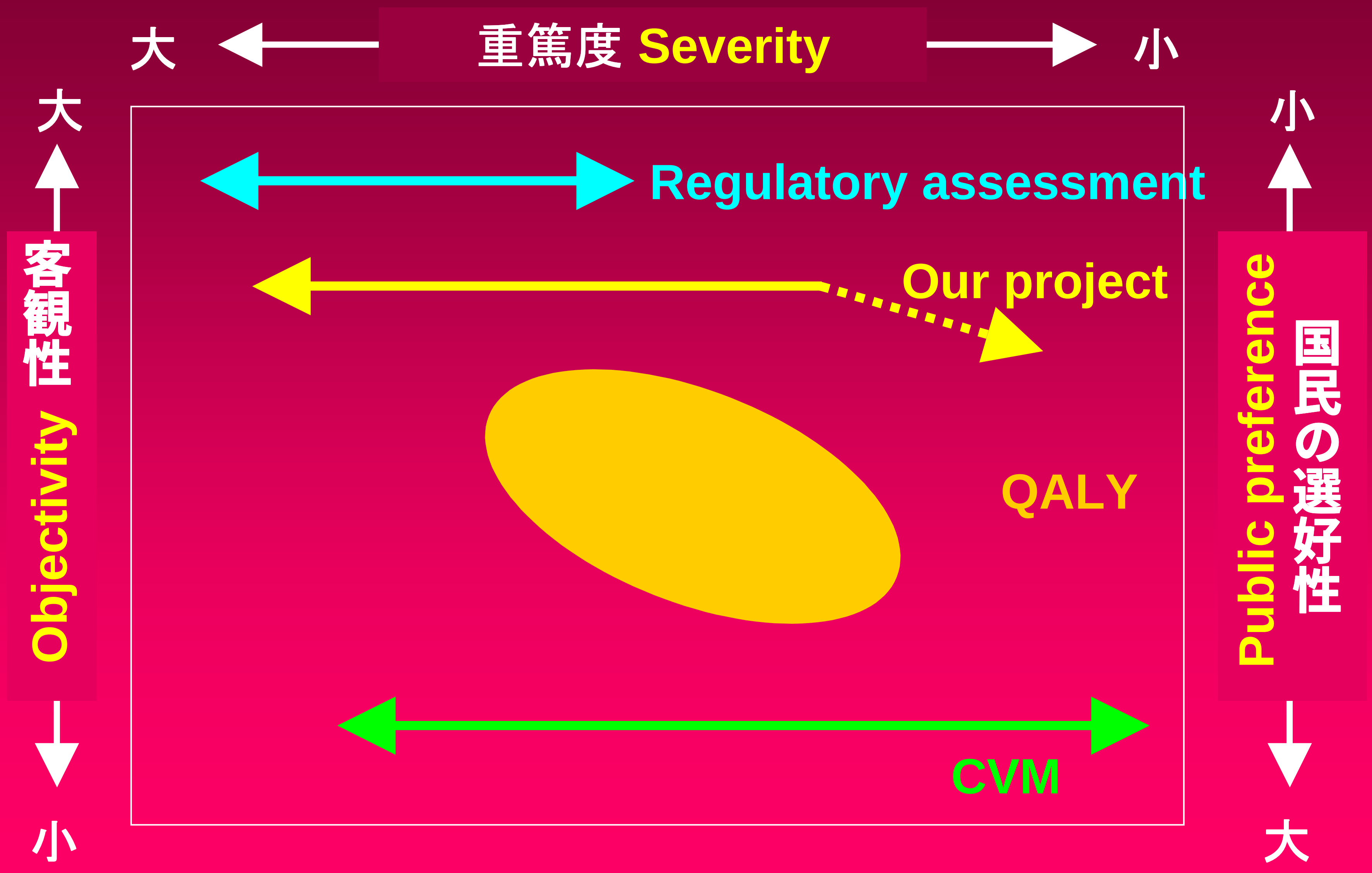


QALY(A) = area of A = $\int_0^{t_A} QOL(A)\,dt$

QALY(B) = area of B (including area of A) = $\int_0^{t_B} QOL(B)\,dt$

Risk = Loss of QALY = QALY(B) － QALY(A) (in terms of year)

Diagram of human health risk metrics



種の絶滅をエンドポイントに選んだ理由
The extinction of species was chosen as endpoint of ecological risk

1）種の絶滅を防ぐことは、多くの人にとって生態系保全の共通の目標になりうる
Everyone wants to avoid it

2）化学物質の影響と開発等の影響を同じ尺度で評価できる（比較できる）
Likely common metrics for evaluating risks due to chemical and exploitation

3）すべての生態影響を、未来影響として把握する方がいい
Ecological risk should be evaluated in terms of what will occur in the future

Ecological-effects models

Ecosystem（生態系）

Naito, Miyamoto and Bartell
Murata
Oka and Matsuda

Population-level

Tanaka
Iwasa, Hakoyama and Nakamaru
Matsuda

Individual-level effects-extrapolation (個体レベル)

Toxicity test

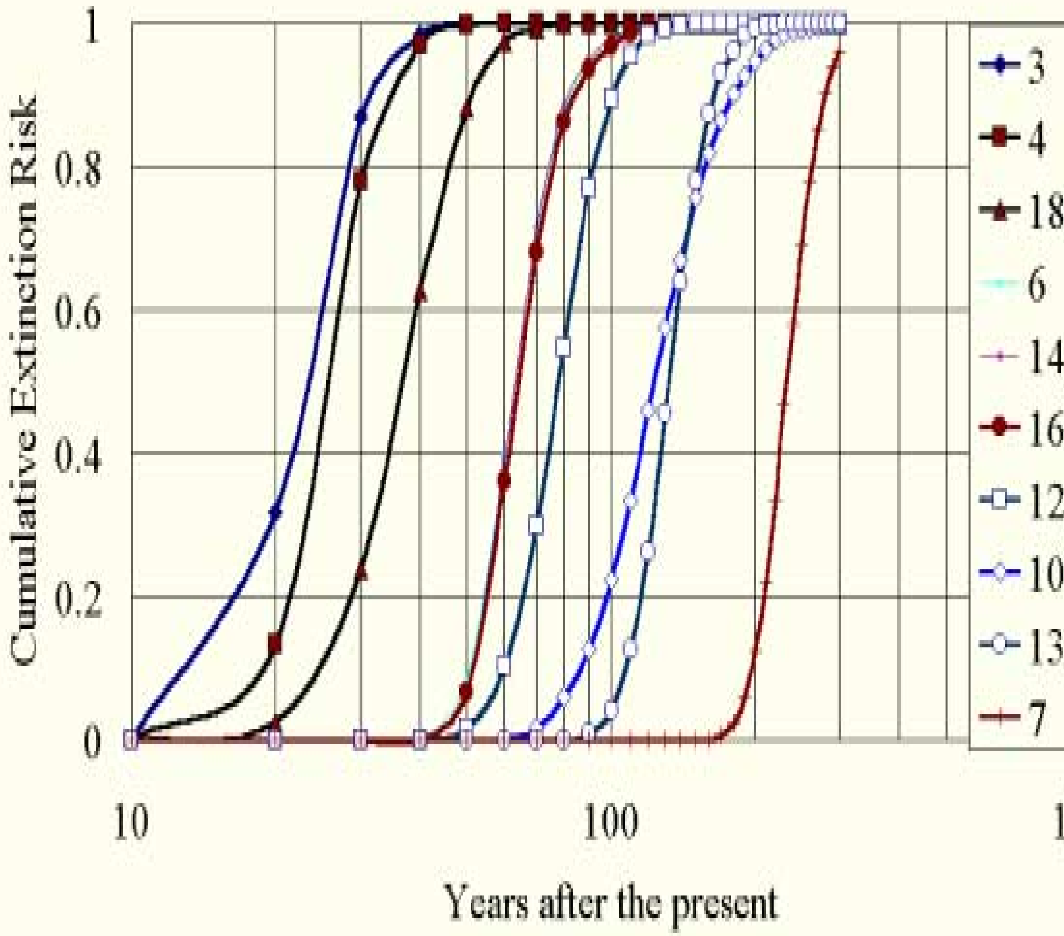
絶滅リスクの指標 Metrics of Time to Extinction

	Matsuda	Iwasa	Tanaka
指標 Metrics	Δ（1/T）	Δ（log$T$）	Δ T
意味 Meaning	絶滅確率 Probability of extinction	T の対数の減少量 Logarithmic reduction of T	T の減少量 Reduction of T
対象 Species	希少種 Threatened	安定種：高密度 Stable, high-density population	安定種：低密度 Stable, low-density population

絶滅までの平均時間 ＝ 絶滅待ち時間(T) Mean time to extinction

愛知万博予定地に生息する希少種の累積絶滅リスク（グラフ）と万博による絶滅リスクの増加（右側数字）

Cumulative extinction risk of threatened plants inhabiting in the main site of the EXPO2005 (graph) and the increments of extinction risk due to habitat loss for EXPO (figures in the right)



		リスク増加 increments of risk
サガミトリゲモ	Najas indica	7×10^{-7}
イトトリゲモ	Najas japonica	3×10^{-6}
ｼﾗﾀﾏﾎｼｸｻ	Eriocaulon nudicuspe	0
ミズニラ	Isoetes japonica	0
ﾑﾗｻｷﾐﾐｶｷｸﾞｻ	Utricularia uliginosa	0
イトモ	Potamogeton pusilla	0
シマジタムラソウ	Salvia isensis	0
ハナノキ	Acer pycnanthum	5×10^{-5}
ｵｵﾋｷﾖﾓｷﾞ	Siphonostegia laeta	0
シデコブシ	Magnolia tomentosa	3×10^{-7}

リスク増加
increments of risk

松田裕之 H. Matsuda

E^x^ponent

Improvements in Applications of Models in Ecological Risk Assessment:

Evaluation of Ecological-Effects Models

Prepared for
American Chemistry Council
1300 Wilson Boulevard
Arlington, VA 22209

Prepared by
Exponent

E^x^ponent

Ginzburg et al.(1982) , Iwasa(1998), Tanaka(1998), Hakoyama(1998):

現実性 Realism	★★★
適切さ Relevance	★★★
柔軟性 Flexibility	★★
不確実性の扱い Treatment of Unvertainty	★★★
発展段階 Degree of Development and Consistency	★
パラメータ推定の容易さ Ease of Estimating Parameters	★★
行政での受容 Regulatory Acceptance	★★ ★
信頼性 Credibility	★★
資源の効率性 Resource Efficiency	★★

★：Low

★★：Medium

★★★：High

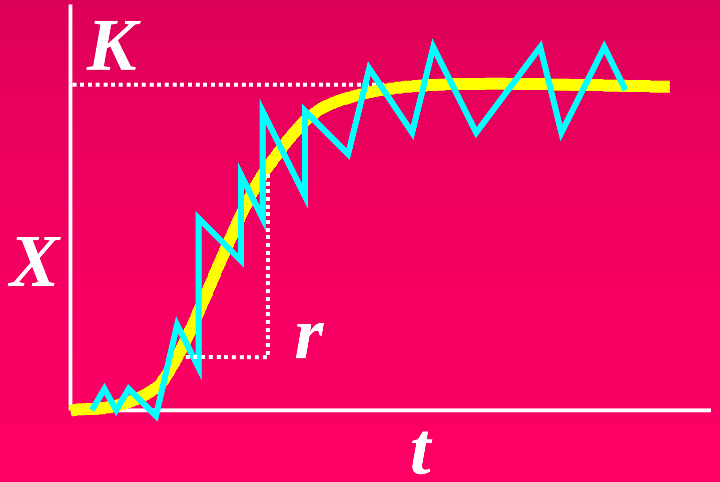
Canonical Model

$$\frac{dX}{dt} = rX\left(1-\frac{X}{K}\right) + \sigma_e \xi_e(t) \circ X + \xi_d(t) \bullet \sqrt{X}$$

ロジスティック式
Logistic

環境変動
Environmental fluctuations

人口学的確率性
Demographic fluctuations



X : 個体数 Population size
r : 内的自然増加率 Intrinsic growth rate
K : 環境収容力 Carrying capacity
ξ_e : 環境変動 Intensity of environmental fluctuation
• : ホワイトノイズ White noise

巌佐　庸 Y. Iwasa / 箱山　洋 H. Hakoyama

リスク当量を算定するためのプロトコール（巌佐らの方法）

Protocol for estimating risk equivalents (approach by Iwasa et al.)

1）$r_s(0)$, $K(0)$ and CV → log$T(0)$（自然状態 in the natural condition)

2）r_s', K'and CV → log$T$' (化学物質曝露 under chemical stress)

3）Δlog$T$= log$T$'- log$T(0)$

Values of Parameters

CV : 個体数の変動係数 Variation coefficient of population size

Field data obtained by Primm and others

$r_s(0)$: Field data

r_s' : Toxicity data

δ＝$r_s(0)$ －r_s' 化学物質のrへの影響　Chemical effects on r

$K' = K(0)\,(1-\delta/r_s(0))$ 化学物質のKへの影響　Chemical effects on K

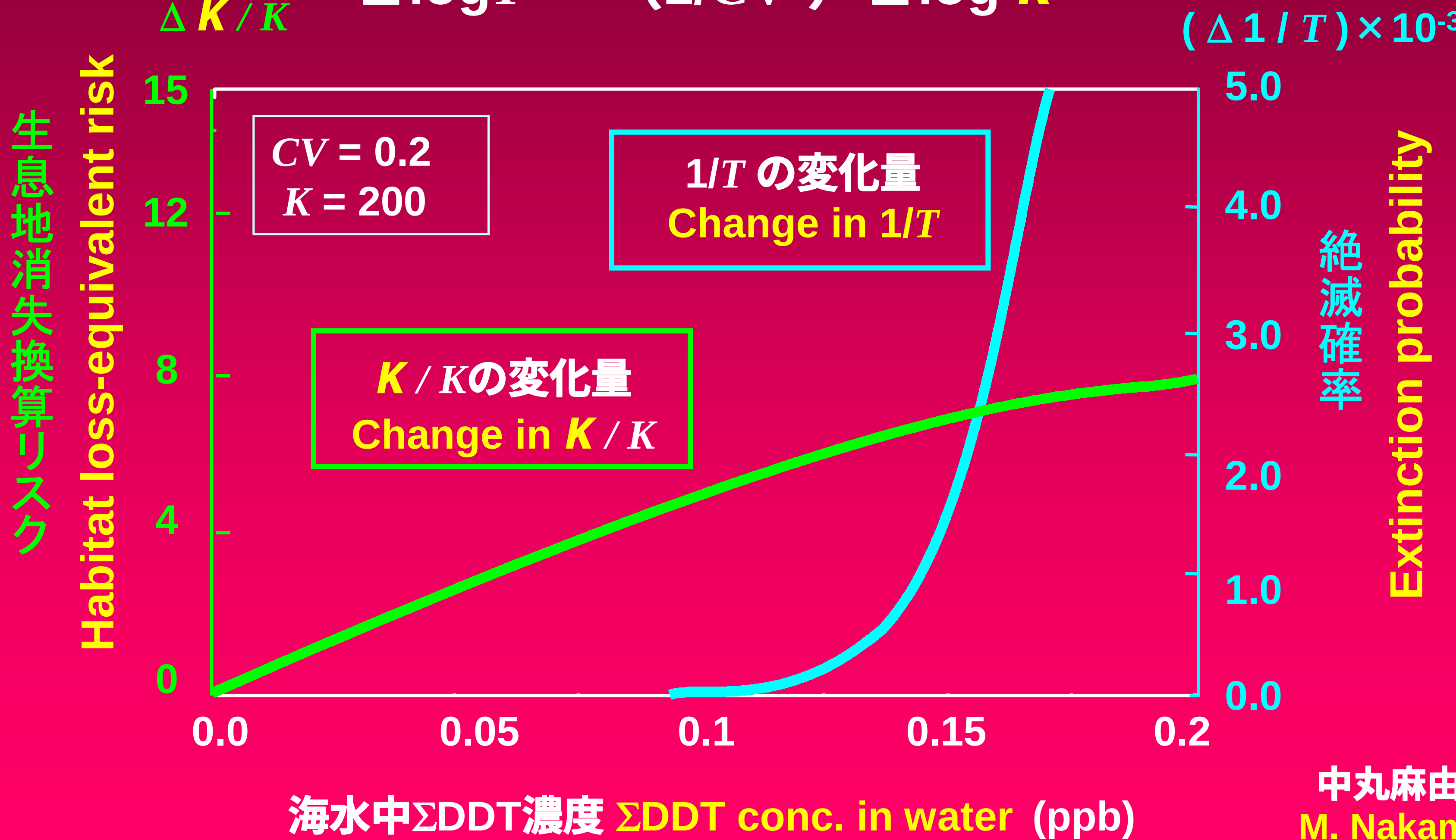
Protocol for estimating risk equivalents -continued-

4) Δlog$T$ →Δ *K* / *K*

これを生息地消失換算リスクとよぶ

Habitat loss equivalent risk

Δlog$T$ (1/CV^2) Δlog *K*

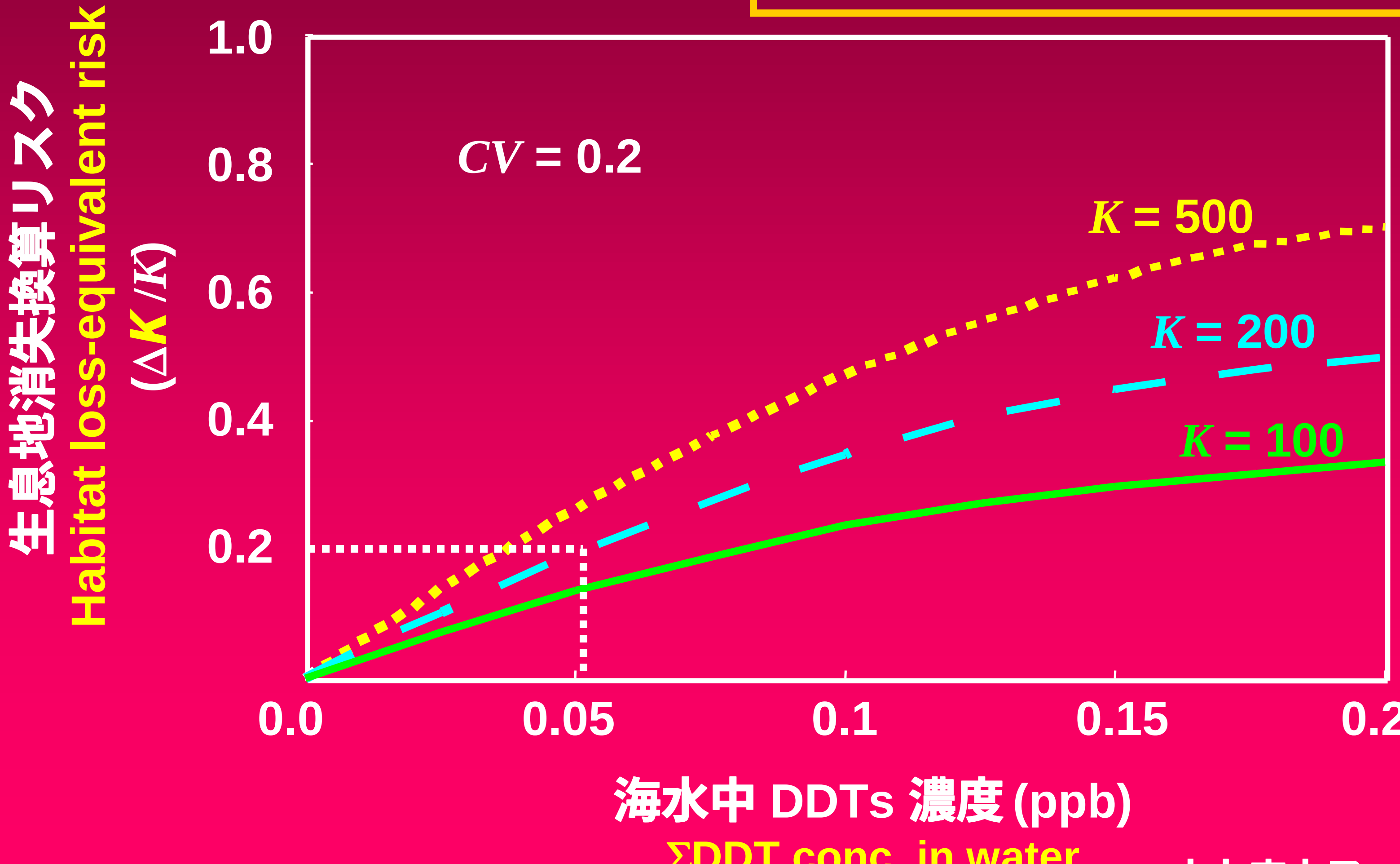


中丸麻由子
M. Nakamaru

生息地消失換算リスク
Habitat loss-equivalent risk

セグロカモメ
Larus argentatus

$$\Delta \log T \approx \frac{1}{CV^2} \Delta \log K$$



中丸麻由子 M. Nakamaru

Environmental Toxicology and Chemistry, Vol.19, No.11, pp.2856-2862, 2000
2000 SETAC
Printed in the USA
0730-7268/00 $9.00+.00

SETAC PRESS

Hazard/Risk Assessment

MEAN EXTINCTION TIME OF POPULATION UNDER TOXICANT STRESS AND ECOLOGICAL RISK ASSESSMENT

Yoshinari Tanaka and Junko Nakanishi

$\Delta \log T$, ΔT, ΔK（環境収容力）

Lande モデルによるTの近似解
Mean extinction time using Lande's model and the scaling law (approximation)

$$\mathrm{Log}\,T = C + (2s - 1)\,\log K$$

T : 絶滅待ち時間 mean extinction time
K : 環境収容力 carrying capacity

$$s = \frac{r_i}{v}$$

r_i : 内的自然増加率 intrinsic growth rate
v : r の環境変動 environmental variance of r

リスク当量を算定するための手順 （プランクトン）

Protocol of Tanaka's method

1） $K(0) = 10^6$, $r_i(0) = 0.3$, $v(0) = 0.03$ → log$T$(0)

2） LC_{50}, $v' = v(0) = 0.03$ → r_i'

3） r_i', $K = K(0) = 10^6$ and $v' = v(0)=0.03$ → log$T$

4） $\Delta T/T$(%) percent reduction of T

5） $\Delta\log K$ $\Delta s \log K(0) / \{ s(0) + \Delta s - 0.5\}$ → $\Delta\log K$

→ $\Delta K / K$(%) percent reduction of K (carrying capacity)

田中嘉成 Y. Tanaka

Cdとミジンコのレズリー行列
Daphnia pulex under cadmium exposure

x = 0 ppb

0	5.8	18.2	33.2	32.4
1	0	0	0	0
0	1	0	0	0
0	0	1	0	0
0	0	0	1	0

fertility

survival

0～25 days

x = 5 ppb

0	4	4.2	0	0
0.95	0	0	0	0
0	0.895	0	0	0
0	0	0.7651	0	0
0	0	0	0.154	0

fertility

survival

x : Concentration of Cd

ミジンコの内的自然増加率と銅の濃度

Effect of copper on intrinsic growth rate of Daphnia species

濃度 *x* での
内的自然増加率

濃度 0 の
ときの *r*

半数
致死濃度

$$r_i(x) = r_i(0)\ \{1 - (x / \alpha)^2\}$$

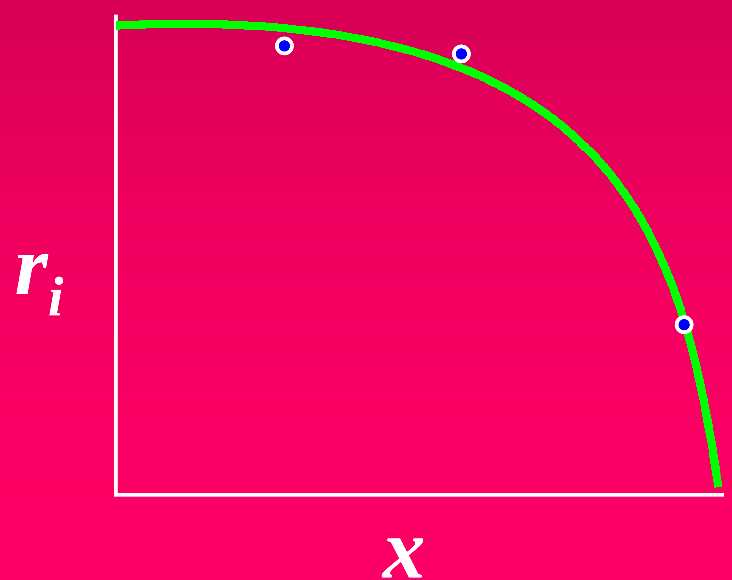
$$\mathrm{Log}\,\alpha = c + b \log\{LC_{50}\}$$

b = 0.843 and c = 1.562

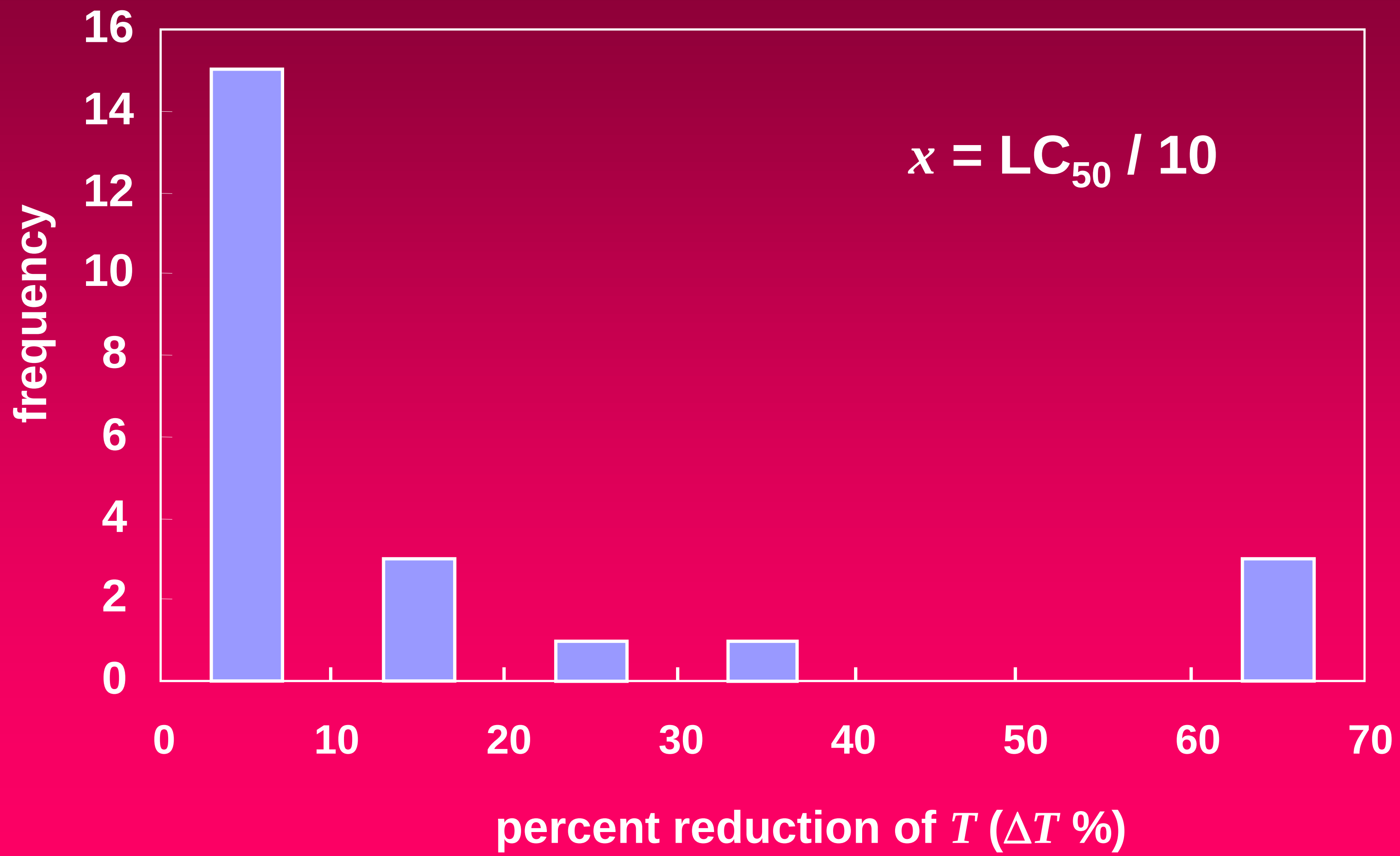
半数致死濃度

x : Concentration of chemical

LC_{50} : Lethal concentration 50%

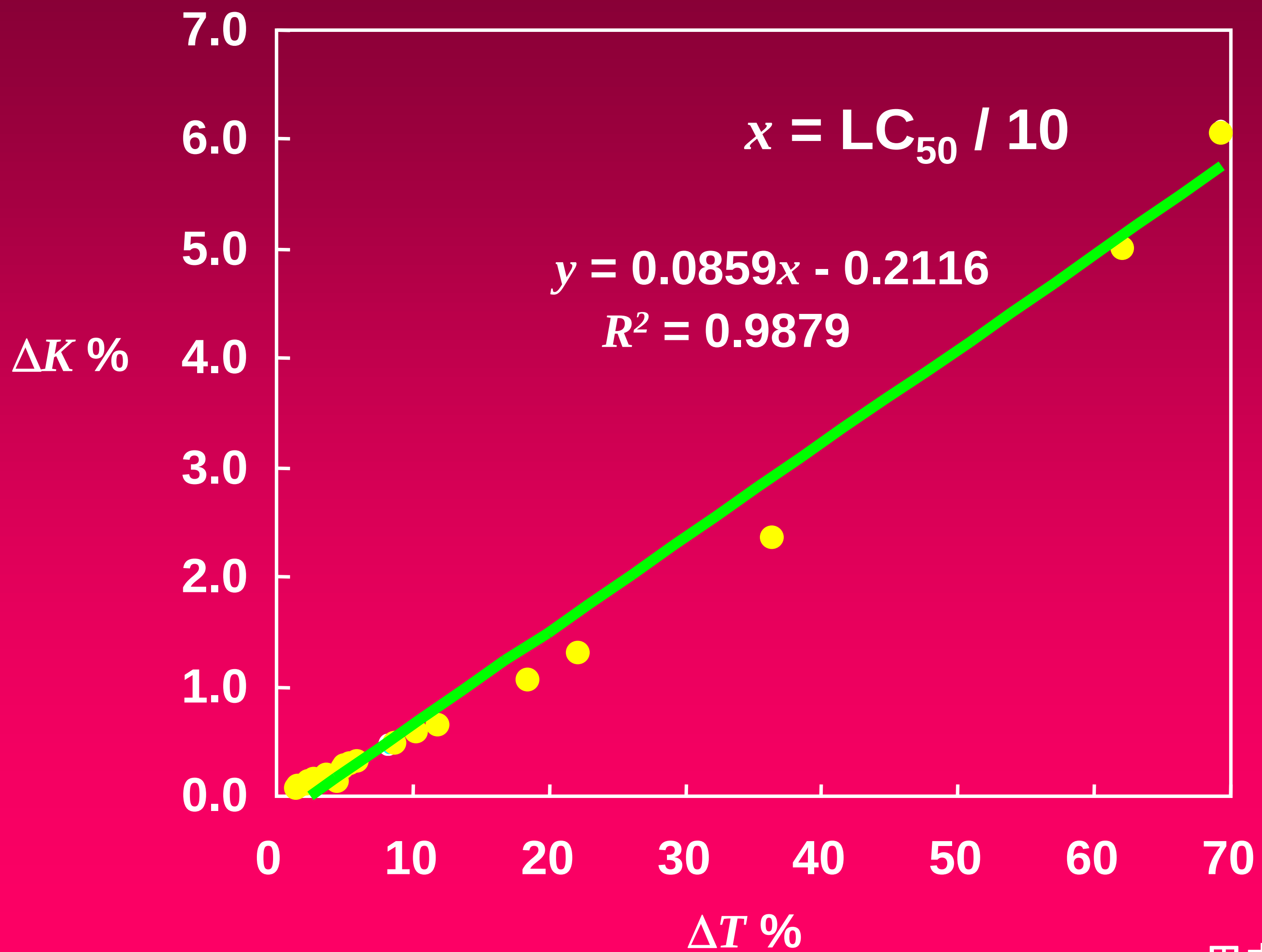


Percent reduction of T (ΔT %) of zooplankton due to chemical exposure at the concentration of 1/10 LC_{50}



田中嘉成 Y. Tanaka

Δ*K*% and Δ*T*% for planktons due to chemical exposure at the concentration of 1/10 LC_{50}



田中嘉成 Y. Tanaka

Ecological-effects models

Ecosystem（生態系）

Naito, Miyamoto and Bartell
Murata
Oka and Matsuda

↑

Population-level

Tanaka
Iwasa, Hakoyama and Nakamaru
Matsuda

↑

Individual-level effects-extrapolation (個体レベル)

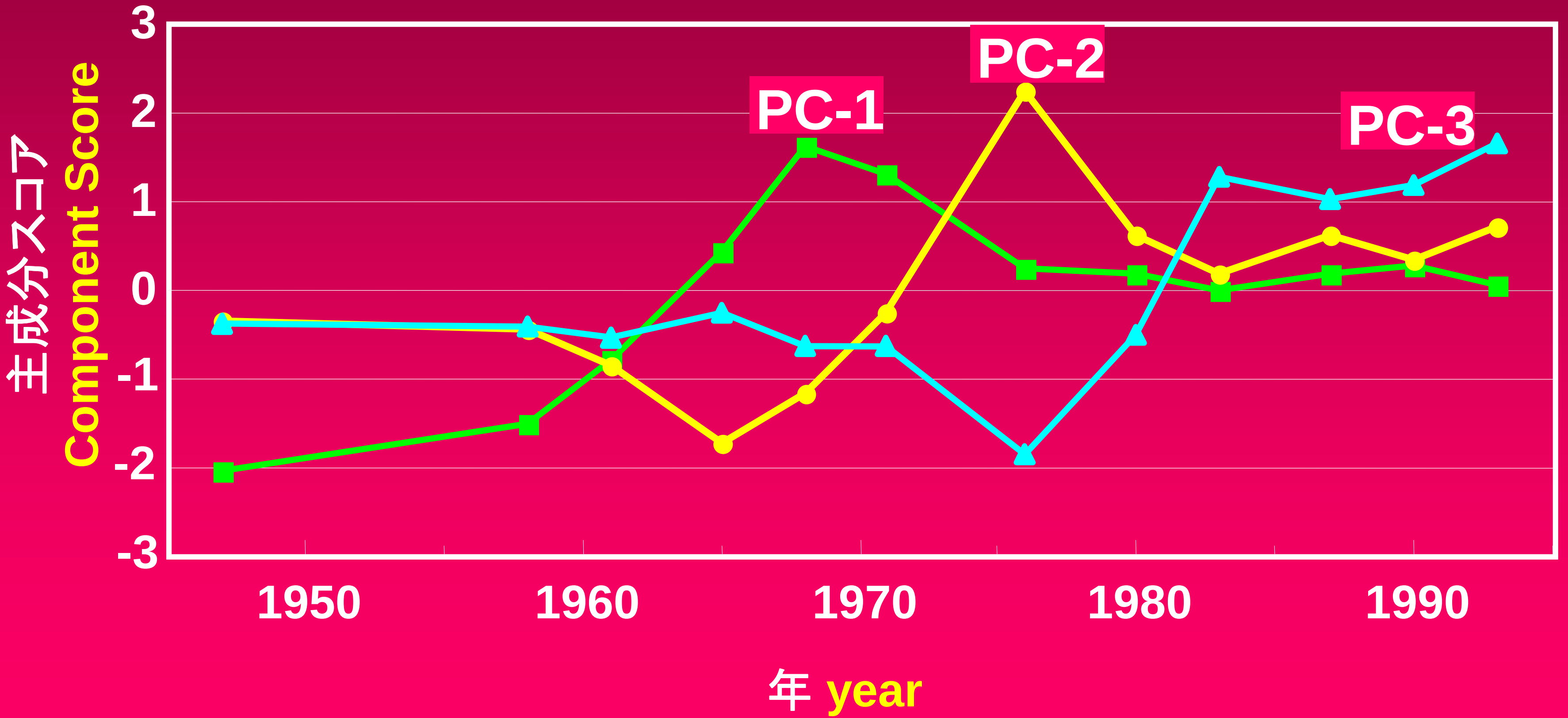
↑

Toxicity test

主成分のスコアの経年変化・宍道湖

～主成分分析の結果（全PCDD/Fs量に対して）～

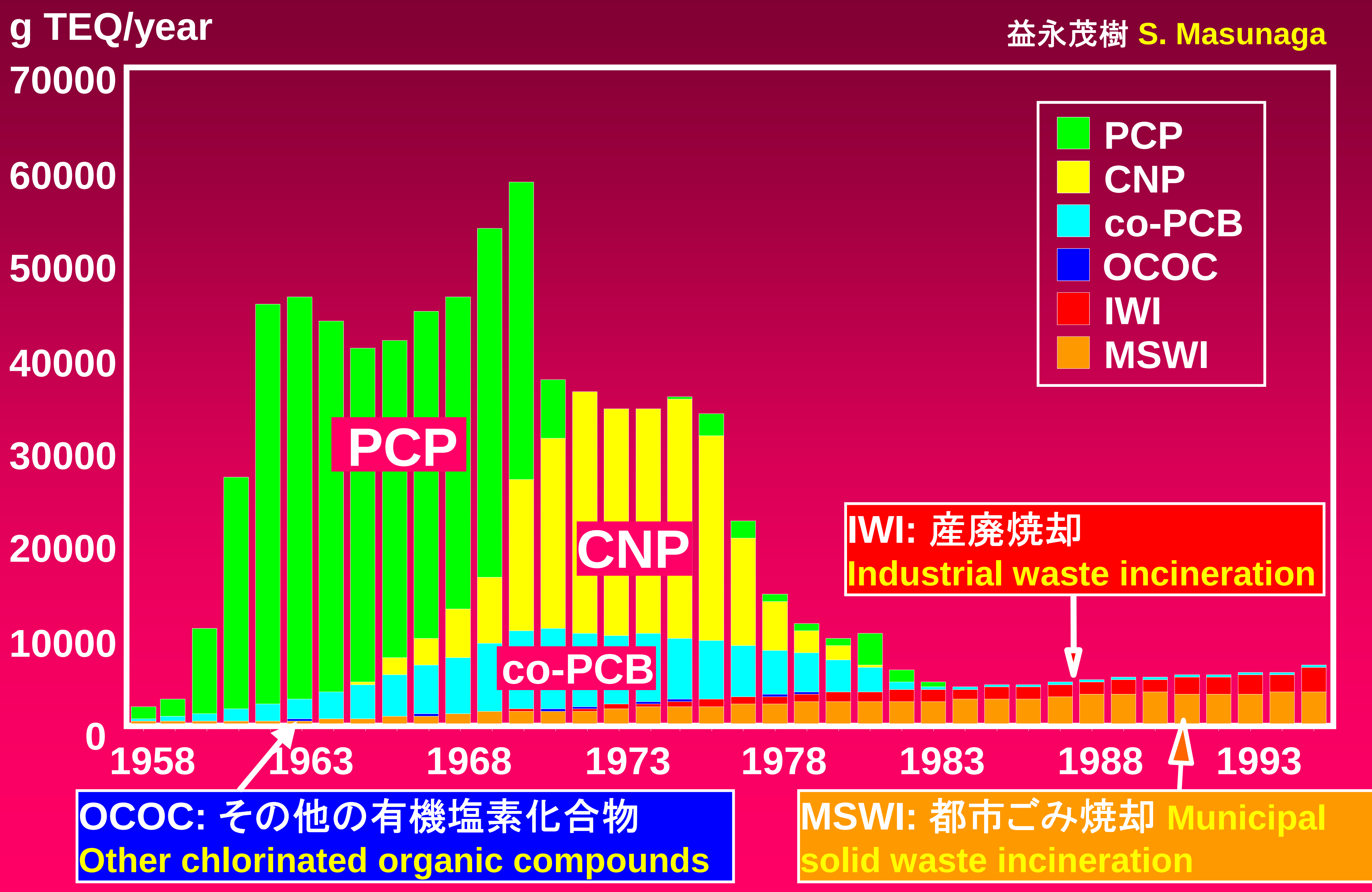
Temporal trends of component scores in the sediment core (Lake Shinji)



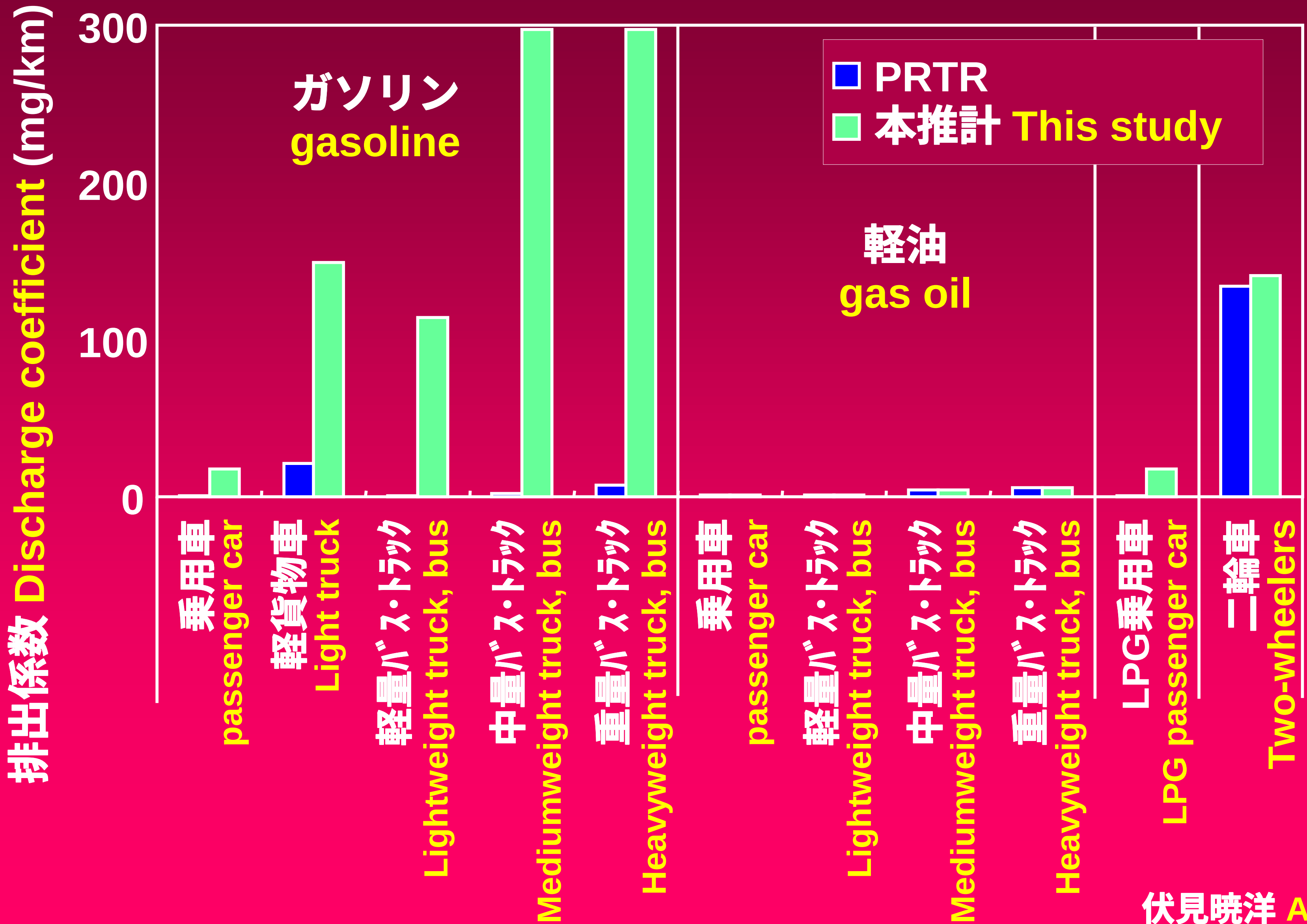
益永茂樹 S.Masunaga

ダイオキシン環境排出量経年変化
Trend of dioxin emission (TEQ) to environment in Japan

益永茂樹 S. Masunaga

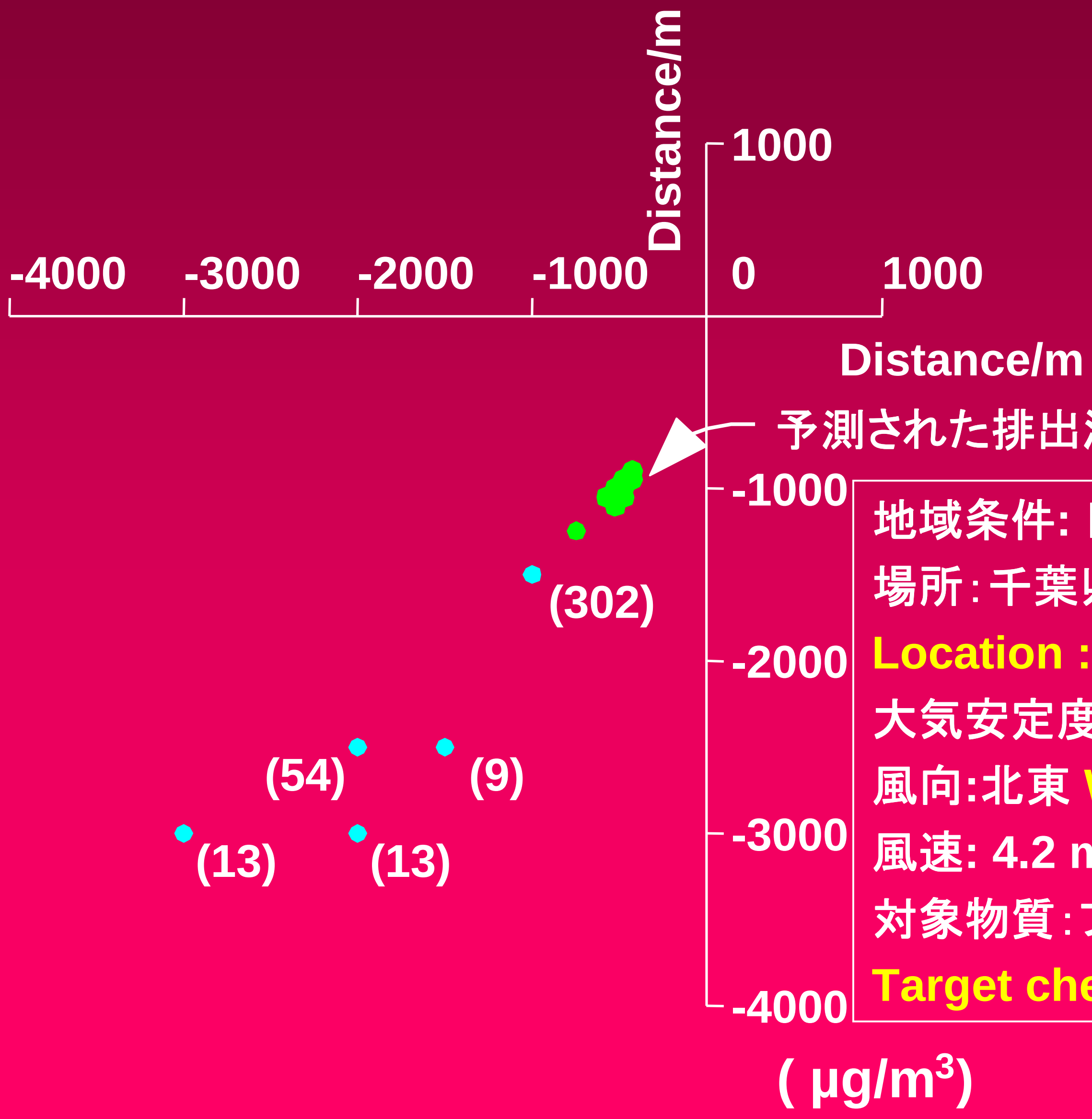


自動車のベンゼン排出係数の比較（PRTRと本推計）
Emission of benzene from automobiles



伏見暁洋 A.fushimi

排出源位置の予測例 Example of source estimation



地域条件: 田園 Area type : rural

場所：千葉県市原市

Location : Ichihara city

大気安定度: C

風向:北東 Wind direction : NE

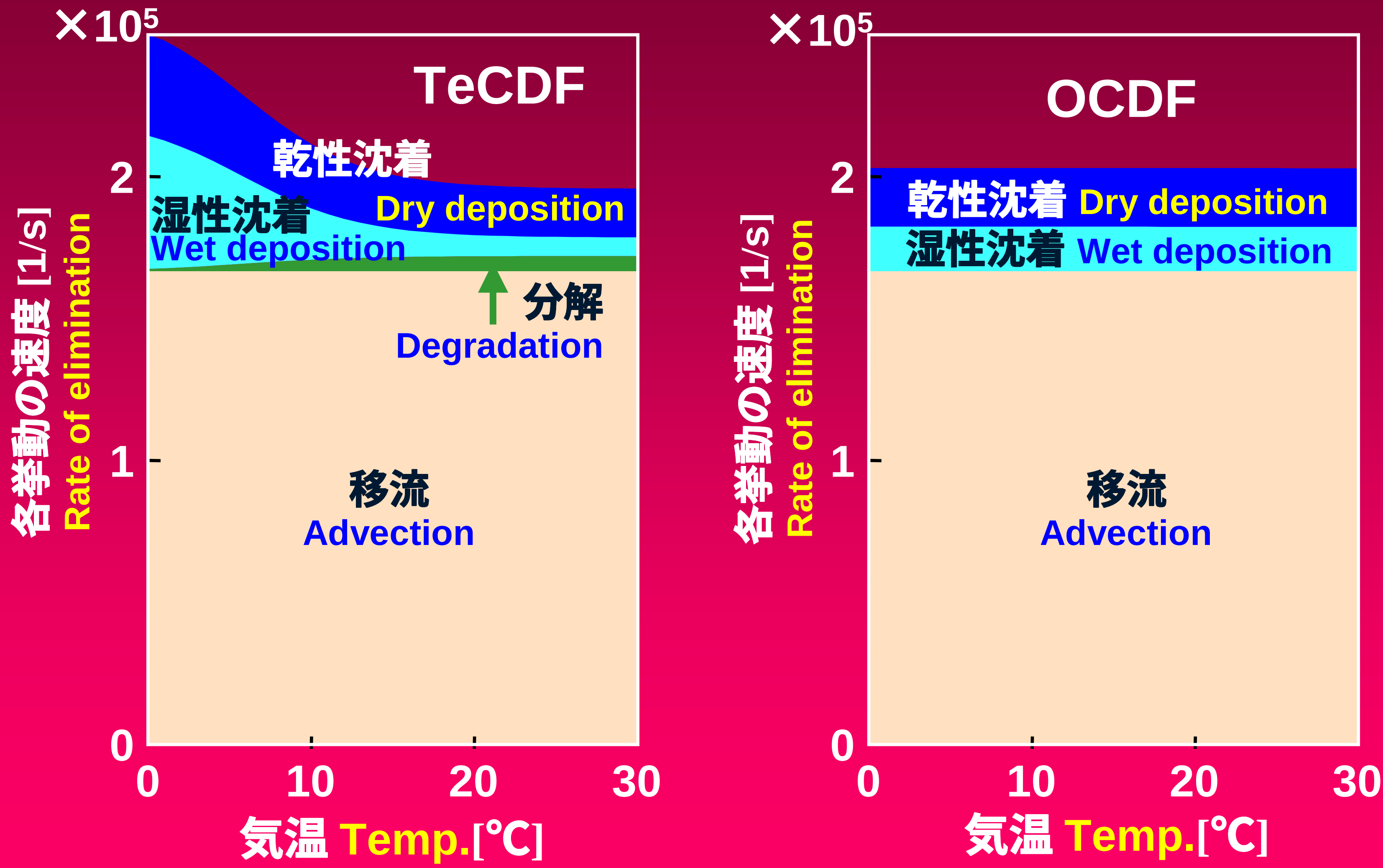
風速: 4.2 m/s Wind speed : 4.2 m/s

対象物質：プロピレン

Target chemical : Propylene

岡崎誠司 S.Okazaki

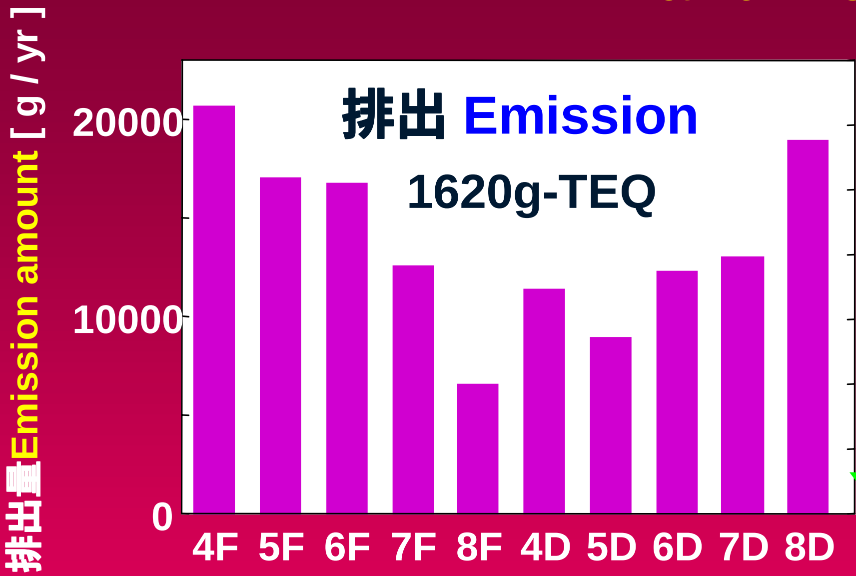
気温による挙動の変化
Estimated atmospheric fate of dioxins emitted from combustion sources



小倉勇 I.Ogura

排出量、大気濃度、沈着量の関係

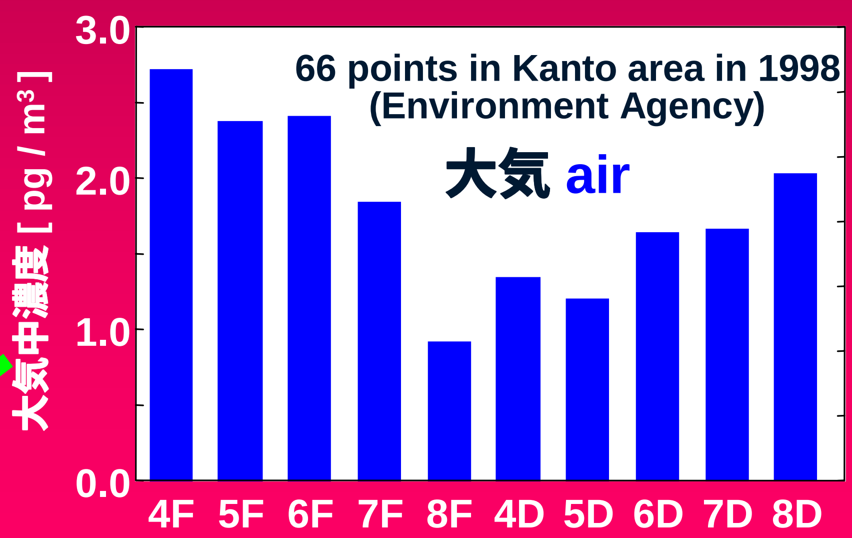
Relationships among Emission amount, Air concentration and Deposition flux

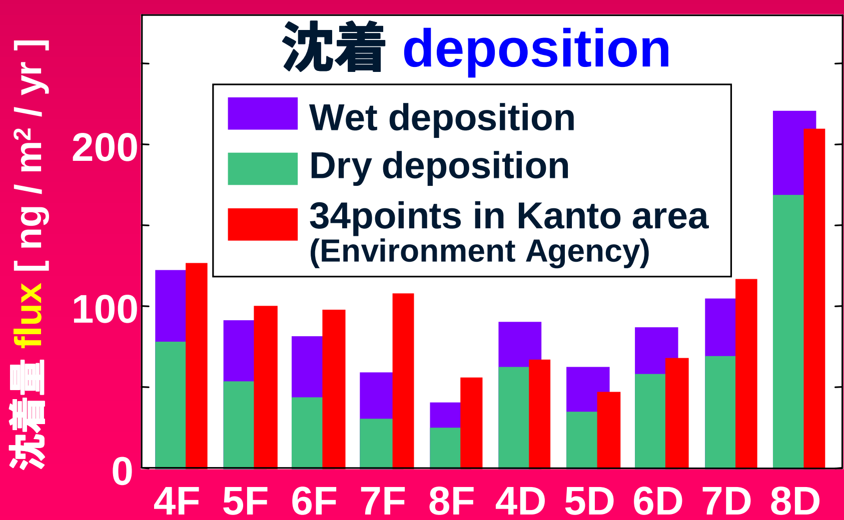


H10年 都市ゴミおよび産廃焼却排ガスデータからの排出量の推定

Estimation of emission from MSWIs and IWIs based on emission data in 1998 540g-TEQ

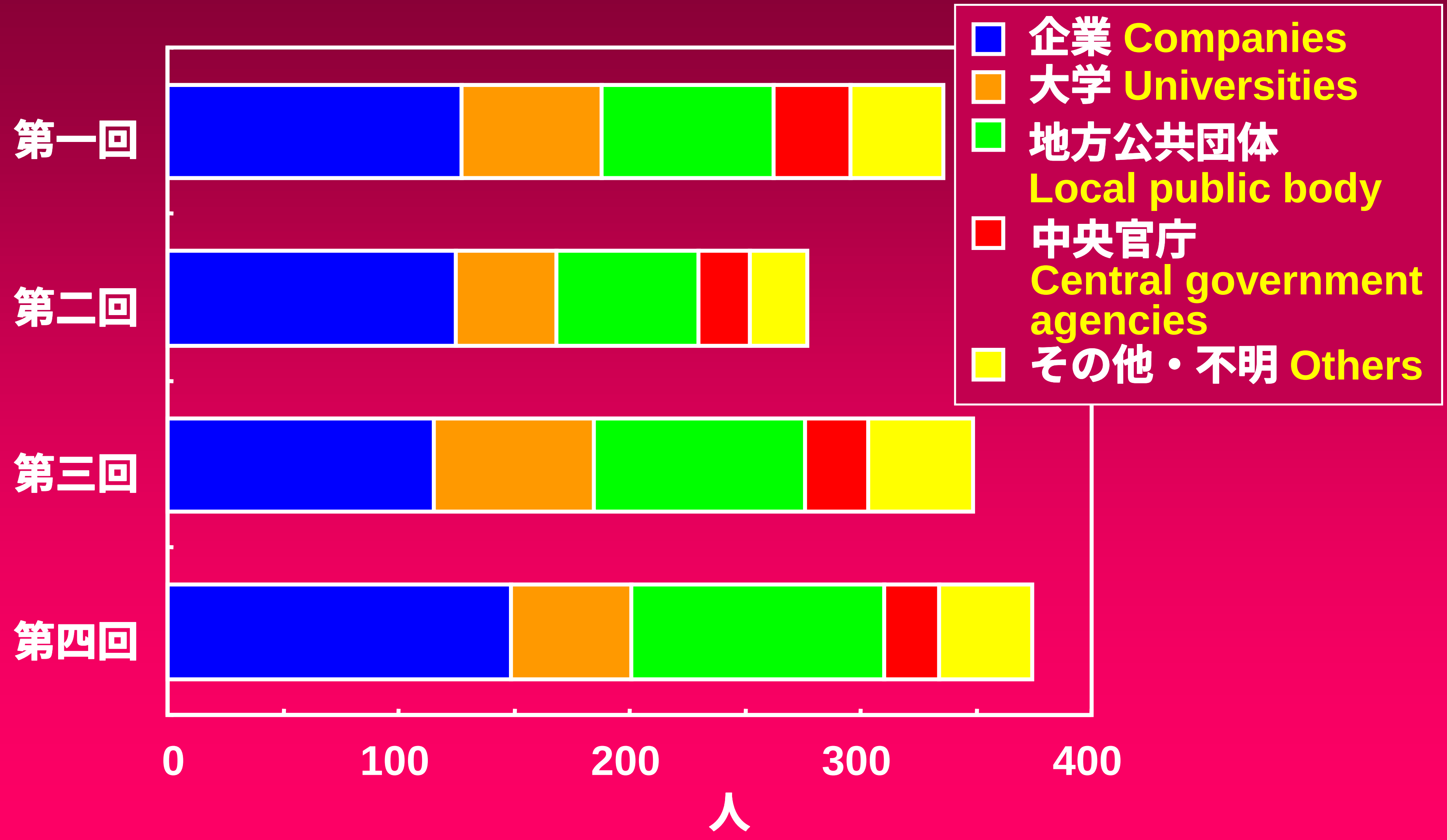
推定 Estimate





小倉勇 I.Ogura

ワークショップ出席者の所属別分布
Distribution of attendance in this workshop



ご静聴ありがとうございました

Thank you for your attention

書籍：中西準子「水の環境戦略」（岩波新書）

中西準子「環境リスク論」（岩波書店）

連絡先：横浜国立大学環境科学研究センター

電　話：045－339－4362

web：http://www.kan.ynu.ac.jp/~nakanisi/ 又は /~rmg