

## 年齢群別生物学的有効用量スクリーニングシステムによる

### 室内空气中 VOC のリスク評価

#### Health Risk Evaluation of VOC in Indoor Air Using Life Stage PBPK Model

○桑 詩野\*, 吉田 喜久雄\*\*, 益永 茂樹\*  
Shino KUWA, Kikuo YOSHIDA, Shigeki MASUNAGA

**Abstract.** A life stage PBPK model (physiologically-based pharmacokinetic model) was used to estimate the biologically effective dose and evaluate the health risk from exposure to BTEX (benzene, toluene, ethylbenzene and xylene) in indoor air. Inter-individual variability in the biologically effective dose was evaluated using physiological parameters of Japanese population and 18 different exposure scenarios for 7 age groups. Joint toxic actions of BTEX were evaluated using an interaction-based PBPK model for mixture chemicals. Significant differences in the calculated biologically effective dose were observed between 18 exposure scenarios. This study demonstrates the feasibility of incorporating a life stage PBPK model in the risk assessment process to evaluate the age-dependent differences in toxicokinetics and exposure scenarios.

**Key Words:** 小児, 化学物質, PBPK モデル, 室内汚染

#### 1. はじめに

化学物質のリスクを検討する際、小児の脆弱性が懸念される。しかし、現行の化学物質リスク評価では、小児の明らかな脆弱性が認められない限り、個人差に対する不確実性係数により保護できていることが仮定され、特に小児に対する評価が行われることはない(桑ら, 2007)。そこで、本研究では体内動態に焦点をあて、化学物質の生物学的有効用量の小児/成人差を解析するため、年齢群別に複数物質の相互作用を計算できる生理学的薬物動力学 (PBPK) モデルと日本人の生理学的データなどを登録したパラメータデータベースで構成される「年齢群別生物学的有効用量スクリーニングシステム」を構築した

乳幼児、特に新生児は成人と比較して室内での滞在時間が長いと考えられ、室内吸入暴露は新生

児及び乳幼児について重要な暴露経路の一つと考えられる。本研究では、室内空気汚染 (シックハウス) 物質として懸念され、また発達期間にある小児に対する影響として重要と考えられる神経影響が報告されているトルエンの室内汚染によるリスクを解析の対象とした。また、同時暴露に伴う影響の相互作用を検討するため、トルエンと同じ代謝酵素 CYP2E1 で代謝されることから(U.S. ATSDR, 2004),物質間の相互作用が注目されているベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン (BTEX) も対象とした。

#### 2. 計算モデルと計算条件

計算モデルには、最も一般的な吸入暴露のPBPKモデル「Ramsey&Andersen型PBPKモデル」(Ramsey & Andersen, 1984)を用いた。構造は図1

\* 横浜国立大学 (Yokohama National University)

\*\* 独立行政法人 産業技術総合研究所 (Advanced Industrial Science and Technology)

に示すとおりである。

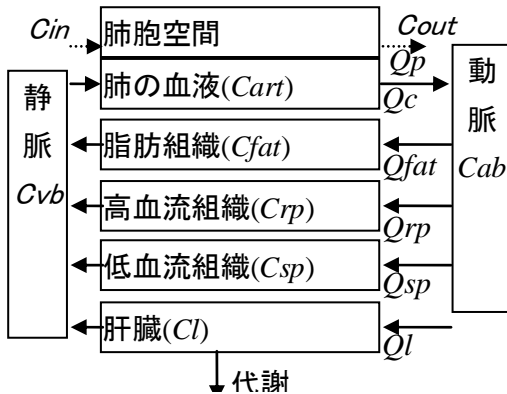


図1 Ramsey&Andersen 型 PBPK モデル

計算式を以下に示す。肝臓コンパートメントでは、複数物質による代謝の相互作用を考慮する (Haddad et al, 1999)。

$$C_a = \frac{(Q_p * C_{in} + Q_c * C_{vb})}{(Q_c + Q_p / K_{b\_a})} \quad (1)$$

$C_a$  [mg/L] : 肺の血液中濃度  
 $Q_p$  [L/分] : 肺胞での換気速度  
 $C_{in}$  [mg/L] : 吸入濃度  
 $Q_c$  [L/分] : 心拍出量  
 $C_{vb}$  [mg/L] : 静脈中濃度  
 $K_{b\_a}$  [-] : 血液/空気分配係数

$$C_{ab} = C_a \quad (2)$$

$C_{ab}$  [mg/L] : 動脈中濃度  
 $C_a$  [mg/L] : 肺の血液中濃度

$$V_i * \frac{dC_i}{dt} = Q_i * \left( C_{ab} - \frac{C_i}{K_{i\_b}} \right) \quad (4)$$

$V_i$  [L] : 組織 i 容量  
 $C_i$  [mg/L] : 組織 i 中濃度  
 $Q_i$  [L] : 組織 i 中血流量  
 $C_{ab}$  [mg/L] : 動脈中濃度  
 $K_{i\_b}$  [-] : 組織 i/血液分配係数

$$V_l * \frac{dC_l}{dt} = Q_l * \left( C_{ab} - \frac{C_l}{K_{l\_b}} \right) - \frac{V_{max} * K_{age} * \left( \frac{C_l}{K_{l\_b}} \right)}{K_m * \left( 1 + \frac{C_B}{K_{l\_b_B} * K_{i_{BA}}} + \frac{C_C}{K_{l\_b_C} * K_{i_{CA}}} + \frac{C_D}{K_{l\_b_D} * K_{i_{DA}}} \right) + \left( \frac{C_l}{K_{l\_b}} \right)} \quad (3)$$

$V_{lA}$  [L] : 肝臓容量  
 $C_{lA}$  [mg/L] : 肝臓中濃度  
 $Q_{lA}$  [L/分] : 肝臓血流量  
 $C_{abA}$  [mg/L] : 動脈濃度  
 $K_{l\_bA}$  [-] : 肝臓/血液分配係数  
 $V_{maxA}$  [mg/分] : 最大代謝速度  
 $K_{ageA}$  : 年齢補正係数  
 $K_{mA}$  [mg/L] : ミカエリス・メンテン定数  
 $K_i$  [mg/L] : 代謝阻害定数

$$C_{vb} = \frac{\sum_i \left( Q_i * \frac{C_i}{K_{i\_b}} \right)}{Q_c} \quad (5)$$

$C_{vb}$  [mg/L] : 静脈中濃度  
 $Q_i$  [L] : 組織 i 中血流量  
 $C_i$  [mg/L] : 組織 i 中濃度  
 $K_{i\_b}$  [-] : 組織 i/血液分配係数  
 $Q_c$  [L/分] : 心拍出量

なお、式(3)の右辺第2項は、物質 A に対する物質 B と C, D による代謝阻害を示している。

対象集団は小児として、出生後より思春期までとする。なお、本研究では一人のヒトの生涯にわたる生物学的有効用量を推計するのではなく、リスク評価の対象となる集団における年齢群別の生物学的有効用量の違いを推計することを目的とする。年齢群の設定については、「小児の環境汚染物質への暴露についてのモニタリング及び評価を行う際の年齢群の選択方法についての手引き」(U.S.EPA, 2005)にて提唱されている年齢区分を基準とした上で、IAEA のアジア標準人(IAEA, 1998)の年齢区分と代謝酵素 CYP2E1 の発達状況を考慮に入れ(Johnsrud et al, 2003), 新生児 (誕生後), 乳児 (2ヶ月), 幼児 (1歳), 園児 (5歳), 小児 (10歳), 思春期 (15歳), 成人の7群とした。

体内臓器・組織中の初期濃度は0とした。このため、対象化学物質の生物学的有効用量が定常に達する時間を考慮し、計算結果出力開始時間は計算開始時間から24時間後とする。また計算結果出

力開始時間より、生活行動パターンが1サイクルすると考えられる24時間後を計算終了時間とした。

### 3. PBPKモデルのパラメータ

本システムにおけるデータの流れを図2に示す。PBPKモデル計算モジュールのパラメータはM1～M4の各モジュールおよびD1～D9のデータセットにより設定される。

#### <M1 吸入濃度設定モジュール>

暴露シナリオに従い、対象集団が滞在する場所の空气中濃度を吸入濃度とする。

#### <M2 肺胞での換気速度計算モジュール>

一回換気量より生理学的死胞を差し引いた量を肺胞での一回換気量として計算する。生理学的死胞については、以下の数式にて推計する(Price et al, 2003)。

$$VPDS = 1.66 \times BW + 54.1 \quad (6)$$

VPDS[ml] : 生理学的死胞

BW[kg] : 体重

#### <M3 臓器・組織容量計算モジュール>

体重あたりの臓器・組織重量と密度を用いて、臓器・組織容量を計算した。

#### <M4 血流量計算モジュール>

体重あたりの臓器・組織重量と密度、臓器容量あたり血流量より臓器・組織の血流量を計算した。

#### <D1 空气中濃度>

暴露シナリオにおける滞在場所ごとに表1のように設定した(室内空気対策研究会 実態調査分科会, 2000; 財団法人 住宅リフォーム紛争処理支援センター, 2004; 厚生労働省, 1999)

表1 空气中 VOC 濃度[μg/L]

	屋外	自宅	産院	教育	事務所	店舗
B	0.0104	0.0139	0.0139	0.0139	0.0139	0.0139
T	0.0749	0.4924	1.1518	0.0271	0.1741	0.0867
E	0.0181	0.1296	0.0000	0.0313	0.1130	0.0334
X	0.0221	0.0838	0.0167	0.0313	0.8267	0.0500

#### <D2 代謝量年齢補正係数>

酵素の活性量により、年齢群別代謝量の違いや

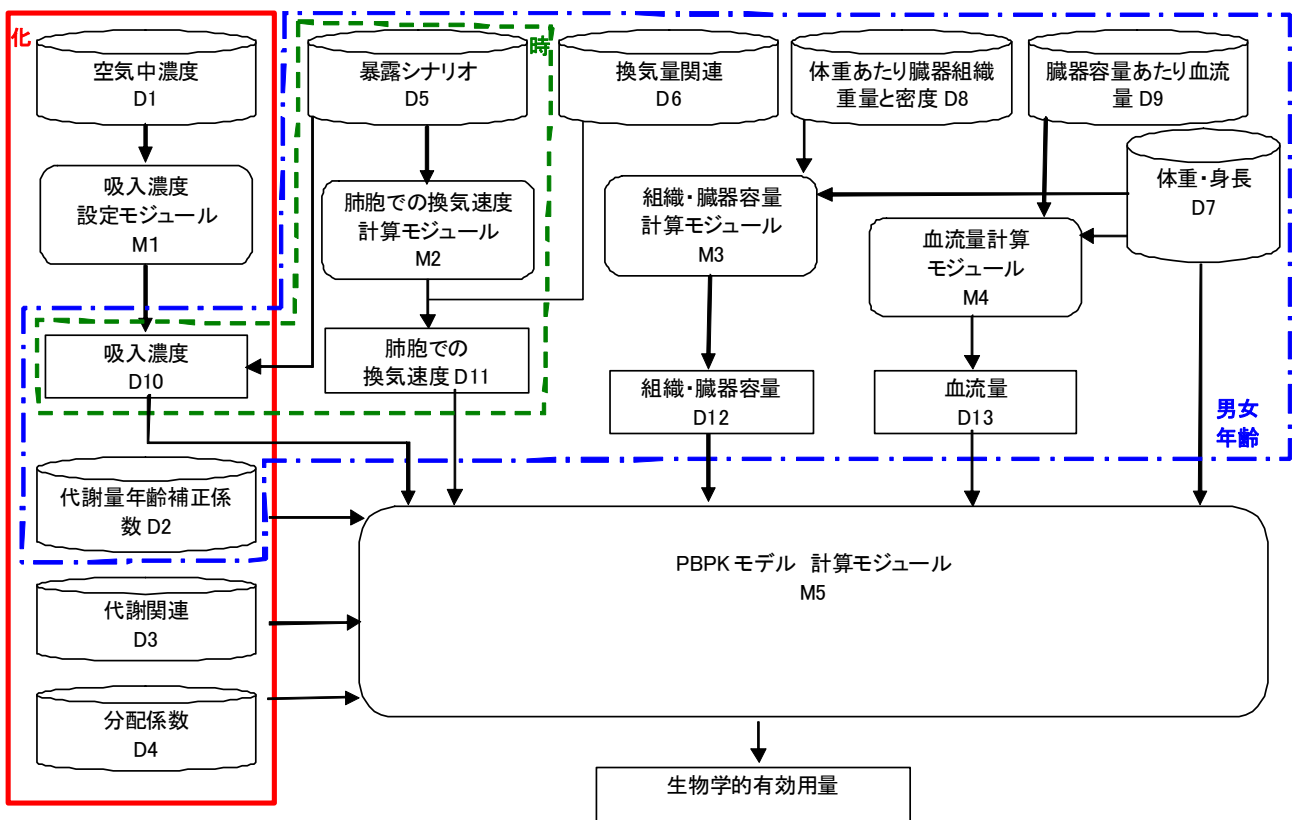


図2 年齢群別生物学的有効用量スクリーニングシステムにおけるデータの流れ

個人差を表す代謝量年齢補正係数を決定する手法 (Lipscomb & Kedderis, 2006)を用いた。肝臓中マイクロゾーム含有量と酵素あたりの代謝量については、年齢差はないものと仮定し、代謝量年齢補正係数はマイクロゾーム中の CYP2E1 酵素量の小児/成人比とする。年齢群別マイクロゾーム中の CYP2E1 酵素量については、2つの報告が(Vieira et al, 1996), (Johnsrud et al, 2003)あり、その結果は矛盾したものであった。ここでは、既存の胎児に関する報告とも一致し、成人についての報告(Lipscomb & Kedderis, 2006)とも比較可能であった(Johnsrud et al, 2003)のデータを用いて、表2のように計算設定した。

表2 代謝量年齢補正係数

年齢	平均	SD
出生後	0.17	0.29
2ヶ月	0.46	0.13
1歳以上	1	0.43

<D3 代謝関連, D4 分配係数>

表3と4の値を用いた(Haddad et al, 1999)。

表3 代謝関連パラメータ

	Vmax mg/h/kg	Km mg/L	Ki			
			B mg/L	T mg/L	E mg/L	X mg/L
B	2.11	0.1	-	0.223	0.626	0.226
T	3.44	0.13	0.144	-	0.948	0.357
E	6.39	1.04	0.256	0.168	-	0.505
X	6.49	0.45	0.216	0.328	1.667	-

表4 分配係数

	血液/空気	脂肪/血液	低血流組織/血液	高血流組織/血液	肝臓/血液
B	15.0	33.33	1.00	1.13	1.13
T	18.0	56.72	1.54	4.64	4.64
E	42.7	36.44	0.61	1.41	1.96
X	46.0	40.41	0.91	1.98	1.98

<D5 暴露シナリオ>

年齢群ごとに表5のシナリオを設定した。

表5 暴露シナリオ

年齢区分		暴露シナリオ	
新生児	生後1ヶ月未満	新-1	産院にいる新生児
		新-2	自宅にいる新生児
乳児	生後2ヶ月	乳-1	長時間保育の乳児
		乳-2	自宅にいる乳児, 屋内型
		乳-3	自宅にいる乳児, 屋外型
幼児	1歳児	幼1-1	長時間保育の1歳児
		幼1-2	自宅にいる1歳児, 屋内型
		幼1-3	自宅にいる1歳児, 屋外型
園児	5歳児	幼5-4	長時間保育の5歳児
		幼5-2	屋内型の5歳児
		幼5-3	屋外型の5歳児
小児	10歳児	小-1	屋内型の小児
		小-2	屋外型の小児
思春期	15歳児	思-1	屋内型の学生
		思-2	屋外型の学生
		思-3	有職者
成人	20歳~50歳	成-1	有職者
		成-2	在宅時間の長い成人

<D6 換気量関連>

換気量には年齢差や個人差があり、また同じ個人であっても活動量によって変動する。このため、暴露シナリオにしたがって、換気速度を設定することが望ましい。しかし、活動量別換気速度の調査報告にはばらつきがあった(IAEA, 1998), (U.S.EPA, 2006)。そこでここでは、睡眠時と覚醒時の2パターンのみについて、年齢群別に換気速度を設定した。

それぞれの換気速度については、活動レベル別の換気速度データと活動レベル別活動時間データ(Pelekis et al, 2003)より推計した。睡眠時の換気速度は、安静時の換気速度とした。覚醒時の換気速度は、活動レベル別換気速度データを活動時間で重み付けした値とした。

<D7 体重・身長>

年齢別の体重・身長データについては、国内データが充実している。表6のように体重を設定した。

表 6 体重[kg]

年齢群		平均	SD	出典
男性	新生児	3.04	0.39	(厚生労働省, 2000)
	乳児	5.88	0.71	
	幼児	10.47	1.06	
	園児	19.1	2.7	(文部科学省, 2008)
	小児	34.4	7.7	
	思春期	60	11.63	
	成人	68.02	11.37	(厚生労働省,)
女性	新生児	2.96	0.38	(厚生労働省, 2000)
	乳児	5.53	0.63	
	幼児	9.94	1.01	
	園児	18.7	2.65	(文部科学省, 2008)
	小児	34.3	7.3	
	思春期	52.1	8.33	
	成人	53.67	8.7	(厚生労働省,)

表 7 体重あたり臓器・組織重量[kg/kg]と密度 [kg/L] 密度データ出典 ; (Price et al, 2003)

	脂肪組織	低血流組織	高血流組織	肝臓
新生児	0.093	0.398	0.189	0.04
乳児	0.093	0.398	0.189	0.04
幼児	0.127	0.438	0.165	0.035
園児	0.1	0.539	0.138	0.033
小児	0.16	0.448	0.121	0.033
思春期	0.176	0.468	0.089	0.026
成人	0.183	0.464	0.09	0.027
密度	0.92	1.04	1.04	1.08

表 8 臓器容量あたり血流量データ[L/分]

		男性血液流速	女性血液流速
脂肪組織重量		0.02	0.03
低血流組織	骨格筋	0.03	0.03
	皮膚	0.12	0.15
	心臓	0.73	0.96
高血流組織	赤色骨髄	0.3	0.3
	脳	0.51	0.52
	消化管	0.75	0.78
	腎臓	3.68	3.22
	膵臓	0.6	0.61
	脾臓	1	1.04
	甲状腺	5	5
肝臓	0.84	1	

<D8 体重あたり臓器・組織重量と密度>

放射線のリスク評価のためにアジア人のデータを基に構築された田中モデルより臓器・組織重量と体重データを取得し(Tanaka & Kawamura, 1996; Tanaka, 1996), 表 7 の様にコンパートメントごとに集計した。

<D9 臓器容量あたり血流量>

臓器容量あたり血流量データ(Price et al, 2003)を用いて, 表 8 のように計算した。

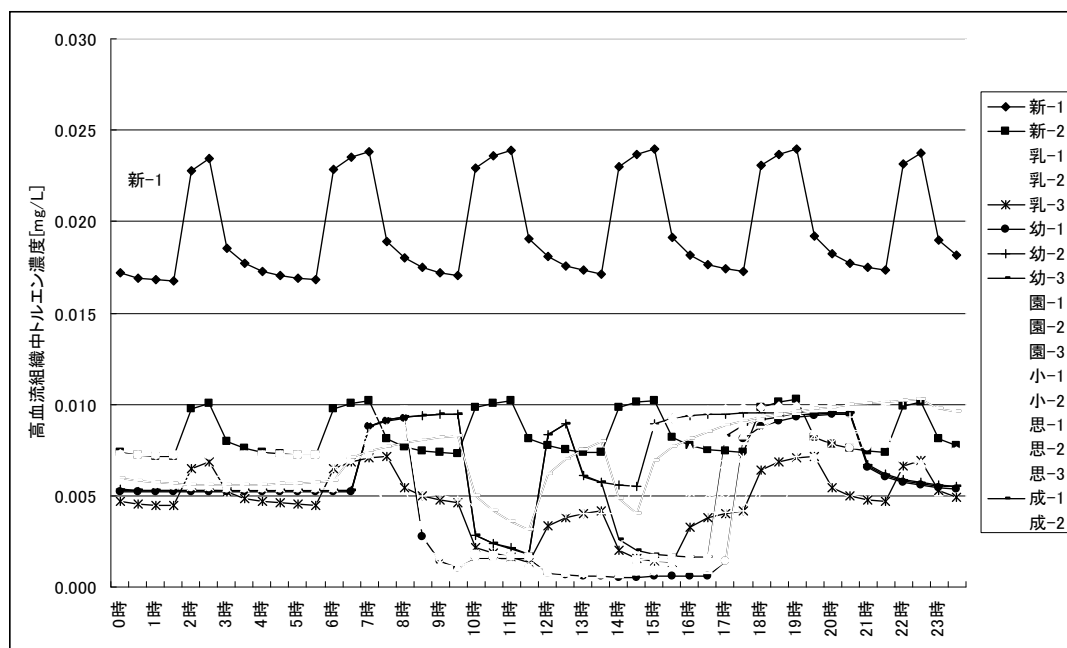


図 3 シナリオ別の高血流組織中トリウム濃度

#### 4. 結果

図3にシナリオ別の高血流組織中トルエン濃度を示す。新-1産院にいる新生児シナリオで濃度が高くなっていることがわかる。この期間における時間曲線下面積(AUC)を比較すると成人シナリオの2倍程度であった。

このように「年齢群別生物学的有効用量スクリーニングシステム」による計算により、年齢群ごとに暴露シナリオや体内動態による生物学的有効用量への影響を考察することが可能となり、Foo et al. (1996)やその他の疫学研究の被験者のAUCとの定量的比較が可能となる。脆弱性に対する不確実性係数の定量的な議論が可能になると考えられる。現時点のシステムはプロトタイプであり、今後、換気量、心拍出量、各組織・臓器の血流量のデータの整合性をとるとともに、計算時間の短縮化を図り、モンテカルロシミュレーションを可能としたい。

#### 参考文献

- Foo, S.C., Jeyaratnam, J., Koh, D. (1990) Chronic neurobehavioural effects of toluene. *British J. Ind. Medicine.* 47, 480-484.
- Haddad, S. et al (1999) Physiological modeling of the toxicokinetic interactions in a quaternary mixture of aromatic hydrocarbons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 161, 249-257.
- I.A.E.A. (1998) Compilation of anatomical physiological and metabolic characteristics for a Reference Asian Man, Volume1: Data summary and conclusions, IAEA-TECDOC-1005.
- Johnsrud, E.K. et al (2003) Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307, 402-407.
- Lipscomb, J.C. et al (2006) Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Models to Quantify the Impact of Human Age and Interindividual Differences in Physiology and Biochemistry Pertinent to Risk - Final Report, EPA/600/R-06/014A.
- Pelekis, M. et al (2003) Probabilistic framework for the estimation of the adult and child toxicokinetic intraspecies uncertainty factors. *Risk. Anal.* 23, 1239-1255.
- Price, K. et al (2003) Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. *J. Toxicol. Environ. Health. A.* 66, 417-433.
- Price, P.S. et al (2003) Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 33, 469-503.
- Ramsey, J.C. et al (1984) A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73, 159-175.
- Tanaka, G. et al (1996) Anatomical and Physiological Characteristics for Asian Reference Man - Male and Female of Different Ages: Tanaka Model National Institute of Radiological Sciences, NIRS-M-115.
- U.S. A.T.S.D.R. (2004) INTERACTION PROFILE FOR: Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes (BTEX) U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- U.S.E.P.A. (2005) Guidance on Selecting Age Groups for Monitoring and Assessing Childhood Exposures to Environmental Contaminants EPA/630/P-03/003F.
- U.S.E.P.A. (2006) Child-Specific Exposure Factors Handbook (External Review Draft) EPA/600/R/06/096A.
- Vieira, I. et al (1996) Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur. J. Biochem.* 238, 476-483.
- 桑詩野ら (2007) 小児の環境化学物質リスク評価。日本リスク研究学会第20回研究発表会講演論文集 20, 95-100.
- 厚生労働省 (1999) 居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について, [http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1112/h1214-1\\_13.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1112/h1214-1_13.html).
- 厚生労働省 (2000) 平成12年乳幼児身体発育調査報告書
- 厚生労働省 (2007) 平成17年国民健康・栄養調査報告。
- 財団法人 住宅リフォーム紛争処理支援センター (2004) 平成16年度 室内空気に関する実態調査報告書(概要版)(非住宅)
- 室内空気対策研究会 実態調査分科会 (2000) 実態調査 平成12年度報告書概要版
- 文部科学省 (2008) 平成19年度学校保健統計調査