

## 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 -

中西準子、蒲生昌志、巖佐庸、田中嘉成

### 1章 本研究プロジェクトの目的

リスク管理において、異種のリスクを比較できるということは最も重要なことである。われわれの研究では、研究の当初から、「異種のリスクを比較できるような指標の開発」を目的にしてきた。それは、他の国などで行われているリスク評価とは、かなり違っている。何が違うか？リスク評価は、安全を証明するための道具ではないという点である。われわれは、この目標に向かって5年間奮闘し、成果を挙げた。ここでは、リスク評価手法にかぎって、その成果を報告する。詳細は、英文を見て戴きたい。

### 2章 人の健康リスク評価手法

#### 2.1節 人の健康リスクの直接的物理的な評価尺度

##### 2.1.1 現状

米国等で通常行われている、行政目的のリスク評価手法では、異種のリスクを比較することはできない。そして、多くの場合、効率評価や政策評価では、死亡数のみを基に比較が行われている。発がんについては、死亡数が算出され、それがリスク比較に用いられる。がん以外の病気で致死的なケースでは、原理的には死亡数が算出されるので、比較可能だが、化学物質の影響という分野では、ほとんど比較対象になっていない。そして、多くがHQ（ハザード比）というかたちで結果が与えられ、危険を回避するためには $HQ < 1$ でなければならないという示唆は分かるが、それ以上の情報はない。

(Table 1.(英文)リスク評価に用いられる健康評価の指標)

疫学調査を基に、大規模な大気汚染や職業病では、がん以外の疾病に対して、死亡率データから、汚染に起因する死亡数増加数の評価がしばしば行われている。この場合は、この死亡数は、リスク比較や効率評価の対象になる。この場合、非致死的な影響についても評価されているが、疾病率や入院日数率などを指標にして評価されており、入院日数と死亡数をどのように比較するかについての検討は行われていないので、これらの結果は効率評価などには使われていない。

世界各国で政策評価が行われているが、こういう現状のために、直接的な健康リスク指標を用いた場合には、致死的な事象だけが比較や評価の対象になっている場合が多い。

最近、死亡数にしても、人生の初期におきる死亡と、人生の終期におきる慢性病による死亡が同一に扱われてしまうことは適当ではないと考えられるようになり、死亡によって失われる寿命(LLE)を指標にする考え方が出てきた。ひとつの典型としてHarvard大学の研究を紹介できる。ここでは、それぞれの病気特有のLLEを用いず、がんは10年、職業病は30年、事故は35年というような仮定で行われている。ここでも、化学物質による影

響評価で、がん以外のものは非常に少ない。

### 2.1.2 われわれの評価手法

これに対して、われわれのアプローチは、病気毎の LLE を用いること、さらに、致死的でない病気についても、病気の苦しみから生ずる LLE を用いてリスクを評価する方式である。つまり、非致死的なリスクについても、致死的なリスクと同じ尺度で評価しようとするものである。がん以外では、比較をおこなったケースは、メチル水銀中毒（SMR データと生命表）、クロロピリフォス（問診結果と死亡率）、カドミウム、トルエンなどによる影響である。

われわれの評価法は、致死的なものしか見ていないという批判が常につきまとったが、それは誤解である。その誤解は、LLE が致死的な影響のみを評価する尺度として使われてきたことから、出たものであろう。むしろ、われわれの評価手法は、直接評価手法では、世界で唯一統合評価が可能なものなのである。

蒲生らは、LLE を尺度にして、平均的な日本人のリスクを多くの物質について、比較した（今回報告）。かかる比較は、LLE の尺度をもってはじめて可能になったのである。

LLE を使うわれわれのリスク算定の手順は以下に示す通りである。

#### LLE を尺度とするリスク（RISK）算定のためのプロトコール

##### 1) 発がんリスク

##### 1 - 1) 個人リスク

$$\text{risk}(E) (\text{確率}) = (\text{発がんポテンシー}) \times (E)$$

$$\text{RISK}(E) (\text{LLE}) = \text{risk} \times 12.6 (\text{年})$$

E は曝露レベル

##### 1 - 2) 集団リスク

$$\text{集団リスク} = \text{Probability}(E) \times \text{RISK}(E) \text{ dE}$$

Probability(E) は、曝露量 E の人の確率（割合）であり、対数正規分布などの何らかの統計的な分布にしたがう

##### 2) 非がんリスク

Dose-response 関係が分かっているとき

$$\text{RISK} = \text{Probability}(\text{BB}) \times \text{Effect}(\text{BB}) \text{ dBB}$$

Probability(BB) は、体内負荷量が BB である人の確率で、曝露量と代謝の個人差を表現している

Effect(BB) = 体内負荷量 BB の人の影響の大きさ、LLE の単位で表す

NOAEL（人に対する）のみしか分からないとき

$$\text{risk} = \text{Probability}(\text{MOE} > 1)$$

リスクは、MOE (= NOAEL / BB) が 1 以上の人の確率と定義される

ただし、NOAEL と BB は独立で、それぞれ個人差の分布をもつ

**RISK** = risk × severity (LLE)

3) severity の値の求め方については、蒲生昌志らの今回の報告を参考にして戴きたい  
個人差の分布に関するパラメータは Appendix の Table A1 に掲載 (英文参照)

## 2.2 間接的な健康リスク評価尺度

では、非致命的な影響について、全く比較が行われていないか、また、政策評価が行われていないかということ、そうではない。市場を利用した金銭評価は行われている。ある病気や症状について、その苦しみから逃れるためにいくら支払う意思があるかをアンケート調査で聞くという方法 (CVM) で、支払い意思額 (WTP) を調べ、その大きさによってリスクの大きさを評価することは、英国や米国では広く試みられている。ただ、直接評価法と同じような信頼度があると考えられているわけではない。

この指標は、リスクの大きさを客観的に表現するものではないので、回答者に客観的なリスクの大きさについての予備知識がない場合は、噂や雰囲気によって左右される要素は大きい。しかし、社会政策では、多くの国民が回避したがっているリスクの大きさを知ることが重要なので、その点では、いい点もある。われわれが、なぜこの評価手法を使わなかったかについては、今回、岡敏弘が報告している。

直接法と間接法の間にある手法として質調整生存年 (QALY) という指標があり、これが広く使われる兆しがあり、われわれもまた、これに注目している。LLE が、軽度の症状を評価するには感度が悪いという欠点を補い、なおかつ、LLE との関連がつきやすいからである。

QALY は、病気に伴う生活の質 (QOL) の低下を考慮した指標である。これは、医療の分野で長く用いられてきたが、環境への適用は始まったばかりである。その一つである EuroQOL では、病気に伴う症状、活動の制約の程度を、5 項目について 3 段階の評価をし、例えば、(11223) とか、(22311) とかの数字の組み合わせで、健康状態を表す。これは、すべてで 245 の状態数になるが、そのそれぞれが、どの程度の QOL になるかを評価して、健康状態を一元尺度で包括評価する体系である。まず、多くの国民のインタビューで、(11223) とか、(22311) がどの程度 QOL を下げるか聞き、そこから、一番目の項目についての評価 1 の weight、2 番目の項目についての評価 1 の weight などを計算し、あとは、病気の状況をみて、5 項目 3 段階の評価をすれば、おのずとその病気の QOL が計算できるという仕組みである。

このようにして求められた QOL を使い、それに病気の年数をかけると、質調整生存年 (QALY) が求められる。これを、使って Figure 1 (英文) のようにリスクを求めることができる。

リスク評価にもまた、市民の選好が大きく取り入れられなければならない。しかし、一方で、リスクの大きさが実感できないほど小さい、或いは、将来のリスクである場合は、市民の判断を支えるための、できるだけ客観的な判断材料が必要である。その意味で、わ

われわれは、市民の選好度と、やはり何らかの客観的なリスク尺度とを共存させることが必要だと考えている。従って、QALYとWTPを環境政策評価にどのように使うかは、われわれの今後の課題である。

### 3章 生態リスク評価手法

#### 3.1 位置づけ

本プロジェクトは、生態リスクを種の絶滅をエンドポイントにして評価する、つまり生態リスクとは絶滅確率であるという考えで出発した。

それは以下の理由による。

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

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）

すべての生態影響を、未来影響として把握する方がいい

生態影響評価は、一般に個体レベル影響評価、個体群レベル影響評価、エコシステム影響評価に段階的に分類されているが、この枠組みの中で考えると、われわれの研究は、個体群レベルでの影響評価（巖佐庸、箱山洋、中丸麻由子、松田裕之、田中嘉成）種間相互作用（宮本健一、内藤航）種の生態学的重み付け（岡敏弘）を取り入れたエコシステムレベルの影響評価と位置づけられる。

#### 3.2 絶滅待ち時間と生態リスク

ある種の絶滅確率は、平均絶滅待ち時間（絶滅に至までの時間 = MET = T）の逆数で定義される。したがって、絶滅確率の算定は、絶滅待ち時間の算定に帰する。当初、われわれのプロジェクトは、 $1/T$  で生態リスクを評価するという考えであった。このようにして、絶滅確率を求めることは、保全生態学でも行われている。

松田は、絶滅の危機に瀕している魚介類についての絶滅確率を算出し、さらに岡と松田は、湿地の消失に伴う生物種の絶滅確率を算出し、さらに、それらの種の生態学的重み付けをした。

後で、巖佐庸により詳しく述べられるように、 $1/T$  の尺度は、絶滅危惧種については、そのリスクを表現するに適切な指標であるが、未だ個体数の多い生物種への影響を評価するには、あまりにも鈍感な指標であることが分かってきた。そこで、われわれは、絶滅危惧種については  $1/T$  を、その他の種については  $\log T$  或いは  $T$  そのものを尺度とすることにした。 $\log T$  や  $T$  を尺度とすることが良い点は、 $\log T$  の変化量や  $T$  の変化割合を、相当する環境収容力(K)の変化量として表現できることである（箱山洋、巖佐庸）。この指標の方が、一般の人が環境影響を実感できると考えて、この指標の研究を目下精力的に進めている。今回は、この方面の研究の進展を報告する。

最近、米国で生態影響モデルの現状についてのまとめと評価についての結果が発表された。その中で、われわれの生態リスク評価の研究は高く評価されている。他の日本での研究は、その評価書の中に見られない。それによると、巖佐らと田中らの研究は、個体群影

響評価モデルの、scalar abundance modelの中に位置づけられ、内藤や宮本の研究は、エコシステムモデルに位置づけられている。

### 3.2 巖佐らのアプローチ

巖佐・箱山らは、個体数 ( $X$ ) の時間変化を内的自然増加率 ( $r_s$ )、環境収容力 ( $K$ )、環境変動 ( $\sigma$ ) の三つのパラメータで記述する確率微分方程式の基本式を提案した。さらに、それに化学物質による影響因子 ( $\alpha$ ) を加えて、化学物質の影響下での個体数  $X$  の時間変化を表現する式も提出した。ここで、自然状態での  $\bar{r}_s$  と、化学物質の影響下での  $r_s'$  と、さらに  $K$  と  $\sigma$  を与えれば、化学物質のない状態での  $\log \bar{T}$  と、化学物質存在下での  $\log T'$  を解析解として求めることができる。  $\log T$  から、それに相当する  $K / \bar{K}$  (収容力換算リスク (或いはリスク当量)) を算定できる。詳細は英文または、巖佐らや中丸らの、今回の報告を見て戴きたい。われわれは、これを使うとリスクの意味が理解されやすいと考えている。ただし、  $K$  は  $\bar{r}_s$  が  $r_s'$  に変化することによって生ずる  $K$  の現実の変化量 ( $K' - \bar{K}$ ) ではなく、あくまでも仮想的な値であることに注意して戴きたい。

#### リスク当量を算定するためのプロトコル (巖佐らの方法)

- 1)  $\bar{r}_s$ 、 $r_s'$ 、 $\bar{K}$ 、 $CV^2$  の値を与えて、 $\log \bar{T}$  と  $\log T'$  を求める
- 2)  $\log T$  に相当する  $K / \bar{K}$  を求める
- 3)  $r_s'$  を求めるには、化学物質の影響を記述できる、その生物のレズリー行列モデルが必要である。

中丸らは、DDT がセグロカモメとハイタカに与える生態リスクを、リスク当量というかたちで算定し、今回報告する。尚、巖佐らの方法と、つぎに述べる田中らの方法との比較を、Appendix の Table A2 (英文) に示した。

### 3.3 田中らのアプローチ

田中らは、Lande の式を出発点にして、絶滅待ち時間 ( $T$ ) と化学物質との関係を解いた。さらに、プランクトンについて、化学物質の濃度 ( $x$ ) での、内的自然増加率  $r_i$  を、急性毒性値の LC50 値から求める回帰式を求めた。現実的な視点から見ると、この回帰式は極めて重要である。

#### リスク当量を算定するための手順 (プランクトン) (田中らの方法)

- 1) 急性毒性値 LC50 を用いて、化学物質の濃度  $x$  の際の  $r_i'$  を算定する
- 2)  $\log T$  を算出する。その際のデフォルト値は、 $\bar{K} = 10^6$ 、 $\bar{r}_i = 0.3$ 、 $\bar{v} = v' = 0.03$
- 3)  $\log K$ 、つぎに、リスク当量  $K / \bar{K}$  を算定する
- 4)  $\log T$  を基に、 $T / \bar{T}$  を算定する

Table 2 (英文) に田中が計算した結果を示す。LC50 値の 1/10 と 1/100 の濃度での、リスク当量  $K / \bar{K}$  が示された。1/100 の場合は、 $T$  が 1% 以上減少することは滅多にない。平均は、0.22% である。また、それに相当するリスク当量は、0.012% の環境収容力の減少である。こうして、異なる濃度での個体群レベルでの生態影響を評価することができた。これにより、同時に LC50 に意味も明らかになった。LC50 の生態学的な意味は、生物種に

よって大きく異なるだろう。他の生物種でも、同じようなことができれば、LC50 値の生物種による意味の違い、また、どのように使うべきかが明らかになるだろう。

### 3.4 われわれの研究の意味と今後の課題

われわれは、化学物質の影響による絶滅待ち時間 (T) を算出するための理論的な枠組みを開発した。この T をベースにして、 $(1/T)$ 、 $T/T$ 、 $\log T$  の三つを生態リスク評価の指標として選んだ。その三つのうちのどれが適切かは、どういう生態系を保全したいかの目標によって決まる。現実の系で、化学物質の濃度と、この T との関係についての算定事例を増やしつづ、多くの人が生態系保全にかける目標と、どの指標が適合するかを検討しなければならない。また、ここで採用した理論的な枠組みが、適切か、パラメータが適切かについても、外部の人の批判を受け入れて検討したい。

現実の事例を増やすための障害の一つは、この計算に必要なパラメータが得られにくいことである。この点については、必ずしも実測で得るのではなく、別の理論から推定する道を今後検討する予定である。パラメータの実測値を待っていたのでは、われわれが開発した理論の枠組みを使うまでに、環境が破壊されて、生物がいなくなってしまうかもしれないからである。

生態リスク評価の結果を用いて、リスクベネフィット解析を二例について行った。一つは、岡らによる中池見開発の事例、もうひとつは DDT の使用に関するものである。未だ、初歩的なものだが、生態リスク評価手法の開発とならんで、この方面の解析事例を増やしたい。そのことによって、人の健康リスクで、確率的な生命の価値という値がもとめられているのと同様な、人々の選択に隠れた、「生態系の経済価値」を抽出できる筈である。この作業をとおして、はじめて、生態リスクと人の健康リスクの統合的な管理ができるようになる。

この道は遠いように見えるかもしれない。しかし、5年前、われわれが絶滅確率を計算するというプロジェクトの課題を出した時、ほとんどの人が、そんなことできる筈がないと言ったし、損失余命で、多くのリスクを比較できると言った時にも、世評は不可能だった。しかし、われわれは、目標を達成し、ここまでできた。

そのことから考えると、ここに掲げる目標が、それほど遠いとは思えない。しかし、望むらくは、より多くの研究者が、この研究に参入してくれることだ。多ければ、それだけ、道は広く、目標までの道のりは短くなる。

われわれの最終目標は、効率評価だが、それについては岡敏弘の報告を聞いて戴きたい。

### 謝辞

本研究は、科学技術振興事業団の CREST の援助を受けて行われました。