

図4 - 3 2は、本研究課題の中で開発されている化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システム概念を示す。これらは、本プログラムの中の知的基盤プログラムとも関連を持ち、また、基本的な考え方は環境省によるPRTR活用システム等の実用的な応用目的にも引き継がれている。今後、GISモデルを含め、実際のリスク評価と管理の新たな手法を確実に応用するため、新たな情報技術の開発と対応するシステム機能の拡充を長期的観点から進展させることが必要と考えられる。

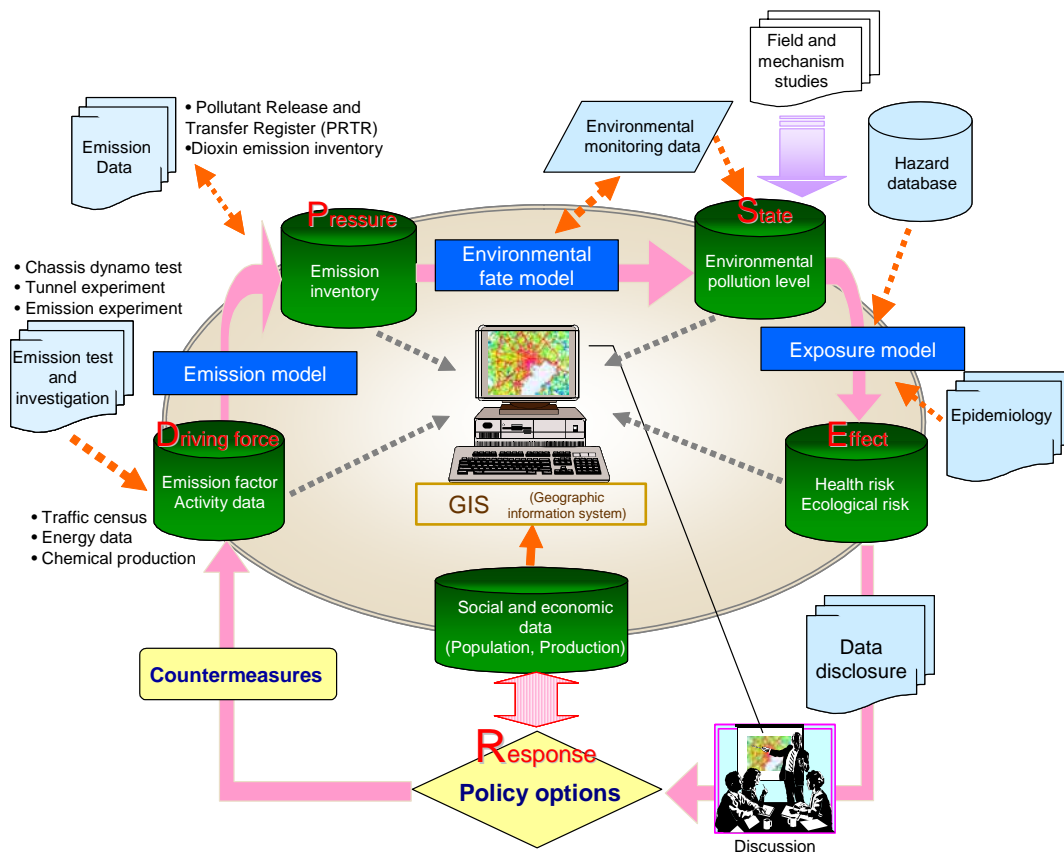


図4 - 3 2 化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システム概念

4.2.2 化学物質の複合暴露による健康リスク評価の試み

環境中にはほとんどの場合、複数の有害化学物質が存在している。環境中の有害化学物質による健康リスクを評価するには、複数の化学物質の同時暴露（複合暴露）によるリスクを評価する必要がある。しかし、一般環境における化学物質の複合暴露の影響を検出し、リスクを評価する手法は開発されていない。

個別の化学物質のリスクを定量的に評価する手法の研究は従来から進められている。化学物質暴露によるリスクは化学物質の有害性と暴露量により規定されると考えられること

から、個々の化学物質の有害性評価と暴露量評価が精力的に行われている。そのため

$$[\text{リスク}] = [\text{有害性}] \times [\text{暴露量}]$$

と概念的に記述されることも多いが、この関係が成立し、暴露量に比例してリスクが上昇することが受け入れられているのは現在のところ発がん性のみである。しかし、逆にいえば発がん性については、

$$[\text{総リスク}] = [\text{有害性}]_1 \times [\text{暴露量}]_1 + [\text{有害性}]_2 \times [\text{暴露量}]_2 + \cdots + [\text{有害性}]_n \times [\text{暴露量}]_n$$

といった関係が成立すると期待される。また、化学物質の発がん性は社会的関心も高く、リスク評価に活用できるデータの蓄積も多いため、発がん性に及ぼす複合暴露の影響は他の有害性よりも比較的容易に評価できると思われる。

環境中の化学物質の複合暴露による発がん性の総リスクを評価する手法としては、第一に、個々の化学物質の発がん性と環境からの暴露量のデータから総発がんリスクを算出することが考えられる。また、個々の化学物質の有害性と暴露量の知見を得ることが難しい場合には、生物学的検出法（バイオアッセイ）を用いて、環境中に存在する化学物質全体が示す変異原性など、発がん性に関係する有害性を評価し、これを基にリスクを評価する手法も考えられる。

大気中の化学物質の発がん性と暴露量データに基づく発がんリスクの評価

今般の環境汚染物質排出・移動登録（PRTR）制度の集計によれば、大気環境は最大の化学物質の排出先媒体である。また、多くの人々が意識しないうちに大気中の化学物質に暴露されるという問題もある。そこで、大気中への排出量が多い化学物質について、複合暴露による発がんリスクの評価を試みることにした。

平成 12 年度の PRTR パイロット事業報告の集計による大気中への排出量が多い化学物質上位 11 位までを図 4 - 3 3 に示す。

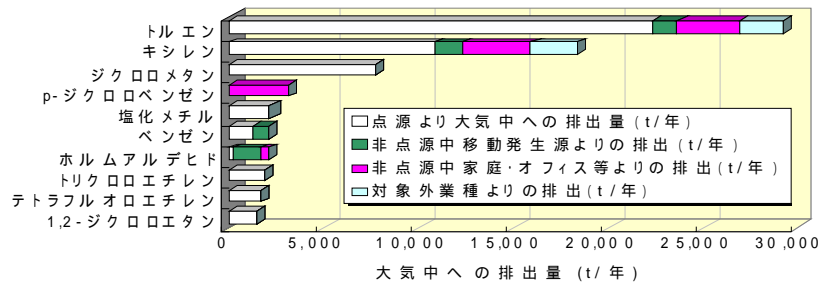


図 4 - 3 3 大気中への排出量の多い物質
(平成12年度PRTRパイロット事業結果より集計)

テトラクロロエチレンは上位ではないが、他のハロゲン化エチレンと同様の挙動を示すと考え、上位9物質とテトラクロロエチレンの10物質についてリスクを評価することとした。ちなみに、平成13年度のPRTR制度本事業開始時点の集計結果(図4-34)を見ると、一部に入れ替わりが見られたものの、リスクを評価することとした化学物質の大気中への排出量は依然多かった。

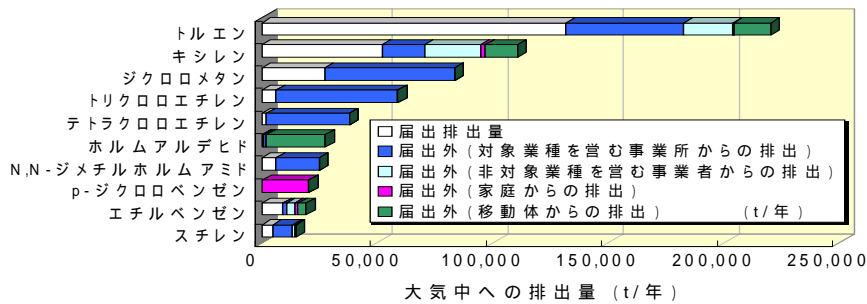


図 4 - 3 4 大気中への排出量の多い物質
(平成13年度PRTRデータより集計)

大気からの化学物質の複合暴露で懸念されることは、化学物質の相乗作用により、独立の作用の和よりも強い有害作用が発生することである。しかし、従来報告されている相乗作用の例は、環境中に存在するよりもかなり高い濃度で観察されるものである。そこで、化学物質の相互作用を考慮せず、前述のように個々の物質のリスクの総和を全体のリスクと考えた。個々の化学物質のリスクは、ユニットリスク(UR)と大気中の化学物質の濃度(C)

の積($UR \times C$)で表すことができる。ユニットリスクとは、閾値がないと仮定した場合における化学物質の発がん性の強さを示す値であり、ある物質を単位濃度で一生涯暴露したと仮定したときの有害作用の発生確率の増加分をいう。すると化学物質の複合暴露による発がんリスク (R_c 、生涯暴露に伴う生涯がん発症確率)は

$$R_c = (UR_i \times C_i)$$

UR_i : 化学物質 i のユニットリスク ($1/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$) C_i : 化学物質 i の大気濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) と仮定される。

ユニットリスクを求めるに最も適切な方法は、ヒトにおける化学物質の暴露濃度とがんの発症率の相関を示す疫学研究のデータを用いることである。しかし、本研究の対象となる10物質のうち疫学データが存在するのはベンゼンのみであった。そこで、他の物質は動物実験のデータから、ユニットリスクを算定することとした。具体的には動物への暴露濃度と発がん率の相関を示すデータをモデル化し、10%の発がん率が推定される投与濃度の下側95%信頼限界値 (LED_{10}) を求めた。さらに、動物実験での LED_{10} を暴露期間や体重の違いなどを考慮してヒトにおける暴露濃度に換算し、ヒトでの $LED_{10\text{human}}$ を求め、ユニットリスク ($0.1/LED_{10\text{human}}$) を算定した。表4 - 3に算定したユニットリスクと参考として大気環境基準値と室内環境指針値をまとめた。ただし、ベンゼンは米国環境保護庁の値を収載した。ユニットリスクが0である化学物質は発がんデータがない化学物質である。

表1

表1 大気中に存在する10の化学物質の発がんユニットリスクと大気環境基準値 室内濃度推計値

Chemical	CAS No.	IARC 発がん性 評価	Air Unit Risk* (NIES) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Air Unit Risk (EPA) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Air Unit Risk (WHO Europe) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	日本 大 環 境基準 ? ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	日本 (厚生 労働省) 室内濃度推計値 (ppm)/(mg/m^3)
トルエン	108-88-3	3	0	-	-	-	0.07 / 260
キシレン	1330-20-7	3	0	-	-	-	0.20 / 870
ジクロロメタン	75-09-2	2B	4.3×10^7	4.7×10^7	-	150	-
パラジクロロベンゼン	106-46-7	2B	4.7×10^6	-	-	-	0.04 / 240
塩化メチル	74-87-3	3	0	-	-	-	-
ベンゼン	71-43-2	1	(5.0×10^6)	2.2×10^6 - 7.8×10^6	4.4×10^{-6} - 7.5×10^{-6}	3	-
ホルムアルデヒド	50-00-0	2A	1.3×10^5	1.3×10^5	-	-	0.08 / 100
トリクロロエチレン	79-01-6	2A	2.8×10^6	-	4.3×10^7	200	-
テトラフルオロエチレン	116-14-3	2B	2.4×10^6	-	-	-	-
テトラクロロエチレン	127-18-4	2A	6.3×10^6	-	-	200	-

* 本研究において算出したユニットリスクの値。
ただしベンゼンについては、疫学データよりUS EPAが算出したユニットリスクの範囲の中央の値を用いた。

発がんリスクを評価するには、さらに大気中の化学物質濃度のデータが必要である。わが国では、化学物質の環境モニタリングが組織的に行われている。環境省による平成13年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査では、ユニットリスクが算定できた化学物質のうち、ジクロロメタン、ベンゼン、ホルムアルデヒド、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンについて大気中濃度が測定されている。国内各都道府県の測定地点の平均濃度とユニットリスクの積を足し合わせて、この5物質による複合発がんリスクを計算した。この結果を地図上に示すが(図4-35)人口の多い都府県で相対的にリスクが高いと試算された。5物質のうちではベンゼンとホルムアルデヒドの寄与が大きい。

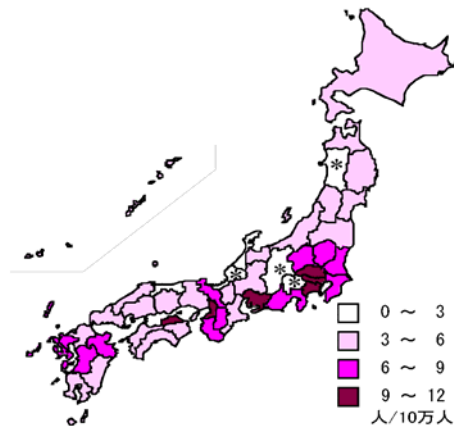


図 4 - 3 5 大気中のベンゼン, トリクロロエチレン, テトラクロロエチレン, ジクロロメタン, ホルムアルデヒドによる都道府県別の複合発がんリスク (生涯曝露に伴う生涯がん発症確率)

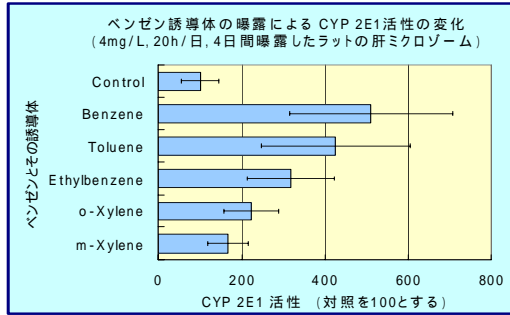
各物質の大気中濃度は平成 13 年度 地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を使用した。

(注: *印の秋田, 福井, 山梨, 長野の各県はホルムアルデヒドの測定値がないため, 発がんリスクが低めの試算となっている。)

化学物質の発がんのリスクユニットを求め、さらにその物質の大気中濃度が測定されていれば、複合曝露による発がんリスクの計算が可能であることを示すことができた。同様の考え方で他の物質や発がん性以外の毒性についても複合曝露のリスクを考えることができるとされる。しかし、現時点でのこの方法の問題点として、ユニットリスクを求めるための疫学や実験のデータがある物質が少ないこと、大気中濃度が測定されている物質数が少ないこと、測定地点が均一に分布していないため平均値をその地域を代表する濃度とはできないことなどが挙げられる。

上記の評価では、化学物質は大気中に存在する濃度では相乗作用を示さないとして複合曝露のリスクを算定した。しかし、この仮定は検証が必要である。ベンゼンは酸素添加酵素の 1 種シトクロム P450 2E1 (CYP2E1) の作用によりベンゼンオキシドが生成され、この生成量がベンゼンの発がん性に関与しているといわれている。トルエンやキシレンはベンゼンのような発がん性を示さないが、CYP2E1 の生合成を誘導する。これらの化学物質により誘導された CYP2E1 がベンゼンの発がん性を修飾する可能性がある。CYP2E1 を誘導するベンゼン同族体がベンゼンによる発がんリスクに及ぼす影響を、個人曝露濃度測定結果 (厚生労働省の公表データ) とそれぞれのベンゼン同族体により CYP2E1 誘導能から試算した。その結果、図 4 - 3 6 に示すように実際に起こりうる曝露濃度では、発がんリスクの上昇に及ぼす影響は軽微なものであった。

(a)



(b)

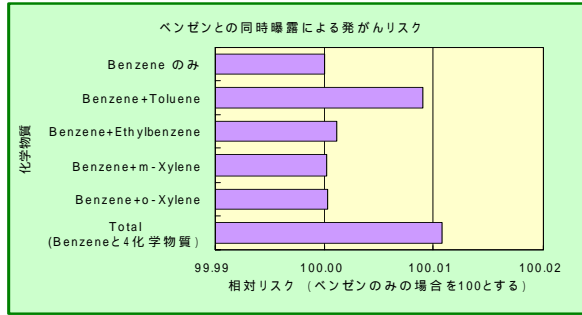


図 4 - 3 6 (a) ベンゼン誘導体の曝露によるCYP2E1活性の変化
(b) ベンゼンとベンゼン誘導体の同時曝露による発がんリスク