

安全学基礎

— 毒性評価 —

システム創成学科



主な有害化学物質



- ◆ 殺虫剤・除草剤(農薬)
 - DDT
 - 有機リン酸系化合物
 - カルバミン酸系化合物
 - 除草剤
- ◆ 金属
 - カドミウム、鉛、水銀
- ◆ ダイオキシン
- ◆ その他の発ガン物質



放射線の生物影響(1)

◆電離放射線の種類

- α 線、 β 線、 γ 線、中性子線、その他

◆放射線影響の分類

種類	線量に依存するもの	閾線量	主な影響
確率的	影響の発生確率	(なし)	がん 遺伝的影響
確定的	影響の重篤度	あり	白内障、不妊 火傷 など



放射線の生物影響(2)

◆影響の発生メカニズム

- 水の分解
 - OHラジカル生成
 - DNA損傷

◆影響の効果

- 細胞死(細胞分裂の阻害)
- 突然変異
- 染色体異常



in vivo / *in vitro* 試験

◆ *in vivo* 試験

- マウス等を使って行う動物実験
- 高コスト、長期間、複雑、多数サンプル困難
- 環境中の毒性評価に向く

◆ *in vitro* 試験

- 生体細胞、生体組織、微生物による試験
- 低コスト、迅速、容易、多数サンプル可
- 標的臓器への影響、影響メカニズムの観察可
- 環境中の毒性評価には不適



疫学調査

◆ コホート研究

- 集団を曝露あり、曝露なしのグループに分け、追跡調査を行って影響のあった人の割合を調べる。

◆ ケースコントロール研究

- 集団に影響あり、影響なしのグループに分け、過去に遡って曝露のあった人の割合を調べる。

◆ 断面研究

- 調査票や検診票を使って、調査時点での健康状態と曝露状態の関係を調べる。



疫学調査の結果の処理

	影響あり	影響なし
曝露あり	a	b
曝露なし	c	d

◆リスク比(コホート研究)

$$R = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]$$

◆オッズ比(ケースコントロール研究)

$$\phi = (a/c) / (b/d)$$



疫学調査のバイアスと誤差

◆バイアス(妥当性を損ねる要因)

- 選択バイアス
 - 調査する集団に偏りがある。
- 情報バイアス
 - 調査の手法に偏りがある。
- 交絡
 - 曝露グループと非曝露グループが、曝露以外の属性において等価でない。
 - 曝露因子と交絡因子を多変量解析を用いて分離する。

◆統計誤差

- 再現性の悪化要因



ロジスティック回帰分析

影響発生確率 : p 曝露因子 : x_1 交絡因子 : x_2, \dots, x_n

$$p = \frac{1}{1 + \exp\{-(a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n)\}}$$

$$\log \frac{p}{1-p} = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

x_i のみ 1 単位だけ変化した場合

$$\log \frac{p'}{1-p'} = a_0 + a_1x_1 + \dots + a_i(x_i + 1) + \dots + a_nx_n$$

$$\log \left(\frac{p'}{1-p'} \bigg/ \frac{p}{1-p} \right) = a_i$$



動物実験の試験計画

◆コストパフォーマンス

- コストがかかるので、試験目的に応じて、試験動物の種類、用量の範囲、サンプル数などを最適化する。

◆再現性

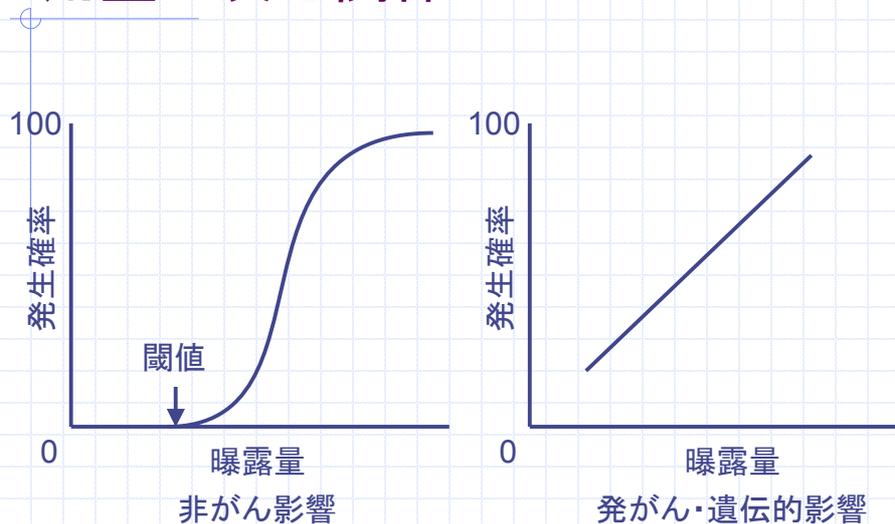
- 個体差や生理的変動を考慮して、統計的検証に耐える十分なデータを取得する。

◆影響の有無の判断

- 観測結果が健康影響なのか、単なる生理的変動なのかを慎重に判別する。



用量－反応関係



毒性の種類と毒性指標

◆急性毒性

- 1回だけ、あるいは短時間の曝露比較的早期に観察される健康への悪影響
- 半数致死量(LD50)
 - ◆ 実験動物の半数を致死させる用量
 - ◆ 体重1kgあたりの有害物質質量で表記(mg/kg)
 - ◆ 濃度で表記される場合には半数致死濃度

◆亜急性毒性

- 1週間～1年の連続的曝露で現れる健康影響

◆慢性毒性

- 長期間の繰返し曝露で現れる健康影響



閾値がある場合の毒性指標

- ◆ 無影響量 (NOEL)
 - 影響が認められなかった最高曝露量
- ◆ 最小影響量 (LOEL)
 - 影響が認められた最低曝露量
- ◆ 無毒性量 (NOAEL)
 - 有害な影響が認められなかった最高曝露量
- ◆ 最小毒性量 (LOAEL)
 - 有害な影響が認められた最低曝露量



発がん性に関する指標

- ◆ ユニットリスク
 - 生涯曝露した場合、発がん物質の媒体中濃度あたりの発がん確率の上昇
- ◆ 発がんポテンシー
 - 5%のがん発生率となる用量
- ◆ スロープファクター
 - 1日あたり、体重1kgあたり、1mgの発がん物質を生体摂取した場合の発がん確率の上昇



動物実験からの外挿

◆種間外挿

- 体重を基準とした外挿
- 体表面積を基準とした外挿
- 体重の3/4乗を基準とした外挿
- 体内動態シミュレーションによる外挿

◆低用量外挿

- 高用量による実験結果から、現実的な低用量領域での影響を予測するための外挿