

第4回「健康と環境に関する疫学調査検討会」
2021年12月15日(水)

化学物質のリスク評価における
Human Biomonitoring (HBM)
の必要性

姫野誠一郎

昭和大学薬学部・客員教授

日本学術会議・連携会員／毒性学分科会副委員長

複合曝露評価と Human Biomonitoring

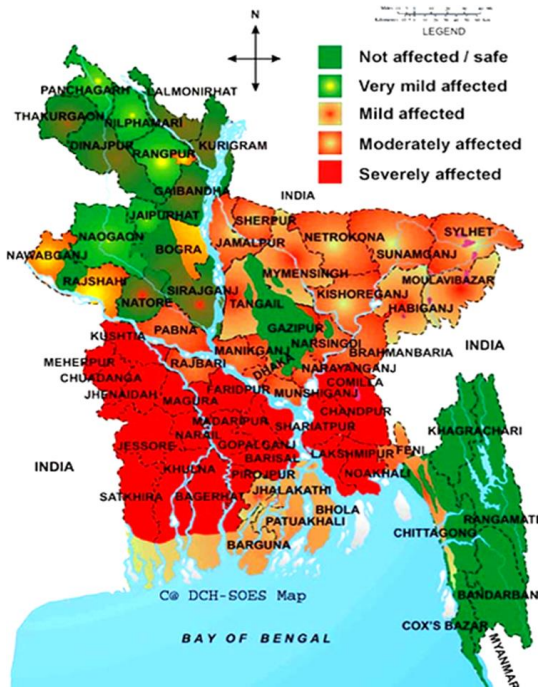
日時: 2020年1月16日(木) 13:30 - 17:50

会場: 日本学術会議 講堂

東京都港区六本木 7-22-34(千代田線・乃木坂駅下車)

- 開会挨拶 13:30 菅野 純 日本バイオアッセイ研究センター所長 (日本学術会議連携会員、毒性学分科会委員長、日本毒性学会連携小委員会委員長)
- 講演 13:40 **ヒ素汚染地での調査から考える Human Biomonitoring**
姫野 誠一郎 徳島文理大学教授 (日本学術会議連携会員、毒性学分科会副委員長)
- 14:10 **Human Biomonitoring とは**
吉永 淳 東洋大学教授
- 14:45 **リスクアセスメントにおけるばく露評価**
佐藤 洋 内閣府食品安全委員会委員長
- <休憩>
- 15:30 **複合曝露評価の新たな手法**
熊谷 嘉人 筑波大学教授 (日本学術会議連携会員、日本毒性学会理事長)
- 15:55 **エコチル調査や関連研究から展望する Human Biomonitoring の今後**
上島 通浩 名古屋市立大学医学部教授
- 16:30 **世界の Human Biomonitoring : 実践と政策応用**
中山 祥嗣 国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター曝露動態研究室室長
- 総合討論 17:10 全演者

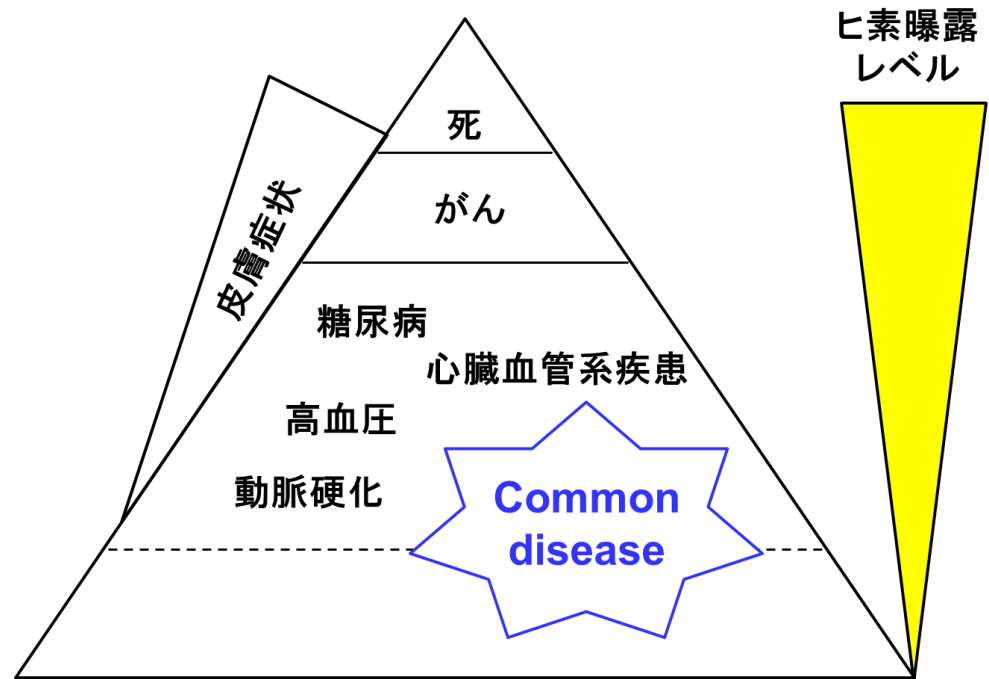
ヒ素による環境汚染で糖尿病や高血圧が増加している



ヒ素中毒として皮膚症状、発がんが知られている。

バングラデシュのヒ素汚染地で、高血圧、糖尿病などの生活習慣病が増えている。

コメには微量の無機ヒ素が含まれている。日本人の健康への影響は？



低レベルヒ素曝露と一般疾患との関係を調べた疫学調査

■ 日本では

国立がん研究センターのJPHCコホート調査による発がんリスク研究のみ

■ 米国では

心疾患: Urinary arsenic and heart disease mortality in [NHANES 2003-2014](#). Nigra et al. *Environ Res*. 2021

メタボリック症候群: Arsenic Methylation Capacity and Metabolic Syndrome in the 2013-2014 U.S. National Health and Nutrition Examination Survey ([NHANES](#)). Pace et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2018

非アルコール性肝疾患: Arsenic exposure and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among U.S. adolescents and adults: an association modified by race/ethnicity, [NHANES 2005-2014](#). Frediani et al. *Environ Health*. 2018

甲状腺機能: Association between arsenic exposure and thyroid function: data from [NHANES 2007-2010](#). Jain. *Int J Environ Health Res*. 2016

インスリン抵抗性: Urinary arsenic and insulin resistance in US adolescents. Peng et al. *Int J Hyg Environ Health*. 2015

高尿酸血症: Arsenic exposure, hyperuricemia, and gout in US adults. Kuo et al. *Environ Int*. 2015

高血圧: Urine arsenic and hypertension in US adults: the [2003-2008 National Health and Nutrition Examination Survey](#). Jones et al. *Epidemiology*. 2011

NHANESによるHuman Biomonitoring (HBM)



National Center for Health Statistics

National Health and Nutrition Examination Survey

Overview



Centers for Disease
Control and Prevention
National Center for
Health Statistics

NHANES

米国国民健康栄養調査

1971年から**CDC**が実施。
全米の約7,000人を対象。
地域、人種、性、年齢を網羅。
問診を行い、**採血**、**採尿**を行っている。

測定項目の中に**環境汚染物質**
(2005 - 2016では352物質)が含まれている。

データは定期的に公開される。
化学物質のリスク評価にも活用される。

NHANESによるHBMから何がわかるか？

過去15年間(1999~2014)に、各年齢群ごとの血中鉛濃度は減少し続けている

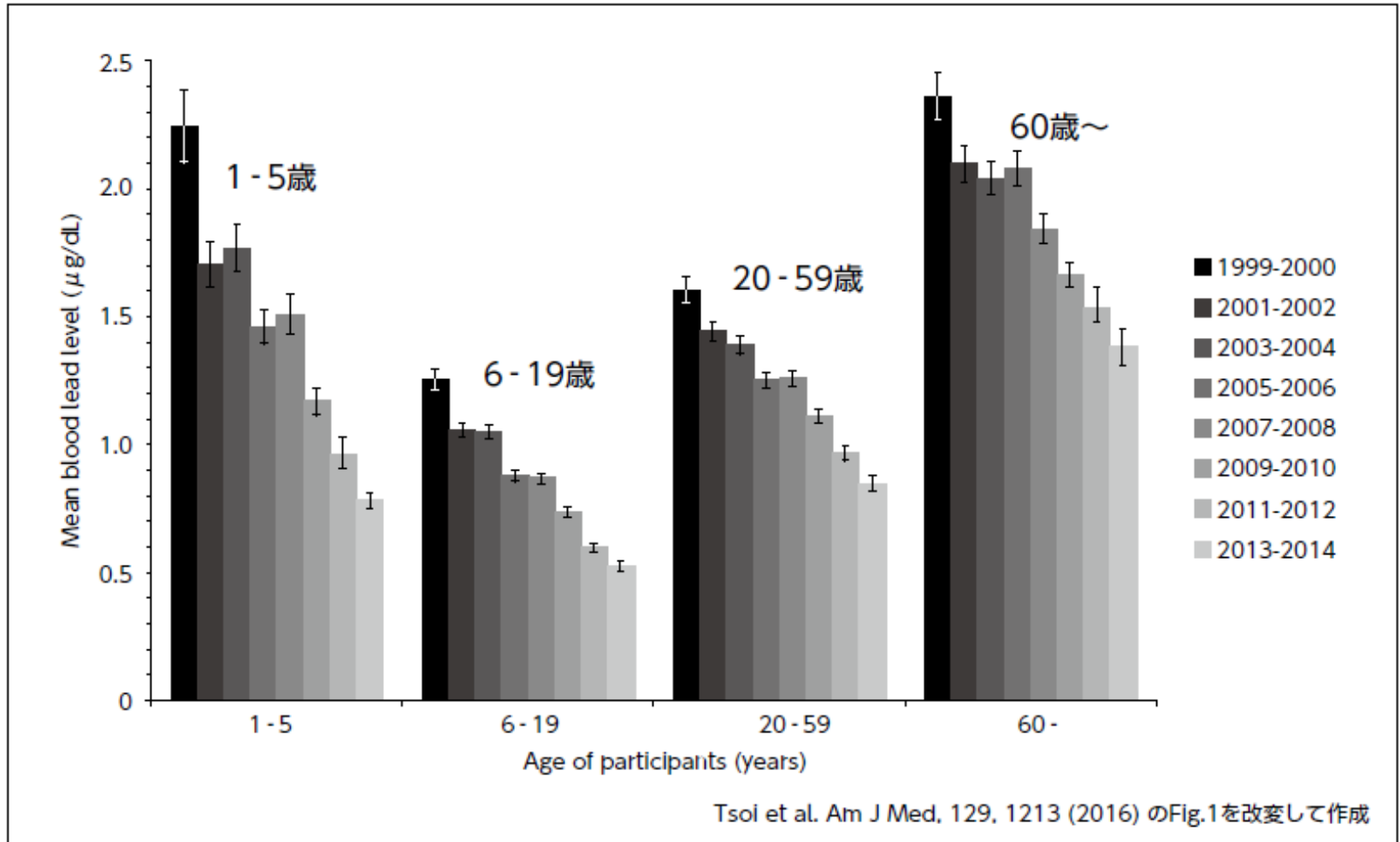


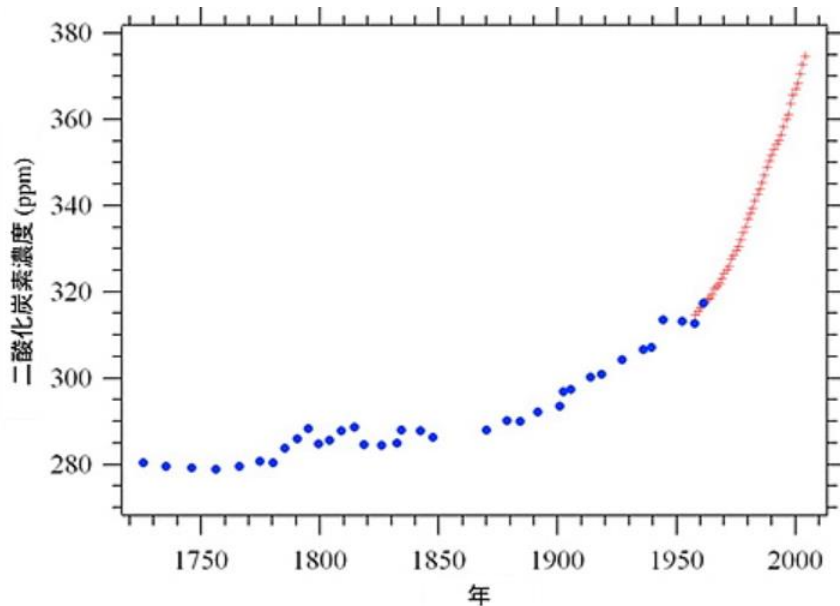
図1 NHANES (1999 ~ 2014) による血中鉛濃度の年齢群別経年変化

環境モニタリングの重要性は多くの人が認識している

大気汚染、水質汚染の状況は長期的にモニタリングされている。

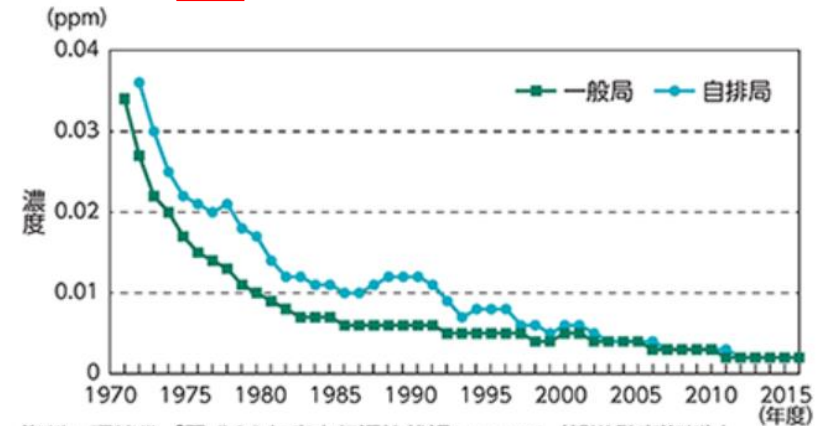
大気中CO₂濃度が長期間にわたってモニタリングされているから、地球温暖化とCO₂の関係を議論できる。

過去250年間の大気中二酸化炭素濃度の変動



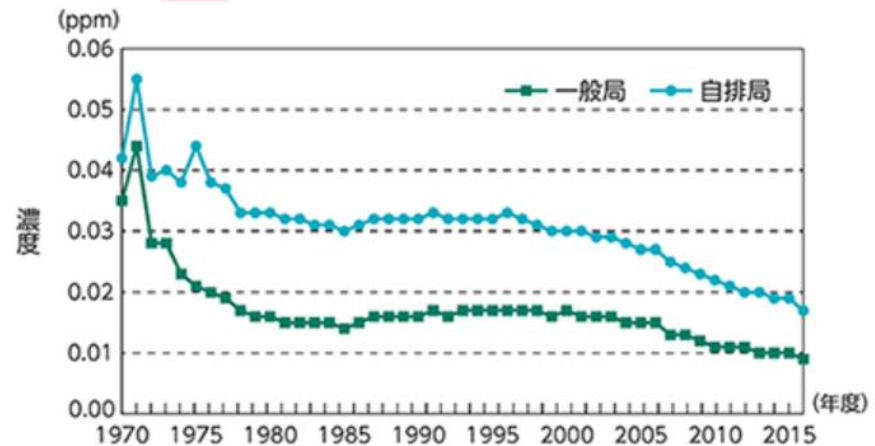
<http://caos.sakura.ne.jp/tgr/observation/co2>

図4-1-11 SO₂濃度の年平均値の推移



資料：環境省「平成28年度大気汚染状況について（報道発表資料）」

図4-1-1 NO₂濃度の年平均値の推移



資料：環境省「平成28年度大気汚染状況について（報道発表資料）」

<https://www.env.go.jp/policy/hakusyo/h30/html/hj18020401.html>

人体中の化学物質濃度のモニタリングが必要

2003年以降ダイオキシン類の排出は激減したが、**母乳**中のダイオキシン類濃度は急には減っていない。

人体中の化学物質濃度を測定しないと
わからないことがある

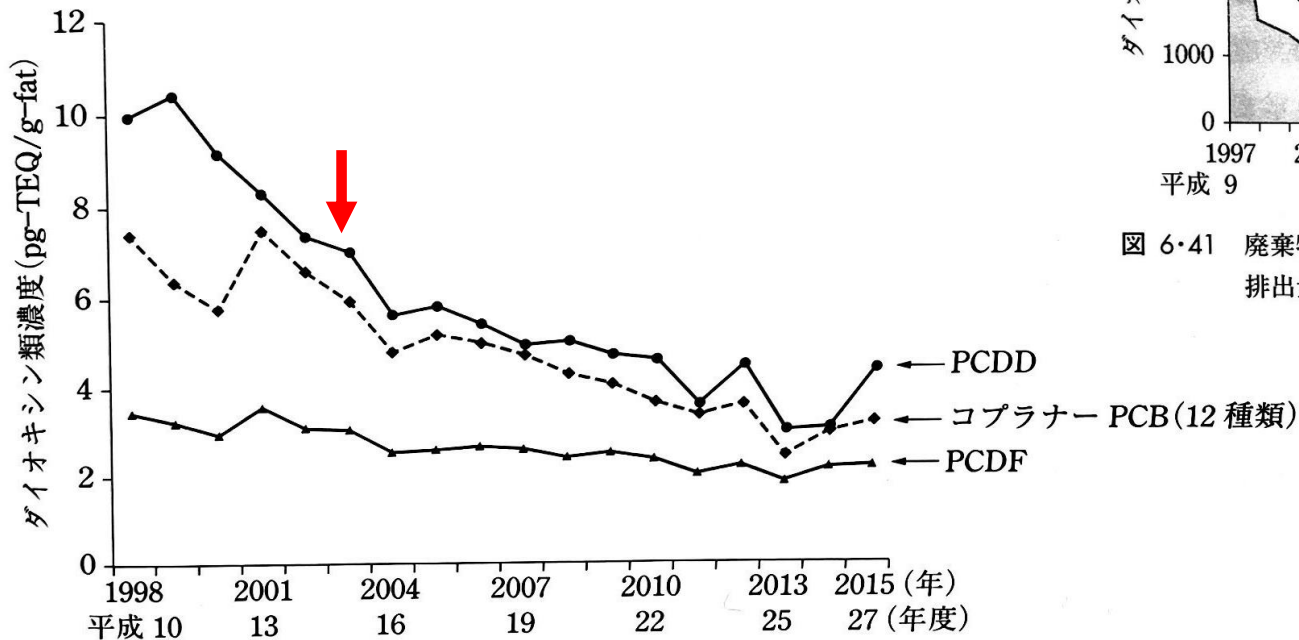


図 6-44 母乳中ダイオキシン類濃度の推移

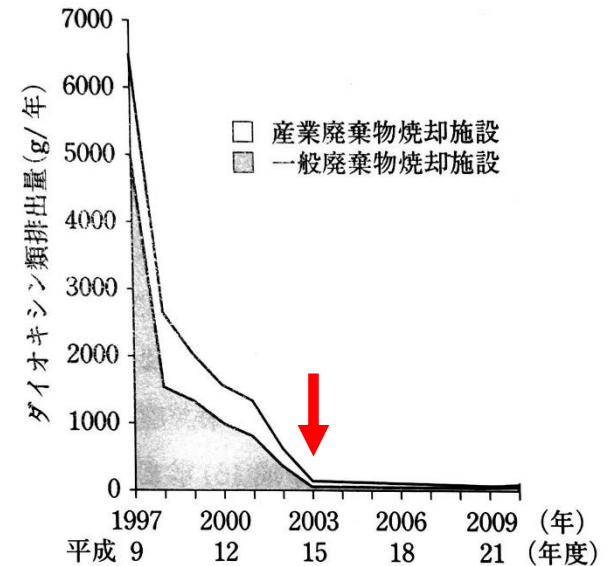


図 6-41 廃棄物処理施設からのダイオキシン類排出量の推移

[厚生労働科学研究報告書「ダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究」より作図]

化学物質のリスク評価に有効活用されるHBM

■ 米国のNHANES

公開性 → 化学物質への曝露レベルの把握
→ 化学物質のリスク評価に貢献

行政によるリスクマネジメントに貢献

行政施策の効果の評価にも有効

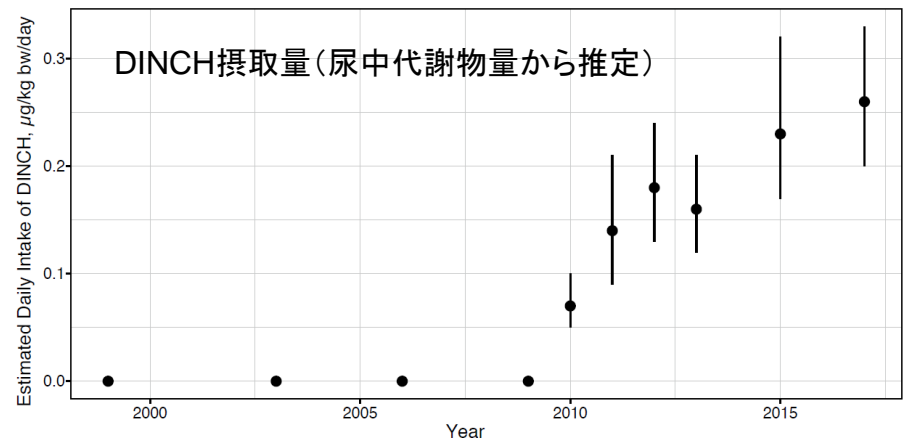
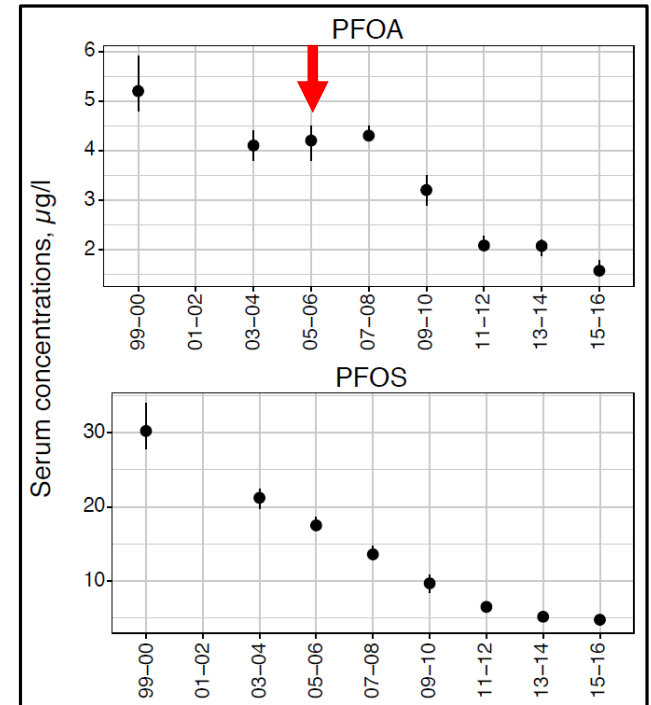
2006年からPFOAの規制(製造停止)を行った結果、血中PFOAレベルは低下

■ 米国以外の国のHBM

カナダ、ドイツ、韓国、EU加盟国なども実施

ドイツではプラスチック可塑剤DEHPの尿中代謝物レベルが1/4に低下。
一方、代替品のDINCHの尿中代謝物レベルが上昇(右図)

先進国で大規模なHBMを実施していないのは日本だけ



日本でもダイオキシン類、重金属のHBMは行われている。

しかしサンプル数が少ない

□表 11 尿中金属類濃度の統計値

環境省 2015年

化学物質名		統計値	H23年度 (n=15)	H24年度 (n=84)	H25年度 (n=83)	H26年度 (n=81)
カドミウム		中央値	0.97	0.89	0.64	0.81
		範囲	0.25 ~			0.16 ~ 2.8
ヒ素	五価ヒ素	中央値	0.30			N.D.
		範囲	N.D. ~			N.D. ~ 1.6
	三価ヒ素	中央値	1.5			1.1
		範囲	N.D. ~			N.D. ~ 4.7
	MMA (モノメチルアルソン酸)	中央値	2.0			1.5
		範囲	0.89 ~			N.D. ~ 6.2
	DMA (ジメチルアルシン酸)	中央値	42			27
		範囲	12 ~ 1			6.2 ~ 150
	AB (アルセノベタイン)	中央値	73			54
		範囲	15 ~ 3			5.1 ~ 2,300



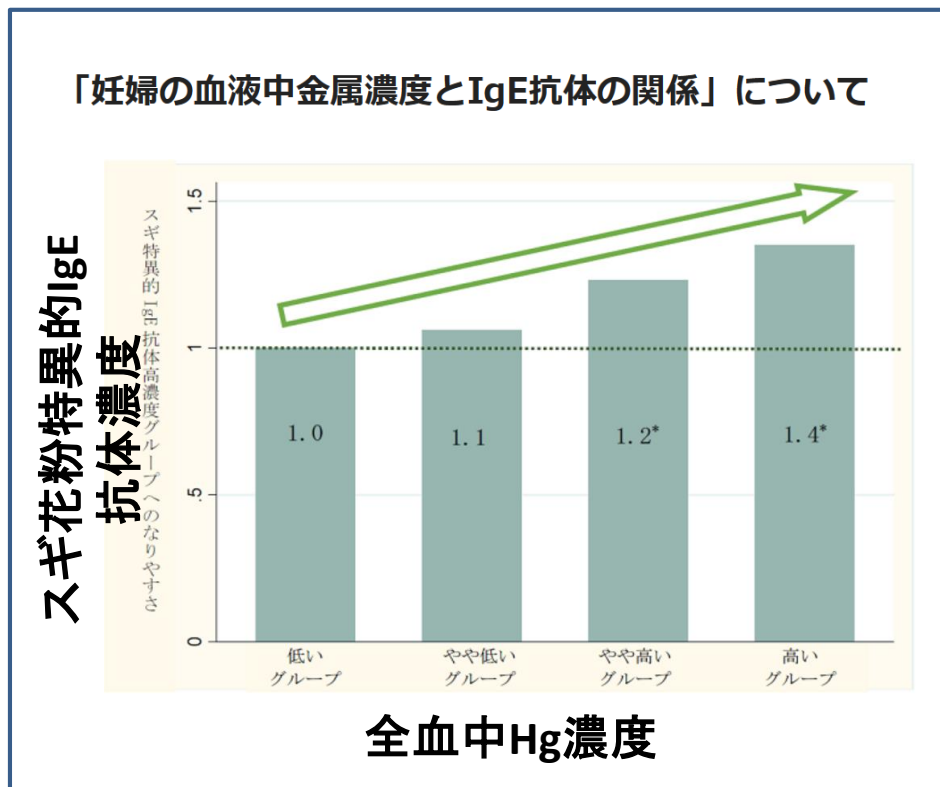
Human Biomonitoring (HBM) の要件

- ① **地域性や年齢構成**のバランスをとることで集団（国民）全体の状況を反映している（**網羅性、規模**）
- ② 曝露レベルの**経年的な変化**を追跡している（**継続性**）
- ③ 健康・疾病情報も収集することで**曝露情報と疾患**との関係を解析できる（**疾患との関連評価**）
- ④ **栄養素**についても情報収集し、環境汚染物質との**複合影響**を解析できる（**複合影響評価**）
- ⑤ 研究者や行政の担当者が**データ**を利用できる（**公開性**）

エコチル調査とHBMの類似点と相違点

対照となるべき一般日本人、非妊娠女性のデータがない

妊娠女性の曝露レベルがエコチル調査時点と同じとは限らない



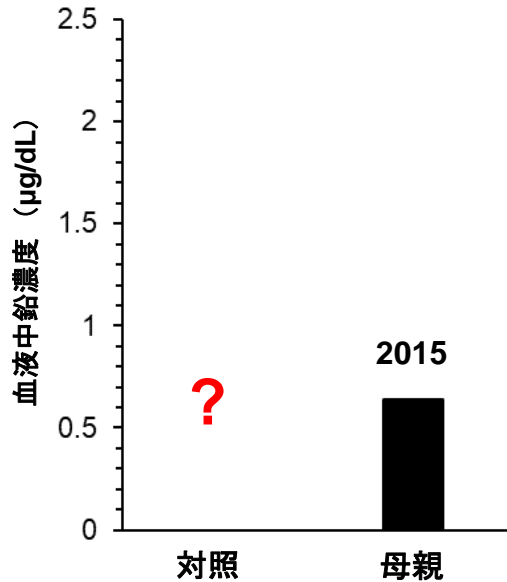
<https://www.nies.go.jp/whatsnew/20190118/20190118.html>

Tsuji et al. J Epidemiol 2019

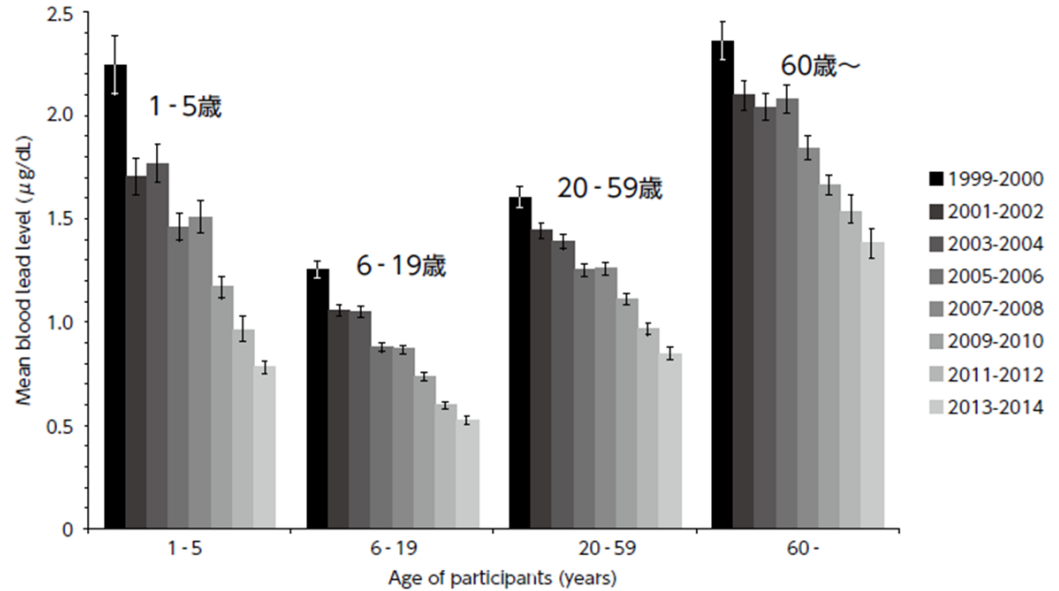
HBMの要件	エコチル調査
地域を網羅	◎
性・年齢を網羅	×
規模	◎
経年変化を追跡	△
健康・疾患情報	◎
栄養素	○

エコチル調査で対照とすべき日本のreference dataがない

エコチル調査による母親の血中鉛濃度



米国NHANESによる血中鉛濃度の年齢群別経年変化



Nakayama et al. J Expo Sci Environ Epidemiol 2019

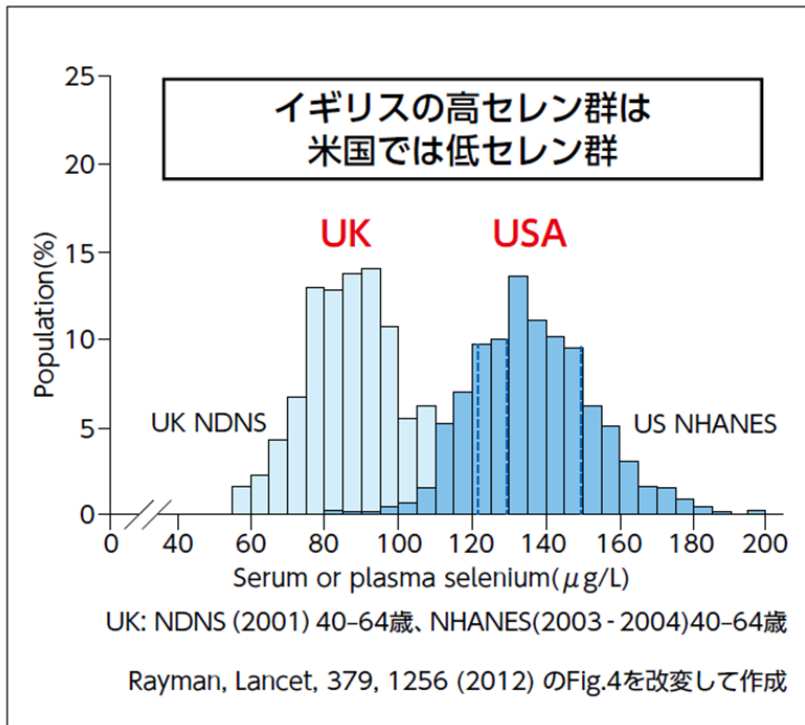
食品安全委員会による鉛の評価報告書(2021年6月29日)の「要旨」より
我が国における、食事を含めた複数の媒体からの鉛ばく露の実態を継続して把握するためには、我が国においても、世界各国で既に行われている一定規模のヒューマンバイオモニタリングを実施し、代表性のあるサンプルで血中鉛濃度の推移を注視していく必要があると考えられる。

海外のHBMによるreference dataとの比較は困難

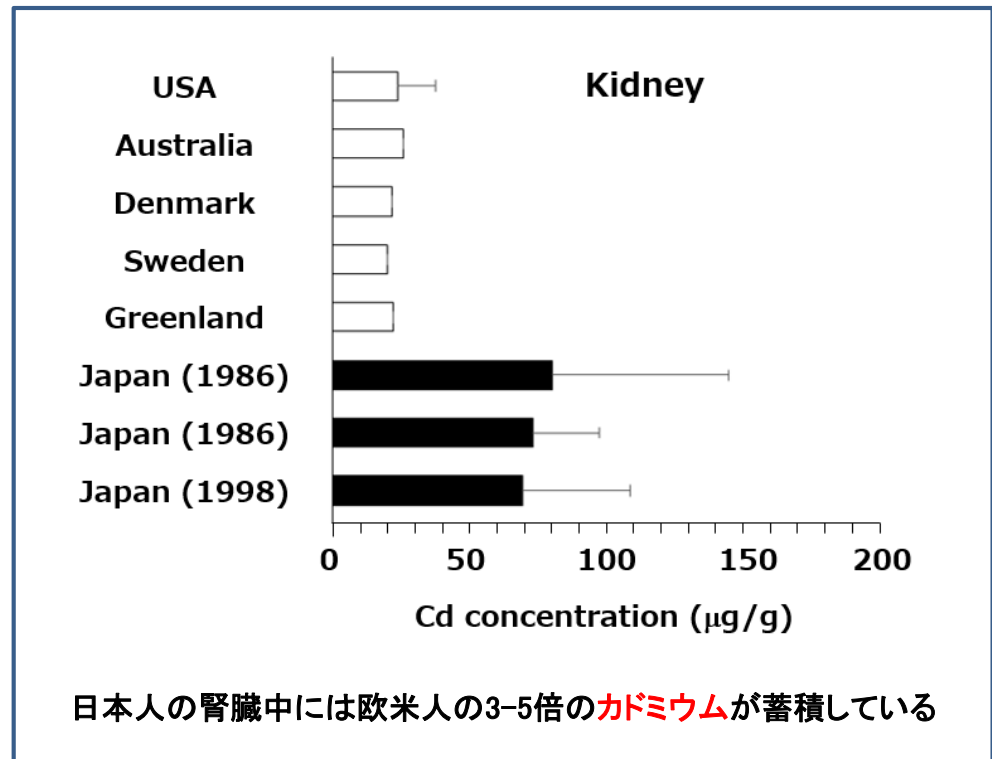
セレン摂取レベルは国によって大きく異なる。日本は？

日本のカドミウム摂取量(米・魚由来)は欧米(タバコ由来)よりとても多い。

一般日本人における重金属や化学物質の曝露レベルの把握が必要



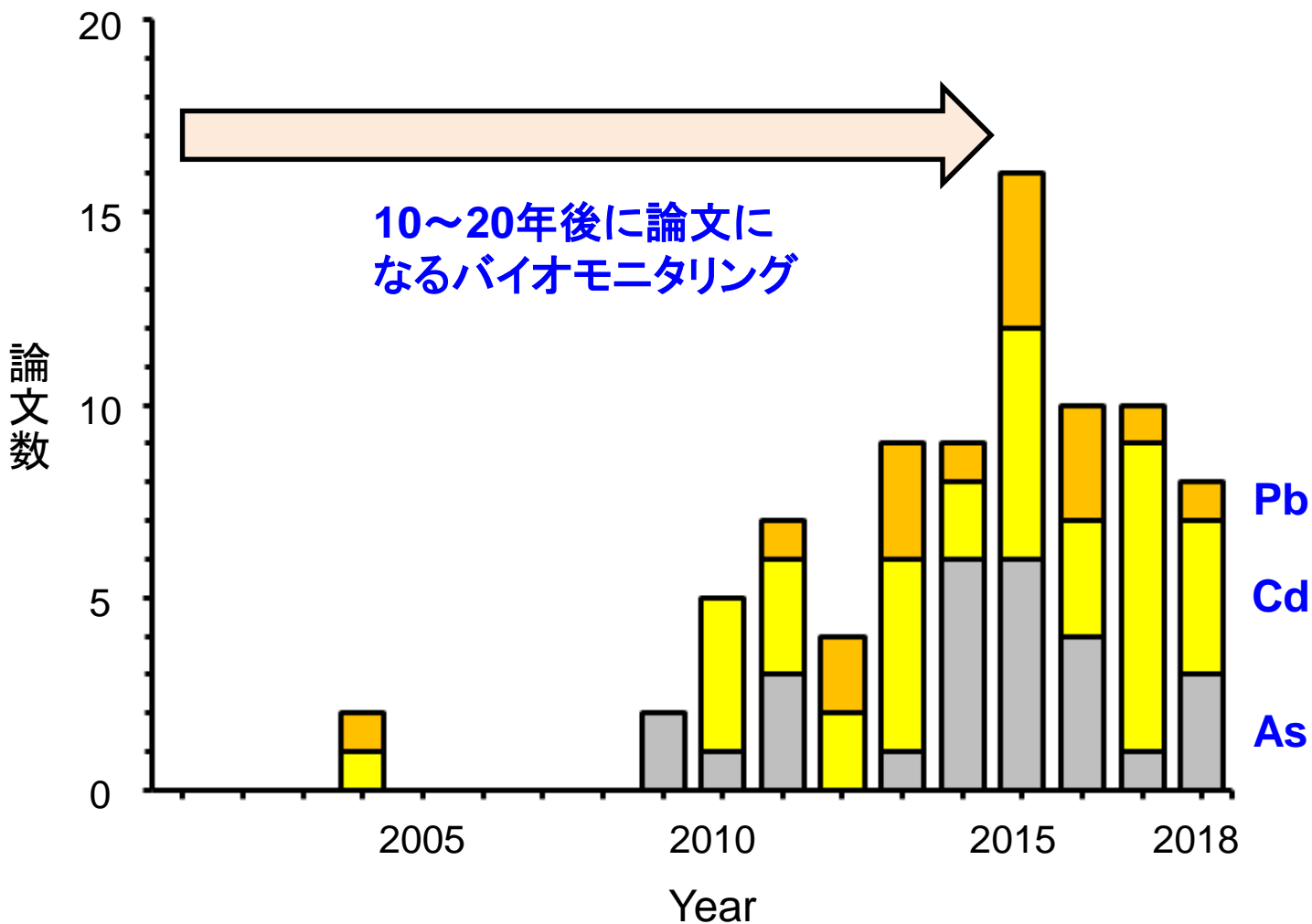
イギリスと米国の血中セレン濃度の違い



Himeno et al. Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health 2019

HBMによるデータベースの構築には時間がかかる

NHANES(1999～)のデータを使ったAs, Cd, Pbに関する論文数



毒性学の観点から考えるHBMの位置づけ

Disaster-orientedではなく、Exposure (dose)-orientedなリスク評価が必要。そのためにもHBMは重要。

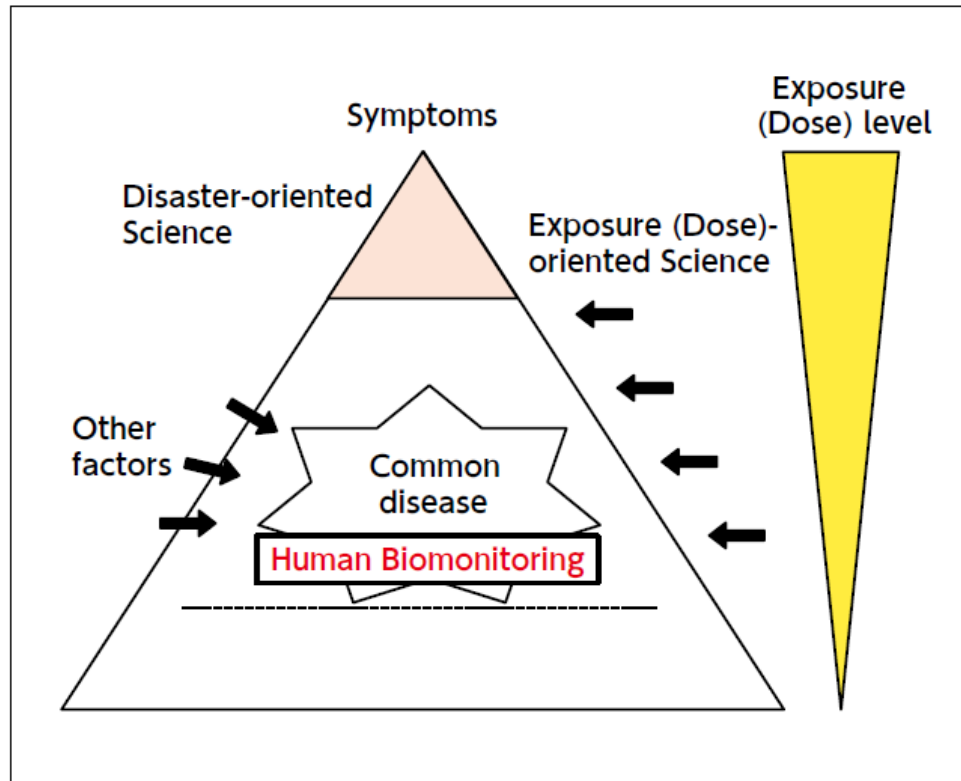


図3 Exposure-orientedな人体影響評価と Human Biomonitoring

まとめ

1. 環境モニタリングだけでなく、人体の化学物質曝露レベルを調べる Human Biomonitoring (HBM) が環境化学物質のリスクを評価する上で重要。
2. 日本以外の先進国はすでに大規模なHBMを実施し、環境化学物質の曝露評価、リスク評価、リスクマネジメントに活用している。
3. HBMの要件として、一定以上の規模を持ち、地域、性・年齢別人口構成を網羅すること、経年変化を追跡すること、疾患情報、栄養摂取情報なども含むこと、研究者・行政担当者に公開することが重要。
4. HBMは、エコチル調査の対照となるべき一般日本人の化学物質曝露レベルのreference dataを提供可能。HBMと連動することで、エコチル調査の強み(曝露レベルと疾患との関連に関する情報)を活かすことができる。