

1)

3)

わからないことへの不安

一般市民の間でダイオキシンや環境ホルモンなど化学物質の有害影響に

ついて、わからないことからくる不安が大きい。

この中には

- (1) 化学物質の名前を聞いてもどのような有害影響を及ぼす可能性があるか理解できない
不満
- (2) わかっていることを十分知らされていないかという不信
- (3) 週刊誌などによるセンセーショナルな報道に対し本当のところはどうか知りたい
という要求

(4) 詳細は理解できないけれども、とにかく有害な影響をできる限り少なくして欲しいという要望
などが混在している。リスクを管理する立場にある者と、リスクを受ける可能性を持つ人々
の間の適切なリスクについてのコミュニケーションのあり方が問題となっている

内分泌攪乱化学物質のリスク評価と、不確実性分析

関沢 純 国立医薬品食品衛生研究所
化学物質情報部

1999年2月26日

2)

4)

環境ホルモンについて問題になっている事柄

多様性：エンドポイント、化合物の種類、生物種、生物種、活性の強度

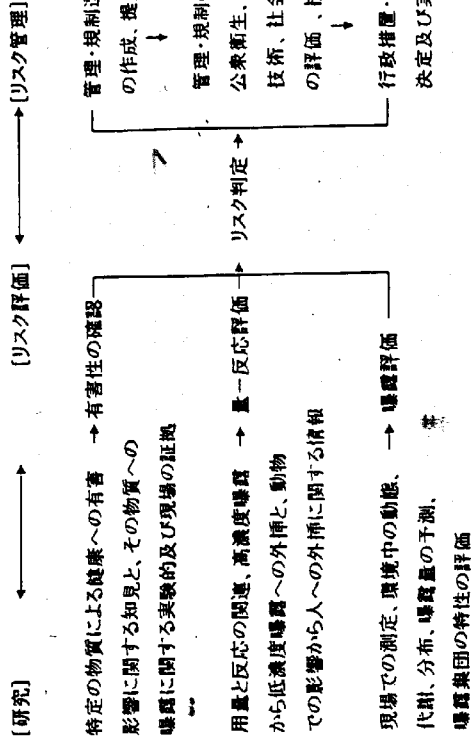
影響の性質：次世代への影響、直接毒性でなく引き金的効果

試験管内データの意味合い：ヒト、生物でどうか

ハザードとリスク：毒性データのみ、曝露データのみでは

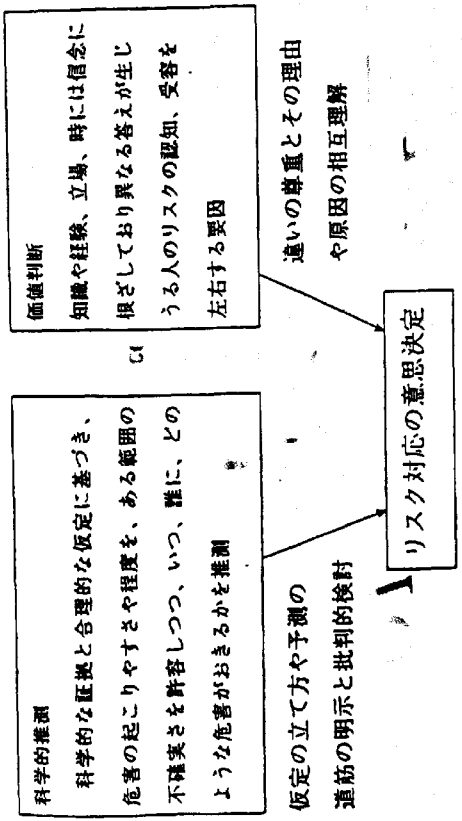
リスクはわからない

データ、知識のギャップと不確実性：



米国科学審議会のリスク評価の枠組み (1983)

5)



*** 推測の必要性和不確実性の内容***

生体と、それを取り巻き環境のそれぞれについて
複雑な要因が絡み合い作用しあっているので、
データの取得において、以下のような理由から
推測が必要になる

- (1) 人に関するデータの取得は実際的に不可能な場合がある。
- (2) 実験や調査において、さまざまな条件についての測定および実験データを十分そろえるには困難が伴う。
- (3) メカニズムの未解明などのため、理論が未完成である。
- (4) 生物個体の性質と影響の受け方、環境条件は均一でなく、ある分布を持っている。

岡沢 (1997) 「情報の収集と評価」、化学物質のリスクアセスメント (現状と問題点)、業業時報社 pp. 15-30

59

6)

情報における不確実性とリスク評価の関係

評価に必要な情報が十分にない、
作用メカニズムについて科学的に未解明
の部分がある、などの不確実性要因

情報と科学の不備を補うための
適切な仮定と推論の設定
不確実な箇所への明示、例えばリスク評価に
(1) どのような情報が今後必要とされ
(2) 不確実性を含む情報の内容、性質と
評価結果の信頼度はどのような関係
にあるか、など

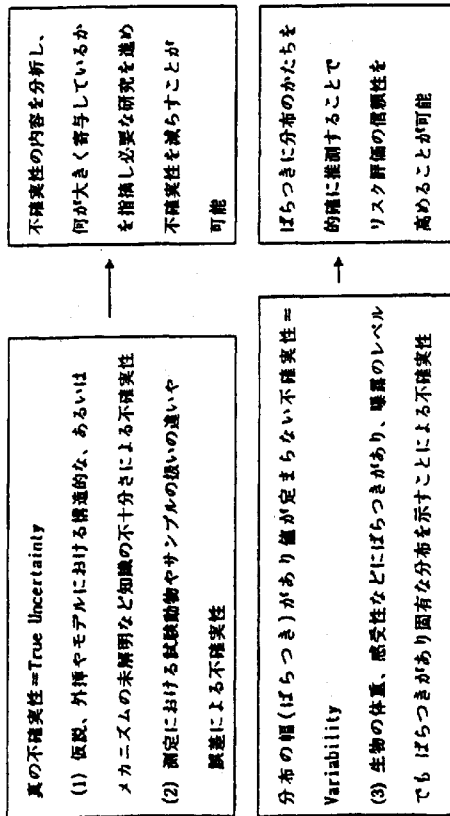
入手可能なデータと仮定に基づく
現時点での科学的な結論

現時点での安全対策の選択と
長期的対策の指針および戦略の設定

岡沢 (1997) 「情報の収集と評価」、化学物質のリスクアセスメント (現状と問題点)、
業業時報社 pp. 15-30

7)

リスク評価における不確実性分析



Threshold Effects の評価法

NOAEL (無毒性量) の評価に影響する要素

- 動物の種類、系、性
- 実験の規模、期間
- 測定、観察項目
- 用量設定

UF (不確実因子) の内容

- 10: 動物とヒトとの種差
- 10: 一般のヒトと高感受性グループとの差
- その他: 最大100を用いる。
- LOAELに対しては 3, 5 または 10
- 毒性の質に対しては ~10
- 不十分なデータに対しては ~10

CASES WHEN SAFETY FACTORS OTHER THAN 100 WERE APPLIED BY THE JMPRI (EXCEPT EVALUATIONS BASED ON HUMAN DATA)

Pesticide	ADI (mg/kg bw)	Animal species	NO(A)EL (mg/kg bw)	Type of test or duration of exposure	Safety factor	Year of evaluation	Grouping
ISO FENITHIOS	0.001	RAT	0.05	1 Year	50	1966	
	0.001	DOG	0.05	1 Year	50	1966	
	0.002	RAT	0.12	2 Generations	40	1977	4
ABAMECTIN	0.002	DOG	0.25	1 Year	125	1977	
	0.002	DOG	0.29	1 Year	150	1977	
	0.002	RAT	0.12	2 Generations	60	1977	4
FENVALERATE	0.02	RAT	0.1	90 Days	50	1977	4
	0.0005	RAT	3.5	ET OR 91 Weeks	175	1966	
FENTIN COMPOUNDS	0.0005	RAT	0.1	1 Year	200	1971	2
	0.0005	RABBIT	0.1	Maternal	200	1971	2
PHOSALONE	0.001	RAT	0.1	2 Year	200	1973	2
	0.01	MOUSE	LOAEL 2.1	18 Months	210	1974	2
TEFLUBENZURON	0.0001	RAT	0.025	Cardiovascular study	250	1974	4
	0.0001	RAT	0.025	2 Year	250	1974	4
ALDRIN	0.0001	RAT	0.025	2 Year	250	1974	4
DIELDRIN	0.0001	RAT	0.025	2 Year	250	1974	4
HEPTACHLOR	0.0001	DOG	0.025	Reproduction	250	1974	1
METHOPRENE	0.1	RAT	25	2 Year	250	1977	1
	0.001	RAT	0.5	2 Generations	250	1977	3
LINDANE	0.001	RAT	1.2	2 Year	600	1976	3
DIMETHOATE	0.002	RAT	1.2	Reproduction	600	1974	1
TECHAZENE	0.02	DOG	15	90 Days	750	1974	2
ZIRAM	0.003	RAT	LOAEL 1.5	2 Year	830	1974	2
PROPYRINETHIOUREA	0.0002	MOUSE	0.2	Leak term	1000	1971	1
CARBARYL	0.003	MOUSE	LOAEL 1.5	2 Year	3000	1976	1, 3
DINOCAP	0.001	DOG	0.4	2 Year	1000	1979	3
FERBAI see Jiram	0.001	RABBIT	0.5	Teratology	1000	1989	3
	0.003	RAT	1.2	2 Year	1000	1976	2

* Grouping based on the reasons to choose safety factors other than 100

- 1: Insufficient data
- 2: ADI estimated on LOAEL, not NOAEL
- 3: Concern on specific toxicity
- 4: Species variability

$$ADI = \frac{NOAEL}{Safety\ factor}$$

Safety factor (安全係数) = Uncertainty factor (不確実性係数)

13)

大豆製品からの日本人のインフラボノイド摂取量
(Reinli & Block, 1996; Franke et al., 1994; Toda et al., 1997; 厚生省, 1996より計算)

大豆と大豆製品	日本人の摂取量 (g)	ダイゼインの含量 μg/g 平均 (範囲)	ダイゼインの 推定摂取量(mg)
豆腐	35.7	99 (32-146)	3.5
味噌	14.0	187 (71-366)	2.6
大豆	2.3	697 (22-1,915)	1.6
納豆	4.9	267 (199-354)	1.3
油揚げなど	8	148 (74-187)	1.2
合計	64.9		10.2

大豆と大豆製品	日本人の摂取量 (g)	ゲニステインの含量 μg/g 平均 (範囲)	ゲニステインの 推定摂取量(mg)
豆腐	35.7	169 (86-306)	6.0
味噌	14.0	247 (149-524)	3.5
大豆	2.3	965 (200-1,897)	2.2
納豆	4.9	403 (374-506)	2.0
油揚げなど	8	215 (185-228)	1.7
合計	64.9		15.4

* 日本人の大豆と大豆製品平均摂取量は、64.9 gである

* インフラボノイド摂取量の概算は、10.2 mg (ダイゼイン) + 15.4 mg (ゲニステイン) = 25.6 mg

* 体重55kgとして、ダイゼイン 185 μg/kg体重、ゲニステイン 280 μg/kg体重の摂取量になる

12)

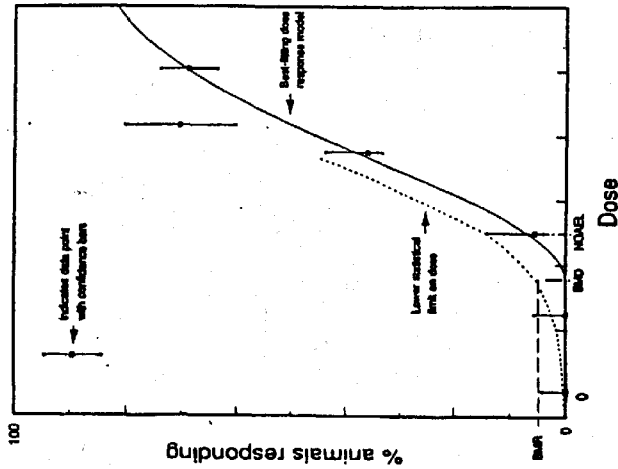


Figure 1. Example of calculation of 1-BMD

14)

大豆製品からの日本人のインフラボノイド摂取量

Isoflavonoid Intake of Japanese from Soybean Products

(Reinli & Block, 1996; Franke et al., 1994; Toda et al., 1997; 厚生省, 1996より計算)

大豆と大豆製品	日本人の摂取量 (g)	ダイゼインの含量, 平均	ゲニステインの含量, 平均
豆腐	35.7	99 μg/g	169 μg/g
味噌	14.0	187 μg/g	247 μg/g
大豆	2.3	697 μg/g	965 μg/g
納豆	4.9	267 μg/g	403 μg/g
油揚げなど	8	148 μg/g	215 μg/g
合計	64.9	10.2 mg	15.4 mg

15)

血液中のイソフラボノイドの濃度 ISOFLAVONOIDS IN PLASMA

日本人男性とフィンランド人男性の比較 (Adlercreutzら, 1993)
Comparison between Japanese Male and Finnish Male (Adlercreutz et al., 1993)

イソフラボノイド Isoflavonoid	幾何平均 (95%信頼限界): n mol/L Geometric mean (95% C.I.)		比率: Ratio Japanese/Finnish
	日本人男性 (n=14) Japanese Male	フィンランド人男性 (n=14) Finnish Male	
ダイゼイン Daidzein	12.8 (6.0-27.4)	0.6 (0.4-1.0)	-
ゲイゼリン Genistein	91.8 (40.4-211)	2.0 (1.1-3.7)	-
大豆イソフラボン Soy isoflavone	107 (47.4-237)	6.2 (3.9-10.1)	17.3
大豆イソフラボン Soy isoflavone	7.8 (3.2-19.1)	0.5 (0.2-1.1)	-
大豆イソフラボン Soy isoflavone	167 (72.2-388)	5.3 (3.2-8.9)	-
大豆イソフラボン Soy isoflavone	276 (116-652)	6.3 (3.3-14.6)	43.8
イソフラボン Isoflavone	0.6 (0.1-3.0)	0.1 (0-0.2)	-
イソフラボン Isoflavone	3.9 (0.8-18.2)	0.4 (0.1-1.7)	-
イソフラボン Isoflavone	5.5 (1.4-22.0)	0.8 (0.3-2.2)	6.9

17)

閉経前の女性へのイソフラボノイド投与による
性周期への影響 Cassidyら, 1995より

イソフラボノイド投与 Isoflavone treatment	生理周期 (日) Cycle length (days)	卵胞期 (日) Follicular phase (days)
イソフラボノイド抱合体 45mg投与	29.0	17.5
対照	27.5	15.0
遊離イソフラボノイド 25mg投与	30.7	25.3
対照	19.0	16.0
イソフラボノイドフリー 大豆製品投与	29.0	17.0
対照	29.0	17.0
イソフラボノイド抱合体 23mg投与	32.0	21.0
対照	33.0	21.0

62

16)

植物ホルモンと乳がんの症例—対照研究 Odds Ratios for Breast Cancer Risk

Associated with Intake of Phytoestrogens (Ingram et al., 1997)

尿中排泄量 (nmole/24h) Urinary excretion	対照人数 Control #	症例人数 Case #	補正オッズ比 (95%信頼限界) Adjusted Odds Ratios (95% C.I.)
ダイゼイン Daidzein	61	31	1.00
<600 - <900	29	38	0.80
<900 - <1300	29	35	0.80
>1300	24	32	0.47
ゲイゼリン Genistein	47	35	1.00
<70 - <110	37	37	0.45
<110 - <185	35	36	0.52
>185	24	36	0.27
大豆イソフラボン Soy isoflavone	61	36	1.00
<1450 - <3100	44	36	0.91
>3100 - >5250	30	38	0.65
>5250	19	34	0.38
大豆イソフラボン Soy isoflavone	30	37	1.00
<17 - <30	45	38	2.38
>30 - >542	31	32	1.95
>542	38	39	2.18

♂ 日本人女性の平均は、(Average for Japanese women): 2580 nmole/24h

♀ 日本人女性の平均は、(Average for Japanese women): 982 nmole/24h

♂ 日本人女性の平均は、(Average for Japanese women): 890 nmole/24h

*1-3: Adlercreutz et al. (1991)

18)

大豆たんぱく摂取の血中脂質への影響:
38例の臨床試験結果のメタアナリシス (Andersonほか, 1996)

大豆たんぱく摂取量 Soy protein intake	平均 (割合) Mean (range)	95%信頼限界または範囲 95% C.I. or range
大豆たんぱく摂取量の低下 Low soy protein intake	4.7 g	17 - 12.4 g
大豆たんぱく摂取量の低下 Low soy protein intake	23.2 mg/d	13.5 - 32.8 mg/d
初期値が中程度のグループ (127.1-197.8 mg/d)	5.2 mg/d	(3.35-7.05)
初期値がやや高いグループ (201.2-255.4 mg/d)	10.1 mg/d	(4.45-15.75)
初期値が高いグループ (259.3-332.8 mg/d)	22.2 mg/d	(7.45-37.0)
初期値が非常に高いグループ (335 mg/d以上)	71.5 mg/d	(19.85-113.1)
低比重リポたんぱくコレステロールの低下 LDL-C reduction	21.7 mg/d	(12.95-30.45)
初期値が中程度のグループ (127.1-197.8 mg/d)	7.1 mg/d	(7.75-12.45)
初期値がやや高いグループ (201.2-255.4 mg/d)	10.7 mg/d	(8.85-12.55)
初期値が高いグループ (259.3-332.8 mg/d)	18.3 mg/d	(8.85-27.75)
初期値が非常に高いグループ (335 mg/d以上)	88.1 mg/d	(24.05-112.15)
トリグリセライドの低下 Triglyceride reduction	13.3 mg/d	(10.35-16.25)
高比重リポたんぱくコレステロールの増加 HDL-C increase	(2.45)	

*全コレステロール量の初期値により分位値割に分けた

Lovaas(1987)によると、大豆たんぱくを摂取したヒトはそうでないヒトに比べて、単純の低比重
リポたんぱく受容体の活性が倍になった。

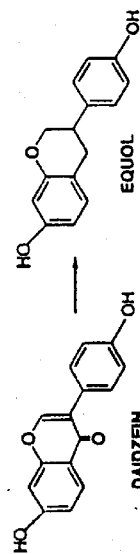
さるを用いたAnthonyら(1995)の研究によれば、コレステロール低下の原因の60-70%は
大豆中のエストロゲンによって説明可能である。

(19)

日本人のインフラボノイドの尿中排泄量の個人差

Adlercreutz et al. Am. J. Clin. Nutr. Vol. 54: 1083-1100, 1991.

Subject, sex, age	Daidzein	Equol	Genistein	Total isoflavonoids
1 Male 26 year	3.38	9.16	7.99	20.76
2 Male 41 year	5.25	6.15	15.52	27.04
3 Female 30 year	1.25	3.28	1.85	6.6
4 Male 6 year	2.15	0.85	3.41	6.93
5 Female 42 year	2.3	0.16	3.55	7.07
6 Male 38 year	1.6	0.07	4.93	6.99
7 Male 8 year	3.02	0.02	4.8	8.64
8 Male 7 year	3.23	0.01	5.66	8.97
9 Female 33 year	3.11	0.01	4.48	8.58
Average	2.8	2.19	5.8	11.29



(21)

食物中の植物エストロゲンの抗がん、および抗心疾患作用
抗がん作用の機作

- ・ 弱いエストロゲン作用
- ・ 抗酸化作用
- ・ チロシンキナーゼ阻害と、転移と浸潤の阻害作用
- ・ 血管腫の阻害

抗心疾患作用の機作

- ・ 弱いエストロゲン作用 (血清脂質組成の改善)
- ・ 抗酸化作用 (低比重リポたんぱくコレステロールの酸化阻害の阻害)
- ・ チロシンキナーゼ阻害 (血小板由来成長因子ほかによる動脈硬化過程の阻害、トロンピンによる血小板凝集の阻害など)

内分泌攪乱化学物質 (ED) のリスク分類スキーム

目的

データギャップを確認する

リスク管理の優先順位付けの参考にする

22)

内分泌攪乱化学物質のリスクに基づく分類の試み

Class A Probable Risk to Humans (懸念すべきレベル)

影響レベル、曝露レベル、メカニズムのデータと、データの信頼度
についての証拠を総合すると、曝露される人の条件によっては、
リスクが懸念される

Class B Possible Risk to Humans (可能性レベル)

影響レベル、曝露レベル、メカニズムのデータと、データの信頼度
についての証拠を総合した時に、確定的といえないが曝露される
人の条件によっては、リスクを懸念する必要がある

Class C No Existing Risk to Humans (安全レベル)

影響レベル、曝露レベル、メカニズムのデータと、データの信頼度
についての証拠を総合した時に、現時点では人に対するリスクを
懸念する必要はない

Class D Unclassifiable Reassessing Risk To Humans

(分類不能レベル)

影響レベル、曝露レベル、メカニズムのデータと、データの信頼度
についての証拠を総合した時に、現時点で判断をいずれかの
クラスには不十分である

23)

内分泌攪乱化学物質 (ED) のリスク分類スキーム

EDの可能性なし(例:高分子量物質) Yes → Class C (No Risk)

No

↓

EDとしての影響/曝露データがある No → Class D (Unclassifiable)

Yes

↓

EDとしての毒性データ (in vitro/QSAR) No → Class C (No Risk)

Yes/ambiguous

↓

EDとしての毒性データ (in vivo/dose response) No → Class C (No Risk)

Yes

↓

Dose-response データが人においてはまる No → Class C (No Risk)

Yes

↓

人の曝露の可能性 (NOAEL/LOAEL/UF) No → Class C (No Risk)

Yes

↓

Class A (Probable) or B (Possible) ; 証拠の確かさによる