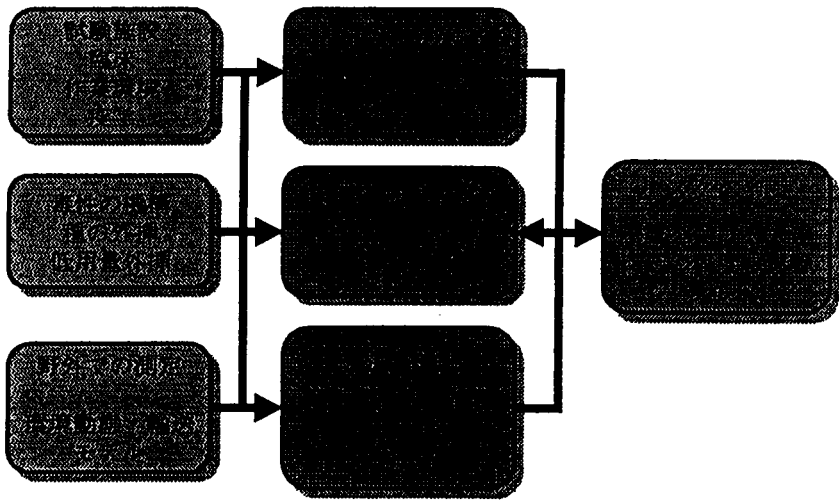


# 曝露評価における不確実性の解析

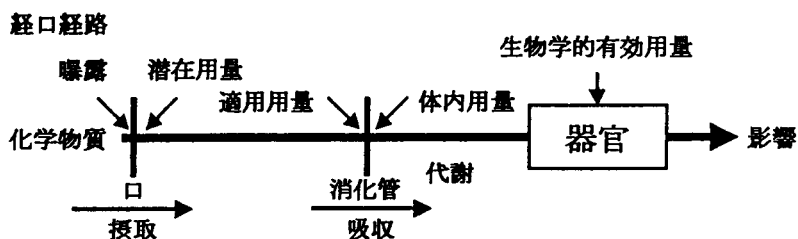
(株)三菱化学安全科学研究所  
技術部門 技術グループ  
吉田喜久雄

## 健康リスクアセスメント



Kolluru, R. in *Risk Assessment and Management Handbook*

## 曝露と用量の概念図



**曝露**：人の外部境界（鼻，口，皮膚）と化学物質の接触，濃度×時間  
**潜在用量**：吸入した空気，摂取した食物，皮膚上の塊状物質に含まれる化学物質量，質量  
**適用用量**：主な吸収境界（肺，消化管，皮膚）と接触し，吸収に有効な化学物質量，質量  
**体内用量**：物理的／生物学的過程を経て吸収隔壁や交換境界を透過する化学物質量，質量  
**生物学的有効用量**：特定の器官／細胞との相互作用に有効な化学物質量，質量

EPA guidelines for exposure assessment. Federal Register, May 29, 1992

## 曝露の定量的な推定

曝露は、

- 1) 接触点測定 (*Measurement of Exposure at the Point-of-Contact*)
- 2) シナリオ評価 (*Estimates of Exposure from Scenario Evaluation*)
- 3) 再構築 (*Exposure Estimation by Reconstruction of Internal Dose*)

いずれかの方法で定量的に推定される。

1) U.S.EPA, Total Exposure Assessment Methodology (TEAM) Study等。装置が正確であれば、測定期間中の最も正確な曝露が推定できる。

2) 曝露濃度と接触時間を個別に評価し、それらの情報を組合せて推定するシナリオ評価法が一般に使用されるが、曝露地点での濃度や曝露時間を調査することは大変困難

3) 呼気 (VOC)，血液 (鉛，農薬，ダイオキシン類)，脂肪 (PCB，ダイオキシン類)，爪・髪 (重金属)，尿 (トリ/テトラクロロエチレン) から逆算する。

## 平均一日用量とHazard Quotient

各種摂取経路からの化学物質の潜在用量は、一般に体重で正規化した用量速度 (ADDpot) として、摂取媒体中濃度 ( $Cf_i$ ) とその摂取速度 ( $If_i$ ) で表わされる。

$$ADDpot = \frac{\sum Cf_i \cdot If_i}{BW}$$

非発がん物質のリスクは、潜在用量速度 (ADDpot) と有害影響に対する参照用量 ( $RfD_i$ ) の比 (HQ) で表わされる。

$$HQ = \frac{ADDpot}{RfD_i}$$

平均一日用量もHazard Quotientも簡単な式で表わされるが、摂取媒体中濃度、摂取速度、体重には不確実性があり、それらの不確実性はHQに伝播される。

## 変動性と不確かさ

2種類の不確実性が存在する。

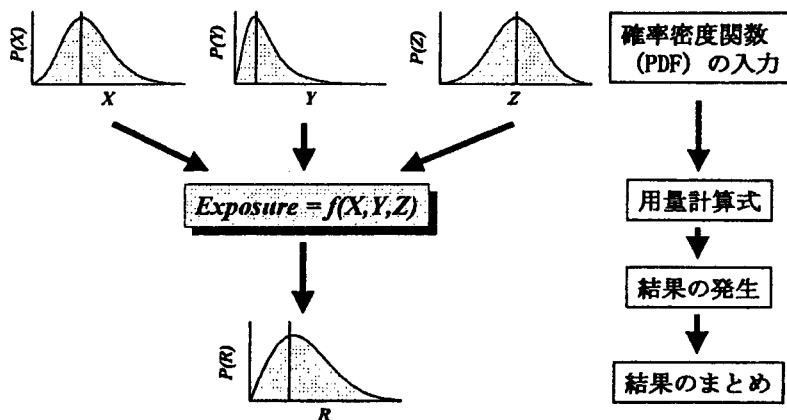
### 1) 変動性

十分に解析された曝露集団内の各個人の体重のように、固有の多様性あるいは異質性に基づく不確実性。この不確実性は、さらに詳細な研究を行っても小さくすることはできない。

### 2) 不確かさ

知識の欠如に由来する不確実性であり、さらに研究を行い、情報を収集することにより、不確実性を小さくすることができる。身近な例で言えば、1回の測定結果よりも、複数回の測定結果の方が信頼性が高い。

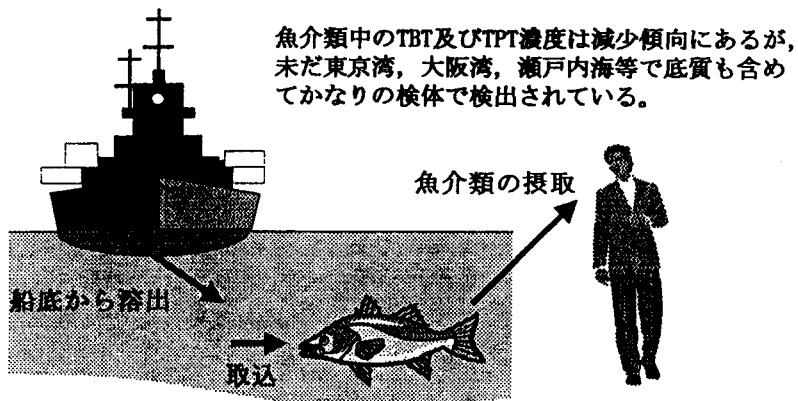
## 定量的な不確実性解析の流れ



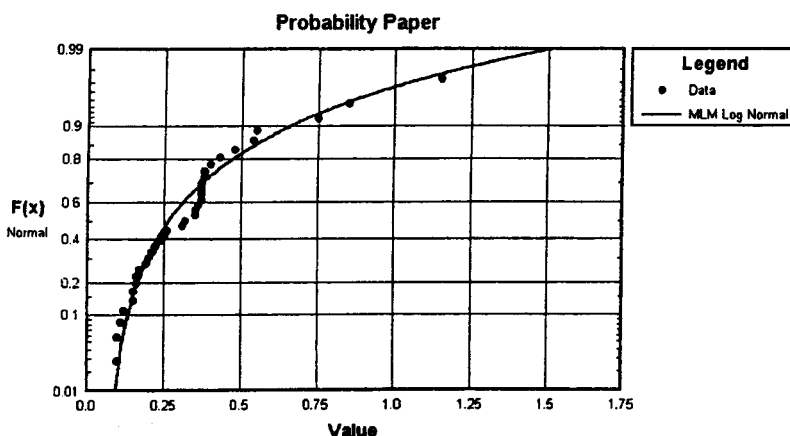
Monte Carlo法は、1940年代に開発された、数式や数理モデルの近時解を得るためのコンピュータを用いた統計学的手法である。

## 有機スズ化合物の曝露とリスクの推定

トリブチルスズ化合物 (TBT) 及びトリフェニルスズ化合物 (TPT) 等の有機スズ化合物は藻類等に強い殺生力を有するため、船舶の船底塗料等に使用されていたが、現在は化審法により製造等が規制されている。

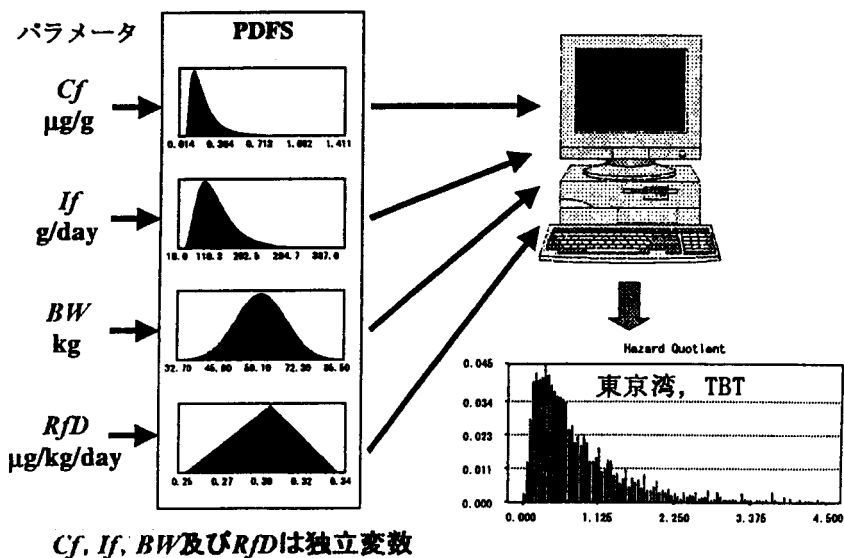


## 確率密度関数の決定

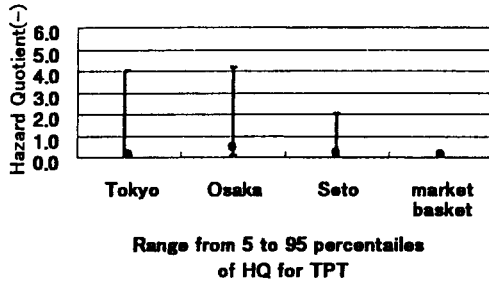
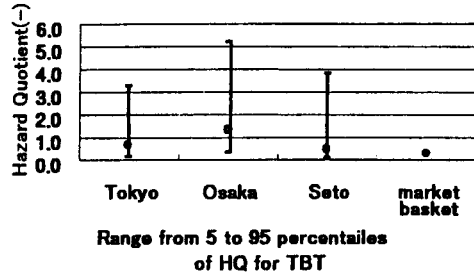


大阪湾で採取されたスズキ中のトリブチルスズ化合物濃度を最尤法で対数正規分布に当てはめた例 (C-FITを使用)

## Hazard Quotientの不確実性の解析

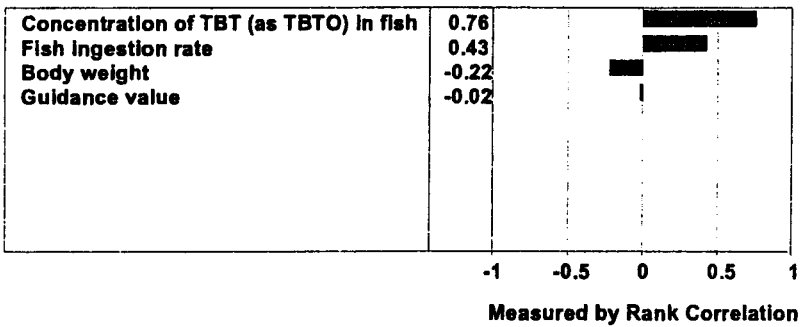


## 不確実性解析の結果 (その1)



## 不確実性解析の結果 (その2)

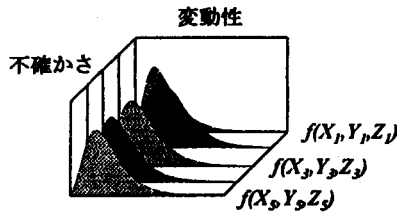
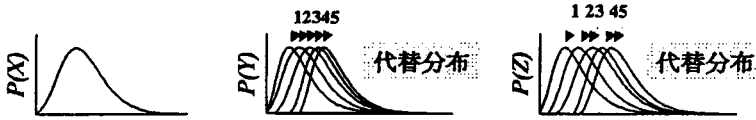
Target Forecast : hazard quotient



## 2次元 Monte Carloシミュレーション

不確かなパラメータ  
(真値が不明)  
Type B

変動性パラメータ (Type A), 但し, 平均  
と標準偏差は真値が不明の不確かなパラメータ (Type B)



変動性を有するパラメータと不確かなパラメータを厳密に区別する。変動性パラメータで不確かなのは分布型を決定する平均標準偏差等である。

## 2次元 Monte Carloシミュレーション

$$HQ = \frac{Cf \cdot If}{BW \cdot RfD}$$

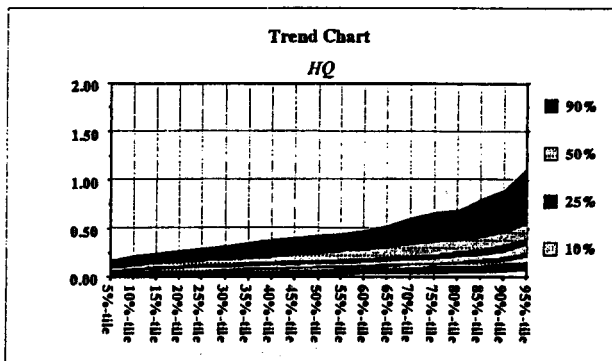
パラメータ	Cf, mg/kg		If, kg/day		BW, kg		RfD
Type A 分布	対数正規		対数正規		正規		mg/kg/day
	平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差	
Type B 分布	三角	三角	三角	三角	三角	三角	対数三角
最小	5.00E-2	2.50E-2	2.00E-2	2.20E-3	60	7	9.50E-5
モード	7.10E-2	3.43E-2	6.50E-2	2.80E-3	70	10	3.00E-4
最大	1.00E-1	5.00E-2	1.30E-1	4.40E-3	90	14	3.00E-3

上の表から明らかなように, 魚中水銀濃度, 魚介類摂取速度, 体重は変動性があり, 分布がある。しかし, 平均と標準偏差は不確かなため, 三角分布を仮定する。

Hoffman and Hammonds (1994) *Risk Analysis* 15(4) 707-712.

## 2次元 Monte Carloシミュレーション

水銀に汚染された魚を食する集団の 95パーセンタイル値の人に  
対するHQは0.3で、その95%信頼区間は0.07~1.14の範囲にある。



分布を有する（変動性がある）曝露集団に対する曝露、リスク  
の評価では、変動性と不確かさを分けて考慮したほうがよい。

## まとめ

Monte Carlo法が有効と考えられる状況：

- ・一定値を用いる点推定による控えめなスクリーニングレベルの計算で、関心があるレベル以上となる
- ・曝露、リスクの点推定の歪みの度合いを明らかにする
- ・曝露、曝露経路、地点あるいは汚染物質に順位付けをする
- ・単純な曝露、リスク推定結果が受け入れられない

Monte Carlo法が不要な場合：

- ・スクリーニングレベルの計算で、曝露あるいはリスクが低いことが明らか。
- ・リスク削減に係るコストがわずか。

Monte Carloシミュレーション用のソフトウェアとして、かなり容易に  
入手でき、かつ使いやすいのは、Crystal BallかORISK、Crystal Ball  
はProがお勧め。モデリングを重視する場合には、Analyticaが最適。