

論文内容の要旨

論文題:製品に使用される有毒物質の評価方法に関する研究

職場許容濃度と動物の半数致死量に基づく推算方法
(Risk Assessment Methodology for Consumer Electronic Product
Based upon OELs, predicted from LD₅₀)

氏名 柳田 秀隆

I. 緒言

電気製品は化学物質を多量に使用しており、その中には有害物質もある。設計者はどのように化学物質を選定すればよいのであろうか。本研究では健康影響値 HI を製品に含まれる化学物質の評価方法として提案した。HI は製品のライフサイクルを考慮して製品に使用する化学物質の潜在する毒性の最大値を相対的に比較する評価手法である。化学物質の健康影響指標は実験動物の半数致死量、OEL 等さまざまなものがある。本研究では作業場の空气中の許容濃度である OEL を採用した。OEL は人間を対象とした化学物質の毒性を表す指標であり、データ量が最も豊富な指標であるからである。しかし、製品に含まれる化学物質は必ずしも OEL が定められているとは限らない。本研究の目的は OEL が確定していない化学物質を既知の LD₅₀ から推算することである。

II. 方法

1. 健康影響の指標

健康影響の指標は、人間を対象とした金属の毒性をあらわす指標の中で、データ量が最

も豊富な OEL を採用した。OEL はそれぞれの国で独自に定められている。S.Gangolli はイギリス、フランス、ドイツ、スウェーデン、アメリカ、日本の 6 カ国の OEL をまとめたデータベースである DOSE(The Dictionary of Substances and Their Effects, Royal Society of chemistry, 1999)を編集した。OEL は国によって異なっている場合があるので、各国の規定値の中で一番小さい値を選定した。また、金属は有毒金属から労働者の健康を守るために OSHA (Occupational Safety & Health Administration) が作業場の規制値として指定している 35 種類の有毒金属を対象とした。ここで、健康影響指標 hi(health index)は式(1)で表される。

$$hi = \frac{10mg/m^3}{OEL} \quad (1)$$

ここで、10mg/m³は金属の OEL の中で一番値の大きい金属、例えば酸化ホウ素が該当する。

2. OEL 推算式の算出

LD₅₀ の値は DOSE を使用して収集・整理した。

ラットとマウスの OEL, LD₅₀ 及び各種金属に多変量重回帰分析を適用した。従属変数は logOEL にした。独立変数は logLD₅₀ 及び各種金属にした。金属化合物は金属グループに属する金属があるときは 1 であらわし、金属がない時には 0 とした。そして、ラット及びマウスの OEL の推算式を重回帰式から求めた¹。

III. 結果

1. ラットの重回帰分析結果

調整済みの決定係数は第一ステップ, 最終ステップでそれぞれ 0.22, 0.87 となった。重回帰式は有意確率=0.000 が $\alpha=0.05$ より小さいことから, 重回帰式は有意である。共線性に関しては, VIF が 1.75 以下であり, 問題はない。また, 母回帰の信頼区間のバラツキは ± 0.7 桁以内であった。回帰診断はてこ比等問題ないことが判明した。

OEL の推算式は式(2)で示される。

$$\text{Predicted} - \text{OEL} = 0.0485 \times \text{LD50}_{\text{rat}}^{0.138} \times (\text{MCCi}) \times (\text{MCCj}) \times \dots \times (\text{MCCn}) \quad (2)$$

ここで, MCC(Metallic Compensation coefficient) は金属補償係数であり, その値を Table 1. に示した。

Table1. Metallic Compensation Coefficient for rat(MCCr)

Metal and metallic compounds	MCCr	Metal and metallic compounds	MCCr
Cd	1.83E-02	Cu	3.08E+00
Be	2.22E-02	Ba	4.44E+00
Pt	2.75E-02	Mn	5.41E+00
Ag	1.20E-01	Al	6.63E+00
As	2.03E-01	Rh	7.64E+00
Co	2.03E-01	Ta	8.91E+00
Hg	2.12E-01	Zn	9.16E+00
		Zr	1.20E+01
		Fe	1.91E+01
		Mo	5.28E+01

Table2. Metallic Compensation Coefficient for mouse(MCCm)

Metal and metallic compounds	MCCm	Metal and metallic compounds	MCCm
Os	8.69E-03	Fe	6.53E+00
Cd	1.07E-02	Zr	1.09E+01
Be	1.34E-02	Mo	1.75E+01
As	3.05E-02		
Ag	8.20E-02		
Cr	1.11E-01		
Hg	1.48E-01		

2. マウスの重回帰分析結果

調整済みの決定係数は第一ステップ, 最終ステップでそれぞれ 0.24, 0.85 となった ($p < 0.05$, VIF < 10). OEL の推算式は式(3)で示される。

$$\text{Predicted} - \text{OEL} = 0.0306 \times \text{LD50}_{\text{mouse}}^{0.353} \times (\text{MCCi}) \times (\text{MCCj}) \times \dots \times (\text{MCCn}) \quad (3)$$

ここで, MCC を Table 2. に示した。

IV. 考察

1. ラットとマウスの OEL 推算値の比較

ラットとマウスの OEL 推算値の相関は決定係数が 0.89 でその推算値の相関は非常に高い ($p < 0.05$).

2. MCC と職場の症例

推算式と症例の関係を調べた。その結果, 発癌性, エピソード, 喘息等の症状は MCC が 1 より小さい値であった。症例が軽いものは MCC が 1 より大きい値であった。MCC が 1 の金属グループは上記 2 つの症状を含んだ中間的な症状であった。したがって OEL の推算値は症例で説明できる。以上の結果と信頼区間, 回帰診断より判断して, 推算式は使用可能と考えられる。

V. 結論

推算式は動物種による係数と金属補償係数と LD₅₀ の大きさに動物種で決まる係数乗した値の積で表すことができた。

VI. 有機化学物質の OEL の推算⁴

本研究は有機化学物質に関して、ラットまたはマウスの LD₅₀ から OEL を推算するモデルを開発することとした。

1. 方法

1). 健康影響の指標

健康影響の指標は金属と同様に OEL を採用した。そして、健康影響指標 hi(health index) は式(4)で表わした。

$$hi = \frac{9000mg/m^3}{OEL} \quad (4)$$

ここで、9,000mg/m³ は有機化合物の中で OEL の一番値の大きい二酸化炭素の規制値である。

2). OEL 推算式の算出

有機化学物質の LD₅₀ の値は DOSE を使用して

Table 3. Organic Compensation Coefficient for rat (OCCr)

Function	OCCr
HCB group	3.04E-04
NCO+Phenyl	1.30E-03
Hydrazine group	1.01E-02
NH2+Biphenyl	1.35E-02
Poly. aromatic+Cl	1.52E-02
Alicyclic+Cl	6.31E-02
Aromatic+Prizine	1.78E-01
Aromatic+NH2	1.86E-01
chain+S	1.90E-01
Aromatic+O	2.19E-01
chain+COO	5.56E+00
Alicyclic+R	7.32E+00
chain+F	2.71E+01

Table 4. Organic Compensation Coefficient for mouse(OCCm)

Function	OCCm
HCB group	3.64E-04
NH2+Biphenyl	1.76E-03
Hydrazine group	9.65E-03
Poly Aromatic+Cl	1.98E-02
Alicyclic+Cl	9.32E-02
Aromatic+NO2	1.32E-01
Aromatic+Others	2.46E-01
Aromatic+O	2.67E-01
Acetate	1.05E+01

収集・整理した。各種有機化学物質の OEL, 及びラット/マウスの LD₅₀ に多変量重回帰分析を適用した。従属変数は OEL にした。そして、独立変数は LD₅₀ にした。さらに、独立変数は有機化学物質の官能基および隣, ハロゲン等を含んだ元素に分類した。なぜなら、薬理学では、薬の効果の推算に SARs(Structure activity relationships)を使用している。したがって、毒性と SARs に何らかの関係が予想できるからである。

2. 結果

1). ラットの重回帰分析結果

調整済みの決定係数は第一ステップ、最終ステップでそれぞれ 0.27, 0.53 となった。重回帰式は有意確率が $\alpha = 0.05$ より小さいことから、重回帰式は有意である。共線性に関しては、VIF が 1.2 以下であり、問題ない。母回帰の信頼区間は ± 1.18 桁以内であり、回帰診断も問題ない。OEL の推算式は式(5)で表される。

$$\text{Predicted-OELrat} = 0.112 \times LD50_{rat}^{0.637} \times (OCCi) \times (OCCj) \times \dots \times (OCCn) \quad (5)$$

ここで、OCC(Organic Compensation Coefficient) は有機補償係数であり、その値を Table 3 に示した。

2). マウスの重回帰分析結果

調整済みの決定係数は第一ステップ、最終ステップでそれぞれ 0.28, 0.53 となった($p < 0.05$, $n = 232$, $VIF < 10$)。OEL の推算式は式(6)で表される。

$$\text{Predicted-OELmouse} = 0.125 \times LD50_{mouse}^{0.638} \times (OCCi) \times (OCCj) \times \dots \times (OCCn) \quad (6)$$

ここで、OCC は Table 4 に示した。

3. 考察

1). ラットとマウスの OEL 推算値の比較

ラットとマウスの推算値の相関関係は調整済み決定係数が 0.74 である。したがって OEL はラットとマウスの LD₅₀ を使用して推算できる ($n = 208$)。

2). OCC と職場の症例

OEL の推算式は症例によって説明できることが明らかになった。なぜなら、ラットの OEL の推算式を OCC が 1 以下、OCC が 1 および 1 以上の 3 グループに分け、職場環境での過去の

事例を比較した。その結果、OCCが1以下の有機化学物質グループの職場症例は発癌性、集団発症例、喘息、メヘモグロビン血症、染色体異常などの強い毒性の症例が見受けられた。そして、OCCが1の有機化学物質グループの職場症例は肝臓疾患、腎臓疾患、皮膚炎、胃腸の障害、システム毒性および肺疾患などの中ぐらいの毒性の症例が報告されていた。さらに、OCCが1以上の有機化学物質の職場症例の報告はない。以上の結果と信頼区間、回帰診断より判断して、推算式は使用可能と考えられる。

4. 結論

推算式は動物種による係数と有機化学物質補償係数とLD₅₀の大きさに動物種で決まる係数乗した値の積で表すことができる。

VII. 環境影響値 HRI(Health Resource Index)

近年、家電製品に資源として貴重である多くの希土類元素が使用されるようになった。これら金属の資源としての価値は地殻存在度で評価することによって、本研究では人の健康影響と金属資源の枯渇の両方を含んだ環境影響指標及び評価方法を構築した³。

1. 環境影響指標

健康影響指標と資源影響指標の両者を統合した指標を式(7)に示す。無次元化された健康影響指標と資源影響指標の積を環境影響指標(health & resources index, hri)として定義した。規格化はZ変換を行う。

環境影響指標 $hri =$

$$\left[\frac{8.23 \times 10^4 \text{ ppm}}{\text{資源の地殻存在度 ppm}} \right]_{\text{規格化}} \times \left[\frac{10 \text{ mg/m}^3}{\text{求める金属のTWAmg/m}^3} \right]_{\text{規格化}} \quad (7)$$

2. 資源影響指標

資源影響指標はAlの地殻存在度を資源の地殻存在度で除して、規格化した値であり、Table 5に示した(社団法人 日本化学会, 1975; 浅見輝夫, 2001)。資源影響指標の最大値はオスミウムの1.31E+02で、最小値はアルミニウムの1.54E-02である。電気製品に多く使われる銅の資源影響指標値は3.85E-01である。

3. 環境影響値

金属化合物素材の選定にあたって、素材の環境影響値HRIは金属の質量Mと環境影響指標

Table5 各種重金属のRI一覧

RIの順位	重金属	RI*	RIの順位	重金属	RI*
1	Os	10000	19	B	0.1
2	Rh	5000	20	Pb	0.08
3	Pt	1000	21	Co	0.04
4	Te	200	22	Y	0.03
5	Se	20	23	Cu	0.018
6	Ag	14	24	Zn	0.014
7	Hg	12.5	25	Ni	0.013
8	Bi	5.9	26	Cr	0.01
9	Cd	5	27	V	0.0074
10	Sb	5	28	Zr	0.0061
11	Tl	2.2	29	Ba	0.0024
12	Mo	0.67	30	Mn	0.0011
13	As	0.56	31	Ti	0.00018
14	Sn	0.5	32	Mg	0.000043
15	Ta	0.5	33	Ca	0.000024
16	U	0.37	34	Fe	0.000018
17	Be	0.36	35	Al	0.000012
18	Hf	0.33			

*RIは地殻存在度の逆数で表わし相対比較の指標として使用する。

hri を使って式(8)によって評価する。

$$HRI = \sum (M \times hri) \quad (8)$$

VIII 結言

使う立場にたつて、設計者が健康リスクを評価するのに必要なToolは何かを研究した。Toolの開発からOELの推算方法を見つけることが出来た。HIは設計者には有用である。設計の上流で健康影響が大きい物質を減らすことが出来る。OELは毒性学から求めることが望ましい。しかし、新規物質についてはOELを推算するToolが必要である。ただし、OELを推算するToolは毒性学のメカニズムを説明するものではない。

謝辞

6年間、毎週一度の議論・論文のご指導を頂きました柳沢幸雄先生、および論文のご指導を頂きました吉永淳先生、山崎章弘先生には深く感謝の意を表します。

参考文献

1. Yanagida, H et.al, Environ. Sci. Technol., 2005, 39, 371-376.
2. Gangolli, S. DOSE, Royal Chemical Society: London, UK, 2000.
3. 柳田秀隆他, 環境情報科学 34-2(平成17年7月)
4. Yanagida, H et al., Environ. Sci. Technol., Oct. 2004, Submitting