

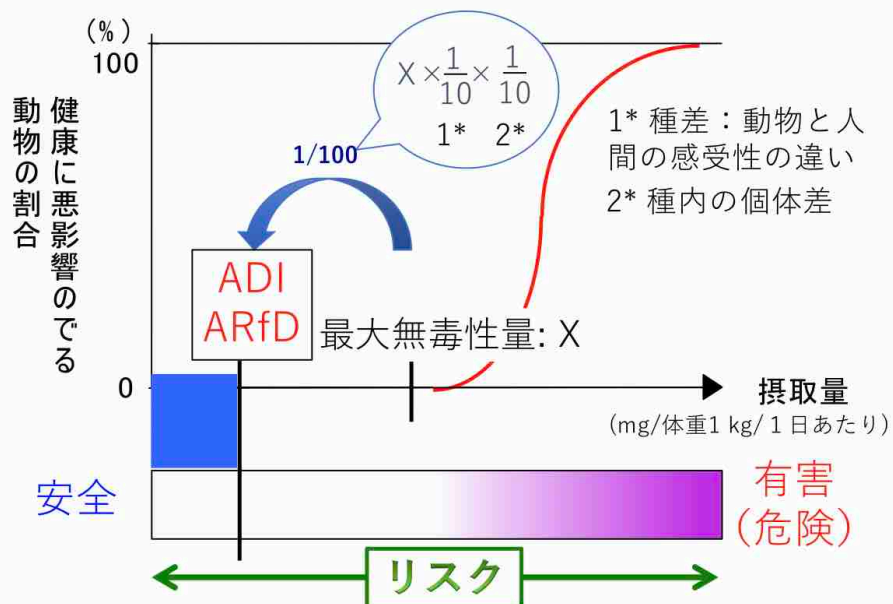
衛生学の研究への誘い（5）

－殺虫剤のバイオモニタリング－

（5－1）農薬の体内摂取量基準値設定の考え方

農薬の基準値である一日摂取許容量(ADI)や急性参照用量(ARfD)は、身体に入る農薬の量、1日あたり体重1キログラムあたりのmg数（mg/体重1kg/1日）で表されます。ADIやARfDの決め方を図2に記しました。人に農薬を飲ませて毒性を調べる実験は倫理上の問題からできませんので、必要な情報は動物を用いた毒性試験（安全性試験）によって得ることになります。

図2. 農薬のADI・ARfDは動物実験結果から求める



実験動物としてはネズミ（ラットやマウス）を中心に、ウサギ、イヌ等いく

つかの種が用いられます。ほ乳類であるネズミの身体には、ヒトにある臓器はほぼありますが、体内で化学物質の構造を変化（代謝）させる能力、機能維持のための予備力の大きさ、特定の病気へのかかりやすさ等、ヒトと異なる点もあります。これらは、ヒトとネズミとの間での農薬の影響の受けやすさの違い（毒性感受性の種差）の原因となり得ます。したがって、毒性影響の評価にあたっては、複数の種を使って試験を行うほかに、試験結果から基準値・参照値（曝露量が多くないか判断するための目安となる数字）を算出する段階では、安全係数をかけることでヒトとの種の違いを考慮します。この際、明らかな証拠がない限り、ヒトはネズミ等に比べて感度が10倍（ヒトの体に入る体重あたりの農薬の量は、ネズミの場合の10分の1で悪影響が生じる）と仮定します。さらに、ヒトという種の中でも影響の受けやすさには個人差があるので、この差を10倍と見積ります。すなわち、一般的には、動物を用いた試験で得た最大無毒性量（図2ではX）に100分の1（ $(1/10) \times (1/10)$ ）をかけて得た数値をADI、ARfDとして使用します。実際のところ、種差の安全係数10倍は余裕のある数値というのが多くの専門家の理解であり、100倍の安全係数（かけ算の数値としては1/100）により、毒性の出現に関して集団としてヒトでのリスクを安全側に見積もることはあっても過小評価にはならないことが、経験的に合意されています。ARfDは、より短期の毒性試験結果をもとに1回

の農薬成分投与により生じる悪影響として総合的に判断し、採用した最大無毒性量に 100 分の 1 をかけて決めます。ARfD には神経系などの毒性影響指標が多く使われ、長期の影響が考慮される ADI より大きな数値となります。

(5-2) バイオモニタリング

以上のように、ADI や ARfD は主に口から身体の中に入る量として示されます。一方、身体の中にとりこんだ化学物質の量を、尿や血液の中の濃度、あるいは尿中に排泄される量により評価し、曝露量の指標とすることをバイオモニタリング（生物学的モニタリング、バイオリジカルモニタリング）といいます。ちなみに、バイオモニタリングというとメダカの生息数などを調べることと混同される可能性があるので、ヒトでのバイオモニタリングという意味の Human Biomonitoring という言葉や、この英語用語を短くした HBM という略語を、英文論文や国際学会では良く目にします。バイオモニタリングは、多様な生活を送る私たちの化学物質曝露量を、個人単位で評価できる手法です。繊維成分の多さ、固さ、脂肪やタンパク質の量、水への溶けやすさがまったく異なる食事を分析するより、尿や血液といった、対象者がことなっても組成がほぼ同じサンプルを使う方が、分析技術的にははるかに有利です。さらに、バイオモニタリングでは、口からはいる物質に加え、呼吸により吸い込む物質の量も合わせて評価でき

ます。こうした点に、バイオモニタリングで曝露評価をする意義があります。そして、尿中濃度の基準値ができれば、それを健康診断に導入することも可能です。私たちは健康診断で尿中の殺虫剤代謝物濃度を研究的に測定し、その結果を受診者に報告する取り組みを、15年以上前から行っています。そうして、基準値を将来つくるための基礎的データを積み上げています。

(5-3) 尿中の殺虫剤由来物質のバイオモニタリングとその結果の解釈

現在使われている殺虫剤のバイオモニタリングは、尿中の薬剤そのものまたは分解物（代謝物）を測定することにより行います。今から30年くらい前までの分析機器の性能では、殺虫剤に仕事で日常的に触れる人の尿中濃度を測るのがやっとでした。しかし、今世紀に入る頃から機器の感度が飛躍的に向上し、尿中代謝物を測定する研究も大きく発展しました。私たちが使っている高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計(LC-MSMS) (図3) や高速液体クロマト

グラフ高分解能質量分析計(LC-HRMS) (図 4) では、尿 1mL あたり 1 ナノグラム(1 ng)以下の量の殺虫剤由来物質を測定することができます。ナノという単位は 10 億分の 1 です。つまり、オリンピック用のプールに小さじ 1 杯の殺虫剤



図 3. 高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計(LC-MSMS)



図 4. 高速液体クロマトグラフ高分解能質量分析計(LC-HRMS)

を溶かした場合に、その濃度が測れるのです。この感度があれば、ふだん殺虫剤に触れることがない生活をしている人の尿からも、殺虫剤由来物質が検出され

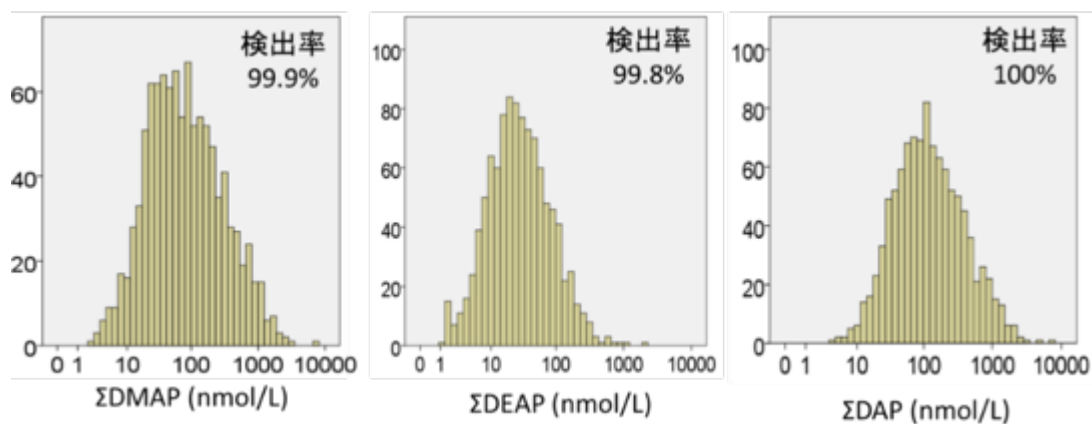


図 5. 約 1000 人の 1 歳半児の尿中に検出された有機リン系殺虫剤代謝物 (ジアルキルリン酸) 濃度分布。トイレでの採尿がまだできない時期のため、尿は使い捨て紙おむつから抽出して採取した (方法は[こちら](#))。ΣDMAP はジメチル系、ΣDEAP はジエチル系の代謝物の濃度の合計、ΣDAP は両者の合計を示す。日本語の研究報告書は[こちら](#)を、英文論文は[こちら](#)を参照。軸の単位である 1 nmol/L は 0.1 ng/mL にほぼ相当する。

ます。おとなだけでなく、子どもの尿からも検出されます（図5）。

誤解しないでいただきたいのは、（4－2）で述べたように、「尿中に殺虫剤由来物質が検出されること」と「健康に悪影響が生じること」とはイコールではないことです。そして、もし、濃度が一番高い子どもさんに「知能テストの点数が低めに出た」というようなことがあったとしても、それが殺虫剤のせいと結論することはできません。化学物質への曝露と症状との因果関係をひとりひとりのレベルで検討できるのは、尿中濃度が最高値の方の50～100倍程度の場合、すなわち頭痛や吐き気等が生じたり、血液検査で特定の酵素（アセチルコリンエステラーゼ）の測定値が低めに出たりするような、中毒に近いレベルの場合です。図5のレベルでは、尿中濃度が最高値の方もまったくふつうに生活していて症状は何もなく、上記の酵素を測定したとしても低下がみられることはありません。

私たちは想定として、健康に何か影響があるとしても、それはバイオモニタリングをしたときに明確になる集団全体としての傾向であると考えています。目標とするのは、多くの人を対象に曝露量の少ない人と多い人をわけて同じように調べたときに、統計をとって初めてわかるわずかな差の検出です。そういった研究を現在進めているところです。実際に影響があるかないかは結果がでるまでわかりませんが、その結論は、「集団の中で濃度が相対的に高い子では、低い

子に比べ XXX の傾向がみられる」とか、「集団の中で濃度が相対的に高い子を低い子と比べても、XXX の傾向は観察されない」といった表現になると思います。「XXX の傾向」というのは体重のちょっとした違いとか、計算のケアレスミスがひとつふたつ増えるとか、その程度の影響が大部分でしょう。こうした影響を明らかにすることの意味は、この章の最後に、「(5-5) 個人のレベルでは見えにくい健康影響を研究する意義」で述べます。

(5-4) 殺虫剤由来物質のバイオモニタリング結果をどう活かすか

観察された「全体の傾向」が、ある特定の化学物質によって生じる身体機能への悪影響であると考えられる場合には、どうしたら良いでしょうか？その物質の工業的使用をやめる判断をただちにすると、というのは短絡的で、対処の仕方をよく考える必要があります。まず、身体への曝露をゼロにできる物質とできない物質があります。化学物質によっては自然界にもともと存在する、あるいは自然の中でつくられる場合があるからです。自然界にもともとなかった物質の場合でも、多面的に考えることが大切だと思います。その化学物質、たとえばその合成殺虫剤があることで私たちが得ていること、食生活の豊かさや生活の便利さや安全と、社会全体として受けるマイナスの健康影響とをはかりにかけて良く考えた上で、健康影響が出ないような方針をたてる必要があります。

健康へのリスクが明らかになり、それを管理することが必要である場合、ひとつのやり方として、尿中濃度などのバイオモニタリングの基準値をつくって、皆がその基準値を下回るように化学物質を管理する方法があります。管理には社会を通しての管理と個人による管理の2種類があります。社会を通しての管理は実効性が高く、よりきびしく管理できるため、有力な選択肢です。

もっとも強い規制は、その化学物質の製造や使用の禁止です。しかし、合成化学物質が使用されるのには理由があり、その物質を禁止したときには代わりとなるものがが必要です。必ず代替品が登場しますが、化学物質による中毒の歴史をふり返ると、代替品を導入したために予想もしなかった中毒が発生した例がたくさんあります。使用を禁止した物質より代替品の方が強い毒性をもつ、ということがないように、禁止した後のこともよく考えておく必要があります。アスベストのように、規制が遅くなって今日でも悲劇が多発している苦い経験は踏まえてはなりません、製造使用の禁止は最後の手段です。

次に、禁止はしないけれど規制を強くする、という方法があります。たとえば、殺虫剤の場合、身体に入る量が増えるのはある使用方法による場合が多い、ということがわかれば、その使用法を規制するというやり方です。使う場面や使い方などを制限すればそれを守る努力が生まれ、設定した基準値を皆が満たすようになることが期待できます。

もう少し緩やかな方法として、特に規制をせずに、行政的にバイオモニタリングの基準値をつくるにとどめる、ということもありえます。基準値ができるだけで社会の関心が高まりますので、人々の行動が変化し、また、関係のある業界には基準値を達成するための努力が生まれます。使用量を行政的に把握するとりくみを強めることも、社会の努力が生まれる原動力になります。

バイオモニタリングの基準値ができれば、個人の意識に働きかける効果も生まれます。これが個人による管理の入り口です。つまり行動変容です。行動変容といえば、新型コロナウイルスをひろげないために、「密」になりそうな場面でマスクをつけることが当たり前になりました。マスクの着用は法律で義務づけられてはいませんが、みんなが行動を変えれば全体の感染状況も変わることを、私たちは知りました。化学物質の場合も考え方には共通する部分があります。野菜の葉に残留しうる農薬を例にあげれば、外側から葉を1枚余計にむくことで、残留量は大きく減ります。また、バランス良くさまざまな食品を食べる、ということには、栄養面のメリットに加え、化学物質のリスク管理という側面からも良い意味があります。その日に食べる特定の食品に、何かのはずみでたまたま残留農薬量が多いということがもしあったとしても、その食品がその日に食べるものの一部にすぎないのであれば、口にはいる農薬の量は少なく抑えられるからです。こうした行動を皆がとることにより、国民の曝露レベルは下がることにな

り、それがバイオモニタリング結果の集団平均値としても現れるでしょう。そのとき、健康へのリスクがより低い社会が実現したということができます。

(5-5) 個人のレベルでは見えにくい健康影響を研究する意義

(5-3) では、健康に何か影響があるとしても、その多くは集団全体としての傾向を統計学的に把握して初めてわかる、わずかな差を想定していると書きました。例として、体重のちょっとした違いとか、知能テストでの計算のケアレスミス数をあげました。体重はトイレの前後でも変わります。計算ミスのしやすさは、その日のたまたまの調子、たとえば、前日に夜更かししたとか、勉強がちょっとだけ足りなかった、といったことでも変わってきます。

このような程度の影響を、コストをかけて明らかにする意味があるのか、感染症や飢餓に苦しむ人たちが存在するこの地球、あるいはこの社会において、どれだけ意味があるのか、という疑問をもつ方がいらっしゃるかもしれません。その疑問にお答えするには詳しい説明が必要になりますが、ここでは簡単に4つの観点を述べます。1つめは、公衆衛生的な観点です。平均値（上記のテストの例でいえば平均点）のごくわずかな差が生じる時、値が平均からもっともはずれたところの人も増えるのですが、この方々は社会としてサポートや手当てを必要とします。また、病気になるかならないかが「たまたま」の確率的ばらつきの結

果のようにみえていた裏側に、環境面での原因の有無がからんでいる可能性があります。つまり、集団全体としてのわずかな差の環境面での原因を解消することで、サポートや手当てを必要とする人が減ります。2つめに、この平均値のわずかな差による社会的なコスト増をお金に換算した研究結果をみると、とても無視できないことがわかります。3つめに、こういうテーマへのとりくみを後押しすることで、化学物質のリスクに関する科学が発展し、取り組む人材と体制が整備されます。その結果、化学物質による健康危機が生じるいざという時に、対応できる力が社会に備わります。そして4つめに、このようなことに注目する社会は、そのことが間接的にさまざまな影響を人々や企業に与え、より暮らしやすく温かみのある社会に発展していく側面を意識したいと思います。

私たちは、ふつうに生活するぶんには見えにくい健康影響を、背景も含めた全体像とともに見て、社会の課題の解決に努めます。2015年、ニューヨークの国連本部で「国連持続可能な開発サミット」が開かれた際に、2016年～2030年の15年間で世界が達成すべきゴールを、「持続可能な開発目標（SDGs, エスディージーズ）」としてかかげました。「目標12：つくる責任使う責任」は化学物質をターゲットの一つとする目標で、病気の予防という視点では「目標6：安全な水とトイレを世界中に」と「目標3：すべての人に健康と福祉を」にも直接的に関わっています。SDGsの全17目標は大きく3つの階層を構成していることを、

3層からなる「ウェディングケーキモデル」として示す場合があります。「目標12」はSDGウェディングケーキの2つの層（「生物圏」と「社会圏」）に支えられる「経済圏」に、「目標6」はケーキ最下層の「生物圏」に、「目標3」はケーキ中間層の「社会圏」に含まれます。そして、それぞれの層には労働・技術（経済圏）、貧困・技術・エネルギー・まちづくり（社会圏）、気候変動（生物圏）、そしてケーキの頂点には問題解決のためのパートナーシップといった、上記3つの目標に関連する各目標が目に入ります。このように、個人のレベルでは見えにくい健康のわずかの差から病気の発症までを、生物、社会、経済といった広い学際的視野の中で連続的にとらえる視点が重要で、それが衛生学・社会医学です。。

最後に、私たちは社会医学を支える一員です。現在は新型コロナウイルスという感染症の危機管理が社会の喫緊の課題です。現在は、感染症対策の実務を担当する方々をはじめとする各界の懸命の努力が、社会を支える大きな力となっています。状況の展開によっては、さまざまな専門性をもつ人材が自分の当面の仕事を投げ出してでも結集して力を集める意識を、多くの社会医学者がもっていることを付け加えさせていただきます。

以下、「衛生学の研究への誘い（6）」に続きます。