

	総数						総数						
	1-6 y	7-14 y	15-19	20-64	65+ y		1-6 y	7-14 y	15-19	20-64	65+ y		
対象者数(n)	19959	1316	1768	992	11521	4362	対象者数(n)	19959	1316	1768	992	11521	4362
体重(kg)	53.5	15.8	37.3	56.3	59.5	54.7	体重(kg)	53.5	15.8	37.3	56.3	59.5	54.7
481 ホップ	0	0	0	0	0	0	501 ターメリック	1.159	2.424	2.132	1.363	1.037	0.658
482 高粱	0	0	0	0	0	0	502 コリアンダー	1.159	2.424	2.132	1.363	1.037	0.658
483 薬草	0.991	0	0	0	0.482	3.26	503 クミン	0.492	1.029	0.905	0.578	0.44	0.279
484 ペパーミント	0	0	0	0	0	0	504 カルダモン	0.316	0.661	0.582	0.372	0.283	0.18
485 緑茶(茶葉)	111.9	78.95	40	52.45	107.2	177.1	505 フェネル	0.035	0.073	0.065	0.041	0.031	0.02
486 紅茶(茶葉)	4.052	4.032	3.613	5.52	4.571	2.533	506 こしょう	1.053	1.962	1.165	1.242	1.061	0.67
487 ウーロン茶(茶葉)	14.38	19.51	15.92	21.12	15.74	7.103	507 さんしょう	0.01	0.005	0.004	0	0.01	0.014
488 コーヒー豆	67.05	4.873	5.917	21.72	99.36	35.54	508 シナモン	0.502	0.893	0.513	0.599	0.522	0.306
489 カカオ豆	8.221	25.08	22.15	12.34	5.513	3.707	509 セージ	0.003	0.016	0	0	0.001	0.008
490 トウバンシヤン	7.429	15.42	10.98	8.994	7.265	3.656	510 タイム	0	0	0	0	0	0
491 チリペッパーソース	0.076	0	0.154	0	0.105	0.009	511 チリパウダー	0.044	0.073	0.093	0.071	0.039	0.021
492 ラー油	0.545	0.728	0.617	0.415	0.61	0.318	512 ナツメグ	0.473	0.878	0.493	0.591	0.482	0.294
493 食塩	228.6	347.5	244.2	195.6	209.5	244.2	513 パプリカ	0.006	0	0	0.003	0.002	0.022
494 顆粒風味調味料	27.22	45.2	24.61	21.15	24.37	31.73	514 酵母	9.144	21.36	22.11	10	7.086	5.445
495 チリソース	1.753	1.319	3.054	1.719	1.873	1.046	515 ペーキングパウダー	2.042	7.304	3.351	2.07	1.512	1.317
496 オールスパイス	0	0	0	0	0	0	516 クローブ	0.605	1.117	0.727	0.746	0.604	0.371
497 バニラエッセンス	0.058	0.224	0.089	0.119	0.044	0.018							
498 酢酸	0.383	0.971	0.665	0.622	0.354	0.115							
499 からし	0.741	0.339	0.37	0.462	0.847	0.794							
500 マスタード	0.191	0.018	0.032	0.458	0.247	0.1							

Ⅱ. 分担研究報告書

7. 残留農薬等の短期暴露評価法の検討

分担研究者 山田 友紀子
小林 秀誉

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）

分担研究報告書

農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究
「残留農薬等の短期暴露評価法の検討」

分担研究者 山田友紀子（独）食品総合研究所企画調整部国際食品研究官
（平成16年4月1日～平成17年1月10日）
小林秀誉（独）食品総合研究所企画調整部研究員
（平成17年1月11日～平成17年3月31日）

研究要旨

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議によって急性参照量が設定されているエンドスルファンについて、トマトとキュウリを用いて残留試験を行い、各50検体の残留濃度を分析した結果、それぞれ残留濃度の変動係数が2.4及び1.7と算出された。

A. 研究目的

近年、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）や欧州連合、アメリカなどで残留農薬のリスク評価の際、慢性毒性だけではなく、1日の摂取による健康影響も評価し、健康への悪影響がある場合には急性参照量を設定している。さらに、短期摂取量を推定し、健康リスクを判定している。Codex 委員会においては、短期摂取推定量が急性参照量を超える場合、基準値の採択はしないという決定がなされている。

本研究は、短期摂取量の推定に資することを目的として、既存の数式や残留データを評価するとともに、加工係数や可食部の残留率のデータベースを作成し、変動係数その他推定に必要な要因について検討する。

B. 研究方法

① “Inventory of IPCS and other WHO Pesticide Evaluations and Summary of Toxicological Evaluations Performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR)” を参照して、急性参照量が設定されている農薬とその急性参照量のリストを作成した。

② 厚生労働省、農林水産省及び日本生活共同組合連合会が公表している残留農薬分析結果を参考にして、以下の条件に適合する農薬/農作物の組み合わせを選択した：

- ①でリストされた残留農薬
- わが国で使用登録と使用実績がある農作物
- 一回に1ユニットまたは1ユニット以下を摂食する農作物
- IUPACやCropLife Internationalの研究プロジェクトで対象とされていない農作物
- 一定量限界値以上の濃度で農薬が残留することが期待される農作物
- ③ ②の結果、農薬としてエンドスルファン、農作物としてトマトとキュウリを選択した。
- ④ 農林水産省が定めている使用基準の最大値に準じてエンドスルファン(30%乳剤)の作物残留試験を施設にて行った。本残留試験は、試験条件を指定して社団法人日本植物防疫協会に再委託した。条件は以下の表に示す。

	トマト	キュウリ
使用基準		
倍率	500-800倍	500-800倍
回数	5回散布	3回散布
最終散布	収穫14日前	収穫1日前
試験散布		
倍率	500倍	500倍
散布量	200 l/10 a 慣行散布(茎葉)	200 l/10 a 慣行散布(茎葉)
回数	5回	3回
最終散布	収穫6日前	収穫1日前

⑤ 定量可能な残留を達成するため及び農薬を提供してもらうためにトマトの残留試験では、散布間隔と PHI の短縮を行った。

⑥ 作物残留試験の後、トマトとキュウリ各々80 ユニットの採取し、そのうち 50 ユニットについて、アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸濃度を分析した。他の一部は回収試験、貯蔵試験、不確かさの測定などに使用した。なお、分析は財団法人日本食品分析センターに再委託した。

⑦ 分析法は以下に示すとおり。

1) 試薬

アセトン、ジエチルエーテル、ヘキサン(以上、残留農薬試験用)

塩化ナトリウム(試薬特級)

無水硫酸ナトリウム(PCB分析用)

アセトン(電子工業用)

水：精製水(MILLIPORE社製Milli-RX12 α装置で精製)

多孔性けいそう土カラム

(CE1020)[Varian]

フロリジルカートリッジカラム

(Sep-Pak Florisil Plus)[Waters]

2) 器具及び装置

遠心管、なす形フラスコ、試験管、メスフラスコ、分液漏斗、ホールピペット、吸引ろ過器、振とう機、ロータリーエバポレーター

ガスクロマトグラフ

液体クロマトグラフ-質量分析計

3) 分析操作

① 試料の前処理

試料は、それぞれ約1.5cm角に細切して-20℃に保存した。分析時に半解凍の状態的家庭用ミキサーを用いて磨砕した。

② アセトン抽出

検体20 gを遠心管に量りとり、アセトン100 mlを加え30分間振とうした。吸引ろ過した後、アセトンを用いて200 mlに定容した。

③ 多孔性けいそう土カラムクロマトグラフィーによる精製

②の4 ml(試料0.4 g相当)を遠心管に分取し、水 10mlを加えかるくふり混

ぜた後、多孔性けいそう土カラムに移し5分間放置した。遠心管をヘキサン20 mlで洗いこむ操作を2回繰り返した後、ヘキサン60 mlを流下させ、α-エンドスルファン、β-エンドスルファン及びエンドスルファンサルファートを溶出させた。全溶出液を200 mlのなす形フラスコにとり、40℃以下で約1 mlまで減圧濃縮後、室温で窒素ガスを通じて乾固した。

④ フロリジルカラムクロマトグラフィーによる精製

あらかじめフロリジルカートリッジカラムをヘキサン10 mlを流下させ洗浄した。③で得られた残留物をヘキサンに溶解し10 mlに定容した。この5 ml(試料0.2 g相当)をフロリジルカートリッジカラムに移し流下させた後、ヘキサン15mlを流下させ流出液を捨てた。次いで、ジエチルエーテル及びヘキサンの混液(1:1 V/V)20 mlを流下させα-エンドスルファン、β-エンドスルファン及びエンドスルファンサルファートを溶出させた。溶出液を40℃以下で約1 mlまで減圧濃縮後、室温で窒素ガスを通じて乾固した。

⑤ ガスクロマトグラフィーによる定量

残留物をヘキサンに溶解し2 ml定容とした。この1 μlをガスクロマトグラフに注入し、α-エンドスルファン、β-エンドスルファン及びエンドスルファンサルファートの濃度を測定した。

<ガスクロマトグラフ操作条件>

機種：6890[Agilent

Technologies]

検出器：ECD

カラム：DB-1701[J&W SCIENTIFIC]

φ0.25 mm×30 m, 膜厚 0.25 μm

温度：試料注入口 250℃、検出器

300℃、カラム 80℃(2 min保持)

→30℃/min→190℃→3.6℃/min→

280℃(5 min保持)

注入方法：スプリットレス

ガス流量：ヘリウム(キャリアガス) 2.5 ml/min 窒素(追加ガス) 30 ml/min

注入量：1 μ l

⑧総エンドスルファン濃度としてアルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸の総和を 50 検体各々について計算し、それらの平均と標準偏差から変動係数を求めた。

C. 研究結果

① アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸の定量限界、繰り返し分析の相対標準偏差、添加回収率は各々キュウリとトマトで、以下のようであり、許容範囲内であった。

	アルファ エンドスルファン	
	キュウリ	トマト
LOQ (mg/kg)	0.002	0.003
RSDr (%)	4	5
Recovery (%)		
0.05 mg/kg	97	95
1 mg/kg	89	95
	ベータ エンドスルファン	
	キュウリ	トマト
LOQ (mg/kg)	0.003	0.004
RSDr (%)	4	6
Recovery (%)		
0.05 mg/kg	100	97
1 mg/kg	92	100

	エンドスルファン硫酸	
	キュウリ	トマト
LOQ (mg/kg)	0.005	0.004
RSDr (%)	3	6
Recovery (%)		
0.05 mg/kg	103	100
1 mg/kg	97	102

② 貯蔵試験の結果、実際に試料を保存している期間よりも長い3ヶ月間アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸の有意な減少は認められなかった。

キュウリ 50 検体を個別に分析した総エンドスルファン残留濃度は 0.32-1.4 mg/kg であり、平均値 0.76 mg/kg、標準偏差 0.28 mg/kg であった。

④ トマト 50 検体を個別に分析した総エンドスルファン残留濃度は 0.12-1.3 mg/kg であり、平均値 0.49 mg/kg、標準偏差 0.28 mg/kg であった。

⑤ 変動係数についてはいろいろな定義があるが、各ユニットの残留農薬濃度の変動係数として広く用いられている 97.5 パーセンタイル値を平均値で除した商を算出すると、キュウリについては 1.7、トマトについては 2.4 となった。

D. 考察

97.5 パーセンタイル値を、統計的に信頼度を高く算出するには、本来 100 検体以上分析するのが望ましいが、予算の都合上最小限とされている 50 検体しか分析できなかったため、不確かさは 100 検体以上分析した場合より大きくなっている。

また、残留試験を開始できたのが 9 月であったため、施設で残留試験を行うこととなり、風雨の影響を見ることはできなかった。一方、施設内での試験であるため、有意な残留が見られ、50 検体の分析でも、変動係数を算出することが可能であった。

算出された変動係数は、現在 JMPR で用いられている 3 よりも小さい値であった。

変動係数は、農薬、作物の種類によって異なるとされているので、別種の農薬、作物の組み合わせにおいても残留試験を行うことが必要である。

E. 結論

JMPR によって急性参照量が設定されている農薬のうちエンドスルファンを選択し、トマトとキュウリを用いて残留試験を行い、各 50 検体の残留濃度を分析した結果、それぞれ残留濃度の変動係数が 2.4 及び 1.7 と算出された。これは、JMPR で使用している変動係数 3 の範囲内であった。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
菅野純	化学物質の毒性	化学と教育 「化学物質とリスク評価」 (社) 日本化学会	52(5)	302-305	2004

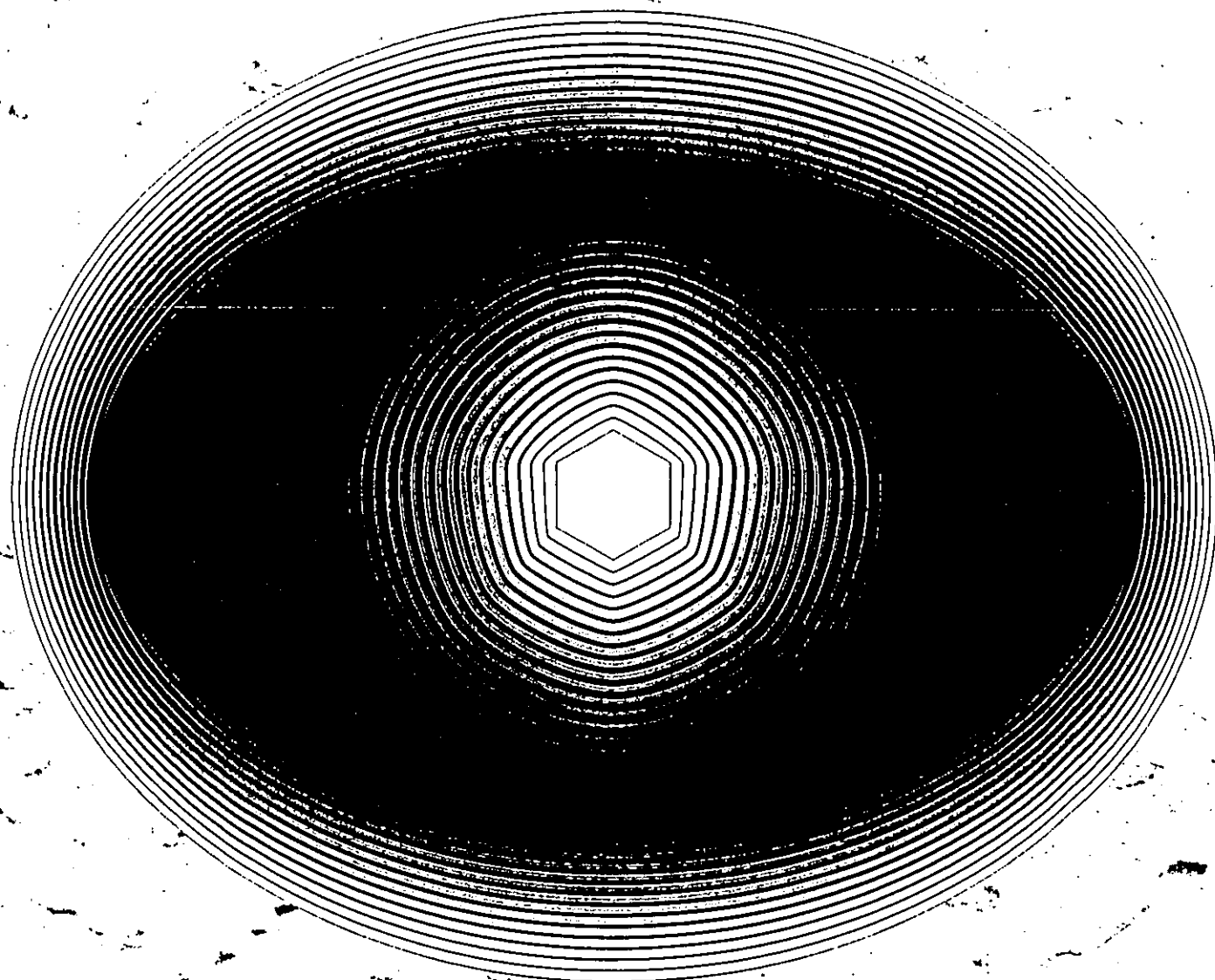
化学と教育

Copyright 2004 by the Chemical Society of Japan

Vol.52/No.5/2004

日 本 化 学 会

化学物質とリスク評価



Chemistry & Education

科学技術とリスク評価 / 中西 準子
 化学物質の環境中濃度とリスクを計算する / 東野 晴行
 化学物質の毒性 / 菅野 純
 身の周りの化学物質のリスクを知ろう / 浦野 紘平

タンパク質—その姿を見た立て役者たち (1)
 / 太木 進野・甲斐 莊正恒
 全国高校化学グランプリ2003 (3) / 尾中 篤

化学物質の毒性

KANNO Jun

菅野 純

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部

毒性は、化学物質と生体の種々の構成分子との相互作用の結果として発現する。酵素阻害の様な直接的な相互作用の他、生体の機能を調節しているシグナルの攪乱などの間接的な機序によっても引き起こされる。それらが、同時に複数箇所で行われるのが普通であり、その複雑な全容の解明には現在の毒性学はまだ到達していない。そこで、化学物質が引き起こす生体反応を現象として、ヒトの身代わりとしての実験動物を用いて観測し、その毒性の評価を実施している。ここでは、それに纏わる四方山話として生物側からの私見を述べる。

胃や腸などの消化管は、無数の腺管の集まりからできている(図1)。これらの一つに遺伝子異常が起きて、異常な増殖(周囲との協調を欠くようになる)を始めると、それが腫瘍の始まりである。周囲を圧排するだけで浸潤や転移を起こさない腫瘍を良性腫瘍(消化管の場合腺腫)と呼び、そうではなくて、放置すれば浸潤・転移により死を招くものを悪性腫瘍(腺癌)と呼ぶ慣わしがある。さて、ひとつの腺管から段々と病変が進行してゆく過程を想像してみると、ごく初期の段階では、たとえそれが腺癌であっても浸

潤や転移を起こす前の状態が存在すると考えられる。すなわち、粘膜層内に留まった段階の粘膜内癌という病変が定義されるのである(図2)。病変を構成する腺管が明らかに悪性の腺癌の所見を示していたとしても、粘膜内に留まっていれば、転移を起こしている確率は事実上ゼロであることが知られている。よって、その様な病変は単純に切除する(良性腫瘍を摘出するが如く、あるいは、リンパ節廓清や拡大切除をしないという意味である)ことで完治してしまう。欧米では、粘膜内癌を癌と呼ばずに、異型病巣と呼んで医療保険上も癌保険がおりない。日本でも大腸のポリープ癌などは、これに倣って癌保険はおりなくなっている(ただし、欧米でも、印鑑細胞癌だけは粘膜層内に留まっても癌と呼ぶ(図3)。この癌は、腺管を作らない単細胞から成る癌であり、粘膜層内に留まっても転移することがあるとの理由による)。さて、異型病巣は良性か? 放置すれば必ず浸潤と転移を引き起こし患者は死ぬ。故に、悪性である。顕微鏡で局所だけを見た場合、異型病巣も浸潤癌も区別がつかない。他方、良性の腺腫(ポリープ)

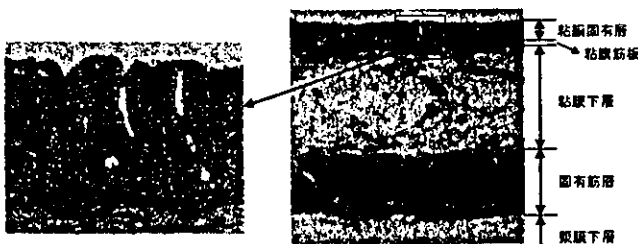


図1 ヒト大腸の構造。粘膜固有層の厚さが約2mm、固有筋層(腸の蠕動を起こす)は約5mmである。粘膜は拡大図で見るように枝分かれしない一本の腺管が並んだものである。



図2 粘膜層内に留まった段階の粘膜内癌。▲の部分の腺管は不規則に分岐し、それを構成する細胞の形態も異常である。*は粘膜筋板であり、本病変は粘膜内にあることがわかる。

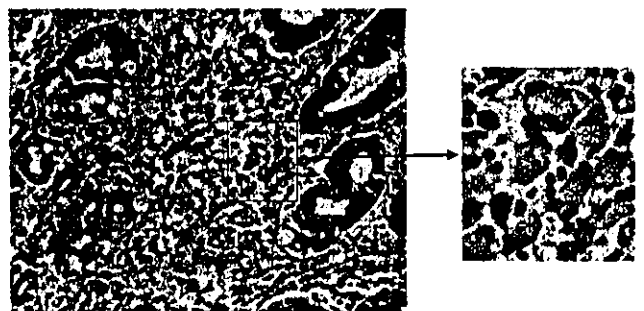


図3 ヒトの胃の印鑑細胞癌。中央部分に見られる淡紅色の細胞群は一つ一つがばらばらに増殖する癌細胞である。右はその拡大。*は全て癌細胞である。



図4 ヒト大腸のポリープで、良性の腺腫である。

は、直径が1センチを超え、大きくなる場合もあるが、粘膜下に浸潤することは無く、転移もしない(図4)。ただし、大きな腺腫では、その一部が癌化して、その成分が浸潤・転移を来す場合が知られている。

ひとつの腺管に異常が発生した最初の段階から悪性の場合と、最初は良性であっても病変が成長するにつれて次第に悪性化が進んでいく場合の二通りがあるようである。翻って、良性・悪性の境目はどこに設定するのがよいのだろうか。癌の「真の判定」というものは存在するのであろうか。この問題は現実的には「何のために、あるいは誰のために」判定するかに依存する。例えば、患者のためには、「局所を単純切除すれば完治する病変は良性である(放置しておけば癌で死ぬ場合でも)」という基準が良いと考える立場がある。保険会社は、「良性腫瘍と同じ取り扱いで完治する病変は、何であろうと癌ではない」という判定を好むであろう(保険料が、その分安く据え置かれるのであれば利用者にとってもよい事かもしれない)。科学的には「真実を正直に記載する」のが良いとする立場がある。特に、癌の特性解明を目指す研究者の立場からは、これが必須であると考えてであろう。ここで言いたいのは、診断の基準はその目的によって変わり得るということである。

インスリンは、膵臓のランゲルハンス島(図5)で合成され、血液中に放出されるホルモンである。血液中のブドウ糖を細胞内に取り入れる機能を促進的に調節している。これが、何らかの原因で欠乏した場合、高血糖となり、糖尿が出る。体中の細胞にはブドウ糖が取り込まれないため、細胞はエネルギー不足となり、特に脳細胞は機能を停止し(糖尿病性昏睡)、さらに死に始めることがある(脳死となる)。自前でインスリンを作れなくなってしまった患者(1型糖尿病、インスリン依存型糖尿病(IDDM))には、治療薬としてインスリンの投与が必要である。投与量が足りなければ、高血糖、昏睡となる。インシュリンが多すぎれば、今度は血糖値が異常に低下して脳に必要なブドウ糖が行き渡らないために昏睡となり、量によっては死亡する。毒性学の開祖とも言われる16世紀のパラケルスス(Paracelsus)という錬金術師、医者(あるいは何でも屋?)の言葉、「すべての物質が有害である。有害でない物質は

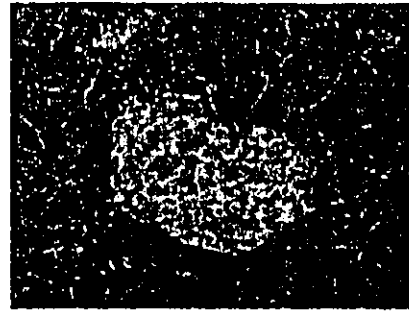


図5 ラット膵臓のランゲルハンス島：中央の色の淡い細胞の集団がランゲルハンス島(*)である。周囲の色の濃い細胞は膵液を作る細胞(腺房)である。

なく、用量によって毒であるか薬であるかが決まる」は有名である。インスリンも量が超せば毒である。砒素は、昔から暗殺に用いられてきた。現在においては、極く少量がある種の白血病の治療に効果的であるといわれる。フグ毒の成分であるテトロドトキシンは毒矢にも使われる運動神経麻痺物質で、多量では呼吸が止まり、死に至る。「てっちり鍋」で摂取する程度の微量では「体が温まる」、すなわち抹消の血管拡張作用が前面に現れる。インシュリンの話は同じ作用が度を越せば有害である場合を示すが、後二者は低濃度では異なった内容の作用を現す場合を示している。すなわち、パラケルススの言葉は、「適量なら薬で、量が多ければ有害で、微量なら無害だ」という量の関係だけを行っているとは限らない。少なくとも、現代においては「量によって現れる作用の内容もがらりと変わり得る」と読んだほうが正しい。

薬の開発の過程では、「臨床試験」なる「人体実験」が可能である。もちろん、人に使っても薬効のみならず利益よりも副作用たる毒性が十分に小さいであろうことを、各種の動物実験によって確かめてから、厳重な管理体制の元で、且つ本人の了解を得た上で「人体実験」に入るわけである。この場合の毒性には、用量作用関係の概念が乏しい。すなわち、実際に薬として投与するときの薬用量において、どのような毒性(副作用)が現れるかが、最大の焦点なのである。この貴重な人体実験でわざわざ死に至るような大量投与を行うことは無い。また、薬効が期待できないような微量の投与も当然行わないわけである。

これに対して、いわゆる化学物質、たとえば、家庭用品、工業製品、食品添加物、などに関しては、人体実験が倫理的にも現実的にも出来ないと考えるのが通常である。ボランティアを募ることが出来れば、それは可能かもしれない。しかし、発癌性が疑われたり、蓄積性が高いもの(ダイオキシンやPCBのようなもの)などは、いくらボランティアが名乗り出てくれても投与させてもらう気にはならないものである。なお、薬でも人体実験が事実上出来ない対象がある。それは、胎児と子供である。人体実験が事実上

出来ない場合は、現在のところ、人間の身代わりとしてモデル動物を用いることになる。ラット、マウス、ウサギなどが化学物質の毒性試験に、これらに加えてイヌやサルが主に医薬品関係の毒性試験に用いられる。発生毒性、催奇形性、生殖毒性など、様々な試験があるが、一般的なげっ歯類をモデルにした毒性試験は、

1. 対照群 (検体を投与するための溶媒を投与する)
2. 低用量処置群
3. 中用量処置群
4. 高用量処置群

を設ける場合が多い。すなわち、薬の場合と異なり、幅広い用量範囲における毒性の用量作用関係を求める実験が行われる。一群の動物匹数は10、20あるいは50近くを用いることもある。また、投与方法 (投与経路) には経口、経鼻、皮下、静脈内、吸入などがある。投与期間は、単回投与から、28日間反復投与、90日、1年、2年など、目的に応じて選択される。母体に投与し経胎盤的に胎児に暴露する場合もある。観察する項目は体の外表所見 (奇型の有無など)、体重、臓器重量、血清生化学、血算、病理組織検査など、多岐にわたる。

さて、毒性の判定は通常、対照群の測定値に対して処置群の値が有意に増加 (あるいは減少) したか否かによって行われる。毒性の場合はp値が0.05未満をもって有意差ありとすることが多い。すなわち、20回に1回偶然に起こる事象よりも稀な事が起こった場合、投与が何かを引き起こしたと考えるわけである。生物統計の専門家、吉村功・東京理科大学教授のお話では、勝負事 (例えば囲碁や将棋) で1回、2回、3回、そして4回連続して負けても、「まだまだ、次は勝つぞ」と思うかもしれない。これが、2の4乗分の1、すなわち、偶然に確率16分の1の事象が起きた段階。しかし、5回連続で負けたら、さすがに自分の方が弱いと観念するのが一般的な感覚であろう。それが、2の5乗分の1、即ち32分の1。p値 = 0.05 = 20分の1という値は、そういう感覚のものであるとのことである。毒性試験では、様々な項目について検討するわけであるが、その中で一番低用量で有意差が認められた用量を最小作用量 (LOEL) あるいは最小毒性量 (LOAEL) とすると、その下の用量が無作用量 (NOEL)、あるいは無毒性量 (NOAEL) の候補となるわけである。通常、この値を、種差や個体差の不確実性を勘案する「不確実係数あるいは安全係数 (uncertainty factor あるいは safety factor)」 (通常100) で除して規制に用いる基準値を設定することが多い。

ここで、ちょっと話を変えさせて頂く。ある人が、熱っぽく、だるく、頭が痛いので病院に行ったとする。すると外来で…

医者 「どうなさいました？」

患者 「熱っぽく、だるく、頭が痛いので、風邪かなと思

いまして」

医者 「では、正常人を10人と、そう、それから、あなたと同じ症状の人を9人連れてきて下さい」

患者 「??」疑問に思いながらも、ちょうどインフルエンザが流行っていて、外来には9人ぐらいそれらしき人が順番待ちしていたので、そこから9人と、健康そうな看護婦さん10人を病院中からかき集めてきて、

患者 「先生、揃いました」

医者 「どれどれ、では、体温は…」、「風邪疑い10名の体温は 38.2 ± 1.1 度、健康と思われる10名の体温は 36.5 ± 0.4 度。t検定で良いですかね、この場合、……、 $n = 10$ 、 p 値が…」

医者 「結果が出ました、統計学的に、あなたは健康ではないようですね。」

患者 「????」

実際には、こんな事は行われていない。「正常でない」ことを言い当てる事と「診断」することとは全く異なっていることは明白である。では、医者は $n = 1$ の患者さんに対してどのような手順で診断しているのか。「正常」との対比ではなく、多数の「病氣、病状」の知識との対比をしていくわけである。つまり、患者からの「特徴抽出」と、医者の頭の中の「データベース」との比較を行っているわけである。名医と藪医者との差は、特徴抽出能力とデータベースの差にあると考えられる。例えば、新しい病氣の発見の論文は、たった数症例で書かれることが多いが、これも (新しい病氣のデータベースがない筈であるにもかかわらず) 今までの病氣のデータベースとの比較によって可能となる訳である。

毒性試験の話に戻る。20匹からなる実験群の血糖値を測定したところに1匹だけ飛び離れた値を示すものがあったとする。用いた動物は近交系 (臓器移植がお互いに可能なくらい遺伝子が均一な実験動物) であるし、飼育条件も何もかも差別なく施してきたにも関わらず、である。こういう場合、統計学的には、「はずれ値 (outlier)」として、その測定値をその後の計算から除外することが往々にして行われる。では、その一匹を「診断」したらどうであろうか。全く原因不明で血糖値だけがおかしいのであれば、本当に測定エラーであった可能性が高い。しかし、その動物だけ腫瘍が発生していた、あるいは炎症病変があった、ということが見つければ、これは「はずれ値」ではない可能性が高い。毒性試験の判定の際には、すなわち、2通りの見方が常に行われる。

1. 同じ処置を受けた群単位の動向として、統計判断に基づき有意差検定を行う、
 2. 処置 (投与した化合物とその量) によって個々の動物に何が起きているかを「診断」する、
- の2とおりである。1. に係る検査項目は「所定 (routine)

の項目」を基本として、2.で問題となった(ad hoc)項目を追加することで強化される。

ある特定の化学物質が悪い影響を及ぼしているかもしれないと、報告されたでしょう。その内容は、「毒性試験をしたところ、統計学的有意差が付いた測定項目がいくつかある」というものであった。追試験を行ったところ、今度は傾向はあるものの有意差が無い。はっきりした科学的裏づけが得られない。それでも、安全を見越して、法的に規制することも考えられる。しかし、 p 値 <0.05 で有意差検定をすることは20項目に1項目は、偶然に有意差有りという判定がなされる可能性を示している。多数の検査項目からなる長期毒性試験においては、偶然に何項目かに有意差が付く事象が起こる確率が決して低くない。もしも、このような「有意差」だけを根拠に一旦規制を開始してしまった場合、それを解除する試験結果を得る方策は、同じ類の毒性試験からは、事実上無いことになる(偶然はじめたとしたら、偶然やめるしかないわけである)。

これに対して、一群20匹の実験で、処置群の中のたったの1匹にだけ異常な病変があったとする。統計学的には有意差は無いと計算されるであろう。しかし、この1例を「診断」してみると、処置によって引き起こされた変化であることが強く示唆される場合があり得る。この場合、本当に確からしいことを診断学的に示すことが出来れば、統計学的に有意でなくても緊急性に鑑みて規制することは正しいと判断される場合があり得る。この場合、継続的に「下した診断が正しかったか否か」を検討し続けることで、「誤診」であった場合には、規制を中止することが出来る。また、第2例目以降が続々と出現すれば、「診断」は正しかったことになる。ここでの注意点は「診断学は純粋科学では無い」事である。診断基準は日々更新されるものであり、診断については「診断医」あるいは「診断者」がその責任を負うのである。

まとめ：

化学物質の毒性は、生体内に進入した化学物質が引き起

こす生命体の複雑な反応を診て、どのような有害作用が起こるかを見届けることにより判断することになる。体内では化学物質が生体による修飾を受けて、その修飾体がさらに生体反応を複雑にすることもしばしばある。生体反応は、人為的に制御不能な変動性を持っているので、例えば動物数を無限に増やしてみても、ひとつの値に収束するものでは決してない(ときとして、変動の幅を正確に教えてくれるようにはなるが)。まずは、動物において上述の二通りの見方をした上で、ヒトへの外挿が検討される。実験動物個体として、そして集団として何が起こりうるのかを考察し、それを基にヒトの個体として、亜集団として、そして集団として何が起こりうるのかを考察することが、ヒトに対する毒性を判断するには重要であると考えられる。

以上、化学の講義ではあまり遭遇されないであろう、生物学的側面からの裏話を一研究者としてご紹介した。より正確な毒性決定手順等は成書に譲る。(人体病理標本は、佐々木研究所附属杏雲堂病院のご厚意による。)

参考文献

- 1) 中村恭一, 大腸癌の構造, 医学書院, pp 92~106 (1989).
- 2) 渡辺英伸, 小腸・虫垂・大腸, 田中健蔵 監修, 遠城寺宗知 編, 医学書院.
- 3) 中村恭一, 胃癌の構造, 医学書院.
- 4) 林 雄造, 安全と安心, 生活と環境 6月号, 13, 1999 (財)日本環境衛生センター.
- 5) 林, 松本, 医薬品の毒性評価とその作用メカニズム, 日薬理誌, 113, 19~30 (1999).
- 6) 吉村 功 編著, 毒性・薬効データの統計解析, サイエントリスト社 (1987).

かんの・じゅん

筆者紹介 [経歴] 1985年東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。[専門] 病理学, 分子毒性学。[趣味] テニス, スキー, ギター, 紙ヒコーキ。[連絡先] 158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (勤務先)。

