

総 説

毒性学の今日的意義

角田正史

防医大誌 (2018) 43 (2) : 55-60

要旨：毒性学Toxicologyとは様々な物質の有害作用を研究する学問と定義される。かつて有機水銀による水俣病やカドミウムによるイタイイタイ病に代表される環境汚染による健康問題が、日本における大きな公衆衛生学的課題であった時代には、全国の医学部の衛生学講座、公衆衛生学講座共に、多くの研究者が毒性学の研究に従事していた。しかし現在は各種規制が功を奏し、有害物質に大量に曝露されることにより、いわゆる「公害病」が発生することはなくなり、日本における毒性学の研究者が十分と言える時代ではない。そのような時代の変化に応じて、今日、毒性学を研究するということが、どのような意義を持ちうるのか、について、現代の毒性学の紹介をしつつ、概説してみたい。

現代において毒性学が最も力を発揮する分野に、産業医学分野の有害物質の規制の問題がある。様々な化学物質について、ほとんど全ての労働者に健康影響を起こさない濃度として許容濃度が設定されるが、この許容濃度の設定には毒性学による検討が必須である。特に現代は職業性疾患が起こってから対策するのではなく、事前に現在ある知識を総動員して評価を行っておく時代である。

環境毒性に関しては、二世世代目の子孫や、何らかの疾患を有している者など感受性が高い者の健康影響を考えていかなければならない。国際的に井戸水を使わなければならない集団では、フッ素による地下水汚染による健康障害が顕在化しているが、モデル動物を用いた実験結果より、腎障害がある集団はフッ素の毒性に対する感受性が高い可能性がある。また未だ統一見解がない、シックハウス症候群や化学物質過敏症については化学物質に対する感受性の相違による可能性がある。感受性の相違による健康影響を解明する毒性学的手法の開発が今後の課題であろう。

索引用語： 毒性学 / 許容濃度 / 感受性 / 二世世代曝露 / フッ素

緒 言

毒性学toxicologyとは、様々な物質の有害作用を研究する学問と定義される¹⁾。現代の毒性学は、外来物質の有害影響を、分子生物学をはじめとする生物学、化学、数学、生理学などの様々な分野を応用しながら研究する応用学問となっている。

かつての日本では、環境汚染による健康障害が大きな公衆衛生学的課題であった。大きな健康被害となったカドミウムによるイタイイタイ病は1955年に最初の学会報告がなされ、1968年に厚生労働省が見解をまとめている²⁾。メチル水銀による水俣病は1953年より、九州の水俣湾

沿岸の熊本県、鹿児島県から発生が報告され、1964年からは新潟の阿賀野川流域でも発生が報告されている。この2つの疾患はその重篤性にも関わらず被害拡大を防ぎえなかった大きな教訓として世界的にも良く知られている。また大気汚染も大きな問題で二酸化硫黄、窒素酸化物による健康影響が問題となり、二酸化硫黄は四日市ぜんそくなどの公害病の原因物質として1969年に環境基準が設定され、窒素酸化物は呼吸器への影響の他、光化学オキシダントの発生原因物質となるため1973年に環境基準が設定されている³⁾。またこの時代は産業職場においては、β-ナフチルアミン、ベンジジンの芳香族

アミンによる膀胱がん代表される職業がんの多発の時代でもあった。このような時代においては、全国の医学部の衛生学講座、公衆衛生学講座共に、多くの研究者が毒性学の研究に従事し、カドミウムに関する学会発表が日本公衆衛生学会で最も多い演題であった時代があった。しかし現在は各種規制、物質の製造禁止や代替が功を奏し、有害物質に大量に曝露されることによる「公害病」が発生することはなくなり、また職業がんも減少した。それとともに、研究の趨勢は変化し、日本公衆衛生学会では毒性学の演題発表が大きく減少し、地域保健、生活習慣病対策などにシフトしている。現状では、日本における毒性学の研究者が十分と言える時代ではない。

一方では米国の毒性学会Society of Toxicologyは年1度の年會に世界50か国以上から6500人以上の参加者を集めている。2018年のSOTの年會を例にとると約2000人の示説発表、170のセッションにより、研究の最先端の情報を得られ、また研究者相互のネットワークの構築や共同研究のきっかけとなる貴重な機会となっている。それだけの参加者を集める基盤には、米国社会における毒性学自体及び大学院教育に関する理解がある。米国においてはステップアップの手段として、毒性学の修士課程または博士課程の履修があり、履修した研究者について社会のニーズがあり、企業などの採用が多い。このような社会全体の理解の浸透は一朝一夕にはなるものではなく、日本において毒性学に携わる立場としては、その第一歩として、毒性学の学問としての魅力をどのように次世代の研究者に伝えていくかを課題にしている段階である。ただ米国における研究の盛んな現況を見ると、日本においても毒性学の今日的意義は疑いなく重要という確信は持てる。本稿では、毒性学の概況を述べ、現状の有用性、これから注目すべき点などを記述し、毒性学の今日的意義を考える一つの情報提供としたい。

毒性学の分類

Eaton and Gilbertによると、毒性学者の活動は大きく3つの分野に分けられる⁴⁾。それは記述毒性学、機構毒性学、規制毒性学の3つであ

る。それらは相互に関連しながら、リスクアセスメントに非常に重要な役割を果たす。リスクアセスメントの実施、教育などについては、日本では未だしの感はあるが、日本でも産業職場に関して、厚生労働省が2015（平成27）年に「化学物質等による危険性又は有害性の調査等に関する指針」を出し、化学物質等による危険性又は有害性等の調査とは、化学物質等により発生する負傷又は疾病の重篤度とその発生の可能性の度合い（リスク）を見積もり（リスクアセスメント）、リスクに応じた対策を検討するもの⁵⁾とし、その浸透が図られている。指針ではリスク低減の優先順位について、法令で定められた事項の遵守に次いで、有害な物質の危険性又は有害性の低い物質への代替が挙げられ、従来、労働安全衛生法で製造・使用が禁止されたβ-ナフチルアミン、ベンジジンの規制から、更に進んだものとなっている。有害性の低い物質への代替には毒性学的知識が必要なことは論を待たない。

毒性学はまた対象物質の標的臓器（その化学物質の生体影響の指標として代表的な臓器、物質の濃度が臨界濃度に達すると有害作用が起こる）別に分けて考え、免疫毒性学、神経毒性学、生殖毒性学などに分ける分類もある。これに生体の各段階を加味し、例えば発達神経毒性学などと細分化する考え方もある。また対象とする物質別に金属毒性学、農薬・殺虫剤の毒性学、有機溶剤の毒性学、ナノ粒子の毒性学などにわける分類もある。更に適用する分野別に臨床毒性学、産業毒性学、食品毒性学などと分類する考え方もある。このように毒性学の捉え方は多岐にわたり、これは毒性学が応用学問であることの一つの表れかもしれない。

毒性学の応用

現代社会において、毒性学が応用され、基礎となっているものに、各種環境基準の設定や産業職場における許容濃度の設定がある。許容濃度とは労働者が1日8時間、週間40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であれば、殆ど全ての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度

である。日本産業衛生学会が勧告する学術的な値である。かつては労働者の曝露・健康障害の発生例が多く報告され、労働者の曝露例から許容濃度を定めることも多かったが、現代においては、まだ労働者への曝露・健康障害が起こる前に、現在ある動物実験などの毒性学的知識を総合的に判断し、予防的に決定しておくことが求められている。図1に仮想的な動物実験の結果を示した。この実験において、ターゲットとして設定した毒性指標の値が、対照群と比べて統計的に差がない最大の毒性物質の投与量を最大無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level, 図1では20mg/kgが相当する)、統計的に差がある最小の毒性物質の投与量を最小毒性量 (LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level, 図1では40mg/kgが相当する) とする。許容濃度はNOAELを基準として設定する。NOAELは実験によって判然としないことがあり、その場合はLOAELを用いる。実験動物とヒトでは感受性の違いがある可能性があり、ヒトの方が感受性の高い可能性を常に考えなくてはならない。また動物実験は、そこにかかる労力、費用からも慢性投与 (3か月以上) の実験は少なく、亜慢性 (1~3か月) の実験も多くなく、亜急性 (1か月より短い)、急性 (24時間以内) の実験を基に決定しなければならない場合が多い。種差、曝露期間などを考慮し、uncertainty factor, modifying factorとして、

一般的には10ずつを設定し、NOAELを100分の1とし、それを体重、呼吸量を考慮して気中濃度に換算し、許容濃度を設定することが多い。この100分の1はもちろん絶対的なものではなく、あくまで科学的合理性に基づいた判断ではあるが、総合的に判断される。

動物実験は一定の設定された条件を基に行われるもので、まだまだ様々な毒性物質の生体影響には解明されていない面が多い。そのため、新たな動物実験結果が報告され、健康影響の懸念が出てきた場合には、新たな研究を検討し、許容濃度は改訂されていく。なお、米国ではACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.) が、TLVs (Threshold Limited Values) を提案している。TLVsは、作業環境空気中の化学物質の濃度に対応するもので、その濃度に毎日繰り返して曝露されながら働いている労働者の大多数が健康に悪影響を受けることがないと考えられる条件を表すもので日本の許容濃度に当たり、こちらも当然、毒性学的知見を基に設定されている。

毒性物質の影響が不明な点が多いことは、近年問題になった印刷工場の胆管がんの集団発生事例からも伺える。現時点では、その集積性から曝露によるリスクが極めて高いとされ、1, 2-ジクロロプロパンがヒトに対して発がん性ありとされた。ただし、混合曝露であり、また1, 2-ジクロロプロパンによる胆管がんの発

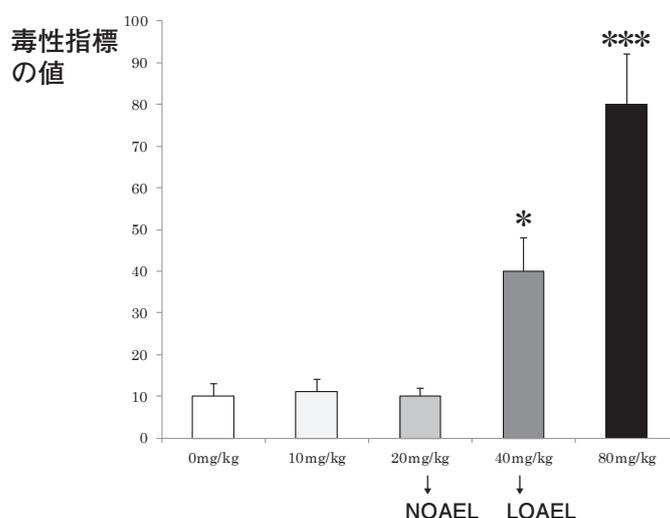


図1. 毒性学実験における最大無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect Level) と最小毒性量 (LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level)
注) 平均値及び標準誤差で示す。*: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$ by post hoc test.

生を支持する動物実験の報告も乏しいために、現時点では「長期間にわたる高濃度曝露により胆管がん発症の原因となる蓋然性が高い」⁶⁾という表現にとどまっている。今後の更なる動物実験を中心とした毒性学的研究が待たれる。

許容濃度の設定のみならず、有害物質の代替品の評価についても毒性学的手法は行われている。アスベストとは、岩石を形成する鉱物の蛇紋石及び角閃石族に属する繊維状の無機のけい酸塩であり、その有用性から長らく人類の歴史上用いられてきたが、悪性中皮腫に代表される重大な健康影響が明らかになった⁷⁾のために、リフラクトリーセラミックファイバー、グラスウールなどの人工鉱物繊維などに代替されている。このような代替品に関しても動物に対する投与実験⁸⁾やヒトボランティアに対するパッチテスト⁹⁾など、様々な手法を用いて安全性が評価され、その上で代替品として使用されている。

毒性学の今日的意義

今までの許容濃度などの設定では「ほとんどすべての労働者」などの表現にもあるように、個体間の感受性の違い、特に感受性が高い群に関しては考慮されていない。しかし、毒性学の意義を現代において考えるにあたり、感受性の高い群を考慮する必要もあると考える。

化学物質の影響が、特に器官形成期に強く現れることは、水俣病における胎児性水俣病²⁾に代表されるように良く知られている事実であるが、現在に至るまで、健康影響が顕在化していない物質についても、発達期に毒性が強く現れる例がある。トリブチルスズ (TBT) 化合物は、かつて船底・漁網の防汚剤として広く使われたが、現在は規制により使用されなくなり、未だ海洋、魚介類汚染は報告があるものの、ヒトに健康影響は報告されていない。しかしながら、その慢性影響には不明の点が多く、またどのレベルが安全なのかも確定しておらず、暫定一日許容摂取量の設定がなされている。TBT chlorideを成獣のマウスに4週間、餌に混ぜ投与した実験では、その体重減少への影響は餌中濃度125ppmでも一時的なものにとどまった¹⁰⁾。一方、妊娠ラットに食餌を介してTBTを

125ppm曝露し、離乳後にF1ラットに食餌を介して曝露する群としない群に分けた場合、胎児期・発達期を通じてTBTに曝露された群では体重が対照群に比べて有意に低かったが、胎児期、授乳期のみには曝露され離乳後は曝露を中止した群でも体重の回復は見られず、対照群に比べて低いままであった¹¹⁾。また15週令時点でオープンフィールド試験で評価を行った結果、連続曝露群、胎児期・授乳期曝露群で、総行動距離、壁に向かっての立ち上がり(wall rearing)回数が対照群に比べて有意に低いという結果が出た。また離乳後のみTBTに曝露された群でもwall rearingの回数は対照群に比べて有意に低かった。これらの研究結果は、動物種の違いはあるものの、成獣に比べて、胎児期、発達期のTBTの曝露が神経系により強い影響を及ぼすことを示唆している。

ヒトに対する健康影響が顕在化している物質として、地下水汚染が知られるフッ素がある。インドや中国で数千万人に及ぶ人々がフッ素の過剰摂取による骨フッ素症(飲料水中濃度8 ppm以上の長期飲用で起こるとされる)や斑状歯(歯牙形成期に2 ppm以上の曝露で起こるとされる)を発症しているとされている。実際はインドや中国にとどまらず、タイでも骨フッ素症や斑状歯(図2)の報告があり、地下水汚染はメキシコ、イラン、アルゼンチンでも報告されている。一方で、米国では、う蝕予防のために水道水にフッ素添加(1 ppm)が行われており、日本でも導入に向けた動きがある。なお日本ではフッ素の地下水汚染がまれなこともあ



図2. タイ国チェンマイ郊外におけるフッ素による斑状歯の一例

り、水道水中のフッ素濃度が0.075ppm という報告¹²⁾がある。科学的に水道水へのフッ素添加を考えるにあたり、感受性の高い群を想定し、フッ素は腎臓から排出されるために、腎障害を持つ動物群は感受性が高いのではという仮説の下、糸球体腎炎を自然発症するICR-derived glomerulonephritis (ICGN) mice を用いた飲料水を介した投与を行った。対照群であるICRマウスは150ppmの濃度でも死亡が起こらないが、ICGNマウスは4週間の投与で、全頭が150ppmの投与で死亡し、100ppmの投与でも死亡が起こった¹³⁾。100ppmの投与群の腎障害は顕著な悪化が観察された。またラットについて、尿管結紮を行い、フッ素を投与したところ、こちらも尿細管間質性腎炎の悪化が観察された¹⁴⁾。これらの結果からは、腎障害を持つ場合には、フッ素の毒性が強まることが示唆され、フッ素の水道水添加を考える場合には、腎障害を持つ集団のことを考慮に入れなければならないと考える。

感受性の相違に関しては、現在の毒性学的手法ではアプローチが困難な課題がある。従来は、産業職場においては許容濃度以下であれば、ほとんど全ての労働者に健康影響が起こらないとされていたが、近年、許容濃度より低い濃度でも健康影響が起こるのではないかということが社会問題化してきた。化学物質過敏症はその代表例で、シックハウス症候群もそうである。これらの疾患は医学的に概念が統一して合意が得られているわけではないという問題があり、特にシックハウス症候群は精神的な寄与が大きいと考えられる患者群も含まれて¹⁵⁾おり、扱いが難しい¹⁶⁾。化学物質過敏症はCullenが最初に提唱し、その定義は「過去に大量の化学物質に一度曝露された後、または長期慢性的に化学物質への曝露を受けた後に、非常に微量な化学物質に再接触した際に見られた不快な臨床症状」¹⁷⁾とされる。また近年では、過去の化学物質の大量曝露を問うよりも現在、微量の化学物質に曝露されたときに様々な症状が出てくることを化学物質過敏症とする立場もある¹⁶⁾。現時点では、毒性学的アプローチによって、化学物質過敏症、シックハウス症候群ともに解明する手段は明らかになっていないが、精神的な寄

与を過大に捉えず、化学物質に感受性の高い集団の存在の可能性を考慮に入れながら、新たな研究手法の開発が待たれる。

以上、現在の毒性学を考えるにあたり、従来のほとんど全ての対象と言う考え方から一歩進んで、特に感受性が高い群がありうるという毒性学的弱者の視点に立った研究が、今日求められていると考える。

終わりに

毒性学は、そのそもそもの成り立ちに、狩猟への毒物の使用、武器の使用に加えて、古代の毒殺者の研究に源がある¹⁾。今まで述べてきたように、現代の毒性学は、産業保健、環境保健の分野において、如何に人々の健康を守るかについて研究されている。その原則は何よりも保持しなければならないこととし、一方で、現実にテロなどで毒物の脅威が現れたとき、毒性学的な視点を防衛医学に役立てることも、また現代の毒性学の研究の役割であろう。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Gallo, M.A.: History and scope of toxicology. In: Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 8th edition. Ed by Klassen, C. D., McGraw Hill, New York, 2013, pp.3-11.
- 2) 角田正史：12章 中毒・環境要因による疾患 2 金属. In: 門脇 孝, 永井良三 総編集, カラー版 内科学. 西村書店, 東京, 2012, pp.515-518.
- 3) 厚生労働統計協会：第4章 環境保全対策. 1. 大気汚染対策の動向. In: 一般財団法人 厚生労働統計協会編, 国民衛生の動向 2017/2018. 厚生労働統計協会, 東京, 2017, 厚生指 増刊, 64, pp.352-357.
- 4) Eaton, D.L. and Gilbert, S.G.: Principles of Toxicology. In: Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 8th edition. Ed by Klassen, C. D., McGraw Hill, New York, 2013, pp.13-48.
- 5) 沼野雄志：第1編 特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者の職務と責任. 第2章 作業主任者として求められる役割. 4 リスクアセスメントとコントロール・バンディング. In: 特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者テキスト. 特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者編集委員会(加部 勇, 後藤博俊, 田中 茂, 沼野雄志)編, 中央労働災害防止協会, 東京, 2017, pp.22-26.
- 6) 加部 勇：第2編 特定化学物質及び四アルキル

- 鉛による健康障害及びその予防措置. 第2章 各論 2 第2類物質 (19の2) 1, 2-ジクロロプロパン. In: 特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者テキスト. 特定化学物質・四アルキル鉛等作業主任者編集委員会 (加部 勇, 後藤博俊, 田中茂, 沼野雄志) 編, 中央労働災害防止協会, 東京, 2017, pp.94-95.
- 7) 角田正史, 日下義則, 相澤好治: 5.4.14 じん肺. In: 産業安全保健ハンドブック. 小木和孝 編集代表, 労働科学研究所, 川崎, 2013, pp.868-871.
 - 8) Hosokawa, M., Kudo, Y., Sugiura, Y., Koyama, M., Ota, E., Mimura, K., Mogi, S., Tsunoda, M. and Aizawa, Y.: Long retention of refractory ceramic fibers with high SiO₂ in the lungs of rats after intratracheal administration. *Kitasato Med. J.* 39: 75-81, 2009.
 - 9) Tsunoda, M., Kido, T., Mogi, S., Sugiura, Y., Miyajima, E., Kudo, Y., Kumazawa, T. and Aizawa, Y.: Skin irritation to glass wool or continuous glass filaments as observed by a patch test among human Japanese volunteers. *Ind. Health* 52: 439-444, 2014.
 - 10) Tsunoda, M., Konno, N., Nakano, K. and Liu, Y.: Altered metabolism of dopamine in the midbrain of mice treated with tributyltin chloride via subacute oral exposure. *Environ. Sci.* 11: 209-219, 2004.
 - 11) Asakawa, H., Tsunoda, M., Kaido, T., Hosokawa, M., Sugaya, C., Inoue, Y., Kudo, Y., Satoh, T., Katagiri, H., Akita, H., Saji, M., Wakasa, M., Negishi, T., Tashiro, T. and Aizawa, Y.: Enhanced inhibitory effects of TBT chloride on the development of F1 rats. *Arch. Environ. Toxicol. Contam.* 58: 1065-1073, 2010.
 - 12) Mihara, T., Toda, S., Komiyama, M., Kushida, M., Song, W., Arakawa, H., Uchimura, N. and Iizuka, Y.: Study on the fluoride concentration in drinking water in Japan -Results around Kanto area. *J. Dent. Health* 49: 294-303, 1999.
 - 13) Hosokawa, M., Asakawa, H., Kaido, T., Sugaya, C., Tsunoda, M., Itai, K., Kodama, Y., Sugita-Konishi, Y., Takata, K., Yokoyama, K. and Aizawa, Y.: Fluoride in drinking water exacerbates glomerulonephritis and induces liver damage in ICR-derived glomerulonephritis mice. *Toxicol. Environ. Chem.* 93: 2072-2084, 2011.
 - 14) Kido, T., Tsunoda, M., Sugaya, C., Hano, H. and Yanagisawa, H.: Fluoride potentiates tubulointerstitial nephropathy caused by unilateral ureteral obstruction. *Toxicology* 392: 106-118, 2017.
 - 15) Miyajima, E., Kudo, Y., Ishibashi, M., Miki, T., Tsunoda, M., Sakabe, K. and Aizawa, Y.: Classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients. *Kitasato Med. J.* 39: 31-43, 2009.
 - 16) 角田正史・詳しく解説 応用技術 化学物質過敏症とは. *ビルと環境* 133: 37-42, 2011.
 - 17) Cullen, M. R.: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup. Med. State Art Rev.* 2: 655-661, 1987.

The significance of toxicology in modern era

Masashi TSUNODA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) 43 (2) : 55 – 60

Abstract: Toxicology has been defined as the study of the adverse effects of xenobiotics. In Japan, once environmental health problems such as Minamata disease caused by methyl mercury and Itai-itai disease caused by Cadmium were main public health concern. In modern era, because of various regulations, environmental toxicants have not induced diseases often. Under such situation, the significance of toxicology is needed to be defined.

In modern Japan, toxicology is quite useful for recommendation of occupational exposure limits of chemicals by Japan Society of Occupational Health. For recommendation of occupational exposure limits, preventive standpoints are required based on the current available knowledge of toxicology.

For environmental toxicants, the sensitive groups such as F1 generations should be considered. The contamination of groundwater by fluoride has been a serious problem in many countries, and the group who has renal problems has been suggested as a sensitive group for fluoride toxicity based on the animal model experiments. In addition, multiple chemical sensitivity and sick building syndrome may be based on the individual sensitivity. Toxicological aspects to elucidate these problems are needed to be developed.

Key words: toxicology / significance / occupational exposure limits / sensitivity / F1 generation / fluoride