

微量化学物質の有用性と安全性 —いかに混乱期を脱するか—

和田 攻
(埼玉医科大学衛生学教室*)

Essentiality and Safety of Trace Essential Chemicals : Time for a change of the RDA and RfD concept ?

Osamu WADA

Department of Hygiene and Preventive Medicine, Saitama Medical School

In an attempt to promote scientific argument and to attain a consensus on the dietary requirement (RDA) and oral reference doses (RfD) of trace elements, this lecture discusses both the present status of RDA and RfD in Japan and other countries and the background of the need to determine such values, including the methods of determination and their associated problems with an emphasis on how to overcome the confusion observed between essentiality and safety of these elements and other trace chemicals, including dioxins.

As a conclusion, the followings are recommended ;

1. The concept and determination of RDA and RfD should be based on both updated scientific evidence and human hazard assessment rather than animal risk assessment.
2. The concept of chronic disease or ageing prevention should be included in the development of future RDA.
3. Greater coordination is need between policy makers in both nutrition and toxicology to avoid unnecessary confusion.
4. The process of translating scientific findings into public policy is urgently needed.

かつては、その体内での存在のみが確認されていた微量化学物質 (trace element) も、科学の発展により、その有用性ないし有害性と量反応関係も明らかとなりつつあり、人類はその対応の時代を迎え、栄養学や中毒学の対象となってきたが、微量なるが故に種々の問題を提起している。

すなわち、有用性からの追求と有害性からの追求は、お互いに独立して行われており、また両者の方向が逆で、最終的に安全有用性は減少すること、場合によっては逆転し、有用推せん量が危険リスク量よりも大となることもみられ、一方では、単なる栄養量から発展し、より大量使用による薬理的効果が求められることも多く、安全性の検討からは大きくはずれることになる。また、微量なるが故に個人差の問題も大きくなる。

このような背景のもと、これらの混乱をどのように乗り越えたらよいかについてまとめた。

基本は有用性と安全性の中心ドグマである“全ての化学物質には有用性と有害性があり、その区分けは量による (パラケルスス, 16世紀)”を再確認、すなわち有用性と安全性は量反応関係に基づいた判断をすることである。以上の関係を Fig. 1 に示す。

*所在地：埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 (〒350-0495)

本稿は第18回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

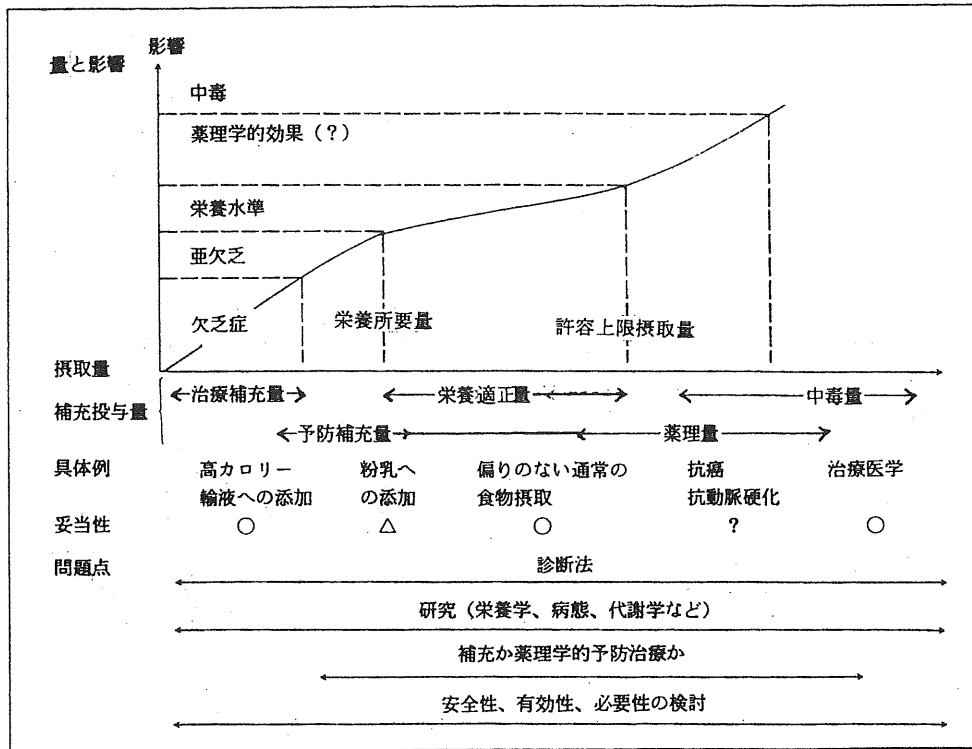


Fig. 1 微量元素の量と影響の関係と問題点

1. 混乱の現状^{1,2)}

1) 亜鉛の栄養学的現状 (Table 1)

亜鉛は代表的な微量元素で、多くの調査や研究がある。一般に1日摂取量は所要量より低く、特に小児、女性、高齢者では低摂取者が多い。しかも欠乏により過酸化増加、免疫能低下、癌の増加、妊娠異常など種々の影響がヒトでみられ、薬理量投与で、これらの改善がみられるとともに、一方では種々の過剰症が報告されている。さらに米国を中心として“亜鉛錠”が市販されており、その摂取量は亜鉛にして所要量の7倍にも達している (Fig. 2)³⁾。

Table 1. 亜鉛の栄養学的現状

多くの調査で、特に小児、女子、及び高齢者で亜鉛の摂取量の不足やその生体影響が指摘されている。

1. 日本人の1日摂取量7.5~12mg (米国の所要量15mg)
小児、女子、高齢者で低摂取者あり (6.5~8.5mg)
2. 米国の大規模調査 (1982~1984年) で
小児 (所要量の75%)
女性 (所要量の81%)
高齢者 (所要量の73%)
で不足あり
3. 1日所要量は、バランススタディと内因性損失を調査 (利用率も考慮) して定めている
4. 亜鉛欠乏で
フリーラジカル・過酸化増加 (SOD低下)
免疫能低下、味覚障害、皮膚障害、成長遅延、癌増加、妊娠異常などの報告あり
5. 亜鉛添加食投与実験 (成人量換算で1日14~200mg) で、SOD増加、免疫能増加、胸腺機能増加、成長促進、などの報告あり
6. 米国人の多くは、保健薬として亜鉛を摂取
1日量 成人量換算で0.15~100mg

SOD: スーパーオキシドジスムターゼ

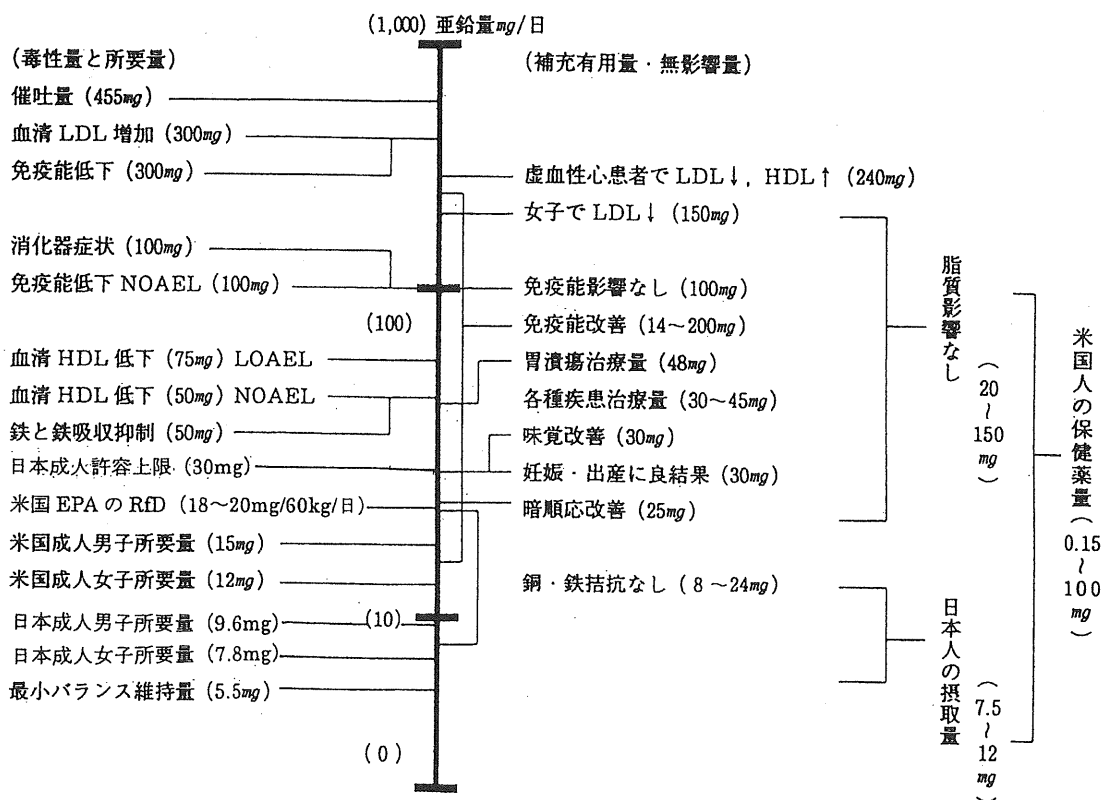


Fig. 2 亜鉛の毒性量と所要量・補充有用量・無影響量の比較 (亜鉛量は亜鉛の絶対量)

一方、各年齢階級別にみた日本と米国の栄養所要量 (RDA) と有害性のリスク参照値 (RfD) の比較 (Table 2) ではRDAは米国>日本、RfDは逆に米国<日本で、若年層でRDAは米国のRfDより高い、すなわち逆転現象がみられている⁴⁻⁶⁾。

2) 薬理効果とその量

微量元素では、栄養所要量より高い量で種々の薬理的効果が見られている (Table 3)。とくに老化の病態と微量元素のほとんどの欠乏時の病態は類似しており⁷⁾、かつ高齢者では食事の摂取量の低下により、微量元素の摂取量は青壮年者の1/4~1/2である。しかし、これらの薬理量は、リスク参照値より著しく高い。

微量元素に関しては、一般に平均1日摂取量は栄養所要量とほぼ等しく、長い間の適応がみられ、またリスク参照値 (許容上限値) は栄養所要量の数倍であるのが普通で、有効薬理・補充量は、それより著しく高い (Table 4)^{1,2)}。

2. 混乱の原因

1) 栄養所要量とリスク参照値の算出法が異り、各々別個に異った立場から行われていること。

微量化学物質の有用性すなわち栄養所要量は欠乏実験によるが、近年、単なる体重減少などの粗判断から生化学的指標を用いた微細判断へと移りつつある。基本は平均必要量 (50%のヒトの必要量) + 2標準偏差として算出され、これは全員の97.5%を保障するにすぎない⁴⁾。

一方、リスク参照値 (許容摂取上限値) は、主に動物実験の中毒量に種々の安全係数をかけて算出される⁸⁾。 (Table 5)

両者の比較 (Table 6) では、お互いに相手を考慮せず、対象、慢性疾患の予防考慮、利用率、ヒトの適応など全て考慮していないことが分る。^{1,2,5,6)}

Table 2. 日本と米国の亜鉛のRDAとRfDの比較

| 年齢(才) | RDA (mg/日) | | RfD (mg/日) | |
|-------|---------------|-------------|------------|-----|
| | 日本 | 米国 | 日本 | 米国 |
| 0～(月) | 1.2～ 3 | < 5 | - | 1.8 |
| 6～(月) | 3.3 | < 5 | - | 2.7 |
| 1～2 | 3.8 | < 10 | - | 3.9 |
| 3～5 | 4.6 | < 10 | - | 6.0 |
| 6～8 | 5.2 | < 10 | - | 8.4 |
| 9～11 | 5.8 | < 15 | - | 14 |
| 12～14 | 6.8 | < 15 | - | 14 |
| 15～17 | 8.6 | < 15 | - | 20 |
| 18～29 | 9.3 | < 15 | 30 > | 22 |
| 30～49 | 9.6 | < 15 | 30 > | 24 |
| 50～69 | 9.0 | < 15 | 30 > | 23 |
| 70以上 | 8.2 | < 15 | - | 23 |

□ RDAが米国のRfDより高いもの
RDAは日本<米国, RfDは日本>米国である
いずれもRDAとRfDの値は近接している

Table 3. 微量元素の有用な予防・薬理効果

| 1. ほとんどの微量元素は老化を予防する可能性あり | |
|---|----------------|
| 2. ある程度の根拠のある予防・薬理作用 | |
| 微量元素 | 可能性のある薬理効果 |
| 鉄 | 潜在的鉄欠乏状態の是正 |
| | 感染抵抗性 |
| 亜鉛 | 創傷治癒 |
| | 感染抵抗性・免疫能増強 |
| | 発育不全・性腺発育不全の是正 |
| クロム | 味覚障害是正 |
| | 糖代謝是正 |
| セレン | 動脈硬化予防 |
| | 抗癌作用 |
| フッ素 | 虚血性心疾患予防 |
| | ビタミンE作用 |
| ヨウ素 | う歯予防 |
| ヨウ素 | 潜在的欠乏性甲状腺腫是正 |
| 3. 今後、有効性、必要性のエビデンスの確立と安全性(リスクでなくハザード)の十分な検討が必要 | |

Table 4. 日本人成人男性(50kg)の微量元素1日量の比較

| | 平均摂取量 | 無影響レベル (NOAEL) | 最小影響レベル (LOAEL) | 有効補充・薬理量 | 栄養所要量 (RDA) | 許容上限値 (RfD) | RfD/RDA |
|--------|--------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------|-------------|---------|
| 亜鉛 | 7～11mg | 30mg* | 600mg | ～200mg (免疫能など) | 9.6mg | 30mg | 3 |
| 銅 | 1～4mg | 9mg* | 10mg | - | 1.8mg | 9mg | 5 |
| クロム(Ⅲ) | 28～62μg | 1,000μg* | - | 150～1,000μg (糖尿病など) | 35μg | 250μg | 7 |
| セレン | 41～168μg | 400μg | 750μg* | ～200μg (癌予防など) | 55μg | 250μg | 4.5 |
| マンガン | 3～4mg | 10mg* | - | - | 4mg | 10mg | 2.5 |
| モリブデン | 135～215μg | 350μg | 7mg* | - | 30μg | 250μg | 8 |
| ヨード | 200～30,000μg | 3,000μg* | 23,000μg | - | 150μg | 3,000μg | 20 |
| 砒素 | 10～34μg | 40μg* | 700μg | - | 10～34μg | 140μg | 4 |

* RfD算出の根拠となった値

Table 5. EBMからみたリスク参照値(RfD)

| | |
|--|---|
| <p>1. $RfD = \frac{NOAEL \text{ (ないし LOAEL)}}{\text{不確定係数 (UF)} \times \text{修正係数 (MF)}}$</p> <p>UF = 実験データの不十分性を補正する値 平均健康人 → 全ての人 : 10 (種内補正) 動物 → 人 : 10 (種間補正) 亜急性実験 → 慢性実験 : 10 LOAEL → NOAEL : 10</p> <p>但し、1～10の対数中央値3を用いることもある MF = UF以外の補正係数 動物数, 生物学的利用率, 毒性目標などで0.3, 1, 3, 10などの値が用いられる。</p> <p>2. エビデンス不十分点 (1) NOAELとLOAELの算出法と評価 (2) UFとMFの根拠</p> | <p>3. 問題点 エビデンス不十分 実験値が動物ないしワーストケース 有効性は全く考えず, 栄養量以下となることあり 量・反応関係のスロープを考慮せず, リスクの評価できず 生物学的利用率, 食品構成, 相互作用を考えていない 体重単位でのみ示している</p> <p>以上より, エビデンス不十分なりリスク削減のための予防的安心値とされ, また有害性と無害性の境界を示すものでないとされている。 予防対策以外に用いるのであればエビデンスに基づいたハザードアセスメントによるべきある。</p> |
|--|---|

Table 6. 栄養所要量 (RDA) とリスク参照値 (RfD)

| | RDA | RfD |
|--------------|--|---|
| 定義 | 大部分 (97.5%) の健康人の 栄養欠乏の予防値 平均必要量 + 2標準偏差 | 過剰症リスク削減の推定予防安心 値 |
| 対象 量 | 健康人で感受性者含めず 年齢階層別, 性別 1日量 | 全ての人で感受性者含む 体重 kg 別の 1日量 |
| 内 容 | | |
| 根拠のエビデンス | あるも 100%でない 不確実性配慮は値を高める | 安全係数 (UF, MF) に不十分 不確実性配慮は値を低める |
| 根拠の一貫性 | なし | なし |
| 必要性の考慮 | あり (栄養等) | なし |
| 有害性の考慮 | なし | あり (汚染有害物) |
| 慢性疾患の予防配慮 | なし | なし |
| 対象含有媒体 | 食物のみ (経口のみ) | 全ての媒体 (全ての経路) |
| 生物学的利用率考慮 | あり | なし |
| 相互作用考慮 | なし | なし |
| 食品構成, 化学形態考慮 | なし | なし |
| ヒトのホメオスタシス考慮 | なし | なし |
| 値の意味 | 栄養摂取量の最低値 古典的栄養量 | 有害性と無害性の境界値でなく, 過大推定安心値 リスク値でハザード値でない |
| 用 途 | 国, 集団の栄養指標, 教育, 評価の指標 | 環境汚染のリスクアセスメントの 指標値で, ハザードアセスメント 値でない |

参考の為、動物実験値から算出した無影響量 (NOEL), 最小影響量 (LOEL)⁵⁾, およびヒトから算出したリスク参照値 (RfD) とわが国の第6次改訂栄養所要量⁴⁾における許容上限摂取量を比較して Table 7 に示した。許容上限摂取量は RfD と同じか, それより大きい (甘い) 値であり, ヒトの NOEL と同じか, それより小さい (厳しい) 値であることが分る。

2) RDA と RfD を根拠とした調査・研究が異なること^{1,2,5,6)}。

両者は, 一応もってもらいたい根拠となる調査・研究に基づいているが, それが両者で著しく異なる (Table 8)。

Table 7. 微量元素の無影響量 (NOAEL), 最小影響量 (LOAEL) および動物毒性実験値から計算したリスク参照値 (RfD) と日本の許容上限摂取量の比較

| | NOAEL (/日) | LOAEL (/日) | 動物実験値からのヒトの RfD (/日) | 日本人の許容上限摂取量 (第六次改訂, /日) |
|------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 亜鉛 | 動物 50mg/kg × 6週 | - | 50mg × 1/10 × 1/100 = 50μg/kg | 30mg = 600μg/kg |
| | ヒト 30mg = 600μg/kg | 60 = 1200μg/kg | | RfD の 12 倍 ヒト NOAEL と同じ |
| 銅 | 動物 17mg/kg | 130mg/kg | 17mg × 1/100 = 170μg/kg | 9mg = 180μg/kg |
| | ヒト 9mg = 180μg/kg | - | 130mg × 1/10 × 1/100 = 130μg/kg | RfD の 1.06 ~ 1.38 倍 ヒト NOAEL と同じ |
| クロム (Ⅲ) | 動物 500μg/kg | - | 500 μg × 1/100 = 5μg/kg | 250μg = 5μg/kg |
| | ヒト 1000μg = 20μg/kg | - | | RfD と同じ ヒト NOAEL の 1/4 |
| セレン | 動物 - | 3mg/kg | 2mg × 1/10 × 1/100 = 2μg/kg | 250μg = 5μg/kg |
| | ヒト 600μg = 12μg/kg | 910μg = 18μg/kg | | RfD の 2.5 倍 ヒト NOAEL の 0.42 倍 |
| マンガン | 動物 0.3mg/kg | 6.9mg/kg | 0.3mg × 1/100 = 3μg/kg | 10mg = 200μg/kg |
| | ヒト 10mg = 200μg/kg | - | 6.9mg × 1/10 × 1/100 = 6.9μg/kg | RfD の 29 ~ 667 倍 ヒト NOAEL と同じ |

ヒト成人男子, 体重 50kg で換算

Table 8. 栄養所要量 (RDA) とリスク参照値 (RfD) の根拠とした調査・研究

| 調査・研究 | RDA | RfD |
|-------------------|----------------|-------------------------|
| A. 人の調査・研究 | | |
| 1. 摂取 (投与) 量による評価 | | |
| (1) 健康人摂取量・排泄量 | 多くの元素で参考, I | |
| (2) バランススタディ | Cr, Cu, Mo, Zn | |
| (3) 最小必要量 (摂取ゼロ) | Zn, Cu, Mo | |
| (4) 経静脈栄養時の血中維持量 | Zn, Cu | |
| 2. 健康状態の評価 | | |
| (1) 投与実験 | | |
| (a) 生化学的指標 | Se(GSHPX 活性) | Zn(SOD 活性), Se(S/ESe 比) |
| (b) 補充実験 | Cr, Zn | Cr |
| (c) 機能低下・欠乏症状 | I, Cr | |
| (2) 疫学調査 | | |
| | | As (烏脚病) Mn (神経症状) |
| | | Mo (尿酸) I (甲状腺) Cu |
| B. 動物慢性投与実験 | | |
| | As, Mo | Cr, その他の元素 |

アンダーラインは両者の根拠レベルが同じもの

RDAはもともとバランススタディにより、近年生化学的指標が導入されつつあり、RfDは動物実験値ないしヒトの集団の疫学調査によっている。

3) エビデンスの不足

近年、医学ではエビデンスに基づいた医学が主張されているが、微量元素のRDAとRfD算出に関しては、エビデンス不足が目立つ (Table 9)。

3. 微量化学物質ダイオキシンの有害性と有用性 - 科学の力の弱さと情報不足による混乱

ダイオキシン、とくに最も毒性の高い2,3,7,8-テトラクロロジベンゾダイオキシン (TCDD) に関して、モルモ

Table 9. 亜鉛のRDAとRfDのエビデンス

| エビデンス | | エビデンス | |
|-----------------------------|--------------------------------|-------|----------------------------------|
| 1. 必須性 | 200種近い含有酵素有り 確実なヒト欠乏症あり | ◎ | 免疫能低下 300mg/日 △ |
| 2. RDAとその根拠: | 日本成人男子 9.6mg/日, 米国** 15mg/日 | ◎ | NOAEL 100mg/日 ○ |
| | 通常摂取量 日本人 7.8~8.9mg/日 | △ | 銅・鉄吸収抑制 NOAEL 60mg/日 ○ |
| | HDL不変 20mg/日 | ○ | LOAEL 60mg/日 |
| バランススタディ | | | SOD低下 (Cu吸収阻害) LOAEL 1mg/kg/日 ○ |
| ①平衡量 | 10~12mg/日 | ○ | UF3→RfD 0.3mg/kg/日** = 15mg/50kg |
| ②内因性損失, 利用率 (20%)** | 13.2~16.2mg/日 | ○ | 通常摂取量で異常なし NOAEL 30mg/日* △ |
| ③バランス量 | 86μg/kg/日 | ○ | 5. 問題点 |
| 経静脈栄養維持量 | 3.9mg/日* 172μg/kg/日 | ○ | 日本と米国でRDA, RfDの根拠が異なる |
| 3. 薬理量: 免疫能亢進, 胃潰瘍治療, 暗順応改善 | 14~200mg/日 | | 重視すべき30~60mg/日でのデータが無い |
| 4. RfDとその根拠: | | | SOD低下の意義不明, 量反応関係不明 |
| | 日本許容上限 30mg/日*, 米国0.3mg/kg/日** | | RDA以下の摂取者が多いが健康障害なし |
| 銅吸収低下 | 15~18mg/日 | △ | 吸収阻害物質等の考慮なし |
| 消化器症状 | NOAEL 100mg/日 | △ | RDAとRfDが近すぎ, また逆転もある |
| HDL低下, LDL増加 | NOAEL 60mg/日 ÷ 1mg/kg/日 | ○ | 6. 総合評価 |
| | LOAEL 85mg/日 | △ | 理論的根拠はある程度あるも, 実情, 統一性に問題あり |

*日本の根拠 **米国の根拠
エビデンス:◎ 十分 ○ ある程度あり △ 不十分

ットの50%致死量が青酸ナトリウムの64,000倍であることが報告されて以来、ダイオキシンは、ヒトの猛毒で、最強の発癌物質とされ、人々を不安と恐怖におとし入れている⁹⁾。TCDDに関しては、主に農薬製造工場従業者、工場の爆発事故の曝露者、ベトナム軍人、セブソでの工場爆発による住民の大量曝露者など約34万についての15-50年に亘る疫学調査が行われ、その全ぼうが明らかにされつつある¹⁰⁾。発癌に関しては国際癌研究機関 (IARC)¹¹⁾が、1997年ダイオキシン中TCDDのみをヒト発癌性ありとした。その根拠は主な疫学調査で、いずれも通常の人々の100~1,000倍以上の曝露者で、曝露開始後20年以上で有意の全癌の増加 (相対リスク1.4) があることによる (Table 10)。それ以下の曝露量および年数では全て発癌の有意の増加はない。その他の毒性に関しても一般住民はもちろん、かなりの曝露を受けても死亡率の増加はみられず、また臓器毒性もみられていない。(Fig. 3)¹²⁾。動物実験値から通常のリスクアセスメント法に従って算出したヒトの安全量と34万人の実際のヒトのハザードアセスメントによる値の比較をTable 11に示した。また、TCDDは低~中濃度でむしろ癌を抑えるという有用性も指摘されている¹²⁾。これらの値からみて、ヒト

Table 10. IARC (1998) が TCDD 発癌性ありとした根拠

| IARC が重視した論文 | IARC が重視したデータ | その他のデータ | 論文の結論 |
|----------------------------|---|---|--|
| Fingerhut (1991) (米国) | ●1年以上曝露, 20年以上後の RR1.5* (1.2 - 1.8) (*有意差あり) | ●1年以下曝露 20年以上後の RR1.0 (0.8 - 1.4) ●平均血中 TCDD 濃度 233pg/g 脂肪 (15 - 37年後) | ●可能性あるも確定できず |
| Becher (1996) (ドイツ) | ●20年以上後の RR1.20 (0.95 - 1.51) | ●10 - 20年 1.3 (0.9 - 1.7) 0 - 10年 0.9 (0.5 - 1.5) ●全員の血中TCDD 3-2, 252pg/g | ●高濃度曝露者 20年以上後で増加あり |
| Ott (1996) (ドイツ, 事故) | ●TCDD ≥ 1μg/kg, 20年以上後の RR1.97* (1.1 - 3.4) | ●10 - 19年 1.16 0 - 10年 0 ●0.1 - 0.99μg/kg 1.2 (0.5 - 2.3) | ●高濃度曝露者 20年以上後で増加あり |
| Kogevinas (1997) (IARC) | ●20年以上後の RR1.20* (1.09 - 1.33) | ●10 - 19年 1.08 (0.94 - 1.24) 0 - 9年 0.96 (0.78 - 1.17) | ●20年以上後で少し増加あり |
| Hooiveld (1998) (オランダ) | ●20年以上後の RR1.6* (1.1 - 2.3) | ●10 - 19年 1.2 0 - 9年 1.5 ●推定平均血中 TCDD 244pg/g | ●高濃度曝露者 20年以上後で増加あり |
| 合計 | <IARCの結論> ●RR1.4* (1.2 - 1.6) p < 0.001 | ●中~低濃度曝露群で, 20年未満で有意の増加なし | <IARCの結論> ●いずれも高濃度曝露群で 20年以上後に全癌の増加あり |

(付) ●攪乱因子の影響を完全に除外できない。特定臓器性なく、十分注意すべき。
●高濃度曝露は、通常人の100~1,000倍以上の曝露 (Steenland, 1999)

Table 11. ダイオキシン (TCDD) の動物とヒトの毒性の比較

| 種 | 急性毒性 | 慢性毒性ないし RfD | | 有用性 (?) |
|----|--|---|---|--|
| | | 長期死亡率 | 発癌 | |
| 動物 | モルモット LD50 = 1μg/kg (猛毒) | →ヒト推定 RfD = 1pg/kg/日 = 血中濃度 10pg/g 脂肪 | | |
| | ラット LD50 (♂) = 22μg/kg | →ヒト推定 RfD = 22pg/kg/日 = 血中濃度 220pg/g 脂肪 | 100ng/kg/日で肝臓 NOAEL = 1ng/kg/日 = ヒトTDI = 10pg/kg/日 = 血中濃度 100pg/g 脂肪 | 43~10,000pg/kg/日で抗作用あり (抗癌, 抗生殖毒, 抗免疫作用: ラット, マウス, マーモセット) |
| ヒト | セブソ曝露者 短期間摂取量 (A地区小児) 平均 2.5μg/kg 最大 8.4μg/kg 急性毒性なし | 全住民 4万人の15年間追跡 死亡率増加なし | 血中濃度 5~400pg/g 脂肪 発癌増加なし | R地区住民 (血中濃度 11~118pg/g) および A地区男 (より高曝露) で癌低下あり |
| | 農薬製造者など 血中濃度 210~56,000pg/g 脂肪 急性中毒なし クロルアクネあり | 血中濃度 38~56,000pg/g の34万人, 15~50年の追跡の20調査で1調査のみ (286, 2148pg/g 群) 20年後に1.3倍の有意リスク。他の19調査では全て増加なし | 血中濃度一般住民の100~1000倍 (400~4000pg/g) 以上の群でのみ, 20年後に1.4倍の有意リスクあり | |

ヒトは動物より感受性が低いこと、動物実験値からのリスクアセスメントによるヒト安全量推定は著しい過剰安全推定となる。予防はリスクアセスメント、現実対応はハザードアセスメントによるべきである。

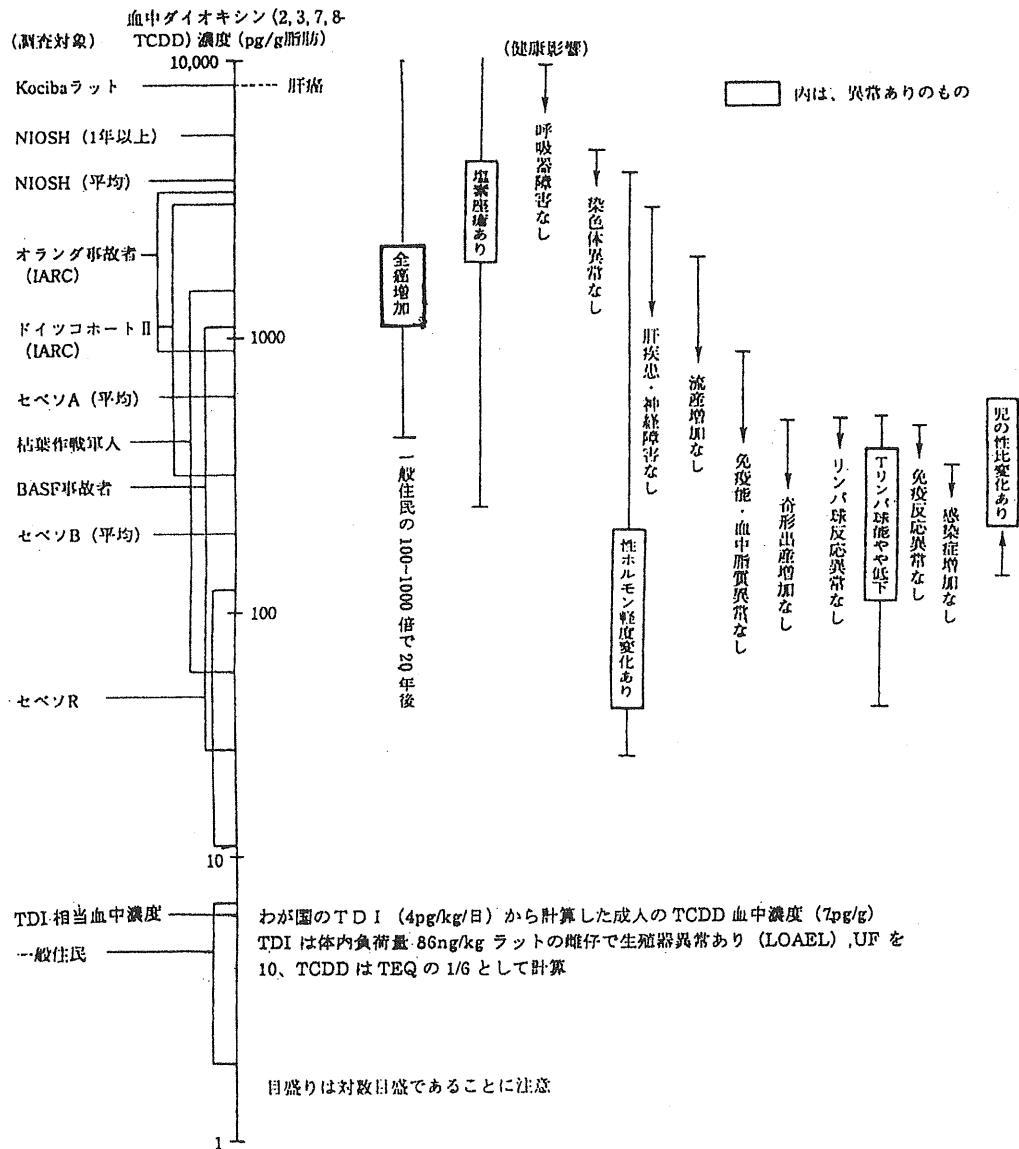


Fig. 3 ダイオキシン (2,3,7,8-TCDD) 血中濃度からみた健康影響 (種々のデータより作製)

の有害性の評価は、ヒトのハザードアセスメントによるべきで、安定値としてのリスクアセスメントによるべきでないことが分る。参考のため両者の比較を Table 12 に示す。

Table 12. リスクアセスメントとハザードアセスメント

| | リスクアセスメント | ハザードアセスメント |
|-----------|---|----------------------------------|
| 算 出 法 | 動物毒性実験で無影響量 (ないし最小毒性量) を出し、不確定係数と修正係数で割って計算 | 実際のヒトの症例の有所見者の最低測定値ないし無所見者の最高測定値 |
| 安 全 幅 | 安全幅を大きくみた推定値 | 安全幅は考えないが現実の人の測定値 |
| 値 の 大 き さ | ときに非現実的な極めて低い値となる | 現実的な値となる |
| 値 の 意 味 | 有害と無害の境界を示さない推定過剰安心値 | 有害性ないし無害性を示す人の実際の判定値 |
| 目 的 | 予防対策の目標値 | 安全性評価の現実判定値として使える |
| 欠 点 | 有用性と有害性のある物質に用いにくい | より感受性者の判定に不十分 |

4. まとめ -エビデンスとハザードアセスメントに基づいた総合的検討の必要性

Fig. 4に微量栄養素の栄養量とリスク量の現状をまとめた。両者がお互いの主張により極めて接近しつつあること、さらに重なるつつあることが分る。

この混乱を解説する¹³⁾にはTable 13に示した提言が有用と考えられる。

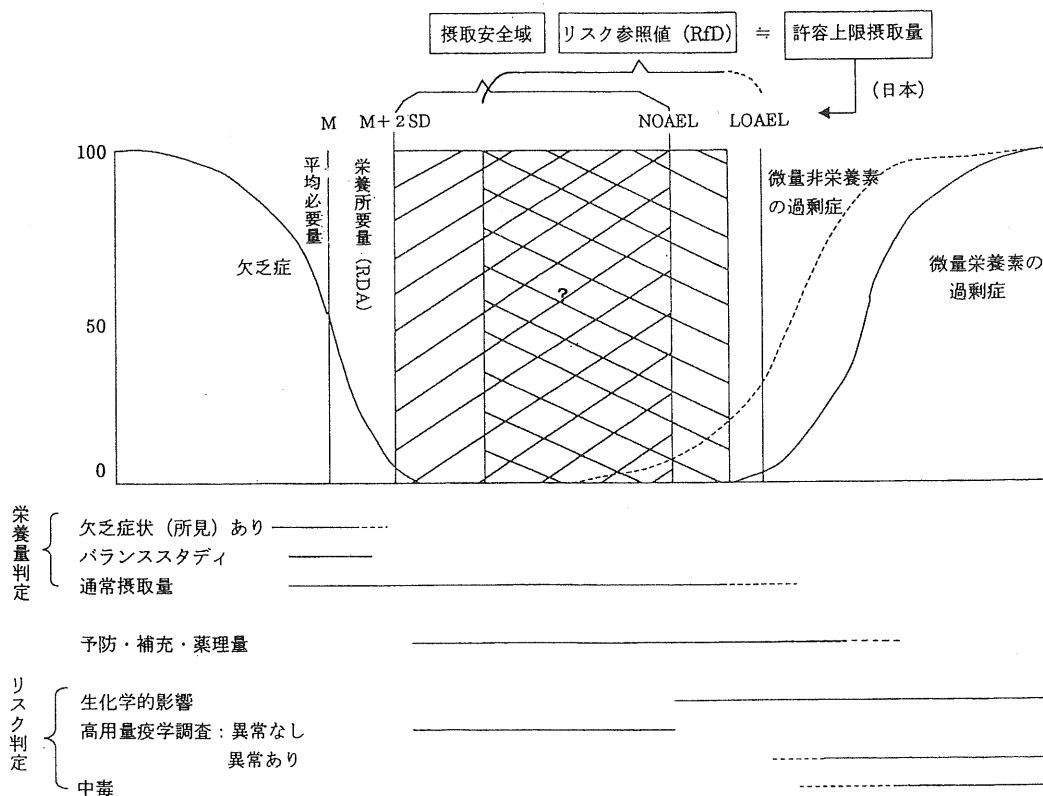


Fig. 4 栄養量とリスク量

Table 13. 提 言

| |
|--|
| 1. 栄養所要量とリスク参照値の考え方と内容の検討と広報 欠乏予防か慢性疾患予防か, 健康人とは, 個別化が必要か, リスクかハザードか |
| 2. 長期の栄養状態および過剰状態を示す科学的で同一レベルの指標の開拓 不確実要因の減少と最適幅の設定 |
| 3. 栄養およびリスクアセスメント手法の改善とエビデンスに基づいた健康およびハザードアセスメントの確立 EBMの導入とその一般指針への翻訳, ヒトのデータ (NOAELなど) の重視 |
| 4. 栄養学と毒性学の専門家の合同討議による健康人および感受性者の適切な栄養量と予防・薬理量の設定 適切栄養範囲, 栄養学安全限界値 (NfD) など |

文 献

1) 和田攻, 柳沢裕之 (1997). 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性, 医療ジャーナル, 33 : 126 - 134.
 2) 和田攻 (1993). 微量元素の所要摂取量に関する考察. Biomed. Res. Trace Elements. 4 : 227 - 241.
 3) Park, YK et al. (1991), Characteristics of vitamin and mineral supplement products in USA. Am. J. Clin. Nutr. 54 : 750 - 759.

- 4) 健康・栄養情報研究会 (1999) 日本人の栄養所要量. 第6次改訂. 第一出版.
- 5) Hathcock, J. N. (1997). Vitamin and mineral safety, Council for Responsible Nutrition.
- 6) Mestly, W. et al. (1994) : Risk assessment of essential elements. ILSL Press.
- 7) 和田攻 (1996). 老化における微量元素の役割. 高齢化と栄養. 建帛社.
- 8) 和田攻 (1991). リスクアセスメント, 産業医学レビュー, 4 : 52-78.
- 9) 和田攻 (2001). ダイオキシンはヒトの猛毒で最強の発癌物質か. 学会報 2001-1. 9-19.
- 10) 和田攻 (2001). 高濃度ダイオキシン曝露労働者の健康影響. 産業医学レビュー. 13 : 199-233.
- 11) IARC (1997). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. vol 69. PCDD and PCDF.
- 12) 和田攻 (1999). ダイオキシンと産業保健. 産業医学レビュー12 : 1~52.
- 13) Lachance, P. et al. (1994). The RDA concept : Time for a change ? Nutr. Rev. 52 : 266-270.