

総説

ベンチマークドース法の臨床的基準をもつ健康影響指標への適用

村田勝敬¹, 荻田香苗², 堀口兵剛¹, 岩田豊人¹, 広瀬明彦³¹秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座, ²杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室,³国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室

抄録:ベンチマークドース法の臨床的基準をもつ健康影響指標への適用: 村田勝敬ほか. 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座 目的: 欧州食品安全機関 (EFSA) は「リスク評価におけるベンチマークドース法の利用」を発表し, これまで伝統的に用いられてきた無毒性量の代わりに, ベンチマークドース (BMD) 法が健康指針値や曝露マージンの基準点を決定する選択肢として使用されるべきと勧告した. また BMD 法は全ての化学物質, さらには疫学データの量-反応評価にも広く適用可能であると述べている. BMD 法が初めて提唱された時, BMD 法は低レベルではあるが測定可能な標的臓器影響を引き起こす量 (臨界濃度) を推定する手法として期待されていた. 本稿は, 上述の BMD 法が臨床的基準をもつ健康影響指標に適用可能かどうか検討した. **方法:** 臨床的基準のある疫学データを用いて, 上の BMD 法と古典的 BMD 法 (Hybrid 法) の比較を行った. **結果:** EFSA が推奨する BMD の 95% 信頼下限値は Hybrid 法のそれよりもかなり低い傾向がある. また, 前者の方法は, 交絡因子の影響を調整することは難しいが, 既報の量-反応データにも容易に適用可能である. 一方, Hybrid 法で計算される健康影響指標のカットオフ値は臨床的基準とほぼ一致する. **結論:** EFSA が推奨する BMD 法を用いて得られる有害物質のより低い基準点によって, ヒトへの安全性は大いに保証されよう. しかし, 臨床的基準に照らすと疫学データへの BMD 法の適用は必ずしも毒性学的意義を反映しているとは言えない.

(産衛誌 2011; 53: 67-77)

キーワード: Benchmark dose approach, Epidemiological data, European Food Safety Authority (EFSA), Hybrid method, No-observed-adverse-effect level (NOAEL), Reference point

I. はじめに

欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority, EFSA) は「リスク評価におけるベンチマークドース法の利用 (Use of the benchmark dose approach in risk assessment: Guidance of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-232))」を 2009 年 5 月に公表した¹⁾. この中で, ベンチマークドース (benchmark dose, BMD) 法が, これまで伝統的に用いられてきた無毒性量 (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) の代わりとして, 健康指針値 (health-based guidance value) や曝露マージン (margins of exposure) の基準点 (reference point) を決定する際の選択肢として使用されるべきであると勧告した. この基準点はアメリカ合衆国環境保護庁 (U.S. EPA) など他の機関で使用されている point of departure と同義である. BMD 法を Crump²⁾ が初めて提唱した時, BMD 法は, 低レベルではあるが測定可能な標的臓器影響を引き起こす量 (臨界濃度) を推定する手法として期待されていた. すなわち, ある有害物質の健康影響として, 身体あるいは臓器重量の 5% 減少あるいは腎毒性などの 10% 増加する時の曝露量を厳密に規定していた. EFSA が推奨する BMD 法も「全データに合致した量-反応曲線を選択し, その曝露 0 の健康影響指標の反応量が 5% ないし 10% 変化する時の曝露量として数理統計学的に算出する」とした. しかしながら, EFSA が BMD 法を疫学データに由来する化学物質の量-反応評価に拡張しようとした際に, 従来の臨床的基準との間に混乱が生じた. このため, 臨床データに慣れ親しんでいる者にとって BMD 法の解釈に

2011 年 1 月 11 日受付; 2011 年 2 月 23 日受理

J-STAGE 早期公開日: 2011 年 4 月 4 日

連絡先: 村田勝敬 〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座

(e-mail: winestem@med.akita-u.ac.jp)

曖昧さが残った。EFSA の BMD 法で算出される値とは具体的に何を指すのであろうか？

本稿は、EFSA の推奨する BMD 法を概説するとともに、独自の臨床的基準をもつ健康影響指標にこの方法を適用する際、どのような注意が必要となるのかを検討する。なお、ここで言う“臨床的基準”とは鑑別診断のための基準値（例えば、高血圧患者の収縮期血圧 ≥ 140 mmHg）のほか、Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure³⁾ が定義した一般集団における正常血圧値（収縮期血圧の場合、120 mmHg 未満）の如き、正常上限値なども含める。

II. NOAEL 法による閾値の算出

NOAEL 法は閾値を持つと考えられる全ての毒性影響に適用可能であり、以下の手順で算出する¹⁾。①各々の有害影響/健康影響指標に対して、専門家の意見とともに、対照群と各々の処理レベルを比較する統計学的検定を用いて、影響が検出されない最も高い実験用量を見つける。②幾つか検出された有害影響における NOAEL の中で最も低い NOAEL を当該研究における NOAEL とする。この場合、NOAEL 値は研究を考案した時の用量レベルの選択や有害影響を検出する研究自体の能力に依存するので、検出力の低い研究（例えば、小さい標本数）や感度の低い測定法は比較的大きな影響しか検出できず、より高い NOAEL になってしまう。もし全ての用量レベルで有意な影響があるならば、当該研究で用いられた最も低い用量を最小毒性量（lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL）と定義する。

NOAEL を確定する時、必ずしも純粋に統計学に基づいた決定がなされるわけではない。データによって十分に裏打ちされていないと評価者が判断するならば NOAEL は却下されることもあるし、異なる決定が下される可能性もある⁴⁾。最小限考慮されている事項と例えば、一貫性のある量-反応関係があるのか、また NOAEL の近傍で量-反応曲線が急峻な変化をしているかどうかである。このことは、量-反応関係が低濃度域で単調でない場合、バックグラウンド反応と統計学的な有意差が認められても、ある評価者はそれを有害と見なさず、より高い用量を NOAEL とする可能性もある。逆に、LOAEL 以下の用量群の反応が小さく、有意でない増加を示していても、その量-反応関係が非常に急峻であれば、その NOAEL はもう一段低い用量として同定されることになる。

Dakeishi ら⁵⁾ は自動車販売員 1,100 名の血圧に及ぼす習慣性飲酒の影響を検討した。血圧に影響する交絡因子を考慮しない場合、非飲酒群と飲酒群の収縮期血圧は Fig. 1 のようになった。この図では非飲酒群と飲酒群で

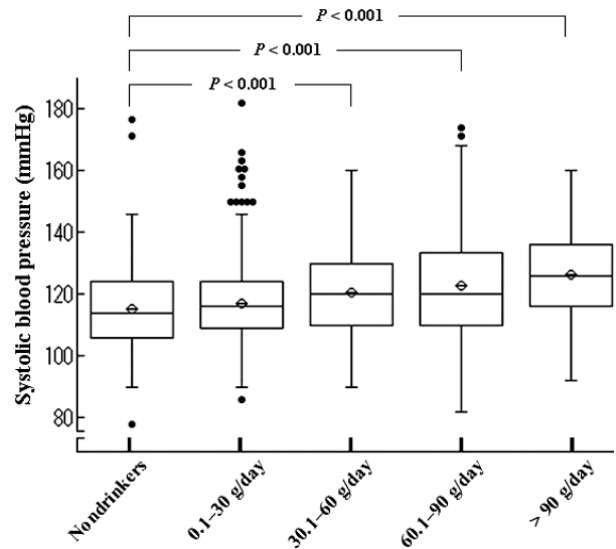


Fig. 1. Daily ethanol intake-specific systolic blood pressures (box plots) in 1,100 car salesmen⁵⁾. The numbers and age (mean \pm SD) of five subgroups were 217 and 33.3 \pm 11.3 yr for nondrinkers, 449 and 35.4 \pm 11.0 yr for 0.1-30 g/day, 233 and 40.8 \pm 10.9 yr for 30.1-60 g/day, 110 and 42.4 \pm 10.5 yr for 60.1-90 g/day, and 91 and 40.9 \pm 10.2 yr for >90 g/day.

収縮期血圧に有意差が認められたのはエタノール摂取量が 30.1-60 g/日群（平均値 43.9 g/日、この値が LOAEL に相当）からである。したがって、収縮期血圧に影響を及ぼす NOAEL は 0.1-30 g/日群の平均値（14.5 g/日）となる。

次に、年齢、BMI、総コレステロール、中性脂肪、仕事ストレス、喫煙の影響を考慮するために、血圧を 2 値データ（高血圧群と非高血圧群）に変換して多重ロジスティック回帰分析を行った結果が Table 1 である。有意な Odds 比は 60.1-90 g/日群（平均 74.0 g/日、これが LOAEL）以後見られるので、30.1-60 g/日群の平均値（43.9 g/日）が NOAEL ということになる。このように、集団の年齢などの諸要因を勘案すると、NOAEL 値が大きく異なることもある。動物実験では各群の標本数（sample size）を大体同じになるように実験計画を練ることができるが、疫学データで曝露量を等間隔にすると高曝露群ほど標本数は小さくなる（同様に、Fig. 1 のように群間で平均年齢が著しく異なることもありうる）。

上の多重ロジスティック回帰分析と同じ共変量で Fig. 1 の収縮期血圧を共分散分析法で調整した後の非飲酒群との比較を Fig. 2 に例示する。0.1-30 g/日群との間で有意差が認められるものの、(Fig. 2 で >90 g/日群で有意差が認められるならば) NOAEL は 30.1-60 g/日群、LOAEL は 60.1-90 g/日群となる。

Table 1. Effects of daily ethanol intake on hypertension (SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg) in 1,100 car salesmen. Results of multiple logistic regression analysis⁵⁾

	Odds ratio	95% Confidence interval (CI)
100% ethanol intake (g/day)		
Nondrinkers	1.000	(reference)
0.1-30 g/day	1.252	0.667-2.347
30.1-60 g/day	1.885	0.975-3.647
60.1-90 g/day	2.877	1.377-6.010
>90 g/day	4.109	1.962-8.606
Age (years)	1.058	1.037-1.079
Body mass index (kg/m ²)	1.257	1.181-1.338
log [Total cholesterol (mg/dl)]	0.423	0.023-7.669
log [Triglyceride (mg/dl)]	1.319	0.612-2.839
Job stress (scores)	1.040	0.866-1.250
Smoking habit	0.530	0.353-0.796

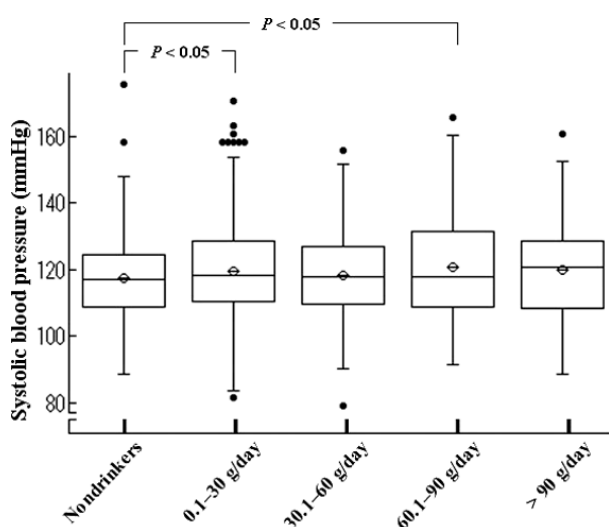


Fig. 2. Daily ethanol intake-specific systolic blood pressures (box plots) in 1,100 car salesmen after adjustment for age, body mass index, total cholesterol, triglyceride, job stress, and smoking habit⁵⁾.

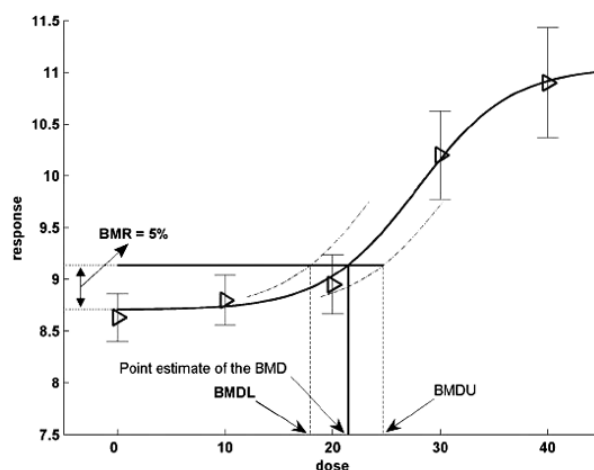


Fig. 3. Key concepts for the BMD approach, illustrated by using hypothetical continuous data (EFSA 2009)¹⁾.

Ⅲ. EFSA が採用した BMD 算出法

BMD 法はあらゆる毒性影響に適用できる¹⁾。ある種の健康影響指標に対する総合的な量-反応関係の形を推定するのに、量-反応データの全てを利用する。その BMD は、推定された量-反応曲線から導かれ、BMD 反応値 (benchmark response, BMR) と呼ばれるある特定の反応変化 (= 異常反応) をもたらず曝露レベルを指す。また、BMDL (benchmark dose lower confidence limit) は BMD がとりうる信頼区間の下限値であり、この点が基準点として通常用いられる。すなわち、BMD は点推定値 (point estimate) であり、その区間推定値の下限値が BMDL、上限値が BMDU となる。

BMD 法の基本概念を仮想的な図で説明する。ここで BMR を 5% と仮定して計算すると、BMDL₀₅ は異常反応 5% 以下となると考えられる用量と解釈される。“思われる (likely)” という用語は統計的な信頼性レベルで定義され、通常 95% の信頼性である¹⁾。

Figure 3 に、各用量における平均反応率 (Δ) とその信頼区間 (縦線) がプロットされている。これら Δ 点に最も適合する量-反応曲線 (実線) を数理モデルから見つける。この曲線から BMD の点推定値を決定する手順は以下のとおりである。Figure 3 のあてはめた曲線のバックグラウンド (用量 = 0) 反応値は 8.7 である。量-反応曲線は用量 (横軸の dose) の増加に伴って反応 (縦軸の response) も増加するので、BMR = 5% (5% の反応変化) の増加分をバックグラウンド反応値に加えると、9.14 (= 8.7 + 0.05 × 8.7) となる。そこで、9.14 の水平線を引き、あてはめた量-反応曲線との交点

を求め、その交点より直下に縦線を降ろす。横軸との交点が点推定値 BMD_{05} ($= 21.50$) である。あてはめた曲線の 95% 信頼曲線が図中の破線で示されているが、この上限側の曲線と 9.14 の水平線との交点を横軸まで直下に降ろした値が $BMDL_{05}$ であり、この例では 18 となる。ここで、EFSA は「BMR は観察された平均バックグラウンド反応に関連する変化ではなく、適合したモデル (量-反応曲線) から予測されるバックグラウンド反応値に関連する変化である」ことを強調している。すなわち、実測されたバックグラウンド反応値 (用量 = 0 の時の反応値) とあてはめられた量-反応曲線から算出されるバックグラウンド反応値は必ずしも一致しない。

BMD および BMDL を算出する利用可能な無料ソフトウェアとして、現在 BMDS⁶⁾ と PROAST⁷⁾ の 2 つが用意されており、得られた量-反応データに相応しいモデルを捜すことができる¹⁾。この中には指数型分布族モデルの繰り込み構造を持った複雑なモデルもあり、尤度比検定による有意性検定でどのモデルを採用するのか決定する。Figure 4 は指数関数モデルの例であるが、分布形を決めるパラメーター (図中の a, b, c, d) を追加することにより形状は様変わりする。ただし、上記の BMDS ソフトウェアは交絡因子の調整を行うことができないので、健康影響指標のデータをソフトに入力する前に関係のある交絡因子を調整した値を作成するなどの工夫が必要となる。

ある有害物質の BMDL を同定するステップは以下のとおりである¹⁾。①低い、測定可能な反応レベルを決

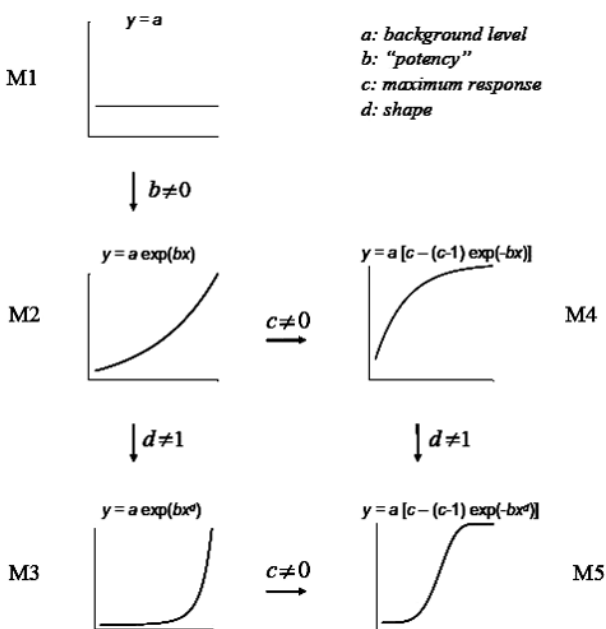


Fig. 4. The exponential model family presented as a nested family of models (EFSA 2009)¹⁾.

定する (BMR の値を定める)。②量-反応モデルをあてはめ、統計的規準に従ってデータを記述するモデルから BMD と BMDL を算出し、各々の有害影響ないし健康影響指標に対する BMDL を得る。③各々の潜在的な臨界影響に対する BMDL を選択する。④異なる潜在的な臨界影響の或る範囲の BMDL から、当該有害物質の BMDL を決定する。なお、BMR の設定に関しては「平均すると BMDL が NOAEL と一致する」レベルを想定している。BMR は「バックグラウンド反応と比較したときの病変ないし得点化された反応の発症率の増加」として定義されるので、EFSA は非連続データの初期設定値として $BMR = 10\%$ を推奨している。また、連続データの初期設定値は $BMR = 5\%$ であるが、大数の標本を扱った疫学データの場合には $BMR = 1\%$ が用いられている⁸⁾。

基準点から食品添加物や残留農薬の許容 1 日摂取量 (ADI) や汚染物質の耐容 1 日摂取量 (TDI) を算出する際に、不確実性係数が NOAEL に適用される⁹⁾。上述したように BMDL は NOAEL と同様に閾値を表すと考えており¹⁾、NOAEL に現在適用されている不確実性係数の初期設定値が BMDL に対しても同等に適用可能となる。

IV. 古典的な BMD 算出法 (Hybrid 法)

Crump は標準化された実験的 2 値反応 (反応の有無でみる健康影響指標) を評価するために BMD 法を開発していたが、これを連続量データにまでさらに拡張した¹⁰⁾。最初に曝露量の増加に伴って健康影響指標が有意に増加 (あるいは減少) する関係があるのかどうか確認し、有意な関係が見られる場合に BMD 法の適用となる。彼の考えたこの連続量データにおける BMD 法は Hybrid 法と呼ばれ、この方法を米国科学アカデミー (National Research Council) も認めているが¹¹⁾、EFSA は EFSA 推奨の BMD 法と区別している¹⁾。

理解しやすいように、II 章で用いた Dakeishi ら⁵⁾ のデータを用いて説明する。Figure 5 のエタノール摂取量と収縮期血圧の間には有意な用量依存関係がある。この用量依存曲線上のエタノール摂取量 0 g/日 が“非曝露 (非飲酒) 群”であり、この集団の収縮期血圧の正規分布曲線は図の左側に示されている。非飲酒群の収縮期血圧の異常確率 (あるいは異常者割合) を P_0 とし、Crump¹⁰⁾ が考案した式 $P_0 = 1 - \Phi [(C - \beta_0) / \sigma]$ に $P_0 = 5\%$ を入れると、血圧のカットオフ値は 140 mmHg (非飲酒群の 95% 上限値) と算出される (Φ , C , β_0 , σ は順に正規累積分布関数, カットオフ値, 期待反応関数の定数値, 血圧の集団標準偏差値を表す)。次に、飲酒群の血圧正規分布は、用量依存曲線が右肩上がりであるので、飲酒量の増加に伴い用量依存曲線に沿って移動し、

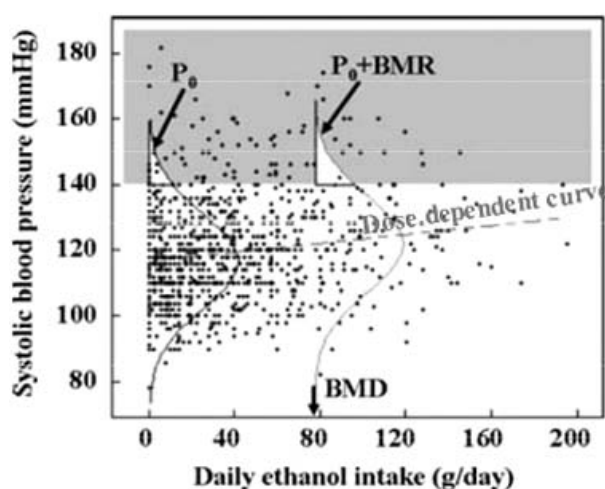


Fig. 5. The relation of daily ethanol intake to systolic blood pressure in 1,100 car salesmen after adjustment for age, body mass index, total cholesterol, triglyceride, job stress, and smoking habit⁵⁾. Result of the Hybrid method analysis.

収縮期血圧が 140 mmHg (カットオフ値) を超える者 (および異常割合) も当然増加していく。そこで、飲酒量の増加に伴う異常増加率 BMR (EFSA の BMD 反応値に相当) が 5% (すなわち、血圧異常者の割合が非飲酒群の P_0 の 2 倍) になるエタノール摂取量を BMD と定義する。用量依存曲線の 95% 信頼曲線は数理統計学的に算出でき¹²⁾、これを利用して BMD の 95% 信頼下限値を算出したものが BMDL となる。この結果、算出された BMD と BMDL は 77 g/日と 60 g/日であった⁵⁾。ちなみに $P_0 = 10\%$ を上式に入れると、収縮期血圧のカットオフ値は 135 mmHg となり、 $BMR = 5\%$ の BMDL は 40 g/日であった。

Hybrid 法を用いて男性鉛作業員 388 名 (平均 44 歳) で貧血指標に及ぼす血中鉛の BMD を算出した報告によると、 $P_0 = 5\%$ および $BMR = 5\%$ とすると、ヘモグロビンのカットオフ値は 13.7 g/dl で血中鉛の BMDL が 19.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、ヘマトクリットのカットオフ値は 40.0% で BMDL が 29.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球数のカットオフ値は $432 \times 10^4/\mu\text{l}$ で BMDL が 19.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった¹³⁾。これら貧血指標のカットオフ値は WHO Criteria¹⁴⁾ に記された値と大体一致している。同様に、男性鉛作業員 186 名 (平均 43 歳) の血漿 δ -アミノレブリン酸 (ALA) に及ぼす血中鉛の BMD を算出した報告では、血漿 ALA 濃度のカットオフ値は 11.3 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、BMDL は 2.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった¹⁵⁾。Morita ら¹⁶⁾ が職業性鉛曝露のない集団で算出した血漿 ALA の正常範囲は 6.0–12.5 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり、また別の論文では血漿 ALA の値が 6.4 から 10.4 $\mu\text{g}/\text{l}$ と記されている¹⁷⁾。この他、認知機能を反映すると考えられている P300 潜時や末梢神経伝導速度を健康影響指標とし血中鉛濃度を

曝露指標とした研究¹⁸⁾ や、1 日当たりの飲酒量を曝露指標とし肝障害指標の ALT, AST, γ -GTP を健康影響指標とした研究¹⁹⁾ でも Hybrid 法による BMDL の解析が行われており、算出されたカットオフ値は臨床的基準とほぼ一致していた。以上より、Hybrid 法によって算出されるカットオフ値を見る限り、臨床データとの整合性は高いと考えられる。なお、Hybrid 法で算出されるカットオフ値は調査された集団の諸属性 (性、年齢など) にも依存し、交絡因子の集団平均値を反映するように設計されているソフトウェアもあるが⁵⁾、Budtz-Jørgensen らの論文¹²⁾ のモデルのまま年齢調整すると年齢 0 歳のカットオフ値になってしまう。

Crump²⁾ は NOAEL 法と BMD 法の違いを以下のよう述べている。① NOAEL は、一般的に、ある曝露量を受けた群と非曝露群の反応を比較するが、BMD 法は全てのデータを用いて量-反応モデルで推定する。② 標本数の小さい研究において、BMD 法では小さい BMDL が得られるが、NOAEL では逆に大きい値になりやすい。③ NOAEL は実験で使用された用量のいずれかの値である。すなわち、使用された用量をどのように決めたとこの論争が NOAEL では起こり得るが、多くの疫学研究では対象集団のある曝露量ごとに分けることは恣意的と解釈される。BMD 法ではこの種の問題は生じにくい。④ BMD 法は、NOAEL が存在しないようなデータからも算出できる。

V. EFSA の推奨する BMD 法と Hybrid 法の相違点

EFSA が推奨する BMD 法¹⁾ と、Crump¹⁰⁾ が考案し Budtz-Jørgensen ら¹²⁾ が数理統計学的に確立した Hybrid 法から算出される BMD を比較する。これらの考え方を模式的に 1 つに例示したものが Fig. 6 である。

National Research Council は “Toxicological Effects of Methylmercury” (274–275 頁) の中で非曝露集団の知能指数 (IQ) 得点の平均値を 100、標準偏差 (SD) を 15 として Hybrid 法を説明している¹¹⁾。集団の IQ は近似的に正規分布形を示すと考えられており、非曝露集団の IQ の異常確率 $P_0 = 5\%$ を示すカットオフ値は 75 と算出され、IQ が 75 以下の人は “精神発達遅滞” 者と通常診断されることになる (Fig. 6 の左側正規分布形の下側 P_0 部分)。さて、メチル水銀 (または鉛) のような有害化学物質の曝露量と IQ の量-反応関係を検討し、曝露量の変化に伴って影響指標 IQ が Fig. 6 の一回帰式 b に沿って低下するとする。Hybrid 法では、この場合、当該化学物質曝露を受けた集団の IQ も非曝露集団と同じ正規分布形を保ったまま低下すると仮定し (図の破線楕円の中にある正規分布のように $SD = 15$ を固定して移動する)、カットオフ値以下の割合が非曝露集団の異常確率 P_0 から $P_0 + BMR$ に増加するときの曝露量

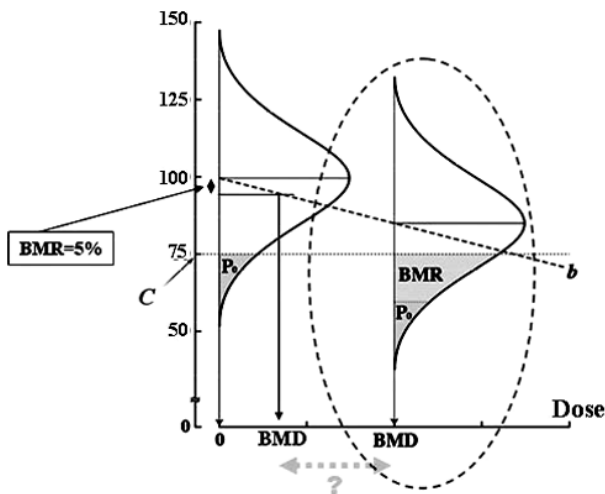


Fig. 6. A hypothetical dose-response relationship for explaining the BMD method. The left BMD under the transverse line is the value calculated by the BMD method that the EFSA recommended, and the right BMD is the value calculated by the Hybrid method (P_0 , C , and b indicate abnormal probability, cutoff value, and dose-response curve, respectively).

をBMD (破線で描かれた楕円内にあるBMD) と定義するのである。

次に、EFSAの推奨するBMD法をこの例に適用する。ソフトウェアPROASTあるいはBMDSに多数あるモデルをあてはめ、最も適合する量-反応曲線が一次回帰式 b と偶然一致したとしよう。このモデル式の曝露0の値は $IQ = 100$ であり、これをバックグラウンド反応値と呼ぶことは既にIII章で述べた。疫学データであることから $BMR = 5\%$ を採用すると、BMDは $IQ = 95 (= 100 - 100 \times 0.05)$ となる当該化学物質の曝露濃度(横軸左側のBMD)となる。ここで強調したいのは、Hybrid法では $P_0 = 5\%$ を入れることにより定義されるカットオフ値は臨床的基準に近い意味を持ち、その臨床的基準値を超える増加率をBMRで示すのに対し、EFSAが推奨するBMD法のBMRは量-反応曲線上のバックグラウンド反応値の増減幅を指している。換言すると、EFSAはFig. 6の精神発達遅滞者数の増減をほとんど意識しておらず、個々人のIQが5%低下する可能性をモデルにあてはめて推理している。リスク評価者が本当に知りたいのは集団の“健康影響”が現れ始める曝露濃度(臨界濃度あるいは閾値)であり、EFSAのBMD法はこの意味で毒性学的意義づけが曖昧である。

上では仮想的な図を用いたために、BMRの意味が両者で異なっていることと、算出されるBMDが両者で異なりうることしか説明していない。そこで、EFSAの推奨するBMD法とHybrid法を実際の疫学データにあてはめてみる。Figure 7は職業性曝露のない健常女子大学生59名(19-20, 平均19.9歳)から尿採取を行い、測定

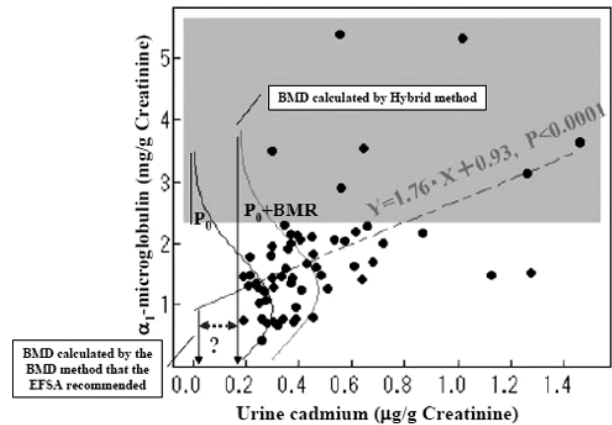


Fig. 7. A dose-dependent relationship between urine cadmium and urine α_1 -microglobulin in 59 healthy female students²⁰. P_0 , BMR and the grey zone indicate abnormal probability, benchmark response, and the area exceeding the cutoff value of α_1 -microglobulin, respectively.

された尿中カドミウム濃度と尿中 α_1 -ミクログロブリン値をプロットしたものである²⁰。尿中 α_1 -ミクログロブリンは尿中 β_2 -ミクログロブリンとともに腎尿細管障害の1指標と考えられている。これまでカドミウムの腎機能障害発症の閾値は尿中カドミウム $10 \mu\text{g/g Cre}$ (クレアチニン補正值)と言われており^{21, 22}、この基準に照らすと当該大学生は「問題なし」と判断されよう。腎毒性が発現するカドミウム濃度ではない集団にもかかわらず、加齢による影響がほとんどないためか両物質間の関係を調べると有意な相関($r = 0.498, p < 0.001$)が観察された。通常、新たな臨界濃度を算出する際には既知の閾値を含む幅広い曝露レンジ(exposure range)を持つ集団データが用意されるべきである(Ohnoら²⁰は論文の中でBMDLを算出していない)が、ここでは敢えて狭い曝露レンジのデータを使用する。

カドミウム曝露による腎尿細管機能の影響に最も適合する用量依存曲線は、一次回帰式 $Y = 1.76 \cdot X + 0.93$ であった。EFSAの推奨するBMD法の定義に従うと、バックグラウンド反応値は $X = 0$ の尿中 α_1 -ミクログロブリン値であり、 0.93 mg/g Cre となる。標本数にも配慮して $BMR = 5\%$ とすると、尿中 α_1 -ミクログロブリン値が5% ($0.93 \times 0.05 = 0.0465 \text{ mg/g Cre}$)増加する時の尿中カドミウムの BMD_{05} は $0.026 (= 0.93 \times 0.05 \div 1.76) \mu\text{g/g Cre}$ と算出される。一方のHybrid法では、異常確率 P_0 を5%としIV章の式にあてはめると α_1 -ミクログロブリンのカットオフ値は 2.3 mg/g Cre となり、その値を越える割合が $P_0 + BMR (= 10\%)$ となるカドミウムのBMDは $0.176 \mu\text{g/g Cre}$ と算出される。Figure 7には $Y = 1.76 \cdot X + 0.93$ の95%信頼曲線が描かれていないのでBMDLを視覚的に表すことはできないが、EFSA

の推奨するBMDL₀₅はHybrid法で算出されるBMDLより明らかに小さな値となる。

上述のような疑問に対し説得力のある回答を留保したまま、EFSAは食品中の鉛に関する科学的意見書を発表した⁸⁾。以下はその要約である。“収縮期血圧は集団全体の平均値または年間値が1%上昇するだけでも、心血管疾患の発症や冠動脈疾患死亡のリスク上昇につながるため、公衆の健康に関わる問題となる。平均120mmHgの収縮期血圧でBMRを1%とする場合、1.2mmHgの血圧の上昇が関連することになり、これはBMD₀₁に相当する。BMDとBMDL₀₁(BMDの1%下限値)の数値は、成人血中鉛濃度に関する5つの選定した研究の結果より導かれた勾配推定値に基づいている。横断的研究データでは集団単位での全体平均値の上昇に関するBMD₀₁のみしか算出できないのに対し、縦断データでは個人の収縮期血圧の年間平均上昇率1%のBMD₀₁を算定できる。食品汚染物質委員会(CONTAM Panel)では収縮期血圧に対し、血中鉛レベル1.5から7.1μg/dlまで(縦断研究2.7-7.1μg/dl, 横断研究1.5-2.1μg/dl)の4つのBMDL₀₁値を定めた。研究結果はよく重複(overlap)しており、研究デザインにも明らかな欠陥が見当たらないので、CONTAM Panelでは4つの研究から成人の収縮期血圧に及ぼす血中鉛の平均BMDL₀₁を3.6μg/dlと算出した。

正常収縮期血圧は一般的に120mmHg以下であるべきであり^{3, 23, 24)}、CONTAM Panelは収縮期血圧120mmHgを1%増加させる血中鉛濃度3.6μg/dlが結果として心血管疾患の起こり始める値(reference point)であると考えた。一方、EFSAが引用したNashら²⁵⁾の論文では、4分割した集団の血中鉛濃度の増加に伴い血圧と高血圧の発症Odds比は高くなるが(Table 2)、いずれのOdds比も有意でない。著者らが抱く疑問は以下のとおりである。①EFSAは連続データからBMDLを算出するとき初期設定値はBMR=5%と記しているのに¹⁾、成人血中鉛のBMDLを算出する際になぜBMR=1%に変更したのか(BMR=5%の血圧上昇は6mmHgとなり、Table 2から憶測するとEFSAが扱った集団の最高平均値を超えるという単純な理由のせい

かもしれない)。②CONTAM PanelがBMD法を用いた時、欧州人の鉛曝露のない集団の平均収縮期血圧は120mmHgであったのか。③なぜ血中鉛と高血圧(または冠動脈疾患)の発症頻度データに基づいて基準点を計算しないのか。④飲酒は、鉛とともに、血圧に影響を及ぼすことが知られているが²⁶⁻²⁸⁾、5つの選定された研究の飲酒量は調整されたのか。そもそも、EFSAが用いた対象集団の血中鉛の曝露範囲は1.5-7.1μg/dlであり、IPCS¹⁴⁾によって示された過去の臨界濃度よりもかなり低く、かつ狭い範囲の曝露量である。そのうえ収縮期血圧の1%増加(1.2mmHgの増加)は加齢によっても引き起こされうる値であり(Dakeishiら⁵⁾のデータでは、10歳の加齢で血圧は2.1-2.8mmHg増加する)、生物学的に妥当と言えるのかどうか疑問である。かかる意味で、CONTAM Panelは、用いられた健康影響指標(収縮期血圧)が鉛の有害影響(心血管疾患)を真に反映するのを含めて、量-反応評価の用量と健康影響指標についても一度精査する必要がある。

蛇足ではあるが、EFSAのCONTAM Panelは前述のカドミウムに対し、尿中カドミウムが体内負荷量や腎における蓄積量を表す指標として広く認められていることを挙げ、尿中カドミウムと尿中β₂-ミクログロブリンの間の量-反応関係を扱った研究を収集・選択してメタ分析した²⁹⁾。そして、全集団と50歳以上の集団から得られたこれら2指標間にHillモデルを適用し、β₂-ミクログロブリンの尿中高値(300μg/g Cre以上)の有病率を5%上昇させる尿中カドミウムのBMDL(Hybrid法)は4μg/g Creであると推定した。メタ分析の際、個人データではなく集団の平均値を用いているなどの理由で尿中カドミウムの個人間変動の物質固有調整係数(chemical-specific adjustment factor)³⁰⁾として3.9を適用し、ADI算出のための基準値として1.0μg/g Creを導いた。鉛とカドミウムでは標的臓器が異なるものの、いずれもヒトデータから算出した値である。なぜ導出の途中で物質固有調整係数を持ち出さねばならないのか^{8, 29)}、また、カドミウムのADIを算出した後で、あたかもHybrid法を差別するような表現に変えたのか⁸⁾、EFSAの混迷は続いている。ただEFSAの目指す方向

Table 2. Adjusted odds ratios of blood lead quartile to hypertension in 2,165 women²⁵⁾

Blood lead concentrations		Number	Systolic blood pressure, mmHg	Hypertension (SBP≥140 or DBP≥90 mmHg)	
μg/dl (Mean)	Mean (SD)		Prevalence	Odds ratio (95% CI)	
0.5-1.6 (1.0)	568	117.2 (22.6)	110	1 (reference)	
1.7-2.5 (2.1)	498	117.7 (18.5)	103	1.0 (0.63-1.6)	
2.6-3.9 (3.2)	556	119.3 (25.9)	142	1.3 (0.87-2.0)	
4.0-31.1 (6.4)	534	121.2 (21.3)*	154	1.4 (0.92-2.0)	

*p<0.05 (Student's *t* test, compared to the reference group).

は一貫してゼロリスクであり、そのための理屈 (rationale というよりは excuse) を作成しようとする、科学とは異なる、政治的手法も垣間見られる。

VI. 考 察

ヒトの健康を守るために、ヒトを取り囲む環境や体内に取り込まれる食品中の有害化学物質 (汚染物質, 食品添加物, 残留農薬など) の安全基準値が必要であり, 各国の専門委員会や国際的機関は様々な有害物質についての ADI や TDI の導入を図り, また新しい科学的事実に基づいて既存の ADI/TDI を更新している³¹⁾。他方, これらの基本となる基準点をどのようにして決定すべきかについても議論されている。本稿では, 2009 年に EFSA が発表した BMD 法の導入に焦点を絞り, その算出方法の詳細とともに, 現時点で考えられる長所および短所を整理した。

NOAEL 法の問題点として, 生育環境および遺伝環境を同一に保てる実験動物と異なり, ヒト研究では一人ひとりの生活環境が異なるため, 関連する交絡因子が多数ある。疫学データを用いて非曝露群と用量の異なる曝露群の間で単純比較 (多くは Student *t* 検定や χ^2 検定) を繰り返すと, NOAEL が重要な交絡因子によって歪められる可能性を II 章で指摘した。この交絡因子の問題を解決する統計的方法として, 各群の健康影響指標値 (反応量) を交絡因子 (あるいは共変量) で調整する方法 (Fig. 2) もあるが, 多重ロジスティック回帰分析を導入する方が簡便でありかつ有用性も高いと考えられた (ただし, 従属変数である健康影響指標は連続量データでなく, 2 値データに変換される)。いずれにしても, NOAEL 法の正当性は群分する曝露量の選択の仕方にも依存するので²⁾, これに対する一定の規準を定めることが今後の課題となる。

III 章では, EFSA の推奨する BMD 法を使うと, 集団全体のデータから最も適合する量-反応モデルを選択することによって BMDL を算出することができることを紹介した。この方法は自前の研究データを持っていない場合でも (すなわち, 発表済みの論文データの数値からも) 計算することができる^{8, 29)}。しかし, 所与の健康影響指標の数値を交絡因子で調整することは困難であり, 重要な交絡因子によって結果が歪められる可能性は大いにある。にもかかわらず, EFSA はこの危険性について全く言及していない¹⁾。また, BMD および BMDL はバックグラウンド反応の平均値の変化 (\pm BMR) が起こる曝露量として数理統計学的に定義しているが, EFSA の提案した BMR の値が本当に妥当なのか, また, それが真に “健康影響” の現れ始める濃度と判断して良いかどうかの疑問は残った。

IV 章では, 古典的な BMD 法である Hybrid 法を説明

した。この方法は交絡因子の影響を取り除くことができ, またカットオフ値も算出され, 健康影響における臨床的基準を吟味することができるので医学的意義が解りやすい。ただ, 既報の論文データから BMDL を算出することは, 交絡因子を含め詳細データを必要とするため, 不可能に近い。

V 章では, EFSA の推奨する BMD 法と Hybrid 法で得られる BMDL の値が異なり, BMD 法を用いた方がより小さな値になることを指摘した。また, EFSA の推奨する BMD 法を適用することによって生じうる誤謬の可能性を毒性学の立場から例証した。これらの底辺に漂う一連の疑義は “EFSA の委員会は多くの理論疫学者や数学者を擁しているものの, メンバーに医生物学者があまりいないことによって発生したのではないか” である。生物現象を比較的単純な数理モデルに置き換えることは科学の世界でよく行われる。しかし, 何らかの不都合や問題が生じる場合, 元の生物現象に回帰する勇気を我々はいつも持ち続けなければならない。

基準点を導出する疫学データについて注意すべき事項として, 研究の標本数, 曝露レンジ, 交絡因子 (共変量) がある。動物実験の毒性検査では, ある化学物質が 1 つの影響指標に及ぼす有害影響を同定するのに何千匹ものラットやマウスを決して用いない³²⁾。総計でも 100 匹未満であろう。元々, NOAEL 法も BMD 法もそのような小さな標本数を想定して開発された。これに対して, BMD 法が大規模な集団を必要とすることを立証した者はいないが, 多くの疫学者は様々な交絡因子を持つ疫学研究の標本数が大きいほど, その結果はより強固かつ確証的であると考えている³³⁾。実際, 発症頻度の低い 2 値データ (例えば, 冠動脈疾患の有無) に対する鉛の BMDL を算出する時, 大きな標本数が必要となろう。一方, 大標本を用いるならば, 狭い範囲の血中鉛データからでも基準点を数理統計学的に算出できる⁸⁾。この場合, 算出された基準点が社会的および生物学的に妥当性を持つかどうかを吟味する必要がある。

先進諸国では生活環境や職場において各種規制が行われ, 有害と称される化学物質の環境中濃度とともに生物学的モニタリング値は以前と比べ大幅に低下している。例えば, 1980 年前後の一般成人の血中鉛濃度は集団平均で 10-15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり, また米国 NHANES II 調査の 6-24 ヶ月児の平均血中鉛濃度は 16.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった¹⁴⁾。さらに, 同時期に行われた研究で臍帯血中鉛の算術平均値は 6.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (範囲 0-37 $\mu\text{g}/\text{dl}$) と報告された³⁴⁾。現在の血中鉛の一般集団平均値は 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下になっている³⁵⁻³⁷⁾。このように, 一般集団の曝露濃度の平均値が下がってくると, 曝露レンジが狭くなるし, ヒトに現れる健康影響も一層軽微となり, 数理統計学的な操作次第 (例えば, 重要な交絡因子を含む・含まないなど) で結

論が大きく変わる³⁸⁾という危険性をはらむ。

Menkeら³³⁾は血中鉛濃度0.05-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (幾何平均値, 2.58 $\mu\text{g}/\text{dl}$) の米国一般成人 13,946 名を 12 年間追跡した。研究当初の血中鉛濃度で 3 群に分け, 血中鉛 1.94 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満群 (平均年齢 36.7 歳) に比べ, 3.63 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上群 (平均 50.7 歳) の全死亡リスクは 1.25 倍 (95%信頼区間, 1.04-1.51), 心血管系死亡リスクは 1.55 倍 (同, 1.08-2.24) であった。この結果, 鉛の LOAEL は 3.63-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の間にあり, NOAEL は 1.94-3.62 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の間に存在することになる。この研究では性, 年齢などの主たる交絡因子は調整されているものの, 近年心血管系死亡のリスク要因として注目されている睡眠時間 (このリスク比は 1.5 前後と鉛の値とほぼ同じ)^{39, 40)} は含まれていない。すなわち, 年齢は 3 群間で有意に異なっていたことから, 生活時間 (特に睡眠時間) も大いに異なっていた可能性が高く, これは年齢を調整しただけでは解決しない。また, 血中鉛 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で死亡リスクが有意に上昇するのか否か確認していない (Schober らの研究³⁵⁾ では, 血中鉛 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満群と比べ 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上群の心血管系疾患死亡リスクは有意に高くなっているが, 5-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 群は有意なリスク上昇を示していない)。つまり, Fig. 7 のような疫学データを探し出して毒性影響を主張し, より小さな BMDL を算出することが将来起こるかもしれないのである。このような事態を回避するためにも, 臨床的基準との整合性を検討できる方法が望まれる。以上述べてきたように, 曝露レンジが小さい場合には, 重要な交絡因子への配慮を怠ると誤った結論に到達する可能性があることを心に留めておくべきである。

結論として, 有害化学物質の ADI や TDI を導出するための基準点を推定する方法には NOAEL 法や BMD 法があるが, EFSA の推奨する BMD 法を疫学データに適用すると以前より小さな基準点 (BMDL) が算出される。この基準点が小さい値であればあるほどヒトへの安全性は大いに保証されよう。しかしながら, 科学的思考過程における連続性のない突然の変革は有効性と実用性の狭間で社会的混乱を助長するので, 生物学的に意味をもたない小さな基準値の設定は社会から無視されよう。したがって, 基準値の決め方は, 従来の科学の考え方を尊重しつつもリスクコミュニケーションを繰り返し, 社会的認知を得ることが重要となる。今後, EFSA は BMD 法の生物学的意味をもっと明確化すべきであり, そのための大胆な決断も必要となろう。

謝辞: 本研究は, 食品安全委員会食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究 (課題番号-1007)」(主任研究者 広瀬明彦) の研究補助を受けた。

文 献

- 1) EFSA. Use of the benchmark dose approach in risk assessment: guidance of the Scientific Committee. The EFSA Journal 2009; 1150: 1-72. [Online]. 2009 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/EFSA2009BMD.pdf>
- 2) Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 854-71.
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 4) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に—. *日衛誌* 2005; 60: 4-14.
- 5) Dakeishi M, Murata K, Tamura A, Iwata T. Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk Anal* 2006; 26: 115-24.
- 6) U. S. Environmental Protection Agency. Benchmark Dose Software (BMDS). [Online]. 2010 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.epa.gov/ncea/bmbs/>
- 7) National Institute for Public Health and the Environment. PROAST: Software for dose-response modeling and benchmark dose analysis. [Online]. 2009 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.rivm.nl/en/foodnutritionandwater/foodsafety/proast.jsp>
- 8) EFSA. Scientific opinion on lead in food: EFSA Panel on contaminants in the food chain (CONTAM). The EFSA Journal 2010; 1570: 1-147. [Online]. 2010 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1570.pdf>
- 9) World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 70: Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. Geneva: WHO/IPCS, 1987.
- 10) Crump KS. Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal* 1995; 15: 78-89.
- 11) National Research Council. Toxicological Effects of Methylmercury. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- 12) Budtz-Jørgensen E, Keiding N, Grandjean P. Benchmark dose calculation from epidemiological data. *Biometrics* 2001; 57: 698-706.
- 13) Karita K, Yano E, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace. *Risk Anal* 2005; 25: 957-62.
- 14) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 165: Inorganic Lead. Geneva: WHO, 1995.
- 15) Murata K, Sakai T, Morita Y, Iwata T, Dakeishi M. Critical dose of lead affecting δ -aminolevulinic acid levels. *J Occup Health* 2003; 45: 209-14.

- 16) Morita Y, Sakai T, Araki K, et al. A reference value for delta-aminolevulinic acid in plasma in the population occupationally unexposed to lead. *Ind Health* 1996; 34: 57-60.
- 17) Sakai T, Morita Y. δ -Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 126-32.
- 18) Murata K, Iwata T, Dakeishi M, Karita K. Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 2009; 51: 1-12.
- 19) Dakeishi M, Iwata T, Ishii N, Murata K. Effects of alcohol consumption on hepatocellular injury in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2004; 202: 31-9.
- 20) Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T, Murata K. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res* 2007; 103: 191-7.
- 21) Ikeda M, Ezaki T, Tsukahara T, et al. Threshold levels of urinary cadmium in relation to increases in urinary beta2-microglobulin among general Japanese populations. *Toxicol Lett* 2003; 137: 135-41.
- 22) Horiguchi H, Aoshima K, Oguma E, et al. Latest status of cadmium accumulation and its effects on kidneys, bone, and erythropoiesis in inhabitants of the formerly cadmium-polluted Jinzu River Basin in Toyama, Japan, after restoration of rice paddies. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83: 953-70.
- 23) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- 24) Jackson JH, Sobolski J, Krienke R, Wong KS, Frech-Tamas F, Nightengale B. Blood pressure control and pharmacotherapy patterns in the United States before and after the release of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) guidelines. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 512-21.
- 25) Nash D, Magder L, Lustberg M, et al. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 1523-32.
- 26) Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998; 16: 175-80.
- 27) Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2001; 37: 1242-50.
- 28) Ohmori S, Kiyohara Y, Kato I, et al. Alcohol intake and future incidence of hypertension in a general Japanese population: the Hisayama study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1010-6.
- 29) EFSA. Cadmium in food: scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal* 2009; 980: 1-139. [Online]. 2009 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/980.pdf>
- 30) 化学物質リスク管理研究センター. 詳細リスク評価テクニカルガイダンス—詳細版—. つくば: 産業技術総合研究所. [Online]. 2005 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: http://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/tech_guidance01.pdf
- 31) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Summary Report of the Seventy-third Meeting of JECFA. Geneva: World Health Organization. [Online]. 2010 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa/JECFA73%20Summary%20Report%20Final.pdf>
- 32) 村田勝敬, 佐藤 洋. 安全基準に関連する動物実験のジレンマ. *日衛誌* 2009; 64: 824-5.
- 33) Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. *Circulation* 2006; 114: 1388-94.
- 34) Rabinowitz M, Needleman HL. Temporal trends in the lead concentrations of umbilical cord blood. *Science* 1982; 216: 1429-31.
- 35) Schober SS, Birel LB, Graubard BI, Brody DJ, Flegal KM. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1538-41.
- 36) U.S. Department of Health and Human Services. Toxicological Profile for Lead. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [Online]. 2007 [cited 2011 Apr 15]; Available from: URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- 37) Jones RL, Homa DM, Meyer PA, et al. Trends in blood lead levels and blood lead testing among US children aged 1 to 5 years, 1988-2004. *Pediatrics* 2009; 123: e376-85.
- 38) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, et al. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methylmercury, and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 2008; 29: 776-82.
- 39) Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP, Yu MC. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1367-73.
- 40) Chen JC, Brunner RL, Ren H, et al. Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke* 2008; 39: 3185-92.

Application of the Benchmark Dose Approach to Epidemiological Endpoints with Clinical Standards

Katsuyuki MURATA¹, Kanae KARITA², Hyogo HORIGUCHI¹, Toyoto IWATA¹ and Akihiko HIROSE³

¹Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan, ²Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine and ³Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

Abstract: Objective: By publishing the scientific opinion entitled “Use of the benchmark dose (BMD) approach in risk assessment: Guidance of the Scientific Committee,” the European Food Safety Authority (EFSA) recommended that the BMD approach, as an alternative to the traditionally used no-observed-adverse-effect level approach, be used as the method of choice for the determination of the reference point for deriving health-based guidance values and margins of exposure, and described the BMD approach as being extensively applicable to all chemicals, even to dose-effect assessment of epidemiological data. When the BMD approach was first proposed, the approach was expected to estimate the dose causing a low but measurable target organ effect. We examined whether the BMD approach can be applied to epidemiological endpoints with clinical standards. **Methods:** Comparisons between the BMD approach recommended

by the EFSA and classical BMD approach (hybrid method) were conducted using epidemiological data with clinical standards. **Results:** The 95% lower confidence limit of the EFSA-based BMD tended to be considerably lower than that of the hybrid method. The former approach is easily applicable to dose-response data in published papers, though it is difficult to adjust for possible confounders. The cutoff values, calculated by the hybrid method, of epidemiological endpoints are nearly concordant with the clinical standards. **Conclusions:** By using the BMD approach recommended by the EFSA, human health safety may be better guaranteed because of the lower reference points for hazardous substances. However, its application to epidemiological data does not always reflect toxicological implications in light of the clinical standard.

(*San Ei Shi* 2011; 53: 67-77)