

有 害 性 評 価 書

**Ver. 1.0**

**No.130**

砒素及びその無機化合物

**Arsenic and its inorganic compounds**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-252

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.2 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.3 物質名 .....	1
1.4 CAS 登録番号.....	1
1.5 化学式 .....	1
1.6 分子量 .....	1
2. 一般情報 .....	2
2.1 別名 .....	2
2.2 純度 .....	2
2.3 不純物 .....	2
2.4 添加剤または安定剤.....	2
2.5 現在の我が国における法規制 .....	2
3. 物理化学的性状.....	4
4. 発生源情報 .....	5
4.1 製造・輸入量等.....	5
4.2 用途情報 .....	6
4.3 排出源情報 .....	7
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	7
4.3.2 その他の排出源.....	9
4.4 環境媒体別排出量の推定 .....	10
4.5 排出シナリオ.....	10
5. 環境中運命 .....	11
5.1 土壌中での動態.....	11
5.2 大気中での動態.....	12
5.3 水中での動態.....	12
5.4 環境中での変換及び分解.....	13
5.5 下水処理及び浄水処理による除去 .....	14
5.6 生物濃縮性 .....	14
6. 環境中の生物への影響.....	15
6.1 水生生物に対する影響.....	15

6.1.1	微生物に対する毒性	15
6.1.2	藻類に対する毒性	16
6.1.3	無脊椎動物に対する毒性	17
6.1.4	魚類に対する毒性	20
6.1.5	その他の水生生物に対する毒性	23
6.2	陸生生物に対する影響	23
6.2.1	微生物に対する毒性	23
6.2.2	植物に対する毒性	23
6.2.3	動物に対する毒性	24
6.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	24
7.	ヒト健康への影響	25
7.1	生体内運命	25
7.2	疫学調査及び事例	38
7.3	実験動物に対する毒性	84
7.3.1	急性毒性	84
7.3.2	刺激性及び腐食性	85
7.3.3	感作性	86
7.3.4	反復投与毒性	86
7.3.5	生殖・発生毒性	95
7.3.6	遺伝毒性	104
7.3.7	発がん性	111
7.4	ヒト健康への影響(まとめ)	122
文 献		126
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧		164
有害性評価書外部レビュー一覧		164

## 1. 化学物質の同定情報

ヒ素は、周期律表 15 族に属する元素であり、13 世紀にマグヌス (A. Magnus) によって発見されたとされる。ヒ素という名称はギリシア語の石黄 (arsenicon) に由来する (大木ら, 1994)。

環境中におけるヒ素及びその化合物は、種々の形態で存在し、これらを区別することは難しい場合がある。そこで、本評価書では、必要に応じて、単体状態のヒ素を「金属ヒ素」、化合物の形態のヒ素を「ヒ素化合物」、金属ヒ素及びその化合物について両者の区分が不明確な場合及び両者を区分しない場合には「ヒ素」とそれぞれ表記する。

本評価書では、ヒ素及びその無機化合物の中から、製造・輸入量及び用途並びに環境中の生物への影響及びヒト健康への影響に関する情報に基づき、以下のヒ素及び代表的な無機ヒ素化合物を採り上げる。

なお、ヒ素の採り得る価数は-3、0、+3 及び+5 であり、本評価書では As(-III)、As(0)、As(III)、As(V)と表記する。また、物質名の表記については、表題では化学物質排出把握管理促進法における名称表記である「砒素」を用いるが、本文中では広く用いられている「ヒ素」を用いることとする。

1.1 化学物質審査 規制法官報公示整 理番号	—	1-35	1-33	—	1-1207
1.2 化学物質排出 把握管理促進法政 令番号	1-252				
1.3 物質名	ヒ素及びその無機化合物				
	金属ヒ素	三酸化二ヒ素	ヒ酸	五酸化二ヒ 素	ヒ化水素
1.4 CAS登録番号	7440-38-2	1327-53-3	7778-39-4	1303-28-2	7784-42-1
1.5 化学式	As	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (As <sub>4</sub> O <sub>6</sub> )	H <sub>3</sub> AsO <sub>4</sub>	As <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (As <sub>4</sub> O <sub>10</sub> )	AsH <sub>3</sub>
1.6 分子量	74.92 (原子量)	197.84	141.94	229.84	77.95

## 2. 一般情報

物質名 項目	ヒ素及びその無機化合物				
	金属ヒ素	三酸化二ヒ素 注)	ヒ酸	五酸化二ヒ素	ヒ化水素
2.1 別名	砒素、ヒ素(0)	無水亜ヒ酸、 三酸化ヒ素、 ヒ華、 酸化ヒ素(III)	オルトヒ酸、 ヒ酸(V)	無水ヒ酸、 酸化ヒ素(V)	アルシン、 水素化ヒ素、 ヒ化水素(III)
2.2 純度	99.9999%以上 (高純度品) <sup>1)</sup>	99.8%以上 (試薬) <sup>1)</sup>	ヒ酸として 60%以上 (残りは水) <sup>1)</sup>	現在は生産さ れていない <sup>1)</sup> 。	99.9999%以上 (半導体用) <sup>1)</sup>
2.3 不純物	Sb、Cu <sup>1)</sup>	Sb、Fe、Pb、 S、Cu <sup>1)</sup>	亜ヒ酸塩、塩 化物 <sup>1)</sup>		N <sub>2</sub> 、O <sub>2</sub> 、H <sub>2</sub> S <sup>1)</sup>
2.4 添加剤または 安定剤	無添加 <sup>1)</sup>	無添加 <sup>1)</sup>	無添加 <sup>1)</sup>		無添加 <sup>1)</sup>

注：俗に亜ヒ酸と呼ばれている (化学辞典：大木ら, 1994)。

文献：1；化学物質評価研究機構, 2005

### 2.5 現在の我が国における法規制<sup>注1)</sup>

法律名	法律区分名	該当物質
化学物質排出把握 管理促進法	第一種指定化学物質	ヒ素及びその無機化合物
消防法	貯蔵等の届出を要する物質	ヒ素、三酸化二ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸、メタヒ酸)、三塩化ヒ素
毒劇物取締法	毒物	ヒ素、ヒ素化合物
薬事法	毒薬	ヒ素、その化合物及びそれらの製品
	指定医薬品	三酸化二ヒ素
労働基準法	疾病化学物質	ヒ素及びその化合物、ヒ化水素
	がん原性化学物質	無機ヒ素化合物
労働安全衛生法	特定化学物質等 (第二類物質、特別管理物質)	三酸化二ヒ素
	危険物可燃性のガス	ヒ化水素
	名称等を表示すべき危険物及び有害物	三酸化二ヒ素
	名称等を通知すべき危険物及び有害物	ヒ素及びその化合物
	作業環境評価基準 管理濃度：0.003 mg As/m <sup>3</sup>	三酸化二ヒ素
環境基本法	水質汚濁に係る環境基準：0.01 mg As/L	ヒ素
	地下水の水質汚濁に係る環境基準：0.01 mg As/L	ヒ素
	土壌汚染に係る環境基準：0.01 mg As/L (溶出試験検液濃度、農用地 (田に限定) に限っては、更に、15 mg As/kg 土壌 未満であること。)	ヒ素
水道法	水質基準：0.01 mg As/L	ヒ素及びその化合物
下水道法	水質基準：0.1 mg As/L	ヒ素及びその化合物
水質汚濁防止法	排水基準：0.1 mg As/L	ヒ素及びその化合物
土壌汚染防止法 <sup>注2)</sup>	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
土壌汚染対策法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物

法律名	法律区分名	該当物質
	土壌溶出量基準：0.01 mg As/L	ヒ素及びその化合物
	土壌含有量基準：150 mg As/kg	ヒ素及びその化合物
船舶安全法	毒物類	金属ヒ素粉末、三酸化二ヒ素、五酸化二ヒ素、三塩化ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸、メタヒ酸)
	高压ガス	ヒ化水素
航空法	毒物	金属ヒ素粉末、三酸化二ヒ素、五酸化二ヒ素
	輸送禁止	三酸化二ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸、メタヒ酸)、ヒ化水素
港則法	毒物類	三塩化ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸)
	高压ガス	ヒ化水素
廃棄物処理法	特別管理産業廃棄物 判定基準：1 mg As/L (廃酸・廃塩基、含有量) 判定基準：0.3 mg As/L (汚泥など、溶出量)	ヒ素及びその化合物
食品衛生法	残留農薬基準：1.0～3.5 ppm As (値は作物により異なる)	ヒ素及びその化合物
	食品の規格基準：清涼飲料水の成分規格 検出されないこと (As として)	ヒ素及びその化合物
	器具・容器包装の規格基準：金属缶の溶出基準：0.2 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
	乳等が内容物に直接接触する部分に使用するポリエチレン、ポリスチレン等の材質基準：2 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
	乳等が内容物に直接接触する部分に使用する金属缶の溶出基準：0.1 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
	乳等を密栓の用に供する合成樹脂加工アルミニウム箔の内容物に直接接触する部分に使用する合成樹脂の材質基準：2 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
	おもちゃの規格基準：うつし絵、折り紙、塩化ビニル樹脂塗料、ポリ塩化ビニルを主体とする材料、ポリエチレンを主体とする材料の溶出基準：0.1 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
	洗浄剤の成分規格：0.05 ppm As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ヒ素及びその化合物
高压ガス保安法	液化ガス	ヒ化水素
	可燃性ガス	ヒ化水素
	毒性ガス	ヒ化水素

注1：1章で採り上げた物質については調査した。

注2：正式名は、農用地の土壌の汚染防止等に関する法律

参考：温泉法：ヒドロヒ酸イオン含有量 1.3 mg/kg 以上

メタ亜ヒ酸含有量 1 mg/kg 以上

### 3. 物理化学的性状

物質名	ヒ素及びその無機化合物							
	金属ヒ素			三酸化二ヒ素		ヒ酸	五酸化二ヒ素	ヒ化水素
	黄色ヒ素	灰色ヒ素	黒色 <sup>2)</sup> ヒ素	アルセライト	クローデライト			
外観	黄色固体 <sup>2)</sup>	灰色固体 <sup>1)</sup>	黒色 <sup>2)</sup>	白色固体 <sup>1)</sup>	白色固体 <sup>1)</sup>	データなし	白色固体 <sup>1)</sup>	無色気体 <sup>1)</sup>
結晶系	立方晶系 <sup>2)</sup>	三方晶系 <sup>2)</sup>	無定形 <sup>2)</sup>	立方晶系 <sup>1,2)</sup>	単斜晶系 <sup>1,2)</sup>	単斜晶系 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup>	(非晶質) <sup>1)</sup>	該当せず
融点(°C)	データなし	817 (三重重点) (3.7MPa) <sup>1,6)</sup>	データなし	274 <sup>1)</sup>	313 <sup>1)</sup>	35.5 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup>	315 (分解) <sup>1,2,6)</sup>	-116 <sup>1)</sup>
沸点(°C)	データなし	603 (昇華点) <sup>1)</sup> 613 (昇華点) <sup>2)</sup>	データなし	460 <sup>1)</sup>		160 (脱水) ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup>	なし	-62.5 <sup>1)</sup>
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.97 <sup>2)</sup>	5.75 <sup>1)</sup> 5.73 <sup>2)</sup>	4.73 <sup>2)</sup>	3.86 <sup>1)</sup>	3.74 <sup>1)</sup>	2.0~2.5 <sup>6)</sup>	4.32 <sup>1)</sup>	3.18 g/L <sup>1)</sup>
溶解性	データなし	水:不溶 <sup>1)</sup>	データなし	水: 20.5 g/kg H <sub>2</sub> O (25°C) <sup>1)</sup> 水: 37g/L(20°C) <sup>6)</sup>		水: 3,020g/L(12.5°C) <sup>6)</sup> 水: 易溶 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup>	水: 658 g/kg H <sub>2</sub> O (20°C) <sup>1)</sup> 水: 1,500 g/L(16°C) <sup>6)</sup>	水: 難溶 <sup>1)</sup>
	データなし	硝酸: 可溶 <sup>6)</sup>	データなし	データなし	エタノール: 不溶 <sup>1)</sup> 希酸、塩基: 可溶 <sup>1)</sup>	エタノール: 可溶 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup>	エタノール: 易溶 <sup>1)</sup> 酸: 可溶 <sup>6)</sup>	エタノール: 難溶 <sup>2)</sup> 塩基: 難溶 <sup>2)</sup>
換算係数 <sup>注)</sup>	1.000			0.757		0.528	0.652	0.961
その他	無臭 <sup>6)</sup>			無臭 <sup>6)</sup> 無定形のガラス状のものもある <sup>3)</sup> 。 水に溶解して亜ヒ酸となる <sup>3)</sup> 。 pKa=9.23、12.13、13.40 (As(OH) <sub>3</sub> ) <sup>5)</sup> pKa=9.28 (10°C) <sup>4)</sup>		潮解性 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ ) <sup>2)</sup> 水液中のみで存在 <sup>1)</sup> pKa=2.20、6.97、11.53 <sup>5)</sup> pKa=2.2223、6.760 (25°C) <sup>4)</sup>	潮解性 <sup>2)</sup> 水に溶解してヒ酸となる <sup>2,3)</sup> 。 熱すると酸素を失ってAs <sub>2</sub> O <sub>3</sub> となる <sup>2,3)</sup>	ニク様不快臭 <sup>2)</sup> 300°Cで分解 <sup>2)</sup>

注: 換算係数 = (ヒ素の原子量×ヒ素化合物中のヒ素の数)/ヒ素化合物の分子量

文献: 1: Lide, 2003

2: 化学便覧: 日本化学会, 1993

3: 化学辞典: 大木ら, 1994

4: Dean, 1999

5: NAS, 1977

6: 化学物質評価研究機構, 2005

#### 4. 発生源情報

##### 4.1 製造・輸入量等

ヒ素及びその無機化合物のうち、主として製造・使用されるのは金属ヒ素及び三酸化二ヒ素である。我が国におけるヒ素の製錬プロセスを図 4-1 に示す。

ヒ素は銅、鉛、亜鉛等の製錬プロセスにおける副生成物として回収される。これらの非鉄金属製錬工程でヒ素は酸化されて三酸化二ヒ素となり、排ガス中に蒸気として含まれ、排ガス温度の低下につれて凝固し煙灰に付随して沈降する。煙灰をばい焼して粗三酸化二ヒ素を得て、さらに昇華して純度 99.9%の精製三酸化二ヒ素とする。三酸化二ヒ素を塩素化後、得られた三塩化ヒ素を水素還元することで化合物半導体に用いられる高純度ヒ素 (>99.9999%) を製造する (金属時評, 2002)。

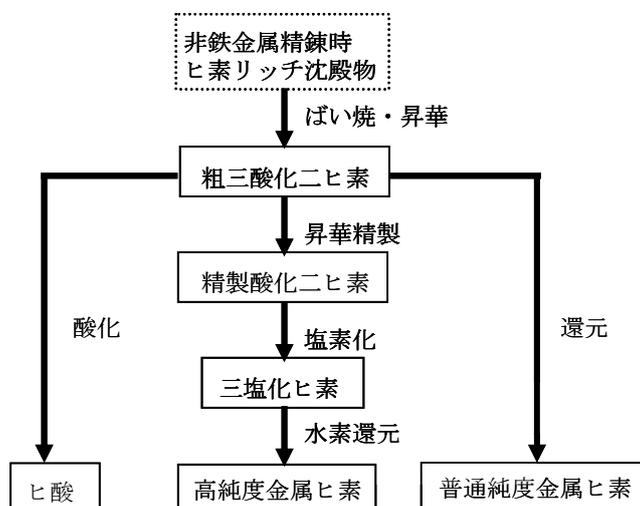


図 4-1 ヒ素の製錬プロセス

(金属時評, 2002 より一部抜粋)

以下にヒ素及びその無機化合物の製造量・輸入量等を示す。

##### a. 三酸化二ヒ素

三酸化二ヒ素の国内製造量は調査した範囲内では得られていない。国内で消費する三酸化二ヒ素の大部分は中国及び米国から輸入されたものである (工業レアメタル, 2004)。表 4-1 に三酸化二ヒ素の輸入量を示す。表に示した値は、三酸化二ヒ素中のヒ素純分換算比率を 0.76 (3. 参照) としてヒ素純分に換算したものである。1999 年から 2003 年までの 5 年間の輸入量は減少傾向にある。

表 4-1 三酸化二ヒ素の輸入量 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
輸入量	796	680	603	554	491

(工業レアメタル, 2004)

三酸化二ヒ素のヒ素純分換算比率: 0.76

## b. 金属ヒ素

金属ヒ素は三酸化二ヒ素を製錬して得られる (図 4-1 参照)。金属ヒ素の 1999 年から 2003 年までの 5 年間の製造量、輸出入量等を表 4-2 に示す。国内で製造されるのは高純度金属ヒ素 (>99.9999%) であり、輸入される金属ヒ素は普通純度 (99%) のものが大半を占める (工業レアメタル, 2004; 財務省, 2005)。

表 4-2 金属ヒ素の製造・輸出入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量 <sup>1)</sup>	55	75	45	60	68
輸入量	103	45	<0.5	3	42
輸出量	28	42	29	6	5
国内供給量 <sup>2)</sup>	130	78	16	57	105

(製造量; 工業レアメタル, 2004; 輸出入量; 財務省, 2005)

1) 国内販売量

2) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量とした。

<0.5: 0.5 トン未満

## c. その他の無機ヒ素化合物

ヒ酸、五酸化二ヒ素及びヒ化水素の製造量・輸入量等は調査した範囲内では得られなかった。なお、五酸化二ヒ素は現在国内では製造されていないと報告されている (化学工業日報, 2005)。

## 4.2 用途情報

ヒ素及びその無機化合物の用途を以下に示す。

### a. 三酸化二ヒ素

三酸化二ヒ素は金属ヒ素の出発原料となる (4.1 参照)。また、液晶ガラスや鉛ガラス製造時の清澄剤 (消色剤・消泡剤) として用いられているが、近年では酸化アンチモンへの代替化が進んでいる (金属時評, 2002; 製品評価技術基盤機構, 2004)。三酸化二ヒ素はかつてはシロアリ防除剤や、木材防腐剤の CCA (銅、クロム、ヒ素化合物が配合されたもの) に使用されていたが、ヒ素の有害性や、建材の再資源化の過程で六価クロム及びヒ素が環境中へ放出されるおそれがあることから、近年ではこれらの用途への使用はほとんどない (金属時評, 2002; 国土交通省, 2005)。その他、限定された用途ではあるが、急性前骨髄球性白血病等の治療薬として輸入され、使用されている (日本新薬, 2004)。

## b. 金属ヒ素

金属ヒ素の主な用途は GaAs 等の化合物半導体合成用である。このために使用される金属ヒ素は純度が 6N (99.9999 %) 以上の高純度のものであり、純度が 5N (99.999%) のものは、半導体ガラス (カルコゲナイトガラス) 合成用に用いられる。普通純度 (99%) のものは、銅や鉛に添加され、銅合金の張力改善や鉛蓄電池の改質に用いられている。そのほかの用途として、赤外線透過ガラス (硫化ヒ素ガラス、セレン化ヒ素ガラス) 用に用いられている。詳細について表 4-3 に示す。

化合物半導体用途における需要は堅調な一方、そのほかの用途での消費量は近年減少している (金属時評, 2002)。

表 4-3 金属ヒ素の用途

ヒ素純度	用途		最終製品	
>99.9999%	化合物半導体 (GaAs など), ドーパント材	オプト デバイス	可視 LED	自動車用ランプ、プリンタ
			赤外 LED	フォトカプラ <sup>1)</sup> 、センサ
		半導体 LD	CD・DVD・レーザーディスク・光磁気ディスクドライブの光学部品、レーザープリンタ	
	電子 デバイス	FET	携帯電話	
		ホール素子	ビデオテープレコーダ、モータ制御	
99.999%	赤外線透過ガラス (As <sub>2</sub> S <sub>3</sub> , As <sub>2</sub> Se <sub>3</sub> )		赤外線分光器、赤外線ガス分析装置	
	半導体ガラス		撮影管材料、レーザープリンタ、コピー機感光体	
99%	合金 (銅、鉛) 添加剤		自動車用鉛蓄電池	

(金属時評, 2002)

LED: 発光ダイオード、LD: レーザダイオード、FET: 電界効果トランジスタ

## c. その他の無機ヒ素化合物

ヒ酸は、ヒ酸塩の原料として使用される。またヒ化水素は、GaAs 半導体の製造原料として使用される。五酸化二ヒ素は現在国内では製造されていない (化学工業日報, 2005)。

## 4.3 排出源情報

### 4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) を整理する。ヒ素及びその無機化合物は、ヒ素純分に換算して届出または推計することとなっており、2003 年度にはヒ素純分に換算して 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 9 トン、公共用水域へ 22 トン排出され、事業所において 6,468 トンが埋め立てられ、廃棄物として 183 トン、下水道に 22 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 435 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

<sup>1)</sup> 入力信号と出力信号を電氣的には絶縁しながら、光を使用して信号を伝達する素子。ノイズを伝えにくい特性がある。

**a. 届出対象業種からの排出量と移動量**

2003 年度 PRTR データに基づき、ヒ素及びその無機化合物の届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-4 に示す (経済産業省, 環境省, 2005a, b)。

届出対象業種からのヒ素及びその無機化合物の排出・移動量のうち、事業所における埋め立て分を除くと、廃棄物としての移動量が最も多く、次いで公共用水域への排出が多い。また、下水道業からの排出が全体の約 4 割を占めるが、これは下水処理施設で処理後、公共用水域へ排出されるヒ素及びその無機化合物の量である。

なお、排出量及び移動量はヒ素及びその無機化合物について算出し、届け出ることになっているが、「ヒ素及びその化合物」について測定項目を定める下水道法、水質汚濁防止法に基づく分析結果を使用して排出量及び移動量を算出する場合があります、その場合の排出量及び移動量には PRTR 対象外の有機ヒ素化合物が含まれる可能性がある。

**表 4-4 ヒ素及びその無機化合物の届出対象業種別の排出量及び移動量  
(2003 年度実績) (トン/年)**

業種名	届出					届出外	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 <sup>3)</sup> (推計)	排出計 <sup>2),3)</sup>	割合 <sup>3)</sup> (%)
	大気	公共用 水域	土壌	廃棄物	下水道			
非鉄金属製造業	9	9	0	37	<0.5	0	19	59
下水道業	0	12	0	<0.5	0	—	12	38
産業廃棄物処分業	0	<0.5	0	0	0	0	<0.5	1
金属鉱業	0	<0.5	0	0	0	—	<0.5	1
窯業・土石製品製造業	<0.5	<0.5	0	108	0	<0.5	<0.5	0
一般廃棄物処理業	<0.5	<0.5	0	0	<0.5	—	<0.5	0
化学工業	<0.5	<0.5	0	18	0	—	<0.5	0
電気機械器具製造業	0	<0.5	0	15	<0.5	<0.5	<0.5	0
電気業	0	<0.5	0	0	0	—	<0.5	0
その他 <sup>1)</sup>	<0.5	0	0	4	0	0	<0.5	0
合計 <sup>2)</sup>	9	22	0	183	<0.5	<0.5	31	100

(経済産業省, 環境省, 2005a, b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

3) 埋立による排出量は含んでいない。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

#### 4.3.2 その他の排出源

2003年度PRTRデータで推計対象としている以外のヒ素及びその無機化合物の排出源について記述する。ヒ素及びその無機化合物の排出源として自然発生源及び人為発生源がある。

##### a. 自然発生源

ヒ素の自然発生源として、以下の報告がある (ATSDR; 2000, IPCS, 2001)。

ヒ素は、ヒ酸塩、硫化物、硫塩鉱物、ヒ化物、亜ヒ酸塩または元素として、多くの鉱物中に含まれる。最も一般的なヒ素鉱物は硫ヒ鉄鉱 (FeAsS) であり、種々の鉱床中に存在する。鉱床が存在する地域の土壌におけるヒ素濃度は数 mg/kg から 100 mg/kg 以上に達する。ヒ素を含有する鉱物の風化作用によりヒ素は土壌へ、次いで水域へ移行する。ヒ素に汚染されていない地域の表層水や地下水中のヒ素濃度は、1~10  $\mu\text{g As/L}$  であるが、土壌からの溶出による地下水汚染が世界的に深刻な問題となっているインドの西ベンガル州やバングラディッシュでは、1 mg As/L を超えることがある。

また、ヒ素は土壌粒子の巻き上げ、火山活動、森林火災、海塩粒子の巻き上げ、植物の成長、生物活動に伴い大気へ排出される。

##### b. 人為発生源

ヒ素は石炭中、石油中に含まれ、日本に最も多く輸入されているオーストラリア産の石炭中濃度は平均 3 ppm、また、世界各国の原油中のヒ素濃度は 0.01 未満~0.50 ppm であり (製品評価技術基盤機構, 2004)、これらの化石燃料を燃焼させる火力発電所等よりヒ素が大気中へ排出されると報告されている (ATSDR, 2000)。

海外ではヒ素化合物が木材防腐剤や農薬として使用されている国があり、木材の燃焼や農薬の散布によりヒ素化合物が大気及び土壌へ排出されるという報告がある (IPCS, 2001)。

また、日本国内でもかつて無機ヒ素化合物を含む木材防腐処理剤 CCA で処理した建築用材が用いられていたことがあり (4.2a 参照)、建築廃棄物の焼却により、ヒ素を含む有毒なガスが大気中へ排出される可能性が懸念されている。建設工事に係る資材の再資源化等に関する法律 (建設リサイクル法) における基本方針においては、CCA 処理木材について適切な焼却または埋立てを行う必要があることが示されている (国土交通省, 2005)。

一方、地熱発電の貯水槽中において通常のレベルの 1,000 倍の濃度のヒ素が検出されるといふ深刻なヒ素汚染が報告されている。その他の排出源として、都市ゴミの焼却、下水汚泥の不法投棄、肥料の使用に伴う排出が報告されている (ATSDR, 2000)。

自然発生源あるいは人為発生源から環境中へ排出されるヒ素化合物は、主として無機化合物として排出されると報告されている (ATSDR, 2000)。

##### c. 食物、飲料水、たばこ

ヒ素はほとんどの食物中に、無機ヒ素化合物あるいは有機ヒ素化合物として含まれる。最も多くヒ素を含むのが魚介類で、平均 1,662  $\mu\text{g As/kg}$  のヒ素が含まれる。また、肉類には平均 24.3  $\mu\text{g As/kg}$ 、乳製品には平均 3.8  $\mu\text{g As/kg}$ 、野菜類には平均 7.0  $\mu\text{g As/kg}$ 、果物類には平均 4.5  $\mu\text{g}$

As/kg のヒ素が含まれると報告されている。

飲料水中のヒ素の濃度は地域によって異なり、一般的には  $5 \mu\text{gAs/L}$  未満であるが、a. で述べたように、土壌にヒ素を多く含む地域では飲料水として使用する地下水が汚染されて深刻な問題となる場合もある。

また、ヒ素はたばこの主流煙中に含まれ、喫煙とともに大気中へ排出される可能性がある (IPCS, 2001)。

#### 4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるヒ素及びその無機化合物の環境媒体別排出量を表 4-5 に示す (製品評価技術基盤機構, 2006)。いずれも、ヒ素純分に換算した値である。

その際、2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。また、自然発生源からの排出や化石燃料の燃焼、都市ゴミ焼却、廃木材焼却等に伴う排出については、定量的なデータが不足しているため、ここでは考慮しない。

以上のことから、ヒ素及びその無機化合物はヒ素純分に換算して 1 年間に全国で、大気へ 9 トン、公共用水域へ 22 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。

表 4-5 ヒ素及びその無機化合物の環境媒体別排出量 (2003 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出 <sup>1)</sup>	9	22	0
合計	9	22	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

環境媒体別排出量は、ヒ素純分に換算した値である。

埋立による排出量は含んでいない。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 22 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 9 トンであり (経済産業省, 2005)、河川への排出よりも海域への排出のほうが多い。

#### 4.5 排出シナリオ

ヒ素及びその無機化合物の環境への排出源としては自然発生源と人為発生源がある。

地殻中のヒ素は、鉱石の風化作用により土壌へ、次いで水域へ移行する。また、土壌粒子の巻き上げ、火山活動、森林火災、海塩粒子の巻き上げ、植物の成長、生物活動等に伴い大気中へ排出される。

主たる人為発生源としては、非鉄金属 (銅、亜鉛、鉛等) の製錬プロセスから大気及び水域への排出が考えられる。また、化石燃料の燃焼や、都市ゴミの焼却、生活排水等からも大気及び水域へ排出されることがある。

## 5. 環境中運命

ヒ素は自然界に存在する元素であり、クラーク数 (地下 16 km までの岩石圏に水圏と気圏を加えた範囲における元素の存在度) は  $5 \times 10^{-4}\%$  (5 mg As/kg 相当) であり、全元素中 49 番目である (不破, 1986)。ヒ素には、質量数が 68~80 の同位元素が存在するが、天然で安定な同位元素は  $^{75}\text{As}$  一つのみである (ATSDR, 2005)。

ヒ素は堆積岩、火成岩及び変成岩にも含まれており、岩石のヒ素含有量は、1.5 mg As/kg (花崗岩)~10 mg As/kg (泥板岩) であり、地殻のヒ素含有量は、大陸の地殻では 3.1 mg As/kg、海洋の地殻では 1.5 mg As/kg である (Merian et al., 2004)。ヒ素の地殻中での平均濃度として、2~5 mg As/kg との報告 (ATSDR, 2005) や、2.1 mg As/kg との報告 (寺島ら, 2002) もある。主なヒ素鉱物として、鶏冠石 ( $\text{As}_4\text{S}_4$ )、石黄 (雄黄) ( $\text{As}_2\text{S}_3$ )、硫ヒ鉄鉱 ( $\text{FeAsS}$ ) などの硫化鉱物、ヒ華 ( $\text{AsO}_3$ ) などの酸化鉱物、スコロド石 [ $\text{Fe}(\text{AsO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ] などのヒ酸塩鉱物、自然ヒ素 (As) などがある (日本地質学会環境地質研究委員会, 1998)。

ヒ素の究極的起源は、ヒ素鉱物の風化及び火山活動に関連した熱水や噴気などによるものであり、沖積世堆積物を滞水層とする地域では、ヒ素を含む硫化鉱物の酸化作用によりヒ素が水に溶解し、または懸濁粒子に吸着されて堆積物に集積し、地下水ヒ素汚染の原因となっている地域もある。ヒ素は複数の電荷状態 [ $\text{As}(\text{III})$ 、 $\text{As}(\text{V})$ 、 $\text{As}(\text{-III})$ ] を採り得、地表近くでは、 $\text{As}(\text{III})$ 、 $\text{As}(\text{V})$  が一般的に見出される (吉村ら, 2003)。

なお、1990 年代半ばの全地球的なヒ素の大気中への放出量は、自然由来 (土壌粉じん、火山活動など) が 12,000 トン As/年、産業活動由来 (化石燃料の燃焼、非鉄精錬など) が 5,000 トン As/年であり、産業活動に伴うヒ素の放出割合は自然由来の約 42%に相当するとしている (Pacyna and Pacyna, 2001)。

### 5.1 土壌中での動態

地球における土壌中のヒ素の平均濃度は、砂状土壌では 4.4 mg As/kg、沈泥土壌やローム土壌では 8.4 mg As/kg、その他の土壌では 9 mg As/kg との報告がある (Merian et al., 2004)。

関東平野の沖積層土壌では、ヒ素濃度は 12.5 mg As/kg であり、平均的な地殻中のヒ素濃度を 2.1 mg As/kg とすると、濃縮係数 (土壌中元素濃度/地殻中元素濃度) は 5.85 となる。この原因として、生物濃縮、海水の影響、風化・続成作用の影響、広域風成塵の混入等が考えられ、ヒ素の土壌中濃度が地殻中濃度よりも大きくなるとしている (寺島ら, 2002)。

別の報告では、窒素 (濃縮係数: 80)、炭素 (42)、ヨウ素 (36)、臭素 (27)、セレン (9)、ビスマス (7)、ヒ素 (5)、硫黄 (3)、カドミウム (3) としている。窒素、炭素、硫黄は、それらの元素を含む生物遺体が土壌に加わったためであるが、ヒ素を始めとするその他の元素の場合には理由は分からないとしている (浅見, 2001)。

土壌水溶液中ではヒ素は、陽イオンの状態では  $\text{As}^{3+}$  として、陰イオンの状態では  $\text{H}_2\text{AsO}_4^-$ 、 $\text{HAsO}_4^{2-}$ 、 $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$  として存在する (Merian et al., 2004)。

尿尿を含む肥料により土壌微生物を活性化させて繁殖を促進させることによって酸化還元電位に影響を与え、環境が還元状態に変わることにより、ヒ素の溶出が促進されることを予測し

ている (赤井ら, 2001)。また、炭酸イオンは天然水に含まれる重要な成分であり、土壌からヒ素を溶出させる実験を行い、ヒ素溶出量の多い順に  $\text{Na}_2\text{CO}_3 > \text{NaHCO}_3 > \text{K}_2\text{SO}_4 > \text{NaNO}_3 > \text{純水}$  であることを示し、高濃度の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  による土壌中のヒ素の溶出は相当大きいとしている (Pantsar-Kallio and Manninen, 1997)。過去の事例ではあるが、ヒ素殺虫剤で汚染された果樹園の土壌について調査し、肥料として用いられている硫酸アンモニウムはヒ素の溶出にはほとんど影響を与えないが、リン酸アンモニウムやリン酸カルシウムは土壌中のヒ素の溶出を促進させることが報告されている (Peryea, 1991)。リン酸イオンはヒ素オキソアニオンと競合してイオン交換するためと推定される。

## 5.2 大気中での動態

ヒ素は自然界ではほとんどが土壌中に存在するので、大気中には風による粉じんの巻上げにより存在することになる。また、火山活動により大気中に放出される。無機態のヒ素は土壌中の微生物により蒸気状態となり得るアルキルヒ素化合物となり、大気中に放出される (Schroeder et al., 1987)。

また、ヒ素は海水や樹木にも含まれており、海水の飛沫の巻上げや森林火災により大気中に放出される。ヒ素を含有する鉱物の採鉱・精錬、農薬散布、石炭・石油・木材の燃焼、都市下水の焼却、火力発電等によってヒ素は大気中に放出される (Pacyna, 1987)。

大気中へのヒ素の放出は、大部分が As (III) の蒸気または粒子状物質であり、メチル化されたヒ素はほとんどない (Pacyna, 1987)。As (III) は主に三酸化二ヒ素であるとの報告があり (U.S. EPA, 1982)、通常の大気中では、As (III) の一部は酸化されて As (V) となり、As (III) と As (V) の混合物として存在する。無機態のヒ素は光分解され難いとしている (Callahan et al., 1979)。

大気中のヒ素濃度については、極地方などでは  $0.007 \sim 1.9 \text{ ng As/m}^3$ 、その他の地方では  $1.0 \sim 28 \text{ ng As/m}^3$ 、都市では  $2 \sim 2,320 \text{ ng As/m}^3$  であったとの報告がある (Schroeder et al., 1987)。また、2002～2003 年度の東京都の大気中におけるヒ素及びその化合物の年平均濃度は、区部の 8 か所平均で  $1.0 \sim 1.2 \text{ ng As/m}^3$ 、多摩部の 4 か所平均で  $1.1 \sim 1.5 \text{ ng As/m}^3$ 、檜原村 (バックグラウンド) で  $0.7 \sim 1.1 \text{ ng As/m}^3$  との報告もある (東京都環境局, 2005)。

## 5.3 水中での動態

ヒ素の水域への流入は、土壌や岩石の風化や火山地帯で起きると考えられる。また、土壌や鉱物からの地下水への流出も考えられるとしている (ATSDR, 2005)。

ヒ素は複数の電荷状態 [As(III)、As(V)、As(-III)] を採り得るが、地表近くでは As(III)、As(V) として一般的に見出される (吉村ら, 2003)。通常、地表近くの地下水などの酸化状態では、ヒ素は主に +5 価のヒ酸イオンが安定であり、嫌気的な底質などの還元状態では、ヒ素は主に +3 価の亜ヒ酸イオンが安定であるが、ヒ素の酸化-還元状態間の变化速度は比較的遅い (半減期 0.4～7 日) ので、ヒ素種の割合は実際には期待されるようには変化していない (ATSDR, 2005)。また、水中ではヒ素は単独の陽イオンとして挙動するのではなく、酸素との親和力が大きいので酸素と結合して、As(V) はヒ酸 ( $\text{H}_3\text{AsO}_4$ ) として、As(III) は亜ヒ酸 ( $\text{H}_3\text{AsO}_3$ ) として存在する。pH や酸化還元電位に応じて、ヒ酸は  $\text{H}_2\text{AsO}_4^-$ 、 $\text{HAsO}_4^{2-}$ 、 $\text{AsO}_4^{3-}$ 、亜ヒ酸は  $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$ 、 $\text{HAsO}_3^{2-}$ 、 $\text{AsO}_3^{3-}$  に解離する (吉村ら, 2003)。ヒ素のオキソアニオンは、鉄、マンガン、アルミニウムな

どの酸化物・水酸化物などの表面に吸着して、沈殿物や水中の懸濁物として存在している (吉村ら, 2003)。

水深の浅い琵琶湖の南部では、夏季に全ヒ素濃度が冬季の2~4倍になるとの報告があり、夏季には湖底に堆積した藻類の微生物分解が起こり、湖底では溶存酸素が消費され堆積物表面や間隙が還元状態となり堆積物からヒ素が放出されたためとしている (Sohrin et al., 1997)。海水中のヒ素濃度を調べ、塩分濃度と溶解ヒ素濃度の関係を実験的に求めたところ、ヒ素濃度は塩分濃度0.8%で最大となり、塩分濃度3.3%の海水の約2.5倍となった (Andreae and Andreae, 1989)。このことから汽水域ではヒ素の濃度が高くなることが示唆される。

嫌気性条件下の地下水では、炭酸水素イオンとヒ素炭酸塩錯体を形成し、岩石中の硫化物の分解を促進し、ヒ素を溶脱させるのに寄与している可能性を示唆している (Kim et al., 2000; Lee and Nriagu, 2003)。炭酸イオンの濃度が大きい地域では、ヒ素汚染との関与を考慮すべきとしている (Kim et al., 2000)。

河川中のヒ素濃度としては、約 $1\mu\text{g As/L}$  (世界の主要河川中の平均値) との報告 (不破, 1986) や約 $1.7\mu\text{g As/kg}$  (Merian et al., 2004) との報告がある。一方、海水中のヒ素濃度としては、約 $2.3\mu\text{g As/L}$  との報告 (不破, 1986)、約 $1.6\mu\text{g As/kg}$  (深層海水) との報告 (Merian et al., 2004)、 $1.2\mu\text{g As/kg}$  (北部太平洋海水) との報告 (Nozaki, 1997) がある。我が国のバックグラウンド濃度としては、土壌で $3\sim 10\mu\text{g As/kg}$ 、海水 $0\sim 10\mu\text{g As/L}$ 、雨水 $0\sim 14\mu\text{g As/L}$  と極微量であるとの報告 (日本環境管理学会, 2004) や、我が国の温泉190か所における温泉水中のヒ素の平均濃度は $0.3\text{mg As/L}$  であるとの報告もある (山県, 1977)。

#### 5.4 環境中での変換及び分解

ヒ素は非生物的に分解されないが、五酸化ヒ素は、潮解性があり、水に溶解してヒ酸となる (大木ら, 1994)。ヒ酸の $\text{pK}_{\text{a}1}$  は2.20であり、 $\text{pK}_{\text{a}2}$  は6.97である (3章参照) ことから考えて、ヒ酸は、酸性の環境水中では大部分が、中性付近の環境水中では約半数が解離した $\text{HAsO}_4^{2-}$  として存在すると推定される。三酸化二ヒ素は、水に溶解して亜ヒ酸となる (大木ら, 1994)。亜ヒ酸の $\text{pK}_{\text{a}1}$  は9.23 (3章参照) であることから、中性付近の環境水中では亜ヒ酸はほとんどが未解離の $\text{H}_3\text{AsO}_3$  として、塩基性になると一部が解離状態の $\text{H}_2\text{AsO}_3^-$  として存在すると推定される。

ヒ素は生分解されないが、生物活動はヒ素のメチル化や酸化に関与する。ヒ素は、鉄、銅、イオウと結合した状態でもバクテリアによって酸化されることが実験により確認されており、鉄酸化バクテリア *Thiobacillus ferrooxidans* TM は、鉄を添加しない培地条件下で、三硫化二ヒ素を酸化して亜ヒ酸やヒ酸を生成 (Silverman and Lundgren, 1959) し、溶液中へのヒ素の溶出量は、バクテリア不在時よりも3倍程度多いことが示された。この鉄酸化バクテリアは、硫ヒ鉄鉱 ( $\text{FeAsS}$ ) や硫ヒ銅鉱 ( $\text{Cu}_3\text{AsS}_4$ ) を酸化するが、鶏冠石 ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ) を酸化しない (Ehrlich, 1964)。表流水中でバクテリアは、ヒ素の酸化反応に関わっており、As(III) を一旦ジメチルヒ素としてから、次にそれを酸化してAs(V) とするメカニズムを培養実験で示した (Sanders, 1979)。亜ヒ酸を酸化する能力を持つ34の菌株が単離され、その中で *Pseudomonas acidovorans-arsenoxydans* YE56 は詳しく調べられ、好氣的条件下では亜ヒ酸をヒ酸に酸化するが、嫌氣的条件下では亜ヒ酸はヒ酸に酸化されないことが確認された。生物にとって、亜ヒ酸はヒ酸よりも毒性が強いので、亜ヒ酸の酸化は一種の防護作用である (Cullen and Reimer, 1989)。しかし、ヒ酸の還元で

より毒性の強い物質が作られるが、水環境中に普通に棲息する *Pseudomonas fluorescens* は好気的条件下及び嫌気的条件下でヒ素を還元する (Myers et al., 1973)。

また、*Anabaena oscillaroides* によるヒ酸から亜ヒ酸への還元が報告されており、ニュージーランドの Waikato 川では秋・冬はヒ酸濃度が 30~80 mg/m<sup>3</sup> と非常に高いのに、春・夏は亜ヒ酸が卓越するのはこの細菌が関係しているとしている (Cullen and Reimer, 1989)。堆積物中においても、細菌によるヒ素の化学的形態の変化は重要であり、細菌自身の代謝のために As(V) を還元して As(III) に換えることは確認されている (Harrington et al., 1998)。カナダのフィヨルド堆積物の間隙水に含まれるヒ素は、約 90%が無機態ヒ素であるが、残りはモノメチルヒ素等の有機態ヒ素であり、この有機態ヒ素は生物化学的作用により形成されたとの報告 (Reimer and Thompson, 1988) や、オーストラリアの土壌中における細菌による有機態ヒ素の形成に関する報告 (Kuehnelt et al., 1997) などがある。

耕土中に棲息する菌類の *Scopulariopsis brevicaulis* は、亜ヒ酸及びヒ酸を共にメチル化することが、菌類の *Candida humicola* は無機態ヒ素をメチル化することがそれぞれ示されている (Challenger, 1951)。また、細菌 *Bacillus subtilis* はヒ素化合物からヒ化水素を生成する (Cullen and Reimer, 1989)。

## 5.5 下水処理及び浄水処理による除去

北海道の定山溪温泉からのヒ素を含有する排水を受け入れている定山溪下水処理場でのヒ素除去に関する報告がある。エアレーションタンクに塩化第二鉄を加え凝析処理が行われており、ヒ素濃度は、流入水では 1 mg As/L を超えているが、処理水では 0.03 mg As/L であり、除去効率の悪い As(III) をエアレーションによる空気酸化により As(V) として効率的に除去しているとしている (青木, 2000)。東京都に 20 か所ある下水処理場の下水処理の状況に関する東京都下水道局の報告があり、ヒ素については、2001~2004 年度における流入水及び処理水の濃度は共に 0.01 mg As/L 未満 (24 時間平均値) であった (東京都下水道局, 2005)。

ヒ素は、通常の浄水方法 (凝集沈殿+ろ過) 及びイオン交換による除去性があり、逆浸透、ナノろ過、限外ろ過、活性アルミナにより除去できるとの報告がある (日本環境管理学会, 2004)。

福岡県にある活性アルミナ吸着塔を用いた簡易水道の報告があり、1997 年 5 月~1998 年 3 月における原水及び処理水中のヒ素濃度 (調査期間の平均) は、それぞれ 0.043 mg As/L 及び 0.01 mg As/L であり、約 96%の除去率であったとしている (石黒ら, 2001)。2004 年 4 月~2005 年 3 月までの東京都の代表的な河川である多摩川、荒川、江戸川から取水している小作浄水場 (羽村市)、三園浄水場 (板橋区)、金町浄水場 (葛飾区) におけるヒ素及びその化合物濃度は、小作浄水場の入口では検出限界値 (1 µg As/L) 未満、三園浄水場の入口では 1~2 µg As/L、金町浄水場の入口では 2 µg As/L であり、3 つの浄水場の出口で検出限界値未満であった (東京都水道局, 2005)。

## 5.6 生物濃縮性

化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、三酸化二ヒ素について、コイを用いた 28 日間の濃縮性試験を行っており、水中濃度が 50 µg/L (37.85 µg As/L 相当) 及び 5 µg/L (3.785 µg As/L 相当) における濃縮倍率はそれぞれ 4.0 未満~5.0 及び 38 未満であった。また、同一濃度

の定常状態における濃縮倍率はそれぞれ 4.0 未満及び 38 未満であり、低濃縮性と判定されている (経済産業省, 2002)。なお、魚体に取り込まれるヒ素の形態は不明である。

海草は海中のヒ素をメチル化し、組織に濃縮することが知られている (Baker et al., 1983)。海藻類 (珪藻、褐藻、紅藻、緑藻) 及び海産魚類のヒ素濃度はそれぞれ 0.4~12 mg As/kg 湿重量及び 1.8 mg As/kg 湿重量である (海洋科学基礎講座編集委員会, 1973)。海水のヒ素濃度を 2  $\mu$ g As/L とすると、生物濃縮係数 (BCF) は、海藻類で 200~6,000、海産魚類で 900 となる。湖沼のモデル生態系によるヒ素の濃縮性試験では、水中濃度が 0.05 mg As/L の場合には、藻類では 6~66 mg As/kg、動物プランクトンでは 7~10 mg As/kg、陸生貝類 (カタツムリ) では 0.4~3.3 mg As/kg となり、ヒ素については、食物連鎖を経由して順次高濃度になる Biomagnification は認められないとしている (Giddings et al., 1977)。これは、無機態のヒ素は、食物連鎖を経由する際に、体外に排出されやすい形態である有機態ヒ素 (メチル化ヒ素化合物) に変換され、生体内濃度は順次低下するためとしている (前田, 1998)。

また、海藻類及び海産魚類に含まれるヒ素は、大部分が有機態ヒ素 (メチル化ヒ素化合物) であり、無機態ヒ素の含有量は僅かであり、海水中の無機態ヒ素が藻類によってメチル化され、更に、食物連鎖を通じて動物体内でトリメチルヒ素化合物に変換されると推定している (日本地質学会環境地質研究委員会, 1998)。

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

水生生物に対する毒性試験は、1 章の同定情報にある三酸化二ヒ素 (III)、ヒ酸 (V)、五酸化二ヒ素 (V) の他、無水亜ヒ酸ナトリウム (III)、亜ヒ酸ナトリウム (III)、ヒ酸水素二ナトリウムについて調査した。いずれも水中濃度はすべてヒ素としての値であり、単位を mg As/L で表示する。

#### 6.1.1 微生物に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の微生物に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

ヒ酸を用いた繊毛虫類 (*Tetrahymena thermophila*) の増殖阻害を指標とした 48 時間  $EC_{50}$  の 10.5~13.6 mg As/L であった (Pouli et al., 1993)。

ヒ酸水素二ナトリウムを用いた試験では、細菌のシュードモナスに対する増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 ( $EC_3$ ) の 4.3 mg As/L (Bringmann and Kuhn, 1977a)、原生動物の鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) に対する増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 ( $EC_5$ ) の 2.1 mg As/L であった (Bringmann, 1978)。

表 6-1 ヒ素及びその無機化合物の微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg As/L)	文献
<b>(V)</b>					
<b>ヒ酸 H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>					
原生動物 <i>Tetrahymena</i> <i>themophila</i> (繊毛虫類)	ND	48 時間 EC <sub>50</sub>	増殖阻害	10.5-13.6 (n)	Pouli et al., 1993
<b>ヒ酸水素二ナトリウム Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O</b>					
細菌 <i>Pseudomonas putida</i> (シュートモナス)	25	16 時間毒性閾値 <sup>1)</sup>	増殖阻害	4.3 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a
原生動物 <i>Entosiphon sulcatum</i> (鞭毛虫類)	25	72 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	2.1 (n)	Bringmann, 1978
<i>Uronema parduczi</i> (繊毛虫類)	25	20 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	34.6 (n)	Bringmann & Kuhn, 1980
<i>Chilomonas</i> <i>paramaecium</i> (鞭毛虫類)	20	48 時間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	10.8 (n)	Bringmann et al., 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 対照区と比較して 3%の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)、

2) 対照区と比較して 5%の影響を与える濃度 (EC<sub>5</sub>)

### 6.1.2 藻類に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の藻類に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた生長阻害試験では、淡水種のセレナストラムに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> は 31.2 mg As/L、セネデスムスに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> は 0.0787 mg As/L であった (Chen et al., 1994; Richiter, 1982)。

ヒ酸ナトリウム (V) を用いた生長阻害試験では、淡水種のセレナストラムに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> は 0.69 mg As/L (Richiter, 1982)、セネデスムスでは 96 時間 EC<sub>50</sub> が 0.159 mg As/L であった (Chen et al., 1994)。

ヒ酸水素二ナトリウム (V) を用いた増殖阻害試験では、緑藻のセネデスムス及び藍藻のミクロシステイスの 8 日間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) がそれぞれ 2.2 mg As/L、4.8 mg As/L であった (Bringmann and Kuhn, 1977a, 1978)。

以上から、藻類の生長阻害試験の報告で信頼性を確認できたもののうち最小値は、無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いたセネデスムスに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> の 0.0787 mg As/L であった (Chen et al., 1994)。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-2 ヒ素及びその無機化合物の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg As/L)	文献
<b>(III)</b>						
<b>淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	31.2 (n)	Richiter, 1982
<i>Scenedesmus acutus</i> (緑藻、セテナスミス)	止水	24	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.0787 (n)	Chen et al., 1994
<b>(V)</b>						
<b>淡水 ヒ酸ナトリウム Na<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.69 (n)	Richiter, 1982
<i>Scenedesmus acutus</i> (緑藻、セテナスミス)	止水	24	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	0.159 (n)	Chen et al., 1994
<i>Chlamydomonas augulosa</i> (緑藻、クラミトモナス)	止水	ND	96 時間 EC <sub>50</sub>	生長阻害	202	Jurewicz & Buikema, 1980
<b>淡水 ヒ酸水素二ナトリウム Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O</b>						
<i>Scenedesmus quadricauda</i> (緑藻、セテナスミス)	止水	27	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	2.2 (n)	Bringmann & Kuhn, 1977a, 1978
<i>Microcystis aeruginosa</i> (藍藻、ミクロステイス)	止水	27	8 日間毒性閾値 <sup>2)</sup>	増殖阻害	4.8 (n)	Bringmann & Kuhn, 1978

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 対照区と比較して 3% の影響を与える濃度 (EC<sub>3</sub>)

### 6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

三酸化二ヒ素 (III) を用いた急性毒性試験については、淡水種ではオオミジンコに対する 24 時間 EC<sub>50</sub> が 4.2 mg As/L、ユスリカ科の一種 (*Chironomus tentans*) に対する 48 時間 EC<sub>50</sub> が 0.68 mg As/L であった (Amodei and Azzoni, 1991; Khangarot and Ray, 1989)。海産種ではアメリカイチョウガニの幼生に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.232 mg As/L、マガキの卵に対する 48 時間 EC<sub>50</sub> が 0.326 mg As/L であった (Martin et al., 1981)。

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた急性毒性試験について、淡水種ではオオミジンコに対する 48 時間 EC<sub>50</sub> が 1.54 mg As/L、ヨコエビ科の一種 (*Gammarus pseudolimnaeus*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.875 mg As/L、海産種ではミッシドシュリンプに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 1.74 mg As/L であった (Call et al., 1983; Lussier et al., 1985)。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での繁殖、成長を指標とした 28 日間 NOEC が 0.633 mg As/L、ミッシドシュリンプの致死を指標とした 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった (Call et al., 1983; Lussier et al., 1985)。

亜ヒ酸ナトリウムを (III) 用いた試験については、イトミミズ科の一種 (*Tubifex tubifex*) に対

する 96 時間 EC<sub>50</sub> が 8.87 mg As/L であった (Khangarot, 1991)。

ヒ酸 (V) を用いた急性毒性試験について、淡水種ではオオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 2.1~2.9 mg As/L であった (Burrton et al., 1987)。海水種ではヨーロッパミドリガニの幼生に対する 9 日間 LC<sub>50</sub> が 2.67 mg As/L などの報告があるが、いずれも原著が入手できず、詳細を確認できない (Office of Pesticide Programs, 2000)。

五酸化二ヒ素 (V) を用いた急性毒性について、試験報告は得られなかった。

長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での成長を指標とした 21 日間 EC<sub>10</sub> が 2.2 mg As/L であった (Enserink et al., 1991)。

ヒ酸水素二ナトリウム (V) を用いた急性毒性試験について、オオミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 7.4 mg As/L、ネコゼミジンコの一つ (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 48 時間 LC<sub>50</sub> が 1.45 mg As/L、長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での繁殖を指標とした 21 日間 EC<sub>50</sub> が 1.4 mg As/L、ネコゼミジンコの一つの成長及び繁殖を指標とした 7 日間 MATC (NOEC と LOEC の幾何平均値) が 1.14 mg As/L であった (Blesinger and Christensen, 1972; Spehar and Fiandt, 1986)。

以上から、調査したヒ素化合物の急性毒性は、異なる化合物を用いて試験を実施した淡水種のおオミジンコ及び海産種のみシッドシュリンプでは化合物による違いはあまり大きくないと考えられるが、その他の生物種ではデータ数が少なく、影響の違いは明確ではない。最小値はアメリカイチョウガニの幼生に対する三酸化二ヒ素 (III) の 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.232 mg As/L であった (Martin et al., 1981)。また、長期毒性についてはみシッドシュリンプの致死を指標とした無水亜ヒ酸ナトリウム (III) の 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった (Lussier et al., 1985)。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-3 ヒ素及びその無機化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<b>(III)</b>								
<b>淡水 三酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 12 時間 以内	止水	20	ND	7.8- 8.4	24 時間 EC <sub>50</sub>	4.2 (n)	Amodei & Azzoni, 1991
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	野外採取 の幼虫	APHA <sup>1)</sup> 止水	13±2	25	6.3	48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.68 (n)	Khangarot & Ray, 1989
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	3-4 齢 幼虫	止水	23.3- 24.2	44.6-47.5	7.2- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	73.4 (m)	Holcombe et al., 1983
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、ホタルヒタ リマキガイ、サカマキ ガイの一種)	成体	止水	24.4- 26.2	45.6-53.4	7.4- 7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	18.5 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<b>海水 三酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミット シュンブ)	生後 24時間 以内	止水	ND	ND	ND	96時間 LC <sub>50</sub>	2.0	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、アメリ カ仔ヨウカニ)	ゾエア	止水	15 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	96時間 LC <sub>50</sub>	0.232 (n)	Martin et al., 1981
<i>Crassostrea gigas</i> (貝類、マカキ)	卵	止水	20 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	0.326 (n)	
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、ムササギカ イ)	卵	止水	17 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	>3 (n)	
<b>淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24時間 以内	止水	14.8	48.7	8.1	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	1.54 (m)	Call et al., 1983
		半止水	21.5	47.2	7.4	28日間 NOEC 繁殖、成長	0.633 (m)	Call et al., 1983
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i> (甲殻類、ヨコエビ 科の一種)	0.3-1.1 mm	流水	18.4	46.3	7.7	96時間 LC <sub>50</sub>	0.875 (m)	Call et al., 1983
<b>海水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミット シュンブ)	生後 24時間	ASTM <sup>2)</sup> 流水	23±1	塩分濃度: 30±2‰	7.8- 8.2	96時間 LC <sub>50</sub>	1.74 (m)	Lussier et al., 1985
						36日間 NOEC 致死	0.631 (m)	
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリ カキ)	受精後 1時間 以内の 卵	止水	26 ±1	塩分濃度: 25‰	7.0- 8.5	48時間 LC <sub>50</sub>	7.5 (n)	Calabrese et al., 1973
<b>淡水 亜ヒ酸ナトリウム Na<sub>3</sub>AsO<sub>3</sub></b>								
<i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミ ス科の一種)	ND	半止水	30	245	7.6	96時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	8.87 (n)	Khangarot, 1991
<b>(V)</b>								
<b>淡水 ヒ酸 H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オシロイソウ)	生後 24時間 以内	止水	ND	ND	ND	48時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	15	Office of Pesticide Programs, 2000
		止水	20	ND	7.6- 7.9	48時間 LC <sub>50</sub>	2.1-2.9 (n)	Burton et al., 1987
<b>海水 ヒ酸 H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミット シュンブ)	生後 4時間 以内	止水	ND	ND	ND	96時間 LC <sub>50</sub>	2.0	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Carcinus maenas</i> (甲殻類、ヨーロッパ ミナモトカニ)	ゾエア	止水	15	ND	8.0	9日間 LC <sub>50</sub>	2.67	Office of Pesticide Programs, 2000

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<b>淡水 五酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモ)	ND	半止水	20	225	8.1	21 日間 LC <sub>50</sub> 21 日間 EC <sub>50</sub> 21 日間 EC <sub>10</sub> 成長	5.8 3.2 2.2 (m)	Enserink et al., 1991
<b>淡水 ヒ酸水素二ナトリウム Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 マダモ)	生後 12±12 時 間	止水	18±1	45.3	7.74	48 時間 LC <sub>50</sub>	7.4 (n)	Blesinger & Christensen, 1972
		半止水				21 日間 LC <sub>50</sub> 21 日間 EC <sub>50</sub> 繁殖	2.85 1.4 (n)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネゼマダモ属の 一種)	生後 24 時間 以内	ASTM <sup>2)</sup> 止水	25	165	7.8- 8.3	48 時間 LC <sub>50</sub>	1.45 (m)	Spehar & Fiandt, 1986
		半止水				7 日間 EC <sub>50</sub> 7 日間 MATC <sup>3)</sup> 成長、繁殖	1.26 1.14 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American society for testing and methods) テストガイドライン、3) NOEC と LOEC の幾何平均値

#### 6.1.4 魚類に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の魚類に対する毒性試験結果を表 6-4 に示す。

三酸化二ヒ素 (III) を用いた急性毒性試験について、淡水魚ではニジマスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 20.2 mg As/L、海水魚ではボラ科の一種 (*Chelon labrosus*) 及びマコガレイ類 (*Limanda limanda*) に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> がそれぞれ 27.3 mg As/L、28.5 mg As/L であった (Rankin and Dixon, 1994; Taylor et al., 1985)。

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた急性毒性試験について、淡水種に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は 10.8~41.5 mg As/L、海水種に対しては 12.7 及び 16.0 mg As/L であり (Call et al., 1983; Cardin, 1982; Cardwell et al., 1976; Hale, 1977; Hamilton and Buhl, 1990; Mayer and Ellersieck, 1986)、最小の 96 時間 LC<sub>50</sub> はニジマスに対する 10.8 mg As/L であった (Hale, 1977)。

長期毒性については、ファットヘッドミノー及びアメリカンフラグフィッシュの初期生活段階毒性試験で、成長を指標とした 30 日間 NOEC が共に 2.13 mg As/L であった (Call et al., 1983)。受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、ニジマスに対する 28 日間 LC<sub>50</sub> が 0.54 mg As/L、キンギョに対する 7 日間 LC<sub>50</sub> が 0.49 mg As/L であった (Birge, 1978)。

ヒ酸 (V) を用いた急性毒性試験について、96 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は 28~167 mg As/L であったが、いずれも原著が入手できず、詳細を確認できない (Office of Pesticide Programs, 2000)。

五酸化二ヒ素 (V) を用いた急性毒性試験について、淡水魚に対する 96 時間 LC<sub>50</sub> の範囲は 25.6~42.0mg As/L、海水魚では 10.3 mg As/L であった (De Foe, 1982; Dwyer et al., 1992; Palawski et al, 1985)。最小の 96 時間 LC<sub>50</sub> はストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった (Dwyer et al., 1992)。

長期毒性については、ファットヘッドミノーの初期生活段階毒性試験で、成長を指標とした 30 日間 NOEC が 0.530 mg As/L であったが、原著が入手できず、詳細を確認できない (De Foe,

1982)。

ヒ酸水素二ナトリウム (V) を用いた急性毒性試験について、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 12.6 mg As/L、長期毒性については、ファットヘッドミノーの成長及び繁殖を指標とした 32 日間 MATC (NOEC と LOEC の幾何平均値) が 3.33 mg As/L であった (Spehar and Fiandt, 1986)。

以上から、調査したヒ素化合物の急性毒性は化合物による大きな差はなく、最小値は五酸化二ヒ素 (V) を用いたストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった (Dwyer et al., 1992)。また、長期毒性については、無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いて、受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、キングョに対する 7 日間 LC<sub>50</sub> が 0.49 mg As/L であった (Birge, 1978)。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-4 ヒ素及びその無機化合物の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<b>(III)</b>								
<b>淡水 三酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>								
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	4-6 g	流水	13.8	373	8.0	96 時間 LC <sub>50</sub> 114 時間 LC <sub>50</sub>	20.2 18.1 (n)	Rankin & Dixon, 1994
<b>海水 三酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>								
<i>Chelon labrosus</i> (ホラ科の一種)	3.6 cm 0.87 g	OECD 203 流水	12	塩分濃度: 34.6‰	7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	27.3 (m)	Taylor et al., 1985
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、カレイ科)	10.1 cm 16.9 g	OECD 203 流水	12	塩分濃度: 34.6‰	7.7	96 時間 LC <sub>50</sub>	28.5 (m)	
<b>淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッドミノー)	21.0 mm 0.139 g 30-32 日 齢	流水	24.2	49.9	7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	14.2 (m)	Call et al., 1983
	28.1 mm 0.205 g 3 か月 齢	流水	25.3	154	7.64	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	15.6 10.5 (m)	Cardwell et al., 1976
	受精後 24 時間 以内の卵	流水	23.0	49.2	7.2	30 日間 LOEC 30 日間 NOEC 成長	4.30 2.13 (m)	Call et al., 1983
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	28.1 mm 0.20 g 6 か月 齢	流水	25.4	155	7.68	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	41.5 18.2 (m)	Cardwell et al., 1976
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	2.6 g	止水	12	44	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	23 (n)	Mayer & Ellersieck, 1986
	受精卵	半止水	13.0	104	7.4	28 日間 LC <sub>50</sub>	0.54 (m)	Birge, 1978

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
	51-76 mm 2 か月齢	APHA <sup>1)</sup> 流水	ND	ND	6.4- 8.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	10.8 (m)	Hale, 1977
<i>Oncorhynchus tschawytscha</i> (マスノスケ)	0.5 g 稚魚	止水	12	211	7.0- 8.3	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.1 (n)	Hamilton & Buhl, 1990
<i>Salvelinus fontinalis</i> (カワマス)	211 mm 81.3 g 18 か月齢	流水	15.4	152	7.83	96 時間 LC <sub>50</sub> 12 日間 LC <sub>50</sub>	14.96 10.4 (m)	Cardwell et al., 1976
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	54.3 mm 2.9 g 6 か月齢	流水	25.0	152	7.74	96 時間 LC <sub>50</sub> 14 日間 LC <sub>50</sub>	25.9 18.5 (m)	
	受精卵	半止水	22.0	195	7.4	7 日間 LC <sub>50</sub>	0.49 (m)	Birge, 1978
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカンフラグフィッシュ ユ、メダカ科)	13.0 mm 0.058 g 34 日齢	流水	25.8	49.9	7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	14.4 (m)	Call et al., 1983
	受精後 24 時間 以内の卵	流水	24.4	49.1	7.2	30 日間 LOEC 30 日間 NOEC 成長	4.12 2.13 (m)	
<b>海水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブスヘッドミニョー)	ND	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	12.7 (m)	Cardin, 1982
<i>Menidia menida</i> (アトランティックシルバー サイト、トウゴロウイワシ 科)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	16.0 (n)	
<b>(V)</b>								
<b>淡水 ヒ酸 H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.1 g	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	50	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.82	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	72	
<i>Oncorhynchus tschawytscha</i> (マスノスケ)	0.5 g	止水	12	211	3.4- 7.2	96 時間 LC <sub>50</sub>	90 (n)	Office of Pesticide Programs, 2000
	1.03 g				6.9- 7.4		167 (n)	
<b>海水 ヒ酸 H<sub>3</sub>AsO<sub>4</sub></b>								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブスヘッドミニョー)	0.27 g	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC <sub>50</sub>	28	Office of Pesticide Programs, 2000
<b>淡水 五酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミニョー)	32 日齢	流水	23.5	45-48	6.4- 6.8	96 時間 LC <sub>50</sub>	25.6 (n)	De Foe, 1982
	受精後 48 時間 以内の卵	流水	25	45-48	6.9- 7.8	30 日間 NOEC 成長	0.530 (n)	
	ND	止水	20	40	8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	42.0 (m)	Palawski et al, 1985

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水	20	40	8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	28.0 (m)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス、ハタ科)	63 日齢	止水	20	40	8.1	96 時間 LC <sub>50</sub>	40.5 (m)	
				285	7.9		30.5 (m)	
<b>海水 五酸化二ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプトバス、ハタ科)	1.8 g	止水	25	塩分濃度: 22.5‰	8.12	96 時間 LC <sub>50</sub>	10.3 (n)	Dwyer et al., 1992
<b>淡水 ヒ酸水素二ナトリウム Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O</b>								
<i>Pimephales promelas</i> (フットヘッド・ミノ)	0.15 g 30 日齢	ASTM <sup>2)</sup> 流水	25	43.9	7.4	96 時間 LC <sub>50</sub>	12.6 (m)	Spehar & Fiandt, 1986
						32 日間 EC <sub>50</sub>	7.08	
						32 日間 MATC <sup>3)</sup> 成長、繁殖	3.33 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American society for testing and methods) テストガイドライン、3) NOEC と LOEC の幾何平均値

### 6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物のその他水生生物に対する毒性試験結果を表 6-5 に示す。

アメリカヒメアマガエルを受精卵から無水亜ヒ酸ナトリウム (III) に暴露した実験で、7 日間 LC<sub>50</sub> は 0.04 mg As/L であった (Birge, 1978)。

表 6-5 ヒ素及びその無機化合物のその他水生生物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<b>(III)</b>								
<b>淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO<sub>2</sub></b>								
<i>Gastrophryne carolinensis</i> (両生類、 アメリカヒメアマガエル)	受精卵	半止水	22.0	195	7.4	7 日間 LC <sub>50</sub>	0.04 (m)	Birge, 1978

(m): 測定濃度

## 6.2 陸生生物に対する影響

### 6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヒ素及びその化合物の微生物 (土壌中の細菌や菌類等) に対する毒性に関する試験報告は得られていない。

### 6.2.2 植物に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の植物に対する毒性試験結果を表 6-6 に示す。

ホウレンソウ (*Spinacia oleracea*) を 10 mg As/kg 乾土で処理したときに約 40%、500 mg As/kg 乾土では 100%の生長阻害がみられた (Woolson, 1973)。

表 6-6 ヒ素及びその無機化合物の植物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg As/kg 乾土)	文献
<i>Spinacia oleracea</i> (双子葉植物、ホウレンソウ)	土壌試験: 土壌 (粘土 10.5%、 有機成分 0.90%)、 pH6 試験濃度 : 10-500 mg As/kg	約 40%生長阻害 100%生長阻害	10 500	Woolson, 1973

### 6.2.3 動物に対する毒性

ヒ素及びその無機化合物の動物に対する毒性試験結果を表 6-7 に示す。

シマミミズを無水亜ヒ酸ナトリウム (III) 200 mg As/kg に 14 日間暴露した結果、シマミミズは 100%死亡したが、100 mg As/kg では何ら影響はみられなかった (Bouche et al., 1987)。ニワトリ (*Gallus gallus*) の卵黄を 0.001~50.0 mg As/kg に処理したところ、1.0 mg As/kg 以上の処理区ではふ化がみられず、0.001 mg As/kg 処理区でも対照区と比較してふ化が 35%阻害された (Birge and Roberts, 1976)。

表 6-7 ヒ素及びその無機化合物の動物に対する毒性試験結果

生物種	試験条件	エンドポイント	濃度 (mg As/kg)	文献
<i>Eisenia fetida</i> (シマミミズ)	24℃ 人工土壌 NaAsO <sub>2</sub>	14 日間 LC <sub>100</sub> 14 日間 LC <sub>0</sub>	200 100	Bouche et al., 1987
<i>Gallus gallus</i> (ニワトリ)	試験濃度 : 0.001-50.0 mg As/kg 200 個/処理区 38℃	EC <sub>100</sub> EC <sub>35</sub>	1.0 0.001	Birge & Roberts, 1976

### 6.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヒ素及びその無機化合物の環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

微生物については、細菌のシュードモナスに対する増殖阻害を指標とした 16 時間毒性閾値 (EC<sub>3</sub>) の 4.3 mg As/L、原生動物の鞭毛虫類 (*Entosiphon sulcatum*) に対する増殖阻害を指標とした 72 時間毒性閾値 (EC<sub>5</sub>) の 2.1 mg As/L であった。

藻類に対する生長阻害試験では、信頼性を確認できた報告のうち最小値はセネデスマスに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> の 0.0787 mg As/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、異なる化合物を用いて試験を実施した淡水種のオオミジンコ及び海産種のミシッドシュリンプでは化合物による違いはあまり大きくないと考えられるが、その他の生物種ではデータ数が少なく、影響の違いは明確ではない。最小値はアメリカイチョウガニに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> が 0.232 mg As/L であった。また、長期毒性については、ミシッドシュリンプの致死を指標とした 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった。

魚類に対する急性毒性は、化合物による大きな差はなく、最小値はストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった。また、長期毒性については、受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、キンギョに対する 7 日間 LC<sub>50</sub> が 0.49 mg As/L であった。

その他、両生類のアメリカヒメアマガエルの受精卵を無水亜ヒ酸ナトリウムに暴露したときの 7 日間 LC<sub>50</sub> は 0.04 mg As/L であった。

通常の水環境ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いは藻類、無脊椎動物及び魚類については明確な結論は得られなかった。

陸生生物については、ホウレンソウ (*Spinacia oleracea*) を 10 mg As/kg 乾土で処理したとき約 40%、500 mg As/kg 乾土で処理したとき 100%の生長阻害がみられた。また、シマミミズを 200 mg As/kg に 14 日間暴露した結果、シマミミズは 100%死亡したが、100 mg As/kg では何ら影響はみられなかった報告がある。

以上から、ヒ素及びその無機化合物の水生生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対して化合物濃度として示した場合、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC については、甲殻類では 0.631 mg As/L、魚類では 0.49 mg As/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いたセネデスマスに対する 96 時間 EC<sub>50</sub> (生長阻害) の 0.0787 mg As/L である。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### 7.1.1 吸収

##### a. 吸入経路

吸入経路としては、ヒ化水素が呼吸器系から吸収されるが、気体以外のヒ素化合物が吸入経路から吸収されるケースとして職業性の暴露が考えられる。

ヒ素を含む鉱石の精錬工場では、三酸化二ヒ素等が粉塵として気道から吸収されることがある。気道からの吸収量は主に粒径と溶解性に依存するが、吸収されずに気道粘膜から除去された粉塵は、嚥下されて消化器系から吸収される (日本産業衛生学会, 2000)。

ヒトでは気道を経て血液中に速やかに吸収され、血液中から短時間で消失する (Romeo et al., 1997)。

ハムスターに三酸化二ヒ素、三硫化二ヒ素、ヒ酸カルシウムを週 1 回 4 週間気管内投与した試験があり、肺のヒ素濃度はほぼ 10 倍の開きがあった。三酸化二ヒ素は他の 2 物質よりはるか

に肺からの除去率は大きく、これはその高い水溶解性によるものであった。ヒ酸カルシウムの除去率は、その低い水溶解性のために三硫化二ヒ素より小さく、そのため気管から肺胞により多く運ばれることになるかと推測された (Perschagen et al., 1982)。

マウスにヒ化水素を 0.40 分～24 時間、 $25\sim 2,500\text{ mg/m}^3$  で吸入させた試験で、暴露量の平均 64%が吸収された (Levvy, 1947)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> ラットにヒ化水素を 0、0.08、1.6、7.8 mg As/m<sup>3</sup> の濃度で、1 日 6 時間、90 日間暴露した試験で、肝臓中のヒ素濃度は暴露濃度の増加とともに上昇し、暴露期間終了 3～4 日後に 7.8 mg As/m<sup>3</sup> 群で  $6\sim 8\text{ }\mu\text{g/g}$ 、対照群でおよそ  $1.5\text{ }\mu\text{g/g}$  であった。また、雄より雌の方が高かった (Blair et al., 1990b)。

## b. 経口経路

ヒトがヒ素化合物を摂取する経路は、主として飲食物を通しての消化管経由である。

飲料水に含まれる無機ヒ素 (以下Asと略す) は通常5価のヒ酸 (As(V)) として存在しており、As(V) は総ヒ素量の78%、3価の無機ヒ素 (As(III)) は4.7%である (Pellizzari and Clayton, 2006)。

水等に溶解したヒ素は容易に吸収されるが、低溶解性の三硫化二ヒ素やセレン化ヒ素、ガリウムヒ素は消化管から吸収されにくい (Mappes, 1977; Marafante et al., 1987; Webb et al., 1984; Yamauchi et al., 1986)。

経口投与されたAs(III) やAs(V) は、ほとんどの動物種で80～90%が迅速に消化管から吸収されるが (Charbonneau et al., 1978; Freeman et al., 1995; Hughes et al. 1994; Vahter, 1981)、ハムスターでは40～50% (Marafante and Vahter, 1987; Yamauchi and Yamamura, 1985)、ヒトでは54～80% (Buchet et al., 1981a, b; Kurttio et al., 1998; Tam et al., 1979) であった。

飲料水中の As(V) は、ほとんどの動物種で体内に入ると血中で迅速に As(III) に還元される (Marafante et al., 1985; Vahter and Marafante, 1985; Vahter, 2002)。消化管から吸収される門脈経由のヒ素は初回通過効果で肝臓に取り込まれる。

有機のヒ素化合物も、飲食物から体内に取り込まれるが、そのほとんどが海藻類や魚介類の由来である。魚や甲殻類に存在するアルセノベタイン (AsBe) やアルセノコリンは消化管から迅速に吸収され、ヒトの場合には 72 時間以内にそのほとんどが尿中に排泄された (Yamauchi and Yamamura, 1984a)。アルセノベタインのような有機のヒ素化合物は、無機のヒ素化合物に比べてほとんど代謝されず、より迅速に尿中に排泄される (IPCS, 2001)。

## c. 経皮経路

皮膚経由によるヒ素の吸収はわずかで、As は皮膚や毛髪に結合する (NRC, 1999)。

赤毛サルルの皮膚に、ヒ酸 ( $^{74}\text{As-H}_3\text{AsO}_4$ ) 水溶液を 24 時間適用し経皮吸収を調べた *in vivo* 実験で、ヒ素の 0.6～6.4%が吸収された (Wester et al. 1993, 2004)。ヒトの皮膚を用いたヒ酸 ( $^{74}\text{As-H}_3\text{AsO}_4$ ) 水溶液の *in vitro* 吸収実験では、ヒ素の経皮吸収は 1.9%であった (Wester et al., 1993)。

マウスの皮膚に  $^{74}\text{As}$ -ヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) を適用した *in vitro* 実験では、用量の増加に依存して吸収され、土壌混合より水溶液の方が良く吸収された (Rahman et al., 1994)。

皮膚の形態学的変化や細胞毒性、DNA とタンパク質合成の阻害は *in vitro* で  $10\text{ }\mu\text{g/L}$  程度の

低濃度の As(III) で生じており、恐らく皮膚のバリア機能が失われた時点で外部から吸収される (IARC, 2004)。

#### d. 胎盤経由

3価と5価のAsは妊娠期間中のすべての発育段階でも胎盤を通過する (Hanlon and Ferm, 1977, 1987; Lindgren et al., 1984; Hood et al., 1987, 1988)。

妊娠17日目のICRマウスにヒ酸ナトリウム(V) (sodium arsenate) を、母動物の流産と死亡を目安にした最大耐量で単回経口投与 (40 mg/kg) または腹腔内投与 (20 mg/kg) した試験で、24時間後までの胎児のヒ素濃度を測定したところ、胎児へのヒ素の移行は、経口投与より腹腔内投与の方が迅速であり、腹腔内投与の方が胎児により強い毒性を示すことが示唆された。経口投与量は腹腔内投与量の2倍量であったが、母動物の血液中のヒ素濃度は、むしろ腹腔内投与の方が高かった (Hood et al., 1987)。

妊娠17日目 (膣栓確認日：妊娠0日) のICRマウスに、亜ヒ酸ナトリウム(III) (sodium arsenite) を、母動物の流産と死亡を目安にした最大耐量で単回経口投与 (25 mg/kg) または腹腔内投与 (8 mg/kg) した。24時間後までの胎児のヒ素濃度を測定したところ、胎児へのヒ素の移行は、経口投与より腹腔内投与の方が迅速であり、腹腔内投与の方が胎児により強い毒性がみられた。妊娠動物への毒性は、3価のヒ素の方が5価のヒ素より2~3倍程度強かった (Hood et al., 1988)。

無機ヒ素を妊娠ラットに飲水投与し、胎児の脳など胎児へのヒ素の蓄積がみられた (Rodriguez et al., 2002; 仁藤ら, 2000)。

ヒトの症例報告では、ヒ素中毒で死亡した妊婦の胎児のヒ素分析で、三酸化二ヒ素は容易に胎盤を通過していた (Bollinger et al., 1992; Lugo et al., 1969)。

アルゼンチン北西部で高いヒ素濃度の井水を飲用した母体血液と臍帯血のヒ素濃度はほぼ同じであった (Concha et al., 1998a)。

#### 7.1.2 分布

ヒトのヒ化水素中毒では、最初の数日は血液中にヒ素が検出され、致死的な濃度では多量のヒ素が肝臓、腎臓、脾臓に分布した。職業性の暴露では少量のヒ素が作業者の毛髪に検出された (Lazariew, 1956)。

ヒ化水素中毒になった石油産業の作業員で、採取した組織、血液、尿にヒ素が検出され、致死的な症例ではヒ素の濃度は肺で  $400 \mu\text{g/kg}$ 、尿で  $260 \mu\text{g/L}$ 、血液で  $434 \mu\text{g/L}$  であった。胃の内容物にはヒ素は検出されなかった (Teitelbaum and Kier, 1969)。

亜鉛プラントで致死的なヒ化水素濃度に暴露された症例で、ヒ素は肝臓で  $11.8 \text{ mg/g}$ 、脾臓で  $7.9 \text{ mg/g}$ 、腎臓で  $3.2 \text{ mg/g}$ 、脳で  $0.6 \text{ mg/g}$ 、尿で  $0.6 \text{ mg/g}$ 、血液では痕跡量が検出された (Fowler and Weissberg, 1974)。

As(III) は生理学的な pH では不溶態であり、イオン化態である As(V) よりはるかに迅速に肝細胞に取り込まれやすく (Lerman et al., 1983)、また As(III) は As(V) より 10 倍ほどチオール基と親和性が高かった (Jacobson-Kram and Montalbano, 1985)。

As(V) は恐らくりん酸輸送系で細胞内に入り、りん酸と競合する。アデノシン二りん酸 (ADP) 等のポリホスファターゼに結合後、迅速に加水分解される。一部は As(V) 還元酵素で

As(III) に還元される (Huang and Lee, 1996; Radabaugh and Aposhian, 2000; Radabaugh et al., 2002)。

As(III) は As(V) より化学的に反応性が高く、その挙動も複雑である。以前は細胞内への単純拡散が考えられていたが、膜タンパク質のアクアグリセロポリン7と9で細胞内へ輸送された (Liu et al., 2002)。As(III) は細胞内のリポ酸等のジチオールやチオールとより強く結合する (Aposhian et al., 2004)。また、活性酸素種を産生し、その酸化ストレスはスーパーオキシドや過酸化水素の発生を誘導して DNA 損傷を引き起こし (Kitchin, 2001)、細胞分裂をかく乱し、アポトーシスを引き起こす (States et al., 2002)。

消化管から門脈経由で肝臓に取り込まれたヒ素は効率よくメチル化され、他の器官に再分布するか、還元型グルタチオン (GSH) と抱合体を形成して胆汁中に排出される (Suzuki et al., 2004; Vahter, 2002)。

ヒトの血液中での半減期は 1、30、200 超時間の三相であり、第一相で大部分が血液中から消失した (Mealey et al., 1959; Pomroy et al., 1980)。

ヒトの血漿中でのヒ素の化学種として、遊離のヒ素 (As(III)、As(V))、モノメチルアルソナス酸 (monomethyl arsonous acid: MMA(III))、モノメチルアルソニック酸 (monomethyl arsonic acid: MMA(V))、ジメチルアルシナス酸 (dimethyl arsinous acid: DMA(III))、ジメチルアルシニック酸 (dimethyl arsinic acid: DMA(V))、アルセノベタイン (AsBe)、アルセノコリンが検出された (Suzuki et al., 2002)。

ラットにAs(III) (亜ヒ酸ナトリウム、 $\text{NaAs(III)O}_2$ ) を静脈注射すると、直ちにヒ素は肝臓に約40%、筋肉に約35%、腎臓・脾臓・精巣・皮膚・肺に合計約15%分布し、尿中には約10%が排泄された (Suzuki et al., 2003)。

マウスにAs (sodium arsenate) の10 mg/kg/日を9日間経口投与し、脳と肝臓のヒ素の濃度を測定した。総ヒ素濃度は、脳と肝臓で対照群に比べてそれぞれ約2倍、3~4倍であり、その中でも著しく増加したのは、脳ではDMAが対照群の約9倍、肝臓ではAsが2~3倍であった (Rodriguez et al., 2005)。雌マウスにAs(V) (ヒ酸ナトリウム、sodium arsenate) を単回経口投与し、血液、肝臓、肺、腎臓へのAs(III+V)、MMA、DMAの経時的な濃度変化を調べた試験で、Asのメチル化と分布に器官特異性があった。即ち、肝臓、腎臓中のAs濃度は同じような経時的変化をたどり、投与1時間後に最も高く、その後急速に減少すると共にDMA濃度が遅れて増加した。投与2時間後、腎臓中のDMA濃度は最大であった。また、投与1時間後、腎臓のMMA濃度は他の器官の3~4倍であった。肺では、DMAは他の器官より常に最も高い濃度で存在した。24時間蓄積尿では、60~80%がDMAであり、Asは20~40%、MMAは4%以下であった (Kenyon et al., 2005)。肺での高いDMA濃度は、DMA(V) がマウスの肺腫瘍のプロモーターであるとの報告があり (Wanibuchi et al., 2004)、関連性が示唆されている。

インド、ムンバイ (旧名ボンベイ) のヒ素暴露事故で死亡したヒト (年齢、性別不詳) の組織中のヒ素含有量を分析した結果では、個人差が大きい、脳  $3.9 \pm 1.0$ 、血液  $5.9 \pm 3.9$ 、腎臓  $12.4 \pm 20.7$ 、肝臓  $14.5 \pm 6.9$ 、脾臓  $15.2 \pm 16.6$ 、肺  $19.9 \pm 22.7$  mg/kg 湿重量であった。脳のヒ素含有量が低いのは、血液-脳関門がヒ素の脳への移行を妨げている可能性が示唆された (Dang et al., 1983)。一方、脳出血、肺炎、がんで死亡した日本の成人 (36~79 歳) の As とその代謝物の組織分布に関する研究では、脳の濃度は他の組織とあまり変わらず、すべての組織で大きな個人

差があった (Yamauchi and Yamamura, 1983)。

### 7.1.3 代謝

ヒ素のヒトとラットにおける代謝経路を図 7-1 に示す。

ヒ素の代謝や作用機序に関しては、Hughes (2002) や Vahter (2002) の総説、三酸化二ヒ素の作用機序については Miller ら (2002) の総説がある。また、酵素学的見地からは、Aposhian ら (2004) の総説がある。

肝臓はヒ素のメチル化のための主要な器官であるが (Marafante et al., 1985)、ヒ素のメチル化は肝臓以外でも行われる。

*in vitro* でマウスの肝臓、腎臓、精巣、肺をインキュベートし、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) を添加してメチル基転移酵素の比活性を調べた実験で、湿重量当たりの活性の高いものから順に、精巣>腎臓>肝臓>肺であり、精巣は肝臓の3.6倍、腎臓は1.8倍、肺は0.6倍の比活性であった。メチル化活性は、湿重量当たりでは精巣が最も高かったが、重量では肝臓が最大のメチル化を行う器官であった。肺でのメチル化は、吸入暴露の場合には重要かもしれない (Healy et al., 1998)。

肝細胞に取り込まれたヒ素は、ほとんどの動物で2つの経路で代謝を受ける。一つは、5価から3価への還元反応であり、もう一つは、As(III)がS-アデノシルメチオニンとGSHを用いてモノメチル、ジメチル、トリメチル化代謝物にメチル化される酸化メチル化反応である。

5価から3価のAsの還元反応は、*in vitro* で、非酵素的には低酸素下で、GSHのようなチオールが存在下でAs(III) に還元された (Scott et al., 1993)。酵素反応としては、還元酵素としてプリンヌクレオシドホスホリラーゼとMMA(V)還元酵素が関与している (Aposhian et al., 2004; Thomas et al., 2001)。プリンヌクレオシドホスホリラーゼは*in vitro* で同定され、ジチオールを用いてAs(III) に還元したが、*in vivo* で生じているかは疑義もある (Nemeti et al., 2003)。

ラットでは、数時間でAs(III) は肝臓や他の器官/組織でDMA(III) にまで代謝される (Suzuki et al., 2003)。

第1相の反応では、As(III) は、CYT19遺伝子でエンコードされたメチルトランスフェラーゼ (CYT19) (Lin et al., 2002) がS-アデノシルメチオニンを用いてMMA(V) にメチル化され、MMA(V) はグルタチオン-S-トランスフェラーゼomega 1-1によってGSHを用いてMMA(III) に還元される (Zakharyan et al., 2001)。

ラットの肝臓を用いた *in vitro* 実験で、肝細胞でのメチル化にはメチル基供与体として S-アデノシルメチオニンと GSH が必要であった (Buchet and Lauwerys, 1985, 1987, 1988; Georis et al., 1990; NRC, 1999, 2001; Thompson, 1993; Zakharyan, et al., 1999)。

雄ハムスターに亜ヒ酸ナトリウムの5 mg As/kgを単回経口投与した実験で、GSH合成酵素阻害剤のブチオニンスルホキシミンを2時間前に腹腔内投与すると、Asのメチル化は抑制された (Hirata et al., 1990; 平田ら, 1990)。

第2相の反応では、MMA(III) をDMA(V) にメチル化し (Thomas et al., 2001)、一部のDMA(V) はCYT19で更にDMA(III) に還元される。ラットでは、DMA(V) は肝臓で効率的にDMA(III) に還元され、血中に排出された後、DMA(III) は選択的に赤血球に取り込まれるが、赤血球への

取り込みはヒトを含む他の動物では少ない (Shiobara et al., 2001)。赤血球に蓄積されたヒ素は、ラットでは60日の半減期でゆっくりと血流中に放出される (Suzuki et al., 2004)。

マーモセット、チンパンジー、モルモットでは、肝臓でのメチル化能がほとんどなく、種差が大きい (Vahter and Marafante, 1985; Vahter et al., 1995a; Zakharyan et al., 1996)。また、この種差はヒ素の化学種の尿中排泄比率にも反映する。

従来、Asのメチル化は、メチル化された5価の代謝物 MMAやDMA がAsより急性毒性や細胞毒性が弱く、細胞成分との反応性も少ないこと、すぐに代謝されてAsより尿中へ排泄しやすいため、解毒機序と説明されていたが、発がん性や分析技術の進展と共に3価と5価の酸化状態の区別が行われ、MMA(III) の*in vitro*や*in vivo*試験で亜ヒ酸As(III)より急性の毒性は強く、DMA(V)に発がん性と腫瘍促進作用があること、*in vitro*試験でMMA(III) やDMA(III) が直接的にDNAを損傷して遺伝毒性作用を示すなどの知見が蓄積し、むしろ毒性増強化と発がん物質生成への機序であると指摘されている (Hughes et al., 2002; Styblo et al., 2002)。MMA(III) とDMA(III) は、Asより遺伝毒性 (Mass et al., 2001; Nesnow et al., 2002)、抗酸化酵素阻害 (Lin et al., 2001; Styblo et al., 1997) でより強い活性を持つことが知られており、細胞毒性に関して言えば、MMA(III) やDMA(III) は、As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V) より細胞毒性が強いことが報告されている (Dopp et al., 2004; Mass et al., 2001; Petrick et al., 2000, 2001; Styblo et al., 1999, 2000)。

一方、Sakurai (2003) は総説の中で、Asのメチル化は、その急性毒性を低下させるだけでなく、炎症誘起作用を減少させ細胞のアポトーシスを引き起こす意味で基本的に解毒機序かもしれないとしている。As(III) はラット肝細胞TRL 1215を用いた*in vitro*実験で、その強い細胞毒性で引き起こされた細胞死はほとんどがネクロシスであり、細胞内GSHとの抱合体はネクロシスを阻害しGSHが枯渇するとネクロシスは著増するのに対し、As(III) より3桁低い細胞毒性を示すDMA(V) では、細胞死はアポトーシスであって、その際、細胞内GSHが必要であった。また、細胞内GSHを低下させるとDMA(V) によるアポトーシスは誘導されずに細胞は異形大型化した。このDMA(V) とGSHの抱合体がアポトーシスへの過程を誘導し、アポトーシスは生物が異常細胞を除去する機序であることから、ヒ素のメチル化機構は基本的に解毒機序 (急性毒性と炎症作用の低減) であるかもしれないとしている (Sakurai, 2003; Sakurai et al., 2004; 櫻井, 2003)。

三酸化二ヒ素の細胞毒性は、アポトーシスを引き起こす作用が注目されて急性前骨髄球性白血病や多発性骨髄腫の治療薬として利用されている (Evens et al., 2004; Munshi et al., 2002)。

以上のように、細胞内外のグルタチオンはヒ素の毒性発現の過程に重要な役割があるが、その挙動がヒ素の代謝過程の中で注目されている。

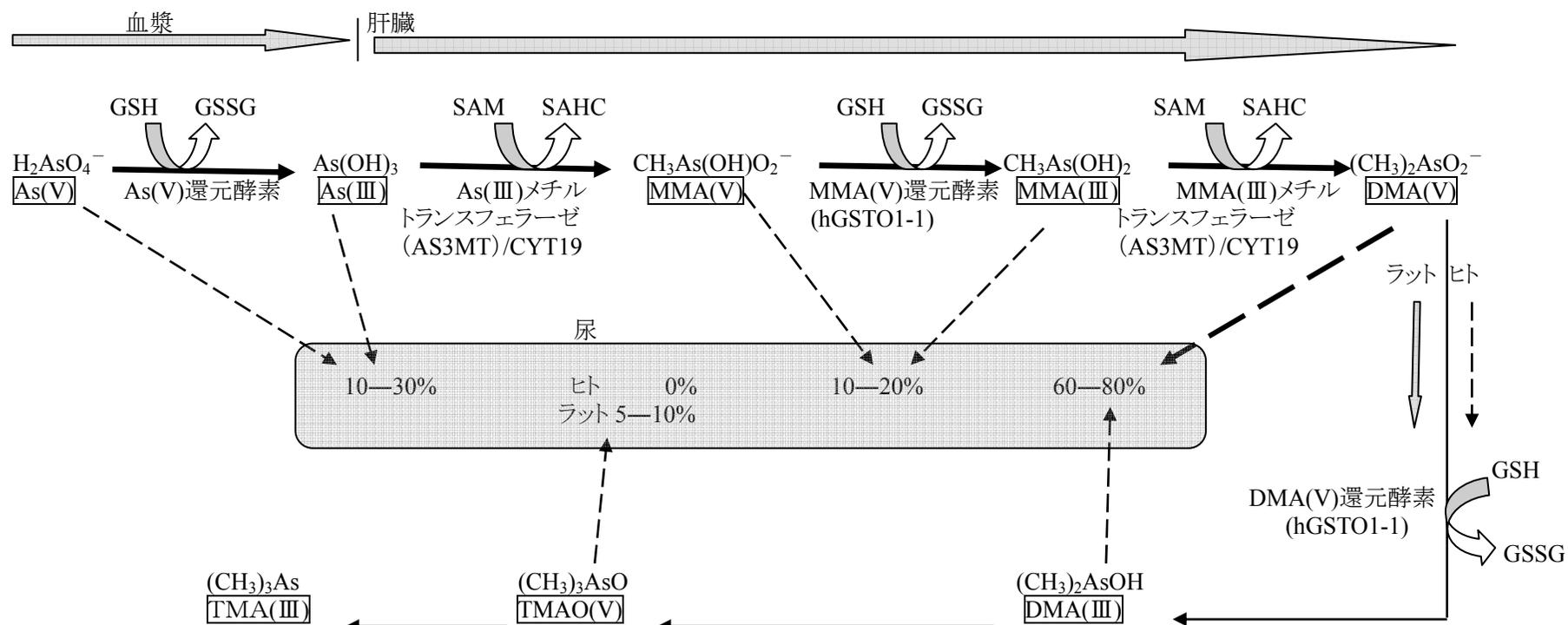


図 7-1 ヒ素の代謝経路図 (ヒト・ラット)

(出典 : Aposhian et al., 2004; Chen et al., 2003; Lin et al., 2002; Mandal et al., 2001; Styblo et al., 2002; Tchounwou et al., 2003; Vahter, 2001; Zakharyan et al., 2001)

AS3MT; アルセニック(+3酸化状態)メチルトランスフェラーゼ; CYT19; メチルトランスフェラーゼ; DMA(III); ジメチルアルシナス酸; DMA(V); ジメチルアルシン酸; GSH; 還元型グルタチオン; GSSG; 酸化型グルタチオン; hGSTO 1-1; ヒト グルタチオン S-トランスフェラーゼ Omega 1-1; As; 無機ヒ素; MMA(III); モノメチルアルソナス酸; MMA(V); モノメチルアルソナス酸; SAHC; S-アデノシルホモシステイン; SAM; S-アデノシルメチオニン; TMAO; トリメチルアルシンオキシド; TMA; トリメチルアルシン.

#### 7.1.4 排泄

吸入経路では、マウスにヒ化水素の  $180 \text{ mg/m}^3$  を 20 分間吸入暴露した試験で、排泄速度は遅く、ヒ素は 24 時間後でも約 45% が体内に残留した (Levvy, 1947)。

ラットにヒ化水素の  $4\sim 80 \text{ mg/m}^3$  を 1 時間吸入暴露した試験で、主な尿中代謝産物は As(III)、As(V)、MMA、DMA であった。  $60 \text{ mg/m}^3$  超の暴露で尿中のヒ素排泄は 10 倍に上昇し、代謝が飽和したことを示した (Buchet et al., 1998)。

ヒトで、吸入されたヒ化水素は呼吸器系を経て血液中に速やかに溶解した後、酸化され As(III) となる (Pershagen et al., 1982)。急性のヒ化水素中毒の男性で、暴露から 1~2 日後には尿中に As(V) がみられることから、As(III) の一部は、さらに酸化されて As(V) になる (Romeo et al., 1997)。As(III) はメチル化され MMA、DMA となる。

急性のヒ化水素中毒の男性で、吸入暴露翌日から 24 日間尿中ヒ素を測定した報告があり、この間の総排泄ヒ素量は  $41 \text{ mg}$  で、その内訳は多いものから MMA  $16 \text{ mg}$  (39%) > DMA  $13 \text{ mg}$  (32%) > As(III)  $8 \text{ mg}$  (20%) > AsBe  $3 \text{ mg}$  (7.3%) > As(V)  $1 \text{ mg}$  (2.4%) であった。約 60% が主に尿中に排泄され、その生物学的半減期は、速いものから As(V) 27 時間 > MMA 56 時間 > As(III) 57 時間 > DMA 72 時間 > AsBe 86 時間であった。尿中排泄量は暴露後の 5 日間が最大であった。血液中の総ヒ素は三相の減衰がみられ、半減期は 28 時間、59 時間、9 日であった。摂取量の 60~80% が尿中に排泄されると考えられた。As(III) は恐らく亜ヒ酸 As(OH)<sub>3</sub> 経路で As(V) に酸化される。AsBe は分解されずに尿中に排泄される (Apostoli et al., 1997)。

吸入経路以外の経路では以下のような報告がある。

As を投与したマウスの尿中、糞便中への排泄を比較した実験で、投与量のほとんどが尿中に排泄された。胆汁への排泄は少なく、糞便中のヒ素はほとんどが消化管から未吸収のヒ素であった (Vahter and Norin, 1980)。

雌マウスに <sup>73</sup>As-ヒ酸ナトリウムを単回経口投与した試験で、投与量の 66~79% が尿中へ、10~18% が糞便中に排泄され、1% 以下が組織中に蓄積した。組織中の主な蓄積は肝臓で、腎臓がこれに次いで多かった (Hughes et al., 1994)。

雄 F344/DuCrj ラットに三酸化二ヒ素  $10 \text{ mg As/L}$  を 1 週間または 7 か月間飲水投与した試験で、尿中に排泄されるヒ素は As として約 6% であり、残り 94% はメチル化された有機ヒ素であった。排泄割合は、多いものから DMA > MMA > トリメチルアルシンオキシド (trimethyl arsine oxide: TMAO) ≫ As の順となった (Yoshida et al., 1998)。

吸収されたヒ素の血中からのクリアランスには種差があり、マウス、ウサギ、ハムスターなどでは速やかに消失するが、ラットは例外的に赤血球のヘモグロビンと特異的に結合、蓄積するため消失は遅延し (Lu et al., 2004; Vahter, 1981; Vahter et al., 1984)、尿中へは静脈内投与と気管内投与では三相で排泄され、静脈内投与の排泄半減期は 2.5、10、690 時間であった。経口投与と皮膚経路では二相で排泄され、皮膚経路の排泄半減期は 28、240 時間であった (Dutkiewicz, 1977)。

雌カニクイザル (4 匹) に三酸化二ヒ素 (arsenic trioxide) を単回経口投与し、76% が尿中に排泄され、糞便中には事実上ほとんど排泄されなかった (Charbonneau et al., 1978)。

ヒトのヒ素化合物の主要な排泄経路は、ヒ素の化学種に関係なく尿中に排泄され、糞便へ

の排泄は少ない (山内, 1985)。ほかの排泄経路は、皮膚、汗、毛髪、乳汁がある。胆汁への排泄は、腸肝循環して再吸収されるため (Klaassen, 1974)、ほとんど体内からの排泄の経路となっていない。

Asのヒトの尿中排泄の生物学的半減期はおおよそ4日であり、As(V) のほうがAs(III) よりもわずかに速い (Buchet et al., 1981a, b; Pomroy et al., 1980; Tam et al., 1979; Yamauchi and Yamamura, 1979)。ヒトにAsの単回経口投与を行った実験で、通常5~7日以内に投与量の60~80%が尿中に排泄された (Cal EPA, 2004)。

分析技術の進展により、ヒトの尿中にMMA(III) やDMA(III) が検出されている (Aposhian et al., 2000; Del Razo et al., 2001; Le et al., 2000)。

インドの西ベンガル地域で、高濃度のヒ素を含んだ井戸水を飲んでいる住民428人の内、48%の尿中にMMA(III) が、また72%にDMA(III) が検出された。MMA(III) は排泄された総ヒ素の2~5%、DMA(III) は4~21%を占めていた。他のヒ素の占める割合は、As(III) 8~14%、As(V) 2~13%、MMA(V) 8~11%、DMA(V) 44~74%であった (Mandal et al., 2001)。

TMAOとトリメチルアルシン (TMA) は、大部分のほ乳動物では非常に稀な代謝物である。ラットに過剰のDMAを投与するとさらにメチル化し、TMAOが投与量の20%程度尿中排泄されることが報告されているが (Yamauchi and Yamamura, 1984b; Vahter et al., 1984)、ヒトではTMAOは、DMA(V) の投与やAsの長期暴露でも尿中にごく少量あるいは全く検出されていない (Apostoli et al., 1997; Benramdane et al., 1999; Buchet et al., 1981a, b; Mahieu, et al., 1981; Marafante et al., 1987; Thomas et al., 2001; U.S. EPA, 2005d; Vahter, 1999)。また、AsBeはほ乳動物の体内での生成は確認されておらず、魚介類由来のAsBeが代謝を受けずにそのまま排泄されると考えられている (山内, 2000a)。

30歳男性 (体重 70 kg) に  $50 \mu\text{g}$  の As(III) と  $13 \mu\text{g}$  の As(V) を加えたワイン 450 mL を摂取させた実験では、61 時間以内に 80%が尿中から排泄され、その内訳は DMA 50%、MMA 14%、As(III) 8%、As(V) 8%であった (Crecelius, 1977)。

ボランティアの健康な男性に三酸化二ヒ素の  $700 \mu\text{g}$  (As(III)として) を経口的に投与した研究で、摂取後 72 時間で、尿中に 68%が排泄され、内訳は DMA 22%、As(III) 21.6%、MMA 19.2%、As(V) 5.4%であった (Yamauchi and Yamamura, 1979)。

ヒトのボランティアで、一晩絶食後 As の単回経口投与を行った実験で、4~7 日以内に投与量の 46~62%が尿中に排泄された。最初の 24 時間ではメチル化された代謝物よりも As の方が多く排泄されたが、その後 DMA > MMA > As の順になり、DMA の累積排泄量は増加した。排泄されたヒ素の 75%はメチル化しており、1/3 が MMA、2/3 が DMA であった (Buchet et al., 1981a, b; Tam et al., 1979; Pomroy et al., 1980)。As(V) のヒトへの単回経口投与で 7 日目までの糞便中排泄率は平均 6.1%であり、尿中 (62.3%) に多く排泄された (Pomroy et al., 1980)。

米国の国内ヒト暴露アセスメント調査NHEXASで、尿中にはDMAが総ヒ素量の65~73%を占めて最も多く、MMAは9~18%、アルセノベタインは14~20%、3価と5価のAsは3~20%であった (Pellizzari and Clayton, 2006)。

今までヒトの尿中にはAs(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V) は検出されており、MMA(V) とDMA(V)がAsに比べて尿中に短時間に排泄されるため、直近の暴露のバイオマーカーとして有

効で疫学研究などで用いられてきている (Chen et al., 2003a, b)。しかし、MMA(III) やDMA(III) は不安定で、保存時間、基質、温度に影響を受け保存中に急速に酸化されるため、過去良い分析方法がなかった。近年、3価と5価の酸化状態を区別する新しい分析技術 (高速液体クロマトグラフィー-水素化物発生-原子蛍光分析法HPLC-HG-AFS、高速液体クロマトグラフィー-水素化物発生-誘導結合プラズマ質量分析法HPLC-HG-ICPMS、水素化物発生-原子吸光分析法HG-AAS) が開発され (Gong et al., 2001; Le et al., 2000; 貝瀬ら, 2001)、検討されている (Lindberg et al., 2007)。この新分析法で、尿や胆汁中のヒ素の分子種毎の排泄割合を詳細に調べる研究が新しい知見をもたらしつつある。

Suzukiら (2001, 2003) はラットにAs (III) (0.5 mg As/kg) を静脈内投与して、以下のようなヒ素の物質バランスを示した。血流に入ったAs (III) は、直ちに肝臓に投与量の40%、筋肉に35%、腎臓・皮膚・脾臓・肺・精巣に15%が取り込まれ、尿中に10%が排泄された。肝臓以外の器官/組織ではゆっくりとDMA (III) まで代謝された後、血流中に再排出されて赤血球に取り込まれる。肝臓に配分された40%の内の20%は、GSHと抱合体を形成して胆汁中にAs (III) (GS)<sub>3</sub> 及びMMA (III) (GS)<sub>2</sub> の形で排泄され、20%の内の10%はそのまま糞中へ、残りの10%は腸肝循環で再び肝臓に再吸収されて、最終的には30%がDMA (III) として血流中に再排出されて赤血球に取り込まれる。赤血球では6時間後に投与量の80%が蓄積し、DMA (V) に変換され尿中に排泄された (図7-2) (Suzuki et al., 2001, 2003)。DMA (III) (GS) は胆汁中には検出されなかったが、ラットの赤血球には多量のDMA (III) が取り込まれるので、DMA (III) (GS) は肝臓から直接血流中に排出されると考えられる (Suzuki, 2005)。

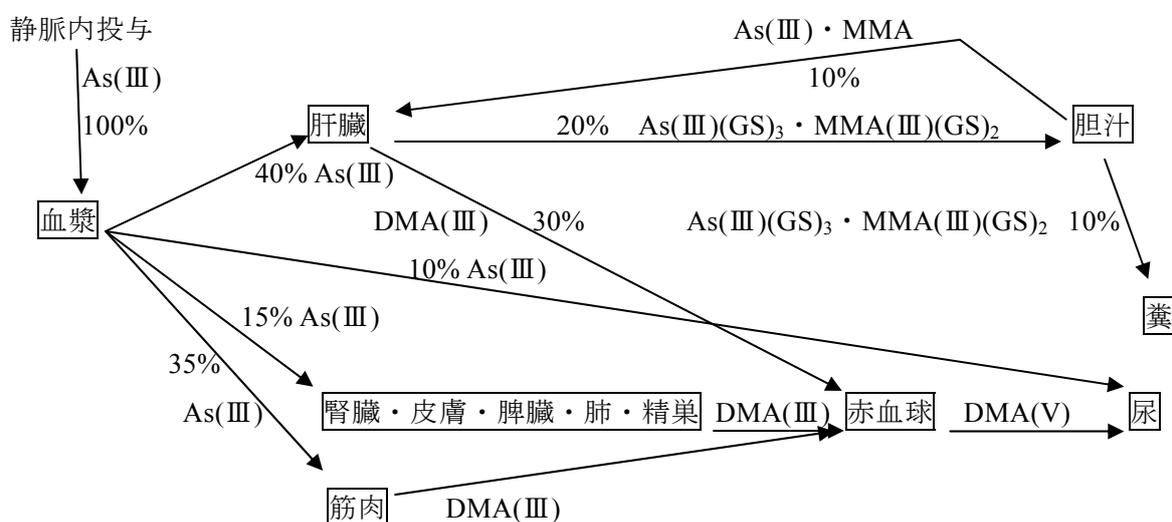


図 7-2 ラットへの As(III) 静脈内投与によるヒ素分布図 (投与量の%) (Suzuki, 2003 を改変)

ラットに As(III) または As(V) を静脈注射した試験で、胆汁中に As(III) と DMA(III) が排泄され、尿中には As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V) が排泄された (Csanaky and Gregus, 2002; Gregus et al., 2000)。この胆汁中へのヒ素排泄について、GSH の役割を検討するため、ラットに 3 価の亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite)、5 価のヒ酸水素二ナトリウム (disodium hydrogen

arsenate) を静脈注射し、胆汁排泄を調べた。その結果、グルタチオン枯渇剤で前処理すると胆汁中へのヒ素 (As(III)、MMA(III)) 排泄は停止することから、胆汁排泄は肝臓の GSH の輸送能に依存しており、胆汁中には GSH の抱合体 (As(III)(GS)<sub>3</sub>、MMA(III)(GS)<sub>2</sub>) として排泄された。この抱合体は胆汁の pH で不安定となり再び分離する (Gyurasics et al., 1991a, b)。

ラットに (As(III)、sodium arsenite) を静脈内投与すると胆汁中に As(III)(GS)<sub>3</sub> 及び MMA(III)(GS)<sub>2</sub> が出現し、この胆汁中へのヒ素の輸送は、肝臓毛細胆管に存在する薬剤耐性タンパク質 2 (MRP2/cMOAT) の輸送系によること、その際 GSH が必須であること、GSH と抱合体を形成して胆汁中に As(III)(GS)<sub>3</sub> と MMA(III)(GS)<sub>2</sub> として排泄されることが報告されている (Kala et al., 2000)。

ラットにヒ酸二ナトリウム (Na<sub>2</sub>HAs(V)O<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) または亜ヒ酸ナトリウム (NaAs(III)O<sub>2</sub>) を、経口投与または静脈内投与し、胆汁と尿中への排泄が調べられた。経口経路では、MMA(III)(GS)<sub>2</sub>、およびDMA(III)(GS) が主として解離したものと想定されるDMA(V) が胆汁中に排泄された。一方、静脈経路では、As(III)(GS) およびMMA(III)(GS)<sub>2</sub> が胆汁中に排泄されたが、DMA(V) はみられなかった。GSH合成酵素阻害剤のブチオニンスルホキシミン (BSO) を前もって腹腔内投与すると、As(V) とAs(III) を静脈内投与したラットでは、胆汁中へのヒ素の排泄は顕著に阻害され、GSHのヒ素代謝での重要な役割が示唆された。経口経路では、肝臓へのヒ素の蓄積は用量に依存し、As(V) よりAs(III) の方が有意に高かった。尿中排泄の割合は、静脈経路では、As(III) は、As(III) 47% > DMA(V) 43% > As(V) 10%であったが、As(V) では、ほとんどそのまま排泄され、DMA(V) までほとんど代謝されなかった (As(V) 87% > As(III) 10% > DMA(V) 3%) であった (Cui et al., 2004)。

胆汁中に排泄されたAs(III)(GS)<sub>3</sub>およびMMA(III)(GS)<sub>2</sub> の安定性を調べたところ、胆汁中のGSH濃度の低下と共に不安定となり、それぞれAs(III) および MMA(III) に加水分解された (Kobayashi et al., 2005)。

Hayakawaら (2005) は、ラットの胆汁中のGSH複合体の挙動に注目して、Asの代謝が従来考えられてきた還元とメチル化の繰り返しの反応経路によるのではないGSH複合体経路の新しい代謝経路を提案した (図7-3)。即ち、As(III)(GS)<sub>3</sub> やMMA(III)(GS)<sub>2</sub> のGSH複合体は、CYT19によってそれぞれMMA(III)(GS)<sub>2</sub> とDMA(III)(GS) に変換された。MMA(III)(GS)<sub>2</sub> とDMA(III)(GS) は、GSH濃度が1 mM以下の場合に不安定となり、加水分解された後、酸化され、それぞれMMA(V) とDMA(V) になった。As(III) がCYT19によってメチル化される代謝過程は、As(III)とMMA(III)の酸化的メチル化によるより、As(III)(GS)<sub>3</sub> やMMA(III)(GS)<sub>2</sub> 経路でメチル化される、としている。

As(V)は還元されてAs(III) になった後、GSHと複合体As(III)(GS)<sub>3</sub>を形成し、S-アデノシルメチオニンの存在下でCYT19によってMMA(III)(GS)<sub>2</sub>に変換された。MMA(III)(GS)<sub>2</sub>はGSH濃度に依存してMMA(III) と平衡状態にあり、胆汁中で不安定で、GSHのない条件下ではMMA(III)に加水分解される。MMA(III)(GS)<sub>2</sub>はS-アデノシルメチオニンの存在下でCYT19によってDMA(III)(GS)に変換された。GSHは、ヒ素-GSH複合体の加水分解を抑制することによって毒性のある3価ヒ素の発生を抑制する重要な働きがあることが示唆された (Kobayashi et al., 2006)。

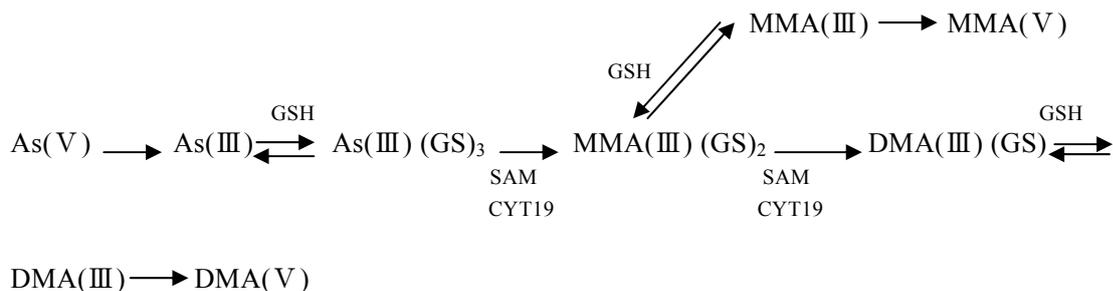


図7-3 GSH複合体経由の無機ヒ素の新代謝経路 (Hayakawaら (2005) を改変)

ヒ素の体内での挙動には種差や個人差があることが知られており、以下に概説する。

### 【種差・個人差】

代謝過程は、ハムスター及びウサギが最もヒトに似かよっていると考えられる (Aposhian et al., 2004; NRC, 1999)。

動物種によりAsのメチル化能に差があり、排泄されるMMAやDMAの排泄速度や比率も異なる。マーモセットとチンパンジーのヒ素の排泄速度はヒトに近い (Vahter, 2002)。

マウス、イヌでは効率よくDMAにメチル化されるために尿中へのDMA排泄は速く、組織の保持率は低い。一方、ラットは異なっていて、効率よくDMAにメチル化されるが、そのほとんどは赤血球におそらくDMA(III)として保持されていて尿中への排泄は遅く (Aposhian et al., 2004; Vahter, 2002)、ヒ素の胆汁中排泄がみられる (Gregus et al., 2000; Klaassen, 1974)。このラットの胆汁排泄はイヌの800倍、ウサギの37倍であり、著しい種差がみられた (EPA draft, 2005c)。

DMA(V) とDMA(III) をラット、ハムスター、マウス、ヒトの赤血球とインキュベートすると、5価のDMA(V) は全ての動物種で事実上取り込まれないか、または緩やかに取り込まれるのに対し、3価のDMA(III)は効率的に赤血球内に取り込まれ、効率の高い種から順に、ラット > ハムスター > ヒトであり、マウスは効率が悪く、しかも異なったパターンであった。取り込まれたDMA(III)は、DMA(V)に酸化され、赤血球外に出て、尿中に排泄されるが、酸化され赤血球外に出る速さは、ハムスター > ヒト > ラットの順であった (Shiobara et al., 2001)。

一方、マーモセット (Zakharyan et al., 1996)、チンパンジー (Vahter et al., 1995a)、モルモット (Healy et al., 1997) は、肝臓にAsをメチル化するメチルトランスフェラーゼ活性がなく、5価や3価のAsをそれぞれ静脈注射、腹腔内投与しても尿中へはMMAやDMAはほとんど検出されなかった (Vahter et al., 1982; Vahter and Marafante, 1985)。マーモセットにAs(V) を静脈投与すると、20%がそのまま尿中に排泄され、20%がAs(III) として尿中に排泄された。残りのAsは特に肝臓に著しく蓄積した (Vahter and Marafante, 1985)。

ヒトでは尿中へのMMA排泄量が多いため (Vahter, 1999)、Asのスローメチレーターであることが示唆され、このことが他の動物種よりAsに感受性が高い理由の一つとも考えられる (Hughes, 2006)。ヒトでは、暴露の形態や程度に無関係に、尿中の割合はAsが10~30%、MMA(III)

+V) が10~20%、DMA(Ⅲ+V) が60~80%であるが、歴史的に長期にわたって高いヒ素濃度の地下水に依存して生活しているチリ、台湾、アルゼンチンの集団では尿中MMA濃度に高低があり、メチル化に關与する酵素調節に遺伝子多型が示唆されている (Chiou et al., 1997a; Engstrom et al., 2007; Vahter, 2002; Vahter and Concha, 2001; Vahter et al., 1995b)。

また、加齢や妊娠で影響を受けるという報告 (Concha et al., 1998a, b; Kurttio et al., 1998)、ヒ素のメチル化能に男女差があり、加齢がその差を縮めるという報告 (Hsueh et al., 1998)、また、子どもの方が大人よりヒ素の毒性が強く現れることを示唆する報告があるが (Concha et al., 1998c)、個人の日内/日間変動はなく、アルゼンチンの高濃度のヒ素含有水を飲んでいるアンデスの女性を対象にした研究では、個人の尿中のヒ素の化学形態の割合は日間でも日内でもほとんど変動しなかった (Concha et al., 2002)。個人毎のヒ素代謝能は安定していると考えられる。同様の結論が米国の集団の尿分析でも得られている (Steinmaus et al., 2005b)。一方、疫学研究では、尿中のメチル化ヒ素代謝物の比率に反映されるようなメチル化能の個人差は非常に大きく、尿中MMA/DMA比は0.05~0.6の大きな幅の数値が得られている (Hopenhayn-Rich et al., 1996a, b)。

### 【栄養】

肝臓でのメチル化は、S-アデノシルメチオニンからのメチル基転移によるため、コリン欠乏食、メチオニン欠乏食、タンパク質欠乏食の飼育で肝臓のS-アデノシルメチオニン濃度を低下させると、メチル基転移反応も低下した (Tice et al., 1997; Vahter and Marafante, 1987)。

ウサギにAs(Ⅲ) 0.4 mg As/kg を単回静脈注射し、コリン、メチオニン及びタンパク質欠乏食の影響を調べた実験で、全ての群で対照群より尿中への総ヒ素量の排泄は有意に減少し、DMAの排泄も有意に減少した (投与量に対して、対照群 65.5%、コリン欠乏食群 43.9%、メチオニン欠乏食群 39.3%、タンパク質欠乏食群 51.9%) (Vahter and Marafante, 1987)。

マウスにコリン欠乏食を与えて亜ヒ酸ナトリウムを経口投与すると、正常食のマウスより尿中への総ヒ素排泄量は減少した (Tice et al., 1997)。

必須微量元素であるセレンはヒトのAs(Ⅲ)メチルトランスフェラーゼであるCyt19を阻害することが知られており (Styblo et al., 2002)、セレンの食事による過剰摂取がヒ素のメチル化活性を低下させる可能性もある。ヒ素による染色体異常誘発性をヒ素の添加食で減少すること (Biswas et al., 1999)、雌のラットの生殖器系へのヒ素による悪影響の保護効果 (Chattopadhyay et al., 2003) など知られている。また、セレン欠乏食で飼育している妊娠マウスに無機ヒ素を経口投与すると、ヒ素の蓄積は正常食のマウスに比べて母動物の肝臓で最大48%、胎児の脳で最大31%増加した (Miyazaki et al., 2005)。

メチル基の供与体としてはS-アデノシルメチオニン以外にもメチオニン、システイン、還元型リポ酸やビタミンB<sub>12</sub>も關与していることが明らかになっている (ATSDR, 2000; Buchet and Lauwerys, 1985; Vahter, 1999)。食餌中のシステインに依存して肝臓のGSHが増加すること (Tateishi et al., 1981)、過剰のシステインを餌料中に混ぜラットにDMA(V)を飲水投与すると、尿中のTMAO量は有意に増加し、メチル化が進行したこと (吉田ら, 2004) など、栄養とヒ素のメチル化との關連が強く示唆されている。

このような栄養的な側面から、疫学研究でもヒ素の毒性発現と住民の栄養状態との關係が

議論されている (7.2 疫学調査及び事例参照; Chen et al., 1988; Hsueh et al., 1997; Milton et al., 2004; Mitra et al., 2004; Morales et al., 2000; Steinmaus et al., 2005a)。

## 7.2 疫学調査及び事例

ヒ素の歴史は古代のギリシャ・ローマ時代の2,400年前にさかのぼるが (Miller et al., 2002)、新しくは殺鼠剤、農薬などに使用され、医薬品としても三酸化二ヒ素を含むホーレル水 (Fowler's solution) が、1900年代に放射線療法が出現するまで抗白血病療法の主力薬剤であった経緯がある。今日、三酸化二ヒ素が急性前骨髄球性白血病や多発性骨髄腫の治療薬 (Chen et al., 1997; Munshi et al., 2002; Shen et al., 1997) として見直される一方、ヒ素化合物による事故、事件なども数多く起きている。

その中でヒ素を含む地下水の飲用による大規模な健康影響がみとめられ、米国では私用の井戸水にヒ素汚染が、バングラデシュでは数百万人にヒ素中毒の恐れがあり、その他、アジアでは、中国・新疆ウイグル地区、インド西ベンガル州、バングラデシュ、タイ、カンボジア、ベトナム、ネパール、中国内モンゴル自治区、台湾・嘉義・台南県、フィリピンミンダナオ島、アジア以外ではハンガリー、北メキシコ、チリ、アルゼンチン、ガーナなど地球規模的なヒ素による健康被害が報告されている (Mead, 2005; Ng et al., 2003; 阿草ら, 2002; 安藤, 2000; 堀田宣之, 2004; 吉田ら, 2000)。

わが国では、鉱山によるものでは公害健康被害補償法によるヒ素汚染指定地域として宮崎県の土呂久と島根県笹ヶ谷地域が指定されている。宮崎県の土呂久地域では、原始的な窯で硫と鉄鉱石を焼いて三酸化二ヒ素の結晶をとる際の鉱山でのヒ素汚染であり、窯内や煙突から亜硫酸ガスとともに大気中に放出されたヒ素によって作業者が直接あるいは間接的に暴露された (川原, 1997)。

食品によるものでは、1955年乳質安定剤として用いられた第二リン酸ナトリウムに三酸化二ヒ素が混入したことが原因で森永ヒ素ミルク中毒が兵庫、岡山、広島など西日本を中心に発生し、少なくとも患者総数 12,159 人、死者 131 人を出した (中島, 2004, 2005)。1956年には山口県宇部市で醤油に混入したヒ素 (恐らくヒ酸カルシウム) による急性中毒で 417 人が罹患し、1日あたりの平均摂取量は 3 mg で、2~3週間摂取したと推定されている (Mizuta et al., 1956)。また、1998年和歌山市で、三酸化二ヒ素が混入されたカレーを食べて 4 人が死亡し、63 人の中毒例が出て大きな社会問題となった。この他にも集団ヒ素中毒の事例がある (内藤, 2001)。

また、工場廃液の地下浸透による飲料水汚染 (新潟県中条町の三酸化二ヒ素生産工場) (Tsuda et al., 1995; 原田ら, 1988) などが知られている。

以上、ヒ素被害についてはヒトでの多くの事例があり、これらの事例を基にした急性影響や慢性影響及び疫学調査の結果を中心に以下に概説する。

なお、毒性メカニズムとヒトの健康影響に関して Tchounwou ら (2003) の総説がある。

### a. 急性影響

#### a-1. 経口暴露

急性経口致死量に関する報告は、2 g (Levin-Scherz et al., 1987)、8 g (Benramdane et al., 1999)、

21 g (Civantos et al., 1995) とさまざまである。1～4 g (Fesmire et al., 1988; Fincher and Koerker, 1987; Moore et al., 1994) から 8～16 g (Mathieu et al., 1992) のヒ素を経口的に摂取して死に至らなかったケース (通常は救急処置後、持続性の神経学的後遺症をしばしば伴う) も報告されている。

急性症状としては、経口暴露では、口腔、食道などの粘膜刺激症状が最初で、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間後に悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの急性胃腸症候群が出現する。自覚症状としては、脱力感、全身倦怠感、虚脱感、頭痛、悪寒を訴えることがある。血圧下降も高頻度にみられる。急性胃腸症候群の初期は、呼気に金属臭、ガーリック臭があり口渇、焼けるような口唇、嚥下困難の症状を呈する (IPCS, 2001)。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、吐血、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、血圧下降、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、速い場合は 24 時間以内に死亡する。死因は循環不全である。病理学的には消化管、特に胃に出血・充血・壊死、消化管全体に浮腫、胃粘膜ひだに金属性の結晶、腎尿細管の腫脹、腓腹神経有髄線維の減少、軸索変性が認められる (井上ら, 1999; 篠崎, 1999)。

ヒ素摂取 2 週目ごろから手足の爪に横断性の白線 (ミーズ線) が出現してくる。また、特に重症例では摂取後 1～3 週ごろより末梢神経障害として著明な異常感覚を主徴とする多発末梢神経障害が特徴的に出現してくる。ヒ素摂取 1～3 週後に四肢にジンジンする異常感覚が出現し、痛覚は過敏となって重症例ではヒペルパチーという症状が出現し、耐え難い痛みになる。感覚障害は表面感覚障害より深部感覚障害が強く、振動覚、位置覚が強く侵される。四肢の深部反射は減弱ないし消失する。運動障害は、四肢末梢部に出現し手足の筋力低下、筋萎縮がみられる (井上ら, 1999; 篠崎, 1999; 日本産業衛生学会, 2000; 森ら, 1999; 山内ら, 2000b)。

臨床検査では、末梢血の白血球や血小板数の著明な減少、重症の場合は白血球や血小板数が一時的な増加後減少する。赤血球数は軽微な減少がみられることがある。一過性に肝機能、腎機能の異常を示すアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、尿素窒素、クレアチニンの上昇が認められる。他に低カリウム血症、クレアチンフォスフォキナーゼや C 反応性タンパク (CRP) の上昇がみられる。タンパク尿を認めることがある。心電図では、T 波の陰性化・平坦化、QT 時間 (心室の電氣的収縮時間) の延長、腹部 X 線検査ではヒ素の散在性の陰影がみられる (井上ら, 1999; 篠崎, 1999)。

ヒ素の食品からの摂取に関しては、英国食品規格庁 FSA の毒性委員会 (2004) はヒジキ中の As 含量は平均 77mg/kg であり、ヒトの暴露量を著しく増加させるとしてヒジキを食べないよう英国国民に勧告した。ヒジキ摂取後の尿中排泄の総ヒ素量が摂取する前 (1 か月間海産物摂取せず) と比べて約 40 倍に増加し、As(III)も検出されたという報告がある (中嶋ら, 2005) が、調理過程で大部分が失われ、ヒジキによる健康上のリスクは高まらないとされている (松浦, 2005)。

## a-2. 吸入暴露

吸入暴露では、高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することもある (日本産業

衛生学会, 2000)。ヒ化水素では、暴露後数時間以内に急激な進行性血管内溶血がみられる (Fowler and Weissberg, 1974; Gosselin et al., 1982)。血液の変化は、貧血、赤血球の障害 (好塩基性斑点、ハインズ-エールリッヒ体、赤血球不同、奇形赤血球、赤血球破碎、溶血赤血球や網赤血球増多) や白血球増多などで、血漿中遊離ヘモグロビン、鉄やカリウム濃度の上昇を伴う (Bogdanicka, 1988; Fowler and Weissberg, 1974; Jenkins et al., 1965; Kleinfeld, 1980; Klimecki and Carter, 1995; Levinsky et al., 1970; Parish et al., 1979; Teitelbaum and Kier, 1969; Wilkinson et al., 1975)。典型症状は、腹痛、血色素尿、黄疸である。

ヒ化水素の急性吸入暴露で、ヒ素は赤血球に作用してヒ化水素に特徴的な溶血を引き起こす (IPCS, 2002)。ヒ化水素暴露による初期症状としては頭痛、倦怠感、脱力感、めまい、腹部疝痛、嘔気、嘔吐、4～6 時間後に血色素尿、24～48 時間後に皮膚や粘膜の黄疸が見られる。重篤な場合、溶血後のヘモグロビンや赤血球が腎に沈着し腎不全を起こし、乏尿、無尿に至る (Anthonisen et al., 1968; De Palma, 1969; Fowler and Weissberg, 1974; Guajardo et al., 1970; Jenkins et al., 1965; Kipling and Fothergill, 1964; Levinski et al., 1970; Rogge et al., 1983; 環境庁大気保全局企画監修, 1988; 日本産業衛生学会, 2000; 宮本ら, 2002)。無尿が発現した場合、透析をしないと死亡率はほぼ 100%とされる。肋椎角の圧痛を伴う肝腫や脾腫、発熱、頻脈、頻呼吸を起こす場合もある (Klimecki and Carter, 1995)。中枢および末梢神経系には、見当識障害、悪寒、痙攣や知覚異常などの症状が高濃度暴露後短時間に出現する (Anthonisen et al., 1968; De Palma, 1969; Risk and Fuortes, 1991)。中毒性肺水腫や急性循環障害もヒ化水素中毒の死因として報告されている (Matthews, 1989; Stokinger, 1981; Vallee et al., 1960)。急性期以後の影響としては、慢性腎障害 (Muehrcke and Pirani, 1968)、血液学的変化 (Muehrcke and Pirani, 1968)、多発性神経炎 (De Palma, 1969; Frank, 1976; Gosselin et al., 1982) や過敏、錯乱、記憶喪失、激越、見当識障害などの神経心理学的症状 (De Palma, 1969; Levinsky et al., 1970) が報告され、暴露後 10 日間～3 週間でミーズ線も出現する。

## b. 慢性影響

中毒症状は多彩で、一般症状として脱力感、易疲労感、食欲減退、体重減少、易刺激性、消化器症状として、悪心、下痢、腹痛がある。最も特異的な所見は皮膚にみられ、末梢血管の炎症、末梢神経症状、貧血、門脈性肝硬変、腎障害、多臓器がんがみられている。

吸入暴露の場合には、粘膜刺激症状が見られ、炎症、びらん、壊死の結果、鼻中隔は穿孔をきたし、慢性気管支炎が起る。筋の萎縮、運動失調、上下肢末端の知覚異常を伴う末梢神経障害や多発神経炎は急性中毒で多く報告されているが、慢性の吸入暴露では比較的少ない (健康影響評価検討会, 1995; 日本産業衛生学会, 2000; 圓藤, 1999)。

なお、有機ヒ素化合物の慢性中毒の報告はない (健康影響評価検討会, 1995)。

ヒ化水素の長期暴露では、急性中毒の症状に類似した症候が出現するが、急性中毒より出現時期は遅れ、末梢神経障害 (Stokinger, 1981)、消化管障害 (Mueller and Benowitz, 1989)、溶血および腎障害 (Kensler et al., 1946; Risk and Fuortes, 1991) が現れる。末梢神経障害の症状は 10 日 (Wilkinson et al., 1975) から 6 か月 (Frank, 1976) の潜伏期間を経て出現する。中毒性多発神経炎や軽度の精神器質性症候群が急性ヒ化水素中毒後の 6 人の労働者で報告され、神経生検でミエリン断片化や軸索の萎縮が明らかになった (Frank, 1976)。

Wilkinson ら (1975) はあるヒ化水素中毒患者の錯乱や見当識障害を報告している。暴露後 10 日目、患者は知覚異常、手や足の灼熱感、また後になって四肢の筋無力を訴えた。30 日目、脱力は進み患者は歩行出来なくなった。筋肉の萎縮は近位から遠位まで及ぶが、感覚の変化は四肢の末梢に限られていた。感覚および運動神経における伝導速度や振幅は四肢で低下した。神経障害は 7 週間後に回復し始めたが、6 か月後でさえ歩行困難であった。

2 例のヒ化水素中毒患者の診察で、1 例で急性乏尿による腎不全、他の 1 例で腎機能の軽度の低下が認められている (Pedersen et al., 1968)。

Muehcke と Pirani (1968) は、水酸化ナトリウムでタンクのアルミニウム壁を掃除中、壁中のヒ素が反応し生成したヒ化水素に暴露した 32 歳のトラック運転手の腎障害を、23 か月以上臨床病理学的に研究した。運転手は暴露 24 時間後に無尿が観察されたが、利尿回復期に尿細管基底膜に進行性の肥厚が観察された。最も重大な障害は腎皮質の近位および遠位尿細管に現れ、尿細管における変化は退行性、修復性、再生性であった。23 か月後、局所性内皮肥厚や腎硬化が観察され、慢性腎不全の像を示した。

以上のヒトでの急性、慢性影響の他に、世界中でみられたヒ素による数多くの事例は多大の情報をもたらしており、以下に各組織、器官及び毒性別にその概要を記載する。

## c. 非腫瘍性変化

### c-1. 皮膚

皮膚にはヒ素による特異的な所見として、接触皮膚炎、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌や足底部の過角化症、皮膚潰瘍、ボーエン病<sup>注)</sup>が認められている。

<sup>注)</sup> ボーエン病: 皮膚の上皮内がんの一型 (原, 2003)。

かつて 10 mg/mL の三酸化二ヒ素 (ヒ素として約 7.6 mg/mL) を含有するホーレル水 (Fowler's solution) が、急性感染症からてんかん、喘息、乾癬や湿疹のような慢性の再発性皮膚発疹に至るまで、種々の症状を緩和するために処方されていたが、その経口投与の結果、手掌や足蹠の角化症、躯幹に特徴的な色素性変化、手、足、躯幹に各種のがん及び前がん性の病変が認められている (NRC, 1977)。

ヒ素化合物の短期暴露で色素沈着、点状白斑、角化等の皮膚所見が発症することは、森永ヒ素ミルク中毒事件 (乳児 1 日 1.3~3.6 mg の As を約 1 か月間摂取) や宮崎県の土呂久地域のヒ素汚染地区の患者でよく知られており、土呂久の認定患者の約 97%は皮膚疾患を有していた。また経口、吸入経路のいずれも比較的短期間で皮膚疾患が多発し、しかも発症率は暴露濃度に依存することが明らかにされている (石西ら, 1985; 常俊, 2000)。中国、内モンゴル自治区でのフィールド調査でも、五原郡のヒ素汚染水には平均 0.41 ppm のヒ素が検出され、躯幹部の色素異常、手掌・足底の角化症が観察されている (吉田ら, 2000)。

この皮膚疾患は国ごとに特徴を持ち、台湾では以上のような所見が一般的であるが、インドでは、呼吸器疾患、多発性末梢神経障害、末梢神経症状が主徴であるとされている。非腫瘍性の所見である皮膚の病変がヒ素の長期暴露の鋭敏なエンドポイントとみなされており (Yoshida et al., 2004)、皮膚病変を基にした NOAEL が求められている。米国 EPA (2005a) は Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の台湾南西部の烏脚 (うきゃく) 病発生地域での横断研究で明らかになった色素沈着と角化症の増加を指標にして、飲料水から摂取するヒ素の NOAEC

を  $9 \mu\text{g/L}$  とし、サツマイモと米に含まれるヒ素  $2 \mu\text{g/日}$  (Abernathy et al., 1989) を加算して経口暴露の実際の NOAEL を  $0.8 \mu\text{g/kg/日}$ <sup>注)</sup> とし、LOAEC も同様に  $14 \mu\text{g/kg/日}$  と算出している (d-2. 経口暴露参照)。ATSDR (2005) はドラフトではあるが、EPA と同様に Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の研究から NOAEL を  $0.8 \mu\text{g/kg/日}$  (換算値) としている。この暴露濃度では末梢神経系、高血圧を含む心血管系への影響も認められた。

注)  $[(9 \mu\text{g/L} \times \text{体重}55\text{kgのヒトの一日水分摂取量}4.5\text{L/日}) + \text{サツマイモと米由来}2 \mu\text{g/日}] \div \text{体重}55\text{kg} \doteq 0.8 \mu\text{g/kg/日}$

## c-2. 血管系

ヒ素及びその無機化合物の血管系に対する影響を表 7-1 に示す。

### c-2-1. 末梢血管系

特異的な所見として末梢血管の炎症があり、先端紫藍症 (acrocynosis)、レイノー現象がみられ、台湾の風土病として知られた烏脚病 (Black Foot Disease) は、ヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられる。末梢神経症状は、飲料水ヒ素汚染が原因で発生した経口摂取による慢性中毒にみられるが、事例ごとに異なり一律には認められないとされている。

台湾の研究で烏脚病と井戸水のヒ素濃度・飲用期間との関連が明らかにされている。

烏脚病は、台湾の南西海岸一帯 (嘉南平原) で発生した手足の壊疽で、1900 年頃から使用され始めた深井戸 (100~280 メートルの掘り抜き井戸) によるものとされ、1920 年代から発生し、1950 年代後半に多発した。台湾大学医学部の調査によりヒ素による中毒症状であることが判明した (堀田, 2004)。烏脚病の特徴は、片足または両足の冷感、しびれから始まり、進行すると潰瘍形成、黒色化、さらに乾性壊疽になる。烏脚病の主な病理学的所見として閉塞性血栓血管炎と閉塞性動脈硬化がみられる (IPCS, 2001)。

台湾の烏脚病患者 241 人の症例対照研究で、烏脚病の発症が多重ロジスティック回帰分析によって、ヒ素汚染井戸水の長期の飲用、家族歴、患者の低栄養状態 (卵・野菜・肉の低摂取とサツマイモの高摂取) と有意に相関していた (Chen et al., 1988)。

台湾での 582 人を対象にした横断研究では、末梢血管障害のリスクは、足首関節上腕血圧比を用いて診断した結果、ヒ素の飲料水からの累積摂取量の増加とともに増加し、 $20 \text{ (mg/L)} \cdot \text{年}$  以上で統計的に有意であった (Tseng et al., 1996)。

スウェーデンの銅製錬所で平均 23 年間にわたってヒ素の粉塵に暴露された作業員 47 人について、指を冷却後の収縮期血圧を測定した。As 濃度は尿で測定した。その結果、血管が癒れんするレイノー現象の高い発症がみられた。著者らは血管癒れん現象の増加と製錬作業員のレイノー現象は、吸入したヒ素による血管機能の変化によるものであり、ヒ素の平均全摂取量は 23 年間で約  $4 \text{ g}$  であり、烏脚病患者は  $20 \text{ g}$  以下であると見積もっている (Lagerkvist et al., 1986)。

### c-2-2. 心血管・脳血管障害

台湾南西部の烏脚病発生地域の Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang 郡区の 42 の村落で、20 歳以上の住民の全血管障害、末梢血管障害、心血管系障害、脳血管系障害の死亡率

を年齢で調整して検討した結果、死亡率は汚染井戸水のヒ素濃度の増加と共に有意に増加したが、脳血管系障害では有意ではなかった (Wu et al., 1989)。

台湾の烏脚病発生地域の 60 村落で 1973～1986 年に虚血性心疾患による死亡率の生態学的研究の結果、ヒ素汚染井戸水のヒ素濃度と虚血性心疾患による死亡率との間に関連を認めた (Chen et al., 1996)。

上記の村落から烏脚病が最も多く発生した 3 つの村落を対象に、烏脚病患者 263 人、烏脚病でない患者 2,293 人を選び、平均 5 年間追跡したコホート研究で、ヒ素累積暴露量と虚血性心疾患による死亡との間に相関を認めた。相対リスクは、年齢、喫煙歴、体格指数 (BMI) 等で調整し、累積暴露濃度 0.1～9.9、10～19.9、20 mg/L 以下でそれぞれ 2.5、4.0、6.5 であった (Chen et al., 1996)。

台湾北東部の Lanyang Basin 在住の成人男女 8,102 人について、井戸水中のヒ素濃度と脳血管系障害の有病率を評価した横断研究がある。ロジスティック回帰分析を用いて多変量調整オッズ比と 95% 信頼区間 (CI) を導出し、年齢、性別、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒で調整したところヒ素濃度と脳血管系障害の有病率の有意な濃度相関性が認められた。脳梗塞ではさらに顕著であり、ヒ素濃度 <0.1、0.1～50.0、50.1～299.9、>300  $\mu\text{g/L}$  に対してそれぞれオッズ比 1.0、3.4 (95%CI 1.6～7.3)、4.5 (95%CI 2.0～9.9)、6.9 (95%CI 3.0～16) であった。累積暴露量については、<0.1、0.1～4.9、 $\geq 5.0$  (mg/L)・年に対してそれぞれのオッズ比は脳血管系障害では 1.00、2.26 (95%CI 1.23～4.15)、2.69 (95%CI 1.35～5.38) であり、脳梗塞では 1.00、2.66 (95%CI 1.21～5.83)、3.39 (95%CI 1.42～8.11) であり、すべて有意に増加していた (Chiou et al., 1997b)。

動脈硬化症と冠状動脈性心臓障害による死亡率は、米国 Tacoma 製錬所のコホート集団では増加し、スウェーデン Ronnskar 製錬所と米国 Anaconda 製錬所のコホート集団では有意差はなかった (IPCS, 2001)。

宮崎県の土呂久地域の鉾山でのコホート研究では、虚血性心疾患による標準化死亡比 (SMR) は全体で 2.14 (95%CI 1.00～4.37) であり、女性は 3.19 (95%CI 1.09～8.22)、男性は 1.48 (95%CI 0.40～4.35) で女性の SMR の方が高かった (Tsuda et al., 1990)。

米国ユタ州 Millard 郡で行ったコホート研究で、14～166  $\mu\text{g/L}$  のヒ素に汚染された飲料水を飲んだ住民では、高血圧性の心臓障害による死亡が男女それぞれ SMR 2.20 (95%CI 1.36～3.36)、1.73 (95%CI 1.11～2.58) と増加し、その他の心臓障害の SMR はそれぞれ 0.94 (95%CI 0.71～1.22)、1.43 (95%CI 1.11～1.80) と女性が増加したが、濃度依存性ではなかった (Lewis et al., 1999)。

日本の佐賀関の銅製錬所での 1949～1971 年におけるコホート研究で、作業員 839 人のうち心臓障害による死亡者は 7 人であり、日本人男性の期待値 14.9 人に比べて小さく、心臓障害との関連性はなかった (Tokudome and Kuratsune, 1976)。

Navas-Acien ら (2005) は、ヒ素暴露と心血管障害に関する従来疫学研究をレビューして、台湾の 8 つの研究では、方法論的な限界はあるが、高濃度のヒ素暴露と心血管障害との関係に中程度から強い相関性が不十分ながらあるとし、その他の国や職業性暴露での研究では結論できないと報告している。

### c-2-3. 高血圧

ヒ素の長期暴露と高血圧に関連性があるとする研究は、台湾 (Chen et al., 1995; Tsai et al., 1999) とバングラデシュ (Rahman et al., 1999) の研究に限られている。

バングラデシュの井戸水を飲用した 30 歳以上の 1,595 人に質問票に基づいて面接した。その内、1,481 人がヒ素に汚染された井戸水を飲用していた。年齢、性別、BMI で調整した高血圧の有病率は、ヒ素濃度及び累積ヒ素暴露量の増加と共に有意に増加し、ヒ素井戸水を飲用していない対照群の有病率を 1 とした場合、累積ヒ素暴露量 <1.0、1.0~5.0、>5.0~10.0、>10 (mg/L)・年の有病率比は、それぞれ 0.8 (95%CI 0.3~1.7)、1.5 (95%CI 0.7~2.9)、2.2 (95%CI 1.1~4.4)、3.0 (95%CI 1.5~5.8) であった (Rahman et al., 1999)。

以上の血管系に対する影響として、台湾の研究で井戸水のヒ素濃度と飲用期間に相関して末梢血管障害、虚血性心疾患、脳血管系障害がみられた。高血圧との関連性も疑われている。一方で、低栄養や他の化学物質の同時汚染などの交絡要因がかかわっている可能性がある (IPCS, 2001)。米国 Cal EPA (2004) は「Public Health Goals for Arsenic in Drinking Water」で、Chiou ら (1997b) の台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、飲料水からの累積暴露量の LED<sub>01</sub> (1%有効量 ED<sub>01</sub> の 95%信頼下限値 ; NOAEL 相当) として 3.0 (mg/L)・年を求め、ヒ素全摂取量に占める飲料水からの比率を 20% (初期値)、70 年間暴露、不確実係数 10 (個人差) を用いて飲料水の非発がん健康保護濃度 (Health Protective Concentration) を 0.9 μg/L<sup>注)</sup> と算出している。

注) 飲料水の非発がん健康保護濃度 0.9 μg/L ≙ 3.0 (mg/L)・年 × 0.2 × 1/70 年間 ÷ 不確実係数 10

表 7-1 ヒ素及びその無機化合物の血管系に対する影響

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献																		
症例 対照 研究	台湾烏脚 病患者241 人、性・年 齢で調整 した対照 住民759人	井戸水中 ヒ素濃度 1,140μg/L 以下、1956 年から漸 減	<table border="1"> <tr> <td>暴露年</td> <td colspan="2">末梢血管障害 オッズ比</td> </tr> <tr> <td>&lt;1</td> <td colspan="2">1.0</td> </tr> <tr> <td>1-29</td> <td colspan="2">3.0</td> </tr> <tr> <td>&gt;30</td> <td colspan="2">3.4 (p&lt;0.001 傾向分析)</td> </tr> </table>	暴露年	末梢血管障害 オッズ比		<1	1.0		1-29	3.0		>30	3.4 (p<0.001 傾向分析)		栄養状態、 烏脚病の家 族歴、教育、 皮膚病の有 無で調整し たオッズ比	Chen et al., 1988						
暴露年	末梢血管障害 オッズ比																						
<1	1.0																						
1-29	3.0																						
>30	3.4 (p<0.001 傾向分析)																						
コホ ート 研究	台湾烏脚 病患者789 人	井戸水中 ヒ素濃度 1,140μg/L 以下、1956 年から漸 減	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">烏脚病患者のSMR</td> </tr> <tr> <td colspan="3">全台湾 烏脚病地域</td> </tr> <tr> <td>末梢血管障害</td> <td>12.43**</td> <td>3.51**</td> </tr> <tr> <td>心血管障害</td> <td>2.09**</td> <td>1.60***</td> </tr> <tr> <td>脳血管障害</td> <td>1.18</td> <td>1.07</td> </tr> <tr> <td colspan="3">** p &lt; 0.001; *** p &lt; 0.01</td> </tr> </table>	烏脚病患者のSMR			全台湾 烏脚病地域			末梢血管障害	12.43**	3.51**	心血管障害	2.09**	1.60***	脳血管障害	1.18	1.07	** p < 0.001; *** p < 0.01			喫煙等の交 絡要因で調 整していな い	Chen et al., 1988
烏脚病患者のSMR																							
全台湾 烏脚病地域																							
末梢血管障害	12.43**	3.51**																					
心血管障害	2.09**	1.60***																					
脳血管障害	1.18	1.07																					
** p < 0.001; *** p < 0.01																							
横断 研究	台湾烏脚 病発生地 域の住民 582人	飲料水中 ヒ素濃度 範囲 1-1,097μg/ L、50%は 300と 700μg/Lの 間	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">末梢血管障害*</td> </tr> <tr> <td>(mg/L)・年</td> <td>オッズ比 (95%CI)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>1-19</td> <td>3.1 (0.9-10.4)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 20</td> <td>4.8 (1.4-16.7)</td> </tr> </table> <p>年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、高血圧、血漿脂質 で調整 *足首関節上腕血圧比で測定。血圧比が1.20超は、末 梢血管障害の誤分類の可能性があり除外</p>	末梢血管障害*		(mg/L)・年	オッズ比 (95%CI)	0	1	1-19	3.1 (0.9-10.4)	> 20	4.8 (1.4-16.7)	ヒ素分析に は井戸114 の142サン プルを使 用。ドプラ ー超音波を 使用	Tseng et al., 1996								
末梢血管障害*																							
(mg/L)・年	オッズ比 (95%CI)																						
0	1																						
1-19	3.1 (0.9-10.4)																						
> 20	4.8 (1.4-16.7)																						
横断 研究	スウェー デン銅製 錬所	平均 23 年 間にわた ってヒ素	指を冷却後、収縮期血圧を測定、As 濃度は尿で測定 レイノー現象の高い発症 ヒ素の平均全摂取量：		Lagerkvist et al.,1986																		

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献
		の粉塵に暴露 作業員 47人	製錬作業員、23年間で約4g 烏脚病患者、20g以下		
生態学的研究	台湾南西部の烏脚病発生地 域Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang郡区 の42村 1973-1986年	井戸水中ヒ素濃度 1,140µg/L以下、 1956年から漸減	年齢で調整した死亡率 (10 <sup>5</sup> 人当り) 井戸水中ヒ素濃度 < 0.30 0.30-0.59 ≥0.60 ppm 有意差 全血管障害 男性 364 421 573 あり 女性 278 371 386 あり 末梢血管障害 男性 23 58 60 あり 女性 18 48 35 あり 心血管障害 男性 126 154 260 あり 女性 91 153 145 あり 脳血管障害 男性 138 145 176 なし 女性 92 98 121 なし	1964-1966年の台湾の公表データ使用 Natlson法を用いた (Tseng et al., 1968; Kuo, 1968)	Wu et al., 1989
生態学的研究	台湾ヒ素烏脚病発生地 域の60村 1973-1986年 1,355,915人・年	井戸水中ヒ素濃度 1,140µg/L以下、 1956年から漸減	虚血性心疾患の死亡者：217人 <u>0歳-79歳の虚血性心疾患の累積死亡率 (1973-1986年)</u> ヒ素 mg/L (中央値) 累積死亡率 (%) < 0.10 3.4 0.10-0.34 3.5 0.35-0.59 4.7 ≥0.60 6.6	暴露濃度はKuoの分析 (1968; 29村の126サンプル、 Natlson法)に基づき 村の井戸水中ヒ素中央濃度	Chen et al., 1996
コホート研究	台湾ヒ素烏脚病発生地 域の3村、烏脚病患者 263人、同地域の対照 2,293人、追跡期間 平均5年	井戸水中ヒ素濃度 1,140µg/L以下、 1956年から漸減	累積暴露量 (mg/L)・年 虚血性心疾患による死亡相対リスク (95%CI) 調整モデル 3 調整モデル 4 0 1.0 1.0 0.1-9.9 2.5(0.5-11.4) 2.2 (0.5-10.2) 10.0-19.9 4.0(1.0-15.6) 3.3 (0.8-13.5) ≥20 6.5(1.9-22.2) 4.9 (1.4-17.7) 非烏脚病患者 1.0 烏脚病患者 2.48 (1.1-5.4)  調整モデル3：年齢、性別、喫煙歴、BMI、血清コレステロール、血清トリグリセリド、高血圧、糖尿病で調整したCox比例ハザードモデルで解析。 調整モデル4：モデル3に烏脚病を加え調整	暴露濃度は、Kuoの分析 (1968; 29村の126サンプル、 Natlson法)に基づき 村の井戸水中ヒ素中央濃度。死亡は少数	Chen et al., 1996
症例対照研究	台湾虚血性心疾患患者 74人 対照群193人 Chenら (1995)の研究 集団から	井戸水中ヒ素濃度 1,140µg/L以下、 1956年から漸減	ヒ素飲用 (年) 虚血性心疾患のオッズ比 (95%CI) >13 1.0 13-29 2.6 (1.0-6.4) ≥30 2.9 (1.0-8.3)  オッズ比は年齢、性別で調整 累積ヒ素暴露量と有意な相関なし	暴露濃度は、Kuoの分析 (1968; 29村の126サンプル、 Natlson法)に基づき 村の井戸水中ヒ素中央濃度	Hsueh et al., 1998
横断研究	台湾北東部のLanyang Basin 在住の成人男女 8,102人	飲料水中ヒ素	暴露群 (µg/L) 脳血管障害 オッズ比 (95%CI) 脳梗塞 オッズ比 (95%CI) <0.1 1.0 1.0 0.1-50 2.5 (1.5-4.4)*** 3.4 (1.6-7.3)*** 50.1-299.9 2.8 (1.6-5.0)*** 4.5 (2.0-9.9)*** ≥300 3.6 (1.8-7.1)*** 6.9 (2.9-16.4)***	オッズ比は年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病で調整。暴露群	Chiou et al., 1997b

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文献
			累積暴露群 脳血管障害 脳梗塞 (mg/L)・年 オッズ比 (95%CI) オッズ比 (95%CI) <0.1 1.00 1.00 0.1-4.9 2.26 (1.23-4.15) ** 2.66 (1.21-5.83) * ≥5.0 2.69 (1.35-5.38) ** 3.39 (1.42-8.11) **  *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001	は井戸水中ヒ素中央値で決定	
コホート研究	日本、宮崎県土呂久地域の鉾山		虚血性心疾患 SMR (95%CI) 全コホート 2.14 (1.00-4.37) 男性 1.48 (0.40-4.35) 女性 3.19 (1.09-8.22)		Tsuda et al., 1990
コホート研究	米国ユタ州Millard郡Latter Day Saints, The Church of Jesus Christのメンバー 4,058人	暴露濃度 3.5- 620 µg/L、中央値 14-166 µg/L 地域差あり	SMR (95%CI) 死因 男性 女性 脳血管障害 0.79 (0.62-0.99) 0.87 (0.71-1.06) 全心臓障害 0.80 (0.73-0.88) 0.81 (0.72-0.91) 虚血性心疾患 0.76 (0.67-0.85) 0.64 (0.53-0.76) 動脈・毛細血管障害 0.93 (0.61-1.35) 0.86 (0.52-1.32) 動脈硬化 1.24 (0.69-2.04) 1.18 (0.68-1.88) 大動脈瘤 0.76 (0.35-1.44) 0.48 (0.6-1.73) 高血圧性心臓障害 2.20 (1.36-3.36) 1.73 (1.11-2.58) その他の心臓障害 0.94 (0.71-1.22) 1.43 (1.11-1.80)  血管障害への用量相関性なし。最大暴露群の暴露量は、ひとつの地域で低濃度のヒ素に改善されたため過大に算出されている可能性あり。分析には考慮されていない	コホート 2,073人、それぞれの町で "最大" 20年の暴露歴あり ヒ素汚染地域に居住した時期があればコホート(1985人)を調整した。現在及び過去のヒ素濃度を使用 ユタ州の1960-1992年の死亡率を用い、死亡期待値を算出	Lewis et al., 1999
コホート研究	日本、佐賀関銅製錬所作業員 839人	製錬所内 大気	心臓障害：SMR 0.47：死亡者7人／期待値14.9人	1949 - 1971年	Tokudome & Kuratsune, 1976
コホート研究	米国農薬プラント 作業員611人	ヒ素吸入 暴露	全循環器系障害：SMR 0.80 (95%CI 0.65- 0.98)		Sobel et al., 1988
生態学的研究	米国の30郡の死亡研究 1968-1984年	飲料水中ヒ素	動脈、細動脈、毛細動脈の障害 暴露群 SMR (90%CI) µg/L 男性 女性 5-10 1.10 (1.10-1.20) 1.10 (1.10-1.20) 10-20 1.10 (1.00-1.10) 1.10 (1.00-1.20) >20 1.60 (1.50-1.80) 1.90 (1.70-2.10)  全ての循環障害、虚血性心疾患、脳血管障害で影響なし	期待死亡数は米国内の死亡率から算出 ヒ素濃度は公共水道局のデータ	Engel & Smith, 1994

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文献																								
コホート研究	米国 男性2,802人 1940-1964年にTacoma製錬所で1年以上従事 人口動態統計は1941-1986年まで追跡	製錬所内 大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th>累積暴露 (mg/L)・年</th> <th>虚血性心疾患 死亡者数</th> <th>SMR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 0.75</td> <td>55</td> <td>1.08</td> </tr> <tr> <td>0.75 -</td> <td>67</td> <td>1.03</td> </tr> <tr> <td>2.0 -</td> <td>74</td> <td>1.07</td> </tr> <tr> <td>4.0 -</td> <td>87</td> <td>1.22</td> </tr> <tr> <td>8.0 -</td> <td>91</td> <td>1.28</td> </tr> <tr> <td>20 -</td> <td>46</td> <td>1.32</td> </tr> <tr> <td>45 -</td> <td>8</td> <td>0.90</td> </tr> </tbody> </table> <p>累積暴露量と死亡者数は弱い相関性あり</p>	累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 死亡者数	SMR	< 0.75	55	1.08	0.75 -	67	1.03	2.0 -	74	1.07	4.0 -	87	1.22	8.0 -	91	1.28	20 -	46	1.32	45 -	8	0.90	労働衛生データと尿中ヒ素濃度の外挿から推定された暴露量(1938年から使用)	Enterline et al., 1995
累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 死亡者数	SMR																											
< 0.75	55	1.08																											
0.75 -	67	1.03																											
2.0 -	74	1.07																											
4.0 -	87	1.22																											
8.0 -	91	1.28																											
20 -	46	1.32																											
45 -	8	0.90																											
コホート研究	米国 男性2,802人 1940-1964年にTacoma製錬所で1年以上従事 人口動態統計は1940-1976年まで追跡	製錬所内 大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th>累積暴露 (mg/L)・年</th> <th>虚血性心疾患 率比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 0.75</td> <td>1.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.75 -1.999</td> <td>0.9</td> <td>0.64-1.3</td> </tr> <tr> <td>2.0-3.999</td> <td>1.1</td> <td>0.78-1.6</td> </tr> <tr> <td>4.0-7.999</td> <td>1.4</td> <td>0.98-2.0</td> </tr> <tr> <td>8.0-19.999</td> <td>1.7</td> <td>1.2-2.5</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>1.5</td> <td>0.95-2.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>脳血管障害はなし</p>	累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 率比	95%CI	< 0.75	1.0		0.75 -1.999	0.9	0.64-1.3	2.0-3.999	1.1	0.78-1.6	4.0-7.999	1.4	0.98-2.0	8.0-19.999	1.7	1.2-2.5	>20	1.5	0.95-2.5	20年間の経過と仕事の現況がモデルに含まれる Enterline et al.,1995と同じコホート研究、追跡期間は短い	Hertz-Picciotto et al., 2000			
累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 率比	95%CI																											
< 0.75	1.0																												
0.75 -1.999	0.9	0.64-1.3																											
2.0-3.999	1.1	0.78-1.6																											
4.0-7.999	1.4	0.98-2.0																											
8.0-19.999	1.7	1.2-2.5																											
>20	1.5	0.95-2.5																											
コホート研究	米国 1957年以前に1年以上Anaconda製錬所に従事した白人男性 8,104人	製錬所内 大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>動脈硬化と冠状動脈性心臓障害</td> <td>1.05 (0.99-1.10)</td> </tr> <tr> <td>脳血管障害</td> <td>1.03 (0.93-1.15)</td> </tr> </tbody> </table> <p>人口動態統計は1938-1987年まで追跡</p>		SMR (95%CI)	動脈硬化と冠状動脈性心臓障害	1.05 (0.99-1.10)	脳血管障害	1.03 (0.93-1.15)		Lubin et al., 2000																		
	SMR (95%CI)																												
動脈硬化と冠状動脈性心臓障害	1.05 (0.99-1.10)																												
脳血管障害	1.03 (0.93-1.15)																												
コホート研究	英国ランカシャー	累積暴露量 <500 500-999 1,000-1999 >2,000 mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管障害</td> <td>0.91 (0.74-1.10)</td> </tr> <tr> <td>虚血性障害</td> <td>0.85 (0.60-1.10)</td> </tr> <tr> <td>脳血管障害</td> <td>0.72 (0.40-1.10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>全群でSMR 用量相関なし 1945-1969年に 2週間から12年間ホーレル水を用いた478人。その後1990年まで追跡</p>		SMR (95%CI)	心血管障害	0.91 (0.74-1.10)	虚血性障害	0.85 (0.60-1.10)	脳血管障害	0.72 (0.40-1.10)	使用数が少ない ホーレル水：1%亜ヒ酸カリウム溶液	Cuzick et al., 1992																
	SMR (95%CI)																												
心血管障害	0.91 (0.74-1.10)																												
虚血性障害	0.85 (0.60-1.10)																												
脳血管障害	0.72 (0.40-1.10)																												
コホート研究	スウェーデン Ronnskar製錬所で1928-1967年に3か月以上従事した男性 3,916人 人口動態統計は1981年まで追跡	製錬所内 大気 累積暴露群 < 0.25 0.25-15 15-100 ≥ 100 (mg/m <sup>3</sup> )・年	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>虚血性心疾患</td> <td>1.07 (0.97-1.17)</td> </tr> <tr> <td>脳血管障害</td> <td>1.06 (0.88-1.26)</td> </tr> </tbody> </table>		SMR (95%CI)	虚血性心疾患	1.07 (0.97-1.17)	脳血管障害	1.06 (0.88-1.26)	以前の報告(Axelsson et al., 1978)で、心血管障害での死亡が2倍増加	Jarup et al., 1989																		
	SMR (95%CI)																												
虚血性心疾患	1.07 (0.97-1.17)																												
脳血管障害	1.06 (0.88-1.26)																												
コホート研究	オーストラリア西部1974年金鉱採掘作業	ヒ素、ラドン、シリカの大気暴露	虚血性心疾患：SMR 1.03 (期待値 1.73)		Armstrong et al., 1979																								

研究	対象集団	暴露状況	概要	備考	文献
コホート研究	フランス 金鉱、精製 所作業 者 1,330人	ヒ素、ラ ドン、シ リカ の大気 暴露	「循環器系障害」 : SMR 0.54 (95%CI 0.39-0.73)		Simonato et al., 1994
横断研究	デンマ ークヒ 素暴 露作 業 者 32人 非暴 露対 照 群 26人	平均尿中 ヒ素 暴露 群 35.9 対 照 群 14.5 μmol/mol クレアチ ニン	平均収縮期血 圧 対 照 群 117 mmHg 暴 露 群 125 mmHg* *p = 0.023	暴露群には 剥製師、庭 の垣根製 作者、週 末コ テージ建 築者、含 浸木材、 含浸電 極、新 家屋建 築者を含 む	Jensen & Hansen, 1998
横断研究	台湾烏 脚病 発 生 地 域 の 住 民 男 性 382 人 女 性 516 人	井戸水 中 ヒ 素 濃 度 1,140 μg/L 以 下、 1956 年 か ら 漸 減	高血 圧 累 積 暴 露 量 (mg/L)・年 オ ッズ 比 (95%CI) * 0 1.0 0.1-6.3 0.8 (0.2-3.2) 6.4-10.8 2.3 (0.8-6.8) 10.9-14.7 3.4 (1.2-9.2) 14.8-18.5 3.8 (1.4-10.3) >18.5 2.9 (1.1-7.3) 不明 1.5 (0.6-4.2) *多重ロジスティック回帰分析 オッズ比は、年齢、性別、糖尿病、蛋白尿、BMI、空腹時血清トリグリセリド値で調整	Kuo分析 (1968; 29 村の126サ ンプル、 Natelson 法)に基 づく住 民の経 歴と村 の井戸 水中ヒ 素中 央濃 度か ら暴 露濃 度 決定	Chen et al., 1995
生態学的研究	台湾烏 脚病 発 生 地 域 の 4 郡 区 1971- 1994 年 の 死 亡 地 域 と 国 内 比 率 で 比 較	井戸水 中 ヒ 素 濃 度 250- 1,140 μg/L、 1956 年 か ら 漸 減	SMR (95%CI) 死 因 男 女 高血 圧 0.73 (0.62-0.85) 1.20 (1.06-1.37) 虚血性心疾患 1.75 (1.59-1.92) 1.44 (1.27-1.61) 脳血管障害 1.14 (1.08-1.21) 1.24 (1.18-1.31) 血管障害 3.56 (2.91-4.30) 2.30 (1.78-2.93)	死亡期待値 は国内統 計を使 用。死 亡原因 の99% は医師 の診断 による。 烏脚病 発生地 域の初 期の研 究とオ ーバー ラップ する	Tsai et al., 1999
横断研究	バング ラ デ シ の 4 村 1,595 人、 30歳 以 上  ヒ 素 暴 露 群 1,481 人 非 暴 露 群 114 人	飲料水 中 ヒ 素 濃 度 <0.5、 0.5-1、 >1 mg/L、 不 明  で そ れ ぞ れ 39、 36、 18、 7%	高血 圧* (mg/L)・年 健康者 患者 有病率比** (95%CI) <1 225 13 0.8 (0.3-1.7) 1-5 610 83 1.5 (0.7-2.9) 5-10 239 40 2.2 (1.1-4.4) >10 209 62 3.0 (1.5-5.8) *収縮期140 mmHg以上、拡張期90 mmHg以上を高血圧と定義 **マンテル-ヘンツェル有病率 (年齢、性別、BMIで調整)	現在のヒ 素含有 水を測 定(フロ ーイン ジェク ション 水素 化物 発生- 原子吸 光分 析法)。 1,794 人の適 格者か ら面接 時に在 宅の1, 595人 を選出	Rahman et al., 1999

BMI : 体格指数、CI : 信頼区間、SMR : 標準化死亡比

(IPCS, 2001 を一部改変)

### c-3. 糖尿病

台湾南部で、烏脚病地域の成人 891 人の糖尿病とヒ素摂取との関連を明らかにするための

研究が 1988 年に行われ、年齢と性別で調整した有病率は、台北と台湾全土の住民の有病率の 2 倍であった。累積暴露量は、質問票と面接から算出した。年齢、性別、BMI、仕事運動量で調整した糖尿病の有病率は、暴露量の増加とともに増加した。ヒ素累積暴露量 0.1~15 (mg/L)・年の群と 15 (mg/L)・年超の群では、多変量調整オッズ比はそれぞれ 6.6 (95% CI 0.9~51.0)、10.1 (95%CI 1.3~77.9) であり、15 (mg/L)・年超の累積暴露群では有意差が認められた。したがって、長期のヒ素摂取はヒトに糖尿病を引き起こす可能性がある (Lai et al., 1994)。

台湾南西部の、Chen ら (1985) が最初に研究した烏脚病発生地域の Tainan 郡 Peimen、Hsuechia および Chiayi 郡 Putai、Ichu で、1971~1994 年のがんおよびがん以外による SMR を対照地域の Tainan 郡、Chiayi 郡および全台湾の SMR と生態学的に比較した。対象地域の死亡は男女合計で 20,067 人、2,913,382 人・年であり、対照地域の死亡は男女合計で 193,926 人、34,480,544 人・年であった。糖尿病による SMR は、男性で 1.35 (1.16-1.55)、女性で 1.55 (1.39-1.72) であり、対照地域の SMR に比較して有意な増加が観察された (Tsai et al., 1999)。

台湾の糖尿病の有病率の高い慢性ヒ素中毒発生村落で行ったコホート研究で、As 摂取量とインスリン非依存性糖尿病<sup>注)</sup>との関連を評価した。新規患者の発症率を年齢 (55 歳)、BMI (25 kg/m<sup>2</sup>)、累積暴露量 (17 (mg/L)・年) で調整した。その結果、その多変量調整相対リスクは、年齢 55 歳以上では 1.6、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上では 2.3、累積暴露量 17 (mg/L)・年以上では 2.1 であった。年齢別の罹患率比は、慢性ヒ素中毒の村落とそれ以外の地域を比較すると、35~44 歳で 3.6 (95%CI 3.5~3.6)、45~54 歳で 2.3 (95%CI 1.1~4.9)、55~64 歳で 4.3 (95%CI 2.4~7.7)、65~74 歳で 5.5 (95%CI 2.2~13.5) であった。As はヒトに糖尿病を誘発すると報告している (Tseng et al., 2000)。

注) インスリン非依存性糖尿病 (2 型糖尿病) : インスリン依存性糖尿病以外のほとんどの糖尿病がこの定義に含まれるので、原因を異にするが糖代謝異常の病態が類似する症候群。わが国での糖尿病患者の 97%以上を占める。(第 18 版医学大辞典、南山堂)

バンクラデシュの 6 地域でヒ素暴露された皮膚角化症患者 163 人と首都ダッカのヒ素暴露されていない対照群 854 人について、ヒ素汚染飲料水と糖尿病との関連を調べた横断研究がある。時間加重平均でヒ素濃度を <0.5、0.5~1.0、1.0 mg/L ≤ の 3 群に分けると、それぞれの有病率は 2.6、3.9、8.8 と濃度の増加と共に増加し、ヒ素暴露は糖尿病のリスク要因であると推察している (Rahman et al., 1998)。なお、本報告に対し、全体的な系統的な長期の飲水サンプリングがない限界はあるが、直接測定した個人の暴露データは有用である。ヒ素の長期暴露がヒトの糖尿病を引き起こす可能性を示唆するとの IARC (2004) の注記がある。

Navas-Acien ら (2006) は、ヒ素暴露と第 2 型糖尿病に関する従来の疫学研究をレビューして、台湾とバンクラデシュでの研究から、ヒ素暴露によって糖尿病が誘発されることが示唆されたが、その他の地域や職業性暴露の研究からは一致した結果が得られておらず、全体としては、ヒ素暴露と糖尿病との因果関係の証拠は不十分であると報告している。

#### c-4. 神経毒性

神経毒性に関する疫学的研究はほとんどない。

高濃度のヒ素汚染飲料水を飲んだ 110 人のうちの 32 人と対照群 12 人で筋電図検査を行い、

その異常と井戸水と毛髪濃度の間に相関性があった。1 mg/L 超の濃度の井戸水を摂取した群では、筋電図の異常は 50%であった (Hindmarsh et al., 1977)。

三酸化二ヒ素に暴露された銅製錬所作業員 70 人と非暴露作業員 41 人について、末梢神経の検査を行った結果、運動神経障害と感覚神経障害が暴露群ではそれぞれ 13%、30%であり、非暴露群ではそれぞれ 0%、12%であった。尿、毛髪、爪のヒ素濃度は、暴露濃度の増加に相関していた (Feldman et al., 1979)。

この他、長期の神経毒性の研究があるが、発電所で石炭燃料に暴露された例ではマンガン等の同時暴露であること (Buchancova et al., 1998)、農薬のアセト亜ヒ酸銅 (パリ・グリーン) に暴露された少女の例ではヒ素の毒性を増幅する経路を抑制する酵素が欠失しており、また同時に暴露された家族には症状がない (Brouwer et al., 1992) ことなど、ヒ素との関連は明確でない。

### c-5. 非腫瘍性変化 (まとめ)

ヒ素の吸入暴露は、経口暴露による障害と類似しているが、NOAEL 等を導出できる適切な報告はない。

経口暴露では、非腫瘍性の皮膚の病変 (角化症、色素沈着・脱失、烏脚病等) がヒ素の長期暴露の最も鋭敏なエンドポイントとみなされており、皮膚病変を基にした NOAEL が米国 EPA (2005a) と ATSDR (2005) で導出されている。また、台湾の研究については、ヒ素の経口摂取と末梢血管障害、虚血性心疾患、脳血管障害との関連、井戸水のヒ素濃度と飲用期間との相関性が明らかにされている。高血圧、糖尿病が誘発される可能性がある。神経毒性は明確でない。台湾の研究については、低栄養や他の化学物質の同時汚染などの交絡要因がかかわっている可能性があるとの指摘もある。

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会) は、カナダ Nova Scotia 州で 0.1 mg/L 以上のヒ素を含んだ井戸水を使用している 33 人のうち 23 人 (70%) が慢性ヒ素中毒と考えられる軽度の症候と症状を示し、0.05~0.1 mg/L の井水を使用している 86 人のうち 25 人 (29%) も同様であった報告 (Grantham and Jones, 1977) 等から、0.1 mg/L で毒性症状が予想されるとして As の PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake; 暫定的耐容週間摂取量) を 15  $\mu$  g/kg/週と設定している (WHO, 1989)。ただし、この Grantham and Jones (1977) の報告にある「軽度の症候と症状」についてはこれ以上の記載はなく、その詳細は不明である。

米国 EPA (2005a) は Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の台湾南西部の烏脚病発生地域での横断研究で明らかになった色素沈着と角化症の増加を指標にして、NOAEL を 9  $\mu$  g/L (換算値 0.8  $\mu$  g/kg/日; サツマイモと米に含まれるヒ素 2  $\mu$  g/日を加算して換算; Abernathy et al., 1989)、LOAEL を 170  $\mu$  g/L (換算値 14  $\mu$  g/kg/日; 上述) と判断している (d-2. 経口暴露参照)。

ATSDR (2005) はドラフトではあるが、EPA と同様に Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の研究から皮膚病変を指標にした NOAEL を 0.8  $\mu$  g/kg/日 (換算値) としている。この暴露濃度では末梢神経系、高血圧を含む心血管系への影響も認められた。

米国 Cal EPA (2004) は「Public Health Goals for Arsenic in Drinking Water」で、Chiou ら (1997b) の台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、累積暴露量の LED<sub>01</sub>

(1%有効量 ED<sub>01</sub> の 95%信頼下限値 ; NOAEL 相当) 3.0 (mg/L)・年を求め、ヒ素全摂取量に占める飲料水からの比率を 20%、70 年間暴露、不確実係数 10 として飲料水の非発がん健康保護濃度 Health Protective Concentration を 0.9 μg/L と算出している。

#### d. 腫瘍性影響

##### d-1. 吸入暴露

ヒ素及びその無機化合物に吸入暴露されたヒトの発がん性に関する報告を表 7-2 に示す。

吸入経路での暴露は職業性であり、鉱山からのヒ素の採取作業に従事した製錬所労働者に種々のがんの発生が疑われている。

米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所従業員白人男性 2,802 人を対象にしたコホート研究で、大気中のヒ素濃度と呼吸器がんによる死亡との関係を調査した。1940~1964 年に 1 年以上働いた男性 2,802 人について、1941~1976 年の死亡を追跡した。その結果、全米の白人男性での期待値 1,028.50 人に対して従業員死亡者 1,061 人でその SMR は 1.032 であり、全てのがんでの期待値 186.96 人に対しては、死亡 231 人でその SMR は 1.236 であった。その内、統計的に有意であったのは呼吸器系がんのみで、期待値 54.91 人に対して死亡 104 人でその SMR は 1.894 であった。また、累積ヒ素暴露量と肺がんの SMR とが相関していた (Enterline and Marsh, 1982)。

その後さらに 1986 年まで追跡し、1977~1984 年の暴露量を追加した研究では、雇用者全体では呼吸器系全体のがんの SMR は 2.10、気管・気管支・肺では 2.14、大腸および骨のがんの SMR もそれぞれ 1.62、4.56 と有意に増加し、口腔・咽頭、直腸、腎臓のがんでは有意ではないが 1.50 以上であった。呼吸器がんの SMR は累積暴露量 0.75 (mg/m<sup>3</sup>)・年以上 (SMR: 1.76) から有意に増加し、累積暴露量 45 (mg/m<sup>3</sup>)・年以上では SMR 3.16 であった。呼吸器がん以外では、腎臓と骨のがんによる死亡が 8 (mg/m<sup>3</sup>)・年以上から有意であった。肺がんの潜伏期間は他のがんに比べて短く、作業による最初の暴露から 20 年間未満で SMR に有意差があったのは肺がんのみ (SMR : 1.88) であり、20 年間以上の暴露では SMR は 2.17 と増加した (Enterline et al., 1995)。

下図は米国 Anaconda 銅製錬所 (Higgins et al., 1986)、Tacoma 銅製錬所 (Enterline et al., 1995) とスウェーデン Ronnskar 銅製錬所 (Jarup et al., 1989) での空気中ヒ素累積量と呼吸器がんの SMR との用量-反応関係を示す (Enterline et al., 1995)。いずれも 750 (μg/m<sup>3</sup>)・年前後の大気累積暴露量から呼吸器がんの SMR が上昇していることが示されている。

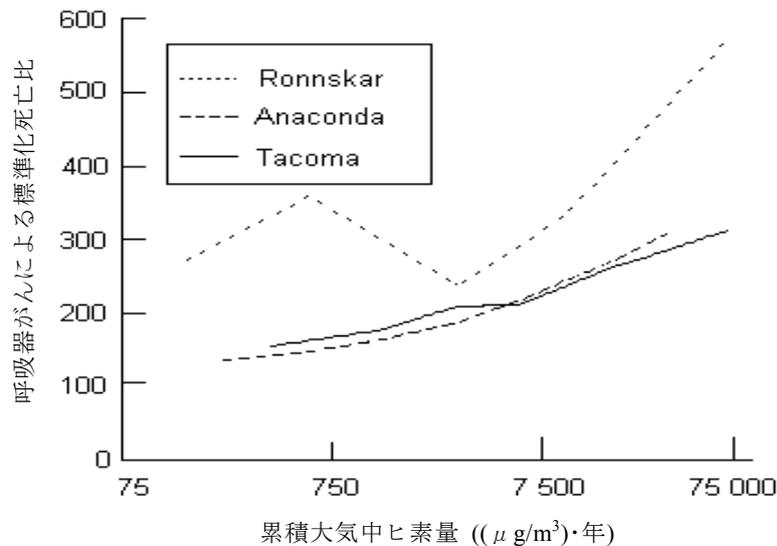


図 7-4 大気中ヒ素累積暴露量と Anaconda、Tacoma 銅製錬工場での呼吸器がん  
Ronnskar 銅製錬工場の肺がんの標準化死亡比 (Enterline et al., 1995)

米国モンタナ州の Anaconda 銅製錬所従業員 8,047 人のうち 1,800 人を対象にしたコホート研究によると、1943～1965 年の測定結果を基に算出した時間加重平均 TWA が  $100\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満の作業においては、呼吸器がんの SMR は 1.38 であり、統計学的な有意差はなかったが、TWA が  $100\sim 499\mu\text{g}/\text{m}^3$  では 3.03、TWA  $500\sim 4,999\mu\text{g}/\text{m}^3$  では 3.75、TWA  $5,000\mu\text{g}/\text{m}^3$  以上では 7.04 といずれも有意に増加した。また、累積暴露量では、 $<500$ 、 $500\sim 2,000$ 、 $2,000\sim 12,000$ 、 $12,000(\mu\text{g}/\text{m}^3)\cdot\text{年}\leq$  の 4 群で SMR はそれぞれ 0.69、1.57、4.00、5.50 であり、 $2,000\sim 12,000(\mu\text{g}/\text{m}^3)\cdot\text{年}\leq$  の累積暴露量で有意に増加した (Welch et al., 1982)。

同製錬所で、1957 年より以前に 12 か月以上雇用されていた 8,014 人の白人男性について、コホート研究が行われている。その人口動態統計は 1938 年 1 月 1 日から 1989 年 12 月 31 日まで追跡されており、調査時点で 63% の 4,930 人が死亡し、その内 446 人が呼吸器がんでの死亡であった。追跡期間終了時の 1,175 人の人口動態統計は不明であったが、生存していたものと推定された。ただし、1900 年以前生まれの 81 人は死亡していたものと思われ、除外している。工場衛生データは 1943～1958 年までの 702 件であり、それに基づいて作業区域を軽、中等度、重度の暴露カテゴリーに分類した。これに作業者の毎日の暴露時間を積算し、時間加重平均値を算出した。軽度、中等度、重度の暴露カテゴリーはヒ素濃度でそれぞれ  $0.29$ 、 $0.58$ 、 $11.3\text{ mg As}/\text{m}^3$  であった。その結果、呼吸器系がんで死亡した作業者の SMR は 1.55 (95%CI 1.41～1.70) であった。その他の死因では、神経系と感覚器疾患 1.31 (95%CI 1.01～1.70)、非悪性の呼吸器疾患 1.56 (95%CI 1.42～2.12)、肺気腫 1.73 (95%CI 1.41～2.12)、診断名不明確な症状 (ill-defined conditions) 2.26 (95%CI 1.85～2.77)、外因 1.35 (95%CI 1.23～1.49) で SMR は有意に増加した。暴露濃度の増加にしたがって呼吸器がんでの死亡の相対リスクは直線的に増加した (Lubin et al., 2000)。

スウェーデンの Ronnskar 銅製錬所に 1936～1966 年の間雇用されていた従業員 3,919 人を対象にしたコホート研究の結果、ヒ素暴露作業員では、肺がんや胃がんの発生が有意に高く、暴露期間の長さや罹患率とが比例していた。呼吸器がんによる死亡はスウェーデン全体にくらべて 3 倍高く、製錬所近隣住民に比べて 6 倍高かった (Wall, 1980)。

中国の錫鉱山労働者の症例対照研究で、累積ヒ素暴露濃度と肺がん発生のおッズ比との間には有意な正の相関があり、累積暴露量の平均が 0、11.5、46.6、97.5 (mg/m<sup>3</sup>)・月の 4 群に分けるとおッズ比はそれぞれ 1.0、6.5 (95%CI 2.0～21.0)、24.6 (95%CI 7.5～80.0)、21.1 (95%CI 6.5～68.3) で、97.5 (mg/m<sup>3</sup>)・月群のみカイ二乗傾向分析で有意であった。40 年勤続した人が 11.5 (mg/m<sup>3</sup>)・月になるのは TWA が 24 μg/m<sup>3</sup> の場合である。これらの労働者はヒ素のほか、タバコ (水パイプ) とラドンに暴露されているが、これらを調整してもおッズ比は累積暴露濃度と正の相関を示した。またこの結果では、暴露強度よりも暴露期間の方が肺がんの発生の危険因子としてより重要であった (Taylor et al., 1989)。

ベルギーで、低～中程度のヒ素の暴露条件下 (空气中ヒ素濃度 0.3 μg/m<sup>3</sup> で、飲料水 20～50 μg As/L) にある一般集団で、死因と SMR との関連を調べた生態学的研究がある。尿中のヒ素濃度は非暴露群より 3～4 倍高く、神経系・肝臓・心臓の疾患やがんによる SMR の増加はなかったが、肺がん死については男性でのみ増加した。しかし、過去の職業による暴露または喫煙の影響による可能性があるとしている。空气中ヒ素濃度 0.3 μg/m<sup>3</sup> で、飲料水 20～50 μg As/L の暴露では、ヒ素と発がんの用量相関性は特に直線関係にないことを示唆した (Buchet and Lison., 1998)。

日本では宮崎県の土呂久地域で、1920 年から 1962 年まで断続的に操業した鉱山からの三酸化二ヒ素と二酸化硫黄が、周辺の狭い谷に排出されたことによる住民への健康影響が明らかにされている。操業時のヒ素濃度は測定されていない。1989 年までに 145 人が慢性ヒ素中毒患者として認定されたが、当初呼吸器がんは認定基準に入っていない。1972 年から 1989 年の 141 人の認定患者についてコホート研究が行われた。死亡期待値は性別と年齢で調整した日本全国の人口動態統計を用いた。呼吸器がん、膀胱・腎臓・尿路のがんの SMR は有意に高く、それぞれ 6.53 (95%CI 3.48～11.98)、7.66 (95%CI 1.36～27.95) であった。作業員/周辺住民で比較すると、全がん、呼吸器がん、膀胱・腎臓・尿路のがんの SMR は、それぞれ 247/63、923/0、1131/0 であった。喫煙習慣と雇用歴との関連では、喫煙習慣のある作業員に呼吸器がんによる死亡が有意に高く、ヒ素暴露と喫煙との関連がみられた。ボーエン病は合計 26 人で観察され、呼吸器がん患者 10 人のうち 8 人に、尿路がん患者 2 人に認められた (Tsuda et al., 1990)。

土呂久が 1974 年に汚染地域に指定された後、宮崎県は 1977 年から年 1 回検診を行って、慢性ヒ素中毒認定患者の追跡している。宮崎県での認定患者の約 97%は皮膚疾患を有するものであり、操業停止後 35 年を経過した時点での死亡の割合は、肺がんが全死亡の 20% (宮崎県平均の 4.9 倍)、膀胱がんは 2.5% (宮崎県平均の 6.3 倍)、膀胱以外の泌尿器系のがんは 1.3% (宮崎県平均の 3.3 倍) であり、肺がん、膀胱がんによる死亡が明らかに高率であった。長期にわたって継続観察した結果を概括すると、当初の暴露濃度にもよるが、急性影響が生じない程度の暴露では 5 年後から 10 年の間にボーエン病を含む皮膚疾患が生じ、15 年以降に肺がん、30 年以降に膀胱がんが多発していることが観察されている (常俊, 2000)。

以上、吸入暴露によるヒ素の摂取で、肺などの呼吸器がん、膀胱がん、尿路系がんがみられており、ヒ素は多臓器発がん性物質である。

腫瘍性の病変で定量的な研究は少ないが、その中で、米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所でのコホート研究で得られた呼吸器がんの SMR は累積暴露量 0.75 (mg/m<sup>3</sup>)・年以上から増加しており、Anaconda、Ronnskar 銅製錬所での研究も同様な傾向を示している。累積暴露量 0.75 (mg/m<sup>3</sup>)・年は、ヒ素濃度が平均 19 μg/m<sup>3</sup> の空気への 40 年間暴露に相当する。産業衛生学会 (2000) はリスク評価には閾値なしの直線モデルが適当と判断し、Tacoma 銅製錬所でのコホート研究のデータ (Enterline et al., 1995) から、累積暴露量を基にした 40 年間の労働年数の呼吸器過剰死亡リスクを、10<sup>-3</sup> に対して 3 μg/m<sup>3</sup> 注) と提案している。

注) Enterline and Marsh (1982) 及び Enterline ら (1995) の文献から、例えば平均累積暴露量 1,305 μg/m<sup>3</sup>・年の場合には、以下の式で呼吸器過剰発がん死亡リスクを求める。

$$\text{呼吸器過剰発がん死亡リスク} = \text{全死因の期待値 } 1028.5 / [\text{呼吸器系がんの期待値 } 54.91 \times (\text{標準化死亡比 SMR} 1.76 - 1)] \times \text{過剰死亡リスク } 1/1,000 \times \text{平均累積暴露量 } 1,305 (\mu\text{g/m}^3)\cdot\text{年} / \text{労働年数 } 40 \text{ 年間} = 0.80 \mu\text{g/m}^3$$

同様に、平均累積暴露量 58,960 μg/m<sup>3</sup>・年までそれぞれ過剰発がんリスクを計算して総合的に 3 μg/m<sup>3</sup> を導出している。

表 7-2 ヒ素及びその無機化合物に吸入暴露されたヒトの発がん性に関する報告

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん			他の部位のがん; 備考	著者																																															
			観察値	期待値	SMR																																																	
コホ ート 研究	米国ワシ ントン州 Tacoma 製 錬所で 1940-1964 年に、1年 以上就労し た白人男性 作業 者 2,802人 1941-1976 年の死亡を 人口動態統 計で追跡		<table border="1"> <tr> <td>全死亡</td> <td>1,061</td> <td>1,028.50</td> <td>1.032</td> </tr> <tr> <td>全がん</td> <td>231</td> <td>186.96</td> <td>1.236*</td> </tr> <tr> <td>呼吸器がん</td> <td>104</td> <td>54.91</td> <td>1.894*</td> </tr> </table>			全死亡	1,061	1,028.50	1.032	全がん	231	186.96	1.236*	呼吸器がん	104	54.91	1.894*	1940年以降作業者に呼吸 保護具を使用したため、尿 中ヒ素量で吸入量を推定。	Enterline & Marsh, 1982																																			
			全死亡	1,061	1,028.50	1.032																																																
全がん	231	186.96	1.236*																																																			
呼吸器がん	104	54.91	1.894*																																																			
* p<0.01 累積ヒ素暴露量と肺がんのSMR が相関																																																						
コホ ート 研究	米国ワシ ントン州 Tacoma 製 錬所で 1940-1964 年に、1年 以上就労し た白人男性 作業 者 2,802人 1941-1986 年の死亡を 人口動態統 計で追跡	累積暴露 量: < 0.75- >45 (mg/m <sup>3</sup> )・年	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">呼吸器系全体のがん: 2.10</td> </tr> <tr> <td colspan="3">気管・気管支・肺: 2.14</td> </tr> <tr> <td colspan="3">呼吸器系がん</td> </tr> <tr> <td>累積</td> <td>平均累積</td> <td>SMR</td> </tr> <tr> <td>&lt;0.75-</td> <td>0.405</td> <td>1.54</td> </tr> <tr> <td>0.75-</td> <td>1.305</td> <td>1.76**</td> </tr> <tr> <td>2.0-</td> <td>2.925</td> <td>2.10**</td> </tr> <tr> <td>4.0-</td> <td>5.708</td> <td>2.12**</td> </tr> <tr> <td>8.0-</td> <td>12.33</td> <td>252**</td> </tr> <tr> <td>20-</td> <td>28.34</td> <td>2.84**</td> </tr> <tr> <td>45-</td> <td>58.96</td> <td>3.16*</td> </tr> </table>			呼吸器系全体のがん: 2.10			気管・気管支・肺: 2.14			呼吸器系がん			累積	平均累積	SMR	<0.75-	0.405	1.54	0.75-	1.305	1.76**	2.0-	2.925	2.10**	4.0-	5.708	2.12**	8.0-	12.33	252**	20-	28.34	2.84**	45-	58.96	3.16*	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">SMR</td> </tr> <tr> <td>口腔・咽頭</td> <td>1.69 (NS)</td> </tr> <tr> <td>大腸がん</td> <td>1.62**</td> </tr> <tr> <td>骨がん</td> <td>4.56*</td> </tr> <tr> <td>直腸がん</td> <td>1.76 (NS)</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん</td> <td>1.64 (NS)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>0.21 (NS)(1症例のみ)</td> </tr> </table>	SMR		口腔・咽頭	1.69 (NS)	大腸がん	1.62**	骨がん	4.56*	直腸がん	1.76 (NS)	腎臓がん	1.64 (NS)	肝臓がん	0.21 (NS)(1症例のみ)	Enterline et al., 1995
呼吸器系全体のがん: 2.10																																																						
気管・気管支・肺: 2.14																																																						
呼吸器系がん																																																						
累積	平均累積	SMR																																																				
<0.75-	0.405	1.54																																																				
0.75-	1.305	1.76**																																																				
2.0-	2.925	2.10**																																																				
4.0-	5.708	2.12**																																																				
8.0-	12.33	252**																																																				
20-	28.34	2.84**																																																				
45-	58.96	3.16*																																																				
SMR																																																						
口腔・咽頭	1.69 (NS)																																																					
大腸がん	1.62**																																																					
骨がん	4.56*																																																					
直腸がん	1.76 (NS)																																																					
腎臓がん	1.64 (NS)																																																					
肝臓がん	0.21 (NS)(1症例のみ)																																																					
			NS: 有意差なし 大気中ヒ素は以下の計算 式から求めた。 大気中ヒ素 = 0.0064 × (尿 中ヒ素) <sup>1.942</sup>																																																			
			** p<0.01; * p<0.05																																																			

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
コホ ート 研究	米国モンタ ナ州の Anaconda 銅 製錬所	従業員 8,047 人の うち 1800 人を対象	<p>TWA 呼吸器がん (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>) SMR</p> <p>&lt;100 1.38 100 3.03* 500 3.75* <math>\geq 5,000</math> 7.04*</p> <p>累積暴露量 呼吸器がん (<math>\mu\text{g}/\text{m}^3</math>)・年 SMR</p> <p>&lt;500 0.69 500-2,000 1.57 2,000-12,000 4.00* <math>\geq 12000</math> 5.50*</p> <p>*p &lt; 0.01</p>	全死因、全悪性腫瘍、呼吸器がん、全心疾患、虚血性心疾患、その他の死因で SMR は有意な上昇。呼吸器がんの SMR は喫煙群で非喫煙群より高率。喫煙の影響はヒ素の影響より少ない。	Welch et al., 1982
コホ ート 研究	米国モンタ ナ州 Anaconda 銅 製錬所で 1957 年以前 に 12 か月 以上就労し た作業員 白人男性 8,014 人; 1938-1989 年の人口動 態統計で追 跡	エリアの 推定暴露 量: 軽度 L 0.29、中等 度 M 0.58、重度 H 11.3 mg As/ $\text{m}^3$ ; 最大追跡 年 52 年 間	<p>SMR(95%CI)</p> <p>呼吸器系がん: 1.55 (1.41-1.70) 神経系/感覚器疾患: 1.31 (1.01-1.70) 非悪性呼吸器疾患: 1.56 (1.42-2.12) 肺気腫: 1.73 (1.41-2.12) 診断名不明確な症状: 2.26 (1.85-2.77) 外因: 1.35 (1.23-1.49)</p> <p>累積暴露 呼吸器がん死 十分位数 相対リスク 95%CI</p> <p>L I 1.00 L II 1.0 0.6-1.8 L III 1.0 0.6-1.1 M IV 2.1 1.2-3.9 M V 2.6 1.4-4.6 M VI 2.4 1.3-4.3 M VII 1.7 1.0-3.2 H VIII 3.4 1.9-6.1 H IX 2.7 1.5-5.0 H X 4.0 2.2-7.1</p> <p>累積暴露量 = <math>0.29 \times L + 0.58 \times M + 11.3 \times H</math> (注)</p>	<p>SMR (95%CI)</p> <p>消化器官・腹膜のがん 0.94 (0.83-1.07) 胃がん 1.16 (0.91-1.49) 腎臓がん 0.57 (0.33-1.01) 皮膚がん 0.53 (0.26-1.06) 肝臓がん 0.82 (0.50-1.33) 膀胱がん 1.28 (0.93-1.76)</p> <p>注) 軽度 (または不明)、中等度、重度と推定されたエリアで働いた年数。以前の研究ではそれぞれ 0.38、7.03、61.99 (Lee-Feldstein, 1989) (内部対照群を用いてポアソン回帰分析)</p>	Lubin et al., 2000
コホ ート 研究	米国 8 金属 製錬所作業 者 2,228 人	大気中ヒ 素、約 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 最大暴露 量の製錬 所	肺がん SMR 2.11 過剰死亡は 1/8、製錬所のみ	他の発がん部位は報告なし 二酸化硫黄の推定暴露は肺がん死亡に関係ない	Enterline et al., 1987
コホ ート 研究	米国農薬製 造業者 611 人	ヒ素と他 の農薬	<p>SMR(95%CI)</p> <p>肺がん 2.25 (1.56-3.12)</p>	<p>SMR(95%CI)</p> <p>消化器系がん 1.06 (0.58-1.17) 膀胱がん 0.72 (0.1-4.03) 腎臓がん 0 (0-2.31)</p>	Sobel et al., 1988

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
コホート研究	米国金鉱採掘作業 5,408人	ヒ素、ラドン、ディーゼル排気ガス	<u>SMR(95%CI)</u> 肺がん 1.40 (1.22-1.59)  1946年前から金鉱で働き始め、ウラニウムやニッケルは採掘していない作業	他の部位の報告なし	Kusiak et al., 1991, 1993
コホート研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所で 1936-1966 年の間雇用されていた従業員 3,919人		ヒ素暴露作業では、肺がんとうがいの発生が有意に高く、暴露期間の長さと罹患率とが比例呼吸器がん死亡： スウェーデン全体より3倍、近隣住民より6倍高い		Wall,1980
コホート研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所で 1928-1967 年に、3 か月以上就労した男性 3,916人 1947-1981 年の人口動態統計で追跡	製錬所の 大気暴露	<u>累積暴露 (mg/m)・年</u> <u>肺がん SMR</u> <u>95%CI</u> < 0.25 2.71 1.48-4.54 0.25-< 1 3.60 1.92-6.15 1-< 5 2.38 1.39-3.82 5-< 15 3.38 1.89-5.58 15-< 50 4.61 3.09-6.62 50-< 100 7.28 2.67-15.85 > 100 11.37 5.88-19.86	消化器系がん：SMR 1.17 (130症例) 泌尿生殖器系がん：SMR1.09 (124症例) 統計解析なし 暴露測定値は通常1951年から使用; 1945-1951年の数測定値は生産図を基にして推定。	Jarup et al., 1989; Sandstrom et al., 1989
症例対照研究	中国の錫鉱山		<u>累積暴露量 (mg/m<sup>3</sup>)・月</u> <u>肺がん オッズ比95%CI</u> 0 1.0 11.5 6.5 (2.0-21.0) 46.6 24.6 (7.5-80.0) 97.5 21.1 (6.5-68.3) *  *カイ二乗傾向分析で有意		Taylor et al.,1989
コホート研究	オーストラリア 1,974 金鉱採掘作業 者; 25,551 人・年	大気中ヒ素、ラドン、ディーゼル排気ガス	呼吸器がん SMR 1.40 *  *有意差あり	<u>SMR</u> 胃がん：0.40 (4 症例) 結腸・直腸がん：0.80 (9 症例) 膀胱がん：0.60 (2 症例)	Armstrong et al., 1979
コホート研究	フランス 3 か月以上金鉱と精製所で作業していた男性 1,330人 1972-1987 年の人口動態統計で追跡	ヒ素、ラドン、シリカ	<u>鉱山労働者 SMR</u> 肺がん 2.13	<u>鉱山労働者 SMR</u> 胃がん 1.15 (3 症例) 腎臓がん 0 (0.79 期待値) 膀胱がん 0.74 (1 症例)	Simonato et al., 1994
生態学的研究	ベルギー一般集団 低～中程度のヒ素の暴露条件 (空		死因と SMR との関連を調べた研究 尿中のヒ素濃度は暴露群は非暴露群より 3～4 倍高く、男性でのみ肺がんの増加 (過去の職業性		Buchet and Lison., 1998

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
	気中ヒ素濃度 $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、飲料水 $20\sim 50 \mu\text{g As}/\text{L}$ )		暴露または喫煙の影響である可能性がある) 低～中程度のヒ素の暴露では、ヒ素と発がんの用量相関性は特に直線関係にない		
コホート研究	日本、佐賀 関銅製錬所 作業員 839 人、1949 - 1971 年		肺がん SMR 11.89** **有意差あり 肺がん潜伏期間、37.6 年 肺がん死 29 例中 26 例が製錬所を離れた後に死亡	胃がん: SMR 0.68 (10 症例) 大腸がん(直腸を除く): SMR 5.08 (3 症例)	Tokudome & Kuratsune, 1976
コホート研究	日本、土呂久 鉦山、141 人、1972 - 1989 年	三酸化二 ヒ素	呼吸器がん: SMR 6.53 (95%CI 3.48-11.98) 作業員/周辺住民で比較(SMR): 全がん: 247/63 呼吸器がん: 923/0 膀胱・腎臓・尿路がん: 1131/0	膀胱・腎臓・尿路がん: SMR 7.66 (95%CI 1.36-27.95) 作業員/周辺住民で比較 (SMR): 膀胱・腎臓・ 尿路がん: 1131/0 喫煙習慣のある作業員に呼吸器がんによる死亡が有意に高い。 ボーエン病は合計 26 人に観察、呼吸器がん患者 10 人のうち 8 人に、尿路がん患者 2 人みられた	Tsuda et al., 1990
生態学的研究	土呂久		慢性ヒ素中毒認定患者の皮膚疾患: 約 97% 操業停止後 35 年を経過した時点での死亡の割合: 肺がん: 全死亡の 20% (宮崎県平均の 4.9 倍) 膀胱がん: 2.5% (宮崎県平均の 6.3 倍) 膀胱以外の泌尿器系がん: 1.3% (宮崎県平均の 3.3 倍) 急性影響が生じない程度の暴露では 5～10 年の間にボーエン病を含む皮膚疾患が生じ、15 年以降に肺がん、30 年以降に膀胱がんが多発		常俊, 2000

CI : 信頼区間、SMR : 標準化死亡比、TWA : 時間荷重平均 (IPCS, 2001 を改変)

#### d-2. 経口暴露

ヒ素及びその無機化合物に経口暴露されたヒトの発がん性に関する報告を表 7-3 に示す。

#### 台湾

台湾南西部沿岸の烏脚病発生地域 37 村の 40,421 人及び烏脚病患者 1,108 人についての横断研究で、皮膚がんの有病率は男性 310 人、女性 118 人の計 428 人で、1,000 人あたり 10.6 人であり、色素沈着、角化症、烏脚病の有病率は 1,000 人あたりそれぞれ 183.5、71.0、8.9 人であった。また村の井戸水中のヒ素濃度を  $<300$ 、 $300\sim 600$ 、 $600 \mu\text{g}/\text{L}$  の 3 群に分けると皮

皮膚がんの有病率は1,000人あたりそれぞれ2.6、10.1、21.4人であり、ヒ素濃度が高くなると皮膚がんの有病率も高かった。烏脚病に罹患していない対照住民はヒ素をほとんど含まない表層水や浅井戸からの水を飲んでおり、その濃度は1~17 $\mu$ g/L(算術平均9 $\mu$ g/L)であった。ヒ素濃度が300 $\mu$ g/L未満の低濃度井戸群の1井戸あたりの算術平均濃度は0.17 $\mu$ g/Lであった(Tseng, 1977; Tseng et al., 1968)。

1968~1982年に、台湾南西部の烏脚病発生地域の4郡区(Peimen、Hsuechia、Putai、Ichu)の84村で生態学的研究が行われ、その中でがんによる死亡者の85%について肝臓がんを除いたがんの種類を組織学的・細胞学的にがん登録年報で確認している。膀胱・腎臓・皮膚・肺・肝臓がんのSMRおよび累積死亡率は、男女とも台湾の一般人口動態統計より烏脚病発生地域で著明に増加し、SMRは膀胱がんで男(女)11.00(20.09)、腎臓がんで男(女)7.72(11.19)、皮膚がんで男(女)5.34(6.52)、肺がんで男(女)3.20(4.13)、肝臓がんで男(女)1.70(2.29)であった。また、結腸がんは中程度に増加(男:1.60;女:1.68)した。がんのSMRと烏脚病有病率は用量相関性があったが、鼻咽頭・食道・胃・小腸・直腸がん、白血病、甲状腺がんは増加しなかった(Chen et al., 1985)。

台湾南西部の烏脚病発生地域4郡区(Peimen、Hsuechia、Putai、Ichu)のChenら(1985)と同じ集団120,607人での症例対照研究では、膀胱・肺・肝臓がんによる死亡はそれぞれ69、76、59症例であり、40年以上高濃度(最大1.14mg/L)の掘り抜き井戸水を飲用し続けた住民で膀胱・肺・肝臓がんによる死亡者のオッズ比は、それぞれ3.90、3.39、2.67であり、オッズ比は飲用年数の増加とともに増加した。膀胱がんと肺がんでは、年齢、性別、喫煙、飲茶、菜食習慣、菜食頻度、豆腐消費頻度で調整後も依然として有意に高かった(Chen et al., 1986)。

台湾の1968~1984年の烏脚病患者789人のコホートを人口動態統計で追跡した研究では、烏脚病患者の膀胱・皮膚・腎臓・前立腺・肺・肝臓がんのSMRは、台湾人口動態統計と比較して著しく増加し(それぞれ38.80、28.46、19.53、17.29、10.49、4.66)、烏脚病発生地域の烏脚病患者を除いた集団との比較ではやや小さな増加(それぞれ2.55、4.51、1.60、2.68、2.84、2.48)であった。結腸がんのSMR3.81(4症例、 $p < 0.05$ )は全台湾と比較した場合に有意で、烏脚病患者発生地域の集団と比較すると有意差はなかった。食道がん、胃がんでは有意差はなかった(Chen et al., 1988)。

台湾南西部の烏脚病発生地域Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang郡区の42村で、1973~1986年の飲用井戸水のヒ素濃度と血管障害及びがんリスクについて生態学的研究が行われている。井戸水のヒ素濃度値は1964~1966年に測定した値を使用し、年齢調整死亡率と人口動態統計データは1973~1986年の値を用い、1976年の世界人口動態統計と比較した。村を井戸水ヒ素濃度の中央値で3グループ(<300、300~590、600 $\mu$ g/L $\leq$ )に分類した。その結果、膀胱・腎臓・皮膚・肺がんの死亡率は男女で増加し、男性で肝臓・前立腺がんの死亡率は有意に増加した(Wu et al., 1989)。

台湾南西部の314の郡管区で、1972~1983年でのがん死亡率と井戸水中ヒ素濃度との生態学的研究が実施されている。ヒ素濃度は1974~1976年に83,656か所の井戸について測定した分析値を用いた。悪性腫瘍での死亡率は1976年の世界人口動態統計と比較した。都市化と工業化の指標で調整した多変量解析では、ヒ素濃度の増加と肺・肝臓・腎臓・膀胱・皮膚・前立腺・鼻咽頭のがんでの死亡の増加との間に統計的に有意な相関が得られた。肝臓がんで

の死亡は、女性より男性が3倍多かった (Chen and Wang, 1990)。なお、本報告に対し、回帰分析は有意な結果のみ記載されているとの IARC (2004) の注記がある。

1988～1989年に台湾の烏脚病発生地域3村の30歳以上の住民を対象にヒ素暴露と皮膚がんとの関連について横断研究が行われた。対象は、週5日以上住む住民について飲水量とその他の個人情報聞き取り調査した1,571人であった。その内1,081人(68.8%; 男468人、女613人)については健康診断を行った。1,081人中66人(6.1%)は皮膚がんと診断されたが、年齢と性別で調整した皮膚がんの有病オッズ比は、井戸水の平均ヒ素濃度(1960年代初め以降のデータ)、居住期間、飲用期間、累積ヒ素暴露量とそれぞれ関連していた。ヒ素濃度の皮膚がん有病オッズ比は濃度0～700、700  $\mu$ g/L<でそれぞれ3.5(95%CI 0.7～17.0)、5.0(95%CI 1.1～23.8)であった (Hsueh et al., 1995)。

台湾南西部にある烏脚病発生地域の Putai 郡区の3村でのコホート研究で、700～930  $\mu$ g/Lのヒ素汚染井戸水を50年以上飲用していた、最低週5日村に住む30歳以上の654人を研究対象とした。水道は1960年代に新しく供給され始め、1970年代までに徐々に普及したが、井戸水は農業や養殖には引き続き使われていた。追跡期間1989～1992年に33人に新たに皮膚がんが発生し、合計2,239人・年、比率は14.74/1,000人・年であった。皮膚がんのリスクは烏脚病発生地域での居住期間、井戸水飲用期間、ヒ素平均濃度、累積暴露量にそれぞれ有意に相関した。栄養状態の指標として皮膚がん患者の血清  $\beta$ -カロチン濃度を分析したところ、対照群に比べて有意に低く、複数の交絡要因で調整すると  $\beta$ -カロチン濃度が増加すると皮膚がんのリスクは低下した。また、皮膚がん患者の尿中の全ヒ素濃度、MMAの百分比、As/MMA比は高く、DMAの百分比、MMA/DMA比は低かった (Hsueh et al., 1997)。

1980～1987年の台湾243郡区の皮膚がん罹患率の生態学的研究がある。83,656の井戸水のヒ素濃度は1974～1976年の濃度を用いている。1,547症例が皮膚がんとして診断されており、また集団の人口動態統計データは内務省から得ている。性・年齢で調整した標準化罹患率は郡区毎に算出した。その結果、皮膚がん罹患率と郡区内の井戸水中の平均ヒ素濃度との関連はなかったが、多変量解析すると男女共に最も高いヒ素暴露群(> 640  $\mu$ g/L)で相関があった (Guo et al., 1998)。

台湾南西部の Chen ら (1985) が最初に研究した烏脚病発生地域の Tainan 郡の Peimen と Hsuechia および Chiayi 郡の Putai と Ichu で、1971～1994年のがんおよび非がん SMR を対照の Tainan、Chiayi 郡及び全台湾の SMR と生態学的に比較した。研究集団の死亡は男女合計で20,067人、2,913,382人・年であり、対照の全郡の死亡は男女合計で193,926人、34,480,544人・年であった。リンパ腫と白血病のがん死亡率の有意な増加と同様に、食道・胃・小腸・結腸・直腸・肝臓・鼻腔・喉頭・肺・骨・皮膚・前立腺・膀胱・腎臓のがんの SMR の有意な増加が観察された。鼻咽頭、口腔、咽頭がんの SMR は増加しなかった。このほか、非がん疾患としては、高血圧、虚血性心疾患、血管疾患、糖尿病、気管支炎による SMR が4郡の SMR に比較して高いことを報告した (c-2-3. 高血圧、c-3. 糖尿病の項参照)。著者らはヒ素の毒性は全身性であると結論している (Tsai et al., 1999)。

台湾南西部のヒ素汚染地域で、生涯過剰リスクを Chen ら (1988)、Wu ら (1989)、Chen ら (1992) と同じ42村落の住民のデータを用いて算出した研究がある。幾つかの一般化直線モデルと多段階ワイブルモデルを用いて膀胱がん、肺がん、肝臓がんのリスクを検討したとこ

ろ、リスクは使用するモデルによって異なること、また、比較集団を全台湾とするか、台湾南西部に限るかでリスクは異なった。過大なリスク推定の可能性はあるとしても、非直線性が推定される時に用いられる暴露マージン (Point of departure/環境濃度) 分析で、飲料水が  $50 \mu\text{g/L}$  の濃度であった場合の 1% の生涯過剰死亡リスク ( $ED_{01}$ ) に対応する濃度は、男女で  $0.4 \sim 16.9 \mu\text{g/L}$  の範囲にあった。幾つかの定量的に評価できない要素、即ち、データが生態学的であること、研究集団の栄養状態、食物からのヒ素の摂取量を見積もっていないなど不確実な要素としてあるが、 $50 \mu\text{g/L}$  の基準値では発がんのリスクは増加し、国民の健康を十分に保護できないとしている (Morales et al., 2000)。

台湾北西部のヒ素汚染地域の住民 8,102 人の 1991~1994 年のコホート研究で、膀胱がんと飲料水中のヒ素との関係を調べた。ヒ素暴露量は、個人毎に井戸水の濃度データに基づいて計算し、飲水期間は標準化した質問票を基に面接した。得られたデータは Cox の比例ハザード回帰分析を用いて多変量調整相対リスクと 95% 信頼区間を求めた。その結果、全尿路がんの罹患率は、台湾の一般人口動態統計と比較して有意に増加 (標準化罹患率比 SIR 2.05 ; 95%CI 1.22~3.24) していた。腎臓がんも有意に増加した。尿路がんと尿路の移行上皮がんは年齢、性別、喫煙で調整後、濃度と用量相関があり、尿路がんの多変量調整相対リスクは、井戸水濃度  $10 \mu\text{g/L}$  以下の対照群と比較して、 $10.1 \sim 50.0$ 、 $50.1 \sim 100$ 、 $100 \mu\text{g/L}$  以下でそれぞれ 1.5 (95%CI 0.3~8.0)、2.2 (95%CI 0.4~13.7)、4.8 (95%CI 1.2~19.4) であり、尿路の移行上皮がんではそれぞれ 1.9 (95%CI 0.1~32.5)、8.2 (95%CI 0.7~99.1)、15.3 (95%CI 1.7~139.9) であった。ともに  $100 \mu\text{g/L}$  以下で有意差が認められた (Chiou et al., 2001)。

## チリ

ヒ素暴露とがんに関するチリの生態学的研究で、1950~1992 年のチリ北部地域 II (飲料水ヒ素高濃度地域) の死亡率を南部の地域 VIII (低濃度地域) と比較した。地域 II には銅の採鉱・製錬センターがあり、測定場所の一か所では空気中の年間ヒ素平均濃度が高く (最高  $2.7 \mu\text{g/m}^3$ )、他の 2 か所ではほぼ  $0.2$ 、 $0.02 \mu\text{g/m}^3$  であった。年間の州の荷重飲料水中ヒ素濃度は、1950~1957 年ではほぼ  $200 \mu\text{g/L}$ 、1958~1970 年では  $650 \mu\text{g/L}$ 、1971 年では  $200 \mu\text{g/L}$ 、1972~1977 年では  $540 \mu\text{g/L}$ 、1978~1987 年では  $100 \mu\text{g/L}$ 、それ以降は  $50 \mu\text{g/L}$  であった。ほかのがんのリスク要因の情報はない。ヒ素汚染地域 II の人口動態統計は、主に高齢人口の大きな移動により対照地域と比較してかなり若く、リスクを過小評価している可能性が考えられた。地域 II で肺・膀胱・腎臓・喉頭・皮膚がんが有意に増加し、全がん死亡率もわずかに増加した (Rivara et al., 1997)。

チリの他の研究で、1989~1993 年のチリ北部地域 II (飲料水ヒ素高濃度) での膀胱・肺・腎臓・肝臓・皮膚がんによる死亡率を、1991 年の死亡率及び年齢段階別の 1992 年の人口動態統計データを用いて、他のチリの年齢調整した死亡率と比較した。喫煙習慣は国内の研究を利用した。この研究の全がん症例は、初期の研究 (Rivara et al., 1997) でも用いられている。飲料水ヒ素濃度の高い地域 II の肺がんの SMR は、男性で 3.8 (95%CI 3.5~4.1)、女性で 3.1 (95%CI 2.7~3.7) であった。慢性の閉塞性肺疾患での死亡率は増加しなかった。喫煙の情報もなかった。膀胱がんの SMR は、チリ全土と比較して男性で 6.0 (95%CI 4.8~7.4)、女性で 8.2 (95%CI 6.3~10.5) であり、腎臓がんでは男性で 1.6 (95%CI 1.1~2.1)、女性で 2.7 (95%CI 1.9

～3.8)、皮膚がんでは男性で 7.7 (95%CI 4.7～11.9)、女性で 3.20 (95%CI 1.3～6.6) であった (Smith et al., 1998)。

チリ北部 (地域 I、II、III)で、1994～1996 年に肺がんを診断され、ヒ素汚染飲料水を飲用していた肺がん患者 151 人と飲用していない対照者 419 人 (がん患者 167 人、非がん患者 242 人) の症例対照研究をおこなった。対象者は飲用の水源、喫煙等を面接して調査した。飲料水中のヒ素濃度は 1930～1994 年の平均濃度を用いた。1958～1970 年の飲料水中のヒ素濃度は 860  $\mu$ g/L であったが、その後は 40  $\mu$ g/L に減少した。その結果、ロジスティック回帰分析で肺がんのオッズ比は、飲料水濃度 0～10、10～29、30～49、50～199、200～400  $\mu$ g/L の 5 群でそれぞれ 1、1.6 (95%CI 0.5～5.3)、3.9 (95%CI 1.2～12.3)、5.2 (95%CI 2.3～11.7)、8.9 (95%CI 4.0～19.6) であり、飲料水濃度と相関して SMR は増加し、30～49  $\mu$ g/L 以上で有意であった。また、喫煙と肺がんとの間に相乗効果がみられた (Ferrecio et al., 2000)。

## 日本

日本の新潟県中条町の三硫化二ヒ素  $As_2S_3$  生産工場による廃水で地下水が汚染された住民を対象にコホート研究が行われた。1959 年に新潟県衛生部が作成した、工場近隣に住む汚染井戸水を飲用していた住民 467 人のリストのうち 454 人を特定し、1959 年から 1992 年まで追跡した (100%追跡)。飲用期間は 1955 年から 1959 年までの約 5 年間であった。1959 年から 1992 年までに死亡した住民の死亡診断書を確認し、死亡者を 1959 年の飲料水中ヒ素濃度で 0.05 未満、0.05～0.99、1 mg/L $\leq$  の 3 つに層別した。454 人のうち 113 人は 1 mg/L $\leq$  の高濃度の井戸水を飲んでおり、その肺がんの SMR は 15.69 (95%CI 7.38～31.02)、膀胱がん (膀胱がん 2 例、腎盂がん 1 例) では 31.18 (95%CI 8.62～91.75) であった。Cox の比例ハザード分析で、最高濃度群 (1 mg/L $\leq$ ) の対照群 (0.001 mg/L) に対するハザード比は、全死亡で 1.74 (95%CI 1.10～2.74)、全がんで 4.82 (95%CI 2.09～11.14)、肺がんでは 1,972.16 (95%CI 4.34～895,385.11) であった。1959 年の時点で観察された皮膚症状 (色素沈着、白斑、角化) は、その後の発がんリスクを示唆する指標として有用であること、肺がんの発症にヒ素摂取と喫煙習慣との間に相乗的な関係があることがわかった (Tsuda et al., 1995)。なお、本報告に対し、腎盂がんを除くと膀胱がんの SMR は少なくとも 20 になるとの IARC (2004) の注記がある。

## 米国

米国 133 郡での、郡毎の 1950 年～1979 年の白人男性 250 万人の膀胱がんによる死亡データと、郡毎の地下水ヒ素濃度との相関を調べた生態学的研究がある。飲料となる水道水はすべてこの地下水に依存していた。その結果、3～60  $\mu$ g/L の地下水中のヒ素濃度と膀胱がんによる死亡との相関性は認められなかった (Lamm et al., 2004)。著者らは台湾南西部の疫学データを用いた米国 NRC (2001) 及び EPA (2001) のリスクアセスメントによる飲料水基準 10  $\mu$ g/L について疑義を呈している。

## 低用量での議論

米国 EPA は 2001 年に、それまでの水道水基準の最大汚染濃度 (MCL) 50  $\mu$ g/L を、台湾での疫学的知見に基づいて 10  $\mu$ g/L の生涯発がん過剰リスク平均  $0.63 \times 10^{-4} \sim 2.99 \times 10^{-4}$  (90 パ

一センチメートル  $1.32 \times 10^{-4} \sim 6.09 \times 10^{-4}$ ) と算出し、 $10 \mu\text{g/L}$  に下げる新基準を採用した。2006年1月にこの新基準は法的強制力をもつ数値となったが、この新基準に対して、種々の議論がある。

EPA (2005b, c) は「経口摂取による無機ヒ素の毒性レビュー Toxicological review of ingested inorganic arsenic」の草案と「論点：無機ヒ素発がんスロープファクター作業部会最終案 Issue paper: Inorganic arsenic cancer slope factor. Final draft」を発表し、後者で①肺と膀胱のがんが長期のエンドポイントである、②がんが非腫瘍性の病変より健康のエンドポイントとして最も感受性が高い、③台湾南西部のデータセット (Chen et al., 1985, 1988, 1992) を基準の主要な根拠にし台湾南西部のデータ (Chiou et al., 2001) とチリの肺がん罹患率データ (Ferrecchio et al., 2000) を補足する、④低濃度直線外挿法を採用する等、おおよそ NRC (2001) 提案に沿った議論を展開した。

これに対し、以下の議論がある。即ち、米国以外の台湾等でみられているがんの発生は数百  $\mu\text{g/L}$  で生じているが、米国では平均の水道水濃度が最大  $190 \mu\text{g/L}$  であるにもかかわらず、膀胱、肺、皮膚がんの増加の証拠は見つかっていない (Schoen et al., 2004)。低濃度では発がんデータに濃度相関性がなく、高濃度でのデータからの直線外挿法では発がんの過大評価になる可能性がある (Bates et al., 1995; Lamm et al., 2004; Lewis et al., 1999; Schoen et al., 2004; Steinmaus et al., 2003)。Brown and Ross (2002) は米国科学衛生審議会 (ACSH, the American Council on Science and Health) のポジションペーパーの中で、米国や米国以外の国で MCL  $50 \mu\text{g/L}$  以下でヒ素に発がん性を含めて有害影響を及ぼすとする証拠はないと結論している。

また、台湾のヒ素汚染地域の膀胱がん死亡率は、深い掘り抜き井戸のヒ素濃度 (高濃度) に依存し、浅い井戸の濃度 (低濃度) には依存しないことが報告されており、また、烏脚病が台湾に特有の血管病変であること等からヒ素は高濃度で発がん物質として作用するか、ヒ素単独ではなく、井戸水中の特定の汚染物、例えばフミン酸 (ラット、マウスの尾や四肢に壊疽を引き起こす)、蛍光物質、かび毒等との共同発がん物質として作用しているとする報告もある (Lamm et al., 2003; Lu, 1990; Schoen et al., 2004)。バイオマーカーとして足の爪のヒ素濃度と膀胱がんとの関係を調べたフィンランドのコホート内症例対照研究でも、低濃度のヒ素と膀胱がんとの関連はなかった (Michaud et al., 2004)。

高濃度のヒ素暴露による発がん性は多くの研究で一致するところであるが、無機ヒ素自身は DNA に直接作用する物質ではないものの (f. 遺伝毒性参照)、無機ヒ素の発がん性は高タンパク質摂取、栄養状態 (Milton et al., 2004; Mitra et al., 2004; Steinmaus et al., 2005a, 生体内運命参照) による感受性の差異、紫外線による皮膚がんの誘導 (Burns et al., 2004; Rossman et al., 2004)、セレン等の環境中化学物質による影響、ヒ素代謝酵素の遺伝子多型 (Chiou et al., 1997a; Engstrom et al., 2007; Yu et al., 2003; Vahter, 1995b, 2002; Vahter and Concha, 2001) など種々の要素による修飾を受けている。発がんメカニズムとして現在指摘されているのは、遺伝毒性、形質転換、酸化ストレス、DNA 修復阻害、腫瘍プロモーション、共同発がん作用、細胞増殖、シグナル伝達系異常、DNA メチル化である (Hughes, 2002, 2006; Schoen et al., 2004)。

WHO (2003, 2004) は内臓のがんや皮膚がんや飲料水中のヒ素の摂取量に相関がみられているが、依然として低濃度での実際リスクに相当の不確実性があり、また食物経路のヒ素やヒ素の代謝、栄養状態による不確実性も大きく、線形または非線形の外挿法に使える作用

機序に関するデータがないことから、暫定ガイドライン値として  $10 \mu\text{g/L}$  を維持している。

以上、台湾、チリ、日本、米国等での疫学研究が多数あり、ヒ素を高濃度に含む飲料水による経口的な暴露で、皮膚、膀胱、尿路系、腎臓、肺、肝臓、消化器系等の多臓器にがんの有意な増加が報告されている。チリの肺がん患者の症例対照研究で飲料水濃度  $30\sim 49 \mu\text{g/L}$  以上でオッズ比の増加、台湾のコホート研究で膀胱がんの罹患率が  $100 \mu\text{g/L}$  超で増加しているように濃度と発がんの相関性は明確であるが、低用量での影響濃度については種々議論があり、一定の数値を導き出すまでには至っていない。

表 7-3 ヒ素及びその無機化合物に経口暴露されたヒトの発がん性に関する報告

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著 者
横断研究	台湾南西部、ヒ素高濃度烏脚病発生地域 37 村の男性、女性 40,421 人、低濃度地域の 7,500 人	114 井戸の 142 サンプルのヒ素を分析 1-1,097 $\mu\text{g/L}$ の濃度幅で、50% が 300-700 $\mu\text{g/L}$	有病率 ( $10^{-3}$ ) 色素沈着 角化症 烏脚病 皮膚がん 高濃度地域 183.5 71.0 8.9 10.6 対照集団: ヒ素濃度 1-17 $\mu\text{g/L}$ (平均 9 $\mu\text{g/L}$ ) ヒ素濃度 $\mu\text{g/L}$ 皮膚がん有病率 ( $10^{-3}$ ) 男 女 計 全濃度 16.1 5.6 10.6 <300 4 1.3 2.6 300-600 14.4 6.3 10.1 >600 31.0 12.1 21.4 不明 16.5 4.7 10.4	対照群はヒ素濃度分析されている 有病率は年齢の増加共に増加し、女性より男性でその程度は強かった	Tseng et al., 1968; Tseng, 1977
生態学的研究	台湾南西部の烏脚病発生地域 84 村; 死亡率 1968-1982 年	飲料水ヒ素 0.35-1.14 mg/L、1956 年から開始された保存水の使用により減少	烏脚病発生地域の SMR (95%CI) 男性 332 人 女性 233 人 膀胱がん: 11.00 (9.33-12.67) 20.09 (17.02-23.16) 腎臓がん: 7.72 (5.37-10.07) 11.19 (9.38-14.00) 皮膚がん: 5.34 (3.79-6.89) 6.52 (4.69-8.35) 肺がん: 3.20 (2.86-3.54) 4.13 (3.60-4.66) 肝臓がん: 1.70 (1.51-1.89) 2.29 (1.92-2.66) 結腸がん: 1.60 (1.17-2.03) 1.68 (1.26-2.10)	男女の鼻咽頭・食道・胃・小腸・直腸がん、白血病、甲状腺がんの増加は有意差なし。 対照は全台湾	Chen et al., 1985
症例対照研究	台湾南西部烏脚病発生地域、1980-1982 年の死者: 膀胱がん 69 人、肺がん 76 人、肝臓がん 59 人。生存対照群 368 人。	ヒ素濃度最大 1.14 mg/L の深掘り井戸から 40 年以上飲用	ヒ素汚染水飲用年数でのオッズ比 部位 飲用なし 1-20 21-40 $\geq 40$ 年 膀胱がん: 1.0 1.3 1.7 3.90 (p<0.01) 肺がん: 1.0 1.1 1.5 3.39 (p<0.01) 肝臓がん: 1.0 0.9 1.1 2.67 (p<0.1) オッズ比は年齢、性別、喫煙、飲茶、菜食習慣、菜食頻度、豆腐消費頻度で調整 ヒ素の暴露量と膀胱・肺・肝臓がん用量-反応関係あり	対照群は同一地域、年齢と性別でマッチさせた	Chen et al., 1986
コホート研究	台湾南西部烏脚病発生地域、烏脚病患者 789 人 (1968-1984 年追跡、7,278 人・年)	飲料水濃度 350-1,140 $\mu\text{g/L}$	烏脚病患者の SMR 全台湾 烏脚病地域* 膀胱がん: 38.80 (p<0.001) 2.55 (p<0.01) 皮膚がん: 28.46 (p<0.01) 4.51 (p<0.05) 腎臓がん: 19.53 (NS) 1.60 (NS) 前立腺がん: 17.29 (NS) 2.68 (NS) 肺がん: 10.49 (p<0.001) 2.84 (p<0.01) 肝臓がん: 4.66 (p<0.001) 2.48 (p<0.01) 結腸がん: 3.81 (p<0.05) 2.30 (NS)	追跡期間に 10.6%不明 SMR の算出の基準として、1968-1983 年の全台湾、烏脚病発生地域の烏脚病患者を除いた集団	Chen et al., 1988

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																																								
			食道がん: 3.05 (NS) 2.22 (NS) 胃がん: 1.94 (NS) 2.02 (NS) *烏脚病発生地域の烏脚病患者を除いた集団 NS: 有意差なし	を使用。																																																																									
生態学的研究	台湾南西部烏脚病発生地域 Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang 郡区の42村の1973-1986年の20歳以上の死亡率	42村の155の井戸、1964-1966年のヒ素データを使用、解析には村の中央値を使用	<p style="text-align: center;"><u>105人あたり年齢調整死亡率</u></p> <p style="text-align: center;">ヒ素濃度* &lt;300 300-599 ≥600 μg/L p</p> <p style="text-align: center;"><u>男性 (467,173人・年)</u></p> <table border="1"> <tr><td>全がん:</td><td>224.6</td><td>405.1</td><td>534.6</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>膀胱がん:</td><td>22.6</td><td>61.0</td><td>92.7</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>腎臓がん:</td><td>8.4</td><td>18.9</td><td>25.3</td><td>&lt;0.05</td></tr> <tr><td>皮膚がん:</td><td>2.03</td><td>14.01</td><td>32.41</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>肺がん:</td><td>49.2</td><td>100.7</td><td>104.8</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>肝臓がん:</td><td>47.8</td><td>67.6</td><td>86.7</td><td>&lt;0.05</td></tr> <tr><td>前立腺がん:</td><td>1.0</td><td>9.0</td><td>9.2</td><td>&lt;0.05</td></tr> </table> <p style="text-align: center;"><u>女性 (431,633人・年)</u></p> <table border="1"> <tr><td>全がん:</td><td>162.2</td><td>277.2</td><td>487.2</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>膀胱がん:</td><td>25.6</td><td>57.0</td><td>111.3</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>腎臓がん:</td><td>3.4</td><td>19.4</td><td>58.0</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>皮膚がん:</td><td>1.73</td><td>14.75</td><td>18.66</td><td>&lt;0.05</td></tr> <tr><td>肺がん:</td><td>36.7</td><td>60.8</td><td>122.2</td><td>&lt;0.001</td></tr> <tr><td>肝臓がん:</td><td>21.4</td><td>24.2</td><td>31.8</td><td>有意差なし</td></tr> </table> <p>*村あたりの中央値 白血病、鼻咽頭がん、食道がん、胃がん、結腸がん、子宮頸部がんに有意差なし</p>	全がん:	224.6	405.1	534.6	<0.001	膀胱がん:	22.6	61.0	92.7	<0.001	腎臓がん:	8.4	18.9	25.3	<0.05	皮膚がん:	2.03	14.01	32.41	<0.001	肺がん:	49.2	100.7	104.8	<0.001	肝臓がん:	47.8	67.6	86.7	<0.05	前立腺がん:	1.0	9.0	9.2	<0.05	全がん:	162.2	277.2	487.2	<0.001	膀胱がん:	25.6	57.0	111.3	<0.001	腎臓がん:	3.4	19.4	58.0	<0.001	皮膚がん:	1.73	14.75	18.66	<0.05	肺がん:	36.7	60.8	122.2	<0.001	肝臓がん:	21.4	24.2	31.8	有意差なし	男性 257,935人・年 女性 234,519人・年 1976年の世界人口動態統計に対して105人あたり年齢調整した死亡率。 Chen et al.,1992年研究に比べ人・年は同じだが、観察死者数は少ない。	Wu et al., 1989							
全がん:	224.6	405.1	534.6	<0.001																																																																									
膀胱がん:	22.6	61.0	92.7	<0.001																																																																									
腎臓がん:	8.4	18.9	25.3	<0.05																																																																									
皮膚がん:	2.03	14.01	32.41	<0.001																																																																									
肺がん:	49.2	100.7	104.8	<0.001																																																																									
肝臓がん:	47.8	67.6	86.7	<0.05																																																																									
前立腺がん:	1.0	9.0	9.2	<0.05																																																																									
全がん:	162.2	277.2	487.2	<0.001																																																																									
膀胱がん:	25.6	57.0	111.3	<0.001																																																																									
腎臓がん:	3.4	19.4	58.0	<0.001																																																																									
皮膚がん:	1.73	14.75	18.66	<0.05																																																																									
肺がん:	36.7	60.8	122.2	<0.001																																																																									
肝臓がん:	21.4	24.2	31.8	有意差なし																																																																									
生態学的研究	台湾南西部の314管郡区、1972-1983年のがん死亡率	分析には村平均を用いた	都市化と工業化の指標で調整後、井戸水中ヒ素濃度と肺、肝臓、腎臓、膀胱、皮膚、前立腺、鼻咽頭のがんでの死亡率に統計的に有意差あり。肝臓がんでの死亡は、女性より男性が3倍多い。  地区数 74% : <5%* 15% : 5-14% 12% : 15%≤ *50 μg/L以上のヒ素濃度の井戸数/全井戸数	ヒ素に暴露されたほぼ全てのがん死亡はChen et al.(1985)の研究に含まれている。リスクは数値では算出されていない	Chen & Wang, 1990																																																																								
	台湾南西部烏脚病発生地域	各村の井戸水中ヒ素濃度中央値で4群に分類	<p style="text-align: center;"><u>累積人・年</u></p> <table border="1"> <tr><td></td><td></td><td>&lt;100</td><td>100-290</td><td>300-590</td><td>600≤ (μg/L)</td></tr> <tr><td>男</td><td>171,224</td><td>87,826</td><td>138,562</td><td>69,561</td><td></td></tr> <tr><td>女</td><td>157,775</td><td>81,032</td><td>127,502</td><td>65,324</td><td></td></tr> </table> <p style="text-align: center;"><u>105人・年あたりの死亡数(人)</u></p> <table border="1"> <tr><td></td><td></td><td>&lt;100</td><td>100-290</td><td>300-590</td><td>600≤ (μg/L)</td></tr> <tr><td>膀胱がん</td><td>男</td><td>11.1</td><td>9.1</td><td>27.4</td><td>46.0</td></tr> <tr><td></td><td>女</td><td>14.6</td><td>12.3</td><td>29.0</td><td>53.6</td></tr> <tr><td>腎臓がん</td><td>男</td><td>4.1</td><td>3.4</td><td>9.4</td><td>10.1</td></tr> <tr><td></td><td>女</td><td>1.3</td><td>6.2</td><td>12.5</td><td>19.9</td></tr> <tr><td>肺がん</td><td>男</td><td>22.2</td><td>29.6</td><td>49.1</td><td>53.2</td></tr> <tr><td></td><td>女</td><td>19.6</td><td>27.1</td><td>35.3</td><td>56.6</td></tr> <tr><td>肝臓がん</td><td>男</td><td>22.1</td><td>29.6</td><td>33.2</td><td>43.1</td></tr> <tr><td></td><td>女</td><td>10.1</td><td>14.8</td><td>16.5</td><td>9.9</td></tr> </table>			<100	100-290	300-590	600≤ (μg/L)	男	171,224	87,826	138,562	69,561		女	157,775	81,032	127,502	65,324				<100	100-290	300-590	600≤ (μg/L)	膀胱がん	男	11.1	9.1	27.4	46.0		女	14.6	12.3	29.0	53.6	腎臓がん	男	4.1	3.4	9.4	10.1		女	1.3	6.2	12.5	19.9	肺がん	男	22.2	29.6	49.1	53.2		女	19.6	27.1	35.3	56.6	肝臓がん	男	22.1	29.6	33.2	43.1		女	10.1	14.8	16.5	9.9		Chen et al., 1992
		<100	100-290	300-590	600≤ (μg/L)																																																																								
男	171,224	87,826	138,562	69,561																																																																									
女	157,775	81,032	127,502	65,324																																																																									
		<100	100-290	300-590	600≤ (μg/L)																																																																								
膀胱がん	男	11.1	9.1	27.4	46.0																																																																								
	女	14.6	12.3	29.0	53.6																																																																								
腎臓がん	男	4.1	3.4	9.4	10.1																																																																								
	女	1.3	6.2	12.5	19.9																																																																								
肺がん	男	22.2	29.6	49.1	53.2																																																																								
	女	19.6	27.1	35.3	56.6																																																																								
肝臓がん	男	22.1	29.6	33.2	43.1																																																																								
	女	10.1	14.8	16.5	9.9																																																																								

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
生態学的研究	台湾の烏脚病発生地域、1981-1985年の膀胱がん発生症例。	台湾全土、4つの烏脚病発生地域、2つの隣接郡区の腫瘍登録から特定された	膀胱がん平均年間発生数/105人 4郡区 23.5 隣接郡 4.45 全台湾 2.29	腫瘍登録は検証されていない。年齢で調整	Chiang et al., 1993
横断研究	台湾の烏脚病発生地域、30歳以上の住民1,571人 1988-1989年	1960年代初期の井戸水中ヒ素中央値 0.70-0.93 mg/L	累積暴露量 有病オッズ比 (95%CI) (mg/L)・年 ≤4 1.0 5-24 6.7 (1.1-59) ≥25 13.8 (1.1-77)  サツマイモ (低栄養) の消費期間と皮膚がんの有病率とに暴露反応関係あり。 オッズ比は年齢、性別、サツマイモの消費期間、稲田での作業、B型肝炎表面抗原保菌者で調整。	飲料水ヒ素濃度は、Natelson法を用いて1960年代の研究(Kuo 1968)に基づき算出。 検診率 68.8%、約25%の累積暴露歴は不明。	Hsueh et al., 1995
コホート研究	台湾烏脚病患者263人、住民2,293人 追跡期間7年	村の井戸中央ヒ素濃度からの飲料水の累積ヒ素暴露量算出、1964-1966年の研究で決定	累積暴露 (mg/L)・年 膀胱がん SMR (95%CI) 肺がん 0 1.00 1.00 0.1-19.9 1.60 (0.44-5.60) 2.74 (0.69-11.00) >20 3.60*(1.10-12.20) 4.01 (1.00-16.12)	年齢、性別、喫煙、烏脚病で調整 死亡は以前の台湾での研究と重複していない。烏脚病の症例と対照群は大部分が異なった村	Chiou et al., 1995
コホート研究	台湾南西部、烏脚病発生地域、普泰郡区の3村	発生率 1989-1992年、30歳以上	居住期間 症例数 相対リスク (95%CI) (年) ≥33 1 1.0 34-43 4 5.01 (0.5-48.1) 44-53 8 4.9 (0.6-41.6) >53 20 6.8 (0.9-53.7) (傾向分析、P=0.07)  飲用期間 症例数 相対リスク (95%CI) (年) 0 1 1.0 1-15 1 1.2 (0.4-19.7) 16-25 8 3.9 (0.5-32.1) >25 23 8.9 (1.1-72.9) (傾向分析、P<0.05)  平均濃度 症例数 相対リスク (95%CI) (mg/L) 0 1 1.0 0.01-0.70 12 3.3 (0.4-35.8) 0.71-1.10 13 8.7 (1.1-65.5) (傾向分析、P=0.07) 不明 7 4.8 (0.6-40.4)  累積量 症例数 相対リスク (95%CI) (mg/L)・年 0 1 1.0 0.1-10.6 2 2.8 (0.3-31.9) 10.7-17.7 5 2.6 (0.3-22.9) >17 18 7.6 (0.95-60.3) (傾向分析、P=0.06) 不明 7 5.1 (0.6-44.4)	皮膚がんのない654人(男275女379)。皮膚がん33例。合計2,239人・年。年齢、性別、教育レベルで相対リスクを調整。  オッズ比は、ヒ素濃度、血清コレステロール値、トリグリセリド値、喫煙、アルコール摂取量について年齢、性別、累積暴露量で調整した。 頻度 14.74/1,000人・年	Hsueh et al., 1997

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
			血清β-カチン オッズ比 (95%CI) (μg/mL) (16例: 対照 61例) ≤0.14 1.0 0.15-0.18 0.4 (0.1-2.9) >0.18 0.01 (0.0-0.4) (傾向分析、P<0.01)		
生態学的研究	台湾 243 郡区、皮膚がんの発症例 1980-1987 年	ヒ素は 1974-1976 年に 83,656 の井戸で測定。78%の郡区で平均ヒ素量は不検出、91 の郡区で<50 μg/L、99.5%の郡区で<640 μg/L	皮膚がんの発現と郡区の平均井戸水ヒ素濃度との相関なし。 皮膚がんと最高濃度(> 640 μg/L)群の井戸との相関あり。 皮膚がんと最低濃度群の井戸との相関なし。  がん登録等の症例確認による潜在的なバイアスは検証されていない。	井戸水ヒ素は、臭化第二水銀法による 1970 年代の研究データを使用。喫煙はこの研究の全てのがんの判断材料にならないので、モデルに含まれていない。	Guo et al., 1998
生態学的研究	台湾南西部 烏脚病発生地域の 4 郡区、1971-1994 年の烏脚病発生地域の 4 郡区と全国の死亡率を比較	250-1,140 μg/L の飲料水 1956 年から開始された保存水の使用により漸減	SMR (95%CI) (4 郡と比較) 男性 女性 全がん: 2.19 (2.11-2.28) 2.40 (2.30-2.51) 食道がん: 1.67 (1.30-2.12) 1.58 (0.82-2.76) 胃がん: 1.36 (1.17-1.46) 1.40(1.15-1.68) 小腸がん: 2.10 (1.20-3.54) 1.38 (0.59-2.72) 結腸がん: 1.49 (1.20-1.83) 1.42 (1.13-1.76) 直腸がん: 1.44 (1.05-1.92) 1.50 (1.03-2.11) 肝臓がん: 1.83 (1.69-1.98) 1.88 (1.64-2.14) 鼻腔がん: 3.00 (2.14-4.09) 4.98 (3.33-7.15) 喉頭がん: 1.78 (1.20-2.55) 4.76 (2.53-8.15) 肺がん: 3.10 (2.88-3.34) 4.13 (3.77-4.52) 骨がん: 2.46 (1.77-3.34) 2.25 (1.56-3.14) 皮膚がん: 4.83 (3.74-6.15) 5.68 (4.41-7.21) 前立腺がん: 2.52 (1.86-3.34) 膀胱がん: 8.92 (7.96-9.96) 14.07 (12.51-15.78) 腎臓がん: 6.76 (5.46-8.27) 8.89 (7.42-10.57) リンパ腫: 1.63 (1.23-2.11) 1.70 (1.18-2.37) 白血病: 1.34 (1.04-1.70) 1.07 (0.76-1.46)	内務省の人口動態統計に基づく年齢-性別調整死亡率 死者数はコンピュータデータベースから採用 死亡原因の 99%は医師の診断 全がんは病理学的検査で確定 以前の台湾研究と重複する	Tsai et al., 1999
生態学的研究	台湾南西部 烏脚病発生地域 死亡と人口動態統計は 1973-1986 年の台湾の 42 村から	飲料水濃度 350-1,140 μg/L	井戸水中ヒ素 男女の SMR (μg/L) 膀胱がん 肺がん 肝臓がん 0-50 10.02 1.56 1.18 50-100 4.15 1.43 0.65 100-200 10.47 2.43 1.74 200-300 7.66 3.08 1.44 300-400 7.44 1.97 0.77 400-500 29.68 3.65 1.60 500-600 14.90 3.32 1.59 600< 32.70 5.14 2.17	Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang 郡区の 42 村の井戸 155 か所の 1964-1966 年の研究データを使用 分析には村の中央値を使用	Morales et al., 2000

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
コホ ート 研究	台湾北西部 のヒ素汚染 地域の住民 8,102人。 1991-1994年	1940年終 わりから 1990年中 ごろまで 飲用。3-6 年モニタ ー	<u>標準化罹患率比 (95%CI)</u> 全尿路がん 2.05 (1.22-3.24)* 膀胱がん 1.96 (0.94-3.61) 腎臓がん 2.82 (1.29-5.36)*  <u>井戸水濃度 相対リスク (95%CI)</u> <u>μg/L 尿路系がん 尿路移行上皮がん</u> 0-10.0 1.0*** 1.0** 10.1-50.0 1.5 (0.3-8.0) 1.9 (0.1-32.5) 50.1-100 2.2 (0.4-13.7) 8.2 (0.7-99.1) >100 4.8 (1.2-19.4)* 15.3 (1.7-139.9)* *p<0.05; ** p<0.05(傾向分析); *** p<0.01(傾向分析)	飲水期間、喫 煙等は標準化 した質問票を 基に面接。	Chiou et al., 2001
生態 学的 研究	アルゼンチ ン、コルドバ 住民 1986-1991年	高濃度群 のうち、2 つの町の 測定数 42/61か所 と49/57か 所で40μ g/L以上の 濃度。最高 濃度は533 μg/L	<u>SMR (95% CI)</u> <u>低濃度群 中濃度群 高濃度群*</u> <u>男性</u> 膀胱がん 0.80(0.66-0.96) 1.28(1.05-1.53) 2.14(1.78-2.53) 肺がん 0.92(0.85-0.98) 1.54(1.44-1.64) 1.77(1.63-1.90) 腎臓がん 0.87(0.66-1.10) 1.33(1.02-1.68) 1.57(1.17- 2.05) 皮膚がん 2.04(1.38-2.89) 1.49(0.83-2.45) 1.49(0.71-2.73) <u>女性</u> 膀胱がん 1.22(0.86-1.67) 1.39(0.93-1.99) 1.81(1.19-2.64) 肺がん 1.24(1.06-1.42) 1.34(1.12-1.58) 2.16(1.83-2.52) 腎臓がん 1.00(0.71-1.37) 1.36(0.94-1.89) 1.81(1.19-2.64) 皮膚がん 0.85(0.42-1.51) 0.82(0.32-1.68) 2.78(1.61-4.44)  膀胱がん、肺がん、腎臓がんの死亡率はヒ素濃度と 共に増加 女性の高濃度群、男性の低濃度群のみ皮膚がん死亡 率が増加 *粗平均濃度=178μg/L	喫煙データな し。 暴露群で喫煙 データの代わり に用いた慢性 閉塞性肺疾患 で差異な し。 肝臓がん、皮 膚がんヒ素 暴露との関連 不明確	Hopenhayn-R ich et al., 1998
生態 学的 研究	チリ北部地 域Ⅱ(高濃度) と地域ⅧⅢ (低濃度)と比 較 地域Ⅱはヒ 素汚染地域 1952-1990年 の死亡率 860μg/L まで。	1950-1992 年の飲料 水中ヒ素 濃度 地域Ⅱの 異なった 場所で不 検出から 860μg/L まで。	<u>がん死亡 率比 95%CI</u> 全がん 1.2 1.17-1.21 肺がん 5.6 5.3-6.3 膀胱がん 6.7 5.9-7.7 腎臓がん 2.7 2.4-3.1 喉頭がん 3.2 2.7-4.0 肝臓がん 1.1 1.0-1.2 皮膚がん 4.3 2.3-5.1  <u>州の荷重飲料水中ヒ素濃度 (年間)</u> 1950-1957年: 約200μg/L 1958-1970年: 650μg/L 1971年: 200μg/L 1972-1977年: 540μg/L 1978-1987年: 100μg/L 1988年-: 50μg/L	大気中ヒ素濃 度はいくつか の場所で測定 最大2.7μg/m <sup>3</sup> の濃度は地域 Ⅱの銅製錬所 地域である Chuquichamata で観察 (他の2か 所: 約0.2、0.02 μg/m <sup>3</sup> )	Rivara et al., 1997
生態 学的 研究	チリ北部地 域Ⅱ(高濃度) (1989-1993) その他のチ リ地域と比 較、1991年 の死亡率及 び年齢階 別の1992年 の人口動態 統計データ を用いた		<u>SMR (95%CI)</u> <u>男性 女性</u> 膀胱がん: 6.0 (4.8-7.4) 8.2 (6.3-10.5) 肺がん: 3.8 (3.5-4.1) 3.1 (2.7-3.7) 腎臓がん: 1.6 (1.1-2.1) 2.7 (1.9-3.8) 肝臓がん: 1.1 (0.8-1.5) 1.1 (0.8-1.5) 皮膚がん: 7.7 (4.7-11.9) 3.2 (1.3-6.6)  飲料水平均濃度 1950-1994年: 43-568μg/L 1955-1969年: 569μg/L 1990-1994年: 43μg/L	ヒ素濃度は日 常的に実施 水道会社で測 定集団は Rivara(1997) と一部重複、 慢性の閉塞性 肺疾患での死 亡率は増加せ ず、喫煙情報 なし	Smith et al., 1998

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
症例 対照 研究	チリ北部の3 地域(I、II、 III) 1994-1996年 に組織学的 に確定され た肺がん患 者151人、対 照者419人、 症例あたり 対照群2人	飲料水濃 度は 1930-1994 年間の平 均濃度	飲料水濃度 $\mu\text{g/L}$ 肺がんオッズ比 (95%CI) 0-10 1 10-29 1.6 (0.5-5.3) 30-49 3.9 (1.2-12.3) 50-199 5.2 (2.3-11.7) 200-400 8.9 (4.0-19.6)  飲料水濃度 肺がんオッズ比 (95%CI) $\mu\text{g/L}$ 非喫煙者 喫煙者 $\leq 49$ 1 6.1 (1.31-39.2) 50-199 5.9 (1.2-40.2) 18.6 (4.13-116.4) $\geq 200$ 8.0 (1.7-52.3) 32.0 (7.22-198.0)	数年間暴露濃 度に空白あり 年齢、性別、 喫煙状況、職 歴の個人情報 で調整	Ferreccio et al., 2000
コホ ート 研究	日本、新潟県 中条町住民 454人	1955-1959 年に工場 のヒ素で 汚染され た飲料水 1959年に 飲料水中 ヒ素の分 析(3群: 0.05未満、 0.05-0.99、 1mg/L以 上)	SMR (95%CI) (1 mg/L 以上/対照群) 全死亡 1.58 (1.12-2.22) 全がん 3.63 (2.25-5.71) 肺がん 15.69 (7.38-31.02) 尿路がん 31.18 (8.62-91.75) 肝臓がん 7.17 (1.28-26.05) 子宮がん 13.47 (2.37-48.63)  Cox の比例ハザード比 (1 mg/L 群以上/対照群) 全死亡 1.74 (1.10-2.74) 全がん 4.82 (2.09-11.14) 肺がん 1,972.16 (4.34-895,385.11)  皮膚症状(色素沈着、白斑、角化)は、その後の発がんリスクを示唆する指標として有用 ヒ素摂取と喫煙は肺がん発生に相乗作用	1959年の住民 454人の人口 動態統計を 1959-1992年 まで追跡 SMRは喫煙と 年齢で調整:	Tsuda et al., 1995
症例 対照 研究	米国ユタ州 で、新たに膀 胱がんと組 織学的に診 断された117 人と集団対 照群266人	飲料水; ヒ素累積 量: <19 mg 19-33 mg 33-53 mg >53 mg	累積量 膀胱がんのオッズ比 (95%CI) <19 mg 1.00 19-33 1.6 (0.8-3.2) 33-53 1.0 (0.4-2.0) >53 1.4 (0.7-2.9)  累積暴露群を性別、年齢、喫煙、塩素添加水の飲用、膀胱感染症の罹患歴、高リスクの職業歴、教育レベル、都市化の程度で調整:	1978年以前の 10-19年間に わたる喫煙者 は、オッズ比 と一日水分摂 取量とヒ素含 有飲料水の比 の四分位数と 関連した	Bates et al., 1995
コホ ート 研究	米国ユタ州 Millard 郡 Latter Day Saints、The Church of Jesus Christ のメンバー 4,058人	暴露濃度 3.5- 620 $\mu\text{g/L}$ 、中央 値 14-166 $\mu\text{g/L}$ 地域差あ り	SMR (95%CI) 男性 女性 全症例: 0.91 (0.86-0.96) 0.96 (0.92-1.04) 非悪性呼吸器腫瘍: 0.68 (0.54-0.85) 0.93 (0.70-1.20) 全がん: 0.82 (0.70-0.95) 0.73 (0.61-0.87) 大腸がん: 0.50 (0.28-0.99) 0.74 (0.40-1.24) 胆管がん・肝臓がん: 0.85 (0.18-2.48) 1.42 (0.57-2.93) 呼吸器がん: 0.57 (0.38-0.82) 0.44 (0.16-0.95) 前立腺がん: 1.45 (1.07-1.91) - 腎臓がん: 1.75 (0.80-3.32) 1.60 (0.44-4.11) 膀胱がん、その他の尿路系がん: 0.42 (0.8-1.22) 0.81 (0.10-2.93)  肺がん、膀胱がん、全がんの SMR が低いのは、コホ ート集団の喫煙者の有病率がユタ州の対照集団の有 病率より少ないことによる。分析対象になっていな かった地域にヒ素濃度の低い水を導入したことによ り、最高の濃度群の暴露濃度は過大評価の可能性が ある。【IARC (2004) の注記: ヒ素暴露と膀胱がん・ 腎臓がん死との関係については、飲料水中濃度のバ ラツキ、喫煙等に問題があり情報として役立たない】	飲料水のヒ素 濃度は過去の 数値を用い た。 期待死亡数は 1960- 1992年 のユタ州の死 亡率を用い、 死亡期待値を 算出	Lewis et al., 1999

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																											
生態学的研究	米国 26 州 133 郡、白人 男性 250 万人、 1950-1979 年	地下水ヒ素濃度 3-60 $\mu\text{g/L}$	地下水ヒ素濃度 膀胱がん <table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\mu\text{g/L}</math></th> <th>郡数</th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>3.0-3.9</td><td>53</td><td>0.95 (0.89-1.01)</td></tr> <tr><td>4.0-4.9</td><td>22</td><td>0.95 (0.88-1.02)</td></tr> <tr><td>5.0-7.4</td><td>28</td><td>0.97 (0.85-1.12)</td></tr> <tr><td>7.5-9.9</td><td>14</td><td>0.89 (0.75-1.06)</td></tr> <tr><td>10.0-19.9</td><td>11</td><td>0.90 (0.78-1.04)</td></tr> <tr><td>20.0-49.9</td><td>3</td><td>0.80 (0.54-1.17)</td></tr> <tr><td>50.0-59.9</td><td>2</td><td>0.73 (0.41-1.27)</td></tr> <tr><td>計</td><td>133</td><td>0.94 (0.90-0.98)</td></tr> </tbody> </table>	$\mu\text{g/L}$	郡数	SMR (95%CI)	3.0-3.9	53	0.95 (0.89-1.01)	4.0-4.9	22	0.95 (0.88-1.02)	5.0-7.4	28	0.97 (0.85-1.12)	7.5-9.9	14	0.89 (0.75-1.06)	10.0-19.9	11	0.90 (0.78-1.04)	20.0-49.9	3	0.80 (0.54-1.17)	50.0-59.9	2	0.73 (0.41-1.27)	計	133	0.94 (0.90-0.98)	膀胱がんの死亡と地下水ヒ素濃度は関連しない	Lamm et al., 2004
$\mu\text{g/L}$	郡数	SMR (95%CI)																														
3.0-3.9	53	0.95 (0.89-1.01)																														
4.0-4.9	22	0.95 (0.88-1.02)																														
5.0-7.4	28	0.97 (0.85-1.12)																														
7.5-9.9	14	0.89 (0.75-1.06)																														
10.0-19.9	11	0.90 (0.78-1.04)																														
20.0-49.9	3	0.80 (0.54-1.17)																														
50.0-59.9	2	0.73 (0.41-1.27)																														
計	133	0.94 (0.90-0.98)																														
生態学的研究	ベルギー ヒ素に暴露されている住民	年平均 0.3 $\mu\text{g/m}^3$ の大気暴露; 飲料水 20-50 $\mu\text{g/L}$ ヒ素/L 毎日の幾何平均 U-ヒ素最高暴露群(製錬所地域)35 $\mu\text{g/日}$ 、低暴露群 7-12 $\mu\text{g/日}$	肺・腎臓・膀胱がん、白血病を研究 製錬所の男性肺がん患者で、低暴露群と比較して、率比 1.3 (1.14-1.43) で、増加した  著者らは職業性暴露で肺がんリスクの増加を説明。他の“ヒ素関連”診断書を分析したがリスクの増加はなかった。	直接標準化率比(SRRs)を使用	Buchet & Lison, 1998																											
生態学的研究	オーストラリア、ビクトリアの 22 地域でのがん発生率 1982-91 年人口動態統計 1986 年、152,246 人		標準化罹患率 (95%CI) 前立腺がん: 1.14 (1.05-1.23) メラノーマ: 1.36 (1.24-1.48) 乳がん: 1.10 (1.03-1.48) 慢性骨髄性白血病: 1.54 (1.13-2.10) 肝臓がん: 0.53 (0.34-0.82)  鼻腔・肺・膀胱・胃・結腸・直腸のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性/慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の標準化罹患率は 1.20 以下。有意差なし 【IARC (2004) の注記: ヒ素汚染水実際の使用については記載されていない】	水中ヒ素のサンプリング範囲と頻度の情報なし。期待症例の計算に用いた郵便番号は、広い地域を示すので、誤分類を引き起こす可能性がある。	Hinwood et al., 1999																											
症例対照研究	フィンランド、膀胱がん 61 人、腎臓がん 49 人、市水道公社の供給を受けていない対照群 275 人	対照群の 5%が飲料水中ヒ素 5 $\mu\text{g/L}$ 超、1%(11/275)が 10 $\mu\text{g/L}$ 超	3-9 年間暴露の年齢、性別、喫煙で調整した膀胱がんのリスク比 飲料水中ヒ素 <table border="1"> <thead> <tr> <th><math>\mu\text{g/L}</math></th> <th>率比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>&lt;0.1</td><td>1.0</td><td></td></tr> <tr><td>0.1-0.5</td><td>1.5</td><td>0.8-3.1</td></tr> <tr><td>≥0.5</td><td>2.4</td><td>1.1-5.4</td></tr> </tbody> </table> 飲料水中ヒ素: <0.05 から最大 64 $\mu\text{g/L}$ 検出感度: 0.05 $\mu\text{g/L}$	$\mu\text{g/L}$	率比	95%CI	<0.1	1.0		0.1-0.5	1.5	0.8-3.1	≥0.5	2.4	1.1-5.4	累積ヒ素暴露量と膀胱がんとの関連なし 井戸水中ヒ素と腎臓がんに関連なし	Kurtio et al., 1999															
$\mu\text{g/L}$	率比	95%CI																														
<0.1	1.0																															
0.1-0.5	1.5	0.8-3.1																														
≥0.5	2.4	1.1-5.4																														
コホート研究	英国ランカシャー 1946-1960 年に 2 週間から 12 年間までホーレル水を飲んだ患者 478 人、1990 年まで追跡	ホーレル水による累積暴露量 500 mg 以下、500-999 mg、1,000-1999 mg、2,000 mg 以上	全コホート研究でがんによる死亡 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>全がん:</td><td>0.95 (0.17-1.30)</td></tr> <tr><td>膀胱がん:</td><td>3.07 (1.01-7.30)</td></tr> <tr><td>肝臓がん:</td><td>1.23 (0.40-4.70)</td></tr> <tr><td>造血系がん:</td><td>0.38 (0.1-2.00)</td></tr> <tr><td>消化器がん:</td><td>1.19 (0.70-1.90)</td></tr> <tr><td>胃がん:</td><td>0.99 (0.30-1.70)</td></tr> <tr><td>呼吸器系がん:</td><td>1.00 (0.50-1.70)</td></tr> <tr><td>皮膚がん:</td><td>2.44 (0.8-14.00)</td></tr> </tbody> </table>		SMR (95%CI)	全がん:	0.95 (0.17-1.30)	膀胱がん:	3.07 (1.01-7.30)	肝臓がん:	1.23 (0.40-4.70)	造血系がん:	0.38 (0.1-2.00)	消化器がん:	1.19 (0.70-1.90)	胃がん:	0.99 (0.30-1.70)	呼吸器系がん:	1.00 (0.50-1.70)	皮膚がん:	2.44 (0.8-14.00)	膀胱がん有意な過剰死亡率あり	Cuzick et al., 1992									
	SMR (95%CI)																															
全がん:	0.95 (0.17-1.30)																															
膀胱がん:	3.07 (1.01-7.30)																															
肝臓がん:	1.23 (0.40-4.70)																															
造血系がん:	0.38 (0.1-2.00)																															
消化器がん:	1.19 (0.70-1.90)																															
胃がん:	0.99 (0.30-1.70)																															
呼吸器系がん:	1.00 (0.50-1.70)																															
皮膚がん:	2.44 (0.8-14.00)																															

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	インド 1995-1996年 の西ベンガ ル州の25村 の住民7,683 人。 ヒ素汚染水 は1960年代 終り頃から 飲用	45%が飲 料水 ヒ素 <50 μg/L、 69%が<20 μg/L、 88%が <500 μ g/L、99.8% が<800 μ g/L	有病率 (%) ヒ素 μg/L 角化症 色素沈着 男(女) 男(女) <50 0.2(0.0) 0.4(0.3) 50-99 1.5(0.4) 3.2(0.8) 100-149 1.6(1.2) 11.0(5.7) 150-199 4.7(2.3) 7.8(5.1) 200-349 4.9(2.0) 13.1(6.5) 350-499 9.0(2.7) 15.7(9.5) 500-799 8.9(3.1) 13.8(5.3) >800 10.7(8.3) 22.7(11.5)	皮膚疾患はヒ 素濃度に相関 する。 有病率は年齢 で調整。角化 症は栄養不良 の影響の可能 性あり	Guha Mazumder et al., 1998
横断研究	インド 1995-1996年 の西ベンガ ル州の25村 の住民7,683 人。 ヒ素汚染水 は1960年代 終り頃から 飲用	土壌/飲料 水 ヒ素含 有比率で 検討	有病オッズ比 (95%CI)* 咳 肺音異常 息切れ 男 5.0(2.6-9.9) 6.9(3.1-15.0) 3.7(1.3-10.6) 女 7.8(3.1-19.5) 9.6(4.0-22.9) 23.2(5.8-92.8) *飲料水ヒ素 50 μg/L 未満の正常皮膚の住民に対す る 500 μg/L 以上の皮膚疾患のある住民のオッズ比  低ヒ素飲料水地域：1-2 μg/L (中央値) 高ヒ素飲料水地域：3-1,077 μg/L (中央値) (中央値の中央値、80 μg/L)	長期のヒ素飲 用は呼吸器へ の有害影響を 及ぼす。 有病率は年齢 で調整 非喫煙者のみ	Guha Mazumder et al., 2000
横断研究	メキシコ北 部のヒ素汚 染飲料水の 町とそうで ない町の2 つの町の1/3 の家族	1975-8年 の20サン プルに基 づく平均 ヒ素飲料 水 400(標 準偏差 ± 114) μg/L。 対照は5 (±7) μg/L	有病率 対照群 暴露群 色素沈着減少 2.2 17.6 色素沈着 1.9 12.2 手掌足底角化症 0.3 11.2 丘疹性角化症 0.0 5.1 がん 0.0 1.4	有病率は年齢 で標準化して いない。対照 群では、60歳 超は暴露群よ り多い	Cebrian et al., 1983
横断研究	バングラデ シュ4村の 患者1,481人	井戸水中 ヒ素濃度 10-2,040 μ g/L	ヒ素 μg/L 皮膚疾患有病率 (%) 男性 女性 ≤150 18.6 17.9 151-350 21.9 20.5 351-550 32.9 32.1 551-1000 36.8 34.0 >1000 37.0 24.9  井戸水中ヒ素濃度に依存して皮膚疾患(色素沈着過 多/減少、角化症)の有病率増加	個人ごとの皮 膚疾患の種類 のデータな し。ヒ素濃度 は原子吸光分 析で過去の研 究データ。	Tondel et al., 1999

CI：信頼区間、OR：オッズ比、RR：率比、SMR：標準化死亡比

(IARC, 2004; IPCS, 2001 を改変)

#### e. 生殖毒性

ヒ素及びその無機化合物の生殖毒性に関する報告を表7-4に示す。

米国で妊娠期間中に飲用した飲料水を分析し、含まれる9つの無機金属と先天性心疾患のある新生児との関連を研究した症例対照研究で、先天性心疾患の270症例と米国マサチューセッツ州の健康な665症例を比較した。先天性全心臓障害の有病オッズ比は、全ての混入物質、水源、母親の教育歴に応じて調整したが増加しなかった。大動脈縮窄症は、有病オッズ比3.4(1.3~8.9)で有意であった。飲料水中ヒ素濃度は非常に低く、90パーセントイルは1 μg/Lであった (Zierler et al., 1988)。

米国の飲料水中ヒ素の最も高い平均濃度を示した 30 の郡で、1968～1984 年に血管障害による死亡率を調べた研究がある。濃度は  $5.4 \mu\text{g/L}$  (ワシントン州ピアス郡) から  $91.5 \mu\text{g/L}$  (ネバダ州チャーチル郡) までの範囲であった。ヒ素濃度に従って、 $5\sim 10$ 、 $10\sim 20$ 、 $20 \mu\text{g/L}$  以下の 3 群に 30 の郡を分けた場合、 $20 \mu\text{g/L}$  超の群で女性の心臓の先天異常による死亡率 (SMR 1.30、90%CI 1.00～1.80) 及び循環系の先天異常による死亡率 (女性 SMR 2.00、90%CI 1.10～3.40) が増加した。 $20 \mu\text{g/L}$  超の群の 2 つの郡 (それぞれ  $29$ 、 $46 \mu\text{g As/L}$  飲料水) で、心臓や他の循環系の先天異常の軽微な増加がみられたが、最高のヒ素濃度 ( $92.5 \mu\text{g/L}$ ) を示したチャーチル郡では増加がみられなかった (Engel and Smith, 1994)。

チリの 3 市の胎児死亡率について、46 年以上 (1950～1996 年) にわたる生態学的研究がある。北部チリのアントファガスタでは、1958 年から 1970 年まで 12 年間、約  $800 \mu\text{g/L}$  のヒ素濃度の水道が供給された。1970 年に、ヒ素中毒の症例がいくつかの研究で明らかになったため、ヒ素の除去プラントが作動開始した。濃度は約  $100 \mu\text{g/L}$  に減少し、時間とともに徐々に約  $40 \mu\text{g/L}$  まで低下した。アントファガスタでの妊娠後期の胎児、新生児、0 歳児の死亡率の経時変化を、人口動態統計上の属性が類似している低ヒ素濃度のバルパライソ及び同様にヒ素濃度が低い首都サンチャゴと比較した。アントファガスタでは高ヒ素濃度暴露期間と後期胎児、新生児、0 歳児の死亡率の増加との経時的な相関性が観察され、率比はそれぞれ、1.7 (1.5～1.9)、1.53 (1.4～1.7)、1.26 (1.2～1.3) であった。その他の 2 市では死亡率の漸減がみられた (図 7-5)。この一時的な相関性はヒ素暴露と後期胎児、新生児、0 歳児の死亡率との関連を強く示唆する (Hopenhayn-Rich et al., 1999, 2000)。なお、本報告に対し、0 歳児の死亡率に関連する他の汚染や要因の記載がないが、ヒ素暴露は経時的な相関性に関係していることを示唆するとの IARC (2004) の注記がある。

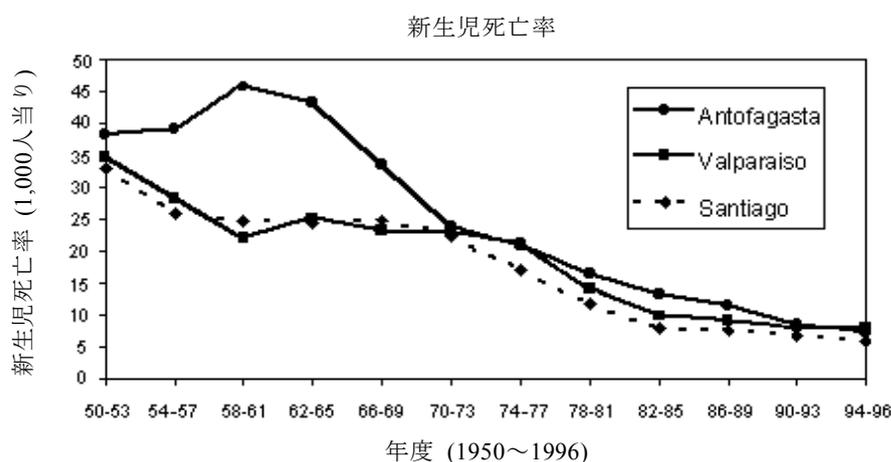


図 7-5 チリ 三地域における新生児死亡率 (IPCS, 2001; Hopenhayn-Rich et al., 1999)

バングラデシュで女性 533 人について飲料水中ヒ素濃度と妊娠経過との関連を調べた横断研究がある。社会動態統計的属性、飲料水の使用 (223 の井戸が使われていた)、妊娠のデー

タは質問票で得た。その結果、ヒ素濃度 50  $\mu$  g/L 以下と 50  $\mu$  g/L 超の井戸水に分けて比較すると、身長、高血圧、糖尿病、最初の妊娠時年齢（新生児死亡の場合）で調整した自然流産、死産、新生児死亡のオッズ比はそれぞれ 2.5 (95%CI 1.5~4.3)、2.5 (95%CI 1.3~4.9)、1.8 (95%CI 0.9~3.6) であった。著者らは長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加と関連があると報告している (Milton et al., 2005)。

ヒ素は胎盤経由で胎児に移行することを生体内運命の節で明らかにしたが、ヒトでもヒ素の母体からの移行についての研究がある。

台湾の台北等の 3 都市で集められた母体血と臍帯血についてヒ素濃度を測定し、母体血中濃度と臍帯血中濃度は、それぞれ 6.8、7.9  $\mu$  g/L であり正常範囲内であった (Soong et al., 1991)。

約 200  $\mu$  g/L のヒ素汚染水を飲用しているアルゼンチンの北西部のアンデス系住民を対象に母体血中濃度と臍帯血中濃度を測定したところ、それぞれ中央値が 11、9  $\mu$  g/L であり、2 つの濃度には有意な相関が認められた。このことは妊娠後期には少なくともヒ素は胎児に容易に胎盤経由で移行することを示唆する。また、新生児と母体の血漿中ヒ素は、ほぼ全て (90%) が DMA であり、胎児に移行するヒ素はほとんどが DMA であることを示唆した (Concha et al., 1998a)。

一方、同じ地域の約 200  $\mu$  g/L のヒ素汚染飲料水を飲んでいるアンデス系住民を対象に母体の血中濃度と母乳中濃度を測定したところ、血中濃度と母乳中濃度に相関性は認められず、血中濃度は中央値 9.8  $\mu$  g/L (範囲 4.4~19)、母乳は中央値 2.3  $\mu$  g/kg 重量 (範囲 0.83~7.6) であった。尿中濃度と母乳中濃度にも相関性は認められなかった。一方、血中濃度と尿中濃度には相関性が認められ、哺育児の尿中ヒ素濃度は低かった。以上から、As の母乳への移行はほとんどないと報告している (Concha et al., 1998b)。

As のヒトへの生殖毒性は、一部の研究で長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加が認められたが、一般的に器官形成期の母親の暴露量と交絡因子の管理が正確でなく、明確な一致点はない。胎児には母体から経胎盤的に有機のヒ素として移行する。母乳からの移行はほとんどない。DeSesso (2001) はその総説の中で、動物試験では妊娠初期の静脈内注射や腹腔内投与でのみ奇形が生じ、投与経路が違う吸入経路や経口投与で致死濃度に近い濃度でも奇形が生じないことから、妊婦が居住環境や職場で通常想定される濃度で吸入経路や経口経路で暴露されても事実上危険はないとしている。

表 7-4 ヒ素及びその無機化合物の生殖毒性に関する報告

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概要	備考	著者
症例 対照 研究	米国 生存新生児 (n = 270 人)、マサチューセッツ州 (米国)、1980-1983 年に重度の先天的な心臓障害と診断。対照は	飲料水。公共水道のヒ素測定値；検出下限 0.8 $\mu$ g/L；最高濃度 22 $\mu$ g/L	有病オッズ比* (95%CI) 先天的な全心臓障害: 1.0 (0.6-1.6) 大動脈縮窄症: 3.4 (1.3-8.9) 動脈管開存: 1.2 (0.6-2.6) 円錐動脈幹奇形: 0.9 (0.5-1.7) 心室中隔奇形: 1.3 (0.6-2.8)  *検出下限の上下で区分	飲料水中ヒ素濃度は非常に低値 (90 パーセントは 1 $\mu$ g/L) 飲料水中の他の化学物質、親の教育、水源は規制されていた (表層対地下) その他の潜在的な交絡要因の対照はない	Zierler et al., 1988

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概要	備考	著者																											
	マサチューセッツ州の全出生児から無作為に選出 ( $n = 665$ )																															
生態学的研究	米国の郡区住民 飲料水中ヒ素濃度 $>5\mu\text{g/L}$ ( $n = 30$ 郡区)、1968-1984 年	飲料水濃度: 5.4-91.5 $\mu\text{g/L}$ 、 暴露群: 低: 5-10 中: 10-20 高: $>20$ $\mu\text{g/L}$	<p style="text-align: center;"><u>先天異常の SMR (90%CI)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>暴露群</th> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><u>心臓</u></td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>1.20 (1.10-1.30)</td> <td>1.00 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>0.90 (1.10-1.30)</td> <td>1.00 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>高</td> <td>0.90 (0.60-1.20)</td> <td>1.30 (1.00-1.80)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>循環器系</u></td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>1.00 (0.80-1.30)</td> <td>1.10 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>1.10 (0.80-1.50)</td> <td>1.00 (0.70-1.40)</td> </tr> <tr> <td>高</td> <td>1.30 (0.70-2.40)</td> <td>2.00 (1.10-3.40)</td> </tr> </tbody> </table>	暴露群	男性	女性	<u>心臓</u>			低	1.20 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)	中	0.90 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)	高	0.90 (0.60-1.20)	1.30 (1.00-1.80)	<u>循環器系</u>			低	1.00 (0.80-1.30)	1.10 (0.90-1.10)	中	1.10 (0.80-1.50)	1.00 (0.70-1.40)	高	1.30 (0.70-2.40)	2.00 (1.10-3.40)	その他の暴露の対照なし; 飲料水中の数値は水道会社提供; SMR は米国人人口動態統計と比較した。 20 $\mu\text{g/L}$ 超の 2 つの郡 (それぞれ 29、46 $\mu\text{g As/L}$ 飲料水) で、心臓や他の循環系の先天異常の軽微な増加。最高のヒ素濃度 (92.5 $\mu\text{g/L}$ ) のチャーチル郡では増加なし	Engel & Smith, 1994
暴露群	男性	女性																														
<u>心臓</u>																																
低	1.20 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)																														
中	0.90 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)																														
高	0.90 (0.60-1.20)	1.30 (1.00-1.80)																														
<u>循環器系</u>																																
低	1.00 (0.80-1.30)	1.10 (0.90-1.10)																														
中	1.10 (0.80-1.50)	1.00 (0.70-1.40)																														
高	1.30 (0.70-2.40)	2.00 (1.10-3.40)																														
症例対照研究	米国 1976-1978 年にマサチューセッツ州の 2 病院で出産、症例: 妊娠 27 週までに自然流産 ( $n = 158$ ); 同じ病院の対照 ( $n = 690$ )	飲料水中汚染物質: ヒ素は、pH、アルカリ性、硬度、シリカ、塩素、アンモニア、硝酸塩、亜硝酸塩、その他の金属の一つとして分析	<p style="text-align: center;"><u>自然流産</u></p> <p style="text-align: center;">ヒ素 (<math>\mu\text{g/L}</math>) オッズ比 (95%CI)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>不検出</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>0.8-1.3</td> <td>1.1 (0.6-1.8)</td> </tr> <tr> <td>1.4-1.9</td> <td>1.5 (0.4-4.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>【IARC (2004) の注記: 1.4-1.9 <math>\mu\text{g/L}</math> は検出限界に近いからに低い。偶然あるいは不明の交絡要因が除外されていない可能性がある】</p>	不検出	1	0.8-1.3	1.1 (0.6-1.8)	1.4-1.9	1.5 (0.4-4.7)	病院での自然流産に限定 (数値は過小評価の可能性あり); オッズ比は母親年齢、教育レベル、自然流産の経験、その他の暴露即ち非有機汚染物質で調整した。マサチューセッツ州の Department of Environmental Quality Engineering でヒ素測定。水分析日から妊娠した日までは 5 日から 3.5 年 (中央値は症例では 1.6 年、対照では 2.2 年)	Aschengrau et al., 1989																					
不検出	1																															
0.8-1.3	1.1 (0.6-1.8)																															
1.4-1.9	1.5 (0.4-4.7)																															
症例対照研究	米国 症例: テキサス病院での死産 (119 人)、1983-1993 年。対照: 同じ病院から無作為に抽出、頻度は年間出産数 (267 人) で調整	吸入暴露、ヒ素 農薬工場周辺の空気濃度を大気拡散モデルで推定	<p style="text-align: center;"><u>死産の有病オッズ比 (95%CI)</u></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>0-10</td> <td>0.7 (0.4-1.3)</td> </tr> <tr> <td>10-100</td> <td>1.2 (0.6-2.3)</td> </tr> <tr> <td><math>&gt;100 \text{ ng/m}^3</math></td> <td>4.0 (1.2-13.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>高暴露されたヒスパニック系 <math>&gt;100 \text{ ng/m}^3</math> 7.8 (1.6-38.6)</p>	0-10	0.7 (0.4-1.3)	10-100	1.2 (0.6-2.3)	$>100 \text{ ng/m}^3$	4.0 (1.2-13.7)	実際の測定値に基づきモデル計算。モデルを検証する追加の測定はなし; 民族による亜群は少数; 暴露濃度は入院前妊婦居住地の濃度	Ihrig et al., 1998																					
0-10	0.7 (0.4-1.3)																															
10-100	1.2 (0.6-2.3)																															
$>100 \text{ ng/m}^3$	4.0 (1.2-13.7)																															
生態学的研究	チリの 3 市: サンチャゴ、アントファガスタ、バルパライソ; 1950-1996 年出産	飲料水、1958-1970 年 (800 $\mu\text{g/L}$ 、市水)	<p>4 年間隔での後期死産、新生児死亡、0 歳児死亡の傾向; 率差は高ヒ素暴露期間に最大の差異を示唆し、ヒ素は幼児の死亡増加に役割</p> <p style="text-align: center;"><u>死亡率: 率比 (95%CI)</u></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>後期胎児</td> <td>1.7 (1.5-1.9)</td> </tr> <tr> <td>新生児</td> <td>1.53 (1.4-1.7)</td> </tr> <tr> <td>0 歳児</td> <td>1.26 (1.2-1.3)</td> </tr> </tbody> </table>	後期胎児	1.7 (1.5-1.9)	新生児	1.53 (1.4-1.7)	0 歳児	1.26 (1.2-1.3)	過去のヒ素測定データ; その他の潜在的な交絡要因はない 1970 年にヒ素の除去プラントが作動開始、濃度は約 100 $\mu\text{g/L}$ に減少し、更に約 40 $\mu\text{g/L}$ まで低下	Hopenhayn - Rich et al., 1999, 2000																					
後期胎児	1.7 (1.5-1.9)																															
新生児	1.53 (1.4-1.7)																															
0 歳児	1.26 (1.2-1.3)																															

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	バングラデシュ 女性 533 人	飲料水	ヒ素 自然 新生児 濃度 $\mu\text{g/L}$ 流産 死産 死亡 $\leq 50$ 1.0 1.0 1.0 >50 2.5 2.5 1.8 (1.5-4.3) (1.3-4.9) (0.9-3.6) 51-100 2.4 1.1 2.7 (1.2-5.1) (0.3-3.1) (1.1-6.73) >100 2.5 2.9 1.7 (1.5-4.4) (1.5-5.9) (0.8-3.3) 括弧内は 95%CI	身長、高血圧、糖尿病、最初の妊娠時年齢で調整。 長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加と関連がある。	Milton et al., 2005
横断研究	バングラディシュ	飲料水、高濃度域 86 人 低濃度域 192 人	流産・死産・早産発生率/人 低濃度域 高濃度域 流産 0.07 0.23 (有意差あり) 死産 0.07 0.18 (有意差あり) 早産 0.08 0.23 (有意差あり)	低濃度域： $\leq 0.02$ ppm 高濃度域： 平均 0.240 ppm 最高 1.371 ppm 高濃度域では住民の 10% がヒ素中毒症状。出産成績は聞取り	Ahmad et al., 2001
	台湾、3 都市	飲料水	血中ヒ素濃度 母体 臍帯血 $6.8 \pm 0.58$ $7.9 \pm 0.67$ ( $\mu\text{g/L}$ )		Soong et al., 1991
	アルゼンチン、サンアントニオ・デロスコブレス村アンデス系住民	飲料水、ヒ素濃度：約 $200 \mu\text{g/L}$	血中ヒ素濃度 (中央値) 母体 臍帯 11 9 ( $\mu\text{g/L}$ )  新生児と母親の血漿中ヒ素はほとんどがジメチルアミン酸であり、新生児と妊娠後期の母親の尿中ヒ素の約 90% もジメチルアミン酸であった。	母体と臍帯中の血中ヒ素濃度に相関性は無い 妊娠によりヒ素のメチル化が亢進した。	Concha et al., 1998a
	アルゼンチン、サンアントニオ・デロスコブレス村アンデス系住民	飲料水、ヒ素濃度：約 $200 \mu\text{g/L}$	血液 尿 母乳 中央値 全ヒ素 無機+MMA+DMA 中央値 9.8 390 320 2.3 (4.4-19) (0.83-7.6)  血液・尿 $\mu\text{g/L}$ 、母乳 $\mu\text{g/kg}$ 新鮮重量	血中濃度と尿中濃度に相関あり。 血中濃度と母乳中濃度、及び尿中濃度と母乳中濃度に相関なし。	Concha et al., 1998b
生態学的研究	スウェーデン 1975-1976 年に Ronnskar 製錬所で雇用されていた女性から生まれた子、及び 1930 年以降に製錬所近くの 2 地域と遠くの 2 地域で生まれた子；対照は 1955、1965、1975 年のスウェーデン Umea 地域の群	吸入暴露、製錬所雇用者の職業暴露と近隣住民の環境	平均出生時体重 (g) 雇用者 対照群 3,391 <0.05 3,460 3,395 <0.001 3,412 <0.01 3,495 有意差なし 3,470 有意差なし	製錬所での鉛、銅等の暴露の可能性はある；鉛、銅等やその他の潜在的な交絡要因 (母親の年齢、生活様式、健康) の対照はない	Nordstrom et al., 1978a

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概要	備考	著者
生態学的研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所 周辺で 1930 年 以後に生まれ た全ての妊娠 女性	吸入暴 露、 製錬所 からの 距離: 地 域 A、B は <10 km、C、 D は 10-15 km	<u>地域 自然流産 (%) 全妊娠数</u> A 11 1,358 B 9.2 791 C 8.2 969 D 7.0 1,118	全群の流産は低比率; ヒ素の暴露データはない; 潜在的な交絡要因の調整なし、特に社会経済的地位; 混合暴露の可能性	Nordstrom et al., 1978b
コホート研究	スウェーデン 1930-1959 年生 れの Ronnskar 製錬所の被雇 用女性 662 人、 または製錬所 周辺の住民	吸入暴 露、妊娠 中の雇 用状態 (仕事場 3 か所)、 及び製 錬所か ら住居 までの 距離	<u>平均出生時体重 (g)</u> 全 第 2 子以降 従業員 3,366 3,213 高暴露業種 3,087 3,061 家から<10 km 3,406 3,397 家から>10 km 3,411 3,435 対照 (Umea 地域) 3,460 3,568  <u>流産:</u> 妊娠中従業 14% 父親母親ともに従業 19% 高暴露職種 28%	個人の喫煙習慣データ、その他の違いは不明; 製錬所及び周辺地域でのその他の暴露も同様	Nordstrom et al., 1979a
コホート研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所 の女性従業員 の子 (n = 1291)	吸入暴 露、製錬 所のヒ 素含有 排ガス	<u>奇形率:</u> 被雇用母親 5.8% 非雇用母親 2.2% (p < 0.05)  <u>母親亜群 (1930 年以降に出産):</u> 妊娠前雇用 3.2% 妊娠中雇用 5.1% (p < 0.025)	質問票と健康記録により先天性奇形を特定; ;鉛、カドミウム等の他の金属への潜在的な暴露; その他の潜在的な交絡要因(母親の年齢、生活様式、健康)の対照はない	Nordstrom et al., 1979b
生態学的研究	ブルガリア Srednogorie (製 錬所の隣接町) 及びブルガリ アでの妊娠中 毒症率	吸入暴 露、銅製 錬所近 くに住 居	<u>妊娠中毒症率/1000 出産:</u> Srednogorie 8.0 ブルガリア 2.5	妊娠中毒症に関連する他の要因に対照なし	Tabacova et al., 1994a
横断研究	ブルガリア、 Srednogorie 製 錬所近隣の地 域での出生児 (n = 34 人); 製 錬所のない地 域を対照 (n = 15)	吸入暴 露、降下 粉塵中 のヒ素 0.047-0.3 7 mg/m <sup>2</sup>	<u>平均出生時体重:</u> 製錬所地域 3012 g 非製錬所地域 3193 g  <u>胎盤中ヒ素濃度</u> 製錬所地域 0.023 mg/kg 非製錬所地域 0.007 mg/kg; p < 0.001	その他の金属 (鉛、カドミウム)は測定し、製錬所地域と非製錬所地域間で胎盤濃度に有意差なし; 出生時体重は喫煙群と非喫煙群間で差異あり	Tabacova et al., 1994b
生態学的研究	ハンガリーの 2 地域; 研究期間 1980-1987 年	飲料水、 高濃度 地域の 最高濃 度 0.1 mg/L	<u>自然流産 (1,000 生産児あたり):</u> 高濃度地域: 69.57 児 低濃度地域: 51.14 児 率比: 1.4 (p < 0.05)  <u>死産 (1,000 生産児あたり):</u> 高濃度地域: 7.68 児 低濃度地域: 2.84 児 率比: 2.7 (p < 0.05)  【IARC (2004) の注記: 分析法、サンプリングの頻度の記載がない。喫煙、生活習慣、職業、社会経済的階	症例確認手順、その能力または同時暴露、人口動態統計の特性などの情報なし。低濃度地域の記載なし。図はなく、2 地域間の末梢血管障害のがんの頻度に差はなかったと記載あり	Borzsonyi et al., 1992

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概要	備考	著者
			層等の記載がなく、母親の年齢のような重要な項目、他の環境暴露が考慮されていない。】		

CI：信頼区間、SMR：標準化死亡比

(IPCS、2001 を改変)

#### f. 遺伝毒性

ヒ素及びその無機化合物のヒトでの遺伝毒性に関連する疫学調査結果を表 7-5 に示す。

米国ネバダ州のヒ素に汚染された井戸水を1年以上飲用していた住民18人の口腔および膀胱の剥離細胞における小核出現頻度を比較した横断研究がある。膀胱細胞では、平均濃度  $1,312 \mu\text{g/L}$  のヒ素汚染水を飲用していた群の小核出現頻度は、対照群 (平均濃度  $16 \mu\text{g/L}$ ) の  $1.57/1,000$  細胞に比べて  $2.79$  ( $1.8$  倍) であり、尿中 As 及びメチル化代謝物濃度と正の相関が認められた。一方、口腔細胞には小核の増加はみられなかった。ヒ素は膀胱の細胞に遺伝毒性を持つと報告されている (Warner et al., 1994)。

米国ネバダ州の同じ集団における剥離膀胱細胞の小核について、小核の DNA 動原体検出プローブをもつ FISH 法を用いて調べた。その結果、ヒ素暴露された群では対照群に比べて、膀胱細胞の動原体のない断片化した小核の出現頻度は  $65\%$  増加し、染色体全体を含んでいる小核は  $37\%$  増加した。これはヒ素が染色体構造異常誘発性と弱い異数性誘発性を持つことを示唆した。この作用は女性より男性で明確であった。染色体全体を含んでいる小核と断片化した小核の出現頻度は、尿中のヒ素濃度に関連していたが、対照群との間に有意差はなかった (Moore et al., 1996)。

チリ北部で、高ヒ素濃度の水 ( $600 \mu\text{g/L}$ ) を飲用している男性 70 人と低濃度の水 ( $15 \mu\text{g/L}$ ) を飲用している男性 55 人 (対照群) の膀胱細胞で、小核の出現頻度を調べた横断研究がある。尿中ヒ素濃度を 5 段階に分けると、最低濃度 ( $<54 \mu\text{g/L}$ ) 群 から 2 番目に高い濃度 ( $415 \sim 729 \mu\text{g/L}$ ) 群まで尿中ヒ素濃度が増加するにつれて小核の出現率は増加した (傾向分析  $p < 0.001$ )。最高濃度群では、小核出現頻度は背景値に戻っており、小核形成はヒ素の細胞毒性または毛細血管の細胞性塞栓によって阻害されたことを示唆した。この結果から、ヒ素汚染された飲料水を摂取すると膀胱がんのリスクが増し、ヒ素を  $50 \mu\text{g/L}$  程度含む飲料水は膀胱細胞に遺伝的損傷を与える可能性を示した。なお、喫煙歴は結果に影響を及ぼしていなかった (Moore et al., 1997a)。

上記の研究 (Moore et al., 1997a) をさらに進めた介入研究が行われている。 $600 \mu\text{g/L}$  の高濃度の水を飲用している 34 人をサブセット群とし、低濃度の飲料水 ( $45 \mu\text{g/L}$ ) に 8 週間切り替えた。その結果、平均尿中ヒ素濃度は、 $742 \mu\text{g/L}$  から  $225 \mu\text{g/L}$  に減少し、膀胱細胞の小核出現頻度 ( $1000$  細胞あたり) も  $2.63$  から  $1.79$  に有意に減少した。喫煙者は非喫煙者より大きく減少し、喫煙者の膀胱細胞にはヒ素による遺伝毒性に高い感受性のあることが示唆された。当初尿中濃度が最高の濃度群にあった男性では、小核出現頻度が  $1.60$  から  $2.14$  に増加した。これは尿中ヒ素濃度の減少に伴ってヒ素の細胞毒性も減少したためと推察された

(Moore et al., 1997b)。

インド西ベンガル州の長期にヒ素に汚染されている地域のひとつ、北部24 Parganas地域の住民163人から採取した末梢血リンパ球、口腔粘膜細胞、尿路上皮細胞での小核出現頻度を横断研究により調査した。汚染飲料水のヒ素濃度は $214.7 (\pm 9.0) \mu\text{g/L}$ であり、西Midnapur地域の対照住民154人の飲料水のヒ素濃度は $9.2 (\pm 0.3) \mu\text{g/L}$ であった。その結果、末梢血リンパ球、口腔粘膜細胞、尿路上皮細胞の小核出現頻度は、対照群に対してそれぞれ5.33、4.63、4.71倍増加した (Basu et al., 2004)。

同地域の住民30人から採取した末梢血リンパ球でコメットアッセイを行ったところ、損傷された細胞の割合は非濃度群で $12.13 \pm 1.302$ 、濃度群は $29.7 \pm 1.649$ であり、有意に増加した (Basu et al., 2005)。

メキシコ Lagunera 地域で高濃度 ( $390 \mu\text{g/L}$ ) と低濃度 ( $19 \sim 60 \mu\text{g/L}$ ) のヒ素汚染水を飲用している住民の末梢血リンパ球について種々のマーカーで比較した。染色体異常、姉妹染色分体の出現頻度に有意な差はなかった。複雑な染色体異常 (Cas; 染色体交換) の平均出現頻度は高濃度群で増加し、HGPRT locus assay では HGPRT 座位での突然変異頻度は高まったが、いずれも有意な変化ではなかった (Ostrosky-Wegman et al., 1991)。

メキシコ Lagunera 地域の高濃度 ( $408 \mu\text{g/L}$ ) と低濃度 ( $30 \mu\text{g/L}$ ) のヒ素汚染水を飲用している2つの町の住民について、リンパ球の染色体異常出現頻度と型、口腔と膀胱の剥離細胞の小核出現頻度を横断研究した。リンパ球の染色体異常 (染色分体と同位染色分体欠失) の出現頻度は、低濃度群より高濃度群で高く、ほとんどが染色分体欠失であった。口腔細胞と膀胱細胞の小核出現頻度も低濃度群より高濃度群で高かった。高濃度群の男性は、染色体異常も小核も高濃度群の女性より高く、影響が大きかった。これは乾燥気候のため男性が野外作業時に女性より多量の水を飲むことによると考えられた。皮膚疾患のある場合には口腔細胞の小核の出現頻度は高かったが、染色体異常ではそのようなことはなかった (Gonsebatt et al., 1997)。

アルゼンチン北西部 Salta で、高濃度 ( $205 \mu\text{g/L}$ ) のヒ素汚染水を飲用している女性と子供のリンパ球を用いて、染色体異常誘発性と異数性を横断的に検討した。同じ Salta の非常に低濃度 ( $0.7 \mu\text{g/L}$ ) の水を飲用している民族的に同じ集団を対照群とした。鉛、カドミウム、工業汚染物質、農薬には汚染されていない。濃度群のリンパ球の小核出現頻度は、子供と女性ともに対照群より有意に高く (それぞれ  $5.6 \rightarrow 35$ 、 $8.5 \rightarrow 41$ )、数的異常 (トリソミー) の出現頻度も濃度群で有意に高かった ( $0 \rightarrow 0.21\%$ )。一方、姉妹染色分体交換、染色体転座及び細胞周期に濃度に関連した差異はみられなかった。小核の一部は全染色体欠失から生じたようにみえた。この民族集団の対照群の小核出現頻度は非常に小さく、白人と比較して約半分であった。更に、尿中ヒ素代謝物のパターンも異なるように見えた (Dulout et al., 1996)。

フィンランドでの横断研究では、ヒ素汚染井戸水 (中央値  $410 \mu\text{g/L}$ ) を長期に飲用した42人について、尿中ヒ素濃度と末梢血リンパ球の染色体異常出現頻度との関係を検討した。対照群は検出限界 ( $1 \mu\text{g/L}$ ) 以下の濃度の水を飲用した8人であった。ヒ素汚染井戸水を飲用した群は、現在まで飲用している群32人と研究開始2~4か月前に飲用を中止した群10人に分けた。その結果、尿中のAs、MMA、DMAの増加と共に染色体異常の出現頻度が増加した。この傾向は、現在飲用の方が飲用中止者より強かった (Maki-Paakkanen et al., 1998)。

台湾の烏脚病発生地域で、姉妹染色分体交換出現頻度と染色体異常出現頻度が発がんのバイオマーカーになるかどうか、コホート内症例対照研究が行われた。住民686人のうち、1991年から1995年までの4年間の追跡期間に種々のがんが発症した31人のうち血液標本が乾燥のため使用できなかった9人を除く22人とその対照22人で末梢血リンパ球の姉妹染色分体交換、染色体異常を分析した。その結果、染色体型の染色体異常出現頻度と染色体型と染色分体型を合計した染色体異常出現頻度はがんの発症した群で有意に増加した。一方、染色分体型の染色体異常に差はなく、姉妹染色分体交換頻度にも差はなかった。さらに、染色体型染色体異常の出現頻度を対照群の中央値1.007%で振り分けた場合、1.007%超では発がんオッズ比は12.00 (1.56~92.29) であった。すべての染色体異常の出現頻度は、4.023%を超えると、発がんオッズ比は9.00 (1.14~71.04) であった。これらの結果から、染色体型の染色体異常は発がんの良いバイオマーカーになると報告している (Liou et al., 1999)。

台湾の烏脚病発生地域の皮膚がんの発がん過程での *p53* がん抑制遺伝子の役割を明らかにするため、ボーエン病患者 23 人、基底細胞がん患者 7 人、扁平上皮がん患者 9 人から腫瘍標本と正常皮膚サンプルを採取した。皮膚は通常日光に曝されていない部分から採取した。その結果、*p53* がん抑制遺伝子の突然変異は、ボーエン病患者の 39%、基底細胞がん患者の 29%、扁平細胞がん患者の 56%にみられた。ほとんどの変異部分はエクソン 5 とエクソン 8 に位置していた。免疫組織化学的には、*p53* がん抑制遺伝子の過剰発現はボーエン病患者の 44%、基底細胞がん患者の 14%、扁平細胞がん患者の 44%にみられた。全体として、ヒ素誘発皮膚がんにおける *p53* がん抑制遺伝子の変異率は高く、変異の型は紫外線による皮膚がんとは明らかに異なっていた (Hsu et al., 1999)。

以上、全体として、無機ヒ素に暴露されたヒトの末梢血リンパ球や尿路上皮細胞で小核、染色体異常、姉妹染色分体交換の頻度が増加した。無機ヒ素はヒトに染色体異常誘発作用を持つが、点突然変異を引き起こす作用は弱く、DNA に直接作用する物質ではないと考えられた。

表 7-5 ヒ素及びその無機化合物のヒトでの遺伝毒性に関連する疫学調査結果

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	米国ネバダ州 暴露18人、対 照群18人	汚染井戸 水中ヒ素 濃度平均 1,312 $\mu$ g/L、対照 群平均16 $\mu$ g/L	<p>膀胱細胞の小核出現頻度/1,000細胞(±SE)</p> <p>暴露群 対照群 出現頻度(95%CI)</p> <p>混合 2.79 (0.73) 1.57 (0.28) 1.78 (1.06-2.99)</p> <p>男性 5.00 (1.50) 2.14 (0.46) 2.34 (1.27-4.29)</p> <p>女性 1.82 (0.53) 1.28 (0.31) 1.42 (0.76-2.65)</p> <p>口腔細胞の小核出現頻度/1,000細胞(±SE)</p> <p>暴露群 対照群 出現頻度(95%CI)</p> <p>混合 2.49 (0.42) 2.50 (0.50) 1.00 (0.65-1.53)</p> <p>無動原体染色体、全染色体は増加 口腔細胞の小核は変化なし</p>	年齢、喫煙で 調整	Warner et al., 1994

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	米国ネバダ州 Warner et al. (1994)の研究と同じ。FISH法	汚染井戸水中ヒ素濃度平均1,312 $\mu$ g/L、対照群平均16 $\mu$ g/L	膀胱細胞 (%出現頻度) 小核+ 小核- (%) 暴露群 対照群 (p) 暴露群 対照群(p) 男性 0.190 0.102 (0.08) 0.167 0.081 (0.07) 女性 0.078 0.072 (0.31) 0.057 0.041 (0.48) 小核+ : 染色体全体を含む小核 小核- : 動原体のない断片化した小核	全体として、動原体のない小核と全染色体のある小核はそれぞれ65%、37%増加	Moore et al., 1996
横断研究	チリ北部 飲料水ヒ素高濃度の男性70人、対照群55人、膀胱細胞の小核使用。FISH法	ヒ素高濃度群平均600 $\mu$ g/L、対照群15 $\mu$ g/L。平均尿中ヒ素濃度それぞれ616と66 $\mu$ g/L	膀胱細胞/1,000細胞 尿中ヒ素 小核+ * (95%CI) 小核- *(95%CI) ( $\mu$ g/L) <54 1.0 1.0 54-137 2.3 (1.0-5.0) 4.7 (1.7-13.2) 137-415 2.0 (0.9-4.5) 7.5 (2.8-20.3) 415-729 3.1 (1.4-6.6) 5.2 (1.9-14.6) >729 0.9 (0.4-2.2) 1.0 (0.3-3.3) * : 出現率 小核+ : 染色体全体を含む小核 小核- : 動原体のない断片化した小核	尿中ヒ素濃度は五分位数で層化した。 第2-4五分位数で増加、第5五分位数では細胞毒性のため変化なし	Moore et al., 1997a
介入研究	チリ北部 Mooreらの研究 (1997a)の暴露群男性34人	ヒ素600 $\mu$ g/Lの暴露群34人に8週間45 $\mu$ g/Lの飲料水を供給	尿中ヒ素 : 742 $\rightarrow$ 225 $\mu$ g/Lに低下 膀胱細胞 : 小核頻度/1000細胞 : 2.63 $\rightarrow$ 1.79に減少 (出現率0.7に減少、p<0.05) 尿中ヒ素 <700 $\mu$ g/Lの男性 : 3.54 $\rightarrow$ 1.47に減少 (出現率 0.4に減少、p=0.002) 尿中ヒ素 >700 $\mu$ g/Lの男性 : 1.60 $\rightarrow$ 2.14に増加 (出現率 1.3に増加、p=0.25) 喫煙者 : 4.45 $\rightarrow$ 1.44に減少 非喫煙者 : 2.04 $\rightarrow$ 1.90に減少。	ヒ素摂取量の減少で小核出現率が低下、ヒ素は膀胱細胞に遺伝毒性をもつ	Moore et al., 1997b
横断研究	インド西ベンガル州 24 Parganas住民 163人、西 Midnapur地域の対照住民 154人	飲料水のヒ素濃度214.7 ( $\pm$ 9.0) $\mu$ g/L、対照群9.2 ( $\pm$ 0.3) $\mu$ g/L	小核出現頻度 (対照群比) 末梢血リンパ球 : 5.33 口腔粘膜細胞 : 4.63 尿路上皮細胞 : 4.71		Basu et al., 2004
横断研究	インド西ベンガル州 24 Parganas住民 30人、西 Midnapur地域の対照住民30人	飲料水のヒ素濃度247.12 ( $\pm$ 18.93) $\mu$ g/L、対照群7.69 ( $\pm$ 0.49) $\mu$ g/L	末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイ 損傷細胞 (%) 非暴露群 12.13 $\pm$ 1.302 暴露群 29.7 $\pm$ 1.649* (*p<0.01)		Basu et al., 2005
横断研究	メキシコ Lagunera 地域 飲料水暴露住民11人、低濃度住民13人	飲料水平均ヒ素濃度390 $\mu$ g/L、低濃度群19-60 $\mu$ g/L	リンパ球 姉妹染色分体 HPRT座位 染色体異常% 交換% 変異頻度 低濃度 2.55 (1.73) 9.10 (2.7) 2.42 (2.26) 高濃度 3.00 (2.82) 8.80 (1.6) 5.03 (2.99) ( ) : 標準偏差 全て有意差なし	複雑な染色体異常 (二動原体染色体、リングrings、転座) はより高濃度群で増加 (0.73%対0.16%)。	Ostrosky-Wegman et al., 1991

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断 研究	メキシコ Lagunera地域 住民 ヒ素汚染井戸 水暴露群35 人、低濃度群 34人	暴露群飲 料水平均 ヒ素408 $\mu$ g/L、対 照群30 $\mu$ g/L	染色体異常%(SE) <u>リンパ球</u> <u>小核%(SE)</u> <u>口腔粘膜細胞</u> <u>膀胱細胞</u> 低濃度群 2.96 (0.54) 0.56 (0.13) 0.48 (0.10) 高濃度群 7.12 (1.00)* 2.21 (0.47)* 2.22 (0.99)* 皮膚疾患群 7.38 (1.46) 3.28 (0.96)* 4.64 (2.59)* * p<0.05	喫煙、年齢、 性別等で統 計学的な比 較	Gonsebatt et al., 1997
横断 研究	メキシコ Lagunera 地域 暴露33人、対 照群30人	暴露群で 飲料水ヒ 素平均412 $\mu$ g/L、対 照群37 $\mu$ g/L	末梢血リンパ球増殖能 <u>ラベリング指数</u> 対照群： 3.37 (SE 0.61) 皮膚疾患のない暴露群： 3.95 (0.56) 皮膚疾患のある暴露群： 2.42 (0.49; p<0.05)。 <u>72時間分裂指数</u> 対照群： 3.78 (SE 0.34) 暴露群： 6.34 (0.45; p < 0.01) 48、72時間で差異なし 複製指数は暴露群で 女性の48、60、72時間で低い； 男性では差異なし		Gonsebatt et al., 1994
横断 研究	アルゼンチン 北西部Salta 暴露群：女性 12人、子供10 人 対照群：女性 10人、子供12 人	生涯飲用 暴露群飲 料水ヒ素 205 $\mu$ g/L、 対照群 0.7 $\mu$ g/L	<u>リンパ球</u> <u>小核/1000 姉妹染色分体交換/1,000細胞</u> 暴露群 子供 35 (4.6) 4.4 (1.1) 女性 41 (4.9) 5.7 (1.3) 対照群 子供 5.6 (1.6) 4.6 (1.2) 女性 8.5 (3.4) 5.5 (1.3) カッコ内、標準誤差 <u>尿中ヒ素中央値</u> 女性 子供 暴露群： 260 310 $\mu$ g/L 対照群： 8 13 染色体転座に変化なし；暴露群で異数性が高い頻 度 (0.21 対 0%)。異常型はFISH法で検出	対照群の小 核頻度は異 常に低い。ヒ 素代謝物の パターンは 白人集団 で以前報告 されていた ものと異なる。 喫煙、飲 酒量、ココ アの消費量 を考慮	Dulout et al., 1996
症例 -症 例研 究	アルゼンチン、 チリ 123人のヒ素 による膀胱がん患者		ヒ素濃度 <u>染色体</u> <u>腫瘍グレード</u> $\mu$ g/L <u>腫瘍数</u> <u>変異数</u> <u>増幅</u> <u>欠失</u> G1 G2-3 0-<10 45 5.7 2.4 3.3 3.5 6.3 10-99 24 5.6 2.4 3.2 1.1 8.3 100-299 29 7.3 3.8 3.6 2.5 10.3 $\geq$ 300 25 9.1 4.1 5.1 3.6 10.5		Moore et al., 2002
横断 研究	アルゼンチン の隣接地域 非喫煙暴露群 282人、対照群 155人	飲料水ヒ 素暴露群 $\geq$ 130 $\mu$ g/L、対照 群地域、 $\leq$ 20 $\mu$ g/L。 20年以上 暴露	<u>リンパ球姉妹染色分体交換/1,000細胞：</u> 対照群 7.49 (SD 0.97、p<0.001) 暴露群 10.46 (SD 1.02) 姉妹染色分体交換頻度の有意な増加 尿中ヒ素と姉妹染色分体交換との相関: R <sup>2</sup> 0.64 女 性、0.33 男性 暴露群には、過角化症、メラノーシス、光線性角化 症、基底細胞がんがみられている	暴露群は対 照群よりか なり若い(平 均年齢、38.9 対 56.7歳)。 年齢、性別は 分析に考慮 せず	Lerda, 1994

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																							
横断 研究	フィンランド ヒ素含有井戸 水の現在使用 者32人、過去 使用者10人、 対照群8人	井戸水ヒ 素中央 濃度 410 $\mu\text{g/L}$ 、対 照群、検出 限界 ( $1\mu\text{g/L}$ ) 以下	<p align="center"><u>リンパ球染色体異常</u> ギャップを含む; <i>p</i> 含まない ; <i>p</i></p> <p>過去使用者 : 4.2 (1.9)      1.9 (1.3) 現在使用者 : 6.9 (3.4)      3.5 (2.5) 対照群 :      8.6 (3.6); 0.02      3.6 (1.7); 0.1</p> <p><u>累積暴露量mg/生涯*</u> <math>\leq 1.894</math>    6.0 (2.9)      2.8 (4.3) &gt; 1.894    8.6 (4.3); 0.02      4.5 (3.0); 0.02</p> <p><u><math>\mu\text{g}</math>尿中ヒ素/L*</u> <math>\leq 206</math>      6.1 (3.0)      2.8 (1.8) &gt;206      8.9 (4.4); 0.02      4.8 (3.0); 0.008</p> <p>*カットオフポイント75パーセンタイル。 <i>P</i>値は分散分析; カッコ内、標準偏差</p>	性別、年齢、 喫煙、海産物 消費量、居住 歴で調整	Maki-Paak kanen et al., 1998																																																							
コホ ート 内症 例対 照研 究	台湾の烏脚病 発生地域、住 民686人のう ち、4年間の追 跡期間にがん 発症した31人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ $\mu\text{g/L}$ 、 1956年か ら漸減	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例</th> <th>対照群</th> <th><i>p</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCE/細胞</td> <td>6.73 (1.53)</td> <td>6.22 (1.11)</td> <td>0.36</td> </tr> <tr> <td>CA (染色体型)</td> <td>2.6 (1.7)</td> <td>0.9 (1.0)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>CA (染色分体型)</td> <td>3.3 (1.8)</td> <td>3.4 (2.0)</td> <td>有意差なし</td> </tr> <tr> <td><b>CA 合計</b></td> <td><b>6.1 (2.4)</b></td> <td><b>4.4 (2.6)</b></td> <td><b>0.018</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>SCE、姉妹染色分体交換; CA、染色体異常 染色体型とCA合計の頻度は有意に高い カッコ内は標準偏差</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CA</th> <th>症例</th> <th>対照群</th> <th>オッズ比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>染色体型合計</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>1.00</td> <td>1.56-92.29</td> </tr> <tr> <td>(中央頻度1.007超)</td> <td>17</td> <td>6</td> <td>12.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>染色分体型合計</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>1.00</td> <td>0.29-36.45</td> </tr> <tr> <td>(中央頻度3.009超)</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>5</td> <td>12</td> <td>1.00</td> <td>1.14-71.04</td> </tr> <tr> <td>(中央頻度4.023超)</td> <td>17</td> <td>9</td> <td>9.00</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		症例	対照群	<i>p</i>	SCE/細胞	6.73 (1.53)	6.22 (1.11)	0.36	CA (染色体型)	2.6 (1.7)	0.9 (1.0)	<0.001	CA (染色分体型)	3.3 (1.8)	3.4 (2.0)	有意差なし	<b>CA 合計</b>	<b>6.1 (2.4)</b>	<b>4.4 (2.6)</b>	<b>0.018</b>	CA	症例	対照群	オッズ比	95%CI	染色体型合計	5	15	1.00	1.56-92.29	(中央頻度1.007超)	17	6	12.00		染色分体型合計	10	9	1.00	0.29-36.45	(中央頻度3.009超)	12	12	1.00		合計	5	12	1.00	1.14-71.04	(中央頻度4.023超)	17	9	9.00		31人のうち9 人の血液標 本は乾燥の ため使用不 可;最終分析 は症例22人 と対照22人 で分析	Liou et al., 1999
	症例	対照群	<i>p</i>																																																									
SCE/細胞	6.73 (1.53)	6.22 (1.11)	0.36																																																									
CA (染色体型)	2.6 (1.7)	0.9 (1.0)	<0.001																																																									
CA (染色分体型)	3.3 (1.8)	3.4 (2.0)	有意差なし																																																									
<b>CA 合計</b>	<b>6.1 (2.4)</b>	<b>4.4 (2.6)</b>	<b>0.018</b>																																																									
CA	症例	対照群	オッズ比	95%CI																																																								
染色体型合計	5	15	1.00	1.56-92.29																																																								
(中央頻度1.007超)	17	6	12.00																																																									
染色分体型合計	10	9	1.00	0.29-36.45																																																								
(中央頻度3.009超)	12	12	1.00																																																									
合計	5	12	1.00	1.14-71.04																																																								
(中央頻度4.023超)	17	9	9.00																																																									
横断 研究	台湾の烏脚病 発生地域 ボーエン患者 者23人、基底 細胞がん患者 7人、扁平上皮 がん患者9人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ $\mu\text{g/L}$ 、 1956年か ら漸減	<p><u><i>p53</i>がん抑制遺伝子の突然変異</u> ボーエン病患者 : 9/23 (39%) 基底細胞がん患者 : 2/7 (29%) 扁平上皮がん患者 : 5/9 (56%)</p> <p>免疫組織化学 : <i>p53</i>がん抑制遺伝子の過剰発現 ボーエン病患者 : 44% 基底細胞がん患者 : 14% 扁平細胞がん患者 : 44%</p>	ヒ素関連皮 膚がんの <i>P53</i> 遺伝子の突 然変異比率、 部位、型が紫 外線による 皮膚がんと 有意差あり	Hsu et al., 1999																																																							
横断 研究	台湾 慢性ヒ素暴露 のボーエン病 患者26人、非 暴露のボーエン 病患者群22 人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1140$ $\mu\text{g/L}$ 、 1956年か ら漸減	<p>腫瘍中の<i>p53</i>がん抑制遺伝子の過剰発現と増生検討 免疫組織化学的染色で10%以上の腫瘍細胞<i>p53</i>タン パク質の検出割合 : 暴露群 : 11/26 非暴露群 : 2/22 (<i>p</i>=0.01)</p> <p>細胞増生は暴露群、非暴露群で変化なし</p>	慢性的なヒ 素暴露地域 のボーエン 病患者に <i>p53</i> タンパク質 が有意に過 剰発現	Kuo et al., 1997																																																							
横断 研究	台湾の烏脚病 発生地域、ボ ーエン病15 人、対照群34 人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ $\mu\text{g/L}$ 、 1956年か ら漸減	<p>末梢血リンパ球 姉妹染色分体交換/1,000細胞; <i>p</i>    HFC %; <i>p</i></p> <p>患者群 8.42 (51)      17.89 (2.83) 対照群 6.94 (0.37); &lt;0.05      8.59 (1.66) &lt; 0.05</p> <p>HFC、姉妹染色分体交換高頻度の細胞比率 括弧内 : 標準誤差</p>	対照群は年 齢、性別、住 居で調整	Hsu et al., 1997																																																							

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断 研究	台湾の烏脚病 発生地域、がん 患者22人、 烏脚病患者10 人、がん及び 烏脚病患者8 人、健康者26 人；非暴露対 照者23人	井戸水中 ヒ素濃度 ≤1,140 μg/L、 1956年か ら漸減	姉妹染色分体交換頻度はそれぞれの群で差異なし マイトマイシン誘導姉妹染色分体交換頻度は、ヒ素 暴露のない対照群より烏脚病発生地域で大きい		Liou et al., 1996
横断 研究	台湾の烏脚病 発生地域 尿路がん13人 (37-74歳)	井戸水中 ヒ素濃度 ≤1,140 μg/L、 1956年か ら漸減	8/13症例のp53がん抑制遺伝子のexon 5-8に変異あり 9/10症例の点突然変異は転位	著者らは、観 察された変 異型はヒ素 暴露されて いない患者 の移行上皮 腫瘍にみら れる変異型 とは異なる と結論	Shibata et al., 1994
横断 研究	台湾の烏脚病 発生地域 ras及びp53 の 変異を持つボ ーエン病患者 16人から皮膚 生検26個	井戸水中 ヒ素濃度 ≤1,140 μg/L、 1956年か ら漸減	p53がん抑制遺伝子のexon 5-8またはコドン12、13、 61 H-、K-、N-rasがん遺伝子に変異なし	個々の暴露 濃度、研究期 間、患者、年 齢、性別、喫 煙の個人情 報なし	Hsieh et al., 1994

CI：信頼区間、FISH：fluorescent *in situ* hybridization 蛍光*in situ* ハイブリッド法、HPRT：ヒポキサンチン・  
ホスフォリボシル・トランスフェラーゼ (IPCS, 2001を改変、一部追加)

### g. 疫学調査及び事例 (まとめ)

急性経口暴露の致死量に関する報告は、2、8、21 g とさまざまであり、1~4 g から 8~16 g の無機ヒ素を経口的に摂取して死に至らなかった症例も報告されている。

急性症状は、経口暴露では、口腔、食道などの粘膜刺激症状に続き食道の疼痛や嚥下困難、悪心、嘔吐などの急性胃腸症候群が出現する。呼気は金属臭、ガーリック臭である。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、吐血、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、血圧下降、筋痙れん、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は循環不全で 24 時間以内に死亡する。吸入暴露では、高濃度の場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することもある。ヒ化水素では、急激な進行性血管内容血がみられ、腹痛、血色素尿、黄疸が現れる。重篤な場合、腎不全を起こし、乏尿、無尿に至る。

慢性症状として最も特異的な所見は皮膚にみられ、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌や足底部の過角化症、皮膚潰瘍、ボーエン病がある。血管系の所見としては、末梢血管の炎症があり、先端紫藍症、レイノー現象がみられ、台湾風土病として知られた烏脚病は、ヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられている。また、高血圧、糖尿病が誘発される可能性がある。神経毒性は明確でない。台湾の研究については、低栄養や他の化学物質の同時汚染などの交絡要因がかかわっている可能性があるとの指摘もある。

吸入経路では NOAEL 等を導出できる適切な報告はないが、経口暴露では皮膚病変を基にした NOAEL が求められており、米国 EPA (2005a) および ATSDR (2005) は Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の台湾南西部の烏脚病発生地域での横断研究で明らかになった色素沈着と角化症の増加を指標にして、NOAEC を  $9 \mu\text{g/L}$  (換算値 NOAEL  $0.8 \mu\text{g/kg/日}$ )、LOAEC を  $170 \mu\text{g/L}$  (換算値 LOAEL  $14 \mu\text{g/kg/日}$ ) と判断している。米国 Cal EPA (2004) は Chiou ら (1997b) の台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、累積暴露量の  $\text{LED}_{01}$  を  $3.0 (\text{mg/L}) \cdot \text{年}$  (NOAEL 相当) としている。

腫瘍性の病変では、吸入経路では、肺などの呼吸器がん、膀胱がん、尿路系がんがみられている。定量的な研究は少ないがその中で、米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所でのコホート研究で得られた呼吸器がんの SMR は累積暴露量  $0.75 (\text{mg/m}^3) \cdot \text{年}$  以上から増加しており、Anaconda、Ronnskar 銅製錬所での研究も同様な傾向を示している。産業衛生学会 (2000) は Tacoma 銅製錬所でのコホート研究のデータから、累積暴露量を基にした 40 年間の労働年数の呼吸器過剰死亡リスクを、 $10^{-3}$  に対して  $3 \mu\text{g/m}^3$  と提案している。

無機ヒ素を高濃度に含む飲料水による経口的な暴露では台湾、チリ、日本、米国等での疫学研究が多数あり、皮膚、膀胱、尿路系、腎臓、肺、肝臓、消化器系等の多臓器にがんの有意な増加が報告されている。チリの症例対照研究で飲料水濃度  $30 \sim 49 \mu\text{g/L}$  以上で無機ヒ素による肺がん患者のオッズ比の増加、台湾のコホート研究で膀胱がんの罹患率が  $100 \mu\text{g/L}$  超で増加しているように濃度と発がんの相関性は明確である。一方、米国 EPA (2001) は水道水基準の最大汚染濃度 (MCL) を、台湾での疫学的知見に基づいて  $10 \mu\text{g/L}$  の生涯発がん過剰リスク平均  $0.63 \sim 2.99 \times 10^{-4}$  (90 パーセンタイル  $1.32 \sim 6.09 \times 10^{-4}$ ) と算出し、2006 年に  $10 \mu\text{g/L}$  に設定した。これに対し、米国では、低濃度では膀胱、肺、皮膚がんの増加の証拠は見つかっていない、台湾のヒ素汚染地域の膀胱がん死亡率は深い掘り抜き井戸のヒ素濃度 (高濃度) に依存し浅い井戸の濃度 (低濃度) には依存しない、井戸水中の特定の汚染物、例えばフミン酸、蛍光物質、かび毒等との共同で作用しているとする報告もある。さらに、無機ヒ素自体は DNA に直接作用する物質ではないものの、無機ヒ素は、高タンパク質摂取、栄養状態や民族による感受性の差異、紫外線による皮膚がんの誘導、セレン等の環境中にある化学物質による影響など種々の修飾、無機ヒ素の発がんメカニズムも単独ではなく共同発がん物質として関与している可能性も論議されている。

WHO (2003, 2004) は内臓のがんや皮膚がんと飲料水中のヒ素の摂取量に相関がみられているが、依然として低濃度での実際のリスクに相当の不確実性があることから、暫定ガイドライン値として  $10 \mu\text{g/L}$  を設定している。

無機ヒ素のヒトへの生殖毒性は、長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加が認められたが、一般的に器官形成期の母親の暴露量と交絡因子の管理が正確でなく、明確な一致点はない。胎児には母体から経胎盤的に有機のヒ素として移行する。母乳からの移行は少ない。

無機ヒ素に暴露されたヒトの末梢血リンパ球や尿路上皮細胞で、小核、染色体異常、姉妹染色分体交換の頻度が増加した。無機ヒ素はヒトに染色体異常誘発作用を示すが、点突然変異を引き起こす作用は弱く、DNA に直接作用する物質ではないと推察される。

なお、今までヒトの尿中にはAs(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V)が検出され、MMA(V)とDMA(V)がAsに比べて尿中に短時間に排泄されるため、直近の暴露のバイオマーカーとして、従来疫学研究で用いられてきている (Chen et al., 2003a, b)。一方、MMA(III)やDMA(III)は不安定で、保存時間、基質、温度に影響を受け保存中に急速に酸化されるため、過去良い分析方法がなかった。

新しい分析法を用いて、MMA(III)とDMA(III)が高濃度のヒ素を含む井水を長期的に摂取している内蒙古の住民の尿に検出されている (Le et al., 2000)。

メキシコ中部のヒ素汚染地域で住民の尿中ヒ素濃度を検討した横断研究で、同地域のヒ素に暴露されていない住民の尿中濃度は、As(V): 3.6、As(III): 1.6、MMA(V): 0.6、MMA(III): 2.2、DMA(V): 7.4、DMA(III): 7.9、総ヒ素: 33.3  $\mu$ g/gクレアチニンであるのに対し、ヒ素に暴露され且つ皮膚疾患のある住民の尿中濃度は、As(V): 8.2、As(III): 6.3、MMA(V): 2.0、MMA(III): 7.5、DMA(V): 19.8、DMA(III): 51.9、総ヒ素: 121.2  $\mu$ g/gクレアチニンであった。また、ヒ素に暴露された住民の内、皮膚疾患のある住民は皮膚疾患のない住民に比べて尿中MMA(III)濃度のみが有意に高かった (4.8→7.5  $\mu$ g/gクレアチニン) (Valenzuela et al., 2005)。

新しい分析法は、極めて精度の高い分析であるため採取後すぐに分析する必要があること、採取後のヒ素の付着・混入も問題になり、実際のフィールドでの取扱いは容易ではない。この点で、手指の爪がバイオマーカーとしてヒ素汚染地域の研究に提案されている (Mandal et al., 2004)。今後、新しい分析法を用いて更に研究が進展してゆくことが期待される。

## 7.3 実験動物に対する毒性

### 7.3.1 急性毒性

ヒ素及びその無機化合物の実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-6 に示す (Bencko et al., 1978; Done and Peart, 1971; Franke and Moxon, 1936; Gaines, 1960; Harrison et al., 1958; IPCS, 2002; Kaise et al., 1985, 1989; Petrick et al., 2001)。

三酸化二ヒ素の経口 LD<sub>50</sub> はマウスの強制経口投与で 26~39 mg As/kg、ラットでは 15 mg As/kg、ヒ酸カルシウムはラットで 53 mg As/kg であった。飼料中に混ぜた条件、ゼラチンカプセルの条件では毒性はやや弱くなった。ヒ化水素の吸入 LC<sub>50</sub> は、マウスで 250 mg/m<sup>3</sup> (10分)、ラットで 390 mg/m<sup>3</sup> (10分) であった。ヒ酸カルシウム、ヒ酸鉛の雌ラットでの経皮 LD<sub>50</sub> は、それぞれ 400 mg As/kg 超、500 mg As/kg 超であった。腹腔内投与では、LD<sub>75</sub> ではあるが、ラットで亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸ナトリウムがそれぞれ 4~5 mg As/kg、14~18 mg As/kg、ハムスターでは亜ヒ酸ナトリウムの LD<sub>50</sub> は 8 mg As/kg であった。

参考までに、As は動物の体内でメチル化されるが、メチル化された 5 価の MMA(V)、DMA(V) の経口毒性は、As より急性毒性は低下した。3 価の MMA(III)の腹腔内投与の LD<sub>50</sub> は、ハムスターで 2 mg As/kg であり、同じハムスターの亜ヒ酸ナトリウムでの腹腔内投与の LD<sub>50</sub> 8 mg As/kg と同程度の強い毒性がみられた。As のメチル化が必ずしも無毒化の機序ではない (Hughes, 2002)。

一般に、3 価のヒ素は 5 価のヒ素より毒性は強いとされており、マウスの三酸化二ヒ素の急性経口毒性値は、5 価の MMA(V) より 36 倍強い。三酸化二ヒ素の急性経口毒性の症状は、痙れん、吐気、消化管出血である。

ヒ化水素の動物における急性吸入毒性は主に溶血作用であり、*in vitro* でも溶血を誘発する。ラット及びビヌの赤血球を 0.56 mMol/L のヒ化水素で 2 時間定温放置すると約 20%の溶血が観察された (Hatlelid et al., 1995)。

F344 ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス、C57BL/6 マウス、シリアンハムスターを用いたヒ化水素の急性毒性試験で、すべての動物で 81 mg/m<sup>3</sup>、6 時間暴露で、死亡率が 100%であった (Morgan, 1992)。

マウスにヒ化水素の 16~84 mg/m<sup>3</sup> を 1 時間吸入暴露し、造血系への影響について調べた試験で、24 時間後におけるヘマトクリット値は暴露濃度の上昇と共に直線的に減少し、その減少は 30 mg/m<sup>3</sup> 以上で有意であった。赤血球数もヘマトクリット値の減少と共に減少した (Peterson and Bhattecharyya, 1985)。

表 7-6 ヒ素及びその無機化合物の急性毒性試験結果

	化合物	マウス	ラット	ハムスター
経口 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	三酸化二ヒ素	26-39 (若齢雄、4 系統) 26 (雄、離乳直後)	15 (雌雄) 145 (雌雄、乾燥飼料中) 293 (雌雄、ゼラチンカプセル中)	ND
	ヒ酸カルシウム	ND	53 (雌)	ND
	亜ヒ酸ナトリウム	ND	24 (雌雄、ゼラチンカプセル中)	ND
	ヒ酸鉛	ND	231 (雌)	ND
吸入 LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	ヒ化水素	250 (10 分)	390 (10 分)	ND
経皮 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	ヒ酸カルシウム	ND	>400 (雌)	ND
	ヒ酸鉛	ND	>500 (雌)	ND
筋肉内 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	亜ヒ酸ナトリウム	8 (若齢雄)	ND	ND
	ヒ酸ナトリウム	21 (若齢雄)	ND	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	亜ヒ酸ナトリウム	ND	4-5 (LD <sub>75</sub> 若齢雌雄不明)	8
	ヒ酸ナトリウム	ND	14-18 (LD <sub>75</sub> 若齢雌雄不明)	ND
<b>参考</b>				
経口 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	MMA(V)	916	ND	ND
	DMA(V)	648	ND	ND
	TMAO(V)	5,500	ND	ND
	アルセノベタイン	>4,260	ND	ND
腹腔内 LD <sub>50</sub> (mg As/kg)	MMA(III)	ND	ND	2

ND: データなし

出典: IPCS, 2001; Hughes, 2002.

DMA(V): ジメチルアルシン酸、MMA(III): モノメチルアルソナス酸、MMA(V): モノメチルアルソン酸、TMAO(V): トリメチルアルシンオキシド

### 7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、ヒ素及び無機化合物の実験動物に対する眼及び皮膚の刺激性に関する試験報告は得られていない。

### 7.3.3 感作性

ヒ素及びその無機化合物の実験動物に対する感作性試験結果を表 7-7 に示す。

ヒ酸ナトリウムと亜ヒ酸ナトリウムは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で皮膚感作性を示さなかった (Wahlberg and Boman, 1986)。

表 7-7 ヒ素及びその無機化合物の感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット	ヒ酸ナトリウム 亜ヒ酸ナトリウム マキシマイゼーション法	ND	ND	亜ヒ酸ナトリウム、 ヒ酸ナトリウムともグレード I (陽性率 0-8%)	Wahlberg & Boman, 1986

ND: データなし

### 7.3.4 反復投与毒性

ヒ素及びその無機化合物の実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-8 に示す。

#### a. 経口投与

##### a-1. マウス

雄 ddY マウス (10 匹/群) に三酸化二ヒ素 (arsenic trioxide) の 0、3、10 mg/kg/日を 14 日間強制経口投与し、大脳皮質、海馬、視床下部、線条体中の三酸化二ヒ素濃度とモノアミン量の測定及び垂直及び水平運動機能を調べた試験で、三酸化二ヒ素は血液-脳関門を通過し、ヒ素濃度は脳の部位によって差 (視床下部 > 大脳皮質 ≥ 線条体 > 海馬) はあるが用量依存性を示した。ノルエピネフリンとドーパミンの代謝は、大脳皮質、海馬、視床下部では増大し、線条体では減少した。また、5-ヒドロキシトリプトアミンの代謝はいずれの部位でも増大しており、三酸化二ヒ素は中枢神経系の代謝機能を変化させた。垂直及び水平運動機能は、3 mg/kg/日では増加し、10 mg/kg/日では減少した (Itoh et al., 1990)。

雄の Swiss マウスに亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、0.5、2、10 ppm を 3 週間飲水投与した試験で、1 次免疫応答反応 (IgM 産生) 及び 2 次免疫応答反応 (IgG 産生) は、0.5 ppm で最大に抑制され、応答は対照の約 50%であった。肝臓及び腎臓におけるヒ素の濃度は 10 ppm 群で高かったが、液性免疫抑制との関連はみられなかった (Blakley et al., 1980)。

雌の B6C3F<sub>1</sub> マウス (12 匹/群) にヒ酸二ナトリウム (Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) を 0、0.014、1.4 mg As/L (0、3、300 μg As/kg/日相当; 本評価書換算) を 28 日間飲水投与した試験で、摂餌量、摂水量、体重増加に影響はなかった。0.014 mg As/L 群以上で血漿中のトリグリセリドの減少及び肝細胞空胞変性がみられた。1.4 mg As/L 群では、肝臓、肺及び腎臓の絶対・相対重量が減少した。また、肝臓の非タンパク性スルフィドリル量の低下、血漿中のグルコースの減少、血漿中のクレアチニンの増加がみられた。クレアチニンの増加は、ヒ素が腎臓に影響を及ぼしていることを示唆するが、尿分析ではアルカリホスファターゼ活性に変化なく、また、病理組織学的検査でも腎臓に異常はみられなかったため、投与が腎臓に影響を与えたかは不明

であるとしている (Hughes and Thompson, 1996)。本評価書では、肝細胞の組織学的変化を指標にこの試験の LOAEL を 0.014 mg As/L (3  $\mu$  g As/kg/日) と判断した。

v-Ha-ras トランスジェニックマウスに As(III) 150 As ppm、As(V) 200 As ppm、MMA(V) 1,500 As ppm、DMA(V) 1,000 As ppm を 17 週間飲水投与した。ヒ素投与開始から 4 週間後に 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を背部皮膚に 4 回/2 週間、塗布した。その結果、肝臓には腫瘍は発生せず、アポトーシス、壊死巣等がみられた。肝臓でのヒ素の蓄積は、化学種に関係なく、投与量に強い相関があった (MMA(V)  $\gg$  DMA(V)  $>$  As(V)  $>$  As(III))。その他、広汎な DNA メチル化の減少、多くの遺伝子発現 (グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、酸化ストレス、アポトーシス、細胞増殖、初期の腫瘍発現に関連する遺伝子など) の変化を引き起こした (Xie et al., 2004)。

雄マウスに亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) を 0, 53.39, 133.47, 266.95, 533.90  $\mu$  mole/L (ヒ素として) (0, 4, 10, 20, 40 As ppm) 含む飲水を 35 日間投与し、生殖能への影響を調べる目的で生殖器 (精巣、精巣上体、精管)・副生殖器 (前立腺、精のう) 重量、精子数、精子運動能、異常精子出現頻度を検討した。その結果、体重、生殖器・副生殖器重量は変わらなかった。しかし、533.90  $\mu$  M/L 群に精子数の有意な減少、精子運動能の有意な低下及び異常精子出現頻度の有意な増加がみられた。また精巣のヒ素濃度は対照群の 0.52 mg As/kg に対し 533.90  $\mu$  mole/L 群 (10~12.5 mg As/kg/日相当、大村、2002 換算) では 5.26 mg As/kg と約 10 倍の濃度であった。精巣の 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ濃度は低下し、乳酸デヒドロゲナーゼと  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼは活性が増加した (Pant et al., 2001)。

雄の Swiss マウス (10~12 匹/群) に三酸化ヒ素 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 0.5 mg/kg を 30 日間経口投与し、精巣への影響を調べた。その結果、精巣中のコレステロール濃度増加、タンパク質濃度は減少し、精巣の組織変化 (精細管変性と精上皮細胞の剥落) と共に精細管内腔に精子がみられなかった。また、精巣中の 3 $\beta$ -及び 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ濃度は低下し、血清のテストステロンも減少した (Chinoy et al., 2004)。

雄の Swiss マウスに sodium arsenite (NaAsO<sub>2</sub>) 53.39  $\mu$  mole/L (4 ppm As) を 365 日間飲水投与した。精巣重量は減少したが、精巣上体と副生殖器重量は変わらなかった。精子数と精子運動性は減少し、異常精子の割合は増加した。更に、精子形成や精細胞、セルトリ細胞に関与する酵素類 (ソルビトールデヒドロゲナーゼ、アシッドホスファターゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ) は影響を受けた (Pant et al., 2004)。

## a-2. ラット

雄 Wistar ラット (各 30 匹/群) に三酸化二ヒ素 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) の 0, 0.125, 12.5, 62.5 ppm を含む飲水 (0, 0.006, 0.588, 2.312 mg As/匹/日) を 7 か月間投与し、その後 4 か月間の回復期間を設けた。固形飼料中に含まれるヒ素を加えると、合計投与量はそれぞれ 0.012, 0.018, 0.600, 2.324 mg As/匹/日である。その結果、12.5, 62.5 ppm 群の体重は対照群より増加した。0.125 ppm 以上の群で、肝臓相対重量の増加 (統計処理せず)、病理組織学的検査では、肝細胞索の不規則化、肝細胞変性及び肥大、肝小葉の円形細胞浸潤、肝小葉の類壊死、肝小葉周辺部の胆管

増生、グリソン鞘の円形細胞浸潤がみられた。最も顕著な変化は、用量依存性の肝小葉周辺部の胆管増生であり、0.125 ppm 群では回復期間 2 か月目、12.5 ppm 群では投与 7 か月目、62.5 ppm 群では、投与 3 か月目にすでに観察され、その発生時期は高濃度ほど早まった。また、これら肝臓にみられた病理組織学的変化は 4 か月間の回復期間後も依然みられ、回復性は認められなかった (Ishinishi et al., 1980)。本評価書では、この試験の LOAEL を肝臓の病理組織学的変化を指標に 0.125 ppm (合計値 0.018 mg As/匹/日) と判断した。合計値 0.018 mg As/匹/日はラットの投与終了時の対照群の体重約 500g で換算すると 0.036 mg As/kg/日相当、対照群 0.012 mg As/匹/日は 0.024 mg As/kg/日相当となり、NOAEL は 0.024 から 0.036 mg As/kg/日の間にあると推測された。

雄 SD ラットにヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) 0、50  $\mu$ g/mL を 320 日間飲水投与し、心血管系機能を調べた試験で、長期の暴露で圧反射感受性は変化がなかったが、抗迷走神経作用に関係する交感神経性の機能亢進、感受性亢進が示唆された。試験終了時に尿中に高濃度のヒ素の排泄がみられた。腎臓、肝臓ともにヒ素の蓄積があり、病理組織学的検査では腎臓の糸球体及び尿細管の限局性変化 (メサンギウム基質の部分肥厚を伴う糸球体毛細血管の拡張・尿細管内腔に赤血球・近位尿細管上皮細胞内にヘモジデリン顆粒・一部尿細管の管腔内に不定形硝子円柱)、肝臓小葉中心静脈近傍の肝細胞腫大がみられた。その他の組織には変化がなかった (Carmignani et al., 1983)。

### a-3. イヌ

雌イヌ (ビーグル、7~8 か月、6 匹/群) に亜ヒ酸ナトリウム ( $\text{NaAsO}_2$ ) を 0、1、2、4 mg/kg/日含む餌を 4 mg/kg/日群は 119 日間、その他の群は 183 日間投与し、ほかに、摂餌量を制限した対照群を設けた。その結果、4 mg/kg/日群は投与後 1~3 週に、他の群より摂餌量が低下したが、4 週以降は回復した。59 日目から亜ヒ酸ナトリウムの影響をより確実にみるため、投与量を倍量の 0、2、4、8 mg/kg/日 (0.9、1.9、3.7 mg As/kg/日) に変更した。投与量の増加と共に摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられ、第 17 週目で高用量群で体重が投与開始時より 20%減少したため投与を中止した。これは摂餌量を制限した対照群にもみられており、摂餌量の低下による体重減少と判断された。他の群は第 26 週目まで投与を続けた。その結果、2 mg/kg/日群以上で血清 ALT 活性の上昇がみられた。4 mg/kg/日群以上で血清 AST 活性の上昇がみられた。血清 ALT、AST 活性の上昇は、亜ヒ酸ナトリウムの肝細胞の膜透過性への影響を示唆したが、病理組織学的検査では肝臓に影響はみられなかった (Neiger and Osweiler, 1989)。本評価書では、血清 ALT、AST 活性の上昇を指標にこの試験の LOAEL を 2 mg/kg/日 (0.9 mg As/kg/日) と判断した。

## b. 吸入暴露

### b-1. マウス

雌 B6C3F<sub>1</sub> マウス (12 匹/群) にヒ化水素 0、0.5、2.5、5 ppm (0、1.6、7.8、16 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、14 日間吸入暴露し、回復期間を設けた試験で、全ての群で体重には影響はみられなかったが、濃度に依存した著しい脾臓腫大が 0.5 ppm 以上の群でみられた。病理組織学的検査では、0.5 ppm 以上の群で、脾臓の用量依存性の髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球

の破壊像とマクロファージのヘモジデリン沈着がみられた。暴露終了1日後の血液検査で、0.5 ppm 以上の群で白血球数の増加、2.5 ppm 以上の群で赤血球数の低下、平均赤血球容積 (MCV) の増加、5 ppm 群でヘモグロビン濃度の低下が観察され、15 日後の血液検査で 0.5 ppm 以上の群で MCV の増加、5 ppm 群でヘモグロビン濃度の低下、23 日後の血液検査で 5 ppm 群で MCV の増加が依然としてみられた。骨髄での赤血球産生能を示す赤芽球コロニー形成細胞数は、暴露終了3日後に 0.5 ppm 以上の群で、24 日後では 5 ppm 群で有意に低下していたが、顆粒球-マクロファージ系芽球の活性は暴露終了2日後の 0.5 ppm 以上の群で有意に低下し、22 日目には回復しており、赤血球前駆細胞は顆粒球-マクロファージ前駆細胞よりヒ化水素に感受性が高かった (Hong et al., 1989)。本評価書ではヒ化水素の造血系への影響を指標としてこの試験での LOAEL を 0.5 ppm (1.6 mg As/m<sup>3</sup>) と判断した。

雌 B6C3F<sub>1</sub> マウス (12 匹/群) にヒ化水素 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入暴露し、回復期間を設けた試験で、全ての群で体重には影響はみられなかったが、濃度に依存した著しい脾臓腫大が 0.025 ppm 以上の群でみられた。病理組織学的検査では、0.025 ppm 以上の群で脾臓の髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージにヘモジデリンの沈着がみられた。暴露終了3日後の血液検査で、0.025 ppm 以上の群で MCV の増加、0.5 ppm 以上の群で白血球数の増加、2.5 ppm 群で赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低下がみられ、20 日後の血液検査では全て回復していた。赤芽球コロニー形成細胞数は暴露終了後 6、21 日目に 2.5 ppm 群で有意に低下していたが、顆粒球-マクロファージ系芽球の活性は変わらなかった (Hong et al., 1989)。本評価書ではヒ化水素の造血系への影響を指標としてこの試験での LOAEL を 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) と判断した。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 10 匹/群) にヒ化水素の 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日間/週、5、15、90 日間吸入暴露し、末梢血を調べた試験で、5 日後には 2.5 ppm 群で中等度の溶血性貧血がみられ、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン濃度の減少、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) が増加した。網状赤血球数も増加した。15、90 日後では、貧血は重篤ではなかったが、MCV はより増加し、網状赤血球数の代償性増加が顕著であった。また、90 日後の 2.5 ppm 群の血液で、メトヘモグロビン濃度が高値であった (Blair et al., 1990a)。本評価書では、この試験でのヒ化水素の NOAEL は溶血性貧血を指標にして 0.5 ppm (1.6 mg As/m<sup>3</sup>) と判断した。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各 16 匹/群) にヒ化水素 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、0.5 ppm 以上の群の雄で、脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血がみられ、同様の所見は雌では 2.5 ppm 群にみられた。2.5 ppm 群の雌雄に、未熟赤血球数の増加の指標である赤血球中アミノレブリン酸脱水酵素活性が増加し、肝臓では毛細胆管性胆汁うっ滞が雄で 7/10 匹、雌で 3/10 匹にみられた。2.5 ppm 群の雄では更に肝臓の相対重量が増加していた (Blair et al., 1990b)。本評価書ではヒ化水素の造血系への影響としてみられた脾臓の変化を指標としてこの試験での NOAEL を 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) と判断した。

Blair らはラットやハムスターでも同様な試験を実施し、ヒ化水素はラットに対して強い毒性があることを報告している。

## b-2. ラット

雌雄の F344 ラット (各 16 匹/群) にヒ化水素 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、0.025 ppm 以上の群の雌で、赤血球数低下、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット値低下がみられた。0.5 ppm 以上の群の雌雄で、脾臓の相対重量増加、MCV・MCH 値の上昇、アミノレブリン酸脱水酵素活性の増加がみられ、雄では赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度の低下、ヘマトクリット値の低下が観察された。最高用量の 2.5 ppm 群では、雌雄で血小板数増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血、骨髄過形成が観察され、肝臓のヒ化水素濃度は用量に依存して対照群の 4~5 倍に達していた。また、雌の肝臓の相対重量は増加した (Blair et al., 1990b)。著者らは、最低投与群 (0.025 ppm 群) の雌で有意な貧血がみられたとしており、本評価書では、この試験での LOAEL は貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) と判断した。

## b-3. ハムスター

雌雄のシリアンゴールデンハムスターにヒ化水素 0、0.5、2.5、5 ppm (0、1.6、7.8、16 mg As/m<sup>3</sup>) を 6 時間/日、5 日/週、28 日間吸入暴露した試験で、0.5 ppm 以上の群の雌雄で暴露 3 日目にヘマトクリット値が低下、試験終了時に雄にアミノレブリン酸脱水酵素活性の増加がみられた。2.5 ppm 以上の群の雌雄で、脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血、肝臓のヘモジデリン沈着が観察され、雌ではアミノレブリン酸脱水酵素活性の増加がみられた (Blair et al., 1990b)。

以上、無機ヒ素化合物の反復投与毒性試験での標的器官/組織は、経口経路では肝臓、腎臓、免疫系、神経系及び精巣、ヒ化水素の吸入暴露では血液系であった。

経口投与における最小の N(L)OAEL として、マウスにヒ酸二ナトリウムを 28 日間飲水投与した試験で、肝細胞空胞変性を指標にして LOAEL は 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日) である (Hughes and Thompson, 1996)。

吸入による反復暴露試験はヒ化水素で実施されており、その LOAEL はマウスに 12 週間吸入暴露した時の造血系への影響を指標として、またラットに 13 週間吸入暴露したときの貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) (Blair et al., 1990b; Hong et al., 1989) である。

表 7-8 ヒ素及びその無機化合物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ddY 雄 10 匹/群	経口 投与 (強制)	14 日間	三酸化二ヒ素 (arsenic trioxide) 0、3、10 mg/kg/日	三酸化二ヒ素は血液-脳関門を通過し、脳中濃度は部位によって差はあるが用量依存性 三酸化二ヒ素は中枢神経系の代謝機能を変化 垂直及び水平運動機能は、3 mg/kg/日では増加、10 mg/kg/日では減少	Itoh et al., 1990
マウス Swiss 雄	経口 投与 (飲水)	3 週間	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite)	1 次及び 2 次免疫応答反応(免疫グロブリン IgM 及び IgG の産生)は、0.5 ppm で最大抑制、応答は対照の約 50% 肝臓・腎臓のヒ素濃度は 10 ppm 群で高かった。	Blakley et al., 1980

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
			0、0.5、2、10 ppm	液性免疫抑制との関連なし	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 12 匹/群	経口 投与 (飲水)	28 日間	ヒ酸二ナトリウム (Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O) 0、 0.014、1.4 mg As/L (0、3、 300 μg As/kg/ 日相当)	摂餌量、摂水量、体重増加対照と有意差なし 0.014 mg As/L 以上： 血漿中のトリグリセリド減少 肝細胞空胞変性 1.4 mg As/L： 肝臓、肺及び腎臓の絶対・相対重量の減少 肝臓の非タンパク性スルフィドリル量低下、血漿中のグルコースの減少、血漿中のクレアチニンの増加  LOAEL: 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日)(肝細胞の組織学的変化)(本評価書判断)	Hughes & Thompson, 1996
v -Ha-ras トラン スジェ ニック マウス 雌	経口 投与 (飲水)	17 週間	As(III) 150 As ppm、As(V) 200 As ppm、 MMA(V) 1,500 As ppm、DMA(V) 1,000 As ppm; 4 週間後 TPA 1.25 μ g/200mL を背 部に 4 回塗付	肝臓のみ検討 肝臓に腫瘍はみられなかったが、前がん病変はみられた。  As(III) 150 As ppm: 死亡：3/15 例 (20%) アポトーシスと壊死巣 ヒ素蓄積量：1.2 μg/g 組織  As(V) 200 As ppm: ヒ素蓄積量：2.0 μg/g 組織  MMA(V) 1,500 As ppm: 死亡：6/15 例 (40%) 炎症細胞浸潤、変性、細胞腫大 ヒ素蓄積量：16 μg/g 組織 (表から読取)  DMA(V) 1,000 As ppm: 死亡：3/15 例 (20%) 炎症巣、肝細胞変性 ヒ素蓄積量：7 μg/g 組織 (表から読取)  肝臓でのヒ素の蓄積は、化学種に関係なく、投与量に強い相関あり MMA(V) ≫ DMA(V) > As(V) > As(III)  そのほか、広汎な DNA メチル化の減少、多くの遺伝子発現 (グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、酸化ストレス、アポトーシス、細胞増殖、初期の腫瘍発現に関連する遺伝子など) の変化を引き起こした。	Xie et al., 2004
マウス 雄	経口 投与 (飲水)	35 日間	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、53.39、 133.47、 266.95、 533.90 μ mole As/L (0、4、 10、20、40 ppm As)	533.90 μ mole/L (10-12.5 mg As/kg/日、大村 (2002)換算)：精子数の減少 精子運動能の低下 異常精子出現頻度の増加 精巣中のヒ素濃度対照の 10 倍 精巣：17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ濃度低下、 乳酸デヒドロゲナーゼ・γ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性増加	Pant et al., 2001

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																														
マウス Swiss 雄 10-12匹/ 群	経口 投与 (強制)	30日間	三酸化ヒ素 (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) 0、0.5 mg/kg	0.5 mg/kg : 精巣中のコレステロール濃度増加 タンパク質濃度減少 精巣の精細管変性と精上皮細胞の剥落 精細管内腔に精子なし 精巣中の3β-,17β-ヒドロキシステロイドデ ヒドロゲナーゼ濃度低下 血清のテストステロン減少	Chinoy et al., 2004																														
マウス Swiss 雄	経口 投与 (飲水)	365日 間	sodium arsenite (NaAsO <sub>2</sub> ) 53.39 μ mole/L (4 ppm As)	53.39 μ mole/L: 精巣重量減少 精巣上体、副生殖器官重量変化なし 精子数、精子運動性減少 異常精子の割合増加 精子形成や精細胞、セルトリ細胞に關与する酵 素類 (ソルビトールデヒドロゲナーゼ、アシッ ドホスファターゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、17β-ヒド ロキシステロイドデヒドロゲナーゼ) は影響を 受けた	Pant et al., 2004																														
ラット Wistar 雄 各30匹/ 群	経口 投与 (飲水)	投与期 間 7か月 回復期 間 4か月	三酸化二ヒ 素 (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) 0、0.125、 12.5、62.5 ppm (0、 0.008、0.776、 3.053 mg/匹/ 日:0、 0.006、0.588、 2.312 mg As/ 匹/日) 固形飼料中 に含まれる ヒ素: 0.012 mg As/匹/日 (計算値) 合計投与量: それぞれ 0.012、0.018、 0.600、2.324 mg As/匹/日	0.125 ppm 以上 : 肝臓相対重量増加 (統計処理せず) 肝細胞索の不規則化 肝細胞変性及び肥大 肝小葉の円形細胞浸潤 肝小葉の類壊死 肝小葉周辺部胆管増生 グリソン鞘の円形細胞浸潤 上記肝臓の病理組織学的所見は4か月の回復期 間後もみられた。  <u>小葉周辺部胆管増生</u> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th></th><th colspan="2">投与期間</th><th colspan="2">回復期間</th></tr><tr><th>月数(投与開始後)</th><th>3</th><th>7</th><th>9</th><th>11</th></tr></thead><tbody><tr><td>対照</td><td>0/8</td><td>1/9</td><td>0/5</td><td>0/5</td></tr><tr><td>0.125 ppm</td><td>0/8</td><td>0/8</td><td>4/5</td><td>5/8</td></tr><tr><td>12.5 ppm</td><td>0/8</td><td>1/8</td><td>5/5</td><td>4/5</td></tr><tr><td>62.5 ppm</td><td>3/9</td><td>2/8</td><td>4/4</td><td>5/8</td></tr></tbody></table> LOAEL : 0.125 ppm (0.036 mg As/kg/日相当) (肝臓の病理組織学的変化) (本評価書 判断) NOAEL : 0-0.125 ppm (0.024-0.036 mg As/kg/日相 当) (肝臓の病理組織学的変化) (本評価 書判断)		投与期間		回復期間		月数(投与開始後)	3	7	9	11	対照	0/8	1/9	0/5	0/5	0.125 ppm	0/8	0/8	4/5	5/8	12.5 ppm	0/8	1/8	5/5	4/5	62.5 ppm	3/9	2/8	4/4	5/8	Ishinishi et al., 1980
	投与期間		回復期間																																
月数(投与開始後)	3	7	9	11																															
対照	0/8	1/9	0/5	0/5																															
0.125 ppm	0/8	0/8	4/5	5/8																															
12.5 ppm	0/8	1/8	5/5	4/5																															
62.5 ppm	3/9	2/8	4/4	5/8																															
ラット SD 雄	経口 投与 (飲水)	320日 間	ヒ酸ナトリ ウム (sodium arsenate) 0、50 μ g/mL	50 μ g As/mL : 試験終了時に尿中に高濃度のヒ素排泄 腎臓、肝臓にヒ素の蓄積、腎臓の糸球体及び尿 細管の限局性変化、肝臓小葉中心静脈近傍の肝 細胞の腫大 圧反射感受性には変化なし 恐らく抗迷走神経作用に關係する交感神経性 の機能亢進/感受性亢進がみられた。	Carmignani et al., 1983																														
イヌ ビーグ ル 雌	経口 投与 (混餌)	高用量 群: 17 週間、 その他	亜ヒ酸ナト リウム (NaAsO <sub>2</sub> ) 第1-8週	<u>血清 AST</u> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th></th><th>第1-8週</th><th>第9-17週</th><th>第9-26週</th></tr></thead><tbody><tr><td>対照</td><td>18</td><td>17</td><td>16</td></tr><tr><td>低用量</td><td>21 (1)</td><td>19 (2)</td><td>20 (2)</td></tr></tbody></table>		第1-8週	第9-17週	第9-26週	対照	18	17	16	低用量	21 (1)	19 (2)	20 (2)	Neiger & Osweiler, 1989																		
	第1-8週	第9-17週	第9-26週																																
対照	18	17	16																																
低用量	21 (1)	19 (2)	20 (2)																																

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																								
7-8 か月 6 匹/群		の群 26 週間	0、1、2、4 mg/kg/日 第 9-17、-26 週 0、2、4、8 mg/kg/日 (0.9、1.9、3.7 mg As/kg/日) に変更 その他に pair-fed 群	<p>中用量 22 (2) 29**(4) 29* (4) 高用量 26* (4) 26* (8) pair-fed 16 15</p> <hr/> <p>血清 ALT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第 1-8 週</th> <th>第 9-17 週</th> <th>第 9-26 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>低用量</td> <td>37 (1)</td> <td>42 (2)</td> <td>44* (2)</td> </tr> <tr> <td>中用量</td> <td>27 (2)</td> <td>42 (4)</td> <td>45**(4)</td> </tr> <tr> <td>高用量</td> <td>98** (4)</td> <td>84**(8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>pair-fed</td> <td>23</td> <td>22</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <hr/> <p>括弧内は投与量、* <math>p &lt; 0.05</math>、** <math>p &lt; 0.01</math></p> <p>病理組織学的検査で肝臓への影響なし 59 日目以降の投与量の増加と共に摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたが、摂餌量を制限した対照群でも低下したため、亜ヒ酸ナトリウム投与の影響ではない</p> <p>LOAEL: 2 mg/kg/日(0.9 mg As/kg/日)(血清 ALT、AST 活性の上昇)(本評価書判断)</p>		第 1-8 週	第 9-17 週	第 9-26 週	対照	29	24	23	低用量	37 (1)	42 (2)	44* (2)	中用量	27 (2)	42 (4)	45**(4)	高用量	98** (4)	84**(8)		pair-fed	23	22		
	第 1-8 週	第 9-17 週	第 9-26 週																										
対照	29	24	23																										
低用量	37 (1)	42 (2)	44* (2)																										
中用量	27 (2)	42 (4)	45**(4)																										
高用量	98** (4)	84**(8)																											
pair-fed	23	22																											
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 各 12 匹/ 群	吸入	14 日間 6 時間/ 日	ヒ化水素 0、0.5、2.5、 5 ppm (0、1.6、 7.8、16 mg As/m <sup>3</sup> )	<p>体重に変化なし</p> <p><u>0.5 ppm 以上の群：</u> 脾臓腫大（濃度依存性）、髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージのヘモジデリン沈着（濃度依存性）</p> <p><u>暴露終了 1 日後：</u> 0.5 ppm 以上の群：白血球数の増加 2.5 ppm 以上の群：赤血球数低下、平均赤血球容積増加 5 ppm 群：ヘモグロビン濃度低下</p> <p><u>2 日後：</u> 0.5 ppm 以上の群：顆粒球-マクロファージ系芽球の活性低下</p> <p><u>3 日後：</u> 0.5 ppm 以上の群：赤芽球コロニー形成細胞数減少</p> <p><u>15 日後：</u> 0.5 ppm 以上の群：平均赤血球容積増加 5 ppm 群：ヘモグロビン濃度低下</p> <p><u>23 日後：</u> 5 ppm 群：平均赤血球容積増加</p> <p><u>24 日後：</u> 5 ppm 群：赤芽球コロニー形成細胞数減少</p> <p>LOAEL: 0.5 ppm (1.6 mg As/m<sup>3</sup>) (貧血) (本評価書判断)</p>	Hong et al., 1989																								
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌 各 12 匹/ 群	吸入	12 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m <sup>3</sup> )	<p>体重に変化なし</p> <p><u>0.025 ppm 以上の群：</u> 脾臓腫大（濃度依存性）、髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージのヘモジデリン沈着（濃度依存性）</p> <p><u>暴露終了 3 日後：</u> 0.025 ppm 以上の群：平均赤血球容積増加 0.5 ppm 以上の群：白血球数増加 2.5 ppm 群：赤血球数・ヘマトクリット値・</p>	Hong et al., 1989																								

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>ヘモグロビン濃度低下</p> <p>6、21日後： 2.5 ppm 群：赤芽球コロニー形成細胞数低下</p> <p>LOAEL: 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) (造血系) (本評価書判断)</p>	
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 各 10 匹	吸入	5、15、 90 日間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m <sup>3</sup> )	<p>5 日後： 2.5 ppm 群： 中等度の溶血性貧血、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン濃度の減少、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の増加。網状赤血球数も増加</p> <p>15、90 日後： 2.5 ppm 群： 貧血は重篤ではなかったが、平均赤血球容積はより増加、網状赤血球数の代償性増加が顕著。90 日後、メトヘモグロビン濃度が高値</p> <p>NOAEL : 0.5 ppm (1.6 mg As/m<sup>3</sup>) (貧血) (本評価書判断)</p>	Blair et al., 1990a
マウス B6C3F <sub>1</sub> 雌雄 各 16 匹/ 群	吸入	13 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m <sup>3</sup> )	<p>0.5 ppm 以上の群： 雄：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血</p> <p>2.5 ppm： 雌雄：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加、肝臓の毛細胆管性胆汁うっ滞 (雄 7/10、雌 3/10)</p> <p>雄：肝臓相対重量増加 雌：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血</p> <p>NOAEL: 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) (造血系) (本評価書判断)</p>	Blair et al., 1990b
ラット F344 雌雄 各 16 匹/ 群	吸入	13 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m <sup>3</sup> )	<p>0.025 ppm 以上の群： 雌：赤血球数低下 (暴露 80/81 日目)、ヘモグロビン濃度低下 (暴露 80/81 日目)、ヘマトクリット値低下 (暴露 80/81 日目)</p> <p>0.5 ppm 以上の群： 雌雄：脾臓相対重量増加、ヘマトクリット値低下 (暴露 3 日目)、MCV・MCH 値上昇 (暴露 80/81 日目)、アミノレブリン酸脱水酵素活性増加</p> <p>雄：赤血球数低下 (暴露 80/81 日目)、ヘモグロビン濃度低下 (暴露 80/81 日目)、ヘマトクリット値低下 (暴露 80/81 日目)</p> <p>2.5ppm 群： 雌雄：血小板数増加 (暴露 80/81 日目)、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血、骨髓過形成、肝臓のヒ化水素濃度は対照群の 4~5 倍</p> <p>雌：肝臓相対重量増加</p> <p>LOAEL: 0.025 ppm(0.08 mg As/m<sup>3</sup>) (貧血) (本評価書判断)</p>	Blair et al., 1990b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ハムスター シリアン ゴールデン ルデン 雌雄	吸入	28 日間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.5、2.5、 5 ppm (0、1.6、 7.8、16 mg As/m <sup>3</sup> )	0.5 ppm 以上の群： 雌雄：ヘマトクリット値低下 (暴露 3 日目) 雄：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加 2.5 ppm 以上の群： 雌雄：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモ ジデリン沈着・髓外造血、肝臓のヘモジ デリン沈着 雌：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加	Blair et al., 1990b

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TPA：12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate

### 7.3.5 生殖・発生毒性

ヒ素及びその無機化合物の実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表 7-9 に示す。

#### a. 単回投与

##### a-1. マウス経口投与

妊娠した ICR マウスに亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) の 0、20、40、45 mg/kg (0、11.5、23、26 mg As/kg) を、妊娠 8 日目から 15 日目のいずれか 1 日に単回経口投与し、妊娠 18 日目に帝王切開した試験で、20 mg/kg 群では母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった (詳細は記載なし)。母動物では 40 mg/kg 以上の群で死亡率の増加 (40 mg/kg: 19%; 45 mg/kg: 36%)、及び投与直後に摂餌量の減少がみられた。胚・胎児では 40 mg/kg 以上の濃度で、妊娠 8～10 日目の投与群に外脳 (顔面異常) 及び眼瞼開裂の奇形が、妊娠 10～15 日目の投与群に死亡胚/吸収胚数増加がそれぞれ認められた。45 mg/kg の濃度では、更に、妊娠 9～15 日目の投与群に胎児体重の減少が認められた (Baxley et al., 1981)。本評価書では、亜ヒ酸ナトリウムの母動物毒性及び発生毒性の NOAEL は 20 mg/kg (11.5 mg As/kg) と判断した。

妊娠した BALB/c マウスに、ヒ酸二ナトリウム (Na<sub>2</sub>HAs(V)O<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) の 0、45 mg/kg を妊娠 7 日目から 9 日目のいずれか 1 日に腹腔内単回投与し、妊娠 18 日目に帝王切開した試験で、妊娠 8 日目の投与では、外脳の増加がみられた。この結果をもとにして、妊娠 8 日目の投与後 6～21 時間に胎児を検査し、ヒ素投与による奇形は神経管の閉鎖障害と関係していた (Morrissey and Mottet, 1983)。

妊娠した LM/Bc/Fnn マウスに、ヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) 0、30、37.5、40、45 mg/kg を妊娠 7、8 日目に腹腔内単回投与した試験で、胚を妊娠 15 日目に取り出して神経管奇形を肉眼的に検査した。40、45 mg/kg/日の投与群で生存胎児は有意に減少した。神経管奇形の頻度は用量依存性に増加し、40 mg/kg/日以上以上の群では全ての胎児に神経管奇形がみられた (Włodarczyk et al., 1996)。

##### a-2. ラット経口投与

妊娠した SD ラット (25 匹/群) に三酸化二ヒ素 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) の 0、5、10、20、30 mg/kg (0、3.8、7.6、15.2、22.7 mg As/kg) を、妊娠 9 日目に単回経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試

験で、母動物では、5 mg/kg 以上の群に摂餌量の減少がみられた。20 mg/kg 以上の群では、体重増加抑制/減少及び肛門・鼻周囲の汚れ等がみられた。30 mg/kg 群は 7/25 例が死亡した。胚・胎児に関しては、30 mg/kg 群で吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少がみられた。著者らは、三酸化二ヒ素の母動物毒性の LOAEL は 5 mg/kg (3.8 mg As/kg)、発生毒性の NOAEL は 20 mg/kg (15.2 mg As/kg) としている (Stump et al., 1999)。

妊娠した Wistar ラット (3 匹/群) に三酸化二ヒ素 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) の 0、8.5 mg/kg (0、6.5 mg As/kg) を、妊娠 17 日目に単回経口投与し、12、24、48 時間目にラットを屠殺した。8.5 mg/kg は  $\text{LD}_{50}$  値の 1/4 である。対照群は 19 日目に屠殺した。摘出した胎児の死亡はみられなかった。母動物の脳中ヒ素濃度では、As のみ 12 時間目に対照群の約 4 倍に増加したが、24、48 時間目には変化なく、また MMA、DMA はいずれの時間でも変化はなかった。胎児の脳中ヒ素濃度では、母動物と同様に As が 12 時間目に対照群の約 2 倍に増加し、更に DMA は全ての時間で 4~5 倍の高値であった。脳組織の観察では、母動物には全ての時間でアポトーシスはみられなかったが、胎児には全ての時間でアポトーシスがみられ、12 時間目に最も顕著であった。ネクローシスは母動物、胎児共にどの時間でもみられなかった。著者らは、胎児の脳の DMA の増加とアポトーシスの出現の関連性を指摘し、脳血液関門が未成熟な胎児に As、DMA が増加した場合脳障害が発生する可能性を示唆した (仁藤ら, 2000)。

### a-3. ラット腹腔内投与

妊娠した SD ラット (25 匹/群) に三酸化二ヒ素 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) の 0、1、5、10、15 mg/kg (0、0.8、3.8、7.6、11.4 mg As/kg) を、妊娠 9 日目に単回腹腔内投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物毒性は 10 mg/kg 群で 1/25 例死亡、体重減少、眼/口周囲の汚れであり、15 mg/kg 群で 19/25 例死亡したのに比較して軽度だったが、児動物では 10 mg/kg 群で生存胎児数の減少、吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、小眼球/無眼球・外脳等の頭蓋奇形が増加した。著者らは、母動物毒性・発生毒性共に三酸化二ヒ素の NOAEL は 5 mg/kg (3.8 mg As/kg) としている。腹腔内投与では、ラットにヒ酸二ナトリウムを腹腔内投与した Stump ら (1999) の結果と同様にこの腹腔内投与でも奇形が観察されたが、経口投与では母体に致死的な濃度 (30 mg/kg ; 22.7 mg As/kg) であっても奇形はなく、腹腔内投与で生じる変化であると結論している (Stump et al., 1999)。

妊娠した SD ラット (25 匹/群) にヒ酸二ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{HAs(V)O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) の 0、5、10、20、35 mg/kg (0、1.2、2.4、4.8、8.4 mg As/kg) を、妊娠 9 日目に腹腔内に単回投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物では、20 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、35 mg/kg 群では体重減少がみられた。胚・胎児に関しては、20 mg/kg 以上の群で小眼球/無眼球的増加傾向、35 mg/kg 群で生存胎児数の減少、吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、頭蓋顔面奇形・神経管奇形 (小眼球/無眼球、小上顎、頭瘤、外脳、口唇裂、水頭、水腫、無舌等) がみられている。著者らは、母動物毒性と発生毒性の NOAEL は 10 mg/kg (2.4 mg As/kg) としている (Stump et al., 1999)。

### a-4. ハムスター腹腔内投与

妊娠したゴールデンハムスターに、ヒ酸ナトリウム ( $\text{NaHAs(V)O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) の 0、20 mg/kg

を妊娠 8 日目に腹腔内単回投与し、妊娠 9 日目から 15 日目 (妊娠期間 16 日) まで胚/胎児の発生を肉眼的及び組織学的に観察した研究で、出産前日 (帝王切開日) までに生存していた胚/胎児の 81.4~98.2%が頭軸癒合不全障害 (cephalic axial dysraphic disorders、いわゆる神経管奇形) であり、それは主として外脳 (exencephaly、頭部神経ヒダの無閉鎖) と脳瘤 (encephaloceles、頭部神経ヒダの部分閉鎖) であった (Carpenter, 1987)。

妊娠したゴールデンハムスター (10 匹以上/群) に亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) の 0、2.5、5 mg/kg を、妊娠 8 日目から 12 日目のいずれか 1 日に腹腔内に単回投与し、妊娠 15 日目に帝王切開した試験で、児動物では 2.5 mg/kg 以上の群で、妊娠 8 日~12 日の投与群に死亡胚/吸収胚の増加、妊娠 8 日~10 日の投与群に小肢、小顎等の外形異常や肋骨の癒合 (骨格異常) がみられ、5 mg/kg 群では、胎児体重の減少が妊娠 11、12 日目の投与群にみられた (Hood and Harrison, 1982)。

## **b. 反復投与**

### **b-1. 経口投与**

#### **b-1-1. マウス**

妊娠した ICR マウス (22~25 匹/群) にヒ酸 (arsenic acid、 $H_3As(V)O_4$  75%水溶液) 0、7.5、24、48 mg/kg/日 (0、4.0、12.7、25.3 mg As/kg/日; 本評価書換算) を、妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間反復経口投与し、妊娠 18 日目に帝王切開した試験で、母動物では 24 mg/kg/日以上 の群で体重増加抑制が認められ、48 mg/kg/日群の 2/25 例が死亡した。48 mg/kg 群の生存動物では、眼周辺の赤色物、軟便等、剖検では脾臓の腫大がみられた。また、全胚・胎児死亡の母動物が 24 mg/kg/日群で 1/24 例、48 mg/kg/日群で 6/22 例みられた。胚・胎児に関しては、48 mg/kg/日群で胎児体重の減少、吸収胚の増加がみられた。対照群を含めすべての群の奇形の発生頻度に変化はなかった。著者らは、母動物毒性の NOAEL は 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日)、発生毒性の NOAEL は明瞭ではないが 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日) と判断している (Nemec et al., 1998)。

#### **b-1-2. ラット**

雌 SD ラット (23~25 匹/群) に三酸化二ヒ素 ( $As_2O_3$ ) 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.8、1.9、3.8、7.6 mg As/kg/日; 本評価書換算) を、交配前 14 日間及び交配期間を通して妊娠 19 日目まで経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物では 5 mg/kg/日以上 の群で肝臓重量の増加がみられたが、すべての群で生殖機能への影響 (交尾率、受胎率、黄体数、着床率) はみられなかった。胎児では 10 mg/kg/日群で体重の減少及びそれに伴う成長遅滞による化骨遅延 (第 5、6 胸骨) 等がみられたが、すべての群で奇形はみられなかった。著者らは、経口投与された三酸化二ヒ素は、胎児に母動物より強い毒性を引き起こすことはなく、母動物毒性を示す濃度でも神経管奇形を引き起こす傾向もないとしている。以上の結果から、5 mg/kg/日群で肝臓重量の増加がみられていることから、母動物毒性の NOAEL は 2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日) と判断し、発生毒性の NOAEL は体重と骨格への影響を指標にして 5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) としている (Holson et al., 2000)。

雌の Wistar ラット (18 匹/群) に sodium arsenite の 0、0.4 ppm/匹/日を、28 日間飲水投与し

た。卵巣と子宮の重量は有意に減少し、発情休止期の延長と血漿・卵巣・子宮のヒ素の蓄積がみられた。卵胞と子宮の細胞変性も生じた。また、黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモン、エストラジオールが血漿中に有意に減少し、中脳と間脳のセロトニンは増加し、ドーパミン・ノルエピネフリンは減少した (Chattopadhyay et al., 2003)。

### b-1-3. ウサギ

妊娠した NZW ウサギ (20 匹/群) にヒ酸 (arsenic acid  $\text{H}_3\text{As(V)}\text{O}_4$  75%水溶液) の 0、0.19、0.75、3.0 mg/kg/日 (0、0.1、0.4、1.6 mg As/kg/日; 本評価書換算) を、妊娠 6 日目から 18 日目まで 13 日間反復経口投与し、妊娠 29 日目に帝王切開した試験で、母動物では 3.0 mg/kg/日群の 3/20 例が死亡した。3.0 mg/kg/日群で肛門周囲の汚れ等、体重増加抑制が認められた。また、流産が 3.0 mg/kg/日群で 2/17 例に、全胚・胎児死亡の母動物が 3.0 mg/kg/日群で 1/17 例に認められた。胚・胎児に関しては、3.0 mg/kg 群で吸収胚の増加 (早期吸収胚の増加)、生存胎児数の減少が認められた。著者らは、母動物毒性と発生毒性の NOAEL は 0.75 mg/kg/日 (0.4 mg As/kg/日) と判断した (Nemec et al., 1998)。Nemec らの研究では、母動物の体重減少や死亡する濃度で吸収胚の増加や胎児体重の減少がみられている。

### b-2. 皮下投与

妊娠したハムスター (2~4 匹/群) にヒ酸二ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{HAs(V)}\text{O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) の水溶液 (150~250 mg/mL) を入れた浸透圧ミニポンプ (1  $\mu$  L/時間) を妊娠 4~7 日目から埋め込んで連続的に (24 時間/日) 皮下投与し、13 日目に胎児を調べた試験で、一腹あたりの奇形出現頻度はヒ素濃度にのみ依存して増加した。最小の奇形発現濃度は 70  $\mu$  mol/kg/24 時間であった。胎児体重と頭臀長は、暴露期間の増加に従い減少し、ヒ素濃度の増加に従って減少した。吸収胚も暴露期間とヒ素濃度の増加に従って減少した (Ferm and Hanlon, 1985)。

### b-3. 吸入暴露

妊娠した CFLP マウス (8~11 匹/群) に三酸化二ヒ素 ( $\text{As(III)}_2\text{O}_3$ ) 0、0.26、2.9、28.5 mg/m<sup>3</sup> (0、0.20、2.20、21.6 mg As/m<sup>3</sup>; 本評価書換算) を妊娠 9 日目から 12 日目まで 4 時間/日、で吸入暴露し、妊娠 18 日目に帝王切開した。0.26 mg/m<sup>3</sup> 及び 2.9 mg/m<sup>3</sup> の暴露ではわずかな胎児体重の減少 (それぞれ 3.7%、9.9%) がみられた。28.5 mg/m<sup>3</sup> の暴露では胎児毒性 (胎児体重の低値、胸骨及び四肢の骨化遅延) 及び肝細胞の染色体異常がみられた (Nagymajtenyi et al., 1985)。

雌 SD ラット (23~24 匹/群) に三酸化二ヒ素 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) 0、0.3、3、10 mg/m<sup>3</sup> (0、0.2、2.3、7.6 mg As/m<sup>3</sup>; 本評価書換算) を、交配前 14 日間及び交配期間を通して妊娠 19 日目まで、6 時間/日、全身吸入暴露し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物では 10 mg/m<sup>3</sup> 群で体重増加抑制、摂餌量の減少等がみられたが、すべての群で母動物の生殖機能への影響 (交尾率、受胎率、黄体数、着床数) 及び胎児への影響 (吸収胚・胎児数、胎児体重、外表異常、内臓異常、骨格異常) はみられなかった。著者らは、三酸化二ヒ素の吸入暴露では、母動物毒性の NOAEL は 3 mg/m<sup>3</sup> (2.3 mg As/m<sup>3</sup>)、発生毒性の NOAEL は 10 mg/m<sup>3</sup> (7.6 mg As/m<sup>3</sup>) またはそれ以上としている (Holson et al., 1999)。

妊娠した雌 Swiss マウス (21~24 匹/群) と雌 F344 ラット (23~27 匹/群) にヒ化水素 ( $\text{AsH}_3$ ) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg  $\text{As}/\text{m}^3$ ) を妊娠 6 日目から 15 日目まで 6 時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠 17 日目、ラットは妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、マウスにおいては、2.5 ppm の吸入暴露で親に脾臓の腫大がみられたが、一腹あたりの生存胚の数、胎児の平均体重、吸収胚や奇形の頻度は対照群と有意差はなかった。ラットにおいて 2.5 ppm 群の親に脾臓の腫大がみられ、胎児の平均体重が有意に増加した。著者らはこの胎児の平均体重の増加の重要性は明らかでないとし、マウス、ラット共に母動物の脾臓の腫大を引き起こす 2.5 ppm で発生毒性はないと結論している (Morrissey et al., 1990)。本評価書では、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性の NOAEL は脾臓の腫大を指標にして 0.5 ppm (1.6 mg  $\text{As}/\text{m}^3$ ) であり、発生毒性は、マウス、ラット共に NOAEL 2.5 ppm (7.8 mg  $\text{As}/\text{m}^3$ ) 超と判断した。

ヒ素を反復または継続的に母動物に投与すると、母動物に毒性のない用量で胎児の脳の発達や行動にが影響が観察されている (Chattopadhyay et al., 2002; Rodriguez et al., 2002)。

ヒ素のマウスとラットに対する生殖・発生毒性に関して、最近の知見を含めた詳細な総説があり、セレン、亜鉛、葉酸及びヒ素のメチル化の影響にも言及している (Wang et al., 2006)。

以上から、無機ヒ素化合物はラット、マウス、ハムスターの単回腹腔内投与およびマウスの単回経口投与で催奇形性を示し、As(III)はAs(V)より催奇形性は強く、腹腔内投与の方が経口投与より催奇形性は強かった。奇形の主な特徴は頭軸癒合不全 (cephalic axial dysraphic disorders) と神経管奇形であり、それぞれ頭部神経ヒダの閉鎖不全と部分閉鎖である。その他の奇形は、癒合肋骨、小肢症、顔面奇形、小眼球、無眼球がみられている。また、マウスの精子及び卵の形成過程に影響がみられており、脳への影響も示唆されている。

反復投与では、ラットに三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日目まで経口投与した試験で、母動物の肝臓重量を指標にして母動物毒性のNOAELは2.5 mg/kg/日 (1.9 mg  $\text{As}/\text{kg}/\text{日}$ )、胎児では体重及び化骨遅延等を指標にして発生毒性のNOAELは5 mg/kg/日 (3.8 mg  $\text{As}/\text{kg}/\text{日}$ ) であった (Holson et al., 2000)。

吸入暴露では、マウスとラットにヒ化水素を妊娠 6 日目から 15 日目まで 6 時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠 17 日目、ラットは妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性の NOAEL は共に脾臓の腫大を指標にして 0.5 ppm (1.6 mg  $\text{As}/\text{m}^3$ ) であり、発生毒性は、マウス、ラット共に NOAEL 2.5 ppm (7.8 mg  $\text{As}/\text{m}^3$ ) 超である。

表 7-9 ヒ素及びその無機化合物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌 匹数不明	経口投与(強制)	単回 妊娠 8-15 日 目	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、20、40、45 mg/kg (0、11.5、23、26 mg As/kg)  妊娠 18 日目に帝王 切開	母動物： 40 mg/kg 以上： 死亡率の増加 (40 mg/kg: 19%; 45 mg/kg: 36%)、摂餌量の減少 児動物： 45 mg/kg： 胎児体重減少 (妊娠 9-15 日目の投与) 40 mg/kg 以上： 死亡胚/吸収胚数の増加 (妊娠 10-15 日目の投 与) 外脳(顔面異常)、眼瞼開裂 (妊娠 8-10 日目投 与)  NOAEL：母動物：20 mg/kg(11.5 mg As/kg) (本評価 書判断) 発生毒性：20 mg/kg(11.5 mg As/kg) (本評 価書判断)	Baxley et al., 1981
マウス BALB/ c 雌	腹腔内 投与	単回 妊娠 7、 8、9 日 目	ヒ酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> HAs(V)O <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O) 0、45 mg/kg 妊娠 18 日目に帝王 切開	妊娠 用量 吸収胚率 外脳症 体重 mg/kg % % g 7 日目 0 31.5 0.0 0.75 45 7.1 3.0 0.61 8 日目 0 12.0 0.0 0.73 45 14.4 65.0* 0.64 9 日目 0 0.0 0.0 0.66 45 0.0 0.0 0.70  *P<0.05 ヒ素投与による奇形は神経管の閉鎖障害と関係	Morrissey & Mottet, 1983
マウス LM/Bc/ Fnn 雌	腹腔内 投与	単回 妊娠 7、 8 日目	ヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) 0、30、37.5、40、 45 mg/kg/日 妊娠 15 日目帝王切 開	mg/kg 着床数 吸収数(%) 生存胎児 神経管奇形(%) 0 100 4(4) 96 0(0) 30 62 2(3) 60 19(32)* 37.5 83 5(6) 78 42(54)* 40 43 10(23)* 33 33(100)* 45 114 66(58)* 48 48(100)*  *P<0.05	Wlodarczyk et al., 1996
ラット SD 雌 25 匹/ 群	経口投与(強制)	単回 妊娠 9 日目	三酸化二ヒ素 (As(III) <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) 0、5、10、20、30 mg/kg (0、3.8、7.6、 15.2、22.7 mg As/kg)  妊娠 20 日目に帝王 切開	母動物： 5 mg/kg 以上： 摂餌量減少 20 mg/kg 以上： 体重増加抑制/減少、肛門・鼻周囲の汚れ等 30 mg/kg： 死亡 7/25 例 児動物： 30 mg/kg： 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加  LOAEL：5 mg/kg (3.8 mg As/kg) (母動物毒性) NOAEL：20 mg/kg (15.2 mg As/kg) (発生毒性)	Stump et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット Wistar 雌 3匹/群	経口投与(強制)	単回 妊娠17 日目 12、24、 48時間 目に屠殺	三酸化二ヒ素 (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) 0、8.5 mg/kg (0、6.5 mg As/kg)	8.5 mg/kg: 胎児の死亡なし 母動物: 脳中ヒ素濃度はAsのみ12時間目に約4倍増加 脳組織には全ての時間でアポトーシスなし ネクローシスなし 胎児: 脳中ヒ素濃度はAsが12時間目に約2倍増加 DMAは全ての時間で4~5倍高値 脳組織には全ての時間でアポトーシスがみられ、12時間目に最も顕著 ネクローシスなし	仁藤ら, 2000
ラット SD 雌 25匹/ 群	腹腔内 投与	単回 妊娠9 日目	三酸化二ヒ素 (As(III) <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) 0、1、5、10、15 mg/kg (0、0.8、3.8、7.6、 11.4 mg As/kg)  妊娠20日目帝王切開	母動物 10 mg/kg: 1/25例死亡 体重減少 眼/口周囲の汚れ(4例) 摂餌量の減少 15 mg/kg 19/25例死亡 児動物: 10 mg/kg: 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加 胎児体重の減少 小眼球/無眼球、外脳等の頭蓋奇形 15 mg/kg: 妊娠親の生存率低く、データ不採用  NOAEL: 5 mg/kg (3.8 mg As/kg) (母動物毒性・発生毒性)	Stump et al., 1999
ラット SD 雌 25匹/ 群	腹腔内 投与	単回 妊娠9 日目	ヒ酸二ナトリウム (Na <sub>2</sub> HAs(V)O <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O) 0、5、10、20、35 mg/kg (0、1.2、2.4、 4.8、8.4 mg As/kg)  妊娠20日目帝王切開	母動物: 20 mg/kg以上: 摂餌量減少 35 mg/kg: 体重減少 児動物: 20 mg/kg以上: 小眼球/無眼球的増加傾向 35 mg/kg: 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加 胎児体重の減少 頭蓋顔面奇形・神経管奇形(小眼球/無眼球、 小上顎、頭瘤、外脳、口唇裂、水頭、水腫、無舌等)  NOAEL: 10 mg/kg (2.4 mg As/kg) (母動物毒性・発生毒性)	Stump et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ハムスター ゴールデン 雌 6-25 匹/群	腹腔内 投与	単回、妊 娠 8 日 目	ヒ酸ナトリウム ( $\text{NaHAs(V)O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) 0、20 mg/kg	妊娠 9-15 日目 (妊娠期間 16 日) まで胚/胎児の発生を観察 出産前日の生存胚/胎児：頭軸癒合不全障害が 81.4 - 98.2% (主として外脳と脳瘤)	Carpenter, 1987
ゴールデン ハムスター Lak:LV G (SYR) 雌 10 匹以上/群	腹腔内 投与	単回 妊娠 8-12 日 目	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、2.5、5 mg/kg  妊娠 15 日帝王切開	児動物： 2.5 mg/kg 以上： 死亡胚/吸収胚の増加 (妊娠 8 日-12 日の投与群) 小肢、小顎等の外形異常、肋骨癒合(妊娠 8-10 日目の投与群) 5 mg/kg： 胎児体重の減少(妊娠 11 日、12 日目の投与群)	Hood & Harrison, 1982
マウス ICR 雌 22-25 匹/群	経口投 与(強制)	妊娠 6-15 日 目	ヒ酸 (arsenic acid、 $\text{H}_3\text{As(V)O}_4$ 75%水溶液) 0、7.5、24、48 mg/kg/日 (0、4.0、12.7、25.3 mg As/kg/日；本評価書換算) 妊娠 18 日目に帝王切開	母動物： 24 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 48 mg/kg/日： 死亡 2/25 例 眼周辺の赤色物、軟便等、脾臓の腫大 児動物： 24 mg/kg/日： 全胚/胎児死亡 1/24 例 48 mg/kg/日： 全胚/胎児死亡 6/22 例 吸収胚の増加 胎児体重減少  全群の奇形の発生頻度に変化なし  NOAEL： 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日) (母動物毒性) ほぼ 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日) (発生毒性)	Nemec et al., 1998
ラット SD 雌 23-25 匹/群	経口投 与(強制)	交配前 14 日-妊 娠 19 日 目	三酸化二ヒ素 ( $\text{As(III)}_2\text{O}_3$ ) 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.8、1.9、3.8、7.6 mg As/kg/日；本評価書換算)  妊娠 20 日目に帝王切開	母動物： 5 mg/kg/日以上： 肝臓重量の増加 児動物： 10 mg/kg/日： 胎児体重の減少 第 5/6 胸骨化骨遅延  NOAEL： 2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日) (母動物毒性) 5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) (発生毒性)	Holson et al., 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌 18 匹/ 群	経口投 与(飲水)	28 日間	sodium arsenite 0、0.4 ppm/匹/日	0.4 ppm: 卵巣・子宮重量減少 発情休止期の延長 血漿・卵巣・子宮にヒ素の蓄積 卵胞と子宮の細胞変性 黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモン、エスト ラジオールが血漿中に有意に減少 中脳と間脳のセロトニン増加 ドーパミン・ノルエピネフリン減少	Chattopadhyay et al., 2003
ウサギ NZW 雌 20 匹/ 群	経口投 与(強制)	妊娠 6-18 日 目	ヒ酸 (arsenic acid、 $H_3As(V)O_4$ 75%水 溶液) 0、0.19、0.75、3.0 mg/kg/日 (0、0.1、0.4、1.6 mg As/kg/日; 本評価 書換算) 妊娠 29 日目に帝王 切開	母動物: 3.0 mg/kg/日: 肛門周囲の汚れ等、体重増加抑制 死亡: 3/20 例 流産: 2/17 例 児動物: 3.0 mg/kg/日: 全胚・胎児死亡: 1/17 例 吸収胚の増加 (早期吸収胚の増加) 生存胎児数の減少  NOAEL: 0.75 mg/kg/日 (0.4 mg As/kg/日) (母動物 毒性・発生毒性)	Nemec et al., 1998
ハムス ター 雌 2 匹/対 照群、4 匹/物 質群	皮下投 与 (ミニポ ンプ)	妊娠 4-7 日目から 13 日 目まで	ヒ酸二ナトリウム ( $Na_2HAs(V)O_4 \cdot$ $7H_2O$ ) (150-250 mg/mL) 1 $\mu$ L/時間、24 時間	一腹あたりの奇形出現頻度: ヒ素濃度に依存して増加 最小の奇形発現濃度: 70 $\mu$ mol/kg/24 時間 胎児体重・頭臀長: 暴露期間、ヒ素濃度の増加 に従って減少 吸収胚: 暴露期間、ヒ素濃度の増加に従って減 少	Ferm & Hanlon, 1985
マウス CFLP 雌 8-11 匹/ 群	吸入	妊娠 9-12 日 目	三酸化二ヒ素 ( $As(III)_2O_3$ ) 0、0.26、2.9、28.5 mg/m <sup>3</sup> (0、0.20、 2.20、21.6 mg As/m <sup>3</sup> ; 本評価書換 算) 4 時間/日 妊娠 18 日目帝王切 開	児動物: 0.26 mg/m <sup>3</sup> : 胎児体重減少 (3.7%減) 2.9 mg/m <sup>3</sup> : 胎児体重減少 (9.9%減) 28.5 mg/m <sup>3</sup> : 胎児体重減少 (22.9%減) 胸骨及び四肢の骨化遅延 肝細胞の染色体異常	Nagymajtenyi et al., 1985
ラット SD 雌 23-24 匹/群	吸入 全身	交配前 14 日-妊 娠 19 日 目	三酸化二ヒ素 ( $As(III)_2O_3$ ) 0、0.3、3、10 mg/m <sup>3</sup> (0、0.2、2.3、7.6 mg As/m <sup>3</sup> ; 本評価書換 算) 6 時間/日 妊娠 20 日目帝王切 開	母動物: 10 mg/m <sup>3</sup> : 体重増加抑制、摂餌量の減少 児動物: 影響なし NOAEL: 3 mg/m <sup>3</sup> (2.3 mg As/m <sup>3</sup> ) (母動物毒性) $\geq 10$ mg/m <sup>3</sup> (7.6 mg As/m <sup>3</sup> ) (発生毒性)	Holson et al., 1999
マウス Swiss 雌 21-24 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 目	ヒ化水素 ( $AsH_3$ ) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、 7.8 mg As/m <sup>3</sup> ) 6 時間/日  妊娠 17 日目に帝王 切開	母動物: 2.5 ppm: 脾臓の腫大 児動物: 一腹あたりの生存胚数、平均胎児体重、吸収胚、 奇形の頻度は対照と有意差なし  NOAEL: 0.5 ppm (1.6 mg As/m <sup>3</sup> )(脾臓の腫大)(母動 物毒性) >2.5 ppm (7.8 mg As/m <sup>3</sup> ) (発生毒性)	Morrissey et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌 23-27 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 目	ヒ化水素 (AsH <sub>3</sub> ) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、 7.8 mg As/m <sup>3</sup> ) 6 時間/日  妊娠 20 日目に帝王 切開	母動物： 2.5 ppm：脾臓の腫大 児動物：一腹あたりの黄体数、着床前胚損失率、 着床後胚損失率、生存胚数、奇形の頻度 は対照と有意差なし 2.5 ppm：一腹あたりの平均胎児体重増加  NOAEL：0.5 ppm (1.6 mg As/m <sup>3</sup> )(脾臓の腫大)(母動 物毒性) >2.5 ppm (7.8 mg As/m <sup>3</sup> ) (発生毒性)	Morrissey et al., 1990

### 7.3.6 遺伝毒性

ヒ素及びその無機化合物の遺伝毒性試験結果を表 7-10 に示す。

有機ヒ素化合物の結果も、ヒ素の遺伝毒性を考慮する上で欠かせないので参考として掲げ、本文中でも言及した。

調査した範囲内では、ヒ化水素の遺伝毒性に関する試験報告はない。

#### a. *in vitro*

##### a-1. DNA 損傷性

亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) は、大腸菌 *Escherichia coli* PQ37 で SOS 修復は陰性であった (Lantzsich and Gebel, 1997)。

As(III)、As(V)、MMA(V)、DMA(V)は、ヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイで陰性であり、DNA 損傷性はみられなかった。一方、MMA(III)及び DMA(III)は強い陽性を示した。相対的な強度として、MMA(III)及び DMA(III)は As(III)よりそれぞれ 77 倍、386 倍の強い DNA 損傷作用があり、その強さは、DMA(III) > MMA(III) ≫ As(V) ~ As(III) > MMA(V) ~ DMA(V)となった。MMA(III)及び DMA(III)には直接的な遺伝毒性があるとしている (Mass et al., 2001)。

Nesnow ら (2002) は、DMA(III)によって引き起こされる DNA 損傷活性は、DMA(III)が DMA(V)に酸化される時に生じる活性酸素種 (ROS) によるため間接的な遺伝毒性作用であるとしている。

##### a-2. 突然変異

亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) の処理で大腸菌 *Escherichia coli* のトリプトファンへの復帰変異を引き起こさなかった (Rossman et al., 1980)。

ほ乳類細胞では、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) はウアバイン耐性、6-チオグアニン耐性のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) (Lee et al., 1985b; Rossman et al., 1980) あるいはシリアンハムスター胎児線維芽細胞 (Lee et al., 1985a) で陰性であった。

マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた試験で、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 及びヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) は共に代謝活性化系無添加条件下で陽性結果が得られ、

3 価の亜ヒ酸ナトリウム(As(III)) は、5 価のヒ酸ナトリウム (As(V)) より 1/10 の用量で高い突然変異誘発性を示した。一方、MMA(V)と DMA(V)では非常に高い濃度で陽性であり、活性は弱かった (Moore et al., 1997c)。

同様の知見が松浦 (永崎) ら (2005) によっても得られており、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) とヒ酸二ナトリウム (sodium arsenate) でマウスリンフォーマ Tk 試験を行い、3 時間処理で突然変異頻度を 2 倍増加させる用量はそれぞれ 0.78  $\mu$ g/mL、39.5  $\mu$ g/mL と算出された。As(III)は As(V)より約 50 倍程度の強い染色体レベルの遺伝子突然変異 (点突然変異ではなく) を引き起こすことを示唆した。細胞毒性も 3 価  $\gg$  5 価の関係がみられている。MMA、DMA、TMAO の遺伝子突然変異性はないか、あったとしても極めて弱い (松浦 (永崎) ら, 2005)。

### a-3. 染色体異常

亜ヒ酸ナトリウムでは、CHO 細胞 (Dopp et al., 2005; Wang et al., 1997) あるいはチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79 細胞) (Gebel, 1998) で小核の出現頻度が増加し、シリアンハムスター胎児線維芽細胞を用いた染色体異常試験では亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 及びヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) は共に陽性であった (Lee et al., 1985a)。

マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた試験で、亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムは共に代謝活性化系無添加条件下で陽性結果が得られ、3 価の亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) は、5 価のヒ酸ナトリウム (As(V)) より約 1/10 の用量で強い染色体異常誘発性を示した。一方、MMA(V)と DMA(V)では非常に高い濃度で陽性であり、弱い染色体異常誘発性を示した (Moore et al., 1997c)。

また、オルトヒ酸 ( $H_3AsO_4$ )、亜ヒ酸ナトリウム ( $NaAsO_2$ )、五酸化二ヒ素 ( $As_2O_5$ )、三酸化二ヒ素 ( $As_2O_3$ )、ヒ酸水素二ナトリウム ( $Na_2HAsO$ )、三塩化ヒ素 ( $AsCl_3$ ) は、ヒト臍帯線維芽細胞、リンパ球 (陰性もあり)、白血球に染色体異常をひき起こした (Nakamuro and Sayato, 1981; Nordenson et al., 1981; Oya-Ohta et al., 1996)。

Oya-Ohta ら (1996) のヒトの臍帯線維芽細胞を用いた一連の染色体異常試験で、有機のヒ素化合物 MMA(V)、DMA(V)、TMAO(V)、アルセノコリン、アルセノベタイン、テトラメチルアルソニウムイオダイド、アルセノシュガーの誘発活性は弱く、As(III)、As(V)に比べてかなり高濃度で陽性であることが報告されている。

染色体異常は染色分体のギャップ、断片化、核内倍加、染色体切断を特徴とし、その程度は 5 価のヒ素より 3 価の方が強い (表参照)。亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite、 $NaAsO_2$ ) はヒト末梢血リンパ球に数的異常を引き起こした (Eastmond and Tucker, 1989; Ramirez et al., 1997)。この数的異常は、細胞の紡錘体装置の損傷による可能性が指摘されている (Ramirez et al., 1997)。

### a-4. その他

亜ヒ酸ナトリウム (As(III)、sodium arsenite) では、CHO 細胞 (Lee et al., 1985b) あるいはシリアンハムスター胎児線維芽細胞 (Lee et al., 1985a) で姉妹染色分体の交換頻度が有意に増加した。

ヒ酸ナトリウム (As(V)、sodium arsenate) では、シリアンハムスター胎児線維芽細胞で姉

妹染色分体の交換頻度が増加したが、その程度は3価の亜ヒ酸ナトリウム (As(III)) より弱かった。これは細胞内への取り込み率が5価のほうが小さいことによるものと考えられた (Lee et al., 1985a)。

亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) はヒトの末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性を示した (Gebel et al., 1997; Nordenson et al., 1981; Rasmussen and Menzel, 1997)。

亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 及びヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) は、シリアンハムスター胎児線維芽細胞を用いた形質転換試験で陽性を示し (Lee et al., 1985a)、また、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) はラット肝細胞 TRL1215 の形態を類上皮細胞から線維芽様細胞に濃度依存性に転換した (Zhao et al., 1997)。マウス線維芽様細胞を用いた形質転換試験で、亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) では陽性、海産物に普通に含まれるアルセノベタインでは陰性結果が得られている (Sabbioni et al., 1991)。

## **b. *in vivo***

### **b-1. DNA 損傷性**

三酸化二ヒ素 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) をマウスに経口投与したコメットアッセイで、白血球の DNA 損傷を示す尾長の増加がみられた (Saleha Banu et al., 2001)。

DMA(V)をICRマウスに経口投与して12時間後、肺細胞にDNAの一本鎖切断が検出され、12時間後には修復した。肝臓、腎臓、脾臓細胞には一本鎖切断は検出されなかった (Yamanaka et al., 1989; Yamanaka and Okada, 1994)。

### **b-2. 突然変異**

Muta<sup>TM</sup>マウスに三酸化二ヒ素またはDMA(V)を1日1回5日間腹腔内投与し、肺、腎臓、膀胱、骨髄細胞のLacZ遺伝子の変異頻度を調べたが、いずれも増加しなかった (Noda et al., 2002)。

### **b-3. 染色体異常**

雌雄のスイスアルビノマウスに亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) を間隔を置いて4回皮下投与して、最後の投与の24時間後に骨髄細胞の染色体異常の頻度を調べた試験で、強い陽性の結果が得られた (RoyChoudhury et al., 1996)。スイスアルビノマウスに亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite, NaAsO<sub>2</sub>) 2.5 mg/kg を1回経口投与して、骨髄細胞の染色体異常の頻度を調べた試験でも、強い陽性であった (Biswas et al., 1999)。妊娠CFLPマウスの妊娠9~12日目に、4時間/日、三酸化二ヒ素 28.5 mg/m<sup>3</sup> を吸入暴露して、18日目に帝王切開後胎児の肝細胞について染色体異常試験を行ったところ、陽性結果が得られた (Nagymajtenyi et al., 1985)。

Muta<sup>TM</sup>マウスに三酸化二ヒ素またはDMA(V)を腹腔内投与した小核試験で、三酸化二ヒ素では末梢血の網赤血球の小核形成は有意に増加したが、DMA(V)では陰性であった (Noda et al., 2002)。

BALB/c、CBA、C57BL マウスに亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) を投与し、多染性赤血球に小核の有意な増加がみられ、亜ヒ酸カリウム (KAsO<sub>2</sub>·HAsO<sub>2</sub>) をC57BLマウスに投与した場合にも小核の有意な増加がみられた (Tinwell et al., 1991)。経口投与したB6C3F<sub>1</sub>マウスでも

骨髄内の多染性赤血球に小核の増加が報告されている (Tice et al., 1997)。

ICR マウスに DMA(V)を腹腔内投与し、骨髄細胞を観察した試験で異数性の染色体の出現頻度が有意に増加した (Kashiwada et al., 1998)。

#### b-4. その他

雄マウスに亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) を腹腔内投与し、胚細胞を観察した優性致死試験で陰性であった (Deknudt et al., 1986)。

ヒ素化合物単独の遺伝毒性作用のほかに、3 価のヒ素は、紫外線 (Rossman et al., 2004) や種々の遺伝毒性物質と共同する変異原物質として作用していることが知られている (IARC, 2004)。

細胞内へのヒ素の取り込みは、3 価では、DMA(III) > MMA(III) > As(III)、5 価では、As(V) > MMA(V) > DMA(V) > TMAOの順序で取り込まれやすく、3 価のDMA(III)は他のヒ素化合物より、CHO-9細胞でもへパトーマ Hep G2 細胞でも最も高い細胞膜透過性があり、しかも遺伝毒性も強かった。3 価のDMA(III)やMMA(III)の細胞内への取り込まれやすさと、その遺伝毒性が強いこととの間に関連のあることが示唆されている (Dopp et al., 2004, 2005; Yamanaka et al., 2004)。

以上から、無機ヒ素化合物は、*in vitro* での DNA 損傷試験で陰性、大腸菌と CHO 細胞・シリアンハムスター胎児線維芽細胞を用いた突然変異試験で陰性を示したが、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では陽性であった。染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、形質転換試験ではいずれも陽性を示した。*in vivo* では Muta<sup>TM</sup> マウスを用いた突然変異試験では陰性であったが、コメットアッセイ、染色体異常試験、小核試験では陽性であった。マウスを用いた優性致死試験においては生殖細胞への影響はみられなかった。全体として、As(V)は As(III)より遺伝毒性は弱い。

これらの結果から As は点突然変異を誘発せず、直接的な遺伝毒性物質ではないが、染色体単位で遺伝毒性を引き起こす遺伝毒性物質であり、紫外線との組み合わせで相乗的な作用を持つ変異原補助物質であると判断する。

一方、5 価の有機ヒ素化合物では、いずれの試験でも弱い陽性か陰性を示したが、3 価ではコメットアッセイで強い DNA 損傷性がみられた。3 価の MMA(III)、DMA(III)には直接的な遺伝毒性作用がある (Hughes et al., 2002)。

表 7-10 ヒ素及びその無機化合物の遺伝毒性試験結果

試験系		化合物		試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
<i>in vitro</i>	DNA 損傷 : SOS クロモテスト	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> PQ37、 <i>LacZ</i> 遺伝子誘導	105 μg/mL	—	Lantzsch & Gebel, 1997
	DNA 損傷 : コメットアッセイ	5 価	As(V)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 μM	—	Mass et al., 2001

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献	
遺伝子突然変異試験	3 価	As(III)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 $\mu$ M	-	Mass et al., 2001
	5 価	ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子	10 $\mu$ g/mL	+	Moore et al., 1997c
		ヒ酸二ナトリウム	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子	39.5 $\mu$ g/mL (DMFD)	+	松浦 (永崎) ら, 2005
		ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞、ウアバイン耐性	31 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985a
			シリアンハムスター胎児線維芽細胞、6-チオグアニン耐性	31 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985a
	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> 、トリプトファン復帰変異	3,250 $\mu$ g/mL	-	Rossmann et al., 1980
			CHO 細胞、ウアバイン耐性突然変異	0.65 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985b; Rossmann et al., 1980
			CHO 細胞、6-チオグアニン耐性突然変異	13 $\mu$ g/mL	-	Rossmann et al., 1980
				1.3 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985b
			シリアンハムスター胎児線維芽細胞、ウアバイン耐性突然変異	1.3 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985a
			シリアンハムスター胎児線維芽細胞、6-チオグアニン耐性突然変異	1.3 $\mu$ g/mL	-	Lee et al., 1985a
			マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	1 $\mu$ g/mL	+	Moore et al., 1997c
			マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	0.78 $\mu$ g/mL (DMFD)	+	松浦 (永崎) ら, 2005
	染色体異常試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10 $\mu$ g/mL	+
シリアンハムスター胎児線維芽細胞				20 $\mu$ g/mL	+	Lee et al., 1985a
ヒ酸		ヒト初代臍帯線維芽細胞	5 $\mu$ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996	
		ヒトリンパ球	1 $\mu$ g/mL	-	Nordenson et al., 1981	
		ヒト白血球	2.25 (0.6 As ppm)	+	Nakamuro & Sayato, 1981	
3 価		亜ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	1.5 $\mu$ g/mL	+	Moore et al., 1997c
			シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.8 $\mu$ g/mL	+	Lee et al., 1985a
		三酸化二ヒ素	ヒト初代臍帯線維芽細胞	0.5 $\mu$ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
		亜ヒ酸ナトリウム	ヒトリンパ球	0.09 $\mu$ g/mL	+	Nordenson et al., 1981
		亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素、三酸化二ヒ素	ヒト白血球	0.31 $\mu$ g/mL	+	Nakamuro & Sayato, 1981
染色体異常	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	ヒト末梢血リンパ球	0.4 $\mu$ g/mL	+	Eastmond &

試験系	化合物		試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献			
試験 (数的異常)		ム				Tucker, 1989			
			ヒト末梢血リンパ球	0.31 ng/mL	+	Ramirez et al., 1997			
小核試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10 μg/mL	+	Moore et al., 1997c			
			CHO 細胞	1 μM	+	Dopp et al., 2005			
	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	5.21 μg/mL (ガラスから算出)	+	Wang et al., 1997			
			CHO 細胞	0.5 μM	+	Dopp et al., 2005			
			V79 細胞	0.325 μg/mL	+	Gebel, 1998			
			マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	1.5 μg/mL	+	Moore et al., 1997c			
			ヒト末梢血リンパ球	0.06 μg/mL	+	Schaumloffel & Gebel, 1998			
			姉妹染色分体交換試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	3.1 μg/mL	+	Lee et al., 1985a
			3 価	亜ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	0.65 μg/mL	+	Lee et al., 1985b	
シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.1 μg/mL	+			Lee et al., 1985a				
ヒト末梢血リンパ球	0.03 μg/mL	+			Gebel et al., 1997; Nordenson et al., 1981; Rasmussen & Menzel, 1997				
形質転換試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	5 μg/mL	+	Lee et al., 1985a			
			3 価	亜ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.20 μg/mL	+	Lee et al., 1985a	
		BALB/3T3 マウス線維芽細胞	< 10 μM		+	Sabbioni et al., 1991			
			ラット肝細胞 TRL1215	0.125 μM	+	Zhao et al., 1997			
<i>in vivo</i>	DNA 損傷: コメットアッセイ	3 価	三酸化二ヒ素	雄スイスアルビノマウス、白血球	0.13 mg/kg × 1 回、経口	+	Saleha Banu et al., 2001		
				遺伝子突然変異試験	雄 Muta <sup>TM</sup> マウス肺・腎臓・膀胱・骨髄、 <i>LacZ</i> 遺伝子	7.6 mg/kg × 5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002	
	染色体異常試験	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	雌雄スイスアルビノマウス骨髄	0.1 mg/kg × 4 回、皮下	+	RoyChoudhury et al., 1996		
				スイスマウス骨髄	2.5 mg/kg × 1 回、経口	+	Biswas et al., 1999		
小核試験	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	BALB/c マウス骨髄内多染性赤血球	10 mg/kg 24 時間、0.5 mg/kg 30 時間、腹腔内	+	Deknuddt et al., 1986			
			亜ヒ酸ナトリウム、亜ヒ酸カリ	雄 BALB/c、CBA、C57BL マウス骨髄内多染性赤血球	5 mg/kg × 1 回、腹腔内	+	Tinwell et al., 1991		

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
	ウム (C57BL マウスのみ)				
	亜ヒ酸ナトリウム	B6C3F <sub>1</sub> マウス骨髄内多染性赤血球	5 g/kg×4回、経口	+	Tice et al., 1997
	三酸化二ヒ素	雄 Muta <sup>TM</sup> マウス末梢血網赤血球	7.6 mg/kg×5回、腹腔内	+	Noda et al., 2002
優性致死試験	3価 亜ヒ酸ナトリウム	雄 BALB/c マウス胚細胞	5 mg/kg×1回、腹腔内	-	Deknudt et al., 1986

+: 陽性、-: 陰性

IARC (2004) を改変、一部追加

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、DMFD: 突然変異頻度を2倍増加させる用量、HID: 最高無作用量、LED: 最低作用量、V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

(参考) 有機ヒ素化合物の遺伝毒性試験結果

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
<i>in vitro</i> DNA 損傷: コメットアッセイ	5価 MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	875 μM	-	Mass et al., 2001
	DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 μM	-	Mass et al., 2001
	3価 MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	2.12 μg/mL (ｸﾞﾗﾌから算出)	+	Mass et al., 2001
	DMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	1.22 μg/mL (ｸﾞﾗﾌから算出)	+	Mass et al., 2001
遺伝子突然変異試験	5価 MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	2,500 μg/mL	+	Moore et al., 1997c
	DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	5,000 μg/mL	+	Moore et al., 1997c
	MMA(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	3,000 μg/mL (3時間処理) 500 μg/mL (24時間処理)	- -	松浦 (永崎) ら, 2005
	DMA(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	2,000 μg/mL (3時間処理) 200 μg/mL (24時間処理)	(+) (+)	松浦 (永崎) ら, 2005
	TMAO(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	5,000 μg/mL (3時間処理) 2,000 μg/mL (24時間処理)	- (+)	松浦 (永崎) ら, 2005
染色体異常試験	5価 MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4,000 μg/mL	+	Moore et al., 1997c
	DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	8,000 μg/mL	+	Moore et al., 1997c
	MMA(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	196 μg/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
	DMA(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	96.6 μg/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
	TMAO(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	503 μg/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
		アルセノ	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,950 μg/mL	+

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献		
		コリン			1996		
		アルセノ ベタイン	ヒト初代臍帯線維芽細胞	1,958 $\mu$ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996	
		テトラメ チルアル ソニウム イオダイ ド	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,978 $\mu$ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996	
		アルセノ シュガー	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,860 $\mu$ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996	
	小核試験	5 価	MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4,000 $\mu$ g/mL	+	Moore et al., 1997c
			MMA(V)	チャイニーズハムスター卵 巣細胞 CHO-9	7,000 $\mu$ M	-	Dopp et al., 2005
			DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10,000 $\mu$ g/mL	-	Moore et al., 1997c
			DMA(V)	チャイニーズハムスター卵 巣細胞 CHO-9	1,000 $\mu$ M	-	Dopp et al., 2005
			TMAO(V)	チャイニーズハムスター卵 巣細胞 CHO-9	5,000 $\mu$ M	-	Dopp et al., 2005
			3 価	MMA(III)	チャイニーズハムスター卵 巣細胞 CHO-9	5 $\mu$ M	+
	DMA(III)	チャイニーズハムスター卵 巣細胞 CHO-9		1 $\mu$ M	+	Dopp et al., 2005	
形質転換試 験		アルセノ ベタイン	BALB/3T3 マウス線維芽細胞	>500 $\mu$ M	-	Sabbioni et al., 1991	
<i>in vivo</i>	DNA 損傷 (DNA 鎖切 断)	5 価	DMA(V)	ICR マウス : 肺細胞 (+) 肝臓、腎臓、脾臓細胞 (-)	1,500 mg/kg、 経口	+	Yamanaka et al.,1989; Yamanaka & Okada,1994
	遺伝子突然 変異試験	5 価	DMA(V)	雄 Muta <sup>TM</sup> マウス肺・腎臓・膀 胱・骨髄、 <i>LacZ</i> 遺伝子	10.6 mg/kg×5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002
	小核試験	5 価	DMA(V)	雄 Muta <sup>TM</sup> マウス末梢血網赤 血球	10.6 mg/kg×5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002
	染色体異常 試験 (数的 異常)	5 価	DMA(V)	ICR マウス骨髄	300 mg/kg、腹 腔内	+	Kashiwada et al., 1998

+ : 陽性、- : 陰性 (+)強い細胞毒性による非特異的反応の可能性あり。 IARC (2004) を改変、一部追加  
DMA(III) : ジメチルアルシナス酸、DMA(V) : ジメチルアルシン酸、HID : 最高無作用量、LED : 最低作用量、  
MMA(III) : モノメチルアルソナス酸、MMA(V) : モノメチルアルソン酸、TMAO : トリメチルアルシンオキシ  
ド、*in vitro* 試験の単位 :  $\mu$  g/mL

### 7.3.7 発がん性

ヒ素及びその無機化合物の実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-11 に示す。表中には、  
有機ヒ素化合物の最近の知見を補足した。

#### a. 無機ヒ素化合物

##### a-1. マウス

K6/ODC トランスジェニックマウス (20~30 匹/群) に亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite)

の 0、10 ppm、DMA(V)の 0、10、100 ppm を 5 か月間飲水投与した試験で、皮膚の扁平上皮乳頭腫の発生が、対照群で 0%、亜ヒ酸ナトリウムの 10 ppm 群で 15%、DMA(V)の 10 ppm 群で 8%、100 ppm 群で 22%であった。非トランスジェニックマウスに DMA(V)の 100 ppm を同条件で投与したが、腫瘍の発生はなかった (Chen et al., 2000)。

Skh 1 へアレスマウスに亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、1.25、2.5、5.0、10 mg/L を 182 日間飲水投与し、投与 3 週間後から紫外線を背部に照射 (3 回/週) した試験で、対照群とヒ素単独投与群では腫瘍はみられなかった。ヒ素と紫外線照射を組み合わせさせた群では、局所性の侵襲性扁平上皮がんが合計 322 か所で認められた。紫外線単独群では扁平上皮がんは、2.4 か所/匹であり、5.0 mg/L と紫外線を組み合わせさせた群では最大の 11.10 か所/匹で、ヒ素濃度の増加と共に直線的に増数した。表皮の過形成は、ヒ素単独群と紫外線照射単独群では無処置群より厚さにして 1.5~2 倍肥厚したが、ヒ素と紫外線の組み合わせさせた群では更に肥厚し、ヒ素濃度にはかかわりなく無処置群の 5~6 倍の厚さであった (Burns et al., 2004)。

C3H 妊娠マウス (10 匹/群) に亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) の 0、42.5、85 ppm を妊娠 8~18 日目の間、飲水投与し、児に 4 週間授乳した後、児は、それぞれの親の投与濃度に従って雌雄各 10 匹/群に分け、雄で 74 週、雌で 90 週まで飼育した。児には投与していない。その結果、雄の児に有意な用量依存性の肝細胞がんが発生した (0 ppm: 12%、42.5 ppm: 38%、85 ppm: 61%)。85 ppm で肝臓あたりの腫瘍数は、対照の 5.6 倍であった。また、副腎のがん発生率及び副腎あたりの腫瘍数にも用量依存性があった。雌では卵巣がんの発生 (0 ppm: 8%、42.5 ppm: 26%、85 ppm: 61%)、及び肺がん発生 (0 ppm: 0%、42.5 ppm: 4%、85 ppm: 21%) に用量依存性がみられた。また、子宮及び卵管に過形成がみられた。この試験で腫瘍の発生、または過形成がみられた器官 (副腎、肺、子宮、卵管) は、いずれも内分泌器官であった (Waalkes et al., 2003)。

同様の知見が、その後 ICR マウスでも得られており、As が経胎盤性の発がん物質であることが確認された。即ち、雌 ICR 妊娠マウスに亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) の 0、85 ppm を妊娠 8~18 日目の間、飲水で投与し、児の雌を 90 週まで飼育した。その結果、卵巣・子宮・副腎に腫瘍が、卵管に過形成が認められている (Waalkes et al., 2006)。

## a-2. ハムスター

雄シリアンハムスター (投与群 30 匹/群、対照群 22 匹/群) に三酸化二ヒ素 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、ヒ化カルシウム (Ca<sub>3</sub>(AsO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>)、及び三硫化二ヒ素 (As<sub>2</sub>S<sub>3</sub>) の 0、0.25 mg As/0.1 mL を 1 回/週、15 週間気管内に投与した試験で、15 週後の生存率は三酸化二ヒ素で 18/30 例、ヒ化カルシウムで 27/30 例、三硫化二ヒ素で 23/30 例、及び溶媒対照で 22/22 例であった。肺腫瘍の発生は、三酸化二ヒ素投与群で 1/17 例 (腺がん)、ヒ化カルシウム投与群で 7/25 例 (腺がん 1、腺腫 6)、三硫化二ヒ素投与群で 1/22 例 (腺腫)、対照群で 1/21 例 (腺扁平上皮がん) であった。気管を含め上気道にはいずれの化合物も腫瘍を認めなかった。その他の腫瘍としては、三酸化二ヒ素投与群では、肺腫瘍の他に腎臓腺腫 1 例、及び肝臓血管肉腫 1 例、ヒ化カルシウム投与群では、腎臓腺がん 2 例、及び白血病 1 例、三硫化二ヒ素投与群では、腎芽細胞腫 1 例、及び腎臓腺腫 1 例、対照群で腎臓腺がん 1 例、及び腎臓腺腫 1 例がみられた (Yamamoto et al., 1987)。

## b. 有機ヒ素化合物

### b-1. マウス

#### b-1-1. 肺

雄 ddY マウスに、肺腫瘍のイニシエーターである 4-ニトロキノリン 1-オキシド (4NQO) を皮下注射し、DMA 0、200、400 ppm、グリセロール (プロモーター) を 25 週間飲水投与した試験で、グリセロール投与で腫瘍発生動物割合が 5/10 例 (50%) であり、動物当たりの腫瘍数は 1.40 個であったのに対し、400 ppm の DMA ではそれぞれ 10/13 例 (76.9%)、4.38 個であった。DMA はグリセロールより強いプロモーター作用があった。また、病理組織学的所見から DMA 投与によってグリセロールによる腫瘍より異型細胞が多く観察され、腺がんへと悪性度を強めた。著者らは肺がん発生に対して DMA はプロモーター活性だけでなく、プログレッション活性もあると述べている (Yamanaka et al., 1996)。

雄 A/J マウス (24 匹/群) に DMA 0、50、200、400 ppm を 25 週間 (10 匹/群) または 50 週間 (14 匹/群) 飲水投与した試験で、25 週間の投与では肺腫瘍発生マウス数、マウスあたりの平均肺腫瘍数、腫瘍の平均径に対照と有意差はなかった。50 週間投与では、肺腫瘍発生マウス数は対照と有意差はなかったが、50 ppm 以上の群ではマウスあたりの平均肺腫瘍数、腫瘍の平均径は用量に依存して増加し、400 ppm ではマウスあたりの平均肺腫瘍数は有意であった。また、50 週間投与では肺の乳頭状腺腫/腺がんのマウスが用量に依存して増加し、200 ppm 以上の群で有意であった。これらの結果から、著者らは DMA は肺発がんを促進し、ヒト疫学研究におけるヒ素の肺発がんの結果との一致を示唆しており、また DMA は単独でもマウスに発がん性があるとしている (Hayashi et al., 1998)。

#### b-1-2. 皮膚

雌 HR-1 ヘアレスマウスに DMA 0、400、1,000 ppm を飲水投与し、B 波長紫外線 (1 回 2 kJ/m<sup>2</sup>) を週 2 回、25 週間連続照射した試験で、マウス 1 匹あたりの背部における皮膚腫瘍発生数は、1,000 ppm 投与群で紫外線照射開始 13~19 週後に有意な増加が認められた。25 週投与後の病理組織学的検査では、DMA 投与群では、400 ppm から用量依存的に細胞異型性が認められ、1,000 ppm 投与群では悪性腫瘍への進行が観察された。これらの結果は、DMA の経口投与はマウスの紫外線皮膚発がんに対しプロモーション作用及びプログレッション作用があることを示した (勝又ら, 1999)。

皮膚発がんの感受性の高い C57BL/6J K6/ODC トランスジェニック雌マウスの背中に皮膚発がん物質の 7,12-ジメチルベンズ( $\alpha$ )アントラセン (DMBA) の 50  $\mu$ g/200  $\mu$ g アセトン を 1 回塗布してイニシエートし、その 1 週間後から第 1 群に陽性対照として皮膚発がんプロモーターである 12-*o*-テトラデカノイルフォルボール-13-アセタート (TPA) の 5  $\mu$ g/中性クリーム 50 mg を、第 2 群に DMA (V) の 3.6 mg/中性クリーム 50 mg を、第 3 群には中性クリーム 50 mg を、第 4 群には DMBA のイニシエーションなしで DMA (V) の 3.6 mg/50 mg 中性クリームを、それぞれ週 2 回、計 19 週間塗布した。その結果、イニシエーションの 20 週間後には、第 1 群ではマウス当たりの平均腫瘍数が 20.7 個、第 2 群では 19.4 個、第 3 群では 9.7 個、第 4 群では腫瘍はなかった。このことから、DMA (V) は、C57BL/6J K6/ODC トランスジェニック

クマウスに皮膚発がんプロモーション作用を有することが明らかになった (Morikawa et al., 2000)。

K6/ODC トランスジェニックマウス (20~30 匹/群) に DMA (V) 0、10、100 ppm を 5 か月間飲水投与した試験で、皮膚の扁平上皮乳頭腫の発生が対照群で 0%、DMA (V) の 10 ppm 群で 8%、100 ppm 群で 22%であった (Chen et al., 2000)。

*p53* がん抑制遺伝子ノックアウト (heterozygous (+/-) マウスの雄 (29~30 匹/群) 及びその野生型 C57BL/6J マウス (雄 30 匹/群) に DMA (V) 0、50、200 ppm を 80 週間飲水投与した試験で、*p53* ノックアウトマウス及び野生型マウスとも、早期から自然発生腫瘍 (全身腫瘍) の発生に用量依存性が認められた。*p53* ノックアウトマウスでは、200 ppm 群で 1 匹あたりの腫瘍数、野生型マウスでは、50、200 ppm 群で腫瘍の発生頻度と腫瘍数が対照群に比較し有意に増加した。しかし、これらのマウスに対する DMA (V) の発がん性は特定の器官に限られなかった (Salim et al., 2003)

## **b-2. ラット**

### **b-2-1. 肺**

雄の F344 ラットに肺発がん物質の *N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロサミン (DHPN) を 0.1%含む水を 1 週間飲水投与した後、DMA (V) の 0、100、200、400 ppm 含む水を 30 週間与え、肺腫瘍の発生を対照と比較した試験で、肺腫瘍の発生頻度は、対照群で 23.5%、100 ppm 群で 16.7%、200 ppm 群で 26.7%と有意差がなく、またラット 1 匹あたりの腫瘍の数も有意差はなかった。病理組織学的検査では、肺上皮の細胞増殖を BrdU 標識率で検討したが、DMA (V) 投与による肺上皮の細胞増殖能に変化はみられなかった。また、肺組織の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG、活性酸素による酸化的 DNA 損傷のマーカー) は DMA (V) 投与により増加しなかった。以上、DMA (V) の経口投与は、DHPN でイニシエートされた肺の発がん性を促進する作用はなかった (Seike et al., 2002)。

### **b-2-2. 膀胱**

雄 F344 ラット (20 匹/群) にあらかじめ 0.05% の膀胱発がん物質の *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミンを 4 週間飲水投与した後、DMA (V) 0、2、10、25、50、100 ppm 含む飲水を 32 週間与えた試験で、膀胱の前がん病変及び腫瘍 (乳頭状または結節性過形成、乳頭腫/がん) 発生が濃度依存性に認められた。25 ppm 群以上で、多様な膀胱腫瘍 (乳頭腫/がん) が有意に増加した。DMA (V) の単独投与群では、前がん病変や腫瘍は観察されなかった。次に、*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミンでイニシエーションせず、8 週間 0、10、25、100 ppm 含む飲水を与えた試験で、膀胱粘膜の BrdU 標識率 (細胞増殖能の指標) の有意な増加と走査型電子顕微鏡観察による膀胱上皮の変化から、DMA (V) による膀胱上皮の細胞増殖が用量依存性に増加していた。著者らは、DMA (V) はラットの膀胱の発がんをプロモートし、そのメカニズムの一つは膀胱粘膜細胞の増殖刺激であると報告している (Wanibuchi et al., 1996)。

雄 F344 ラット (36 匹/群) に DMA (V) 0、12.5、50、200 ppm を 104 週間飲水投与した試験で、投与開始後 97 週から 104 週に、50 ppm 投与群で膀胱腫瘍が 8/31 例 (26%)、膀胱粘膜の

前腫瘍性病変である過形成 (乳頭状/結節性) が 12/31 例 (39%)、200 ppm 投与群では膀胱腫瘍が 12/31 例 (39%)、膀胱粘膜の過形成 (乳頭状/結節性) が 14/31 例 (45%) にみられた。膀胱以外の器官には腫瘍の発生はなかった。対照群及び 12.5 ppm 投与群にはこれらの発生及び変化はみられなかった。また、50、200 ppm 群の膀胱上皮で、形態学的には変化はみられなかったが、細胞増殖能の指標であるブロモデオキシウリジン (BrdU) 標識率が有意に増加 (3~4 倍) し、細胞増殖能の亢進が確認された。更に、200 ppm を 2 週間飲水投与したラットの膀胱で 8-OHdG の生成が対照群 ( $1.21 \pm 0.13/10^5\text{dG}$ ) に比較して有意に増加 ( $1.76 \pm 0.59/10^5\text{dG}$ ) し、活性酸素種が発がんの初期段階に重要な役割を果たす可能性が明らかとなった。腫瘍増殖に関与するシクロオキシゲナーゼ-2 も腫瘍組織中に発現していた。DMA (V) はラットの膀胱に発がん性を有することが報告された (Wei et al., 2002)。

### b-2-3. 肝臓

ラットを用いた肝中期発がん性試験は、Fukushima ら (2005) のレビューがある。

雄 F344 ラットに肝臓発がん物質のジエチルニトロサミン 200 mg/kg を単回腹腔内投与して肝臓をイニシエーションし、その 2 週間後から DMA (V) 0、25、50、100 ppm を 6 週間飲水投与し、投与 3 週目に肝細胞の増殖促進のため全動物の肝臓 2/3 を部分切除をするラット肝中期発がん性試験が行われた。その結果、最終時の体重は用量依存性に減少したが、統計的には有意差はみられなかった。各投与群の肝臓重量も対照と有意差はみられなかった。ジエチルニトロサミンでイニシエーションした場合、DMA (V) 投与により肝臓の胎盤型 GSH-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性病巣の数、及び面積は用量依存性に増加し (25 ppm 以上で有意差あり)、肝臓の発がんを促進した。ジエチルニトロサミンでイニシエーションしなかった場合には GST-P 陽性病巣の数及び面積は増加しなかった (実験①)。また、DMA (V) を投与されたラットの肝臓で、細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ活性が有意に増加した (実験②)。更に、酸化的 DNA 損傷の指標である 8-OHdG は DMA (V) 投与により有意に増加し酸化的ストレスが惹起されることが示された (実験③)。著者らは、DMA (V) は恐らく細胞増殖を刺激し、酸化的に DNA を損傷する機序を介してラットの肝臓に発がんを促進する能力を有すると示唆している (Wanibuchi et al., 1997)。

雄 F344 ラットに肝臓発がん物質のジエチルニトロサミンを単回腹腔内投与して肝臓をイニシエーションし、その 2 週間後から MMA、DMA (V)、TMAO を 100 ppm 含む水を 6 週間与え、投与 3 週目に肝細胞の増殖促進のため全動物の肝臓 2/3 部分切除をするラット肝中期発がん性試験が行われた。その結果、MMA、DMA (V)、TMAO は肝臓の GST-P 陽性病巣の数及び面積を増加させ、肝臓の発がんを同程度促進することが明らかにされた。また、肝臓の 8-OHdG は増加し、肝臓ミクロソームの総 P450 量は増加 (有意差はなし)、肝臓 CYP 2B1 タンパク量は特に MMA で著増した。著者らは、MMA、DMA (V)、TMAO は同等のプロモーション活性を持つこと、これらの物質は P450 により代謝され、ヒドロキシラジカルを発生させ、酸化的ストレスが発がんの発生を促進している可能性及びラット肝臓がんのプロモーターであることを示唆した (Nishikawa et al., 2002)。

雄 F344 ラットに TMAO 0、50、200 ppm を 2 年間飲水投与した発がん性試験で、87 週から 104 週までに死亡あるいは剖検された肝細胞腺腫の認められたラットは 0、50、200 ppm 群

でそれぞれ 6/42 例 (14.3%)、10/42 例 (23.8%)、16/45 例 (35.6%) であり、200 ppm 群で有意に増加した。また、ラット 1 匹あたりの腫瘍数は、それぞれ 0.21、0.33、0.53 であり、200 ppm 群で有意に増加した。肝臓腫瘍への活性酸素種の寄与度を明らかにするため、肝臓での 8-OHdG の生成を測定したところ、200 ppm 群で有意に増加した。肝臓の細胞増殖活性を知るために核内増殖抗原の組織化学的染色を行い、正常にみえる肝実質は TMAO 200 ppm で有意に細胞増殖亢進した。以上より、TMAO は酸化的 DNA 損傷と細胞増殖亢進により肝臓に発がんを引き起こすことを示唆した (Shen et al., 2003)。

#### b-2-4. 全身

雄の F344 ラットに 5 種類の発がん性物質 (ジエチルニトロサミン、1,2-ジメチルヒドラジン、*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン、*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア、*N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロサミン) を前もって投与してイニシエーション処置し、その後 DMA(V) 0、50、100、200、400 ppm を飲水投与した試験で、試験開始後 30 週で諸器官・組織の病理組織学的検査を行ったところ、膀胱、肝臓、腎臓、甲状腺の腫瘍の増加がみられ、特に膀胱では 50 ppm からみられた。前がん病変として、肝臓には GST-P (胎盤型グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ) 陽性巣の数と面積が増加し、腎臓では好塩基性の細胞質と時に顆粒を含む異型尿細管の増加がみられた。イニシエーション処置をしないで DMA (V) を 25 週間投与しても、がんは発現しなかったことから、DMA (V) はプロモーターでありヒトでの発がん性との関連を指摘している (Yamamoto et al., 1995)。

以上をまとめると、無機ヒ素化合物の発がん性に関する動物試験で、亜ヒ酸ナトリウムでは、ヘアレスマウスに飲水投与で紫外線を背部に照射 (3 回/週) した試験で、皮膚扁平上皮がんがヒ素濃度の増加と共に直線的に増加した。また、トランスジェニックマウスでは皮膚の扁平上皮乳頭腫の出現頻度が有意に高まった。妊娠マウスに投与した試験では、マウスの児に経胎盤性による肝細胞がん、副腎のがん、卵巣・子宮の腫瘍、及び肺がんの高頻度の発生がみられた。シリアンハムスターにヒ化カルシウムを気管内投与した試験では、肺腫瘍がみられている。

一方、有機のヒ素化合物では、マウスに DMA を飲水投与して肺がんを認め、DMA の単独あるいはプロモーター、プログレッサーとしての作用がみられている。DMA と UV 照射との組み合わせでマウスの皮膚に腫瘍発生の有意な増加が観察されている。トランスジェニックマウスでは DMA (V) による皮膚腫瘍のプロモーション作用を認めた。*p53* ノックアウトマウスでは、DMA (V) の飲水投与で自然発生腫瘍 (全身腫瘍) の発生に用量依存性がみられた。

ラットでは、DMA (V) は単独では膀胱腫瘍を引き起こし、プロモーターとして、膀胱、肺、肝臓、腎臓、甲状腺にがんを誘導した。更に MMA、TMAO も肝臓の GST-P 陽性巣の数及び面積を増加させ、肝臓の発がんのプロモーターであること、また TMAO は単独でも肝細胞腺腫の増加を引き起こしている。

Rossman はその総説の中で、皮膚が As(III)の標的組織であり、メチル化された代謝物は膀胱等に作用する可能性を述べている (Rossman, 2003)。

Yamanaka ら (2004) は、DNA 損傷の指標である *cis*-チミングリコールの産生が、通常の

ROS 経路でなく、DMA(III)と酸素分子が反応して生じるジメチルアルセニックパーオキシドの産生を経由して生じること示し、そのことから、マウスの DMA による皮膚腫瘍の主要なプロモーターはジメチルアルセニックパーオキシドであること、マウスの肺腫瘍の主要なイニシエーターが、DMA(V)から DMA(III)(GS) となり、GSH 還元酵素でジメチルアルシン [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AsH] に変換され、次いで酸素分子と反応して生じるジメチルアルセニックラジカル [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>As] やジメチルアルセニックパーオキシラジカル [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>AsOO] のようなフリーラジカルである可能性を示唆した。

無機ヒ素化合物は、体内に取り込まれると迅速に有機の 3 価や 5 価の MMA、DMA、TMAO に代謝されること、更にこれらの有機ヒ素化合物は単独でも、あるいは紫外線などと共に共同発がん物質 co-carcinogen としても働くこと、ヒ素の代謝過程に栄養等の修飾要素があることなどから、複数の機序が組み合わさって発がんに関与している可能性が考えられた。

ヒ素の代謝経路については、3 価の有機ヒ素化合物に対する新しい分析技術が加わって詳細なメカニズムが明らかにされつつある。

ヒ素及びその無機化合物の国際機関等での発がん性評価を表 7-12 に示す。

IARC は、ヒ素及びヒ素化合物をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

表 7-11 ヒ素及びその無機化合物の発がん性試験結果 (有機ヒ素化合物も含む)

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献																								
マウス K6/ODC トランス ジェニック 20-30 匹/ 群	経口 投与 (飲水)	5 か月 間	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、10 ppm  DMA(V) 10、 100 ppm	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">皮膚扁平上皮乳頭腫 担腫瘍動物発生率(%)</th> <th>腫瘍数/匹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照群</td> <td>0 ppm</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>亜ヒ酸ナトリウム群</td> <td>10 ppm</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>DMA(V)群</td> <td>10 ppm</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td></td> <td>100 ppm</td> <td>0.22</td> </tr> </tbody> </table>	皮膚扁平上皮乳頭腫 担腫瘍動物発生率(%)		腫瘍数/匹	対照群	0 ppm	0.00	亜ヒ酸ナトリウム群	10 ppm	0.15	DMA(V)群	10 ppm	0.08		100 ppm	0.22	Chen et al., 2000									
皮膚扁平上皮乳頭腫 担腫瘍動物発生率(%)		腫瘍数/匹																											
対照群	0 ppm	0.00																											
亜ヒ酸ナトリウム群	10 ppm	0.15																											
DMA(V)群	10 ppm	0.08																											
	100 ppm	0.22																											
ヘアレス マウス Skh 1	経口 投与 (飲水)	182 日 間 投与 3 週間後 から紫 外線照 射 (3 回/週)	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、1.25、2.5、 5.0、10 mg/L	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">紫外線+ヒ素 k<sub>i</sub>/m<sup>2</sup>+ mg/L</th> <th>扁平上皮がんか所/匹数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.0 + 0</td> <td>2.40 (±0.48)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.0 + 1.25</td> <td>5.40 (±0.73)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.0 + 2.50</td> <td>7.21 (±0.89)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.0 + 5.00</td> <td>11.10 (±1.05)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.0 + 10.0</td> <td>6.80 (±0.82)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.7 + 0</td> <td>3.47 (±0.48)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.7 + 10.0</td> <td>9.56 (±0.85)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	紫外線+ヒ素 k <sub>i</sub> /m <sup>2</sup> + mg/L		扁平上皮がんか所/匹数	1.0 + 0	2.40 (±0.48)		1.0 + 1.25	5.40 (±0.73)		1.0 + 2.50	7.21 (±0.89)		1.0 + 5.00	11.10 (±1.05)		1.0 + 10.0	6.80 (±0.82)		1.7 + 0	3.47 (±0.48)		1.7 + 10.0	9.56 (±0.85)		Burns et al., 2004
紫外線+ヒ素 k <sub>i</sub> /m <sup>2</sup> + mg/L		扁平上皮がんか所/匹数																											
1.0 + 0	2.40 (±0.48)																												
1.0 + 1.25	5.40 (±0.73)																												
1.0 + 2.50	7.21 (±0.89)																												
1.0 + 5.00	11.10 (±1.05)																												
1.0 + 10.0	6.80 (±0.82)																												
1.7 + 0	3.47 (±0.48)																												
1.7 + 10.0	9.56 (±0.85)																												

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																		
マウス C3H 児マウス 10 匹/群	経口投与 (飲水)	母動物妊娠 8-18 日 児動物授乳 4 週間 後、雄 74 週間、雌 90 週間	亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO <sub>2</sub> ) 0、42.5、85 ppm	<p>児(雄) 肝細胞がんの発生率(%)</p> <table> <tr><td>0 ppm:</td><td>12</td></tr> <tr><td>42.5 ppm:</td><td>38</td></tr> <tr><td>85 ppm:</td><td>61 (腫瘍数: 対照の 5.6 倍)</td></tr> </table> <p>副腎のがん発生率及び副腎あたりの腫瘍数に用量依存性</p> <p>児(雌) 腫瘍発生率 (%)</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>卵巣がん</th> <th>肺がん</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0 ppm:</td><td>8</td><td>0</td></tr> <tr><td>42.5 ppm:</td><td>26</td><td>4</td></tr> <tr><td>85 ppm:</td><td>61</td><td>21</td></tr> </tbody> </table> <p>子宮及び卵管に過形成</p>	0 ppm:	12	42.5 ppm:	38	85 ppm:	61 (腫瘍数: 対照の 5.6 倍)		卵巣がん	肺がん	0 ppm:	8	0	42.5 ppm:	26	4	85 ppm:	61	21	Waalkes et al., 2003
0 ppm:	12																						
42.5 ppm:	38																						
85 ppm:	61 (腫瘍数: 対照の 5.6 倍)																						
	卵巣がん	肺がん																					
0 ppm:	8	0																					
42.5 ppm:	26	4																					
85 ppm:	61	21																					
マウス ICR 妊娠雌	経口投与 (飲水)	妊娠 8-18 日目	亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO <sub>2</sub> ) 0、85 ppm	<p>雌児を 90 週まで飼育</p> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>85 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>卵巣: 全腫瘍<sup>1)</sup>:</td><td>0/33 (0%)</td><td>7/34 (21%)*</td></tr> <tr><td>卵管: 過形成</td><td>5/33 (15%)</td><td>27/34 (79%)*</td></tr> <tr><td>子宮: 全上皮系腫瘍</td><td>0/33 (0%)</td><td>5/34 (15%)*</td></tr> <tr><td>全腫瘍<sup>1)</sup></td><td>0/33 (0%)</td><td>7/34 (21%)*</td></tr> <tr><td>副腎: 腺腫</td><td>1/33 (3%)</td><td>9/34 (26%)*</td></tr> </tbody> </table> <p>有意差のある腫瘍のみ記載 *P&lt;0.05 1) 間葉系と上皮系を含む</p>		0	85 ppm	卵巣: 全腫瘍 <sup>1)</sup> :	0/33 (0%)	7/34 (21%)*	卵管: 過形成	5/33 (15%)	27/34 (79%)*	子宮: 全上皮系腫瘍	0/33 (0%)	5/34 (15%)*	全腫瘍 <sup>1)</sup>	0/33 (0%)	7/34 (21%)*	副腎: 腺腫	1/33 (3%)	9/34 (26%)*	Waalkes et al., 2006
	0	85 ppm																					
卵巣: 全腫瘍 <sup>1)</sup> :	0/33 (0%)	7/34 (21%)*																					
卵管: 過形成	5/33 (15%)	27/34 (79%)*																					
子宮: 全上皮系腫瘍	0/33 (0%)	5/34 (15%)*																					
全腫瘍 <sup>1)</sup>	0/33 (0%)	7/34 (21%)*																					
副腎: 腺腫	1/33 (3%)	9/34 (26%)*																					
シリアン ハムスター 雄 投与群 30 匹/群、対照群 22 匹/群	気管内投与	15 週間 1 回/週	三酸化二ヒ素(As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )、ヒ化カルシウム (Ca <sub>3</sub> (AsO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> )、三硫化二ヒ素(As <sub>2</sub> S <sub>3</sub> ) 0、0.25 mg As/0.1 mL	<table> <thead> <tr> <th>群</th> <th>15 週後生存率</th> <th>肺腫瘍</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>対照群:</td><td>22/22</td><td>1/21(4.8%)</td></tr> <tr><td>三酸化二ヒ素群:</td><td>18/30</td><td>1/17(5.8)</td></tr> <tr><td>ヒ化カルシウム群:</td><td>27/30</td><td>7/25(28.0)</td></tr> <tr><td>三硫化二ヒ素群:</td><td>23/30</td><td>1/22(4.5)</td></tr> </tbody> </table> <p>その他の腫瘍 対照群(腎臓腺がん 1 例、腎臓腺腫 1 例)、三酸化二ヒ素投与群(腎臓腺腫 1 例、肝臓血管肉腫 1 例)、ヒ化カルシウム投与群(腎臓腺がん 2 例、白血病 1 例)、三硫化二ヒ素投与群(腎芽細胞腫 1 例、腎臓腺腫 1 例)</p>	群	15 週後生存率	肺腫瘍	対照群:	22/22	1/21(4.8%)	三酸化二ヒ素群:	18/30	1/17(5.8)	ヒ化カルシウム群:	27/30	7/25(28.0)	三硫化二ヒ素群:	23/30	1/22(4.5)	Yamamoto et al., 1987			
群	15 週後生存率	肺腫瘍																					
対照群:	22/22	1/21(4.8%)																					
三酸化二ヒ素群:	18/30	1/17(5.8)																					
ヒ化カルシウム群:	27/30	7/25(28.0)																					
三硫化二ヒ素群:	23/30	1/22(4.5)																					
<b>有機ヒ素化合物</b>																							
マウス ddY 雄	経口投与 (飲水)	25 週間 (4NQO 皮下投与後)	DMA 0、200、400 ppm	<table> <thead> <tr> <th>群</th> <th>担腫瘍動物数</th> <th>腫瘍数/匹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>4NQO:</td><td>2/9 (22.2%)</td><td>0.22</td></tr> <tr><td>4NQO+5%グリセロール:</td><td>5/10 (50.0)</td><td>1.40</td></tr> <tr><td>4NQO+200 ppm DMA:</td><td>8/13 (61.5)</td><td>3.92</td></tr> <tr><td>4NQO+400 ppm DMA:</td><td>10/13 (76.9)</td><td>4.38*</td></tr> </tbody> </table> <p>*4NQO+5%グリセロール群に対して P&lt;0.005</p>	群	担腫瘍動物数	腫瘍数/匹	4NQO:	2/9 (22.2%)	0.22	4NQO+5%グリセロール:	5/10 (50.0)	1.40	4NQO+200 ppm DMA:	8/13 (61.5)	3.92	4NQO+400 ppm DMA:	10/13 (76.9)	4.38*	Yamanaka et al., 1996			
群	担腫瘍動物数	腫瘍数/匹																					
4NQO:	2/9 (22.2%)	0.22																					
4NQO+5%グリセロール:	5/10 (50.0)	1.40																					
4NQO+200 ppm DMA:	8/13 (61.5)	3.92																					
4NQO+400 ppm DMA:	10/13 (76.9)	4.38*																					
マウス A/J 雄 24 匹/群	経口投与 (飲水)	25、50 週間	DMA 0、50、200、400 ppm	<p>25 週投与: 肺腫瘍発生マウス数、マウスあたりの平均肺腫瘍数、腫瘍の平均径に対照と有意差なし</p> <p>50 週投与: 200 ppm 以上: 乳頭状肺腺腫/腺がんのマウスの数有意に増加</p> <p>400 ppm: マウスあたりの平均肺腫瘍数有意に増加</p>	Hayashi et al., 1998																		

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ヘアレス マウス HR-1 雌	経口 投与 (飲水)	25 週間	DMA 0、400、1,000 ppm B 波長紫外線 照射(2 回/週) (1 回 2 kJ/m <sup>2</sup> )	400 ppm 以上： 皮膚細胞の異型性の増加 1,000 ppm： 皮膚腫瘍発生数の増加 悪性腫瘍(carcinoma)への進行	勝又ら, 1999
マウス C57BL/6J K6/ODC トランス ジェニック 雌	経皮 投与	2 回/ 週、19 週間塗 布	DMA(V) 3.6 mg/50 mg 中性クリー ム 7,12-ジメチ ルベンズ( $\alpha$ ) アントラセ ン (DMBA) の 50 $\mu$ g/200 $\mu$ g アセトン を 1 回背部に 塗布してイ ニシエート	第 1 群：12- <i>o</i> -テトラデカノイルフォルボール -13-アセタート 5 $\mu$ g/中性クリーム 50 mg 第 2 群：DMA(V) 3.6 mg/中性クリーム 50 mg 第 3 群：中性クリーム 50 mg 第 4 群：DMBA なし、DMA(V) 3.6 mg/中性ク リーム 50 mg  平均腫瘍数/匹 第 1 群 20.7 第 2 群 19.4 第 3 群 9.7 第 4 群 0	Morikawa et al., 2000
マウス K6/ODC トランス ジェニック 20-30 匹/ 群	経口 投与 (飲水)	5 か月 間	DMA(V) 0、10、100 ppm	皮膚扁平上皮腫瘍 担腫瘍動物発生率(%) 腫瘍数/匹 0 ppm 0 0.00 10 ppm 8 0.08 100 ppm 22 0.22	Chen et al., 2000
マウス C57BL/6J <i>p53</i> 遺伝 子ノック アウト 型：雄 29-30 匹/ 群 野生型： 雄 30 匹/ 群	経口 投与 (飲水)	80 週間	DMA(V) 0、50、200 ppm	<i>P53</i> 遺伝子ノックアウト型： 発生頻度(%) 腫瘍数/匹 0 ppm： 48.3 23 50 ppm： 62.1 33 200 ppm： 63.3 36* 野生型： 発生頻度(%) 腫瘍数/匹 0 ppm： 10 6 50 ppm： 30** 17* 200 ppm： 30** 18* *P<0.02、**P<0.05 腫瘍の発生に器官特異性なし	Salim et al., 2003
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	30 週間	DMA(V) 0、100、200、 400 ppm インシエーターで前 処理	肺腫瘍の発生頻度： 対照群： 23.5% 100 ppm 群： 16.7% 200 ppm 群： 26.7% 肺腫瘍の発生は対照と有意差なし 肺腫瘍のプロモーター作用はみられず。  インシエーターで前処理：発がんイニシエーター <i>N</i> -ビス (2-ヒドロキシプロピル)ニトロサミン の 0.1% 溶液を 1 週間飲水投与した後投与	Seike et al., 2002

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄 20 匹/群	経口投与 (飲水)	32 週間	DMA(V) 0、2、10、25、 50、100 ppm (BBN を 4 週 間飲水投与 後)	膀胱の病変 BBN DMA(V) 過形成 乳頭腫 がん + 0 14/20(70%) 3/20(15%) 1/20(5%) + 2 13/20(65%) 2/20(10%) 2/20(10%) + 10 14/20(70%) 7/20(35%) 3/20(15%) + 25 18/19(95%) <u>11/19(58%)</u> <u>7/19(37%)</u> + 50 <u>20/20(100%)</u> <u>13/20(65%)</u> <u>10/20(50%)</u> + 100 <u>20/20(100%)</u> <u>17/20(85%)</u> <u>12/20(60%)</u> - 0 0/12 - 0/12 - 100 0/11 - 0/11 下線数値は有意差あり	Wanibuchi et al., 1996
		8 週間	DMA(V) 0、10、25、 100 ppm	走査型電子顕微鏡観察による膀胱上皮の変化: ・膀胱粘膜の BrdU 標識率の有意な増加 ・DMA(V) による膀胱上皮の細胞増殖の 用量依存性の増加	
ラット F344 雄 36 匹/群	経口投与 (飲水)	104 週 間	DMA(V) 0、12.5、50、 200 ppm	50、200 ppm 群の膀胱上皮でプロモデオキシウ リジンの標識率が有意に増加  膀胱の病変 DMA(V) 過形成 乳頭腫 移行上皮がん 担腫瘍 動物数 0: 0 0 0 0 12.5: 0 0 0 0 50: 12/31(39%)* 2/31(6) 6/31(19) * 8/31(26) * 200: 14/31(45)* 2/31(6) 12/31(39) * 12/31(39)* *有意差あり	Wei et al., 2002
		2 週間	DMA(V) 0、200 ppm	膀胱で 8-OHdG の生成: 対照群: 1.21 ± 0.13/10 <sup>5</sup> dG 200 ppm: 1.76 ± 0.59/10 <sup>5</sup> dG (有意差あり) シクロオキシゲナーゼ-2 が腫瘍組織中に発現	
ラット F344 雄	経口投与 (飲水)	実験① 6 週間 実験② 2 週間 実験③ 3 週間	(ジエチルニ トロサミン を単回投与 後) DMA(V) 実験① 0、25、50、 100 ppm 実験② 0、10、50 ppm 実験③ 0、100 ppm	実験① 投与 3 週目に肝臓 2/3 を部分切除 イニシエーションした場合: 体重: 用量依存性に減少 (有意差なし) 肝臓相対重量: 変化なし 肝臓 GST-P 陽性病巣の数/面積: 用量依存 性に増加 (25 ppm 以上で有意差あり) イニシエーションしなかった場合: 肝臓 GST-P 陽性病巣の数/面積: 増加せず 実験② 3 週目に肝臓 2/3 を部分切除 肝臓オルニチンデカルボキシラーゼ活性は有 意に増加 (対照: 30.0、10 ppm: 52.0、50 ppm: 49.3 pmol/mg) 実験③ 肝臓 8-OHdG は有意に増加	Wanibuchi et al., 1997

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																																								
ラット F344 雄	経口投与 (飲水)	6週間	MMA、DMA(V)、TMAO 0、100 ppm (ジエチルニトロサミンを単回投与後)	投与3週目に肝臓2/3部分切除 MMA、DMA(V)、TMAO : 肝臓 GST-P 陽性巣の数/面積 : 増加 <table border="1"> <tr> <td></td> <td>対照</td> <td>MMA</td> <td>DMA(V)</td> <td>TMAO</td> </tr> <tr> <td>GST-P 数 /cm<sup>2</sup></td> <td>1.3</td> <td>2.43</td> <td>2.26</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td>GST-P 面積 mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup></td> <td>0.18</td> <td>0.30</td> <td>0.29</td> <td>0.27</td> </tr> </table> 肝臓 8-OHdG : 増加 肝臓ミクロソーム総 P450 量 : 増加 (有意差なし) 肝臓 CYP 2B1 タンパク量 : 増加、特に MMA で著増		対照	MMA	DMA(V)	TMAO	GST-P 数 /cm <sup>2</sup>	1.3	2.43	2.26	2.48	GST-P 面積 mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup>	0.18	0.30	0.29	0.27	Nishikawa et al., 2002																									
	対照	MMA	DMA(V)	TMAO																																									
GST-P 数 /cm <sup>2</sup>	1.3	2.43	2.26	2.48																																									
GST-P 面積 mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup>	0.18	0.30	0.29	0.27																																									
ラット F344 雄	経口投与 (飲水)	2年間	TMAO 0、50、200 ppm	87~104週までに死亡または剖検したラット <table border="1"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>50</td> <td>200 ppm</td> </tr> <tr> <td>肝細胞腺腫</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>担腫瘍動物数 (%)</td> <td>6/42 (14.3)</td> <td>10/42 (23.8)</td> <td>16/45 (35.6)*</td> </tr> <tr> <td>腫瘍数/匹</td> <td>0.21</td> <td>0.33</td> <td>0.53*</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>8-OHdG</td> <td>0.53</td> <td>0.627</td> <td>0.654*</td> </tr> <tr> <td>PCNA</td> <td>3.01</td> <td>5.41</td> <td>6.11*</td> </tr> </table> * P<0.005 PCNA: 増殖細胞核抗原、陽性細胞数/100細胞		0	50	200 ppm	肝細胞腺腫				担腫瘍動物数 (%)	6/42 (14.3)	10/42 (23.8)	16/45 (35.6)*	腫瘍数/匹	0.21	0.33	0.53*	肝臓				8-OHdG	0.53	0.627	0.654*	PCNA	3.01	5.41	6.11*	Shen et al., 2003												
	0	50	200 ppm																																										
肝細胞腺腫																																													
担腫瘍動物数 (%)	6/42 (14.3)	10/42 (23.8)	16/45 (35.6)*																																										
腫瘍数/匹	0.21	0.33	0.53*																																										
肝臓																																													
8-OHdG	0.53	0.627	0.654*																																										
PCNA	3.01	5.41	6.11*																																										
ラット F344 雄	経口投与 (飲水)	30週間	DMA(V) 0、50、100、200、400 ppm、イニシエーターで前処理	膀胱、肝臓、腎臓、甲状腺の腫瘍の増加 <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="3">前がん病変</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">腎臓</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">肝臓</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">異型尿細管</td> <td>GST-P 陽性巣</td> </tr> <tr> <td>DMA(V)</td> <td></td> <td></td> <td>個数 面積</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>0.46</td> <td>3.50</td> <td>0.367</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>0.37</td> <td>3.37</td> <td>0.330</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>0.45</td> <td>6.03*</td> <td>0.654*</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>1.02*</td> <td>NE</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>400 ppm</td> <td>1.26*</td> <td>NE</td> <td>NE</td> </tr> </table> NE: 肝臓腫瘍のため計測不能 * P<0.005 イニシエーター : ジエチルニトロサミン、1,2-ジメチルヒドトラジソン、N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン、N-メチル-N-ニトロソウレア、N-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロサミン		前がん病変				腎臓				肝臓				異型尿細管		GST-P 陽性巣	DMA(V)			個数 面積	0	0.46	3.50	0.367	50	0.37	3.37	0.330	100	0.45	6.03*	0.654*	200	1.02*	NE	NE	400 ppm	1.26*	NE	NE	Yamamoto et al., 1995
	前がん病変																																												
	腎臓																																												
	肝臓																																												
	異型尿細管		GST-P 陽性巣																																										
DMA(V)			個数 面積																																										
0	0.46	3.50	0.367																																										
50	0.37	3.37	0.330																																										
100	0.45	6.03*	0.654*																																										
200	1.02*	NE	NE																																										
400 ppm	1.26*	NE	NE																																										

BBN : N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン、DMA : ジメチルアルシン酸、MMA : モノメチルアルシン酸、TMAO : トリメチルアルシン酸オキシド、8-OHdG : 8-ヒドロキシデオキシグアノシン

表 7-12 ヒ素及びその無機化合物の国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC(2005) ヒ素及びヒ素化合物	グループ 1	グループ 1(ヒトに対して発がん性がある)
ACGIH(2005) ヒ素及び無機ヒ素化合物	A1	ヒトに対して発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会(2005) ヒ素及びヒ素化合物	第1群	人間に対して発がん性のある物質

機関/出典	分類	分類基準
U.S. EPA(2005a) ヒ素及び無機ヒ素化合物	グループ A	グループ A (ヒト発がん性物質)
U.S. NTP(2005)	—	2005 年現在発がん性について評価していない

#### 7.4 ヒト健康への影響(まとめ)

吸入経路では、ヒ化水素は気体で、三酸化二ヒ素等の場合には粉塵として気道から吸収される。ヒ化水素は血液中に速やかに吸収され、血液中から短時間で消失する。粉塵からの吸収量は主に粒径と溶解性に依存する。水等に溶解したヒ素は容易に消化管から吸収される。皮膚経路によるヒ素の吸収はわずかである。無機ヒ素は胎盤を通過する。

消化管から門脈経路で肝臓に取り込まれたヒ素は効率よくメチル化されるが、他の器官でもメチル化される。重量単位では肝臓が最大のメチル化を行う器官である。

肝細胞に取り込まれたヒ素は、ほとんどの動物で 2 つの経路で代謝を受ける。一つは、5 価から 3 価への還元反応であり、もう一つは、無機ヒ素が S-アデノシルメチオニンと GSH を用いてモノメチル、ジメチル、トリメチル化代謝物にメチル化される酸化メチル化反応である。

ラットでは、無機ヒ素は数時間で肝臓や他の器官/組織でDMA(III)にまで代謝され、血中に排出した後、選択的に赤血球に取り込まれるが、赤血球への取り込みはヒトを含む他の動物で少ない。マーモセット、チンパンジー、モルモットでは、肝臓でのメチル化能がほとんどない。

Asのヒトの尿中排泄の生物学的半減期はおおよそ4日であり、通常5～7日以内に投与量の60～80%が尿中に排泄された。米国の暴露アセスメント調査で、尿中には、DMAが総ヒ素量の65～73%を占めて最も多く、MMAは9～18%、アルセノベタインは14～20%、3価と5価のAsは3～20%であった。トリメチルアルシンオキシドとトリメチルアルシンは、大部分のほ乳動物では非常に稀な代謝物である。AsBeはほ乳動物の体内での生成は確認されていない。

従来、Asのメチル化は、メチル化された5価の代謝物 MMAやDMA がAsより急性毒性や細胞毒性が弱く、細胞成分との反応性も少ないこと、すぐに代謝されてAsより尿中へ排泄しやすいため、解毒機序と説明されていたが、MMA(III)の*in vitro*や*in vivo*試験で亜ヒ酸As(III)より急性の毒性は強く、DMA(V)に発がん性と腫瘍促進作用があること、*in vitro*試験でMMA(III)やDMA(III)が直接的にDNAを損傷して遺伝毒性作用を示すなどの知見が蓄積し、むしろ毒性増強化と発がん物質生成への機序であると指摘されている。三酸化二ヒ素の細胞毒性は、特にアポトーシスを引き起こす作用のために、急性前骨髄球性白血病や多発性骨髄腫の治療薬として利用されている。ヒ素の体内での挙動には種差や個人差があることが知られており、ヒトではメチル化に関与する酵素調節に遺伝子多型が示唆されている。また、栄養状態がヒ素の毒性発現に影響を与えることが知られている。

ヒトでの急性経口暴露の致死量は、2、8、21 g とさまざまであり、1～4 g から 8～16 g のヒ素を経口的に摂取して死に至らなかった症例も報告されている。

急性症状は、経口暴露では、口腔、食道などの粘膜刺激症状に続き、食道の疼痛や嚥下困難、悪心、嘔吐などの急性胃腸症候群が出現する。呼吸は、金属臭、ガーリック臭である。

重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、吐血、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、血圧下降、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は、循環不全で 24 時間以内に死亡する。吸入暴露では、高濃度の場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたし、死亡することもある。ヒ化水素では、急激な進行性血管内溶血がみられ、腹痛、血色素尿、黄疸が現れる。重篤な場合、腎不全を起こし、乏尿、無尿に至る。

慢性症状として最も特異的な所見は、皮膚にみられ、色素沈着・脱出、手掌や足底部の過角化症、ボーエン病などがある。血管系では、末梢血管の炎症があり、先端紫藍症、レイノー現象がみられ、台湾風土病として知られた烏脚病は、ヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられている。また、高血圧、糖尿病が誘発される可能性がある。神経毒性は明確でない。

非腫瘍性病変として、吸入経路では NOAEL 等を導出できる適切な報告はないが、経口暴露では皮膚病変を基にした NOAEL が求められており、米国 EPA (2005a) および ATSDR (2005) は台湾での横断研究から色素沈着と角化症の増加を指標にして、NOAEL を  $9 \mu\text{g/L}$  (換算値 NOAEL  $0.8 \mu\text{g/kg/日}$ ) と判断している。米国 Cal EPA (2004) は台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、累積暴露量の 1%有効量 ( $\text{LED}_{01}$ ) (NOAEL 相当) を  $3.0 \text{ (mg/L)} \cdot \text{年}$ としている。

腫瘍性の病変では、吸入経路では、呼吸器がん、膀胱・尿路系がんがみられている。米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所でのコホート研究で得られた呼吸器がんの SMR は累積暴露量  $0.75 \text{ (mg/m}^3) \cdot \text{年}$ 以上から増加しており、Anaconda、Ronnskar 銅製錬所での研究も同様な傾向を示している。産業衛生学会 (2000) は Tacoma 銅製錬所でのコホート研究のデータから、累積暴露量を基にした 40 年間の労働年数の呼吸器過剰死亡リスクを、 $10^{-3}$  に対して  $3 \mu\text{g/m}^3$  と提案している。経口暴露では、ヒ素を高濃度に含む飲料水について台湾、チリ、日本、米国等での疫学研究が多数あり、皮膚、膀胱、尿路系、腎臓、肺、肝臓、消化器系等の多臓器にがんの有意な増加が報告されている。チリの症例対照研究で飲料水濃度  $30 \sim 49 \mu\text{g/L}$  以上でヒ素による肺がん患者のオッズ比の増加、台湾のコホート研究で膀胱がんの罹患率が  $100 \mu\text{g/L}$  超で増加しているように濃度と発がんの相関性は明確である。米国 EPA (2001) は水道水基準の最大汚染濃度 (MCL) を、台湾での疫学的知見に基づいて  $10 \mu\text{g/L}$  とし、2006 年に  $10 \mu\text{g/L}$  としている。米国で低濃度では膀胱、肺、皮膚がんの増加の証拠は見つかっていない、台湾のヒ素汚染地域の膀胱がん死亡率は低濃度の浅い井戸の濃度には依存しない、井戸水中の特定の汚染物、例えばフミン酸、蛍光物質、かび毒等との共同で作用しているとする報告もある。さらに、無機ヒ素は DNA に直接作用する物質ではないものの、高タンパク質摂取、栄養状態や民族による感受性の差異、紫外線による皮膚がんの誘導、セレン等の環境中にある化学物質による影響など種々の要素の修飾を受け、無機ヒ素の発がんメカニズムも単独ではなく共同発がん物質として関与している可能性も論議されている。なお、WHO (2003, 2004) は暫定ガイドライン値として  $10 \mu\text{g/L}$  を維持している。

ヒ素のヒトへの生殖毒性は、長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加が認められたが、一般的に器官形成期の母親の暴露量と交絡因子の管理が正確でなく、明確な一致点はない。胎児には母体から経胎盤的に有機のヒ素として移行する。母乳からの移行は少ない。

ヒ素に暴露されたヒトの末梢血リンパ球や尿路上皮細胞で、小核、染色体異常、姉妹染色分体交換の頻度が増加した。ヒ素はヒトに染色体異常誘発作用を示すが、点突然変異を引き起こす作用は弱く、DNA に直接作用する物質ではないと考えられた。

As の実験動物に対する影響を以下に示す。

三酸化二ヒ素の経口 LD<sub>50</sub> はマウスで 26~39 mg As/kg、ラットでは 15 mg As/kg であった。ヒ化水素の吸入 LC<sub>50</sub> は、マウスで 250 mg/m<sup>3</sup> (10 分)、ラットで 390 mg/m<sup>3</sup> (10 分) であった。ヒ酸カルシウム、ヒ酸鉛の雌ラットでの経皮 LD<sub>50</sub> は、それぞれ 400 mg As/kg 超、500 mg As/kg 超であった。腹腔内投与では、LD<sub>75</sub> ではあるが、ラットで亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸ナトリウムがそれぞれ 4~5 mg As/kg、14~18 mg As/kg、ハムスターでは亜ヒ酸ナトリウムが 8 mg As/kg であった。三酸化二ヒ素の急性経口毒性の症状は、痙れん、吐気、消化管出血である。ヒ化水素の動物における急性吸入毒性は主に溶血作用であり、*in vitro* でも溶血を誘発する。

調査した範囲内では、ヒ素及び As の実験動物に対する眼及び皮膚の刺激性に関する試験報告は得られていない。

ヒ酸ナトリウムと亜ヒ酸ナトリウムは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で皮膚感作性を示さなかった。

無機ヒ素の反復投与毒性試験での標的器官/組織は、経口経路では肝臓、腎臓、免疫系、神経系及び精巣、ヒ化水素の吸入暴露では血液系が標的であった。

経口投与における最小の N(L)OAEL として、マウスヒ酸二ナトリウムを 28 日間飲水投与した試験で、肝細胞空胞変性を指標にして LOAEL は 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日) である。吸入による反復暴露試験はヒ化水素で実施されており、その LOAEL はマウスに 12 週間吸入暴露した時の造血系への影響を指標として、またラットに 13 週間吸入暴露したときの貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m<sup>3</sup>) である。

生殖・発生毒性試験では、As はラット、マウス、ハムスターの単回腹腔内投与およびマウスの単回経口投与で催奇形性を示し、As(III)はAs(V)より催奇形性は強く、腹腔内投与の方が経口投与より催奇形性は強かった。奇形の主な特徴は頭軸癒合不全 (cephalic axial dysraphic disorders) と神経管奇形であり、それぞれ頭部神経ヒダの閉鎖不全と部分閉鎖である。その他の奇形は、癒合肋骨、小肢症、顔面奇形、小眼球、無眼球がみられた。また、マウスの精子及び卵の形成過程に影響がみられており、脳への影響も示唆されている。反復投与では、ラットに三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日目まで経口投与した試験で、母動物の肝臓重量を指標にして母動物毒性のNOAELは2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日)、胎児では体重及び化骨遅延等を指標にして発生毒性のNOAELは5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) であった。吸入暴露では、マウスとラットにヒ化水素を妊娠6日目から15日目まで6時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠17日目、ラットは妊娠20日目に帝王切開した試験で、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性のNOAELは共に脾臓の腫大を指標にして0.5 ppm (1.6 mg As/m<sup>3</sup>) であり、発生毒性のNOAELは共に2.5 ppm (7.8 mg As/m<sup>3</sup>) 超であった。

As は、*in vitro* での DNA 損傷試験で陰性、大腸菌と CHO 細胞・胚細胞を用いた突然変異試験で陰性を示したが、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では陽性であった。染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、形質転換試験ではいずれも陽性を示し

た。*in vivo* では Muta<sup>TM</sup> マウスを用いた突然変異試験では陰性であったが、コメットアッセイ、染色体異常試験、小核試験では陽性であった。マウスを用いた優性致死試験においては生殖細胞への影響はみられなかった。全体として、As(V)は As(III)より遺伝毒性は弱い。これらの結果から As は点突然変異を誘発せず、直接的な遺伝毒性物質ではないが、染色体単位で遺伝毒性を引き起こす遺伝毒性物質であり、紫外線との組み合わせで相乗的な作用を持つ変異原補助物質である。一方、5 価の有機ヒ素化合物では、いずれの試験でも弱い陽性か陰性を示したが、3 価ではコメットアッセイで強い DNA 損傷性がみられた。

発がん性に関する動物試験で、亜ヒ酸ナトリウムでは、ヘアレスマウスに飲水投与で紫外線を背部に照射 (3 回/週) した試験で、皮膚扁平上皮がんがヒ素濃度の増加と共に直線的に増加した。また、トランスジェニックマウスでは皮膚の扁平上皮乳頭腫の出現頻度が有意に高まった。妊娠マウスに投与した試験では、マウスの児に経胎盤性の肝細胞がん、副腎のがん、卵巣・子宮の腫瘍、及び肺がんの高頻度の発生がみられた。シリアンハムスターにヒ化カルシウムを気管内投与した試験では、肺腫瘍がみられている。一方、有機のヒ素化合物では、マウスに DMA を飲水投与して肺がんを認め、DMA の単独あるいはプロモーター、プログレッサーとしての作用がみられている。DMA と UV 照射との組み合わせでは、マウスの皮膚に腫瘍発生の有意な増加が観察され、トランスジェニックマウスでは DMA(V) による皮膚腫瘍のプロモーション作用が認められた。*p53* ノックアウトマウスでは、DMA(V) の飲水投与で自然発生腫瘍 (全身腫瘍) の発生に用量依存性がみられた。ラットでは、DMA(V) が単独で膀胱腫瘍を引き起こし、膀胱、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のがんにはプロモーション作用が認められた。MMA、TMAO も肝臓の GST-P 陽性巣の数及び面積を増加させ、肝臓の発がんのプロモーターであること、また TMAO は単独でも肝細胞腺腫の増加を引き起こしている。

IARC は、ヒ素及びヒ素化合物をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

文 献 (文献検索時期：2005年4月<sup>1)</sup>)

- Abernathy, C.O., Marcus, W., Chen, C., Gibb, H. and White, P. (1989) Office of Drinking Water, Office of Research and Development, U.S. EPA. Memorandum to O. Cook, Office of Drinking Water, U.S. EPA and P. Preuss, Office of Regulatory Support and Scientific Management, U.S. EPA. Report on Arsenic (As) Work Group Meetings. February 23.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Arsenic, elemental and inorganic compounds (except arsine). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7<sup>th</sup> ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Ahmad, S.A., Sayed, M.H., Barua, S., Khan, M.H., Faruquee, M.H., Jalil, A., Hadi, S.A. and Talukder, H.K. (2001) Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ. Health Perspect.*, **109**, 629–631. (大村, 2002 から引用)
- Amodei, M., and Azzoni, R. (1991) Effects of some pollutants on the filtration rate of mytilus. *Mar. Pollut. Bull.* 7, 228–231. Use of *Daphnia magna* in Detecting Drinking Water Emergencies (Uso di *Daphnia magna* nel Controllo Idropota-Bile d'Emergenza). *Quad. Ist. Ric. Acque*, **93**, 1–10 (イタリア語) (要約英語) (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Andreae, M.O. and Andreae, T.W. (1989) Dissolved arsenic species in the Schelde Estuary and watershed, Belgium. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, **29**, 421–433.
- Anthonisen, P., Nielsen, B., Pedersen, K. and Raaschou, F. (1968) Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Suppl.*, **496**, 14–22. (IPCS, 2002 から引用)
- Aposhian, H.V., Gurzau, E.S., Le, X.C., Gurzau, A., Healy, S.M., Lu, X., Ma, M., Yip, L., Zakharyan, R.A., Maiorino, R.M., Dart, R.C., Tircus, M.G., Gonzalez-Ramirez, D., Morgan, D.L., Avram, D. and Aposhian, M.M. (2000) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 693–697. (US EPA, 2005d から引用)
- Aposhian, H.V., Zakharyan, R.A., Avram, M.D., Sampayo-Reyes, A. and Wollenberg, M.L. (2004) A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 327–335.
- Apostoli, P., Alessio, L., Romeo, L., Buchet, J.P. and Leone, R. (1997) Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J. Toxicol. Environ. Health*, **52**, 331–342. (日本産業衛生学会, 2000; Cal EPA, 2004; USEPA SAB, 2006 から引用)
- Armstrong, B.K., McNulty, J.C., Levitt, L.J., Williams, K.A. and Hobbs, M.S.T. (1979) Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br. J. Ind. Med.*, **36**, 199–205. (IPCS, 2001 から引用)

---

<sup>1)</sup>データベースの検索を2005年4月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Aschengrau, A., Zierler, S. and Cohen, A. (1989) Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, **44**, 283–290. (IPCS, 2001 ; 大村、2002 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000) Toxicological Profile for Arsenic.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005) Draft Toxicological profile for arsenic. Atlanta, GA. (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html>から引用)
- Baker, M.D., Wong, P.T.S., Chau, Y.K., Mayfield, C.I. and Inniss, W.E. (1983) Methylation of arsenic by freshwater green algae. *Can. J. Fish. Aqua. Sci.*, **40**, 1254–1257. (益田、2000 から引用)
- Basu, A., Ghosh, P., Das, J.K., Banerjee, A., Ray, K. and Giri, A.K. (2004) Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **13**, 820–827.
- Basu, A., Som, A., Ghoshal, S., Mondal, L., Chaubey, R.C., Bhilwade, H.N., Rahman, M.M. and Giri, A.K. (2005) Assessment of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of individuals susceptible to arsenic induced toxicity in West Bengal, India. *Toxicol. Lett.*, **159**, 100–112.
- Bates, M.N., Smith, A.H. and Cantor, K.P. (1995) Case–control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 523–530. (IPCS, 2001; Schoen, 2004 から引用)
- Baxley, M.N., Hood, R.D., Vedel, G.C., Harrison, W.P. and Szczech, G.M. (1981) Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **26**, 749–756.
- Bencko, V. (1972) Oxygen consumption by mouse liver homogenate drinking water arsenic exposure. *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol.*, **6**, 42–46.
- Bencko, V., Rossner, P., Havrankova, H., Puzanova, A. and Tucek, M. (1978) Effects of the combined action of selenium & arsenic on mice versus suspension culture of mice fibroblasts. In: Fours, J.R., Gut, I. eds. *Industrial and environmental xenobiotics. In vitro versus in vivo biotransformation and toxicity*. Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 312–316. (IPCS, 2001 から引用)
- Benramdane, L., Accominotti, M., Fanton, L., Malicier, D. and Vallon, J.-J. (1999) Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning: a case report. *Clin. Chem.*, **45**, 301–306.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic Toxicology of Trace Elements of Coal and Fly Ash. In: J.H. Thorp and J.W. Gibbons (Eds.), *Dep. Energy Symp. Ser., Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, Augusta, GA, **48**, 219–240.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic toxicology of trace elements of coal and fly ash. In: Thorp, J.H. and Gibbons, J.W. Eds., *Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, Dep. Energy Symp. Ser. 48, pp. 219–240, Augusta.
- Birge, W.J. and Roberts, O.W. (1976) Toxicity of metal to chick embryo. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 319–324.
- Biswas, S., Talukder, G. and Sharma, A. (1999) Prevention of cytotoxic effects of arsenic by

- short-term dietary supplementation with selenium in mice *in vivo*. *Mutat. Res.*, **441**, 155–160.
- Blair, P.C., Thompson, M.B., Bechtold, M., Wilson, R.E., Moorman, M.P. and Fowler, B.A. (1990a) Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology.*, **63**, 25–34.
- Blair, P.C., Thompson, M.B., Morrissey, R.E., Moorman, M.P., Sloane, R.A. and Fowler, B.A. (1990b) Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F<sub>1</sub> mice, Fischer 344 rat, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 776–787.
- Blakley, B.R., Sisodia, C.S. and Mukkur, T.K. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 245–254.
- Blesinger, K.E. and Christensen, G.M. (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction and metabolism of *Daphnia magna*. *J. Fish Res. Board Can.*, **29**, 1691–1700.
- Bogdanicka, T. (1988) [Clinical toxicology.] Warsaw, Panstwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, pp. 393–394. (ポーランド語) (IPCS, 2002 から引用)
- Bollinger, C.T., van Zijl, P. and Louw, J.A. (1992) Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration*, **59**, 57–61. IPCS, 2001
- Borzsonyi, M., Bereczky, A., Rudnai, P., Csanady, M. and Horvath, A. (1992) Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in Southeast Hungary. *Arch. Toxicol.*, **66**, 77–78. (IPCS, 2001; 大村, 2002 から)
- Bouche, M.B., Brun, P., Gal, J.Y. and Rida, A. (1987) Lethal concentrations of heavy metals in tissue of earthworms. 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> interim reports. (DAJA 45-87-C-0013). NTIS report No. AD-A-191-092 and AD-A191-093. Montpellier University, France.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210–215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410–413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87–98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 161–166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45–60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung

- wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **1**, 26–31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. Z. Wasser Abwasser Forsch., **15**, 1–6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schädwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. Z. Wasser Abwasser Forsch., **13**, 170–173.
- Brouwer, O.F., Okenhout, W., Edelbroek, P.M., de Kom, J.F.M., de Wolff, F.A. and Peters, A.C.B. (1992) Increased neurotoxicity of arsenic in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Clin. Neurol. Neurosurg., **94**, 307–310. (IPCS, 2001 から引用)
- Brown, K.G. and Ross, G.L. (2002) Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. Regul. Toxicol. Pharmacol., **36**, 162–174.
- Buchancova, J., Klimentova, G., Knizkova, M., Mesko, D., Galikova, E., Kubik, J., Fabianova, E. and Jakubis, M. (1998) Health status of workers of a thermal power station exposed for prolonged periods to arsenic and other elements from fuel. Cent. Eur. J. Public Health, **6**, 29–36. (IPCS, 2001 から引用)
- Buchet J.P. and Lauwerys R. (1985) Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: relevance for the interpretation of observations in man. Arch. Toxicol., **57**, 125–129. Cal EPA2004 (吉田ら, 2004 から引用)
- Buchet J.P. and Lauwerys, R. (1988) Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. Biochem. Pharmacol., **37**, 3149–3153. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Buchet, J. P. and Lison, D. (1998) Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. Int. Arch. Environ. Health, **71**, 125–130.
- Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1987) Study of factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., **91**, 65–74. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Buchet, J.P., Apostoli, P. and Lison, D. (1998) Arsenobetaine is not a major metabolite of arsine gas in the rat. Arch. Toxicol., **72**, 706–710. (IPCS, 2002 から引用)
- Buchet, J.P., Geubel, A., Pauwels, S., Mahieu, P. and Lauwerys, R. (1984) The influence of liver disease on the methylation of arsenite in humans. Arch. Toxicol., **55**, 151–154.
- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H. (1981a) Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium meta arsenite by volunteers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **48**, 111–118. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005cから引用)
- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H. (1981b) Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **48**, 71–79. (Cal EPA, 2004 ; EPA, 2005c ; USEPA SAB, 2006から引用)
- Burns, F.J., Uddin, A.N., Wu, F., Nadas, A. and Rossman, T.G. (2004) Arsenic-induced enhancement

- of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose–response study. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 599–603.
- Cal EPA, California Environmental Protection Agency (2004) Public health goals for chemicals in drinking water. (<http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/asfinal.pdf> から引用)
- Calabrese, A., Collier, R.S., Nelson, D.A. and MacInnes, J.R. (1973) The Toxicity of heavy metals to embryos of the American oyster *Crassostrea virginica*. *Mar. Biol.*, **18**, 162–166.
- Call, D.J., Brooke, L.T. Ahmad, N. and Richter, J.E. (1983) Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. EPA 600/3-83-095, U.S.EPA, Duluth, MN :120 p.(U.S.NTIS PB83-263665).
- Callahan, M.A., Slimak, M.W., Gabel, N.W., May, I.P., Fowler, C.F., Freed, J.R., Jennings, P., Durfee, R.L., Whitmore, F.C., Maestri, B., Mabey, W.R., Holt, B.R. and Gould, C. (1979) Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Vol I. Introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs. EPA-440/4-79-029a. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards. (IPCS 2001 から引用)
- Cardwell, R.D., Foreman, D.G. Payne, T.R. and Wilbur, D.J. (1976) Acute toxicity of selected Toxicants to six species of fish. EPA-600/3-76-008, U.S.EPA, Duluth, MN: 125 p.(Publ in Part As 2149).
- Carmignani, M., Boscolo, P. and Iannaccone, A. (1983) Effects of chronic exposure to arsenate on the cardiovascular function of rats. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 280–284.
- Carpenter, S.J. (1987) Developmental analysis of cephalic axial dysraphic disorders in arsenic-treated hamster embryos. *Anat. Embryol.*, **176**, 345–365.
- Cebrian, M.E., Albores, A., Aguilar, M. and Blakely, E. (1983) Chronic arsenic poisoning in the North of Mexico. *Human Toxicol.*, **2**, 121–133. (IPCS, 2001 から引用)
- Charbonneau, .S.M., Spencer, K., Bryce, F. and Sandi, E. (1978) Arsenic excretion by monkeys dosed with arsenic-containing fish or with inorganic arsenic. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**, 470–477.
- Chattopadhyay, S., Bhaumik, S., Nag Chaudhury, A. and Das Gupta, S. (2002) Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells *in vivo* and in tissue culture. *Toxicol. Lett.*, **128**, 73–84. (Wang et al., 2006 から引用)
- Chattopadhyay, S., Pal (Ghosh), S., Ghosh, D. and Debnath, J. (2003) Effect of dietary co-administration of sodium selenite on sodium arsenite-induced ovarian and uterine disorders in mature albino rats. *Toxicol. Sci.*, **75**, 412–422.
- Chen, C.J. and Wang, C.J. (1990) Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.*, **50**, 5470–5474. (IPCS, 2001 から引用)
- Chen, C.J., Chen, C.W., Wu, M.M. and Kuo, T.L. (1992) Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br. J. Cancer*, **66**, 888–892.
- Chen, C.J., Chiou, H.Y., Chiang, M.H., Lin, L.J. and Tai, T.Y. (1996) Dose-response relationship

- between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **16**, 504–510.
- Chen, C.J., Chuang, Y.C., Lin, T.M. and Wu, H.Y. (1985) Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res.*, **45**, 5895–5899.
- Chen, C.J., Chuang, Y.C., You, S.L., Lin, T.M. and Wu, H.Y. (1986) A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br. J. Cancer*, **53**, 399–405. (IPCS, 2001 から引用)
- Chen, C.J., Hsueh, Y.M., Lai, M.S., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Wu, M.M., Kuo, T.L. and Tai, T.Y. (1995) Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension*, **25**, 53–60.
- Chen, C.J., Wu, M.M., Lee, S.S., Wang, J.D., Cheng, S.H. and Wu, H.Y. (1988) Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk-factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, **8**, 452–460.
- Chen, F., Chen, W. and Dai, S. (1994) Toxicities of four arsenic species to *Scenedesmus obliquus* and influence of phosphate on inorganic arsenic toxicities. *Toxicol. Environ. Chem.*, **41**, 1–7.
- Chen, G.Q., Shi, X.G., Xiong, S.M., Zhu, J., Cai, X., Han, Z.G., Ni, J.H., Shi, G.Y., Jia, P.M., Liu, M.M., He, K.L., Niu, C., Ma, J., Zhang, P., Zhang, T.D., Paul, P., Naoe, T., Kitamura, K., Miller, W., Waxman, S., Wang, Z.Y., de The, H., Chen, S.J. and Chen, Z. (1997) Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood*, **89**, 3345–3353.
- Chen, Y., Megosh, L.C., Gilmour, S.K., Sawicki, J.A. and O'Brien, T.G. (2000) K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol. Lett.*, **116**, 27–35.
- Chen, Y.C., Guo, Y.L., Su, H.J., Hsueh, Y.M., Smith, T.J., Ryan, L.M., Lee, M.S., Chao, S.C., Lee, J.Y.Y. and Christiani, D.C. (2003a) Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan. *J. Occup. Environ. Med.*, **45**, 241–248.
- Chen, Y.C., Su, H.J., Guo, Y.L., Hsueh, Y.M., Smith, T.J., Ryan, L.M., Lee, M.S. and Christiani, D.C. (2003b) Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Causes Control*, **14**, 303–310.
- Chiang, H.S., Guo, H.R., Hong, C.L., Lin, S.M. and Lee, E.F. (1993) The incidence of bladder cancer in the blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br. J. Urol.*, **71**, 274–278. (IPCS, 2001 から引用)
- Chinoy, N.J., Tewari, K. and Jhala, D.D. (2004) Fluoride and/or Arsenic toxicity in mice testis with formation of giant cells and subsequent recovery by some antidotes. *Fluoride*, **37**, 172–184.
- Chiou, H.Y., Chiou, S.T., Hsu, Y.H., Tseng, C.H., Wei, M.L. and Chen, C.J. (2001) Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in Northeastern Taiwan. *Am. J. Epidemiol.*, **153**, 411–418.
- Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsieh, L.L., Hsu, L.I., Hsu, Y.H., Hsieh, F.I., Wei, M.L., Chen, H.C.,

- Yang, H.T., Leu, L.C., Chu, T.H., Chen-Wu, C., Yang, M.H. and Chen, C.J. (1997a) Arsenic methylation capacity, body retention, and null genotypes of glutathione *S*-transferase M1 and T1 among current arsenic-exposed residents in Taiwan. *Mutat. Res.*, **386**, 197–297. (Cal EPA, 2004から引用)
- Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Liaw, K.F., Horng, S.F., Chiang, M.H., Pu, Y.S., Lin, J.S.N., Huang, C.H. and Chen, C.J. (1995) Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res.*, **55**, 1296–1300. (IPCS, 2001 から引用)
- Chiou, H.Y., Huang, W.I., Su, C.L., Chang, S.F., Hsu, Y.H. and Chen, C.J. (1997b) Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke*, **28**, 1717–1723.
- Civantos, D.P., Lopez, Rodriguez, A., Aguado-Borruey, J.M. and Julia Narvaez, J.A. (1995) Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. *Chest*, **108**, 1774–1775. (IPCS, 2002 から引用)
- Concha, G., Nermell, B. and Vahter, M. (1998c) Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in northern Argentina. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 355–359.
- Concha, G., Vogler, G., Lezeano, D., Nermell, B. and Vahter, M. (1998a) Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol. Sci.*, **44**, 185–190. (IPCS, 2001 ; 大村, 2002 から引用)
- Concha, G., Vogler, G., Nermell, B. and Vahter, M. (1998b) Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **71**, 42–46.
- Concha, G., Vogler, G., Nermell, B. and Vahter, M. (2002) Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **75**, 576–580.
- Conner, E.A., Yamauchi, H. and Fowler, B.A. (1995) Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem. Biol. Interact.*, **96**, 273–285.
- Creclius, E.A. (1977) Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 147–150.
- Csanaky, I. and Gregus, Z. (2002) Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **131**, 355–365. (Csanaky and Gregus, 2005 から引用)
- Csanaky, I. and Gregus, Z. (2005) Role of glutathione in reduction of arsenate and of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in disposition of arsenite in rats. *Toxicology*, **207**, 91–104.
- Cui, X., Kobayashi, Y., Hayakawa, T. and Hirano, S. (2004) Arsenic speciation in bile and urine following oral and intravenous exposure to inorganic and organic arsenics in rats. *Toxicol. Sci.*, **82**, 478–487.
- Cullen, W.R. and Reimer, K.J. (1989) Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.*, **89**,

- 713–764. (IARC, 2004 から引用)
- Cuzick, J., Sasieni, P. and Evans, S. (1992) Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **136**, 417–421. (IPCS, 2001 から引用)
- Dang, H.S., Jaiswal, D.D. and Somasundaram, S. (1983) Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci. Total Environ.*, **29**, 171–175. (IARC, 2004 から引用)
- De Foe, D.L. (1982) Arsenic (V) Test results. U.S. EPA, Duluth, MN (Memo to R.L. Spehar, U.S.EPA, Duluth, MN) (U.S. EPA, 1984 から引用)
- De Palma, A.E. (1969) Arsine intoxication in a chemical plant. Report of three cases. *J. Occup. Med.*, **11**, 582–587. (IPCS, 2002 から引用)
- DeSesso, J.M. (2001) Teratogen update: inorganic arsenic. *Teratology*, **63**, 170–173.
- Dean, J.A. (1999) Lange's Handbook of Chemistry, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Deknudt, G., Leonard, A., Arany, J., Jenar-Du Buisson, G. and Delavignette, E. (1986) *In vivo* studies in male mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis*, **1**, 33–39. (IARC, 2004 から引用)
- Delnomdedieu, M., Basti, M.M., Otvos, J.D. and Thomas, D.J. (1993) Transfer of arsenite from glutathione to dithiols: a model of interaction. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 598–602. (IARC, 2004 から引用)
- Done, A.K. and Peart, A.J. (1971) Acute toxicities of arsenical herbicides. *Clin. Toxicol.*, **4**, 343–355. (IPCS, 2001 から引用)
- Dopp, E., Hartmann, L.M., Florea, A.-M., von Recklinghausen, U., Pieper, R., Shokouhi, B., Rettenmeier, A.W., Hirner, A.V. and Obe, G. (2004) Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **201**, 156–165.
- Dopp, E., Hartmann, L.M., von Recklinghausen, U., Florea, A.M., Rabieh, S., Zimmermann, U., Shokouhi, B., Yadav, S., Hirner, A.V. and Rettenmeier, A.W. (2005) Forced uptake of trivalent and pentavalent methylated and inorganic arsenic and its cyto-/genotoxicity in fibroblasts and hepatoma cells. *Toxicol. Sci.*, **87**, 46–56.
- Dulout, F.N., Grill, C.A., Seoane, A.I., Maderna, C.R., Nilsson, R., Vahter, M., Darroudi, F. and Natarajan, A.T. (1996) Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from native Andean women and children from Northwestern Argentina exposed to arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, **370**, 151–158. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)
- Dutkiewicz, T. (1977) Experimental studies on arsenic absorption routes in rats. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 173–177.
- Dwyer, F.J., Burch, S.A., Ingersoll, C.G. and Hunn, J.B. (1992) Toxicity of trace element and salinity mixtures to striped bass (*Morone saxatilis*) and *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 513–520.
- Eastmond, D.A. and Tucker, J.D. (1989) Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ. Mol. Mutagen.*, **13**, 34–43. (IARC, 2004 から引用)

- Ehrlich, H.L. (1964) Bacterial oxidation of arsenopyrite and enargite. *Economic Geol.*, **59**, 1306–1312.
- Engel, R. and Smith, A. (1994) Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch. Environ. Health*, **49**, 418–427. (IPCS, 2001 から引用)
- Engstrom, K.S., Broberg, K., Concha, G., Nermell, B., Warholm, M. and Vahter, M. (2007) Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina. *Environ. Health Perspect.*, **115**, 599–605.
- Enserink, E.L., Maas-Diepeveen, J.L. and Van Leeuwen, C.J. (1991) Combined effects of metals; an ecotoxicological evaluation. *Water Res.*, **25**, 679–687.
- Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am. J. Epidemiol.*, **116**, 895–911.
- Enterline, P.E., Day, R. and Marsh, G.M. (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 28–32.
- Enterline, P.E., Marsh, G.M., Esmen, N.A., Henderson, V.L., Callahan, C.M. and Paik, M. (1987) Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO<sub>2</sub> on mortality among US copper smelter workers. *J. Occup. Med.*, **29**, 831–841. (IPCS, 2001 から引用)
- Evens, A.M., Tallman, M.S. and Gartenhaus, R.B. (2004) The potential of arsenic trioxide in the treatment of malignant disease: past, present, and future. *Leuk. Res.*, **28**, 891–900.
- Feldman, R.G., Niles, C.A., Kelly-Hayes, M., Sax, D.S., Dixon, W.J., Thompson, D.J. and Landau, E. (1979) Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology*, **29**, 939–944. (IPCS, 2001 から引用)
- Ferm, V.H. and Hanlon, D.P. (1985) Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environ. Res.*, **37**, 425–432.
- Ferreccio, C., Gonzalez, C., Milosavljevic, V., Marshall, G., Sancha, A.M. and Smith, A.H. (2000) Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, **11**, 673–679.
- Fesmire, F.M., Schauben, J.L. and Roberge, R.J. (1988) Survival following massive arsenic ingestion. *Am. J. Emerg. Med.*, **6**, 602–606. (IPCS, 2002 から引用)
- Fincher, R.M.E. and Koerker, R.M. (1987) Long term survival in acute arsenic encephalopathy follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am. J. Med.*, **82**, 549–552. (IPCS, 2002 から引用)
- Fowler, B.A., and Weissberg, J.B. (1974) Arsine poisoning. *New England J. Med.*, **291**, 1171–1174. (IPCS, 2002 から引用)
- Frank, G. (1976) Neurologische und psychiatrische Folgesymptome bei akuter Arsen-Wasserstoff-Vergiftung. *J. Neurol.*, **213**, 59–70. (IPCS, 2002 から引用)

- Franke, K.W. and Moxon, A.L. (1936) A comparison of the minimum fatal doses of selenium, tellurium, arsenic and vanadium. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **58**, 454–459. (IPCS, 2001 から引用)
- Freeman, G.B., Schoof, R.A., Ruby, M.V., Davis, A.O., Dill, J.A. Liao, S.C., Lapin, C.A. and Bergstrom, P.D. (1995) Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in *Cynomolgus* monkeys. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **28**, 215–222. (Cal EPA, 2004 から引用)
- FSA, Food Standards Agency (2004) Agency advises against eating hijiki seaweed. (<http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijiki>から引用)
- Fukushima, S., Morimura, K., Wanibuchi, H., Kinoshita, A. and Salim, E.I. (2005) Current and emerging challenges in toxicopathology: carcinogenic threshold of phenobarbital and proof of arsenic carcinogenicity using rat medium-term bioassays for carcinogens. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **207**, S225–S229.
- Gaines, T.B. (1960) The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **2**, 88–99. (IPCS, 2001 から引用)
- Gebel, T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat. Res.*, **412**, 213–218. (IARC, 2004 から引用)
- Gebel, T., Christensen, S. and Dunkelberg, H. (1997) Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res.*, **17**, 2603–2607. (IARC, 2004 から引用)
- Gebel, T.W. (2001) Genotoxicity of arsenical compounds. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **203**, 249–262.
- Georis, B., Cardenas, A., Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1990) Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. *Toxicology*, **63**, 73–84. (IPCS, 2001 から引用)
- Geubel, A.P., Mairlot, M.C., Buchet, J.P., Dive, C. and Lauwerys, R. (1988) Abnormal methylation capacity in human liver cirrhosis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **8**, 117–122. (Vahter, 2002 から引用)
- Giddings, J.M. and Eddlemon, G.K. (1977) The effects of microcosm size and substrate type on aquatic microcosm behavior and arsenic transport. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, **6**, 491–505.
- Gong, Z., Lu, X., Cullen, W.R. and Le, X.C. (2001) Unstable trivalent arsenic metabolites, monomethylarsonous acid and dimethylarsinous acid. *J. Anal. At. Spectrom.*, **16**, 1409–1413.
- Gonsebatt, M.E., Vega, L., Montero, R., Garcia-Vargas, G., Del Razo, L.M., Albores, A., Cebrian, M.E. and Ostrosky-Wegman, P. (1994) Lymphocyte replicating ability in individuals exposed to arsenic via drinking water. *Mutat. Res.*, **313**, 293–299. (IPCS, 2001 から引用)
- Gonsebatt, M.E., Vega, L., Salazar, A.M., Montero, R., Guzman, P., Blas, J., Del Razo, L.M., Garcia-Vargas, G., Albores, A., Cebrian, M.E., Kelsh, M. and Ostrosky-Wegman, P. (1997) Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat. Res.*, **386**, 219–228. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)

- Gosselin, B., Mathieu, D., Desprez-Nolf, M, Cosson, A., Goudemand, J., Haguenoer, J.M. and Wattel, F. (1982) [Acute arsenious hydride intoxication. Four cases.] *Nouvelle Presse Medicale*, **11**, 439–442 (フランス語). (IPCS, 2002 から引用)
- Grantham, D.A. and Jones, J.F. (1977) Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *Am. Water Works Assoc. J.*, **69**, 653–657.
- Gregus, Z., Gyurasics, A. and Csanaky, I. (2000) Biliary and urinary excretion of inorganic arsenic: monomethylarsonous acid as a major biliary metabolite in rats. *Toxicol. Sci.*, **56**, 18–25.
- Guajardo, A.S., Garcia, A.M., Heredia, E.M. and Sicilia, L.S. (1970) Hemolisis y fracaso renal agudo en intoxicacion colectiva por arsina. *Revista Clinica Espanola*, **119**, 525–532. (IPCS, 2002 から引用)
- Guha Mazumder, D.N., Haque, R., Ghosh, N., De, B.K., Santra, A., Chakraborty, D. and Smith, A.H. (1998) Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 871–877.
- Guha Mazumder, D.N., Haque, R., Ghosh, N., De, B.K., Santra, A., Chakraborti, D. and Smith, A.H. (2000) Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int. J. Epidemiol.*, **29**, 1047–1052.
- Guo, H.R., Lipsitz, S.R., Hu, H. and Monson, R.R. (1998) Using ecological data to estimate a regression model for individual data: the association between arsenic in drinking water and incidence of skin cancer. *Environ. Res.*, **79**, 82–93. (IPCS, 2001 から引用)
- Gyurasics, A., Varga, F. and Gregus, Z. (1991a) Glutathione-dependent biliary excretion of arsenic. *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 465–468. (Gregus et al., 2000 から引用)
- Gyurasics, A., Varga, F. and Gregus, Z. (1991b) Effect of arsenicals on biliary excretion of endogenous glutathione and xenobiotics with glutathione-dependent hepatobiliary transport. *Biochem. Pharmacol.*, **41**, 937–944. (Gregus et al., 2000 から引用)
- Hamilton, S.J. and Buhl, K.J. (1990) Acute toxicity of boron, molybdenum, and selenium to fry of chinook salmon and coho salmon. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **19**, 366–373.
- Hanlon, D.P. and Ferm, V.H. (1977) Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. *Experientia*, **33**, 1221–1222. (ATSDR, 2000; EPA, 2005cから引用)
- Hanlon, D.P. and Ferm, V.H. (1987) The concentration and chemical status of arsenic in the early placentas of arsenate-dosed hamsters. *Environ. Res.*, **42**, 546–552.
- Harrington, J.M., Fendorf, S.E. and Rosenzweig, R.F. (1998) Biotic generation of arsenic (III) in metal(loid)contaminated freshwater lake sediment. *Environ. Sci. Technol.*, **32**, 2425–2430. (益田, 2000 から引用)
- Harrison, J.W.E., Packman, E.W. and Abbott, D.D. (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *AMA Arch. Ind. Health*, **17**, 118–123. (IPCS, 2001 から引用)
- Hatlelid, K.M., Brailsford, C. and Carter, D.E. (1995) An *in vitro* model for arsine toxicity using isolated red blood cells. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **25**, 302–306.

- Hayakawa, T., Kobayashi, Y., Cui, X. and Hirano, S. (2005) A new metabolic pathway of arsenite: arsenic–glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch. Toxicol.*, **79**, 183–191.
- Hayashi, H., Kanisawa, M., Yamanaka, K., Ito, T., Udaka, N., Ohji, H., Okudela, K., Okada, S. and Kitamura, H. (1998) Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett.*, **125**, 83–88.
- Healy, S.M., Casarez, E.A., Ayala-Fierro, F. and Aposhian, H. (1998) Enzymatic methylation of arsenic compounds. V. Arsenite methyltransferase activity in tissues of mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **148**, 65–70. (IPCS, 2001 から引用)
- Healy, S.M., Wildfang, E., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (1999) Diversity of inorganic arsenite biotransformation. *Biol. Trace Elem.*, **68**, 249–266. (Vahter, 2002 から引用)
- Healy, S.M., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (1997) Enzymatic methylation of arsenic compounds: IV. *In vitro* and *in vivo* deficiency of the methylation of arsenite and monomethylarsonic acid in the guinea pig. *Mutat. Res.*, **386**, 229–239. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Hertz-Picciotto, I., Arrighi, H.M. and Hu, S.W. (2000) Does arsenic exposure increase the risk for circulatory disease? *Am. J. Epidemiol.*, **151**, 174–181. (IPCS, 2001 から引用)
- Higgins, I.T.T., Oh, M.S., Kryston, K.L., Burchfiel, C.M. and Wilkinson, N.M. (1986) unpublished. Arsenic exposure and respiratory cancer in a cohort of 8 044 Anaconda smelter workers. A 43-year follow-up study. Prepared for the Chemical Manufacturers' Association and the Smelters Environmental Research Association. (Enterline et al., 1995 から引用)
- Hindmarsh, J., McLetchie, O.R., Heffernan, L.P.M., Hayne, O.A., Ellenberger, H.A., McCurdy, R.F. and Thiebaut, H.J. (1977) Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. In: Brown, S.S., ed. *Clinical chemistry and chemical toxicology of metals*, 1. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp 287–293. (IPCS, 2001 から引用)
- Hinwood, A.L., Jolley, D.J. and Sim, M.R. (1999) Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: results of an ecological study. *J. Environ. Health Res.*, **9**, 131–141. (IPCS, 2001 から引用)
- Hirata, M., Tanaka, A., Hisanaga, A. and Ishinishi, N. (1990) Effects of glutathione depletion on the acute nephrotoxic potential of arsenite and on arsenic metabolism in hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **106**, 469–481.
- Hisanaga, A. (1982) *Fukuoka Acta Med.*, **73**, 46–63. (石西ら, 1985 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L. and Fiandt, J.T. (1983) Toxicity of selected priority pollutants to various aquatic organisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **7**, 400–409.
- Holson, J.F., Stump, D.G., Clevidence, K.J., Knapp, J.F. and Farr, C.H. (2000) Evaluation of prenatal developmental toxicity of orally administered arsenic trioxide in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 459–466.

- Holson, J.F., Stump, D.G., Ulrich, C.E. and Farr, C.H. (1999) Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol. Sci.*, **51**, 87–97.
- Hong, H.L., Fowler, B.A. and Boorman, G.A. (1989) Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **97**, 173–182.
- Hood, R.D. and Harrison, W.P. (1982) Effects of prenatal arsenite exposure in the hamster. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **29**, 671–678.
- Hood, R.D., Vedel, G.C., Zaworotko, M.J., Tatum, F.M. and Meeks, R.G. (1988) Uptake, distribution, and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J. Toxicol. Environ. Health*, **25**, 423–434.
- Hood, R.D., Vedel-Macrandar, G.C., Zaworotko, M.J., Tatum, F.M. and Meeks, R.G. (1987) Distribution, metabolism, and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology*, **35**, 19–25.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L. and Smith, A.H. (1998) Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 561–569.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A., Moore, L.E. and Smith, A.H. (1996a) Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **104**, 1200–1207.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Smith, A.H., Kalman, D.A. and Moore, L.E. (1996b) Methylation study of a population environmentally exposed to arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **104**, 620–628.
- Hopenhayn-Rich, C., Browning, S., Hertz-Picciotto, I., Ferreccio, C., Peralta, C. and Gibb, H. (2000) Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas in Chile. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 667–673.
- Hopenhayn-Rich, C., Hertz-Picciotto, I., Browning, S., Ferreccio, C. and Peralta, C. (1999) Reproductive and developmental effects associated with chronic arsenic exposure. *Arsenic exposure and health effects*. Oxford, Elsevier Science, pp 151–164. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsieh, L.L., Chen, H.J., Hsieh, J.T., Jee, S.H., Chen, G.S. and Chen, C.J. (1994) Arsenic-related Bowen's disease and paraquat-related skin cancerous lesions show no detectable ras and p53 gene alterations. *Cancer Lett.*, **86**, 59–65. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsu, C.H., Yang, S.A., Wang, J.Y., Yu, H.S. and Lin, S.R. (1999) Mutational spectrum of p53 gene in arsenic-related skin cancers from the blackfoot disease endemic area of Taiwan. *Br. J. Cancer*, **80**, 1080–1086. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsu, Y.H., Li, S.Y., Chiou, H.Y., Yeh, P.M., Liou, J.C., Hsueh, Y.M., Chang, S.H. and Chen, C.J. (1997) Spontaneous and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Mutat. Res.*, **386**, 241–251. (IPCS, 2001 から引用)

- Hsueh, Y.M., Cheng, G.S., Wu, M.M., Yu, H.S., Kuo, T.L. and Chen, C.J. (1995) Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br. J. Cancer*, **71**, 109–114. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsueh, Y.M., Chiou, H.Y., Huang, Y.L., Wu, W.L., Huang, C.C., Yang, L.C., Lue, Chen, G.S. and Chen, C.J. (1997) Serum  $\beta$ -carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 589–596.
- Hsueh, Y.M., Wu, W.L., Huang, Y.L., Chiou, H.Y., Tseng, C.H. and Chen, C.J. (1998) Low serum carotene level and increased risk of ischemic heart disease related to long-term arsenic exposure. *Atherosclerosis*, **141**, 249–257. (Cal EPA, 2004; IPCS, 2001 から引用)
- Huang, R.N. and Lee, T.C. (1996) Cellular uptake of trivalent arsenite and pentavalent arsenate in KB cells cultured in phosphate-free medium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **136**, 243–249. (Rossman, 2003 から引用)
- Hughes, M.F. (2002) Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol. Lett.*, **133**, 1–16.
- Hughes, M.F. (2006) Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **114**, 1790–1796.
- Hughes, M.F. and Thompson, D.J. (1996) Subchronic dispositional and toxicological effects of arsenate administered in drinking water to mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **49**, 177–196.
- Hughes, M.F., Menache, M. and Thompson, D.J. (1994) Dose-dependent disposition of sodium arsenate in mice following acute oral exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 80–89. (Cal EPA, 2004から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **86**, 159–196.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **84**, 41–267.
- Ihrig, M.M., Shalat, S.L. and Baynes, C. (1998) A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology*, **9**, 290–294. (IPCS, 2001 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) Arsenic and Arsenic Compounds. Environmental Health Criteria 224, WHO, Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Arsine: human health aspects. CICADS 47. (<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad47.htm> から引用)
- Ishinishi, N., Tomita, M. and Hisanaga, A. (1980) Study on chronic toxicity of arsenic trioxide in rats with special reference to the liver damages. *Fukuoka Acta Med.*, **71**, 27–40.
- Itoh, T., Zhang, Y.F., Murai, S., Saito, H., Nagahama, H., Miyate, H., Saito, Y. and Abe, E. (1990)

- The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol. Lett.*, **54**, 345–353.
- Jacobson-Kram, D. and Montalbano, D. (1985) The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.*, **7**, 787–804. (Cal EPA, 2004から引用)
- Jarup, L., Pershagen, G. and Wall, S. (1989) Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am. J. Ind. Med.*, **15**, 31–41. (IPCS, 2001 から引用)
- Jenkins, G.C., Ind, J.E., Kazantzis, G. and Owen, R. (1965) Arsine poisoning: massive haemolysis with minimal impairment of renal function. *Br. Med. J.*, **2**, 78–80. (IPCS, 2002 から引用)
- Jensen, G.E. and Hansen, M.L. (1998) Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst*, **123**, 77–80. (IPCS, 2001 から引用)
- Kaise, T., Watanabe, S. and Itoh, K. (1985) The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere*, **14**, 1327–1332. (Hughes, 2002 から引用)
- Kaise, T., Yamauchi, H., Horiguchi, Y., Tani, T., Watanabe, S., Hirayama, T. and Fukui, S. (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Appl. Organomet. Chem.*, **3**, 273–277. (Hughes, 2002 から引用)
- Kala, S.V., Neely, M.W., Kala, G., Prater, C.I., Atwood, D.W., Rice, J.S. and Lieberman, M.W. (2000) The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *J. Biol. Chem.*, **275**, 33404–33408.
- Kann, S., Estes, C., Reichard, J.F., Huang, M.Y., Sartor, M.A., Schwemberger, S., Chen, Y., Dalton, T.P., Shertzer, H.G., Xia, Y. and Puga, A. (2005) Butylhydroquinone protects cells genetically deficient in glutathione biosynthesis from arsenite-induced apoptosis without significantly changing their prooxidant status. *Toxicol. Sci.*, **87**, 365–384.
- Kashiwada, E., Kuroda, K. and Endo, G. (1998) Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.*, **413**, 33–38. (IARC, 2004 から引用)
- Kato, K., Yamanaka, K., Hasegawa, A., and Okada, S. (2003) Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. *Mutat. Res.*, **539**, 55–63. (Yamanaka et al., 2004 から引用)
- Kensler, C.J., Abels, J.C. and Rhoads, C.P. (1946) Arsine poisoning, mode of action and treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **88**, 99–108. (IPCS, 2002 から引用)
- Kenyon, E.M., Del Razo, L.M. and Hughes, M.F. (2005) Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in mice following acute oral administration of arsenate. *Toxicol. Sci.*, **85**, 468–475.
- Khangarot, B.S. (1991) Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm, *Tubifex tubifex* (Muller). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **46**, 906–912.
- Khangarot, B.S. and Ray, P.K. (1989) Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicol.*

- Environ. Saf., **18**, 109–120.
- Kim, M.J., Nriagu, J. and Haack, S. (2000) Carbonate ions and arsenic dissolution by groundwater. Environ. Sci. Technol., **34**, 3094–3100.
- Kipling, M.D. and Fothergill, R. (1964) Arsine poisoning in a slag-washing plant. Brit. J. Ind. Med., **21**, 74–77. (IPCS, 2002 から引用)
- Kitchin, K. T. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol., **172**, 249–261. (Kann et al, 2005 から引用)
- Kiyono, S., Hasui, K., Takasu, K. and Seo, M. (1974) Toxic effect of arsenic trioxide in infant rats. J. Physiol. Soc. Japan, **36**, 253–254.
- Klaassen, C.D. (1974) Biliary excretion of arsenic in rats, rabbits, and dogs. Toxicol. Appl. Pharm., **29**, 447–457. (IPCS, 2001; Gregus, 2000 から引用)
- Kleinfeld, M.J. (1980) Arsine poisoning. J. Occup. Med., **22**, 820–821. (IPCS, 2002 から引用)
- Klimecki, W.T. and Carter, D.E. (1995) Arsine toxicity: chemical and mechanistic implications [invited review]. J. Toxicol. Environ. Health, **46**, 399–409. (IPCS, 2002 から引用)
- Kobayashi, Y., Cui, X. and Hirano, S. (2005) Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)<sub>3</sub>] and methylarsenic diglutathione [CH<sub>3</sub>As(GS)<sub>2</sub>], in rat bile. Toxicology, **211**, 115–123.
- Kobayashi, Y., Hayakawa, T., Cui, X. and Hirano, S. (2006) Metabolic pathway of arsenic based on analytical toxicology. Biomed. Res. Trace Elements, **17**, 114–118.
- Kuehnelt, D., Goessler, W. and Irgolic, K.J. (1997) Arsenic compounds in terrestrial organisms I : *Collybia maculate*, *Collybia butyracea* and *Amanita muscaria* from arsenic smelter sites in Austria. Organometallic Chem., **11**, 289–296. (益田, 2000 から引用)
- Kuo, T.L. (1968) Arsenic content of artesian well water in endemic area of chronic arsenic poisoning. Rep. Inst. Pathol. Natl. Taiwan Univ., **20**, 7–13. (IPCS, 2001 から引用)
- Kuo, T.T., Hu, S., Lo, S.K. and Chan, H.L. (1997) *p53* expression and proliferative activity in Bowen's disease with or without chronic arsenic exposure. Hum. Pathol., **28**, 786–790. (IPCS, 2001 から引用)
- Kurttio, P., Komulainen, H., Hakala, E., Kahelin, H. and Pekkanen, J. (1998) Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **34**, 297–305.
- Kurttio, P., Pukkala, E., Kahelin, H., Auvinen, A. and Pekkanen, J. (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. Environ. Health Perspect., **107**, 705–710. (IPCS, 2001 から引用)
- Kusiak, R.A., Ritchie, A.C., Muller, J. and Springer, J. (1993) Mortality from lung cancer in Ontario uranium miners. Br. J. Ind. Med., **50**, 920–928. (IPCS, 2001 から引用)
- Kusiak, R.A., Springer, J., Ritchie, A.C. and Muller, J. (1991) Carcinoma of the lung in Ontario gold

- miners: possible aetiological factors. *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 808–817. (IPCS, 2001 から引用)
- Lagerkvist, B., Linderholmm, H. and Nordberg, G.F. (1986) Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ. Res.*, **39**, 465–474. (IPCS, 2001 から引用)
- Lai, M.S., Hsueh, Y.M., Chen, C.J., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Kuo, T.L., Wu, M.M. and Tai, T.Y. (1994) Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.*, **139**, 484–492. (IPCS, 2001 から引用)
- Lamm, S.H., Byrd, D.M., Kruse, M.B., Feinleib, M. and Lai, S.H. (2003) Bladder cancer and arsenic exposure: differences in the two populations enrolled in a study in Southwest Taiwan. *Biomed. Environ. Sci.*, **16**, 355–368.
- Lamm, S.H., Engel, A., Kruse, M.B., Feinleib, M., Byrd, D.M., Lai, S. and Wilson, R. (2004) Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the U.S.: an analysis based on 133 U.S. counties and thirty years of observation. *J. Occup. Med.*, **46**, 298–306.
- Lantzsich, H. and Gebel, T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. *Mutat. Res.*, **389**, 191–197. (IARC, 2004 から引用)
- Lazariew, N.W. (1956) [Toxic substances in industry. Vol. 2.] Warsaw, Panstwowe Wydawnictwa Techniczne, p. 163 (ポーランド語). (IPCS, 2002 から引用)
- Le, X.C., Ma, M., Cullen, W.R., Aposhian, H.V., Lu, X. and Zheng, B. (2000) Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 1015–1018.
- Lee, J.S. and Nriagu, J.O. (2002) Arsenic carbonate complexes in aqueous systems. In: *Biogeochemistry of Environmentally Important Trace Elements* (Y. Cai and O.C. Braids, editors). American Chemical Society Symposium Series, **835**, 33–41.
- Lee, T.C., Huang, R.Y. and Jan, K.Y. (1985b) Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **148**, 83–89. (IARC, 2004 から引用)
- Lee, T.C., Oshimura, M. and Barrett, J.C. (1985a) Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. *Carcinogenesis*, **6**, 1421–1426. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)
- Lee-Feldstein, A. (1989) A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. *Am. J. Epidemiol.*, **129**, 112–124. (IPCS, 2001 から引用)
- Lerda, D. (1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, **312**, 111–120. (IPCS, 2001 から引用)
- Lerman, S., Clarkson, T. and Gerson, R.J. (1983) Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. *Chem. Biol. Interact.*, **45**, 401–406. (Vahter, 2002 から引用)
- Lerman, S.A., Clarkson, T.W. and Gerson, R.J. (1983) Arsenic uptake and metabolism by liver cells

- is dependent on arsenic oxidation state. *Chem.-Biol. Interact.*, **45**, 401–406. (Vahter, 2002 から引用)
- Levin-Scherz, J.K., Patrick, J.D., Weber, F.H. and Garabedian, C.J. (1987) Acute arsenic ingestion. *Ann. Emerg. Med.*, **16**, 702–704. (IPCS, 2001 から引用)
- Levinsky, W.J., Smalley, R.V., Hillyer, P.N. and Shindler, R.L. (1970) Arsine hemolysis. *Arch. Environ. Health*, **20**, 436–440. (IPCS, 2002 から引用)
- Levy, G.A. (1947) A study of arsine poisoning. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, **34**, 47–67.
- Lewis, D.R., Southwick, J.W., Ouellet-Hellstrom, R., Rench, J. and Calderon, R.L. (1999) Drinking water arsenic in Utah: a cohort mortality study. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 359–365.
- Lide, D.R. (2003) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lin, S., Del Razo, L.M., Styblo, M., Wang, C., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (2001) Arsenicals Inhibit Thioredoxin Reductase in Cultured Rat Hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 305–311, (Valenzuela et al., 2005から引用)
- Lin, S., Shi, Q., Nix, F.B., Styblo, M., Beck, M.A., Herbin-Davis, K.M., Hall, L.L., Simeonsson, J.B. and Thomas, D.J. (2002) A novel *S*-adenosyl-L-methionine: arsenic (III) methyltransferase from rat liver cytosol. *J. Biol. Chem.*, **277**, 10795–10803.
- Lindberg, A.-L., Goessler, W., Grander, M., Nermell, B. and Vahter, M. (2007) Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. *Toxicol. Lett.*, **168**, 310–318.
- Lindgren, A., Danielsson, B.R., Dencker, L. and Vahter, M. (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta pharmacol. et toxicol. (Copenh.)*, **54**, 311–320.
- Liou, S.H., Gu, T.L. and Chen, C.J. (1996) Hypersensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchange as a biomarker of past exposure to arsenic. *Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **5**, 103–107. (IPCS, 2001 から引用)
- Liou, S.H., Lung, J.C., Chen, Y.H., Yang, T., Hsieh, L.L., Chen, C.J. and Wu, T.N. (1999) Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res.*, **59**, 1481–1484.
- Liu, Z., Shen, J., Carbrey, J.M., Mukhopadhyay, R., Agre, P. and Rosen, B.P. (2002) Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 6053–6058.
- Lu, F.J. (1990) Blackfoot disease: arsenic or humic acid? (Letter). *Lancet*, **336**, 115–116.
- Lu, M., Wang, H., Li, X.F., Lu, X., Cullen, W.R., Arnold, L.L., Cohen, S.M. and Le, X.C. (2004) Evidence of hemoglobin binding to arsenic as a basis for the accumulation of arsenic in rat blood. *Chem. Res. Toxicol.*, **17**, 1733–1742. (USEPA SAB, 2006から引用)
- Lubin, J.H., Pottern, L.M., Blot, W.J., Stone, B.J. and Fraumeni, J.F., Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. *Am. J. Epidemiol.*, **151**, 554–565.

- Lugo, G., Cassady, G. and Palmisano, P. (1969) Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Ann. J. Dis. Child.*, **117**, 328–330. (IPCS, 2001 から引用)
- Lussier, S.M., Gentile, J.H. and Walker, J. (1985) Acute and chronic effects of heavy metals and cyanide on *Mysidopsis bahia* (crustacea: mysidacea). *Aquat. Toxicol.*, **7**, 23–35.
- Mahieu, P., Buchet, J.P., Roels, H.A. and Lauwerys, R. (1981) The metabolism of arsenic in humans acutely intoxicated by  $As_2O_3$ . Its significance for the duration of BAL therapy. *Clin. Toxicol.* **18**, 1067–1075. (USEPA SAB, 2006から引用)
- Maki-Paakkanen, J., Kurttio, P., Paldy, A. and Pekkanen, J. (1998) Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. *Environ. Mol. Mutagen.*, **32**, 301–313. (IPCS, 2001; Gebel, 2001 から引用)
- Mandal, B.K., Ogra, Y. and Suzuki, K.T. (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 371–378.
- Mandal, B.K., Ogra, Y., Anzai, K. and Suzuki, K.T. (2004) Speciation of arsenic in biological samples. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 307–318.
- Mappes, R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **40**, 267–272. (ATSDR, 2002; EPA, 2005c から引用)
- Marafante, E., Vahter, M. and Envall, J. (1985) The role of methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem. Biol. Interact.*, **56**, 225–238. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005c から引用)
- Marafante, E., Vahter, M., Norin, H., Envall, J., Sandstrom, M., Christakopoulos, A. and Ryhage, R. (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster and man. *J. Appl. Toxicol.*, **7**, 111–117. (USEPA SAB, 2006; EPA, 2005c から引用)
- Maranfante, E. and Vahter, M. (1987). Solubility, retention and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. *Environ. Res.*, **42**, 72–82. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Martin, M., Osborn, K.E., Billig, P. and Glickstein, N. (1981) Toxicities of ten metals to *Crassostrea gigas* and *Mytilus edulis* embryos and cancer magister larvae. *Mar. Pollut. Bull.*, **12**, 305–308.
- Mass, M.J., Tennant, A., Roop, B.C., Cullen, W.R., Styblo, M., Thomas, D.J. and Kligerman, A.D. (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 355–361.
- Mathieu, D., Mathieu-Nolf, M., Germain-Alonso, M., Nevriere, R., Furon, D. and Wattel, F. (1992) Massive arsenic poisoning – effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. *Intensive Care Med.*, **18**, 47–50. (IPCS, 2002 から引用)
- Matthews, G. (1989) Toxic gases. *Postgraduate Medical Journal*, **65**, 224–232. (IPCS, 2002 から引用)
- Mayer, F.L.J. and Eilersieck, M.R. (1986) Manual of acute toxicity: interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals. *Resour. Publ. No. 160*, U.S. Dep.

- Interior, Fish Wildl. Serv., Washigton, DC. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- McElvenny, D.M., Darnton, A.J., Hodgson, J.T., Clarke, S.D., Elliott, R.C. and Osman, J. (2003) Investigation of cancer incidence and mortality at a Scottish semiconductor manufacturing facility. *Occup. Med.*, **53**, 419–430. (IARC, 2004 から引用)
- Mead, M.N. (2005) Arsenic: in search of an antidote to a global poison. *Environ. Health Perspect.*, **113**, A378–A386.
- Mealey, J., Brownll, G.L., and Sweet, W.H. (1959) Radioarsenic in plasma, urine, normal tissues, and intracranial neoplasms. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **81**, 310–320. (NRC, 1999 から引用)
- Merian, E., Anke, M., Ihnat, M. and Stoepler, M. (2004) *Elements and their Compounds in the Environment*, Wiley-VCH.
- Michaud, D.S., Wright, M.E., Cantor, K.P., Taylor, P.R., Virtamo, J. and Albanes, D. (2004) Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am. J. Epidemiol.*, **160**, 853–859.
- Miller, W.H., Jr., Schipper, H.M., Lee, J.S., Singer, J. and Waxman, S. (2002) Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.*, **62**, 3893–3903.
- Milton, A.H., Hasan, Z., Shahidullah, S.M., Sharmin, S., Jakariya, M.D., Rahman, M., Dear, K. and Smith, W. (2004) Association between nutritional status and arsenicosis due to chronic arsenic exposure in Bangladesh. *Int. J. Environ. Health Res.*, **14**, 99–108.
- Milton, A.H., Smith, W., Rahman B., Hasan, Z., Kulsum, U., Dear K., Rakibuddin, M. and Ali, A. (2005) Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology*, **16**, 82–86.
- Mitra, S.R., Guha Mazumder, D.N., Basu, A., Block, G., Haque, R., Samanta, S., Ghosh, N., Hira Smith, M.M., von Ehrenstein, O.S. and Smith, A.H. (2004) Nutritional factors and susceptibility to arsenic-caused skin lesions in West Bengal, India. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1104–1109.
- Miyazaki, K., Watanabe, C., Mori, K., Yoshida, K. and Ohtsuka, R. (2005) The effects of gestational arsenic exposure and dietary selenium deficiency on selenium and selenoenzymes in maternal and fetal tissues in mice. *Toxicology*, **208**, 357–365.
- Mizuta, N., Mizuta, M., Ito, F., Ito, T., Uchida, H., Watanabe, Y., Akama, H., Murakami, T., Hayashi, F., Nakamura, K., Yamaguchi, T., Mizuia, W., Oishi, S. and Matsumura, H. (1956) An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy-sauce: a clinical report of 220 cases. *Bull. Yamaguchi Med. School*, **4**, 131–149.
- Moore, D.F., O'Callaghan, C.A., Berlyne, G., Ogg, CS., Davies, H.A., House, I.M. and Henry, J.A. (1994) Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, 1133–1135. (IPCS, 2002 から引用)
- Moore, L.E., Smith, A.H., Eng, C., Kalman, D., DeVries, S., Bhargava, V., Chew, K., Moore, D. 2nd, Ferreccio, C., Rey, O.A. and Waldman, F.M. (2002) Arsenic-related chromosomal

- alterations in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 1688–1696.
- Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. and Smith, M.T. (1997a) Micronuclei in exfoliated bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 31–36.
- Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. and Smith, M.T. (1997b) Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 1051–1056.
- Moore, L.E., Warner, M.L., Smith, A.H., Kalman, D. and Smith, M.T. (1996) Use of the fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, **27**, 176–184. (IPCS, 2001 から引用)
- Moore, M.M., Harrington-Brock K. and Doerr, C.L. (1997c) Relative genotoxic potency of arsenic and its methylated metabolites. *Mutat Res.*, **386**, 279–290. (IARC2004 から引用)
- Morales, K.H., Ryan, L., Kuo, T.L., Wu, M.M. and Chen, C.J. (2000) Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 655–661.
- Morgan, D.L. (1992) Mechanisms of arsine gas and gallium arsenide toxicity. CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects) database, National Institute of Environmental Health Sciences, US National Institutes of Health. (<http://commons.cit.nih.gov/>から引用)
- Morikawa, T., Wanibuchi, H., Morimura, K., Ogawa, M. and Fukushima, S. (2000) Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **91**, 579–581.
- Morrissey, R.E. and Mottet, N.K. (1983) Arsenic-induced exencephaly in the mouse and associated lesions occurring during neurulation. *Teratology*, **28**, 399–411.
- Morrissey, R.E., Fowler, B.A., Harris, M.W., Moorman, M.P., Jameson, C.W. and Schwetz, B.A. (1990) Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 350–356.
- Muehrcke, R.C. and Pirani, C.L. (1968) Arsine-induced anuria: a correlative clinicopathological study with electron microscopic observations. *Ann. Intern. Med.*, **68**, 853–866. (IPCS, 2002 から引用)
- Mueller, P.D. and Benowitz, N.L. (1989) Toxicologic causes of acute abdominal disorders. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, **7**, 667–683. (IPCS, 2002 から引用)
- Munshi, N. C., Tricot, G., Desikan, R., Badros, A., Zangari, M., Toor, A., Morris, C., Anaissie, E. and Barlogie, B. (2002) Clinical activity of arsenic trioxide for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*, **16**, 1835–1837.
- Nagymajtenyi, L., Selyes, A. and Berencsi, G. (1985) Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J. Appl. Toxicol.*, **5**, 61–63.
- Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberrations induced by

- trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73–80. (IARC, 2004 から引用)
- Navas-Acien, A., Sharrett, A.R., Silbergeld, E.K., Schwartz, B.S. Nachman, K.E., Burke, T.A. and Guallar, E. (2005) Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 1037–1049.
- Navas-Acien, A., Silbergeld, E.K., Streeter, R.A., Clark, J.M., Burke, T.A., and Guallar, E. (2006) Arsenic exposure and Type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiologic evidence. *Environ. Health Perspect.*, **114**, 641–648.
- Neiger, R.D. and Osweiler, G.D. (1989) Effect of subacute low level dietary sodium arsenite on dogs. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **13**, 439–451.
- Nemec, M.D., Holson, J.F., Farr, C.H. and Hood, R.D. (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod. Toxicol.* **12**, 647–658.
- Nemeti, B., Csanaky, I. and Gregus, Z. (2003) Arsenate reduction in human erythrocytes—testing the role of purine nucleoside phosphorylase. *Toxicol. Sci.*, **74**, 22–31. (Rossman, 2003 から引用)
- Nesnow, S., Roop, B.C., Lambert, G., Kadiiska, M., Mason, R.P., Cullen, W.R. and Mass, M.J. (2002) DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 1627–1634. (Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Ng, J.C., Wang, J. and Shraim, A. (2003) A global health problem caused by arsenic from natural sources. *Chemosphere*, **52**, 1353–1359.
- Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Ogawa, M., Kinoshita, A., Morimura, K., Hiroi, T., Funae, Y., Kishida, H., Nakae, D. and Fukushima, S. (2002) Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione *S*-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int. J. Cancer*, **100**, 136–139.
- Noda, Y., Suzuki, T., Kohara, A., Hasegawa, A., Yotsuyanagi, T., Hayashi, M., Sofuni, T., Yamanaka, K. and Okada, S. (2002) *In vivo* genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in Muta<sup>TM</sup> Mouse. *Mutat. Res.*, **513**, 205–212.
- Nordenson, I., Sweins, A. and Beckman, L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 277–281. (IARC, 2004 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1978a) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; I. Variations in birth weight. *Hereditas*, **88**, 43–46. (IPCS, 2001 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1978b) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; III. Frequencies of spontaneous abortion. *Hereditas*, **88**, 51–54. (IPCS, 2001 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1979a) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; V. Spontaneous abortion among female employees and decrease birth weight in their offspring. *Hereditas*, **90**, 291–296. (IPCS, 2001 から引用)

用)

- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1979b) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; VI. Congenital malformations. *Hereditas*, **90**, 297–302. (IPCS, 2001 から引用)
- Nozaki, Y. (1997) A fresh look at element distribution in the North Pacific Ocean. *EOS. Trans.*, **78**, 221. (寺島ら, 2002 から引用)
- NRC, National Research Council (1977) Arsenic. Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants. National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press. (久永, 石西訳(1985) ヒ素, 環境汚染物質の生体への影響16. 東京化学同人, 東京)
- NRC, National Research Council (1999) Arsenic in drinking water. Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Science. Washington, DC, National Academy Press. [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=6444&page=R1](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=6444&page=R1) から引用)
- NRC, National Research Council (2001) Arsenic in drinking water: update. Subcommittee to Update the 1999 Arsenic in Drinking Water Report. National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press. (Lamm et al., 2004から引用)
- Office of Pesticide Programs (2000) Pesticide Ecotoxicity Database (Formerly: Environmental Effects Database (EEDB)). Environmental Fate and Effects Division, U.S. EPA, Washington, D.C. (U.S. EPA, 1984 から引用)
- Ostrosky-Wegman, P., Gonsebatt, M.E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao, A., Cortinas, C., Garcia-Vargas, G., Del Razo, L.M. and Cebrian, M. (1991) Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat. Res.*, **250**, 477–482. (IARC, 2004; IPCS, 2001 から引用)
- Oya-Ohta, Y., Kaise, T. and Ochi, T. (1996) Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat. Res.*, **357**, 123–129. (IARC, 2004 から引用)
- Pacyna, J.M. (1987) Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM, ed. Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment. New York: John Wiley and Sons Ltd, 69–87. (ATSDR, 2000 から引用)
- Pacyna, J.M. and Pacyna, E. (2001) An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. *Environ. Rev.*, **9**, 269–298. (Merian et al., 2004 から引用)
- Palawski, D., Hunn, J.B. and Dwyer, F.J. (1985) Sensitivity of young striped bass to organic and inorganic contaminants in fresh and saline water. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **11**, 748–753.
- Pant, N., Kumar, R., Murthy, R.C. and Srivastava, S.P. (2001) Male reproductive effect of arsenic in mice. *Biometals*, **14**, 113–117. (大村実, 2002 から引用)

- Pant, N., Murthy, R.C. and Srivastava, S.P. (2004) Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice. *Hum. Exp. Toxicol.*, **23**, 399–403. (Wang et al., 2006 から引用)
- Pantsar-Kallio, M., and Manninen, P.K.G. (1997) Speciation of mobile arsenic in soil samples as a function of pH. *Sci. Total Environ.*, **204**, 193–200.
- Parish, G.G., Glass, R. and Kimbrough, R. (1979) Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Arch. Environ. Health*, **34**, 224–227. (IPCS, 2002 から引用)
- Pauli, W., Berger, S., Jaskulka, L. and Schmitz, S. (1993) A case for the inclusion of a protozoan test in aquatic toxicity assessment using tetrahymena. *Sci. Total Environ. (Suppl.)*, 779–786. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Pedersen, F., Ladefoged, J., Winkler, K., Baunoe, B. and Munck, O. (1968) The renal circulation in acute arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Suppl.*, **496**, 27–31. (IPCS, 2002 から引用)
- Pellizzari, E.D. and Clayton, C.A. (2006) Assessing the measurement precision of various arsenic forms and arsenic exposure in the National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS). *Environ. Health Perspect.*, **114**, 220–227.
- Pershagen, G., Lind, B. and Bjorklund, N.E. (1982) Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compounds. In: Pershagen G, ed. *Arsenic and lung cancer with special reference to interacting factors*. Thesis, Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute and the National Institute of Environmental Medicine, Stockholm. (IPCS, 2001, 2002 から引用)
- Peryea, F.J. (1991) Phosphate-induced release of arsenic from soils contaminated with lead arsenate. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **55**, 1301–1306.
- Peterson, D.P. and Bhattecharyya, M.H. (1985) Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 499–505. (IPCS; 2002 から引用)
- Petrick, J.S., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., Carter, D.E. and Vasken Aposhian, H. (2000) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **163**, 203–207. (EPA, 2005c; NRC, 1999; Thomas et al., 2001から引用)
- Petrick, J.S., Jagadish, B., Mash, E.A. and Aposhian, H.V. (2001) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) and arsenite: LD(50) in hamsters and *in vitro* inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 651–656. (EPA, 2005c; Hughes, 2002 から引用)
- Pomroy, C., Charbonneau, S.M., McCullough, R.S. and Tam, G.K.H. (1980) Human retention studies with 74-As. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 550–556. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005c; IPCS, 2001; NRC, 1999; 山内, 1985から引用)
- Pryor, G.T., Uyeno, E.T., Tilson, H.A. and Mitchell, C.L. (1983) Assessment of chemicals using a battery of neurobehavioral tests. A comparative study. *Nurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 91–117.
- Radabaugh, T.R. and Aposhian, H.V. (2000) Enzymatic reduction of arsenic compounds in

- mammalian systems: reduction of arsenate to arsenite by human liver arsenate reductase. *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 26–30. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Radabaugh, T.R., Sampayo-Reyes, A., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (2002) Arsenate reductase: II. Purine nucleoside phosphorylase in the presence of dihydrolipoic acid is a route for reduction of arsenate to arsenite in mammalian systems. *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 692–698. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A. and Axelson, O. (1998) Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am. J. Epidemiol.*, **148**, 198–203. (IPCS, 2001 から引用)
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A., Chowdhury, I.A., Faruquee, M.H. and Axelson, O. (1999) Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension*, **33**, 74–78.
- Rahman, M.S., Hall, L.L. and Hughes, M.F. (1994) *In vitro* percutaneous absorption of sodium arsenate in B6C3F sub(1) mice. *Toxicol. In Vitro*, **8**, 441–448. (IPCS, 2001から引用)
- Ramirez, P., Eastmond, D.A., Laclette, J.P. and Ostrosky-Wegman, P. (1997) Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat. Res.*, **386**, 291–298. (IARC, 2004 から引用)
- Rankin, M.G. and Dixon, D.G. (1994) Acute and chronic toxicity of waterborne arsenite to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **51**, 372–380.
- Rasmussen, R.E. and Menzel, D.B. (1997) Variation in arsenic-induced sister chromatid exchange in human lymphocytes and lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, **386**, 299–306. (IARC, 2004 から引用)
- Reimer, K.J. and Thompson, J.A.J. (1988) Arsenic speciation in marine interstitial water. The occurrence of organoarsenicals. *Biogeochemistry*, **6**, 211–237. (益田, 2000 から引用)
- Richiter, J.E. (1982) Memorandum to Charles E. Stephan. U.S. EPA, Duluth, Minnesota, June 30. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Risk, M. and Fuortes, L. (1991) Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: a case report and literature review. *Vet. Human Toxicol.*, **33**, 590–595. (IPCS, 2002 から引用)
- Rivara, M.I., Cebrian, M., Corey, G., Hernandez, M. and Romieu, I. (1997) Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol. Ind. Health*, **13**, 321–338. (IPCS, 2001 から引用)
- Rodriguez, V.M., Carrizales, L., Mendoza, M.S., Fajardo, O.R. and Giordano, M. (2002) Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**, 743–750. (Wang et al., 2006 から引用)
- Rodriguez, V.M., Del Razo, L.M., Limon-Pacheco, J.H., Giordano, M., Sanchez-Pena, L.C., Uribe-Querol, E., Gutierrez-Ospina, G. and Gonshebbatt, M.E. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in CD1 mice brain and liver. *Toxicol. Sci.*, **84**, 157–166.
- Rogge, H., Fassbinder, W. and Martin, H. (1983) Arsin (AsH<sub>3</sub>) - Intoxikation: Hämolyse und Nierenversagen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **108**, 1720–1725. (IPCS, 2002 から引

用)

- Romeo, L., Apostoli, P., Kovacic, M., Martini, S. and Brugnone, F. (1997) Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *Am. J. Ind. Med.*, **32**, 211–216. (IPCS, 2002 から引用)
- Rossman, T.G. (2003) Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat. Res.*, **533**, 37–65.
- Rossman, T.G., Stone, D., Molina, M. and Troll, W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in E coli and Chinese hamster cells. *Environ. Mutagen.*, **2**, 371–379. (IARC2004 から引用)
- Rossman, T.G., Uddin, A.N. and Burns, F.J. (2004) Evidence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 394–404.
- RoyChoudhury, A., Das, T., Sharma, A. and Talukder, G. (1996) Dietary garlic extract in modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: two-generation studies. *Mutat. Res.*, **359**, 165–170.
- Sabbioni, E., Fischbach, M., Pozzi, G., Pietra, R., Gallorini, M. and Piette, J.L. (1991) Cellular retention, toxicity and carcinogenic potential of seafood arsenic. I. Lack of cytotoxicity and transforming activity of arsenobetaine in the BALB/3T3 cell line. *Carcinogenesis*, **12**, 1287–1291. (IARC, 2004 から引用)
- Sakurai, T. (2003) Biomethylation of arsenic is essentially detoxicating event. *J. Health Sci.*, **49**, 171–178.
- Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Ohta, T., Sakurai, M.H., Takada, N.O., Qu, W., Waalkes, M.P. and Fujiwara, K. (2004) Role of glutathione in dimethylarsinic acid-induced apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 354–365.
- Saleha Banu, B., Danadevi, K., Jamil, K., Ahuja, Y.R., Visweswara Rao, K. and Ishaq, M. (2001) *In vivo* genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology*, **162**, 171–177.
- Salim, E.I., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Mitsuhashi, M., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2003) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in *p53* heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, **24**, 335–342.
- Sanders, J.G. (1979) Microbial role in the demethylation and oxidation of methylated arsenicals in seawater. *Chemosphere*, **3**, 135–137. (益田, 2000 から引用)
- Sanders, J.G., and Osman, R.W. (1985) Arsenic incorporation in a salt marsh ecosystem. *Estuar. Coast Shelf Sci.*, **20**, 387–392.
- Sandstrom, A.I.M., Wall, S.G.I. and Taube, A. (1989) Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 82–89. (IPCS, 2001 から引用)
- Schaumloffel, N. and Gebel, T. (1998) Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis*, **13**, 281–286. (IARC, 2004 から引用)
- Schoen, A., Barbara, B., Sharma, R. and Dube, E. (2004) Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 253–267.

- Scott, N., Hatlelid, K.M., MacKenzie, N.E. and D.E. Carter (1993) Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathione. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 102–106. (Rossman, 2003 から引用)
- Seike, N., Wanibuchi, H., Morimura, K., Nishikawa, T., Kishida, H., Nakae, D., Hirata, K. and Fukushima, S. (2002) Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid on rat lung carcinogenesis initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*, **175**, 113–119.
- Shen, J., Wanibuchi, H., Salim, E.I., Wei, M., Kinoshita, A., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2003) Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis*, **24**, 1827–1835.
- Shen, Z.X., Chen, G.Q., Ni, J.H., Li, X.S., Xiong, S.M., Qiu, Q.Y., Zhu, J., Tang, W., Sun, G.L., Yang, K.Q., Chen, Y., Zhou, L., Fang, Z.W., Wang, Y.T., Ma, J., Zhang, P., Zhang, T.D., Chen, S.J., Chen, Z. and Wang, Z.Y. (1997) Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*, **89**, 3354–3360.
- Shibata, A., Ohneseit, P.F., Tsai, Y.C., Spruck, C.H., Nichols, P.W., Chiang, H., Lai, M.K. and Jones, P.A. (1994) Mutational spectrum in the *p53* gene in bladder tumours from the endemic area of black foot disease in Taiwan. *Carcinogenesis*, **15**, 1085–1087. (IPCS, 2001 から引用)
- Shiobara, Y., Ogra, Y. and Suzuki, K.T (2001) Animal species difference in the uptake of dimethylarsinous acid (DMA<sup>III</sup>) by red blood cells. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1446–1452.
- Silverman, M.P. and Lundgren, D.G. (1959) Studies on the chemoautotrophic iron bacterium *Ferrobacillus ferrooxidans*. I. An improved medium and a harvesting procedure for securing high cell yields. *J. Bacteriol.*, **77**, 642–647. (吉村・赤井, 2003 から引用)
- Simonato, L., Moulin, J.J., Javelaud, B., Ferro, G., Wild, P., Winkelman, R. and Saracci, R. (1994) A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine and refinery in France. *Am. J. Ind. Med.*, **25**, 625–633. (IPCS, 2001 から引用)
- Smith, A., Goycolea, M., Haque, R. and Biggs, M.L. (1998) Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **147**, 660–669.
- Sobel, W., Bond, G.G., Baldwin, C.L. and Ducommun, D.J. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 263–270. (IPCS, 2001 から引用)
- Sohrin, Y., Matsui, M., Kawashima, M., Hojo, M. and Hasegawa, H. (1997) Arsenic biogeochemistry affected by eutrophication in lake Biwa, Japan. *Environ. Sci. Technol.*, **31**, 2712–2720.
- Soong, Y.K., Tseng, R., Liu, C. and Lin, P.W. (1991) Lead, cadmium, arsenic, and mercury levels in maternal and fetal cord blood. *J. Formos. Med. Assoc.*, **90**, 59–65. (大村, 2002 から引用)
- Spehar, R.L. and Fiandt, J.T. (1986) Acute and chronic effects of water quality criteria –based metal mixture on three aquatic species. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 917–931.

- States, J.C., Reiners, J.J., Jr., Pounds, J.G., Kaplan, D.J., Beauerle, B.D., McNeely, S.C., Mathieu, P. and McCabe, M.J., Jr. (2002) Arsenite disrupts mitosis and induces apoptosis in SV40-transformed human skin fibroblasts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **180**, 83–91. (Kann et al., 2005 から引用)
- Steinmaus, C., Carrigan, K., Kalman, D., Atallah, R., Yuan, Y. and Smith, A.H. (2005a) Dietary intake and arsenic methylation in a U.S. population. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 1153–1159.
- Steinmaus, C., Yuan, Y., Bates, M.N. and Smith, A.H. (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am. J. Epidemiol.*, **158**, 1193–1201.
- Steinmaus, C., Yuan, Y., Kalman, D., Atallah, R. and Smith, A.H. (2005b) Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **14**, 919–924.
- Stokinger, H.E. (1981) Arsine, AsH<sub>3</sub>. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. New York, NY, Wiley-Interscience, pp. 1528–1530. (IPCS, 2002 から引用)
- Stump, D.G., Holson, J.F., Fleeman, T.L., Nemecek, M.D. and Farr, C.F. (1999) Comparative effects of single intraperitoneal or oral doses of sodium arsenate or arsenic trioxide during in utero development. *Teratology*, **60**, 283–291.
- Styblo, M., Vega, L., Germolec, D.R., et al. (1999) Metabolism and toxicity of arsenicals in cultured cells. In: Chappell, W.R., Abernathy, C.O., Calderon, R.L., eds. *Arsenic Exposure and Health Effects*, Oxford: Elsevier pp. 311–323. (EPA, 2005c; NRC, 1999, 2001; Thomas et al., 2001から引用)
- Styblo, M., Del Razo, L.M., Vega, L., Germolec, D.R., LeCluyse, E.L., Hamilton, G.A., Reed, W., Wang, C., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (2000) Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch. Toxicol.*, **74**, 289–299. (EPA, 2005c; Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Styblo, M., Drobna, Z., Jaspers, I., Lin, S. and Thomas, D.J. (2002) The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ. Health Perspect.*, **110**(Suppl. 5), 767–771.
- Styblo, M., Serves, S.V., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (1997) Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols. *Chem. Res. Toxicol.*, **10**, 27–33. (Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Suzuki, K.T. (2005) Metabolomics of arsenic based on speciation studies. *Analytica Chimica Acta*, **540**, 71–76.
- Suzuki, K.T., Katagiri, A., Sakuma, Y., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2004) Distributions and chemical forms of arsenic after intravenous administration of dimethylarsinic and monomethylarsonic acids to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 336–344.
- Suzuki, K.T., Mandal, B.K. and Ogra, Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. *Talanta*, **58**, 111–119.

- Suzuki, K.T., Tomita, T., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2001) Glutathione-conjugated arsenics in the potential hepato-enteric circulation in rats. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1604-1611.
- Suzuki, K.T., Tomita, T., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2003) Arsenic metabolism in hyperbilirubinemic rats: distribution and excretion in relation to transformation. In: Chappell, W.R., Abernathy, C.O., Calderon, R.L. and Thomas, D.J. (Eds.), *Arsenic Exposure and Health Effects*, vol. **V.**, Elsevier, Amsterdam.
- Tabacova, S., Baird, D.D., Balabaeva, L., Lolova, D. and Petrov, I. (1994b) Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area. *Placenta*, **15**, 873-881. (IPCS, 2001 から引用)
- Tabacova, S., Little, R.E., Balabaeva, L., Pavlova, S. and Petrov, I. (1994a) Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals. *Reprod. Toxicol.*, **8**, 217-224. (IPCS, 2001 から引用)
- Takahashi, K., Yamauchi, H., Yamamoto, N. and Yamaura, Y. (1988) Methylation of arsenic trioxide in hamsters with liver damage induced by long-term administration of carbon tetrachloride. *Appl. Organomet. Chem.*, **2**, 309-314.
- Tam, G.K.H., Charbonneau, S.M., Bryce, F., Pomroy, C. and Sandi, E. (1979) Metabolism of inorganic arsenic (64As) in humans following oral ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 319-322. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005cから引用)
- Tateishi, N., Higashi, T., Naruse, A., Hikita, K. and Sakamoto, Y. (1981) Relative contributions of sulfur atoms of dietary cysteine and methionine to rat liver glutathione and proteins. *J. Biochem. (Tokyo)*, **90**, 1603-1610. (吉田ら, 2004 から引用)
- Taylor, D., Maddock, B.G. and Mance, G. (1985) The acute toxicity of nine "grey list" metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin, vanadium and zinc) to two marine fish species. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 135-144.
- Taylor, P.R., Qiao, Y.L., Schatzkin, A., Yao, S.X., Lubin, J., Mao, B.L., Rao, J.Y., McAdams, M., Xuan, X.Z. and Li, J.Y. (1989) Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Brit. J. Ind. Med.*, **46**, 881-886.
- Tchounwou, P.B., Patlolla, A.K. and Centeno, J.A. (2003) Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure – a critical review. *Toxicol. Pathol.*, **31**, 575-588.
- Teitelbaum, D.T. and Kier, L.C. (1969) Arsine poisoning: report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. *Arch. Environ. Health*, **19**, 133-143. (IPCS, 2002 から引用)
- Thomas, D.J., Styblo, M. and Shan, L. (2001) The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **176**, 127-144. (Hughes, 2006; Rossman, 2003; USEPA SAB, 2006から引用)
- Thomas, D.J., Waters, S.B. and Styblo, M.. (2004) Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 319-326.
- Thompson, D.J. (1993) A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem. Biol. Interact.*, **88**, 89-114. (Cal EPA, 2004 から引用)

- Tice, R.R., Yager, J.W., Andrews, P. and Crecelius, E. (1997) Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F<sub>1</sub> mice treated with sodium arsenite. *Mutat. Res.*, **386**, 315–334.
- Tinwell, H., Stephens, S.C. and Ashby, J. (1991) Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ. Health Perspect.*, **95**, 205–210.
- Tokudome, S. and Kuratsune, M. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*, **17**, 310–317. (IPCS, 2001 から引用)
- Tondel, M., Rahman, M., Magnuson, A., Chowdhury, I.A., Faruquee, M.H. and Ahmad, S.A. (1999) The relationship of arsenic levels in drinking water and the prevalence rate of skin lesions in Bangladesh. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 727–729.
- Tsai, S.M., Wang, T.N. and Ko, Y.C. (1999) Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch. Environ. Health*, **54**, 186–193.
- Tseng, C.H., Chong, C.K., Chen, C.J. and Tai, T.Y. (1996) Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*, **120**, 125–133. (IPCS, 2001 から引用)
- Tseng, C.H., Tai, T.Y., Chong C.K., Tseng, C.P., Lai, M.S., Lin, B, Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsu, K.H. and Chen, C.J. (2000) Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 847–851.
- Tseng, W.P. (1977) Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 109–119.
- Tseng, W.P., Chu, H.M., How, S.W., Fong, J.M., Lin, C.S. and Yeh, S. (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J. Nat. Cancer Inst.*, **40**, 453–463.
- Tsuda, T., Babazono, A., Yamamoto, E., Kurumatani, N., Mino, Y., Ogawa, T., Kishi, Y. and Aoyama, H. (1995) Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 198–209.
- Tsuda, T., Nagira, T., Tamamoto, M. and Kume, Y. (1990) An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind. Health*, **28**, 53–62.
- U.S. EPA SAB, U.S. Environmental Protection Agency Science Advisory Board (2006) Advisory on EPA's assessments of carcinogenic effects of organic and inorganic arsenic: an advisory report of the US EPA Science Advisory Board.)  
([http://www.epa.gov/sab/pdf/arsenic\\_panel\\_final\\_draft\\_09152006b.pdf](http://www.epa.gov/sab/pdf/arsenic_panel_final_draft_09152006b.pdf) から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) National primary drinking water regulations; Arsenic and clarification to compliance and new source contaminants monitoring. Final Rule. *Fed. Regist.*, **66**, 6976–7066.  
(<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-WATER/2001/January/Day-22/w1668.htm> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005a) Integrated Risk Information System, National

- Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005b) Issue paper: Inorganic arsenic cancer slope factor. Final draft. July 23. ([http://www.epa.gov/waterscience/sab/ASIssues\\_SAB.pdf](http://www.epa.gov/waterscience/sab/ASIssues_SAB.pdf)から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005c) Toxicological review of ingested inorganic arsenic ([http://www.epa.gov/waterscience/sab/AsDraft\\_SAB.pdf](http://www.epa.gov/waterscience/sab/AsDraft_SAB.pdf)から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005d) Science issue paper: Mode of carcinogenic action for cacodylic acid (dimethylarsinic acid, DMA<sup>V</sup>) and recommendations for dose response extrapolation. Preliminary draft July, 26, (<http://phys4.harvard.edu/~wilson/arsenic/EPA%20DMA%20mode.pdf>から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005e) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/>から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11<sup>th</sup> Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Vahter M. and Marafante E (1987) Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Lett.*, **37**, 41–46. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ. Res.*, **25**, 286–293. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci. Prog.*, **82**, 69–88. (USEPA SAB,2006; 吉田ら, 2004 から引用)
- Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol.*, **181–182**, 211–217.
- Vahter, M. and Concha, G. (2001) Role of metabolism in arsenic toxicity. *Pharmacol. Toxicol.*, **89**, 1–5. (Rossman et al., 2004 から引用)
- Vahter, M. and Envall, J. (1983) *In vivo* reduction of arsenate in mice and rabbits. *Environ. Res.*, **32**, 14–24. (EPA, 2005cから引用)
- Vahter, M. and Marafante, E. (1985) Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. *Arch. Toxicol.*, **57**, 119–124. (IPCS, 2001 から引用)
- Vahter, M. and Marafante, E. (1987). Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol. Lett.*, **37**, 41–46. (IPCS, 2001から引用)
- Vahter, M. and Norin, H. (1980) Metabolism of <sup>74</sup>As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.*, **21**, 446–457. (IPCS, 2001 から引用)
- Vahter, M., Concha, G., Nermell, B., Nilsson, R., Dulout, F. and Natarajan, A.T. (1995b) A unique metabolism of inorganic arsenic in native Andean women. *Eur. J. Pharmacol.*, **293**, 455–462. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M., Couch, R., Nermell, B. and Nilsson, R. (1995a) Lack of methylation of inorganic arsenic

- in the chimpanzee. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **133**, 262–268. (Vahter, 2002 から引用)
- Vahter, M., Marafante, E. and Dencker, L. (1984) Tissue distribution and retention of <sup>74</sup>As-dimethylarsinic acid in mice and rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 259–264.
- Vahter, M., Marafante, E., Lindgren, A. and Dencker, L. (1982) Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of <sup>74</sup>As-arsenite. *Arch. Toxicol.*, **51**, 65–77. (IPCS, 2001 から引用)
- Valenzuela, O.L., Borja-Aburto, V.H., Garcia-Vargas, G.G., Cruz-Gonzalez, M.B., Garcia-Montalvo, E.A., Calderon-Aranda, E.S. and Del Razo, L.M. (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 250–254.
- Vallee, B.L., Ulmer, D.D. and Wacker, W.E.C. (1960) Arsenic toxicology and biochemistry. *Arch. Ind. Health*, **21**, 56–75. (IPCS, 2002 から引用)
- Waalkes, M.P., Liu, J., Ward, J.M., Powell, D.A. and Diwan, B.A. (2006) Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.*, **66**, 1337–1345.
- Waalkes, M.P., Ward, J.M., Liu, J. and Diwan, B.A. (2003) Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **186**, 7–17.
- Wahlberg, J.E. and Boman, A. (1986) Contact sensitivity to arsenical compounds. *Dermatosen*, **34**, 10–12. (IPCS, 2001 から引用)
- Wall, S. (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int. J. Epidemiol.*, **9**, 73–87. (日本産業衛生学会, 2000; 健康影響評価検討会, 1995 から引用)
- Wang, A., Holladay, S.D., Wolf, D.C., Ahmed, S.A and Robertson, J.L. (2006) Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int. J. Toxicol.*, **25**, 319–331.
- Wang, T.S., Shu, Y.F., Jan, K.Y. and Huang, H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the genotoxicity of arsenite. *Toxicology*, **121**, 229–237. (IARC2004 から引用)
- Wanibuchi, H., Hori, T., Meenakshi, V., Ichihara, T., Yamamoto, S., Yano, Y., Otani, S., Nakae, D., Konishi, Y. and Fukushima, S. (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn. J. Cancer Res.*, **88**, 1149–1154.
- Wanibuchi, H., Salim, E.I., Kinoshita, A., Shen, J., Wei, M., Morimura, K., Yoshida, K., Kuroda, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2004) Understanding arsenic carcinogenicity by the use of animal models. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 366–376.
- Wanibuchi, H., Yamamoto, S., Chen, H., Yoshida, K., Endo, G., Hori, T. and Fukushima, S. (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, **17**, 2435–2439.
- Warner, M.L., Moore, L.E., Smith, M.T., Kalman, D.A., Fanning, E. and Smith, A.H. (1994) Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest

- arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **3**, 583–590.
- Webb, D.R., Sipes, I.G. and Carter, D.E. (1984) *In vitro* solubility and *in vivo* toxicity of gallium arsenide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 96–104. (ATSDR, 2000; EPA, 2005c から引用)
- Wei, M., Wanibuchi, H., Morimura, K., Iwai, S., Yoshida, K., Endo, G., Nakae, D. and Fukushima, S. (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*, **23**, 1387–1397.
- Welch, K., Higgins, I., Oh, M. and Burchfiel, C. (1982) Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch. Environ. Health*, **37**, 325–335.
- Wester, R.C., Hui, X., Barbadillo, S., Maibach, H.I., Lowney, Y.W., Schoof, R.A., Holm, S.E. and Ruby, M.V. (2004) *In vivo* percutaneous absorption of arsenic from water and CCA-treated wood residue. *Toxicol. Sci.*, **79**, 287–295.
- Wester, R.C., Maibach, H.I., Sedik, L., Melendres, J. and Wade, M. (1993) *In vivo* and *in vitro* percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 336–340. (Cal EPA, 2004; IPCS, 2001から引用)
- WHO (1989) Arsenic. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 24. Geneva. World Health Organization.
- WHO (2003) Arsenic in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva. World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/75).
- WHO (2004) Guidelines for drinking-water quality. Volume 1, Recommendations, 3<sup>rd</sup> Edition. Geneva. World Health Organization. WHO. (1981) Arsenic. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 18. Geneva, World Health Organization.
- Wilkinson, S.P., McHugh, P., Horsley, S., Tubbs, H., Lewis, M., Thould, A., Winterton, M., Parsons, V. and Williams, R. (1975) Arsenic toxicity aboard the Asia freighter. *Br. Med. J.*, **3**, 559–563. (IPCS, 2002 から引用)
- Wlodarczyk, B., Bennett, G.D., Calvin, J.A., Craig, J.C. and Finnell, R.H. (1996) Arsenic-induced alterations in embryonic transcription factor gene expression: implications for abnormal neural development. *Devel. Genet.*, **18**, 306–315.
- Wu, M.M., Kuo, T.L., Hwang, Y.H. and Chen, C.J. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *Am. J. Epidemiol.*, **130**, 1123–1132.
- Xie, Y., Trouba, K.J., Liu, J., Waalkes, M.P. and Germolec, D.R. (2004) Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in *v-Ha-ras* transgenic (Tg.AC) mice. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1255–1263.
- Yamamoto, A., Hisanaga, A. and Ishinishi, N. (1987) Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int. J. Cancer*, **40**, 220–223.
- Yamamoto, S., Konishi, Y., Matsuda, T., Murai, T., Shibata, M.A., Matsui-Yuasa, I., Otani, S., Kuroda, K., Endo, G. and Fukushima, S. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment

- with five carcinogens. *Cancer Res.*, **55**, 1271–1276.
- Yamanaka, K. and Okada, S. (1994) Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ. Health Perspect.*, **102**(Suppl. 3), 37–40.
- Yamanaka, K., Hasegawa, A., Sawamura, R. and Okada, S. (1989) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **165**, 43–50. (IARC, 2004 から引用)
- Yamanaka, K., Kato, K., Mizoi, M., An, Y., Takabayashi, F., Nakano, M., Hoshino, M. and Okada, S. (2004) The role of active arsenic species produced by metabolic reduction of dimethylarsinic acid in genotoxicity and tumorigenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 385–393.
- Yamanaka, K., Ohtsubo, K., Hasegawa, A., Hayashi, H., Ohgi, H., Kanisawa, M. and Okada, S. (1996) Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*, **17**, 767–770.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1979) Dynamic change of inorganic arsenic and methylarsenic compounds in human urine after oral intake as arsenic trioxide. *Ind. Health*, **17**, 79–83. (EPA, 2005c; 日本産業衛生学会, 2000 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 267–277. (IPCS, 2001 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984a) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull Environ Contam Toxicol*, **32**: 682–687. (IPCS, 2001 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984b) Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **74**, 134–140.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1985) Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology*, **34**, 113–121. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Yamauchi, H., Takahashi, K. and Yamamura, Y. (1986) Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered gallium arsenide in the hamster. *Toxicology*, **40**, 237–246. (EPA, 2005c から引用)
- Yoshida, K., Inoue, Y., Kuroda, K., Chen, H., Wanibuchi, H., Fukushima, S. and Endo, G. (1998) Urinary excretion of arsenic metabolites after long-term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **54**, 179–192.
- Yoshida, T., Yamauchi, H. and Sun, G.F. (2004) Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 243–252.
- Yu, L., Kalla, K., Guthrie, E., Vidrine, A. and Klimecki, W.T. (2003) Genetic variation in genes associated with arsenic metabolism: glutathione S-transferase Omega 1-1 and purine nucleoside phosphorylase polymorphisms in European and Indigenous Americans. *Environ.*

Health Perspect., **111**, 1421–1427.

- Zakharyan, R.A., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., Carter, D.M. and Aposhian, H.V. (1999) Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMA<sup>III</sup>) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **158**, 9–15. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Zakharyan, R.A., Sampayo-Reyes, A., Healy, S.M., Tsaprailis, G., Board, P.G., Liebler, D.C. and Aposhian, H.V. (2001) Human monomethylarsonic acid (MMA<sup>V</sup>) reductase is a member of the glutathione-S-transferase superfamily. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1051–1057. (IARC, 2004; Rossman, 2003 から引用)
- Zakharyan, R.A., Wildfang, E. and Aposhian, H.V., (1996) Enzymatic methylation of arsenic compounds: III. The marmoset and tamarin, but not the rhesus, monkey are deficient in methyltransferases that methylate inorganic arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**, 77–84. (Vahter, 2002 から引用)
- Zhao, C.Q., Young, M.R., Diwan, B.A., Coogan, T.P. and Waalkes, M.P. (1997) Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10907–10912.
- Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. and Rothman, K. (1988) Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, **17**, 589–594. (IPCS, 2001 から引用)
- 青木美智子 (2000) 豊平川流域におけるヒ素の挙動に関する研究 (北海道大学大学院工学研究科修士論文) (<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~m16032/ronbun/m-aoki/aoki.htm> から引用)
- 赤井純治, 和泉香織, 福原晴夫 (2001) 地層モデルを用いたヒ素溶出実験－第6回アジア地下水ヒ素汚染フォーラム講演要旨集, 57–66. (吉村尚久・赤井純治, 2003 から引用)
- 阿草哲郎, 國頭恭, 久保田領志, In Monirith, 田辺信介, Touch Seang Tana (2002) カンボジアにおけるヒ素汚染の現状. *Biomed. Res. Trace Elements*, **13**, 254–255.
- 浅見輝男 (2001) 日本土壌の有害金属汚染, アグネ技術センター, 東京.
- 安藤正典 (2000) インド・バングラディッシュにおける地下水ヒ素汚染と健康影響. *J. Natl. Inst. Public Health*, **49**, 266–274.
- 石黒靖尚, 鳥羽峰樹, 近藤紘之, 松本尚久, 井上剛, 堀ノ内和夫, 蘆谷敏夫 (2001) ヒ素汚染問題を解明する②水道からのアプローチ 活性アルミナ吸着法を用いた飲用地下水中のヒ素除去. *資源環境対策*, **37**, 1451–1458.
- 石西ら監修 (1985) ヒ素-化学・代謝・毒性. 恒星社厚生閣. 東京.
- 井上尚英, 本田 浩, 岡村精一, 大原郁一 (1999) 急性ヒ素中毒. *日本醫事新報*, **3920**, 19–24.
- 圓藤吟史 (1999) ヒ素化合物による慢性中毒および発癌性. *綜合臨牀*, **48**, 2541–2543.
- 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編 (1994) 化学辞典, 東京化学同人, 東京.
- 大村実 (2002) ヒ素と生殖毒性. *Biomed. Res. Trace Elements*, **13**, 149–157.
- 海洋科学基礎講座編集委員会編 (1973) 海洋生化学, 東海大学出版会, 神奈川. (不破, 1986 から引用)

- 貝瀬利一, 山田政行, 古庄義明, 藤原祺多夫 (2001) 環境中のヒ素と化学形態別分析法. *Biomed. Res. Trace Elements*, **12**, 24–32.
- 化学工業日報 (2005) 14705 の化学商品
- 化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表)
- 勝又康一, 山中健三, 井熊一宏, 長谷川明, 中野雅行, 岡田昌二 (1999) マウス皮膚発癌実験モデルを利用した無機ヒ素代謝物の発癌影響評価. *Biomed. Res. Trace Elements*, **10**, 221–222.
- 川原一之 (1997) 土呂久からアジア砒素ネットワークへ. 地学教育と科学運動, 特別号, 2–5.
- 環境庁大気保全局企画監修 (1988) IC 産業関連物質の生体影響, 東京:公害対策研究センター, (日本産業衛生学会, 2000 から引用)
- 金属時評 (2002) 新金属データブック 2002, 461–471
- 経済産業省 (2002) 経済産業公報 (2002年11月8日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第11条に基づく開示 (排出年度:平成15年度、平成14年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成14年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/kohyo/14\\_pdf/14shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成15年度) ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm) に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成15年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) に記載あり).
- 健康影響評価検討会 重金属評価作業小委員会 (1995) 健康影響評価検討会重金属評価作業小委員会報告 - ヒ素の健康影響について -. 大気環境学会誌, **30**, A122–A140.
- 工業レアメタル (2004) No.120, Annual Review 2004 素材編, 26-27
- 国土交通省 (2005) 特定建設資材に係る分別解体等及び特定建設資材廃棄物の再資源化等の促進等に関する基本方針 (建設リサイクル法基本方針) (<http://www.mlit.go.jp/sogoseisaku/region/recycle/refrm.htm> から引用)
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>から引用)
- 櫻井照明 (2003) 慢性ヒ素中毒における肝臓癌発症の分子機構の解明—肝臓におけるヒ素のメチル化代謝と発癌との因果関係について—. 上原記念生命科学財団研究報告集, **17**, 320–322.
- 篠崎正博 (1999) 砒素化合物による急性中毒, 総合臨牀, **48**, 2538–2540.

- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 常俊義三 (2000) 環境汚染による砒素暴露の人体影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 54–63.
- 寺島滋, 太田充恒, 今井登, 岡井貴司, 御子柴真澄, 谷口政碩 (2002) 関東平野の土壤中微量有害元素 (As, Sb, Pb, Cr, Mo, Bi, Cd, Tl) の地球化学的研究, 地質調査研究報告, **53**, 749–774. ([http://www.gsj.jp/Pub/Bull\\_new/vol\\_53/53\\_11/53\\_11\\_02.pdf](http://www.gsj.jp/Pub/Bull_new/vol_53/53_11/53_11_02.pdf) から引用)
- 東京都環境局 (2005) 平成 12～15 年度の有害大気汚染物質のモニタリング調査結果. (<http://www2.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/yugaitaiki/yugai.htm> から引用)
- 東京都下水道局 (2005) 数字で見る東京の下水道 平成 13 年度～16 年度の下水处理状況. (<http://www.gesui.metro.tokyo.jp> から引用)
- 東京都水道局 (2005) 浄水場の水質検査結果. ([http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w\\_info/s\\_kekka-map.htm](http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka-map.htm) から引用)
- 内藤裕史 (2001) ヒ素 一事例・病態・治療一、中毒百科 改定第 2 版, 275– 279, 南江堂.
- 中島貴子 (2004) 食品安全をめぐるディスコミュニケーション—食品安全委員会への提言—. 社会技術研究論文集, **2**, 321– 330. (<http://www.shakai-gijutsu.com/ronbun2/321.pdf> から引用)
- 中島貴子 (2005) 森永ヒ素ミルク中毒事件 50 年目の課題. 社会技術研究論文集, **3**, 90– 101. (<http://www.shakai-gijutsu.com/ronbun3/p090-101.pdf> から引用)
- 中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 竹内幸子, 森田陽子, 圓藤陽子 (2005) ヒ素の生物学的モニタリングに関する検討—海産物摂取による影響—. 産衛誌, **47**, 595. (講演要旨)
- 仁藤裕子, 坂部貢, 山内博, 相川浩幸, 吉田勝美 (2000) 急性ヒ素中毒の妊娠ラットの胎仔における脳障害の研究. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 300–305.
- 日本化学会編 (1993) 化学便覧 基礎編 (改訂 4 版), 丸善, 東京.
- 日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版 水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.
- 日本産業衛生学会 (2000) ヒ素およびヒ素化合物. 発がん物質の提案理由. 産衛誌, **42**, 186.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150–177.
- 日本地質学会環境地質研究委員会編 (1998) 地質環境と地球環境シリーズ 4, 砒素をめぐる環境問題, 東海大学出版会, 東京.
- 原一夫 (2003) ボーエン病. 病理と臨床, **21**, 1331–1336.
- 原田正純, 堀田宣之, 津田秀俊, 柳楽翼, 山本真, 横井英紀, 岩切裕 (1988) 石黄工場廃液による砒素中毒 (中条町)—28 年目の追跡調査—. 公害研究, **17**, 58–65.
- 平田美由紀, 田中昭代, 久永明, 石西伸 (1990) 無機ヒ素の代謝と腎毒性に及ぼすグルタチオン合成阻害の影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, **1**, 121–122.
- 不破敬一郎編 (1986) 生体と重金属, 講談社, 東京.
- 堀田宣之 (2004) アジアの砒素汚染. AAN ブックレット 1, 発行: アジア砒素ネットワーク, 宮崎. (アジア砒素ネットワーク HP, <http://www.asia-arsenic.jp/jp/>)
- 前田滋 (1998) ヒ素・アンチモン化合物の環境影響, 化学工業, **49**, 941–947.

- 松浦 (永崎) 克子, 坂本浩子, 祖父尼俊雄, 林真, 本間正充 (2005) 無機および有機ヒ素化合物の *in vitro* 遺伝子突然変異誘発性と, その食物摂取からの遺伝毒性リスク. *Environ. Mutagen Res.*, **27**, 153–160.
- 宮本聖子, 石井孝典, 局 哲夫, 瀬口正志, 神徳宗紀, 立川洋一, 岩田芽久美, 柴田哲雄, 那須勝 (2002) 砒化水素中毒による著明な溶血および多臓器不全を呈した 2 症例. *ICU と CCU*, **26**, S100–S102.
- 森博美, 山崎太 (1999) 砒素化合物. *Pharma Medica*, **17**, 92–94.
- 山内博 (1985) 2. ヒ素の生体への影響, 2・2 生体内動態, pp.27–44, 石西ら監修, ヒ素-化学・代謝・毒性, 恒星社厚生閣. 東京.
- 山内博 (2000a) 哺乳動物におけるヒ素代謝. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 25–34.
- 山内博, 山村行夫 (2000b) 砒素中毒. *Medical Practice*, **17**, 1539–1541.
- 山県登 (1977) 微量元素－環境科学特論－. 産業図書, 東京.
- 吉田 香, 翁 昌子, 北村 真理, 周 栩, 鰐淵 英機, 圓藤 吟史, 黒田 孝一 (2004) 食餌中のシステインおよび腸内細菌がヒ素の代謝に与える影響. *生活衛生*, **48**, 407–414.
- 吉田貴彦, 山内博 (2000) 最近の中国における砒素中毒について. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 45–53.
- 吉村尚久・赤井純治 (2003) 土壌中の堆積物中のヒ素の挙動と地下水汚染－総説－, *地球科学*, **57**, 137–154.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	金井 勝彦 山根 重孝

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響（6章）

青山 勲 岡山大学 資源生物科学研究所

ヒト健康への影響（7章）

今井 清 財団法人食品農医薬品安全性評価センター

改訂記録

2006年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づき原案作成

2007年 9月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会審査部会

第31回安全評価管理小委員会審議了承

2008年 11月 有害性部分の見直しに基づく修正（正誤表参照）

正誤表

修正日時：2008年 11月

頁・行	該当部分	修正後
97 頁 b-1-2. ラット 9 行	<u>摂餌量の一時的な減少があることから、</u>	<u>肝臓重量の増加がみられていることから、</u>