

平成16年度第1回ジフェニルアルシン酸に係る 健康影響等についての臨床検討会

日時： 平成16年5月26日（水） 14：00～16：00

場所： 経済産業省別館会議室（経済産業省10階1012号室）

議 事 次 第

- 1 申請手続について
- 2 健康診査について
- 3 毒性試験等の中間報告について
- 4 その他

第9回ジフェニルアルシン酸に係る健康影響等についての 臨床検討会議事要旨（案）

- 1 日時 平成16年3月31日 15:00～17:00
- 2 場所 経済産業省別館会議室（経済産業省8階817号室）
- 3 出席者
（検討会委員）櫻井治彦、石井一弘、柴田康行、土田昌宏、徳留信寛、
山木戸道郎
（環境省）上家特殊疾病対策室長、三宅環境リスク評価室長他
（参考人）平田和歌山大学工学部長、森本城西大学教授、
鶴田中央労働災害防止協会非常勤、
三菱化学安全科学研究所
（オブザーバー）茨城県：荒木保健予防課長、菊池生活衛生課長、
緒方潮来保健所長
- 4 開会
- 5 検討会での確認事項
第8回検討会の議事要旨（案）を確認した。
- 6 議事概要
 - (1) 申請手続について
ジフェニルアルシン酸汚染地域の広がりについて平田参考人から説明があり、検討の結果、ジフェニルアルシン酸による地下水汚染の範囲はA Bトラック内に限定されること及び長期的には汚染範囲が拡大するおそれは否定できないが、今後も急速に汚染範囲が拡大するとは考えにくいことが確認された。
緊急措置事業における新規申請状況、分析状況及び手帳交付状況について、A Bトラック内の基準値以下井戸及び未申請井戸の対応状況を中心に茨城県及び柴田委員から説明があった。
また、分析の結果を基に、臨床検討会に諮るべき要検討事例について茨城県から説明があった。検討の結果、新たに生体試料でジフェニルアルシン酸が検出された6人の申請者をこの事業の対象者とするとともに、井戸水でジフェニルアルシン酸が検出されなかった申請者55人をこの事業の対象者とししないことを確認した。この結果、申請者376人のうち対象者は116人、対象外の者は239人、分析調査中の者は21人となった。
 - (2) 健康診査について
医療手帳交付者に係る健康診査の実施状況について茨城県から説明があった。
また、健康診査項目のうちジフェニルアルシン酸分析のための尿及び血液の採取状況について石井委員から説明があった。
さらに、飲水中止期間とジフェニルアルシン酸濃度の相関関係について石井委員から説明があった。
 - (3) 研究班等からの報告について
毒性試験の実施状況について、事務局及び三菱化学安全科学研究所から説明があった。

また、化学物質等の経皮吸収及びその試験方法について、森本参考人及び鶴田参考人から説明があった。検討の結果、今後、両参考人の意見に沿って経皮吸収試験を実施することとなった。

(4) その他

次回の検討会の開催については、5月中の実施を目途に、事務局において再度各検討員とスケジュールの調整をすることとなった。

平成16年度第1回ジフェニルアルシン酸に係る
健康影響についての臨床検討会

資 料

ヒ素汚染による健康被害者に対する緊急措置事業の実施状況

茨城県保健福祉部

1 医療手帳申請者井戸水状況

(平成16年5月21日現在)

(単位 人)

区分	総ヒ素検出者等		A井戸飲用者 (ヒ素濃度450倍)	M住宅飲用者 (水質検査不能)	合計
	DPAA(+)	DPAA(-)			
6月	0	11	30	5	46
7月	53	100	0	8	161
8月	0	21	3	31	55
9月	3	1	0	5	9
10月	0	9	0	4	13
11月	3	0	0	0	3
12月	1	0	0	0	1
1月	15	1	0	0	16
2月	15	2	0	0	17
3月	4	51	0	0	55
4月	35	4	0	0	39
5月	9	0	0	0	9
合計	138	200	33	53	424

2 医療手帳交付申請審査状況

(平成16年5月21日現在)

区分		A地区	B地区	その他	計
医療手帳申請者数		162	145	117	424
申請処理状況	医療手帳交付者	53	63	0	116
	検査・審査中の者	18	48	3	69
	交付対象外者	91	34	114	239

医療手帳交付者の健康診査進捗状況について

平成16年5月21日

茨城県保健福祉部

1 健康診査受診状況について

(1) 対象者	健康管理調査対象者	30名
	医療手帳交付者	86名
	合計	116名
(2) 受診者	健康管理調査対象者	30名
	医療手帳交付者	70名
	合計	100名
(3) 未受診者	16名の内訳	
	夏休み受診希望者	8名
	3月31日手帳交付者	6名
	妊娠中	2名

2 健康診査実施機関（平成16年度予定）

筑波大学附属病院

茨城県立こども病院

県立こども福祉医療センター

鹿島労災病院*

総合病院国保旭中央病院*

（*印の医療機関については調整中）

3 平成16年度の健康診査実施方法について

別添資料のとおり

平成16年度の健康診査実施方法について

平成16年5月21日

茨城県保健福祉部

(1) 健康管理調査対象者について

健康管理調査対象者の今年度の健康診査については、下記のとおり実施予定。

対象者人数：30名

日 程：6月から開始

予定人数：週に6～7名程度

実施機関：筑波大学附属病院、県立こども病院、
県立こども福祉医療センター

健康診査項目： 問診

神経内科診察

耳鼻咽喉科診察・検査（成人のみ）

小児科神経発達検査

ジフェニルアルシン酸の検査

脳血流シンチ検査

頭部MRI検査

脳波検査

(2) その他の医療手帳交付者について

下記のとおり筑波大学附属病院と調整。（他病院については現在協議中）

対象者人数：80名（平成16年2月末までの手帳交付者）

日 程：第1回検診の概ね12ヶ月後から開始（9月からを予定）

予定人数：週に6～7名程度

実施機関：筑波大学附属病院（他の4病院については、協議中）

健康診査項目： 問診

神経内科診察

ジフェニルアルシン酸の検査

脳血流シンチ検査（初回のみ全員、以後有所見者）

MRI検査（初回のみ全員、以後有所見者）

小児神経発達検査

なお、3月31日以降の対象者に対しては、別途日程調整を行い、第1回目の健康診査を実施する。

ジフェニルアルシン酸毒性試験等の中間報告について

28日間反復投与毒性試験（ラット）

14日予備試験（投与用量：1.7、17 および 170mg/kg/day）の結果を受け、28日試験では、0（対照）、0.3、1.2 および 5.0mg/kg/day の用量で1日1回、計28日間 DPAA を経口投与した。対照群および 5.0mg/kg 群には14日間の回復期間を設けた。検査項目として、活動性・一般症状・体重・摂餌量・血液検査・尿検査・臓器重量等を検討した。検査方法は OECD テストガイドラインに準拠した。ジフェニルアルシン酸の投与に起因すると考えられる主な影響を以下に示す。

検査事項		0.3mg/kg 群 (0.086 mgAs/kg 群)	1.2mg/kg 群 (0.344 mgAs/kg 群)	5.0mg/kg 群 (1.431 mgAs/kg 群)
動物数		雄 5, 雌 5	雄 5, 雌 5	雄 10, 雌 10
活動性	10 分毎の行動数カウント	-	-	(雌)
一般症状	易刺激性, 振戦, 小脳症状, 活動性低下等	-	-	雌雄ともほぼ全例
	死亡	-	-	雄 3/10, 雌 6/10
体重	1 週間毎測定	-	-	
摂餌量	1 週間毎測定	-	-	
血液検査	血液像異常	雄	-	Hb, Ht, Ret. Plt, 分画異常
		雌	-	Hb, Ht 分画異常
	生化学検査 肝機能検査異常	-	-	GOT, GPT, γ -GT ALP, T.Bil TP, ALB
尿検査	ビリルビン尿	-	雄 2/5, 雌 1/5 (有意差なし)	雌雄ともほぼ全例 (有意差あり)
臓器重量		-	-	肝臓, 胸腺

- , 変化なし ; , 上昇 ; , 低下

なお、病理所見については、現在実施中であり、最終結果はその後確定（平成16年夏頃予定）

今後の方針：より長期の毒性検査（90日間反復投与毒性試験）を早急に実施。

経皮吸収試験

目的：ジフェニルアルシンの経皮吸収の程度を検討するために実施。

方法：OECD ガイドラインの経皮吸収 in vitro 法に準拠し、ヘアレスラット 4 匹の腹部皮膚を摘出。角質層側（体外側）に 123.1 $\mu\text{gAs/mL}$ （A井戸の約 50 倍）のジフェニルアルシンリン酸緩衝液、真皮側（体内側）にリン酸緩衝液（pH 7.4）を設置し（図 1）経時的に真皮側の溶液を採取し、サンプル中のジフェニルアルシンの量を測定した。

結果：真皮側に検出されたジフェニルアルシンの濃度をもとに、皮膚透過曲線を作成し（図 2）、それをもとにジフェニルアルシンのラット皮膚透過係数を下記の通り算出。

$$\text{ラット皮膚透過係数}(P_{app}) = 6.26 \pm 0.42 \times 10^{-8} \text{ (cm/s)}$$

$$\text{吸収量} (\mu\text{g}) = 6.26 \times 10^{-8} \text{ (cm/s)} \times \text{DPAA濃度} (\mu\text{g/cm}^3) \times \text{体表面積} (\text{cm}^2) \times \text{暴露時間} (\text{s})$$

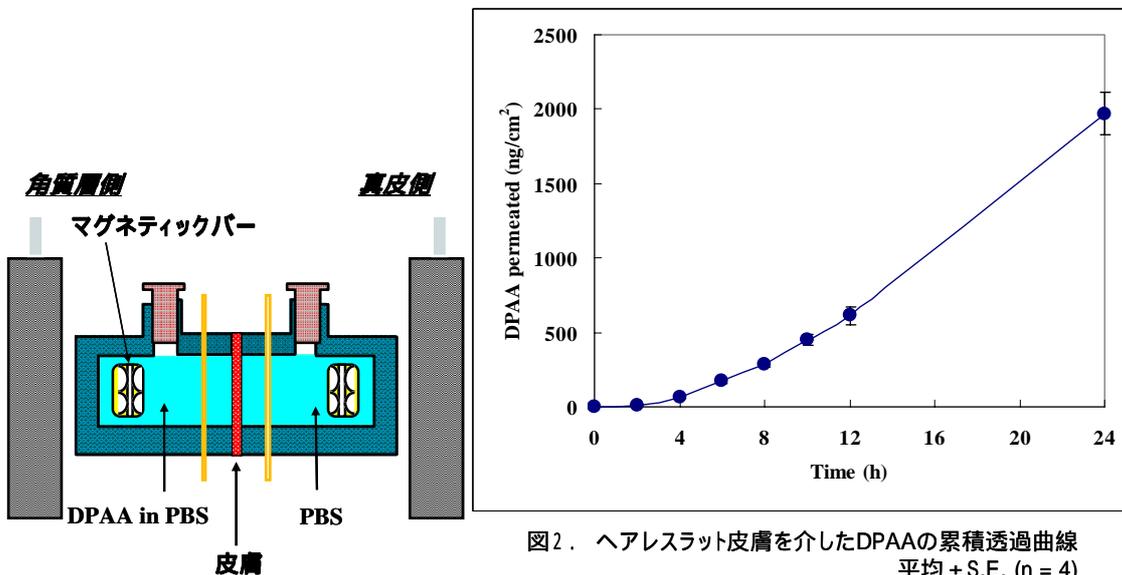


図 2. ヘアレスラット皮膚を介したDPAAの累積透過曲線
平均 \pm S.E. (n = 4)

図 1 . 皮膚透過試験用 2 チャンバー拡散セルの模式図

例)使用可能最高濃度B井戸 252.3(ngAs/mL)に 30 分間入浴する(体表面積 1.6 m^2 と仮定)ことを想定

$$\begin{aligned} \text{吸収量} &= 6.26 \times 10^{-8} \text{ (cm/s)} \times 0.2523 (\mu\text{gAs/cm}^3) \times 16000 (\text{cm}^2) \times 30 \times 60 \text{ (s)} \\ &= 0.455 \mu\text{gAs} = 0.455 \times 10^{-3} \text{mgAs} \end{aligned}$$

$$\text{体重あたり入浴による吸収量} = 0.455 \times 10^{-3} \text{mgAs} / 50 \text{kg} = 0.09 \times 10^{-4} \text{mgAs/kg/day}$$

*) なお、現在A井戸 (2262 ngAs/mL) については、埋没し使用していないが、30 分入浴による吸収量は $0.082 \times 10^{-3} \text{mgAs/kg/day}$ である。

今後の方針： ヒト皮膚 in vitro 経皮吸収試験を行いヒト皮膚の透過係数の算出
ラット in vivo 経皮吸収試験による体内動態の確認 を行う予定。

A・Bトラック地区水道未加入世帯の井戸水のD P A A濃度調査結果

H16.5.26茨城県保健福祉部

1 検査対象の範囲及び井戸の数

(1) 対象範囲

県が定めたA・Bトラックを含む地区(以下A・Bトラック地区)の水道未加入世帯においてD P A Aの検査を実施していない256井戸

(2) 採水状況

採水日：平成16年4月22日～28日

採水件数：256井戸のうち228井戸について採水

残り28井戸の内訳

- ・閉鎖等：9井戸
- ・採水拒否：8井戸
- ・連絡不能：11井戸

2 D P A Aの検査結果(総数228井戸)

不検出：215井戸

検出：8井戸(内2井戸は既検出井戸と重複)

新規検出井戸：6井戸，利用者12世帯31人(2共同住宅を含む)

痕跡：3井戸，利用者11世帯23人(2共同住宅を含む)

精査中：2井戸

上記世帯数及び人数は，平成16年3月1日現在の住民基本台帳(登録)による。

3 その他

水道加入世帯の井戸については，現在実施中のアンケート調査により，井戸数，使用実態等を把握後，検査を実施する予定。

緊急措置事業等に係る対応について

ジフェニルアルシン酸に係る健康影響等についての臨床検討会

平成16年5月26日

1. 毒性試験等の結果（中間報告）について

本日の臨床検討会に報告された、28日反復投与毒性試験の中間報告によると、行動確認検査、臨床症状、血液検査、尿検査等を実施した段階で（病理学的検査は、実施中）1.2mg/kg/day（総ヒ素換算 0.334 mgAs/kg/day）では影響（血液検査等）がみられたものの、0.3mg/kg/day（0.086mgAs/kg/day）での作用は現時点では確認できなかった。

< 対応方針 >

国は、ジフェニルアルシン酸の90日暴露試験等必要な調査研究を引き続き進め、併せて、住民への正確な情報提供に努める。

2. 経皮吸収試験の結果（中間報告）について

ラットを用いた経皮吸収試験の中間報告によると、ジフェニルアルシン酸は、経皮吸収がみられ、そのラット皮膚透過係数(Papp)は、 $6.26 \pm 0.42 \times 10^{-8}$ (cm/s)であることが報告された。また、吸収される量は、濃度、曝露時間、曝露体表面積に比例する。中間報告の段階ではあるが、これらの結果を受け、検討の結果、以下の方針のとおり対応を求めることとした。

< 対応方針 >

現時点での試験結果によると、現在使用が可能な最高濃度の井戸水への30分間の全身暴露による経皮吸収量は、28日反復投与毒性試験でラットに対しての作用が確認されていないジフェニルアルシン酸量に対して、1万分の1程度となっており、極めて少量となっている。

使用可能最高濃度井戸 DPAA 濃度	252.3ngAs/ml
30分間入浴時の吸収量	0.09×10^{-4} mgAs/kg/day
28日暴露試験での影響未確認量	0.086mgAs/kg/day
（当初の最高濃度井戸 A 井戸については、既に埋設済）	

しかしながら、今回の試験結果は中間報告であり、今後90日曝露試験結果も見ていく必要があることから、県は、念のため、可能な限りABトラック地区内の井戸水の入浴への使用を控えることが望ましいことについて、周知を行う（特に、乳幼児、妊産婦）。また、やむを得ず、入浴に使用する場合は、シャワー、かけ湯の活用やタオル等で素早く拭き取ることの励行により、お湯への暴露時間の短縮に努めるよう指導することが必要である。

国は、ジフェニルアルシン酸の経皮吸収に関する調査研究（ヒト皮膚試験、ラット *in vitro* 試験及び疫学研究）を引き続き進め、新たな知見が明らかとなった場合には、臨床検討会で再検討を行う。併せて、住民への正確な情報提供に努める。

2. ABトラック地区内のジフェニルアルシン酸検出状況について

平成16年4月、ABトラック地区内の水道未加入世帯におけるジフェニルアルシン酸検査未実施の井戸について、ジフェニルアルシン酸検査を実施した。

対象井戸： 256井戸

採水検査井戸：228井戸

（残り28井戸の内訳：閉鎖等；9井戸、採水拒否；8井戸、連絡不能；11井戸）

検査結果： 不検出；215井戸

検出； 8井戸（内2井戸は既検出井戸と重複）

痕跡； 3井戸

精査中； 2井戸

< 対応方針 >

県は、9井戸の世帯に対し個別世帯ごとに積極的な医療手帳申請勧奨を行うとともに、環境省において生体資料の調査を実施する。

3. 医療手帳交付者の医療給付について

緊急措置事業では、医療手帳対象者の医療費自己負担分を支給しているが、その際、ジフェニルアルシン酸の曝露に起因するものでないこと

が明らかな疾病等については対象外としている。本事業を円滑に実施するために、適応対象及び適応対象外の疾病範囲を再度、医療機関に周知を行うとともに、給付対象外疾患等を記載した用紙を医療手帳添付用に配布することが必要である。

4 . 国、県による総合相談会の開催について

医療手帳交付者等に対し、正確な情報提供や、個別相談の場の提供による不安の軽減等を目的に、国、県による総合相談会を実施する。(全体状況の説明6月12日、個別相談6月13日、場所、時間は調整中)