

ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究について

I 分析研究班

- (1) ジフェニルアルシン酸等の体内動態に関する研究

II 毒性研究班

- (1) ジフェニルアルシン酸の代謝活性化と解毒に関する研究
- (2) カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の生態影響
- (3) ジフェニルアルシン酸の長期毒性に関する研究
- (4) ジフェニルアルシン酸による神経症状発症のメカニズムの解明に関する研究

III 臨床研究班

- (1) 若年層における脳血流シンチグラフ (^{123}I -IMP-SPECT) の正常対照群データベースを用いた画像解析法の確立
- (2) 小児におけるジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究
- (3) ジフェニルアルシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロンCT (PET) の解析

IV 疫学研究班

- (1) ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究

I 分析研究班

(1) ジフェニルアルシン酸等の体内動態に関する研究（柴田先生）

① 目的

DPAA による環境汚染実態の解明や人のばく露状況の把握などを目的として、様々な試料に対する DPAA 並びに関連有機ヒ素化合物の分析手法を開発、確立し、また分析データの精度管理のための分析手法の標準化、精度管理手法の検討と均質化試料の作成等の作業をあわせて行ってきた。現在は、DPAA の神経毒性のメカニズムを明らかにし、ばく露被害者の治療法開発等に役立つ基礎情報を取得することを目的に、DPAA の脳内移行の時間変化、及び DPAA 飲水による神経伝達物質濃度の変化を解析する手法を確立することを目標に研究を行っている。

② H23-25年度の研究計画と成果

これまでに、ラットを用い、各臓器、組織並びに脳内各部位への DPAA の蓄積状況とその変化を明らかにした。また、より人間に近いサルを用いた研究により、サルとラットでは DPAA の蓄積状況が定量的に異なる傾向がみられたことから、臨床班と共同でサルの体内、脳内蓄積状況の解明を進めてきた。

その結果、平成 23 年度までに、ラット同様 DPAA を投与すると脳内濃度が最も高くなり中止後の残留性ももっとも高いこと、濃度的にはラットよりさらに高濃度となり、人へのばく露と蓄積の推定にはサルの情報を使うべきこと、DPAA の代謝による脱フェニル化、メチル化は肝臓では起きているように見えるが脳内では顕著な代謝は見られないことなどが明らかとなった。

現在、DPAA の神経毒性のメカニズムを明らかにし、ばく露被害者の治療法開発等に役立つ基礎情報を取得する目的で、脳内への移行過程の追跡手法の開発に本格的に取り組むを進めている。脳内への取り込みについては、DPAA 含有水を飲水させたマウスのマイクロダイアリシス-LCMSMS 分析を繰り返し行って、信頼性の高い結果を得ることができた。その結果、飲水後 15 分以内に脳内に DPAA が出現し始めること、そのピークは 1 時間余り後で、その後 2 時間程度の半減期で減少していく様子、脳内に出現する DPAA ピークの濃度は飲水した DPAA 濃度に比例すること、を明らかにすることができた。

平成 25 年度は毒性メカニズム解明の観点から、DPAA の脳内移行の追跡のみならず、神経伝達物質等の測定から脳神経系に与える DPAA の初期影響を同時に把握する手法の開発を目的として研究を推進する。モノアミン系並びにアミノ酸系の主要な神経伝達物質とその主要代謝産物について、LCMSMS でマイクロダイアリシス溶液中の測定が可能な方法を検討、開発し、H25 年度中に、マイクロダイアリシスを継続しながら、DPAA 飲水時に神経伝達物質濃度の変動もあわせて観察し、その影響を解析する手法として確立することを目標に研究を進める。

さらに、臨床班から依頼を受け、保存へその緒の分析を行ったところ、実際に平成 15 年以前の過去の一時期にすでに DPAA 汚染が始まっていたことを確認できた。 DPAA 汚染がいつ

ごろからおきていたかを明らかにできる可能性のある重要な試料であることが確認できたへその緒については、新たな試料が得られれば分析を継続し、DPAA による地下水汚染の経年変化についてさらに情報を蓄積する予定である。

③ 今後の展望・計画について

DPAA の摂取により震戦やぴくつき、歩行障害など行動影響が出ることが知られている。また、脳血流の変化など代謝維持に関連する影響も明らかにされてきている。したがって、DPAA の脳神経系への影響で、神経伝達物質への影響、代謝関連の物質や酵素への影響などが重要な課題と考えられるが、これらの研究はあまり進んでいない。治癒や回復の促進を図るために、また、今後の経緯を予測しながらいち早く的確な対処を進める上で、DPAA の毒性影響が及ぶ範囲を把握し、毒性発現機構を理解することが欠かせないと考えられる。

分析班では実験動物を使って DPAA の脳内移行状況を把握しながら上記に関連する脳内低分子の測定を同時に行う分析システムの開発を始めており、一部の物質に影響が出ている様子が明らかになりつつある。これまで行動影響は認められているもののそのメカニズムがよくわかっていない DPAA の神経伝達物質への影響、脳神経系の、代謝関連物質や酵素への影響について研究を進め、影響の表れる物質を明らかにして毒性発現機構の解明に資するとともに、健康被害者の健康回復に貢献することが重要な課題と考えている。今後は、実際に DPAA を摂取した実験動物で行動試験を行いながら同時に物質影響の解析を進めることで、健康被害者で確認された各症状と原因物質との関係を明らかにできることが期待される。

II 毒性研究班

(1) ジフェニルアルシン酸の代謝活性化と解毒に関する研究 (平野先生)

① 目的

DPAA の代謝を明らかにし、DPAA の体外排泄機構や排泄促進に関する研究を進めることにより、体内に DPAA が蓄積していると懸念されている住民の不安を軽減するとともに、薬剤による DPAA の解毒の可能性を確認する。

② H23-25年度の研究計画と成果

経口摂取することにより体内に吸収された DPAA は、尿や糞中に DPAA として排泄されるが、肝臓においては以下の代謝を受けており、吸収された DPAA がそのまま DPAA として体外へ排出されるわけではないことを明らかにしている。

DPAA (+5) → DPAA (+3) グルタチオン抱合体 → [DPAA (+3)] (加水分解生成物であるが未同定)
→ DPAA (+5) → 排泄

また、その過程で赤血球に DPAA が蓄積することも明らかにしている。
以上のような代謝過程において、三価のヒ素キレート剤やグルタチオン抱合阻害剤により、DPAA の体外排泄が促進されるのかどうかについて検討を行う。

③ 今後の展望・計画について

現在進行中の研究課題は H 2 5 年度で終了する予定で、継続の予定はない。
しかしながら、DPAA の汚染源であるコンクリート塊は除去されたが、依然地下水は汚染されており、農作物への蓄積される可能性があることから、毒性学的研究を継続するにあたっては、土壌から農作物 (コメ) への DPAA 蓄積過程と、食物 (コメ) 由来の DPAA (MPAA) の摂取量の把握であると考えられる。

(2) カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の生体影響 (石井一弘先生)

① 目的

本研究はヒトに近い霊長類のカニクイザルを用いて、ヒトでの DPAA ばく露と近似する 1mg/kg/day を投与し、中枢神経内における DPAA 残留性や DPAA の中枢神経系に対する長期的な影響を明らかにすることが目的である。カニクイザルにおける中枢神経系での DPAA 残留性、ポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) 所見とそれに対比する脳病理学的所見を検索することは DPAA ばく露者における脳 PET 所見、脳血流 SPECT 所見の解釈や DPAA の長期健康影響を推察する際の重要な知見が得られると考えられる。

② H23-25年度の研究計画と成果

DPAA は中枢神経組織内において長期間、高濃度に存在していることが明らかになった。ま

た、カニクザルの脳 PET 検査では後頭葉で DPAA ばく露直後から 12 カ月まで経過中、常に血流低下が認められ、脳糖代謝は小脳・脳幹・後頭葉で他の脳部位と比較して糖代謝が低い傾向であり、ヒトと同様の結果が示された。さらに脳 PET を用いた脳糖代謝値と DPAA 残留量が負の相関することがわかった。これら DPAA 投与カニクザル脳を病理組織学的に調べたところ、急性期、慢性期のどちらにおいても小脳皮質の顆粒細胞やプルキンエ細胞、小脳核の神経細胞について明らかな変化はなく、白質の脱髄、分子層や顆粒層の萎縮も認められず、組織学的に明らかな反応性変化や炎症反応は認められなかった。しかし、DPAA 高濃度ばく露者でばく露中止 5 年後に優位半球側頭葉の脳萎縮を認めることや、*in vitro* の実験で DPAA により生じる強い酸化ストレスに応答して抗酸化ストレス因子の発現を上昇させることが解明されている。

近年、神経変性疾患において細胞内酸化ストレスの増加、細胞内蛋白質の品質管理・分解処理系の破綻(ユビキチン-プロテアソーム系の障害)が細胞死の共通経路と見なされている。遺伝的素因に加えて、老化(aging)や環境汚染物質などが酸化ストレスの増加やユビキチン-プロテアソーム系障害を誘導する因子として疑われている。以上のことから、DPAA ばく露カニクザル脳でのミトコンドリア機能障害や関連蛋白質の発現低下や細胞内または核内ユビキチン化凝集物の検索などを行い、神経変性疾患に類似の免疫組織学的異常所見の有無を明らかにしたい。

③ 今後の展望・計画について

神経変性疾患にも認められる病理所見や生化学的变化が DPAA ばく露カニクザル脳でも同様に認められれば、原因が明らかになっていない神経変性疾患の発症メカニズムに DPAA などのヒ素化合物が関与している可能性を示す重要な知見である。同時に DPAA ばく露者における神経変性疾患の発症率を疫学的に追跡調査することが必要である。本研究で脳血流低下、脳糖代謝低下、脳萎縮などの DPAA の脳に与える影響を実験動物で明らかにすることは DPAA ばく露者の現状評価、将来の安心安全に寄与することができると考える。

(3) ジフェニルアルシン酸の長期毒性に関する研究(鰐淵先生)

① 目的

ジフェニルアルシン酸(DPAA)のヒトへの健康影響を評価する際に、動物実験結果の外挿が大きな一助となりえる。本研究は、DPAA のマウスおよびラットにおける DPAA の長期毒性および発がん性を明らかにし、ヒトに対する DPAA の健康影響評価に必要な不可欠な基礎データを提供することを目的とする。

② H23-25年度の研究計画と成果

I) DPAA のマウスにおける慢性毒性および発がん性を明らかにするために、52 週間慢性毒

性試験および78週間発がん性試験を施行し、H23年から25年まで3年間かけてその有害性の評価を行う。

慢性毒性試験では、雌雄C57BLマウスにDPAAを0、6.25、12.5および25 ppmの用量で52週間飲水投与した結果、肝臓において、雌の25 ppm投与群で対照群に比較して巣状壊死および胆管増生の頻度が有意に増加した。このことから、DPAAが雌マウスに対して肝毒性を有することが明らかとなった。一方、腎臓、肺、消化管では毒性は認められなかった。H25年度に、上記以外の臓器の解析を進め、DPAAの有害性指標となる無毒性量を明らかにする予定である。

発がん性試験では、雌雄C57BLマウスにDPAAを0、6.25、12.5および25 ppmの用量で78週間飲水投与した。これまでの解析結果により、DPAAが肝臓、腎臓および肺に発がん性を示さないことが明らかとなった。H25年度に、上記以外の臓器におけるDPAAの発がん性の有無を明らかにする予定である。

Ⅱ) DPAAの全身諸臓器に対する発がん修飾作用を明らかにするために、32週間ラット中期多臓器発がん性試験を行った結果、DPAAが肝細胞系のみならず、胆管腫瘍の発生においても促進作用を有することが明らかとなった。H25年度に、DPAAの胆管腫瘍促進作用の作用機序を解明する予定である。

③ 今後の展望・計画について

これまでの成熟ラットおよびマウスを用いた発がん性試験ではDPAAの発がん性は認められなかったことから、ばく露地域の成人に対しては、DPAAが明らかな発がん性はないと予測される。しかし、無機ヒ素が通常投与では発がん性はみられないが、経胎盤ばく露の場合には児マウスの肝、下垂体、肺及び卵巣に発がん性が認められることから、DPAAの胎児期ばく露による発がんリスク評価が必要である。したがって、今後は、マウスの経胎盤ばく露によるがん原性試験を行い、胎児期にばく露された子供の発がんリスク評価に必要な基礎データの提供を検討している。

(4) ジフェニルアルシン酸による神経症状発症のメカニズムの解明に関する研究 (根岸先生)

① 目的

本研究はDPAAばく露による小脳症状を主徴とする神経症状に対し発症予防薬・症状治療薬の提案を目指し、ラット小脳を題材として細胞レベルと個体レベルでDPAAの影響メカニズムの解明に努めている。

② H23-25年度の研究計画と成果

これまでにDPAAは小脳のアストロサイト（グリア細胞の一種）において酸化ストレスおよび神経機能の修飾や脳血流量のコントロール等様々な作用を有する神経・血管作動性ペプチ

ド (MCP-1、Adrenomedullin、FGF-2、CXCL1 等) の遺伝子発現上昇およびペプチドの分泌亢進を引き起こすことを小脳培養細胞 (神経細胞グリア細胞混合培養、 $10 \cdot \text{M}$ DPAA) および成体ラット (100 mgDPAA/L 飲水、21 日間) を明らかにし、加えて DPAA ばく露により行動学的に多動を示すことを明らかにした (Negishi *et al.*, *J Neuropath Exp Neurol.* 71:468-79, 2012)。平成 23 年度以降も引き続き DPAA の影響を多角的に評価し、個体レベルではラットに出生直後から生後 6 週齢または生後 12 週齢まで DPAA ばく露 (20 mgDPAA/L、飲水) を行った結果、行動学的に多動および記憶学習障害を示すこと、生化学的に小脳においてグルタチオン減少、またグルタミン酸受容体の発現減少が生じることを確認した。興味深いのは生後 6 週齢までのみ DPAA にばく露したラットは生後 12 週齢において多動は示さないが記憶学習障害は示したことである。つまり、発達期 DPAA ばく露は多動と記憶学習障害を引き起こすがそのメカニズムは異なり、多動はその時脳内にある DPAA が直接的に関与する一方、記憶学習障害は DPAA が消失しても続くことから正常脳発達が器質的に歪められた結果であることを示唆している。また、本実験系 (20 mgDPAA/L、飲水投与) の小脳組織中ヒ素濃度を測定したところ $40 \cdot \text{M}$ 相当に達していた。一方、細胞レベルでは DPAA の標的細胞である小脳アストロサイト選択的培養系においても DPAA ($10 \cdot \text{M}$ 、96 時間) による神経・血管作動性ペプチドの異常放出を確認した。次いで細胞の種々の機能発現に重要な役割を果たす MAP キナーゼ (リン酸化酵素) の活性化を検討した結果、3 種類の MAP キナーゼ (ERK1/2、p38MAPK、SAPK/JNK) の活性化が確認された。さらにプロテインキナーゼの活性を評価したところ DPAA による PKA および PKD の活性化を確認した。そして ERK1/2 の薬理的活性化阻害剤 (U0126) または抗酸化剤として知られる N-アセチルシステインの同時投与が DPAA ばく露による影響をほぼ完全に抑制することを明らかにした。現在、他の MAP キナーゼの役割も評価しているが、まず現時点では N-アセチルシステインが発症予防的薬物の候補である。本年度については既に培養アストロサイトにおいて DPAA によるグルタチオンの細胞外への大量放出および細胞内濃度の低下を確認しており、前述の影響にはグルタチオンが深く関与していると考えている。今年度は影響メカニズムのさらなる解明に加えサルおよびヒト由来のアストロサイトについても評価し、ヒトにおけるリスク評価に向けて外挿可能な情報を提供する。

③ 今後の展望・計画について

本研究は開始当初より DPAA による神経症状に対する発症予防薬または症状治療薬の提案を目指し細胞毒性評価から始め、以後躰くことなく順調に進行している。平成今後は DPAA という物質に対する小脳組織および細胞の様々な反応のパスウェイの全貌の把握を狙う。また、DPAA ばく露によるアストロサイトにおける神経・血管作動性ペプチドの異常放出の生物学的意義 (脳血流量への影響等) の解明も試みたい。順次明らかになったメカニズムに基づいて治療薬・予防薬をリストアップし細胞レベルで評価した後、DPAA ばく露ラットをモデルとして神経症状、特に多動および記憶学習障害への効果を評価する応用研究を考えている。既にこれまでの研究成果から N-アセチルシステインはもとより、神経・血管作動性ペプチドの拮抗薬、各種キナーゼ活性阻害剤、および脳内のグルタチオンを制御する薬物等を候補と

して考えているので、その効果を実際に個体 (*in vivo*) で評価する。DPAA の影響は他の無機・有機ヒ素化合物とは異なり神経毒性学的に考えて非常にユニークであり、従来のヒ素中毒に対する排泄を促す治療に加えて、本研究で明らかになる DPAA による細胞内外のシグナル異常を寛解する薬物療法が神経症状の発症予防および対症療法に効果的かつ重要な選択肢となると考えられる。

Ⅲ 臨床研究班

(1) 若年層における脳血流シンチグラフ (^{123}I -IMP-SPECT) の正常対照群データベースを用いた画像解析法の確立 (石井一弘先生)

① 目的

本研究では形態画像解析用および機能画像解析用の健常群データベースを作成し、これらを用いて DPAA ばく露者における客観的、定量的脳血流変化を明らかにし、脳血流 SPECT 検査を客観的生物指標として確立させることと、頭部 MRI データを用い、ばく露者の脳容積変化を健常者と比較することを目的とした。実際の健康診査で実施されている DPAA ばく露者の脳血流スペクトや脳 MRI を用いて、血流の回復過程や脳萎縮の程度を定量的に分析しているので、本研究で得られた成果を健康被害者にフィードバックすることは健康被害救済に多大な貢献をすると期待される。

② H23-25 年度の研究計画と成果

高濃度ばく露群 (A 井戸)、比較的高濃度ばく露群 (非 A 井戸) での全脳参照 (GLB) 値による 3D-SSP 画像の平均画像をばく露中止から経時的に比較した。高濃度ばく露群 (A 井戸) では飲水中は小脳、脳幹、側頭葉内側部、後頭葉に血流低下部位をみとめ、DPAA ばく露者の脳血流低下が年単位で改善し、4～5 年で血流が回復することを前年度までの研究成果で明らかにした。更に頭部 MRI の統計画像解析 (VBM) を行ったところ、高濃度ばく露群 (A 井戸) で健常者と比較して有意に左側頭葉及び基底核を中心とした脳部位に萎縮が認められた。この脳部位は加齢により、生理的に萎縮する脳部位に近接していることから DPAA ばく露により、加齢性変化が促進された可能性を考えている。

③ 今後の展望・計画について

脳血流スペクトで明らかにされた血流変化は臨床症候と乖離があることから、DPAA ばく露による潜在的な影響と考えられ、この影響が 4～5 年続くことが明らかになった。一方、DPAA ばく露中止から 5 年後の頭部 MRI による脳容積解析から高濃度ばく露者において脳萎縮がみられた事実を総合すると脳血流変化が改善しても、長年の DPAA 残留による潜在的影響により脳萎縮を生じることが推察される。この脳萎縮を縦断的に追跡することは、この脳萎縮が生理的な加齢性変化の促進であるとする仮説を強化することができる。さらに DPAA ばく露による脳血流変化パターンが比較的均質であることから、DPAA ばく露の診断指標や治療介入の有効性を評価する臨床指標になり得る可能性がある。本研究および健康診査が継続されることで、これらの検査データを経時的に解析し、DPAA ばく露者の現状評価、安心安全に寄与することができると思われる。

(2) 小児におけるジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究 (岩崎先生)

① 目的

有機ヒ素化合物（ジフェニルアルシン酸、diphenylarsinic acid (DPAA) 等化合物）にばく露した小児への健康影響を明らかにすることを目的に、飲水ばく露のうち飲水井戸中の DPAA が確認された時点で 12 歳以下の小児に対して、発達障害に関する検査、脳の検査、神経学的診察等を行っている。

② H23-25年度の研究計画と成果

通称 A 地区において DPAA 濃度の比較的高い井戸水（A 井戸）を摂取した 8 名と、それ以外の比較的低濃度の井戸水を摂取した 15 名（A 地区であるが A 井戸以外と B 地区）である。さらに、新たに DPAA の飲水ばく露が判明したその他の地区 7 名について検討した。

- I) 最新の検査結果では A 地区（A 井戸飲水）では発達指数、知能指数は 41 から 99 に分布し、精神遅滞は 2 名、境界域は 3 名、正常域は 3 名であった。B 地区と A 地区の A 井戸以外で飲水例では発達指数・知能指数は 72 から 122 に分布し、境界域が 3 名、正常域が 12 名であった。その他の地区では発達指数、知能指数は 72 から 97 に分布し、境界域が 3 名であった。
- II) 脳血流 SPECT では初期の検査においてみられていた小脳の血流低下が改善してきている症例が散見された。平成 22 年から平成 24 年に脳血流 SPECT を施行した A 地区の A 井戸飲水の 6 名において、初期の検査所見と比較し、初期にみられた小脳の血流低下は全例で改善がみられていた。B 地区と A 地区の A 井戸以外で飲水例の 8 名においても、初期の検査においてみられていた小脳の血流低下は改善してきていた。
- III) 他の症状として顔色不良など起立性調節障害が疑われた症例は 6 名（A 地区 A 井戸飲水 3 名、B 地区 3 名）について検討し、起立性調節障害を含めた何らかの血管運動神経の検査異常が認められた。また、てんかんが 4 名に、それ以外で脳波異常が 2 名にみられていた。脳波異常は経過において改善した。てんかんは 1 名について経過観察中に発症した。頭痛の訴えが比較的多く認められるようになった。
- IV) 臍帯の分析によって、A 地区（A 井戸飲水）の 2 名に DPAA が検出された。

③ 今後の展望・計画について

- I) 知能については、ほぼ値が一定してきている。成人期に達した場合には検査方法についてウェクスラー成人知能検査へ変更し評価をおこなっていく。それに合わせて、認知機能評価として DN-CAS 認知評価システムによる評価を加えて、DPAA の影響を評価していくことも考慮していく。
- II) 脳血流 SPECT については、成人期のばく露例と同様に改善がみられてきている。小児の多くが成人期に近づいていることから、成人期に近づいたケースについては成人における分析法を用いて定量的に解析をおこなっていく。

(3) ジフェニルアルシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロン CT (PET) の解析 (石井賢二先生)

① 目的

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物による中枢神経障害のメカニズムを、脳ポジトロン CT による脳ブドウ糖代謝測定 (FDG-PET) により、解明する。FDG-PET は脳局所神経活動の変化を、非侵襲的にきわめて感度高く検出することができるので、健常者画像のデータベースを構築して比較することにより、病態プロセスの詳細を横断的・縦断的に解析することができる。これにより、DPAA 等による中枢神経系への障害モデル (可逆性か非可逆性か、加齢変化によりどのような影響を受けるのか、など) を確立し、長期予後の推定と対策の立案に役立てる。

② H23-25 年度の研究計画と成果

約 1 年ごとに診察、心理評価と画像検査の追跡を行っている健常者のデータから高品位のデータベースを構築し、DPAA ばく露者の画像と比較したところ、DPAA ばく露者では、小脳、脳幹部の代謝低下が長期に遷延するほか、線条体の代謝低下も見られることが分かった。汚染水飲用中止から 5 年程度の追跡データではほとんど回復傾向が認められなかったが、平成 23-25 年度に再検査を行い、飲用中止 8-9 年の経過観察を行い得た 7 例のうち 6 例で代謝低下所見が改善する傾向が認められた。このことは、DPAA による神経障害はきわめて長期にわたって遷延する経過をとるが、なお回復に向かう傾向が見られることを示しており、神経障害のメカニズムを明らかにするためには更に追跡が必要と考えられる。

③ 今後の展望・計画について

画像検査の追跡を継続することにより、飲用中止から 8 年以上の長期間を経て脳機能の改善傾向が見られたメカニズムを、明らかにすることができる。すなわち、固定した障害に対する何らかの代償メカニズムであるのか、長期間にわたる「解毒」による完全な回復を意味するのか、また、それらが加齢と共にどのように変化してゆくのか、解明することができると期待される。これは、今後の介入の方向性を決める上で有益な情報となる。

IV 疫学研究班

(1) ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究（大久保先生）

① 目的

本研究は、ジフェニルアルシン酸（以下「DPAA」という。）ばく露による中長期的な健康影響を明らかにすることを目的とし、同意の得られた医療手帳交付者（以下「研究対象者」という。）に対して死亡をエンドポイントとした追跡調査を実施するものである。本研究は中長期的な疫学的調査であり、DPAA が実験動物ではなく人に及ぼす影響を把握するという学術的な意義のみならず、ばく露者への健康被害の中長期的な救済策を検討するための基礎的な資料となるものでもある。

② H23-25年度の研究計画と成果

研究対象者に対して、ベースライン調査（平成 18 年度）と同じ内容のフォローアップ調査を自記式留置調査により実施し、現時点の健康状態や生活習慣・疾病の状況の結果を集計・分析した。

I) 自覚症状（自己申告）の集計結果

平成 23、24 年度のフォローアップ調査の結果から、成人では男女とも「頭痛」の有訴率が最も高く、次いで「物忘れ」も男女ともに高かった。小児の場合でも男女とも「頭痛」の有訴率が最も高かった。有訴率は成人小児ともに女性（女兒）の方が高い項目が多かった。また、小児は、平成 23 年度に比べ 24 年度は、男女ともに有訴件数が減少しているが、22 年度とほぼ同数の有訴件数である。

一人当たり有訴件数及び症状毎の有訴率は研究開始年と比較して全体的には減少傾向にあるが、この数年横ばいの状態でもある。今後とも注意深い観察が必要である。

II) 生活習慣等の「国民健康・栄養調査報告」との比較調査結果

成人は、栄養調査報告と比較すると、女性の喫煙頻度が高く、男性の飲酒頻度が低かった。運動する頻度は男女とも栄養調査報告よりも低かった。

ばく露者の生活習慣等の実態を把握しその変化を観察することは、健康状態の変化の原因を正確に理解する際に重要な要素であり、今後とも調査を継続する必要がある。

III) 罹患状況の集計結果

平成 23 年度 1 名の男性及び 24 年度 1 名の男性ががん罹患を報告した。がんの発生状況は健康被害を把握する上で極めて重要な情報である。その発生状況を正確に把握するためには、正確な診断名が必要であるが、本調査では自己申告のため、その真偽を確認することが必要である。今後、がんであるか否か、そしてその部位を正確に確認する必要がある。

なお、神栖市から、平成 14 年度から 23 年度における研究対象者の基本健康診査

及びがん検診のデータを収集した結果、受診者は年度毎に 11 名から 26 名であったが、肺がん、胃がん、大腸がん、子宮がん及び乳がんの確定者はいなかった。

IV) 死亡者の確認結果

研究対象者が死亡した場合には、茨城県からの連絡により、死亡に関する情報を把握することができる。

平成 19 年度中交通事故により 2 名、21 年度中糖尿病により 1 名、23 年度中がんにより 2 名、急性腎不全により 1 名が死亡した。24 年度中の死亡者はいなかった。調査開始時からの死亡は総計 6 名である。

これら死亡の状況もまた、中長期的な健康被害を把握するためには、極めて重要な情報であり、今後全国、茨城県、周辺地域と比較して有意な差があるかの検証が必要である。しかし、調査対象数が多くないことまた死亡者数が少数であることを考慮すると現段階で分析するには時期尚早であり、今後とも継続して観察が必要である。

③ 今後の展望・計画について

疫学調査の最も重要なことは正確な情報を継続的に把握することである。現在、がん等の健康に重大な影響を及ぼす疾患の罹患や死亡が出現してきている。このような疾患の罹患率や死亡率が他地域と比較して有意に高いのか、または同程度であるかを、しっかり統計学的に検証するには、これからの発生状況を継続して把握することが不可欠である。

今後とも研究班としては、DPAA ばく露に係る中長期的な健康影響について、医療手帳交付者の加齢に伴う影響や、幼児、児童の心身の発達に伴う影響などについて解明する。