

ジフェニルアルシン酸(DPAA)等のリスク評価 第 3 次報告書 概要

1. 物性

常温で白色の固体（結晶）。5 価のヒ素を含む有機ヒ素化合物の一種。

2. 汚染の状況

汚染源での DPAA 初期濃度を 3,200mg/L とした地下水シミュレーションが妥当。

3. 代謝及び動態

吸収：経口吸収性は高い。皮膚からわずかに吸収。

分布：動物実験の結果から、ラットでは、脳、腎臓、血液、骨格筋、小腸、皮膚、中枢・末梢神経等に分布すること、カニクイザルでは、特に中枢神経への蓄積性が高いこと、胎児への移行は胎盤に制限されること等が明らかになった。

代謝：*in vitro* 試験では代謝を受けない。

排泄：尿中排泄、胆汁排泄など。

4. 動物実験等による毒性

(1) 急性毒性

半数致死濃度 (LD₅₀) での比較は困難。

(2) 短～中期毒性

主要な標的組織は、中枢・末梢神経系、肝臓・胆道系、血液。

毒性には種差があり、ラットの感受性が最も高い。

28 日経口投与試験の結果から、毒性は DPAA>PMAA > PAA(MPAA) と考えられた。

(注) PMAA: フェニルメチルアルシン酸、PAA(MPAA) : (モノ)フェニルアルソン酸

(3) 長期毒性

ラット・マウスの長期毒性試験において、肝臓や胆道系への影響がみられた。

(4) 生殖・発生毒性

奇形を誘発する作用はなし。ラットで状態悪化に伴う二次的な交尾率の低下あり（受胎率には影響なし）。また、初期胚発生への影響あり。若齢動物に対して特別に強い毒性作用を有するとは考えられない。妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA をばく露した児ラットの行動試験では、毒性としての解釈は困難であるが、有意な変化がみられた。

(5) 遺伝子傷害性

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性を有しないが、チャイニーズハムスター肺細胞株を用いた染色体異常試験では染色体構造異常を誘発。小核試験では小核誘発性は陰性と考えられた。

(6) 発がん性

ラットの肝臓及び胆道系に他の発がん物質による発がんを促進する可能性が示唆されたが、DPAA の単独投与では、ラット・マウスにおける発がん性は認められなかった。

(7) 細胞毒性

DPAA の細胞毒性 (HeLa 細胞) は、亜ヒ酸の約 1/100。5 価に比べて 3 価のヒ素化合物の毒性が強い。

(8) グルタチオン抱合体の代謝と毒性

体内に吸収された DPAA は、肝臓においてグルタチオン (GSH) により、3 価のジフェニルヒ素化合物である GSH と DPAA の抱合体 (以下、DPAG と略す。) に変換されるが、DPAG が加水分解を受け、グルタチオン抱合が外れたときに、生体と反応し肝障害などを起こすものと推察された。

(9) 神経系への影響機序

DPAA は中枢神経組織内での、酸化ストレスの上昇、神経・血管作動生ペプチドの産生・分泌異常、タンパク質リン酸化酵素の異常活性化を引き起こし、神経症状や脳血流量変化に寄与する可能性が示唆された。

5. 健康影響

(1) 健康影響調査

(a) 神経系を中心とした自覚症状

A 井戸水飲用者 (30 人) には、立ち眩み・ふらつき、手が震える、頭痛、手足に力が入らない、咳、歩きにくい・歩けない等の症状が 50% 以上の出現率で発生。一方、B 地点の井戸水飲用者 (44 人) で同様の症状は 10~16% の出現率でみられたが、その値は周辺部の井戸水飲用者と同程度であり、いくつかの症状がそろった人はみられなかった。

また、A 井戸水飲用者が転居・入院等により飲用を中止すると、1~2 週間で症状が軽快・消失し、退院等で再飲用すると 1~2 ヶ月で再び症状が出現。

(b) 健康診査による臨床所見

A 井戸水飲用者 30 人中 22 人に中枢神経症状の所見があり、眩暈、ふらつき、四肢の協調運動障害などの小脳症状が 20 人、姿勢時振戦・ミオクローヌスが 16 人、睡眠障害が 9 人、視覚障害が 5 名、記憶力障害が 5 人あった。また 12 才以下の小児 7 人中 4 人で精神発達遅滞がみられた。

B 地点での 36 人では、小脳症状が 4 人、うち 2 人に姿勢時振戦・ミオクローヌスの所見があった。

その後、A 地区・B 地区・その他の 134 人まで健康診査の対象者を拡大しても、中枢神経症状の有所見者数にはほとんど増加はなかった。また、A 井戸水飲用者の有所見率は B 地点と比べると統計学的に有意に高かった。

(2) DPAA による健康影響と考えられる初期症状

ふらつき、四肢の協調運動障害（小脳症状）、姿勢時振戦、ミオクローヌス等。

(3) DPAA による健康影響と考えられる症状出現の時期

症状の増悪傾向や複数の症状の出現、井戸水の飲用中止による改善傾向、医療機関での受診情報などの比較的客観性を伴った中枢神経系の症状をもとにして初発時期を推定。

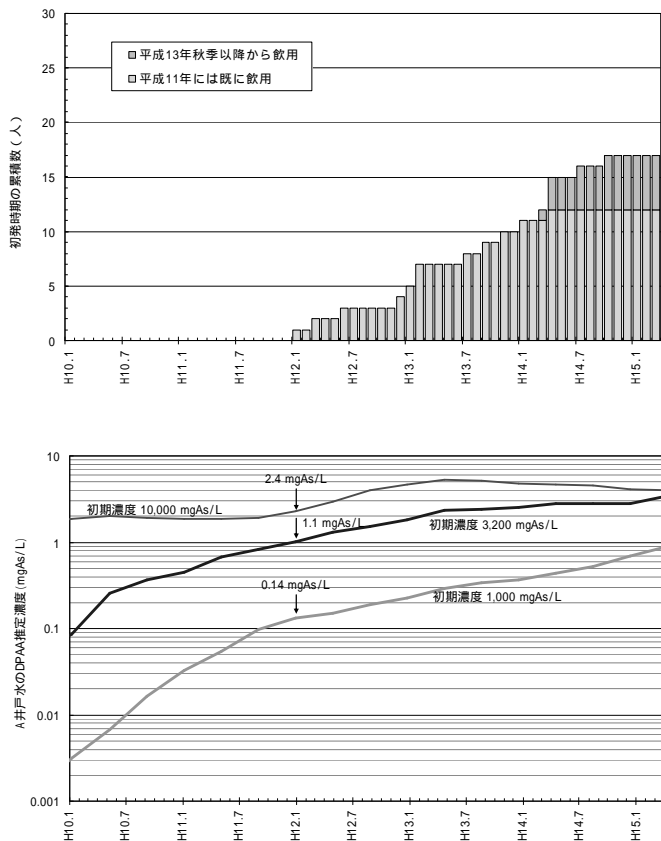
初発症状に関しては、既往症と区別がつかないケースもあったが、安全側に立って評価を行った。

その結果、A 井戸水飲用者の中で DPAA によると考えられる症状が最も早くみられた人の初発時期は平成 12 年 1 月頃で、その時点での A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1mgAs/L(0.14 ~ 2.4mgAs/L の範囲)であった。(図 1)

初発時期について、小児と成人とで明らかな差は無かった。

図 1 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移

(臨床所見はあったが、自覚症状のなかった人など、初発時期の推定困難なケースは除外した。初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であった。)



(4) DPAA 摂取量と初発時期

健康診査時の聞き取り調査の際に収集された飲水(水、お茶、汁物等)に関するデータを解析したが、症状のみられなかった人よりも少ない DPAA 摂取量で症状がみられたというケースが多く、DPAA による症状が出現する摂取量を推定することはできなかった。

(5) 生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無

A 井戸水飲用者においては、平成 15 年 4 月に尿から DPAA が検出された。一方、1 年以上前に転居した人からは未検出だった。

血清中 DPAA 濃度の半減期は 21.4 日、尿中 DPAA 濃度の半減期は 21.0 日と試算された。

(6) 頭部画像解析と症状の有無

頭部画像解析による脳血流シンチグラフ検査では、小脳、後頭葉で血流低下が認められた。血流低下は経時的に改善する傾向にあり、その傾向は飲用中止後約 1,000 日~2,000 日から特に強く見られた。また、A 井戸水飲用者における血流低下は、それ以外の者と比較して有意に低かった。

ポジトロン CT 検査では、DPAA によると考えられる症状は認められなかったにもかかわらず、小脳、脳幹、側頭葉で糖代謝の低下が認められたが、その程度は約 1 年半で改善する傾向がみられ、初回検査から 8~9 年後に再検査を行った 7 人では全員に改善傾向が認められ、そのうち 4 人は概ね正常にまで回復した。

MRI 検査では、A 井戸水飲用者群に、脳容積の有意な低下が見られた。脳容積の低下は、脳血流の低下とともに、加齢によっても見られる現象ではあるが、脳血流には回復が見られたことから、脳容積についても、今後も注意深い経過観察が必要。

(7) 小児に対する影響について

A 井戸水を飲用していた 12 歳以下の小児でも、成人と同様に、振戦等の DPAA によると考えられる中枢神経症状がみられ、飲用中止後、比較的短期間で軽快・消失。しかし、7 人中 4 人に見られた精神遅滞については、2 人でその後も改善が見られず。また、曝露時の年齢が低いほど精神遅滞の程度が強くみられた。

小児においても小脳、側頭葉、後頭葉に脳血流の低下が見られたが、成人と同様に改善が認められた。

その他、顔色不良や立ちくらみなどを主訴とした 6 人について、検査の結果、起立性調節障害がみられ、皮膚交感神経系の異常が残存していると考えられた。

(8) 井戸水以外からの DPAA 等の摂取について

米を介して摂取される DPAA の摂取量は、DPAA によると考えられる症状の初発時期の A 井戸水と同程度の DPAA 濃度の水を飲んだ場合の量と比較すると、相対的に少ない。PAA(MPAA)や PMAA については DPAA に比べて毒性が低く、生体試料から PMAA が検出された者に明らかな症状は認められなかった。これらのことから、井戸水以外からの DPAA 等の摂取に関するリスク評価の必要性は低いと考えられた。

(9) 健康管理調査の結果

平成 15 年には前月に比較して良くなったという人がみられ、悪化したという人は少なかったが、平成 17 年に入って悪化したという人が増加。平成 20 年以降は前月に比較して悪化したという人が徐々に減少し、最近では 1~2 割の範囲で推移している。

(10) 中長期的な健康影響の把握

一人当たりの訴えの件数は、成人・小児とともに減少し、全般的な改善傾向がうかがえる。近年は同程度の件数で推移しているが、小児期にばく露した者の頭痛については、平成 18 年を上回る割合でみられたため、注意深い経過観察が必要

質問票において、平成 18 年度に疫学調査を開始して以降、5 人ががんに罹患したと回答。

6 . DPAA に関する健康リスク評価

(1) DPAA としての評価

体内に吸収された DPAA のほぼすべてが未変化のまま排泄。

DPAA で認められた影響は、実験動物では神経系、肝臓・胆道系、血液、ヒトでは小脳や脳幹を中心とした中枢神経系への影響に限定されていた。

無機ヒ素化合物の毒性には、末梢神経障害、皮膚がんなどが報告されているが、中枢神経症状に関する報告は少ない。無機ヒ素化合物の中枢神経症状は、DPAA の中枢神経症状と比較すると異なる点が多く、A 井戸水飲用者に発現した小脳・脳幹症状は DPAA などに特有な症状と考えられる。

このため、DPAA 固有の毒性情報に基づきリスク評価を行うことが必要。

(2) DPAA の量 反応関係

DPAA を 28 日間投与したラット(雌雄)で、0.3mg/kg/day、91 日間投与で 0.8mg/kg/day(雌雄)、2 年間投与で 0.23mg/kg/day(雄)、0.65mg/kg/day(雌)では、影響のないことが確認された。また DPAA を 52 週間投与したマウスの雄で 1.57mg/kg/day、雌で 1.05mg/kg/day では影響のないことが確認された。

妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA をばく露した児ラットの行動試験では、0.03 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

ヒトへの影響については、中枢神経系への影響にほぼ限定されており、ヒトと実験動物では症状の出現状況が異なっていた。DPAA によると思われる症状が最も早くみられた人の初発時期が平成 12 年 1 月頃であり、DPAA 推定濃度が 1.1mgAs/L(0.14~2.4mgAs/L)であったことを踏まえ、実験動物への毒性データを勘案しつつ、ヒトの知見を基本としてリスク評価を行うことが妥当と考えられる。

(3) ヒトにおいて毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度

平成 12 年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度である 1.1mgAs/L(0.14~2.4mgAs/L 範囲内)が、ヒトへの毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度と考えられた。

(4) ヒトにおいて毒性が認められないと考えられる DPAA 濃度

DPAA の毒性については、サルへの DPAA 投与において中枢神経系への蓄積性が高かったことを考慮しても、ヒトの症状が出現した井戸水の DPAA 推定濃度が 1.1 mgAs/L (0.14~2.4 mgAs/L の範囲内)であること、DPAA の細胞毒性は無機ヒ素化合物と比較して同程度かむしろ低いこと、DPAA の飲用水以外の摂取は相対的に小さいことを勘案すると、少なくとも、地下水中の DPAA 濃度が 0.01mgAs/L 以下であればヒトにおいて毒性は認められないと考えられた。

耐容一日摂取量 (TDI) については、DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことなどから、その設定については考慮してこなかったが、これまでの研究結果から、暫定的な指針 0.01mgAs/L を見直す必要はないと考えられた。

(参考)

毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

