

ジフェニルアルシン酸による 健康影響について

茨城県神栖市における有機ヒ素化合物汚染

改訂第6版

2024年3月

はじめに

2003(平成 15)年 3 月、茨城県神栖市(旧神栖町)で集合賃貸住宅の居住者の方々に原因不明の中樞神経症状がみられ、不審に思った医師が地元保健所に飲用井戸(A 井戸)の水質検査を依頼したところ、水質環境基準の 450 倍もの極めて高濃度のヒ素が検出されました。地下水が豊富な神栖市では多くの家庭で井戸水が飲用されていたことから調査範囲を広げたところ、A 井戸の西方約 1 km に位置する B 地点でも、井戸水から水質環境基準の 43 倍の濃度のヒ素が検出されました。そしてさらに解析を進めた結果、検出されたヒ素は、通常自然界には存在しない、旧日本軍の化学兵器に使用された物質の原料物質でもあるジフェニルアルシン酸(DPAA)であることが判明しました。

このため、2003(平成 15)年 6 月に、「茨城県神栖町における有機ヒ素化合物汚染等への緊急対応策について」が閣議了解され、早急にその原因究明及び健康被害への対応を進めるため、政府は、関係地方公共団体と協力して、健康被害に係る緊急措置、有機ヒ素化合物に関する基礎研究及び環境モニタリング調査等を実施することになりました(詳しい経過は巻末の参考 2 を参照ください)。

閣議了解を受け、環境省では、DPAA 汚染源の掘削調査や環境モニタリング、地下水汚染シミュレーション等を実施し、汚染源の特定や汚染メカニズムの解明を行ってきました。

一方、DPAA の有害性については、具体的な知見はほとんど存在しませんでした。このため、環境省では、発症のメカニズム、治療法等を含めた症候及び病態の解明を図ることで健康不安の解消等に資することを目的に、神栖市において DPAA にばく露したと認められる人に対して、健康診査を行うとともに、医療費及び療養に要する費用を支給して治療を促進しています。また、著しく DPAA にばく露したと認められる人に対しては、病歴、治療歴等に関する健康管理調査を行っています。さらに、DPAA の有害性に関する基礎データを集積することを目的に、国内外の文献を調査するとともに、動物実験を含む基礎的な研究を進めています。

2008(平成 20)年 5 月、それまで(2003(平成 15)年度～2007(平成 19)年度)の調査研究によって分かったことを専門家以外の方にも分かりやすく読んで頂けるようにパンフレットを取りまとめました。

このパンフレットは 2021(令和 3)年 3 月に出版した改訂第 5 版の後の調査研究によって分かったことを先のパンフレットに盛り込み、第 6 版として改訂したものです。

(参考)環境省 HP https://www.env.go.jp/chemi/gas_inform/local/kamisu.html

もくじ

1. ジフェニルアルシン酸はこんな物質です	1
2. 地下水の汚染源	2
3. ジフェニルアルシン酸による地下水の汚染メカニズム	3
4. ジフェニルアルシン酸の吸収・体内分布・排泄など	5
5. 実験動物等におけるジフェニルアルシン酸の毒性.....	7
6. 健康影響.....	10
7. ジフェニルアルシン酸に関する健康リスク評価.....	20

<1. ジフェニルアルシン酸はこんな物質です>

化学物質は無機化合物と有機化合物に大きく分かります。ジフェニルアルシン酸(DPAA)は有機ヒ素化合物の一種で、通常自然界には存在しません。一方、インドやバングラデシュ、台湾、チリなどでみられる大規模な地下水のヒ素汚染は自然土壌由来の無機ヒ素化合物によるものです。

一般に、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも毒性が強いと考えられています。

ヒ素は 3 本または 5 本の腕を持っています。DPAA のように腕が五本ある場合を五価のヒ素化合物、亜ヒ酸のように腕が三本の場合を三価のヒ素化合物といいます。

一般に、三価のヒ素化合物は五価のヒ素化合物よりも毒性が強いと考えられています。

DPAA は五価の有機ヒ素化合物であるため、 $DPAA^V$ という記載もされます。室温では白色の固体で、水に入ると溶けます。ガス状にはなりにくい物質です。第二次大戦時の旧日本軍で化学兵器(くしゃみ剤)の原料として利用されていました。

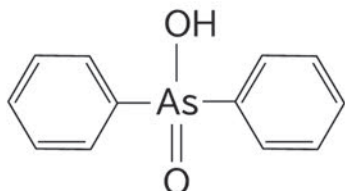


図1 ジフェニルアルシン酸(DPAA)

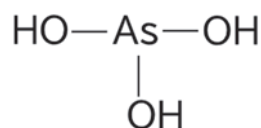


図2 亜ヒ酸

神栖市の地下水からは有機ヒ素化合物の一種であるフェニルアルソン酸(PAA)やフェニルメチルアルシン酸(PMAA)もわずかに検出されましたが、これらは DPAA が変化したものと考えられます。

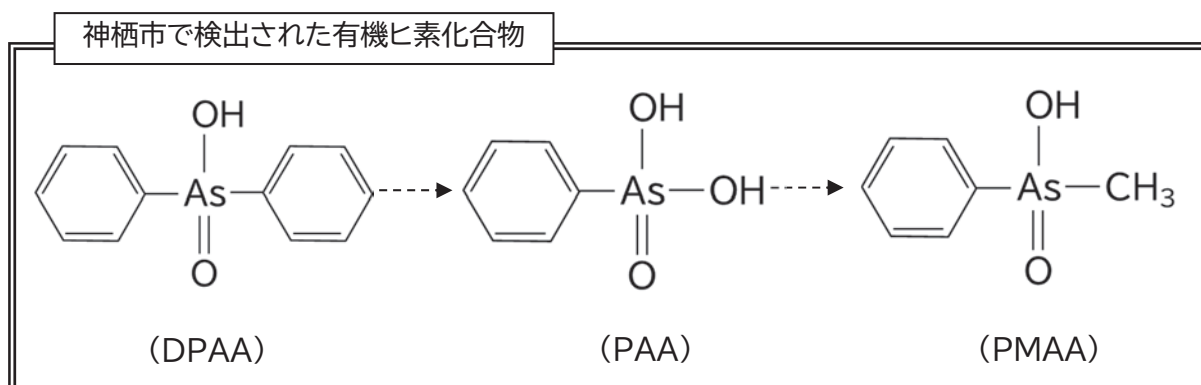


図3 DPAA と関連する有機ヒ素化合物の関係

DPAA:ジフェニルアルシン酸

PAA:フェニルアルソン酸

PMAA:フェニルメチルアルシン酸

<2. 地下水の汚染源>

汚染源掘削調査を実施したところ、2005(平成 17)年 1 月に、最初に汚染が発見された A 井戸の南東約 90 m 地点の埋土(地下 2~4 m)の中から、高濃度の DPAA を含むコンクリート様の塊が発見されました。

このコンクリート様の塊の中や周囲からは飲料用缶などが見つかりました。製造年月日が判読できたもののうち、最も古いものは 1993(平成 5)年 6 月 28 日でした。

コンクリート様の塊(約 87 t)と周辺土壌は全て撤去され、DPAA の総量は約 0.29 t(ヒ素換算値)と見積もられました。また、後述の地下水モニタリング調査や地下水汚染シミュレーションの結果から、別の汚染源が存在する可能性は低く、地域全体の地下水汚染源はこのコンクリート様の塊である可能性が極めて高いと判断されました。

なお、旧軍関連施設及び旧軍毒ガス兵器に関する情報収集調査を実施した結果、神栖市内にかつて存在していた旧軍関連施設において DPAA が製造・保有されていたことを示す情報はありませんでした。

このように、地下水の汚染源は 1993(平成 5)年 6 月以降に何者かによって投棄された可能性が高いことが判明しています。



写真 1 汚染源掘削調査により発見されたコンクリート様の塊
(2005(平成 17)年 1 月 27 日撮影)



写真 2 コンクリート様の塊の中から発見された飲料用缶
(缶底記載の製造年月日:1993(平成 5)年 6 月 28 日)

<3. ジフェニルアルシン酸による地下水の汚染メカニズム>

神栖市は茨城県の東南端に位置し、東に太平洋(鹿島灘)、西に利根川にはさまれた地域にあります。地下水が豊富であり、多くの家庭で地下水が飲用などに利用されていました。また、コンクリート骨材として良質な砂れきを産出することから、神栖地区では昭和40年代から現在に至るまで陸上の随所で砂利採取が行われています。

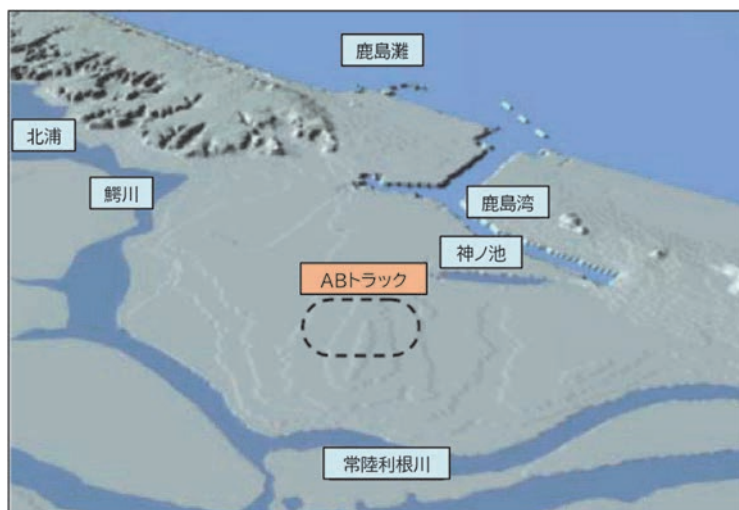


図4 茨城県神栖市周辺の鳥瞰図

国土地理院長の承認を得て、同院発行の数値地図 50mメッシュ(標高)を使用し、標高を5倍にして表示しています。(承認番号 平19総使、第119号)

A・B地区(A井戸とB地点をそれぞれ中心とした半径500mの区域)を中心としたボーリング調査、地下水・土壌調査、地下水モニタリング調査の結果、深度約30mに難透水性の粘土層があり、その上に透水性の大きい砂れき層、さらにその上に砂層が堆積し、最上部は埋土が分布する地質構造であることが分かりました。また、地下水はおおむねA地区からB地区方向に向かい、ABトラック(A・B地区をつなげたトラック状の範囲)南西地域に到達することも分かりました。

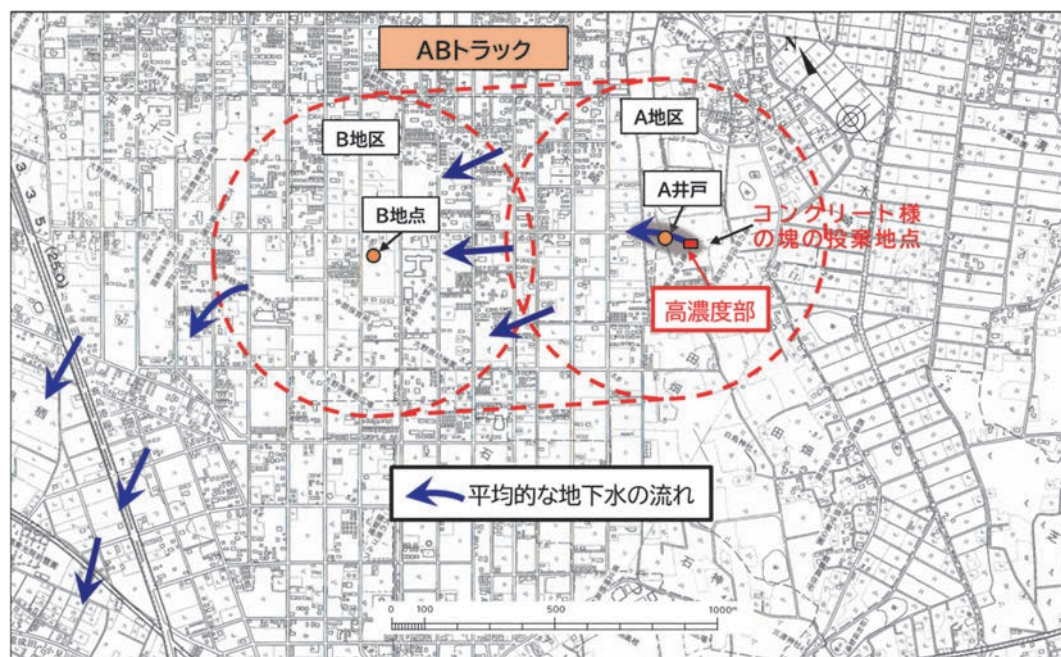


図5 コンクリート様の塊の投棄地点とA井戸、B地点、A地区、B地区の位置関係と平均的な地下水の流れの方向

これらの調査結果を踏まえ、A 井戸詳細地下水汚染シミュレーションを行って汚染状況を再現した結果、A 井戸周辺の汚染メカニズムは以下の模式図のように考えられます。

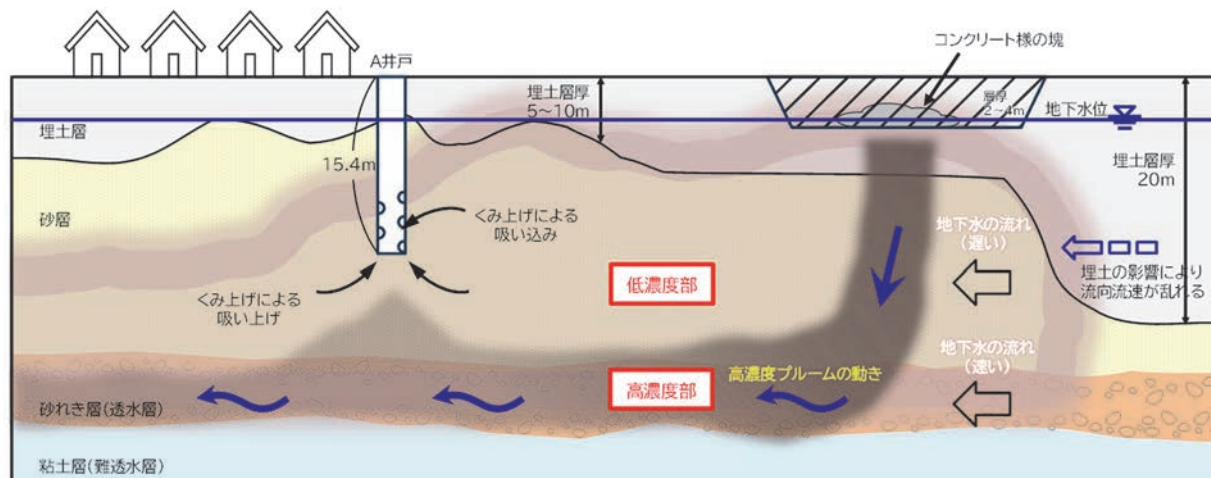


図 6 A 井戸周辺の汚染メカニズムの模式図

- ① コンクリート様の塊から溶け出した高濃度の DPAA は周囲の地下水より重いため広がりながら下方へしみ込み、深度 25～30 m にある砂れき層に達する。
- ② 砂れき層に達した高濃度の DPAA は水平方向に流れ、速い流速で A 井戸直近を通過し、西方へ流れていく(1996(平成 8)年 1 月頃から)。
- ③ 比較的低濃度の DPAA は砂れき層上部に分布する透水性の高い砂層等の中を移動し、西方(A 井戸方向)に向かう。
- ④ A 井戸では、砂層を主体に広がってきた低濃度の汚染地下水を吸い込み、深層部を主体に広がってきた高濃度の汚染地下水をも吸い上げるようになった。
- ⑤ B 地区の深層部(深度 30 m)には 1998(平成 10)年 1 月頃に低濃度の汚染地下水が到達し、さらに西方へ流れていく。

B 地区浅層部の地下水汚染については、A 井戸付近から流れてきた汚染地下水を農業用井戸で水田にくみ上げたことでおきることで、シミュレーションで汚染状況を再現した結果から分かりました。

2009(平成 21)～2011(平成 23)年度には、A 井戸周辺及び掘削調査地点の高濃度の汚染地下水の対策として、地下水の揚水による対策を行い、A 井戸周辺の地下水中に残存していると推定された DPAA 等の有機ヒ素化合物重量の約 99%を除去しました。環境省では、継続して地下水モニタリングを実施しています。

<4. ジフェニルアルシン酸の吸収・体内分布・排泄など>

【消化管(胃や腸)からの吸収】

DPAA をラットに 1 回経口投与した実験では、約 8 割が体内に吸収されました。

このため、消化管(胃や腸)からの吸収性は比較的高いと考えられます。

【皮ふからの吸収】

ヒトとラットの皮ふを用いた実験では、DPAA は皮ふを透過することが分かりました。

しかし、その量は極めて少なく、A 井戸水のお風呂に 10 分間入浴した時に皮ふから吸収する DPAA 量は、1 滴にも満たない量の A 井戸水を飲んだときと同じと見積もられます。

【体内分布】

DPAA をラットに 1 回経口投与した実験では、吸収された DPAA は血液の流れによって体内の様々な組織に運ばれました。特に腎臓では、尿に多く排泄される関係から高い割合で分布し、次いで血液、骨格筋、小腸、肝臓及び皮膚に比較的多く分布しました。

中枢・末梢神経系への分布は緩やかでしたが、消失も緩やかなため、投与量の 0.1 %程度と少ない量でしたが、長く留まる傾向がみられました。このため、ラットに繰り返し経口投与した場合には、中枢・末梢神経系への分布割合が増加し、この傾向はサルではより顕著にみられました。しかし、5.7 mgAs/L の DPAA を飲水投与したラットでは、血液、脳のヒ素濃度は 6 週間以内に一定値(平衡状態)となり、それ以上蓄積することはありませんでした。

妊娠中のラットに 1 回経口投与した実験では、胎児へ移行する DPAA の濃度は低く、DPAA の胎児への移行は胎盤により制限されていること、胎児の中枢神経系への移行性は母ラットに比べて低いことも分かりました。

【代謝】

ヒトやラットの肝臓細胞を用いた実験では、DPAA は他の物質に分解されませんでした。

また、ラットに繰り返し経口投与した実験では、ほぼすべてが DPAA のままで尿中に排泄されていました。このため、DPAA は体内でほとんど分解を受けないことが分かりました。

【排泄】

DPAA をラットに 1 回経口投与した実験では、24 時間で投与量の約 8 割が糞尿中に排泄され、1 週間でほぼすべてが排泄されました。このため、体外への排泄は比較的速やかであることが分かりましたが、微量の DPAA は中枢・末梢神経系に長く留まる傾向もみられました。

DPAA をサルに経口投与した実験では、24 時間で 1 回投与の場合に 6 割弱(尿中に 4 割、糞中に 2 割)、繰り返し投与の場合に 8 割強(尿中に 3 割、糞中に 5 割)が排泄されました。

繰り返し経口投与したラットやサルでは、体毛中にも DPAA が排泄され、濃縮して蓄積されることが分かりました。しかし、ラットの乳汁中への移行を調べた実験では、DPAA は特に乳汁中に排泄されやすい物質ではないことが分かりました。

DPAA を含む井戸水を飲用していた人について、飲用を中止してからの日数と血清中、尿中の DPAA 濃度の関係は下図に示すとおりでした。飲用中止から日がたつにつれて、血清中の DPAA 濃度は減少しています。尿では一時的に DPAA 濃度が大きく増加している人がいましたが、DPAA の再ばく露があったものと考えられました。このため、尿中濃度の増加がみられた人を除いて DPAA の半減期(半分の濃度になるまでの時間)を求めると、血清中、尿中ともに約 21 日でした。

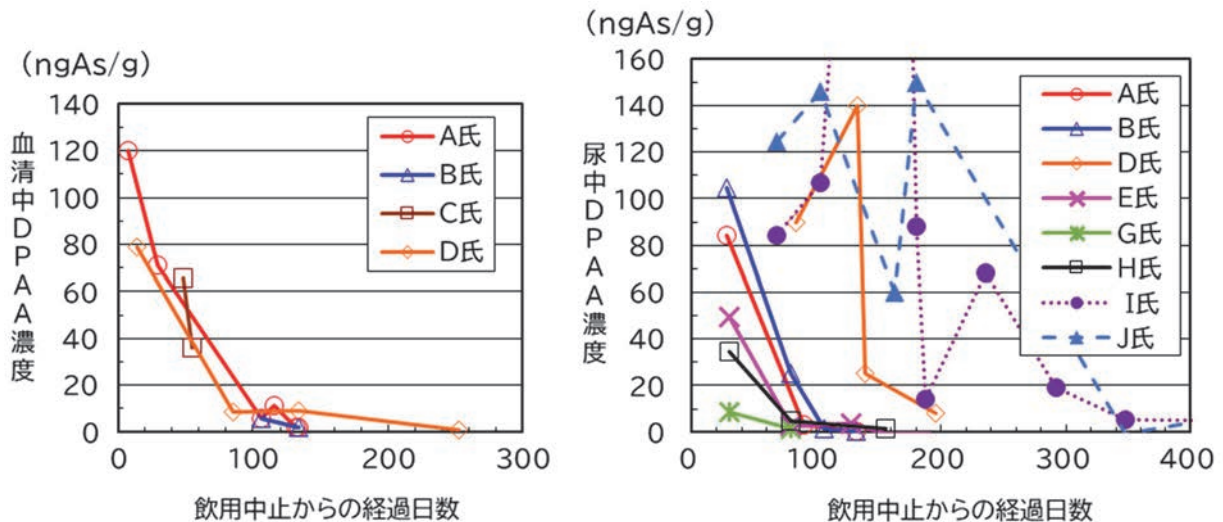


図 7 井戸水の飲用中止後日数と血清中及び尿中の DPAA 濃度

まとめ DPAA の吸収、体内分布、排泄など

- ・動物実験等では、DPAA は消化管からは吸収されやすく、皮ふからの吸収はわずかでした。
- ・動物実験では、DPAA の神経系への分布はわずかですが、消失が緩やかなことから長く留まる傾向があるため、繰り返し投与した場合には、分布割合が増加しました。ただし、ラットでは一定値以上の蓄積はありませんでした。
- ・妊娠ラットに DPAA を 1 回経口投与した場合、DPAA の胎児への移行は胎盤によって制限されていました。
- ・動物実験等により、DPAA は体内でほとんど分解されないことが分かりました。
- ・動物実験では、DPAA は糞尿中に速やかに排泄されました。また、乳汁中に特に排泄されやすい物質ではありませんでした。なお、DPAA を含む井戸水を飲用していた人の血清中や尿中の DPAA 濃度は、飲用中止から減少していました。

<5. 実験動物等におけるジフェニルアルシン酸の毒性>

【急性毒性】

DPAA の経口投与による半数致死量(LD₅₀)として体重 1 kg 当たり 17 mg というデータがアメリカの国立労働安全衛生研究所の資料にありました。しかし、元論文を確認したところ、このデータは LD₅₀ ではなく、致死率が不明な値でした。

【短～中期毒性】

ラットに繰り返し経口投与した実験では、血液、神経系、肝臓に影響がみられ、血液への影響が最も低い投与量で現れました。雄では雌よりも低い投与量で神経系症状が現れました。

マウスに繰り返し経口投与した実験では、神経系、肝臓に影響がみられましたが、神経系症状が現れるまでの時間はラットの倍以上必要でした。

サルでは神経系症状が投与後に複数回みられただけで、血液への影響はありませんでした。

これらの実験結果から、DPAA は血液(貧血傾向)、神経系、肝臓に影響を及ぼすことが分かりました。また、その毒性には動物種の違いによる種差、性差があることも分かりました。

表 1 動物実験で DPAA により影響を受けた組織

動物種	血液	神経系	肝臓
ラット	+	+	+
マウス	?	+	+
サル	-	+	+

+:影響あり -:影響なし ?:不明(未調査)

【長期毒性】

ラットとマウスに DPAA を 1～2 年間経口投与した実験では、肝臓・胆道系に影響がみられましたが、中枢神経系や血液などに影響はありませんでした。

【生殖・発生毒性(次世代への影響)】

妊娠中のラットやマウス、サルに繰り返し経口投与した実験では、繁殖への影響はなく、奇形を誘発する催奇形性もないことが分かりました。

交尾前から雌雄のラットに繰り返し経口投与した実験では、交尾回数や着床数などに影響がみられましたが、これらは主に親ラットの状態悪化による影響と考えられました。

母体を介して妊娠中に DPAA にばく露された子サルでは、神経機能検査の成績に影響はありませんでした。子ラットでは行動検査のいくつかの項目に変化がみられましたが、毒性としての解釈は困難でした。

生後 4 日の新生児ラットに繰り返し経口投与した実験では、血液、肝臓への影響がみられましたが、特に若齢動物に対して強い毒性作用があるとは考えられませんでした。

これらの実験結果から、DPAA には催奇形性はないこと、親に影響が現れない投与量では次世代への影響も現れないことなどが分かりました。

【遺伝子傷害性】

遺伝子傷害性の試験結果から、DPAA には遺伝子傷害性はないと考えられました。

【発がん性】

ラットとマウスに DPAA を長期間飲水投与した通常の発がん性試験では、DPAA によると考えられるがんの発生はなかったことから、DPAA には発がん性がないと考えられました。

また、胎児期にばく露した無機ヒ素によって子の成熟後にがんが発生する系統のマウスを用いた試験では、胎児のときから生涯にわたって DPAA をばく露させた群の雌雄、胎児の間のみにはばく露した群の雌で DPAA によると考えられるがんの発生はありませんでした。胎児の間のみにはばく露した群の雄ではがんが発生しましたが、投与量との関連がなく、自然発生の範囲内にありました。さらに、胎児期に DPAA をばく露させたラットでも雌雄でがんの発生増加はありませんでした。よって、胎児期ばく露による明確な発がん性はないと考えられました。

【細胞毒性】

HeLa(ヒーラ)細胞というヒトの子宮頸癌細胞株を用いて細胞毒性試験を行って、DPAA を含むヒ素化合物の毒性を相対的に評価しました。その結果、五価よりも三価のヒ素化合物の方が毒性が強い傾向にあることが分かりました。また、DPAA の細胞毒性は三価の無機ヒ素である亜ヒ酸の約 1/100 でした。

表 2 DPAA 等の細胞毒性試験結果

分類	ヒ素の価数	化合物名	相対毒性	備考	
有機ヒ素化合物	三価	ジフェニルシアノアルシン(DC)	280	くしゃみ剤	
		ジフェニルクロロアルシン(DA)	200		
		フェニルアルシンオキシド(PAO)	2,800		
		ビス(ジフェニルアルシン)オキシド(BDPAO)	220		
		トリフェニルアルシン(TPA)	0.78		
	五価	フェニルメチルアルシン酸(PMAA)	6.2	くしゃみ剤の 関連物質	
		ジフェニルアルシン酸(DPAA)	1		
		フェニルアルソン酸(PAA)	<0.78		
		トリフェニルアルシンオキシド(TPAO)	0.34		
		ジメチルアルシン酸(DMA)	1.0		無機ヒ素化合物の 代謝物
		モノメチルアルソン酸(MMA)	0.18		
		<i>p</i> -アルサニル酸	0.11		かつて飼料添加剤として使用された物質
		無機ヒ素化合物	三価		三酸化二ヒ素(亜ヒ酸)
亜ヒ酸ナトリウム	93				
五価	五酸化二ヒ素(ヒ酸)		5.8		
	ヒ酸カルシウム		<3.7		
	ヒ酸水素二ナトリウム(七水和物)		1.9		

※ ヒ素の価数…ヒ素原子の腕の数のこと(1 頁参照)。

【グルタチオン抱合体の代謝と毒性】

グルタチオンは有害物質に対する解毒作用を持つ物質の一つで、有害物質と反応してグルタチオン抱合体を生成し、有害物質の毒性を低下させます。

DPAA もグルタチオンとの間でグルタチオン抱合体を生成していますが、この抱合体が加水分解を受け、グルタチオン抱合がはずれた時に生体と反応し、肝障害などを起こすものと考えられています。

【神経系への作用機序】

ラットやマウス、ヒトの中枢神経細胞などを用いた実験結果から、DPAA は神経細胞よりも、神経細胞を支持する細胞(アストロサイト)に対して有害な影響をおよぼしていることが分かってきました。

アストロサイトは神経細胞の生存と働きを補助していますが、脳血流量を変化させることなどが新たに分かってきましたので、DPAA によって現れたと考えられる神経症状との関連が明らかになることが期待されます。また、一部の重金属解毒剤が DPAA による中枢神経系の細胞への影響を軽減させる可能性があることなども分かってきました。

【PAA と PMAA の毒性】

DPAA の関連物質のフェニルアルソン酸(PAA)、フェニルメチルアルシン酸(PMAA)をラットに繰り返し経口投与した実験では、ともに肝臓への影響がみられました。DPAA 及び関連物質の毒性を比較すると、DPAA > PMAA > PAA の順でした。

まとめ 実験動物等における DPAA の毒性

- ・DPAA は神経系、肝臓・胆道系、血液に対する毒性を示しましたが、その毒性には動物による種差、性差がありました。
- ・動物実験では、DPAA には繁殖への影響や奇形を誘発するような作用はありませんでした。
- ・DPAA には遺伝子傷害性がないと考えられました。
- ・通常の発がん性試験では、DPAA にはラットやマウスに対する発がん作用はありませんでした。また、胎児期にばく露したラットやマウスに対しても明確な発がん性はないと考えられました。
- ・DPAA の細胞毒性は亜ヒ酸の約 1/100 でした。
- ・DPAA による神経系への作用機序としてアストロサイトが関連しており、一部の重金属解毒剤がその影響を軽減させる可能性があることなどもわかってきました。

<6. 健康影響>

DPAA のばく露による健康被害の報告は過去に無く、神栖市での本事例だけです。

A 井戸のある集合賃貸住宅(8 戸)では、1996(平成 8)年以降、11 世帯 30 人が A 井戸水を継続的に飲用していました。また、ヒ素による地下水汚染が確認された2003(平成 15)年 3 月時点での居住者は 14 人でした。

【神経系を中心とした自覚症状】

A 井戸水を飲用していた 11 世帯 30 人中 28 人、A 井戸から西方に約 1 km 離れた B 地点の 12 世帯 44 人中 35 人、A 井戸のおおむね半径 300 m 以内の 88 世帯 185 人を対象にした調査が 2003(平成 15)年 4 月に茨城県潮来保健所によって実施されました。調査では、神経系を中心とした 26 項目の自覚症状について出現状況が調べられました。その結果、A 井戸水を飲用していた人(以下、A 井戸水飲用者)に多かった症状は 20 項目あり、下図に示す通りでした。

A 井戸水飲用者では、「立ちくらみ・ふらつき」から「歩きにくい・歩けない」という症状が 50% 以上の出現率で見られました。同様の症状は B 地点でも 10~16%の出現率でしたが、周辺部の井戸水飲用者と同程度で、いくつかの症状がそろった人はいませんでした。

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・消失しましたが、退院等で再飲用すると 1~2 ヶ月で再び症状が出現していました。

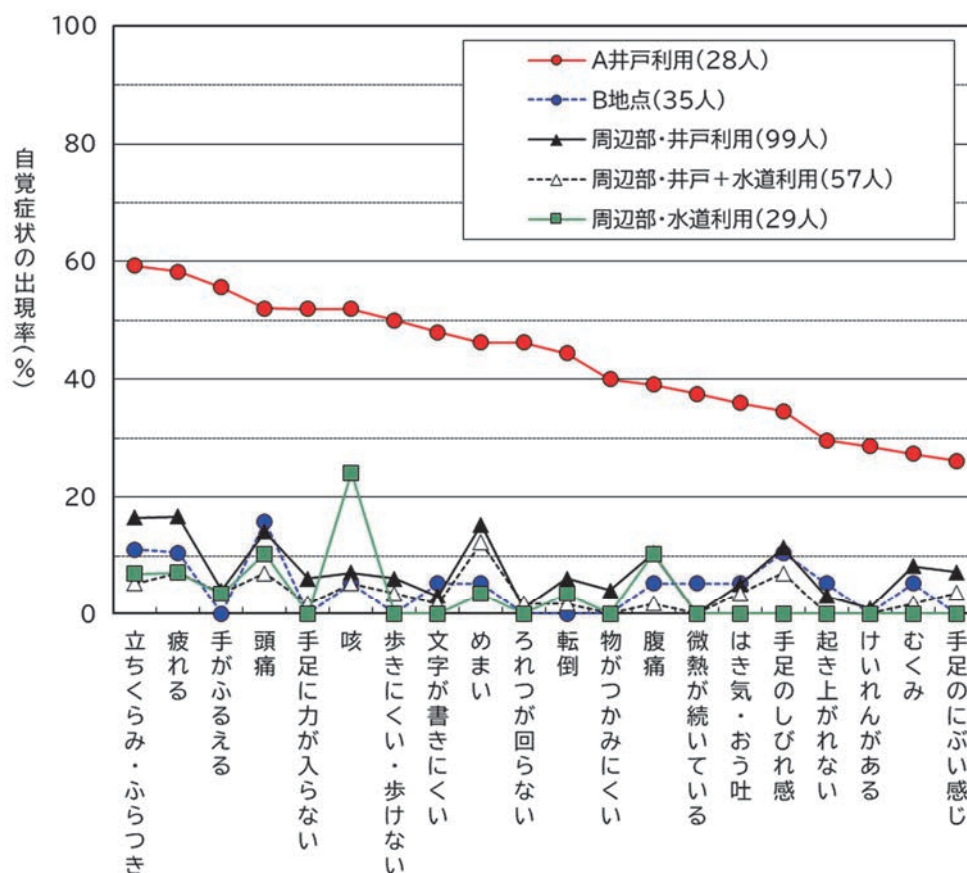


図 8 住民にみられた神経系自覚症状などの飲用水別出現率 (A 井戸水飲用者で有意(p<0.01)に高かった 26 項目中 20 項目の自覚症状を出現率が高い順に図に示しました。)

【健康診査による臨床所見】

2003(平成15)年4月にA井戸水飲用者30人中27人、同年5月にB地点の井戸水飲用者36人に対して神経内科専門医及び皮膚科専門医による診察が行われました。

その結果、神経内科専門医の診察では、過去の診断情報なども加えると、A井戸水飲用者の22人に中枢神経症状の所見がありました。一方、B地点では4人に中枢神経症状の所見ありましたが、このうち2人は他の疾病の治療中で、他の1人も軽度の振戦(全身や手足などのふるえ)でした。

皮膚科専門医の診察では、皮膚に明らかな所見はありませんでした。

その後、A地区及びB地区の134人にまで健康診査の対象者を拡大しても中枢神経症状の所見があった人の数にほとんど増加はありませんでした。A井戸水飲用者では所見のあった人の数は明らかに多く、その割合はB地点と比べると統計学的に有意に高い値でした。

表3 健康診査による臨床所見の概要

臨床所見	A井戸水飲用者(30人)	B地点(36人)
中枢神経症状	22人(73%)	4人(11%)
・小脳症状(めまい、ふらつき、四肢の協調運動障害など)	20人(67%)	4人(11%)
・姿勢時振戦又はミオクローヌス	16人(53%)	2人(5.6%)
・睡眠障害(夜驚や不眠)	9人(30%)	—
・視覚障害	5人(17%)	—
・記憶力障害	5人(17%)	—
・知的障害	4人(小児7人中)	—

【生体試料中のヒ素濃度】

A井戸水飲用者では、2003(平成15)年4月17・19日に尿を採取した27人のうち、10人の尿からDPAAが検出されましたが、いずれも3月時点での居住者の人でした。

B地点でも36人中17人の尿(5月3日採取)から、検出されました。

A井戸水飲用者の毛髪からは25人中12人、手爪からは18人中11人にDPAAが検出されましたが、このうち4人は1~2年前に転居した人でした。

【DPAAによる健康影響と考えられる初期症状】

DPAAによる健康影響と考えられる初期症状として、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(体のピクツキ)等が考えられます。

【DPAA による健康影響と考えられる症状出現の時期と DPAA 推定濃度】

DPAA によると考えられる健康影響は A 井戸水飲用者に集中していました。

これは、A 井戸が DPAA の汚染源近くにあったこと、集合住宅のために井戸ポンプのくみ上げ能力が大きく、より深層部の高濃度汚染地下水を吸い上げていたためと考えられます。

そこで、A 井戸水飲用者で症状が初めて出現した時期(初発時期)の推定を行いました。

A 井戸水飲用者 30 人中 22 人に中枢神経症状の検査所見がありましたが、自覚症状のなかった人など、初発時期を特定できない人もいました。そこで、比較的客観性を伴った中枢神経症状をもとに、安全側の評価となるようにして推定しました。

その結果、次ページの上段に示すように 17 人の出現時期が推定でき、最も早い人は 2000(平成 12)年 1 月頃でした。また、初発時期には、小児と成人とで明らかな差はみられませんでした。

一方、次ページ下段は、A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析結果より得られた A 井戸水の DPAA 推定濃度の推移です。これは、汚染源での DPAA の初期濃度として 10,000、3,200、1,000 mgAs/L を設定し、A 井戸の地下水汚染を再現したもので、この 3 つのケースから、現況の汚染状況を再現するには 3,200 mgAs/L のケースが最も妥当であったことが明らかになっています。

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 2000(平成 12)年 1 月頃でしたので、この時点での A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L(汚染源の DPAA の初期濃度 3,200 mgAs/L の場合)であり、DPAA の初期濃度を 1,000~10,000 mgAs/L と仮定した場合でも 0.14~2.4 mgAs/L の範囲内にあったものと考えられました。

【DPAA 摂取量と初発時期】

A 井戸水飲用者では、1 日当たりの井戸水飲水量について聞き取り調査がされました。

そこで、症状のみられた人では初発時期、症状のみられなかった人では飲水中止時期の DPAA 推定濃度から、1 日体重 1 kg 当たりの DPAA 摂取量($\mu\text{gAs/kg/day}$)を求めました。

この結果、中枢神経系症状の有無と 1 日当たりの総飲水量との間には有意な関連がみられましたが、DPAA 摂取量と症状の有無の間には有意な関連はありませんでした。また、摂取した DPAA の累積量を求め、これと症状の有無との関連を検討しましたが、明らかな結果は得られませんでした。これらから、DPAA による症状が出現する摂取量を推定することはできませんでした。

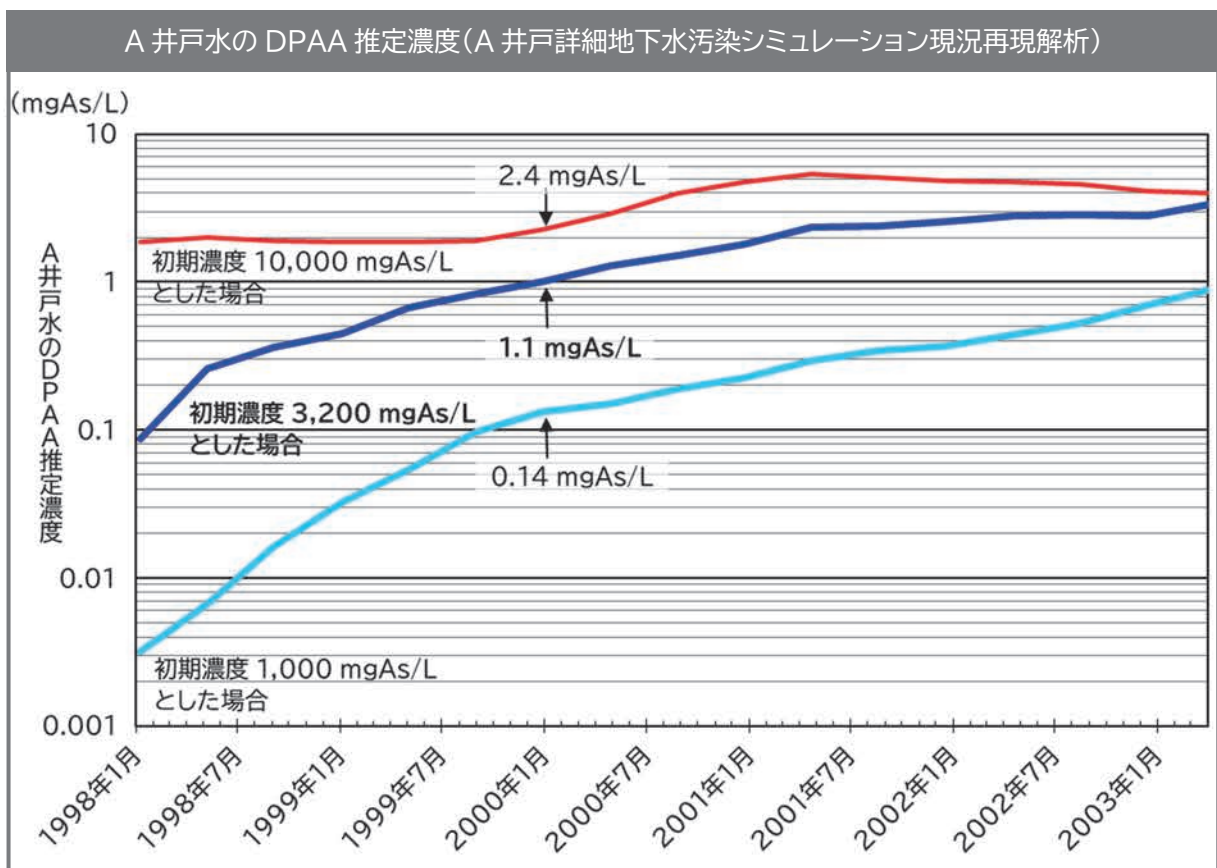
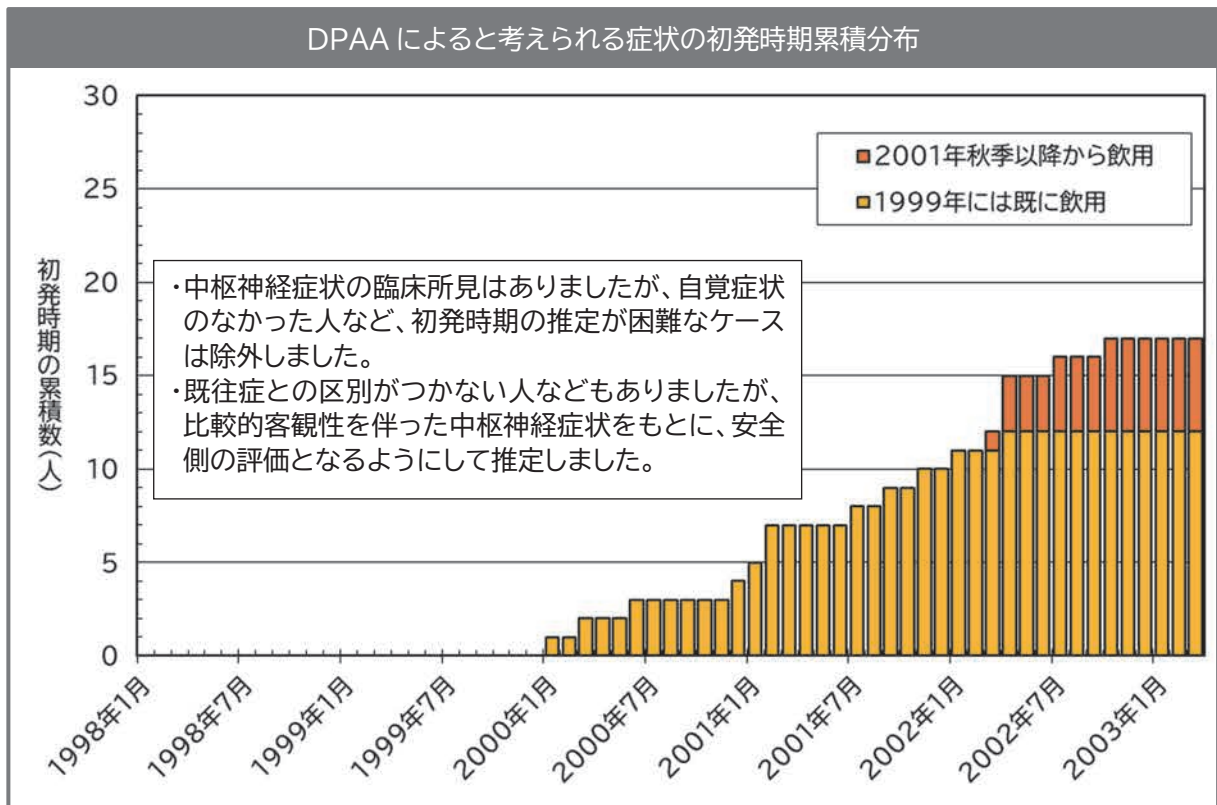


図9 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移 (初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには最も妥当でした。)

【生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無】

2003(平成 15)年 4 月に採取した A 井戸水飲用者の尿から DPAA が検出されましたが、いずれも 3 月時点での居住者で、1 年以上前に転居した人からは検出されませんでした。また、同年 6 月に毛髪や手爪、足爪を採取して DPAA 濃度を測定したところ、転居した人の試料でも量的には少ないものの DPAA が検出されました。尿中濃度の 10 倍程度の濃度で手爪から検出される傾向にありました。

緊急措置事業で医療手帳を交付された人の毛髪や手爪、足爪中の DPAA 濃度については継続的に測定しています。これらの生体試料中の DPAA 濃度を井戸水の飲用を中止してからの日数で整理すると下図のようになりました。

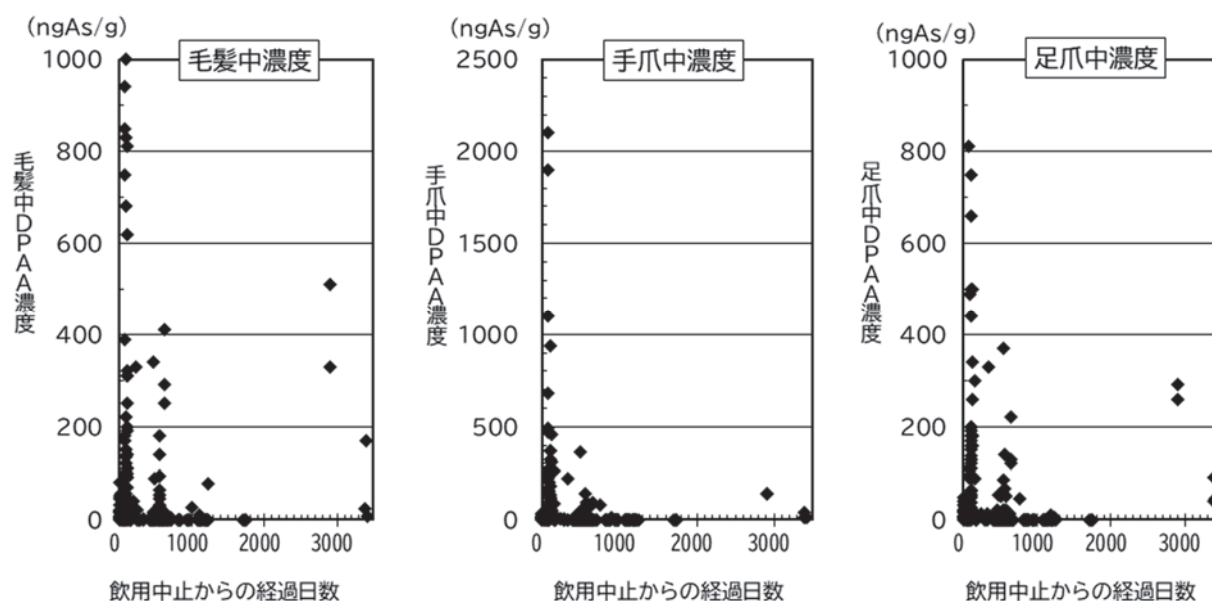


図 10 井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度

毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度は初期には非常に大きなバラツキがみられ、その後、減少していますが、比較的長期間にわたって検出される人もいました。

入浴や手洗い、水仕事などで毛髪や爪の表面に吸着・残存した DPAA と体内から移行して蓄積した DPAA を区別することが困難なため、毛髪や爪から検出された DPAA は吸着・残存による分と蓄積による分の合計になります。このため、毛髪や爪の DPAA 濃度は DPAA ばく露の有無を知る上では有用な情報でしたが、症状の有無との関連はみられませんでした。

なお、同じ家族の中でも、毛髪や爪の DPAA 濃度に大きな差がみられましたが、これは井戸水を飲んだ量が違うほかに、入浴や手洗い、水仕事などの頻度や時間の違いによって毛髪や爪の表面に吸着・残存していた DPAA 量が異なっていたことが原因として考えられます。

【頭部画像解析と症状の有無】

DPAA を含む井戸水を飲用していた人で、脳血流の低下がみられた人がいました。

そこで、定期的に健康診査を行い、測定結果を個人ごとに比較すると、A 井戸水飲用者では飲用中止から 1,000 日前後、遅い人でも 2,000 日前後から改善傾向が強く現れていました。A 井戸水飲用者以外で検査した人でも概ね 1,000 日頃から回復する傾向がみられました。

しかし、脳血流の程度は年齢や性によって異なりますので、脳血流の低下がどの程度であるかを知るためには健常者の年齢・性別のデータを蓄積する必要がありました。

2012(平成 24)年度までに蓄積したデータで比較したところ、A 井戸水飲用者群でみられた DPAA と関係があると考えられる血流低下部位は 1~3 年で改善し、5 年後にはほぼ消失していました。A 井戸水飲用者以外の群では、ごく軽度の血流低下が 1~3 年後までみられました。しかし、その後に行った異なる解析(年齢の影響を除くなど)では、A 井戸水飲用者群では血流低下は飲用中止の 3 年後までみられましたが、A 井戸水飲用者以外の群ではみられませんでした。

また、脳の糖代謝の低下もみられましたが、飲用中止から約 1 年半で改善する傾向がみられました。初回検査から 8 年以上の間隔を空けて追跡検査できた 16 人では、2 人が初回検査でおおむね正常、2 人が不変または進行傾向であり、4 人が正常化、4 人が全般的改善、4 人が部分的改善にまで回復していました。

その後、A 井戸水飲用者と A 井戸水飲用者以外を 1 群にまとめ、年齢や教育年数による影響を除いて(共変量として)解析した結果、飲用中止から 7~8 年後に脳血流の低下が、9 年後に脳容積の低下が、10 年後に脳の糖代謝の低下がみられましたが、いずれも加齢に伴って低下する部位でした。ただし、さらなる解析により加齢性変化の比較的少ない部位においても、血流低下(DPAA 高ばく露群の約 12 年後)及び脳容積低下(10 年後)がみられました。

脳の血流や代謝の低下はいずれも DPAA が加齢性変化を促進した可能性が考えられますが、老化に關与する多くの要因の影響が十分に除かれていませんでした。このため、DPAA 以外の要因による可能性も考えられます。住民にみられた脳の血流・糖代謝の低下はその原因やメカニズム等が不明なため、今後も注意深い経過観察が必要と考えられます。

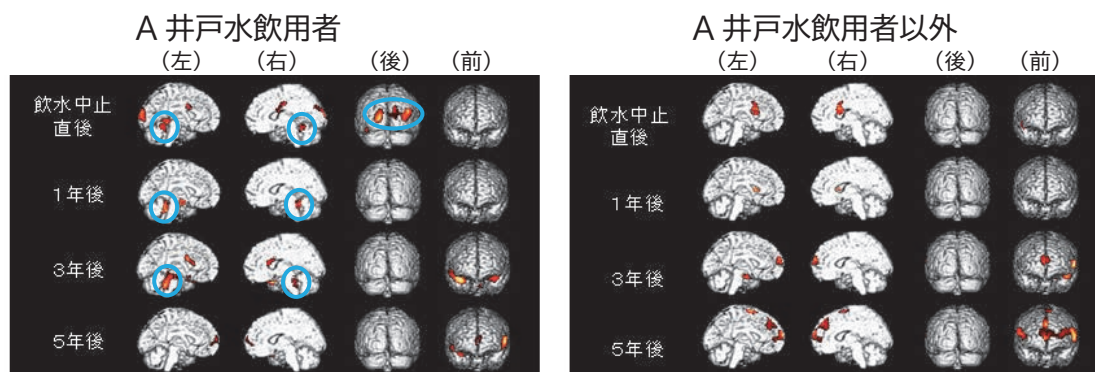


図 11 健常者と比較して脳血流が低下した部位を赤く表示した脳画像図

青丸で囲った赤い部位が DPAA によると考えられる脳血流の低下部位です。

その他の赤い部位は、加齢に伴う変化と考えられます。

【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 DPAA によると考えられる中枢神経症状がみられましたが、成人と同様に飲用を中止すると比較的短期間で軽快・消失しました。

しかし、2003(平成 15)年 7～11 月に実施した検査では 12 歳以下(A 井戸水飲用者)の小児で知的障害と判定された人がいました。このため、調査対象地域を徐々に拡大しながら経過観察したところ、次回検査時(1～3 年後に受診)までに改善して知的障害と判定されなくなった人もいましたが、知的障害と判定される状況が継続している人もいます。

A 地区ではばく露時の年齢が低いほど知的障害の程度が強くみられましたが、A 地区以外の小児では、年齢と発達指数、知能指数との間に明らかな相関は認められませんでした。

脳血流の低下は小児にもみられましたが、その後の検査で成人と同様に、血流低下の改善が認められています。

その他、顔色不良や立ちくらみなどを主訴とした 6 人について検査した結果、起立性調節障害がみられ、2013(平成 25)年の時点では皮膚交感神経系の異常が残存していると考えられましたが、その後、症状の改善が認められ、自律神経症状に対する内服療法が中止されています。

小児期に影響を受けた方への支援については、一人ひとりの成長過程に応じた支援を行っています。また、就職して社会人になり、小児支援体制整備事業による支援を終了して一般相談でのサポートに移行した方もいます。

【健康管理調査】

A 井戸水飲用者 30 人(ただし、2009(平成 21)年 6 月以降は 29 人、2021(令和 3)年 8 月以降は 28 人)を対象に健康状態や日常生活などに関する質問票を用いた実態調査を月 1 回実施し、健康状態の推移など、主観的な健康観を把握しています。

回答の一例として、健康状態についてみると、2003(平成 15)年には前月に比較して良くなったという人が多くみられ、悪化したという人は少なかったですが、2005(平成 17)年に入って悪化したという人が増加しました。2008(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 割になりました。日常生活では、不自由なことがあるという回答が 2004(平成 16)年に入って増加して 5 割前後になり、2011(平成 23)年以降は約 6~7 割の人が不自由なことがあると回答しています。

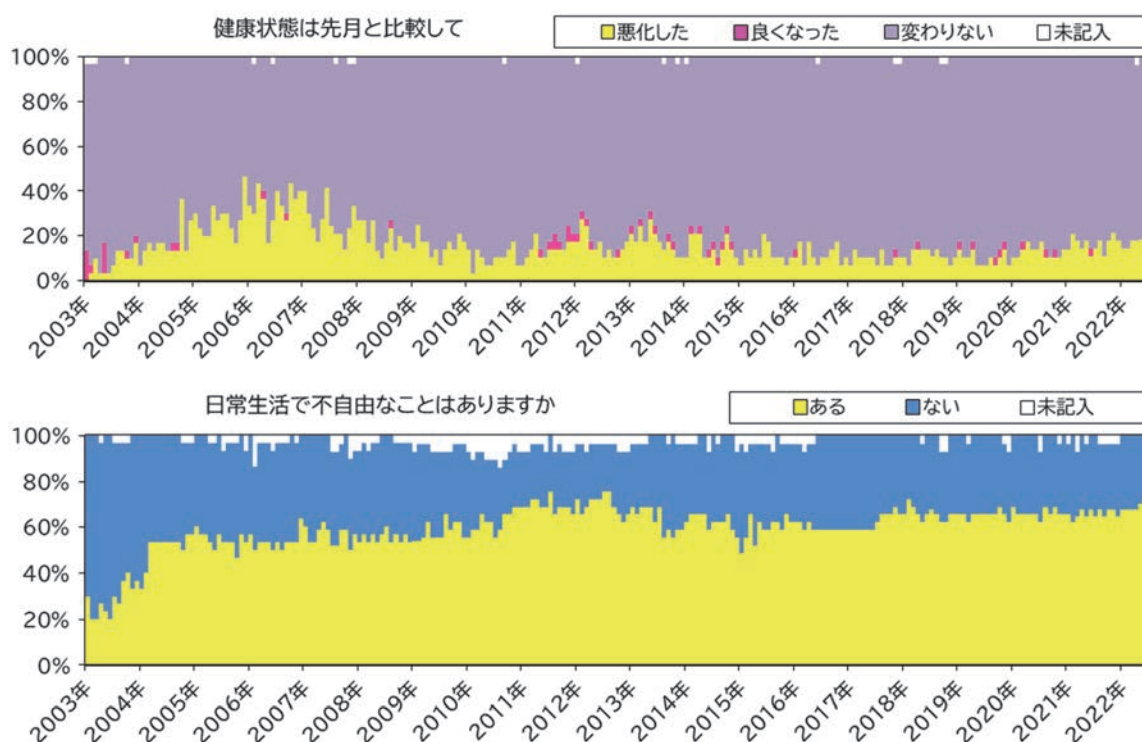


図 12 健康管理調査による健康状態及び日常生活に関する回答の推移
(対象者 30 人→2009 年 6 月以降 29 人→2021 年 8 月以降 28 人)

自覚症状に関する回答では、最近でもめまいやふらつき、物が二重に見える、体のピクツキが約 2 割の人で毎日あると回答しています。ひどい物忘れについては 3~4 割、頭痛については 4~5 割程度の人で毎日あると回答しています。さらに、良く眠れない・眠りが浅い、眠気が強い、疲れやすい、手足のしびれなどの自覚症状が毎日あったという回答が多くみられます。小児では落ち着きがない、気が散りやすい、興奮やかんしゃくを起こしやすいなどが毎日あったという回答が当初から多くみられ、2009(平成 21)年頃からは不注意な間違いをした、物忘れが多いなどの自覚症状が毎日あったという回答の増加がみられました(成長に伴って小児の人数が減少したため、個人情報保護の観点から、2011(平成 23)年度以降は小児のみの解析結果は公表していません)。

【中長期的な健康影響の把握】

緊急措置事業で医療手帳を交付された 156 人(2005(平成 17)年度に死亡した 1 人を除く。)の健康状況を将来にわたって追跡し、がんや生活習慣病などによる罹患率や死亡率などを集計して、神栖市、茨城県及び全国などでの発生状況と比較することにより、DPAA のばく露による中長期的な影響を明らかにすることを目的とした疫学研究を 2006(平成 18)年度から実施しています。

2022(令和 4)年度までの調査では、自覚症状の項目について一人当たりの訴えの件数は減少しており、全般的な改善傾向がみられています。しかし、地区別でみると依然として A 地区で訴えが多く、2018(平成 30)年度には、A 地区で一時的な増加がみられました。

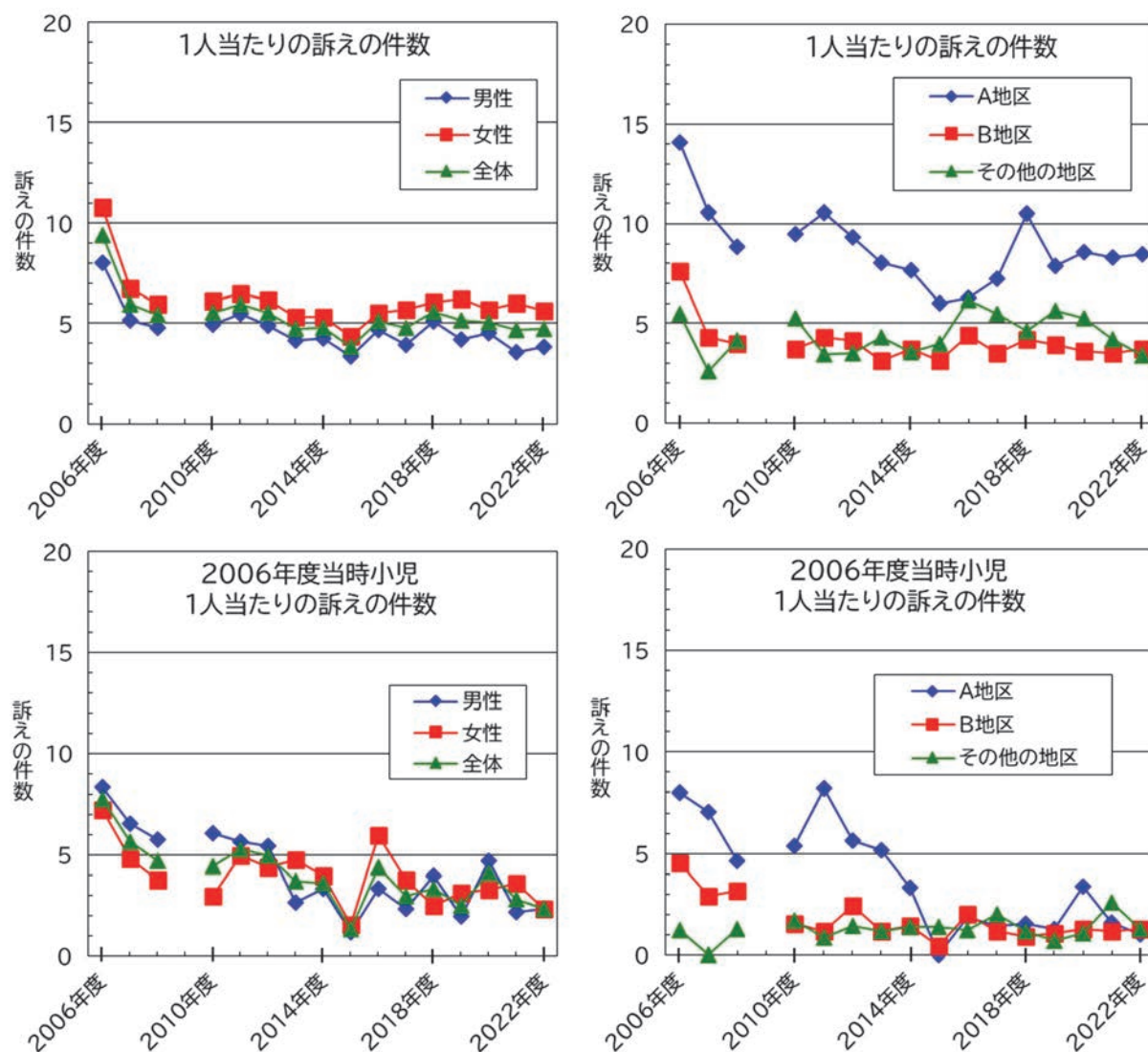


図 13 1人当たりの訴えの件数の推移

(2009 年度は新たな症状の発生状況を調査したため、比較の対象としませんでした。また、成長に伴う小児対象者の減少を考慮して成人と小児の区分をなくし、小児については 2006 年度当時に小児であった者という区分で集計し直しています。)

成人では頭痛、物忘れ、立ちくらみやふらつきという訴えが多くみられました。

このうち、頭痛の訴えは 2008(平成 20)年度から 2013(平成 25)年度にかけて最も多かったため、2014(平成 26)年度から頭痛に関する追加調査を実施し、2019(令和元)年度までに 127 人から回答が得られました。その結果、48 人が「ズキンズキンと脈打つような痛み」の頭痛(片頭痛を示唆する痛み)を経験し、41 人が現在でも起こると回答していました。また、「ジワーと締め付けられるような痛み」の頭痛は 24 人に経験があり、18 人が今でも起こると回答していました。

小児でも、頭痛の訴えは 2006(平成 18)年度調査時を上回る割合でみられていましたが、成長に伴う小児対象者の減少という評価上の問題がありました。そこで、2006(平成 18)年度当時に小児であった者の区分に変更して集計しても、頭痛の訴えは 2006(平成 18)年度調査時を上回る割合でみられることがありました。

まとめ 健康影響

- ・DPAA によると考えられる初期症状は、ふらつき、四肢の協調運動障害、姿勢時振戦、ミオクローヌス(体のピクツキ)等でした。
- ・A 井戸水の飲用を中止すると 1~2 週間で症状が軽快・消失しました。退院等で再飲用すると 1~2 ヶ月で再び症状が出現していました。
- ・最も早い時期に症状のみられた人は 2000(平成 12)年 1 月頃で、A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L(0.14~2.4 mgAs/L の範囲)でした。
- ・頭部画像解析では、脳血流の低下がみられた人がいましたが、DPAA を含む井戸水の飲用中止から 1~3 年で改善し、5 年後にはほぼ消失していました。また、脳の糖代謝の低下もみられましたが、飲用中止から約 1 年半で改善する傾向がみられました。その後の 10 年以上にわたる経過観察では、脳血流や脳の糖代謝、脳容積の低下がみられましたが、老化等の DPAA 以外の影響による可能性も考えられました。
- ・一人当たりの訴えの件数をみると、A 地区では 2018(平成 30)年度に一時的に増加していたものの、調査対象者全体でみると全般的に減少し改善傾向がみられています。ただし、頭痛の訴えは依然として多く、片頭痛を示唆する痛みを訴える人が高い割合でみられました。

<7. ジフェニルアルシン酸に関する健康リスク評価>

【DPAA 固有の毒性情報に基づくリスク評価の必要性】

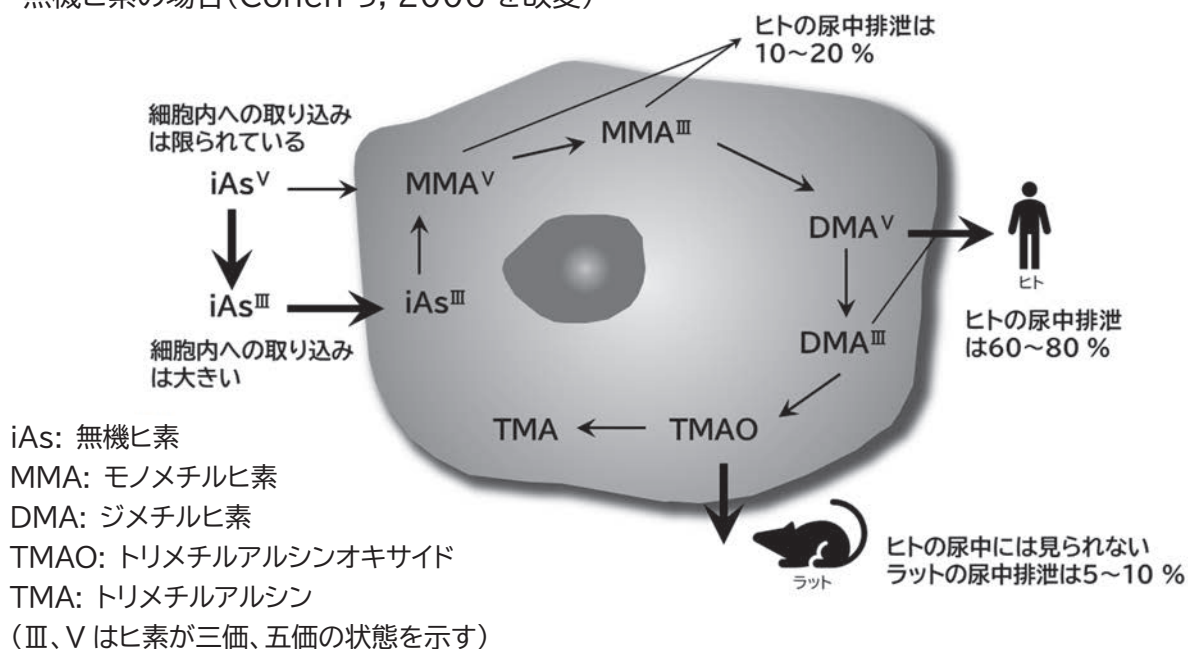
DPAA は五価の有機ヒ素化合物であり、DPAA の代謝や毒性は無機ヒ素化合物と異なるため、DPAA に固有の毒性情報に基づきリスク評価を行うことが必要です。

下図に示したように、無機ヒ素の場合、ヒトやラット、マウスなどは体内に取り込んだ後に MMA、DMA へと順次代謝して体外に排泄しています。ラットではさらに TMAO、TMA への代謝も行われています。

一方、DPAA の場合、体内に吸収された DPAA のほぼすべてが未変化のまま糞尿中に排泄されることがラットやサルで明らかになっており、ヒトでも同様と考えられます。

このため、無機ヒ素化合物のような無機ヒ素 → MMA → DMA → TMA というメチル化を伴う化学種の変化に伴って毒性が発現する可能性は小さいと考えられます。

－無機ヒ素の場合(Cohen ら, 2006 を改変)－



－DPAA の場合－

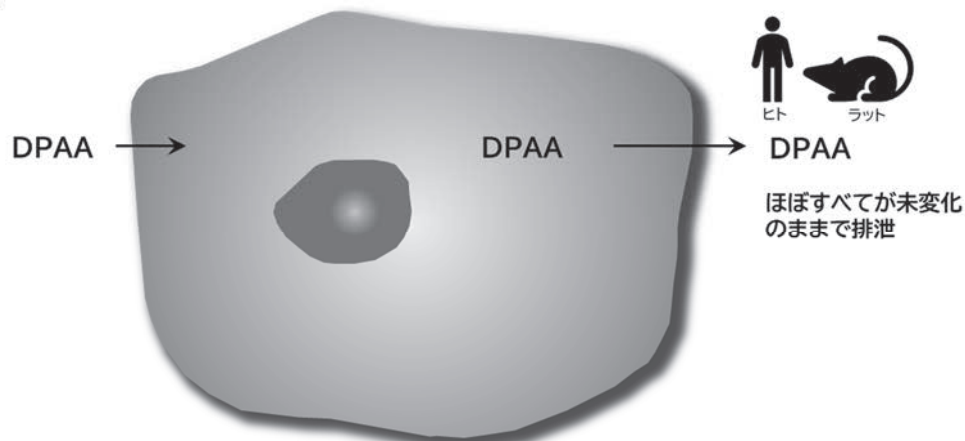


図 14 無機ヒ素化合物の細胞内代謝と DPAA の細胞内代謝の模式図

無機ヒ素化合物ではヒトの皮膚や胃腸、腎臓、末梢神経系、末梢循環器系などの多様な組織に対する毒性影響が報告されていますが、中枢神経症状に関する報告は限られています。

これに対して、DPAA で認められた毒性影響は、実験動物で神経系、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ほぼ限定されていました。

そこで、ヒトに対する限られた無機ヒ素化合物(亜ヒ酸)の中枢神経症状の報告を集めて整理し、DPAA の中枢神経症状と比較すると、無機ヒ素化合物と DPAA では異なる点が多く、A 井戸水飲用者に発現した小脳・脳幹症状は DPAA に特有な症状と考えられます。

表 4 無機ヒ素化合物と DPAA によると考えられる神経症状の比較

	無機ヒ素化合物		DPAA	
	中枢神経症状	末梢神経症状	中枢神経症状	末梢神経症状
急性	せん妄、痙攣、脊髄症、脳症、Wernicke-Korsakoff 症候群様症状、失調症状	四肢の脱力、全身疼痛	小脳症状、脳幹症状 (感覚誘発性ミオクローヌス、振戦、複視)、記銘力障害、睡眠障害、視覚異常	—
慢性	精神運動発達遅滞、痙攣、片麻痺、アテトーゼ、視覚低下	多発性神経障害	知的障害	—

【DPAA の量－反応関係】

ラット、マウス、サルを用いた動物実験では、どの動物種にも神経症状がみられました。しかし、症状の出現時期はラットで最も早く、雌雄で差もみられました。

また、ラットでは神経症状が現れるよりも低い投与量で血液への影響がみられましたが、サルでは血液影響はみられませんでした。

DPAA を経口投与したラットでは、28 日間投与で 0.3 mg/kg/day(雌雄)、91 日間投与で 0.8 mg/kg/day(雌雄)、2 年間投与で 0.23 mg/kg/day(雄)、0.65 mg/kg/day(雌)では影響のないことが確認されました。また、マウスでは 52 週間投与で 1.57 mg/kg/day(雄)、1.05 mg/kg/day(雌)では影響のないことが確認されました。

妊娠期のラットやサルに DPAA を経口投与した実験では、DPAA には繁殖への影響や催奇形性はないと考えられました。

生後 4 日のラットに繰り返し経口投与した実験では、若齢動物に対する特別に強い毒性作用があるとは考えられませんでした。

妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA を摂取した子ラットの行動試験では、結果の解釈に不明な点がありましたが、0.03 mg/kg/day では影響のないことが確認されました。

DPAA をラットとマウスに長期間経口投与した実験では、DPAA によるがんの発生はなく、DPAA には発がん性はないと判断されました。

一方、ヒトでは DPAA によると考えられる影響はほぼ中枢神経系に限定されていました。

A 井戸水飲用者で症状の初発時期を時系列的に整理すると症状の出現が徐々に拡大していく状況が良く把握でき、最も早くに初発時期のみられた人は 2000(平成 12)年 1 月頃で、A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L(0.14~2.4 mgAs/L の範囲)でした。

このように、ヒトと実験動物では DPAA によると考えられる症状の出現状況が異なっていましたから、ヒトの知見がある場合には、実験動物の毒性データも参考としつつ、ヒトの知見を基本としてリスク評価を行うのが妥当と結論されました。

なお、B 地点でも 4 人に中枢神経症状が認められましたが、A 井戸のシミュレーションのように詳細な解析モデルではないものの、B 地区の地下水シミュレーションから得られた結果(2003(平成 15)年 9 月頃に 0.96 mgAs/L 程度で最大となる)を考慮すれば、特に矛盾するものではないと考えられます。

【ヒトにおいて毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度】

DPAA によると考えられる症状が最も早く出現した時期である 2000(平成 12)年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L(0.14~2.4 mgAs/L の範囲内)ですので、この値がヒトへの毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度と考えられました。

【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、ラットよりもヒトに近いサルで DPAA の中枢神経系への蓄積性がより高かったことを考慮しても、

- ・ヒトの症状が出現した A 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が相対的に小さいこと

を考えあわせると、少なくとも、地下水中の DPAA 濃度がヒ素及びその無機化合物の水質環境基準と同じ 0.01 mgAs/L 以下(参考 1 参照)であればヒトにおいて毒性は認められないと考えられました。

ただし、この結論は、A 井戸の DPAA 濃度がシミュレーションで得られた推定値であること、長期的な影響については十分な情報が得られていないことから、現時点では暫定的なものであり、特に長期的な影響については、今後も調査研究の継続が必要です。

(参考 1)

ヒ素及びその無機化合物に関する水質環境基準の設定根拠

- ・ヒ素の旧水質環境基準(0.05 mgAs/L)設定の際には、「慢性中毒は、一般に、飲料水として常用している場合、0.21~14 mgAs/L 以上含有されているとその危険がある」ことが知られていました。
- ・その後、JECFA の暫定最大耐容一日摂取量(PMTDI)が 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、暫定耐容一週摂取量(PTWI)が 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ であることを踏まえ、ヒ素の水質基準と水質環境基準に 0.01 mgAs/L が採用されました。その設定根拠は「ヒ素中毒は上限のヒ素濃度が 1 mgAs/L 以上の飲料水摂取に関連しており、0.1 mgAs/L の濃度により毒性の暫定最大徴候を引き起こす可能性があるという暫定結果が得られる。」という JECFA (1983)の知見でした。

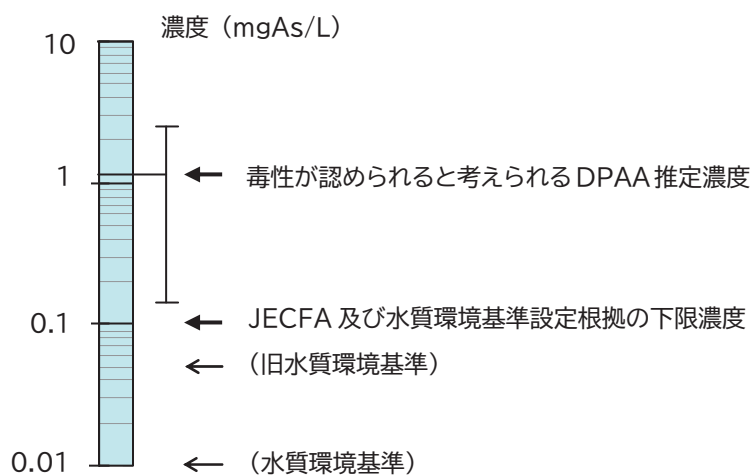


図 15 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

注: JECFA とは、国連の食糧農業機関 (FAO) と世界保健機関 (WHO) によって設けられた FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives) であり、添加物の安全性評価を行っている組織です。

(参考 2)

「茨城県神栖市における有機ヒ素化合物による環境汚染及び健康被害に係る緊急措置事業」開始までの主な経過

年	月日	内容
2003	3/17	筑波大学附属病院医師から、「神栖市(旧神栖町)内の集合賃貸住宅の住人3名が続けて同じような症状を呈しており、原因として飲料水の水質汚染が一つの可能性として考えられるので水質検査をお願いしたい」と住民を通じて、住民の地元保健所に対し依頼
	3/20	茨城県衛生研究所で、飲用井戸の水質検査を行ったところ、環境基準の450倍のヒ素を検出(以降、当該環境基準の450倍のヒ素が検出された井戸を「A井戸」と呼ぶ)
	4/1	茨城県は、第4回健康危機管理対策委員会を開催。有識者による専門委員会を設置し、調査の継続および原因究明に努めることを決定
	4/3	A井戸から西方に約1km離れた住宅の井戸(6箇所)から、最大で環境基準の43倍のヒ素を検出(以降、当該環境基準の43倍のヒ素が検出された井戸を中心に「B地区」と呼ぶ)
	4/14	A井戸及びB地区の井戸水を、(財)化学物質評価研究機構において分析した結果、通常自然界には存在しない有機ヒ素化合物のジフェニルアルシン酸(DPAA)を検出
	4/16	DPAA検出を受けて、茨城県知事が早急な原因究明と必要な対応について内閣官房長官に要望
	5/21	茨城県知事が、原因究明、被害者への十分な支援について内閣官房長官、環境大臣等に要望。同日、内閣官房長官の指示により国が支援措置の検討を開始
	5/29	環境省、A井戸周辺で汚染源調査に着手
6/6	「茨城県神栖町における有機ヒ素化合物汚染等への緊急対応策について」が閣議了解。同閣議了解に基づき、緊急措置事業要綱を制定。DPAAにばく露した者に対し、医療費等の給付、健康管理調査を開始	

「問い合わせ先」



環境省 大臣官房 環境保健部 環境安全課 環境リスク評価室
〒100-8975 東京都千代田区霞が関1丁目2番2号
電話 03(3581)3351(代表)(内線7342)
ホームページ https://www.env.go.jp/chemi/gas_inform/



茨城県 保健医療部 健康推進課
県民生活環境部 環境対策課
〒310-8555 茨城県水戸市笠原町978番6
電話 029(301)1111(代表)
健康推進課(内線3220)
(2024年4月以降お問い合わせの際は疾病対策課までお願い致します)
環境対策課(内線2966)
ホームページ <https://www.pref.ibaraki.jp/>

茨城県 潮来保健所 保健指導課(神栖ヒ素汚染健康相談室)
〒311-2422 茨城県潮来市大洲1446番1
電話 0299(66)2174(直通)
ホームページ <https://www.pref.ibaraki.jp/soshiki/hokenfukushi/itaho/>



神栖市 生活環境部 環境課
健康増進部 保健予防課
〒314-0192 茨城県神栖市溝口4991番地5
電話 環境課 0299(90)1146(直通)
保健予防課 0299(92)0141(直通)
ホームページ <https://www.city.kamisu.ibaraki.jp/>