

ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について（案）

1. 検討経緯

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申（平成12年12月）において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第7次答申（平成15年7月）において、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が、第8次答申（平成18年11月）において、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価が示され、これに基づき各物質毎の指針値の設定がなされたところである。

このほかの優先取組物質のうち環境目標値が設定されていない8物質（注1）についても、環境目標値の設定が急務となっている。このため、環境省において、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実が図られてきたところである。

（注1）アセトアルデヒド、酸化エチレン、ヒ素及びその化合物、ベリリウム及びその化合物、ベンゾ [a] ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物

具体的には、有害大気汚染物質の環境目標値設定に向け、準備段階（知見の収集・整理）では、ヒトに関する研究（疫学的研究等）、動物を用いた実験的研究、その他のメカニズムに関する研究、曝露に関する調査研究について科学的知見の収集・整理を行い、得られた知見を基に、適切な用量-反応アセスメント手法の検討も行う等の健康リスク評価作業を行ってきている。

これらの知見の収集・整理を踏まえ、今回の検討においては、既に上記作業が終了したヒ素及びその化合物を対象とすることとした。

本専門委員会では、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの評価に関する専門の事項を調査するに当たり、これまで整理されてきた知見及びこれらの物質に関する専門家の議論の成果を最大限活用することとした。

すなわち、ヒ素及びその化合物については、健康リスク総合専門委員会の下に設置されたワーキンググループにおいて、新たな科学的知見の有無の確認や得られた科学的知見に基づく健康リスク評価に関する議論が行われてきたことから、本専門委員会においては、それらの成果を活用し、健康リスク評価に係る検討を行った。

2. 健康リスク評価手法について

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方を示した第7次答申（平成15年7月）において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リス

クの低減を図るための指針となる数値（以下単に「指針値」という。）の算定に必要な有害性評価に係る定量的データの取扱いや指針値の設定手順等が示されているところである。

この中で、今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下の基本的考え方に立脚すべきとしている。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努める。
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、最新時点で得られている一定の条件を充足するデータを基に、一定の評価を与える手法を導入する。

また、この基本的考え方を基に、定量的データの科学的信頼性について以下のⅠ、Ⅱに該当するデータが得られる物質については、環境目標値の一つとして指針値を設定することとしている。なお、指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順（平成18年11月8日第8次答申により一部改訂）」（以下「指針値算出手順」という。）に従って設定することとしている。

【科学的信頼性の分類】

- Ⅰ 環境基準の設定に必要な科学的信頼性が高い疫学研究または動物実験データに基づいて算出された数値
- Ⅱ 科学的信頼性がⅠに至らないものの、相当の確度を有する疫学研究又は動物実験から得られたデータに基づいて算出された数値であって、以下のいずれかの点において、さらなる科学的知見の充実を要するもの
 - a：疫学研究による場合
曝露に関する情報及び交絡因子の調整等
 - b：動物実験の場合
観察された有害影響の発現メカニズムの解明及びヒトへの外挿手法
- Ⅲ 動物実験のうちⅡbの水準に達しない動物実験から得られたデータに基づいて、ヒトへの外挿により算出された数値（Ⅱbの水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の発現メカニズムのヒトとの共通性、ヒトへの外挿方法がある）

3. 環境中のヒ素及びその化合物による指針値の概要について

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階のヒ素及びその化合物の健康影響に関する知見から、現時点におけるヒ素及びその化合物のヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行い、指針値を提案した。

なお、ヒ素及びその化合物は大気中では多くが無機態で存在し、大気から体内への曝露については主に無機ヒ素化合物によるものであることから、ヒ素及びその化合物のうち無機ヒ素化合物の曝露による健康リスク評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

無機ヒ素化合物の曝露については、以下の理由により、ヒトへの発がん性の明らかな証拠がある。特にその吸入曝露については、ヒトの肺への発がん性の明らかな証拠がある。

- ・ 多数の疫学研究において、高濃度の無機ヒ素化合物を含む粉じん曝露した労働者集団での肺がんの過剰死亡が、また、無機ヒ素化合物を含む治療薬を投与された患者群や無機ヒ素化合物を含む飲料水を飲んだ住民での膀胱、肺、皮膚がんの過剰死亡が、それぞれ認められていること。
- ・ 多数の動物実験において、無機ヒ素化合物の生体内代謝物である一部の有機ヒ素化合物の経口投与によって発がん性や発がん促進作用が認められていること。
- ・ 動物実験及び *in vitro* 実験において、無機ヒ素化合物の生体内代謝物である有機ヒ素化合物は強力な遺伝子障害作用のみならず遺伝子発現障害作用を有することが示されていること。

② 閾値の有無について

無機ヒ素化合物については、以下のとおり、遺伝子障害性を示す証拠がある一方で、遺伝子の変異を伴わない発がんメカニズムの存在を示唆する証拠もあることから、これらの科学的知見から閾値の有無について明確な結論を下すことは現段階では困難である。しかしながら、発がん性を有することは明らかであり、遺伝子障害性を有することを示す多くの科学的証拠が得られている現状を踏まえれば、リスク評価に当たって、無機ヒ素化合物の発がん性には閾値がないと仮定して算出するのが妥当である。

- ・ 職業曝露を受けた労働者において、十分とは言えないものの、遺伝子障害性が認められていること。また、動物実験及び *in vitro* 実験において遺伝子障害性が報告されていることから、発がん性に閾値が存在しない可能性があること。
- ・ 動物実験及び *in vitro* 実験において、無機ヒ素化合物及びその代謝物のタンパク質への結合による生体機能調節、酸化ストレスの誘発などの影響による発がんメカニズムの存在が示唆されており、発がん曝露量に閾値が存在する可能性もあるものの、閾値を明確に示す証拠は十分得られていないこと。

③ 発がん性に係る定量評価について

無機ヒ素化合物に係る発がん性については、銅製錬所等の労働者を対象とした多数の疫学研究において吸入曝露による様々な臓器のがん死亡が報告されている。中でも肺がんによる死亡については、米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所等の 3 つのコホート研究において用量－反応関係を示す十分なデータがあることから、当該知見を用いて用量－反応アセスメントを行うこととした。なお、職業曝露以外についても、製錬所近隣地域等におけるいくつかの研究でがん死亡リスクの増加が示唆されたが、いずれも定量評価に用いるには不十分であった。

(2) 発がん性以外の有害性について

急性毒性については、ヒトが高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合、消化器症状、中枢・末梢神経障害、鼻粘膜や呼吸器の刺激症状を示すことが報告されている。また、ヒト及び動物実験において、ヒ化水素への曝露での溶血作用が認められている。

慢性毒性については、ヒトで鼻及び呼吸器の粘膜刺激症状や慢性気管支炎が報告されている。実験動物については、ヒ化水素での脾臓の肥大及び血液毒性が報告されている。

生殖発生毒性については、ヒトについては妊娠中に曝露した労働者での影響の報告があるが、証拠は限定的と言える。実験動物では、無機ヒ素化合物での発生毒性について1件の報告があり、発生毒性を有する可能性が示唆される。

しかしながら、発がん性以外のヒトへの有害性に係るいずれの知見も曝露評価が不十分なこと等から、用量-反応アセスメントを行うことは困難である。また、動物実験データではヒ化水素での知見があるが、環境大気中において人がヒ化水素に曝露することは考えにくく、定量評価を行う知見としては不適切と判断した。さらに、動物実験の生殖発生毒性も報告数が少なく十分な証拠があるとは言えない。このように、吸入曝露による発がん性以外の有害性に係る適切な低濃度曝露領域における定量的データは、ヒト及び動物実験ともに得られなかった。

また、前述(1)③のとおり、発がん性についてヒトの定量的データを用いて用量-反応アセスメントが可能であることから、指針値算出手順に従えば必ずしも発がん性以外の有害性に係る評価値を算出する必要はない。以上のことから、発がん性以外の有害性について用量-反応アセスメントは行わないこととした。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

無機ヒ素化合物に係る発がん性の定量的データについては、ヒトの発がん性について十分な定量的データが存在し、その科学的信頼性については相当の確度を有する疫学研究であると考えられる。しかしながら、曝露量推定に用いている尿中ヒ素濃度が食品や飲料水などの吸入以外の経路からのヒ素化合物の摂取の影響を受けることや、労働者が装着していた呼吸用保護具は装着の仕方によってその有効性に個人差があるなど、これらの疫学研究では労働者の曝露濃度の推定に関していくつかの不確実性が存在する。

以上のことから、定量的データの科学的信頼性は相当の確度を有するものの、曝露評価についてはいくつかの不確実性が存在し、さらなる科学的知見の充実を要することから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(中央環境審議会：第7次答申)」における定量的データの科学的信頼性Ⅱaに該当すると判断して、指針値を提案することとした。

(4) 指針値の提案について

一般集団におけるヒ素曝露は、大部分が食品や飲料水の摂取による経口曝露である。ヒ素の経口曝露による健康影響としては、がんを始めとする様々な症状が認められている。一方、ヒ素を吸入した場合にも、労働者の疫学知見ではがんなど明らかな健康影響が認められている。

吸入曝露では肺がん、皮膚がんなど、経口曝露では膀胱がん、肺がん、皮膚がんなどが認められ多臓器にがんが発症するが、曝露経路によって発がんの様相は異なっている。曝露経路による発症メカニズムの違いは不明な点があるものの、高濃度の吸入曝露の条件下では肺がんの発症が疫学的に明らかであることから、有害大気汚染物質の健康リスクを低減する観点から、疫学知見により認められる吸入曝露による肺がん過剰死亡をエンドポイントとして指針値を検討することは妥当であると判断した。

なお、飲料水の摂取によるヒ素への曝露による健康影響については既に別途評価が行われ水質基準が設定されており、食品についても別途評価されつつある。

① 発がん性に係るリスク評価について

無機ヒ素化合物の発がん性については、米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所等の3つのコホートに関する知見が最も信頼性のある定量データであることから、これらのコホート研究から求めた肺がん過剰死亡をエンドポイントとしたユニットリスクを求めた。ユニットリスクの算出に当たっては、Anaconda コホートについては最新の曝露評価による解析結果を用いて本委員会でユニットリスクを算出し、また Tacoma 及び Rönnskär コホートについてはそれぞれの最新のリスク解析の結果を採用し、それらのユニットリスクの幾何平均ユニットリスクを求めた。Anaconda、Tacoma、Rönnskär コホートのユニットリスクは、それぞれ 4.1×10^{-3} 、 1.28×10^{-3} 、 $0.89 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ である。それらを統合したユニットリスク（幾何平均）は、 $1.7 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出された。

以上により、無機ヒ素化合物の発がん性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $6.0 \text{ ng-As}/\text{m}^3$ と算出される。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

前述（2）のとおり、十分な定量的データがないこと等から、発がん性以外の有害性に係る評価値は算出しないこととした。

③ 指針値の提案について

以上より、無機ヒ素化合物の指針値を年平均値 $6.0 \text{ ng-As}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。有害大気汚染物質モニタリング調査では、大気環境濃度は過去10年間概ね横這いであり、この指針値案を2008年度の調査結果と比較すると、発生源周辺の測定局で指針値案を超えている地点がみられ、一般環境及び沿道の測定局でも1地点ずつだが指針値案を超過する地点がある。

なお、この指針値案については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、必要な見直しが行われなければならない。