

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. 物質に関する基本的事項

自然界に存在するヒ素は、単体としてのヒ素、無機及び有機ヒ素化合物に分類される。主な無機ヒ素化合物として、3価のヒ化水素（アルシン）、三塩化ヒ素、三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）とそのナトリウム、カルシウム及びカリウムとの塩、5価の五酸化ヒ素とその水和物であるヒ酸とその塩化物、ナトリウム、カルシウム及びカリウムとの塩、金属化合物がある。有機ヒ素化合物には、生物体で合成され、生体試料に存在するモノメチルアルソン酸（MMA）、ジメチルアルシン酸（DMA）、アルセノベタイン、アルセノシュガーがある。そのほか、人工合成物として農薬や顔料として使用されていたシューレグリン（亜ヒ酸銅）やパリスグリーン（アセト亜ヒ酸銅）、梅毒治療薬として用いられていたサルバルサン（ $C_6H_6AsNO_2$ ）、毒ガス兵器（嘔吐剤、くしゃみ剤）として製造されたジフェニルシアノアルシン、ジフェニルクロロアルシンなど多くの物がある。

表 1 ヒ素及び無機ヒ素化合物

化学物質	別名	英名	英名同義語	CAS ReNo.
ヒ素		Arsenic		7440-38-2
五酸化二ヒ素	無水ヒ酸	Arsenic pentaoxide	Arsenic anhydride	1303-28-2
ヒ酸(1/2水和物)		Arsenic acid		7774-41-6
ヒ酸カルシウム		Calcium arsenate		7778-44-1
ヒ酸マンガン		Manganese arsenate		7784-38-5
パリスグリーン		Paris green	Schweinfurt green	12002-03-8
五塩化ヒ素	塩化第二ヒ素	Arsenic pentachloride		22441-45-8
亜ヒ酸ナトリウム	亜ヒ酸ソーダ	Sodium arsenite		7784-46-5
亜ヒ酸カルシウム	亜ヒ酸石灰	Calcium arsenite		27152-57-4
亜ヒ酸カリウム		Potassium arsenite		10124-50-2
三酸化二ヒ素	亜ヒ酸	Arsenic trioxide	Arsenious acid	1327-53-3
ヘキサフルオロ ヒ酸リチウム		Lithium hexafluoroarsenate		29935-35-1
フッ化ヒ素(V)	五フッ化ヒ素	Arsenic pentafluoride		7784-36-3
フッ化ヒ素(III)	三フッ化ヒ素	Arsenic trifluoride		7784-35-2
フッ化ヒ酸石灰		Calcium arsenate fluoride		17068-86-9
ヒ酸銅		Copper arsenate		10103-61-4
ヒ酸鉄		Ferric arsenate		10102-49-5
ヒ酸石灰		Calcium arsenate		7778-44-1
ヒ酸水素二ナトリウム	第二ヒ酸ナトリウム	Disodium hydrogenarsenate		7778-43-0
ヒ酸鉛		Lead arsenate		7784-40-9
ヒ酸亜鉛		Zinc arsenate		13464-44-3
三塩化ヒ素	塩化第一ヒ素	Arsenic trichloride		7784-34-1
ヒ酸ナトリウム	第三ヒ酸ナトリウム	Sodium arsenate		13464-38-5
ヒ酸カリウム		Potassium arsenate		7784-41-0
ヒ化水素	アルシン	Hydrogen arsenide	Arsenic hydride, Arsine	7784-42-1

ヒ素は、原子量74.92の元素で第15族元素の半金属としての性質があり、主に3価と5価の化合物をつくる。単体は通常銀灰色のAs₄の結晶で、比重が5.72、融点が817℃（35.5気圧）、昇華点が615℃である。黄色、黒色の同素体がある。

ヒ化水素は分子量77.95、沸点が-2.5℃の気体で、速やかに酸化される（Merck & Co. Inc. 1996）。

ヒ酸は、分子量141.93、比重2.0～2.5、通常H₃AsO₄・1/2H₂Oの無色吸湿性の結晶で水、アルカリ、グリセリンに溶ける。

三酸化二ヒ素は、分子量197.84、常温で固体、無定形と結晶がある。立方晶系の融点は275℃、単斜晶系の融点は313℃である。沸点は465℃である（Merck & Co. Inc. 1996）。常温の水に2.1 g/100mL溶けるが、溶ける速度は遅い。水に溶けると弱酸の亜ヒ酸（As(OH)₃）になる。また塩酸、硫酸、水酸化ナトリウムに溶解する。

（1） ヒ素及びその化合物の用途・使用実態

ヒ素及びその化合物の主な用途は、わが国では液晶用ガラス原料、化合物半導体・シリコン半導体材料、木材防腐剤、ヒ酸塩（特にヒ酸石灰、ヒ酸鉛）原料、医薬品原料、その他染料の原料などが挙げられる。

平成18年度の国内生産量は、金属ヒ素で推定40t、ヒ酸で約50tであった（化学工業日報社 2008）。輸入量については金属ヒ素、三酸化二ヒ素及びヒ化水素の合計が906t（ヒ素換算）であった（（独）石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2008）。

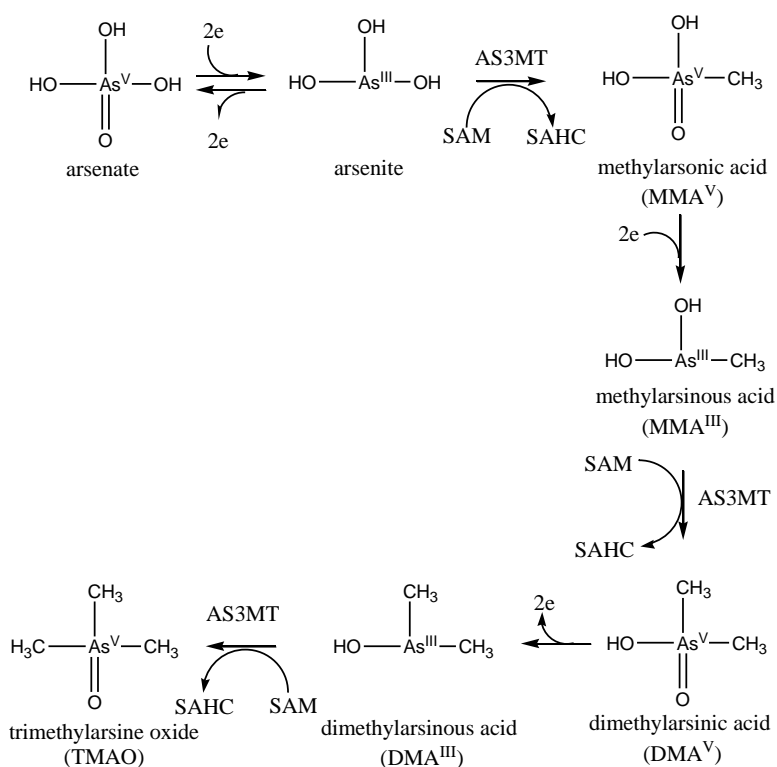
なお、農薬取締法に基づき登録されていた無機及び有機ヒ素化合物の農薬は、1998年までにすべて登録が失効している。

（2） 代謝及び体内動態

ヒ素化合物は、無機及び有機態で自然界に存在する元素であり、食品、水、土壌及び大気中に存在する。主に食品と飲料水から摂取され、職業上の曝露以外では大気からの摂取はわずかである。採鉱による職業曝露では、経気道的に取り込まれた不溶性の硫ヒ鉄鉱を含む微小粒子（1～2 μm）が酸化され亜ヒ酸などの水溶性のヒ素化合物に変換され吸収される（LiuとChen 1996）。気道からの吸収量は主に粒子径と溶解度に依存し、肺組織クリアランスにおける二相性モデルによると肺に取り込まれたヒ素量の75%は4日の半減期、残りの25%は10日の半減期により肺から排泄される。また、不溶性のヒ素化合物では半減期はかなり延長される（Bruneら 1980）。一方、吸収されずに気道粘膜から除去された粒子は、嚥下されて消化器系から吸収される（日本産業衛生学会 2000）。食品中には無機・有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素化合物が含まれている。無機ヒ素化合物の経口摂取による消化管からの吸収は、ヒトにおいて55～87%である（U.S.DHHS 2007）。生体内に吸収された無機ヒ素化合物はメチル化代謝され、主として5価メチルヒ素化合物の一つであるジメチルアルシン酸（DMA^V）として尿中に排泄される。ヒトでの一般的なヒ素化合物の尿中排泄の割合は、DMA^V（約40～75%）、ヒ酸及び亜ヒ酸（約20～25%）さらに他の5価メチルヒ素化合物であるモノメチルアルソン酸（MMA^V）（約15～25%）である（U.S.DHHS 2007）。しかしながら、海藻類や魚介類にはアルセノベタインやアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物が多く含有されており、海産物の摂食によりそれらの有機

ヒ素化合物あるいはその代謝物が尿中に排泄される。

代謝によりメチル化されたMMA^VおよびDMA^Vは急性毒性が低く、ヒ素のメチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。しかしながら、その中間代謝物である3価メチル化ヒ素(MMA^{III}、DMA^{III})は強い細胞毒性及び遺伝子障害性を示すことから、近年、メチル化代謝は無機ヒ素化合物の解毒というよりはむしろ代謝活性化のプロセスと考えられている。また、インドヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈する住民の尿には無機ヒ素やMMA^V、DMA^VのほかにMMA^{III}とDMA^{III}も検出されることが報告されている(Mandal ら 2001)。図 1に無機ヒ素化合物のメチル化代謝過程を示す。一般的には、ヒ素の3価から5価への酸化にともないメチル基が導入される酸化的メチル化反応がヒ素の代謝機構として提唱されている(Challenger 1951; Aposhian ら 2000)。また、近年、図 2に示す3価ヒ素-グルタチオン複合体の形成を介したメチル化機構が報告されている(Hayakawaら 2005)。いずれのメチル化機構もヒ素の酸化還元状態の変動(レドックスサイクル)の中でS-アデノシルメチオニン(SAM)がメチル供与体となり、3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)をはじめとするメチル基転移酵素による触媒反応であると考えられている(Thomas 2007)。また、その過程で、活性酸素が生じ酸化ストレスを誘発することも報告されている(Huら 2002)。さらに、DMA^{III}のさらなる還元代謝過程で生成するジメチルアルシンと分子状酸素との反応によるヒ素ラジカルなどのフリーラジカルの生成が報告されている(Yamanakaら 1990; Kitchin 2001)。また、尿中にジメチルチオアルシン酸などの含硫ヒ素化合物が検出され、それらはジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応により生成する可能性が指摘されている(Yoshidaら 2003; Ramlら 2007; Naranmanduraら 2007)。このように、無機ヒ素化合物の代謝過程において多様な中間代謝物の生成が指摘されており、これらによる生体影響、特に発がん性との関連が問題視されている。



SAM: S-アデノシルメチオニン
 AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT)

SAHC: S-アデノシルホモシステイン

図 1 ヒ素化合物の代謝 (酸化的なメチル化反応)

(Aposhian ら 2000 参考)

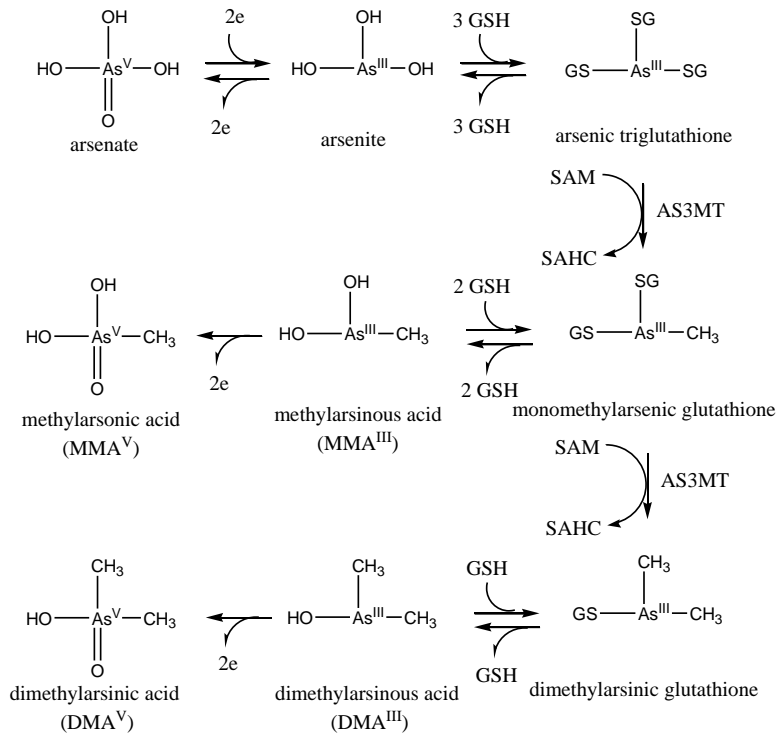


図 2 ヒ素化合物の代謝 (3 価ヒ素-グルタチオン複合体形成を介した反応)

(Hayakawa ら 2005 ; Thomas 2007 参考)

(3) 種差・個体差について

無機ヒ素化合物のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており MMA^V及び DMA^Vの尿中排泄は認められていない。一方、アカゲザル、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している (Goering ら 1999)。また、これら実験動物の尿中に排泄される MMA^Vの割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMA^Vから DMA^Vへのメチル化が効率的であることが報告されている (Vahter 2000)。マウスへの無機ヒ素化合物投与ではその 90%が2日で排泄されるのに対し (Vahter と Marafante 1983)、ヒトの生物学的半減期は4日であり (Buchet ら 1981)、ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して低い。一方、ラットでは代謝生成した DMA^Vが赤血球に保持されるためヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長期間貯留される (Vahter 1981 ; Marafante ら 1982 ; Lerman と Clarkson 1983)。マウスの系統差について、C57BL、C3H及びB6C3F₁を用い検討されており、ヒ酸の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められるものの、メチル化代謝には差異が認められていない (Hughes ら 1999)。ヒトの個体差については、3価ヒ素メチル転移酵

素（AS3MT）などヒ素代謝に関連する酵素の遺伝子多型と尿中メチル化ヒ素排泄との関係が検討されており（Lindbergら 2007；Hernándezら 2008）、チリ人においてAS3MT遺伝子のMet287Thrの一塩基多型により尿中MMA^Vの上昇が報告されている（Hernándezら 2008）。

2. 健康影響評価

2-1 発がん性の評価及び遺伝子障害性

(1) 定性評価

a. 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

ヒ素を含む粉塵に曝露した労働者、無機ヒ素化合物を含む治療薬を投与された患者、ヒ素濃度の高い飲料水を飲んだ住民でがんが多発していることから、国際がん研究機関（IARC）は、ヒ素及びその化合物については、ヒトで十分な証拠があるとしてグループ1（ヒトに対して発がん性のある物質）に分類し、逐次評価を行っている（IARC 1973；1980；1987；2004；2009；Straifら 2009）。

3価の無機ヒ素化合物をホーレル水などの治療薬として投与された患者で多くの皮膚がんが発症したと評価し（IARC 1980）、治療薬としてのヒ素投与後、皮膚がん、肝血管肉腫、大腸がん、腎がん、髄膜腫が合併することを追加している（IARC 1987）。

また、IARCは2004年に飲料水からのヒ素曝露による発がん性の評価をまとめている（IARC 2004）。膀胱がんは台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの生態学的研究、台湾、日本、米国のコホート研究、台湾、米国、フィンランドの症例対照研究から、曝露集団で用量-反応関係の証拠があると評価された。肺がんは、台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの死亡率のデータ、台湾、日本、米国のコホート研究、台湾、チリの症例対照研究から、用量-反応関係の証拠があると評価された。皮膚がんは、台湾、メキシコ、チリ、米国の生態学的研究、台湾のコホート研究、米国の症例対照研究から、用量-反応関係の証拠があると評価された。腎がんは、台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの生態学的研究、台湾、米国のコホート研究から評価され、高濃度及び長期曝露集団で腎がんのリスクを上げるものの、相対リスクは膀胱がんより低く、用量-反応関係は認められないと評価された。その他、前立腺がんの過剰死亡が南西台湾で報告されている。以上のことから、IARC(2004)は、飲料水のヒ素はヒトの膀胱がん、肺がん、皮膚がんの原因となる証拠が十分あるとしている。

無機ヒ素化合物を含む粉じん吸入曝露の影響としては、銅製錬所での症例対照研究、コホート研究で呼吸器がんの過剰死亡が認められている。銅、鉛、亜鉛の製錬所近傍の住民で呼吸器がんの過剰死亡が示唆されている。また、ヒ素系殺虫剤製造作業員を対象とした3つの集団で呼吸器がんの過剰死亡が示されている。ヒ酸鉛の散布作業員でのコホートでは過剰死亡が認められず、曝露レベルが低いと考えられている。そのほか、銅鉱、金鉱の採掘労働者でのコホートにおける肺がんが報告されている。

吸入曝露によるその他の臓器がんに関しては、米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所のコホー

トで消化管がんの発症率は約20%の増加、腎がんと血液リンパ系の悪性腫瘍は約30%の増加が報告されている（EnterlineとMarsh 1980、1982）一方、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所のコホートでその他の臓器がんの発症率については一貫して増加する傾向は認められなかったとの報告もある（Lee-Feldstein 1983）。

以上のように、ヒ素の経口曝露、吸入曝露とも多臓器において過剰発がんをもたらすが、吸入曝露においては、呼吸器がんの過剰死亡が顕著であり、定量的リスク評価が可能であること、また、本評価が大気汚染による健康リスクを評価することを目的としていることから、吸入曝露による影響を中心に記述する。

① 無機ヒ素化合物の吸入曝露による肺がん死亡を明らかにした疫学的証拠

吸入曝露によるものは、製錬所・鉱山労働者、製錬所・鉱山近隣住民、殺虫剤（ヒ素含有）製造労働者等を対象としたもの等がある。製錬所労働者を対象とした疫学研究から、無機ヒ素化合物の吸入曝露と肺がん発生との関連があるとする十分な証拠があり、また、定量的な評価を行うのに十分な用量－反応関係を示す知見が得られている（表 2～表 5）。一方、製錬所労働者や無機ヒ素化合物を含む殺虫剤の曝露を受けた者を対象とした調査において、内臓がん、特に膀胱がん等の尿路系のがんと関連が認められているものの、用量－反応関係を明らかにするには不十分である。

そこで、作業環境中のヒ素濃度あるいは尿中ヒ素濃度から推定された曝露量と曝露期間の積（通常、累積曝露量と表現されるが、1日の労働時間、年間労働日で換算する前の値であるため、以下「曝露量・年」で表す。）と肺がんの発症または死亡との関係を明らかにした米国ワシントン州Tacoma、米国モンタナ州Anaconda、スウェーデンRönnskärの銅製錬所の3コホートの論文を中心に紹介し、ヒ素曝露による過剰発がん・がん死亡リスクについて検討する。

i. 米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所（表 2）

ワシントン州Tacomaの銅製錬所において、1946年から1960年までに無機ヒ素曝露を受けた労働者を対象とした研究(PintoとBennet 1963)及び1949～73年まで無機ヒ素曝露を受けた労働者を対象とした研究(EnterlineとMarsh 1982 ; Pintoら 1977 ; Pintoら 1978) などの一連の研究がある。いずれの研究も、製錬業務についていなかった労働者に比べて製錬労働者では呼吸器がんによる死亡率が3～5倍であり、曝露期間を考慮しないで、すべての製錬労働者を対象とした場合でも、がんの死亡率は2倍になっていた。当時の銅製錬所の作業環境における無機ヒ素化合物の濃度は、ほとんどの場合数千 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最高値は約25,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に達していたとされている(Welchら 1982)。なお、Enterlineは1938年の製錬所内の無機ヒ素化合物の濃度は800～62,400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告している。

ii. 米国モンタナ州 Anaconda の銅製錬所（表 3）

LeeとFraumeni (1969)が、モンタナ州Anacondaの銅製錬作業員で心血管系疾患と肺がんのリスクが増加していることを最初に報告した。その後、追加したコホート研究や症例対照研究がなされた(Lubinら 1981 ; Welchら 1982 ; BrownとChu 1983a,b,c ; Lee-Feldstein 1983, 1986, 1989 ; Lubinら 2000)。

これらの労働者は無機ヒ素化合物以外に二酸化硫黄にも曝露されていたが、15年以上にわたり

最高レベルの無機ヒ素化合物曝露を受けていた労働者においては、呼吸器がん死亡率が7倍も高かった。また、曝露開始から呼吸器がんで死亡するまでの潜在期間の長さは、無機ヒ素化合物曝露の長さや強さに関連することも明らかとなっている(LeeとFraumeni 1969 ; Lee-Feldstein 1983)。

なお、無機ヒ素化合物に曝露された労働者における喫煙は、心血管系疾患による死亡率を増加させる可能性があるが、肺がんによる死亡率の増加には関与していないと考えられた(Larramendyら 1981)。

iii. スウェーデン Rönnskär の銅製錬所 (表 4)

Axelssonら(1978)は、症例対照研究でスウェーデン北部のRönnskärの銅製錬所において肺がんが多発していることを最初に報告した。以来、Wall(1980)、Pershagenら(1981)、Pershagenら(1987)、Järupら(1989)、Sandströmら(1989)、JärupとPershagen(1991)、SandströmとWall(1993)などのコホート研究、症例対照研究が報告されている。

iv. ヒ素系殺虫剤製造工場及び散布作業員 (表 5)

米国ミシガン州の無機ヒ素化合物を含有する殺虫剤製造工場における症例対照研究、米国メリーランド州Baltimoreの殺虫剤製造工場でのコホート研究で、肺がんの過剰死亡が報告されている。しかし、米国ワシントン州のWenatchee地域のヒ素系殺虫剤の散布作業員コホートでは、肺がんによる過剰死亡は認められていない。

② その他の吸入曝露の知見

①のほか、吸入曝露による発がんの証拠を示す論文を表 6にまとめた。

肺がんについては、①で紹介した研究以外にもカナダ、オーストラリア、フランス、チリ、ロシア、日本など多くの地域で過剰死亡が報告されている(Kusiakら 1991 ; Armstrongら 1979 ; Simonatoら 1994 ; Bulbulyanら 1996 ; Ferreccioら 1996 ; 常俊 2000)。

また、肺がん以外のがんについては、Anacondaの製錬作業員での消化器がん(Lee-Feldstein 1983)、Tacomaでの結腸がん(EnterlineとMarsh 1982)、Rönnskärでの脳、神経系の腫瘍(Wall 1980)、白血病・骨髄腫、佐賀関銅製錬所での肝がん、結腸がん(TokudomeとKuratsune 1976)、フランス金鉱コホートでの結腸がん(Simonatoら 1994)、亜ヒ酸ナトリウムの洗羊液製造工場労働者での皮膚がん(HillとFaning 1948)、ヒ素系殺虫剤を曝露したぶどう栽培兼ぶどう酒醸造業者での皮膚がん(Roth 1958)がある。このように、金鉱、銅製錬所、ヒ素系殺虫剤製造工場の労働者などの発がんが報告されているが、曝露量あるいは曝露年数が不明のため、曝露量・年の把握ができない。

その他、職業的な曝露以外の曝露による健康影響については、一般的に比較的高濃度の無機ヒ素化合物に曝露されていることが予想される製錬所近隣住民についての多くの疫学調査が実施されているが、製錬所から居住地までの距離と肺がん発生の増加との間には関連が認められていない(BlotとFraumeni 1975 ; Newmanら 1976 ; PershagenとVahter 1979 ; Romら 1982)。その後、いくつかの研究では喫煙習慣や職業的要因を考慮しても銅製錬所の近隣に居住する人の肺がんのリスクが高いことを認めた報告があるが(Brownら 1984 ; Cordierら 1983 ; Matanoskiら 1981 ; Ottら 1974)、Frostら(1987)は製錬所近隣住民の肺がんリスクは低く、明白な肺がん

リスクの増加は認められないとしている。また、BuchetとLison(1998)は、ベルギー北部の亜鉛製錬所周辺（ヒ素の年平均気中濃度 $0.3 \mu\text{g-As}/\text{m}^3$ 、飲料水中濃度 $20\sim 50 \mu\text{g-As}/\text{L}$ ）の住民において、がんの過剰死亡は認められなかったとしている。

国内では、宮崎県土呂久鉦山及び島根県笹ヶ谷鉦山の操業に伴う周辺住民への健康影響が報告されており、肺がん、膀胱がんによる死亡が高率で認められた（常俊 2000）。しかしながら、これらの症状は無機ヒ素化合物を含む土壌、河川水、地下水からの複合的な曝露によるものであり、特定の曝露経路と健康影響の関連について定量的な評価を行うことは困難であると考えられる。

表 2 ヒトの疫学に関する概要<米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所>

EnterlineとMarsh (1982) は、1940～1964年の間に1年以上Tacomaの銅製錬所で働いた白人男性 2,802人を1941～76年の間観察し、計104名の呼吸器がん死亡を認めた。ワシントン州の白人男性と比較してSMR（ここではSMRは観察値/期待値×100とする）を求めたところ、尿中濃度から求めた曝露量・年との関連が認められた。その他の器官では、呼吸用保護具を使用していない1930年以前に雇用された群で、大腸がんが観察値12、SMR 208.5 ($p < 0.05$)と有意な上昇を認めた。

なお、曝露量・年は、Pintoら (1977)の式 気中濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)= $0.304 \times$ 尿中濃度($\mu\text{g}/\text{L}$) から求められている。

曝露量・年(尿)		曝露量・年 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	呼吸器がん				
($\mu\text{g}/\text{L} \cdot \text{年}$)	区分平均値		観察人年	観察値	期待値	SMR	EMR
< 500	302	91.8	10,902	8	3.96	202.0	3.71×10^{-4}
500-1,500	866	263	21,642	18	11.36	158.4	3.07×10^{-4}
1,500-3,000	2,173	661	14,623	21	10.33	203.2**	7.30×10^{-4}
3,000-7,000	4,543	1,381	13,898	26	14.12	184.1**	8.55×10^{-4}
7,000<	13,457	4,091	9,398	31	12.74	243.3**	19.43×10^{-4}
合計			70,464	104	52.47	198.2	7.31×10^{-4}

EMR:肺がんの過剰絶対危険度 (the excess absolute lung cancer mortality risk)

** $p < 0.01$

EnterlineとMarsh(1982)及びVirenとSilvers (1994) より作成

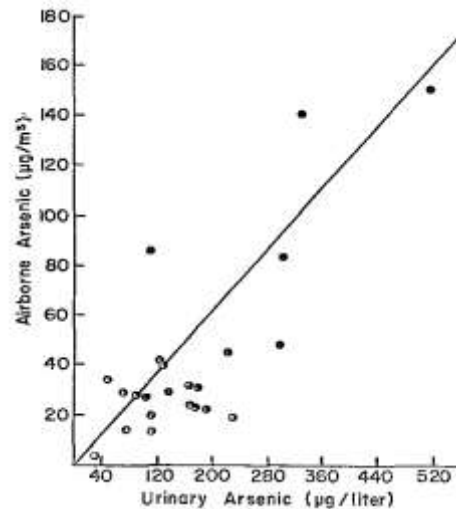
潜伏期間10年を考慮すると次のようになる。

曝露量・年 $\mu\text{g-As}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	10年のlag		
	観察人年	呼吸器がんの観察値	呼吸器がんの期待値
91.8	27802	10	6.4
263	16453	22*	12.5
661	11213	26**	11.5
1,381	9571	22*	12.4
4,091	5423	24**	9.7

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価した。ヒ素が同程度の濃度 ($7,500 \mu\text{g}/\text{m}^3$) で、二酸化硫黄の濃度が異なる ($5\sim 20\text{ppm}$ 及びほとんど曝露なし) 2つの作業部門の呼吸器がん死亡には、有意差は認められなかった。

Pintoら（1976；1977）は、三酸化二ヒ素に曝露した労働者24人の気中ヒ素濃度と尿中ヒ素の関係を明らかにした。気中濃度が300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であれば尿中濃度は500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下で、平均気中ヒ素濃度が53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では尿中ヒ素が152～200 $\mu\text{g}/\text{L}$ に増加するとした。24名の労働者の気中曝露量と尿中ヒ素量の関係から、 $\text{気中濃度}(\mu\text{g}/\text{m}^3) = 0.304 \times \text{尿中濃度}(\mu\text{g}/\text{L})$ が導かれている。なお、尿中ヒ素は海産物摂取により増加することから、サンプリング開始の2日前から魚を摂取しないよう指導がされている。



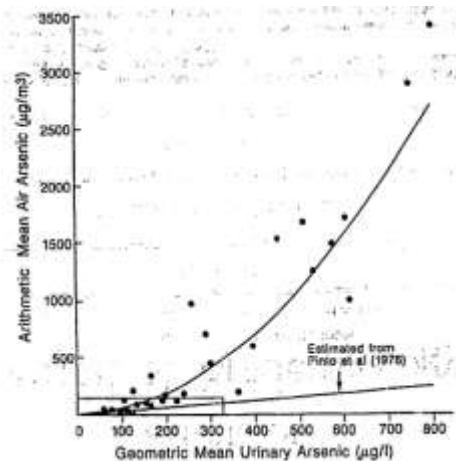
※（尿中濃度 224 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、気中濃度 295 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の点は除かれている。

Enterlineら(1987)は、1940～1964年に1年以上Tacomaの銅製錬所で働いた白人男性労働者2,802人のコホートの再解析を行った。

1938年以降の事業場年報の気中ヒ素濃度と、1948年以降の尿中ヒ素濃度から曝露量が推計された。1971年以前の気中濃度はスポット・テープで採取され、それ以降は個人サンプラーで採取されている。Pintoら(1977)の直線回帰式は気中濃度が比較的低い作業場の労働者を対象に求めたものであったことから、尿中濃度が高い場合には気中濃度を低く見積もっているとして、11箇所の気中濃度の算術平均と尿中ヒ素濃度の幾何平均の28例の関係から次式を求めた。

$$\text{気中濃度} = 0.0064 \times (\text{尿中濃度})^{1.942}$$

気中濃度のデータがない例については、尿中濃度からこの式を用いて曝露量を求め、職歴から曝露量・年が計算された。1938年以前の曝露については1938年の曝露量を用いた。個々の労働者の曝露量・年は作業場毎のそれぞれの作業歴で($\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{年}$)を計算したところ、低曝露群で高いSMRを示し、呼吸器がん死亡との用量-反応関係は、気中ヒ素濃度に基づいた場合は下に凹の関係となり、尿中ヒ素濃度に基づいた場合は線形となった。



Tacoma の銅製錬所労働者の尿中ヒ素濃度と気中ヒ素濃度の関係

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
		観察死亡数	SMR	EMR
< 750	424.5	9	136.4	1.47
750-1,999	1,370.1	15	169.9	3.95
2,000-3,999	2,955.0	19	184.0*	6.47
4,000-7,999	5,784.5	21	204.9**	9.29
8,000-19,999	11,412.0	23	221.0**	13.36
20,000-44,999	29,558.2	13	264.0**	22.96
45,000<	57,375.0	4	338.5	41.96
	計	104	195.2	7.31

EMR: the excess absolute lung cancer mortality risk $\times 10^4$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Enterlineら(1987)及びVirenとSilvers (1994) より作成

Enterlineら(1995)は、Tacomaの製錬作業に1940～64年に1年以上従事した2,802人のコホートで、1941～86年まで観察期間を延長した。コホートの98.5%の生死、1,583名の死亡、うち96.6%の死亡証明書が確認された。死亡の期待値は同年齢同年代のワシントン州白人男性の疾患別死亡率から求めた。SMRは、全がんが143.1、大腸がんが161.8、呼吸器がんが209.7（そのうち気管支・気管・肺がんでは214.1）で、それぞれ $p < 0.01$ で有意であった。また、骨がんのSMRは455.6で $p < 0.05$ で有意であった。全がん、大腸がん、呼吸器がん、気管支・気管・肺がん、骨がんの観察値は、それぞれ395、38、188、182、5であった。直腸がんの観察値とSMRは、15、176.0、腎がんのそれらは11、163.5、肝胆がんのそれらは1、21.2であったが、いずれも有意な差は認められていない。呼吸器がんのリスクは曝露量・年に伴って増加し、最も高い曝露群でSMRが315.7($p < 0.05$)であった。

曝露期間別のSMRでは、曝露20年未満では呼吸器がん（そのうち気管支・気管・肺がん）のみに有意な増加($p < 0.05$)が認められた。20年以上の曝露群では呼吸器がんのSMRは曝露20年未満の176.0 ($p < 0.01$)から213.8($p < 0.01$)に増加し、全がんでは119.1から146.7($p < 0.01$)、大腸がんでは76.8から172.5($p < 0.01$)といずれも有意な増加がみられ、また尿中のヒ素濃度から推定した曝露量・年が多いほどSMRが高くなることが明らかにされている。

曝露量・年とSMRの関係は指数関係にあるとし、 $SMR=1+10.5$ （曝露量・年）^{0.279}を導きだした。

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$)	平均曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
			観察数	期待値	SMR
< 750	405	20,445	22	14.29	154.0
750-	1,305	19,111	30	17.10	175.5**
2,000-	2,925	15,805	36	17.17	209.7**
4,000-	5,708	13,747	36	17.00	211.7**
8,000-	12,334	10,934	39	15.48	252.0**
20,000-	28,326	4,114	20	7.04	284.0**
45,000-	58,957	761	5	1.58	315.7*

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

表 3 ヒトの疫学に関する概要<米国モンタナ州 Anaconda の銅製錬所>

LeeとFraumeni(1969)は、モンタナ州Anacondaの銅製錬所で1938～56年に1年以上働いていた白人男性労働者8,047名を対象に1938～64年の間観察し、ヒ素の吸入曝露によって肺がんリスクが上昇することを最初に報告した。

Welchら(1982)は、Anacondaの銅製錬所で1956年以前に1年以上働いていた製錬作業員8,047名から1,800名を抽出して対象とし、1938～63年の間観察した。肺がんのSMRは、低濃度曝露群 (< $100\mu\text{g}/\text{m}^3$) が138と有意でないが、中濃度曝露群 ($100\sim 499\mu\text{g}/\text{m}^3$) が303($p < 0.01$)、高濃度曝露群 ($500\sim 4,999\mu\text{g}/\text{m}^3$) が375($p < 0.01$)、超高濃度曝露群 ($5,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上) が704($p < 0.01$)と有意に上昇していた。また、曝露量・年では2,000～12,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$ の群でSMRが400($p < 0.01$)と有意な上昇がみられた。

ヒ素の時間加重平均曝露量、曝露量・年とSMRの間に用量-反応関係が認められた。交絡因子として二酸化硫黄、アスベストを調べたが影響はなかった。対象のうち喫煙者は81.6%で、非喫煙者の肺がんのSMRが低かったものの、喫煙と肺がんの関連はヒ素曝露と肺がんの関連ほど強くなかった。

Higginsら(1982)は、LeeとFraumeni(1969)のAnacondaの銅製錬所の作業員8,047名から1,800人を抽出して対象とし、1977年まで追跡している。対象はLeeとFraumeni(1969)が高曝露として分類した作業員すべてと、対象の20%は残りのコホートからランダム抽出している。その結果、呼吸器がんによる死亡数は80であった。期待値はモンタナ州白人男性から求めた。精錬所内の18の作業部門については1943～65年の実測値から平均濃度を求めている一方、他の17の作業部門については実測値がなく、これら部門の平均濃度は推定によるものである。個人曝露量は1978年までの職歴で推計された。1,800人のうち80.5%は喫煙習慣があり、16%は非喫煙者であった。1955～78年の米国の非喫煙率は24～36%である。高曝露者の非喫煙率は15.1%で、他の曝露者の16.3%と差はなく、非喫煙者においてもヒ素の高度曝露群で呼吸器がんが増加していた。

U.S.EPA(1984)は、この論文からユニットリスク $4.90 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を導いている。

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	平均曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
			観察数	期待値	SMR
<500	250	13845.9	4	5.8	69
500-2,000	1,250	10713.0	9	5.7	158
2,000-12,000	7,000	11117.8	27	6.8	397**
12,000 \leq	16,000	9015.5	40	7.3	548**

** $p < 0.01$

Lee-Feldstein(1983)は、Anacondaの銅製錬所に1957年以前に雇用され1年以上勤務した労働者8,047名を対象に1938～77年の間観察した。気中濃度はMorris (1975) の1943～58年の56地点、702サンプルのデータから推計された。対象者は雇用期間と曝露レベルで高濃度、中等度、低濃度の3群に分け、それぞれ気中濃度は11,270、580、290 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と見積られた。なお、高濃度の作業域では呼吸用保護具を装着したため、高濃度群の曝露濃度は11,270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ より低い。また、雇用年数によって、コホート1 (25年以上曝露、平均勤務年数 39年)、コホート2 (15年以上25年未満曝露、勤務年 20年)、コホート3 (15年未満曝露) を用いた。

結果は全コホートで192,476人年、302名の呼吸器がんを含む3,522名の死亡を認めた。期待値をアイダホ州、ワイオミング州、モンタナ州の白人男性の年齢補正で計算したところ、呼吸器がんのSMRは285($p < 0.01$)であった。その他のがんでは消化器がんの観察値が167、期待値133.58、SMR 125 ($p < 0.01$) であった。

また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価した。大きなSMRを示したのは、1924年以前に初雇用された労働者では、中濃度のヒ素と高濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 931) と高濃度のヒ素と中濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 636) であった。また、1925年以降に初雇用された労働者では、高濃度のヒ素と中濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 497) であった。著者らは、この研究においてヒ素が呼吸器がんの過剰発症の第一要因であったと結論はできず、ヒ素と二酸化硫黄の相互作用である可能性も否定できないが、二酸化硫黄への同時曝露がないヒ素系殺虫剤製造工場の疫学研究の結果を考慮すると、肺がん発症の主要な要因はヒ素であり、二酸化硫黄によりその効果が強められたとしている。

U.S. EPA (1984) は、この論文から高曝露を除いてリスク分析を行い、1年間の環境曝露の1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ は、1 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times (24/8\text{時間}) \times (365/240\text{日}) = 4.56\mu\text{g}/\text{m}^3$ の労働環境曝露に対応すると計算し、ユニットリスク $2.80 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を求めている。

また、WHO (1987) においても、この論文から低濃度群、中濃度群、高濃度群のユニットリスクをそれぞれ $3.9 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $5.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $3.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出し、コホート全体のユニットリスクを3つの幾何平均から $4.0 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。

コホート	最大ヒ素曝露	曝露量・年 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	観察 人年	呼吸器がん		
				観察値	期待値	SMR
コホート 1 25 年以上曝露	高濃度(11,270)	36,064	2,400	13	2.5	520
	中濃度(580)	18,560	6,837	49	7.0	700
	低濃度(270)	9,280	14,573	51	16.3	313
コホート 2 15-25 年曝露	高濃度	22,250	2,629	9	1.3	692
	中濃度	11,600	6,509	13	4.0	325
	低濃度	5,800	12,520	16	8.6	186
コホート 3 15 年未満曝露	高濃度	5,973	6,520	11	2.4	458
	中濃度	3,074	24,594	31	9.3	333
	低濃度					

出典：U.S. EPA (1984)

BrownとChu(1983a)は、LeeとFraumeni(1969)とLee-Feldstein (1983) の論文を用いて、発がんプロセスの各段階での年齢特異性を考慮した。BrownとChu(1983b)は、ヒ素は発がんプロセスの遅い段階で決定的に働くとした。その仮説に基づき多段発がんモデルの最後から2番目の段階でヒ素曝露が働くとして、リスクは次の式に従うとした。

$$r(d,t_0)=C[(d+t_0)^{k-1}-t_0^{k-1}]$$

ここでdは曝露期間、 t_0 は曝露開始年齢、Cとkは未知変数で、Cは曝露量に依存し、kは曝露の時間効果に依存する。BrownとChu(1983b)は、55歳以前に銅製錬所を離職した人はこのモデルから外れることに注目した。

また、BrownとChu(1983b)はヒ素及び二酸化硫黄への曝露と肺がん死亡との関係を別々に評価したところ、両物質とも交絡因子を調整していない肺がん死亡との関係が認められたが、交絡因子を調整すると二酸化硫黄では曝露量との関係が認められなくなった。

Lee-Feldsteinら(1989)は、Anacondaの銅製錬所の製錬労働者8,045名を対象に1938～77年の期間で症例対照研究を行っている。肺がんで死亡した労働者302名を症例として、出生時期、死亡時期、初回雇用時期をマッチさせた対照を選定した。累積曝露量 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$) の推定は、Morris (1978) のデータを用いて気中ヒ素の高濃度域 (算術平均 $61,990 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $21,650 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、中濃度域 (算術平均 $7,030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、低濃度域 (算術平均 $380 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $190 \mu\text{g}/\text{m}^3$) に分類して行った。また、時間加重平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) を算術平均濃度及び幾何平均濃度の両方に基づいて推定した。1925年以前に雇用された労働者では、呼吸器がん死亡と最高曝露濃度、累積曝露量、時間加重平均濃度のいずれとも関連が認められた。1925～47年に雇用された労働者では、時間加重平均濃度と最も強く関連していた。この群では、雇用後31.9年の低濃度曝露者に対する雇用後16.9年の高濃度曝露者の呼吸器がんの相対リスク (RR) は6.0であった。

Lubinら(2000)は、LeeとFraumeni(1969)のコホートから2名の女性と追跡不能者の計31名を除いて、1957年以前に雇用されて1年以上勤務した白人男性労働者8,014名からなるコホートを1938～89年まで追跡した。その結果、446名の呼吸器がんを含む4,930名(63%)の死亡が確認された。観察終了時に生死の不明な者は1,175名(15%)で、そのうち1900年以前に生まれた81名を死亡、1900年以降に生まれた1,094名を生存とみなした。

有意に高い死因とSMRの一覧、及び推計曝露量別呼吸器がんのRRの一覧を以下に記載する。446名の呼吸器がんのSMRは155 (95%CI : 141-170) で、用量-反応関係が認められた。

死因 (ICD 8)	観察値	SMR	95%CI
全死因	5011	114	111-117
全がん(140-209)	1010	113	107-121
呼吸器系がん(160-164)	446	155	141-170
肺、気管支、胸膜(162-163)	428	158	144-174
神経系、感覚器の疾患(320-389)	56	131	101-170
がん以外の呼吸器系の疾患(460-519)	455	156	142-212
肺気腫(492)	93	173	141-212
消化管の疾患(520-577)	219	114	100-130
肝硬変(571)	102	121	100-147
老衰及びその他の診断名不明確の病態(780-799)	97	226	185-277
外因性(800-998)	416	135	123-149

労働衛生管理として1943～58年の作業環境濃度の702のデータが記録されている。これらのデータをもとに、ヒ素推定曝露量の軽度290 µg/ m³、中等度580 µg/ m³、重度11,300 µg/m³の場所にわけ、さらに労働者の曝露域で働いた年数 (曝露時間、軽度L年、中等度M年、重度H年)で時間加重平均 (TWA) した。その際、曝露が重度の作業領域では、近年では呼吸用保護具を付けるようになったことから、その保護具の効果λを考慮し (着用時は防塵効果90%と見なしλ=0.1、非着用はλ=1.0と想定)、推計曝露量・年を 式 $290 \times L + 580 \times M + 11300 \times \lambda \times H$ で求めた。

なお、1943年以前は作業環境の測定データはなく、また29作業領域のうち半数以上は測定されていない。また、測定は労働衛生管理が必要な時及びプロセス変更時に行われ、ヒ素が有害と考えられるときにその職場で測定されている。測定地点はランダムではない。

累積曝露 十分位	推計平均 曝露量・年 (µg/ m ³ ・年)	λ=0.1				λ=1.0			
		観察者 数	観察 人年	RR	95%CI	観察者 数	観察 人年	RR	95%CI
1	900	26	30,130	100		26	28,098	100	
2	3,200	24	28,526	110	60-200	24	26,717	099	60-180
3	6,400	25	20,256	126	70-230	25	21,759	103	60-180
4	8,700	26	10,834	195	110-350	26	9,696	214	120-390
5	9,600	25	7,093	253	140-460	25	6,106	255	140-460
6	11,100	25	5,971	301	170-550	24	6,253	237	130-430
7	12,600	26	5,709	214	120-390	27	6,446	174	100-320
8	15,800	25	4,250	278	150-510	25	6,369	336	190-610
9	23,200	25	4,907	372	200-680	25	5,067	274	150-500
10	158,400	25	3,194	404	220-740	25	4,389	396	220-710

呼吸器がんの過剰相対リスクは気中ヒ素の吸入曝露量の増加に伴い直線的に増加することから、直線モデルから、過剰相対リスクは0.21/(mg/m³-yr)、λ=0.11(95%CI:0.06-0.18) と見積もられた。

表 4 ヒトの疫学に関する概要<スウェーデン Rönnskär の銅製錬所>

Axelssonら(1978)は、Rönnskärの銅製錬所労働者で1960～76年に30～74歳で死亡した369症例について症例対照研究を行ったところ、対照に比べて肺がんは5倍、心血管疾患が2倍高く、白血病・骨髄腫はわずかに高かった($p < 0.02$)。

Wall (1980) は、Rönnskärの銅製錬所で1928～66年に雇用されて3ヶ月以上勤務した労働者3,919名を対象に、1928～1976年の間追跡調査したところ、ヒ素曝露作業では肺がん、胃がん及び脳神経系のがんの過剰死亡がみられた。これらの労働者の肺がん死亡率は、製錬所近隣の住民の5倍であった。5年以上焙焼作業に従事した50歳以上の労働者の寿命は、銅製錬所の全労働者より3年、スウェーデン男性より5年短かった。

Pershagenら(1981)は、Rönnskärの銅製錬所労働者のうち、肺がんによる死亡者228名を対象に症例対照研究を行った。肺がんの死亡率比rate ratioは喫煙群で14.7、非喫煙群で1.2であり、呼吸器がんのリスクは喫煙により増加するとしている。

Järupら(1989)は、Rönnskärの銅製錬所において1927～67年に3ヶ月以上従事した3,916人の男性を対象に、1947～81年まで追跡調査を行った。そのうち15名(0.4%)が生死不明であった。1950年以前は有効な死亡率データがないが、全死亡者1,275名のうちその期間の死亡者は89名であり、寄与率は7%と低い。製錬所内の作業領域における気中ヒ素濃度の測定は1945年に初めて行われ、1950年から常時測定された。1945～50年以前の濃度は、生産統計からヒ素取扱量を推定して、作業領域ごとの気中ヒ素濃度を推定した。個人曝露量はこれらの作業環境中濃度と作業歴から算出された。全労働者の肺がんのSMRは372 (95%CI : 304-450) であった。肺がんの死亡率はヒ素の累積曝露量と正の関連があるが、曝露期間との間に関連は見られなかった。二酸化硫黄の推定曝露量と肺がんの間では用量-反応関係は認められなかった。

累積曝露量 μg/ m ³ ・年	肺がん死亡 観察数	SMR	95%CI
250 以下	14	271	148-454
250- 1,000	13	360	192-615
1,000-5,000	17	238	139-382
5,000- 15,000	15	338	189-558
15,000-50,000	29	461	309-662
50,000-100,000	6	728	267-1585
100,000 以上	12	1137	588-1986
計	106	372	304-450

Järup ら (1989); Sandström ら (1989)

JärupとPershagen (1991)によると、Rönnskärの銅製錬所で1927～67年に3ヶ月以上従事した男性労働者を対象にしたコホート内症例対照研究において、喫煙とヒ素曝露との関係で、15,000 μg/m³・年以下の累積曝露群では喫煙者と非喫煙者にほとんど差は認められなかった。また、1940年以前、1940～49年、1949年以降に雇用された労働者にSMRの違いはほとんどなかった。このことは曝露レベルが同程度の場合、観察期間が長くても明らかなリスクは上昇していないことを意味している。コホートの一部においても、コホート全体においても、死亡率は平均曝露強度に応じて大きくなるが、曝露期間とは明確な傾向は認められていない。また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価したところ、二酸化硫黄に曝露した全群で肺がん死亡リスクは上昇したが、二酸化硫黄への累積曝露との用量-反応関係は認められなかった。

Järup(1992)は、1940年以前の曝露を再評価したところ、低曝露者から中曝露者までは肺がんのSMRがわずかに増加したのみであり、相当の頑健性があることが示された（累積曝露量が $250\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 未満の群で肺がんSMR 272(95%CI:145-465)、 $250\sim 1,500\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の群で301(95%CI:218-404)。一方で、高曝露者での肺がんのSMRは大きく増加した（同 $1,500\sim 100,000\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の群で同500 (95%CI : 348-695)、 $100,000\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 以上の群で1151(95%CI : 595-2011)）。その結果、曝露反応関係の強さは減少した。

SandströmとWall (1992)は、Rönnskärのコホート(n = 6,334)をさらに1987年まで延長して、肺がんの発症率と死亡率がさらに低下することを認めたが、依然スウェーデン男性と比較して肺がん発症率は高い。

表 5 ヒトの疫学に関する概要<ヒ素系殺虫剤製造工場及び散布作業員>

Ottら (1974) は、米国ミシガン州の無機ヒ素化合物（ヒ酸鉛、ヒ酸マグネシウム、アセトヒ酸銅）を含有する殺虫剤の製造工場労働者の死亡173例と、同工場でヒ素とアスベストに曝露しないで死亡した1,809例を死因別に比較し、ヒ素曝露量と呼吸器がん用量-反応関係を認めている。その他、リンパ血液系の悪性新生物（白血病を除く）が観察値5、期待値1.3、その比 385 ($p<0.01$)であった。ただし、コホート研究でないので疫学研究としての評価は低い。

D : 総曝露量 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察値	期待値	比 (観察値/ 期待値)
41.8	1	1.77	56
125	2	1.01	198
250	4	1.38	290
417	3	1.36	221
790	3	1.70	176
1544	2	0.97	206
3505	3	0.77	390
6451	5	0.79	633
29497	5	0.72	694

総曝露量は、 $(d \text{ mg} \times 1000\mu\text{g}/\text{mg}) / \{(4 \text{ m}^3/\text{日}) \times (21 \text{ 日}/\text{月}) \times (12 \text{ 月}/\text{年})\}$ で求められた。

Mabuchiら (1979 ; 1980) は、米国メリーランド州Baltimoreの殺虫剤製造工場、男性1,050名、女性343名を1946~77年の間観察し、性、年齢、年代を揃えたBaltimoreの白人と比較し、23名の肺がんが観察されSMRが168($p<0.05$)であったと報告している。

米国ワシントン州のWenatchee地域のヒ素系殺虫剤の散布作業員コホートでは肺がんによる過剰死亡が認められず、曝露レベルが低かったためと考えられている (Nelssonら 1973 ; Wicklundら 1988 ; Tollestrupら 1995)。

表 6 ヒトの疫学に関する概要（その他の吸入曝露の知見）

<p>カナダのオンタリオ州の金鉱の採掘労働者のコホート研究で、1945年以前に金鉱採掘に従事し、ウランウム、ニッケルは取扱っていない労働者4,184名の肺がんのSMRは140 (95%CI: 122-159) であった。労働者はヒ素の他に、ラドン、ディーゼル排気に曝露していたと考えられる(Kusiakら 1991)。</p>
<p>オーストラリア西部の金鉱の採掘労働者1,974名のコホート研究で、13～14年間観察を行った。呼吸器がんのSMRは140 (59例、P<0.05) であった。胃がんのSMRは40(4例)、結腸及び直腸がんは80 (9例)、膀胱がんのSMRは60 (2例) であった。労働者はヒ素に曝露していたが、交絡因子としてラドン、ディーゼル排ガスの影響が考えられる(Armstrongら 1979)。</p>
<p>フランスSalsigneの金鉱及び製錬所で1954年以降に3ヶ月以上働いた労働者1,330名のコホート研究で1972～87年の間観察した結果、肺がんのSMRは213であった。胃がんのSMRは115(3例)、腎がん0、膀胱がん74 (1例) であった。労働者はヒ素の他に、ラドン、シリカに曝露していたと考えられる(Simonatoら 1994)。</p>
<p>Sobelら (1988)は、米国のヒ素含有殺虫剤製造工場労働者のコホート研究 (Ottら 1974) を拡張して611人について調査を行った。肺がんのSMRは225 (95%CI: 156-312) で有意な増加が認められた。</p>
<p>TokudomeとKuratsune (1976)は、大分県佐賀関の銅製錬所労働者839人を1949～71年の間観察したコホート研究で、肺がんの観察数10、期待値0.40、SMRが2,500と高い死亡率を認めた。これらの肺がん死亡者は、労働者の中でもヒ素への曝露が最も多いと考えられる製錬作業員であった。その他、肝がん (観察数11、期待値3.26、SMR337、p<0.01)、結腸がん (観察数3、期待値0.59、SMR508、p<0.05) についても過剰死亡が認められた。</p>
<p>米国ユタ州の銅製錬労働者を対象にした肺がんの相対死亡率は、同じ製錬所の非製錬作業員やユタ州全域のおよそ3倍である。リスクはヒ素の累積曝露量、硫酸、鉛、銅と互いに関連し、また喫煙による違いは認められなかった。この製錬所の研究はEnterlineら (1995) が報告している8箇所の銅製錬所のコホート研究の一部で、曝露開始から20年以内では肺がんのSMR170 (観察値11)、20年以上ではSMR108 (観察値39) であった (Enterlineら 1995)。この研究で、相当量のヒ素に曝露したのはユタ州の製錬所のみであり、唯一肺がんによる過剰死亡が認められている (Rencherら 1977)。</p>
<p>チリ北部の銅鉱山及び銅製錬所内の労働者において1987～91年に肺がんが32人発生し、性、年齢をマッチさせた対照と比較した結果、ヒ素に曝露する様々な作業場の中でも製錬作業に従事していた労働者は他の作業場の労働者に対して肺がん死亡のオッズ比が5.7であった (Ferrecchioら 1996)。</p>
<p>無機ヒ素化合物 (亜ヒ酸ナトリウム) を含有する殺虫剤製造労働者において皮膚がんと呼吸器がんの発生が増加した(Perryら 1948)。</p>
<p>米国メリーランド州Baltimoreの無機ヒ素化合物 (ヒ酸鉛、ヒ酸カルシウム、ヒ酸ナトリウム) を含有する殺虫剤製造工場において15年以上勤務した労働者を対象に1960～70年の間調査した結果、男性では呼吸器がん、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍による死亡率が有意に増加した(Baetjerら 1975)。</p>

ロシアの化学肥料工場において1945～85年の間に2年以上勤務した従業員（男性2,039人、女性2,957人）を1965～90年の間観察した結果、製造工程に従事した男性において全群で比較しても有意差はなかったが、20年以上の潜伏期間を考慮すると、全がん（SMR 143）、肺がん（SMR 186）の過剰死亡が見られた。労働者はヒ素の他に、窒素酸化物、二酸化硫黄に曝露していたと考えられる(Bulbulyanら 1996)。ただし、喫煙等の影響が考慮されていない。

常俊（2000）は、宮崎県土呂久鉦山の周辺住民の健康影響について報告している。土呂久鉦山では亜ヒ酸の生産が行われたが、それに伴い大気中にヒ素が排出され、土壌や水質が汚染された。鉦山の操業停止の15年後における認定患者の死因は、悪性新生物が31.8%、肺がんが15.9%であった。操業停止後35年では、肺がんは全死亡の20%（宮崎県平均の4.9倍）、膀胱がんは2.5%（宮崎県平均の6.3倍）、膀胱以外の泌尿器系のがんは1.3%（宮崎県平均の3.3倍）であり、肺がん、膀胱がんによる死亡が高率であった。

Yoshikawaら（2008）は、全国264の調査対象市町村を大気中ヒ素濃度によって10のパーセンタイルグループに分類し、厚生労働省の健康マップの市町村別の肺がん、胃がん、肺炎、脳血管及び心疾患のSMRと比較した。大気中ヒ素濃度は1997年以降については環境省有害大気汚染物質モニタリングのデータ、それ以前は大気中ヒ素濃度が測定されていた3県のデータを用いた。大気中ヒ素濃度と肺がんのSMRは、男性では大気中ヒ素濃度1.77ng/m³以上、女性では1.60ng/m³以上の地域において有意な正の相関を示した。特に、最も高い10分位（濃度2.70ng/m³以上、平均4.69 ng/m³、標準偏差4.25 ng/m³）の27地域では、全国平均に比べてSMRが男113.4（95%CI108.9-118.4）、女122.3（114.8-131.2）と有意（*p* < 0.01）に高かった。一方、胃がん、肺炎、脳血管及び心疾患などとヒ素濃度との間に有意な相関関係は認められなかった。なお、たばこ消費量（成人の住民一人当たりの年間たばこ税収で代用）は、各パーセンタイルグループで有意差はなかった。また、大気汚染物質である二酸化硫黄、二酸化窒素及び浮遊粒子状物質の濃度は、ヒ素濃度とそれぞれのSMRとの間の相関関係には影響しなかった。ただし、生態学的研究であるためSMRと肺がんのリスク因子である喫煙などの交絡因子などとの関係は考慮されない。さらに、住民の中にはヒ素に職業曝露した銅製錬作業員などの労働者も含まれている。また、1996年以前の大気中ヒ素濃度については3つの県の測定データしかなく、潜伏期を考えるならば曝露評価については不確実性がある。大気中ヒ素濃度は1980年代後半から低下傾向にあることから、ヒ素曝露量を過小に見積もっている可能性がある。

<発がんに関する動物実験>

発がんに関する主要な知見を表 7に示す。

ヒ素化合物の吸入曝露の発がん実験の報告はないが、無機ヒ素化合物の気管内投与実験で、呼吸器でのがん、肺腺腫などがみられたことから、実験動物への経気道曝露によってがんを誘発する可能性があると考えられる。また、経胎盤曝露では児動物の肝がん、肺がん、下垂体腫瘍、卵巣腫瘍、子宮腫瘍の発生頻度の有意な増加がみられ、発がん性を示す限られた証拠が存在する。なお、体内へ取り込まれた無機ヒ素化合物はメチル化代謝され多様な中間代謝物を生成するが、それらのうち5価有機ヒ素化合物について経口及び経皮投与の発がん性が認められている。3価有機ヒ素化合物の発がん試験の報告はない。

以上のことから、無機ヒ素化合物については実験動物への発がん性についていくつかの研究が報告さ

れているのみであり、IARC(2004)が「無機ヒ素化合物の発がん性は限られた証拠がある」と結論した時点から状況は変化してない。有機ヒ素化合物については、IARC(2004)が「有機ヒ素化合物DMAVの発がん性は十分な証拠がある」と結論しており、さらにMMAV及びトリメチルアルシンオキサイド(TMAO)についても経口投与による発がん促進作用が認められている。経気道と経口・経皮による体内への取り込み経路の違い、種による代謝の違いや生体影響の違いについては考慮すべき点があるものの、DMAV、MMAV及びTMAOは無機ヒ素化合物の中間代謝物であり、無機ヒ素化合物曝露が発がんを引き起こす可能性が示唆される。

表 7 動物実験に関する概要

無機ヒ素化合物

気管内投与実験

<p>シリアンゴールデン・ハムスターに三酸化二ヒ素を週に1回、15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）した実験では、6.4%の動物に喉頭がん、気管がん、気管支がんあるいは肺がんを認めたと報告している。なお、対照群には悪性腫瘍の発生は認められなかった。さらに、ヒ素とベンゾ[a]ピレンを同時に投与した場合、それぞれを単独で投与した場合に比べてより多くの肺の病変（腺腫、乳頭腫、腺腫様の病変）が認められた(Pershagenら 1984)。</p>
<p>シリアンゴールデン・ハムスターに三硫化二ヒ素あるいはヒ酸カルシウムを週に1回、15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）した実験では、肺腺腫の発生頻度は対照群、三硫化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群でそれぞれ0、3.6%、11.4%で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群では有意に増加した。なお、対照群及び投与群ともに悪性腫瘍の発生は認められなかった(PershagenとBjörklund 1985)。</p>
<p>シリアンゴールデン・ハムスターに三酸化二ヒ素、ヒ酸カルシウムあるいは三硫化二ヒ素を週に1回15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）し、その後無処置に飼育した一生涯試験では、良性と悪性を合わせた肺腫瘍の発生頻度は対照群、三酸化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群及び三硫化二ヒ素群でそれぞれ4.8%、5.8%、28%、4.5%で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群で有意に増加した。肺悪性腫瘍は対照群、三酸化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群では1例ずつ認められた(Yamamotoら 1987)。</p>

経口投与実験

<p>雄K6/ODCトランスジェニックマウスに亜ヒ酸ナトリウムを5ヶ月間飲水投与した実験では、対照群及び10 ppm群での皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ0、15%で、亜ヒ酸ナトリウム投与群で増加傾向を示した(Chenら 2000)。</p>

経胎盤投与実験

<p>C3Hマウスの妊娠8～18日に、亜ヒ酸ナトリウムを0、42.5、85 ppmの濃度で飲水投与した。出生した雌雄児動物は実験期間中無処置に飼育し、雄マウスは74週齢、雌マウスは90週齢に屠殺した。その結果、雄マウスにおいて、肝がん及び良性と悪性を合わせた下垂体腫瘍の発生頻度は対照群に比較して42.5ppm群及び85 ppm群で対有意に増加した。雌マウスにおいて、肺がん及び良性と悪性を合わせた卵巣腫瘍の発生頻度は85 ppm群で有意に増加した(Waalkesら 2003)。</p>
--

C3Hマウスの妊娠8～18日に、亜ヒ酸ナトリウムを0、42.5、85 ppmの濃度で飲水投与し、出生した雌雄児動物に4～25週齢まで皮膚発がんプロモーターである12-*o*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)を塗布投与した実験では、TPA投与にかかわらず、対照群に比較して雄マウスでは肝がんと下垂体腫瘍の有意な増加、雌マウスでは卵巣腫瘍の有意な増加が認められた。しかし、いずれの群においても皮膚腫瘍の発生はみられなかった(Waalkesら 2004)。

CD1マウスの妊娠8～18日に、亜ヒ酸ナトリウムを0、85 ppmの濃度で飲水投与し、出生した雌児動物の90週齢時における卵巣、子宮及び下垂体腫瘍の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した(Waalkesら 2006)。

有機ヒ素化合物

経口投与実験 (DMA^V)

ラット多臓器中期発がん性試験を用いてDMA^Vの発がん修飾作用を検討した実験では、雄F344ラットにイニシエーション処置として5種類の発がん物質 (diethylnitrosamine (DEN)、N-butyl-N-(hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)、N-methyl-N'-nitrosourea、dihydroxy-di-N'-propylnitrosamine (DHPN)、1,2-dimethylhydrazine) を4週間飲水投与し、1週間の休薬後DMA^Vを0、50、100、200、400 ppmの濃度で25週間飲水投与した。その結果、DMA^Vは50 ppm以上で膀胱発がんを促進し、また、肝、腎では200 ppmから、さらに甲状腺では400 ppmで発がん促進作用が認められた。一方、発がんイニシエーション処置をせずにDMA^Vを25週間投与しても、がんの発生は見られなかった(Yamamotoら 1995)。

ラット膀胱二段階発がんモデルを用いてDMA^Vのラット肝発がん促進作用を検討した実験では、雄F344ラットにイニシエーション処置としてBBNを4週間飲水投与し、その後DMA^Vを0、2、10、25、50、100 ppmの濃度で32週間飲水投与した。その結果、10 ppm群以上で膀胱腫瘍の発生は有意に増加し、DMA^Vの膀胱発がん促進作用が認められた(Wanibuchiら 1996)。

DMA^Vのラット肝発がん促進作用について、ラット肝中期発がん性試験法(伊東法)を用いて0、25、50、100 ppmの3用量で検討した結果、DMA^Vは25 ppm以上で用量-反応性に肝前がん病変のマーカーである胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巢の数、面積ともに増加させ、DMA^Vの肝発がん促進作用が認められた(Wanibuchiら 1997)。

DMA^Vのラット肺発がん促進作用について、ラット肺中期発がん性試験法を用いて検討した実験では、雄F344ラットに肺発がん物質DHPNを飲水投与した後、DMA^Vを0、100、200、400 ppmの濃度で30週間飲水投与した。その結果、肺腫瘍の発生は各群間に有意な差は認められず、DMA^Vはラット肺発がんに影響を及ぼさなかった(Seikeら 2002)。

飲水投与によるDMA^Vの2年間発がん性試験では、雄F344ラットにDMA^Vを0、12.5、50、200 ppmの濃度で飲水投与した。その結果、50 ppm群で膀胱がんが19%、乳頭腫とあわせた腫瘍が26%発生し、200 ppm群では膀胱がん、腫瘍がそれぞれ39%発生し、12.5 ppm群と対照群では腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果より、DMA^Vは雄ラット膀胱に発がん性を有することが示された。膀胱以外の臓器では発がんは認められなかった(Weiら 1999 ; Weiら 2002)。

<p>混餌投与によるDMAVの2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにDMAVを0、2、10、40、100 ppmの濃度で混餌投与した。その結果、雄ラットの膀胱において、乳頭腫は10及び40 ppm群で1例ずつ、がんは2及び100 ppm群でそれぞれ1例と2例、雌ラットの膀胱において、100 ppm群で乳頭腫とがんがそれぞれ4例と6例が認められた。なお、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生はみられなかった。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった。これらの結果より、DMAVはラット膀胱に発がん性を有することが示唆された(Arnoldら 2006)。</p>
<p>雄ddYマウスに肺がんイニシエーターである4-nitroquinoline 1-oxideを皮下投与し、その後DMAVを0、200、400 ppmの濃度で25週間飲水投与した実験では、肺腫瘍発生率は対照群と比較してDMAV投与群で増加傾向を示し、肺腫瘍の個数は対照群と比較して400ppm群で有意に増加した。よってDMAVはddYマウスに肺がん促進作用を有することが示唆された(Yamanakaら 1996)。</p>
<p>雄A/JマウスにDMAVを0、50、200、400ppmの濃度で飲水投与した実験では、実験開始後25週に、肺腫瘍の発生頻度、個数及び大きさは各群間に有意な差はなかったが、実験開始後50週に、肺がんの発生頻度は200及び400ppm群で対照群に比較して有意に増加した。また、良性と悪性腫瘍を合わせた腫瘍の個数は400ppm群で対照群に比較して有意に増加した(Hayashiら 1998)。</p>
<p>雄K6/ODCトランスジェニックマウスにDMAVを0、10、100 ppmの濃度で5ヶ月間飲水投与した実験では、皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ0、8、22%で、統計学的に有意な差はないが増加傾向を示した(Chenら 2000)。</p>
<p>雄p53ノックアウトマウス及び野生型マウスに、DMAVを0、50、200 ppmの濃度で80週間飲水投与した実験では、p53ノックアウトマウス及び野生型マウスのDMAV投与群ではそれぞれの対照群と比較し、早期から腫瘍の発生が有意に認められた。また、200 ppmのDMAVが投与されたp53ノックアウトマウスでは1匹あたりの総腫瘍数、野生型マウスでは50及び200ppmのDMAV投与群で腫瘍の発生頻度と総腫瘍数が、それぞれの対照群に比較して有意に増加していた。しかし、腫瘍は、悪性リンパ腫及び白血病、皮下線維肉腫、骨肉腫、肺腫瘍など多くの臓器で認められ、特定の臓器での有意な増加は認められなかった。これらの結果より、DMAVはp53ノックアウトマウス及び野生型C57BL/6Jマウスに発がん性を有することが示された (Salimら 2003)。</p>
<p>酸化DNA傷害修復酵素であるOGG1のノックアウトマウス及び野生型マウスに、DMAVを0、200 ppmの濃度で72週間飲水投与した実験では、OGG1ノックアウトマウスにおける肺腫瘍の発生頻度及び個数は、対照群に比べDMAV投与群で有意に増加した。一方、野生型マウスにおいては、肺腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果から、DMAVはOGG1ノックアウトマウスの肺に発がん性を示すことが示唆された(Kinoshitaら 2007)。</p>
<p>雌雄B6C3F₁マウスにDMAVを0、8、40、200、500 ppmの濃度で2年間混餌投与した実験では、DMAVの発がんへの影響はみられなかった(Arnoldら 2006)。</p>

経口投与実験 (MMAV及びTMAO)

<p>ラット肝中期発がん性試験を用いてMMAV及びTMAOのラット肝発がん性に及ぼす影響を0、100 ppmの濃度で検討した結果、対照群に比べMMA及びTMAO投与群ではGST-P陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加し、ラット肝発がんを促進することが明らかとなった(Nishikawaら 2002)。</p>
<p>飲水投与によるMMAVのラット2年間発がん性試験では、雄F344ラットにMMAVを0、50、200 ppmの濃度で飲水投与したが、発がんはみられなかった(Shenら 2003a)。</p>

混餌投与によるMMA^Vのラット2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにMMA^Vを0、50、400、1300ppm(1300ppm群では雌雄とも死亡する動物数が急激に増加したため53週に1000 ppmに変更、雄についてはさらに60週に800 ppmに変更)の濃度で混餌投与したが、発がんはみられなかった(Arnoldら 2003)。

雄F344ラットにTMAOを0、50、200 ppmの濃度で2年間飲水投与した実験では、対照群に比較して200ppmで肝腺腫の発生が有意に増加した(Shenら 2003b)。

雌雄B6C3F₁マウスにMMA^Vを0、10、50、200、400 ppmの濃度で2年間混餌投与した実験では、MMA^Vの発がんへの影響はみられなかった(Arnoldら 2003)。

経皮投与実験 (DMA^V)

雄K6/ODCトランスジェニックマウスを用いた皮膚二段階発がん性試験によりDMA^Vの皮膚発がんへの影響を検討した結果、皮膚発がん物質の7,12-dimethylbenz[α]anthraceneでイニシエートした群において、DMA^Vを200 ppmの濃度でクリームに混ぜて塗布した群では、皮膚発がんプロモーターのTPAと同程度の皮膚発がん促進作用を示した。非イニシエーション群ではDMA^Vの有無にかかわらず、皮膚腫瘍の発生はみられなかった(Morikawaら 2000)。

b. 遺伝子障害性

無機ヒ素化合物は、一般に、突然変異を指標とした試験では陰性であるが、染色体異常を指標にした試験では陽性である。代謝及び体内動態の項に示したように、体内に吸収された無機ヒ素化合物はメチル化代謝過程において多様な中間代謝物を生成することから、それら代謝物を含めた遺伝子障害性が検討され、無機ヒ素化合物よりもその中間代謝物である3価メチルヒ素の方が遺伝子障害性を強く示すことが指摘されている(Kleinら 2007)。近年、一部のヒ素化合物は、突然変異、染色体異常及びDNA損傷性のみならず、酸化ストレスの誘発あるいは遺伝子発現等の細胞機能調節に影響を与えることが明らかにされた。表 8にそれらに係る代表的な報告を示す。

微生物を用いた復帰変異試験や動物細胞のHPRT遺伝子変異試験等の突然変異を指標とした試験において、無機ヒ素化合物は陰性を示すが、メチルヒ素の一つであるジメチルアルシンは酸素存在下で大腸菌に突然変異を誘発する(Yamanakaら 1989)。また、DNA鎖切断を指標とした評価において、メチルヒ素化合物は、無機ヒ素化合物と比較して直接的な遺伝子障害性を示す。(Tezukaら 1993 ; Massら 2001 ; Andrewesら 2003)。一方、染色体異常、姉妹染色体分体交換及び形質転換の誘発に関しては、多くの動物細胞において報告されており(U.S.DHHS 2007)、形質転換誘発能は5価無機ヒ素化合物(ヒ酸)よりも3価無機ヒ素化合物(亜ヒ酸)の方が強い(Barrettら 1989)。また、DMAV、MMAV、TMAOにおいても染色体異常が報告され(Eguchiら 1997)、メチルヒ素と無機ヒ素化合物の遺伝子障害性を比較した場合、ヒ酸は5価メチルヒ素より、また、3価メチルヒ素は亜ヒ酸より遺伝子障害性が強い (Kligermanら 2003)。in vivo 試験による遺伝子障害性の評価では、in vitro 試験と比較してデータは少ないものの、無機ヒ素及び有機ヒ素化合物で遺伝子障害性が認められている(Yamanakaら 1989 ; Tinwellら 1991 ; Dasら 1993 ; Brownら 1997 ; Katoら 2003)。吸入曝露による検討では、マウスにおいて無機ヒ素化合物は胎児に染色体異常を誘発させることが報告されている(Nagymajtényiら 1985)。ヒトに対する遺伝子障害性を示すデータは無機ヒ素曝露によるもので(IARC 2004)、職業的な吸入曝露により染色体異常や小核形成の誘発が示されている(Beckmanら 1977 ; Vuyyuriら 2006)。

最近、ヒ素化合物による発がん機構は、変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならずエピジェネティック、すなわち、遺伝子の変異を伴わない遺伝子発現調節異常等の観点から多面的に検討され、ヒ素化合物はタンパク質への結合による生体機能調節、DNA methylationによる遺伝子発現調節、DNA修復及び酸化ストレスの誘発による遺伝子障害等に寄与する可能性が報告されている (Basuら 2001 ; Kitchin 2001 ; Hughes 2002 ; Huangら 2004 ; HughesとKitchin 2006 ; KitchinとWallace 2007 ; SalnikowとZhitkovich 2008)。

以上のように、ヒトに対するデータは十分ではないが、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中間体であるメチルヒ素化合物は強力な遺伝子障害作用を有することから、メチル化代謝物が発がん性を有する可能性が示唆されている。したがって、無機ヒ素化合物はメチル化代謝の活性化を介して遺伝子障害を誘発するものと判断できる。加えて、無機および一部の有機ヒ素化合物は変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならず遺伝子発現障害など多岐にわたり障害性を示す。

表 8 遺伝子障害性及び細胞機能調節に関する概要

in vitro 遺伝毒性試験

<p>Yamanakaら(1989)は、DMA^VをE. coli B株と3時間密封試験管内で反応させると、変異原性が誘発することを明らかにした。これは、DMA^Vの還元代謝物であるガス状のジメチルアルシンと酸素との反応に起因する。</p>
<p>Massら(2001)は、プラスミドDNA(phiX174)を用いたDNA切断試験において、30mM methylarsoarsine(MMA^{III})及び150μM iododimethylarsine(DMA^{III})を2時間作用させることでDNAを切断することを明らかにした。無機ヒ素化合物及び5価メチルヒ素にはDNA切断作用は認められなかった。また、ヒト末梢血リンパ球を用いたコメット(SCG)アッセイにおいて亜ヒ酸と比較してMMA^{III}で77倍、DMA^{III}は386倍のDNA切断作用が認められた。</p>
<p>Andrewesら(2003)は、モノメチルアルシン、ジメチルアルシン及びトリメチルアルシンなどガス状ヒ素によるプラスミドDNA (pBR 322 及び phiX174) の切断を明らかにした。生体におけるジメチルアルシンの生成について検討した結果、DMA^{III}の還元から生成する可能性が示唆された。</p>
<p>Tezukaら(1993)は、ヒト肺胞II型(L-132)細胞に10mM DMA^Vを曝露することで、DNA鎖切断が誘発されることを明らかにし、また、DMA^V曝露の初期過程におけるDNA付加体の形成がこれに寄与している可能性を示唆した。</p>
<p>Barrettら(1989)は、シリアンハムスター胎児細胞に対する亜ヒ酸(0.8~10μM)及びヒ酸(10~96μM)の曝露が曝露量依存的に形質転換を誘発することを示し、亜ヒ酸はヒ酸の10倍の作用を有することを明らかにした。</p>
<p>Eguchiら(1997)は、チャイニーズハムスターV79細胞に有機ヒ素化合物を曝露させたところ、DMA^V(7.2mM)及びTMAO (7.4mM)は四倍体形成を、MMA^V(3.6mM)、DMA^V及びTMAOは有糸分裂停止を誘発することを明らかにした。</p>
<p>Kleinら(2007)によれば、MMA^{III}及びDMA^{III}は、<i>gpt</i>遺伝子を導入したチャイニーズハムスター細胞G12株において、ほぼ線形の用量-反応関係の変異原性を示したが、有意な変異原性が認められたのはMMA^{III}が強い毒性を示す濃度のみであった。DMA^{III}を処理した場合の細胞生存率(5~7%)はMMA^{III}に比べて大幅に低く強い変異原性を示したが、有意差は認められなかった。また、誘発されたG12変異体の<i>gpt</i>導入遺伝子の欠失頻度は、MMA^{III}で79%、DMA^{III}で77%であった。</p>
<p>Kligermanら(2003)は、無機(ヒ酸及び亜ヒ酸)・有機(MMA^{III}、MMA^V、DMA^{III}及びDMA^V)の6種のヒ素化合物について遺伝子障害性を比較した結果、MMA^{III}及びDMA^{III}はマウスリンパ球細胞L5178Y/TK(+/-)に対し変異原性を示すことを明らかにした。また、DMA^{III}は紡錘体異常を示したことから染色体異数体形成の究極活性種である可能性を示唆し、ヒ酸はMMA^V及びDMA^Vより、また、MMA^{III}及びDMA^{III}は亜ヒ酸より作用が強いことを示した。</p>

in vivo 遺伝毒性試験

ヒト

<p>Beckmanら(1977)は、スウェーデン北部の製錬所のヒ素曝露労働者9人から血液試料を採取し、リンパ球の染色体異常を観察した結果、他の化合物の曝露による効果は否定できないが、対照群と比較してヒ素曝露労働者において染色体異常の頻度が上昇することを示した。</p>

Vuyyuriら(2006)は、インド南部のガラス工場労働者(200名)の血液試料について白血球のコメットアッセイならびに口腔粘膜細胞の小核誘発試験を実施したところ、労働者のヒ素血中濃度は56.76 µg/Lと対照 (11.74µg/L)に比較して高く、コメット法及び小核試験で遺伝子障害の誘発が認められた。

哺乳動物

Tinwellら(1991)は、亜ヒ酸ナトリウム、亜ヒ酸カリウム及びホーレル水をマウス(BALB/c、CBA及びC57BL6)に腹腔内投与 (~10 mg/kg) したところ、投与24時間後にマウス骨髄細胞において小核の誘発を明らかにした。

Dasら(1993)は、亜ヒ酸ナトリウム (2.5 mg/kg)をSwiss albino マウスに投与し、24時間後に染色体異常を誘発することを明らかにした。

Nagymajtényiら(1985)は、妊娠開始から9、10、11、12日にヒ素(28.5 mg/m³) を4時間吸入曝露したマウスの胎児(18日) に染色体異常の誘発を認めた。

Yamanakaら(1989)は、1500mg/kgのDMA^VをICRマウスに経口投与した結果、投与12時間後から肺特異的なDNA鎖切断を観察した。

Brownら(1997)は、387mg/kgのDMA^VをCDラットに経口投与した結果、肺特異的なDNA損傷を観察した。

Katoら(2003)は、10.6mg/kgのDMA^VとGSHを同時にマウス尾静脈投与した結果、24時間後、末梢血網状赤血球に小核の誘発を観察した。この誘発にはDMA^Vのさらなる還元代謝が寄与すると推定した。

その他の細胞機能に係る障害

タンパクへの結合による細胞機能調節

3価ヒ素化合物は、タンパク質のSH基と結合することにより、酵素活性の阻害や細胞障害を引き起こす(Johnstone 1963 ; Cullenら 1984)。

3価ヒ素化合物 (亜ヒ酸、MMA^{III}、DMA^{III}) は細胞機能の調節 (レドックス、DNA転写、DNA修復、細胞増殖など) に寄与するタンパクと結合し、それらの複合的な作用により発がん性を示すと考えられている(KitchinとWallance 2007)。

DNA methylation による遺伝子発現調節

遺伝子プロモーター領域に起こるDNAの過剰メチル化はその遺伝子発現を抑制することが知られており、S-アデノシルメチオニン(SAM)がメチル供与体として利用される。ヒ素化合物のメチル化代謝過程においてもSAMが用いられるので、無機ヒ素曝露によるSAMの枯渇がDNAメチレーションを抑制 (DNA hypomethylation) し、遺伝子発現を上昇させると考えられている(Zhaoら 1997 ; Chenら 2004)。

亜ヒ酸曝露によるラット肝上皮細胞(TRL 1215)の悪性形質転換は、DNAメチル化の低下によるがん遺伝子 (c-myc) の発現上昇による(Chenら 2001)。

ヒ素曝露したヒト膀胱がん患者の足爪中のヒ素濃度 (≥0.26µg/g) ががん抑制遺伝子RASSF1A及びPRSS3のプロモーターの過剰メチル化に相関することから、ヒ素化合物によるDNAの過剰メチル化が腫瘍形成に寄与すると考えられる(Marsitら 2006)。

ヒ素曝露患者の血液試料から抽出したDNAを用いてがん抑制遺伝子p53のDNAの過剰メチル化を検討した結果、DNAの過剰メチル化はヒ素曝露濃度依存的に認められた。非ヒ素関連皮膚がんと比較してヒ素曝露に関連した皮膚がんにおいて、p53のDNAの過剰メチル化は認められるものの、有意差は認められなかった(Chandaら 2006)。

DNA 修復への影響

無機ヒ素化合物は一般的に変異原性を示さないが、E. coli WP2株において0.2mMの亜ヒ酸曝露が紫外線(5.6J/m²)による突然変異を増強する(Rossman 1981)。

Maierら(2002)は、亜ヒ酸(2.5μM)及びベンゾ[a]ピレン(BaP)(0.5μM)のマウス肝がん (Hepa-1) 細胞への同時曝露の影響を検討した結果、亜ヒ酸曝露では、BaP-DNA付加体生成がBaP単独曝露と比較して18倍上昇することを明らかにした。

OkuiとFujiwara(1986)は、チャイニーズハムスターV79細胞に対しUV(2.5及び5.0 J/m²)照射し、ただちに亜ヒ酸(0.5μg/ml)及びヒ酸(5μg/ml)を24時間曝露したところ、突然変異頻度が上昇することを明らかにした。この作用は、ピリミジンダイマーの除去修復に対する無機ヒ素化合物の阻害作用であること(co-mutagenic)を示した。

LiとRossman(1989)、YagerとWiencke (1997) 及びHuら(1998)は、無機ヒ素化合物は他の変異原物質の遺伝子障害作用を増強する(co-mutagenesis)ことを示した。これは、無機ヒ素化合物によるDNA修復酵素の阻害あるいは遺伝子発現制御によるものと推定した。

Walterら(2007)は、MMA^{III}及びDMA^{III}は無機ヒ素化合物よりもpoly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1)などDNA修復酵素を強力に阻害する可能性を示した。

Piatekら(2008)は、MMA^{III} は、DNA除去修復に寄与する複合体(ZnXPAzf)のzinc fingerから、Zn(II)を遊離し修復阻害することを示した。これは、MMA^{III}のzinc finger 部位での高い-SH親和性によることを推定した。

Shenら(2007)は、MMA^{III}がDNA修復の強力な阻害作用を有することを示した。これは、p53のセリン15のリン酸化の阻害を介したp53の誘導抑制による。

酸化ストレスの誘発

Wanibuchiら(1997)、Yamanakaら(2001)及びMizoiら(2005)は、ヒ素化合物の曝露による発がんの最も有力なメカニズムとして酸化ストレスの誘発を挙げ、主要代謝生成物であるDMA^V投与動物(マウス及びラット)の肺、肝臓、皮膚あるいは尿中で8-oxodGの生成が増加することを明らかにしている。

Yamanakaら(2003)は、DNA塩基の酸化機構の1つとしてDMA^Vの還元代謝物であるDMA^{III}と酸素との反応で生成するジメチルヒ素過酸化体が起因する可能性を示した。

Anら(2005)は、DMA^V投与によるマウスの肺発がん促進作用は肺がんの標的細胞であるクララ細胞での過酸化脂質(4-ヒドロキシノネナール)の特異的な生成に起因することを指摘した。

Kinoshitaら(2007a)は、8-oxodGの除去酵素(OGG-1)を欠損したマウスに200ppmのDMA^Vを72週間飲水投与した場合、腫瘍の形成が野生種と比較して有意に増加することを明らかにした。

Matsuiら(1999)及びAnら(2004)は、ヒトのヒ素曝露によるボーエン病及び皮膚がんの皮膚組織において、8-oxodGの生成が有意に上昇することを免疫組織学的に明らかにした。

<p>Yamanakaら(1990)は、DMA^Vの還元代謝物であるジメチルアルシンと酸素との反応により生成するジメチルヒ素ラジカル及びジメチルヒ素過酸化ラジカルがヒト肺胞II型上皮培養(L-132)細胞のDNA鎖を切断することを示した。</p>
<p>Kitchin (2001)は、DMA^Vのさらなる代謝活性化には酸素が必要であり、このことがヒ素による発がん標的部位が肺、皮膚、膀胱であることと相関する可能性を示した。</p>
<p>Ahmadら(2000)は、DMA^{III}がフェリチンからの鉄の遊離を介し活性酸素種を生成することを明らかにした。</p>
<p>Nesnowら(2002)は、DMA^{III}によるプラスミドDNAの切断はヒドロキシラジカルの生成に起因する可能性を示した。</p>
<p>Liuら(2001)は、亜ヒ酸をヒトーハムスターハイブリット(AL)細胞に曝露した結果、その細胞内にスーパーオキシドに由来するヒドロキシラジカルの生成を認めた。</p>
<p>Huら(2002)は、ヒ素化合物による細胞内レドックスの変化によりAP-1やNF-κBなどの酸化ストレスに影響を受ける転写因子が制御され、これらの作用ががん関連遺伝子<i>c-jun</i>や<i>c-fos</i>の転写あるいはアポトーシスの阻害や細胞増殖など多くの遺伝子の発現に寄与することを示した。</p>
<p>ヒ素化合物は、グルタチオンの枯渇、チオレドキシシン還元酵素及びグルタチオン還元酵素などの阻害により間接的に細胞の酸化ストレスを上昇させる作用があり、これらの作用はヒ素化合物とタンパク中のSH基との親和性に起因する。(Linら 1999 ; ChouchaneとSnow 2001)</p>

遺伝子発現のプロファイリング

<p>cDNAマイクロアレーを用い、ヒ素曝露により変動する遺伝子のプロファイルが、<i>in vivo</i>及び<i>in vitro</i>で行われ、ヒ素化合物による遺伝子転写の変動は、転写因子へのヒ素化合物の結合、酸化ストレス誘発に起因した転写因子の活性変化、あるいはDNAプロモーター領域のメチル化によると考えられ、細胞増殖因子、DNA修復酵素、がん抑制遺伝子産物などの合成に影響する。(Su ら 2006 ; Kinoshitaら 2007b ; Ahlbornら 2007)</p>

(2) 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価の結果を表9にまとめた。

米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所、米国モンタナ州のAnacondaの銅製錬所及びスウェーデンRönnskärの銅製錬所、及び米国ミシガン州のヒ素系殺虫剤製造工場における疫学研究において、ヒ素曝露濃度と肺がんのSMRの間には用量-反応関係が認められており、定量的な評価を十分行うことができると考える。

U.S.EPAは、1984年に米国の2つのコホート研究 (Anaconda及びTacoma) を用いて、発がん性には閾値がないとして線形外挿モデルを用いてリスク推定を行い、ユニットリスクを $4.29 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と決定している。

WHOでも、WHO大気質ガイドライン第1版 (WHO欧州事務局 1987) において米国のAnaconda及びTacomaコホートについて検討し、ユニットリスクを $3.0 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と設定している。

無機ヒ素化合物への吸入曝露と肺がん死亡との関連については多くの知見により明らかであ

るものの、Tacomaコホートでの尿中ヒ素濃度による気中ヒ素濃度の推定、Anacondaの銅製錬所での呼吸用保護具を使用した状態での曝露量の推定については、その精度に議論が残り、いずれも曝露の再評価が行われている。Tacomaコホートについては曝露評価を見直して再解析を行った論文（Enterlineら 1987）が発表された。また、同時期にスウェーデンのRönnskärコホートについて用量-反応解析を行った論文（Järupら 1989 ; Järup 1992）が発表された。

VirenとSilvers（1994）は、これらの曝露再評価やRönnskärコホートの論文を用いてU.S.EPA（1984）と同じ手法でリスク推定を試みた結果、過去のTacomaコホート研究においては曝露量が過小に評価されていたため、最新の曝露評価データを用いて算出したユニットリスク $1.43 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ はU.S.EPA（1984）の推定より小さくなったこと、また、U.S.EPA（1984）の評価を最新のデータを用いて見直すべきことを述べている。

その後、WHO大気質ガイドラインが第2版（WHO欧州事務局 2000）に改訂された際は、このVirenとSilvers（1994）が算出したユニットリスクを参照して、極めて近いユニットリスク値 $1.5 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ をガイドラインとして設定している。

一方、欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループは、Anaconda及びRönnskärコホートで肺がん死亡の有意な増加が認められた最も低い累積曝露量からLOAELを仮定し、連続曝露への補正及び安全係数を用いて影響の認められない濃度 $4 \sim 13 \text{ng}/\text{m}^3$ を算出している。

なお、Anacondaのコホートについてはその後も曝露の再評価を行ったLubinら（2000）が発表されていることから、リスク定量評価の実施においては新たな知見を考慮することを検討すべきである。

表9 国際機関等の定量的リスク評価の概要

U.S.EPA (1984) は、無機ヒ素化合物を吸入曝露した米国モンタナ州のAnaconda及びワシントン州Tacomaの銅製錬所労働者及び米国ミシガン州のヒ素系殺虫剤製造工場労働者を対象とした5つの研究から、肺がん死亡の過剰リスクを推定している。ユニットリスクを求めるに当たって直線外挿モデルを用いた。得られたユニットリスクは、モデルの適合性や曝露した無機ヒ素化合物の違い（銅製錬所では3価、殺虫剤製造工場では5価）を考慮して選定し、最終的にはBrownとChu (1983a ; 1983b ; 1983c) 、Lee-Feldstein (1983) 、Higginsら (1982) 、EnterlineとMarsh (1982) から求めた $1.25 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ から $7.60 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の範囲となった。これらのユニットリスクを幾何平均して、統合ユニットリスクを $4.3 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と推定している。これは10万人に1人の過剰生涯リスクに相当するヒ素濃度が $2 \text{ ng}/\text{m}^3$ であることを意味している。

報告者	ユニットリスク	幾何平均 ユニットリスク	最終評価 ユニットリスク
Anaconda の銅製錬所 Brown & Chu (1983a;b;c) Lee-Feldstein (1983) Higgins ら (1982)	1.25×10^{-3} 2.80×10^{-3} 4.90×10^{-3}	2.56×10^{-3}	4.29×10^{-3}
Tacoma の銅製錬所 Enterline & Marsh (1982) Lag なし 10年のlag	6.81×10^{-3} 7.60×10^{-3}	7.19×10^{-3}	

WHO欧州大気質ガイドライン第1版 (WHO欧州事務局 1987) は、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所のコホート研究 (Lee-Feldstein 1983) をもとに肺がん死亡の過剰リスクを推定した。ヒ素の曝露量は、U.S.EPA(1984)に従って低濃度域($270 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ただし曝露量推定にあたっては $290 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (OSHA 1978)を使用)、中濃度域($580 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、及び高濃度域($11,270 \mu\text{g}/\text{m}^3$)に分類している。呼吸用保護具は高濃度域で用いられ、曝露濃度を1/10の $1,127 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に減じる効果があったとみなした。その結果、低曝露群、中曝露群、高曝露群に分けた。平均曝露期間は15年とした。平均生涯曝露濃度をXとすると、 $X = \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8/24 \times 240/365 \times 15/70$ で求められ、上記曝露群の平均生涯曝露濃度はそれぞれ 13.6 、 27.2 、 $52.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。それぞれの相対危険度は 2.3 ($136/58.9$)、 4.5 ($93/20.9$)、 5.1 ($33/6.5$)であることから、ユニットリスクは平均相対リスクモデルを用いて式 $UR = P_0(R-1)/X$ から求められ、それぞれ $3.9 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $5.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $3.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となる。これらのユニットリスクから、生涯平均 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 曝露したときのユニットリスクは3つの群を幾何平均して $4.0 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ とした。

また、U.S.EPA (1984) で算出されている米国Tacomaの銅製錬所労働者を対象としたコホート研究から算出したユニットリスク $7.19 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ については、尿中ヒ素濃度の測定で実際の吸入曝露量を過小評価している可能性があるため、リスクを過大評価している可能性があるとして述べている。

これらを勘案して、過剰生涯リスクのガイドラインとしては安全側の推定となる $3.0 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ とした。

現行のWHO欧州大気質ガイドライン第2版 (WHO欧州事務局 2000) では、VirenとSilvers (1994) によって見直された肺がん過剰死亡のユニットリスクを参照している。曝露評価の見直しによって、米国Tacomaの銅製錬所労働者のコホート研究 (Enterlineら 1987) から $1.28 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、スウェー

デンRönnskärの銅製錬所労働者の研究 (Järupら 1989) から $0.89 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ のユニットリスクを算出した。これらの2つのユニットリスクと、U.S. EPA (1984) が算出している米国モンタナ州の銅製錬所のコホート研究のユニットリスク $2.56 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を幾何平均すると、プールしたユニットリスクは $1.43 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となったとしている。WHO欧州事務局はこの評価を参照して、大気中のヒ素の肺がん過剰死亡のユニットリスクを $1.5 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。これは10万人に1人の過剰生涯リスクに相当するヒ素濃度が、 $6.6 \text{ ng}/\text{m}^3$ であることを意味している。

欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループは、EUにおける環境大気中濃度の基準設定を目的に吸入曝露による健康リスク評価を行った。ヒ素の発がん影響については、ヒトの皮膚及び肺にがんを発生させる十分な証拠があること、またどの形態の無機ヒ素化合物も発がん性物質としての可能性を否定できないことから、吸入曝露によるcritical effectは肺がんであると考え、肺がんによる死亡について評価した。

Rönnskär及びAnacondaの銅製錬所のコホートにおいて、肺がん死亡の有意な増加が見られた最も低い累積曝露量区分 (Rönnskärでは $< 250 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ 、Anacondaでは $< 833 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$) から、その累積曝露量の範囲の中央点 (Rönnskärでは、 $0 \sim 250 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ と考え、その中央の $125 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$) を設定した (仮のLOAELに相当)。この中央点の曝露量を安全係数10で除して、 $12.5 \sim 41.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{yrs}$ とした。1日8時間労働、週5日、年間48週労働であるので、 $8/24 \times 5/7 \times 48/52$ から4.5で除して、 $2.7 \sim 9.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ が求められる。また、労働者のコホートであるので累積曝露 $2.7 \sim 9.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ は生涯の曝露 (70年) への換算を行うと $0.039 \sim 0.131 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、さらに一般集団には高感受性の人が含まれていることを考慮して安全係数10で除して、 $4 \sim 13 \text{ ng}/\text{m}^3$ を算出した。なお、最終的なLimit valueの提案は、ヒ素を遺伝子傷害性のない発がん物質として判断しているわけではないことから、環境大気中の遺伝子傷害性の発がん物質の濃度は上昇させるべきでないという原則のもとに、EU加盟国におけるバックグラウンド濃度を考慮して $2.5 \text{ ng}/\text{m}^3$ を提案した (EC 2000)。その後、議会での検討を経てTarget value $6 \text{ ng}/\text{m}^3$ (PM_{10} (1年以上の平均値) 中の総含有量として) が指令 (Directive 2004/107/EC) として発行された (EU 2005)。

(個々の研究)

VirenとSilvers (1994) は、いくつかの論文を評価してユニットリスクを推定している。TacomaコホートのEnterlineとMarsh (1982) では、 $\text{気中ヒ素濃度} = 0.304 \times \text{尿中濃度}$ を用い、Enterlineら (1987) では、 $\text{気中ヒ素濃度} = 0.0064 \times (\text{尿中濃度})^{1.942}$ を用いている。そのため、ヒ素曝露量の推定値が大きく異なっている。

Tacomaコホートの肺がん死亡率のまとめ

総ヒ素曝露量 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	Enterline と Marsh (1982)			
	死亡	SMR	EMR	人年
91.8	8	202.0	3.71	10,902
263	18	158.5	3.01	21,642
661	21	203.3	7.30	14,623
1,381	26	184.1	8.55	13,898
4,091	31	243.3	19.43	9,398
計	104	198.2	7.31	70,464
総ヒ素曝露量 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	Enterline ら (1987)			
	死亡	SMR	EMR	人年
424.5	9	136.4	1.47	16,277
1,370.1	15	169.9	3.95	14,611
2,955.0	19	184.0	6.47	13,394
5,784.5	21	204.9	9.29	11,568
11,412.0	23	221.0	13.36	9,423
29,558.2	13	264.0	22.96	3,519
57,375.0	4	338.5	41.96	672
計	104	198.2	7.31	70,464

EMR : 過剰絶対肺がん死亡リスク $\times 10^4$

Tacomaコホートの肺がん死亡リスク : 絶対リスクモデルに基づく用量-反応関係の推定

	用量-反応		モデル適合性とユニットリスク		
	Intercept	Potency	χ^2 (df)	p 値	ユニットリスク
Enterline と Marsh (1982)	2.94×10^{-4} -O-	4.15×10^{-7} 6.00×10^{-7}	0.546(3) 5.419(4)	0.91 0.25	4.68×10^{-3} 6.76×10^{-3}
Enterline ら (1987)	2.52×10^{-4} -O-	8.48×10^{-8} 1.13×10^{-7}	1.263(5) 4.612(6)	0.94 0.60	0.96×10^{-3} 1.28×10^{-3}

Intercept : コホートのバックグラウンドリスク推定、10,000人年あたりの過剰発がんを表す

-O- : Interceptなしの回帰

ユニットリスクは、生涯 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

Rönnskär製錬所製錬工の肺がんの死亡

曝露濃度 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	中間値 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	全コホート			1940年以前の雇用			1940年以降の雇用		
		死亡	SMR	EMR	死亡	SMR	EMR	死亡	SMR	EMR
<0.25	125	14	271	2.15	3	284	4.29	11	267	1.88
0.25-<1	625	13	360	3.85	3	603	11.88	10	319	3.08
1-<5	3,000	17	238	3.67	6	223	3.64	11	247	3.68
5-<15	10,000	15	338	7.50	10	285	5.89	5	537	13.26
15-<50	32,500	29	461	14.12	27	448	13.60	2	757	26.46
50-<100	75,000	6	728	24.87	6	728	24.87	-	-	-
100+	125,000	12	1137	43.94	12	1137	43.94	-	-	-
計		106	372	6.17	67	428	10.98	39	302.3	3.25

Rönnskärコホートの肺がん死亡リスク：絶対リスクモデルに基づく用量－反応の推定

	用量－反応		モデル適合性とユニットリスク		
	Intercept	Potency	χ^2 (df)	p 値	ユニットリスク
1940 年以前の雇用	4.04×10^{-4} -O-	2.94×10^{-8} 4.05×10^{-7}	2.261(5) 16.51(6)	0.814 0.011	0.33×10^{-3} 0.46×10^{-3}
1940 年-1967 年の雇用	1.93×10^{-4} -O-	8.53×10^{-8} 1.51×10^{-8}	0.604(3) 13.09(4)	0.894 0.011	関連しない 1.71×10^{-3}
計	2.74×10^{-4} -O-	3.43×10^{-8} 4.64×10^{-8}	1.223(5) 37.44(6)	0.941 <0.001	0.39×10^{-3} 適合しない

ユニットリスクは、生涯 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

ユニットリスク推計値

製錬工の群	推定ユニットリスク		
	研究	コホート	プールした ユニットリスク
Tacoma 1987 Rönnskär 1989	1.28×10^{-3}	1.28×10^{-3}	1.07×10^{-3}
1940 年以前から就労 1939 年以降に就労	0.46×10^{-3} 1.71×10^{-3}	0.89×10^{-3}	
Tacoma 1987 初期の推計に最新のデータを加えた Montana 1984 (U.S.EPA) 1984年のU.S.EPA推計		1.28×10^{-3} 2.56×10^{-3}	
Rönnskär 1989 Tacoma 1987 Montana 1984 (U.S.EPA)		0.89×10^{-3} 1.28×10^{-3} 2.56×10^{-3}	1.43×10^{-3}

ユニットリスクは、生涯 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

VirenとSilvers (1999) は、カナダが解析したTacomaコホートの肺がんSMR (観察期間1940～76年) とヒ素曝露量の用量－反応関係が非線形を示すという結果 (Helath and Welfare Canada 1993) について、労働者の初回雇用年との交絡を検討している。初回雇用年が1940年以前と1940年以降のグループに区分して解析したところ、1940年以前の初回雇用のグループでは非線形の用量－反応関係を示した。ただし、これは1930～39年に初回雇用の労働者で肺がん死亡率が低いことに強く関連しているようであった。1940年以降に初回雇用のグループは、線形の用量－反応関係を示した。また、カナダが用いた1940～76年の死亡データ (Enterlineら 1987) に、さらに10年間の死亡データを追加したデータ (Enterlineら 1995) を用いて解析した場合も同様の傾向であった。肺がんSMRは、統計モデルの種類と初回雇用年に強く関係していると考えられた。Tacomaコホートのユニットリスクは $1 \sim 2 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ が現実的と考えられた。

Tacoma 1940~76年 (Enterline et al.,1987のデータより)

	χ^2 (df)	p 値	AIC	Intercept	Potency	ユニット リスク
SMR						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	0.044(4)	0.999	6.04	1	9.58×10^{-4}	14.67×10^{-3}
Linear($\beta_1 \beta_2$)	0.717(5)	0.982	4.75	1.681	3.59×10^{-5}	0.59×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	11.047(6)	0.087	12.24	1	8.24×10^{-5}	1.28×10^{-3}
Null (β_0)	4.298(6)	0.637	6.15			
EMR						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	0.016(4)	0.999	6.02	0	3.69×10^{-7}	4.27×10^{-3}
Linear($\beta_1 \beta_2$)	1.263(5)	0.941	5.29	2.52×10^{-4}	0.85×10^{-7}	0.98×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	4.612(6)	0.599	6.45	0	1.13×10^{-7}	1.31×10^{-3}
Null (β_0)	16.259(6)	0.012	16.62			

AIC : Akaike information criterion

SMR	χ^2 (df)	p 値	AIC	Intercept	Potency	ユニット リスク
1940 以前からの雇用						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	8.13(4)	0.087	14.28	1	2.71×10^{-4}	4.28×10^{-3}
Linear($\beta_1 \beta_2$)	11.28(5)	0.046	15.72	1.43	4.92×10^{-5}	0.76×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	16.86(6)	<0.010	16.62	1	7.68×10^{-5}	不適合
Null (β_0)	15.68(6)	0.016	19.89			
1940 以降の雇用						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	3.57(4)	0.467	10.16	1	3.40×10^{-3}	関連ない
Linear($\beta_1 \beta_2$)	4.29(5)	0.509	8.83	2.05	5.49×10^{-5}	関連ない
Linear($1 + \beta_2$)	25.31(8)	<0.001	24.54	1	1.89×10^{-4}	不適合
Null (β_0)	6.65(6)	0.354	8.61			

EMR	χ^2 (df)	p 値	AIC	Intercept	Potency	ユニット リスク
1940 以前からの雇用						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	8.18(4)	0.085	14.35	0	3.05×10^{-7}	3.62×10^{-3}
Linear($\beta_1 \beta_2$)	11.14(5)	0.049	15.03	2.69	1.11×10^{-7}	1.29×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	13.16(6)	0.041	15.76	0	1.33×10^{-7}	1.54×10^{-3}
Null (β_0)	21.24(6)	0.002	24.90			
1940 以降の雇用						
Candian ($\beta_1 \beta_2 \beta_3$)	3.40(4)	0.493	9.80	0	1.91×10^{-6}	21.92×10^{-3}
Linear($\beta_1 \beta_2$)	4.56(5)	0.472	8.56	6.45	1.49×10^{-7}	1.73×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	16.48(6)	0.011	17.01	0	2.70×10^{-7}	不適合
Null (β_0)	14.41(6)	0.025	14.76			

2-2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

急性影響に関する主要な知見を表 10にまとめた。

急性中毒事例は無機ヒ素化合物による場合が多い。一般に無機ヒ素化合物は毒性が高く、有機ヒ素化合物の毒性は低く、また三価のヒ素は五価のヒ素より毒性が強い。ヒ素はSH基を持つ心筋内の乳酸脱水素酵素などの酵素と結合し、阻害することにより中毒症状を呈する。

吸入曝露による影響については、職業性曝露でのデータに基づいているが、曝露レベルと急性影響の関係を示す報告はない。高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合、消化器症状として悪心、下痢、腹痛とともに中枢、末梢の神経障害がみられる(U.S. DHHS 1998)。

高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することがある(井上ら 1987)。国際化学物質安全性カード(ICSC)(WHO/IPCS/ILO)では、三酸化二ヒ素に対し、「眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。血液、心血管系、神経系、肝臓に影響を与えることがある。死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。」としている。

ヒ化水素への曝露により溶血作用がみられ、ヒトでの最小中毒濃度(LOAEL)は $325 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と考えられる(RTECS,1998)。

英国健康安全局(Health and Safety Executive、HSE)(1986)は、呼吸刺激症状から無機ヒ素化合物のNOAELを $0.4\sim 2\text{mg}/\text{m}^3$ としている。EC(2000)、英国環境保健研究所(Institute for Environment and Health、IEH)(2000)、欧州毒性、生態毒性及び環境に関する科学委員会(The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment、CSTEE)(2001)は、無機ヒ素化合物のLOAELを $0.1\sim 1.0 \text{mg}/\text{m}^3$ としている。

経口曝露については、三酸化二ヒ素のヒト経口最小致死量は $1,429\mu\text{g}/\text{kg}$ 、亜ヒ酸ナトリウムのヒト(小児)経口最小致死量は $2\text{mg}/\text{kg}$ 、ヒト(小児)経口最小中毒量は $1\text{mg}/\text{kg}$ である(RTECS,1998)。

ヒ素の経口曝露による急性中毒症状としては、口腔、食道などの粘膜刺激症状が最初で、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間に悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合には24時間以内で死亡する。また、摂取後2~3週ごろより末梢神経障害として著明な異常感覚を主徴とする多発神経炎が出現してくる(井上ら 1987)。

実験動物では、ヒ化水素を吸入曝露した知見がいくつかある。ヒ化水素を吸入曝露した場合の毒性は、主に溶血作用によるものである。また、マウスでは曝露に関連した脾臓重量の増大が認められた。

以上のことから、ヒ素の吸入曝露による急性毒性は、高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合に限られ、鼻粘膜、呼吸器の刺激症状を示す。

表 10 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

EnterlineとMarsh (1982)、Järupら (1989)、Lee-Feldstein (1986) などの労働者の高濃度曝露の知見から、吸入急性曝露による死亡は100 mg/m ³ 以上と見られる(U.S. DHHS 2007)。
ヒ化水素の急性曝露症状は、頭痛、嘔吐、腹痛、溶血性貧血、ヘモグロビン尿、黄疸で、その結果腎不全に至る (Levinskyら 1970 ; FowlerとWeissberg 1974) 。
ヒ化水素の急性中毒は強く、ヒトでの最小中毒濃度は3 ppm (9.3 mg-As/m ³)で溶血反応、312 µg-As/m ³ で血尿、最小致死濃度は25 ppm (78 mg-As/m ³)・30分、300 ppm (934 mg-As/m ³)・5分が報告されている (RTECS 1998) 。
ヒ化水素の25~50ppm (78~156 mg-As/m ³)の30分曝露で死に至る (BlackwellとRobins 1979)。

動物実験データ

吸入実験

ヒ化水素の吸入LC ₅₀ は、マウスで240mg-As/m ³ (10分)、ラットで375mg-As/m ³ (10分)であった (Morgan 1992) 。
F344ラット、B6C3F ₁ マウス、C57BL/6マウス、シリアンゴールデンハムスターにヒ化水素78mg-As/m ³ を6時間曝露したところ、すべての種で死亡率が100%であった(Morganら 1992) 。
マウスにヒ化水素の15~81mg-As/m ³ を1時間吸入曝露したところ、ヘマトクリット値は曝露濃度の上昇と共に直線的に減少し、その減少は29mg-As/m ³ 以上で有意であった。赤血球数もヘマトクリット値の減少と共に減少した(PetersonとBhattecharyya 1985)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに1.6、7.8、15 mg-As/m ³ (0.5、2.5、5 ppm)のヒ化水素を6時間吸入曝露した試験では、雌雄とも体重増加の変化は認められなかったが、すべての曝露群で雌雄とも曝露に関連した脾臓の相対重量の増加が認められた。15 mg-As/m ³ に曝露した雌では、曝露から2日後に脾臓の肥大が認められた(Blairら 1990b)。

b. 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表 11に示した。

中毒症状は多彩である。一般症状として脱力感、易疲労感、食欲減退、体重減少、易刺激性、消化器症状として悪心、下痢、腹痛がある。最も特異的所見は皮膚にみられ、接触皮膚炎、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌足底の角化、皮膚潰瘍がある。次に特異的な所見は末梢血管の炎症で、先端紫藍症、レイノー現象がみられ、台湾風土病として知られたblack foot disease (烏脚病) はヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられる。その他、貧血、門脈性肝硬変、腎障害がある。吸入曝露の場合、粘膜刺激症状がみられ、鼻中隔は炎症、びらん、壊死の結果、穿孔をきたし、呼吸器に対する影響として慢性気管支炎が起こる。筋の萎縮、運動失調、上下肢末端の知覚異常を伴う末梢神経障害や多発神経炎は急性中毒では多く報告されているが、慢性の吸入曝露では比較的少ない (日本産業衛生学会 2000) 。

実験動物では、ヒ化水素を吸入曝露させた場合、ラットとマウスで1.6 mg/m³以上、シリアンゴールデンハムスターでは8.1mg/m³以上で、脾臓の腫大及び骨髓赤血球前駆体の僅かな抑制が報

告されている。メトヘモグロビン血症が8.1mg/m³で観察されている。なお、Blairら (1990b)で、ヒ化水素0.08 mg/m³以上の群の雌マウスで赤血球数低下、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット値低下が報告されているが、実験の再現性や認められた影響の臨床上の意義などの問題が指摘されている。これらのことから、ヒ化水素の慢性吸入曝露によるLOAELは1.6 mg/m³とすることが適切と判断された (WHO 2002)。

表 11 慢性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

<p>1950年以前の職業性高濃度長期ヒ素曝露により上気道の刺激、鼻中隔穿孔、結膜炎が見られる。(Lundgren 1954 ; Pinto and McGill 1953)</p>
<p>Blomら (1985) によれば、スウェーデンRönnskärの銅製錬作業員で、無機ヒ素化合物曝露群では神経伝導速度 (NCV) の異常な低値を示す作業員が有意に増加した。また、5つの末梢神経の平均NCVも低値であったが有意ではなかった。なお、この作業場での無機ヒ素化合物の濃度は、1975年以降は50µg/m³、1950年代から1975年の間は500µg/m³であった。</p>
<p>無機ヒ素化合物に平均28年間曝露したスウェーデンRönnskärの銅製錬作業員を1982～87年の間追跡した横断的研究で、神経伝導速度の低下を伴う末梢神経障害が認められている。また、定量されていないが、脳炎が高濃度曝露で発生している。なお、作業環境の気中ヒ素濃度の規制値から推定したこの作業場での無機ヒ素化合物の濃度は、1987年以降は30µg/m³、1975年以降は50µg/m³、1950年代から1975年の間は500µg/m³であった(Lagerkvist and Zetterlund 1994)。</p>
<p>無機ヒ素化合物に平均23年間曝露したスウェーデンRönnskärの銅製錬作業員47人で、対照群48人に比べて、局所冷却後に指の血管攣縮傾向を示すレイノー現象の有症率が高かった。作業環境の気中ヒ素濃度の規制値 (1975年以降は50µg/m³、1975年以前は500µg/m³) から推定したこの研究期間の作業員のヒ素摂取量は、300 µg/dayであった。(Lagerkvistら 1986)。血管攣縮傾向は夏季休暇中にも消失しなかったことから、短期ではなく長期的曝露に関連していると考えられた。しかし、ヒ素曝露が低減した数年後には血管攣縮傾向が退縮したようであった (Lagerkvistら 1988)。</p>
<p>ヒ素を吸入した労働者で鼻粘膜及び咽喉粘膜の炎症が認められた。曝露濃度が不十分でNOAELを特定できないが、100～1,000µg/m³でこれらの症状が現れたと考えられる (IdeとBullough 1988 ; Perryら 1948)。</p>
<p>様々な職業でヒ素化合物に曝露したデンマークの労働者46人で軽い高血圧が報告されているが、曝露量は定量されていない(JensenとHansen 1998)。</p>
<p>亜ヒ酸ナトリウムを扱う工場の労働者の横断研究で、曝露濃度の高かった群 (ヒ素平均濃度0.384～1.034 mg-As/m³) では、曝露した皮膚で角質増多を伴う色素沈着や多発性疣贅が認められた。曝露濃度の低かった群 (ヒ素平均濃度0.078 mg-As/m³) では影響は少なかったが、対照群に比べて色素沈着角質 (pigmentation keratosis) の発生率が高かった (Perryら 1948)。</p>
<p>TokudomeとKuratsune (1976)は、大分県佐賀関の銅製錬作業員839人を1949～71年の間観察したコホート研究で、心臓障害による死亡は7例であり、日本人男性の期待値14.9人に比べて小さく、心臓障害との関連性はなかったとしている。</p>
<p>Tsudaら (1990) によれば、宮崎県土呂久鉦山の周辺住民のコホート研究において、虚血性心疾患のSMRは全体で2.14 (95%CI: 1.00-4.37)、男性では1.48 (95%CI: 0.40-4.35)、女性では3.19 (95%</p>

CI: 1.09-8.22) であり、女性のほうがSMRが高かった。
常俊 (2000) によれば、宮崎県土呂久鉦山の周辺住民の慢性ヒ素中毒患者のうち、約97%の患者で皮膚疾患が認められた。
Lubinら(2000)は、1957年以前に12ヶ月以上銅製錬に従事した白人男性労働者8,014人からなるコホートで、1938年1月1日～1987年12月31日まで生存状態を追跡した。その結果、がん以外の呼吸器疾患のSMRが156、肺気腫のSMRが173、診断名不明確の病態のSMRが226、外因性疾患のSMRが135であった。

動物実験データ

吸入実験

雌B6C3F ₁ マウスに0、1.6、7.8、15.6 mg-As/m ³ (0、0.5、2.5、5ppm)のヒ化水素を6時間/日、14日間吸入曝露した試験で、1.6 mg-As/m ³ 以上の群に脾臓腫大、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着がみられた(Hongら 1989)。
雌B6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、12週間吸入曝露した試験で、0.08 mg-As/m ³ 以上の群に脾臓腫大、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリンの沈着がみられた(Hongら 1989)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、5、15、90日間吸入曝露した試験で、曝露5日後から7.8 mg-As/m ³ 群の雌雄ともに赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度の減少、網状赤血球数の増加が認められた。また、曝露90日後の2.5ppm群ではメトヘモグロビン濃度が高値であった(Blairら 1990a)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した試験で、1.6 mg-As/m ³ 以上の群の雄で、脾臓の相対重量増加、ヘモジデリン沈着及び髄外造血がみられ、同様の所見は雌では7.8 mg-As/m ³ 群にみられた。また、7.8 mg-As/m ³ 群の雌雄の肝臓では毛細胆管性胆汁うっ滞がみられ、雄では肝臓の相対重量が増加していた(Blairら 1990b)。
雌雄のF344ラットに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5 ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した試験で、0.08 mg/m ³ 以上の群の雌で、赤血球数低下、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット値低下がみられた。1.6 mg/m ³ 以上の群の雌雄で、脾臓の相対重量増加がみられ、雄では赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が観察された。7.8 mg/m ³ 群では、雌雄で血小板数増加、脾臓の腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血及び骨髓過形成がみられた(Blairら 1990b)。
雌雄のシリアンゴールデンハムスターに0、1.6、7.8、15.6 mg-As /m ³ (0、0.5、2.5、5 ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、28日間吸入曝露した試験で、7.8 mg-As/m ³ 以上の群で、雌雄とも脾臓の相対重量増加、ヘモジデリン沈着及び髄外造血、肝臓のヘモジデリン沈着がみられた(Blairら 1990b)。

c. 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関する主要な知見を表 12にまとめた。

吸収されたヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児はヒ素に曝露される。

スウェーデンの製錬作業員及び製錬所近隣に住む女性を対象とした研究では、妊娠中にヒ素化合物に曝露された製錬作業員では、新生児の体重は減少し、流産は増加し、多様な奇形が増加する。しかし、これらはヒ素曝露量の評価ならびにヒ素曝露と交絡因子との鑑別ができていない。また、ブルガリアで銅製錬所周辺の妊娠中毒症の発生率増加や出生児の低体重が報告されているが、他の要因が検討されていないか、あるいは曝露情報が欠如していた。

実験動物では、マウスの三酸化二ヒ素の吸入曝露試験で、胎児体重の減少及び骨化遅延、胎内での発育遅滞、先天性の骨格奇形がみられていることから、無機ヒ素化合物が発生毒性を有する可能性が示唆される。

最も低い濃度では、CFLPマウスに妊娠9～12日に三酸化二ヒ素を1日4時間吸入曝露させた実験で、260 µg/m³ (200 µg-As/m³) 群で胎児の体重低下が認められている (Nagymajtényiら 1985)。

表 12 生殖発生毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

BeckmanとNordstrom (1982) は、スウェーデン北部のRönnskärの銅精錬所に1978年時点で勤務していた男性労働者の妻の妊娠結果を調査した報告で、父親の曝露は先天奇形とは関連がなく、死産・自然流産は非曝露の父親と有意差があった報告した。
Nordströmら (1978) によれば、スウェーデン北部のRönnskärの銅製錬所で1975～76年の2年間勤務していた女性から生まれた子と、その他の4つの地域（そのうち2地域は製錬所に近く、2地域は製錬所から遠い）で生まれた子の出生時体重を比較した。また、製錬所から遠隔のUmeå地域の病院で生まれた子を対照群とした。製錬所労働者及び製錬所に近い2地域に住む女性から生まれた子の平均出生時体重は、Umeå地域及び製錬所から遠い2地域で生まれた子に比べて有意に低かった。
Nordströmら (1979) によれば、スウェーデン北部Rönnskärの銅製錬所の女性労働者から生まれた子の先天性奇形の発生率を調査したところ、妊娠中に勤務していた場合は5.8%であり、妊娠中に勤務していなかった場合の2.2%に対し有意差が認められた ($p<0.05$)。多発奇形の発生率では、妊娠中に勤務していた場合は1.7%で、スウェーデン北部地域での発生率0.46%に比べて4倍であった。
Tabacovaら (1994a) によれば、銅製錬所から約2kmに位置するブルガリアのSrednogorieにおける妊娠中毒症の5年間の発症率を調べたところ、Srednogorieにおける発症率はブルガリア全体の発症率の3倍以上であった。ただし、妊娠中毒症に関連する他の要因や曝露に関する情報が欠如している。また、Srednogorieの妊娠合併症のある妊婦65例を含む尿中ヒ素濃度の測定結果では、2.2～62.9µg/Lの範囲で、文献の5～50µg/Lに比べてやや高いとしているものの、有意差があるとは考えにくい。
Tabacovaら (1994b) によれば、母及び出生児のペアを銅製錬所から約2kmに位置するブルガリアのSrednogorie（製錬所地域）から34組、産業からの曝露のない地域（非製錬所地域）から15組を選定し調査を行った。製錬所地域の出生児の体重は3,012 gで、非製錬所地域の3,193 gに比べて低かった。製錬所地域の胎盤のヒ素濃度の $0.023 \pm 0.021 \text{ mg/kg}$ （平均値±標準偏差）は非製錬所地域のそれらの $0.007 \pm 0.004 \text{ mg/kg}$ よりも有意に高く、ヒ素濃度の変動は喫煙や職業曝露との関連が見られたとしている。しかし、この有意差は製錬所地域の範囲が $0.001 \sim 0.092 \text{ mg/kg}$ と一部高い値を示すものが

含まれていたためと思われる。カドミウムの濃度も製錬所地域のほうが高濃度であったが、非製錬所地域との差は有意ではなかった。鉛の濃度は、2つの地域間で差は見られなかった。なお、製錬所地域内3箇所の環境中ヒ素濃度は、降下粉じんでは0.047～0.370 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、土壌で8,500～120,400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

Ihrigら (1998) は、ヒ素系殺虫剤の製造工場と死産との関係を調査するため、米国テキサス州の病院で症例対照研究を行った。ヒ素の大気中濃度で分類した3つのグループで、ヒ素濃度上昇に伴って死産のリスクが増加する傾向が見られたが、有意ではなかった。高曝露グループでは死産数が有意に増加した。また、人種別に見るとヒスパニック系の高曝露グループ ($>100\text{ng}/\text{m}^3$) のみで有意な影響が認められた。ただし、高曝露群 ($>100\text{ng}/\text{m}^3$) の曝露濃度の推定方法が適切でないと考えられる。

動物実験データ

吸入実験

妊娠したCFLPマウスに三酸化二ヒ素を0、0.20、2.2、21.6 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ の濃度で妊娠9～12日まで4時間/日、吸入曝露し、妊娠18日に帝王切開した実験では、0.20 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ 群及び2.2 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ 群では胎児体重の低値(それぞれ3.7%、9.9%)がみられた。21.6 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ 群では発生毒性(胎児体重の低値、胸骨及び四肢の骨化遅延)及び肝細胞の染色体異常がみられた(Nagymajtényiら 1985)。

雌SDラットに0、0.2、2、7 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ の三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日まで、6時間/日、全身吸入曝露し、妊娠20日に帝王切開した試験で、すべての群で母動物の生殖機能への影響(交尾率、受胎率、黄体数、着床数)及び胎児への影響(吸収胚・胎児数、胎児体重、外表異常、内臓異常、骨格異常)はみられなかった(Holsonら 1999)。

妊娠した雌Swissマウスと雌F344ラットに0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 $\text{mg-As}/\text{m}^3$)のヒ化水素を妊娠6～15日まで6時間/日、吸入曝露し、マウスは妊娠17日、ラットは妊娠20日に帝王切開した試験で、7.8 $\text{mg-As}/\text{m}^3$ 群の親ラット及び親マウスに脾臓腫大が観察されたが、発生毒性はみられなかった(Morrisseyら 1990)。

(2) 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価の結果を表 13にまとめた。

ヒトでの非発がん影響では、欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループ (EC 2000) が、無機ヒ素化合物 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者における末梢神経障害 (Blomら 1985 ; LagerkvistとZtterlund 1994) 、また三酸化二ヒ素粉塵 $50\sim 500\mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者でレイノー現象が認められることから、非がん影響のLOAELを $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ と判断し、非発がん影響のLimit valueを $100\text{ng}/\text{m}^3$ と算出している。

また、Cal/EPA (2008) が、ヒ素を含む飲料水を摂取した子供の疫学研究 (Wassermanら 2004 ; Tsaiら 2003) から、知的機能の低下や神経行動発達への悪影響に関するLOAEL $2.27\mu\text{g}/\text{L}$ を用いて、吸入曝露に相当する濃度に換算して無機ヒ素化合物の慢性REL $15\text{ng-As}/\text{m}^3$ を設定している。

動物での非発がん影響は、U.S.EPA (1994) が、ヒ化水素の吸入による非がん影響の中で最も低い濃度で認められたマウス、ラット、シリアンゴールデンハムスターでの溶血反応や赤血球形態異常の増加、脾臓重量の増加をエンドポイントとしてReference concentration (RfC)を設定している。Hongら (1989) 、Blairら (1990a ; 1990b) の13週間の吸入曝露実験の結果から、これらの影響のNOAELを $0.08\text{mg}/\text{m}^3$ と判断して、ヒ化水素のRfCを $50\text{ng}/\text{m}^3$ と算出した。ヒ化水素以外の無機ヒ素化合物のRfCは設定されていない。

Cal/EPA (2000) は、CFLPマウスに妊娠9～12日に三酸化二ヒ素を1日4時間吸入曝露させた実験 (Nagymajtényiら 1985) で、胎児の体重低下が認められた $260\mu\text{g}/\text{m}^3$ ($200\mu\text{g-As}/\text{m}^3$) をLOAELと判断し、無機ヒ素化合物の慢性RELを $30\text{ng As}/\text{m}^3$ と設定している。

表 13 国際機関等の定量的リスク評価の概要

欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループ (EC 2000) は、EUにおける環境大気中濃度の基準設定を目的に吸入曝露による健康リスク評価を行った。ヒ素の非がん影響として最も低い濃度で認められたのは、無機ヒ素化合物 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者における末梢神経障害 (Blomら 1985 ; LagerkvistとZtterlund 1994) 、また三酸化二ヒ素粉塵 $50\sim 500\mu\text{g}/\text{m}^3$ を吸入した労働者でレイノー現象 (寒冷試験での血管収縮の増加) が認められることから、非がん影響のLOAELを $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ と判断した。このLOAEL値は労働者のデータであることから連続曝露への補正 $5(8/24 \times 225/365)$ 、考えられる不確実性としてLOAELからNOAELを求めることに対して不確実係数10、一般集団には高感受性の人が存在することに対して不確実係数10を適用した。 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ を合計係数500で除して $100\text{ng}/\text{m}^3$ を算出し、非発がん影響のLimit valueとした。

なお、別途発がん影響から算出したLimit valueは $4\sim 13\text{ng}/\text{m}^3$ であり、その濃度水準であれば非がん影響を十分に予防できると判断して、ヒ素のLimit valueとしては発がん影響から算出した値を選択した。

U.S.EPA (1994) は、ヒ化水素の吸入による非がん影響の中で最も低い濃度で認められたマウス、ラット、シリアンゴールデンハムスターでの溶血反応や赤血球形態異常の増加、脾臓重量の増加をエンドポイントとしてReference concentration (RfC)を設定している。Hongら (1989) 、Blairら

(1990a ; 1990b) の13週間の吸入曝露実験の結果から、これらの影響のNOAELを0.08mg/m³と判断した。このNOAEL値に対して連続曝露への補正 (5/7×6/24) 、また考えられる不確実性として人の個体差に対して不確実係数10、種差に対して3、実験期間が13週間であり慢性影響を観察するには短いこと及びデータ不足に対して10として不確実係数の合計300を適用して、ヒ化水素のRfCを50ng/m³と算出した。ヒ化水素以外の無機ヒ素化合物のRfCは設定されていない。

なお、WHOのConcise International Chemical Assessment Document (CICAD)47 (WHO 2002) においても、同様の評価からヒ化水素のGuidance valueを50ng/m³と算出している。

Cal/EPA (2000) は、無機ヒ素化合物の吸入による非がん影響についてChronic reference exposure level (慢性REL) を設定している。人については職業曝露による影響報告があるが、他の物質へも同時に曝露している可能性が交絡として考えられる。動物実験では免疫低下、発育不全、神経系及び肺の組織学的及び生化学的影響が認められ、これらは人でも同様に認められている。最も低い濃度では、CFLPマウスに妊娠9～12日に三酸化二ヒ素を1日4時間吸入曝露させた実験で、胎内での発育遅滞、先天性の骨格奇形が認められ (Nagymajtényiら 1985) 、胎児の体重低下が認められた260µg/m³ (200µg-As/m³) をLOAELと判断した。このLOAEL値に対して連続曝露への補正 (4/24) 、また考えられる不確実性としてLOAELからNOAELを求めることに対して10、人の個体差に対して不確実係数10、種差に対して10として不確実係数の合計1,000を適用して、慢性RELを30ng As/m³と設定した。

Cal/EPA (2008) は、無機ヒ素化合物の吸入による非がん影響についてChronic reference exposure level (慢性REL) を設定している。大人及び子供のそれぞれについて検討を行い、ヒ素を含む飲料水を9.5～10.5年間摂取した子供 (10歳児、201人) を対象とした疫学研究 (Wassermanら 2004 ; Tsaiら 2003) で認められた知的機能の低下や神経行動発達への悪影響に関するLOAEL 2.27µg/L (摂取量として2.3 µg/日)をもとに算出した慢性REL 15 ng-As/m³ が最も低いことから、この値を慢性RELとして設定した。慢性RELの算出にあたっては、10歳男児の呼吸量9.9 m³/日、吸入した場合の吸収率を50%とすると、LOAEL 2.27 µg/Lは吸入曝露では0.46 µg/m³と換算される。このLOAEL値について考えられる不確実性として、LOAELからNOAELを求めることに対して不確実係数3、対象が10歳児のみであることから個体差に対して不確実係数10、合計30を適用して15 ng-As/m³と算出された。

3. 曝露評価

(1) 大気中のヒ素の起源

自然起源のヒ素は150種類以上の鉱物に主要成分として含まれており (Budadariら 2001 ; Carapella 1992)、そのうち約60%がヒ酸塩、20%が硫化物、残りの20%がヒ化物、亜ヒ酸塩、酸化物、ヒ素元素として存在する (Onishi 1969)。地殻中のヒ素の構成比は約3.4ppmであるが (Wedepohl 1991)、鉱床が存在する地域の土壌中のヒ素の濃度は数mg/kgから100mg/kg以上と大きくばらついている (U.S.DHHS 2007)。

大気中には、世界全体で自然起源、人為起源をあわせて31,000 t/年 (Walshら 1979) ないし36,000 t/年 (Nakamuraら 1990) のヒ素が放出されていると推定されている。また、1983年のヒ素の大気中への放出は、人為起源が12,000t/年～25,600t/年 (中央値18,800t/年)、自然起源が1,100t/年～23,500t/年と推定されている (NriaguとPacyna 1988 ; Pacynaら 1995)。一方、自然起源が45,480 t/年で、人為起源が28,060t/年と、約60%を自然起源が占めるとする見積もりもある (ChilversとPeterson 1987)。自然起源では土壌の巻き上げや火山活動が主要な起源であるが (U.S.DHHS 2007)、環境中では微生物がヒ素をメチル化したり、ヒ化水素に還元することによって揮発性のヒ素化合物を生成しており、これらのヒ素化合物も揮発して大気中のヒ素の起源となる (Schroederら 1987 ; TamakiとFrankenberger 1992)。ヒ素はまた海水や植物中にも含まれており、海塩粒子の巻き上げや森林火災によっても大気中に放出される (U.S.DHHS 2007)。人為起源では、主に金属製錬、化石燃料の燃焼、廃棄物焼却など、高温で行われる人間活動によって大気中にヒ素が放出される。また、有機ヒ素系農薬の散布も人為起源のヒ素の大気への供給源となっていた。さらに、木材の防腐剤として使用されていたヒ素が建築廃棄物の焼却に伴って大気中に放出される可能性が懸念されている (新エネルギー・産業技術総合開発機構 2007)。

化学物質排出把握管理促進法 (PRTR法) での報告・推計によれば、わが国では2008年度には総計で5.3tのヒ素の大気へ排出が届け出られ (経済産業省・環境省 2010a)、また届出対象外の発生源では石炭火力発電などから0.5tのヒ素が大気中に放出されたと推定されており (経済産業省・環境省 2010b)、あわせて5.8tのヒ素が放出されたと考えられる。業種別では非鉄金属が届出排出量の99%以上を占めており、さらに窯業・土石製品製造業、化学工業、一般廃棄物処理業 (ごみ処分業に限る)、電気機械器具製造業で年間1kg以上のヒ素が大気中に排出されている (表 14) (経済産業省・環境省 2010a)。

一部は揮発性の有機ヒ素化合物の形で放出されるが、大気中に放出されるヒ素の大部分が三価ヒ素で、約1 μ mの粒子状物質として放出される (Pacyna 1987)。PRTR調査で非鉄金属製造業から多量のヒ素の排出が報告されているが (表 14)、非鉄金属の製錬工程から排出される粉じん中のヒ素は主に三酸化二ヒ素である (ChengとFocht 1979)。

大気中のヒ素も89～98.6%が粒子に吸着された形で存在している (Matschullat 2000)。米国の都市大気のアεροゾル中では75% (Rabanoら 1989)、中国の都市大気のアεροゾル中では65%のヒ素が<2.5 μ mの微粒子に吸着されていた (Waldmanら 1991)。ロシアのアεροゾルでは68%のヒ素が<1 μ mの微粒子に存在していた (Kelleyら 1995)。

環境大気中のヒ素は主に亜ヒ酸とその塩、あるいはヒ酸とその塩の化学形態であり、メチル化されたヒ素化合物は少ない (U.S. EPA 1984)。発生源地域の大气中のヒ素は大部分が三価の無機ヒ素化合物であるが、都市及び田園地帯の大气ではヒ素の約20%をメチルアルシン類が占めるとする報告もある (JhonsonとBraman 1975)。また、現在わが国では無機及び有機ヒ素系農薬は登録されていないが、有機ヒ素系農薬の散布地域では、ヒ素の使用量の少ない時期の有機態ヒ素の割合は15%程度に過ぎなかったが、時には大气中のヒ素の約半分を有機態が占めると報告されている (AttrepとAnirudhan 1977)。しかし、三価のヒ素やメチルヒ素化合物は大气中では五価のヒ素化合物に酸化され、通常の大気中のヒ素は三価と五価の混合物として存在している (U.S. EPA 1984 ; ScudlarkとChurch 1988)。また、2.5 μm 以下の微細なエアロゾル中でも、2.5 μm 以上のエアロゾル中でも、三価と五価のヒ素がほぼ等量存在している (Rabanoら 1989)。

大気中のヒ素は降下によって除去され、その速度は粒子サイズや気象条件によって左右されるが (U.S. EPA 1984)、全体で30,000~50,000 t/年 (Walshら 1979)、あるいは陸地と海洋にそれぞれ24,000 t/年及び9,000 t/年と見積もられている (Nakamuraら 1990)。また、放出量と降下量から大気中のヒ素の滞留時間は9日 (Walshら 1979)あるいは7~9日と見積もられており、その間に数千km移動する可能性があるとされている (U.S. EPA 1984 ; Pacyna 1987)。

表 14 我が国の業種別の大気へのヒ素及びその無機化合物の排出量 (t/年)

化学工業	0.012
窯業・土石製品製造業	0.029
非鉄金属製造業	5.250
電気機械器具製造業	0.001
一般廃棄物処理業 (ごみ処分業に限る)	0.005

* PRTR 制度に基づく 2008 年度実績

(2) 大気モニタリング

大気中のヒ素については、国設大気測定網の浮遊粒子状物質中の分析によって大気中の無機ヒ素化合物の濃度が継続的に調査されてきた(環境庁大気保全局 1994)。1976年度の8地点から順次調査地点が拡大され、1981年度からは15地点で調査されるようになり、1996年度まで継続された。各地点において最高濃度を記録した年度は調査の開始時期によって異なる。1976年度から調査されてきた地点では1976年度に最高濃度を記録した地点もあるが、大部分の地点では1979年から1986年にかけて最高濃度を記録している。発生源から遠い地点では相対的に最高濃度の時期が後ろにずれる傾向が見られるが、全体として1980年代後半から低下傾向を示している。1996年度までの調査における最高濃度は1981年度に新潟国設測定局で26 ng/m³が記録されている。

1997年度からは改正大気汚染防止法に基づき、地方公共団体による有害大気汚染物質の大気環境モニタリングが開始され、この中でヒ素及びその化合物の大気濃度のモニタリングが行われている。毎年、約230~350地点で、約1,400~3,900検体が分析されている(環境省水・大気環境局 2009)。各測定地点の年間平均濃度の全国平均は、過去10年間1.6~2.2 ng/m³の間にあり、経年的な変化はほとんど見られていない(表 15)。継続調査地点のモニタリング結果を見ても、明確な濃度の変化は認められない(図 3)。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、調査地点を一般環境、発生源周辺及び沿道の3つに分類している。2008年度の調査結果によれば、一般環境では平均で1.3 ng/m³（221地点：0.14～8.8 ng/m³）、発生源周辺（注1）では平均で2.6 ng/m³（66地点：0.26～30 ng/m³）、また沿道では平均で1.5 ng/m³（47地点：0.30～9.6 ng/m³）であり、平均値は一般環境や沿道に比べて発生源周辺で高い（表 16）。濃度別の地点数の頻度分布を見ると、発生源周辺と沿道の測定地点の中に他と比べて特に高濃度を示す地点が多い（図 4）。平均濃度が10 ng/m³を超えた3地点はすべて発生源周辺の測定局である。

（注1）測定対象物質のいずれかを製造・使用等している工場・事業場の周辺で行われたモニタリング結果である。必ずしも、ヒ素を製造・使用等している工場・事業場の周辺とは限らない。

表 15 ヒ素及びその化合物の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の経年変化

調査年度	地点数	検体数	平均濃度 (ng/m ³)	最小濃度 (ng/m ³)	最大濃度 (ng/m ³)
1997	231	1,440	2.0	0.050	18
1998	264	2,736	2.2	0.22	34
1999	266	2,876	1.6	0.10	17
2000	287	3,069	2.0	0.061	10
2001	289	3,147	1.8	0.12	20
2002	303	3,356	1.7	0.18	39
2003	309	3,512	1.7	0.17	40
2004	308	3,489	1.8	0.22	15
2005	343	3,890	1.9	0.23	18
2006	349	3,866	2.2	0.14	70
2007	344	3,867	1.9	0.14	31
2008	344	3,712	1.6	0.14	30

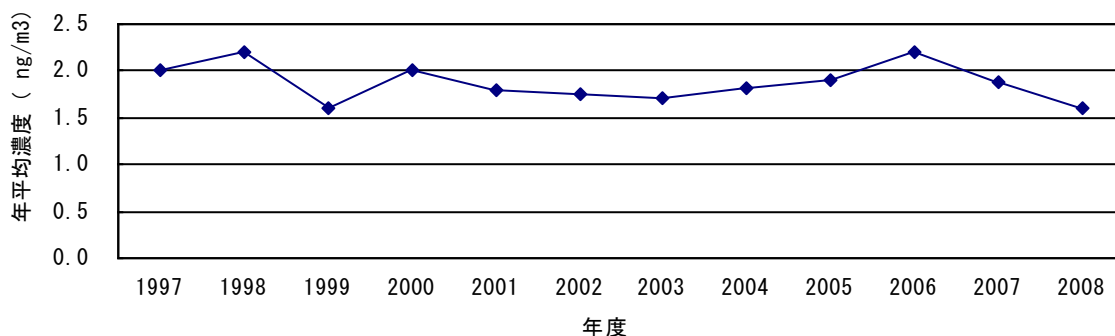


図 3 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点におけるヒ素及びその化合物の年平均濃度の推移

表 16 地点分類別のヒ素及びその化合物の有害大気汚染物質モニタリング調査結果
(2008 年度)

測定局区分	地点数	平均濃度 (ng/m ³)	最小濃度 (ng/m ³)	最大濃度 (ng/m ³)
全地区	344	1.6	0.14	30.0
一般環境	221	1.3	0.14	8.8
発生源周辺	66	2.6	0.26	30.0
沿道	47	1.5	0.30	9.6

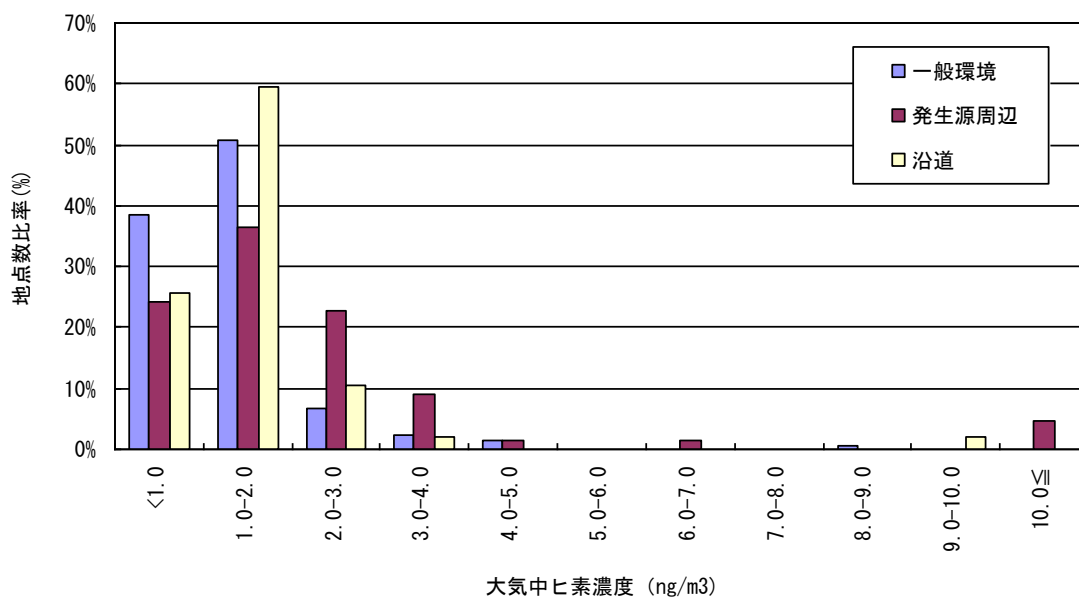


図 4 2008 年度のヒ素に係る有害大気汚染モニタリング調査結果 (濃度分布)

(3) 発生源周辺

2008年度の有害大気汚染モニタリング調査結果では、発生源周辺の測定地点の年平均濃度の最大値は30.0 ng/m³であった(表 16、環境省水・大気環境局 2009)。この地点は非鉄金属の製錬所の周辺の測定地点である。これまでの年平均濃度の最大値は、別の非鉄金属製錬所周辺の測定地点における2006年度の70 ng/m³であるが、同地点の年平均濃度は、2008年度には2 ng/m³にまで低下している。2008年度の有害大気汚染モニタリング調査と2008年のPRTR調査結果を重ね合わせると、10 ng/m³以上の年平均濃度が検出された3地点(いずれも「発生源周辺」に分類)の周辺にはそれぞれ、年間0.5t以上のヒ素の大気への放出を届け出ている事業所が存在している。全国・全業種での大気への排出届出量の経年変化を見ると、2001年から2004年までは年間10t前後であったものが、2008年には同5.3tとなっている。(経済産業省・環境省 2010a)。

なお、環境省及び地方公共団体が1993～2008年度に実施した調査結果を集計したところ、事業場敷地内(注2)の大気中濃度は、15地点の幾何平均で6.1 ng/m³であり、有害大気汚染物質モニタリング調査の発生源周辺に比べ、若干高い値を示している。

諸外国の大気中のヒ素の測定結果として、都市・工業地域の大気中のヒ素濃度は3～200 ng/m³と報告されており(WHO 2001)、わが国での検出状況も概ねこの範囲に入っている。

(注2) ヒ素及びその化合物を製造・使用等している工場・事業場敷地内の敷地境界付近で行われた測定結果であり、年平均値ではなく24時間平均値である。

(4) ヒ素の曝露評価

大気中のヒ素の曝露は、ほとんどは呼吸に伴って起こると考えられる。有害大気汚染物質モニタリング調査結果に基づいて、呼吸量を大人15m³、子供6m³として、大気中の呼吸に伴う吸入量を算定すると、一般環境での平均値に対して大人20 ng/日、子供7.8ng/日、発生源を含めた最大値として大人450ng/日、子供180ng/日と計算される。体重を大人50kg、子供10kgとすると、体重あたりの曝露量は、一般環境での平均値に対して大人 0.39 ng/kg・日、子供 0.78 ng/kg・日、発生源周辺を含めた最大値として大人9.0 ng/kg・日、子供18 ng/kg・日と計算される(表 17)。

表 17 大気からの肺へのヒ素の吸入量の算定 (ng/kg・日)

	大人		子供	
	平均値	最大値	平均値	最大値
一般環境	0.39	2.6	0.78	5.3
発生源周辺	0.78	9.0	1.6	18

ヒ素は海藻類や魚介類に多く含まれており、わが国ではこれらの食品を多量に摂取するため、食事からの摂取量が多く、諸外国に比べても多くのヒ素を摂取している。日本人のヒ素の摂取量は個人差が大きく、総ヒ素量で平均195 µg/日(15.8～1,039 µg/日)のヒ素を摂取している。し

かし、食事から摂取するヒ素の化学形態は、アルセノベタイン約76%、ジメチルアルシン酸約6%、モノメチルアルシン酸約1%と有機ヒ素化合物が多く、無機ヒ素化合物は約17%であった。この比率から、無機ヒ素化合物の平均摂取量は33.7 µg/日 (8.34~101 µg/日、男性51.4 µg/日、女性25.4 µg/日) と計算されている(Yamauchiら 1992)。

わが国では水道水中のヒ素の水質基準が0.01 mg/Lと定められており、飲料水の摂取量を2 L/日とすると、飲料水経由のヒ素の摂取量は20 µg/日以下となる。上水道に関しては、水道水質基準に適合しない水道水は供給されないが、地下水については、都道府県等が実施した概況調査の結果では約2%の井戸で地下水環境基準を上回るヒ素が検出されている。基準を超過した井戸では飲用指導等の対策が行われているが、仮に地下水環境基準を超える地下水を飲用したとすると、飲料水から20 µg/日を超えるヒ素を摂取することが考えられる。2008年度に都道府県等が行った地下水調査において地下水から検出されたヒ素の最大値は0.44 mg/Lであり(環境省水・大気環境局 2009)、仮にこの濃度の地下水を飲用した場合には、880 µg/日のヒ素を摂取することになる。

たばこには、ヒ素系農薬が使われていた時は最高52µg/g のヒ素が含まれていたが、使用禁止後は3 µg/gまで低下し(Krausら 2000)、1本あたりの平均含有量は1.5 µgである(US.EPA 1998)。たばこの主流煙には1本あたり0~1.4 µgが(Smithら 1997)、副流煙には1本あたり0.015~0.023 µg (平均0.018 µg) のヒ素が含まれている(LandsbergerとWu 1995)。また、ハウスダスト中のヒ素のバックグラウンド濃度として、ドイツの調査で2.1 µg/g (U.S.DHHS 2007)、カナダの調査で7.3 µg/g (ButteとHeinzow 2002) という値が報告されているが、汚染地区のハウスダスト中のヒ素濃度としては、12.6 µg/g (2.6~57 µg/g) 及び10.8 µg/g (1.0~49 µg/g) (Wolzら 2003)、10.8 µg/g (1.0~172 µg/g) (Tsujiら 2005) という高い値が報告されている。

4. 総合評価

近年、環境大気中の汚染物質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。中央環境審議会大気環境部会健康リスク総合専門委員会では、この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、現時点における人への健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行った。

なお、ヒ素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) 代謝及び体内動態について

環境大気中に存在する無機ヒ素化合物は、その多くが主に大気中に浮遊する微粒子に吸着された形で存在しており、呼吸にともなって気道を経由して吸収される。気道等への吸収量は主に粒径と溶解度に依存し、肺組織クリアランスにおける二相性モデルによると肺に取り込まれたヒ素量の75%は4日の半減期、残りの25%は10日の半減期により肺から排泄される。

ヒトの体内では無機ヒ素化合物は、肝臓のAS3MTなどの酵素によってメチル化され、MMAV及びDMAVなどの代謝物となって尿中に排泄される。また、近年では3価ヒ素-グルタチオン複合体の形成を介したメチル化機構も報告されている。なお、DMA^{III}のさらなる還元代謝によりヒ素ラジカルなどのフリーラジカルの生成が報告されている。これらの多様な中間代謝物は生体への有害性が指摘されている。

(2) 種差・個体差について

無機ヒ素化合物はヒトやマウス及びハムスターなどにおいて血液から速やかに消失し、尿中に排泄されるが、ラットでは赤血球に蓄積されるため、体内に長く留まる。また、ヒト、マウス、ラット及びハムスターなどは肝臓にヒ素メチル化転移酵素が存在しているが、マーモセット、チンパンジー及びモルモットではこのヒ素メチル化転移酵素が欠損しており、その代謝経路及び代謝酵素の種類には種差が認められる。実験動物におけるメチル化はヒトに比べて効率的であり、またマウスへの無機ヒ素化合物投与実験によれば生物学的半減期はヒトより短く、ヒトのヒ素メチル化代謝能は実験動物と比較して低い。

ヒトでは、3価ヒ素メチル化転移酵素 (AS3MT) などに遺伝子多型が知られており、メチル化代謝能には個人差が存在すると考えられている。

(3) 発がん性について

(3-1) 発がん性の有無について

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。なお、無機ヒ素化合物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。

- ・ 高濃度の無機ヒ素化合物を含む粉塵に曝露した労働者集団で肺がんの過剰死亡が認められている。また、無機ヒ素化合物を含む治療薬を投与された患者群、無機ヒ素化合物を高濃度を含む飲料水を飲んだ住民で、膀胱、肺、皮膚がんの過剰死亡が認められ、疫学的証拠は十分にあること。
- ・ 動物実験で、無機ヒ素化合物の生体内代謝物であるDMA^Vの経口投与で発がん性を示す十分な証拠があること。
- ・ 動物実験及び*in vitro*実験において、無機ヒ素化合物の生体内代謝中間体であるメチル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。

(3-2) 閾値の有無について

無機ヒ素化合物については、以下の理由のとおり、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遺伝子発現調節異常を示す証拠も存在しており、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、無機ヒ素化合物の吸入曝露による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。

(4) 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、ヒ化水素への曝露では溶血作用が認められている。一方、実験動物への吸入曝露としてはヒ化水素の報告があり、溶血作用が報告されている。

慢性毒性については、鼻及び呼吸器の粘膜刺激症状がみられ、呼吸器への影響として慢性気管支炎が起こる。実験動物への吸入曝露の影響はヒ化水素の報告があり、ラット、マウス、ハムスターで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銅製錬所労働者の研究が報告されているが、用量－反応関係が認められておらず証拠は限定的と言える。実験動物では、吸入曝露したマウス1系統で発生毒性が報告されており、無機ヒ素化合物が発生毒性を有する可能性が示唆される。

(5) 用量－反応アセスメントについて

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って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、ヒトの定量的データに基づいた用量－反応アセスメントを行うことが可能である。具体的には、米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所、スウェーデンRönnskärの銅製錬所の3つのコホート研究に関する文献から、新しい曝露推定値を用いて用量－反応関係を評価したLubinら(2000)やVirenとSilvers(1994)の定量的データが相当の確度を有すると判断できることなどから、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ものの、用量－反応アセスメントに用いる知見としてはいずれも不十分であった。

一方、発がん性以外の有害性については、ヒ素系殺虫剤製造工場周辺の病院における症例対照研究での死産リスク増加、労働者の末梢神経障害、血管炎やレイノー現象、また無機ヒ素化合物を扱う工場労働者の皮膚で角質増多を伴う色素沈着や多発性疣贅等が報告されているが、いずれの知見も曝露評価が不十分と考えられるため、疫学研究に基づいた用量－反応アセスメントを行うことは困難である。なお、動物実験データではヒ化水素を吸入曝露させたラット、マウス及びシリアンゴールデンハムスターで、脾臓の腫大や血液への影響が認められたが、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いため、用量－反応アセスメントを行う知見としては不適切と判断した。また、妊娠したCFLPマウスに三酸化二ヒ素を吸入曝露させた実験で、胎児の体重低下、胎内での発育遅滞、先天性の骨格奇形が認められ、発生毒性を有することが示唆されており、LOAELとして胎児の体重低下が認められた $260\mu\text{g}/\text{m}^3$ ($200\mu\text{g}\text{-As}/\text{m}^3$) が得られた(Nagymajtényiら 1985)。しかしながら、用量－反応関係を示す定量的データはNagymajtényiら(1985)の1件のみであり、用量－反応アセスメントを行うに当たって発生毒性を示す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用量－反応

アセスメントを行う上で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、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、「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8次答申）」に定める「指針値算出の具体的手順」（以下、「指針値算出手順」とする。）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する。

（6） 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、（5）で述べたとおり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、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。

実測されていない作業領域の気中濃度は、Tacoma の銅製錬所ではバイオマーカー（労働者の尿中ヒ素濃度）から推定している。尿中ヒ素濃度は、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が影響される。Pinto ら(1977)は、尿サンプル提供者に、サンプリング開始の 2 日前から魚は摂取しないよう指導したものの、食品からの影響を排除しきれていない。また、当時は分析方法が未発達のため正確な定量ができていないこと、分別定量ができていないことから、現在利用できる尿中ヒ素濃度データの信頼性には限界があると考えられる。また、Anaconda の銅製錬所では気中濃度が高濃度となる作業領域では労働者が呼吸用保護具を装着しているが、保護具の装着の仕方によってその有効性は個人差が大きいことが想定される。したがって、高濃度の作業領域の曝露量推定にあたっては、ばらつきが大きいと考えられる。さらに、Rönnskär の銅製錬所では、調査期間の初期の気中ヒ素濃度が実測されていないため生産図をもとに濃度を推定しているが、特に初期の曝露濃度は過大評価であると考えられている。

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 に該当すると判断する。

（7） 曝露評価について

ヒ素の化学形態別の毒性、曝露状況を勘案し、大気環境中のヒ素はすべて無機態ヒ素であると考えた。

ヒトにおけるヒ素摂取は、食品や飲料水によるものが大部分である。しかしながら、労働環境曝露の知見では吸入曝露による発がんなど明らかな健康影響が認められること、また、吸入曝露と経口曝露では認められる主な健康影響が異なることから、吸入曝露による主な健康影響について有害性評価を行うことが必要である。

一般大気中における曝露評価については、2008年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果の一般環境の平均値に基づけば、24時間環境大気を吸入し続けた時のヒ素の曝露量は、大人

0.39ng/kg/日、子供0.78ng/kg/日と見積もられる。

5. 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) 発がん性に係る評価値の算出について

無機ヒ素化合物については、ヒトへの発がん性の明らかな証拠があり、疫学研究において用量-反応関係を示す十分な証拠が得られていることから、ヒトのデータから発がん性に係る評価値を算出することとする。

無機ヒ素化合物の発がん性については、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、ヒトに対して発がん性の明らかな証拠があり、かつ遺伝子障害性を示し、閾値を明確に示す証拠はまだ得られていない現状を踏まえれば、今般のリスク定量評価に当たって、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。

無機ヒ素化合物は、発がん性に係る閾値が存在しないと仮定することから、指針値算出手順に従うと、発がん性について閾値がないと判断される場合に用いる平均相対リスクモデルにより有害性に係る評価値を算出することとする。

当該値の算出に当たっては、米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所、スウェーデンRönnskärの銅製錬所の3つのコホートに関する知見が最も信頼性のある定量的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を求めた。Anaconda、Tacoma、Rönnskärコホートの $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対するユニットリスクは、それぞれ 4.1×10^{-3} 、 1.28×10^{-3} 、 0.89×10^{-3} である。それらを幾何平均したユニットリスクは、 $1.7 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出された（別紙参照）。

なお、VirenとSilvers(1999)はカナダが行った非線形性の解析を検討しており、ユニットリスクは $1 \sim 2 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ が現実的としている。

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

無機ヒ素化合物については、ヒト及び実験動物への発がん性以外の有害性が示唆されるが、前述4.(5)のとおりヒト及び動物実験データともに用量-反応アセスメントが可能な十分な定量的データがない。また、前述(1)のとおり、発がん性についての評価値を算出していることから、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。

以上により、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する。

(3) 指針値の提案について

以上により、無機ヒ素化合物の指針値を年平均値 6.0 ng-As/m³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によれば、ヒ素及びその化合物の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、発生源周辺で指針値案を超えている地点がみられ、一般環境、沿道でも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。

別紙**ヒ素及びその化合物に係る発がんユニットリスクの算出について**

米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所、スウェーデンのRönnskärの銅製錬所の3つのコホート研究についてそれぞれの最新のリスク解析の結果を採用し、それらの $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に対するユニットリスクの幾何平均を求めた。なお、Anacondaコホートの最新報告であるLubinら(2000)については、本委員会においてユニットリスクを算出した。

(後で削除予定) 【参考】日本の肺がん死亡の生涯リスクのバックグラウンド値の近似値
わが国の2007年度の気管、気管支及び肺の悪性新生物の年齢調整死亡率(人口10万対)は男性44.6、女性11.7である¹⁾。全死因の年齢調整死亡率(人口1000対)は男性5.6、女性2.8である²⁾。従って、気管、気管支及び肺の悪性新生物による死亡リスクは男性0.080、女性0.042と計算できる。

- 1) 厚生労働省：人口動態特殊報告 都道府県別年齢調整死亡率・年齢階級別死亡率(人口10万対)，気管，気管支及び肺の悪性新生物・男女別
- 2) 厚生労働省：平成20年人口動態統計の年間推計

(1) 米国 Anaconda の銅製錬所コホート

Lubinら(2000)は、曝露・年($1\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)あたりの過剰相対危険度は $0.21/\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ (95%CI:0.10-0.48)と算出している。職業曝露から一般環境下での曝露への変換係数として、曝露日数(職業性：240日/年、一般環境：365日/年)から $365/240$ 、1日の曝露時間(職業性8時間/日、一般環境24時間/日)から $24/8$ 、ベンゼンの環境基準設定の際の考え方(平均相対リスクモデル)を援用して、70年間の曝露を想定すると、ユニットリスクは次のように計算される。

○平均相対リスクモデルを用いた定量的評価

$$UR = P_0 (R - 1) / X$$

UR：ユニットリスク (unit life risk)。発がん性を有する物質が大気中に $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 含まれる場合、そのような大気を生涯を通じて吸入したヒトのがんの発生確率の増加分($\mu\text{g}/\text{m}^3$)。

P_0 ：生涯リスクのバックグラウンド値。人口統計、又は対照集団の原因別死亡率から生命表法(life table methodology)を用いて得られる。

R：相対リスク。曝露集団中での発生率と非曝露集団での発生率の比。

X：生涯平均曝露。生涯にわたり継続的に曝露されたとしたときの曝露集団の標準生涯曝露。
($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

ここで、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の連続曝露を仮定すると、70年では $70 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ の累積曝露である。職業性曝露から一般環境下での連続曝露へ変換して、 $70 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{year} \times (365/240) \times (24/8) = 320 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{year}$ となる。これに対応する相対リスク(R)は、 $1 + 0.21 \times 320/1000 = 1.067$ である。

肺がんの生涯死亡リスクのバックグラウンド値 P_0 については適切な数値が与えられていないため、ここではLubinら（2000）の報告から、標的疾患死亡数が全死因の死亡数に占める割合（PMR; Proportional Mortality Rate）を算出し、これに代えることとした。

PMRは（肺・気管支・胸膜の悪性新生物による期待死亡数） / （全死因期待死亡数）であるので、

$$\text{全死因期待死亡数} = \text{全死因観察死亡数} (5011) / \text{全死因SMR} (114) \times 100 = 4396$$

肺・気管支・胸膜の悪性新生物による期待死亡数

$$= \text{当該疾患観察死亡数} (428) / \text{当該疾患SMR} (158) \times 100 = 271$$

$$\text{PMR} = 271 / 4396 = 0.0616$$

となる。ただし、ここで用いたPMRは、曝露集団（白人男性）に対応する米国白人男性集団をもとに算出された値である。

また、 $X=1$ であるから、求めるユニットリスク（UR）は、

$$\text{UR} = 0.0616 \times (1.067 - 1) / 1 = 4.1 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

である。

なお、ここで P_0 の近似値として用いたPMR 0.0616は、 P_0 として算出されている1985年の米国白人男性を対象とした0.078（Seidmanら 1985）、1992年の米国全人口を対象とした0.05（U.S.EPA 2002）と大きくは変わらない。

ちなみに、日本人を対象とした P_0 の例としては、2005年で男性 0.0623、女性 0.0213との報告がある（Kamoら 2008）。

(2) 米国 Tacoma の銅製錬所コホート

EnterlineとMarsh（1982）が報告したTacomaの銅製錬所コホートの肺がん死亡とヒ素の吸入曝露の関連についての研究では、ヒ素の曝露量はPintoら（1976）の尿中ヒ素濃度から気中ヒ素濃度を推定する方法によって求めている。後年、Pintoらの推定には限界があることが明らかになったため、Enterlineら（1987）らによって尿中ヒ素濃度と気中ヒ素濃度の関係が見直され、肺がん死亡との関係が再解析された。Enterlineら（1987）らの見直しにより、1982～87年の曝露範囲に限定すると、気中ヒ素濃度はEnterlineとMarsh（1982）による推定値に比べて、低濃度の範囲で約4倍、高濃度の範囲では約10倍高くなった。

VirenとSilvers(1994)は、EnterlineとMarsh（1982）及びEnterlineら（1987）のそれぞれのデータに基づき、絶対リスクモデルを用いて用量－反応関係を推定した。

Enterlineら（1987）から求めたユニットリスク $1.28 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ は、EnterlineとMarsh（1982）から求めたユニットリスク $6.76 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の約1/4倍となり、この差は曝露量の推定方法の違いを直接反映した結果である。モデルの適合性についても、Enterlineら（1987）のほうがEnterlineとMarsh（1982）よりも優れていることから、著者らはEnterlineら（1987）から求めたユニットリスク $1.28 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を本コホートのユニットリスクとして採用した。

(3) スウェーデン Rönnskär の銅製錬所コホート

Rönnskärの銅製錬所では、作業環境の曝露に対する規制及び呼吸用保護具が導入されたことにより、1940年以降に雇用された労働者は、それ以前に雇用された労働者に比べて曝露量が有意に低い。

VirenとSilvers(1994)は、Järupら(1989)のデータに基づいて全コホート及び初回雇用年(1940年以前、1940年以降)により2つのサブコホートに分けて肺がんのSMR、EMRを求めた。これらを基に、絶対リスクモデルを用いて用量-反応関係を推定した。

全コホートでは、最も適合するモデルのユニットリスクは $0.39 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であった。サブコホートによる推定では、初回雇用年が1940年以前と1940年以降でユニットリスクはそれぞれ $0.46 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $1.71 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であった。

2つのサブコホートのユニットリスクを統合する(幾何平均)と $0.89 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となり、全コホートのユニットリスク $0.39 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の2倍以上であった。この差は、コホートをより小さい解析単位に分けたためと考えられる。解析単位の間のはらつきは大きくなるが、著者らは $0.89 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を本コホートの統合したユニットリスクとして採用した。実際のリスクはこれより小さいと考えられる。

以上の(1)~(3)のTacomaコホート(本編 表2)、Anacondaコホート(本編 表3)、Rönnskärコホート(表4)の報告から得られた肺がん過剰死亡のユニットリスクを別表にまとめた。

これらの3つのコホートの最新報告によるユニットリスクは、Anacondaコホート $4.1 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、Tacomaコホート $1.28 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、Rönnskärコホート $0.89 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であることから、それらの幾何平均ユニットリスクは、 $1.7 \times 10^{-3} / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出された。

許容リスクレベルを 10^{-5} とすると、該当する濃度は、

$$\frac{10^{-5}}{1.7 \times 10^{-3}} = 6.0 \text{ ng}/\text{m}^3$$

である。

なお、これらの疫学研究の曝露評価で用いられているヒ素の気中濃度は、ヒ素元素の重量濃度であるため、リスク評価値においても $6.0 \text{ ng-As}/\text{m}^3$ と表記する。

別表 肺がん過剰死亡のユニットリスク

コホート	文 献	ユニットリスク /($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		リスク評価者
Anaconda	Lee-Feldstein (1983)	4.0×10^{-3}		WHO 欧州大気質ガイドライン第1版 (1987)
	Brown と Chu (1983a,b,c)	2.80×10^{-3}	2.56×10^{-3}	U.S. EPA(1984)
	Higginsら (1982)	1.25×10^{-3}		
	Lubinら (2000)	4.90×10^{-3}		本委員会
Tacoma	Pinto ら (1977)	7.5×10^{-3}		WHO 環境健康クライテリア(1981)
	Enterline と Marsh(1982)	7.19×10^{-3}		U.S. EPA(1984)
	Enterline ら (1987)	1.28×10^{-3}		Virenと Silvers (1994)
Rönnskär	Järupら (1989)	0.89×10^{-3}		Virenと Silvers (1994)

(後で削除予定) 【参考】 統合ユニットリスク

リスク評価者	コホート	文 献	コホートUR	統合UR
WHO 環境健康クライテリア (1981)	Tac	Pintoら (1977)	7.5×10^{-3}	7.5×10^{-3}
U.S. EPA(1984)	Ana	Brown と Chu (1983a,b,c) Lee-Feldstein (1983) Higginsら (1982)	1.25×10^{-3} 2.80×10^{-3} 4.90×10^{-3}	2.56×10^{-3}
	Tac	Enterline と Marsh (1982)	Lag なし: 6.81×10^{-3} 10年 lag: 7.60×10^{-3}	7.19×10^{-3}
WHO欧州大気質 ガイドライン第1版 (1987)	Ana	Lee-Feldstein (1983)	4.0×10^{-3} (平均相対リスクモデル)	3.0×10^{-3} (GLとしては 安全側で)
	Tac	USEPA (1984) を参照 (曝露を過小評価しているため、URが大きくなっている。)		
VirenとSilvers(1994)	Tac	Enterlineら (1987)	1.28×10^{-3}	1.07×10^{-3}
	Ron	Järupら (1989)	0.89×10^{-3}	
	Tac	Enterlineら (1987)	1.28×10^{-3}	1.81×10^{-3}
	Ana	USEPA(1984)	2.56×10^{-3}	
	Tac	Enterlineら (1987)	1.28×10^{-3}	1.43×10^{-3}
	Ron	Järupら (1989)	0.89×10^{-3}	
Ana	USEPA(1984)	2.56×10^{-3}		
VirenとSilvers(1999)	Tac			$1 \sim 2 \times 10^{-3}$
WHO欧州大気質 ガイドライン第2版 (2000)	Tac	VirenとSilvers(1994)を参照		1.5×10^{-3} (丸めて)
	Ron			
	Ana			

別紙文献

Enterline PE and Marsh GM. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. Am J Epidemiol. 116:895-911.

Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. (1987) Exposure to arsenic and respiratory cancer a reanalysis. Am J Epidemiol. 125:929-938.

Järup L, Pershagen G, Wall S. (1989) Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. Am J Ind Med. 15:31-41.

Kamo K, Katanoda K, Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, Sobue T. (2008) Lifetime and age-conditional probabilities of developing or dying of cancer in Japan. Jpn J Clin Oncol. 38(8):571-576.

Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: Results from more than 50 years of follow-up. Am J Epidemiol. 151(6):554-565.

- Pinto SS, Varner MO, Nelson KW, Labbe AL, White LD. (1976) Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J Occup Med.* 18(10): 677-680.
- Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. (1985) Probabilities of eventually developing or dying of cancer--United States, 1985. *CA Cancer J Clin.* 35(1):36-56.
- U.S.EPA (2002) Health Assessment Document For Diesel Engine Exhaust. EPA/600/8-90/057F Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency.
- Viren JR and Silvers A. (1994) Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: An updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol.* 20: 125-138.

文 献

- Ahlborn GJ, Nelson GM, Ward WO, Knapp G, Allen JW, Ouyang M, Roop BC, Chen Y, O'Brien T, Kitchin KT, Delker DA. (2007) Dose response evaluation of gene expression profiles in the skin of K6/ODC mice exposed to sodium arsenite. *Toxicol Appl Pharmacol.* 227(3):400-416.
- Ahmad S, Kitchin KT, Cullen WR. (2000) Arsenic species that cause release of iron from ferritin and generation of activated oxygen. *Arch Biochem Biophys.* 382(2):195-202.
- An Y, Gao Z, Wang Z, Yang S, Liang J, Feng Y, Kato K, Nakano M, Okada S, Yamanaka K. (2004) Immunohistochemical analysis of oxidative DNA damage in arsenic-related human skin samples from arsenic-contaminated area of China. *Cancer Lett.* 214(1):11-8.
- An Y, Kato K, Nakano M, Otsu H, Okada S, Yamanaka K. (2005) Specific induction of oxidative stress in terminal bronchiolar Clara cells during dimethylarsenic-induced lung tumor promoting process in mice. *Cancer Lett.* 230(1):57-64.
- Andrewes P, Kitchin KT, Wallace K. (2003) Dimethylarsine and trimethylarsine are potent genotoxins in vitro. *Chem Res Toxicol.* 16(8):994-1003.
- Aposhian HV, Zheng B, Aposhian MM, Le XC, Cebrian ME, Cullen W, Zakharyan RA, Ma M, Dart RC, Cheng Z, Andrewes P, Yip L, O'Malley GF, Maiorino RM, Van Voorhies W, Healy SM, Titcomb A. (2000) DMPS-arsenic challenge test. II. Modulation of arsenic species, including monomethylarsonous acid (MMA(III)), excreted in human urine. *Toxicol Appl Pharmacol.* 165(1):74-83.
- Armstrong BK, McNulty JC, Levitt LJ, Williams KA and Hobbs MST (1979) Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br J Ind Med.* 36:199-205.
- Arnold LL, Eldan M, van Gemert M, Capen CC, Cohen SM. (2003) Chronic studies evaluating the carcinogenicity of monomethylarsonic acid in rats and mice. *Toxicology.* 190:197-219.
- Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. (2006) Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology.* 223(1-2):82-100.
- Attrep M Jr. and Anirudhan M. (1977) Atmospheric inorganic and organic arsenic. *Trace Subst Environ Health.* 11:365-369.
- Axelsson O, Dahlgren E, Jansson CD, Rehnlund SO (1978) Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med.* 35:8-315.
- Baetjer AM, Lilienfeld AM, Levin ML (1975) Cancer and occupational exposure to inorganic arsenic. In: Abstracts 18th International Congress on Occupational Health, Brighton, England. September 14-19. Organizig Committee, Brighton, England. p.393.
- Barrett JC, Lamb PW, Wang TC, Lee TC. (1989) Mechanisms of arsenic-induced cell transformation. *Biol Trace Elem Res.* 21:421-429.
- Basu A, Mahata J, Gupta S, Giri AK. (2001) Genetic toxicology of a paradoxical human

- carcinogen, arsenic: a review. *Mutat Res.* 488(2):171-194.
- Beckman G, Beckman L, Nordenson I. (1977) Chromosome aberrations in workers exposed to arsenic. *Environ Health Perspect.* 19:145-146.
- Beckman L and Nordstrom S. (1982) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; IX. Fetal mortality among wives of smelter workers. *Hereditas.* 97:1-7.
- Blackwell M and Robins A. (1979) Arsine (arsenic hydride) poisoning in the workplace. NIOSH Current Intelligence Bulletin 32. *Am Ind Hyg Assoc J.* 40:A-56-60.
- Blair PC, Thompson MB, Bechtold M, Wilson RE, Moorman MP, Fowler BA. (1990a) Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology.* 63(1):25-34.
- Blair PC, Thompson MB, Morrissey RE, Moorman MP, Sloane RA, Fowler BA. (1990b) Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F1 mice, Fischer 344 rats, and Syrian Golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 14(4):776-787.
- Blom S, Lagerkvist B, Linderholm H (1985) Arsenic exposure to smelter workers: Clinical and neurophysiological studies. *Scand J Work Environ Health.* 11: 265-269.
- Blot W and Fraumeni JF Jr. (1975) Arsenical air pollution and lung cancer. *Lancet.* 2: 142-144.
- Brown JL, Kitchin KT, George M. (1997) Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratog Carcinog Mutagen.* 17(2):71-84.
- Brown LM, Pottern LM, Blot WJ (1984) Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res.* 34:250-261.
- Brown CC and Chiu KC. (1983a) Approaches to epidemiologic analysis for prospective and retrospective studies: Example of lung cancer and exposure to arsenic. In: *Risk Assessment Proc. SIMIS Conf. On Environ. Epidemiol.* June 28-July 2, 1982, Alta, VT. SIAM Publications. Cited In: WHO, 2001.
- Brown CC and Chiu KC. (1983b) Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst.* 70(3):455-463.
- Brown CC and Chiu KC. (1983c) A new method for the analysis of cohort studies: Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect.* 50:293-308.
- Brune D, Nordberg G, Wester PO. (1980) Distribution of 23 elements in kidney, liver and lung of a control group in Northern Sweden and of exposed workers from a smelter and refinery. *Sci Total Environ.* 16:13-35.
- Buchet J and Lison D. (1998) Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Environ Health.* 71: 125-130.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. (1981) Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health.* 48(1):71-79.

- Budadari S., O'Neil MJ., Smith A, et al., eds. (2001) The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc., 440,462.
- Bulbulyan MA, Jourenkova NJ, Boffetta P, Astashevsky SV, Mukeria AF, Zaridze DG. (1996) Mortality in a cohort of Russian fertilizer workers. *Scand J Work Environ Health*. 22(1): 27-33.
- Butte W. and Heinzow B. (2002) Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Rev Environ Contam Toxicol*. 175:1-46.
- Cal/EPA (2000) Chronic toxicity summary, Arsenic And Arsenic Compounds. Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels Batch 2A December 2000. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency.
- Cal/EPA (2008) Inorganic Arsenic Reference Exposure Levels. Appendix D1. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), California Environmental Protection Agency.
- Carapella SC. (1992) Arsenic and arsenic alloys. In: Kroschwitz JI., Howe-Grant M., eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. Vol.3. New York, NY: John Wiley and Sons, pp.624-633.
- Challenger F. (1951) Biological methylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. 12:429-491.
- Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, Das S, Ghosh N, Chatterjee D. (2006) DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. *Toxicol Sci*. 89(2):431-437.
- Chen H, Li S, Liu J, Diwan BA, Barrett JC, Waalkes MP. (2004) Chronic inorganic arsenic exposure induces hepatic global and individual gene hypomethylation: implications for arsenic hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*. 25(9):1779-1786.
- Chen H, Liu J, Zhao CQ, Diwan BA, Merrick BA, Waalkes MP. (2001) Association of c-myc overexpression and hyperproliferation with arsenite-induced malignant transformation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 175(3):260-268.
- Chen Y, Megosh LC, Gilmour SK, Sawicki JA, O'Brien TG. (2000) K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett*. 116(1-2):27-35.
- Cheng CN and Focht DD. (1979) Production of arsine and methylarsines in soil and in culture. *Appl Environ Microbiol*. 38(3):494-498.
- Chilvers DC and Peterson PJ. (1987) Global cycling of arsenic. In: Hutchinson TC., Meema KM., eds. Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment. New York, NY: John Wiley Sons, 279-301.
- Chouchane S and Snow ET. (2001) In vitro effect of arsenical compounds on glutathione-related enzymes. *Chem Res Toxicol*. 14(5):517-522.

- Cordier S, Thériault G, Iturra H (1983) Mortality patterns in a population living near a copper smelter. *Environ Res.* 31:311-322.
- CSTEE (2001) The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment.
- Cullen WR, McBride BC, Reglinski J. (1984) The reaction of methylarsenicals with thiols: Some biological implications. *J Inorg Biochem.* 21:179-194
- Das T, Roychoudhury A, Sharma A, Talukder G. (1993) Modification of clastogenicity of three known clastogens by garlic extract in mice in vivo. *Environ Mol Mutagen.* 21(4):383-8.
- EC (2000) Ambient air pollution by As, Cd, Ni compounds. Position paper. Final version. Working group on arsenic, cadmium and nickel compounds, European Commission.
- Eguchi N, Kuroda K, Endo G. (1997) Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 32(2):141-145.
- Enterline PE and Marsh GM. (1980) Mortality studies of smelter workers. *Am J Ind Med.* 1:251-259.
- Enterline PE and Marsh GM. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol.* 116:895-911.
- Enterline PE, Day R, Marsh GM. (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med.* 52: 28-32.
- Enterline PE, Henderson VL, Marsh GM. (1987) Exposure to arsenic and respiratory cancer a reanalysis. *Am J Epidemiol.* 125:929-938.
- EU (2005) Directive 2004/107/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 relating to arsenic, cadmium, mercury, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air. Official journal of the European Union, L23, 26.1.2005.
- Ferreccio C, Gonzalez C, Solari J, Noder C. (1996) Bronchopulmonary cancer in workers exposed to arsenic: a case control study. *Rev Med Chil.* 124(1):119-123.
- Fowler BA and Weissberg JB. (1974) Arsine poisoning. *N Engl J Med.* 291(22):1171-1174.
- Frost F, Harter L, Milham S, Royce R, Smith AH, Hartley J, Enterline P. (1987) Lung cancer among women residing close to an arsenic emitting copper smelter. *Arch Environ Health.* 42(2):148-152.
- Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrián M, Beck BD, Waalkes MP. (1999) The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol Sci.* 49(1):5-14.
- Hayakawa T, Kobayashi Y, Cui X, Hirano S. (2005) A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 79(4):183-191.
- Hayashi H, Kanisawa M, Yamanaka K, Ito T, Udaka N, Ohji H, Okudela K, Okada S, Kitamura H. (1998) Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett.* 125(1-2): 83-88.
- Health and Welfare Canada (1993) Arsenic and its Compounds, Canadian Environmental Protection Act, Priority Substances List, National Health and Welfare, Department of

Environment.

- Hernández A, Xamena N, Surrallés J, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D, Creus A, Marcos R. (2008) Role of the Met(287)Thr polymorphism in the AS3MT gene on the metabolic arsenic profile. *Mutat Res.* 637(1-2):80-92.
- Higgins I, Welch K, Burchfield C. (1982) Mortality of Anaconda smelter workers in relation to arsenic and other exposures. University of Michigan, Dept. Epidemiology, Ann Arbor, MI.
- Hill AB and Faning EL. (1948) Studies on the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic: mortality experience in the factory. *Br J Ind Med.* 5:1-6.
- Holson JF, Stump DG, Ulrich CE, Farr CH. (1999) Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol Sci.* 51:87-97.
- Hong HL, Fowler BA, Boorman GA. (1989) Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 97(1):173-182.
- HSE (1986) Toxicity review TR16: inorganic arsenic compounds. HSE Books.
- Hu Y, Jin X, Snow ET. (2002) Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kappaB DNA binding activity and related gene expression. *Toxicol Lett.* 133(1):33-45.
- Hu Y, Su L, Snow ET. (1998) Arsenic toxicity is enzyme specific and its effects on ligation are not caused by the direct inhibition of DNA repair enzymes. *Mutat Res.* 408(3):203-18.
- Huang C, Ke Q, Costa M, Shi X. (2004) Molecular mechanisms of arsenic carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 255(1-2):57-66.
- Hughes MF and Kitchin KT. (2006) Arsenic, oxidative stress and carcinogenesis. In: Singh KK., ed, *Oxidative stress, disease and cancer*, London : Imperial College Press.
- Hughes MF, Kenyon EM, Edwards BC, Mitchell CT, Thomas DJ. (1999) Strain-dependent disposition of inorganic arsenic in the mouse. *Toxicology.* 137(2):95-108.
- Hughes MF. (2002) Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* 133(1):1-16.
- IARC (1973) Arsenic and inorganic arsenic compounds. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 2, Some Inorganic and Organometallic Compounds.* International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
- IARC (1980) Arsenic and arsenic compounds. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 23, Some Metals and Metallic Compounds.* International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
- IARC (1987) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42.* International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
- IARC (2004) Arsenic in Drinking-water. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 84, Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic.* International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
- IARC (2009) C. Metals, Arsenic, Dusts and Fibres. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100, A Review of Human Carcinogens.* International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. In preparation.

- Ide CW and Bullough GR. (1988) Arsenic and old glass. *J Soc Occup Med.* 38: 85-88.
- IEH (2000) Arsenic in Air: A Baseline Review. MRC Institute for Environment and Health.
- Ihrig MM, Shalat SL, Baynes C. (1998) A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology* 9(3): 290-294.
- 井上尚英, 森晃爾, 藤代一也 (1987) 臨床医から見た産業中毒例 3. 砒素中毒, *産業医学ジャーナル* 10(6): 45-49.
- Järup L. (1992) Dose response relations for occupational exposure to arsenic and cadmium. PhD thesis. Karolinska Institutet, Stockholm.
- Järup L and Pershagen G. (1991) Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers - a case-control study. *Am J Epidemiol.* 134: 545-551.
- Järup L, Pershagen G, Wall S. (1989) Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med.* 15:31-41.
- Jensen GE and Hansen ML. (1998) Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst.* 123(1):77-80.
- Jhonson DL and Braman RS. (1975) Alkyl- and inorganic arsenic in air sample. *Chemosphere.* 6:333-338.
- Johnstone (1963) Sulfhydryl agents: Arsenicals. In: Hochster RM, and Quastel JH eds., *Metabolic inhibitors.* Academic Press. New York. pp99-118.
- 化学工業日報社 (2008) 15308 の化学商品. 東京.
- 環境省水・大気環境局 (2009) 平成 20 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果について.
- 環境省水・大気環境局 (2009) 平成 20 年度地下水質測定結果.
- 環境庁大気保全局(1994) 国設大気測定網(NASN)浮遊ふんじんおよび浮遊粒子状物質分析結果 平成 5 年度環境庁委託業務結果報告書、日本環境衛生センター.
- Kato K, Yamanaka K, Hasegawa A, Okada S. (2003) Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. *Mutat Res.* 539(1-2):55-63.
- 環境庁 (1981) 慢性砒素中毒症に関する会合検討結果報告書、別添資料、昭和 56 年 9 月.
- Kelley JA, Jaffe DA, Baklanov A, Mahura A. (1995) Heavy metals on the Kola Peninsula: aerosol size distribution. *Sci Environ Technol.* 160/161:135-138.
- 経済産業省・環境省 (2010a) 平成 20 年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果－.
- 経済産業省・環境省 (2010b) 平成 20 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要.
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S, Fukushima S. (2007a) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci.* 98(6):803-814.
- Kinoshita A, Wanibuchi H, Wei M, Yunoki T, Fukushima S. (2007b) Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by

- organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder. *Toxicol Appl Pharmacol.* 221(3):295-305.
- Kinoshita A, Wanibuchi H et al. (2007) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice. *Cancer Sci.* 98(6): 803-814.
- Kitchin KT and Wallace K. (2007) The role of protein binding of trivalent arsenicals in arsenic carcinogenesis and toxicity. *J Inorg Biochem.* 102(3):532-539.
- Kitchin KT. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol.* 172(3):249-261.
- Klein CB, Leszczynska J, Hickey C, Rossman TG. (2007) Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol.* 222:289-297.
- Kligerman AD, Doerr CL, Tennant AH, Harrington-Brock K, Allen JW, Winkfield E, Poorman-Allen P, Kundu B, Funasaka K, Roop BC, Mass MJ, DeMarini DM. (2003) Methylated trivalent arsenicals as candidate ultimate genotoxic forms of arsenic: induction of chromosomal mutations but not gene mutations. *Environ Mol Mutagen.* 42(3):192-205.
- Kraus T, Quidenus G, Schaller KH. (2000) Normal values for arsenic and selenium concentrations in human lung tissue. *Arch Environ Contam Toxicol.* 38:384-389.
- Kusiak RA, Springer J, Ritchie AC, Muller J. (1991) Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. *Br J Ind Med.* 48:808-817.
- Lagerkvist B, Linderholm H, Nordberg GF. (1986) Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Res.* 39: 465-474.
- Lagerkvist BEA, Linderholm H, Nordberg GF. (1988) Arsenic and Raynaud's phenomenon: Vasospastic tendency and excretion of arsenic in smelter workers before and after the summer vacation. *Int Arch Occup Environ Health.* 60:361-364.
- Lagerkvist BJ and Zetterlund B. (1994) Assessment of exposure to arsenic among smelter workers: A fiveyear follow-up. *Am J Ind Med.* 25(4):477-488.
- Landsberger S and Wu D. (1995) The impact of heavy metals from environmental tobacco smoke on indoor air quality as determined by Compton suppression neutron activation analysis. *Sci Total Environ.* 173-174(1-6):323-337.
- Larramendy ML, Popescu NC, DiPaolo JA. (1981) Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strains. *Environ Mutagen.* 3:597-606.
- Lee A and Fraumeni JF Jr. (1969) Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. *J Natl Cancer Inst.* 42:1045-1052.
- Lee-Feldstein A. (1983) Arsenic and respiratory cancer in humans: Follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst.* 70: 601-609.
- Lee-Feldstein A. (1986) Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med.* 28: 296-302.
- Lee-Feldstein A. (1989) A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched

- case-control study of copper smelter employees. *Am J Epidemiol.* 129:112-124.
- Lerman S and Clarkson TW. (1983) The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 3:309-314.
- Levinsky WJ, Smalley RV, Hillyer PN, Shindler RL. (1970) Arsine hemolysis. *Arch Environ Health.* 20:436-440.
- Li JH and Rossman TG. (1989) Inhibition of DNA ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol.* 2(1):1-9.
- Lin S, Cullen WR, Thomas DJ. (1999) Methylarsenicals and arsinothiols are potent inhibitors of mouse liver thioredoxin reductase. *Chem Res Toxicol.* 12(10):924-930.
- Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaran R, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Leonardi G, Fletcher T, Vahter M. (2007) Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms. *Environ Health Perspect.* 115(7):1081-1086.
- Liu SX, Athar M, Lippai I, Waldren C, Hei TK. (2001) Induction of oxyradicals by arsenic: implication for mechanism of genotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(4):1643-1648.
- Liu YT and Chen ZA. (1996) A retrospective lung cancer mortality study of people exposed to insoluble arsenic and radon. *Lung Cancer.* 14 Suppl 1:S137-148.
- Lubin JH, Pottern LM, Blot WJ, Tokudome S, Stone BJ and Fraumeni JF Jr. (1981) Respiratory cancer among copper smelter workers: recent mortality statistics. *J Occup Med.* 23:779-784.
- Lubin JH, Pottern LM, Stone BJ, Fraumeni JF Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: Results from more than 50 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 151(6):554-565.
- Lundgren KD. (1954) [Damage to respiratory organs in workers in a smelting plant.] *Nord Hyg Tidskr.* 3: 66-82. (in Swedish).
- Mabuchi K, Lilienfeld AM, Snell LM. (1979) Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health.* 34(5): 312-320.
- Mabuchi K, Lilienfeld AM, Snell LM. (1980) Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pesticide workers. *Prev Med.* 9(1): 51-77.
- Maier A, Schumann BL, Chang X, Talaska G, Puga A. (2002) Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity. *Mutat Res.* 517(1-2):101-111.
- Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol.* 14: 371-378.
- Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R, Sabbioni E. (1982) Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ,* 24: 27-39.
- Marsit CJ, Karagas MR, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson HH, Kelsey KT. (2006) Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis.* 27(1):112-116.

- Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. (2001) Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol.* 14(4):355-61.
- Matanoski G, Landau E, Tonascia J, Lazar C, Elliott EA, McEnroe W, King K. (1981) Cancer mortality in an industrial area of Baltimore. *Environ Res.* 25: 8-28.
- Matschullat J. (2000) Arsenic in the geosphere-a review. *Sci. Total Environ.* 249: 297-312.
- Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, Imamura S, Miyachi Y. (1999) The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *J Invest Dermatol.* 113(1):26-31.
- Merck & Co., Inc. (1996) *The Merck Index*, 13th ed. Whitehouse Station, NJ.
- Mizoi M, Takabayashi F, Nakano M, An Y, Sagesaka Y, Kato K, Okada S, Yamanaka K. (2005) The role of trivalent dimethylated arsenic in dimethylarsinic acid-promoted skin and lung tumorigenesis in mice: tumor-promoting action through the induction of oxidative stress. *Toxicol Lett.* 158(2):87-94.
- Morgan DL. (1992) Mechanisms of arsine gas and gallium arsenide toxicity. CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects) database, National Institute of Environmental Health Sciences, U.S. National Institutes of Health.
- Morikawa T, Wanibuchi H, Morimura K, Ogawa M, Fukushima S. (2000) Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn J Cancer Res.* 91(6): 579-581.
- Morrissey RE, Fowler BA, Harris MW, Moorman MP, Jameson CW, Schwetz BA. (1990) Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15:350-356.
- Nagymajtenyi L, Selyes A, Berencsi G. (1985) Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol.* 5:61-63.
- Nakamura M, Matsuzono Y, Tanaka S, Hashimoto Y. (1990) Chemical form of arsenic compounds and distribution of their concentration in the atmosphere. *Appl Organomet Chem.* 4:223-230.
- Naranmandura H, Iyata K, Suzuki KT. (2007) Toxicity of dimethylmonothioarsinic acid toward human epidermoid carcinoma A431 cells. *Chem Res Toxicol.* 20(8):1120-5.
- Nelson WC, Lykins MH, Mackey J, Newill VA, Finklea JF, Hammer DI. (1973) Mortality among orchard workers exposed to lead arsenate spray: a cohort study. *J Chronic Dis* 26(2): 105-118
- Nesnow S, Roop BC, Lambert G, Kadiiska M, Mason RP, Cullen WR, Mass MJ. (2002) DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 15(12):1627-34.
- Newman JA, Archer VE, Saccomanno G, Kuschner M, Auerbach O, Grondahl RD, Wilson JC. (1976) Histologic types of bronchogenic carcinoma among members of copper-mining and smelting communities. *Ann N Y Acad Sci.* 271: 260-268.

- 日本産業衛生学会 (2000) 発がん物質の提案理由. ヒ素及びヒ素化合物. 産業衛生学会誌. 42: 186-192.
- Nishikawa T, Wanibuchi H, Ogawa M, Kinoshita A, Morimura K, Hiroi T, Funae Y, Kishida H, Nakae D, Fukushima S. (2002) Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int J Cancer*. 100(2): 136-139.
- Nordström S, Beckman L, Nordenson I. (1978) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; I. Variations of birth weight. *Hereditas*. 88: 43-46.
- Nordström S, Beckman L, Nordenson I. (1979) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; VI. Congenital malformations. *Hereditas*. 90:297-302.
- Nriagu JO and Pacyna JM. (1988) Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature*. 333: 134-139.
- Okui T and Fujiwara Y. (1986) Inhibition of human excision DNA repair by inorganic arsenic and the co-mutagenic effect in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res*. 172(1):69-76.
- Onishi H. (1969) Arsenic. In: Wedepohl KH., Ed. *Handbook of geochemistry*. Vol.II-2, Cap.33, Berlin, Springer-Verlag.
- Ott MG, Holder BB, Gordon HL. (1974) Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health*. 29(5): 250-255.
- Pacyna JM. (1987) Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM., eds. *Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment*. New York, NY: John Wiley & Sons Ltd., 69-87.
- Pacyna JM., Scholtz MT., Li Y. (1995) Global budget of trace metal sources. *Environ Rev*. 3(2):145-159.
- Perry K, Bowler RG, Buckell HM, Shilling RSF. (1948) Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic--II: Clinical and environmental investigations. *Br J Ind Med*. 5: 6-15.
- Pershagen G and Vahter M. (1979) Arsenic. A toxicological and epidemiological appraisal. Libertryck, Stockholm, Sweden. SNV PM-1128.
- Pershagen G, Bergman F, Klominek J, Damber L, Wall S. (1987) Histological types of lung cancer among smelter workers exposed to arsenic. *Br J Ind Med*. 44: 454-458.
- Pershagen G, Wall S, Taube A, Linnman L. (1981) On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 7: 302-309.
- Pershagen G and Björklund NE. (1985) On the pulmonary tumorigenicity of arsenic trisulfide and calcium arsenate in hamsters. *Cancer Lett*. 27(1): 99-104.
- Pershagen G, Nordberg G, Björklund NE. (1984) Carcinomas of the respiratory tract in hamsters

- given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route. *Environ Res.* 34(2): 227-241.
- Peterson DP and Bhattecharyya MH. (1985) Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice. *Fundamental and Applied Toxicology.* 5:499-505.
- Piatek K, Schwerdtle T, Hartwig A, Bal W. (2008) Monomethylarsonous Acid Destroys a Tetrathiolate Zinc Finger Much More Efficiently than Inorganic Arsenite: Mechanistic Considerations and Consequences for DNA Repair Inhibition. *Chem Res Toxicol.* 21(3):600-606.
- Pinto SS and Bennett BM. (1963) Effect of arsenic trioxide exposure on mortality. *Arch Environ Health.* 7: 583-591.
- Pinto SS and McGill CM. (1953) Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind Med Surg* 22(7):281-287.
- Pinto SS, Enterline PE, Henderson V, Varner MO. (1977) Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environ Health Perspect.* 19: 127-130.
- Pinto SS, Henderson V, Enterline PE. (1978) Mortality experience of arsenic-exposed workers. *Arch Environ Health.* 33: 325-331.
- Pinto SS, Varner MO, Nelson KW, Labbe AL, White LD. (1976) Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J Occup Med.* 18(10): 677-680.
- Rabano ES, Castillo NT, Torre KJ, Solomon PA. 1989. Speciation of arsenic in ambient aerosols collected in Los Angeles. *J Air Waste Manage. Assoc.* 39(1):76-80.
- Raml R, Rumpler A, Goessler W, Vahter M, Li L, Ochi T, Francesconi KA. (2007) Thio-dimethylarsinate is a common metabolite in urine samples from arsenic-exposed women in Bangladesh. *Toxicol Appl Pharmacol.* 222(3):374-380.
- Rencher AC, Carter MW, McKee DW. (1977) A retrospective epidemiological study of mortality at a large western copper smelter. *J Occup Med.* 19:754-758.
- Rom WN, Varley G, Lyon JL, Shopkow S. (1982) Lung cancer mortality among residents living near the El Paso smelter. *Br J Ind Med.* 39:269-272.
- Rossmann TG. (1981) Enhancement of UV-mutagenesis by low concentrations of arsenite in *E. coli*. *Mutat Res.* 91(3):207-211.
- Roth F (1958) [On bronchial carcinoma in arsenic-exposed vineyard workers]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 331: 119-137. (in German)
- RTECS (1998) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. U.S. Department of Health and Human Services Ed. MDL Information Systems, Inc.
- Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsuhashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis.* 24(2): 335-342.
- Salnikow K and Zhitkovich A. (2008) Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* 21(1):28-44.

- Sandström AM, Wall SG, Taube A. (1989) Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br J Ind Med.* 46: 82-89.
- Sandström AM and Wall SG. (1992) Continued surveillance of cancer incidence among Swedish smelter workers. *Acta Oncol.* 31: 11-17.
- Sandström AM and Wall SG. (1993) Cancer incidence among male salaried employees at a smeltery in northern Sweden. *Acta Oncol.* 32: 9-14.
- Schroeder WH, Dobson M., Kane DM., Johnson ND. (1987) Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: A review. *J Air Pollut Control Assoc.* 37(11): 1267-1285.
- Scudlark JR and Church TM. (1988) The atmospheric deposition of arsenic and association with acid precipitation. *Atmos Environ.* 22(5):937-943.
- Seike N, Wanibuchi H, Morimura K, Nishikawa T, Kishida H, Nakae D, Hirata K, Fukushima S. (2002) Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid on rat lung carcinogenesis initiated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.* 175(2):113-119.
- (独)石油天然ガス・金属鉱物資源機構 (2008) 鉱物資源マテリアル・フロー 2007、45 ヒ素 (As)、独立行政法人 石油天然ガス・金属鉱物資源機構 金属資源開発本部企画調査部。
- Shen S, Lee J, Weinfeld M, Le XC. (2007) Attenuation of DNA damage-induced p53 expression by arsenic: A possible mechanism for arsenic co-carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 47(7):508-518.
- Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Doi K, Yoshida K, Endo G, Morimura K, Fukushima S. (2003a) Induction of glutathione S-transferase placental form positive foci in liver and epithelial hyperplasia in urinary bladder, but no tumor development in male Fischer 344 rats treated with monomethylarsonic acid for 104 weeks. *Toxicol Appl Pharmacol.* 193(3): 335-345.
- Shen J, Wanibuchi H, Salim EI, Wei M, Kinoshita A, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. (2003b) Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats--association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis.* 24(11): 1827-1835.
- 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2007) 有害性評価書 Ver.1.0 No.130 砒素及びその無機化合物。
- Simonato L, Moulin JJ, Javelaud B, Ferro G, Wild P, Winkelmann R, Saracci R. (1994) A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine and refinery in France. *Am J Ind Med.* 25: 625-633.
- Smith CJ, Livingston SD., Doolittle DJ. (1997) An international literature survey of "IARC group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem. Toxicol.* 35(10-11): 1107-1130.
- Sobel W, Bond GG, Baldwin CL, Ducommun DJ. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am J Ind Med.* 13: 263-270.
- Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V; WHO IARC Monograph Working Group. (2009) A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 10(5):453-454.

- Su PF, Hu YJ, Ho IC, Cheng YM, Lee TC. (2006) Distinct gene expression profiles in immortalized human urothelial cells exposed to inorganic arsenite and its methylated trivalent metabolites. *Environ Health Perspect.* 114(3):394-403.
- Tabacova S, Baird DD, Balabaeva L, Lolova D, Petrov I (1994b) Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area. *Placenta.* 15:873-881.
- Tabacova S, Little RE, Balabaeva L, Pavlova S, Petrov I (1994a) Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals. *Reprod Toxicol.* 8:217-224.
- Tamaki S and Frankenberger WT. (1992) Environmental biochemistry of arsine. *Rev Environ Contam Toxicol.* 124:79-110.
- Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K, Okada S. (1993) Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 191(3):1178-1183.
- Thomas DJ. (2007) Molecular processes in cellular arsenic metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol.* 222(3):365-373.
- Tinwell H, Stephens SC, Ashby J. (1991) Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ Health Perspect.* 95:205-10.
- Tokudome S and Kuratsune M. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int J Cancer* 17: 310-317.
- Tollestrup K, Dailing J R, Allard J. (1995) Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenic peoticide spray, *Archives of Enviromental Health.* 50: 221-229.
- Tollestrup K, Daling JR, Allard J. (1995) Mortality in a cohort of orchard workers exposed to lead arsenate pesticide spray. *Arch Environ Health.* 50: 221-229.
- Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y. (1990) An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health.* 28: 53-62.
- Tsuji JS, Van Kerkhove MD, Kaetzel RS, Scrafford CG, Mink PJ, Barraj LM, Crecelius EA, Goodman M. (2005) Evaluation of exposure to arsenic in residential soil. *Environ. Health Perspect.* 113(12): 1735-1740.
- 常俊義三 (2000) 環境汚染による砒素暴露の人体影響. *Biomed Res Trace Elem.* 11(1): 54-63.
- U.S. DHHS (1998) Toxicological Profile for Arsenic. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA.
- U.S. DHHS (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA.
- U.S. DHHS (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human

- Services. Atlanta, GA.
- U.S. DHHS (2007) Toxicological Profile for Arsenic. Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, GA.
- U.S. EPA (1982) An exposure and risk assessment for arsenic. EPA 440/4-85-005. Washington, DC, US Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA (1984) Health assessment document for inorganic arsenic. U.S. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, NC.
- U.S. EPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS), Arsenic (CASRN 7784-42-1). U.S. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, NC.
- U.S. EPA (1998) Integrated Risk Information System (IRIS), Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). U.S. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, NC.
- U.S. EPA (1998) Method 6020A- Inductively coupled plasma- mass spectrometry. In: Test methods for evaluating soil waste. 3rd ed. SW-846. Washington, DC: U.S. Environmental Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response.
- Vahter M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res.* 25: 286-293.
- Vahter M and Marafante E. (1983) Intracellular interaction and metabolic fate of arsenite and arsenate in mice and rabbits. *Chem Biol Interact.* 47(1):29-44.
- Vahter M. (2000) Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity. *Toxicol Lett.* 112-113:209-17.
- Viren JR and Silvers A. (1994) Unit risk estimates for airborne arsenic exposure: An updated view based on recent data from two copper smelter cohorts. *Regul Toxicol Pharmacol.* 20: 125-138.
- Vuyyuri SB, Ishaq M, Kuppala D, Grover P, Ahuja YR. (2006) Evaluation of micronucleus frequencies and DNA damage in glass workers exposed to arsenic. *Environ Mol Mutagen.* 47(7):562-570.
- Waalkes MP, Liu J, Ward JM, Powell DA, Diwan BA. (2006) Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.* 66(3):1337-1345.
- Waalkes MP, Ward JM, Liu J, Diwan BA. (2003) Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 186(1): 7-17.
- Waalkes MP, Ward JM, Diwan BA. (2004) Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis.* 25(1): 133-141.
- Waldman JM, Liou PJ, Zelenka M, Jing/L, Lin YN, He QC, Qian ZM, Chapman R, Wilson WE. 1991. Wintertime measurements of aerosol acidity and trace elements in Wuhan, a city in

- central China. *Atmos Environ.* 25B(1):113-120.
- Wall S (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int J Epidemiol.* 9: 73-87.
- Walsh PR, Duce RA, Fasching JL. (1979) Considerations of the enrichment, sources, and flux of arsenic in the atmosphere. *J Geophys Res.* 84(4C):1719-1726.
- Walter I, Schwerdtle T, Thuy C, Parsons JL, Dianov GL, Hartwig A. (2007) Impact of arsenite and its methylated metabolites on PARP-1 activity, PARP-1 gene expression and poly(ADP-ribose)ylation in cultured human cells. *DNA Repair. (Amst)* 6(1):61-70.
- Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, Otani S, Nakae D, Konishi Y, Fukushima S. (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res.* 88(12):1149-1154.
- Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T, Fukushima S. (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N- (4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 17(11): 2435-2439.
- Wanibuchi H, Hori T et al. (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res.* 88(12): 1149-1154.
- Wedepohl KH. (1991) The composition of the upper earth's crust and the natural cycles of selected metals. *Metals in natural raw materials. Natural resources.* In Merian E., ed. *Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis, and biological relevance.* New York, NY: VCH, 3-17.
- Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. (1999) Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis.* 20(9): 1873-1876.
- Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S. (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis.* 23(8): 1387-1397.
- Welch K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C. (1982) Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health.* 37(6): 325-335.
- WHO (1981) *Environmental Health Criteria 18, Arsenic.* International Programme On Chemical Safety (IPCS), World Health Organization, Geneva.
- WHO (2001) *Environmental Health Criteria 224 Arsenic and Arsenic Compounds (Second edition).*
- WHO (2002) *Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 47: Arsine: Human Health Aspects.* Geneva, WHO.
- WHO 欧州事務局(1987) *Air quality guidelines for Europe.* Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark.
- WHO 欧州事務局(2000) *Air quality guidelines for Europe, 2nd Edition.* WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark.

- WHO/IPCS/ILO. International Chemical Safety Cards (ICSC) 国際化学安全性カード 日本語版, 三酸化ヒ素, ICSC 番号 0378. 国立医薬品食品衛生研究所提供.
- Wicklund KG, Daling JR, Allard J, Weiss NS. (1988) Respiratory cancer among orchardists in Washington State, 1968 to 1980. *J Occup Med.* 30(7): 561-564.
- Wolz S., Fenske RA., Simcox NJ. (2003) Residential arsenic and lead levels in an agricultural community with a history of lead arsenate use. *Environ Res.* 93: 293-300.
- Yager JW and Wiencke JK. (1997) Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase by arsenite. *Mutat Res.* 386(3):345-351
- Yamamoto A, Hisanaga A, Ishinishi N. (1987) Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int J Cancer* 40(2): 220-223.
- Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata MA, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G, Fukushima S. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res.* 55(6): 1271-1276.
- Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. (1989) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 165(1):43-50.
- Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A, Okada S. (1990) Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics, is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Commun.* 168(1):58-64.
- Yamanaka K, Mizoi M, Tachikawa M, Hasegawa A, Hoshino M, Okada S. (2003) Oxidative DNA damage following exposure to dimethylarsinous iodide: the formation of cis-thymine glycol. *Toxicol Lett.* 143(2):145-153.
- Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R, Okada S. (1989) Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull. (Tokyo)* 37(10):2753-2756.
- Yamanaka K, Takabayashi F, Mizoi M, An Y, Hasegawa A, Okada S. (2001) Oral exposure of dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, in mice leads to an increase in 8-Oxo-2'-deoxyguanosine level, specifically in the target organs for arsenic carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 287(1):66-70.
- Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohji H, Kanisawa M, Okada S. (1996) Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis.* 17(4): 767-70.
- Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, et al. (1992) Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese, and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organomet Chem.* 6:383-388.
- Yoshida K, Kuroda K, Zhou X, Inoue Y, Date Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Endo G. (2003) Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chem Res Toxicol.* 16(9):1124-1129.

- Yoshikawa M, Aoki K, Ebine N, Kusunoki M, Okamoto A. (2008) Correlation between the arsenic concentrations in the air and the SMR of lung cancer. *Environ Health Prev Med.* 13:207-218.
- Zhao CQ, Young MR, Diwan BA, Coogan TP, Waalkes MP. (1997) Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94(20):10907-10912.

(資料) ヒ素及びその無機化合物の有害性評価・法規制等の現状について

(1) 発がん性に関する評価

IARC (国際がん研究機関)

グループ1

U.S. EPA (米国環境保護局)

分類 A

ACGIH (米国産業衛生専門家会議)

グループA1

日本産業衛生学会

第1群

(2) 大気に関する基準

WHO欧州事務局大気質ガイドライン

Inhalation Unit Risk : 1.5×10^{-3} / ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(参考 生涯リスク 10^{-5} に相当する濃度 $6.6 \text{ ng}/\text{m}^3$)

EU

Target Value $6 \text{ ng}/\text{m}^3$ (PM₁₀ (1年以上の平均値) 中の総含有量として)

(2012年12月31日から有効)

U.S. EPA

無機ヒ素 Inhalation Unit Risk : 4.3×10^{-3} / ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

(参考 生涯リスク 10^{-5} に相当する濃度 $2 \text{ ng}/\text{m}^3$)

ヒ化水素 RfC $5 \times 10^{-5} \text{ mg}/\text{m}^3$

(3) 職業曝露に関する基準

労働安全衛生法 作業環境評価基準 管理濃度

砒素及びその化合物(アルシン及び砒化ガリウムを除く。)

(砒素として) $0.003 \text{ mg}/\text{m}^3$

日本産業衛生学会

許容濃度 $0.003 \text{ mg}/\text{m}^3$ (生涯リスク 10^{-3} の濃度)

$0.0003 \text{ mg}/\text{m}^3$ (生涯リスク 10^{-4} の濃度)

ACGIH

ヒ素及び無機ヒ素化合物 TLV-TWA (時間荷重平均許容濃度) $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ (ヒ素として)

ヒ化水素 TLV-TWA 0.005 ppm ($0.016 \text{ mg}/\text{m}^3$)

U.S. OSHA (米国労働安全衛生局)

PEL 8-hour TWA 無機ヒ素化合物 $0.01 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、有機ヒ素化合物 $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$

U.S. NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)

REL $0.002 \text{ mg}/\text{m}^3$, IDLH $5 \text{ mg}/\text{m}^3$

(4) その他法令による指定

特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律（PRTR法）（特定第1種指定化学物質）

環境基本法（水質環境基準：0.01mg/L以下、地下水環境基準：同左）

（土壌環境基準：（検液中）0.01mg/L、（農用地土壌中）15mg/kg）

航空法（危険物毒物M等級1～3）

港則法（危険物（毒物））

消防法（貯蔵・取扱いの届出を要する物質）

水質汚濁防止法（排水基準：0.1mg/L）

水道法（水道水質基準：0.01mg/L以下）

船舶安全法（危険物等級6.1毒物）

毒物及び劇物取締法（毒物（製剤を含む））

土壌汚染対策法（特定有害物質）

廃棄物処理法（規制物質）

労働安全衛生法（特定化学物質、名称等を表示すべき危険物及び有害物、名称等を通知すべき危険物及び有害物（MSDS対象物質））