

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、対照群と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と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DMA^Vの2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにDMA^V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、DMA^V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DMA^V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DMA^V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DMA^V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DMA^V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DMA^V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、DMA^V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DMA^V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DMA^V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DMA^V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、DMA^V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、DMA^V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DMA^V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、DMA^V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DMA^Vを0、8、40、200、500 ppmの濃度で2年間混餌投与した実験では、DMA^V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 (MMA^V及びTMAO)

<p>ラット肝中期発がん性試験を用いてMMA^V及びTMAOのラット肝発がん性及び影響を0、100 ppmの濃度で検討した結果、対照群に比べMMA^V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MMA^Vのラット2年間発がん性試験では、雄F344ラットにMMA^V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、染色体異常を指標と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(Chandra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 $6 \text{ ng}/\text{m}^3$ (PM₁₀ (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(LOEL)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、脾臓の腫大及び骨髄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 $8.1\text{mg}/\text{m}^3$ で観察されている。なお、Blairら (1990b)で、ヒ化水素 $0.08\text{mg}/\text{m}^3$ 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 $1.6\text{mg}/\text{m}^3$ 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$50\mu\text{g}/\text{m}^3$、1950年代から1975年の間は$500\mu\text{g}/\text{m}^3$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$30\mu\text{g}/\text{m}^3$、1975年以降は$50\mu\text{g}/\text{m}^3$、1950年代から1975年の間は$500\mu\text{g}/\text{m}^3$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$50\mu\text{g}/\text{m}^3$、1975年以前は$500\mu\text{g}/\text{m}^3$) から推定したこの研究期間の作業員のヒ素摂取量は、$300\mu\text{g}/\text{day}$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、$100\sim 1,000\mu\text{g}/\text{m}^3$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$0.384\sim 1.034\text{mg-As}/\text{m}^3$) 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$0.078\text{mg-As}/\text{m}^3$) 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、2.5ppm(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

<p>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。</p> <p>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。</p>
<p>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</p>

(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

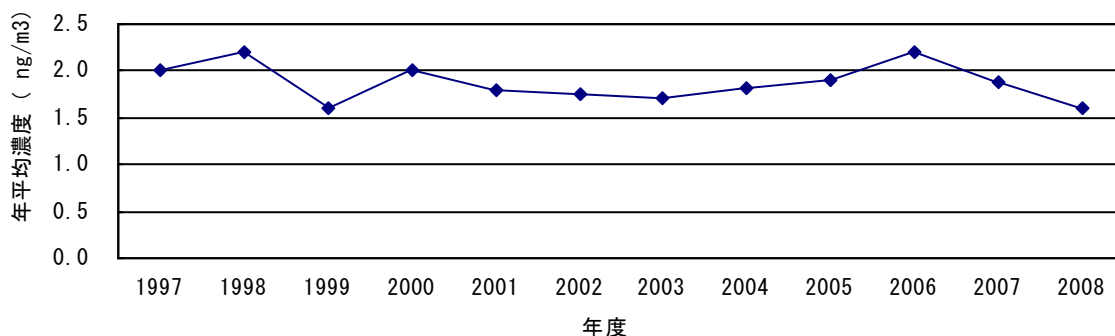


図 3 有害大気汚染物質モニタリング調査の継続測定地点におけるヒ素及びその化合物の年平均濃度の推移

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

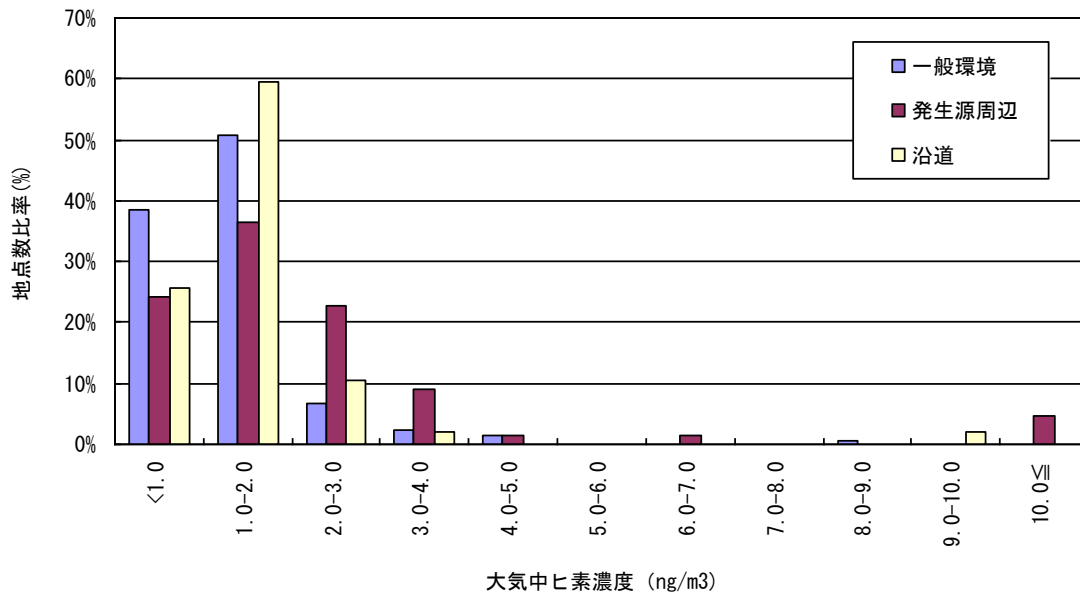


図 4 2008 年度のヒ素に係る有害大気汚染モニタリング調査結果（濃度分布）

(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。気道からの吸収量は主に粒子径と溶解度に依存するが、⁷⁴Asを添加したタバコを喫煙したボランティアの肺における放射活性のクリアランスは二相性であり、75%が2日、残り25%が10日の半減期であった。

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。ヒ素化合物の曝露形態に鑑みれば、今後、これらの評価を踏まえた総合的な曝露経路の検討も考慮すべきであろう。

(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 ng-As/m³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 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。

(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、

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

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)

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 JL., 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.
- Holland RH, McCall MS, Lane HC. (1959) A study of inhaled arsenic-74 in man. *Cancer Res.* 19: 1154-1156.
- 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 and 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, Bjorklund 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.
- Rossman 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, Kaetznel 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, Liroy 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-ribosyl)ation 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））