

ジフェニルアルシン酸(DPAA)等のリスク評価中間報告書について (お知らせ)

平成20年3月31日(月)
環境省環境保健部
環境安全課環境リスク評価室 TEL 03(3581)3351
室長 森下 哲 (内線6340)
室長 補佐 長谷川 学 (内線6343)

「ジフェニルアルシン酸に係る健康影響等についての臨床検討会」(環境省環境保健部長決定)の「ジフェニルアルシン酸等のリスク評価に係るワーキンググループ」において、ジフェニルアルシン酸(DPAA)の健康リスクについて検討した結果を、中間報告としてとりまとめましたので、お知らせいたします。

趣 旨

- 平成15年に茨城県神栖市で、有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシン酸(DPAA)による環境汚染に起因すると考えられる健康被害が確認された。環境省ではDPAAの健康影響に関する調査研究を実施してきたが、これまでに得られた科学的知見及びヒ素化合物に関する内外の知見を総合的に勘案し、DPAAの健康リスクについてとりまとめた。
- 今後も新たな知見を収集し、引き続き検討を行う予定。

中間報告の概要

(1) 物性

常温で白色の固体(結晶)。5価の有機ヒ素化合物の一種。

(2) 汚染の状況

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

(3) 代謝及び動態

吸収：経口吸収性は高い。皮膚からわずかに吸収。

分布：動物実験の結果から、脳、腎臓、血液、骨格筋、小腸、皮膚、中枢・末梢神経等に分布すること、胎児への移行は胎盤に制限されること等が明らかに。

代謝：in vitro 試験では代謝を受けない。

排泄：尿中排泄、胆汁排泄など。

(4) 動物実験等による毒性

① 急性毒性

半数致死濃度(LD50)での比較は困難。

②短～中期毒性

主要な標的組織は、中枢・末梢神経系、肝臓、血液。

毒性には種差があり、ラットの感受性が最も高く、血液影響もラットに特異的。

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

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

③生殖・発生毒性

奇形を誘発する作用はなし。ラットで状態悪化に伴う二次的な交尾の低下あり(受胎率には影響なし)。また、初期胚発生への影響あり。また若齢動物に対して特別に強い毒性作用を有するとは考えられない。

④遺伝子傷害性

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

⑤細胞毒性

DPAAの細胞毒性は、亜ヒ酸の約1/100。5価に比べて3価のヒ素化合物の毒性が強いとの結果。

⑥長期毒性

今後、長期毒性試験を実施予定。

(5)健康影響

①健康影響調査

(a)神経系を中心とした自覚症状

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

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

(b)健康診査による臨床所見

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

B地点での36人では、小脳症状が4人、うち2人に姿勢時振戦・ミオクロー

ヌスの所見があった。

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

②DPAAによる健康影響と考えられる初期症状

ふらつき、四肢の協調運動障害（小脳症状）、姿勢時振戦、ミオクローヌス等。

③DPAAによる健康影響と考えられる症状出現の時期

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

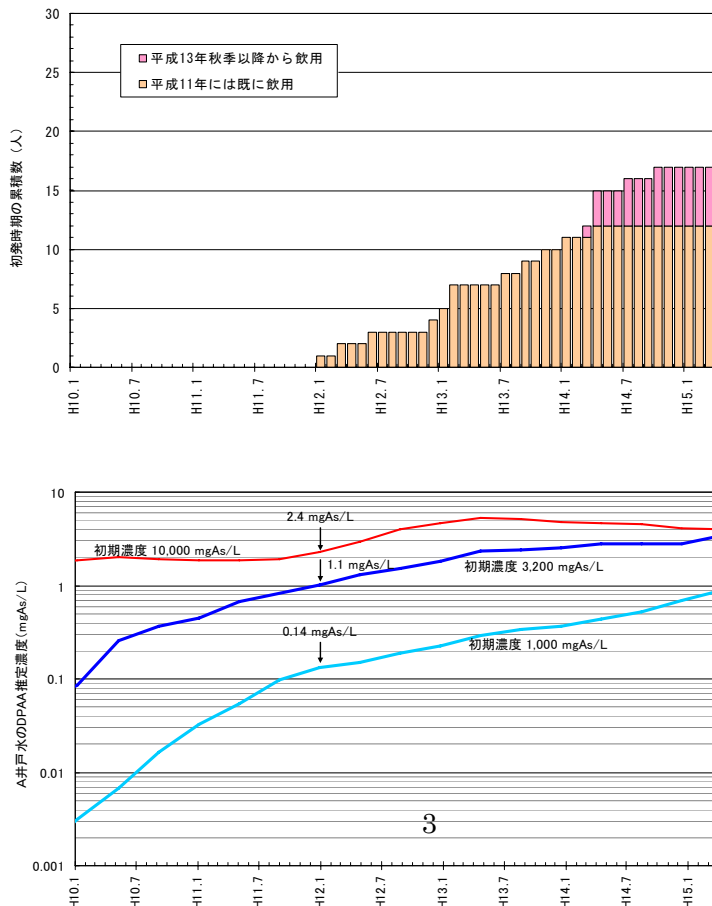
初発症状に関しては、既往症と区別がつかないケースもあったが、安全側に立って評価を行った。

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

初発時期について、小児と成人とで明らかな差は無かった。

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

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



④DPAA 摂取量と初発時期

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

⑤生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無

A 井戸飲用水者のうち、平成 15 年 4 月に尿から DPAA が検出されたが、1 年以上前に転居した人からは未検出だった。

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

⑥頭部画像解析と症状の有無

頭部画像解析による脳血流シンチグラフ検査では、小脳、海馬、側頭後頭葉で血流低下が認められた。血流低下は経時的に改善する傾向にあった。ポジトロン CT 検査では、DPAA によると考えられる症状は認められなかったにもかかわらず、小脳、脳幹、側頭葉で糖代謝の低下が認められ、その後の検査では改善する傾向がみられた。

⑦井戸水以外からの DPAA の摂取について

米を介して摂取される DPAA は相対的に少ない。MPAA や PMAA については摂取量が少なく、毒性も低いことから、これらの摂取に関するリスク評価の必要性は低い。

⑧健康管理調査の結果

平成 15 年には前月に比較して良くなったという人がみられ、悪化したという人は少なかったが、平成 17 年に入って悪化したという人が増加しており、平成 18 年以降は 3 割前後が前月に比較して悪化したと回答している。

⑨中長期的な健康影響の把握

DPAA のばく露による中長期的な影響を明らかにすることを目的として前向きの疫学研究を開始している。

(6) DPAA に関する健康リスク評価

①DPAA としての評価

体内に吸収された DPAA はほとんど代謝を受けない。

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

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

このため、DPAA 固有の毒性情報に基づきリスク評価を行うことが必要。

②DPAA の量—反応関係

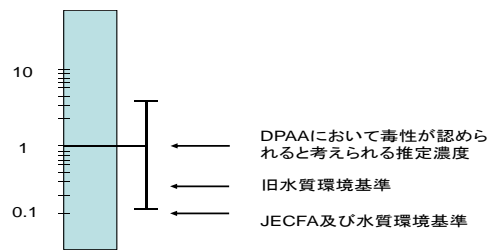
DPAA の毒性には種差や性差があること、強制傾向試験から得られた量—反応関係ではリスクの課題評価となること、DPAA のばく露は井戸水の飲用にほぼ限られることから、DPAA によると思われる症状が最も早くみられた人の初発時期が平成 12 年 1 月頃で DPAA 推定濃度が 1.1mgAs/L(0.14~2.4mgAs/L)であったことを踏まえ、ヒトの知見が最も妥当と考えられる。

なお、ヒトの、無機ヒ素化合物を含むヒ素中毒に関する知見としては、我が国のヒ素の旧水環境基準(0.05mgAs/L)設定の際には、「ヒ素の慢性中毒は飲料水として常用している場合 0.21~14mg/L 以上含有されているとその危険性があるといわれている。」ことが知られていた。その後、水環境基準(0.01mgAs/L)が設定されたが、その設定根拠は「ヒ素中毒は上限のヒ素濃度が 1mgAs/L 以上の飲料水摂取に関連しており、0.1mgAs/L の濃度により毒性の推定兆候を引き起こす可能性があるとの暫定結果が得られる。」との FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(1993)の知見であった。

③ヒトにおいて毒性が認められると考えられる DPAA 濃度

平成 12 年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度である 1.1mgAs/L(0.14~2.4mgAs/L 範囲内)が、ヒトにおいての毒性が認められると考えられる DPAA 濃度と考えられた。この値を無機ヒ素化合物と比較すると、DPAA の毒性は概ね同等か又はやや低いと考えられた。

図 2 毒性が認められると考えられる濃度



④ヒトにおいて毒性が認められないと考えられる DPAA 濃度

飲用水以外の摂取は相対的に小さいこと、A井戸の DPAA 濃度がシミュレーションで得られた推定値であること、定量的な情報が得られていないことを考慮し、暫定的に、地下水中の DPAA 濃度が 0.01mgAs/L であればヒトにおいて毒性は認められないと考えられた。

耐容一日摂取量 (TDI) については、飲用水以外の摂取が相対的に小さいことなどから、現地点では設定していない。長期的な影響については今後の検討課題とする。