

## 6 . DPAA に関する健康リスク評価

### 6.1 DPAA としての評価

ヒトや多くの実験動物（ラット、マウスなど）では体内で無機ヒ素化合物を細胞毒性の低い有機ヒ素化合物（五価）のモノメチルアルソン酸（ $\text{MMA}^{\text{V}}$ ）、ジメチルアルシン酸（ $\text{DMAA}^{\text{V}}$ ）へと順次代謝して体外に排泄しており、メチル化の基質となるのは三価のヒ素で、五価のヒ素は三価に還元された後にメチル化される。ラットではさらに五価のトリメチルアルシンオキサイド（ $\text{TMAO}$ ）を経て三価のトリメチルアルシン（ $\text{TMA}^{\text{III}}$ ）への代謝も行われ<sup>14, 50)</sup>、 $\text{DMAA}^{\text{V}}$ を経口投与したラットでは6~24時間後の尿中代謝物の50%以上が $\text{TMAO}$ であったと報告されている<sup>51)</sup>。

一方、体内に吸収されたDPAAはほとんど代謝を受けず、ほぼすべてが未変化のまま糞尿中へ排泄されることがラットで明らかになっており<sup>6, 10)</sup>、サルでもDPAA投与期間内の主要な尿中代謝物は未変化のDPAAであった<sup>8, 9)</sup>。また、DPAAを含む井戸水の飲用中止から数ヵ月後の尿中でDPAAが検出されていることから、ラットやサルと同様にヒトにおいてもDPAAは代謝を受けないものと考えられる。このため、DPAAでは無機ヒ素化合物のようなヒ素  $\text{MMA}$   $\text{DMAA}$   $\text{TMA}$  という化学種の変化に伴って発現する毒性については、考慮する必要性は小さいと考える。

毒性についてみると、無機ヒ素化合物によるヒトの急性中毒症状として眩暈、頭痛、四肢の脱力、全身疼痛、麻痺、呼吸困難、角化や色素沈着などの皮膚への影響、下痢を伴う胃腸障害、腎障害、末梢神経系の障害による多発性神経障害など、慢性中毒症状としては皮膚の角質化や色素沈着、末梢神経障害、皮膚がん、末梢循環不全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<sup>14)</sup>。これに対して、DPAAで認められた影響は実験動物で神経系、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ほぼ限定されていた。

無機ヒ素化合物では中枢神経症状が発現する脳内濃度に達する以前に循環器症状が前面に立ち、神経症状なのか全身状態悪化による二次的な症状なのか判断困難な場合が多いと考えられるが、限られた無機ヒ素化合物（亜ヒ酸）の中枢神経症状を集めて整理し、DPAAの中枢神経症状と比較すると表6-1に示す通りであり、無機ヒ素化合物とDPAAでは異なる点が多く、A井戸水飲用者に発現した小脳・脳幹症状はDPAAなどに特有な症状と考えられる<sup>52)</sup>。

このように、DPAAの代謝や毒性は無機ヒ素化合物と異なることから、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と結論された。

表 6-1 無機ヒ素化合物とDPAAによると考えられる神経症状の比較

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

## 6.2 DPAA の量 - 反応関係

ラットでは 5 mg/kg/day の 28 日間強制経口投与で死亡がみられたが<sup>3)</sup>、マウスでは 5 mg/kg/day を神経症状が出現するまで(約 5 週間)強制経口投与しても死亡はみられなかった<sup>15, 16)</sup>。神経症状はラット、マウス、サルでみられたが<sup>3, 11, 15, 18, 19, 20)</sup>、症状の出現時期はラットで最も早く、ラットへの 2 mg/kg/day の 91 日間強制経口投与では雄の約半数に神経症状が出現したが、雌に神経症状はみられなかった。また、ラットで最も感受性の高いエンドポイントは血液(ヘモグロビン濃度の低下など)であったが、サルでは血液への影響はみられず、ラットでも経口投与期間が 28 日間と 91 日間では網赤血球数や骨髓造血細胞の反応に違いがみられた。これらのことから、DPAA の毒性には種差や性差があることが示唆された。

また、亜ヒ酸の LD<sub>50</sub>(表 4-1 参照)でみられたように、同じ経口投与であっても具体的な投与方法の違いによって毒性には大きな差がみられる。一般的に、所定量を一度に投与する強制経口投与試験では体内濃度が急激に増加するのに対し、飲水などに混ぜて投与した場合には、1 日分を少量ずつ分割しての摂取となるために体内濃度の増加も比較的緩やかとなり、毒性発現の差として現れたものと考えられる。このため、DPAA は自然界には通常存在しない有機ヒ素化合物で、そのばく露は DPAA を含む井戸水の飲用にほぼ限られることから、強制経口投与試験から得られた量 - 反応関係ではリスクの過大評価となることが示唆された。

ヒトへの影響については、A 井戸水飲用者ではカップ(杯)単位で聴取されていた一日当たりの飲水量から求めた DPAA 摂取量と症状の有無との間に量 - 反応関係を見出せなかった。また、血液や尿、毛髪、爪の生体試料中濃度と症状の有無についても十分なデータがなく、量 - 反応関係を見出せなかった。しかし、症状の初発時期を時系列的に整理すると症状の出現が徐々に拡大していく状況が良く把握でき、早い時期から A 井戸水を飲用していた人の中で、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 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況解析から求めた A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L (0.14~2.4 mgAs/L の範囲)であった。また、半数の人で症状がみられるようになったのは平成 13 年 1 月頃で、DPAA 推定濃度は 1.9 mgAs/L (0.2~4.8 mgAs/L の範囲内)であり、最も初発時期が遅かった人は平成 14 年 4 月であった。

上述したように、DPAA の毒性には種差があることが示唆されており、さらに DPAA のばく露は井戸水の飲用にほぼ限られることから強制経口投与の知見ではリスクの過大評価が示唆されるため、上述したヒトの知見が最も妥当と考えられる。

なお、B 地点での有所見率は A 井戸水飲用者の有所見率よりも有意 ( $p < 0.01$ ) に低かったものの、B 地点でも一部の住民に中枢神経症状が認められた。環境省では B 地区において汚染メカニズムの解明を目的とした地下水シミュレーションを実施しており、A 井戸詳細シミュレーションのような詳細な解析モデルではなく、得られた汚染濃度や到達時期にある程度の不確実性を持っているものの、A 井戸方向から移流してくる汚染地下水の濃度は平成 10 年 1 月頃に 0.01 mgAs/L 以上となり、その後徐々に増加して平成 15 年 9 月頃に 0.96 mgAs/L 程度で最大となった後に次第に減少する

と推定されている。B 地区での DPAA による健康影響については今後更に検討を行う必要があるが、B 地区でのシミュレーション結果が持つ不確実性を考慮すれば、上記の A 井戸水飲用者の知見と特に矛盾するものではないと考えられる。

有機ヒ素化合物に対する耐容摂取量などの基準値はないため、参考となるような量 - 反応関係は得られなかったが、ヒ素については FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で下記のような量 - 反応関係から暫定値が設定されており、ヒ素及びその無機化合物に関する水質環境基準はこれを根拠として設定されている。

- ・ヒ素の旧水質環境基準 (0.05 mg/L) 設定の際には、「慢性中毒は、一般に、飲料水として常用している場合、0.21-14 mg/L 以上含有されているとその危険がある」ことが知られていた<sup>53)</sup>。
- ・その後、JECFA の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) が 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ <sup>54)</sup>、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ <sup>55)</sup> であることを踏まえヒ素の水質基準<sup>56)</sup> と水質環境基準<sup>57)</sup> に 0.01mg/L が採用されたが、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暫定最大兆候を引き起こす可能性がある」という暫定結果が得られる。」との JECFA (1983) の知見<sup>54)</sup> であった。

### 6.3 ヒトにおいて毒性が認められると考えられる DPAA 濃度

DPAA によると考えられる症状が最も早く出現した時期である平成 12 年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度は 1.1 mgAs/L (0.14 ~ 2.4 mgAs/L の範囲内) であり、この値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、ヒ素及びその無機化合物に関する旧水質環境基準で採用された設定根拠の下限濃度 (0.21 mgAs/L)、JECFA 及び水質環境基準で採用された設定根拠の下限濃度 (0.1 mgAs/L) と比較すると (図 6-1)、DPAA の毒性はヒ素及びその無機化合物の毒性と比較して概ね同等か又はやや低いと考えられた。

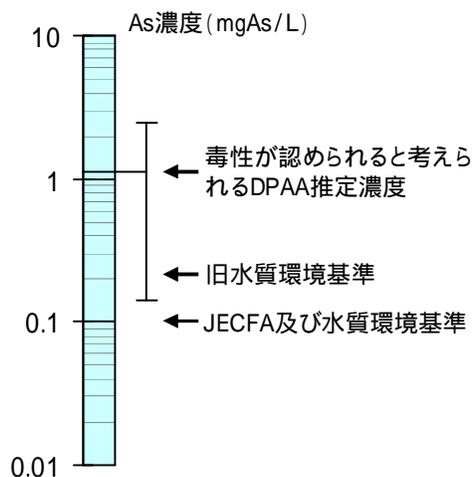


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

#### 6.4 ヒトにおいて毒性が認められないと考えられる DPAA 濃度

DPAA の毒性はヒ素及びその無機化合物の毒性と比較して概ね同等か又はやや低いと考えられること及び DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことから、地下水中の DPAA 濃度がヒ素及びその無機化合物の水質環境基準と同じ 0.01 mgAs/L 以下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。

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

なお、耐容一日摂取量 (TDI) については、DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことなどから、現時点では設定について考慮していない。今後の調査研究で得られた知見を踏まえ、検討課題とすることとしたい。