

# ジフェニルアルシン酸等のリスク評価

## 中間報告書

平成20年3月

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



## はじめに

本報告書は、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たものである。

茨城県神栖市（旧神栖町）の集合賃貸住宅の居住者が、原因不明の神経症状等を訴えて通院しており、数家族で同様の症状が出るなど集中して発生していることを不審に思った筑波大学の医師が、平成 15 年 3 月に地元保健所に井戸水の水質検査の依頼を行った。飲用井戸（A 井戸）の調査の結果、水質環境基準の 450 倍もの極めて高濃度のヒ素が検出された。また、A 井戸の西方約 1 km に位置する B 地区においても、井戸水から水質環境基準の 43 倍の濃度のヒ素が検出された。そしてさらに解析を進めた結果、検出されたヒ素は、通常自然界には存在しない、旧日本軍の化学兵器に使用された物質の原料物質でもあるジフェニルアルシン酸（DPAA）であることが判明した。

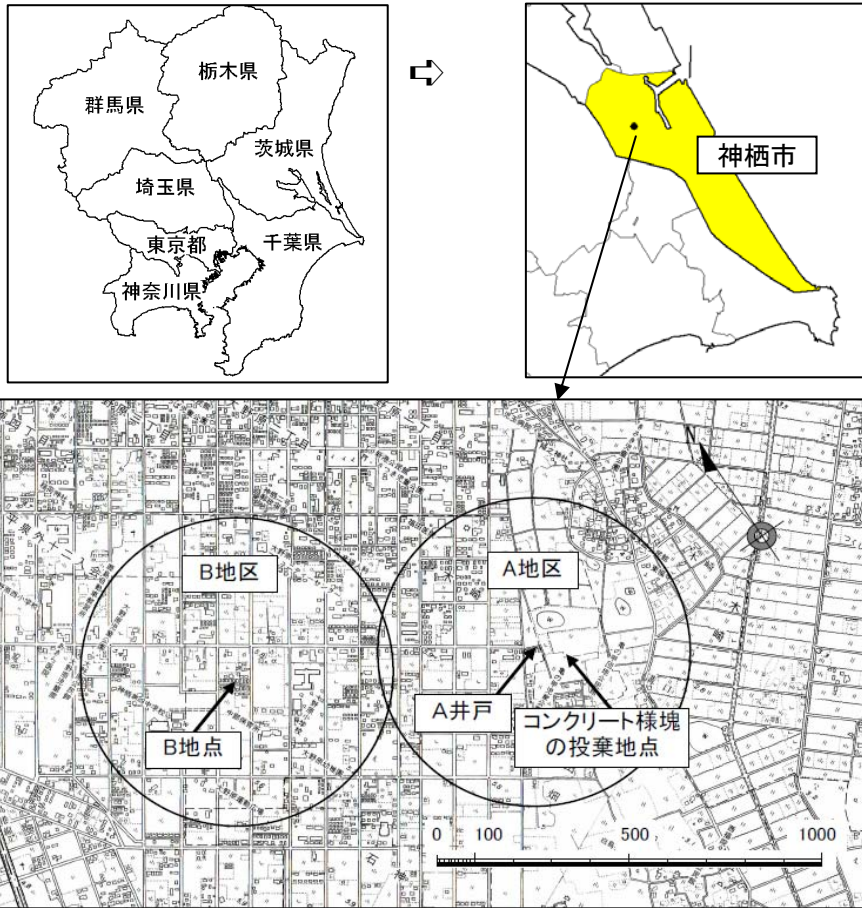
このため、平成 15 年 6 月に、「茨城県神栖町における有機ヒ素化合物汚染等への緊急対応策について」が閣議了解され、早急にその原因究明及び健康被害への対応を進めるため、政府は、関係地方公共団体と協力して、健康被害に係る緊急措置、有機ヒ素化合物に関する基礎研究及び環境モニタリング調査等を実施することになった。

閣議了解を受け、環境省では、汚染源掘削調査や環境モニタリング等を実施するとともに、DPAA の健康影響に関する調査を実施している。汚染源については、平成 17 年 1 月に、A 井戸南東 90m 地点における人工的に土地改変された埋土層の中から高濃度の DPAA を含むコンクリート様の塊等が発見された。その際には、土壌中及びコンクリート様の塊の中から、平成 5 年 6 月 28 日の製造年月日のある飲料用缶等が多数発見されている。また、A 井戸・B 地区を中心としたボーリング調査、地下水・土壌調査、地下水モニタリング調査及び汚染源掘削調査の結果等を踏まえ、汚染メカニズム解明に資することを目的として地下水汚染シミュレーションを実施したところ、平成 5 年 6 月以降に投棄されたコンクリート様の塊が地域全体の地下水汚染源である可能性が高く、B 地区や AB トラック南西地域に別の汚染源が存在する可能性は低いことが判明している。

一方、DPAA の有害性については、一般に有機ヒ素化合物の毒性は無機ヒ素化合物より低いとされてはいるものの、具体的な知見はわずかにしか存在しなかった。このため、環境省では、発症のメカニズム、治療法等を含めた症候及び病態の解明を図ることで健康不安の解消等に資することを目的に、神栖市において DPAA にばく露したと認められる人に対して、健康診査を行うとともに、医療費及び療養に要する費用を支給して治療を促進している。また、著しく DPAA にばく露したと認められる人に対しては、病歴、治療歴等に関する健康管理調査を行っている。さらに、DPAA

の有害性に関する基礎データを集積することを目的に、内外の文献を調査するとともに、動物実験の実施を含む基礎的な研究を進めている。

中間報告のとりまとめに当たっては、これらの取組の過程で現時点までに得られた科学的知見を集約し、物性、汚染の状況、代謝及び動態、動物実験等による毒性、及び健康影響について各々整理・解析することにより、DPAA の健康リスクについて総合的な評価を行っている。今後も新たな知見を収集し、引き続き検討を行う予定としている。



茨城県神栖市のコンクリート様の塊の投棄地点と A 井戸、B 地点、A 地区、B 地区の位置関係



汚染源掘削調査により発見されたコンクリート様の塊（平成 17 年 1 月 27 日）



コンクリート様の塊中から発見された飲料用缶  
（製造年月日 1993（平成 5）年 6 月 28 日）



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

委員名簿

(敬称略)

氏名	所属
石井 一弘	筑波大学大学院 人間総合科学研究科臨床医学系神経内科 講師
岩崎 信明	茨城県立医療大学 付属病院 小児科 准教授
○ 大久保 一郎	筑波大学大学院 人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻長 教授
平野 靖史郎	独立行政法人 国立環境研究所 環境リスク研究センター環境ナノ生体影響研究室長
本田 靖	筑波大学大学院 人間総合科学研究科ヒューマン・ケア科学専攻 教授

○：座長





## 目 次

1. DPAA の物性 .....	1
2. DPAA 汚染の状況 .....	2
3. DPAA の代謝及び動態 .....	6
3.1 吸収 .....	6
3.2 分布 .....	7
3.3 代謝 .....	9
3.4 排泄 .....	9
4. 動物実験等による DPAA の毒性 .....	10
4.1 急性毒性 .....	10
4.2 短～中期毒性 .....	11
4.3 生殖・発生毒性（次世代への影響） .....	12
4.4 遺伝子傷害性 .....	13
4.5 細胞毒性 .....	14
4.6 長期毒性 .....	17
5. 健康影響 .....	18
5.1 健康影響調査 .....	18
(a) 神経系を中心とした自覚症状 .....	18
(b) 健康診査による臨床所見 .....	19
(c) 生体試料中のヒ素濃度 .....	20
5.2 DPAA による健康影響と考えられる初期症状 .....	20
5.3 DPAA による健康影響と考えられる症状出現の時期 .....	20
5.4 DPAA 摂取量と初発時期 .....	23
5.5 生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無 .....	24
5.6 頭部画像解析と症状の有無 .....	27
5.7 井戸水以外からの DPAA の摂取について .....	28
5.8 健康管理調査 .....	28
5.9 中長期的な健康影響の把握 .....	32
6. DPAA に関する健康リスク評価 .....	33
6.1 DPAA としての評価 .....	33
6.2 DPAA の量－反応関係 .....	34
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 .....	35
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 .....	36
引用文献 .....	37
付録 別表 1 DPAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要 .....	41
付録 別表 2 MPAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要 .....	45
付録 別表 3 PMAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要 .....	46
付録 別表 4 DPAA を反復経口投与した生殖・発生毒性試験結果の概要 .....	47
付録 1 水質環境基準の設定根拠 .....	50
付録 2 水質基準の設定根拠 .....	51
付録 3 各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として） .....	55



## 1. DPAA の物性

ジフェニルアルシン酸（DPAA）は常温で白色の固体（針状結晶）であり、図 1-1 に示す化学構造をした五価の有機ヒ素化合物である。

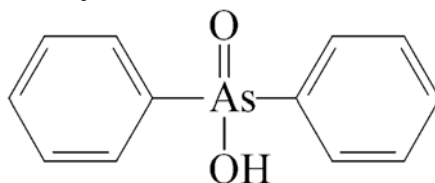


図 1-1 DPAA の化学構造式

主要な物性等の情報は表 1-1 のとおりである。

表 1-1 DPAA の主要な物性値

CAS 番号	4656-80-8
化学式 (CF)	$C_{12}H_{11}AsO_2$
分子量 (MW)	262.14
融点 (MP)	174°C <sup>1)</sup> 、165~169°Cから 176°C (実測値) <sup>2)</sup>
沸点 (BP)	437.9°C (予測値) <sup>2)</sup>
引火点 (FP)	196°C (予測値) <sup>2)</sup>
水解離定数 (pKa)	4.90 (実測値) <sup>3)</sup>
有機炭素吸着係数 (Koc)	15.60 (pH6)、1.72 (pH7)、1.0(pH8) (25°C予測値) <sup>2)</sup>
オクタノール/水分配係数 (log P)	1.88 (25°C予測値) <sup>2)</sup> 、1.2 (実測値) <sup>3)</sup>
溶解度 (MS)	2.0 g/L (pH6)、18 g/L (pH7)、130 g/L (pH8) (25°C予測値) <sup>2)</sup>
蒸気圧 (VP)	$1.92 \times 10^{-8}$ mmHg ( $2.56 \times 10^{-6}$ Pa) (25°C予測値) <sup>2)</sup>
生物濃縮係数 (BCF)	1.0 (pH6)、1.0 (pH7)、1.0 (pH8) (25°C予測値) <sup>2)</sup>

DPAA は水、エタノールに易溶、エーテル、ベンゼンには微溶であり、光により変質する。190~200°Cで無水物をつくらず揮発する<sup>1,4)</sup>。

また、DPAA の関連物質であるフェニルメチルアルシン酸（PMAA）及びモノフェニルアルソン酸（MPAA）は図 1-2 に示した化学構造の有機ヒ素化合物（五価）であり、DPAA が分解して MPAA となり、さらにメチル化されて PMAA となったものと考えられる。



モノフェニルアルソン酸 (MPAA)

フェニルメチルアルシン酸 (PMAA)

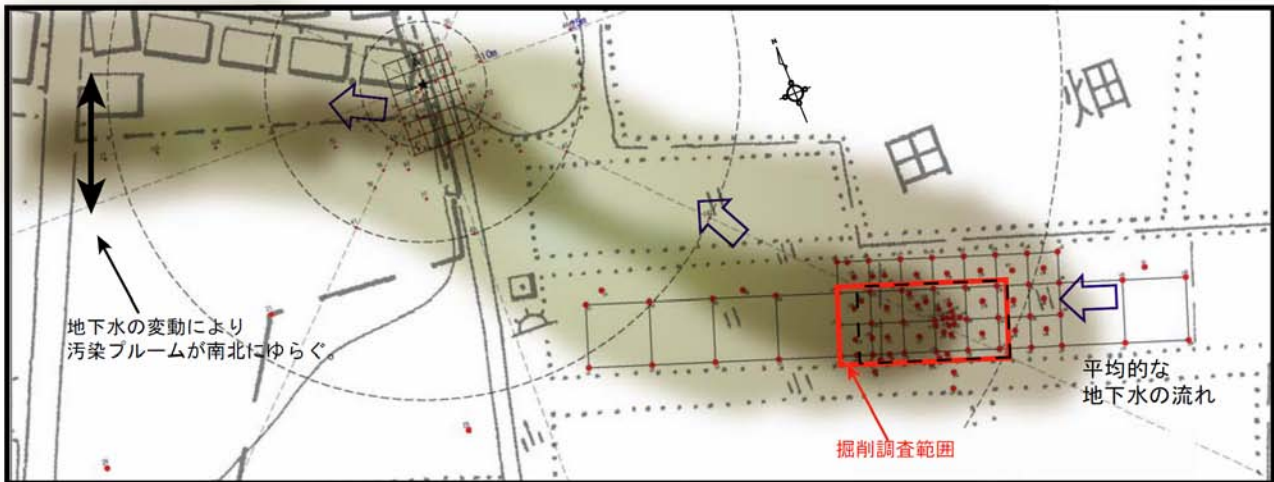
図 1-2 DPAA 関連物質の化学構造式

## 2. DPAA 汚染の状況

### 2.1 DPAA による地下水汚染のメカニズム

A 井戸、B 地区を中心としたボーリング調査、地下水・土壌調査、地下水モニタリング調査及び汚染源掘削調査の結果を踏まえ、汚染メカニズム解明に資することを目的として実施した地下水汚染シミュレーションによる汚染状況の再現結果<sup>5)</sup>から、想定される A 井戸周辺の汚染メカニズムとして、図 2-1 の模式図のように考えられた。

深層部汚染状況図



地下水汚染模式断面図

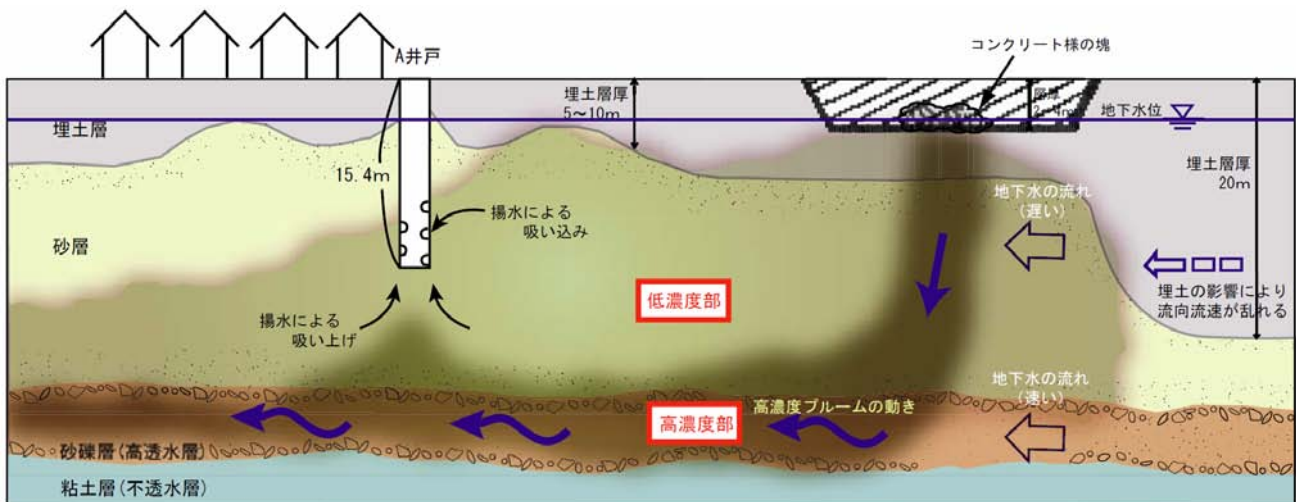


図 2-1 A 井戸周辺の汚染メカニズム

コンクリート様の塊から溶出した高濃度の DPAA は、周辺地下水より重いため降下浸透し、汚染を拡散させながら、深度 25~30 m に分布する透水性の良い砂礫層に達した時点で水平方向に流れの方向を変え、速い流速で A 井戸直近を通過し、西方へ流れていくことが分かった。

この際、A 井戸付近の浅層部では、不均質に透水性の低い埋土層が分布する影響で、汚染地下水は埋土ではない透水性の高い砂層等を通じて移動し、A 井戸方向に向かい、この結果、A 井戸の揚水に伴って、浅層部を主体に広がってきた汚染地下水と深層部を主体に広がってきた汚染地下水と

を吸い込むことによって A 井戸の汚染が引き起こされたと考えられる。また、予測解析を行った結果、汚染範囲は時間の経過とともに徐々に小さくなる傾向が見られ、特に深度 30 m 付近には流速の速い砂礫層が分布しており、ここを流れる汚染されていない地下水の希釈効果により濃度の減少が早く、汚染プルームも地下水流れの下流方向へと動くという結果となった。なお、A 井戸付近を越えた深度 30 m 付近の汚染地下水は、常に同じ箇所を通るのではなく、降雨に伴う地下水位の変動の影響により、南北に揺らぎながら西方に移流して汚染を拡散する状況がシミュレーションにより再現された。

このようにしてコンクリート様の塊から溶出した DPAA がその直下の流速の速い砂礫層に達した後、B 地区及び AB トラック南西地域で確認されている地下水汚染の汚染源となりうるかについて、降雨条件、企業局井戸の揚水状況の変化及び地下水位条件等を考慮して地下水汚染のシミュレーションを行った結果、AB トラックを含む広域範囲における深層部地下水の汚染状況は図 2-2 のとおりであった。

即ち、DPAA を含む汚染地下水が平成 8 年 1 月頃にコンクリート様の塊直下の流速の速い砂礫層に到達してから、汚染地下水は移流拡散により B 地区方向へ進み、B 地区の深層部（深度 30m）には平成 10 年 1 月頃に 0.01 mgAs/L の汚染が到達し、さらに周辺の企業局揚水井戸の揚水の影響を受けながら、西方に向かう汚染地下水は AB トラックの南西地域に到達する結果となった。そして、この結果から、B 地区及び AB トラック南西地域で確認されている深層部（深度 30 m）の地下水汚染はコンクリート様の塊が汚染源である可能性が高いと考えられた。

一方、B 地区の浅層部で確認されている地下水汚染のメカニズムを検討した結果、B 地区の浅層部で検出された汚染は、過去に行われた農業用井戸による汚染地下水の揚水や揚水した汚染地下水の水田への涵養（浸透）などの水利用等の影響が示唆され、B 地区付近の表層に別の高濃度の汚染源がなくとも、A 井戸付近から移流してきた汚染地下水が B 地区の汚染源になりうる事が検証された。

これまでの地下水モニタリングの状況から、B 地区や AB トラック南西地域においては、A 井戸周辺や掘削調査地点周辺で確認されている高濃度の地下水汚染は確認されていない。また、地下水汚染シミュレーションで汚染状況を再現した結果、A 井戸周辺、B 地区、AB トラック南西地域等で確認されている地下水汚染については、いずれも A 井戸南東 90 m 地点で発見されたコンクリート様の塊が汚染源であると考えられ、旧軍関連施設及び旧軍毒ガス兵器に関する情報収集調査を行った結果、旧軍毒ガス兵器（あか弾、あか筒）の廃棄・遺棄行為によるものではないと判断される。これらのことから、B 地区や AB トラック南西地域には別の汚染源が存在する可能性は低く、A 井戸南東 90m 地点において、平成 5 年 6 月以降に投棄されたと推定されるコンクリート様の塊が地域全体の地下水汚染源である可能性が高いと判断された。



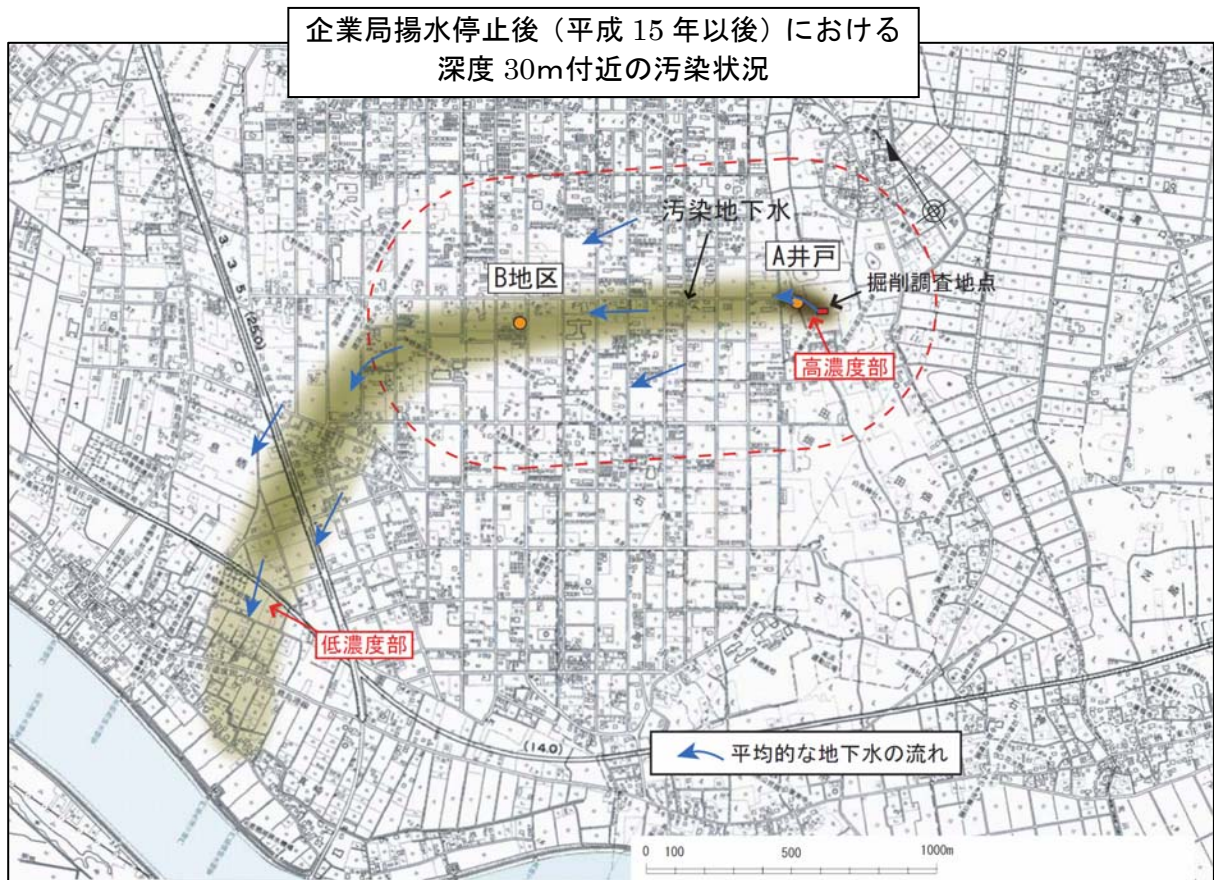
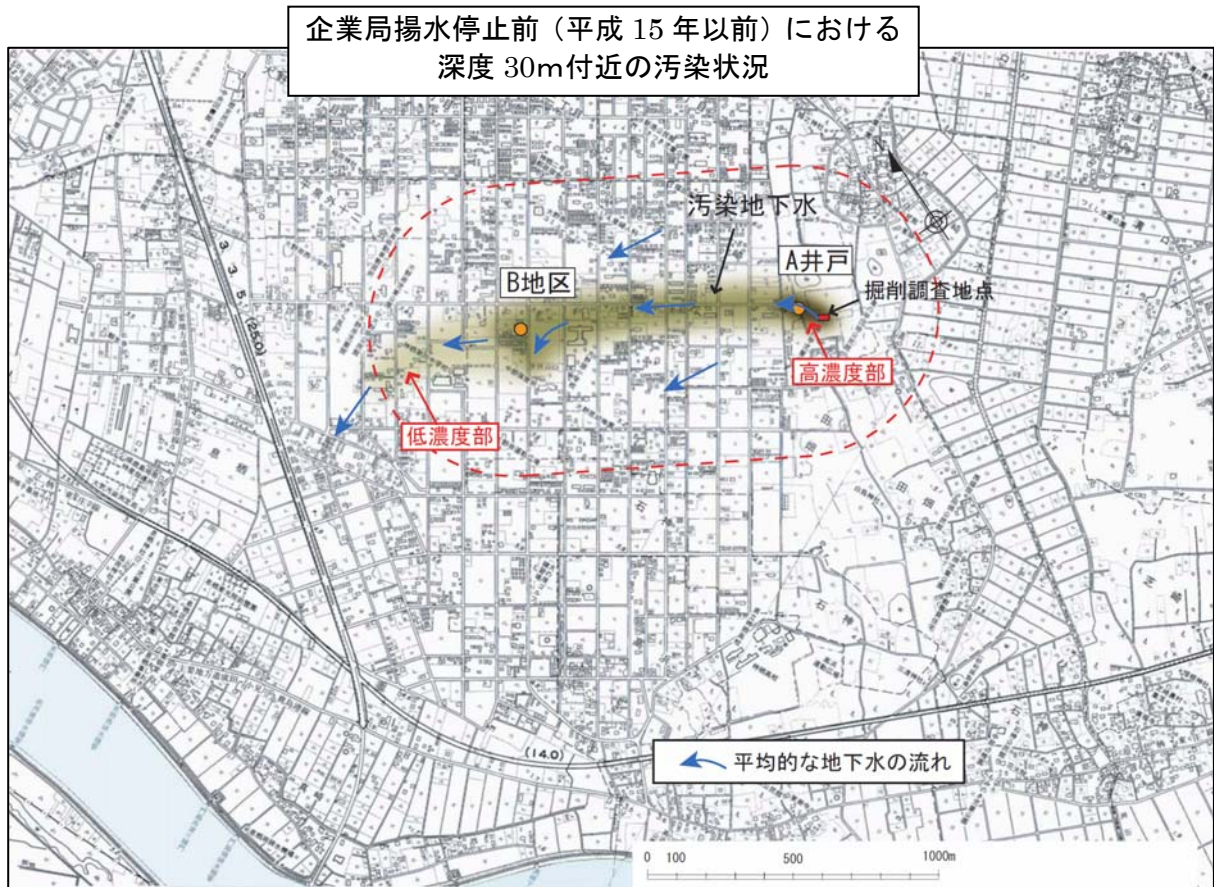


図 2-2 AB トラックを含む広域範囲における深層部地下水汚染状況図  
(企業局揚水停止前後の状況)

図 2-3 は、A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析結果より得られた A 井戸水の DPAA 推定濃度の推移を示している。

これは、汚染源から採取したボーリングコア試料の溶出試験から得られた 3,200 mgAs/L をベースに、これよりも高濃度の場合を考慮して約 3 倍の 10,000 mgAs/L、低濃度の場合を考慮して約 1/3 の 1,000 mgAs/L の 3 つのケースを汚染源での DPAA 初期濃度として設定し、A 井戸の地下水汚染を詳細に検討して再現したものであり、現況の地下水汚染濃度及び汚染分布から勘案すると、3 つのケースのうち、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ことが明らかになっている。

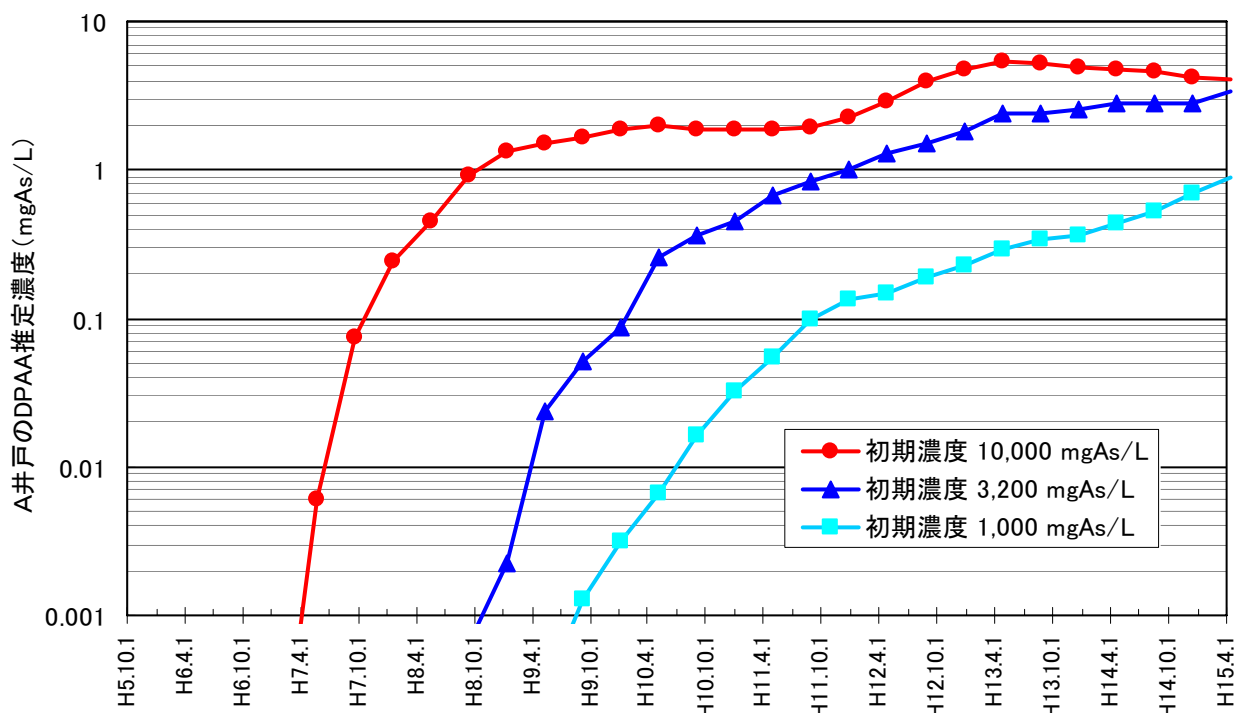


図 2-3 A 井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析による DPAA 推定濃度の推移



### 3. DPAA の代謝及び動態

#### 3.1 吸収

$^{14}\text{C}$  でラベルした DPAA ( $^{14}\text{C}$ -DPAA) 0.1 mg/kg を雄ラットに単回経口投与した結果、投与した放射活性の約 8 割が消化管から吸収され、経口吸収性は比較的高いと考えられた。また、雌に投与したときの血中放射活性との比較から、 $^{14}\text{C}$ -DPAA の体内動態に性差はないものと考えられた。

皮膚からの吸収に関しては、1,000 mg/kg/day という高用量での経皮毒性試験で DPAA に特徴的な毒性作用（黄色尿や肝臓の腫大など）がみられたことから、わずかではあるが、DPAA は皮膚からも吸収されると考えられた<sup>3)</sup>。

また、環境省による皮下組織及び脂肪を除去した雄のヘアレスラット腹部皮膚又はヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* の皮膚透過試験では、図 3-1 に示すように 2-チャンバー拡散セル（有効拡散面積 0.95 cm<sup>2</sup>）に皮膚を挟んで各セルに 32℃又は 40℃のリン酸緩衝液（PBS）を満たし、DPAA を角質層側に添加して真皮側に透過した DPAA の濃度を経時的に測定して皮膚透過係数を求めた。

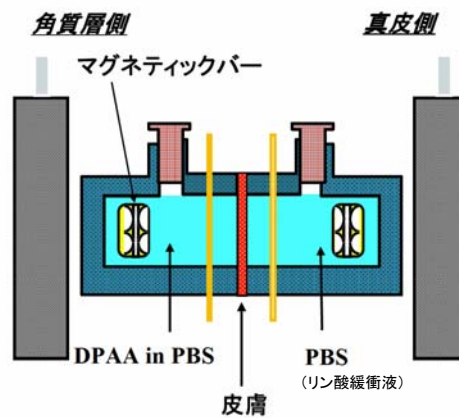


図 3-1 皮膚透過試験用 2-チャンバー拡散セルの模式図

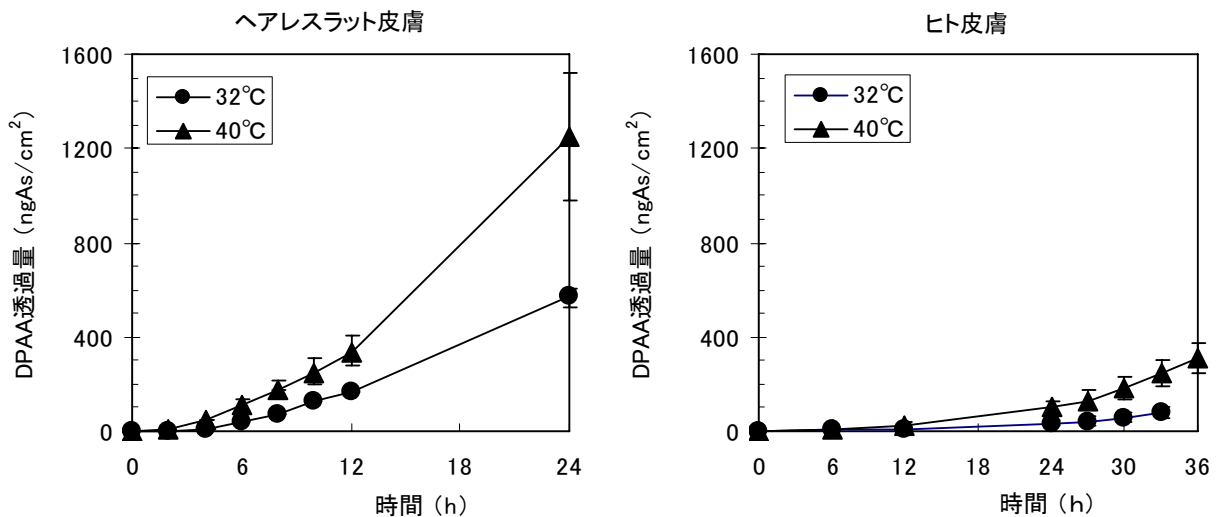


図 3-2 ヘアレスラット皮膚及びヒト皮膚を介した DPAA 累積透過量

図 3-2 に示すように、いずれの皮膚においても温度の上昇に伴う DPAA 累積透過量の増大が認められ、DPAA が真皮側に出現するまでの時間はラット皮膚で約 2 時間、ヒト皮膚で約 6 時間であり、



それまでの時間を実験初期として、定常状態とともに皮膚透過係数を算出した。

ヒト皮膚の DPAA 透過係数は表 3-1 に示すようにラット皮膚の値の約 1/2~1/5 と小さく、32°C から 40°C への温度上昇に伴う透過係数の増大はいずれの皮膚も 2~4 倍で一般的な傾向と異なるものではなかった。実験初期の透過係数は定常状態に比べてラット皮膚で 1/13~1/24、ヒト皮膚で 1/8~1/16 であり、入浴時に対応する初期の非定常での透過係数は極めて低い値であった。

表 3-1 32°C 及び 40°C における実験初期と定常状態の DPAA 透過性の比較

	ヘアレスラット( $\times 10^{-8}$ cm/s)		ヒト( $\times 10^{-8}$ cm/s)	
	0~2 時間	定常状態	0~6 時間	定常状態
32°C	0.26 $\pm$ 0.08	6.26 $\pm$ 0.42	0.14 $\pm$ 0.10	1.10 $\pm$ 0.28
40°C	1.03 $\pm$ 0.15	13.5 $\pm$ 3.98	0.26 $\pm$ 0.11	4.14 $\pm$ 1.02
増加比	4.0	2.2	2.2	3.8

40°C、0~6 時間でのヒト皮膚の DPAA 透過係数  $0.26 \times 10^{-8}$  cm/s を用いて、DPAA 濃度が 1 mgAs/L の風呂に 10 分間入浴（体表面積  $1.6 \text{ m}^2$  と仮定）した場合の吸収量を求めると、 $0.02 \mu\text{gAs}$  と算出されるが、これは消化管からの吸収率を 100% と仮定すると、入浴時に 1 mgAs/L の水 0.02 mL を飲んだ場合に相当する。なお、この見積りは DPAA 濃度が定量可能になった 6 時間目のデータを用いていることから、実際の入浴時間（1 時間以内）では透過係数はさらに低いものと推測され、吸収量は  $0.02 \mu\text{gAs}$  を下回ると考えられた。

### 3.2 分布

雌雄のラットに  $^{14}\text{C}$ -DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した結果、吸収された放射活性は全身諸器官に分布し、特に腎臓に高い割合で分布し、次いで血液、骨格筋、小腸、肝臓及び皮膚に分布した。また、分布速度は緩やかながら、中枢・末梢神経へも分布していた。その後、放射活性はこれらの器官から次第に消失していくが、168 時間後も中枢・末梢神経及び皮膚ではピーク値の 20~40% の放射活性がみられ、他の組織ではピーク値の 10% 以下から検出限界未満であったことから、中枢・末梢神経及び皮膚からの消失は比較的緩やかで、長く留まる傾向が認められた<sup>3)</sup>。雄ラットへの DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) の単回経口投与では、7 日後の主要組織から投与量の約 11.5% (肝臓で約 1%、他の臓器で 1% 以下) のヒ素が回収され、組織への分布は低かった。しかし、対照群に対する投与群の臓器中ヒ素濃度の比率をみると、他の臓器では 1~10 程度であったのに対し、脳では 1 日後に 62.3、7 日後に 91.1 と顕著に高い値を示した。なお、投与量の約 40% が脂肪組織や爪、体毛などの分析対象外の組織に分布していた可能性が考えられた<sup>6)</sup>。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -DPAA 0.3 mg/kg/day を 7 日間経口投与した結果、放射活性はほぼ全身に分布し、最終投与の 0.5 時間後にピーク値を示して経時的に低下した。最も高い放射活性を示した組織は腎臓で、次いで消化管を除くと大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経等の中枢・末梢神経系であったが、最終投与の 336 時間後までに腎臓ではピーク値の 1% 未満まで低下したのに対し、中枢・末梢神経系、皮膚、脂肪からの消失は緩徐で、ピーク値の 10% 以上の放射活性がみられ、特に皮膚ではピーク値の約 28% もあった<sup>3)</sup>。雄ラットへの DPAA 0.3、1.2、5 mg/kg/day の 28 日間経口投与では、い

ずれの投与群でも脳内の DPAA 濃度は体内組織の中で最も高い水準にあり、他には小腸、大腸、腎臓、肝臓なども高かった。最終投与（5 mg/kg/day 群）から 14 日経過後の濃度低下をみると、体外排出に伴う体毛の濃度がさらに上昇していることを除くと、脳神経系及び精巣上体で濃度低下割合の低いことが目立ち、脳が最も高いレベルにあることは大きな特徴と考えられた。また、脳内の DPAA 濃度は 0.3、1.2 mg/kg/day 群では投与量にほぼ比例して増加（4 倍程度）したが、5 mg/kg/day 群では想定される濃度よりも一桁高く（35 倍程度）、この急増傾向は脳だけでなく他の臓器にもみられ、体内濃度が急増した<sup>7)</sup>。なお、中枢神経では、大脳、小脳、延髄、視神経にほぼ均等に分布していたことから、中枢神経内での部位特異性はないものと考えられた<sup>3)</sup>。

妊娠 18 日目の雌ラットに <sup>14</sup>C-DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した結果、<sup>14</sup>C-DPAA の体内分布には性差又は妊娠にかかる大きな変動はみられず、乳腺や卵巣、子宮への分布も低かった。また、胎児の全身及び組織中の放射活性は胎盤中と同レベル又はそれ以下、胎児への放射活性の移行は投与量の 0.02% 未満であったことから、DPAA の胎児への移行は胎盤により制限されていると考えられた。胎児においても中枢神経系への移行は緩徐であり、血中濃度に対する脳中濃度の比率が母ラットで約 52%（大脳）であったのに対し、胎児では約 23% と低く、胎児では DPAA の中枢神経系への移行性は低いと考えられた<sup>3)</sup>。

生後 4 日の新生児ラット雄に <sup>14</sup>C-DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した結果、放射活性の大部分は消化管（内容物を含む）に存在したが、吸収された放射活性はほぼ全身に分布し、消化管を除くと特に血液及び肝臓に高い割合で分布した。投与 72 時間後には成熟ラットの血液、心臓、肺、肝臓、腎臓の放射活性はピーク値の約 4~9%、脳では約 50% まで低下したが、新生児ラットでは血液、心臓、肺、肝臓、腎臓の放射活性はピーク値の約 30~50% の低下で、脳ではピーク値とほぼ同程度の放射活性がみられた。ラットでは腎糸球体の形成は生後 8~14 日と考えられていることから、生後 4 日の新生児ラットでは腎臓からの排泄機能が未熟のため、腎臓ではなく血液や肝臓に分布したものと考えられた<sup>3)</sup>。

雌サルに DPAA 2 mg/kg を単回投与した結果、1、4 時間後の脳脊髄液中のヒ素濃度は対照群の約 1.5 倍、2.6 倍であったことから、DPAA は脳内に移行する可能性が示唆された。また、妊娠 50 日目の雌サルに DPAA 1 mg/kg/day を 98~121 日間経口投与した結果、高濃度のヒ素が血液中（赤血球に約 71%、血漿に約 29%）に検出され、単回投与では赤血球中の割合は投与 1 時間後で約 17%、4 時間後で約 14% であったことから、反復投与によって DPAA が赤血球に蓄積することが示唆された。投与後 198~237 日が経過すると、血液中のヒ素濃度は対照群よりも有意に高かったものの、ほぼ同じくらいにまで低下したが、血液中のヒ素の約 80% が赤血球に分布していた<sup>8,9)</sup>。

なお、ヒト及びラットの血液、血漿を用いた *in vitro* 試験では、添加した DPAA の約 2 割が血球成分と、約 6 割が血漿タンパクと結合しており、種差は認められなかった<sup>3)</sup>。

### 3.3 代謝

ヒト及びラットの肝ミクロソーム・肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験では、DPAA はいずれにおいても代謝を受けず、種差は認められなかった。また、DPAA 0.1、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day を 91 日間経口投与した雌雄ラットの肝薬物代謝酵素を測定した結果、DPAA はいずれの薬物代謝酵素も誘導しないことが明らかとなった<sup>3)</sup>。一方、雄ラットに DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) を単回経口投与した試験では、2 日目以降の尿中に微量ではあるが未知の化合物が検出された。このため、1 mgAs/kg/day (3.5 mg/kg) 前後に減らして 14 日間投与したところ、4 日目以降の尿中からごくわずかながら未知の代謝物が 2 種類検出され<sup>9)</sup>、これらの未知の代謝物は芳香環に水酸化を受けたものと推測され、DPAA が脱フェニル化を受けたものではなかった<sup>10)</sup>。

なお、投与期間内の雌サルの血液から遊離の DPAA とタンパク質に結合した DPAA が検出され、タンパク質には三価の状態に結合していたと考えられたが、主要な尿中代謝物は遊離の DPAA であり、投与終了後 198~237 日の尿中で DPAA は検出されなかった<sup>8)</sup>。

### 3.4 排泄

雄ラットに <sup>14</sup>C-DPAA 0.1 mg/kg を単回静脈内投与した結果、168 時間で投与量の 63.0% が尿中に、38.0% が糞中に排泄されたことから、主要な排泄経路は尿中排泄で、胆汁排泄も関与することが示唆された。また、0.3 mg/kg の単回経口投与では 168 時間で投与量の 99.5% (尿中に 48.2%、糞中に 51.3%) が排泄され、その約 8 割が 24 時間までに排泄されたことから、排泄は比較的速やかであると考えられたが、前述したように微量の DPAA は中枢・末梢神経及び皮膚に長く留まる傾向がみられた<sup>3)</sup>。

雄ラットに DPAA 5 mgAs/kg (17.5 mg/kg) を単回経口投与した試験では、7 日間で尿中に投与量の 23.0%、糞中に 26.5% のヒ素が排出されたが、1 mgAs/kg/day (3.5 mg/kg/day) 前後に減らして反復経口投与した試験では、14 日間の尿中排泄は投与量の約 1.2% と単回投与時を下回った<sup>9)</sup>。

雌サルに DPAA 2 mg/kg を単回経口投与した試験では、24 時間で尿中に投与量の約 40%、糞中に約 17% のヒ素が排泄された<sup>9)</sup>。また、1 mg/kg/day を 98~121 日間経口投与した試験結果<sup>8,9,11)</sup> から、投与期間内の 24 時間における排泄を概算すると、毎日の投与量の約 34% が尿中に、約 53% が糞中に排泄されていたと推定された。

体毛や爪、妊娠動物の乳汁も 1 つの排泄経路と考えられ、体毛については反復投与したラットやサルで濃縮して蓄積されることが示されている<sup>7,9)</sup>。DPAA 1 mg/kg を 98~121 日間経口投与した雌サルでは、体毛のヒ素濃度は対照群と比較して投与開始後 41~91 日に約 5 倍、投与終了後 198~237 日に約 19 倍も高く、サルの赤血球の寿命は 86~105 日であることから、赤血球中に蓄積されていた DPAA が体毛中に排出されて再分布した可能性も考えられた<sup>8,9)</sup>。

一方、乳汁については、雌ラットに <sup>14</sup>C-DPAA 0.3 mg/kg を単回経口投与した乳汁移行性試験で DPAA の乳汁中濃度は血漿中濃度を超えることはなく、同程度の半減期で消失したことから、DPAA は特に乳汁中に排泄されやすい物質ではないと考えられた<sup>3)</sup>。

## 4. 動物実験等による DPAA の毒性

### 4.1 急性毒性

DPAA の急性毒性については、NIOSH(米国国立労働安全衛生研究所)の RTECS<sup>®</sup>(Registry of Toxic Effects of Chemical Substances<sup>®</sup>) にマウスに単回経口投与したときの半数致死濃度 (LD<sub>50</sub>) として 17 mg/kg という値が収録されていたが<sup>12)</sup>、これはロシアの図書を引用したチェコの毒性データ集が出典となっており、同データ集を確認したところ、MoDL = 0.017 g/kg<sup>13)</sup> と記載されていた。MoDL は mouse oral dosis letalis (マウス経口致死量) の略で、マウスに 17 mg/kg を経口投与した時に死亡がみられたということの意味しており、致死率は不明 (LD<sub>50</sub> は間違い) であった。なお、これをヒ素換算すると、DPAA の分子量が 262.14、ヒ素の原子量が 74.92 であるため、4.9 mgAs/kg (= 17 ÷ 262.14 × 74.92) となる。

LD<sub>50</sub> に関しては、値のみの報告という論文も多く、毒性の概要を知る上では有用であっても、信頼性の評価が困難な場合が少なくない。このため、信頼性があると思われる WHO (2001) の EHC 224 に収録された無機ヒ素化合物の LD<sub>50</sub> を表 4-1 に、有機ヒ素化合物の LD<sub>50</sub> を表 4-2 に示す<sup>14)</sup>。

無機ヒ素化合物についてみると、亜ヒ酸 (強制経口投与) の 20 mg/kg、亜ヒ酸ナトリウムの (筋肉内注射) の 14 mg/kg が最小レベルの LD<sub>50</sub> であるが、亜ヒ酸では餌に混ぜて投与した場合には約 10 倍、ゼラチンカプセルに入れて投与した場合には約 20 倍大きく、投与方法による差が大きい。

一方、無機ヒ素化合物の代謝産物であるモノメチルアルソン酸 (MMA) やジメチルアルシン酸 (DMAA)、トリメチルアルシンオキサイド (TMAO)、海藻などに多く含まれるアルセノベタインなどの有機ヒ素化合物の LD<sub>50</sub> は無機ヒ素化合物の値よりも概ね 10 倍以上大きい。MMA では雌ラットの齢、DMAA ではラットの性の違いで LD<sub>50</sub> に倍以上の差がみられている。

表 4-1 EHC 224 に収録のあった無機ヒ素化合物の LD<sub>50</sub> (急性)

無機ヒ素化合物	動物種	齢	性	経路	LD <sub>50</sub> (mgAs/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	出典
亜ヒ酸	マウス	幼若	雄	経口	26-39	34.1-52.5	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	マウス	離乳児	雄	経口	26	34.5	Kaise <i>et al.</i> (1985)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口	15	20	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口 <sup>a</sup>	145	188	Harrison <i>et al.</i> (1958)
亜ヒ酸	ラット	成体	雄・雌	経口 <sup>b</sup>	293	385	Done & Peart (1971)
亜ヒ酸ナトリウム	ラット	成体	雄・雌	経口 <sup>b</sup>	24	42	Done & Peart (1971)
亜ヒ酸ナトリウム	マウス	幼若	雄	筋肉内	8	14	Bencko <i>et al.</i> (1978)
ヒ酸ナトリウム	マウス	幼若	雄	筋肉内	21	87	Bencko <i>et al.</i> (1978)
亜ヒ酸ナトリウム	ラット	幼若	不明	腹腔内	4-5 <sup>c</sup>	9.7-10.9 <sup>c</sup>	Franke & Moxon (1936)
ヒ酸ナトリウム	ラット	幼若	不明	腹腔内	14-18 <sup>c</sup>	34-44 <sup>c</sup>	Franke & Moxon (1936)
ヒ酸カルシウム	ラット	成体	雌	経口	53	298	Gaines (1960)
ヒ酸鉛	ラット	成体	雌	経口	231	1,050	Gaines (1960)
ヒ酸カルシウム	ラット	成体	雌	経皮	> 400	> 2,400	Gaines (1960)
ヒ酸鉛	ラット	成体	雌	経皮	> 500	> 2,400	Gaines (1960)

注：a は餌に混ぜて投与、b はゼラチンカプセルに入れて投与した試験、c は LD<sub>75</sub> 値を示す。

経口；強制経口投与 (a、b 以外)、筋肉内；筋肉内注射、腹腔内；腹腔内投与、経皮；皮膚塗布

表 4-2 EHC 224 に収録のあった有機ヒ素化合物の LD<sub>50</sub> (急性)

有機ヒ素化合物	動物種	齢	性	経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	出典
MMA	ラット	成体	雄	経口	1,101	Gaines & Linder (1986)
MMA	ラット	成体	雌	経口	961	Gaines & Linder (1986)
MMA	ラット	離乳児	雌	経口	> 2,200	Gaines & Linder (1986)
MMA	マウス	離乳児	雄	経口	1,800	Kaise <i>et al.</i> (1989)
DMAA	ラット	成体	雄	経口	1,315	Gaines & Linder (1986)
DMAA	ラット	成体	雌	経口	644	Gaines & Linder (1986)
DMAA	ラット	離乳児	雄	経口	1,433	Gaines & Linder (1986)
DMAA	マウス	離乳児	雄	経口	1,800	Kaise <i>et al.</i> (1989)
TMO	マウス	離乳児	雄	経口	10,600	Kaise <i>et al.</i> (1989)
アルセバタイン	マウス	離乳児	雄	経口	>10,000	Kaise <i>et al.</i> (1985)
テトラメチルアルソニウムクロライド*	マウス	離乳児	雄	経口	580	Shiomi <i>et al.</i> (1988b)
テトラメチルアルソニウムイodate†	マウス	離乳児	雄	経口	890	Shiomi <i>et al.</i> (1988b)

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、飲水投与による LD<sub>50</sub> の比較が望まれるが、そのようなデータは得られなかった。

#### 4.2 短～中期毒性

DPAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要を付録の別表 1 に示す。また、DPAA の関連物質であるモノフェニルアルソン酸 (MPAA) の結果を別表 2 に、フェニルメチルアルシン酸 (PMAA) の結果を別表 3 に示す。

ラットでは 5 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与すると雄は 10 匹中 3 匹 (以下、3/10 匹と記載する。このうち 1 匹は事故死、1 匹は回復期間 3 日目)、雌は 6/10 匹が死亡したが<sup>3)</sup>、雄マウスでは 5 mg/kg/day を 5 週間強制経口投与しても死亡はなく<sup>15, 16)</sup>、さらにマウスの標準的な飲水量 0.19 L/kg/day<sup>17)</sup> による用量換算値ではあったが、飲水に添加して経口投与した雄マウスでは約 6、19 mg/kg/day の 27 週間経口投与でも死亡はそれぞれ 1/10 匹、3/10 匹と少なかった。

神経系への影響は高用量群のラット<sup>3)</sup>、マウス<sup>15, 16, 18, 19)</sup>、サル<sup>11, 20)</sup> でそれぞれ認められている。しかし、5 mg/kg/day の経口投与でラットには 15 日目から雌雄のほぼ全数で神経学的異常 (振戦) が現れたが<sup>3)</sup>、マウスでの出現は遅く、約 5 週間後になって全数にみられた<sup>15)</sup>。また、2 mg/kg/day の経口投与で雄ラットには 71 日目から神経学的異常 (振戦) が現れ、78 日目以降は約半数でみられるようになったが、雌ラットには神経学的異常の出現はなく<sup>3)</sup>、雌サルでは 2 mg/kg/day の 100 日間の経口投与で 1/2 匹にミオクローヌス様の症状が投与後に複数回みられたただけであった<sup>11, 20)</sup>。

また、肝臓への影響については、ラットでは 28 日間経口投与の 5 mg/kg/day 群、91 日間経口投与の 2 mg/kg/day 群、マウスでは 5 週間経口投与の 5 mg/kg/day 群で GOT や GPT、ALP、総ビリルビンなどの肝臓及び胆道系障害を示唆する数値の上昇や肝臓組織の変性がみられている<sup>3, 15)</sup>。しかし、サルでは 2 mg/kg/day の 100 日間の経口投与でもこれらの数値に異常はなかった<sup>11, 20)</sup>。

ラットでは 28 日間経口投与の 1.2、5 mg/kg/day 群、91 日間経口投与の 2 mg/kg/day 群で赤血球数

やヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下などの貧血傾向がみられた。しかし、28日間投与では血液の酸素運搬能低下を代償する網赤血球数の増加はみられず、骨髄の造血細胞数が減少していたのに対し、91日間投与では網赤血球数は増加したものの骨髄に異常はなく、相反する反応を示していた<sup>3)</sup>。一方、サルでは2 mg/kg/dayの100日間経口投与でも血液への影響はみられていない<sup>11,20)</sup>。

この他、ラットでは28日間経口投与の5 mg/kg/day群、91日間経口投与の2 mg/kg/day群で胸腺への影響が認められ、免疫系への影響を精査するために実施したリンパ球サブセット解析ではDPAAに起因した変化は認められなかった<sup>3)</sup>。

これらのことから、DPAAの主要な標的組織は中枢・末梢神経系、肝臓、血液と考えられたが、DPAAの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であることが示唆された。

DPAA投与中止後の回復性については、ラットの28日間経口投与、91日間経口投与の試験で回復期間終了時にはDPAAによって発現した変化のほとんどで、消失、変化の程度や発現の減少がみられ、回復性が認められたことから、回復性は良好と考えられた。ラットの28日間投与では5 mg/kg/day群で14日間の回復期間終了時にも1/2匹に振戦がみられたが、91日間投与の2 mg/kg/day群では2週間内に振戦は消失した<sup>3)</sup>。

DPAAの関連物質であるMPAAの28日間経口投与では、中枢・末梢神経系への影響は最高用量群(15 mg/kg/day)の2/10匹で死亡前日に振戦がみられただけであり、PMAAの28日間経口投与では最高用量群(5 mg/kg/day)でも中枢・末梢神経系への影響はみられなかったが、肝臓への影響がともに最高用量群でみられた。これらの結果から、DPAA及び関連物質の毒性を比較すると、DPAA>PMAA>MPAAの順であった<sup>3)</sup>。

なお、経皮吸収による影響については、1,000 mg/kg/dayという高用量での7日間皮膚塗布で黄色尿や肝臓の腫大などのDPAAによると考えられる毒性作用はみられたが、中枢・末梢神経系への影響は出現しなかった<sup>3)</sup>。

#### 4.3 生殖・発生毒性（次世代への影響）

DPAAの生殖・発生毒性（次世代への影響）試験結果の概要を付録の別表4に示した。

ラットでは外表系や内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率に有意な増加はなく<sup>3)</sup>、サル<sup>11)</sup>でも形態異常はみられていないことから、DPAAには催奇形性はないものと考えられた。

生殖能に対する影響については、交尾前14日から交尾期間を経て妊娠7日目まで強制経口投与したラットの3 mg/kg/day群で状態悪化に伴う二次的な交尾率の低下がみられたが、受胎率には影響はなかった。また、初期胚発生への影響として黄体数、着床数及び生存胚数の低下、早期死亡胚数、着床前後ならびに総胚死亡率の増加が認められ、原因として雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響により生じた変化の可能性が考えられた<sup>3)</sup>。

妊娠期及び授乳期に母体を介してDPAAにばく露された新生児に対する影響については、ラットでは生存率や一般状態、体重、生後形態分化、反射反応性、運動協調機能、学習機能、生殖機能のいずれにも影響はなかった。妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで強制経口投与したラット

の児 (F<sub>1</sub>) で、生後 4~5 週齢時に実施したオープンフィールド試験における行動検査結果 (立ち上がり数、身繕い数) は雄では最低用量の 0.1 mg/kg/day 群でも有意に低く、雌で差はなかったが、8~9 週齢時に別の児で実施した試験では雄の 0.3、1 mg/kg/day 群、雌の 0.1、0.3 mg/kg/day 群で立ち上がり数が有意に低かった。実験動物におけるオープンフィールド試験の結果の解釈については、各測定指標の意味づけや評価方法も確定的なものとはいえず、F<sub>1</sub> 雌の 8~9 週齢時の結果は用量に依存したものでなかったことから、本試験結果の解釈には十分な留意が必要であると考えられた<sup>3)</sup>。妊娠 50 日目から出産までの約 100 日間に 1 mg/kg/day を強制経口投与してばく露させたサルの児で、生後 30~40 日に実施した神経機能検査 (握力、疼痛反応、聴覚反応、瞳孔反応) に影響はみられなかった<sup>11)</sup>。一方、授乳期間を通して 5 mg/L の濃度で親に飲水投与し、母乳を介して DPAA をばく露させたマウスの児では、7 週齢以降に実施した回転棒試験で 7 日間のトレーニング日数に伴う成績の向上 (回転棒から落下するまでの時間の延長、落下回数の減少) は対照群に比べて劣り、明暗試験法及び高架式十字迷路試験で不安感受性の亢進がみられたと報告されている<sup>19)</sup>。マウスでは母乳を介した DPAA の影響として児の情動性の変化が示唆されているが、ラットでは乳汁を介した DPAA の移行は多くないことから、他の行動試験方法などを組み合わせた総合的な評価が必要と考えられた。

新生児期に DPAA を投与した時の影響については、生後 4 日齢のラットに 28 日間強制経口投与した試験で、0.3、1 mg/kg/day 群の雄の赤血球数が有意に低かったが、赤血球の変化は軽微なもので、正常と考えられる範囲を逸脱するようなものではなく、この時期は赤血球数が急激に増加する時期に当たるが、造血系器官への影響や代償作用による変化もみられなかった。この他には、1 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓組織、雌で体重や肝臓重量への影響などがみられたが、中枢・末梢神経系への影響の出現はなく、DPAA は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かった<sup>3)</sup>。

#### 4.4 遺伝子傷害性

*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537)、大腸菌 (WP2*uvrA*/pKM101) の 5 菌株を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系 (S9 mix) 添加の有無にかかわらず陰性の結果が得られ、DPAA は変異原性を有さないと考えられた<sup>3)</sup>。

チャイニーズハムスター肺細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 添加の有無によらず染色体構造異常を誘発し、染色体構造異常の D<sub>20</sub> 値 (分裂中期細胞の 20% に異常を誘発させるために必要な用量) は短時間処理法の S9 mix 無添加の条件下で 0.93 mg/mL、S9 mix 添加の条件下で 0.92~0.99 mg/mL、連続処理法 24 時間処理で 0.11 mg/mL であった。しかし、数的異常については、短時間処理法 S9 mix 添加の条件下で用量依存性のない誘発がみられたが、その他の条件で数的異常細胞の出現頻度は 5% 未満であった<sup>3)</sup>。また、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株 (V79 細胞) でも 24、48 時間処理の高濃度域で染色体構造異常を誘発したが、それほど高頻度ではなかった。数的異常については 24 時間処理で誘発されなかったが、48 時間処理では低い頻度で誘発がみられた。なお、有糸分裂指数の上昇を引き起こした条件では、時間及び濃度依存的に

分裂期細胞の中心体異常及びこれらに関連した紡錘体異常の誘発がみられた<sup>21,22)</sup>。

*in vivo* 試験系では、雌雄に DPAA を経口投与して実施した小核試験では、骨髄細胞の小核頻度は対照群と有意差がなく、DPAA は小核誘発性を有さない（陰性）と考えられた<sup>3)</sup>。

#### 4.5 細胞毒性

これまで、ジフェニルクロロアルシン (DA) やジフェニルシアノアルシン (DC) といったあか剤（くしゃみ剤）成分そのもの、その関連物質の DPAA、MPAA、PMAA などの有機ヒ素化合物に関する情報は限られたものしかなく、これらの毒性について同一の生物種・試験系により同一機関で試験し、相対的に評価した事例は少なかった。このため、あか剤とその関連する有機ヒ素化合物、無機ヒ素化合物及びその代謝物である有機ヒ素化合物等の合計 18 種類のヒ素化合物について毒性試験を行い、それらの毒性を相対的に比較することとした。この場合、ラットなどの実験動物を用いて死亡をエンドポイントにした急性毒性試験の実施も考えられたが、評価の主目的が毒性の相対比較であること、ヒ素の毒性は細胞内のチオール (SH) 基との結合による細胞代謝の阻害と考えられることなどから、動物愛護の精神も考慮し、細胞毒性試験により評価を行うこととした。

細胞毒性試験では幾つかの細胞種を候補としたが、再現性や取り扱い性を考慮し、最も多用されている細胞種の一つであるヒト子宮頸癌細胞株 (HeLa 細胞) を採用し、異なった濃度でヒ素化合物を含む培地で HeLa 細胞を 24 時間培養した後、細胞内脱水素酵素活性を測定した<sup>23)</sup>。

各ヒ素化合物について、細胞内脱水素酵素活性の阻害曲線より算出した 50%阻害濃度 (IC50) 及び DPAA の IC50 を基準とした相対毒性 (DPAA の IC50 / ヒ素化合物の IC50) を表 4-3、図 4-1 に示す。

HeLa 細胞では、DPAA の細胞毒性は無機ヒ素化合物の代謝物である有機ヒ素化合物のジメチルアルシン酸 (DMAA) とほぼ同じであり、ヒ素化合物の原子価状態（三価及び五価）で毒性を比較したところ、明らかに五価に比べて三価のヒ素化合物の方が毒性が強い結果であった。

このように、三価のヒ素化合物の方が DPAA を含む五価のヒ素化合物の細胞毒性よりも高いという結果は、図 4-2 に示したラット心臓微小血管内皮細胞株 (RHMVEC 細胞)<sup>24)</sup>、マウス初代肝細胞<sup>25)</sup> を用いた細胞毒性試験でも認められている。RHMVEC 細胞では、HeLa 細胞に比べて全般的に細胞毒性は強く現れていたが、DPAA の細胞毒性は五価の無機ヒ素化合物（ヒ酸ナトリウム）と同程度であり、マウス初代肝細胞では五価と三価の無機ヒ素化合物の間であった。

また、RHMVEC 細胞、マウス初代肝細胞に対する細胞毒性と細胞内ヒ素取り込み量の検討では両者の間に良い相関がみられ、五価に比べて三価のヒ素化合物の細胞毒性が高いのは、三価のヒ素化合物の細胞内への取り込み率が高いことに起因しているものと考えられている<sup>24,25)</sup>。



表 4-3 細胞毒性試験結果 (HeLa 細胞)

分類	化合物名	化学式	As の価数	IC50 (mg/L)	相対毒性 <sup>1)</sup>
あか剤	ジフェニルクロロアルシン(DA)	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> AsCl	三価	0.801	200
	ジフェニルシアノアルシン(DC)	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> AsN	三価	0.567	280
関連する有機ヒ素化合物	<b>ジフェニルアルシン酸(DPAA)</b>	<b>C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>AsO<sub>2</sub></b>	<b>五価</b>	<b>157</b>	<b>1</b>
	モノフェニルアルソン酸(MPAA)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> AsO <sub>3</sub>	五価	> 201	< 0.78
	フェニルアルシンオキシド(PAO)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> AsO	三価	0.0557	2,800
	ビス(ジフェニルアルシン)オキシド <sup>2)</sup> (BDPAO)	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> As <sub>2</sub> O	三価	0.707	220
	フェニルメチルアルシン酸(PMAA)	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> AsO <sub>2</sub>	五価	25.2	6.2
	トリフェニルアルシン(TPA)	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> As	三価	200	0.78
	トリフェニルアルシンオキシド(TPAO)	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> AsO	五価	460	0.34
無機ヒ素化合物	三酸化二ヒ素(亜ヒ酸)	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	三価	1.64	96
	亜ヒ酸ナトリウム	NaAsO <sub>2</sub>	三価	1.68	93
	五酸化二ヒ素(ヒ酸)	As <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	五価	26.9	5.8
	ヒ酸カルシウム	Ca <sub>3</sub> As <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	五価	> 42.2	< 3.7
	ヒ酸水素二ナトリウム(七水和物)	Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	五価	83.6	1.9
無機ヒ素化合物の代謝物である有機ヒ素化合物	モノメチルアルソン酸(MMA)	CH <sub>5</sub> AsO <sub>3</sub>	五価	886	0.18
	ジメチルアルシン酸(DMAA)	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> AsO <sub>3</sub>	五価	151	1.0
	アルセノベタイン(AsBe)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> AsO <sub>2</sub>	五価	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>
かつて飼料添加剤として使用された有機ヒ素化合物	p-アルサルニル酸	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> AsNO <sub>3</sub>	五価	1,410	0.11

注：1) DPAA の IC50 を 1 としたときの相対値で、有効数字 2 ケタで表示した。

2) 最大濃度でも 20%以上の細胞内脱水素酵素活性阻害がないため、IC50 が算出されなかった。

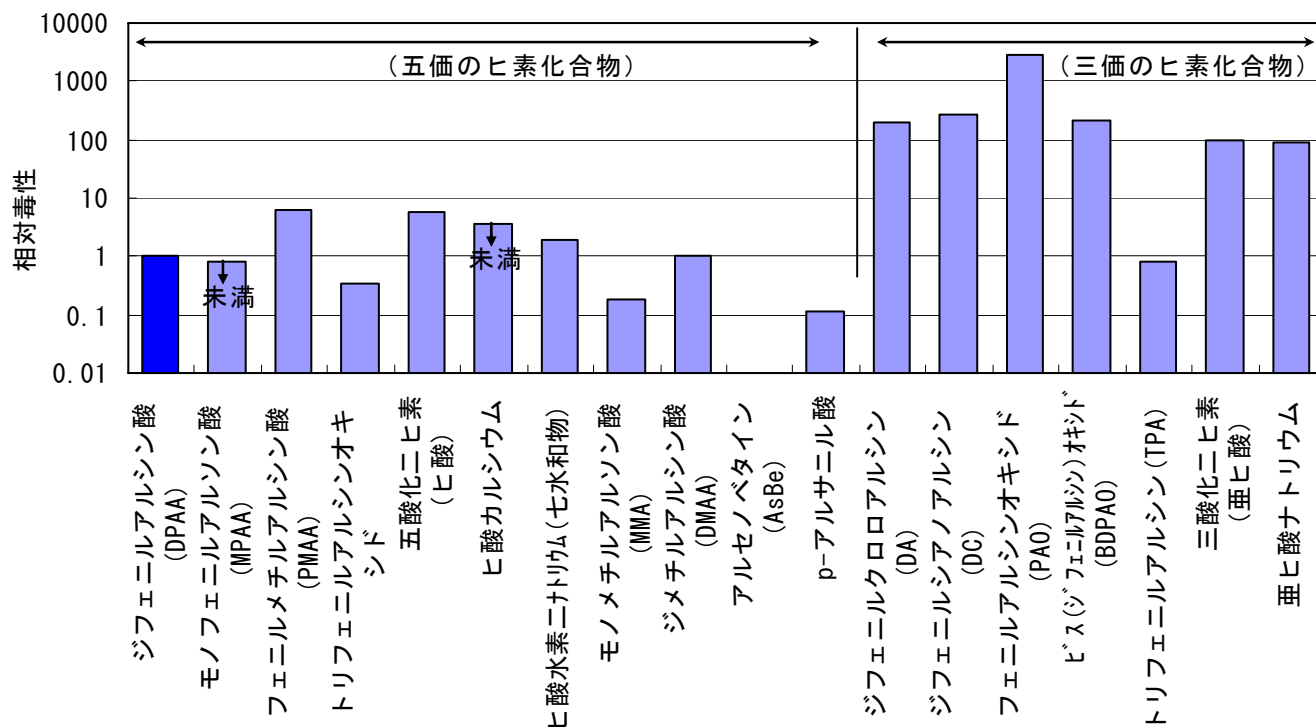


図 4-1 ヒ素化合物の HeLa 細胞に対する相対毒性 (DPAA の細胞毒性に対する相対値)

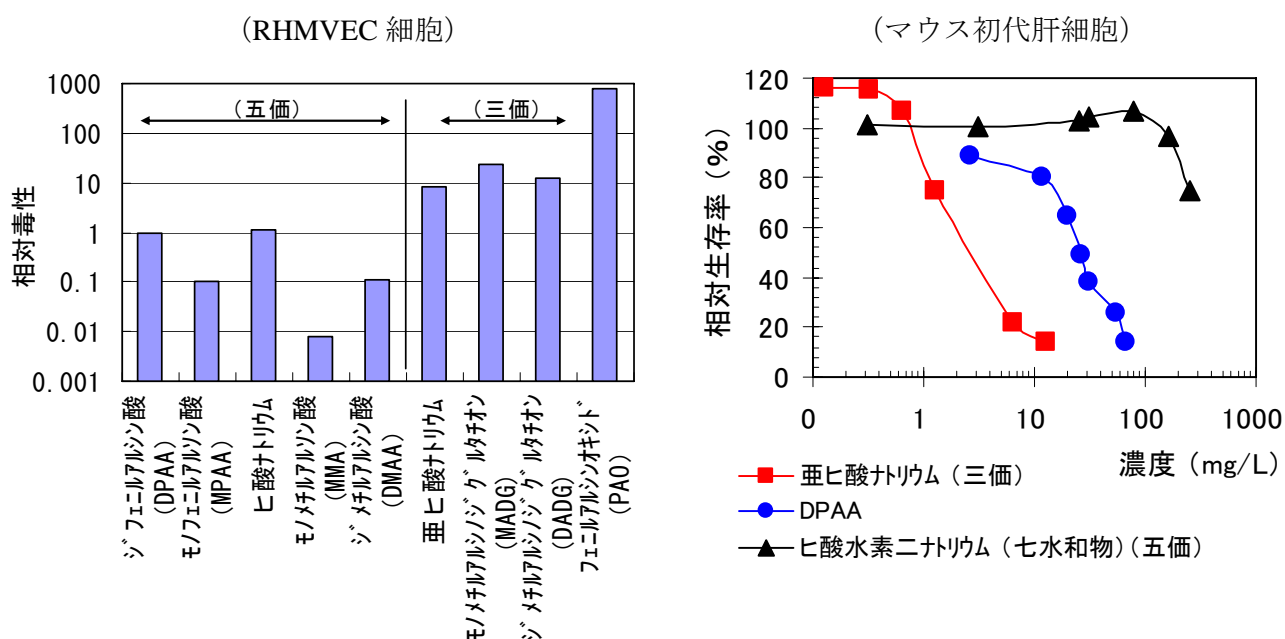


図 4-2 RHMVEC 細胞及びマウス初代肝細胞に対するヒ素化合物の相対毒性

無機ヒ素化合物の主要な尿中代謝物はモノメチルアルシニン酸 (MAA)、ジメチルアルシニン酸 (DMAA) であるが、ヒ素とグルタチオンの複合体が胆汁中に排泄されることがラットで認められており<sup>26, 27, 28, 29, 30, 31, 32</sup>、三価に還元されたヒ素とグルタチオンの複合体を中間代謝物とした代謝経路が新しく推定されている<sup>31</sup>。グルタチオンとは、生体内の酸化還元反応に関与するとともに、有害化学物質とグルタチオン抱合を形成して細胞外に排出する解毒作用にも関与する物質で、細胞外にも存在するが、細胞内には 100~1,000 倍高濃度で含まれている。

ヒトの肝癌細胞株 (HepG2 細胞) を用いた試験では、細胞内グルタチオン (GSH) の枯渇処理は DPAA や DMAA の細胞毒性を低下させ、三価の無機ヒ素の細胞毒性を増強したが、培養液への GSH 添加は無機ヒ素の細胞毒性を低下させ、DPAA の細胞毒性を増強し、GSH が DPAA の細胞毒性を修飾することが示唆された<sup>21, 22</sup>。このため、DPAA とグルタチオンの複合体 (DPA-GS ; ヒ素は三価) を合成して細胞毒性を検討した結果、DPA-GS の細胞毒性は DPAA の約 1,000 倍高く、細胞内 GSH の枯渇処理で増強され、培養液への GSH 添加で低下した<sup>33, 34, 35</sup>。DPA-GS の細胞内への取り込みは DPAA に比べて早く、また量も約 10 倍多く、GSH の添加で取り込みは顕著に抑制され、枯渇処理で増加した。一方、DPAA の細胞内取り込み量は GSH の枯渇処理や添加の影響を受けなかったことから、GSH による DPAA の細胞毒性の変化は DPAA の細胞内取り込み量が増加したことによるものではなかった。培養液中の DPA-GS は GSH 存在下では比較的安定であるが、非存在下では不安定で急速に分解されるため、DPA-GS の分解によって生じた毒性・細胞透過性の高い不安定な中間体が細胞毒性の原因物質ではないかと考えられている<sup>34, 36</sup>。

また、DPAA をばく露した HepG2 細胞のタンパク質を網羅的に解析した結果、唯一発現の低下したタンパク質は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の供給に関わる重要な酵素であるグルタミンナーゼ (GAC) であり、その発現量は濃度、時間に依存して低下し、グルタミン酸産生における

主要酵素と考えられているリン酸活性型グルタミナーゼ（PAG）の活性低下を伴っていた。GACの低下はヒトの子宮頸癌細胞株（HeLa）や神経芽細胞腫株（SH-SY5Y）でもみられたが、三価の無機ヒ素やジメチルヒ素化合物ではGACの発現に有意な変化はなかったことから、DPAAによるGACの選択的阻害がDPAAの脳神経系への影響に関連している可能性が示唆されている<sup>37,38)</sup>。

一方、DPAA 15 mg/kg を単回又は 5 mg/kg/day を 5 週間強制経口投与した ICR マウスの脳で唯一みられた組織病理学的変化は小脳のプルキンエ細胞を主とした核濃縮で、ニトロ化ストレス及び酸化ストレスに対する陽性反応を示したプルキンエ細胞の頻度は大きく増加していた。また、2.5~15 mg/kg を単回投与した 24 時間後の酸化ストレスは小脳で用量に依存して有意に増加したが、大脳などの他の組織での増加はなく、小脳では活性酸素種を消去するグルタチオンペルオキシダーゼ活性の有意な上昇もみられた。これらの結果と三価のジフェニルヒ素化合物やジメチルヒ素化合物を用いた *in vitro* 試験の結果から、DPAA が還元されてできた三価のジフェニルヒ素化合物が小脳で酸素分子の存在下に小脳皮質に豊富にある一酸化窒素と反応してニトロ化ストレスを誘発する活性種を生じるメカニズムが示唆され、酸化性ストレスについてもこの活性種に起因する可能性が考えられた。一酸化窒素は小脳の神経調節と血液循環に関係する重要な細胞内及び細胞間の分子メッセンジャーであるため、DPAA による小脳の機能障害は酸化ストレス及びニトロ化ストレスによるプルキンエ細胞の損傷やプルキンエ細胞内の一酸化窒素濃度の低下にもとづくものと考えられ、一酸化窒素濃度の低下にともなう小脳の血流量低下も合理的に説明できるとされている<sup>16)</sup>。

#### 4.6 長期毒性

DPAA を長期間投与した動物実験の情報は得られなかった。

環境省では今後、ラットを用いた長期毒性試験を実施する予定である。

## 5. 健康影響

高濃度のヒ素（4.5 mgAs/L。その後の検査で 1.3~2.1 mgAs/L の DPAA）が検出された A 井戸のある住宅は平成 2 年頃に建設された戸建ての集合賃貸住宅である。平成 8 年以降は 13 世帯計 36 人が居住したことがあり、うち 3 人が既に死亡していた。また、2 世帯 3 人のうち、2 人は A 井戸水を飲用しておらず、他の 1 人も平成 13 年春に転出していた。従って、11 世帯 30 人が A 井戸水を継続的に飲用していた履歴があり、ヒ素による地下水汚染が確認された平成 15 年 3 月時点での居住者は 14 人であった。

### 5.1 健康影響調査

#### (a) 神経系を中心とした自覚症状

平成 15 年 4 月に、A 井戸の水を飲用していた 11 世帯 30 人中 28 人、A 井戸から西方に約 1 km 離れ、比較的高濃度のヒ素（0.14~0.43 mgAs/L。その後の検査で 0.10~0.23 mgAs/L の DPAA）が井戸水から検出された地点（B 地点）の 12 世帯 44 人中 35 人、A 井戸の概ね半径 300 m 以内の 88 世帯 185 人を対象として、神経系を中心とした 26 項目の症状について出現状況の調査が茨城県潮来保健所で実施された<sup>39)</sup>。A 井戸水を飲用していた人（以下、A 井戸水飲用者）で訴えが有意（ $p < 0.01$ ）に多かった症状は 20 項目あり、図 5-1 に示す通りであった。

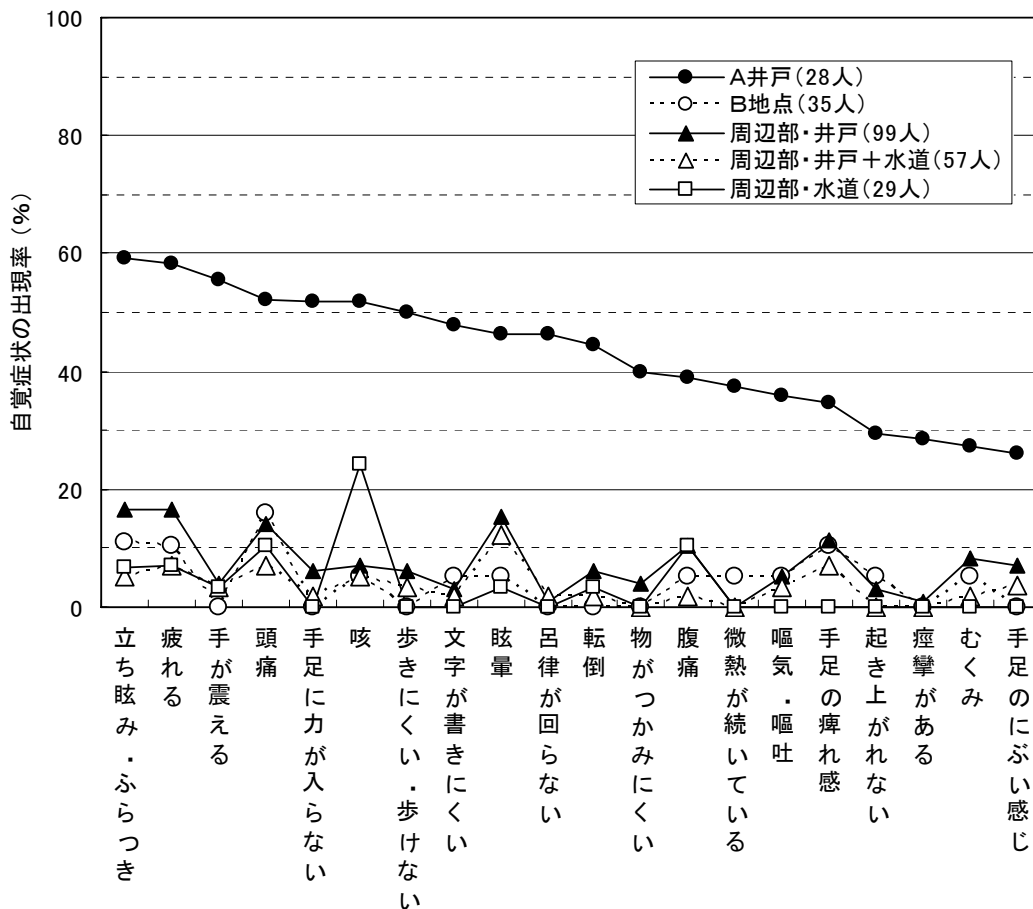


図 5-1 住民にみられた神経系自覚症状などの飲用水別出現率  
(A 井戸水飲用者で有意に高かった 26 項目中 20 項目の自覚症状を出現率が高い順に図示した。)

A井戸水飲用者では、立ち眩み・ふらつき、疲れる、手が震える、頭痛、手足に力が入らない、咳、歩きにくい・歩けないが50%以上の出現率でみられ、文字が書きにくい、眩暈、呂律が回らない、転倒、物がつかみにくいも40%以上の出現率でみられた。一方、B地点の井戸水飲用者では頭痛、立ち眩み・ふらつき、疲れる、手足の痺れ感が10~16%の出現率でみられたが、これらの出現率は周辺部の井戸水飲用者と同程度であり、A井戸水飲用者のようにいくつかの症状がそろった人はみられなかった。この調査はDPAAによる地下水汚染が報道されてから実施されたため、報道によるバイアスの影響も考えられるが、この点を考慮してもA井戸水飲用者での出現率は高いと考えられる。

これらの訴えの多かった症状については、A井戸水飲用者の12名が転居や入院等によって飲用を中止すると比較的短期間(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した。また、A井戸から水道水に飲用水を切り換えて以後、現居住者についても症状の改善がみられている。

A井戸水を飲用していない居住者2人では、自覚症状はみられなかった<sup>39,40)</sup>。

#### (b) 健康診査による臨床所見

A井戸水飲用者30人中27人については平成15年4月、B地点の36人については5月に神経内科専門医及び皮膚科専門医による診察が実施され、皮膚科学的には明らかな所見はなかった<sup>39,40)</sup>。

A井戸水飲用者では、他医療機関での過去の診断情報なども加えると、表5-1に示すように30人中22人に中枢神経症状の所見があり、眩暈、ふらつきや四肢の協調運動障害などの小脳症状が20人、姿勢時振戦又はミオクローヌスが16人、睡眠障害(夜驚や不眠)が9人、視覚障害が5人、記銘力障害が5人にあった。また、12歳以下の小児7人中4人で精神発達遅滞がみられた<sup>41)</sup>。

一方、B地点の36人では、小脳症状が4人(11%)、うち2人に姿勢時振戦又はミオクローヌスの所見があったが、2人は他の疾病の治療中で、他の1人も軽度の振戦であった<sup>39)</sup>。

その後、A地区、B地区の134人にまで健康診査の対象者を拡大しても中枢神経系症状の有所見者数にはほとんど増加はなく、A井戸水飲用者の有所見者数は明らかに多く、有所見率はB地点と比べると有意( $p < 0.01$ )に高かった<sup>42)</sup>。

表 5-1 健康診査による臨床所見の概要

臨床所見	A井戸水飲用者(30人)	B地点(36人)
中枢神経症状	22人(73%)	4人(11%)
・小脳症状(眩暈、ふらつき、四肢の協調運動障害など)	20人(67%)	4人(11%)
・姿勢時振戦又はミオクローヌス	16人(53%)	2人(5.6%)
・睡眠障害(夜驚や不眠)	9人(30%)	—
・視覚障害	5人(17%)	—
・記銘力障害	5人(17%)	—
・精神発達遅滞	小児7人中4人	—

### (c) 生体試料中のヒ素濃度

A井戸水飲用者では、平成15年4月17日又は19日に採取した27人中10人の尿から5.8~104 ngAs/gのDPAAが検出され、いずれも3月時点での居住者であった。また、6月7日に採取した毛髪では25人中12人で3.3~942 ngAs/g、手爪では18人中11人で141~2,067 ngAs/gのDPAAが検出され、このうち4人は1~2年前に転居していた人達であった。

B地点では、5月3日に36人の尿を採取してジフェニルアルシン化合物を測定したところ、17人からジフェニルアルシン化合物が検出された<sup>39)</sup>。

## 5.2 DPAAによる健康影響と考えられる初期症状

DPAAによる健康影響と考えられる初期症状は、ふらつき、四肢の協調運動障害（小脳症状）、姿勢時振戦、ミオクロヌス等が考えられる。

## 5.3 DPAAによる健康影響と考えられる症状出現の時期

A井戸水飲用者の間では、平成13~14年頃にDPAAによると考えられるふらつきなどの症状が初めて出現（初発）したという人が多くみられた。このため、A井戸水飲用者30人を対象に、DPAAによると考えられる症状の初発時期の推定を実施した。なお、A井戸の近傍にあって、A井戸よりもDPAAの投棄地点に近い位置（地下水流の上流側）にある住宅（X住宅）でもDPAAによる小脳症状と考えられる症例が平成12年にみられ、その後、平成12年6月に井戸水から水道水への転換が行われている。しかし、X住宅井戸の汲み上げ深度や汲み上げ能力が分っておらず、DPAA濃度が不明であるため、以下の分析から除外した。

この際、健康診査による臨床所見は認められたものの自覚症状がなかった人、症状の訴えはあったがDPAAを含む井戸水の飲用開始以前からの症状であったり、一過性の出現で終わっていた人、既往症などによる他の要因も懸念される人などがあったことから、症状の増悪傾向や複数の症状の出現、井戸水の飲水中止による症状の改善傾向、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した。また、小児では成人と比べて曖昧な部分が多く、バリエーションが非常に広いことから、成人での発症状況も考慮しながら小児の初発時期を推定した。なお、初発症状に関しては、既往症との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い、初発時期についても早めの時期に推定した。また、DPAAのばく露を受けてから症状が出現するまでに時間のズレがあると考えられるが、その点を考慮しても安全側の評価となっている。

図5-2の上段にDPAAによると考えられる症状の初発時期の累積分布を、下段にA井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析結果より得られたA井戸水のDPAA推定濃度の推移を示す。

なお、井戸水の飲用期間は世帯や個人ごとに異なるが、具体的な飲用期間を記載すると個人が特定される可能性があることから、平成11年には既に飲用していた人、平成13年秋季以降に飲用を開始した人の2群に分けて累積分布を表記した。また、下段のDPAA推定濃度の推移には、A井戸詳細地下水汚染シミュレーション現況再現解析において、汚染源でのDPAAの初期濃度を10,000

mgAs/L、3,200 mgAs/L 及び 1,000 mgAs/L の 3 つのケースを設定して、A 井戸の地下水汚染を再現した結果を示した。上記解析によれば、現況の地下水汚染濃度及び汚染分布から勘案すると、3 つのケースのうち、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ことが明らかになっている。

個人の特定を避けるために分けた 2 群のうち、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。以後、徐々に他の人でも症状がみられるようになり、半数以上の人に症状がみられるようになったのは平成 13 年 2 月で、DPAA 推定濃度は 1.9 mgAs/L (0.2~5.1 mgAs/L の範囲内) であり、最も遅かった人の初発時期は平成 14 年 4 月であった。累積人数の変化には増加と停滞を繰り返す断続的なパターンがみられた。

一方、平成 13 年秋季以降に A 井戸水の飲用を開始した人の中で早い人は約 5 ヶ月で症状が現れており、その時の DPAA 推定濃度は 2.6 mgAs/L (0.4~4.7 mgAs/L の範囲) で、DPAA 濃度が高かったことから比較的短期間での発症に結びついたと考えられる。

また、初発時期について、小児と成人とで明らかな差は示唆されなかった。

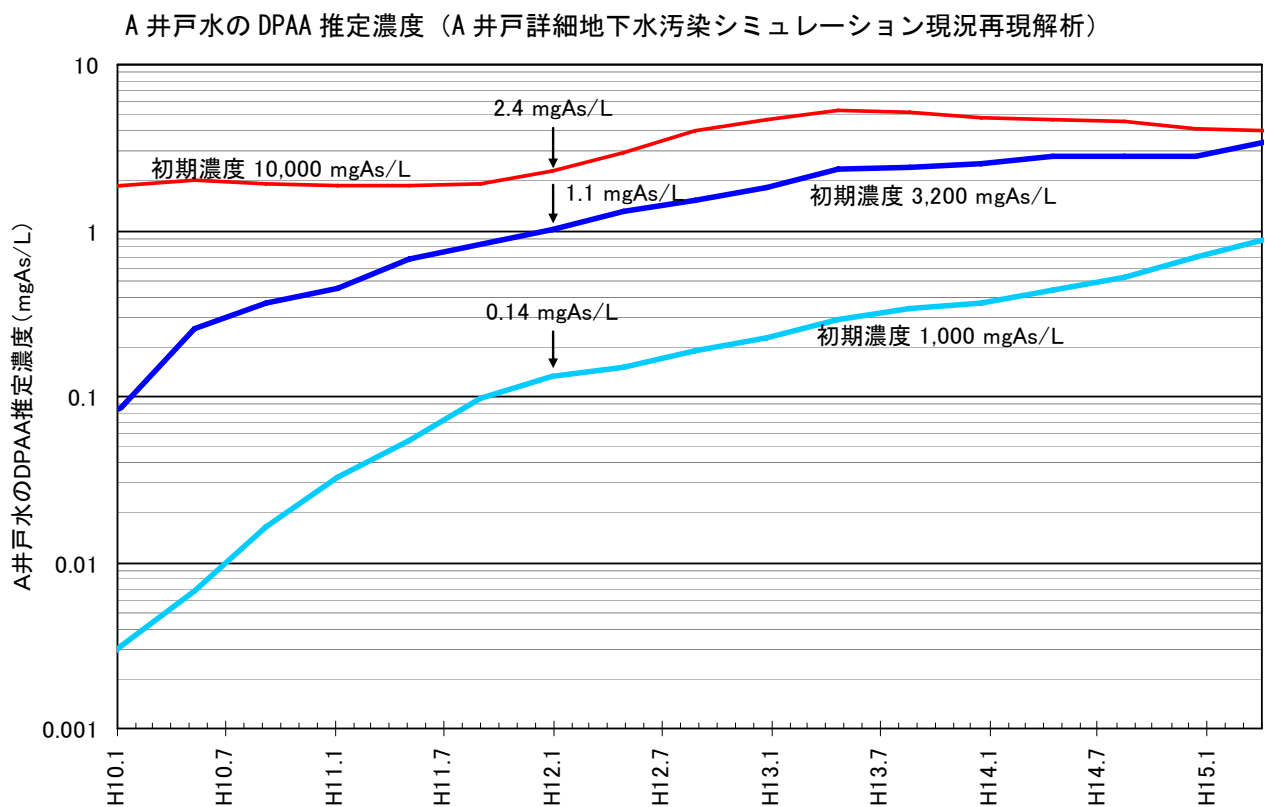
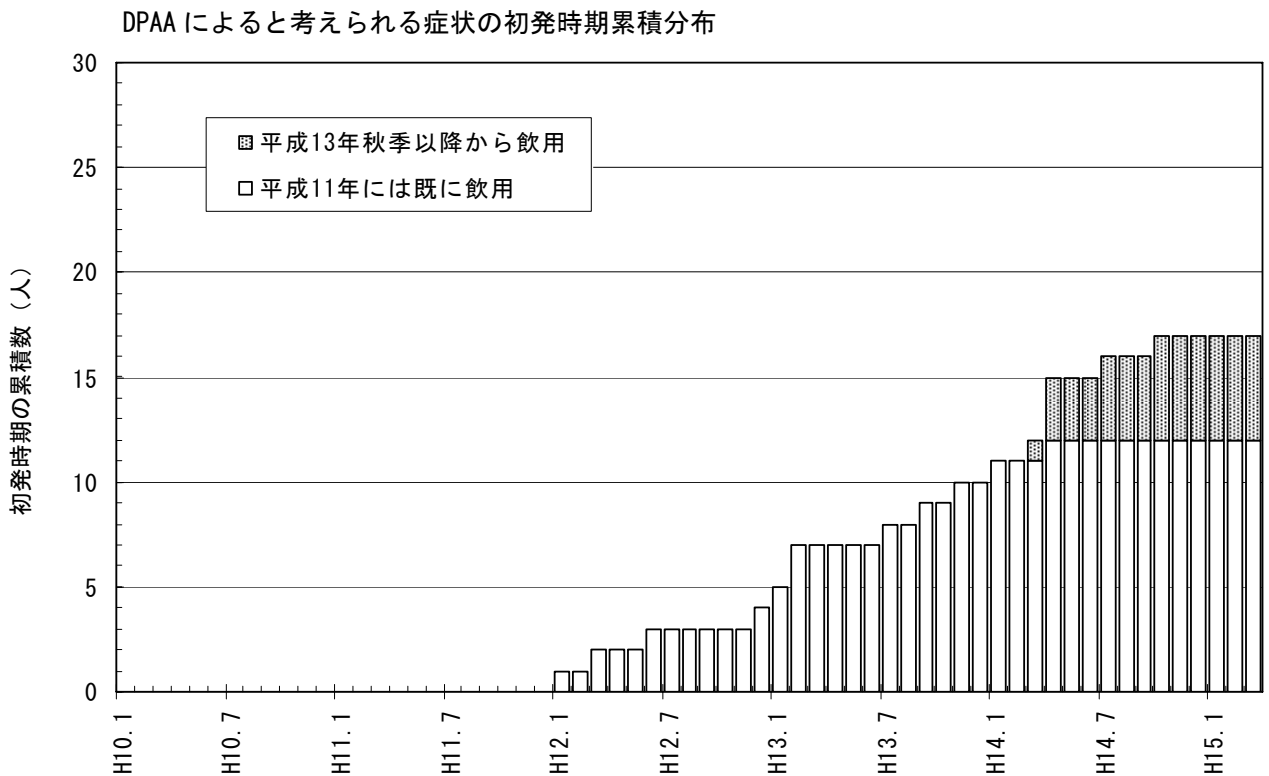


図 5-2 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移 (臨床所見はあったが、自覚症状のなかった人など、初発時期の推定困難なケースは除外した。初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であった。)



## 5.4 DPAA 摂取量と初発時期

A 井戸水の 1 日当たりの飲水量については、水、お茶・コーヒー等、ご飯、汁物、水割り等として健康診査時などに聞き取りで調査がなされていたが、いずれも単位は杯（カップ数）であり、具体的な量は不明であった。このため、下記の資料を参考にして各 1 杯当たりの水量を年齢別に設定し、表 5-2 に示すように A 井戸水の 1 日当たりの総飲水量を求め、これと症状のみられた人では初発時期、症状のみられなかった人では飲水中止時の DPAA 推定濃度とを乗じ、健康診査時の体重又は標準体重（BMI=22）で除して 1 日体重 1kg 当たりの DPAA 摂取量（ $\mu\text{gAs/kg/day}$ ）を算出した。

[参考] 平成 6 年幼児健康栄養調査 東京都衛生局健康推進部健康推進課<sup>43)</sup>  
 平成 14 年度児童生徒の食事状況調査 (独) 日本スポーツ振興センター健康安全部<sup>44)</sup>  
 平成 15 年度国民健康・栄養調査 厚生労働省<sup>45)</sup>

表 5-2 A 井戸水の飲用状況と中枢神経系症状の有無（飲水量の多い順）

No.	1 日当たりの飲水量（単位；杯）					総飲水量 (L)	中枢神経 症状の有無
	水	お茶等	ご飯	汁物	水割り等		
1	4	12	3	1	0	3.1	(+)
2	4	4	2	4	4	2.6	(+)
3	10 <sup>a</sup>	0	0	0.5	0	2.1	(+)
4	6	0	2	4	0	2.0	(+)
5	0	9	2	2	0	1.9	(+)
6	1	9	1	1	0	1.8	(+)
7	6	0	2	2	0	1.7	(+)
8	0	5	1	4	0	1.5	(+)
9	0	5	2	4	0	1.4	(+)
10	1	15 <sup>a</sup>	0	1	0	1.2	(+)
11	4	0	1	2	0	1.2	(+)
12	2.5	0	3	2	0	1.1	(+)
13	2	3	1	0	0	1.0	(-)
14	3	0	1	1	0	0.9	(+)
15	3	0	1	1	0	0.9	(-)
16	2	0	1	2	0	0.8	(+)
17	2.5 <sup>a</sup>	0	3	0	0	0.8	(+)
18	2	3	0	0	0	0.8	(-)
19	0	2	2	2	0	0.8	(-)
20	0	1.5	0.5	0	2	0.7	(+)
21	0	3	1	0	0	0.6	(+)
22	0	2	1	1	0	0.6	(+)
23	0	0	2	2	0	0.4	(+)
24	0	0	1	1	1.5	0.4	(+)
25	0	0	0	1	0	0.4	(+)
26	0	2	1	0	0	0.4	(-)
27	2	0	1	0.5	0	0.3	(+)
28	2	0	1	0.5	0	0.3	(-)
29	0	0	1	1	0	0.2	(-)
30	0	0	0	1	0	0.2	(-)

注：a は飲用量（L）をカップ単位に換算して記載を合わせた。

(+)：あり、(-)：なし

表中の No. は医療手帳の番号とは異なる。

この結果、摂取量が極端に多いか、又は極端に少ない人達に限ってみると症状の有無と DPAA 摂取量との間には対応した関係がみられたが、残りの人達においては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。

また、初発時期又は飲用中止時期までに摂取した DPAA の累積量を求め、これと症状の有無との関連を検討したが、両者の間に量-反応関係はみられなかった。

この他、入退院に伴って症状の消失や軽快、再発がみられていたことから、入院に伴う飲水の中止（排泄）、退院による再摂取（再蓄積）という動的变化を考えて検討を試みたが、意味のある結果は得られなかった。

このように症状の有無と DPAA 摂取量との間に量-反応関係を見出せなかったが、その原因として飲水量推定の不確かさがあり、聞き取り調査時の回答が過去の平均的な飲水量を十分に反映したものでなかったこと、1 杯の量が各人で異なっていたこと、煮物などの水分（DPAA）が濃縮された副菜の摂取が聞き取りに含まれていなかったことなどが要因として考えられた。

## 5.5 生体試料中の DPAA 濃度と症状の有無

A 井戸水飲用者では、平成 15 年 4 月 19 日に採取した尿から約 6~104 ngAs/g の DPAA が検出されたが、いずれも 3 月時点での居住者で、1 年以上前に転居し、A 井戸水を飲用しなくなっていた人達では未検出であった。また、6 月 7 日には毛髪や手爪、足爪を採取して DPAA 濃度の測定が行われており、転居者の試料でも量的には少ないが、DPAA が検出されていた。このような測定は、生体試料中の DPAA をバイオマーカーとしたものであり、ばく露の有無や程度の推定に有効である。一般的に血液中や尿中からの消失（排泄）は速いが、毛髪や爪では血液中から移行したものが濃縮して蓄積（保存）されるため、ある程度の時間が経過した後も高濃度で検出されることが多い。

図 5-3 は、3 月時点での居住者のうち尿と手爪の測定値があった 10 人（12 歳以下の小児 2 人を含む）の DPAA 濃度を神経症状の有無で分けて示したものである。

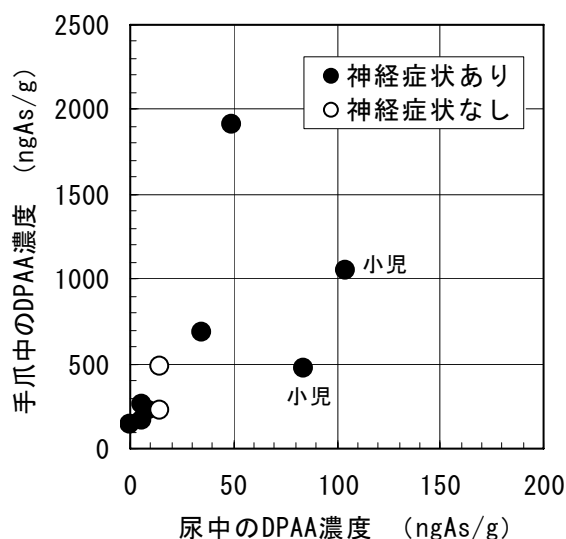


図 5-3 DPAA の尿中濃度（4 月 19 日採取）と手爪中濃度（6 月 7 日採取）の関係

これらの人では飲用中止後の時間経過が異なるため単純な比較には注意が必要だが、おおむね尿中濃度の 10 倍程度の濃度で手爪から検出される傾向がみられた。

また、これらの測定値は必ずしも症状がみられた時期のものではないことに注意が必要だが、症状のみられなかった人（図中の白丸）の値は 10 人のほぼ中間にあり、そのうち 1 人の手爪中濃度は他の 1 人よりも約 2 倍程度高かった。この人の A 井戸水の飲用は 1 日に汁物として 1 杯程度であったが、1 日 2 回の入浴やシャワーが習慣となっていたことから、手爪に DPAA が付着・残存して高濃度になった可能性がある。

図 5-4 は A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度の関係を示しているが、これは病院での検査時に採取された血液の分析データを担当医から提供されたもので、小児を含む 8 人（A～H）のうち、E から H の 4 人は 1 点のデータのみで、F は症状のみられなかった人である。

A 井戸水の飲水量は各人で異なるため、飲用中止時の血清中 DPAA 濃度には相当のバラツキがあったと考えられたが、飲用中止後の血清中濃度は比較的小さなバラツキで減少していた。

図 5-5 は A 地区、B 地区に対象者を拡大して実施している生体試料のモニタリング調査における井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度の関係を示しており、A～H は図 5-4 と同じ人、I、J は比較的高濃度で検出された人を示している。

A、B、E、H の 4 人では尿中 DPAA 濃度は経時的に減少していたのに対し、D、I、J の 3 人では大きく増加している時期がみられ、この間に何らかの DPAA ばく露があったものと考えられた。また、D、I では尿中の DPAA 濃度ごく短期間に急激に減少した時期がみられた。

このため、A～H の 8 人のうち、飲用中止後の DPAA 再ばく露の可能性があった D を除いた 7 人で血清中 DPAA 濃度の半減期を求めると 21.4 日（95%信頼限界値 15.6～34.1 日）であった。また、D を除く 7 人で尿中 DPAA 濃度の半減期を求めると 21.0 日（95%信頼限界値 15.0～35.3 日）で、ほぼ血清中の半減期と一致した。

図 5-6 は井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度の関係を示しているが、いずれも初期には非常に大きな DPAA 濃度のバラツキがみられ、その後、DPAA 濃度は減少するものの、比較的長期間にわたって検出されており、DPAA の再ばく露を示唆するデータもあった。

このように、毛髪や爪の DPAA 濃度に大きなバラツキがあった原因として、井戸水の飲水量が異なっていたことも考えられるが、上述したように井戸水の使用によって毛髪や爪に DPAA が吸着し、残存した可能性も大きいと考えられた。さらに毛髪では人によって長さが大きく異なるため、分析用に採取した毛髪中の DPAA 濃度がいつの時期の体内 DPAA 濃度を反映したものか不明であると考えられた。

髪や爪から検出された DPAA 濃度は体内から移行したものに加えてそれらの表面に吸着・残存していたものの総量であるため、DPAA ばく露の有無を知る上では有用な情報ではあったが、症状の有無との関係について行った検討では明らかな結果は得られなかった。

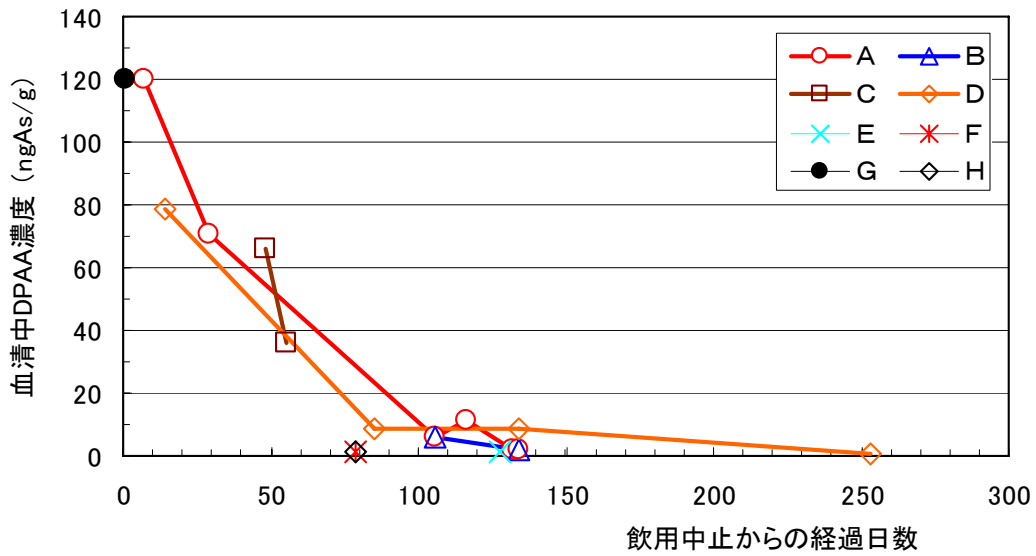


図 5-4 A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度

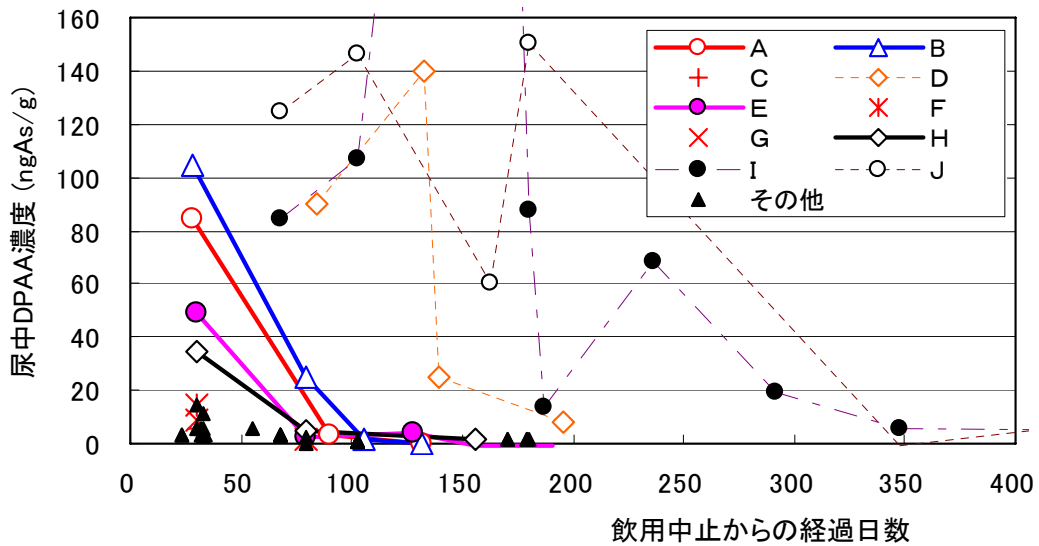


図 5-5 井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度

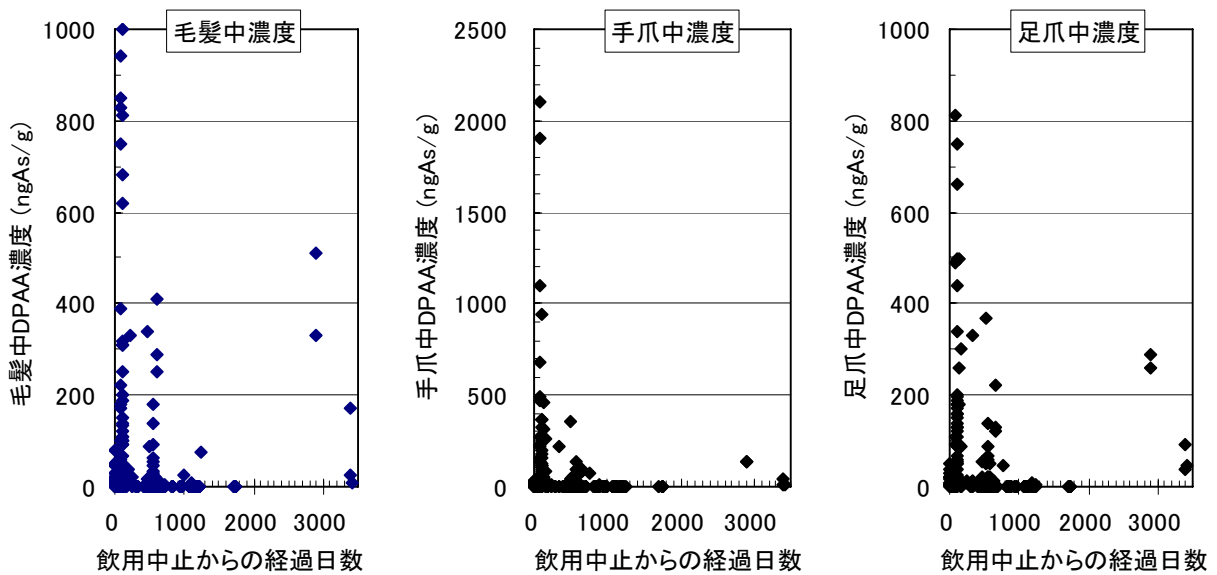


図 5-6 井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度

## 5.6 頭部画像解析と症状の有無

上述したように、毛髪や爪、尿、血液中の DPAA 濃度はばく露の有無を示すバイオマーカーとして有用であったが、毛髪や爪ではそれらの表面に付着・残存したものと体内から移行したものととの区別が困難であり、さらに尿や血液では経過日数に伴う濃度変化が大きく、飲用期間中の尿中、血液中濃度の推定ができなかったことから、これらの生体試料中濃度と症状の関係は不明であった。

一方、平成 15 年 6 月以降に実施した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、小脳症状（眩暈、ふらつき）、海馬症状（記銘力障害、睡眠障害）のみられた A 井戸水飲用者で同部位血流低下の出現率が高く、比較的高濃度の DPAA を含む井戸水を飲用していて症状のみられなかった人でも軽度の血流低下が認められ、血流低下は図 5-7 に示すように経時的に改善する傾向にあった<sup>46)</sup>。また、飲用中止から平均 617 日経過した時点で実施したポジトロン CT 検査では、既に 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、その後の検査では血流低下と同様に改善する傾向がみられた<sup>47)</sup>。血流低下部位（海馬、小脳、側頭後頭葉）と糖代謝低下部位（小脳、脳幹、側頭葉）はほぼ一致しており、血流低下及び糖代謝低下の経時的変化も類似していたことから、脳血流シンチグラフでみられた血流低下は脳機能を反映する糖代謝の低下を示しており、DPAA を含む井戸水の飲用期間における脳機能への影響が検討可能なバイオマーカーとして有用でないかと考えられている<sup>46)</sup>。

なお、脳血流シンチグラフ検査やポジトロン CT 検査では正常対照群の画像データと比較して異常を検出するが、脳血流や糖代謝は年齢によって若干変化することから、脳血流では 20～50 歳台、糖代謝では小児の正常データを蓄積し、分析精度を向上させることが今後の課題となっている。

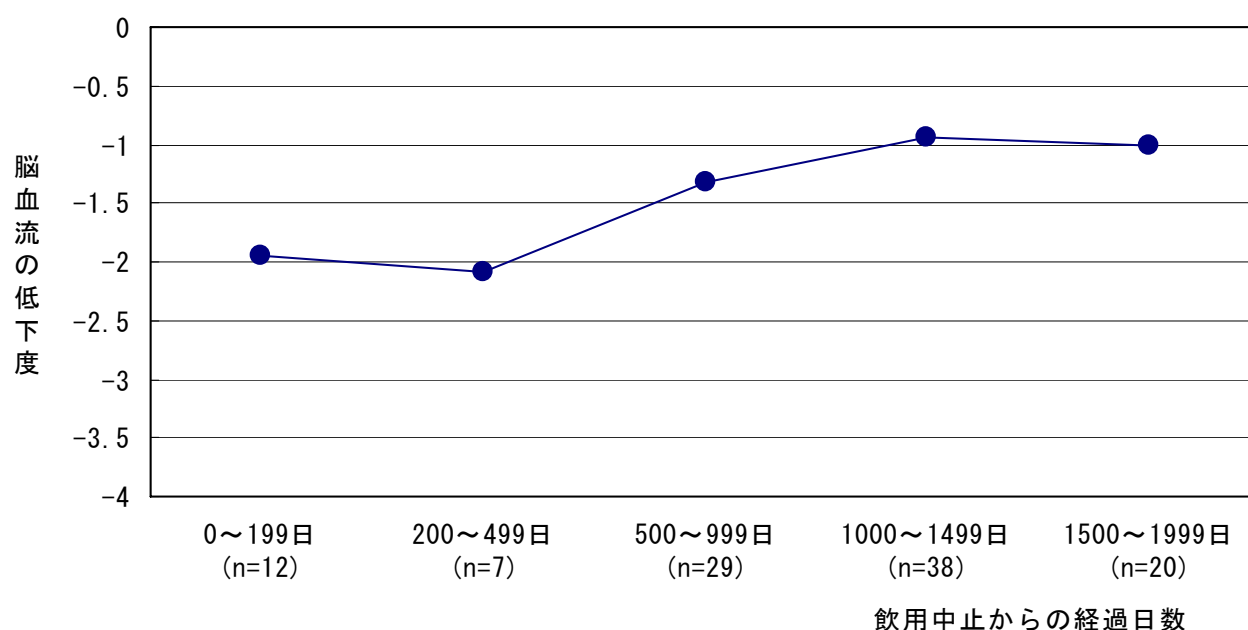


図 5-7 A 井戸水飲用中止後の経過日数と小脳の脳血流低下度  
(血流低下度は、正常 (0) から高度低下 (-4) の 5 段階の度数に分け、2 名の専門家が半定量的に判定した結果を各経過日数区分ごとに算出した平均値で表記した)

## 5.7 井戸水以外からの DPAA の摂取について

DPAA は地下水を農業用水として利用していた水田の米から、平成 16 年に 0.043～0.110 ppmAs の濃度で検出されたが、野菜（トマト、アスパラガス）からは検出されなかった<sup>48)</sup>。

体重 50 kg の人が、当該米を 1 日 3 合（450g）を食べたとして DPAA の摂取量を求めると、  
 $0.110 \times 450 / 1,000 \div 50 = 0.00099 \text{ mgAs/kg/day}$

となるが、1 mgAs/L の水を 50 mL を飲んだ場合に相当することから、米を介して摂取される DPAA は相対的に少ない。

0.020 ppmAs の DPAA が検出された 15 年産米を生産し、当該米のみを自家消費していた世帯の家族 5 人について実施した生体試料（爪や毛髪）の分析では全員から DPAA は検出されず、自覚症状等もなかった<sup>48)</sup>。その後、DPAA 及び PMAA が検出された水田の 15 年産米を常食していた世帯で生体試料から PMAA が検出されたが、PMAA によると考えられる症状は認められなかった。

保存玄米 10 種類の分析では、MPAA が平均で 0.003 ppmAs (0.001～0.005 ppmAs)、DPAA が 0.031 ppmAs (0.021～0.050 ppmAs)、PMAA が 0.27 ppmAs (0.11～1.1 ppmAs) の濃度で検出され<sup>49)</sup>、MPAA は DPAA の約 1/10、PMAA は DPAA の約 10 倍の濃度であったが、MPAA や PMAA の摂取量は DPAA に比べて相対的に少なく、ラットの動物実験では毒性も DPAA より低いという結果が得られていることから、これらの摂取に関するリスク評価の必要性は低いと考えられた。

## 5.8 健康管理調査

緊急措置事業においては、A 井戸水飲用者 30 人を対象に健康管理調査を実施しており、月に 1 回健康状態や日常生活、井戸水の利用状況、食生活について質問票による実態調査を実施し、健康状態の推移など、主観的な健康観の把握を行っている。

図 5-8 は、健康管理調査における健康状態及び日常生活に関する回答の一例を示しているが、健康状態についてみると、平成 15 年には先月と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 割前後の人が先月と比較して悪化したと回答している。通院や薬の服用に関しては、8～9 割前後の人で「はい」と回答されており、全体的に大きな変化はみられていない。日常生活に関しては、平成 15 年には 3 割前後が不自由なことがあると回答していたが、平成 16 年に入って増加し、平成 17 年以降は毎月 5 割前後の人が日常生活で不自由なことがあると回答している。

自覚症状に関する回答のうち、小児と共通のものを図 5-9 に、小児にはないものを図 5-10 に、小児のみのものを図 5-11 に示す。

眩暈やふらつき、物が二重に見える、手の震え、体のピクツキ、ひどい物忘れについては最近でも 1～2 割の人が毎日あると回答しており、さらに小児以外では、疲れやすい、良く眠れない・眠気が強い、咳が出るなどの自覚症状が毎日あったと回答している人が多い。一方、小児（7 人）では落ち着きがない、気が散りやすい、興奮や疝積を起こしやすいなどが毎日あったという回答が多くみられている。

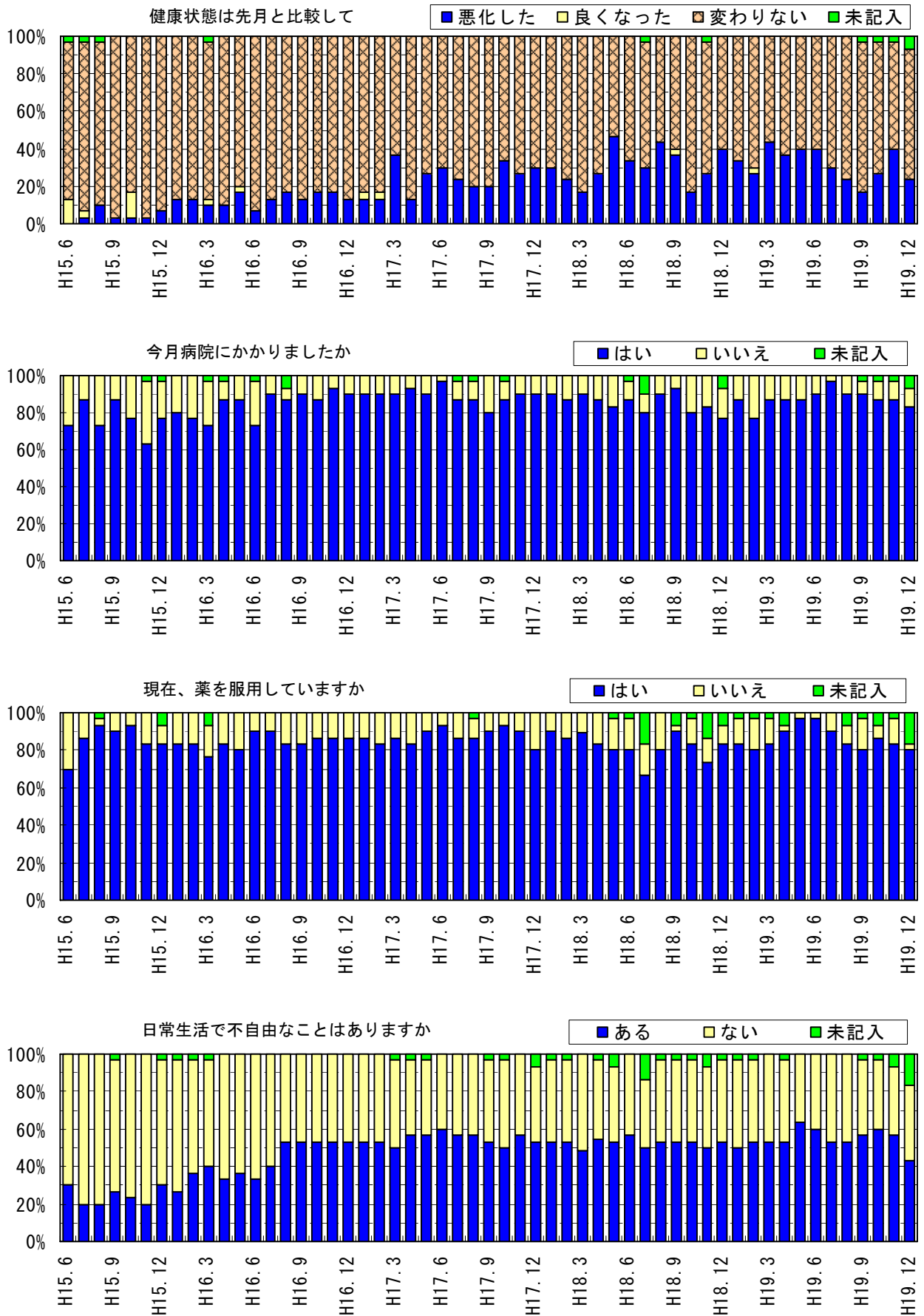


図 5-8 健康管理調査による健康状態及び日常生活に関する回答の一例 (30 人)  
(H19.9~H19.12 の未回答者は未記入に含めた)

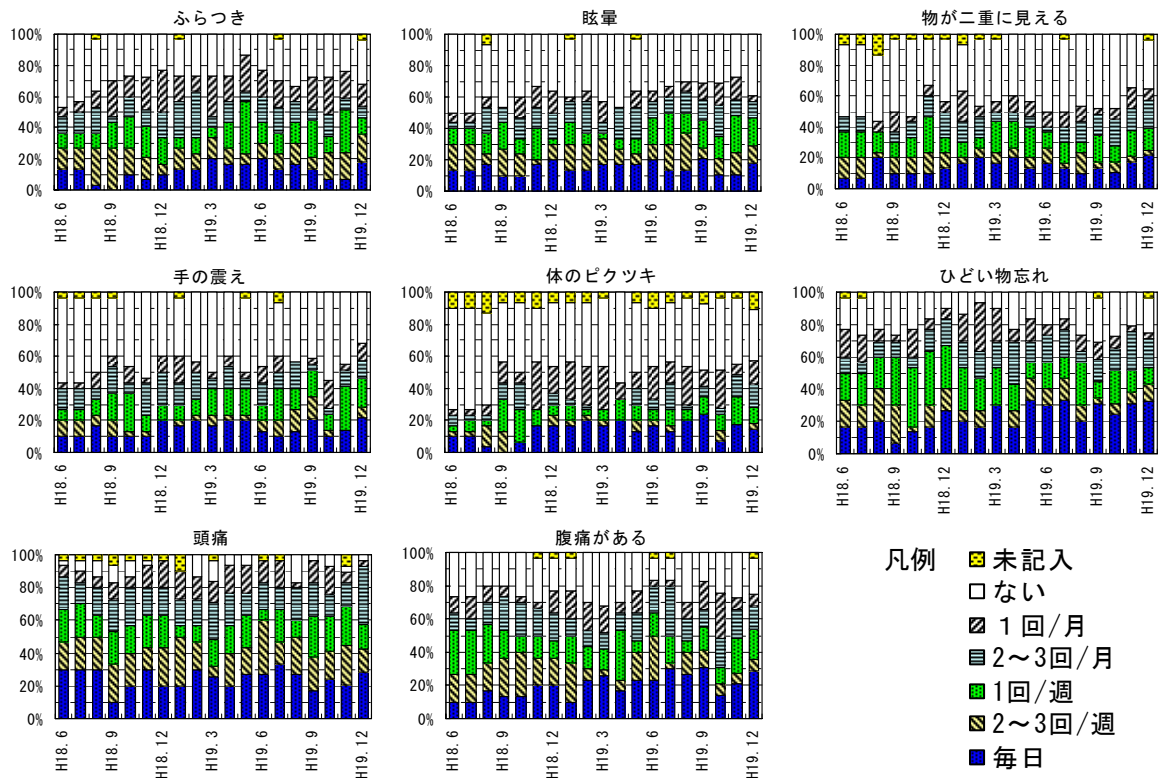


図 5-9 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (30 人)

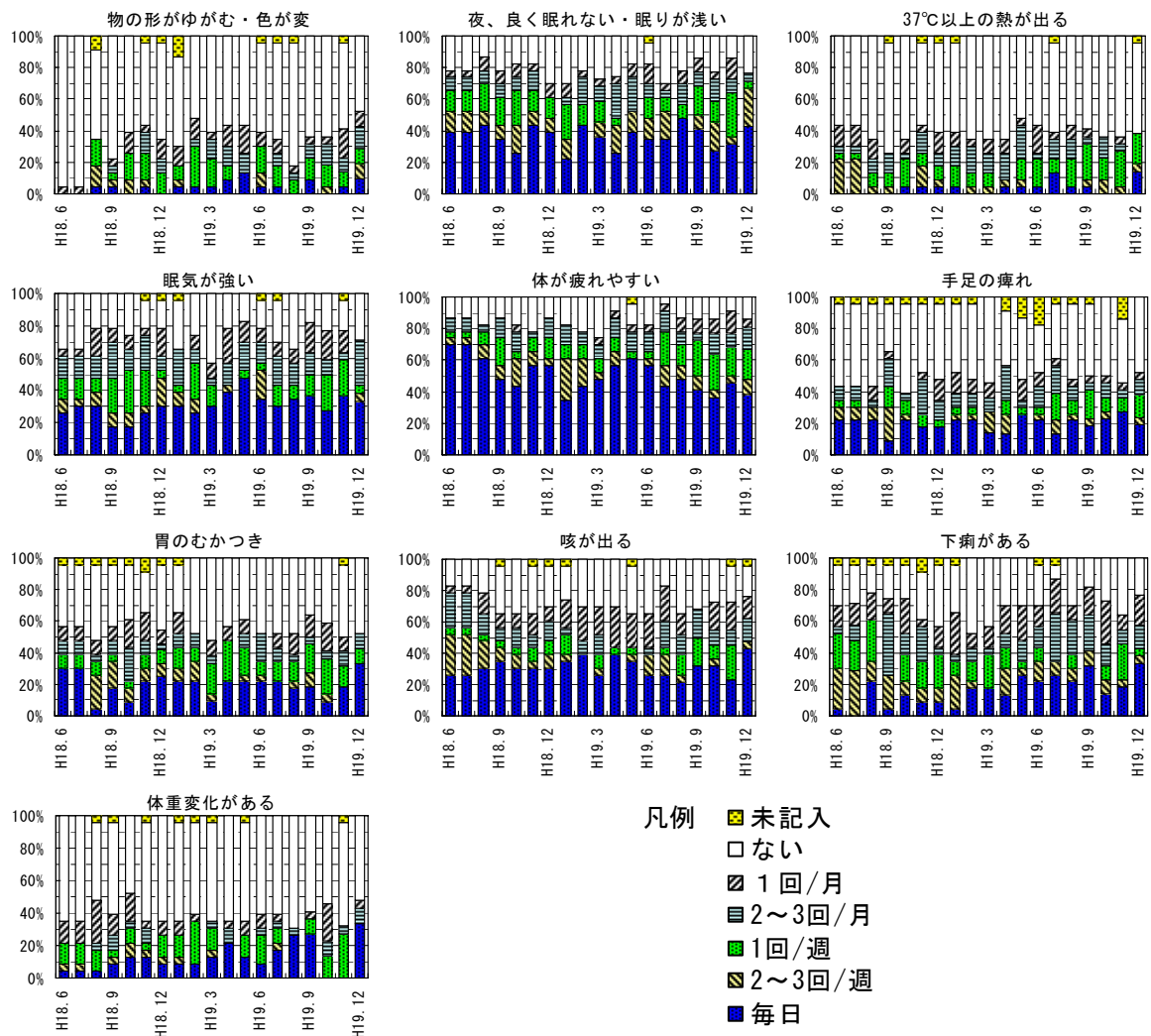


図 5-10 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (15 歳以上の 23 人)



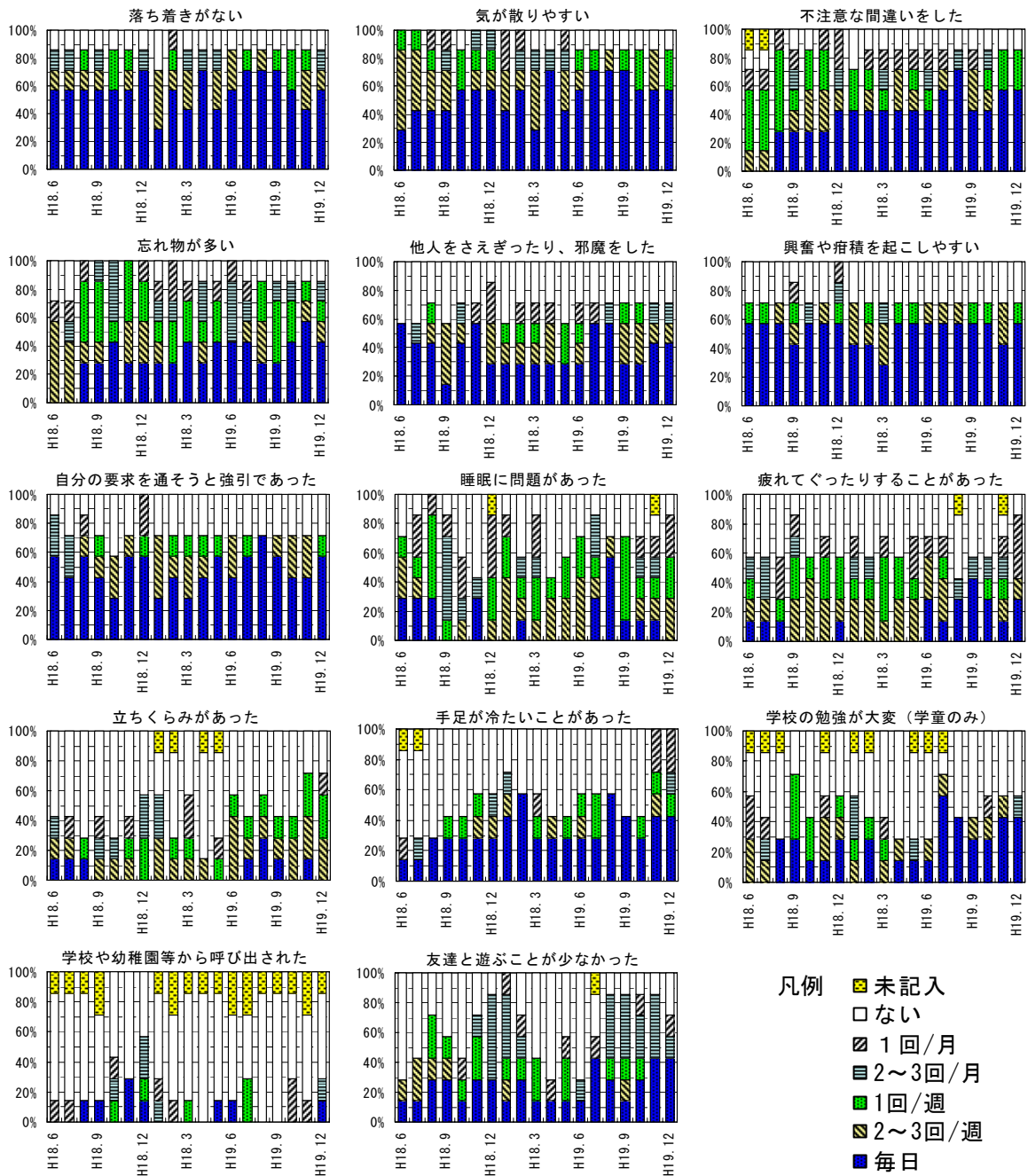


図 5-11 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (15歳未満の7人)

## 5.9 中長期的な健康影響の把握

緊急措置事業において医療手帳を交付された者（以下「手帳交付者」という。）151人（平成18年9月現在）をベースに前向きに追跡する研究を行い、がんや生活習慣病などによる罹患率や死亡率などを集計し、神栖市、茨城県及び全国などにおける発生状況と比較することにより、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た疫学研究を開始している。

現時点では、114人（男性56人、女性58人）から同意が得られており、平均年齢は男性で37歳、女性で36歳である。疫学研究は長期間の追跡が必要であるため、今後も調査に協力していただけるように配慮するとともに、37人の未同意者については、今後も本研究への理解と協力をお願いしていくこととしている。

## 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シド（ $\text{TMAO}$ ）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 µg/kg/day<sup>54)</sup>、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が 15 µg/kg/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。

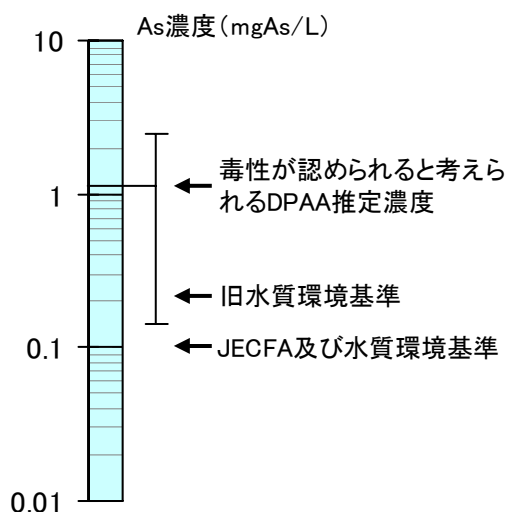


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

#### 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。

## 引用文献

- 1) 化学大辞典編集委員会(1963): 化学大辞典 4, 共立出版株式会社.
- 2) STN on the WEB (<http://stnweb-japan.cas.org/>)
- 3) 環境省(2006): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書.
- 4) 和光純薬(2007): 製品安全データシート ジフェニルアルシン酸標準品, MSDS No. JW042918.
- 5) 環境省, 国内における毒ガス弾等に関する総合調査検討会(2007): 茨城県神栖市における汚染メカニズム解明のための調査, 地下水汚染シミュレーション等報告書.
- 6) 鈴木和夫, 鈴木 紀行(2005): ジフェニルアルシン酸等の体内分布と化学形態に関する研究, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に係る調査研究」 研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 7) 柴田康行, J.S. Edmonds, 伊藤安紀, 石井一弘, 神和夫, 千葉真弘(2006): 米中 DPAA 及び関連化合物の分析法の向上に関する研究, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」 研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 8) Kobayashi, Y., T. Negishi, A. Mizumura, T. Watanabe and S. Hirano (2007): Distribution and excretion of arsenic in cynomolgus monkey following repeated administration of diphenylarsinic acid. Arch. Toxicol. DOI 10.1007/s00204-007-0270-x.
- 9) 平野靖史郎, 小林弥生, 根岸隆之(2007): ジフェニルアルシン酸の体外排泄に関する研究, 「平成 18 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」 研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 10) 鈴木和夫, 鈴木 紀行(2006): ジフェニルアルシン酸等の体内分布と化学形態に関する研究, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」 研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 11) 吉川泰弘, 小山 高正, 川崎 勝義, 根岸 隆之, 濱崎 裕子(2006): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの変態影響調査, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」 研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 12) NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS<sup>®</sup>) database.  
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
- 13) Marhold, J. (1986): Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1276.
- 14) IPCS (2001): Arsenic and arsenic compounds. Environmental Health Criteria 224.
- 15) 伊藤恭子, 矢追毅, 辻本ユカ, 山中健三, 圓藤吟史, 伏木信次 (2006): ジフェニルヒ素化合物による中毒の発症機序解明. 日本アルコール・薬物医学会雑誌, 41: 286-287.
- 16) Kato, K., M. Mizoi, Y. An, M. Nakano, H. Wanibuchi, G. Endo, Y. Endo, M. Hoshino, S. Okada and K. Yamanaka (2007): Oral administration of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, induces oxidative and nitrosative stress in cerebellar Purkinje cells. Life Sci. 81: 1518-1525.

- 17) US EPA (1987): Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA/600/S6-87/008.
- 18) 梅津H16 ; 梅津豊司 (2004): ジフェニルアルシン酸等を投与したマウスにおける行動と神経伝達物質の変化, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人科学技術振興機構.
- 19) 宮川和他, 成田年, 宮竹真由美, 加藤孝一, 山中健三, 鈴木勉 (2007): Diphenylarsinic acid (DPAA) 慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響. 日本神経精神薬理学雑誌, 27: 181-189.
- 20) 吉川泰弘, 根岸隆之(2005): ジフェニルアルシン酸を投与したサル of 行動影響調査, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に係る調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 21) 越智崇文 (2005): 化学兵器分解物ジフェニルアルシン酸の培養細胞に対する毒作用と SH 化合物による毒性作用増強に関する研究, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人科学技術振興機構.
- 22) Ochi, T., T. Suzuki, H. Isono and T. Kaise (2004): *In vitro* cytotoxic and genotoxic effects of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 200: 64-72.
- 23) 環境省(2007): 有機ヒ素化合物の細胞毒性試験の結果について.
- 24) 平野靖史郎, 小林弥生(2005): フェニルアルシン酸化合物の細胞毒性に関する研究, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 25) 熊谷嘉人, 石井哲郎(2005): ジフェニルアルシン酸の細胞ストレス応答と解毒機構の解析, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 26) Kala, S.V., N.W. Neely, G. Kala, C.I. Prater, D.W. Atwood, J.S. Rice and M.W. Lieberman (2000): The MRP2/CMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. J. Biol. Chem. 275: 33404-33408.
- 27) Kala, S.V., G. Kala, C.I. Prater, A.C. Sartorelli and M.W. Lieberman (2004): Formation and urinary excretion of arsenic triglutathione and methylarsenic diglutathione. Chem. Res. Toxicol. 17: 243-249
- 28) Cui, X., Y. Kobayashi, T. Hayakawa and S. Hirano (2004): Arsenic speciation in bile and urine following oral and intravenous exposure to inorganic and organic arsenic in rats. Toxicol. Sci. 82: 478-487.
- 29) Thomas, D.J., S.B. Waters and M. Styblo (2004): Elucidating the pathway for arsenic methylation. Toxicol. Appl. Pharmacol. 198: 319-326.
- 30) Csanaky, I. and Z. Gregus (2005): Role of glutathione in reduction of arsenate and of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in disposition of arsenite in rats. Toxicology 207: 91-104.
- 31) Hayakawa, T., Y. Kobayashi and X. Cui and S. Hirano (2005): A new metabolic pathway of arsenite: Arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. Arch. Toxicol. 79: 183-191.
- 32) Kobayashi, Y., X. Cui and S. Hirano (2005): Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)<sub>3</sub>] and methylarsenic diglutathione [CH<sub>3</sub>As(GS)<sub>2</sub>], in rat bile. Toxicology. 211: 115-123.



- 33) 平野靖史郎, 越智 崇文, 小林 弥生(2006): ジフェニルアルシン酸等の標的分子種と薬剤による毒性修飾作用に関する研究, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 34) 越智崇文(2006): ジフェニルアルシン酸から毒性中間体の形成の調節におけるグルタチオンの役割に関する研究, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 35) Kinoshita, K., T. Ochi, T. Suzuki, K. Kita and T. Kaise (2006): Glutathione plays a role in regulating the formation of toxic reactive intermediates from diphenylarsinic acid. *Toxicology*. 225: 142-149.
- 36) Ochi, T., K. Kinoshita, T. Suzuki, K. Miyazaki, A. Noguchi and T. Kaise (2006): The role of glutathione on the cytotoxic effects and cellular uptake of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Arch. Toxicol.* 80: 486-491.
- 37) 越智崇文, 北加代子(2007): ジフェニルアルシン酸の毒性標的分子の探索に関する研究, 「平成18年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 38) Kita, K., T. Suzuki and T. Ochi (2007): Down-regulation of glutaminase C in human hepatocarcinoma cell by diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 220: 262-270.
- 39) 茨城県潮来保健所(2003): 健康情報あれこれ : 茨城県神栖町のヒ素汚染による健康被害について, 平成 15 年 9 月 19 日.  
<http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/hoken/itakohc/kenko-arekore/kansensyou/hiso1/hiso.html>
- 40) 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 大塚藤男(2004): 茨城県神栖町で発生した有機ヒ素中毒について. *中毒研究*. 17: 125-131.
- 41) Ishii, K., A. Tamaoka, F. Otsuka, N. Iwasaki, K. Shin, A. Matsui, G. Endo, Y. Kumagai, T. Ishii, S. Shoji, T. Ogata, M. Ishizaki, M. Doi and N. Shimojo (2004): Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann. Neurol.* 56: 741-745.
- 42) 石井一弘(2004):ジフェニルアルシン酸中毒の臨床学的検討—客観的生体指標(biomaker)の確立—. 厚生労働科学特別研究 ; 浅見真理(2004): 「飲用井戸の合成有機ヒ素汚染による健康影響の低減化に関する研究」(H16-特別-015) .
- 43) 東京都衛生局健康推進部健康推進課(1994): 幼児期からの健康づくりのために, 平成 6 年幼児健康栄養調査結果.
- 44) 独立行政法人日本スポーツ振興センター健康安全部(2004): 平成 14 年度児童生徒の食事状況調査報告書.
- 45) 厚生労働省(2006): 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告, 健康・栄養情報研究会編, 第一出版株式会社.
- 46) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 南学, 小関迪(2006): 若年層における脳血流シンチグラフ ( $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT) の正常対照群データベース作成, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.

- 47) 石井賢二, 織田圭一, 木村裕一, 石渡喜一, 川崎敬一, 齊藤陽子, 石井一弘 (2006): DPAA 等有機ヒ素化合物ばく露者における脳ポジトロン CT (PET) の解析に関する研究, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 48) 茨城県(2004): 神栖町における農業用井戸水等のジフェニルアルシン酸 (DPAA) の分析結果について, 茨城県報道発表資料.  
[http://www.env.go.jp/press/file\\_view.php?serial=6012&hou\\_id=5274](http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=6012&hou_id=5274).
- 49) 吉永淳 (2006): 環境試料中 DPAA 及び関連有機ヒ素化合物分析の精度管理用均一試料の作成, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 50) Cohen, S.M., L.L. Arnold, M. Eldan, A.S. Lewis and B.D. Beck (2006): Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. Crit. Rev. Toxicol. 36: 99-133.
- 51) Yoshida, K., H. Chen, Y. Inoue, H. Wanibuchi, S. Fukushima, K. Kuroda and G. Endo (1997): The urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral administration of dimethylarsinic acid to rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 32: 416-421.
- 52) 石井一弘(2007): 神経障害を来す毒物質. Clinical Neurosci. 25: 885-887.
- 53) 環境庁(1996): 逐条解説 水質汚濁防止法, 水質保全局監修, 水質法令研究会編集, 中央法規出版株式会社.
- 54) JECFA(1983): Arsenic. WHO Food Additives Series 18.
- 55) JECFA(1989): Arsenic. WHO Food Additives Series 24.
- 56) 厚生労働省(2004): 水質基準の見直しにおける検討概要, 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会, ひ素.  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>
- 57) 環境省(2004):水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて (第 1 次答申). 別紙 2: 環境基準項目等の設定根拠等.  
<http://www.env.go.jp/council/toshin/t090-h1510/02.pdf>

付録 別表1 DPAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要

短～中期毒性

動物種	ラット	性	雌雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28日間		
投与量	0、0.3、1.2、5.0 mg/kg/day		
動物数	10、5、5、10匹		
主な影響	<p>5 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：死亡（雄 2/10 匹、雌 6/10 匹；雄の 1 匹は事故死）          着色尿（黄色）、振戦、易刺激性、流涎、活動性の低下、反応性低下又は亢進、覚醒度更新、歩行異常、後肢握力の低下など          体重↓、摂餌量↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、肝臓重量（相対）↑、胸腺重量（絶対・相対）↓          脾臓及び胸腺の小型化、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤及び肉芽腫、肝細胞の限局性壊死、脾臓の白脾髄の萎縮、胸腺の急性萎縮、大腿骨骨髓の造血細胞減少、腺胃の赤色・褐色斑やびらんなどの組織変化          雄：血小板↑、網赤血球数↓、GOT や GPT、ALP など↑、総ビリルビン↑</p> <p>1.2 mg/kg/day 群</p> <p>雌：ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓          雄：影響なし</p> <p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	14日間（対照群：雌雄各5匹、5.0 mg/kg/day 群：雄3匹）		
回復性	回復期間の3日目に雄1匹が死亡。5 mg/kg/day 群に発現した変化については回復期間終了時には回復又は回復傾向を示し、回復性は良好であった。振戦については回復期間終了時も1/2匹でみられた。		
備考	鉄欠乏性貧血又は溶血性貧血では、血液の酸素運搬能低下に対する代償として網赤血球数が上昇するが、本試験では上昇せず、むしろ低下していた。骨髓で造血細胞が減少していたことから、赤血球の骨髓における分化・成熟段階への影響が考えられた。		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	ラット	性	雌雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	91日間		
投与量	0、0.1、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day		
動物数	15、10、10、10、15匹		
主な影響	<p>2.0 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、ALP↑、総コレステロール↑、肝臓（絶対・相対重量）↑、          肝腫大、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤、総胆管の増殖性炎          雄：振戦、強直性痙攣と一過性の自発運動の低下、着色尿、易刺激性、眼球の混濁及び膨大、体重↓、          摂餌量↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、血小板数↑、網赤血球数↑、γGTP↑、総ビリルビン↑、総タンパク↑、カルシウム↑、A/G比↓、ビリルビン及びウロビリノーゲン↑、角膜血管新生、角膜水腫あるいは角膜変性を伴う角膜混濁、心臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、胸腺（絶対重量）↓、肝臓の表面顆粒状化及び白色斑、総胆管の拡張、胸腺の萎縮、グリソン鞘内の肉芽腫、肝細胞の肥大や脂肪化及び限局性壊</p>		

死、総胆管粘膜上皮の空胞化、脾臓の髓外造血、尿細管上皮の好酸性小滴、角膜の炎症性細胞浸潤及び水腫	
雌：赤血球数↓、ヘマトクリット値↓、GOT↑、グリソン鞘の線維化	
0.8 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし	
回復試験：30日間（対照群及び5.0 mg/kg/day 群：雌雄各5匹）	
回復性：2 mg/kg/day 群に発現した変化のほとんどで、投与の休止により、消失、変化の程度や発現の減少がみられ、回復性が認められた。振戦について2週間内に消失した。	
備考：血球成分の変化はいずれも軽度であったが、若干、雄の方が強く発現した。また、雄では網赤血球数の高値、脾臓重量の増加と髓外造血の発現増加がみられ、血球成分の変化に対する造血亢進と考えられた。	
出典：環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書	
動物種：マウス	性：雄
系統：ICR/JcL	
投与方法：強制経口投与	
投与期間：約5週間（神経症状が出現した時点で屠殺）	
投与量：0、5.0 mg/kg/day	
動物数：5、17匹	
主な影響：5.0 mg/kg/day 群 軀幹の保持不能、寡動ならびに無動、震え、ミオクローヌス、閉眼状態、黄疸、大脳及び基底核にS100β陽性グリアの増加、小脳の空胞変性（顆粒細胞層）及び軸索変性、GOTやGPT、総ビリルビン、アンモニアの上昇、出血性壊死性肝炎	
回復試験：－	
回復性：－	
備考：死亡はなかった。また、四肢の明らかな運動麻痺はなく、大脳、海馬、基底核、視床、中脳、脊髄に明らかな神経細胞脱落もなかった。投与群の神経症状は投与開始後約5週で全数に出現した。	
出典：伊藤恭子，矢追毅，辻本ユカ，山中健三，圓藤吟史，伏木信次（2006）：ジフェニルヒ素化合物による中毒の発症機序解明．日本アルコール・薬物医学会雑誌，41：286-287．（一部聞き取りにより追加）	
動物種：マウス	性：雄
系統：ICR/JcL	
投与方法：強制経口投与	
投与期間：5週間	
投与量：0、5.0 mg/kg/day	
動物数：	
主な影響：5.0 mg/kg/day 群 小脳で細胞核の萎縮（核濃縮）を認め、特にプルキンエ細胞で著明。大脳などの他の組織に異常なし。	
回復試験：－	
回復性：－	
備考：死亡はなかった。脳への影響を主目的にした試験。	
出典：Kato, K., M. Mizoi, Y. An, M. Nakano, H. Wanibuchi, G. Endo, Y. Endo, M. Hoshino, S. Okada and K. Yamanaka (2007): Oral administration of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, induces oxidative and nitrosative stress in cerebellar	

動物種	マウス	性	雄
系 統	ICR		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	27週間		
投与量	0、30、100、300 ppm（飲水中濃度）		
動物数	10、10、10、9匹		
主な影響	300 ppm 群 死亡（6週目までに9/9匹）、体重減少↓		
	100 ppm 群 死亡（3/10匹）、体重増加の抑制↓、移所運動活性↑、ブリッジテスト（落下までの時間）↓		
	30 ppm 群 死亡（1/10匹）、体重増加の抑制傾向、移所運動活性↑		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	不安感受性（高架式迷路試験）及び記憶・学習能力（受動的回避反応試験）の結果に影響なし 体重当たりの飲水量を 0.19 L/kg/day とすると <sup>17)</sup> 、各群の DPAA 摂取量は次のとおり。 300 ppm 群；57 mg/kg/day、100 ppm 群；19 mg/kg/day、30 ppm 群；5.7 mg/kg/day		
出 典	梅津豊司 (2004): ジフェニルアルシン酸等を投与したマウスにおける行動と神経伝達物質の変化, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人科学技術振興機構.		

動物種	サル	性	雌
系 統	カニクイザル		
投与方法	経鼻カテーテルによる経口投与		
投与期間	100日間（2回/日）		
投与量	0、0.3、0.8、2.0 mg/kg/day		
動物数	各群2匹		
主な影響	2.0 mg/kg/day 群 1匹で投与後にミオクロヌス様の症状が複数回みられた。		
	0.8 mg/kg/day 1匹で投与初期に、投与後、ミオクロヌス様の症状がみられたが、以降はこのような症状は観察されなかった。		
	0.3 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
	0.1 mg/kg/day 群 雌雄：影響なし		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	体重や摂餌量、血液学的及び生化学的検査結果のいずれにも影響なし。 妊娠サルへの投与試験の予備実験として実施したもの。		
出 典	吉川泰弘、根岸隆之(2004): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査, 「平成 16 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団。 吉川泰弘, 小山 高正, 川崎 勝義, 根岸 隆之, 濱崎 裕子(2005): ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査, 「平成 17 年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告, 財団法人日本科学技術振興財団.		

動物種	ラット	性	雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	経皮投与（皮膚塗布）		
投与期間	7日間反復		
投与量	0、1,000 mg/kg		
動物数	各群5匹		
主な影響	1,000 mg/kg/day 群 着色尿、体重の低値傾向、肝臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、 腎臓（絶対・相対重量）↑、副腎（絶対・相対重量）↑ 肝臓の腫大（3/5匹）、精巢黄色化（2/5匹）、副腎の腫大（2匹）、脾臓の暗赤色化・ 腫大（1/5匹）、肝臓の褪色・赤色斑（各1/5匹）、腎臓の腫大（1/5匹）		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	死亡はなかった。		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	マウス	性	雄
系 統	ICR		
投与方法	皮下投与		
投与期間	10日間		
投与量	0、1、5 mg/kg/day		
動物数	各群5～6匹		
主な影響	投与期間終了後に回転棒試験（1、3、5、7日目）、明暗試験を実施 5 mg/kg/day 群 回転棒から落下するまでの時間（3日目）↓、落下回数（1、3日目）↑ 明暗試験法により、不安感受性の変化はみられなかった。 1 mg/kg/day 群 回転棒から落下するまでの時間（3日目）↓		
回復試験	回復時期に実施した試験		
回復性	投与中止から時間経過とともに対照群と同程度まで回復した。		
備考	1 mg/kg/day 群の落下数は各試験日とも対照群と同程度であった。		
出 典	宮川和他，成田年，宮竹真由美，加藤孝一，山中健三，鈴木勉（2007）: Diphenylarsinic acid（DPAA）慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響．日本神経精神薬理学雑誌，27: 181-189.		

付録 別表2 MPAА を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要

動物種 :	ラット	性 :	雌雄
系 統 :	Sprague-Dawley		
投与方法 :	強制経口投与		
投与期間 :	28 日間		
投与量 :	0、2、5、15 mg/kg/day		
動物数 :	10、5、5、10 匹		
主な影響 :	<p>15 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：体重↓、摂餌量↓、総胆管の拡張及び増殖性炎</p> <p>雄：死亡 (3/10 匹)、振戦 (死亡前日)、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、ヘマトクリット値↓、アルブミン↓、A/G 比↓、尿素窒素↑、<math>\gamma</math>GT の増加傾向、精巢上体重量 (絶対) ↓、腎臓重量 (相対) ↑、肝臓の白斑、腎臓の黄斑、骨髓造血細胞の増加、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤及び肉芽腫性炎、腎臓の硝子円柱、皮髄境界部の線維化及び尿細管の壊死、皮質の再生性尿細管</p> <p>雌：クロール↓、脾臓重量 (相対) ↓</p>		
	<p>5 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
	<p>2 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験 :	14 日間 (対照群：雌雄各 5 匹、15 mg/kg/day 群：雄 4 匹、雌 5 匹)		
回復性 :	ほとんどの変化は投与の休止によって回復性あるいは回復傾向が認められたが、15 mg/kg の総胆管の拡張及び増殖性炎については、回復性を確認することができなかった。		
備考 :	DPAA よりも毒性は低いと考えられた。		
出典 :	環境省 (2006) ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書		

付録 別表3 PMAA を反復経口投与した一般毒性試験結果の概要

動物種	ラット	性	雌雄
系統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28日間		
投与量	0、0.12、0.3、1.2、5.0 mg/kg/day		
動物数	10、5、5、5、10匹		
主な影響	<p>5 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：摂餌量↓、クロール↓、肝臓の胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤</p> <p>雄：トリグリセライド↓</p> <p>雌：総ビリルビン↓</p>		
	<p>1.2 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
	<p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
	<p>0.12 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	14日間（対照群及び5.0 mg/kg/day 群の雌雄各5匹）		
回復性	5 mg/kg/day 群の雄で胆管増生が回復期間終了時にもみられたが、その他の変化については回復傾向又は回復性が認められた。		
備考	<p>一般状態や体重、血液学的検査、尿検査、剖検のいずれにも影響はみられず、造血系器官である骨髄、脾臓にも異常はなかった。</p> <p>DPAA よりも毒性は低いと考えられた。</p>		
出典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		



付録 別表4 DPAA を反復経口投与した生殖・発生毒性試験結果の概要

動物種	ラット	性	雌
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	妊娠7日目から17日目まで（胎児器官形成期）；妊娠20日目に帝王切開		
投与量	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数	各群22匹		
主な影響	<p>3.0 mg/kg/day 群 母ラット：死亡（1/22匹）、易刺激性、振戦、体重↓、摂餌量↓、死亡例で肝臓の腫大や退色など 胚・胎児：影響なし</p> <p>1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし</p> <p>0.3 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 胚・胎児：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	黄体数や着床数、胚死亡率、生存胎児数や体重、外表や内臓、骨格のいずれにも影響はなく、DPAAによる催奇形性は認められなかった。		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	ラット	性	雌雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	交尾前14日から交尾期間を経て妊娠7日まで；妊娠13日目に帝王切開		
投与量	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/day		
動物数	各群20匹		
主な影響	<p>3.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：死亡（雄6/20匹、雌2/20匹）、瀕死になり屠殺（雄2/20匹、雌1/20匹）、易刺激性、振戦、間代性あるいは強直性痙攣、自発運動の低下、歩行異常、着色尿、体重↓、摂餌量↓、胸腺の小型化、総胆管の硬化、眼球の混濁 雄（親）：交尾率↓（受胎率には影響なし）、肝腫大 胚の発生：黄体数↓、着床数↓、生存胚数↓、早期死亡胚数↑、総胚死亡率↑、着床前後胚死亡率↑。無処置群の雄と3 mg/kg/day 雌との交尾では影響がみられたが、逆の組み合わせでは影響なし。</p> <p>1.0 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし</p> <p>0.3 mg/kg/day 群 雌雄（親）：影響なし 胚の発生：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	交尾率の低下は状態悪化に伴う二次的な影響として現れた変化と考えられた。着床数や生存胚数などの低下については、雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への直接的・間接的な影響により生じた変化の可能性が考えられた。		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		

動物種	ラット	性	雌 (F <sub>1</sub> 雌雄)
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	妊娠7日目から分娩を経て授乳20日目まで		
投与量	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day		
動物数	各群24匹		
主な影響	<p>1.0 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>新生児（雄）：4～5週齢での行動検査結果（立ち上がり数↓、身繕い数↓）、8～9週齢での追加検査結果（立ち上がり数↓）に差がみられた。</p> <p>新生児（雌）：影響なし</p>		
	<p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>新生児（雄）：4～5週齢での行動検査結果（立ち上がり数↓、身繕い数↓）、8～9週齢での追加検査結果（立ち上がり数↓）に差がみられた。</p> <p>新生児（雌）：4～5週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9週齢での追加検査結果（立ち上がり数↓）に差がみられた。</p>		
	<p>0.1 mg/kg/day 群</p> <p>母ラット：影響なし</p> <p>新生児（雄）：4～5週齢での行動検査結果（立ち上がり数↓、身繕い数↓）に差がみられたが、8～9週齢での追加検査結果に差はなかった。</p> <p>新生児（雌）：4～5週齢での行動検査結果に差はなかったが、8～9週齢での追加検査結果（立ち上がり数↓）に差がみられた。</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	<p>母ラットの一般状態や体重、摂餌量、分娩・哺育状態及び剖検所見のいずれにも影響なし。</p> <p>出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重、生後形態分化、反射反応性、運動協調機能、学習機能、生殖機能のいずれにも影響なし。</p> <p>雌8～9週齢の行動検査結果に用量依存性はなく、その意義についても不明。</p>		
出 典	環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書		
動物種	ラット（新生児：4日齢）	性	雌雄
系 統	Sprague-Dawley		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28日間		
投与量	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day		
動物数	各群10匹		
主な影響	<p>1.0 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤</p> <p>雄：赤血球数↓、単球比↓、トリグリセライド↑、A/G比↓</p> <p>雌：体重↓、血小板数↑、プロトンビン時間の延長、肝臓（相対重量）↑</p>		
	<p>0.3 mg/kg/day 群</p> <p>雄：赤血球数↓</p> <p>雌：影響なし</p>		
	<p>0.1 mg/kg/day 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	<p>各群で死亡はなく、一般状態、病理解剖所見にも何ら異常は認められなかった。</p> <p>赤血球の変化は軽微なもので、正常と考えられる範囲を逸脱するようなものでなかつ</p>		

た。また、造血系器官である骨髄、脾臓には異常変化はみられず、また脳のヘマトキシリン・エオジン染色標本では器質的变化は認められなかった。

出典：環境省（2006）ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書

動物種：マウス 性：雌（F<sub>1</sub>雌雄）

系統：ICR

投与方法：飲水に添加して母マウスに投与（F<sub>1</sub>には母乳を介した間接投与）

投与期間：出産後から離乳時まで

投与量：0、5 mg/L（飲水中濃度）

動物数：母マウスは不明、F<sub>1</sub>は10匹

主な影響：5 mg/L 群（F<sub>1</sub>）

7週齢での回転棒試験で7日間のトレーニング日数に伴う成績の向上（回転棒から落下するまでの時間の延長、落下回数の減少）は対照群に比べて劣った。

7週齢での明暗試験法、高下式十字迷路法により、不安感受性の亢進がみられた。

回復試験：回復時期に実施した試験

回復性：運動学習障害は不可逆的と考えられた。

備考：母マウスの養育行動や体重に異常はみられなかった。

出典：宮川和也，成田年，宮竹真由美，加藤孝一，山中健三，鈴木勉（2007）: Diphenylarsinic acid (DPAA) 慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響. 日本神経精神薬理学雑誌, 27: 181-189.

動物種：サル 性：雌

系統：カニクイザル

投与方法：経鼻カテーテルによる経口投与

投与期間：妊娠50日目から出産までの約100日間（98～121日間で2回/日投与）

投与量：0、1.0 mg/kg/day

動物数：各群8匹

主な影響：1.0 mg/kg/day 群

母サル：影響なし

新生児：影響なし

回復試験：-

回復性：-

備考：母ザルの体重、出産成績（妊娠期間、出生時体重）に影響なし。ミオクローヌス様の症状もみられなかった。

新生児に形態異常はなく、生後30日から40日後に実施した神経機能検査（握力、疼痛反応、聴覚反応、瞳孔反応）にも影響なし。

出典：吉川泰弘，小山高正，川崎勝義，根岸隆之，濱崎裕子（2005）: ジフェニルアルシン酸を投与したサルの行動影響調査，「平成17年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告，財団法人日本科学技術振興財団。

## 付録 1 水質環境基準の設定根拠

水質汚濁に係る人の健康の保護に関する環境基準等の見直しについて（第1次答申）  
 （平成16年2月，中央環境審議会） 別紙2 水質環境基準項目 5 砒素  
 （<http://www.env.go.jp/council/toshin/t090-h1510/02.pdf>）

### 1. 物質情報

名称	砒素			
C A S No.	7440-38-2			
元素/分子式	As			
原子量/分子量	74.92			
環境中での挙動	砒素は、鉱物や鉱石の溶解、産業排水由来又は大気中からの降下により水に溶け込む。一般に十分に酸化された表流水中では、五価の状態が存在している。深い湖の堆積物や地下水など還元条件のもとでは主として三価の状態が存在している。pHの上昇により、水中における溶存砒素の濃度は増大すると思われる。			
化合物の例	砒酸 ( $H_3AsO_4$ ) 五酸化二砒素 ( $As_2O_5$ ) 亜砒酸 ( $As_2O_3$ )			
物理的性状 比重 水への溶解性	砒素	砒酸	五酸化二砒素	亜砒酸
	銀灰黒色	無色吸湿性結晶	白色の吸湿性粉末	白色粉末又は結晶
	5.72	2.0~2.5	4.3	3.7~4
	不溶	可溶	65.8g/100ml (20°C)	可溶

### 2. 主な用途及び生産量

主な用途	砒素：半導体、合金添加元素 砒酸：木材防腐剤、医薬品の原料、染料の製造 五酸化二砒素：砒素化合物製剤、木材防腐、防蟻剤 亜砒酸：触媒、農薬、ガラスの脱色、脱硫剤、殺鼠剤、顔料、染料製造、媒染剤、漁網・皮革の防腐剤、医薬品、金属砒素、砒素化合物の製造、散弾用鉛の硬化剤
生産量等 (平成12年)	砒素：約40t 砒酸：約50t

### 3. 現行基準等

#### (1) 国内基準値等

環境基準値	0.01mg/l
水道水質基準値	0.01mg/l
P R T R法	特定第1種指定化学物質（政令番号252）

#### (2) 諸外国基準値等

WHO飲料水質ガイドライン	0.01mg/l (p)（第2版及び第3版ドラフト）
U S E P A	0.05mg/l（2006.1.23までに）0.01mg/l
E U	0.01mg/l

### 4. 水環境における検出状況等（基準値 0.01mg/l）

#### (1) 公共用水域

常時監視（平成12年度）	4,711地点中 超過16地点（0.3%）
常時監視（平成13年度）	4,643地点中 超過17地点（0.4%）

#### (2) 地下水

概況調査（平成12年度）	3,386井戸中 超過65井戸（1.9%）
概況調査（平成13年度）	3,422井戸中 超過44井戸（1.3%）

### 5. P R T R制度による全国の届出排出量（平成13年度：砒素及びその無機化合物）

公共用水域	22,071Kg
合計	6,016,403Kg

### 6. 基準値の導出方法等

JECFAにおいてTDIに相当するPTDI 0.002mg/kg/dayを設定している。水の寄与率20%、体重50kg、飲料水量2l/dayとして、基準値を0.01mg/l以下とした。

## 付録 2 水質基準の設定根拠

水質基準の見直しにおける検討概要

(平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会)

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>)

基 0 8

### ひ素

11112

#### 1. 物質特定情報

名称	ひ素
CAS No.	7440-38-2
分子式	As
分子量	74.9
備考	

(日本語版 I C S C)

#### 2. 物理化学的性状

名称	ひ素	五酸化ひ素 (As <sub>2</sub> O <sub>5</sub> )	三塩化ひ素 (AsCl <sub>3</sub> )	三酸化ひ素 (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
物理的性状	無臭、脆く、灰色、 金属様外観の結 晶	白色の吸湿性粉 末	刺激臭のある、無 色、油状の発煙性 液体	白色または透明 な塊状物、あるい は結晶性粉末
沸点 (°C)	—	315	130.2	457~465
融点 (°C)	—	—	-16	275~313
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	5.7	4.3	2.1	3.7~4.2
水溶解度 (g/100 ml(20°C))	溶けない	65.8	反応する	1.2~3.7
蒸気圧	—	—	1.17 kPa(20°C)	—
昇華点 (°C)	613	—	—	193
相対蒸気密度(空気=1)	—	—	6.3	—
20°Cでの蒸気/空気混合気 体の相対密度(空気=1)			1.06	

(日本語版 I C S C)

#### 3. 主たる用途・使用実績

用途	ひ素は、自然界にあつては主として銅、鉄、水銀、ニッケルなどの鉱物と共存し、自然水中に溶出することがある。鉱泉、鉱山排水、工場排水などの混入によっても含まれることがある。(H4 専門委員会報告)
----	--

#### 4. 現行規制等

水質基準値 (mg/l)	0.01
その他基準 (mg/l)	薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.001

他法令の規制値等	
環境基準値 (mg/l)	0.01
諸外国等の水質基準値又はガイドライン値	
WHO (mg/l)	0.01P (第2版及び第3版ドラフト)
EU (mg/l)	0.01
USEPA (mg/l)	0.05、(2006/1/23 までに) 0.01

## 5. 水道水（原水・浄水）での検出状況等

## ○水道統計

年度	測定地点数	基準値(0.01 mg/l)に対して																			
		10%以下	10%超過	20%以下	20%超過	30%以下	30%超過	40%以下	40%超過	50%以下	50%超過	60%以下	60%超過	70%以下	70%超過	80%以下	80%超過	90%以下	90%超過	100%以下	100%超過
H12	原水	5,207	4,478	331	147	84	43	27	23	25	9	7	33								
	表流水	994	825	86	39	19	5	2	3	3	2	1	9								
	ダム・湖沼水	299	267	17	6	5	2	0	0	1	1	0	0								
	地下水	3,097	2,666	190	84	44	34	18	15	16	3	6	21								
	その他	817	720	38	18	16	2	7	5	5	3	0	3								
	浄水	5,521	5,030	237	114	51	34	19	12	7	6	8	3								
	表流水	1,002	948	27	15	5	4	0	0	2	0	0	1								
	ダム・湖沼水	298	290	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0								
	地下水	3,050	2,696	165	84	40	24	15	11	3	5	5	2								
	その他	1,171	1,096	41	12	6	6	3	1	2	1	3	0								

(基準値の超過状況)

	合計	6年度	7年度	8年度	9年度	10年度	11年度	12年度
原水	266/36,957	38 / 4,722	40 / 5,217	33 / 5,253	43 / 5,484	41 / 5,523	38 / 5,551	33 / 5,207
浄水	48 / 38,408	9 / 5,162	8 / 5,422	9 / 5,388	8 / 5,613	6 / 5,601	5 / 5,701	3 / 5,521

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

- ・基準値の超過は主として地質由来のものであり、当該原水の希釈等により対応することとしている。

## 6. 測定手法

水素化物発生-(加熱吸収セル)原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP法、ICP-MS法により測定できる。水素化物発生-(加熱吸収セル)原子吸光光度法、フレイムレス-原子吸光光度法、水素化物発生-ICP法、ICP-MS法による定量下限(CV10%)は、それぞれ、0.5

$\mu\text{g/L}$ 、 $2\mu\text{g/L}$ 、 $1\mu\text{g/L}$ 、 $0.06\mu\text{g/L}$ 、である。

## 7. 毒性評価

ヒトにおけるヒ素化合物の急性毒性の強さは、アルシン>亜ヒ酸塩>ヒ酸塩>有機ヒ素の順である。ヒ素化合物の致死量は、 $1.5\text{mg/kg BW}$ （酸化ヒ素）～ $500\text{mg/kg BW}$ （DMAA）である。急性の中毒症状は、腹痛・嘔吐・下痢・四肢および筋肉痛・発赤を伴う皮膚の脆弱化にはじまり、四肢のしびれ感・刺痛、筋肉の痙攣、丘疹状の紅斑性皮疹が2週間後に表れる。さらに四肢の感覚異常、角化症、手爪のミーズ線、運動・感覚反応の不調が1カ月であらわれる。台湾・チリ・米国・メキシコ・カナダで、ヒ素汚染井戸水の摂取による慢性のヒ素中毒症が報告されている。慢性中毒症状としては、皮膚の異常・末梢性神経症・皮膚がん・末梢の循環不全などがこれらの地域で報告されている（IPCS、2001）。

無機ヒ素化合物は、ヒトにおける発がん性の十分な証拠と動物における発がん性の限られた知見に基づき、IARCによってGroup 1（ヒトへの発がん性）に分類されている（IPCS、1987）。

体内がんと皮膚がんの両方と飲料水中ヒ素消費量との関係についてのかかなりのデータベースがあるが、実際の低濃度リスクについては考慮すべき不確かさが残っている。

平成4年の専門委員会及びWHOのGDWQ第2版(WHO, 1996)では、各種疫学調査などを総合的に判断して暫定指針値： $0.01\text{mg/L}$ を提案している。この値は、JECFA(1983)の暫定最大耐容1日摂取量（PMTDI）： $2\mu\text{g/kg}$ 、JECFA(1989)で暫定耐容1週摂取量（PTWI）： $15\mu\text{g/kg}$ を基にし、飲料水に対する寄与率を20%としたときに算出される値に一致するが、低用量外挿モデルによる $10^{-5}$ 発がんリスクはこれより低い値を導き出す。

疫学調査では、食物中のヒ素の寄与についての不確かさもあり、食物からのより多い無機ヒ素摂取が水のより低いリスク推定値を導き出すと共に、ヒ素代謝変異や栄養状態などの要因もリスク推定値に影響を与えると考えられる。このような多様なヒ素摂取を考慮した発がんリスク推定は過大評価となる可能性もある。また、最近のNRC(2001)での評価では「入手可能なヒ素の毒性発現機序データからは、線形または非線形外挿を用いるための生物学的な根拠が得られない」と判断している。

## 8. 処理技術

通常の浄水方法のうち、凝集沈殿+急速ろ過による除去性がある。逆浸透、ナノろ過、限外ろ過、活性アルミナ、石灰軟化、により除去できる。イオン交換による除去性がある。

## 9. 水質基準値（案）

### (1) 評価値

毒性評価に基づいて、発がん性に基づくヒ素のTDIまたは実質安全量（VSD）はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点では

できない。したがって、安全性の観点からは、飲料水中ヒ素濃度をできるだけ最小限に維持することがのぞまれると共に、最も感受性の高い毒性指標とみられるがんを引き起こすヒ素の毒性発現メカニズムの解明が急務である。

ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかなりの不確実さと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さからみて、従来からの基準値：10 µg/L が維持されるべきである。科学的な不確実性からみて、基準値は暫定的なものである。

## (2) 項目の位置づけ

原水及び浄水とも評価値の 10%を越える値が検出されており、引き続き水質基準として維持することが妥当である。

## 10. その他参考情報

### 参考文献

- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1-42. Lyons, 1987:100-106. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7)
- IARC (2001) Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds. WHO, Geneva.
- National Research Council (NRC) (2001) Arsenic in drinking water, 2001 update. National Academy Press, Washington D.C.



付録 3 各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として）

各国・機関水質基準、主な環境基準（ヒ素: As として）

機関・国	内容	値	出典
WHO	飲料水質ガイドライン（第3版）	0.01 mg/L	WHO 2004
日本	水道水質基準	0.01 mg/L	厚生労働省 2003
	環境基準（人の健康保護） 全公共用水域： 地下水： 土壌：	0.01 mg/L 0.01 mg/L 検液中 0.01 mg/L 以下かつ 農用地（田）の土壌 15 mg/kg 未満	環境省 1993, 1999, 2001
米国 [Water] :			
EPA	MCL（ヒ素）	現行：0.05 mg/L 2005/1/23 から：0.001 mg/L	40 CFR 141, 142 Jan. 22, 2001
	MCLG（ヒ素）	現行：なし 2005/1/23 から：0	
	水質クライテリア（ヒト健康） （ヒ素）水+魚介類摂取 （ヒ素）魚介類のみ摂取	0.018 µg/L 0.14 µg/L	EPA 2004
	底質（ヒ素）	検討中（2005年2月現在）	
カナダ	飲料水 IMAC	0.025 mg/L	Canada 1992, 2004
	環境基準 （水） 地域社会 IMAC: 農業用灌水: 家畜用:	0.025 mg/L 0.1 mg/L 0.025 mg/L	Canada 1997
	（土壌） SQG <sub>HH</sub> （土壌摂取・ヒト健康）	12 mg/kg	
	（底質） 淡水暫定 GV [影響予想レベル] 海水暫定 GV [影響予想レベル]	5.9 mg/kg [17 mg/kg] 7.24 mg/kg [41.6 mg/kg]	
	EU	飲料水	0.01 mg/L
オランダ	地下水 Target Value:	7.2 µg/L	SERIDA 2000
	土壌 Intervention Value: Target Value:	55 mg/kg 29 mg/kg	
スウェーデン	表層水:	1.8~3.5 µg/L	Swedish EPA
	地下水 RV:	10 µg/L	
	地下水飲用限界:	50 µg/L	
	土壌 GV: RV:	15 mg/kg 7~10 mg/kg	
	湖沼底質 RV: 海洋底質 RV:	40 mg/kg 45 mg/kg	
米国 [Air] :			
ACGIH	TLV-TWA （ヒ素, 元素及び無機化合物）	0.01 mg/m <sup>3</sup>	ACGIH 2005
NIOSH	暴露限界勧告 （ヒ素, 無機化合物）	0.002 mg/m <sup>3</sup>	NIOSH 1999
OSHA	8時間 TWA （ヒ素, 有機化合物）	0.5 mg/m <sup>3</sup>	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999a
	8時間 TWA-PEL （ヒ素, 無機化合物）	10 µg/m <sup>3</sup>	29 CFR 1910.1018 OSHA 1999b
	8時間 TWA 建設工事作業 （ヒ素, 有機化合物）	0.5 mg/m <sup>3</sup>	29 CFR 1926.55 OSHA 1999d
	8時間 TWA 造船所作業者 （ヒ素, 有機化合物）	0.5 mg/m <sup>3</sup>	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999c