

6. DPAAに関する健康リスク評価

6.1 DPAA 固有の毒性情報に基づくリスク評価の必要性

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（ MMA^{V} ）、ジメチルアルシン酸（ DMAA^{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（ TMAO ）を経て三価のトリメチルアルシン（ TMA^{III} ）への代謝も行われ^{31, 173)}、 DMAA^{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 TMAO であったと報告されている¹⁷⁴⁾。

一方、体内に吸収されたDPAAの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^{10, 19)}、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¹⁵⁻¹⁶⁾。また、ヒトでもDPAAを含む井戸水の飲用中止から数ヵ月後の尿中でDPAAが未変化体として検出されている。このため、DPAAでは無機ヒ素化合物のような無機ヒ素 → MMA → DMAA → TMA というメチル化を伴う化学種の変化に伴って毒性が発現する可能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³⁰⁾。これに対して、DPAAで認められた影響は実験動物で神経系、肝臓及び胆道系、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¹⁷⁵⁾。

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 ¹⁷⁵⁾ | | DPAA ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ | |
|----|--|------------|---|--------|
| | 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）、記憶力障害、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 | 知的障害 | — |

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⁵⁾、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³²⁻³³⁾。神経系への影響（行動の変化を含む）はラット、マウス、サルでみられたが^{5, 23, 32-33, 35-41)}、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、28 日間又は 91 日間投与したラットで最も低い用量でみられた影響は血液に対する影響（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。これらの結果から、DPAA を短～中期間投与したラットでは、28 日間の経口投与で雌雄ともに 0.3 mg/kg/day、91 日間の経口投与で雌雄ともに 0.8 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

ラットに飲水に添加した DPAA を長期間投与（0.23～1.35 mg/kg/day）した試験では、体重増加の抑制と肝臓、胆管への影響がみられ、胆道系障害は雌に強く現れたが、神経症状はいずれの群にもみられなかった。また、雄で血小板の増加、雌でヘマトクリット値の減少がみられたが、用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた⁴⁴⁻⁴⁶⁾。マウスに飲水に添加した DPAA を長期間投与（0.69～5.43 mg/kg/day）した試験では、体重増加の抑制と腎臓重量の増加、胆管への影響がみられ、飲水量の増加に伴う DPAA 摂取量の増加による生存率の低下もみられたが、神経症状はみられなかった⁴⁷⁻⁴⁸⁾。このため、ラットやマウスに DPAA を長期間投与した場合の毒性は肝臓及び胆道系に限られると考えられた。これらの結果から、DPAA を長期間投与したラットの雄で 0.23 mg/kg/day、雌で 0.65 mg/kg/day、マウスの雄で 1.57 mg/kg/day、雌で 1.05 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

妊娠期のラットやマウス、サルに DPAA を投与した試験結果から^{5, 23, 49)}、DPAA には催奇形性はないものと考えられ、ラットで交尾率の低下や初期胚発生への影響がみられたが、それらは状態悪化に伴う二次的な影響によるものと考えられた⁵⁾。また、生後 4 日齢のラットに強制経口投与した試験では、DPAA が特別に強い毒性作用を有するとは考えられなかった⁵⁾。妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA をばく露した児ラットのオープンフィールド試験では、立ち上がり回数と身繕い又は洗顔回数に有意な減少がみられた⁵⁾。オープンフィールド試験でのこれらの変化をどのように解釈するかについては課題が残るものの、同試験において 0.03 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

一方、DPAA を飲水に添加してラットに 2 年間、マウスに 1.5 年間投与しても発生率の有意な増加を示した腫瘍はなかったことから、DPAA にはラット及びマウスに対する発がん性はないと判断された^{46, 48)}。また、無機ヒ素の経胎盤ばく露によって成熟後の雌雄で複数臓器に腫瘍が発生する系統のマウスを用いた試験では、一生涯ばく露群の雌雄及び経胎盤ばく露群の雌で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。経胎盤ばく露群の雄では肝腫瘍の発生率に有意な増加がみられたが、用量依存性はみられず、また自然発生率の範囲内にあることから、発がん性の有無を明確に結論付けることはできなかった⁵¹⁾。DPAA の経胎盤ばく露による腫瘍の発生状況は無機ヒ素の経胎盤ばく露時と

大きく異なることも踏まえ、さらなる検討が必要と考えられた。

ヒトへの影響については、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おり、カップ（杯）単位で聴取されていた A 井戸水飲用者の一日当たりの飲水量から DPAA 摂取量を求め、症状の有無との関連を検討したが、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、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、明らかな結果は得られなかった。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。

これまでに実験動物への毒性データについては、既に相当程度の蓄積が図られたものと考えられるが、上述したように、ヒトと実験動物では DPAA によると考えられる症状の出現状況が異なっていたことから、ヒトの知見がある場合は、実験動物への毒性データも勘案しつつ、ヒトの知見を基本としてリスク評価を行うのが妥当と考えられる。

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 地区の汚染メカニズムの解明を目的とした地下水汚染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も、B 地区での地下水汚染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。

6.3 ヒトにおいて毒性が認められたと考えられる 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、この値がヒトへの毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度と考えられた。

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 の毒性については、サルへの DPAA 投与において中枢神経系への蓄積性が高かったことを考慮しても、ヒトの症状が出現した A 井戸水の DPAA 推定濃度が 1.1 mgAs/L（0.14～2.4 mgAs/L の

範囲内) であること、DPAA の細胞毒性は無機ヒ素化合物と比較して同程度かむしろ低いこと、DPAA の飲用水以外の摂取が相対的に小さいことを勘案すると、少なくとも、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、さらなる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、特にヒトでの長期的な影響については、今後も調査研究の継続が必要である。

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、その設定について考慮してこなかったが、これまでの毒性試験や健康影響調査の結果からは、暫定的な指針 0.01 mgAs/L を見直す必要はないと考えられた。

(参考) ヒ素及びその無機化合物に関する水質環境基準の設定根拠

- ・ヒ素の旧水質環境基準 (0.05 mgAs/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 mgAs/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¹⁷⁶⁾。
- ・その後、JECFA の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) が 2 µgAs/kg/day¹⁷⁷⁾、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が 15 µgAs/kg/week¹⁷⁸⁾ であることを踏まえヒ素の水質基準¹⁷⁹⁾と水質環境基準¹⁸⁰⁾に 0.01 mgAs/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 1 mgAs/L 以上の飲料水摂取に関連しており、0.1 mgAs/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¹⁷⁷⁾であった。

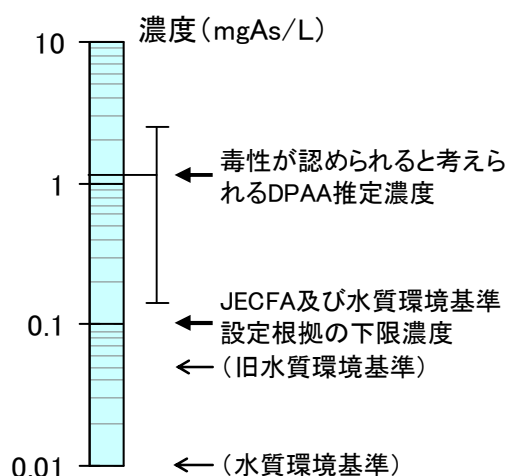


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値