

下線部分：平成 29 年第 4 次報告書以降の新たな研究結果

ジフェニルアルシン酸(DPAA)等のリスク評価 第5次報告書(案) 概要

1. 物性

常温で白色の固体(結晶)。5価のヒ素を含む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：連続投与したラットでは、血液、脳のヒ素濃度は6週間以内に平衡状態に達した。また、ラットでは、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、カニクイザルでは、ラットに比べて特に中枢神経への蓄積性が高いこと、ラットの胎児への移行は胎盤に制限されること、胎児の脳への移行は無機ヒ素投与時よりも少ないこと等が明らかになった。

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・胆道系、血液。

毒性には種差があり、ラットの感受性が最も高い。

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

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

(3) 長期毒性

ラット・マウスの長期毒性試験において、肝臓や胆道系への影響がみられた。

(4) 生殖・発生毒性

奇形を誘発する作用はなし。ラットやマウス、サルで繁殖への影響はなかったが、ラットで状態悪化に伴う二次的な交尾率の低下(受胎率には影響なし)と初期胚発生への影響がみられた。若齢動物に対して特に強い毒性作用を有するとは考えられない。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行動試験では、毒性としての解釈は困難であるが、有意な変化がみられた。

(5) 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。

(6) 発がん性

ラットの肝臓及び胆道系において他の発がん物質による発がんを促進する可能性が示唆されたが、DPAAの単独投与では、ラット・マウスにおける発がん性は認められなかった。胎児期に無機ヒ素をばく露した経胎盤ばく露群で成熟後の雌雄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、経胎盤ばく露群の雌で腫瘍の発生増加はなかった。経胎盤ばく露群の雄では肝腫瘍の発生が有意に増加したが、用量依存性はみられず、また自然発生の範囲内であった。また、経胎盤ばく露群の雄のみを用いた再試験においても同様の結果であったため、発がん性の有無を明確に結論付けられなかった。

(7) 細胞毒性

DPAAの細胞毒性(HeLa細胞)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。

(8) グルタチオン抱合体の代謝と毒性

体内に吸収されたDPAAは、肝臓においてグルタチオン(GSH)により、3価のジフェニルヒ素化合物であるGSHとDPAAの抱合体(DPAG)に変換されるが、DPAGが加水分解をうけ、グルタチオン抱合が外れたときに、生体と反応し肝障害などを起こすものと推察された。

(9) 神経系への影響機序

DPAAは中枢神経組織内での、酸化ストレスの上昇、神経・血管作動生ペプチドの産生・分泌異常、タンパク質リン酸化酵素の異常活性化を引き起こし、神経症状や脳血流量変化に関与する可能性が示唆された。また、DPAAによる神経系への影響に対して、一部の重金属解毒剤が治療的薬物の候補であることが示唆された。

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がみられた。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していた。

(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 人、記銘力障害が 5 人あった。また 12 才以下の小児 7 人中 4 人で知的障害がみられた。

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・その他の 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者数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。

(2) DPAA 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。

(3) DPAA 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 1.1 mg As/L (0.14~2.4 mg As/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なかった。

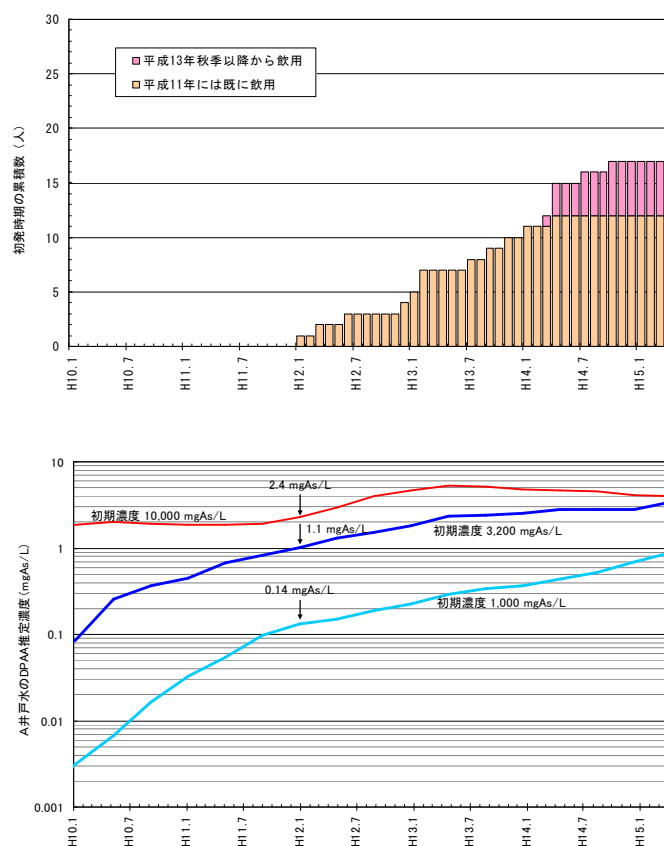


図1 DPAAによると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布とDPAA推定濃度の推移

(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。)

(4) DPAA 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 DPAA 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 井戸水飲用者においては、平成 15 年 4 月に尿から DPAA が検出された。一方、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、後頭葉などで血流低下がみられたが、A 井戸飲用者では 5 年後にはほぼ消失し、A 井戸飲用者以外ではごく軽度の血流低下が 1~3 年後までみられた。しかし、異なる手法による解析では、A 井戸飲用者で 3 年後までみられたが、A 井戸飲用者以外ではみられなかった。

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たが、その程度は約 1

年半で改善する傾向がみられた。初回検査から8年以上の間隔を空けて追跡検査できた16人では、2人が初回検査で概ね正常、2人が不変または進行傾向であり、4人が正常化、4人が全般的改善、4人が部分的改善であった。

その後、A井戸水飲用者とA井戸水飲用者以外を1群にまとめ、年齢や教育年数を共変量として（影響を除いて）解析した結果、新たに加齢に伴って低下する部位で血流低下が7～8年後、代謝低下が9年後、脳容積低下が10年後にみられたが、脳容積については明瞭な結論は得られなかった。

血流、代謝の低下はいずれもDPAAが加齢性変化を促進した可能性が考えられるが、いずれも対照群の経時的加齢変化と比較した解析はされておらず、また老化に関与する多くの要因の影響が十分に排除されておらず、今後も注意深い経過観察が必要と考えられる。

（7）小児に対する影響について

A井戸水を飲用していた12歳以下の小児でも、成人と同様に、振戦等のDPAAによると考えられる中枢神経症状がみられ、飲用中止後、比較的短期間で軽快・消失した。しかし、平成15年に実施した調査で4人に知的障害が見られ、そのうち2人について、その後も知的障害が続いており、曝露時の年齢が低いほど知的障害の程度が強くみられた。また、小脳、側頭葉、後頭葉に脳血流の低下が見られたが、成人と同様に改善が認められた。

その他、平成22年の調査で顔色不良や立ちくらみなどを主訴とした6人について、検査を行った結果、起立性調節障害がみられ、皮膚交感神経系の異常がみられた。その後、症状の改善が認められ、自律神経症状に対する内服療法が中止された。

（8）井戸水以外からのDPAA等の摂取について

米を介して摂取されるDPAAの摂取量は、DPAAによると考えられる症状の初発時期のA井戸水と同程度のDPAA濃度の水を飲んだ場合の量と比較すると、相対的に少ない。PAA(MPAA)やPMAAについてはDPAAに比べて毒性が低く、生体試料からPMAAが検出された者に明らかな症状は認められなかった。これらのことから、井戸水以外からのDPAA等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。

（9）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。平成20年以降は前月に比較して悪化したという人が減少している。

（10）中長期的な健康影響の把握

一人当たりの訴えの件数は、成人・小児でともに減少し、全般的な改善傾向がうかがえる。ただし、頭痛の訴えについては依然として多く、成人で片頭痛を示唆する痛みを訴える人が高い割合でみられていることもあり、引き続き注意深い経過観察が必要である。

質問票において、平成18年度に疫学調査を開始して以降、12人ががんに罹患したと回答した。

6. DPAA に関する健康リスク評価

(1) DPAA としての評価

体内に吸収された DPAA のほぼすべてが未変化のまま排泄。

DPAA で認められた影響は、実験動物では神経系、肝臓・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。

このように、DPAA の代謝や毒性は無機ヒ素化合物と異なる。

(2) DPAA の量—反応関係

DPAA を 28 日間投与したラット（雌雄）で、0.3 mg/kg/day、91 日間投与で 0.8 mg/kg/day（雌雄）、2 年間投与で 0.23 mg/kg/day（雄）、0.65 mg/kg/day（雌）では、影響のないことが確認された。また DPAA を 52 週間投与したマウスの雄で 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。

妊娠期及び授乳期に母体を介して DPAA をばく露した児ラットの行動試験では、0.03 mg/kg/day では影響のないことが確認された。

ヒトへの影響については、中枢神経系への影響にほぼ限定されており、ヒトと実験動物では症状の出現状況が異なっていた。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 月頃であり、DPAA 推定濃度が 1.1 mg As/L (0.14 ~ 2.4 mg As/L) であったことを踏まえ、実験動物への毒性データを勘案しつつ、ヒトの知見を基本としてリスク評価を行うことが妥当と考えられる。

(3) ヒトにおいて毒性が認められたと考えられる DPAA 濃度

平成 12 年 1 月頃の A 井戸水の DPAA 推定濃度である 1.1 mg As/L (0.14 ~ 2.4 mg As/L 範囲内) 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。

(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井戸水の DPAA 推定濃度が 1.1 mg As/L (0.14 ~ 2.4 mg As/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は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 0.01 mg As/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。

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、その設定については考慮してこなかったが、これまでの研究結果から、暫定的な指針 0.01 mg As/L を見直す必要はないと考えられた。

(参考)

毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と
JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)
及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

