

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⁶⁷⁾。図 5-1 に示す 5 群を比較したところ、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。

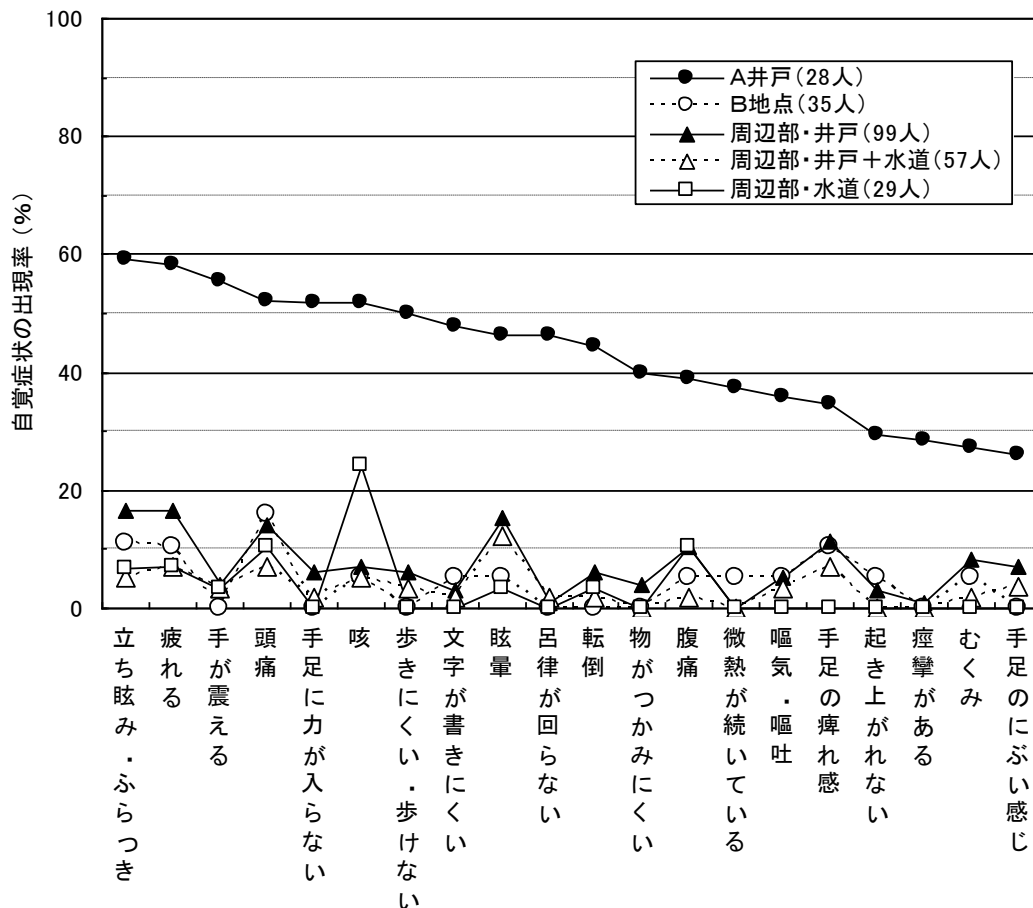


図 5-1 住民にみられた神経系自覚症状などの飲用水別出現率

(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人が入院や転居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^{67,68)}。

(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^{67,68)}。

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人であった。また、12歳以下の小児7人中4人で精神遅滞がみられた⁶⁹⁾。

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⁶⁷⁾。

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⁷⁰⁾。

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⁶⁷⁾。

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を訴えた人、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。

平成 11 年には既に 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、症状のあった人の半数以上に症状がみられるようになったのは最初の人から約 1 年後の平成 13 年 2 月であり、DPAA 推定濃度は 1.9 mgAs/L (0.2~5.1 mgAs/L の範囲内) であった。最も遅かった人の初発時期は最初の人から約 2 年後の平成 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、初発時期については、小児と成人とで明らかな差は示唆されなかった。

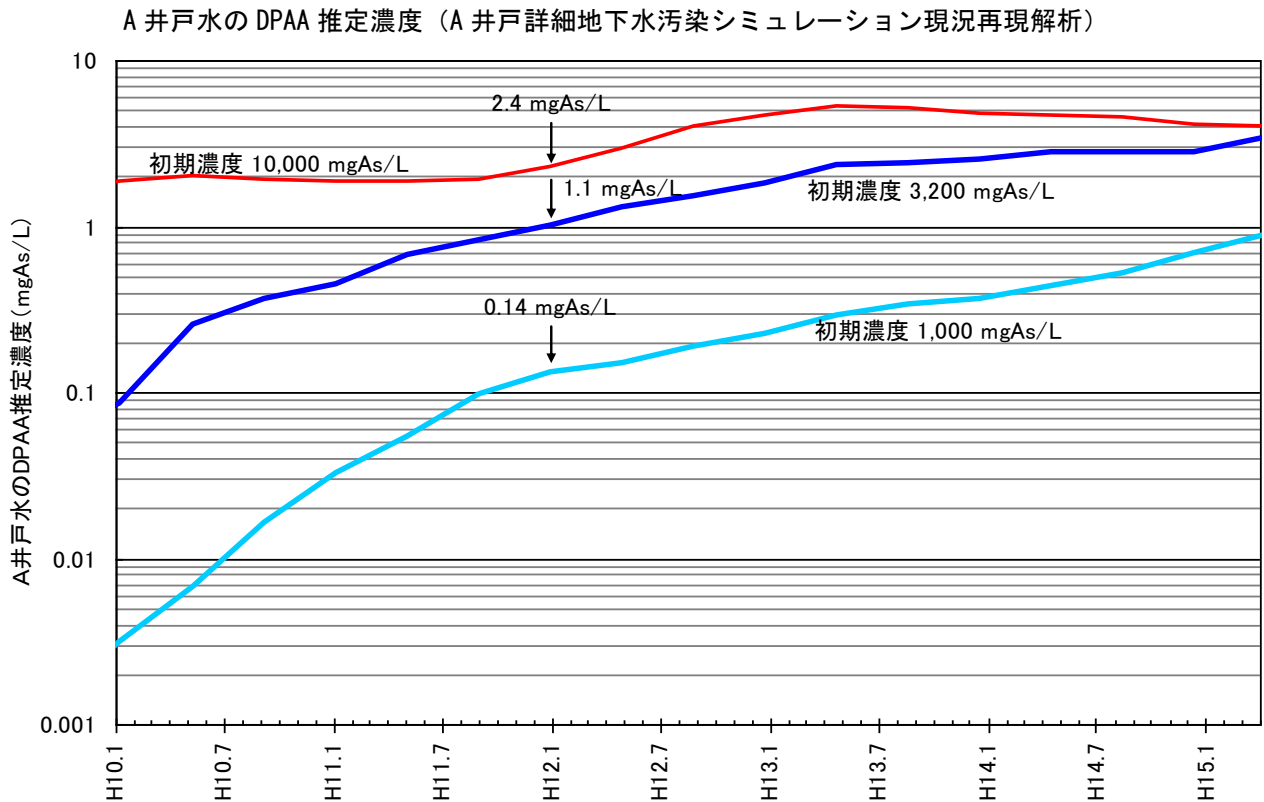
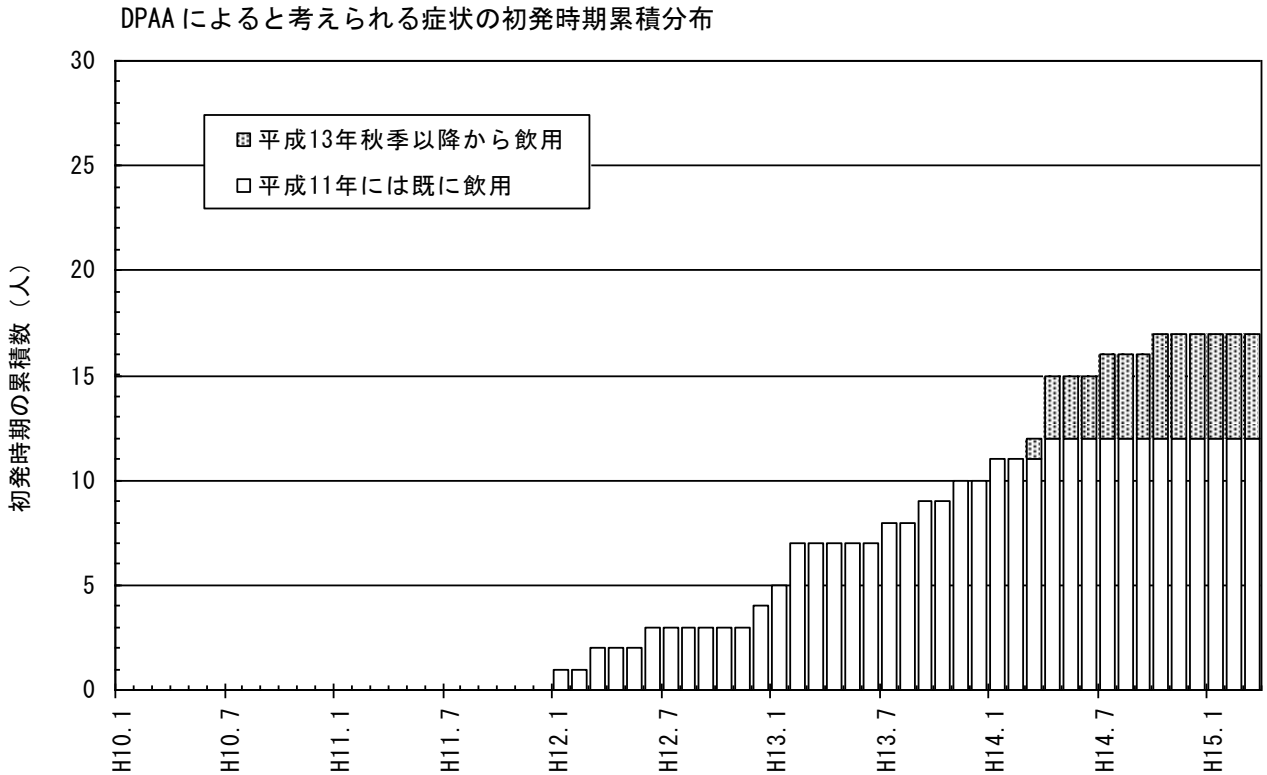


図 5-2 DPAA によると考えられる中枢神経症状の初発時期累積分布と DPAA 推定濃度の推移 (臨床所見はあったが、自覚症状のなかった人など、初発時期の推定困難なケースは除外した。初期濃度 3,200 mgAs/L のケースが現況の汚染状況を再現するには妥当であった。)

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（L/day）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 1 kg 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 ⁷¹⁾
 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 ⁷²⁾
 平成 15 年度国民健康・栄養調査 厚生労働省 ⁷³⁾

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/day)	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 ^a	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 ^a	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 ^a	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、中枢神経系症状の有無と 1 日当たりの総飲水量 (L/day) との間には統計学的に有意な関連 ($p<0.05$) がみられたが、1 日体重 1 kg 当たりの DPAA 摂取量 ($\mu\text{gAs/kg/day}$) との間には有意な関連はなかった。DPAA の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、残りの人達では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。また、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、さらに、入院に伴う飲水の中止 (排泄)、退院による再摂取 (再蓄積) という動的变化を踏まえた検討も試みたが、DPAA 摂取量と症状の有無について、明らかな結果は得られなかった。

このように症状の有無と DPAA 摂取量との関係から、DPAA による症状が出現する摂取量を推定できなかったが、その原因として、個人の感受性の違いの他にも、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で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

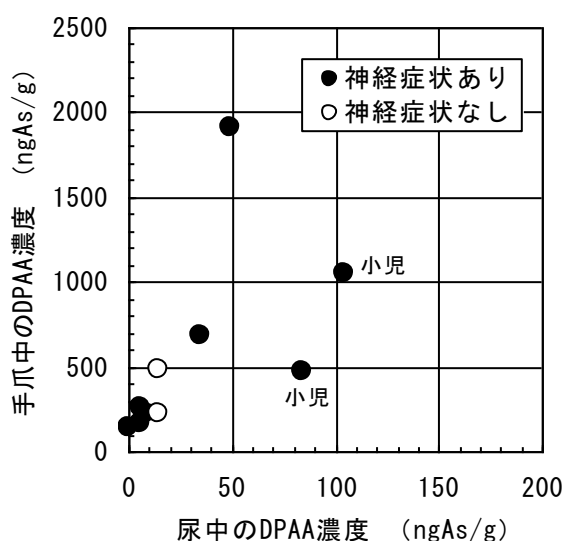


図 5-3 DPAA の尿中濃度 (4 月 19 日採取) と手爪中濃度 (6 月 7 日採取) の関係

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。

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 濃度の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。

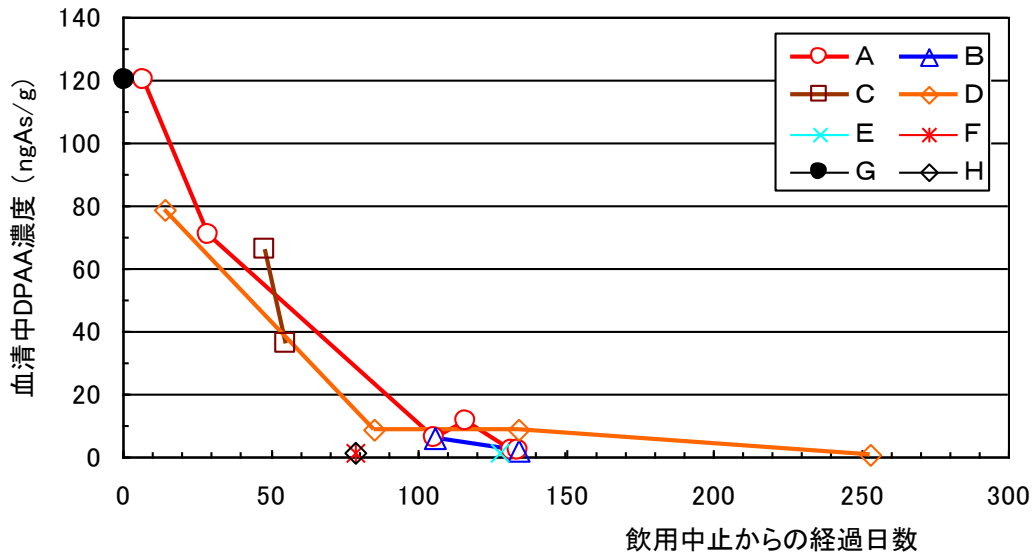


図 5-4 A 井戸水飲用中止後の経過日数と血清中 DPAA 濃度

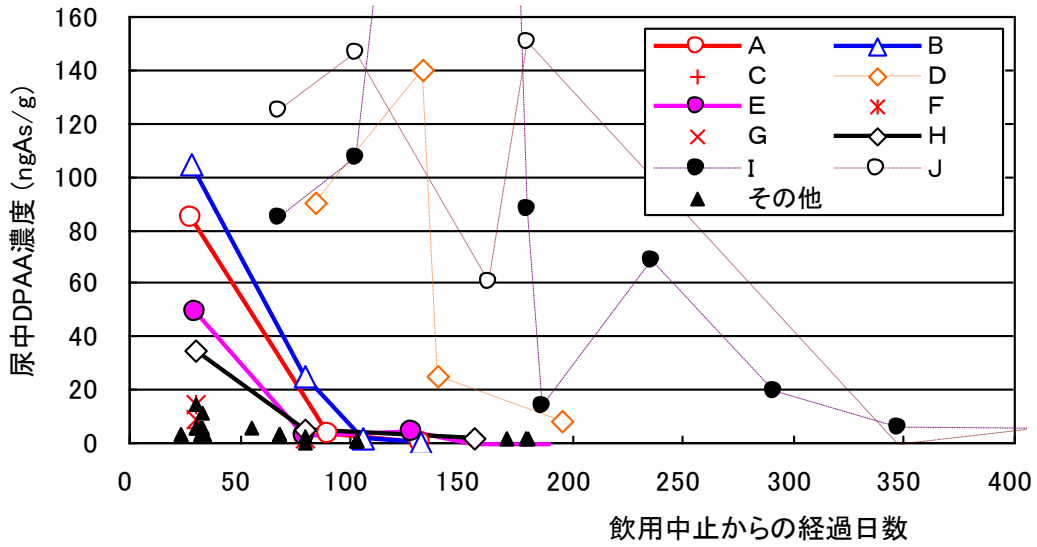


図 5-5 井戸水飲用中止後の経過日数と尿中 DPAA 濃度

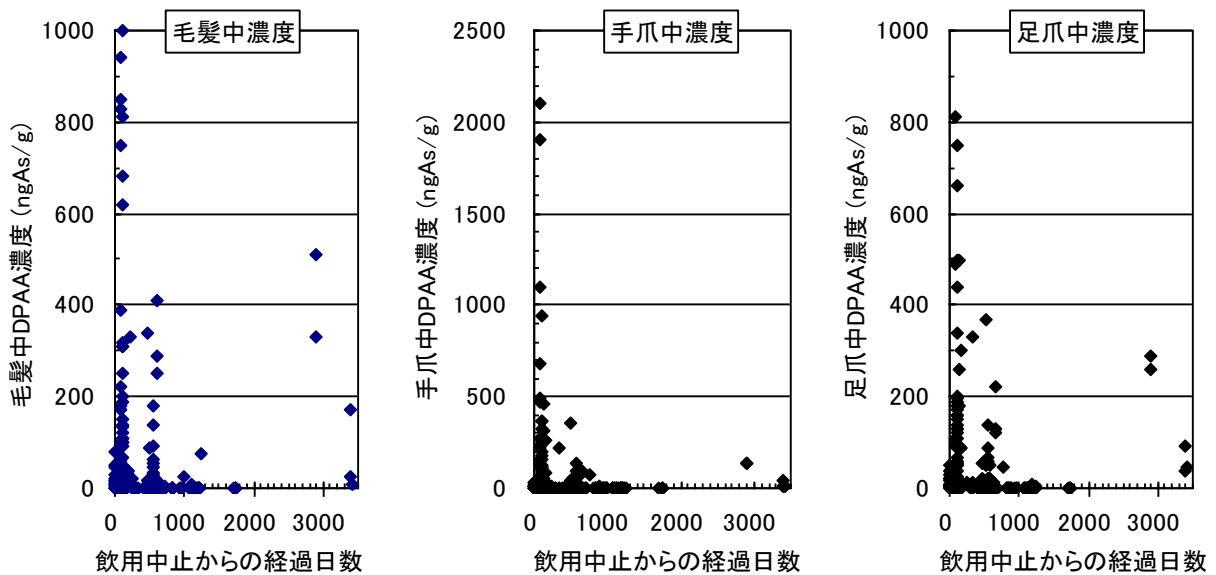


図 5-6 井戸水飲用中止後の経過日数と毛髪、手爪、足爪中の DPAA 濃度

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た⁷⁴⁾。

しかし、脳血流の程度は年齢や性により異なることから、定量的に評価するためには比較の対象となる健常者の年齢階層別データベースを整備する必要があった。このため、データベースの整備を進めながら検討を行った結果、平成 21 年度までの検査結果を総括すると小脳、後頭葉では、どのデータベースを用いても、また定性的、半定量的、定量的解析法においても血流低下が証明され、脳幹は血流低下が指摘される場合もあったが、海馬での血流低下は証明されなかった⁷⁵⁾。経時的な変化については図 5-7 に示したように検査した A 井戸飲用者の 15 人全員で血流低下の改善がみられ、早い人では飲用中止から 1,000 日前後、遅い人でも 2,000 日前後から改善傾向が強く現れていたが、脳部位間の血流改善パターンには違いがみられなかった^{75, 76)}。A 井戸飲用者以外で検査した 26 人についても、DPAA の再ばく露が疑われる数人を除くと概ね 1,000 日頃から回復する傾向がみられた。そこで、回復傾向がみられるようになる前のデータ（1,000 日以内）に注目し、A 井戸飲用者と A 井戸飲用者以外で比較すると、A 井戸飲用者で脳血流は有意に低かった⁷⁷⁾。

その後の検討結果では、A 井戸飲用者の小脳、脳幹、側頭葉内側部、後頭葉にみられた血流低下部位は 1~3 年で改善し、5 年後にはほぼ消失しており、A 井戸飲用者以外では小脳、脳幹の一部でごく軽度の血流低下が 1~3 年後までみられた⁷⁸⁾。

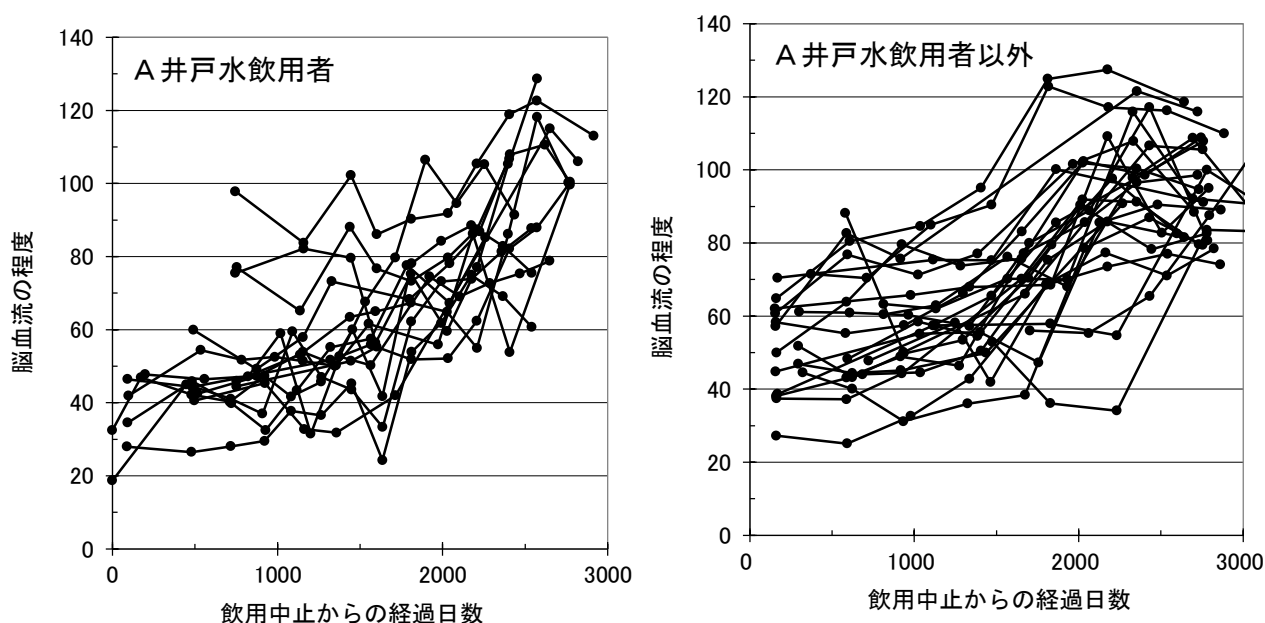


図 5-7 井戸水飲用中止後の経過日数と小脳の脳血流低下度

また、定性的な評価ではあるものの、A 井戸水を飲用していた小児（5 歳以上の 6 人）にみられた小脳の血流低下についても、平成 22 年以降の調査で全員に改善が認められている⁷⁹⁾。

飲用中止から平均で約 620 日経過した時点で実施したポジトロン CT (PET) 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、PET 検査前後 1 年以内に毛髪又は手足爪から 100 ng/g 以上の DPAA が検出された群 (26 人)、いずれからでも不検出であった 11 人を含む 100 ng/g 未満の群 (18 人) に分けて脳画像を比較しても両群で明らかな違いは認められなかった。その後、約 1 年半の間隔で PET の再検査を行った 9 人では飲用中止後 1,000 日以上経過しても糖代謝の低下が検出されたが、その程度は 1 年半で改善する傾向が認められた⁸⁰⁾。飲用中止から約 6 年間で 7 人が 5 回の PET 検査を受けており、これらの人では平均的な傾向として脳幹部 (橋底部) の糖代謝低下が持続的にみられるという特徴があった⁸¹⁾。そこで、橋底部の代謝量に着目し、毛髪又は手足爪の DPAA 濃度が 100 ng/g 以上の群とそれ未満の群に分けて比較しても両群に有意差はなかった⁸²⁾。初回検査から 8~9 年経過後に再検査した 7 人では、全員に改善傾向が認められ、そのうち 4 人は概ね正常にまで回復していた⁸³⁾。

飲水中止から約 5 年後に撮像した頭部 MRI 画像を解析した結果、A 井戸飲用者で脳容積の低下が示唆された⁸⁴⁾。このため、A 井戸飲用者 19 人と A 井戸飲用者以外 24 人の画像を、新たに撮像した健常者 16 人の画像と比較した結果、A 井戸飲用者群では脳容積の有意な低下がみられたが、A 井戸飲用者以外群では健常者群との有意差はなかった⁷⁸⁾。

脳容積の低下は脳血流の低下とともに加齢によってもみられる現象であるが、脳血流には回復がみられたことから、脳容積についても今後も注意深い経過観察が必要と考えられる。

5.7 眼球運動障害と症状の有無

平成 14 年 8 月に大学病院を受診した A 井戸飲用者 (女性) では、神経学的検査で小脳症状や振戦、ミオクローヌス、記銘力障害、睡眠障害などとともに、視診による検査で上眼瞼向き眼振がみられていた⁶⁹⁾。

その後、平成 18 年 6 月以降に赤外線眼鏡や電気眼振図計を用いた検査を実施した A 地区の 14 人では、眩暈やふらつきなどの自覚症状の訴えが 7 人にあり、眼球運動障害は 14 人全員にみられた。眼振は 11 人にみられ、このうち、上眼瞼向き眼振は 10 人、垂直方向の注視誘発性眼振は 8 人にみられた⁸⁵⁾。B 地区の 19 人では、眩暈やふらつきなどの自覚症状の訴えは 4 人に限られたが、眼球運動障害は 19 人全員にみられた。眼振は 15 人にみられ、このうち、上眼瞼向き眼振は 13 人、垂直方向の注視誘発性眼振は 4 人にみられた。比較検討した A 地区 13 人では上眼瞼向き眼振、垂直方向の注視誘発性眼振はそれぞれ 7 人 (54%) にみられ、A 地区と B 地区の発生率に有意な差はなかった⁸⁶⁾。さらに B 地区の 7 人を加えた 39 人 (A 地区 13 人、B 地区 26 人) で検査結果をみると、非回転性眩暈や浮遊感、ふらつきなどの自覚症状の訴えが 14 人にあり、上眼瞼向き眼振は 29 人⁸⁷⁾、矩形波眼球運動は 22 人⁸⁸⁾ にみられた。

なお、これらの結果は症状・症候などに照らして総合的に解釈することが必要である。

5.8 小児に対する影響について

A井戸飲用者の成人にみられた振戦やミオクローヌス等の DPAA によると考えられる中枢神経症状は12歳以下の小児にもみられ、それらの症状は成人と同様にA井戸水の飲用を中止すると比較的短期間で軽快・消失した。しかし、平成15年7～11月に実施した検査では12歳以下（A井戸飲用者）の小児7人中4人で精神遅滞がみられ、2人で発達遅滞の程度はより強かった⁸⁹⁾。

このため、調査対象地域を徐々に拡大しながら、これらの小児について経過観察を行ったところ、2人は次回検査時（1～3年後に受診）までに改善し、精神遅滞と判定されなくなったが、残りの2人については、1人に若干の改善がみられたものの、精神遅滞と判定される状況が継続している。B地区等では境界域と判定される小児はみられたが、精神遅滞と判定されるものはいなかった。また、A地区の小児ではばく露時の年齢が低いほど精神遅滞の程度が強くみられたが、B地区等の小児では年齢と発達指数、知能指数との間に明らかな相関は認められなかった^{79, 89～94)}。

脳血流の低下は小児にもみられ、平成15年6月以降の検査開始時期に5歳以上であったA井戸飲用者の6人全員で小脳、内側側頭葉、側頭葉から後頭葉にかけての部位に認められた。B地区の小児でも11人中10人で小脳、7人で内側側頭葉、側頭葉から後頭葉にかけての部位の血流低下が疑われた⁸⁹⁾。その後、各人について複数回の検査を実施したところ、血流低下の残存は平成20年までの検査でみられたが^{92～94)}、平成21年の検査では対象としたA井戸飲用者4人、平成22年の検査では対象としたA井戸飲用者6人の全員で小脳の血流低下に改善が認められており^{79, 90, 91)}、成人でも血流低下の改善が認められていたことと一致する。

この他、小児1人（A井戸飲用者）に顔色不良がみられ、検査の結果、起立性調節障害と診断され、血管収縮拡張反応に関与する皮膚交感神経系に問題を有していることが示唆された⁸⁹⁾。その後、B地区でも小児3人に同様の症状がみられており⁹²⁾、平成21年には立ちくらみを主訴とした小児1人（A井戸飲用者）をさらに加えた5人、平成22年には四肢の冷感を主訴とした小児1人（A井戸飲用者）をさらに加えた6人で起立性調節障害がみられ、皮膚交感神経系の異常は残存していると考えられた^{79, 90, 91)}。

なお、平成18年度からモデル事業を、平成20年度から小児支援体制整備事業を開始しており、小児支援調整会議及び小児支援調整実務者会議において、小児の医療・教育・発達・福祉に関連する問題について多角的な検討が行われている。

5.9 井戸水以外からの DPAA 等の摂取について

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⁹⁵⁾。

検出された最大濃度の米を1日3合（450g）を食べたとして、DPAAの摂取量を求めると、

$$0.110 \times 450 / 1,000 = 0.050 \text{ mgAs/day}$$

となるが、これは、DPAA濃度1 mgAs/Lの水（DPAAによると考えられる症状が最も早くみられた時期（平成12年1月頃）のA井戸水と同程度）を50 mL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は相対的に少ないと言える。

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⁹⁶⁾、MPAA は DPAA の約 1/10、PMAA は DPAA の約 10 倍の濃度であった。DPAA を添加した土壌で実施した稲の栽培試験の結果から、稲の中では DPAA は PMAA に代謝されにくく、長期間かかって土壌中の微生物等によって DPAA が PMAA に変換され、それを稲が吸収したものと推測された⁹⁷⁾。MPAA や PMAA については、ラットの動物実験において、DPAA に比べて毒性が低いという結果が得られている。

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⁹⁵⁾。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、明らかに有機ヒ素化合物に起因すると思われる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。

5.10 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 (成人 23 人、15 歳未満 7 人) を対象に健康管理調査を開始しており、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。(平成 21 年 6 月に成人 1 人が対象から外れて合計 29 人となり、平成 22 年 4 月に小児 2 人、平成 23 年 4 月に小児 1 人、平成 24 年 4 月に小児 1 人、平成 25 年 4 月に小児 1 人が成人に移行し、成人 27 人、小児 2 人の構成となった。)

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た。平成 20 年以降は悪化したという人が徐々に減少し、最近では 1~2 割の範囲で推移している。通院に関しては、現在でも約 8 割の人で「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。薬の服用に関しても、平成 20 年までは 8~9 割前後の人で「はい」と回答されていたが、平成 21 年以降は徐々に減少し、6~7 割程度になっている。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 年に入って増加して 5 割前後となり、平成 23 年以降は約 7 割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、ひどい物忘れについては増加し、4 割程度の人々が毎日あったと回答し

ている。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の自覚症状が毎日あったという回答が当初から多かったが、不注意な間違いをした、物忘れが多いなどの自覚症状が毎日あったという回答が平成21年頃から増加している。

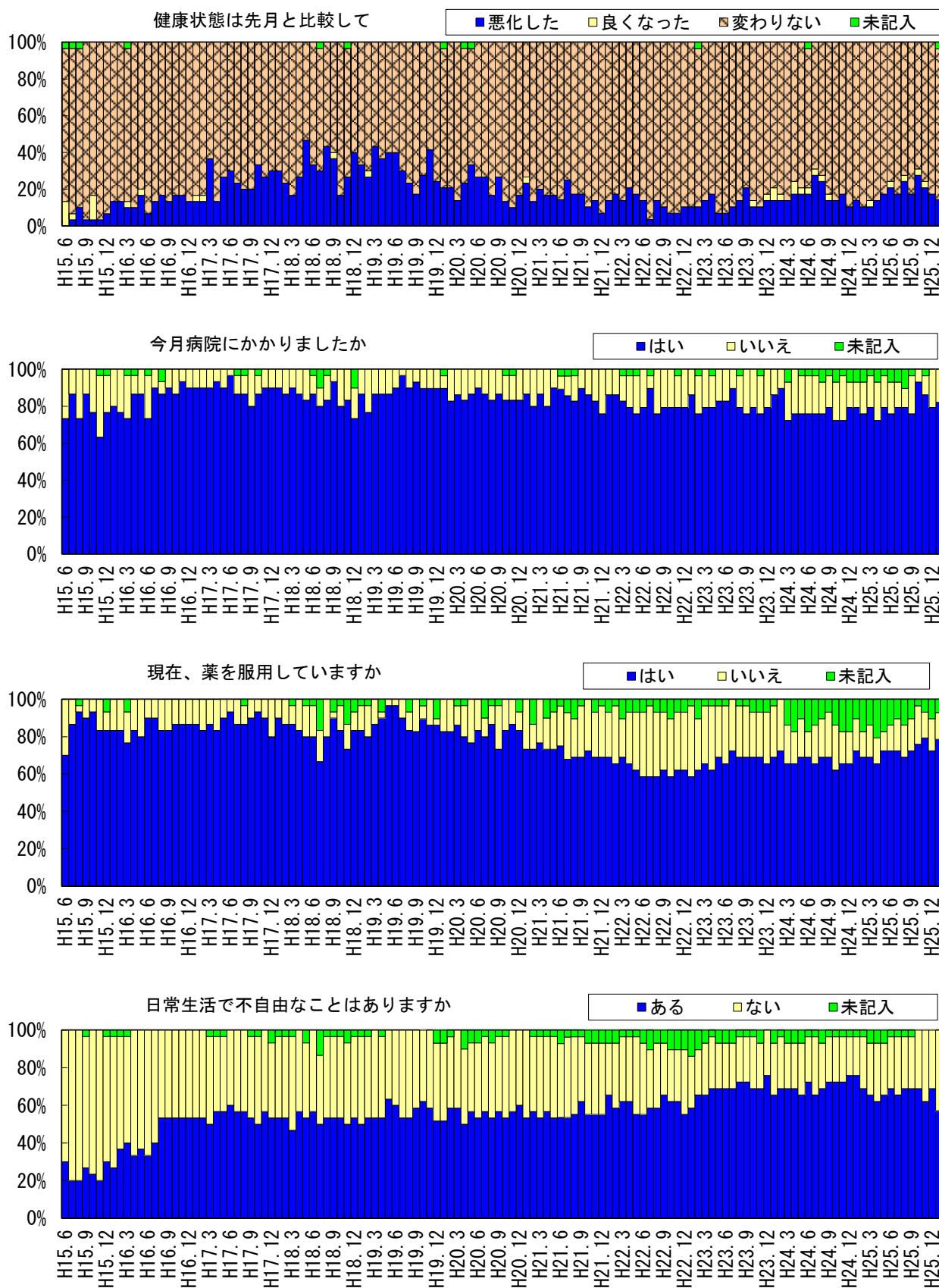


図 5-8 健康管理調査による健康状態及び日常生活に関する回答の一例 (30 人)
 (H19.9～H19.12 の未回答者は未記入に含めた。平成 21 年 6 月以降は 29 人)

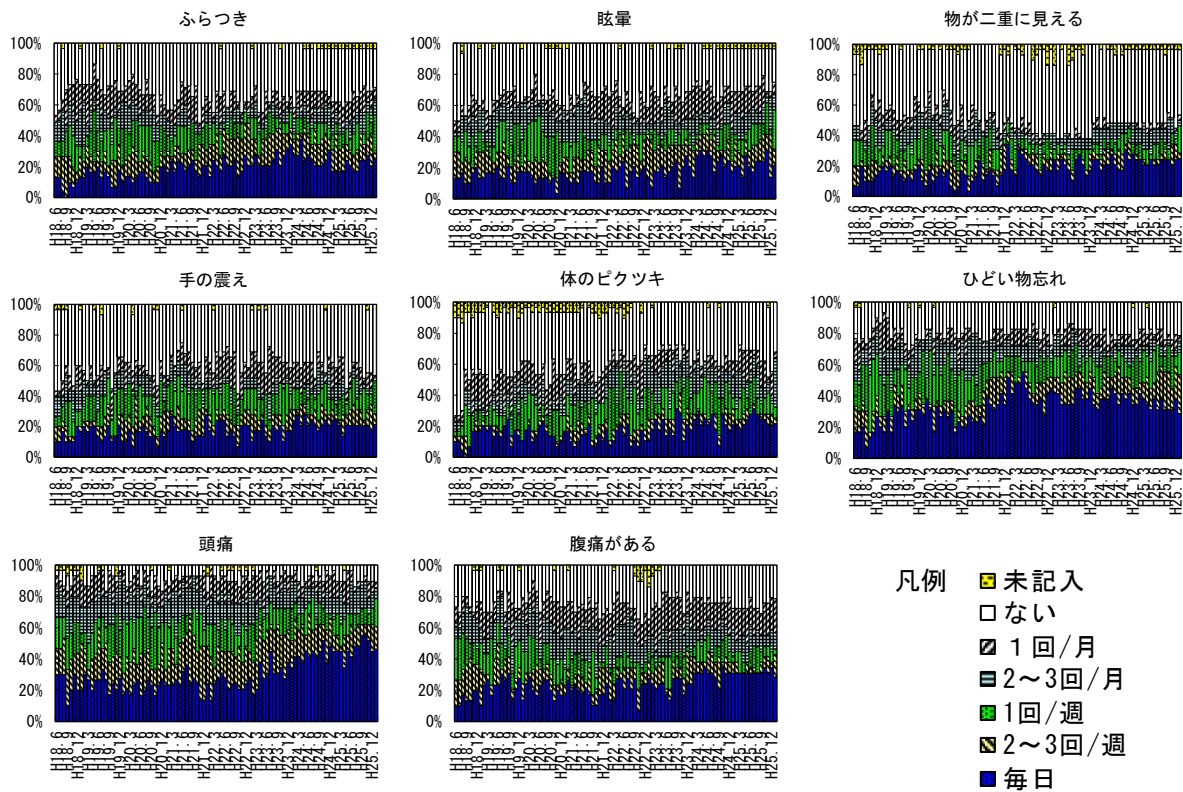


図 5-9 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (30 人→29 人)

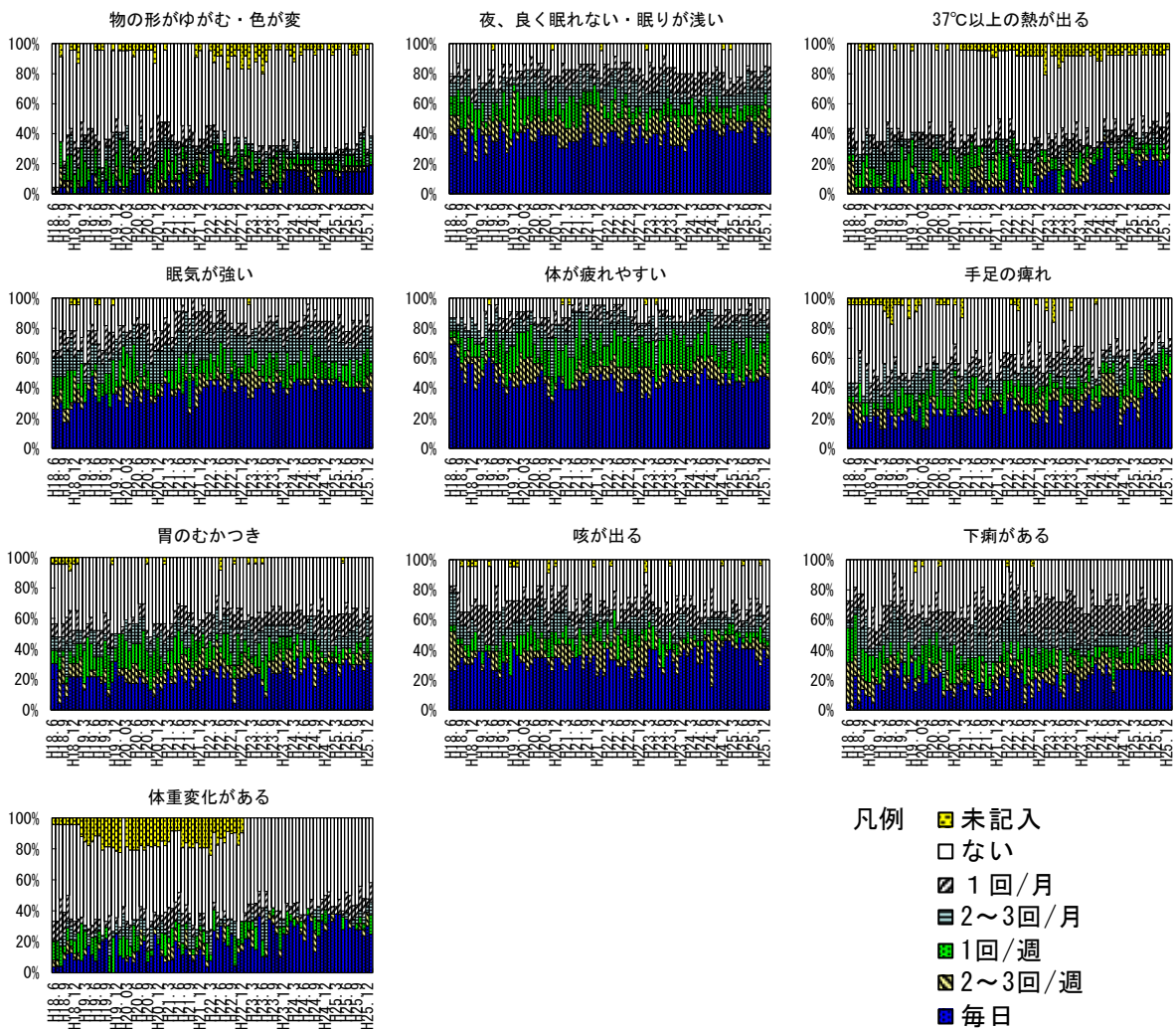


図 5-10 健康管理調査による自覚症状に関する回答 (15 歳以上の 23 人→27 人)

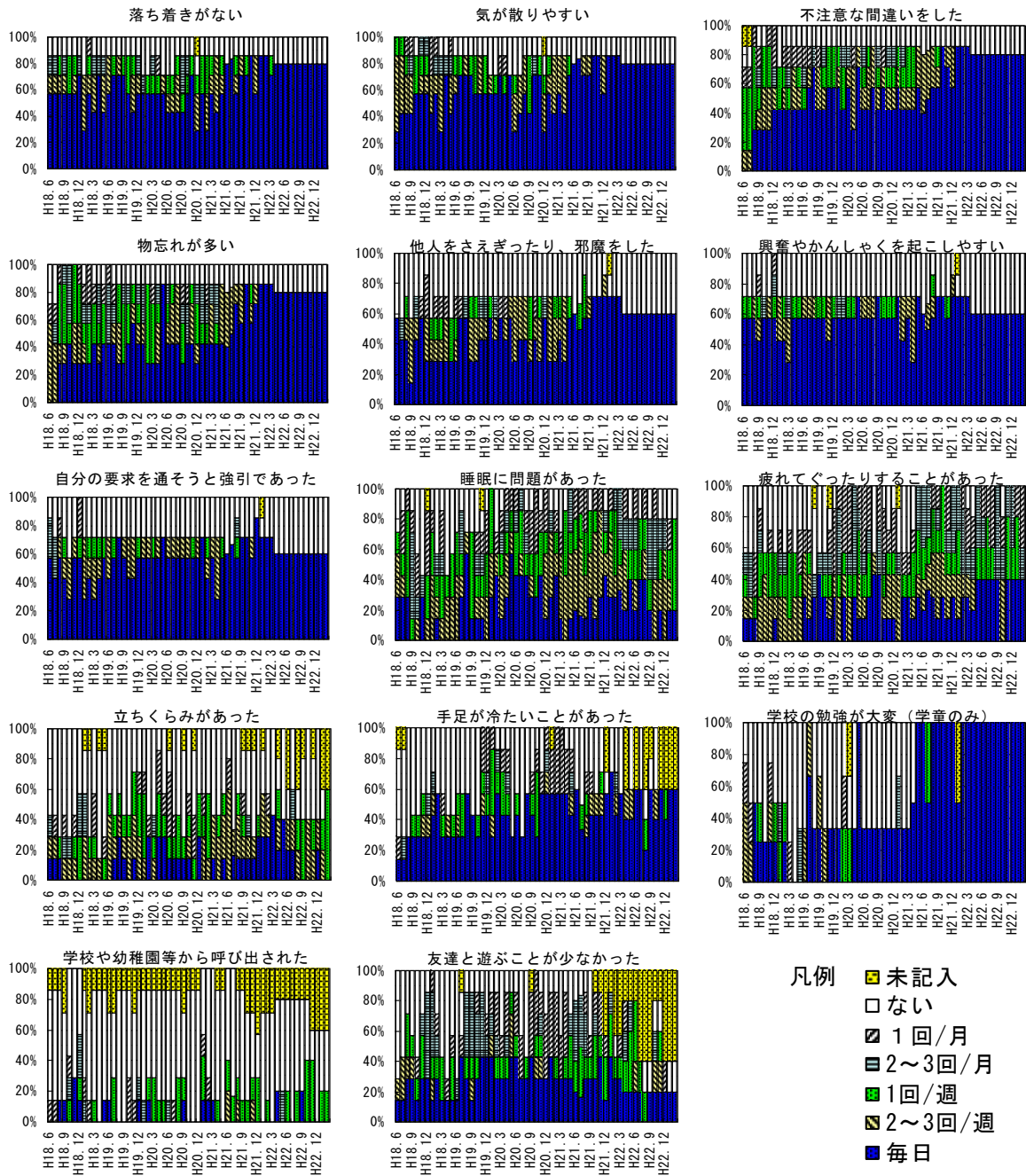


図 5-11 健康管理調査による自覚症状に関する回答（15歳未満の7人→5人）
（平成23年度以降は5人未満となるため、第2次リスク評価書の図を再掲した。）

5.11 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。）156人をベースに、調査に対して同意の得られた人を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平成18年度から実施している。手帳交付者、同意者、追跡研究対象者等の推移は表5-3に示す通りである^{98~105)}。

表 5-3 手帳交付者、同意者、追跡研究対象者等の推移

(単位：人)

調査年度（平成）	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
手帳交付者*	151	156	156	156	156	156	156	156
同意者*	114	114	119	124	131	132	140	135
死亡者（累積数）	0 (0)	2 (2)	0 (2)	1 (3)	0 (3)	3 (6)	0 (6)	0 (6)
追跡研究対象者	114	112	117	121	128	126	134	129
成人対象者	91	89	92	98	108	110	120	118
小児対象者	23	23	25	23	20	16	14	11

注：手帳交付者及び同意者の数には死亡者を含む。

医療手帳申請時の調査結果と平成18年度から25年度に実施した調査結果から、自覚症状の項目ごとに、自覚症状があるとした人の割合の推移を比較すると図5-12に示す通りであった^{98~105)}。

成人、小児ではともに申請時よりも平成18年度調査時の方が高い割合であった訴えが多かった。

成人では、めまいがする、立ちくらみやふらつきがある、頭痛がある、物忘れするという訴えが依然として多いが、平成18年度調査時を上回るほどではなかった。小児では、腹痛がある、めまいがする、転びやすい、頭痛があるという訴えが依然として多く、このうち、頭痛については平成18年度調査時を上回る割合でみられた。このため、小児期にばく露した者の頭痛に関しては今後とも疫学的に継続してその動向を把握すると共に、症状等の臨床的な側面をも含めた注意深い観察（とその要因等の解明）が必要である。

一人当たりの訴えの件数をみると図5-13に示すように成人、小児でともに平成18年度調査時から減少しており、全般的な改善傾向がうかがえるものの、近年は同程度の件数で推移している。当初は成人では女性、小児では男児で訴えが多かったが、近年では成人の性差はほぼなくなり、小児では逆転して女児の方が訴えが多くなっている。地区別でみると依然としてA地区で訴えが多く、小児では平成23年度調査時にA地区（女児）で一過性の増加がみられた。

なお、生活習慣・疾病に関する質問票では平成18年度に疫学調査を開始して以降、5人ががんに罹患したと回答していた^{104, 105)}。

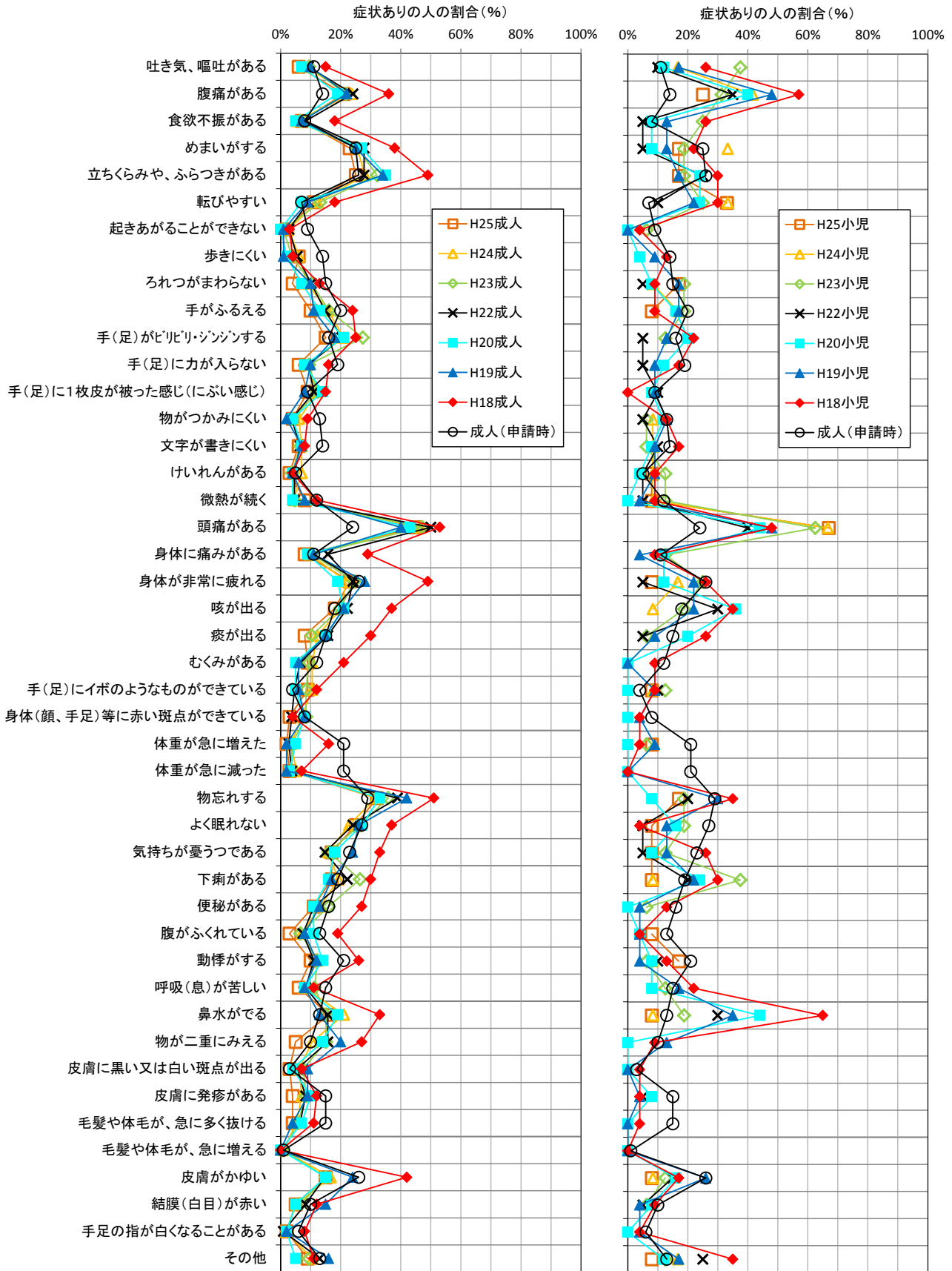


図 5-12 自覚症状があると答えた割合の推移

(平成 21 年度は新たな症状の発生状況を調査したため、比較対象としなかった。)

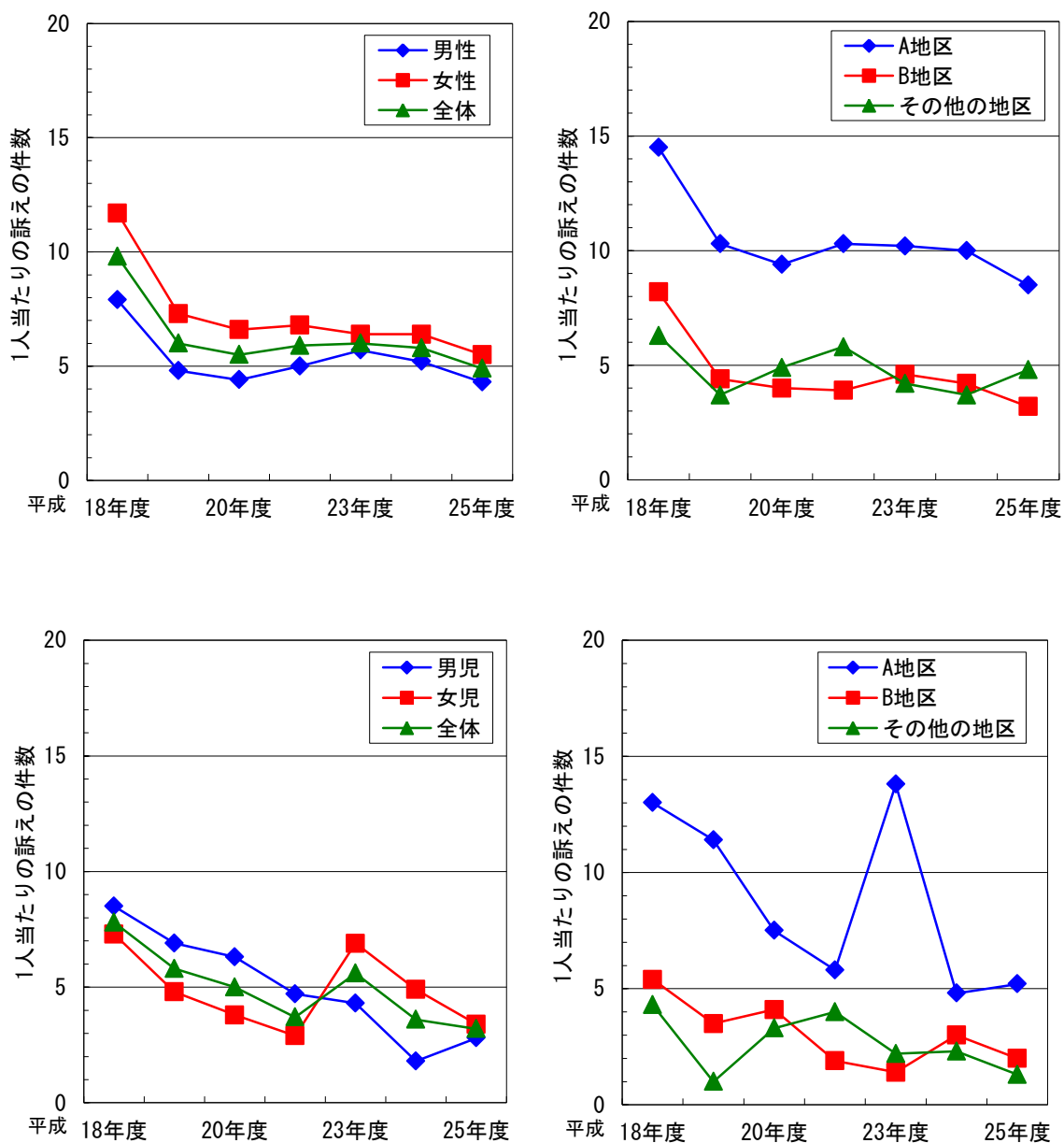


図 5-13 1人当たりの訴えの件数の推移

(平成 21 年度は新たな症状の発生状況を調査したため、比較対象としなかった。)

健康上重大な疾患の発症を早期に発見することを目的に、平成 18 年 7 月から平成 19 年 10 月までの医科レセプト、平成 15 年 4 月（緊急措置事業開始）から平成 19 年 10 月までの調剤レセプトを収集して分析を実施した結果、急激に点数が上がったケースが散見されたが、いずれも入院であった。その傷病名を解析した結果、特徴ある傾向は見られなかった^{106, 107)}。

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（ 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^{23,108)}、 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¹⁰⁹⁾。

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^{6,12)}、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^{9,10)}。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²³⁾。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¹¹⁰⁾。

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	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³⁾、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^{24, 25)}。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^{3, 15, 24, 25, 27~33)}、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^{36, 37)}。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^{38, 39)}。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。

妊娠期のラットやサルに DPAA を投与した試験結果から^{3, 15)}、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³⁾。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³⁾。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³⁾。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^{37, 39)}。

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は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 地区において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ところであるが、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¹¹¹⁾。
- ・その後、JECFA の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) が 2 $\mu\text{gAs/kg/day}$ ¹¹²⁾、暫定耐容一週摂取量 (PTWI) が 15 $\mu\text{gAs/kg/week}$ ¹¹³⁾ であることを踏まえヒ素の水質基準¹¹⁴⁾ と水質環境基準¹¹⁵⁾ 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¹¹²⁾ であった。

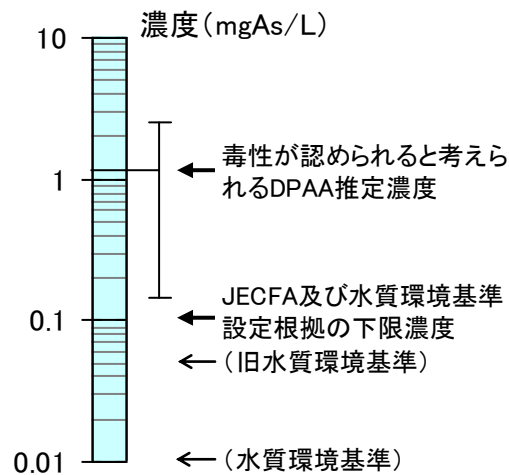


図 6-1 毒性が認められると考えられる DPAA 推定濃度と JECFA 及び水質環境基準が設定根拠とした値の下限値

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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第 2 版) .
- 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に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 7) 柴田康行, 吉兼光葉, 中宮邦近, 細谷朋子, 吉永淳, 石井一弘, 神和夫, 小林智 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 並びに関連化合物の生物体内動態に関する分析手法の確立, 「平成 20 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) 積水メディカル株式会社 (2012): ^{14}C 標識ジフェニルアルシン酸のラット反復経口投与時の脳内分布試験最終報告書.
- 9) 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. 82: 553-561.
- 10) 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.
- 11) 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太 (2010): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中樞神経影響, 「平成 21 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) 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.
- 13) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 渡辺喬之, 山城彩花 (2010): ジフェニルアルシン酸の体外排泄促進に関する研究, 「平成 21 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.
- 14) Kobayashi Y, Hirano S. (2013): The role of glutathione in the metabolism of diphenylarsinic acid in rats. Metallomics. 5(5): 469-478.
- 15) 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への行動影響調査, 「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.
- 16) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 水村 綾乃, 渡辺喬之 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の胆汁排泄と腸肝循環阻害に関する研究, 「平成 19 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.
- 17) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘, 渡辺喬之, 山城彩花 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA)

- の体外排泄促進に関する研究, 「平成 20 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.
- 18) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「平成 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
 - 19) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「平成 24 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
 - 20) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の代謝活性化と解毒に関する研究, 「平成 25 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
 - 21) NIOSH Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS®) database.
<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>
 - 22) Marhold, J. (1986): *Prehled Prumyslove Toxikologie; Organicke Latky*, Prague, Czechoslovakia, Avicenum, 1276.
 - 23) IPCS (2001): Arsenic and arsenic compounds. *Environmental Health Criteria* 224.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 仲谷慎也, 謝曉利, 加藤実, 花田庄司, 小林弘明, 田尻正喜, 岡部恭子, 眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
 - 27) 根岸隆之 (2010): 初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸 (DPAA) の神経毒性メカニズムに関する研究, 「平成 21 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.
 - 28) 根岸隆之 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の酸化ストレス神経障害, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
 - 29) Negishi, T, M. Takahashi, Y. Matsunaga, S. Hirano and T. Tashiro (2012): Diphenylarsinic acid increased the synthesis and release of neuroactive and vasoactive peptides in rat cerebellar astrocytes. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 71: 468-479.
 - 30) 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.
 - 31) Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. *Neurotoxicol Teratol.* 34(1): 143-151.
 - 32) Ozone, K., S. Ueno, M. Ishizaki and O. Hayashi (2010): Toxicity and oxidative stress induced by organic arsenical diphenylarsinic acid and inorganic arsenicals and their effects on spatial learning ability in mice. *J.*

- 33) 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への行動影響調査, 「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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 34) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 森村圭一郎, 土井賢一郎, 植松真美, 加藤あゆみ, 大西真里子, 山野荘太郎, 山中健三 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する予備研究, 「平成 19 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) 玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太, 森下由紀雄 (2011): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中枢神経影響, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 36) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 多胡善幸, 石井真美, 謝曉利, 菅直人, 則座由依, 山田貴宣, 大保ゆみ, 金川明裕, 當眞香織, 猪上麻幸代, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2010): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 21 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.
- 37) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 石井真美, 仲谷慎也, 山野荘太郎, 謝曉利, 丁奎光, 花田庄司, 山田貴宣, 大保ゆみ, 田尻正喜, 金川明裕, 當眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 38) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 田尻正喜, 仲谷慎也, 謝曉利, 加藤実, 花田庄司, 小林弘明, 岡部恭子, 奥村真衣, 當眞香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 24 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 39) 鰐淵英機, 魏民, 梯アンナ, 山野荘太郎, 藤岡正喜, 小松弘明, 井上英俊, 奥村真衣, 下村衣里, 三島胡桃, 中久保香織, 小野寺利枝, 坂田恵子, 久林有子, 稲垣梓, 井浦孝子 (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 25 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 40) Negishi, T., Y. Matsunaga, Y. Kobayashi, S. Hirano and T. Tashiro (2013): Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. *Toxicol. Sci.* 136: 478-486.
- 41) 根岸孝之(2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 24 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 42) 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.
- 43) 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, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 44) Wei, M., T. Yamada, S. Yamano, M. Kato, A. Kakehashi, M. Fujioka, Y. Tago, M. Kitano and H. Wanibuchi (2013): Diphenylarsinic acid, a chemical warfare-related neurotoxicant, promotes liver carcinogenesis via

- activation of aryl hydrocarbon receptor signaling and consequent induction of oxidative DNA damage in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 273: 1-9.
- 45) 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.
- 46) 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に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 47) 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に係る健康影響に関する調査研究」報告書, 財団法人日本科学技術振興財団.
- 48) 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.
- 49) 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
- 50) 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.
- 51) Thomas, D.J., S.B. Waters and M. Styblo (2004): Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198: 319-326.
- 52) Csanaky, I. and Z. Gregus (2005): Role of glutathione in reduction of arsenate and of γ -glutamyltranspeptidase in disposition of arsenite in rats. *Toxicology* 207: 91-104.
- 53) 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.
- 54) Kobayashi, Y., X. Cui and S. Hirano (2005): Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)₃] and methylarsenic diglutathione [CH₃As(GS)₂], in rat bile. *Toxicology*. 211: 115-123.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 平野靖史郎, 小林弥生, 石井一弘 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の体外排泄促進に関する研究, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 60) 根岸孝之(2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 25 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, 公益財団法人

人日本科学技術振興財団.

- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 越智崇文, 北加代子 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) によるグルタミナーゼ発現低下機構並びにバイオマーカーとしての応用に関する研究, 「平成 19 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.
- 64) 越智崇文, 北加代子, 梅津豊司 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 中毒のバイオマーカーとしてのグルタミナーゼに関する研究, 「平成 20 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.
- 65) 根岸隆之, 高橋理貴 (2009): 初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸 (DPAA) の遺伝子発現毒性評価, 「平成 20 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.
- 66) 根岸孝之(2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) による神経症状発症メカニズムの解明に関する研究, 「平成 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 67) 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/itakohe/kenko-arekore/kansensyoh/hiso1/hiso.html>
- 68) 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.
- 69) 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.
- 70) 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) .
- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 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 (¹²³I-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.
- 75) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬

- 戸康雄, 石井賢二 (2010): 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 21 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.
- 76) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬戸康雄, 石井賢二 (2009): 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 20 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.
- 77) 石井一弘, 武田徹, 玉岡晃, 朝田隆, 貝瀬利一, 柴田康行, 平野靖史郎, 中馬越清隆, 圓藤吟史, 瀬戸康雄, 石井賢二 (2011): 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 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 78) 石井一弘, 玉岡晃, 朝田隆, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学, 根本清貴, 増本智彦 (2013): 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 24 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 79) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 大井亜由美, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 本間一弘, 土田昌宏, 佐藤美代子, 浜野健三 (2013): 小児における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, 「平成 24 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 80) 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.
- 81) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 織田圭一, 坂田宗之, 石橋賢士, 石川雅智, 川崎敬一, 織田圭一, 齊藤陽子 (2009): ジフェニルアルシン酸 (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, 「平成 20 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.
- 82) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 織田圭一, 坂田宗之, 石橋賢士, 石川雅智, 川崎敬一, 江本博文, 足澤綾香, 田中美香, 二瓶光代 (2010): ジフェニルアルシン酸 (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, 「平成 21 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.
- 83) 石井賢二, 石井一弘, 玉岡晃, 岩崎信明, 石渡喜一, 豊原准, 織田圭一, 坂田宗之, 川崎敬一, 田中美香, 羽田栄輔, 大西愛鈴 (2013): ジフェニルアルシン酸 (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, 「平成 24 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.
- 84) 石井一弘, 玉岡晃, 朝田隆, 根本清貴, 柴田康行, 平野靖史郎, 瀬戸康雄, 石井賢二, 南学, 増本智彦 (2012): 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 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 85) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 平成 19 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.

- 86) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 平成 20 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.
- 87) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2010): ジフェニルアルシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 「平成 21 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.
- 88) 玉岡晃, 石井一弘, 中馬越清隆 (2011): ジフェニルアルシン酸等有機ヒ素化合物ばく露者の眼球運動障害の検討, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 89) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 斉藤優子, 武田徹, 堀米ゆみ, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 家島厚, 新健治 (2006): 小児における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, 「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.
- 90) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 武田徹, 星野聡子, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 土田昌宏, 佐藤秀郎 (2010): 小児における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, 「平成 21 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.
- 91) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 星野聡子, 木南真之介, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 土田昌宏, 佐藤秀郎 (2011): 小児における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, 「平成 22 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.
- 92) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 絹笠英世, 木村里美, 大戸達之, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 新健治, 佐藤秀郎, 家島厚 (2007): 小児におけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等に係る健康影響に関する調査研究, 「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.
- 93) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 絹笠英世, 木村里美, 大戸達之, 沼野智一, 土田昌宏, 緒方剛, 佐藤秀郎 (2008): 小児におけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等に係る健康影響に関する調査研究, 「平成 19 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.
- 94) 岩崎信明, 宮本信也, 大戸達之, 藤原順子, 武田徹, 飯嶋君枝, 須磨崎亮, 田中竜太, 中山純子, 絹笠英世, 木村里美, 沼野智一, 土田昌宏, 佐藤秀郎 (2009): 小児における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, 「平成 20 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.
- 95) 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.
- 96) 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.

- 97) 貝瀬利一, 野田和廣, 宮下振一 (2009): 環境試料ならびに生体試料中ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の測定法の確立に関する研究, 「平成 20 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.
- 98) 泉陽子, 緒方剛, 佐藤正, 圓藤吟史, 中村好一 (2007): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「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.
- 99) 泉陽子, 土井幹雄, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 19 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.
- 100) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 20 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.
- 101) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2010): ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 21 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.
- 102) 大久保一郎, 青山充, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2011): ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 22 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.
- 103) 大久保一郎, 入江ふじこ, 湊孝治, 圓藤吟史, 中村好一 (2012): ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 23 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.
- 104) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2013): ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 24 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.
- 105) 大久保一郎, 圓藤吟史, 中村好一 (2014): ジフェニルアルシン酸ばく露の慢性影響に関する前向き研究, 「平成 25 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.
- 106) 大久保一郎, 本田靖 (2007): レセプト情報を用いた傷病名及び診療内容並びに費用等に関する研究, 「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.
- 107) 大久保一郎, 本田靖 (2008): レセプト情報を用いた傷病名及び診療内容並びに費用等に関する研究, 「平成 19 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.
- 108) 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.
- 109) 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.
- 110) 石井一弘 (2007): 神経障害を来す毒物質. *Clinical Neurosci.* 25: 885-887.

- 111) 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.
- 112) JECFA (1983): Arsenic. WHO Food Additives Series 18.
- 113) JECFA (1989): Arsenic. WHO Food Additives Series 24.
- 114) 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>
- 115) 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 を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）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、0.3、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 骨髄の造血細胞減少、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。骨髄で造血細胞が減 少していたことから、赤血球の骨髄における分化・成熟段階への影響が考えられた。		
出典	環境省 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版)		
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↓、ヘモグロビン濃度↓、血小板数↑、網赤血球数↑、γ-GT↑、総ビ ルルビン↑、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：GOT↑、グリソン鞘の線維化</p>		

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、脾臓重量の増加と髄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(2011):ジフェニルアルシン酸(DPAA)の毒性試験報告書(第2版)
動物種：ラット 性：雄
系 統：Wistar
投与方法：飲水に添加して投与(飲水投与)
投与期間：21日間
投与量：0、100 ppm
動物数：各群6匹
主な影響：100 ppm 群(約5 mg/kg/day) 顕著な飲水忌避がみられ、飲水量は対照群の50~60%しかなかった。 体重↓、振戦、ふらつき歩行、脳重量↓、ブリッジテスト(落下までの時間)↓
回復試験：—
回復性：—
備考：オープンフィールド試験(総移動距離、平均移動速度、中央滞在時間)の結果に有意な差はなかった。脳重量の低下は摂餌量及び飲水量の低下に伴う二次的なもの。
出典：根岸隆之(2010):初代培養神経細胞を用いたジフェニルアルシン酸(DPAA)の神経毒性メカニズムに関する研究、「平成21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、財団法人日本科学技術振興財団。
動物種：ラット 性：雄
系 統：Wistar
投与方法：飲水に添加して投与(飲水投与)
投与期間：21日間
投与量：0、100 ppm
動物数：各群6匹
主な影響：100 ppm 群(約5 mg/kg/day) 顕著な飲水忌避がみられ、摂餌量も減少。 体重↓ オープンフィールド試験では顕著なふらつき、歩行障害による総移動距離の減少傾向がみられた。
回復試験：35日間
回復性：体重はばく露開始前以上に増加したが、対照群と比較すると低かった。 7、14日後のオープンフィールド試験では、総移動距離は有意に多く、多動であった。 総移動距離への影響は21日後に消失。 移動の直進性への影響は28日後にもみられたが、35日後に消失。
備考：
出典：根岸隆之(2011):ジフェニルアルシン酸(DPAA)による酸化ストレス神経障害、「平成21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、財団法人日本科学技術振興財団。

動物種	ラット	性	雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	21 週間		
投与量	0、12.5、25、50 ppm		
動物数	各群 5 匹		
主な影響	<p>50 ppm 群（1 週: 6.0 mg/kg/day、2 週: 2.0 mg/kg/day、以降は評価できず） 1/5 匹死亡（投与開始後 2 週間） 強い体重増加の抑制がみられたため、3 週以降は 25 ppm に変更 神経症状なし</p> <p>25 ppm 群（1.8 mg/kg/day） 体重増加↓（投与開始後 3 週間から） 神経症状なし</p> <p>12.5 ppm 群（0.9 mg/kg/day） 体重への影響なし 神経症状なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	ラット肝中期発がん性試験のための予備試験 飲水量から求めた用量は私信による。		
出 典	鰐淵英機, 魏民, 梯アンナほか (2008): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する予備研究, 「平成 19 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	マウス	性	雌雄
系 統	C57BL/6J		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	28 日間		
投与量	0、25、50、100、200 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、5.0、8.7、9.1、7.0 mg/kg/day、雌 0、5.3、9.9、8.9、8.0 mg/kg/day）		
動物数	各群 10 匹		
主な影響	<p>200 ppm 群 雌雄：全数（各 10 匹）死亡、体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎</p> <p>100 ppm 群 雌雄：体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎 雄：8 匹死亡、ヘマトクリット値↓、 雌：5 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、 ヘマトクリット値↓、血小板数↑、肝臓（絶対・相対重量）↓、胸腺（絶対・相対重量）↓</p> <p>50 ppm 群 雌雄：体重増加↓、肝細胞壊死、慢性胆管炎 雌：1 匹死亡、白血球数↓、赤血球数↓、ヘモグロビン濃度↓、 ヘマトクリット値↓、肝臓（絶対・相対重量）↓、胸腺（絶対・相対重量）↓</p> <p>25 ppm 群 雄：影響なし 雌：慢性胆管炎</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	振戦等の中樞神経系への影響は報告されていない。		
出 典	鰐淵英機, 魏民, 梯アンナほか (2012): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成 23 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, 公益財団法人日本科学技術振興財団.		

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 躯幹の保持不能、寡動ならびに無動、震え、ミオクロームス、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 Purkinje cells. Life Sci. 81: 1518-1525.		
動物種	： マウス	性	： 雄
系 統	： ddY		
投与方法	： 飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	： 7、28日間		
投与量	： 0、35 ppm（飲水中濃度、ヒ素濃度として0、10 mgAs/L）		
動物数	： 各群6匹		
主な影響	： 7日間投与で DPAA の摂取量は 2.47 mgAs/kg/day 28日間投与で DPAA の摂取量は 1.76 mgAs/kg/day 体重、飲水量に有意な差はなし。全般的な運動活性にも特段の差はなし。 投与から9週間の間に実施した Morris 水迷路試験 7週までの試験結果（到達時間）に有意差はなかったが、8、9週では 35 ppm 群が有意に長い時間を要した。		
回復試験	： —		
回復性	： —		

備考	10 mgAs/L のヒ素濃度となるようにして投与したヒ酸水素二ナトリウム、亜ヒ酸ナトリウムの投与群では、到達時間に有意差はなかった。
出典	Ozone, K., S. Ueno, M. Ishizaki and O. Hayashi (2010): Toxicity and oxidative stress induced by organic arsenical diphenylarsinic acid and inorganic arsenicals and their effects on spatial learning ability in mice. J. Health Sci. 56(5): 517-526.
動物種	マウス
系統	ICR
投与方法	飲水に添加して投与 (飲水投与)
投与期間	5日間
投与量	0、30、100、300 ppm (飲水中濃度)
動物数	各群3匹
主な影響	シャトル箱条件反応回避試験結果に有意な差はなかった。
回復試験	—
回復性	—
備考	—
出典	Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. Neurotoxicol Teratol. 34(1): 143-151.
動物種	マウス
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↓、運動活性↑、条件回避反応↑、ブリッジ試験 (落下までの時間) ↓、高架式十字迷路の進入回数↓ (不安増強)
	30 ppm 群 死亡 (1/10匹)、運動活性↑、条件回避反応↑
回復試験	—
回復性	—
備考	受動的回避反応試験 (記憶・学習能力) の結果に影響なし。
出典	Umezu T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. Neurotoxicol Teratol. 34(1): 143-151.
動物種	マウス
系統	ICR
投与方法	飲水に添加して投与 (飲水投与)
投与期間	57週間
投与量	0、7.5、15、30 ppm (飲水中濃度)
動物数	各群10匹 (対照群のみ9匹)
主な影響	30 ppm 群 運動活性↑
	15 ppm 群 高架式十字迷路の進入回数↑ (不安減弱)、ロータ・ロッド滞在時間↓
	7.5 ppm 群 高架式十字迷路の進入回数↑ (不安減弱)、ロータ・ロッド滞在時間↓
回復試験	—

回復性	：	—
備考	：	体重増加に影響なし。ブリッジ試験・受動的回避反応試験の結果に影響なし。 15、30 ppm 群の脳、小脳の重量などにも影響なし。 7.5 ppm の DPAA 摂取は 0.32～0.38 mgAs/kg/day のヒ素摂取量に相当する。
出典	：	Umezumi T, Nakamiya K, Kita K, Ochi T, Shibata Y, Morita M. (2012): Diphenylarsinic acid produces behavioral effects in mice relevant to symptoms observed in citizens who ingested polluted well water. Neurotoxicol Teratol. 34(1): 143-151.
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	：	13、26、49 週間
投与量	：	0、7.5、15、30 ppm（飲水中濃度）
動物数	：	各群 18 匹（各投与期間後、1 群 6 匹ずつ解剖）
主な影響	：	30 ppm 群 Y 字型迷路進入回数↑（26、49 週投与期間終了前の試験のうち、24 週のみ） 15 ppm 群 ロータ・ロッド滞在時間↓（各投与期間終了前の試験のうち、22 週のみ） 7.5 ppm 群 影響なし
回復試験	：	—
回復性	：	—
備考	：	Y 字型迷路自発交代反応試験の結果に影響なし。 別途実施したマウス小脳ミトコンドリア分画中の PAG 活性の測定結果とあわせ、行動異常と小脳内グルタミンナーゼ活性低下の関連を明確にすることはできなかった。
出典	：	越智崇文, 北加代子, 梅津豊司 (2009): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) 中毒のバイオマーカーとしてのグルタミンナーゼに関する研究, 「平成 20 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, 財団法人日本科学技術振興財団.
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ー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、ミオクロー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	サル	性	雌雄
系 統	カニクイザル		
投与方法	強制経口投与		
投与期間	28日間		
投与量	1 mg/kg/day		
動物数	20匹		
主な影響	1 mg/kg/day 群 投与期間及びその後の飼育期間の観察で、行動変化及び症状出現なし。 肝臓で胆管増生、肝細胞の浸潤などの肝臓組織の変性がみられた。		
回復試験	—		
回復性	—		
備考			
出 典	玉岡晃, 柴田康行, 平野靖史郎, 石井一弘, 岩崎信明, 石井賢二, 田中竜太, 森下由紀雄 (2011): カニクイザルにおけるジフェニルアルシン酸の中樞神経影響, 「平成 22 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, 公益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)、精巣黄色化 (2/5 匹)、副腎の腫大 (2/5 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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版)		
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.		

付録 別表2 MPAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）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↑、γ-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（2011）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書（第2版）		

付録 別表3 PMAA を反復投与した一般毒性試験（短～中期毒性）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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版)		

付録 別表4 DPAA を反復投与した一般毒性試験（長期毒性）結果の概要

動物種	ラット	性	雌雄
系統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	1年間		
投与量	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.26、0.48、0.95 mg/kg/day、雌 0、0.35、0.70、1.35 mg/kg/day）		
動物数	各群 10 匹		
主な影響	<p>20 ppm 群</p> <p>雌雄：総胆管の拡張（全数）、 総胆管上皮過形成及びそれによる開口部の狭窄（全数）、 胆管増生（全数）</p> <p>雄：血小板↑、（GOT↓、GPT↓、γ-GTP↓：臨床的意義なし）</p> <p>雌：肝臓（絶対・相対重量）↑、脾臓（絶対・相対重量）↑、心臓（相対重量）↑、 ヘマトクリット値↓、ALP↑、γ-GTP↑、総コレステロール↑、無機リン↑ （GPT↓：臨床的意義なし）</p> <p>10 ppm 群</p> <p>雄：（GPT↓：臨床的意義なし）</p> <p>雌：総コレステロール↑</p> <p>5 ppm 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	<p>いずれの群にも神経症状の出現はなかった。</p> <p>20 ppm 群の雄で血小板の増加、雌でヘマトクリット値の減少は有意差のある変化であったが、どちらも用量相関性がなく、変動も軽微なため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。</p> <p>DPAA はラットの胆道系に毒性を示すことが明らかとなった。</p>		
出典	<p>鰐渕英機，魏民，梯アンナほか（2010）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成 21 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。</p>		
動物種	ラット	性	雌雄
系統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	2年間		
投与量	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌 0、0.32、0.65、1.30 mg/kg/day）		
動物数	各群 51 匹		
主な影響	<p>20 ppm 群</p> <p>雌雄：体重↓、肝臓（絶対・相対重量）↑</p> <p>雌：生存率↓、 黄疸（死亡・屠殺ラットの 10/33 匹） 総胆管開口部狭窄、総胆管拡張、肝内胆管増生（死亡・屠殺ラットの 33/33 匹）</p> <p>雄：総胆管開口部狭窄、総胆管拡張（死亡・屠殺ラット）</p> <p>10 ppm 群</p> <p>雄：肝臓（絶対・相対重量）↑</p> <p>5 ppm 群</p> <p>雌雄：影響なし</p>		
回復試験	—		

回復性：	－
備考：	一般状態変化として雌の 20 ppm 群で黄疸を認めたのみで、いずれの群にも神経症状の出現はなかった。 雌の 20 ppm 群にみられた生存率の有意な低下は、DPAA による高度な胆道系障害が原因と考えられた。 20 ppm 群の雌雄でみられた心臓、脾臓、腎臓及び脳の相対重量の変化は体重減少を反映したものと考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。
出典：	鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2010): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 21 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。 鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 22 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，公益財団法人日本科学技術振興財団。
動物種：	マウス
性：	雌雄
系統：	C57BL/6J
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	52 週間
投与量：	0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.75、1.57、3.17 mg/kg/day、雌 0、1.05、2.74、4.79 mg/kg/day）
動物数：	各群 10 匹
主な影響：	25 ppm 群 雄：腎臓（絶対・相対重量）↑、血清アルブミン↓ 雌：胆管増生（8 匹）、 慢性胆管炎（4 匹）、肝細胞壊死（2 匹） 12.5 ppm 群 雄：影響なし 雌：胆管増生（2 匹）、慢性胆管炎（1 匹） 6.25 ppm 群 雌雄：影響なし
回復試験：	－
回復性：	－
備考：	肝腫瘍の発生はなかった。
出典：	鰐渕英機，魏民，梯アンナほか (2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 24 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，公益財団法人日本科学技術振興財団。
動物種：	マウス
性：	雌雄
系統：	C57BL/6J
投与方法：	飲水に添加して投与（飲水投与）
投与期間：	78 週間
投与量：	0、6.25、12.5、25 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day）
動物数：	各群 50 匹
主な影響：	25 ppm 群 雄：体重↓、腎臓（相対重量）↑、血小板↑、桿状核白血球↑、単核白血球↑、 雌：生存率↓、体重↓、血小板↑、AST↑、ALT↑、尿素窒素↑ 12.5 ppm 群 雄：影響なし

	雌：体重↓、AST↑、尿素窒素↑
	6.25 ppm 群 雄：影響なし 雌：AST↑、ALT↑
回復試験：	—
回復性：	—
備考：	25 ppm 群の生存率低下は過度の毛繕いによる皮膚炎、飲水量増加に伴う DPAA 摂取量の増加などが考えられる。 12.5、25 ppm 群で肝臓、腎臓、副腎、心臓の相対重量の増加、脳の絶対重量の減少と相対重量の減少に有意差がみられたが、軽微な変化であったため、最終体重の低値による二次的な変動と考えられた。 発がん性の評価を目的とした試験（別表 6）であるため、各組織の非腫瘍性病変については評価の対象外とした。
出典：	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (2014): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究，「平成 25 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，公益財団法人日本科学技術振興財団。

付録 別表5 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（2011）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書（第2版）		
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（2011）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の毒性試験報告書（第2版）		

動物種	ラット	性	雌 (F ₁ 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 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。 児(雌)：影響なし</p> <p>0.3 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)、8～9週齢での追加検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられた。 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(立ち上がり回数↓)に差がみられた。</p> <p>0.1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：4～5週齢での行動検査結果(立ち上がり回数↓、身繕い又は洗顔回数↓)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。 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(立ち上がり回数↓)に差がみられた。</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	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。 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。 オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。 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。		
出 典	環境省(2011):ジフェニルアルシン酸(DPAA)の毒性試験報告書(第2版)		
動物種	ラット	性	雌 (F ₁ 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、0.01、0.03、0.1 mg/kg/day		
動物数	24、24、21、24匹		
主な影響	<p>0.1 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雄)：影響なし 児(雌)：4週齢のオープンフィールド試験で行動検査結果(立ち上がり回数↓)に差がみられたが、8週齢の検査時には差はなかった。</p> <p>0.03 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雌雄)：影響なし</p> <p>0.01 mg/kg/day 群 母ラット：影響なし 児(雌雄)：影響なし</p>		

回復試験：	－
回復性：	－
備考：	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。 出生児の生存率や外表異常、一般状態、体重などにも影響なし。 オープンフィールド試験の検査項目は行動潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身繕い又は洗顔回数、脱糞数、排尿回数の6項目。
出典：	環境省 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版)
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：	1.0 mg/kg/day 群 雌雄: 胆管増生、グリソン鞘の炎症性細胞浸潤 雄: 赤血球数↓、単球比↓、トリグリセライド↑、A/G比↓ 雌: 体重↓、血小板数↑、プロトロンビン時間の延長、肝臓 (相対重量) ↑ 0.3 mg/kg/day 群 雄: 赤血球数↓ 雌: 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：	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。 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った。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 (2011): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版)
動物種：	ラット (新生児: 1日齢) 性: ー
系統：	Wistar
投与方法：	飲水に添加して投与 (飲水投与) 生後1日から21日 (離乳) までは飲水投与した母ラットを介してばく露。 離乳後は飲水によりばく露。
投与期間：	6、12週間 CC群: 水のみ (6週間) + 水のみ (6週間) CD群: 水のみ (6週間) + DPAA (6週間) DC群: DPAA (6週間) + 水のみ (6週間) DD群: DPAA (6週間) + DPAA (6週間) (飲水量から求めた用量は哺乳期の母ラットで 5.64 mg/kg/day 4~6週齢のDC群、DD群で 3.13 mg/kg/day、 6~12週齢のCD群で 3.13 mg/kg/day、DD群で 2.07 mg/kg/day)
投与量：	0、20 ppm
動物数：	各群8匹
主な影響：	各群の母ラットの体重に影響はなかったが、CD群、DC群、DD群の新生児では体重増加の抑制がみられた。 オープンフィールド試験 6週齢: DC群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑ 12週齢: CD群、DD群で総移動距離↑、中央領域への進入回数↑ 受動的回避学習試験

6週齢：DC群、DD群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間（学習能力）↓	
12週齢：CD群、DC群、DD群で電気刺激のある暗室に入るまでの時間↓	
回復試験：	—
回復性：	6週間の回復期間があったDC群では、オープンフィールド試験の成績に回復がみられたが、受動的回避学習試験の成績には回復がみられなかった。
備考：	—
出典：	根岸孝之(2013): ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の長期毒性に関する研究, 「平成24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, 公益財団法人日本科学技術振興財団. Negishi, T., Y. Matsunaga, Y. Kobayashi, S. Hirano and T. Tashiro (2013): Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. <i>Toxicol. Sci.</i> 136: 478-486.
動物種：	マウス
系統：	ICR
投与方法：	飲水に添加して母マウスに投与 (F ₁ 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 ₁ は10匹
主な影響：	5 mg/L 群 (F ₁) 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. <i>日本神経精神薬理学雑誌</i> , 27: 181-189.
動物種：	サル
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：	母サルの体重、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 別表6 DPAA を反復投与した発がん性試験結果の概要

動物種	ラット	性	雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	6週間 ジエチルニトロソアミン（DEN）0、200 mg/kg を腹腔内投与した2週間後から投与を開始し、DPAA投与開始の1週間後に肝臓の2/3を部分切除。		
投与量	0、5、10、20 ppm (飲水量から用量を求めると、0、0.5、0.9、1.6 mg/kg/day)		
動物数	各群20匹		
主な影響	<p>20 ppm 群（DE投与せず） 肝臓（絶対・相対重量）↑、ALP↑、γ-GTP↑、LAP↑、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤（全数）、CYP1B1↑ 神経症状なし</p> <p>20 ppm 群（DE投与） 肝臓（絶対・相対重量）↑、ALP↑、γ-GTP↑、LAP↑、胆管増生及びグリソン鞘の炎症性細胞浸潤（全数）、CYP1B1↑ GST-P陽性細胞巢（肝の前がん病変の指標）↑ 神経症状なし</p> <p>10 ppm 群（DE投与） 影響なし（神経症状なし）</p> <p>5 ppm 群（DE投与） 影響なし（神経症状なし）</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	DEN投与の0、5、10、20 ppm群でGST-P陽性細胞巢は観察されたが、DEN未投与の20 ppm群及び対照群（0 ppm群）でGST-P陽性細胞巢は観察されなかった。肝臓における8-OhdGの測定から、酸化DNA障害の関与はないと考えられた。		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（2008）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成19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	雌雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	2年間		
投与量	0、5、10、20 ppm（飲水量から用量を求めると、下記の通り） (雄 0、0.23、0.45、0.91 mg/kg/day、雌 0、0.33、0.65、1.30 mg/kg/day)		
動物数	各群51匹		
主な影響	<p>20 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし</p> <p>10 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし</p> <p>5 ppm 群 発生率の増加した腫瘍なし</p>		
回復試験	—		
回復性	—		
備 考	非発がん影響については、別表4（長期毒性）に記載した。		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか（2011）：ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成22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，公益財団法人日本科学技術振興財団。		

動物種	ラット	性	雄
系 統	Fischer 344		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	27 週間 ジエチルニトロソアミン（DEN）0、100 mg/kg を腹腔内投与した後、第 2、5、8、11 日に N-メチルニトロソウレア（MNU）0、20 mg/kg を腹腔内投与、第 14、17、20、23 日にジメチルヒドラジン（DMH）0、40 mg/kg を皮下投与し、並行して第 1～2 週に 0.05% N-ブチル(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン（BBN）、第 3～4 週に 0.1% N-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン（DHPN）を飲水投与してイニシエーション処置を行った。 5 週目から DPAA を 27 週間飲水投与。		
投与量	0、5、20 ppm		
動物数	有効動物数は 19、20、18 匹		
主な影響	20 ppm 群 肝臓（絶対・相対重量）↑ 胆管腫（発生率・数）↑、肝臓の GST-P 陽性細胞巢（肝の前がん病変の指標）↑ 5 ppm 群 影響なし		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	—		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (2013): ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成 24 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，公益財団法人日本科学技術振興財団。		
動物種	マウス	性	雌雄
系 統	C57BL/6J		
投与方法	飲水に添加して投与（飲水投与）		
投与期間	52 週間		
投与量	0、6.25、12.5、25 ppm （飲水量から用量を求めると、下記の通り） （雄 0、0.69、1.46、3.03 mg/kg/day、雌 0、1.09、2.49、5.43 mg/kg/day）		
動物数	各群 10 匹		
主な影響	25 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし 12.5 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし 6.25 ppm 群 雌雄： 発生率の増加した腫瘍なし		
回復試験	—		
回復性	—		
備考	非発がん影響については、別表 4（長期毒性）に記載した。		
出 典	鰐淵英機，魏民，梯アンナほか (2014): ジフェニルアルシン酸（DPAA）の長期毒性に関する研究，「平成 25 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，公益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			
CAS 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
PRTTR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)
USEPA	0.05mg/l (2006.1.23までに)0.01mg/l
EU	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. PRTTR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

11112

ひ素

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 ₂ O ₅)	三塩化ひ素 (AsCl ₃)	三酸化ひ素 (As ₂ O ₃)
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 ³)	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、 1.5mg/kg BW （酸化ヒ素）～ 500mg/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： 0.01mg/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）	0.01 mg/L	66 FR 6976, 2001
	MCLG（ヒ素）	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	57 FR 60848, 1992
カナダ	飲料水 IMAC	0.01 mg/L	Canada 2006
	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 _{HH} （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	98/83/EC, 1998
オランダ	地下水 Intervention Value: Target Value:	60 µg/L 7.2 µg/L	SERIDA 2000, 2009
	土壌 Intervention Value: Target Value:	55 mg/kg 29 mg/kg	
スウェーデン	表層水: 地下水 RV: 地下水飲用限界:	1.8~3.5 µg/L 10 µg/L 50 µg/L	Swedish EPA 2000
	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 ³	ACGIH 2001
NIOSH	暴露限界勧告（15分間天井値） （ヒ素, 無機化合物）	0.002 mg/m ³ [15分]	NIOSH 1999
OSHA	8時間 TWA （ヒ素, 有機化合物）	0.5 mg/m ³	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999a
	8時間 TWA-PEL （ヒ素, 無機化合物）	10 µg/m ³	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 ³	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 ³	29 CFR 1910.1000 OSHA 1999c