

ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について

中央環境審議会大気環境部会
健康リスク総合専門委員会

目 次

1 検討経緯	1
2 健康リスク評価手法について	1
3 環境中のヒ素及びその化合物による指針値の概要について	2
別紙 ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価の詳細について	6

ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について

1. 検討経緯

今後の有害大気汚染物質対策のあり方を示した第6次答申（平成12年12月）において、環境基準が設定されている物質以外の優先取組物質について、定量的な評価結果に基づいて環境目標値を定めることが適当であり、引き続き、健康影響に関する科学的知見の充実に努める必要があるとされている。

これまで、環境省において、優先取組物質について精力的に科学的知見の収集・整理が進められ、第7次答申（平成15年7月）において、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、水銀及びニッケル化合物に係る健康リスク評価が、第8次答申（平成18年11月）において、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及び1,3-ブタジエンに係る健康リスク評価が示され、これに基づき各物質毎の指針値の設定がなされたところである。

このほかの優先取組物質のうち環境目標値が設定されていない8物質（注1）についても、環境目標値の設定が急務となっている。このため、環境省において、これらの物質の健康影響に関する科学的知見の充実が図られてきたところである。

（注1）アセトアルデヒド、酸化エチレン、ヒ素及びその化合物、ベリリウム及びその化合物、ベンゾ [a] ピレン、ホルムアルデヒド、マンガン及びその化合物、六価クロム化合物

具体的には、有害大気汚染物質の環境目標値設定に向け、準備段階（知見の収集・整理）では、ヒトに関する研究（疫学的研究等）、動物を用いた実験的研究、その他のメカニズムに関する研究、曝露に関する調査研究について科学的知見の収集・整理を行い、得られた知見を基に、適切な用量-反応アセスメント手法の検討も行う等の健康リスク評価作業を行ってきている。

これらの知見の収集・整理を踏まえ、今回の検討においては、既に上記作業が終了したヒ素及びその化合物を対象とすることとした。

本専門委員会では、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの評価に関する専門の事項を調査するに当たり、これまで整理されてきた知見及びこれらの物質に関する専門家の議論の成果を最大限活用することとした。

すなわち、ヒ素及びその化合物については、健康リスク総合専門委員会の下に設置されたワーキンググループにおいて、新たな科学的知見の有無の確認や得られた科学的知見に基づく健康リスク評価に関する議論が行われてきたことから、本専門委員会においては、それらの成果を活用し、健康リスク評価に係る検討を行った。

2. 健康リスク評価手法について

今後の有害大気汚染物質の健康リスク評価のあり方を示した第7次答申（平成15年7月）において、環境目標値の設定に当たって、環境中の有害大気汚染物質による健康リス

クの低減を図るための指針となる数値（以下単に「指針値」という。）の算定に必要なとなる有害性評価に係る定量的データの取扱いや指針値の設定手順等が示されているところである。

この中で、今後、有害大気汚染物質対策を進めていく上では、以下の基本的考え方に立脚すべきとしている。

- ① 科学的知見を収集、整理し、常にアップデートするよう引き続き努める。
- ② 科学的知見についてさらなる充実を要する状況にある物質についても、最新時点で得られている一定の条件を充足するデータを基に、一定の評価を与える手法を導入する。

また、この基本的考え方を基に、定量的データの科学的信頼性について以下のⅠ、Ⅱに該当するデータが得られる物質については、環境目標値の一つとして指針値を設定することとしている。なお、指針値の算出については、「指針値算出の具体的手順（平成 18 年 11 月 8 日第 8 次答申により一部改訂）」（以下「指針値算出手順」という。）に従って設定することとしている。

【科学的信頼性の分類】

- Ⅰ 環境基準の設定に必要な科学的信頼性が高い疫学研究または動物実験データに基づいて算出された数値
- Ⅱ 科学的信頼性がⅠに至らないものの、相当の確度を有する疫学研究又は動物実験から得られたデータに基づいて算出された数値であって、以下のいずれかの点において、さらなる科学的知見の充実を要するもの
 - a：疫学研究による場合
曝露に関する情報及び交絡因子の調整等
 - b：動物実験の場合
観察された有害影響の発現メカニズムの解明及びヒトへの外挿手法
- Ⅲ 動物実験のうちⅡ b の水準に達しない動物実験から得られたデータに基づいて、ヒトへの外挿により算出された数値（Ⅱ b の水準に達しない要因としては、例えば、観察された有害影響の発現メカニズムのヒトとの共通性、ヒトへの外挿方法がある）

3. 環境中のヒ素及びその化合物による指針値の概要について

近年、大気環境中の有機化合物の測定及び健康影響に関する研究の進歩は著しく、多くの知見が集積されているが、なお不明確なところもあり、今後の見解を待つべき課題が少なくないことを十分認識しつつ、現段階のヒ素及びその化合物の健康影響に関する知見から、現時点におけるヒ素及びその化合物のヒトへの健康影響に関する判定条件について、以下の評価を行い、指針値を提案した。

なお、ヒ素及びその化合物は大気中では多くが無機態で存在し、大気から体内への曝露については主に無機ヒ素化合物によるものであることから、ヒ素及びその化合物のうち無機ヒ素化合物の曝露による健康リスク評価を行った。

(1) 発がん性について

① 発がん性に係る定性評価について

無機ヒ素化合物の曝露については、以下の理由により、ヒトへの発がん性の明らかな証拠がある。特にその吸入曝露については、ヒトの肺への発がん性の明らかな証拠がある。

- ・ 多数の疫学研究において、高濃度の無機ヒ素化合物を含む粉じん曝露した労働者集団での肺がんの過剰死亡が、また、無機ヒ素化合物を含む治療薬を投与された患者群や無機ヒ素化合物を含む飲料水を飲んだ住民での膀胱、肺、皮膚がんの過剰死亡が、それぞれ認められていること。
- ・ 多数の動物実験において、無機ヒ素化合物の生体内代謝物である一部の有機ヒ素化合物の経口投与によって発がん性や発がん促進作用が認められていること。
- ・ 動物実験及び *in vitro* 実験において、無機ヒ素化合物の生体内代謝物である有機ヒ素化合物は強力な遺伝子障害作用のみならず遺伝子発現障害作用を有することが示されていること。

② 閾値の有無について

無機ヒ素化合物については、以下のとおり、遺伝子障害性を示す証拠がある一方で、遺伝子の変異を伴わない発がんメカニズムの存在を示唆する証拠もあることから、これらの科学的知見から閾値の有無について明確な結論を下すことは現段階では困難である。しかしながら、発がん性を有することは明らかであり、遺伝子障害性を有することを示す多くの科学的証拠が得られている現状を踏まえれば、リスク評価に当たって、無機ヒ素化合物の発がん性には閾値がないと仮定して算出するのが妥当である。

- ・ 職業曝露を受けた労働者において、十分とは言えないものの、遺伝子障害性が認められていること。また、動物実験及び *in vitro* 実験において遺伝子障害性が報告されていることから、発がん性に閾値が存在しない可能性があること。
- ・ 動物実験及び *in vitro* 実験において、無機ヒ素化合物及びその代謝物のタンパク質への結合による生体機能調節、酸化ストレスの誘発などの影響による発がんメカニズムの存在が示唆されており、発がん曝露量に閾値が存在する可能性もあるものの、閾値を明確に示す証拠は十分得られていないこと。

③ 発がん性に係る定量評価について

無機ヒ素化合物に係る発がん性については、銅製錬所等の労働者を対象とした多数の疫学研究において吸入曝露による様々な臓器のがん死亡が報告されている。中でも肺がんによる死亡については、米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所等の 3 つのコホート研究において用量－反応関係を示す十分なデータがあることから、当該知見を用いて用量－反応アセスメントを行うこととした。なお、職業曝露以外についても、製錬所近隣地域等におけるいくつかの研究でがん死亡リスクの増加が示唆されたが、いずれも定量評価に用いるには不十分であった。

(2) 発がん性以外の有害性について

急性毒性については、ヒトが高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合、消化器症状、中枢・末梢神経障害、鼻粘膜や呼吸器の刺激症状を示すことが報告されている。また、ヒト及び動物実験において、ヒ化水素への曝露での溶血作用が認められている。

慢性毒性については、ヒトで鼻及び呼吸器の粘膜刺激症状や慢性気管支炎が報告されている。実験動物については、ヒ化水素での脾臓の肥大及び血液毒性が報告されている。

生殖発生毒性については、ヒトについては妊娠中に曝露した労働者での影響の報告があるが、証拠は限定的と言える。実験動物では、無機ヒ素化合物での発生毒性について1件の報告があり、発生毒性を有する可能性が示唆される。

しかしながら、発がん性以外のヒトへの有害性に係るいずれの知見も曝露評価が不十分なこと等から、用量-反応アセスメントを行うことは困難である。また、動物実験データではヒ化水素での知見があるが、環境大気中において人がヒ化水素に曝露することは考えにくく、定量評価を行う知見としては不適切と判断した。さらに、動物実験の生殖発生毒性も報告数が少なく十分な証拠があるとは言えない。このように、吸入曝露による発がん性以外の有害性に係る適切な低濃度曝露領域における定量的データは、ヒト及び動物実験ともに得られなかった。

また、前述(1)③のとおり、発がん性についてヒトの定量的データを用いて用量-反応アセスメントが可能であることから、指針値算出手順に従えば必ずしも発がん性以外の有害性に係る評価値を算出する必要はない。以上のことから、発がん性以外の有害性について用量-反応アセスメントは行わないこととした。

(3) 定量的データの科学的信頼性について

無機ヒ素化合物に係る発がん性の定量的データについては、ヒトの発がん性について十分な定量的データが存在し、その科学的信頼性については相当の確度を有する疫学研究であると考えられる。しかしながら、曝露量推定に用いている尿中ヒ素濃度が食品や飲料水などの吸入以外の経路からのヒ素化合物の摂取の影響を受けることや、労働者が装着していた呼吸用保護具は装着の仕方によってその有効性に個人差があるなど、これらの疫学研究では労働者の曝露濃度の推定に関していくつかの不確実性が存在する。

以上のことから、定量的データの科学的信頼性は相当の確度を有するものの、曝露評価についてはいくつかの不確実性が存在し、さらなる科学的知見の充実を要することから、「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について(中央環境審議会：第7次答申)」における定量的データの科学的信頼性Ⅱaに該当すると判断して、指針値を提案することとした。

(4) 指針値の提案について

一般集団におけるヒ素曝露は、大部分が食品や飲料水の摂取による経口曝露である。ヒ素の経口曝露による健康影響としては、がんを始めとする様々な症状が認められている。一方、ヒ素を吸入した場合にも、労働者の疫学知見ではがんなど明らかな健康影響が認められている。

吸入曝露では肺がん、皮膚がんなど、経口曝露では膀胱がん、肺がん、皮膚がんなどが認められ多臓器にがんが発症するが、曝露経路によって発がんの様相は異なっている。曝露経路による発症メカニズムの違いは不明な点があるものの、高濃度の吸入曝露の条件下では肺がんの発症が疫学的に明らかであることから、有害大気汚染物質の健康リスクを低減する観点から、疫学知見により認められる吸入曝露による肺がん過剰死亡をエンドポイントとして指針値を検討することは妥当であると判断した。

なお、飲料水の摂取によるヒ素への曝露による健康影響については既に別途評価が行われ水質基準が設定されており、食品についても別途評価されつつある。ヒ素化合物の曝露形態に鑑みれば、今後、これらの評価を踏まえた総合的な曝露経路の検討も考慮すべきであろう。

① 発がん性に係るリスク評価について

無機ヒ素化合物の発がん性については、米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所等の3つのコホートに関する知見が最も信頼性のある定量データであることから、これらのコホート研究から求めた肺がん過剰死亡をエンドポイントとしたユニットリスクを求めた。ユニットリスクの算出に当たっては、Anaconda コホートについては最新の曝露評価による解析結果を用いて本委員会でユニットリスクを算出し、また Tacoma 及び Rönnskär コホートについてはそれぞれの最新のリスク解析の結果を採用し、それらのユニットリスクの幾何平均ユニットリスクを求めた。Anaconda、Tacoma、Rönnskär コホートのユニットリスクは、それぞれ 4.1×10^{-3} 、 1.28×10^{-3} 、 $0.89 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ である。それらを統合したユニットリスク（幾何平均）は、 $1.7 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出された。

以上により、無機ヒ素化合物の発がん性に係る評価値は、 10^{-5} の生涯過剰発がんリスクに対応する大気中濃度として、 $6.0 \text{ ng}\cdot\text{As}/\text{m}^3$ と算出される。

② 発がん性以外の有害性に係るリスク評価について

前述（2）のとおり、十分な定量的データがないこと等から、発がん性以外の有害性に係る評価値は算出しないこととした。

③ 指針値の提案について

以上より、無機ヒ素化合物の指針値を年平均値 $6 \text{ ng}\cdot\text{As}/\text{m}^3$ 以下とすることを提案する。

有害大気汚染物質モニタリング調査では、大気環境濃度は過去10年間概ね横這いであり、この指針値案を2008年度の調査結果と比較すると、発生源周辺の測定局で指針値案を超えている地点がみられ、一般環境及び沿道の測定局でも1地点ずつだが指針値案を超過する地点がある。

なお、この指針値案については、現時点で収集可能な知見を総合的に判断した結果、提案するものであり、今後の研究の進歩による新しい知見の集積に伴い、必要な見直しが行われなければならない。

ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価の詳細について

1. 物質に関する基本的事項

自然界に存在するヒ素は、単体としてのヒ素、無機及び有機ヒ素化合物に分類される。主な無機ヒ素化合物として、3価のヒ化水素（アルシン）、三塩化ヒ素、三酸化二ヒ素（亜ヒ酸）とそのナトリウム、カルシウム及びカリウムとの塩、5価の五酸化ヒ素とその水和物であるヒ酸とその塩化物、ナトリウム、カルシウム及びカリウムとの塩、金属化合物がある。有機ヒ素化合物には、生物体で合成され、生体試料に存在するモノメチルアルソン酸（MMA）、ジメチルアルシン酸（DMA）、アルセノベタイン、アルセノシュガーがある。そのほか、人工合成物として農薬や顔料として使用されていたシューレグリーン（亜ヒ酸銅）やパリスグリーン（アセト亜ヒ酸銅）、梅毒治療薬として用いられていたサルバルサン（ $C_6H_6AsNO_2$ ）、毒ガス兵器（嘔吐剤、くしゃみ剤）として製造されたジフェニルシアノアルシン、ジフェニルクロロアルシンなど多くの物がある。

表 1 ヒ素及び無機ヒ素化合物

化学物質	別名	英名	英名同義語	CAS ReNo.
ヒ素		Arsenic		7440-38-2
五酸化二ヒ素	無水ヒ酸	Arsenic pentaoxide	Arsenic anhydride	1303-28-2
ヒ酸(1/2水和物)		Arsenic acid		7774-41-6
ヒ酸カルシウム		Calcium arsenate		7778-44-1
ヒ酸マンガン		Manganese arsenate		7784-38-5
パリスグリーン		Paris green	Schweinfurt green	12002-03-8
五塩化ヒ素	塩化第二ヒ素	Arsenic pentachloride		22441-45-8
亜ヒ酸ナトリウム	亜ヒ酸ソーダ	Sodium arsenite		7784-46-5
亜ヒ酸カルシウム	亜ヒ酸石灰	Calcium arsenite		27152-57-4
亜ヒ酸カリウム		Potassium arsenite		10124-50-2
三酸化二ヒ素	亜ヒ酸	Arsenic trioxide	Arsenious acid	1327-53-3
ヘキサフルオロ ヒ酸リチウム		Lithium hexafluoroarsenate		29935-35-1
フッ化ヒ素(V)	五フッ化ヒ素	Arsenic pentafluoride		7784-36-3
フッ化ヒ素(III)	三フッ化ヒ素	Arsenic trifluoride		7784-35-2
フッ化ヒ酸石灰		Calcium arsenate fluoride		17068-86-9
ヒ酸銅		Copper arsenate		10103-61-4
ヒ酸鉄		Ferric arsenate		10102-49-5
ヒ酸石灰		Calcium arsenate		7778-44-1
ヒ酸水素二ナトリウム	第二ヒ酸ナトリウム	Disodium hydrogenarsenate		7778-43-0
ヒ酸鉛		Lead arsenate		7784-40-9
ヒ酸亜鉛		Zinc arsenate		13464-44-3
三塩化ヒ素	塩化第一ヒ素	Arsenic trichloride		7784-34-1
ヒ酸ナトリウム	第三ヒ酸ナトリウム	Sodium arsenate		13464-38-5
ヒ酸カリウム		Potassium arsenate		7784-41-0
ヒ化水素	アルシン	Hydrogen arsenide	Arsenic hydride, Arsine	7784-42-1

ヒ素は、原子量74.92の元素で第15族元素の半金属としての性質があり、主に3価と5価の化合物をつくる。単体は通常銀灰色のAs₄の結晶で、比重が5.72、融点が817℃（35.5気圧）、昇華点が615℃である。黄色、黒色の同素体がある。

ヒ化水素は分子量77.95、沸点が-2.5℃の気体で、速やかに酸化される（Merck & Co. Inc. 1996）。

ヒ酸は、分子量141.93、比重2.0～2.5、通常H₃AsO₄・1/2H₂Oの無色吸湿性の結晶で水、アルカリ、グリセリンに溶ける。

三酸化二ヒ素は、分子量197.84、常温で固体、無定形と結晶がある。立方晶系の融点は275℃、単斜晶系の融点は313℃である。沸点は465℃である（Merck & Co. Inc. 1996）。常温の水に2.1 g/100mL溶けるが、溶ける速度は遅い。水に溶けると弱酸の亜ヒ酸（As(OH)₃）になる。また塩酸、硫酸、水酸化ナトリウムに溶解する。

（1） ヒ素及びその化合物の用途・使用実態

ヒ素及びその化合物の主な用途は、わが国では液晶用ガラス原料、化合物半導体・シリコン半導体材料、木材防腐剤、ヒ酸塩（特にヒ酸石灰、ヒ酸鉛）原料、医薬品原料、その他染料の原料などが挙げられる。

平成18年度の国内生産量は、金属ヒ素で推定40t、ヒ酸で約50tであった（化学工業日報社 2008）。輸入量については金属ヒ素、三酸化二ヒ素及びヒ化水素の合計が906t（ヒ素換算）であった（（独）石油天然ガス・金属鉱物資源機構 2008）。

なお、農薬取締法に基づき登録されていた無機及び有機ヒ素化合物の農薬は、1998年までにすべて登録が失効している。

（2） 代謝及び体内動態

ヒ素化合物は、無機及び有機態で自然界に存在する元素であり、食品、水、土壌及び大気中に存在する。主に食品と飲料水から摂取され、職業上の曝露以外では大気からの摂取はわずかである。採鉱による職業曝露では、経気道的に取り込まれた不溶性の硫ヒ鉄鉱を含む微小粒子（1～2 μm）が酸化され亜ヒ酸などの水溶性のヒ素化合物に変換され吸収される（LiuとChen 1996）。気道からの吸収量は主に粒子径と溶解度に依存するが、⁷⁴Asを添加したタバコを喫煙したボランティアの肺における放射活性のクリアランスは二相性であり、75%が2日、残り25%が10日の半減期であった（Hollandら 1959）。また、不溶性のヒ素化合物では半減期はかなり延長される（Bruneら 1980）。一方、吸収されずに気道粘膜から除去された粒子は、嚥下されて消化器系から吸収される（日本産業衛生学会 2000）。食品中には無機・有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素化合物が含まれている。無機ヒ素化合物の経口摂取による消化管からの吸収は、ヒトにおいて55～87%である（U.S.DHHS 2007）。生体内に吸収された無機ヒ素化合物はメチル化代謝され、主として5価メチルヒ素化合物の一つであるジメチルアルシン酸（DMA^V）として尿中に排泄される。ヒトでの一般的なヒ素化合物の尿中排泄の割合は、DMA^V（約40～75%）、ヒ酸及び亜ヒ酸（約20～25%）さらに他の5価メチルヒ素化合物であるモノメチルアルソン酸（MMA^V）（約15～25%）である（U.S.DHHS 2007）。しかしながら、海藻類や魚介類にはアルセノベタインやアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物が多く含有されており、海産物の摂食

によりそれらの有機ヒ素化合物あるいはその代謝物が尿中に排泄される。

代謝によりメチル化されたMMA^VおよびDMA^Vは急性毒性が低く、ヒ素のメチル化は生体における解毒機構と考えられてきた。しかしながら、その中間代謝物である3価メチル化ヒ素(MMA^{III}、DMA^{III})は強い細胞毒性及び遺伝子障害性を示すことから、近年、メチル化代謝は無機ヒ素化合物の解毒というよりはむしろ代謝活性化のプロセスと考えられている。また、インドヒ素汚染地域において、ヒ素中毒症状を呈する住民の尿には無機ヒ素やMMA^V、DMA^VのほかにMMA^{III}とDMA^{III}も検出されることが報告されている(Mandal ら 2001)。図 1に無機ヒ素化合物のメチル化代謝過程を示す。一般的には、ヒ素の3価から5価への酸化にともないメチル基が導入される酸化的メチル化反応がヒ素の代謝機構として提唱されている(Challenger 1951; Aposhian ら 2000)。また、近年、図 2に示す3価ヒ素-グルタチオン複合体の形成を介したメチル化機構が報告されている(Hayakawaら 2005)。いずれのメチル化機構もヒ素の酸化還元状態の変動(レドックスサイクル)の中でS-アデノシルメチオニン(SAM)がメチル供与体となり、3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)をはじめとするメチル基転移酵素による触媒反応であると考えられている(Thomas 2007)。また、その過程で、活性酸素が生じ酸化ストレスを誘発することも報告されている(Huら 2002)。さらに、DMA^{III}のさらなる還元代謝過程で生成するジメチルアルシンと分子状酸素との反応によるヒ素ラジカルなどのフリーラジカルの生成が報告されている(Yamanakaら 1990; Kitchin 2001)。また、尿中にジメチルチオアルシン酸などの含硫ヒ素化合物が検出され、それらはジメチルヒ素と生体内含硫化合物との反応により生成する可能性が指摘されている(Yoshidaら 2003; Ramlら 2007; Naranmanduraら 2007)。このように、無機ヒ素化合物の代謝過程において多様な中間代謝物の生成が指摘されており、これらによる生体影響、特に発がん性との関連が問題視されている。

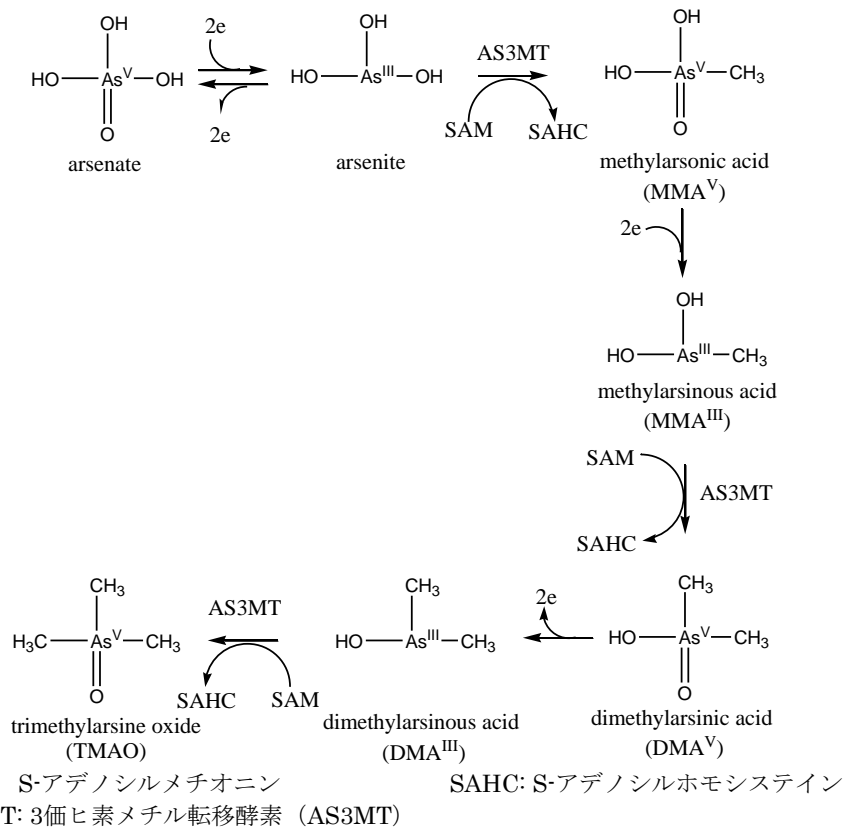


図 1 ヒ素化合物の代謝 (酸化的なメチル化反応)
 (Aposhian ら 2000 参考)

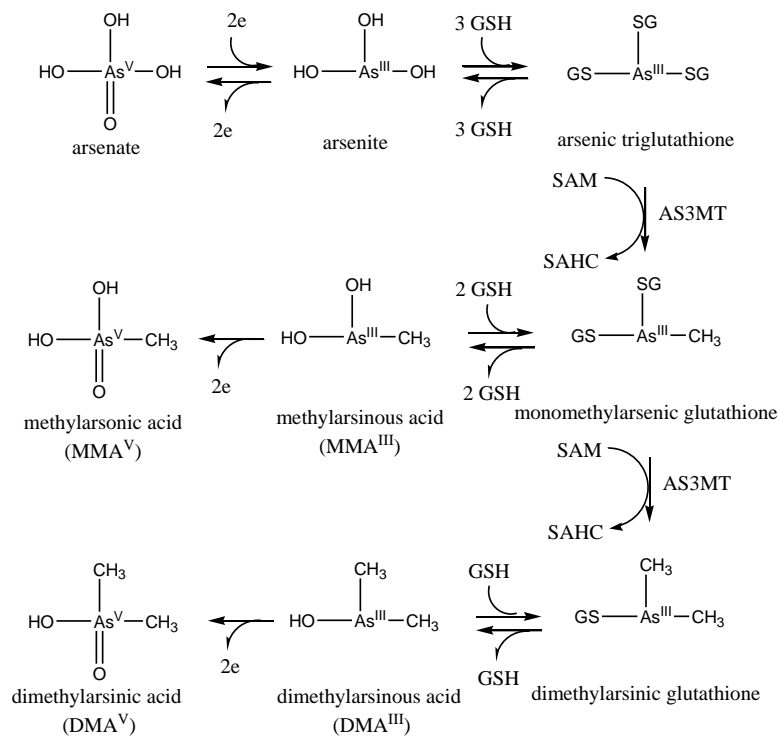


図 2 ヒ素化合物の代謝 (3 価ヒ素-グルタチオン複合体形成を介した反応)
 (Hayakawa ら 2005 ; Thomas 2007 参考)

(3) 種差・個体差について

無機ヒ素化合物のメチル化代謝には種差が認められる。マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しておりMMA^V及びDMA^Vの尿中排泄は認められていない。一方、アカゲザル、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している(Goeringら 1999)。また、これら実験動物の尿中に排泄されるMMA^Vの割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMA^VからDMA^Vへのメチル化が効率的であることが報告されている(Vahter 2000)。マウスへの無機ヒ素化合物投与ではその90%が2日で排泄されるのに対し(VahterとMarafante 1983)、ヒトの生物学的半減期は4日であり(Buchetら 1981)、ヒトのヒ素メチル化代謝能は、実験動物と比較して低い。一方、ラットでは代謝生成したDMA^Vが赤血球に保持されるためヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長期間貯留される(Vahter 1981 ; Marafanteら 1982 ; LermanとClarkson 1983)。マウスの系統差について、C57BL、C3H及びB6C3F₁を用い検討されており、ヒ素の経口投与による消化管からの吸収に差異が認められるものの、メチル化代謝には差異が認められていない(Hughesら 1999)。ヒトの個体差については、3価ヒ素メチル転移酵素(AS3MT)などヒ素代謝に関連する酵素の遺伝子多型と尿中メチル化ヒ素排泄との関係が検討されており(Lindbergら 2007 ; Hernándezら 2008)、チリ人においてAS3MT遺伝子のMet287Thrの一塩基多型により尿中MMA^Vの上昇が報告されている(Hernándezら 2008)。

2. 健康影響評価

2-1 発がん性の評価及び遺伝子障害性

(1) 定性評価

a. 発がん性

<発がんに関する疫学研究>

ヒ素を含む粉塵に曝露した労働者、無機ヒ素化合物を含む治療薬を投与された患者、ヒ素濃度の高い飲料水を飲んだ住民でがんが多発していることから、国際がん研究機関(IARC)は、ヒ素及びその化合物については、ヒトで十分な証拠があるとしてグループ1(ヒトに対して発がん性のある物質)に分類し、逐次評価を行っている(IARC 1973 ; 1980 ; 1987 ; 2004 ; 2009 ; Straifら 2009)。

3価の無機ヒ素化合物をホーレル水などの治療薬として投与された患者で多くの皮膚がんが発症したと評価し(IARC 1980)、治療薬としてのヒ素投与後、皮膚がん、肝血管肉腫、大腸がん、腎がん、髄膜腫が合併することを追加している(IARC 1987)。

また、IARCは2004年に飲料水からのヒ素曝露による発がん性の評価をまとめている(IARC 2004)。膀胱がんは台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの生態学的研究、台湾、日本、米国のコホート研究、台湾、米国、フィンランドの症例対照研究から、曝露集団で用量-反応関係の証拠があると評価された。肺がんは、台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの死亡率

のデータ、台湾、日本、米国のコホート研究、台湾、チリの症例対照研究から、用量－反応関係の証拠があると評価された。皮膚がんは、台湾、メキシコ、チリ、米国の生態学的研究、台湾のコホート研究、米国の症例対照研究から、用量－反応関係の証拠があると評価された。腎がんは、台湾、チリ、アルゼンチン、オーストラリアの生態学的研究、台湾、米国のコホート研究から評価され、高濃度及び長期曝露集団で腎がんのリスクを上げるものの、相対リスクは膀胱がんより低く、用量－反応関係は認められないと評価された。その他、前立腺がんの過剰死亡が南西台湾で報告されている。以上のことから、IARC(2004)は、飲料水のヒ素はヒトの膀胱がん、肺がん、皮膚がんの原因となる証拠が十分あるとしている。

無機ヒ素化合物を含む粉じんの吸入曝露の影響としては、銅製錬所での症例対照研究、コホート研究で呼吸器がんの過剰死亡が認められている。銅、鉛、亜鉛の製錬所近傍の住民で呼吸器がんの過剰死亡が示唆されている。また、ヒ素系殺虫剤製造作業者を対象とした3つの集団で呼吸器がんの過剰死亡が示されている。ヒ酸鉛の散布作業でのコホートでは過剰死亡が認められず、曝露レベルが低いと考えられている。そのほか、銅鉱、金鉱の採掘労働者でのコホートにおける肺がんが報告されている。

吸入曝露によるその他の臓器がんに関しては、米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所のコホートで消化管がんの発症率は約20%の増加、腎がんと血液リンパ系の悪性腫瘍は約30%の増加が報告されている（EnterlineとMarsh 1980、1982）一方、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所のコホートでその他の臓器がんの発症率については一貫して増加する傾向は認められなかったとの報告もある（Lee-Feldstein 1983）。

以上のように、ヒ素の経口曝露、吸入曝露とも多臓器において過剰発がんをもたらすが、吸入曝露においては、呼吸器がんの過剰死亡が顕著であり、定量的リスク評価が可能であること、また、本評価が大気汚染による健康リスクを評価することを目的としていることから、吸入曝露による影響を中心に記述する。

① 無機ヒ素化合物の吸入曝露による肺がん死亡を明らかにした疫学的証拠

吸入曝露によるものは、製錬所・鉱山労働者、製錬所・鉱山近隣住民、殺虫剤（ヒ素含有）製造労働者等を対象としたもの等がある。製錬所労働者を対象とした疫学研究から、無機ヒ素化合物の吸入曝露と肺がん発生との関連があるとする十分な証拠があり、また、定量的な評価を行うのに十分な用量－反応関係を示す知見が得られている（表 2～表 5）。一方、製錬所労働者や無機ヒ素化合物を含む殺虫剤の曝露を受けた者を対象とした調査において、内臓がん、特に膀胱がん等の尿路系のがんとの関連が認められているものの、用量－反応関係を明らかにするには不十分である。

そこで、作業環境中のヒ素濃度あるいは尿中ヒ素濃度から推定された曝露量と曝露期間の積（通常、累積曝露量と表現されるが、1日の労働時間、年間労働日で換算する前の値であるため、以下「曝露量・年」で表す。）と肺がんの発症または死亡との関係を明らかにした米国ワシントン州Tacoma、米国モンタナ州Anaconda、スウェーデンRönnskärの銅製錬所の3コホートの論文を中心に紹介し、ヒ素曝露による過剰発がん・がん死亡リスクについて検討する。

i. 米国ワシントン州 Tacoma の銅製錬所 (表 2)

ワシントン州Tacomaの銅製錬所において、1946年から1960年までに無機ヒ素曝露を受けた労働者を対象とした研究(PintoとBennet 1963)及び1949～73年まで無機ヒ素曝露を受けた労働者を対象とした研究(EnterlineとMarsh 1982 ; Pintoら 1977 ; Pintoら 1978) などの一連の研究がある。いずれの研究も、製錬業務についていなかった労働者に比べて製錬労働者では呼吸器がんによる死亡率が3～5倍であり、曝露期間を考慮しないで、すべての製錬労働者を対象とした場合でも、がんの死亡率は2倍になっていた。当時の銅製錬所の作業環境における無機ヒ素化合物の濃度は、ほとんどの場合数千 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最高値は約25,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に達していたとされている(Welchら 1982)。なお、Enterlineは1938年の製錬所内の無機ヒ素化合物の濃度は800～62,400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告している。

ii. 米国モンタナ州 Anaconda の銅製錬所 (表 3)

LeeとFraumeni (1969)が、モンタナ州Anacondaの銅製錬作業場で心血管系疾患と肺がんのリスクが増加していることを最初に報告した。その後、追加したコホート研究や症例対照研究がなされた(Lubinら 1981 ; Welchら 1982 ; BrownとChu 1983a,b,c ; Lee-Feldstein 1983, 1986, 1989 ; Lubinら 2000)。

これらの労働者は無機ヒ素化合物以外に二酸化硫黄にも曝露されていたが、15年以上にわたり最高レベルの無機ヒ素化合物曝露を受けていた労働者においては、呼吸器がん死亡率が7倍も高かった。また、曝露開始から呼吸器がん死亡するまでの潜在期間の長さは、無機ヒ素化合物曝露の長さや強さに関連することも明らかとなっている(LeeとFraumeni 1969 ; Lee-Feldstein 1983)。

なお、無機ヒ素化合物に曝露された労働者における喫煙は、心血管系疾患による死亡率を増加させる可能性があるが、肺がんによる死亡率の増加には関与していないと考えられた(Larramendyら 1981)。

iii. スウェーデン Rönnskär の銅製錬所 (表 4)

Axelsonら(1978)は、症例対照研究でスウェーデン北部のRönnskärの銅製錬所において肺がんが多発していることを最初に報告した。以来、Wall(1980)、Pershagenら(1981)、Pershagenら(1987)、Järupら(1989)、Sandströmら(1989)、JärupとPershagen(1991)、SandströmとWall(1993)などのコホート研究、症例対照研究が報告されている。

iv. ヒ素系殺虫剤製造工場及び散布作業員 (表 5)

米国ミシガン州の無機ヒ素化合物を含有する殺虫剤製造工場における症例対照研究、米国メリーランド州Baltimoreの殺虫剤製造工場でのコホート研究で、肺がんの過剰死亡が報告されている。しかし、米国ワシントン州のWenatchee地域のヒ素系殺虫剤の散布作業員コホートでは、肺がんによる過剰死亡は認められていない。

② その他の吸入曝露の知見

①のほか、吸入曝露による発がんの証拠を示す論文を表 6にまとめた。

肺がんについては、①で紹介した研究以外にもカナダ、オーストラリア、フランス、チリ、ロ

シア、日本など多くの地域で過剰死亡が報告されている (Kusiakら 1991 ; Armstrongら 1979 ; Simonatoら 1994 ; Bulbulyanら 1996 ; Ferreccioら 1996 ; 常俊 2000) 。

また、肺がん以外のがんについては、Anacondaの製錬作業員での消化器がん (Lee-Feldstein 1983) 、Tacomaでの結腸がん (EnterlineとMarsh 1982) 、 Rönnskärでの脳、神経系の腫瘍 (Wall 1980)、白血病・骨髄腫、佐賀関銅製錬所での肝がん、結腸がん (TokudomeとKuratsune 1976)、フランス金鉱コホートでの結腸がん (Simonatoら 1994)、亜ヒ酸ナトリウムの洗羊液製造工場労働者での皮膚がん (HillとFanning 1948)、ヒ素系殺虫剤を曝露したぶどう栽培兼ぶどう酒醸造業者での皮膚がん (Roth 1958)がある。このように、金鉱、銅製錬所、ヒ素系殺虫剤製造工場の労働者などの発がんが報告されているが、曝露量あるいは曝露年数が不明のため、曝露量・年の把握ができない。

その他、職業的な曝露以外の曝露による健康影響については、一般的に比較的高濃度の無機ヒ素化合物に曝露されていることが予想される製錬所近隣住民についての多くの疫学調査が実施されているが、製錬所から居住地までの距離と肺がん発生の増加との間には関連が認められていない (BlotとFraumeni 1975 ; Newmanら 1976 ; PershagenとVahter 1979 ; Romら 1982)。その後、いくつかの研究では喫煙習慣や職業的要因を考慮しても銅製錬所の近隣に居住する人の肺がんのリスクが高いことを認めた報告があるが (Brownら 1984 ; Cordierら 1983 ; Matanoskiら 1981 ; Ottら 1974)、Frostら (1987)は製錬所近隣住民の肺がんリスクは低く、明白な肺がんリスクの増加は認められないとしている。また、BuchetとLison (1998)は、ベルギー北部の亜鉛製錬所周辺 (ヒ素の年平均気中濃度 $0.3 \mu\text{g-As}/\text{m}^3$ 、飲料水中濃度 $20\sim 50 \mu\text{g-As}/\text{L}$) の住民において、がんの過剰死亡は認められなかったとしている。

国内では、宮崎県土呂久鉱山及び島根県笹ヶ谷鉱山の操業に伴う周辺住民への健康影響が報告されており、肺がん、膀胱がんによる死亡が高率で認められた (常俊 2000) 。しかしながら、これらの症状は無機ヒ素化合物を含む土壌、河川水、地下水からの複合的な曝露によるものであり、特定の曝露経路と健康影響の関連について定量的な評価を行うことは困難であると考えられる。

表 2 ヒトの疫学に関する概要<米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所>

EnterlineとMarsh (1982) は、1940～1964年の間に1年以上Tacomaの銅製錬所で働いた白人男性2,802人を1941～76年の間観察し、計104名の呼吸器がん死亡を認めた。ワシントン州の白人男性と比較してSMR (ここではSMRは観察値/期待値×100とする) を求めたところ、尿中濃度から求めた曝露量・年との関連が認められた。その他の器官では、呼吸用保護具を使用していない1930年以前に雇用された群で、大腸がんが観察値12、SMR 208.5 ($p < 0.05$)と有意な上昇を認めた。

なお、曝露量・年は、Pintoら (1977)の式 気中濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)=0.304×尿中濃度($\mu\text{g}/\text{L}$) から求められている。

曝露量・年(尿)		曝露量・年 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	呼吸器がん				
($\mu\text{g}/\text{L} \cdot \text{年}$)	区分平均値		観察人年	観察値	期待値	SMR	EMR
<500	302	91.8	10,902	8	3.96	202.0	3.71×10^{-4}
500-1,500	866	263	21,642	18	11.36	158.4	3.07×10^{-4}
1,500-3,000	2,173	661	14,623	21	10.33	203.2**	7.30×10^{-4}
3,000-7,000	4,543	1,381	13,898	26	14.12	184.1**	8.55×10^{-4}
7,000<	13,457	4,091	9,398	31	12.74	243.3**	19.43×10^{-4}
合計			70,464	104	52.47	198.2	7.31×10^{-4}

EMR:肺がんの過剰絶対危険度 (the excess absolute lung cancer mortality risk)

** $p < 0.01$

EnterlineとMarsh(1982)及びVirenとSilvers (1994) より作成

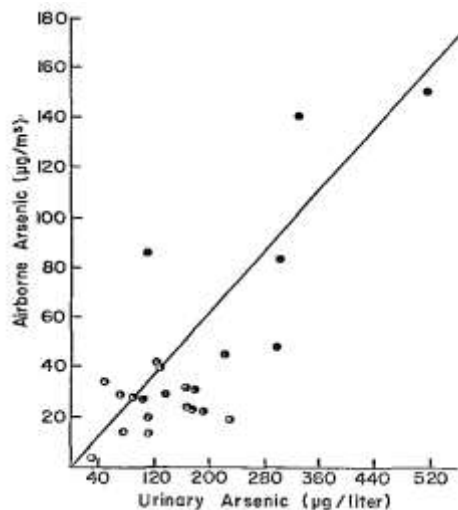
潜伏期間10年を考慮すると次のようになる。

曝露量・年 $\mu\text{g}-\text{As}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	10年のlag		
	観察人年	呼吸器がんの観察値	呼吸器がんの期待値
91.8	27802	10	6.4
263	16453	22*	12.5
661	11213	26**	11.5
1,381	9571	22*	12.4
4,091	5423	24**	9.7

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価した。ヒ素が同程度の濃度 ($7,500\mu\text{g}/\text{m}^3$) で、二酸化硫黄の濃度が異なる (5～20ppm及びほとんど曝露なし) 2つの作業部門の呼吸器がん死亡には、有意差は認められなかった。

Pintoら（1976；1977）は、三酸化二ヒ素に曝露した労働者24人の気中ヒ素濃度と尿中ヒ素の関係を明らかにした。気中濃度が300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であれば尿中濃度は500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下で、平均気中ヒ素濃度が53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では尿中ヒ素が152～200 $\mu\text{g}/\text{L}$ に増加するとした。24名の労働者の気中曝露量と尿中ヒ素量の関係から、 $\text{気中濃度}(\mu\text{g}/\text{m}^3) = 0.304 \times \text{尿中濃度}(\mu\text{g}/\text{L})$ が導かれている。なお、尿中ヒ素は海産物摂取により増加することから、サンプリング開始の2日前から魚を摂取しないよう指導がされている。



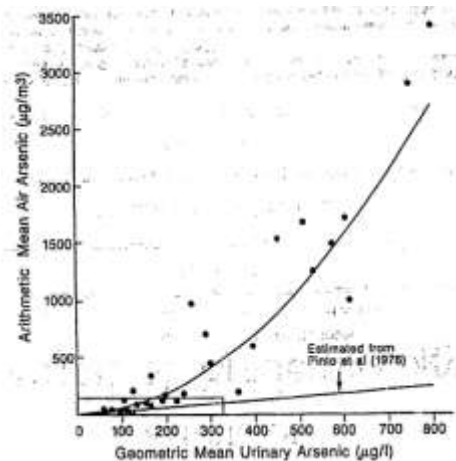
※（尿中濃度 224 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、気中濃度 295 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の点は除かれている。

Enterlineら(1987)は、1940～1964年に1年以上Tacomaの銅製錬所で働いた白人男性労働者2,802人のコホートの再解析を行った。

1938年以降の事業場年報の気中ヒ素濃度と、1948年以降の尿中ヒ素濃度から曝露量が推計された。1971年以前の気中濃度はスポット・テープで採取され、それ以降は個人サンプラーで採取されている。Pintoら(1977)の直線回帰式は気中濃度が比較的低い作業場の労働者を対象に求めたものであったことから、尿中濃度が高い場合には気中濃度を低く見積もっているとして、11箇所の気中濃度の算術平均と尿中ヒ素濃度の幾何平均の28例の関係から次式を求めた。

$$\text{気中濃度} = 0.0064 \times (\text{尿中濃度})^{1.942}$$

気中濃度のデータがない例については、尿中濃度からこの式を用いて曝露量を求め、職歴から曝露量・年が計算された。1938年以前の曝露については1938年の曝露量を用いた。個々の労働者の曝露量・年は作業場毎のそれぞれの作業歴で($\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{年}$)を計算したところ、低曝露群で高いSMRを示し、呼吸器がん死亡との用量-反応関係は、気中ヒ素濃度に基づいた場合は下に凹の関係となり、尿中ヒ素濃度に基づいた場合は線形となった。



Tacoma の銅製錬所労働者の尿中ヒ素濃度と気中ヒ素濃度の関係

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
		観察死亡数	SMR	EMR
< 750	424.5	9	136.4	1.47
750-1,999	1,370.1	15	169.9	3.95
2,000-3,999	2,955.0	19	184.0*	6.47
4,000-7,999	5,784.5	21	204.9**	9.29
8,000-19,999	11,412.0	23	221.0**	13.36
20,000-44,999	29,558.2	13	264.0**	22.96
45,000<	57,375.0	4	338.5	41.96
	計	104	195.2	7.31

EMR: the excess absolute lung cancer mortality risk $\times 10^4$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Enterlineら(1987)及びVirenとSilvers (1994) より作成

Enterlineら(1995)は、Tacomaの製錬作業に1940～64年に1年以上従事した2,802人のコホートで、1941～86年まで観察期間を延長した。コホートの98.5%の生死、1,583名の死亡、うち96.6%の死亡証明書が確認された。死亡の期待値は同年齢同年代のワシントン州白人男性の疾患別死亡率から求めた。SMRは、全がんが143.1、大腸がんが161.8、呼吸器がんが209.7（そのうち気管支・気管・肺がんでは214.1）で、それぞれ $p < 0.01$ で有意であった。また、骨がんのSMRは455.6で $p < 0.05$ で有意であった。全がん、大腸がん、呼吸器がん、気管支・気管・肺がん、骨がんの観察値は、それぞれ395、38、188、182、5であった。直腸がんの観察値とSMRは、15、176.0、腎がんのそれらは11、163.5、肝胆がんのそれらは1、21.2であったが、いずれも有意な差は認められていない。呼吸器がんのリスクは曝露量・年に伴って増加し、最も高い曝露群でSMRが315.7($p < 0.05$)であった。

曝露期間別のSMRでは、曝露20年未満では呼吸器がん（そのうち気管支・気管・肺がん）のみに有意な増加($p < 0.05$)が認められた。20年以上の曝露群では呼吸器がんのSMRは曝露20年未満の176.0 ($p < 0.01$)から213.8($p < 0.01$)に増加し、全がんでは119.1から146.7($p < 0.01$)、大腸がんでは76.8から172.5($p < 0.01$)といずれも有意な増加がみられ、また尿中のヒ素濃度から推定した曝露量・年が多いほどSMRが高くなることが明らかにされている。

曝露量・年とSMRの関係は指数関係にあるとし、 $SMR=1+10.5$ （曝露量・年）^{0.279}を導きだした。

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$)	平均曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
			観察数	期待値	SMR
< 750	405	20,445	22	14.29	154.0
750-	1,305	19,111	30	17.10	175.5**
2,000-	2,925	15,805	36	17.17	209.7**
4,000-	5,708	13,747	36	17.00	211.7**
8,000-	12,334	10,934	39	15.48	252.0**
20,000-	28,326	4,114	20	7.04	284.0**
45,000-	58,957	761	5	1.58	315.7*

* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

表 3 ヒトの疫学に関する概要<米国モンタナ州 Anaconda の銅製錬所>

LeeとFraumeni(1969)は、モンタナ州Anacondaの銅製錬所で1938～56年に1年以上働いていた白人男性労働者8,047名を対象に1938～64年の間観察し、ヒ素の吸入曝露によって肺がんリスクが上昇することを最初に報告した。

Welchら(1982)は、Anacondaの銅製錬所で1956年以前に1年以上働いていた製錬作業員8,047名から1,800名を抽出して対象とし、1938～63年の間観察した。肺がんのSMRは、低濃度曝露群 (< $100\mu\text{g}/\text{m}^3$) が138と有意でないが、中濃度曝露群 ($100\sim 499\mu\text{g}/\text{m}^3$) が303($p < 0.01$)、高濃度曝露群 ($500\sim 4,999\mu\text{g}/\text{m}^3$) が375($p < 0.01$)、超高濃度曝露群 ($5,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上) が704($p < 0.01$)と有意に上昇していた。また、曝露量・年では2,000～12,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3\cdot\text{年}$ の群でSMRが400($p < 0.01$)と有意な上昇がみられた。

ヒ素の時間加重平均曝露量、曝露量・年とSMRの間に用量-反応関係が認められた。交絡因子として二酸化硫黄、アスベストを調べたが影響はなかった。対象のうち喫煙者は81.6%で、非喫煙者の肺がんのSMRが低かったものの、喫煙と肺がんの関連はヒ素曝露と肺がんの関連ほど強くなかった。

Higginsら(1982)は、LeeとFraumeni(1969)のAnacondaの銅製錬所の作業員8,047名から1,800人を抽出して対象とし、1977年まで追跡している。対象はLeeとFraumeni(1969)が高曝露として分類した作業員すべてと、対象の20%は残りのコホートからランダム抽出している。その結果、呼吸器がんによる死亡数は80であった。期待値はモンタナ州白人男性から求めた。精錬所内の18の作業部門については1943～65年の実測値から平均濃度を求めている一方、他の17の作業部門については実測値がなく、これら部門の平均濃度は推定によるものである。個人曝露量は1978年までの職歴で推計された。1,800人のうち80.5%は喫煙習慣があり、16%は非喫煙者であった。1955～78年の米国の非喫煙率は24～36%である。高曝露者の非喫煙率は15.1%で、他の曝露者の16.3%と差はなく、非喫煙者においてもヒ素の高度曝露群で呼吸器がんが増加していた。

U.S.EPA(1984)は、この論文からユニットリスク $4.90 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を導いている。

曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	平均曝露量・年 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察人年	呼吸器がん		
			観察数	期待値	SMR
<500	250	13845.9	4	5.8	69
500-2,000	1,250	10713.0	9	5.7	158
2,000-12,000	7,000	11117.8	27	6.8	397**
12,000 ≤	16,000	9015.5	40	7.3	548**

** $p < 0.01$

Lee-Feldstein(1983)は、Anacondaの銅製錬所に1957年以前に雇用され1年以上勤務した労働者8,047名を対象に1938～77年の間観察した。気中濃度はMorris (1975) の1943～58年の56地点、702サンプルのデータから推計された。対象者は雇用期間と曝露レベルで高濃度、中等度、低濃度の3群に分け、それぞれ気中濃度は11,270、580、290 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と見積られた。なお、高濃度の作業域では呼吸用保護具を装着したため、高濃度群の曝露濃度は11,270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ より低い。また、雇用年数によって、コホート1 (25年以上曝露、平均勤務年数 39年)、コホート2 (15年以上25年未満曝露、勤務年 20年)、コホート3 (15年未満曝露) を用いた。

結果は全コホートで192,476人年、302名の呼吸器がんを含む3,522名の死亡を認めた。期待値をアイダホ州、ワイオミング州、モンタナ州の白人男性の年齢補正で計算したところ、呼吸器がんのSMRは285($p < 0.01$)であった。その他のがんでは消化器がんの観察値が167、期待値133.58、SMR 125 ($p < 0.01$) であった。

また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価した。大きなSMRを示したのは、1924年以前に初雇用された労働者では、中濃度のヒ素と高濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 931) と高濃度のヒ素と中濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 636) であった。また、1925年以降に初雇用された労働者では、高濃度のヒ素と中濃度の二酸化硫黄に曝露した群 (SMR 497) であった。著者らは、この研究においてヒ素が呼吸器がんの過剰発症の第一要因であったと結論はできず、ヒ素と二酸化硫黄の相互作用である可能性も否定できないが、二酸化硫黄への同時曝露がないヒ素系殺虫剤製造工場の疫学研究の結果を考慮すると、肺がん発症の主要な要因はヒ素であり、二酸化硫黄によりその効果が強められたとしている。

U.S. EPA (1984) は、この論文から高曝露を除いてリスク分析を行い、1年間の環境曝露の1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ は、 $1\mu\text{g}/\text{m}^3 \times (24/8\text{時間}) \times (365/240\text{日}) = 4.56\mu\text{g}/\text{m}^3$ の労働環境曝露に対応すると計算し、ユニットリスク $2.80 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を求めている。

また、WHO (1987) においても、この論文から低濃度群、中濃度群、高濃度群のユニットリスクをそれぞれ $3.9 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $5.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $3.1 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と算出し、コホート全体のユニットリスクを3つの幾何平均から $4.0 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。

コホート	最大ヒ素曝露	曝露量・年 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	観察 人年	呼吸器がん		
				観察値	期待値	SMR
コホート 1 25 年以上曝露	高濃度(11,270)	36,064	2,400	13	2.5	520
	中濃度(580)	18,560	6,837	49	7.0	700
	低濃度(270)	9,280	14,573	51	16.3	313
コホート 2 15-25 年曝露	高濃度	22,250	2,629	9	1.3	692
	中濃度	11,600	6,509	13	4.0	325
	低濃度	5,800	12,520	16	8.6	186
コホート 3 15 年未満曝露	高濃度	5,973	6,520	11	2.4	458
	中濃度	3,074	24,594	31	9.3	333
	低濃度					

出典：U.S. EPA (1984)

BrownとChu(1983a)は、LeeとFraumeni(1969)とLee-Feldstein (1983) の論文を用いて、発がんプロセスの各段階での年齢特異性を考慮した。BrownとChu(1983b)は、ヒ素は発がんプロセスの遅い段階で決定的に働くとした。その仮説に基づき多段発がんモデルの最後から2番目の段階でヒ素曝露が働くとして、リスクは次の式に従うとした。

$$r(d,t_0)=C[(d+t_0)^{k-1}-t_0^{k-1}]$$

ここでdは曝露期間、 t_0 は曝露開始年齢、Cとkは未知変数で、Cは曝露量に依存し、kは曝露の時間効果に依存する。BrownとChu(1983b)は、55歳以前に銅製錬所を離職した人はこのモデルから外れることに注目した。

また、BrownとChu(1983b)はヒ素及び二酸化硫黄への曝露と肺がん死亡との関係を別々に評価したところ、両物質とも交絡因子を調整していない肺がん死亡との関係が認められたが、交絡因子を調整すると二酸化硫黄では曝露量との関係が認められなくなった。

Lee-Feldsteinら(1989)は、Anacondaの銅製錬所の製錬労働者8,045名を対象に1938～77年の期間で症例対照研究を行っている。肺がんで死亡した労働者302名を症例として、出生時期、死亡時期、初回雇用時期をマッチさせた対照を選定した。累積曝露量 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{月}$) の推定は、Morris (1978) のデータを用いて気中ヒ素の高濃度域 (算術平均 $61,990 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $21,650 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、中濃度域 (算術平均 $7,030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、低濃度域 (算術平均 $380 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、幾何平均 $190 \mu\text{g}/\text{m}^3$) に分類して行った。また、時間加重平均濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) を算術平均濃度及び幾何平均濃度の両方に基づいて推定した。1925年以前に雇用された労働者では、呼吸器がん死亡と最高曝露濃度、累積曝露量、時間加重平均濃度のいずれとも関連が認められた。1925～47年に雇用された労働者では、時間加重平均濃度と最も強く関連していた。この群では、雇用後31.9年の低濃度曝露者に対する雇用後16.9年の高濃度曝露者の呼吸器がんの相対リスク (RR) は6.0であった。

Lubinら(2000)は、LeeとFraumeni(1969)のコホートから2名の女性と追跡不能者の計31名を除いて、1957年以前に雇用されて1年以上勤務した白人男性労働者8,014名からなるコホートを1938～89年まで追跡した。その結果、446名の呼吸器がんを含む4,930名(63%)の死亡が確認された。観察終了時に生死の不明な者は1,175名(15%)で、そのうち1900年以前に生まれた81名を死亡、1900年以降に生まれた1,094名を生存とみなした。

有意に高い死因とSMRの一覧、及び推計曝露量別呼吸器がんのRRの一覧を以下に記載する。446名の呼吸器がんのSMRは155 (95%CI : 141-170) で、用量-反応関係が認められた。

死因 (ICD 8)	観察値	SMR	95%CI
全死因	5011	114	111-117
全がん(140-209)	1010	113	107-121
呼吸器系がん(160-164)	446	155	141-170
肺、気管支、胸膜(162-163)	428	158	144-174
神経系、感覚器の疾患(320-389)	56	131	101-170
がん以外の呼吸器系の疾患(460-519)	455	156	142-212
肺気腫(492)	93	173	141-212
消化管の疾患(520-577)	219	114	100-130
肝硬変(571)	102	121	100-147
老衰及びその他の診断名不明確の病態(780-799)	97	226	185-277
外因性(800-998)	416	135	123-149

労働衛生管理として1943～58年の作業環境濃度の702のデータが記録されている。これらのデータをもとに、ヒ素推定曝露量の軽度290 µg/ m³、中等度580 µg/ m³、重度11,300 µg/m³の場所にわけ、さらに労働者の曝露域で働いた年数 (曝露時間、軽度L年、中等度M年、重度H年)で時間加重平均 (TWA) した。その際、曝露が重度の作業領域では、近年では呼吸用保護具を付けるようになったことから、その保護具の効果λを考慮し (着用時は防塵効果90%と見なしλ=0.1、非着用はλ=1.0と想定)、推計曝露量・年を 式 $290 \times L + 580 \times M + 11300 \times \lambda \times H$ で求めた。

なお、1943年以前は作業環境の測定データはなく、また29作業領域のうち半数以上は測定されていない。また、測定は労働衛生管理が必要な時及びプロセス変更時に行われ、ヒ素が有害と考えられるときにその職場で測定されている。測定地点はランダムではない。

累積曝露 十分位	推計平均 曝露量・年 (µg/ m ³ ・年)	λ=0.1				λ=1.0			
		観察者 数	観察 人年	RR	95%CI	観察者 数	観察 人年	RR	95%CI
1	900	26	30,130	100		26	28,098	100	
2	3,200	24	28,526	110	60-200	24	26,717	099	60-180
3	6,400	25	20,256	126	70-230	25	21,759	103	60-180
4	8,700	26	10,834	195	110-350	26	9,696	214	120-390
5	9,600	25	7,093	253	140-460	25	6,106	255	140-460
6	11,100	25	5,971	301	170-550	24	6,253	237	130-430
7	12,600	26	5,709	214	120-390	27	6,446	174	100-320
8	15,800	25	4,250	278	150-510	25	6,369	336	190-610
9	23,200	25	4,907	372	200-680	25	5,067	274	150-500
10	158,400	25	3,194	404	220-740	25	4,389	396	220-710

呼吸器がんの過剰相対リスクは気中ヒ素の吸入曝露量の増加に伴い直線的に増加することから、直線モデルから、過剰相対リスクは0.21/(mg/m³-yr)、λ=0.11(95%CI:0.06-0.18) と見積もられた。

表 4 ヒトの疫学に関する概要<スウェーデン Rönnskär の銅製錬所>

Axelssonら(1978)は、Rönnskärの銅製錬所労働者で1960～76年に30～74歳で死亡した369症例について症例対照研究を行ったところ、対照に比べて肺がんは5倍、心血管疾患が2倍高く、白血病・骨髄腫はわずかに高かった($p < 0.02$)。

Wall (1980) は、Rönnskärの銅製錬所で1928～66年に雇用されて3ヶ月以上勤務した労働者3,919名を対象に、1928～1976年の間追跡調査したところ、ヒ素曝露作業では肺がん、胃がん及び脳神経系のがんの過剰死亡がみられた。これらの労働者の肺がん死亡率は、製錬所近隣の住民の5倍であった。5年以上焙焼作業に従事した50歳以上の労働者の寿命は、銅製錬所の全労働者より3年、スウェーデン男性より5年短かった。

Pershagenら(1981)は、Rönnskärの銅製錬所労働者のうち、肺がんによる死亡者228名を対象に症例対照研究を行った。肺がんの死亡率比rate ratioは喫煙群で14.7、非喫煙群で1.2であり、呼吸器がんのリスクは喫煙により増加するとしている。

Järupら(1989)は、Rönnskärの銅製錬所において1927～67年に3ヶ月以上従事した3,916人の男性を対象に、1947～81年まで追跡調査を行った。そのうち15名(0.4%)が生死不明であった。1950年以前は有効な死亡率データがないが、全死亡者1,275名のうちその期間の死亡者は89名であり、寄与率は7%と低い。製錬所内の作業領域における気中ヒ素濃度の測定は1945年に初めて行われ、1950年から常時測定された。1945～50年以前の濃度は、生産統計からヒ素取扱量を推定して、作業領域ごとの気中ヒ素濃度を推定した。個人曝露量はこれらの作業環境中濃度と作業歴から算出された。全労働者の肺がんのSMRは372 (95%CI : 304-450) であった。肺がんの死亡率はヒ素の累積曝露量と正の関連があるが、曝露期間との間に関連は見られなかった。二酸化硫黄の推定曝露量と肺がんの間では用量-反応関係は認められなかった。

累積曝露量 μg/ m ³ ・年	肺がん死亡 観察数	SMR	95%CI
250 以下	14	271	148-454
250- 1,000	13	360	192-615
1,000-5,000	17	238	139-382
5,000- 15,000	15	338	189-558
15,000-50,000	29	461	309-662
50,000-100,000	6	728	267-1585
100,000 以上	12	1137	588-1986
計	106	372	304-450

Järup ら (1989); Sandström ら (1989)

JärupとPershagen (1991)によると、Rönnskärの銅製錬所で1927～67年に3ヶ月以上従事した男性労働者を対象にしたコホート内症例対照研究において、喫煙とヒ素曝露との関係で、15,000 μg/m³・年以下の累積曝露群では喫煙者と非喫煙者にほとんど差は認められなかった。また、1940年以前、1940～49年、1949年以降に雇用された労働者にSMRの違いはほとんどなかった。このことは曝露レベルが同程度の場合、観察期間が長くても明らかなリスクは上昇していないことを意味している。コホートの一部においても、コホート全体においても、死亡率は平均曝露強度に応じて大きくなるが、曝露期間とは明確な傾向は認められていない。また、銅製錬所でヒ素と同時に曝露していた二酸化硫黄と肺がん死亡との関係性を評価したところ、二酸化硫黄に曝露した全群で肺がん死亡リスクは上昇したが、二酸化硫黄への累積曝露との用量-反応関係は認められなかった。

Järup(1992)は、1940年以前の曝露を再評価したところ、低曝露者から中曝露者までは肺がんのSMRがわずかに増加したのみであり、相当の頑健性があることが示された（累積曝露量が $250\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 未満の群で肺がんSMR 272(95%CI:145-465)、 $250\sim 1,500\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の群で301(95%CI:218-404)。一方で、高曝露者での肺がんのSMRは大きく増加した（同 $1,500\sim 100,000\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ の群で同500 (95%CI : 348-695)、 $100,000\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$ 以上の群で1151(95%CI : 595-2011)）。その結果、曝露反応関係の強さは減少した。

SandströmとWall (1992)は、Rönnskärのコホート(n = 6,334)をさらに1987年まで延長して、肺がんの発症率と死亡率がさらに低下することを認めたが、依然スウェーデン男性と比較して肺がん発症率は高い。

表 5 ヒトの疫学に関する概要<ヒ素系殺虫剤製造工場及び散布作業員>

Ottら (1974) は、米国ミシガン州の無機ヒ素化合物（ヒ酸鉛、ヒ酸マグネシウム、アセトヒ酸銅）を含有する殺虫剤の製造工場労働者の死亡173例と、同工場でヒ素とアスベストに曝露しないで死亡した1,809例を死因別に比較し、ヒ素曝露量と呼吸器がん用量-反応関係を認めている。その他、リンパ血液系の悪性新生物（白血病を除く）が観察値5、期待値1.3、その比 385 ($p<0.01$)であった。ただし、コホート研究でないので疫学研究としての評価は低い。

D : 総曝露量 ($\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$)	観察値	期待値	比 (観察値/ 期待値)
41.8	1	1.77	56
125	2	1.01	198
250	4	1.38	290
417	3	1.36	221
790	3	1.70	176
1544	2	0.97	206
3505	3	0.77	390
6451	5	0.79	633
29497	5	0.72	694

総曝露量は、 $(d \text{ mg} \times 1000\mu\text{g}/\text{mg}) / \{(4 \text{ m}^3/\text{日}) \times (21 \text{ 日}/\text{月}) \times (12 \text{ 月}/\text{年})\}$ で求められた。

Mabuchiら (1979 ; 1980) は、米国メリーランド州Baltimoreの殺虫剤製造工場、男性1,050名、女性343名を1946~77年の間観察し、性、年齢、年代を揃えたBaltimoreの白人と比較し、23名の肺がんが観察されSMRが168($p<0.05$)であったと報告している。

米国ワシントン州のWenatchee地域のヒ素系殺虫剤の散布作業員コホートでは肺がんによる過剰死亡が認められず、曝露レベルが低かったためと考えられている (Nelssonら 1973 ; Wicklundら 1988 ; Tollestrupら 1995)。