

ニッケル化合物・砒素及びその化合物の健康障害等について

ニッケル化合物（ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。）

1. 業務の概要

- 平成19年度有害物ばく露作業報告（製造・取扱い量が年間500kg以上）によると、報告は595事業場、作業従事労働者数19354人（延べ）、対象物質の取扱量の合計は約77万トンであった。
- 電池製造業務、メッキ液の製造業務、ニッケル化合物の製造業務などがある。

2. 健康障害について

- IARC（WHO国際がん研究機構）の評価において、1（ヒトに対して発がん性のある）の物質である。
- ばく露実態調査によるリスク評価において、評価値を超える個人ばく露量が測定されたことから、ニッケル化合物（ニッケルカルボニルを除き、粉状の物に限る。）を製造し又は取り扱う業務については、平成20年の特定化学物質障害予防規則等の改正により、特殊健康診断の対象とすることとなった。

粉状以外のニッケル化合物については、ばく露実態調査によるリスク評価においてリスクが低いことから、特定化学物質障害予防規則による規制対象から除外されている。

また、ニッケルカルボニルは従前より特定化学物質障害予防規則による規制対象であったことから、平成20年の改正の対象から除外されている。

- 「ニッケルの精錬又は精錬を行う業務に従事することにより発生する肺がん又は上気道のがん」は、労働基準法施行規則別表第1の2第7号「がん原性物質若しくはがん原性因子又はがん原性工程における疾病」とされている。

砒素及びその化合物（アルシン及び砒化ガリウムを除く。）

1. 業務の概要

- 平成19年度の有害物ばく露作業報告（製造・取扱い量が年間500kg以上）によると、砒素及びその化合物（既に規制対象となっていた三酸化砒素を除く。）報告は51事業場、作業従事労働者数2370人（延べ）、対象物質の取扱量の合計は約2万トンであった。（日本全体の生産量（平成16年）3.3万トン）
- 砒素を含む銅精鉱の溶融等を行う工程の業務、砒素を含む半導体結晶の製造業務、三酸化砒素の製造、砒酸鉛、砒酸カルシウム等の無機砒素化合物（主として農薬として使用）の製造の業務などがある。

2. 健康障害について

- IARCの評価において、1（ヒトに対して発がん性のある）の物質である。
- ばく露実態調査によるリスク評価において、評価値を超える個人ばく露量が測定されたことから、砒素及びその化合物（アルシン及び砒化ガリウムを除く。）を製造し、又は取扱う業務については、平成20年の労働安全衛生法施行令等の改正により、特殊健康診断の対象となった。

アルシン及び砒化ガリウムについては、ばく露実態調査によるリスク評価においてリスクが低いことから、労働安全衛生法施行令による規制対象から除外されている。

- 「砒素を含有する鉱石を原料として金属の製錬若しくは精錬を行う工程又は無機砒素化合物を製造する工程における業務による肺がん又は皮膚がん」は、労働基準法施行規則別表第1の2第7号「がん原性物質若しくはがん原性因子又はがん原性工程における疾病」とされている。

※ 無機砒素化合物とは、三酸化砒素又は砒酸鉛、砒酸カルシウム等の砒酸とアルカリの塩からなる化合物である。

ニッケル化合物にかかる特殊健康診断
(現行：平成 20 年 11 月 26 日改正)

対象業務	ニッケル化合物を製造し又は取り扱う業務
健康診断回数	6ヶ月に1回
健康診断項目	一 業務の経歴の調査 二 作業条件の簡易な調査 三 ニッケル化合物による皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 四 皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の有無の検査 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

ニッケルカルボニルにかかる特殊健康診断
(現行：平成17年3月18日改正)

対象業務	ニッケルカルボニルを製造し又は取り扱う業務
健康診断回数	6ヶ月に1回
健康診断項目	<ul style="list-style-type: none"> 一 業務の経歴の調査 二 ニッケルカルボニルによる頭痛、めまい、悪心、嘔吐、せき、胸痛、呼吸困難、皮膚搔痒感、鼻粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 三 頭痛、めまい、悪心、嘔吐、せき、胸痛、呼吸困難、皮膚搔痒感、鼻粘膜の異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 四 皮膚、気道等に係る他覚症状又は自覚症状の有無の検査 五 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査
健康診断回数	1年に1回
健康診断項目	胸部エックス線直接撮影による検査

三酸化砒素にかかる健康管理手帳の健康診断
(現行)

交付対象業務	三酸化砒素を製造する工程において焙焼若しくは精製を行い、又は砒素をその重量の3%を超えて含有する鉱石をポット法若しくはグリナワルド法により精錬する業務
健康診断回数	6ヶ月に1回
健康診断項目	<ol style="list-style-type: none"> 1 業務の経歴の調査 2 せき、たん、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常、皮膚等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 3 せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常、鼻腔、皮膚等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 4 エックス線写真（直接撮影による胸部全域のエックス線写真をいう。）による検査 5 前各号の調査又は検査の結果に基づき、医師が必要と認める者については、肝機能検査、赤血球系の血液検査、<u>尿中の砒素化合物（砒酸、亜砒酸及びメチルアルソン酸に限る。）の量の測定</u>、特殊な撮影法による胸部のエックス線写真による検査、喀痰の細胞診、気管支ファイバースコーピー検査若しくは気管支鏡検査（医師が必要と認める場合は、生検及び病理学的検査）又は皮膚の病理学検査

砒素及びその化合物にかかる特殊健康診断
(現行：平成 20 年 11 月 26 日改正)

対象業務	砒素及びその化合物を製造し又は取り扱う業務
健康診断回数	6ヶ月に1回
健康診断項目	<p>一 業務の経歴の調査</p> <p>二 作業条件の簡易な調査</p> <p>三 砒素及びその化合物による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査</p> <p>四 せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査</p> <p>五 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿孔等の鼻腔の所見の有無の検査</p> <p>六 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査</p> <p>七 令第二十三条第五号の業務に五年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査</p> <p>上記検査等の結果、他覚症状が認められる者、自覚症状を訴える者その他異常の疑いがある者で、医師が必要と認めるものについては、以下の項目を行う。</p> <p>一 作業条件の調査</p> <p>二 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、尿中の砒素化合物（砒酸、亜砒酸及びメチルアルソン酸に限る。）の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰の細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学検査</p>

粉状のニッケル化合物に係る特殊健康診断項目について(案)

1 物理化学的性質[5]

a 金属ニッケル

原子量：58.71、融点：1,555°C、沸点：2,837°C、比重：8.9(2°C)。水には溶けな
いが薄い硝酸には良く溶け、硫酸・塩酸にも溶ける。

b ニッケル合金

フェロニッケル (Fe, Ni)：鉄とニッケルの両者の性質を持つ。アンモニア、アルカリ水酸
化物に難溶。

ニッケル含有鋼 (ステンレス鋼、例 21-6-9合金：Fe 6-69、Cr18-21、Mn 8-1、
Ni 5-7、他)：同上。

c ニッケル酸化物および水酸化物

一酸化ニッケル (NiO)：NiOには反応性の高いblack nickel oxideと不活性の green
nickel oxideがある。水に難溶、酸や水酸化アンモニウムに可溶。

水酸化ニッケル (Ni(OH)₂)：水にはほとんど不溶。酸や水酸化アンモニウムに可溶。

d ニッケル硫化物

二硫化ニッケル (NiS₂)：水に不溶。

一硫化ニッケル (NiS)：無晶形、α形、β形がある。水にほとんど不溶、硝酸に可溶。

二硫化三ニッケル (Ni₃S₂)：水にほとんど不溶、硝酸に可溶。高温では黄銅色のβ-Ni₃S₂。
低温では安定なgreen β-formに転換。

e ニッケル塩

酢酸ニッケル (Ni(OCOCH₃)₂)：ニッケルメッキ、触媒中間物等。水に可溶。エタノール
に難溶。

炭酸ニッケル (NiCO₃)：ニッケルメッキ、陶磁器の着色に用いる。水に難溶。酸に可溶。

塩化ニッケル (NiCl₂)：ニッケルメッキ、アンモニア吸着剤。水、エタノール、水酸化ア
ンモニウムに可溶。硝酸に難溶。

硫酸ニッケル (NiSO₄)：無水体は水に可溶。エタノール、エーテルに難溶。水和物 (6水
体、7水体) は水、エタノールに可溶。

硝酸ニッケル (Ni(NO₃)₂)：ニッケルメッキ、ニッケルカドミウム電池に使用。水、エタ
ノール、水酸化アンモニウムに可溶。

2 用途

ニッケル化合物の主な用途を以下に示す。[5]

a 金属ニッケル・ニッケル合金

純金属として、貨幣、家具、実験器具などの製造やメッキ。合金元素として、ニッケル

鋼、ステンレス鋼、耐熱鋼、磁石鋼、耐酸合金などの製造、ニッケル-カドミウム電池、水素添加物用触媒。

b ニッケル酸化物および水酸化物

ガラス・陶磁器の着色剤、アルカリ電池。

c ニッケル硫化物

石炭タールや重油の高圧水素添加分解による軽油製造、炭化水素の2重結合の温和な水素添加触媒、芳香族化合物の脱水素触媒、有機化合物の脱硫触媒、ニトリルやニトロ化合物の還元によるアミン製造・触媒。

d ニッケル塩

電解メッキ、試薬、金属表面処理剤、各種触媒原料、窯業用顔料、うわ薬。

3 吸収・代謝・排泄[4,7]

水溶性ニッケル化合物の吸入曝露では、肺から速やかに吸収されて血中に移行し、主要器官の大部分に分布する。排泄も速やかで、主に尿中に排泄される。糞便中への排泄は非常に少ない。水溶性ニッケル化合物の飲水経口投与では27%内外吸収されるが、食餌投与では1%以下と吸収量は非常に少ない。皮膚に付着した2価のニッケルは、皮膚の汗腺管・毛包・表皮角質層から吸収されるが、ヒトの皮膚の試験では、透過率は低く、塩化ニッケルで投与量の0.23%(非閉塞状態)から3.5%(閉塞状態)である。排泄については、吸収されたニッケルは、曝露の経路にかかわらず、ごく一部は胆汁、汗、毛髪に移行するが、大部分は尿中に排泄される。経口投与での吸収は胎盤透過性を有する。

不溶性ニッケル化合物である酸化ニッケルの吸入曝露では、肺内に沈着し、肺から血液の移行は遅く長時間にわたり肺に残留する。不溶性であるが体液には酸化ニッケルより溶解性を示す二硫化三ニッケルは、水溶性ニッケル化合物に類似した挙動を示すと考えられる。不溶性ニッケル化合物の経口投与吸収率は1%以下であり、大部分は糞便中の排泄と考えられる。

ニッケル化合物の細胞内取り込みは、水溶性化合物と不溶性化合物とでは取り込みのメカニズムが異なり、この差が両化合物群の毒性発現に重要な役割を果たしていると考えられる。水不溶性化合物はファゴサイト-シスによって細胞内に取り込まれ、水溶性化合物は細胞膜を通しての拡散と金属輸送システムによると考えられているが十分にはわかっていない。

4 人への影響

4.1 発がん性[1~7]

発がん性に関する疫学調査はすべてニッケル製錬工場における1960年以前のものである。これらの疫学調査においては、肺がん、鼻腔がんの発生による死亡率の増加がみられているが、個々のニッケル化合物の曝露ではなく、種々のニッケル化合物の混合曝露であ

る。

ニッケル及びニッケル化合物製造のために用いられる鉱石は次の2種類である。

(a) 硫化鉱

主に硫鉄ニッケル鉱((Ni, Fe)₉S₉)とニッケルを含む磁硫鉄鉱((Fe, Ni)_{1-x}S)の混成物、他の元素としてマグネシウム、銅、コバルト、貴金属、ヒ素等を含む。

(b) ラテライトニッケル鉱

酸化鉱石とも称され、ニッケル-鉄-ケイ酸の混成物で、他の元素も含まれる。

世界のニッケル生産において鉱石使用の割合は、約80%が硫化鉱、20%がラテライトニッケル鉱であった(ECETOC, 1989)。初期における硫化鉱の製錬工程は、焼成及び焼結による高温培焼(1800~1900°C)で硫化ニッケルマットが作成された。溶融製錬は1250°Cであった。作業環境はダストが舞う状態で、ダストは主に二硫化三ニッケルと酸化ニッケルの混合物であった。1963年以降ニッケルマットを作成する培焼は閉鎖系流動層培焼炉へ改良され、作業環境は劇的に変化した。また、初期のプロセスでは刺激性のガス(二酸化硫黄)や銅、コバルト等の金属の酸化物、硫化物、砒素、多核環芳香族(燃料の燃焼による)も存在していた。現在の硫化鉱を用いるニッケル製錬工場では、ニッケルマットが二硫化三ニッケルマットであり、ニッケル及びニッケル化合物またこれらの不純物の作業環境濃度は非常に低濃度である(Warner, 1984)。

発がんの疫学に関する主な知見を表1に示す。

表1. 事業所・工程別にみたニッケルの発がん性。[5]

Robertsら(1984)によるとPort Colborneでは、精錬所内の粉塵の多い作業である焙焼、溶出、焼結のいずれかに従事していた者に、肺(SMR=298)と鼻腔(SMR=9,412)のがんがみられた。同様にClydachの焙焼工場については、Petoら(1984)が肺(SMR=510)と鼻腔(SMR=26,667)のがんを報告し、Copper Cliffの焼結炉については、肺(SMR=311)と鼻腔(SMR=3,704)のがんの増加をRobertsら(1989a,b)が報告している。

Huntington精錬所で、EnterlineとMarsh(1982)が精錬作業者と非精錬作業者について調査を行ったが、鼻腔がんは精錬作業者だけにみられ(SMR=2,443)、肺がんについてははっきりした増加はみられなかった(精錬作業者のSMR=118、非精錬作業者のSMR=107.6)。しかし、曝露後2年の時間差をおくとニッケルの累積曝露量と肺がんの量-反応関係がみられ、同様にClydach、Copper Cliffのデータでも線形の量-反応関係が成立した。

高温の熔錬工程だけでなく、電解工程でも呼吸器がんの増加が報告されている。Magnusら(1982)はKristiansand精錬所の熔錬工程で、肺(SMR=360)と鼻腔(SMR=4,000)のがんが見られただけでなく、電解工程で肺(SMR=550)と鼻腔(SMR=2,700)のがんが見られたと報告している。後者の電解工程では作業者は主に水溶性ニッケルに曝露しており、しかも肺・鼻腔がんのSMRは非常に高い。Outokumpu銅/ニッケル精錬所では、全がんおよび肺がんについて発生率の増加はなかったが、鼻腔がんが期待数0.02に対し一人見られ、それは電解工程であった

(Karjalainenら 1992)。これらより、ニッケルの発がんにおける水溶性ニッケルの重要性が認識されるようになり、二硫化三ニッケルやニッケル酸化物など難溶性のニッケルを含む、全てのニッケル化合物が発がんの可能性のあるものとして取り扱うべきである、とする考え方が生まれた。しかし、Port Colborneの電解工程ではこのような発がんの増加は認められていない (Robertsら 1984)。また、Magnusら (1982) の報告の作業者はかなり工程間の移動があり、電解工程の作業者も過去に熔錬工程に従事していた可能性が高い。事実、この報告では、管理・サービスなど間接作業に分類されている作業者も、肺 (SMR=170) および鼻腔 (SMR=1,500) とも高い発がんのリスクを示していた。これまでのところ、原料に硫化物ではなく珪酸系ニッケル鉱であるラテライト鉱石を用いているNew Caledonia精錬所での呼吸器がんの増加は確認されていない (Goldbergら 1987, 1994)。

その他のニッケル取扱い作業では、鼻腔がんがニッケルに起因しているとする個別の症例報告はあるが (Bourassetら 1966; Sunderman 1977)、メッキ作業等水溶性のニッケルに曝露する作業者は一般にクロム、酸・アルカリミストの複合曝露があり、ニッケル化合物単独の影響を知るのは困難である。また、ニッケルメッキ作業では電解精錬やニッケル塩処理工程より水溶性ニッケルの曝露濃度がはるかに低いいため、肺がんの増加がみられないのであろう。

ニッケル合金工場でがん発生率とニッケル曝露の関係を調べた研究では、有意な関係は認められなかった (Coxら 1981; Redmond 1984; Cornell 1984)。Bernackiら (1978) は航空機会社で研磨、溶接、メッキ作業に伴うニッケル粉塵曝露歴のある作業者について患者対照研究を行なったが、ニッケル曝露群において呼吸器がんが増加しているとする証拠は認められなかった。

金属ニッケルについては、GodboldtとTompkins (1979) がOak Ridgeガス拡散工場において、金属ニッケルに曝露した作業者の長期の死因調査を行なった。金属ニッケル粉末に曝露した作業者814人のコホートを、1,600人の対照群と比較した。3,044サンプルの空気中金属濃度の中央値は0.13 mg/m³であり、観察期間は少なくとも19年間にわたった。その結果、ニッケル曝露コホートにおける肺がんの増加はなく、副鼻腔がんの症例もみられなかった。しかし、この研究ではコホートサイズが小さかったので、僅かなリスクの増加を検出できなかった可能性は否定できない。この他、金属ニッケルのみに曝露する作業者の発がんのリスクの増加は観察されていない。

Pangら(1996)は、クロムメッキを扱ったことのないニッケルメッキ作業等(塩化ニッケルおよび硫酸ニッケルミストに曝露)の死因別死亡率(SMR)を検討した。英国Birminghamのメッキ工場のメッキ部門で1945~1975年の間働いていた男性284名を1993年末まで85歳まで追跡すると、EnglandとWalesの一般集団と比較して胃がんのSMRは有意に高かった(SMR=322, 95% C.I. 139~634)が、肺がんのSMRは108(95% C.I. 54~194)であった。また、曝露年数(1年未満、1年以上)および雇用年数別に肺がんの相対リスクを算出したが、ニッケル曝露との関連は認められなかった(喫煙情報なし)。胃がんの死亡増加はコホートの地域・社会階層の差で説明可能と考えられた。

Andersenら(1996)は、Falconbridgeニッケル精錬所で働く男子作業者のニッケル化合物曝露による肺がんおよび鼻腔がんの発症を、喫煙影響を考慮して検討した。コホートは1916~1940年

の間に働き始め、少なくとも3年以上勤務していた379人、および1946～1983年の間に働き始め、1年以上勤務していた4,385人であった。1953～1993年の追跡の間に203人の新たな肺がんが観察され(期待発症数は68であり、standardized incidence ratio (SIR)は3.0で、95%信頼区間(C.I.)は2.6～3.4)、また32人の鼻腔がんが観察された(期待発症数は1.8でSIRは18.0で、95% C.I.は12～25)。水溶性ニッケルの曝露量の増加に伴って有意に肺がんリスクが高くなった。また、ニッケル酸化物の曝露でも増加傾向が認められた(P=0.05)。また、喫煙歴のないニッケル化合物曝露者の肺がんリスクは1.1(95% C.I.は0.2～5.1)であり、喫煙歴のある曝露者のリスクは5.1(95% C.I.は1.3～20.5)であった。

Arenaら(1998)は、全米にある13のニッケル合金工場で1年以上働いたことのある男女労働者(31,165名)を対象(コホート)とし、1948年～1988年までの追跡期間におけるコホートの死因別死亡を(人年法で算出した)相対リスク(RR)で検討した。男子の全死因別死亡(白人および非白人)は、全米一般集団および工場近くの地域住民を対照群として比較すると有意に低かった(RR=0.8と0.96)。白人男性の呼吸器がん死亡は全米集団を対照とすると有意に高かった(RR=1.11、95% C.I. 1.3～1.18)が、地域住民を対照群とすると有意でなくなった(RR=1.00)。同様に、Arenaら(1999)は、同じコホートの女子2,877名を対象(コホート)とした再調査を行い、全米一般女子と比べて相対リスクが総死亡0.98(95% C.I. 0.92～1.6)、肺がん1.34(0.98～1.79)を報告している。しかしながら、喫煙に関する記述が曖昧であり、呼吸器がんの増加は喫煙で説明されうる可能性がある。

Egedahlら(2001)は、Sherritt精錬所(Canada, Albertaにある)で1954年から1978年の間に1年以上働いた男子作業員1649名を1995年末まで追跡した。このうち、高純度ニッケル鉱とニッケル金属のみに曝露したと考えられる湿式精錬工程作業員718名(延べ18,237人・年)の死亡はカナダ一般集団と比べていずれの死因別死亡率(SMR)でも高くなかった。

Richard Doll を座長とする国際的な疫学者から構成されたニッケル化合物の発がん性に関する検討委員会(International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man)は80ページにわたる報告書を公表した。この報告書の検討結果の概要を以下に示す。[3, 6, 7]

- 1) 一部のニッケル精錬作業員における過剰な呼吸器発がんリスクは、比較的高濃度(10mg/m³以上)の二硫化三ニッケル及び酸化ニッケルの混合曝露と関連があった。
- 2) 1930年以前のカナダの焼成工程、ウェールズ Clydash 工場の肺及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、二硫化三ニッケルの曝露に関連する。
- 3) Clydash 及び Kristansand (ノルウェー)の肺がん及び鼻腔/副鼻腔がんの過剰発生は、酸化ニッケル(鍋-ニッケル酸化物を含む)の高濃度曝露と関連する。
- 4) 二硫化三ニッケル曝露のない状況でのニッケル金属、銅を含まない酸化ニッケルの曝露は呼吸器がんのリスクを上昇させない。
- 5) ラテライト加工工程での曝露は過剰のがん発生リスクを示さない。水溶性ニッケル化合物の吸入からの呼吸器がん発生のリスクは矛盾した結果をもたらした。Port Colborne (カナダオンタリオ)での水溶性ニッケル化合物に曝露された電解ニッケル作業員では呼

吸器がんのリスクの増加はなかったが、Kristansand の電解ニッケル作業者では呼吸器がんのリスクの増大があった。

- 6) ニッケル及びその化合物の曝露が肺または鼻腔がん以外のがん発生を示唆する一貫性のある、また説得力のある証拠はない。
- 7) 呼吸器がんによる死亡率増加のリスクは、1 mg Ni/m³ 濃度以上の水溶性ニッケル化合物または 10 mg Ni/m³ 濃度以上難溶性 (less soluble or insoluble) ニッケル曝露に関連する。

4.2 遺伝子障害性 (変異原性)

遺伝子障害性に関する知見を表 2 に示す。

In vivo の作業者での研究では、他の化学物質の同時曝露があり、ニッケル化合物の曝露に帰することのできる明確な結果は得られていない。*in vitro* の研究では、細菌を用いた試験で一般に変異原性を示さないが、培養細胞では、高濃度で DNA 合成障害、染色体異常、SCE、形質転換等の突然変異が認められる。

DFG は、発がんのメカニズムとして、

- 1) ニッケルの触媒作用により活性酸素種を増加させ、酸化 DNA 損傷をおこす。
- 2) 細胞増殖を誘発することによる非遺伝毒性メカニズム。
- 3) DNA 損傷修復阻害。
- 4) 不溶性ニッケル粒子の過剰負荷 (particle overload effect)

とし、酸化 DNA 損傷は細胞毒性レベルの塩化ニッケル濃度でのみ観察されているという弱い変異原性、細胞増殖と DNA 損傷修復阻害のメカニズムが示されていることから、発がんメカニズムは直接の遺伝毒性ではないと推測 (probably due to mechanisms that are not directly genotoxic) している。

表 2 ニッケルによる遺伝子障害性 [5]

in vivo の細胞遺伝学的研究

鼻腔がんが見られた Outokumpu 精錬所で鼻粘膜の代替として、口腔粘膜上皮細胞の小核細胞割合を調べたが、対照群に比べ増加しておらず、作業環境中、尿、血液中のニッケル濃度との関係も見られなかった (Kiilunen ら 1997a)。

デンマークのステンレス鋼溶接作業者の末梢リンパ球の染色体変異、姉妹染色分体交換 (SCE)、不定期 DNA 合成を調べた研究で、呼気や尿中のクロムやニッケル濃度と血中のクロム濃度は対照群の 8 人に比べ溶接工 127 人の方が高い平均値を示したが、血中ニッケル濃度に差がなかった。また金属アーク溶接ではフェーム中に高濃度の 6 価クロムが検出された (Knudsen ら 1992)。

Gennart ら (1993) は金属粉末製造工場ではクロム、ニッケル、コバルトに曝露する作業員 26 人と年齢と喫煙状態をマッチさせた事務作業対照群 25 人について、SCE と腫瘍マーカーの CEA (carcinoembryonic antigen)、TPA (tissue polypeptide antigen) を測定した。その結果、尿中

金属量は両群で有意差があり、SCEも曝露群で高かった。この工場では金属粉末への曝露が主ではあるが、製造の1段階で金属を炉で溶かすので、クロムやニッケルの酸化物に僅かに曝露する可能性があり、著者らはそれがSCE増加の原因ではないかと考えている。しかし、クロムとニッケルのどちらが関与したのかはわからず、また作業環境中の金属濃度と尿中値が与えられているが、酸化物の割合はわからない。

これに対して Senftら (1992) は、化学工場でニッケル化合物のみに曝露している21人と間接部門から選んだ対照群の19人について、染色体異常を観察している。作業環境中のニッケルは0.05 mg/m³を明らかに越えていた。曝露ニッケル種ごとの染色体異常は難溶性のニッケル酸化物曝露群の方が多く、硫酸ニッケル群では多くなかった。ニッケル酸化物曝露作業者の染色体異常数は曝露期間と正の相関を示し、尿中のニッケル濃度と逆相関がみられた。これは尿中の排泄量の少ない者の方が体内に滞留するニッケル量が多くなるためではないかと解釈している。一方、対照群中にも染色体異常が多いことに関して、作業場外の環境にまで汚染が広がっているためと著者らは考えた。

US DHHS NTP Technical Report 451、453ではgreen nickel oxideと二硫化三ニッケルの吸入曝露による発がん性の試験と平行して、13週目まで曝露したB6C3F1マウスの*in vivo*小核試験を行っているが、雌雄ともいずれも小核赤血球の増加は見られなかった。

*in vitro*の染色体異常と姉妹染色分体交換

NishimuraとUmeda (1979) はマウスの乳房腫瘍細胞FM3Aを用い、塩化ニッケル、酢酸ニッケル、シアン化ニッケルカリ、硫化ニッケルの染色体異常誘導を調べた。その結果4種の化合物とも、蛋白、DNA、RNAの産生を阻害し、切断、ギャップ、交換、断片化などの染色体異常が観察された。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (以下、CHO細胞) を硫化ニッケルの結晶や塩化ニッケルで処理しても同様な染色体異常が観察され、特にセントロメア (着糸点) の部分の障害が多かった。硫酸ニッケルが、シリアンハムスターの胎芽細胞 (以下SHE細胞) やチャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)、ヒト培養リンパ球でSCEや染色体異常の増加 (Larramendyら 1981)、異数体形成 (Ohsima2001) を引き起こすことが観察された。*in vitro*でのSCEは、二硫化三ニッケルや塩化ニッケルでも報告されている (IPCS 1991)。

*in vitro*哺乳類細胞の形質転換

DiPaoloとCasto (1979) は硫酸ニッケル、二硫化三ニッケル、アモルファス硫酸ニッケル(I)がSHE細胞に形態的な形質転換を起こすか否か調べた。その結果、硫酸ニッケルは2.5、5、10 µg/mlの濃度で量-反応関係に従った形質転換が認められたが、アモルファス硫酸ニッケル(I)では陰性であった。二硫化三ニッケルにも同様の作用が見られ、しかも硫酸ニッケルより形質転換の誘導能が強かった。CostaとMollenhauer (1980)、Costaら (1980) によると、種々のニッケル化合物によるSHE細胞やCHO細胞における形質転換は直接、貧食能に関係しているという。また形質転換したSHE細胞をヌードマウスの皮下に移植すると、繊維肉腫が生じた (Costaら 1979)。この他、SHE細胞の形質転換を指標にニッケル化合物とベンゾピレンの相互作用を示した研究もあ

る (CostaとMollenhauer1980; RivedalとSanner 1980)。

*in vitro*変異原性

ニッケル化合物は標準の細菌を用いた変異原性テストで陰性の報告が多い。しかし、先に触れたUS DHHS NTP Technical Report 453によると、二硫化三ニッケルの吸入曝露による発がん性試験に平行して行われた*Salmonella*の変異原性試験では、TA100で時に弱い陽性の結果がS9の存在下、非存在下で見られた。

fluctuation assay (LaVelleとWitmer 1981) やco-mutagenesis test (Ogawaら 1987) などの特殊な系で陽性の結果が得られている。塩化ニッケルのV79チャイニーズハムスター細胞とCHO細胞のHGPRTlocusでの変異原性については報告者間で異なっていた (IPCS 1991)。AmacherとPaillet (1980) は塩化ニッケルのマウスリンパ腫細胞L51784Yのthymidine kinase (TK) locusへの影響を調べ、対照に比べ4倍までの変異コロニー数が観察された。これには量-反応関係が見られたが、これが同時に観察された染色体変異の結果であった可能性は否定できない。先に発がん吸入試験で取り上げたUS DHHSNTP Technical Report 454によると、硫酸ニッケル六水和物の500から800 µg/mLで処理したL5178Y細胞でTK locusへの変異原性はS9(-)で陽性であった。SwierengaとMcLean (1985) はラット肝上皮細胞由来のT51B細胞を用い、塩化ニッケルと二硫化三ニッケルの遺伝毒性を浮遊液や洗浄した状態で調べ、HGPRT locusでの変異を見出している。

4.3 がん以外の呼吸器毒性

職業的にニッケル酸化物や金属ニッケルの0.04 mg/m³以上の濃度に曝露している労働者は、呼吸器疾患で死亡する確率が高い。ニッケル精錬とニッケルメッキ作業者に鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鼻粘膜異形成の報告がある。ニッケル粉塵やヒュームに曝露する作業には、線維症 (Zislinら 1969; JonesとWarner 1972) がある。またニッケル合金を使っている溶接工の肺浮腫の症例報告もしばしばみられるが、これらの作業では通常、窒素酸化物、オゾン、フッ素等その他の呼吸器刺激物との混合曝露であり、ニッケルのみの影響を確定するのは困難である。

4.4 感作性

ニッケル化合物はアレルギー性皮膚炎を誘発する。ニッケル化合物の呼吸器感作性 (喘息) に関しては報告は20例程度と少ないが、可能性がある。

4.5 生殖発生毒性[6]

ロシア大西洋岸ニッケル湿式精錬所で、主に硫酸ニッケルに0.08~0.196 mg Ni/m³の曝露している女性356名で15.9%の自然流産が女性建設作業員342名の流産率8.5%と比べて多いが、著者は重量物の持ち上げ、高温環境や飲酒喫煙等の交絡要因の情報がなく、ニッケル曝露との因果関連の確立を困難にしていると述べている。同一集団で、構造奇形の発生が16.9%と建設作業員の5.8%と比較して高いとしているが、生殖毒性と同様

の理由で因果関連の確立は困難であった。

4.6 腎機能毒性[6]

382 mg/m³の高濃度金属ニッケルに90分間曝露し、13日後に呼吸窮迫症候群で死亡した作業者に、著明な急性尿細管壊死が観察されている。尿中ニッケル濃度が100 μg/Lを超える作業者では、尿中β₂-マイクログロブリンの有意な増加が観察された。

(Sunderman 1993)

硫酸ニッケルと塩化ニッケル0.75 mg Ni/m³に曝露している12名の女性作業者と尿蛋白、β₂-マイクログロブリン、RBP、NAGが増加し、14名の男性作業者と尿中リゾチームとNAGが増加していた。女性作業者の平均尿中ニッケル濃度は10.3 μg/g Cr、男性作業者は5 μg/g Crであった。(Sunderman and Horak 1981)

尿中ニッケル濃度は60 μg/L以下ではβ₂-マイクログロブリンの変化は観察されなかった。(Sanford and Nieboer 1992)

4.7 その他の影響[6]

心血管系への影響、消化管への影響、血液系への影響、筋骨格系への影響、肝への影響、内分泌系への影響、神経系への影響の報告はない。

4.8 職場の曝露限界値

日本産業衛生学会 1 mg/m³ (2008年度に改訂案審議予定)

ACGIH 金属ニッケル 1.5 mg/m³ (inhalable, A5-Not Suspected as a Human Carcinogen)

水溶性化合物 0.1 mg/m³ (inhalable, A4-Not Classifiable as a Human Carcinogen)

不溶性化合物 0.2 mg/m³ (inhalable, A1-Confirmed Human Carcinogen)

二硫化三ニッケル(Ni₃S₂) 0.1 mg/m³ (inhalable, A1-Confirmed Human Carcinogen)

5 健診項目に関する提案

一次健診

- 1) 業務の経歴の調査
- 2) 作業条件の簡易な調査
- 3) ニッケル化合物による気道および皮膚の自覚症状の既往歴の有無の検査
- 4) 気道および皮膚の自覚症状の有無の検査
- 5) 皮膚炎等の皮膚所見の有無の検査

二次健診

- 1) 作業条件の調査
- 2) 医師が必要と認める場合は、
 - (ア) 尿中のニッケル量の測定
 - (イ) 胸部のエックス線直接撮影若しくは胸部CT撮影、喀痰の細胞診（肺がんを考慮した諸検査）
 - (ウ) 皮膚パッチテスト、皮膚の病理学的検査、血液免疫学的検査（感作性皮膚炎を考慮した諸検査）
 - (エ) 腎尿細管機能検査
 - (オ) 鼻腔の耳鼻科学的検査（鼻腔がん及び鼻腔内炎症・鼻中隔欠損を考慮した諸検査）

利用した2次文献

1. International Agency for Research on Cancer. Nickel and nickel compounds. IARC Monographs vol. 49. 1990, pp 257-445.
2. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 108. Nickel. WHO. 1991.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Nickel and inorganic compounds, including nickel subsulfide. Documentations of the TLVs and BEIs. CD. 2007. ACGIH. (adopted 1998)
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Nickel and its compounds (in the form of inhalable dusts/aerosols). MAK Value documentations, vol. 22. 2006. DFG. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.. KGaA, Weinheim, pp. 119-146.(completed 01.03.2001)
5. 環境省。ニッケル化合物に係る健康リスク評価について。2003/09/16。
http://www.env.go.jp/council/toshin/t07-h1503/mat_02-4.pdf
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for nickel. August 2005. USDHHS
7. 新エネルギー・産業技術総合開発機構。有害性評価書 Vo. 1.15。ニッケル化合物。2007年6月経済産業省化学物質審議会審査部会第30回安全評価管理小委員会審議了承。

砒素及びその化合物に係る特殊健康診断項目について(案)

1. 砒素及びその化合物に係る毒性

一般に無機砒素化合物は毒性が高く、有機砒素化合物の毒性は低いとされており、急性中毒は無機砒素による場合が多い。三酸化砒素の場合は、これを多量に飲み込んだときの急性中毒症状は、口腔、食道の粘膜刺激症状、焼けるような食道の疼痛、嚥下困難をきたす。その後悪心、激しい嘔吐、著明な腹痛、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は24時間以内で死亡する。摂取後2～3週ごろより筋の萎縮、運動失調、上下肢末端の知覚異常を伴う多発神経炎が出現する¹⁾。

職業性の災害事例として、ガラス製造窯から集塵機を経て煙突へ流れる空気量が急激に増加した結果、集塵機の能力を超え、煙突から亜砒酸を含む粉塵が飛散した。清掃にあたった職員等にのどの痛み・下痢等の症状がみられた。²⁾

慢性中毒の症状は、一般症状として脱力感、易疲労性、食欲減退、体重減少、易刺激性があり、消化器症状として悪心、下痢、腹痛がある。

最も特異的な所見は皮膚にみられ、接触皮膚炎、砒素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌足底の角化、皮膚潰瘍がある。次に特異的な所見は末梢血管の炎症で、先端紫藍症、レイノー現象が見られる。その他、貧血、門脈性肝硬変、腎障害が認められる。経気道ばく露の場合は、粘膜刺激症状がみられ、鼻中隔は炎症、びらん、壊死の結果、穿孔をきたし、気道は慢性気管支炎を起こすことがある。末梢神経障害は急性中毒に比べて少ない¹⁾。

砒素は発癌物質として知られている。発癌性のある砒素化合物は特定されていないが、最近の研究で、発癌物質はジメチルアルシン酸(DMA)の還元型かその周辺物質であると考えられるようになってきた。無機砒素は、生体内でモノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸の順に代謝される。

砒素により、皮膚のBowen病、有棘細胞癌、基底細胞癌が多発することは多くの疫学研究で明らかにされている¹⁾。また、肺癌は経気道ばく露した労働者集団で多発しており十分な証拠があるとされている¹⁾。

2. 砒素及びその化合物に係る健康診断項目の考え方

平成19年化学物質による労働者の健康障害防止に係るリスク評価検討会報告書において、砒素及びその化合物(三酸化砒素、アルシン、ガリウム砒素を除く。)については、3事業場・計25人について調査を行ったところ、2事業場・計22人に二次評価値($3\mu\text{g}/\text{m}^3$)を超えるばく露が見られ、作業を限定せず特殊健康診断の実施等が必要と指摘した。なお、アルシン、ガリウム砒素については、個人ばく露測定値がいずれも二次評価値以下であり、リスクは低いと考えられるので、関係事業場は特殊健康診断等の対象外とした。

無機の砒素化合物は、亜砒酸、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸の順に代謝されるので、慢性毒性は三酸化砒素と同じと考えてよく、三酸化砒素と同様の健康診断を行うことが適当である。

このため、砒素及びその化合物の中に三酸化砒素を取り込み、特定化学物質障害予防規則に定める三酸化砒素の健康診断を、砒素及びその化合物に係る健康診断に改正して、必要に応じて健康診断項目の改廃を行うことが適当である。

3. 砒素及びその化合物に係る健康診断項目

砒素及びその化合物を長期間曝露した者に対しては、肺癌、皮膚癌の早期発見、早期治療が健康診断の主な目的となる。

(1) 1次健診

基本的には、三酸化砒素の健康診断を、砒素及びその化合物に係る健康診断の項目として問題はないが、作業条件の簡易な調査を追加し、2次健診の必要性の判断に資するとともに、作業の改善に役立てる必要がある。また、尿中ウロビリノーゲンの検査を削除することが適当である（詳細は、「特殊健康診断の健診項目に関する調査研究委員会報告書（平成20年3月；中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター）」参照。）。

これらの考え方については、他の物質に係る健康診断にも取り入れるべきである。

(2) 2次健診

胸部の特殊なエックス線撮影は、肺癌の早期発見も目的としたものでヘリカルCTによる検査が望ましい。このことを周知及び指導する必要がある。

また、現行の三酸化砒素の健康診断では、医師が必要と認める場合は、生物学的モニタリングとして尿中の砒素の量の測定を行うこととなっているが、砒素を測定するには、尿中の砒素を形態別に分別定量することが適当である。これは、砒素の毒性の強さが形態によって異なるため、砒素の職業性ばく露を監視・評価するには、尿中砒素代謝物の形態別定量が必要なためである。無機砒素の砒酸、亜砒酸は、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸の順に代謝を受ける。モノメチルアルソン酸は、ヒトにおける発癌に関わっている可能性がある。従って、米国政府産業衛生専門家会議（ACGIH）ではそれらの合計で $35\mu\text{g}/\text{l}$ 以下としている。しかし、砒素は海産物にアルセノベタイン、アルセノシュガー、ジメチルアルシン酸などの有機砒素化合物として多量に含まれている。

そのため海産物を多食する日本人では、ジメチルアルシン酸が多く検出されるので、これを加えないで、砒酸、亜砒酸、モノメチルアルソン酸の合計で $15\sim 20\mu\text{g}/\text{l}$ 以下が望ましい。それでも、ヒジキのように、無機砒素が多い食品もあり、非職業性曝露者で基準値を超えることが多々あり、職業性の曝露か食品からの摂取かを区別することは難しく、問診等で食品の摂取状況を確認する必要がある。

毛髪中の砒素濃度については、化学形態別分別定量ができないため、食事由来の砒素ばく露を除外されないこと、外部付着の影響を除去するための洗浄が完全でないことから、職業性ばく露のモニタリングとして用いることは適切でない。

以上から、健診項目の案を別添に示す。

文献：

- 1) ヒ素およびヒ素化合物. 許容濃度提案理由 産業衛生学雑誌 2000; 42:186-192.
- 2) 厚生労働省 医薬食品局化学物質安全対策室：毒物又は劇物の漏洩・流出事故詳細一覧（平成13年度）. 化学物質の安全対策ホームページ

砒素及びその化合物の健診項目(案)

	現行(三酸化砒素)	見直し案(砒素及びその化合物(アルシン及びガリウム砒素を除く。))
一次健診	1) 業務の経歴の調査 2) <u>三酸化砒素</u> による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 3) せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 4) 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿孔等の鼻腔の所見の有無の検査 5) 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査 6) <u>尿中のウロビリノーゲンの検査</u> 7) 令23条第5号の業務に5年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査	1) 業務の経歴の調査 2) <u>作業条件の簡易な調査</u> 3) <u>砒素及びその化合物</u> による鼻粘膜の異常、呼吸器症状、口内炎、下痢、便秘、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の既往歴の有無の検査 4) せき、たん、食欲不振、体重減少、知覚異常等の他覚症状又は自覚症状の有無の検査 5) 鼻粘膜の異常、鼻中隔穿孔等の鼻腔の所見の有無の検査 6) 皮膚炎、色素沈着、色素脱失、角化等の皮膚所見の有無の検査 7) 令23条第5号の業務に5年以上従事した経験を有する場合は、胸部のエックス線直接撮影による検査
二次健診	1) 作業条件の調査 2) 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、 <u>毛髪若しくは尿中の砒素の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰の細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学検査</u>	1) 作業条件の調査 2) 医師が必要と認める場合は、胸部のエックス線直接撮影若しくは特殊なエックス線撮影による検査、 <u>尿中の砒素化合物(砒酸、亜砒酸及びモノメチルアルソン酸に限る。)</u> の量の測定、肝機能検査、赤血球系の血液検査、喀痰の細胞診、気管支鏡検査又は皮膚の病理学検査

ヒ素及びその化合物に係る健康リスク評価について (案)

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)、アルセノペタイン、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 (C₆H₆AsNO₂)、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		27152-67-4
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		10102-49-6
ヒ酸石灰		Calcium arsenate		7778-44-1
ヒ化水素二ナトリウム	第二ヒ酸ナトリウム	Sodium 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。探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と鉄を含む微小粒子 (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し、肺組織クリアランスにおける二相性モデルによると肺に取り込まれたヒ素量の75%は4日の半減期、残りの25%は10日の半減期により肺から排泄される。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ペ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MMAVおよびDMAV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MMAV、DMAVのほかにも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(Hayakawara 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; Ramir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。

SAM: S-アデノシルメチオニン

SAHC: S-アデノシルホモシステニン

AS3MT: 3価ヒ素メチル転移酵素 (AS3MT)

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

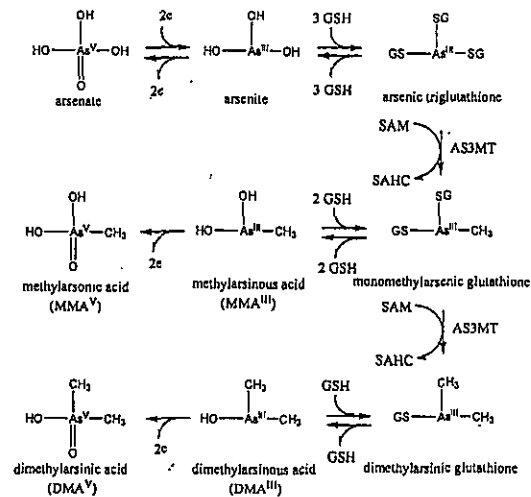
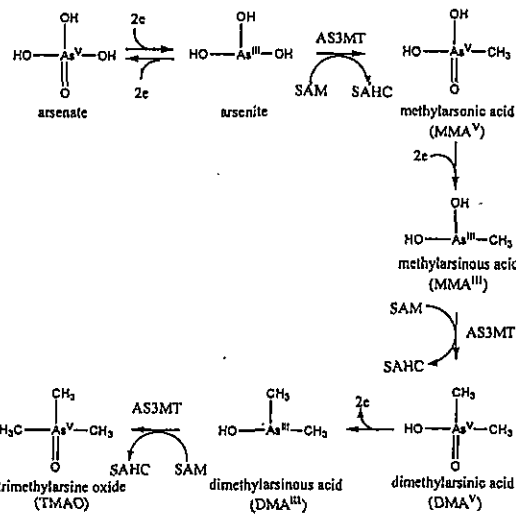


図2 ヒ素化合物の代謝(3価ヒ素-グルタチオン複合体形成を介した反応)
(Hayakawara 2005; Thomas 2007参考)



(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MMAV及びDMAV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MMAVの割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、MMAVからDMAV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DMAV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、皮膚がんは肝血管肉腫、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唆されている。ヒ素系殺虫剤製造業者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認められている。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の銅製錬業者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が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)

Axelsson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)、Perschagenら(1981)、Perschagenら(1987)、Järupら(1989)、Sandströmら(1989)、JärupとPerschagen(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業者 (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業者コホートでは、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の製錬業者での消化器がん(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)、亜硫酸ナトリウムの洗剤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者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; Perschagen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佐々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 $\times 100$ 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 $\text{気中濃度}(\mu\text{g}/\text{m}^3) = 0.304 \times \text{尿中濃度}(\mu\text{g}/\text{L})$ 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

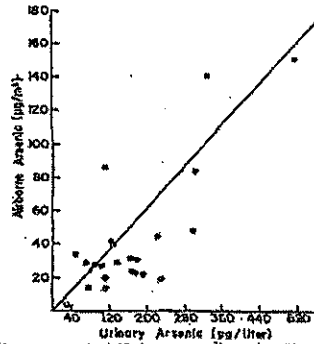
潜伏期間10年を考慮すると次のようになる。

曝露量・年 $\mu\text{g-As}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	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 ($5\sim 20 \text{ppm}$ 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58 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。



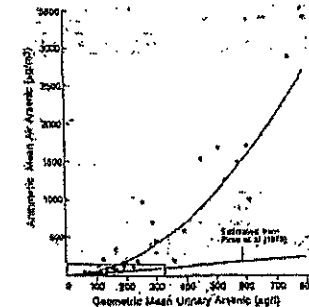
※(尿中濃度 224 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、気中濃度 295 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の点は除かれている。

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、 $SMR = 1 + 10.5(\text{曝露量} \cdot \text{年})^{0.279}$ 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*

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

Higginsら(1982)は、LeeとFraumeni(1969)のAnacondaの銅製錬所の作業者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者すべてと、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**

** $p < 0.01$

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(100~499 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)が303($p < 0.01$)、高濃度曝露群(500~4,999 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)が376($p < 0.01$)、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。

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階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。

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

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81,990 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、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/m³・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。肺がんの死亡率比率は喫煙群で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16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との間では用量-反応関係は認められなかった。

累積曝露量 µg/m³・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而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の評価したところ、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業者>

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、年代を描えた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業者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)。

表 6 ヒトの疫学に関する概要(その他の吸入曝露の知見)

カナダのオンタリオ州の金鉱の採掘労働者のコホート研究で、1945年以前に金鉱採掘に従事し、ウラニウム、ニッケルは取扱っていない労働者4,184名の肺がんのSMRは140(95%CI: 122-159)であった。労働者はヒ素の他に、ラドン、ディーゼル排気に曝露していたと考えられる(Kusiakら1991)。

オーストラリア西部の金鉱の採掘労働者1,974名のコホート研究で、13~14年間観察を行った。呼吸器がんのSMRは140(59例、P<0.05)であった。胃がんのSMRは40(4例)、結腸及び直腸がんは80(9例)、膀胱がんのSMRは60(2例)であった。労働者はヒ素に曝露していたが、交絡因子としてラドン、ディーゼル排気の影響が考えられる(Armstrongら1979)。

フランスSalsigneの金鉱及び製錬所で1964年以降に3ヶ月以上働いた労働者1,330名のコホート研究で1972~87年の間観察した結果、肺がんのSMRは218であった。胃がんのSMRは115(3例)、腎がん0、膀胱がん74(1例)であった。労働者はヒ素の他に、ラドン、シリカに曝露していたと考えられる(Simonatoら1994)。

Sobelら(1988)は、米国のヒ素含有殺虫剤製造工場労働者のコホート研究(Ottら1974)を拡張して611人について調査を行った。肺がんのSMRは225(95%CI: 156-312)で有意な増加が認められた。

TokudomeとKuratsune(1976)は、大分県佐賀関の銅製錬所労働者839人を1949~71年の間観察したコホート研究で、肺がんの観察値10、期待値0.40、SMRが2,500と高い死亡率を認めた。これらの肺がん死亡者は、労働者の中でもヒ素への曝露が最も多いと考えられる製錬業者であった。その他、肝がん(観察値11、期待値3.26、SMR337、p<0.01)、結腸がん(観察値3、期待値0.59、SMR508、p<0.05)についても過剰死亡が認められた。

米国ユタ州の銅製錬労働者を対象にした肺がんの相対死亡率は、同じ製錬所の非製錬業者やユタ州全域のおよそ3倍である。リスクはヒ素の累積曝露量、硫酸、鉛、銅と互いに関連し、また喫煙による違いは認められなかった。この製錬所の研究はEnterlineら(1995)が報告している8箇所の銅製錬所のコホート研究の一部で、曝露開始から20年以内では肺がんのSMR170(観察値11)、20年以上ではSMR108(観察値39)であった(Enterlineら1995)。この研究で、相当量のヒ素に曝露したのはユタ州の製錬所のみであり、唯一肺がんによる過剰死亡が認められている(Rencherら1977)。

テリ北部の銅鉱山及び銅製錬所内の労働者において1987~91年に肺がんが32人発生し、性、年齢をマッチさせた対照と比較した結果、ヒ素に曝露する様々な作業場の中でも製錬作業に従事していた労働者は他の作業場の労働者に対して肺がん死亡のオッズ比が5.7であった(Ferreccioら1996)。

無機ヒ素化合物(亜ヒ酸ナトリウム)を含有する殺虫剤製造労働者において皮膚がんと呼吸器がんの発生が増加した(Perryら1948)。

米国メリーランド州Baltimoreの無機ヒ素化合物(ヒ酸鉛、ヒ酸カルシウム、ヒ酸ナトリウム)を含有する殺虫剤製造工場において15年以上勤務した労働者を対象に1960~70年の間調査した結果、男性では呼吸器がん、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍による死亡率が有意に増加した(Baetjerら1975)。

ロシアの化学肥料工場において1945～85年の間に2年以上勤務した従業員（男性2,039人、女性2,957人）を1965～90年の間観察した結果、製造工程に従事した男性において全群と比較しても有意差はなかったが、20年以上の潜伏期間を考慮すると、全がん（SMR 143）、肺がん（SMR 186）の過剰死亡が見られた。労働者はヒ素の他に、窒素酸化物、二酸化硫黄に曝露していたと考えられる（Bulbulyanら 1996）。ただし、喫煙等の影響が考慮されていない。

常俊（2000）は、宮崎県土呂久鉱山の周辺住民の健康影響について報告している。土呂久鉱山では亜硫酸の生産が行われたが、それに伴い大気中にヒ素が排出され、土壌や水質が汚染された。鉱山の操業停止の15年後における認定患者の死因は、悪性新生物が31.8%、肺がんが15.9%であった。操業停止後35年では、肺がんは全死亡の20%（宮崎県平均の4.9倍）、膀胱がんは2.5%（宮崎県平均の6.3倍）、膀胱以外の泌尿器系のがんは1.3%（宮崎県平均の3.3倍）であり、肺がん、膀胱がんによる死亡が高率であった。

Yoshikawaら（2008）は、全国264の調査対象市町村を大気中ヒ素濃度によって10のパーセンタイルグループに分類し、厚生労働省の健康マップの市町村別の肺がん、胃がん、肺炎、脳血管及び心疾患のSMRと比較した。大気中ヒ素濃度は1997年以降については環境省有害大気汚染物質モニタリングのデータ、それ以前は大気中ヒ素濃度が測定されていた3県のデータを用いた。大気中ヒ素濃度と肺がんのSMRは、男性では大気中ヒ素濃度1.77ng/m³以上、女性では1.60ng/m³以上の地域において有意な正の相関を示した。特に、最も高い10分位（濃度2.70ng/m³以上、平均4.69 ng/m³、標準偏差4.25 ng/m³）の27地域では、全国平均に比べてSMRが男113.4（95%CI108.9-118.4）、女122.3（114.8-131.2）と有意（*p* < 0.01）に高かった。一方、胃がん、肺炎、脳血管及び心疾患などとヒ素濃度との間に有意な相関関係は認められなかった。なお、たばこ消費量（成人の住民一人当たりの年間たばこ税収で代用）は、各パーセンタイルグループで有意差はなかった。また、大気汚染物質である二酸化硫黄、二酸化窒素及び浮遊粒子状物質の濃度は、ヒ素濃度とそれぞれのSMRとの間の相関関係には影響しなかった。ただし、生態学的研究であるためSMRと肺がんのリスク因子である喫煙などの交絡因子などとの関係は考慮されない。さらに、住民の中にはヒ素に職業曝露した銅製錬業者などの労働者も含まれている。また、1996年以前の大気中ヒ素濃度については3つの県の測定データしかなく、潜伏期を考えるならば曝露評価については不確実性がある。大気中ヒ素濃度は1980年代後半から低下傾向にあることから、ヒ素曝露量を過小に見積もっている可能性がある。

れているのみであり、IARC(2004)が「無機ヒ素化合物の発がん性は限られた証拠がある」と結論した時点から状況は変化していない。有機ヒ素化合物については、IARC(2004)が「有機ヒ素化合物DMAVの発がん性は十分な証拠がある」と結論しており、さらにMMAV及びトリメチルアルシノキサイド（TMAO）についても経口投与による発がん促進作用が認められている。経気道と経口・経皮による体内への取り込み経路の違い、種による代謝の違いや生体影響の違いについては考慮すべき点があるものの、DMAV、MMAV及びTMAOは無機ヒ素化合物の中間代謝物であり、無機ヒ素化合物曝露が発がんを引き起こす可能性が示唆される。

表 7 動物実験に関する概要

無機ヒ素化合物

気管内投与実験

シリアンゴールドン・ハムスターに三酸化二ヒ素を週に1回、15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）した実験では、6.4%の動物に喉頭がん、気管がん、気管支がんあるいは肺がんを認めたと報告している。なお、対照群には悪性腫瘍の発生は認められなかった。さらに、ヒ素とベンゾ[a]ピレンを同時に投与した場合、それぞれを単独で投与した場合に比べてより多くの肺の病変（腺腫、乳頭腫、腺腫様の病変）が認められた（Pershagenら 1984）。

シリアンゴールドン・ハムスターに三酸化二ヒ素あるいはヒ酸カルシウムを週に1回、15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）した実験では、肺腺腫の発生頻度は対照群、三酸化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群でそれぞれ0、3.6%、11.4%で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群では有意に増加した。なお、対照群及び投与群ともに悪性腫瘍の発生は認められなかった（PershagenとBjörklund 1985）。

シリアンゴールドン・ハムスターに三酸化二ヒ素、ヒ酸カルシウムあるいは三酸化二ヒ素を週に1回15週間気管内投与（総量で3.75 mg-As/kg）し、その後無処置に飼育した一生涯試験では、良性と悪性を合わせた肺腫瘍の発生頻度は対照群、三酸化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群及び三酸化二ヒ素群でそれぞれ4.8%、5.8%、28%、4.5%で、対照群に比較してヒ酸カルシウム群で有意に増加した。肺悪性腫瘍は対照群、三酸化二ヒ素群、ヒ酸カルシウム群では1例ずつ認められた（Yamamotoら 1987）。

経口投与実験

雄K6/ODCトランスジェニックマウスに亜ヒ酸ナトリウムを5ヶ月間飲水投与した実験では、対照群及び10 ppm群での皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ0、15%で、亜ヒ酸ナトリウム投与群で増加傾向を示した（Chenら 2000）。

経胎盤投与実験

C3Hマウスの妊娠8～18日に、亜ヒ酸ナトリウムを0、42.5、85 ppmの濃度で飲水投与した。出生した雌雄児動物は実験期間中無処置に飼育し、雄マウスは74週齢、雌マウスは90週齢に屠殺した。その結果、雄マウスにおいて、肝がん及び良性と悪性を合わせた下垂体腫瘍の発生頻度は対照群に比較して42.5ppm群及び85 ppm群で対有意に増加した。雌マウスにおいて、肺がん及び良性と悪性を合わせた卵巣腫瘍の発生頻度は85 ppm群で有意に増加した（Waalkesら 2003）。

<発がんに関する動物実験>

発がんに関する主要な知見を表 7に示す。

ヒ素化合物の吸入曝露の発がん実験の報告はないが、無機ヒ素化合物の気管内投与実験で、呼吸器でのがん、肺腺腫などがみられたことから、実験動物への経気道曝露によってがんを誘発する可能性があると考えられる。また、経胎盤曝露では児動物の肝がん、肺がん、下垂体腫瘍、卵巣腫瘍、子宮腫瘍の発生頻度の有意な増加がみられ、発がん性を示す限られた証拠が存在する。なお、体内へ取り込まれた無機ヒ素化合物はメチル化代謝され多様な中間代謝物を生成するが、それらのうち5価有機ヒ素化合物について経口及び経皮投与の発がん性が認められている。3価有機ヒ素化合物の発がん試験の報告はない。

以上のことから、無機ヒ素化合物については実験動物への発がん性についていくつかの研究が報告さ

C3Hマウスの妊娠8～18日に、亜硝酸ナトリウムを0、42.5、85 ppmの濃度で飲水投与し、出生した雌雄児動物に4～25週齢まで皮膚発がんプロモーターである12-*o*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)を塗布投与した実験では、TPA投与にかかわらず、対照群に比較して雄マウスでは肝がんと下垂体腫瘍の有意な増加、雌マウスでは卵巣腫瘍の有意な増加が認められた。しかし、いずれの群においても皮膚腫瘍の発生はみられなかった(Waalkesら 2004)。

CD1マウスの妊娠8～18日に、亜硝酸ナトリウムを0、85 ppmの濃度で飲水投与し、出生した雄児動物の90週齢時における卵巣、子宮及び下垂体腫瘍の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した(Waalkesら 2006)。

有機ヒ素化合物

経口投与実験 (DMAV)

ラット多臓器中期発がん性試験を用いてDMAVの発がん修飾作用を検討した実験では、雄F344ラットにイニシエーション処置として5種類の発がん物質 (diethylnitrosamine (DEN)、N-butyl-N-(hydroxylbutyl)nitrosamine (BBN)、N-methyl-N-nitrosourea、dihydroxy-di-N-propylnitrosamine (DHPN)、1,2-dimethylhydrazine) を4週間飲水投与し、1週間の休薬後DMAVを0、50、100、200、400 ppmの濃度で25週間飲水投与した。その結果、DMAVは50 ppm以上で膀胱発がんを促進し、また、肝、腎では200 ppmから、さらに甲状腺では400 ppmで発がん促進作用が認められた。一方、発がんイニシエーション処置をせずにDMAVを25週間投与しても、がんの発生は見られなかった(Yamamotoら 1995)。

ラット膀胱二段階発がんモデルを用いてDMAVのラット肝発がん促進作用を検討した実験では、雄F344ラットにイニシエーション処置としてBBNを4週間飲水投与し、その後DMAVを0、2、10、25、50、100 ppmの濃度で32週間飲水投与した。その結果、10 ppm群以上で膀胱腫瘍の発生は有意に増加し、DMAVの膀胱発がん促進作用が認められた(Wanibuchiら 1996)。

DMAVのラット肝発がん促進作用について、ラット肝中期発がん性試験法(伊東法)を用いて0、25、50、100 ppmの3用量で検討した結果、DMAVは25 ppm以上で用量-反応性に肝前がん病変のマーカーである胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巢の数、面積ともに増加させ、DMAVの肝発がん促進作用が認められた(Wanibuchiら 1997)。

DMAVのラット肺発がん促進作用について、ラット肺中期発がん性試験法を用いて検討した実験では、雄F344ラットに肺発がん物質DHPNを飲水投与した後、DMAVを0、100、200、400 ppmの濃度で30週間飲水投与した。その結果、肺腫瘍の発生は各群間に有意な差は認められず、DMAVはラット肺発がんに影響を及ぼさなかった(Seikeら 2002)。

飲水投与によるDMAVの2年間発がん性試験では、雄F344ラットにDMAVを0、12.5、50、200 ppmの濃度で飲水投与した。その結果、50 ppm群で膀胱がんが19%、乳頭腫とあわせた腫瘍が26%発生し、200 ppm群では膀胱がん、腫瘍がそれぞれ39%発生し、12.5 ppm群と対照群では腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果より、DMAVは雄ラット膀胱に発がん性を有することが示された。膀胱以外の臓器では発がんは認められなかった(Weiら 1999; Weiら 2002)。

混餌投与によるDMAVの2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにDMAVを0、2、10、40、100 ppmの濃度で混餌投与した。その結果、雄ラットの膀胱において、乳頭腫は10及び40 ppm群で1例ずつ、がんは2及び100 ppm群でそれぞれ1例と2例、雌ラットの膀胱において、100 ppm群で乳頭腫とがんがそれぞれ4例と6例が認められた。なお、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生はみられなかった。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかった。これらの結果より、DMAVはラット膀胱に発がん性を有することが示唆された(Arnoldら 2006)。

雄ddYマウスに肺がんイニシエーターである4-nitroquinoline 1-oxideを皮下投与し、その後DMAVを0、200、400 ppmの濃度で25週間飲水投与した実験では、肺腫瘍発生率は対照群と比較してDMAV投与群で増加傾向を示し、肺腫瘍の個数は対照群と比較して400ppm群で有意に増加した。よってDMAVはddYマウスに肺がん促進作用を有することが示唆された(Yamanakaら 1996)。

雄A/JマウスにDMAVを0、50、200、400ppmの濃度で飲水投与した実験では、実験開始後25週に、肺腫瘍の発生頻度、個数及び大きさは各群間に有意な差はなかったが、実験開始後50週に、肺がんの発生頻度は200及び400ppm群で対照群に比較して有意に増加した。また、良性と悪性腫瘍を合わせた腫瘍の個数は400ppm群で対照群に比較して有意に増加した(Hayashiら 1998)。

雄K6/ODCトランスジェニックマウスにDMAVを0、10、100 ppmの濃度で5ヶ月間飲水投与した実験では、皮膚腫瘍の発生頻度はそれぞれ0、8、22%で、統計学的に有意な差はないが増加傾向を示した(Chenら 2000)。

雄p53ノックアウトマウス及び野生型マウスに、DMAVを0、50、200 ppmの濃度で8週間飲水投与した実験では、p53ノックアウトマウス及び野生型マウスのDMAV投与群ではそれぞれの対照群と比較し、早期から腫瘍の発生が有意に認められた。また、200 ppmのDMAVが投与されたp53ノックアウトマウスでは1匹あたりの総腫瘍数、野生型マウスでは50及び200ppmのDMAV投与群で腫瘍の発生頻度と総腫瘍数が、それぞれの対照群に比較して有意に増加していた。しかし、腫瘍は、悪性リンパ腫及び白血病、皮下線維肉腫、骨肉腫、肺腫瘍など多くの臓器で認められ、特定の臓器での有意な増加は認められなかった。これらの結果より、DMAVはp53ノックアウトマウス及び野生型C57BL/6Jマウスに発がん性を有することが示された (Salimら 2003)。

酸化的DNA傷害修復酵素であるOGG1のノックアウトマウス及び野生型マウスに、DMAVを0、200 ppmの濃度で72週間飲水投与した実験では、OGG1ノックアウトマウスにおける肺腫瘍の発生頻度及び個数は、対照群に比べDMAV投与群で有意に増加した。一方、野生型マウスにおいては、肺腫瘍の発生はみられなかった。これらの結果から、DMAVはOGG1ノックアウトマウスの肺に発がん性を示すことが示唆された(Kinoshitaら 2007)。

雌雄B6C3F₁マウスにDMAVを0、8、40、200、500 ppmの濃度で2年間混餌投与した実験では、DMAVの発がんへの影響はみられなかった(Arnoldら 2006)。

経口投与実験 (MMAV及びTMAO)

ラット肝中期発がん性試験を用いてMMAV及びTMAOのラット肝発がんに及ぼす影響を0、100 ppmの濃度で検討した結果、対照群に比べMMAV及びTMAO投与群ではGST-P陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加し、ラット肝発がんを促進することが明らかとなった(Nishikawaら 2002)。

飲水投与によるMMAVのラット2年間発がん性試験では、雄F344ラットにMMAVを0、50、200 ppmの濃度で飲水投与したが、発がんはみられなかった(Shenら 2003a)。

混餌投与によるMMAVのラット2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにMMAVを0、50、400、1300ppm(1300ppm群では雌雄とも死亡する動物数が急激に増加したため53週に1000ppmに変更、雄についてはさらに60週に800ppmに変更)の濃度で混餌投与したが、発がんはみられなかった(Arnoldら2003)。

雄F344ラットにTMAOを0、50、200ppmの濃度で2年間飲水投与した実験では、対照群と比較して200ppmで肝臓腫瘍の発生が有意に増加した(Shenら2003b)。

雌雄B6C3F₁マウスにMMAVを0、10、50、200、400ppmの濃度で2年間混餌投与した実験では、MMAVの発がんへの影響はみられなかった(Arnoldら2003)。

経皮投与実験 (DMAV)

雄K6/ODCトランスジェニックマウスを用いた皮膚二段階発がん性試験によりDMAVの皮膚発がんへの影響を検討した結果、皮膚発がん物質の7,12-dimethylbenz[α]anthraceneでイニシエートした群において、DMAVを200ppmの濃度でクリームに混ぜて塗布した群では、皮膚発がんプロモーターのTPAと同程度の皮膚発がん促進作用を示した。非イニシエーション群ではDMAVの有無にかかわらず、皮膚腫瘍の発生はみられなかった(Morikawaら2000)。

b. 遺伝子障害性

無機ヒ素化合物は、一般に、突然変異を指標とした試験では陰性であるが、染色体異常を指標にした試験では陽性である。代謝及び体内動態の項に示したように、体内に吸収された無機ヒ素化合物はメチル化代謝過程において多様な中間代謝物を生成することから、それら代謝物を含めた遺伝子障害性が検討され、無機ヒ素化合物よりもその中間代謝物である3価メチルヒ素の方が遺伝子障害性を強く示すことが指摘されている(Kleinら2007)。近年、一部のヒ素化合物は、突然変異、染色体異常及びDNA損傷性のみならず、酸化ストレスの誘発あるいは遺伝子発現等の細胞機能調節に影響を与えることが明らかにされた。表8にそれらに係る代表的な報告を示す。

微生物を用いた復帰変異試験や動物細胞のHPRT遺伝子変異試験等の突然変異を指標とした試験において、無機ヒ素化合物は陰性を示すが、メチルヒ素の一つであるジメチルアルシンは酸素存在下で大腸菌に突然変異を誘発する(Yamanakaら1989)。また、DNA鎖切断を指標とした評価において、メチルヒ素化合物は、無機ヒ素化合物と比較して直接的な遺伝子障害性を示す。(Tezukaら1993; Massら2001; Andrewesら2003)。一方、染色体異常、姉妹染色分体交換及び形質転換の誘発に関しては、多くの動物細胞において報告されており(U.S.DHHS2007)、形質転換誘発能は5価無機ヒ素化合物(ヒ酸)よりも3価無機ヒ素化合物(亜ヒ酸)の方が強い(Barrettら1989)。また、DMAV、MMAV、TMAOにおいても染色体異常が報告され(Eguchiら1997)、メチルヒ素と無機ヒ素化合物の遺伝子障害性を比較した場合、ヒ酸は5価メチルヒ素より、また、3価メチルヒ素は亜ヒ酸より遺伝子障害性が強い(Kligermanら2003)。in vivo試験による遺伝子障害性の評価では、in vitro試験と比較してデータは少ないものの、無機ヒ素及び有機ヒ素化合物で遺伝子障害性が認められている(Yamanakaら1989; Tinwellら1991; Dasら1993; Brownら1997; Katoら2003)。吸入曝露による検討では、マウスにおいて無機ヒ素化合物は胎児に染色体異常を誘発させることが報告されている(Nagymajtényiら1985)。ヒトに対する遺伝子障害性を示すデータは無機ヒ素曝露によるもので(IARC2004)、職業的な吸入曝露により染色体異常や小核形成の誘発が示されている(Beckmanら1977; Vuyyuriら2006)。

最近、ヒ素化合物による発がん機構は、変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならずエピジェネティック、すなわち、遺伝子の変異を伴わない遺伝子発現調節異常等の観点から多面的に検討され、ヒ素化合物はタンパク質への結合による生体機能調節、DNA methylationによる遺伝子発現調節、DNA修復及び酸化ストレスの誘発による遺伝子障害等に寄与する可能性が報告されている(Basuら2001; Kitchinら2001; Hughesら2002; Huangら2004; HughesとKitchinら2006; KitchinとWallaceら2007; SalmikowとZhitkovichら2008)。

以上のように、ヒトに対するデータは十分ではないが、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中間体であるメチルヒ素化合物は強力な遺伝子障害作用を有することから、メチル化代謝物が発がん性を有する可能性が示唆されている。したがって、無機ヒ素化合物はメチル化代謝の活性化を介して遺伝子障害を誘発するものと判断できる。加えて、無機および一部の有機ヒ素化合物は変異原性や染色体異常などの直接的な遺伝子障害性のみならず遺伝子発現障害など多岐にわたり障害性を示す。

表 8 遺伝子障害性及び細胞機能調節に関する概要

in vitro 遺伝毒性試験

<p>Yamanakaら(1989)は、DMAVをE. coli B株と3時間密封試験管内で反応させると、変異原性が誘発することを明らかにした。これは、DMAVの還元代謝物であるガス状のジメチルアルシンと酸素との反応に起因する。</p>
<p>Massら(2001)は、プラスミドDNA(phiX174)を用いたDNA切断試験において、30mM methylarsine(MMA^{III})及び150µM iododimethylarsine(DMA^{III})を2時間作用させることでDNAを切断することを明らかにした。無機ヒ素化合物及び6価メチルヒ素にはDNA切断作用は認められなかった。また、ヒト末梢血リンパ球を用いたコメット(SCG)アッセイにおいて亜ヒ酸と比較してMMA^{III}で77倍、DMA^{III}は386倍のDNA切断作用が認められた。</p>
<p>Andrewesら(2003)は、モノメチルアルシン、ジメチルアルシン及びトリメチルアルシンなどガス状ヒ素によるプラスミドDNA (pBR 322 及び phiX174) の切断を明らかにした。生体におけるジメチルアルシンの生成について検討した結果、DMA^{III}の還元から生成する可能性が示唆された。</p>
<p>Tezukaら(1993)は、ヒト肺胞II型(L-132)細胞に10mM DMAVを曝露することで、DNA鎖切断が誘発されることを明らかにし、また、DMAV曝露の初期過程におけるDNA付加体の形成がこれに寄与している可能性を示唆した。</p>
<p>Barrettら(1989)は、シリアンハムスター胎児細胞に対する亜ヒ酸(0.8~10µM)及びヒ酸(10~96µM)の曝露が曝露量依存的に形質転換を誘発することを示し、亜ヒ酸はヒ酸の10倍の作用を有することを明らかにした。</p>
<p>Eguchiら(1997)は、チャイニーズハムスターV79細胞に有機ヒ素化合物を曝露させたところ、DMAV(7.2mM)及びTMAO (7.4mM)は四倍体形成を、MMAV(3.6mM)、DMAV及びTMAOは有糸分裂停止を誘発することを明らかにした。</p>
<p>Kleinら(2007)によれば、MMA^{III}及びDMA^{III}は、gp⁶遺伝子を導入したチャイニーズハムスター細胞G12株において、ほぼ線形の用量-反応関係の変異原性を示したが、有意な変異原性が認められたのはMMA^{III}が強い毒性を示す濃度のみであった。DMA^{III}を処理した場合の細胞生存率(5~7%)はMMA^{III}に比べて大幅に低く強い変異原性を示したが、有意差は認められなかった。また、誘発されたG12変異体のgp⁶導入遺伝子の欠失頻度は、MMA^{III}で79%、DMA^{III}で77%であった。</p>
<p>Kligermanら(2003)は、無機(ヒ酸及び亜ヒ酸)・有機(MMA^{III}、MMAV、DMA^{III}及びDMAV)の6種のヒ素化合物について遺伝子障害性を比較した結果、MMA^{III}及びDMA^{III}はマウスリンパ球細胞L5178Y/TK(+/-)に対し変異原性を示すことを明らかにした。また、DMA^{III}は紡錘体異常を示したことから染色体異常形成の究極活性種である可能性を示唆し、ヒ酸はMMAV及びDMAVより、また、MMA^{III}及びDMA^{III}は亜ヒ酸より作用が強いことを示した。</p>

in vivo 遺伝毒性試験

ヒト

<p>Beckmanら(1977)は、スウェーデン北部の製錬所のヒ素曝露労働者9人から血液試料を採取し、リンパ球の染色体異常を観察した結果、他の化合物の曝露による効果は否定できないが、対照群と比較してヒ素曝露労働者において染色体異常の頻度が上昇することを示した。</p>

<p>Vuyyuriら(2006)は、インド南部のガラス工場労働者(200名)の血液試料について白血球のコメットアッセイならびに口腔粘膜細胞の小核誘発試験を実施したところ、労働者のヒ素血中濃度は66.76 µg/Lと対照(11.74µg/L)に比較して高く、コメット法及び小核試験で遺伝子障害の誘発が認められた。</p>
--

哺乳動物

<p>Tinwellら(1991)は、亜ヒ酸ナトリウム、亜ヒ酸カリウム及びホーレル水をマウス(BALB/c、CBA及びC57BL6)に腹腔内投与(〜10 mg/kg)したところ、投与24時間後にマウス骨髓細胞において小核の誘発を明らかにした。</p>
<p>Dasら(1993)は、亜ヒ酸ナトリウム(2.5 mg/kg)をSwiss albino マウスに投与し、24時間後に染色体異常を誘発することを明らかにした。</p>
<p>Nagyajtényiら(1985)は、妊娠開始から9、10、11、12日にヒ素(28.5 mg/m³)を4時間吸入曝露したマウスの胎児(18日)に染色体異常の誘発を認めた。</p>
<p>Yamanakaら(1989)は、1500mg/kgのDMAVをICRマウスに経口投与した結果、投与2時間後から肺特異的なDNA鎖切断を観察した。</p>
<p>Brownら(1997)は、387mg/kgのDMAVをCDラットに経口投与した結果、肺特異的なDNA損傷を観察した。</p>
<p>Katoら(2003)は、10.6mg/kgのDMAVとGSHを同時にマウス尾静脈投与した結果、24時間後、末梢血網状赤血球に小核の誘発を観察した。この誘発にはDMAVのさらなる還元代謝が寄与すると推定した。</p>

その他の細胞機能に係る障害

タンパクへの結合による細胞機能調節

<p>3価ヒ素化合物は、タンパク質のSH基と結合することにより、酵素活性の阻害や細胞障害を引き起こす(Johnstone 1963 ; Cullenら 1984)。</p>
<p>3価ヒ素化合物(亜ヒ酸、MMA^{III}、DMA^{III})は細胞機能の調節(レドックス、DNA転写、DNA修復、細胞増殖など)に寄与するタンパクと結合し、それらの複合的な作用により発がん性を示すと考えられている(KitchinとWallance 2007)。</p>

DNA methylation による遺伝子発現調節

<p>遺伝子プロモーター領域に起こるDNAの過剰メチル化はその遺伝子発現を抑制することが知られており、S-アデノシルメチオニン(SAM)がメチル供与体として利用される。ヒ素化合物のメチル化代謝過程においてもSAMが用いられるので、無機ヒ素曝露によるSAMの枯渇がDNAメチレーションを抑制(DNA hypomethylation)し、遺伝子発現を上昇させると考えられている(Zhaoら 1997 ; Chenら 2004)。</p>
<p>亜ヒ酸曝露によるラット肝上皮細胞(TRL 1215)の悪性形質転換は、DNAメチル化の低下によるがん遺伝子(c-myc)の発現上昇による(Chenら 2001)。</p>
<p>ヒ素曝露したヒト膀胱がん患者の尾爪中のヒ素濃度(≥0.26µg/g)ががん抑制遺伝子RASSF1A及びPRSS3のプロモーターの過剰メチル化に相関することから、ヒ素化合物によるDNAの過剰メチル化が腫瘍形成に寄与すると考えられる(Marsitら 2006)。</p>

ヒ素曝露患者の血液試料から抽出したDNAを用いてがん抑制遺伝子p53のDNAの過剰メチル化を検討した結果、DNAの過剰メチル化はヒ素曝露濃度依存的に認められた。非ヒ素関連皮膚がんと比較してヒ素曝露に関連した皮膚がんにおいて、p53のDNAの過剰メチル化は認められるものの、有意差は認められなかった(Chandaら 2006)。

DNA修復への影響

無機ヒ素化合物は一般的に変異原性を示さないが、E. coli WP2株において0.2mMの亜ヒ酸曝露が紫外線(5.6J/m²)による突然変異を増強する(Rossman 1981)。

Maierら(2002)は、亜ヒ酸(2.5μM)及びベンゾ[a]ピレン(BaP)(0.5μM)のマウス肝がん(Hepa-1)細胞への同時曝露の影響を検討した結果、亜ヒ酸曝露では、BaP-DNA付加体生成がBaP単独曝露と比較して18倍上昇することを明らかにした。

OkuiとFujiwara(1986)は、チャイニーズハムスターV79細胞に対しUV(2.5及び5.0 J/m²)照射し、ただちに亜ヒ酸(0.5μg/ml)及びピヒ酸(5μg/ml)を24時間曝露したところ、突然変異頻度が上昇することを明らかにした。この作用は、ピリミジンダイマーの除去修復に対する無機ヒ素化合物の阻害作用であること(co-mutagenic)を示した。

LiとRossman(1989)、YagerとWiencke(1997)及びHuら(1998)は、無機ヒ素化合物は他の変異原物質の遺伝子障害作用を増強する(co-mutagenesis)ことを示した。これは、無機ヒ素化合物によるDNA修復酵素の阻害あるいは遺伝子発現制御によるものと推定した。

Walterら(2007)は、MMA^{III}及びDMA^{III}は無機ヒ素化合物よりもpoly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1)などDNA修復酵素を強力に阻害する可能性を示した。

Piatekら(2008)は、MMA^{III}は、DNA除去修復に寄与する複合体(ZnXPazp)のzinc fingerから、Zn(II)を遊離し修復阻害することを示した。これは、MMA^{III}のzinc finger 部位での高いSH親和性によることを推定した。

Shenら(2007)は、MMA^{III}がDNA修復の強力な阻害作用を有することを示した。これは、p53のセリン15のリン酸化の阻害を介したp53の誘導抑制による。

酸化ストレスの誘発

Wanibuchiら(1997)、Yamanakaら(2001)及びMizoiら(2005)は、ヒ素化合物の曝露による発がんの最も有力なメカニズムとして酸化ストレスの誘発を挙げ、主要代謝生成物であるDMA^V投与動物(マウス及びラット)の肺、肝臓、皮膚あるいは尿中で8-oxodGの生成が増加することを明らかにしている。

Yamanakaら(2003)は、DNA塩基の酸化機構の1つとしてDMA^Vの還元代謝物であるDMA^{III}と酸素との反応で生成するジメチルヒ素過酸化体が起因する可能性を示した。

Anら(2005)は、DMA^V投与によるマウスの肺発がん促進作用は肺がんの標的細胞であるクララ細胞での過酸化脂質(4-ヒドロキシノネナル)の特異的な生成に起因することを指摘した。

Kinoshitaら(2007a)は、8-oxodGの除去酵素(OGG-1)を欠損したマウスに200ppmのDMA^Vを72週間飲水投与した場合、腫瘍の形成が野生種と比較して有意に増加することを明らかにした。

Matsuiら(1999)及びAnら(2004)は、ヒトのヒ素曝露によるボーエン病及び皮膚がんの皮膚組織において、8-oxodGの生成が有意に上昇することを免疫組織学的に明らかにした。

Yamanakaら(1990)は、DMA^Vの還元代謝物であるジメチルアルシンと酸素との反応により生成するジメチルヒ素ラジカル及びジメチルヒ素過酸化ラジカルがヒト肺II型上皮培養(L-132)細胞のDNA鎖を切断することを示した。

Kitchin(2001)は、DMA^Vのさらなる代謝活性化には酸素が必要であり、このことがヒ素による発がん標的部位が肺、皮膚、膀胱であることと関連する可能性を示した。

Ahmadら(2000)は、DMA^{III}がフェリチンからの鉄の遊離を介し活性酸素種を生成することを明らかにした。

Nesnowら(2002)は、DMA^{III}によるプラスミドDNAの切断はヒドロキシラジカルの生成に起因する可能性を示した。

Liuら(2001)は、亜ヒ酸をヒトハムスターハイブリット(AL)細胞に曝露した結果、その細胞内にスーパーオキシドに由来するヒドロキシラジカルの生成を認めた。

Huら(2002)は、ヒ素化合物による細胞内レドックスの変化によりAP-1やNF-κBなどの酸化ストレスに影響を受ける転写因子が制御され、これらの作用ががん関連遺伝子*c-jun*や*c-fos*の転写あるいはアポトーシスの阻害や細胞増殖など多くの遺伝子の発現に寄与することを示した。

ヒ素化合物は、グルタチオンの枯渇、チオレドキシシン還元酵素及びグルタチオン還元酵素などの阻害により間接的に細胞の酸化ストレスを上昇させる作用があり、これらの作用はヒ素化合物とタンパク中のSH基との親和性に起因する。(Linら 1999; ChouchaneとSnow 2001)

遺伝子発現のプロファイリング

cDNAマイクロアレイを用いて、ヒ素曝露により変動する遺伝子のプロファイルが、*in vivo*及び*in vitro*で行われ、ヒ素化合物による遺伝子転写の変動は、転写因子へのヒ素化合物の結合、酸化ストレス誘発に起因した転写因子の活性変化、あるいはDNAプロモーター領域のメチル化によると考えられ、細胞増殖因子、DNA修復酵素、がん抑制遺伝子産物などの合成に影響する。(Suら 2006; Kinoshitaら 2007b; Ahlbornら 2007)

(2) 定量評価

国際機関等による定量的リスク評価の結果を表9にまとめた。

米国ワシントン州Tacomaの銅製錬所、米国モンタナ州のAnacondaの銅製錬所及びブスウェーデンRönnskärの銅製錬所、及び米国ミシガン州のヒ素系殺虫剤製造工場における疫学研究において、ヒ素曝露濃度と肺がんのSMRの間には用量-反応関係が認められており、定量的な評価を十分行うことができると考える。

U.S.EPAは、1984年に米国の2つのコホート研究(Anaconda及びTacoma)を用いて、発がん性には閾値がないとして線形外挿モデルを用いてリスク推定を行い、ユニットリスクを4.29×10⁻⁷(μg/m³)と決定している。

WHOでも、WHO大気質ガイドライン第1版(WHO欧州事務局 1987)において米国のAnaconda及びTacomaコホートについて検討し、ユニットリスクを3.0×10⁻⁷(μg/m³)と設定している。

無機ヒ素化合物への吸入曝露と肺がん死亡との関連については多くの知見により明らかであ

るものの、Tacomaコホートでの尿中ヒ素濃度による気中ヒ素濃度の推定、Anacondaの銅製錬所での呼吸用保護具を使用した状態での曝露量の推定については、その精度に議論が残り、いずれも曝露の再評価が行われている。Tacomaコホートについては曝露評価を見直して再解析を行った論文 (Enterlineら 1987) が発表された。また、同時期にスウェーデンのRönnskärコホートについて用量-反応解析を行った論文 (Järupら 1989; Järup 1992) が発表された。

VirenとSilvers (1994) は、これらの曝露再評価やRönnskärコホートの論文を用いてU.S.EPA (1984) と同じ手法でリスク推定を試みた結果、過去のTacomaコホート研究においては曝露量が過小に評価されていたため、最新の曝露評価データを用いて算出したユニットリスク $1.43 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ はU.S.EPA (1984) の推定より小さくなったこと、また、U.S.EPA (1984) の評価を最新のデータを用いて見直すべきことを述べている。

その後、WHO大気質ガイドラインが第2版 (WHO欧州事務局 2000) に改訂された際は、このVirenとSilvers (1994) が算出したユニットリスクを参照して、極めて近いユニットリスク値 $1.5 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ をガイドラインとして設定している。

一方、欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループは、Anaconda及びRönnskärコホートで肺がん死亡の有意な増加が認められた最も低い累積曝露量からLOAELを仮定し、連続曝露への補正及び安全係数を用いて影響の認められない濃度 $4 \sim 13 \text{ ng}/\text{m}^3$ を算出している。

なお、Anacondaのコホートについてはその後も曝露の再評価を行ったLubinら (2000) が発表されていることから、リスク定量評価の実施においては新たな知見を考慮することを検討すべきである。

表9 国際機関等の定量的リスク評価の概要

U.S.EPA (1984) は、無機ヒ素化合物を吸入曝露した米国モンタナ州のAnaconda及びワシントン州Tacomaの銅製錬所労働者及び米国ミシガン州のヒ素系殺虫剤製造工場労働者を対象とした5つの研究から、肺がん死亡の過剰リスクを推定している。ユニットリスクを求めるに当たって直線外挿モデルを用いた。得られたユニットリスクは、モデルの適合性や曝露した無機ヒ素化合物の違い (銅製錬所では3価、殺虫剤製造工場では5価) を考慮して選定し、最終的にはBrownとChu (1983a; 1983b; 1983c)、Lee-Feldstein (1983)、Higginsら (1982)、EnterlineとMarsh (1982) から求めた $1.25 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ から $7.60 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ の範囲となった。これらのユニットリスクを幾何平均して、統合ユニットリスクを $4.3 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ と推定している。これは10万人に1人の過剰生涯リスクに相当するヒ素濃度が $2 \text{ ng}/\text{m}^3$ であることを意味している。

報告者	ユニットリスク	幾何平均 ユニットリスク	最終評価 ユニットリスク
Anacondaの銅製錬所 Brown & Chu (1983a;b;c) Lee-Feldstein (1983) Higginsら (1982)	1.25×10^{-3} 2.80×10^{-3} 4.90×10^{-3}	2.56×10^{-3}	4.29×10^{-3}
Tacomaの銅製錬所 Enterline & Marsh (1982) Lagなし 10年のlag	6.81×10^{-3} 7.60×10^{-3}	7.19×10^{-3}	

WHO欧州大気質ガイドライン第1版 (WHO欧州事務局 1987) は、米国モンタナ州Anacondaの銅製錬所のコホート研究 (Lee-Feldstein 1983) をもとに肺がん死亡の過剰リスクを推定した。ヒ素の曝露量は、U.S.EPA (1984) に従って低濃度域 ($270 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ただし曝露量推定にあたっては $290 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (OSHA 1978) を使用)、中濃度域 ($580 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、及び高濃度域 ($11,270 \mu\text{g}/\text{m}^3$) に分類している。呼吸用保護具は高濃度域で用いられ、曝露濃度を $1/10$ の $1,127 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に減じる効果があったとみなした。その結果、低曝露群、中曝露群、高曝露群に分けた。平均曝露期間は15年とした。平均生涯曝露濃度をXとすると、 $X = \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8/24 \times 240/365 \times 15/70$ で求められ、上記曝露群の平均生涯曝露濃度はそれぞれ13.6、27.2、52.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となる。それぞれの相対危険度は2.3 (136/58.9)、4.5 (93/20.9)、5.1 (33/6.5) であることから、ユニットリスクは平均相対リスクモデルを用いて式 $UR = P_0(R-1)/X$ から求められ、それぞれ $3.9 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $5.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 $3.1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となる。これらのユニットリスクから、生涯平均 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 曝露したときのユニットリスクは3つの群を幾何平均して $4.0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ とした。

また、U.S.EPA (1984) で算出されている米国Tacomaの銅製錬所労働者を対象としたコホート研究から算出したユニットリスク $7.19 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ については、尿中ヒ素濃度の測定で実際の吸入曝露量を過小評価している可能性があるため、リスクを過大評価している可能性があるとして述べている。

これらを勘案して、過剰生涯リスクのガイドラインとしては安全側の推定となる $3.0 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ とした。

現行のWHO欧州大気質ガイドライン第2版 (WHO欧州事務局 2000) では、VirenとSilvers (1994) によって見直された肺がん過剰死亡のユニットリスクを参照している。曝露評価の見直しによって、米国Tacomaの銅製錬所労働者のコホート研究 (Enterlineら 1987) から $1.28 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、スウェー

デンRönnskärの銅製錬所労働者の研究 (Järupら 1989) から $0.89 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ のユニットリスクを算出した。これらの2つのユニットリスクと、U.S. EPA (1984) が算出している米国モンタナ州の銅製錬所のコホート研究のユニットリスク $2.56 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ を幾何平均すると、プールしたユニットリスクは $1.43 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ となったとしている。WHO欧州事務局はこの評価を参照して、大気中のヒ素の肺がん過剰死亡のユニットリスクを $1.5 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)$ としている。これは10万人に1人の過剰生涯リスクに相当するヒ素濃度が、 $6.6 \text{ ng}/\text{m}^3$ であることを意味している。

欧州委員会ヒ素・カドミウム・ニッケル化合物ワーキンググループは、EUにおける環境大気中濃度の基準設定を目的に吸入曝露による健康リスク評価を行った。ヒ素の発がん影響については、ヒトの皮膚及び肺がんを発生させる十分な証拠があること、またどの形態の無機ヒ素化合物も発がん性物質としての可能性を否定できないことから、吸入曝露によるcritical effectは肺がんであると考へ、肺がんによる死亡について評価した。

Rönnskär及びAnacondaの銅製錬所のコホートにおいて、肺がん死亡の有意な増加が見られた最も低い累積曝露量区分 (Rönnskärでは $<250 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ 、Anacondaでは $<833 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$) から、その累積曝露量の範囲の中央点 (Rönnskärでは、 $0 \sim 250 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ と考へ、その中央の $125 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$) を設定した (仮のLOAELに相当)。この中央点の曝露量を安全係数10で除して、 $12.5 \sim 41.5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{yrs}$ とした。1日8時間労働、週5日、年間48週労働であるので、 $8/24 \times 5/7 \times 48/52$ から4.5で除して、 $2.7 \sim 9.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ が求められる。また、労働者のコホートであるので累積曝露 $2.7 \sim 9.2 \mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{yrs}$ は生涯の曝露 (70年) への換算を行うと $0.039 \sim 0.131 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、さらに一般集団には高感受性の人が含まれていることを考慮して安全係数10で除して、 $4 \sim 13 \text{ ng}/\text{m}^3$ を算出した。なお、最終的なLimit valueの提案は、ヒ素を遺伝子傷害性のない発がん物質として判断しているわけではないことから、環境大気中の遺伝子傷害性の発がん物質の濃度は上昇させるべきでないという原則のもとに、EU加盟国におけるバックグラウンド濃度を考慮して $2.5 \text{ ng}/\text{m}^3$ を提案した (EC 2000)。その後、議会での検討を経てTarget value $6 \text{ ng}/\text{m}^3$ (PM₁₀ (1年以上の平均値) 中の総含有量として) が指令 (Directive 2004/107/EC) として発行された (EU 2005)。

(個々の研究)

VirenとSilvers (1994) は、いくつかの論文を評価してユニットリスクを推定している。TacomaコホートのEnterlineとMarsh (1982) では、 $\text{空气中ヒ素濃度} = 0.304 \times \text{尿中濃度}$ を用い、Enterlineら (1987) では、 $\text{空气中ヒ素濃度} = 0.0064 \times (\text{尿中濃度})^{1.043}$ を用いている。そのため、ヒ素曝露量の推定値が大きく異なっている。

Tacomaコホートの肺がん死亡率のまとめ

総ヒ素曝露量 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	Enterline と Marsh (1982)			
	死亡	SMR	EMR	人年
91.8	8	202.0	3.71	10,902
263	18	158.5	3.01	21,642
661	21	203.3	7.30	14,623
1,381	26	184.1	8.55	13,898
4,091	31	243.3	19.43	9,398
計	104	198.2	7.31	70,464

総ヒ素曝露量 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	Enterline ら (1987)			
	死亡	SMR	EMR	人年
424.5	9	136.4	1.47	16,277
1,370.1	15	169.9	3.95	14,611
2,955.0	19	184.0	6.47	13,394
5,784.5	21	204.9	9.29	11,568
11,412.0	23	221.0	13.36	9,423
29,558.2	13	264.0	22.96	3,519
57,375.0	4	338.5	41.96	672
計	104	198.2	7.31	70,464

EMR: 過剰絶対肺がん死亡リスク $\times 10^4$

Tacomaコホートの肺がん死亡リスク: 絶対リスクモデルに基づく用量-反応関係の推定

	用量-反応		モデル適合性とユニットリスク		
	Intercept	Potency	χ^2 (df)	p 値	ユニットリスク
Enterline と Marsh (1982)	2.94×10^{-4} -0-	4.15×10^{-1} 6.00×10^{-7}	0.546(3) 5.419(4)	0.91 0.25	4.68×10^{-3} 6.76×10^{-3}
Enterline ら (1987)	2.52×10^{-4} -0-	8.48×10^{-8} 1.13×10^{-7}	1.263(5) 4.612(6)	0.94 0.60	0.96×10^{-3} 1.28×10^{-3}

Intercept: コホートのバックグラウンドリスク推定、10,000人年あたりの過剰発がん数

-0-: Interceptなしの回帰

ユニットリスクは、生涯 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

Rönnskär製錬所製錬工の肺がんの死亡

曝露濃度 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	中間値 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{年}$	全コホート			1940年以前の雇用			1940年以降の雇用		
		死亡	SMR	EMR	死亡	SMR	EMR	死亡	SMR	EMR
<0.25	125	14	271	2.15	3	284	4.29	11	267	1.88
0.25-<1	625	13	360	3.85	3	603	11.88	10	319	3.08
1-<5	3,000	17	238	3.67	6	223	3.64	11	247	3.68
5-<15	10,000	15	338	7.50	10	285	5.89	5	537	13.26
15-<50	32,500	29	461	14.12	27	448	13.60	2	757	26.46
50-<100	75,000	6	728	24.87	6	728	24.87	-	-	-
100+	125,000	12	1137	43.94	12	1137	43.94	-	-	-
計		106	372	6.17	67	428	10.98	39	302.3	3.25

Rönnskärコホートの肺がん死亡リスク：絶対リスクモデルに基づく用量-反応の推定

	用量-反応		モデル適合性とユニットリスク		
	Intercept	Potency	χ^2 (df)	p値	ユニットリスク
1940年以前の雇用	4.04×10^{-4} -0-	2.94×10^{-4} 4.05×10^{-7}	2.261(5) 16.51(6)	0.814 0.011	0.33×10^{-3} 0.46×10^{-3}
1940年-1967年の雇用	1.93×10^{-4} -0-	8.53×10^{-8} 1.51×10^{-8}	0.604(3) 13.09(4)	0.894 0.011	関連しない 1.71×10^{-3}
計	2.74×10^{-4} -0-	3.43×10^{-8} 4.64×10^{-8}	1.223(5) 37.44(6)	0.941 <0.001	0.39×10^{-3} 適合しない

ユニットリスクは、生涯 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

ユニットリスク推計値

製錬工の群	推定ユニットリスク		
	研究	コホート	プールのしたユニットリスク
Tacoma 1987 Rönnskär 1989	1.28×10^{-3}	1.28×10^{-3}	1.07×10^{-3}
1940年以前から就労 1939年以降に就労	0.46×10^{-3} 1.71×10^{-3}	0.89×10^{-3}	
Tacoma 1987 初期の推計に最新のデータを加えた		1.28×10^{-3}	1.81×10^{-3}
Montana 1984 (U.S.EPA) 1984年のU.S.EPA推計		2.56×10^{-3}	
Rönnskär 1989		0.89×10^{-3}	1.43×10^{-3}
Tacoma 1987		1.28×10^{-3}	
Montana 1984 (U.S.EPA)		2.56×10^{-3}	

ユニットリスクは、生涯 $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露した1000人に対する過剰肺がん死亡

VirenとSilvers (1999) は、カナダが解析したTacomaコホートの肺がんSMR (観察期間1940~76年) とヒ素曝露量の用量-反応関係が非線形を示すという結果 (Helath and Welfare Canada 1993) について、労働者の初回雇用年との交絡を検討している。初回雇用年が1940年以前と1940年以降のグループに区分して解析したところ、1940年以前の初回雇用のグループでは非線形の用量-反応関係を示した。ただし、これは1930~39年に初回雇用の労働者で肺がん死亡率が低いことに強く関連しているようであった。1940年以降に初回雇用のグループは、線形の用量-反応関係を示した。また、カナダが用いた1940~76年の死亡データ (Enterlineら 1987) に、さらに10年間の死亡データを追加したデータ (Enterlineら 1995) を用いて解析した場合も同様の傾向であった。肺がんSMRは、統計モデルの種類と初回雇用年に強く関係していると考えられた。Tacomaコホートのユニットリスクは $1 \sim 2 \times 10^{-3}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ が現実的と考えられた。

Tacoma 1940~76年 (Enterline et al., 1987のデータより)

	χ^2 (df)	p値	AIC	Intercept	Potency	ユニットリスク
SMR						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	0.044(4)	0.999	6.04	1	9.58×10^{-4}	14.67×10^{-3}
Linear(β_1, β_2)	0.717(5)	0.982	4.75	1.681	3.59×10^{-5}	0.59×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	11.047(6)	0.087	12.24	1	8.24×10^{-5}	1.28×10^{-3}
Null (β_0)	4.298(6)	0.637	6.15			
EMR						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	0.016(4)	0.999	6.02	0	3.69×10^{-7}	4.27×10^{-3}
Linear(β_1, β_2)	1.263(5)	0.941	5.29	2.52×10^{-4}	0.85×10^{-7}	0.98×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	4.612(6)	0.599	6.45	0	1.13×10^{-7}	1.31×10^{-3}
Null (β_0)	16.259(6)	0.012	16.62			

AIC : Akaike information criterion

SMR	χ^2 (df)	p値	AIC	Intercept	Potency	ユニットリスク
1940以前からの雇用						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	8.13(4)	0.087	14.28	1	2.71×10^{-4}	4.28×10^{-3}
Linear(β_1, β_2)	11.28(5)	0.046	15.72	1.43	4.92×10^{-5}	0.76×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	16.86(6)	<0.010	16.62	1	7.68×10^{-5}	不適合
Null (β_0)	15.68(6)	0.016	19.89			
1940以降の雇用						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	3.57(4)	0.467	10.16	1	3.40×10^{-3}	関連ない
Linear(β_1, β_2)	4.29(5)	0.509	8.83	2.05	5.49×10^{-5}	関連ない
Linear($1 + \beta_2$)	25.31(8)	<0.001	24.54	1	1.89×10^{-4}	不適合
Null (β_0)	6.65(6)	0.354	8.61			

EMR	χ^2 (df)	p値	AIC	Intercept	Potency	ユニットリスク
1940以前からの雇用						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	8.18(4)	0.085	14.35	0	3.05×10^{-7}	3.62×10^{-3}
Linear(β_1, β_2)	11.14(5)	0.049	15.03	2.69	1.11×10^{-7}	1.29×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	13.16(6)	0.041	15.76	0	1.33×10^{-7}	1.54×10^{-3}
Null (β_0)	21.24(6)	0.002	24.90			
1940以降の雇用						
Candian ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$)	3.40(4)	0.493	9.80	0	1.91×10^{-6}	21.92×10^{-3}
Linear(β_1, β_2)	4.56(5)	0.472	8.56	6.45	1.49×10^{-7}	1.73×10^{-3}
Linear($1 + \beta_2$)	16.48(6)	0.011	17.01	0	2.70×10^{-7}	不適合
Null (β_0)	14.41(6)	0.025	14.76			

2-2 発がん性以外の有害性

(1) 定性評価

a. 急性毒性

急性影響に関する主要な知見を表 10 にまとめた。

急性中毒事例は無機ヒ素化合物による場合が多い。一般に無機ヒ素化合物は毒性が高く、有機ヒ素化合物の毒性は低く、また三価のヒ素は五価のヒ素より毒性が強い。ヒ素はSH基を持つ心筋内の乳酸脱水素酵素などの酵素と結合し、阻害することにより中毒症状を呈する。

吸入曝露による影響については、職業性曝露でのデータに基づいているが、曝露レベルと急性影響の関係を示す報告はない。高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合、消化器症状として悪心、下痢、腹痛とともに中枢、末梢の神経障害がみられる(U.S. DHHS 1998)。

高濃度の三酸化二ヒ素を吸入した場合、呼吸器への刺激性と腐食性のため、鼻粘膜刺激症状、咳、呼吸困難が出現し、肺水腫をきたして死亡することがある(井上ら 1987)。国際化学物質安全性カード(ICSC)(WHO/IPCS/ILO)では、三酸化二ヒ素に対し、「眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。血液、心血管系、神経系、肝臓に影響を与えることがある。死に至ることがある。これらの影響は遅れて現われることがある。医学的な経過観察が必要である。」としている。

ヒ化水素への曝露により溶血作用がみられ、ヒトでの最小中毒濃度(LOAEL)は325 µg/m³と考えられる(RTECS,1998)。

英国健康安全局(Health and Safety Executive, HSE)(1986)は、呼吸刺激症状から無機ヒ素化合物のNOAELを0.4~2mg/m³としている。EC(2000)、英国環境保健研究所(Institute for Environment and Health, IEH)(2000)、欧州毒性、生態毒性及び環境に関する科学委員会(The Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment, CSTEE)(2001)は、無機ヒ素化合物のLOAELを0.1~1.0 mg/m³としている。

経口曝露については、三酸化二ヒ素のヒト経口最小致死量は1,429µg/kg、亜ヒ酸ナトリウムのヒト(小児)経口最小致死量は2mg/kg、ヒト(小児)経口最小中毒量は1mg/kgである(RTECS,1998)。

ヒ素の経口曝露による急性中毒症状としては、口腔、食道などの粘膜刺激症状が最初で、次に焼けるような食道の疼痛や嚥下困難が起こり、数分から数時間に悪心、嘔吐、腹痛、下痢などの腹部症状が出現する。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、水溶性下痢をきたし、脱水によるショック、筋痙攣、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合には24時間以内で死亡する。また、摂取後2~3週ごろより末梢神経障害として著明な異常感覚を主徴とする多発神経炎が出現してくる(井上ら 1987)。

実験動物では、ヒ化水素を吸入曝露した知見がいくつかある。ヒ化水素を吸入曝露した場合の毒性は、主に溶血作用によるものである。また、マウスでは曝露に関連した脾臓重量の増大が認められた。

以上のことから、ヒ素の吸入曝露による急性毒性は、高濃度のヒ素化合物の粉塵や蒸気を吸入した場合に限られ、鼻粘膜、呼吸器の刺激症状を示す。

表 10 急性毒性に関する概要

ヒトに関するデータ

EnterlineとMarsh(1982)、Järupら(1989)、Lee-Feldstein(1986)などの労働者の高濃度曝露の知見から、吸入急性曝露による死亡は100 mg/m ³ 以上と見られる(U.S. DHHS 2007)。
ヒ化水素の急性曝露症状は、頭痛、嘔吐、腹痛、溶血性貧血、ヘモグロビン尿、黄疸で、その結果腎不全に至る(Levinskyら 1970; FowlerとWeissberg 1974)。
ヒ化水素の急性中毒は強く、ヒトでの最小中毒濃度は3 ppm(9.3 mg-As/m ³)で溶血反応、312 µg-As/m ³ で血尿、最小致死濃度は25 ppm(78 mg-As/m ³)・30分、300 ppm(934 mg-As/m ³)・5分が報告されている(RTECS 1998)。
ヒ化水素の25~50ppm(78~156 mg-As/m ³)の30分曝露で死に至る(BlackwellとRobins 1979)。

動物実験データ

吸入実験

ヒ化水素の吸入LC ₅₀ は、マウスで240mg-As/m ³ (10分)、ラットで375mg-As/m ³ (10分)であった(Morgan 1992)。
F344ラット、B6C3F ₁ マウス、C57BL/6マウス、シリアンゴールドンハムスターにヒ化水素78mg-As/m ³ を6時間曝露したところ、すべての種で死亡率が100%であった(Morganら 1992)。
マウスにヒ化水素の15~81mg-As/m ³ を1時間吸入曝露したところ、ヘマトクリット値は曝露濃度の上昇と共に直線的に減少し、その減少は29mg-As/m ³ 以上で有意であった。赤血球数もヘマトクリット値の減少と共に減少した(PetersonとBhattecharyya 1985)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに1.6、7.8、15 mg-As/m ³ (0.5、2.5、5 ppm)のヒ化水素を6時間吸入曝露した試験では、雌雄とも体重増加の変化は認められなかったが、すべての曝露群で雌雄とも曝露に関連した脾臓の相対重量の増加が認められた。15 mg-As/m ³ に曝露した雌では、曝露から2日後に脾臓の肥大が認められた(Blairら 1990b)。

b. 慢性毒性

慢性毒性に関する主要な知見を表 11 に示した。

中毒症状は多彩である。一般症状として脱力感、易疲労感、食欲減退、体重減少、易刺激性、消化器症状として悪心、下痢、腹痛がある。最も特異的所見は皮膚にみられ、接触皮膚炎、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌足底の角化、皮膚潰瘍がある。次に特異的な所見は末梢血管の炎症で、先端紫藍症、レイノー現象がみられ、台湾風土病として知られたblack foot disease(烏脚病)はヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられる。その他、貧血、門脈性肝硬変、腎障害がある。吸入曝露の場合、粘膜刺激症状がみられ、鼻中隔は炎症、びらん、壊死の結果、穿孔をきたし、呼吸器に対する影響として慢性気管支炎が起こる。筋の萎縮、運動失調、上下肢末端の知覚異常を伴う末梢神経障害や多発神経炎は急性中毒では多く報告されているが、慢性的吸入曝露では比較的少ない(日本産業衛生学会 2000)。

実験動物では、ヒ化水素を吸入曝露させた場合、ラットとマウスで1.6 mg/m³以上、シリアンゴールドンハムスターでは8.1mg/m³以上で、脾臓の腫大及び骨髓赤血球前駆体の僅かな抑制が報

告されている。メトヘモグロビン血症が $8.1\text{mg}/\text{m}^3$ で観察されている。なお、Blairら(1990b)で、ヒ化水素 $0.08\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群の雌マウスで赤血球数低下、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット値低下が報告されているが、実験の再現性や認められた影響の臨床上の意義などの問題が指摘されている。これらのことから、ヒ化水素の慢性吸入曝露によるLOAELは $1.6\text{mg}/\text{m}^3$ とすることが適切と判断された(WHO 2002)。

表 11 慢性毒性に関する概要
ヒトに関するデータ

1950年以前の職業性高濃度長期ヒ素曝露により上気道の刺激、鼻中隔穿孔、結膜炎が見られる。(Lundgren 1954; Pinto and McGill 1958)
Blomら(1985)によれば、スウェーデンRönnskärの銅製錬作業場で、無機ヒ素化合物曝露群では神経伝達速度(NCV)の異常な低値を示す作業者が有意に増加した。また、5つの末梢神経の平均NCVも低値であったが有意ではなかった。なお、この作業場での無機ヒ素化合物の濃度は、1975年以降は $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1950年代から1975年の間は $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。
無機ヒ素化合物に平均28年間曝露したスウェーデンRönnskärの銅製錬作業者を1982~87年の間追跡した横断的研究で、神経伝達速度の低下を伴う末梢神経障害が認められている。また、定量されていないが、脳炎が高濃度曝露で発生している。なお、作業環境の空气中ヒ素濃度の規制値から推定したこの作業場での無機ヒ素化合物の濃度は、1987年以降は $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1975年以降は $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1950年代から1975年の間は $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(Lagerkvist and Zetterlund 1994)。
無機ヒ素化合物に平均23年間曝露したスウェーデンRönnskärの銅製錬作業47人で、対照群48人に比べて、局所冷却後に指の血管縮傾向を示すレイノー現象の有症率が高かった。作業環境の空气中ヒ素濃度の規制値(1975年以降は $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1975年以前は $500\mu\text{g}/\text{m}^3$)から推定したこの研究期間の作業者のヒ素摂取量は、 $300\mu\text{g}/\text{day}$ であった。(Lagerkvistら 1986)。血管縮傾向は夏季休暇中にも消失しなかったことから、短期ではなく長期的曝露と関連していると考えられた。しかし、ヒ素曝露が低減した数年後には血管縮傾向が退縮したようであった(Lagerkvistら 1988)。
ヒ素を吸入した労働者で鼻粘膜及び咽喉粘膜の炎症が認められた。曝露濃度が不十分でNOAELを特定できないが、 $100\sim 1,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ でこれらの症状が現れたと考えられる(Ide and Bullough 1988; Perryら 1948)。
様々な職業でヒ素化合物に曝露したデンマークの労働者46人で軽い高血圧が報告されているが、曝露量は定量されていない(JensenとHansen 1998)。
亜硝酸ナトリウムを扱う工場の労働者の横断研究で、曝露濃度の高かった群(ヒ素平均濃度 $0.384\sim 1.034\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$)では、曝露した皮膚で角質増多を伴う色素沈着や多発性疣贅が認められた。曝露濃度の低かった群(ヒ素平均濃度 $0.078\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$)では影響は少なかったが、対照群に比べて色素沈着角質(pigmentation keratosis)の発生率が高かった(Perryら 1948)。
TokudomeとKuratsune(1976)は、大分県佐賀関の銅製錬作業者839人を1949~71年の間観察したコホート研究で、心臓障害による死亡は7例であり、日本人男性の期待値14.9人に比べて小さく、心臓障害との関連性はなかったとしている。
Tsudaら(1990)によれば、宮崎県土呂久鉱山の周辺住民のコホート研究において、虚血性心疾患のSMRは全体で2.14(95%CI: 1.00-4.37)、男性では1.48(95%CI: 0.40-4.35)、女性では3.19(95%

CI: 1.09-8.22)であり、女性のほうがSMRが高かった。
常俊(2000)によれば、宮崎県土呂久鉱山の周辺住民の慢性ヒ素中毒患者のうち、約97%の患者で皮膚疾患が認められた。
Lubinら(2000)は、1957年以前に12ヶ月以上銅製錬に従事した白人男性労働者8,014人からなるコホートで、1988年1月1日~1987年12月31日まで生存状態を追跡した。その結果、がん以外の呼吸器疾患のSMRが156、肺気腫のSMRが173、診断名不明確の病態のSMRが226、外因性疾患のSMRが135であった。

動物実験データ
吸入実験

雌B6C3F ₁ マウスに0、1.6、7.8、15.6 mg-As/m ³ (0、0.5、2.5、5ppm)のヒ化水素を6時間/日、14日間吸入曝露した試験で、 $1.6\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 以上の群に脾臓腫大、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリン沈着がみられた(Hongら 1989)。
雌B6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、12週間吸入曝露した試験で、 $0.08\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 以上の群に脾臓腫大、脾臓の髄外造血亢進及びヘモジデリンの沈着がみられた(Hongら 1989)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、5、15、90日間吸入曝露した試験で、曝露5日後から $7.8\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 群の雌雄ともに赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度の減少、網状赤血球数の増加が認められた。また、曝露90日後の2.5ppm群ではメトヘモグロビン濃度が高値であった(Blairら 1990a)。
雌雄のB6C3F ₁ マウスに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した試験で、 $1.6\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 以上の群の雄で、脾臓の相対重量増加、ヘモジデリン沈着及び髄外造血がみられ、同様の所見は雌では $7.8\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 群にみられた。また、 $7.8\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 群の雌雄の肝臓では毛細管性胆汁うっ滞がみられ、雄では肝臓の相対重量が増加していた(Blairら 1990b)。
雌雄のF344ラットに0、0.08、1.6、7.8 mg-As/m ³ (0、0.025、0.5、2.5 ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、13週間吸入曝露した試験で、 $0.08\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群の雌で、赤血球数低下、ヘモグロビン濃度低下、ヘマトクリット値低下がみられた。 $1.6\text{mg}/\text{m}^3$ 以上の群の雌雄で、脾臓の相対重量増加がみられ、雄では赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が観察された。 $7.8\text{mg}/\text{m}^3$ 群では、雌雄で血小板数増加、脾臓の腫大、ヘモジデリン沈着、髄外造血及び骨髓過形成がみられた(Blairら 1990b)。
雌雄のシリアンゴールドデンハムスターに0、1.6、7.8、15.6 mg-As/m ³ (0、0.5、2.5、5 ppm)のヒ化水素を6時間/日、5日/週、28日間吸入曝露した試験で、 $7.8\text{mg}/\text{As}/\text{m}^3$ 以上の群で、雌雄とも脾臓の相対重量増加、ヘモジデリン沈着及び髄外造血、肝臓のヘモジデリン沈着がみられた(Blairら 1990b)。

c. 生殖発生毒性

生殖発生毒性に関する主要な知見を表 12にまとめた。

吸収されたヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児はヒ素に曝露される。

スウェーデンの製錬業者及び製錬所近隣に住む女性を対象とした研究では、妊娠中にヒ素化合物に曝露された製錬業者では、新生児の体重は減少し、流産は増加し、多様な奇形が増加する。しかし、これらはヒ素曝露量の評価ならびにヒ素曝露と交絡因子との鑑別ができていない。また、ブルガリアで銅製錬所周辺の妊娠中毒症の発生率増加や出生児の低体重が報告されているが、他の要因が検討されていないか、あるいは曝露情報が欠如していた。

実験動物では、マウスの三酸化二ヒ素の吸入曝露試験で、胎児体重の減少及び骨化遅延、胎内での発育遅滞、先天性の骨格奇形がみられていることから、無機ヒ素化合物が発生毒性を有する可能性が示唆される。

最も低い濃度では、CFLPマウスに妊娠9～12日に三酸化二ヒ素を1日4時間吸入曝露させた実験で、260 µg/m³ (200 µg·As/m³) 群で胎児の体重低下が認められている (Nagyrajtényiら 1985)。

含まれていたためと思われる。カドミウムの濃度も製錬所地域のほうが高濃度であったが、非製錬所地域との差は有意ではなかった。鉛の濃度は、2つの地域間で差は見られなかった。なお、製錬所地域内3箇所の環境中ヒ素濃度は、降下粉じんで0.047～0.370 µg/m³、土壌で8,500～120,400 µg/m³であった。

Ihrigら (1998) は、ヒ素系殺虫剤の製造工場と死産との関係を調査するため、米国テキサス州の病院で症例対照研究を行った。ヒ素の大気中濃度で分類した3つのグループで、ヒ素濃度上昇に伴って死産のリスクが増加する傾向が見られたが、有意ではなかった。高曝露グループでは死産数が有意に増加した。また、人種別に見るとヒスパニック系の高曝露グループ (>100ng/m³) のみで有意な影響が認められた。ただし、高曝露群 (>100 ng/m³) の曝露濃度の推定方法が適切でないと考えられる。

動物実験データ

吸入実験

妊娠したCFLPマウスに三酸化二ヒ素を0, 0.20, 2.2, 21.6mg·As/m³の濃度で妊娠9～12日まで4時間/日、吸入曝露し、妊娠18日に帝王切開した実験では、0.20mg·As/m³群及び2.2mg·As/m³群では胎児体重の低値(それぞれ3.7%, 9.9%)がみられた。21.6mg·As/m³群では発生毒性(胎児体重の低値、胸骨及び四肢の骨化遅延)及び肝細胞の染色体異常がみられた(Nagyrajtényiら 1985)。

雌SDラットに0, 0.2, 2, 7mg·As/m³の三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日まで、6時間/日、全身吸入曝露し、妊娠20日に帝王切開した試験で、すべての群で母動物の生殖機能への影響(交尾率、受胎率、黄体数、着床数)及び胎児への影響(吸収胚・胎児数、胎児体重、外表異常、内臓異常、骨格異常)はみられなかった(Holsonら 1999)。

妊娠した雌Swissマウスと雌F344ラットに0, 0.025, 0.5, 2.5ppm(0, 0.08, 1.6, 7.8 mg·As/m³)のヒ素水を妊娠6～15日まで6時間/日、吸入曝露し、マウスは妊娠17日、ラットは妊娠20日に帝王切開した試験で、7.8 mg·As/m³群の親ラット及び親マウスに脾臓腫大が観察されたが、発生毒性はみられなかった(Morrisseyら 1990)。

表 12 生殖発生毒性に関する概要
ヒトに関するデータ

BeckmanとNordstrom (1982) は、スウェーデン北部のRönnskärの銅製錬所に1978年時点で勤務していた男性労働者の妻の妊娠結果を調査した報告で、父親の曝露は先天奇形とは関連がなく、死産・自然流産は非曝露の父親と有意差があった報告した。
Nordströmら (1978) によれば、スウェーデン北部のRönnskärの銅製錬所で1975～76年の2年間勤務していた女性から生まれた子と、その他の4つの地域 (そのうち2地域は製錬所に近く、2地域は製錬所から遠い) で生まれた子の出生時体重を比較した。また、製錬所から遠隔のUmeå地域の病院で生まれた子を対照群とした。製錬所労働者及び製錬所に近い2地域に住む女性から生まれた子の平均出生時体重は、Umeå地域及び製錬所から遠い2地域で生まれた子に比べて有意に低かった。
Nordströmら (1979) によれば、スウェーデン北部Rönnskärの銅製錬所の女性労働者から生まれた子の先天性奇形の発生率を調査したところ、妊娠中に勤務していた場合は5.8%であり、妊娠中に勤務していなかった場合の2.2%に対し有意差が認められた (p<0.05)。多発奇形の発生率では、妊娠中に勤務していた場合は1.7%で、スウェーデン北部地域での発生率0.46%に比べて4倍であった。
Tabacovaら (1994a) によれば、銅製錬所から約2kmに位置するブルガリアのSrednogorieにおける妊娠中毒症の5年間の発症率を調べたところ、Srednogorieにおける発症率はブルガリア全体の発症率の3倍以上であった。ただし、妊娠中毒症に関連する他の要因や曝露に関する情報が欠如している。また、Srednogorieの妊娠合併症のある妊婦65例を含む尿中ヒ素濃度の測定結果では、2.2～62.9µg/Lの範囲で、文献の5～50µg/Lに比べてやや高いとしているものの、有意差があるとは考えにくい。
Tabacovaら (1994b) によれば、母及び出生児のペアを銅製錬所から約2kmに位置するブルガリアのSrednogorie (製錬所地域) から34組、産業からの曝露のない地域 (非製錬所地域) から15組を選定し調査を行った。製錬所地域の出生児の体重は3,012 gで、非製錬所地域の3,193 gに比べて低かった。製錬所地域の胎盤のヒ素濃度の0.023±0.021mg/kg (平均値±標準偏差) は非製錬所地域のそれらの0.007±0.004mg/kgよりも有意に高く、ヒ素濃度の変動は喫煙や職業曝露との関連が見られたとしている。しかし、この有意差は製錬所地域の範囲が0.001～0.092 mg/kgと一部高い値を示すものが