

ヒトにおけるヒ素の多様な生体影響

Versatile health effects of arsenic in humans

姫野 誠一郎*

Seiichiro HIMENO*

徳島文理大学 薬学部 衛生化学研究室

Laboratory of Molecular Nutrition and Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Tokushima Bunri University

摘 要

ヒ素による健康被害は、バングラデシュ、中国などのアジア諸国のみならず、チリ、アルゼンチンなど世界各地で報告されている。ヒ素の生体影響として、皮膚の色素沈着、角化症、皮膚がんなどが知られている。しかし、ヒ素は全身毒であり、ヒ素汚染地域における健康被害の実態は多様である。ヒ素は、皮膚、肺、肝臓、膀胱など多くの臓器にがんを起こすが、その機構はいまだに不明である。また、ヒ素汚染地域では、高血圧、心臓血管系疾患、糖尿病などの発症率も高い。胎児、乳幼児期にヒ素に曝露された小児の感染症が増加しているのは、ヒ素による免疫機能の抑制が原因と考えられている。ヒ素毒性は主に無機ヒ素によって起こされるが、体内代謝で生じる一部の有機ヒ素化合物は発がん機構に関与している可能性がある。ヒ素による多様な健康影響が、低レベルのヒ素曝露によっても引き起こされるのかについて、今後の解明が待たれる。

キーワード：がん、健康影響、心臓血管系疾患、ヒ素、皮膚症状

Key words：cancer, health effects, cardiovascular diseases, arsenic, skin lesion

1. はじめに

ヒ素は、古来より毒として知られ、無色、無味、無臭であるため、暗殺などの目的でも使われてきた。しかし、現在、ヒ素は地球レベルでの環境汚染物質として、全く新しい様相で人々の健康を害する存在となっている。カドミウムや水銀、鉛などの有害元素による汚染が鉱工業に由来するのに対し、ヒ素汚染の場合は、地殻中に自然に含まれるヒ素が地下水や河川に溶出することで環境汚染を引き起こしている。そのため、飲料水として地下水を利用する多くの地域で健康被害が生じている。バングラデシュ、インド、中国、モンゴルなどのアジア諸国だけでなく、南米のチリ、アルゼンチン、あるいはメキシコでも地下水由来のヒ素による健康被害が報告されている。地下水由来のヒ素に曝露されている人口は、地球全体で2億人を超えると推測されている。

本稿では、まず世界各地におけるヒ素汚染と健康被害の実態を紹介する。ヒ素汚染地域で観察されるさまざまな健康被害とヒ素曝露との因果関係、発症機構についてはまだ解明されていない点が多いが、現在までにどのような知見が得られているかについても紹介する。

2. 世界各地におけるヒ素汚染と健康被害

2.1 台湾

アジアの中で最初にヒ素汚染による甚大な健康被害が報告されたのは、台湾南西部の地域である(図1)。Black foot disease(BFD, 黒足病, 中国語で烏脚病)と呼ばれる末梢血管障害により、下肢の皮膚が黒く変色し、やがて壊死を起こして足を切断せざるを得なくなる患者が多発した。この特異な疾患の原因がこの地域の井戸水に含まれるヒ素であることがわかった。実は、BFD 発症地域では、皮膚の色素沈着、角化症、皮膚がんをはじめとする多臓器のがん、心臓血管系疾患、糖尿病など、現在、世界のヒ素地域で問題となっているほとんどの症状がすでに観察されている¹⁾。

元来、この地域では、深さ4-12 mの浅い井戸が用いられてきたが、海岸部であるため塩分が含まれることがあり、1920年頃から深さ120-180 mの掘り抜き井戸が利用されるようになった。浅い井戸のみを使用してきた住民にBFDは発生していない。BFDの患者が多発したのは1950年代であり、患者たちはほぼ30年以上にわたって高濃度のヒ素を摂取し続けてきたことになる。BFDの患者51例の病

受付：2017年1月6日，受理：2017年3月24日

* 〒770-8514 徳島市山城町西浜傍示180, e-mail: himenos@ph.bunri-u.ac.jp

理検査から、その70%が閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans), 30%が閉塞性血栓性血管炎(thromboangiitis obliterans)であることがわかった¹⁾。いずれも動脈硬化を基礎とする血管病変であり、腹部大動脈や四肢の血管の閉塞により、下肢への血流が抑制され、末梢血管障害を起こして組織壊死に至ったものと考えられている。筆者は、2010年に台南市で開催された第3回国際ヒ素シンポジウムの際、学会参加者とともに台湾烏脚病医療記念館を訪問した。この記念館は、1950年代当時、多くの患者への対応に苦闘した医師の診療所跡である。原因も治療法も不明で、足を切断する以外に対処法がなかった時代の生々しい資料や写真が残されている。(図1)

BFDの原因が井戸水にあることがわかったので、1960年代に水道設備が導入され、1970年代以降、BFDの新たな発生は終息した。その後、多くの追跡調査が行われ、さまざまな疾患の発症率、死亡率とヒ素汚染との関係が明らかにされた。BFD患者は、下肢の黒色化のみならず、典型的なヒ素中毒症状である皮膚の色素沈着、角化症などの症状を示した。BFD患者のみならず、ヒ素汚染地域の住民の調査から、皮膚症状と井戸水のヒ素濃度との間に濃度依存性があることが示された²⁾。また、BFD患者約800名の15年間にわたる死因を調査した結果から、台湾全土に比べて死亡率が何倍高いかの指標である標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)が、皮膚がんでは4.5であった³⁾。皮膚がんの多くはボーエン病と呼ばれる皮膚の表皮内のがんであったが、それ以外にも扁平上皮癌、基底細胞癌などが観察されている⁴⁾。また、皮膚以外のがんによる死亡のSMRは、肺がんが2.8、膀胱がんが2.6、肝臓がんが2.5であった³⁾。すなわち、ヒ素を30年以上摂取したことにより、皮膚のみならず、肺、肝臓、膀胱などの多くの臓器にがんが発生している。発がん化学物質であるニトロソアミン(nitrosoamine)やカビ毒のアフラトキシン(aflatoxin)などが、ある特定の臓器のみにがんを引き起こすのに比べ、ヒ素は非

常に多くの臓器にがんを起こすことが特徴的である。

台湾南西部のヒ素汚染地域におけるその後の追跡調査により、がん以外の疾患の発症率・死亡率も汚染地域で高いことが示された。井戸水中のヒ素濃度が100 µg/L未満の群に比べて、600 µg/L以上の群では虚血性心疾患の死亡率が約2倍高かった。前述のBFD患者の死亡原因に関する調査においても、心臓疾患のSMRは1.6であった。また、ヒ素汚染地域において細動脈障害の発症率が4~8倍高いこと、高血圧、糖尿病の率も高いことが示された¹⁾。

このように、台湾の研究者の精力的な研究により、ヒ素の摂取によって皮膚症状以外にも多彩な健康被害が引き起こされることが示された。しかし、台湾での調査の弱点は、疾患が発見されたのが1950年代であったため、井戸水中のヒ素濃度に関する情報が十分でないことである。また、BFDという極めて特異な症状が他のヒ素汚染地域ではほとんど観察されないため、ヒ素に加えてこの地域特有の別の要因が関与しているのではないかと考えられてきた。しかし、BFDの根本原因は動脈硬化を基礎とする血管障害である。近年の研究により、バングラデシュなどのヒ素汚染地域でも動脈硬化の証拠が示されている⁵⁾。これらのことから、台湾におけるBFDは、極めて高濃度のヒ素を長期間摂取した極端なケースであった、と考えた方がよいだろう。

2.2 バングラデシュ

バングラデシュ及び隣接するインドの西ベンガル州におけるヒ素汚染問題は、その規模の大きさにおいて突出しており、ヒ素による環境汚染問題の深刻さを世界に伝える契機となった。WHO(世界保健機関)は、バングラデシュのヒ素汚染問題は、現在緊急に解決すべき最大の地球環境汚染問題であるとの声明を出している⁶⁾。

飲料水として表層水を利用していた時代のバングラデシュでは、経口感染症による乳幼児死亡が大きな問題であった。そこで、1971年にバングラデシュが独立して以降、この国に井戸を掘って安全な水を供給しようと、UNICEF(国連児童基金)を中心とする援助活動が行われた。これまでに掘られた井戸の数は800万本以上に達している。しかし、ガンジス川下流のこの地域一帯の地下水にヒ素が含まれていたため(図2)、1990年代からヒ素の長期摂取による健康被害が明らかになってきた。2005年の調査では、バングラデシュの64の県のうち、50県の井戸水が国内基準の50 µg/L (WHOの勧告は10 µg/L以下)を超えていた⁷⁾。

バングラデシュの総人口1億6,000万人のうち、3,000~5,000万人が地下水由来のヒ素に曝露されているとの推計もある。米の2期作、3期作が行われるバングラデシュでは、灌漑用水としても地下水を利用しており、米及び米のとぎ汁に使われる井戸水からのヒ素摂取も無視できない。

これほど大規模なヒ素汚染が起こっているもの



図1 台湾における black foot disease 発生地域と下肢の黒色化の症状。

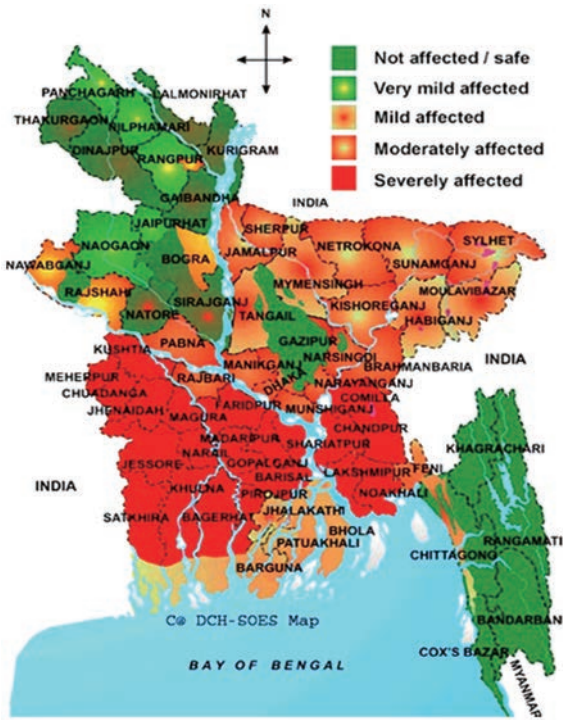


図2 バングラデシュにおけるヒ素汚染。赤と橙で示された地域で井戸水が汚染されている。



図3 バングラデシュヒ素汚染地域住民の皮膚症状。

の、人口統計が十分に整っていないバングラデシュにおいては、地域単位での疾患の発症率、死亡率を評価することが困難である。しかし、国内外の多くの研究チームによる調査により、ヒ素汚染による健康被害の実態が明らかにされつつある。筆者が調査に加わった村においても、村人のほぼ全員に色素沈着、脱色、角化症などの皮膚症状が認められるような状況が現在なお続いている(図3)。

バングラデシュでは、皮膚症状以外にも、高血圧、心臓疾患、肝臓疾患、神経症状、呼吸困難、喘息様症状、および糖尿病など、さまざまな疾患が増加していることが報告されている⁷⁾。さらに、ヒ素汚染が母子の健康に及ぼす影響として、流産、死産、早産の増加、低体重児出産、乳児死亡率の増加などが観察されている。ヒ素曝露を受けた妊婦から生まれた幼児は、下痢、呼吸器疾患などの感染症への罹患率が上昇していることが報告されている⁸⁾。表層水を飲用に用いるのをやめて乳幼児の感染症による死亡が減少したものの、地下水のヒ素汚染によって再び乳幼児の感染症への罹患が増加しているのである。おそらくヒ素によって免疫抵抗力が低下していることが原因と考えられているが、メカニズムはまだ不明である。

筆者は、バングラデシュ北西部のRajshahi大学のHossain教授との共同研究により、バングラデシュ西部のヒ素汚染地域でのさまざまな疾患発症のメカニズムについて検討を行ってきた。患者多発地域、及び対照となる非汚染地域の住民から、毛髪、爪、血液、及び使用する井戸水を採取し、試料中ヒ素濃度と血液中のさまざまな生化学的指標との関係を調べてきた。これまでに、血圧上昇の原因となるエンドセリン(endothelin, 実際にはエンドセリン前駆体のBig endothelin-1(Big ET-1)(図4)), 脂質代謝異常

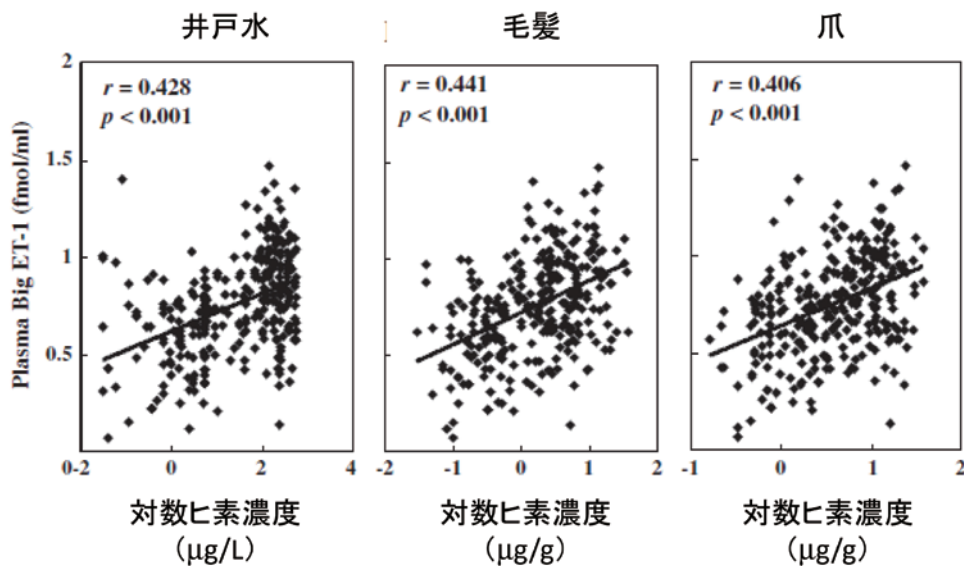


図4 バングラデシュヒ素汚染地域住民の井戸水、毛髪、爪中のヒ素濃度と血中 Big ET-1 濃度との関係。Big ET-1 はエンドセリン前駆体(Hossain *et al.*⁹⁾より改変)。

の指標となる酸化LDL(low density lipoprotein, 低比重リポタンパク), 酸化LDL/HDL比, 炎症の指標となるCRP(C-reactive protein), 血管内皮細胞障害の指標となるICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)及びVCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1), 異常血管新生の指標となるVEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮細胞増殖因子)などの血液生化学検査値と, ヒ素曝露の指標となる井戸水中ヒ素, 毛髪中ヒ素, 爪中のヒ素の濃度と関係を調べてきた^{5), 9), 10)}。その結果, 上記の指標のいずれもが3種類のヒ素曝露指標(井戸水, 毛髪, 爪)と有意な相関を示すことを明らかにしてきた。これらの結果は, ヒ素曝露によって酸化ストレスの亢進, 炎症反応, 脂質過酸化の亢進, 血管内皮細胞の機能異常が生じ, 血圧上昇や動脈硬化を引き起こして, 最終的に心臓血管系疾患を発症する過程を反映するものと考えられる。

近年, バングラデシュのヒ素汚染地域において, 新たに慢性呼吸不全症候群(COPD, chronic obstructive pulmonary disease)や喘息の増加が観察されており, 今後, さらにヒ素曝露との因果関係を調べていく必要がある。

2.3 チリ

南米のチリ北部には7,000年前からヒ素汚染があった証拠が残されている。この地には, エジプトより古い7,000年前からチンチョロ(Chinchorro)文化と呼ばれる文明が存在していた。彼らは子供のミイラを作る風習があったが, 現存するミイラの毛髪から極めて高濃度のヒ素が検出されている¹¹⁾。古代より, アンデス山脈の火山岩から溶出したヒ素が, 雪解け水や雨水と共にこの地域の河川に流れ込んでおり, 地下水だけでなく, 河川水もヒ素で汚染されている。

1958年より, チリ北部の町Antofagastaを中心とする地域では, ヒ素で汚染された河川水を水道水源として利用し始めた。水道水中ヒ素濃度が最も高い地域では, 850 µg/Lのヒ素が検出された。1960年代にヒ素による皮膚障害が現れ始めたため, 1970年にヒ素除去装置が取り付けられ, ヒ素濃度は約100 µg/Lに低下し, さらに10年後には10 µg/L以下に低下した。この間, 約13万人が12年間にわたって水道水からヒ素を摂取した。この曝露状況は, 他のヒ素汚染地域と顕著に異なる。すなわち, 他のヒ素汚染地域のほとんどで地下水を井戸水として摂取しているため, 家庭ごとに井戸水中のヒ素濃度や井戸水の摂取開始時期, 摂取頻度, 摂取期間が異なっている。それに対し, チリ北部でのヒ素汚染地域においては, 他の水源がない状況で水道水にヒ素が混入したため, 住民の全員が同じ時期に一齐にヒ素摂取を開始し, 12年間にわたって一定濃度のヒ素に継続的に曝露され, そして同じ時期に曝露が止まっている。この稀有な状況により, チリにおけるヒ素汚染

に関する調査データは, ヒ素曝露レベルに関して疫学的に信頼性の高いものになった。

ヒ素とがん発症との関係について, 複数の疫学データが報告されている。1989~1993年(高濃度曝露終了19~23年後)の調査で, 汚染地域での膀胱がんのSMRが男で6.0, 女で8.2, 肺がんのSMRが男で3.8, 女で3.1と非常に高い値を示している¹²⁾。肺がんのSMRの高さは喫煙やCOPDでは説明できないものであった。その後, 2000年までの追跡調査を行った結果, 最も肺がんと膀胱がんの死亡リスクが高かったのは高濃度曝露終了から20数年後の1992~1994年であった¹³⁾。しかし, 曝露終了後40年近くたった2007~2010年の調査においてもヒ素曝露群の肺がん, 膀胱がんの罹患リスクは高いレベルを維持していた。肺がんリスクについては, 曝露時の水道水中ヒ素濃度が100 µg/L以上の群で高かった。

さらに, チリの調査では, 出生前と若齢期にヒ素に曝露された場合の疾患リスクが極めて高いことが示されている。水道水へのヒ素混入が起こった1958~1970年の12年間の間に生まれた, あるいは曝露終了時に18歳以下であった子供が30~49歳に達した時期におけるさまざまな疾患による死亡リスクを非汚染地域と比較した結果(図5), 肺がん, 膀胱がん, 腎臓がん, 肝臓がん, 気管支拡張症, 急性心筋梗塞, 慢性腎臓疾患による死亡リスクが高くなっていることが示された¹⁴⁾。

さらに, 高濃度ヒ素曝露終了から約40年たった2007~2010年の調査においても, 非汚染地域の対照群に比べて肺がんと膀胱がんの罹患率が高いことが示された¹⁵⁾。これらのデータは, 出生前と若齢期にヒ素に曝露されると, その後にヒ素への曝露がなくても20~40年後に肺がん, 膀胱がんを発症するリスクが高くなることを示している。

がん以外にも2007~2010年の調査ではヒ素曝露群で高血圧のリスクが高いことが示されている。また, 1958~1970年出生のヒ素曝露群では, 30~49歳での急性虚血性心疾患の死亡率が高かった。さらに, ヒ素曝露地域において肺結核の死亡率が高く, そのピークはヒ素曝露から約20年を経た1982~1986年であった¹⁶⁾。他の肺疾患の罹患率も高いこと

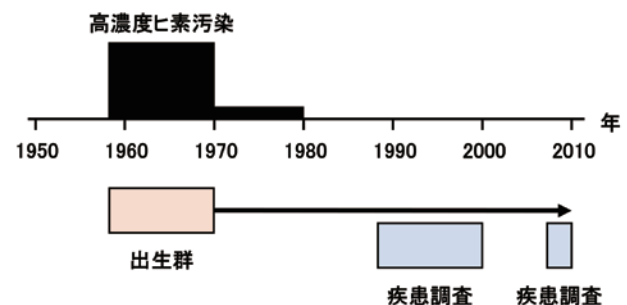


図5 チリ北部におけるヒ素汚染の時期とその時期に出生した住民の疾患調査。

から、ヒ素が免疫能を低下させることで感染症に対する抵抗力を弱めたのではないかと考えられている。

3. ヒ素による健康障害とそのメカニズム

3.1 皮膚症状

皮膚症状は、ほぼすべてのヒ素汚染地域で観察されている。皮膚の色素沈着、白斑、さらに角化症が最も早い時期に現れる。背中、胸、すね、手のひら、足の裏などの日光にさらされない部位に出現する。皮膚症状は、ヒ素中毒の症状で最も早期に出現するため、鋭敏な指標となる。飲料水中のヒ素濃度が50-100 µg/Lから出現し、濃度依存的に出現頻度が上昇する。

3.2 がん

IARC(International Agency for Research on Cancer, 国際がん機構)は、ヒ素の発がん性について class I (人において発がん性が認められる)に分類している。

皮膚がんについては、台湾をはじめ、多くのヒ素汚染地域で観察されている。その多くがボーエン病を含む非メラノーマ性の皮膚がんである。皮膚障害と同様、日光にさらされていない部位に頻発する。ヒ素と紫外線の相互作用により、アポトーシスによる細胞死が促進されることが知られており、日光が当たる部位の皮膚ではがん化した細胞がアポトーシスによって消失している可能性がある¹⁷⁾。しかし、ヒ素による皮膚がん発症メカニズムの全容は未解明である。

肺がんヒ素の関連については、台湾、チリ、アルゼンチン、米国などで確認されている。チリでは、特に出生前と若齢期でのヒ素曝露が20~40年後の肺がんのリスクを上昇させている¹⁵⁾。飲料水中のヒ素濃度が100 µg/L以上の群で肺がんのリスクが上昇することが台湾とチリで報告されている。しかし、チリでは、100 µg/L以下の群をさらに3群に分けると最も高い群(平均58.6 µg/L)でも肺がんリスクが高かった¹⁸⁾。

膀胱がんについては、台湾、チリ、アルゼンチンでヒ素との関連が認められている。肺がん同様、チリでは出生前と若齢期のヒ素曝露が20~40年後の膀胱がんのリスクを上昇させることが観察されている¹⁵⁾。腎盂、尿管、尿管上皮のがんについて、アルゼンチンとチリでヒ素との関連が認められている。最近行われた28の疫学研究に関するメタアナリシス(複数の疫学調査のデータをまとめて評価する研究)により、ヒ素濃度依存的な膀胱がんリスクの上昇が確認されている¹⁹⁾。

肝臓がんについては、台湾での調査で井戸水中ヒ素濃度が640 µg/Lを超える群で肝臓がんのリスクが上昇する、との報告がある。チリにおいて、出生前と若齢期にヒ素曝露を受けた群で、20歳以下の肝臓がんのリスクが約10倍高いことも報告されて

いる。最近行われたメタアナリシスで12の疫学調査を評価した結果、ヒ素曝露による肝臓がん発症の総合的な相対リスクは1.85であった²⁰⁾。

ヒ素による発がん機構は、いまだによくわかっていない。多くの化学発がん物質は、Ames試験のような変異原性試験において強い変異原性を示す。しかし、ヒ素はこのような古典的な意味での変異原性は有していない。しかし、さまざまな実験データから、ヒ素は活性酸素種(Reactive Oxygen Species, ROS)を産生することによってDNAの切断や、遺伝子修復能の抑制を引き起こすなど、広い意味での遺伝毒性を持つことが示されている²¹⁾。また、近年、発がんプロセスに、DNAのメチル化、脱メチル化、ヒストン(histones)のアセチル化などの遺伝子変異を伴わない化学修飾であるエピジェネティックな作用が重要な役割を持つことが示されているが、ヒ素がエピジェネティックな作用を持つことを示す数多くの証拠が提出されている²¹⁾。一方、ヒ素には免疫能を抑制する作用があることから、T細胞やナチュラルキラー細胞などががん細胞を攻撃・排除する腫瘍免疫の能力をヒ素が抑制することで、発がん物質に対する宿主側の抵抗力を弱めている可能性もある。これらの複数の因子の総合的な結果として、多臓器でのがんの誘発が起こっていると考えられる。

近年、無機ヒ素が体内で代謝される際に生じるメチル化ヒ素の一部が発がんにかかわっている可能性が示唆されている。この点については、ヒ素の代謝の項で詳しく述べる。

3.3 心臓血管系疾患

ヒ素汚染地域において心臓疾患の死亡率、罹患率が高いことは、台湾、チリ、バングラデシュなどの調査で報告されている。また、血圧、脈圧の上昇もヒ素汚染地域で観察されている。台湾のBFDは末梢血管障害であるが、根本原因は腹部や下肢の大動脈の動脈硬化である¹⁾。ヒ素が動脈硬化を起こすのであれば、そしてそれが心臓に栄養補給する冠動脈で起これば、虚血性心疾患の発症に至る可能性は十分にある。

動脈硬化、血圧上昇、心臓疾患の発症は、現在、先進諸国の生活習慣病として大きな問題となっている。しかし、どちらかという栄養不良が懸念されるバングラデシュなどのヒ素汚染地域において、これらの血管系障害、そして後述する糖尿病の増加が懸念されているのである。

動脈硬化の要因として、ROS産生による酸化ストレスの増大と抗酸化因子の低下、脂質代謝異常、炎症性サイトカインの増加、免疫担当細胞の浸潤、血管内皮の機能不全、血小板凝集の亢進、増殖因子の過剰発現、などがある。さまざまなヒ素汚染地域において、これらの因子の変化を検出するため、血液生化学的研究が実施されている。しかし、今のとこ

ろ、断片的なデータにとどまっている感は否めない。

筆者は、バングラデシュの Rajshahi 大学のグループとの共同研究により、ヒ素汚染地域の住民から血液、毛髪、爪、使用する井戸水を採取し、心臓血管系の疾患に關与するさまざまな血液中因子について、系統的な測定を行ってきた。また、ヒ素の曝露レベルと血液中因子との量-反応関係を明らかにするため、井戸水のヒ素濃度のみならず、毛髪、爪のヒ素濃度を測定し、ヒ素曝露レベルを総合的に評価した。脂質代謝異常の指標として用いられる LDL, HDL のみならず、酸化 LDL について測定した結果、ヒ素曝露レベルに依存して酸化 LDL が上昇、HDL が減少し、酸化 LDL/HDL の比がヒ素曝露レベルと高い相関を示した⁵⁾。さらに、体内での炎症反応の指標となる CRP の増加、血管内皮への白血球の接着、浸潤に關わる VCAM-1, ICAM-1 の血中濃度の上昇を見出してきた。特に、ヒ素曝露レベルと相関して酸化 LDL/HDL の比が上昇することは、ヒ素曝露による酸化ストレスの亢進と脂質代謝異常との関連を示す重要な知見となった。

ヒ素汚染地域の住民の血圧上昇についても、台湾、バングラデシュ、チリで報告されている。血圧上昇にはさまざまな因子が關与するが、筆者らは血管内皮細胞から分泌されて強い血管収縮作用を有するエンドセリンに注目した。エンドセリン自体は血中での半減期が非常に短いため、その前駆体である Big ET-1 の血中濃度を調べた。その結果、図 4 に示したように、ヒ素曝露の指標(井戸水、毛髪、爪のヒ素濃度)と良好な相関を示した⁹⁾。

3.4 その他の健康影響

ヒ素汚染地域で觀察されているその他の健康影響として、糖尿病、神経症状、感染症、呼吸器疾患、出産への影響などがある。

ヒ素汚染地域で糖尿病(2型糖尿病)の発症が増加していることが、台湾、バングラデシュ、メキシコで報告されている。しかし、調査地域や調査方法によって必ずしも糖尿病との関連が明確でない場合もある。バングラデシュでの調査では、井戸水のヒ素濃度が 300 µg/L 以上のかかなり高濃度汚染でなければ糖尿病との関連は見出せないとの報告もある。糖尿病とヒ素汚染に關するメタアナリシスによると、糖尿病の診断が確実に行われた調査 24 例での総合的な相対リスクは 1.71 であったことが報告されている²²⁾。ヒ素が糖尿病を引き起こすメカニズムについて、多くの実験的研究が行われている。細胞レベルの実験では、ヒ素がインスリン依存的なグルコースの取込みを抑制すること、グルコース刺激によるインスリン分布を抑制することなどが示されている。しかし、まだその全容は解明されていない。

ヒ素は肺がんのみならず、がん以外の肺疾患、呼吸機能の低下、呼吸困難、喘息などのリスクを高める。特に、出生前と若齢期にヒ素曝露を受けると成

長後の肺機能が影響を受けやすい。また、チリではヒ素曝露群において肺結核による死亡率が高まっている¹⁶⁾。これらの背景として、ヒ素による免疫能の低下作用が關与している可能性が高い。

神経症状に關しては、ヒ素曝露によって認知機能、学習機能、記憶能の低下が起こること、特に、小児において影響が強いことが報告されている。しかし、認知機能に關する調査の困難さもあり、明確な結論は得られていない。

ヒ素汚染地域において妊娠、出産、新生児への影響が觀察されている。最近行われたメタアナリシスにより、16 の調査の結果から総合的な相対リスクが求められた²³⁾。その結果、井戸水中ヒ素濃度が 50 µg/L 以上の場合、流産のリスクが 1.98 倍、死産のリスクが 1.77 倍、幼児死亡率が 1.35 倍に上昇することが示された。さらに、バングラデシュでの調査により、出生前後のヒ素曝露により幼児の感染症リスクが増大することが報告されている²⁴⁾。尿中ヒ素濃度が高い群の妊婦から生まれた幼児では、最も低い群に比べて、下気道感染症のリスクが 1.69 倍になること、下痢については 1.20 倍になることが報告されている。胎児期におけるヒ素曝露により免疫能の低下が起こり、幼児の感染抵抗力が低下したものと考えられる。

ヒ素による免疫能の低下は、感染症に対する抵抗力の低下だけでなく、腫瘍免疫の低下、肺機能の低下など、さまざまな疾患に關与する。バングラデシュやチリのヒ素汚染地域の調査結果は、特に、胎児期と若齢期にヒ素曝露を受けた場合に強い影響を受け、幼児期及び成人後に至るまでの免疫抵抗力の低下につながっている可能性を示す。さまざまな実験的研究により、ヒ素はマクロファージの機能低下、B 細胞による抗体産生能の低下、T 細胞の増殖能低下と IL-2 産生能の低下など、それぞれの免疫担当細胞の機能低下によって免疫不全状態を引き起こすことが示されている²⁵⁾。

以上のように、台湾、バングラデシュ、チリ、中国、アルゼンチンなど、それぞれのヒ素汚染域によって現れる症状に差があり、曝露条件や研究手法に差はあるものの、メタアナリシスなどの系統的な統計解析の結果から、皮膚がん、肺がん、膀胱がん、肝臓がん、心臓血管障害、糖尿病、肺疾患と呼吸機能、感染抵抗力の低下などについては、明らかにヒ素摂取との因果関係が認められている。また、胎児期から若齢期におけるヒ素の摂取が成人になってからの疾病発症にも強い影響を及ぼすこと、酸化ストレスや免疫能の低下が種々の疾病発症の根底にあることがわかってきた。

3.5 ヒ素代謝と毒性発現機構

無機ヒ素は、体内でメチル化を受けることで解毒される。図 6 に示したように、メチル基が一つ付加したモノメチルヒ素(monomethylarsonic acid, MMA)と

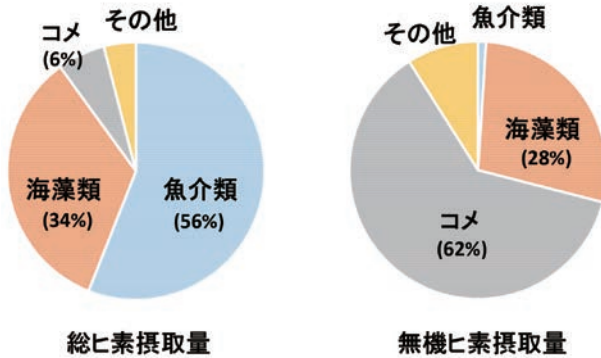


図7 日本人の食品群別ヒ素摂取量の推定。

左：総ヒ素摂取量(2003~2012年，
農水省リスクプロファイルシート)，
右：無機ヒ素摂取量²⁶⁾。

性であり(図6)，魚介類からアルセノベタインを摂取してもほとんど代謝されることなく，尿中に排泄される。図7に示したように，日本人が摂取する総ヒ素の摂取量を食品ごとに調べると，50%以上は魚介類由来である。また，海藻類にはアルセノシュガー(arsenosugar)が多く含まれるが，これもほとんど無毒である。海藻類の中でヒジキは無機ヒ素を含有している。英国ではヒジキは食用禁止となっている。したがって，ヒジキを食べ過ぎないようにすれば日本人において無機ヒ素による健康影響はないだろうとこれまで思われてきた。

しかし，食品に含まれる総ヒ素ではなく，無機ヒ素の含量を調べ，日本人の食品別摂取量をもとに食品ごとの無機ヒ素摂取量を推測した研究が最近報告され，実は米からの無機ヒ素摂取量が無視できないレベルであることが示された²⁶⁾。図7に示したように，日本人の無機ヒ素摂取の約60%は米の摂取に由来するものであった。次に多い海藻類のほとんどはヒジキである。本特集号の他の稿で報告されているように，現在，精米の無機ヒ素濃度の上限値としてWHO/FAO(Food and Agriculture Organization of the United Nations)のcodex委員会から0.2 ppmという値が勧告されている。米の中のヒ素の化学形態は60-80%が亜ヒ酸で，残りのほとんどがDMA^Vである。亜ヒ酸のみならず，DMA^Vにも発がんリスクがあるとの動物実験の結果があるため²⁵⁾，米のヒ素による発がんリスクについては，無機ヒ素のみならず，DMA^Vの寄与についても懸念されている。

一方，国立がんセンターが中心となって行っている大規模コホート研究の一つであるJHPC(Japan Public Health Center-based Prospective Study)により，日本人の総ヒ素摂取量と無機ヒ素摂取量が，がんの罹患率に及ぼす影響が調べられた²⁷⁾。その結果，全臓器のがんとヒ素摂取量との間に関連性は認められなかった。しかし，喫煙者の男性については，総ヒ素摂取量，無機ヒ素摂取量と肺がんとの間に関連性が認められた。

世界のヒ素汚染地域では，飲料水中ヒ素濃度が100 µg/Lを超える状況であり，日本において同様の健康影響が現れる可能性は低いと考えられる。しかし，100 µg/L以下の低レベルのヒ素の影響，食事(米)に由来するヒ素摂取の健康影響については，十分な証拠が積み重ねられているわけではない。また，ヒ素汚染地域の例で見てきたように，ヒ素の影響はがんだけでなく，心臓血管障害，糖尿病，免疫能の低下，更に次世代への影響もあり，今後さらなる調査が必要となるだろう。

引用文献

- 1) Jean J.-S., J. Bundschuh, C.-J. Chen, H.-R. Guo, C.-W. Liu, T.-F. Lin and Y.-H. Chen (2010) *The Taiwan Crisis: a Showcase of the Global Arsenic Problem*, CRC Press.
- 2) Tsen W.-P., H.-M. Chu, S.-H. How, J.-M. Fong, C.-S. Lin and S. Yeh (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *Journal of National Cancer Institute*, 40, 453-463.
- 3) Chen C.-J., M.-M. Wu, S.-S. Lee, J.-D. Wang, S.-H. Chen and H.-Y. Wu (1988) *Arteriosclerosis*, 8, 452-460.
- 4) Yeh S. (1973) Skin cancer in chronic arsenicism. *Human Pathology*, 4, 469-485.
- 5) Karim M. R., M. Rahman, K. Islam, A. A. Mamun, H. Hossain, E. Hossain, A. Aziz, F. Yeasmin, S. Agarwal, Z. A. Saud, F. Nikkon, M. Hossain, A. Mandal, R. O. Jenkins, P. I. Haris, H. Miyataka, S. Himeno and K. Hossain (2013) Increases in oxidized low density lipoprotein and other inflammatory and adhesion molecules with a concomitant decrease in high density lipoprotein in the individuals exposed to arsenic in Bangladesh. *Toxicological Sciences*, 135, 17-25.
- 6) Smith A. H., E. O. Lingas and M. Rahman (2000) Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: A public health emergency. *Bulletin of the World Health Organization*, 78, 1093-1103.
- 7) Yunus F. Md., K. Safayet, P. Chowdhury, A. H. Milton, S. Hussain and M. Rahman (2016) A review of groundwater arsenic contamination in Bangladesh: The millennium development goal era and beyond. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 215.
- 8) Rahman A., M. Vahter, E. C. Ekström and L. Å. Persson (2011) Arsenic exposure in pregnancy increases the risk of lower respiratory tract

- infection and diarrhea during infancy in Bangladesh. *Environmental Health Perspective*, 119, 719–724.
- 9) Hossain E, *et al.*, S. Himeno and K. Hossain (2012) Elevated levels of plasma Big endothelin-1 and its relation to hypertension and skin lesions in individuals exposed to arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 259, 187–194.
 - 10) Rahman M., *et al.*, S. Himeno and K. Hossain (2015) Associations of total arsenic in drinking water, hair and nails with serum vascular endothelial growth factor in arsenic-endemic individuals in Bangladesh. *Chemosphere*, 120C: 336–342.
 - 11) Pringle H. (2009) Arsenic and old mummies: poison may have spurred first mummies. *Science*, 324, 1130.
 - 12) Smith A. H., M. Goycolea, R. Haque and M. L. Biggs (1998) Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *American Journal of Epidemiology*, 147, 660–669.
 - 13) Marshall G., C. Ferreccio, Y. Yuan, M. N. Bates, C. Steinmaus, S. Selvin, J. Liaw and A. H. Smith (2007) Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *Journal of National Cancer Institute*, 99, 920–928.
 - 14) Smith A. H., G. Marshall, J. Liaw, Y. Yuan, C. Ferreccio and C. Steinmaus (2012) Mortality in young adults following in utero and childhood exposure to arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspective*, 120, 1527–1531.
 - 15) Steinmaus C. M., C. Ferreccio, J. A. Romo, Y. Yuan, S. Cortes, G. Marshall, L. E. Moore, J. R. Balmes, J. Liaw, T. Golden and A. H. Smith (2013) Drinking water arsenic in northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 22, 623–630.
 - 16) Smith A. H., G. Marshall, Y. Yuan, J. Liaw, C. Ferreccio and C. Steinmaus (2011) Evidence from Chile that arsenic in drinking water may increase mortality from pulmonary tuberculosis. *American Journal of Epidemiology*, 173, 414–420.
 - 17) Yu H.-S., W.-T. Liao and C.-Y. Chai (2006) Arsenic carcinogenesis in the skin. *Journal of Biomedical Science*, 13, 657–666.
 - 18) Steinmaus C., C. Ferreccio, Y. Yuan, J. Acevedo, F. González, L. Perez, S. Cortés, J. R. Balmes, J. Liaw and A. H. Smith (2014) Elevated lung cancer in younger adults and low concentrations of arsenic in water. *American Journal of Epidemiology*, 180, 1082–1087.
 - 19) Wang W., S. Cheng and D. Zhang (2014) Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality: A meta-analysis. *Environmental Research*, 135, 120–125.
 - 20) Saint-Jacques N., L. Parker, P. Brown and T. JB. Dummer (2014) Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environmental Health*, 13, 44.
 - 21) Bustaffa E., A. Stoccoro and F. Bianchi (2014) Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity. *Archives of Toxicology*, 88, 1043–1067.
 - 22) Sung T.-C., J.-W. Huang and H.-R. Guo (2015) Association between arsenic exposure and diabetes: A meta-analysis. *BioMedical Research International*, Article ID 368087.
 - 23) Quansah R., F. A. Armah, D. K. Essumang, I. Luginaah, E. Clarke, K. Marfoh, S. J. Cobbina, E. Nketiah-Amponsah, P. B. Namujju, S. Obiri and M. Dzodzomenyo (2015) Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspective*, 123, 412–421.
 - 24) Rahman A., M. Vahter, E. C. Ekström and L.Å. Persson (2011) Arsenic exposure in pregnancy increases the risk of lower respiratory tract infection and diarrhea during infancy in Bangladesh. *Environmental Health Perspective*, 119, 719–724.
 - 25) Yoshida K., K. Kuroda, X. Zhou, Y. Inoue, Y. Date, H. Wanibuchi, S. Fukushima and G. Endo (2003) Urinary sulfur-containing metabolite produced by intestinal bacteria following oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Chemical Research in Toxicology*, 16, 1124–1129.
 - 26) Oguri T., J. Yoshinaga, H. Tao and T. Nakazato (2014) Inorganic arsenic in the Japanese diet: daily intake and source. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 66, 100–112.
 - 27) Sawada N., M. Iwasaki, M. Inoue, R. Takachi, S. Sasazuki, T. Yamaji, T. Shimazu and S. Tsugane (2013) Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. *Cancer Causes and Control*, 24, 1403–1415.



姫野 誠一郎 / Seiichiro HIMENO

徳島文理大学薬学部教授。東京大学医学部保健学科・人類生態学研究室出身。北里大学薬学部公衆衛生学研究室を経て現職。カドミウムやマンガンの細胞輸送・毒性発現機構についての細胞・分子レベルでの研究に従事。2010年からバングラデシュ、カンボジアのヒ素汚染地域での野外調査を開始している。Bench to Field Science を目指す。
