

CERI 有害性評価書

砒素及びその無機化合物

Arsenic and its inorganic compounds

<http://www.cerij.or.jp>

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構 (CERI) の責任において、原版である化学物質有害性評価書 (http://www.safe.nite.go.jp/data/sougou/pk_list.html?table_name=hyoka_risk) を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の下では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 一般情報.....	2
3. 物理化学的性状.....	4
4. 発生源情報.....	5
5. 環境中運命.....	11
5.1 土壌中での動態.....	11
5.2 大気中での動態.....	12
5.3 水中での動態.....	12
5.4 環境中での変換及び分解.....	13
5.5 下水処理及び浄水処理による除去.....	14
5.6 生物濃縮性.....	15
6. 環境中の生物への影響.....	15
6.1 水生生物に対する影響.....	15
6.1.1 藻類に対する毒性.....	15
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	16
6.1.3 魚類に対する毒性.....	19
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	22
7. ヒト健康への影響.....	22
7.1 生体内運命.....	22
7.2 疫学調査及び事例.....	25
7.3 実験動物に対する毒性.....	49
7.3.1 急性毒性.....	49
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	50
7.3.3 感作性.....	50
7.3.4 反復投与毒性.....	50
7.3.5 生殖・発生毒性.....	56
7.3.6 遺伝毒性.....	62
7.3.7 発がん性.....	66
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	72
文 献.....	77

1. 化学物質の同定情報

ヒ素は、周期律表 15 族に属する元素であり、13 世紀にマグヌス (A. Magnus) によって発見されたとされる。ヒ素という名称はギリシア語の石黄 (arsenicon) に由来する (大木ら, 1994)。

環境中におけるヒ素及びその化合物は、種々の形態で存在し、これらを区別することは難しい場合がある。そこで、本評価書では、必要に応じて、単体状態のヒ素を「金属ヒ素」、化合物の形態のヒ素を「ヒ素化合物」、金属ヒ素及びその化合物について両者の区分が不明確な場合及び両者を区分しない場合には「ヒ素」とそれぞれ表記する。

本評価書では、ヒ素及びその無機化合物の中から、製造・輸入量及び用途並びに環境中の生物への影響及びヒト健康への影響に関する情報に基づき、以下のヒ素及び代表的な無機ヒ素化合物を採り上げる。

なお、ヒ素の採り得る価数は-3、0、+3 及び+5 であり、本評価書では As(-III)、As(0)、As(III)、As(V)と表記する。また、物質名の表記については、表題では化学物質排出把握管理促進法における名称表記である「砒素」を用いるが、本文中では広く用いられている「ヒ素」を用いることとする。

1.1 化学物質審査 規制法官報公示整 理番号	—	1-35	1-33	—	1-1207
1.2 化学物質排出 把握管理促進法政 令号番号	1-252				
1.3 物質名	ヒ素及びその無機化合物				
	金属ヒ素	三酸化二ヒ素	ヒ酸	五酸化二ヒ素	ヒ化水素
1.4 CAS登録番号	7440-38-2	1327-53-3	7778-39-4	1303-28-2	7784-42-1
1.5 化学式	As	As ₂ O ₃ (As ₄ O ₆)	H ₃ AsO ₄	As ₂ O ₅ (As ₄ O ₁₀)	AsH ₃
1.6 分子量	74.92 (原子量)	197.84	141.94	229.84	77.95

2. 一般情報

物質名 項目	ヒ素及びその無機化合物				
	金属ヒ素	三酸化二ヒ素 注)	ヒ酸	五酸化二ヒ素	ヒ化水素
2.1 別名	砒素、ヒ素(0)	無水亜ヒ酸、 三酸化ヒ素、 ヒ華、 酸化ヒ素(III)	オルトヒ酸、 ヒ酸(V)	無水ヒ酸、 酸化ヒ素(V)	アルシン、 水素化ヒ素、 ヒ化水素(III)
2.2 純度	99.9999% 以上 (高純度品) ¹⁾	99.8 % 以上 (試薬) ¹⁾	ヒ酸として 60%以上 (残りは水) ¹⁾	現在は生産さ れていない ¹⁾ 。	99.999% 以 上 (半導体用) ¹⁾
2.3 不純物	Sb、Cu ¹⁾	Sb、Fe、Pb、 S、Cu ¹⁾	亜ヒ酸塩、塩 化物 ¹⁾		N ₂ 、O ₂ 、H ₂ S ¹⁾
2.4 添加剤または 安定剤	無添加 ¹⁾	無添加 ¹⁾	無添加 ¹⁾		無添加 ¹⁾

注：俗に亜ヒ酸と呼ばれている (化学辞典：大木ら, 1994)。

文献：1；化学物質評価研究機構, 2005

2.5 現在の我が国における法規制^{注1)}

法律名	法律区分名	該当物質
化学物質排出把握 管理促進法	第一種指定化学物質	ヒ素及びその無機化合物
消防法	貯蔵等の届出を要する物質	ヒ素、三酸化二ヒ素、ヒ酸 (オ ルトヒ酸、メタヒ酸)、三塩化 ヒ素
毒劇物取締法	毒物	ヒ素、ヒ素化合物
薬事法	毒薬	ヒ素、その化合物及びそれら の製品
	指定医薬品	三酸化二ヒ素
労働基準法	疾病化学物質	ヒ素及びその化合物、ヒ化水 素
	がん原性化学物質	無機ヒ素化合物
労働安全衛生法	特定化学物質等 (第二類物質、特別管理物 質)	三酸化二ヒ素
	危険物可燃性のガス	ヒ化水素
	名称等を表示すべき危険物及び有害物	三酸化二ヒ素
	名称等を通知すべき危険物及び有害物	ヒ素及びその化合物
	作業環境評価基準 管理濃度：0.003 mg As/m ³	三酸化二ヒ素
環境基本法	水質汚濁に係る環境基準：0.01 mg As/L	ヒ素
	地下水の水質汚濁に係る環境基準：0.01 mg As/L	ヒ素
	土壌汚染に係る環境基準：0.01 mg As/L (溶出試験検液濃度、農用地 (田に限定) に限っ ては、更に、15 mg As/kg 土壌 未満であること。)	ヒ素
水道法	水質基準：0.01 mg As/L	ヒ素及びその化合物
下水道法	水質基準：0.1 mg As/L	ヒ素及びその化合物

法律名	法律区分名	該当物質
水質汚濁防止法	排水基準：0.1 mg As/L	ヒ素及びその化合物
土壤汚染防止法 ^{注2)}	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
土壤汚染対策法	特定有害物質	ヒ素及びその化合物
	土壤溶出量基準：0.01 mg As/L	ヒ素及びその化合物
	土壤含有量基準：150 mg As/kg	ヒ素及びその化合物
船舶安全法	毒物類	金属ヒ素粉末、三酸化二ヒ素、五酸化二ヒ素、三塩化ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸、メタヒ酸)
	高压ガス	ヒ化水素
航空法	毒物	金属ヒ素粉末、三酸化二ヒ素、五酸化二ヒ素
	輸送禁止	三酸化二ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸、メタヒ酸)、ヒ化水素
港則法	毒物類	三塩化ヒ素、ヒ酸 (オルトヒ酸)
	高压ガス	ヒ化水素
廃棄物処理法	特別管理産業廃棄物 判定基準：1 mg As/L (廃酸・廃塩基、含有量) 判定基準：0.3 mg As/L (汚泥など、溶出量)	ヒ素及びその化合物
食品衛生法	残留農薬基準：1.0～3.5 ppm As (値は作物により異なる)	ヒ素及びその化合物
	食品の規格基準：清涼飲料水の成分規格 検出されないこと (As として)	ヒ素及びその化合物
	器具・容器包装の規格基準：金属缶の溶出基準：0.2 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
	乳等が内容物に直接接触する部分に使用するポリエチレン、ポリスチレン等の材質基準：2 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
	乳等が内容物に直接接触する部分に使用する金属缶の溶出基準：0.1 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
	乳等を密栓の用に供する合成樹脂加工アルミニウム箔の内容物に直接接触する部分に使用する合成樹脂の材質基準：2 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
	おもちゃの規格基準：うつし絵、折り紙、塩化ビニル樹脂塗料、ポリ塩化ビニルを主体とする材料、ポリエチレンを主体とする材料の溶出基準：0.1 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
	洗剤の成分規格：0.05 ppm As ₂ O ₃	ヒ素及びその化合物
高压ガス保安法	液化ガス	ヒ化水素
	可燃性ガス	ヒ化水素
	毒性ガス	ヒ化水素

注1：1章で採り上げた物質については調査した。

注2：正式名は、農用地の土壤の汚染防止等に関する法律

参考：温泉法：ヒドロヒ酸イオン含有量 1.3 mg/kg 以上

メタ亜ヒ酸含有量 1 mg/kg 以上

3. 物理化学的性状

物質名 項目	ヒ素及びその無機化合物							
	金属ヒ素			三酸化二ヒ素		ヒ酸	五酸化二ヒ素	ヒ化水素
	黄色ヒ素	灰色ヒ素	黒色ヒ素	アルセライト	クローデタイト			
外観	黄色固体 ²⁾	灰色固体 ¹⁾	黒色 ²⁾	白色固体 ¹⁾	白色固体 ¹⁾	データなし	白色固体 ¹⁾	無色気体 ¹⁾
結晶系	立方晶系 ²⁾	三方晶系 ²⁾	無定形 ²⁾	立方晶系 ^{1,2)}	単斜晶系 ^{1,2)}	単斜晶系 ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾	(非晶質) ¹⁾	該当せず
融点(°C)	データなし	817(三重重点) (3.7MPa) ^{1,6)}	データなし	274 ¹⁾	313 ¹⁾	35.5 ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾	315(分解) ^{1,2,6)}	-116 ¹⁾
沸点(°C)	データなし	603(昇華点) ¹⁾ 613(昇華点) ²⁾	データなし	460 ¹⁾		160 (脱水) ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾	なし	-62.5 ¹⁾
密度(g/cm ³)	1.97 ²⁾	5.75 ¹⁾ 5.73 ²⁾	4.73 ²⁾	3.86 ¹⁾	3.74 ¹⁾	2.0~2.5 ⁶⁾	4.32 ¹⁾	3.18 g/L ¹⁾
溶解性	データなし	水:不溶 ¹⁾	データなし	水: 20.5 g/kg H ₂ O (25°C) ¹⁾ 水: 37g/L(20°C) ⁶⁾		水: 3,020g/L(12.5°C) ⁶⁾ 水: 易溶 ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾	水: 658 g/kg H ₂ O (20°C) ¹⁾ 水: 1,500 g/L(16°C) ⁶⁾	水: 難溶 ¹⁾
	データなし	硝酸: 可溶 ⁶⁾	データなし	データなし	エタノール: 不溶 ¹⁾ 希酸、塩基: 可溶 ¹⁾	エタノール: 可溶 ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾	エタノール: 易溶 ¹⁾ 酸: 可溶 ⁶⁾	エタノール: 難溶 ²⁾ 塩基: 難溶 ²⁾
換算係数 ^{注)}	1.000			0.757		0.528	0.652	0.961
その他	無臭 ⁶⁾			無臭 ⁶⁾ 無定形のガラス状のものもある ³⁾ 。 水に溶解して亜ヒ酸となる ³⁾ 。 pKa=9.23、12.13、13.40 (As(OH) ₃) ⁵⁾ pKa=9.28 (10°C) ⁴⁾		潮解性 ($\text{H}_3\text{AsO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$) ²⁾ 水液中のみで存在 ¹⁾ pKa=2.20、6.97、11.53 ⁵⁾ pKa=2.2223、6.760 (25°C) ⁴⁾	潮解性 ²⁾ 水に溶解してヒ酸となる ^{2,3)} 。 熱すると酸素を失ってAs ₂ O ₃ となる ^{2,3)}	ニンク様不快臭 ²⁾ 300°Cで分解 ²⁾

注: 換算係数 = (ヒ素の原子量 × ヒ素化合物中のヒ素の数) / ヒ素化合物の分子量

文献: 1: Lide, 2003

2: 化学便覧: 日本化学会, 1993

3: 化学辞典: 大木ら, 1994

4: Dean, 1999

5: NAS, 1977

6: 化学物質評価研究機構, 2005

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等 (図 4-1)

ヒ素及びその無機化合物のうち、主として製造・使用されるのは金属ヒ素及び三酸化二ヒ素である。

ヒ素は銅、鉛、亜鉛等の製錬プロセスにおける副生成物として回収される。これらの非鉄金属製錬工程でヒ素は酸化されて三酸化二ヒ素となり、排ガス中に蒸気として含まれ、排ガス温度の低下につれて凝固し煙灰に付随して沈降する。煙灰をばい焼して粗三酸化二ヒ素を得て、さらに昇華して純度 99.9%の精製三酸化二ヒ素とする。三酸化二ヒ素を塩素化後、得られた三塩化ヒ素を水素還元することで化合物半導体に用いられる高純度ヒ素 (>99.9999%) を製造する (金属時評, 2002)。

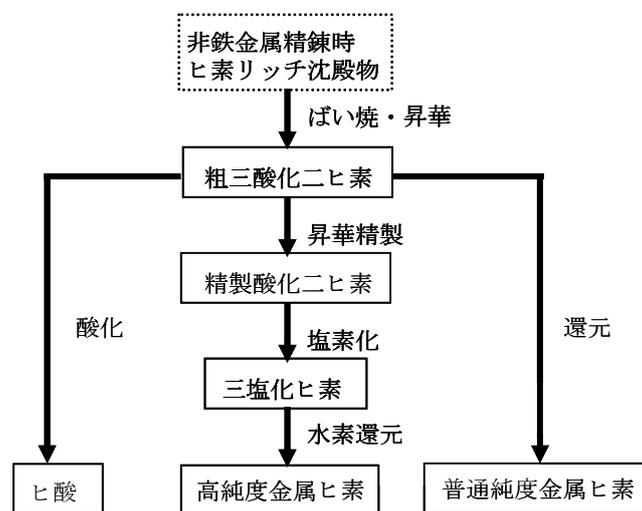


図 4-1 ヒ素の製錬プロセス
(金属時評, 2002 より一部抜粋)

以下にヒ素及びその無機化合物の製造量・輸入量等を示す。

a. 三酸化二ヒ素 (表 4-1)

三酸化二ヒ素の国内製造量は調査した範囲内では得られていない。国内で消費する三酸化二ヒ素の大部分は中国及び米国から輸入されたものである (工業レアメタル, 2004)。表に示した値は、三酸化二ヒ素中のヒ素純分換算比率を 0.76 (3.参照) としてヒ素純分に換算したものである。1999 年から 2003 年までの 5 年間の輸入量は減少傾向にある。

表 4-1 三酸化二ヒ素の輸入量 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
輸入量	796	680	603	554	491

(工業レアメタル, 2004)

三酸化二ヒ素のヒ素純分換算比率: 0.76

b. 金属ヒ素 (表 4-2)

金属ヒ素は三酸化二ヒ素を製錬して得られる (図 4-1 参照)。国内で製造されるのは高純度金属ヒ素 (>99.9999%) であり、輸入される金属ヒ素は普通純度 (99%) のものが大半を占める (工業レアメタル, 2004; 財務省; 2005)。

表 4-2 金属ヒ素の製造・輸出入量等 (トン)

年	1999	2000	2001	2002	2003
製造量 ¹⁾	55	75	45	60	68
輸入量	103	45	<0.5	3	42
輸出量	28	42	29	6	5
国内供給量 ²⁾	130	78	16	57	105

(製造量; 工業レアメタル, 2004; 輸出入量; 財務省, 2005)

1) 国内販売量

2) 国内供給量 = 製造量 + 輸入量 - 輸出量とした。

<0.5: 0.5 トン未満

c. その他の無機ヒ素化合物

ヒ酸、五酸化二ヒ素及びヒ化水素の製造量・輸入量等は調査した範囲内では得られなかった。なお、五酸化二ヒ素は現在国内では製造されていないと報告されている (化学工業日報, 2005)。

4.2 用途情報

ヒ素及びその無機化合物の用途を以下に示す。

a. 三酸化二ヒ素

三酸化二ヒ素は金属ヒ素の出発原料となる (4.1 参照)。また、液晶ガラスや鉛ガラス製造時の清澄剤 (消色剤・消泡剤) として用いられているが、近年では酸化アンチモンへの代替化が進んでいる (金属時評, 2002; 製品評価技術基盤機構, 2004)。三酸化二ヒ素はかつてはシロアリ防除剤や、木材防腐剤の CCA (銅、クロム、ヒ素化合物が配合されたもの) に使用されていたが、ヒ素の有害性や、建材の再資源化の過程で六価クロム及びヒ素が環境中へ放出されるおそれがあることから、近年ではこれらの用途への使用はほとんどない (金属時評, 2002; 国土交通省, 2005)。その他、限定された用途ではあるが、急性前骨髄球性白血病等の治療薬として輸入され、使用されている (日本新薬, 2004)。

b. 金属ヒ素 (表 4-3)

金属ヒ素の主な用途は GaAs 等の化合物半導体合成用である。このために使用される金属ヒ素は純度が 6N (99.9999 %) 以上の高純度のものであり、純度が 5N (99.999%) のものは、半導体ガラス (カルコゲナイトガラス) 合成用に用いられる。普通純度 (99%) のものは、銅や鉛に添加され、銅合金の張力改善や鉛蓄電池の改質に用いられている。そのほかの用途として、赤外線透過ガラス (硫化ヒ素ガラス、セレン化ヒ素ガラス) 用に用いられている。

化合物半導体用途における需要は堅調な一方、そのほかの用途での消費量は近年減少している (金属時評, 2002)。

表 4-3 金属ヒ素の用途

ヒ素純度	用途		最終製品	
>99.9999%	化合物半導体 (GaAs など), ドーパント材	オプト デバイス	可視 LED	自動車用ランプ、プリンタ
			赤外 LED	フォトカプラ ¹⁾ 、センサ
		電子 デバイス	半導体 LD	CD・DVD・レーザーディスク・光磁気ディスクドライブの光学部品、レーザープリンタ
			FET	携帯電話
99.999%	赤外線透過ガラス (As ₂ S ₃ , As ₂ Se ₃)		赤外線分光器、赤外線ガス分析装置	
	半導体ガラス		撮影管材料、レーザープリンタ、コピー機感光体	
99%	合金 (銅、鉛) 添加剤		自動車用鉛蓄電池	

(金属時評, 2002)

LED: 発光ダイオード、LD: レーザーダイオード、FET: 電界効果トランジスタ

c. その他の無機ヒ素化合物

ヒ酸は、ヒ酸塩の原料として使用される。またヒ化水素は、GaAs 半導体の製造原料として使用される。五酸化二ヒ素は現在国内では製造されていない (化学工業日報, 2005)。

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 15 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2005a) (以下、2003 年度 PRTR データ) を整理する。ヒ素及びその無機化合物は、ヒ素純分に換算して届出または推計することとなっており、2003 年度にはヒ素純分に換算して 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 9 トン、公共用水域へ 22 トン排出され、事業所において 6,468 トンが埋め立てられ、廃棄物として 183 トン、下水道に 22 kg 移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 435 kg の排出量が推計されている。非対象業種、家庭、移動体からの排出量は推計されていない。

¹⁾ 入力信号と出力信号を電気的には絶縁しながら、光を使用して信号を伝達する素子。ノイズを伝えにくい特性がある。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量 (表 4-4)

届出対象業種からのヒ素及びその無機化合物の排出・移動量のうち、事業所における埋め立て分を除くと、廃棄物としての移動量が最も多く、次いで公共用水域への排出が多い。また、下水道業からの排出が全体の約4割を占めるが、これは下水処理施設で処理後、公共用水域へ排出されるヒ素及びその無機化合物の量である。

なお、排出量及び移動量はヒ素及びその無機化合物について算出し、届け出ることになっているが、「ヒ素及びその化合物」について測定項目を定める下水道法、水質汚濁防止法に基づく分析結果を使用して排出量及び移動量を算出する場合があります、その場合の排出量及び移動量にはPRTR対象外の有機ヒ素化合物が含まれる可能性がある。

表 4-4 ヒ素及びその無機化合物の届出対象業種別の排出量及び移動量
(2003年度実績)(トン/年)

業種名	届出					届出外 排出量 ³⁾ (推計)	届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量			排出計 ^{2),3)}	割合 ³⁾ (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道			
非鉄金属製造業	9	9	0	37	<0.5	0	19	59
下水道業	0	12	0	<0.5	0	—	12	38
産業廃棄物処分業	0	<0.5	0	0	0	0	<0.5	1
金属鉱業	0	<0.5	0	0	0	—	<0.5	1
窯業・土石製品製造業	<0.5	<0.5	0	108	0	<0.5	<0.5	0
一般廃棄物処理業	<0.5	<0.5	0	0	<0.5	—	<0.5	0
化学工業	<0.5	<0.5	0	18	0	—	<0.5	0
電気機械器具製造業	0	<0.5	0	15	<0.5	<0.5	<0.5	0
電気業	0	<0.5	0	0	0	—	<0.5	0
その他 ¹⁾	<0.5	0	0	4	0	0	<0.5	0
合計 ²⁾	9	22	0	183	<0.5	<0.5	31	100

(経済産業省, 環境省, 2005a, b)

1) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。

2) 四捨五入のため、表記上、合計が合っていない場合がある。

3) 埋立による排出量は含んでいない。

0.5トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

—: 推計されていない。

4.3.2 その他の排出源

2003年度PRTRデータで推計対象としている以外のヒ素及びその無機化合物の排出源について記述する。ヒ素及びその無機化合物の排出源として自然発生源及び人為発生源がある。

a. 自然発生源

ヒ素の自然発生源として、以下の報告がある (ATSDR; 2000, IPCS, 2001)。

ヒ素は、ヒ酸塩、硫化物、硫塩鉱物、ヒ化物、亜ヒ酸塩または元素として、多くの鉱物中に含まれる。最も一般的なヒ素鉱物は硫ヒ鉄鉱 (FeAsS) であり、種々の鉱床中に存在する。鉱床が存在する地域の土壌におけるヒ素濃度は数 mg/kg から 100 mg/kg 以上に達する。ヒ素を含有する鉱石の風化作用によりヒ素は土壌へ、次いで水域へ移行する。ヒ素に汚染されていない地域の表層水や地下水中のヒ素濃度は、1~10 μ g As/L であるが、土壌からの溶出による地下水汚染が世界的に深刻な問題となっているインドの西ベンガル州やバングラディッシュでは、1 mg As/L を超えることがある。

また、ヒ素は土壌粒子の巻き上げ、火山活動、森林火災、海塩粒子の巻き上げ、植物の成長、生物活動に伴い大気へ排出される。

b. 人為発生源

ヒ素は石炭中、石油中に含まれ、日本に最も多く輸入されているオーストラリア産の石炭中濃度は平均 3 ppm、また、世界各国の原油中のヒ素濃度は 0.01 未満~0.50 ppm であり (製品評価技術基盤機構, 2004)、これらの化石燃料を燃焼させる火力発電所等よりヒ素が大気中へ排出されると報告されている (ATSDR, 2000)。

海外ではヒ素化合物が木材防腐剤や農薬として使用されている国があり、木材の燃焼や農薬の散布によりヒ素化合物が大気及び土壌へ排出されるという報告がある (IPCS, 2001)。

また、日本国内でもかつて無機ヒ素化合物を含む木材防腐処理剤 CCA で処理した建築用材が用いられていたことがあり (4.2a 参照)、建築廃棄物の焼却により、ヒ素を含む有毒なガスが大気中へ排出される可能性が懸念されている。建設工事に係る資材の再資源化等に関する法律 (建設リサイクル法) における基本方針においては、CCA 処理木材について適切な焼却または埋立てを行う必要があることが示されている (国土交通省, 2005)。

一方、地熱発電の貯水槽中において通常のレベルの 1,000 倍の濃度のヒ素が検出されるという深刻なヒ素汚染が報告されている。その他の排出源として、都市ゴミの焼却、下水汚泥の不法投棄、肥料の使用に伴う排出が報告されている (ATSDR, 2000)。

自然発生源あるいは人為発生源から環境中へ排出されるヒ素化合物は、主として無機化合物として排出されると報告されている (ATSDR, 2000)。

c. 食物、飲料水、たばこ

ヒ素はほとんどの食物中に、無機ヒ素化合物あるいは有機ヒ素化合物として含まれる。最も多くヒ素を含むのが魚介類で、平均 1,662 μ g As/kg のヒ素が含まれる。また、肉類には平均 24.3

$\mu\text{g As/kg}$ 、乳製品には平均 $3.8 \mu\text{g As/kg}$ 、野菜類には平均 $7.0 \mu\text{g As/kg}$ 、果物類には平均 $4.5 \mu\text{g As/kg}$ のヒ素が含まれると報告されている。

飲料水中のヒ素の濃度は地域によって異なり、一般的には $5 \mu\text{g As/L}$ 未満であるが、a.で述べたように、土壌にヒ素を多く含む地域では飲料水として使用する地下水が汚染されて深刻な問題となる場合もある。

また、ヒ素はたばこの主流煙中に含まれ、喫煙とともに大気中へ排出される可能性がある (IPCS, 2001)。

4.4 環境媒体別排出量の推定 (表 4-5)

2003 年度 PRTR データに基づく届出対象業種の届出外事業者からの排出量については、届出データにおける業種ごとの大気、公共用水域、土壌への排出割合を用いて、その環境媒体別の排出量を推定した。また、自然発生源からの排出や化石燃料の燃焼、都市ゴミ焼却、廃木材焼却等に伴う排出については、定量的なデータが不足しているため、ここでは考慮しない。

以上のことから、ヒ素及びその無機化合物はヒ素純分に換算して 1 年間に全国で、大気へ 9 トン、公共用水域へ 22 トン排出され、土壌への排出はないと推定した。

表 4-5 ヒ素及びその無機化合物の環境媒体別排出量 (2003 年度実績) (トン/年)

排出区分	大気	公共用水域	土壌
対象業種届出 ¹⁾	9	22	0
合計	9	22	0

(製品評価技術基盤機構, 2006)

1) 大気、公共用水域、土壌への排出量は、業種ごとの届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。

環境媒体別排出量は、ヒ素純分に換算した値である。

埋立による排出量は含んでいない。

また、公共用水域へ排出される届出排出量 22 トンのうち、排水の放流先が河川と届け出られている排出は 9 トンであり (経済産業省, 2005)、河川への排出よりも海域への排出のほうが多い。

4.5 排出シナリオ

ヒ素及びその無機化合物の環境への排出源としては自然発生源と人為発生源がある。

地殻中のヒ素は、鉱石の風化作用により土壌へ、次いで水域へ移行する。また、土壌粒子の巻き上げ、火山活動、森林火災、海塩粒子の巻き上げ、植物の成長、生物活動等に伴い大気中へ排出される。

主たる人為発生源としては、非鉄金属 (銅、亜鉛、鉛等) の製錬プロセスから大気及び水域への排出が考えられる。また、化石燃料の燃焼や、都市ゴミの焼却、生活排水等からも大気及び水域へ排出されることがある。

5. 環境中運命

ヒ素は自然界に存在する元素であり、クラーク数 (地下 16 km までの岩石圏に水圏と気圏を加えた範囲における元素の存在度) は $5 \times 10^{-4}\%$ (5 mg As/kg 相当) であり、全元素中 49 番目である (不破, 1986)。ヒ素には、質量数が 68~80 の同位元素が存在するが、天然で安定な同位元素は ^{75}As 一つのみである (ATSDR, 2005)。

ヒ素は堆積岩、火成岩及び変成岩にも含まれており、岩石のヒ素含有量は、1.5 mg As/kg (花崗岩)~10 mg As/kg (泥板岩) であり、地殻のヒ素含有量は、大陸の地殻では 3.1 mg As/kg、海洋の地殻では 1.5 mg As/kg である (Merian et al., 2004)。ヒ素の地殻中での平均濃度として、2~5 mg As/kg との報告 (ATSDR, 2005) や、2.1 mg As/kg との報告 (寺島ら, 2002) もある。主なヒ素鉱物として、鶏冠石 (As_4S_4)、石黄 (雄黄) (As_2S_3)、硫ヒ鉄鉱 (FeAsS) などの硫化鉱物、ヒ華 (AsO_3) などの酸化鉱物、スコロド石 [$\text{Fe}(\text{AsO}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$] などのヒ酸塩鉱物、自然ヒ素 (As) などがある (日本地質学会環境地質研究委員会, 1998)。

ヒ素の究極的起源は、ヒ素鉱物の風化及び火山活動に関連した熱水や噴気などによるものであり、沖積世堆積物を滞水層とする地域では、ヒ素を含む硫化鉱物の酸化作用によりヒ素が水に溶解し、または懸濁粒子に吸着されて堆積物に集積し、地下水ヒ素汚染の原因となっている地域もある。ヒ素は複数の電荷状態 [$\text{As}(\text{III})$ 、 $\text{As}(\text{V})$ 、 $\text{As}(-\text{III})$] を採り得、地表近くでは、 $\text{As}(\text{III})$ 、 $\text{As}(\text{V})$ が一般的に見出される (吉村ら, 2003)。

なお、1990 年代半ばの全地球的なヒ素の大気中への放出量は、自然由来 (土壌粉じん、火山活動など) が 12,000 トン As/年、産業活動由来 (化石燃料の燃焼、非鉄精錬など) が 5,000 トン As/年であり、産業活動に伴うヒ素の放出割合は自然由来の約 42%に相当するとしている (Pacyna and Pacyna, 2001)。

5.1 土壌中での動態

地球における土壌中のヒ素の平均濃度は、砂状土壌では 4.4 mg As/kg、沈泥土壌やローム土壌では 8.4 mg As/kg、その他の土壌では 9 mg As/kg との報告がある (Merian et al., 2004)。

関東平野の沖積層土壌では、ヒ素濃度は 12.5 mg As/kg であり、平均的な地殻中のヒ素濃度を 2.1 mg As/kg とすると、濃縮係数 (土壌中元素濃度/地殻中元素濃度) は 5.85 となる。この原因として、生物濃縮、海水の影響、風化・続成作用の影響、広域風成塵の混入等が考えられ、ヒ素の土壌中濃度が地殻中濃度よりも大きくなるとしている (寺島ら, 2002)。

別の報告では、窒素 (濃縮係数: 80)、炭素 (42)、ヨウ素 (36)、臭素 (27)、セレン (9)、ビスマス (7)、ヒ素 (5)、硫黄 (3)、カドミウム (3) としている。窒素、炭素、硫黄は、それらの元素を含む生物遺体が土壌に加わったためであるが、ヒ素を始めとするその他の元素の場合には理由は分からないとしている (浅見, 2001)。

土壌水溶液中ではヒ素は、陽イオンの状態では As^{3+} として、陰イオンの状態では H_2AsO_4^- 、 HAsO_4^{2-} 、 H_2AsO_3^- として存在する (Merian et al., 2004)。

尿尿を含む肥料により土壌微生物を活性化させて繁殖を促進させることによって酸化還元電位に影響を与え、環境が還元状態に変わることにより、ヒ素の溶出が促進されることを予測し

ている(赤井ら, 2001)。また、炭酸イオンは天然水に含まれる重要な成分であり、土壌からヒ素を溶出させる実験を行い、ヒ素溶出量の多い順に $\text{Na}_2\text{CO}_3 > \text{NaHCO}_3 > \text{K}_2\text{SO}_4 > \text{NaNO}_3 > \text{純水}$ であることを示し、高濃度の Na_2CO_3 による土壌中のヒ素の溶出は相当大きいとしている(Pantsar-Kallio and Manninen, 1997)。過去の事例ではあるが、ヒ素殺虫剤で汚染された果樹園の土壌について調査し、肥料として用いられている硫酸アンモニウムはヒ素の溶出にはほとんど影響を与えないが、リン酸アンモニウムやリン酸カルシウムは土壌中のヒ素の溶出を促進させることが報告されている(Peryea, 1991)。リン酸イオンはヒ素オキソアニオンと競合してイオン交換するためと推定される。

5.2 大気中での動態

ヒ素は自然界ではほとんどが土壌中に存在するので、大気中には風による粉じんの巻上げにより存在することになる。また、火山活動により大気中に放出される。無機態のヒ素は土壌中の微生物により蒸気状態となり得るアルキルヒ素化合物となり、大気中に放出される(Schroeder et al., 1987)。

また、ヒ素は海水や樹木にも含まれており、海水の飛沫の巻上げや森林火災により大気中に放出される。ヒ素を含有する鉱物の採鉱・精錬、農薬散布、石炭・石油・木材の燃焼、都市下水の焼却、火力発電等によってヒ素は大気中に放出される(Pacyna, 1987)。

大気中へのヒ素の放出は、大部分が As(III) の蒸気または粒子状物質であり、メチル化されたヒ素はほとんどない(Pacyna, 1987)。As(III) は主に三酸化二ヒ素であるとの報告があり(U.S. EPA, 1982)、通常の大気中では、As(III) の一部は酸化されて As(V) となり、As(III) と As(V) の混合物として存在する。無機態のヒ素は光分解され難いとしている(Callahan et al., 1979)。

大気中のヒ素濃度については、極地方などでは $0.007 \sim 1.9 \text{ ng As/m}^3$ 、その他の地方では $1.0 \sim 28 \text{ ng As/m}^3$ 、都市では $2 \sim 2,320 \text{ ng As/m}^3$ であったとの報告がある(Schroeder et al., 1987)。また、2002～2003年度の東京都の大気中におけるヒ素及びその化合物の年平均濃度は、区部の8か所平均で $1.0 \sim 1.2 \text{ ng As/m}^3$ 、多摩部の4か所平均で $1.1 \sim 1.5 \text{ ng As/m}^3$ 、檜原村(バックグラウンド)で $0.7 \sim 1.1 \text{ ng As/m}^3$ との報告もある(東京都環境局, 2005)。

5.3 水中での動態

ヒ素の水域への流入は、土壌や岩石の風化や火山地帯で起きると考えられる。また、土壌や鉱物からの地下水への流出も考えられるとしている(ATSDR, 2005)。

ヒ素は複数の電荷状態 [As(III)、As(V)、As(-III)] を採り得るが、地表近くでは As(III)、As(V) として一般的に見出される(吉村ら, 2003)。通常、地表近くの地下水などの酸化状態では、ヒ素は主に+5 価のヒ酸イオンが安定であり、嫌気的な底質などの還元状態では、ヒ素は主に+3 価の亜ヒ酸イオンが安定であるが、ヒ素の酸化-還元状態間の変化速度は比較的遅い(半減期 $0.4 \sim 7$ 日) ので、ヒ素種の割合は実際には期待されるようには変化していない(ATSDR, 2005)。また、水中ではヒ素は単独の陽イオンとして挙動するのではなく、酸素との親和力が大きいので酸素と結合して、As(V) はヒ酸 (H_3AsO_4) として、As(III) は亜ヒ酸 (H_3AsO_3) として存在する。pH や酸化還元電位に応じて、ヒ酸は H_2AsO_4^- 、 HAsO_4^{2-} 、 AsO_4^{3-} 、亜ヒ酸は H_2AsO_3^- 、 HAsO_3^{2-} 、

AsO_3^{3-} に解離する (吉村ら, 2003)。ヒ素のオキソアニオンは、鉄、マンガン、アルミニウムなどの酸化物・水酸化物などの表面に吸着して、沈殿物や水中の懸濁物として存在している (吉村ら, 2003)。

水深の浅い琵琶湖の南部では、夏季に全ヒ素濃度が冬季の 2~4 倍になるとの報告があり、夏季には湖底に堆積した藻類の微生物分解が起こり、湖底では溶存酸素が消費され堆積物表面や間隙が還元状態となり堆積物からヒ素が放出されたためとしている (Sohrin et al., 1997)。海水中のヒ素濃度を調べ、塩分濃度と溶解ヒ素濃度の関係を実験的に求めたところ、ヒ素濃度は塩分濃度 0.8% で最大となり、塩分濃度 3.3% の海水の約 2.5 倍となった (Andreae and Andreae, 1989)。このことから汽水域ではヒ素の濃度が高くなることが示唆される。

嫌気性条件下の地下水では、炭酸水素イオンとヒ素炭酸塩錯体を形成し、岩石中の硫化物の分解を促進し、ヒ素を溶脱させるのに寄与している可能性を示唆している (Kim et al., 2000; Lee and Nriagu, 2003)。炭酸イオンの濃度が大きい地域では、ヒ素汚染との関与を考慮すべきとしている (Kim et al., 2000)。

河川中のヒ素濃度としては、約 $1 \mu\text{g As/L}$ (世界の主要河川中の平均値) との報告 (不破, 1986) や約 $1.7 \mu\text{g As/kg}$ (Merian et al., 2004) との報告がある。一方、海水中のヒ素濃度としては、約 $2.3 \mu\text{g As/L}$ との報告 (不破, 1986)、約 $1.6 \mu\text{g As/kg}$ (深層海水) との報告 (Merian et al., 2004)、 $1.2 \mu\text{g As/kg}$ (北部太平洋海水) との報告 (Nozaki, 1997) がある。我が国のバックグラウンド濃度としては、土壌で $3\sim 10 \mu\text{g As/kg}$ 、海水 $0\sim 10 \mu\text{g As/L}$ 、雨水 $0\sim 14 \mu\text{g As/L}$ と極微量であるとの報告 (日本環境管理学会, 2004) や、我が国の温泉 190 か所における温泉水中のヒ素の平均濃度は 0.3 mg As/L であるとの報告もある (山県, 1977)。

5.4 環境中での変換及び分解

ヒ素は非生物的に分解されないが、五酸化ヒ素は、潮解性があり、水に溶解してヒ酸となる (大木ら, 1994)。ヒ酸の pKa_1 は 2.20 であり、 pKa_2 は 6.97 である (3章参照) ことから考えて、ヒ酸は、酸性の環境水中では大部分が、中性付近の環境水中では約半数が解離した HAsO_4^{2-} として存在すると推定される。三酸化二ヒ素は、水に溶解して亜ヒ酸となる (大木ら, 1994)。亜ヒ酸の pKa_1 は 9.23 (3章参照) であることから、中性付近の環境水中では亜ヒ酸はほとんどが未解離の H_3AsO_3 として、塩基性になると一部が解離状態の H_2AsO_3^- として存在すると推定される。

ヒ素は生分解されないが、生物活動はヒ素のメチル化や酸化に関与する。ヒ素は、鉄、銅、イオウと結合した状態でもバクテリアによって酸化されることが実験により確認されており、鉄酸化バクテリア *Thiobacillus ferrooxidans* TM は、鉄を添加しない培地条件下で、三硫化二ヒ素を酸化して亜ヒ酸やヒ酸を生成 (Silverman and Lundgren, 1959) し、溶液中へのヒ素の溶出量は、バクテリア不在時よりも 3 倍程度多いことが示された。この鉄酸化バクテリアは、硫ヒ鉄鉱 (FeAsS) や硫ヒ銅鉱 (Cu_3AsS_4) を酸化するが、鶏冠石 (As_4S_4) を酸化しない (Ehrlich, 1964)。表流水中でバクテリアは、ヒ素の酸化反応に関わっており、As(III) を一旦ジメチルヒ素としてから、次にそれを酸化して As(V) とするメカニズムを培養実験で示した (Sanders, 1979)。亜ヒ酸を酸化する能力を持つ 34 の菌株が単離され、その中で *Pseudomonas acidovorans-arsenoxydans* YE56 は詳しく調べられ、好氣的条件下では亜ヒ酸をヒ酸に酸化するが、嫌氣的条件下では亜

ヒ酸はヒ酸に酸化されないことが確認された。生物にとって、亜ヒ酸はヒ酸よりも毒性が強いので、亜ヒ酸の酸化は一種の防護作用である (Cullen and Reimer, 1989)。しかし、ヒ酸の還元でより毒性の強い物質が作られるが、水環境中に普通に棲息する *Pseudomonas fluorescens* は好気的条件下及び嫌気的条件下でヒ素を還元する (Myers et al., 1973)。

また、*Anabaena oscillaroides* によるヒ酸から亜ヒ酸への還元が報告されており、ニュージーランドの Waikato 川では秋・冬はヒ酸濃度が 30~80 mg/m³ と非常に高いのに、春・夏は亜ヒ酸が卓越するのはこのバクテリアが関係しているとしている (Cullen and Reimer, 1989)。堆積物中においても、バクテリアによるヒ素の化学的形態の変化は重要であり、バクテリア自身の代謝のために As(V) を還元して As(III) に換えることは確認されている (Harrington et al., 1998)。カナダのフィヨルド堆積物の間隙水に含まれるヒ素は、約 90%が無機態ヒ素であるが、残りはモノメチルヒ素等の有機態ヒ素であり、この有機態ヒ素は生物化学的作用により形成されたとの報告 (Reimer and Thompson, 1988) や、オーストラリアの土壤中におけるバクテリアによる有機態ヒ素の形成に関する報告 (Kuehnelt et al., 1997) などがある。

耕土中に棲息する菌類の *Scopulariopsis brevicaule* は、亜ヒ酸及びヒ酸を共にメチル化することが、菌類の *Candida humicola* は無機態ヒ素をメチル化することがそれぞれ示されている (Challenger, 1951)。また、バクテリア *Bacillus subtilis* はヒ素化合物からヒ化水素を生成する (Cullen and Reimer, 1989)。

5.5 下水処理及び浄水処理による除去

北海道の定山溪温泉からのヒ素を含有する排水を受け入れている定山溪下水処理場でのヒ素除去に関する報告がある。エアレーションタンクに塩化第二鉄を加え凝析処理が行われており、ヒ素濃度は、流入水では 1 mg As/L を超えているが、処理水では 0.03 mg As/L であり、除去効率の悪い As(III) をエアレーションによる空気酸化により As(V) として効率的に除去しているとしている (青木, 2000)。東京都に 20 か所ある下水処理場の下水処理の状況に関する東京都下水道局の報告があり、ヒ素については、2001~2004 年度における流入水及び処理水の濃度は共に 0.01 mg As/L 未満 (24 時間平均値) であった (東京都下水道局, 2005)。

ヒ素は、通常の浄水方法 (凝集沈殿+ろ過) 及びイオン交換による除去性があり、逆浸透、ナノろ過、限外ろ過、活性アルミナにより除去できるとの報告がある (日本環境管理学会, 2004)。

福岡県にある活性アルミナ吸着塔を用いた簡易水道の報告があり、1997 年 5 月~1998 年 3 月における原水及び処理水中のヒ素濃度 (調査期間の平均) は、それぞれ 0.043 mg As/L 及び 0.01 mg As/L であり、約 96%の除去率であったとしている (石黒ら, 2001)。2004 年 4 月~2005 年 3 月までの東京都の代表的な河川である多摩川、荒川、江戸川から取水している小作浄水場 (羽村市)、三園浄水場 (板橋区)、金町浄水場 (葛飾区) におけるヒ素及びその化合物濃度は、小作浄水場の入口では検出限界値 (1 µg As/L) 未満、三園浄水場の入口では 1~2 µg As/L、金町浄水場の入口では 2 µg As/L であり、3 つの浄水場の出口で検出限界値未満であった (東京都水道局, 2005)。

5.6 生物濃縮性

化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験では、三酸化二ヒ素について、コイを用いた 28 日間の濃縮性試験を行っており、水中濃度が $50 \mu\text{g/L}$ ($37.85 \mu\text{g As/L}$ 相当) 及び $5 \mu\text{g/L}$ ($3.785 \mu\text{g As/L}$ 相当) における濃縮倍率はそれぞれ 4.0 未満～5.0 及び 38 未満であった。また、同一濃度の定常状態における濃縮倍率はそれぞれ 4.0 未満及び 38 未満であり、低濃縮性と判定されている (経済産業省, 2002)。なお、魚体に取り込まれるヒ素の形態は不明である。

海草は海水中のヒ素をメチル化し、組織に濃縮することが知られている (Baker et al., 1983)。海藻類 (珪藻、褐藻、紅藻、緑藻) 及び海産魚類のヒ素濃度はそれぞれ $0.4\sim 12 \text{ mg As/kg}$ 湿重量及び 1.8 mg As/kg 湿重量である (海洋科学基礎講座編集委員会, 1973)。海水のヒ素濃度を $2 \mu\text{g As/L}$ とすると、生物濃縮係数 (BCF) は、海藻類で $200\sim 6,000$ 、海産魚類で 900 となる。湖沼のモデル生態系によるヒ素の濃縮性試験では、水中濃度が 0.05 mg As/L の場合には、藻類では $6\sim 66 \text{ mg As/kg}$ 、動物プランクトンでは $7\sim 10 \text{ mg As/kg}$ 、陸生貝類 (カタツムリ) では $0.4\sim 3.3 \text{ mg As/kg}$ となり、ヒ素については、食物連鎖を経由して順次高濃度になる Biomagnification は認められないとしている (Giddings et al., 1977)。これは、無機態のヒ素は、食物連鎖を経由する際に、体外に排出されやすい形態である有機態ヒ素 (メチル化ヒ素化合物) に変換され、生体内濃度は順次低下するためとしている (前田, 1998)。

また、海藻類及び海産魚類に含まれるヒ素は、大部分が有機態ヒ素 (メチル化ヒ素化合物) であり、無機態ヒ素の含有量は僅かであり、海水中の無機態ヒ素が藻類によってメチル化され、更に、食物連鎖を通じて動物体内でトリメチルヒ素化合物に変換されると推定している (日本地質学会環境地質研究委員会, 1998)。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

水生生物に対する毒性試験は、1 章の同定情報にある三酸化二ヒ素 (III)、ヒ酸 (V)、五酸化二ヒ素 (V) の他、無水亜ヒ酸ナトリウム (III)、亜ヒ酸ナトリウム (III)、ヒ酸水素ニナトリウムについて調査した。いずれも水中濃度はすべてヒ素としての値であり、単位を mg As/L で表示する。

6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた生長阻害試験では、淡水種のセテナストラムに対する 96 時間 EC_{50} は 31.2 mg As/L 、セネデスムスに対する 96 時間 EC_{50} は 0.0787 mg As/L であった (Chen et al., 1994; Richiter, 1982)。

ヒ酸ナトリウム (V) を用いた生長阻害試験では、淡水種のセテナストラムに対する 96 時間 EC_{50} は 0.69 mg As/L (Richiter, 1982)、セネデスムスでは 96 時間 EC_{50} が 0.159 mg As/L であった (Chen et al., 1994)。

以上から、藻類の生長阻害試験の報告で信頼性を確認できたもののうち最小値は、無水亜ヒ

酸ナトリウム (III) を用いたセネデスムスに対する 96 時間 EC₅₀ の 0.0787 mg As/L であった (Chen et al., 1994)。

通常の水環境ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-1 ヒ素及びその無機化合物の藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg As/L)	文献
(III)						
淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO₂						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	31.2 (n)	Richiter, 1982
<i>Scenedesmus acutus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	24	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.0787 (n)	Chen et al., 1994
(V)						
淡水 ヒ酸ナトリウム Na₃AsO₄						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セレストラム)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.69 (n)	Richiter, 1982
<i>Scenedesmus acutus</i> (緑藻、セネデスムス)	止水	24	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	0.159 (n)	Chen et al., 1994
<i>Chlamydomonas augulosa</i> (緑藻、クラミドモナス)	止水	ND	96 時間 EC ₅₀	生長阻害	202	Jurewicz & Buikema, 1980

ND: データなし、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

三酸化二ヒ素 (III) を用いた急性毒性試験については、淡水種ではオオミジンコに対する 24 時間 EC₅₀ が 4.2 mg As/L、ユスリカ科の一種 (*Chironomus tentans*) に対する 48 時間 EC₅₀ が 0.68 mg As/L であった (Amodei and Azzoni, 1991; Khangarot and Ray, 1989)。海産種ではアメリカイチョウガニの幼生に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.232 mg As/L、マガキの卵に対する 48 時間 EC₅₀ が 0.326 mg As/L であった (Martin et al., 1981)。

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた急性毒性試験について、淡水種ではオオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀ が 1.54 mg As/L、ヨコエビ科の一種 (*Gammarus pseudolimnaeus*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 0.875 mg As/L、海産種ではミシッドシュリンプに対する 96 時間 LC₅₀ が 1.74 mg As/L であった (Call et al., 1983; Lussier et al., 1985)。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での繁殖、成長を指標とした 28 日間 NOEC が 0.633 mg As/L、ミシッドシュリンプの致死を指標とした 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった (Call et al., 1983; Lussier et al., 1985)。

亜ヒ酸ナトリウムを (III) 用いた試験については、イトミミズ科の一種 (*Tubifex tubifex*) に対

する 96 時間 EC₅₀ が 8.87 mg As/L であった (Khangarot, 1991)。

ヒ酸 (V) を用いた急性毒性試験について、淡水種ではオオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ が 2.1~2.9 mg As/L であった (Burrton et al., 1987)。長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での成長を指標とした 21 日間 EC₁₀ が 2.2 mg As/L であった (Enserink et al., 1991)。

ヒ酸水素二ナトリウム (V) を用いた急性毒性試験について、オオミジンコに対する 48 時間 LC₅₀ が 7.4 mg As/L、ネコゼミジンコの一種 (*Ceriodaphnia dubia*) に対する 48 時間 LC₅₀ が 1.45 mg As/L、長期毒性については、オオミジンコの繁殖試験での繁殖を指標とした 21 日間 EC₅₀ が 1.4 mg As/L、ネコゼミジンコの一種の成長及び繁殖を指標とした 7 日間 MATC (NOEC と LOEC の幾何平均値) が 1.14 mg As/L であった (Blesinger and Christensen, 1972; Spehar and Fiandt, 1986)。

以上から、調査したヒ素化合物の急性毒性は、異なる化合物を用いて試験を実施した淡水種のオオミジンコ及び海産種のミシッドシュリンプでは化合物による違いはあまり大きくないと考えられるが、その他の生物種ではデータ数が少なく、影響の違いは明確ではない。最小値はアメリカイチョウガニの幼生に対する三酸化二ヒ素 (III) の 96 時間 LC₅₀ が 0.232 mg As/L であった (Martin et al., 1981)。また、長期毒性についてはミシッドシュリンプの致死を指標とした無水亜ヒ酸ナトリウム (III) の 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった (Lussier et al., 1985)。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-2 ヒ素及びその無機化合物の無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
(III)								
淡水 三酸化二ヒ素 As₂O₃								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オオミジンコ)	生後 12 時間 以内	止水	20	ND	7.8- 8.4	24 時間 EC ₅₀	4.2 (n)	Amodei & Azzoni, 1991
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	野外採取 の幼虫	APHA ¹⁾ 止水	13±2	25	6.3	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.68 (n)	Khangarot & Ray, 1989
<i>Tanytarsus dissimilis</i> (昆虫類、ユスリカ 科の一種)	3-4 齢 幼虫	止水	23.3- 24.2	44.6-47.5	7.2- 7.7	96 時間 LC ₅₀	73.4 (m)	Holcombe et al., 1983
<i>Aplexa hypnorum</i> (貝類、ホタルヒタ リマキガイ、サカマキガ イの一種)	成体	止水	24.4- 26.2	45.6-53.4	7.4- 7.7	96 時間 LC ₅₀	18.5 (m)	
海水 三酸化二ヒ素 As₂O₃								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、ミシッド シュリンプ)	生後 24 時間 以内	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	2.0	Office of Pesticide Programs, 2000

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
<i>Cancer magister</i> (甲殻類、アメリカイソカニ)	ゾエア	止水	15 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	96 時間 LC ₅₀	0.232 (n)	Martin et al., 1981
<i>Crassostrea gigas</i> (貝類、マカキ)	卵	止水	20 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	0.326 (n)	
<i>Mytilus edulis</i> (貝類、ムササギイ)	卵	止水	17 ±1	塩分濃度: 33.8‰	8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	>3 (n)	
淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO₂								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、マダニシ)	生後 24 時間 以内	止水	14.8	48.7	8.1	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	1.54 (m)	Call et al., 1983
		半止水	21.5	47.2	7.4	28 日間 NOEC 繁殖、成長	0.633 (m)	Call et al., 1983
<i>Gammarus pseudolimnaeus</i> (甲殻類、ヨコエビ科の一種)	0.3-1.1 mm	流水	18.4	46.3	7.7	96 時間 LC ₅₀	0.875 (m)	Call et al., 1983
海水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO₂								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、シットシュリンプ)	生後 24 時間	ASTM ²⁾ 流水	23±1	塩分濃度: 30±2‰	7.8- 8.2	96 時間 LC ₅₀	1.74 (m)	Lussier et al., 1985
						36 日間 NOEC 致死	0.631 (m)	
<i>Crassostrea virginica</i> (貝類、アメリカマカキ)	受精後 1 時間 以内の 卵	止水	26 ±1	塩分濃度: 25‰	7.0- 8.5	48 時間 LC ₅₀	7.5 (n)	Calabrese et al., 1973
淡水 亜ヒ酸ナトリウム Na₃AsO₃								
<i>Tubifex tubifex</i> (貧毛類、トミズ科の一種)	ND	半止水	30	245	7.6	96 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	8.87 (n)	Khangarot, 1991
(V)								
淡水 ヒ酸 H₃AsO₄								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、マダニシ)	生後 24 時間 以内	止水	ND	ND	ND	48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	15	Office of Pesticide Programs, 2000
		止水	20	ND	7.6- 7.9	48 時間 LC ₅₀	2.1-2.9 (n)	Burrton et al., 1987
海水 ヒ酸 H₃AsO₄								
<i>Americamysis bahia</i> (甲殻類、シットシュリンプ)	生後 4 時間 以内	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	2.0	Office of Pesticide Programs, 2000
淡水 五酸化二ヒ素 As₂O₅								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、マダニシ)	ND	半止水	20	225	8.1	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 EC ₁₀ 成長	5.8 3.2 2.2 (m)	Enserink et al., 1991

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
淡水 ヒ酸水素二ナトリウム Na₂HAsO₄・7H₂O								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 材ジシコ)	生後 12±12時 間	止水	18±1	45.3	7.74	48 時間 LC ₅₀	7.4 (n)	Blesinger & Christensen, 1972
		半止水				21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 繁殖	2.85 1.4 (n)	
<i>Ceriodaphnia dubia</i> (甲殻類、 ネセジシコ属の 一種)	生後 24 時間 以内	ASTM ²⁾ 止水	25	165	7.8- 8.3	48 時間 LC ₅₀	1.45 (m)	
		半止水				7 日間 EC ₅₀ 7 日間 MATC ³⁾ 成長、繁殖	1.26 1.14 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American society for testing and methods) テストガイドライン、3) NOEC と LOEC の幾何平均値

6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

三酸化二ヒ素 (III) を用いた急性毒性試験について、淡水魚ではニジマスに対する 96 時間 LC₅₀ が 20.2 mg As/L、海水魚ではボラ科の一種 (*Chelon labrosus*) 及びマコガレイ類 (*Limanda limanda*) に対する 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 27.3 mg As/L、28.5 mg As/L であった (Rankin and Dixon, 1994; Taylor et al., 1985)。

無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いた急性毒性試験について、最小の 96 時間 LC₅₀ はニジマスに対する 10.8 mg As/L であった (Hale, 1977)。長期毒性については、ファットヘッドミノー及びアメリカンフラグフィッシュの初期生活段階毒性試験で、成長を指標とした 30 日間 NOEC が共に 2.13 mg As/L であった (Call et al., 1983)。受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、ニジマスに対する 28 日間 LC₅₀ が 0.54 mg As/L、キンギョに対する 7 日間 LC₅₀ が 0.49 mg As/L であった (Birge, 1978)。

五酸化二ヒ素 (V) を用いた急性毒性試験について、最小の 96 時間 LC₅₀ はストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった (Dwyer et al., 1992)。

ヒ酸水素二ナトリウム (V) を用いた急性毒性試験について、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 12.6 mg As/L、長期毒性については、ファットヘッドミノーの成長及び繁殖を指標とした 32 日間 MATC (NOEC と LOEC の幾何平均値) が 3.33 mg As/L であった (Spehar and Fiandt, 1986)

以上から、調査したヒ素化合物の急性毒性は化合物による大きな差はなく、最小値は五酸化二ヒ素 (V) を用いたストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった (Dwyer et al., 1992)。また、長期毒性については、無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いて、受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、キンギョに対する 7 日間 LC₅₀ が 0.49 mg As/L であった (Birge, 1978)。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いについて明確な結論は得られなかった。

表 6-3 ヒ素及びその無機化合物の魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
(III)								
淡水 三酸化二ヒ素 As₂O₃								
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	4-6 g	流水	13.8	373	8.0	96 時間 LC ₅₀ 114 時間 LC ₅₀	20.2 18.1 (n)	Rankin & Dixon, 1994
海水 三酸化二ヒ素 As₂O₃								
<i>Chelon labrosus</i> (ホウライ科の一種)	3.6 cm 0.87 g	OECD 203 流水	12	塩分濃度: 34.6‰	7.7	96 時間 LC ₅₀	27.3 (m)	Taylor et al., 1985
<i>Limanda limanda</i> (マコガレイ類、カレイ科)	10.1 cm 16.9 g	OECD 203 流水	12	塩分濃度: 34.6‰	7.7	96 時間 LC ₅₀	28.5 (m)	
淡水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO₂								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッドミノ)	21.0 mm 0.139 g 30-32 日 齢	流水	24.2	49.9	7.2	96 時間 LC ₅₀	14.2 (m)	Call et al., 1983
	28.1 mm 0.205 g 3 か月 齢	流水	25.3	154	7.64	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	15.6 10.5 (m)	Cardwell et al., 1976
	受精後 24 時間 以内の卵	流水	23.0	49.2	7.2	30 日間 LOEC 30 日間 NOEC 成長	4.30 2.13 (m)	Call et al., 1983
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	28.1 mm 0.20 g 6 か月 齢	流水	25.4	155	7.68	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	41.5 18.2 (m)	Cardwell et al., 1976
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	2.6 g	止水	12	44	7.4	96 時間 LC ₅₀	23 (n)	Mayer & Ellersieck, 1986
	受精卵	半止水	13.0	104	7.4	28 日間 LC ₅₀	0.54 (m)	Birge, 1978
	51-76 mm 2 か月 齢	APHA ¹⁾ 流水	ND	ND	6.4- 8.3	96 時間 LC ₅₀	10.8 (m)	Hale, 1977
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	0.5 g 稚魚	止水	12	211	7.0- 8.3	96 時間 LC ₅₀	25.1 (n)	Hamilton & Buhl, 1990
<i>Salvelinus fontinalis</i> (カワマス)	211 mm 81.3 g 18 か月 齢	流水	15.4	152	7.83	96 時間 LC ₅₀ 12 日間 LC ₅₀	14.96 10.4 (m)	Cardwell et al., 1976
<i>Carassius auratus</i> (キンギョ)	54.3 mm 2.9 g 6 か月 齢	流水	25.0	152	7.74	96 時間 LC ₅₀ 14 日間 LC ₅₀	25.9 18.5 (m)	
<i>Jordanella floridae</i> (アメリカンフラグフィッシュ、メダカ科)	13.0 mm 0.058 g 34 日 齢	流水	25.8	49.9	7.2	96 時間 LC ₅₀	14.4 (m)	Call et al., 1983
	受精後 24 時間 以内の卵	流水	24.4	49.1	7.2	30 日間 LOEC 30 日間 NOEC 成長	4.12 2.13 (m)	

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg As/L)	文献
海水 無水亜ヒ酸ナトリウム NaAsO₂								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブスヘッド ⁺ ミノ)	ND	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	12.7 (m)	Cardin, 1982
<i>Menidia menida</i> (アトランティックシルバー サイト、トウゴロウイワシ 科)	ND	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	16.0 (n)	
(V)								
淡水 ヒ酸 H₃AsO₄								
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	1.1 g	流水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	50	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	0.82	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	72	Office of Pesticide Programs, 2000
<i>Oncorhynchus tshawytscha</i> (マスノスケ)	0.5 g	止水	12	211	3.4- 7.2	96 時間 LC ₅₀	90 (n)	Office of Pesticide Programs, 2000
	1.03 g				6.9- 7.4		167 (n)	
海水 ヒ酸 H₃AsO₄								
<i>Cyprinodon variegates</i> (シーブスヘッド ⁺ ミノ)	0.27 g	止水	ND	ND	ND	96 時間 LC ₅₀	28	Office of Pesticide Programs, 2000
淡水 五酸化二ヒ素 As₂O₅								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド ⁺ ミノ)	32 日 齢	流水	23.5	45-48	6.4- 6.8	96 時間 LC ₅₀	25.6 (n)	De Foe, 1982
	受精後 48 時間 以内の卵	流水	25	45-48	6.9- 7.8	30 日間 NOEC 成長	0.530 (n)	
	ND	止水	20	40	8.1	96 時間 LC ₅₀	42.0 (m)	Palawski et al, 1985
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	ND	止水	20	40	8.1	96 時間 LC ₅₀	28.0 (m)	
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプ ⁺ トバス、ハ タ科)	63 日 齢	止水	20	40	8.1	96 時間 LC ₅₀	40.5 (m)	
				285	7.9		30.5 (m)	
海水 五酸化二ヒ素 As₂O₅								
<i>Morone saxatilis</i> (ストライプ ⁺ トバス、ハ タ科)	1.8 g	止水	25	塩分濃度: 22.5‰	8.12	96 時間 LC ₅₀	10.3 (n)	Dwyer et al., 1992
淡水 ヒ酸水素二ナトリウム Na₂HAsO₄・7H₂O								
<i>Pimephales promelas</i> (フアットヘッド ⁺ ミノ)	0.15 g 30 日 齢	ASTM ²⁾ 流水	25	43.9	7.4	96 時間 LC ₅₀	12.6 (m)	Spehar & Fiandt, 1986
						32 日間 EC ₅₀	7.08	
						32 日間 MATC ³⁾ 成長、繁殖	3.33 (m)	

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国公衆衛生協会 (American Public Health Association) テストガイドライン、2) 米国材料試験協会 (American society for testing and methods) テストガイドライン、3) NOEC と LOEC の幾何平均値

6.2 環境中の生物への影響 (まとめ)

ヒ素及びその無機化合物の環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

藻類に対する生長阻害試験では、信頼性を確認できた報告のうち最小値はセネデスムスに対する 96 時間 EC_{50} の 0.0787 mg As/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、異なる化合物を用いて試験を実施した淡水種のオオミジンコ及び海産種のミシッドシュリンプでは化合物による違いはあまり大きくないと考えられるが、その他の生物種ではデータ数が少なく、影響の違いは明確ではない。最小値はアメリカイチョウガニに対する 96 時間 LC_{50} が 0.232 mg As/L であった。また、長期毒性については、ミシッドシュリンプの致死を指標とした 36 日間 NOEC が 0.631 mg As/L であった。

魚類に対する急性毒性は、化合物による大きな差はなく、最小値はストライプトバスに対する 10.3 mg As/L であった。また、長期毒性については、受精卵からふ化 4 日後まで暴露した初期生活段階毒性試験で、キンギョに対する 7 日間 LC_{50} が 0.49 mg As/L であった。

通常的环境水ではヒ素化合物は As (III) 及び As (V) として存在するが、得られた試験報告からでは、両者の毒性の違いは藻類、無脊椎動物及び魚類については明確な結論は得られなかった。

以上から、ヒ素及びその無機化合物の水生生物に対する急性毒性は、藻類及び甲殻類に対して化合物濃度として示した場合、GHS 急性毒性有害性区分 I に相当し、極めて強い有害性を示す。長期毒性の NOEC については、甲殻類では 0.631 mg As/L、魚類では 0.49 mg As/L である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、無水亜ヒ酸ナトリウム (III) を用いたセネデスムスに対する 96 時間 EC_{50} (生長阻害) の 0.0787 mg As/L である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命 (図 7-1)

吸入経路では、ヒ化水素は気体で、三酸化二ヒ素等の場合には粉塵として気道から吸収される。ヒ化水素は血液中に速やかに吸収され、血液中から短時間で消失する。粉塵からの吸収量は主に粒径と溶解性に依存する。水等に溶解したヒ素は容易に消化管から吸収される。皮膚経路によるヒ素の吸収はわずかである。無機ヒ素は胎盤を通過する。

消化管から門脈経路で肝臓に取り込まれたヒ素は効率よくメチル化されるが、他の器官でもメチル化される。重量単位では肝臓が最大のメチル化を行う器官である。

肝細胞に取り込まれたヒ素は、ほとんどの動物で 2 つの経路で代謝を受ける。一つは、5 価から 3 価への還元反応であり、もう一つは、無機ヒ素が S-アデノシルメチオニンと GSH を用いてモノメチル、ジメチル、トリメチル化代謝物にメチル化される酸化的メチル化反応である。

ラットでは、無機ヒ素は数時間で肝臓や他の器官/組織で DMA(III) にまで代謝され、血中に排

出した後、選択的に赤血球に取り込まれるが、赤血球への取り込みはヒトを含む他の動物で少ない。マーモセット、チンパンジー、モルモットでは、肝臓でのメチル化能がほとんどない。

Asのヒトの尿中排泄の生物学的半減期はおおよそ4日であり、通常5～7日以内で投与量の60～80%が尿中に排泄された。米国の暴露アセスメント調査で、尿中には、DMAが総ヒ素量の65～73%を占めて最も多く、MMAは9～18%、アルセノベタインは14～20%、3価と5価のAsは3～20%であった。トリメチルアルシンオキシドとトリメチルアルシンは、大部分のほ乳動物では非常に稀な代謝物である。AsBeはほ乳動物の体内での生成は確認されていない。

従来、Asのメチル化は、メチル化された5価の代謝物MMAやDMAがAsより急性毒性や細胞毒性が弱く、細胞成分との反応性も少ないこと、すぐに代謝されてAsより尿中へ排泄しやすいため、解毒機序と説明されていたが、MMA(III)の*in vitro*や*in vivo*試験で亜ヒ酸As(III)より急性の毒性は強く、DMA(V)に発がん性と腫瘍促進作用があること、*in vitro*試験でMMA(III)やDMA(III)が直接的にDNAを損傷して遺伝毒性作用を示すなどの知見が蓄積し、むしろ毒性増強と発がん物質生成への機序であると指摘されている。三酸化二ヒ素の細胞毒性は、特にアポトーシスを引き起こす作用のために、急性前骨髄球性白血病や多発性骨髄腫の治療薬として利用されている。ヒ素の体内での挙動には種差や個人差があることが知られており、ヒトではメチル化に関与する酵素調節に遺伝子多型が示唆されている。また、栄養状態がヒ素の毒性発現に影響を与えることが知られている。

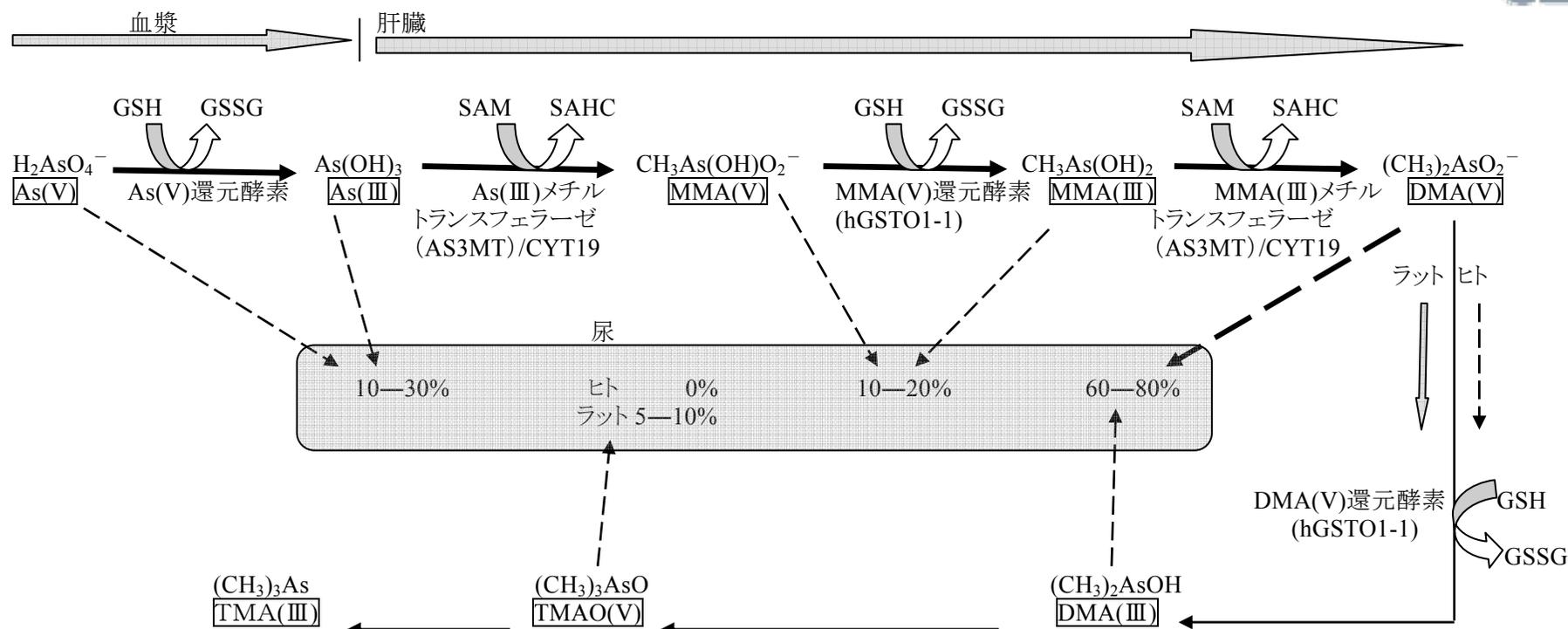


図 7-1 ヒ素の代謝経路図 (ヒト・ラット)

(出典 : Aposhian et al., 2004; Chen et al., 2003; Lin et al., 2002; Mandal et al., 2001; Styblo et al., 2002; Tchounwou et al., 2003; Vahter, 2001; Zakharyan et al., 2001)

AS3MT; アルセニック(+3 酸化状態)メチルトランスフェラーゼ; CYT19: メチルトランスフェラーゼ; DMA(III): ジメチルアルシナス酸; DMA(V): ジメチルアルシン酸; GSH: 還元型グルタチオン; GSSG: 酸化型グルタチオン; hGSTO 1-1: ヒト グルタチオン S-トランスフェラーゼ Omega 1-1; As: 無機ヒ素; MMA(III): モノメチルアルソナス酸; MMA(V): モノメチルアルソナス酸; SAHC: S-アデノシルホモシステイン; SAM: S-アデノシルメチオニン; TMAO: トリメチルアルシンオキシド; TMA: トリメチルアルシン

7.2 疫学調査及び事例 (表 7-1~7-5)

急性経口暴露の致死量に関する報告は、2、8、21 g とさまざまであり、1~4 g から 8~16 g の無機ヒ素を経口的に摂取して死に至らなかった症例も報告されている。

急性症状は、経口暴露では、口腔、食道などの粘膜刺激症状に続き食道の疼痛や嚥下困難、悪心、嘔吐などの急性胃腸症候群が出現する。呼気は金属臭、ガーリック臭である。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、吐血、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、血圧下降、筋痙れん、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は循環不全で 24 時間以内に死亡する。吸入暴露では、高濃度の場合、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もある。ヒ化水素では、急激な進行性血管内容血がみられ、腹痛、血色素尿、黄疸が現れる。重篤な場合、腎不全を起こし、乏尿、無尿に至る。

慢性症状として最も特異的な所見は皮膚にみられ、ヒ素黒皮症と呼ばれる色素沈着、色素脱出、手掌や足底部の過角化症、皮膚潰瘍、ボーエン病がある。血管系の所見としては、末梢血管の炎症があり、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烏脚病は、ヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられている。また、高血圧、糖尿病が誘発される可能性がある。神経毒性は明確でない。台湾の研究については、低栄養や他の化学物質の同時汚染などの交絡要因がかかわっている可能性があるとの指摘もある。

非腫瘍性病変として、吸入経路では NOAEL 等を導出できる適切な報告はないが、経口暴露では皮膚病変を基にした NOAEL が求められており、米国 EPA (2005a) および ATSDR (2005) は Tseng ら (1968) と Tseng (1977) の台湾南西部の烏脚病発生地域での横断研究で明らかになった色素沈着と角化症の増加を指標にして、NOAEC を $9 \mu\text{g/L}$ (換算値 NOAEL $0.8 \mu\text{g/kg/日}$)、LOAEC を $170 \mu\text{g/L}$ (換算値 LOAEL $14 \mu\text{g/kg/日}$) と判断している。米国 Cal EPA (2004) は Chiou ら (1997b) の台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、累積暴露量の LED_{01} を $3.0 (\text{mg/L}) \cdot \text{年}$ (NOAEL 相当) としている。

腫瘍性の病変では、吸入経路では、肺などの呼吸器がん、膀胱がん、尿路系がんがみられている。定量的な研究は少ないがその中で、米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所でのコホート研究で得られた呼吸器がんの SMR は累積暴露量 $0.75 (\text{mg/m}^3) \cdot \text{年}$ 以上から増加しており、Anaconda、Ronnskar 銅製錬所での研究も同様な傾向を示している。産業衛生学会 (2000) は Tacoma 銅製錬所でのコホート研究のデータから、累積暴露量を基にした 40 年間の労働年数の呼吸器過剰死亡リスクを、 10^{-3} に対して $3 \mu\text{g/m}^3$ と提案している。

無機ヒ素を高濃度に含む飲料水による経口的な暴露では台湾、チリ、日本、米国等での疫学研究が多数あり、皮膚、膀胱、尿路系、腎臓、肺、肝臓、消化器系等の多臓器にがんの有意な増加が報告されている。チリの症例対照研究で飲料水濃度 $30 \sim 49 \mu\text{g/L}$ 以上で無機ヒ素による肺がん患者のオッズ比の増加、台湾のコホート研究で膀胱がんの罹患率が $100 \mu\text{g/L}$ 超で増加しているように濃度と発がんの相関性は明確である。一方、米国 EPA (2001) は水道水基準の最大汚染濃度 (MCL) を、台湾での疫学的知見に基づいて $10 \mu\text{g/L}$ の生涯発がん過剰リスク平均 $0.63 \sim 2.99 \times 10^{-4}$ (90 パーセントイル $1.32 \sim 6.09 \times 10^{-4}$) と算出し、2006 年に $10 \mu\text{g/L}$ に設定した。こ

れに対し、米国では、低濃度では膀胱、肺、皮膚がんの増加の証拠は見つかっていない、台湾のヒ素汚染地域の膀胱がん死亡率は深い掘り抜き井戸のヒ素濃度（高濃度）に依存し浅い井戸の濃度（低濃度）には依存しない、井戸水中の特定の汚染物、例えばフミン酸、蛍光物質、かび毒等との共同で作用しているとする報告もある。さらに、無機ヒ素自体は DNA に直接作用する物質ではないものの、無機ヒ素は、高タンパク質摂取、栄養状態や民族による感受性の差異、紫外線による皮膚がんの誘導、セレン等の環境中にある化学物質による影響など種々の修飾、無機ヒ素の発がんメカニズムも単独ではなく共同発がん物質として関与している可能性も論議されている。

WHO (2003, 2004) は内臓のがんや皮膚がんと飲料水中のヒ素の摂取量に相関がみられているが、依然として低濃度での実際リスクに相当の不確実性があることから、暫定ガイドライン値として $10 \mu\text{g/L}$ を設定している。

無機ヒ素のヒトへの生殖毒性は、長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加が認められたが、一般的に器官形成期の母親の暴露量と交絡因子の管理が正確でなく、明確な一致点はない。胎児には母体から経胎盤的に有機のヒ素として移行する。母乳からの移行は少ない。

無機ヒ素に暴露されたヒトの末梢血リンパ球や尿路上皮細胞で、小核、染色体異常、姉妹染色分体交換の頻度が増加した。無機ヒ素はヒトに染色体異常誘発作用を示すが、点突然変異を引き起こす作用は弱く、DNA に直接作用する物質ではないと推察される。

表 7-1 ヒ素及びその無機化合物の血管系に対する影響

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文献
症例 対照 研究	台湾烏脚 病患者241 人、性・年 齢で調整 した対照 住民759人	井戸水中ヒ 素濃度 $1,140 \mu\text{g/L}$ 以下、1956 年から漸減	暴露年 末梢血管障害 オッズ比 <1 1.0 1-29 3.0 >30 3.4 ($p < 0.001$ 傾向分析)	栄養状態、 烏脚病の家 族歴、教育、 皮膚病の有 無で調整し たオッズ比	Chen et al., 1988
コホ ート 研究	台湾烏脚 病患者789 人	井戸水中ヒ 素濃度 $1,140 \mu\text{g/L}$ 以下、1956 年から漸減	烏脚病患者のSMR 全台湾 烏脚病地域 末梢血管障害 12.43** 3.51** 心血管障害 2.09** 1.60*** 脳血管障害 1.18 1.07 ** $p < 0.001$; *** $p < 0.01$	喫煙等の交 絡要因で調 整していな い	Chen et al., 1988
横断 研究	台湾烏脚 病発生地 域の住民 582人	飲料水中ヒ 素濃度範囲 $1-1,097 \mu\text{g/L}$ 、50%は 300と $700 \mu\text{g/L}$ の 間	末梢血管障害* (mg/L)・年 オッズ比 (95%CI) 0 1 1-19 3.1 (0.9-10.4) > 20 4.8 (1.4-16.7) 年齢、性別、BMI、喫煙、糖尿病、高血圧、血漿脂質 で調整 *足首関節上腕血圧比で測定。血圧比が1.20超は、末梢 血管障害の誤分類の可能性があり除外	ヒ素分析に は井戸114 の142サン プルを使 用。ドブラ ー超音波を 使用	Tseng et al., 1996
横断 研究	スウェー デン銅製 錬所	平均 23 年 間にわたっ てヒ素の粉 塵に暴露 作業員 47 人	指を冷却後、収縮期血圧を測定、As 濃度は尿で測定 レイノー現象の高い発症 ヒ素の平均全摂取量： 製錬作業員、23 年間で約 4 g 烏脚病患者、20 g以下		Lagerkvist et al.,1986

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献																																								
生態学的研究	台湾南西部の烏脚病発生地域Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang郡区の42村 1973-1986年	井戸水中ヒ素濃度 1,140 μ g/L以下、1956年から漸減	<p>年齢で調整した死亡率 (10^5人当り)</p> <p>井戸水中ヒ素濃度</p> <p>< 0.30 0.30-0.59 \geq 0.60 ppm 有意差</p> <p>全血管障害</p> <table border="1"> <tr> <td>男性</td> <td>364</td> <td>421</td> <td>573</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>278</td> <td>371</td> <td>386</td> <td>あり</td> </tr> </table> <p>末梢血管障害</p> <table border="1"> <tr> <td>男性</td> <td>23</td> <td>58</td> <td>60</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>18</td> <td>48</td> <td>35</td> <td>あり</td> </tr> </table> <p>心血管障害</p> <table border="1"> <tr> <td>男性</td> <td>126</td> <td>154</td> <td>260</td> <td>あり</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>91</td> <td>153</td> <td>145</td> <td>あり</td> </tr> </table> <p>脳血管障害</p> <table border="1"> <tr> <td>男性</td> <td>138</td> <td>145</td> <td>176</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>92</td> <td>98</td> <td>121</td> <td>なし</td> </tr> </table>	男性	364	421	573	あり	女性	278	371	386	あり	男性	23	58	60	あり	女性	18	48	35	あり	男性	126	154	260	あり	女性	91	153	145	あり	男性	138	145	176	なし	女性	92	98	121	なし	1964-1966年の台湾の公表データ使用 Natelson法を用いた (Tseng et al., 1968; Kuo, 1968)	Wu et al., 1989
男性	364	421	573	あり																																									
女性	278	371	386	あり																																									
男性	23	58	60	あり																																									
女性	18	48	35	あり																																									
男性	126	154	260	あり																																									
女性	91	153	145	あり																																									
男性	138	145	176	なし																																									
女性	92	98	121	なし																																									
生態学的研究	台湾ヒ素烏脚病発生地域の60村 1973-1986年 1,355,915人・年	井戸水中ヒ素濃度 1,140 μ g/L以下、1956年から漸減	<p>虚血性心疾患の死亡者：217人</p> <p>0歳-79歳の虚血性心疾患の累積死亡率 (1973-1986年)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヒ素 mg/L (中央値)</th> <th>累積死亡率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 0.10</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>0.10-0.34</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>0.35-0.59</td> <td>4.7</td> </tr> <tr> <td>\geq 0.60</td> <td>6.6</td> </tr> </tbody> </table>	ヒ素 mg/L (中央値)	累積死亡率 (%)	< 0.10	3.4	0.10-0.34	3.5	0.35-0.59	4.7	\geq 0.60	6.6	暴露濃度はKuoの分析 (1968; 29村の126サンプル、Natelson法) に基づき村の井戸水中ヒ素中央濃度	Chen et al., 1996																														
ヒ素 mg/L (中央値)	累積死亡率 (%)																																												
< 0.10	3.4																																												
0.10-0.34	3.5																																												
0.35-0.59	4.7																																												
\geq 0.60	6.6																																												
コホート研究	台湾ヒ素烏脚病発生地域の3村、烏脚病患者263人、同地域の対照2,293人、追跡期間平均5年	井戸水中ヒ素濃度 1,140 μ g/L以下、1956年から漸減	<p>累積暴露量 (mg/L)・年</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>暴露量</th> <th>虚血性心疾患による死亡相対リスク (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>調整モデル 3: 1.0 調整モデル 4: 1.0</td> </tr> <tr> <td>0.1-9.9</td> <td>2.5(0.5-11.4) 2.2 (0.5-10.2)</td> </tr> <tr> <td>10.0-19.9</td> <td>4.0(1.0-15.6) 3.3 (0.8-13.5)</td> </tr> <tr> <td>\geq 20</td> <td>6.5(1.9-22.2) 4.9 (1.4-17.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>非烏脚病患者 1.0 烏脚病患者 2.48 (1.1-5.4)</p> <p>調整モデル3：年齢、性別、喫煙歴、BMI、血清コレステロール、血清トリグリセリド、高血圧、糖尿病で調整したCox比例ハザードモデルで解析。 調整モデル4：モデル3に烏脚病を加え調整</p>	暴露量	虚血性心疾患による死亡相対リスク (95%CI)	0	調整モデル 3: 1.0 調整モデル 4: 1.0	0.1-9.9	2.5(0.5-11.4) 2.2 (0.5-10.2)	10.0-19.9	4.0(1.0-15.6) 3.3 (0.8-13.5)	\geq 20	6.5(1.9-22.2) 4.9 (1.4-17.7)	暴露濃度は、Kuoの分析(1968; 29村の126サンプル、Natelson法) に基づき村の井戸水中ヒ素中央濃度。死亡は少数	Chen et al., 1996																														
暴露量	虚血性心疾患による死亡相対リスク (95%CI)																																												
0	調整モデル 3: 1.0 調整モデル 4: 1.0																																												
0.1-9.9	2.5(0.5-11.4) 2.2 (0.5-10.2)																																												
10.0-19.9	4.0(1.0-15.6) 3.3 (0.8-13.5)																																												
\geq 20	6.5(1.9-22.2) 4.9 (1.4-17.7)																																												
症例対照研究	台湾虚血性心疾患患者74人 対照群193人 Chenら (1995)の研究集団から	井戸水中ヒ素濃度 1,140 μ g/L以下、1956年から漸減	<p>ヒ素飲用 (年)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヒ素飲用 (年)</th> <th>虚血性心疾患のオッズ比 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>13</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>13-29</td> <td>2.6 (1.0-6.4)</td> </tr> <tr> <td>\geq 30</td> <td>2.9 (1.0-8.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>オッズ比は年齢、性別で調整 累積ヒ素暴露量と有意な相関なし</p>	ヒ素飲用 (年)	虚血性心疾患のオッズ比 (95%CI)	>13	1.0	13-29	2.6 (1.0-6.4)	\geq 30	2.9 (1.0-8.3)	暴露濃度は、Kuoの分析 (1968; 29村の126サンプル、Natelson法) に基づき村の井戸水中ヒ素中央濃度	Hsueh et al., 1998																																
ヒ素飲用 (年)	虚血性心疾患のオッズ比 (95%CI)																																												
>13	1.0																																												
13-29	2.6 (1.0-6.4)																																												
\geq 30	2.9 (1.0-8.3)																																												

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献																														
横断研究	台湾北東部の Lanyang Basin在住の成人男女8,102人	飲料水中ヒ素	<table border="0"> <tr> <td>暴露群 (μg/L)</td> <td>脳血管障害 オッズ比 (95%CI)</td> <td>脳梗塞 オッズ比 (95%CI)</td> </tr> <tr> <td><0.1</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>0.1-50</td> <td>2.5 (1.5-4.4)***</td> <td>3.4 (1.6-7.3)***</td> </tr> <tr> <td>50.1-299.9</td> <td>2.8 (1.6-5.0)***</td> <td>4.5 (2.0-9.9)***</td> </tr> <tr> <td>≥300</td> <td>3.6 (1.8-7.1)***</td> <td>6.9 (2.9-16.4)***</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td>累積暴露群 (mg/L)・年</td> <td>脳血管障害 オッズ比 (95%CI)</td> <td>脳梗塞 オッズ比 (95%CI)</td> </tr> <tr> <td><0.1</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>0.1-4.9</td> <td>2.26 (1.23-4.15) **</td> <td>2.66 (1.21-5.83) *</td> </tr> <tr> <td>≥5.0</td> <td>2.69 (1.35-5.38) **</td> <td>3.39 (1.42-8.11) **</td> </tr> </table> <p>*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001</p>	暴露群 (μg/L)	脳血管障害 オッズ比 (95%CI)	脳梗塞 オッズ比 (95%CI)	<0.1	1.0	1.0	0.1-50	2.5 (1.5-4.4)***	3.4 (1.6-7.3)***	50.1-299.9	2.8 (1.6-5.0)***	4.5 (2.0-9.9)***	≥300	3.6 (1.8-7.1)***	6.9 (2.9-16.4)***	累積暴露群 (mg/L)・年	脳血管障害 オッズ比 (95%CI)	脳梗塞 オッズ比 (95%CI)	<0.1	1.00	1.00	0.1-4.9	2.26 (1.23-4.15) **	2.66 (1.21-5.83) *	≥5.0	2.69 (1.35-5.38) **	3.39 (1.42-8.11) **	オッズ比は年齢、性別、喫煙、飲酒。高血圧、糖尿病で調整。暴露群は井戸水中ヒ素中央値で決定	Chiou et al., 1997b			
暴露群 (μg/L)	脳血管障害 オッズ比 (95%CI)	脳梗塞 オッズ比 (95%CI)																																	
<0.1	1.0	1.0																																	
0.1-50	2.5 (1.5-4.4)***	3.4 (1.6-7.3)***																																	
50.1-299.9	2.8 (1.6-5.0)***	4.5 (2.0-9.9)***																																	
≥300	3.6 (1.8-7.1)***	6.9 (2.9-16.4)***																																	
累積暴露群 (mg/L)・年	脳血管障害 オッズ比 (95%CI)	脳梗塞 オッズ比 (95%CI)																																	
<0.1	1.00	1.00																																	
0.1-4.9	2.26 (1.23-4.15) **	2.66 (1.21-5.83) *																																	
≥5.0	2.69 (1.35-5.38) **	3.39 (1.42-8.11) **																																	
コホート研究	日本、宮崎県土呂久地域の鉾山		<table border="0"> <tr> <td>虚血性心疾患</td> <td>SMR (95%CI)</td> </tr> <tr> <td>全コホート</td> <td>2.14 (1.00-4.37)</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>1.48 (0.40-4.35)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>3.19 (1.09-8.22)</td> </tr> </table>	虚血性心疾患	SMR (95%CI)	全コホート	2.14 (1.00-4.37)	男性	1.48 (0.40-4.35)	女性	3.19 (1.09-8.22)		Tsuda et al., 1990																						
虚血性心疾患	SMR (95%CI)																																		
全コホート	2.14 (1.00-4.37)																																		
男性	1.48 (0.40-4.35)																																		
女性	3.19 (1.09-8.22)																																		
コホート研究	米国ユタ州Millard郡Latter Day Saints, The Church of Jesus Christのメンバー4,058人	暴露濃度 3.5- 620 μg/L、中央値 14-166 μg/L 地域差あり	<table border="0"> <tr> <td></td> <td colspan="2">SMR (95%CI)</td> </tr> <tr> <td>死因</td> <td>男性</td> <td>女性</td> </tr> <tr> <td>脳血管障害</td> <td>0.79 (0.62-0.99)</td> <td>0.87 (0.71-1.06)</td> </tr> <tr> <td>全心臓障害</td> <td>0.80 (0.73-0.88)</td> <td>0.81 (0.72-0.91)</td> </tr> <tr> <td>虚血性心疾患</td> <td>0.76 (0.67-0.85)</td> <td>0.64 (0.53-0.76)</td> </tr> <tr> <td>動脈・毛細血管障害</td> <td>0.93 (0.61-1.35)</td> <td>0.86 (0.52-1.32)</td> </tr> <tr> <td>動脈硬化</td> <td>1.24 (0.69-2.04)</td> <td>1.18 (0.68-1.88)</td> </tr> <tr> <td>大動脈瘤</td> <td>0.76 (0.35-1.44)</td> <td>0.48 (0.6-1.73)</td> </tr> <tr> <td>高血圧性心臓障害</td> <td>2.20 (1.36-3.36)</td> <td>1.73 (1.11-2.58)</td> </tr> <tr> <td>その他の心臓障害</td> <td>0.94 (0.71-1.22)</td> <td>1.43 (1.11-1.80)</td> </tr> </table> <p>血管障害への用量相関性なし。最大暴露群の暴露量は、ひとつの地域で低濃度のヒ素に改善されたため過大に算出されている可能性あり。分析には考慮されていない</p>		SMR (95%CI)		死因	男性	女性	脳血管障害	0.79 (0.62-0.99)	0.87 (0.71-1.06)	全心臓障害	0.80 (0.73-0.88)	0.81 (0.72-0.91)	虚血性心疾患	0.76 (0.67-0.85)	0.64 (0.53-0.76)	動脈・毛細血管障害	0.93 (0.61-1.35)	0.86 (0.52-1.32)	動脈硬化	1.24 (0.69-2.04)	1.18 (0.68-1.88)	大動脈瘤	0.76 (0.35-1.44)	0.48 (0.6-1.73)	高血圧性心臓障害	2.20 (1.36-3.36)	1.73 (1.11-2.58)	その他の心臓障害	0.94 (0.71-1.22)	1.43 (1.11-1.80)	コホート2,073人、それぞれの町で"最大"20年の暴露歴あり ヒ素汚染地域に居住した時期があればコホート(1985人)を調整した。現在及び過去のヒ素濃度を使用 ユタ州の1960-1992年の死亡率を用い、死亡期待値を算出	Lewis et al., 1999
	SMR (95%CI)																																		
死因	男性	女性																																	
脳血管障害	0.79 (0.62-0.99)	0.87 (0.71-1.06)																																	
全心臓障害	0.80 (0.73-0.88)	0.81 (0.72-0.91)																																	
虚血性心疾患	0.76 (0.67-0.85)	0.64 (0.53-0.76)																																	
動脈・毛細血管障害	0.93 (0.61-1.35)	0.86 (0.52-1.32)																																	
動脈硬化	1.24 (0.69-2.04)	1.18 (0.68-1.88)																																	
大動脈瘤	0.76 (0.35-1.44)	0.48 (0.6-1.73)																																	
高血圧性心臓障害	2.20 (1.36-3.36)	1.73 (1.11-2.58)																																	
その他の心臓障害	0.94 (0.71-1.22)	1.43 (1.11-1.80)																																	
コホート研究	日本、佐賀関銅製錬所作業員839人	製錬所内大気	心臓障害：SMR 0.47：死亡者7人／期待値14.9人	1949 - 1971年	Tokudome & Kuratsune, 1976																														
コホート研究	米国農薬プラント作業員611人	ヒ素吸入暴露	全循環器系障害：SMR 0.80 (95%CI 0.65- 0.98)		Sobel et al., 1988																														
生態学的研究	米国の30郡の死亡研究1968-1984年	飲料水中ヒ素	<table border="0"> <tr> <td>動脈、細動脈、毛細動脈の障害</td> <td colspan="2">SMR (90%CI)</td> </tr> <tr> <td>暴露群 (μg/L)</td> <td>男性</td> <td>女性</td> </tr> <tr> <td>5-10</td> <td>1.10 (1.10-1.20)</td> <td>1.10 (1.10-1.20)</td> </tr> <tr> <td>10-20</td> <td>1.10 (1.00-1.10)</td> <td>1.10 (1.00-1.20)</td> </tr> <tr> <td>>20</td> <td>1.60 (1.50-1.80)</td> <td>1.90 (1.70-2.10)</td> </tr> </table> <p>全ての循環障害、虚血性心疾患、脳血管障害で影響なし</p>	動脈、細動脈、毛細動脈の障害	SMR (90%CI)		暴露群 (μg/L)	男性	女性	5-10	1.10 (1.10-1.20)	1.10 (1.10-1.20)	10-20	1.10 (1.00-1.10)	1.10 (1.00-1.20)	>20	1.60 (1.50-1.80)	1.90 (1.70-2.10)	期待死亡数は米国内の死亡率から算出 ヒ素濃度は公共水道局のデータ	Engel & Smith, 1994															
動脈、細動脈、毛細動脈の障害	SMR (90%CI)																																		
暴露群 (μg/L)	男性	女性																																	
5-10	1.10 (1.10-1.20)	1.10 (1.10-1.20)																																	
10-20	1.10 (1.00-1.10)	1.10 (1.00-1.20)																																	
>20	1.60 (1.50-1.80)	1.90 (1.70-2.10)																																	

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献																								
コホート研究	米国 男性2,802人 1940-1964年にTacoma製錬所で1年以上従事 人口動態統計は1941-1986年まで追跡	製錬所内大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th>累積暴露 (mg/L)・年</th> <th>虚血性心疾患 死亡者数</th> <th>SMR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>< 0.75</td><td>55</td><td>1.08</td></tr> <tr><td>0.75 -</td><td>67</td><td>1.03</td></tr> <tr><td>2.0 -</td><td>74</td><td>1.07</td></tr> <tr><td>4.0 -</td><td>87</td><td>1.22</td></tr> <tr><td>8.0 -</td><td>91</td><td>1.28</td></tr> <tr><td>20 -</td><td>46</td><td>1.32</td></tr> <tr><td>45 -</td><td>8</td><td>0.90</td></tr> </tbody> </table> <p>累積暴露量と死亡者数は弱い相関性あり</p>	累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 死亡者数	SMR	< 0.75	55	1.08	0.75 -	67	1.03	2.0 -	74	1.07	4.0 -	87	1.22	8.0 -	91	1.28	20 -	46	1.32	45 -	8	0.90	労働衛生データと尿中ヒ素濃度の外挿から推定された暴露量(1938年から使用)	Enterline et al., 1995
累積暴露 (mg/L)・年	虚血性心疾患 死亡者数	SMR																											
< 0.75	55	1.08																											
0.75 -	67	1.03																											
2.0 -	74	1.07																											
4.0 -	87	1.22																											
8.0 -	91	1.28																											
20 -	46	1.32																											
45 -	8	0.90																											
コホート研究	米国 男性2,802人 1940-1964年にTacoma製錬所で1年以上従事 人口動態統計は1940-1976年まで追跡	製錬所内大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th>累積暴露 (mg/L)・年</th> <th>率比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>< 0.75</td><td>1.0</td><td></td></tr> <tr><td>0.75 -1.999</td><td>0.9</td><td>0.64-1.3</td></tr> <tr><td>2.0-3.999</td><td>1.1</td><td>0.78-1.6</td></tr> <tr><td>4.0-7.999</td><td>1.4</td><td>0.98-2.0</td></tr> <tr><td>8.0-19.999</td><td>1.7</td><td>1.2-2.5</td></tr> <tr><td>>20</td><td>1.5</td><td>0.95-2.5</td></tr> </tbody> </table> <p>脳血管障害はなし</p>	累積暴露 (mg/L)・年	率比	95%CI	< 0.75	1.0		0.75 -1.999	0.9	0.64-1.3	2.0-3.999	1.1	0.78-1.6	4.0-7.999	1.4	0.98-2.0	8.0-19.999	1.7	1.2-2.5	>20	1.5	0.95-2.5	20年間の経過と仕事の現況がモデルに含まれる Enterline et al.,1995と同じコホート研究、追跡期間は短い	Hertz-Picciotto et al., 2000			
累積暴露 (mg/L)・年	率比	95%CI																											
< 0.75	1.0																												
0.75 -1.999	0.9	0.64-1.3																											
2.0-3.999	1.1	0.78-1.6																											
4.0-7.999	1.4	0.98-2.0																											
8.0-19.999	1.7	1.2-2.5																											
>20	1.5	0.95-2.5																											
コホート研究	米国 1957年以前に1年以上 Anaconda製錬所に従事した白人男性 8,104人	製錬所内大気	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>動脈硬化と冠状動脈性心臓障害</td><td>1.05 (0.99-1.10)</td></tr> <tr><td>脳血管障害</td><td>1.03 (0.93-1.15)</td></tr> </tbody> </table> <p>人口動態統計は1938-1987年まで追跡</p>		SMR (95%CI)	動脈硬化と冠状動脈性心臓障害	1.05 (0.99-1.10)	脳血管障害	1.03 (0.93-1.15)		Lubin et al., 2000																		
	SMR (95%CI)																												
動脈硬化と冠状動脈性心臓障害	1.05 (0.99-1.10)																												
脳血管障害	1.03 (0.93-1.15)																												
コホート研究	英国ランカシャー	累積暴露量 <500 500-999 1,000-1999 >2,000 mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>心血管障害</td><td>0.91 (0.74-1.10)</td></tr> <tr><td>虚血性障害</td><td>0.85 (0.60-1.10)</td></tr> <tr><td>脳血管障害</td><td>0.72 (0.40-1.10)</td></tr> </tbody> </table> <p>全群でSMR 用量相関なし 1945-1969年に 2週間から12年間ホーレル水を用いた478人。その後1990年まで追跡</p>		SMR (95%CI)	心血管障害	0.91 (0.74-1.10)	虚血性障害	0.85 (0.60-1.10)	脳血管障害	0.72 (0.40-1.10)	使用数が少ない ホーレル水：1%亜ヒ酸カリウム溶液	Cuzick et al., 1992																
	SMR (95%CI)																												
心血管障害	0.91 (0.74-1.10)																												
虚血性障害	0.85 (0.60-1.10)																												
脳血管障害	0.72 (0.40-1.10)																												
コホート研究	スウェーデン Ronnskar製錬所で1928-1967年に3か月以上従事した男性 3,916人 人口動態統計は1981年まで追跡	製錬所内大気 累積暴露群 < 0.25 0.25-15 15-100 ≥ 100 (mg/m ³)・年	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>虚血性心疾患</td><td>1.07 (0.97-1.17)</td></tr> <tr><td>脳血管障害</td><td>1.06 (0.88-1.26)</td></tr> </tbody> </table>		SMR (95%CI)	虚血性心疾患	1.07 (0.97-1.17)	脳血管障害	1.06 (0.88-1.26)	以前の報告(Axelsson et al., 1978)で、心血管障害での死亡が2倍増加	Jarup et al., 1989																		
	SMR (95%CI)																												
虚血性心疾患	1.07 (0.97-1.17)																												
脳血管障害	1.06 (0.88-1.26)																												

研究	対象集団	暴露状況	概 要	備 考	文 献
コホート研究	オーストラリア西部1974年金鉱採掘作業	ヒ素、ラドン、シリカの大気暴露	虚血性心疾患：SMR 1.03 (期待値 1.73)		Armstrong et al., 1979
コホート研究	フランス金鉱、精製所作業者 1,330人	ヒ素、ラドン、シリカの大気暴露	「循環器系障害」：SMR 0.54 (95%CI 0.39-0.73)		Simonato et al., 1994
横断研究	デンマークヒ素暴露作業 32人 非暴露対照群 26人	平均尿中ヒ素 暴露群 35.9 対照群 14.5 μ mol/mol クレアチン	平均収縮期血圧 対照群 117 mmHg 暴露群 125 mmHg* *p = 0.023	暴露群には剥製師、庭の垣根製作者、週末コテージ建築者、含浸木材、含浸電極、新家屋建築者を含む	Jensen & Hansen, 1998
横断研究	台湾烏脚病発生地地域の住民 男性382人 女性516人	井戸水中ヒ素濃度 1,140 μ g/L 以下、1956年から漸減	高血圧 累積暴露量 (mg/L)・年 オッズ比 (95%CI) * 0 1.0 0.1-6.3 0.8 (0.2-3.2) 6.4-10.8 2.3 (0.8-6.8) 10.9-14.7 3.4 (1.2-9.2) 14.8-18.5 3.8 (1.4-10.3) >18.5 2.9 (1.1-7.3) 不明 1.5 (0.6-4.2) *多重ロジスティック回帰分析 オッズ比は、年齢、性別、糖尿病、蛋白尿、BMI、空腹時血清トリグリセリド値で調整	Kuo分析 (1968; 29村の126サンプル、Natelson法)に基づき住民の経歴と村の井戸水中ヒ素中央濃度から暴露濃度決定	Chen et al., 1995
生態学的研究	台湾烏脚病発生地地域の4郡区 1971-1994年の死亡地域と国内比率で比較	井戸水中ヒ素濃度 250-1,140 μ g/L、 1956年から漸減	SMR (95%CI) 死因 男 女 高血圧 0.73 (0.62-0.85) 1.20 (1.06-1.37) 虚血性心疾患 1.75 (1.59-1.92) 1.44 (1.27-1.61) 脳血管障害 1.14 (1.08-1.21) 1.24 (1.18-1.31) 血管障害 3.56 (2.91-4.30) 2.30 (1.78-2.93)	死亡期待値は国内統計を使用。死亡原因の99%は医師の診断による。烏脚病発生地地域の初期の研究とオーバーラップする	Tsai et al., 1999
横断研究	バングラデシュの4村1,595人、30歳以上 ヒ素暴露群 1,481人 非暴露群 114人	飲料水中ヒ素濃度 <0.5、0.5-1、>1 mg/L、不明 それぞれ 39、36、18、7%	高血圧* (mg/L)・年 健康者 患者 有病率比**(95%CI) <1 225 13 0.8 (0.3-1.7) 1-5 610 83 1.5 (0.7-2.9) 5-10 239 40 2.2 (1.1-4.4) >10 209 62 3.0 (1.5-5.8) *収縮期140 mmHg以上、拡張期90 mmHg以上を高血圧と定義 **マンテル-ヘンツェル有病率 (年齢、性別、BMIで調整)	現在のヒ素含有水を測定(フローインジェクション水素化物発生-原子吸光分析法)。1,794人の適格者から面接時に在宅の1,595人を選出	Rahman et al., 1999

BMI：体格指数、CI：信頼区間、SMR：標準化死亡率

(IPCS, 2001 を一部改変)

表 7-2 ヒ素及びその無機化合物に吸入暴露されたヒトの発がん性に関する報告

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん			他の部位のがん; 備考	著者
			観察値	期待値	SMR		
コホ ート 研究	米国ワシ ントン州 Tacoma 製 錬所で 1940-1964 年に、1年以 上就労した 白人男性作 業者 2,802 人 1941-1976 年の死亡を 人口動態統 計で追跡		全死亡 1,061	1,028.50	1.032	1940年以降作業者に呼吸 保護具を使用したため、尿 中ヒ素量で吸入量を推定。	Enterline & Marsh, 1982
全がん	231	186.96	1.236*				
呼吸器がん	104	54.91	1.894*				
			*p<0.01				
			累積ヒ素暴露量と肺がんのSMR が相関				
コホ ート 研究	米国ワシ ントン州 Tacoma 製 錬所で 1940-1964 年に、1年以 上就労した 白人男性作 業者 2,802 人 1941-1986 年の死亡を 人口動態統 計で追跡	累積暴露 量： < 0.75- >45 (mg/m ³)・年	呼吸器系全体のがん：2.10 気管・気管支・肺： 2.14			口腔・咽頭 1.69 (NS) 大腸がん 1.62** 骨がん 4.56* 直腸がん 1.76 (NS) 腎臓がん 1.64 (NS) 肝臓がん 0.21 (NS)(1症例 のみ) NS：有意差なし 大気中ヒ素は以下の計算 式から求めた。 大気中ヒ素 = 0.0064 × (尿 中ヒ素) ^{1.942}	Enterline et al., 1995
			呼吸器系がん				
			累積	平均累積	SMR		
			<0.75-	0.405	1.54		
			0.75-	1.305	1.76**		
			2.0-	2.925	2.10**		
			4.0-	5.708	2.12**		
			8.0-	12.33	252**		
			20-	28.34	2.84**		
			45-	58.96	3.16*		
			(mg/m ³)・年				
			** p<0.01; * p<0.05				
コホ ート 研究	米国モン タ ナ州の Anaconda 銅 製錬所	従業員 8,047 人の うち 1800 人を対象	TWA 呼吸器がん (μ g/m ³) SMR			全死因、全悪性腫瘍、呼吸 器がん、全心疾患、虚血性 心疾患、その他の死因で SMRは有意な上昇。 呼吸器がんのSMRは喫煙 群で非喫煙群より高率。喫 煙の影響はヒ素の影響よ り少ない。	Welch et al., 1982
			<100	1.38			
			100	3.03*			
			500	3.75*			
			≥5,000	7.04*			
			累積暴露量 呼吸器がん (μ g/m ³)・年 SMR				
			<500	0.69			
			500-2,000	1.57			
			2,000-12,000	4.00*			
			≥12000	5.50*			
			*p<0.01				

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
コホ ート 研究	米国モンタ ナ州 Anaconda 銅 製錬所で 1957 年以前 に 12 か月以 上就労した 作業員白人 男性 8,014 人; 1938-1989 年の人口動 態統計で追 跡	エリアの 推定暴露 量: 軽度 L 0.29、中等 度 M 0.58、重度 H 11.3 mg As/m ³ ; 最大追跡 年 52 年 間	<p style="text-align: center;"><u>SMR(95%CI)</u></p> 呼吸器系がん: 1.55 (1.41-1.70) 神経系/感覚器疾患: 1.31 (1.01-1.70) 非悪性呼吸器疾患: 1.56 (1.42-2.12) 肺気腫: 1.73 (1.41-2.12) 診断名不明確な症状: 2.26 (1.85-2.77) 外因: 1.35 (1.23-1.49) 累積暴露 呼吸器がん死 十分位数 相対リスク 95%CI L I 1.00 L II 1.0 0.6-1.8 L III 1.0 0.6-1.1 M IV 2.1 1.2-3.9 M V 2.6 1.4-4.6 M VI 2.4 1.3-4.3 M VII 1.7 1.0-3.2 H VIII 3.4 1.9-6.1 H IX 2.7 1.5-5.0 H X 4.0 2.2-7.1 累積暴露量 = 0.29 × L + 0.58 × M + 11.3 × H ^{注)}	<p style="text-align: center;"><u>SMR (95%CI)</u></p> 消化器系・腹膜のがん 0.94 (0.83-1.07) 胃がん 1.16 (0.91-1.49) 腎臓がん 0.57 (0.33-1.01) 皮膚がん 0.53 (0.26-1.06) 肝臓がん 0.82 (0.50-1.33) 膀胱がん 1.28 (0.93-1.76) 注) 軽度 (または不明)、中 等度、重度と推定されたエ リアで働いた年数。 以前の研究ではそれぞれ 0.38、7.03、61.99 (Lee-Feldstein、1989) (内部 対照群を用いてポアソン 回帰分析)	Lubin et al., 2000
コホ ート 研究	米国 8 金属 製錬所作業 者 2,228 人	大気中ヒ 素、約 70 μg/m ³ 最大暴露 量の製錬 所	肺がん SMR 2.11 過剰死亡は 1/8、製錬所のみ	他の発がん部位は報告な し 二酸化硫黄の推定暴露 は肺がん死亡に関係ない	Enterline et al., 1987
コホ ート 研究	米国農薬製 造業者 611 人	ヒ素と他 の農薬	<p style="text-align: center;"><u>SMR(95%CI)</u></p> 肺がん 2.25 (1.56-3.12)	<p style="text-align: center;"><u>SMR(95%CI)</u></p> 消化器系がん 1.06 (0.58-1.17) 膀胱がん 0.72 (0.1-4.03) 腎臓がん 0 (0-2.31)	Sobel et al., 1988
コホ ート 研究	米国金鉱採 掘作業員 5,408 人	ヒ素、ラ ドン、デ ィーゼル 排気ガス	<p style="text-align: center;"><u>SMR(95%CI)</u></p> 肺がん 1.40 (1.22-1.59) 1946 年前から金鉱で働き始め、 ウラニウムやニッケルは採掘し ていない作業員	他の部位の報告なし	Kusiak et al., 1991, 1993
コホ ート 研究	スウェーデ ン Ronnskar 製錬所で 1936-1966 年の間雇用 されていた 従業員 3,919 人		ヒ素暴露作業員では、肺がん と胃がんの発生が有意に高く、暴 露期間の長さで罹患率とが比例 呼吸器がん死亡: スウェーデン全体より 3 倍、近隣 住民より 6 倍高い		Wall, 1980

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
コホ ート 研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所で 1928-1967 年に、3 か月以上就労した男性 3,916 人 1947-1981 年の人口動態統計で追跡	製錬所の 大気暴露	<u>累積暴露 (mg/m)³・年</u> <u>肺がん SMR</u> <u>95%CI</u> < 0.25 2.71 1.48-4.54 0.25-< 1 3.60 1.92-6.15 1-< 5 2.38 1.39-3.82 5-< 15 3.38 1.89-5.58 15-< 50 4.61 3.09-6.62 50-< 100 7.28 2.67-15.85 > 100 11.37 5.88-19.86	消化器系がん : SMR 1.17 (130症例) 泌尿生殖器系がん : SMR1.09 (124症例) 統計解析なし 暴露測定値は通常1951年から使用; 1945-1951年の数測定値は生産図を基にして推定。	Jarup et al., 1989; Sandstrom et al., 1989
症例 対照 研究	中国の錫鉱山		<u>累積暴露量 (mg/m³)・月</u> <u>肺がん オッズ比95%CI</u> 0 1.0 11.5 6.5 (2.0-21.0) 46.6 24.6 (7.5-80.0) 97.5 21.1 (6.5-68.3) * *カイ二乗傾向分析で有意		Taylor et al., 1989
コホ ート 研究	オーストラリア 1,974 金鉱採掘作業; 25,551 人・年	大気中ヒ素、ラドン、ディーゼル排気ガス	呼吸器がん SMR 1.40 * *有意差あり	<u>SMR</u> 胃がん : 0.40 (4 症例) 結腸・直腸がん : 0.80 (9 症例) 膀胱がん : 0.60 (2 症例)	Armstrong et al., 1979
コホ ート 研究	フランス 3 か月以上金鉱と精製所で作業していた男性 1,330 人 1972-1987 年の人口動態統計で追跡	ヒ素、ラドン、シリカ	<u>鉱山労働者 SMR</u> 肺がん 2.13	<u>鉱山労働者 SMR</u> 胃がん 1.15 (3 症例) 腎臓がん 0 (0.79 期待値) 膀胱がん 0.74 (1 症例)	Simonato et al., 1994
生態 学的 研究	ベルギー 一般集団 低～中程度のヒ素の暴露条件 (空气中ヒ素濃度 0.3 μg/m ³ で、飲料水 20～50 μg As/L)		死因と SMR との関連を調べた研究 尿中のヒ素濃度は暴露群は非暴露群より 3～4 倍高く、男性でのみ肺がんの増加 (過去の職業性暴露または喫煙の影響である可能性がある) 低～中程度のヒ素の暴露では、ヒ素と発がんの用量相関性は特に直線関係にない		Buchet and Lison., 1998
コホ ート 研究	日本、佐賀 関銅製錬所 作業員 839 人、1949 - 1971 年		肺がん SMR 11.89** **有意差あり 肺がん潜伏期間、37.6 年 肺がん死 29 例中 26 例が製錬所を離れた後に死亡	胃がん : SMR 0.68 (10 症例) 大腸がん(直腸を除く) : SMR 5.08 (3 症例)	Tokudome & Kuratsune, 1976

計画	研究集団	暴露状況/ 濃度	肺 / 呼吸器がん	他の部位のがん; 備考	著者
コホ ート 研究	日本、土呂 久鉦山、141 人、1972 - 1989 年	三酸化二 ヒ素	呼吸器がん: SMR 6.53 (95%CI 3.48-11.98) 作業者/周辺住民で比較(SMR): 全がん: 247/63 呼吸器がん: 923/0 膀胱・腎臓・尿路がん: 1131/0	膀胱・腎臓・尿路がん: SMR 7.66 (95%CI 1.36-27.95) 作業者/周辺住民で比較 (SMR): 膀胱・腎臓・ 尿路がん: 1131/0 喫煙習慣のある作業者に 呼吸器がんによる死亡が 有意に高い。 ボーエン病は合計 26 人に 観察、呼吸器がん患者 10 人のうち 8 人に、尿路がん 患者 2 人みられた	Tsuda et al., 1990
生態 学的 研究	土呂久		慢性ヒ素中毒認定患者の皮膚疾 患: 約 97% 操業停止後 35 年を経過した時点 での死亡の割合: 肺がん: 全死亡の 20% (宮崎 県平均の 4.9 倍) 膀胱がん: 2.5% (宮崎県平均 の 6.3 倍) 膀胱以外の泌尿器系がん: 1.3% (宮崎県平均の 3.3 倍) 急性影響が生じない程度の暴露 では 5~10 年の間にボーエン病 を含む皮膚疾患が生じ、15 年以 降に肺がん、30 年以降に膀胱が んが多発		常俊, 2000

CI: 信頼区間、SMR: 標準化死亡比、TWA: 時間荷重平均 (IPCS, 2001 を改変)

表 7-3 ヒ素及びその無機化合物に経口暴露されたヒトの発がん性に関する報告

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																										
横断 研究	台湾南西部、 ヒ素高濃度 烏脚病発生 地域 37 村の 男性、女性 40,421 人、低 濃度地域の 7,500 人	114 井戸の 142 サンプ ルのヒ素 を分析 1-1,097 μ g/L の濃度 幅で、50% が 300-700 μ g/L	<p style="text-align: center;">有病率 (10^{-3})</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>色素沈着</td> <td>角化症</td> <td>烏脚病</td> <td>皮膚がん</td> </tr> <tr> <td>高濃度地域</td> <td>183.5</td> <td>71.0</td> <td>8.9</td> <td>10.6</td> </tr> </table> <p>対照集団: ヒ素濃度 1-17 μ g/L (平均 9 μ g/L)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td colspan="3">皮膚がん有病率 (10^{-3})</td> </tr> <tr> <td>ヒ素濃度</td> <td>男</td> <td>女</td> <td>計</td> </tr> <tr> <td>μ g/L</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>全濃度</td> <td>16.1</td> <td>5.6</td> <td>10.6</td> </tr> <tr> <td><300</td> <td>4</td> <td>1.3</td> <td>2.6</td> </tr> <tr> <td>300-600</td> <td>14.4</td> <td>6.3</td> <td>10.1</td> </tr> <tr> <td>>600</td> <td>31.0</td> <td>12.1</td> <td>21.4</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>16.5</td> <td>4.7</td> <td>10.4</td> </tr> </table>		色素沈着	角化症	烏脚病	皮膚がん	高濃度地域	183.5	71.0	8.9	10.6		皮膚がん有病率 (10^{-3})			ヒ素濃度	男	女	計	μ g/L				全濃度	16.1	5.6	10.6	<300	4	1.3	2.6	300-600	14.4	6.3	10.1	>600	31.0	12.1	21.4	不明	16.5	4.7	10.4	対照群はヒ素 濃度分析され ている 有病率は年齢 の増加共に増 加し、女性よ り男性でその 程度は強かつ た	Tseng et al., 1968; Tseng, 1977
	色素沈着	角化症	烏脚病	皮膚がん																																											
高濃度地域	183.5	71.0	8.9	10.6																																											
	皮膚がん有病率 (10^{-3})																																														
ヒ素濃度	男	女	計																																												
μ g/L																																															
全濃度	16.1	5.6	10.6																																												
<300	4	1.3	2.6																																												
300-600	14.4	6.3	10.1																																												
>600	31.0	12.1	21.4																																												
不明	16.5	4.7	10.4																																												

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																																																
生態学的研究	台湾南西部の烏脚病発生地域 84 村; 死亡率 1968-1982 年	飲料水ヒ素 0.35-1.14 mg/L、1956 年から開始された保存水の使用により減少	<p align="center"><u>烏脚病発生地域の SMR (95%CI)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>男性 332 人</th> <th>女性 233 人</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>11.00 (9.33-12.67)</td> <td>20.09 (17.02-23.16)</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>7.72 (5.37-10.07)</td> <td>11.19 (9.38-14.00)</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>5.34 (3.79-6.89)</td> <td>6.52 (4.69-8.35)</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>3.20 (2.86-3.54)</td> <td>4.13 (3.60-4.66)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>1.70 (1.51-1.89)</td> <td>2.29 (1.92-2.66)</td> </tr> <tr> <td>結腸がん:</td> <td>1.60 (1.17-2.03)</td> <td>1.68 (1.26-2.10)</td> </tr> </tbody> </table>		男性 332 人	女性 233 人	膀胱がん:	11.00 (9.33-12.67)	20.09 (17.02-23.16)	腎臓がん:	7.72 (5.37-10.07)	11.19 (9.38-14.00)	皮膚がん:	5.34 (3.79-6.89)	6.52 (4.69-8.35)	肺がん:	3.20 (2.86-3.54)	4.13 (3.60-4.66)	肝臓がん:	1.70 (1.51-1.89)	2.29 (1.92-2.66)	結腸がん:	1.60 (1.17-2.03)	1.68 (1.26-2.10)	男女の鼻咽頭・食道・胃・小腸・直腸がん、白血病、甲状腺がんの増加は有意差なし。対照は全台湾	Chen et al., 1985																																																											
	男性 332 人	女性 233 人																																																																																			
膀胱がん:	11.00 (9.33-12.67)	20.09 (17.02-23.16)																																																																																			
腎臓がん:	7.72 (5.37-10.07)	11.19 (9.38-14.00)																																																																																			
皮膚がん:	5.34 (3.79-6.89)	6.52 (4.69-8.35)																																																																																			
肺がん:	3.20 (2.86-3.54)	4.13 (3.60-4.66)																																																																																			
肝臓がん:	1.70 (1.51-1.89)	2.29 (1.92-2.66)																																																																																			
結腸がん:	1.60 (1.17-2.03)	1.68 (1.26-2.10)																																																																																			
症例対照研究	台湾南西部烏脚病発生地域、1980-1982 年の死者: 膀胱がん 69 人、肺がん 76 人、肝臓がん 59 人。生存対照群 368 人。	ヒ素濃度最大 1.14 mg/L の深掘り井戸から 40 年以上飲用	<p align="center"><u>ヒ素汚染水飲用年数でのオッズ比</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>部位</th> <th>飲用なし</th> <th>1-20 年</th> <th>21-40 年</th> <th>≥40 年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>1.0</td> <td>1.3</td> <td>1.7</td> <td>3.90 (p<0.01)</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>1.0</td> <td>1.1</td> <td>1.5</td> <td>3.39 (p<0.01)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>1.0</td> <td>0.9</td> <td>1.1</td> <td>2.67 (p<0.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>オッズ比は年齢、性別、喫煙、飲茶、菜食習慣、菜食頻度、豆腐消費頻度で調整 ヒ素の暴露量と膀胱・肺・肝臓がん用量-反応関係あり</p>	部位	飲用なし	1-20 年	21-40 年	≥40 年	膀胱がん:	1.0	1.3	1.7	3.90 (p<0.01)	肺がん:	1.0	1.1	1.5	3.39 (p<0.01)	肝臓がん:	1.0	0.9	1.1	2.67 (p<0.1)	対照群は同一地域、年齢と性別でマッチさせた	Chen et al., 1986																																																												
部位	飲用なし	1-20 年	21-40 年	≥40 年																																																																																	
膀胱がん:	1.0	1.3	1.7	3.90 (p<0.01)																																																																																	
肺がん:	1.0	1.1	1.5	3.39 (p<0.01)																																																																																	
肝臓がん:	1.0	0.9	1.1	2.67 (p<0.1)																																																																																	
コホート研究	台湾南西部烏脚病発生地域、烏脚病患者 789 人 (1968-1984 年追跡、7,278 人・年)	飲料水濃度 350-1,140 μg/L	<p align="center"><u>烏脚病患者の SMR</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全台湾</th> <th>烏脚病地域*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>38.80 (p<0.001)</td> <td>2.55 (p<0.01)</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>28.46 (p<0.01)</td> <td>4.51 (p<0.05)</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>19.53 (NS)</td> <td>1.60 (NS)</td> </tr> <tr> <td>前立腺がん:</td> <td>17.29 (NS)</td> <td>2.68 (NS)</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>10.49 (p<0.001)</td> <td>2.84 (p<0.01)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>4.66 (p<0.001)</td> <td>2.48 (p<0.01)</td> </tr> <tr> <td>結腸がん:</td> <td>3.81 (p<0.05)</td> <td>2.30 (NS)</td> </tr> <tr> <td>食道がん:</td> <td>3.05 (NS)</td> <td>2.22 (NS)</td> </tr> <tr> <td>胃がん:</td> <td>1.94 (NS)</td> <td>2.02 (NS)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*烏脚病発生地域の烏脚病患者を除いた集団 NS: 有意差なし</p>		全台湾	烏脚病地域*	膀胱がん:	38.80 (p<0.001)	2.55 (p<0.01)	皮膚がん:	28.46 (p<0.01)	4.51 (p<0.05)	腎臓がん:	19.53 (NS)	1.60 (NS)	前立腺がん:	17.29 (NS)	2.68 (NS)	肺がん:	10.49 (p<0.001)	2.84 (p<0.01)	肝臓がん:	4.66 (p<0.001)	2.48 (p<0.01)	結腸がん:	3.81 (p<0.05)	2.30 (NS)	食道がん:	3.05 (NS)	2.22 (NS)	胃がん:	1.94 (NS)	2.02 (NS)	追跡期間に 10.6%不明 SMR の算出の基準として、1968-1983 年の全台湾、烏脚病発生地域の烏脚病患者を除いた集団を使用。	Chen et al., 1988																																																		
	全台湾	烏脚病地域*																																																																																			
膀胱がん:	38.80 (p<0.001)	2.55 (p<0.01)																																																																																			
皮膚がん:	28.46 (p<0.01)	4.51 (p<0.05)																																																																																			
腎臓がん:	19.53 (NS)	1.60 (NS)																																																																																			
前立腺がん:	17.29 (NS)	2.68 (NS)																																																																																			
肺がん:	10.49 (p<0.001)	2.84 (p<0.01)																																																																																			
肝臓がん:	4.66 (p<0.001)	2.48 (p<0.01)																																																																																			
結腸がん:	3.81 (p<0.05)	2.30 (NS)																																																																																			
食道がん:	3.05 (NS)	2.22 (NS)																																																																																			
胃がん:	1.94 (NS)	2.02 (NS)																																																																																			
生態学的研究	台湾南西部烏脚病発生地域 Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang 郡区の 42 村の 1973-1986 年の 20 歳以上の死亡率	42 村の 155 の井戸、1964-1966 年のヒ素データを、解析には村の中央値を使用	<p align="center"><u>105 人あたり年齢調整死亡率</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ヒ素濃度*</th> <th><300 μg/L</th> <th>300-599 μg/L</th> <th>≥600 μg/L</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><u>男性 (467,173 人・年)</u></td> </tr> <tr> <td>全がん:</td> <td>224.6</td> <td>405.1</td> <td>534.6</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>22.6</td> <td>61.0</td> <td>92.7</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>8.4</td> <td>18.9</td> <td>25.3</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>2.03</td> <td>14.01</td> <td>32.41</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>49.2</td> <td>100.7</td> <td>104.8</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>47.8</td> <td>67.6</td> <td>86.7</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td>前立腺がん:</td> <td>1.0</td> <td>9.0</td> <td>9.2</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><u>女性 (431,633 人・年)</u></td> </tr> <tr> <td>全がん:</td> <td>162.2</td> <td>277.2</td> <td>487.2</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>25.6</td> <td>57.0</td> <td>111.3</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>3.4</td> <td>19.4</td> <td>58.0</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>1.73</td> <td>14.75</td> <td>18.66</td> <td>< 0.05</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>36.7</td> <td>60.8</td> <td>122.2</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>21.4</td> <td>24.2</td> <td>31.8</td> <td>有意差なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>*村あたりの中央値 白血病、鼻咽頭がん、食道がん、胃がん、結腸がん、子宮頸部がん有意差なし</p>	ヒ素濃度*	<300 μg/L	300-599 μg/L	≥600 μg/L	p	<u>男性 (467,173 人・年)</u>					全がん:	224.6	405.1	534.6	< 0.001	膀胱がん:	22.6	61.0	92.7	< 0.001	腎臓がん:	8.4	18.9	25.3	< 0.05	皮膚がん:	2.03	14.01	32.41	< 0.001	肺がん:	49.2	100.7	104.8	< 0.001	肝臓がん:	47.8	67.6	86.7	< 0.05	前立腺がん:	1.0	9.0	9.2	< 0.05	<u>女性 (431,633 人・年)</u>					全がん:	162.2	277.2	487.2	< 0.001	膀胱がん:	25.6	57.0	111.3	< 0.001	腎臓がん:	3.4	19.4	58.0	< 0.001	皮膚がん:	1.73	14.75	18.66	< 0.05	肺がん:	36.7	60.8	122.2	< 0.001	肝臓がん:	21.4	24.2	31.8	有意差なし	男性 257,935 人・年 女性 234,519 人・年 1976 年の世界人口動態統計に対して 105 人あたり年齢調整した死亡率。 Chen et al., 1992 年研究に比べ人・年は同じだが、観察死者数は少ない。	Wu et al., 1989
ヒ素濃度*	<300 μg/L	300-599 μg/L	≥600 μg/L	p																																																																																	
<u>男性 (467,173 人・年)</u>																																																																																					
全がん:	224.6	405.1	534.6	< 0.001																																																																																	
膀胱がん:	22.6	61.0	92.7	< 0.001																																																																																	
腎臓がん:	8.4	18.9	25.3	< 0.05																																																																																	
皮膚がん:	2.03	14.01	32.41	< 0.001																																																																																	
肺がん:	49.2	100.7	104.8	< 0.001																																																																																	
肝臓がん:	47.8	67.6	86.7	< 0.05																																																																																	
前立腺がん:	1.0	9.0	9.2	< 0.05																																																																																	
<u>女性 (431,633 人・年)</u>																																																																																					
全がん:	162.2	277.2	487.2	< 0.001																																																																																	
膀胱がん:	25.6	57.0	111.3	< 0.001																																																																																	
腎臓がん:	3.4	19.4	58.0	< 0.001																																																																																	
皮膚がん:	1.73	14.75	18.66	< 0.05																																																																																	
肺がん:	36.7	60.8	122.2	< 0.001																																																																																	
肝臓がん:	21.4	24.2	31.8	有意差なし																																																																																	

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																																																				
生態学的研究	台湾南西部の314管郡区、1972-1983年のがん死亡率	分析には村平均を用いた	都市化と工業化の指標で調整後、井戸水中ヒ素濃度と肺、肝臓、腎臓、膀胱、皮膚、前立腺、鼻咽頭のがんでの死亡率に統計的に有意差あり。肝臓がんでの死亡は、女性より男性が3倍多い。 地区数 74% : <5%* 15% : 5-14% 12% : 15%≦ *50 μg/L以上のヒ素濃度の井戸数/全井戸数	ヒ素に暴露されたほぼ全てのがん死亡はChen et al. (1985)の研究に含まれている。リスクは数値では算出されていない	Chen & Wang, 1990																																																																																				
	台湾南西部烏脚病発生地域	各村の井戸水中ヒ素濃度中央値で4群に分類	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">累積人・年</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th><100</th> <th>100-290</th> <th>300-590</th> <th>600≦ (μg/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>男</td> <td>171,224</td> <td>87,826</td> <td>138,562</td> <td>69,561</td> <td></td> </tr> <tr> <td>女</td> <td>157,775</td> <td>81,032</td> <td>127,502</td> <td>65,324</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">105人・年あたりの死亡数(人)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th><100</th> <th>100-290</th> <th>300-590</th> <th>600≦ (μg/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膀胱がん</td> <td>男</td> <td>11.1</td> <td>9.1</td> <td>27.4</td> <td>46.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女</td> <td>14.6</td> <td>12.3</td> <td>29.0</td> <td>53.6</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん</td> <td>男</td> <td>4.1</td> <td>3.4</td> <td>9.4</td> <td>10.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女</td> <td>1.3</td> <td>6.2</td> <td>12.5</td> <td>19.9</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>男</td> <td>22.2</td> <td>29.6</td> <td>49.1</td> <td>53.2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女</td> <td>19.6</td> <td>27.1</td> <td>35.3</td> <td>56.6</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>男</td> <td>22.1</td> <td>29.6</td> <td>33.2</td> <td>43.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女</td> <td>10.1</td> <td>14.8</td> <td>16.5</td> <td>9.9</td> </tr> </tbody> </table>			累積人・年						<100	100-290	300-590	600≦ (μg/L)	男	171,224	87,826	138,562	69,561		女	157,775	81,032	127,502	65,324				105人・年あたりの死亡数(人)						<100	100-290	300-590	600≦ (μg/L)	膀胱がん	男	11.1	9.1	27.4	46.0		女	14.6	12.3	29.0	53.6	腎臓がん	男	4.1	3.4	9.4	10.1		女	1.3	6.2	12.5	19.9	肺がん	男	22.2	29.6	49.1	53.2		女	19.6	27.1	35.3	56.6	肝臓がん	男	22.1	29.6	33.2	43.1		女	10.1	14.8	16.5	9.9		Chen et al., 1992
		累積人・年																																																																																							
		<100	100-290	300-590	600≦ (μg/L)																																																																																				
男	171,224	87,826	138,562	69,561																																																																																					
女	157,775	81,032	127,502	65,324																																																																																					
		105人・年あたりの死亡数(人)																																																																																							
		<100	100-290	300-590	600≦ (μg/L)																																																																																				
膀胱がん	男	11.1	9.1	27.4	46.0																																																																																				
	女	14.6	12.3	29.0	53.6																																																																																				
腎臓がん	男	4.1	3.4	9.4	10.1																																																																																				
	女	1.3	6.2	12.5	19.9																																																																																				
肺がん	男	22.2	29.6	49.1	53.2																																																																																				
	女	19.6	27.1	35.3	56.6																																																																																				
肝臓がん	男	22.1	29.6	33.2	43.1																																																																																				
	女	10.1	14.8	16.5	9.9																																																																																				
生態学的研究	台湾の烏脚病発生地域、1981-1985年の膀胱がん発生症例。	台湾全土、4つの烏脚病発生地域、2つの隣接郡区の腫瘍登録から特定された	膀胱がん平均年間発生数/105人 4郡区 23.5 隣接郡 4.45 全台湾 2.29	腫瘍登録は検証されていない。年齢で調整	Chiang et al., 1993																																																																																				
横断研究	台湾の烏脚病発生地域、30歳以上の住民1,571人 1988-1989年	1960年代初期の井戸水中ヒ素中央値0.70-0.93 mg/L	累積暴露量 有病オッズ比 (95%CI) (mg/L)・年 ≦4 1.0 5-24 6.7 (1.1-59) ≧25 13.8 (1.1-77) サツマイモ (低栄養) の消費期間と皮膚がんの有病率とに暴露反応関係あり。オッズ比は年齢、性別、サツマイモの消費期間、稲田での作業、B型肝炎表面抗原保菌者で調整。	飲料水ヒ素濃度は、Natelson法を用いて1960年代の研究(Kuo 1968)に基づき算出。検診率68.8%、約25%の累積暴露歴は不明。	Hsueh et al., 1995																																																																																				
コホート研究	台湾烏脚病患者263人、住民2,293人 追跡期間7年	村の井戸中央ヒ素濃度からの飲料水の累積ヒ素暴露量算出、1964-1966年の研究で決定	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">累積暴露量 (mg/L)・年</th> <th colspan="2">SMR (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>膀胱がん</th> <th>肺がん</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>1.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>0.1-19.9</td> <td>1.60 (0.44-5.60)</td> <td>2.74 (0.69-11.00)</td> </tr> <tr> <td>>20</td> <td>3.60*(1.10-12.20)</td> <td>4.01 (1.00-16.12)</td> </tr> </tbody> </table>	累積暴露量 (mg/L)・年	SMR (95%CI)		膀胱がん	肺がん	0	1.00	1.00	0.1-19.9	1.60 (0.44-5.60)	2.74 (0.69-11.00)	>20	3.60*(1.10-12.20)	4.01 (1.00-16.12)	年齢、性別、喫煙、烏脚病で調整 死亡は以前の台湾での研究と重複していない。烏脚病の症例と対照群は大部分が異なった村	Chiou et al., 1995																																																																						
累積暴露量 (mg/L)・年	SMR (95%CI)																																																																																								
	膀胱がん	肺がん																																																																																							
0	1.00	1.00																																																																																							
0.1-19.9	1.60 (0.44-5.60)	2.74 (0.69-11.00)																																																																																							
>20	3.60*(1.10-12.20)	4.01 (1.00-16.12)																																																																																							

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																									
コホ ート 研究	台湾南西部、 烏脚病発生 地域、普泰郡 区の3村	発生率 1989-1992 年、30歳以 上	<p><u>居住期間 症例数 相対リスク (95%CI)</u> (年)</p> <table border="1"> <tr><td>≥33</td><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>34-43</td><td>4</td><td>5.01 (0.5-48.1)</td></tr> <tr><td>44-53</td><td>8</td><td>4.9 (0.6-41.6)</td></tr> <tr><td>>53</td><td>20</td><td>6.8 (0.9-53.7)</td></tr> </table> <p>(傾向分析、P=0.07)</p> <p><u>飲用期間 症例数 相対リスク (95%CI)</u> (年)</p> <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>1-15</td><td>1</td><td>1.2 (0.4-19.7)</td></tr> <tr><td>16-25</td><td>8</td><td>3.9 (0.5-32.1)</td></tr> <tr><td>>25</td><td>23</td><td>8.9 (1.1-72.9) (傾向分析、P<0.05)</td></tr> </table> <p><u>平均濃度 症例数 相対リスク (95%CI)</u> (mg/L)</p> <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>0.01-0.70</td><td>12</td><td>3.3 (0.4-35.8)</td></tr> <tr><td>0.71-1.10</td><td>13</td><td>8.7 (1.1-65.5) (傾向分析、P=0.07)</td></tr> <tr><td>不明</td><td>7</td><td>4.8 (0.6-40.4)</td></tr> </table> <p><u>累積量 症例数 相対リスク (95%CI)</u> (mg/L)・年</p> <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>0.1-10.6</td><td>2</td><td>2.8 (0.3-31.9)</td></tr> <tr><td>10.7-17.7</td><td>5</td><td>2.6 (0.3-22.9)</td></tr> <tr><td>>17</td><td>18</td><td>7.6 (0.95-60.3) (傾向分析、P=0.06)</td></tr> <tr><td>不明</td><td>7</td><td>5.1 (0.6-44.4)</td></tr> </table> <p><u>血清β-カチン オッズ比 (95%CI)</u> (μg/mL) (16例：対照61例)</p> <table border="1"> <tr><td>≤0.14</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>0.15-0.18</td><td>0.4 (0.1-2.9)</td></tr> <tr><td>>0.18</td><td>0.01 (0.0-0.4) (傾向分析、P<0.01)</td></tr> </table>	≥33	1	1.0	34-43	4	5.01 (0.5-48.1)	44-53	8	4.9 (0.6-41.6)	>53	20	6.8 (0.9-53.7)	0	1	1.0	1-15	1	1.2 (0.4-19.7)	16-25	8	3.9 (0.5-32.1)	>25	23	8.9 (1.1-72.9) (傾向分析、P<0.05)	0	1	1.0	0.01-0.70	12	3.3 (0.4-35.8)	0.71-1.10	13	8.7 (1.1-65.5) (傾向分析、P=0.07)	不明	7	4.8 (0.6-40.4)	0	1	1.0	0.1-10.6	2	2.8 (0.3-31.9)	10.7-17.7	5	2.6 (0.3-22.9)	>17	18	7.6 (0.95-60.3) (傾向分析、P=0.06)	不明	7	5.1 (0.6-44.4)	≤0.14	1.0	0.15-0.18	0.4 (0.1-2.9)	>0.18	0.01 (0.0-0.4) (傾向分析、P<0.01)	<p>皮膚がんのない654人(男275女379)。皮膚がん33例。合計2,239人・年。年齢、性別、教育レベルで相対リスクを調整。</p> <p>オッズ比は、ヒ素濃度、血清コレステロール値、トリグリセリド値、喫煙、アルコール摂取量について年齢、性別、累積暴露量で調整した。頻度14.74/1,000人・年</p>	Hsueh et al., 1997
≥33	1	1.0																																																												
34-43	4	5.01 (0.5-48.1)																																																												
44-53	8	4.9 (0.6-41.6)																																																												
>53	20	6.8 (0.9-53.7)																																																												
0	1	1.0																																																												
1-15	1	1.2 (0.4-19.7)																																																												
16-25	8	3.9 (0.5-32.1)																																																												
>25	23	8.9 (1.1-72.9) (傾向分析、P<0.05)																																																												
0	1	1.0																																																												
0.01-0.70	12	3.3 (0.4-35.8)																																																												
0.71-1.10	13	8.7 (1.1-65.5) (傾向分析、P=0.07)																																																												
不明	7	4.8 (0.6-40.4)																																																												
0	1	1.0																																																												
0.1-10.6	2	2.8 (0.3-31.9)																																																												
10.7-17.7	5	2.6 (0.3-22.9)																																																												
>17	18	7.6 (0.95-60.3) (傾向分析、P=0.06)																																																												
不明	7	5.1 (0.6-44.4)																																																												
≤0.14	1.0																																																													
0.15-0.18	0.4 (0.1-2.9)																																																													
>0.18	0.01 (0.0-0.4) (傾向分析、P<0.01)																																																													
生態 学的 研究	台湾243郡 区、皮膚がん の発症例 1980-1987年	ヒ素は 1974-1976 年に 83,656の 井戸で測 定。 78%の郡 区で平均 ヒ素量は 不検出、 91の郡区 で<50μ g/L、99.5% の郡区で <640μ g/L	<p>皮膚がんの発現と郡区の平均井戸水ヒ素濃度との相関なし。 皮膚がんと最高濃度(> 640μg/L)群の井戸との相関あり。 皮膚がんと最低濃度群の井戸との相関なし。</p> <p>がん登録等の症例確認による潜在的なバイアスは検証されていない。</p>	井戸水ヒ素は、臭化第二水銀法による1970年代の研究データを使用。喫煙はこの研究の全てのがんの判断材料にならないので、モデルに含まれていない。	Guo et al., 1998																																																									

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																						
生態学的研究	台湾南西部 烏脚病発生 地域の4郡 区、 1971-1994年 の烏脚病発 生地域の4郡 区と全国の 死亡率を比較	250-1,140 $\mu\text{g/L}$ の飲料水 1956年から開始された保存水の使用により漸減	<p style="text-align: center;"><u>SMR (95%CI) (4郡と比較)</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">男性</th> <th style="text-align: center;">女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>全がん:</td><td>2.19 (2.11-2.28)</td><td>2.40 (2.30-2.51)</td></tr> <tr><td>食道がん:</td><td>1.67 (1.30-2.12)</td><td>1.58 (0.82-2.76)</td></tr> <tr><td>胃がん:</td><td>1.36 (1.17-1.46)</td><td>1.40 (1.15-1.68)</td></tr> <tr><td>小腸がん:</td><td>2.10 (1.20-3.54)</td><td>1.38 (0.59-2.72)</td></tr> <tr><td>結腸がん:</td><td>1.49 (1.20-1.83)</td><td>1.42 (1.13-1.76)</td></tr> <tr><td>直腸がん:</td><td>1.44 (1.05-1.92)</td><td>1.50 (1.03-2.11)</td></tr> <tr><td>肝臓がん:</td><td>1.83 (1.69-1.98)</td><td>1.88 (1.64-2.14)</td></tr> <tr><td>鼻腔がん:</td><td>3.00 (2.14-4.09)</td><td>4.98 (3.33-7.15)</td></tr> <tr><td>喉頭がん:</td><td>1.78 (1.20-2.55)</td><td>4.76 (2.53-8.15)</td></tr> <tr><td>肺がん:</td><td>3.10 (2.88-3.34)</td><td>4.13 (3.77-4.52)</td></tr> <tr><td>骨がん:</td><td>2.46 (1.77-3.34)</td><td>2.25 (1.56-3.14)</td></tr> <tr><td>皮膚がん:</td><td>4.83 (3.74-6.15)</td><td>5.68 (4.41-7.21)</td></tr> <tr><td>前立腺がん:</td><td>2.52 (1.86-3.34)</td><td></td></tr> <tr><td>膀胱がん:</td><td>8.92 (7.96-9.96)</td><td>14.07 (12.51-15.78)</td></tr> <tr><td>腎臓がん:</td><td>6.76 (5.46-8.27)</td><td>8.89 (7.42-10.57)</td></tr> <tr><td>リンパ腫:</td><td>1.63 (1.23-2.11)</td><td>1.70 (1.18-2.37)</td></tr> <tr><td>白血病:</td><td>1.34 (1.04-1.70)</td><td>1.07 (0.76-1.46)</td></tr> </tbody> </table>		男性	女性	全がん:	2.19 (2.11-2.28)	2.40 (2.30-2.51)	食道がん:	1.67 (1.30-2.12)	1.58 (0.82-2.76)	胃がん:	1.36 (1.17-1.46)	1.40 (1.15-1.68)	小腸がん:	2.10 (1.20-3.54)	1.38 (0.59-2.72)	結腸がん:	1.49 (1.20-1.83)	1.42 (1.13-1.76)	直腸がん:	1.44 (1.05-1.92)	1.50 (1.03-2.11)	肝臓がん:	1.83 (1.69-1.98)	1.88 (1.64-2.14)	鼻腔がん:	3.00 (2.14-4.09)	4.98 (3.33-7.15)	喉頭がん:	1.78 (1.20-2.55)	4.76 (2.53-8.15)	肺がん:	3.10 (2.88-3.34)	4.13 (3.77-4.52)	骨がん:	2.46 (1.77-3.34)	2.25 (1.56-3.14)	皮膚がん:	4.83 (3.74-6.15)	5.68 (4.41-7.21)	前立腺がん:	2.52 (1.86-3.34)		膀胱がん:	8.92 (7.96-9.96)	14.07 (12.51-15.78)	腎臓がん:	6.76 (5.46-8.27)	8.89 (7.42-10.57)	リンパ腫:	1.63 (1.23-2.11)	1.70 (1.18-2.37)	白血病:	1.34 (1.04-1.70)	1.07 (0.76-1.46)	内務省の人口動態統計に基づく年齢-性別調整死亡率 死者数はコンピュータデータベースから採用 死亡原因の99%は医師の診断 全がんは病理学的検査で確定 以前の台湾研究と重複する	Tsai et al., 1999
	男性	女性																																																									
全がん:	2.19 (2.11-2.28)	2.40 (2.30-2.51)																																																									
食道がん:	1.67 (1.30-2.12)	1.58 (0.82-2.76)																																																									
胃がん:	1.36 (1.17-1.46)	1.40 (1.15-1.68)																																																									
小腸がん:	2.10 (1.20-3.54)	1.38 (0.59-2.72)																																																									
結腸がん:	1.49 (1.20-1.83)	1.42 (1.13-1.76)																																																									
直腸がん:	1.44 (1.05-1.92)	1.50 (1.03-2.11)																																																									
肝臓がん:	1.83 (1.69-1.98)	1.88 (1.64-2.14)																																																									
鼻腔がん:	3.00 (2.14-4.09)	4.98 (3.33-7.15)																																																									
喉頭がん:	1.78 (1.20-2.55)	4.76 (2.53-8.15)																																																									
肺がん:	3.10 (2.88-3.34)	4.13 (3.77-4.52)																																																									
骨がん:	2.46 (1.77-3.34)	2.25 (1.56-3.14)																																																									
皮膚がん:	4.83 (3.74-6.15)	5.68 (4.41-7.21)																																																									
前立腺がん:	2.52 (1.86-3.34)																																																										
膀胱がん:	8.92 (7.96-9.96)	14.07 (12.51-15.78)																																																									
腎臓がん:	6.76 (5.46-8.27)	8.89 (7.42-10.57)																																																									
リンパ腫:	1.63 (1.23-2.11)	1.70 (1.18-2.37)																																																									
白血病:	1.34 (1.04-1.70)	1.07 (0.76-1.46)																																																									
生態学的研究	台湾南西部 烏脚病発生 地域 死亡と人口 動態統計は 1973-1986年 の台湾の42 村から	飲料水濃度 350-1,140 $\mu\text{g/L}$	<p style="text-align: center;">井戸水中ヒ素 <u>男女の SMR</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">$(\mu\text{g/L})$</th> <th style="text-align: center;">膀胱がん</th> <th style="text-align: center;">肺がん</th> <th style="text-align: center;">肝臓がん</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0-50</td><td>10.02</td><td>1.56</td><td>1.18</td></tr> <tr><td>50-100</td><td>4.15</td><td>1.43</td><td>0.65</td></tr> <tr><td>100-200</td><td>10.47</td><td>2.43</td><td>1.74</td></tr> <tr><td>200-300</td><td>7.66</td><td>3.08</td><td>1.44</td></tr> <tr><td>300-400</td><td>7.44</td><td>1.97</td><td>0.77</td></tr> <tr><td>400-500</td><td>29.68</td><td>3.65</td><td>1.60</td></tr> <tr><td>500-600</td><td>14.90</td><td>3.32</td><td>1.59</td></tr> <tr><td>600<</td><td>32.70</td><td>5.14</td><td>2.17</td></tr> </tbody> </table>	$(\mu\text{g/L})$	膀胱がん	肺がん	肝臓がん	0-50	10.02	1.56	1.18	50-100	4.15	1.43	0.65	100-200	10.47	2.43	1.74	200-300	7.66	3.08	1.44	300-400	7.44	1.97	0.77	400-500	29.68	3.65	1.60	500-600	14.90	3.32	1.59	600<	32.70	5.14	2.17	Peimen、Hsuechia、Putai、Yensui、Hsiyang 郡区の42村の井戸155か所の1964-1966年の研究データを使用 分析には村の中央値を使用	Morales et al., 2000																		
$(\mu\text{g/L})$	膀胱がん	肺がん	肝臓がん																																																								
0-50	10.02	1.56	1.18																																																								
50-100	4.15	1.43	0.65																																																								
100-200	10.47	2.43	1.74																																																								
200-300	7.66	3.08	1.44																																																								
300-400	7.44	1.97	0.77																																																								
400-500	29.68	3.65	1.60																																																								
500-600	14.90	3.32	1.59																																																								
600<	32.70	5.14	2.17																																																								
コホート研究	台湾北西部 のヒ素汚染 地域の住民 8,102人。 1991-1994年	1940年終 わりから 1990年中 ごろまで 飲用。3-6 年モニタ ー	<p style="text-align: center;"><u>標準化罹患率比 (95%CI)</u></p> <p>全尿路がん 2.05 (1.22-3.24)* 膀胱がん 1.96 (0.94-3.61) 腎臓がん 2.82 (1.29-5.36)*</p> <p style="text-align: center;">井戸水濃度 <u>相対リスク (95%CI)</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">$\mu\text{g/L}$</th> <th style="text-align: center;">尿路系がん</th> <th style="text-align: center;">尿路移行上皮がん</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0-10.0</td><td>1.0***</td><td>1.0**</td></tr> <tr><td>10.1-50.0</td><td>1.5 (0.3-8.0)</td><td>1.9 (0.1-32.5)</td></tr> <tr><td>50.1-100</td><td>2.2 (0.4-13.7)</td><td>8.2 (0.7-99.1)</td></tr> <tr><td>≥ 100</td><td>4.8 (1.2-19.4)*</td><td>15.3 (1.7-139.9)*</td></tr> </tbody> </table> <p>*p<0.05; ** p<0.05(傾向分析); *** p<0.01(傾向分析)</p>	$\mu\text{g/L}$	尿路系がん	尿路移行上皮がん	0-10.0	1.0***	1.0**	10.1-50.0	1.5 (0.3-8.0)	1.9 (0.1-32.5)	50.1-100	2.2 (0.4-13.7)	8.2 (0.7-99.1)	≥ 100	4.8 (1.2-19.4)*	15.3 (1.7-139.9)*	飲水期間、喫煙等は標準化した質問票を基に面接。	Chiou et al., 2001																																							
$\mu\text{g/L}$	尿路系がん	尿路移行上皮がん																																																									
0-10.0	1.0***	1.0**																																																									
10.1-50.0	1.5 (0.3-8.0)	1.9 (0.1-32.5)																																																									
50.1-100	2.2 (0.4-13.7)	8.2 (0.7-99.1)																																																									
≥ 100	4.8 (1.2-19.4)*	15.3 (1.7-139.9)*																																																									
生態学的研究	アルゼンチン、コルドバ 住民 1986-1991年	高濃度群のうち、2つの町の測定数 42/61か所と49/57か所で40 $\mu\text{g/L}$ 以上の濃度。最高濃度は533 $\mu\text{g/L}$	<p style="text-align: center;"><u>SMR (95% CI)</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">低濃度群</th> <th style="text-align: center;">中濃度群</th> <th style="text-align: center;">高濃度群*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td colspan="4">男性</td></tr> <tr><td>膀胱がん</td><td>0.80(0.66-0.96)</td><td>1.28(1.05-1.53)</td><td>2.14(1.78-2.53)</td></tr> <tr><td>肺がん</td><td>0.92(0.85-0.98)</td><td>1.54(1.44-1.64)</td><td>1.77(1.63-1.90)</td></tr> <tr><td>腎臓がん</td><td>0.87(0.66-1.10)</td><td>1.33(1.02-1.68)</td><td>1.57(1.17-2.05)</td></tr> <tr><td>皮膚がん</td><td>2.04(1.38-2.89)</td><td>1.49(0.83-2.45)</td><td>1.49(0.71-2.73)</td></tr> <tr><td colspan="4">女性</td></tr> <tr><td>膀胱がん</td><td>1.22(0.86-1.67)</td><td>1.39(0.93-1.99)</td><td>1.81(1.19-2.64)</td></tr> <tr><td>肺がん</td><td>1.24(1.06-1.42)</td><td>1.34(1.12-1.58)</td><td>2.16(1.83-2.52)</td></tr> <tr><td>腎臓がん</td><td>1.00(0.71-1.37)</td><td>1.36(0.94-1.89)</td><td>1.81(1.19-2.64)</td></tr> <tr><td>皮膚がん</td><td>0.85(0.42-1.51)</td><td>0.82(0.32-1.68)</td><td>2.78(1.61-4.44)</td></tr> </tbody> </table> <p>膀胱がん、肺がん、腎臓がんの死亡率はヒ素濃度と共に増加</p>		低濃度群	中濃度群	高濃度群*	男性				膀胱がん	0.80(0.66-0.96)	1.28(1.05-1.53)	2.14(1.78-2.53)	肺がん	0.92(0.85-0.98)	1.54(1.44-1.64)	1.77(1.63-1.90)	腎臓がん	0.87(0.66-1.10)	1.33(1.02-1.68)	1.57(1.17-2.05)	皮膚がん	2.04(1.38-2.89)	1.49(0.83-2.45)	1.49(0.71-2.73)	女性				膀胱がん	1.22(0.86-1.67)	1.39(0.93-1.99)	1.81(1.19-2.64)	肺がん	1.24(1.06-1.42)	1.34(1.12-1.58)	2.16(1.83-2.52)	腎臓がん	1.00(0.71-1.37)	1.36(0.94-1.89)	1.81(1.19-2.64)	皮膚がん	0.85(0.42-1.51)	0.82(0.32-1.68)	2.78(1.61-4.44)	喫煙データなし。 暴露群で喫煙データの代わりに用いた慢性閉塞性肺疾患で差異なし。 肝臓がん、皮膚がんヒ素暴露との関連不明確	Hopenhayn-Rich et al., 1998										
	低濃度群	中濃度群	高濃度群*																																																								
男性																																																											
膀胱がん	0.80(0.66-0.96)	1.28(1.05-1.53)	2.14(1.78-2.53)																																																								
肺がん	0.92(0.85-0.98)	1.54(1.44-1.64)	1.77(1.63-1.90)																																																								
腎臓がん	0.87(0.66-1.10)	1.33(1.02-1.68)	1.57(1.17-2.05)																																																								
皮膚がん	2.04(1.38-2.89)	1.49(0.83-2.45)	1.49(0.71-2.73)																																																								
女性																																																											
膀胱がん	1.22(0.86-1.67)	1.39(0.93-1.99)	1.81(1.19-2.64)																																																								
肺がん	1.24(1.06-1.42)	1.34(1.12-1.58)	2.16(1.83-2.52)																																																								
腎臓がん	1.00(0.71-1.37)	1.36(0.94-1.89)	1.81(1.19-2.64)																																																								
皮膚がん	0.85(0.42-1.51)	0.82(0.32-1.68)	2.78(1.61-4.44)																																																								

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																
			女性の高濃度群、男性の低濃度群のみ皮膚がん死亡率が増加 *粗平均濃度=178 μ g/L																																		
生態学的研究	チリ北部地域Ⅱ(高濃度)と地域ⅧⅢ(低濃度)と比較 地域Ⅱはヒ素汚染地域 1952-1990年の死亡率	1950-1992年の飲料水中ヒ素濃度 地域Ⅱの異なった場所で不検出から860 μ g/Lまで。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>がん死亡</th> <th>率比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全がん</td> <td>1.2</td> <td>1.17-1.21</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>5.6</td> <td>5.3-6.3</td> </tr> <tr> <td>膀胱がん</td> <td>6.7</td> <td>5.9-7.7</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん</td> <td>2.7</td> <td>2.4-3.1</td> </tr> <tr> <td>喉頭がん</td> <td>3.2</td> <td>2.7-4.0</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>1.1</td> <td>1.0-1.2</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん</td> <td>4.3</td> <td>2.3-5.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>州の荷重飲料水中ヒ素濃度(年間)</p> <p>1950-1957年: 約200 μg/L 1958-1970年: 650 μg/L 1971年: 200 μg/L 1972-1977年: 540 μg/L 1978-1987年: 100 μg/L 1988年-: 50 μg/L</p>	がん死亡	率比	95%CI	全がん	1.2	1.17-1.21	肺がん	5.6	5.3-6.3	膀胱がん	6.7	5.9-7.7	腎臓がん	2.7	2.4-3.1	喉頭がん	3.2	2.7-4.0	肝臓がん	1.1	1.0-1.2	皮膚がん	4.3	2.3-5.1	大気中ヒ素濃度はいくつかの場所で測定最大2.7 μ g/m ³ の濃度は地域Ⅱの銅製錬所地域である Chuquichamataで観察(他の2か所: 約0.2、0.02 μ g/m ³)	Rivara et al., 1997								
がん死亡	率比	95%CI																																			
全がん	1.2	1.17-1.21																																			
肺がん	5.6	5.3-6.3																																			
膀胱がん	6.7	5.9-7.7																																			
腎臓がん	2.7	2.4-3.1																																			
喉頭がん	3.2	2.7-4.0																																			
肝臓がん	1.1	1.0-1.2																																			
皮膚がん	4.3	2.3-5.1																																			
生態学的研究	チリ北部地域Ⅱ(高濃度)(1989-1993)その他のチリ地域と比較、1991年の死亡率及び年齢段階別の1992年の人口動態統計データを用いた		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">SMR (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>6.0 (4.8-7.4)</td> <td>8.2 (6.3-10.5)</td> </tr> <tr> <td>肺がん:</td> <td>3.8 (3.5-4.1)</td> <td>3.1 (2.7-3.7)</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>1.6 (1.1-2.1)</td> <td>2.7 (1.9-3.8)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>1.1 (0.8-1.5)</td> <td>1.1 (0.8-1.5)</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>7.7 (4.7-11.9)</td> <td>3.2 (1.3-6.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>飲料水平均濃度</p> <p>1950-1994年: 43-568 μg/L 1955-1969年: 569 μg/L 1990-1994年: 43 μg/L</p>		SMR (95%CI)		男性	女性	膀胱がん:	6.0 (4.8-7.4)	8.2 (6.3-10.5)	肺がん:	3.8 (3.5-4.1)	3.1 (2.7-3.7)	腎臓がん:	1.6 (1.1-2.1)	2.7 (1.9-3.8)	肝臓がん:	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.5)	皮膚がん:	7.7 (4.7-11.9)	3.2 (1.3-6.6)	ヒ素濃度は日常的に実施水道会社で測定集団はRivara(1997)と一部重複、慢性の閉塞性肺疾患での死亡率は増加せず、喫煙情報なし	Smith et al., 1998												
	SMR (95%CI)																																				
	男性	女性																																			
膀胱がん:	6.0 (4.8-7.4)	8.2 (6.3-10.5)																																			
肺がん:	3.8 (3.5-4.1)	3.1 (2.7-3.7)																																			
腎臓がん:	1.6 (1.1-2.1)	2.7 (1.9-3.8)																																			
肝臓がん:	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.5)																																			
皮膚がん:	7.7 (4.7-11.9)	3.2 (1.3-6.6)																																			
症例対照研究	チリ北部の3地域(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ) 1994-1996年に組織学的に確定された肺がん患者151人、対照者419人、症例あたり対照群2人	飲料水濃度は1930-1994年間の平均濃度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>飲料水濃度 μg/L</th> <th colspan="2">肺がんオッズ比 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-10</td> <td colspan="2">1</td> </tr> <tr> <td>10-29</td> <td colspan="2">1.6 (0.5-5.3)</td> </tr> <tr> <td>30-49</td> <td colspan="2">3.9 (1.2-12.3)</td> </tr> <tr> <td>50-199</td> <td colspan="2">5.2 (2.3-11.7)</td> </tr> <tr> <td>200-400</td> <td colspan="2">8.9 (4.0-19.6)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">飲料水濃度 μg/L</th> <th colspan="2">肺がんオッズ比 (95%CI)</th> </tr> <tr> <th>非喫煙者</th> <th>喫煙者</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤49</td> <td>1</td> <td>6.1 (1.31-39.2)</td> </tr> <tr> <td>50-199</td> <td>5.9 (1.2-40.2)</td> <td>18.6 (4.13-116.4)</td> </tr> <tr> <td>≥200</td> <td>8.0 (1.7-52.3)</td> <td>32.0 (7.22-198.0)</td> </tr> </tbody> </table>	飲料水濃度 μ g/L	肺がんオッズ比 (95%CI)		0-10	1		10-29	1.6 (0.5-5.3)		30-49	3.9 (1.2-12.3)		50-199	5.2 (2.3-11.7)		200-400	8.9 (4.0-19.6)		飲料水濃度 μ g/L	肺がんオッズ比 (95%CI)		非喫煙者	喫煙者	≤49	1	6.1 (1.31-39.2)	50-199	5.9 (1.2-40.2)	18.6 (4.13-116.4)	≥200	8.0 (1.7-52.3)	32.0 (7.22-198.0)	数年間暴露濃度に空白あり 年齢、性別、喫煙状況、職歴の個人情報で調整	Ferreccio et al., 2000
飲料水濃度 μ g/L	肺がんオッズ比 (95%CI)																																				
0-10	1																																				
10-29	1.6 (0.5-5.3)																																				
30-49	3.9 (1.2-12.3)																																				
50-199	5.2 (2.3-11.7)																																				
200-400	8.9 (4.0-19.6)																																				
飲料水濃度 μ g/L	肺がんオッズ比 (95%CI)																																				
	非喫煙者	喫煙者																																			
≤49	1	6.1 (1.31-39.2)																																			
50-199	5.9 (1.2-40.2)	18.6 (4.13-116.4)																																			
≥200	8.0 (1.7-52.3)	32.0 (7.22-198.0)																																			
コホート研究	日本、新潟県中条町住民454人	1955-1959年に工場でのヒ素で汚染された飲料水 1959年に飲料水中ヒ素の分析(3群: 0.05未満、0.05-0.99、1mg/L以上)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">SMR (95%CI) (1mg/L以上/対照群)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全死亡</td> <td>1.58 (1.12-2.22)</td> </tr> <tr> <td>全がん</td> <td>3.63 (2.25-5.71)</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>15.69 (7.38-31.02)</td> </tr> <tr> <td>尿路がん</td> <td>31.18 (8.62-91.75)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん</td> <td>7.17 (1.28-26.05)</td> </tr> <tr> <td>子宮がん</td> <td>13.47 (2.37-48.63)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Coxの比例ハザード比 (1mg/L群以上/対照群)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全死亡</td> <td>1.74 (1.10-2.74)</td> </tr> <tr> <td>全がん</td> <td>4.82 (2.09-11.14)</td> </tr> <tr> <td>肺がん</td> <td>1,972.16 (4.34-895,385.11)</td> </tr> </tbody> </table> <p>皮膚症状(色素沈着、白斑、角化)は、その後の発</p>	SMR (95%CI) (1mg/L以上/対照群)		全死亡	1.58 (1.12-2.22)	全がん	3.63 (2.25-5.71)	肺がん	15.69 (7.38-31.02)	尿路がん	31.18 (8.62-91.75)	肝臓がん	7.17 (1.28-26.05)	子宮がん	13.47 (2.37-48.63)	Coxの比例ハザード比 (1mg/L群以上/対照群)		全死亡	1.74 (1.10-2.74)	全がん	4.82 (2.09-11.14)	肺がん	1,972.16 (4.34-895,385.11)	1959年の住民454人の人口動態統計を1959-1992年まで追跡 SMRは喫煙と年齢で調整:	Tsuda et al., 1995										
SMR (95%CI) (1mg/L以上/対照群)																																					
全死亡	1.58 (1.12-2.22)																																				
全がん	3.63 (2.25-5.71)																																				
肺がん	15.69 (7.38-31.02)																																				
尿路がん	31.18 (8.62-91.75)																																				
肝臓がん	7.17 (1.28-26.05)																																				
子宮がん	13.47 (2.37-48.63)																																				
Coxの比例ハザード比 (1mg/L群以上/対照群)																																					
全死亡	1.74 (1.10-2.74)																																				
全がん	4.82 (2.09-11.14)																																				
肺がん	1,972.16 (4.34-895,385.11)																																				

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																											
			がんリスクを示唆する指標として有用 ヒ素摂取と喫煙は肺がん発生に相乗作用																													
症例 対照 研究	米国ユタ州 で、新たに膀胱 がんと組織学的に診 断された 117 人と集団対 照群 266 人	飲料水; ヒ素累積 量: <19 mg 19-33 mg 33-53 mg > 53 mg	<p>累積量 膀胱がんのオッズ比 (95%CI)</p> <table border="1"> <tr> <td><19 mg</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>19-33</td> <td>1.6 (0.8-3.2)</td> </tr> <tr> <td>33-53</td> <td>1.0 (0.4 -2.0)</td> </tr> <tr> <td>>53</td> <td>1.4 (0.7-2.9)</td> </tr> </table> <p>累積暴露群を性別、年齢、喫煙、塩素添加水の飲用、膀胱感染症の罹患歴、高リスクの職業歴、教育レベル、都市化の程度で調整:</p>	<19 mg	1.00	19-33	1.6 (0.8-3.2)	33-53	1.0 (0.4 -2.0)	>53	1.4 (0.7-2.9)	1978 年以前の 10-19 年間に わたる喫煙者 は、オッズ比 と一日水分摂 取量とヒ素含 有飲料水の比 の四分位数と 関連した	Bates et al., 1995																			
<19 mg	1.00																															
19-33	1.6 (0.8-3.2)																															
33-53	1.0 (0.4 -2.0)																															
>53	1.4 (0.7-2.9)																															
コホ ート 研究	米国ユタ州 Millard 郡 Latter Day Saints、The Church of Jesus Christ のメンバー 4,058 人	暴露濃度 3.5- 620 μ g/L、中央 値 14-166 μ g/L 地域差あ り	<p>SMR (95%CI) 男性 女性</p> <table border="1"> <tr> <td>全症例:</td> <td>0.91 (0.86-0.96)</td> <td>0.96 (0.92-1.04)</td> </tr> <tr> <td>非悪性呼吸器腫瘍:</td> <td>0.68 (0.54-0.85)</td> <td>0.93 (0.70-1.20)</td> </tr> <tr> <td>全がん:</td> <td>0.82 (0.70-0.95)</td> <td>0.73 (0.61-0.87)</td> </tr> <tr> <td>大腸がん:</td> <td>0.50 (0.28-0.99)</td> <td>0.74 (0.40-1.24)</td> </tr> <tr> <td>胆管がん・肝臓がん:</td> <td>0.85 (0.18-2.48)</td> <td>1.42 (0.57-2.93)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器がん:</td> <td>0.57 (0.38-0.82)</td> <td>0.44 (0.16-0.95)</td> </tr> <tr> <td>前立腺がん:</td> <td>1.45 (1.07-1.91)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>腎臓がん:</td> <td>1.75 (0.80-3.32)</td> <td>1.60 (0.44-4.11)</td> </tr> <tr> <td>膀胱がん、その他の尿路系がん:</td> <td>0.42 (0.8-1.22)</td> <td>0.81 (0.10-2.93)</td> </tr> </table> <p>肺がん、膀胱がん、全がんの SMR が低いのは、コホート集団の喫煙者の有病率がユタ州の対照集団の有病率より少ないことによる。分析対象になっていなかった地域にヒ素濃度の低い水を導入したことにより、最高の濃度群の暴露濃度は過大評価の可能性がある。 【IARC (2004) の注記: ヒ素暴露と膀胱がん・腎臓がん死との関係については、飲料水中濃度のパラツキ、喫煙等に問題があり情報として役立たない】</p>	全症例:	0.91 (0.86-0.96)	0.96 (0.92-1.04)	非悪性呼吸器腫瘍:	0.68 (0.54-0.85)	0.93 (0.70-1.20)	全がん:	0.82 (0.70-0.95)	0.73 (0.61-0.87)	大腸がん:	0.50 (0.28-0.99)	0.74 (0.40-1.24)	胆管がん・肝臓がん:	0.85 (0.18-2.48)	1.42 (0.57-2.93)	呼吸器がん:	0.57 (0.38-0.82)	0.44 (0.16-0.95)	前立腺がん:	1.45 (1.07-1.91)	—	腎臓がん:	1.75 (0.80-3.32)	1.60 (0.44-4.11)	膀胱がん、その他の尿路系がん:	0.42 (0.8-1.22)	0.81 (0.10-2.93)	飲料水のヒ素 濃度は過去の 数値を用い た。 期待死亡数は 1960- 1992 年 のユタ州の死 亡率を用い、 死亡期待値を 算出	Lewis et al., 1999
全症例:	0.91 (0.86-0.96)	0.96 (0.92-1.04)																														
非悪性呼吸器腫瘍:	0.68 (0.54-0.85)	0.93 (0.70-1.20)																														
全がん:	0.82 (0.70-0.95)	0.73 (0.61-0.87)																														
大腸がん:	0.50 (0.28-0.99)	0.74 (0.40-1.24)																														
胆管がん・肝臓がん:	0.85 (0.18-2.48)	1.42 (0.57-2.93)																														
呼吸器がん:	0.57 (0.38-0.82)	0.44 (0.16-0.95)																														
前立腺がん:	1.45 (1.07-1.91)	—																														
腎臓がん:	1.75 (0.80-3.32)	1.60 (0.44-4.11)																														
膀胱がん、その他の尿路系がん:	0.42 (0.8-1.22)	0.81 (0.10-2.93)																														
生態 学的 研究	米国 26 州 133 郡、白人 男性 250 万 人、 1950-1979 年	地下水ヒ 素濃度 3-60 μ g/L	<p>地下水ヒ素濃度 膀胱がん</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>μ g/L</th> <th>郡数</th> <th>SMR (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.0-3.9</td> <td>53</td> <td>0.95 (0.89-1.01)</td> </tr> <tr> <td>4.0-4.9</td> <td>22</td> <td>0.95 (0.88-1.02)</td> </tr> <tr> <td>5.0-7.4</td> <td>28</td> <td>0.97 (0.85-1.12)</td> </tr> <tr> <td>7.5-9.9</td> <td>14</td> <td>0.89 (0.75-1.06)</td> </tr> <tr> <td>10.0-19.9</td> <td>11</td> <td>0.90 (0.78-1.04)</td> </tr> <tr> <td>20.0-49.9</td> <td>3</td> <td>0.80 (0.54-1.17)</td> </tr> <tr> <td>50.0-59.9</td> <td>2</td> <td>0.73 (0.41-1.27)</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>133</td> <td>0.94 (0.90-0.98)</td> </tr> </tbody> </table>	μ g/L	郡数	SMR (95%CI)	3.0-3.9	53	0.95 (0.89-1.01)	4.0-4.9	22	0.95 (0.88-1.02)	5.0-7.4	28	0.97 (0.85-1.12)	7.5-9.9	14	0.89 (0.75-1.06)	10.0-19.9	11	0.90 (0.78-1.04)	20.0-49.9	3	0.80 (0.54-1.17)	50.0-59.9	2	0.73 (0.41-1.27)	計	133	0.94 (0.90-0.98)	膀胱がんの死 亡と地下水ヒ 素濃度は関連 しない	Lamm et al., 2004
μ g/L	郡数	SMR (95%CI)																														
3.0-3.9	53	0.95 (0.89-1.01)																														
4.0-4.9	22	0.95 (0.88-1.02)																														
5.0-7.4	28	0.97 (0.85-1.12)																														
7.5-9.9	14	0.89 (0.75-1.06)																														
10.0-19.9	11	0.90 (0.78-1.04)																														
20.0-49.9	3	0.80 (0.54-1.17)																														
50.0-59.9	2	0.73 (0.41-1.27)																														
計	133	0.94 (0.90-0.98)																														
生態 学的 研究	ベルギー ヒ素に暴露 されている 住民	年平均 0.3 μ g/m ³ の 大気暴露; 飲料水 20-50 μ g ヒ素/L 毎日の幾 何平均 U- ヒ素最高 暴露群(製 錬所地 域)35 μ g/ 日、低暴露 群 7-12 μ g/ 日	<p>肺・腎臓・膀胱がん、白血病を研究 製錬所の男性肺がん患者で、低暴露群と比較して、 率比 1.3 (1.14-1.43) で、増加した</p> <p>著者らは職業性暴露で肺がんリスクの増加を説明。他の“ヒ素関連”診断書を分析したがリスクの増加はなかった。</p>	直接標準化率 比(SRRs)を使 用	Buchet & Lison, 1998																											

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者																																																	
生態学的研究	オーストラリア、ビクトリアの22地域でのがん発生率 1982-91年人口動態統計1986年、152,246人		<p style="text-align: center;"><u>標準化罹患率 (95%CI)</u></p> <p>前立腺がん: 1.14 (1.05-1.23) メラノーマ: 1.36 (1.24-1.48) 乳がん: 1.10 (1.03-1.48) 慢性骨髄性白血病: 1.54 (1.13-2.10) 肝臓がん: 0.53 (0.34-0.82)</p> <p>鼻腔・肺・膀胱・胃・結腸・直腸のがん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、急性/慢性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の標準化罹患率は1.20以下。有意差なし 【IARC (2004) の注記: ヒ素汚染水実際の使用については記載されていない】</p>	水中ヒ素のサンプリング範囲と頻度の情報なし。期待症例の計算に用いた郵便番号は、広い地域を示すので、誤分類を引き起こす可能性がある。	Hinwood et al., 1999																																																	
症例対照研究	フィンランド、膀胱がん61人、腎臓がん49人、市水道公社の供給を受けていない対照群275人	対照群の5%が飲料水中ヒ素5 $\mu\text{g/L}$ 超、1%(11/275)が10 $\mu\text{g/L}$ 超	<p>3-9年間暴露の年齢、性別、喫煙で調整した膀胱がんのリスク比</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>$\mu\text{g/L}$</th> <th>率比</th> <th>95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0.1</td> <td>1.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>0.1-0.5</td> <td>1.5</td> <td>0.8-3.1</td> </tr> <tr> <td>≥ 0.5</td> <td>2.4</td> <td>1.1-5.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>飲料水中ヒ素: <0.05 から最大 64 $\mu\text{g/L}$ 検出感度: 0.05 $\mu\text{g/L}$</p>	$\mu\text{g/L}$	率比	95%CI	<0.1	1.0		0.1-0.5	1.5	0.8-3.1	≥ 0.5	2.4	1.1-5.4	累積ヒ素暴露量と膀胱がんとの関連なし 井戸水中ヒ素と腎臓がんに関連なし	Kurttio et al., 1999																																					
$\mu\text{g/L}$	率比	95%CI																																																				
<0.1	1.0																																																					
0.1-0.5	1.5	0.8-3.1																																																				
≥ 0.5	2.4	1.1-5.4																																																				
コホート研究	英国ランカシャー 1946-1960年に2週間から12年間までホーレル水を飲んだ患者478人、1990年まで追跡	ホーレル水による累積暴露量 500 mg以下、500-999 mg、1,000-1999 mg、2,000 mg以上	<p>全コホート研究でがんによる死亡</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"><u>SMR (95%CI)</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全がん:</td> <td>0.95 (0.17-1.30)</td> </tr> <tr> <td>膀胱がん:</td> <td>3.07 (1.01-7.30)</td> </tr> <tr> <td>肝臓がん:</td> <td>1.23 (0.40-4.70)</td> </tr> <tr> <td>造血系がん:</td> <td>0.38 (0.1-2.00)</td> </tr> <tr> <td>消化器がん:</td> <td>1.19 (0.70-1.90)</td> </tr> <tr> <td>胃がん:</td> <td>0.99 (0.30-1.70)</td> </tr> <tr> <td>呼吸器系がん:</td> <td>1.00 (0.50-1.70)</td> </tr> <tr> <td>皮膚がん:</td> <td>2.44 (0.8-14.00)</td> </tr> </tbody> </table>	<u>SMR (95%CI)</u>		全がん:	0.95 (0.17-1.30)	膀胱がん:	3.07 (1.01-7.30)	肝臓がん:	1.23 (0.40-4.70)	造血系がん:	0.38 (0.1-2.00)	消化器がん:	1.19 (0.70-1.90)	胃がん:	0.99 (0.30-1.70)	呼吸器系がん:	1.00 (0.50-1.70)	皮膚がん:	2.44 (0.8-14.00)	膀胱がんで有意な過剰死亡率あり	Cuzick et al., 1992																															
<u>SMR (95%CI)</u>																																																						
全がん:	0.95 (0.17-1.30)																																																					
膀胱がん:	3.07 (1.01-7.30)																																																					
肝臓がん:	1.23 (0.40-4.70)																																																					
造血系がん:	0.38 (0.1-2.00)																																																					
消化器がん:	1.19 (0.70-1.90)																																																					
胃がん:	0.99 (0.30-1.70)																																																					
呼吸器系がん:	1.00 (0.50-1.70)																																																					
皮膚がん:	2.44 (0.8-14.00)																																																					
横断研究	インド 1995-1996年の西ベンガル州の25村の住民7,683人。 ヒ素汚染水は1960年代終り頃から飲用	45%が飲料水ヒ素<50 $\mu\text{g/L}$ 、69%が<20 $\mu\text{g/L}$ 、88%が<500 $\mu\text{g/L}$ 、99.8%が<800 $\mu\text{g/L}$	<p style="text-align: center;"><u>有病率 (%)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">$\mu\text{g/L}$</th> <th colspan="2">角化症</th> <th colspan="2">色素沈着</th> </tr> <tr> <th>男</th> <th>女</th> <th>男</th> <th>女</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><50</td> <td>0.2 (0.0)</td> <td>0.4 (0.3)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50-99</td> <td>1.5 (0.4)</td> <td>3.2 (0.8)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100-149</td> <td>1.6 (1.2)</td> <td>11.0 (5.7)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>150-199</td> <td>4.7 (2.3)</td> <td>7.8 (5.1)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>200-349</td> <td>4.9 (2.0)</td> <td>13.1 (6.5)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>350-499</td> <td>9.0 (2.7)</td> <td>15.7 (9.5)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>500-799</td> <td>8.9 (3.1)</td> <td>13.8 (5.3)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 800</td> <td>10.7 (8.3)</td> <td>22.7 (11.5)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	$\mu\text{g/L}$	角化症		色素沈着		男	女	男	女	<50	0.2 (0.0)	0.4 (0.3)			50-99	1.5 (0.4)	3.2 (0.8)			100-149	1.6 (1.2)	11.0 (5.7)			150-199	4.7 (2.3)	7.8 (5.1)			200-349	4.9 (2.0)	13.1 (6.5)			350-499	9.0 (2.7)	15.7 (9.5)			500-799	8.9 (3.1)	13.8 (5.3)			≥ 800	10.7 (8.3)	22.7 (11.5)			皮膚疾患はヒ素濃度に相関する。 有病率は年齢で調整。角化症は栄養不良の影響の可能性あり	Guha Mazumder et al., 1998
$\mu\text{g/L}$	角化症		色素沈着																																																			
	男	女	男	女																																																		
<50	0.2 (0.0)	0.4 (0.3)																																																				
50-99	1.5 (0.4)	3.2 (0.8)																																																				
100-149	1.6 (1.2)	11.0 (5.7)																																																				
150-199	4.7 (2.3)	7.8 (5.1)																																																				
200-349	4.9 (2.0)	13.1 (6.5)																																																				
350-499	9.0 (2.7)	15.7 (9.5)																																																				
500-799	8.9 (3.1)	13.8 (5.3)																																																				
≥ 800	10.7 (8.3)	22.7 (11.5)																																																				
横断研究	インド 1995-1996年の西ベンガル州の25村の住民7,683人。 ヒ素汚染水は1960年代終り頃から飲用	土壌/飲料水ヒ素含有比率で検討	<p style="text-align: center;"><u>有病オッズ比 (95%CI)*</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">咳</th> <th colspan="3">肺音異常</th> <th colspan="3">息切れ</th> </tr> <tr> <th>男</th> <th>女</th> <th>オッズ比</th> <th>男</th> <th>女</th> <th>オッズ比</th> <th>男</th> <th>女</th> <th>オッズ比</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>咳</td> <td>5.0 (2.6-9.9)</td> <td>7.8 (3.1-19.5)</td> <td></td> <td>6.9 (3.1-15.0)</td> <td>9.6 (4.0-22.9)</td> <td></td> <td>3.7 (1.3-10.6)</td> <td>23.2 (5.8-92.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*飲料水ヒ素50 $\mu\text{g/L}$未満の正常皮膚の住民に対する500 $\mu\text{g/L}$以上の皮膚疾患のある住民のオッズ比</p> <p>低ヒ素飲料水地域: 1-2 $\mu\text{g/L}$ (中央値) 高ヒ素飲料水地域: 3-1,077 $\mu\text{g/L}$ (中央値) (中央値の中央値、80 $\mu\text{g/L}$)</p>		咳			肺音異常			息切れ			男	女	オッズ比	男	女	オッズ比	男	女	オッズ比	咳	5.0 (2.6-9.9)	7.8 (3.1-19.5)		6.9 (3.1-15.0)	9.6 (4.0-22.9)		3.7 (1.3-10.6)	23.2 (5.8-92.8)		長期のヒ素飲用は呼吸器への有害影響を及ぼす。 有病率は年齢で調整 非喫煙者のみ	Guha Mazumder et al., 2000																				
	咳				肺音異常			息切れ																																														
	男	女	オッズ比	男	女	オッズ比	男	女	オッズ比																																													
咳	5.0 (2.6-9.9)	7.8 (3.1-19.5)		6.9 (3.1-15.0)	9.6 (4.0-22.9)		3.7 (1.3-10.6)	23.2 (5.8-92.8)																																														

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概 要	備 考	著者																		
横断研究	メキシコ北部のヒ素汚染飲料水の町とそうでない町の2つの町の1/3の家族	1975-8年の20サンプルに基づく平均ヒ素飲料水 400(標準偏差 ± 114) μ g/L。対照は 5 (±7) μ g/L	<p style="text-align: center;">有病率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>対照群</th> <th>暴露群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>色素沈着減少</td> <td>2.2</td> <td>17.6</td> </tr> <tr> <td>色素沈着</td> <td>1.9</td> <td>12.2</td> </tr> <tr> <td>手掌足底角化症</td> <td>0.3</td> <td>11.2</td> </tr> <tr> <td>丘疹性角化症</td> <td>0.0</td> <td>5.1</td> </tr> <tr> <td>がん</td> <td>0.0</td> <td>1.4</td> </tr> </tbody> </table>		対照群	暴露群	色素沈着減少	2.2	17.6	色素沈着	1.9	12.2	手掌足底角化症	0.3	11.2	丘疹性角化症	0.0	5.1	がん	0.0	1.4	有病率は年齢で標準化していない。対照群では、60歳超は暴露群より多い	Cebrian et al., 1983
	対照群	暴露群																					
色素沈着減少	2.2	17.6																					
色素沈着	1.9	12.2																					
手掌足底角化症	0.3	11.2																					
丘疹性角化症	0.0	5.1																					
がん	0.0	1.4																					
横断研究	バングラデシュ4村の患者 1,481人	井戸水中ヒ素濃度 10-2,040 μ g/L	<p>ヒ素 皮膚疾患有病率 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>μ g/L</th> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤150</td> <td>18.6</td> <td>17.9</td> </tr> <tr> <td>151-350</td> <td>21.9</td> <td>20.5</td> </tr> <tr> <td>351-550</td> <td>32.9</td> <td>32.1</td> </tr> <tr> <td>551-1000</td> <td>36.8</td> <td>34.0</td> </tr> <tr> <td>>1000</td> <td>37.0</td> <td>24.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>井戸水中ヒ素濃度に依存して皮膚疾患(色素沈着過多/減少、角化症)の有病率増加</p>	μ g/L	男性	女性	≤150	18.6	17.9	151-350	21.9	20.5	351-550	32.9	32.1	551-1000	36.8	34.0	>1000	37.0	24.9	個人ごとの皮膚疾患の種類データなし。ヒ素濃度は原子吸光分析で過去の研究データ。	Tondel et al., 1999
μ g/L	男性	女性																					
≤150	18.6	17.9																					
151-350	21.9	20.5																					
351-550	32.9	32.1																					
551-1000	36.8	34.0																					
>1000	37.0	24.9																					

CI : 信頼区間、OR : オッズ比、RR : 率比、SMR : 標準化死亡率

(IARC, 2004; IPCS, 2001 を改変)

表 7-4 ヒ素及びその無機化合物の生殖毒性に関する報告

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概 要	備 考	著者																											
症例対照研究	米国 生存新生児 (n = 270人)、マサチューセッツ州(米国)、1980-1983年に重度の先天的な心臓障害と診断。対照はマサチューセッツ州の全出生児から無作為に選出 (n = 665)	飲料水。公共水道のヒ素測定値; 検出下限 0.8 μ g/L; 最高濃度 22 μ g/L	<p style="text-align: center;">有病オッズ比* (95%CI)</p> <p>先天的な全心臓障害: 1.0 (0.6-1.6)</p> <p>大動脈縮窄症: 3.4 (1.3-8.9)</p> <p>動脈管開存: 1.2 (0.6-2.6)</p> <p>円錐動脈幹奇形: 0.9 (0.5-1.7)</p> <p>心室中隔奇形: 1.3 (0.6-2.8)</p> <p>*検出下限の上下で区分</p>	飲料水中ヒ素濃度は非常に低値 (90 パーセントは 1 μ g/L) 飲料水中の他の化学物質、親の教育、水源は規制されていた (表層対地下) その他の潜在的な交絡要因の対照はない	Zierler et al., 1988																											
生態学的研究	米国の郡区住民 飲料水中ヒ素濃度 >5 μ g/L (n = 30 郡区)、1968-1984年	飲料水濃度: 5.4-91.5 μ g/L、暴露群: 低: 5-10 中: 10-20 高: >20 μ g/L	<p style="text-align: center;">先天異常の SMR (90%CI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>暴露群</th> <th>男性</th> <th>女性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><u>心臓</u></td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>1.20 (1.10-1.30)</td> <td>1.00 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>0.90 (1.10-1.30)</td> <td>1.00 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>高</td> <td>0.90 (0.60-1.20)</td> <td>1.30 (1.00-1.80)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><u>循環器系</u></td> </tr> <tr> <td>低</td> <td>1.00 (0.80-1.30)</td> <td>1.10 (0.90-1.10)</td> </tr> <tr> <td>中</td> <td>1.10 (0.80-1.50)</td> <td>1.00 (0.70-1.40)</td> </tr> <tr> <td>高</td> <td>1.30 (0.70-2.40)</td> <td>2.00 (1.10-3.40)</td> </tr> </tbody> </table>	暴露群	男性	女性	<u>心臓</u>			低	1.20 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)	中	0.90 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)	高	0.90 (0.60-1.20)	1.30 (1.00-1.80)	<u>循環器系</u>			低	1.00 (0.80-1.30)	1.10 (0.90-1.10)	中	1.10 (0.80-1.50)	1.00 (0.70-1.40)	高	1.30 (0.70-2.40)	2.00 (1.10-3.40)	その他の暴露の対照なし; 飲料水中の数値は水道会社提供; SMR は米国人口動態統計と比較した。20 μ g/L 超の2つの郡 (それぞれ 29、46 μ g As/L 飲料水) で、心臓や他の循環系の先天異常の軽微な増加。最高のヒ素濃度 (92.5 μ g/L) のチャーチル郡では増加なし	Engel & Smith, 1994
暴露群	男性	女性																														
<u>心臓</u>																																
低	1.20 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)																														
中	0.90 (1.10-1.30)	1.00 (0.90-1.10)																														
高	0.90 (0.60-1.20)	1.30 (1.00-1.80)																														
<u>循環器系</u>																																
低	1.00 (0.80-1.30)	1.10 (0.90-1.10)																														
中	1.10 (0.80-1.50)	1.00 (0.70-1.40)																														
高	1.30 (0.70-2.40)	2.00 (1.10-3.40)																														

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概 要	備 考	著者																				
症例 対 照 研 究	米国 1976-1978 年に マサチューセツ ツ州の 2 病院で 出産、症例：妊 娠 27 週までに 自然流産 ($n =$ 158); 同じ病院 の対照 ($n =$ 690)	飲料水 中汚染 物質： ヒ素は、 pH、アル カリ性、 硬度、シ リカ、塩 素、アン モニア、 硝酸塩、 亜硝酸 塩、その 他の金 属の一 つとし て分析	<p style="text-align: center;"><u>自然流産</u></p> <p style="text-align: center;">ヒ素 ($\mu\text{g/L}$) オッズ比 (95%CI)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">不検出</td> <td style="width: 50%;">1</td> </tr> <tr> <td>0.8-1.3</td> <td>1.1 (0.6-1.8)</td> </tr> <tr> <td>1.4-1.9</td> <td>1.5 (0.4-4.7)</td> </tr> </table> <p>【IARC (2004) の注記：1.4-1.9 $\mu\text{g/L}$ は検出限界に近いからさらに低い。偶然あるいは不明の交絡要因が除外されていない可能性がある】</p>	不検出	1	0.8-1.3	1.1 (0.6-1.8)	1.4-1.9	1.5 (0.4-4.7)	病院での自然流産に限定 (数値は過小評価の可能性あり); オッズ比は母親年齢、教育レベル、自然流産の経験、その他の暴露即ち非有機汚染物質で調整した。マサチューセツ州の Department of Environmental Quality Engineering でヒ素測定。水分析日から妊娠した日までは 5 日から 3.5 年 (中央値は症例では 1.6 年、対照では 2.2 年)	Aschengrau et al., 1989														
不検出	1																								
0.8-1.3	1.1 (0.6-1.8)																								
1.4-1.9	1.5 (0.4-4.7)																								
症例 対 照 研 究	米国 症例：テキサス 病院での死産 (119 人)、 1983-1993 年。 対照：同じ病院 から無作為に抽 出、頻度は年間 出産数 (267 人) で調整	吸入暴 露、ヒ素 農薬工 場周辺 の空気 濃度を 大気拡 散モデ ルで推 定	<p style="text-align: center;"><u>死産の有病オッズ比 (95%CI)</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">0-10</td> <td style="width: 50%;">0.7 (0.4-1.3)</td> </tr> <tr> <td>10-100</td> <td>1.2 (0.6-2.3)</td> </tr> <tr> <td>>100 ng/m^3</td> <td>4.0 (1.2-13.7)</td> </tr> </table> <p>高暴露されたヒスパニック系 >100 ng/m^3 7.8 (1.6-38.6)</p>	0-10	0.7 (0.4-1.3)	10-100	1.2 (0.6-2.3)	>100 ng/m^3	4.0 (1.2-13.7)	実際の測定値に基づきモデル計算。モデルを検証する追加の測定はなし; 民族による亜群は少数; 暴露濃度は入院前妊婦居住地の濃度	Ihrig et al., 1998														
0-10	0.7 (0.4-1.3)																								
10-100	1.2 (0.6-2.3)																								
>100 ng/m^3	4.0 (1.2-13.7)																								
生 態 学 的 研 究	チリの 3 市：サン チャゴ、アント ファガスタ、 バルパライソ; 1950-1996 年出 産	飲料水、 アント ファガ スタは 高濃度 地域 1958-197 0 年 (800 $\mu\text{g/L}$ 、市 水)	4 年間隔での後期死産、新生児死亡、0 歳児死亡の傾向; 率差は高ヒ素暴露期間に最大の差異を示唆し、ヒ素は幼児の死亡増加に役割	過去のヒ素測定データ; その他の潜在的な交絡要因はない 1970 年にヒ素の除去プラントが作動開始、濃度は約 100 $\mu\text{g/L}$ に減少し、更に約 40 $\mu\text{g/L}$ まで低下	Hopenhayn - Rich et al., 1999, 2000																				
横 断 研 究	バングラデシュ 女性 533 人	飲料水	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">ヒ素 濃度 $\mu\text{g/L}$</th> <th style="text-align: center;">自然 流産</th> <th style="text-align: center;">死産</th> <th style="text-align: center;">新生児 死亡</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 50</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> </tr> <tr> <td>>50</td> <td style="text-align: center;">2.5 (1.5-4.3)</td> <td style="text-align: center;">2.5 (1.3-4.9)</td> <td style="text-align: center;">1.8 (0.9-3.6)</td> </tr> <tr> <td>51-100</td> <td style="text-align: center;">2.4 (1.2-5.1)</td> <td style="text-align: center;">1.1 (0.3-3.1)</td> <td style="text-align: center;">2.7 (1.1-6.73)</td> </tr> <tr> <td>>100</td> <td style="text-align: center;">2.5 (1.5-4.4)</td> <td style="text-align: center;">2.9 (1.5-5.9)</td> <td style="text-align: center;">1.7 (0.8-3.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>括弧内は 95%CI</p>	ヒ素 濃度 $\mu\text{g/L}$	自然 流産	死産	新生児 死亡	≤ 50	1.0	1.0	1.0	>50	2.5 (1.5-4.3)	2.5 (1.3-4.9)	1.8 (0.9-3.6)	51-100	2.4 (1.2-5.1)	1.1 (0.3-3.1)	2.7 (1.1-6.73)	>100	2.5 (1.5-4.4)	2.9 (1.5-5.9)	1.7 (0.8-3.3)	身長、高血圧、糖尿病、最初の妊娠時年齢で調整。 長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加と関連がある。	Milton et al., 2005
ヒ素 濃度 $\mu\text{g/L}$	自然 流産	死産	新生児 死亡																						
≤ 50	1.0	1.0	1.0																						
>50	2.5 (1.5-4.3)	2.5 (1.3-4.9)	1.8 (0.9-3.6)																						
51-100	2.4 (1.2-5.1)	1.1 (0.3-3.1)	2.7 (1.1-6.73)																						
>100	2.5 (1.5-4.4)	2.9 (1.5-5.9)	1.7 (0.8-3.3)																						
横 断 研 究	バングラディシ ユ	飲料水、 高濃度 域 86 人 低濃度 域 192 人	<p style="text-align: center;"><u>流産・死産・早産発生率/人</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">低濃度域</th> <th style="text-align: center;">高濃度域</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>流産</td> <td style="text-align: center;">0.07</td> <td style="text-align: center;">0.23 (有意差あり)</td> </tr> <tr> <td>死産</td> <td style="text-align: center;">0.07</td> <td style="text-align: center;">0.18 (有意差あり)</td> </tr> <tr> <td>早産</td> <td style="text-align: center;">0.08</td> <td style="text-align: center;">0.23 (有意差あり)</td> </tr> </tbody> </table>		低濃度域	高濃度域	流産	0.07	0.23 (有意差あり)	死産	0.07	0.18 (有意差あり)	早産	0.08	0.23 (有意差あり)	低濃度域: ≤ 0.02 ppm 高濃度域: 平均 0.240 ppm 最高 1.371 ppm 高濃度域では住民の 10% がヒ素中毒症状。出産成績は聞取り	Ahmad et al., 2001								
	低濃度域	高濃度域																							
流産	0.07	0.23 (有意差あり)																							
死産	0.07	0.18 (有意差あり)																							
早産	0.08	0.23 (有意差あり)																							

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概 要	備 考	著者
	台湾、3都市	飲料水	<u>血中ヒ素濃度</u> <u>母体 臍帯血</u> 6.8±0.58 7.9±0.67 (μg/L)		Soong et al., 1991
	アルゼンチン、サンアントニオ・デロスコブレス村アンデス系住民	飲料水、ヒ素濃度：約 200 μg/L	<u>血中ヒ素濃度 (中央値)</u> <u>母体 臍帯</u> 11 9 (μg/L) 新生児と母親の血漿中ヒ素はほとんどがジメチルアルシ酸であり、新生児と妊娠後期の母親の尿中ヒ素の約 90%もジメチルアルシ酸であった。	母体と臍帯中の血中ヒ素濃度に相関性はない 妊娠によりヒ素のメチル化が充進した。	Concha et al., 1998a
	アルゼンチン、サンアントニオ・デロスコブレス村アンデス系住民	飲料水、ヒ素濃度：約 200 μg/L	<u>血液 尿 母乳</u> <u>中央値 全ヒ素 無機+MMA+DMA 中央値</u> 9.8 390 320 2.3 (4.4-19) (0.83-7.6) 血液・尿 μg/L、母乳 μg/kg 新鮮重量	血中濃度と尿中濃度に相関あり。 血中濃度と母乳中濃度、及び尿中濃度と母乳中濃度に相関なし。	Concha et al., 1998b
生態学的研究	スウェーデン 1975-1976年に Ronnskar 製錬所で雇用されていた女性から生まれた子、及び 1930年以降に製錬所近くの2地域と遠くの2地域で生まれた子；対照は 1955、1965、1975年のスウェーデン Umea 地域の群	吸入暴露、製錬所雇用者の職業暴露と近隣住民の環境	<u>平均出生時体重 (g)</u> <u>雇用者 対照群</u> 3,391 <0.05 3,460 3,395 <0.001 3,412 <0.01 3,495 有意差なし 3,470 有意差なし	製錬所での鉛、銅等の暴露の可能性はある；鉛、銅等やその他の潜在的な交絡要因（母親の年齢、生活様式、健康）の対照はない	Nordstrom et al., 1978a
生態学的研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所周辺で 1930年以後に生まれた全ての妊娠女性	吸入暴露、製錬所からの距離：地域 A、B は <10 km、C、D は 10-15 km	<u>地域 自然流産 (%) 全妊娠数</u> A 11 1,358 B 9.2 791 C 8.2 969 D 7.0 1,118	全群の流産は低比率；ヒ素の暴露データはない；潜在的な交絡要因の調整なし、特に社会経済的地位；混合暴露の可能性	Nordstrom et al., 1978b
コホート研究	スウェーデン 1930-1959年生れの Ronnskar 製錬所の被雇用女性 662人、または製錬所周辺の住民	吸入暴露、妊娠中の雇用状態（仕事場 3か所）、及び製錬所から住居までの距離	<u>平均出生時体重 (g)</u> <u>全 第2子以降</u> 従業員 3,366 3,213 高暴露業種 3,087 3,061 家から<10 km 3,406 3,397 家から>10 km 3,411 3,435 対照 (Umea 地域) 3,460 3,568 <u>流産：</u> 妊娠中従業員 14% 父親母親ともに従業員 19% 高暴露職種 28%	個人の喫煙習慣データ、その他の違いは不明；製錬所及び周辺地域でのその他の暴露も同様	Nordstrom et al., 1979a

研究	研究集団	暴露状況/濃度	概要	備考	著者
コホート研究	スウェーデン Ronnskar 製錬所の女性従業員の 子 (n = 1291)	吸入暴露、製錬所のヒ素含有排ガス	奇形率： 被雇用母親 5.8% 非雇用母親 2.2% (p < 0.05) 母親亜群 (1930 年以降に出産): 妊娠前雇用 3.2% 妊娠中雇用 5.1% (p < 0.025)	質問票と健康記録により先天性奇形を特定；鉛、カドミウム等の他の金属への潜在的な暴露；その他の潜在的な交絡要因 (母親の年齢、生活様式、健康)の対照はない	Nordstrom et al., 1979b
生態学的研究	ブルガリア Srednogorie (製錬所の隣接町) 及びブルガリアでの妊娠中毒症率	吸入暴露、銅製錬所近くに居住	妊娠中毒症率/1000 出産: Srednogorie 8.0 ブルガリア 2.5	妊娠中毒症に関連する他の要因に対照なし	Tabacova et al., 1994a
横断研究	ブルガリア、Srednogorie 製錬所近隣の地域での出生児 (n = 34 人)；製錬所のない地域を対照 (n = 15)	吸入暴露、降下粉塵中のヒ素 0.047-0.37 mg/m ²	平均出生時体重: 製錬所地域 3012 g 非製錬所地域 3193 g 胎盤中ヒ素濃度 製錬所地域 0.023 mg/kg 非製錬所地域 0.007 mg/kg; p < 0.001	その他の金属 (鉛、カドミウム)は測定し、製錬所地域と非製錬所地域間で胎盤濃度に有意差なし；出生時体重は喫煙群と非喫煙群間で差異あり	Tabacova et al., 1994b
生態学的研究	ハンガリーの 2 地域；研究期間 1980-1987 年	飲料水、高濃度地域の最高濃度 0.1 mg/L	自然流産 (1,000 生産児あたり): 高濃度地域: 69.57 児 低濃度地域: 51.14 児 率比: 1.4 (p < 0.05) 死産 (1,000 生産児あたり): 高濃度地域: 7.68 児 低濃度地域: 2.84 児 率比: 2.7 (p < 0.05) 【IARC (2004) の注記：分析法、サンプリングの頻度の記載がない。喫煙、生活習慣、職業、社会経済的階層等の記載がなく、母親の年齢のような重要な項目、他の環境暴露が考慮されていない。】	症例確認手順、その能力または同時暴露、人口動態統計の特性などの情報なし。低濃度地域の記載なし。図はなく、2 地域間の末梢血管障害のがんの頻度に差はなかったと記載あり	Borzsonyi et al., 1992

CI：信頼区間、SMR：標準化死亡比

(IPCS、2001 を改変)

表 7-5 ヒ素及びその無機化合物のヒトでの遺伝毒性に関連する疫学調査結果

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	米国ネバダ州 暴露18人、対 照群18人	汚染井戸 水中ヒ素 濃度平均 1,312 μ g/L、対照 群平均16 μ g/L	膀胱細胞の小核出現頻度/1,000細胞(\pm SE) 暴露群 対照群 出現頻度(95%CI) 混合 2.79 (0.73) 1.57 (0.28) 1.78 (1.06-2.99) 男性 5.00 (1.50) 2.14 (0.46) 2.34 (1.27-4.29) 女性 1.82 (0.53) 1.28 (0.31) 1.42 (0.76-2.65) 口腔細胞の小核出現頻度/1,000細胞(\pm SE) 暴露群 対照群 出現頻度(95%CI) 混合 2.49 (0.42) 2.50 (0.50) 1.00 (0.65-1.53) 無動原体染色体、全染色体は増加 口腔細胞の小核は変化なし	年齢、喫煙で 調整	Warner et al., 1994
横断研究	米国ネバダ州 Warner et al. (1994)の研究 と同じ。 FISH法	汚染井戸 水中ヒ素 濃度平均 1,312 μ g/L、対照 群平均16 μ g/L	膀胱細胞 (%出現頻度) 小核+ 小核- (%) 暴露群 対照群 (p) 暴露群 対照群 (p) 男性 0.190 0.102 (0.08) 0.167 0.081 (0.07) 女性 0.078 0.072 (0.31) 0.057 0.041 (0.48) 小核+ : 染色体全体を含む小核 小核- : 動原体のない断片化した小核	全体として、 動原体のない 小核と全 染色体のある 小核はそれ ぞれ65%、 37%増加	Moore et al., 1996;
横断研究	チリ北部 飲料水ヒ素高 濃度の男性70 人、対照群55 人、 膀胱細胞の小 核使用。FISH 法	ヒ素高濃 度群平均 600 μ g/L、 対照群15 μ g/L。平 均尿中ヒ 素濃度そ れぞれ 616と66 μ g/L	膀胱細胞/1,000細胞 尿中ヒ素 小核+*(95%CI) 小核-*(95%CI) (μ g/L) <54 1.0 1.0 54-137 2.3 (1.0-5.0) 4.7 (1.7-13.2) 137-415 2.0 (0.9-4.5) 7.5 (2.8-20.3) 415-729 3.1 (1.4-6.6) 5.2 (1.9-14.6) >729 0.9 (0.4-2.2) 1.0 (0.3-3.3) * : 出現率 小核+ : 染色体全体を含む小核 小核- : 動原体のない断片化した小核	尿中ヒ素濃 度は五分位 数で層化し た。 第2-4五分 位数で増加、第 5五分位数で は細胞毒性 のため変化 なし	Moore et al., 1997a
介入研究	チリ北部 Mooreらの研 究 (1997a)の 暴露群男性34 人	ヒ素600 μ g/Lの暴 露群34人 に8週間45 μ g/Lの飲 料水を供 給	尿中ヒ素 : 742 \rightarrow 225 μ g/Lに低下 膀胱細胞 : 小核頻度/1000細胞 : 2.63 \rightarrow 1.79に減少 (出現率0.7に減少、p<0.05) 尿中ヒ素 <700 μ g/Lの男性 : 3.54 \rightarrow 1.47に減少 (出現率 0.4に減少、p=0.002) 尿中ヒ素 >700 μ g/Lの男性 : 1.60 \rightarrow 2.14に増加 (出現率 1.3に増加、p=0.25) 喫煙者 : 4.45 \rightarrow 1.44に減少 非喫煙者 : 2.04 \rightarrow 1.90に減少。	ヒ素摂取量 の減少で小 核出現率が 低下、ヒ素は 膀胱細胞に 遺伝毒性を もつ	Moore et al., 1997b
横断研究	インド西ベン ガル州 24 Parganas住民 163人、西 Midnapur地域 の対照住民 154人	飲料水の ヒ素濃度 214.7 (\pm 9.0) μ g/L、対照 群9.2 (\pm 0.3) μ g/L	小核出現頻度 (対照群比) 末梢血リンパ球 : 5.33 口腔粘膜細胞 : 4.63 尿路上皮細胞 : 4.71		Basu et al., 2004
横断研究	インド西ベン ガル州 24 Parganas住民 30人、西 Midnapur地域 の対照住民30 人	飲料水の ヒ素濃度 247.12 (\pm 18.93) μ g/L、対照 群7.69 (\pm 0.49) μ g/L	末梢血リンパ球を用いたコメントアッセイ 損傷細胞 (%) 非暴露群 12.13 \pm 1.302 暴露群 29.7 \pm 1.649* (*p<0.01)		Basu et al., 2005

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	メキシコ Lagunera 地域 飲料水暴露住 民11人、低濃 度住民13人	飲料水平 均ヒ素濃 度390 $\mu\text{g/L}$ 、低 濃度群 19-60 $\mu\text{g/L}$	リンパ球 姉妹染色分体 HPRT座位 染色体異常% 交換% 変異頻度 低濃度 2.55 (1.73) 9.10 (2.7) 2.42 (2.26) 高濃度 3.00 (2.82) 8.80 (1.6) 5.03 (2.99) (): 標準偏差 全て有意差なし	複雑な染色 体異常 (二動 原体染色体、 リングrings、 転座)はより 高濃度群で 増加 (0.73% 対 0.16%)。	Ostrosky- Wegman et al., 1991
横断研究	メキシコ Lagunera地域 住民 ヒ素汚染井戸 水暴露群35 人、低濃度群 34人	暴露群飲 料水平均 ヒ素408 $\mu\text{g/L}$ 、対 照群30 $\mu\text{g/L}$	染色体異常% (SE) 小核%(SE) リンパ球 口腔粘膜細胞 膀胱細胞 低濃度群 2.96 (0.54) 0.56 (0.13) 0.48 (0.10) 高濃度群 7.12 (1.00)* 2.21 (0.47)* 2.22 (0.99)* 皮膚疾患群 7.38 (1.46) 3.28 (0.96)* 4.64 (2.59)* * p<0.05	喫煙、年齢、 性別等で統 計学的な比 較	Gonsebatt et al., 1997
横断研究	メキシコ Lagunera 地域 暴露33人、対 照群30人	暴露群で 飲料水ヒ 素平均412 $\mu\text{g/L}$ 、対 照群37 $\mu\text{g/L}$	末梢血リンパ球増殖能 ラベリング指数 対照群 : 3.37 (SE 0.61) 皮膚疾患のない暴露群 : 3.95 (0.56) 皮膚疾患のある暴露群 : 2.42 (0.49; p<0.05)。 72時間分裂指数 対照群 : 3.78 (SE 0.34) 暴露群 : 6.34 (0.45; p<0.01) 48、72時間で差異なし 複製指数は暴露群で 女性の48、60、72時間で低い; 男性では差異なし		Gonsebatt et al., 1994
横断研究	アルゼンチン 北西部Salta 暴露群 : 女性 12人、子供10 人 対照群 : 女性 10人、子供12 人	生涯飲用 暴露群飲 料水ヒ素 205 $\mu\text{g/L}$ 、 対照群 0.7 $\mu\text{g/L}$	リンパ球 小核/1000 姉妹染色分体交換/1,000細胞 暴露群 子供 35 (4.6) 4.4 (1.1) 女性 41 (4.9) 5.7 (1.3) 対照群 子供 5.6 (1.6) 4.6 (1.2) 女性 8.5 (3.4) 5.5 (1.3) カッコ内、標準誤差 尿中ヒ素中央値 女性 子供 暴露群 : 260 310 $\mu\text{g/L}$ 対照群 : 8 13 染色体転座に変化なし; 暴露群で異数性が高い頻度 (0.21 対 0%)。異常型はFISH法で検出	対照群の小 核頻度は異 常に低い。ヒ 素代謝物の パターンは 白人集団 で以前報告 されていた ものと異な る。喫煙、飲 酒量、ココ アの消費量 を考慮	Dulout et al., 1996
症例- 症例 研究	アルゼンチン、 チリ 123人のヒ素 による膀胱が ん患者		ヒ素濃度 染色体 腫瘍グレード $\mu\text{g/L}$ 腫瘍数 変異数 増幅 欠失 G1 G2-3 0-<10 45 5.7 2.4 3.3 3.5 6.3 10-99 24 5.6 2.4 3.2 1.1 8.3 100-299 29 7.3 3.8 3.6 2.5 10.3 ≥ 300 25 9.1 4.1 5.1 3.6 10.5		Moore et al., 2002
横断研究	アルゼンチン の隣接地域 非喫煙暴露群 282人、対照群 155人	飲料水ヒ 素暴露群 $\geq 130 \mu\text{g/L}$ 、対照 群地域、 \leq 20 $\mu\text{g/L}$ 。 20年以上 暴露	リンパ球姉妹染色分体交換/1,000細胞 : 対照群 7.49 (SD 0.97, p<0.001) 暴露群 10.46 (SD 1.02) 姉妹染色分体交換頻度の有意な増加 尿中ヒ素と姉妹染色分体交換との相関: R^2 0.64 女 性、0.33 男性 暴露群には、過角化症、メラノーシス、光線性角化 症、基底細胞がんがみられている	暴露群は対 照群よりか なり若い(平 均年齢、38.9 対 56.7歳)。 年齢、性別は 分析に考慮 せず	Lerda, 1994

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	フィンランド ヒ素含有井戸 水の現在使用 者32人、過去 使用者10人、 対照群8人	井戸水ヒ 素中央 濃度 410 μ g/L、対 照群、検出 限界 (1μ g/L) 以下	リンパ球染色体異常 ギャップを含む; <i>p</i> 含まない ; <i>p</i> 過去使用者 : 4.2 (1.9) 1.9 (1.3) 現在使用者 : 6.9 (3.4) 3.5 (2.5) 対照群 : 8.6 (3.6); 0.02 3.6 (1.7); 0.1 累積暴露量mg/生涯* ≤ 1.894 6.0 (2.9) 2.8 (4.3) > 1.894 8.6 (4.3); 0.02 4.5 (3.0); 0.02 μ g尿中ヒ素/L* ≤ 206 6.1 (3.0) 2.8 (1.8) >206 8.9 (4.4); 0.02 4.8 (3.0); 0.008 *カットオフポイント75パーセントイル。 <i>P</i> 値は分散分析; カッコ内、標準偏差	性別、年齢、 喫煙、海産物 消費量、居住 歴で調整	Maki-Paak kanen et al., 1998
コホ ート 内症 例対 照研 究	台湾の烏脚病 発生地域、住 民686人のう ち、4年間の追 跡期間にがん 発症した31人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ μ g/L、 1956年か ら漸減	症例 対照群 <i>p</i> SCE/細胞 6.73 (1.53) 6.22 (1.11) 0.36 CA (染色体型) 2.6 (1.7) 0.9 (1.0) <0.001 CA (染色分体型) 3.3 (1.8) 3.4 (2.0) 有意差なし CA 合計 6.1 (2.4) 4.4 (2.6) 0.018 SCE、姉妹染色分体交換 ; CA、染色体異常 染色体型とCA合計の頻度は有意に高い カッコ内は標準偏差 CA 症例 対照群 オッズ比 95%CI 染色体型合計 5 15 1.00 1.56-92.29 (中央頻度1.007超) 17 6 12.00 染色分体型合計 10 9 1.00 0.29-36.45 (中央頻度3.009超) 12 12 1.00 合計 5 12 1.00 1.14-71.04 (中央頻度4.023超) 17 9 9.00	31人のうち9 人の血液標 本は乾燥の ため使用不 可 ; 最終分析 は症例22人 と対照22人 で分析	Liou et al., 1999
横断研究	台湾の烏脚病 発生地域 ボーエン患者 者23人、基底 細胞がん患者 7人、扁平上皮 がん患者9人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ μ g/L、 1956年か ら漸減	<i>p53</i> がん抑制遺伝子の突然変異 ボーエン病患者 : 9/23 (39%) 基底細胞がん患者 : 2/7 (29%) 扁平上皮がん患者 : 5/9 (56%) 免疫組織化学 : <i>p53</i> がん抑制遺伝子の過剰発現 ボーエン病患者 : 44% 基底細胞がん患者 : 14% 扁平細胞がん患者 : 44%	ヒ素関連皮 膚がんの <i>P53</i> 遺伝子の突 然変異比率、 部位、型が紫 外線による 皮膚がん と有意差あり	Hsu et al., 1999
横断研究	台湾 慢性ヒ素暴露 のボーエン病 患者26人、非 暴露のボーエ ン病患者群22 人	井戸水中 ヒ素濃度 ≤ 1140 μ g/L、 1956年か ら漸減	腫瘍中の <i>p53</i> がん抑制遺伝子の過剰発現と増生検討 免疫組織化学的染色で10%以上の腫瘍細胞 <i>p53</i> タン パク質の検出割合 : 暴露群 : 11/26 非暴露群 : 2/22 (<i>p</i> =0.01) 細胞増生は暴露群、非暴露群で変化なし	慢性的なヒ 素暴露地域 のボーエ ン患者に <i>p53</i> タンパク質 が有意に過 剰発現	Kuo et al., 1997
横断研究	台湾の烏脚病 発生地域、ボ ーエン病15 人、対照群34 人	井戸水中 ヒ素濃度 $\leq 1,140$ μ g/L、 1956年か ら漸減	末梢血リンパ球 姉妹染色分体交換/1,000細胞; <i>p</i> HFC %; <i>p</i> 患者群 8.42 (51) 17.89 (2.83) 対照群 6.94 (0.37); <0.05 8.59 (1.66)< 0.05 HFC、姉妹染色分体交換高頻度の細胞比率 括弧内 : 標準誤差	対照群は年 齢、性別、住 居で調整	Hsu et al., 1997

研究	研究集団	暴露状況/ 濃度	概 要	備 考	著者
横断研究	台湾の烏脚病発生地域、がん患者22人、烏脚病患者10人、がん及び烏脚病患者8人、健康者26人；非暴露対照者23人	井戸水中ヒ素濃度 $\leq 1,140 \mu\text{g/L}$ 、1956年から漸減	姉妹染色分体交換頻度はそれぞれの群で差異なし マイトマイシン誘導姉妹染色分体交換頻度は、ヒ素暴露のない対照群より烏脚病発生地域で大きい		Liou et al., 1996
横断研究	台湾の烏脚病発生地域 尿路がん13人 (37-74歳)	井戸水中ヒ素濃度 $\leq 1,140 \mu\text{g/L}$ 、1956年から漸減	8/13症例のp53がん抑制遺伝子のexon 5-8に変異あり 9/10症例の点突然変異は転位	著者らは、観察された変異型はヒ素暴露されていない患者の移行上皮腫瘍にみられる変異型とは異なる と結論	Shibata et al., 1994
横断研究	台湾の烏脚病発生地域 ras及びp53の変異を持つボーエン病患者16人から皮膚生検26個	井戸水中ヒ素濃度 $\leq 1,140 \mu\text{g/L}$ 、1956年から漸減	p53がん抑制遺伝子のexon 5-8またはコドン12、13、61 H-, K-, N-rasがん遺伝子に変異なし	個々の暴露濃度、研究期間、患者、年齢、性別、喫煙の個人情報なし	Hsieh et al., 1994

CI：信頼区間、FISH：fluorescent *in situ* hybridization 蛍光*in situ* ハイブリッド法、HPRT：ヒポキサンチン・ホスフォリボシル・トランスフェラーゼ (IPCS, 2001を改変、一部追加)

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性 (表 7-6)

三酸化二ヒ素の経口経路のLD₅₀はマウスで26~39 mg As/kg、ラットで15 mg As/kg~293 mg As/kgであり、その症状は、痙れん、吐気、消化管出血である。その他の物質のラットの経口経路でのLD₅₀は、ヒ酸カルシウムは53 mg As/kg、亜ヒ酸ナトリウムは24 mg As/kg、ヒ酸鉛は231 mg As/kgであった。

ヒ化水素の吸入暴露のLC₅₀は、マウスで250 mg/m³ (10分)、ラットで390 mg/m³ (10分)であり、その主な毒性症状は溶血作用で、*in vitro*でも溶血を誘発する。雌ラットでの経皮投与のLD₅₀は、ヒ酸カルシウムで400 mg As/kg超、ヒ酸鉛で500 mg As/kg超であった。

表 7-6 ヒ素及びその無機化合物の急性毒性試験結果

	化合物	マウス	ラット	ハムスター
経口 LD ₅₀ (mg As/kg)	三酸化二ヒ素	26-39 (若齢雄、4系統) 26 (雄、離乳直後)	15 (雌雄) 145 (雌雄、乾燥飼料中) 293 (雌雄、ゼラチンカプセル中)	ND
	ヒ酸カルシウム	ND	53 (雌)	ND
	亜ヒ酸ナトリウム	ND	24 (雌雄、ゼラチンカプセル中)	ND

	化合物	マウス	ラット	ハムスター
	ヒ酸鉛	ND	231 (雌)	ND
吸入 LC ₅₀ (mg/m ³)	ヒ化水素	250 (10分)	390 (10分)	ND
経皮 LD ₅₀ (mg As/kg)	ヒ酸カルシウム	ND	>400 (雌)	ND
	ヒ酸鉛	ND	>500 (雌)	ND
筋肉内 LD ₅₀ (mg As/kg)	亜ヒ酸ナトリウム	8 (若齢雄)	ND	ND
	ヒ酸ナトリウム	21 (若齢雄)	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg As/kg)	亜ヒ酸ナトリウム	ND	4-5 (LD ₇₅ 若齢雌雄不明)	8
	ヒ酸ナトリウム	ND	14-18 (LD ₇₅ 若齢雌雄不明)	ND
参考				
経口 LD ₅₀ (mg As/kg)	MMA(V)	916	ND	ND
	DMA(V)	648	ND	ND
	TMAO(V)	5,500	ND	ND
	アルセノベタイン	>4,260	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg As/kg)	MMA(III)	ND	ND	2

ND：データなし

DMA(V)：ジメチルアルシン酸、MMA(III)：モノメチルアルソナス酸、MMA(V)：モノメチルアルソン酸、TMAO(V)：トリメチルアルシンオキシド

出典：Bencko et al., 1978; Done and Peart, 1971; Franke and Moxon, 1936; Gaines, 1960; Harrison et al., 1958; Hughes, 2002; IPCS, 2002; Kaise et al., 1985, 1989; Petrick et al., 2001

7.3.2 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、ヒ素及び無機化合物の実験動物に対する眼及び皮膚の刺激性に関する試験報告は得られていない。

7.3.3 感作性 (表 7-7)

ヒ酸ナトリウムと亜ヒ酸ナトリウムは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で皮膚感作性を示さなかった (Wahlberg and Boman, 1986)。

表 7-7 ヒ素及びその無機化合物の感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット	ヒ酸ナトリウム 亜ヒ酸ナトリウム マキシマイゼーション法	ND	ND	亜ヒ酸ナトリウム、 ヒ酸ナトリウムともグ レード I (陽性率 0-8%)	Wahlberg & Boman, 1986

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性 (表 7-8)

ヒ素及びその無機化合物の反復投与毒性について、マウス、ラット、イヌを用いた経口投与

試験、およびマウス、ラット、ハムスターを用いた吸入暴露試験が実施されている。標的器官/組織は、経口経路では肝臓、腎臓、免疫系、神経系及び精巣、吸入暴露では血液系であった。重要なデータについて以下に記載する。

雌の B6C3F₁ マウス (12 匹/群) にヒ酸二ナトリウム (Na₂HAsO₄·7H₂O) を 0、0.014、1.4 mg As/L (0、3、300 μg As/kg/日相当; 本評価書換算) を 28 日間飲水投与した試験で、摂餌量、摂水量、体重増加に影響はなかった。0.014 mg As/L 群以上で血漿中のトリグリセリドの減少及び肝細胞空胞変性がみられた。1.4 mg As/L 群では、肝臓、肺及び腎臓の絶対・相対重量が減少した。また、肝臓の非タンパク性スルフィドリル量の低下、血漿中のグルコースの減少、血漿中のクレアチニンの増加がみられた。クレアチニンの増加は、ヒ素が腎臓に影響を及ぼしていることを示唆するが、尿分析ではアルカリホスファターゼ活性に変化なく、また、病理組織学的検査でも腎臓に異常はみられなかったため、投与が腎臓に影響を与えたかは不明であるとしている (Hughes and Thompson, 1996)。本評価書では、肝細胞の組織学的変化を指標にこの試験の LOEL を 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日) と判断した。

雌 B6C3F₁ マウス (12 匹/群) にヒ化水素 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m³) を 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入暴露し、回復期間を設けた試験で、全ての群で体重には影響はみられなかったが、濃度に依存した著しい脾臓腫大が 0.025 ppm 以上の群でみられた。病理組織学的検査では、0.025 ppm 以上の群で脾臓の髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージにヘモジデリンの沈着がみられた。暴露終了 3 日後の血液検査で、0.025 ppm 以上の群で MCV の増加、0.5 ppm 以上の群で白血球数の増加、2.5 ppm 群で赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低下がみられ、20 日後の血液検査では全て回復していた。赤芽球コロニー形成細胞数は暴露終了後 6、21 日目に 2.5 ppm 群で有意に低下していたが、顆粒球-マクロファージ系芽球の活性は変わらなかった (Hong et al., 1989)。本評価書ではヒ化水素の造血系への影響を指標としてこの試験での LOEL を 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) と判断した。

雌雄の F344 ラット (各 16 匹/群) にヒ化水素 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m³) を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入暴露した試験で、0.025 ppm 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。0.5 ppm 以上の群の雌雄で、脾臓の相対重量増加、MCV・MCH 値の上昇、アミノレブリン酸脱水酵素活性の増加がみられ、雄では赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度の低下、ヘマトクリット値の低下が観察された。最高用量の 2.5 ppm 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、骨髄過形成が観察され、肝臓のヒ化水素濃度は用量に依存して対照群の 4~5 倍に達していた。また、雌の肝臓の相対重量は増加した (Blair et al., 1990b)。著者らは、最低投与群 (0.025 ppm 群) の雌で有意な貧血がみられたとしており、本評価書では、この試験での LOEL は貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) と判断した。

以上、経口投与における最小の N(L)OAEL として、マウスにヒ酸二ナトリウムを 28 日間飲水投与した試験で、肝細胞空胞変性を指標にして LOEL は 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日) である (Hughes and Thompson, 1996)。

吸入による反復暴露試験はヒ化水素で実施されており、その LOAEL はマウスに 12 週間吸入暴露した時の造血系への影響を指標として、またラットに 13 週間吸入暴露したときの貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) (Blair et al., 1990b; Hong et al., 1989) である。

表 7-8 ヒ素及びその無機化合物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ddY 雄 10 匹/群	経口 投与 (強制)	14 日間	三酸化二ヒ素 (arsenic trioxide) 0、3、10 mg/kg/日	三酸化二ヒ素は血液-脳関門を通過し、脳中濃度は部位によって差はあるが用量依存性 三酸化二ヒ素は中枢神経系の代謝機能を変化 垂直及び水平運動機能は、3 mg/kg/日では増加、10 mg/kg/日では減少	Itoh et al., 1990
マウス Swiss 雄	経口 投与 (飲水)	3 週間	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、0.5、2、10 ppm	1 次及び 2 次免疫応答反応(免疫グロブリン IgM 及び IgG の産生)は、0.5 ppm で最大抑制、応答は対照の約 50% 肝臓・腎臓のヒ素濃度は 10 ppm 群で高かった。 液性免疫抑制との関連なし	Blakley et al., 1980
マウス B6C3F ₁ 雌 12 匹/群	経口 投与 (飲水)	28 日間	ヒ酸二ナトリウム (Na ₂ HAsO ₄ · 7H ₂ O) 0、 0.014、1.4 mg As/L (0、3、300 μg As/kg/日 相当)	摂餌量、摂水量、体重増加対照と有意差なし 0.014 mg As/L 以上： 血漿中のトリグリセリド減少 肝細胞空胞変性 1.4 mg As/L： 肝臓、肺及び腎臓の絶対・相対重量の減少 肝臓の非タンパク性スルフィドリル量低下、 血漿中のグルコースの減少、血漿中のクレアチニンの増加 LOAEL: 0.014 mg As/L (3 μg As/kg/日)(肝細胞の組織学的変化)(本評価書判断)	Hughes & Thompson, 1996
v -Ha-ras トランス ジェニク マウス 雌	経口 投与 (飲水)	17 週間	As(III) 150 As ppm、As(V) 200 As ppm、 MMA(V) 1,500 As ppm、DMA(V) 1,000 As ppm; 4 週間後 TPA 1.25 μ g/200mL を背 部に 4 回塗付	肝臓のみ検討 肝臓に腫瘍はみられなかったが、前がん病変はみられた。 As(III) 150 As ppm: 死亡：3/15 例 (20%) アポトーシスと壊死巣 ヒ素蓄積量：1.2 μg/g 組織 As(V) 200 As ppm: ヒ素蓄積量：2.0 μg/g 組織 MMA(V) 1,500 As ppm: 死亡：6/15 例 (40%) 炎症細胞浸潤、変性、細胞腫大 ヒ素蓄積量：16 μg/g 組織 (表から読取) DMA(V) 1,000 As ppm: 死亡：3/15 例 (20%) 炎症巣、肝細胞変性 ヒ素蓄積量：7 μg/g 組織 (表から読取) 肝臓でのヒ素の蓄積は、化学種に関係なく、投与量に強い相関あり MMA(V) ≫ DMA(V) > As(V) > As(III) そのほか、広汎な DNA メチル化の減少、多くの	Xie et al., 2004

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																														
				遺伝子発現 (グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、酸化ストレス、アポトーシス、細胞増殖、初期の腫瘍発現に関連する遺伝子など) の変化を引き起こした。																															
マウス雄	経口投与 (飲水)	35 日間	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、53.39、133.47、266.95、533.90 μ mole As/L (0、4、10、20、40 ppm As)	533.90 μ mole/L (10-12.5 mg As/kg/日、大村 (2002)換算) : 精子数の減少 精子運動能の低下 異常精子出現頻度の増加 精巣中のヒ素濃度対照の 10 倍 精巣 : 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ濃度低下、乳酸デヒドロゲナーゼ・ γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性増加	Pant et al., 2001																														
マウス Swiss 雄 10-12 匹/群	経口投与 (強制)	30 日間	三酸化ヒ素 (As ₂ O ₃) 0、0.5 mg/kg	0.5 mg/kg : 精巣中のコレステロール濃度増加 タンパク質濃度減少 精巣の精細管変性と精上皮細胞の剥落 精細管内腔に精子なし 精巣中の 3 β -、17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ濃度低下 血清のテストステロン減少	Chinoy et al., 2004																														
マウス Swiss 雄	経口投与 (飲水)	365 日間	sodium arsenite (NaAsO ₂) 53.39 μ mole/L (4 ppm As)	53.39 μ mole/L : 精巣重量減少 精巣上体、副生殖器官重量変化なし 精子数、精子運動性減少 異常精子の割合増加 精子形成や精細胞、セルトリ細胞に關与する酵素類 (ソルビトールデヒドロゲナーゼ、アシッドホスファターゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ) は影響を受けた	Pant et al., 2004																														
ラット Wistar 雄 各 30 匹/群	経口投与 (飲水)	投与期間 7 か月 回復期間 4 か月	三酸化二ヒ素 (As ₂ O ₃) 0、0.125、12.5、62.5 ppm (0、0.008、0.776、3.053 mg/匹/日:0、0.006、0.588、2.312 mg As/匹/日) 固型飼料中に含まれるヒ素: 0.012 mg As/匹/日 (計算値) 合計投与量: それぞれ 0.012、0.018、0.600、2.324 mg As/匹/日	0.125 ppm 以上 : 肝臓相対重量増加 (統計処理せず) 肝細胞索の不規則化 肝細胞変性及び肥大 肝小葉の円形細胞浸潤 肝小葉の類壊死 肝小葉周辺部胆管増生 グリソン鞘の円形細胞浸潤 上記肝臓の病理組織学的所見は 4 か月の回復期間後もみられた。 <u>小葉周辺部胆管増生</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">投与期間</th> <th colspan="2">回復期間</th> </tr> <tr> <th>月数(投与開始後)</th> <th>3</th> <th>7</th> <th>9</th> <th>11</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照</td> <td>0/8</td> <td>1/9</td> <td>0/5</td> <td>0/5</td> </tr> <tr> <td>0.125 ppm</td> <td>0/8</td> <td>0/8</td> <td>4/5</td> <td>5/8</td> </tr> <tr> <td>12.5 ppm</td> <td>0/8</td> <td>1/8</td> <td>5/5</td> <td>4/5</td> </tr> <tr> <td>62.5 ppm</td> <td>3/9</td> <td>2/8</td> <td>4/4</td> <td>5/8</td> </tr> </tbody> </table> LOAEL : 0.125 ppm (0.036 mg As/kg/日相当) (肝臓の病理組織学的変化) (本評価書判断)		投与期間		回復期間		月数(投与開始後)	3	7	9	11	対照	0/8	1/9	0/5	0/5	0.125 ppm	0/8	0/8	4/5	5/8	12.5 ppm	0/8	1/8	5/5	4/5	62.5 ppm	3/9	2/8	4/4	5/8	Ishinishi et al., 1980
	投与期間		回復期間																																
月数(投与開始後)	3	7	9	11																															
対照	0/8	1/9	0/5	0/5																															
0.125 ppm	0/8	0/8	4/5	5/8																															
12.5 ppm	0/8	1/8	5/5	4/5																															
62.5 ppm	3/9	2/8	4/4	5/8																															

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				NOAEL : 0-0.125 ppm (0.024-0.036 mg As/kg/日相当) (肝臓の病理組織学的変化) (本評価書判断)	
ラット SD 雄	経口 投与 (飲水)	320日間	ヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) 0、50 μ g/mL	50 μ g As/mL : 試験終了時に尿中に高濃度のヒ素排泄 腎臓、肝臓にヒ素の蓄積、腎臓の糸球体及び尿管の限局性変化、肝臓小葉中心静脈近傍の肝細胞の腫大 圧反射感受性には変化なし 恐らく抗迷走神経作用に関係する交感神経性の機能亢進/感受性亢進がみられた。	Carmignani et al., 1983
イヌ ビーグル 雌 7-8 か月 6 匹/群	経口 投与 (混餌)	高用量 群 : 17 週間、 その他 の群 26 週間	亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO ₂) 第 1-8 週 0、1、2、4 mg/kg/日 第 9-17、-26 週 0、2、4、8 mg/kg/日 (0.9、1.9、3.7 mg As/kg/日) に変更 その他に pair-fed 群	<u>血清 AST</u> 第 1-8 週 第 9-17 週 第 9-26 週 対照 18 17 16 低用量 21 (1) 19 (2) 20 (2) 中用量 22 (2) 29**(4) 29*(4) 高用量 26*(4) 26*(8) <u>pair-fed</u> 16 15 <u>血清 ALT</u> 第 1-8 週 第 9-17 週 第 9-26 週 対照 29 24 23 低用量 37 (1) 42 (2) 44*(2) 中用量 27 (2) 42 (4) 45**(4) 高用量 98**(4) 84**(8) <u>pair-fed</u> 23 22 括弧内は投与量、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 病理組織学的検査で肝臓への影響なし 59 日目以降の投与量の増加と共に摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたが、摂餌量を制限した対照群でも低下したため、亜ヒ酸ナトリウム投与の影響ではない LOAEL: 2 mg/kg/日(0.9 mg As/kg/日)(血清 ALT、AST 活性の上昇)(本評価書判断)	Neiger & Osweiler, 1989
マウス B6C3F ₁ 雌 各 12 匹/ 群	吸入	14 日間 6 時間/ 日	ヒ化水素 0、0.5、2.5、5 ppm (0、1.6、 7.8、16 mg As/m ³)	体重に変化なし <u>0.5 ppm 以上の群 :</u> 脾臓腫大 (濃度依存性)、髄外造血亢進、赤脾髄における赤血球の破壊像とマクロファージのヘモジデリン沈着 (濃度依存性) <u>暴露終了 1 日後 :</u> 0.5 ppm 以上の群 : 白血球数の増加 2.5 ppm 以上の群 : 赤血球数低下、平均赤血球容積増加 5 ppm 群 : ヘモグロビン濃度低下 <u>2 日後 :</u> 0.5 ppm 以上の群 : 顆粒球-マクロファージ系芽球の活性低下 <u>3 日後 :</u> 0.5 ppm 以上の群 : 赤芽球コロニー形成細胞数減少 <u>15 日後 :</u> 0.5 ppm 以上の群 : 平均赤血球容積増加 5 ppm 群 : ヘモグロビン濃度低下	Hong et al., 1989

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				<p>23 日後： 5 ppm 群：平均赤血球容積増加</p> <p>24 日後： 5 ppm 群：赤芽球コロニー形成細胞数減少</p> <p>LOAEL: 0.5 ppm (1.6 mg As/m³) (貧血) (本評価書判断)</p>	
マウス B6C3F ₁ 雌 各 12 匹/群	吸入	12 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m ³)	<p>体重に変化なし</p> <p>0.025 ppm 以上の群： 脾臓腫大 (濃度依存性)、髄外造血亢進、赤脾 髄における赤血球の破壊像とマクロファージ のヘモジデリン沈着 (濃度依存性)</p> <p>暴露終了 3 日後： 0.025 ppm 以上の群：平均赤血球容積増加 0.5 ppm 以上の群：白血球数増加 2.5 ppm 群：赤血球数・ヘマトクリット値・ ヘモグロビン濃度低下</p> <p>6、21 日後： 2.5 ppm 群：赤芽球コロニー形成細胞数低下</p> <p>LOAEL: 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) (造血系) (本 評価書判断)</p>	Hong et al., 1989
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 10 匹	吸入	5、15、 90 日間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m ³)	<p>5 日後： 2.5 ppm 群： 中等度の溶血性貧血、赤血球数・ヘマトク リット・ヘモグロビン濃度の減少、平均 赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球 ヘモグロビン濃度(MCHC)の増加。網状赤 血球数も増加</p> <p>15、90 日後： 2.5 ppm 群： 貧血は重篤ではなかったが、平均赤血球容 積はより増加、網状赤血球数の代償性増 加が顕著。90 日後、メトヘモグロビン濃 度が高値</p> <p>NOAEL: 0.5 ppm (1.6 mg As/m³) (貧血) (本評価書 判断)</p>	Blair et al., 1990a
マウス B6C3F ₁ 雌雄 各 16 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8 mg As/m ³)	<p>0.5 ppm 以上の群： 雄：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジ デリン沈着・髄外造血</p> <p>2.5 ppm： 雌雄：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加、 肝臓の毛細胆管性胆汁うっ滞 (雄 7/10、 雌 3/10)</p> <p>雄：肝臓相対重量増加 雌：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジ デリン沈着・髄外造血</p> <p>NOAEL: 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) (造血系) (本 評価書判断)</p>	Blair et al., 1990b
ラット F344 雌雄 各 16 匹/群	吸入	13 週間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.025、0.5、 2.5 ppm (0、 0.08、1.6、7.8	<p>0.025 ppm 以上の群： 雌：赤血球数低下 (暴露 80/81 日目)、ヘモグ ロビン濃度低下 (暴露 80/81 日目)、ヘマ トクリット値低下 (暴露 80/81 日目)</p>	Blair et al., 1990b

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
群			mg As/m ³)	0.5 ppm 以上の群： 雌雄：脾臓相対重量増加、ヘマトクリット値低下（暴露 3 日目）、MCV・MCH 値上昇（暴露 80/81 日目）、アミノレブリン酸脱水酵素活性増加 雄：赤血球数低下（暴露 80/81 日目）、ヘモグロビン濃度低下（暴露 80/81 日目）、ヘマトクリット値低下（暴露 80/81 日目） 2.5ppm 群： 雌雄：血小板数増加（暴露 80/81 日目）、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血、骨髓過形成、肝臓のヒ化水素濃度は対照群の 4～5 倍 雌：肝臓相対重量増加 LOAEL: 0.025 ppm(0.08 mg As/m ³) (貧血) (本評価書判断)	
ハムスター シリアンゴールデン 雌雄	吸入	28 日間 6 時間/ 日 5 日/週	ヒ化水素 0、0.5、2.5、5 ppm (0、1.6、 7.8、16 mg As/m ³)	0.5 ppm 以上の群： 雌雄：ヘマトクリット値低下（暴露 3 日目） 雄：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加 2.5 ppm 以上の群： 雌雄：脾臓相対重量増加、脾臓の腫大・ヘモジデリン沈着・髄外造血、肝臓のヘモジデリン沈着 雌：アミノレブリン酸脱水酵素活性増加	Blair et al., 1990b

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TPA：12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate

7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-9)

ヒ素及びその無機化合物の生殖・発生毒性について、単回投与試験では、マウス、ラットを用いた経口投与試験、マウス、ラット、ハムスターを用いた腹腔内投与試験が行われている。反復投与試験では、マウス、ラット、ウサギを用いた経口投与試験、ハムスターを用いた皮下投与試験、マウス、ラットを用いた吸入暴露試験が行われている。

単回投与試験の結果から、無機ヒ素化合物はマウス、ラット、ハムスターの腹腔内投与およびマウスの経口投与で催奇形性を示し、As(III)はAs(V)より催奇形性は強く、腹腔内投与の方が経口投与より催奇形性は強かった。奇形の主な特徴は頭軸癒合不全 (cephalic axial dysraphic disorders) と神経管奇形であり、それぞれ頭部神経ヒダの閉鎖不全と部分閉鎖である。その他の奇形は、癒合肋骨、小肢症、顔面奇形、小眼球、無眼球がみられている。また、マウスの精子及び卵の形成過程に影響がみられており、脳への影響も示唆されている。重要なデータについて以下に示す。

雌 SD ラット (23～25 匹/群) に三酸化二ヒ素 (As₂O₃) 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.8、1.9、3.8、7.6 mg As/kg/日; 本評価書換算) を、交配前 14 日間及び交配期間を通して妊娠 19 日目まで経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物では 5 mg/kg/日以上で肝臓重量の増加がみられたが、すべての群で生殖機能への影響 (交尾率、受胎率、黄体数、着床率) は

みられなかった。胎児では 10 mg/kg/日群で体重の減少及びそれに伴う成長遅滞による化骨遅延(第 5、6 胸骨)等がみられたが、すべての群で奇形はみられなかった。著者らは、経口投与された三酸化二ヒ素は、胎児に母動物より強い毒性を引き起こすことはなく、母動物毒性を示す濃度でも神経管奇形を引き起こす傾向もないとしている。以上の結果から、5 mg/kg/日群で肝臓重量の増加がみられていることから、母動物毒性の NOAEL は 2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日) と判断し、発生毒性の NOAEL は体重と骨格への影響を指標にして 5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) としている (Holson et al., 2000)。

妊娠した雌 Swiss マウス (21~24 匹/群) と雌 F344 ラット (23~27 匹/群) にヒ化水素 (AsH_3) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m³) を妊娠 6 日目から 15 日目まで 6 時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠 17 日目、ラットは妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、マウスにおいては、2.5 ppm の吸入暴露で親に脾臓の腫大がみられたが、一腹あたりの生存胚の数、胎児の平均体重、吸収胚や奇形の頻度は対照群と有意差はなかった。ラットにおいて 2.5 ppm 群の親に脾臓の腫大がみられ、胎児の平均体重が有意に増加した。著者らはこの胎児の平均体重の増加の重要性は明らかでないとし、マウス、ラット共に母動物の脾臓の腫大を引き起こす 2.5 ppm で発生毒性はないと結論している (Morrissey et al., 1990)。本評価書では、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性の NOAEL は脾臓の腫大を指標にして 0.5 ppm (1.6 mg As/m³) であり、発生毒性は、マウス、ラット共に NOAEL 2.5 ppm (7.8 mg As/m³) 超と判断した。

以上から、反復投与では、ラットに三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日目まで経口投与した試験で、母動物の肝臓重量を指標にして母動物毒性のNOAELは2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日)、胎児では体重及び化骨遅延等を指標にして発生毒性のNOAELは5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) であった (Holson et al., 2000)。

吸入暴露では、マウスとラットにヒ化水素を妊娠 6 日目から 15 日目まで 6 時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠 17 日目、ラットは妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性の NOAEL は共に脾臓の腫大を指標にして 0.5 ppm (1.6 mg As/m³) であり、発生毒性は、マウス、ラット共に NOAEL 2.5 ppm (7.8 mg As/m³) 超である (Morrissey et al., 1990)。

表 7-9 ヒ素及びその無機化合物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌 匹数不明	経口投与(強制)	単回 妊娠 8-15日 目	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、20、40、45 mg/kg (0、11.5、23、26 mg As/kg) 妊娠 18 日目に帝王 切開	母動物： 40 mg/kg 以上： 死亡率の増加 (40 mg/kg: 19%; 45 mg/kg: 36%)、摂餌量の減少 児動物： 45 mg/kg： 胎児体重減少 (妊娠 9-15 日目の投与) 40 mg/kg 以上： 死亡胚/吸収胚数の増加 (妊娠 10-15 日目の投 与) 外脳(顔面異常)、眼瞼開裂 (妊娠 8-10 日目投与) NOAEL：母動物：20 mg/kg(11.5 mg As/kg) (本評価書 判断) 発生毒性：20 mg/kg(11.5 mg As/kg) (本評 価書判断)	Baxley et al., 1981
マウス BALB/ c 雌	腹腔内 投与	単回 妊娠 7、 8、9 日目	ヒ酸二ナトリウム (Na ₂ HAs(V)O ₄ · 7H ₂ O) 0、45 mg/kg 妊娠 18 日目に帝王 切開	妊娠 用量 吸収胚率 外脳症 体重 mg/kg % % g 7 日目 0 31.5 0.0 0.75 45 7.1 3.0 0.61 8 日目 0 12.0 0.0 0.73 45 14.4 65.0* 0.64 9 日目 0 0.0 0.0 0.66 45 0.0 0.0 0.70 *P<0.05 ヒ素投与による奇形は神経管の閉鎖障害と関係	Morrissey & Mottet, 1983
マウス LM/Bc/ Fnn 雌	腹腔内 投与	単回 妊娠 7、8 日目	ヒ酸ナトリウム (sodium arsenate) 0、30、37.5、40、 45 mg/kg/日 妊娠 15 日目帝王切 開	mg/kg 着床数 吸収数(%) 生存胎児 神経管奇形(%) 0 100 4(4) 96 0(0) 30 62 2(3) 60 19(32)* 37.5 83 5(6) 78 42(54)* 40 43 10(23)* 33 33(100)* 45 114 66(58)* 48 48(100)* *P<0.05	Wlodarczyk et al., 1996
ラット SD 雌 25 匹/ 群	経口投与(強制)	単回 妊娠 9 日 目	三酸化二ヒ素 (As(III) ₂ O ₃) 0、5、10、20、30 mg/kg (0、3.8、7.6、 15.2、22.7 mg As/kg) 妊娠 20 日目に帝王 切開	母動物： 5 mg/kg 以上： 摂餌量減少 20 mg/kg 以上： 体重増加抑制/減少、肛門・鼻周囲の汚れ等 30 mg/kg： 死亡 7/25 例 児動物： 30 mg/kg： 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加 LOAEL：5 mg/kg (3.8 mg As/kg) (母動物毒性) NOAEL：20 mg/kg (15.2 mg As/kg) (発生毒性)	Stump et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌 3匹/群	経口投与(強制)	単回 妊娠17 日目 12、24、 48時間 目に屠 殺	三酸化二ヒ素 (As ₂ O ₃) 0、8.5 mg/kg (0、6.5 mg As/kg)	8.5 mg/kg: 胎児の死亡なし 母動物: 脳中ヒ素濃度はAsのみ12時間目に約4倍増加 脳組織には全ての時間でアポトーシスなし ネクローシスなし 胎児: 脳中ヒ素濃度はAsが12時間目に約2倍増加 DMAは全ての時間で4~5倍高値 脳組織には全ての時間でアポトーシスがみられ、12時間目に最も顕著 ネクローシスなし	仁藤ら, 2000
ラット SD 雌 25匹/ 群	腹腔内 投与	単回 妊娠9日 目	三酸化二ヒ素 (As(III) ₂ O ₃) 0、1、5、10、15 mg/kg (0、0.8、3.8、7.6、 11.4 mg As/kg) 妊娠20日目帝王切 開	母動物 10 mg/kg: 1/25例死亡 体重減少 眼/口周囲の汚れ(4例) 摂餌量の減少 15 mg/kg 19/25例死亡 児動物: 10 mg/kg: 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加 胎児体重の減少 小眼球/無眼球、外脳等の頭蓋奇形 15 mg/kg: 妊娠親の生存率低く、データ不採用 NOAEL: 5 mg/kg (3.8 mg As/kg) (母動物毒性・発生 毒性)	Stump et al., 1999
ラット SD 雌 25匹/ 群	腹腔内 投与	単回 妊娠9日 目	ヒ酸二ナトリウム (Na ₂ HAs(V)O ₄ · 7H ₂ O) 0、5、10、20、35 mg/kg (0、1.2、2.4、 4.8、8.4 mg As/kg) 妊娠20日目帝王切 開	母動物: 20 mg/kg以上: 摂餌量減少 35 mg/kg: 体重減少 児動物: 20 mg/kg以上: 小眼球/無眼球の増加傾向 35 mg/kg: 生存胎児数の減少 吸収胚数の増加 着床後胚損失率の増加 胎児体重の減少 頭蓋顔面奇形・神経管奇形(小眼球/無眼球、 小上顎、頭瘤、外脳、口唇裂、水頭、水腫、 無舌等) NOAEL: 10 mg/kg (2.4 mg As/kg) (母動物毒性・発 生毒性)	Stump et al., 1999

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ハムスター ゴールデン 雌 6-25 匹/ 群	腹腔内 投与	単回、妊 娠 8 日 目	ヒ酸ナトリウム ($\text{NaHAs(V)O}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 0、20 mg/kg	妊娠 9-15 日目 (妊娠期間 16 日) まで胚/胎児の発生を観察 出産前日の生存胚/胎児：頭軸癒合不全障害が 81.4 - 98.2% (主として外脳と脳瘤)	Carpenter, 1987
ゴールデン ハムスター Lak:LV G (SYR) 雌 10 匹以上/ 群	腹腔内 投与	単回 妊娠 8-12 日 目	亜ヒ酸ナトリウム (sodium arsenite) 0、2.5、5 mg/kg 妊娠 15 日帝王切開	児動物： 2.5 mg/kg 以上： 死亡胚/吸収胚の増加(妊娠 8 日-12 日の投与群) 小肢、小顎等の外形異常、肋骨癒合(妊娠 8-10 日目の投与群) 5 mg/kg： 胎児体重の減少(妊娠 11 日、12 日目の投与群)	Hood & Harrison, 1982
マウス ICR 雌 22-25 匹/群	経口投 与(強制)	妊娠 6-15 日 目	ヒ酸 (arsenic acid、 $\text{H}_3\text{As(V)O}_4$ 75%水 溶液) 0、7.5、24、48 mg/kg/ 日 (0、4.0、12.7、 25.3 mg As/kg/日; 本評価書換算) 妊娠 18 日目に帝王 切開	母動物： 24 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 48 mg/kg/日： 死亡 2/25 例 眼周辺の赤色物、軟便等、脾臓の腫大 児動物： 24 mg/kg/日： 全胚/胎児死亡 1/24 例 48 mg/kg/日： 全胚/胎児死亡 6/22 例 吸収胚の増加 胎児体重減少 全群の奇形の発生頻度に変化なし NOAEL： 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日) (母動物毒性) ほぼ 7.5 mg/kg/日 (4.0 mg As/kg/日) (発生毒性)	Nemec et al., 1998
ラット SD 雌 23-25 匹/群	経口投 与(強制)	交配前 14 日-妊 娠 19 日 目	三酸化二ヒ素 ($\text{As(III)}_2\text{O}_3$) 0、1、2.5、5、10 mg/kg/日 (0、0.8、1.9、3.8、 7.6 mg As/kg/日; 本 評価書換算) 妊娠 20 日目に帝王 切開	母動物： 5 mg/kg/日以上： 肝臓重量の増加 児動物： 10 mg/kg/日： 胎児体重の減少 第 5/6 胸骨化骨遅延 NOAEL： 2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日) (母動物毒性) 5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) (発生毒性)	Holson et al., 2000

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット Wistar 雌 18 匹/ 群	経口投 与(飲水)	28 日間	sodium arsenite 0、0.4 ppm/匹/日	0.4 ppm: 卵巣・子宮重量減少 発情休止期の延長 血漿・卵巣・子宮にヒ素の蓄積 卵胞と子宮の細胞変性 黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモン、エスト ラジオールが血漿中に有意に減少 中脳と間脳のセロトニン増加 ドーパミン・ノルエピネフリン減少	Chattopadhyay et al., 2003
ウサギ NZW 雌 20 匹/ 群	経口投 与(強制)	妊娠 6-18 日 目	ヒ酸 (arsenic acid、 $H_3As(V)O_4$ 75%水 溶液) 0、0.19、0.75、3.0 mg/kg/日 (0、0.1、0.4、1.6 mg As/kg/日; 本評価書 換算) 妊娠 29 日目に帝王 切開	母動物: 3.0 mg/kg/日: 肛門周囲の汚れ等、体重増加抑制 死亡: 3/20 例 流産: 2/17 例 児動物: 3.0 mg/kg/日: 全胚・胎児死亡: 1/17 例 吸収胚の増加 (早期吸収胚の増加) 生存胎児数の減少 NOAEL: 0.75 mg/kg/日 (0.4 mg As/kg/日) (母動物毒 性・発生毒性)	Nemec et al., 1998
ハムス ター 雌 2 匹/対 照群、4 匹/物 質群	皮下投 与 (ミニポ ンプ)	妊娠 4-7 日目か ら 13 日 目まで	ヒ酸二ナトリウム ($Na_2HAs(V)O_4 \cdot$ $7H_2O$) (150-250 mg/mL) 1 μ L/時間、24 時間	一腹あたりの奇形出現頻度: ヒ素濃度に依存して増加 最小の奇形発現濃度: 70 μ mol/kg/24 時間 胎児体重・頭腎長: 暴露期間、ヒ素濃度の増加 に従って減少 吸収胚: 暴露期間、ヒ素濃度の増加に従って減 少	Ferm & Hanlon, 1985
マウス CFLP 雌 8-11 匹/ 群	吸入	妊娠 9-12 日 目	三酸化二ヒ素 ($As(III)_2O_3$) 0、0.26、2.9、28.5 mg/m ³ (0、0.20、 2.20、21.6 mg As/m ³ ; 本評価書換算) 4 時間/日 妊娠 18 日目帝王切 開	児動物: 0.26 mg/m ³ : 胎児体重減少 (3.7%減) 2.9 mg/m ³ : 胎児体重減少 (9.9%減) 28.5 mg/m ³ : 胎児体重減少 (22.9%減) 胸骨及び四肢の骨化遅延 肝細胞の染色体異常	Nagymajtenyi et al., 1985
ラット SD 雌 23-24 匹/群	吸入 全身	交配前 14 日-妊 娠 19 日 目	三酸化二ヒ素 ($As(III)_2O_3$) 0、0.3、3、10 mg/m ³ (0、0.2、2.3、7.6 mg As/m ³ ; 本評価書換 算) 6 時間/日 妊娠 20 日目帝王切 開	母動物: 10 mg/m ³ : 体重増加抑制、摂餌量の減少 児動物: 影響なし NOAEL: 3 mg/m ³ (2.3 mg As/m ³) (母動物毒性) ≥ 10 mg/m ³ (7.6 mg As/m ³) (発生毒性)	Holson et al., 1999
マウス Swiss 雌 21-24 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日 目	ヒ化水素 (AsH_3) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、 7.8 mg As/m ³) 6 時間/日 妊娠 17 日目に帝王 切開	母動物: 2.5 ppm: 脾臓の腫大 児動物: 一腹あたりの生存胚数、平均胎児体重、吸収胚、 奇形の頻度は対照と有意差なし NOAEL: 0.5 ppm (1.6 mg As/m ³)(脾臓の腫大)(母動物 毒性) >2.5 ppm (7.8 mg As/m ³) (発生毒性)	Morrissey et al., 1990

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット F344 雌 23-27 匹/群	吸入	妊娠 6-15 日目	ヒ化水素 (AsH ₃) 0、0.025、0.5、2.5 ppm (0、0.08、1.6、7.8 mg As/m ³) 6 時間/日 妊娠 20 日目に帝王切開	母動物： 2.5 ppm：脾臓の腫大 児動物：一腹あたりの黄体数、着床前胚損失率、着床後胚損失率、生存胚数、奇形の頻度は対照と有意差なし 2.5 ppm：一腹あたりの平均胎児体重増加 NOAEL：0.5 ppm (1.6 mg As/m ³)(脾臓の腫大)(母動物毒性) >2.5 ppm (7.8 mg As/m ³) (発生毒性)	Morrissey et al., 1990

7.3.6 遺伝毒性 (表 7-10)

ヒ素及びその無機化合物の遺伝毒性については、無機ヒ素化合物は、*in vitro* での DNA 損傷試験で陰性、大腸菌と CHO 細胞・シリアンハムスター胎児線維芽細胞を用いた突然変異試験で陰性を示したが、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では陽性であった。染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、形質転換試験ではいずれも陽性を示した。*in vivo* では MutaTM マウスを用いた突然変異試験では陰性であったが、コメットアッセイ、染色体異常試験、小核試験では陽性であった。マウスを用いた優性致死試験においては生殖細胞への影響はみられなかった。全体として、As(V)はAs(III)より遺伝毒性は弱い。

これらの結果から As は点突然変異を誘発せず、直接的な遺伝毒性物質ではないが、染色体単位で遺伝毒性を引き起こす遺伝毒性物質であり、紫外線との組み合わせで相乗的な作用を持つ変異原補助物質であると判断する。

一方、5 価の有機ヒ素化合物では、いずれの試験でも弱い陽性か陰性を示したが、3 価ではコメットアッセイで強い DNA 損傷性がみられた。3 価の MMA(III)、DMA(III)には直接的な遺伝毒性作用がある (Hughes et al., 2002)。

また、有機ヒ素化合物の結果も、ヒ素の遺伝毒性を考慮する上で欠かせないので参考として掲げ、本文中でも言及した。

調査した範囲内では、ヒ化水素の遺伝毒性に関する試験報告はない。

表 7-10 ヒ素及びその無機化合物の遺伝毒性試験結果

試験系		化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
<i>in vitro</i>	DNA 損傷 : SOS クロモテスト	3 価 亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> PQ37, <i>LacZ</i> 遺伝子誘導	105 μg/mL	-	Lantzsch & Gebel, 1997
	DNA 損傷 : コメットアッセイ	5 価 As(V)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 μM	-	Mass et al., 2001
		3 価 As(III)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 μM	-	Mass et al., 2001
	遺伝子突然変異試験	5 価 ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子	10 μg/mL	+	Moore et al., 1997c

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献	
	ヒ酸二ナトリウム	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子	39.5 μ g/mL (DMFD)	+	松浦 (永崎) ら, 2005	
		シリアンハムスター胎児線維芽細胞、ウアバイン耐性	31 μ g/mL	-	Lee et al., 1985a	
	ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞、6-チオグアニン耐性	31 μ g/mL	-	Lee et al., 1985a	
		3価 亜ヒ酸ナトリウム	<i>E. coli</i> 、トリプトファン復帰変異	3,250 μ g/mL	-	Rossmann et al., 1980
	CHO 細胞、ウアバイン耐性突然変異	0.65 μ g/mL	-	Lee et al., 1985b; Rossmann et al., 1980		
		CHO 細胞、6-チオグアニン耐性突然変異	13 μ g/mL	-	Rossmann et al., 1980	
			1.3 μ g/mL	-	Lee et al., 1985b	
		シリアンハムスター胎児線維芽細胞、ウアバイン耐性突然変異	1.3 μ g/mL	-	Lee et al., 1985a	
		シリアンハムスター胎児線維芽細胞、6-チオグアニン耐性突然変異	1.3 μ g/mL	-	Lee et al., 1985a	
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	1 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c	
		マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	0.78 μ g/mL (DMFD)	+	松浦 (永崎) ら, 2005	
	染色体異常試験	5価 ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
			シリアンハムスター胎児線維芽細胞	20 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a
ヒ酸		ヒト初代臍帯線維芽細胞	5 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996	
ヒ酸水素二ナトリウム		ヒトリンパ球	1 μ g/mL	-	Nordenson et al., 1981	
ヒ酸水素二ナトリウム、オルトヒ酸、五酸化二ヒ素		ヒト白血球	2.25 (0.6 As ppm)	+	Nakamuro & Sayato, 1981	
3価 亜ヒ酸ナトリウム		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	1.5 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c	
		シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.8 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a	
		三酸化二ヒ素	ヒト初代臍帯線維芽細胞	0.5 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
		ヒトリンパ球	0.09 μ g/mL	+	Nordenson et al., 1981	
		ヒト白血球	0.31 μ g/mL	+	Nakamuro & Sayato, 1981	
3価 亜ヒ酸ナトリウム		ヒト末梢血リンパ球	0.4 μ g/mL	+	Eastmond & Tucker, 1989	
		ヒト末梢血リンパ球	0.31 ng/mL	+	Ramirez et al., 1997	

試験系		化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献	
小核試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c	
			CHO 細胞	1 μ M	+	Dopp et al., 2005	
	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	5.21 μ g/mL (ガラスから算出)	+	Wang et al., 1997	
			CHO 細胞	0.5 μ M	+	Dopp et al., 2005	
			V79 細胞	0.325 μ g/mL	+	Gebel, 1998	
			マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	1.5 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c	
			ヒト末梢血リンパ球	0.06 μ g/mL	+	Schaumloffel & Gebel, 1998	
	姉妹染色分体交換試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	3.1 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a
		3 価	亜ヒ酸ナトリウム	CHO 細胞	0.65 μ g/mL	+	Lee et al., 1985b
				シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.1 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a
				ヒト末梢血リンパ球	0.03 μ g/mL	+	Gebel et al., 1997; Nordenson et al., 1981; Rasmussen & Menzel, 1997
	形質転換試験	5 価	ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	5 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a
		3 価	亜ヒ酸ナトリウム	シリアンハムスター胎児線維芽細胞	0.20 μ g/mL	+	Lee et al., 1985a
BALB/3T3 マウス線維芽細胞				< 10 μ M	+	Sabbioni et al., 1991	
ラット肝細胞 TRL1215				0.125 μ M	+	Zhao et al., 1997	
<i>in vivo</i>	DNA 損傷 : コメットアッセイ	3 価	三酸化二ヒ素	雄スイスアルビノマウス、白血球	0.13 mg/kg \times 1 回、経口	+	Saleha Banu et al., 2001
	遺伝子突然変異試験	3 価	三酸化二ヒ素	雄 Muta TM マウス肺・腎臓・膀胱・骨髄、 <i>LacZ</i> 遺伝子	7.6 mg/kg \times 5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002
	染色体異常試験	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	雌雄スイスアルビノマウス骨髄	0.1 mg/kg \times 4 回、皮下	+	RoyChoudhury et al., 1996
				スイスマウス骨髄	2.5 mg/kg \times 1 回、経口	+	Biswas et al., 1999
			三酸化二ヒ素	妊娠 CFLP マウス、帝王切開胎児肝臓	28.5 mg/m ³ \times 4 日、吸入	+	Nagymajtenyi et al., 1985
	小核試験	3 価	亜ヒ酸ナトリウム	BALB/c マウス骨髄内多染性赤血球	10 mg/kg 24 時間、0.5 mg/kg 30 時間、腹腔内	+	Deknudt et al., 1986
			亜ヒ酸ナトリウム、亜ヒ酸カリウム (C57BL マウスのみ)	雄 BALB/c、CBA、C57BL マウス骨髄内多染性赤血球	5 mg/kg \times 1 回、腹腔内	+	Tinwell et al., 1991

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
	亜ヒ酸ナトリウム	B6C3F ₁ マウス骨髄内多染性赤血球	5 g/kg×4 回、経口	+	Tice et al., 1997
	三酸化二ヒ素	雄 Muta TM マウス末梢血網赤血球	7.6 mg/kg×5 回、腹腔内	+	Noda et al., 2002
優性致死試験	3 価 亜ヒ酸ナトリウム	雄 BALB/c マウス胚細胞	5 mg/kg×1 回、腹腔内	-	Deknudt et al., 1986

+: 陽性、-: 陰性

IARC (2004) を改変、一部追加

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、DMFD: 突然変異頻度を 2 倍増加させる用量、HID: 最高無作用用量、LED: 最低作用用量、V79 細胞: チャイニーズハムスター肺線維芽細胞

(参考) 有機ヒ素化合物の遺伝毒性試験結果

試験系	化合物	試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
<i>in vitro</i> DNA 損傷: コメットアッセイ	5 価 MMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	875 μ M	-	Mass et al., 2001
	DMA(V)	ヒト末梢血リンパ球	1,000 μ M	-	Mass et al., 2001
	3 価 MMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	2.12 μ g/mL (グラフから算出)	+	Mass et al., 2001
	DMA(III)	ヒト末梢血リンパ球	1.22 μ g/mL (グラフから算出)	+	Mass et al., 2001
遺伝子突然変異試験	5 価 MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	2,500 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
	DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	5,000 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
	MMA(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	3,000 μ g/mL (3 時間処理) 500 μ g/mL (24 時間処理)	- -	松浦 (永崎) ら, 2005
	DMA(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	2,000 μ g/mL (3 時間処理) 200 μ g/mL (24 時間処理)	(+) (+)	松浦 (永崎) ら, 2005
	TMAO(V)	マウスリンフォーマ、チミジンキナーゼ遺伝子突然変異	5,000 μ g/mL (3 時間処理) 2,000 μ g/mL (24 時間処理)	- (+)	松浦 (永崎) ら, 2005
染色体異常試験	5 価 MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4,000 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
	DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	8,000 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
	MMA(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	196 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
	DMA(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	96.6 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
	TMAO(V)	ヒト初代臍帯線維芽細胞	503 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996

試験系		化合物		試験材料	用量 (LED または HID)	結果 S9-	文献
			アルセノコリン	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,950 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
			アルセノベタイン	ヒト初代臍帯線維芽細胞	1,958 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
			テトラメチルアルソニウムイオダイド	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,978 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
			アルセノシュガー	ヒト初代臍帯線維芽細胞	4,860 μ g/mL	+	Oya-Ohta et al., 1996
	小核試験	5 価	MMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4,000 μ g/mL	+	Moore et al., 1997c
			MMA(V)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-9	7,000 μ M	-	Dopp et al., 2005
			DMA(V)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	10,000 μ g/mL	-	Moore et al., 1997c
			DMA(V)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-9	1,000 μ M	-	Dopp et al., 2005
			TMAO(V)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-9	5,000 μ M	-	Dopp et al., 2005
		3 価	MMA(III)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-9	5 μ M	+	Dopp et al., 2005
	DMA(III)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-9	1 μ M	+	Dopp et al., 2005		
形質転換試験		アルセノベタイン	BALB/3T3 マウス線維芽細胞	> 500 μ M	-	Sabbioni et al., 1991	
<i>in vivo</i>	DNA 損傷 (DNA 鎖切断)	5 価	DMA(V)	ICR マウス : 肺細胞 (+) 肝臓、腎臓、脾臓細胞 (-)	1,500 mg/kg、経口	+	Yamanaka et al., 1989; Yamanaka & Okada, 1994
	遺伝子突然変異試験	5 価	DMA(V)	雄 Muta TM マウス肺・腎臓・膀胱・骨髄、 <i>LacZ</i> 遺伝子	10.6 mg/kg \times 5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002
	小核試験	5 価	DMA(V)	雄 Muta TM マウス末梢血網赤血球	10.6 mg/kg \times 5 回、腹腔内	-	Noda et al., 2002
	染色体異常試験 (数的異常)	5 価	DMA(V)	ICR マウス骨髄	300 mg/kg、腹腔内	+	Kashiwada et al., 1998

+: 陽性、-: 陰性 (+)強い細胞毒性による非特異的反応の可能性あり。 IARC (2004) を改変、一部追加
 DMA(III): ジメチルアルシナス酸、DMA(V): ジメチルアルシン酸、HID: 最高無作用量、LED: 最低作用量、
 MMA(III): モノメチルアルソナス酸、MMA(V): モノメチルアルソン酸、TMAO: トリメチルアルシンオキシド、
in vitro 試験の単位: μ g/mL

7.3.7 発がん性 (表 7-11、7-12)

ヒ素及びその無機化合物の発がん性については、無機ヒ素化合物の発がん性に関する動物試験で、亜ヒ酸ナトリウムでは、ヘアレスマウスに飲水投与で紫外線を背部に照射 (3 回/週) した試験で、皮膚扁平上皮がんがヒ素濃度の増加と共に直線的に増加した。また、トランスジェニックマウスでは皮膚の扁平上皮乳頭腫の出現頻度が有意に高まった。妊娠マウスに投与した試験では、マウスの児に経胎盤性による肝細胞がん、副腎のがん、卵巣・子宮の腫瘍、及び肺

がんの高頻度の発生がみられた。シリアンハムスターにヒ化カルシウムを気管内投与した試験では、肺腫瘍がみられている。

一方、有機のヒ素化合物では、マウスに DMA を飲水投与して肺がんを認め、DMA の単独あるいはプロモーター、プログレッサーとしての作用がみられている。DMA と UV 照射との組み合わせでマウスの皮膚に腫瘍発生の有意な増加が観察されている。トランスジェニックマウスでは DMA (V) による皮膚腫瘍のプロモーション作用を認めた。*p53* ノックアウトマウスでは、DMA (V) の飲水投与で自然発生腫瘍 (全身腫瘍) の発生に用量依存性がみられた。

ラットでは、DMA (V) は単独では膀胱腫瘍を引き起こし、プロモーターとして、膀胱、肺、肝臓、腎臓、甲状腺にがんを誘導した。更に MMA、TMAO も肝臓の GST-P 陽性巣の数及び面積を増加させ、肝臓の発がんのプロモーターであること、また TMAO は単独でも肝細胞腺腫の増加を引き起こしている。

Rossman はその総説の中で、皮膚が As(III)の標的組織であり、メチル化された代謝物は膀胱等に作用する可能性を述べている (Rossman, 2003)。

Yamanaka ら (2004) は、DNA 損傷の指標である *cis*-チミングリコールの産生が、通常の ROS 経路でなく、DMA(III)と酸素分子が反応して生じるジメチルアルセニックパーオキシドの産生を経由して生じること示し、そのことから、マウスの DMA による皮膚腫瘍の主要なプロモーターはジメチルアルセニックパーオキシドであること、マウスの肺腫瘍の主要なイニシエーターが、DMA(V)から DMA(III)(GS) となり、GSH 還元酵素でジメチルアルシン [(CH₃)₂AsH] に変換され、次いで酸素分子と反応して生じるジメチルアルセニックラジカル [(CH₃)₂As] やジメチルアルセニックパーオキシラジカル [(CH₃)₂AsOO] のようなフリーラジカルである可能性を示唆した。

無機ヒ素化合物は、体内に取り込まれると迅速に有機の 3 価や 5 価の MMA、DMA、TMAO に代謝されること、更にこれらの有機ヒ素化合物は単独でも、あるいは紫外線などと共に共同発がん物質 *co-carcinogen* としても働くこと、ヒ素の代謝過程に栄養等の修飾要素があることなどから、複数の機序が組み合わさって発がんに関与している可能性が考えられた。

ヒ素の代謝経路については、3 価の有機ヒ素化合物に対する新しい分析技術が加わって詳細なメカニズムが明らかにされつつある。

なお、表中には、有機ヒ素化合物の最近の知見を補足した。

IARC は、ヒ素及びヒ素化合物の発がん性をグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある物質) に分類している。

表 7-11 ヒ素及びその無機化合物の発がん性試験結果 (有機ヒ素化合物も含む)

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス K6/ODC トランス ジェニック 20-30 匹/ 群	経口 投与 (飲水)	5 か月 間	亜ヒ酸ナト リウム (sodium arsenite) 0、10 ppm DMA(V) 10、 100 ppm	皮膚扁平上皮乳頭腫 担腫瘍動物発生率(%) 腫瘍数/匹 対照群 0 ppm 0 0.00 亜ヒ酸ナトリウム群 10 ppm 15 0.15 DMA(V)群 10 ppm 8 0.08 100 ppm 22 0.22	Chen et al., 2000
ヘアレス マウス Skh 1	経口 投与 (飲水)	182 日 間 投与 3 週間後 から紫 外線照 射 (3 回 /週)	亜ヒ酸ナト リウム (sodium arsenite) 0、1.25、2.5、 5.0、10 mg/L	紫外線+ヒ素 ki/m ² + mg/L 扁平上皮がんか所/匹数 1.0 + 0 2.40 (±0.48) 1.0 + 1.25 5.40 (±0.73) 1.0 + 2.50 7.21 (±0.89) 1.0 + 5.00 11.10 (±1.05) 1.0 + 10.0 6.80 (±0.82) 1.7 + 0 3.47 (±0.48) 1.7 + 10.0 9.56 (±0.85)	Burns et al., 2004
マウス C3H 児マウス 10 匹/群	経口 投与 (飲水)	母動物 妊娠 8-18 日 児動物 授乳 4 週間後、 雄 74 週 間、雌 90 週間	亜ヒ酸ナト リウム (NaAsO ₂) 0、42.5、85 ppm	児(雄) 肝細胞がんの発生率(%) 0 ppm: 12 42.5 ppm: 38 85 ppm: 61 (腫瘍数: 対照の 5.6 倍) 副腎のがん発生率及び副腎あたりの腫瘍数に 用量依存性 児(雌) 腫瘍発生率 (%) 卵巣がん 肺がん 0 ppm: 8 0 42.5 ppm: 26 4 85 ppm: 61 21 子宮及び卵管に過形成	Waalkes et al., 2003
マウス ICR 妊娠雌	経口 投与 (飲水)	妊娠 8-18 日 目	亜ヒ酸ナト リウム (NaAsO ₂) 0、85 ppm	雌児を 90 週まで飼育 0 85 ppm 卵巣: 全腫瘍 ¹⁾ : 0/33 (0%) 7/34 (21%)* 卵管: 過形成 5/33 (15%) 27/34 (79%)* 子宮: 全上皮系腫瘍 0/33 (0%) 5/34 (15%)* 全腫瘍 ¹⁾ 0/33 (0%) 7/34 (21%)* 副腎: 腺腫 1/33 (3%) 9/34 (26%)* 有意差のある腫瘍のみ記載 *P<0.05 1) 間葉系と上皮系を含む	Waalkes et al., 2006
シリアン ハムスタ ー 雄 投与群 30 匹/群、対 照群 22 匹/群	気管 内投 与	15 週間 1 回/週	三酸化二ヒ 素(As ₂ O ₃)、ヒ 化カルシウ ム (Ca ₃ (AsO ₄) ₂)、 三硫化二ヒ 素(As ₂ S ₃) 0、0.25 mg As/0.1 mL	群 15 週後生存率 肺腫瘍 対照群: 22/22 1/21(4.8%) 三酸化二ヒ素群: 18/30 1/17(5.8) ヒ化カルシウム群 :27/30 7/25(28.0) 三硫化二ヒ素群: 23/30 1/22(4.5) その他の腫瘍 対照群(腎臓腺がん 1 例、腎臓腺腫 1 例)、三酸 化二ヒ素投与群(腎臓腺腫 1 例、肝臓血管肉腫 1 例)、ヒ化カルシウム投与群(腎臓腺がん 2 例、 白血病 1 例)、三硫化二ヒ素投与群(腎芽細胞腫 1 例、腎臓腺腫 1 例)	Yamamoto et al., 1987

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献																		
有機ヒ素化合物																							
マウス ddY 雄	経口 投与 (飲水)	25 週間 (4NQO 皮下投 与後)	DMA 0、200、400 ppm	<table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>担腫瘍動物数</th> <th>腫瘍数/匹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4NQO:</td> <td>2/9 (22.2%)</td> <td>0.22</td> </tr> <tr> <td>4NQO+5%[*]グリセロール:</td> <td>5/10 (50.0)</td> <td>1.40</td> </tr> <tr> <td>4NQO+200 ppm DMA:</td> <td>8/13 (61.5)</td> <td>3.92</td> </tr> <tr> <td>4NQO+400 ppm DMA:</td> <td>10/13 (76.9)</td> <td>4.38*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*4NQO+5%[*]グリセロール群に対して $P<0.005$</p>	群	担腫瘍動物数	腫瘍数/匹	4NQO:	2/9 (22.2%)	0.22	4NQO+5% [*] グリセロール:	5/10 (50.0)	1.40	4NQO+200 ppm DMA:	8/13 (61.5)	3.92	4NQO+400 ppm DMA:	10/13 (76.9)	4.38*	Yamanaka et al., 1996			
群	担腫瘍動物数	腫瘍数/匹																					
4NQO:	2/9 (22.2%)	0.22																					
4NQO+5% [*] グリセロール:	5/10 (50.0)	1.40																					
4NQO+200 ppm DMA:	8/13 (61.5)	3.92																					
4NQO+400 ppm DMA:	10/13 (76.9)	4.38*																					
マウス A/J 雄 24 匹/群	経 口 投 与 (飲水)	25、50 週間	DMA 0、50、200、 400 ppm	<p>25 週投与： 肺腫瘍発生マウス数、マウスあたりの平均肺 腫瘍数、腫瘍の平均径に対照と有意差なし</p> <p>50 週投与： 200 ppm 以上： 乳頭状肺腺腫/腺がんのマウスの数有意に 増加 400 ppm： マウスあたりの平均肺腫瘍数有意に増加</p>	Hayashi et al., 1998																		
ヘアレス マウス HR-1 雌	経 口 投 与 (飲水)	25 週間	DMA 0、400、1,000 ppm B 波長紫外線 照射(2 回/週) (1 回 2 kJ/m ²)	<p>400 ppm 以上： 皮膚細胞の異型性の増加</p> <p>1,000 ppm： 皮膚腫瘍発生数の増加 悪性腫瘍(carcinoma)への進行</p>	勝又ら、 1999																		
マウス C57BL/6J K6/ODC トランス ジェニック 雌	経 皮 投 与	2 回/週、 19 週間 塗布	DMA(V) 3.6 mg/50 mg 中性クリー ム 7,12-ジメチ ルベンズ(α) アントラセ ン (DMBA) の 50 μ g/200 μ g アセトン を 1 回背部に 塗布してイ ニシエート	<p>第 1 群：12-<i>o</i>-テトラデカノイルフォルボール -13-アセタート 5 μg/中性クリーム 50 mg</p> <p>第 2 群：DMA(V) 3.6 mg/中性クリーム 50 mg</p> <p>第 3 群：中性クリーム 50 mg</p> <p>第 4 群：DMBA なし、DMA(V) 3.6 mg/中性ク リーム 50 mg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">平均腫瘍数/匹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第 1 群</td> <td>20.7</td> </tr> <tr> <td>第 2 群</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>第 3 群</td> <td>9.7</td> </tr> <tr> <td>第 4 群</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	平均腫瘍数/匹		第 1 群	20.7	第 2 群	19.4	第 3 群	9.7	第 4 群	0	Morikawa et al., 2000								
平均腫瘍数/匹																							
第 1 群	20.7																						
第 2 群	19.4																						
第 3 群	9.7																						
第 4 群	0																						
マウス K6/ODC トランス ジェニック 20-30 匹/ 群	経 口 投 与 (飲水)	5 か月 間	DMA(V) 0、10、100 ppm	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">皮膚扁平上皮腫瘍</th> </tr> <tr> <th>担腫瘍動物発生率(%)</th> <th colspan="2">腫瘍数/匹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 ppm</td> <td>0</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>10 ppm</td> <td>8</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>100 ppm</td> <td>22</td> <td>0.22</td> </tr> </tbody> </table>	皮膚扁平上皮腫瘍			担腫瘍動物発生率(%)	腫瘍数/匹		0 ppm	0	0.00	10 ppm	8	0.08	100 ppm	22	0.22	Chen et al., 2000			
皮膚扁平上皮腫瘍																							
担腫瘍動物発生率(%)	腫瘍数/匹																						
0 ppm	0	0.00																					
10 ppm	8	0.08																					
100 ppm	22	0.22																					
マウス C57BL/6J <i>p53</i> 遺伝 子ノック アウト 型：雄 29-30 匹/ 群 野生型： 雄 30 匹/ 群	経 口 投 与 (飲水)	80 週間	DMA(V) 0、50、200 ppm	<p><i>P53</i> 遺伝子ノックアウト型： 発生頻度(%) 腫瘍数/匹</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>0 ppm</td> <td>48.3</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>50 ppm</td> <td>62.1</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>200 ppm</td> <td>63.3</td> <td>36*</td> </tr> </tbody> </table> <p>野生型： 発生頻度(%) 腫瘍数/匹</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>0 ppm</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>50 ppm</td> <td>30**</td> <td>17*</td> </tr> <tr> <td>200 ppm</td> <td>30**</td> <td>18*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*$P<0.02$、**$P<0.05$ 腫瘍の発生に器官特異性なし</p>	0 ppm	48.3	23	50 ppm	62.1	33	200 ppm	63.3	36*	0 ppm	10	6	50 ppm	30**	17*	200 ppm	30**	18*	Salim et al., 2003
0 ppm	48.3	23																					
50 ppm	62.1	33																					
200 ppm	63.3	36*																					
0 ppm	10	6																					
50 ppm	30**	17*																					
200 ppm	30**	18*																					

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	30 週間	DMA(V) 0、100、200、 400 ppm インシエーターで前 処理	肺腫瘍の発生頻度: 対照群 : 23.5% 100 ppm 群 : 16.7% 200 ppm 群 : 26.7% 肺腫瘍の発生は対照と有意差なし 肺腫瘍のプロモーター作用はみられず。 インシエーターで前処理 : 発がんイニシエーター-N-ビス (2-ヒドロキシプロピル)ニトロサミン の 0.1%溶 液を 1 週間飲水投与した後投与	Seike et al., 2002
ラット F344 雄 20 匹/群	経口 投与 (飲水)	32 週間	DMA(V) 0、2、10、25、 50、100 ppm (BBN を 4 週 間飲水投与 後)	膀胱の病変 <u>BBN DMA(V) 過形成 乳頭腫 がん</u> + 0 14/20(70%) 3/20(15%) 1/20(5%) + 2 13/20(65%) 2/20(10%) 2/20(10%) + 10 14/20(70%) 7/20(35%) 3/20(15%) + 25 18/19(95%) 11/19(58%) 7/19(37%) + 50 20/20(100%) 13/20(65%) 10/20(50%) + 100 20/20(100%) 17/20(85%) 12/20(60%) - 0 0/12 - 0/12 - 100 0/11 - 0/11 下線数値は有意差あり	Wanibuchi et al., 1996
		8 週間	DMA(V) 0、10、25、 100 ppm	走査型電子顕微鏡観察による膀胱上皮の変化 : ・膀胱粘膜の BrdU 標識率の有意な増加 ・DMA(V) による膀胱上皮の細胞増殖の用 量依存性の増加	
ラット F344 雄 36 匹/群	経口 投与 (飲水)	104 週 間	DMA(V) 0、12.5、50、 200 ppm	50、200 ppm 群の膀胱上皮でプロモデオキシウ リジンの標識率が有意に増加 膀胱の病変 <u>DMA(V) 過形成 乳頭腫 移行上皮がん 担腫瘍</u> <u>動物数</u> 0: 0 0 0 0 12.5: 0 0 0 0 50: 12/31(39%)* 2/31(6) 6/31(19) * 8/31(26) * 200: 14/31(45)* 2/31(6) 12/31(39) * 12/31(39)* *有意差あり	Wei et al., 2002
		2 週間	DMA(V) 0、200 ppm	膀胱で 8-OHdG の生成 : 対照群 : 1.21 ± 0.13/10 ⁵ dG 200 ppm : 1.76 ± 0.59/10 ⁵ dG (有意差あり) シクロオキシゲナーゼ-2 が腫瘍組織中に発現	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献															
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	実験① 6 週間 実験② 2週間 実験③ 3週間	(ジエチルニ トロサミン を単回投与 後) DMA(V) 実験① 0、25、50、 100 ppm 実験② 0、10、50 ppm 実験③ 0、100 ppm	実験① 投与3週目に肝臓2/3を部分切除 イニシエーションした場合： 体重：用量依存性に減少(有意差なし) 肝臓相対重量：変化なし 肝臓 GST-P 陽性病巣の数/面積：用量依存性 に増加(25 ppm以上で有意差あり) イニシエーションしなかった場合： 肝臓 GST-P 陽性病巣の数/面積：増加せず 実験② 3週目に肝臓2/3を部分切除 肝臓オルニチンデカルボキシラーゼ活性は有意 に増加(対照: 30.0、10 ppm: 52.0、50 ppm: 49.3 pmol/mg) 実験③ 肝臓 8-OHdG は有意に増加	Wanibuchi et al., 1997															
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	6週間	MMA、 DMA(V)、 TMAO 0、100 ppm (ジエチルニ トロサミン を単回投与 後)	投与3週目に肝臓2/3部分切除 MMA、DMA(V)、TMAO： 肝臓 GST-P 陽性病巣の数/面積：増加 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>対照</td> <td>MMA</td> <td>DMA(V)</td> <td>TMAO</td> </tr> <tr> <td>GST-P 数</td> <td>1.3</td> <td>2.43</td> <td>2.26</td> <td>2.48/cm²</td> </tr> <tr> <td>GST-P 面積</td> <td>0.18</td> <td>0.30</td> <td>0.29</td> <td>0.27</td> </tr> </table> mm ² /cm ² 肝臓 8-OHdG：増加 肝臓ミクロソーム総 P450 量：増加(有意差 なし) 肝臓 CYP 2B1 タンパク量：増加、特に MMA で 著増		対照	MMA	DMA(V)	TMAO	GST-P 数	1.3	2.43	2.26	2.48/cm ²	GST-P 面積	0.18	0.30	0.29	0.27	Nishikawa et al., 2002
	対照	MMA	DMA(V)	TMAO																
GST-P 数	1.3	2.43	2.26	2.48/cm ²																
GST-P 面積	0.18	0.30	0.29	0.27																
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	2年間	TMAO 0、50、200 ppm	87~104週までに死亡または剖検したラット <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>50</td> <td>200 ppm</td> </tr> </table> 肝細胞腺腫 担腫瘍動物数 6/42 10/42 16/45 (%) (14.3) (23.8) (35.6)* 腫瘍数/匹 0.21 0.33 0.53* 肝臓 8-OHdG 0.53 0.627 0.654* PCNA 3.01 5.41 6.11* * P<0.005 PCNA: 増殖細胞核抗原、陽性細胞数/100細胞		0	50	200 ppm	Shen et al., 2003											
	0	50	200 ppm																	

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雄	経口 投与 (飲水)	30週間	DMA(V) 0、50、100、 200、400 ppm、イニシエター -で前処理	膀胱、肝臓、腎臓、甲状腺の腫瘍の増加 前がん病変 腎臓 肝臓 GST-P 陽性巣 DMA(V) 異型尿細管 個数 面積 0 0.46 3.50 0.367 50 0.37 3.37 0.330 100 0.45 6.03* 0.654* 200 1.02* NE NE 400 ppm 1.26* NE NE NE: 肝臓腫瘍のため計測不能 * P<0.005 イニシエター: ジエチルニトロサミン、1,2-ジメチルトラジソン、 N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン、N-メチル -N-ニトロソリア、N-ヒス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロサ ミン	Yamamoto et al., 1995

BBN: N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロサミン、DMA: ジメチルアルシン酸、MMA: モノメチルアル
ソン酸、TMAO: トリメチルアルシンオキシド、8-OHdG: 8-ヒドロキシデオキシグアノシン

表 7-12 ヒ素及びその無機化合物の国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分 類	分 類 基 準
IARC(2005) ヒ素及びヒ素化合物	グループ 1	グループ 1(ヒトに対して発がん性がある)
ACGIH(2005) ヒ素及び無機ヒ素化合物	A1	ヒトに対して発がん性が確認された物質
日本産業衛生学会(2005) ヒ素及びヒ素化合物	第1群	人間に対して発がん性のある物質
U.S. EPA(2005a) ヒ素及び無機ヒ素化合物	グループ A	グループ A(ヒト発がん性物質)
U.S. NTP(2005)	—	2005年現在発がん性について評価していない

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

吸入経路では、ヒ化水素は気体で、三酸化二ヒ素等の場合には粉塵として気道から吸収される。ヒ化水素は血液中に速やかに吸収され、血液中から短時間で消失する。粉塵からの吸収量は主に粒径と溶解性に依存する。水等に溶解したヒ素は容易に消化管から吸収される。皮膚経路によるヒ素の吸収はわずかである。無機ヒ素は胎盤を通過する。

消化管から門脈経路で肝臓に取り込まれたヒ素は効率よくメチル化されるが、他の器官でもメチル化される。重量単位では肝臓が最大のメチル化を行う器官である。

肝細胞に取り込まれたヒ素は、ほとんどの動物で2つの経路で代謝を受ける。一つは、5価から3価への還元反応であり、もう一つは、無機ヒ素がS-アデノシルメチオニンとGSHを用いてモノメチル、ジメチル、トリメチル化代謝物にメチル化される酸化的メチル化反応である。

ラットでは、無機ヒ素は数時間で肝臓や他の器官/組織でDMA(III)にまで代謝され、血中に排出した後、選択的に赤血球に取り込まれるが、赤血球への取り込みはヒトを含む他の動物で少

ない。マーモセット、チンパンジー、モルモットでは、肝臓でのメチル化能がほとんどない。

Asのヒトの尿中排泄の生物学的半減期はおおよそ4日であり、通常5~7日以内に投与量の60~80%が尿中に排泄された。米国の暴露アセスメント調査で、尿中には、DMAが総ヒ素量の65~73%を占めて最も多く、MMAは9~18%、アルセノベタインは14~20%、3価と5価のAsは3~20%であった。トリメチルアルシンオキシドとトリメチルアルシンは、大部分のほ乳動物では非常に稀な代謝物である。AsBeはほ乳動物の体内での生成は確認されていない。

従来、Asのメチル化は、メチル化された5価の代謝物 MMAやDMA がAsより急性毒性や細胞毒性が弱く、細胞成分との反応性も少ないこと、すぐに代謝されてAsより尿中へ排泄しやすいため、解毒機序と説明されていたが、MMA(III)の*in vitro*や*in vivo*試験で亜ヒ酸As(III)より急性の毒性は強く、DMA(V)に発がん性と腫瘍促進作用があること、*in vitro*試験でMMA(III)やDMA(III)が直接的にDNAを損傷して遺伝毒性作用を示すなどの知見が蓄積し、むしろ毒性増強化と発がん物質生成への機序であると指摘されている。三酸化二ヒ素の細胞毒性は、特にアポトーシスを引き起こす作用のために、急性前骨髄球性白血病や多発性骨髄腫の治療薬として利用されている。ヒ素の体内での挙動には種差や個人差があることが知られており、ヒトではメチル化に関与する酵素調節に遺伝子多型が示唆されている。また、栄養状態がヒ素の毒性発現に影響を与えることが知られている。

ヒトでの急性経口暴露の致死量は、2、8、21 g とさまざまであり、1~4 g から 8~16 g のヒ素を経口的に摂取して死に至らなかった症例も報告されている。

急性症状は、経口暴露では、口腔、食道などの粘膜刺激症状に続き、食道の疼痛や嚥下困難、悪心、嘔吐などの急性胃腸症候群が出現する。呼吸は、金属臭、ガーリック臭である。重篤な場合は著明な腹痛、激しい嘔吐、吐血、水様性下痢をきたし、脱水によるショック、血圧下降、筋痙れん、心筋障害、腎障害が出現し、早い場合は、循環不全で24時間以内に死亡する。吸入暴露では、高濃度の場合、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、死亡することもある。ヒ化水素では、急激な進行性血管内溶血がみられ、腹痛、血色素尿、黄疸が現れる。重篤な場合、腎不全を起こし、乏尿、無尿に至る。

慢性症状として最も特異的な所見は、皮膚にみられ、色素沈着・脱出、手掌や足底部の過角化症、ポーエン病などがある。血管系では、末梢血管の炎症があり、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烏脚病は、ヒ素による末梢血管の障害の結果と考えられている。また、高血圧、糖尿病が誘発される可能性がある。神経毒性は明確でない。

非腫瘍性病変として、吸入経路では NOAEL 等を導出できる適切な報告はないが、経口暴露では皮膚病変を基にした NOAEL が求められており、米国 EPA (2005a) および ATSDR (2005) は台湾での横断研究から色素沈着と角化症の増加を指標にして、NOAEC を $9 \mu\text{g/L}$ (換算値 NOAEL $0.8 \mu\text{g/kg/日}$) と判断している。米国 Cal EPA (2004) は台湾北東部の横断研究でみられた脳血管系障害の結果から、累積暴露量の1%有効量 (LED₀₁) (NOAEL 相当) を $3.0 \text{ (mg/L)} \cdot \text{年}$ としている。

腫瘍性の病変では、吸入経路では、呼吸器がん、膀胱・尿路系がんがみられている。米国ワシントン州の Tacoma 銅製錬所でのコホート研究で得られた呼吸器がんの SMR は累積暴露量 $0.75 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 以上から増加しており、Anaconda、Ronnskar 銅製錬所での研究も同様な傾向を

示している。産業衛生学会 (2000) は Tacoma 銅製錬所でのコホート研究のデータから、累積暴露量を基にした 40 年間の労働年数の呼吸器過剰死亡リスクを、 10^{-3} に対して $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と提案している。経口暴露では、ヒ素を高濃度に含む飲料水について台湾、チリ、日本、米国等での疫学研究が多数あり、皮膚、膀胱、尿路系、腎臓、肺、肝臓、消化器系等の多臓器にがんの有意な増加が報告されている。チリの症例対照研究で飲料水濃度 $30\sim 49 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上でヒ素による肺がん患者のオッズ比の増加、台湾のコホート研究で膀胱がんの罹患率が $100 \mu\text{g}/\text{L}$ 超で増加しているように濃度と発がんの相関性は明確である。米国 EPA (2001) は水道水基準の最大汚染濃度 (MCL) を、台湾での疫学的知見に基づいて $10 \mu\text{g}/\text{L}$ とし、2006 年に $10 \mu\text{g}/\text{L}$ としている。米国で低濃度では膀胱、肺、皮膚がんの増加の証拠は見つかっていない、台湾のヒ素汚染地域の膀胱がん死亡率は低濃度の浅い井戸の濃度には依存しない、井戸水中の特定の汚染物、例えばフミン酸、蛍光物質、かび毒等との共同で作用しているとする報告もある。さらに、無機ヒ素は DNA に直接作用する物質ではないものの、高タンパク質摂取、栄養状態や民族による感受性の差異、紫外線による皮膚がんの誘導、セレン等の環境中にある化学物質による影響など種々の要素の修飾を受け、無機ヒ素の発がんメカニズムも単独ではなく共同発がん物質として関与している可能性も論議されている。なお、WHO (2003, 2004) は暫定ガイドライン値として $10 \mu\text{g}/\text{L}$ を維持している。

ヒ素のヒトへの生殖毒性は、長期的なヒ素の飲用は自然流産と死産のリスクの増加が認められたが、一般的に器官形成期の母親の暴露量と交絡因子の管理が正確でなく、明確な一致点はない。胎児には母体から経胎盤的に有機のヒ素として移行する。母乳からの移行は少ない。

ヒ素に暴露されたヒトの末梢血リンパ球や尿路上皮細胞で、小核、染色体異常、姉妹染色分体交換の頻度が増加した。ヒ素はヒトに染色体異常誘発作用を示すが、点突然変異を引き起こす作用は弱く、DNA に直接作用する物質ではないと考えられた。

As の実験動物に対する影響を以下に示す。

三酸化二ヒ素の経口経路の LD_{50} はマウスで $26\sim 39 \text{ mg As}/\text{kg}$ 、ラットでは $15 \text{ mg As}/\text{kg}\sim 293 \text{ mg As}/\text{kg}$ である。その他の物質のラットにおける経口経路の LD_{50} として、ヒ酸カルシウムは $53 \text{ mg As}/\text{kg}$ 、亜ヒ酸ナトリウムは $24 \text{ mg As}/\text{kg}$ 、ヒ酸鉛は $231 \text{ mg As}/\text{kg}$ である。ヒ化水素の吸入暴露の LC_{50} は、マウスで $250 \text{ mg}/\text{m}^3$ (10 分)、ラットで $390 \text{ mg}/\text{m}^3$ (10 分) である。ヒ酸カルシウム、ヒ酸鉛の雌ラットでの経皮投与の LD_{50} は、それぞれ $400 \text{ mg As}/\text{kg}$ 超、 $500 \text{ mg As}/\text{kg}$ 超である。三酸化二ヒ素の急性経口毒性の症状は、痙攣、吐気、消化管出血である。ヒ化水素の動物における急性吸入毒性は主に溶血作用であり、*in vitro* でも溶血を誘発する。

調査した範囲内では、ヒ素及び As の実験動物に対する眼及び皮膚の刺激性に関する試験報告は得られていない。

ヒ酸ナトリウムと亜ヒ酸ナトリウムは、モルモットを用いたマキシマイゼーション試験で皮膚感作性を示さなかった。

無機ヒ素の反復投与毒性試験での標的器官/組織は、経口経路では肝臓、腎臓、免疫系、神経系及び精巣、ヒ化水素の吸入暴露では血液系が標的であった。

経口投与における最小の N(L)OAEL として、マウスにヒ酸二ナトリウムを 28 日間飲水投与

した試験で、肝細胞空胞変性を指標にして LOAEL は 0.014 mg As/L (3 μ g As/kg/日) である。吸入による反復暴露試験はヒ化水素で実施されており、その LOAEL はマウスに 12 週間吸入暴露した時の造血系への影響を指標として、またラットに 13 週間吸入暴露したときの貧血を指標にして 0.025 ppm (0.08 mg As/m³) である。

生殖・発生毒性試験では、Asはマウス、ラット、ハムスターの単回腹腔内投与およびマウスの単回経口投与で催奇形性を示し、As(III)はAs(V)より催奇形性は強く、腹腔内投与の方が経口投与より催奇形性は強かった。奇形の主な特徴は頭軸癒合不全 (cephalic axial dysraphic disorders) と神経管奇形であり、それぞれ頭部神経ヒダの閉鎖不全と部分閉鎖である。その他の奇形は、癒合肋骨、小肢症、顔面奇形、小眼球、無眼球がみられた。また、マウスの精子及び卵の形成過程に影響がみられており、脳への影響も示唆されている。反復投与では、ラットに三酸化二ヒ素を、交配前14日間及び交配期間を通して妊娠19日目まで経口投与した試験で、母動物の肝臓重量を指標にして母動物毒性のNOAELは2.5 mg/kg/日 (1.9 mg As/kg/日)、胎児では体重及び化骨遅延等を指標にして発生毒性のNOAELは5 mg/kg/日 (3.8 mg As/kg/日) であった。吸入暴露では、マウスとラットにヒ化水素を妊娠6日目から15日目まで6時間/日、吸入暴露し、マウスは妊娠17日目、ラットは妊娠20日目に帝王切開した試験で、マウスとラットのヒ化水素の母動物毒性のNOAELは共に脾臓の腫大を指標にして0.5 ppm (1.6 mg As/m³) であり、発生毒性のNOAELは共に2.5 ppm (7.8 mg As/m³) 超であった。

Asは、*in vitro*でのDNA損傷試験で陰性、大腸菌とCHO細胞・胚細胞を用いた突然変異試験で陰性を示したが、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では陽性であった。染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、形質転換試験ではいずれも陽性を示した。*in vivo*では MutaTMマウスを用いた突然変異試験では陰性であったが、コメットアッセイ、染色体異常試験、小核試験では陽性であった。マウスを用いた優性致死試験においては生殖細胞への影響はみられなかった。全体として、As(V)はAs(III)より遺伝毒性は弱い。これらの結果からAsは点突然変異を誘発せず、直接的な遺伝毒性物質ではないが、染色体単位で遺伝毒性を引き起こす遺伝毒性物質であり、紫外線との組み合わせで相乗的な作用を持つ変異原補助物質である。一方、5価の有機ヒ素化合物では、いずれの試験でも弱い陽性か陰性を示したが、3価ではコメットアッセイで強いDNA損傷性がみられた。

発がん性に関する動物試験で、亜ヒ酸ナトリウムでは、ヘアレスマウスに飲水投与で紫外線を背部に照射(3回/週)した試験で、皮膚扁平上皮がんがヒ素濃度の増加と共に直線的に増加した。また、トランスジェニックマウスでは皮膚の扁平上皮乳頭腫の出現頻度が有意に高まった。妊娠マウスに投与した試験では、マウスの児に経胎盤性の肝細胞がん、副腎のがん、卵巣・子宮の腫瘍、及び肺がんの高頻度の発生がみられた。シリアンハムスターにヒ化カルシウムを気管内投与した試験では、肺腫瘍がみられている。一方、有機のヒ素化合物では、マウスにDMAを飲水投与して肺がんを認め、DMAの単独あるいはプロモーター、プログレッサーとしての作用がみられている。DMAとUV照射との組み合わせでは、マウスの皮膚に腫瘍発生の有意な増加が観察され、トランスジェニックマウスではDMA(V)による皮膚腫瘍のプロモーション作用が認められた。*p53*ノックアウトマウスでは、DMA(V)の飲水投与で自然発生腫瘍(全身腫瘍)の発生に用量依存性がみられた。ラットでは、DMA(V)が単独で膀胱腫瘍を引き起こし、

膀胱、肺、肝臓、腎臓、甲状腺のがんにはプロモーション作用が認められた。MMA、TMAOも肝臓のGST-P陽性巣の数及び面積を増加させ、肝臓の発がんのプロモーターであること、またTMAOは単独でも肝細胞腺腫の増加を引き起こしている。

IARCは、ヒ素及びヒ素化合物をグループ1(ヒトに対して発がん性がある物質)に分類している。

文 献 (文献検索時期 : 2005 年 4 月¹⁾)

- Abernathy, C.O., Marcus, W., Chen, C., Gibb, H. and White, P. (1989) Office of Drinking Water, Office of Research and Development, U.S. EPA. Memorandum to O. Cook, Office of Drinking Water, U.S. EPA and P. Preuss, Office of Regulatory Support and Scientific Management, U.S. EPA. Report on Arsenic (As) Work Group Meetings. February 23.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2003) Arsenic, elemental and inorganic compounds (except arsine). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 7th ed. Cincinnati, OH.
- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2005) TLVs and BEIs.
- Ahmad, S.A., Sayed, M.H., Barua, S., Khan, M.H., Faruquee, M.H., Jalil, A., Hadi, S.A. and Talukder, H.K. (2001) Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes. *Environ. Health Perspect.*, **109**, 629–631. (大村, 2002 から引用)
- Amodei, M., and Azzoni, R. (1991) Effects of some pollutants on the filtration rate of *mytilus*. *Mar. Pollut. Bull.* **7**, 228–231. Use of *Daphnia magna* in Detecting Drinking Water Emergencies (Uso di *Daphnia magna* nel Controllo Idropota-Bile d'Emergenza). *Quad. Ist. Ric. Acque*, **93**, 1–10 (イタリア語) (要約英語) (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Andreae, M.O. and Andreae, T.W. (1989) Dissolved arsenic species in the schelde estuary and watershed, Belgium. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, **29**, 421–433.
- Anthonisen, P., Nielsen, B., Pedersen, K. and Raaschou, F. (1968) Clinical picture and treatment in arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Suppl.*, **496**, 14–22. (IPCS, 2002 から引用)
- Aposhian, H.V., Gurzau, E.S., Le, X.C., Gurzau, A., Healy, S.M., Lu, X., Ma, M., Yip, L., Zakharyan, R.A., Maiorino, R.M., Dart, R.C., Tircus, M.G., Gonzalez-Ramirez, D., Morgan, D.L., Avram, D. and Aposhian, M.M. (2000) Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 693–697. (US EPA, 2005d から引用)
- Aposhian, H.V., Zakharyan, R.A., Avram, M.D., Sampayo-Reyes, A. and Wollenberg, M.L. (2004) A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 327–335.
- Apostoli, P., Alessio, L., Romeo, L., Buchet, J.P. and Leone, R. (1997) Metabolism of arsenic after acute occupational arsine intoxication. *J. Toxicol. Environ. Health*, **52**, 331–342. (日本産業衛生学会, 2000; Cal EPA, 2004; USEPA SAB,2006 から引用)
- Armstrong, B.K., McNulty, J.C., Levitt, L.J., Williams, K.A. and Hobbs, M.S.T. (1979) Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer. *Br. J. Ind. Med.*, **36**, 199–205. (IPCS, 2001 から引用)
- Aschengrau, A., Zierler, S. and Cohen, A. (1989) Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, **44**, 283–290. (IPCS, 2001 ; 大村, 2002 から引用)
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2000) Toxicological Profile for Arsenic.
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2005) Draft Toxicological profile for arsenic. Atlanta, GA. (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html>から引用)
- Baker, M.D., Wong, P.T.S., Chau, Y.K., Mayfield, C.I. and Inniss, W.E. (1983) Methylation of arsenic by freshwater green algae. *Can. J. Fish. Aqua. Sci.*, **40**, 1254–1257. (益田, 2000 から引用)
- Basu, A., Ghosh, P., Das, J.K., Banerjee, A., Ray, K. and Giri, A.K. (2004) Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **13**, 820–827.
- Basu, A., Som, A., Ghoshal, S., Mondal, L., Chaubey, R.C., Bhilwade, H.N., Rahman, M.M. and Giri, A.K. (2005) Assessment of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of individuals susceptible to arsenic induced toxicity in West Bengal, India. *Toxicol. Lett.*, **159**, 100–112.
- Bates, M.N., Smith, A.H. and Cantor, K.P. (1995) Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 523–530. (IPCS, 2001; Schoen, 2004 から引用)
- Baxley, M.N., Hood, R.D., Vedel, G.C., Harrison, W.P. and Szczech, G.M. (1981) Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **26**, 749–756.
- Bencko, V. (1972) Oxygen consumption by mouse liver homogenate drinking water arsenic exposure. *J. Hyg. Epidem. Microbiol. Immunol.*, **6**, 42–46.
- Bencko, V., Rossner, P., Havrankova, H., Puzanova, A. and Tucek, M. (1978) Effects of the combined action of selenium

¹⁾データベースの検索を 2005 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- & arsenic on mice versus suspension culture of mice fibroblasts. In: Fours, J.R., Gut, I. eds. Industrial and environmental xenobiotics. *In vitro* versus *in vivo* biotransformation and toxicity. Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 312–316. (IPCS, 2001 から引用)
- Benramdane, L., Accominotti, M., Fanton, L., Malicier, D. and Vallon, J.-J. (1999) Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning: a case report. *Clin. Chem.*, **45**, 301–306.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic Toxicology of Trace Elements of Coal and Fly Ash. In: J.H.Thorp and J.W.Gibbons (Eds.), *Dep.Energy Symp.Ser., Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, Augusta, GA, **48**, 219–240.
- Birge, W.J. (1978) Aquatic toxicology of trace elements of coal and fly ash. In: Thorp, J.H. and Gibbons, J.W. Eds., *Energy and Environmental Stress in Aquatic Systems*, *Dep. Energy Symp. Ser.* 48, pp. 219–240, Augusta.
- Birge, W.J. and Roberts, O.W. (1976) Toxicity of metal to chick embryo. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **16**, 319–324.
- Biswas, S., Talukder, G. and Sharma, A. (1999) Prevention of cytotoxic effects of arsenic by short-term dietary supplementation with selenium in mice *in vivo*. *Mutat. Res.*, **441**, 155–160.
- Blair, P.C., Thompson, M.B., Bechtold, M., Wilson, R.E., Moorman, M.P. and Fowler, B.A. (1990a) Evidence for oxidative damage to red blood cells in mice induced by arsine gas. *Toxicology*, **63**, 25–34.
- Blair, P.C., Thompson, M.B., Morrissey, R.E., Moorman, M.P., Sloane, R.A. and Fowler, B.A. (1990b) Comparative toxicity of arsine gas in B6C3F₁ mice, Fischer 344 rat, and Syrian golden hamsters: system organ studies and comparison of clinical indices of exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **14**, 776–787.
- Blakley, B.R., Sisodia, C.S. and Mukkur, T.K. (1980) The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 245–254.
- Blesinger, K.E. and Christensen, G.M. (1972) Effects of various metals on survival, growth, reproduction and metabolism of *Daphnia magna*. *J. Fish Res. Board Can.*, **29**, 1691–1700.
- Bogdanicka, T. (1988) [Clinical toxicology.] Warsaw, Panstwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, pp. 393–394. (ポーランド語) (IPCS, 2002 から引用)
- Bollinger, C.T., van Zijl, P. and Louw, J.A. (1992) Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration*, **59**, 57–61. IPCS, 2001
- Borzsonyi, M., Bereczky, A., Rudnai, P., Csanady, M. and Horvath, A. (1992) Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in Southeast Hungary. *Arch. Toxicol.*, **66**, 77–78. (IPCS, 2001; 大村, 2002 から)
- Bouche, M.B., Brun, P., Gal, J.Y. and Rida, A. (1987) Lethal concentrations of heavy metals in tissue of earthworms. 1st and 2nd interim reports. (DAJA 45-87-C-0013). NTIS report No. AD-A-191-092 and AD-A191-093. Montpellier University, France.
- Bringmann, G. (1978) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen I. Bakterienfressende Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **11**, 210–215.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1976) Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). *Gwf-wasser/abwasser*, **117**, 410–413.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977a) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 87–98.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1977b) Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien *Daphnia magna*. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **10**, 161–166.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1978) Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **50**, 45–60.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Ptozoen II. Bakterienfressende Ciliaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **1**, 26–31.
- Bringmann, G. and Kuhn, R. (1982) Ergebnisse der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen *Daphnia magna* in einem weiterentwickelten standardisierten Testverfahren. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **15**, 1–6.
- Bringmann, G., Kuhn, R. and Winter, A. (1980) Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Protozoen III. Saprozoische Flagellaten. *Z. Wasser Abwasser Forsch.*, **13**, 170–173.
- Brouwer, O.F., Okenhout, W., Edelbroek, P.M., de Kom, J.F.M., de Wolff, F.A. and Peters, A.C.B. (1992) Increased neurotoxicity of arsenic in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **94**, 307–310. (IPCS, 2001 から引用)
- Brown, K.G. and Ross, G.L. (2002) Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **36**, 162–174.
- Buchancova, J., Klimentova, G., Knizkova, M., Mesko, D., Galikova, E., Kubik, J., Fabianova, E. and Jakubis, M. (1998)

- Health status of workers of a thermal power station exposed for prolonged periods to arsenic and other elements from fuel. *Cent. Eur. J. Public Health*, **6**, 29–36. (IPCS, 2001 から引用)
- Buchet J.P. and Lauwerys R. (1985) Study of inorganic arsenic methylation by rat liver *in vitro*: relevance for the interpretation of observations in man. *Arch. Toxicol.*, **57**, 125–129. (Cal EPA2004 (吉田ら, 2004 から引用)
- Buchet J.P. and Lauwerys, R. (1988) Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 3149–3153. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Buchet, J. P. and Lison, D. (1998) Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int. Arch. Environ. Health*, **71**, 125–130.
- Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1987) Study of factors influencing the *in vivo* methylation of inorganic arsenic in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **91**, 65–74. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Buchet, J.P., Apostoli, P. and Lison, D. (1998) Arsenobetaine is not a major metabolite of arsine gas in the rat. *Arch. Toxicol.*, **72**, 706–710. (IPCS, 2002 から引用)
- Buchet, J.P., Geubel, A., Pauwels, S., Mahieu, P. and Lauwerys, R. (1984) The influence of liver disease on the methylation of arsenite in humans. *Arch. Toxicol.*, **55**, 151–154.
- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H. (1981a) Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium meta arsenite by volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **48**, 111–118. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005cから引用)
- Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Roels, H. (1981b) Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **48**, 71–79. (Cal EPA, 2004 ; EPA, 2005c ; USEPA SAB, 2006から引用)
- Burns, F.J., Uddin, A.N., Wu, F., Nadas, A. and Rossman, T.G. (2004) Arsenic-induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose–response study. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 599–603.
- Cal EPA, California Environmental Protection Agency (2004) Public health goals for chemicals in drinking water. (<http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/asfinal.pdf> から引用)
- Calabrese, A., Collier, R.S., Nelson, D.A. and MacInnes, J.R. (1973) The Toxicity of heavy metals to embryos of the American oyster *Crassostrea virginica*. *Mar. Biol.*, **18**, 162–166.
- Call, D.J., Brooke, L.T. Ahmad, N. and Richter, J.E. (1983) Toxicity and metabolism studies with EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms. EPA 600/3-83-095, U.S.EPA, Duluth, MN :120 p.(U.S.NTIS PB83-263665).
- Callahan, M.A., Slimak, M.W., Gabel, N.W., May, I.P., Fowler, C.F., Freed, J.R., Jennings, P., Durfee, R.L., Whitmore, F.C., Maestri, B., Mabey, W.R., Holt, B.R. and Gould, C. (1979) Water-related environmental fate of 129 priority pollutants. Vol I. Introduction and technical background, metals and inorganics, pesticides and PCBs. EPA-440/4-79-029a. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water Planning and Standards. (IPCS 2001 から引用)
- Cardwell, R.D., Foreman, D.G. TPayne, .R. and Wilbur, D.J. (1976) Acute toxicity of selected Toxicants to six species of fish. EPA-600/3-76-008, U.S.EPA, Duluth, MN: 125 p.(Publ in Part As 2149).
- Carmignani, M., Boscolo, P. and Iannaccone, A. (1983) Effects of chronic exposure to arsenate on the cardiovascular function of rats. *Br. J. Ind. Med.*, **40**, 280–284.
- Carpenter, S.J. (1987) Developmental analysis of cephalic axial dysraphic disorders in arsenic-treated hamster embryos. *Anat. Embryol.*, **176**, 345–365.
- Cebrian, M.E., Albores, A., Aguilar, M. and Blakely, E. (1983) Chronic arsenic poisoning in the North of Mexico. *Human Toxicol.*, **2**, 121–133. (IPCS, 2001 から引用)
- Charbonneau, S.M., Spencer, K., Bryce, F. and Sandi, E. (1978) Arsenic excretion by monkeys dosed with arsenic-containing fish or with inorganic arsenic. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **20**, 470–477.
- Chattopadhyay, S., Bhaumik, S., Nag Chaudhury, A. and Das Gupta, S. (2002) Arsenic induced changes in growth development and apoptosis in neonatal and adult brain cells *in vivo* and in tissue culture. *Toxicol. Lett.*, **128**, 73–84. (Wang et al., 2006 から引用)
- Chattopadhyay, S., Pal (Ghosh), S., Ghosh, D. and Debnath, J. (2003) Effect of dietary co-administration of sodium selenite on sodium arsenite-induced ovarian and uterine disorders in mature albino rats. *Toxicol. Sci.*, **75**, 412–422.
- Chen, C.J. and Wang, C.J. (1990) Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res.*, **50**, 5470–5474. (IPCS, 2001 から引用)
- Chen, C.J., Chen, C.W., Wu, M.M. and Kuo, T.L. (1992) Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br. J. Cancer*, **66**, 888–892.
- Chen, C.J., Chiou, H.Y., Chiang, M.H., Lin, L.J. and Tai, T.Y. (1996) Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **16**, 504–510.

- Chen, C.J., Chuang, Y.C., Lin, T.M. and Wu, H.Y. (1985) Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res.*, **45**, 5895–5899.
- Chen, C.J., Chuang, Y.C., You, S.L., Lin, T.M. and Wu, H.Y. (1986) A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br. J. Cancer*, **53**, 399–405. (IPCS, 2001 から引用)
- Chen, C.J., Hsueh, Y.M., Lai, M.S., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Wu, M.M., Kuo, T.L. and Tai, T.Y. (1995) Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension*, **25**, 53–60.
- Chen, C.J., Wu, M.M., Lee, S.S., Wang, J.D., Cheng, S.H. and Wu, H.Y. (1988) Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk-factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, **8**, 452–460.
- Chen, F., Chen, W. and Dai, S. (1994) Toxicities of four arsenic species to *Scenedesmus obliquus* and influence of phosphate on inorganic arsenic toxicities. *Toxicol. Environ. Chem.*, **41**, 1–7.
- Chen, G.Q., Shi, X.G., Xiong, S.M., Zhu, J., Cai, X., Han, Z.G., Ni, J.H., Shi, G.Y., Jia, P.M., Liu, M.M., He, K.L., Niu, C., Ma, J., Zhang, P., Zhang, T.D., Paul, P., Naoe, T., Kitamura, K., Miller, W., Waxman, S., Wang, Z.Y., de The, H., Chen, S.J. and Chen, Z. (1997) Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood*, **89**, 3345–3353.
- Chen, Y., Megosh, L.C., Gilmour, S.K., Sawicki, J.A. and O'Brien, T.G. (2000) K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol. Lett.*, **116**, 27–35.
- Chen, Y.C., Guo, Y.L., Su, H.J., Hsueh, Y.M., Smith, T.J., Ryan, L.M., Lee, M.S., Chao, S.C., Lee, J.Y.Y. and Christiani, D.C. (2003a) Arsenic methylation and skin cancer risk in southwestern Taiwan. *J. Occup. Environ. Med.*, **45**, 241–248.
- Chen, Y.C., Su, H.J., Guo, Y.L., Hsueh, Y.M., Smith, T.J., Ryan, L.M., Lee, M.S. and Christiani, D.C. (2003b) Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Causes Control*, **14**, 303–310.
- Chiang, H.S., Guo, H.R., Hong, C.L., Lin, S.M. and Lee, E.F. (1993) The incidence of bladder cancer in the blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br. J. Urol.*, **71**, 274–278. (IPCS, 2001 から引用)
- Chinoy, N.J., Tewari, K. and Jhala, D.D. (2004) Fluoride and/or Arsenic toxicity in mice testis with formation of giant cells and subsequent recovery by some antidotes. *Fluoride*, **37**, 172–184.
- Chiou, H.Y., Chiou, S.T., Hsu, Y.H., Tseng, C.H., Wei, M.L. and Chen, C.J. (2001) Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in Northeastern Taiwan. *Am. J. Epidemiol.*, **153**, 411–418.
- Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsieh, L.L., Hsu, L.I., Hsu, Y.H., Hsieh, F.I., Wei, M.L., Chen, H.C., Yang, H.T., Leu, L.C., Chu, T.H., Chen-Wu, C., Yang, M.H. and Chen, C.J. (1997a) Arsenic methylation capacity, body retention, and null genotypes of glutathione S-transferase M1 and T1 among current arsenic-exposed residents in Taiwan. *Mutat. Res.*, **386**, 197–297. (Cal EPA, 2004から引用)
- Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Liaw, K.F., Horng, S.F., Chiang, M.H., Pu, Y.S., Lin, J.S.N., Huang, C.H. and Chen, C.J. (1995) Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res.*, **55**, 1296–1300. (IPCS, 2001 から引用)
- Chiou, H.Y., Huang, W.I., Su, C.L., Chang, S.F., Hsu, Y.H. and Chen, C.J. (1997b) Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke*, **28**, 1717–1723.
- Civantos, D.P., Lopez, Rodriguez, A., Aguado-Borrucey, J.M. and Julia Narvaez, J.A. (1995) Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. *Chest*, **108**, 1774–1775. (IPCS, 2002 から引用)
- Concha, G., Nermell, B. and Vahter, M. (1998c) Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in northern Argentina. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 355–359.
- Concha, G., Vogler, G., Lezeano, D., Nermell, B. and Vahter, M. (1998a) Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol. Sci.*, **44**, 185–190. (IPCS, 2001 ; 大村, 2002 から引用)
- Concha, G., Vogler, G., Nermell, B. and Vahter, M. (1998b) Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **71**, 42–46.
- Concha, G., Vogler, G., Nermell, B. and Vahter, M. (2002) Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **75**, 576–580.
- Conner, E.A., Yamauchi, H. and Fowler, B.A. (1995) Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem. Biol. Interact.*, **96**, 273–285.
- Creclius, E.A. (1977) Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 147–150.
- Csanaky, I. and Gregus, Z. (2002) Species variations in the biliary and urinary excretion of arsenate, arsenite and their metabolites. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **131**, 355–365. (Csanaky and Gregus, 2005 から引用)
- Csanaky, I. and Gregus, Z. (2005) Role of glutathione in reduction of arsenate and of γ -glutamyltranspeptidase in

- disposition of arsenite in rats. *Toxicology*, **207**, 91–104.
- Cui, X., Kobayashi, Y., Hayakawa, T. and Hirano, S. (2004) Arsenic speciation in bile and urine following oral and intravenous exposure to inorganic and organic arsenics in rats. *Toxicol. Sci.*, **82**, 478–487.
- Cullen, W.R. and Reimer, K.J. (1989) Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.*, **89**, 713–764. (IARC, 2004 から引用)
- Cuzick, J., Sasienski, P. and Evans, S. (1992) Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.*, **136**, 417–421. (IPCS, 2001 から引用)
- Dang, H.S., Jaiswal, D.D. and Somasundaram, S. (1983) Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci. Total Environ.*, **29**, 171–175. (IARC, 2004 から引用)
- De Foe, D.L. (1982) Arsenic (V) Test results. U.S. EPA, Duluth, MN (Memo to R.L. Spehar, U.S. EPA, Duluth, MN) (U.S. EPA, 1984 から引用)
- De Palma, A.E. (1969) Arsenic intoxication in a chemical plant. Report of three cases. *J. Occup. Med.*, **11**, 582–587. (IPCS, 2002 から引用)
- DeSesso, J.M. (2001) Teratogen update: inorganic arsenic. *Teratology*, **63**, 170–173.
- Dean, J.A. (1999) *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed., McGraw-Hill, Inc., New York, NY.
- Deknudt, G., Leonard, A., Arany, J., Jenar-Du Buisson, G. and Delavignette, E. (1986) *In vivo* studies in male mice on the mutagenic effects of inorganic arsenic. *Mutagenesis*, **1**, 33–39. (IARC, 2004 から引用)
- Delnomdedieu, M., Basti, M.M., Otvos, J.D. and Thomas, D.J. (1993) Transfer of arsenite from glutathione to dithiols: a model of interaction. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 598–602. (IARC, 2004 から引用)
- Done, A.K. and Peart, A.J. (1971) Acute toxicities of arsenical herbicides. *Clin. Toxicol.*, **4**, 343–355. (IPCS, 2001 から引用)
- Dopp, E., Hartmann, L.M., Florea, A.-M., von Recklinghausen, U., Pieper, R., Shokouhi, B., Rettenmeier, A.W., Hirner, A.V. and Obe, G. (2004) Uptake of inorganic and organic derivatives of arsenic associated with induced cytotoxic and genotoxic effects in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **201**, 156–165.
- Dopp, E., Hartmann, L.M., von Recklinghausen, U., Florea, A.M., Rabieh, S., Zimmermann, U., Shokouhi, B., Yadav, S., Hirner, A.V. and Rettenmeier, A.W. (2005) Forced uptake of trivalent and pentavalent methylated and inorganic arsenic and its cyto-/genotoxicity in fibroblasts and hepatoma cells. *Toxicol. Sci.*, **87**, 46–56.
- Dulout, F.N., Grill, C.A., Seoane, A.I., Maderna, C.R., Nilsson, R., Vahter, M., Darroudi, F. and Natarajan, A.T. (1996) Chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes from native Andean women and children from Northwestern Argentina exposed to arsenic in drinking water. *Mutat. Res.*, **370**, 151–158. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)
- Dutkiewicz, T. (1977) Experimental studies on arsenic absorption routes in rats. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 173–177.
- Dwyer, F.J., Burch, S.A., Ingersoll, C.G. and Hunn, J.B. (1992) Toxicity of trace element and salinity mixtures to striped bass (*Morone saxatilis*) and *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*, **11**, 513–520.
- Eastmond, D.A. and Tucker, J.D. (1989) Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environ. Mol. Mutagen.*, **13**, 34–43. (IARC, 2004 から引用)
- Ehrlich, H.L. (1964) Bacterial oxidation of arsenopyrite and enargite. *Economic Geol.*, **59**, 1306–1312.
- Engel, R. and Smith, A. (1994) Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch. Environ. Health*, **49**, 418–427. (IPCS, 2001 から引用)
- Engstrom, K.S., Broberg, K., Concha, G., Nermell, B., Warholm, M. and Vahter, M. (2007) Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina. *Environ. Health Perspect.*, **115**, 599–605.
- Enserink, E.L., Maas-Diepeveen, J.L. and Van Leeuwen, C.J. (1991) Combined effects of metals; an ecotoxicological evaluation. *Water Res.*, **25**, 679–687.
- Enterline, P.E. and Marsh, G.M. (1982) Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am. J. Epidemiol.*, **116**, 895–911.
- Enterline, P.E., Day, R. and Marsh, G.M. (1995) Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 28–32.
- Enterline, P.E., Marsh, G.M., Esmen, N.A., Henderson, V.L., Callahan, C.M. and Paik, M. (1987) Some effects of cigarette smoking, arsenic, and SO₂ on mortality among US copper smelter workers. *J. Occup. Med.*, **29**, 831–841. (IPCS, 2001 から引用)
- Evens, A.M., Tallman, M.S. and Gartenhaus, R.B. (2004) The potential of arsenic trioxide in the treatment of malignant disease: past, present, and future. *Leuk. Res.*, **28**, 891–900.
- Feldman, R.G., Niles, C.A., Kelly-Hayes, M., Sax, D.S., Dixon, W.J., Thompson, D.J. and Landau, E. (1979) Peripheral neuropathy in arsenic smelter workers. *Neurology*, **29**, 939–944. (IPCS, 2001 から引用)
- Ferm, V.H. and Hanlon, D.P. (1985) Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environ. Res.*, **37**, 425–432.

- Ferreccio, C., Gonzalez, C., Milosavjevic, V., Marshall, G., Sancha, A.M. and Smith, A.H. (2000) Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, **11**, 673–679.
- Fesmire, F.M., Schauben, J.L. and Roberge, R.J. (1988) Survival following massive arsenic ingestion. *Am. J. Emerg. Med.*, **6**, 602–606. (IPCS, 2002 から引用)
- Fincher, R.M.E. and Koerker, R.M. (1987) Long term survival in acute arsenic encephalopathy follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am. J. Med.*, **82**, 549–552. (IPCS, 2002 から引用)
- Fowler, B.A., and Weissberg, J.B. (1974) Arsine poisoning. *New England J. Med.*, **291**, 1171–1174. (IPCS, 2002 から引用)
- Frank, G. (1976) Neurologische und psychiatrische Folgesymptome bei akuter Arsen-Wasserstoff-Vergiftung. *J. Neurol.*, **213**, 59–70. (IPCS, 2002 から引用)
- Franke, K.W. and Moxon, A.L. (1936) A comparison of the minimum fatal doses of selenium, tellurium, arsenic and vanadium. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **58**, 454–459. (IPCS, 2001 から引用)
- Freeman, G.B., Schoof, R.A., Ruby, M.V., Davis, A.O., Dill, J.A. Liao, S.C., Lapin, C.A. and Bergstrom, P.D. (1995) Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in Cynomolgus monkeys. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **28**, 215–222. (Cal EPA, 2004 から引用)
- FSA, Food Standards Agency (2004) Agency advises against eating hijiki seaweed. (<http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijiki>から引用)
- Fukushima, S., Morimura, K., Wanibuchi, H., Kinoshita, A. and Salim, E.I. (2005) Current and emerging challenges in toxicopathology: carcinogenic threshold of phenobarbital and proof of arsenic carcinogenicity using rat medium-term bioassays for carcinogens. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **207**, S225–S229.
- Gaines, T.B. (1960) The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **2**, 88–99. (IPCS, 2001 から引用)
- Gebel, T. (1998) Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony. *Mutat. Res.*, **412**, 213–218. (IARC, 2004 から引用)
- Gebel, T., Christensen, S. and Dunkelberg, H. (1997) Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. *Anticancer Res.*, **17**, 2603–2607. (IARC, 2004 から引用)
- Gebel, T.W. (2001) Genotoxicity of arsenical compounds. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **203**, 249–262.
- Georis, B., Cardenas, A., Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1990) Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. *Toxicology*, **63**, 73–84. (IPCS, 2001 から引用)
- Geubel, A.P., Mairlot, M.C., Buchet, J.P., Dive, C. and Lauwerys, R. (1988) Abnormal methylation capacity in human liver cirrhosis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, **8**, 117–122. (Vahter, 2002 から引用)
- Giddings, J.M. and Eddlemon, G.K. (1977) The effects of microcosm size and substrate type on aquatic microcosm behavior and arsenic transport. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.*, **6**, 491–505.
- Gong, Z., Lu, X., Cullen, W.R. and Le, X.C. (2001) Unstable trivalent arsenic metabolites, monomethylarsonous acid and dimethylarsinous acid. *J. Anal. At. Spectrom.*, **16**, 1409–1413.
- Gonsebatt, M.E., Vega, L., Montero, R., Garcia-Vargas, G., Del Razo, L.M., Albores, A., Cebrian, M.E. and Ostrosky-Wegman, P. (1994) Lymphocyte replicating ability in individuals exposed to arsenic via drinking water. *Mutat. Res.*, **313**, 293–299. (IPCS, 2001 から引用)
- Gonsebatt, M.E., Vega, L., Salazar, A.M., Montero, R., Guzmán, P., Blas, J., Del Razo, L.M., García-Vargas, G., Albores, A., Cebrian, M.E., Kelsh, M. and Ostrosky-Wegman, P. (1997) Cytogenetic effects in human exposure to arsenic. *Mutat. Res.*, **386**, 219–228. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)
- Gosselin, B., Mathieu, D., Desprez-Nolf, M., Cosson, A., Goudemand, J., Haguenoer, J.M. and Wattel, F. (1982) [Acute arsenious hydride intoxication. Four cases.] *Nouvelle Presse Medicale*, **11**, 439–442 (フランス語). (IPCS, 2002 から引用)
- Grantham, D.A. and Jones, J.F. (1977) Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *Am. Water Works Assoc. J.*, **69**, 653–657.
- Gregus, Z., Gyurasics, A. and Csanaky, I. (2000) Biliary and urinary excretion of inorganic arsenic: monomethylarsonous acid as a major biliary metabolite in rats. *Toxicol. Sci.*, **56**, 18–25.
- Guajardo, A.S., Garcia, A.M., Heredia, E.M. and Sicilia, L.S. (1970) Hemolisis y fracaso renal agudo en intoxicacion colectiva por arsina. *Revista Clinica Espanola*, **119**, 525–532. (IPCS, 2002 から引用)
- Guha Mazumder, D.N., Haque, R., Ghosh, N., De, B.K., Santra, A., Chakraborty, D. and Smith, A.H. (1998) Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 871–877.
- Guha Mazumder, D.N., Haque, R., Ghosh, N., De, B.K., Santra, A., Chakraborty, D. and Smith, A.H. (2000) Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int. J. Epidemiol.*, **29**, 1047–1052.

- Guo, H.R., Lipsitz, S.R., Hu, H. and Monson, R.R. (1998) Using ecological data to estimate a regression model for individual data: the association between arsenic in drinking water and incidence of skin cancer. *Environ. Res.*, **79**, 82–93. (IPCS, 2001 から引用)
- Gyurasics, A., Varga, F. and Gregus, Z. (1991a) Glutathione-dependent biliary excretion of arsenic. *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 465–468. (Gregus et al., 2000 から引用)
- Gyurasics, A., Varga, F. and Gregus, Z. (1991b) Effect of arsenicals on biliary excretion of endogenous glutathione and xenobiotics with glutathione-dependent hepatobiliary transport. *Biochem. Pharmacol.*, **41**, 937–944. (Gregus et al., 2000 から引用)
- Hamilton, S.J. and Buhl, K.J. (1990) Acute toxicity of boron, molybdenum, and selenium to fry of chinook salmon and coho salmon. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **19**, 366–373.
- Hanlon, D.P. and Ferm, V.H. (1977) Placental permeability of arsenate ion during early embryogenesis in the hamster. *Experientia*, **33**, 1221–1222. (ATSDR, 2000; EPA, 2005cから引用)
- Hanlon, D.P. and Ferm, V.H. (1987) The concentration and chemical status of arsenic in the early placentas of arsenate-dosed hamsters. *Environ. Res.*, **42**, 546–552.
- Harrington, J.M., Fendorf, S.E. and Rosenzweig, R.F. (1998) Biotic generation of arsenic (III) in metal(loid)contaminated freshwater lake sediment. *Environ. Sci. Technol.*, **32**, 2425–2430. (益田, 2000 から引用)
- Harrison, J.W.E., Packman, E.W. and Abbott, D.D. (1958) Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *AMA Arch. Ind. Health*, **17**, 118–123. (IPCS, 2001 から引用)
- Hatlelid, K.M., Brailsford, C. and Carter, D.E. (1995) An *in vitro* model for arsine toxicity using isolated red blood cells. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **25**, 302–306.
- Hayakawa, T., Kobayashi, Y., Cui, X. and Hirano, S. (2005) A new metabolic pathway of arsenite: arsenic–glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch. Toxicol.*, **79**, 183–191.
- Hayashi, H., Kanisawa, M., Yamanaka, K., Ito, T., Udaka, N., Ohji, H., Okudela, K., Okada, S. and Kitamura, H. (1998) Dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, has tumorigenicity and progression effects in the pulmonary tumors of A/J mice. *Cancer Lett.*, **125**, 83–88.
- Healy, S.M., Casarez, E.A., Ayala-Fierro, F. and Aposhian, H. (1998) Enzymatic methylation of arsenic compounds. V. Arsenite methyltransferase activity in tissues of mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **148**, 65–70. (IPCS, 2001 から引用)
- Healy, S.M., Wildfang, E., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (1999) Diversity of inorganic arsenite biotransformation. *Biol. Trace Elem.*, **68**, 249–266. (Vahter, 2002 から引用)
- Healy, S.M., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (1997) Enzymatic methylation of arsenic compounds: IV. *In vitro* and *in vivo* deficiency of the methylation of arsenite and monomethylarsonic acid in the guinea pig. *Mutat. Res.*, **386**, 229–239. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Hertz-Picciotto, I., Arrighi, H.M. and Hu, S.W. (2000) Does arsenic exposure increase the risk for circulatory disease? *Am. J. Epidemiol.*, **151**, 174–181. (IPCS, 2001 から引用)
- Higgins, I.T.T., Oh, M.S., Kryston, K.L., Burchfiel, C.M. and Wilkinson, N.M. (1986) unpublished. Arsenic exposure and respiratory cancer in a cohort of 8 044 Anaconda smelter workers. A 43-year follow-up study. Prepared for the Chemical Manufacturers' Association and the Smelters Environmental Research Association. (Enterline et al., 1995 から引用)
- Hindmarsh, J., McLetchie, O.R., Heffernan, L.P.M., Hayne, O.A., Ellenberger, H.A., McCurdy, R.F. and Thiebaut, H.J. (1977) Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. In: Brown, S.S., ed. *Clinical chemistry and chemical toxicology of metals*, 1. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp 287–293. (IPCS, 2001 から引用)
- Hinwood, A.L., Jolley, D.J. and Sim, M.R. (1999) Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: results of an ecological study. *J. Environ. Health Res.*, **9**, 131–141. (IPCS, 2001 から引用)
- Hirata, M., Tanaka, A., Hisanaga, A. and Ishinishi, N. (1990) Effects of glutathione depletion on the acute nephrotoxic potential of arsenite and on arsenic metabolism in hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **106**, 469–481.
- Hisanaga, A. (1982) *Fukuoka Acta Med.*, **73**, 46–63. (石西ら, 1985 から引用)
- Holcombe, G.W., Phipps, G.L. and Fiandt, J.T. (1983) Toxicity of selected priority pollutants to various aquatic organisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **7**, 400–409.
- Holson, J.F., Stump, D.G., Clevidence, K.J., Knapp, J.F. and Farr, C.H. (2000) Evaluation of prenatal developmental toxicity of orally administered arsenic trioxide in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **38**, 459–466.
- Holson, J.F., Stump, D.G., Ulrich, C.E. and Farr, C.H. (1999) Absence of prenatal developmental toxicity from inhaled arsenic trioxide in rats. *Toxicol. Sci.*, **51**, 87–97.
- Hong, H.L., Fowler, B.A. and Boorman, G.A. (1989) Hematopoietic effects in mice exposed to arsine gas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **97**, 173–182.

- Hood, R.D. and Harrison, W.P. (1982) Effects of prenatal arsenite exposure in the hamster. *Bull. Environm. Contam. Toxicol.*, **29**, 671–678.
- Hood, R.D., Vedel, G.C., Zaworotko, M.J., Tatum, F.M. and Meeks, R.G. (1988) Uptake, distribution, and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J. Toxicol. Environ. Health*, **25**, 423–434.
- Hood, R.D., Vedel-Macrandner, G.C., Zaworotko, M.J., Tatum, F.M. and Meeks, R.G. (1987) Distribution, metabolism, and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology*, **35**, 19–25.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L. and Smith, A.H. (1998) Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 561–569.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A., Moore, L.E. and Smith, A.H. (1996a) Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **104**, 1200–1207.
- Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Smith, A.H., Kalman, D.A. and Moore, L.E. (1996b) Methylation study of a population environmentally exposed to arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **104**, 620–628.
- Hopenhayn-Rich, C., Browning, S., Hertz-Picciotto, I., Ferreccio, C., Peralta, C. and Gibb, H. (2000) Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas in Chile. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 667–673.
- Hopenhayn-Rich, C., Hertz-Picciotto, I., Browning, S., Ferreccio, C. and Peralta, C. (1999) Reproductive and developmental effects associated with chronic arsenic exposure. *Arsenic exposure and health effects*. Oxford, Elsevier Science, pp 151–164. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsieh, L.L., Chen, H.J., Hsieh, J.T., Jee, S.H., Chen, G.S. and Chen, C.J. (1994) Arsenic-related Bowen's disease and paraquat-related skin cancerous lesions show no detectable ras and p53 gene alterations. *Cancer Lett.*, **86**, 59–65. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsu, C.H., Yang, S.A., Wang, J.Y., Yu, H.S. and Lin, S.R. (1999) Mutational spectrum of p53 gene in arsenic-related skin cancers from the blackfoot disease endemic area of Taiwan. *Br. J. Cancer*, **80**, 1080–1086. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsu, Y.H., Li, S.Y., Chiou, H.Y., Yeh, P.M., Liou, J.C., Hsueh, Y.M., Chang, S.H. and Chen, C.J. (1997) Spontaneous and induced sister chromatid exchanges and delayed cell proliferation in peripheral lymphocytes of Bowen's disease patients and matched controls of arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Mutat. Res.*, **386**, 241–251. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsueh, Y.M., Cheng, G.S., Wu, M.M., Yu, H.S., Kuo, T.L. and Chen, C.J. (1995) Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br. J. Cancer*, **71**, 109–114. (IPCS, 2001 から引用)
- Hsueh, Y.M., Chiou, H.Y., Huang, Y.L., Wu, W.L., Huang, C.C., Yang, L.C., Lue, Chen, G.S. and Chen, C.J. (1997) Serum β -carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 589–596.
- Hsueh, Y.M., Wu, W.L., Huang, Y.L., Chiou, H.Y., Tseng, C.H. and Chen, C.J. (1998) Low serum carotene level and increased risk of ischemic heart disease related to long-term arsenic exposure. *Atherosclerosis*, **141**, 249–257. (Cal EPA, 2004; IPCS, 2001 から引用)
- Huang, R.N. and Lee, T.C. (1996) Cellular uptake of trivalent arsenite and pentavalent arsenate in KB cells cultured in phosphate-free medium. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **136**, 243–249. (Rossman, 2003 から引用)
- Hughes, M.F. (2002) Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol. Lett.*, **133**, 1–16.
- Hughes, M.F. (2006) Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **114**, 1790–1796.
- Hughes, M.F. and Thompson, D.J. (1996) Subchronic dispositional and toxicological effects of arsenate administered in drinking water to mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, **49**, 177–196.
- Hughes, M.F., Menache, M. and Thompson, D.J. (1994) Dose-dependent disposition of sodium arsenate in mice following acute oral exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **22**, 80–89. (Cal EPA, 2004から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2005) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (<http://www.iarc.fr> から引用)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2006) Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **86**, 159–196.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **84**, 41–267.
- Ihrig, M.M., Shalat, S.L. and Baynes, C. (1998) A hospital-based case-control study of stillbirths and environmental

- exposure to arsenic using an atmospheric dispersion model linked to a geographical information system. *Epidemiology*, **9**, 290–294. (IPCS, 2001 から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) Arsenic and Arsenic Compounds. Environmental Health Criteria 224, WHO, Geneva. (<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) Arcine: human health aspects. CICADS 47. (<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad47.htm> から引用)
- Ishinishi, N., Tomita, M. and Hisanaga, A. (1980) Study on chronic toxicity of arsenic trioxide in rats with special reference to the liver damages. *Fukuoka Acta Med.*, **71**, 27–40.
- Itoh, T., Zhang, Y.F., Murai, S., Saito, H., Nagahama, H., Miyate, H., Saito, Y. and Abe, E. (1990) The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol. Lett.*, **54**, 345–353.
- Jacobson-Kram, D. and Montalbano, D. (1985) The reproductive effects assessment group's report on the mutagenicity of inorganic arsenic. *Environ. Mutagen.*, **7**, 787–804. (Cal EPA, 2004から引用)
- Jarup, L., Pershagen, G. and Wall, S. (1989) Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am. J. Ind. Med.*, **15**, 31–41. (IPCS, 2001 から引用)
- Jenkins, G.C., Ind, J.E., Kazantzis, G. and Owen, R. (1965) Arsine poisoning: massive haemolysis with minimal impairment of renal function. *Br. Med. J.*, **2**, 78–80. (IPCS, 2002 から引用)
- Jensen, G.E. and Hansen, M.L. (1998) Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst*, **123**, 77–80. (IPCS, 2001 から引用)
- Kaise, T., Watanabe, S. and Itoh, K. (1985) The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere*, **14**, 1327–1332. (Hughes, 2002 から引用)
- Kaise, T., Yamauchi, H., Horiguchi, Y., Tani, T., Watanabe, S., Hirayama, T. and Fukui, S. (1989) A comparative study on acute toxicity of methylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide in mice. *Appl. Organomet. Chem.*, **3**, 273–277. (Hughes, 2002 から引用)
- Kala, S.V., Neely, M.W., Kala, G., Prater, C.I., Atwood, D.W., Rice, J.S. and Lieberman, M.W. (2000) The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *J. Biol. Chem.*, **275**, 33404–33408.
- Kann, S., Estes, C., Reichard, J.F., Huang, M.Y., Sartor, M.A., Schwemberger, S., Chen, Y., Dalton, T.P., Shertzer, H.G., Xia, Y. and Puga, A. (2005) Butylhydroquinone protects cells genetically deficient in glutathione biosynthesis from arsenite-induced apoptosis without significantly changing their prooxidant status. *Toxicol. Sci.*, **87**, 365–384.
- Kashiwada, E., Kuroda, K. and Endo, G. (1998) Aneuploidy induced by dimethylarsinic acid in mouse bone marrow cells. *Mutat. Res.*, **413**, 33–38. (IARC, 2004 から引用)
- Kato, K., Yamanaka, K., Hasegawa, A., and Okada, S. (2003) Active arsenic species produced by GSH-dependent reduction of dimethylarsinic acid cause micronuclei formation in peripheral reticulocytes of mice. *Mutat. Res.*, **539**, 55–63. (Yamanaka et al., 2004 から引用)
- Kensler, C.J., Abels, J.C. and Rhoads, C.P. (1946) Arsine poisoning, mode of action and treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **88**, 99–108. (IPCS, 2002 から引用)
- Kenyon, E.M., Del Razo, L.M. and Hughes, M.F. (2005) Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in mice following acute oral administration of arsenate. *Toxicol. Sci.*, **85**, 468–475.
- Khangerot, B.S. (1991) Toxicity of metals to a freshwater tubificid worm, *Tubifex tubifex* (Muller). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **46**, 906–912.
- Khangerot, B.S. and Ray, P.K. (1989) Investigation of correlation between physicochemical properties of metals and their toxicity to the water flea *Daphnia magna* Straus. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **18**, 109–120.
- Kim, M.J., Nriagu, J. and Haack, S. (2000) Carbonate ions and arsenic dissolution by groundwater. *Environ. Sci. Technol.*, **34**, 3094–3100.
- Kipling, M.D. and Fothergill, R. (1964) Arsine poisoning in a slag-washing plant. *Brit. J. Ind. Med.*, **21**, 74–77. (IPCS, 2002 から引用)
- Kitchin, K. T. (2001) Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **172**, 249–261. (Kann et al, 2005 から引用)
- Kiyono, S., Hasui, K., Takasu, K. and Seo, M. (1974) Toxic effect of arsenic trioxide in infant rats. *J. Physiol. Soc. Japan*, **36**, 253–254.
- Klaassen, C.D. (1974) Biliary excretion of arsenic in rats, rabbits, and dogs. *Toxicol. Appl. Pharm.*, **29**, 447–457. (IPCS, 2001; Gregus, 2000 から引用)
- Kleinfeld, M.J. (1980) Arsine poisoning. *J. Occup. Med.*, **22**, 820–821. (IPCS, 2002 から引用)
- Klimecki, W.T. and Carter, D.E. (1995) Arsine toxicity: chemical and mechanistic implications [invited review]. *J.*

- Toxicol. Environ. Health, **46**, 399–409. (IPCS, 2002 から引用)
- Kobayashi, Y., Cui, X. and Hirano, S. (2005) Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)₃] and methylarsenic diglutathione [CH₃As(GS)₂], in rat bile. Toxicology, **211**, 115–123.
- Kobayashi, Y., Hayakawa, T., Cui, X. and Hirano, S. (2006) Metabolic pathway of arsenic based on analytical toxicology. Biomed. Res. Trace Elements, **17**, 114–118.
- Kuehnelt, D., Goessler, W. and Irgolic, K.J. (1997) Arsenic compounds in terrestrial organisms I : *Collybia maculate*, *Collybia butyracea* and *Amanita muscaria* from arsenic smelter sites in Austria. Organometallic Chem., **11**, 289–296. (益田, 2000 から引用)
- Kuo, T.L. (1968) Arsenic content of artesian well water in endemic area of chronic arsenic poisoning. Rep. Inst. Pathol. Natl. Taiwan Univ., **20**, 7–13. (IPCS, 2001 から引用)
- Kuo, T.T., Hu, S., Lo, S.K. and Chan, H.L. (1997) p53 expression and proliferative activity in Bowen's disease with or without chronic arsenic exposure. Hum. Pathol., **28**, 786–790. (IPCS, 2001 から引用)
- Kurttio, P., Komulainen, H., Hakala, E., Kahelin, H. and Pekkanen, J. (1998) Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. Arch. Environ. Contam. Toxicol., **34**, 297–305.
- Kurttio, P., Pukkala, E., Kahelin, H., Auvinen, A. and Pekkanen, J. (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. Environ. Health Perspect., **107**, 705–710. (IPCS, 2001 から引用)
- Kusiak, R.A., Ritchie, A.C., Muller, J. and Springer, J. (1993) Mortality from lung cancer in Ontario uranium miners. Br. J. Ind. Med., **50**, 920–928. (IPCS, 2001 から引用)
- Kusiak, R.A., Springer, J., Ritchie, A.C. and Muller, J. (1991) Carcinoma of the lung in Ontario gold miners: possible aetiological factors. Br. J. Ind. Med., **48**, 808–817. (IPCS, 2001 から引用)
- Lagerkvist, B., Linderholm, H. and Nordberg, G.F. (1986) Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. Environ. Res., **39**, 465–474. (IPCS, 2001 から引用)
- Lai, M.S., Hsueh, Y.M., Chen, C.J., Shyu, M.P., Chen, S.Y., Kuo, T.L., Wu, M.M. and Tai, T.Y. (1994) Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. Am. J. Epidemiol., **139**, 484–492. (IPCS, 2001 から引用)
- Lamm, S.H., Byrd, D.M., Kruse, M.B., Feinleib, M. and Lai, S.H. (2003) Bladder cancer and arsenic exposure: differences in the two populations enrolled in a study in Southwest Taiwan. Biomed. Environ. Sci., **16**, 355–368.
- Lamm, S.H., Engel, A., Kruse, M.B., Feinleib, M., Byrd, D.M., Lai, S. and Wilson, R. (2004) Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the U.S.: an analysis based on 133 U.S. counties and thirty years of observation. J. Occup. Med., **46**, 298–306.
- Lantzsch, H. and Gebel, T. (1997) Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. Mutat. Res., **389**, 191–197. (IARC, 2004 から引用)
- Lazariew, N.W. (1956) [Toxic substances in industry. Vol. 2.] Warsaw, Panstwowe Wydawnictwa Techniczne, p. 163 (ポーランド語). (IPCS, 2002 から引用)
- Le, X.C., Ma, M., Cullen, W.R., Aposhian, H.V., Lu, X. and Zheng, B. (2000) Determination of monomethylarsonous acid, a key arsenic methylation intermediate, in human urine. Environ. Health Perspect., **108**, 1015–1018.
- Lee, J.S. and Nriagu, J.O. (2002) Arsenic carbonate complexes in aqueous systems. In: Biogeochemistry of Environmentally Important Trace Elements (Y. Cai and O.C. Braids, editors). American Chemical Society Symposium Series, **835**, 33–41.
- Lee, T.C., Huang, R.Y. and Jan, K.Y. (1985b) Sodium arsenite enhances the cytotoxicity, clastogenicity, and 6-thioguanine-resistant mutagenicity of ultraviolet light in Chinese hamster ovary cells. Mutat. Res., **148**, 83–89. (IARC, 2004 から引用)
- Lee, T.C., Oshimura, M. and Barrett, J.C. (1985a) Comparison of arsenic-induced cell transformation, cytotoxicity, mutation and cytogenetic effects in Syrian hamster embryo cells in culture. Carcinogenesis, **6**, 1421–1426. (IPCS, 2001; IARC, 2004 から引用)
- Lee-Feldstein, A. (1989) A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. Am. J. Epidemiol., **129**, 112–124. (IPCS, 2001 から引用)
- Lerda, D. (1994) Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. Mutat. Res., **312**, 111–120. (IPCS, 2001 から引用)
- Lerman, S., Clarkson, T. and Gerson, R.J. (1983) Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. Chem. Biol. Interact., **45**, 401–406. (Vahter, 2002 から引用)
- Lerman, S.A., Clarkson, T.W. and Gerson, R.J. (1983) Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. Chem.-Biol. Interact., **45**, 401–406. (Vahter, 2002 から引用)
- Levin-Scherz, J.K., Patrick, J.D., Weber, F.H. and Garabedian, C.J. (1987) Acute arsenic ingestion. Ann. Emerg. Med., **16**, 702–704. (IPCS, 2001 から引用)

- Levinsky, W.J., Smalley, R.V., Hillyer, P.N. and Shindler, R.L. (1970) Arsine hemolysis. Arch. Environ. Health, **20**, 436–440. (IPCS, 2002 から引用)
- Levy, G.A. (1947) A study of arsine poisoning. Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci., **34**, 47–67.
- Lewis, D.R., Southwick, J.W., Ouellet-Hellstrom, R., Rench, J. and Calderon, R.L. (1999) Drinking water arsenic in Utah: a cohort mortality study. Environ. Health Perspect., **107**, 359–365.
- Lide, D.R. (2003) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 84th ed., CRC Press, Washington, D.C.
- Lin, S., Del Razo, L.M., Styblo, M., Wang, C., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (2001) Arsenicals Inhibit Thioredoxin Reductase in Cultured Rat Hepatocytes. Chem. Res. Toxicol., **14**, 305–311, (Valenzuela et al., 2005から引用)
- Lin, S., Shi, Q., Nix, F.B., Styblo, M., Beck, M.A., Herbin-Davis, K.M., Hall, L.L., Simeonsson, J.B. and Thomas, D.J. (2002) A novel S-adenosyl-L-methionine: arsenic (III) methyltransferase from rat liver cytosol. J. Biol. Chem., **277**, 10795–10803.
- Lindberg, A.-L., Goessler, W., Grander, M., Nermell, B. and Vahter, M. (2007) Evaluation of the three most commonly used analytical methods for determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine. Toxicol. Lett., **168**, 310–318.
- Lindgren, A., Danielsson, B.R., Dencker, L. and Vahter, M. (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. Acta pharmacol. et toxicol. (Copenh.), **54**, 311–320.
- Liou, S.H., Gu, T.L. and Chen, C.J. (1996) Hypersensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchange as a biomarker of past exposure to arsenic. Epidemiol. Biomarkers Prev., **5**, 103–107. (IPCS, 2001 から引用)
- Liou, S.H., Lung, J.C., Chen, Y.H., Yang, T., Hsieh, L.L., Chen, C.J. and Wu, T.N. (1999) Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. Cancer Res., **59**, 1481–1484.
- Liu, Z., Shen, J., Carbrey, J.M., Mukhopadhyay, R., Agre, P. and Rosen, B.P. (2002) Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **99**, 6053–6058.
- Lu, F.J. (1990) Blackfoot disease: arsenic or humic acid? (Letter). Lancet, **336**, 115–116.
- Lu, M., Wang, H., Li, X.F., Lu, X., Cullen, W.R., Arnold, L.L., Cohen, S.M. and Le, X.C. (2004) Evidence of hemoglobin binding to arsenic as a basis for the accumulation of arsenic in rat blood. Chem. Res. Toxicol., **17**, 1733–1742. (USEPA SAB, 2006から引用)
- Lubin, J.H., Pottern, L.M., Blot, W.J., Stone, B.J. and Fraumeni, J.F., Jr. (2000) Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers: results from more than 50 years of follow-up. Am. J. Epidemiol., **151**, 554–565.
- Lugo, G., Cassady, G. and Palmisano, P. (1969) Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. Ann. J. Dis. Child., **117**, 328–330. (IPCS, 2001 から引用)
- Lussier, S.M., Gentile, J.H. and Walker, J. (1985) Acute and chronic effects of heavy metals and cyanide on *Mysidopsis bahia* (crustacea: mysidacea). Aquat. Toxicol., **7**, 23–35.
- Mahieu, P., Buchet, J.P., Roels, H.A. and Lauwerys, R. (1981) The metabolism of arsenic in humans acutely intoxicated by As₂O₃. Its significance for the duration of BAL therapy. Clin. Toxicol. **18**, 1067–1075. (USEPA SAB, 2006 から引用)
- Maki-Paakkanen, J., Kurttio, P., Paldy, A. and Pekkanen, J. (1998) Association between the clastogenic effect in peripheral lymphocytes and human exposure to arsenic through drinking water. Environ. Mol. Mutagen., **32**, 301–313. (IPCS, 2001; Gebel, 2001 から引用)
- Mandal, B.K., Ogra, Y. and Suzuki, K.T. (2001) Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. Chem. Res. Toxicol., **14**, 371–378.
- Mandal, B.K., Ogra, Y., Anzai, K. and Suzuki, K.T. (2004) Speciation of arsenic in biological samples. Toxicol. Appl. Pharmacol., **198**, 307–318.
- Mappes, R. (1977) Experiments on the excretion of arsenic in urine. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **40**, 267–272. (ATSDR, 2002; EPA, 2005c から引用)
- Marafante, E., Vahter, M. and Envall, J. (1985) The role of methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. Chem. Biol. Interact., **56**, 225–238. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005c から引用)
- Marafante, E., Vahter, M., Norin, H., Envall, J., Sandstrom, M., Christakopoulos, A. and Ryhage, R. (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster and man. J. Appl. Toxicol., **7**, 111–117. (USEPA SAB, 2006; EPA, 2005c から引用)
- Marafante, E. and Vahter, M. (1987). Solubility, retention and metabolism of intratracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. Environ. Res., **42**, 72–82. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Martin, M., Osborn, K.E., Billig, P. and Glickstein, N. (1981) Toxicities of ten metals to *Crassostrea gigas* and *Mytilus edulis* embryos and cancer magister larvae. Mar. Pollut. Bull., **12**, 305–308.
- Mass, M.J., Tennant, A., Roop, B.C., Cullen, W.R., Styblo, M., Thomas, D.J. and Kligerman, A.D. (2001) Methylated

- trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 355–361.
- Mathieu, D., Mathieu-Nolf, M., Germain-Alonso, M., Neviere, R., Furon, D. and Wattel, F. (1992) Massive arsenic poisoning – effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. *Intensive Care Med.*, **18**, 47–50. (IPCS, 2002 から引用)
- Matthews, G. (1989) Toxic gases. *Postgraduate Medical Journal*, **65**, 224–232. (IPCS, 2002 から引用)
- Mayer, F.L.J. and Ellersieck, M.R. (1986) Manual of acute toxicity: interpretation and data base for 410 chemicals and 66 species of freshwater animals. Resour. Publ. No. 160, U.S. Dep. Interior, Fish Wildl. Serv., Washington, DC. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- McElvenny, D.M., Darnton, A.J., Hodgson, J.T., Clarke, S.D., Elliott, R.C. and Osman, J. (2003) Investigation of cancer incidence and mortality at a Scottish semiconductor manufacturing facility. *Occup. Med.*, **53**, 419–430. (IARC, 2004 から引用)
- Mead, M.N. (2005) Arsenic: in search of an antidote to a global poison. *Environ. Health Perspect.*, **113**, A378–A386.
- Mealey, J., Brownwill, G.L., and Sweet, W.H. (1959) Radioarsenic in plasma, urine, normal tissues, and intracranial neoplasms. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **81**, 310–320. (NRC, 1999 から引用)
- Merian, E., Anke, M., Ihnat, M. and Stoepler, M. (2004) Elements and their Compounds in the Environment, Wiley-VCH.
- Michaud, D.S., Wright, M.E., Cantor, K.P., Taylor, P.R., Virtamo, J. and Albanes, D. (2004) Arsenic concentrations in prediagnostic toenails and the risk of bladder cancer in a cohort study of male smokers. *Am. J. Epidemiol.*, **160**, 853–859.
- Miller, W.H., Jr., Schipper, H.M., Lee, J.S., Singer, J. and Waxman, S. (2002) Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.*, **62**, 3893–3903.
- Milton, A.H., Hasan, Z., Shahidullah, S.M., Sharmin, S., Jakariya, M.D., Rahman, M., Dear, K. and Smith, W. (2004) Association between nutritional status and arsenicosis due to chronic arsenic exposure in Bangladesh. *Int. J. Environ. Health Res.*, **14**, 99–108.
- Milton, A.H., Smith, W., Rahman B., Hasan, Z., Kulsum, U., Dear K., Rakibuddin, M. and Ali, A. (2005) Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. *Epidemiology*, **16**, 82–86.
- Mitra, S.R., Guha Mazumder, D.N., Basu, A., Block, G., Haque, R., Samanta, S., Ghosh, N., Hira Smith, M.M., von Ehrenstein, O.S. and Smith, A.H. (2004) Nutritional factors and susceptibility to arsenic-caused skin lesions in West Bengal, India. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1104–1109.
- Miyazaki, K., Watanabe, C., Mori, K., Yoshida, K. and Ohtsuka, R. (2005) The effects of gestational arsenic exposure and dietary selenium deficiency on selenium and selenoenzymes in maternal and fetal tissues in mice. *Toxicology*, **208**, 357–365.
- Mizuta, N., Mizuta, M., Ito, F., Ito, T., Uchida, H., Watanabe, Y., Akama, H., Murakami, T., Hayashi, F., Nakamura, K., Yamaguchi, T., Mizuia, W., Oishi, S. and Matsumura, H. (1956) An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy-sauce: a clinical report of 220 cases. *Bull. Yamaguchi Med. School*, **4**, 131–149.
- Moore, D.F., O'Callaghan, C.A., Berlyne, G., Ogg, CS., Davies, H.A., House, I.M. and Henry, J.A. (1994) Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **57**, 1133–1135. (IPCS, 2002 から引用)
- Moore, L.E., Smith, A.H., Eng, C., Kalman, D., DeVries, S., Bhargava, V., Chew, K., Moore, D. 2nd, Ferreccio, C., Rey, O.A. and Waldman, F.M. (2002) Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **94**, 1688–1696.
- Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. and Smith, M.T. (1997a) Micronuclei in exfoliated bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 31–36.
- Moore, L.E., Smith, A.H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M.L., Kalman, D.A. and Smith, M.T. (1997b) Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **6**, 1051–1056.
- Moore, L.E., Warner, M.L., Smith, A.H., Kalman, D. and Smith, M.T. (1996) Use of the fluorescent micronucleus assay to detect the genotoxic effects of radiation and arsenic exposure in exfoliated human epithelial cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, **27**, 176–184. (IPCS, 2001 から引用)
- Moore, M.M., Harrington-Brock K. and Doerr, C.L. (1997c) Relative genotoxic potency of arsenic and its methylated metabolites. *Mutat Res.*, **386**, 279–290. (IARC2004 から引用)
- Morales, K.H., Ryan, L., Kuo, T.L., Wu, M.M. and Chen, C.J. (2000) Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 655–661.
- Morgan, D.L. (1992) Mechanisms of arsine gas and gallium arsenide toxicity. CRISP (Computer Retrieval of

- Information on Scientific Projects) database, National Institute of Environmental Health Sciences, US National Institutes of Health. (<http://commons.cit.nih.gov/>から引用)
- Morikawa, T., Wanibuchi, H., Morimura, K., Ogawa, M. and Fukushima, S. (2000) Promotion of skin carcinogenesis by dimethylarsinic acid in keratin (K6)/ODC transgenic mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, **91**, 579–581.
- Morrissey, R.E. and Mottet, N.K. (1983) Arsenic-induced exencephaly in the mouse and associated lesions occurring during neurulation. *Teratology*, **28**, 399–411.
- Morrissey, R.E., Fowler, B.A., Harris, M.W., Moorman, M.P., Jameson, C.W. and Schwetz, B.A. (1990) Arsine: absence of developmental toxicity in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 350–356.
- Muehrcke, R.C. and Pirani, C.L. (1968) Arsine-induced anuria: a correlative clinicopathological study with electron microscopic observations. *Ann. Intern. Med.*, **68**, 853–866. (IPCS, 2002 から引用)
- Mueller, P.D. and Benowitz, N.L. (1989) Toxicologic causes of acute abdominal disorders. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, **7**, 667–683. (IPCS, 2002 から引用)
- Munshi, N. C., Tricot, G., Desikan, R., Badros, A., Zangari, M., Toor, A., Morris, C., Anaissie, E. and Barlogie, B. (2002) Clinical activity of arsenic trioxide for the treatment of multiple myeloma. *Leukemia*, **16**, 1835–1837.
- Nagyrajtenyi, L., Selyes, A. and Berencsi, G. (1985) Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J. Appl. Toxicol.*, **5**, 61–63.
- Nakamuro, K. and Sayato, Y. (1981) Comparative studies of chromosomal aberrations induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat. Res.*, **88**, 73–80. (IARC, 2004 から引用)
- Navas-Acien, A., Sharrett, A.R., Silbergeld, E.K., Schwartz, B.S., Nachman, K.E., Burke, T.A. and Guallar, E. (2005) Arsenic exposure and cardiovascular disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am. J. Epidemiol.*, **162**, 1037–1049.
- Navas-Acien, A., Silbergeld, E.K., Streeter, R.A., Clark, J.M., Burke, T.A., and Guallar, E. (2006) Arsenic exposure and Type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiologic evidence. *Environ. Health Perspect.*, **114**, 641–648.
- Neiger, R.D. and Osweiler, G.D. (1989) Effect of subacute low level dietary sodium arsenite on dogs. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **13**, 439–451.
- Nemec, M.D., Holson, J.F., Farr, C.H. and Hood, R.D. (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod. Toxicol.*, **12**, 647–658.
- Nemeti, B., Csanaky, I. and Gregus, Z. (2003) Arsenate reduction in human erythrocytes—testing the role of purine nucleoside phosphorylase. *Toxicol. Sci.*, **74**, 22–31. (Rossman, 2003 から引用)
- Nesnow, S., Roop, B.C., Lambert, G., Kadiiska, M., Mason, R.P., Cullen, W.R. and Mass, M.J. (2002) DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 1627–1634. (Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Ng, J.C., Wang, J. and Shraim, A. (2003) A global health problem caused by arsenic from natural sources. *Chemosphere*, **52**, 1353–1359.
- Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Ogawa, M., Kinoshita, A., Morimura, K., Hiroi, T., Funae, Y., Kishida, H., Nakae, D. and Fukushima, S. (2002) Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione *S*-transferase placental form positive foci: a possible reactive oxygen species mechanism. *Int. J. Cancer*, **100**, 136–139.
- Noda, Y., Suzuki, T., Kohara, A., Hasegawa, A., Yotsuyanagi, T., Hayashi, M., Sofuni, T., Yamanaka, K. and Okada, S. (2002) *In vivo* genotoxicity evaluation of dimethylarsinic acid in MutaTM Mouse. *Mutat. Res.*, **513**, 205–212.
- Nordenson, I., Sweins, A. and Beckman, L. (1981) Chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to trivalent and pentavalent arsenic. *Scand. J. Work Environ. Health*, **7**, 277–281. (IARC, 2004 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1978a) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; I. Variations in birth weight. *Hereditas*, **88**, 43–46. (IPCS, 2001 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1978b) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; III. Frequencies of spontaneous abortion. *Hereditas*, **88**, 51–54. (IPCS, 2001 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1979a) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; V. Spontaneous abortion among female employees and decrease birth weight in their offspring. *Hereditas*, **90**, 291–296. (IPCS, 2001 から引用)
- Nordstrom, S., Beckman, L. and Nordenson, I. (1979b) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden; VI. Congenital malformations. *Hereditas*, **90**, 297–302. (IPCS, 2001 から引用)
- Nozaki, Y. (1997) A fresh look at element distribution in the North Pacific Ocean. *EOS. Trans.*, **78**, 221. (寺島ら, 2002 から引用)
- NRC, National Research Council (1977) Arsenic. Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants. National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press. (久永, 石西訳(1985) ヒ素, 環境汚染物質の生体への影響16. 東京化学同人, 東京)

- NRC, National Research Council (1999) Arsenic in drinking water. Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Science. Washington, DC, National Academy Press. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=6444&page=R1 から引用)
- NRC, National Research Council (2001) Arsenic in drinking water: update. Subcommittee to Update the 1999 Arsenic in Drinking Water Report. National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press. (Lamm et al., 2004から引用)
- Office of Pesticide Programs (2000) Pesticide Ecotoxicity Database (Formerly: Environmental Effects Database (EEDB)). Environmental Fate and Effects Division, U.S. EPA, Washington, D.C. (U.S. EPA, 1984 から引用)
- Ostrosky-Wegman, P., Gonshebbatt, M.E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao, A., Cortinas, C., Garcia-Vargas, G., Del Razo, L.M. and Cebrian, M. (1991) Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Mutat. Res.*, **250**, 477–482. (IARC, 2004; IPCS, 2001 から引用)
- Oya-Ohta, Y., Kaise, T. and Ochi, T. (1996) Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat. Res.*, **357**, 123–129. (IARC, 2004 から引用)
- Pacyna, J.M. (1987) Atmospheric emissions of arsenic, cadmium, lead and mercury from high temperature processes in power generation and industry. In: Hutchinson TC, Meema KM, ed. Lead, mercury, cadmium and arsenic in the environment. New York: John Wiley and Sons Ltd, 69–87. (ATSDR, 2000 から引用)
- Pacyna, J.M. and Pacyna, E. (2001) An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. *Environ. Rev.*, **9**, 269–298. (Merian et al., 2004 から引用)
- Palawski, D., Hunn, J.B. and Dwyer, F.J. (1985) Sensitivity of young striped bass to organic and inorganic contaminants in fresh and saline water. *Trans. Am. Fish. Soc.*, **11**, 748–753.
- Pant, N., Kumar, R., Murthy, R.C. and Srivastava, S.P. (2001) Male reproductive effect of arsenic in mice. *Biometals*, **14**, 113–117. (大村実, 2002 から引用)
- Pant, N., Murthy, R.C. and Srivastava, S.P. (2004) Male reproductive toxicity of sodium arsenite in mice. *Hum. Exp. Toxicol.*, **23**, 399–403. (Wang et al., 2006 から引用)
- Pantsar-Kallio, M., and Manninen, P.K.G. (1997) Speciation of mobile arsenic in soil samples as a function of pH. *Sci. Total Environ.*, **204**, 193–200.
- Parish, G.G., Glass, R. and Kimbrough, R. (1979) Acute arsine poisoning in two workers cleaning a clogged drain. *Arch. Environ. Health*, **34**, 224–227. (IPCS, 2002 から引用)
- Pauli, W., Berger, S., Jaskulka, L. and Schmitz, S. (1993) A case for the inclusion of a protozoan test in aquatic toxicity assessment using tetrahymena. *Sci. Total Environ. (Suppl.)*, 779–786. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Pedersen, F., Ladefoged, J., Winkler, K., Baunoe, B. and Munck, O. (1968) The renal circulation in acute arsine poisoning. *Acta Medica Scandinavica, Suppl.*, **496**, 27–31. (IPCS, 2002 から引用)
- Pellizzari, E.D. and Clayton, C.A. (2006) Assessing the measurement precision of various arsenic forms and arsenic exposure in the National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS). *Environ. Health Perspect.*, **114**, 220–227.
- Pershagen, G., Lind, B. and Bjorklund, N.E. (1982) Lung retention and toxicity of some inorganic arsenic compounds. In: Pershagen G, ed. Arsenic and lung cancer with special reference to interacting factors. Thesis, Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute and the National Institute of Environmental Medicine, Stockholm. (IPCS, 2001, 2002 から引用)
- Peryea, F.J. (1991) Phosphate-induced release of arsenic from soils contaminated with lead arsenate. *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **55**, 1301–1306.
- Peterson, D.P. and Bhattecharyya, M.H. (1985) Hematological responses to arsine exposure: quantitation of exposure response in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **5**, 499–505. (IPCS; 2002 から引用)
- Petrick, J.S., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., Carter, D.E. and Vasken Aposhian, H. (2000) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **163**, 203–207. (EPA, 2005c; NRC, 1999; Thomas et al., 2001から引用)
- Petrick, J.S., Jagadish, B., Mash, E.A. and Aposhian, H.V. (2001) Monomethylarsonous acid (MMA(III)) and arsenite: LD(50) in hamsters and *in vitro* inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 651–656. (EPA, 2005c; Hughes, 2002 から引用)
- Pomroy, C., Charbonneau, S.M., McCullough, R.S. and Tam, G.K.H. (1980) Human retention studies with 74-As. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **53**, 550–556. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005c; IPCS, 2001; NRC, 1999; 山内, 1985から引用)
- Pryor, G.T., Uyeno, E.T., Tilson, H.A. and Mitchell, C.L. (1983) Assessment of chemicals using a battery of neurobehavioral tests. A comparative study. *Nurobehav. Toxicol. Teratol.*, **5**, 91–117.

- Radabaugh, T.R. and Aposhian, H.V. (2000) Enzymatic reduction of arsenic compounds in mammalian systems: reduction of arsenate to arsenite by human liver arsenate reductase. *Chem. Res. Toxicol.*, **13**, 26–30. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Radabaugh, T.R., Sampayo-Reyes, A., Zakharyan, R.A. and Aposhian, H.V. (2002) Arsenate reductase: II. Purine nucleoside phosphorylase in the presence of dihydroliipoic acid is a route for reduction of arsenate to arsenite in mammalian systems. *Chem. Res. Toxicol.*, **15**, 692–698. (Aposhian et al., 2004 から引用)
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A. and Axelson, O. (1998) Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am. J. Epidemiol.*, **148**, 198–203. (IPCS, 2001 から引用)
- Rahman, M., Tondel, M., Ahmad, S.A., Chowdhury, I.A., Faruquee, M.H. and Axelson, O. (1999) Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension*, **33**, 74–78.
- Rahman, M.S., Hall, L.L. and Hughes, M.F. (1994) *In vitro* percutaneous absorption of sodium arsenate in B6C3F sub(1) mice. *Toxicol. In Vitro*, **8**, 441–448. (IPCS, 2001から引用)
- Ramirez, P., Eastmond, D.A., Laclette, J.P. and Ostrosky-Wegman, P. (1997) Disruption of microtubule assembly and spindle formation as a mechanism for the induction of aneuploid cells by sodium arsenite and vanadium pentoxide. *Mutat. Res.*, **386**, 291–298. (IARC, 2004 から引用)
- Rankin, M.G. and Dixon, D.G. (1994) Acute and chronic toxicity of waterborne arsenite to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Can. J. Fish. Aquat. Sci.*, **51**, 372–380.
- Rasmussen, R.E. and Menzel, D.B. (1997) Variation in arsenic-induced sister chromatid exchange in human lymphocytes and lymphoblastoid cell lines. *Mutat. Res.*, **386**, 299–306. (IARC, 2004 から引用)
- Reimer, K.J. and Thompson, J.A.J. (1988) Arsenic speciation in marine interstitial water. The occurrence of organoarsenicals. *Biogeochemistry*, **6**, 211–237. (益田, 2000 から引用)
- Richiter, J.E. (1982) Memorandum to Charles E. Stephan. U.S. EPA, Duluth, Minnesota, June 30. (U.S. EPA, 2005e から引用)
- Risk, M. and Fuortes, L. (1991) Chronic arsenicalism suspected from arsine exposure: a case report and literature review. *Vet. Human Toxicol.*, **33**, 590–595. (IPCS, 2002 から引用)
- Rivara, M.I., Cebrian, M., Corey, G., Hernandez, M. and Romieu, I. (1997) Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol. Ind. Health*, **13**, 321–338. (IPCS, 2001 から引用)
- Rodriguez, V.M., Carrizales, L., Mendoza, M.S., Fajardo, O.R. and Giordano, M. (2002) Effects of sodium arsenite exposure on development and behavior in the rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, **24**, 743–750. (Wang et al., 2006 から引用)
- Rodriguez, V.M., Del Razo, L.M., Limon-Pacheco, J.H., Giordano, M., Sanchez-Pena, L.C., Uribe-Querol, E., Gutierrez-Ospina, G. and Gonsebatt, M.E. (2005) Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in CD1 mice brain and liver. *Toxicol. Sci.*, **84**, 157–166.
- Rogge, H., Fassbinder, W. and Martin, H. (1983) Arsin (AsH₃) - Intoxikation: Hämolyse und Nierenversagen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **108**, 1720–1725. (IPCS, 2002 から引用)
- Romeo, L., Apostoli, P., Kovacic, M., Martini, S. and Brugnone, F. (1997) Acute arsine intoxication as a consequence of metal burnishing operations. *Am. J. Ind. Med.*, **32**, 211–216. (IPCS, 2002 から引用)
- Rossman, T.G. (2003) Mechanism of arsenic carcinogenesis: an integrated approach. *Mutat. Res.*, **533**, 37–65.
- Rossman, T.G., Stone, D., Molina, M. and Troll, W. (1980) Absence of arsenite mutagenicity in E coli and Chinese hamster cells. *Environ. Mutagen.*, **2**, 371–379. (IARC2004 から引用)
- Rossman, T.G., Uddin, A.N. and Burns, F.J. (2004) Evidence that arsenite acts as a cocarcinogen in skin cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 394–404.
- RoyChoudhury, A., Das, T., Sharma, A. and Talukder, G. (1996) Dietary garlic extract in modifying clastogenic effects of inorganic arsenic in mice: two-generation studies. *Mutat. Res.*, **359**, 165–170.
- Sabbioni, E., Fischbach, M., Pozzi, G., Pietra, R., Gallorini, M. and Piette, J.L. (1991) Cellular retention, toxicity and carcinogenic potential of seafood arsenic. I. Lack of cytotoxicity and transforming activity of arsenobetaine in the BALB/3T3 cell line. *Carcinogenesis*, **12**, 1287–1291. (IARC, 2004 から引用)
- Sakurai, T. (2003) Biomethylation of arsenic is essentially detoxicating event. *J. Health Sci.*, **49**, 171–178.
- Sakurai, T., Ochiai, M., Kojima, C., Ohta, T., Sakurai, M.H., Takada, N.O., Qu, W., Waalkes, M.P. and Fujiwara, K. (2004) Role of glutathione in dimethylarsinic acid-induced apoptosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 354–365.
- Saleha Banu, B., Danadevi, K., Jamil, K., Ahuja, Y.R., Visweswara Rao, K. and Ishaq, M. (2001) *In vivo* genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology*, **162**, 171–177.
- Salim, E.I., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Mitsushashi, M., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2003) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in *p53* heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, **24**, 335–342.
- Sanders, J.G. (1979) Microbial role in the demethylation and oxidation of methylated arsenicals in seawater. *Chemosphere*,

- 3, 135–137. (益田, 2000 から引用)
- Sanders, J.G., and Osman, R.W. (1985) Arsenic incorporation in a salt marsh ecosystem. *Estuar. Coast Shelf Sci.*, **20**, 387–392.
- Sandstrom, A.I.M., Wall, S.G.I. and Taube, A. (1989) Cancer incidence and mortality among Swedish smelter workers. *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 82–89. (IPCS, 2001 から引用)
- Schaumloffel, N. and Gebel, T. (1998) Heterogeneity of the DNA damage provoked by antimony and arsenic. *Mutagenesis*, **13**, 281–286. (IARC, 2004 から引用)
- Schoen, A., Barbara, B., Sharma, R. and Dube, E. (2004) Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 253–267.
- Scott, N., Hatlelid, K.M., MacKenzie, N.E. and D.E. Carter (1993) Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathione. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 102–106. (Rossman, 2003 から引用)
- Seike, N., Wanibuchi, H., Morimura, K., Nishikawa, T., Kishida, H., Nakae, D., Hirata, K. and Fukushima, S. (2002) Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid on rat lung carcinogenesis initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*, **175**, 113–119.
- Shen, J., Wanibuchi, H., Salim, E.I., Wei, M., Kinoshita, A., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2003) Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis*, **24**, 1827–1835.
- Shen, Z.X., Chen, G.Q., Ni, J.H., Li, X.S., Xiong, S.M., Qiu, Q.Y., Zhu, J., Tang, W., Sun, G.L., Yang, K.Q., Chen, Y., Zhou, L., Fang, Z.W., Wang, Y.T., Ma, J., Zhang, P., Zhang, T.D., Chen, S.J., Chen, Z. and Wang, Z.Y. (1997) Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*, **89**, 3354–3360.
- Shibata, A., Ohneseit, P.F., Tsai, Y.C., Spruck, C.H., Nichols, P.W., Chiang, H., Lai, M.K. and Jones, P.A. (1994) Mutational spectrum in the *p53* gene in bladder tumours from the endemic area of black foot disease in Taiwan. *Carcinogenesis*, **15**, 1085–1087. (IPCS, 2001 から引用)
- Shiobara, Y., Ogra, Y. and Suzuki, K.T (2001) Animal species difference in the uptake of dimethylarsinous acid (DMA^{III}) by red blood cells. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1446–1452.
- Silverman, M.P. and Lundgren, D.G (1959) Studies on the chemoautotrophic iron bacterium *Ferrobacillus ferrooxidans*. I. An improved medium and a harvesting procedure for securing high cell yields. *J. Bacteriol.*, **77**, 642–647. (吉村・赤井, 2003 から引用)
- Simonato, L., Moulin, J.J., Javelaud, B., Ferro, G., Wild, P., Winkelman, R. and Saracci, R. (1994) A retrospective mortality study of workers exposed to arsenic in a gold mine and refinery in France. *Am. J. Ind. Med.*, **25**, 625–633. (IPCS, 2001 から引用)
- Smith, A., Goycolea, M., Haque, R. and Biggs, M.L. (1998) Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, **147**, 660–669.
- Sobel, W., Bond, G.G., Baldwin, C.L. and Ducommun, D.J. (1988) An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am. J. Ind. Med.*, **13**, 263–270. (IPCS, 2001 から引用)
- Sohrin, Y., Matsui, M., Kawashima, M., Hojo, M. and Hasegawa, H. (1997) Arsenic biogeochemistry affected by eutrophication in lake Biwa, Japan. *Environ. Sci. Technol.*, **31**, 2712–2720.
- Soong, Y.K., Tseng, R., Liu, C. and Lin, P.W. (1991) Lead, cadmium, arsenic, and mercury levels in maternal and fetal cord blood. *J. Formos. Med. Assoc.*, **90**, 59–65. (大村, 2002 から引用)
- Spehar, R.L. and Fiandt, J.T. (1986) Acute and chronic effects of water quality criteria –based metal mixture on three aquatic species. *Environ. Toxicol. Chem.*, **5**, 917–931.
- States, J.C., Reiners, J.J., Jr., Pounds, J.G., Kaplan, D.J., Beauerle, B.D., McNeely, S.C., Mathieu, P. and McCabe, M.J., Jr. (2002) Arsenite disrupts mitosis and induces apoptosis in SV40-transformed human skin fibroblasts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **180**, 83–91. (Kann et al., 2005 から引用)
- Steinmaus, C., Carrigan, K., Kalman, D., Atallah, R., Yuan, Y. and Smith, A.H. (2005a) Dietary intake and arsenic methylation in a U.S. population. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 1153–1159.
- Steinmaus, C., Yuan, Y., Bates, M.N. and Smith, A.H. (2003) Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am. J. Epidemiol.*, **158**, 1193–1201.
- Steinmaus, C., Yuan, Y., Kalman, D., Atallah, R. and Smith, A.H. (2005b) Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **14**, 919–924.
- Stokinger, H.E. (1981) Arsine, AsH₃. In: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. New York, NY, Wiley-Interscience, pp. 1528–1530. (IPCS, 2002 から引用)
- Stump, D.G., Holson, J.F., Fleeman, T.L., Nemecek, M.D. and Farr, C.F. (1999) Comparative effects of single intraperitoneal or oral doses of sodium arsenate or arsenic trioxide during in utero development. *Teratology*, **60**, 283–291.
- Styblo, M., Vega, L., Germolec, DR, et al. (1999) Metabolism and toxicity of arsenicals in cultured cells. In: Chappell,

- W.R., Abernathy, C.O., Calderon, R.L., eds. Arsenic Exposure and Health Effects, Oxford: Elsevier pp. 311–323. (EPA, 2005c; NRC, 1999, 2001; Thomas et al., 2001から引用)
- Stybło, M., Del Razo, L.M., Vega, L., Germolec, D.R., LeCluyse, E.L., Hamilton, G.A., Reed, W., Wang, C., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (2000) Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch. Toxicol.*, **74**, 289–299. (EPA, 2005c; Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Stybło, M., Drobna, Z., Jaspers, I., Lin, S. and Thomas, D.J. (2002) The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ. Health Perspect.*, **110**(Suppl. 5), 767–771.
- Stybło, M., Serves, S.V., Cullen, W.R. and Thomas, D.J. (1997) Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols. *Chem. Res. Toxicol.*, **10**, 27–33. (Valenzuela et al., 2005 から引用)
- Suzuki, K.T. (2005) Metabolomics of arsenic based on speciation studies. *Analytica Chimica Acta*, **540**, 71–76.
- Suzuki, K.T., Katagiri, A., Sakuma, Y., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2004) Distributions and chemical forms of arsenic after intravenous administration of dimethylarsinic and monomethylarsonic acids to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 336–344.
- Suzuki, K.T., Mandal, B.K. and Ogra, Y. (2002) Speciation of arsenic in body fluids. *Talanta*, **58**, 111–119.
- Suzuki, K.T., Tomita, T., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2001) Glutathione-conjugated arsenicals in the potential hepato-enteric circulation in rats. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1604–1611.
- Suzuki, K.T., Tomita, T., Ogra, Y. and Ohmichi, M. (2003) Arsenic metabolism in hyperbilirubinemic rats: distribution and excretion in relation to transformation. In: Chappell, W.R., Abernathy, C.O., Calderon, R.L. and Thomas, D.J. (Eds.), *Arsenic Exposure and Health Effects*, vol. **V**, Elsevier, Amsterdam.
- Tabacova, S., Baird, D.D., Balabaeva, L., Lolova, D. and Petrov, I. (1994b) Placental arsenic and cadmium in relation to lipid peroxides and glutathione levels in maternal-infant pairs from a copper smelter area. *Placenta*, **15**, 873–881. (IPCS, 2001 から引用)
- Tabacova, S., Little, R.E., Balabaeva, L., Pavlova, S. and Petrov, I. (1994a) Complications of pregnancy in relation to maternal lipid peroxides, glutathione, and exposure to metals. *Reprod. Toxicol.*, **8**, 217–224. (IPCS, 2001 から引用)
- Takahashi, K., Yamauchi, H., Yamamoto, N. and Yamaura, Y. (1988) Methylation of arsenic trioxide in hamsters with liver damage induced by long-term administration of carbon tetrachloride. *Appl. Organomet. Chem.*, **2**, 309–314.
- Tam, G.K.H., Charbonneau, S.M., Bryce, F., Pomroy, C. and Sandi, E. (1979) Metabolism of inorganic arsenic (64As) in humans following oral ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 319–322. (Cal EPA, 2004; EPA, 2005cから引用)
- Tateishi, N., Higashi, T., Naruse, A., Hikita, K. and Sakamoto, Y. (1981) Relative contributions of sulfur atoms of dietary cysteine and methionine to rat liver glutathione and proteins. *J. Biochem. (Tokyo)*, **90**, 1603–1610. (吉田ら, 2004 から引用)
- Taylor, D., Maddock, B.G. and Mance, G. (1985) The acute toxicity of nine "grey list" metals (arsenic, boron, chromium, copper, lead, nickel, tin, vanadium and zinc) to two marine fish species. *Aquat. Toxicol.*, **7**, 135–144.
- Taylor, P.R., Qiao, Y.L., Schatzkin, A., Yao, S.X., Lubin, J., Mao, B.L., Rao, J.Y., McAdams, M., Xuan, X.Z. and Li, J.Y. (1989) Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Brit. J. Ind. Med.*, **46**, 881–886.
- Tchounwou, P.B., Patlolla, A.K. and Centeno, J.A. (2003) Carcinogenic and systemic health effects associated with arsenic exposure – a critical review. *Toxicol. Pathol.*, **31**, 575–588.
- Teitelbaum, D.T. and Kier, L.C. (1969) Arsenic poisoning: report of five cases in the petroleum industry and a discussion of the indications for exchange transfusion and hemodialysis. *Arch. Environ. Health*, **19**, 133–143. (IPCS, 2002 から引用)
- Thomas, D.J., Stybło, M. and Shan, L. (2001) The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **176**, 127–144. (Hughes, 2006; Rossman, 2003; USEPA SAB, 2006から引用)
- Thomas, D.J., Waters, S.B. and Stybło, M. (2004) Elucidating the pathway for arsenic methylation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 319–326.
- Thompson, D.J. (1993) A chemical hypothesis for arsenic methylation in mammals. *Chem. Biol. Interact.*, **88**, 89–114. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Tice, R.R., Yager, J.W., Andrews, P. and Crecelius, E. (1997) Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F₁ mice treated with sodium arsenite. *Mutat. Res.*, **386**, 315–334.
- Tinwell, H., Stephens, S.C. and Ashby, J. (1991) Arsenite as the probable active species in the human carcinogenicity of arsenic: mouse micronucleus assays on Na and K arsenite, orpiment, and Fowler's solution. *Environ. Health Perspect.*, **95**, 205–210.
- Tokudome, S. and Kuratsune, M. (1976) A cohort study on mortality from cancer and other causes among workers at a metal refinery. *Int. J. Cancer*, **17**, 310–317. (IPCS, 2001 から引用)

- Tondel, M., Rahman, M., Magnuson, A., Chowdhury, I.A., Faruquee, M.H. and Ahmad, S.A. (1999) The relationship of arsenic levels in drinking water and the prevalence rate of skin lesions in Bangladesh. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 727–729.
- Tsai, S.M., Wang, T.N. and Ko, Y.C. (1999) Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch. Environ. Health*, **54**, 186–193.
- Tseng, C.H., Chong, C.K., Chen, C.J. and Tai, T.Y. (1996) Dose-response relationship between peripheral vascular disease and ingested inorganic arsenic among residents in blackfoot disease endemic villages in Taiwan. *Atherosclerosis*, **120**, 125–133. (IPCS, 2001 から引用)
- Tseng, C.H., Tai, T.Y., Chong C.K., Tseng, C.P., Lai, M.S., Lin, B., Chiou, H.Y., Hsueh, Y.M., Hsu, K.H. and Chen, C.J. (2000) Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ. Health Perspect.*, **108**, 847–851.
- Tseng, W.P. (1977) Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **19**, 109–119.
- Tseng, W.P., Chu, H.M., How, S.W., Fong, J.M., Lin, C.S. and Yeh, S. (1968) Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J. Nat. Cancer Inst.*, **40**, 453–463.
- Tsuda, T., Babazono, A., Yamamoto, E., Kurumatani, N., Mino, Y., Ogawa, T., Kishi, Y. and Aoyama, H. (1995) Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am. J. Epidemiol.*, **141**, 198–209.
- Tsuda, T., Nagira, T., Tamamoto, M. and Kume, Y. (1990) An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind. Health*, **28**, 53–62.
- U.S. EPA SAB, U.S. Environmental Protection Agency Science Advisory Board (2006) Advisory on EPA's assessments of carcinogenic effects of organic and inorganic arsenic: an advisory report of the US EPA Science Advisory Board.) (http://www.epa.gov/sab/pdf/arsenic_panel_final_draft_09152006b.pdf から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2001) National primary drinking water regulations; Arsenic and clarification to compliance and new source contaminants monitoring. Final Rule. *Fed. Regist.*, **66**, 6976–7066. (<http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-WATER/2001/January/Day-22/w1668.htm> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005a) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005b) Issue paper: Inorganic arsenic cancer slope factor. Final draft. July 23. (http://www.epa.gov/waterscience/sab/ASIssues_SAB.pdf から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005c) Toxicological review of ingested inorganic arsenic (http://www.epa.gov/waterscience/sab/AsDraft_SAB.pdf から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005d) Science issue paper: Mode of carcinogenic action for cacodylic acid (dimethylarsinic acid, DMA^V) and recommendations for dose response extrapolation. Preliminary draft July, 26. (<http://phys4.harvard.edu/~wilson/arsenic/EPA%20DMA%20mode.pdf> から引用)
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2005e) ECOTOX (ECOTOXicology) database. (<http://www.epa.gov/ecotox/> から引用)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2005) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 11th Report on Carcinogens Revised January 2001.
- Vahter M. and Marafante E (1987) Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol Lett.*, **37**, 41–46. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M. (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ. Res.*, **25**, 286–293. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M. (1999) Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci. Prog.*, **82**, 69–88. (USEPA SAB, 2006; 吉田ら, 2004 から引用)
- Vahter, M. (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicol.*, **181–182**, 211–217.
- Vahter, M. and Concha, G. (2001) Role of metabolism in arsenic toxicity. *Pharmacol. Toxicol.*, **89**, 1–5. (Rossman et al., 2004 から引用)
- Vahter, M. and Envall, J. (1983) *In vivo* reduction of arsenate in mice and rabbits. *Environ. Res.*, **32**, 14–24. (EPA, 2005c から引用)
- Vahter, M. and Marafante, E. (1985) Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. *Arch. Toxicol.*, **57**, 119–124. (IPCS, 2001 から引用)
- Vahter, M. and Marafante, E. (1987). Effects of low dietary intake of methionine, choline or proteins on the biotransformation of arsenite in the rabbit. *Toxicol. Lett.*, **37**, 41–46. (IPCS, 2001 から引用)
- Vahter, M. and Norin, H. (1980) Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ. Res.*, **21**, 446–457. (IPCS, 2001 から引用)
- Vahter, M., Concha, G., Nermell, B., Nilsson, R., Dulout, F. and Natarajan, A.T. (1995b) A unique metabolism of

- inorganic arsenic in native Andean women. *Eur. J. Pharmacol.*, **293**, 455–462. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Vahter, M., Couch, R., Nermell, B. and Nilsson, R. (1995a) Lack of methylation of inorganic arsenic in the chimpanzee. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **133**, 262–268. (Vahter, 2002 から引用)
- Vahter, M., Marafante, E. and Dencker, L. (1984) Tissue distribution and retention of ⁷⁴As-dimethylarsinic acid in mice and rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 259–264.
- Vahter, M., Marafante, E., Lindgren, A. and Dencker, L. (1982) Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of ⁷⁴As-arsenite. *Arch. Toxicol.*, **51**, 65–77. (IPCS, 2001 から引用)
- Valenzuela, O.L., Borja-Aburto, V.H., Garcia-Vargas, G.G., Cruz-Gonzalez, M.B., Garcia-Montalvo, E.A., Calderon-Aranda, E.S. and Del Razo, L.M. (2005) Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ. Health Perspect.*, **113**, 250–254.
- Vallee, B.L., Ulmer, D.D. and Wacker, W.E.C. (1960) Arsenic toxicology and biochemistry. *Arch. Ind. Health*, **21**, 56–75. (IPCS, 2002 から引用)
- Waalkes, M.P., Liu, J., Ward, J.M., Powell, D.A. and Diwan, B.A. (2006) Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res.*, **66**, 1337–1345.
- Waalkes, M.P., Ward, J.M., Liu, J. and Diwan, B.A. (2003) Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **186**, 7–17.
- Wahlberg, J.E. and Boman, A. (1986) Contact sensitivity to arsenical compounds. *Dermatosen*, **34**, 10–12. (IPCS, 2001 から引用)
- Wall, S. (1980) Survival and mortality pattern among Swedish smelter workers. *Int. J. Epidemiol.*, **9**, 73–87. (日本産業衛生学会, 2000; 健康影響評価検討会, 1995 から引用)
- Wang, A., Holladay, S.D., Wolf, D.C., Ahmed, S.A and Robertson, J.L. (2006) Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. *Int. J. Toxicol.*, **25**, 319–331.
- Wang, T.S., Shu, Y.F., Jan, K.Y. and Huang, H. (1997) Glutathione peroxidase and catalase modulate the genotoxicity of arsenite. *Toxicology*, **121**, 229–237. (IARC2004 から引用)
- Wanibuchi, H., Hori, T., Meenakshi, V., Ichihara, T., Yamamoto, S., Yano, Y., Otani, S., Nakae, D., Konishi, Y. and Fukushima, S. (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn. J. Cancer Res.*, **88**, 1149–1154.
- Wanibuchi, H., Salim, E.I., Kinoshita, A., Shen, J., Wei, M., Morimura, K., Yoshida, K., Kuroda, K., Endo, G. and Fukushima, S. (2004) Understanding arsenic carcinogenicity by the use of animal models. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 366–376.
- Wanibuchi, H., Yamamoto, S., Chen, H., Yoshida, K., Endo, G., Hori, T. and Fukushima, S. (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, **17**, 2435–2439.
- Warner, M.L., Moore, L.E., Smith, M.T., Kalman, D.A., Fanning, E. and Smith, A.H. (1994) Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **3**, 583–590.
- Webb, D.R., Sipes, I.G. and Carter, D.E. (1984) *In vitro* solubility and *in vivo* toxicity of gallium arsenide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **76**, 96–104. (ATSDR, 2000; EPA, 2005c から引用)
- Wei, M., Wanibuchi, H., Morimura, K., Iwai, S., Yoshida, K., Endo, G., Nakae, D. and Fukushima, S. (2002) Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*, **23**, 1387–1397.
- Welch, K., Higgins, I., Oh, M. and Burchfiel, C. (1982) Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch. Environ. Health*, **37**, 325–335.
- Wester, R.C., Hui, X., Barbadillo, S., Maibach, H.I., Lowney, Y.W., Schoof, R.A., Holm, S.E. and Ruby, M.V. (2004) *In vivo* percutaneous absorption of arsenic from water and CCA-treated wood residue. *Toxicol. Sci.*, **79**, 287–295.
- Wester, R.C., Maibach, H.I., Sedik, L., Melendres, J. and Wade, M. (1993) *In vivo* and *in vitro* percutaneous absorption and skin decontamination of arsenic from water and soil. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **20**, 336–340. (Cal EPA, 2004; IPCS, 2001から引用)
- WHO (1989) Arsenic. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 24. Geneva. World Health Organization.
- WHO (2003) Arsenic in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva. World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/75).
- WHO (2004) Guidelines for drinking-water quality. Volume 1, Recommendations, 3rd Edition. Geneva. World Health Organization. WHO. (1981) Arsenic. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Series 18. Geneva,

- World Health Organization.
- Wilkinson, S.P., McHugh, P., Horsley, S., Tubbs, H., Lewis, M., Thould, A., Winterton, M., Parsons, V. and Williams, R. (1975) Arsenic toxicity aboard the Asia freighter. *Bri. Med. J.*, **3**, 559–563. (IPCS, 2002 から引用)
- Wlodarczyk, B., Bennett, G.D., Calvin, J.A., Craig, J.C. and Finnell, R.H. (1996) Arsenic-induced alterations in embryonic transcription factor gene expression: implications for abnormal neural development. *Devel. Genet.*, **18**, 306–315.
- Wu, M.M., Kuo, T.L., Hwang, Y.H. and Chen, C.J. (1989) Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular disease. *Am. J. Epidemiol.*, **130**, 1123–1132.
- Xie, Y., Trouba, K.J., Liu, J., Waalkes, M.P. and Germolec, D.R. (2004) Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in *v-Ha-ras* transgenic (Tg.AC) mice. *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1255–1263.
- Yamamoto, A., Hisanaga, A. and Ishinishi, N. (1987) Tumorigenicity of inorganic arsenic compounds following intratracheal instillations to the lungs of hamsters. *Int. J. Cancer*, **40**, 220–223.
- Yamamoto, S., Konishi, Y., Matsuda, T., Murai, T., Shibata, M.A., Matsui–Yuasa, I., Otani, S., Kuroda, K., Endo, G. and Fukushima, S. (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res.*, **55**, 1271–1276.
- Yamanaka, K. and Okada, S. (1994) Induction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenics via the production of free radicals. *Environ. Health Perspect.*, **102**(Suppl. 3), 37–40.
- Yamanaka, K., Hasegawa, A., Sawamura, R. and Okada, S. (1989) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **165**, 43–50. (IARC, 2004 から引用)
- Yamanaka, K., Kato, K., Mizoi, M., An, Y., Takabayashi, F., Nakano, M., Hoshino, M. and Okada, S. (2004) The role of active arsenic species produced by metabolic reduction of dimethylarsinic acid in genotoxicity and tumorigenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 385–393.
- Yamanaka, K., Ohtsubo, K., Hasegawa, A., Hayashi, H., Ohgi, H., Kanisawa, M. and Okada, S. (1996) Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*, **17**, 767–770.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1979) Dynamic change of inorganic arsenic and methylarsenic compounds in human urine after oral intake as arsenic trioxide. *Ind. Health*, **17**, 79–83. (EPA, 2005c; 日本産業衛生学会, 2000 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 267–277. (IPCS, 2001 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984a) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **32**: 682–687. (IPCS, 2001 から引用)
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1984b) Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **74**, 134–140.
- Yamauchi, H. and Yamamura, Y. (1985) Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology*, **34**, 113–121. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Yamauchi, H., Takahashi, K. and Yamamura, Y. (1986) Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered gallium arsenide in the hamster. *Toxicology*, **40**, 237–246. (EPA, 2005c から引用)
- Yoshida, K., Inoue, Y., Kuroda, K., Chen, H., Wanibuchi, H., Fukushima, S. and Endo, G. (1998) Urinary excretion of arsenic metabolites after long-term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, **54**, 179–192.
- Yoshida, T., Yamauchi, H. and Sun, G.F. (2004) Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**, 243–252.
- Yu, L., Kalla, K., Guthrie, E., Vidrine, A. and Klimecki, W.T. (2003) Genetic variation in genes associated with arsenic metabolism: glutathione S-transferase Omega 1-1 and purine nucleoside phosphorylase polymorphisms in European and Indigenous Americans. *Environ. Health Perspect.*, **111**, 1421–1427.
- Zakharyan, R.A., Ayala-Fierro, F., Cullen, W.R., Carter, D.M. and Aposhian, H.V. (1999) Enzymatic methylation of arsenic compounds. VII. Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) is the substrate for MMA methyltransferase of rabbit liver and human hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **158**, 9–15. (Cal EPA, 2004 から引用)
- Zakharyan, R.A., Sampayo-Reyes, A., Healy, S.M., Tsaprailis, G., Board, P.G., Liebler, D.C. and Aposhian, H.V. (2001) Human monomethylarsonic acid (MMA^V) reductase is a member of the glutathione-S-transferase superfamily. *Chem. Res. Toxicol.*, **14**, 1051–1057. (IARC, 2004; Rossman, 2003 から引用)
- Zakharyan, R.A., Wildfang, E. and Aposhian, H.V., (1996) Enzymatic methylation of arsenic compounds: III. The marmoset and tamarin, but not the rhesus, monkey are deficient in methyltransferases that methylate inorganic arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **140**, 77–84. (Vahter, 2002 から引用)

- Zhao, C.Q., Young, M.R., Diwan, B.A., Coogan, T.P. and Waalkes, M.P. (1997) Association of arsenic-induced malignant transformation with DNA hypomethylation and aberrant gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 10907–10912.
- Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. and Rothman, K. (1988) Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, **17**, 589–594. (IPCS, 2001 から引用)
- 青木美智子 (2000) 豊平川流域におけるヒ素の挙動に関する研究 (北海道大学大学院工学研究科修士論文) (<http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~m16032/ronbun/m-aoki/aoki.htm> から引用)
- 赤井純治, 和泉香織, 福原晴夫 (2001) 地層モデルを用いたヒ素溶出実験—第 6 回アジア地下水ヒ素汚染フォーラム講演要旨集, 57–66. (吉村尚久・赤井純治, 2003 から引用)
- 阿草哲郎、國頭恭、久保田領志、In Monirith、田辺信介、Touch Seang Tana (2002) カンボジアにおけるヒ素汚染の現状. *Biomed. Res. Trace Elements*, **13**, 254–255.
- 浅見輝男 (2001) 日本土壌の有害金属汚染, アグネ技術センター, 東京.
- 安藤正典 (2000) インド・バングラディッシュにおける地下水ヒ素汚染と健康影響. *J. Natl. Inst. Public Health*, **49**, 266–274.
- 石黒靖尚, 鳥羽峰樹, 近藤紘之, 松本尚久, 井上剛, 堀ノ内和夫, 蘆谷敏夫 (2001) ヒ素汚染問題を解明する② 水道からのアプローチ 活性アルミナ吸着法を用いた飲用地下水中のヒ素除去. *資源環境対策*, **37**, 1451–1458.
- 石西ら監修 (1985) ヒ素-化学・代謝・毒性. 恒星社厚生閣. 東京.
- 井上尚英, 本田 浩, 岡村精一, 大原郁一 (1999) 急性ヒ素中毒. *日本醫事新報*, **3920**, 19–24.
- 圓藤吟史 (1999) ヒ素化合物による慢性中毒および発癌性. *綜合臨牀*, **48**, 2541–2543.
- 大木道則, 大沢利昭, 田中元治, 千原秀昭編 (1994) 化学辞典, 東京化学同人, 東京.
- 大村実 (2002) ヒ素と生殖毒性. *Biomed. Res. Trace Elements*, **13**, 149–157.
- 海洋科学基礎講座編集委員会編 (1973) 海洋生化学, 東海大学出版会, 神奈川. (不破, 1986 から引用)
- 貝瀬利一, 山田政行, 古庄義明, 藤原祺多夫 (2001) 環境中のヒ素と化学形態別分析法. *Biomed. Res. Trace Elements*, **12**, 24–32.
- 化学工業日報 (2005) 14705 の化学商品
- 化学物質評価研究機構 (2005) 調査資料 (未公表)
- 勝又康一, 山中健三, 井熊一宏, 長谷川明, 中野雅行, 岡田昌二 (1999) マウス皮膚発癌実験モデルを利用した無機ヒ素代謝物の発癌影響評価. *Biomed. Res. Trace Elements*, **10**, 221–222.
- 川原一之 (1997) 土呂久からアジア砒素ネットワークへ. 地学教育と科学運動, 特別号, 2–5.
- 環境庁大気保全局企画監修 (1988) IC 産業関連物質の生体影響, 東京: 公害対策研究センター, (日本産業衛生学会, 2000 から引用)
- 金属時評 (2002) 新金属データブック 2002, 461–471
- 経済産業省 (2002) 経済産業公報 (2002 年 11 月 8 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)
- 経済産業省 (2005) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律第 11 条に基づく開示 (排出年度: 平成 15 年度、平成 14 年度(修正版)).
- 経済産業省, 環境省 (2004a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 14 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度: 平成 15 年度) (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/shukeikekka.htm に記載あり).
- 経済産業省, 環境省 (2005b) 平成 15 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h15kohyo/todokedegaisanshutodata.htm に記載あり).
- 健康影響評価検討会 重金属評価作業小委員会 (1995) 健康影響評価検討会重金属評価作業小委員会報告 - ヒ素の健康影響について -. *大気環境学会誌*, **30**, A122–A140.
- 工業レアメタル (2004) No.120, Annual Review 2004 素材編, 26–27
- 国土交通省 (2005) 特定建設資材に係る分別解体等及び特定建設資材廃棄物の再資源化等の促進等に関する基本方針 (建設リサイクル法基本方針) (<http://www.mlit.go.jp/sogoseisaku/region/recycle/refirm.htm> から引用)
- 財務省 (2005) 貿易統計 (<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> から引用)
- 櫻井照明 (2003) 慢性ヒ素中毒における肝臓癌発症の分子機構の解明—肝臓におけるヒ素のメチル化代謝と発

- 癌との因果関係について一. 上原記念生命科学財団研究報告集, **17**, 320-322.
- 篠崎正博 (1999) 砒素化合物による急性中毒, 総合臨牀, **48**, 2538-2540.
- 製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 製品評価技術基盤機構 (2006) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 17 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).
- 常俊義三 (2000) 環境汚染による砒素暴露の人体影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 54-63.
- 寺島滋, 太田充恒, 今井登, 岡井貴司, 御子柴真澄, 谷口政碩 (2002) 関東平野の土壤中微量有害元素 (As, Sb, Pb, Cr, Mo, Bi, Cd, Tl) の地球化学的研究, 地質調査研究報告, **53**, 749-774. (http://www.gsj.jp/Pub/Bull_new/vol_53/53_11/53_11_02.pdf から引用)
- 東京都環境局 (2005) 平成 12~15 年度の有害大気汚染物質のモニタリング調査結果. (<http://www2.kankyo.metro.tokyo.jp/kansi/yugaitaiki/yugai.htm> から引用)
- 東京都下水道局 (2005) 数字で見る東京の下水道 平成 13 年度~16 年度の下水処理状況. (<http://www.gesui.metro.tokyo.jp> から引用)
- 東京都水道局 (2005) 浄水場の水質検査結果. (http://www.waterworks.metro.tokyo.jp/w_info/s_kekka-map.htm から引用)
- 内藤裕史 (2001) ヒ素 一事例・病態・治療一、中毒百科 改定第 2 版, 275- 279, 南江堂.
- 中島貴子 (2004) 食品安全をめぐるディスコミュニケーション—食品安全委員会への提言—. 社会技術研究論文集, **2**, 321- 330. (<http://www.shakai-gijutsu.com/ronbun2/321.pdf> から引用)
- 中島貴子 (2005) 森永ヒ素ミルク中毒事件 50 年目の課題. 社会技術研究論文集, **3**, 90- 101. (<http://www.shakai-gijutsu.com/ronbun3/p090-101.pdf> から引用)
- 中嶋義明, 圓藤吟史, 井上嘉則, 竹内幸子, 森田陽子, 圓藤陽子 (2005) ヒ素の生物学的モニタリングに関する検討—海産物摂取による影響—. 産衛誌, **47**, 595. (講演要旨)
- 仁藤裕子, 坂部貢, 山内博, 相川浩幸, 吉田勝美 (2000) 急性ヒ素中毒の妊娠ラットの胎仔における脳障害の研究. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 300-305.
- 日本化学会編 (1993) 化学便覧 基礎編 (改訂 4 版), 丸善, 東京.
- 日本環境管理学会編 (2004) 改訂 3 版 水道水質基準ガイドブック, 丸善, 東京.
- 日本産業衛生学会 (2000) ヒ素およびヒ素化合物. 発がん物質の提案理由. 産衛誌, **42**, 186.
- 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産衛誌, **47**, 150-177.
- 日本地質学会環境地質研究委員会編 (1998) 地質環境と地球環境シリーズ 4, 砒素をめぐる環境問題, 東海大学出版会, 東京.
- 原一夫 (2003) ボーエン病. 病理と臨床, **21**, 1331-1336.
- 原田正純, 堀田宣之, 津田秀俊, 柳楽翼, 山本真, 横井英紀, 岩切裕 (1988) 石黄工場廃液による砒素中毒 (中条町)—28 年目の追跡調査—. 公害研究, **17**, 58-65.
- 平田美由紀, 田中昭代, 久永明, 石西伸 (1990) 無機ヒ素の代謝と腎毒性に及ぼすグルタチオン合成阻害の影響. *Biomed. Res. Trace Elements*, **1**, 121-122.
- 不破敬一郎編 (1986) 生体と重金属, 講談社, 東京.
- 堀田宣之 (2004) アジアの砒素汚染. AAN ブックレット 1, 発行: アジア砒素ネットワーク, 宮崎. (アジア砒素ネットワーク HP, <http://www.asia-arsenic.jp/jp/>)
- 前田滋 (1998) ヒ素・アンチモン化合物の環境影響, 化学工業, **49**, 941-947.
- 松浦 (永崎) 克子, 坂本浩子, 祖父尼俊雄, 林真, 本間正充 (2005) 無機および有機ヒ素化合物の *in vitro* 遺伝子突然変異誘発性と, その食物摂取からの遺伝毒性リスク. *Environ. Mutagen Res.*, **27**, 153-160.
- 宮本聖子, 石井孝典, 局 哲夫, 瀬口正志, 神徳宗紀, 立川洋一, 岩田芽久美, 柴田哲雄, 那須 勝 (2002) 砒化水素中毒による著明な溶血および多臓器不全を呈した 2 症例. *ICU と CCU*, **26**, S100-S102.
- 森博美, 山崎太 (1999) 砒素化合物. *Pharma Medica*, **17**, 92-94.
- 山内博 (1985) 2. ヒ素の生体への影響, 2・2 生体内動態, pp.27-44, 石西ら監修, ヒ素-化学・代謝・毒性, 恒星社厚生閣. 東京.
- 山内博 (2000a) 哺乳動物におけるヒ素代謝. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 25-34.
- 山内博, 山村行夫 (2000b) 砒素中毒. *Medical Practice*, **17**, 1539-1541.
- 山県登 (1977) 微量元素—環境科学特論—. 産業図書, 東京.
- 吉田 香, 翁 昌子, 北村 真理, 周 栩, 鰐淵 英機, 圓藤 吟史, 黒田 孝一 (2004) 食餌中のシステインおよび腸内細菌がヒ素の代謝に与える影響. 生活衛生, **48**, 407-414.
- 吉田貴彦, 山内博 (2000) 最近の中国における砒素中毒について. *Biomed. Res. Trace Elements*, **11**, 45-53.
- 吉村尚久・赤井純治 (2003) 土壌中の堆積物中のヒ素の挙動と地下水汚染—総説—, 地球科学, **57**, 137-154.

CERI 有害性評価書 砒素及びその無機化合物

平成 20 年 8 月 20 日 発行

編集 財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

無断転載を禁じます。