

中国における慢性砒素中毒への国際貢献

山内 博（聖マリアンナ医科大学・予防医学）

現在、飲料水への自然由来の砒素汚染（無機の3と5価砒素）から発生した、慢性砒素中毒が問題となっている。慢性砒素中毒の多発の原因は、感染症対策や農業用水の確保などの目的により掘られた膨大な井戸に関係し、岩盤や堆積物に含有している無機砒素が井戸水を汚染した。最新の統計では、すでに患者である者、また、時間の経過で患者となる総数は、インド（西ベンガル地方）・バングラディッシュで約4700万人、中国で約300万人、チリで約30万人、他にタイ、ネパール、ベトナム、カンボジア、メキシコ、アルゼンチンでも社会問題化し、危険な飲料水を利用している人々の総数は約1億人に達し、年々増加傾向にある。アフリカ諸国と中央アジア、中東諸国での調査はなく不明である。慢性砒素中毒は砒素に汚染された井戸水（0.5ppm）を平均で5～6年間、高濃度な砒素汚染井戸水（3-5ppm）の飲水では数ヶ月で発症が確認されている。病気の特徴は手の平と足の裏に発現する突起状の角化症で、この角化症は大変に痛みを伴い、患者は痛みで農作業や日常生活が出来ず、他人から「さぼり病」とみなされ非難を受け、精神的な苦痛のみならず労働効率も極端に低下する。最も深刻な問題は、砒素は発癌性物質であり、すでにチリ、インド、バングラディッシュ、中国では皮膚癌や肺癌の発症が確認されている。アジア諸国での爆発的な癌患者の増加は、砒素の潜伏期（30年）から今後5～10年以内と予測されている。末梢神経障害、循環器障害、そして、小児の中枢神経障害も懸念されている。

最近、国際機関や研究者などが、健康被害の実態調査や改善・予防対策に関する支援活動をようやく開始したが、多くの事業で難問に遭遇している。各国に共通する問題に砒素の環境と生体影響を評価する化学形態別の砒素分析機器の未整備、安全な飲料水の供給法、病気の改善予防法、衛生学・臨床医学・分析化学などの専門家の不足などが最大の懸案事項としてある。

本報告は、筆者らの「海外学術研究費に基づく」中国における慢性砒素中毒の疫学調査、発生機序の解明、病気の改善と予防対策の確立に関する活動を関連研究と含めて紹介し、その研究成果が、現在の地球規模で発生している慢性砒素中毒の根絶に貢献しうる科学的な根拠と現実的な対策問題について言及する。

- 1 地球規模での慢性砒素中毒の分布

近年、自然由来の砒素が井戸水を汚染したことにより、図1に示した諸国において大規模な砒素による健康障害が発生している。原因の砒素は無機の5価と3価砒素で、発生の機序は個々に異なるが、非人工汚染である。なお、チリは銅鉱山の活動により砒素汚染が発生している。最近、ネパール、ベトナム、カンボジアなどで高濃度な砒素汚染地域が発見されたが、詳細な疫学調査は開始されていない。現在の推計では約5000万人の高濃度砒素曝露者（慢性砒素中毒患者に発展する者）そして、慢性砒素中毒患者は数十万人（正確な統計はない、100万人以下）に達し増加傾向が観察されている。さらに、危険な飲料水（旧WHOの砒素飲料水基準0.05ppm以上）を飲んでいる人々は1億人以上と推測されている。慢性砒素中毒の発生は経済的発展途上国のみではなく、例えば、米国内には地下水を上水に使用している地域は多く、散発的ではあるが高濃度の砒素汚染者が発生している。現在の地球において有害物質からの健康障害は「砒素」による疾患が第一であると理解できる。

砒素の飲料水汚染による慢性砒素中毒が最も大規模なものであるが、中国の貴州省では石炭の燃焼による砒素汚染による慢性砒素中毒が発生している。

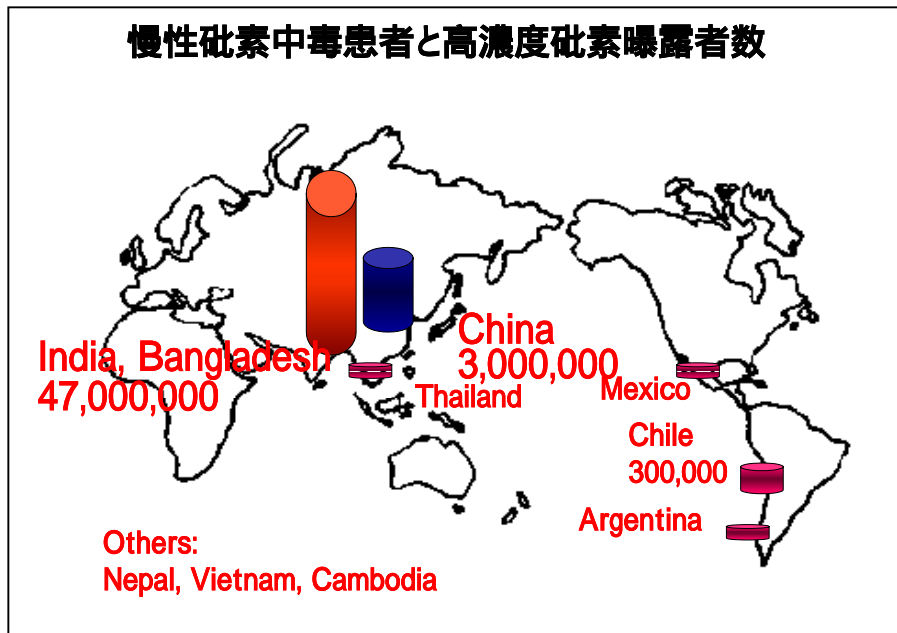


図1 地球規模での高濃度砒素曝露者（慢性砒素中毒患者に発展する者）の発生分布

- 2 慢性砒素中毒の問題点と重点対策

現在確認されている大規模な慢性砒素中毒の発生地域を時代別に整理すると、チリが最も古く1960年代に砒素曝露が存在し、そのため、他の発生地域に比較して顕著な発癌（皮膚癌、肺癌）が認められている。砒素による発癌の潜伏期は約30-50年である。チリの発癌性に関する知見は、他の諸国での癌対策に貢献が期待される。次いで、インド・バングラディッシュ、中国であるが、これらの地域での砒素曝露歴は30年未満が多く、散発的な癌患者は観察されているが、今後に予想される爆発的な癌患者の発生問題が、地球全体の慢性砒素中毒において最大な関心事であると思われる。このことから、発癌に対する発生機序、リスク評価、予防対策などの研究活動が必要である。多くの地域において発癌までの潜伏時間が迫っており、この活動にはスピードが不可欠であり、ここ5年以内に大きな成果が必要であると考えられる。

慢性砒素中毒で最も重大な問題は発癌であるが、一方、患者の手や足に認められる「角化症」は（図9、10）、生活や労働に対して辛い影響（痛みを伴う）を生じている。患者の多くは農民で、経済的に低所得者の傾向がある。角化症の改善はこれまで困難とされあきらめていたが、我々は角化症の治療改善を可能とした。この成果は極めて理解されやすく（目で確認でき、痛みも消失する）、必ず成功する国際貢献の一つになると考えられる。

慢性砒素中毒は井戸水から摂取する無機砒素が原因であるが、砒素汚染地域や患者発生地域の各国において、自前での井戸水や患者の尿・血液・頭髪中砒素濃度を正確に測定をする技術と分析機器は存在していないのが現状である。本来、慢性砒素中毒は毒物中毒であり、「砒素」を正しく測定しなければならない。経済的先進国においても「砒素の化学形態別測定」は、一部の砒素研究者が独自の方法を確認し利用している。すなわち、慢性砒素中毒が発生している全ての国において十分な砒素検査システムは存在していない。この背景には、商業ベースでの「化学形態別の砒素測定に対応する分析機器」が開発されていなかった。2002年3月、我が国の分析機器メーカーは世界で

最初に「自動化した化学形態別砒素測定装置」を開発し運用を開始した。

慢性砒素中毒発生の諸国においては、砒素測定の分析機器が存在しない以前に、砒素の専門家、分析の専門家、衛生学、環境中毒学、臨床中毒学など、「慢性砒素中毒」問題を担当する様々な専門家が存在していない。一部には、米国や日本に留学し関連の学問を学習した研究者や専門家は存在する。すなわち、当該国で最も重要なことは「慢性砒素中毒問題」の専門家や管理者の育成が必要でまた不可欠であることから、我が国はこの分野に積極的な貢献を実施すべきである。

砒素の毒性学的な知見（用途・毒性・病像・代謝・蓄積・排泄・発癌性）

砒素は自然界に広く分布しており、砒素を高濃度に含有する岩盤、土壌、淡水、温泉水、食物は数多く存在する。温泉水と海藻（ヒジキ）に多量含有している砒素は、アジア諸国に認められる慢性砒素中毒の原因砒素と同一のものであり、温泉水の飲水やヒジキの過剰摂取は毒性学的には極めて危険なことである。一方、産業界での砒素の需要は半導体産業やガラス工業が主な業種で、非鉄精練の副生成物として砒素が生産されている。

砒素は毒物の代名詞的な物質であり過去には自殺や他殺に使用された。過去に砒素中毒の原因物質になったのは無機の3価と5価砒素化合物である。このうち最も毒性の強いのは、3価砒素の三酸化二砒素であり亜砒酸とも呼ばれる。三酸化二砒素の用途は、砒素薬品の原料、ガラスの脱色剤、歯科医療の亜砒酸ペースト、シロアリ駆除などである。三酸化二砒素は無味・無臭のため、古来、自殺や他殺の手段に用いられた。

慢性砒素中毒の病像

慢性砒素中毒の発症に係わる国際的に権威ある研究機関からの報告では、20世紀における膨大な砒素中毒の研究報告から、例えば、米国環境保護庁（US-EPA）は慢性砒素中毒発症の最小影響量は700-1400 $\mu\text{g/day}$ 、無影響量は56 $\mu\text{g/day}$ と試算している。すなわち、一日の無機砒素曝露量は約0.5 mg 以上で、そして、数年に亘る継続的な曝露によって発症する。一日の曝露量が数 mg に達する場合には極めて短時間に発症し、慢性砒素中毒の発症までの時間は曝露量に依存的である。

慢性中毒の主要症状は腹部・躯幹部に認められる色素沈着と色素脱色、手掌や足底部の角化症、これに、高い曝露量においてはボーエン病、皮膚がんの発生が認められるが、これらの多くの症例は経口曝露での事例である。他に、皮膚障害のように一律ではないが末梢神経炎の発症、免疫力の低下、高血圧などがある。

砒素の毒性、代謝、蓄積、排泄

砒素の毒作用は蓄積毒ではなく細胞毒である。砒素は生体内のSH基を持つ多くの酵素に作用し生体のエネルギー代謝に強く影響を与えることが知られている。また、DNA障害も存在する。砒素化合物の急性毒性（LD₅₀）を要約すると、無機砒素化合物の毒性はメチル化砒素化合物に比較して強い傾向がある。

無機砒素とメチル化砒素化合物の代謝と排泄

砒素化合物の代謝に関するヒトと実験動物での研究を要約すると、無機砒素は体内でS-アデノシルメチオニン（SAM）をメチル基供与体として肝臓中でメチル化され、メチル化砒素とジメチル化砒素に代謝される。このメチル化反応は無機砒素の毒性軽減に寄与する解毒機序であると結論されている。メチル化反応にはグルタチオン（GSH）の役割が重要であり、GSHは無機砒素とメチル化砒素化合物に共通して、5価砒素を3価砒素に還元した条件下でメチル化を行う機序が *in vitro* 実

験で確認されている。一方、メチル化砒素化合物は体内では安定で他の形態の砒素に分解されることはなく、そして、臓器・組織への蓄積性は極めて低く、尿中への排泄は速やかである。

砒素化合物は腎臓を介して尿へ大部分が排泄されるが、一部は糞便、頭髮、皮膚、汗からも排泄される。ヒトと実験動物で算出した砒素化合物の半減期は、無機砒素が 28 時間、そしてメチル化砒素、ジメチル化砒素、アルセノベタインは約 5 - 6 時間である。

砒素と発癌性

砒素化合物曝露からの発癌性の証明はヒトでの疫学調査のみから評価され、今日、砒素化合物の発癌性は無機砒素曝露において因果関係が認められている。しかし、国際がん研究機構 (IARC) が評価している発癌性は二つのケースで、まず、無機砒素に汚染された井戸水の長期飲水者や砒素含有の医薬品使用者での皮膚がん、ついで、高濃度の職業性無機砒素曝露者からの呼吸器系がん (肺癌) が肯定されている。一般的に無機砒素の発癌までの潜伏期は約 30 - 50 年間と長いものである。すなわち、砒素曝露と発癌性の関係を整理すると、そこには高濃度の砒素曝露が長期間継続する条件が存在し、さらに、癌が発症する臓器や組織が限定していることである。今日、IARC が皮膚がん、肺癌に続いてその可能性を検討しているのが膀胱癌である。他の癌の発症は否定されている。

中国における調査・研究

1 研究組織

日本側

研究代表者：

山内 博 (聖マリアンナ医科大学予防医学助教授)

分担者：

吉田貴彦 (旭川医科大学衛生学教授)

相川浩幸 (東海大学医学部環境保健講師)

藤本 亘 (川崎医科大学皮膚科教授)

熊谷嘉人 (筑波大学医学部社会医学系環境医学助教授)

中国側

孫 貴範 (中国医科大学公衆衛生院院長・教授) (本調査の総合的な調整役)

皮 静波 (中国医科大学公衆衛生院講師・米国 NIEHS 研究員)

中国医科大学公衆衛生院大学院生

2 研究の経緯

中国の慢性砒素中毒の発症は、文化大革命の後の開放政策と強い関係があり、開放後に各家庭で井戸を掘ることが可能になったことが、慢性砒素中毒の発症に係わる砒素曝露の開始時期となる。すなわち、高濃度の無機砒素曝露の開始は 1978 - 1980 年である。

中国衛生部地方病課の下部組織「砒素 フッ素研究協会」は慢性砒素中毒に関する疫学研究を 1996 年後半から開始し、発症地域、砒素曝露者数、患者数、症状などに関して情報を収集している。筆者らの調査は 1997 年から 2002 年度までの期間において、内蒙古自治区の 3 地域：五原郡、フルホト市、包頭市、そして山西省太原地域において実施した。また、職業性砒素中毒問題に関して湖南省の砒素鉱山を調査した。これまでの調査研究の流れは図 2 に、調査場所は図 4 に示した。

本調査研究において最も重要で困難なことは慢性砒素中毒患者の抽出であるが、これまで中国衛

生部や各省、市、県のレベルにおける衛生局の協力が得られた。中国の中央と地方政府における衛生行政担当者との協議は、中国医科大学公衆衛生院院長である孫貴範教授がその全てを遂行された。それらの関係は図3に示した。

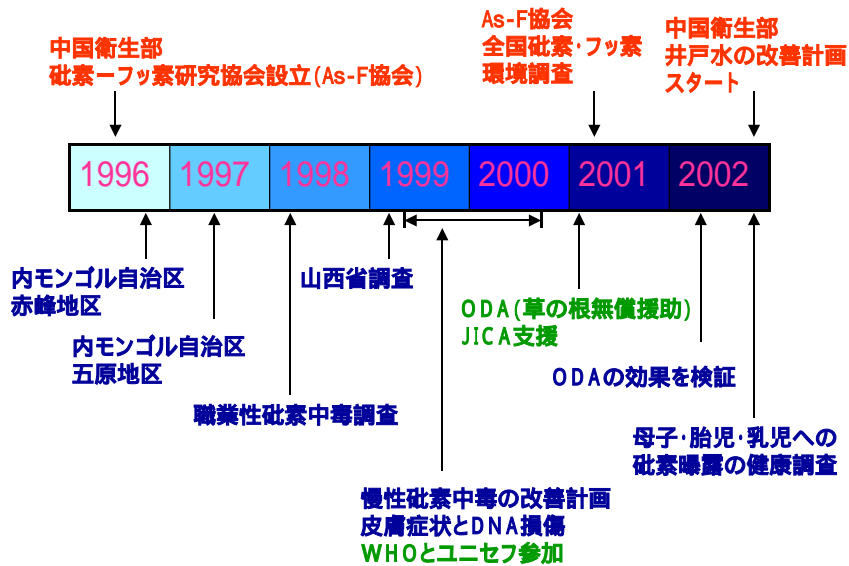


図2 中国における慢性砒素中毒調査の歴史

中国内での調査システム

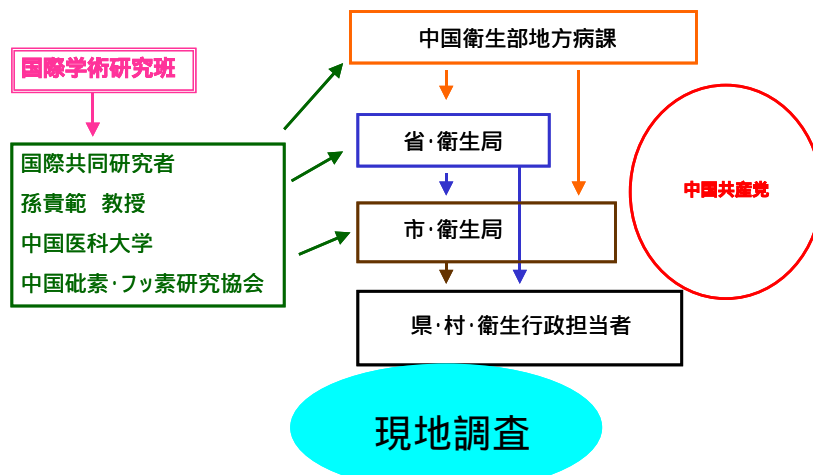


図3 中国内調査における関係機関との調整法



図4 調査地図（内蒙古自治区と山西省における調査場所；丸印が調査地域）

中国における慢性砒素中毒の歴史と現状

中国における風土病的な慢性砒素中毒の発見は 1968 年に台湾省の嘉義と台南市で初めて発見された。慢性砒素中毒の発生地域の面積は 300 km²、砒素曝露人口は約 15 万人であった。この地域での風土病的な慢性砒素中毒患者の四肢には壊疽が観察され、それを“黒脚病”と呼び世界的に有名になった。一方、中国大陸における慢性砒素中毒の発生はここ数十年の歴史のみである。1983 年、新疆ウイグル自治区の西南部地域で初めて飲料水の砒素汚染による慢性中毒患者が 2000 人余り発見され、発生地域の曝露人口は約 10 万人であった。ついで 1989 年、内蒙古自治区赤峰地区で慢性砒素中毒が発見され、その後、内蒙古自治区で 5 市 8 県から患者の発見が報告された。発生地域の曝露人口は約 100 万人である。さらに、1994 年 6 月山西省において、同様に飲料水の砒素による慢性砒素中毒患者の発見があり、曝露地域の面積は 900 km²、曝露人口は約 100 万人である。

他方、貴州省では 1970 年代末から、石炭の燃焼による慢性砒素中毒の発生が認められた。1991 年から 1992 年にかけて正式な調査が行なわれ、同省の 6 市県において約 20 万人の曝露人口があった。発生の原因は石炭に含有する砒素が燃焼により大気中へ放出され、その砒素が呼吸器、また、食品(トウガラシ、トウモロコシ)を汚染し経口的に体内に取り込まれ、慢性砒素中毒が発生した。

中国における調査研究は開始されたばかりであり、広い国土に関して十分な対応が行われたかについては疑問であり、未調査の地域は相当存在し、調査の結果により砒素曝露者と患者数は相応に増加するものと考えられる。

中国砒素 フッ素研究協会が 2001 年度までに調査した結果を図 5 に示した。現在の高濃度砒素曝露者(時間の経過により慢性砒素中毒が発症する人)は約 300 万人、そして、患者は約 5 万人と推定されている。図 5 には発生地域を青で、多数の患者確認地域は赤で示してある。中国の患者発生地域は 6 省に及んでいる。

中国における飲料水への無機砒素汚染により発生した慢性砒素中毒の分布

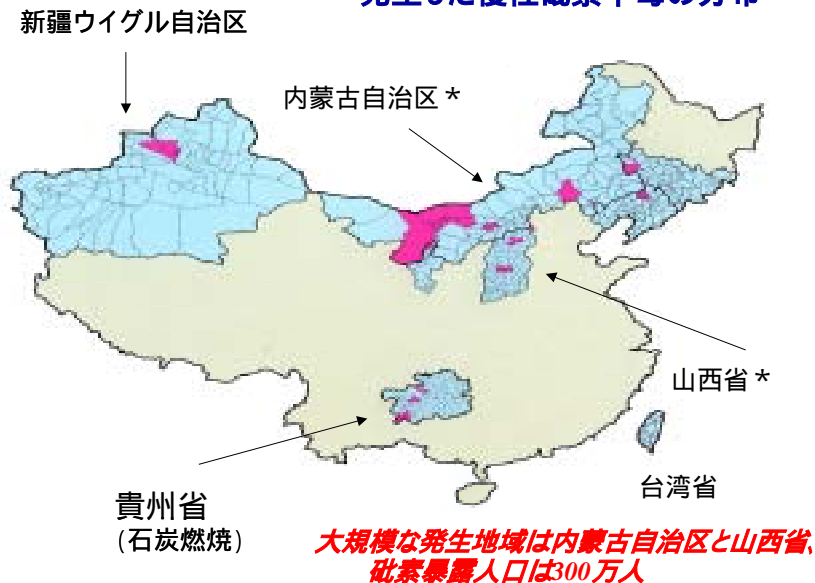


図5 中国の慢性砒素中毒発生地域（中国砒素 フッ素研究協会による調査結果：2001年）

3 慢性砒素中毒の発生機序

内蒙古自治区と山西省に何故、慢性砒素中毒が発生するか！

慢性砒素中毒の原因となる無機砒素は、万里の長城が点在する山脈の地下岩盤に依存している。太古、これらの山脈は火山であった。砒素を多量に含有する岩盤を流れた地下水は内蒙古自治区と山西省の平原に達し、地形的に低地である盆地に無機砒素を多く含む地下水が滞留し、それらの地域に井戸を掘り、生活水に利用した人々に慢性砒素中毒が発生している（図6）。

慢性砒素中毒の発生は無機砒素に汚染された飲料水を長期間飲水することにより発生する。慢性砒素中毒の発症までには1年から7,8年の年月が必要で、しかし、井戸水中砒素濃度に依存的に発症時間は影響される。井戸水中砒素濃度はさまざまに平均化することは難しく、自験例の多くは0.5-1($\mu\text{g}/\text{ml}$, ppm)であるが、1ppmを遥かに越える井戸水も多く存在している（図7）。一つの村の中でも井戸水中砒素濃度は大きくバラツクことが一般的である。井戸水から検出される砒素は無機砒素で、その主体は無機の5価砒素である。一日の推定無機砒素暴露量は約1mg範囲のヒトが大部分で、なかには3mg程度まで推測される。

井戸水中には砒素以外の有害元素が多数含有しており、特に、フッ素、ストロンチウムなど十種類で、すなわち、慢性砒素中毒の発生機序の解明には、有害元素間の相互作用に関する研究も必要である。

井戸水への砒素汚染機序

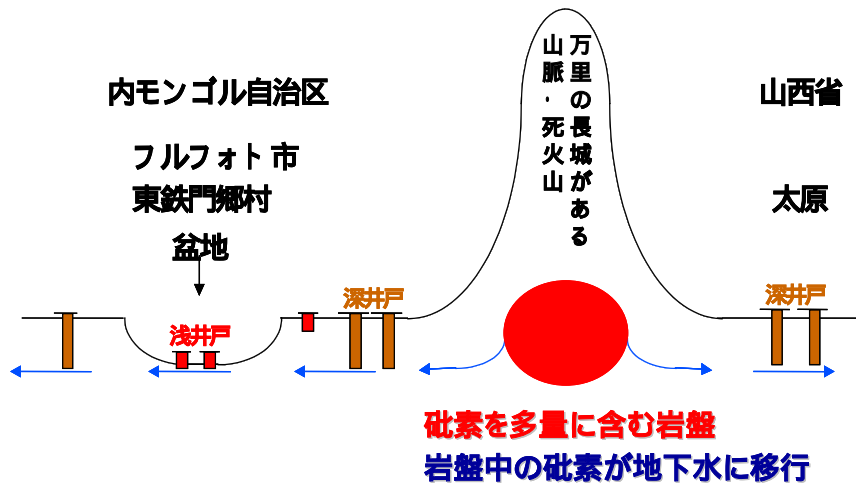


図6 井戸水への砒素汚染メカニズムの代表例（内蒙古自治区と山西省の例）



図7 井戸水中砒素汚染調査（試料の採取）

4 慢性砒素中毒の病像

中国の慢性砒素中毒患者に認められる主要な症状

本調査で観察されている、慢性砒素中毒の症状の出現パターンは、井戸水からの無機砒素の暴露期間が長い患者でも25年未満である。一般的に皮膚の色素脱失と色素沈着が最初に認められ、特徴的なことは腹部・背部に色素沈着・色素脱失が混在していることである(図8)。日光が当たる顔や手には発症しない特徴がある。そして、砒素角化症が手のひらと足の裏に認められることである(図9)。砒素角化症の症度には違いがあり、砒素の摂取量に依存的に重症になる(図10)。中国の多くの慢性砒素中毒患者にはここまでの症状が主に認められるが、しかし、無機砒素暴露が長期間存在し、そして、暴露後の時間が30年間以上経過した特別な地域に居住する人々の中には皮膚癌が認められている(図11)。

他方、小児の慢性砒素中毒も観察されている。慢性砒素中毒の最初の症状である皮膚の色素脱失と色素沈着の所見を持ち、角化症の出現も認められる。なお、胎児性砒素中毒を示唆する事例も観察されている。

慢性砒素中毒患者が利用している井戸水には、砒素以外にも有害な元素は多数含有していて、特に、フッ素濃度は高い特長がある。このような背景から、図12に示したフッ素中毒の特徴である斑状歯が慢性砒素中毒患者に合わせて認められる。すなわち、中国の慢性砒素中毒患者は有害元素の複合暴露者である。この現象はインド・バングラデッシュでの慢性砒素中毒患者にも認められる傾向が報告されている。



図8 慢性砒素中毒患者の皮膚障害(色素沈着と色素脱失)



慢性砒素中毒の家族

角化症



図9 慢性砒素中毒患者の皮膚障害（手の平と足の裏の角化症）



角化症



図10 慢性砒素中毒患者の皮膚障害（手の平と足の裏の重度な角化症）



皮膚癌



図 11 慢性砒素中毒患者の皮膚障害（皮膚癌）



フッ素中毒
斑状歯



図 12 慢性砒素中毒患者に認められるフッ素中毒（斑状歯）

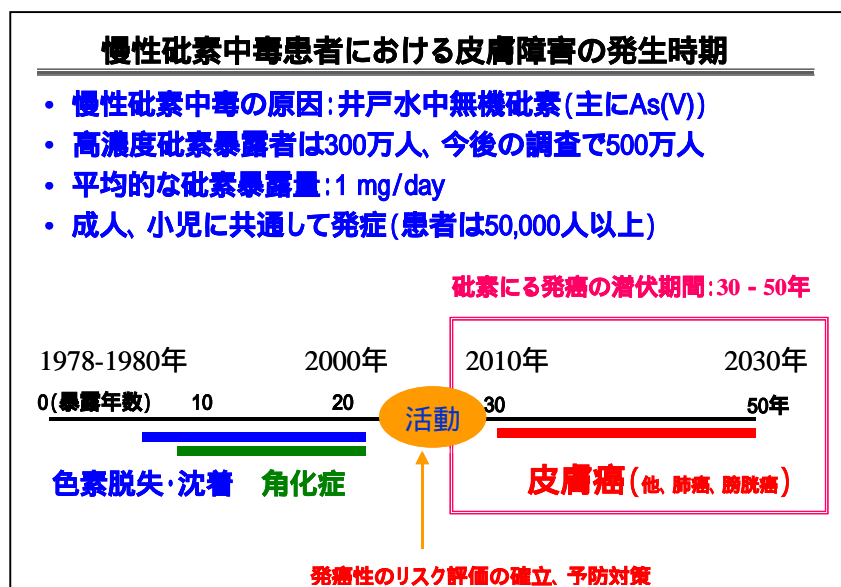
5 研究成果

5 - 1 研究成果の概要（内蒙古自治区包頭市と山西省における調査実績）

1997年から2002年度までの日中国際学術研究により、次の重要な結果を得た（表1）。

- ▶慢性砒素中毒の原因は井戸水に含有している無機の5価砒素（arsenate; As(V)）で、推定の一日あたりの平均的な摂取量は約1mgである。一日の砒素摂取量は、子供と成人でほぼ同一であることが尿、血液、頭髮中砒素濃度から推測された。野菜や穀物に含有する砒素濃度は低く、中毒への寄与は殆どないものと判断された。
- ▶井戸水から摂取した無機砒素の大部分は肝臓中でメチル化されメチル砒素、ジメチル砒素に代謝され尿中に排泄する機序が存在する。この代謝機序は成人より子供の能力の高い傾向が示唆された。砒素のメチル化は解毒機序と考えられている。また、メチル化能力が低い患者の場合、症状が重くなる傾向が観察された。
- ▶慢性砒素中毒の主要な症状である皮膚障害は、5-6年で色素脱色と色素沈着が発生し、その後手のひらと足の裏に角化症が発生する。症状の発生は砒素の摂取量に依存的であり、一日あたりの摂取量（3-5mg）が多い場合は一年で色素脱色、色素沈着、角化症が同時に発生する。中国の砒素暴露は凡そ1979-1980年に開始され、約20年の暴露歴がある。砒素による発ガン性の潜伏期間は30-50年であることから、特別な背景が存在しない慢性砒素中毒患者に癌の発生はいまだ認められないことが明らかとなった。
- ▶慢性砒素中毒の症状は子供より成人が重症であることが確認された。
- ▶慢性砒素中毒の症状には性差が存在し、男性は女性に比較して明確に重症となる。

表1 慢性砒素中毒の発生条件と皮膚障害の発症時期



5 - 2 慢性砒素中毒の改善に関する検証研究（中国内蒙古自治区包頭市の事例）

慢性砒素中毒患者の角化症と色素沈着・脱色は、砒素曝露量の軽減により回復することは、砒素中毒発生の最小影響量や無影響量など知識（表2）を駆使することにより達成されることを介入研

究で証明した（中国包頭市、1999年 2000年の介入研究、2080名の村民を対象として）。その手法を用いることにより、多くの諸国で発生している慢性砒素中毒の改善と予防対策に貢献できるものとする。



図 13 慢性砒素中毒の改善に用いた井戸（井戸水中砒素濃度：0.037ppm）

表 2 慢性砒素中毒の症状と最小影響量、無影響量

慢性砒素中毒の症候学

最小影響量：US-EPAの試算 700-1400 $\mu\text{g}/\text{day}$

主要な症状

皮膚障害：色素沈着・脱色、手掌・足底の角化症、
ボーエン病、皮膚がん

発がん性の潜伏期間：30-50年

末梢神経障害、循環器障害、免疫機能低下

No Observed Adverse Effect Level: NOAEL(無影響量)

70kgとして； 56 $\mu\text{g}/\text{day}$



血液採取
生化学検査

頭髪採取



図 14 慢性砒素中毒調査



心電図検査

図 15 慢性砒素中毒調査

慢性砒素中毒は表 2 に示した最小影響量の砒素摂取（曝露）を 5-6 年継続すると発症し、なお、一日の砒素曝露量が 3 - 5 mg では 1 年以内に発症する。これに対して、最小影響量の 1/10 レベルの砒素曝露量では慢性砒素中毒の発症のないことは経験則から理解され、同様に US-EPA も無影響量を成人の場合、56 μ g/day としている。従来、世界各地の慢性砒素中毒の改善における各プロジェクトが成功していない背景には、「砒素中毒発症のメカニズム理論」の欠損であると考えられる。

筆者は患者に対して一日の砒素曝露量を 1 年間 100 μ g 以下に制限したことにより、角化症と色素

沈着・脱色は回復し（図 17）、同時に角化症による痛みも消失することを確認した。図 17 から明らかなように、砒素暴露停止後、半年目の検査結果でも角化症の改善は認められている。この現象は対象者 100 名の大部分で確認された。2080 名の村民には砒素濃度 0.037ppm の井戸水を給水した。この時、井戸水は何らの化学的処理を実施しなかった。対象者における砒素暴露停止前後における尿中砒素濃度を図 16 に示した。井戸水の改善により過剰な砒素暴露者は消失する結果を得たが、それでも一般人に比較すると 2 倍程度の高値であり、軽い砒素暴露の存在が推測された。

井戸水の改善前後による尿中砒素濃度の比較

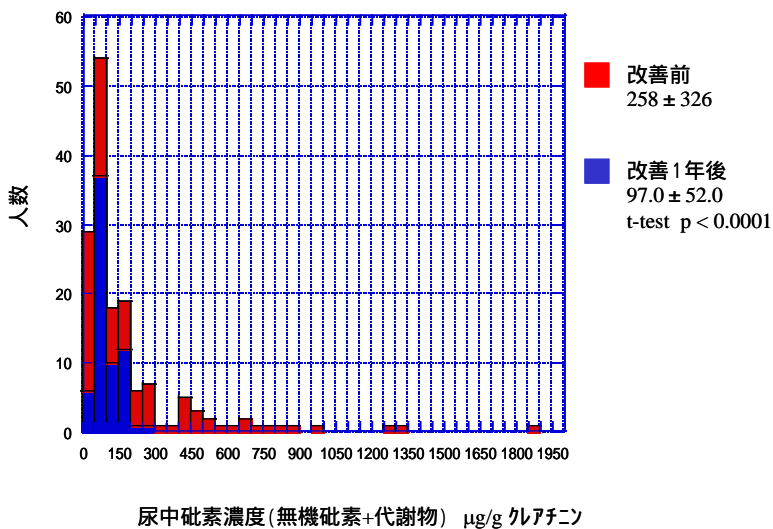


図 16 慢性砒素中毒患者における井戸水の改善前後における尿中砒素濃度の比較

Improvement of palm hyperkeratosis. 37 y/o female (ID #022),

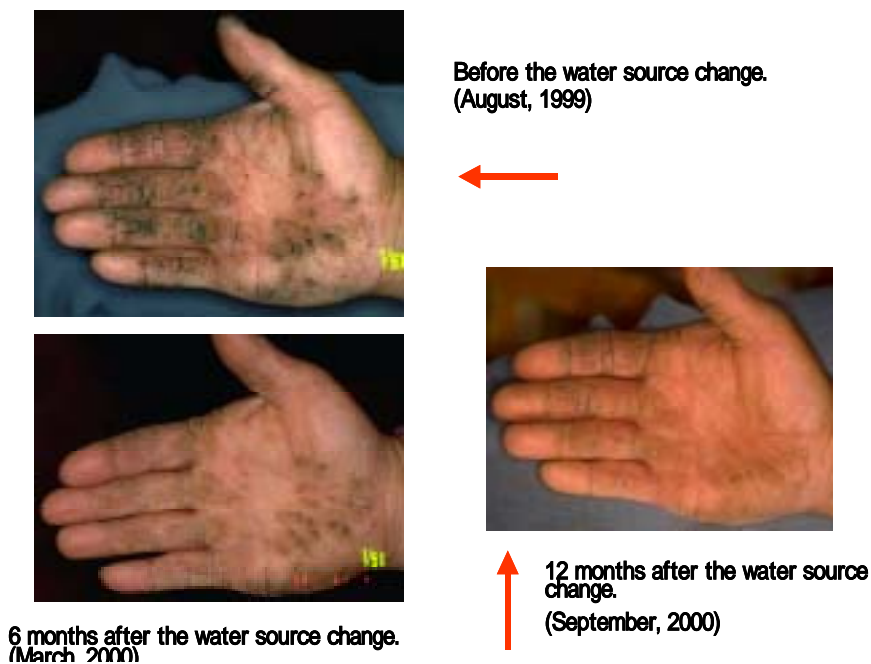


図 17 慢性砒素中毒患者における角化症の経時的な回復パターン

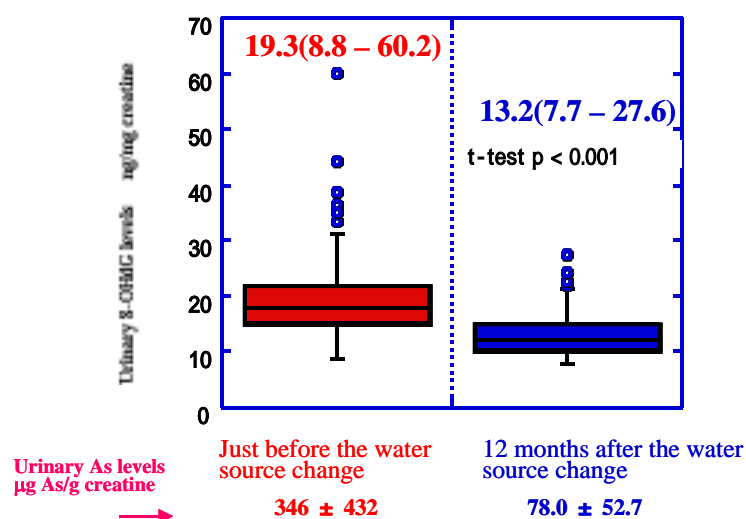


図 18 慢性砒素中毒患者の角化症の回復と同時に認められた DNA 損傷の回復

Measuring kit of 8- OHdG in urine by the ELISA method



図 19 中国医科大学孫研究室における DNA 損傷試験（尿中 8-OHdG 測定）

他方、同一の対象者に実施した DNA 損傷検査において、図 18 に示したように、砒素曝露を停止し、1 年後の検査では対象者の DNA 損傷が正常値範囲に回復した。また、比較的多量に DNA 損傷した患者も消失したことは、彼らの発癌性リスクは大きく減少したことも、合わせて評価されるものとする。すなわち、これらの対象者から、砒素曝露の停止により角化症と DNA 損傷は並行して改善するプロセスの存在することが科学的に証明されたと思われる。この成果は、中国以外の慢性砒素中毒発症地域における、砒素曝露による発癌性のリスク評価法として有効と考えている。

草の根無償援助の効果に関する検証調査報告（包頭市事業）

日本国「草の根無償援助」による慢性砒素中毒改善に関する井戸水改水と保健衛生普及事業の検証調査

調査目的：草の根無償援助による慢性砒素中毒の改善と予防対策事業の評価

調査場所：包頭市土默特右旗

1) 対象機関・経費・事業

草の根無償援助交付機関：中華人民共和国内蒙古自治区包頭市衛生局

交付年度：2001 年度

交付金額：10 万 U S ドル

事業：井戸水改善事業と地域住民への慢性砒素中毒予防対策資料の配布

改水場所：包頭市土默特右旗

改水対象人口：第一期 14 村、11000 名； 第二期 8 村 12000 名（工事進行中）

改水事業機関負担の経費：第一期 600 万元（含む草の根無償援助 80 万元）
第二期 500 万元



2000年9月
在中国日本大使館への
報告

2001年3月5日
在中国日本大使館、
山西省と包頭市へ「草の根
無償援助」



山西省



包頭市

図 20 在中国日本大使館での草の根無償資金協力の署名式

2) 調査の概要

検証の調査事業は、包頭市土黙特右旗地域で発生している慢性砒素中毒に関して、その原因である井戸水中砒素の改善、具体的には砒素汚染のない(少ない)井戸水の配水事業と地域住民への保健衛生教育の取り組みである。井戸水の改善計画については、土黙特右旗の水道担当者が作成した。

3) 調査方法

土黙特右旗は包頭市の西 40 km、フルホト市の東 120 km の位置にあり、人口は 34 万人、17 村からなっている。生活は農業が主体である。住民は漢民族と蒙古民族である。

調査は、3月19日、日本側は山内、旭川医科大学衛生学吉田貴彦、東海大学医学部保健衛生相川浩幸、国際共同研究者である中国医科大学公衆衛生院孫貴範、そして、事業推進者として、包頭市衛生局局長、副局長、地方病担当者、防疫研究所所長、土黙特右旗共産党書記、土黙特右旗長、水質担当者等が参加し、事業説明と現地見学から調査を実施した。

4) 調査内容



図 21 本件事業における包頭市衛生局、土黙特右旗関係者

土黙特右旗の人口は約 34 万人で、このうち慢性砒素中毒患者が多数居住している地域の一部に井戸水の改水が実施された。第一期の対象は 14 村、住民は約 11000 名で、その 10% に慢性砒素中毒の症状が確認されている(衛生局からの説明)。



慢性砒素中毒の家族

角化症



図 22 土黙特右旗住民における慢性砒素中毒患者

包頭市土黙特右旗県における井戸水の配管計画図



図 23 土黙特右旗における井戸水の配管図

井戸水の水源



図 24 井戸水の水源と施設

水源は土黙特右旗において慢性砒素中毒患者が発生していない蘇波蓋村に設置された。



地下100m
水量: 836 t/day
砒素濃度: 0.02 ppm



図 25 水源

井戸水の改善に必要なリスク管理法

慢性砒素中毒の発生に対する最小影響量と無影響量を知る

最小影響量: 700-1400 $\mu\text{g}/\text{day}$

No Observed Adverse Effect Level: NOAEL(無作用量)

0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 60kg 48 $\mu\text{g}/\text{day}$

一日の飲料水量を3Lとすると、0.02 mg/L(ppm)以下の砒素濃度の井戸水が望ましい。

WHO基準: 0.01 ppm

中国基準: 0.05 ppm

図 26 慢性砒素中毒発生に関する最小影響砒素量と無影響量



井戸水の配管



村の配管工事



家庭内の給水栓

図 27 井戸水改水工事と家庭内への給水

村民に配水される井戸水中砒素濃度は中国の飲料水基準 0.05mg/L(ppm)以内で、上記の図 26 に記述した慢性砒素中毒の発生リスク評価から判断しても、その最小影響量の約 1/10、そして、無影響量に近似する砒素曝露量になり、改水には望ましい地下水であった。地下水に対する化学的な処理は実施されていない。

配水工事は村民の労働負担で実施されている。水源から各村までは図 26 に示した塩化ビニール製の配管や鋼鉄製配管が組み合わされ、村まで配管されていた。村の各家庭には写真のような給水栓付きの配管がなされていた。一日の給水時間は朝 8 時から午前 11 時で、写真のように水は陶器製の瓶に蓄えられている。



図 28 打色令村の村民との対話

5) 慢性砒素中毒発生地域への保健衛生指導



包頭市衛生局作成による
慢性砒素中毒予防に関する
案内資料

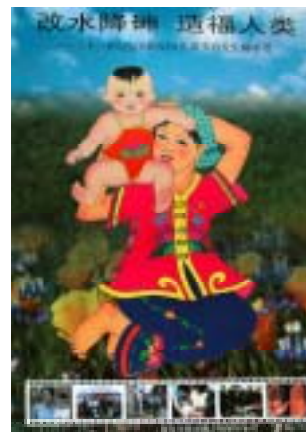


図 29 慢性砒素中毒予防対策資料の配布

包頭市衛生局地方病課は図 29 に示した 2 種類の壁に貼るパンフレットと配布資料を作成し、公共施設や家庭内での掲示、そして、各家庭へ資料を配布して、慢性砒素中毒の予防対策の一つとしての衛生教育に関する啓蒙活動を開始した。

6) 評価

土黙特右旗における井戸水の改水事業は、日本国の草の根無償援助がきっかけとなり、包頭市は予算を付けた。行政の担当者から、この事業は草の根無償援助がなければ、現実のものにならなかったとの意見が多数得られた。総予算に占める草の根無償援助の割合は7.3%であるが、事業の開始に大きく貢献したことは一致した結論であった。井戸水の改水費用は1100万元、そして、改水対象者が23000名になり、改水事業経費は中国の現状においても無理な金額でないと思われた。ただし、この土黙特右旗における井戸水の改水事業に関して、人件費は予算に含まれず、村民の勤労奉仕の形がとられていた。

この事業は、中国衛生部においても強い関心が持たれ、今後、中国政府が実施する内モンゴル自治区と山西省における、井戸水の改水による慢性砒素中毒の改善に対する重要な指針になることは事実である。2002年3月22日、中国医科大学（瀋陽市）でのJICA支援の砒素会議において、中国衛生部地方病課長、Mr. Hao Yang氏（中国政府における担当責任者）の意見でも明確に述べられた。

地下水の砒素汚染型の慢性砒素中毒は、一日の砒素曝露量を最小影響量の約10分の一にすることにより改善することは、筆者らの、包頭市ガンファン村（人口2080名）における介入研究（1999年～2000年）で実証され、この有効性はWHO、ユニセフ派遣の専門家からも確認されている。この土黙特右旗での改水による慢性砒素中毒の改善と新たな患者発生予防の試みは、砒素中毒学の知見からも指示されるものである。今回、改水に用いられている地下水は、何らの化学的な処理はされてなく、砒素濃度が0.02ppmと安全な地下水が得られている。筆者らの経験では、慢性砒素中毒の発生地域においても安全な地下水が得られる事実が存在し、この地質学的な特徴は中国国民においては幸運なことと考えられ、これに対して、インド・バングラディッシュにこの現象（地質構造）は存在していない。

井戸水の改水は、2001年12月に開始され、現在、約4ヶ月が経過されているが、この時点で顕著な慢性砒素中毒の主要な症状である角化症や色素沈着・脱色の改善はないとの意見が衛生局担当者から報告された。筆者の限られた患者の観察においても、同様な傾向であった。以前のガンファン村（砒素濃度0.034ppmの井戸水を1年継続使用）の経験においても一年の年月が必要であった。このガンファン村に対する2年目の調査が衛生局において行われ、患者の症状改善は良好に進行していることが、新たな結果として中国医科大学での砒素会議において報告された。

最後に、この草の根無償援助がきっかけとなり開始され慢性砒素中毒の改善事業は、最も期待される結論が得られる国際貢献になるものと考えられ、これらは科学的な根拠に基づく支援であったことが寄与したものと判断された。

地球規模の慢性砒素中毒に対する根絶のプログラム

1 計画の概要

国際環境保健プロジェクト「発癌の予防に着目した慢性砒素中毒に対する我が国の国際貢献」は、地球規模で発生している慢性砒素中毒の撲滅・改善・予防対策に必要な科学的知識・技術、人材、機材を、「日本が中心となり」支援・提供し、問題の解決に取り組むことを活動の目的とする。活動は関係諸国、国際機関、研究機関などと国際的なネットワークを構築し、成果獲得の効果を高める。当該国に対しては、科学的な根拠を基に適切な対策と支援を実施する。問題解決には専門家と管理者の育成が不可欠であり、人材育成を積極的に推進する。活動は日本に中心的な常設のセンターを設置し行う（図 30）。

重点対策：

1. 人材育成
2. 安全な飲料水の供給
3. 中毒物質検査の普及
4. 角化症の改善・治療
5. 発癌性のリスク評価
6. 発癌性機序の解明
7. 小児の中枢神経障害の解明
8. 慢性砒素中毒の予防に寄与する機能性食品の研究

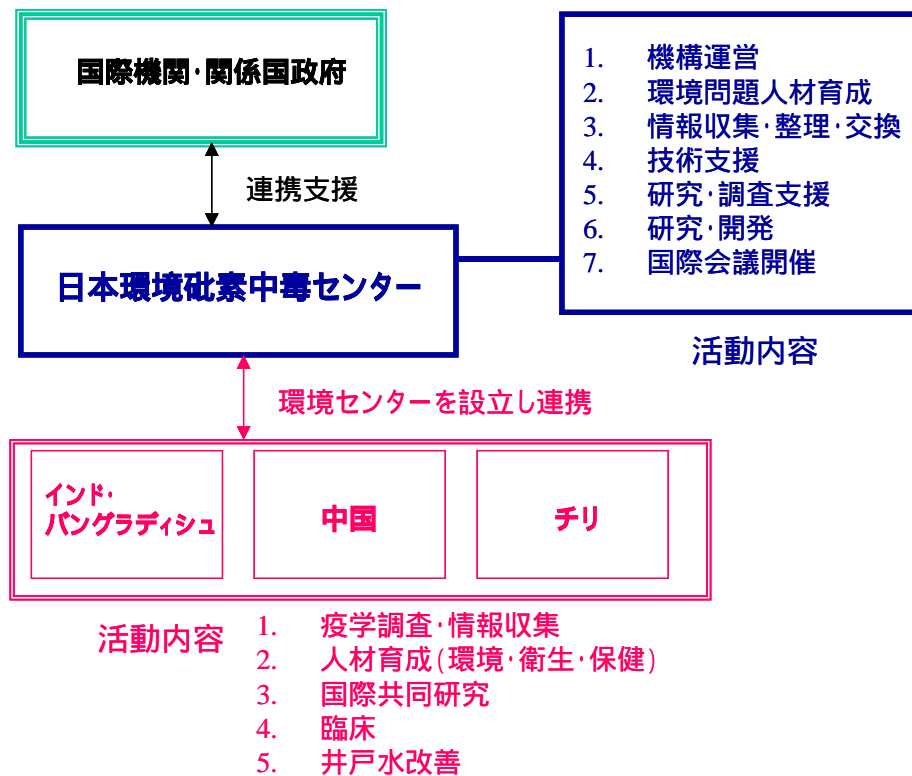


図 30 日本環境砒素中毒センターの機構・活動の内容

本プロジェクトの遂行には図 30 に示したようなセンターが望まれる。その主な内容は図 30 の活動内容で、さらに、この事業が取り組む重要課題は上述の 8 課題と考える。これらの事業の成果は、世界の慢性砒素中毒の改善と予防対策の確立に貢献するものであり、我が国には十分な知識と技術が存在することから、それらの集約に努力すべきと判断する。

表 3 インド・バングラディッシュ、中国、チリにおける問題点と重点対策

	インド・バングラディッシュ	中国	チリ
井戸水中砒素検査と飲料水供給	砒素測定機器と給水方法ともに支援が必要	飲料水の供給は自前、砒素測定は分析機器と方法の支援が必要	飲料水の供給は自前、砒素測定は分析機器と方法の支援が必要
慢性砒素中毒の改善、特に、角化症	協力は必要	協力は必要	協力は必要
癌対策と基礎研究	協力は必要 リスク評価と予防に重点	協力は必要 リスク評価と予防に重点	協力は必要 がん患者が既に発生しており、研究に重点

ベトナムとカンボジアは最近、慢性砒素中毒の存在が確認され、あらゆる分野で国際支援が必要になる可能性がある。



図 31 慢性砒素中毒患者から出産された乳児・子供達

他方、砒素は胎盤を自由に通過する作用があり、妊婦が砒素を摂取すると胎児に移行する。また、胎児や乳児は脳に対する毒物の防御機能が未成熟なために、砒素は脳組織に蓄積し、将来砒素による脳障害の発生する危険性が存在する。妊婦と乳児に対する対策は一般の成人や子供と同一にしてはならない。

慢性砒素中毒の予防に寄与する機能性食品の研究

砒素を含んだ井戸水を摂取しながらもその中毒症状を緩和するには、生体の持つ砒素排泄能を促進することが重要である。これまでの研究成果より、生体内に侵入した砒素はメチル化を受けることで水溶化が上昇し、尿中へ排泄されることが明らかにされている。このシステムは、医薬品や環境化学物質等の異物を摂取すると、肝臓等に存在するチトクロム P450 を代表とする異物代謝酵素群による極性化により体外に排泄されるそれに酷似している。すなわち、砒素の体外排泄に係るメチル化を触媒する酵素(群)およびその他の砒素排泄促進に係ることが予想される酵素系の遺伝子転写を上昇することは砒素中毒症状を緩和するための生体側の重要な防御機構と思われる。そこで本研究では、まず砒素体外排泄に関与する酵素系の転写調節に係る転写因子を明らかにし、(砒素排泄に係る遺伝子の 5'コ上流に存在する転写調節部位に結合する)転写因子の核内移行を促進するような機能性食品を明らかにすることを目的とする。すなわち、砒素体外排泄タンパク質をコードしている遺伝子の転写因子の核内移行を促進する物質を含んでいる安価で入手の容易な食品を見出す。

医薬品業界では薬の体外排泄に係るトランスポーターの研究が盛んに行われている。砒素の場合もメチルおよびジメチル砒素を尿中に排泄するには、細胞内酵素によりメチル化を受けた砒素を細胞外に輸送するシステムが必ず存在するはずである。したがって、ジチオール抱合体についても同様な機構が存在することが予想される。これまでの異物のトランスポーター研究成果を参考として研究を展開することが重要である。

2 我国が保有し期待される科学技術(知識・技術)

1) 砒素の化学形態分析

慢性砒素中毒は毒物による健康障害であり、その原因となる毒物を正確に測定して評価しなければならない。砒素は化学形態や化学構造の違いから毒性が異なる。現在、砒素は無機砒素とメチル化砒素化合物に大別して測定する必要がある。最も望ましい砒素の化学形態別の測定では、無機の 3 価砒素、無機の 5 価砒素、3 価のメチル化砒素、5 価のメチル化砒素、3 価のジメチル化砒素、5 価のジメチル化砒素、トリメチル化砒素(アルセノベタイン)など 7 種類であるが、このうち無機砒素、メチル化砒素、ジメチル化砒素、トリメチル化砒素の 4 種類を測定することでも十分な効果がある。

最近、我が国の分析機器メーカー(島津製作所)は自動化した砒素の化学形態別の測定機器を開発し、運用が開始されている(水、尿では前処理が不要で、1 検体 7 分で形態分析が可能)(図 32)。これらの砒素測定機器は国際的に活用が望まれるもので、本中毒事件に対する我が国として重要な問題解決への国際貢献の道具になると判断される。他方、我が国には研究者用に支援すべき砒素の形態分析法を確立した研究者はいる。

2) 発癌性のリスク評価法(尿中 8-OHdG による DNA 損傷評価)

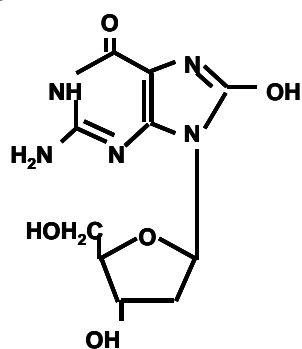
我が国には酸化的ストレス因子による DNA 損傷の検査法が確立されている。その方法は尿中の



図 32 化学形態別の砒素の分析装置 (島津製作所製 : 2002 年完成)

Health Effect Monitoring Evaluation of DNA damage to arsenic exposure

Determination of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine
(8-OHdG) by using ELISA method



**8-hydroxy-deoxy-guanosine
(8-OHdG)**

Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology,
107: 20-44, 2000

図 33 DNA 損傷試験キット (尿中 8-OHdG 測定キット : 日本老化制御研究所製)

DNA 損傷物質の測定で、具体的には尿中 8 - ヒドロキシル 2 - デオキシグアノシン(8 - OHdG) 濃度の測定(日本老化制御研究所製・測定キット ; 1 キットで約 40-80 名の検査が可能)で(図 33)、同様に白血球や DNA も重要な検体となりうる。特に重要なことはヒトの尿が検査試料であり、血液や組織に比較して試料の採取が容易である。本手法の有効性は集団的な急性と慢性砒素中毒患者で確認され、さらに、評価に必要な正常値(日本人 248 名、中国人約 100 名)の作成も完了している。

本来、発癌は DNA 損傷に起因し、また、修復遺伝子の欠損も関与すると考えられている。尿中 8 - OHdG による発ガン性のリスク評価法の基本は、癌が顕在化していない慢性砒素中毒患者(角化症と色素沈着・色素脱出の所見者)を対象に広く検査を実施、異常値を示した患者を重点的に継続観察をする(検査の間隔は半年もしくは 1 年)。このことにより、癌の早期発見が可能となる。一方、正常値を示した患者は、「癌」に関しては重点観察者から除外する。このような処置により、対象者への検査費用は節約され、しかし、リスク評価は十分なる効果を発揮すると判断される。発癌には個体差が存在し、DNA 損傷が生じやすい者や修復が困難な者、そして、生じにくい者がおり、それらが結果的に個体差として観察されるものと思われる。砒素曝露と DNA 損傷との関係の研究成果から、上述した関係は示唆されている。

3) 大型放射光施設の役割

大型放射光施設を利用した生体試料中砒素および他の有害元素の検査は、他の分析機器では不可能な、例えば、胎児と母体への砒素曝露の検査が可能となる。この施設の存在背景からしても、十分なる国際貢献が期待される。



図 34 大型放射光施設(兵庫県播磨学園都市、スプリングー 8) 米国、フランスにも同類の施設が存在するが、S-8 は世界最大の性能を有する。

4) 専門家の組織化

慢性砒素中毒の根絶には医学、毒性学、衛生学、衛生工学、分析学、電子工学、社会学などの専門家を有機的に集合した組織が必要になる。しかし、我国にはそれらの専門家を組織して活動した経験はなく、このプロジェクトは新たな取り組みを検討すべきである。しかし、慢性砒素中毒の根絶には砒素中毒学の知見である、慢性砒素中毒発生への最小影響量と無影響量を考慮した水改善プロジェクトでなくてはならない。これを無視した場合、根絶のプロジェクトの成功はなく、また、無駄な経済支出が予測される。

3 砒素中毒学の知識を基にした慢性砒素中毒の改善方法

慢性砒素中毒の最も被害の大きな地域であるインド・バングラディッシュでは、WHO、ユニセフ、世界銀行、各国の研究者がさまざまな努力をしてきたが、改善の成果は得られていない。莫大な経費が費やされてきた。この地域の被害の拡大と農業用水の拡充には密接な関係が存在する。農業用の井戸水確保の井戸掘りにより砒素汚染は拡大した。この時代に砒素専門家によるリスク評価が実施されなかったことが課題として残されている。その後、安全な飲料水の確保として、種々の工学的な手法が検討された（ろ過法、吸着法）。しかし、どの方法も高価であり耐久性に乏しく、対象地域の経済コストの範囲からは乖離している現実がある。さらに、過酷な気象条件も加味される。

筆者らの方法は既に、「**5 - 2 慢性砒素中毒の改善に関する検証研究（中国内蒙古自治区包頭市の事例）**」で紹介した。また、その成果はWHOとユニセフの専門家による評価でも保障されている。さらに、それらの成果が元での「草の根無償援助」での新たな事業も実施された。2002年秋以降、中国政府はこれまでの科学的な根拠を元に大規模な井戸水改善を開始する。

慢性砒素中毒の改善に砒素汚染のない純度の高い飲料水の供給は理想であるが、発展途上国の問題解決には無理があり、長期継続が困難と考える。慢性砒素中毒の改善と予防に、旧WHOの砒素飲料水基準0.05ppmの飲料水の利用は可能であり、一人当たりの飲水と料理用として一日に3 - 5リットルの利用が推薦される。このような科学的根拠を元に指導を実施し、角化症の改善と発癌性のリスク軽減に貢献すべきと考える。

4 国内外の国際機関・研究機関との提携に関する効果と問題点

1) これまでの経緯

慢性砒素中毒の発生諸国において、自国のみで対応が可能な国はないと判断される。砒素曝露者数が多いバングラディッシュへの国際支援が過去において最も実施されたものと思われる。今日、我が国の国際支援は図35に示した限られた活動のみで、多くは個別の研究グループによる学術共同研究の範囲である。筆者は1996年から中国医科大学との国際学術共同研究を実施し、この間、中国衛生部地方病課、在中国日本大使館（草の根無償援助）、JICAなどからの間接的な国際支援を受け、それらは有益な研究成果の獲得と地域住民へ社会還元を可能とした。

我が国が本格的なプロジェクトを作成し活動を行う場合、重点的なパートナーの獲得が必要である。慢性砒素中毒の実態からインド・バングラディッシュ、中国、チリが重要と考え（図30）、このうち中国との関係構築は個人的な対応から、中国衛生部地方病課と中国医科大学に対しては十分なものを獲得している。一方、チリに対しては環境省とJICAは、日本とチリ政府間で「チリ国環境センター」を設立して、2002年5月末まで活動を行っていた。現在、チリ国環境センターは存続しているが、日本との交流は停止し、経済的な支援も停止している。チリの砒素研究者は、チリ政府に対して国家プロジェクトの設立を要請している。これに関連して、米国のNIEHS（NIHの環境部門）はチリの研究者と国際共同研究を計画し、本年度から開始される。

これまで我が国の研究者はインド・バングラディッシュにおいて砒素問題を体験し、複数の研究グループは熱心な活動を続けているが、効果的な成果は得られていないと思われる。その原因は「砒素中毒学の知識を活用していないこと」、そして、相手国の政治システムや共同研究者側に問題が存在する可能性が考えられる。

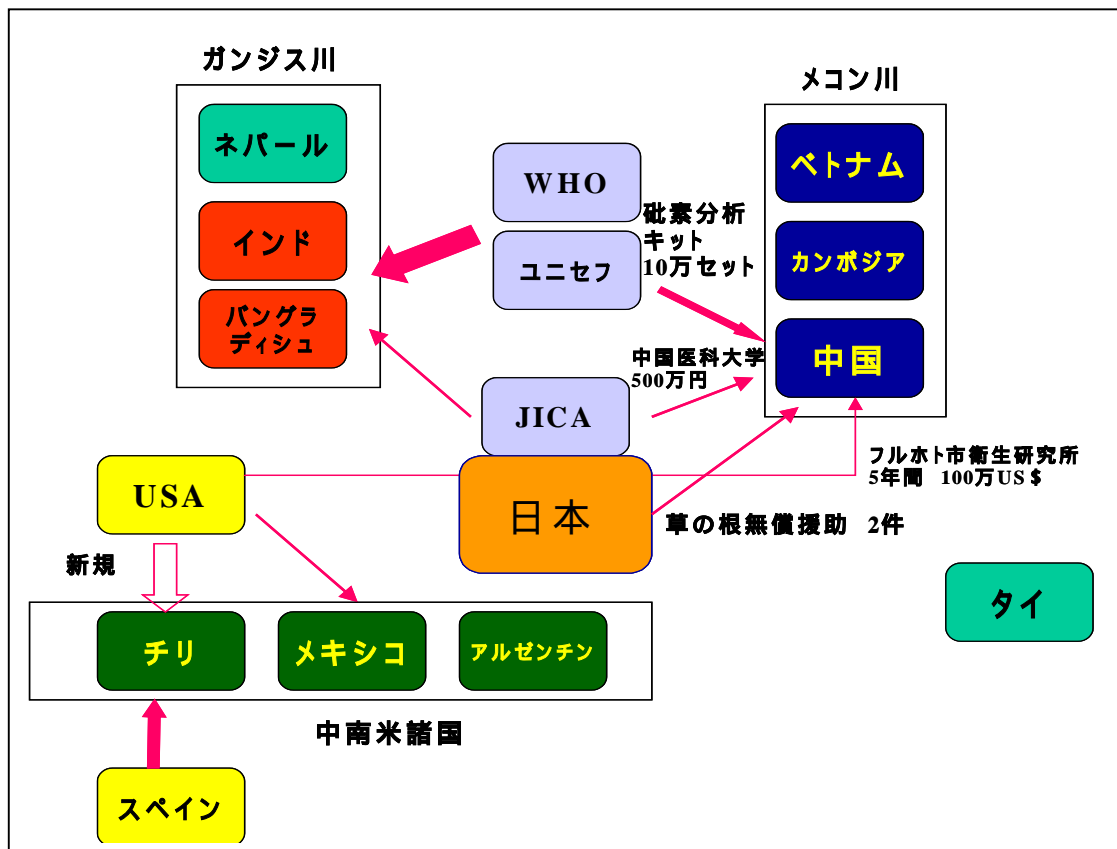


図 35 過去、現在における国際協力関係

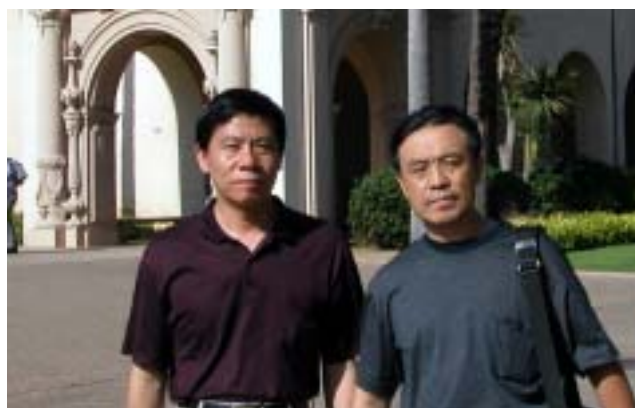


図 36 中国卫生部地方病課責任者 (Dr. Hao Yang)、中国医科大学公衆衛生院 (院長教授孫貴範)

2) 海外の主要な研究機関と研究者の獲得

現在、砒素の生体影響に関する研究は、世界各地の慢性砒素中毒と米国の砒素飲料水基準改定の作業から、極めて活動は活発であり貴重な成果が得られている。そのような背景から、米国のEPA, NIEHSなどの研究機関との連携は必然的に必要と考える。

- 米国 NIEHS・Dr. Michael P. Waalkes (図 38)
- 米国 EPA・Dr. David Thomas
- 米国・University of North Carolina, Dr. Miroslav Styblo
- 中国医科大学・孫貴範教授 (図 36)



図 38 米国 NIEHS の砒素研究グループ (Dr. Michael P. Waalkes, 上段右、下段左)

5 活動の成果と将来への提言

21 世紀の時代、環境問題は人類の繁栄には不可欠なテーマであり、残念なことに慢性砒素中毒問題は人類が過去に経験したことがないほど大規模なものである。地球規模で発生している慢性砒素中毒は自然由来で、過去の有害物質による健康被害(メチル水銀の水俣病、カドミウムのイタイイタイ病、ダイオキシン類、PCB 汚染)とは異なる背景があり、責任当事者が存在していない。さらに、被害者の規模が比較にならないほど膨大で拡大傾向にある。

現在、慢性砒素中毒問題は当該国が国際機関を中心に限られた支援の範囲で活動をしているが、支援の科学的水準は低く、また、対応している研究者の「砒素中毒学レベル」もそれぞれに違いがある。砒素曝露による被害者はアジア諸国に集中している特徴がある。その原因は地殻の砒素によるものであるが、砒素が地下水を汚染した背景は、無秩序な農業用水の獲得に協力した経済的先進国の国際援助もその一つであり、日本の援助も深く関係している。

慢性砒素中毒は「飲料水」への砒素汚染が原因であるが、この問題が解決することにより、井戸水に含まれる他の有害因子の除去や水質(細菌学的)の改善から、フッ素中毒、感染症、消化器疾患などの改善に対しても効果が十分に期待される。



図 39 慢性砒素中毒の発生地域

慢性砒素中毒問題の解決には4つの要素が決め手になる。1) 砒素中毒学を考慮した飲料水の給水、2) 砒素の検査システムの構築、3) 砒素の専門家と管理者の育成、4) 発癌性のリスク評価法などである。我が国は4要素に関する科学的な知識、技術、人材、機材が存在する国際的にも貴重な国であり、過去の国際貢献とは異なる視点と手法を考えるべきである。

慢性砒素中毒問題の解決は日本一国の努力で達成することは困難であるが、当該諸国に優秀な人材を確保し専門家と管理者を育成し、そして、日本の専門家による科学的な根拠に基づく積極的なリーダーシップと適切な機材の供与により、地球規模の慢性砒素中毒(図39)の解決に指導的な役割が果たされるものと考えられる。