

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム（2001）2巻1号:20-29,3.

慢性砒素中毒の生体影響指標を求めて 中国における砒素汚染フィールドから先端技術産業労働現場まで

吉田貴彦

慢性砒素中毒の生体影響指標を求めて(本文20~29ページ)

中国におけるフィールド調査 関連写真



手掌角化症(中等症例)



手掌角化症(重症例)



足底角化症(軽症例)



足底角化症(重症例)



色素異常症
(典型例:
rain drops on the
dirty road)



多発ボーエン病および多発皮膚癌

人工股関節置換術 (本文30~35ページ)

写真右

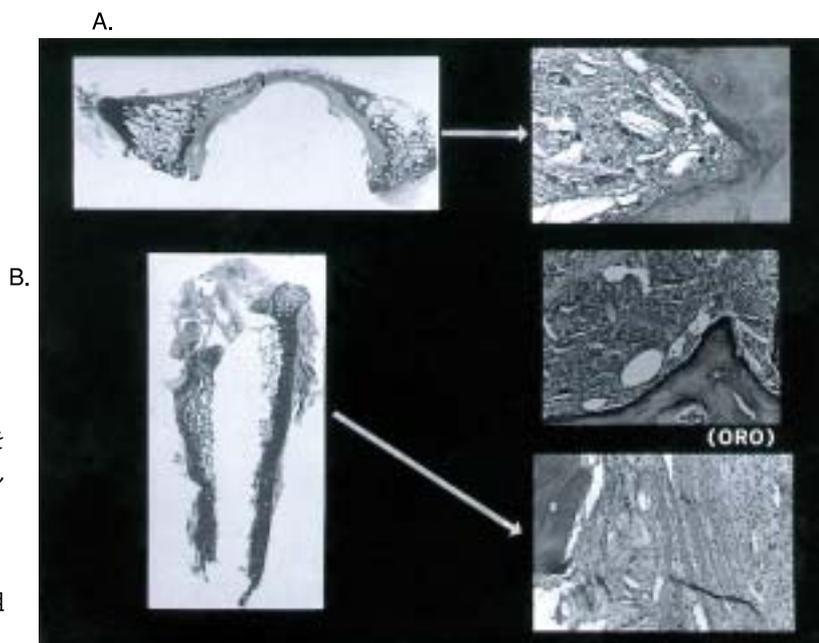
ポリエチレン磨耗粉モデルの病理組織所見

A.ソケット側:

ソケット辺縁から中心部にポリエチレン磨耗粉を
食食した異物巨細胞とMacrophageが侵入し
ている(ORO:Oilred-O染色)

B:ステム側:

ステム遠位にソケット側と同様の異物性肉芽組
織が存在する



依頼論文 (総説)

慢性砒素中毒の生体影響指標を求めて

— 中国における砒素汚染フィールドから先端技術産業労働現場まで —

吉田 貴彦*

【要 旨】

最近までの慢性砒素中毒の生物学的生体影響指標についての研究について概説した。先進国においては労働環境が改善され、砒素に曝露する機会は減少し、曝露の程度も低いものとなった。しかし依然として砒素を扱う作業者が先端技術産業においても存在している。砒素の生物学的モニタリングのうち、曝露指標は確立されているが、有効な生体影響指標は開発されていない。有害物質への慢性微量曝露を受ける労働者の健康管理においては感度の良い生体影響指標が必要とされている。今回紹介する一連の砒素に関する研究において、砒素の生体影響指標となるであろう幾つかの候補が得られた。免疫学的検査法、皮膚角化細胞の増殖にかかわるサイトカイン類、一酸化窒素産生酵素の活性、尿に排泄される損傷DNAの代謝産物などである。現在、中国の農村部では多くの住民が天然に汚染された地下水を飲むことにより砒素に曝露されている。これらのフィールドでの調査は生体影響指標の有用性を検証する良い場となる。なぜならばこれらのフィールドでは低度から高度までの広い曝露レンジの症例が得られるからである。これらのフィールド調査により、砒素中毒の理解のための糸口が得られた。近い将来、こうして有用性が検証された生体影響指標が砒素を扱う労働者の健康管理に応用されることと思われる。

キーワード 砒素、生物学的影響指標、慢性中毒、先端技術産業、中国

はじめに

砒素と言うと1998年の和歌山県の毒カレー事件以来、毒物の代表のように考えられるようになった。砒素には毒物としての長い歴史があり中世には他殺の目的で用いられた記録がある。一方、古くから不老長寿薬や漢方薬として用いられてきただけでなく西洋医学においてもサルバルサンやホーレル水、歯髄の殺神経剤としても用いられてきた。さらに近代になってガリウムとともに化合物半導体の主成分として用いられ現代文明には欠くことのできない物となった。近年、大規模な慢性砒素中毒が発展途上国を中心に世界的な広がりをもって発生し問題となっている。その多くは砒素に汚染された飲料水を介した慢性曝露が発生原因であり、特にバングラデシュと中国における曝露人口が多く中毒患者も多い。この様に砒素は多くの顔をも

つ物質である。今回、筆者が携わってきた砒素の生体影響指標に関する研究につき自験例を中心に概説する。

先端産業現場での砒素曝露と健康管理

砒素は古くから毒物として知られてきた^{1,2)}にもかかわらず、主症状である皮膚病変や皮膚癌などの悪性腫瘍の発生機序については殆ど解明されていない。また砒素には、曝露量を推定する曝露指標は確立されている³⁾ものの、健康障害発生以前に生体影響を見出すことのできる有効な検査法、すなわち生体影響指標が確立されていない。ところが我が国の産業現場においても極微量ながら砒素に曝露する労働者が少なからず存在する。それら労働者に対して、生物学的モニタリングとして毛髪や尿など生体試料中の砒素を測定(曝露指標)し、健康障害の発生の可能性を推定して健康

* 旭川医科大学 衛生学講座

管理が行われているが、曝露指標からは各々がどの程度の生体影響を受けているか判断できないのが現状である。

筆者は1983年から衛生学に籍をおき研究活動を始めるとともに某企業の半導体工場の産業医として労働者の健康管理に携わってきた。そこでは半導体ウエハーに様々な物質を加えたり表面のエッチング（削る）などの操作を行い半導体製品化の研究開発および製造が行われていた⁴⁾。この工場においても原料として砒素が用いられていたが、砒素の生体影響指標が無いために経験的に曝露指標をもとに作業制限などの作業管理が行われていた。先端産業であるこの工場では高度の砒素曝露など存在せず典型的中毒症状など起こるはずも無かったが、健康診断においては砒素精錬業などの劣悪な労働環境の時代に行われていた検査や診察などの健康診断がそのままに行われていた。ところが砒素曝露作業員に対する定期健康診断の間診で、過去に曝露指標が高値を示した時期に一致して、風邪にかかりやすいとか尋常性疣贅の発生といった免疫機能の低下

に関連するような訴えをする者があることがわかった。そこで曝露モニタリングや定期健康診断の実施にあわせて免疫学的検査を実施した。

砒素による免疫毒性

有害因子の生体影響について免疫機構を標的臓器に見立て免疫応答を指標として検出し研究する学問を免疫毒性学と呼び1980年台前半に始まった学問領域である⁵⁾。免疫応答は多くの免疫担当細胞群とそれらの中での情報伝達を担う様々の液性因子による複雑なネットワークの上に成り立っている。さらに神経系や内分泌系との間にも密接な関係があり、互いに影響を及ぼしあうことが知られている(図1)。それ故に有害因子が生体に及んだ場合に、直接間接を問わず免疫機構のどこかが影響を受けその結果として免疫応答の異常が出現しやすい。すなわち免疫応答は有害因子の影響に鋭敏に反応するので生体影響を検出する感度の良い指標となると考えられている。急性大量曝露で起こる典型的健康障害や検査所見が見られなくなり、慢性微量

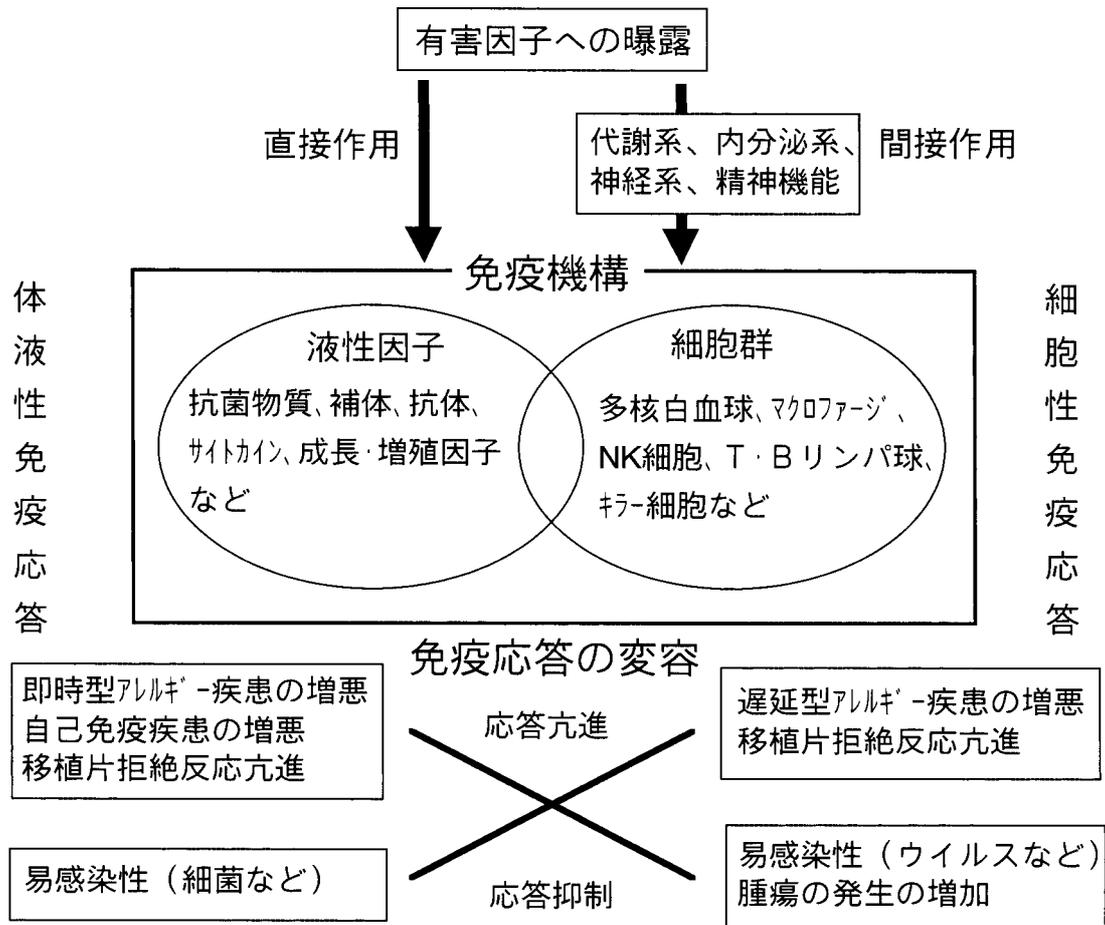


図1 免疫毒性学の概念

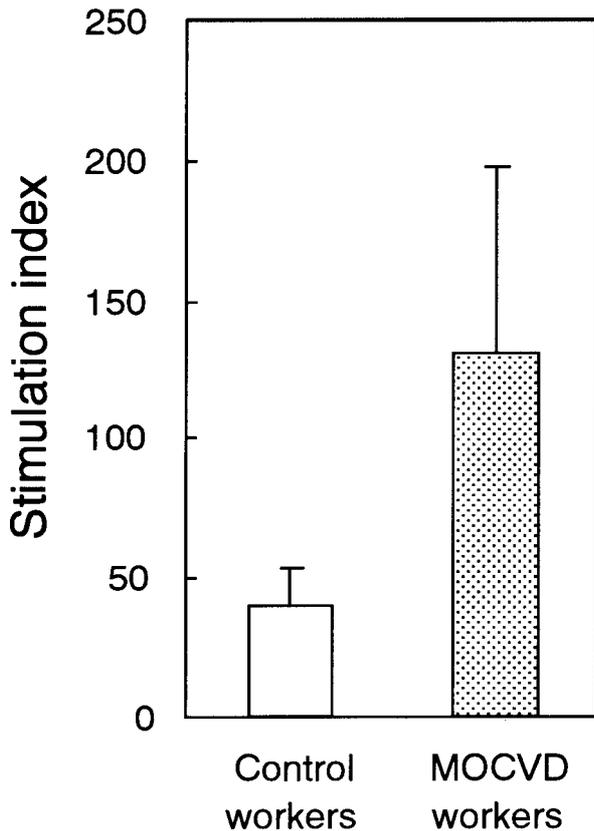


図2 半導体作業者の末梢血リンパ球応答

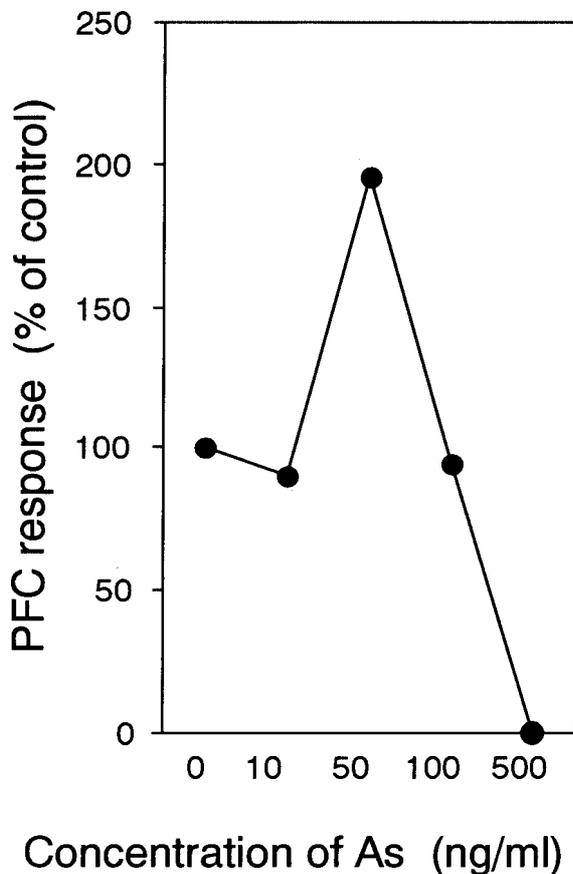


図3 マウス脾細胞のヒツジ赤血球に対するin vitro抗体産生応答に及ぼす砒素の影響

た結果であり、さらに高度の砒素曝露があると免疫応答は抑制に転ずる可能性があるとして解釈することが可能である。さらに装置類のメンテナンス作業等の非定常作業時に砒素曝露が起こる事とその後に、免疫学的な異常(リンパ球幼若化応答の亢進)が見出されることがわかった⁹⁾。動物実験と砒素曝露モニタリングの推移との関連から免疫毒学的検索法は砒素の生体影響指標として有用であることが示唆された。しかし、当該企業にあつては曝露指標によるモニタリングと作業制限により高度曝露は未然に防止されていたため、免疫応答が低下した作業員を見出すことは終ぞ無かつた。

免疫毒学的検査法の特異性の問題

免疫応答は常に有害因子から特異的影響を受けるとは限らない。鉛による造血器障害やカドミウムによる腎遠位尿細管障害などの特異性が高い指標と比較すると見劣りすることは否めない。また、当該半導体産業など産業現場では他にも多くの化学物質が用いられており、観察された免疫学的異常が全て砒素によるものと結論できないとの批判があるのも事実である。

しかし免疫学的検索法は特異性が劣るものの個体全体としての健康度の指標としては優れていると考えられ、有害因子への複合曝露や未知の有害因子曝露による健康リスクを推測するための健康モニタリングなど別の意味で利用価値が高い検査法と考えられる。事実、筆者等は免疫学的検索法を我が国の一般環境フィールドに応用し生活環境因子による生体影響を見出しさらに研究を進めている。

砒素に特異性の高い生体影響指標を求めて

従来から砒素の慢性中毒症状のうちで皮膚角化症、色素異常、皮膚悪性腫瘍などの皮膚所見は主要かつ特異的な症状として知られてきた。したがって皮膚所見および皮膚病変に関連して変動する検査値などがあれば、砒素による生体影響を感度良くあらわす特異的指標となる可能性がある。そこで、正常ヒト表皮角化細胞を用いた in vitro 実験とマウスを用いた in vivo 実験を行い皮膚角化に関連する表皮角化細胞の増殖に注目して研究を行った。

正常ヒト表皮角化細胞を用いた in vitro 実験により砒素が表皮角化細胞の増殖を亢進することを見出し、さらにその増殖が液体培地に添加された砒素が表皮角

化細胞を直接刺激しgranulocyte monocyte colony stimulation factor(GM-CSF)等のサイトカインの産生を誘導させ、その結果として細胞自身の増殖活性を高めるために起こることを確認した。さらにマウスに10ppmの砒素を含む飲料水を5日間投与し、その皮膚中にGM-CSFやTGF α のmRNA発現量が高くなるこ

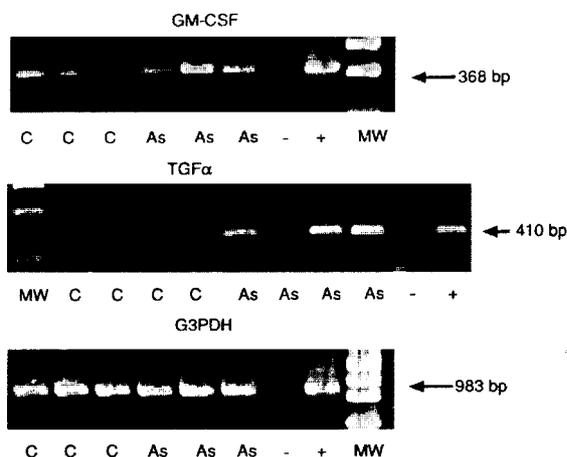


図4 砒素投与マウスの皮膚中mRNA発現量の比較

と(図4)、TGF α が毛根周囲で産生が高まること、発癌遺伝子を導入したマウスに発癌物質を皮膚に塗布した場合の乳頭腫の発生が促進されることなどを見出した^{10,11,12)}。これらの研究から、砒素の慢性中毒として疫学的に知られていた皮膚角化症や皮膚癌が、生体内の砒素が直接に皮膚角化細胞に作用し細胞増殖活性を持つ幾つかのサイトカインの産生を促し、最終的に表皮角化細胞自身の増殖活性を亢進する機序が関与して起こることが証明された。この過程にかかわるサイトカイン類は砒素の生体影響指標として用いることができる可能性が示唆された。

こうして先の免疫毒性学的検査法や皮膚角化細胞の増殖に関わる因子など砒素の生体影響を鋭敏かつ特異的に検出できると期待される幾つかの候補が得られた。こうした新たに確立された健康影響指標については微量から大量までの範囲で曝露量との相関性、すなわち量・影響関係をヒトにおいて確認し実証することが信用性を得る上で望ましいとされる。ところがそれら鋭敏な検査法の実証は開発された先進国においてはもはや典型的な健康障害が起り得なく、高度曝露も存在しないために難しい。しかし、眼を海外特に発展途上国に向けてみると、先進国の数十年前の状況がそ

こに厳然として存在する。健康障害に苦しむ方には申し訳ない事であるが、そこは自然が生み出した壮大な研究の場となっている。

中国での慢性砒素中毒の状況

筆者は1996年から中国医科大学公衆衛生学院長の孫貴範教授のグループと中国各地において砒素中毒のフィールド調査を行ってきた^{13,14)}。中国の農村部など郊外では井戸水を飲料水として長年用いて来た。古くからの井戸は広口井戸であって深さが2~3mの浅井戸



写真1

であり、村落に数カ所ある共同井戸である(写真1)。この種の井戸は深度が浅いため土壌による濾過効果が少ない上に広い開口部を持つために異物等の混入があるため不衛生的であり、さらに紐付きの容器にて水を汲み上げ各戸に運ぶなど手間がかかるものであった。さらに現在砒素汚染地域とされる所では浅井戸中に高濃度のフッ素が含まれており風土病としてフッ素症の発生が知られていた。1970年代後半に中国政府による経済開放政策により経済的に多少のゆとりを得た住民は各戸の庭にポンプ式のパイプ井戸を掘った(写



写真2

真2)。これらは深度10~20数mの深井戸であり深度も深く開口部が無いために衛生状態も改善され、かつ家屋に近接するため便利であった。ところがポンプ式井戸の使用が開始されて数年ほど経て皮膚病変を呈する住民が現れ始めた。1983年の新疆ウイグル自治区で最初の砒素中毒と診断された患者が発見されたのを初めに、内モンゴル自治区、山西省などから報告が相次ぎ、砒素汚染地域は黄河流域、陰山山脈南麓に位置する帯状地域、砒素曝露人口は200万人以上、中毒患者2万人以上と推定されている。同地域は太古の昔に海底であった場所が隆起した地域であり、さらに陰山山脈は火山であったと考えられており、海底に沈着した砒素および火山性砒素がある化学的条件下に地下水に溶出する、すなわち天然に砒素に汚染された地下水が存在する地質的な特性がある。ここに前述した深井戸の使用開始といった人為的条件が重なって初めて慢性砒素中毒の発生が起ったのである。従って砒素曝露の開始時期が特定できる場合が多く、古い者でも20数年の砒素曝露歴となっている。一方、一部地域たとえば内モンゴル中部の土黙特盆地の中央部では低地であるがゆえに他の地域では深井戸に相当する水脈が浅井戸にあらわれると考えられる地域があり、これらの地域では古くから砒素の曝露があり慢性砒素中毒が発生していたが、風土病の一つとされ中毒発生の規模も小さいがために社会的に注目されていなかった。しかし、同地域では長い砒素曝露歴があるために悪性腫瘍の発生など進行した慢性砒素中毒患者を見る事が出来る。以上のような理由で、現在のところ皮膚悪性腫瘍の患者は中国においては多くはないが、数百万人とも推定される圧倒的多数の曝露歴20数年以下の砒素曝露者があることを考えると、今後の5年ないし10年以内に多数の悪性腫瘍患者が汚染地域において発生することが懸念され、早期の対策が必要である。

中国での慢性砒素中毒フィールド調査を始めるに当たって

従来の教科書的な慢性砒素中毒の症状重症度もしくは発症進行度は、初発症状として皮膚の色素沈着、進むと手掌足底の角化症、さらに20~30年を経て多発ポーエン病、さらに皮膚悪性腫瘍の発生に至るとされていたが、中国の各地でのフィールド調査の過程で疑問を感じた。そこで前述の砒素の生体影響指標の検索をフィールドで実践するにあたって、まず慢性砒素中毒

について皮膚症状を中心に詳細な診察と個人の砒素曝露歴と現在の砒素曝露程度の検査・調査を行い関連づけて検討する必要性が生じた。

慢性砒素中毒皮膚症状との砒素曝露との相関

慢性砒素中毒の皮膚症状は、手掌および足底の角化症、色素異常、悪性腫瘍である。角化症は針頭状の孤立性の小角化病変に始まり、外力が加わる部位を中心に角化病変の融合が始まりそれが全体に及び、さらに融合した角化病変の肥厚度の増強と表面が凹凸を示す



写真3



写真4



写真5



写真 6

粗雑化へと進行する(写真3、4、5、6)。皮膚色素異常は通常日光に曝されない躯幹部皮膚を中心に散在する色素沈着斑および色素脱失斑の単独あるいは複合した多発、また皮膚色調が暗色となる瀰漫性の色素沈着、さらに典型的砒素中毒皮膚病変である瀰漫性色素沈着病変部位に多発する色素脱失斑が伴ういわゆる「rain drops on the dirty road」と進行する。色素異常はウエスト周囲の衣服による擦過部位や骨盤骨などの骨が皮膚直下にあり外圧を受けやすい部位に始まり、躯幹部全体へ広がり重症例では上腕部ないし大腿部皮膚にまで至る(写真7)。



写真 7

皮膚悪性腫瘍は砒素曝露開始から30年近く経過して躯幹を中心に全身の至る所に発生する。多発かつ次々と発症する前癌病変のボーエン病と皮膚癌である。ここに示す症例は砒素鉱石採掘と砒素精錬による職業性曝露と飲料水砒素曝露を受けた77歳の男性で、砒素曝露から40年を経過しており現在は曝露が無いにもかかわらず次々と新たなボーエン病等の発生がみられる(写真8)。

砒素の生物学的曝露指標と手掌および足底角化症の症度との間は相関は弱かった。慢性砒素中毒が発生している地域は農村地帯であり、手掌や足底の角化は大変痛み農作業の妨げとなることから、一部の者は自分の症状の改善を願い症状の軽い者の井戸水をもらい飲

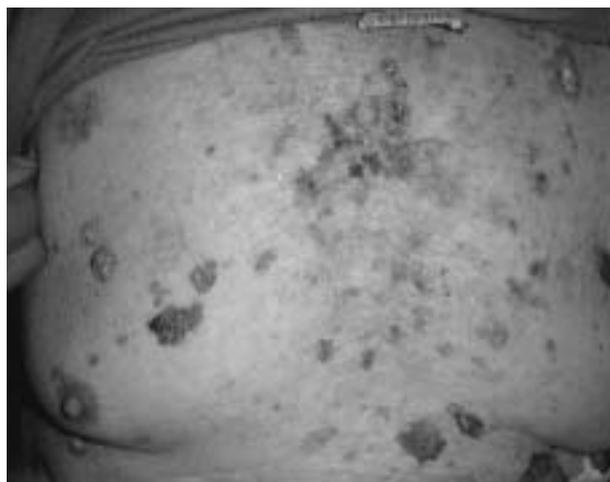


写真 8

用していた。砒素は生体試料中にあるのは比較的速く体外への排泄が起こるため、症状との間に相関が薄くなったものと推測された。そこで、個人の過去から現在までの砒素曝露歴を面接による使用井戸の聴取から得て、またその井戸水中の砒素濃度を測定し、現在までの総砒素曝露量を求め砒素曝露指数を求めて症状との相関を求めることとした。

手掌角化症は20歳以上の者で曝露指数との間に強い相関が認められたが、20歳以下では相関は弱かった。さらに20歳以上の者に関して性別の解析では男性ほど症度が重かった。同じ砒素曝露をする夫婦間においても男性が症状が重いことも見出された。足底角化症でも年齢について手掌角化症と同じ傾向が見られ、また20歳以上では女性の方が症状が起りやすく手掌角化症とやや異なる発現傾向があった。皮膚色素異常では20歳以上の男性で症度が強い相関が見られたが女性と20歳以下の小児では相関が無く、症状も現れにくいことがわかった。

中国の飲料水を介する慢性砒素中毒フィールドでは砒素曝露開始が早い者でも二十数年しか経過しておらず、特殊な地域を除き悪性腫瘍の発生は見られなかったため曝露指数との相関の評価は今後の追跡調査を待たねばならない。

中毒発生地域毎また症例毎に、角化症が優位あるいは色素異常が優位な場合があり、またそれぞれの好発部位の違い、曝露指数との相関性の違いがある。さらに紙面の都合で割愛するが、皮膚症状の種類毎に個人の砒素代謝メチル化能の違いに別々の相関が見られた。これらの結果から、従来提唱されていた慢性砒素中毒の症状重症度もしくは発症進行の度合い分類は誤

りであり、角化症、色素異常、悪性腫瘍はそれぞれ別の機序によって発生するものであり、それぞれについて症状重症度もしくは発症進行度を考えなければならぬことが示唆された。

慢性砒素中毒フィールド調査での生体影響指標の検証

皮膚角化症や皮膚癌の発生に関わる特異的指標となると考えられる皮膚角化細胞の増殖と関連するGM-CSFにつき、検体として採取可能な血清中GM-CSF濃度について測定を行ったところ極端に高値を示す者の存在のため有意差は見られないが、砒素曝露群で血清中GM-CSF濃度が高くなる傾向があり¹³⁾、砒素曝露により皮膚角化細胞が刺激され自らGM-CSFを産生し、細胞増殖活性が高まることと符合するものであった。しかしGM-CSFの正常値は低く、かつ他の要因による異常高値を示す者の存在などにより一定傾向が見られずその後の再現性の確認が取れなかったため、今後の検討を待たねばならない。

砒素の慢性影響として末梢血管の循環不全が指摘されている。その機序として砒素が末梢血管内皮でのNO synthase活性を阻害することにより一酸化窒素(NO)産生量を低下させることが関与することを見出し、血清中のNO代謝産物であるNO₂⁻とNO₃⁻濃度の低下を捕らえることによってその影響を評価できる事がわかった¹³⁾。今後、例数を増やし再現性を確認するとともに、他の因子による同作用への関与を検討し特異性についても確認したい。

砒素は発癌性を指摘されていることからDNA損傷の結果として生成されるヒドロキシルグアノシン(8-OHdG)の尿中量を発癌に関わる指標として測定した

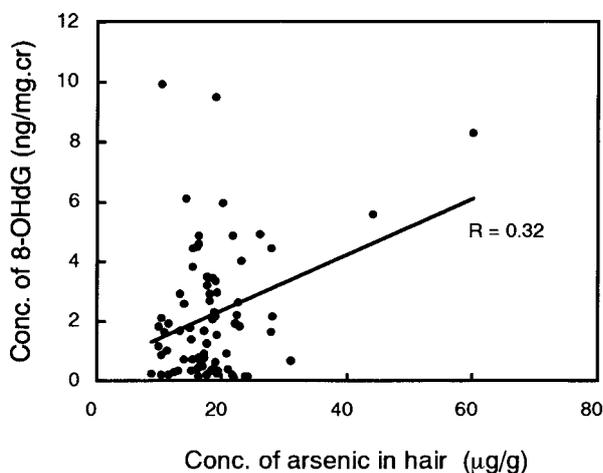


図5 毛髪中砒素濃度と尿中8-OHdG濃度との関係

ところ砒素曝露指標と相関が見られた¹³⁾(図5)。この結果は砒素曝露による影響としてDNA損傷が起こっていることを裏付けるものである。

免疫学的な検索は非チャレンジでの実施可能項目では末梢リンパ球などの培養が不可欠であり設備が充実していない特に農村部などでの実施は困難であり今後の課題となっている。

飲料水変更による皮膚障害の改善

砒素汚染地域である土黙特右旗岳房菅村において非汚染水道水の供給が開始される機会を得たので、飲料水供給前と供給開始後6ヶ月および12ヶ月に調査を行い砒素曝露中断による症状の消長について検討した。

飲料水の変更の前後での皮膚病変の変化について、変更前と変更の6ヶ月後あるいは12ヶ月後の少なくとも1回は検査を受け比較が可能であった例についてまとめた。手掌角化症状は33例中の改善20例、足底角化症状は31例中改善10例、色素異常は21例中で改善14例と総じて改善傾向にあることがわかった。砒素の曝露から離れると主症状である皮膚症状が改善することが明確にされたことは有意義であり、WHO、UNICEF、JICA等がすすめる飲料水の改善計画に根拠を与えるものであり、2001年9月の調査にはWHOの専門官が同行し筆者等のフィールド調査が科学的に評価された。生体影響指標についても尿中8-OHdGの値が低値に移行することが確認され現時点でのDNA損傷が減っていることが示唆されたが、これが既に一定期間砒素に曝露した者の将来的な発癌リスクが低くなったことをも意味するかどうかは今後の追跡調査の結果を待たねばならない。

終わりに

今回、我が国などの先進国での慢性微量曝露作業者の健康管理から中国で天然に慢性高濃度曝露を受ける住民の調査までを通して、砒素による生体影響指標を探し求めてきた経過を概説した。

筆者が中国において詳細な調査を行った地域の多くは、深井戸の使用開始から長くとも25年程しか経ておらず曝露年限が浅いために皮膚悪性腫瘍の発生は見られなかったが、砒素曝露が無くなったにもかかわらず依然とし悪性新生物が発生する例があることから近い将来に大規模な悪性新生物の発生が危惧される。

今回は紙面の都合上、砒素の生体影響指標にのみ絞

ったので紹介できなかったが、一連の中国でのフィールド調査から個体の代謝活性（遺伝的素因による可能性もある）による発症率の変動を初め砒素中毒の発生機序の一端が解明され、砒素曝露の良い指標が得られ、中国における皮膚癌の大量発生の防止ないし効率の良い早期発見が可能となりつつある。今後はこれらの成果を我が国など低濃度砒素に曝露する作業者の健康管理に結びつけることを目指したい。また発癌物質に曝露する者の健康管理にはさらに特別な生体影響指標が必要と思われるので、今までの結果を吟味し応用可能なものを見出す研究が望まれる。

砒素中毒は遠い世界の事のように思われがちであるが、IC など半導体を大量に使用した OA 機器や家庭用電気製品が耐用年数を経て廃棄、焼却処分された場合に、無機砒素や亜砒酸による新たな環境汚染が起こる可能性があるため注意が必要である。

謝辞

ここに示した一連の砒素に関する研究は多くの方の共同研究にてなされたものである。本文において引用した参考文献に共著者として名が挙げられている諸先生にこの場を借りて謝意を表したい。

参考文献

- 1) 山村行夫、山内博、千葉啓子. 砒素化合物による健康障害. 産業医学レビュー 2:1-22(1993)
- 2) H Yamauchi and BA Fowler. Toxicity and methabolism of inorganic and organic arsenical. *Advances in Environmental Sciences and Technology*. pp35-53, Wiley Inc., New York, (1994)
- 3) 山内博. 無期砒素曝露の生物学的モニタリングに関する研究. 日衛誌 49:973-983(1995)
- 4) 吉田貴彦. 先端科学産業における健康管理. 公衆衛生53:820-825(1989)
- 5) 吉田貴彦、島村忠勝. 免疫毒性とは—産業衛生の立場から—. 日本香粧品科学会誌13:30-37(1989)
- 6) T Yoshida, T Shimamura, H Kitagawa and S Shigeta. The enhancement of the proliferative response of peripheral blood lymphocytes of workers in semiconductor plant. *Industrial Helath* 25: 29-33(1987)
- 7) T Yoshida, T Shimamura and S Shigeta. Immunological effects of arsenic compounds on

- mouse spleen cells in vitro. *Tokai J Exp Clin Med* 11:353-359(1986)
- 8) T Yoshida, T Shimamura and S Shigeta. Enhancement of the immune response in vitro by arsenic. *Int J Immunopharmac* 9:411-415(1987)
- 9) 吉田貴彦 免疫学の方法と技術—免疫毒性の評価— 公衆衛生 56:155-159
- 10) DR Germolec, T Yoshida, K Gaido, J Spalding, et al. Arsenic-induced overexpression of growth factors in human keratinocytes. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 141:308-318(1996).
- 11) DR Germolec, J Spalding, JL Wilmer, T Yoshida, et al. Arsenic mediates skin neoplasia by chronic stimulation of keratinocyte-derived growth factors. *Mutation Research* 386:209-218 (1997).
- 12) DR Germolec, J Spalding, HS Yu, GS Chen, PP Simeonova, MC Humble, A Bruccoleri, GA Boorman, JF Foley, T Yoshida and MI Luster. Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *American Journal of Pathology* 153:1775-1785, 1998.
- 13) 吉田貴彦、山内博. 最近の中国における砒素中毒について. *Biomedical Research on Trace Elements*. 11:45-53(2000)
- 14) 山内 博、吉田貴彦、相川浩幸、網中雅仁、仁藤裕子、吉田勝美. 慢性砒素中毒患者における砒素代謝に関する研究. 日本臨床環境医学誌、9(2):68-74, 2000
- 15) J. Pi, Y. Kumagai, GF. Sun, H. Yamauchi, T. Yoshida, H. Iso, A. Endo, L. Yu, K. Yuki, T. Miyauchi, N. Shimojo. Decreased serum concentrations of nitric oxide metabolites among Chinese in an endemic area of chronic arsenic poisoning in Inner Mongolia. *Free radical Biol. & Med.* 28:1137-1142, 2000.

Studies on the Biological Effects Indexes for Chronic Arsenic Poisoning

— From the Arsenic Poisoning Fields in China to the Working
Environments in High-Technology Industry —

YOSHIDA Takahiko*

Summary

Recent results on the biological effect indexes for chronic arsenic poisoning are reviewed. In developed countries, working environment had improved well, and less chances and minimum dose for exposure to arsenic are remained. But few workers are engaged to arsenic handling processes even in high-technology industries. Biological exposure index had established, but no effective effect index had developed. Sensitive effect index is necessary to manage those low dose exposed workers to harmful materials. Several possible candidates for arsenic effect indexes; immunological test, cytokines related to growth of skin keratinocyte, activity of NO synthase, and metabolite of damaged DNA in urine, were found during the series researches on arsenic. At rural area in China, a lot of villagers have been exposed to arsenic via natural contaminated drinking ground water. Field researches in those fields are good opportunity to estimate the usefulness of those index candidates, since wide exposure range (from low to high) cases are obtained in those area. During those researches, possible approach is settled toward understanding arsenic poisoning mechanism. In near future, those effect indexes may be applied for health management of arsenic handling workers.

key words

arsenic, biological effect index, chronic poisoning,
high-technology industry, China

* Department of Hygiene, Asahikawa Medical College