

職業性砒素中毒の分子生物学的解明と 予防に関する研究

課題番号 11691220

平成11-12年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(2)）研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 吉田貴彦
旭川医科大学医学部教授

目 次

研究組織	1
研究発表	2
I. はじめに	5
II. 研究着想の経緯	5
III. 中国における慢性砒素中毒の分類と現況	6
IV. 調査対象と調査内容	7
V. 結果および考察	20
1. 飲料水を介した慢性砒素中毒のフィールド調査	
2. 職業性砒素曝露現場の調査	
VI. 終わりに	84

〔研究組織〕

研究代表者	吉田貴彦（旭川医科大学医学部教授）
研究分担者	伊藤俊弘（旭川医科大学医学部助手）
研究分担者	中木良彦（旭川医科大学医学部助手）
研究分担者	相川浩幸（東海大学医学部講師）
研究分担者	山内 博（聖マリアンナ医科大学医学部助教授）
研究分担者	藤本 亘（岡山大学医学部講師）
海外共同研究者	孫 貴範（中国医科大学医学部教授）

〔研究経費〕

平成11年度	3,300千円
平成12年度	3,500千円
計	6,800千円

〔研究発表〕

学会誌発表

吉田貴彦、山内 博

最近の中国における砒素中毒について

日本微量元素学会誌、11(1):45-53, 1999

山内 博

哺乳動物におけるヒ素代謝

日本微量元素学会誌、11(1):25-34, 1999

T. Yoshida, H. Aikawa, H. Yamauchi, K. Sakabe, F. Kayama, W. Fujimoto,
D.R. Germolec, M.I. Luster

Toughness of Skin in Arsenic Exposed Mice: Role of GM-CSF and TGF α ,
The Toxicologist, 48:353, 1999

H. Yamauchi, T. Yoshida, H. Aminaka, T. Sato, M. Niwa, S. Saito, M.
Aminaka, F. Kayama, K. Yoshida

Study of Metabolism of Arsenic and Fluoride in the Chronic Arsenic
Poisoning in Inner Mongolia, China
The Toxicologist, 48:350, 1999

J. Pi, Y. Kumagai, G. 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, 28(7):1137-1142, 2000

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

仁藤裕子、坂部 貢、山内 博、相川浩幸、吉田勝美

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

日本微量元素学会誌、11(3):300-305, 2000

田中とも子、佐藤 勉、丹羽源男、吉田貴彦、相川浩幸、山内 博、網中雅
仁、斉藤 秀

マウスと培養細胞におけるヒ素とフッ素の相互作用

日本衛生学会誌、55(1):170, 2000

皮静波、孫貴範、熊谷嘉人、山内 博、吉田貴彦、下條信弘
ヒトの飲水型慢性砒素中毒による酸化ストレスの誘発と無機砒素のメチル化との関係

日本衛生学会誌、55(1):171, 2000

仁藤裕子、坂部 貢、相川浩幸、吉田貴彦、山内 博、吉田勝美
胎児期における砒素曝露による脳への影響についての研究

日本衛生学会誌、55(1):177, 2000

吉田貴彦、相川浩幸、山内 博、香山不二雄
中国内モンゴル自治区の飲料水を介した慢性砒素中毒の現状と将来の問題

日本衛生学会誌、55(1):180, 2000

仁藤裕子、相川浩幸、吉田貴彦、坂部 貢、山内 博、吉田勝美
妊娠時一回高濃度砒素曝露を受けた仔の自発行動への影響

産業衛生学会誌、42:613, 2000

口頭発表

吉田貴彦、相川浩幸、山内 博、佐藤 勉、香山不二雄
最近の中国における砒素中毒について
第9回ヒ素シンポジウム、32, 広島、1999

T. Yoshida, H. Aikawa, T. Kinoue, H. Yamauchi, M. Aminaka, S. Saitou, T. Satou, M, Niwa

Modulating Effects of Fluorine on Arsenic Poisoning
Pan-Asia Pacific Conference on Fluoride and Arsenic Research, Shenyang, China, August, 1999

J.B. Pi, Y. Kumagai, G.F. Sun, H. Yamauchi, T. Yoshida, A. Endo, L.Y. Yu, K. Yuki, T. Miyauchi, N. Shimojo

Decreased Serum Levels of Nitric Oxide Metabolites among Residents in an Endemic Area of Chronic Arsenic Poisoning in Inner Mongolia, China
Pan-Asia Pacific Conference on Fluoride and Arsenic Research, Shenyang, China, August, 1999

T. Yoshida, H. Aikawa, K. Sakabe, H. Yamauchi, F. Kayama, W. Fujimoto, L. Nakai, G.F. Sun, G.J. Dai, H.X. Gao

Characteristics of Arsenic Poisoning in China

Pan-Asia Pacific Conference on Fluoride and Arsenic Research, Shenyang, China, August, 1999

T. Yoshida, K. Fukazawa, M. Irie, K. Yamakawa, H. Yamamuchi

Successful Use of Biological Exposure Monitoring to Determine Arsenic Exposure Chance during Work Process in Semiconductor Industry

26th International Congress on Occupational Health, 640, Singapore, August, 2000

皮静波、熊谷嘉人、山内 博、吉田貴彦、相川浩幸、孫貴範、下條信弘

中国内モンゴルの慢性砒素中毒地域における case-control study: 酸化的ストレスの誘発と生体内一酸化窒素の産生の低下

フォーラム 2000: 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京、2000

G.F. Sun, J.B. Pi, B. Li, X.Y. Guo, H. Yamauchi, T. Yoshida

Introduction of Present Arsenic Research in China

Forth International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, USA, June, 2000

T. Yoshida, H. Yamauchi, H. Aikawa, W. Fujimoto, F. Kayama, G. Sun, J. Pi, M.I. Luster

An Intervention Study of Arsenism in Inner Mongolia by a Change of Water Source

Forth International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects, San Diego, USA, June, 2000

I. はじめに

現在、慢性砒素中毒の大規模な発生が世界的広がりを持って存在し注目されている。その多くは飲料水を介した慢性曝露が発生原因となっているものである。バングラデシュ、中国、タイなどのアジア地域、メキシコ、チリ、アルゼンチンなどの中・南米で曝露人口が多いが、他に東ヨーロッパ、北米地域などでも曝露人口が少ないものの慢性砒素中毒が発生している。本研究班の吉田等は1996年から中国医科大学公共衛生学院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いる。その調査対象は、飲料水を介した内モンゴル自治区および山西省の農村部での中毒、と遼寧省および湖南省における職業性砒素中毒である。後者は、現在の中国では職場環境改善の遅れから労働者が高濃度に砒素汚染された作業環境空気に曝露することにより慢性の職業性曝露による砒素中毒が発生しているものである。今回の科学研究費補助金を受けての研究では、砒素に曝露する労働者の尿、血液、毛髪などの生体試料を得て、免疫学、分子生物学、生化学、形態学的な検索を行い、砒素中毒発症機序を解明するとともに、中毒早期発症予測を可能とする指標の確立を目的とするものである。ここで得られる生体影響指標は低濃度ながら職業性に砒素に曝露する我が国の労働者の健康管理に役立つものと期待される。ところが職業現場では砒素のみならず同時に多くの有害因子に曝露するので砒素単独の生体影響を把握する事は容易ではない。そのため従来より継続している、農業地域における飲料水を介した慢性砒素中毒でのフィールド調査を平行して研究し、この過程で飲料水の低濃度砒素含有水への変更を実施した地域のフィールド調査を行う機会を得たので、砒素曝露の中断、回避による慢性砒素中毒の改善についての調査も行うこととした。

II. 研究着想の経緯

現在、先進国である我が国においても労働現場では砒素に曝露する従業員があり健康診断が行われている。班員等は以前より半導体製造過程で労働者が微量の砒素に曝露することを指摘し、免疫学的検索法により微細な生体影響が発生していることを報告してきた。また、班員の山内等は生体試料を用いて精度良い砒素曝露の評価を行いうる測定方法も開発し実際の労働現場において砒素関連作業に従事する作業員の曝露評価を行ってきた経緯がある。しかし、有効な生体影響を評価できる指標が確立されていない現実がある。班長の吉田等の正常ヒト表皮角化細胞を用いた研究およびマウスを用いた実験により、砒素が角化細胞に影響を及ぼすことを見出した。従来より砒素の慢性中毒症状の中で皮膚所見は重要かつ

特異的な症状として知られてきた。この皮膚所見および皮膚に関する生体変化は砒素による生体影響を感度良くあらわす指標となると考えられる。しかし、砒素による皮膚病変の発生機序など未だ未知の部分が少なくない。従来までの研究により幾つかの生体影響指標の候補が見出されてきたが、そのヒトへの応用における有効性の評価には我が国に無い高濃度砒素に曝露する中国の労働者における調査が必要で、これにより砒素中毒発症の予測、特に皮膚発癌の予測が可能となり、健康管理に役立てられると考える。

III. 中国における慢性砒素中毒の分類と現況

本研究にて取り組む中国での慢性砒素中毒について概説する。現在、中国において発生する慢性砒素中毒は3つに分類することが出来る。第1は飲料水を介する中毒で、内モンゴル自治区、山西省、新疆ウイグル自治区などの黄河流域、陰山山脈南麓に位置する帯状地域を中心に発生しており、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おり3分類中最も規模が大きいものである。第2は貴州省を中心とした地域に発生しており、露頭に現れている高砒素含有石炭を住民が燃料として家屋内にて暖房、調理および穀類乾燥に利用し含有された砒素が燃焼酸化されてヒュームとなり汚染した室内空気の吸入と乾燥食物の表面に沈着した砒素の経口曝露によって中毒が起る。第3は職業性曝露による中毒で中国全土にわたって発生している。その多くは金属精錬において発生している。

今回、慢性砒素中毒の皮膚症状発現の詳細な検討と砒素曝露の中断による症状改善について飲料水を介した慢性砒素中毒の発生の状況について以下に詳述する。

中国内モンゴル自治区を中心とする飲料水を介した慢性砒素中毒は天然に砒素に汚染された地下水を飲用することにより発生する。砒素曝露は一部地域を除き、1970年台後半から中国中央政府の開放政策により各戸に経済的なゆとりが生まれ、各戸の近くにポンプ式の深井戸を掘削し使用し始めてからと特定できる。それ以前は集落の中に幾つかしかない共用の開口式の深さ2-3mの浅井戸が使用されていた。この浅井戸水の飲用には幾つかの問題点が存在した。浅井戸は水層が浅いため地層による濾過が行われず、また開口式であるために汚染物質が井戸の中に入り易く衛生上好ましくなかった。水の汲み上げもバケツを使用しなければならないなど労力が必要であり不便であった。さらに、浅井戸水に高濃度に含有されるフッ素による慢性フッ素中毒の発症が知られていた。ポンプ式井戸使用開始後数年が経過した頃から軀幹部皮膚の色素異常さらには手掌足底の角化症が発生した。それら汚染地域に住む住民が別の疾病の診断治療のために都市部の医療機

関を訪れ、患者を診察した医師により中毒患者の存在が知られ、その後の地方政府衛生局、防疫所などの調査により慢性砒素中度の発生が確認され、さらに井戸水の飲料水が原因であることが確認される至ったのが、一般的な状況である。一部地域においては非汚染地区からの水道施設による低濃度砒素汚染飲料水の供給が開始されているが、砒素汚染地域は広範囲にわたりその完全実施は容易ではない。

IV. 調査対象と調査内容

1. 飲料水を介した砒素曝露による慢性砒素中毒のフィールド調査

内モンゴル自治区包頭市の東部に位置し土黙特盆地のほぼ中央に近い土黙特左旗缶房菅村 (Gangfangyingzi) において調査を行った。同村は世帯数およそ 480、人口およそ 1,700 名、であり 350 ほどの井戸があり飲用および調理に供されている。以前には大井と表現される開放型浅井戸が村内に、北、南、東、西をはじめ 6 つほどあり用いられていた。これら大井からの採水には紐付きのバケツによって汲み上げられる。1979 年頃より各世帯では経済的に余裕を持ちかつ必要性を感じた世帯から徐々に各家屋に隣接した土地にポンプ式の深井戸を掘削しそれらの使用を開始した。これに伴い、大井は使用されなくなり現在では北大井のみが現存しているが、他は埋め戻されており井戸水の採取が出来ない状況にある。またポンプ式井戸にあっても過去に使用されたが現在では故障などの不具合などで破棄され採水ができないものもある。(写真 1) 同村のポンプ式井戸のうち xxx 箇所から採取した井戸水中の総砒素量は 0.0007-1.79ppm に分布した。一方、現存する北大井から採取した井戸水中の総砒素量は 0.00068ppm であった。

同村の最初の慢性砒素中毒患者の発生が知られたのは 1996 年に有る疾患を理由に都市部の医療機関を受診した際に医師によって慢性砒素中毒と診断されたことによる。その後、包頭市衛生局地方病科などによって行われた簡単な疫学調査と井戸水の砒素に関する水質調査によって、同地域において井戸水の飲用をかいしでの慢性砒素中毒の発生が認識されるに至った経緯がある。1999 年 3 月に研究班にて同村を訪問し予備調査を行い正式な調査を計画中に、同村において 1999 年 8 月下旬ころより砒素非汚染地域より水道水にて飲料水の供給が開始されるとの情報を得たので、それらの飲料水が供給される前と、砒素非汚染水の供給開始後、6 ヶ月および 12 ヶ月時点でのフィールド調査を行い、砒素曝露と症状発現との関係について検討することと砒素曝露中断による症状の消長について検討することを計画することとなった。

a. 対象者の選定

包頭市衛生局から岳房菅村行政責任者（村長）を介して、各世帯に慢性砒素中毒症の研究調査が包頭市衛生局、中国医科大学、日本の大学との共同で行われることを周知した。その内容は「世帯内に一人でも慢性中毒患者が居る家族が受診する事」というものである。しかし、砒素中毒の判断は住民に委ねられるので砒素中毒ではない者が受診する場合も多かった。さらに中国国内および海外からの医療団による無料の健康診断を受診したい住民は多く世帯内に砒素中毒患者が無く受診対象とならない者の受診も有った。砒素曝露者であるかまたは対象群に分類されるべき者かの判断は生体試料の砒素曝露指標および聞き取りによる飲用井戸の井戸水の砒素濃度から判断した。3月の予備調査において同村内の井戸水の砒素濃度は高低の幅が大きく、任意に調査研究への参加が得られれば砒素曝露群から対照群とできる群までの対象者が得られるであろうと推測した事によるものである。調査研究への参加者はランダムであったと推測される。

各自の意志に基づいて受付にて、読み聞かせによる説明と同意を得て、インフォームドコンセントの署名をした者を調査研究参加者として登録した。参加者は136名であった。その内訳は男性53名、女性73名であり、年齢幅は3-70歳であった。

b. 調査内容および診察・診断内容

登録された住民は聞き取りによって、姓名、性別、性別、世帯主名、出生年月日、婚姻状況、職業、家族構成、現住所および前住所、現在までに飲用した井戸と期間、生活習慣（嗜好品、喫煙、飲酒など）、服用薬剤などの個人情報その他、家族歴、既往歴、現症（特に砒素およびフッ素中毒に関する症状を詳細に）を調査した。引き続き、血圧、冷水浸水試験前後の皮膚温、心電図測定の後、皮膚科的診断および写真撮影をおこなった。さらに、血液、尿、頭髮、口腔粘膜擦過細胞採取を行った。

c. 皮膚科的診断

本研究では砒素曝露量と皮膚症状の度合いとの関連を観察し、かつ飲料水を低砒素の水道水へと変えることによる症状の変化を観察することを重要視するので、皮膚病変につき詳細な症度分類を試みた。以下にその内容を示す。

1) 手掌角化症 (Palm hyperkeratosis)

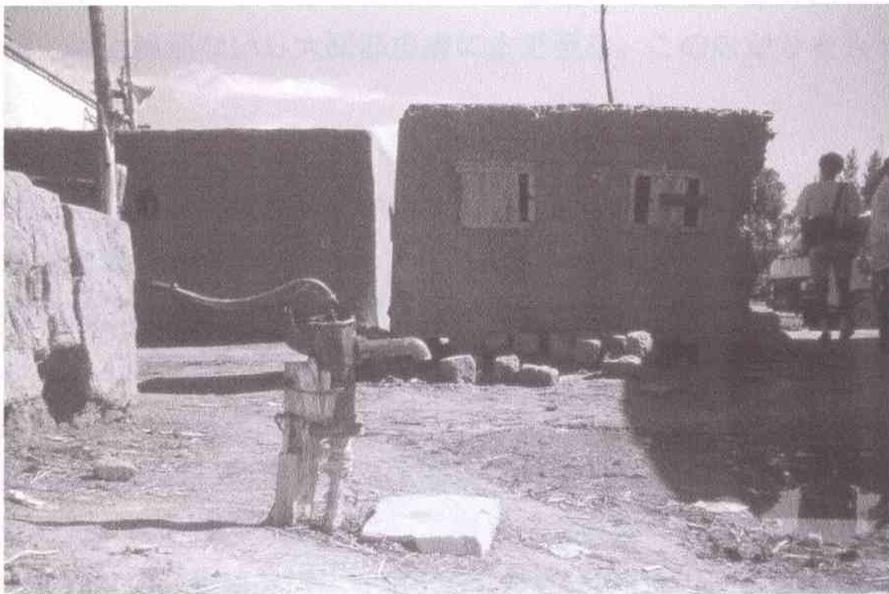
微細な小腫瘤性病変ないし中央が嵌凹する小丘疹状角化病変を category I とし、物の把持の際に外力がかかる部位から始まる孤立性角化病変から手掌全体へと進展する多発性の孤立性角化病変の度合いにより、1、1、-1+と評価した（写真2）。



広口井戸（浅井戸・開放井戸）
包頭市缶房管村・北大井



バケツでの水汲み
赤峰市下白音皋



ポンプ式井戸（深井戸・閉鎖井戸） 五原郡銀定園村

写真1 中国内モンゴル自治区地方の井戸

前述角化病変が融合し表面が比較的平滑な角化層の肥厚局面性病変を category II とし、前述孤立性角化病変と同様の手掌上の広がり度合いをもって 2-、2、2+ と評価した（写真3）。さらに癒合した角化局面病変が疣贅ないし胼胝状に表面が粗雑な凹凸を示し角化層の著名な重積した病変を category III とし、その程度および手掌上での広がりをもって 3-、3、3+ と評価した（写真4）。

2) 足底角化症 (Sole hyperkeratosis)

足底の角化症にあっても手掌角化症と同様な診断評価基準とした。手掌での物体の把持に相当する皮膚部分は体重の荷重のかかる部位であり、進展例で見られる病変の広がりには土踏まずにあたる非荷重皮膚部位である。

3) 皮膚色素異常 (Skin dyspigmentation)

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を category I とした（写真5）。また皮膚色調が暗色となる瀰漫性の色素沈着を category II とした。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ものを category III とした（写真6）。これはいわゆる「rain drops on the dirty road」の所見に相当する。また、およそ20歳程度までの小児の躯幹部特に腹部から胸部によく見られる atopic skin 様ないし鳥肌用の小丘疹状病変を category C とした（写真7）。この皮膚病変は小丘疹周囲に色素脱失を伴う場合が多い。上記それぞれの病変の初発部位はウエスト周囲の衣服による擦過部位ないし、骨盤骨や仙骨が皮膚の直下にあり外部からの圧を受けやすい部位に始まり、躯幹部全体へ広がり、重症の例では上腕部ないし大腿部皮膚にまで至る。この広がりをもって症度を分類した。

d. 皮膚悪性病変

飲料水を介して発生した慢性砒素中毒では、一部の特殊な地域を除いて観察されていないが、皮膚悪性腫瘍の例を示す（写真8）。Bowen's diseases と皮膚癌の混在した例で硫化砒素鉱石採掘と亜砒酸精錬に従事した男性労働者である。曝露開始からおよそ40年ほど経過したものである。

e. 砒素曝露歴および砒素曝露期間の算定

井戸水の試料は井戸毎に特定し、砒素濃度は超低温補足-還元気化-原子吸光光度計にて測定した。聞き取り調査によって得られた各個人の飲水歴の年数に井戸水中砒素濃度をかけて砒素曝露指数を求めた。また、井戸水中砒素濃度を、0.01ppm、0.05ppm、0.1ppm、0.5ppm の段階毎以上の濃度の井戸水を引水した期間を各個人について求め砒素曝露期間とした。既に埋め戻され井戸水の採取不可能な開放井戸

(大井)については水脈レベルが地下2-3mであり、ポンプ式井戸の深度(15-20m)と大きく異なることから、現存する北大井の値0.00068ppmを当てはめることとした。大井の井戸水を飲用に供した時期はポンプ式深井戸使用以前であり、当時は砒素中毒の発症が無かったことから低濃度であったことは間違いなく、これらによる欠損データの補充に問題がないと思われる。また、ポンプ式の深井戸にあっても破損などにより井戸水採取不可能な場合には、居住地域、症状、生体試料中砒素濃度等からの推測により高濃度または低濃度と容易に推測が可能な場合にはデータの補完を行うこととした。推測が困難な場合および飲水期間が不明の例は対象から除いた。現存し採水可能であった村内の井戸水329検体について、高濃度群と低濃度群にわけそれぞれの中央値を欠損データの補充に用いた。低濃度井戸群は中央値0.01ppm、平均値0.013ppm、高濃度井戸群の中央値0.198ppm、平均値0.245ppmである。すなわち不明井戸水が高濃度と推測された場合には0.198ppmを、低濃度と推測された場合には0.01ppmの値を採用した。開放井戸データの補完は24例、ポンプ式深井戸データの補完は19例で、一部重複例があった。不明のために使用しなかった例は3例であり、その結果、記録用紙が調査終了時に回収された114名中、砒素曝露指数および曝露期間が算定されたのは111例であった。

f. 生体試料中砒素濃度測定

生体試料は定法に基づいて前処理し、砒素濃度は超低温補足-還元気化-原子吸光光度計にて化学形態別に測定した。無機砒素 iAs、モノメチル化砒素 MMA、ジメチル化砒素 DMA、トリメチル化砒素 TMA であり、MMA および DMA の総和を体内合成性メチル化砒素として IMA とした。

g. 砒素メチル化率の算定

飲料水中砒素は全て無機砒素であった。体内において砒素はメチル化が2段階にわたって行われる。そこで第1段階メチル化を、 $MMA/(MMA+iAs)$ にて算定する。また第2段階メチル化を $DMA/(DMA+MMA)$ にて算定した。さらに第2段階メチル化と第1段階メチル化の比率を、第2段階メチル化/第1段階メチル化で算定した。

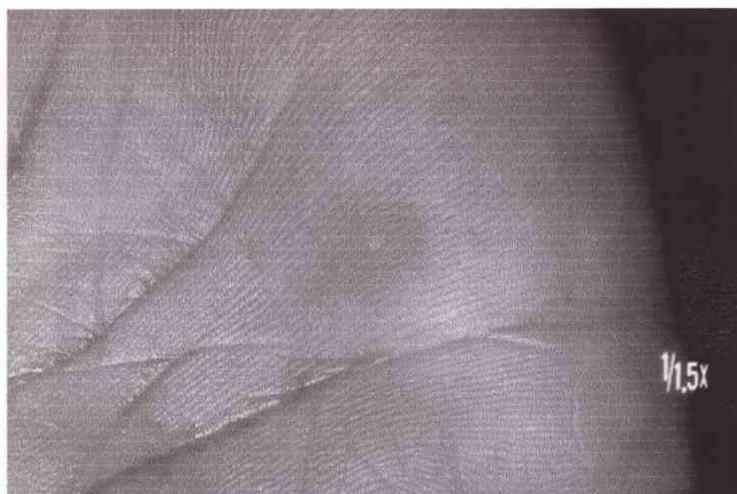
h. 血液中 GM-CSF

血清中 granulocyte-monocyte colony stimulation factor (GM-CSF)は ELISA キットにて測定した。

i. 尿中 DNA 損傷物質としての 8-OHdG の測定

体内の酸化ストレスによって生成され尿中に排泄される、8-ヒドロキシル 2-デオキシグアノシン (8-OHdG) 濃度を ELISA キットにて測定した。

Palm hyperkeratosis
Category I:
tiny nodules or papules



a few solitary papules



multiple solitary papules

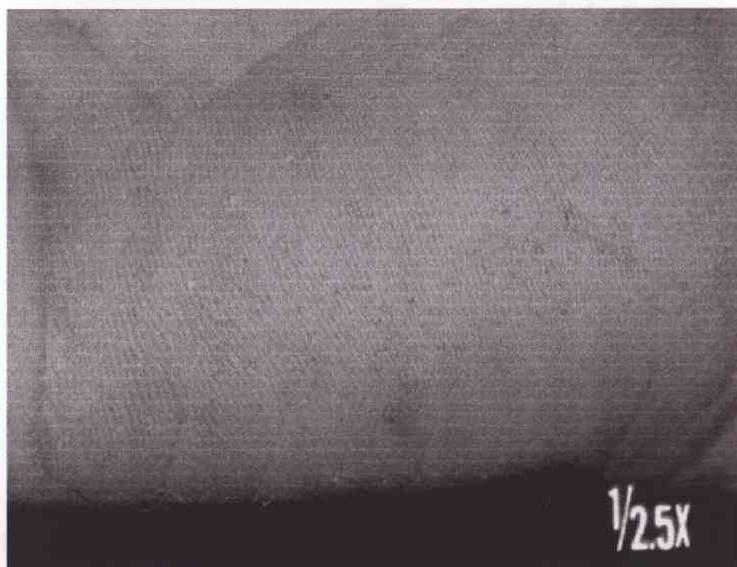
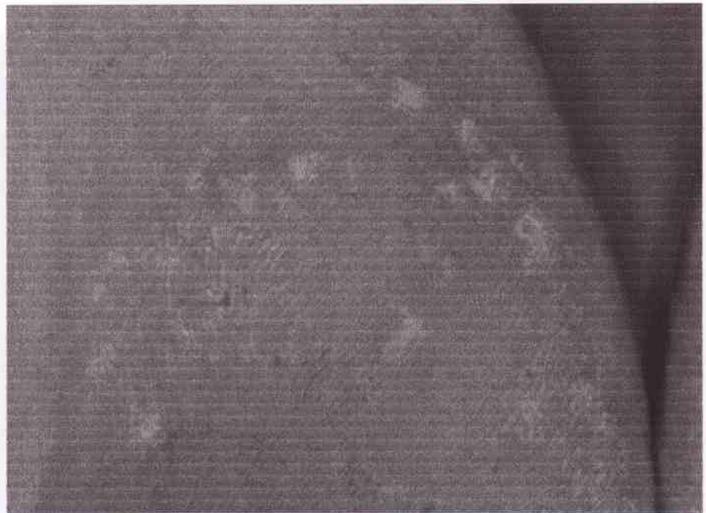


写真2 手掌角化症（小結節～丘疹状）

Palm hyperkeratosis
Category II :
fused keratotic region



localized in force bearing area



spread to whole palm



写真3 手掌角化症（融合角化局面、表面平滑胼胝化）

Palm hyperkeratosis

Category III:

wart/callus like or pile up

localized in force bearing
area



spread into whole palm

写真4 手掌角化症（表面不正凹凸の有る胼胝化、角化局面の重層化）

Skin dyspigmentation

Category I:

spots of hyperpigmentation
or depigmentation.

hyperpigmented spots
dominant case



depigmentation spots on
waist



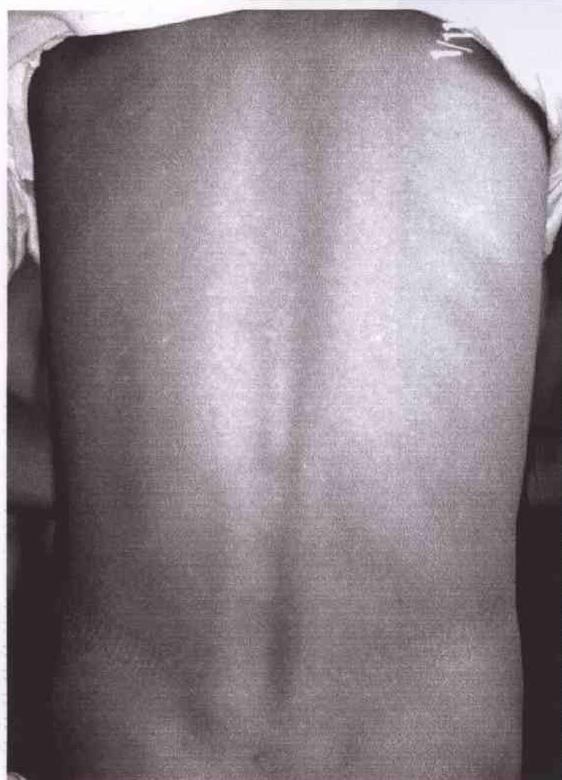
mixed existence of both
type of spots



写真5 皮膚色素異常（色素沈着斑、白斑）

Skin dyspigmentation

Category II: typical dyspigmentation; rain drops shape dispigmentad spots on diffuse hyperpigmentation (dirty road)



spread to whole trunk



spread to thigh

写真6 皮膚色素異常

(典型的；雨滴状色素脱失斑および瀰漫性色素沈着)

Skin dyspigmentation
Category C:
atopic skin or bird skin
like region



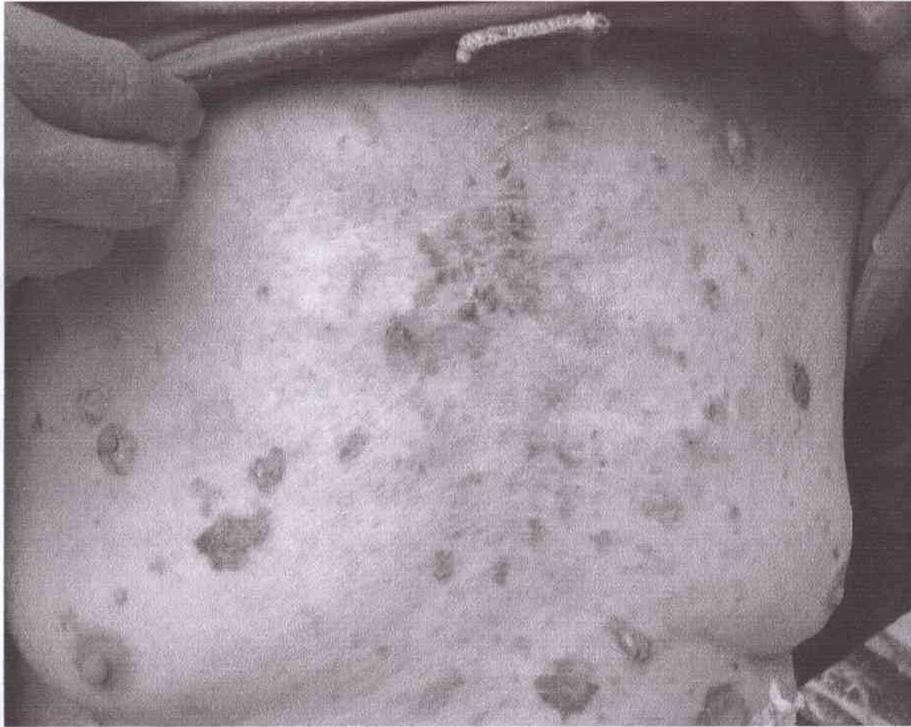
localized on waist



spread to chest

写真7 皮膚色素異常

(色素脱失を伴うアトピー様または鳥肌様皮膚変化)



胸部 Bowen's diseases、皮膚癌



背部 Bowen's diseases、皮膚癌

77 歳男性 砒素鉍山元労働者

写真 8 皮膚悪性腫瘍の例

2. 職業性砒素曝露の調査

職業性に砒素に曝露する労働者につき、飲料水を介する砒素曝露地域で得られた結果を用いて健康管理に用いられる砒素による生体影響指数について検証する。

a. 調査対象

1) 瀋陽精錬所

中国医科大学の所在する遼寧省瀋陽市鉄西区北二中路十号にある瀋陽精錬所を調査対象とした。中国医科大学から近隣にあり調査、実験に都合がよいからである。当精錬所では主に銅の精錬を行っている。工場内精錬行程を示す(写真9)。製造された銅電極とそれを用いた電気精錬行程を示す(写真10)。

当精錬所での本調査を企画したが、2000年夏に倒産し調査は行うことができなかった。

2) 湖南雄黄化工股分有限公司

湖南省石門県黄鉱に所在する湖南雄黄化工股分有限公司は世界的に希少な硫化砒素鉱石を産出する鉱山である。その全景および硫化砒素鉱石を示す(写真11)。

当鉱山は中国医科大学より遠方であるため、将来の調査対象ととらえている。同鉱山での亜砒酸精錬は肺癌および皮膚癌の発生の危険が高いため現在行われていない。写真8に示した例は、同鉱山にて掘削および亜砒酸精錬に従事した労働者である。同鉱山における1976年から1998年までの間に就業した労働者900名の悪性腫瘍患者の発生のデータを表1に示す。

3) 鞍山製鉄集团公司

中国医科大学の所在する遼寧省鞍山にある鞍山製鉄集团公司のコークス製造炉作業では砒素への曝露が起こっていると考えられる。コークス製造に用いられる石炭中には砒素が高濃度で含有されるためである。また鞍山は中国医科大学から自動車にて2-3時間の距離にあり調査が比較的容易と考えられる。鞍山製鉄集团公司コークス炉について写真12, 13, 14にしめす。

b. 調査内容

内モンゴル自治区での飲料水を介した砒素曝露による中毒発症者に行った調査内容、診断・検査内容を基本的に適応することとする。さらに環境空気測定を加え砒素汚染状況を把握する。空气中砒素濃度は粉塵砒素としてフィルター上に捕集する事とする。

写真9 瀋陽精錬所(中国遼寧省瀋陽市鉄西区北二中路十号)

V. 結果および考察

1. 飲料水を介した慢性砒素中毒のフィールド調査

a. 皮膚病変相互の比較

手掌の角化症、足底の角化症、皮膚の色素異常の3つにつきそれぞれの症例の中での相関についてまとめた(図1)。手掌と足底の角化症の間には高い相関が認められた。色素異常とそれぞれの角化症との間には弱い相関が認められた。なかでも皮膚色素異常と手掌角化がより相関が高かった。

b. 皮膚病変の夫婦間での比較

調査対象となった夫婦のうち曝露についてのデータがそろったものが23組み合った。夫婦は同一の井戸水を飲用しかつ同一の食事を摂取するために、3つの皮膚症状毎に対比させた(図2)。3つの症状全てで夫が妻よりも症度が重いことが明らかであった。

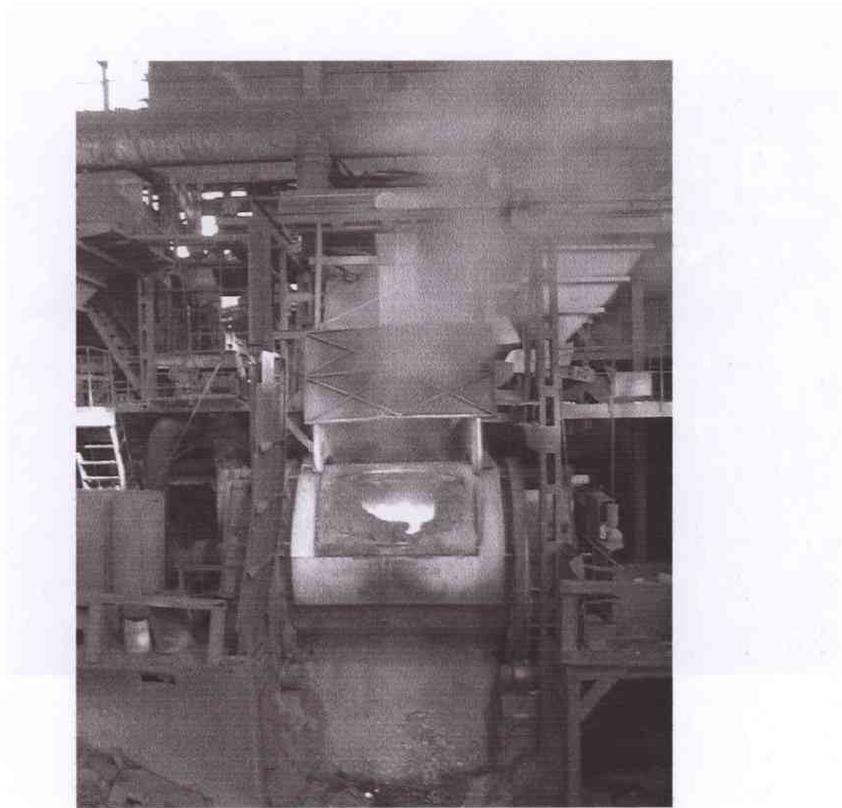
c. 砒素曝露指数と皮膚病変の相関

図3から図8までに、砒素曝露指数と手掌角化、足底角化、皮膚色素異常の相関につき、年齢、性別を考慮して比較したものをまとめる。

手掌角化症は20歳以上の者で曝露指数との間に良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歳以上のものに関して性別に分けた解析を行った結果、双方ともに相関が認められたが男性ほど曝露指数に対して症度の進み方が急峻であることがわかった。すなわち同一曝露の場合には男性ほど手掌角化症の症度が重くなることを意味する。これは夫婦間の比較と一致する結果である。

足底角化症では、20歳以上のもので曝露歴と相関が見られたが、20歳未満では相関は認められなかった。20歳以上の者を性別に分けた解析では、女性でより高い相関と症度の進展が急峻となる結果となった。足底角化症は手掌角化症とやや異なる発現傾向があるものと思われる。

皮膚色素異常に関して、20歳以上の者では曝露指数と相関があったが、20歳未満の者では通常の色素異常症および鳥肌状の異常の双方ともに相関がなかった。20歳以上のものに関して性別に分けて解析した結果、男性には色素異常と曝露指数に相関が在る一方、女性には相関がなかった。色素異常は砒素曝露によって男性で曝露指数に相関して症度が強くなる傾向があるが女性と20歳以下の小児では相関が無く、さらに症状も現れにくいことがわかった。

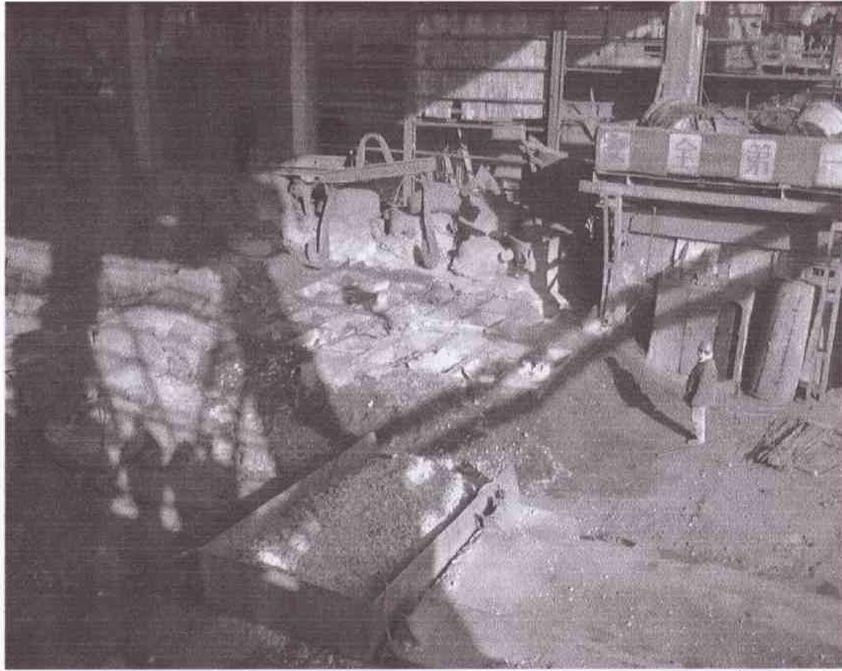


瀋陽精鍊所溶鉍坩



瀋陽精鍊所構内

写真9 瀋陽精鍊所（中国遼寧省瀋陽市鉄西区北二中路十号）



粗銅による電極の製造



銅電気精錬槽

写真 10 瀋陽精錬所



雄黄鉍地上建屋全景



雄黄鉍現鉍口（第一鉍口）



硫化砒素鉍石（雄黄）

写真 11 湖南雄黄化工股份有限公司（湖南省石門県黄鉍）

表1 湖南省雄黄鉱の1976～1998年までの間に就業した鉱夫900名の悪性腫瘍患者の発生

Origin of cancer	Number of patients
Lung (with skin Ca.)	134 (ca. 30)
Skin (without lung Ca.)	16
Liver	13
Esophagus/Stomach	7
Nasal cavity/Pharynx	5
Bladder	6
Lymphoid organs	7
Intestines	5
Breast (female)	1
Prostate (male)	1
Penis (male)	2
Kidney	2
Pancreas	1
Testes (male)	1
Total	201*

* 17 survived at the end of 1998 (トより)

写真12 鞍山製鉄集团公司 (中国遼寧省鞍山市千山路4号)



コークス炉 全景



コークス炉 炉頂 (石炭貯留塔下より)

写真 12 鞍山製鉄集団公司 (中国遼寧省鞍山市千山路 4 2)



コークス炉 炉頂・石炭車石炭投入ノズル

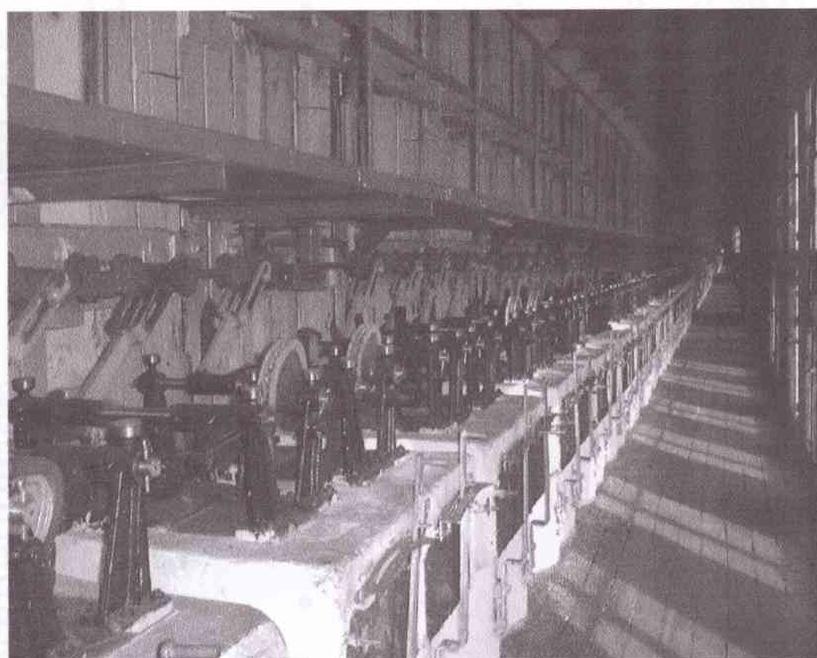


コークス炉 石炭車運転席

鞍山製鉄集团公司 コークス炉

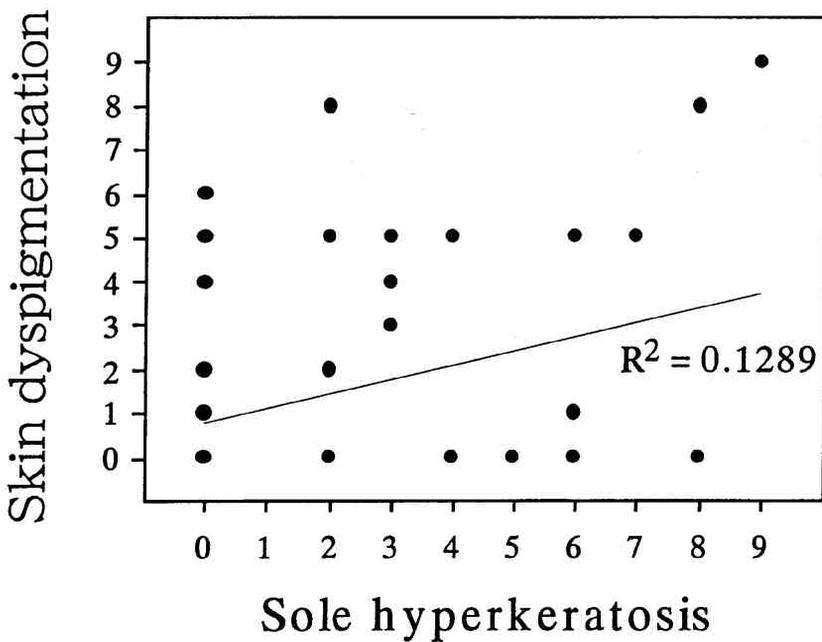
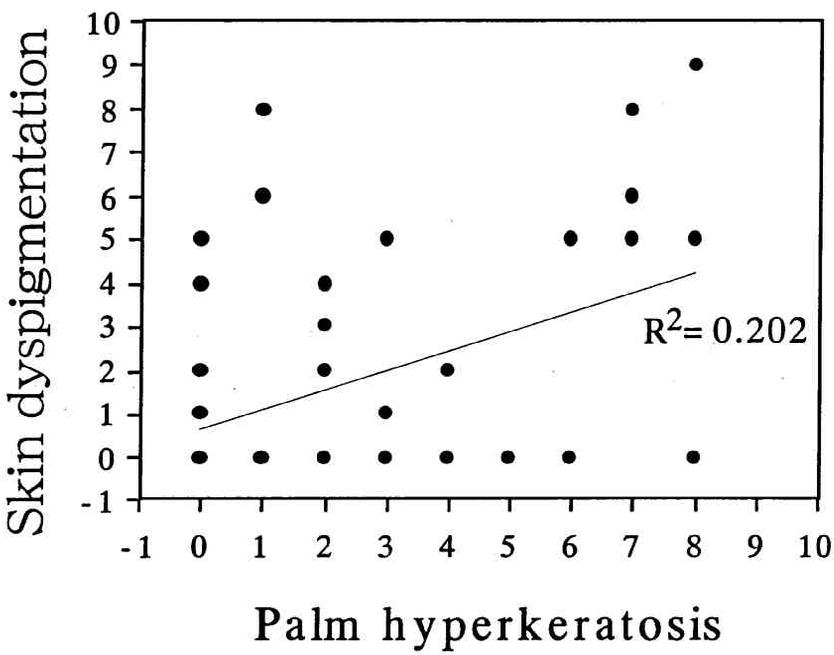
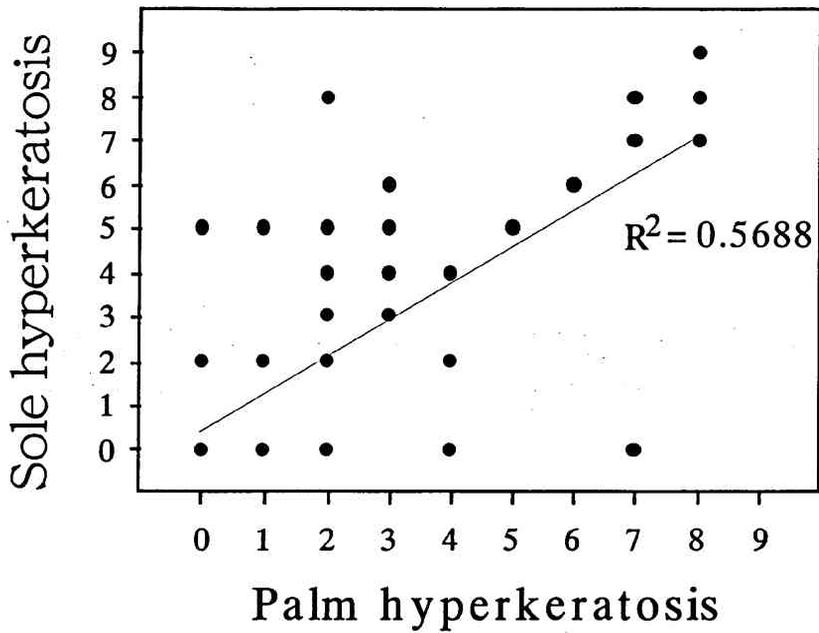


コークス炉 炉側壁・コークス取り出し側



コークス炉 炉底・機械制御室

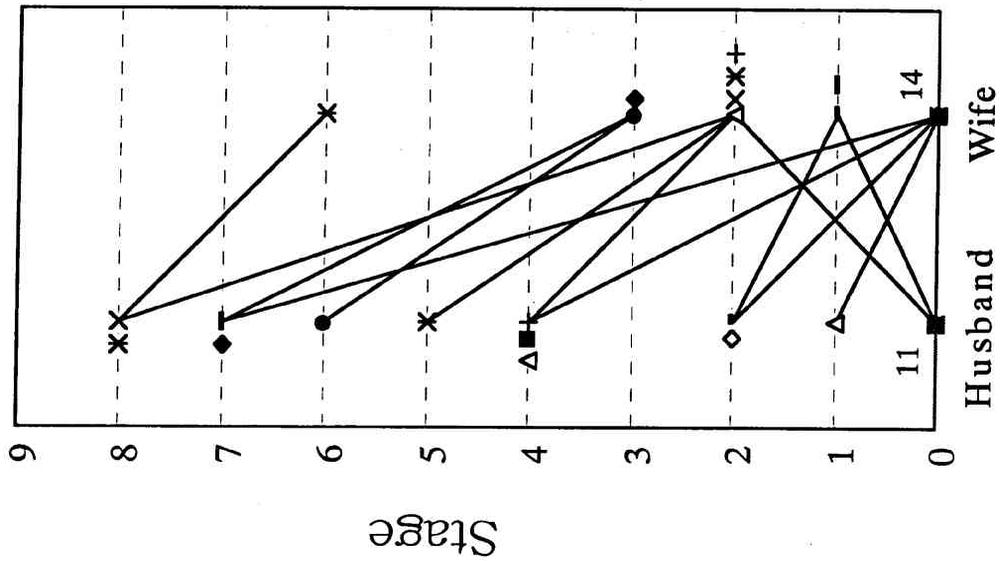
写真 14 鞍山製鉄集团公司 コークス炉



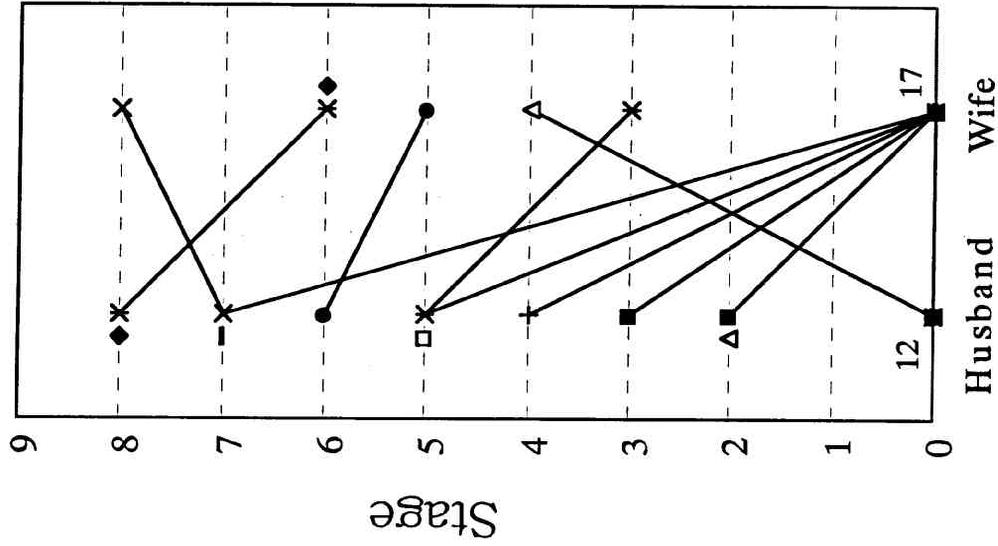
68 subjects

図1 手掌および足底の角化症と皮膚色素異常の症度の相関

Palm hyperkeratosis



Sole hyperkeratosis



Skin dyspigmentation

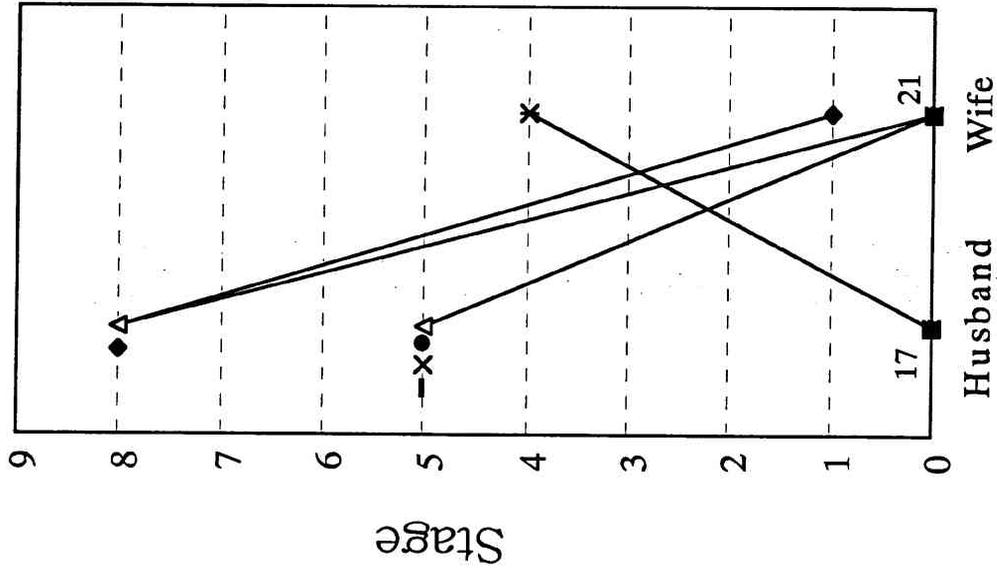
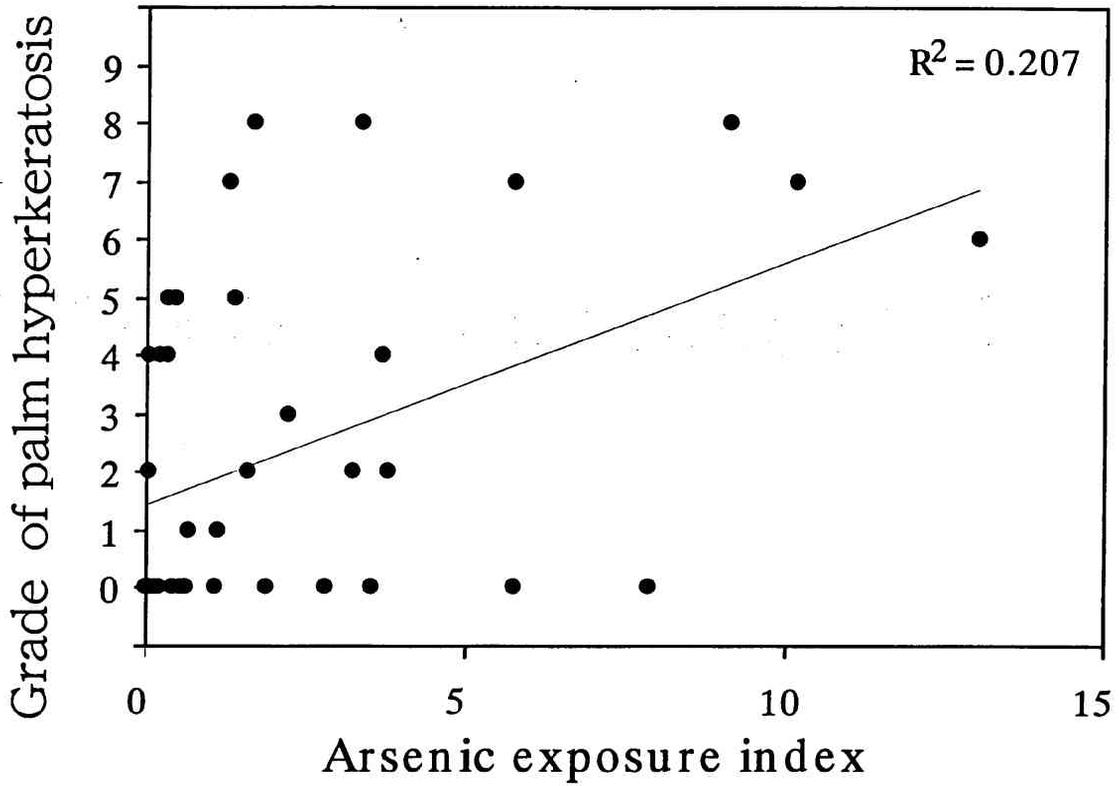
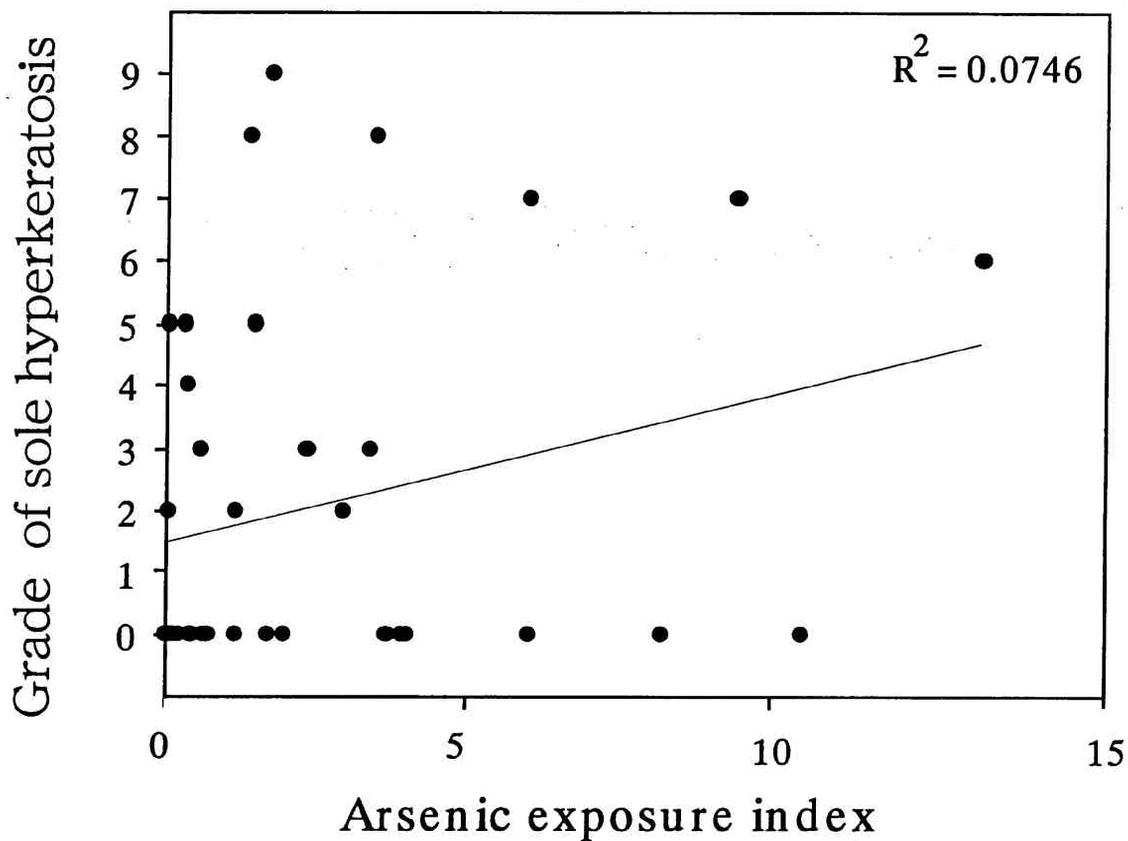
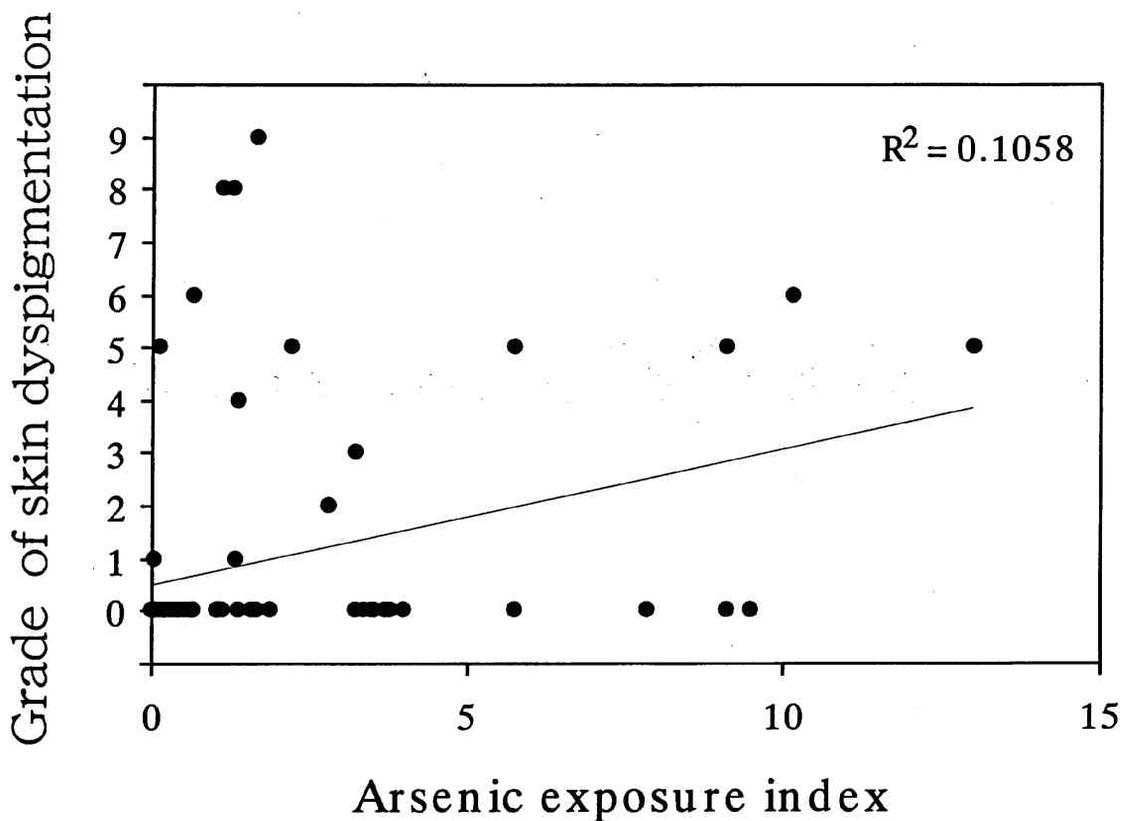


図2 同一の井戸水を飲用し、ほぼ同程度の砒素曝露歴をもつ夫婦の皮膚症状の比較

23 couples

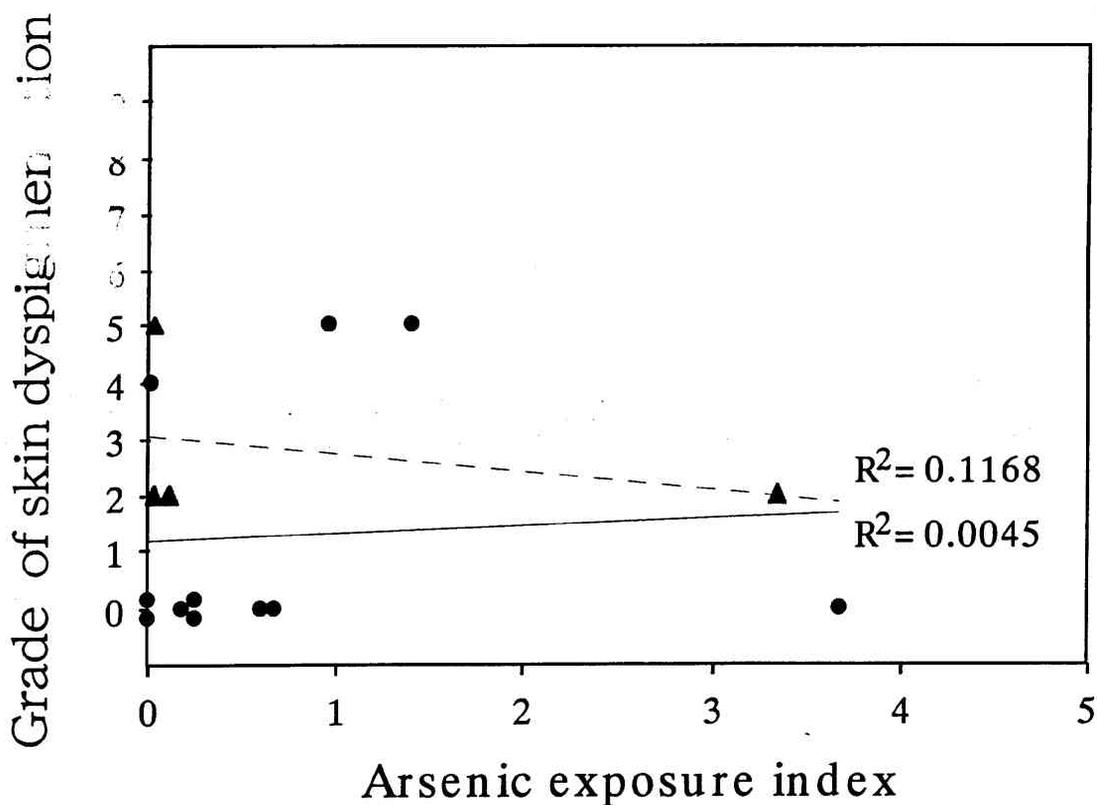






砒素曝露指数と皮膚色素異常症度の関係（男女・20歳以上）

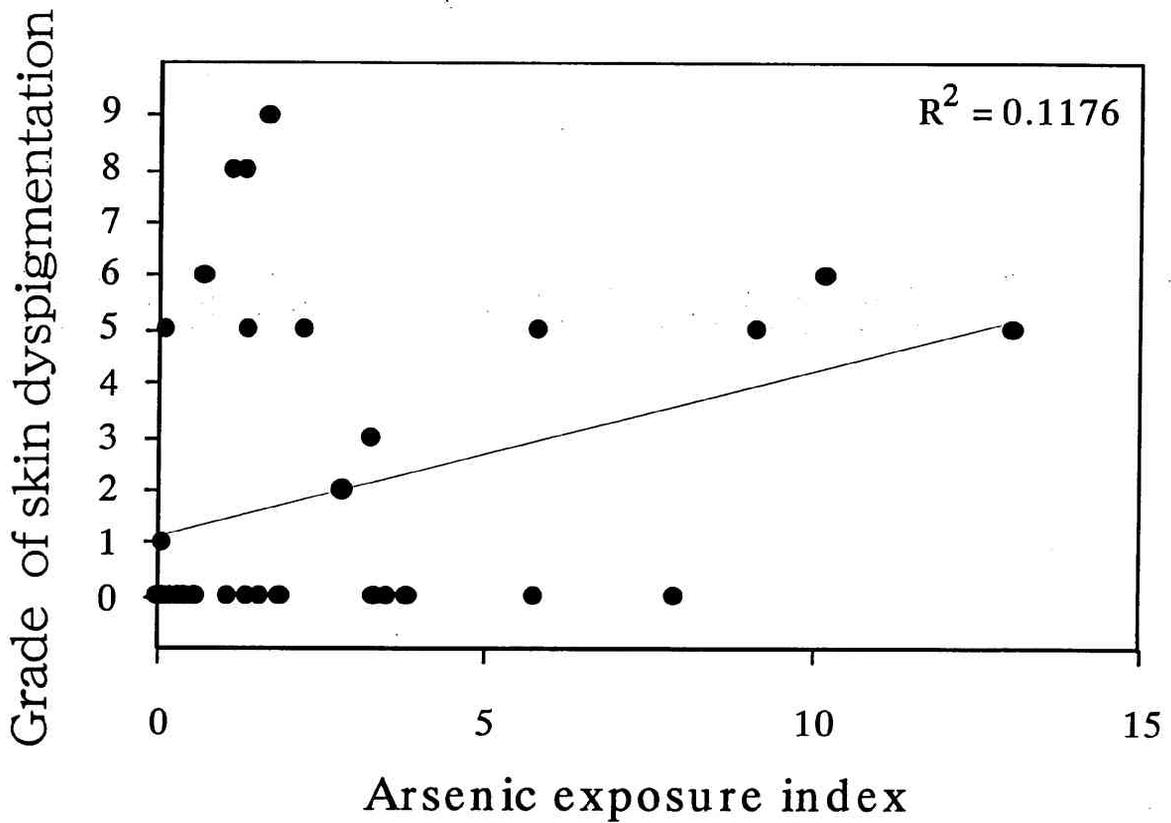
82 subjects



砒素曝露指数と皮膚色素異常症度の関係（男女・20歳未満）

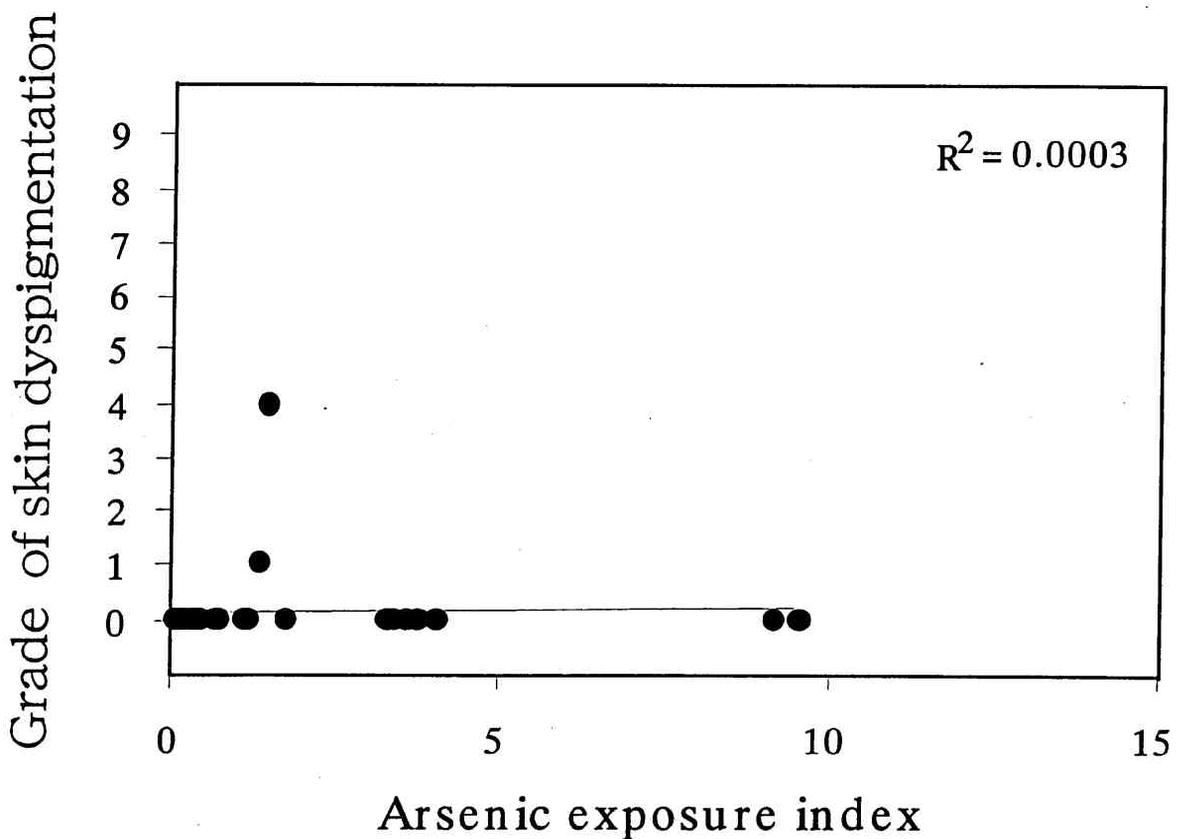
15 subjects

▲ : atopic skin like region



砒素曝露指数と皮膚色素異常症度の関係（男性・20歳以上）

40subjects



砒素曝露指数と皮膚色素異常症度の関係（女性・20歳以上）

42 subjects

d. 砒素曝露期間と皮膚病変との相関

皮膚病変と砒素曝露期間との相関を図9から図26までにまとめる。

手掌角化病変に関しての20歳以上の者についての解析により、男性では0.01から0.5ppm以上の曝露期間の全てにおいて曝露期間と症度との間に相関が認められた。飲用濃度毎の曝露期間の症度の強さとの傾きはいずれにおいても変わりなかった。一方、女性においては0.05から0.5ppmの濃度の曝露期間において症度と相関が認められたが、0.01ppmにおいては相関も低く曝露期間と症度の強さとの傾きも小さかった。低濃度の曝露期間を計上するか否かによって、男性と女性において曝露期間と症度との相関に差があった事は、飲料水の安全基準を見直す際に注意を払う必要がある。

足底角化病変に関しての20歳以上の者についての解析では、男性では0.01ppm以上の曝露期間と症度に相関はなかった。0.05、0.1、0.5ppmと濃度が高い曝露期間ほど症度との傾きが大きくなる傾向があった。相関は0.1ppm以上の曝露期間に最も強かった。従って男性では高濃度の曝露期間は足底角化症の発現に大きく影響する可能性を示した。一方、女性では異なった傾向を示し、0.01から0.5ppmの全ての濃度の曝露期間において強い相関と男性よりも傾きの強い曝露期間と症度との関連が認められた。女性においては手掌よりも足底の角化症のほうが曝露期間と相関することから発現しやすいものと推測される。

皮膚色素異常に関しての20歳以上の者についての解析では、男性、女性共に0.01から0.5ppmまでの全ての濃度の曝露期間と症度とに強い相関が認められなかったが、男性の0.05ppm以上の曝露期間の間には弱い相関があった。さらに男性では曝露期間と症度との間にはかなりの傾きが見られた。このことから色素異常に関しては女性よりも男性で現れ易い症状であり0.05ppmを上回る濃度の曝露期間の長いことが男性に対して色素異常を発現させる因子となるものと推測される。

20歳未満の者の手掌角化では0.01から0.5ppmまで以上の曝露期間と症度との間にはいずれも相関が無かった。

20歳未満の者の足底角化でも0.01から0.5ppmまで以上の曝露期間と症度との間にはいずれも相関が無かった。

20歳未満の者の皮膚色素異常では、一般的な色素沈着において0.01と0.1ppm以上の曝露期間と症度との間には弱いながら相関が認められた。一方、鳥肌状の皮膚病変には曝露期間と症度に負の相関が認められ、0.01ppm以上の曝露期間の間には比較的強い負の相関が認められた。このことは鳥肌状の皮膚病変が小児に特異的なものであり年齢とともに消退する事を示すものとも解釈が出来る。

e. 生物学的曝露指数としての生体試料中砒素量

砒素の生物学的モニタリングとして曝露指数として確立されている、尿、毛髪、血液中の砒素量についてそれぞれの相関をまとめる (図 27、28)。尿中砒素量と血中砒素量には高い相関関係が観察された。これに比して毛髪とそれぞれ尿中、血中砒素量との相関は小さかった。これは毛髪中砒素量は過去に遡った砒素曝露を反映するに対して、尿中、血中砒素は現在の砒素曝露を反映することに起因すると考えられる。

f. 生体試料中砒素濃度と皮膚症状との相関

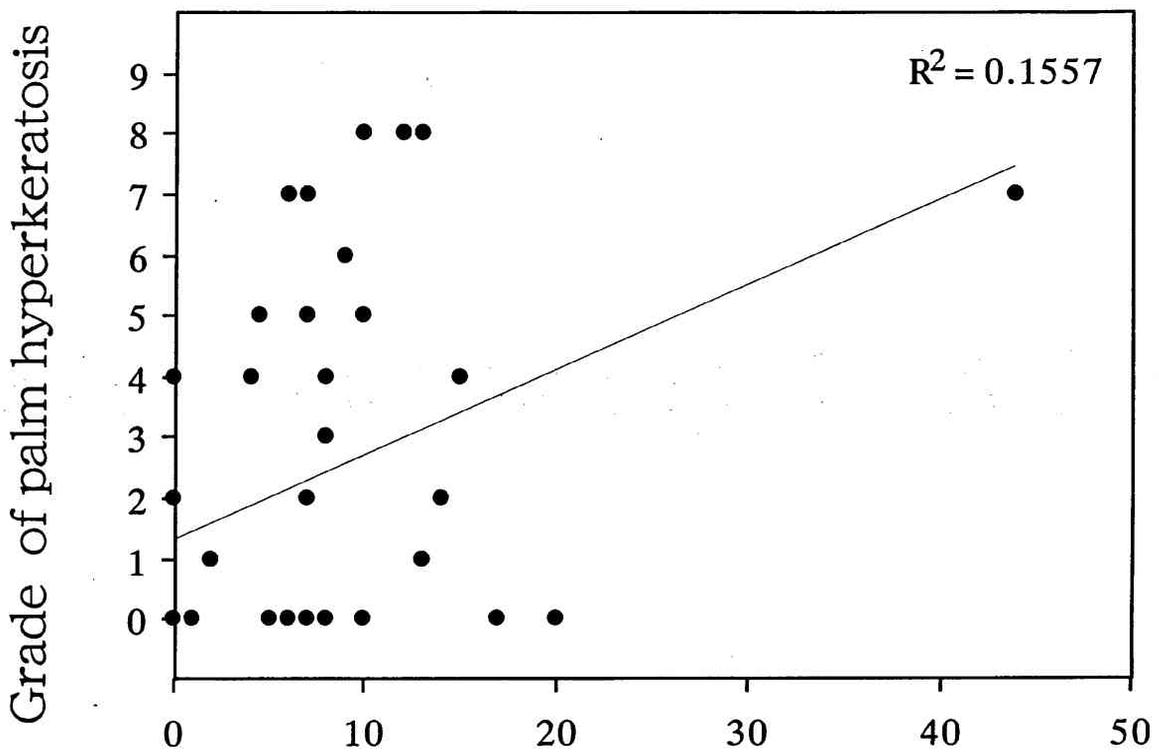
手掌角化症に関して、症度と各生体試料中砒素濃度との間には相関が見られなかった (図 29、30)。中での比較では血中濃度および毛髪中濃度との相関が、尿中砒素との相関より高かった。症状が完成するにはある程度の期間が必要であるのに対して、生体試料中にあるのは比較的速く砒素の体外への排泄が起こるため、症状との間に相関が薄くなるものと推測される。特に尿中への排泄がもっとも速やかな減衰をしめすことが結果として現れている可能性がある。足底角化に関しては手掌角化が代表するとみなし解析を省略した。

皮膚色素異常に関して、症度と各生体試料中砒素濃度との間には角化症とのそれよりも大きな相関が見られた (図 31、32)。しかしその原因については現在の所、定かではない。

計算上求めた砒素曝露指数と症状の相関が、生体試料を用いた砒素曝露指標と症状との相関よりも高い結果が得られたことに関し、曝露指標が検査時点に近い時期の細曝露をのみ反映するため必然的に一定期間を要して発症する皮膚病変とは相関性が低いと考えられる。特に幾人かの砒素中毒患者である住民は自発的に自分の飲用する井戸水を症状の無いか軽い者の井戸水に変えており調査段階では低い砒素濃度の井戸水を飲用している。この場合は特に相関が低くなると思われる。一方、砒素曝露指数は聞き取りにより過去の飲水歴から計算したものであり、一定期間を経て現れてくる症状との相関が高くなると考えられる。

g. 砒素のメチル化

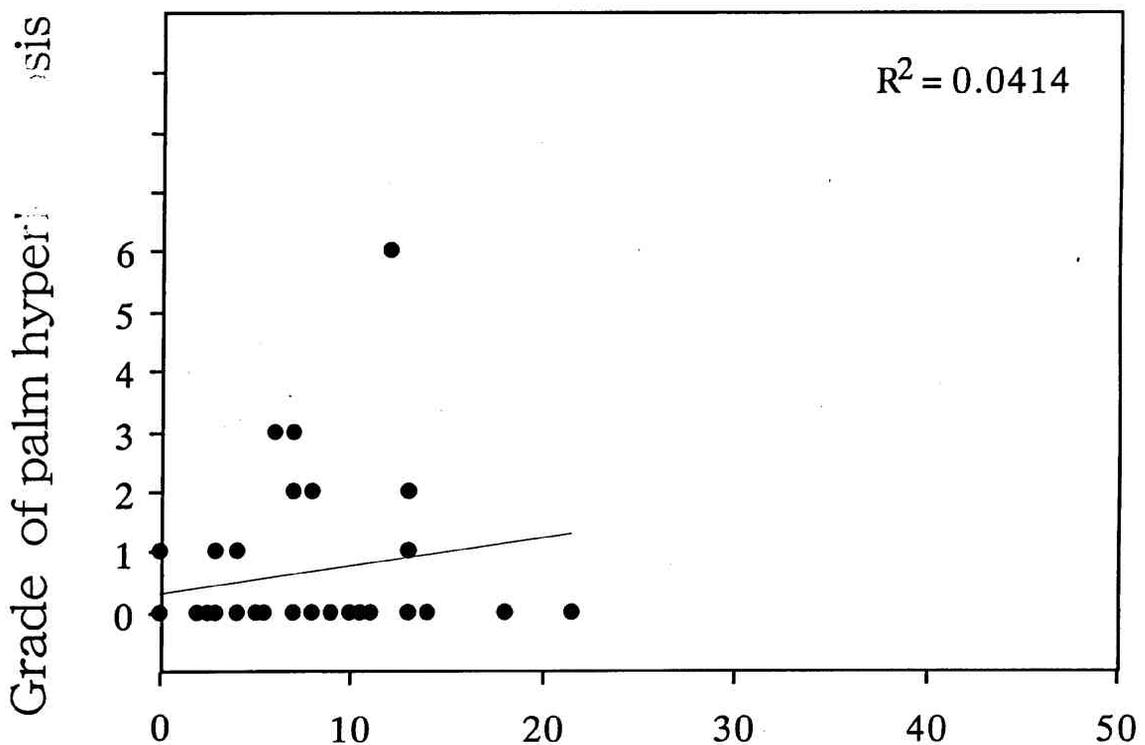
血液中砒素の形態学的測定の結果から算出される砒素メチル化について、性および年齢を考慮して示した (図 33)。第 2 段階メチル化を第 1 段階メチル化で除した比率の性、年齢別データを図 34 にまとめた。男性より女性、さらに 20 歳以下の小児において比率が大きくなる傾向が観察された。この比率が高いことは、無機砒素が効率良くメチル化され毒性の低い DMA に変換されることを意味する。これに対してこの値が低い事はメチル化の効率が悪く、比較的毒性の高い MMA が体



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男性・20歳以上)

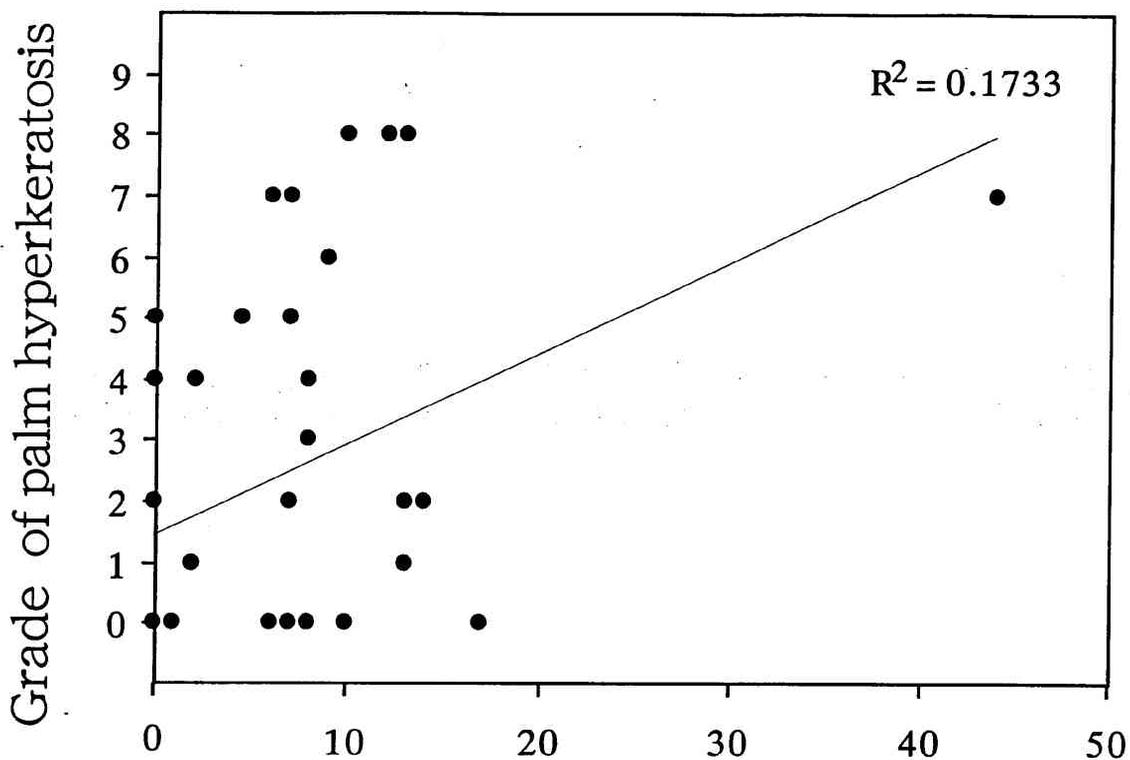
41 subjects



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (女性・20歳以上)

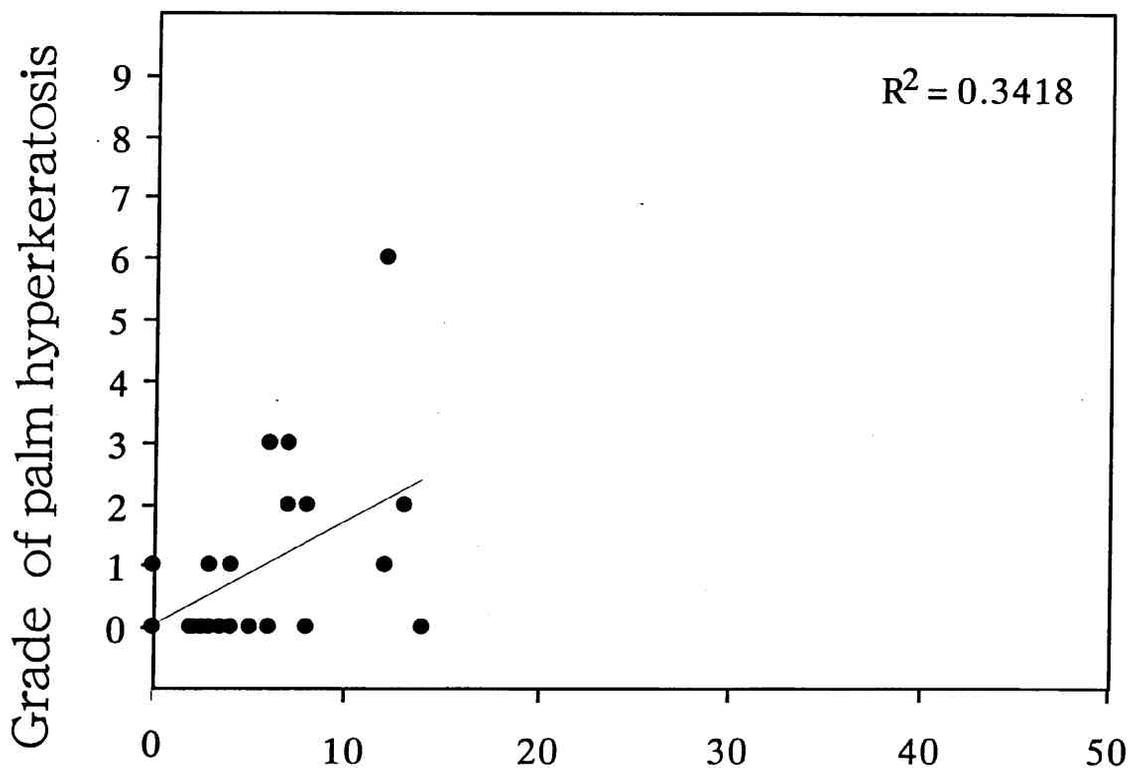
42 subjects



Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男性・20歳以上)

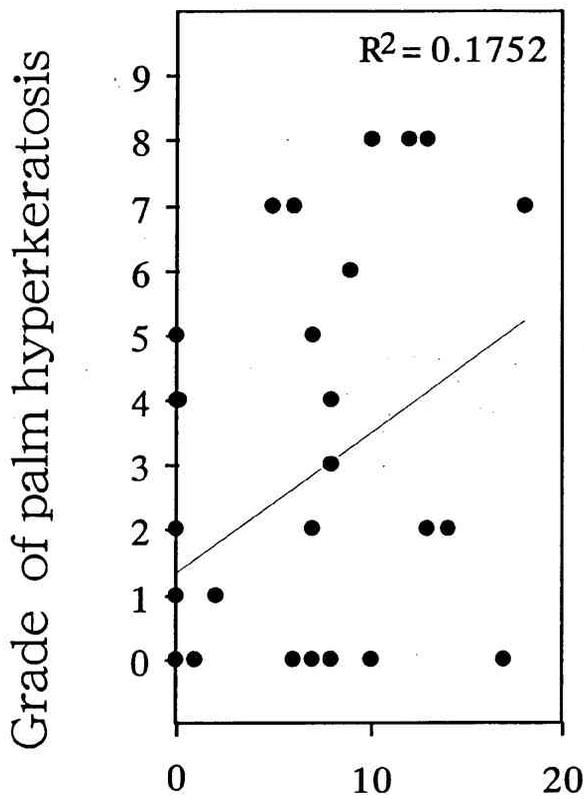
41 subjects



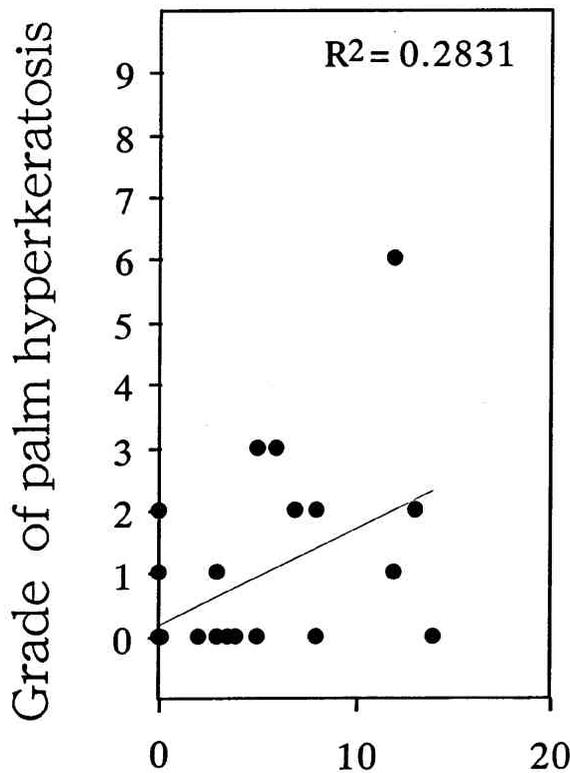
Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (女性・20歳以上)

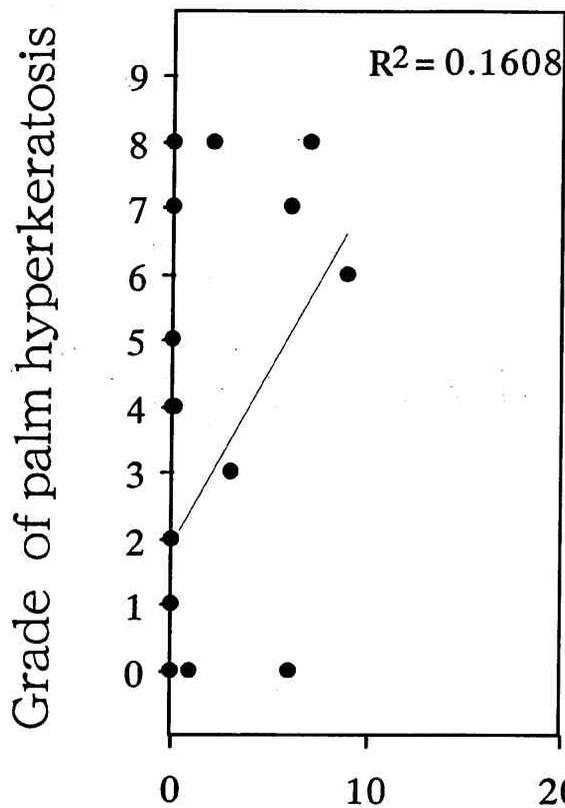
42 subjects



Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男性・20歳以上)
 41 subjects



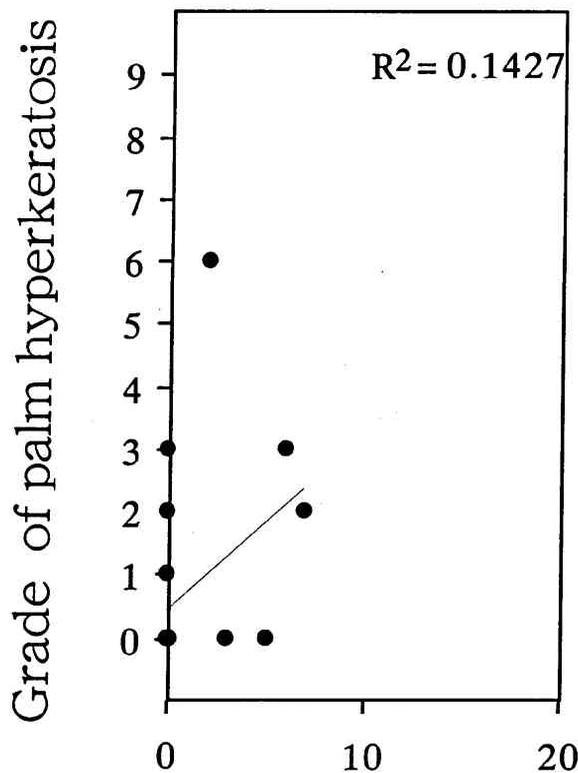
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (女性・20歳以上)
 42 subjects



Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男性・20歳以上)

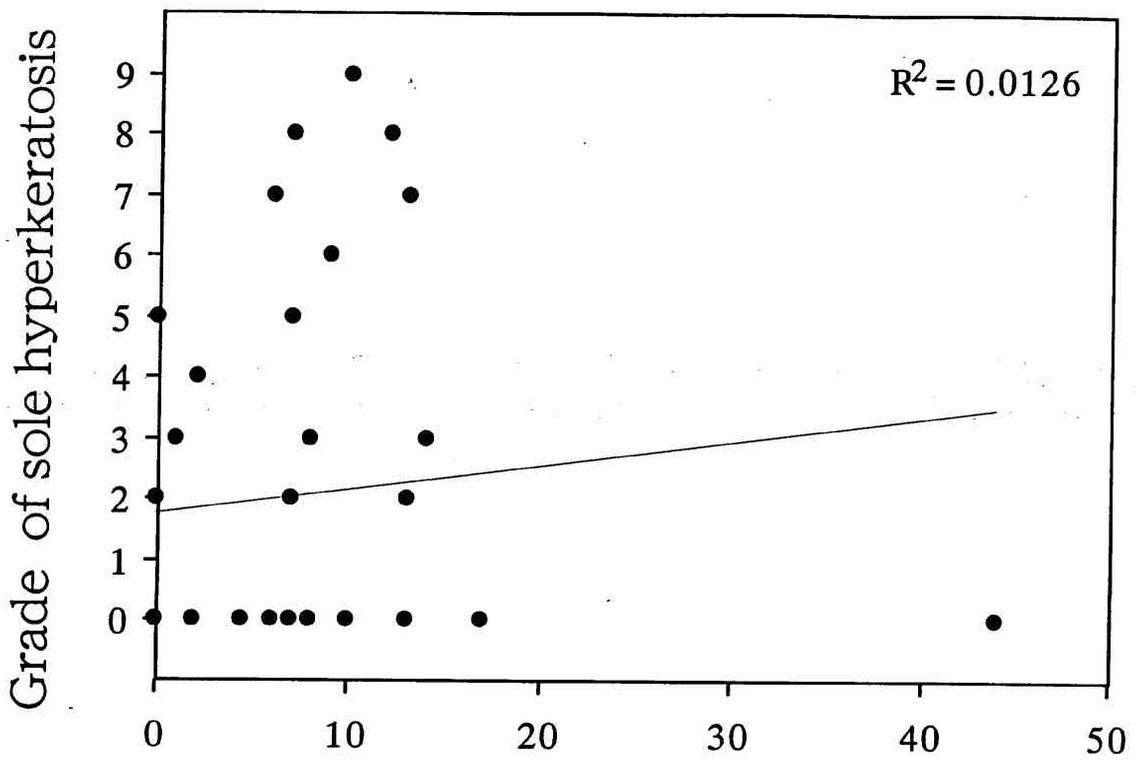
41 subjects



Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (女性・20歳以上)

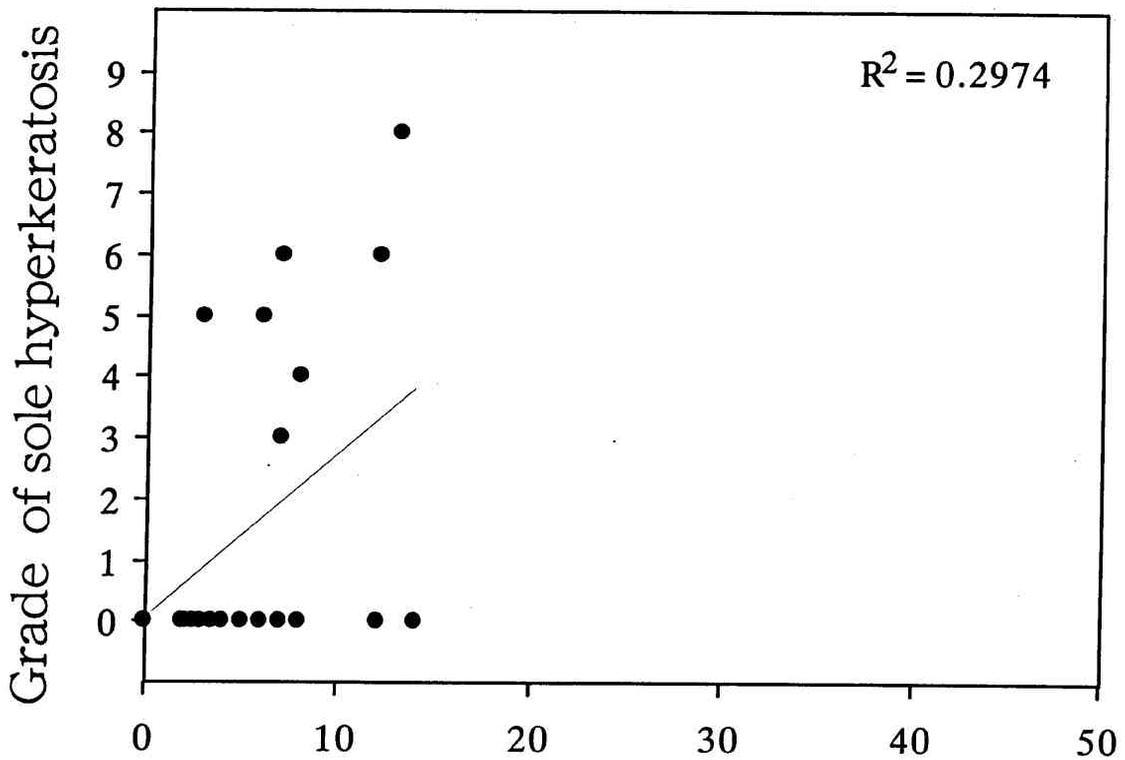
42 subjects



Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男性・20歳以上)

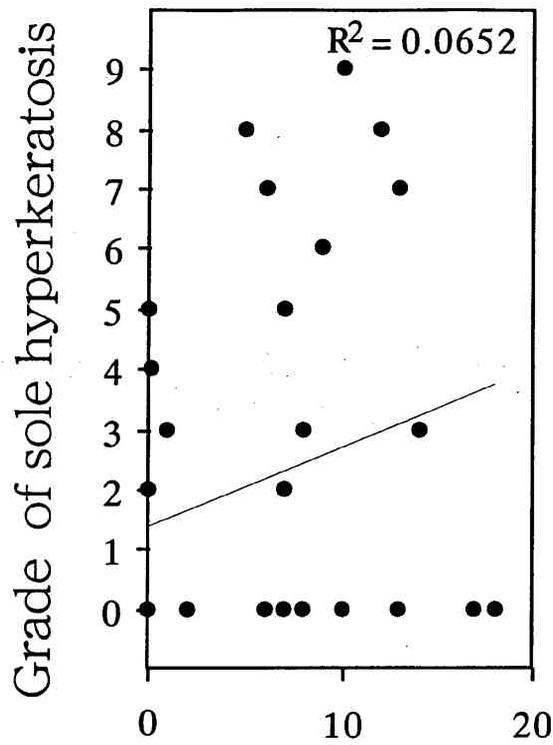
41 subjects



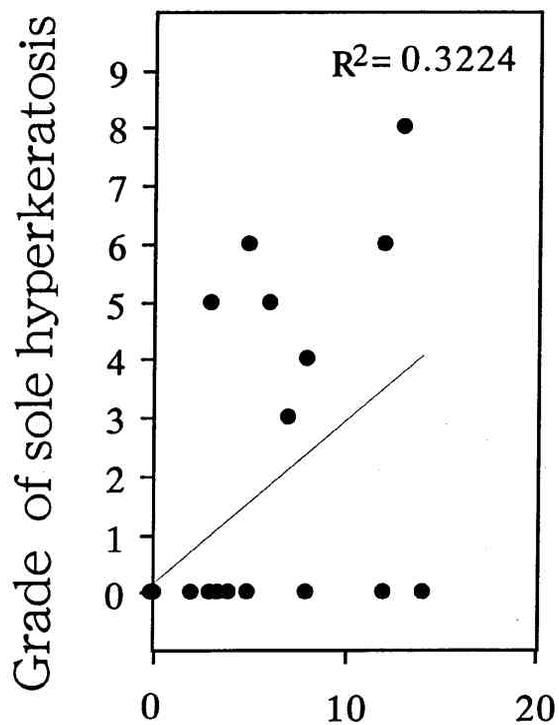
Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (女性・20歳以上)

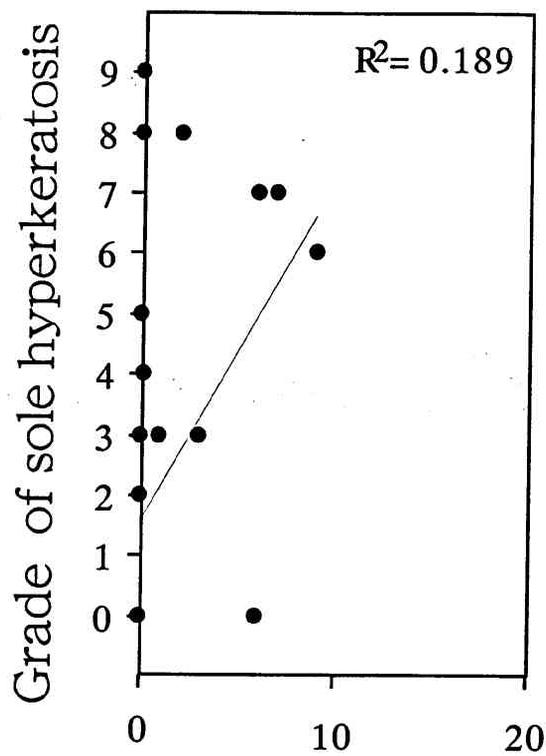
42 subjects



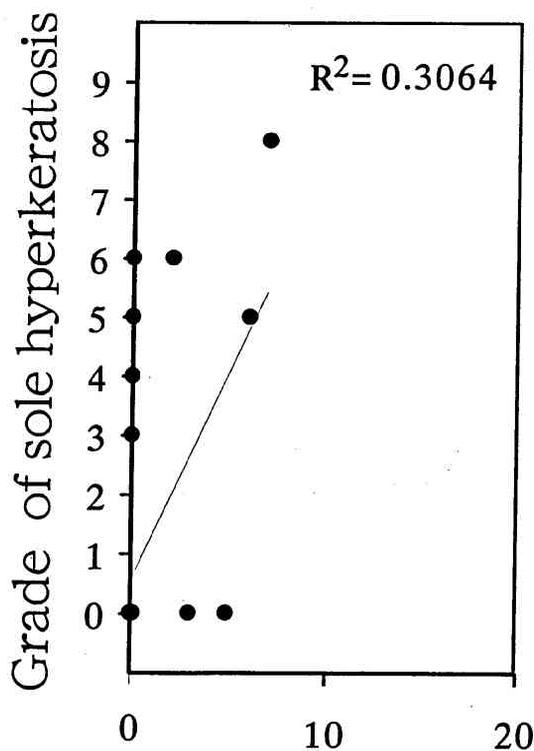
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男性・20歳以上)
 41 subjects



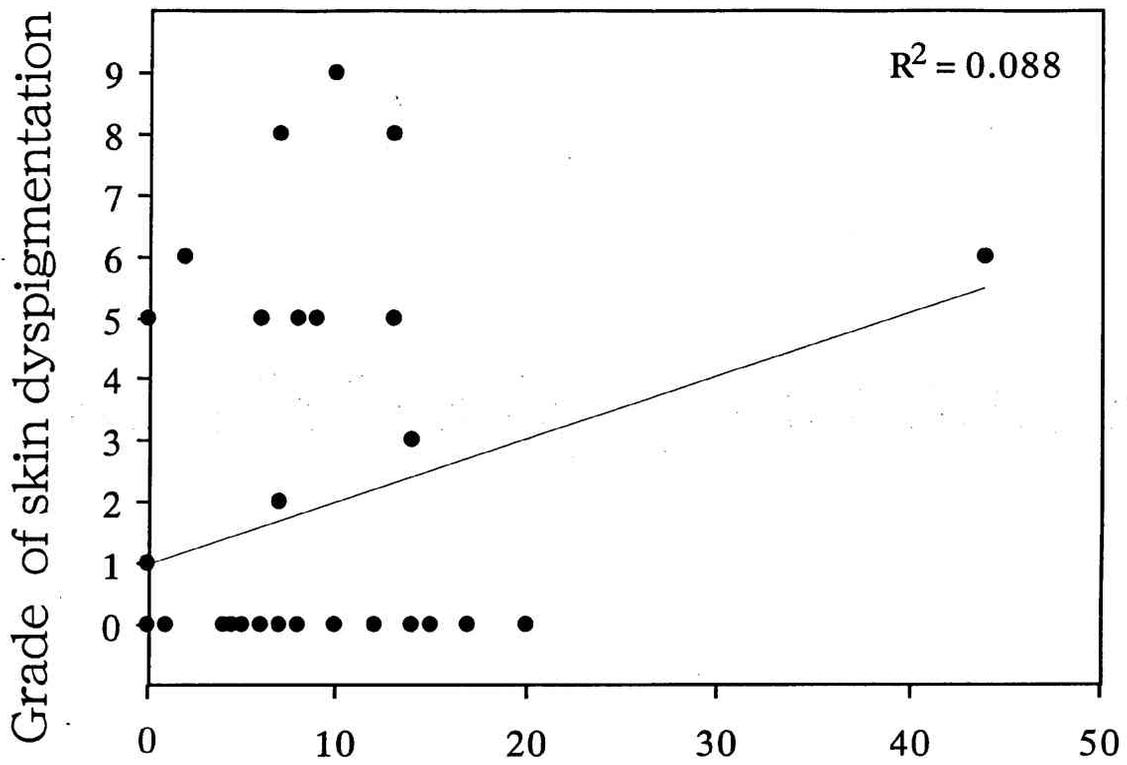
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (女性・20歳以上)
 42 subjects



Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男性・20歳以上)
 41 subjects



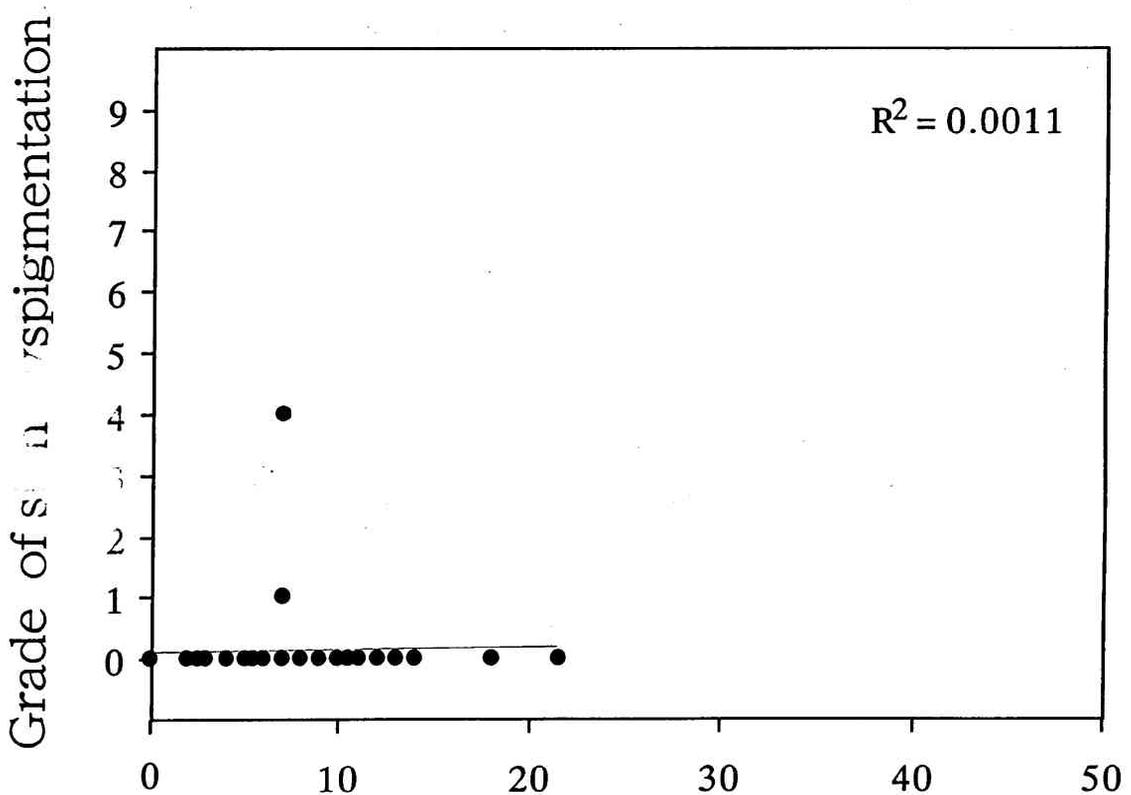
Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (女性・20歳以上)
 42 subjects



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (男性・20歳以上)

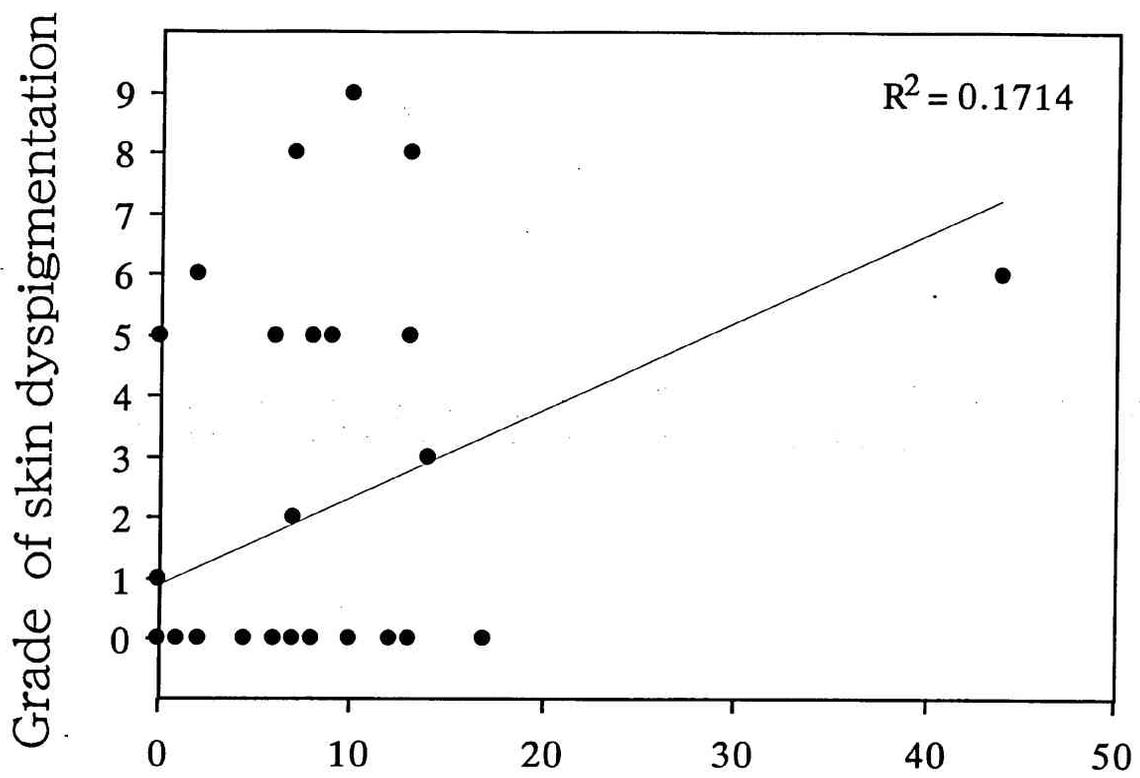
40 subjects



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (女性・20歳以上)

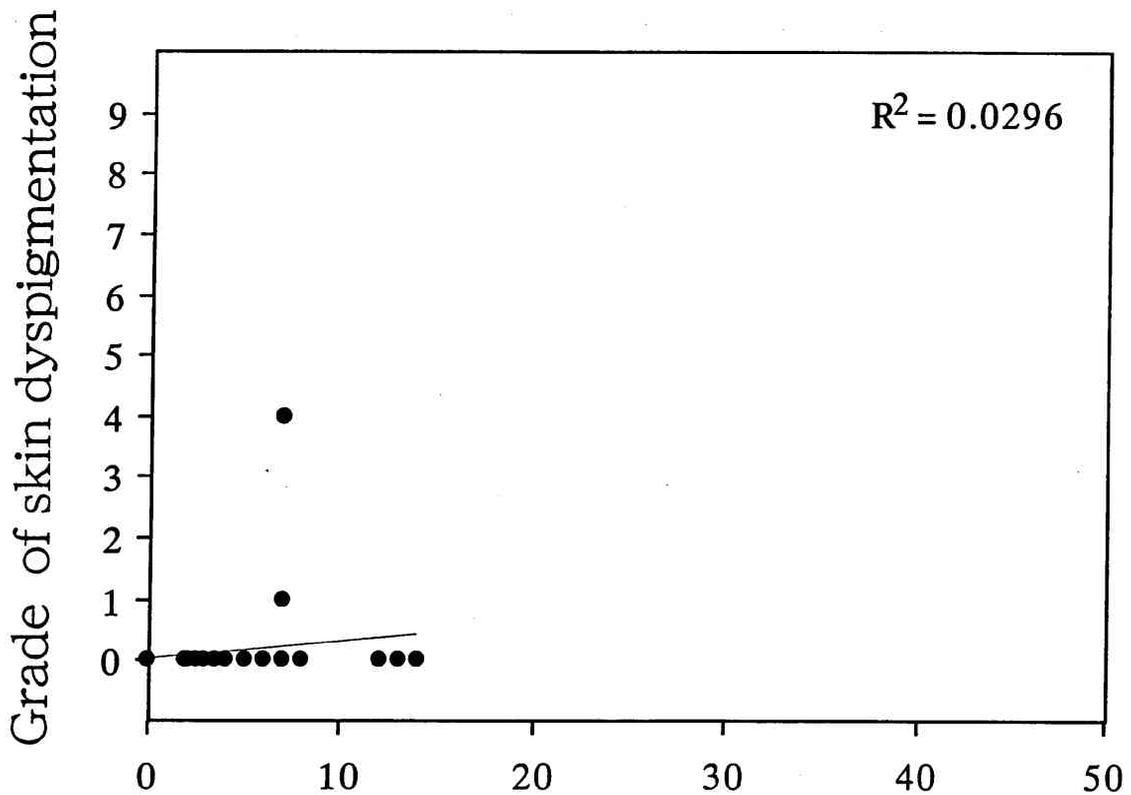
42 subjects



Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (男性・20歳以上)

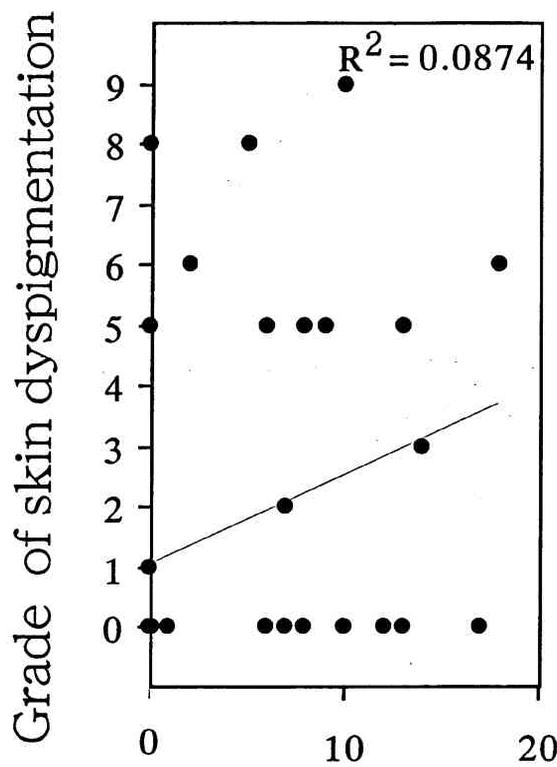
40 subjects



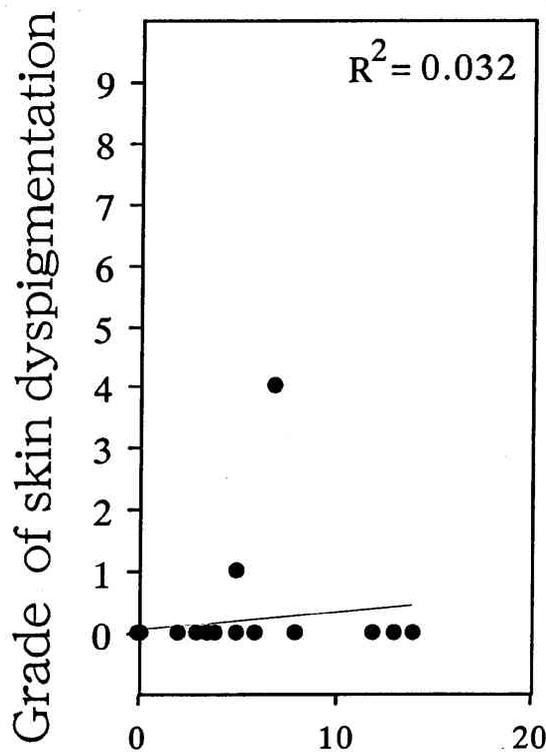
Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (女性・20歳以上)

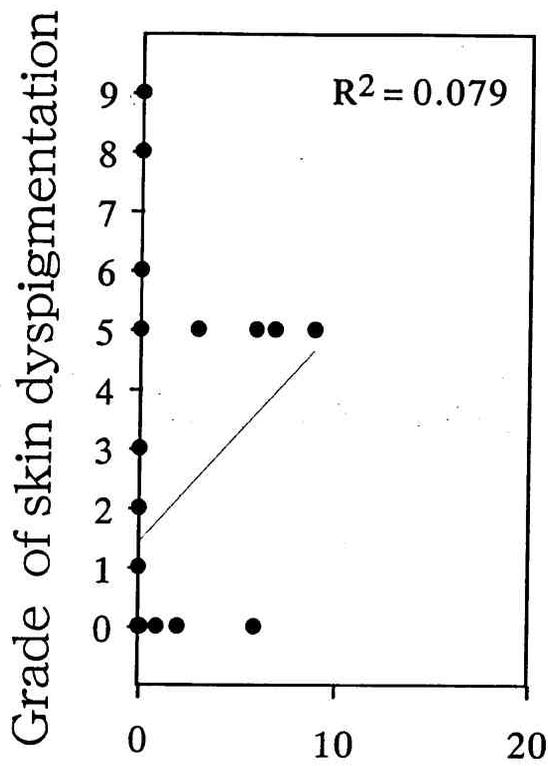
42 subjects



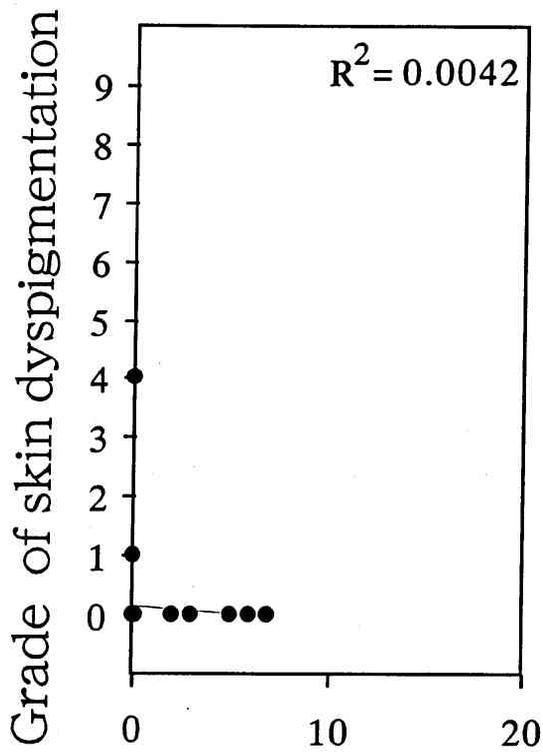
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (男性・20歳以上)
 40 subjects



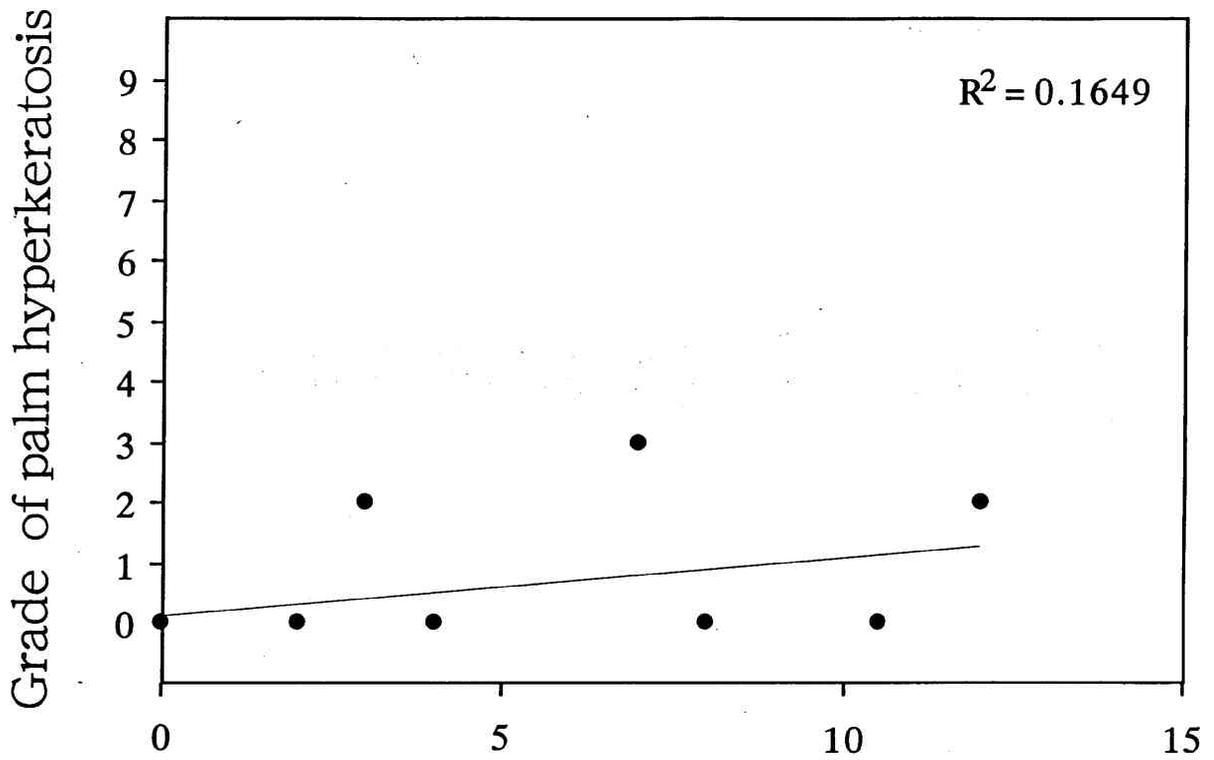
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (女性・20歳以上)
 42 subjects



Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (男性・20歳以上)
 40 subjects



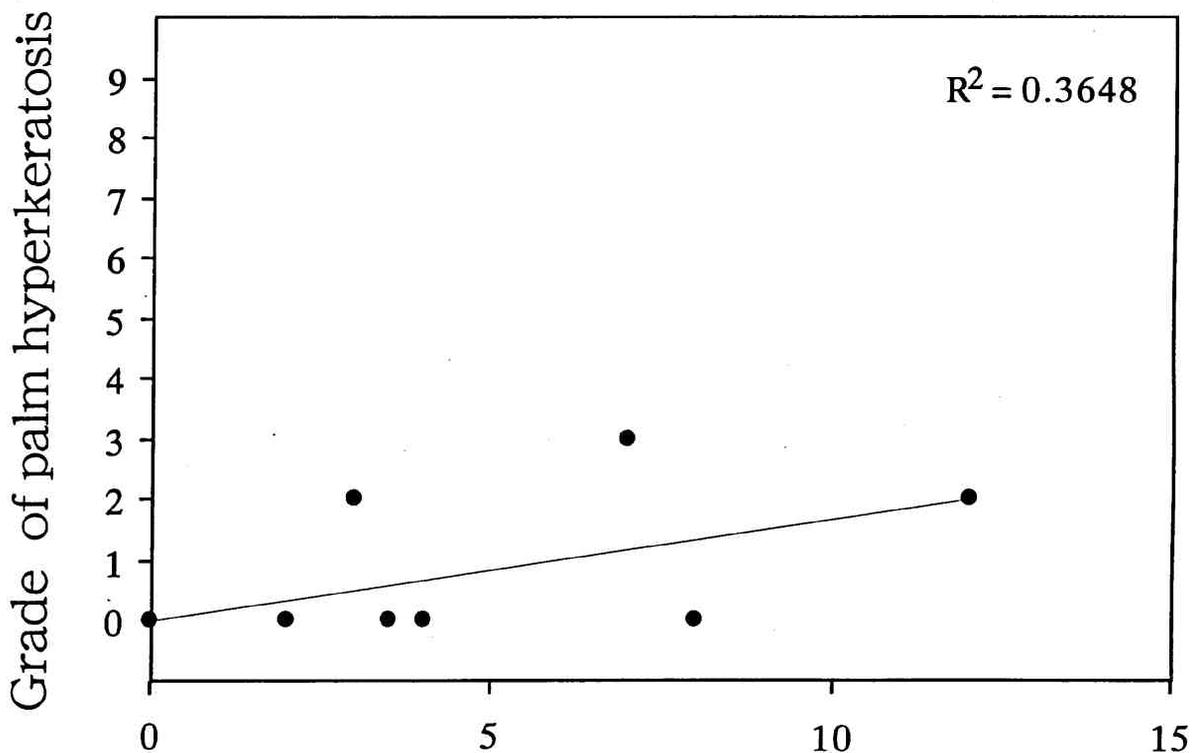
Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と色素異常症度との関係 (女性・20歳以上)
 42 subjects



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男女・20歳未満)

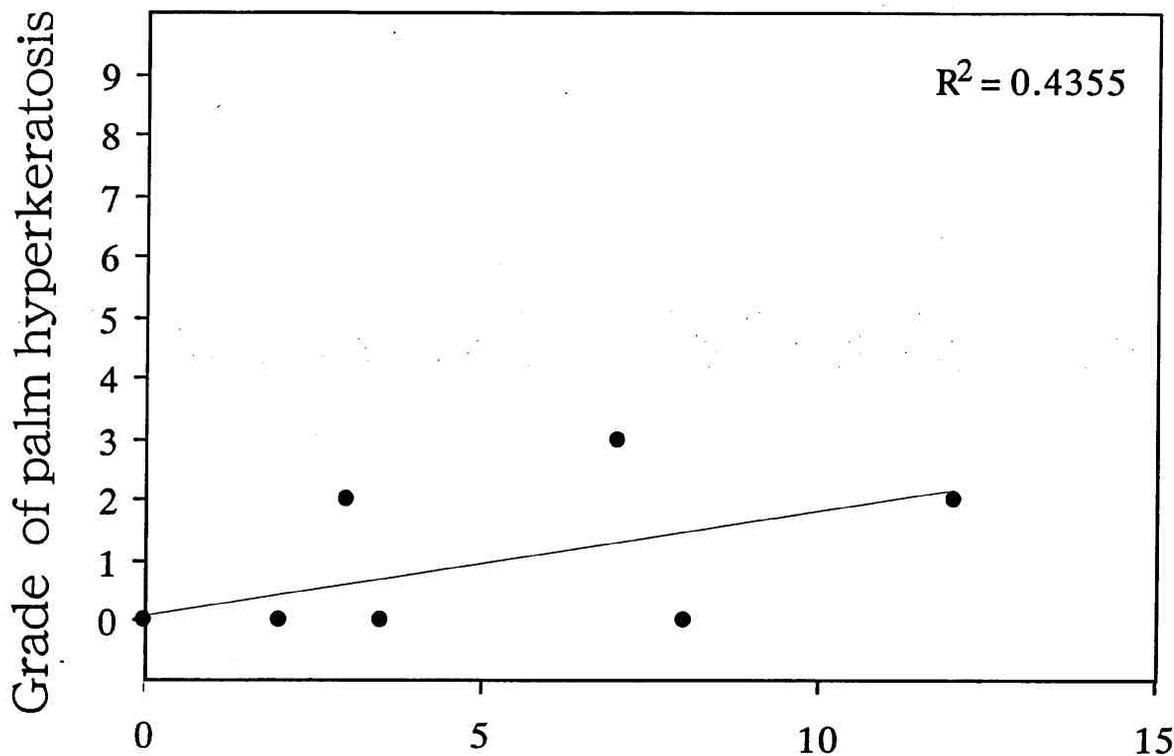
15 subjects



Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係 (男女・20歳未満)

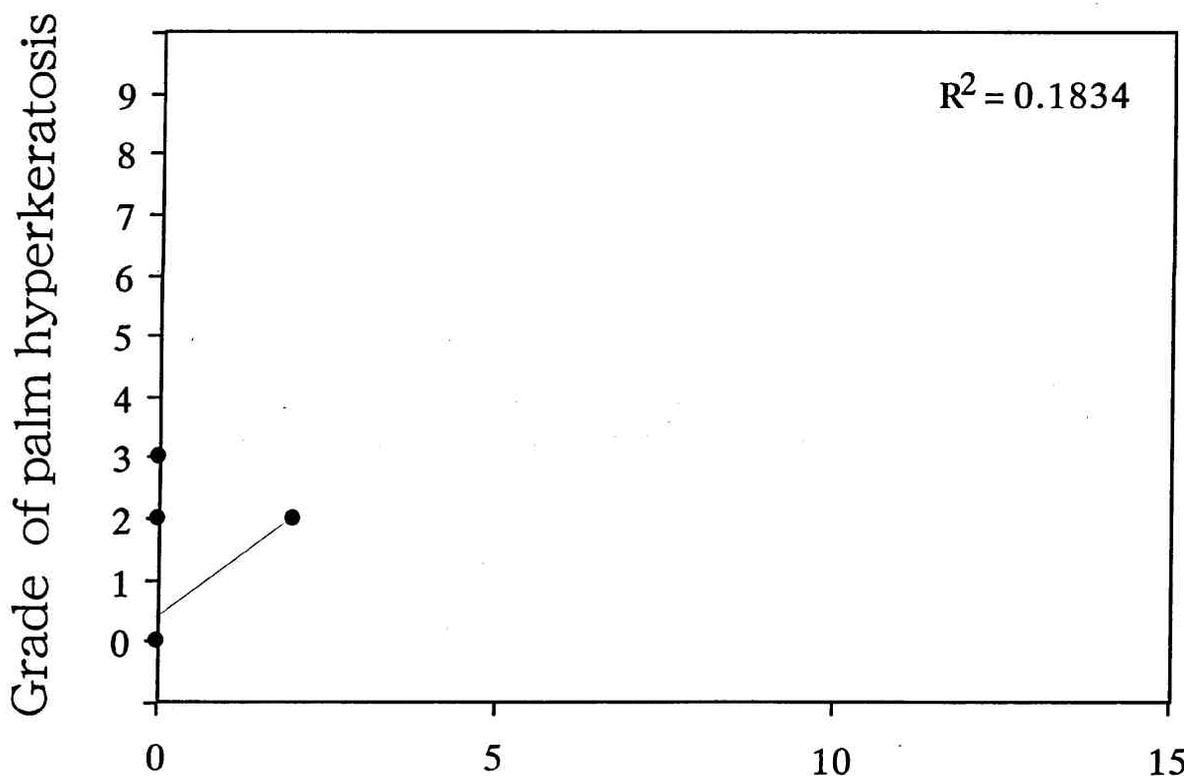
15 subjects



Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係（男女・20歳未満）

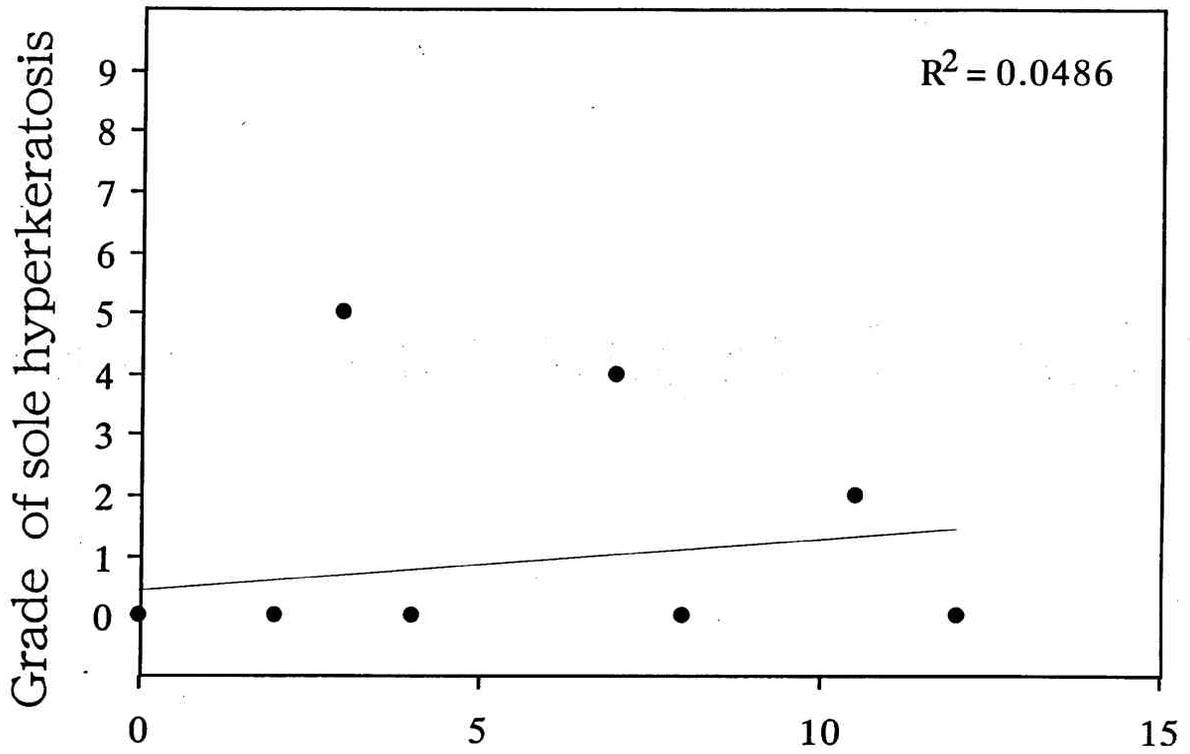
15 subjects



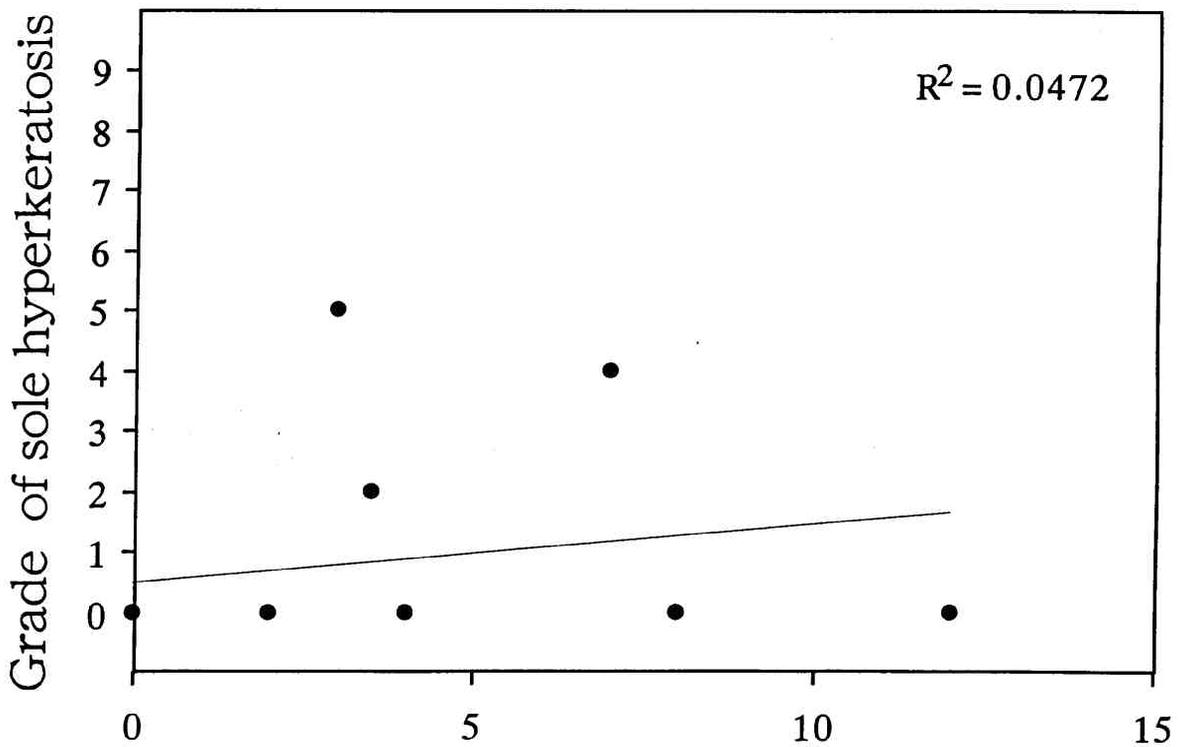
Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と手掌角化症度との関係（男女・20歳未満）

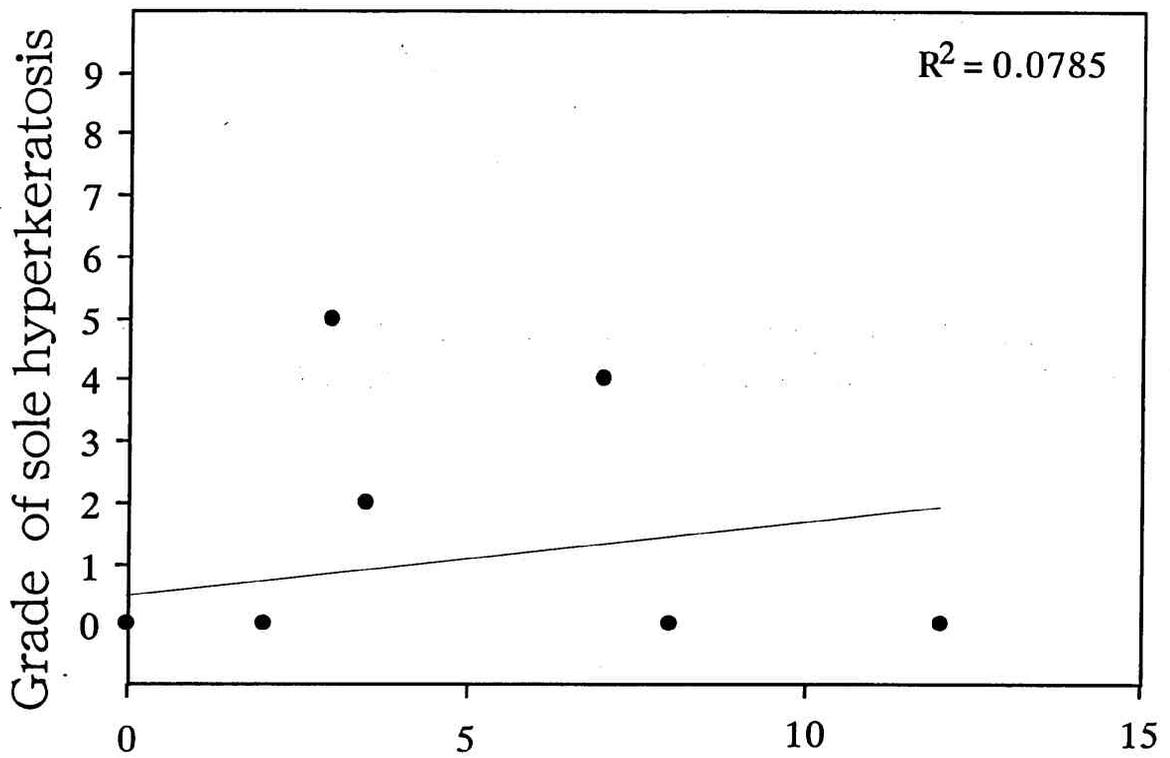
15 subjects



Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男女・20歳未満)
 15 subjects

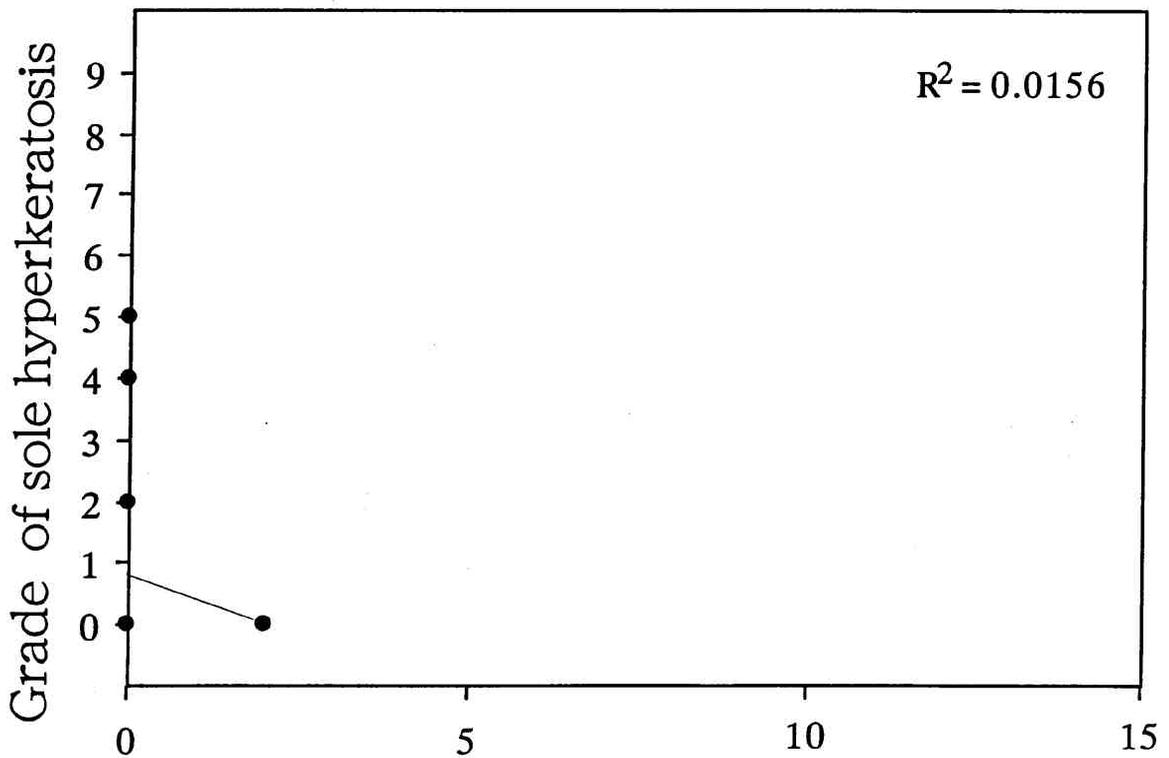


Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男女・20歳未満)
 15 subjects



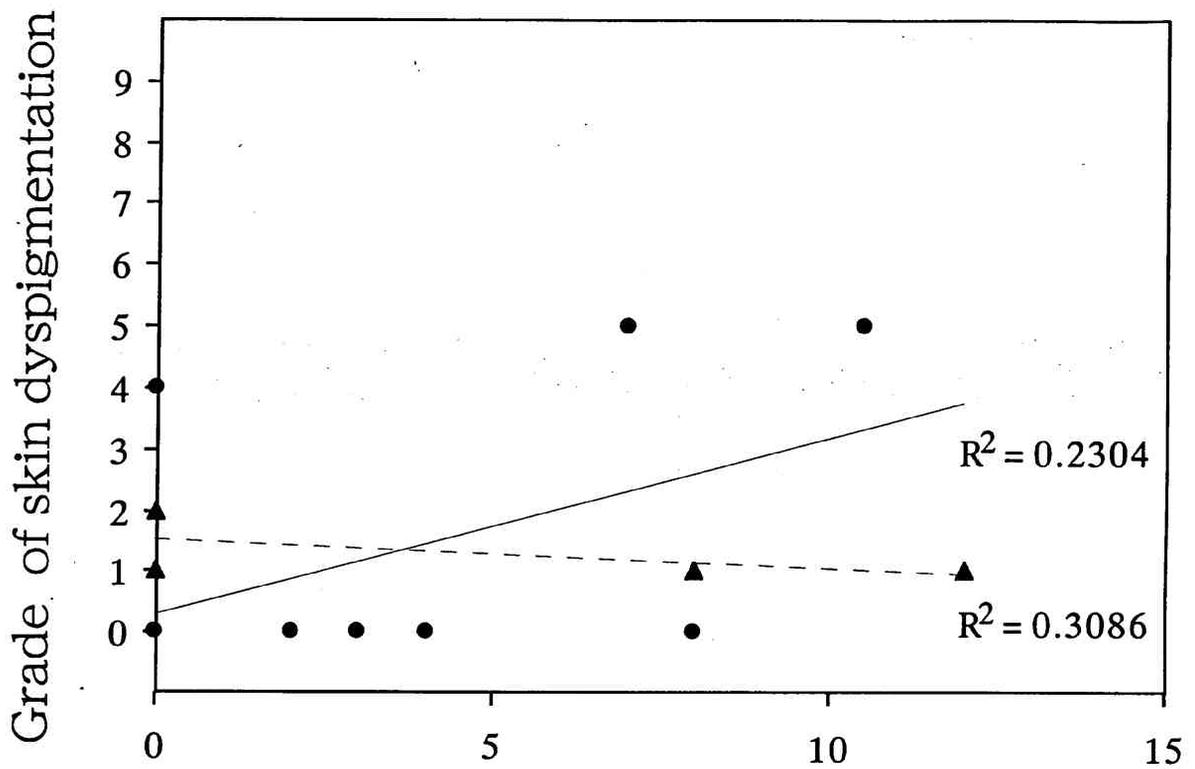
Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男女・20歳未満)

15 subjects



Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と足底角化症度との関係 (男女・20歳未満)

15 subjects

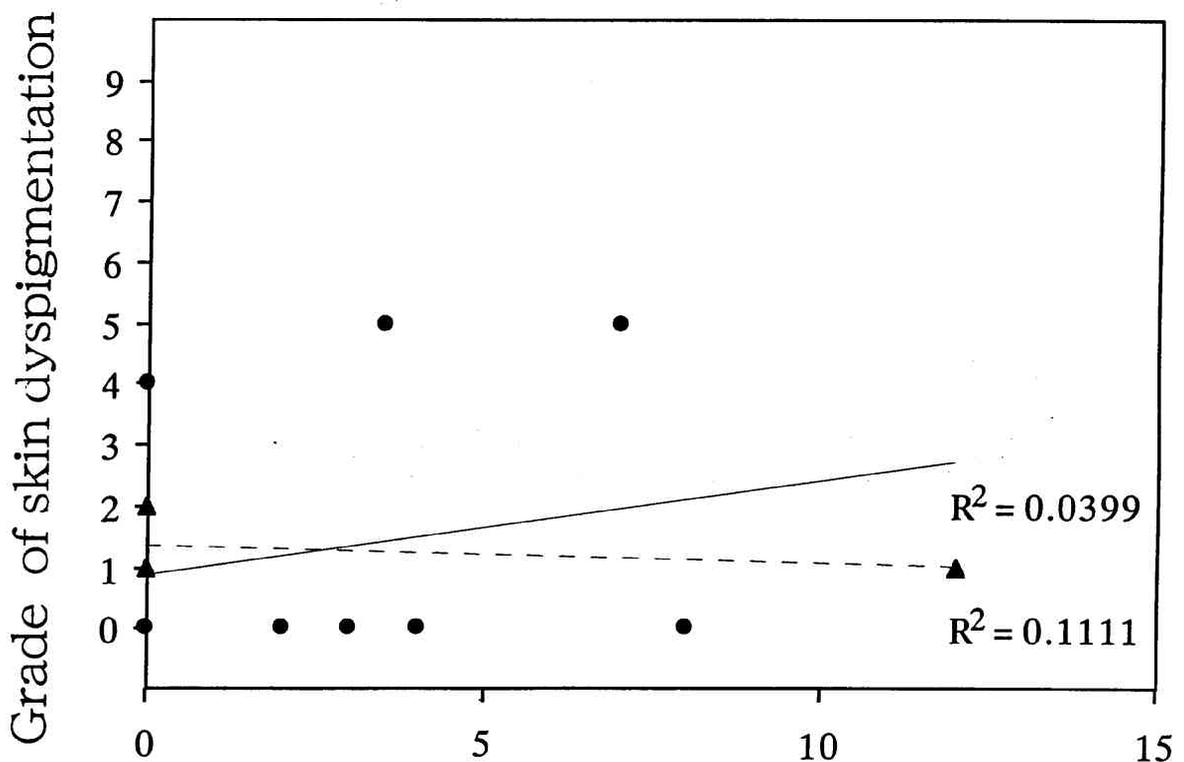


Over than 0.01ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と皮膚色素異常症度との関係 (男女・20歳未満)

▲ : atopic skin like region

15 subjects

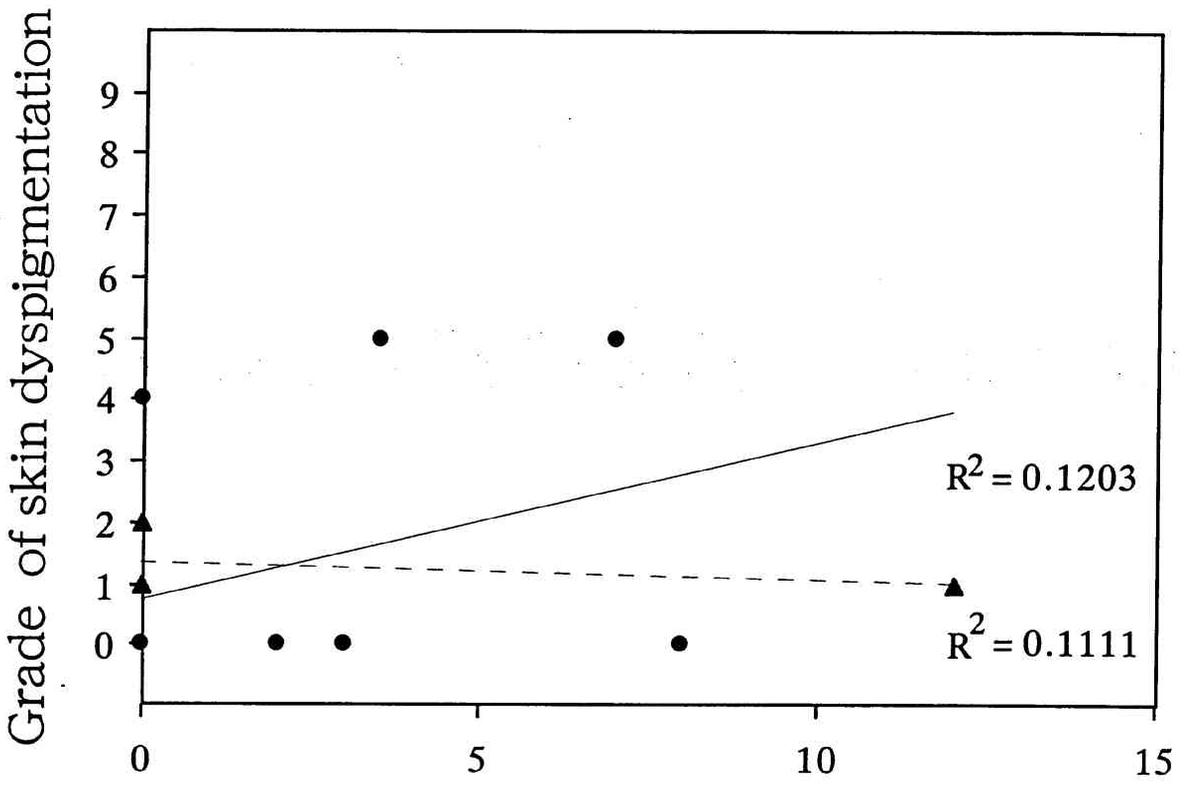


Over than 0.05ppm arsenic exposure duration (years)

砒素曝露期間と皮膚色素異常症度との関係 (男女・20歳未満)

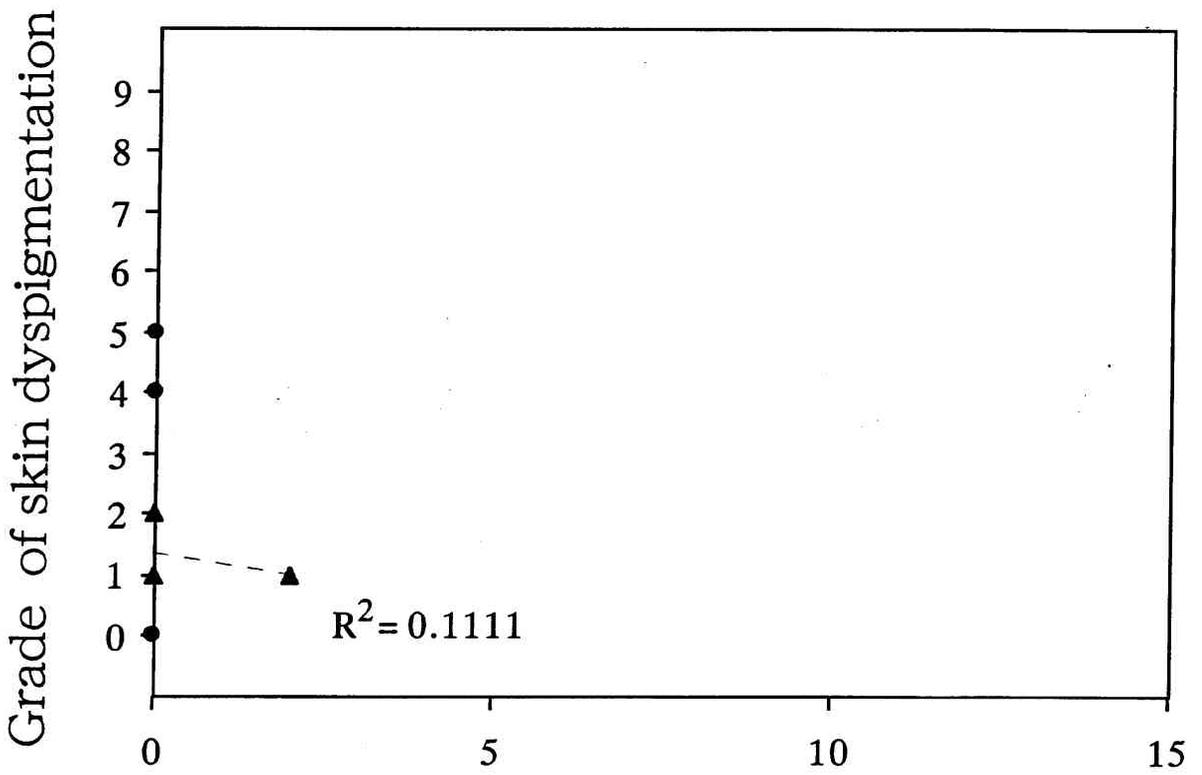
▲ : atopic skin like region

15 subjects

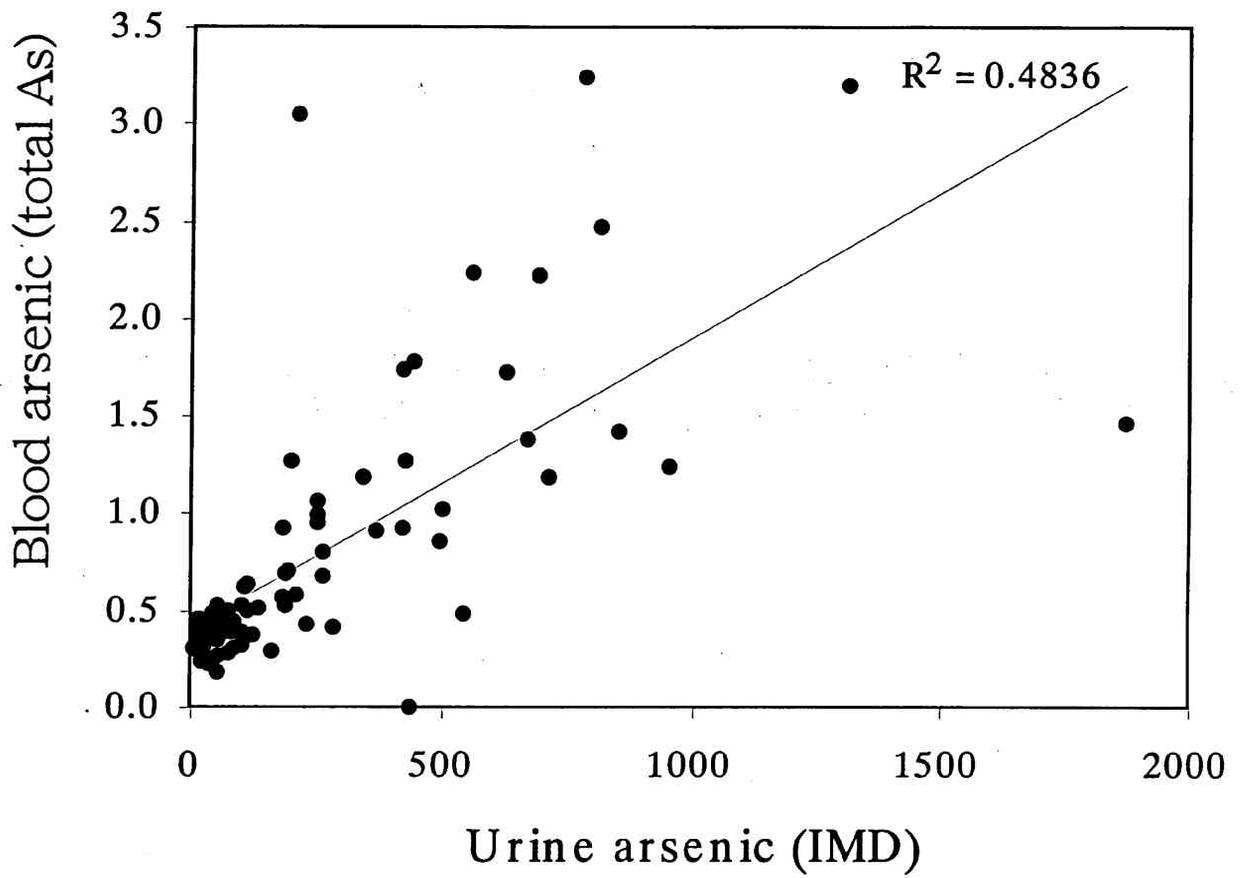


Over than 0.1ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と皮膚色素異常症度との関係 (男女・20歳未満)

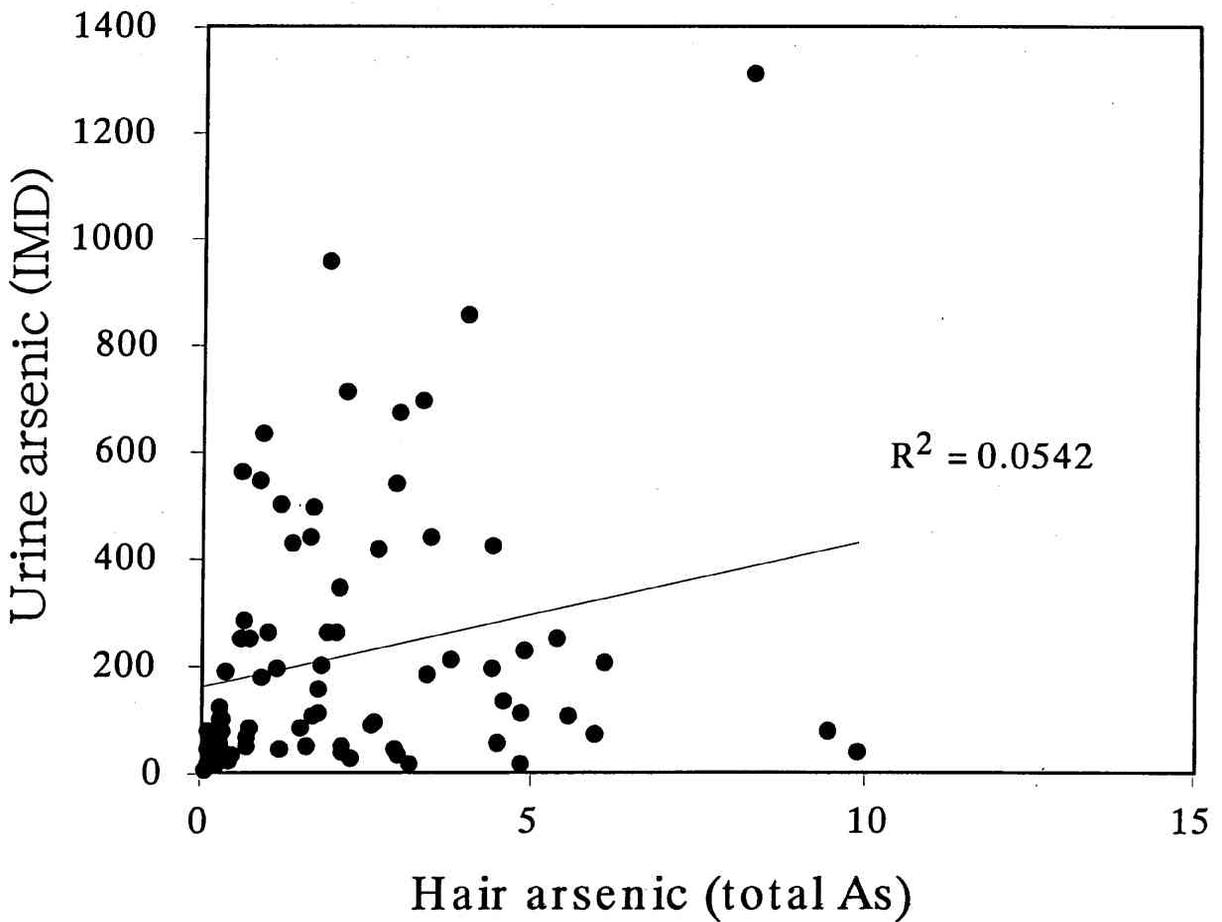
▲ : atopic skin like region 15 subjects



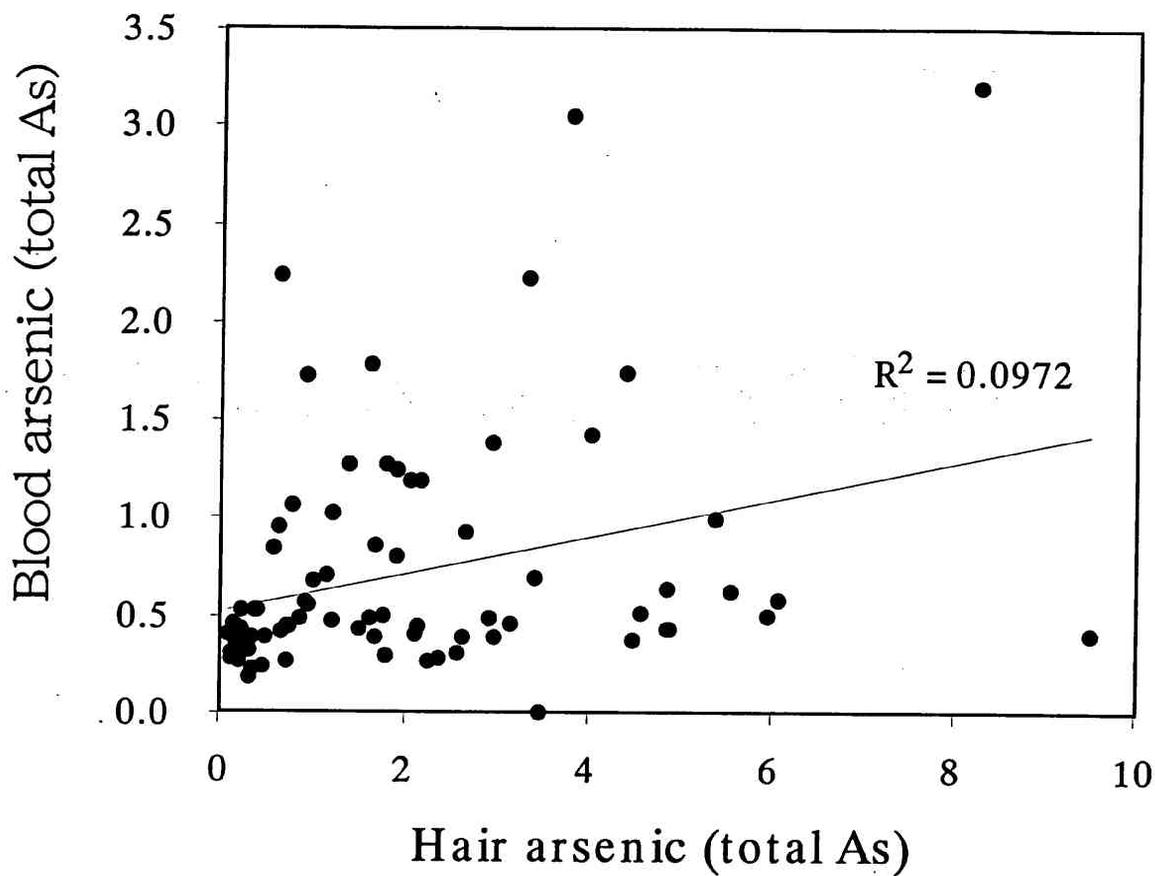
Over than 0.5ppm arsenic exposure duration (years)
 砒素曝露期間と皮膚色素異常症度との関係 (男女・20歳未満)



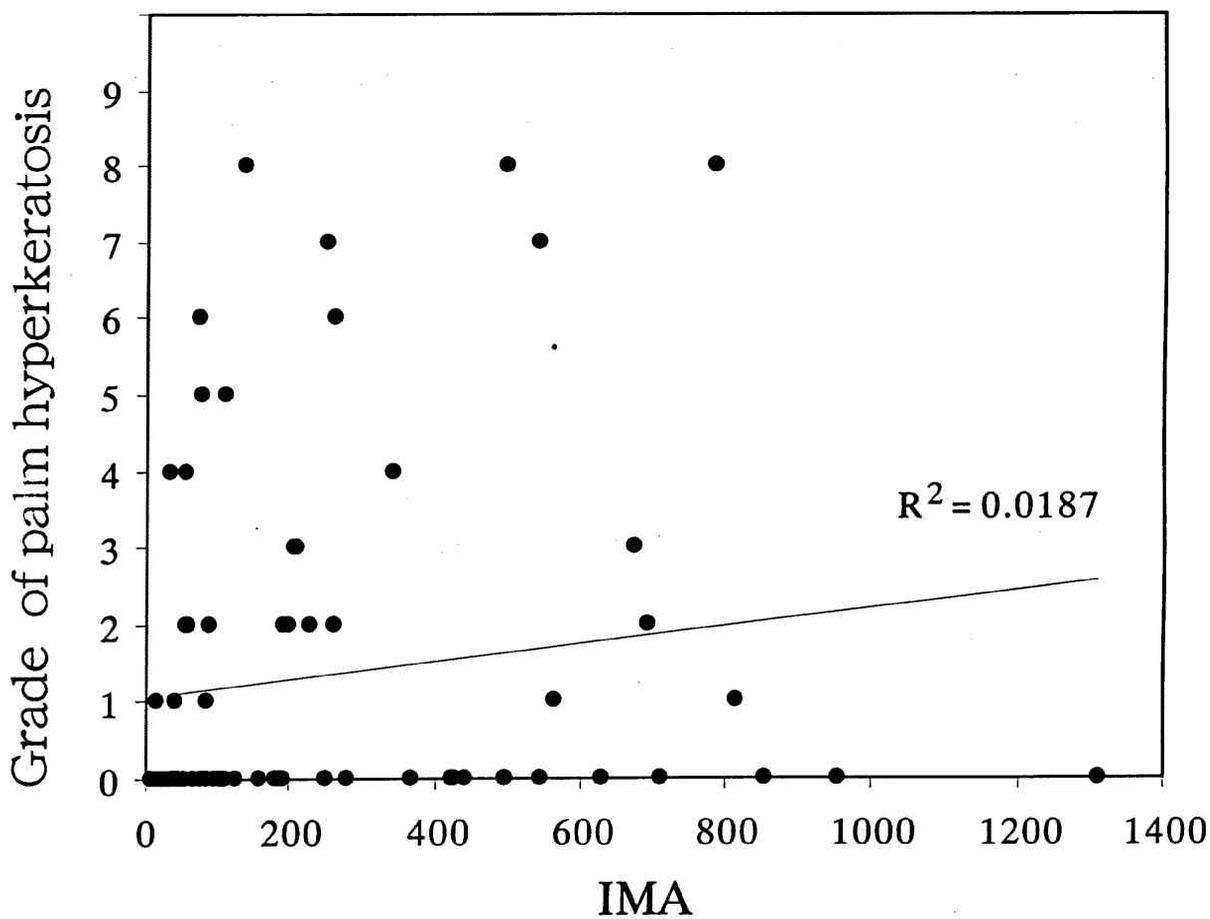
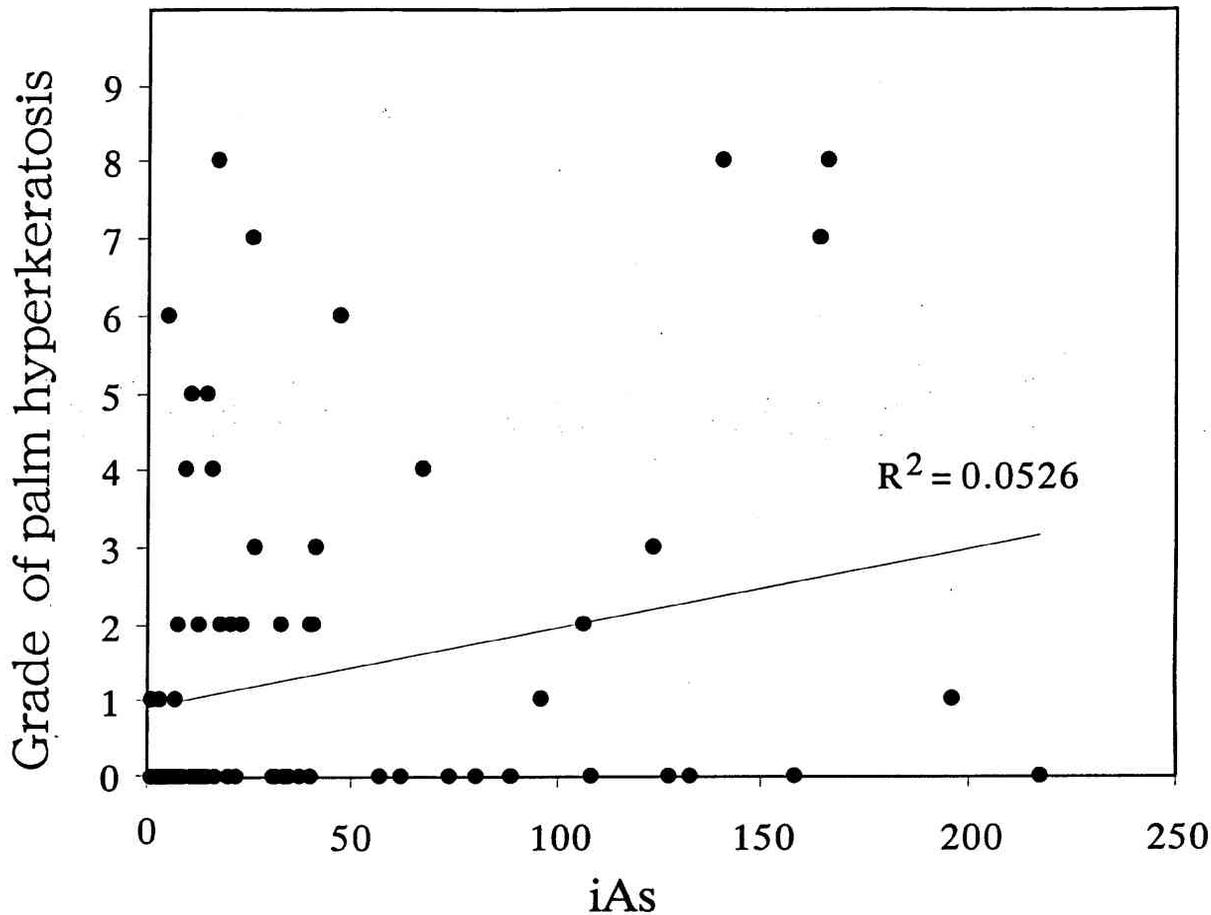
尿中砒素量と血中砒素量との相関 82 subjects



毛髪中砒素量と尿中砒素量との相関 80 subjects



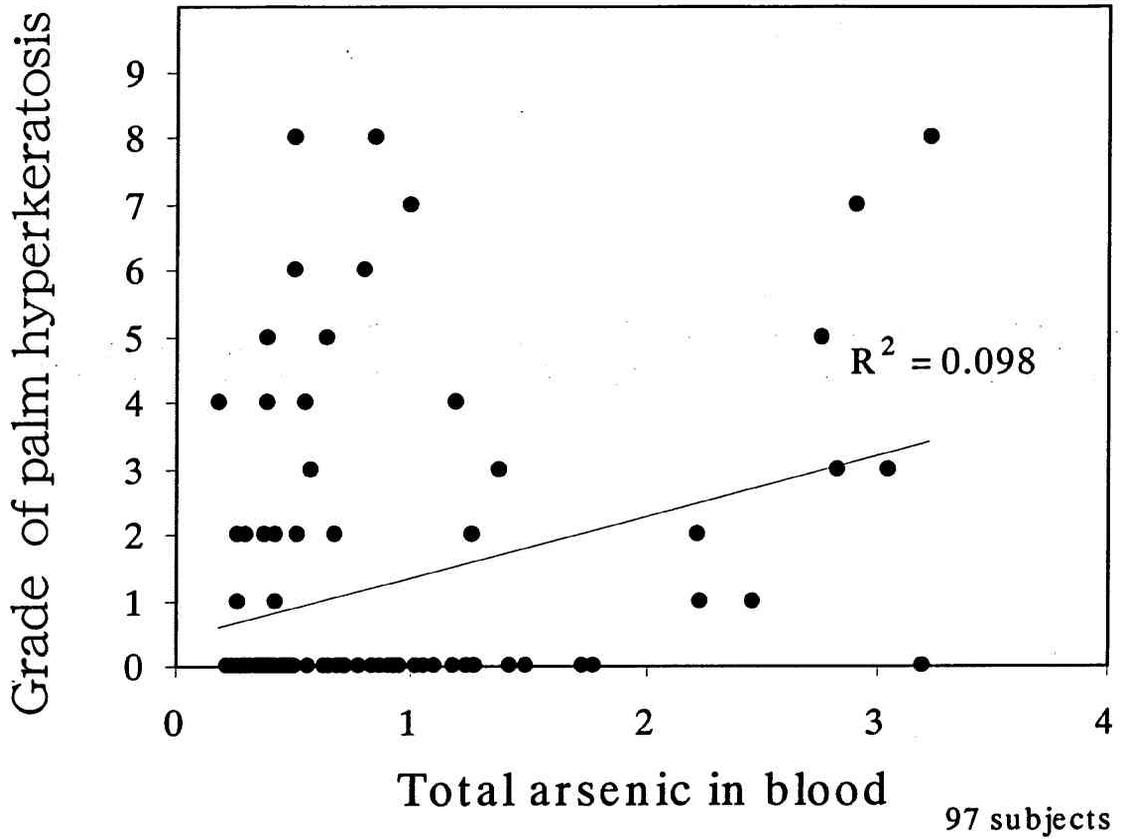
毛髪中砒素量と血中砒素量との相関



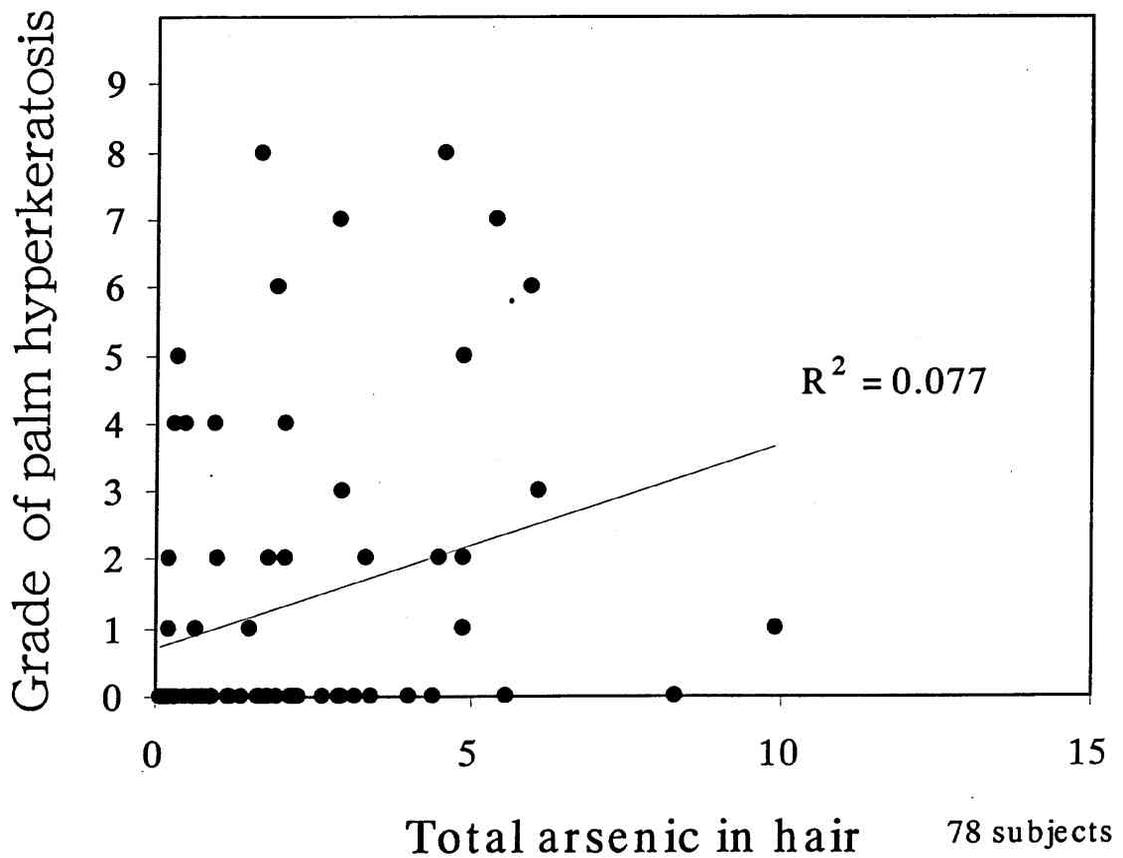
79 subjects

尿中砒素濃度と手掌角化症度との関係（男女・全年齢）

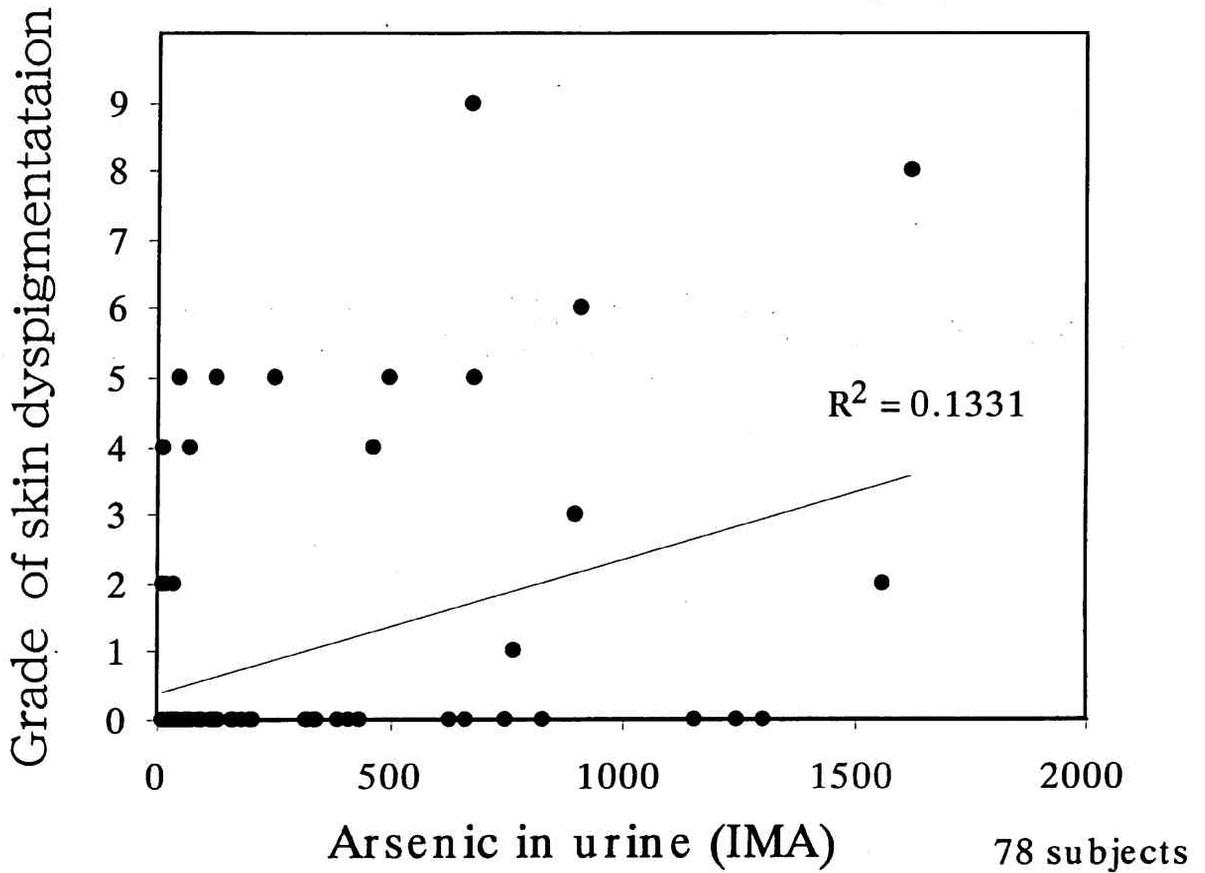
図29



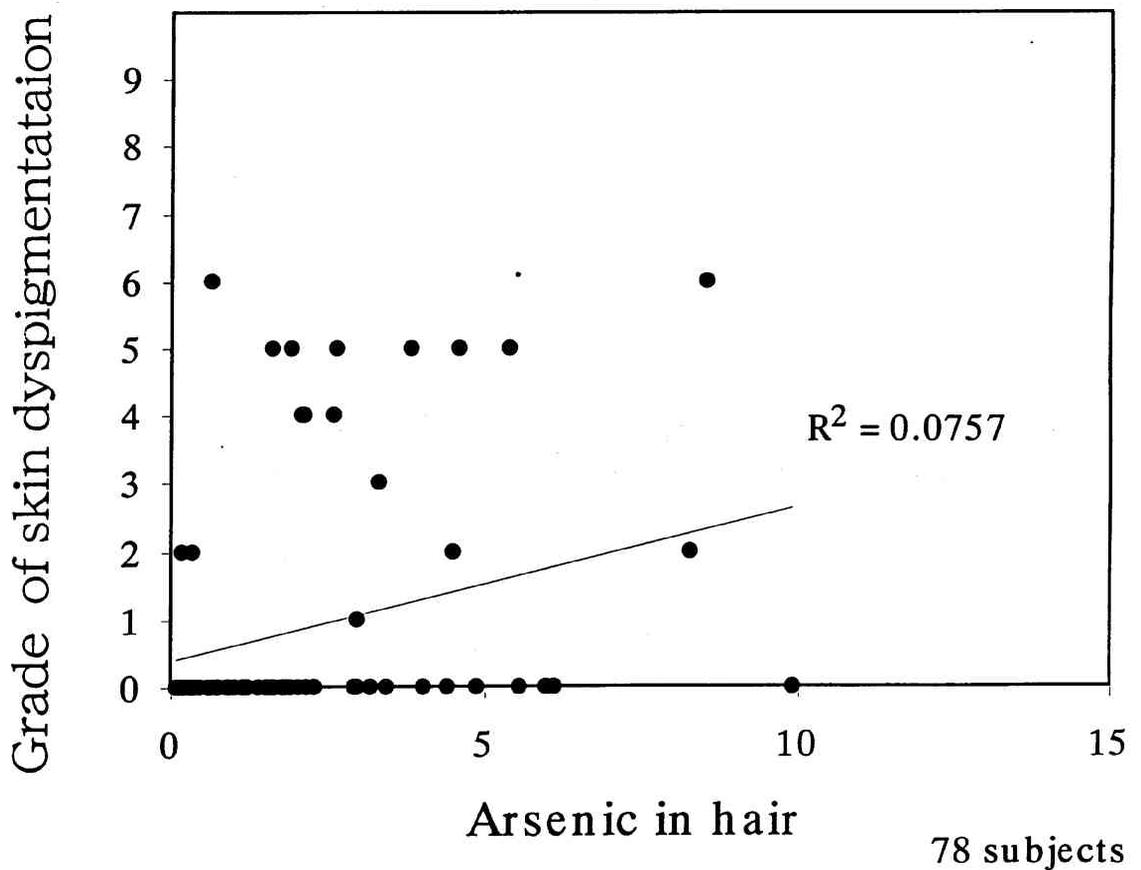
血中砒素濃度と手掌角化症度との関係（男女・全年齢）



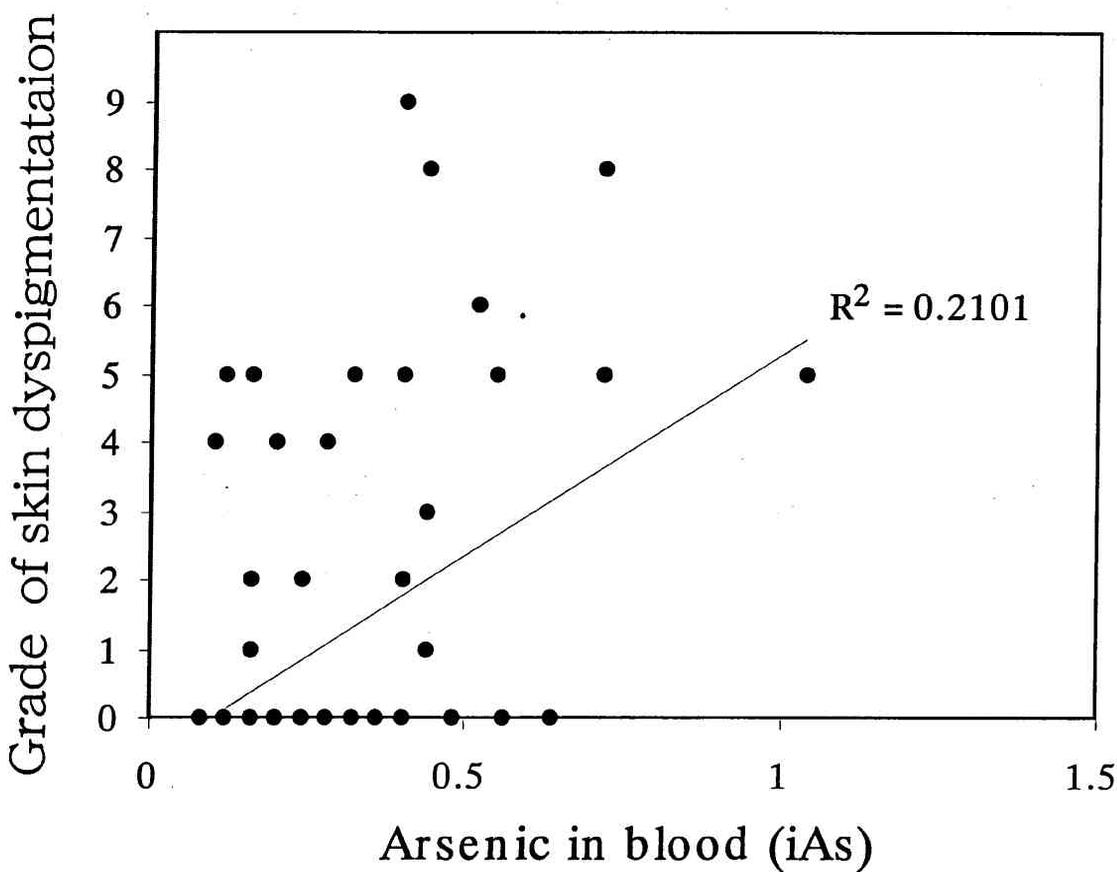
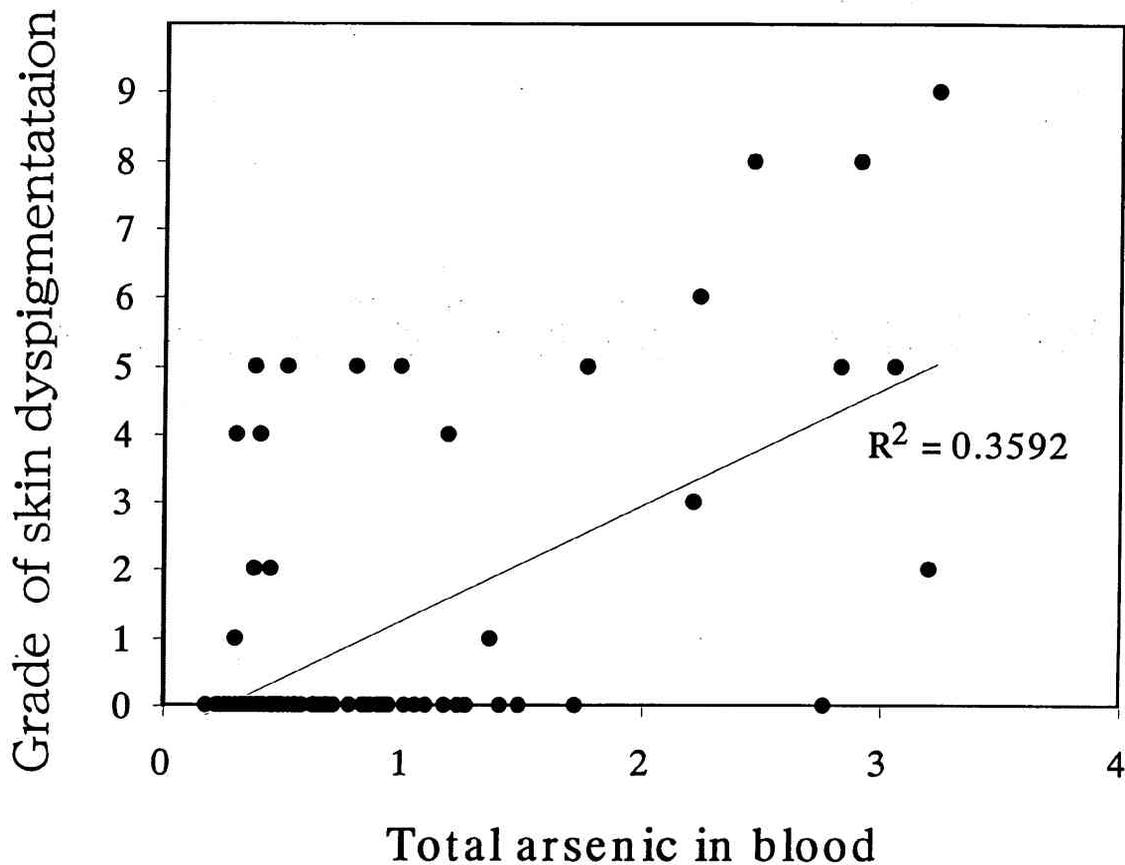
毛髪中砒素濃度と手掌角化症度との関係（男女・全年齢）



尿中砒素濃度と皮膚色素異常の症度の関係 (男女・全年齡)



毛髪中砒素濃度と皮膚色素異常の症度の関係 (男女・全年齡)



97 subjects

血中砒素濃度と皮膚色素異常の症度の関係 (男女・全年齡)

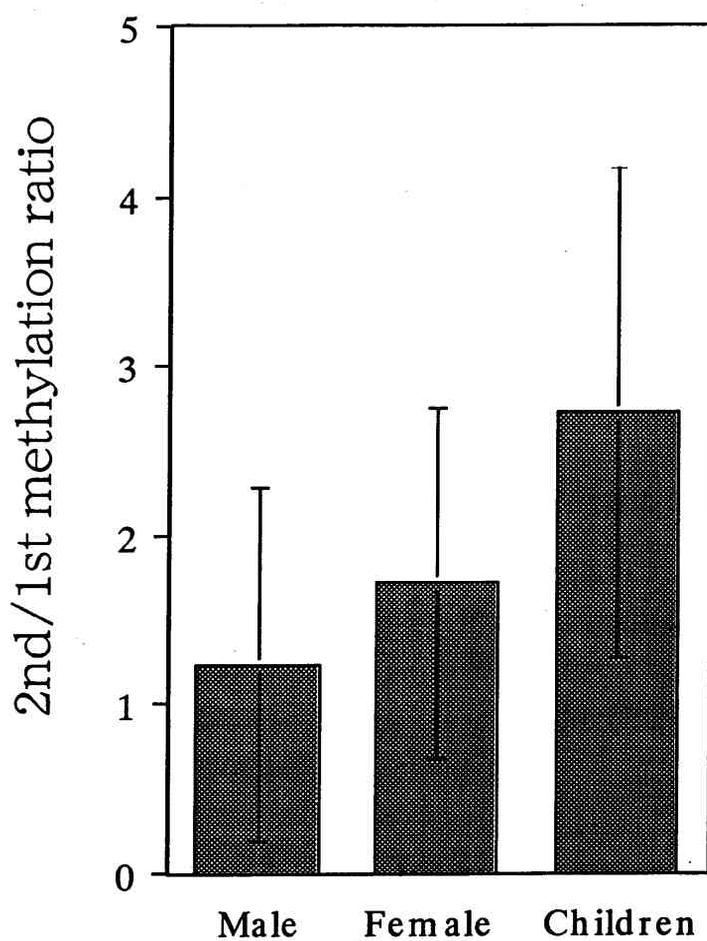


図34 性及び年齢による砒素メチル化の相違

Male : Age over 20 y/ o (25-70 y/ o, 43 subjects)

Female : Age over 20 y/ o (20-65 y/ o, 51 subjects)

Children : Age under 20 y/ o (3-17 y/ o, 16 subjects)

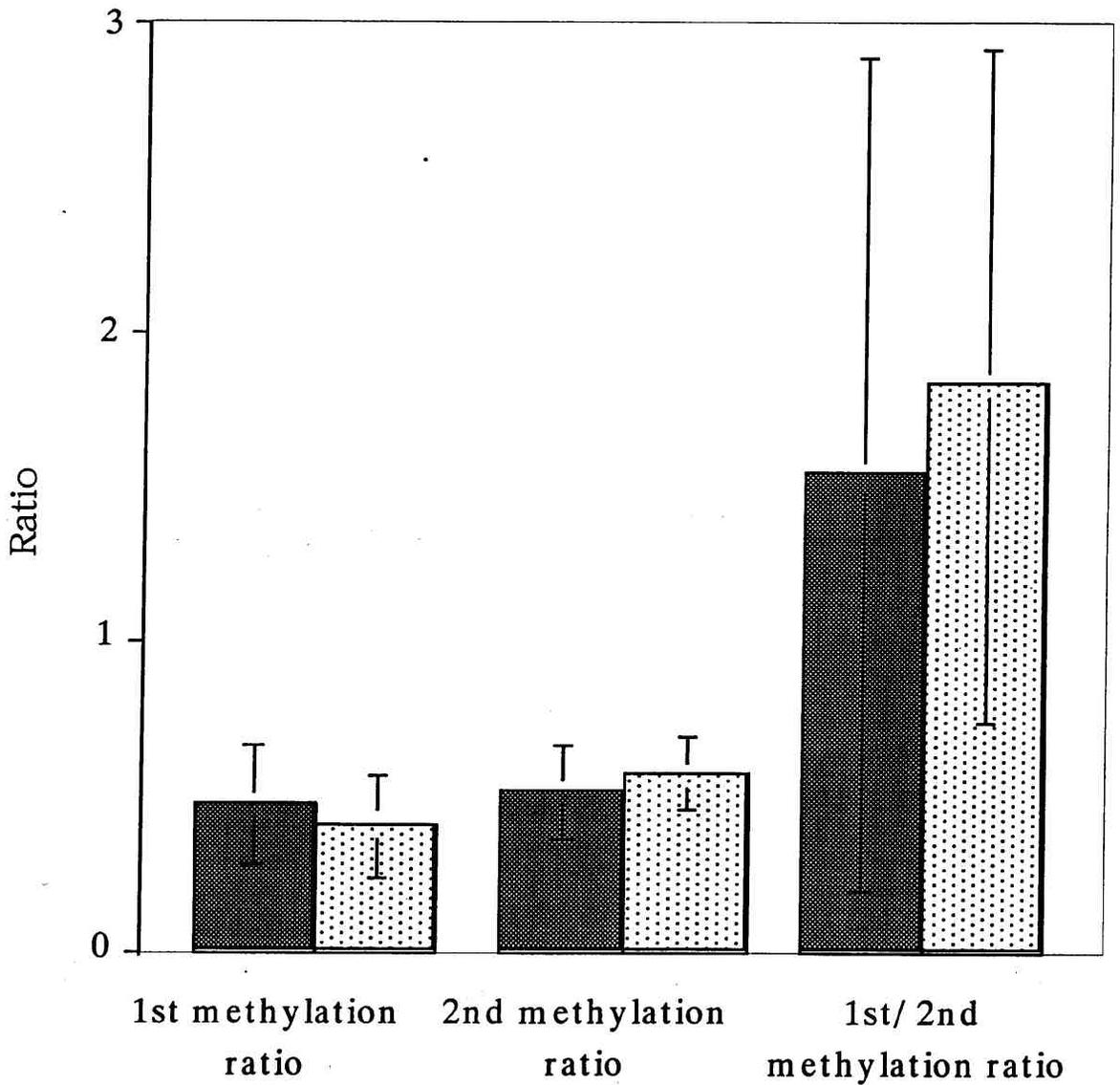


図33 砒素のメチル化における性差 (全年齢)

■ : Male (n=51) ▨ : Female (n=58)

Ratios are calculated using arsenic components in blood as below;
 1st methylation ratio : $MMA / (ias + MMA)$
 2nd methylation ratio : $DMA / (MMA + DMA)$
 2nd/ 1st methylation ratio : $2nd\ methylation\ ratio / 1st\ methylation\ ratio$

内に蓄積しやすい事を意味する。これらの砒素のメチル化の性および年齢による相違が、皮膚病変の発現と関連する可能性を考え次の解析を行った。

h. 砒素メチル化と皮膚症状症度との相関

砒素メチル化と皮膚症状症度との相関について、男性、女性、20歳未満の小児ごとに分けて検討した(図35、36)。砒素メチル化と手掌角化症の症度との相関は認められなかった。すなわちメチル化の能力と角化症発生には相関が認められなかった。ついで砒素メチル化と皮膚色素異常症の症度との相関は特徴的であり、女性においては相関が認められなかったが、男性と20歳以下の小児において負の相関が認められた。特に小児での相関が強かった。メチル化能と加齢さらに皮膚病変の発現に関連があることが推測される。

i. 尿中 8-OHdG 量

今回の住民全員の尿中の 8-OHdG 量について性別で比較した結果、男性 20、女性 18 であり性差はなかった。我が国の正常者の尿中 8-OHdG レベルはおよそ 18ng/mg.cr であり性差はない。

j. 尿中の 8-OHdG 量と皮膚病変および曝露指標との相関

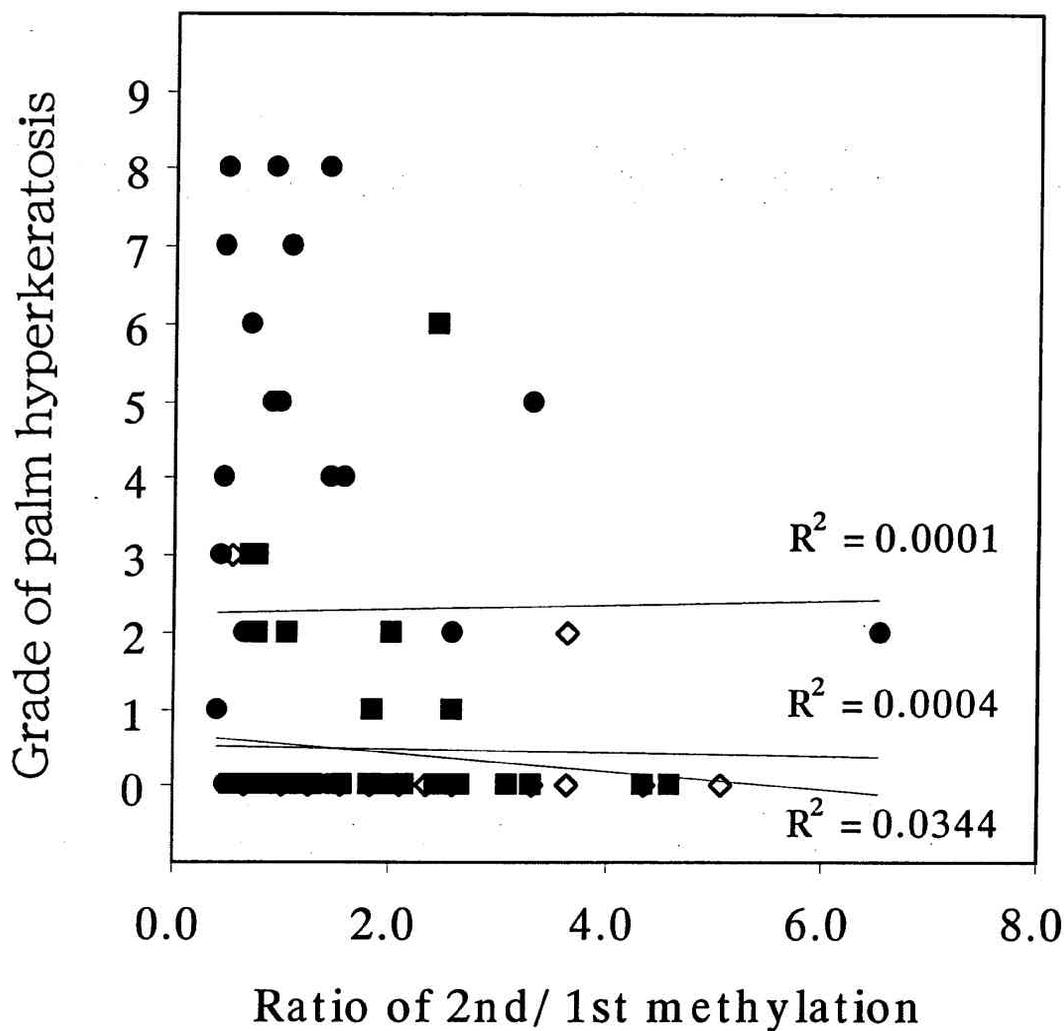
尿中の 8-OHdG 量と皮膚病変および曝露指標との相関について検討した(図37、38、39)。尿中の 8-OHdG 量は手掌・足底の角化および色素異常との間に相関はなかった。砒素曝露指標との間には、弱い相関が認められ、特に尿中砒素および毛髪中砒素濃度との間に相関が強かった。この結果は砒素曝露による影響として DNA 損傷が起こっていることを裏付けるものである。

k. 尿中の 8-OHdG 量とメチル化との相関

皮膚病変の発現に関与することがわかってきた、尿中の 8-OHdG 量とメチル化能との相関性を検討した(図40)。男性と女性に大きな相違が認められた。男性では殆ど相関性を示さなかったのに対して、女性では第2段階メチル化と第1段階メチル化の比率の高い程、DNA 損傷物質である尿中の 8-OHdG 量が高まる事を意味するが、相関係数は比較的 low、またその意義については現在の所わからない。

1. 血清中 GM-CSF 濃度

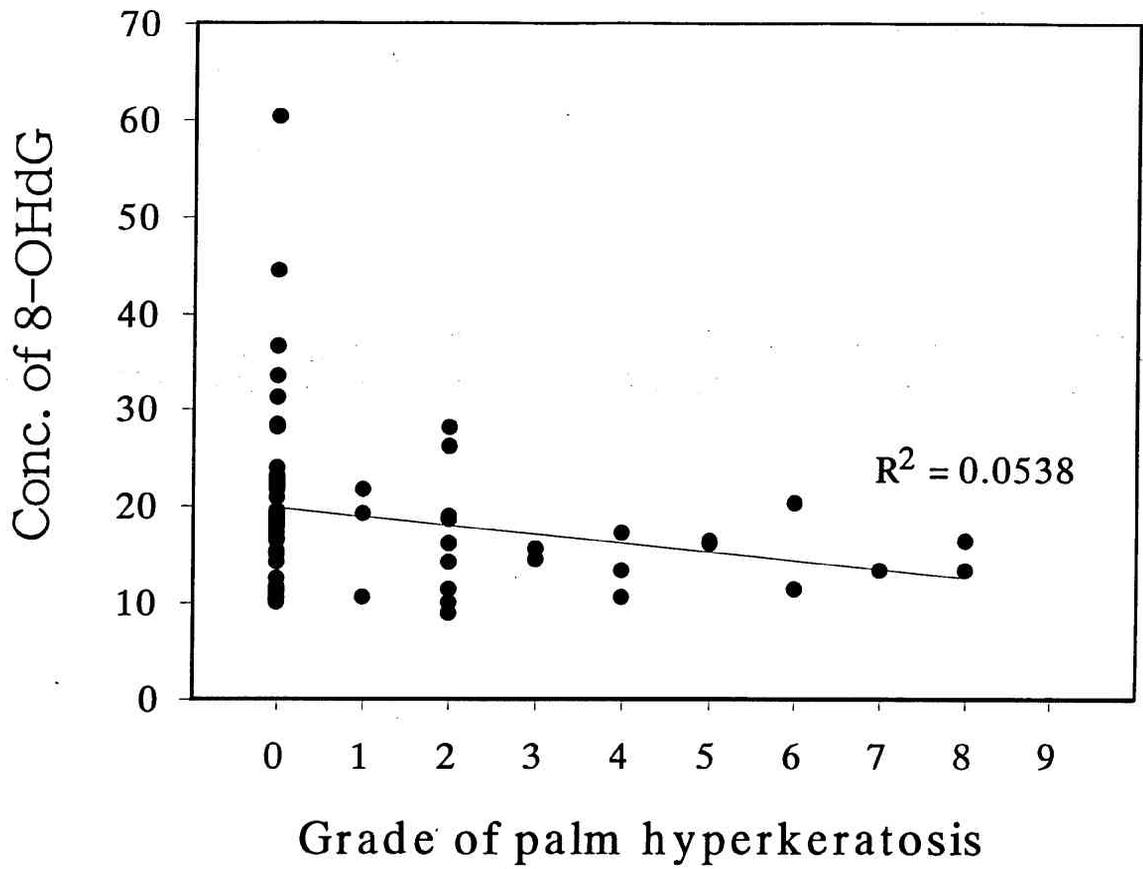
今回の住民から得た血清中 GM-CSF 濃度について測定を行ったが、何ら有意な差は認められなかった。そこで 1996 年に内モンゴル自治区赤峰市で行った予備的調査での結果を参考に示す(図41)。極端に高値を示す者の存在のため有意差は見られないが、砒素曝露群で血清中 GM-CSF 濃度が高くなる傾向があり、砒素曝露により皮膚角化細胞が刺激され自ら GM-CSF を産生し、細胞増殖活性が高まることと符合するものである。



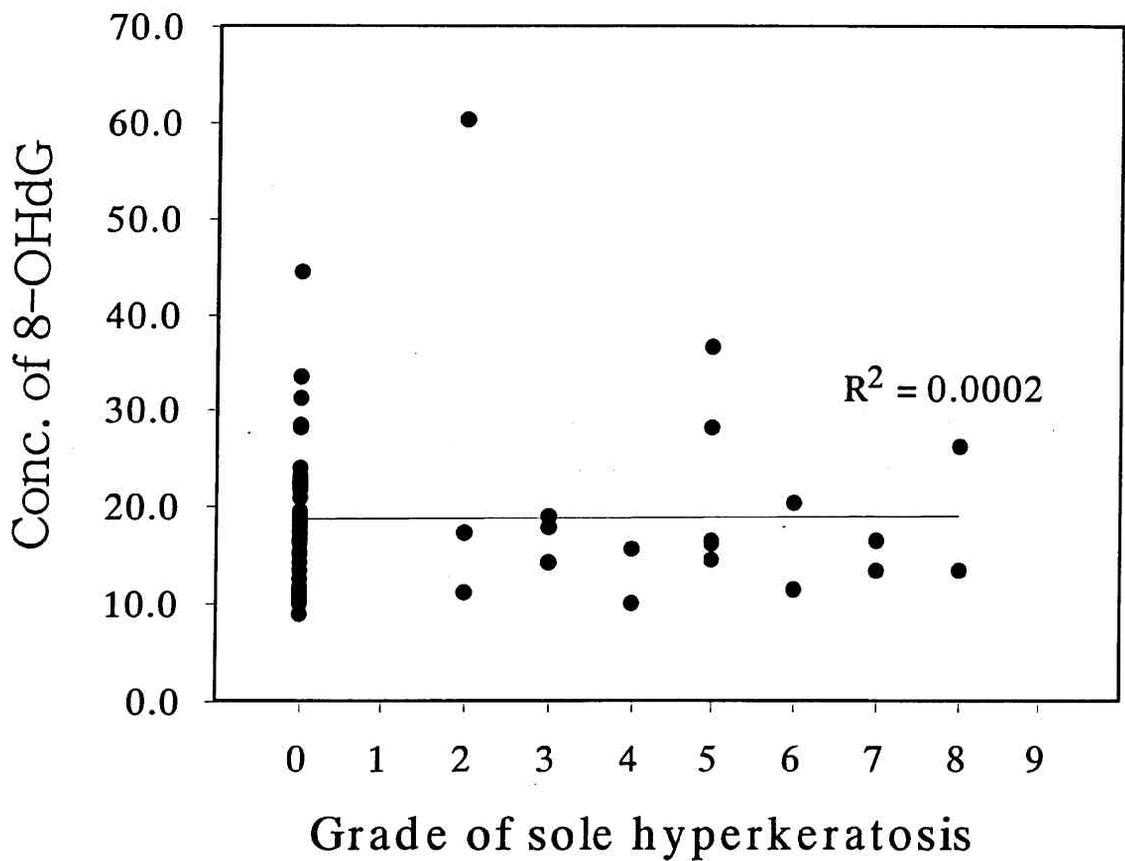
砒素メチル化と手掌角化の症度との相関（年齢・性を考慮）

- : Male age over than 20 years old. (age: 25-70 y/ o, 39 subjects)
- : Female age over than 20 years old. (age: 20-65 y/ o, 44 subjects)
- ◇ : Male and female age under 20 years old. (age: 8-17 y/ o, 14 subjects)

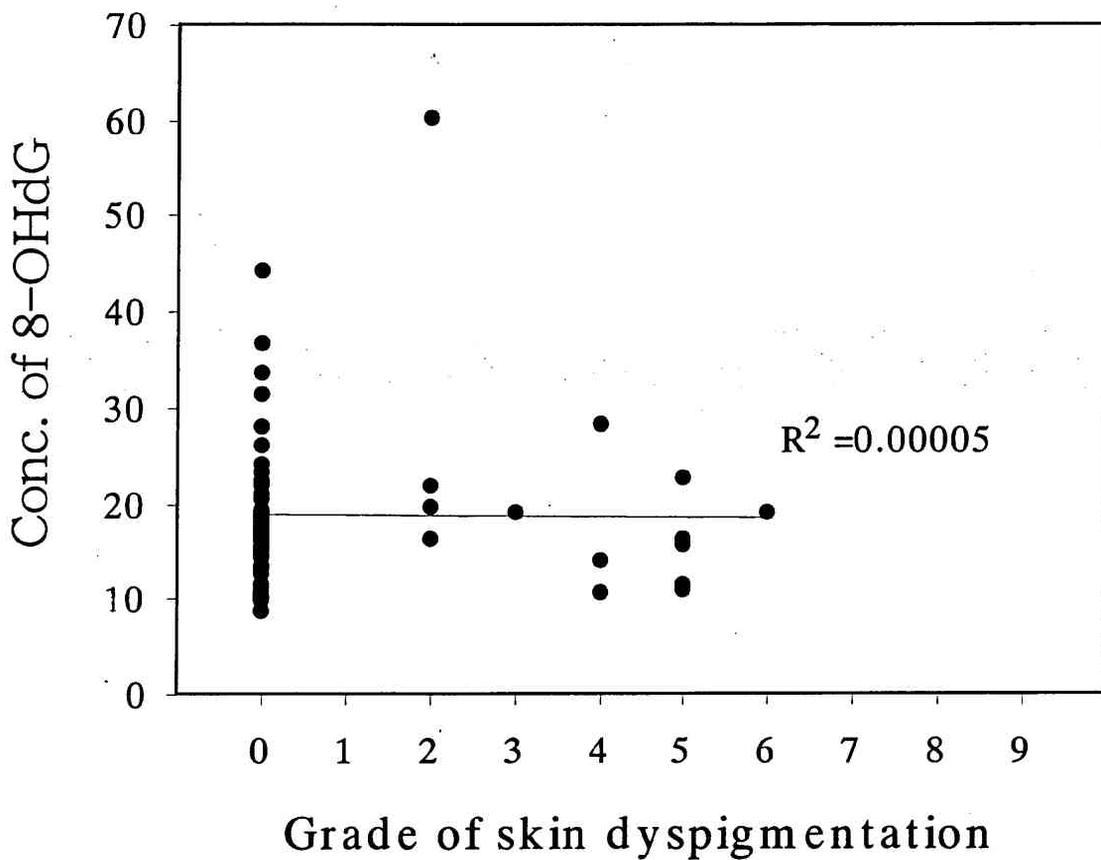
図35



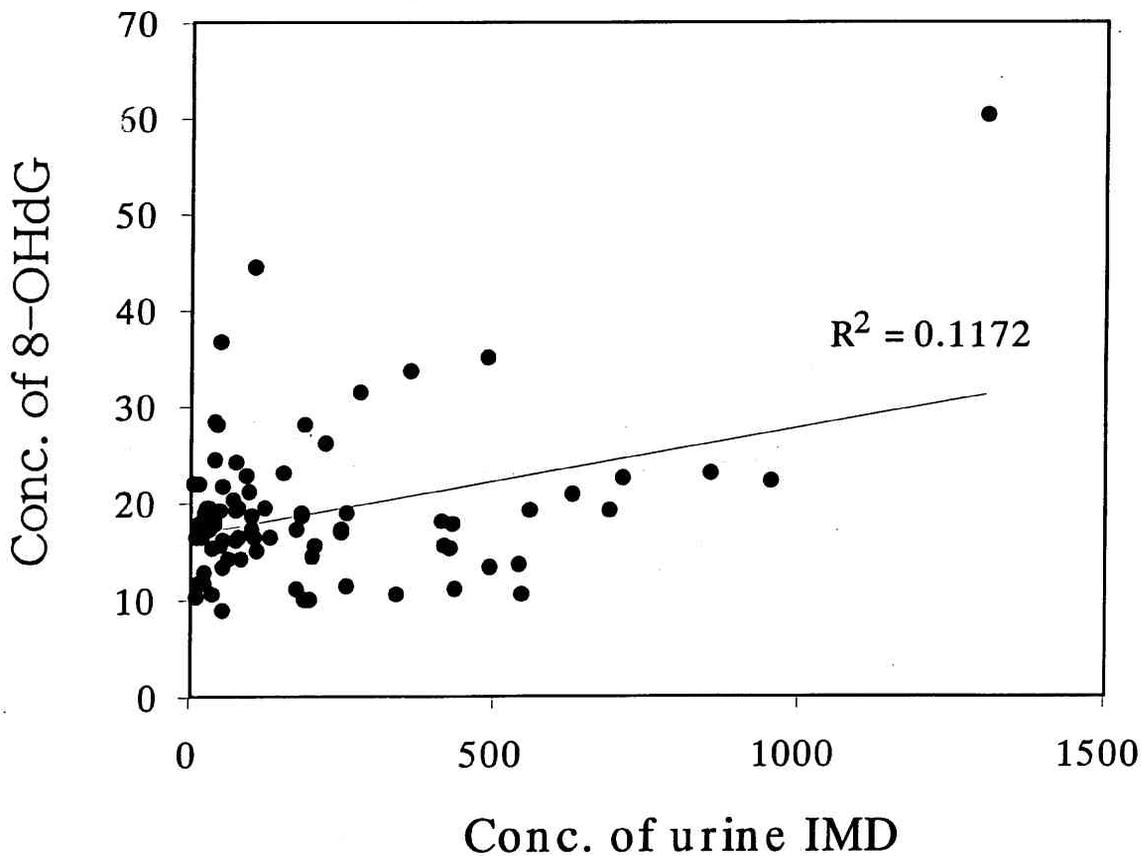
手掌角化症の症度と尿中8-OHdG濃度との関係



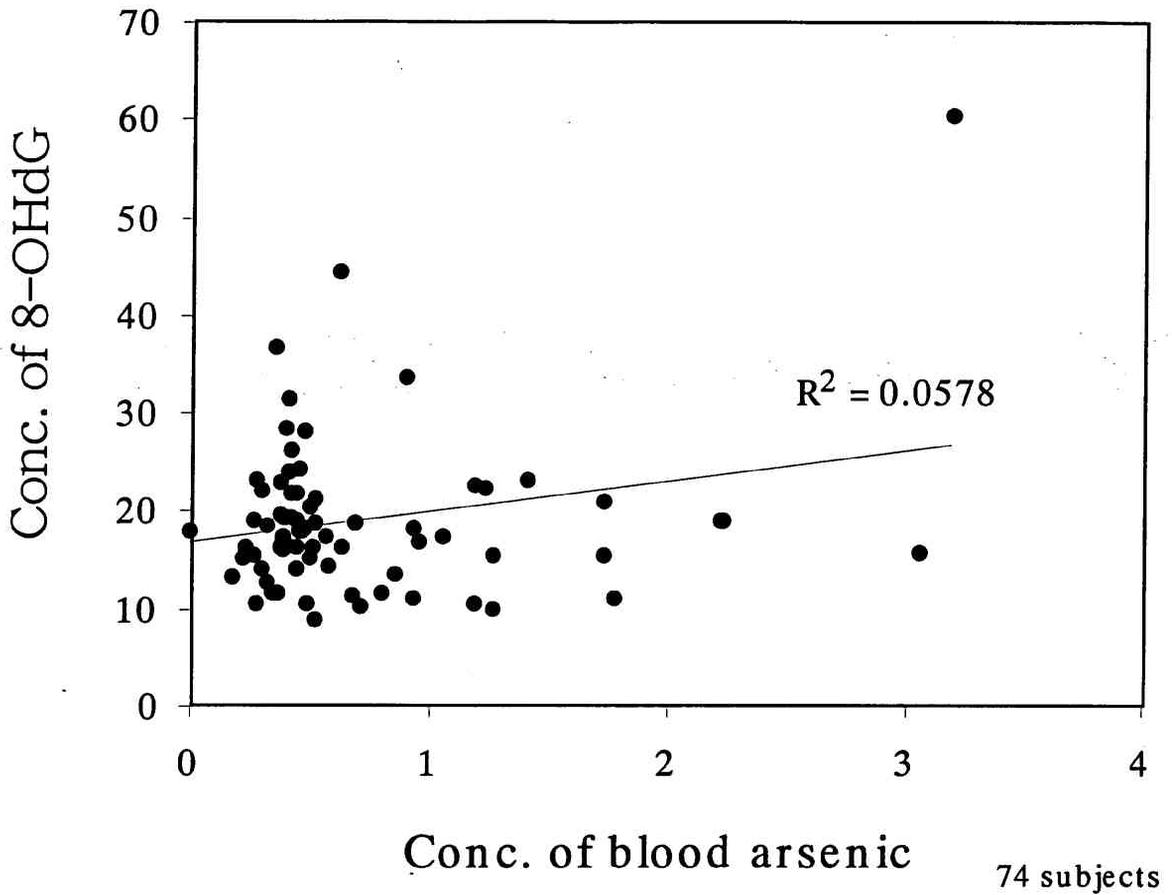
足底角化症の症度と尿中8-OHdG濃度との関係



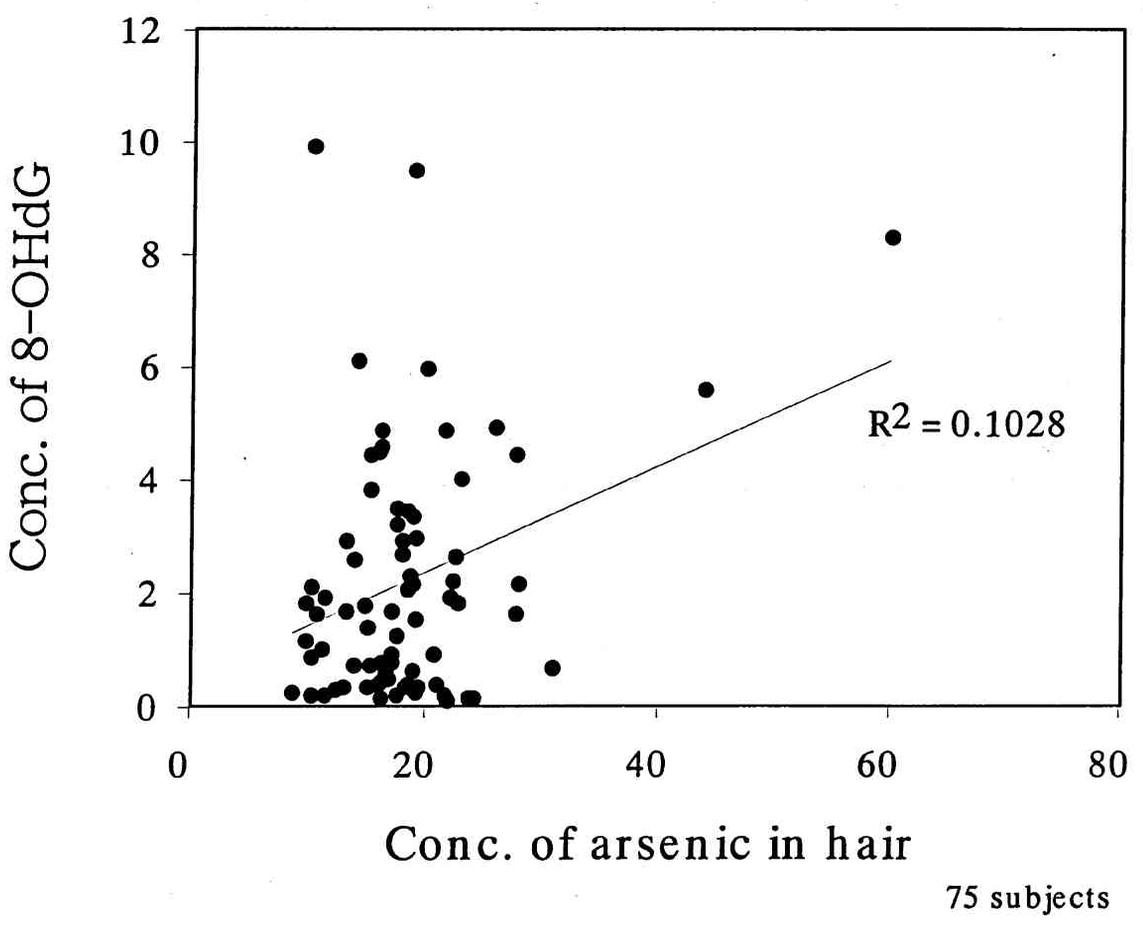
皮膚色素異常の症度と尿中8-OHdG濃度との関係



尿中砒素濃度と尿中8-OHdG濃度との関係



血中砒素濃度と尿中8-OHdG濃度との関係



毛髪中砒素濃度と尿中8-OHdG濃度との関係

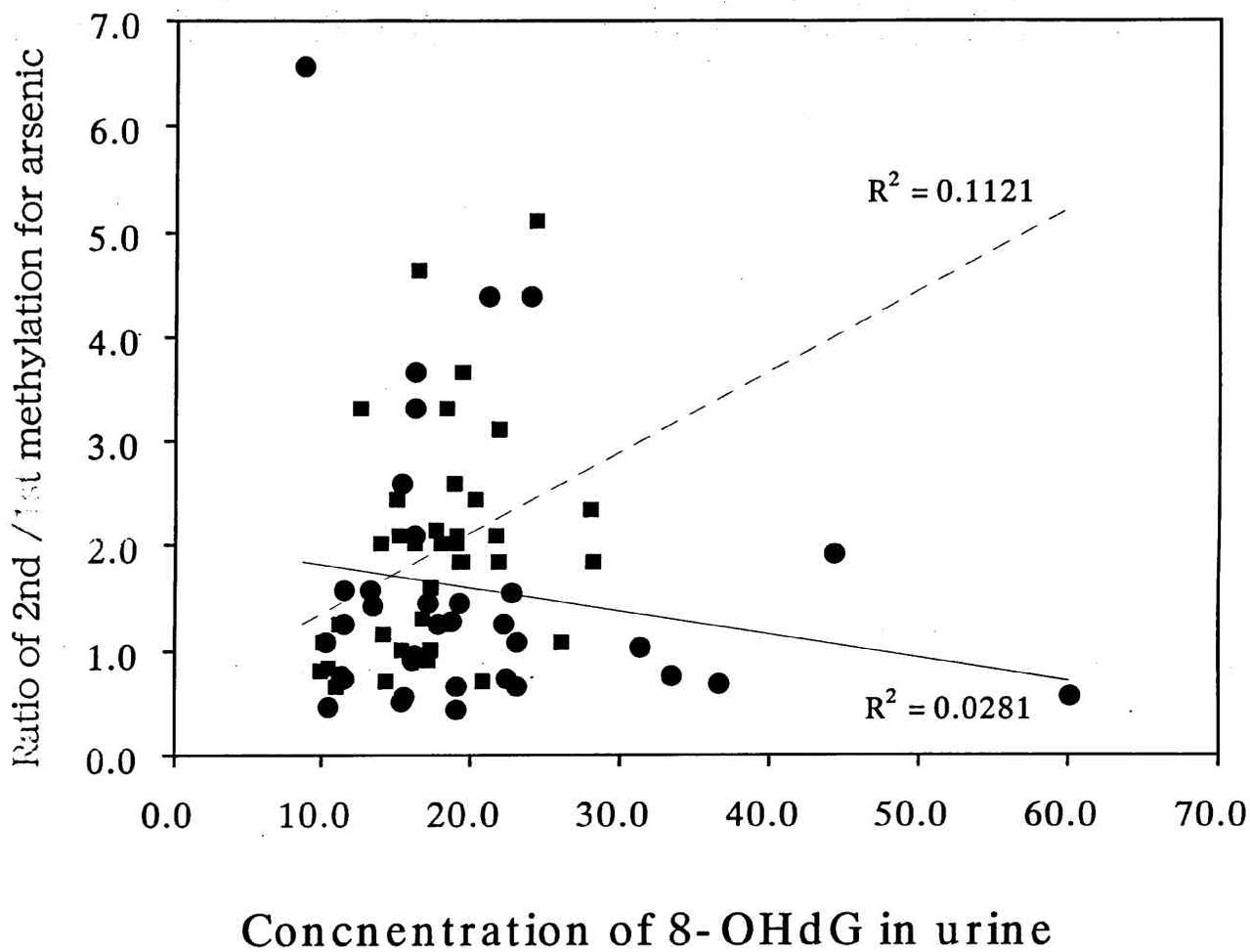
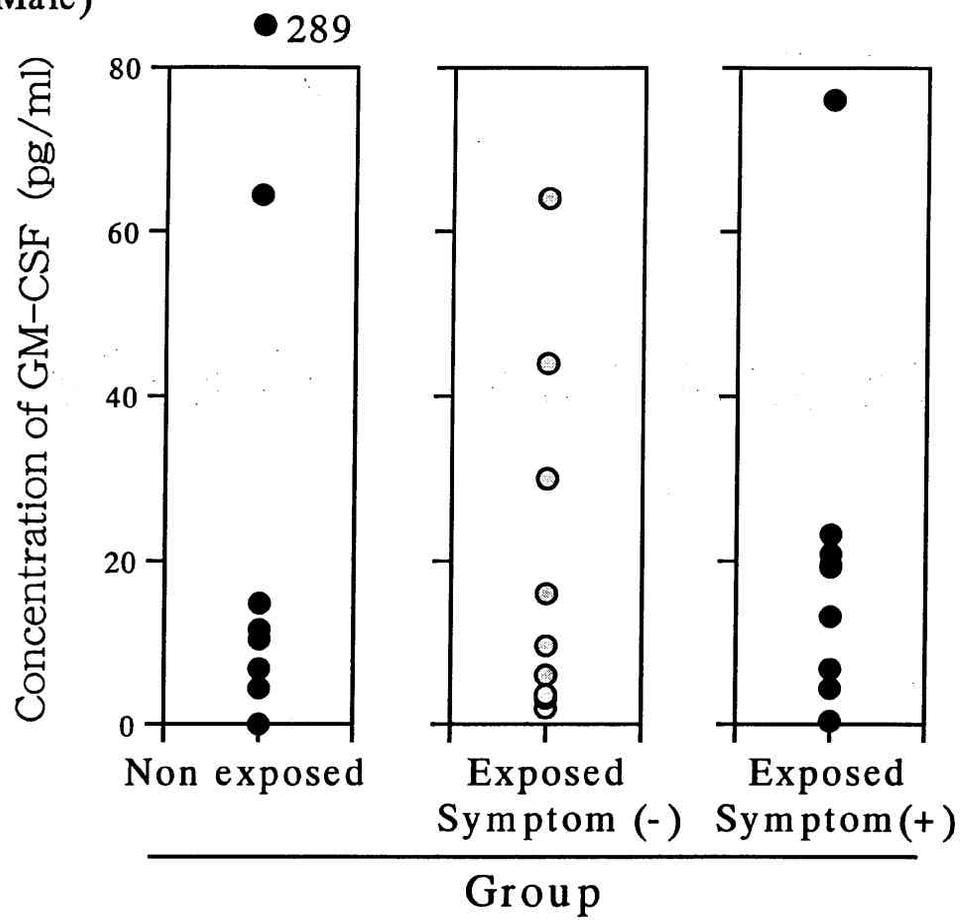


図40 尿中8- OHdG濃度と砒素のメチル化の相関

(Male)



(Female)

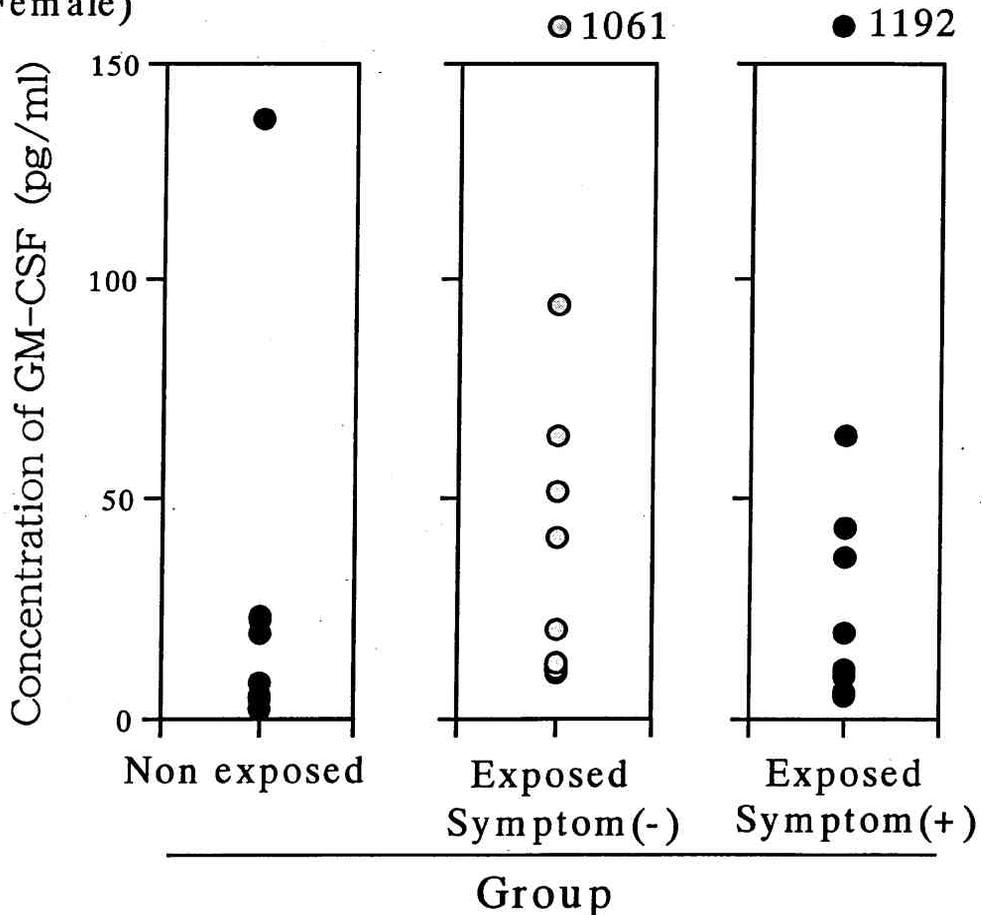


図41 慢性砒素曝露住民の血清中 GM-CSF 濃度の比較

中国内蒙古自治区赤峰市 曝露地域:下白音皋村、对照地域:芦家富堡村

m. 砒素曝露中断による皮膚症状の改善

皮膚病変につき飲料水の変更の前後での変化について比較が可能であった例について図 42、43、44 にまとめた。手掌角化症に関して症例 33 例中の改善 20 例、変化無し 11 例、増悪 2 例であった。足底角化症について症例 31 例中改善 10 例、変化無し 12 例、増悪 9 例であった。色素異常につき症例 21 例中で改善 14 例、変化無し 6 例、増悪 1 例であった。総じて改善傾向にあることがわかる。特に調査時点まで高砒素濃度の曝露を継続していたものほど改善することがわかる。これは当然のことであり、既に低濃度砒素井戸水を飲用していたものはほぼ 2 年間の間に改善が進んだものと思われ、さらなる改善が緩やかとなったために変化量が乏しくなり変化無しと判定される事となった可能性が高い。

n. 皮膚病変改善とメチル化および 8-OHdG との相関

皮膚病変改善とメチル化能について検討を行った (図 45)。角化症の改善にはメチル化能との関連は少ないと思われた。一方、色素異常症においては第 2 段階メチル化と第 1 段階メチル化の比率の低いものほど改善傾向が強いことが伺える。以上の結果を総合すると色素異常に関しては砒素メチル効率の低い例で症状が重かったが砒素曝露中断により容易に改善したと解釈可能である。

皮膚病変改善と 8-OHdG との関連では、角化症および色素異常の改善に対して 8-OHdG の濃度は何ら関連を持たないと思われる。8-OHdG は DNA 損傷の程度を反映し皮膚所見の症度や改善には関連を持たないと解釈できよう。従って角化症や色素異常の発症には DNA の損傷は関与しないものと推測できよう。

皮膚症状につき改善が認められた例を挙げる (写真 15、16、17、18、19、20)。

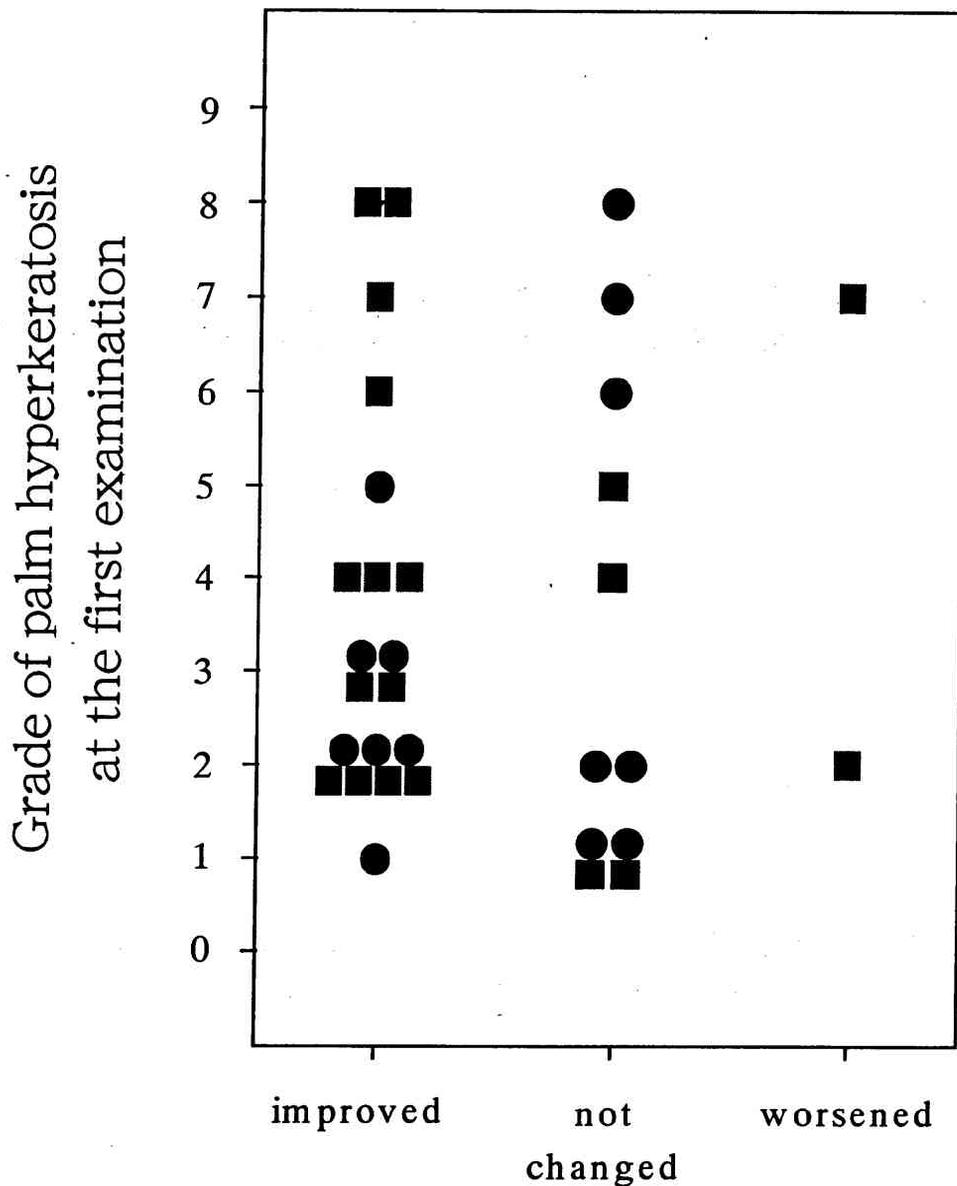


図42 飲料水の改善による手掌角化症の改善

33 subjects

- Subject who had exposed to As continuously via contaminated water until at the first examination
- Subject who had escaped from As exposure by changing to low As water by self mind for more than one year at the first examination

Grade of palm hyperkeratosis was re-diagnosed at six months and/or twelve months after the changing water source containing 0.038ppm As.

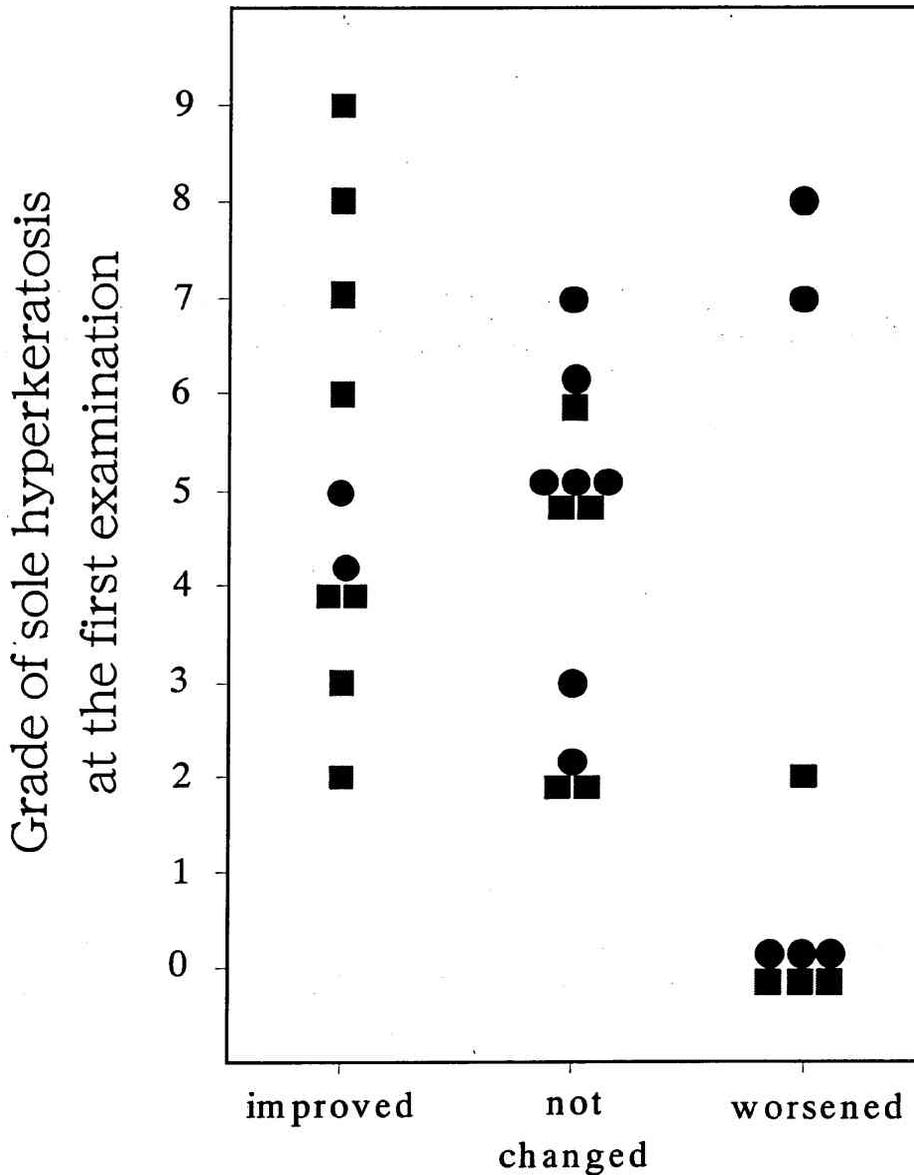


図43 飲料水の改善による足底角化症の改善

31 subjects

- Subject who had exposed to As continuously via contaminated water until at the first examination
- Subject who had escaped from As exposure by changing to low As water by self mind for more than one year at the first examination

Grade of palm hyperkeratosis was re-diagnosed at six months and/ or twelve months after the changing water source containing 0.038ppm As.

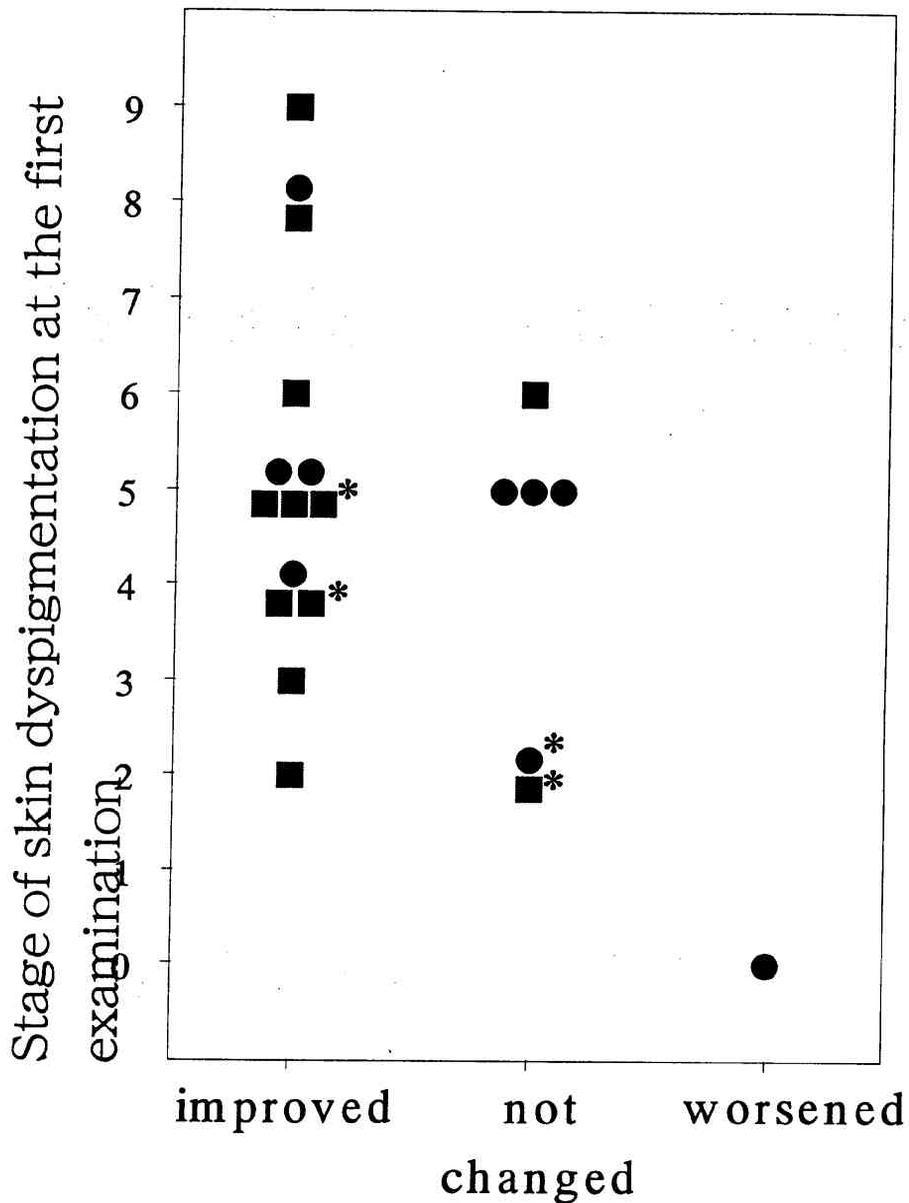
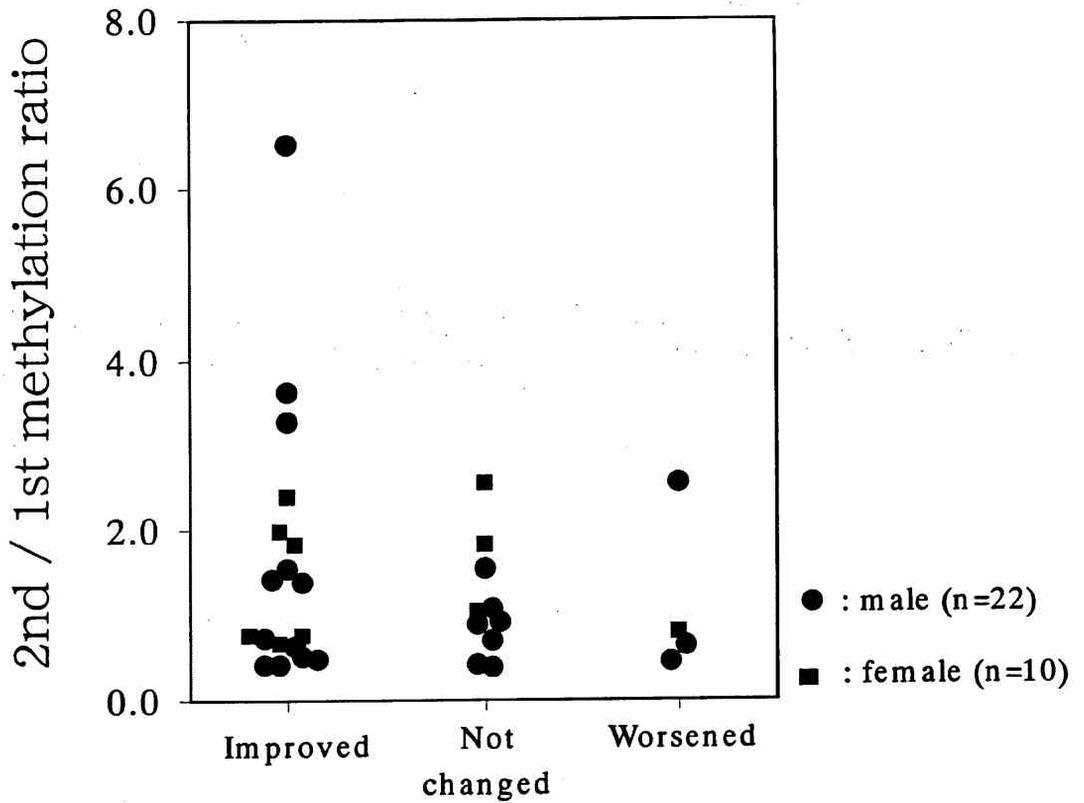


図44 飲料水の改善による皮膚色素異常の改善

21 subjects

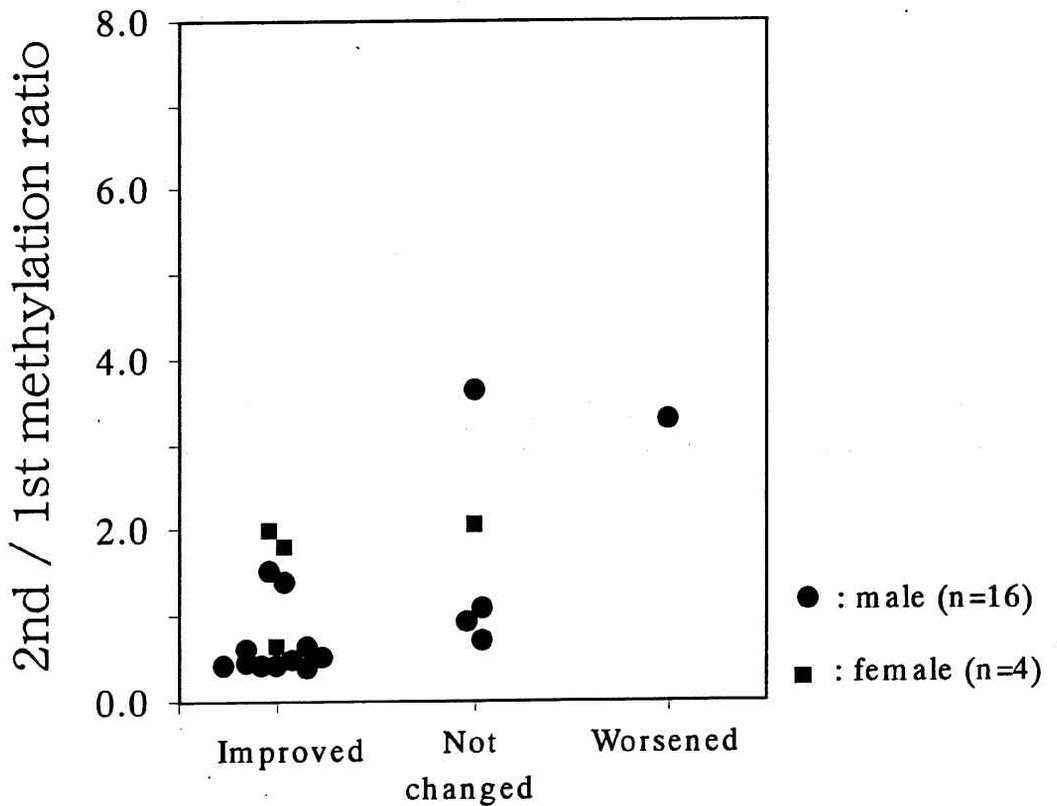
- Subject who had exposed to As continuously via contaminated water until at the first examination
- Subject who had escaped from As exposure by changing to low As water by self mind for more than one year at the first examination
- * Subject characterized with atopic skin like region.

Stage of palm hyperkeratosis was re-diagnosed at six months and/or twelve months after the changing water source containing 0.038ppm As.



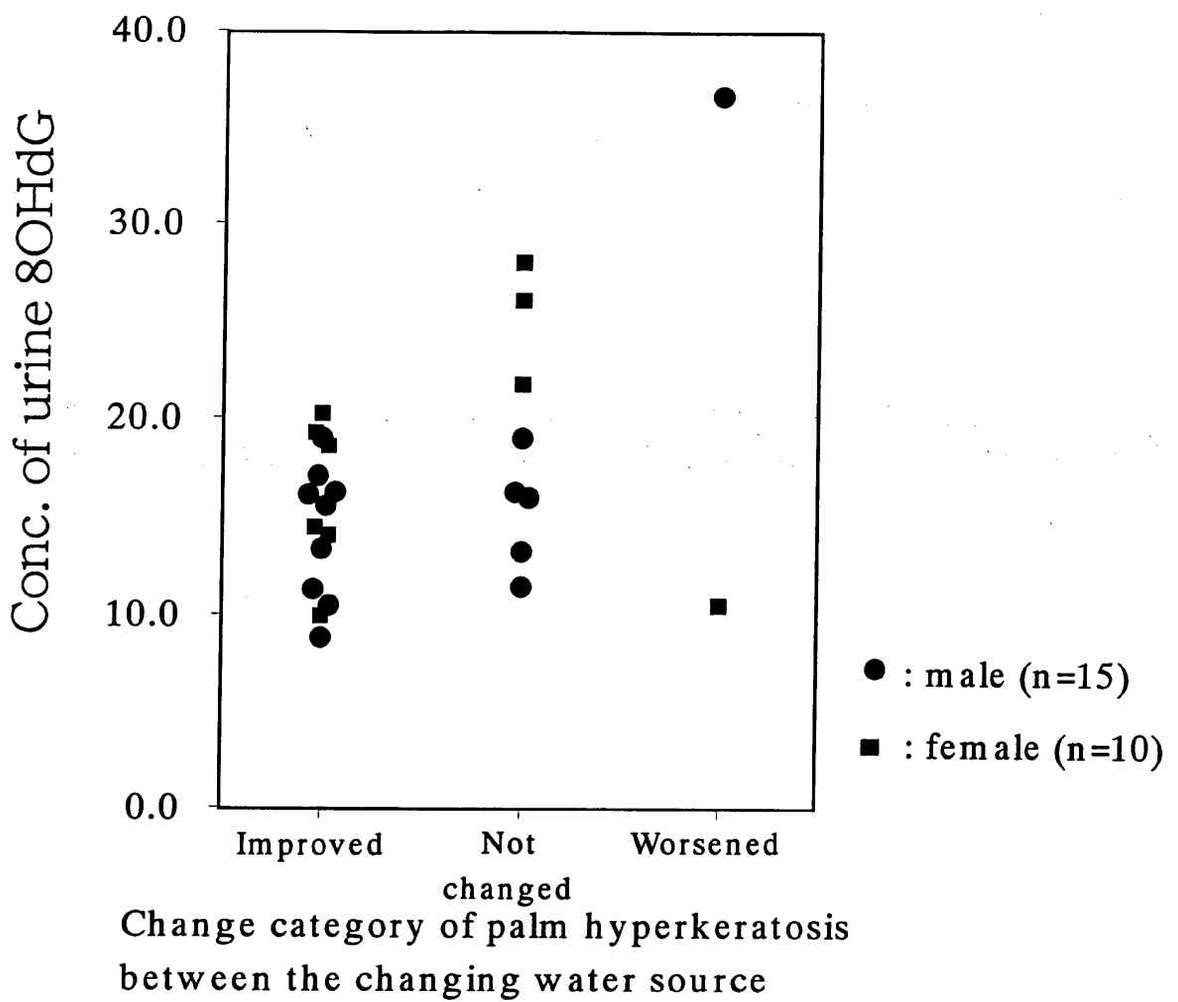
Change category of palm hyperkeratosis
between the changing water source

手掌角化症の改善と砒素メチル化との関係



Change category of palm hyperkeratosis
between the changing water source

図45 皮膚色素異常症の改善と砒素メチル化との関係



手掌角化症の改善と改善前尿中8OHdG量との関係

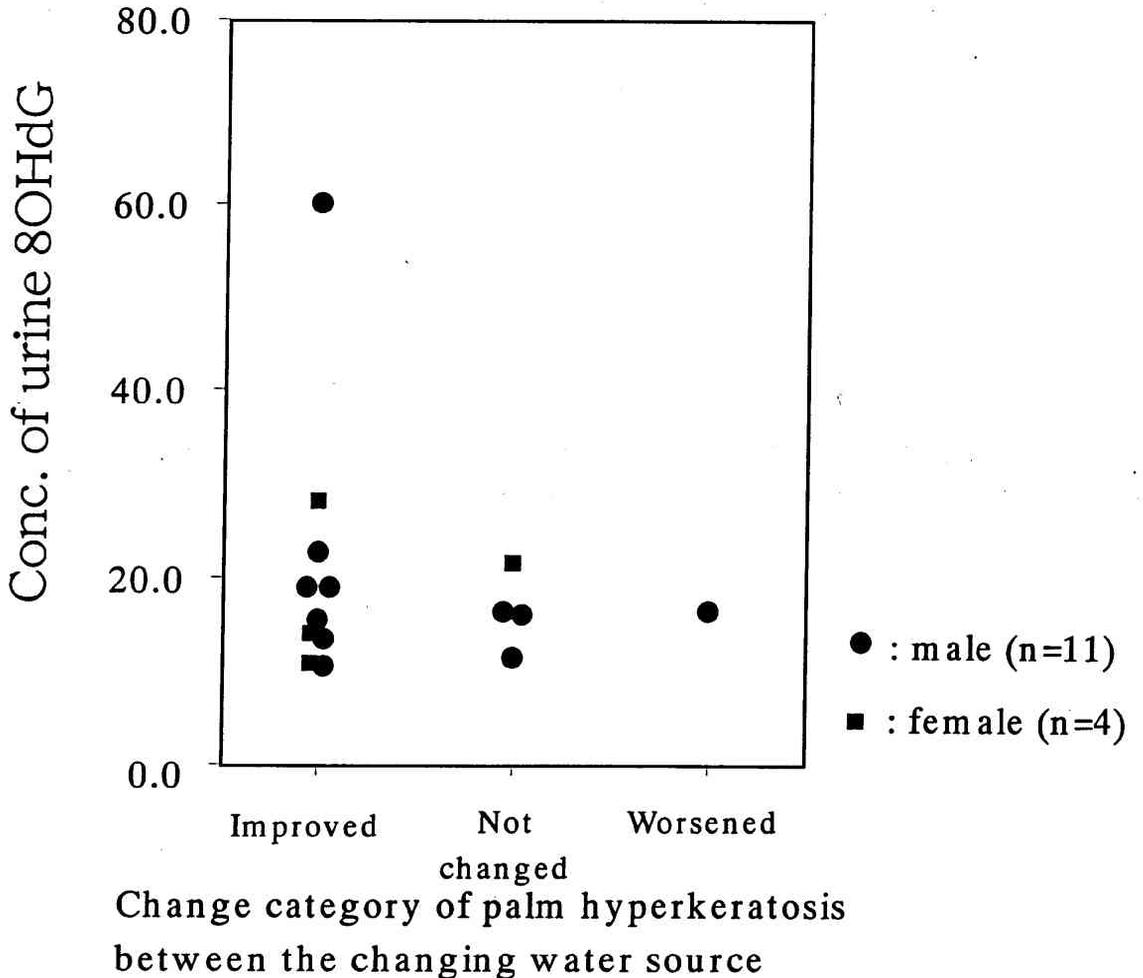
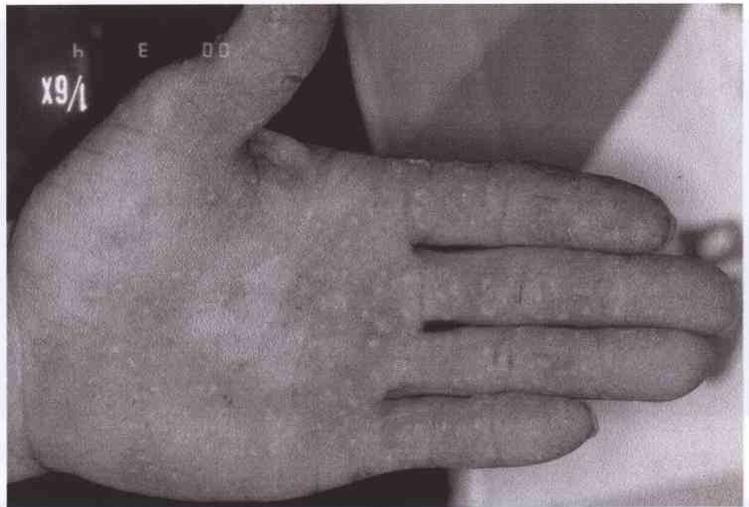


図46 皮膚色素異常症の改善と改善前尿中8OHdG量との関係

before the changing water
(July, 1999)



6 monthes after the change
(March, 2000)



12 monthes after the change
(September, 2000)

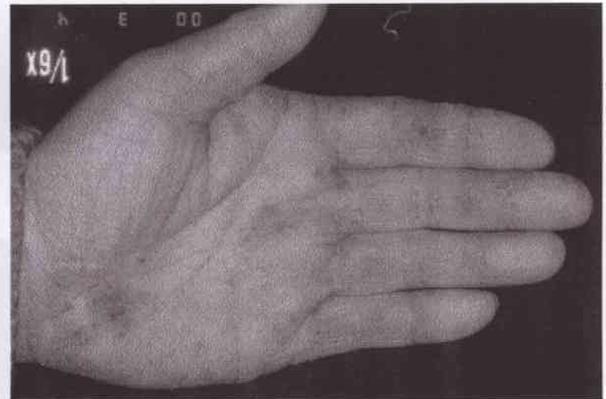


ID#016, 39y/o male, left palm. As exposure index;2.27, duration of drinking water over 0.05ppm As;12 years, period of escape from As exposure at the first examination; non.

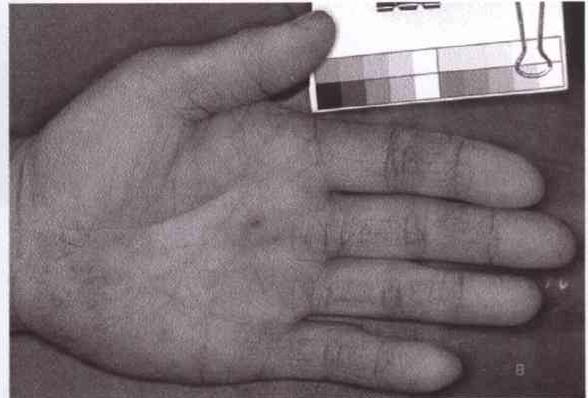
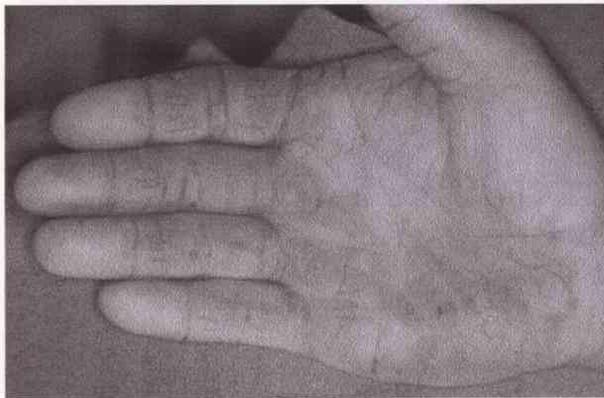
写真 15 手掌角化症改善例



Before the changing of drinking water. (July, 1999)



6 months after the changing of drinking water. (March, 2000)



12 months after the changing of drinking water. (September, 2000)

ID#022. 37y/o female, both palms. As exposure index; 3.04, duration of drinking water over 0.05ppm As; 9 years, period of escape from As exposure at the first examination; non.

写真 16 手掌角化症改善例



Before the changing drinking water. (July, 1999)



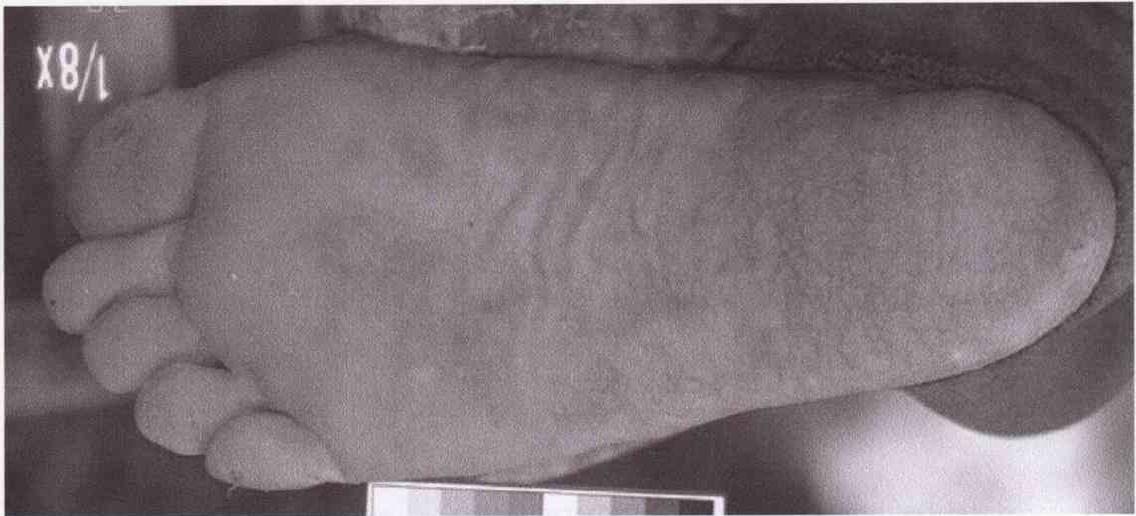
6 months after the changing drinking water. (March, 2000)

ID#118. 41y/o female, right sole. As exposure index; 0.640, duration of drinking water over 0.05ppm As; 3 years, period of escape from As exposure at the first examination; 2 years

写真 17 足底角化症改善例



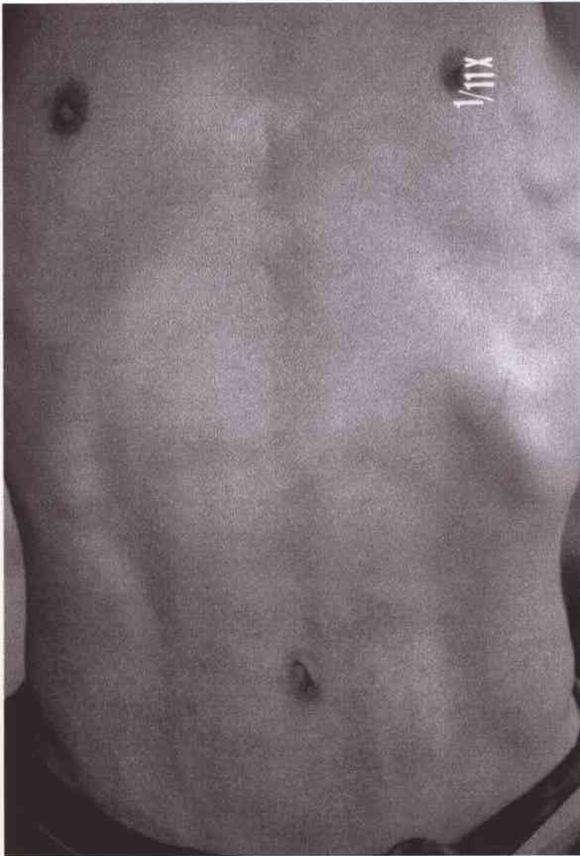
Before the change of drinking water. (July, 1999)



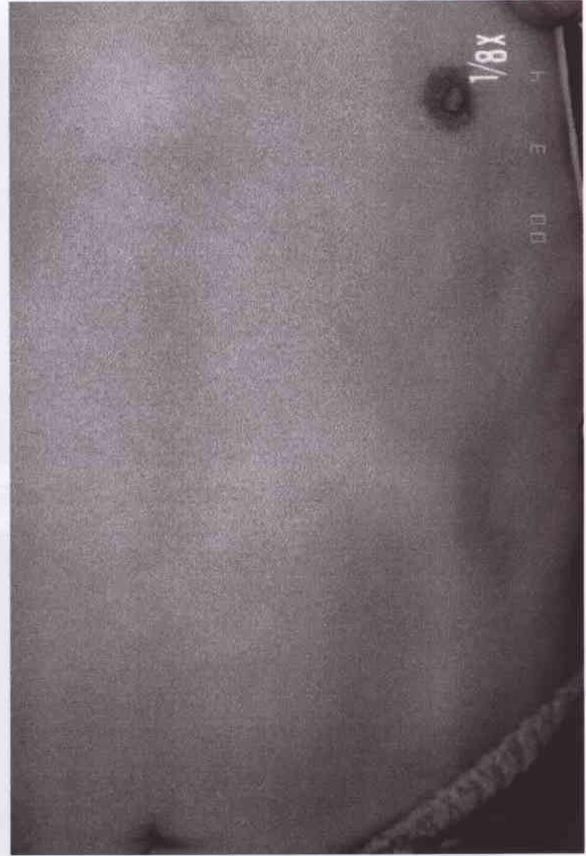
12 monthes after the change of drinking water. (September, 2000)

ID#099. 45y/o male, right sole. As exposure index; 1.64, duration of drinking water over 0.05ppm As; 10 years, period of ascape from As exposure at the first examination; non

写真 18 足底角化症改善例



Before the changing of drinking water.
(July, 1999)



6 months after the changing of water.
(March, 2000)

ID#064. 45 y/o male, abdomen. As exposure index; 0.69, duration of drinking water over 0.05ppm As; 6 years, period of escape from As exposure at the first examination; non.

写真 19 皮膚色素異常改善例



Before the changing of drinking water. (July, 1999)



6 monthes after the changing of drinking water. (March, 2000)

ID#049. 42y/o male, abdomen. As exposure index; 0.64, duration of drinking water over 0.05ppm As; 2 years, period of escape from As exposure at the first examination; non.

写真 20 皮膚色素異常改善例

2. 職業性砒素曝露現場の調査

鞍山での調査から未だ日が浅く全ての解析が終了できていないため現在までに集積した結果についてまとめる。

表2に鞍山製鉄所コークス炉にて作業を行う者の悪性腫瘍による標準化死亡炉率比を示す。当事業所では肺癌による死亡がきわめて高値である事がわかる。その他、消化器系腫瘍、中でも食道癌による死亡が高率である。職業性砒素曝露では肺癌の発生が高いことは、雄黄鉱のデータでも明らかである。このため当事業所における砒素曝露の調査および砒素中毒の関連した健康診断を実施した次第である。生化学的測定および環境測定については現在実施中である。表3に尿中8-OHdG濃度測定結果を作業場所毎に示す。コントロール作業者に比して炉側での作業者の濃度が高い傾向がある。コークス炉においては他の有害因子が少なくない。その中にはベンツピレン、ベンゼンなどがある。表4にはベンゼン濃度について場所別に示す。尿中8-OHdG濃度が高値であった炉側ではベンゼン気中濃度は高くなく他の要因によるDNA損傷が考えられる。今後の砒素に関する環境測定結果の解析、他の検査データの解析が待ち望まれる。

VI. 終わりに

今回の報告では、班員がかかわるいくつかの研究が1996年より断続的に重なり合い、膨大なデータが集積された。それらについては一部、報告してきたが今後、データの解析が進めばさらに意義のある結果が得られるものと思われる。

我々が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ボーエン病や皮膚癌の発生はなかったが、特定の地域では浅井戸にも高濃度の砒素が含まれるために住民は古くから砒素曝露を受けており昔から皮膚悪性新生物の発生が確認されていた。そこでは水道水が整備され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住民が観察された。中国で問題となっている飲料水を介した慢性砒素中毒地域の多くの砒素曝露年限は長くとも25年ほどであり皮膚悪性新生物の発生は観察されなかったが、砒素曝露によると考えられるDNA損傷が見出され将来的に悪性新生物の発生が危惧される。今回まとめたデータから砒素中毒の発生機序が把握され、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、さらに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。

表2 鞍山製鉄所コークス炉作業従事者の悪性腫瘍による標準化死亡率比

Origin of cancer	Oven-top worker		Oven-side worker		Other worker	
	Observed	SRR	Observed	SRR	Observed	SRR
Lung	45	5.56**	25	3.55*	20	2.38
Digestive tract	22	1.96**	12	1.24	10	0.81
Esophagus	9	4.60**	3		2	
Stomach	11	1.64	7	1.19	5	0.69
Intestines	2		2		3	
Liver	13	1.4	11	1.38	9	0.93
Others	13	1.51	7	0.95	8	0.85
Total	93	2.50**	55	1.71**	47	1.18

** : p<0.01, * : p<0.05

表3 鞍山製鉄所コークス炉作業者における尿中 8-OHdG 濃度

Work place	Concentration
oven-top	13.7±2.7
oven-side	20.1±13.1
oven other area	13.3±3.1
Control work	13.1±3.4

表4 鞍山製鉄所コークス炉作業場における空气中ベンゼン濃度

Work place	Range	Mean	Geometric mean
Oven-top	0.02-6.8	1.37	0.67
Oven-side	0.02-1.6	0.27	0.15
Non-oven	0.01-0.95	0.18	0.09
Control works	0.01-0.35	0.07	0.07

(mg/m³)