

# 中国における飲料水を介した砒素、フッ素 への複合曝露による健康障害の解明

課題番号 10470099

平成10-12年度科学研究費補助金（基盤研究(B)(1)）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	6
II. 研究着想の経緯	6
III. 調査対象と調査内容	7
IV. 結果および考察	10
飲料水を介した曝露のフィールド調査	
動物実験	
V. 終わりに	28

〔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	山内 博 (聖マリアンナ医科大学医学部助教授)
研究分担者	佐藤 勉 (日本歯科大学歯学部助教授)
研究分担者	相川浩幸 (東海大学医学部講師)

〔研究経費〕

平成10年度	2,300千円
平成11年度	2,400千円
平成12年度	2,100千円
計	6,800千円

〔研究発表〕

学会誌発表

H. Yamauchi, T. Yoshida, H. Aikawa, F. Kayama, M. Aminaka, K. Yoshida, M. Akkerman, B.A. Fowler

Metabolism and Biological Monitoring of Arsenic Poisoning Following Chronic Arsenic Exposure in Inner Mongolia, China, *The Toxicologist*, 42, 1581, 1998

山内 博、吉田貴彦、相川浩幸、香山不二雄、吉田勝美  
中国、内モンゴルでの慢性砒素中毒：砒素の代謝と曝露量  
日本衛生学会誌、53:328, 1998

網中雅仁、山内 博、千葉啓子、吉田勝美  
慢性砒素中毒患者における尿中ポルフィリン排泄パターン  
日本衛生学会誌、53:330, 1998

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 $\alpha$ ,  
*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、齊藤 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

G.F. Sun, G.J. Dai, F.J. Li, H. Yamauchi, T. Yoshida, H. Aikawa, F. Kayama  
The Present Situation of Chronic Arsenism and Reserches in China  
Third International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects,  
San Diego, USA, July, 1998

H. Yamauchi, T. Sato, M. Niwa, T. Yoshida, H. Aikawa, F. Kayama, K.  
Yoshida, M. Aminaka, G.F.Sun  
Metabolism of Arsenic and Fluoride in the Chronic Arsenic Poisoning in  
Inner Mongolia, China  
Third International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects,  
San Diego, USA, July, 1998

T. Yoshida, H. Aikawa, H. Yamauchi, K. Sakabe, F. Kayama, W. Fujimoto,  
D.R. Germolec, M.I. Luster  
Induction of Tight Skin in Mice by Arsenic Exposure: Role of GM-CSF and  
TGF  $\alpha$   
Third International Conference on Arsenic Exposure and Health Effects,  
San Diego, USA, July, 1998

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. Yamauchi

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

26<sup>th</sup> 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、今世紀最大規模と言われる慢性砒素中毒が中国（内モンゴル自治区、山西省が中心）の農村部において発生している。この砒素中毒発生は、1970年代後半に中国の経済改革とともに金銭的に余裕のできた農村各家庭が便利に水質の良い飲料水を得るために各家屋周囲に深井戸を掘削した事に始まる。深井戸の地下水には自然界由来の砒素が高濃度に含まれていたが、それに気づくことなく飲用に供したのである。その結果、十年程前より慢性砒素中毒が報告されるようになった。現在、中国国内での砒素曝露総人口は200万人以上と推定されており、慢性砒素中毒患者は数万人が診断されるにいたり深刻な状況にある。さらに元来これらの地域ではフッ素中毒の発生が古くから知られていた。この慢性砒素汚染地域の飲料水には同時に高濃度フッ素も含まれる場合が多いためである。すなわちこれらの地域では、砒素およびフッ素への飲料水を介した複合曝露による健康障害が起こっているのである。中国政府もこの事態の深刻さを理解しており、1996年には専門家による中国砒素フッ素協会を設立し、全国規模の実態調査に乗り出した。研究班の班長である吉田等は、1996年から中国医科大学公共衛生学院孫貴範教授のグループと共同研究に取り組み内モンゴル自治区を始めおよそ6カ所にて現地調査を行っている。

今回の科学研究費補助金を受けての研究では、砒素およびフッ素に井戸水を飲用する事によって砒素に曝露する住民の尿、血液、毛髪などの生体試料を得て様々な検索を行い、砒素中毒発症に対するフッ素混合曝露の影響についてフィールド調査を行うとともに、動物実験にて砒素とフッ素の同時曝露がもたらす生体影響について検討するものである。

## II. 研究着想の経緯

吉田等の中国医科大学公共衛生学院孫貴範教授グループとの共同研究により、内モンゴル自治区での慢性砒素中毒原因である砒素は飲料水として飲用される井戸水中の無機の5価砒素であること、地区により皮膚症状などの発生過程が異なるなど、砒素の曝露濃度もしくは曝露期間の相違以外にも、何らかの要因の存在が考えられる。こうした中で、慢性砒素中毒住民等の歯牙にフッ素症が見られた。この事実から、内モンゴル自治区の砒素中毒の研究を遂行するにあたり、フッ素への複合曝露の存在と両中毒の相互作用について考慮すべきであることが認識され研究を進めるに至った。本研究の目的は、砒素とフッ素を中心とした有害化学物質への複合曝露による生体影響の評価である。動物実験においては従来より単

独の有害物質曝露の生体影響が研究されてきたが、複合曝露による生体影響を研究した例は少ない。しかし、現実には砒素とフッ素とに同時に曝露する集団があり、その健康障害の防止が急務となっている。そこで、砒素とフッ素を同時に曝露する動物実験を行うとともに、既にフィールド調査を行っている中国で複合曝露を受けている住民の調査研究を続行し、複合曝露による生体影響の適切な評価法を確立したいと考える。

### III. 調査対象と調査内容

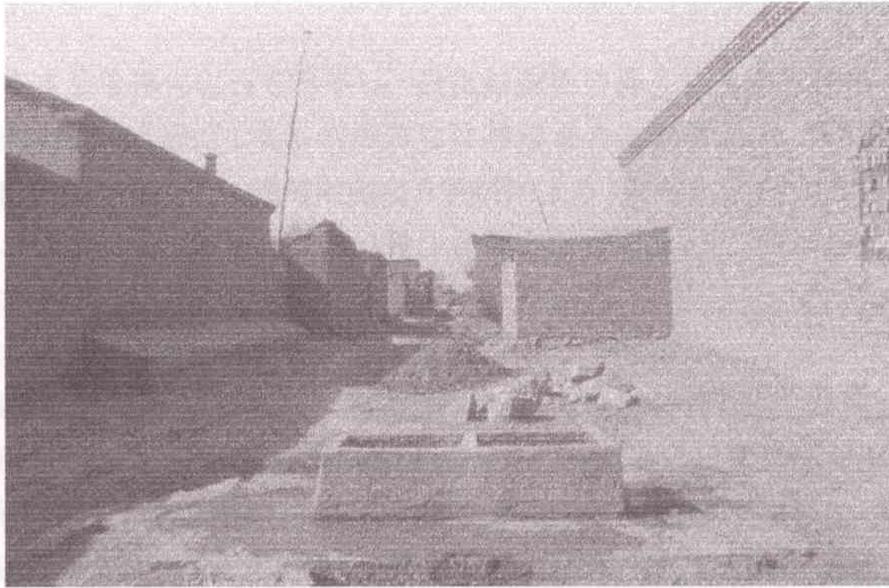
#### 1. 中国におけるフィールド調査

中国内モンゴル自治区および山西省における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放式の深さ 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に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毒の発生が確認され、さらに井戸水の飲料水が原因であることが確認されるに至ったのが、一般的な状況である。

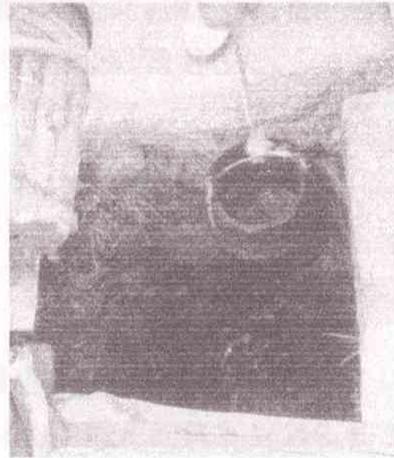
調査対象者は中国内モンゴル自治区に在住し、砒素・フッ素に複合曝露する住民を対象とする。皮膚病変をもとに砒素中毒、歯牙病変や骨診察をもとにフッ素中毒の程度を評価する。ほか、年齢、性別等の基本的事項のほか、当該地区での在住期間、一日当たりの飲水量、摂取食物の種類と量、喫煙習慣、嗜好品、漢方薬等の服用状況、その他生活習慣などにつき聞き取り調査を行なう。井戸水につき水を採取し砒素およびフッ素の測定を行う（写真1）。

#### 2. 動物実験

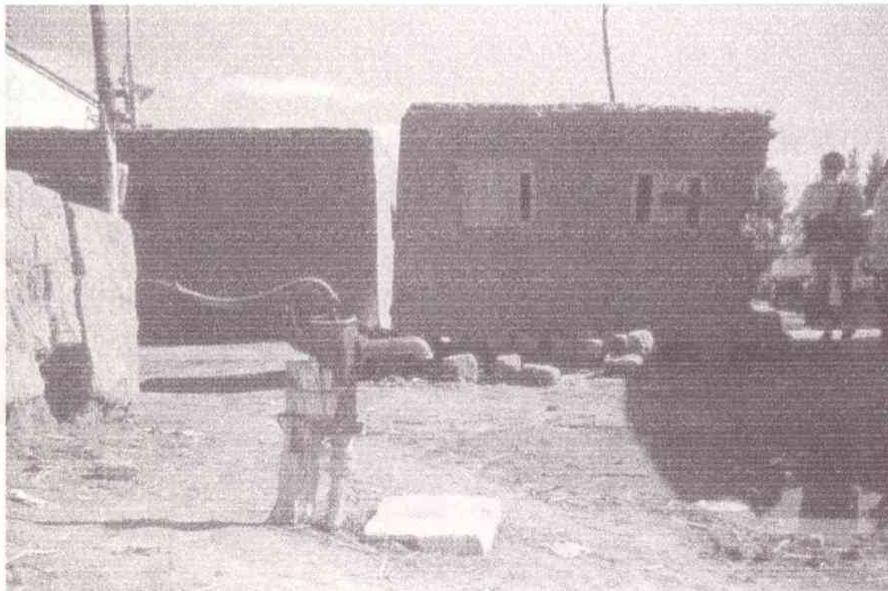
雄性、雌性の C57BL/6n マウスに対して砒素（亜砒酸ナトリウム、10mg/L）およびフッ素（フッ化ナトリウム、実験1：1mg/L、実験2：5mg/L）を飲料水とし



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

て自由に摂取させる事によって投与し、砒素単独投与群、フッ素単独投与群、砒素フッ素複合曝露群を設定した。対照群には蒸留水のみを与える。飼料は普通固形飼料を自由に摂取させる。曝露期間は5週齢時より50日および100日とする。曝露終了後、尿、血液、体毛、皮膚、骨、各種実質臓器などの生体試料を得て各種検査に供する。

### 3. 砒素およびフッ素量、他多元素の測定

- a. 砒素に関しては、尿、血液、毛髪（体毛）、動物実験においては実質臓器などを用い定法に基づく前処理後に測定する。砒素測定は超低温捕集-還元気化-原子吸光光度法により化学形態別に測定する。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。さらに放射光蛍光X線分析により微量試料中の砒素を中心に測定した。
- b. フッ素に関しては尿を採取し試料として測定する。フッ素は感度を高めたフッ素イオン電極フローインジェクション分析装置にて測定する。
- c. 他、飲水中の陽イオン化元素について ICP-ますスペクトロメーターにて測定した。陰イオン化元素についてはイオン電極法にて測定した。

### 4. 砒素の生体影響の評価

砒素の刺激を受けた表皮角化細胞の増殖に関連して発現される GM-CSF について血清中濃度を ELISA を用いて測定する。また体内の酸化的ストレスによって生成され尿中に排泄される、DNA 損傷物質である 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンを ELISA にて測定する。

### 5. フッ素の生体影響の評価

動物実験においては実験終了解剖時に、大腿骨を採取し、その骨幹中央部の厚さと幅から断面積を求めた。さらに MD 法（撮影装置；ソフテックス社、解析装置；コニカ社）により骨密度を測定し、三点曲げ試験（力量測定器；丸菱化学機械）により最大曲げ応力を測定した。生化学的な評価法は、現在確立された生体影響指標は無いが、骨代謝にかかわって変動する血中 Alp、cAMP などや、尿中骨代謝産物などで評価を試みる。

#### IV. 結果および考察

##### 1. 飲料水を介した曝露のフィールド調査

###### a. 井戸水中元素の測定

###### 1) 井戸水中砒素濃度

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の深井戸の水につき砒素濃度を測定した(図1)。対照非汚染地域に比して高濃度の砒素が検出され、その多くは3価の無機砒素であった。

###### 2) 井戸水中フッ素濃度

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の深井戸の水につきフッ素濃度を測定した(図2)。砒素汚染地域において対照非汚染地域よりも高濃度のフッ素が検出された。

###### 3) 井戸水中主要陰イオン濃度

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の深井戸の水につき主要陰イオン濃度を測定した(表1)。程度の差こそあれ、砒素汚染地域の井戸水中にはCl、Br、NO<sub>3</sub>、PO<sub>4</sub>、SO<sub>4</sub>の全ての濃度が高値であった。

###### 4) 各種元素濃度

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の深井戸の水につき主要元素濃度を測定した(表2)。参考データとして日本の水道水の標準レベルを比較して示した。一部、日本の水道水中濃度が高いものもあるが、総じて五原郡の井戸水中濃度が高値であった。砒素汚染地域に高いもの、非汚染地域に高いものなど一定傾向はなかった。

###### b. 生体試料中濃度

###### 1) 尿中砒素およびフッ素濃度

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の住民の尿につき男女別に砒素、フッ素濃度を測定した(図3)。男女差は特に認めなかったが、砒素汚染地域住民は対照非汚染地域住民に比べて高い尿中砒素量を示し砒素への曝露が確認された。またフッ素についても同様の傾向をしめし砒素汚染地域でのフッ素曝露が高いことが確認された。

###### 2) 血中および毛髪中砒素量

内モンゴル自治区五原郡の砒素汚染地区および非汚染地域の住民の血液につき男女別に砒素量を測定し、毛髪についても無機砒素(iAs)とジメチル化砒素(DMA)別に測定した(図4)。血中砒素量は砒素汚染地域住民で非

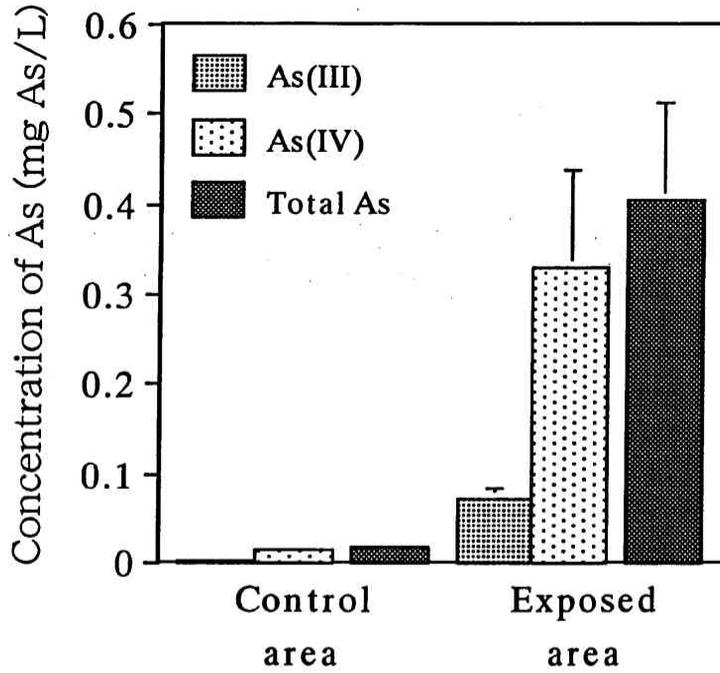


図1 五原郡の深井戸水中砒素量

Control area (n=5, total As range; 0.013-0.024)

As contaminated area (n=11, total As range; 0.309-0.673)

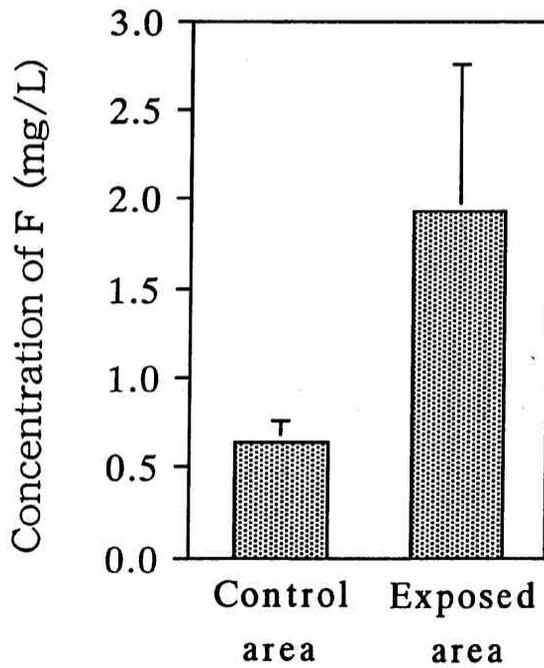


図2 五原郡の深井戸水中フッ素量

Control area (n=5, range; 0.47-0.74)

As contaminated area (n=11, range; 0.67-3.40)

表 1 中国内モンゴル自治区五原郡深井戸水中主要陰イオン濃度

Minus ionized element	Control area	As area
Cl	41.1±15.4	84.3±41.0
Br	0.12±0.06	0.7±0.48
NO <sub>3</sub>	3.08±3.68	7.32±9.95
PO <sub>4</sub>	0±0	0.73±0.36
SO <sub>4</sub>	60.5±45.0	73.0±46.5

表2 五原郡の井戸水中の各種元素濃度比較

(#:ppm, others: ppb)

Element*	Control area	As contaminated area	Japanese standard
K #	3.0±0.5	2.5±1.1	1.6±0.9
Na #	161±54	420±124	168±156
Mg #	44.8±17.9	40.1±21.4	2.5±0.9
Ca #	82.4±23.5	23.1±13.3	12.3±6.7
Li	8.2±2.6	16.8±9.8	0.0±0.0
V	0.648±0.195	0.229±0.046	0.029±0.027
Cr	0.07±0.03	0.229±0.046	0.026±0.027
Mn	37.9±25.0	5.65±5.3	1.4±1.3
Fe	28.6±7.7	41.7±24.7	54.7±44.7
Co	0.809±0.298	0.147±0.06	0.265±0.155
Ni	2.406±0.937	0.403±0.184	0.926±0.667
Cu	0.583±0.487	0.242±0.110	6.193±4.07
Zn	9.43±4.26	3.19±1.25	4.07±3.54
Ga	0.0496±0.0444	0.0115±0.0127	0.028±0.0473
As	11.0±4.0	262±91.3	0.613±0.491
Se	0.024±0.312	1.277±1.577	0±0
Rb	1.129±0.282	0.528±0.226	3.387±3.064
Sr	620±341	341±130	52±20
Y	0.0485±0.021	0.0240±0.009	0.012±0.004
Zr	0.294±0.395	0.686±0.258	0.104±0.116
Mo	0.30±0.39	3.83±2.54	0.48±0.31
Ba	71±33	213±114	4±2
Pt	0.279±0.168	0.182±0.162	0.031±0.036
Pb	0.007±0.010	0.011±0.012	1.043±1.303

\* : Elements were measured using ICP mas spectrometer.

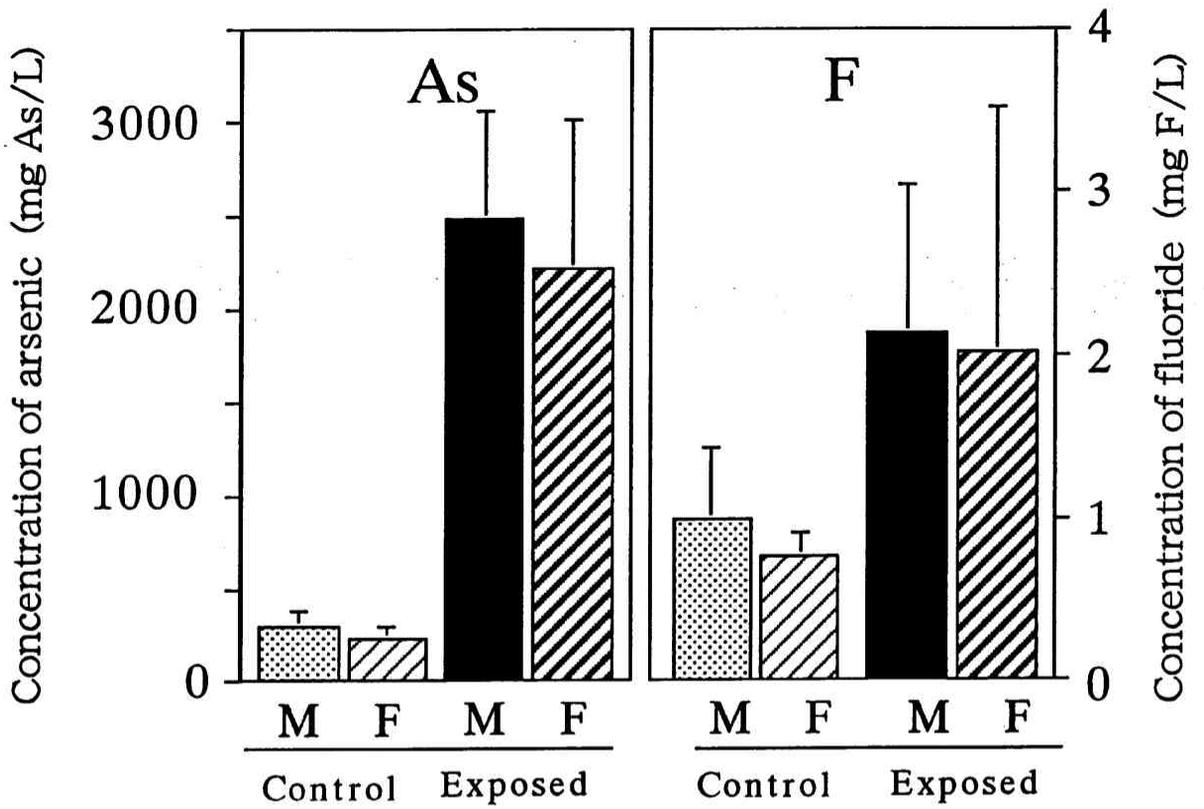


図3 五原住民の尿中砒素・フッ素濃度

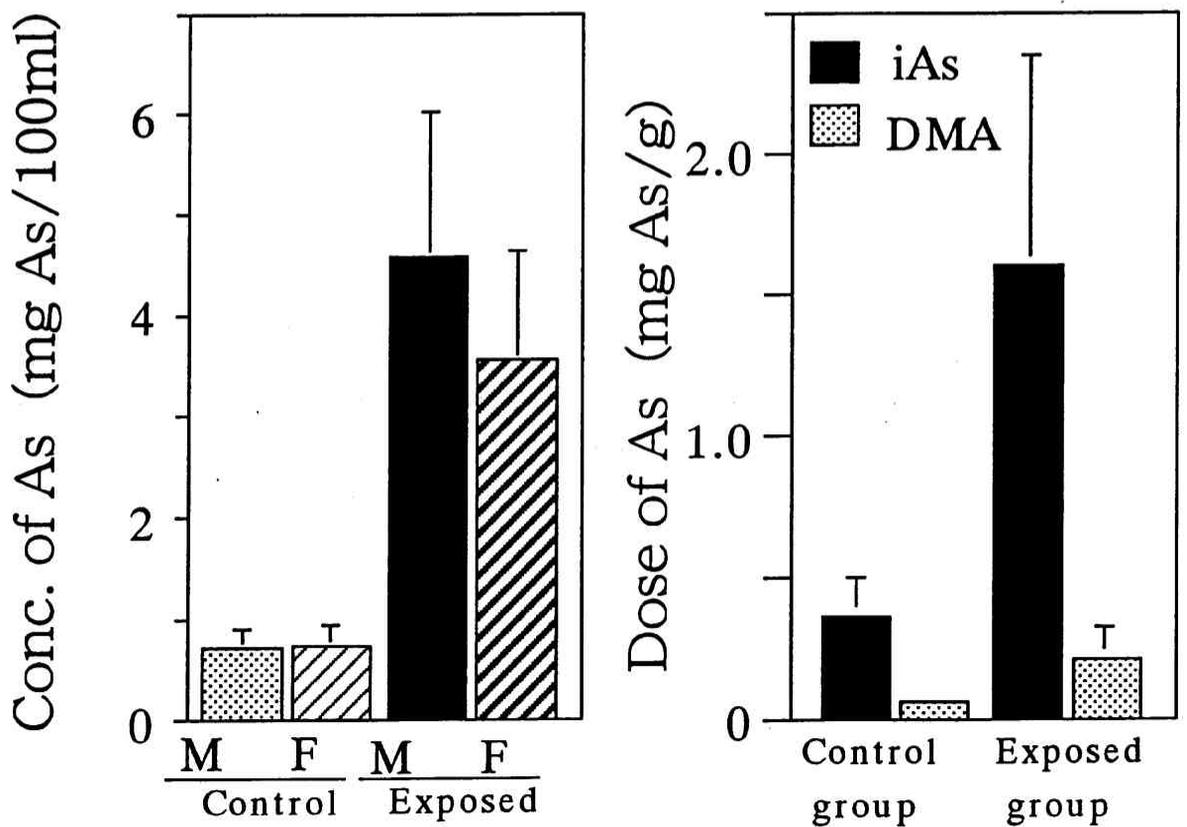


図4 五原住民の血中および毛髪中砒素量

汚染地域住民よりも高値を示し砒素曝露を裏付けた。毛髪砒素でも iAs が DMA に比して高値であったが、両地域で同じ傾向を示しつつ砒素汚染地域住民の毛髪中砒素量が高値であった。

### 3) 放射光蛍光X線分析による測定

放射光蛍光X線分析により、皮膚パンチバイオプシー凍結標本の皮膚（直径 3mm）の断面について元素定性分析を行った（図5）。砒素曝露地域住民の皮膚組織中には非汚染地域住民の皮膚に見られない砒素のピークが検出され、飲水を介して曝露した砒素が皮膚に存在することが確認された。予備的な皮膚断面での存在領域の測定では真皮層に砒素が存在することが確認されている。

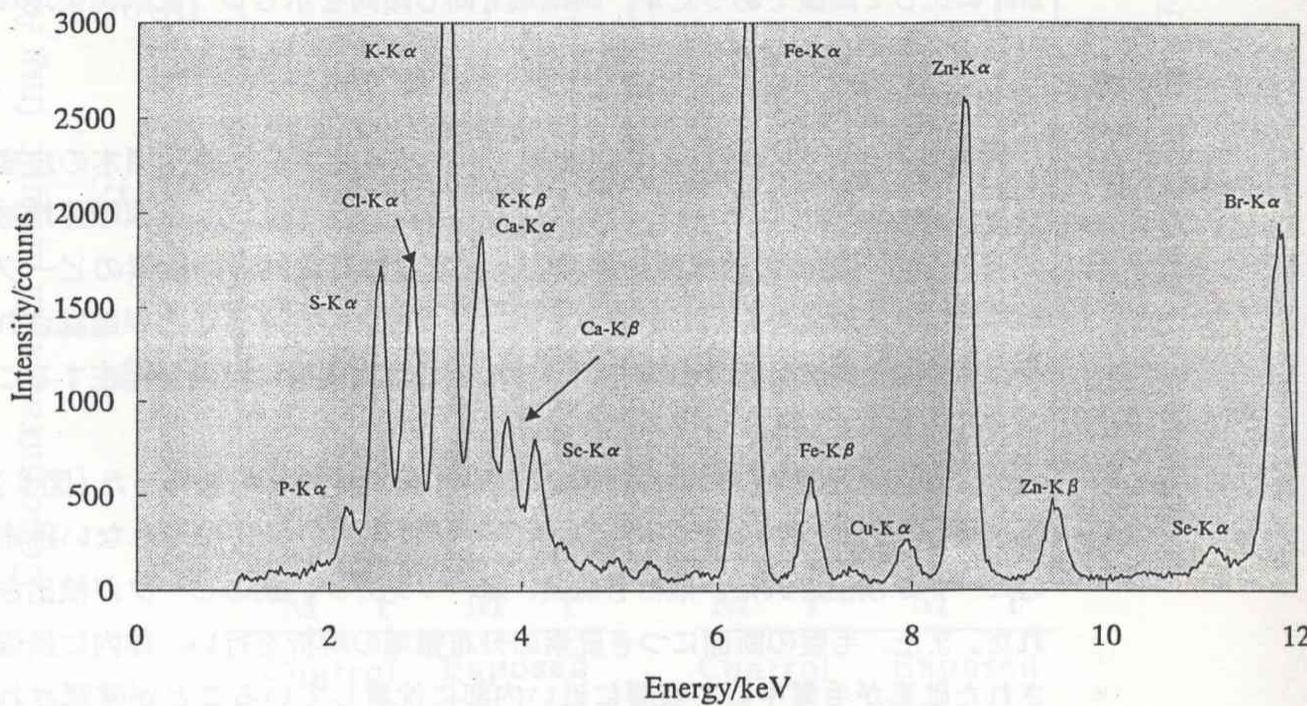
放射光蛍光X線分析により、頭髪について元素定性分析を行った（図6）。砒素曝露地域住民の頭髪中には非汚染地域住民の毛髪に見られない砒素のピークが検出された。他にも硫黄、燐、マンガン、銅のピークが検出された。また、毛髪の断面につき砒素の分布領域の解析を行い、体内に摂取された砒素が毛髪中にて表層に近い内部に沈着していることが確認された。

### c. 皮膚症状

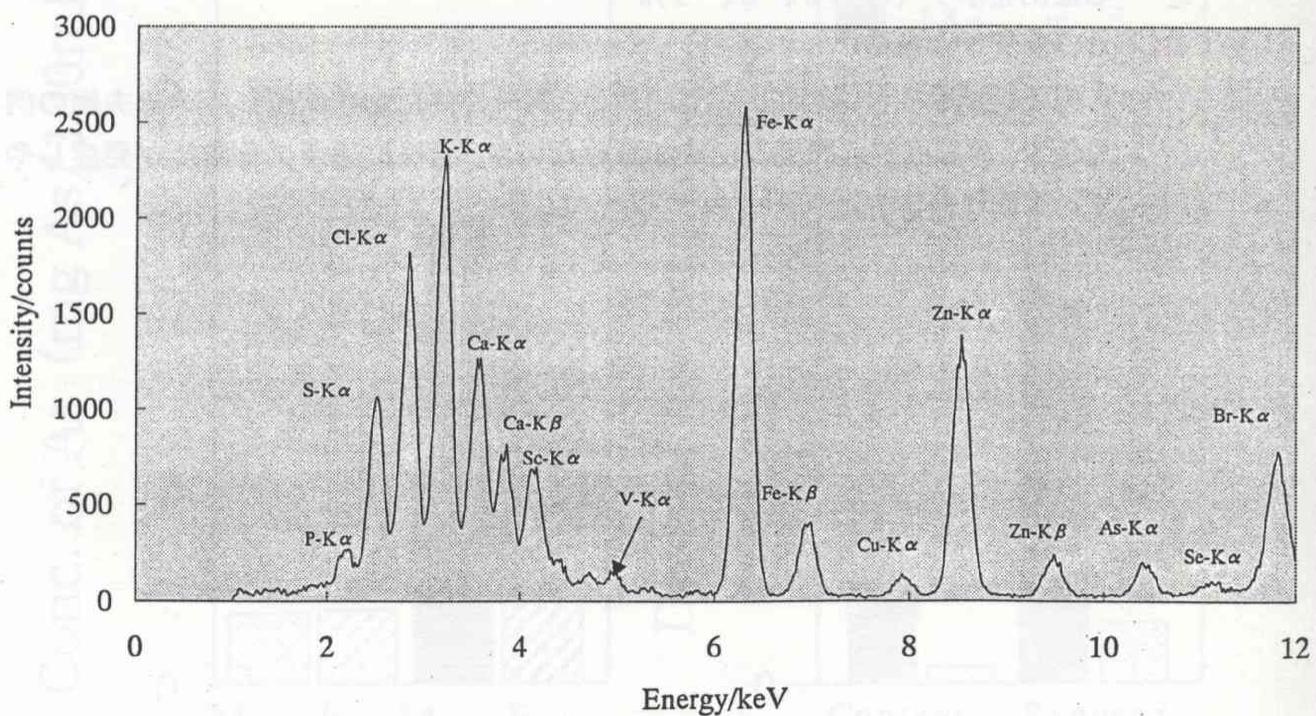
手掌の角化症、足底の角化症、皮膚の色素異常の3つにつきそれぞれ代表的な症例を示す（写真2、3、4）。

### d. 歯牙フッ素症

歯牙フッ素症について、小児の例と、同一の井戸水を飲用している夫婦の例を示す。曝露歴等の評価が出来てはいないが、男性に歯牙フッ素症が発症しやすい可能性がある。

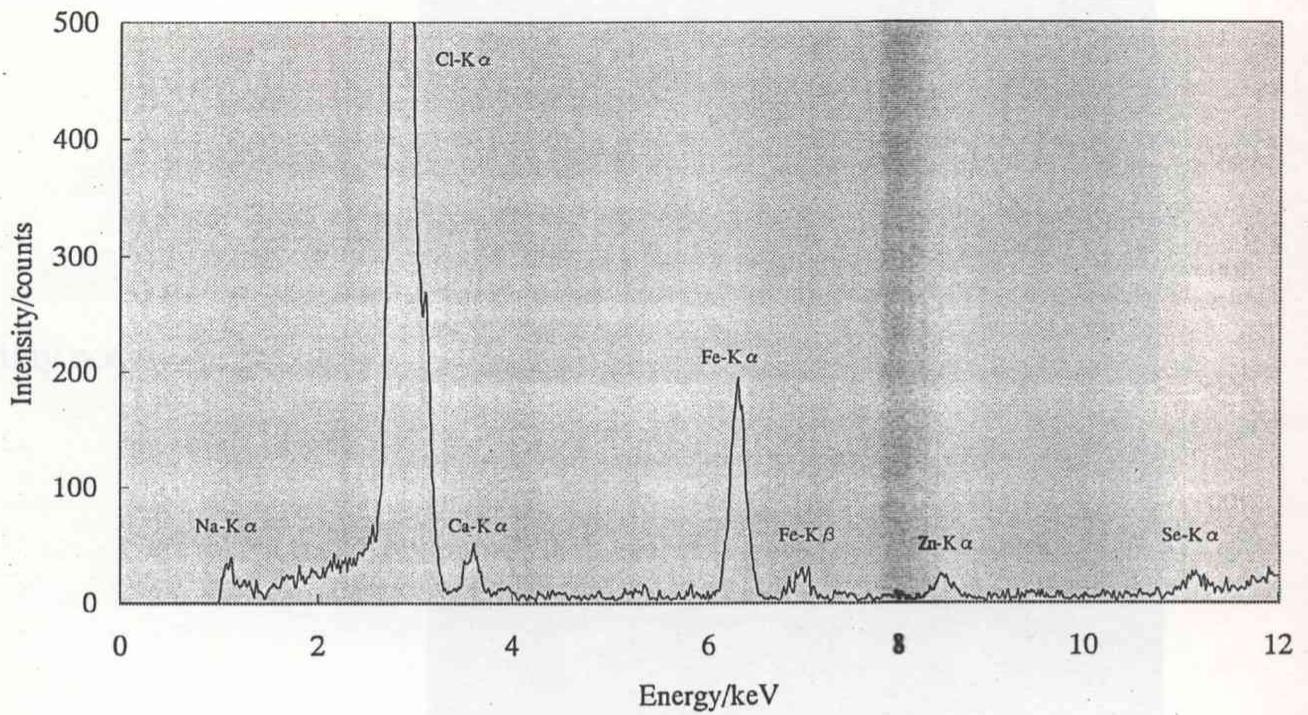


对照地域住民 (芦家富堡村)

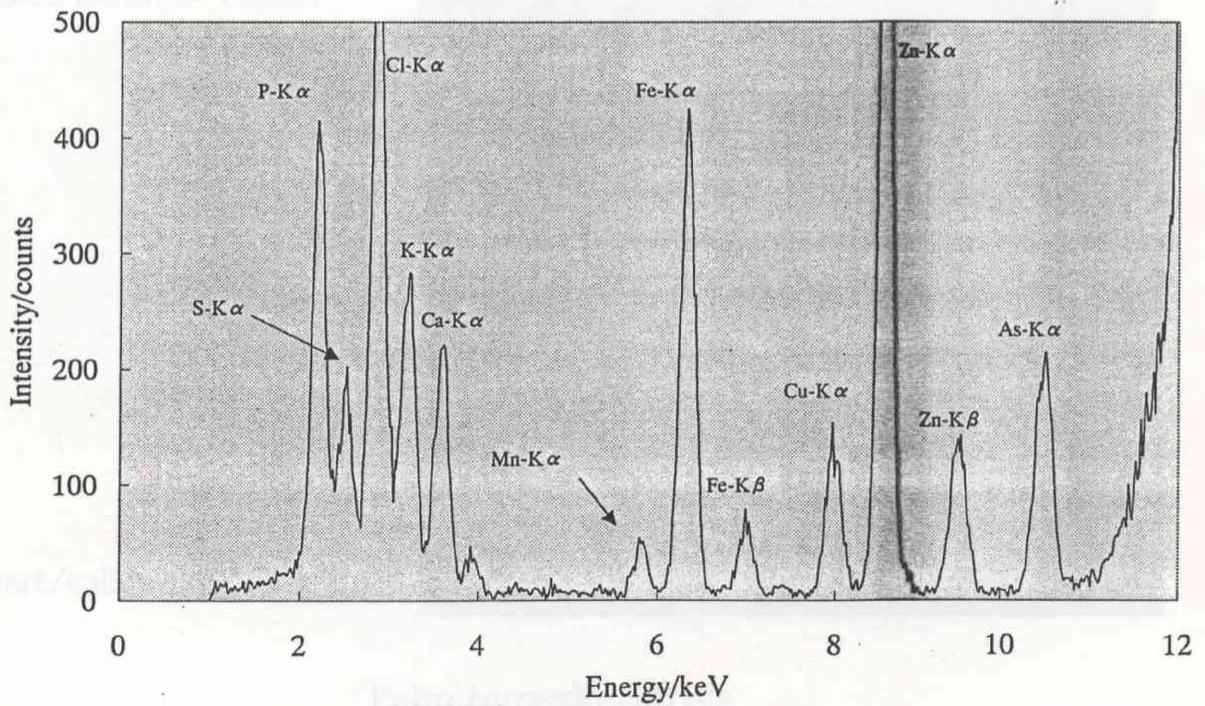


曝露地域住民 (下白音皋村)

図5 慢性砒素曝露住民の皮膚中元素分析



对照地域住民 (芦家富堡村)



曝露地域住民 (下白音皋村)

図6 慢性砒素曝露住民の毛髪中元素分析

tiny nodules or papules



fused keratotic region



wart/callus like or pile up



Palm hyperkeratosis

写真2 手掌角化症



multiple solitary papules / fused keratotic region



wart/callus like region or piling up of keratin layer

Sole hyperkeratosis

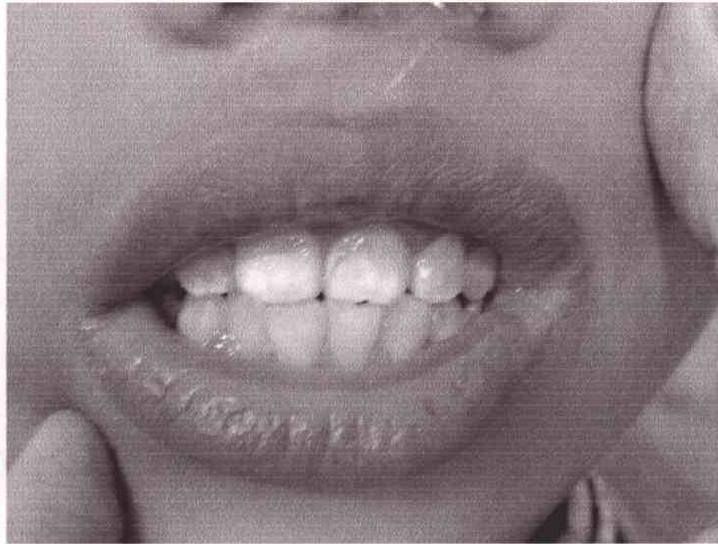
写真3 足底角化症



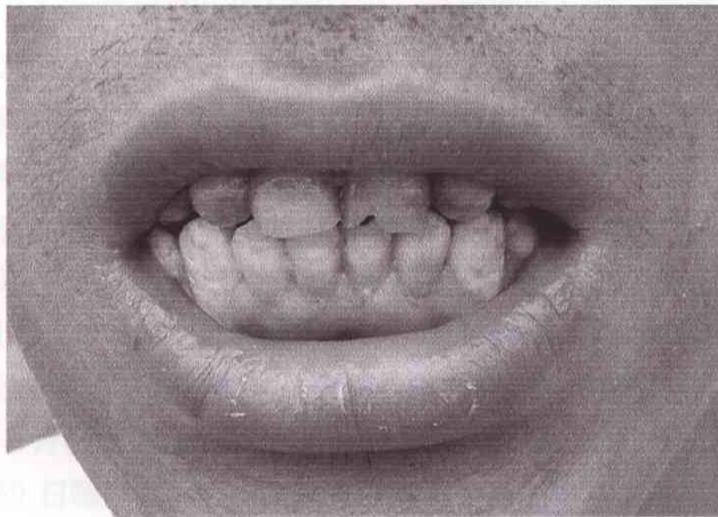
typical dyspigmentation; rain drops shape dispigmentad spots on diffuse hyperpigmentation (dirty road)

Dyspigmentation

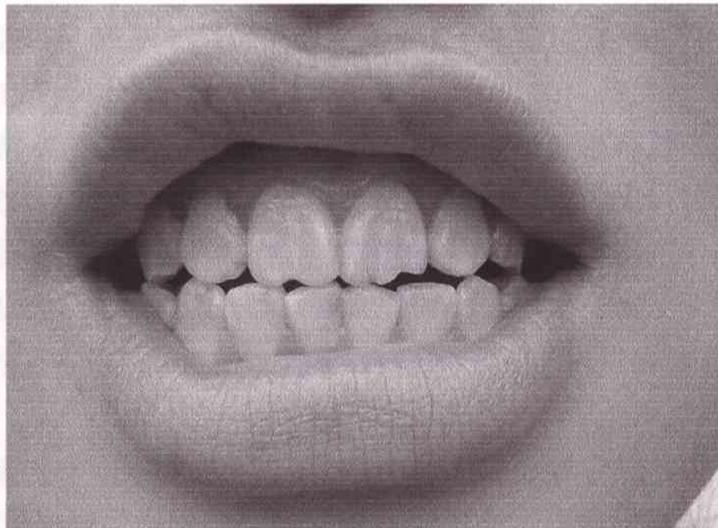
写真4 皮膚色素異常



小児 小児性歯牙フッ素症



成人男性 歯牙フッ素症への色素沈着



成人女性 ほぼ正常

写真5 山西省山陰県山陰城村

## 2. 動物実験

雄性、雌性の C57BL/6n マウスに対して砒素（亜砒酸ナトリウム、10mg/L）およびフッ素（フッ化ナトリウム）を飲料水として自由に摂取させる事によって投与し、砒素単独投与群、フッ素単独投与群、砒素フッ素複合曝露群を設定した。実験1のフッ素濃度は1mg/Lとし、実験2のフッ素濃度は5mg/Lとした。実験対照群には蒸留水のみを与える。飼料は普通固形飼料を自由に摂取させた。曝露期間は5週齢時より50日および100日とした。

### a. 実験1

マウス体重の増加、飲水量について各群間には有意差はなかったが、雄性マウスにおいて、対照群に比して砒素単独投与群、フッ素単独投与群、砒素フッ素混合投与群において体重増加が緩和であった。またマウスの体調や体表に目立った変化はなかった。フッ素曝露指標として尿中フッ素量を測定した。雄、雌別に示す（図7、8）。各投与群間に一定の傾向は見られなかった。

雄性マウスの骨密度は、50日曝露で対照群に比して、フッ素単独投与群、砒素フッ素混合曝露群にて高値を示した（図9）。砒素投与群においても高値となる傾向があった。100日曝露においては対照群とフッ素単独投与群との間には差がなかったが、砒素単独投与群および砒素フッ素混合曝露群では非常に高い値を示した。曝露期間の差による骨密度の差がいかなる意味を持つものかわからない。雌性マウスの骨密度は、50日曝露において砒素フッ素混合曝露群においてのみ対照群よりも高値を示した（図10）。100日曝露においては全ての曝露群において対照群と差がなかった。

雄性マウスの骨強度は50日曝露の砒素フッ素混合曝露群が他の群よりも高値を示した他は各群間で差がなかった（図11）。雌性マウスの骨強度も50日曝露の砒素フッ素混合曝露群が他の群よりも高値を示したが、他は各群間で差がなかった（図12）。以上より砒素やフッ素に対する感受性には性差があることが推測され、特に雄性において影響を強く受けたが、その理由については現在のところわからない。雄性マウスにおいては砒素、フッ素の投与によって骨密度や骨強度に影響が観察されたが、相互作用については明瞭な相違は見出されなかった。

### b. 実験2

投与するフッ素濃度を5mg/Lとして実験を行った。体重増加および飲水量には50日曝露では各群間に差がなかったが、100日曝露群では曝露群の体重が対照群に比して低かった。

大腿骨断面積に関して、雌性の50日曝露で、対照群に比してフッ素単独投与群

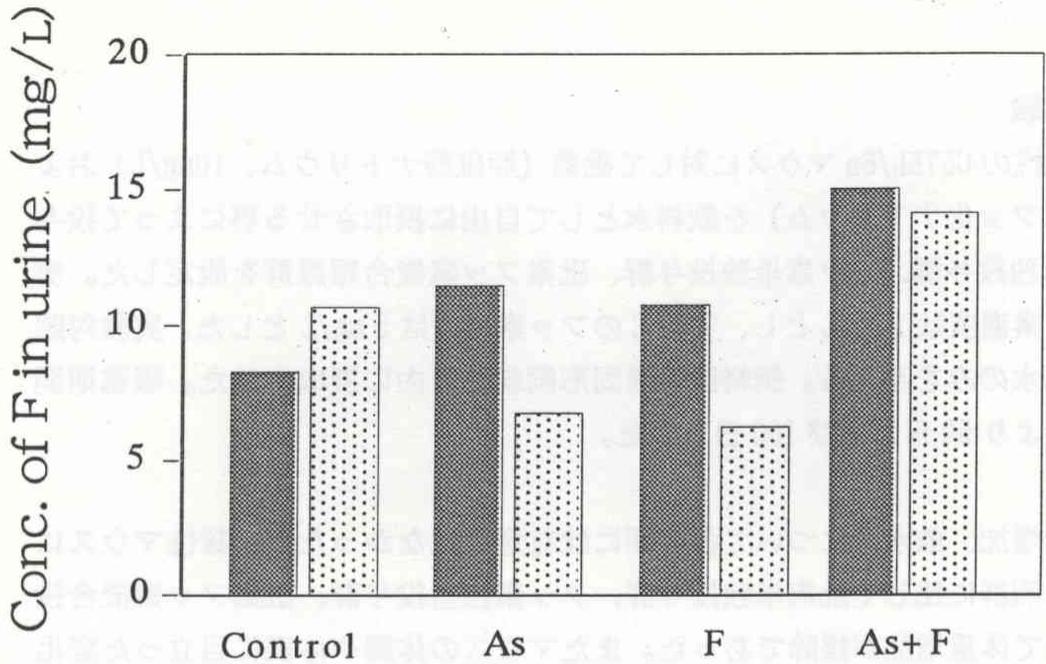


図7 砒素フッ素投与各群の尿中フッ素濃度 (雄性)

■ : 50 days administrated    ▨ : 100 days administrated

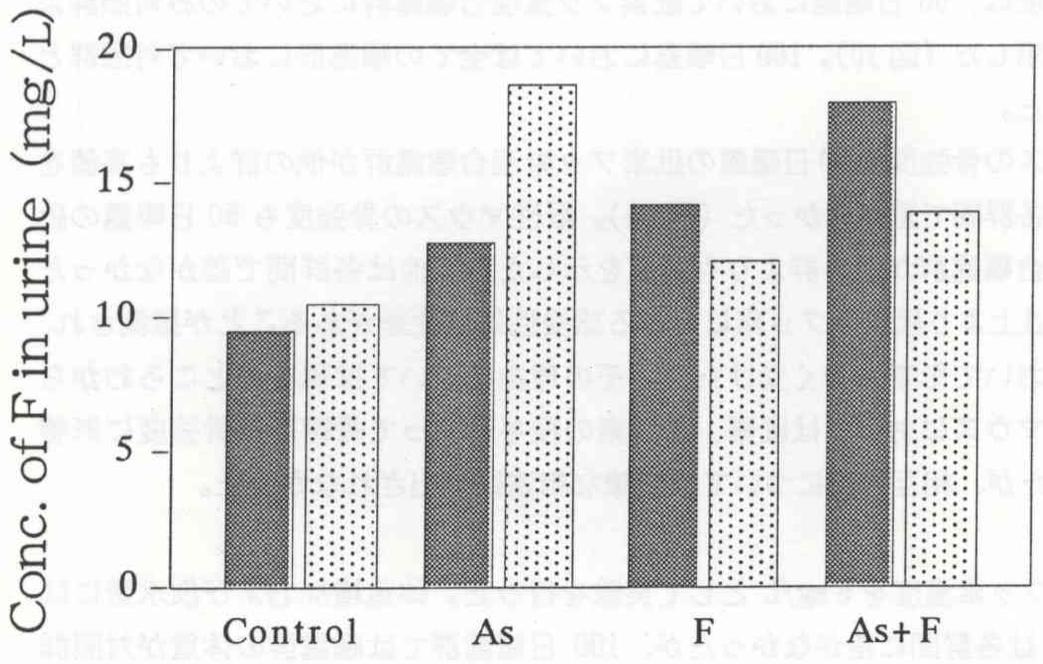


図8 砒素フッ素投与各群の尿中フッ素濃度 (雌性)

■ : 50 days administrated    ▨ : 100 days administrated

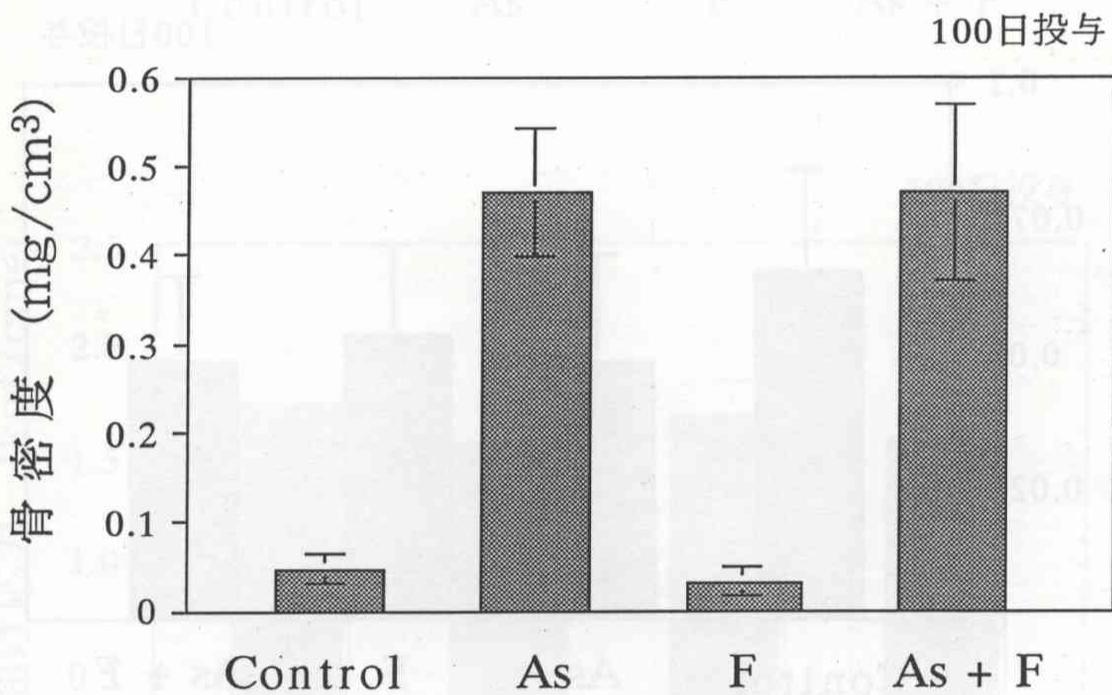
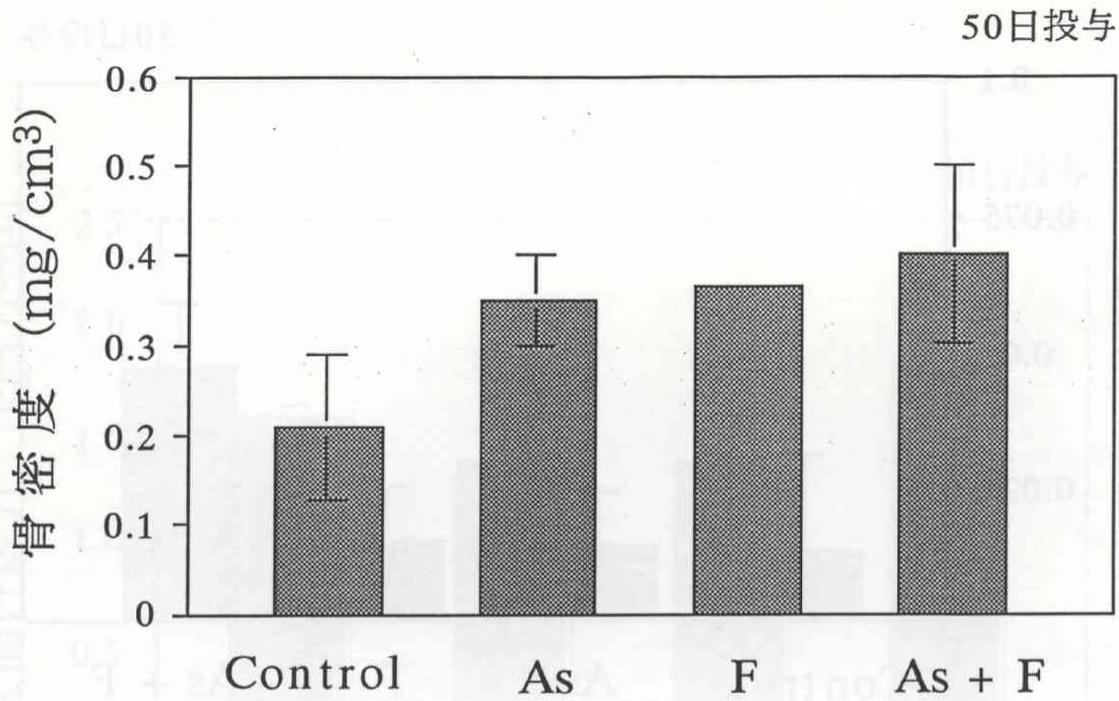


図9 雄性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の骨密度

Control: 蒸留水投与対照群

As: 砒素単独投与群 (砒素濃度10mg/L、亜砒酸ナトリウム)

F: フッ素単独投与群 (フッ素濃度1mg/L、フッ化ナトリウム)

As + F: 両元素同時投与群 (砒素濃度10mg/L、フッ素濃度1mg/L)

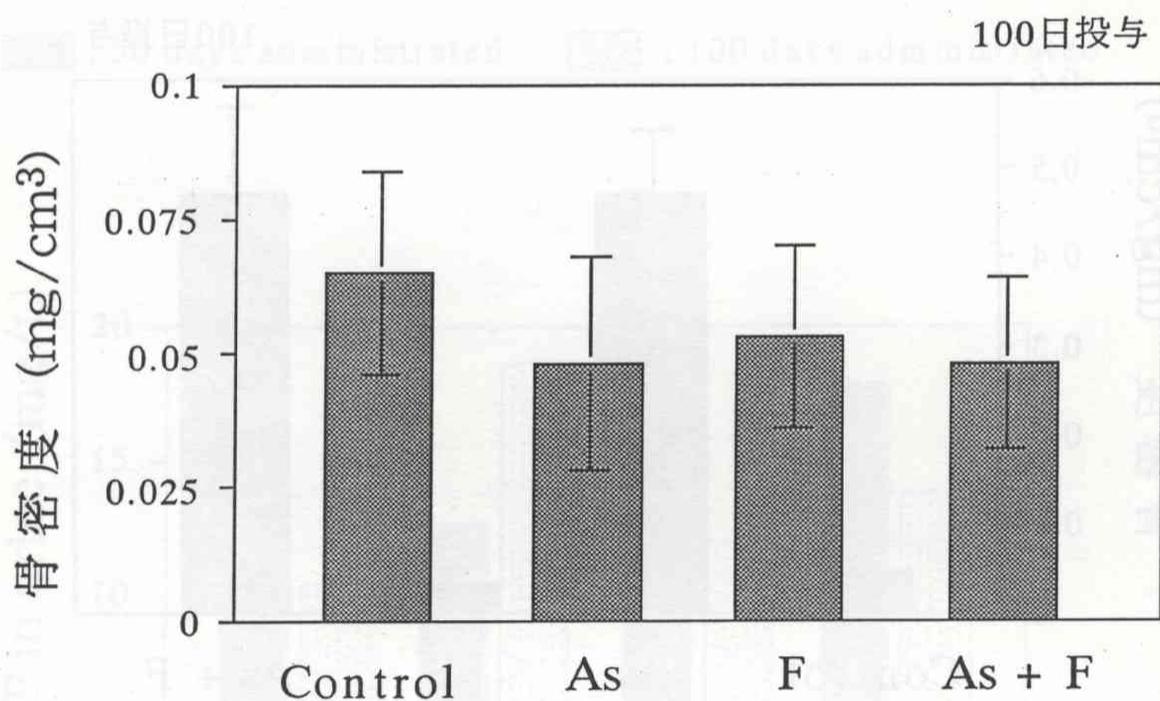
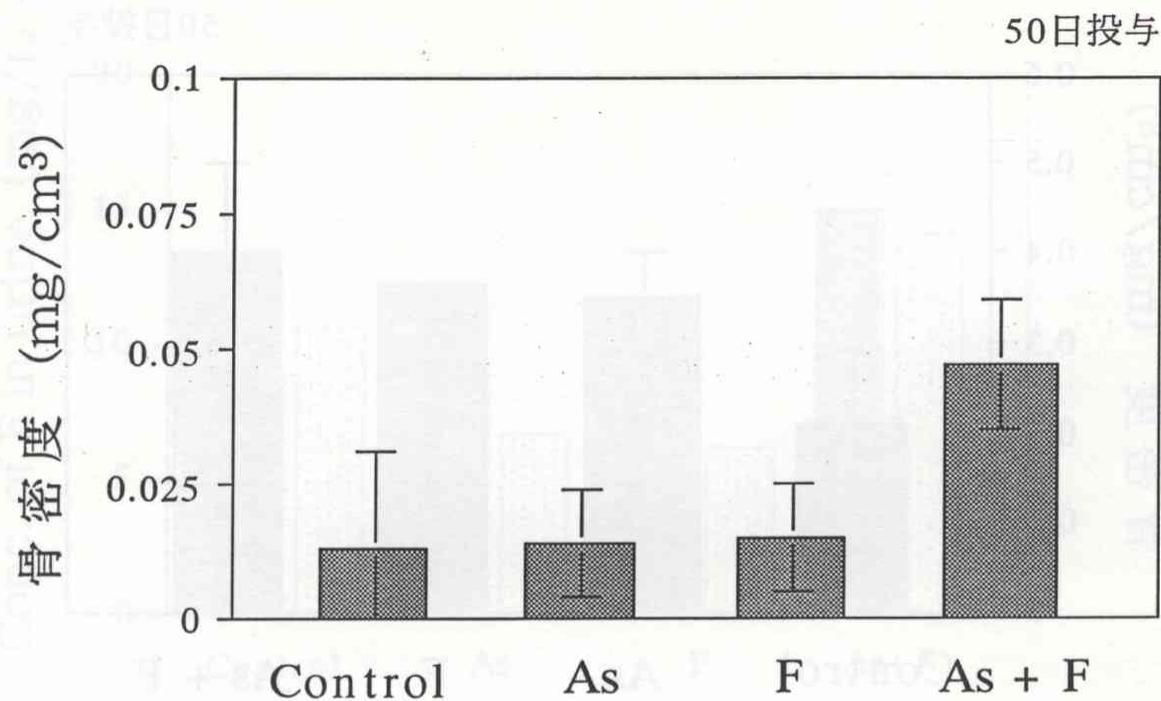


図10 雌性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の骨密度

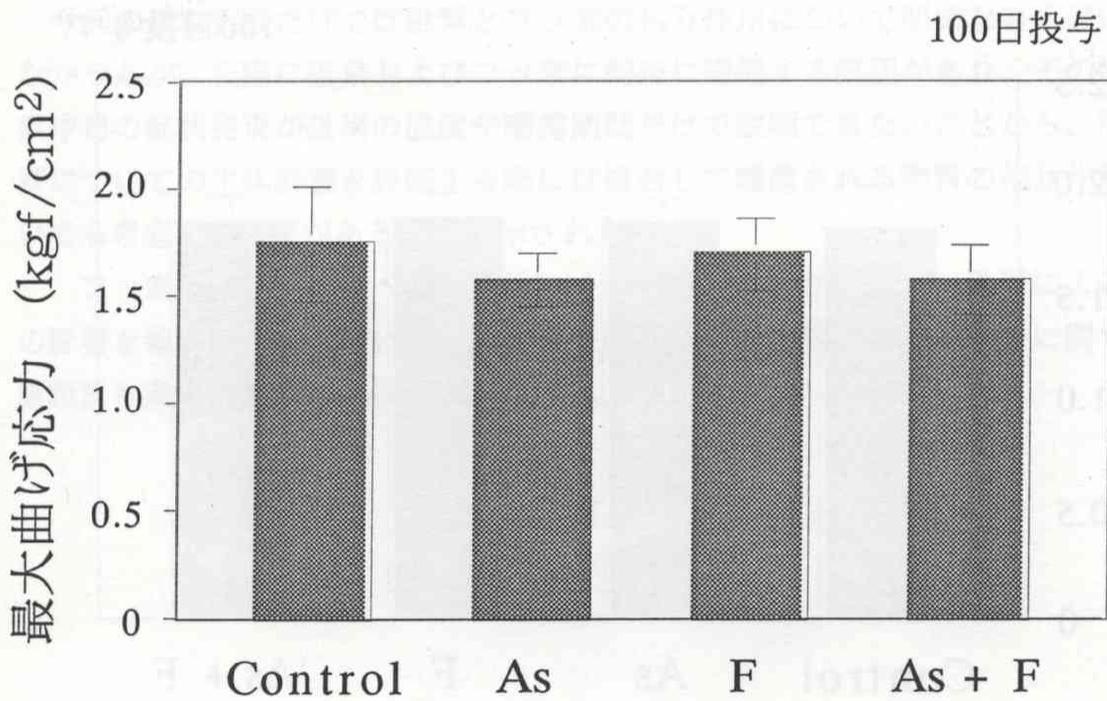
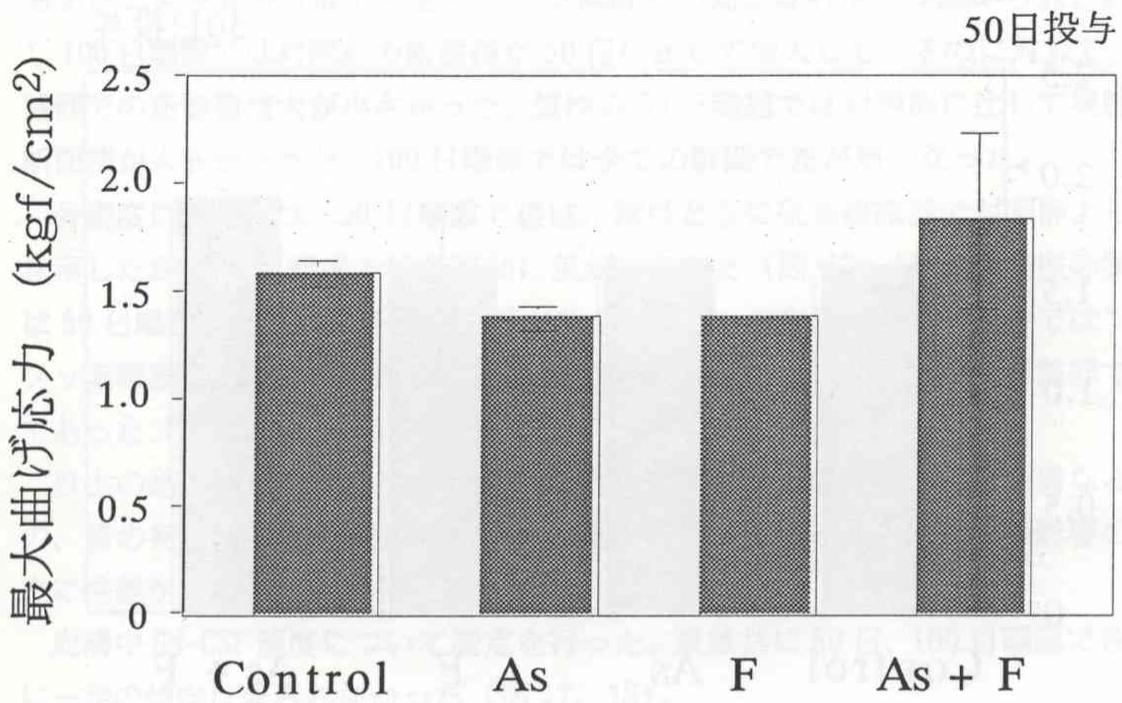


図11 雄性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の大腿骨最大曲げ応力

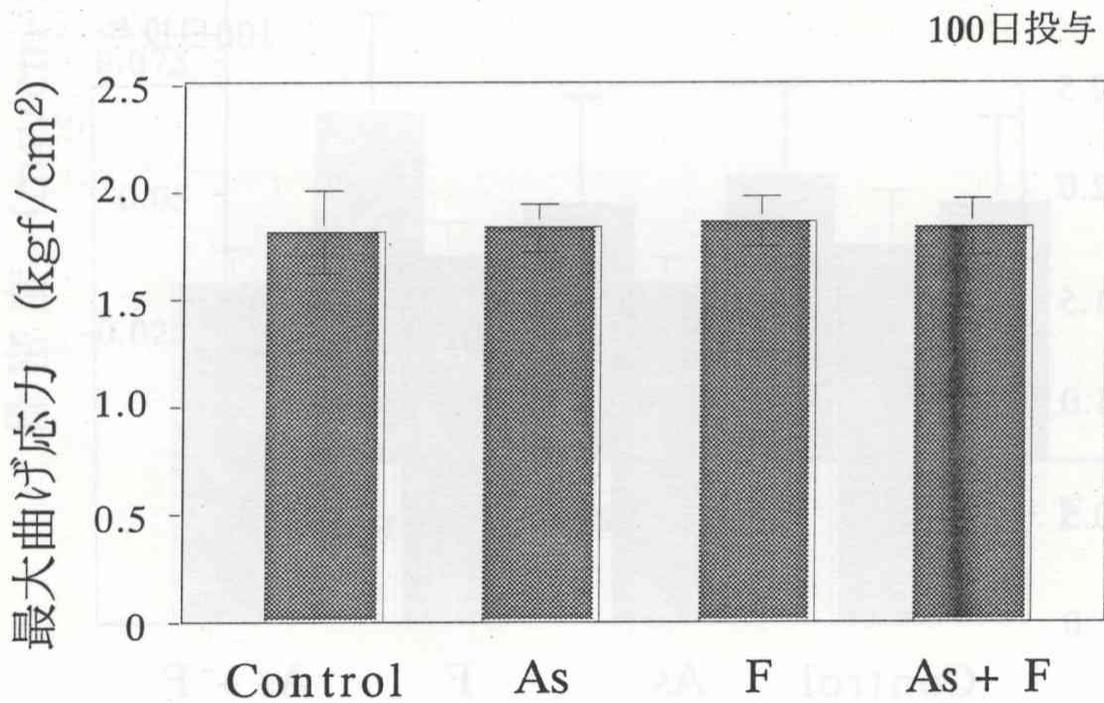
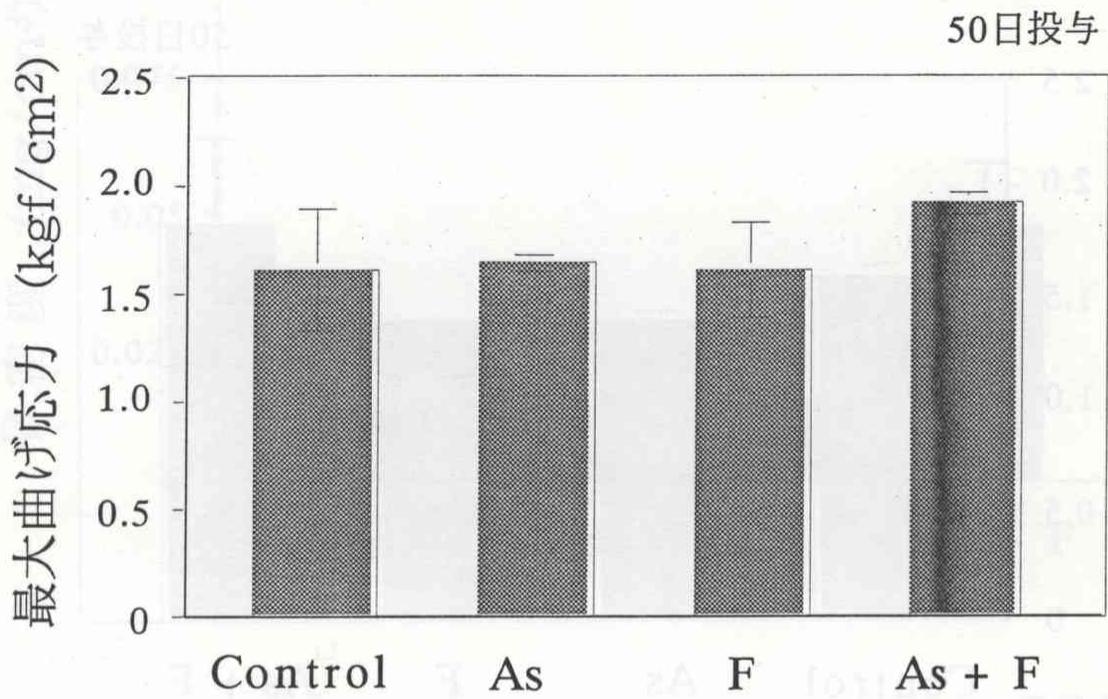


図12 雌性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の大腿骨最大曲げ応力

および砒素単独投与群で大きく、フッ素群との間には有意差が認められた。しかし100日曝露では対照群の断面積が50日に比して増大しているのに対して、各曝露群での断面積増大が小さかった。雄性の50日曝露では対照群に比して実験群で断面積が大きかったが、100日曝露では全ての群間で差が無くなった。

骨密度に関しては、50日曝露で雄性、雌性ともに砒素曝露群で対照群より高値を示したが、100日曝露では各群間に差がなかった(図13、14)。骨強度に関しては50日曝露で雄雌共に各群間に差がなかったが、100日曝露では雄性ではフッ素フッ素曝露群と砒素フッ素混合曝露群で低値、雌性ではフッ素単独曝露群で低値であった(図15、16)。

以上の結果からフッ素と砒素はそれぞれ濃度や曝露期間毎に結果が異なるものの、骨の発育、密度や強度に影響を及ぼすことがわかった。またその影響の現れ方に性差があることも明らかとなった。

血清中GM-CSF濃度について測定を行った。雄雌共に50日、100日曝露で各群間に一定の傾向は見られなかった(図17、18)。

## V. 終わりに

今回の動物実験だけでは砒素とフッ素の相互作用について明確な答えは得られなかったが、実際に砒素およびフッ素に同時に曝露する集団があり、その慢性砒素中毒の症状発現が砒素の濃度や曝露期間だけで説明できないことから、汚染物質についての生体影響を評価する際には複合して曝露される物質の相互作用についても考慮する必要があることが示された。

フッ素曝露による骨への影響はいくつかの報告例があるが、砒素による骨への影響を報告した例はない。今後、慢性砒素中毒発生地域において骨に関する健康調査も実施する必要があると思われる。

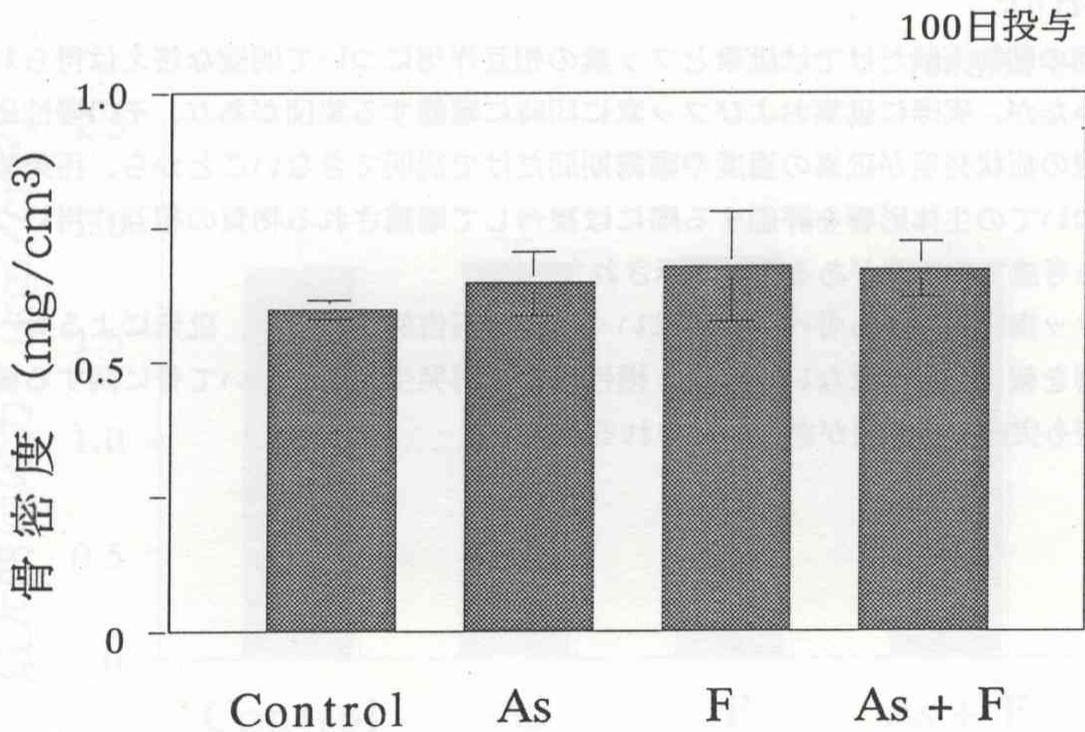
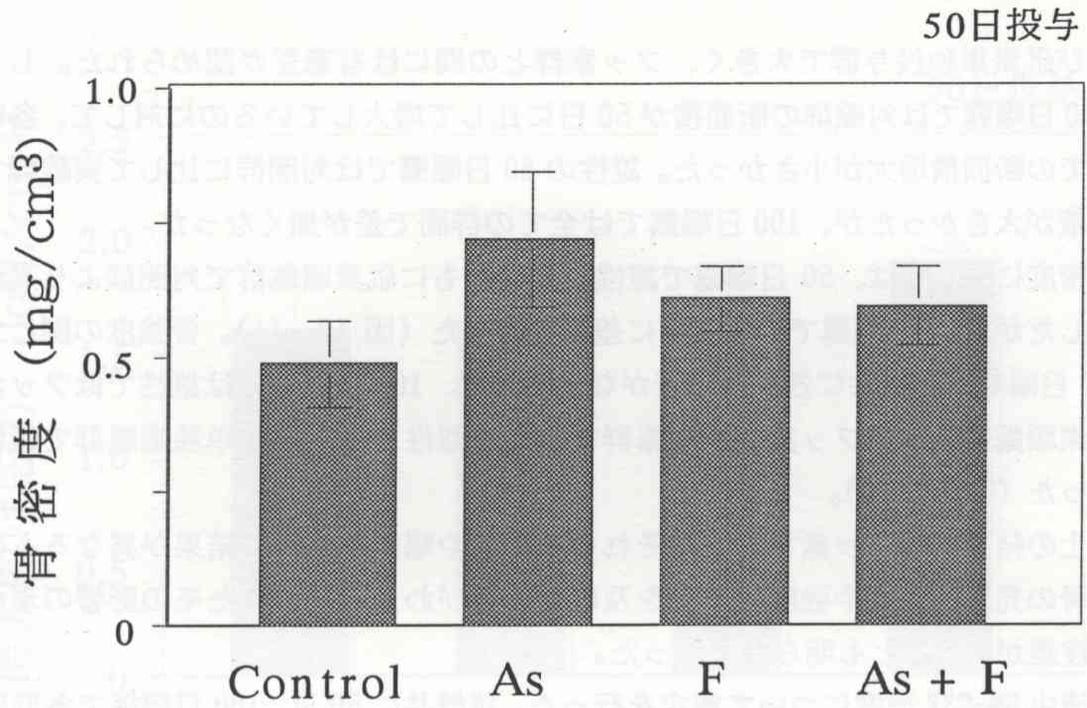


図13 雄性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の骨密度 (実験II)

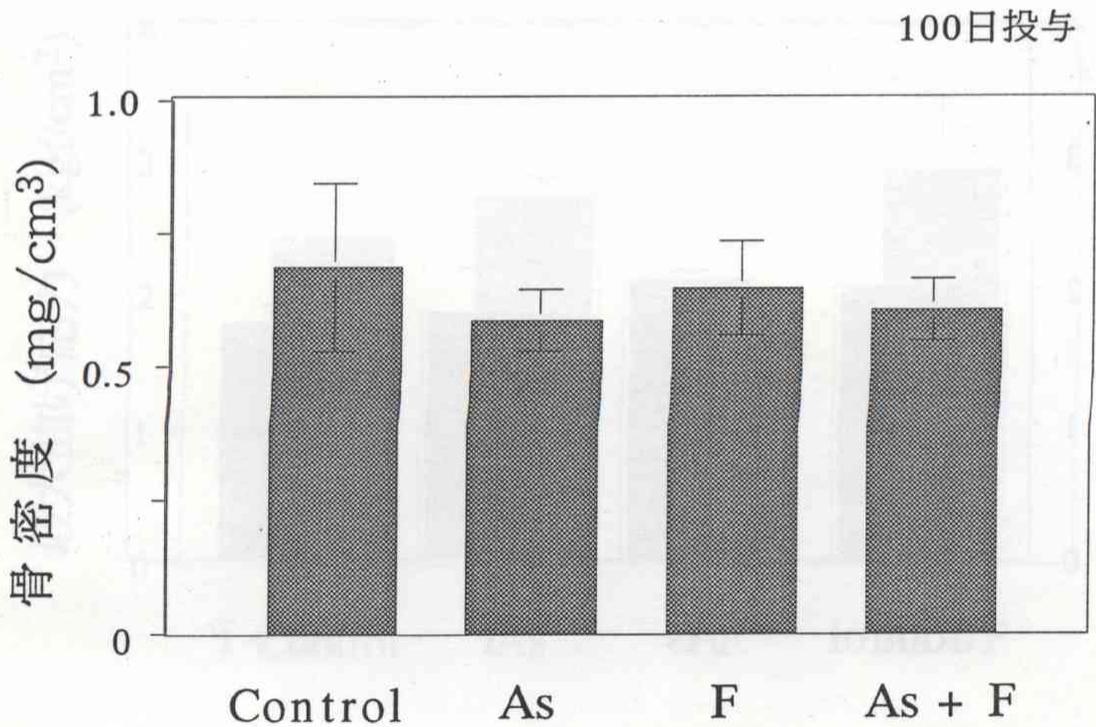
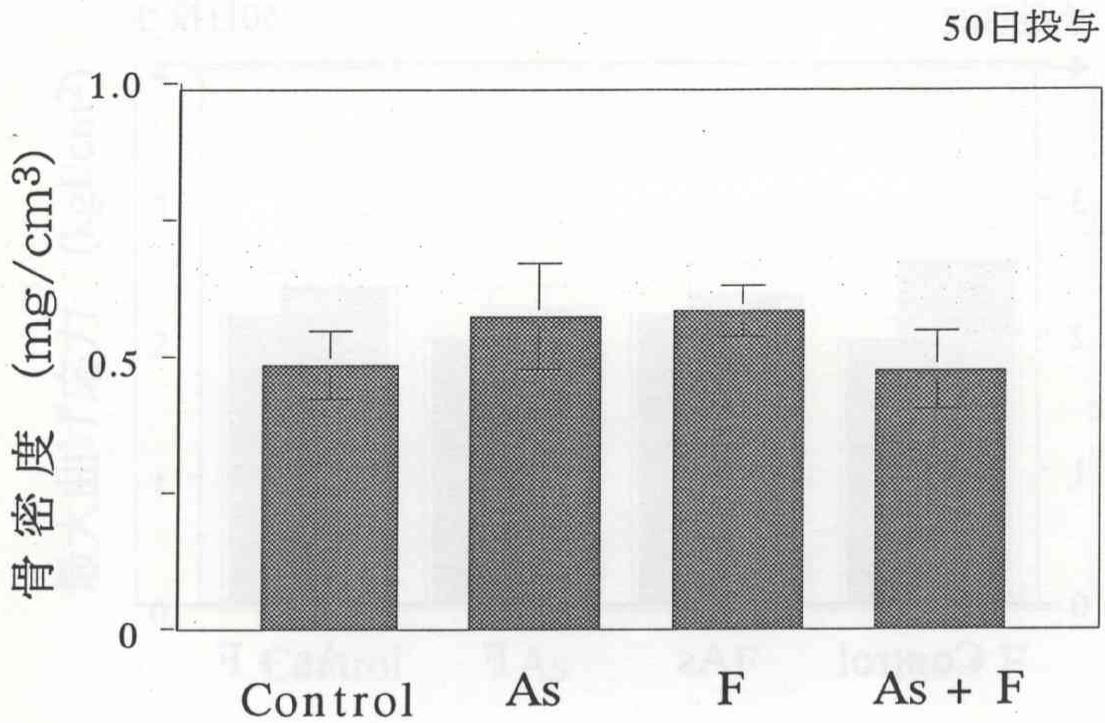


図14 雌性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の骨密度 (実験II)

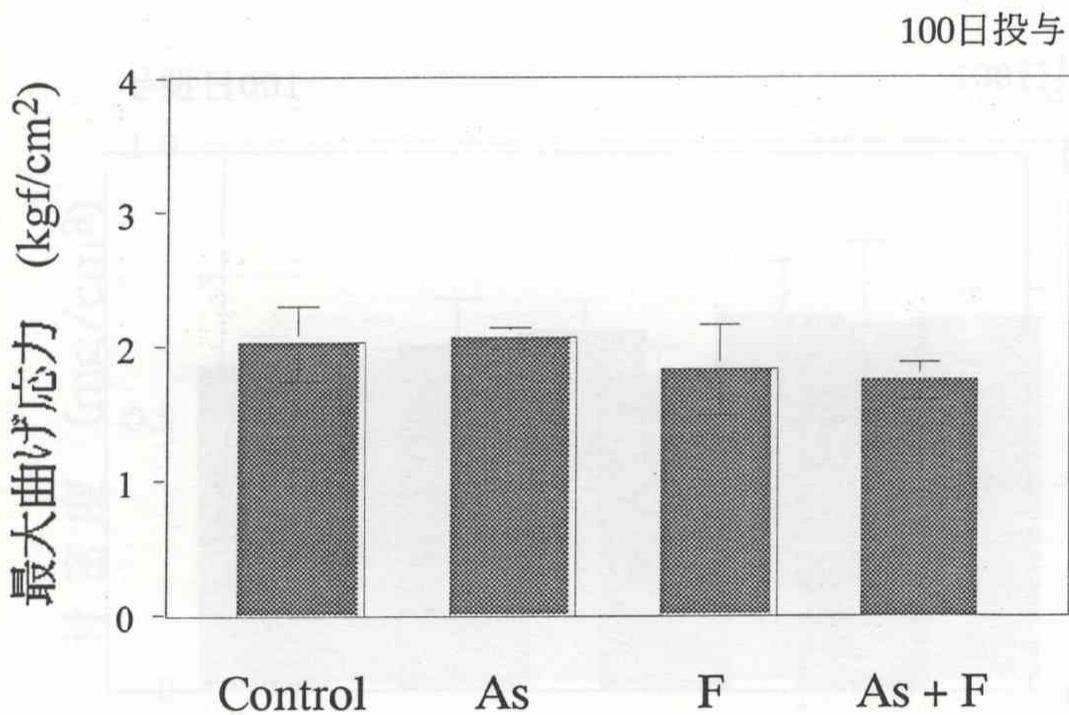
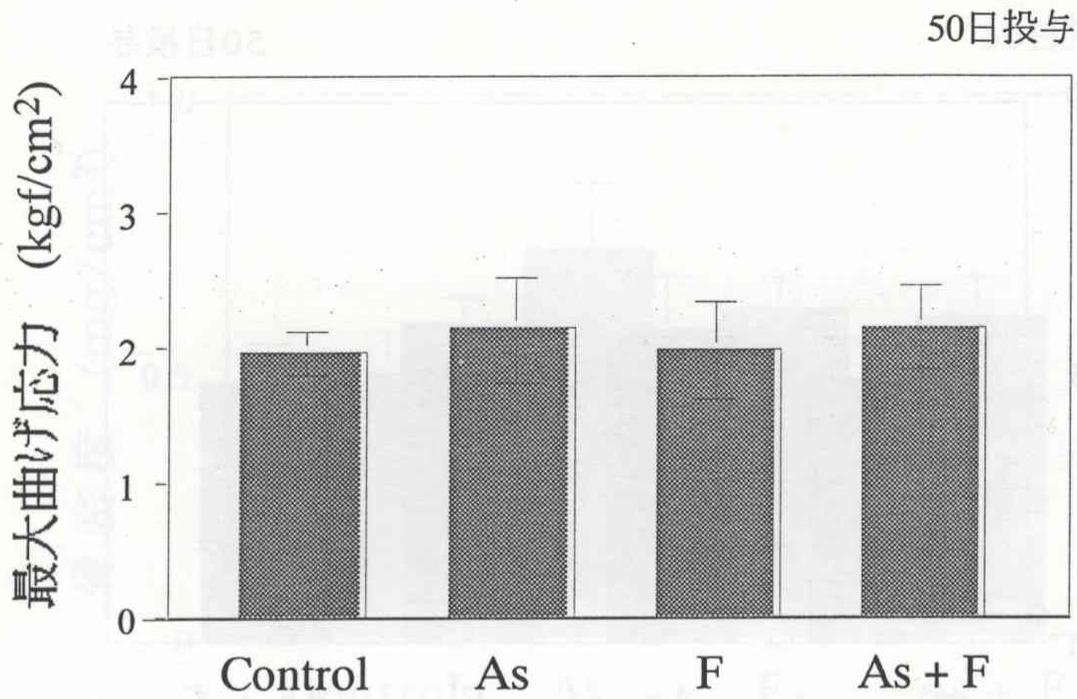


図15 雄性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の大腿骨最大曲げ応力（実験II）

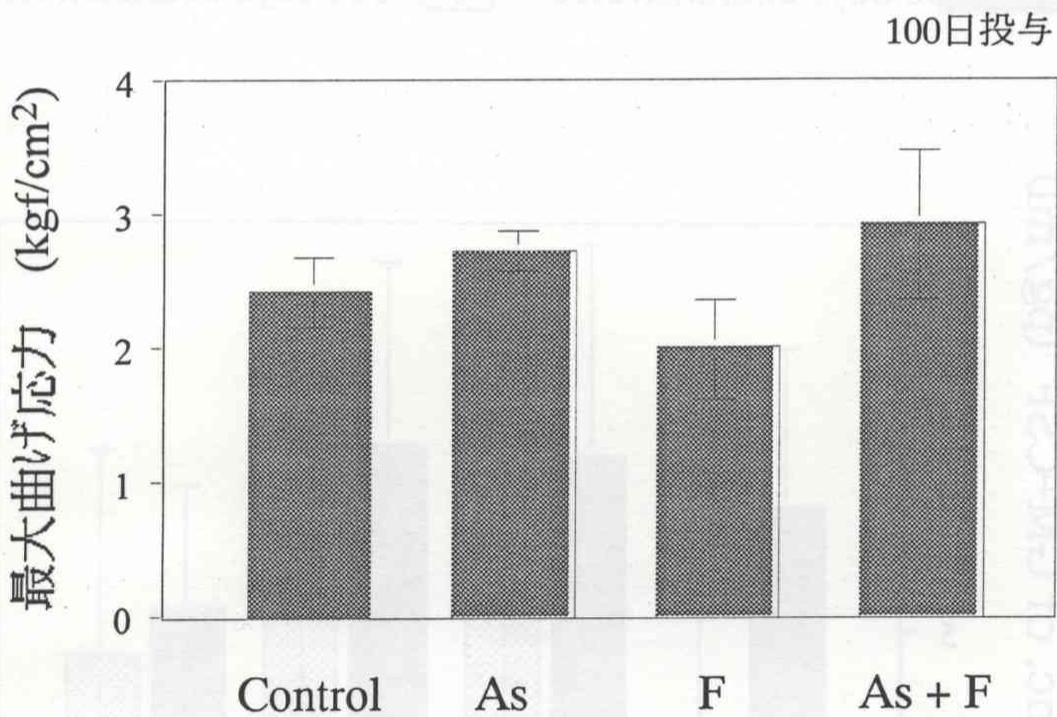
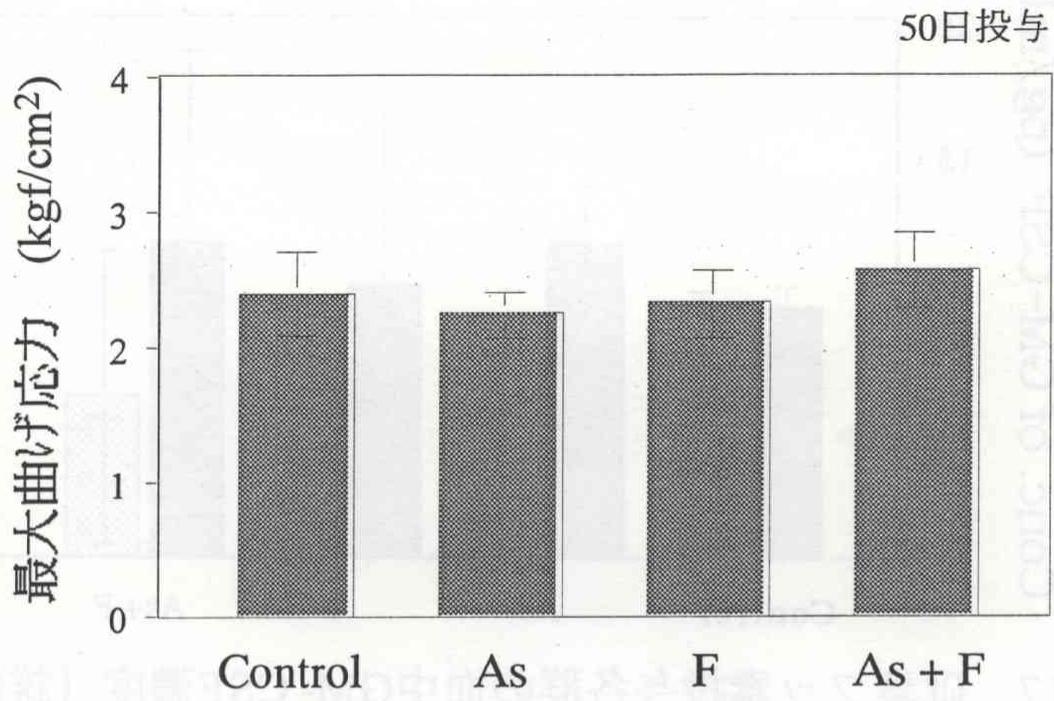


図16 雌性マウスにおける50日および100日の砒素およびフッ素投与各群の大腿骨最大曲げ応力 (実験II)

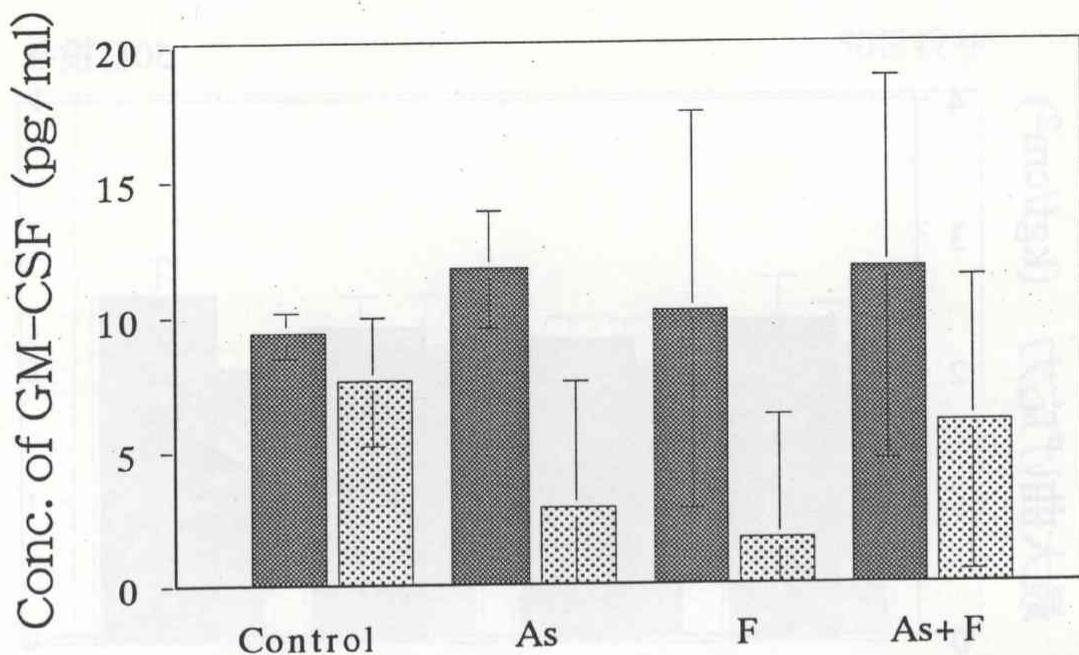


図17 砒素フッ素投与各群の血中GM-CSF濃度 (雄性)

■ : 50 days administrated    ▨ : 100 days administrated

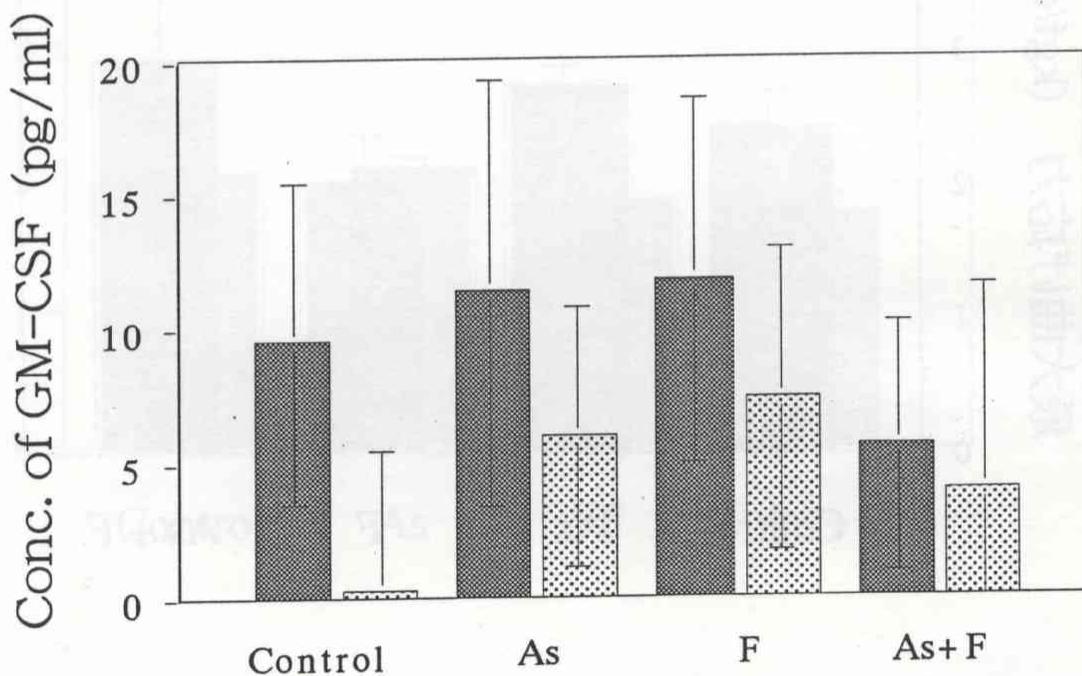


図18 砒素フッ素投与各群の血中GM-CSF濃度 (雌性)

■ : 50 days administrated    ▨ : 100 days administrated