

AMCoR

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

日本皮膚科学会雑誌 (2008.12) 118巻13号:2597～2599.

職業性皮膚障害
砒素による皮膚障害

吉田貴彦

砒素による皮膚障害

吉田貴彦、旭川医科大学健康科学講座

■ 砒素とは

砒素は、原子番号 33、原子量 74.9216、周期律 VB 族窒素属に属する金属であり、主な酸化は-3、プラス3、プラス5が知られる。元素としてはありふれたもので、天然では大部分が硫化物として存在し、銅、亜鉛、鉛、錫などの硫化物に不純物として混入している。極一部が、金属塩化合物、遊離単体として産出する。

毒性は古くから知られ毒殺に用いられた歴史がある。一方、治療薬物としても古く古代ギリシアで治療に用いた記録がある。不老長寿の秘薬として古代中国で用いられ、現代中国で雄黄が抗炎症、解毒の漢方薬となっている。近代医学ではホーレル水が 19 世紀から 20 世紀初めにかけて、乾癬、梅毒、リウマチ、癌など多岐にわたる疾患に用いられた他、1910 年に Ehrlich、秦によって世界初の合成化学療法剤アルスフェナミン (salvarsan) が開発され梅毒、原虫の治療に用いられた。また、歯髄失活剤として亜ヒ酸 pasta (ネアルセングラック) が代替品ホルムアルデヒドにかわるまで使われた。最近では、亜ヒ酸 0.1% 溶液が白血病治療薬として厚生省に承認 (2004 年) され、再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病 の適応である。

医薬外薬品としても広く使われ、白蟻駆除剤 (亜ヒ酸)、害獣駆除剤の猫いらず (亜ヒ酸)、農薬として砒酸鉛、芳香属砒素化合物などが用いられた。木材防腐剤 CCA は銅、クロム、砒素の混合水溶液で土台木や屋外の構造物の木材に浸潤させて用いられた。板ガラスなどの透明性を増すための泡消剤としての添加、P 型半導体の原料など身近に用いられている。

海産物は一般的に砒素含有量が高い。ヒジキ (ホンダワラ科) は砒素含量が高いうえに、急性毒性の強い無機砒素が多く大量摂取によって急性中毒が起こりうる。わかめ、昆布、海苔なども砒素含量が多いものの無機砒素は少なく毒性の低いアルセノシュガーが主で急性毒性は現れない。魚介類は体内で砒素を代謝するので有機砒素が主でトリメチル砒素 (TMA)、その酸化物 TMAO、糖類化合物のアルセノシュガー、アルセノベタインなど毒性の極めて低い形態であり毒性はない。火山性の温泉水は無機砒素が高濃度 (1~0.01mg/L 超まで) のものが多く、基本的に飲泉は避けるべきである。

■ 砒素への職業性曝露

職業性曝露の経路は砒素を含めて、経気道的なものが主であり、経消化管曝露は無視できる。一部、皮膚吸収される有害物質もあるが、砒素は温泉に浸かることを含めて吸収されないと考えられる。

現在の産業性砒素曝露は、不純物として含まれる鉱石の精錬時に発生するヒューム

曝露が多いと考えられる。他に、ガラス製造、半導体製造など粉体の砒素を原料とする場合、また粉体の反応副生成物が生ずる場合など粉塵曝露が起こりうる。ガス体砒素のアルシンは砒素に酸が反応して生ずる他、半導体産業で砒素原料として用いられ、ガス吸入曝露が起こりうる。

現代では作業環境改善が進み、砒素を含む粉塵やヒュームを吸入して典型的中毒を起こすことは急性も慢性も、一部の例外を除いて無いと考えられる。一部の例外とは毒性の極めて強いアルシン吸入による赤血球溶解とヘモグロビン血症による急性腎障害を主体とする急性毒性である。ただし、微量の砒素への慢性曝露があれば、慢性影響として肺癌の発生率が高まることが指摘されている。

過去の作業環境の悪い時代には、作業環境気中砒素濃度が高く肺胞からの吸収によって慢性砒素中毒が起こる場合があった。砒素の精錬として硫化砒素などを燃焼させヒュームとし炉の壁面に沈着した三酸化砒素（亜ヒ酸）粉体を製品として生産した際に作業者が職業性砒素曝露したほか、精錬所周辺住民も公害として曝露した時期があり、慢性砒素中毒が起こり皮膚症状などの典型的症状が見られた。我が国では土呂久鉦山が有名である。

今回、職業性皮膚障害について記述するが、上述のごとく職業性経気道曝露ではもはや皮膚症状を含む慢性砒素中毒が起こらないことから、現在、世界各国で天然に砒素汚染された井戸水を飲用して起こる数千万人規模の慢性砒素中毒を例として述べる。

■ 砒素による皮膚障害

○ 慢性皮膚障害

職業性砒素曝露の健康障害がアルシンを除き慢性的に発症することから、主に慢性症状について説明する。皮膚障害の詳細は、筆者が中国内モンゴル自治区、山西省などの農村部で井戸水の飲用によって起こった慢性砒素中毒のフィールド調査で得られた事例をもとに紹介する。そこでは先進国では見られなくなった典型的な砒素中毒が見られる。砒素中毒は吸収経路が異なるだけで全身障害としての症状・所見は何ら変わらない。ただし、経気道曝露では吸収経路の局所障害として肺癌発生率が高まる一方、経消化管曝露では肺癌発生率に影響が無いので注意を要する。吸収後の全身影響としての悪性腫瘍発生は両者とも同様である。

慢性砒素中毒は皮膚障害が最も特徴的で、色素異常、角化症、多発 Bowen 病、皮膚潰瘍（鼻中隔穿孔）が見られる。他には末梢神経障害、末梢循環障害、精神障害、貧血、皮膚癌、内臓腫瘍（肺癌、肝血管肉腫、膀胱癌、胃癌ほか）などがある。

・角化症

角化症は手掌および足底に生じ、両者に同時に有る場合が多い。初期・軽症例では針頭大の透明な皮内腫瘍として触れ、やがて表面に現れ中央はやや陥凹し鶏眼状となる。進行・重症例では孤立角化病変が多発、集簇し全体が厚みをます。こうした病変は手掌

では力が加わる部位に始まり全体に広がり、まれに手背に及ぶ。足底では荷重部に始まり足円蓋に及ぶ。角化症全体としてやや男性優位である。男性は手掌、女性は足底に症状が重い傾向があるが、筆者の経験例は農業従事者であり農作業による手の使用が影響した可能性がある。症状の程度・進行度は曝露指標（飲水中砒素濃度×年数）および高濃度曝露期間（0.05ppm 以上）と正相関するが発症しない者もあり、砒素代謝能力や栄養状態の違いによることが示唆されている。

- ・色素異常

色素異常は色素沈着と色素脱失が見られる。躯幹部、初期にはウエストなど擦過部に始まり、進行例では大腿部にまで及ぶ例もある。びまん性色素沈着・雨滴状色素脱失が特徴的である。日光被曝部位では色素脱失は不鮮明となる。男性に優位（特にびまん性色素沈着）である。症状の程度・進行度は、角化症同様に曝露指標、高度曝露期間と正相関があるが発症しない者もある。小児（およそ 20 歳以下）にも成人同様の部位に色素沈着が起こるが、白斑は目立たずアトピックスキン（鳥肌状）を呈し、進行例ではやや白色を呈する小丘疹が散在する例が見られる。地域差が認められ、軽度砒素汚染地域ではびまん性色素沈着が起こりにくい。

- ・皮膚悪性腫瘍

曝露開始後 30 から 50 年間ほど経て多発 Bowen 病が生じ、順次皮膚癌に進展する(写真)。多発性で躯幹部に多いが四肢や手背などにも起こる。日光被曝との関連は不明である。性差は無いが個体差があると考えられ、全ての者が発癌に至るわけではない。皮膚悪性腫瘍の発症時点では砒素曝露が無い例もあり、過去の砒素曝露のいかなるファクター（総曝露量、曝露期間、曝露濃度など）が発癌を規定するか明らかでない。

- ・その他

接触皮膚炎と思われる例が精錬所労働者に見られ、掻痒による掻破により耳介が変形した例がある。ただし、精錬所では硫酸ミストの濃度も高く、その影響も大きいと考えられる。鼻中隔穿孔は同部への砒素ヒュームの接触による刺激性の変化によるとされる。

- 急性皮膚障害

職業性砒素曝露（アルシン曝露を除く）では急性中毒は起こらないが、事件等の経消化管曝露の事例について述べる。単回あるいは短期間の砒素曝露による急性中毒症状は曝露からの時期によって異なる。急性期（早発）症状として嘔気、嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状が生じ、嘔気・嘔吐は高率で極早期に出現し下痢も早期に出現する。血管腔から組織間への水分移動にともなう浮腫、二次的な血圧低下や頰脈などの循環器症状、皮膚粘膜症状として結膜炎、流涙がある。亜急性期症状として、知覚障害が少数に比較的早期から見られ、皮膚症状として腋窩、頸部、側腹部など発汗部に一致する紅疹、丘疹、汗疱（一部集簇性）などの皮疹が生ずる。掻痒は無い。体内吸収された砒素が汗に分泌されての刺激作用と言われている。慢性期（晩発）症状と

して灼ける感覚と表現される異常感覚をもたらす左右対称性遠位優位末梢神経障害が見られる。また、皮膚付属器症状(爪)として、Mee' s line、Beau' s line、白斑などが見られる例がある。

■ 参考文献

- 1) 吉田貴彦、山内博 細菌の中国における砒素中毒について Biomed. Trace Elements 11:45-53、2000
- 2) GF. Sun Arsenic contamination and arsenicosis in China. Toxicol. Appl. Pharmacol. 198:268-71, 2004
- 3) T. Yoshida, H. Yamauchi and GF. Sun. Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships. Toxicol. Appl. Pharmacol. 198:43-252, 2004
- 4) 藤本亘、吉田貴彦、山内博、孫貴範 中国モンゴル自治区における慢性砒素中毒のフィールド調査 日本皮膚科学会雑誌 116:2242-2245、2006
- 5) 藤本亘、吉田貴彦. 皮膚科診療プラクティス 20 巻 Environmental Dermatology 環境・職業からみた皮膚疾患 pp. 184-189 III. 化学物質環境と皮膚病 3. 砒素皮膚病 文光堂、2007

多発 Bowen 病と皮膚癌 砒素精錬工程で粉体砒素曝露し 40 年ほど経過した例

