

飲用井戸水のジフェニルアルシン酸曝露後の自覚症状と流産

オガタ 緒方 剛*
 ツヨシ 中村 好一^{2*}
 ナカムラ 中村 好一^{2*}
 ヨシカズ エンドウ 圓藤 吟史^{3*}
 ハヤシ 林 朝茂^{3*}
 トモシゲ ホンダ ヤスシ 靖^{4*}
 ホンダ ヤスシ 靖^{4*}

目的 2003年に茨城県神栖町で井戸水の飲用による神経系健康被害が見つかった。これは、ジフェニルアルシン酸で汚染された水による集団中毒として初めて経験する例である。その後、より低い濃度の井戸水を飲用した同町民も確認された。本研究は曝露住民の神経系およびその他の自覚症状と流産・死産の状況を検討した。

方法 2004年に町内に居住する10～65歳の住民のうち、ヒ素換算値2,262 $\mu\text{g/L}$ のジフェニルアルシン酸を含む井戸水を飲用した高濃度曝露住民20人、2-230 $\mu\text{g/L}$ (平均85 $\mu\text{g/L}$)の井戸水を飲用して毛髪または爪からジフェニルアルシン酸の検出された中低濃度曝露住民67人、および後者住民の性・年齢をマッチした非曝露住民134人を対象とし、自覚症状、妊娠および自然流産について質問紙法で面接調査した。年齢で層別化して症状を比較した。

結果 神経系自覚症状の「目眩」、「立ちくらみ・ふらつき」、「手足がビリビリ・ジンジン」、「文字が書きにくい」、「物が二重に見える」の出現割合、および神経系以外の自覚症状の「不眠」、「憂うつ」、「頭痛」、「皮膚が痒い」、「体重変化」、「下痢」、「咳」、「息苦しい」の出現割合は中低濃度曝露住民で非曝露住民に比べて有意に高かった。高濃度曝露住民でも高い傾向がみられた。1999～2003年に非曝露住民では妊娠が15回あり自然流産はなかったが、妊娠中に井戸水を飲用した中低濃度曝露住民では5回の妊娠で自然流産が3回あった。この自然流産は2001年以後であり、そのうち2人が飲用中止後に再度妊娠し出産した。

結論 ジフェニルアルシン酸の曝露住民は、非曝露住民よりも神経系およびその他自覚症状の出現割合が有意に高かった。また、中低濃度曝露住民で自然流産がみられた。

Key words : ジフェニルアルシン酸, 井戸水, 慢性中毒, 神経学的症状, 流産, ヒ素

日本公衆衛生雑誌 2014; 61(9): 556-564. doi:10.11236/jph.61.9_556

I 緒 言

2003年に茨城県神栖町（現神栖市）において、ヒ素に汚染された井戸水を飲用したことによる健康被害の集団発生が明らかになった。

同年3月17日に、病院の臨床医から潮来保健所に対し、「住民3人が続けて同じような症状を呈しており、原因として飲料水の水質汚染が可能性として考えられるので、水質検査をお願いしたい。」との依頼があった¹⁾。保健所で調査したところ、患者の居住する戸建て集合住宅には他にも同様の症状を有

する居住者がいた。これらの者が共同して使用する飲用井戸水を採取して県衛生研究所で検査し、3月20日に高濃度のヒ素が検出された。保健所はただちに周辺井戸水について飲用自粛を指導するとともに、3月21日より半径500 m以内の井戸水のヒ素検査を開始した²⁾。(Figure 1)

茨城県では原因究明と対策のために、専門家による委員会を設置したが、4月1日の会議では、患者の自覚症状は典型的な無機ヒ素中毒とは異なることが指摘された。そこで潮来保健所では、患者の病像把握と原因究明のために、4月9日から当該集合住宅居住者および周辺住民に対し水飲用と健康に関する調査を行った。その結果、当該集合住宅に居住歴と井戸水の飲用歴がある被害患者の症状は2000年ごろから始まっており、また11世帯のうち5世帯において「犬が死亡した。」「植物が枯れた。」などの動植物の異変が報告された¹⁾。井戸水の飲用の開始・

* 茨城県筑西保健所（茨城県潮来保健所2003-2005年）

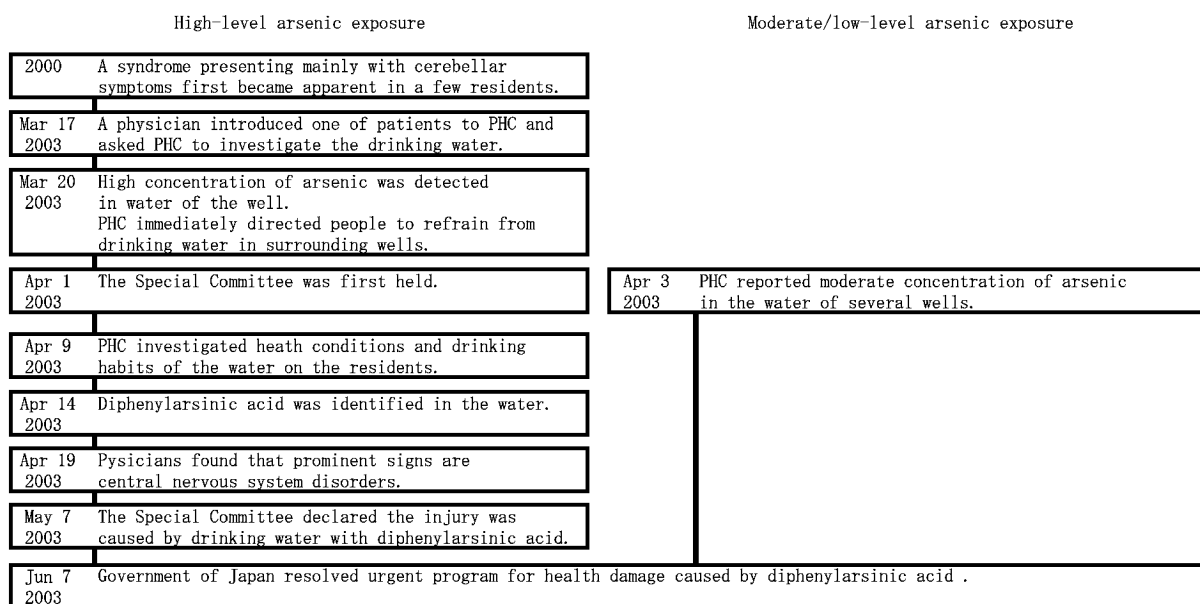
^{2*} 自治医科大学公衆衛生学教室

^{3*} 大阪市立大学産業医学・都市環境医学分野

^{4*} 筑波大学人間総合科学研究科

責任著者連絡先: 〒308-0021 茨城県筑西市甲114
 茨城県筑西保健所 緒方 剛

Figure 1 The flowchart of the course on recognition of health damage caused by drinking well water with diphenylarsinic acid



PHC: Itako Public Health Center

中止と症状の増悪・改善には比較的短期間における密接な関係が認められた。また4月14日に、井戸水からジフェニルアルシン酸（DPAA: Diphenylarsinic Acid）が4.7~7.4 mg/L（ヒ素換算値1.3~2.1 mg/L）の濃度で検出され、患者の尿からもジフェニルアルシン酸が検出された。4月19日に専門医が行った診察では、被害患者は中枢神経症状を主な症状としていた³⁾。

以上より、5月7日に開催された専門家の委員会は、健康被害は井戸水飲用で引き起こされ、ジフェニルアルシン酸が原因物質であると判断し、公表した^{1,2)}。小児では発達障害が認められた⁴⁾。患者は原因不明の健康障害にそれまでに長期間苦しむとともに、苦しみを訴えても取り上げなかった過去の行政の対応に不満を持ち、政府による救済を望んでいた。

一方、潮来保健所は4月3日に、集合住宅から西方約1 kmの地域においても、住民の以前の自主検査において比較的高濃度のヒ素が検出されている飲用井戸が複数あることを見出した。これらの井戸水を飲用した住民に症状の集積は明らかでなかった¹⁾。茨城県は水質検査の対象となる飲用井戸を順次拡大し、最終的に神栖町のすべての飲用井戸水を対象としてヒ素検査を行い、2005年10月までに625の井戸水から基準値を超えるヒ素を検出した⁵⁾。その上で、国立環境研究所の協力を得て、これらの井戸水中のジフェニルアルシン酸をヒ素換算1 μg/Lのオーダーの検出限界で測定した⁶⁾。その結果、

2005年までに24の飲用井戸水から、最初の集合住宅の井戸水より低い中低濃度のジフェニルアルシン酸が検出されている。

国は2004年6月4日に、ジフェニルアルシン酸の曝露が確認された住民に対し、医療費などの費用を支給することとした⁷⁾。茨城県は制度の対象住民を特定するため、ジフェニルアルシン酸に汚染された井戸水を飲用し、かつ毛髪または爪からジフェニルアルシン酸が検出⁶⁾された住民に対して、医療手帳を交付した。2004年12月までに、当該集合住宅に居住歴があり最も高濃度のジフェニルアルシン酸の入った井戸水を飲用した住民30人、中低濃度のジフェニルアルシン酸を含む井戸水を飲用した住民105人、合せて128人に医療手帳が交付されている⁸⁾。

これはジフェニルアルシン酸で汚染された水による集団中毒として初めて経験する例であり、高濃度に曝露された住民の中枢神経症状は明らかにされたが^{1,3)}、それ以外の人体への影響は明らかになっていない。高濃度に汚染された井戸水を飲用した住民から潮来保健所が聞き取りをしたところ、多彩な自覚症状を訴える者がいた¹⁾。一方、それ以外の中低濃度の井戸水を飲用した住民においては、著しい症状の集積は一見認められなかったが、女性では自然流産を経験した者がいた。

本研究の目的は、第一に中低濃度のジフェニルアルシン酸に曝露された住民の神経系の自覚症状について調査し、第二に高濃度および中低濃度のジフェ

ニルアルシン酸に曝露された住民の神経系以外の消化器系、呼吸器系などの自覚症状および流産・死産の状況について調査し、これらを記述するものである。

II 研究方法

1. 調査対象

対象は、2004年12月現在神栖町に居住する10歳から65歳までの住民である。

このうち、高濃度曝露住民は、最初に患者が発見された集合住宅への居住歴があり、最も高い濃度（ヒ素換算 2,262 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）のジフェニルアルシン酸を含む井戸水を飲用していた10歳から65歳までの住民23人（男9人、女14人）である。

中低濃度曝露住民は、上記高濃度曝露住民以外で、ジフェニルアルシン酸を含む井戸水を飲用し、かつ毛髪または爪からジフェニルアルシン酸が検出されたとして、平成16年12月現在で環境省より医療手帳が交付された10歳から64歳までの住民76人（男41人、女35人）である。飲用した井戸水の医療手帳申請時のジフェニルアルシン酸濃度は、ヒ素換算で 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ –230 $\mu\text{g}/\text{L}$ （平均 85 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）であった。

非曝露住民は、上水道普及率の高い地区より抽選により選定された9地区において、汚染が明らかとなる以前の2002年12月以前から神栖町に居住しており、かつ水道水を飲用している137世帯より選定した。これらの世帯において、中低濃度曝露住民1人に対して同性で年齢差が3歳以内の住民から年齢差がなるべく少なくなるよう抽出した2人を調査対象とした。

2. 調査方法

潮来保健所の保健師が、質問紙による面接調査を、2004年12月から2005年2月に実施した。中低濃度曝露住民については、医療手帳申請時に潮来保健所が採取した飲用井戸水中における、国立環境研究所で測定されたジフェニルアルシン酸濃度を¹⁾、申請受付窓口である潮来保健所の資料より転記した。

別途、中低濃度曝露者については、2002年度の老人保健法に基づく基本健康診査の結果を神栖町の行政資料より確認した。

3. 調査項目

基礎データとして、居住期間、水道水・井戸水の使用状況、既往歴等を質問した。また、1999年以降の「立ちくらみ・ふらつき」、「文字が書きにくい」などの神経系の症状、「頭痛」、「憂うつ」などの全身症状、「悪心・おう吐」、「腹痛」、「下痢」などの消化器系の症状、「せき」、「痰」、「息苦しい」などの呼吸器系の症状などの自覚症状の有無を質問し

た。女性の対象については、「妊娠歴」、「出産歴」、「流産・死産の有無」なども併せて質問した。

4. 分析方法

中低濃度曝露住民における神経系の自覚症状の出現割合を、非曝露住民と比較した。高濃度曝露住民、中低濃度曝露住民、非曝露住民における神経系以外の自覚症状の出現割合について、比較して記述した。中低濃度曝露住民と非曝露住民における症状などの出現割合について、対象を年齢10歳から39歳と40歳から65歳の2群に層別化して、コ克蘭・マンテル・ヘンツェル検定を行った。統計ソフトとしてSPSSを用いた。高濃度曝露住民については、対象数が少ないため、検定は行わなかった。

ヒ素が検出された井戸水を妊娠中に飲用した住民と非曝露住民について、1999年から2003年の間の妊娠および自然流産の数を比較した。中低濃度のヒ素が検出された井戸水を妊娠中に飲用した住民について、1994年以後の妊娠した暦年別の妊娠数および自然流産数を記述した。2000年以降に自然流産した住民の妊娠・流産および自覚症状について記述した。

中低濃度曝露者については、事件発覚前である2002年度の老人保健事業の基本健康診査結果の自覚症状より、研究結果のバイアスの有無を検討した。

5. 倫理的事項

住民に対して、調査の目的・方法と併せて、調査の協力については本人の自由意思に委ねられること、調査に協力しなくても不利益にならないこと等を文書で説明し、文書で同意の得られた者のみを調査対象者とした。また、統計処理時には、個人が特定されるような項目を削除し、処理を行った。

本研究は2004年11月17日の茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

III 研究結果

1. 回答状況

高濃度曝露住民については、男7人、女13人、計20人（回答率87%）より回答が得られた。中低濃度曝露住民については、男40人、女32人、計72人（回答率90%）より回答が得られた。中低濃度曝露住民のうち男の若年者4人と高齢者1人において、比較対照となる非曝露住民が得られなかったため、分析対象から除外した。対象は、中低濃度曝露住民は67人（男35人、女32人）、非曝露住民は134人（男70人、女64人）である（Table 1）。汚染された井戸水の飲用期間は、高濃度曝露住民では最も短い者で12か月であり、中低濃度曝露住民では最も短い者で8か月であった。

2. 住民の神経系自覚症状

神経系自覚症状が「ある」と回答した人数、割合、および中低濃度曝露住民と非曝露住民の間における検定結果を Table 2 に示す。出現割合は、「めまい」、「立ちくらみ・ふらつき」、「手（足）がビリビリ・ジンジン」、「文字が書きにくい」、「物が二重に見える」という項目において、中低濃度曝露住民で非曝露住民に比べて有意に高かった。これらの項目

Table 1 Demographics of subjects

Sex	Age (Year)	Degree of Diphenylarsinic Acid Exposure			
		High-level exposure	Moderate/low-level exposure		No exposure
		n = 20	Answered n = 72	Analysed n = 67	n = 134
Male	10-19	2	8	5	11
	20-29	0	6	5	12
	30-39	2	7	7	11
	40-49	1	4	4	10
	50-59	2	10	10	18
	60-65	0	5	4	8
	Total	7	40	35	70
Female	10-19	5	3	3	7
	20-29	3	6	6	9
	30-39	1	5	5	13
	40-49	3	6	6	10
	50-59	1	9	9	20
	60-65	0	3	3	5
	Total	13	32	32	64

Table 2 Neurological subjective symptoms by the degree of diphenylarsinic acid exposure

Subjective symptoms	Degree of Diphenylarsinic Acid Exposure				Significance	High-level exposure n = 20	
	Moderate/low-level exposure n = 67		No exposure n = 134				
Dizziness	11	16%	7	5%	**	8	40%
Unsteadiness	11	16%	9	7%	*	13	65%
Tumbling	1	1%	0	0%		8	40%
Standing disorder	0	0%	1	1%		5	25%
Gait disturbance	1	1%	1	1%		9	45%
Speech disturbance	3	4%	2	1%		8	40%
Tremor	3	4%	0	0%		12	60%
Dysesthesia	10	15%	2	1%	**	5	25%
Weakness	2	3%	2	1%		9	45%
Hypoesthesia	1	1%	0	0%		4	20%
Grasp disturbance	2	3%	1	1%		8	40%
Writing disturbance	5	7%	1	1%	**	9	45%
Cramp	1	1%	0	0%		4	20%
Diplopia	8	12%	2	1%	**	8	40%

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;

P -value for the difference between moderate/low-level exposure and no exposure subjects based on Cochran-Mantel-Haenszel test

はいずれも、高濃度曝露住民においても高かった。

3. 住民の神経系以外の自覚症状

神経系以外の自覚症状が「ある」と回答した人数、割合、および中低濃度曝露住民と非曝露住民の間における検定結果を Table 3 に示す。出現割合は「不眠」、「憂うつ」、「頭痛」、「皮膚がかゆい」、「体重変化」、「下痢」、「咳」、「息が苦しい」の項目において、中低濃度曝露住民で非曝露住民に比べて有意に高かった。これらの項目は、高濃度曝露住民でも高い傾向がみられた。

中低濃度曝露住民のうち、2004年度の老人保健事業の健康診査を受診している者は、6人であった。健診では「胸が痛い、しめつけられる等の症状がある」、「坂道や階段を昇るときの動悸や息切れがある」など9項目の自覚症状を尋ねているが、6人全員本調査と矛盾する結果はみられなかった。

4. 自然流産

1999年から2003年の間における妊娠は、中低濃度曝露住民では8回あった。うち妊娠中に井戸水を飲用したのは5回あり、このうち3回は自然流産であった。同時期における非曝露住民の妊娠は15回あり、うち1回は人工妊娠中絶、14回は出産で、自然流産はなかった。同時期の高濃度曝露住民の妊娠は1回のみであるが、妊娠中に井戸水を飲用していなかった。

中低濃度のヒ素が検出された井戸水を妊娠中に飲用した住民について、1994年から2003年における妊

Table 3 Subjective symptoms other than neurological system by the degree of diphenylarsinic acid exposure

Subjective symptoms other than neurological system	Degree of Diphenylarsinic Acid Exposure				Significance	High-level exposure n=20	
	Moderate/low-level exposure n=67		No exposure n=134				
Amnesia	16	24%	12	9%		9	45%
Insomnia	16	24%	3	2%	**	6	30%
Melancholy	14	21%	6	4%	**	7	35%
Mild fever	3	4%	1	1%		8	40%
Headache	13	19%	8	6%	**	11	55%
Pain	4	6%	11	8%		4	20%
Itchiness	14	21%	7	5%	**	12	60%
Fatigue	6	9%	8	6%		10	50%
Weight change	21	31%	12	9%	**	10	50%
Nausea/vomiting	4	6%	2	1%		6	30%
Abdominal pain	3	4%	4	3%		8	40%
Anorexia	5	7%	13	10%		2	10%
Diarrhea	12	18%	5	4%	**	8	40%
Constipation	7	10%	6	4%		3	15%
Abdominal distention	7	10%	1	1%		4	20%
Nasal discharge	10	15%	9	7%		3	15%
Cough	11	16%	5	4%	**	10	50%
Sputa	9	13%	9	7%		7	35%
Dyspnea	8	12%	2	1%	**	7	35%
Palpitation	8	12%	7	5%		6	30%
Edema	1	1%	4	3%		4	20%
Wart	3	4%	4	3%		3	15%
Redness	3	4%	4	3%		2	10%
Rash	6	9%	6	4%		6	30%
Loss or excessive growth of hair	5	7%	3	2%		9	45%

** $P < 0.01$; P -value for the difference between moderate/low-level exposure and no exposure subjects based on Cochran-Mantel-Haenszel test**Table 4** Number of pregnancy and miscarriage by the year of pregnancy for pregnant women drinking well water with moderate to low concentration of diphenylarsinic acid during pregnancy

Year of pregnancy	Number of pregnancy		
	Delivery	Miscarriage	Total
1994	3	0	3
1995	0	0	0
1996	1	0	1
1997	1	0	1
1998	2	1	3
1999	1	0	1
2000	1	0	1
2001	0	1	1
2002	0	1	1
2003	0	1	1

娠した年次別の妊娠数および自然流産数を、Table 4に示す。自然流産は、ジフェニルアルシン酸曝露による症状を訴える住民が多くなった2001年以後に主にみられた。2001年以降に自然流産した3人について、井戸水中ヒ素濃度は101-215 $\mu\text{g/L}$ 、流産時の妊娠週数は16週から24週であり、自覚症状として「体重変化」、「便秘」、「息が苦しい」、「発疹」などがみられた (Table 5)。なお、2002年に流産した住民および2003年に流産した住民は、それぞれ汚染井戸水の飲用中止後に再度妊娠し、2004年に出産している。

IV 考 察

筆者らは本事例を、ジフェニルアルシン酸で汚染された井戸水により初めて経験する集団中毒例として報告した^{1,3)}。高濃度に曝露された住民の中枢神経症状は明らかにされたが、それ以外の人体への影

Table 5 Miscarriages after mother drinking well water with diphenylarsinic acid (2001–2003)

Year of pregnancy	Mother's age at pregnancy	Subjective symptoms	Pregnant status	Week of pregnancy at stillbirth	Condition at stillbirth	Period of drinking well water	Diphenylarsinic acid concentration in well water (ngAs/mL)
2001	22	itchiness, diarrhea, constipation, rash	normal	24	3 hours after sudden abdominal pain and premature delivery	1990–2003	130
2002	21	headache, weight change, constipation, dyspnea	normal	16–18	found dead at examination	2001–2003	101
2003	33	amnesia, insomnia, melancholy, dyspnea, weight change, rash	threatened abortion	19	irregular bleeding	1970–2003	215

響は明らかになっていない。

中低濃度曝露住民の神経系の自覚症状については、「立ちくらみ・ふらつき」、「文字が書きにくい」、「物が二重に見える」などの項目において、非曝露住民よりも出現割合が有意に高かった。高濃度曝露住民の神経症状は明らかであるが、同様の健康影響が中低濃度曝露住民の一部に及んでいる可能性について、慎重な観察とケアが必要である。ジフェニルアルシン酸による中枢神経症状の中核は小脳性運動失調に関連する症状であるが、中馬越らは曝露した被害者で異常眼球運動がみられ、自覚症状の継続と関連している可能性を報告した⁹⁾。ジフェニルアルシン酸摂取による小脳症状発現に関連して、加藤らはマウスへの経口摂取によってプルキンエ細胞の酸化、ニトロソ化ストレスが誘発されることを報告し¹⁰⁾、根岸らはラットの培養小脳星状細胞が酸化ストレスによって神経・血管作動性ペプチドを分泌する可能性を報告している¹¹⁾。

中低濃度曝露住民のその他の自覚症状については、「頭痛」、「皮膚がかゆい」、「体重変化」、「下痢」、「咳」、「息が苦しい」などの項目において、非曝露住民に対して出現割合が有意に高かった。これらの項目は高濃度曝露住民においても高い傾向にあることから、ジフェニルアルシン酸の神経系以外への影響についても、究明が望まれる。ラットなどへのジフェニルアルシン酸の経口投与では、肝臓および胆道系障害を示唆する数値の上昇、肝臓組織の変性がみられ¹²⁾、また赤血球数やヘモグロビン濃度の低下などの貧血傾向がみられた¹³⁾。一方、無機ヒ素化合物による中毒症状においては、頭痛、呼吸困難、皮膚症状、下痢などが認められ、対象住民の自覚症状と類似している。申請事務の窓口行政機関である潮来保健所より測定機関である国立環境研究所に問い合わせたところ、対象となる曝露住民の飲用した井戸水のヒ素の大半はジフェニルアルシン酸と考えられるが、無機ヒ素は測定していないということであ

った。

曝露住民においては「不眠」、「憂うつ」などの項目においても高いが、汚染による心理的影響の可能性もあり、精神的支援を継続して実施していくことが重要であると考えられる。

非曝露住民において自然流産はみられなかったのに対し、中低濃度曝露住民においては主に2001年以後に自然流産が出現し、また自然流産した住民には自覚症状もみられた。流産した住民の一部は、井戸水飲用中止後に再度妊娠し、出産している。妊娠期のラットにジフェニルアルシン酸を投与した試験では、初期胚発生への影響として黄体数、着床数および生存胚数の低下、早期死亡胚数、着床前後ならびに総胚死亡率の増加が認められ、原因として雌雄の状態悪化に伴う変化と雌雄生殖器への影響により生じた変化の可能性が考えられた¹²⁾。ただし、自然流産した住民にみられた症状は一部であること、また種差を考慮する必要があることから、ジフェニルアルシン酸のヒトの妊娠への影響について、引き続き慎重な研究が必要と思われる。

なお、ジフェニルアルシン酸による小児発達障害については、筆者らは、高濃度のジフェニルアルシン酸に曝露された小児で精神障害、運動発達障害の発達障害が認められたことを報告した^{4,14)}。宮川らは、マウスにジフェニルアルシン酸を投与することにより起こる運動障害は、成体マウスにおいては可逆的であるが、新生児期マウスでは不可逆的であることを報告した¹⁵⁾。根岸らは、12週齢のラットがジフェニルアルシン酸に曝露することにより、学習障害が起こるとともに、小脳のグルタミン濃度が減少してグルタミン作動系が障害される可能性があることを示した¹⁶⁾。

一方、近年アジア諸国においても、飲用水中のヒ素による流産などの産科的有害事象が問題となっている。バングラディッシュにおいて、Rahmanらは前向き調査でヒ素が50 µg/L未満の井戸水を飲用した

妊婦に比べて50 µg/L以上の井戸水飲用で胎児死亡が有意に増加することを示し¹⁷⁾, Cherryらは井戸水中ヒ素が平均10 µg/L未満の地域に比べて平均50 µg/L以上の地域では死産が有意に増加することを報告した¹⁸⁾。インドの西ベンガル地方において, Senらは井戸水中ヒ素が0.01 mg/L未満の対照地区に比べて0.01 mg/L以上の地区では死産または流産が有意に多いことを報告した¹⁹⁾。Heらはマウスで, ヒ素が胎盤の血管形成を阻害することによって自然流産する可能性を示した²⁰⁾。本研究では流産した妊婦の飲用した井戸水中のジフェニルアルシン酸のヒ素濃度は100 µg/Lを超えていたが, 自然界の井戸水中のヒ素は主に無機ヒ素であることから, 両者の流産に対する機序に共通点があるかどうかの究明は, 今後国際保健の観点からも有意義である。

本調査は次のような限界がある。調査は飲用井戸水汚染が発覚し健康被害に関する対策, 報道などがなされた後に自覚症状を尋ねるものであり, 情報のバイアスが生じている可能性がある。事件発覚前である2002年度の老人保健事業の健康診査結果の自覚症状より, 研究結果のバイアスの有無を検討し, 本調査と矛盾する結果はみられなかったが, バイアスを完全に否定することはできないと考える。第二に, 本研究は横断的な記述疫学的調査である。ジフェニルアルシン酸が検出された井戸水を飲用した住民は, 症状が起こる前から汚染された井戸水を飲用していたと考えられる。しかし, 集合住宅の井戸水の汚染時期は2000年以後に著しくなったと考えられたが, 井戸水から中低濃度のジフェニルアルシン酸が検出されたそれ以外の個別の飲用井戸において, いづれから井戸水がジフェニルアルシン酸に汚染始めたかなどは十分に明らかではない²¹⁾。したがって, 汚染と症状の関連性によって因果関係を確定することはできない。

なお, 本事例はまず臨床医が患者の健康障害の原因として環境汚染を疑い, 保健所に調査を依頼したことが糸口となった。初期の調査によって, 当該井戸水を飲用した集団に健康障害があること, 飲用井戸水が高濃度のヒ素で汚染されていることが明らかとなった。しかし, 患者の症状は典型的な無機ヒ素中毒とは異なっており, また, 患者は原因不明の体調の不良に数年間苦しみ, 過去の行政の対応にも不満を持っていた。このため, 保健所は迅速な病像の把握と原因の究明に努める必要があった。さらに, 他の飲用井戸でもヒ素汚染が明らかになり, 地域における汚染と健康被害の広がりについても究明する必要があった。このような経緯を省みると, 今後類似事例の早期の発見と対応のためには, 臨床医は健

康障害への環境要因の関与の疑いが生じた場合は, 迅速に公衆衛生関係者と情報共有することが必要である。一方公衆衛生においては, 新たな健康リスクは自らの分野のみでは必ずしも早期に把握できないことを理解し, 臨床医などから問題提起があった場合には迅速に調査と対応を行うことが, 被害拡大防止のために重要であると考えられる。このような知見は, 過去わが国の公害による健康被害においても経験されており, 筆者が過去に関わった「水俣病研究会」においても教訓として示している²²⁾。

V 結 語

ジフェニルアルシン酸で汚染された水により初めて経験された集団中毒例において, 中低濃度曝露住民では, 神経系およびその他の自覚症状の一部が非曝露住民より多くみられるとともに, 2001年以後に自然流産がみられた。

本研究の調査にご協力いただいた茨城県潮来保健所(当時)の海老沢佐賀恵, 金田勝良, 廣野真奈美の各氏, および茨城県庁, 茨城県衛生研究所, 神栖町役場(現神栖市役所), 環境省, 国立環境研究所の関係各位に, 謝意を表する。

(受付 2013.12.24)
採用 2014. 6. 5)

文 献

- 1) 茨城県潮来保健所. 茨城県神栖町(現神栖市)のヒ素汚染による健康被害について. 2003. http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/hoken/itakohc/category/kenkou_arekore/hiso_.html (2014年5月31日アクセス可能)
- 2) 徳田 武. 茨城県神栖町の井戸水有機ヒ素汚染事件への対応. 公衆衛生情報 2003; 33(8): 6-18.
- 3) Ishii K, Tamaoka A, Otsuka F, et al. Diphenylarsinic acid poisoning from chemical weapons in Kamisu, Japan. *Ann Neurol* 2004; 56(5): 741-745.
- 4) 岩崎信明, 石井一弘, 宮本信也, 他. 小児におけるジフェニルアルシン酸等化合物中毒. *脳と発達* 2005; 37(Suppl): S180.
- 5) 茨城県. 神栖市におけるヒ素汚染対策について. 2008. <http://www.pref.ibaraki.jp/bukyoku/bugai/seisaku/teian-youbou/20youbou/siryo/82hisooosen.pdf> (2014年5月31日アクセス可能)
- 6) 柴田康行, Edmonds JS, 伊藤安紀, 他. 米中DPAA及び関連化合物の分析法の向上に関する研究. 日本科学技術振興財団. 「平成17年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告. 2006; 5-13. <http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-07/> (2014年7月22日アクセス可能)
- 7) 内閣. 茨城県神栖町における有機ヒ素化合物汚染等への緊急対応策について(平成15年6月6日閣議了解).

2003. http://www.env.go.jp/chemi/gas_inform/pdfs/cd_h150606.pdf (2014年5月31日アクセス可能)
- 8) 環境省. 平成16年度第4回ジフェニルアルシン酸に係る健康影響等についての臨床検討会資料. 2004. http://www.env.go.jp/chemi/gas_inform/sonota_singi/rinsyo/16_04/mat01.pdf (2014年5月31日アクセス可能)
- 9) Nakamagoe K, Fujizuka N, Koganezawa T, et al. Residual central nervous system damage due to organoarsenic poisoning. *Neurotoxicol Teratol* 2013; 37: 33-38.
- 10) Kato K, Mizoi M, An Y, et al. Oral administration of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, induces oxidative and nitrosative stress in cerebellar Purkinje cells. *Life Sci* 2007; 81(21-22): 1518-1525.
- 11) Negishi T, Takahashi M, Matsunaga Y, et al. Diphenylarsinic acid increased the synthesis and release of neuroactive and vasoactive peptides in rat cerebellar astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71(6): 468-479.
- 12) 伊東恭子, 矢追 毅, 辻本ユカ, 他. ジフェニルヒ素化合物による中毒の発症機序解明. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 2006; 41(3): 286-287.
- 13) 環境省環境政策局環境保健部環境安全課環境リスク評価室. ジフェニルアルシン酸 (DPAA) の毒性試験報告書 (第2版). 2011. <http://www.env.go.jp/chemi/report/h23-03/> (2014年7月22日アクセス可能)
- 14) 岩崎信明, 宮本信也, 田中竜太, 他. 小児におけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) 等に係る健康影響に関する調査研究. 日本科学技術振興財団. 「平成18年度ジフェニルアルシン酸等の健康影響に関する調査研究」研究報告. 2007; 65-71. <http://www.env.go.jp/chemi/report/h20-06/index.html> (2014年7月22日アクセス可能)
- 15) 宮川和也, 成田 年, 宮竹真由美, 他. Diphenylarsinic acid (DPAA) 慢性曝露マウスの行動評価と中枢神経系に及ぼす影響. *日本神経精神薬理学雑誌* 2007; 27(5-6): 181-189.
- 16) Negishi T, Matsunaga Y, Kobayashi Y, et al. Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats. *Toxicol Sci* 2013; 136(2): 478-486.
- 17) Rahman A, Vahter M, Ekström EC, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2007; 165(12): 1389-1396.
- 18) Cherry N, Shaikh K, McDonald C, et al. Stillbirth in rural Bangladesh: arsenic exposure and other etiological factors: a report from Gonoshasthaya Kendra. *Bull World Health Organ* 2008; 86(3): 172-177.
- 19) Sen J, Chaudhuri AB. Arsenic exposure through drinking water and its effect on pregnancy outcome in Bengali women. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008; 59(4): 271-275.
- 20) He W, Greenwell RJ, Brooks DM, et al. Arsenic exposure in pregnant mice disrupts placental vasculogenesis and causes spontaneous abortion. *Toxicol Sci* 2007; 99(1): 244-253.
- 21) 環境省, 国内における毒ガス弾等に関する総合調査検討会. 茨城県神栖市における汚染メカニズム解明のための調査: 地下水汚染シミュレーション等報告書. 2007; 6-1-6-27. <http://www.env.go.jp/chemi/report/h19-02/> (2014年5月31日アクセス可能)
- 22) 水俣病に関する社会科学的研究会. 第5章 考察と教訓. 水俣病の悲劇を繰り返さないために: 水俣病の経験から学ぶもの. 1999; 70-116. <http://www.nimd.go.jp/syakai/webversion/pdfversion/houkokushopdf.html> (2014年5月31日アクセス可能)

Subjective symptoms and miscarriage after drinking well water exposed to diphenylarsinic acid

Tsuyoshi OGATA^{*}, Yosikazu NAKAMURA^{2*}, Ginji ENDO^{3*}, Tomoshige HAYASHI^{3*} and Yasushi HONDA^{4*}

Key words : diphenylarsinic acid, well water, chronic intoxication, neurological symptoms, miscarriage, arsenic

Objectives An outbreak of neurological health disorder caused by drinking well water occurred in 2003 at one apartment building in Kamisu, Ibaraki, Japan. This was the first case of mass poisoning due to well water contaminated with diphenylarsinic acid (DPAA). Subsequently, other residents in Kamisu were confirmed to have drunk well water containing lower concentrations of DPAA. The present study aimed to investigate neurological and other subjective symptoms and miscarriage occurrences after DPAA exposure.

Methods Subjects were residents of Kamisu aged 10–65 years in 2004. Twenty residents (high-level exposure group) had lived in the apartment building and drunk well water containing DPAA at arsenic concentrations of 2,262 $\mu\text{g}/\text{L}$. The moderate/low-level exposure group (67 residents) had drunk other well water containing DPAA at arsenic concentrations of 2–230 $\mu\text{g}/\text{L}$ (mean: 85 $\mu\text{g}/\text{L}$) and DPAA was detected in their hair or nails. A control group (134 residents), matched to the latter group by sex and age, had only drunk tap water. Public health nurses completed a questionnaire on symptoms, pregnancy, and miscarriage through interviews.

Results Dizziness, unsteadiness, dysesthesia, writing disturbance, diplopia, insomnia, melancholy, headache, itchiness, weight change, diarrhea, cough, and dyspnea were significantly higher in the moderate/low-level exposure group than in the control group. A similar tendency was found in the high-level exposure group. From 1999 through 2003, no miscarriages occurred among 15 pregnancies in the control group, while three miscarriages occurred among five pregnancies in the moderate/low-level group.

Conclusion DPAA exposure via well water caused miscarriage, in addition to neurological and other subjective symptoms.

^{*} Chikusei Public Health Center, Government of Ibaraki Prefecture

^{2*} Department of Public Health, Jichi Medical University

^{3*} Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Graduate School of Medicine

^{4*} Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba