

# 無機ヒ素の飲料水汚染からの健康障害の予防と対策 — 無機ヒ素の無毒化処理技術の役割 —



北里大学大学院医療系研究科 環境医科学群  
教授  
山内 博 Hiroshi Yamauchi

## 1. 慢性ヒ素中毒の予防と改善に関する新たな国際的な取り組み

近年、自然由来の無機ヒ素の飲料水（井戸水）汚染から、歴史的に人類が経験したことのない規模で慢性ヒ素中毒がアジアや南米諸国を中心に発生している。潜在的な患者を含めると8000万人以上と国際機関は推測しているが、我が国において発生は認められていない。慢性ヒ素中毒患者が飲水している井戸水の無機ヒ素濃度は50~1000 $\mu\text{g}/\text{L}$ の範囲がほとんどである。

慢性ヒ素中毒の原因である無機ヒ素は、井戸水から除去する方法が、膜ろ過、吸着剤、凝集剤、そして、簡易的な砂ろ過方式など様々な方法が提案されている。一方、井戸水から除去や集積した高濃度の無機ヒ素の最終処分が行われていないため、極めて深刻な問題が存在している。適切な最終処分が実施されない場合、高濃度の無機ヒ素は二次汚染や新たな被害者の発生につながるが、この問題解決の必要性が国際社会で認識され具体的な議論や活動が開始されようとしている。しかし、これまで長い期間、国際機関やNPO、研究者などが様々な努力をしてきたが、成果は得られていない。その原因は、井戸水から中毒物質の無機ヒ素の除去のみに力を注ぎ、根本的な対応を行わなかったことも重要な要因と考えている。

更に慢性ヒ素中毒の改善や予防対策には、過去にみない新たな思考と技術の活用が必要である。日本学術会議では提言書（2008年）に新しいヒ素の処理技術を提案した。ヒ素中毒は、無機ヒ素の

過剰暴露により発症することから、その無機ヒ素を無毒化し消去する技術とシステムを提案している。この方法を用いた最初の取り組みとして、バングラディッシュ国の慢性ヒ素中毒対策を検討している。21世紀は、地球規模での水事業の革新的な事業化や研究が望まれていることから、**本稿では、慢性ヒ素中毒の予防と改善対策に効果が期待される、無機ヒ素の無毒化処理及びその活動に必要なヒ素中毒学を紹介する。**

## 2. ヒ素と健康障害

### 2.1 ヒ素とは

ヒ素の源は火山活動や産業活動・生活廃棄物で環境循環している。産業界で需要がある三酸化二ヒ素（ $\text{As}_2\text{O}_3$ ；亜ヒ酸）は、過去には硫化ヒ素を還元し製造したが、作業者に肺がんが多発し禁止されている。現在は銅製錬の副産物（残渣）を精製し製造している。三酸化二ヒ素は無味無臭で刺激性が無く、水に難溶解であるが、なお、塩酸、硫酸、水酸化ナトリウムに溶解する。

ヒ素は中世ヨーロッパ時代から現在においても代表的な自殺や他殺に用いる毒物の一つである。一方、ヒ素化合物は20世紀においてヒ素農薬、除草剤、白蟻駆除剤、硝子の清澄剤（泡除去）、医薬品（梅毒や白癬治療薬、漢方薬、急性白血病薬）として多用され、そして、近年ではヒ素系化合物半導体（主にガリウムヒ素： $\text{GaAs}$ ）やアルシニングガス（ヒ化水素）としての需要がある。これに対して、2006年に制定されたEUの特定有害物質規制（RoHS法）により、EU諸国への家電製品の輸出品

に三酸化二ヒ素の添加を自制する状況にあり、ヒ素化合物の生産（副産物も含む）と消費のバランスが崩れ、必然的に産業界と自然環境中への過剰蓄積や環境汚染が生じる危険性が予測される。更に、ヒ素系化合物半導体を含む電子デバイスなどの回収作業において、鉍酸との接触においてアルシンや金属水素化物の発生に注意が必要であり、既に急性中毒の患者も発生している。

## 2.2 自然環境のヒ素と食品のヒ素

人為的な汚染のない海水や淡水中のヒ素濃度は低く、一般的な海水中ヒ素濃度は約 $2\mu\text{g/L}$  (ppb)との報告があり、また、水道水や市販のミネラルウォーターも数ppbレベルである。これに対して、火山活動と密接な温泉水では、高濃度の無機ヒ素の3価と5価ヒ素が含まれ、総無機ヒ素濃度として $1000\mu\text{g/L}$ を超えることはよく知られている。地球規模で発生している大規模な慢性ヒ素中毒の原因の無機ヒ素汚染水と、温泉水中のヒ素は濃度と化学形態がよく一致しており、温泉水の連続的な飲水はヒ素中毒学の知見からは危険であると考えられている。

一般的に、ヒ素化合物は自然環境において陸上の動植物より海洋生物に高濃度のものが多く存在する特徴があり、土壌で栽培や生産する植物や畜産品に含有するヒ素濃度は低く、陸上と海洋生物からの食品群にはおおよそ1000倍ぐらいの差が存在する。

関連して、海藻類から検出する総ヒ素濃度は数百ppm ( $\mu\text{g/g}$ ) の物もあり、その代表的な海藻が「ヒジキ」である。2004年から、英連邦諸国を皮切りにその後多くの諸国において、ヒジキの無機ヒ素濃度は一般的に100ppm以上有り、毒物としての認識から各国とも国民に対して摂取禁止の勧告を行っているが、我が国のみが国民に真実を公表していない。

海洋生物でも海藻類と魚介類に含有するヒ素化合物の化学構造には大きな違いが存在し、魚介類はトリメチルヒ素化合物であるアルセノベタイン (AsB) が主体であり、海藻類にはジメチル化ヒ素化合物のアルセノ糖 (アルセノシュガー: As-Sug.) と無機ヒ素が含有しており、このAs-Sug.には20種類以上の存在が推測されている。これらの海洋生物中ヒ素化合物の急性毒性を無機ヒ素と比較すると、AsBとAs-Sug.にそのような作用は無いと考えられている。無機ヒ素とAsBの半致死

量は、それぞれ $0.03\text{g/kg}$ 、 $10\text{g/kg}$ であり、AsBは無毒のヒ素として国際的に認識されている。

## 2.3 ヒ素中毒と発がん性

ヒ素中毒には急性と慢性があり、急性中毒は経口摂取による自殺や他殺、化学的食中毒などが多いが、無機ヒ素の物性により中毒の発症までの時間が異なり、その後の治療にも影響する。溶解した状態の無機ヒ素では約5分から10分、なお結晶 ( $300\text{mg}$ 以上) では消化管内での溶解に6~8時間が必要とし、その時間帯に発症する。急性中毒では末梢血管が拡張することから血圧の急激な低下でショック状態となり死に至る。治療薬としてキレート剤 (バル) が有効であるが、24時間以内のみで、その薬理的な作用は無機ヒ素とバルの結合に関係し、無機ヒ素は肝臓中でメチル化され代謝されるが、その代謝物であるメチル化ヒ素化合物とバルの結合は弱く、治療薬の効果が失われ、このことから初期治療が重要である。重症の患者では末梢神経障害が長期間回復しない傾向がある (10年以上)。

他方、慢性ヒ素中毒は1日の無機ヒ素暴露量が $700\sim 1400\mu\text{g}$ で5~6年、これに対して、 $3000\sim 5000\mu\text{g/日}$ では半年で症状が出現する。慢性ヒ素中毒の主要症状は皮膚障害であり、日光を浴びない腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱失が雨滴状に認められ、ついで、手掌や足底部に角化症、その患者群の一部にポーエン病や皮膚がんの発症がある。職業性暴露からの慢性ヒ素中毒は経気道暴露が主になるが、口腔内に取り込まれた無機ヒ素の嚥下による経口暴露もある。特記すべきこととして、患者の手掌や足底部に角化症は、痛烈な痛みを伴うことから、労働や生活に強く影響し、結果的に生活が困窮する。

無機ヒ素による健康障害は多彩な症状が出現するが、中でも発がん性に強い関心が持たれている。国際癌研究機関 (IARC) は、職業性無機ヒ素暴露、無機ヒ素汚染水やヒ素含有医薬品の長期使用者に認められる、皮膚がん、肺がん、膀胱がんをそれぞれ肯定している。発がんまでの潜伏期間は約30年である。

ヒ素化合物は尿中排せつが早い特徴があり、無機ヒ素の半減期は約24時間、メチルヒ素化合物は3~5時間である。このように尿中排せつが速やか

であることから、ヒ素化合物の暴露指標として、尿中ヒ素の化学形態分析が推奨されている。頭髮中ヒ素は、経口暴露からの急性や慢性ヒ素中毒の指標としては有効であるが、しかしながら職業性暴露の指標では、頭髮へのヒ素の外部汚染があり結果の信頼性は乏しいと判断されている。

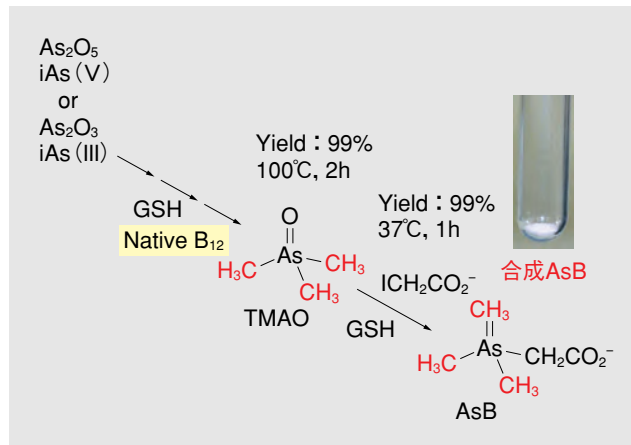
### 3. 無機ヒ素の無毒化処理技術とその活用

#### 3.1 無機ヒ素の無害化処理技術

無機ヒ素による健康障害は、上述した急性と慢性ヒ素中毒があり、職業性暴露、自然由来の無機ヒ素の経口暴露など様々なケースで生じている。今日、地球規模で問題となっている環境性慢性ヒ素中毒は、無機ヒ素に汚染された飲料水を摂取しなければ予防や中毒の改善に効果があることは明白なことである。このことから、健康被害者が最も多く存在するバングラディシュ、西インド地方、ネパール、カンボジア、中国、他の東アジア諸国や中南米諸国においても、井戸水から無機ヒ素の除去方法が工夫されているが、持続的に維持することが困難な問題も山積みしている。関連して、維持管理の経費のねん出についても発展途上国であるが故に重要な問題である。

今日、ヒ素を含む有害化学物質の廃棄は、特別管理廃棄物として隔離保存されるのみである。これでは、毒物をA地点からB地点に移動だけして、本質的な処理にならないのが真実である。発展途上国では更に、責任ある管理体制は皆無に等しいと思われる。このことから、無機ヒ素という毒物は環境を循環しているのみで、いつでも新たな環境汚染や健康障害の原因となる。現在、日本を含めて欧米先進国は、21世紀は環境と人の健康の時代であると、新たな技術革新にまい進しているが、新たに創世された製品も時代が過ぎると廃棄物となる。一方、我が国のように資源に乏しい国では、希少金属の獲得に奔走し始めたが、そのリサイクルの過程でも希少金属以外の有害化学物質の扱いは、従来のみであり、次世代の人類へは負の遺産を連続的に蓄積し続けるのみで、人に見せない場所で環境破壊が続けられることになる。

このような背景から、筆者は、“無機ヒ素”と“アスベスト”をモデル研究として、それぞれの物質の無毒化物・無害化物の生成とその安全試験を



第1図 ビタミンB<sub>12</sub>を用いた無機ヒ素のアルセノベタイン (AsB) の合成法

開始している。本稿では、無機ヒ素の無毒化物の合成方法、更に、その無毒化ヒ素の安全性の根拠と*in vitro*研究の概要、そして、今後の課題について論じる。

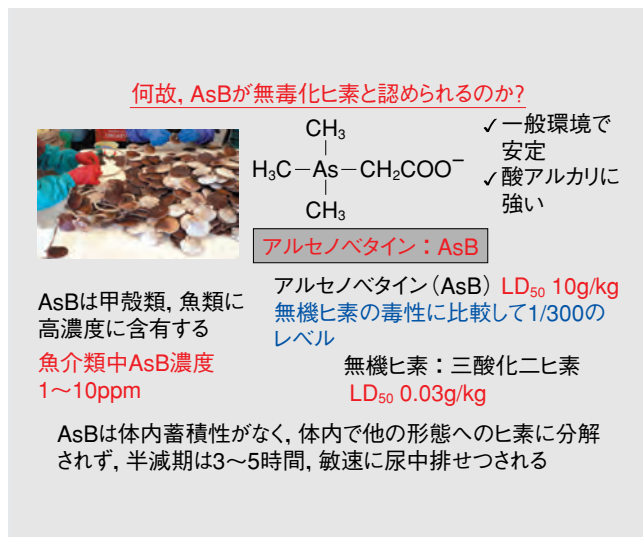
第1図には、三酸化二ヒ素からアルセノベタイン (AsB) の合成法を示す。ヒ素の無毒化反応は、ビタミンB<sub>12</sub> (メチルコバラミン, CH<sub>3</sub>B<sub>12</sub>), 還元剤グルタチオン (GSH), システイン (Cys), ホモシステイン (HCys) による無機ヒ素をトリメチル化と、更にヨード酢酸とCysによるベタイン化により達成される。還元剤の効果, 光照射による効果を調べた。光照射は、可視光 (ハロゲンランプ) により行った。生成物は、HPLC-ICP-MS法で分析した。

#### 3.2 アルセノベタインが何故、無毒のヒ素として認識されるか!

ヒトは魚介類から多量のヒ素を日常的に摂取しているが、過去の経験則から判断しても、魚介類のヒ素による健康被害は国際的にも認められない。1980年代、魚介類中ヒ素の化学構造が明らかにされ、AsBと判明した。1980年代以前は、経験的に魚介類中ヒ素は無毒と知られ、*fish-arsenic*と呼ばれていた。AsBは体内蓄積性がなく、半減期は3~5時間、体内で他の形態へのヒ素に分解されず、敏速に尿中排せつされる (第2図)。日本人健常者の尿中ヒ素濃度は246名の平均値は149 ± 125 μg/Lであり、尿に排せつされているヒ素の約70%はAsBである。このAsBの由来は日常摂取している魚介類からで、なお、人の体内でAsBは生成されない。

#### 3.3 無毒化ヒ素 (アルセノベタイン) の毒性試験

被験試料は合成AsBと対照群として三酸化二ヒ



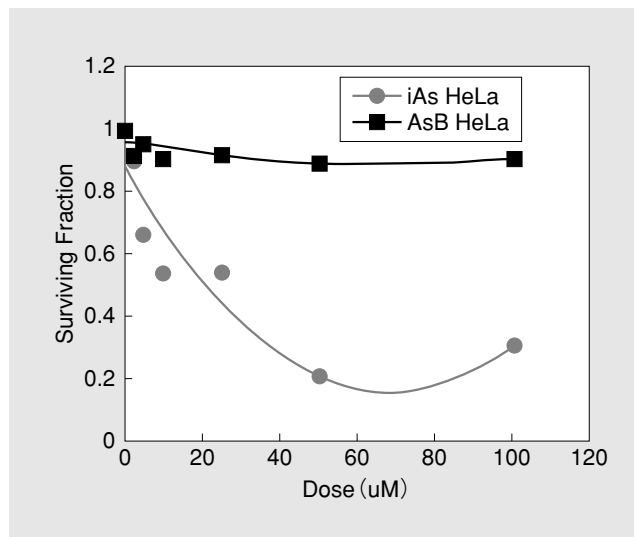
第2図 アルセノベタインの毒性，物性，魚介類中濃度

素を用い，HeLa（ヒト子宮頸がん）とHL-60（ヒト急性前骨髄性白血病細胞）細胞で毒性試験を試みた。細胞毒性はCell counting kit-8（CCK-8：DOJINDO社製）で吸光度を測定（ARVO X4：PerkinElmer社製）することにより求めた。アポトーシス誘発頻度はグルタルアルデヒドで固定後，ヘキスト33342で染色し，クロマチン凝縮した細胞を計数し求めた。DNAラダーの検出はアガロースゲル電気泳動法で行った。

2種類の細胞から得られた毒性試験の結果に差異は認められず類似していた。CCK-8で測定した細胞生存率は，三酸化二ヒ素に比較してAsBは明確に減毒されており（第3図），更に，無作用の対照群細胞と相違は示されなかった。三酸化二ヒ素にアポトーシス細胞の発現は認めるが，AsBにこの現象は観察されなかった。

#### 4. 今後の問題

無機ヒ素の無毒化処理の基礎技術が国際的にも最初として確立され，今後，様々な分野に応用を検討する。この無毒化技術の最初の案件は，環境慢性ヒ素中毒に対する貢献かと考えている。その理由は地球規模の問題であること，次いで，21世紀は水事業の国際化であり，世界で競争する中で，我が国の独自の技術として活用すべきと考えている。無機ヒ素は自然界のみでなく，産業廃棄物としても排出されるものであることから，適切で安全，そして，次世代の人類への負の遺産を



第3図 HeLa（ヒト子宮頸がん）での三酸化二ヒ素とアルセノベタインの毒性試験

残さないことが重要である。

他方，アルセノベタインの経済的な合成法，また，廃棄処分場が不要な自然還元など取り組む課題も多くあり，国際社会の中でよりよき連携を構築し，この分野の育成に努める好機と考えている。

・本論文に記載されている会社名・製品名などは，それぞれの会社の商標又は登録商標である。

#### 《参考文献》

- (1) United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA). Integrated Risk Information System (IRIS). Arsenic, inorganic. Washington, DC : Environmental Protection Agency ; 1998. Available from : <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
- (2) International Agency for Research on Cancer (IARC) : Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 84, 2004. Lyon, France. Available from : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/index.php>.
- (3) 日本学術会議：提言老朽・遺棄化学兵器の廃棄における先端技術の活用とリスクの低減，2008
- (4) WHO : Arsenic drinking water, 2009 [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/arsenic/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/arsenic/en/)