

ヒ素小グループ検討結果の概要

1. 経緯

平成 23 年 3 月 10 日の第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会において、ヒ素の疫学研究について検討した結果、座長指名の専門委員からなる小グループにおいて、疫学研究を用いた最小毒性量 (LOAEL) /無毒性量 (NOAEL) 及びベンチマークドース (BMD) の設定に関する問題点等について、統計学の専門家も含めた小グループで検討を行うこととされた。

2. 疫学文献の精査

汚染物質部会において選択された疫学 16 文献が LOAEL/NOAEL 及び BMD の設定にふさわしい文献であるかどうかについて、小グループで再度精査が行われた。その結果、フィンランドでの膀胱がんを調査した文献 No.39 (Kurttio et al. 1999) は除外することが妥当ではないかとされた。主な理由としては、最高用量範囲が 0.5µg/L 以上と大変低い濃度設定であり、健康影響が見いだされる濃度が判断できないことが挙げられた。これにより、汚染物質部会において選択された疫学の文献は 15 文献となった。

3. LOAEL/NOAEL 及び BMDs 解析結果 (資料 3 - 2)

疫学 15 文献のうち、EPA のソフトウェア BMDs ver. 2.1.2 を使って BMD の算出が可能な疫学 8 文献のデータから、ベンチマーク濃度 (BMC) 及びベンチマーク濃度の 95% 信頼下限値 (BMCL) を求めた。各文献において選択したモデルは、米国 EPA のモデル選択の基準に従い、p 値が 0.10 以上であるモデルのうち、最も Akaike's Information Criterion (AIC) の低いモデルを採用することを原則とした。また、算出された BMC と BMCL の差が大きいものについては信頼性が低いと判断し、BMC と BMCL が 10 倍以内に入るモデルを採用することとした。なお、外挿モデルを用いた文献 (皮膚病変の No.26、肺がんの No.30 と No.129) は除外された。

算出された BMC 及び BMCL と疫学 15 文献から得られた各疫学調査における飲料水濃度の LOAEL/NOAEL を比較することで、LOAEL/NOAEL の妥当性を検証したところ、LOAEL/NOAEL と BMCL の値はおおむね一致を示していた。このことから、BMCL は LOAEL/NOAEL 値をサポートするものであり、各疫学調査における飲料水中無機ヒ素濃度の LOAEL/NOAEL は妥当であると考えられる。

また、BMD 法による解析の検討において以下のような問題点が指摘された。

- ① 解析に使うことのできる文献が限定的である (8/15 文献)
- ② 同一のデータにあてはまる複数のモデルの間で、BMCL の値の差が大きい
- ③ EPA の BMDs を用いた分析では交絡を調整することができない

以上のような問題点がある一方で、BMD 法は、研究の質が低いとき安全側に立った値が出る、調査が行われた用量に限定されることがない、用量 - 反応カーブの形を考慮に入れることができる等、LOAEL/NOAEL の弱点を補う方法として有効であることから、ヒ素の食品健康影響評価においては、問題点を考慮に入れた上で、BMD 法も活用していくことが必要である。

4. 飲料水中無機ヒ素濃度から1日推定摂取量への換算（資料3-3）

飲料水及び食事からの無機ヒ素摂取量を足し合わせるにより飲料水中の無機ヒ素濃度から1日摂取量への換算を次の換算式を用いて行った。食事からの無機ヒ素1日摂取量の推計に当たっては、JECFA等による国・地域別の飲料水摂取量のデータ、食事からの無機ヒ素1日摂取量及び体重のデータを用いて換算を行った（方式①）。また、現地でのヒ素汚染状態を食事からの曝露にも反映させるため、FAO等から入手した食事重量に関するデータを基に、食事時の含水量（食事重量の80%と仮定）に飲料水中濃度を乗じるという方法（方式②）も検討された。

<飲料水中無機ヒ素濃度から1日推定摂取量への換算式>

◎方式①

$$\frac{\left[\frac{\text{飲料水中無機ヒ素濃度 (}\mu\text{g/L)}}{\text{}} \times \text{飲水量 (L/日)} \right] + \frac{\text{食事からの無機ヒ素経口曝露量 (}\mu\text{g/日)}}{\text{}}}{\text{体重 (kg)}} = \text{1日推定摂取量 (}\mu\text{g/kg/日)}$$

◎方式②

$$\frac{\text{飲料水中無機ヒ素濃度 (}\mu\text{g/L)} \times \left[\text{飲水量 (L/日)} + \frac{\text{食事時の水分量 (食事重量} \times 80\% \text{)} \text{ (L/日)}}{\text{}} \right]}{\text{体重 (kg)}} = \text{1日推定摂取量 (}\mu\text{g/kg/日)}$$

入手した飲水量、食事からの無機ヒ素1日摂取量及び体重のデータには幅があったため、その算術平均値を用いることとし、それぞれの文献について換算を行った。エンドポイントごとにまとめて幾何平均値を求めた結果を以下の表にまとめた。

(単位：μg/kg 体重/日)

			NOAEL	LOAEL	BMDL0.5	BMDL01
・N/LOAELは6文献 ・BMDLは3文献	皮膚病変	方式①	3.2	5.7	2.7	2.9
		方式②	0.8	3.5	0.3	0.4
・N/LOAELは3文献 ・BMDLは0文献	肺がん	方式①	6.9	13.5		
		方式②	4.9	12.0		
・N/LOAELもBMDLも 1文献	膀胱がん	方式①	4.7	10.9	4.9	9.2
		方式②	6.3	16.3	6.8	13.6
・N/LOAELは1文献 ・BMDLは0文献	神経系	方式①	4.4	10.6		
		方式②	2.4	9.6		
・NOAELは3文献 ・LOAELは4文献 ・BMDLは1文献	生殖発生	方式①	11.5	15.7	7.7	13.3
		方式②	10.0	15.2	6.0	12.6
・NOAELは8文献 ・LOAELは15文献 ・BMDLは5文献	全エンドポイント	方式①	7.4	10.2	4.3	6.2
		方式②	6.2	8.6	1.7	2.9

※ 灰色セルは参照用量（参照用量の次の用量が LOAEL となったため）

※ BMDL0.5：ベンチマークレスポンス（BMR）を 0.5%と設定した時のベンチマーク用量の 95%信頼下限値（BMDL）

BMDL 01：BMR を 1%と設定した時の BMDL

【参考】陰膳方式による日本人無機ヒ素平均摂取量（体重 55kg として元データを換算）

- Yamauchi et al. 1992：0.61（0.15~1.83、男性 0.85、女性 0.49）μg/kg 体重/日
- Mohri et al. 1990：0.19±0.1（0.03~0.41）μg/kg 体重/日

【参考】エンドポイントの選択（疫学的考察）

汚染物質部会で選択された疫学 15 文献で認められた健康影響は、皮膚病変、がん（肺がん、膀胱がん）、神経系への影響、生殖・発生への影響であった。

皮膚病変については、転帰の掌握が容易であること、曝露から発症までの時間が短いこと、文献の対象者数が多いこと、交絡の影響が比較的小さいこと等の疫学的観点から、エンドポイントとして皮膚病変がふさわしいと判断した。なお、皮膚病変の BMR は、資料 1 の BMD 法の結果より 1%（BMCL01）が適切であると考えられる。

また、がんについては、曝露から発症までの時間が長いこと、対象者数が少ない文献が多いこと、また肺がんについては喫煙による交絡の影響が大きいことなどが問題となり、生殖・発生に関しては、社会経済的な要因や栄養状態による交絡が懸念されたため、エンドポイントとして用いる場合には、それらの点を十分に考慮する必要がある。なお、がんの BMD 法を用いる場合、資料 3-2 の BMD 法の結果より BMR は 0.5%又は 1%（BMCL0.5 または BMCL01）が適切であると考えられる。