

内閣府食品安全委員会  
平成18年度食品安全確保総合調査

ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査  
報告書

平成19年3月

株式会社三菱化学安全科学研究所

## はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学安全科学研究所への委託事業「ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査」の結果を取りまとめたものである。

ひじき由来のヒ素について今後の検討の基礎資料とするために必要な、①日本人のひじきの摂取量 ②ひじき食品のヒ素含有量 ③ひじきに含まれるヒ素の体内動態 ④ヒ素による妊婦及び胎児への健康影響 ⑤ジメチルアルシン酸の毒性 ⑥その他（ヒト又は実験動物によるひじきの摂食試験、疫学調査結果等）の最新の科学情報等に関する情報を収集・整理し、取りまとめた。

取りまとめにあたり、適切な情報の収集・整理及び解析・考察等を行うため、有識者から構成される検討会（委員名簿を次頁に示す）を開催し、意見を聴取した。

平成 19 年 3 月

株式会社三菱化学安全科学研究所  
リスク評価研究センター

ひじきに含まれるヒ素の評価基礎資料調査検討会 委員（五十音順）：

圓藤 吟史（大阪市立大学大学院医学研究科教授）

千葉 百子（国際医療福祉大学薬学部教授）

花岡 研一（水産大学校水産学研究科教授）

山内 博（北里大学医療衛生学部健康科学科教授）

検討会開催日程：

第1回	平成18年12月8日	（金）	14:00～16:30
第2回	平成19年2月2日	（金）	15:30～17:30
第3回	平成19年3月1日	（木）	10:00～12:00
第4回	平成19年3月16日	（金）	10:00～12:30

# 目次

はじめに

1. ひじきに含まれるヒ素 .....	1
1.1 歴史的経緯 .....	1
1.2 ひじきに含まれるヒ素の形態 .....	1
1.3 海藻中のヒ素分析方法と留意事項 .....	4
2. ひじきに含まれるヒ素の暴露量 .....	6
2.1 ひじきの生産・流通・加工 .....	6
(1) ひじきの生産・流通 .....	6
(2) ひじきの加工方法 .....	6
2.2 ひじき（およびひじき食品）のヒ素含有量 .....	8
(1) ひじきのヒ素含有量 .....	8
(2) ひじきを含む食品 .....	11
(3) ひじきの加工・調理によるヒ素含有量の変化 .....	12
2.3 日本人のひじきの摂取量 .....	14
(1) 国民栄養調査からの推算 .....	14
(2) 生産・輸入量からの推算 .....	14
(3) アンケート調査結果からの推算 .....	14
(4) 1回に食べる量の想定 .....	16
2.4 ひじきに含まれるヒ素の消化管吸収 .....	19
(1) ひじきを投与した研究（ヒト） .....	19
(2) ひじきを投与した研究（動物） .....	19
2.5 ヒ素の暴露量の推定 .....	21
(1) 暴露量算出式 .....	21
(2) 試算 .....	22
3. ヒ素の体内動態 .....	25
3.1 無機ヒ素 .....	26
(1) 吸収 .....	26
(2) 胎盤への移行 .....	27
(3) 分布 .....	28

(4) 代謝.....	32
(5) 排泄.....	33
3.2 有機ヒ素.....	34
(1) 吸収.....	34
(2) 胎盤への移行.....	36
(3) 分布.....	36
(4) 代謝.....	37
(5) 排泄.....	38
4. ヒ素の毒性.....	41
4.1 発がん性.....	41
(1) ヒトへの影響.....	41
(2) 実験動物データ.....	49
4.2 遺伝毒性.....	51
4.3 一般毒性.....	53
(1) ヒトへの影響.....	53
(2) 実験動物データ.....	53
4.4 生殖・発生毒性.....	54
(1) ヒトへの影響.....	54
(2) 実験動物データ.....	55
4.5 ひじきの投与による実験動物データ.....	58
5. ヒ素摂取に関する基準値.....	60
5.1 JECFA.....	60
5.2 米国 EPA.....	61
5.3 WHO.....	62
6. まとめ.....	64
参考文献.....	66

## 1. ひじきに含まれるヒ素

### 1.1 歴史的経緯

ヒ素の毒性はその化学形態によって大きく異なる。通常摂取し得る量において、急性ヒ素中毒を引き起こすヒ素化合物は天然には存在しないが、毒性の懸念される化学形態のヒ素が天然に存在している。世界的に問題とされているヒ素の影響は、無機ヒ素を含む飲料水（井戸水）の摂取による発がん影響であり、国際的機関によるヒ素の基準も飲料水暴露による無機ヒ素の発がん性に基づいて設定されている（5.ヒ素摂取に関する基準値を参照）。食品経路のヒ素暴露量については、飲料水とは別に考慮される必要があり（JECFA 1989<sup>54</sup>, WHO 2003<sup>116</sup>）、食品等（ワイン、ミネラルウォーター）に含まれる無機ヒ素をヒトが摂取した後の代謝物研究が Crecelius（1977<sup>19</sup>）によって研究されている。特に濃度の高い海藻類をはじめ海産物に含まれる水溶性有機ヒ素化合物については、海外では 1960 年代後半以降に Lunde et al.（1969<sup>69</sup>）等によって研究され、日本では、無機ヒ素を高濃度に含む褐藻類について山内ら（1979<sup>156</sup>, 1980<sup>157</sup>）により早くから問題提起がなされてきた。

### 1.2 ひじきに含まれるヒ素の形態

ひじきに含まれるヒ素についても、水溶性ヒ素として現在までに市販の乾燥ひじきやひじきの原藻に含まれるヒ素の形態について分析され、無機ヒ素および有機ヒ素としていくつかの形態が検出されている。

ひじきに含まれるヒ素の分析方法は、およそ 1980 年代に実施されていた方法と比べ、1990 年代後半に ICP-MS 法が導入されてからは分析精度が格段に進歩した。ひじきには無機態のヒ素（ヒ酸： $\text{As}^{\text{V}}$ 、亜ヒ酸： $\text{As}^{\text{III}}$ ）が非常に多く存在する（表 2～5）。また、最も新しい知見としては、ひじきを含む海藻類はヒ素糖（アルセノシュガー）と総称される一連の有機ヒ素化合物を主要ヒ素化合物として含むことがわかっている（柴田・森田 2000<sup>145</sup>）（表 2）。

海藻類のヒ素の分析方法は大きく分けると、総ヒ素の定量、あるいは形態別分析（スペシエーション）よりもヒ素の抽出率をほぼ完全にすることを目的とした分析方法と、抽出率よりも目的とするヒ素化合物の形態別分析（スペシエーション）を重視した定量方法がある〔分析条件は 1.3 にも記述する〕。海藻類のヒ素化合物の形態別分析方法は、近年にな

って進歩しており、以前は同定されていなかった有機ヒ素化合物のヒ素糖（アルセノシュガー）が、海藻類中の主要なヒ素化合物として形態別に同定されている（Edmonds et al. 1981<sup>21</sup>, 1987<sup>22</sup>, 柴田・森田 2000<sup>145</sup>）。ヒ素糖のジメチルアルシノイルリボシド類は、極端な pH 下では全てジメチルアルシン酸 (DMA) に分解されることが知られている (Edmonds et al. 1981<sup>21</sup>)。そのため、ひじきを硝酸や水酸化ナトリウム水溶液等で前処理した後に形態別分析した方法で報告されているジメチルアルシン酸は、分解物であるとする報告（塩見 1992<sup>144</sup>）がある。一方、ひじきの水抽出液をヒ素形態別分析した結果、含有割合としてはわずか（数%）であるが、ジメチルアルシン酸を検出している報告もある（福井ら 1981<sup>153</sup>, Ichikawa et al. 2006<sup>48</sup> : 詳細は 2.2）。

表 1 本書で取り扱うヒ素の主な形態（有機ヒ素の構造式は図 1、図 4 を参照のこと）

分類	略号・名称等	意味するもの
無機ヒ素	As <sup>V</sup> pentavalent (inorganic) arsenic / arsenate	5 価のヒ素原子そのものまたはそれを含む無機イオンや塩 〔例：ヒ酸, ヒ酸イオン, ヒ酸塩〕
	As <sup>III</sup> trivalent (inorganic) arsenic / arsenite	3 価のヒ素原子そのものまたはそれを含む無機イオンや塩 〔例：亜ヒ酸, 亜ヒ酸イオン, 亜ヒ酸塩〕
有機ヒ素	MMA monomethylarsonic acid / monomethylarsonous acid	モノメチル（化）ヒ素 〔無機ヒ素が代謝（メチル化）され生成される。As 原子価は 5 価（モノメチルアルソン酸：MMA <sup>V</sup> ）と 3 価（モノメチル亜アルソン酸：MMA <sup>III</sup> ）の両方の形態があるが、3 価の状態は 5 価の状態よりも不安定である。〕
	DMA dimethylarsinic acid / dimethylarsinous acid	ジメチル（化）ヒ素 〔MMA が代謝（メチル化）され生成される。As 原子価は 5 価（DMA <sup>V</sup> ：ジメチルアルシン酸）と 3 価（DMA <sup>III</sup> ：ジメチル亜アルシン酸）の両方の形態があるが、3 価の状態は 5 価の状態よりも不安定である。〕
	TMAO trimethylarsine oxide	トリメチルアルシンオキシド 〔DMA が代謝（メチル化）されて TMA になる前の中間体。ただしヒトでは生成されない。〕
	TMA trimethyl arsine	トリメチルアルシン（トリメチル（化）ヒ素） 〔ヒトでは生成されない代謝物。〕
	アルセノシュガー（ヒ素糖） arsenosugars	ジメチルヒ素またはトリメチルヒ素に糖（リボース）が付いた形の一連の化合物（図 1 参照）

表2 海藻に含まれるヒ素種 (柴田・森田 2000<sup>145</sup>)

形態別分析法：メタノール抽出・濃縮+ゲル浸透/イオン交換/薄層クロマト分離後 NMR による同定 (Edmonds et al. 1987<sup>22</sup> の方法)

海藻	ヒ酸 (AsO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> )	ジメチルアルシ酸 (DMA)	アルセノシュガー※					
			a	b	c	d	e	f
ヒジキ	●			◎	●	○	○	
マコンブ			△	◎			○	
ワカメ			△	◎			○	○

相対量：●>◎>○>△

※a~e：ジメチルアルシノイルリボシド<sup>+</sup>，f：トリメチルアルシノオリボシド<sup>+</sup> (硫酸エステル) (図1参照)

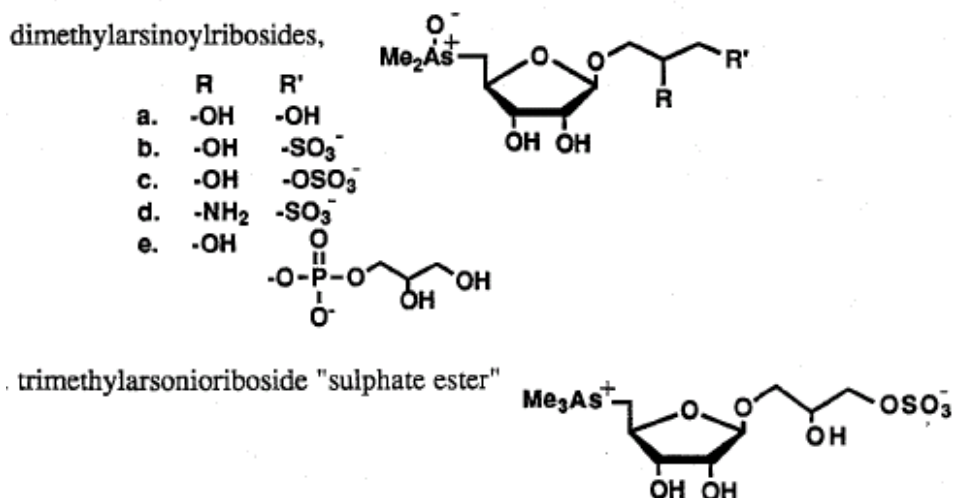


図1 海藻に含まれるアルセノシュガー類 (抜粋) (Morita & Edmonds 1992<sup>80</sup>)

表3 海藻から抽出されたヒ素の形態 (神 1983<sup>148</sup>)

形態別分析法：水または酸/アルカリ 加温抽出+水素化物発生原子吸光法

試料	抽出されたヒ素 μg/g	抽出ヒ素における割合%				
		As <sup>III</sup>	As <sup>V</sup>	MAA	DMA	unknown*
ひじき	71.7 (抽出率 67.6%)	8.7	48	0.48	4.8	38.2

MAA: モノメチルアルシ酸, DMA: ジメチルアルシ酸, \*: 抽出ヒ素から形態別ヒ素を減じた値

(編者注：著者は酸/アルカリ処理の濃度を高く (0.5N-NaOH で 80℃, 3 時間加熱を 2N-NaOH で同様に処理) することによって unknown 分が減り DMA が増えるとしている.)



表4 ひじきの水抽出液中のヒ素 (福井ら 1981<sup>153</sup>)

形態別分析法：塩酸処理, BAL キレート+GC-FPD

ひじきの水抽出液中のヒ素濃度 (ppm)					
As <sup>III</sup>	As <sup>V</sup>	DMA	MMA	unknown As	Total
3.08	8.71	0.61	0	1.88	14.28
21.6%	61.0%	4.3%	0%	13.1%	100%

表5 ひじき中のヒ素 (山内 1980<sup>157</sup>)

形態別分析法：水酸化ナトリウム加熱処理+超低温捕集-還元気化-原子吸光光度計法

µg As/g wet wt, n=5									
As <sup>III</sup>		As <sup>V</sup>		DMA		MMA	TMA	Total	
$\bar{X}$	Min Max	$\bar{X}$	Min Max	$\bar{X}$	Min Max	Min Max	Min Max	$\bar{X}$	Min Max
6.51 [21%]	4.13 7.93	16.50 [53%]	13.20 17.40	8.22 [26%]	5.78 9.40	— —	— —	31.24	23.12 35.87

[ ] 内 (Total に対する%) は編者計算値

### 1.3 海藻中のヒ素分析方法と留意事項

現在、海藻類 (特にひじき) に含まれるヒ素の形態別分析に用いられている方法はいくつあるが、一般的に使用されている方法を表 6 に示す。また、HPLC-ICP AES または HPLC-ICP MS による場合のカラムや緩衝液の詳細を表 7 に示す。

表6 海藻類中ヒ素の分析方法と特徴

測定対象	前処理・抽出溶媒等	機器	結果の特徴	文献
総ヒ素	硝酸マイクロウェーブ分解	ICP/MS		Nakajima et al. 2006 <sup>81</sup>
	硝酸加熱分解, 中和還元	水素化物発生-AAS		Ichikawa et al. 2006 <sup>48</sup>
	硝酸 Mg, 酸化 Mg, 硝酸で加熱分解, 中和還元	FI-HG-AAS		Almela et al. 2005 <sup>2</sup> , 2006 <sup>1</sup>
	硝酸, 硫酸過塩素酸分解抽出	evolution-electrothermal AAS		Hanaoka et al. 2001 <sup>36</sup>
形態別ヒ素:	硝酸またはその他の酸/アルカリ加熱分解	HPLC-ICP/MS 他	ジメチル体のヒ素糖が DMA として検出	
	水・塩酸分解, クロホルム抽出	FI-HG-AAS		Laparra et al. 2003 <sup>61</sup>
As <sup>III</sup> , As <sup>V</sup> , MMA, DMA, TMA, ヒ素糖 等	エタノール抽出	HPLC-ICP/MS		Nakajima et al. 2006 <sup>81</sup>
	水抽出+メタノール・水抽出	HPLC-ICP/MS		Matsuura et al. 2005 <sup>76</sup>
	メタノール・水抽出	Anion Exchange-Thermooxidation-HG-AFS		Almela et al. 2005 <sup>2</sup>
	水洗後メタノール抽出・濃縮を繰り返しエチルエーテル, アセトンで不純物除去後さらにメタノール抽出	Sephadex DEAE A25 カラムを用いたゲル浸透クロマトグラフィー, イオン交換クロマトグラフィー, HPLC, 薄層クロマトグラフィー (分離), NMR (同定)	ヒ素糖の同定	Edmonds et al. 1987 <sup>22</sup>

表7 HPLC-ICP AES または HPLC-ICP MS による各種元素の形態別分析法 (As のみ抜粋)  
(柴田 1996<sup>146</sup>)

元素/ 試料	分離クロマト グラフイー	HPLC カラム	緩衝液組成	検出器	出典
As/ 生 物試料	イオン交換	Nucleosil 5SA	50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.8) 37.5 mM リン酸緩衝液- 0.67 mM テトラ メチルアンモニウム (pH 6.8)	ICP-AES	Morita 1987
	イオン交換	Nucleosil 5SB	50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.8)		
	ゲル浸透	Asahipak GS-220			
As/ Se	イオンペア	Econosphere C <sub>18</sub>	5 mM PIC-A (or PIC-B)- 5%メタノール	ICP-MS	Tompson 1986
As/ SRMs	イオンペア	C18	10 mM SDS-5%メタノール- 2.5%酢酸 (pH 2.5)	ICP-MS	Beuchemin 1988
As/ 生 物試料	イオンペア	Inertsil ODS (ODS-2)	10 mM テトラメチルアンモニウム- 4.5 mM マロン 酸- 0.05%メタノール (pH 6.8)	ICP-MS	Shibata 1989
	イオンペア	Inertsil ODS	10 mM 1-フタンスルホン酸- 4 mM テトラメ チルアンモニウム- 4 mM マロン酸- 0.05%メタノール (pH 3.0)		
	ゲル浸透	Asahipak GS220	25 mM テトラメチルアンモニウム- 25 mM マロン 酸 (pH 3.0)		
As/ 尿	陽イオン交 換	Absorbosphere-NH <sub>2</sub>	15 mM リン酸 2 アンモニウム- 1.5 mM 酢酸 アンモニウム- 30%メタノール	ICP-MS	Heitkemper 1989
As/ Cr	イオンペア	Absorbosphere C <sub>18</sub>	ペンタンスルホン酸マグネシウム- 10%酢酸- 10%メタノール	ICP-AES	Roychowdhu ry 1990
	イオン	Dionex HPLC AS4	0.5 mM フタル酸カリウム (Cr)		
		Dionex HPLC AS4A	0.05 mM 炭酸アンモニウム/0.2%メタノール (Grad.) (As)		
As/ 生 物試料	逆相	PEP RPC HR5/10	10 mM リン酸- 5%メタノール	ICP-MS	Dean 1994
As	イオン	Wecan Anion/ R	5 mM フタル酸緩衝液 (pH 2.55)	ICP-MS	Sheppard 1990
As	イオン	Wecan Anion/ R	20-50 mM 炭酸塩/重炭酸塩緩衝 液 (pH 7.0)	ICP-MS	Sheppard 1992
As	イオンペア	Inertsil ODS-2	5 mM ヘプチルトリエチルアンモニウム- リン酸- 5%メタノール (pH-6.0)	ICP-MS	Shum 1992
As/ 尿	イオン交換	ION 120	0.1 M 炭酸アンモニウム (pH 10.3)	ICP-MS	Larsen 1993
		Ionosphere-C	0.1 M ヒロジン- キ酸 (pH 2.65)		
As	陽イオン交 換	PRP X100	10 mM リン酸緩衝液/100 mM リン酸 アンモニウム (Grad)	ICP-MS	Demesmay 1994
As/ 水	イオンペア	Hamilton PRP1	0.5 mM テトラブチルアンモニウム- リン酸 (pH 9.0)	ICP-MS	Thimas 1995
As/ 飛灰	イオン	Wescan Anion/ R	2%フッ化ナトリウム/50 mM 炭酸塩 (Glad.)	ICP-MS	Wang 1995

SRMs: 米国 NIST の標準物質

## 2. ひじきに含まれるヒ素の暴露量

### 2.1 ひじきの生産・流通・加工

#### (1) ひじきの生産・流通

ひじきは、ほとんどが食用として生産、消費される（村田 2002<sup>155</sup>）。国内で市販されているひじきは国産品が 8%、韓国産 78%、中国産 14%（2001 年データ：佐藤 2002<sup>143</sup>）であり、輸入品が全体の 92%であった。国産品はほぼ全てが天然物（岩場に繁殖したひじきを春から初夏にかけて収穫するもの）で、一方、輸入品はほとんど（95%以上）が養殖（増養殖）で、主に乾燥品として流通する。

市販されているひじきには、乾燥品（乾燥ひじき、フリーズドライ品）、水分を含んだ製品（水戻し／水煮／調理済み惣菜：包装形態として惣菜パック／レトルトパック／缶詰）等がある。ひじきの加工品は乾燥ひじきがほとんどである（佐藤 2002<sup>143</sup>）。市販ひじきを購入する形態でも、乾燥ひじきが最も一般的で、三重県ひじき協同組合・ひじき祭り実行委員会のアンケート結果（日本海藻協会<sup>151</sup>）によると、約 60%を占める。次いで惣菜（約 12%）、水戻しひじき（約 11%）である。

#### (2) ひじきの加工方法

現在、市販の乾燥ひじきができるまでの加工方法の多くは、一般的に伊勢方式と呼ばれる製法または伊勢製法をベースにした製法で、日本ひじき協議会会員各社（主として三重県内）も、会員各社が一次製造を委託している海外工場も、伊勢方式または伊勢方式をベースにした製法を採っている（日本ひじき協議会<sup>152</sup>）（表 8、9）。

伊勢方式とは、原料を採取後、産地で速やかに干し乾燥した状態で保管・流通し、乾燥した原料を水洗い（塩抜き）し、蒸煮し、再度乾燥し異物除去して製品化する方法である。また、三重県認証品基準（三重県<sup>154</sup>）の乾燥海藻類の定義による「乾ひじき」とは、「ひじきを水（海水を含む）で洗浄し、これを蒸煮したものを乾燥したもの」としている。

この伊勢方式のほかには、千葉県（房総）で主に行われている伝統的な製法があり、採取したひじきを生のまま釜ゆでする方法が特徴である（表 9、図 2）。

ひじきは褐藻類に属し、生のひじきは黄褐色である。加工工程で何らかの方法により黒色に染色される。染色方法の詳細は明らかではないが、主に海水や海水成分（天然にがり

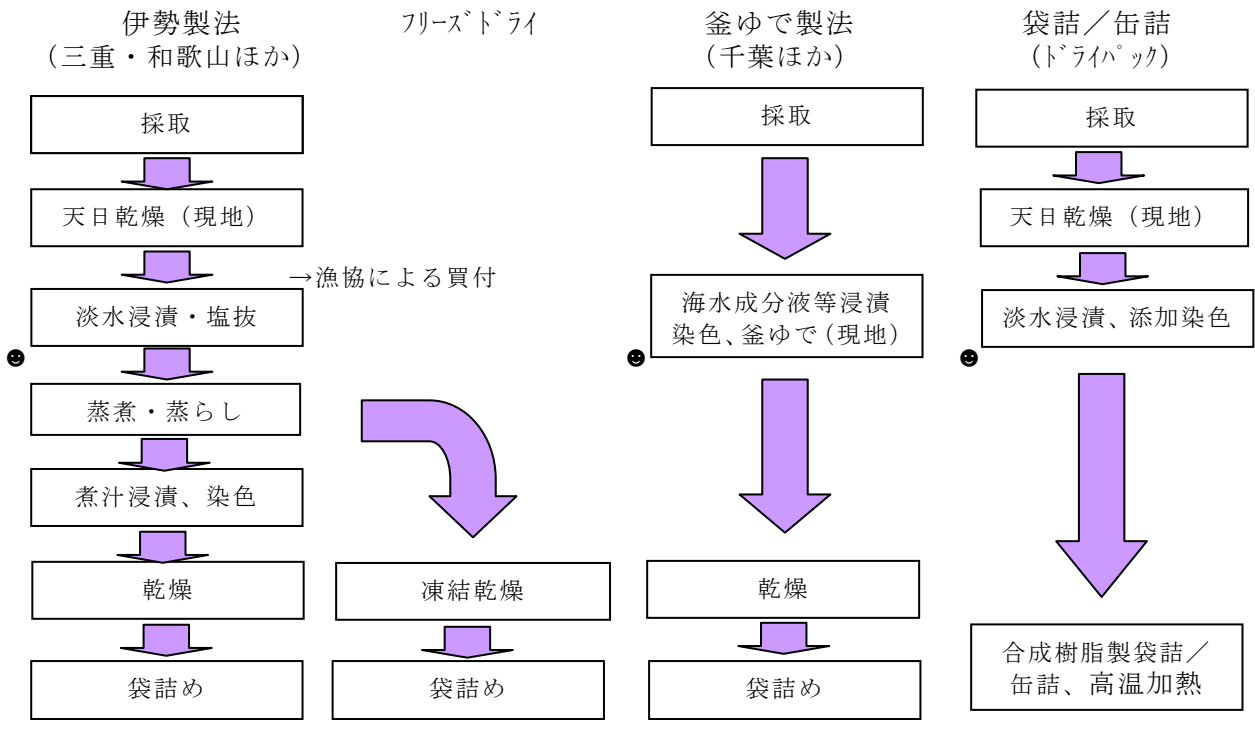
等)を含む水に浸漬したり、海藻(ひじきやあらめ等)の煮汁に浸漬したり(表8)、釜ゆですることによって染色するとされている。酢酸や重曹を添加して染色する方法(食品化学新聞 2006<sup>147)</sup>)もある。

表8 伊勢方式による製造方法詳細(日本ひじき協議会<sup>152)</sup>)

作業工程	内容
①原藻採取:	3月下旬~5月上旬の大潮の干潮時に鎌で刈り取る。
②原藻乾燥:	漁場で素干し(水分約20%まで天日乾燥)。表面に塩分が吹き出し白っぽくなる。(この状態で漁連による買い付けが行われる)
③水戻し・洗浄:	原藻の表面に浮き出ている塩分を取り除くと同時に水戻し(約15分)、洗浄
④蒸煮・蒸らし:	蒸気(約110℃)で約2時間蒸し、さらに2時間蒸す(季節や原藻の状態により調整)
⑤乾燥:	回転機で芽ひじきと長ひじきとを分離し砂などを除去
⑥染色:	ひじき・あらめの煮汁に浸け染色。染色することにより選別を容易にする。
⑦乾燥:	乾燥機(約95~105℃)で約35分間乾燥
⑧異物除去:	風力選別機・色彩選別機等で異物を除去
⑨袋詰め:	自動包装機で袋詰め
⑩金属検出機:	金属の混入について最終チェック
⑪箱詰め・出荷	

表9 ひじきの産地別特徴(日本ひじき協議会<sup>152</sup>他)

産地	ひじきの特徴
千葉房州産	ほかの産地より採取が早い。 <u>生のまま煮る釜ゆで製法が特徴</u> で、太く風味が良い。生産量は少ない。
伊豆産	やや太口で歯ごたえがあるひじき。
紀伊半島産(三重・和歌山)	太口で煮含みが良く歯ごたえのあるひじき。 <u>ゆっくり蒸し上げる</u> 。
四国産(愛媛)	細口で葉は小さくよく揃ったひじき。食感はやわらかめ。標準的なひじき。
九州産(長崎)	特に外洋の対馬、壱岐産は汚れが少なくきれい。バランスのとれたひじき。
韓国産	95%以上が養殖。太口で葉は大きく少し固めの食感。風味は少ない。
中国産	ほぼ100%が養殖。細口で葉は非常に小さくよく揃っていて固めの食感。風味は少ない。



Ⓜ：ヒ素の減衰する機会（推定）

図2 ひじき加工工程概要比較（複数情報からのまとめ）

## 2.2 ひじき（およびひじき食品）のヒ素含有量

### (1) ひじきのヒ素含有量

ひじきに含まれるヒ素の形態とその含有量等について、比較的最近報告されているものを表3、5、10～15に示す。このうち、乾燥ひじきに含まれる総ヒ素濃度として、報告されている中の平均値は約 110 μg As/g (FSA 2004<sup>27</sup>, Almela et al. 2006<sup>1</sup>, 小川ら 2006<sup>140</sup>)、最大値は 154 μg As/g (小川ら 2006<sup>140</sup>)であった。

乾燥ひじきとして市販されるひじきの戻し汁の中には新鮮ひじき試料に含まれている主なヒ素化合物がいずれも存在しており、市販されるまでの加工過程では、大きな化学形態の変化のないことがわかっている (柴田・森田 2000<sup>145</sup>)。

表 10 英国食品規格庁による総ヒ素および無機ヒ素濃度（2004年7月）（FSA<sup>27</sup>）

31種の海藻食品の下処理（水戻し）前後における、総ヒ素及び無機ヒ素の濃度

水戻し条件および無機ヒ素の分析法：不明

ヒ素形態	ヒ素濃度					
	市販品		水戻し後		戻し水	
	総ヒ素 (mg/kg)	無機ヒ素 (mg/kg)	総ヒ素 (mg/kg wet wt)	無機ヒ素 (mg/kg wet wt)	総ヒ素 (mg/kg)	無機ヒ素 (mg/kg)
ひじき	107	73.0	18.5	13.2	14.1	7.8
	112	80.4	7.9	5.1	1.51	0.9
	116	83.0	11.5	7.9	4.63	2.9
	100	68.8	15.5	10.2	3.37	2.1
	94.6	66.7	13.7	8.3	3.53	2.3
	110	80.5	11.4	7.9	6.02	3.6
	112	76.0	30.9	22.7	2.97	0.4
	102	72.3	8.9	5.5	4.65	4.0
	134	96.1	26.3	18.8	8.20	分析せず
ひじき平均	110	77 [70%]	16	11 [69%]	5	3 [60%]
あらめ	32.3	<0.3	2.6	<0.3	1.04	<0.01
	30.7	<0.3	2.7	<0.3	1.10	分析せず
	27.9	<0.3	3.4	<0.3		分析せず
あらめ平均	30	<0.3	3	<0.3	1	<0.01
わかめ	35.0	<0.3	5.2	<0.3	0.23	<0.01
	41.9	<0.3	6.1	<0.3	分析せず	分析せず
	34.2	<0.3	4.6	<0.3	0.13	<0.01
	29.2	<0.3	2.6	<0.3	0.09	<0.01
	35.8	<0.3	3.4	<0.3	1.34	<0.01
わかめ平均	35	<0.3	4	<0.3	0.4	<0.01
こんぶ	50.8	<0.3	2.3	<0.3	0.28	<0.01
	32.2	<0.3	0.9	<0.3	0.08	<0.01
	68.5	<0.3	6.5	<0.3	分析せず	分析せず
	75.2	<0.3	5.2	<0.3	0.64	<0.01
	74.6	<0.3	5.8	<0.3	0.69	<0.01
	18.9	<0.3	1.4	<0.3	0.07	<0.01
	28.1	<0.3	2.3	<0.3	0.05	<0.01
こんぶ平均	50	<0.3	3	<0.3	0.3	<0.01
のり	22.7	<0.3	(のりは水戻ししない)			
	22.0	<0.3				
	18.2	<0.3				
	26.2	<0.3				
	31.9	<0.3				
	18.2	<0.3				
	28.6	<0.3				
のり平均	24	<0.3				

[ ] 内は編者計算値（総ヒ素に対する%）

<：検出下限以下

総ヒ素検出下限値 = 0.02 mg/kg（固形物）& 0.003 mg/kg（水）

無機ヒ素検出下限値 = 0.3 mg/kg（固形物）& 0.01（水）

表 11 乾燥ひじき中のヒ素の形態 (Ichikawa et al. 2006<sup>48</sup>)

形態別分析法：水抽出過 + HPLC-ICP/MS

ひじき	濃度: $\mu\text{g As/g dry wt}$ ( ):Total に対する% (wet)					Total
	As (V)	As (III)	DMA	アルヒノシュガー	残	
国産 (芽) A	32.0 (76.6)	1.5 (3.7)	0.4 (1.0)	0.5 (1.2)	7.3 (17.5)	41.7
" B	29.0 (65.3)	10.3 (23.3)	1.0 (2.2)	1.4 (3.1)	2.7 (6.1)	44.4
国産 (長) A	36.8 (80.3)	0.7 (1.6)	1.0 (2.1)	0.5 (1.2)	6.8 (14.9)	45.8
" B	25.0 (53.5)	12.6 (27.1)	0.9 (1.8)	1.0 (2.2)	7.2 (15.4)	46.7
韓国産 (芽) A	60.5 (84.6)	1.3 (1.9)	2.9 (4.1)	1.2 (1.7)	5.6 (7.8)	71.5
" B	51.2 (78.0)	4.0 (6.2)	3.1 (4.7)	0.8 (1.2)	6.5 (9.9)	65.6
韓国産 (長) A	66.8 (84.0)	N.D	2.0 (2.5)	0.9 (1.1)	9.8 (12.3)	79.5
" B	69.0 (86.5)	N.D	1.3 (1.7)	0.7 (0.9)	8.7 (10.9)	79.8
中国産 (芽) A	38.8 (79.7)	N.D	1.8 (3.8)	0.4 (0.8)	7.6 (15.6)	48.6
" B	30.7 (85.2)	N.D	0.2 (0.6)	0.6 (1.7)	4.5 (12.5)	36.0
中国産 (長) A	32.1 (85.5)	N.D	1.3 (3.5)	0.5 (1.4)	3.6 (9.6)	37.5
" B	32.4 (76.4)	N.D	0.8 (1.9)	0.4 (0.9)	8.8 (20.8)	42.4

編者注：著者らはアルヒノシュガーの一部 (図 1 の「a」のみ) を定量。

表 12 ひじき中ヒ素濃度 (Almela et al. 2006<sup>1</sup>)

形態別分析法：硝酸加熱分解・中和還元 + FI-HG-AAS

海藻	産地	(mg/kg dry wt)	
		総ヒ素	無機ヒ素
<i>Hizikia fusiforme</i>	日本	111	75.4
		89.2	41.6
		114	91.2
		131	81.1
		93.9	61.6
		124	80.3
		149	117
		68.3	43.7
		106	69.4
		平均	109.6

平均値と [ ] 内 (総ヒ素に対する%) は編者計算値

表 13 ひじき水抽出液中のヒ素 (福井ら 1981<sup>154</sup>)

形態別分析法：塩酸処理, BAL キレート + GC-FPD

ひじき水抽出液中のヒ素濃度 (ppm)					
As <sup>III</sup>	As <sup>V</sup>	DMA	MMA	unknown As	Total
3.08	8.71	0.61	0	1.88	14.28
21.6%	61.0%	4.3%	0%	13.1%	100%

表 14 海産生物の無機態・有機態ヒ素含量 (Shinagawa et al. 1983<sup>91</sup>, 塩見 1992<sup>144</sup>)

形態別分析法：水-トルエン抽出 + ICP 発光分光分析

試料	ヒ素含量 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量基準)		
	総ヒ素	無機態 (As <sup>V</sup> + As <sup>III</sup> )	有機態
ひじき	61.3	36.7	15.2

(編者注：未同定分の数値の記載なし)

表 15 乾燥海藻加工食品の原産地とヒ素の独活分析結果（小川ら 2006<sup>140</sup>）

総ヒ素分析法：過酸化水素・硝酸・フッ化水素分解＋誘導結合プラズマ質量分析

試料	原産地	総ヒ素濃度 $\mu\text{g/g}$ (乾燥重量基準)
ひじき (長)		154
ひじき (長)		146
ひじき (芽)	韓国	144
ひじき (芽)	三重県	125
ひじき (芽)	愛媛県	125
ひじき (芽)	三重県	86.9
ひじき (長)	愛媛県	83.1
ひじき (長)	日本	77.9
ひじき (芽)	愛媛県伊方	38.1
		平均 109
NIES No.9 ホンダワラ (標準品)		117 (保証値 115 $\pm$ 9)

### ひじき食品中のヒ素

ある 1 種類の粉末ひじき食品（サプリメントと料理用兼用食品）に含まれる総ヒ素を、マイクロウェーブ分解による灰化後 ICP-MS で測定した結果、 $85.3 \pm 14.5 \mu\text{g/g}$  であった（花岡\*）。形態別分析を硝酸加熱融解・中和抽出後 HPLC-ICP-MS により分析を行った結果、無機ヒ素（Ⅲ+Ⅴ） $75.7 \pm 11.8 \mu\text{g/g}$ 、MMA  $14.3 \pm 11.8 \mu\text{g/g}$ 、DMA  $3.42 \mu\text{g/g}$  であった（花岡\*）。

表 16 ひじきを含む食品中のヒ素濃度（Almela et al. 2006<sup>1</sup>）

形態別分析法：硝酸加熱分解・中和還元＋FI-HG-AAS

海藻	食品	mg/kg dry wt		
		製造国	総ヒ素	無機ヒ素
<i>Hizikia fusiforme</i>	tofu	スペイン	2.38	1.32
	burger	スペイン	2.31	1.7
	pizza	スペイン	0.853	0.24
		スペイン	0.077	0.072
		スペイン	1.25	1.13
		スペイン	1.42	0.527
		スペイン	0.056	0.017

### (2) ひじきを含む食品

店頭販売やウェブサイト等に紹介されているひじきを含む食品の一例を表 17 に示す。

\* 未発表データ。



表 17 ひじきを含む食品例\*（「乾燥ひじき」以外の食品）

分類	一般的名称*（補足）
粉末・乾燥品	粉末ひじき（ひじき 100%の粉末） フリーズドライひじき（水戻しなしで使えるもの）
加工品・加工用食材、 ベビーフード	厚揚げ（具入り），がんもどき，こんにゃく（黒いもの）， ひじきと大豆の惣菜，ひじき入り豆腐ハンバーグ，煮物，粉末ひじき使用鶏の竜田揚げ（冷凍食品），煮つけ（ベビーフード）
麺類・菓子・嗜好品	ひじき入り麺・冷凍うどん・生うどん・そば，ひじき入りせんべい・カステラ・クッキー・パン，ひじきふりかけ
サプリメント類	粒状，ゼラチンカプセル入り粉末，ドリンク
海外（スペイン）市販食品 （Almela et al. 2006 <sup>Ash</sup> ）	豆腐，ハンバーガー，ピザ

\*表中は便宜上一般的名称で表記しているが、この名称の全ての市販品にひじきが含まれるという意味ではない。

### （3）ひじきの加工・調理によるヒ素含有量の変化

Ichikawa et al. (2006<sup>48</sup>) は、総ヒ素を水素化物発生原子吸光分析で測定し、スペンション分析を HPLC/ICP-MS で行った。表 18 から、ひじき中の総ヒ素の 21.9%~31.6%は水に溶出し、90℃、20 分の煮熱により 52.6%~61.7%の砒素が溶解し、トータルでは 81.8%~89.1%のヒ素が除去された。著者らは、日本の調理法により、ひじき中ヒ素のほぼ 90%が除去されたとしている。

表 18 水戻し及び加熱したひじき中のヒ素濃度（Ichikawa et al. 2006<sup>48</sup>）

形態別分析法：水抽出ろ過+HPLC-ICP/MS

ひじき	上段:もどし水,下段:煮汁中 $\mu\text{g As/g, dry wt}$					残分	Total As	備考
	As <sup>V</sup>	As <sup>III</sup>	DMA	アルセノシュガー <sup>※</sup>	小計			
国産	8.6	0.2	0.4	0.2	9.4 [28.9%]	5.9 [18.2%]	32.5	水もどし：室温 30分 煮熱：90℃ 20分
	15.7	0.4	0.8	0.2	17.1 [52.6%]			
韓国産	21.4	0.4	1.2	1.0	24.0 [31.6%]	8.3 [10.9%]	76.0	
	40.5	0.6	2.1	0.5	43.7 [57.5%]			
中国産	9.7	ND	1.1	0.5	11.3 [21.9%]	8.6 [16.6%]	51.7	
	29.6	ND	2.0	0.3	31.9 [61.7%]			

\* 本報告書編者注：著者らはアルセノシュガーの一部（図 1「a」のみ）を定量。

[ ] 内は本報告書編者計算値。

ひじきの葉（芽ひじき）および茎（長ひじき）のいずれにおいても、日本では伝統的に調理の前に水洗し、水に浸漬（水戻し）するが、Hanaoka et al. (2001<sup>36</sup>)（表 19）はこれにより常温で 35%~60%が除去できることを見出した。水量を増やしても効果はないが、温

度（0～60℃）は高いほど直線的にヒ素含有量が減少した。60℃以上では味が劣化する。この実験の分析法（水酸化ナトリウム処理抽出＋ファーネス原子吸光）では、浸漬した後のひじき中のヒ素化合物は全ヒ素の 90%が無機ヒ素（V）で、10%がジメチル化ヒ素化合物であった。

その他の、水もどしまたは調理によるひじき中のヒ素の減衰データを表 20、21 に示す。

表 19 市販及び採取ひじき中の水洗・浸漬前後のヒ素濃度（Hanaoka et al. 2001<sup>36</sup>）

形態別分析法：水酸化ナトリウム処理＋ファーネス原子吸光

ひじき	μg As/g dry wt, n=2	
	水洗・浸漬前	水洗・浸漬後〔残存%〕
市販（芽）	123.5	49.3〔40%〕
市販（長）	147.3	69.0〔47%〕
採取（芽）	231.0	96.5〔42%〕
採取（長）	91.2	59.5〔65%〕
平均	148.3	68.6〔48%〕

平均と〔〕内は本報告書編者計算値。

表 20 ひじき中のヒ素濃度（Almela et al. 2005<sup>2</sup>）

総ヒ素分析法：乾式灰化＋FI-HG-AAS

ひじき		総ヒ素 μg As/g dry wt, n=3	備考
市販 A	そのまま	103.73±7.41	ひじき 10 g+水 250 ml で 100℃20 分ボイル後凍結乾燥
	ボイル後〔残存分〕	56.24±3.51〔54%〕	
	ゆで汁〔溶出分〕	50.23±0.66〔48%〕	
市販 B	そのまま	131.61±4.72	ひじき 10 g+水 180 ml で 室温 15 分水戻し後凍結乾燥
	水戻し後〔残存分〕	94.42±0.86〔72%〕	
	戻し水〔溶出分〕	31.84±0.25〔34%〕	

〔〕内（残存分または溶出分の%）は本報告書編者計算値

表 21 ひじき中総ヒ素および無機ヒ素濃度（Laparra et al. 2003<sup>61</sup>）

形態別分析法：水・塩酸分解、クロホルム抽出＋FI-HG-AAS

ひじき		総ヒ素 μg/g dry wt, n=3	無機ヒ素 μg/g dry wt, n=3	備考
市販 A	調理前	99.4±4.0	54.3±2.9	購入したままの状態
	調理後	65.3±2.6 〔調理前の 66%〕	30.6±10.5 〔調理前の 56%〕	100℃20 分ボイル 試料 30 g/500 ml

〔〕内は本報告書編者計算値

## 2.3 日本人のひじきの摂取量

### (1) 国民栄養調査からの推算

2004年の国民栄養調査データによる海藻類の国民一人当たりの摂取量は1日14.6gである。厚生労働省（厚生労働省 2004<sup>141</sup>）は、これにひじきの流通割合6.1%を掛け、一人当たり1日のひじき摂取量を0.9g（湿重量）としている。これを乾燥品の重量に換算すると、約1/10程度（2.3（3）を参照）となることから、0.09g（乾燥品重量）となる。

国民栄養調査データはアンケートの記載漏れが考えられ、0.09gは過小推定と考えられる。

### (2) 生産・輸入量からの推算

国内生産量や輸入量をみると、乾燥ひじき換算でおよそ次の値である。

- ・国内生産量＋輸入量（佐藤 2002<sup>143</sup>：日本藻類学会：2001年データ）

国産470トン、韓国産4,670トン、中国産870トン

合計（2001年）：6,010トン

- ・輸入量（水産品「ひじき」：財務省日本貿易統計 1989～2005<sup>142</sup>）

最大（1998年）7,460トン～最新（2005年）5,757トン

最近10年間輸入量平均：6,244トン

このデータから、国内流通量を約6,400トンとし、日本国人口約1億2千万人で1年間ですべてのひじきを消費すると仮定して、国民一人あたり年間消費量は53g、1日あたり約0.15g（乾燥品の重量）となる。

実際に摂取された量は、生産量、輸入量から破棄される量を減じたものであり、0.15gは過大推定と考えられる。

### (3) アンケート調査結果からの推算

ウェブサイト上に掲載されていたひじきを食べる頻度や形態に関するアンケート調査結果の内容を記載する。

本アンケートは、三重県ひじき協同組合及びひじき祭り実行委員会の主催による「ひじき祭り」（毎年敬老の日に実施）の来場者に対して実施されたものである。アンケート結果は3年度分の掲載があり、うち単年度分（2002年度と思われるが記載なし）についてはデ

ータの詳細の掲載（回答者数は約 1300 名）があり、2 年度（2004、2003 年度）分は集計グラフのみの掲載であった。3 年度分の結果はほぼ同様であった。詳細データのある年度分のアンケート結果の一部を表 22 に示す。

記載事項から判断すると、このアンケート調査の特徴は以下の通りである。

- ・ 三重県伊勢市で開催されたひじき祭り会場でのアンケート調査のため、回答者の居住地は近県に偏る（近畿・東海地方居住者で 95%を占める）。
- ・ 回答者年齢は 20 代～60 歳以上であり、20 歳未満の回答者は含まれていない。
- ・ 月にひじきを食べる頻度の最大の選択肢は「6 回以上」で、それ以上の摂取（最大摂取回数）は不明だが、後述の 2.5 における試算では最大を月 10 回と仮定する。中央値は月「2～3 回」にあり、2.5 回とする。
- ・ 1 回に食べる量は未調査である。

以上の事項から、このアンケート調査から得られるひじきを食べる頻度の中央値（2.5 回）は、全国よりもやや高い（多い）数値が得られるものと考えられる。1 回に食べる量については（4）において別途推算する。

表 22 三重県ひじき協同組合・ひじき祭り実行委員会によるアンケート結果

Q1:月に【ひじき】をどれくらい料理しますか？又は、食べますか？（選択肢式回答，年齢別集計）

年齢	6 回以上	4～5 回	2～3 回	1 回以下	食べない	計
20 代	8	25	179	172	15	399
30 代	11	32	155	149	5	352
40 代	10	28	131	123	2	294
50 代	5	27	93	39	1	165
60 代～	6	14	49	25	2	96
合計	40	126	607	508	25	1306

Q2:よく作る(食べる)【ひじき】料理は？（選択肢式回答，年齢別集計）

年齢	煮物	炒め物	サラダ	ひじきご飯	その他	計
20 代	355	19	7	50	1	432
30 代	316	35	14	42	1	408
40 代	194	27	12	31	1	265
50 代	137	28	13	21	1	200
60 代～	89	9	6	13	2	119
合計	1091	118	52	157	6	1424

表 22 三重県ひじき協同組合・ひじき祭り実行委員会によるアンケート結果（続き）

Q3:【ひじき】を買うときの形態は？（複数回答可：選択肢式回答，年齢別集計）

年齢	乾燥ひじき	水戻しひじき	塩蔵（生）ひじき	レトルト	水煮缶詰	調理乾燥	惣菜	外食	弁当	その他	計
20代	273	66	18	13	5	5	76	34	39	4	533
30代	293	58	20	4	22	4	56	12	13	2	484
40代	254	35	24	5	8	6	37	6	9	2	386
50代	144	28	15	0	7	1	21	0	5	1	222
60代～	80	13	6	0	1	0	21	3	2	2	128
合計	1044	200	83	22	43	16	211	55	68	11	1753

Q4:【ひじき】を食べる動機は？（複数回答可：選択肢式回答，年齢別集計）

年齢	美味しいから	食物繊維を摂るため	鉄分を摂るため	カルシウムを摂るため	食卓にあったから	ミネラルバランスのため	ダイエット食だから	アルカリ性食品だから	その他	計
20代	237	136	120	74	86	66	20	22	0	761
30代	161	151	152	95	29	88	11	47	0	734
40代	137	106	123	87	20	78	9	52	0	612
50代	82	62	65	56	6	39	10	47	0	367
60代～	46	42	38	32	9	18	12	21	0	218
合計	663	497	498	344	150	289	62	189	0	2692

(4) 1回に食べる量の想定

ウェブサイトに掲載されているひじきの調理法で、出来上がりが何人前かを明記しているものを無作為に選択し（30サイト以上90メニュー）、1人前のひじき使用量を調べたところ、乾燥ひじき換算で1人前0.5～10gであり、中央値は約3gであった（表23）。

なお、実際に市販ひじきを水戻ししてその量を確認したところ、水の絞り具合によって前後するが水戻し前の10倍程度の重量になった。

本報告書の暴露量試算においては、平均値や中央値付近の値を用いることとして、1回に食する乾燥ひじきの量として、約3g（小鉢1杯程度）と仮定する。

アンケート調査結果から推算したひじきを食べる頻度を2.5回/月とし、1回の食するひじきの量を3gとすると、1日あたり約0.25g（乾燥品の重量）となる。ひじき祭りに参加したもののアンケートであり、ひじきを食べる頻度の2.5回/月は過大推計と考えられるので、0.25gも過大推計と考えられる。

表 23 各種ひじき料理に使用される 1 人前の乾燥ひじき量 (降順)

番号	分類	メニュー	ひじきの種類	出来上がり量 [人前]	使用量 [g]	1 人前ひじき使用量 (乾燥換算) [g]
1	おかず	ひじきの煮つけ	乾燥	2	20	10.0
2	おかず	きんぴらひじき	乾燥	4	40	10.0
3	おかず	ひじきとあさりのいり豆腐	乾燥	2	20	10.0
4	サラダ	ひじきのサラダ	乾燥	2	20	10.0
5	主食	ひじきチャーハン	乾燥	4	40	10.0
6	おかず	和食で薬効 ひじき豆	乾燥	2.5	20	8.0
7	サラダ	ひじきのさわやかサラダ	乾燥	2.5	20	8.0
8	サラダ	ひじきのサラダ	乾燥	4	32	8.0
9	おかず	ひじきハンバーグ	乾燥	4	30	7.5
10	おかず	厚揚げ炒りひじききんぴら	乾燥	4	30	7.5
11	おかず	切干大根とひじきのミルク煮	乾燥	4	30	7.5
12	おかず	ひじきと切干大根の豆乳煮	乾燥	4	30	7.5
13	おかず	ひじきと根菜の煮物	乾燥	2	15	7.5
14	おかず	味つけひじきのサラダ	乾燥	4	30	7.5
15	おかず	ひじきのさっぱりあえ	乾燥	4	30	7.5
16	おかず	ひじきとツナとれんこんの煮物	乾燥	4	30	7.5
17	おかず	ひじきの煮物	乾燥	4	30	7.5
18	サラダ	りんごとひじきの簡単サラダ	乾燥	4	28	7.0
19	おかず	ひじきのかき揚げ	乾燥	4	25	6.3
20	主食	ひじき DE パスタ	乾燥	2.5	15	6.0
21	おかず	ひじきとれんこん、ハムの酢の物	もどし	4	240	6.0
22	おかず	ひじきともやしのごま炒め	乾燥	4	20	5.0
23	おかず	ひじきと野菜のかき揚げ	乾燥	4	20	5.0
24	おかず	ひじきと糸寒天のマリネ	乾燥	4	20	5.0
25	おかず	サラダ風ひじきの煮物	乾燥	4	20	5.0
26	おかず	バジリコひじき	乾燥	2	10	5.0
27	おかず	五目ひじき	乾燥	4	20	5.0
28	サラダ	ひじきサラダ	乾燥	4	20	5.0
29	サラダ	まろやかゴーヤーサラダ	乾燥	2	10	5.0
30	サラダ	れんこんのしゃきしゃきサラダ	乾燥	2	10	5.0
31	嗜好品	海の恵みクッキー	乾燥	2	10	5.0
32	主食	野菜たっぷり・ゆで上げパスタ	乾燥	1	5	5.0
33	主食	ひじきお好み焼き	乾燥	2	10	5.0
34	主食	ひじき・ツナ入りチャーハン	もどし	2.5	110	4.4
35	おかず	ひじきこんにゃく	乾燥	3.5	15	4.3
36	サラダ	ひじきサラダ	乾燥	5	20	4.0
37	サラダ	ひじきサラダ	もどし	2.5	100	4.0
38	おかず	ひじきの白和え	乾燥	4	15	3.8
39	おかず	ひじきの煮物	乾燥	4	15	3.8
40	おかず	ひじきの煮もの	乾燥	4	15	3.8
41	主食	ひじきチャーハン	乾燥	4	15	3.8
42	主食	ひじきごはん	乾燥	4	15	3.8
43	汁物	ひじき入りけんちん汁	乾燥	4	15	3.8
44	おかず	ひじき蓮根	乾燥	5.5	20	3.6
45	おかず	ひじきとマカロニのピリ辛サラダ	乾燥	2	6	3.0
46	主食	肉味噌ひじき DON	乾燥	2	6	3.0
47	主食	ひじきご飯	乾燥	4	12	3.0
48	主食	ひじき味噌ミートスパ	乾燥	2	6	3.0
49	サラダ	菜の花ひじきサラダ	もどし	4	120	3.0
50	おかず	ひじき入り炒り豆腐	乾燥	4	10	2.5
51	おかず	鶏肉とひじきのハンバーグ	乾燥	2	5	2.5
52	おかず	パリじゃこひじき	乾燥	2	5	2.5
53	おかず	ピリ辛ひじきの生春巻	乾燥	2	5	2.5
54	おかず	ひじき入りシャキシャキそぼろサラダ	乾燥	4	10	2.5
55	おかず	高野豆腐とひじきの炒め煮	乾燥	4	10	2.5
56	おかず	豆腐とひじきのハンバーグ	乾燥	2	5	2.5
57	主食	ひじきの中国風ごはん	乾燥	2	5	2.5
58	主食	ひじきごはん	乾燥	4	10	2.5

59	おかず	イタリアンひじき	もどし	2	50	2.5
60	おかず	ひじきとかぼちゃの煮物	もどし	2	50	2.5
61	おかず	ひじきと厚揚げの煮物	もどし	4	100	2.5
62	おかず	ひじきハンバーグ	もどし	4	100	2.5
63	おかず	里芋とひじきのコロッケ	もどし	2	50	2.5
64	サラダ	ひじきサラダ	もどし	4	100	2.5
65	主食	ひじき入りチヂミ	もどし	2	50	2.5
66	おかず	ひじきと肉団子の中華風煮込	乾燥	1	2	2.0
67	おかず	ひじきの白和え	乾燥	4	8	2.0
68	主食	玄米ひじきごはん	乾燥	1	2	2.0
69	主食	カモチひじきピザ	乾燥	2	4	2.0
70	主食	麻婆ひじきかけご飯	もどし	4	80	2.0
71	主食	離乳食用ひじきごはん	もどし	1	20	2.0
72	おかず	ほうれん草とひじきの白和え	乾燥	6	10	1.7
73	おかず	ひじきとはんぺんのグラタン	もどし	2	30	1.5
74	サラダ	ひじきと人参のツナサラダ	もどし	4	60	1.5
75	主食	洋風ひじき寿司	もどし	4	60	1.5
76	おかず	ひじき入り中華風和え物	乾燥	4	5	1.3
77	おかず	ひじきとキャベツの酢の物	乾燥	4	5	1.3
78	おかず	筍ひじき	もどし	4	50	1.3
79	汁物	ひじき入り豆腐スープ	もどし	4	50	1.3
80	嗜好品	ひじきとバナナのマーブルケーキ	乾燥	5	6	1.2
81	おかず	ひじきの煮物	もどし	2.5	30	1.2
82	おかず	ひじきハンバーグ味噌ソース添え	もどし	4	45	1.1
83	おかず	ひじき豆	乾燥	4	4	1.0
84	おかず	ひじき入りハンバーグ	乾燥	4	4	1.0
85	おかず	ひじき入り卵焼き	乾燥	4	4	1.0
86	おかず	オクラと鶏つくね	乾燥	2	2	1.0
87	おかず	ひじきと厚揚げの煮物卵とじ椀	もどし	4	40	1.0
88	主食	エビとひじきの揚げパン	もどし	2	20	1.0
89	おかず	ひじきの白和え	もどし	2.5	15	0.6
90	おかず	ひじきとスモークサーモンのオムレツ	もどし	4	20	0.5

・2～3人前とあるものは2.5人前として計算した。

・もどしひじきとして表示されている量の乾燥ひじき量への換算は×1/10とした。

## 2.4 ひじきに含まれるヒ素の消化管吸収

ひじきに含まれるヒ素の消化管吸収を直接調べた研究はなく、ひじきあるいはひじき抽出液の経口摂取後に尿中排泄されたヒ素化合物を、消化管吸収されたヒ素およびその代謝物と見なしている。

### (1) ひじきを投与した研究（ヒト）

Nakajima et al (2006<sup>81</sup>) は 825  $\mu\text{g}$  の無機ヒ素を含有するひじき加工食品（ひじきと大豆類の惣菜 8 食分）を、42 歳男性被験者（試験前 3 か月間海産物を絶食）に摂取させ、尿中のヒ素量を測定した。尿中のヒ酸塩、亜ヒ酸塩、MMA、DMA の量はそれぞれ摂取後 4、6.5、13、および 17.5 時間で最高濃度になった。アルセノベタイン濃度は非常に低く、測定期間（摂取後 50 時間）中ほぼ一定であった。測定期間内に、摂取ヒ素の 28%は尿中に排泄された。一回のひじき摂取後のヒ素取り込み量と尿中排出量はヒ素中毒者と同程度であった。著者らは、ひじきの長期摂取はヒ素中毒の原因となるかもしれないとしている。

山内と山村 (1979<sup>156</sup>) は、市販乾燥ひじきを 24 時間蒸留水に浸漬して得たヒ素液（総ヒ素量 650~760  $\mu\text{g}$ 、 $\text{As}^{\text{III}}$  7%、 $\text{As}^{\text{V}}$  86%、DMA 7%含有）を、2 日間海産物の摂取を制限した成人男子ボランティア 3 名に単回経口摂取させた。被験者の全尿をヒ素液摂取前および摂取後 1~48 時間に 10 回採取してヒ素を測定した。摂取後 48 時間までに摂取ヒ素の 72%~93%（平均 85.7%）が排出された。摂取ヒ素量に対する摂取後 48 時間までの尿中ヒ素排泄の比率は DMA 17%、MMA 9.1%、 $\text{As}^{\text{III}}$  6.3%、 $\text{As}^{\text{V}}$  3.5%であり、体内において  $\text{As}^{\text{V}}$  から  $\text{As}^{\text{III}}$  の還元と、MMA、DMA へのメチル化が起こり排泄されるとしている。

福井ら (1981<sup>153</sup>) は、市販乾燥ひじきの抽出・濃縮液（総ヒ素 1428  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 、 $\text{As}^{\text{III}}$  21.6%、 $\text{As}^{\text{V}}$  61%、DMA 4.3%、unknown 13.1%含有）を摂取した被験者（男性 3 名、2 日間海産物の摂取を制限）の総ヒ素量が摂取前に戻るまで採尿し、尿中ヒ素を測定した。その結果、摂取後 50 時間以内に摂取したヒ素の約 51%が尿中へ排泄されると算出された。

### (2) ひじきを投与した研究（動物）

ダンら (2005<sup>149</sup>) は、ひじきを含むペレット（50.2  $\mu\text{g As/g}$ ）をマウス（系統不明、1 群



3 匹) に 1 日間摂取させ、その後 4 日間毎日尿および糞中のヒ素濃度を測定した。尿中に排出されたヒ素量は摂取ヒ素量の 30.3%であった。ひじき中のヒ酸およびアルセノシュガーの含量から、摂取ヒ素量の約 40%が吸収されたと算出している。

安達ら (1980<sup>139</sup>) は、雌の SD ラット (1 群 3 匹) を用いて、市販ひじきのエタノール抽出液 (総ヒ素として 2 mg As/ rat) を単回強制経口投与し、投与前 24 時間、投与後 24、48、96 時間にそれぞれ糞と尿を採取してヒ素量を測定した。その結果、4 日間で完全には排泄されなかったものの、尿中に投与量の約 26%のヒ素が排泄された。

## 2.5 ヒ素の暴露量の推定

1 章および 2 章 (2.1~2.4) のデータから、以下の次の式および数値を用いて無機ヒ素の暴露量を推定する。さらに、JECFA の暫定一週間耐容摂取量 (PTWI) 15  $\mu\text{g As/kg/週}$  と比較する。

### (1) 暴露量算出式

$$\begin{aligned} & \text{体重 1 kg あたりの 1 週間無機ヒ素暴露量 } E_w [\mu\text{g As/kg/週}] \\ &= \text{一人あたり 1 週間無機ヒ素暴露量 } [\mu\text{g As/人/週}] \quad / \quad \text{日本人の体重 } [\text{kg}] \\ &= C [\mu\text{g As/g}] \times P \times R \times A \times I_w [\text{g/人/週}] \quad / \quad B [\text{kg}] \end{aligned}$$

C	[ $\mu\text{g As/g}$ ]:	乾燥ひじき中総ヒ素濃度	(ワーストケース: 154、平均: 110)	.....1)
P	[単位なし]:	無機ヒ素含有率	(0.7)	.....2)
R	[単位なし]:	水戻しによる残存率	(0.3、0.6、1 の場合分け)	.....3)
A	[単位なし]:	消化管吸収率	(仮に 1)	.....4)
$I_w$	[g/人/週]:	乾燥ひじき摂取量	(場合分けあり)	.....5)
B	[kg]:	日本人の体重	(食品安全委員会使用の数値: 53.3)	

#### 1) 乾燥ひじき中総ヒ素濃度 C [ $\mu\text{g As/g}$ ]:

文献値から、乾燥ひじき中の総ヒ素濃度の平均値を 110  $\mu\text{g As/g}$  (FSA 2004<sup>27</sup>, Almela et al. 2006<sup>1</sup>, 小川ら 2006<sup>140</sup>)、最大値を 154  $\mu\text{g As/g}$  (小川ら 2006<sup>140</sup>) とする。

#### 2) ひじきに含まれるヒ素中の無機ヒ素の割合 P [単位なし]:

文献によると、ひじきに含まれるヒ素のうち、無機ヒ素の割合は 0.4~0.8 (=40%~80%) とする種々の報告があるが、最近の分析方法による 50%前後の値よりも多少の安全側への見込みから、ここでは約 0.7 (=70%) とする。

#### 3) 水戻しによる無機ヒ素残存率 R [単位なし]:

2.2 に示した報告等によると、水戻しと茹で上げ等により良好にヒ素が除去される場合、90%以上除去される (Ichikawa et al. 2006<sup>48</sup>) としているが、調理者の行う水戻し時間の他、水温等の条件 (小川ら 2006<sup>140</sup>) によって多くが残存する可能性があり、水戻し等をしないで使用する形態の商品 (粉末品、フリーズドライ品) もある。茹で上げ等 (加熱調理) 時の煮汁等への溶出については、一般的には味付けした煮汁ごと摂取する機会が多いと想定されることから、ここでは考慮しないこととする。Ichikawa et al. (2006

48) のデータを参考に、水戻しのみによるヒ素の残存率の場合分けとして、0.3 (30%残存)、0.6 (60%残存) の値で試算し、さらに 1 (100%) の場合についても試算する。

#### 4) 消化管吸収率 A [単位なし] :

ひじきとして摂取した場合の無機ヒ素の消化管吸収率については、不明な点が多いためここでは特定せず、安全側の想定として 1 (100%吸収される) と仮定する。

#### 5) 乾燥ひじき摂取量 $I_w$ [g/人/週] : ケース 1~3 のように設定する。

【ケース 1】: 摂取頻度のワーストケースから中央値までの設定

- ①ワーストケース : 毎日 1 食
- ②アンケートの最大想定 : 月 10 食 (3 日に 1 食)
- ③アンケート中央値 : 月 2.5 食 (12 日に 1 食)

ここで、1 食のひじきの量は乾燥ひじき 3 g (小鉢 1 杯程度) とする (前述: 2.3 (4))。ただし、①は一般的ではないと考えられる想定である。②についても、かなりな高頻度摂取の想定である。③は現実的な想定である。

【ケース 2】: 国民の平均的摂取量の想定 (前述: 2.3 (1)(2)から) を用いる

毎日×乾燥ひじき約 0.15 g 摂取 (生産量、輸入量からの想定値)

【ケース 3】: 粉末ひじき等サプリメント摂取のケース

- ・ 無機ヒ素濃度として、分析値 (75.7  $\mu\text{g As/g}$ ) を用いる。
- ・ 水戻し等を行わないため、無機ヒ素残存率は 1 (100%) とする。
- ・ 消化管吸収率は、微粉末のため一般の調理ひじきよりも吸収がよいと予想され、1 (100%) とする。
- ・ 摂取量は、メーカーが提示している毎日の摂取目安量の最大 (6 g/日 = 42 g/週) と最小 (3 g/日 = 21 g/週) とする。

## (2) 試算

試算結果を次に示す。一覧を表 24 に示す。

【ケース 1-①】（ひじきとして摂取した場合のワーストケース）

$$\begin{aligned} E_w &= C \times P \times R \times A \times I_w / B \\ &= 154 [\mu\text{g As/g}] \times 0.7 \times (0.3 \sim 1) \times 1 \times (3.0 \times 7) [\text{g/人/週}] / 53.3 [\text{kg}] \\ &= 12.7 \sim 42.5 [\mu\text{g As/kg bw/週}] \quad [\text{JECFA PTWI の } 0.85 \sim 2.83 \text{ 倍}] \end{aligned}$$

【ケース 1-②】（ひじき祭りアンケートからの最大摂取頻度想定、ヒ素濃度最高値）

$$\begin{aligned} E_w &= C \times P \times R \times A \times I_w / B \\ &= 154 [\mu\text{g As/g}] \times 0.7 \times (0.3 \sim 1) \times 1 \times (3.0 \times 1/3 \times 7) [\text{g/人/週}] / 53.3 [\text{kg}] \\ &= 4.25 \sim 14.2 [\mu\text{g As/kg bw/週}] \quad [\text{JECFA PTWI の } 0.28 \sim 0.94 \text{ 倍}] \end{aligned}$$

【ケース 1-③】（ひじき祭りアンケートからの摂取頻度中央値、ヒ素濃度平均値）

$$\begin{aligned} E_w &= C \times P \times R \times A \times I_w / B \\ &= 110 [\mu\text{g As/g}] \times 0.7 \times (0.3 \sim 1) \times 1 \times (3.0 \times 1/12 \times 7) [\text{g/人/週}] / 53.3 [\text{kg}] \\ &= 0.76 \sim 2.53 \mu\text{g} [\text{As/kg bw/週}] \quad [\text{JECFA PTWI の } 0.05 \sim 0.17 \text{ 倍}] \end{aligned}$$

【ケース 2】（国民平均的摂取量、ヒ素濃度平均値）

$$\begin{aligned} E_w &= C \times P \times R \times A \times I_w / B \\ &= 110 [\mu\text{g As/g}] \times 0.7 \times (0.3 \sim 1) \times 1 \times (0.15 \times 7) [\text{g/人/週}] / 53.3 [\text{kg}] \\ &= 0.46 \sim 1.52 [\mu\text{g As/kg bw/週}] \quad [\text{JECFA PTWI の } 0.03 \sim 0.10 \text{ 倍}] \end{aligned}$$

【ケース 3】（サプリメント（粉末ひじき）摂取）

$$\begin{aligned} E_w &= C \times P \times R \times A \times I_w / B \\ &= 75.7 [\mu\text{g As/g}] \times 1 \times 1 \times (3.0 \sim 6.0 \times 7) [\text{g/人/週}] / 53.3 [\text{kg}] \\ &= 29.8 \sim 59.7 [\mu\text{g As/kg bw/週}] \quad [\text{JECFA PTWI の } 1.99 \sim 3.98 \text{ 倍}] \end{aligned}$$

以上の試算により、一般的でない想定の場合 1-①の一部（水戻しによるヒ素減衰が悪い～全残存のもの）において、JECFA の PTWI を超える値（1.70～2.83 倍）が算出された。また、粉末ひじき（サプリメント）の摂取では PTWI の 2～4 倍の値となった。しかし、一般よりはやや高い摂取量の想定であるケース 1-②でも PTWI を下回り、一般的な想定であるケース 1-③およびケース 2 においては、PTWI の 0.17 倍以下であった。（表 24）

表 24 試算一覧

ケース	濃度 想定	摂取量 想定	水戻し による 減衰 想定	総ヒ素 濃度: C [ $\mu\text{g}$ As/g]	無機ヒ 素含 有率: P [ ]	水戻し による 残存 率: R [ ]	消化 管吸 収率: A [ ]	ひじき摂 取量 (日): Id [g dry/ 人/日]	ひじき摂 取量 (週): Iw=Id*7 [g dry/ 人/週]	一人あたり無 機ヒ素暴露 量: Ep=C*P*R*A *Iw [ $\mu\text{g}$ As/ 人/週]	日本 人の 体重: B [kg]	無機ヒ素暴 露量: Ew=Ep/B [ $\mu\text{g}$ As/kg/ 週]	JECFA PTWI 15 $\mu\text{g}$ As/ kg/週との 比較 [倍]
1-①	最高値	ワースト	全残存	154	0.7	1	1	3.0	21	2264	53.3	42.5	2.83
	最高値	ワースト	悪い	154	0.7	0.6	1	3.0	21	1358	53.3	25.5	1.70
	最高値	ワースト	良	154	0.7	0.3	1	3.0	21	679	53.3	12.7	0.85
1-②	最高値	アンケート最大※	全残存	154	0.7	1	1	1.0	7	755	53.3	14.2	0.94
	最高値	アンケート最大※	悪い	154	0.7	0.6	1	1.0	7	453	53.3	8.5	0.57
	最高値	アンケート最大※	良	154	0.7	0.3	1	1.0	7.0	226	53.3	4.25	0.28
1-③	平均的	アンケート中央値*	全残存	110	0.7	1	1	0.25	1.8	135	53.3	2.53	0.17
	平均的	アンケート中央値*	悪い	110	0.7	0.6	1	0.25	1.8	81	53.3	1.52	0.10
	平均的	アンケート中央値*	良	110	0.7	0.3	1	0.25	1.8	40.4	53.3	0.76	0.05
2	平均的	国民平均	全残存	110	0.7	1	1	0.15	1.1	80.9	53.3	1.52	0.10
	平均的	国民平均	悪い	110	0.7	0.6	1	0.15	1.1	48.5	53.3	0.91	0.06
	平均的	国民平均	良	110	0.7	0.3	1	0.15	1.1	24.3	53.3	0.46	0.03
3 粉末	分析値	摂取目安最大	全残存	**75.7	1	1	1	6.0	42	3179	53.3	59.7	3.98
	分析値	摂取目安最小	全残存	**75.7	1	1	1	3.0	21	1590	53.3	29.8	1.99

ワースト摂取量: 1日小鉢1杯(乾燥ひじき約3g)×365日

※アンケート結果からの摂取量最大(想定):月10回(3日に1回)×小鉢1杯(乾燥ひじき約3g)

\* アンケート結果からの中央値:月2.5回(12日に1回)×小鉢1杯(乾燥ひじき約3g)

\*\*無機ヒ素としての分析値.

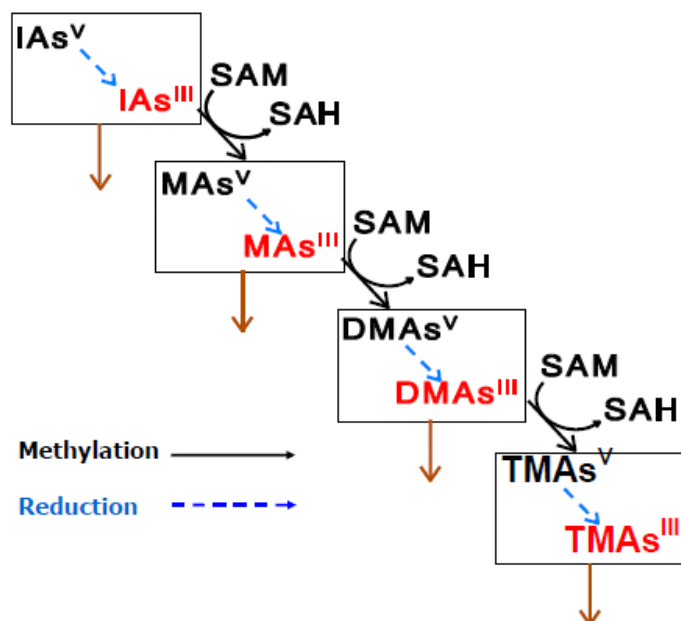
### 3. ヒ素の体内動態

ヒトは食品、水その他の媒体に含まれる多数の異なる無機ヒ素および有機ヒ素化合物に暴露されている。ヒ素はその化学的形態によって物理化学的特性やバイオアベイラビリティが異なり、また、ヒ素の代謝は、種によって定性的および定量的差が比較的大きいことも知られている (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

ひじきに含まれるヒ素であるV価およびIII価の無機ヒ素、DMA、あるいはアルセノシュガーに関する体内動態の知見を以下に示す。

ヒトを含む哺乳動物において、無機ヒ素 (iAs) は何段階かのメチル化と還元を受けて、様々な有機ヒ素代謝物が生じる (図 3)。メチル化反応にはメチルトランスフェラーゼとS-アデノシルメチオニン (SAM) が、還元反応にはグルタチオンが関与している。無機ヒ素暴露により、特にヒトにおいては  $\text{MMA}^{\text{V}}$ 、 $\text{MMA}^{\text{III}}$ 、 $\text{DMA}^{\text{V}}$ 、 $\text{DMA}^{\text{III}}$ 、および TMAO が生じる。 $\text{MMA}^{\text{V}}$  と  $\text{DMA}^{\text{V}}$  は (米国においては)、芝生や柑橘類や綿花の除草剤として使用されている。 $\text{DMA}^{\text{V}}$  は、魚などの食物 (McKiernan et al. 1999<sup>77</sup>, Fricke et al. 2004<sup>30</sup>, Vela et al. 2004<sup>107</sup>) から検出される。従って、 $\text{MMA}^{\text{V}}$  と  $\text{DMA}^{\text{V}}$  の暴露には、そのものの外因的暴露と、無機ヒ素暴露後の代謝によって生じる代謝物由来の2系統がある (U.S. EPA OPP 2005<sup>102</sup>)。

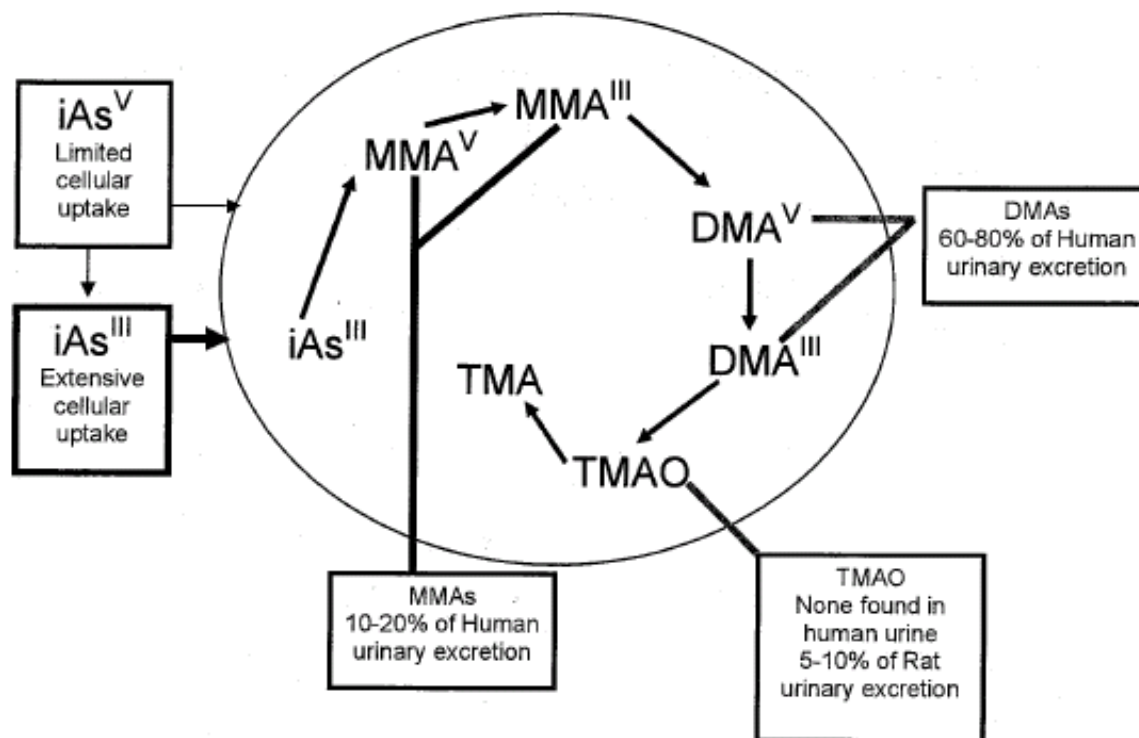
Figure 2.2: Challenger's Scheme for the Methylation of As



(iAs: 無機ヒ素, MAs: モノメチル化ヒ素, DMAs: ジメチル化ヒ素, TMAs: トリメチル化ヒ素, SAM: S-アデノシルメチオニン, SAH: S-アデノシルホモシステイン)

図 3 無機ヒ素のメチル化と還元 (U.S. EPA OPP 2005<sup>102</sup>)

Figure 2.3a: General metabolic profile following direct exposure to iAs.



iAs:無機ヒ素, MMA(s):モノメチル化ヒ素, DMA(s):ジメチル化ヒ素, TMAO:トリメチルアリンオキシド, TMA:トリメチル化ヒ素

図4 無機ヒ素暴露とその後の代謝物 (U.S. EPA OPP 2005<sup>102</sup>)

### 3.1 無機ヒ素

#### (1) 吸収

元素としてのヒ素は吸収されにくく、大部分は変化しないまま排泄される。可溶性のヒ素化合物は消化管から速やかに吸収される (Hindmarsh et al. 1986<sup>39</sup>)。

#### 消化管吸収

ヒ素は、ヒ素を含有する食品、水、飲料または医薬品の摂取後、消化管から吸収される。摂取された無機ヒ素のバイオアベイラビリティは、ヒ素を摂取した際の基質(食物、水、飲料、土壌など)、消化管におけるヒ素化合物自体の溶解度、また、共存する他の食物成分および栄養分によって異なってくる (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

#### a) 動物実験

以前にレビューされた (IPCS 1981<sup>49</sup>)、幾つかの比較的古い研究では、食事の構成がヒ

素の消化管からの吸収を変える可能性のあることを実証している。幾つかのより最近の研究では、腸内レベルでのヒ素化合物の吸収メカニズムならびに栄養素との相互作用を検討している。Gonzalez et al. (1995<sup>34</sup>) は、摘出したラットの小腸を用いて、5 価のヒ素の吸収が、飽和がある (saturable) 輸送経路によりなされることから、リン酸塩の添加がヒ素の吸収を著しく低下させることを実証したが、その理由として最も考えられるのは、ヒ酸塩およびリン酸塩が同じ輸送メカニズムを共有することにあった。Hunder et al. (1993<sup>47</sup>) は、摘出したラットの空腸を用いて、亜ヒ酸塩 (2.5~250  $\mu\text{mol/L}$ ) およびヒ酸塩 (2.5~2500  $\mu\text{mol/L}$ ) の濃度の上昇が、水、ナトリウム、グルコースおよびロイシンの腸内輸送の用量依存的減少を引き起こし、亜ヒ酸塩はヒ酸塩の約 5 倍強力であることを見出した。

#### b) ヒトにおける研究

実験動物を用いた研究と同様に、ヒトで実施された摂取研究では、3 価および 5 価のヒ素はいずれも消化管からよく吸収されることを示している。たとえば、Pomroy et al. (1980) は、0.06 ng 用量の  $^{74}\text{As}$ -ヒ酸 ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) を投与された健康な男性ボランティア被験者は、7 日間で尿中に投与量の  $62.3 \pm 4.0\%$  を排泄したが、糞中にはその用量の  $6.1 \pm 2.8\%$  しか排泄されなかった。ヒトで実施された他の摂取研究では、ヒ素の尿中および糞中の両方の排泄について実際に報告したものはほとんどない。ただし、3 価のさまざまな形態のヒ素が用量の 45% から 75% が数日以内に尿中に排泄されるが、このことは消化管での吸収が高く、速度も速やかであることを示唆している (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

### (2) 胎盤への移行

#### a) 動物実験

3 価および 5 価の無機ヒ素が実験動物の胎盤を通過することができるとしている。Lindgren et al. (1984<sup>65</sup>) は、妊娠マウスにヒ酸ナトリウムまたは亜ヒ酸ナトリウムを単回静脈注射 (4 mg As/kg) したところ、いずれも胎盤を容易にかつ同程度通過すると報告した。彼らはまた、亜ヒ酸塩をマーモセット (非メチル化種) に静脈注射した場合の胎盤への移動率はマウスにおけるよりも低いと報告し、これは母動物組織との結合性が強いことの結果であると指摘した。Hood et al. (1987<sup>42</sup>) は、妊娠 CD-1 マウスの妊娠 18 日目にヒ酸ナトリウムを経口投与 (40 mg/kg) または腹腔内投与 (20 mg/kg) した後における胎児



吸収率を比較した。経口投与したマウスの胎児では、ヒ素レベルのピークが遅く、またピーク濃度は 1/5 であった。これはおそらく、消化管からの吸収率が低いこと、およびヒ素が全身循環に達する前に肝臓でメチル化する割合が高いことの両方を反映していると思われる。胎児内で検出されるジメチル化代謝物の量は時間と共に増加し（両投与経路とも総代謝物の約 80%に）、投与から 10 時間後以降、試験終了時（投与から 24 時間後）までは比較的一定であった。

Hood et al. (1988<sup>41</sup>) はまた、妊娠 18 日目のマウスに亜ヒ酸ナトリウムを経口 (25 mg/kg) または腹腔内 (8 mg/kg) 投与した後における胎児への吸収を比較した。ヒ酸塩の場合と同様、腹腔内注射したマウスでは、ヒ素レベルが胎児でも胎盤でも、経口投与したマウスよりも急速に高くなった。経口投与後は、3 価型および 5 価型のいずれも同様の経時的な変動傾向をたどった。しかし、亜ヒ酸塩を腹腔内注射した母動物の胎児におけるヒ素レベルは投与から 12~24 時間後にピークに達したのに対し、ヒ酸塩を注射した母動物の胎児におけるヒ素レベルは投与から 2~4 時間後にピークに達し、その後急速に低下した。胎児にメチル化した代謝物として存在するヒ素の割合は投与後、時間とともに増加し、経口投与では 88%、腹腔内投与では 79%であった。亜ヒ酸塩を投与した母動物の胎児では、モノメチル化ヒ素の割合がヒ酸塩を投与した場合よりも高かった。著者らは、胎児に達するヒ素の多くが既に急性毒性の弱いメチル化代謝物に変換されている、と結論している。

#### b) ヒトにおける研究

胎児の器官および組織中に毒性を生じるレベルのヒ素が存在して、胎児の死亡に到った妊娠女性に関するヒ素中毒の症例報告では、亜ヒ酸塩 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) が容易に胎盤を通過することを立証している (Lugo et al. 1969<sup>68</sup>, Bollinger et al. 1992<sup>7</sup>)。また、Concha et al. (1998<sup>18</sup>) が、高レベルのヒ素 (約 200  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) を含む飲料水に暴露された母親-胎児ペアの臍帯血および母親血液中のヒ素濃度は同程度 (約 9  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) であると報告した。アメリカ合衆国南部の“非暴露”集団を対象にした別の試験でも、臍帯血と母親血液中のヒ素濃度は同様であり、ヒ素が胎盤を容易に通過することを示唆している (Kagey et al. 1977<sup>55</sup>)。

### (3) 分布

ヒトにおける全ヒ素の体内分布を調べた研究では、インドでの事故者に対する中性子放

射化分析 (NAA) で 4 (脳) ~20 (肺) ng/g 湿重量、日本人の脳溢血、肺炎、がん患者組織の HGAAS (水素化物発生原子吸光分析) では 76 (小脳) ~551 (大動脈) ng/g 湿重量と報告されている (IPCS 2001<sup>50</sup>)。無機ヒ素は皮膚、骨、肝臓、腎臓および筋肉に蓄積される可能性がある (Ishinishi et al. 1986<sup>52</sup>)。

個人における無機ヒ素の体内量は、尿に含まれるヒ素化合物を測定することで判定することができる。ヒ素への暴露歴がないとき、尿中に含まれる無機ヒ素代謝物濃度は、欧州諸国では一般に 10 µg/L 未満と報告されているが、高濃度のヒ素を含む井戸水を飲用に用いている西ベンガルおよびバングラデシュの汚染地域では 1 mg/L を超える濃度がしばしば観察されている (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

ヒトの場合、無機ヒ素は血液脳関門を通過しないようであるが、胎盤を通過することが報告されている (Gibson et al. 1982<sup>32</sup>)。Concha ら (Concha et al. 1998<sup>18</sup>) によると、無機ヒ素を 200 µg/L 以上含む飲料水を摂取している母親と新生児のペアでは、臍帯血中のヒ素濃度 (7 µg/L) は母親の血中濃度 (9 µg/L) とほぼ同等であった。また、母親および新生児の血液中のヒ素の殆どはメチル化代謝物であるジメチルアルシン酸 (DMA) であった。

#### 血液中における無機ヒ素の運命

##### a) 動物実験

マウス、ウサギおよびハムスターなどほとんどの実験動物において、無機ヒ素は血液から速やかに排泄される (Vahter & Norin 1980<sup>103</sup>, Marafante et al. 1982<sup>72</sup>, 1985<sup>73</sup>, Yamauchi & Yamamura 1985<sup>131</sup>)。顕著な例外はラットで、ヒ素は赤血球中に蓄積され、血液中に長く存在する (Vahter 1981<sup>104</sup>, Marafante et al. 1982<sup>72</sup>, Lerman & Clarkson 1983<sup>63</sup>)。

##### b) ヒトでの血液中における無機ヒ素の運命

無機ヒ素は血液から急速に排泄されると報告されている。以前のヒ素 IPCS 文書 (IPCS 1981<sup>49</sup>) でレビューされているいくつかの古い研究結果によると、血漿および赤血球中におけるヒ素クリアランスの動態は同様であるが、赤血球中濃度は暴露から数時間後に血漿中濃度より約 3 倍高い傾向があった (実験動物での結果と同様)。

## 組織分布

### a) 動物実験

ウサギ、ラット、マウス、ハムスターでの試験によると、3 価であれ 5 価であれ、経口または非経口投与したヒ素は速やかに全身に分布する (IPCS 2001<sup>50</sup>)。これらの試験の多くが放射性標識ヒ素を用いており、ヒ素由来の放射能が調べた全組織に存在したことは特筆すべきである (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

多数の実験報告が、皮膚、毛髪および扁平上皮が多い組織 (たとえば、口腔、食道、胃および小腸の粘膜) はヒ素を高レベルで蓄積、維持する傾向が強いことを示している (Lindgren et al. 1982<sup>66</sup>, Yamauchi & Yamamura 1985<sup>131</sup>)。これは、ヒ素とこれら組織中のケラチンが結合することによるものである (Lindgren et al. 1982<sup>66</sup>)。オートラジオグラフィによる試験でも、マウスにおいてヒ素が上皮、甲状腺および眼の水晶体に蓄積する傾向を示している (Lindgren et al. 1982<sup>66</sup>)。

ヒ素は血液-脳関門を通過することができる。3 価または 5 価の無機ヒ素を経口または非経口投与した後、試験したすべての種において、ヒ素が脳組織中で検出される。しかし、そのレベルは時間がたっても、また、他の組織との相対においても一様に低く、このことはヒ素 (ナトリウム塩の形で投与) は、血液-脳関門を通過されにくく、容易には脳組織に蓄積されないことを示している (Lindgren et al. 1982<sup>66</sup>, Marafante et al. 1982<sup>72</sup>, Vahter et al. 1982<sup>105</sup>, Vahter & Marafante 1985<sup>105a</sup>, Yamauchi & Yamamura 1985<sup>131</sup>, Itoh et al. 1990<sup>53</sup>)。

### b) ヒトでの研究

ヒト組織を死亡後に分析すると、実験動物の場合と同様、比較的低レベルへの長期暴露後または中毒後、ヒ素は体内に広く分布することが明らかである (Dang et al. 1983<sup>20</sup>, Gerhardsson et al. 1988<sup>31</sup>, Raie 1996<sup>87</sup>)。Dang et al (1983<sup>20</sup>) は、中性子放射化分析 (NAA) を用いて、ボンベイ (インド) での事故による死亡者 (年齢および性別は明記されていない) のさまざまな組織中の総ヒ素を測定した。この研究で得られた注目すべき結果は、血液でも脳でも、ヒ素濃度が他の組織に比べて非常に低いこと、また、各組織中のヒ素濃度の変動が非常に大きいことである。

Yamauchi & Yamamura (1983<sup>128</sup>) は、川崎市 (日本) において脳出血、肺炎またはがん で死亡した成人患者 (36-79 歳) から採取したさまざまな組織について、総ヒ素および主要なヒ素代謝物の濃度を HGAAS で分析した。組織中ヒ素レベルに性差は認められず、組織中では無機ヒ素が支配的で、DMA がこれに続いた。MMA レベルは一貫して低く、肝臓と腎臓でのみ検出された。総ヒ素レベルが Dang et al (1983<sup>20</sup>) によるインドでの調査結果よりも高かったこと、脳中レベルが他の組織中のレベルと大差ない傾向を示したことは、興味深い。総組織中ヒ素レベルについては、NAA を用いた Dang の試験で観察されたと同様、個人差も極めて大きかった。

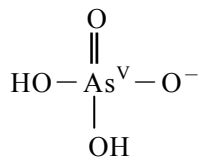
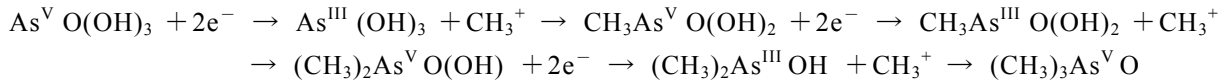
Raie (1996<sup>87</sup>) はグラスゴー (英国、スコットランド) において、乳幼児 (生後 1 日~5 か月) と成人の組織中ヒ素レベルを NAA で比較した。幼児対成人における組織中平均ヒ素レベル ( $\mu\text{g/g dry weight}$ ) は、肝臓で 0.0099 対 0.048、肺で 0.007 対 0.044、脾臓で 0.0049 対 0.015 であった。これらのデータはヒ素が年齢と共に組織に蓄積することを示すもので、これは実験動物での観察所見と一致している (Marafante et al. 1982<sup>72</sup>)。

病状の違いによりヒ素 (および他の金属) の組織蓄積に差があるか否かを調べることを目的として、ヒトでの試験が実施されてきた。Warren et al. (1983<sup>110</sup>) は、多発性硬化症および非多発性硬化症患者の脳および他の組織で微量元素のレベルを比較し、いずれの組織においてもヒ素レベルに有意な差は認めなかった。Narang & Datta (1983<sup>82</sup>) は、劇症肝炎で死亡した患者では肝臓以外の死因で死亡した患者に比べて、肝臓および脳の両方でヒ素濃度が高い、と報告した。Collecchi et al. (1985<sup>17</sup>) は、喉頭がんを有する患者と有しない患者から採取した喉頭のがん組織および非がん組織ならびに血漿中におけるヒ素の分布を比較した。悪性組織では正常組織よりもヒ素レベルが有意に高く、血漿中ヒ素レベルも、がん患者では対照者より有意に高かった。Zhang et al. (1996b<sup>137</sup>, 1997<sup>138</sup>) によると、慢性腎臓病を有する患者では、透析の有無に関係なく、血清中のヒ素レベルが有意に高く (約 5~6 倍)、血清中の主要なヒ素種 (DMA およびアルセノベタイン) の蓄積や消失は、透析患者に選択的ではなかった。

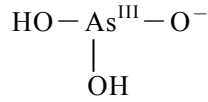
(4) 代謝

吸収された無機ヒ素は体内で還元／酸化反応を受け、血中には3価のヒ素と5価のヒ素が混在する(ATSDR 2000<sup>5</sup>)。無機ヒ素は順次メチル化されてモノメチルアルソン酸(MMA)、ジメチルアルシン酸(DMA)になるが、メチル化の基質となるのは3価のヒ素であり、5価のヒ素は3価に還元された後にメチル化される(Buchet et al. 1985<sup>12</sup>, ATSDR 2000<sup>5</sup>)。

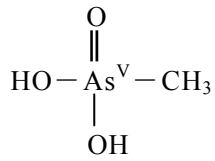
(図5)



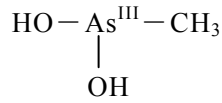
Arsenate



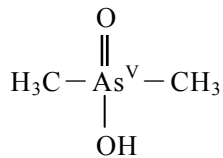
Arsenite



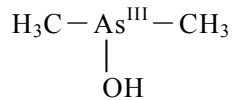
Methylarsonic acid  
MMA<sup>V</sup>



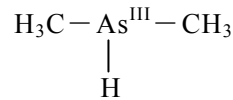
Methylarsonous acid  
MMA<sup>III</sup>



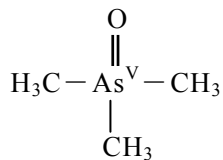
Dimethylarsinic acid  
DMA<sup>V</sup>



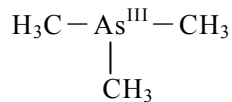
Dimethylarsinous acid  
DMA<sup>III</sup>



Dimethyl arsine



Trimethyl arsine oxide  
TMAO



Trimethyl arsine  
TMA

図5 無機ヒ素の代謝経路と主要な代謝産物 (TMAO, TMA はラットのみ)

この無機ヒ素の還元反応にはグルタチオンが、またメチル化反応にはメチルトランスフェラーゼと S-アデノシルメチオニン (SAM) が関わっている (ATSDR 2000<sup>5</sup>)。ヒトに関する限定された短期試験によると、無機ヒ素のメチル化能は 1 日あたりの摂取量が 0.5 mg を超えると、完全ではないが徐々に飽和する (Buchet et al. 1981b<sup>11</sup>)。

魚介類等に含まれる有機ヒ素化合物であるアルセノベタインは代謝を受けず、尿中にほぼ完全に排泄される (Luten et al. 1982<sup>70</sup>, Tam et al. 1982<sup>94</sup>)。

#### ヒトでの研究

対照を設けた摂取試験の結果、実験動物で観察されたと同様、ヒ酸塩および亜ヒ酸塩はいずれもヒトにおいて広範にメチル化され、DMA が主要なメチル化代謝物としてヒト尿中に排泄された。ヒトと実験動物における特筆に値する相違点は、ヒト尿中には MMA も多く排泄されたことである。この差の生物学的ベースは不明であるが、ヒ素のメチル化について実験動物間で観察されている大きな種差と一致するものである。また、多数のヒト集団試験を Hopenhayn-Rich et al. (1993<sup>44</sup>) がまとめたデータを見ると、ヒト尿に排泄される MMA の割合は非常に変動幅が大きい。

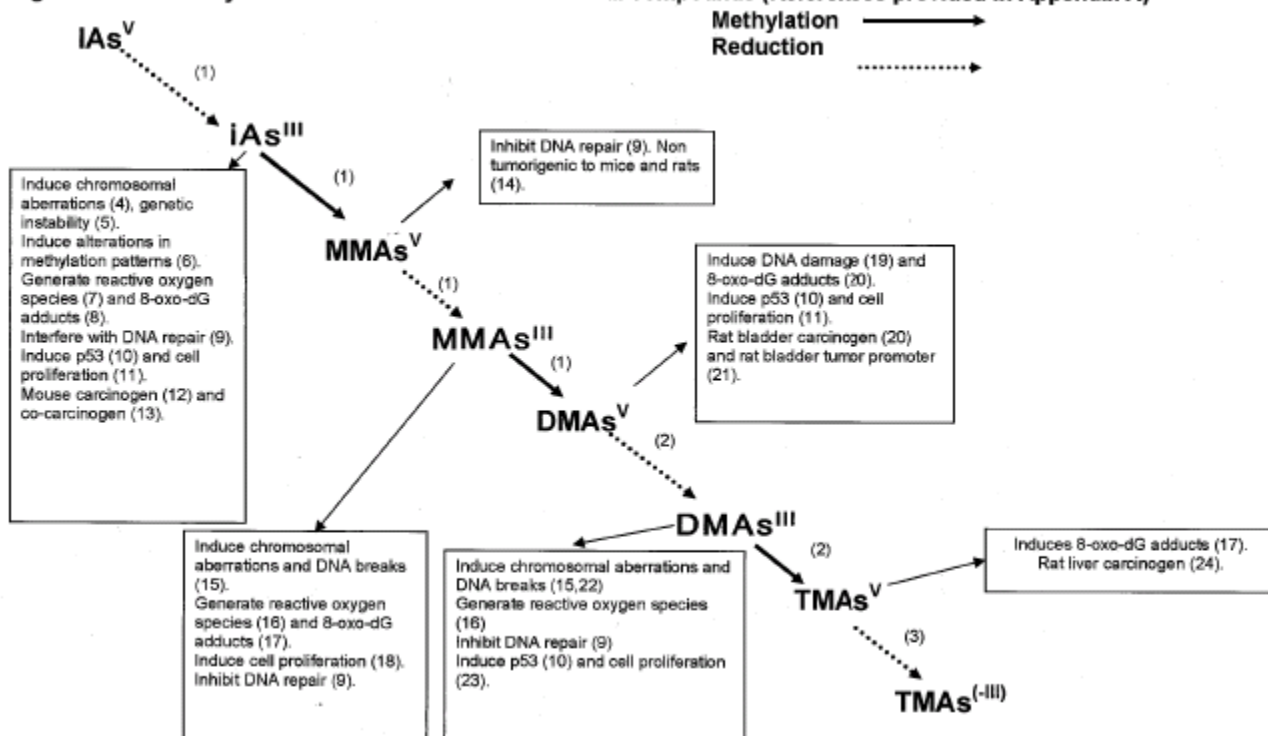
#### (5) 排泄

無機ヒ素は、3 価および 5 価の未変化のヒ素として、また、3 価および 5 価の状態でのモノメチルアルソン酸 (MMA) およびジメチルアルシン酸 (DMA) への逐次メチル化を経て尿中に排泄される (Buchet et al.1981a,b<sup>10,11</sup>, Lovell et al. 1985<sup>67</sup>, Buchet et al. 1985<sup>6</sup>)。ヒトにおける半減期は 2~40 日である (Pomroy et al. 1980<sup>86</sup>)。Buchet らは 500 µg (As) の MMA および DMA のヒトのボランティアへの単回投与試験で、4 日間にそれぞれ 78.3%、75.1%が尿中に排泄されたと報告している (Buchet et al. 1981a<sup>10</sup>)。ヒトでは尿中のヒ素の相対的な割合は、DMA (40-60%)、無機ヒ素 (20-25%)、MMA (15-25%) の順である (Buchet et al.1981a,b<sup>10,11</sup>, ATSDR 2001<sup>5</sup>)。

最近まで、無機ヒ素の体内におけるメチル化は 3 価のヒ素の 5 価への転換と体外への排泄を伴う無毒化プロセスであると考えられていた。しかし、中間代謝物である 3 価のヒ素を含む MMA および DMA がヒ素を含む飲料水を摂取したヒトの尿中から検出されており

(Thomas et al. 2001<sup>96</sup>)、一方では、これらの化合物が直接 DNA と作用する遺伝毒性物質である可能性が示唆されたことから (Mass et al. 2001<sup>75</sup>)、ヒ素の毒性作用機序における 3 価のメチル化代謝物の役割およびそのリスク評価への影響が新たな注目を集めている (Thomas et al. 2001<sup>96</sup>)。

Figure 2.4: Summary of toxicities observed with arsenical compounds (References provided in Appendix A)



### 3.2 有機ヒ素

MMA、DMA アルセノバタインなどの有機ヒ素化合物は、実験動物でもヒトでも、無機ヒ素曝露による無機ヒ素とその代謝物の総和よりも速やかに排出される (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

#### (1) 吸収

##### 消化管吸収

##### a) 動物実験

実験動物に経口投与したメチル化ヒ素化合物は、消化管から吸収される。雄のシリアンハムスターに 50 mg/kg の MMA を単回経口投与すると、5 日以内に、投与量の 36.6%が尿

に、60.9%が糞に排出される。同用量を腹腔内注射すると、同期間で尿に排出される量のはるかに多くなり(82.6%)、糞中に排出される量のはるかに少なくなる(1%) (Yamauchi et al. 1988<sup>132</sup>)。これは、著者らが以前に DMA (Yamauchi & Yamamura 1984a<sup>129</sup>) およびアルセノベタインを用いて行った試験と比べると、経口投与量のうち消化管から吸収されない分画がかなり大きいことを示す、と著者らは指摘した。

Yamauchi & Yamamura (1984a<sup>129</sup>) は、ハムスターにおいて、単回経口投与した 40 mg/kg DMA の 48.9%が 5 日以内に尿中に、約 36%が糞中に排出された、と報告している。同様に、Marafante et al. (1987<sup>74</sup>) の報告では、雄のシリアンハムスターにおいて、40 mg As/kg DMA の単回経口投与量の 56.3%が 48 時間以内に尿中に 41.2%が糞中に排出された。マウスでは、DMA の消化管吸収がより大きいかもしれない。この同じ試験において、同用量の DMA を経口投与した雄 ICR マウスでは、67.6%が尿に、29.2%が糞に排出された。

アルセノベタインは、魚類や甲殻類の多数の種に最も多く含まれる有機ヒ素化合物であるため“魚類ヒ素”とも呼ばれるが、実験動物において消化管から急速かつほぼ完全に吸収される。

#### b) ヒトでの研究

ボランティアを用いた数少ない実験的研究によると、MMA も DMA も消化管から容易にかつ同程度、吸収される。Buchet et al. (1981a<sup>10</sup>) の報告では、経口投与した 500 µg の MMA の平均 78.3%、経口投与した 500 µg の DMA の 75.1%が 4 日以内に尿中に排泄された。

魚介類から摂取された有機ヒ素化合物の代謝について、試験が実施されている。1 つの試験では、日本人男性ボランティアがクルマエビに含まれる約 10 µg As/kg トリメチルヒ素 (分析により 98.8%がトリメチルヒ素、おそらくアルセノベタインの形で) を摂取し、摂取したヒ素の約 90%が 72 時間以内に尿中に排出された (Yamauchi & Yamamura 1984b<sup>130</sup>)。含まれる大部分のヒ素型がアルセノベタインであるカレイを食べるボランティアで実施したもう 1 つの試験では、投与量の平均 60%以上が 2 日以内に尿中に排出された (Freeman et al. 1979<sup>29</sup>)。これは、アルセノベタインが消化管から容易にかつ速やかに吸収されることを示唆している。



## (2) 胎盤への移行

ヒトまたは動物において有機ヒ素化合物が胎盤を通過できるか否かを直接評価したデータについては、ヒ素の環境衛生基準に関する文書（IPCS 1981<sup>49</sup>）の出版以降（～2001年まで）には見つからなかった。これよりも古い実験では、ジメチル化ヒ素がラットの胎盤を通過できることが証明されている（Stevens et al. 1977<sup>93</sup>）。

## (3) 分布

### 血液における有機ヒ素の運命

ヒト血液における有機ヒ素化合物の運命に関する試験はほとんどない。クルマエビに含まれるトリメチルヒ素（分析により 98.8%、おそらくアルセノベタイン）10 µg/kg を摂取させた一人の被験者において、2 時間後の血漿中トリメチルヒ素レベルは赤血球中の約 2.5 倍であった。このレベルはその後低下し、24 時間後には背景値となった（Yamauchi & Yamamura 1984b<sup>130</sup>）。

### 組織分布

Yamauchi & Yamamura (1984a<sup>129</sup>) は、DMA を 50 mg/kg で単回経口投与したハムスターにおいて DMA および代謝物の組織分布を調べた。DMA レベルは脳を含め調べた全組織で上昇し、DMA が、大量ではないが、血液-脳関門を通過することを示していた。DMA 濃度は、毛髪を除く調べた全組織で 6 時間後にピークに達し、最も高かったのは肺、続いて、腎臓、脾臓、肝臓、皮膚、筋肉および脳であった。肺でのピーク DMA 濃度が次に高い腎臓の 4 倍以上であったことは、注目すべきである。DMA 濃度は投与から 120 時間後までに対照レベルへと低下した。TMA 濃度はほとんどの組織において、DMA 投与から 6 時間後にピークに達した。TMA 濃度が最も高かったのは肺であり、次に高かった腎臓の 5 倍以上であった。興味深いことに、DMA 投与ハムスターでは、MMA レベルもいくつかの組織で対照より高かった。

ヒトでの組織分布データは、アルセノベタイン以外の有機ヒ素化合物についての研究はなかった（IPCS 2001<sup>50</sup> および新知見検索結果）。

#### (4) 代謝

##### a) 動物実験

ハムスターを用いた Yamauchi et al. (1988<sup>132</sup>) の試験では、MMA はメチル化されてジメチル化およびトリメチル化生成物になるが、そのメチル化は広範ではない。5、50 または 250 mg/kg MMA を単回経口投与後、DMA としては投与量のそれぞれ 8.4、1.4 および 0.4% を排泄し、TMA としては投与量の 1.9、痕跡量および<1%を尿中に排泄した。吸収された MMA のほとんどが未変化のまま尿中に排泄され、用量による有意な差はなかった。これらの試験において、MMA が脱メチル化される形跡はなかった。Hughes & Kenyon (1998<sup>46</sup>) は、雌の B6C3F<sub>1</sub> マウスに MMA を静脈内投与し、同様の所見を報告している。0.6 または 60 mg As/kg の MMA を単回静脈注射した後、24 時間以内に投与量の 72.5±4.2%および 77.7±14.1%が MMA として、8.1±1.5%および 2.2±0.7%が DMA として排泄された。ハムスターおよびマウスの両方で、投与量が増加すると共に滞留時間が長くなったが、これは用量依存性の飽和あるいは MMA メチル化の阻害によるものと考えられた (Hughes & Kenyon 1998<sup>46</sup>)。

DMA はマウス、ラットおよびハムスターにおいて、限られた範囲ではあるが、トリメチルヒ素化合物へとメチル化される (Yamauchi & Yamamura 1984a<sup>129</sup>, Marafante et al. 1987<sup>74</sup>, Yoshida et al. 1997<sup>133</sup>, 1998<sup>134</sup>)。Marafante et al. (1987<sup>74</sup>) は、40 mg As/kg の DMA を単回経口投与したマウスおよびハムスターにおいて、投与量の 3.5±0.4%および 6.4±0.5%が 48 時間以内に TMAO として尿中に排出され、TMAO はいずれの種でも糞中には排出されなかった、と報告している。この試験のマウスおよびハムスターでは、同定できない DMA 錯体も尿 (投与量の 7~11%) および糞 (投与量の 4~5%) 中に排出され、残りは未代謝の DMA として排泄された。Hughes & Kenyon (1998<sup>46</sup>) も、DMA を静脈内投与したマウスの尿から未同定で容易に酸化される代謝物を報告している。Marafante et al. (1987<sup>74</sup>) は、この代謝物は何らかのチオール錯体であろうと推測している。

##### b) ヒトでの研究

対照を設けた摂取試験による限られたデータによると、MMA および DMA は実験動物とヒトで同程度に代謝されるようである。Buchet et al. (1981a<sup>10</sup>) の報告によると、MMA (500 µg As) の単回経口投与後、4 日間で尿中に排泄された総代謝物の 87.4%が MMA であり、

12.6%が DMA であった。同じ試験において、摂取された全 DMA (500 µg As) が DMA の形で尿中に排泄された。ただし、後に Marafante et al. (1987<sup>74</sup>) が実施した試験では、単回経口投与した DMA (0.1 mg As/kg) の 3.5%が 2 日以内に TMAO として尿中に排出された。ヒトに海産物としてではなく TMA あるいは TMAO を単独で摂取させた代謝試験は見つからなかった。

Francesconi et al. (2002<sup>28</sup>) は、合成したアルセノシュガー 1 種類 [3 ページ図 1 の「a」] 1220 µg を水溶液にして、47 歳の男性に与え、尿中への排泄について検討した。ヒ素は尿中に 13 時間目から出現し、ピークは 22-31 時間であり、摂取ヒ素の約 80%が 4 日間で排泄された。少なくとも 12 種のヒ素代謝物が検出され、そのうち同定されたのは 3 種のみであった。DMA が主代謝物であり、排泄ヒ素の 67%を占めた。その他、ジメチルアルシノイルエタノールが 5%、TMAO が痕跡 (0.5%) であった。

Wei et al. (2003<sup>112</sup>) は異なる 5 箇所から採取したアサクサノリ (総ヒ素として 2.1~21.6 mg/kg dry weight、アルセノシュガー-PO<sub>4</sub> [図 1「e」] として 0.3~13.9 mg/kg dry weight、アルセノシュガー-OH [図 1「a」] として 0.7~6.2 mg/kg dry weight 含有) を 6 人のボランティアに摂取させたところ、大量の DMA が尿中に排泄された。このことから、アルセノシュガーはヒトの体内で DMA に代謝されると結論した。

実験動物と同様、ヒトも海産物から摂取したアルセノベタインを未変化のまま尿中に排出するようであり、これはアルセノベタインが代謝されないことを示している (Tam et al. 1982<sup>92</sup>)。

## (5) 排泄

### a) 動物実験

齧歯類では、有機ヒ素化合物の総排出 (尿+糞) が極めて急速であり、単回経口投与または非経口投与後、投与量の 80%以上が 48 時間以内に排出される。吸収された MMA および DMA は大半が尿中に排出される (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

有機ヒ素化合物の胆汁中排出という問題を直接扱った試験はなかった (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

しかし、これら化合物をマウスまたはウサギに静脈内投与した後、糞中に排泄される MMA および DMA（投与量の 2～9%）が比較的少量であることを考慮すると、胆汁中排泄または他の胃液分泌プロセスが総排出量に有意に寄与しているとは考えにくい（IPCS 2001<sup>29</sup>）。しかし興味深いことに、Hughes & Kenyon（1998<sup>46</sup>）によると、MMA または DMA をマウスに静脈内投与した後、糞中排出量の投与量に対するパーセンテージが用量に依存したという報告がある。

#### b) ヒトでの研究

実験動物と同様、ヒトは経口投与した MMA および DMA のほとんどを尿中に排出するようである。Buchet et al.（1981a<sup>10</sup>）は、単回経口投与した MMA および DMA（500 µg As）の平均 78.3% および 75.1% が 4 日以内にボランティアの尿に排出されたと報告している。海産物中の摂取されたヒ素は、ほとんどが急速に尿中に排出される。海産物に含まれるヒ素を摂取した後の尿中排出率（%）は、アルセノベタインを経口投与した実験動物でのそれと極めて近い。ヒトにおいて、有機ヒ素化合物の胆汁中排泄またはその他の排出経路をとくに扱った研究はなかった（IPCS 2001<sup>50</sup>）。

#### 尿中のヒ素および代謝物

ヒ素は急速に代謝され、尿中に排出されるので、尿中の総ヒ素、無機ヒ素およびヒ素代謝物の合計（無機ヒ素+MMA+DMA）はいずれも、最近のヒ素暴露のバイオマーカーとして使用されている。

ボランティアに海産物（海魚、甲殻類、二枚貝、海藻など）を食べてもらうと、尿中の総ヒ素排泄量が増加した。こうした条件下において、尿中総ヒ素を用いた無機ヒ素暴露量の評価は無機ヒ素暴露量を過大評価してしまうおそれがある。それを避けるため、今日ではほとんどの研究が尿中の個別の代謝物を測定しており、無機ヒ素あるいはヒ素代謝物の合計（無機ヒ素+MMA+DMA）をヒ素暴露の指標として使用している。少し以前から、ヒ素代謝物すべてを合計すると、食事の記録を注意深く取るおよび／または採尿の 2～3 日前から海産物の摂取を禁止するというのをしない限り、間違った結果を出すおそれがあるとされている。これには 2 つの理由がある。第一に、一部の海産物、とくに二枚貝はヒ素代謝物である MMA および DMA、とくに DMA をかなり大量に含んでいる。第二に、海藻および数種の二枚貝に含まれるアルセノシュガーは広範に代謝されて（体そのものに

より、あるいは腸内細菌により) DMA となり、これがその後尿中に排泄される (Le et al. 1994c<sup>62</sup>, Ma & Le 1998<sup>71</sup>)。尿中のヒ素および代謝物の測定による無機ヒ素暴露量の推定が、海産物その他の食品の摂取によってどの程度損なわれるか、という問題は今後十分に研究する必要のある分野とされている (IPCS 2001<sup>50</sup>)。

## 4. ヒ素の毒性

### 4.1 発がん性

#### (1) ヒトへの影響

ヒ素によるがんに関する多くの疫学的研究があり、がんは最も重要な感受性の高いエンドポイントとされている。

EPAは、以前は皮膚がん (Tseng WP 1977<sup>99</sup>) のデータをもとにリスク評価を行っていたが、2001年の飲料水質基準の設定に際しては、内臓がん (Chen 1985<sup>14</sup>, 1992<sup>15</sup>, Wu 1989<sup>117</sup>) のデータをもとにリスク評価を行った。これは、内臓がんに関するこれらの疫学的研究には、死亡率データががん登録から得られていること、井戸のヒ素濃度が測定されており、住民の移動が低いため、暴露に関する不確実性が低いこと等の利点があるためである。

ここでは、EPA がリスク評価に用いた皮膚がん、内臓がんに関する研究、NRC (2001<sup>84</sup>) が取り上げている主要ながんデータと、それ以降の新知見について記載する。

#### 皮膚がん

台湾で実施された大規模な研究では、40,421名の集団を井戸水中のヒ素含有量を基に3つの群に分けた (低濃度群 0.30 mg/L 未満、中濃度群 0.30~0.59 mg/L、高濃度群 0.60 mg/L 以上) (Tseng WP 1977<sup>99</sup>)。ヒ素への暴露量と、皮膚病変、“black foot disease (烏脚病または黒足病)” (末梢血管障害) および皮膚がんの頻度との間に、明瞭な用量-反応関係があった。しかし、いくつかの方法論的な弱点 (調査者が盲検を行っていないこと等) が、結果の解釈を複雑にしている。さらに、烏脚病を引き起こす他の原因の可能性 (たとえば、自噴井戸水に含まれるフミン酸) が考慮されていなかった。

#### 内臓がん

Chen et al. (1985<sup>14</sup>) は、継続的なヒ素暴露によって発症する独特な末梢血管の病気である烏脚病の発症地域において、高濃度ヒ素の自噴式井戸 (artesian well) 水と発がんの関連性について、疫学研究を実施した。台湾の一般人口集団と比較して、烏脚病発症地域の標準化死亡率 (SMR) および累積死亡率は、膀胱、腎臓、皮膚、肺、肝臓、結腸のがんにおいて有意に高かった。がん (膀胱、腎臓、皮膚、肺、肝臓、結腸) の SMR は男性でそれ

ぞれ 1100、772、534、320、170、160、女性では 2009、1119、652、413、229、168 であった。烏脚病発症地域における、がんの SMR と集落および郡区の有病率の間に、用量反応関係が認められた。がんの SMR が高かった集落は、飲料水源として自噴式井戸だけ使用 > 自噴式と浅掘井戸使用 > 浅掘井戸だけ使用の順であった。

また、Chen et al. (1992<sup>15</sup>) は、無機ヒ素の経口摂取による内臓がんリスクの性差を評価するため、台湾南西沿岸部の慢性ヒ素障害発症地域居住者における死亡率、および Armitage-Doll 多段階モデルを用いた発がん指数 (cancer potency indices) を算出した。観察人年 898,806 の調査において、がんによる死亡例数 (肝臓 202、肺 304、膀胱 202、腎臓 64) に基づくと、飲料水中のヒ素濃度とがんによる死亡率の間に有意な用量反応関係が認められた。10 µg/kg/day のヒ素摂取による肝臓、肺、膀胱、腎臓の発がん指数は、対象地域の男性ではそれぞれ  $4.3 \times 10^{-3}$ 、 $1.2 \times 10^{-2}$ 、 $1.2 \times 10^{-2}$ 、 $4.2 \times 10^{-3}$ 、女性ではそれぞれ  $3.6 \times 10^{-3}$ 、 $1.3 \times 10^{-2}$ 、 $1.7 \times 10^{-2}$ 、 $4.8 \times 10^{-3}$  と算出された。

Wu et al. (1989<sup>117</sup>) は、台湾南西部沿岸における烏脚病発症地域居住者の、摂取ヒ素濃度と、癌および血管障害のリスクとの用量反応関係を調べるため、年齢で調整した死亡率を解析した。井戸水のヒ素濃度は、研究地域の 42 の村について 1964-1966 年に測定された値を用いた。一方、死亡率と人口データは 1973-1986 年の台湾の公的データを用いた。年齢で調整された、各種がんおよび血管障害による死亡率は、1976 年の世界の人口集団を標準集団として男女別に算出した。男女両方の膀胱、腎臓、皮膚、肺がん、および男性の肝臓および前立腺がんについて、井戸水中ヒ素濃度とに有意な用量反応関係が認められた。鼻咽頭、食道、胃、結腸、子宮頸がん、および白血病には関連は全くなかった。用量反応パターンにおいては、井戸水ヒ素濃度は末梢血管障害および心血管障害と関連したが、脳血管発作には関連しなかった。

#### NRC (2001<sup>84</sup>) に紹介されている発がん性に関する主要な疫学研究

最近の疫学研究のうち、発がん性 (内臓がん) をエンドポイントとしている研究を中心に、以下に記載する。

台湾北東部において、1940 年代後半から 1990 年代半ばにヒ素の混入した浅掘井戸水を

飲料水として使用していた地域の前向きコホート研究が実施された (Chiou et al. 2001<sup>16</sup>)。調査数は 4586 世帯で、3901 の井戸から採取されたサンプルが分析され (フレイム原子吸光分光計、水素化物世代を分析)、暴露指標に用いられた。1991 年 10 月～1994 年 9 月に、被験者に対して井戸水飲用歴、居住年数、社会統計学的特徴、喫煙、個人および家族の病歴、職業、その他のリスクファクターの可能性について聞き取り調査した。被験者は登録時 (1991-1994 年) から 1996 年 12 月 31 日までの発がん罹患率 (泌尿器系がんの総数、移行上皮がん (TCC) の特定) について、複数の情報源を用いて追跡調査された。

#### 総数結果

膀胱がん	9
腎がん	8
膀胱がんおよび腎がん	1
計	18 (TCC 11)

#### 年齢・性別で調整した井戸水濃度別罹患率

井戸水中ヒ素濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	観察人年	泌尿器系がん罹患 率 ( $10^{-5}$ )	TCC 罹患率 ( $10^{-5}$ )
< 10.0	7978	37.6** [3 例]	12.5* [1 例]
10.1～50.0	6694	44.8 [4 例]	14.9 [1 例]
50.1～100.0	3013	66.4 [2 例]	66.4 [2 例]
> 100	5220	134.1 [7 例]	114.9 [6 例]

#### 井戸水の暴露期間別罹患率

暴露期間 (年)	観察人年	泌尿器系がん罹患 率 ( $10^{-5}$ )	TCC 罹患率 ( $10^{-5}$ )
$\leq 20$	1637	61.1 [1 例]	0** [0 例]
20.1～39.9	8561	46.7 [4 例]	46.7 [4 例]
$\geq 40$	12935	77.3 [10 例]	46.4 [6 例]

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  (傾向検定)

井戸水中ヒ素濃度の不明泌尿器がん 3 例、TCC 1 例は除外。

Cox の比例ハザード回帰分析 (性別、年齢、喫煙で調整) を行い、相対リスクおよび 95% 信頼区間をヒ素濃度と暴露期間によって算出した。

time-window analysis において、ヒ素による TCC の発症は 40 年以上井戸水を飲用した被験者で顕著であり、ヒ素暴露による TCC の発症には長い潜伏期があることおよびまたは、累積用量の重要性を示唆している。



飲料水中ヒ素濃度による泌尿器がん、TCC の多変量相対リスク

	泌尿器がん			移行上皮がん		
	相対リスク (95%信頼区間)			相対リスク (95%信頼区間)		
	モデル 1	モデル 2	モデル 3	モデル 1	モデル 2	モデル 3
井戸水ヒ素濃度 (µg/L)						
0-10.0	1.0 ‡		1.0 ‡	1.0 †		1.0 †
10.1-50.0	1.5 (0.3-8.0)		1.6 (0.3-8.4)	1.9 (0.1-32.5)		1.9 (0.1-32.2)
50.1-100	2.2 (0.4-13.7)		2.3 (0.4-14.1)	8.2 (0.7-99.1)		8.1 (0.7-98.2)
> 100	4.8(1.2-19.4*)		4.9(1.2-20.0*)	15.3(1.7-139.9*)		15.1(1.7-138.5*)
暴露期間 (年)						
< 40		1.0	1.0		1.0	1.0
≥ 40		1.2(0.4-3.7)	1.3 (0.4 -3.9)		1.0(0.2-3.1)	1.0 (0.2-3.3)

\*: p < 0.05, †: p < 0.05 (傾向検定), ‡: p < 0.01 (傾向検定) .

TCC の多変量相対リスク

井戸水ヒ素濃度 (µg/L)	暴露期間 (年)			
	< 40		≥ 40	
	相対リスク	95%CI	相対リスク	95%CI
≤ 50.0	1.0 †		1.0 †	
> 50.0	5.2	0.5-50.3	15.3	1.5-153.3*

\*: p < 0.05, †: 参照 (対照) .

NRC は、この研究における手法はほぼ適切であるとしているが、限界をいくつか指摘している。暴露評価手法については、変動が大きいと考えられる浅堀井戸水中ヒ素濃度の、ある一点の濃度から長期間の暴露量を推定している点を指摘している。最も重要な弱点はフォローアップの期間が短いために観察人年が小さく、記録された罹患者数も限られたものになっていることとしている。相対リスク算出時にも、症例の数が少ないと CI の範囲が広がる。例数が少ないデータに基づくリスクの算出は、定量的リスク評価に用いるデータとしては不正確であるとしている。しかしこの研究データは他の研究と共に補足データとして役立つ、研究は継続されているので、今後観察人年が大きくなれば、より確実なリスク推定ができるとしている (NRC 2001<sup>84</sup>)。

チリ北部の都市で 1958 年～1970 年の期間に飲料水中ヒ素濃度上昇 (860 µg/L) があつた地域において、Ferrecchio et al. (2000<sup>26</sup>) は肺がん罹患率についての症例対照研究を実施した。1994 年 11 月～1996 年 7 月の地域 I、II、III の 8 つの公立病院において条件を満たす 217 名の肺がん症例のうち、151 名 (70%) が被験者として参加した。対照 419 名はそれらの病院から 2 種類 (肺がん以外のがん症例、がんでない症例) が選択された。また、膀胱がんについても同様に症例と対照が選出された。被験者は、居住歴、経済状態、職歴 (銅

精練従事の確認)、喫煙、および他の要因となる事項について聞き取り調査された。

この研究の対照群は、全国の人口集団からランダムに選んだ健康なヒトではなく、非肺がんのがん患者としている。この方法は発がん疫学研究ではしばしば用いられ、聞き取り調査がし易いという利点がある。

ロジスティック回帰分析によって、飲料水ヒ素濃度の増加(65年間平均: <10 µg/L、10-29 µg/L、30-49 µg/L、50-199 µg/L、200-400 µg/L)による肺がんオッズ比および95%信頼区間(CI)はそれぞれ1、1.6(95%CI = 0.5-0.3)、3.9(95%CI = 1.2-12.3)、5.2(95%CI = 2.3-11.7)、8.9(95%CI = 4.0-19.6)であり、明らかな傾向が認められた。また、飲料水によるヒ素摂取と喫煙との間に相乗影響の証拠が認められ、飲料水ヒ素暴露濃度50 µg/L未満の非喫煙者に比べ200 µg/L(生涯平均)以上で暴露された喫煙者の肺がんのオッズ比は、32.0(95%CI = 7.2-198.0)であった。著者は、この研究により、無機ヒ素の摂取が人の肺がんに関連があるという強い証拠を提供するとしている。

Lewis et al. (1999<sup>64</sup>)は、飲料水中ヒ素と死亡率の関連についてユタ州ミラードの居住者コホートにおける後ろ向き研究を行った。研究対象とされた町の飲料水ヒ素濃度中央値は14 ppb~166 ppb(濃度最高値は数百 ppb)であり、ユタ州の行政協力下で収集された公共水および私設水のサンプルが分析された。コホートメンバーは末日聖徒イエス・キリスト教会(モルモン教)の背景資料を用いて集められた。健康状態のフォローアップは1996年12月まで実施され、終了時の生存は38.2%(1551人)、死亡54.3%(2203人)、追跡脱落7.4%(300人)であった。コード化された死亡証明書の死因から、男女別、1年間の累積暴露量(<1000 ppb/yr、1000-4999 ppb/yr、5000 ppb/yr)別、または全暴露量共通の場合について、標準死亡率(SMR)がユタ州全体の性別死亡率を対照として算出された。飲水量の情報は示されなかった。居住歴および飲料水ヒ素濃度中央値を用いて、累積ヒ素暴露とのマトリックスが作成された。暴露濃度カテゴリーを特定せず、コホートで統計的に有意であった死亡率増加の要因は、男性では高血圧性心臓病(SMR=2.20、95%CI: 1.36-3.36)、腎炎およびネフローゼ(腎症)(SMR=1.72、95%CI: 1.13-2.50)、および前立腺がん(SMR=1.45、95%CI: 1.07-1.91)であった。同じく女性では、高血圧性心臓病(SMR=1.73、95%CI: 1.11-2.58)、肺性心疾患、心膜炎、および他の心臓疾患を含むすべての他の心臓病カテゴリー(SMR=1.43、95%CI: 1.11-1.80)であった。SMR分析により、低、中、高濃度のヒ素暴露による前立腺がんの用量関係が暗示された。暴露カテゴリーごとのSMRは男女両方

の高血圧性心臓病で高かったが、低濃度から高濃度への濃度の増加に伴う増加は低く連続性がなかった。著者は、米国の人口集団において飲料水中のヒ素暴露と健康影響との関係はきちんと確証されていないため、さらに、低暴露人口集団の影響を評価することによって確証されるとしている。

Tsai et al. (1999<sup>97</sup>) は、台湾南西部沿岸でかつて浅掘井戸水使用による高濃度のヒ素暴露があった、烏脚病発生特定地域での死因を解析し、ヒ素暴露と種々のがんおよびがん以外の病気について関連性を研究した。1971年～1994年の病気ごとの標準化死亡率 (SMR) を、局地 (Chiayi 郡と Tainan 郡) および全国 (台湾全体) の人口集団を参照群 (対照群) として設定し、性別に算出した。局地集団よりも研究対象地域の死亡率が高かった死因は、がんについては男女とも、膀胱、腎、皮膚、肺、鼻腔、骨、肝、咽頭、結腸、胃、のがんであった。がん以外の影響について、同じく局地集団よりも研究対象地域の死亡率が高かったのは、循環器の病気 (虚血性心疾患)、真性糖尿病、気管支炎を持っていた男女であることがわかった。その他の病気 (直腸がん、脳血管性疾患、他) は局地集団よりも症例ごとの死亡率が高かった。著者は、局地対照集団とした地域は、烏脚病発症地域と生活様式のファクターが非常に似ており、また、SMR が局地集団対比と全国対比であまり変わらないということは、重大な混乱がなかったことを示しているとしている。

この結果によって、ヒ素の有害影響は全身的なものであり、今まで報告されている病気の他にこの研究で認められた影響も存在することが示された。NRC (2001<sup>84</sup>) は、最終的にこの研究において、多くのがんがヒ素暴露と関連することが示されたことは興味深く、集団へのヒ素暴露が比較的高濃度であることと、観察人年の点で研究サイズが大きければ、このように統計学的に有意な増加が明らかにできるとしている。

標準化死亡率 (SMR) [死亡者数, SMR が大きいもののみ]

死因	性別	死亡者数	参照群：局地集団	参照群：全国
			SMR (95%CI)	SMR (95%CI)
肺がん	男	699	3.10 (2.88 - 3.34*)	2.64 (2.45 - 2.84*)
	女	471	4.13 (3.77 - 4.52*)	3.50 (3.19 - 3.84*)
膀胱がん	男	312	8.92 (7.96 - 9.96*)	10.50 (9.37 - 11.73*)
	女	295	14.07 (12.51 - 15.78)	17.65 (5.70 - 19.79)
腎がん	男	94	6.76 (5.46 - 8.27*)	6.80 (5.49 - 8.32*)
	女	128	8.89 (7.42 - 10.57*)	10.49 (8.75 - 12.47*)

\* p < 0.05

Kurttio et al. (1999<sup>59</sup>) は、フィンランドの井戸水中のヒ素濃度を調べ、膀胱がんおよび腎臓がんのリスクと暴露の関係を、症例対照研究により評価した。被験者は登録簿に基づき全フィンランド人のうち自治体の上水供給が行われていない地域の居住者コホートから選ばれた (n = 144, 627)。研究集団のうち 1981 年～1995 年最終的に診断された数は膀胱がん 61 人、腎がん 49 人であった。年齢および性別で調整した 275 人を同じ集団からランダムに選択して参照コホートとした。少なくとも 1967 年～1980 年の期間に被験者が使用した私設井戸から水のサンプルを採取し、分析した。参照コホートにおける井戸水の総ヒ素濃度は、中央値 0.1 µg/L、最大値 64 µg/L と低く、10 µg/L より高い割合は 1%であった。膀胱がん症例 61 人のうち、41 人の飲用していた井戸水のヒ素濃度は 0.5 µg/L 以下であった。膀胱がん症例の飲用井戸水中ヒ素濃度の 95 パーセンタイル値は 3.0 µg/L であり、参照コホートでは 4.5 µg/L であった。行われた 1 つの解析方法では、暴露期間によって、がんと診断される以前の暴露期間が 3 か月～9 か月である「発症までが短いグループ」と、10 か月以上の「発症までが長いグループ」に、集団を層化して実施された。発症までが短いグループ (平均ヒ素濃度 3.0 µg/L 以上) での、平均ヒ素濃度 0.1 µg/L の集団に対する相対リスクは、2.44 (95%CI= 1.11-5.37、19 症例) であった。発症までが長いグループでは顕著でなかった。ヒ素暴露によるリスクの増加は 1970 年代に喫煙していた人に限られていた。発症までが短いグループでは、平均ヒ素暴露濃度が 0.5 µg/L 以上であった喫煙者の相対リスクは 10.3 (95%CI= 1.16-92.6) で、同暴露濃度の非喫煙者の相対リスクは 0.87 (95%CI= 0.25-3.02) であった。同じ計算で、暴露ヒ素濃度 0.1 µg/L 未満である人々 (喫煙者または非喫煙者それぞれ) においても関連があった。

NRC は、この研究において低濃度ヒ素における予測されるリスクをはるかに越えて、膀胱がんのリスクが増加していることを次のように評価している。この研究では発がん症例数 (61 例) が少なく、低濃度暴露集団においては、飲料水よりも多くのヒ素が食物から摂取される可能性があり、認められた所見はおそらく偶然によるものかあるいは測定されなかったバイアスによる可能性がある (NRC 2001<sup>84</sup>) としている。

#### NRC (2001<sup>84</sup>) の報告書以降に発表された主要な研究

Guo (2004<sup>35</sup>) は台湾において、飲料水中のヒ素濃度データのある 138 の村について、1971 年 1 月 1 日から 1990 年 12 月 30 日までの死亡診断書をもとに、肺がんによる死亡と

ヒ素暴露との関係を調べた。男性 673 名、女性 405 名の肺がん死亡者について、村の飲料水中のヒ素濃度との関連を多変量回帰分析により調べたところ、年齢を調整後、男女とも、ヒ素レベルが 0.64 mg/L 以上で肺癌による死亡との有意な関連が認められた。しかし、これ以下のレベルでは有意な関係は認められなかった。

Bates et al. (2004<sup>6)</sup>) はアルゼンチンにおいて、ヒ素レベルの高い井戸水を飲用している地域において、膀胱がんに関する症例－対照研究を行った。1996 年から 2000 年にかけて、年齢、性別、居住地域（郡）をマッチさせた 114 の症例－対照ペアを確認し、ヒ素暴露量を、現在および過去 40 年間に飲用に用いた井戸水中のヒ素濃度から推定した。その結果、ヒ素暴露推定値と膀胱がんに関連は認められなかったが、喫煙経験者においては、50 年以上前の井戸水の飲用と膀胱がんのリスクに関連性が示唆された（オッズ比：2.5、95%IC：1.1-5.5）。著者らはヒ素により誘発される膀胱がんの潜伏期は長い可能性があるとしている。

Steinmaus et al. (2003<sup>92</sup>) は米国西部の 7 つの郡において、膀胱がんの症例－対照研究を行った。対象となった地域は歴史的に、ヒ素濃度が 100 µg/L にも達する飲料水を飲用していた多数の人口を含んでいた。1994 年から 2000 年にかけて 181 人の症例と 328 人の対照を確認し、飲料水源、飲水パターン、喫煙その他の情報を入手した。飲料水中のヒ素濃度が 80 µg/L 以上の群について、膀胱がんのリスク増加との関連性は認められなかった（オッズ比 0.94、95%IC：0.56-1.57）。しかし、40 年以上前の暴露については、ヒ素濃度 80 µg/L 以上の飲料水を飲用していた喫煙者において、膀胱がんのリスクのオッズ比が 3.67（95%IC：1.43-9.42）となった。

Lamm et al. (2004<sup>60</sup>) によって、飲料水を地下水に依存している米国の 133 の郡において膀胱がんに関する死亡率調査が行われた。1950 年から 1979 年の各郡における膀胱がん死亡率データと各郡における地下水中ヒ素濃度との関連を層化して回帰分析により調べたところ、暴露（3-60 µg/L）に関係する膀胱がんによる死亡の増加は認められなかった。

様々ながんのリスクと飲料水を通じたヒ素摂取との関係を調べる数多くの疫学的研究が行われた。これらの研究の多くは生態学的タイプの研究であり、その多くは特に暴露量

の測定に関する方法論的欠陥がある。しかし、飲料水を通じたヒ素摂取量の増加と、いくつかの部位（とりわけ、皮膚、膀胱および肺）におけるがんの発生との間に、因果関係があることを示す強力な証拠がある。世界の一部の地域では、ヒ素によって誘発されるがんなどの病気が公衆衛生上の重大な問題になっている。これらの研究は、いくつかのレビュー（IPCS 2001<sup>50</sup>, NRC 1999<sup>83</sup>, 2001<sup>84</sup>, ATSDR 2000<sup>5</sup>）で詳細に検討されている。3価の無機ヒ素は5価の無機ヒ素に比べて反応性および毒性が強いため、一般に3価は発がん性物質であると信じられている。しかし、発がん性の機序および少量摂取時の用量-反応曲線の形状については、依然としてかなりの不確かさと議論がある。最近になって、3価のメチル化代謝物（MMA<sup>III</sup> および DMA<sup>III</sup>）は無機ヒ素よりも遺伝毒性が強いことが明らかになった。ヒ素の発がん性についてこれらの代謝物がどのような意味を持っているのかはまだ分かっていない。

## （2）実験動物データ

Wei et al. (1999<sup>114</sup>) は、雄の F344/DuCrj ラットに DMA (0、12.5、50、200 mg/L) を2年間飲水投与した。この試験の実験詳細は限られたものである。対照群では膀胱腫瘍が観察されなかった。暴露群での膀胱腫瘍の発生率は用量依存性であった (12.5 mg/L : 0/33 匹 ; 50 mg/L : 8/31 匹 ; 200 mg/L : 12/31 匹)。これら動物において、処理は尿 pH に影響を及ぼさず、膀胱結石は観察されなかった。ラットにおける DMA の動態は他の動物およびヒトとは異なる。

Yamamoto et al. (1995<sup>118</sup>) は2段階発がん性試験において、まずラットに5種類の発がん物質を投与した (ジメチルニトロソアミン、*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア、1,2-ジメチルヒドラジン、*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン、*N*-ビス(2-ヒドロキシプロピル)ニトロソアミン)。この処理後、ラットを飲水中 DMA (50~400 mg/L) に24週間暴露した。DMA はイニシエーション処理の動物においてのみ腫瘍を促進し、これは膀胱、腎臓、肝臓および甲状腺で観察された。5種類の発がん物質を投与し、DMA でプロモーション処理した動物では肺がんは観察されなかった。イニシエーション処理した動物において、DMA は、肝臓 (GSH S-トランスフェラーゼ胎盤型につき陽性の病巣) および腎臓 (異型尿細管) において、前腫瘍性病変の数も有意に増加させた。DMA の上位2用量では、

肝臓に存在する腫瘍が多すぎて、病巣の数を測定することができなかった。

Yamanaka et al. (1996<sup>126</sup>) は、イニシエーターである 4-ニトロキノリン 1-オキシド (4-NQO) を ddY マウスの皮下に (10 mg/kg) 投与した後、DMA (200 および 400 mg/L) を 25 週間飲水投与した。4-NQO+DMA 群では、4-NQO のみの群、4-NQO+別のプロモーター (グリセロール) 群よりも、肺腫瘍結節を有するマウスのパーセンテージが高く、マウス 1 匹あたりの腫瘍数が有意に増加した。

Wanibuchi et al. (1996<sup>109</sup>) はラット膀胱で、*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミンでイニシエーション処理後における DMA の腫瘍促進影響を調べた。1 つの実験では、雄ラットにイニシエーターを 4 週間飲水投与した後、DMA (0、2、10、25、50、100 mg/L) を 32 週間飲水投与した。イニシエーションおよびプロモーション処理した動物では、膀胱の前腫瘍性病変、乳頭腫およびがんが DMA の用量に依存して増加した。DMA 自体で 8 週間処理したマウスの膀胱を肉眼的に検査すると、上皮細胞表面の変性および 5-ブロモ-2'-デオキシウリジンによる細胞の標識に増加が認められた。より高用量の DMA 群では標識指数が低く、この群における DMA の毒性影響の強さによるものと示唆された。

中期バイオアッセイでは、飲水中 DMA (0、25、50 および 100 mg/L) を雄ラットに投与すると、ジエチルニトロソアミンによるイニシエーション後、肝細胞に前腫瘍性病変の病巣が用量依存的に増加したことと一致して、用量依存的に前腫瘍性細胞増殖のバイオマーカーであるオルニチンデカルボキシラーゼ活性、また酸素基仲介 DNA 損傷のマーカーである 8-ヒドロキシデオキシグアノシンの生成が有意に増加した (Wanibuchi et al. 1997<sup>108</sup>)。

Salim et al. (2003<sup>89</sup>) は、p53 ノックアウトマウスおよびワイルドタイプの C57BL/6J を用いて、DMA を 0、50、200 ppm の濃度で 18 か月間飲水投与し、発がん性について検討した。ノックアウトおよびワイルドタイプ共に発がんの有意な早期化が見られ、ノックアウトの 200 ppm 群で多種の腫瘍が有意に増加し、ワイルドタイプでは投薬群で悪性リンパ腫が有意に増加した。

Wei et al. (2002<sup>113</sup>) は、雄の F344 ラットを用いて、DMA を 0、12.5、50、200 ppm の濃度で 104 週間飲水投与し、発がん性について検討した。50 ppm 以上の濃度で、膀胱がん及び前がん症状（乳頭又は結節性の過形成）が見られた。12.5 ppm 以下では発がん影響は認められなかった。

## 4.2 遺伝毒性

DMA (10 mmol/L) は少なくとも 3 時間のインキュベーション後に大腸菌 B 試験菌株に突然変異を誘発し、変異原性に DMA の代謝物が関与していることが示唆された (Yamanaka et al. 1989c<sup>125</sup>)。DMA を含む細胞懸濁液の気相中でジメチルアルシンおよびトリメチルアルシンが検出された。この 2 つの有機アルシンを細菌と共にインキュベーションすると、ジメチルアルシンのみが発変原性を示した。ジメチルアルシンが発変原性を示すには酸素を必要とし、窒素環境内では変異原性影響が低下した。これは、ジメチルアルシンと酸素の反応から生成される反応性の種（おそらくペルオキシ基）が突然変異原であることを示唆するものであった。

有機ヒ素化合物による遺伝毒性影響には過剰な四倍体 (DMA、TMAO)、チャイニーズハムスター肺 (V79) 細胞における有糸分裂停止 (MMA、DMA および TMAO) などがある (Endo et al. 1992<sup>24</sup>, Eguchi et al. 1997<sup>23</sup>)。DMA は数種の無機および有機ヒ素化合物のうち、ヒトリンパ球の赤血球凝集素-M 刺激による有糸分裂生起を阻害する唯一の化合物である (Endo et al. 1992<sup>24</sup>)。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK<sup>+/-</sup>) において、有機ヒ素化合物を 4 時間インキュベーションすると細胞毒性および染色体異常誘発性を誘導した。MMA は DMA よりも強力であったが、無機ヒ素化合物よりは弱かった (Moore et al. 1997a<sup>78</sup>)。

ヒト肺胞タイプ II (L-132) 細胞では、DMA (10 mmol/L) と共にインキュベーションすると、DNA 一本鎖切断および DNA-タンパク質架橋が起こる (Tezuka et al. 1993<sup>95</sup>, Yamanaka et al. 1993<sup>127</sup>, 1995<sup>122</sup>, 1997<sup>123</sup>, Rin et al. 1995)。この遺伝毒性影響は、DMA の代謝物であるジメチルアルシンと酸素が反応して生成する DMA ペルオキシ基によるもの、と提起されている (Yamanaka et al. 1989b<sup>120</sup>, 1990<sup>124</sup>)。



Tezuka et al. (1993<sup>95</sup>) は、一本鎖の切断が起こる前に DMA-DNA 付加体を形成することにより、DMA が DNA を変更すると提起した。この仮説は、DMA への暴露直後に DNA 合成が低下し、DMA に暴露した細胞では初期の DNA 鎖の長さが短くなる、という観察結果に基づいたものである。提起された付加体は DNA を UV 光 (Tezuka et al. 1993<sup>95</sup>) またはスーパーオキシド基 (Rin et al. 1995<sup>88</sup>) による一本鎖切断に感受性を付与する。最初の損傷が起こった所に、脱プリン/脱ピリミジン (AP) 部位が生じる場合もある (Yamanaka et al. 1995<sup>122</sup>)。損傷 DNA は、 $\beta$  除去を受けて DNA 一本鎖が切断される場合も、また、Schiff-塩基反応をして DNA-タンパク質架橋を形成する場合もある。

ヒト臍帯線維芽細胞において、有機ヒ素化合物に 24 時間暴露後、姉妹染色分体切断が観察された。これら有機ヒ素化合物は無機ヒ素化合物より弱い、その潜在力の順位は DMA>MMA>TMAO であった。アルセノベタイン、アルセノコリン、アルセノ糖であるヨウ化 2',3'-ジヒドロキシプロピル-5-デオキシ-5-ジメチルアラシノイル- $\beta$ -リボシドおよびテトラメチルアルソニウムでは、ごく弱い染色体異常誘発作用が誘発された (Oya-Ohta et al. 1996<sup>85a</sup>)。

DMA (1.5 g/kg) の単回経口投与後、マウスおよびラットの肺で DNA 一本鎖切断および DNA-タンパク質架橋が特異的に誘発される (Yamanaka et al. 1989a<sup>119</sup>, 1989b<sup>120</sup>, 1991<sup>121</sup>, 1993<sup>127</sup>)。DNA 損傷は暴露 12 時間後まで観察されず、24 時間後までに修復される。Brown et al. (1997<sup>9</sup>) がラット肺に 2 回 DMA (387 mg/kg) を投与し、4 時間後および 21 時間後に剖検すると、ここでも DNA 一本鎖切断の増大が観察された。一本鎖切断は DMA 暴露後のマウスおよびラットの肝臓 (Yamanaka et al. 1989a<sup>119</sup>, Brown et al. 1997<sup>9</sup>) およびマウス腎臓 (Yamanaka et al. 1989a<sup>119</sup>) では観察されなかった。これらの試験のいくつかに共通する欠点は、投与した DMA が高用量であることである (1.5 g/kg)。DMA の前駆体である無機ヒ素への暴露後、このように大量の DMA が肺に到達するかどうかは疑問である。しかし、Brown et al. (1997<sup>9</sup>) は、387 mg/kg の DMA を 2 回投与後、ラットの肺において DNA 一本鎖切断に有意な増加を観察した。

### 4.3 一般毒性

#### (1) ヒトへの影響

多くの疫学的研究でヒ素に慢性的に暴露されたヒト集団に、皮膚病変、末梢神経障害、がん、心血管系への影響、糖尿病等が観察されている。

ヒ素で汚染された飲料水を飲んだ集団において、色素沈着過剰およびまたは色素沈着減少などの皮膚病変、末梢神経障害、皮膚がん、膀胱がん、肺がん、末梢血管障害を含む慢性ヒ素中毒の徴候が観察された (Tseng WP 1977<sup>99</sup>, Tseng WP et al. 1968<sup>106</sup>, Borgoño et al. 1972<sup>8</sup>, Zaldivar 1980<sup>136</sup>, Zaldivar & Ghai 1980<sup>135</sup>, Valentine et al. 1982<sup>59</sup>, Cebrian et al. 1983<sup>13</sup>, Hindmarsh et al. 1977<sup>38</sup>)。最も多く観察された症状は皮膚病変で、約5年間の最短暴露期間の後に発症した。心血管系に及ぼす影響は、ヒ素で汚染された水 (平均濃度=0.6 mg/L) を平均7年間にわたって飲んでいただけの子どもの観察された (Zaldivar 1980<sup>136</sup>, Zaldivar & Ghai 1980<sup>135</sup>)。台湾の、烏脚病 (blackfoot disease) 発生地域の住民の間で、糖尿病の有病率および死亡率が高かった。また、ヒ素への累積暴露量と糖尿病有病率の間に暴露-反応関係も認められた。同様の暴露-反応パターンは、ヒ素への暴露量の代わりに角化症の有病数を用いたバングラデシュにおける調査でも観察された (NRC 1999<sup>83</sup>, 2001<sup>84</sup>, IPCS 2001<sup>50</sup>)。

#### (2) 実験動物データ

Shen et al. (2007<sup>90</sup>) は MMA<sup>V</sup>、DMA<sup>V</sup>、TMAO を雌雄の F344 ラットに 13 週間飲水投与し、膀胱に対する影響について検討した。いずれの化学形態においても、投与により、膀胱の病理的变化として、ロープのような微小隆線、穿孔、上皮細胞の分離増加、剥離、及び壊死が雌雄いずれにも見られたが、特に DMA<sup>V</sup> 雌で強く認められた。

Arnold et al. (2006<sup>4</sup>) は、B6C3F<sub>1</sub> マウス (0、8、40、200、500 ppm) 及び F344 ラット (0、2、10、40、100 ppm) を用いて、U.S. EPA のガイドラインに則り、DMA の混餌投与による2年間の慢性毒性/癌原性併合試験を実施した。マウスでは投与に起因した腫瘍はいずれの部位にも認められなかったが、非腫瘍性変化として、糸球体腎症、腎石灰沈着、膀胱上皮の空胞化が見られ、NOEL は雄で 40 ppm 雌で 8 ppm であった。ラットでは、試験の初期に 40 ppm 以上で死亡が見られた。腫瘍性病変として尿路上皮の変性、壊死及び尿路上皮細胞の過形成を伴う乳頭腫及び癌腫が雌雄でみられた。非腫瘍性病変として、壊死、

腎盂腎症、腎髄質石灰沈着、尿細管のう胞性拡張、腎乳頭上皮内膜の過形成、腰部尿路上皮の過形成が見られ、非腫瘍及び腫瘍病変に関する NOEL は雌雄共に 10 ppm であった。

#### 4.4 生殖・発生毒性

##### (1) ヒトへの影響

ヒ素は容易に胎盤を通過し、胎児を暴露することが示されている (Concha et al. 1998<sup>18</sup>)。バングラデシュおよびチリにおいて、高濃度のヒ素を含む井戸水を飲んでいた母親の出産への影響が調べられた。

Ahmad et al. (2001<sup>3</sup>) はバングラデシュにおいて、ヒ素濃度の高い飲料水 (>0.05 mg/L、平均 0.24 mg/L) を 5 年以上飲用していた 15-49 歳までの経産婦 96 人、および年齢、社会経済的状況、教育、結婚年齢をマッチさせたヒ素濃度の低い飲料水 (<0.02 mg/L) を飲用していた経産婦 96 人の妊娠結果について後ろ向き研究を行った。暴露群の 98%は>0.1 mg/L のヒ素を含む飲料水を飲用しており、43.8%はこのような水を 5-10 年以上、飲用していた。自然流産、死産、早産の割合は、暴露群で対照群と比較して有意に高く、また、15 年超暴露群で 15 年未満暴露群に比較して、有意に高かった (Ahmad et al. 2001<sup>3</sup>)。

Hopenhayn-Rich et al. (2000<sup>45</sup>) はチリの飲料水中のヒ素濃度が高い地域 (Antofagasta、>約 50 µg/L) と低い地域 (Valparaiso、<約 5 µg/L) で、人口統計に基づき胎児、新生児、および乳児の死亡率を比較した。胎児死亡率、新生児死亡率、乳児死亡率はいずれも、Antofagasta で Valparaiso より有意に高かった。また、人為的理由により飲料水中のヒ素濃度が高くなった時期には胎児死亡率も上昇したが、ヒ素濃度が低くなると胎児死亡率も低下した (Hopenhayn-Rich et al. 2000<sup>45</sup>)。

Hopenhayn-Rich et al. (2003<sup>43</sup>) はさらに Antofagasta および Valparaiso で前向きコホート研究を行った。両地域の飲料水中のヒ素濃度はそれぞれ、約 40 µg/L、1 µg/L であった。1998 年 12 月から 2002 年 2 月に生まれた単生児、それぞれ 424 人および 420 人の出生時体重を比較したところ、交絡因子を調整後、前者では後者より、出生時体重が 57 g 軽かった (95% 信頼区間：9~123) (Hopenhayn-Rich et al. 2003<sup>43</sup>)。

## (2) 実験動物データ

動物を用いた無機ヒ素化合物に関する催奇形性試験は多くの研究が実施されており、高濃度暴露による重篤な例では、外脳症などが報告されている。

無機ヒ素化合物についての生殖・発生影響に関するレビュー (Golub et al. 1998<sup>33</sup>) から、経口暴露における母動物または胎児への影響データを表 25 に、雄動物の生殖影響についてのデータを表 26 に示す。また、WHO 飲料水質ガイドライン第 3 版の基準値設定根拠文書 (WHO 2003<sup>116</sup>) に引用されている生殖影響を次の段落に示す。

Swiss-Webster マウスにおいて、ヒ酸ナトリウム 45 mg/kg を妊娠 6~11 日のうち 1 日に腹腔内単回投与した結果、催奇形性が報告されている (Hood & Bishop 1972<sup>40</sup>)。また、シリアンハムスター (LVG) の妊娠 4~7 日にヒ酸ナトリウム (5.2~9.0 mg As/kg/day) を、皮下にミニポンプを埋植して投与した結果、出生児に対して催奇形性を示した (Ferm & Hanlon 1985<sup>25</sup>)。奇形発生の原因となるヒ素の具体的な形態は分かっていないが、亜ヒ酸塩である可能性がある (Hanlon & Ferm 1986<sup>37</sup>)。別の研究者は、妊娠 6~15 日の CD-1 マウスに 0~48 mg/kg/day、妊娠 6~18 日の NZW ウサギに 0~3 mg/kg/day のヒ酸をそれぞれ経口投与したが、これらの試験では催奇形性は観察されなかった (Nemec et al. 1998<sup>85</sup>)。

仁藤ら (2000<sup>150</sup>) は、妊娠 Wistar ラット (1 群 3 匹) の妊娠 17 日に、三酸化二ヒ素 (亜ヒ酸) 水溶液 (三酸化二ヒ素として 8.5 mg/kg) を単回強制経口投与し、投与後 12、24、48 時間後 (妊娠 17~19 日) に剖検した。胎児と母動物の脳中ヒ素濃度を、形態別に測定した (水酸化ナトリウム加熱処理した試料を超低温捕集-還元気化-原子吸光光度計で測定) ところ、母動物と胎児の両方の脳で無機ヒ素 iAs、メチル化ヒ素 MA、ジメチル化ヒ素 DMA が検出された [iAs+MA+DMA 最大: 胎児 (n=6) 24.0 ng As/g wet wt (無処置群 7.94)、母動物 20.0 ng As/g wet wt (無処置群 12.7)]。母動物の脳に病理組織学的変化は認められなかったが、投与群の胎児の脳にはアポトーシス細胞が認められ、投与後 12 時間に剖検した群に顕著であった。

表 25 無機ヒ素の暴露（妊娠動物）による生殖発生影響（経口暴露のみ）

動物種・ 系統・性 等	投与物質，期間， 用量（単位記載なしは mg/kg/day）	影響[影響が認められた用量]	LOAEL*	NOAEL*	出典 Golub et al. 1998 33
ハムスタ ー LVG 妊娠雌	亜ヒ酸ナトリウム gd9 / gd10: 20 gd8 / gd11 / gd12: 25 単回経口投与	[20]: 母動物死亡 1/20 例(5%), 胎 児への影響なし [25]: 母動物死亡 6/36 例(16.7%), gd8, gd12 投与群胎児死亡率増加, gd12 投与群胎児体重減少	20 mg/kg/day (母動物) 25 mg/kg/day (胎児)	20 mg/kg/day (胎児)	Hood & Harrison 1982
マウス CD-1 妊娠雌	亜ヒ酸ナトリウム gd1, gd8-15 単回経口投与 0, 20, 40, 45	[40]: 母動物死亡 19%, 胎児死亡/ 吸収胚増加 [45]: 母動物死亡 36%, 胎児死亡/ 吸収胚増加, 胎児体重減少			Baxley et al. 1981
マウス CD-1 妊娠雌	亜ヒ酸ナトリウム gd1-17 (17 日間) 経口投 与 0, 5	[5]: 出生後生存率減少, 迷路検査 でのエラー増加 (出生児は生後 40 日まで観察)	5 mg/kg/day		Earnest & Hood 1981
マウス 妊娠雌	亜ヒ酸ナトリウム gd9 / gd10 単回経口投与 0, 120	(統計学的分析は未実施) 胎児死亡のわずかな増加, 低頻度 の奇形, 母動物死亡 (gd9 投与群 18%, gd10 投与群 11%)	120 mg/kg/day		Hood et al. 1977
マウス CD-1 妊娠雌	亜ヒ酸ナトリウム gd1, gd7-15 単回経口投与 0, 40, 50, 60, 80, 100, 120	[0-100]: 影響なし [120]: 胎児体重減少 gd11 投与群の胎児死亡, 吸収胚増 加, gd9 投与群の骨格奇形増加	120 mg/kg/day	100 mg/kg/day	Hood et al. 1978
マウス CD-1, ICR-BR 妊娠雌	75%ヒ酸 (As <sup>V</sup> ) gd6-15 (9 日間) 経口投 与 0, 3.96, 12.67, 25.34 mg As/kg/day	[25.34]: 母動物体重減少, 吸収胚 増加, 着床後胚損失増加, 出生後 生存率減少, 黄体数減少, 外脳症 2/146 例, 臍帯ヘルニア 1/146 例 [12.67]: 母動物体重減少, 胸腹壁 破裂 2/263 例, 胸骨核分離 2/263 例, 全胎児吸収 1 例 [3.96]: 母動物体重減少, 顔面裂を 伴う外脳症 1/231 例, 小～無眼球 症 1/231 例			WIL 1988a
ウサギ NZW	75%ヒ酸 (As <sup>V</sup> ) gd6-18 (13 日間) 経口投 与 0, 0.10, 0.40, 1.58 mg As/kg/day	[1.58]: 母動物死亡, 流産, 全胎児 吸収, 腎・尿管無形成 (1 例) [0.10, 0.40]: 胸骨分節癒合 (1 例), 母動物影響なし			WIL 1988b
ラット	亜ヒ酸 妊娠期間～授乳期間混餌 投与 0.5, 2.5, 5.0 mg As/kg/day	影響なし(母動物毒性データなし)		5.0 mg As/kg/day	Kojima 1974
ヒツジ 妊娠雌 1 群 1 匹	ヒ酸カリウム 0.5 mg/kg/day: 妊娠期間 のうち 45, 140, 147 日間 経口 (カプセル) 投与, 0.75 mg/kg/day: 妊娠期間のうち 18 日間経口 (カプセル) 投与	[0.75]: 母動物の歯肉・舌の変色(黒 色), 児は小型で密毛 [0.5]: 影響なし			James et al. 1966

gd:妊娠後日数, \*NOAEL または LOAEL は編者判断による値 (単位が As 換算表示でないものはヒ素化合物としての用量)。

表 26 無機ヒ素の暴露（雄動物）による生殖発生影響（経口暴露のみ）

動物種・ 系統・性 等	投与物質，期間， 用量（単位記載なしは mg/kg/day）	影響[影響が認められた用量]	LOAEL*	NOAEL*	出典 Golub et al. 1998 <sup>33</sup>
マウス 雄	亜ヒ酸 5, 50 mg As/L 飲水投与	[5, 50] 精巣生殖上皮の重度変 性	5 mg As/L		Bencko et al. 1968
マウス 雄	亜ヒ酸ナトリウム 経口投与 0.25, 0.5, 1.0	優性致死影響なし		1.0 mg/kg/day	Gencik et al. 1977
マウス 雄	ヒ酸 混餌投与 0.53, 2.65, 13.25 mg As/kg/day	雄の授胎率への影響なし		13.25 mg As/kg/day	Hazleton Laboratories 1990
マウス 雄	亜ヒ酸ナトリウム 250 mg/kg 単回経口投与 10, 100 mg As/L 飲水投与 8 週間	単回投与：優性致死影響なし 飲水投与：4 世代まで優性致死 影響なし			Sram & Bencko 1974

\*NOAEL または LOAEL は編者判断による値（単位が As 換算表示でないものはヒ素化合物としての用量）。

Irvine et al. (2006<sup>51</sup>) は、MMA 及び DMA の発生毒性についてレビューした。SD ラット及び NZW ウサギを用いて 1980 年代後半の GLP に従って、受託研究機関が MMA<sup>V</sup> と DMA<sup>V</sup> について実施したものである。MMA については、ラットでの用量を 0、10、100、500 mg/kg/day、ウサギの用量を 0、1、3、7、12 mg/kg/day、DMA については、ラットでの用量を 0、4、12、36 mg/kg/day、ウサギの用量を 0、3、12、48 mg/kg/day とし、いずれも強制経口投与した。結果として、MMA では、ラットの母動物において、100 mg/kg/day 以上で生殖器周囲の被毛の汚れ、軟便が、胎児において 500 mg/kg/day において胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。MMA 投与のウサギの母動物において、12 mg/kg/day で流産、軟便／下痢が見られたが、胎児に対する影響は全く認められなかった。DMA では、ラットの母動物において、36 mg/kg/day で体重増加抑制および摂餌量の減少が、胎児において、36 mg/kg/day で着床後死亡の増加、胎盤重量及び胎児重量の低下が見られ、さらに奇形として横隔膜ヘルニアが、変異として骨化進行度の遅れ及び未熟な第 13 肋骨が認められた。ウサギの母動物において、48 mg/kg/day で流産、摂餌量減少、体重減少、下痢、死亡／切迫殺、剖検時に流動性胃内容、胃出血が見られたが、12 mg/kg/day 以下では変化はみとめられなかった。胎児においては、48 mg/kg/day については評価を実施しなかったが、12 mg/kg/day 以下では特に異常は認められなかった。NOAEL は MMA では、ラットで 100 mg/kg/day、ウサギで 7 mg/kg/day、DMA ではラット及びウサギとも 12 mg/kg/day であった。

#### 4.5 ひじきの投与による実験動物データ

ひじきまたはひじき抽出液を動物に投与した実験の報告がいくつかあるが、明らかな毒性影響は認められていない。

Watanabe et al. (1979<sup>111</sup>) は、雄の若齢 Wistar ラットを用いて、市販のひじきを混餌投与し、影響を調べた。陽性対照群として、亜ヒ酸 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) を混餌投与した。ひじき中のヒ素は亜ヒ酸と同等の速さで吸収され、血液に蓄積された。また、吸収、排泄についても、投与後 4 日以内に定常状態に達し、亜ヒ酸と同等であった。さらに、血液および尿における生物学的半減期も同等であった。

ひじきを 20% 混合した飼料を 3 週間与えた群の成長は対照群と比較してあまり差は見られなかったが、50% 混合飼料投与群では顕著な消瘦がみられた。

38 週間混餌投与した試験 (1 群 15 匹) においては、ひじきを 20% 混合した飼料中のヒ素の最終濃度が 9、16、21、21 ppm となるような 4 群に分け、陽性対照群には亜ヒ酸濃度が 24、50 ppm の飼料を与えた。その結果、成長の遅延はひじき飼料投与群、陽性対照群のいずれにおいてもごくわずかであり、ヒ素の濃度との用量反応相関は認められなかった。血液、主要臓器、皮膚について、血液学的、生物学的、病理学的変化はいずれの群でも認められなかった。著者らは、この研究における最大無影響量はヒトが海藻から摂取し得るヒ素の量と同等であったとしている。

安達ら (1980<sup>139</sup>) は、ひじき抽出液 (0.5、1.0、2.0 mg As/rat) を雌の SD ラット (1 群 6~7 匹) に 6 か月間 (隔日、計 89 回) 強制経口投与し、病理組織検査、血液学的検査、血清生化学的検査、臓器および組織中のヒ素濃度測定を実施し、亜ヒ酸 (0.5、1.0、2.0 mg As/rat) を投与したラットと比較した。その結果、両投与群とも主要臓器に顕著な変化はなく、亜ヒ酸投与群では軽い貧血が発生した。また、抽出液投与群の臓器組織濃度のほうが低かった。

Katayama M et al. (1992<sup>58</sup>) は、雄の SD ラット (動物数不明) を用いて、採取したひじきを洗浄して乾燥したものを、使用前に洗浄したもの (As として数 ppm 以下) を 5% 混合した飼料、または 5% のセルロースを混合した飼料を 2 週間摂取させた。その後、それぞ

れの群の半数に 7 mg As/kg のヒ酸ナトリウムを 2 日間 (2 回) 強制経口投与した (合計用量として 14 mg As/kg)。ラットの組織 (血液、肝、心、肺、腎、筋肉、骨、精巣) への分布にひじき群とセルロース群の差は認められなかった。

Katayama M et al. (1994<sup>57</sup>) は、雄の SD ラットを用いて粉碎ひじき 5% (1.98±0.28 ppm As) またはセルロース 5%を混合した飼料を剖検まで 2 週間混餌投与し、剖検前の 72 時間と 48 時間にヒ酸ナトリウム溶液 (7 mg As/kg) を強制経口投与した。尿及び糞を最後のヒ酸ナトリウム投与後 24 時間と 48 時間に採取しヒ素化合物の分析をした。その結果、血球中に最高濃度のヒ素が検出された。また、セルロース投与群と比較してひじき投与群の尿中に高いレベルのヒ素が検出されたが、ほかの器官では対照群と比較し速く低下した。筆者は、ラットにおいてひじき投与は、対照群よりも血球へのヒ素の蓄積を増進させ、他の組織においては速く低下させるとしている。

Katayama M et al. (2002<sup>56</sup>) は、粉碎ひじきを希アルカリ抽出し、中和後、遠心分離により上澄と残渣に分離した。それぞれを凍結乾燥し、セルロースと混合して、ラット用通常飼料に添加した。ラットを 3 グループに分け、1) 通常の飼料 2) 抽出成分を含む飼料 3) 残渣を含む飼料 をそれぞれ 12 日間与えた。さらにそれぞれのグループを二分し、一方に LD<sub>50</sub> の 40%のヒ酸ナトリウム溶液を、剖検する 24 時間前に単回経口投与した。投与前後の尿を時間分画してすべて採取し、尿と血清中のヒ素化合物を分析した。その結果、著者は、ひじき残渣含有化合物中にラット体内でヒ素代謝を加速する物質があり、排泄状況に顕著な差が見られたとしている。



## 5. ヒ素摂取に関する基準値

各国際機関における経口暴露による代表的ヒ素の基準値とその設定根拠について次に示す。

### 5.1 JECFA

JECFA は、無機ヒ素の経口摂取における暫定耐容 1 週間摂取量 (PTWI: provisional tolerable weekly intake) を 0.015 mg/kg (15 µg/kg/week) と設定している (JECFA 1989<sup>54</sup>)。この 1989 年の PTWI の設定の元となった評価は 1983 年の暫定最大耐容 1 日摂取量 (PMTDI: provisional maximum tolerable daily intake) の 0.002 mg/kg (2 µg/kg/day) である (JECFA 1983<sup>54a</sup>)。

この 1983 年の評価において、JECFA は最も重要な毒性データはヒトの飲料水暴露による疫学研究であり、飲料水暴露による発がんリスク増加の証拠があるとしている。アルゼンチン、チリ、台湾等のいくつかの疫学研究を根拠として、飲料水中ヒ素レベル 1 mg/L 以上の飲料水ではヒ素中毒症となるレベルであり、0.1 mg/L の飲料水では毒性症状の増加をもたらすとしている。飲水量を 1.5 L/day として、それぞれの濃度での無機ヒ素摂取量は 1.5 mg/day、0.15 mg/day となる。前者では、おそらくヒ素の慢性影響を生じ、0.15 mg/day の長期摂取では人によって毒性影響を生じる可能性があるとしている。

JECFA (1989<sup>54</sup>) はまた、PTWI について次のようにコメントしている。

無機ヒ素の PTWI を 0.015 mg/kg と設定した時点で、疫学研究で有害影響があると報告されている摂取量と PTWI との間のマージンが狭いことが明らかであった。1 週間摂取量の最大値は、飲料水による高濃度無機ヒ素暴露された個人のヒ素摂取量を下げようとしているために引き続き暫定とし、当該暴露集団のさらなる疫学研究を勧告する。

海産物中の有機ヒ素は、水中の無機ヒ素とは別に考慮する必要がある。有機ヒ素摂取量が約 0.05 mg/kg/day となる大量の魚を消費する多くの地域および民族集団がある。これらのグループでの悪影響は全く報告されていないが、水産物の自然由来の有機ヒ素化合物暴露とヒト健康の関係を評価するための調査を行うことが望ましい。

水産物における自然由来の有機ヒ素化合物の特定と濃度の調査、およびこれら特定の化合物についてさらなる動物試験を実施することは非常に望ましい。

## 5.2 米国 EPA

- ・ 飲料水質基準改定に際するリスク評価

EPA は 2001 年 1 月 22 日、ヒ素に対する飲料水質基準を 10  $\mu\text{g/L}$  に改定する規則を官報に公示した (U.S. EPA 2001<sup>100</sup>)。EPA は Chen ら (Chen et al. 1985<sup>14</sup>, 1992<sup>15</sup>) および Wu ら (Wu et al. 1989<sup>117</sup>) による台湾南西部の 42 の村の住民における井戸水からの無機ヒ素摂取と内臓がん (肺がん、膀胱がん、肝臓がん、腎臓がん) に関する疫学的研究の Morales ら (Morales et al. 2000<sup>79</sup>) による解析を基準改定に用いた。Morales らは、10 種のモデルを用いた解析を行ったが、EPA は Morales らとの討議に基づき、比較群を設定しないモデル 1 (直線モデル) を用いることとし、膀胱がん、肺がんのユニットリスクを下記のように算出した (U.S. EPA 2000<sup>101</sup>)。

EPA がヒ素の飲料水質基準改定に用いたヒ素のユニットリスク値 (U.S. EPA 2000<sup>101</sup>)

	Bladder cancer		Lung cancer	
	Males	Females	Males	Females
ED <sub>01</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	395	252	364	258
Mean for R <sub>Unit</sub> (cases/person per $\mu\text{g/L}$ )	$2.53 \times 10^{-5}$	$3.97 \times 10^{-5}$	$2.75 \times 10^{-5}$	$3.88 \times 10^{-5}$
LED <sub>01</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	326	211	294	213
Upper 95% CL for R <sub>Unit</sub> (cases/person per $\mu\text{g/L}$ )	$3.07 \times 10^{-5}$	$4.74 \times 10^{-5}$	$3.40 \times 10^{-5}$	$4.69 \times 10^{-5}$

EPA は上記のユニットリスクに基づき、基準値を 3、5、10、20  $\mu\text{g/L}$  とした場合に米国において避けられる膀胱がんおよび肺がんの数を算出し、コスト便益分析にもとづき基準値を 10  $\mu\text{g/L}$  とした。EPA の計算によると、この基準を採用することにより米国全体で避けられる膀胱がんおよび肺がんによる死亡は 29.1~53.7 件、発がんは 51.1~100.2 件である。

- ・ 再検討中の EPA 発がんリスク評価

米国 EPA は、2005 年 7 月に無機ヒ素の摂取に関する Toxicological Review のドラフト (U.S. EPA 2005<sup>101a</sup>) を科学諮問委員会 (SAB) に提出した。この再検討は主に経口摂取による無機ヒ素について行われたが、経口参照用量 (RfD) は算出されていない。

発がん性評価については、膀胱がんと肺がんの合計 (combined) についての評価を採用し、経口傾斜係数は、(1 日の飲水量を 2 L、食物からのヒ素の摂取を 1 日 30  $\mu\text{g}$  と仮定し

て) 女性の膀胱がんおよび肺がんの発がんの合計を用い、その場合が最も安全側の値になる(下表)として  $5.7 \times 10^{-6} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  の値が導出された。

飲料水中ヒ素による膀胱がんおよび肺がん合計のリスク (U.S. EPA 2005<sup>101a)</sup>)

性	発がん部位	傾斜係数 ( $\times 10^{-6}$ ) (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	ユニットリスク ( $\times 10^{-5}$ ) ( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>-1</sup>	ppb at $1\text{E}^{-4}$ risk
女性	膀胱	0.83	2.4	4.21
	肺	4.9	14	0.72
	合計 (combined)	5.7	16	0.63
男性	膀胱	1.2	3.5	2.82
	肺	4.3	12	0.82
	合計 (combined)	5.5	16	0.63

### 5.3 WHO

- ・飲料水質ガイドライン第3版の指針値設定根拠文書 (WHO 2003<sup>116</sup>)

内臓がんや皮膚がんと飲料水に含まれるヒ素の摂取量との関係についてはかなりの量のデータベースが存在するが、低濃度での実際のリスクに関してはまだかなりの部分が不確かなままである。NRC (2001<sup>84</sup>) は最新の評価において、“ヒ素の作用機序に関する入手可能なデータは、直線または非直線のいずれかの外挿法を用いることについて生物学的根拠を与えていない”と結論づけた。ヒ素を  $10 \mu\text{g/L}$  含有する飲料水に暴露した米国民の膀胱がんおよび肺がん発生についての直線外挿を用いた最尤推定値は、女性については1万人あたりそれぞれ12および18人、男性については1万人あたりそれぞれ23および14人である。現在の疫学的方法では、実際にこれらのリスク推定値によって示される数を検出することは非常に困難であろう。また、食品に含まれるヒ素の影響(食品からの無機ヒ素の摂取量が高ければ水に関するリスク推定値はそれだけ低くなる)や、ヒ素の代謝や栄養状態の変動のような要因についても不確実性がある。さまざまなヒ素の摂取に関連したがんリスクの推定が過大評価である可能性も残っている。

飲料水中のヒ素について、いかなる影響も観察されない最高濃度はまだ決定されていない。また、ヒ素が、がん(最も感受性の高い毒性エンドポイントと思われる)を引き起こす機序を解明することが急務である。

実際の定量限界は  $10 \mu\text{g/L}$  の領域であり、多くの状況ではこの濃度以下のヒ素を除去することは困難である。ヒ素の発がん性に関するリスク評価を取り巻く大きな不確実性、お

よび飲料水からヒ素を取り除くことの実際的困難さを考慮して、10 µg/L というガイドライン値が維持される。科学的不確実性を考慮すれば、このガイドライン値は暫定的なものである。多くの国では、このガイドライン値を達成することができないかもしれない。その場合には、濃度をできる限り低く保つためにあらゆる努力をするべきである（WHO 2003<sup>116)</sup>。

## 6. まとめ

ひじきに含まれるヒ素の形態で問題となるのは、主として高濃度に含まれる無機ヒ素である。

現在、食品に含まれるヒ素に関して設定されている国際的基準値は、JECFA（1989<sup>54</sup>）による暫定一週間耐容摂取量（PTWI）の  $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  のみである。したがって、本文ではこの値とひじきに含まれるヒ素（無機）の暴露量推定値の比較を行った。

国際的諸機関は現在、生涯発がんリスクの低減のために無機ヒ素暴露の低減を推進しているが、前述したように JECFA が PTWI を設定した当時、発がんリスクに基づいた算出は行っていない。ただし、実際に発がん影響が認められる飲料水暴露濃度と設定値とのマージンが小さいことや、食品経由での暴露実態が不明であること、海産物多食等によりヒ素摂取の多い民族・地域と発がん影響との関連付けが明確になされていない地域があること等により、基準値は暫定となっている。さらに WHO（2003<sup>116</sup>）は、ヒ素の定量下限との関連や、自然由来の飲料水中ヒ素濃度が高い地域が存在すること等の理由により飲料水基準を  $10 \mu\text{g}/\text{L}$  としているが、この値は例えば体重  $60 \text{ kg}$  の大人の1日の飲水量を  $2 \text{ L}$  とする場合（WHO の飲料水質ガイドラインにおけるデフォルト）、 $0.33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、すなわち  $2.33 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$  に相当し、JECFA の PTWI の約 6 分の 1 である。

今回、ひじき中のヒ素の消化管吸収率は  $100\%$  と仮定したが、この条件においてひじきやひじき食品（サプリメント類）を摂取することにより推定される無機ヒ素の暴露量は、ひじき生産地で行われたアンケートの中央値を摂取頻度として用いたケース 1-③（本文 2.5（2））および国民の平均的摂取量の推算値を用いたケース 2（本文 2.5（2））においては、それぞれ、上記の耐容摂取量 PTWI の  $17\%$ 、 $10\%$  の値であった。さらに水戻し等が適切に行われれば、それぞれ PTWI の  $5\%$ 、 $3\%$  まで減衰できる。マウスにひじきを投与した実験で、摂取ヒ素量の約  $40\%$  が体内に吸収されたと算出されたことから、体内に吸収されるヒ素の量はさらに減少するものと考えられる。このように、アンケート結果から、一般的と考えられる摂取量及び国民の平均的摂取量では、PTWI を下回っていた。一方、粉末ひじき等（サプリメント類）を毎日摂取するケース 3 及び十分な水戻しを行わないひじきを乾燥重量  $3 \text{ g}$ （湿潤重量約  $30 \text{ g}$ ）で毎日摂取するケース 1-①では、PTWI を超えていた。これらのケースは可能性のあるモデルとして例示したものであり、わが国のひじきの摂取

とそれによる無機ヒ素曝露の実態については十分明らかになっていない。今後詳細に調査研究されることが望まれる。

妊婦については、母体が摂取したヒ素が胎盤や胎児の血液-脳関門を通過するため、胎児に対する影響が懸念される。同様に、血液-脳関門が未発達である乳幼児（おおむね3歳未満）も含め、ひじきの摂取にあたっては、調理・加工の際には水戻しを適切に行い、過剰な摂取は避け、少なくともPTWIを超えないようにすることが望ましい。なお、急性ヒ素中毒が生じるようなヒ素の高濃度暴露にかかる実験動物での胎児への影響は、一般的に閾値の存在する影響であるが、現時点ではひじき経由のヒ素を摂取したことによる妊婦および胎児あるいは乳幼児への影響は、十分に明らかにされていないので、今後の調査研究が望まれる。

また、市販の乾燥ひじきや惣菜になるまでの加工方法によって、摂取するひじきに残存するヒ素の量にはかなりの差が生じている可能性も示唆された。さらに、様々なひじき食品が流通しているが、これらの形態別ヒ素含有量の情報が十分でないため、今後明確にされることが望まれる。

## 参考文献

- 1 <sup>Ash-1/28</sup> Almela C, Clemente MJ, Velez D, Montoro R. 2006. Total arsenic, inorganic arsenic, lead and cadmium contents in edible seaweed sold in Spain. *Food Chem Toxicol.* 44(11):1901-8.
- 2 <sup>Jh-7</sup> Almela C, Laparra JM, Velez D, Barbera R, Farre R, Montoro R. 2005. Arsenisugars in raw and cooked edible seaweed: characterization and bioaccessibility. *J Agric Food Chem.* 53:7344-7351.
- 3 <sup>6N-6</sup> Ahmad SA et al. 2001. Arsenic in Drinking Water and Pregnancy Outcomes. *Environmental Health Perspectives.* 109(6) 629-631.
- 4 <sup>Asd-4/155</sup> Arnold LL, Eldan M, Nyska A, van Gemert M, Cohen SM. 2006. Dimethylarsinic acid: results of chronic toxicity/oncogenicity studies in F344 rats and in B6C3F1 mice. *Toxicology.* 223(1-2):82-100.
- 5 <sup>6W3-68</sup> ATSDR 2000. Toxicological profile for arsenic (update). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 6 <sup>6N-16</sup> Bates MN. 2004. Case-Control Study of Bladder Cancer and Exposure to Arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 159:381-389.
- 7 <sup>E224-B1</sup> Bollinger CT, van Zijl P & Louw JA (1992) Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration,* 59: 57-61.
- 8 <sup>6W3-50</sup> Borgoño JM, Greiber R. Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. In: Hemphill DD, ed. Trace substances in environmental health, V. A symposium, Columbia, University of Missouri Press, 1972:13-24.
- 9 <sup>E224-B2</sup> Brown JL, Kitchin KT & George M (1997) Dimethylarsinic acid treatment alters six different rat biochemical parameters: relevance to arsenic carcinogenesis. *Teratogenesis Carcinog Mutagen,* 17: 71-84.
- 10 <sup>6W3-25</sup> Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. 1981a. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *International archives of occupational and environmental health.*
- 11 <sup>6W3-32</sup> Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. 1981b. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *International archives of occupational and environmental health.* 48:111-118.
- 12 <sup>6W3-31</sup> Buchet JP, Lauwerys R. 1985. Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: relevance for the interpretation of observations in man. *Archives of toxicology.* 57:125-129.
- 13 <sup>6W3-54</sup> Cebrian ME et al. 1983. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Human toxicology.* 2:121-133.
- 14 <sup>6W3-59</sup> Chen CJ, et al. 1985. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer research.* 45:5895-5899.
- 15 <sup>6NA01-13</sup> Chen CJ, Chen CW, Wu MM, and Kuo TL. 1992. Cancer potential in liver, lung,

- bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *British Journal of Cancer* 66:888–892.
- 16 <sup>6NA01-17</sup> Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. 2001. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *American Journal of Ep*
  - 17 <sup>E224-C1</sup> Collecchi P, Esposito M, Brera S, Mora E, Mazzucotelli A & Oddone M (1985) The distribution of arsenic and cobalt in patients with laryngeal carcinoma. *J Appl Toxicol*, 6:287–289.
  - 18 <sup>6N-5</sup> Concha G. et al. 1998. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci.* 44(2):185-90.
  - 19 <sup>Y</sup> Crecelius EA. 1977. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect.* 19:147-150.
  - 20 <sup>E224-D1</sup> Dang HS, Jaiswal DD & Somasundaram S (1983) Distribution of arsenic in humans tissues and milk. *Sci Total Environ*, 29: 171–175.
  - 21 <sup>B-k1R25</sup> Edmonds JS, Francesconi KA. 1981. Arseno-sugars from brown kelp (*Ecklonia radiata*) as intermediates in cycling of arsenic in a marine ecosystem. *Nature.* 289(12):602-604.
  - 22 <sup>B-k1R28</sup> Edmonds JS, Morita M, Shibata Y. 1987. Isolation and identification of arsenic-containing ribofuranosides and inorganic arsenic from Japanese edible seaweed *Hizikia fusiforme*. *J Chem Soc Perkin Trans I.* 577-580.
  - 23 <sup>E224-E1</sup> Eguchi N, Kuroda K & Endo G (1997) Metabolites of arsenic induced tetraploids and mitotic arrest in cultured cells. *Arch Environ Contam Toxicol*, 32: 141–145.
  - 24 <sup>E224-E2</sup> Endo G, Kuroda K, Okamoto A & Horiguchi S (1992) Dimethylarsenic acid induces tetraploids in Chinese hamster cells. *Bull Environ Contam Toxicol*, 48: 131–137.
  - 25 <sup>6W3-37</sup> Ferm HV, Hanlon DP. Constant rate exposure of pregnant hamsters to arsenate during early gestation. *Environmental research*, 1985, 37:425-432.
  - 26 <sup>6NA01-24</sup> Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. 2000. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology.* 11(6):673-9. Erratum in: *Epidemiology* 2001 Mar;12(2):283.
  - 27 <sup>G-1</sup> Food Standards Agency (UK). Agency advises against eating hijiki seaweed, Wednesday 28 July 2004. (<http://www.food.gov.uk/news/pressreleases/2004/jul/hijikipr>)
  - 28 <sup>AsS-25/31</sup> Francesconi KA, Tanggaard R, McKenzie CJ, Goessler W. 2002. Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clin Chem.* 48(1):92
  - 29 <sup>E224-F1</sup> Freeman HC, Uthe JF, Fleming RB, Odense PH, Ackman RG, Landry G & Musial C (1979) Clearance of arsenic ingested by man from arsenic contaminated fish. *Bull Environ Contam Toxicol*, 22: 224–229.
  - 30 <sup>E224-F2</sup> Fricke, M.W., Creed, P.A., Parks, A.N., Shoemaker, J.A., Schwegel, C.A., & Creed, J.T. (2004). Extraction and detection of a new arsine sulfide containing arsenosugar in molluscs by IC-ICP-MS and IC-ESI-MS/MS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 19: 1454-1459.



- 31 E224-G1 Gerhardsson L, Dahlgren E, Eriksson A, Lagerkvist BEA, Lundstrom J & Nordberg GF (1988) Fatal arsenic poisoning – a case report. *Scand J Work Environ Health*, 14:130–133.
- 32 6W3-33 Gibson RS, Gage LA. 1982. Changes in hair arsenic levels in breast and bottle fed infants during the first year of infancy. *Science of the total environment*. 26:33-40
- 33 Asr-29R3/550 Golub MS, Macintosh MS, Baumrind N. (1998) Developmental and Reproductive toxicity of inorganic arsenic: Animal studies and human concerns. *J Toxicol Environ Health*, 1:199-241.
- 34 E224-G2 Gonzalez MJ, Aguilar MV & Para MCC (1995) Gastrointestinal absorption of inorganic arsenic (V): the effect of concentration and interactions with phosphate and dichromat *Vet Hum Toxicol*, 37: 131–136.
- 35 6N-15 Guo HR. 2004. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes and Control* 15: 171–177.
- 36 Jh-21 Hanaoka K, Yosida K, Tamano M, Kuroiwa T, Kaise T, Maeda S. 2001. Arsenic in the prepared edible brownalgae hijiki, *Hizikia fusiforme*. *Appl Organomet Chem*. 15:561-565.
- 37 6W3-39 Hanlon DP, Ferm VH. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. 2. Acute exposure. *Environmental research*, 1986, 40:380-390.
- 38 6W3-55 Hindmarsh JT et al. 1977. Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *Journal of analytical toxicology*. 1:270-276.
- 39 6W3-3 Hindmarsh JT, McCurdy RF. 1986. Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *CRC critical review in clinical laboratory sciences*. 23:315-347
- 40 6W3-36 Hood RD, Bishop SL. Teratogenic effects of sodium arsenate in mice. *Archives of environmental health*, 1972, 24:62-65.
- 41 E224-H1 Hood RD, Vedel GC, Zaworotko MJ, Tatum FM & Meeks RG (1988) Uptake, distribution, and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J Toxicol Environ Health*, 25: 423–434.
- 42 E224-H2 Hood RD, Vedel-Macrande GC, Zaworotko MJ, Tatum FM & Meeks RG (1987) Distribution, metabolism, and fetal uptake of pentavalent arsenic in pregnant mice following oral or intraperitoneal administration. *Teratology*, 35: 19–25.
- 43 6N-8 Hopenhayn C. et al. 2003. Arsenic exposure from drinking water and birth Weight. *Epidemiology*. Volume 14, Number 5,
- 44 E224-H3 Hopenhayn-Rich C, Smith AH & Goeden HM (1993) Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ Res*, 60:161-177
- 45 6N-7 Hopenhayn-Rich C. et al. 2000. Chronic Arsenic Exposure and Risk of Infant Mortality in Two Areas of Chile. *Environmental Health Perspectives*. 108(7) 667-673.
- 46 E224-H4 Hughes MF & Kenyon EM (1998) Dose-dependent effects on the disposition of monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid in the mouse after intravenous administration. *J Toxicol Environ Health*, 53: 101–118.

- 47 E224-H5 Hunder F, Nguyen P-T, Schumann K & Fichtl B (1993) Influence of inorganic and organic arsenicals on intestinal transfer of nutrients. *Res Comm Chem Pathol Pharm*, 80: 83–92.
- 48 Jh-2 Ichikawa S, Kamoshida M, Hanaoka K, Hamano M, Maitani T, Kaise T. 2006. Decrease of arsenic in edible brownalgae *Hizikia fusiforme* by the cooking process. *Appl Organomet Chem*. 20:585-590.
- 49 E81 IPCS (International Programme on Chemical Safety) 1981. Environmental Health Criteria 18. Arsenic. World Health Organization, Geneva.
- 50 6W3-65 IPCS (International Programme on Chemical Safety) 2001. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds. World Health Organization, Geneva
- 51 Asr-93/550 Irvine L, Boyer IJ, DeSesso JM. 2006. Monomethylarsonic acid and dimethylarsinic acid: developmental toxicity studies with risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 77(1):53-68.
- 52 6W3-28 Ishinishi N et al. Arsenic. In: Friberg L et al., eds. *Handbook on the toxicology of metals*, 2nd ed. Vol. II. Elsevier, Amsterdam, 1986:43-83.
- 53 E224-I1 Itoh T, Zhang YF, Murai S, Saito H, Nagahama H, Miyate H, Saito Y & Abe E (1990) The effect of arsenic trioxide on brain monoamine metabolism and locomotor activity of mice. *Toxicol Lett*, 54: 345–353.
- 54 6W3-63 JECFA 1989. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Cambridge, Cambridge University Press. 155-162 (WHO Food Additives Series, No. 24).
- 54a JECFA83 JECFA 1983. WHO Food Additives Series, No.18
- 55 E224-K1 Kagey BT, Bumgarner JE & Creason JP (1977) Arsenic levels in maternal-fetal tissue sets. In: Hemphill DD ed. *Trace substances in environmental health XI. A symposium*, Columbia, University of Missouri Press, pp 252–256.
- 56 Jh-18 Katayama M, Kouya Y, Furusawa C, Sakiyama C, Kaise T, Sugawa-Katayama Y. 2002. Effects of the fractionated components of the seaweed *Hizikia fusiforme* Okam. on arsenic metabolism in rats administered a large dose of arsenate. *Appl Organomet Chem*. 16:427-431
- 57 Jh-27 Katayama M, Sugawa-Katayama Y, Otsuki K. 1994. Effects of *Hiziki* feeding on arsenic distribution in rats administered large doses of arsenate. *Appl Organomet Chem*. 8:259-264.
- 58 Jh-21R1 Katayama M, Sugawa-Katayama Y, Tamura T. 1992. Arsenic distribution in rats fed a *Hiziki* diet. *Appl Organomet Chem*. 6(4):389-392.
- 59 6NA01-40 Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. 1999. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect*. 107(9)705-10.
- 60 6N-12 Lamm SH. et al. 2004. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: An analysis based on 133 U.S. countries and 30 years of observation. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 46(3) 298-306.
- 61 Ash-12/28 Laparra JM, Velez D, Montoro R, Barbera R, Farre R. 2003. Estimation of arsenic bioaccessibility in edible seaweed by an in vitro digestion method. *J Agric Food*

- Chem. 51(20):6080-5.
- 62 E224-L1 Le XC, Cullen WR & Reimer KJ (1994c) Human urinary arsenic excretion after one-time ingestion of seaweed, crab and shrimp. *Clin Chem*, 40: 617–624.
  - 63 E224-L2 Lerman S & Clarkson TW (1983) The metabolism of arsenite and arsenate by the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 3: 309–314.
  - 64 <sup>6NA01-43</sup> Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. 1999. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*. 107(5):359-365.
  - 65 E224-L3 Lindgren A, Danielsson BRG, Dencker L & Vahter M (1984) Embryotoxicity of arsenite and arsenate: distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells in vitro. *Acta Pharm Toxicol*, 54: 311–320.
  - 66 E224-L4 Lindgren A, Vahter M & Dencker L (1982) Autoradiographic studies on the distribution of arsenic in mice and hamsters administered <sup>74</sup>As-arsenite or -arsenate. *Acta Pharm Toxicol*, 51: 253–265.
  - 67 <sup>6W3-30</sup> Lovell MA, Farmer JG. 1985. Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. *Human toxicology*. 4:203-214.
  - 68 E224-L5 Lugo G, Cassady G & Palmisano P (1969) Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child*, 117: 328–330.
  - 69 <sup>Y</sup> Lunde G. 1969. Water soluble arseno-organic compounds in marine fishes. *Nature*. 224:186-187
  - 70 <sup>6W3-26</sup> Luten JB, Riekwel-Booy G, Rauchbaar A. 1982. Occurrence of arsenic in plaice (*Pleuronectes platessa*), nature of organo-arsenic compound present and its excretion by man. *Environmental health perspectives*. 45:165-170.
  - 71 E224-M1 Ma M & Le SC (1998) Effect of arsenosugar ingestion on urinary arsenic speciation. *Clin Chem*, 44: 539–550.
  - 72 E224-M2 Marafante E, Bertolero F, Edel J, Pietra R & Sabbioni E (1982) Intracellular interaction and biotransformation of arsenite in rats and rabbits. *Sci Total Environ*, 24: 27–39.
  - 73 E224-M3 Marafante E, Vahter M & Envall J (1985) The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact*, 56: 225–238.
  - 74 E224-M4 Marafante E, Vahter M, Norin H, Envall J, Sandstrom M, Christakopoulos A & Ryhage R (1987) Biotransformation of dimethylarsinic acid in mouse, hamster and man. *J Appl Toxicol*, 7: 111–117.
  - 75 <sup>6W3-72</sup> Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ, Kligerman AD. 2001. Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol*. 14(4):355-61
  - 76 <sup>Jh-10</sup> Matsuura H, Asano M, Hasegawa T, Umemura T, Haraguchi H. 2005. Speciation and excretion patterns of arsenic metabolites in human urine after ingestion of edible seaweed, *Hizikia fusiforme*. *Bull Chem Soc Jpn*. 78:1977-1981.
  - 77 E224-M5 McKiernan, J.W., Creed, J.T., Brockhoff, C.A., Caruso, J.A., & Lorenzana, R.M. (1999). A comparison of automated and traditional methods for the extraction of

- arsenicals from fish. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 14, 607-613.
- 78 E224-M6 Moore MM, Harrington-Brock K & Doerr CL (1997a) Relative genotoxic potency of arsenic and its methylated metabolites. *Mutat Res*, 386: 279–290.
- 79 6NA01-48 Morales et al. 2000. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environmental Health Perspectives*. 108(7) 655-661.
- 80 Mo-2R1 Morita M, Edmonds JS. 1992. Determination of arsenic species in environmental and biological samples. *Pure Appl Chem*. 64(4):575-90
- 81 B-e1 Nakajima Y, Endo Y, Inoue Y, Yamanaka K, Kato K, Wanibuchi H, Endo G. 2006. Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning. *Appl Organomet Chem*. 20:557-564.
- 82 E224-N1 Narang APS & Datta DV (1983) Brain arsenic concentrations in fulminant hepatitis. *J Assoc Phys India*, 31: 518–519.
- 83 NR NRC (National Research Council) (1999) Arsenic in drinking water. Subcommittee on Arsenic in Drinking Water, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology Commission on Life Science. Washington, DC, National Academy Press.
- 84 6W3-67 NRC 2001. National Research Council. Arsenic in drinking water, 2001 update. National Academy Press, Washington D.C.
- 85 6W3-70 Nemeč MD, Holson JF, Farr CH & Hood RD (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod Toxicol*, 12: 647–658.
- 85a E224-O1 Oya-Ohta Y, Kaise T & Ochi T (1996) Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat Res*, 357: 123–129.
- 86 6W3-29 Pomroy C et al. 1980. Human retention studies with 74As. *Toxicology and applied pharmacology*. 53:550-556.
- 87 E224-R1 Raie RM (1996) Regional variation in As, Cu, Hg, and Se and interaction between them. *Ecotoxicol Environ Saf*, 35: 248–252.
- 88 E224-R2 Rin K, Kawaguchi K, Yamanaka K, Tezuka M, Oku N & Okada S (1995) DNA-strand breaks induced by dimethylarsinic acid a metabolite of inorganic arsenics, are strongly enhanced by superoxide anion radicals. *Biol Pharm Bull*, 18: 45–48.
- 89 eA-12 Salim EI, Wanibuchi H, Morimura K, Wei M, Mitsuhashi M, Yoshida K, Endo G, Fukushima S. 2003. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*. 24(2):335-42.
- 90 Asr-10/550 Shen J, Liu J, Xie Y, Diwan BA, Waalkes MP. 2007. Fetal Onset of Aberrant Gene Expression Relevant to Pulmonary Carcinogenesis in Lung Adenocarcinoma Development Induced by In Utero Arsenic Exposure. *Toxicol Sci*. 95(2):313-320.
- 91 B-1k1R30-R24 Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. 1983. Selective Determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Bulltin of the Japanese Society of Scientific Fisheries*. 49(1):75-78
- 92 6N-14 Steinmaus C. et al. 2003. Case-Control Study of Bladder Cancer and Drinking Water Arsenic in the Western United States. *American Journal of Epidemiology*. 158(12)

- 1193–1201.
- 93 E224-S3 Stevens JT, Hall LL, Farmer JD, DiPasquale LC, Chernoff N & Durham WF (1977) Disposition of cacodylic acid in rats after intravenous, intratracheal, or per oral administration. *Environ Health Perspect*, 19: 151–157.
- 94 6W3-27 Tam GK et al. 1982. Excretion of a single oral dose of fish-arsenic in man. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 28:669-673.
- 95 E224-T1 Tezuka M, Hanioka K, Yamanaka K & Okada S (1993) Gene damage induced in human alveolar type II (L-132) cells by exposure to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Comm*, 191: 1178–1183.
- 96 6NA01-71 Thomas et al. 2001. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 176: 127–144.
- 97 6NA-01-60 Tsai SM, Wang TN, Ko YC. 1999. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health*. 54(3):186-93.
- 98 6W3-49, 6I-57 Tseng WP et al. 1968. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *Journal of the National Cancer Institute*. 40:453-463.
- 99 6W3-48, 6I-58 Tseng WP. 1977. Effects of dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environmental health perspectives*. 19:109-119.
- 100 6N-1 U.S. EPA 2001. 40 CFR Parts 9, 141, and 142. National Primary Drinking Water Regulations; Arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring; Final rule. *Federal Register*. 66(14) 6976-7066. Rules and Regulations.
- 101 6N-2 U.S. EPA 2000. Arsenic Economic Analysis. Prepared by Abt Associate. EPA 815–R–00–026 December 2000.
- 101a TR05rd U.S. EPA 2005. Toxicological review of ingested inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2), In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS), IRIS review draft for the Science Advisory Board, July 2005.
- 102 OAs U.S. EPA Office of Pesticide Programs (OPP) 2005. Science Issue Paper: Model of Carcinogenic Action for Cacodylic Acid (Dimethylarsinic Acid, DMAV) and Recommendations for Dose Response Extrapolation.
- 103 E224-V1 Vahter M & Norin H (1980) Metabolism of 74As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. *Environ Res*, 21: 446–457.
- 104 E224-V2 Vahter M (1981) Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res*, 25: 286–293.
- 105 E224-V3 Vahter M, Marafante E, Lindgren A & Dencker L (1982) Tissue distribution and subcellular binding of arsenic in marmoset monkeys after injection of 74As-arsenite. *Arch Toxicol*, 51:65–77.
- 105a E224-V4 Vahter M & Marafante E (1985) Reduction and binding of arsenate in marmoset monkeys. *Arch Toxicol*, 57: 119–124.
- 106 6W3-53 Valentine JL et al. Arsenic effects on human nerve conduction. In: Gawthorne JM, Howell JM, White CL, eds. *Proceedings of the 4th International Symposium on Trace Element Metabolism in Man and Animals*, Perth Western Australia, 11-15 May 1981. Berlin, Spri

- 107 E224-V5 Vela, N.P., & Heitkemper, D.T. (2004). Total arsenic determination and speciation in infant food products by ion chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Journal of AOAC International*, 87(1), 244-252.
- 108 E224-W1 Wanibuchi H, Hori T, Meenakshi V, Ichihara T, Yamamoto S, Yano Y, Otani S, Nakae D, Konishi Y & Fukushima S (1997) Promotion of rat hepatocarcinogenesis by dimethylarsinic acid: association with elevated ornithine decarboxylase activity and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in the liver. *Jpn J Cancer Res* 88(12) 1149- 1154.
- 109 E224-W2 Wanibuchi H, Yamamoto S, Chen H, Yoshida K, Endo G, Hori T & Fukushima S (1996) Promoting effects of dimethylarsinic acid on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 17: 2435-2439.
- 110 E224-W3 Warren HV, Jorksy SJ & Gould CE (1983) Quantitative analysis of zinc, copper, lead, molybdenum, bismuth, mercury and arsenic in brain and other tissues from multiple sclerosis and non-multiple sclerosis cases. *Sci Total Environ*, 29: 163-169.
- 111 Ash-28/28 Watanabe T, Hirayama T, Takahashi T, Kokubo T, Ikeda M. 1979. Toxicological evaluation of arsenic in edible seaweed, *Hizikia* species. *Toxicology*. 14:1-22.
- 112 AsS-k1 Wei C, Li W, Zhang C, Hulle MV, Cornelis R, Zhang X. 2003. Safety evaluation of organoarsenic species in edible *Porphyra* from the China sea. *J Agric Food Chem*. 51:5176-5182
- 113 eA-13 Wei M, Wanibuchi H, Morimura K, Iwai S, Yoshida K, Endo G, Nakae D, Fukushima S. 2002. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*. 23(8):1387-97.
- 114 Asd-147/155 Wei M, Wanibuchi H, Yamamoto S, Li W, Fukushima S. 1999. Urinary bladder carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 20(9):1873-6.
- 116 6W3b WHO 2003. Arsenic in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. WHO/SDE/WSH/03.04/75. ([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/arsenic.pdf))
- 117 6W3-57 Wu MM et al. 1989. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and cardiovascular diseases. *American journal of epidemiology*. 130: 1123-1132.
- 118 E224-Y1 Yamamoto S, Konishi Y, Matsuda T, Murai T, Shibata M, Matsui-Yuasa I, Otani S, Kuroda K, Endo G & Fukushima S (1995) Cancer induction by an organic arsenic compound, dimethylarsinic acid (cacodylic acid), in F344/DuCrj rats after pretreatment with five carcinogens. *Cancer Res*, 55: 1271-1276.
- 119 E224-Y2 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R & Okada S (1989a) DNA strand breaks in mammalian tissues induced by methylarsenics. *Biol Trace Elem Res*, 21: 413-417.
- 120 E224-Y3 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R & Okada S (1989b) Dimethylated arsenics induce DNA strand breaks in lung via the production of active oxygen in mice. *Biochem Biophys Res Comm*, 165: 43-50.
- 121 E224-Y4 Yamanaka K, Hasegawa A, Sawamura R & Okada S (1991) Cellular response to oxidative damage in lung induced by the administration of dimethylarsinic acid, a major metabolite of inorganic arsenics, in mice. *Toxicol Appl Pharm*, 108: 205-213.
- 122 E224-Y5 Yamanaka K, Hayashi H, Kato K, Hasegawa A & Okada S (1995) Involvement

- of preferential formation of apurinic/apyrimidinic sites in dimethylarsenic-induced DNA strand breaks and DNA-protein crosslinks in cultured alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 207: 244–249
- 123 E224-Y6 Yamanaka K, Hayashi H, Kato K, Hasegawa A, Oku N & Okada S (1997) DNA singlestrand breaks in L-132 cells resulting from inhibition of repair polymerization shortly after exposure to dimethylarsinic acid. *Biol Pharm Bull*, 20: 163–167.
- 124 E224-Y7 Yamanaka K, Hoshino M, Okamoto M, Sawamura R, Hasegawa A & Okada S (1990) Induction of DNA damage by dimethylarsine, a metabolite of inorganic arsenics is for the major part likely due to its peroxy radical. *Biochem Biophys Res Comm*, 168: 58–64.
- 125 E224-Y8 Yamanaka K, Ohba H, Hasegawa A, Sawamura R & Okada S (1989c) Mutagenicity of dimethylated metabolites of inorganic arsenics. *Chem Pharm Bull*, 37: 2753–2756.
- 126 E224-Y9 Yamanaka K, Ohtsubo K, Hasegawa A, Hayashi H, Ohgi H, Kanisawa M & Okada S (1996) Exposure to dimethylarsinic acid, a main metabolite of inorganic arsenics, strongly promotes tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide in the lungs of mice. *Carcinogenesis*, 17: 767–770.
- 127 E224-Y10 Yamanaka K, Tezuka M, Kato K, Hasegawa A & Okada S (1993) Crosslink formation between DNA and nuclear proteins by in vivo and in vitro exposure of cells to dimethylarsinic acid. *Biochem Biophys Res Comm*, 191: 1184–1191.
- 128 E224-Y11 Yamauchi H & Yamamura Y (1983) Concentration and chemical species of arsenic in human tissue. *Bull Environ Contam Toxicol*, 31: 267–270.
- 129 E224-Y12 Yamauchi H & Yamamura Y (1984a) Metabolism and excretion of orally administered dimethylarsinic acid in the hamster. *Toxicol Appl Pharm*, 74: 134–140.
- 130 E224-Y13 Yamauchi H & Yamamura Y (1984b) Metabolism and excretion of orally ingested trimethylarsenic in man. *Bull Environ Contam Toxicol*, 32: 682–687.
- 131 E224-Y14 Yamauchi H & Yamamura Y (1985) Metabolism and excretion of orally administered arsenic trioxide in the hamster. *Toxicology*, 34: 113–121.
- 132 E224-Y15 Yamauchi H, Yamato N & Yamamura Y (1988) Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered methylarsenic acid in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol*, 40: 280–286.
- 133 E224-Y16 Yoshida K, Chen H, Inoue Y, Wanibuchi H, Fukushima S, Kuroda K & Endo G (1997) The urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral administration of dimethylarsinic acid to rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 32: 416–421.
- 134 E224-Y17 Yoshida K, Inoue Y, Kuroda K, Chen H, Wanibuchi H, Fukushima S & Endo G (1998) Urinary excretion of arsenic metabolites after long term oral administration of various arsenic compounds to rats. *J Toxicol Environ Health*, 54(3): 179-192.
- 135 6W3-52 Zaldivar R, Ghai GL. 1980. Clinical epidemiological studies on endemic chronic arsenic poisoning in children and adults, including observations on children with high-and low-intake of dietary arsenic. *Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene, Abteilung*
- 136 6W3-51 Zaldivar R. A morbid condition involving cardio-vascular, broncho-pulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure.

Zentralblatt für Bakteriologie und Hygiene, Abteilung I: Originale, 1980, B170:44-56.

- 137 E224-Z1 Zhang X, Cornelis R, Kimpe J De, Mees L, Vanderbiesen V, De Cubber A & Vanholder R (1996b) Accumulation of arsenic species in serum of patients with chronic renal disease. Clin Chem, 42: 1231-1237
- 138 E224-Z2 Zhang XR, Cornelis R, Dekimpe J, Mees L & Lameire N (1997) Speciation of arsenic in serum, urine, & dialysate of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Chem, 43: 406-408.
- 139 Jh-48 安達修一, 川井英雄, 細貝祐太郎, 高橋孝子, 吉村博之, 片山博雄, 竹本和夫. 1980. ヒ素を含む ヒジキ (*Hizikia fusiforme*) 抽出液の毒性. 食品衛生学雑誌. 21(6):425-434.
- 140 G-0 小川梨絵, 佐野栄, 榎原正幸. 2006. 海藻中のヒ素含有量と食品としての安全性について. 愛媛大学教育学部紀要. 53(1):131-136
- 141 G-2 厚生労働省 2004. ひじき中のヒ素に関する Q&A. 厚生労働省ホームページ. 平成16年7月30日 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/07/tp0730-1.html>)
- 142 G-3 財務省 日本貿易統計 (2007年2月時点の最新情報) : <http://www.tdb.maff.go.jp/toukei/a02stoukeiex1?Fname=K001C-006-029-000-000.xls&PAGE=3&TokID=K001&TokKbn=C&TokID1=K001C-006&TokID2=K001C-006-029&TokID3=K001C-006-029-000>
- 143 G-4 佐藤純一 2002. 海藻加工品. 堀輝三・大野正夫・堀口健雄 編「21世紀初頭の藻学の現状」, 日本藻類学会, 山形, pp.140-142
- 144 B-k1R30 塩見一雄. 1992. 海産物に含まれるヒ素の化学形・毒性・代謝. 食品衛生学雑誌. 33(1):1-10.
- 145 Mo-2 柴田康行, 森田昌敏. 2000. 環境中ヒ素の化学形態 (海洋環境を中心に). Biomed Res Trace Elements. 11(1):1
- 146 Mo-2R6 柴田康行. 1996. 衛生化学領域における分析技術の最近の進歩シリーズ VIII誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法, ICP質量分析法とその応用. 衛生化学. 42(5):385-401
- 147 G-5 食品化学新聞 (食品化学新聞社) 2006年2月9日ピックアップ特許情報、ひじきの加工方法 (丸福水産株式会社)
- 148 Mo-3 神和夫. 1983. 北海道産海藻中のヒ素濃度 総ヒ素濃度の定量ならびに三価、五価無機ヒ素、モノメチルヒ素、およびジメチルヒ素の分別定量. 道衛研所報. 33:21-27
- 149 S12-1A05 トラン ニン ダン, 長島裕二, 塩見一雄. 2005. ヒジキを経口摂取させたマウスにおけるヒ素化合物の代謝. 第12回ヒ素シンポジウム講演要旨集. 20-21.
- 150 B-y2 R9 仁藤優子, 坂部貢, 山内博, 相川浩幸, 吉田勝美. 2000. 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. Biomed Res Trace elements. 11:300-305.
- 151 G-6 日本海藻協会 (ホームページ) 海藻最新情報, ひじき祭りアンケート結果 <http://www.h4.dion.ne.jp/~jsaweb/latestinfomation.htm>
- 152 G-7 日本ひじき協議会 (ホームページ) [http://www.hijiki.org/html/content/bbs/0601\\_1.pdf](http://www.hijiki.org/html/content/bbs/0601_1.pdf)



- 153 Jh-43 福井昭三, 平山晃久, 野原基司, 阪上嘉彦. 1981. 数種の海産食品中のヒ素の存在形態とそれら食品摂取後の尿中ヒ素代謝物について. 食品衛生学雑誌. 22(6):513.
- 154 G-8 三重県 (ホームページ) <http://www.pref.mie.jp/CHISANM/gyousei/Emark/kijun/kaisou.htm>
- 155 G-9 村田昌一 2002. 我が国の海藻類の生産と利用. 農林水産先端技術産業振興センター (STAFF), *Techno Innovation* No.45. (独立行政法人水産総合研究センター中央水産研究所ホームページ掲載<http://www.nrifs.affrc.go.jp/arekore/murata/index.htm>)
- 156 B-y2R20 山内博, 山村行夫. 1979. 5価ヒ素に富む海藻食品摂取後の尿中無機ヒ素およびメチルヒ素の動態. 産業医学. 21:47-54.
- 157 B-y2R14 山内博, 山村行夫. 1980. 食品中の3価ヒ素、5価ヒ素、メチルヒ素について. 日本公衛誌. 27(12):647-653.