

## 用量反応評価に用いる疫学研究要旨（案）

### 1. 皮膚病変

#### 26 Xia 2009

モンゴル内陸部における井戸水ヒ素曝露、ヒ素による皮膚病変及び自己申告に基づく罹患率

井戸水によるヒ素曝露が20年以上続いているモンゴル内陸部 Bayingnormen 地域の住民を対象に、ヒ素曝露について調査し、医師によるヒ素関連皮膚疾患有病率及び自己申告による各種疾患の罹患率について評価した。調査した 12,334 名（男 6,202 名、女 6,107 名）のうち 5%以上にあたる 632 名がヒ素による皮膚病変（角化症、色素沈着、色素脱失）に罹患していた。完全にデータが揃った 11,416 名を対象に、飲酒、喫煙、教育、性別、農作業、収入、水源及び年齢で調整した皮膚病変のオッズ比は、0-5 µg/L 群と比較すると、5.1-10 µg/L 低曝露群で OR=2.52 (95%CI=1.47-4.30) であり、皮膚病変と井戸水中ヒ素は強く相関していた ( $p<0.01$ )。また、皮膚病変の有病率と自己申告による心血管系疾患も相関していた。

#### 29 Ahsan 2006

バングラデシュにおける飲料水中ヒ素曝露と前がん状態の皮膚病変：ヒ素健康影響縦断研究 (HEALS) のベースライン調査結果

バングラデシュ、Araihazar において 2000-2002 年に HEALS に採用された 11,746 名（男 714 名、女 10,724 名）の基本データを用いて、飲料水中ヒ素曝露と前がん状態である皮膚病変の用量-反応関係について調査した。井戸水中ヒ素濃度と井戸使用状況、尿中ヒ素濃度に基づいて個々の被験者のヒ素曝露量を算出した。どの回帰モデルでも一貫して用量-反応関係が認められた。年齢、性別、BMI、教育、喫煙、水パイプ、日光曝露（男性）及び土地所有で調整した皮膚病変の有病割合オッズ比は、時間加重井戸水中ヒ素濃度を指標とした場合、0.1-8.0 µg/L 群と比較すると 8.1-40.0 µg/L 群で OR=1.91 (95%CI=1.26-2.89)、40.1-91.0 µg/L 群で OR=3.03 (95%CI=2.05-4.50)、91.1-175.0 µg/L 群で OR=3.71 (95%CI=2.53-5.44)、175.1-864.0 µg/L 群で OR=5.39 (95%CI=3.69-7.86) であった。また、Cumulative As index を指標とした場合、0.1-48.1 mg 群と比較すると 48.2-226.4 mg 群で OR=1.83 (95%CI=1.25-2.69) であった。

## 25 Rahman 2006a

ヒ素曝露と皮膚病変の年齢及び性別特異的リスク：バングラデシュにおける住民を対象とした症例対照研究

バングラデシュ Matlab において、井戸水によるヒ素曝露されている住民を対象に、年齢及び性別によるヒ素誘発性皮膚病変の易罹患性について評価した。4歳以上の全住民 166,934 名（男 74,408、女 92,526）のスクリーニング→医師による診断→医師の診断及び写真に基づく専門家による確認という三段階を経て、ヒ素誘発性皮膚病変 504 症例を確定した。対照として Matlab の住民からランダムに 2,201 名を選び、適合する 1,830 名（男 833、女 997）を選択した。個々のヒ素曝露歴に関しては、1970 年以降の水源地等のインタビュー及び原子吸光分光分析法による全掘り抜き井戸中ヒ素濃度に基づいて推定した。その結果、1970 年以降のヒ素曝露に関して、皮膚病変患者（男 200  $\mu\text{g/L}$ 、女 211  $\mu\text{g/L}$ ）は対照群（男 143  $\mu\text{g/L}$ 、女 155  $\mu\text{g/L}$ ）より多かった。年齢及びアセットスコアで調整したオッズ比は、累積ヒ素曝露量を指標とした場合、女性の 1,000-4,999  $\mu\text{g/L}\times\text{years}$  群で  $\text{OR}=1.94$  ( $95\%\text{CI}=1.10-3.42$ ) であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10-49  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=3.25$  ( $95\%\text{CI}=1.43-7.38$ ) であった。また、平均ヒ素曝露量の五分位でみると最高曝露群の皮膚病変のオッズ比は、男  $\text{OR}=10.9$  ( $95\%\text{CI}=5.80-20.4$ )、女  $\text{OR}=5.78$  ( $95\%\text{CI}=3.10-10.8$ ) と男性が有意に高かった ( $p=0.005$ )。

## 48 Chen 2006

バングラデシュにおける日光曝露、喫煙及び職業曝露によるヒ素誘発皮膚病変リスクの変化

バングラデシュ、Araihazar における HEALS の 11,062 名（男 4,721 名、女 6,314 名）の基本データを用いて、飲料水中ヒ素曝露と皮膚病変リスクの関係が、喫煙、過度の日光曝露及び肥料や農薬の使用によって変化するか、クロスセクショナル解析を行った。個々の井戸の使用歴から時間加重井戸水中ヒ素濃度を推定した。年齢、BMI、教育、飲水量、ビンロウジ使用、殺虫剤使用、肥料使用及び日光曝露（男性）で調整したオッズ比は、女性非喫煙者 28.1-113.0  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=2.3$  ( $95\%\text{CI}=1.1-4.5$ ) であり、男性喫煙者 28.1-113.0  $\mu\text{g/L}$  群で  $\text{OR}=2.6$  ( $95\%\text{CI}=1.5-4.5$ ) であった。男性において、喫煙と  $>113 \mu\text{g/L}$  の曝露に相乗効果が認められた。過度の日光曝露はどのヒ素曝露群でも皮膚病変のリスクを増大させていた。

## 86 Haque 2003

飲料水中ヒ素と皮膚病変：インド、西ベンガルにおける用量-反応データ

インド、西ベンガルにおける 1995-1996 年のクロスセクショナル調査から、ヒ素誘発性皮膚病変患者及び年齢と性別をマッチさせた対照を選択した。20 年以上にわたる詳細なヒ素曝露調査を用い、1998 及び 2000 年に再調査した。年齢、性別、喫煙、BMI、社会人口学的要因（教育、世帯主の教育、職業）及び住居タイプで調整したオッズ比は、生涯平均曝露を指標とした場合、50-99  $\mu\text{g/L}$  曝露群で  $\text{OR}=3.3$  ( $95\%\text{CI}=1.7-6.4$ ) であった。最初の曝露から皮膚病変が発症するまでの平均潜伏期間は 23 年であった。ヒ素曝露と皮膚病変の間に強い用量-反応関係を認めた。

## 92 Guo 2006

モンゴル内陸部における飲料水中ヒ素濃度と皮膚病変

モンゴル内陸部 Hatao Plain 村において、1996-1998 年に皮膚疾患と診断された 227 名（皮膚角化症（162 名：男 69；女 93、平均 42.5 歳、井戸使用期間平均 15.6 年）、色素沈着（65 名：男 47；女 18、平均 52.4 歳、平均 15.2 年））及び診断されなかった 221 名（平均 37.6 歳：男 93；女 128、平均 15.2 年）を対象に、皮膚角化症及び色素沈着とヒ素曝露濃度との関連について調査した。被験者の飲用している井戸水を採取してヒ素濃度を解析した。年齢、性別、喫煙で調整後ロジスティック回帰分析を行った結果、飲水中のヒ素濃度が上昇するにつれて色素沈着のリスクが増加していた（50-199  $\mu\text{g/L}$  群； $\text{OR}=5.25$ 、 $95\%\text{CI}=1.32-83.24$ 、200-499  $\mu\text{g/L}$  群； $\text{OR}=10.97$ 、 $95\%\text{CI}=1.50-79.95$ 、 $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$  群； $\text{OR}=10.00$ 、 $95\%\text{CI}=1.39-71.77$ ) ( $p=0.000$ )。一方、角化症とヒ素濃度の関連は有意ではなかった ( $p=0.346$ )。

## 2. 肺がん

### 22 Baastrup 2008 (膀胱がんと同じ文献あり)

デンマークにおける飲料水中ヒ素とがんリスク

1993-1997年にデンマークにおける前向きコホートに登録したコペンハーゲン及びオーフスに居住する56,378名(男26,876、女29,502、登録時年齢中央値56歳)を対象に、1970-2003年における個々のヒ素曝露を推定し、低濃度の飲料水中ヒ素曝露とがんリスクの関連についてコックス回帰モデルを用いて検討した。コホートの平均ヒ素曝露濃度は1.2 µg/L (0.05~25.3 µg/L)であった。喫煙、教育、BMI、飲酒、職業等で調整後、時間加重平均ヒ素曝露量と結腸直腸がん (p=0.49)、肝臓がん (p=0.57)、肺がん (p=0.78)、乳がん (p=0.20)、前立腺がん (p=0.41)、腎臓がん (p=0.46)、膀胱がん (p=0.75)、黒色腫 (p=0.20) のリスクには相関を認めなかったが、非黒色腫皮膚がんリスクは、教育、日光への皮膚反応、夏期の日焼け及び職業で調整後、ヒ素曝露が高くなるにつれて低下した(時間加重平均曝露量1 µg/Lあたり罹患率比0.88、95%CI=0.84-0.94、p=0.0004; 累積曝露量5 mgあたり罹患率比0.95、95%CI=0.92-0.97、p<0.0001)。

### 30 Ferreccio 2000

チリにおける肺がんと飲料水中ヒ素濃度

1958-1970年の飲料水ヒ素濃度が860 µg/Lであったチリ北部において1994-1996年に肺がんと診断された患者151名(男72%、平均61歳)及び頻度マッチングさせた入院患者419名(男61%、平均64歳)を対象として症例対照研究を行った。被験者には飲料水源及び喫煙等についてインタビューを行った。ロジスティック回帰分析の結果、飲料水中ヒ素濃度と肺がんオッズ比に明らかな相関が認められ、<10 µg/L曝露群と比較して、性別、年齢、累積生涯喫煙量、銅の職業曝露及び社会経済的地位で調整後のオッズ比は、10-29、30-49、50-199及び200-400 µg/L曝露群でそれぞれOR=1.6 (95%CI=0.5-5.3)、OR=3.9 (95%CI=1.2-12.3)、OR=5.2 (95%CI=2.3-11.7)及びOR=8.9 (95%CI=4.0-19.6)であった。また、飲料水中ヒ素曝露と喫煙の相互作用に関しては、非喫煙者のヒ素≤49 µg/L曝露群と比較して、喫煙者の≥200 µg/L曝露群ではOR=32.0 (95%CI=7.22-198.0)となり、相乗効果が認められた。

## 129 Chen 2010

台湾北東部におけるヒ素摂取、井戸水消費の特徴及び様々な組織型の肺がんリスク

台湾北東部の住民 8,086 名（男 3,481、女 3,407、平均 59.1 歳）を 11.5 年間追跡調査し、最終的にヒ素曝露濃度不明の 1,198 名を除外した 6,888 名について解析した。台湾におけるがん登録プロファイルにより 178 件の肺がん発生を確認した。井戸水中ヒ素濃度は平均 117.2  $\mu\text{g/L}$ 、井戸水使用期間は平均 42.0 年、累積ヒ素曝露は平均 3,523.5  $\mu\text{g/L}\cdot\text{years}$  であった。コックス比例ハザード回帰分析により、肺がんリスクとヒ素濃度の間に有意な用量-反応関係が認められ ( $p=0.001$ )、年齢、性別、教育、喫煙及び飲酒を調整後の相対リスクは  $<10 \mu\text{g/L}$  曝露群と比較して  $\geq 300 \mu\text{g/L}$  曝露群では  $\text{RR}=2.25$  ( $95\%\text{CI}=1.43\text{-}3.55$ ) であった。ヒ素曝露と喫煙の相乗効果は、肺扁平上皮がん及び肺小細胞がんでは認められ、肺腺がんでは認められなかった。年齢、性別、教育及び飲酒を調整後の相対リスクは非喫煙者の  $<10 \mu\text{g/L}$  曝露群と比較して喫煙者 ( $25 \text{ pack}\cdot\text{year}$ ) の  $<10 \mu\text{g/L}$  曝露群では  $\text{RR}=4.08$  ( $95\%\text{CI}=1.83\text{-}9.10$ ) であった。

## 43 Chen 2004b

ヒ素摂取、喫煙及び肺がんリスク：台湾ヒ素中毒多発地域における追跡調査

台湾南西部の 2,503 名（男 1,154、女 1,349）及び北東部の 8,088 名（男 4,053、女 4,035）を対象として約 8 年間追跡調査を行った。ヒ素曝露、喫煙及び他のリスク因子に関する情報は登録時に質問票を用いて入手した。肺がんの発生は台湾における 1985-2000 年のがん登録で確認した。83,783 人-年の追跡期間中、新しく肺がんと診断されたのは 139 件であった。喫煙、年齢、性別、通学期間及びコホート（烏脚病、居住地）で調整後、肺がんリスクは飲料水中ヒ素曝露濃度と相関し ( $p<0.001$ )、相対リスクは  $<10 \mu\text{g/L}$  曝露群と比較して  $100\text{-}299 \mu\text{g/L}$  曝露群で  $\text{RR}=2.28$  ( $95\%\text{CI}=1.22\text{-}4.27$ )、 $\geq 700 \mu\text{g/L}$  曝露群では  $\text{RR}=3.29$  ( $95\%\text{CI}=1.60\text{-}6.78$ ) であった。肺がんリスクに対してヒ素曝露と喫煙に相乗効果が認められ、年齢、性別、コホート、通学期間及び飲酒で調整後の相対リスクに基づく相乗影響指標は  $1.62\text{-}2.52$  であった。

### 13 Smith 2006

子宮内及び幼少期にヒ素に曝露された若年成人における肺がんと気管支拡張症による死亡率の増加について

子宮内及び幼少期のヒ素曝露と呼吸器疾患による死亡率に関してコホート研究を行った。1989-2000年のチリでの若年成人死亡（30～49歳）について、アントファガスタとその近郊で上水道に高濃度（約1,000 µg/L）のヒ素が含まれていた期間（1958-1970年）に出生した子宮内+幼少期曝露群及びその直前の期間（1950-1957年）に出生した幼少期曝露群を、チリのその他の地域で出生した対照群と比較した。幼少期曝露群における標準化死亡比は、肺がんでSMR=7.0（95%CI=5.4-8.9）、 $p < 0.001$ 、気管支拡張症でSMR=12.4（95%CI=3.3-31.7）、 $p < 0.001$ であった。また子宮内+幼少期曝露群における標準化死亡比は、肺がんでSMR=6.1（95%CI=3.5-9.9）、 $p < 0.001$ 、気管支拡張症46.2（95%CI=21.1-87.7）、 $p < 0.001$ であった。

### 3. 膀胱がん

#### 39 Kurttio 1999

フィンランドにおける井戸水中ヒ素濃度と膀胱及び腎臓がんリスク

1967-1980年にフィンランドの水道設備のない地域の住民144,627名を対象として、膀胱、腎臓がんと井戸水によるヒ素曝露の関連について調べた。最終的なコホートは1981-1995年の間に膀胱がんと診断された61名（男50、女11）、腎臓がんと診断された49名（男24、女25）、年齢及び性別をマッチさせた対照群275名（男163、女112）であった。井戸水のサンプルは1967-1980年に使用されていた井戸から採取した。対照群の井戸水中ヒ素濃度は低かった（中央値0.1 µg/L）。腎臓がんリスクに関しては、どの曝露指標においても有意な相関を認めなかった。膀胱がんリスクに関しては、診断3-9年前の井戸水中ヒ素濃度と相関傾向が認められ、年齢、性別及び喫煙で調整した相対リスクが、<0.1 µg/L曝露群と比較して、0.1-0.5 µg/L曝露群ではRR=1.53（95%CI=0.75-3.09）、≥0.5 µg/L曝露群ではRR=2.44（95%CI=1.11-5.37）であった。しかし、累積ヒ素曝露量を指標とした場合には、膀胱がんリスクに関して<0.5 mg曝露群と比較して≥2.0 mg曝露群でも有意差を認めなかった（RR=1.50（95%CI=0.71-3.15））。

#### 37 Steinmaus 2003

米国西部における膀胱がんと飲料水中ヒ素に関する症例対照研究

歴史的に100 µg/L近くの飲料水中ヒ素に曝露されてきた米国ネバダ州西部の6郡とカリフォルニア州キングス郡の住民を対象として症例対照研究を行い、膀胱がんとヒ素摂取量との関係を調査した。症例群は1994-2000年に原発性膀胱がんとして初めて診断された20-85歳の患者181例（男34、女147、平均69.8歳）、対照群は年齢と性別を一致させた328例（男76、女252、平均70.3歳）であった。ヒ素曝露量は、飲料水源、飲水量、職業、喫煙等について電話による質問票調査を行って推定した。膀胱がんリスクの増加は、年齢、性別、職業、喫煙歴、収入、教育及び人種で調整後、累積ヒ素>82.8 mg曝露群においても認められなかった（OR=0.73、95%CI=0.45-1.17）。喫煙者においては、年齢、性別、職業、収入、教育及び人種で調整後、40年以上前の高濃度ヒ素曝露（≥80 µg/日、中央値177 µg/日）による有意なリスク増加が認められた（OR=3.67、95%CI=1.43-9.42、p<0.01）。

### 130 Chen 2010

#### 飲料水中ヒ素と尿道がん：台湾北東部の追跡調査

文献 129 と同じコホートの追跡調査を用いて、ヒ素低濃度曝露と膀胱がんの関係及びヒ素汚染された井戸水の飲用期間、最新性及び潜伏期間の影響について評価した。台湾北東部 8,086 名を 12 年間追跡調査した。膀胱がんの発生は *national cancer registry* で確認した。解析はコックス比例ハザード回帰モデルで行った。その結果 450 の膀胱がんが発生し、ヒ素濃度の増加に伴って膀胱がんの発生率が単調増加していた ( $p < 0.001$ )。年齢及び性別で調整した相対リスクが、 $< 10 \mu\text{g/L}$  曝露群に対して  $50\text{-}99.9 \mu\text{g/L}$  曝露群では  $\text{RR}=4.18$  ( $95\%\text{CI}=1.37\text{-}12.8$ ) であり、 $> 100 \mu\text{g/L}$  の高曝露群では 5 倍以上 ( $\text{RR}=7.73$  ( $95\%\text{CI}=2.69\text{-}22.3$ )) になった。10 年間で増加した年齢及び性別で調整した累積ヒ素曝露量  $5,000\text{-}10,000 (\mu\text{g/L}\cdot\text{years})$  群で相対リスクは  $\text{RR}=3.88$  ( $95\%\text{CI}=1.18\text{-}12.7$ ) であった。

### 74 Bates 1995

#### 膀胱がんと飲料水中ヒ素の症例対照研究

米国ユタ州において 1978 年に行われた *National Bladder Cancer Study* のデータ (症例群：117 名、男 97、女 20、平均 64.2 歳、対照群：266 名、男 194、女 72、平均 61.1 歳) を用いて、低濃度の飲料水中ヒ素曝露と膀胱がんの関連を評価した。累積ヒ素曝露に関して、総ヒ素累積曝露量 (*index 1*) 及び膀胱壁が曝露される尿中ヒ素濃度を反映した総ヒ素累積濃度 (*index 2*) の二つの指標を用いた。曝露は  $0.5\text{-}160 \mu\text{g/L}$  (平均  $5.0 \mu\text{g/L}$ ) であった。年齢、性別、喫煙、塩素消毒された地表水への曝露年数、膀胱感染の既往歴、教育、最長居住地の都市化及びハイリスク職業への従事調整した膀胱がんのオッズ比は、*index 1* を指標とした場合、喫煙者の  $19\sim 33 \text{ mg}$  ( $50\sim 90 \mu\text{g/日}$  に相当) 曝露群で上昇傾向が認められた ( $\text{OR}=3.33$  ( $90\%\text{CI}=1.0\text{-}10.8$ ))。同様の調整後、*index 2* を指標とした場合、診断 30-39 年前の  $\geq 13 (\text{mg/L}\cdot\text{years})$  曝露群で膀胱がんリスクに上昇傾向が認められた ( $\text{OR}=3.07$  ( $90\%\text{CI}=1.1\text{-}8.4$ ))。

### 36 Bates 2004

アルゼンチンにおける膀胱がんとヒ素曝露の症例対照研究

アルゼンチン、Cordoba において 1996-2000 年に、年齢、性別及び州をマッチさせた 114 組の症例対照ペア（症例群：男 94、女 20、平均 68.9 歳、対照群：男 94、女 20、平均 68.3 歳）を対象として、人口ベースの膀胱がん症例対照研究が実施された。過去 40 年における住居から水のサンプルを採取した。統計解析の結果、飲料水中ヒ素濃度に基づいて算出した曝露量と膀胱がんは相関していないことが示唆された。しかし、井戸水使用そのものを指標とした場合、性別、出生年、ボンビージャ（マテ用金属ストロー）によるマテ茶の使用量、教育及び一日あたりの最多喫煙数で調整した 50 年以上前の井戸水使用（51-70 年前）は、喫煙者に限り膀胱がんのリスク増加と関連することが示唆された（OR=2.5（95%CI=1.1-5.5））。

### 149 Meliker 2010

飲料水中ヒ素への生涯曝露と膀胱がん：米国ミシガンにおける人口ベースの症例対照研究

米国ミシガンにおいて人口ベースの症例対照研究を行った。2000-2004 年に膀胱がんと診断された 411 名（男 315、女 96）及び対照 566 名（男 418、女 148）を対象とし、個々の生涯曝露プロファイルを再構築した。症例及び対照の 90%がヒ素濃度 0.02-25 µg/L の範囲内の曝露であった。喫煙歴、教育、ハイリスク職業従事歴、膀胱がんの家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、時間加重生涯平均曝露 < 1 µg/L 群と比較して > 10 µg/L 群で膀胱がんリスクの増加は認められなかった（OR=1.10（95%CI=0.65-1.86））。喫煙者においても、教育、ハイリスク職業への従事歴、膀胱がんの家族歴、年齢、人種及び性別で調整後、同様に > 10 µg/L 群で膀胱がんリスクの増加は認められなかった（OR=0.94（95%CI=0.50-1.78））。

## 4. 発達神経毒性

### 4 Wasserman 2004

バンクラデシュ、Araihazarにおける飲料水ヒ素曝露と小児における知的機能

バンクラデシュ、Araihazarで進行中のヒ素曝露の健康影響を調査する前向きコホート研究における参加者11,749名の子どもから、10歳児201例（男98、女103、平均10.0±0.4歳）を無作為抽出し、ヒ素曝露と知的機能の関係に対する横断研究を実施した。各家庭の井戸水中ヒ素及びマンガン濃度は、調査地域の全井戸を調査して入手し、対象児の身体検査及びウェクスラー式知能検査を実施した。

飲用水中のヒ素濃度は0.094-790 µg/L（平均117.8 µg/L）、マンガン濃度は平均1,386 µg/Lであった。

社会人口学的交絡及びマンガン濃度を調整後、飲料水中ヒ素濃度は知的機能の低下と用量依存的に関連しており、ヒ素濃度0.1-5.5 µg/Lに対し、50.1-176 µg/Lまたは177-790 µg/Lでは、フルスケールスコアの低下（各p<0.05、p<0.01）及びパフォーマンススコアの低下（各p<0.05、p<0.01）が有意に大きかった。

### 2 Wang 2007

飲料水中のヒ素及びフッ素曝露：中国山西省山陰郡における小児のIQ及び成長

中国山西省山陰郡の8-12歳の小児720例（男376、女344、平均10歳）を対象として、飲用水中のヒ素及びフッ素が小児の知能及び成長に及ぼす影響を検討した。

IQスコア及び身体測定結果（身長、体重、胸囲、肺活量）について、中濃度ヒ素群（91例、142±106 µg/L）、高濃度ヒ素群（180例、190±183 µg/L）、高濃度フッ素群（253例、フッ素8.3±1.9 mg/Lかつヒ素3±3 µg/L）を対照群（196例、ヒ素2±3 µg/Lかつフッ素0.5±0.2 mg/L）と比較した。

IQスコアは対照群の104.8±14.7に対し、中濃度ヒ素群100.6±15.6（p<0.05）、高濃度ヒ素群95.1±16.6（p<0.01）、高濃度フッ素群100.5±15.8（p<0.05）と有意に低下していた。対照群では、身長が高濃度フッ素群に比し有意に高く（p<0.05）、体重が高濃度ヒ素群に比し有意に重く（p<0.05）、肺活量が中等度ヒ素群に比し有意に多かった（p<0.05）。

## 5. 生殖・発生毒性

### 6 Cherry 2008

バングラデシュ農村部における死産：ヒ素曝露と他の病因因子：Gonoshasthaya Kendra からの報告

バングラデシュの約 8600 村に対しヘルスケアを提供している大規模な NGO である Gonoshasthaya Kendra により収集されたデータを用い、この地域における死産の疫学的傾向と井戸水のヒ素汚染による影響について検討した。

2001-2003 年における妊娠及び出産転帰（生児出生、死産）のデータ 30,984 例と社会経済学的及び健康因子に関するデータを用い、the National Hydrochemical Survey から各地域の飲用水中ヒ素濃度を入手した。

全死産率は 3.4% (1,056 例) で、ヒ素濃度が 10 µg/L 未満群の 2.96% に対し、10-49.9 µg/L 群では 3.79% であるものの有意差は認められず、50 µg/L 以上群では 4.43% と有意 (<5%) な上昇であった。また、社会経済学的及び健康因子の交絡を調整後のロジスティック回帰分析では、ヒ素濃度 < 10 µg/L に対する死産のオッズ比が、10 ≤ ヒ素濃度 < 50 µg/L では (OR=1.23、95%CI=0.87-1.74)、≥ 50 µg/L では (OR=1.80、95%CI=1.14-2.86) であった。

### 10 Milton 2005

バングラデシュにおける慢性ヒ素曝露と妊娠時の有害転帰

飲料水中ヒ素と妊娠時の有害転帰（自然流産、死産、新生児死亡）の関係について横断研究を行った。

バングラデシュのヒ素汚染地域にある井戸 223 本のヒ素濃度を測定し、これらの井戸を利用する妊娠歴のある 15-49 歳の非喫煙女性 533 例を対象に、質問票を用いた構造化面接を行い、身長、高血圧や糖尿病の病歴、新生児死亡（生後 28 日以内）については初回妊娠時の年齢について調整後、ロジスティック回帰分析を行った。

その結果、飲料水中ヒ素濃度が > 50 µg/L の曝露群 (51-100 µg/L 群 10 例、101-500 µg/L 群 37 例、≥ 500 µg/L 群 20 例) と ≤ 50 µg/L の非曝露群を比較した結果、自然流産 OR=2.5 (95%CI=1.5-4.3)、死産 OR=2.5 (95%CI=1.3-4.9)、新生児死亡 OR=1.8 (95%CI=0.9-3.5) であった。

## 11 Rahman 2007

妊娠中のヒ素曝露と胎児消失及び乳児死亡との関係：バングラデシュにおけるコホート研究

妊娠中のヒ素曝露が胎児及び乳児の死亡率に及ぼす影響を検討した。1991-2000年に、バングラデシュ、Matlab における「健康と人口動態に関するサーベイランスシステム」により抽出した妊娠 29,134 例をコホート対象とした。ヒ素曝露量については、飲料水使用歴及び妊娠期間に利用した井戸水中ヒ素濃度に基づいて 2002-2003年に別の調査を行って評価した。妊娠転帰や乳児死亡（生後 12 ヶ月以内）等については、毎月の家庭訪問により調査した。

コックス比例ハザードモデルを用いて胎児消失及び乳児死亡とヒ素曝露との関連を解析した結果、乳児死亡については、ヒ素濃度 164-275（中央値 224）、276-408（中央値 339）、 $409 \leq$ （中央値 515） $\mu\text{g/L}$  の井戸水を飲用した場合、暦年で調整後の RR が各 1.19（95%CI=1.00-1.42）、1.29（95%CI=1.08-1.53）、1.19（95%CI=1.00-1.41）と有意に増加し、ヒ素曝露濃度と乳児死亡に有意な用量反応関係が認められた（ $p=0.02$ ）。

## 14 Ehrenstein 2006

インド西ベンガルにおける妊娠転帰、乳児死亡率及び飲料水中ヒ素について

2001-2003年に、インド、西ベンガルに住む 20-40 歳（中央値 31 歳）の既婚女性 202 名を対象として、妊娠出産歴を構造化面接により調査した。また、妊娠中に使用された井戸 409 本のヒ素濃度を測定した。ヒ素濃度が判明した妊娠 644 例について、妊娠転帰に関するロジスティック回帰分析を行った。

その結果、 $200 \mu\text{g/L}$  以上の高濃度ヒ素曝露群における死産のリスクは、潜在的交絡因子を調整後、OR=6.07（95%CI=1.54-24.0、 $p=0.01$ ）であった。また、ヒ素毒性による皮膚病変を認めた 12 例では、死産のリスクはさらに増加し、OR=13.1（95%CI=3.17-54.0、 $p=0.002$ ）であった。

## 5 Ahmad 2001

### 飲料水中ヒ素と妊娠転帰

バングラデシュにおいて、飲料水を介してヒ素に慢性曝露された妊娠可能年齢（15-49歳）の女性96名を曝露群として、生児出生、死産、自然流産及び早産に関する妊娠転帰について調査し、年齢、社会経済的地位、教育及び結婚年齢をマッチさせた非曝露群の妊娠可能年齢（15-49歳）女性96名の妊娠転帰と比較した。

曝露群は、98%がヒ素濃度 $\geq 0.10$  mg/Lの水を飲用していた。慢性ヒ素曝露に起因する皮膚症状は、曝露群の22.9%で認められた。自然流産、死産、早産率に関する有害な妊娠転帰は、非曝露群に比べて曝露群で有意に高かった（各 $p=0.008$ 、 $p=0.046$ 、 $p=0.018$ ）。

## 9 Kwok 2006

### 飲料水中ヒ素とリプロダクティブヘルス：バングラデシュ栄養統合プログラム（Bangladesh Integrated Nutrition Programme）の参加者における研究

バングラデシュの3郡において、慢性的にヒ素に飲料水曝露され、2002年に妊娠していた女性2,006名（平均26.4歳）について、ヒ素曝露レベルと妊娠転帰（生児出生、死産、流産）の関連について検討した。

妊娠に関わる情報を得るために、Community Nutrition Centerの記録に基づき各家庭で面接を行い、主な飲料水源のヒ素濃度について解析した。

3郡におけるヒ素濃度の中央値は各73 ppb（検出限界～528 ppb）、139 ppb（検出限界～635 ppb）、24 ppb（検出限界～668 ppb）であった。

ロジスティック回帰モデルを用いて解析したところ、先天異常のみにわずかに統計学的有意差が認められた（OR=1.005（95%CI=1.001-1.010）が、死産（OR=0.999（95%CI=0.996-1.002））、低出生時体重（OR=0.999（95%CI=0.997-1.000））、幼児期発達遅延（OR=1.000（95%CI=1.000-1.001））、幼児期低体重（OR=1.000（95%CI=0.999-1.001））であり、ヒ素曝露との関連は認められなかった。

## 12 Rahman 2009

妊娠中のヒ素曝露と出生時体格：バングラデシュにおける前向きコホート研究

バングラデシュ、Matlabにおいて、2002-2003年に1,578組の母子について前向きコホート研究を実施し、出生前のヒ素曝露と出生時体格（体重、身長、頭囲、胸囲）との関連について検討した。

ヒ素曝露量は、妊娠8週及び30週付近で採取した尿中の無機ヒ素及びメチル化代謝物の濃度により測定した。ヒ素曝露と出生時体格の関係は線形回帰分析により評価した。

その結果、曝露量の全範囲（6-978  $\mu\text{g/L}$ ）においては曝露量と出生時体格に用量-反応関係は認められなかった。一方、尿中ヒ素 $<100 \mu\text{g/L}$ の低濃度曝露（母親の51%）においては、出生時の体重、頭囲及び胸囲とヒ素曝露の間には負の用量-反応関係が認められ、尿中ヒ素が $1 \mu\text{g/L}$ 増加するごとに各1.68 g、0.05 mm及び0.14 mm減少した。ヒ素曝露量 $\geq 100 \mu\text{g/L}$ の高曝露群では、出生時体格と曝露量の間に関係は認められなかった。

## 6. 心血管系疾患

### 123 Tseng 1996

台湾、烏脚病発生地域の住民における末梢血管障害と無機ヒ素摂取の用量-反応関係

台湾、烏脚病発生地域において、20年以上井戸水を介して高濃度のヒ素に曝露された後、井戸の使用を中止した住民 582 名（男 263、女 319、平均  $52.6 \pm 10.6$  歳）を対象に、以前のヒ素曝露と末梢血管障害の関連性について調査した。

末梢血管障害については、片方の足関節上腕血圧比  $< 0.90$  に基づいて診断した。ヒ素曝露量については、①烏脚病発生地域での居住期間②井戸水試用期間③住所歴、井戸水使用期間及び井戸水中ヒ素濃度に基づいた累積ヒ素曝露量の 3 つの指標を算定した。末梢血管障害とヒ素曝露の関連を評価するためには多重ロジスティック回帰分析を用いた。

年齢、性別、BMI、喫煙、血清コレステロール及びトリグリセリドで調整後、長期のヒ素曝露においては有病率との間に用量-反応関係が認められ、 $\geq 20.0$  mg/l-years 群で  $OR=4.28$  ( $95\%CI=1.26-14.54$ ) であった。