

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H04655

研究課題名(和文)慢性砒素曝露による発癌に至る曝露量・期間さらに曝露軽減による発癌回避の検証

研究課題名(英文)Confirmation of the amount/duration leads to carcinogenesis by chronic arsenic exposure and the avoidable possibility of carcinogenesis by exposure mitigation

研究代表者

吉田 貴彦 (Yoshida, Takahiko)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：90200998

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,450,000円

研究成果の概要(和文)：中国内モンゴル自治区で1980年代から自然由来の無機砒素に汚染された地下水を飲料して生じた慢性砒素中毒フィールドで、2000年からの砒素曝露軽減の影響を調査してきた。2020年からCOVID19流行によりフィールド調査が中断し調査再開できなかった為、2019年までに得られた5例のボーエン病患者を解析した。砒素曝露歴が最低6年以上、総砒素曝露量が最低1.31年・ppm以上であると、砒素曝露開始から発症まで短い方で12-18年、長い方で25-31年であった。また、高濃度曝露期間や総砒素曝露量と発症に有意な数的相関はなかった。曝露軽減により尿中80Hgが低下するものの発癌抑制は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は新型コロナウイルス感染症流行によりフィールド調査が継続出来ない困難に遭遇し、少数の皮膚悪性腫瘍症例での検討にとどまったが、砒素曝露歴、総砒素曝露量が一定程度超えると、砒素曝露開始から12-31年で皮膚癌発症に至る事、発症に性差が無い事、砒素曝露軽減によっても発癌抑制は見られないことが分かった。本研究の成果により、砒素曝露による皮膚癌の発症を予防するには、他の慢性砒素中毒症状が明確化する前に、飲料水の検査を行い砒素曝露そのものを避ける必要性が分かった。新しい飲料水の供用に先立って水質検査する重要性が再認識され、発展途上国等の住民の健康保持のため安全な水の確保の重要性を啓発すべきことがわかった。

研究成果の概要(英文)：Since the 1980s, we have investigated the effects of reducing arsenic exposure among the residents in the chronic arsenic poisoning field caused by drinking groundwater contaminated with naturally occurring inorganic arsenic in the Inner Mongolia, China. Since the field survey was suspended from 2020 due to the COVID19 epidemic and could not be resumed by the end of research period, so we analyzed 5 Bowen's disease patients obtained by 2019. The cases with the history of arsenic exposure as at least 6 years and the total arsenic exposure was at least 1.31 year・ppm, the duration from the start of arsenic exposure to onset was 12-18 years in the shortest case and 25-31 years in the longest case. There was no significant numerical correlation between high-concentration exposure duration or total arsenic exposure and the onset of malignancy. Although urinary 80Hg was decreased by exposure reduction, carcinogenesis was not suppressed.

研究分野：環境保健、毒性学

キーワード：砒素 飲料水 慢性砒素中毒 皮膚悪性腫瘍 ボーエン病 発癌 予防

1. 研究開始当初の背景

世界的規模で砒素汚染地下水の飲用による慢性砒素中毒が問題となっている。慢性砒素曝露の皮膚所見および深刻な健康被害である発癌については、曝露との相関がある程度知られているが、曝露の回避による諸症状の改善および発癌の抑制については知見が無かった。

研究者らは1996年から、中国内モンゴル自治区等を中心に、自然由来の無機砒素に汚染された地下水を飲料して生じた慢性砒素中毒のフィールドを巡り、詳細な調査を行うべきフィールドの選定を行っていた。1999年から内モンゴル自治区缸房菅村にて、地元行政主導による砒素濃度の低い地下水をパイプラインにて配水する改水事業が開始されるとの情報を得た。そこで、1999年7月にベースラインとなる調査開始時の全村民を対象とした聞き取り調査および皮膚所見の観察を含む健康影響調査を実施した。住民が生涯にわたって利用した井戸の変遷を聞き取り、1999年時点の水を採取したことで住民毎の砒素曝露歴を把握することができた。同地では1982年から徐々に個人が自己資金で深井戸を掘削し所有するようになったが、そのいくつかは砒素汚染されていたことから、村全体として砒素汚染された井戸を使用する住民の割合が増え始めたことが明らかとなった。この村において砒素濃度の低い飲料水(0.037ppm)の供給が1999年9月に始まり、さらには2002年から0.002ppmの水源に替り、砒素曝露の軽減が達成された。そこで、同村において砒素曝露軽減が、皮膚症状および皮膚癌を含む慢性砒素中毒の症状の変遷に与える影響について研究すべく、現地を定期的に訪問して調査してきた。その過程で、砒素曝露軽減の介入から15年となる2016年の調査の際に複数人のボーエン病の発症例を見出したことから、本研究の開始となった。

2. 研究の目的

研究者らが国内モンゴル自治区包頭市缸房菅村にて1980年代から天然砒素汚染された井戸水を飲用して慢性砒素中毒が発生し、1999年から砒素濃度の低い水道水供給により曝露軽減された住民2,080人(1999年当時)に対し実施していたコホート研究の一環として、特に砒素関連悪性腫瘍である皮膚悪性腫瘍の発症状況につき追跡調査し、発癌に関連する要因を解明することを目標とした。

3. 研究の方法

中国内モンゴル自治区包頭市缸房菅村において、1999年の砒素濃度が低い水道水供給開始前に村内にある全ての井戸330か所の砒素濃度を測定したことで、村民の飲用水源歴の聞き取りにより個人別の過去の砒素曝露量が推定できる状況が完成されている。同時に調査にボランティアとして参加した133名に詳細な診察・検査を行って、コホート研究のベースラインデータが作成されている。さらに、上記133名の一部の者につき曝露軽減後15年間にわたって(半年後、1年後、5年後、10年後、15年後)の砒素中毒症状の経過観察も行っている。

本研究では、発癌がフォローアップ対象者に現れ始めていることから、調査対象者を増やすことで解析の精度を高めることを考えた。そのため、上記133名以外の者に、過去の飲料水としての利用井戸を聞き取ることで、それぞれの者の過去砒素曝露状況を把握することとした。同時に、皮膚健診を行い悪性腫瘍の有無、他の皮膚症状(手掌角化症、色素異常症)についても検察する。また、採尿を行い発癌の指標ともなる80HdGの測定および砒素メチル化能について検討を行う。特定の対象者に対して、採血等を行い発癌に関連する遺伝的素因などを行う者とする。

2017年度は、中国側共同研究者と現地フィールドとの調整作業が、第十九回全国代表大会の実施の影響により遅れたうえ、フィールドを管轄する包頭市衛生局管内で発生した予防接種事故への対応による繁忙のために調整作業が妨げられ、大幅に調査開始の交渉が遅れた。また、本研究について、中国側の事情により中国医科大学と包頭市衛生局との共同研究に位置付けて行う事となり、日本側本研究グループは上記の協力グループと位置付けて研究を行う事となった。協定締結に時間を要し、冬季となったために、2018年にはフィールド調査は行えなかった。2019年3月上旬に、調査フィールドを管轄する包頭市衛生局のスタッフを瀋陽に招聘し、中国側スタッフ間での調査研究について打合せを行い、その場で中国医科大学と包頭市衛生局との共同研究協定書の締結がなされた(日本側研究者は同席せず)。2019年10月の中国側スタッフによる現地を訪問してのフィールド調査後に、1999年当時に調査対象者から漏れフォローアップ対象にならなかった住民について新規にフォローできる者として、2回目の調査の交渉がされていたが、2019年11月、中国のフィールド調査事前交渉の過程で、現地協力機関で交渉担当をしていたスタッフが急遽部署異動となり人員補充されるまで事前交渉を中断せざるを得なくなった。そのため、2019年度調査を2020年7月まで延期し研究遂行を予定するとともに、2020年3月に研究代表者が中国側共同研究者を瀋陽に訪問して打ち合わせ等を行う予定であった。しかし2019年暮れに中国で流行が始まった新型コロナウイルス感染症により渡航が叶わなかった。また、これ以降、延期していた内モンゴルでの調査も中国側スタッフの現地入りもできない状況に陥っており、新型コロナウイルス感染症流行状況の改善を待っていたが、研究期間延長の期間も切れたため、2023年3月にて研究を終了せざるを得なくなった。

4. 研究成果

研究者らの2016年の調査訪問時に、2016年現在の缸房菅村人口約600人から2015年までに

2～3名の何れかの組織の発癌者があったとの報告を得た。その際の予備調査にて、3名のボーエン病の症例を見出したことから、同村での発癌の増加傾向および発癌のピークが到来していることが伺われた。

2017年から中国医科大学と包頭市衛生局との交渉結果、2018年3月初旬に共同研究協定書の締結がなされた。これを受けて、2018年7月に中国側スタッフのみで、フィールド調査が実施され、村内に残った住民について家族単位での飲料水としての使用井戸についての聞き取り調査が行われ調査対象者リストが完成した。調査対象者リストをもとに、よる発癌が起り易いと考えられる飲用井戸水中の砒素濃度が高い住民を選定し、今後の新たな調査対象予定者に適した住民として抽出した。

2019年10月に中国側研究者が調査現地を訪問した。フォロー開始当時の村人口およそ2,100名のうち、調査に参加した132名を中心に面会を進め、51名の在村が確認された。一方、12名の死亡も確認された。村全体のみならずフォローアップ対象者の相当数の者が村外に移住していることが分かった。2019年時点で、3名の皮膚癌等の発症例が見出された。

皮膚発癌（ボーエン病含む）の例数を集積できなかつたため、所期の目的の発癌に関与する要因の検討まではできなかつたため、2019年までに得られた症例、5例のボーエン病患者についての症例について検討する事とした。

例数が5例と少ない事が残念ではあるが、推測解析を進めた。砒素曝露歴が最低6年以上、総砒素曝露量が最低1.31年-ppm以上であると、砒素曝露開始から発症まで短い者が12-18年、長い者が25-31年、で発症がみられるようである。また、男女者、高濃度曝露期間や総砒素曝露量と発症との間に有意な数的相関はみられなかつた。曝露軽減により尿中80HdGが低下するものの発癌抑制はないと考えられる。発癌に影響する遺伝子解析については、フィールドでの発癌者からの採血等の生体サンプル採取の機会が無く叶わなかつた

結語

本研究は少数の皮膚悪性腫瘍症例での検討にとどまったが、砒素曝露歴、総砒素曝露量が一定程度超えると、砒素曝露開始から12-31年で皮膚癌発症に至る事、発症に性差が無い事、砒素曝露軽減によっても発癌抑制は見られないことなどが分かった。

本研究の成果により、砒素曝露による皮膚癌の発症を予防するには、他の慢性砒素中毒症状が明確化する前に、飲料水の検査を行い、砒素曝露そのものを避ける必要性が分かった。新しい飲料水の供用に先立って水質検査する重要性が再認識され、発展途上国等の住民の健康保持のため安全な水の確保の重要性を啓発すべきことがわかった。

本研究を含む研究者らの慢性砒素中毒に関する一連のフィールド調査は、1996年からの調査場所の選定から始まり、1999年からの中国内モンゴル自治区での高濃度砒素曝露による慢性砒素中毒がおこったフィールドでのコホート調査であり、かつ低濃度砒素を飲用水源と変えたことで砒素曝露軽減の介入研究が可能となった貴重な研究であった。しかし、海外でのコホート研究が持つ様々な困難さに遭遇し、さらには新型コロナウイルス感染症流行によりフィールド調査が継続出来ない困難に遭遇し、延期を繰り返した研究補助金の期間が終了することと研究者の定年退職が重なったことで研究の終了を決断せざるを得なかつた。将来的に、中国側共同研究者の次世代スタッフによる研究を期待し、準備と引継ぎについても検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山内 博 (Yamauchi Hiroshi) (90081661)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関