

2001年度日中医学協会共同研究等助成事業報告書

-日本人研究者派遣-

2002年 3月 15日

財団法人 日中医学協会 理事長 殿

訪中者氏名 近藤雅雄	
所属機関名 国立公衆衛主院	
部署·役職 <u>栄養生化学部 室長</u>	
所 在 地 <u>〒108-8638 東京都港区白金台</u>	4-6-1
電話_03-3441-7/1/内線	243

1. 中国侧招請機関名 中国贵州省贵陽医学院

所 在 地<u>中国贵州省贵陽市北京路4号</u>

招請責任者氏名 貴陽匠学院. 訓 亚 庭 職名 予防匠学系 副教授

2. 中国滞在日程 (訪問都市・機関名等主な日程を記入して下さい)

月日	訪問都市	栈関 名	主万支元内容
7A25A	北京	र्मात्वर	中国風工病の現状にていて登り之校
7月26日	贵陽市	量陽區学院	
74278	"	贵州智食品街生研究介	講演, 研究交流, 神殿見学
7A28A	4	"	研究交流、铜查研究
7A29B	<i>'</i> /	<i>n</i>	,
7A30A	貨陽市。安里	食品衛环院所具術玩	防疫胶スールト調査の実施
74318	北京.	特に有L.	研究交流, 研究評価

3. 交流報告書

別紙報告書作成要領に準じ、講演・指導内容、訪問地の状況・課題、今後の交流計画等を報告して下さい。 講演・手術指導等の写真を添付して下さい。

※訪中記等発表に当っては、*日中医学協会助成金による*旨を付記して下さい。

※決算報告書(書式自由)を添付して下さい。

一日中医学協会助成事業一

貴州省におけるヒ素中毒の発症機序解明と健康リスク評価およびその手法の開発に 関する日中共同研究

研究者氏名 近藤雅雄

所 属 機 関 国立公衆衛生院、栄養生化学部

共同研究者名 謝亜雄、汪思順、劉雲宝、宮本廣、大道正義

千葉百子、稲葉 裕、柘植光代、饗場直美

佐藤加代子

要旨

ヒ素中毒による臨床症状は皮膚症状をはじめとし、がんとの関係など実に多彩であるが、いまだにヒ素の生体内での作用機序およびその毒性発現機序は不明である。そこで、これらの解明を目的として、高濃度ヒ素を含む石炭が原因で発症した極めて珍しい型の慢性ヒ素中毒患者の健康障害について検討した。その結果、①慢性ヒ素中毒患者群では屎尿中のヒ素濃度は対照群に比べ有意に高値を示したが、皮膚症状進行度との関係は認められなかった。尿中の他元素 (24種) については AI, Ba, Mn, Ni, Se が検出されず、その他の元素にも著明な変動を認めたが、ヒ素との相関関係は見られなかった。②ヒ素の代謝への影響としてポルフィリン代謝を検討したところ、屎尿中ポルフィリンの著明な変動を見出した。特に糞便中では 29種類のポルフィリン誘導体が見出され、この内、脂溶性ポルフィリンが大量検出された。また、ポルフィリンによってはヒ素との有意な関係を認めた。③ヒ素中毒多発地域近郊の住民の身体的特徴と摂取栄養素量を調査し、日本人の栄養所要量と比較したところ、Se, Ca, レチノール、ビタミン B_1 , B_2 , E および脂肪摂取量の低下が著しかった。また、石炭などの生活環境因子中の元素量を一部測定したが、現時点では評価するに十分な検討にまではいたらなかった。

以上の結果から、ヒ素は生体内多元素攪乱因子であること、また、ポルフィリンの代謝に著明な影響を惹き起すことがわかった。これらはヒ素による生体曝露影響の指標、ヒ素中毒の毒性発現機序解明および中毒の予防と治療検討での基礎的資料として有用であると思われる。

Key Words ヒ素中毒、微量元素、栄養、代謝、ポルフィリン、生物学的モニタリング、リスク評価

緒言:

人為的な汚染によらないヒ素中毒の多くは井戸水に混在するヒ素が原因である。中国でも新疆、内蒙古、山 西、寧夏などでは地下水による慢性ヒ素中毒(飲用水型)が問題となっており、多くの研究が行なわれている。 しかし、貴州省西南部のある地域では高濃度ヒ素を含む石炭を排煙設備のないかまどを使用して炊飯や暖房お よび調理する結果、屋内の空気や食物が汚染され、吸入と経口とによって曝露されるという極めて珍しい型の 慢性ヒ素中毒 (石炭燃焼型) が社会問題となっている ¹⁾。これらの一部地域ではフッ素ーヒ素複合型中毒も見ら れる²)。また、同省ではヒ素躁露者が全人口の約 10%越え、興仁県の慢性ヒ素中毒患者約 4 千人をはじめとし て西南部に広がり、日増しに深刻化しているという。 現在ではヒ素中毒の拡大を防止するための各種政策が検討 されているが、石炭燃焼型のヒ素中毒は、潜伏期間が短く、急性発症し、症状が重いなど、飲用水型と多少異 なっていることが報告されており、早急にヒ素中毒の早期発見、健康影響・評価・曝露影響指標の作成、予防、 治療法の確立が望まれている。これまでに、ヒ素による生体影響に関する研究は多く見られるが、未だにヒ素 の生体内での作用及びその毒性発現機序については不明の部分が多い。そこで、本研究ではヒ素中毒の発症機 序解明と健康リスク評価及びその手法の開発を目的として、①貴州省の石炭由来による慢性ヒ素中毒患者の屎 尿中各種微量元素排泄に及ぼす影響および②生体影響評価を目的として、公衆衛生上重要なポルフィリン代謝 について、屎尿中への排泄パターンを追及し、さらに③貴州省のヒ素中毒発症地域の近郊で、ヒ素中毒をまった く起こしていない地域の石炭、飲用水や食物などの生活環境試料中および住民(健常人)の毛髪、尿などの生体 試料中の各種微量元素濃度の測定および身体的特徴や栄養摂取状況について聞き取り調査を行った。

対象と方法

対象:①貴州省の西南部に居住し、ヒ素曝露期間8~25年の慢性ヒ素中毒患者16名(男性7名、女性9名、平均年齢37.1歳)および対照者16名(患者と同一地域に住む健康な男性8名、女性8名、平均年齢40.1歳)から、同意を得て、屎尿材料の提供を受けた³⁾。尿は早朝に現地で採取し、日本で測定するまで冷凍保存した。②同省近郊に居住し、石炭を主に生活燃料としているが、ヒ素中毒症状がまったく認められない地域に居住する健常人30名(0~9歳14名:男6名、女8名;10~19歳5名:男2名、女3名;20~29歳6名:男3名、女3名;30歳以上5名:男1名、女4名)を対象に問診、身長、体重、血圧などの一般検診と、あらかじめ作成していった身体表面・病状調査、家族歴、食生活環境調査、生活習慣和健康調査の各票に基いて聞き取り調査を行った。同時に、村民が摂食している食品、石炭、土壌、湧水、家畜の糞、草木、さらに、毛髪、尿などを村民の同意を得て採取した。

微量元素分析: 屎尿及び生活環境試料に濃硝酸と過酸化水素加え、マイクロウエーブオーブン(MLS-1200MEGA, Milestone, Italy) にて、密閉加圧式湿式分解し、mil-Q 水にて一定量に溶解し、ICP-MS (PMS-2000, 横河アナリティカルシステム) または ICP-AES (SPS1500V, セイコー電子工業) を用いて元素濃度を測定した⁴⁾。

ポルフィリン分析:著者が開発した高速液体クロマトグラフィー法によって、屎尿中のポルフィリンをパターン分析した⁵⁾。

 δ ーアミノレブリン酸(ALA)の測定: Dowex 1 および Dowex 50 イオン交換樹脂を用いた著者らの方法によって測定した 5)。

調査項目:身体表面・病状調査、家族歴、食生活環境調査および栄養調査表をあらかじめ作成し、現地にて 聞き取り調査を行った(調査内容は資料として本報告書の最後に添付した)。

結果:

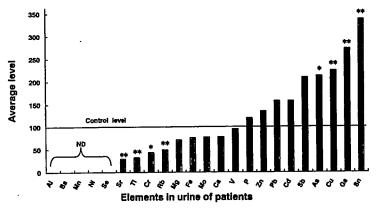
1) 石炭燃焼型ヒ素中毒患者の屎尿中微量元素排泄に関する検討:

尿中ヒ素濃度の mean±SD は患者群では $184.4\pm200.0\,\mu$ g/g creatinine (平均 $160\,\mu$ g/L) に対して対照群では $86.8\pm64.20\,\mu$ g/g creatinine (平均 $64\,\mu$ g/L) であり、両群間に統計的に有意な差が見られた(p<0.05) (表

1)。他の微量元素では、 Cu,Ga,Sn の濃度は患 者群が有意に高く、これ に反して、Cr,Sr,Rb,Ti の濃度は対照群が有意 に高かった。また、 Al,Ba,Mn,Ni,Se は対照 群では検出されたが、患 者群では検出限界以下 であった。

	Patients (n=16)	Controls (n=16)		Patients (n=16)	Controls (n=16)
Al	ND	419(ND-7.96X103)a	Мо	255±158	332±328
As	184.4±200.0*	86.8±64.2	Ni	ND	29.5(0.6-805.6)b
Ba	ND	3.5(ND-1.09X103)a	Р	(5.49±2.18)X105	$(4.60 \pm 2.35)X105$
Ве	ND	ND	Pb	31.0±29.4	19.7±35.5
Bi	ND	ND	Rъ	945±382**	1,916±838
Ca	(1.25±0.57)X105	(1.62±0.94)X105	Sb	4.8(1.2-97.3)b	2.3(0.5-6.4)b
Cd	5.2±6.6	3.3±2.3	Se	ND	26.3 ± 16.4
Cr	35.2±32.9*	81.0±64.7	Sn	43.7±39.8**	12.9 ± 9.6
Cu	94.7±67.8*	42.3±19.2	Sr	131±67*	448±216
Fe	(1.10±0.44)X103	(1.45±0.69)X103	Ti	7.5±8.4**	23.2 ± 14.8
Ga	4.2±3.3**	1.6±1.1	٧	14.9±9.7	15.7±10.7
Mg	(0.90±0.48)X105	(1.27±0.63)X105	Zn	$(5.85 \pm 6.54) \times 103$	(4.33±4.41)X103
Mn	ND	12(ND-295)a			

ND, not detectable. All values are expressed in μ g/g creatinine; the data are mean \pm S.D., except for the ones $\tilde{p} < 0.05$, $\tilde{p} < 0.01$ as compared with the control marked with "a" or "b". a, median (range) b, geometric mean (range).



 \boxtimes 1 Relative levels of the elements in the patient's urine. The average values of the controls were fixed at 100 (units), and then relative values of the average concentrations of the patients were calculated. p < 0.05, p < 0.01 as compared with the controls. ND, not detectable.

相関関係は見出されなかった。また、Sr,Cr,Ti,Rb が患者群で有意に低下し、Al,Ba,Mn,Ni,Se の各元素濃度は検出限界以下であったが、ヒ素濃度との間に有意な関係は見られなかった。

糞便中ヒ素濃度は患者群では 2.07±1.75 μ g/g of dry feces (mean±SD) に対して対照群では 0.83±0.46 μ g/g であり、有意な差が見られた(p<0.05)。

2) 石炭燃焼型ヒ素中毒患者の屎尿中ポルフィリン代謝産物に関する検討:

尿中ポルフィリン異性体、総ポルフィリン量および ALA 濃度には患者群と対照群の平均値には有意な差はなかった (表 2)。しかし、表 3 に示した様に、被験者を性別で2 群に分け、ヒ素濃度と各種ポルフィリン濃度との相関関係を算出したところ、患者群男性のコプロポルフィリンⅢ型異性体、女性のヘキサーおよびペンター

表2 Urinary porphyrins and ALA of arsenic poisoning patients and controls (μ g/g creatinine)

	Arsenism Patients	Cont	
	(n=16)	(n=1	6)
URO (I+III)	23.23 ± 11.4	24.82 ±	13.13
HEPTA (I+III)	8.01 ± 5.57	7.94 ±	6.34
HEXA(I+III)	0.90 土 1.95	1.61 ±	4.66
U-peak 1 (Rt=9.81)	2.19 ± 2.19	1.67 ±	2.18
U-peak 2 (Rt=11.42)	0.43 ± 0.64	0.60 ±	0.86
PENTA I	0.81 ± 0.64	0.87 ±	1.15
PENTA III	0.11 ± 0.46	0.34 士	0.45
U-peak 3 (Rt=14.37)	2.36 ± 1.98	3.13 ±	1.74
COPRO I	16.25 ± 7.40	19.52 ±	7.26
COPRO III	24.68 ± 22.30	20.50 ±	14.74
U-peak 4 (Rt=15.77)	0.20 ± 0.35	0.14 ±	0.31
Total porphyrins	79.18 ± 39	81.16 ±	36.14
COPRO III/COPRO I ratio	1.68 ± 1.58	1.07 ±	0.70
COPRO /URO ratio*	2.01 ± 1.46	1.83 ±	1.11
ALA	1221.5 ± 266.7	1273.8 ±	303.0

Values represent mean ± SD ALA: & -aminolevulinic acid HEPTA: heptacarboxylporphyrin PENTA: pentacarboxylporphyrin Rt: retention time (min)

URO: uroporphyrin
HEXA: hexacarboxylporphyrin
COPRO: coproporphyrin

表3 Correlation analysis between urinary As and urinary porphyrins along with ALA in arsenic poisoning patients and controls

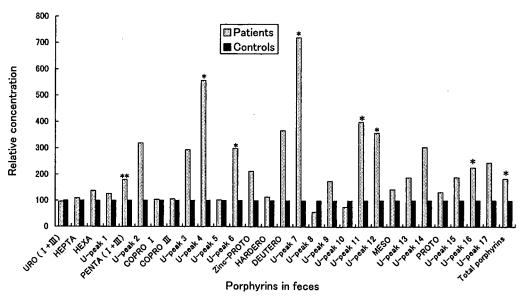
	Coefficie	nt of correla	tion with urina	ry arsenic (r)
	Ma	elo	Fe	male
	Patients n=7	Controls n=8	Patients n=9	Controls n=8
URO (I+II)	-0.4618	0.9875*	0.1329	0.3099
HEPTA (I+III)	-0.4863	0.8866*	0.1230	0.0975
HEXA (I+III)	-0.0533	ND	0.7725*	-0.1614
U-peak 1 (Rt=9.81)	-0.2841	-0.1219	-0.0121	0.7273*
U-peak 2 (Rt=11.42)	-0.4023	-0.2217	-0.0405	-0.2748
PENTA I	-0.1436	-0.5011	0.7253*	-0.1784
PENTA III	ND	0.7849*	-0.2045	-0.2551
U-peak 3 (Rt=14.37)	0.8617*	-0.4538	0.0083	-0.2435
COPRO I	0.4698	-0.0820	0.1061	0.1265
COPRO III	0.8290*	-0.3444	-0.2721	-0.2590
U-peak 4 (Rt=15.77)	-0.2248	0.0266	0.2297	0.8868*
Total porphyrins	0.9893*	-0.4734	-0.4304	-0.3555
COPRO/URO ratio	0.8778*	-0.4436	-0.3913	-0.5181
ALA	0.7504△	0.0451	0.0208	0.7585*
+: P<0.05	Δ: P = 0.05			

ND: under detection limit

カルボキシルポルフィリン I 型異性体、対照群男性のウロー、ヘプター、ペンタエーポルフィリンに有意な正の相関が観察された。また、各種ポルフィリンは男性より

女性のほうが高値であり、患者群のウロー、対照群のウロー、コプロIーポルフィリンについては有意な差が 見られた。

糞便では、尿に比べて 29 種類のポルフィリンが 検出され(図2)、その うち 17 種類が未知のポ ルフィリンであった。総 ポルフィリン量は、患者 群では 76.56±64.48μg $/g \text{ of dry(mean} \pm SD)$ 対して、対照群では $41.67 \pm 36.03 \,\mu$ g/g of dry であり、有意な差 が見られた(p<0.05)。 特に、ペンタカルボキ シルポルフィリンと6 種類の未知ポルフィリ ンの増量が著しく、こ の内、4種類は脂溶性 ポルフィリンであった。



 \boxtimes 2 Comparison of the average fecal porphyrin concentrations between the patients and controls. The average values for the controls were fixed at 100 (units), and then the corresponding relative values for the patients were calculated. *p < 0.05, **p < 0.01 as compared with the controls.

3) 非ヒ素曝露地域の生活習慣および生活環境試料中の微量元素に関する検討:

表 4 に調査対象地域住民の男女別及び年齢別に分けた身体的特徴と摂取栄養素量を示した。表より、0~9 歳

^{+:} COPRO /URO ratio: COPRO (I+II) /URO (I+II) ratio

[&]quot;Porphyrin" amount of an unknown peak was calculated according to the formula that was used for the nearest porphyrin peak.

表4 中国貴陽市郊外高峰村住民の身体的特徴及び摂取栄養素量

1 男女選

	人数	年齡(歳)	身長(cm)		体重(kg)		BMI	
7	30	16.89 =	t 15.5	123.8 ±	25.2	29.3 ±	16.0	17.95 ±	2.94
	12	13.69 ∃	± 11.2	124.2 ±	30.3	28.7 ±	18,5	17.86 ±	18.46
	18	19.03 =	± 17.8	123.6 ±	22.4	29.8 ±	14.7	14.7 18.01 ±	3.192

18 19,03 ± 17.8 123.6 ± 22.4 29.8 ± 14.7 18.01 ± 3.192	18.01 ± 3.192	食物繊維(g) 炭水化物(g) 灰分(g)	$8.406 \pm 7.885 187.01 \pm 111.9 5.462 \pm 4.03$	7.827 225.34 士 158.7 6.462 士	8 141 161 45 +
18 19,03 ± 1 19,03 ± 1 19,03 ± 6 12,03 ± 8 12,03 ± 8 12,03 ± 8 12,03 ± 8 12,03 ± 8 12,03 ± 8 12,03 ± 13	7.8 123.6 ± 22.4 29.8 ± 14.	[蛋白質(g) 脂肪(g)	$00 31.56 \pm 18.5 20.2 \pm 18.9$	$38 33.79 \pm 19.2 18.1 \pm 10.$	20 T T 18 A 21 T + 20
$H \cap H$	18 19.03 ± 17	人数 熟量(koal)	30 1080 ± 6	12 1271 ± 8	19 0535 + 3

													ŀ							I				ľ		
	人数	ピタミンA ($A(\mu_B)$	4 0	カロテン(4 g)		ゲード	(M B)	と多シB1(m	(mg)	上・タミンB2(mg)	32(mg)	11	ニコチン酸(mg)	ng)	F.9ミンC(mg)	mg)	r. 9;;	言ン裁匠(mg)		αE(mg)	7	$\beta E + \gamma E(mg)$	mg)	δE(mg)	
全体	ĕ	33.41	+ 50	0.4	45.8 ±	787	147 ±	132	0.495 ±	0.319	0.445	#	0.306	11.87 ±	9.22	117.7	+	159 10.6	3 + 1	0.2	73 ±		6.133 ±	7.01	2.21 ==	2.47
配	12	2 36.38	H	32.8	₹ 97.6	1062	198 ±	172	$0.575 \pm$	0.426	0.5575	+ :	0.401	13.91 ==	10.6	166.5	li	221 10.4	+	0.1	2.12 ±	1.89	5.719 ±		2.04 ±	2.20
X	1	8 31.44	#	0.2	577.9 ±	502	114 ±	87.5	0.442 ±	0.219	0.3702	+1	203	10.52 ±	8.2	85.1	76 +	94.2 10.6	H	10.5	1.48 ±	1.21	6.41 ±	7.51	2.33 ±	2.69
	7	カリウ	(mg)	÷ ÷	(βm)_(٦	カルシウム(r	mg)	757.45.746((mg)	鉄(mg)		2	/ がどmg)		亜鉛(mg)	Ç.	(期(mg)	(St	***************************************	(mg)	+	せしン(mg)			
金体	30	1392	#	1213 1	84.4 ±	179	229 ±	186	218.2 ±	152.5	14.146	+1	8.985	4.792 ±	2.89	7.327	± 4	.29 1.18 =	4		553 ±	313	10.97 ±	6.90		
■ R	=	1627	#	566 2	37.2 ±	240	282 ±	230	250.5 ±	190.7	16.894	+1	11.21	5.588 ±		8.575	41	5.48 1.28	+1	0.91	627 ±	367	12.97 ±	7.41		
¥	18	3 1236	6 H	128	49.3 ±	120	193 ±	147	196.6 ±	122.2	L	ľ	6.894	4.262 ±	2.06	6.495	H	3.18 1.12	+1	0.71	503 ±	270	9.64 ±	6.40		

年齡別

	人数	年齡(歲)	身長(cm)		休重(kg)		BMI	
第6~0	14	5.45 =	E 2.49	∓ 58.66	11.4	14.9 ±	4.06	15.47 ±	0.932
10~19歳	2	11.9 #	± 1.95	126.6 ±	6.19	27.3 ±	3.45	16.97 ±	0.781
20~29歳	9	26.33	± 1.21	152.1 =	6.5	49.6 ±	3.56	21.48 ±	1.746
30億以上	5	42.6 ±	± 16.3	149.4 ±	7.51	47.3 ±	5.37	21.14 ±	0.952

蛋白質(g) 脂肪(g) 食物機能(g) | 炭水化物(g) | 灰分(b) | 区分(g) 26.51 ± 21.9 | 19.6 ± 19.0 | 8.229 ± 9.761 | 130.02 ± 71.81 | 5.037 ± 35.08 ± 11.2 | 18.9 ± 6.42 | 7.369 ± 5.296 | 209.89 ± 65.46 | 6.055 ± 40.86 ± 19.1 | 12.7 ± 11.5 | 11.46 ± 8.157 | 299.85 ± 169.2 | 7.538 ± 31.01 ± 10.3 | 32.5 ± 27.9 | 6.268 ± 2.948 | 188.27 ± 53.4 | 4.149 ± 5 1157 土 285 1156 ± 310 14 805.2 土 451 1596 ± 熟量(kcal) 10~19載 20~29載 30載以上 第6~0

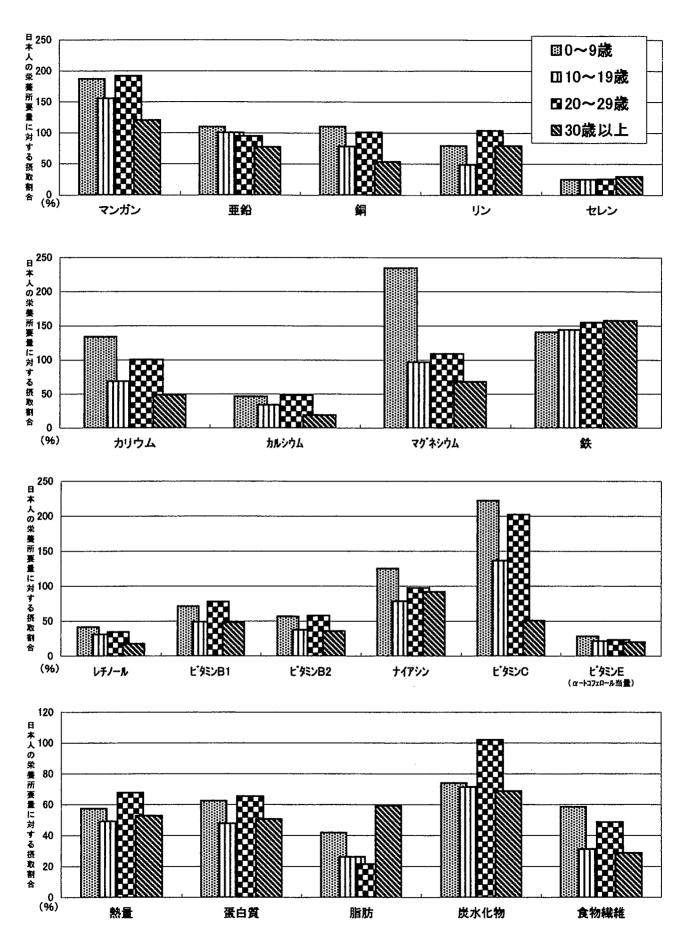


図3 調査地区の栄養素等の摂取状況

- 119 -

までは男女ともに日本人の身長と体重の平均値はほぼ同じであったが、10歳以降から低身長、低体重が認められた。特に第2次成長期である10~19歳にその影響が著しかった。図3は摂取栄養素状況を日本人の栄養所要

宝C 女孩儿还怎住针刺小小袋里

量と比較した。図より、殆どの栄養素において、著明な変動が見られ、特にセレン、カルシウム、レチノール、ビタミンEはすべての世代で日本人の栄養所要量の50%以下であった。また、10~19歳の各栄養素の摂取量が他世代に比べて低下していた。一方、マンガン、鉄は日本人に比べて摂取量が1.5~2倍多かった。

表5は現地で採取した石炭、馬糞、豚肉、灰および野菜中の微量元素を示した。豚肉および野菜については比較として日本の食品成分表に記載されている豚肉及びホウレンソウをあげた。表より、石炭中のヒ素濃度は少なく、AI, Fe が比較的多く、一般的に用いられている石炭と同じであった。馬糞については比較するデータがないが石炭と同じ傾向であった。豚肉では Mg, Mn, Baが日本と比較して少なく、Ni, Cu, Mo, Sn が多く含有していた。野菜では Mg, Mn, Cu, Mo As, Sr, Ba の含有量が著明に高値であった。

考察:

石炭燃焼型のヒ素中毒では、住民が排煙 設備の備わっていない簡易型のかまどを使

表5.	_各種生活	片環境試	件中の初	量元素源	曼度	(μg/g)	
			_	日本の			日本の
	石炭	馬糞	豚肉	豚肉 ^{*)}	灰	野菜	ホウレンソウ ^{*)}
Li	350.7	21.4	0.93	0	0.12	0.15	0
Be	8.51	0.45	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
Mg	2487.7	2209.6	459.1	0.29	2211.4	8136.4	0.87
Al	9380.3	2955.5	12.48	3.2	12.54	13.65	9.7
Sc	18.56	1.58	0.77	0	0.80	0.21	0
Ti	6.69	14.52	1.79	0.25	1.22	1.20	0.58
V	61.02	12.11	0.58	0	0.16	0.19	0
Cr	35.46	6.77	0.58	0.41	0.36	0.34	0.11
Mn	60.61	301.04	9.53	0.24	48.80	54.31	2.5
Fe	9518.9	6956.2	127.4	18	89.9	180.4	37
Ni	33.03	6.44	0.37	0.49	0.45	2.34	0
Cu	39.35	12.62	2.19	3.6	8.20	10.80	0.98
Zn	12.21	75.44	65.82	38	19.59	40.74	7.3
Ga	13.54	2.26	0.31	0	0.06	0.06	0
Ge	3.65	0.91	0.36	0	0.05	0.06	0
Мо	0.42	2.59	0.04	0.2	1.63	8.62	0.08
As	7.88	5.99	0.88	0.4	0.26	0.83	0.05
Se	12.89	3.46	1.59	0.4	0.29	0.80	0
Rb	7.65	38.30	12.42		20.14	23.05	
Sr	60.64	20.76	2.04	0.28	3.18	62.64	0.29
Ag	0.32	0.05	0.00		0.00	0.01	
Cd	0.299	0.899	0.095	0.000	0.350	0.076	0
ln	0.58	0.41	0.38		0.38	0.38	
Sn	1.27	0.78	0.59	1.6	0.44	0.46	0
Sb	0.186	0.250	0.119	0.000	0.231	0.907	0.400
Cs	2.49	0.99	0.09		0.11	0.07	
Ba	8.65	17.70	0.71	0.06	2.27	5.98	0.01
Ce	74.52	19.35	0.61		0.30	0.59	
Pb	35.55	12.02	1.78	0	0.89	1.56	0
Bi	2.11	0.44	0.25	0	0.19	0.19	0
U	7.23	0.89	0.04		0.00	0.03	

*):日本食品成分表に記載されている数値. (July, 2001.貴陽市郊外にて採取)

用し、ヒ素含有量の高い石炭を燃焼させ、炊飯、暖房、調理した結果、室内の空気や食物が汚染され、消化器 や呼吸器が障害される慢性の中毒であるが、現在ではヒ素含有量の高い鉱山が閉鎖され、炉、かまどの改良な どの予防措置が初歩的にではあるが実現されているという。しかし、対照群の尿中ヒ素濃度が 10 年前に調査さ れた文献値 $70\,\mu\,\mathrm{g/L^{6)}}$ とほぼ同じ結果であったのに反して、患者群のヒ素濃度は $400\,\mu\,\mathrm{g/L^{6)}}$ に対して、今回は 163.6 と約 40%に減少しているが、それでもなお患者群で有意に高値であり、ヒ素汚染の早急な改善策が期待 される。また、他の微量元素との関係では、対照群に比し患者群では Cu, Ga, Sn の濃度が有意に高い結果を得た が、これはおそらく、石炭の燃焼産物としてヒ素とともに摂取され、尿中排泄が増加するものと思われるが、 ヒ素濃度との間に有意な相関関係は見出されなかった。同時に Sr, Cr, Ti, Rb が患者群で有意に低下し、 Al, Ba, Mn, Ni, Se の各元素濃度は検出限界以下であったが、ヒ素濃度との間に有意な関係は見られなかった。Se は体内で Hg, Ca, Pb, Sn などの有害元素との毒性を抑制すると同時に Se 自身のもつ毒性も緩和されるという相互 作用を持つことが広く知られているが、患者群の尿中排泄が減少していることは重要である。現在ヒ素中毒の 有 効 な 治 療 法 は な く 、 こ れ ま で に 体 内 に ヒ 素 が 侵 入 し た 場 合 の ヒ 素 の 除 去 薬 と し て BAL (2.3-dimercapto-1-propanol)が利用されているが、我々が行った動物実験では BAL 投与によって肝ポルフ ィリン・ヘム代謝に著明な影響を与えることがわかっている(未発表)。そこで、我々はマウスを用いた急性お よび亜急性ヒ素中毒モデルを作成し、これに Se 欠乏食を与えた場合と過剰投与した場合の多元素動態を現在追 及しているところであり、今後の結果に期待したい。

一方、生体重要色素であるヘムの合成およびその代謝には多くの薬物、金属などの化学物質の影響を受けることがわかっており、ヒ素においてもポルフィリン・ヘム代謝が鋭敏に影響を受けることが動物実験⁷⁻¹⁰および日本国内のヒ素曝露歴のあるヒト ¹¹⁾ で証明されているが、それによると、ヒ素中毒には動物種差、曝露方法の違い、性差、マウスでは系統による違いなどがあることがわかっている。今回の研究においても屎尿中のポルフィリン代謝産物の排泄異常があり、生体影響の指標として有用であることがわかった。また、糞便中の

ポルフィリン排泄の異常については、ヒ素中毒によって腸内細菌に変化が生じ、各種ポルフィリンが過剰生産 されたものと推測され、ヒ素中毒による皮膚がんや消化器がんの発生と何らかの因果関係があることが推測さ れる。

以上の結果は、生体に取り込まれたヒ素はポルフィリン代謝の主要臓器である肝臓や骨髄、さらに腸内細菌 農や体内の微量元素の代謝に何らかの影響を及ぼしている事がわかったが、ヒ素と他金属との相互影響を追及 するには、これまでの多くのデータを詳細に検討すると必要がある。現在、我々は急性、亜急性ヒ素中毒並び にセレン欠乏・過剰との組み合わせなどの動物実験を行っており、ヒ素と他金属の相互影響を追究することに よって、ヒ素の生体影響および治療への応用が可能となるよう検討しており、ヒ素中毒の早期診断法の確立を 含め、本研究課題を遂行するための基礎・臨床を含めた総合的・科学的アプローチが行われている。

さらに、ヒ素の健康影響解明として栄養・食生活など公衆栄養上の問題は極めて重要であることから、今回、ヒ素中毒患者の多発地帯である興仁地区などの慢性ヒ素中毒発生地(興仁県、興義市、安龍県、開陽県、織金県など)の食生活を中心とした生活習慣調査を企画したが、外国人の立入は今回は禁止ということで、急遽場所を変更し、貴陽市内から車で約5時間の发里県高峰村 ¹²⁾を調査対象とした。ここでは、湧水による慢性フッ素中毒に加え、生活燃料は石炭が中心であり、1995年に簡単な栄養及び健康調査が行なわれているが、その後は行われていない。そこで今回の調査では表4、5および図3に示した様に、栄養上の多くの問題を抱えていることが明白となった。今後、個別的に毛髪中の元素(未測定) 濃度変動を含めて摂取栄養素との関係を追及することが重要であり、それによって各種体内元素の挙動を環境・栄養学的に追及し、これまでに未知の分野であった微量元素の栄養学的、生化学的基礎資料作成に十分貢献できることを期待している。

参考文献:

- 1) 郭新彪:中国におけるヒ素中毒の現状および今後の対策. 日中医学 15:2-21(2001).
- 2) Finkelman RB et al.: Health impact of domestic coal use in China. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:3427-3431 (1999).
- 3) Xie Y, Kondo M et al.: Urinary porphyrins in patients with endemic chronic arsenic poisoning caused by burning coal in China. Env. Health. Prev. Med. 5(4):180-185 (2001).
- 4) Xie Y, Kondo M et al.: Element concentrations in urine of patients suffering from chronic arsenic poisoning. Tohoku J. Exp. Med. 193:229-235 (2001).
- 5) 近藤雅雄:ポルフィリン、ポルフィリン前駆体の測定法.特集ポルフィリン症、日本臨牀社(1995).
- 6) Zhou YS et al.: Investigation of chronic arsenic poisoning caused by high arsenical coal pollution. Chinese J. Prev. Med (in Chinese). 27:147-150 (1993).
- 7) Kondo M, Ichikawa I: Different acute effects of oral and intratracheal of disodium arsenate and gallium arsenide on heme synthesis in rats. Appl. Organomet. Chem. 8:215-221 (1994).
- 8) Kondo M et al: Acute effects of orally administered gallium arsenide, gallium nitrate and disodium arsenate on the heme synthesis in male and female mice. Appl. Organomet. Chem. 10:689-696 (1996).
- 9) Kondo M et al: Changes in porphyrin metabolism in the liver, kidney and spleen following a single oral dose of an inorganic arsenic compound in mice. Porphyrins 7:452-457 (1998).
- 10) Kondo M, Ichikawa I: Acute effects of orally administered sodium arsenate on heme biosynthetic enzymes in the tissues of mice of three strains. Appl. Organomet. Chem. 13:1-6 (1996).
- 11) 近藤雅雄他:慢性ヒ素被曝経験者のポルフィリン代謝異常、ポルフィリン 7 : 51-57(1998).
- 12) 近藤雅雄: 貴州省におけるヒ素中毒の発症機序解明と健康リスク評価およびその手法の開発などに関する 日中共同研究. 日中医学 16:34 (2001).

作成日: 2002年3月15日

資料:栄養調査表(食事摂取量状況)

kg

体重(

cm)

身長(

) 性別 (男・女) 年齢(

イニシャグ(

事記錄	中(昼) 両(g)																											
食	(g) (t) (b) (d)																											
項目		(3) 包米	米子(2)	ᄕ		(3) 鳥肉 (4) 羊	(1) 鴨肉		蛋 (3) 驚鳥蛋 (4) 其他	(3)轍 (4)		腐 (3) 油豆腐 (4) 豆獎		(3) 乳粉	(3) 大根	(7) 黄瓜	$(11)^{\frac{1}{p}}$	顗	(16) 海藻 (17) 其他	(3) 菜油 (4	(3) 桔子	桃 (7) 西瓜 (8) 花生	其他	(3) 桔水 (4) 気水		糖 (3)紅糖 (4)其他	暦 (3) 集	米酒 (6) 其他
革	#		ت	粱	(11) 油条 (12) 非		_	(9) 馬肉 (10) 其他	(1) 鷄蛋 (2) 鴨蛋	(1) 鯉魚 (2) 帯魚	(5) 貝 (6) 其他	(1) 大豆 (2) 豆腐	(5) 干豆腐 (6) 3	(1) 牛乳 (2) 羊乳		(5) 青椒 (6) 大蒜		大頭菜	_	(1) 豆油 (2) 猪油		(5) 按羅 (6) 按桃	(9) 香瓜 (10) 其他	(1)茶 (2)加非	(5) 其他	(1)砂糖 (2)果糖	缸	(4) 脾酒 (5) >

イニシャル ()	性別 (男・ 女) 年齢 () 身長 (cm) 体重 (kg)
<u>1. 身体表面・病</u>	状態調査表
体 型	□浮腫 □低体重 □腹部過肥 □肥満 □正常 □其他()
骨 格	□軟骨 □松骨質 □四肢変形 □側彎症 □無 □其他()
皮膚	□乾燥 □出血 □色素沈着 □色素脱失 □無弾力 □角化斑 □肥厚 □目光過敏液
肌肉	□爪・指変形・萎縮 □瘢痕 □無 □其他 ())
肌 肉 口 唇	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
歯 部	□・日本のは、日本のは、日本のは、日本のは、日本のは、日本のは、日本のは、日本のは、
舌 頭	□水腫 □亀裂 □過紅 □無 □其他()
顔 部	口着白 口出油 口無 口其他 ()
眼部	□眼球乾燥 □充血 □無 □其他()
毛 発	□無光澤 □過細 □過薄 □多毛 □落発 □色素異常 □無 □其他()
内分泌	□甲状腺腫 □糖尿 □其他 □無 □其他()
神経	□精神錯乱 □運動麻痺 □知覚障害 □無 □其他()
循環器	□髙血圧 □低血圧 □頻脈 □無 □其他()
腹部	□腹痛 □嘔吐 □便秘 □下痢 □無 □其他()
本人病症	□心臓病 □糖尿病 □腎炎 □肝病 □肺炎 □胃病 □癌()
يكس ملاركا	□腸炎 □結核 □風湿 □貧血 □皮膚病 □無 □其他()
既往症	
 2.家族歴	□腸炎 □結核 □風湿 □貧血 □皮膚病 □無 □其他()
	□□□□ 高血圧 □□□□ 心臓病 □□□□ 糖尿病 □□□□ 腎炎
注:請把親属的符	
号添入方格内	
〇父 △母	
	□□ 貧血 □□ 肝病 □□ 肥満 □□ 肝癌
注:請把親属的符	
号添入方格内	
	□□ 皮膚癌 □□ 其他病 □□ 死亡年齢 ()
〇兄 △姉	
☆妹 ※弟	□□□□ 貧血 □□□□ 肝病 □□□□ 肥満 □□□□ 肝癌 □□□□ 子宮癌 □□□□ 乳癌 □□□□ 乳癌 □□□□ 乳癌 □□□□ 乳癌 □□□□ 乳癌 □□□□ 乳癌 □□□□ □□□□ 乳癌 □□□□□ 乳α □□□□□ □□□□
注:請把親属的符	
号添入方格内	
3.食生活環境調查	<u></u>
問 題	回答
職業	□工人 □農民 □軍人 □商人 □事務 □技術 □学生 □主婦 □無業
同居人口	□祖父 □祖母 □父 □母 □夫 □妻 □児 □兄 □姉 □其他()
有工作的	□祖父 □祖母 □父 □母 □夫 □妻 □児 □兄 □姉 □其他()
本人職業労働強度	
室内上下水	上水:□有 □無, 下水:□有 □無 家庭總居住面積: 平方米
常用飯鍋種類	□電飯鍋 □鉄鍋 □呂鍋 □其他
常用作飯能源	□煤 □電 □煤気 □油 □木柴 □植物叶 □其他
常用燃料源	□煤 □電 □煤気 □油 □木柴 □植物叶 □其他
4. 生活習慣和健	
問題 毎星期都安排食譜	回 答 □
京調	□역 □無 □愛好 □不愛好 □生活被迫
家庭食事	□講究 □一般 □不講究 □吃飽即可
毎週烹調回数	
最喜歓的味	□酸 □甘 □辛 □塩 □淡 □油貳 □清淡
平時零食	□一般 □経常 □不経常 □喜歓 □不喜歓
睡眠時間	起床時間() 入眠時間()
酒類最喜歓	□高度白酒 □低度酒 □果酒 □脾酒 一日几両())
香煙最喜歓	口辛煙 口中度 口軽度 口不吸 一日几支 ()
担心発畔	□担心 □一般 □喜歓
過敏体質	口右 口無