ミニ特集

有害金属研究の古今を訪ねる

ヒ素摂取量とがん —疫学研究の視点から—

澤 田 典 絵

国立がん研究センター社会と健康研究センター予防研究グループ

Association between Arsenic Intake and Cancer —From the Viewpoint of Epidemiological Study

Norie SAWADA

Epidemiology and Prevention Group, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center

Abstract Arsenic is widely distributed in nature, and humans are exposed to arsenic through air, water, beverages, and food. On the bases of previous studies of highly exposed populations, arsenic is designated as a Group 1 human carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC), and IARC has established a causal role for arsenic in cancers of the urinary bladder, lung, and skin in humans. However, there are very few epidemiological studies of the association between low–moderate arsenic exposure and cancer. In particular, there is only one study of the association between arsenic intake from food and cancer. Further epidemiological studies are needed.

Key words: arsenic (ヒ素), cancer (がん), epidemiological study (疫学研究)

1. はじめに

採掘や銅の溶解作業などの精錬業者における職業性無機ヒ素曝露により、がんのリスクが高くなることが、多くの疫学研究で報告されてきた(1)。また、土壤汚染などにより、ある特定の地域においては飲料水にヒ素が含まれており、ヒ素汚染地域における飲料水の摂取により肺がん・膀胱がんのリスクが高くなることも報告されてきた(2–5)。ヒ素の主な発がんメカニズムは、DNA 損傷、酸化ストレスの誘発の作用などによる、と考えられており、職業性高濃度曝露者や汚染地域の疫学研究に基づき、国際がん研究機関では、ヒ素および無機ヒ素化合物は、

「ヒトに対して発がん性がある(グループ1)」と分類し、皮膚がん、肺がん、膀胱がんと因果関係を示す十分な証拠がある、としている(6)。

ところが、ヒ素は自然環境中に広く存在する元素であり、火山活動や森林火災、鉱物の風化などの自然現象によって環境中に放出されるため、土壌や水中に天然由来のヒ素が含まれている。そのため、ヒ素は食品中にも含まれており、低濃度曝露による健康影響が懸念されているが、一般住民における低濃度の慢性ヒ素曝露による健康影響についての疫学研究はほとんどないのが現状である。

2. 飲料水中のヒ素とがんに関する疫学研究

表1に、主に飲料水からのヒ素摂取とがんとの関連を報告した、主なコホート研究をまとめた。ヒ素汚染地域であるバングラデシュや台湾南西部からの報告が多く、曝露指標として飲料水ヒ素濃度を用いている研究が多い。

受付 2017 年 10 月 3 日, 受理 2017 年 10 月 12 日
Reprint requests to: Norie SAWADA
Epidemiology and Prevention Group, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan
TEL: +81(3)3542-2511, FAX: +81(3)3547-8578
E-mail: nsawada@ncc.go.jp

表 1 飲料水中のヒ素とがんに関する前向きコホート研究

著者	刊行年	国・地域	研究対象者	曝露評価	アウトカム*1	濃度	結果 HR (95%CI) *2	文献
Garland et al.	1996	米国	nested case-control study 433 症例 : 433 対照	尿中ヒ素濃度	乳がん	<0.059 µg/g 0.059-0.078 0.079-0.103 0.104-0.138 >0.138	1.0 (reference) 1.19 (0.71-1.98) 1.01 (0.59-1.73) 1.12 (0.67-1.90) 1.12 (0.66-1.91)	(7)
Chiou et al.	2001	台湾南西部	8,102 人	井戸水中ヒ素濃度	膀胱がん	0-10.0 µg/L 10.1-50 50.1-100.0 >100.0	1.0 (reference) 1.9 (0.1-32.5) 8.2 (0.7-99.1) 15.3 (1.7-139.9)	(2)
Melkonian et al.	2011	バングラデシュ	5,042 人 (男性のみ)	井戸水中ヒ素濃度	皮膚異形成	0-10.0 µg/L 10.1-50 50.1-100.0 100.0-200 ≥200.1 尿中ヒ素濃度 ≤89 µg/g 89.1-159 159.1-245 245.1-405 >405	1.0 (reference) 1.08 (0.85-1.38) 1.52 (1.19-1.93) 1.86 (1.48-2.32) 2.69 (2.16-3.35) 1.0 (reference) 0.89 (0.70-1.14) 1.28 (1.02-1.60) 1.38 (1.10-1.73) 1.86 (1.50-2.31)	(3)
Huang et al.	2008	台湾南西部	1,078 人	井戸水中ヒ素濃度	尿路がん	0-0.4 mg/L 0.41-0.7 0.71-0.9 ≥0.9 累積ヒ素曝露 0 mg/L*year 0.1-11.9 12-19.9 ≥20	1.0 (reference) 5.2 (0.7-39.8) 6.7 (0.8-53.4) 6.5 (0.8-53.1) 1.0 (reference) — 4.6 (1.0-21.8) 7.9 (1.7-37.9)	(4)
García-Esquinas et al.	2013	米国	3,932 人	尿中ヒ素濃度	全がん死亡・各部位がん死亡 全がん 肺がん 肝がん 前立腺がん 腎がん 食道・胃がん 膵がん 大腸がん 乳がん 造血器腫瘍	80th vs 20th パーセンタイル	1.14 (0.92-1.41) 1.56 (1.02-2.39) 1.34 (0.66-2.72) 3.30 (1.28-8.48) 0.44 (0.14-1.40) 1.09 (0.45-2.66) 2.46 (1.09-5.58) 0.78 (0.36-1.67) 1.00 (0.44-2.28) 0.46 (0.22-0.96)	(8)
Argos et al.	2014	バングラデシュ	26,043 人	尿中ヒ素濃度	肺がん死亡	<132.5 µg/g 132.5-331.9 ≥332.0 なし あり	1.0 (reference) 1.63 (0.96-2.75) 1.61 (0.93-2.76) 1.0 (reference) 4.22 (2.66-6.70)	(5)
				皮膚病変				

*1 特に記載がない場合は罹患

*2 HR: Hazard ratio, CI: Confidence Interval

Chiou ら (2) や Huang ら (4) は、台湾南西部で行ったコホート研究では、井戸水中ヒ素濃度や累積ヒ素曝露と膀胱がんリスクに正の関連があることを報告した。また、バングラデシュにおけるコホート研究において、Melkonian ら (3) は、井戸水中ヒ素濃度や尿中ヒ素濃度が高いと皮膚異形成（前癌病変）のリスクをあげることを報告し、Argos (5) らは、尿中ヒ素濃度と肺がん死亡リスクは統計学的有意ではないが正の関連を示し、ヒ素高濃度曝露の結果みられる皮膚病変があることは、肺がん死亡リスクを統計学的有意にあげていたことを報告している。

一方で、低～中濃度曝露を評価したコホート研究はまだ少なく、Garland らは (7)、米国における 62,641 人の女性のコホート研究において、4 年間の間に発生した 433 例の乳がん症例に、出生年をマッチさせランダムに選択した 433 対照によるコホート内症例対照研究を行ったところ、爪中のヒ素濃度と乳がん罹患に統計学的有意な関連はみとめられなかった。しかし、García-Esquinas ら (8) は、米国におけるコホート研究において、尿中ヒ素

濃度と肺がん・前立腺がん・膵がんで正の関連をみとめ、低～中濃度のヒ素曝露とがんとの関連を報告している。

3. 食事からのヒ素とがんに関する疫学研究

上述したように、土壌や水中に天然由来のヒ素が含まれているため、ヒ素は食品中にも含まれており、特に、日本人が比較的多く摂取する魚介類や海藻に含まれている。食品に含まれているヒ素は、一般的にはほとんど無害であると考えられている有機ヒ素であるが、有機ヒ素の 1 つであるアルセノシュガーなどは、体内でメチル化されて毒性のある物質に代謝されることが報告されており (9)、また、ひじきなどには、ある程度の無機ヒ素が含まれている。日本では、水道法の規定に基づき、水質基準に関する省令において、「砒素の量に関して、0.01 mg/L 以下であること」とされており、飲料水中のヒ素濃度の汚染はほとんどないが、食事からのヒ素により、日常的に曝露されている。

著者らは、多目的コホート研究において (10)、1995

図 1 多目的コホート研究における食事からのヒ素摂取量とがんとの関連（国立がん研究センターホームページより引用 <http://epi.ncc.go.jp/jphc/outcome/3302.html>）

年～1999 年に行われた、より詳細な食事内容を含むアンケートに回答した、10 保健所管内に居住している 9 万人 (45–74 歳) を約 11 年間追跡し、食事中のヒ素摂取量とがんとの関連を報告した。アンケートに含まれる 138 食品項目から、75 食品において、各食品の摂取量に、ヒ素含有量 (文献値) (11–13) を乗じて推計し 4 分位にわけ、最低摂取群を基準としたがんのリスクを比較した。その結果、総ヒ素摂取量・無機ヒ素摂取量と全がんリスクとの関連は見られなかったが、男性では、無機ヒ素摂取量と肺がん罹患に正の関連が認められた (最低位群に対する最高位群 HR=1.28 (1.00–1.62), P_{trend}=0.05) (図 1)。さらに、喫煙状況別に解析を行ったところ、男性では喫煙者で総ヒ素・無機ヒ素ともに肺がんリスクの上昇 (無機ヒ素 HR=1.37 (1.06–1.77), P_{trend}=0.03), 非喫煙者では肺がんリスクの低下がみられ、喫煙状況により異なる関連が認められた。(P_{interaction}<0.01)。ヒ素と喫煙の混合曝露による DNA 酸化が報告されており、喫煙者は、非喫煙者と比較して、肺でのヒ素の毒性を受けやすいと考えられた (14)。しかし、非喫煙者ではヒ素摂取量と肺がんに負の関連がみとめられたことから、肺がんを予防するためには、まず禁煙をすることが重要であることはいうまでもない。

4. おわりに

英国の食品規格庁は 2004 年に、無機ヒ素が多く含まれているひじきを食べないように勧告をだしたが (<https://www.food.gov.uk/multimedia/hijikiqanda>), 日本では、2013 年 12 月に、食品安全委員会が食品中のヒ素に関する食品健康影響評価をとりまとめ、「ヒ素について食品からの摂取の現状に問題があるとは考えていない」とした上で、「食品を通じたヒ素の摂取については特段の措置が必要な程度とは考えていないが、これまでやってきた調査・研究をさらに充実させることが必要」(http://www.maff.go.jp/j/syuan/nouan/kome/k_as/qa.html#3) としているように、一般住民における低濃度の慢性ヒ素曝露による健康影響についての疫学研究はほとんどない。個人や社会としてのリスク管理のためには、多くの研究のエビデンスの蓄積を経て、総合的なリスク評価をすることが必要である。

利益相反なし

文 献

- (1) Welch K, Higgins I, Oh M, Burchfiel C. Arsenic exposure, smoking, and respiratory cancer in copper smelter workers. *Arch Environ Health* 1982;37:325–335.
- (2) Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ. 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. *Am J Epidemiol* 2001;153:411–418.
- (3) Melkonian S, Argos M, Pierce BL, Chen Y, Islam T, Ahmed A, Syed EH, Parvez F, Graziano J, Rathouz PJ, Ahsan H. A prospective study of the synergistic effects of arsenic exposure and smoking, sun exposure, fertilizer use, and pesticide use on risk of premalignant skin lesions in Bangladeshi men. *Am J Epidemiol* 2011;173:183–191.
- (4) Huang YK, Huang YL, Hsueh YM, Yang MH, Wu MM, Chen SY, Hsu LI, Chen CJ. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and the incidence of urothelial carcinoma: a twelve-year follow-up study. *Cancer Causes Control* 2008;19:829–839.
- (5) Argos M, Parvez F, Rahman M, Rakibuz-Zaman M, Ahmed A, Hore SK, Islam T, Chen Y, Pierce BL, Slavkovich V, Olopade C, Yunus M, Baron JA, Graziano JH, Ahsan H. Arsenic and lung disease mortality in Bangladeshi adults. *Epidemiology* 2014;25:536–543.
- (6) International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. 2012. Vol no 100C. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>
- (7) Garland M, Morris JS, Colditz GA, Stampfer MJ, Spate VL, Baskett CK, Rosner B, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ. Toenail trace element levels and breast cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1996;144:653–660.
- (8) García-Esquinas E, Pollán M, Umans JG, Francesconi KA, Goessler W, Guallar E, Howard B, Farley J, Best LG, Navas-Acien A. Arsenic exposure and cancer mortality in a US-based prospective cohort: the strong heart study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1944–1953.
- (9) Wei C, Li W, Zhang C, Van Hulle M, Cornelis R, Zhang X. Safety evaluation of organoarsenic species in edible *Porphyra* from the China Sea. *J Agric Food Chem* 2003;51:5176–5182.
- (10) Tsugane S, Sawada N. The JPHC study: design and some findings on the typical Japanese diet. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:777–782.
- (11) Reports from Ministry of Agriculture Forestry and Fisheries, 2006. http://www.maff.go.jp/j/press/cont2/pdf/20060310press_2b.pdf
- (12) 石崎睦雄. 市販食品中ヒ素濃度と日本人のヒ素摂取量. *日本衛生学雑誌* 1979;34:605–611.
- (13) Reports from the Cabinet Office's Food Safety Commission, 2009. <http://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=cho20090120001&fileId=002> (in Japanese)
- (14) Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. *Cancer Causes Control* 2013;24:1403–1415.