

海藻中ヒ素と健康影響

山内 博

北里大学大学院医療系研究科・医療衛生学部公衆衛生学

1. ヒ素による健康障害の動向

ヒ素による健康障害は20世紀の産業界では銅製錬所、非鉄精錬所、ヒ素鉱山、農薬工場などで職業性曝露から多数の慢性ヒ素中毒患者が発生し、呼吸器系癌（肺癌）の発生を認めている。次いで、食品へのヒ素汚染からの大規模な急性中毒事件は我が国（ヒ素ミルク事件¹⁾）やイギリス（ビール事件²⁾）、慢性中毒はドイツでのワイン事件³⁾などが有名である。今日ではその役目を終えている医薬品による慢性中毒は、梅毒の治療薬に使用したサルバルサン（芳香族有機ヒ素）と皮膚乾癬の治療薬として多用されたフォーレル水（亜ヒ酸カリウム）から多発し、長期使用者のなかには皮膚癌の発生も認めている。他方、無機ヒ素（主に三酸化ヒ素；亜ヒ酸）はヨーロッパ諸国において中世の時代から自殺や他殺に使用され、毒物の代名詞的な物質となり、我が国でも同様な使用の歴史が知られる。このようにヒ素による健康障害は急性や慢性ヒ素中毒としての一般毒性、そして、特殊毒性としての発癌性の問題が存在している。

近年、自然由来の無機ヒ素による地下水（井戸水）汚染が原因した大規模な慢性ヒ素中毒が、アジア（インド、バングラディシュ、中国、タイ、ネパール、ベトナム、他）と中南米諸国（メキシコ、チリ、アルゼンチン）に発生し^{4~7)}、現在、

潜在的な患者を含めた総数は5000万人を超え、人類がこれまで経験していない規模で拡大している。

今日、経済的先進国でのヒ素の飲料水基準は0.01ppmであり、更なる基準の強化の必要性が議論され、これらはヒ素の発癌性の作用を重く見たものである。このようなことから国際社会では、発癌の生涯リスクの軽減に寄与する日常的なヒ素曝露に対して、曝露量は少ないことが望ましいとの考えが成り立ち、本稿で紹介する海藻中ヒ素による健康影響もこの問題に関連すると考えられる。

2. 慢性ヒ素中毒と発癌性

慢性ヒ素中毒の発症は曝露量に依存的である。米国環境保護庁（US-EPA）は慢性ヒ素中毒の最小影響量（Lowest Observed Adverse Effect level: LOAEL）は700–1400 $\mu\text{g}/\text{日}$ ⁸⁾、この曝露量が数年間継続した場合、最初の症状である腹部・躯幹部に色素沈着と色素脱色が認められ、ついで、手掌や足底部に角化症（5–6年）が発症する。しかし、一日の曝露量が3000–5000 μg と高い場合には、段階的な症状の出現ではなく、色素沈着や色素脱色と同時期に角化症が発症する。患者群のなかにボーエン病や皮膚癌の発症もある。さらに、皮膚障害のように一律の発症ではないが末梢神経炎や循環器障害なども観察される。一方、無

《Key words》ヒ素、ヒジキ、海藻、アルセノシュガー、発癌性

別刷請求宛先：山内 博

〒225-8555 相模原市北里1-15-1 北里大学大学院医療系研究科・医療衛生学部公衆衛生学

Reprint Requests to Hiroshi Yamauchi, Department of Public Health, School of Allied Health Sciences, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555 Japan

作用量 (No Observed Adverse Effect Level : NOAEL) は $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (60kg の体重として、 $48 \mu\text{g}/\text{日}$) としている。

他方、妊婦がヒ素化合物を摂取した場合、ヒ素化合物は胎盤を通過して胎児に移行する。筆者は妊婦の急性ヒ素中毒患者において母親と胎児間のヒ素動態を検査した経験を持つが、母親が摂取した無機ヒ素は確実に胎児に移行し、胎児の頭髮中ヒ素から確認された。成人はヒ素を摂取しても脳に移行しないが、脳血液関門が未成熟な状態 (胎児・乳児) ではヒ素は脳へ移行する。この現象は妊娠動物を用いた実験において、胎仔でも確認され、その時、仔の脳障害が確認されている⁹⁾。また、有名な事例であるが昭和30年に西日本を中心にして発生した乳児の急性ヒ素中毒 (患者約10,000名、死亡者100名) において、後遺症として中枢神経障害が一部の患者に確認されている^{10,11)}。

次に、ヒ素の発癌性はヒトでの疫学調査から主に因果関係が認められている。国際癌研究機構 (IARC)¹²⁾ が肯定している発癌性には二つのケースがあり、まず、無機ヒ素に汚染された井戸水の長期飲水者やヒ素含有の医薬品使用者での皮膚癌、ついで、高濃度の職業性無機ヒ素曝露者からの呼吸器系癌が認められている。最近、これに膀胱癌が評価作業に加えられている。すなわち、他の発癌に関してはヒ素との因果関係は否定されていると理解される。一般的に無機ヒ素の発癌までの潜伏期は約30年以上である。

3. 海藻中ヒ素の国際問題

英国食品規格庁 (UK Food Standards Agency, F S A)¹³⁾ は、2004年7月28日、ヒジキに含有する高濃度の無機ヒ素による健康影響を懸念し、自国民にヒジキ摂取の禁止を勧告している。その背景は、上述のように無機ヒ素の発癌リスクの増加によると考えられ、英国 F S A はカナダ政府 (Canadian Food Inspection Agency) の対応に強く影響されたものと考えられる。国際的な現状において海藻類の摂取禁止の勧告はヒジキに限定されており、他の海藻 (昆布、ワカメ、海苔、他)

に含まれるヒ素化合物による健康影響の議論には発展していない。

今日、中華料理や日本料理では海藻を料理の食材に使用することは一般的であり、それぞれ国際食として人気があり摂取の機会は高い現実が存在する。そのことから、当該諸国では料理に使用されている海藻類にヒジキの混在がないかなど慎重に確認され、英国ではそれらの調査結果が報告され、ヒジキを摂取する機会は殆どない現状を説明している。

我が国におけるヒジキの食習慣は国際的に特殊であり、ヒジキは有害な食べ物とする国際社会の常識に対して、政府及び専門家は科学的な根拠のある解答を国民に提供する必要があると考える。さらに、この領域の問題を複雑にしているのが生産者への配慮である。すなわち、ヒジキをどのように安全に食するかは行政と国民は共に真剣に考える必要があり、この問題に関して欧米諸国から何らの支援は期待されず、逆に規制の強化も予想される。

次に、海藻中ヒ素の安全性に関して、現在はヒジキがその対象になっているが、果たして昆布、わかめ、海苔などに含有するヒ素化合物は毒性学的に安全であるか、また、安全性は証明されているかの疑問や問題がある。なお、中国政府は海藻類の輸出促進に関して、海藻中ヒ素の安全性の獲得について積極的な研究を行なっている。

他方、英国においてはヒトのみならず羊への影響が議論され、海岸近くで放牧されている羊は海岸に生育している生のヒジキを摂取する機会があり、その行動によるヒ素の影響を懸念している問題もある。

4. 海藻中ヒ素の存在形態と毒性

ヒトが食する食品から検出するヒ素化合物には無機ヒ素とメチルヒ素化合物がある (図1)。陸上の動植物からは無機ヒ素が、海洋性の食品群からはメチルヒ素化合物が主体に検出され、なお、一部の海藻からは無機ヒ素が検出される。ヒ素濃度を比較すると¹⁴⁾、土壌で栽培や生産する植物や畜産品 (肉、卵、ミルク) に含有するヒ素濃度は

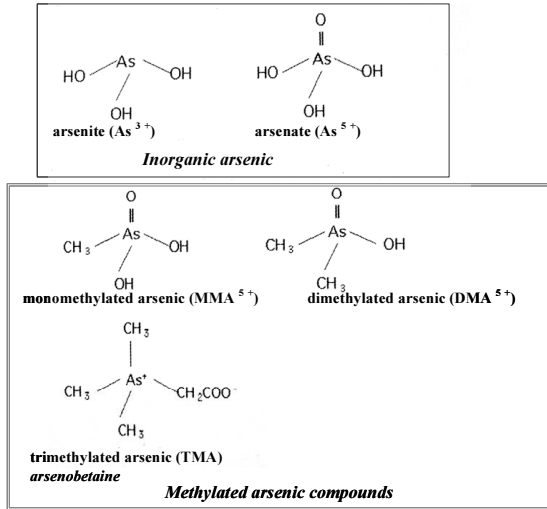


図1 食品やヒト生体試料から検出するヒ素の化学構造

低く、これに対して、海洋性生物から検出するヒ素化合物の濃度は高く、なかには数から数十 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) のヒ素化合物を検出する海洋生物もあり、両者間にはおおよそ1000倍ぐらいの差が存在する。高濃度のヒ素化合物が含有する海洋生物においても、海藻類と魚介類では含有しているヒ素化合物の化学構造や化学形態に明確な違いが存在する。魚介類には高濃度なヒ素化合物が含有するが、その主体はトリメチルヒ素化合物のアルセノベタインである(図1)。このアルセノベタインは無毒のヒ素であり、急性毒性の指標となる半致死量は $10\text{g}/\text{kg}$ 、無機ヒ素(三酸化ヒ素; $0.03\text{g}/\text{kg}$)の値に比較して約 $1/300$ である。ヒトは魚介類を連続的に多食しても健康障害の発生がない背景に、このような魚介類に含有する無毒のアルセノベタインの存在がある。

これに対して、同様に高濃度なヒ素化合物が含有する海藻類中ヒ素の濃度と化学形態や構造は複雑である。これまでの研究成果から、海藻類から検出するヒ素は大別すると2種類で、無機ヒ素(図1)とジメチルヒ素化合物である¹⁴⁾。無機の5価ヒ素は褐藻であるヒジキから検出する特徴があり、市場に流通している乾燥ヒジキの無機5価ヒ素濃度は約 $10-100\mu\text{g}/\text{g}$ と高濃度である。次いで、他の海藻類から高濃度の無機ヒ素は検出さ

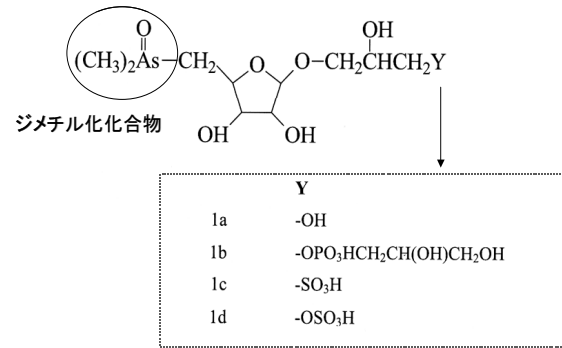


図2 アルセノシュガーの化学構造

アルセノシュガーは構造式の糖鎖側の位置「Y」に様々な置換基が存在し、15-20種のアルセノシュガーが確認されている。

れず、その主体はジメチルヒ素化合物で、今日、その化学構造が解明され¹⁵⁾、アルセノシュガー(ヒ素糖)と称され(図2)、ジメチルヒ素に糖鎖が付いた形をしている。アルセノシュガーには様々な種類があり、HPLC-ICP/MSやNMRなどの高感度な機器分析の成果により十数種類が確認され、その海藻中から検出される濃度は数から数十 ppm と高濃度である。

アルセノシュガー類に関する詳細な毒性研究は限られているが、無機ヒ素のような急性毒性は認めないとの見解が支持されている¹⁶⁾。アルセノシュガー類の毒性研究が少ない理由として、複数の化学構造が存在、有機合成が難しいなどの問題がある。なお、アルセノシュガーの半致死量の参考として、アルセノシュガーの骨格となるジメチルヒ素であるジメチルアルシン酸の半致死量は約 $0.15\text{g}/\text{kg}$ であり、無機ヒ素より毒性は弱く、アルセノベタインよりは強いと考えられる。

5. 食事からのヒ素摂取量と尿中ヒ素濃度

日本人の食習慣の特徴として海藻類の多食が一つにあり、平成14年度の国民栄養調査によれば日本人の一日あたりの平均的な海藻摂取量は 14.6g と算出されているが、それを大きく超えての摂取は十分に推測される。一般的には海苔や昆布、ワカメといった海藻類の摂取が多く、ヒジキは他の海藻類に比較して少ないとの試算もあるが、明確

な統計値は得られていない。

日常の食事から取り込んでいる化学形態別のヒ素摂取量について、日本人健常者56名を対象に陰前方式で算出した結果では¹⁷⁾、総ヒ素での平均摂取量は $195 \pm 235 \mu\text{g}/\text{日}$ で、男性は女性に比較してやや高い傾向にあり、化学形態の割合は無機ヒ素17%、メチル化ヒ素1%、ジメチル化ヒ素7%、アルセノベタイン75%で、食事から摂取しているヒ素の主体はアルセノベタインである結果が得られている¹³⁾。さらに日本人について調査したMohriら¹⁸⁾の結果($201.6 \pm 142.9 \mu\text{g}/\text{日}$)も同様であり、すなわち、欧米人に比較すると一日のヒ素摂取量は高い傾向にある。食事から取り込まれるヒ素は魚介類中のアルセノベタインが最も多く、これに無機ヒ素とジメチル化ヒ素化合物(アルセノシュガー)であることが推測される。さらに、食事からのヒ素摂取量に対して参考となる研究として、日本人健常者248名の化学形態別の平均尿中ヒ素濃度は $149 \pm 129 \mu\text{gAs}/\text{g creatinine}$ (無機ヒ素2.4%、メチル化ヒ素1.3%、ジメチル化ヒ素26.8%、アルセノベタイン69.1%)であった¹⁹⁾。この結果から、尿中ヒ素濃度は年齢の増加に伴い上昇する傾向にあるが、この現象はヒ素の体内蓄積性によるものではなく、低年齢者より高年齢者が食生活面で海産物の摂取量を増加する傾向を反映させていることが明らかとなった。

食事からの無機ヒ素とアルセノシュガーの摂取と尿中ヒ素排泄の関係に関して、筆者は²⁰⁾、1979年、被検者3名がヒジキから抽出した無機5価ヒ素摂取後の尿中ヒ素の排泄パターンを検討した結果、尿中への主要な代謝物はジメチル化ヒ素であることを明らかにした。また、最新のアルセノシュガーの代謝研究では²¹⁾、尿中への主要な代謝物はジメチル化ヒ素になることも明らかにされている。すなわち、ヒトはヒジキから無機ヒ素を、そして、他の海藻類からアルセノシュガーを摂取しても、尿中への排泄の主体はジメチル化ヒ素になることが明らかである。

一般的にヒ素化合物の体外排泄は敏速であり、また、蓄積性は低い特徴がある。無機ヒ素の半減期は24-28時間(ハムスター、経口)、アルセノ

シュガーの値は羊で約17時間、また、その代謝物であるジメチル化ヒ素(ジメチルアルシン酸)の値は約5-6時間(ハムスター、経口)である²²⁾。

6. ヒ素の取り込み量の抑制と排泄促進

ヒジキについて、無機ヒ素の体内取り込み量の軽減や排泄の促進について考えてみる。市場に流通している乾燥ヒジキの無機ヒ素濃度は約10-100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、ヒジキを水や温水で戻す回数や時間により、それぞれ無機ヒ素はヒジキから溶出し、ヒジキ本体に残存する濃度は低下し、おおよそ1/5-1/10になるとの試験的な検討結果もある。しかし、水および温水による溶出は可能であるが、ヒジキの食材としての価値に疑問が生じる。しかしながら、この領域の活動はヒジキの安全な食べ方の工夫の一つになり十分な検討が望まれる。

他方、科学的な根拠は十分に獲得されていないが、ヒ素化合物の排泄を促進するような機能性食品を合わせて摂取する、また、腸管吸収率を下げる食品を先にとり、その後、ヒジキを食するなどの工夫も検討すべきと考える。現在、*detoxic*の研究に関心が持たれ始めたことから、ヒジキの無機ヒ素についても研究が実施されるべきと考える。これらの研究成果は、ヒジキ問題に限らず、世界的に拡大傾向にある環境性の慢性ヒ素中毒の予防や根絶に貢献すると考える。

今日、ヒジキの粉末は様々な加工食品にミネラル源として添加されており、その一例がコンニャクで、コンニャクの灰色はヒジキである。加工食品にヒジキが添加された場合、無機ヒ素を高濃度に含有する食品が市場に拡散されることになり、結果的に食事からの無機ヒ素摂取量の拡大につながり、これは国民への啓蒙活動から軽減の方策が望まれる。

7. おわりに

今日まで、ヒジキを食べて無機ヒ素が原因した健康障害の発生は、国内外において科学的に証明された事例は存在しないと判断される。一方、この健康障害の問題について、海藻類の多食と健康影響に関する科学的な研究調査の乏しい現実もあ

る。これまで長い期間、栄養学的な視点から、海藻には豊富なミネラルや食物繊維、抗酸化作用など偏った有効性のみが一般大衆に対して論じられ、負の問題である有害性の高い物質を含む事実が欠落していたと思われる。今回の英国F S Aの勧告は、無機ヒ素が持つ有害性を広く国民に知らせ、予防医学の視点で対応を求めたものである。現在、ヒ素の専門家において、ヒジキに含有する無機の5価ヒ素から、慢性ヒ素中毒の発生を予測する者はいないと考える。それでは何故、これ程まで国際社会が問題にするかと言えば、無機ヒ素が発癌性物質であるからと理解され、その科学的な根拠は国際癌研究機構の見解からも明らかである。産業現場では、ヒ素を取り扱う労働者に対して許容濃度や生物学的曝露指標が定められている。無機ヒ素の発癌能力はたとえて言うならタバコの煙と同等との見解がある。現在、国際社会は禁煙を奨励しており、あえてタバコの安全性を証明する活動は少なくなり、また、期待されていないと思われる。すなわち、ヒジキに含有する高濃度な無機ヒ素を安全な食べ物であると論じることは学問的にやや無理があり、将来の評価も同様と考える。特に特殊毒性である発癌性の評価は更に厳しくなり、緩和されることはないと考えられる。

ヒジキや他の海藻類を食材にする日本の食文化は大事に守り、それではどのような対策が現実か考えるとき、妊婦や乳幼児を中心に摂取を控える国民的な啓蒙活動を展開し遵守することは必要と考える。しかし、成人や子供においては一度に大量の摂取をする食べ方は改め、食する間隔を比較的長くする習慣や工夫の努力が当面重要と考え、将来的には指針となる安全な摂取量を数量化すべきと考える。

文献

- 1) Yamashita N, Doi M, et al: Recent observations of Kyoto children poisoned by arsenic tainted "Morinaga Dry Milk". Jap J Hyg 27 : 336-399, 1972
- 2) Arsenic in beer. Lancet 1: 496, 1901
- 3) Butzengeiger KH: Uber periphere zinkula-tionsstorungen bei chronischer arsen vergifung. Klin Wochensch 19: 523-527, 1940
- 4) Chowdhury AM.: Testing of water for arsenic in Bangladesh. Science 284: 1622, 1999
- 5) Loffredo CA, Aposhian HV, et al: Variability in human metabolism of arsenic. Environ Res 92: 85-91, 2003
- 6) Yoshida T, Yamauchi H, et al: Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review. Toxicol Appl Pharmacol 198: 243-252, 2004
- 7) Cebrian ME, Albores A, et al: Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. Hum Toxicol 2: 121-133, 1983
- 8) US-EPA, Arsenic in drinking water, <http://www.epa.gov/safewater/arsenic.html>
- 9) 仁藤裕子、坂部貢、他：急性砒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, 2000
- 10) 佐藤武男：ヒ素ミルク中毒児の難聴。医学のあゆみ 74 : 25-27, 1970
- 11) 湯浅亮一：1955年の森永ヒ素ミルク被害者におけるてんかんの罹病について。医学のあゆみ 77: 26-32, 1971
- 12) IARC, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl 7. Overall evaluation of carcinogenicity. Updating of IARC monographs volumes 1-42. WHO, Lyon, France, 29-33, 1987
- 13) UK Food Standards Agency, <http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/2004/jul/hijiki>
- 14) 山内博、山村行夫：食品中の3価ヒ素、5価ヒ素、メチル化ヒ素について。日本公衛誌 27: 647-653, 1980
- 15) 柴田康行、森田昌敏：環境中ヒ素の化学形態、海洋環境を中心に。Biomed Res Trace

- Elements 11: 1-24, 2000
- 16) Andrewes P, Demarini DM, et al: Do arsenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arsenosugar. *Environ Sci Technol* 38: 4140-4148, 2004
 - 17) Yamauchi H, Takahashi K, et al: Intake of different chemical species of dietary arsenic by the Japanese and their blood and urinary arsenic levels. *Appl Organometal Chem* 6: 383-388, 1992
 - 18) Mohri T, Hisanaga A, et al: Arsenic intake and excretion by Japanese adults: A 7-day duplication diet study. *Fd Chem Toxic* 28: 521-529, 1990
 - 19) Yamauchi H, Aminaka Y, et al: Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl Pharmacol* 198: 291-296, 2004
 - 20) 山内博、山村行夫：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化ヒ素の動態. *産業医学* 21: 47-54, 1979
 - 21) Francesconi KA, Tanggaard RT, et al: Arsenic metabolites in human urine after ingestion of an arsenosugar. *Clinical Chemistry* 48: 92-101, 2002
 - 22) Yamauchi H, Kaise T, et al: Toxicity and metabolism of trimethylarsine in mice and hamsters. *Fundam Appl Toxicol* 14: 399-407, 1990