

原 著

尿中ポルフィリンを用いた無機ヒ素曝露の 生物学的指標に関する研究

網 中 雅 仁 山 内 博 吉 田 勝 美

聖マリアンナ医科大学医学部予防医学教室

Study on biological indicator of inorganic arsenic exposure using porphyrin in urine

Masahito Aminaka Hiroshi Yamauchi Katsumi Yoshida

Department of Preventive Medicine, St.Marianna University School of Medicine

要約

井戸水の無機ヒ素汚染が原因で発症した慢性ヒ素中毒患者109名および対照群248名の尿中ヒ素とポルフィリン濃度を測定した。慢性ヒ素中毒患者の尿中総ヒ素濃度は対照群に比較して約4.5倍の高値であった($206 \pm 253 \mu\text{g As/g cr.}$) (以下 mean \pm SD)。尿中から検出した6種類のポルフィリン (Por) のうち、uroporphyrin (Uro-p) と coproporphyrin I (Cop-I)、coproporphyrin III (Cop-III) 濃度は対照群に比較して約2倍の高値を示した。6種類のPor誘導に係わるヒ素の作用を検討した結果、無機ヒ素とその代謝物の作用を比較すると、無機ヒ素が最も強いことが明らかとなった。慢性砒素中毒患者の尿中Por排泄の特徴として、非酵素的な反応によってCop-Iが過剰生成し、これは正規のヘム代謝機序を逸脱した反応と推測した。

この研究により、無機ヒ素曝露による慢性ヒ素中毒において、尿中Uro-pとCop-I濃度、そして、Cop-I/Cop-III比の上昇はヘム代謝への影響を示唆するものであった。無機ヒ素曝露後における尿中Por測定は生物学的指標に有効と考える。

(臨床環境15: 41~49, 2006)

Abstract

Urinary arsenic and porphyrin concentrations were measured in 109 patients with chronic arsenic poisoning caused by consumption of arsenic contaminated well water and in 248 subjects in the control group. The patients with chronic arsenic poisoning showed approximately 4.5 times higher ($206 \pm 253 \mu\text{As/g cr.}$) (mean \pm SD) total urinary arsenic concentration than that of control group. Among the 6 types of porphyrins (Por) detected from the urine, concentrations of uroporphyrin (Uro-p),

受付:平成17年11月24日 採用:平成18年3月17日

別刷請求宛先:網中雅仁

〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1 聖マリアンナ医科大学予防医学教室

Received: November 24, 2005 Accepted: March 17, 2006

Reprint Requests to Masahito Aminaka, Department of Preventive Medicine, St.Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511 Japan

coproporphyrin I (Cop-I), and coproporphyrin III (Cop-III) from patients were 2 times higher than those from control group. As a result, the induction of Por by As was the strongest in inorganic arsenic (iAs) among all pieces of As. Increase of Por excretion in urine from the patients of chronic arsenic poisoning is result of the overproduction of Cop-I by non-enzymatic reaction, and a deviation from the regular heme metabolism mechanism.

From our study, effects on heme metabolism are suggested from the increases in urinary Uro-p and Cop-I concentrations and Cop-I/Cop-III ratio in chronic arsenic poisoning due to iAs exposure. Therefore, the determinations of Por in urine after exposed of iAs is useful for the biological indicator of the effects of iAs.

(Jpn J Clin Ecol 15 : 41~49, 2006)

《Key words》 chronic arsenic poisoning, porphyrin, biological monitoring, oxidative stress

I. 緒言

近年、アジアや中南米諸国では井戸水への自然由来の無機ヒ素 (iAs) 汚染により大規模な慢性ヒ素中毒が発生し、潜在的な患者を含めると約5000万人に健康被害が生じている^{1~3)}。また、中国貴州省では石炭に iAs が過剰に含有しており、約20万人に慢性ヒ素中毒を認めている⁴⁾。慢性ヒ素中毒の原因は共通して iAs である。iAs による慢性ヒ素中毒の主要な症状は、手掌足裏の角化症、色素沈着・脱色、循環器障害、免疫機能障害、そして、皮膚癌と肺癌などが認められる。

ヒ素化合物曝露による生体影響の有効な生物学的指標について、これまでも多数の研究が試みられてきた。筆者ら⁵⁾は、ヒ素曝露による発癌性に関係する酸化 DNA 損傷の生物学的指標として尿中8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) の有効性を報告している。すなわち、慢性ヒ素中毒患者は iAs 曝露により酸化ストレスを強く受けている実態が存在する。

一方、ヒ素曝露による生体影響の生物学的指標に関して、動物実験から尿中ポルフィリン (Por) の有効性を論じた研究が iAs⁶⁾ やインジウムヒ素⁷⁾ にある。慢性ヒ素中毒の疫学研究として、石炭燃焼による iAs の経気道曝露からの慢性ヒ素中毒患者の尿中 Por が測定され、生物学的指標としての重要性が論じられている^{6,8)}。また、メキシコでの飲水型の慢性ヒ素中毒患者でも尿中 Por 濃度が測定されている^{9~11)}。このように、慢性ヒ素中毒における生体影響の生物学的指標に

尿中 Por は期待されているが、十分な研究成果の蓄積と評価はされていない状況がある。さらに、iAs は哺乳動物の体内では段階的にメチル化され、モノメチル化ヒ素 (MMA)、ジメチル化ヒ素 (DMA) に代謝される。このことから Por 代謝に作用するのはどの化学形態のヒ素であるのかも不明である。

本研究は井戸水 iAs 汚染から生じた慢性中毒患者を調査対象として、経口 iAs 摂取後の尿中 Por 排泄パターンを解析し、尿中 Por が iAs 曝露における生体影響評価に有効な生物学的指標であるのかを検討した。

II. 方法

1. 調査対象者

対象者の慢性ヒ素中毒患者は中国内蒙古自治区包頭市に居住し、農業で生計を立てている村民109名である。男性65名と女性44名で年齢は5-70 (34.6±15.3) 歳であった。慢性ヒ素中毒患者では色素沈着、色素脱色、そして、手掌と足の裏の角化症が認められた。

対照群における Por 濃度の選定にはヘムを誘導する因子を取り除くために問診及び生化学検査が不可欠であることから、iAs 曝露および疾病などの要因を排除した日本人成人健常者248名 (男性128名、女性120名) を用いた。健常者は国内6地区からボランティアをつのり、健康診断 (問診・血液検査・尿検査) の後、不適格者を除外した。不適格者は、医師による問診および生化学検査で

正常者と診断されなかった者であった。

調査対象者には、研究の趣旨が中国医科大学公衆衛生院孫貴範教授によって説明され、書面にて承諾を得た。国内の健常者には、環境省内の倫理規定に従い研究の趣旨の説明がなされ、委託調査担当者がボランティアから直接に同意・承諾を得た。

2. 調査検体の採取

中国内の調査においては患者から約10mlの尿を採取し、遮光して氷とドライアイスを用いた温度管理を行い、日本へ輸送した。対照群から採取した尿は遮光し、ドライアイスにより凍結して輸送した。

中国の慢性ヒ素中毒患者が居住する村には130か所の井戸があり、それぞれから約10mlを採水した。検体は氷とドライアイスを用いて温度管理を行い、日本へ輸送した。尿及び井戸水はヒ素及びPorの測定まで -30°C で冷凍保存した。

3. ヒ素の分析

尿中ヒ素の化学形態別測定には原子吸光光度計AA610S(島津製作所、京都)による超低温還元酸化-原子吸光法を用いた。試料は尿2mlを10mlのpolymethylpentene試験管にとり、4N-NaOH(Merck, Germany)を4ml加えて 100°C で3時間の加熱分解を行った。尿中ヒ素はiAs、MMA、DMA、トリメチル化ヒ素(TMA)の化学形態別分析を行った¹²⁾。測定した尿中ヒ素濃度は尿中クレアチニン値で補正を行った。

井戸水中ヒ素の化学形態分析では、井戸水は無処理で分析に供した。ヒ素の測定は上記の超低温還元酸化-原子吸光法を用いた。

4. 尿中Por濃度測定

試薬はクロマトグラフィー用特級(和光純薬、東京)を使用した。6種ポルフィリンuroporphyrin(Uro-p)とheptacarboxylate porphyrin(Hepta-p)、hexacarboxylate porphyrin(Hexa-p)、pentacarboxylate porphyrin(Penta-p)、coproporphyrin I(Cop-I)、coproporphyrin III(Cop-III)の標準試薬はPorphyrin acid Chromatographic marker Kit、CMK-1及びCoproporphyrin Fluorescence Standards、CFS-3

(Porphyrin Products, USA)を用いた。測定試料は0.08%ヨウ素含有酢酸を検体試料と等量加えて混和し、10000rpm、10分間の遠心分離を行った上清を用いた¹³⁾。

分析には逆送分配型カラムFinpakC18-5(日本分光、東京)、ラインフィルターは $0.45\mu\text{m}$ (医理化工業、大阪)を使用した。蛍光波長は404nm、励起波長は620nmであった。移動層にはA液(7% acetic acid、80% acetonitrile、50mM ammonium acetate)、B液(4% acetic acid、10% acetonitrile、50mM ammonium acetate)を用いて、45分間のGradient分析をおこなった。Flow rateは1.0ml/minであった。分析装置はGULLIVER SERIES(日本分光、東京)を使用した。測定した尿中Por濃度は尿中クレアチニン値で補正を行った。

5. 統計解析

統計解析にはStat View for windows version 5.0を用いた。測定値の統計解析として、2群間の差の検定にはMann-Whitney U testを用いた。また、ヒ素及び代謝物と各ポルフィリン濃度の関係を因子分析により検討した。相関係数ではt値より有意水準を求めた。

III. 結果

1. 井戸水中ヒ素濃度

慢性ヒ素中毒患者が使用していた井戸水から検出したヒ素はiAsのみで、メチルヒ素化合物は検出されなかった。130検体の井戸水中iAsの平均濃度は $0.133 \pm 0.199\mu\text{gAs/ml}$ で、中国の飲料水ヒ素基準の $0.05\mu\text{gAs/ml}$ を超える検体が全体の50%に認められた。

2. 慢性ヒ素中毒患者の尿中ヒ素濃度

慢性ヒ素中毒患者群と対照群の尿中ヒ素濃度をTable 1に示した。慢性ヒ素中毒患者群(全員)の尿中iAsとその代謝物の濃度は対照群に比較して高値の傾向が認められ、iAsは10倍、MMAは15倍、DMAは4倍、IMD(iAs+MMA+DMA)は5倍で、それぞれに統計学的な有意差が認められた(Mann-Whitney U test, $p < 0.001$)。慢性ヒ素中毒患者の尿中ヒ素濃度は男女間で比較

すると、男性は女性に比べて iAs、MMA、DMA、IMD 全てに高い傾向であったが、統計学的な有意差は認められなかった。なお、慢性ヒ素中毒患者の尿中からは TMA の検出が無く、これは海洋性魚介類を摂取していないことが原因であると判断した。

3. 慢性ヒ素中毒患者の尿中 Por 濃度

慢性ヒ素中毒患者群と対照群の尿中 Por 濃度を Table 2 に示した。慢性砒素中毒患者群及び対照者群について Uro-p と Hepta-p、Hexa-p、Penta-p、Cop-I、Cop-III の 6 種の Por 濃度を測定した。慢性砒素中毒患者群の Por 濃度は対照者群と比較して Uro-p が 1.34 倍、Hepta-p が 1.14 倍、Hexa-p が 2.12 倍、Penta-p が 1.48 倍、Cop-I が

1.26 倍、Cop-III が 1.47 倍の上昇を示し、それぞれに統計学的な有意差が認められた (Mann-Whitney U test、Uro-p と Hexa-p、Penta-p、Cop-I が $p < 0.001$ 、Hepta-p と Cop-III が $p < 0.05$)。これらは全員及び男女それぞれの群に類似の傾向を認めた。一方、慢性ヒ素中毒患者群における尿中 Por 濃度に関して性差の違いを検討した結果、Uro-p と Hexa-p、Penta-p、Hepta-p の 4 種類では女性が男性に比較してやや高値の傾向を示したが、統計学的な有意差は無かった。これに対して、Cop-I と Cop-III では男性が女性に比較してやや高値の傾向を示したが、統計学的な有意差は認められなかった。

Fig. 1 に慢性ヒ素中毒患者群と対照群における

Table 1 Chemical species of arsenic in urine in the patients with chronic arsenic poisoning and Japanese healthy subjects

	Concentrations of arsenic $\mu\text{g As/g. creatinine}$			
	iAs	MMA	DMA	IMD
Japanese healthy subjects				
Male	2.91 \pm 2.40	1.77 \pm 1.54	35.3 \pm 28.2	39.9 \pm 30.3
Female	4.34 \pm 3.62	2.25 \pm 2.05	45.1 \pm 38.7	51.7 \pm 41.5
All	3.60 \pm 3.13	2.01 \pm 1.82	40.0 \pm 33.9	45.4 \pm 34.6
Chronic arsenic poisoning				
Male	46.6 \pm 57.2***	39.5 \pm 55.5***	190.1 \pm 239.5***	276.0 \pm 280.6***
Female	24.9 \pm 28.6***	20.1 \pm 26.0***	114.7 \pm 110.1***	159.7 \pm 252.7***
All	35.3 \pm 45.7***	29.4 \pm 43.7***	151.0 \pm 186.7***	215.7 \pm 277.1***

(mean \pm SD)

inorganic arsenic (iAs), methylated arsenic (MMA), dimethylated arsenic (DMA), iAs + MMA + DMA (IMD)

***, $p < 0.001$, vs Japanese healthy subjects (Mann-Whitney U test)

Table 2 Porphyrin concentrations in urine in the patients with chronic arsenic poisoning and Japanese healthy subjects

	Concentrations of urine $\mu\text{g/g. creatinine}$					
	Uro-p	Hepta-p	Hexa-p	Penta-p	Cop-I	Cop-III
Japanese healthy subjects						
Male	11.3 \pm 4.32	3.30 \pm 2.56	0.90 \pm 1.51	1.11 \pm 1.02	17.9 \pm 10.7	22.4 \pm 20.0
Female	13.8 \pm 5.31	3.55 \pm 2.38	0.89 \pm 1.20	1.53 \pm 3.48	19.9 \pm 11.7	29.5 \pm 24.7
All	12.5 \pm 5.08	3.41 \pm 2.50	0.91 \pm 1.34	1.20 \pm 2.50	18.6 \pm 11.5	26.2 \pm 23.8
Chronic arsenic poisoning						
Male	16.0 \pm 5.63***	3.56 \pm 1.34*	1.03 \pm 0.10	1.74 \pm 0.71***	24.5 \pm 7.5***	42.2 \pm 38.9*
Female	17.4 \pm 5.24***	4.28 \pm 2.10**	2.52 \pm 1.88***	1.86 \pm 1.22**	22.1 \pm 12.4***	35.8 \pm 32.7
All	16.7 \pm 5.39***	3.90 \pm 1.71**	1.93 \pm 1.63***	1.78 \pm 1.04***	23.5 \pm 10.3***	38.6 \pm 45.7*

(mean \pm SD)

***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$; *, $p < 0.05$, vs Japanese healthy subjects (Mann-Whitney U test)

uroporphyrin (Uro-p), hepta carboxylate porphyrin (Hepta-p), hexa carboxylate porphyrin (Hexa-p), penta carboxylate porphyrin (Penta-p), coproporphyrin isomer (Cop-I), coproporphyrin isomer (Cop-III)

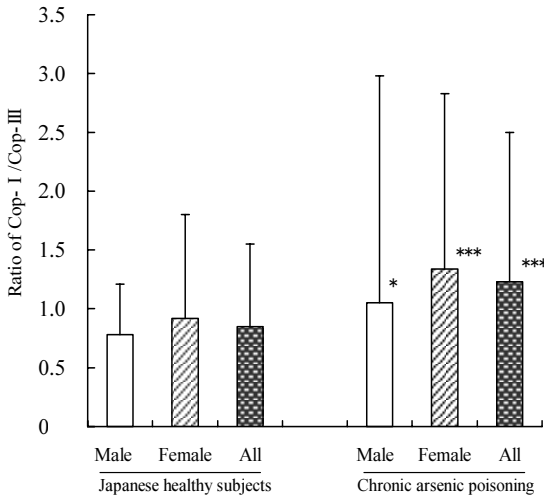


Fig. 1 The ratio of Cop-I/Cop-III in urine of the patients with chronic arsenic poisoning and Japanese healthy subjects

尿中 Cop-I と Cop-III の比を示した。対照群248名の Cop-I/Cop-III 比の平均値は 0.85 ± 0.70 であった。また、Cop-I/Cop-III 比に性差は認められなかった。これに対して、慢性ヒ素中毒患者群の Cop-I/Cop-III 比の平均値は 1.23 ± 1.27 で対照群に比較して統計学的な有意差が示された (Mann-Whitney U test, $p < 0.001$)。慢性ヒ素中毒患者群の Cop-I/Cop-III 比は男女共に対照群に比較して統計学的に有意な高値を示した。また、女性は男性に比較して高値傾向であった。

4. 尿中のヒ素と Por の排泄関係

Table 3 a には対照者群、Table 3 b には慢性ヒ素中毒患者群の化学形態別尿中ヒ素と Por 濃度における相関係数をそれぞれに示した。対照者群248名では、iAs と MMA、DMA、IMD が Uro-p と Hepta-p、Cop-I においてそれぞれ統計学的に有意な相関を認めた。慢性ヒ素中毒患者109名で

Table 3 a Correlation of arsenics and porphyrins concentrations in urine of the Japanese healthy subjects

	iAs	MMA	DMA	IMD
Male				
Uro-p	0.369***	0.365***	0.253**	0.255**
Hepta-p	0.127	0.104	0.193*	0.195*
Hexa-p	0.008	0.025	0.084	0.078
Penta-p	0.06	0.081	0.191*	0.186*
Cop-I	0.215*	0.218*	0.256**	0.256**
Cop-	0.084	0.149	0.240**	0.237**
Female				
Uro-p	0.130	0.181*	0.161	0.200*
Hepta-p	0.149	0.142	0.107	0.133
Hexa-p	0.189*	0.168	0.102	0.118
Penta-p	0.091	0.179*	0.001	0.017
Cop-I	0.144	0.133	0.105	0.127
Cop-	0.156	0.151	0.035	0.011
All				
Uro-p	0.267***	0.280***	0.206***	0.228***
Hepta-p	0.205**	0.181**	0.160*	0.175**
Hexa-p	0.096	0.082	0.097	0.103
Penta-p	0.083	0.139*	0.082	0.090
Cop-I	0.192**	0.185**	0.180**	0.192**
Cop-	0.114	0.144*	0.095	0.105

***, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$; *, $p < 0.05$, arsenics vs porphyrins in Japanese healthy subjects
 inorganic arsenic (iAs), methylated arsenic (MMA), dimethylated arsenic (DMA), iAs + MMA + DMA (IMD)
 uroporphyrin (Uro-p), hepta carboxylate porphyrin (Hepta-p), hexa carboxylate porphyrin (Hexa-p), penta carboxylate porphyrin (Penta-p), coproporphyrin isomer (Cop-I), coproporphyrin isomer (Cop-)

Table 3b Correlation of arsenics and porphyrins concentrations in urine of the patients with chronic arsenic poisoning

	iAs	MMA	DMA	IMD
Male				
Uro-p	0.861***	0.879***	0.849***	0.865***
Hepta-p	0.883***	0.895***	0.873***	0.887***
Hexa-p	0.050	0.011	0.005	0.002
Penta-p	0.075	0.017	0.030	0.005
Cop-I	0.829***	0.839***	0.816***	0.831***
Cop-	0.125	0.200	0.211	0.199
Female				
Uro-p	0.278*	0.053	0.088	0.090
Hepta-p	0.114	0.016	0.063	0.059
Hexa-p	0.045	0.018	0.003	0.008
Penta-p	0.100	0.034	0.041	0.046
Cop-I	0.254*	0.155	0.214	0.116
Cop-	0.182	0.089	0.137	0.138
All				
Uro-p	0.762***	0.747***	0.726***	0.744***
Hepta-p	0.641***	0.622***	0.614***	0.627***
Hexa-p	0.046	0.015	0.004	0.006
Penta-p	0.052	0.020	0.006	0.007
Cop-I	0.707***	0.655***	0.711***	0.657***
Cop-	0.161	0.148	0.188	0.183

***, $p < 0.001$; *, $p < 0.05$, arsenics vs porphyrins in the patients with chronic arsenic poisoning
 inorganic arsenic (iAs), methylated arsenic (MMA), dimethylated arsenic (DMA), iAs + MMA + DMA (IMD)
 uroporphyrin (Uro-p), hepta carboxylate porphyrin (Hepta-p), hexa carboxylate porphyrin (Hexa-p),
 penta carboxylate porphyrin (Penta-p), coproporphyrin isomer (Cop-I), coproporphyrin isomer
 (Cop-)

は、iAs と MMA、DMA、IMD が Uro-p と Hepta-p、Cop-I においてそれぞれ統計学的に有意な相関を認めた。すなわち、対照群および患者群において、iAs とその代謝物における Por 濃度との相関関係は類似しているが、慢性ヒ素中毒患者群は対照群に比較してより強固な関係が認められた。一方、これらの関係を性差について比較した結果、女性における尿中ヒ素と Por 濃度には殆ど相関関係が認められず、男性に強い関係が認められた。

IV. 考按

ヒトでの急性ヒ素中毒における尿中 Por 濃度に関する報告は無く、動物実験での急性ヒ素中毒実験では尿中 Por 濃度の上昇傾向が報告されている^{14,15)}。本研究から、経口摂取した iAs による慢性ヒ素中毒患者の尿中総ヒ素濃度が対照群に比

較して約4.5倍の状態であり、尿中から検出した6種類の Por 濃度の上昇は、対照群に比較してそれぞれ約2倍の範囲内であった。メキシコにおける飲水型の慢性ヒ素中毒患者での尿中 Por 濃度も上昇傾向は類似していた^{9,10)}。さらに、中国貴州省における経気道曝露からの慢性ヒ素中毒患者の尿中総ヒ素濃度は対照群に比較して2-4倍、尿中 Por 濃度は約2倍の高値が認められている。すなわち、慢性ヒ素中毒における尿中 Por 濃度の特徴は、既知の遺伝性 Por 症患者¹⁶⁾ や鉛中毒患者¹⁷⁾ に認められる急激な上昇ではないことが明らかになった (健常者に比較して100~1000倍)。また、慢性ヒ素中毒における Por 代謝の作用機序は十分に解明されていない。我々は iAs 曝露からの尿中 Por 排泄の作用機序について次のように考える。尿中 Por の排泄増加に関与するヘム合成系の標的臓器は肝臓と骨髄である¹⁶⁾。iAs

による急性ヒ素中毒においては肝臓と骨髄はそれぞれ障害され、肝臓の機能障害を示す酵素誘導が起こり、骨髄への影響は白血球数の減少が認められる。しかし、慢性ヒ素中毒において肝臓や骨髄の障害は認められず、報告がない。急性と慢性ヒ素中毒では iAs の曝露量が約100倍違うが、肝臓内での iAs とその代謝物による毒性作用は生じていると推測する。

1980年代におけるヒ素曝露とヘム合成系に関する研究から、Woods ら^{18,19)} や Fowler ら²⁰⁾ は、Por の排泄の増加は coproporphyrinogen oxidase (CPO; EC1.3.3.3) 活性の影響によるものと考えていた。これに対して、我々は慢性砒素中毒における尿中 Por 濃度に関する作用は Fig. 2 に示した酸化ストレスによるもので、その作用部位は肝臓であると考えている。本来、経口摂取した iAs の吸収率は90%程度と高率で、iAs は下大静脈から肝臓へ移行する。その後 iAs はメチル化を受け、MMA と DMA に変化して体内に分布し、主に尿中へ排泄される^{1,2)}。Table 3 a, b に示したように尿中 Por 濃度と iAs と MMA、DMA との相関を求めた結果、iAs は Uro-p と Cop-I との間により高い相関関係が認められ、さ

らに iAs の代謝物である MMA、DMA も同様の傾向が認められた。また、iAs 及び代謝物と各 Por における因子分析を行った結果、全変動の44.2%を説明する因子で iAs が最も強い関連性を示した (iAs : 斜交解パターン行列0.950、非回転因子0.946)。また、尿中 Por を測定した Ng ら⁸⁾ や Hernandez ら¹¹⁾ の研究では患者の尿中ヒ素が化学形態別に測定されていないことから、経気道曝露と経口曝露での比較検討は今後の問題と考える。

本来、Por 代謝は Fig. 2 に示すように Uro-p から uroporphyrinogen decarboxylase (UroD; EC 4.1.1.37) により Cop-III を生成し、Proto-heme の代謝課程を通ることが正常である。これに対して、この Por 代謝に外的因子の作用が強く作用した場合、Cop-III より Cop-I が過剰に生成される。この外的因子の作用を数量化し評価する試みとして、Cop-I/Cop-III 比による評価法がヒ素以外の有害物質曝露の研究で検討されている²¹⁾。Table 2 と Fig. 1 に示したごとく、慢性ヒ素中毒患者の尿中 Cop-I 濃度は Cop-III より高値であり、そして、Cop-I/Cop-III 比は対照群に比較して高値であった。iAs 曝露は Por 代謝に関して外的因子と成

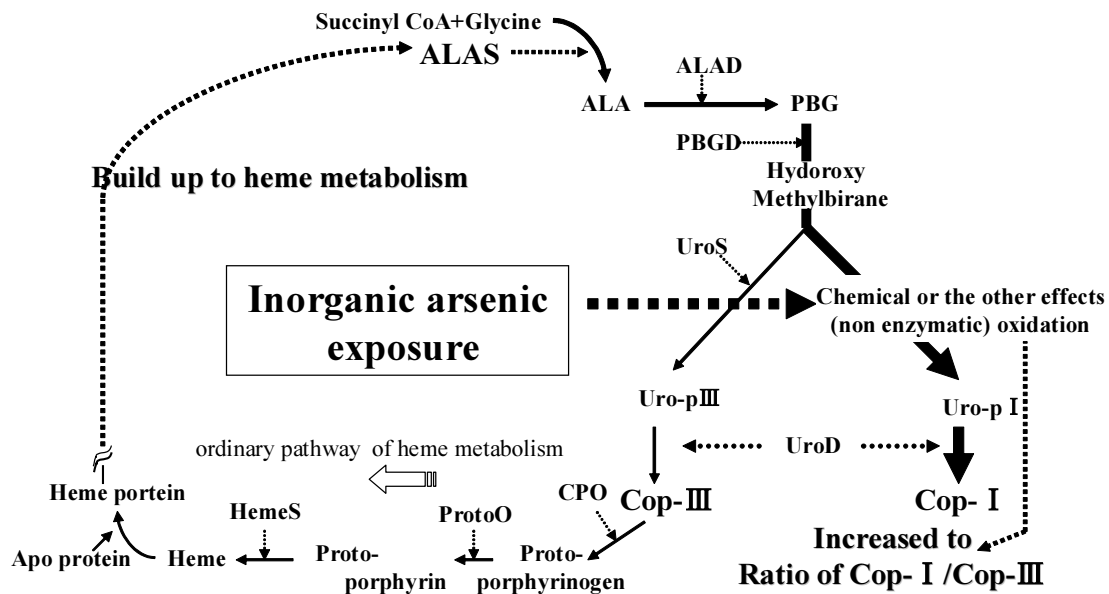


Fig. 2 Mechanisms of heme metabolism on chronic arsenic effects in Human

ることが明らかであり、iAs 曝露による生体影響の程度、すなわち尿中 iAs 濃度がもたらすヒ素曝露による生体影響の生物学的指標として有効であることが示唆された。なお、慢性ヒ素中毒患者群および対照群においても、女性は男性に比較して Cop-I/Cop-III 比が上昇する傾向にある。これは女性の生理作用による可能性が示唆された。測定結果の解析の際には注意が必要であり、女性においては iAs 曝露による影響が無いということを示すものではないと考える。

本研究から、経口摂取した iAs により、尿中 Por 濃度が増加する傾向が慢性ヒ素中毒患者の多くに認められた。この現象は経気道的な iAs 曝露から生じた慢性ヒ素中毒患者に共通して認められるものであった。今日、慢性ヒ素中毒はアジアや中南米諸国に大規模に発生している現実、そして、半導体産業や液晶硝子産業での職業性無機ヒ素曝露者業者も多数が存在する。無機ヒ素曝露からの生体影響評価に対して、尿中 Uro-p と Cop-I 濃度の測定、そして、Cop-I/Cop-III 比を総合的に活用することは生物学的指標に有効と考える。

文献

- 1) Subramanian KS, Kosnett MJ : Human exposures to arsenic from consumption of well water in West Bengal, India. *Int J Occup Environ Health* 4: 217-230, 1998
- 2) Rahman MM, Chowdhury UK, et al: Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India a review and commentary. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 683-700, 2001
- 3) 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
- 4) Liu J, Zheng B, et al: Chronic arsenic poisoning from burning high arsenic containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect* 110: 119-122, 2002
- 5) Yamauchi H, Aminaka M, et al: Evaluation of DNA damage in patients with arsenic poisoning: urinary 8-hydroxydeoxyguanine. *Toxicol Appl Pharmacol* 198: 291-296, 2004
- 6) Wang J P, Qi L, et al: Porphyrins as early biomarkers for arsenic exposure in animals and humans. *Cell Mol Biol* 48: 835-843, 2002
- 7) Conner EA, Yamauchi H, et al: Alterations in the heme biosynthetic pathway from the III-V semiconductor metal, indium arsenide (InAs). *Chem Biol Interact* 14: 273-285, 1995
- 8) Ng J C, Wang J P, et al: Urinary porphyrins as biomarkers for arsenic exposure among susceptible populations in Guizhou province, Cina. *Toxicol Appl Pharmacol* 206: 176-184, 2005
- 9) Hernandez-Zavala A, Del Razo L M, et al: Altered activity of heme biosynthesis pathway enzymes in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Arch Toxicol* 73: 90-95, 1999
- 10) Garcia-Vargas G G, Del Razo L M, et al: Altered urinary porphyrin excretion in a human population chronically exposed to arsenic in Mexico. *Hum Exp Toxicol* 13: 839-847, 1994
- 11) Garcia-Vargas G G, Garcia-Rangel A, et al: A pilot study on the urinary excretion of porphyrins in human populations chronically exposed to arsenic in Mexico. *Hum Exp Toxicol* 10: 189-198, 1991
- 12) Yamauchi H, Takahashi K, et al: Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide and inorganic arsenic exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 50: 606-612, 1989
- 13) 網中雅仁、山内 博、他：日本人健常者の尿

- 中ポルフィリン濃度に関する研究. 臨床環境医学 11: 29-35, 2002
- 14) 近藤雅雄、太田 麗、他：急性ヒ素中毒マウスの体内微量元素の影響. Biomedical Research on Trace Elements 13: 246-247, 2002
 - 15) Martinez G, Cebrian M, et al: Urinary uroporphyrin as an indicator of arsenic exposure in rats. Proc West Pharmacol Soc 26: 171-174, 1983
 - 16) Kauppinen R: Porphyrias. Lancet 365: 241-252, 2005
 - 17) Sakai T: Biomarkers of lead exposure. Ind Health 38: 127-142, 2000
 - 18) Woods JS, Southern MR: Studies on the etiology of trace metal-induced porphyria: effects of porphyrinogenic metals on coproporphyrinogen oxidase in rat liver and kidney. Toxicol Appl Pharmacol 97: 183-190, 1989
 - 19) Woods JS: Regulation of porphyrin and heme metabolism in the kidney. Semin Hematol 25: 336-348, 1988
 - 20) Fowler BA, Oskarsson A, et al: Metal and metalloid induced porphyrinurias. Relationships to cell injury. Ann N Y Acad Sci 514: 172-182, 1987
 - 21) Neuberger M, Rappe C, et al: Persistent health effects of dioxin contamination in herbicide production. Environ Res 81: 206-214, 1999