

- 4) Ito K, Sakamoto T, Hayashi Y, et al. : Role of tachykinin and bradykinin receptors and mast cells in gaseous formaldehyde-induced airway microvascular leakage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 307 : 291-298, 1996.
- 5) Swiecichowski AL, Long KJ, Miller ML, et al. : Formaldehyde-induced airway hyperreactivity in vivo and ex vivo in guinea pigs. *Environ. Res.* 61 : 185-199, 1993.
- 6) Heinke S, Szucs G, Norris A, Droogmans G, Nilius B. : Inhibition of volume-activated chloride currents in endothelial cells by chromones. *Br.J.Pharmacol.* ; 115 : 1393-1398, 1995.

室内空気環境における健康影響因子に関する研究

坪田一男

東京歯科大学眼科教授

研究要旨

眼球表面細胞ではアンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロンの受容体が発現しており、このことは眼球表面がこれらのステロイドホルモンの影響下にあることを示唆している。現在内分泌攪乱物質の生体への影響が議論されているが、直接外界と接触している器官であるにもかかわらず眼球表面に対する影響はあまりふれられていない。今回我々は角膜上皮細胞株を用いて、内分泌攪乱物質の影響を検討することにした。ヒト角膜上皮細胞株(CEPI)を10 μ Mフタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)、フタル酸モノエチルヘキシル(MEHP)、フルタミド(FL)、ビスフェノールA(BPA)、エストラジオール(E2)で72時間刺激した。マイクロアレイ法によりmRNAの発現変動を測定し、得られた結果をクラスター解析した。その結果、顕著な発現変動は見出されなかったが、各添加刺激間の相関係数は大きく異なっていた。抗アンドロゲン作用を示すDEHPとFL間で、エストロゲン作用を示すBPAとE2間で高い相関が得られ、またFLとE2間においても高い相関が得られた。エストロゲンに関連する遺伝子のみを選び相関係数を算出したところ、BPAとE2間でのみ高い相関を示した。

A. 研究目的

オフィスおよび家庭内におけるコンピュータの一般化やAV機器の普及などの要因により眼を酷使する機会が増えている。このためドライアイ患者数も年々増大しており、その総数は全国で約800万人と推定されている。ドライアイにはVDT作業に伴うような軽度のものからシェーグレン症候群に代表される自己免疫疾患のようなものまで幅広い疾患群が含まれている。

眼球表面ではエストロゲン、プロゲステロンおよびアンドロゲン受容体が発現していることが知られており、これらのステロイドホルモンは角結膜細胞の構造や機能に影響を及ぼしている。たとえば、エストロゲンは角膜の厚さや結膜の形態の変化に影響を与えている。近来、内分泌攪乱物質の生体への影響が議論されてきているが、直接外界と接触している器官であるにもかかわらず、眼球表面に対する影響はあまりふれられていない。内分泌攪乱物質の中にはエストロゲン受容体に結合し、エストロゲンと類似の作用を示したり、あるいはエストロゲン作用を阻害したりするものが知られている。眼球表面がエストロゲンに対する感受性を持ち、また、ドライアイは女性に多い疾患であることが指摘されている。そのため、エストロゲン作用を持つビスフェノールA(BPA)は眼球表面の細胞に対して影響を与えることが考えられ、ドライアイに対して増悪の影響を与える可能性も考えられる。

また、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)やその代謝物であるフタル酸モノ-2-エチルヘキシル

(MEHP)は抗アンドロゲン作用を持つ内分泌攪乱物質と考えられている。DEHPはプラスチックの可塑剤として、建築素材、パーソナルコンピュータの筐体、あるいは玩具などに広く用いられている。このことから、DEHPのプラスチック製品からの蒸散による眼球表面への侵入が考えられ、眼球表面に対して抗アンドロゲン作用を及ぼす危険性を考慮すべきだと思われる。DEHPは水に難溶性であるため、特にドライアイ患者ではバリアーとなるべき涙液が不足しているため、眼球表面への侵入が容易である可能性がある。

眼球表面は常に外界に露出しており、物理的あるいは化学的刺激にさらされている。そのため角膜にはチトクロムP-450などの異物代謝に関与する酵素や酸化ストレスに対抗するための酵素群が発現している。また、涙液はそれら外界からの刺激に対する防護的役割を果たしているが、ドライアイ患者においては涙液分泌量の低下により外来性刺激に対する防御力が低下し、健常人に比べて障害を受けやすい状態になっている。

今回我々は角膜上皮細胞株(CEPI)を用いて、BPAやDEHPなどの細胞に対する影響を、マイクロアレイ法を用いてmRNAレベルで解析することにした。この結果よりDEHPのヒト眼球表面に対する内分泌攪乱物質としての影響を推定し、ドライアイ患者における影響を検討することにした。

B. 研究方法

CEPIをKGM2培地中で70%confluenceの状態になるまで培養した。培地中にDEHP、モノエチルヘキシルフタル酸(MEHP)、フルタミド(FL)、BPA、エストラジオール(E2)をそれぞれ濃度を変えて添加し、経時的に形態観察およびアラマブルーを用いた生存率測定を行った。10 μ Mで72時間刺激しても、形態および生存率に顕著な差異を認められなかったため、刺激条件を10 μ Mで72時間とした。

刺激後、細胞を回収してRNAを抽出し、マイクロアレイ法によりmRNAの発現変動量を測定した。得られた結果をクラスター解析し、発現プロファイルを検討した。マイクロアレイはアフィメトリックス社のジーンチップU95アレイを用いた。

C. 研究結果

各刺激により変動した遺伝子数はアレイ上の全遺伝子数の1%以下であった。FLによる変動数は107と最も多く、MEHPによる変動数は11と最も少なかった。発現強度の分散は変動数と同様にFLで最も大きく、MEHPで最も小さい値を示した(表1)。各物質の刺激により大きな発現変動が見出された遺伝子は、DEHPではactivating transcription factor 3、MEHPではadipophilin、FLではtransforming protein p21、BisAではGADD45 β 、E2ではactivating transcription fac-

表1 発現が変動した遺伝子数

	FL	DEHP	MEHP	E2	BPA
Increase	68 (25)	29 (15)	6 (2)	63 (27)	22 (7)
Decrease	39 (18)	14 (2)	5 (0)	33 (17)	10 (3)
Total	107 (43)	43 (17)	11 (2)	96 (44)	32 (10)

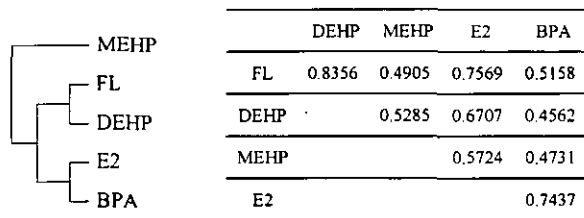


図1 各刺激間の階層型クラスターおよび相関係数 (遺伝子数=約12,000)

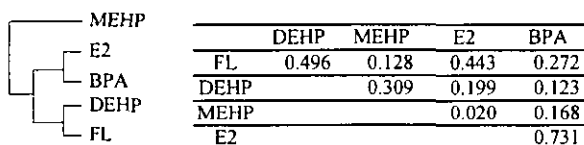


図2 エストロゲン関連遺伝子の相関係数 (遺伝子数=59)

tor 3であった。

各添加刺激間の相関係数は大きく異なっていた。DEHPとFL間で0.84と最も高く、これに次いでFLとE2間で0.75、BPAとE2間で0.74であった(図1)。さらにエストロゲンに関連する遺伝子のみを選び相関係数を算出したところ、BPAとE2間のみで高い相関を示した(図2)。Xenobioticsに関与する遺伝子においてはDEHPとMEHP間で高い相関を示し、またBPAはどの刺激とも相関を示さなかった(図3)。また、形態的差異や生存率への影響が少ないことから、各刺激による影響が直接的に関与するとは考えにくいcell cycleが関与する遺伝子では、すべての刺激間でよい相関が得られた(図4)。

D. 考察

抗アンドロゲン作用を示すDEHPとFL間で、エストロゲン作用を示すBPAとE2間で高い相関が得られたことは非常に興味深い。FLとE2間で高い相関が得られたことは、抗アンドロゲン作用とエストロゲン作用に何らかの類似性があることを示唆している。また、全遺伝子の変動だけでなく、特定の機能に関連する遺伝子を選択し相関係数を求めることにより、より特徴的な傾向をみることができた。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

樋口明弘, 坪田一男, 小宮山政敏, 森千里. 眼角膜上皮細胞株に対する環境ホルモンの影響. 日本内分泌攪乱化学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 平成15年12月2日.

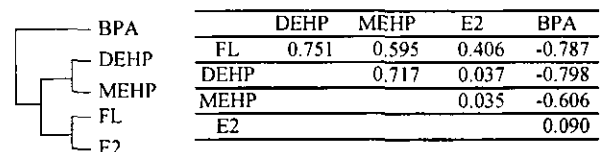


図3 Xenobiotics関連遺伝子の相関係数 (遺伝子数=27)

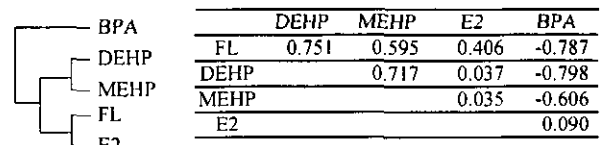


図4 Cell cycle関連遺伝子の相関係数 (遺伝子数=353)

有機リン中毒

—クロルピリホスを中心として—

實成 文彦

香川医科大学 医学部 人間社会環境医学講座 衛生・公衆衛生学

研究要旨

室内環境に関連する病態のうち、有機リン中毒について医学的知見を整理するとともに、人間環境医学的・予防医学的見地から若干の報告を行った。

まず、有機リンの人体への作用メカニズムと急性中毒の臨床的知見を整理した。次いで有機リン化合物のうち、室内空気質に関係するクロルピリホス(シロアリ防除剤)とその曝露者の生体影響及びシロアリ防除家屋における曝露状況等の実態について報告した。最後に統括的に、慢性中毒関連事項、有機リン化合物の曝露の影響のモニタリング、及び農薬中毒対策全般について言及した。

分担研究者

小倉 真治

(香川医科大学 医学部附属病院 救命救急センター)

浅川富美雪

(倉敷芸術科学大学 国際教養学部 人間環境科学)

中村 光夫

(香川医科大学 医学部 精神神経医学講座)

A. はじめに

有機リン系化合物の一般的用途は農薬である。その他に酸化防止剤や工業用可塑剤がある。農薬として代表的なものは、かつてはパラチオン、現在はフェントロチオン(商品名スミチオン)である。これらを自殺企画で飲んだり誤飲等の事故で、典型的な急性中毒となり、死に至ることもある。

農薬のうち、主としてシロアリ防除剤として使用されてきたクロルピリホスは、その作業形態の特殊性より、防除作業者の健康影響が問題となった¹⁾。さらに防除処理を行った家屋での室内空気汚染と居住者の曝露が証明されており²⁾、シックハウス症候群と関連した現代的課題となっている。

そこで本稿では、まず有機リンの人体への作用メカニズムと急性中毒の臨床的知見をまとめた。次いでクロルピリホスと曝露者の生体影響及びシロアリ防除家屋における曝露の実態について報告した。最後に総括的事項として、慢性中毒に関連する事項と有機リン系化合物のモニタリング、及び農薬中毒対策全般について考え方を述べた。

B. 有機リンの人体への作用メカニズム

有機リン系化合物³⁾は、生体内に入ると、神経伝達物質であるアセチルコリン(以下、ACh)を酢酸とコリンに分解するアセチルコリンエステラーゼ(以下、AChE)や血漿コリンエステラーゼ(以下、血漿ChE)等のカルボン酸エステル加水分解酵素機能を阻害し、その結果、様々の有機リン中毒症状を呈する。以下、その作用メカニズムの概略を述べる。

1. アセチルコリン(ACh)

AChは神経筋接合部、交感神経および副交感神経の自律神経の節前のシナプス、節後の副交感神経終末および脳に存在する神経伝達物質であり、それぞれの神経末端からシナプス間隙に放出され、Gタンパク(ムスカリン様)やリガンド依存性イオンチャンネル(ニコチン様)によってシナプス後面の受容体と結合する。受容体と結合すると、カリウム、ナトリウム、カルシウムイオンなどの流れが変化し、膜電位が変化し、活動電位が伝達される。すなわち神経伝達が起こる(図1)。

2. アセチルコリンエステラーゼ(AChE)

AChEは、AChが神経伝達物質として働いている部位に存在し、シナプス間隙内にあるAChを酢酸とコリンに急速に分解させることによってACh結合の作用を終了させる(図2)。すなわち、AChE分子のアシルポケットの形はAChとの結合に対して立体特異性を有しており、ポケットの近くには陰イオン結合部位とセリン活性部位がある。AChはアシルポケットに入ってAChEと結合し、ポケットの形が変化するが、AChが酢酸とコリンに加水分解された後は、もとの正常な形に戻る。

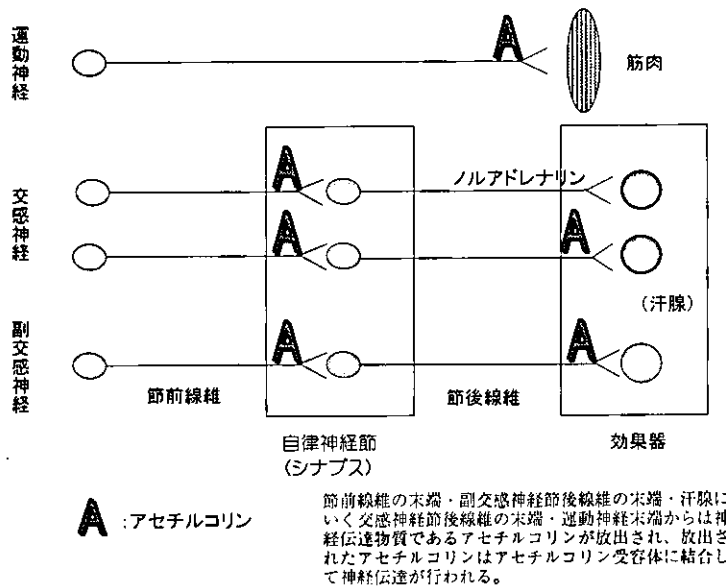


図1 末梢神経と神経伝達物質 (内藤による原図⁵を著者改変)

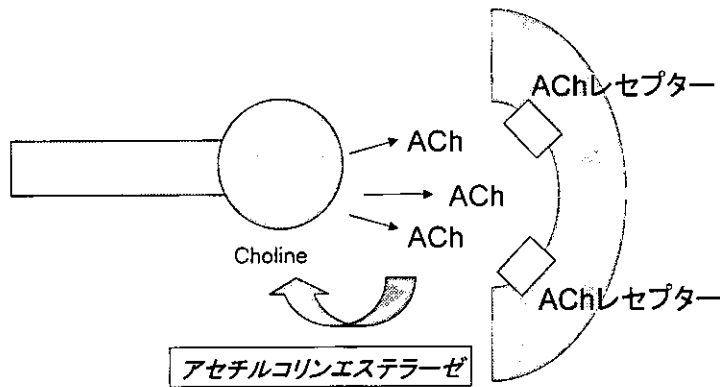


図2 シナプスにおけるアセチルコリンエステラーゼの役割

もし、何らかの機序によってAChEの作用が阻害されると、AChが分解できなくなり、蓄積して膜の脱分極が起これ、受容体が連続して刺激され、ついには機能が麻痺し、中毒に至る。使いすぎた筋肉がつかってしまっていて働かなくなることを想像して頂きたい。

赤血球におけるAChE活性値は、ニューロン(神経細胞)および筋肉のAChE活性の状態を反映し、真性ChEとも呼ばれる。血漿中のChEは肝臓でつくられ、血漿、肝臓、心臓、膵臓、脳に存在するが、その役割についてははっきりしておらず、偽性ChEとも呼ばれる。分析は容易であり、その活性はAChEとよく似ており、通常はChE機能に対するよい指標となる。ただし有機リン中毒の場合には、臨床症状と血漿ChE値と

の間には相関性が弱くなり、真性ChEとはよく相関するため、赤血球AChEの測定が有用である。

3. 有機リン化合物のAChE阻害作用

有機リン化合物は抗ChE剤であり、AChEの活性を阻害する。すなわち、そのリン酸基がAChEに結合し、AChEはリン酸化され、その作用、すなわちAChの加水分解能が阻害される。リン酸化されたAChEからはリン酸基が離れにくく、AChEの不活化した状態が続くと、AChが蓄積し、中毒作用を呈するようになる。

有機リン化合物のリン酸基のAChEへの結合は可逆的ではあるのですが、リン酸化AChEはAChEへ自然回復するか、“老化：Aging”の道を進む。自然回復の時間はChEの種類とリン酸基の種類によって異なるが、一般的に数日から数ヶ月を必要とする。時間が経つにつれて老化が起これ、リン酸化AChEからアルキル基が失われアシルポケットの形を永久に変化させ、その結果、セリン-リン酸結合の加水分解ができなくなり、解毒薬でも効かない状態となる。

血漿ChEの新生には、1~4週間、赤血球AChEでは、赤血球が新生するまでの日時を要する。

4. 解毒薬の作用

リン酸化されたAChEは実際的には永久的に不活化されたと考えてよく、治療方法としては解毒薬を使用する。プラリドキシム(PAM)は、リン酸化AChEのリン酸基と結合して、アシルポケットからリン酸部分を除去することにより、AChEを再生させる。また、さらなる非結合性有機リン剤に対する捕捉剤でもある。プラリドキシムは老化したAChEに対しては有効性が低い。

C. 有機リン急性中毒の症状、画像所見、治療法

救命救急センターで遭遇する有機リン急性中毒は、その殆どが自殺目的で、有機リン系殺虫剤を服用するものである。化学兵器のうち、オウム真理教によるサリン事件の主役となったサリンや、ソマンなどいわゆる神経剤とされるものは、その作用機序で有機リン系

殺虫剤を軍事応用したといえる。日本における有機リン系殺虫剤による死亡は、1994年の人口動態統計によると275名であり、中毒全体の死亡のうち約20%を占めている。

ChE阻害剤による中毒症状は、コリン作動性の神経系の三つの部位への作用、すなわち、①神経節後の副交感神経性中空終末臓器に対するムスカリン様作用、②交感神経および副交感神経の神経節および体の神経筋接合部に対するニコチン様作用、③中枢神経系に対する作用で発現する。ムスカリン様刺激により、過度の流涎、流涙、気管支の分泌過多、尿および便の失禁、嘔吐が生じる。気管支収縮は、縮瞳と同様、ムスカリン様所見である。心血管への作用は迷走神経の緊張亢進によるもので、症状としては徐脈、洞結節および房室結節性の伝導時間の延長、心房の有効不応期の短縮が現れる。ニコチン様刺激は神経筋接合部における筋肉の活動を障害する。場合によっては、AChは神経節前の交感神経の神経伝達物質であるため、交感神経系の刺激をも引き起こす。交感神経性の所見には、散瞳、頻脈、血圧上昇、蒼白などがある。神経筋の所見には筋線維束性収縮や痙攣、筋力低下、麻痺などがある。横隔膜の筋力低下により呼吸困難や呼吸不全が起こる。直接死因として最も重要なのが、呼吸麻痺、呼吸不全である。原因として、分泌増加を伴う気管支痙攣、呼吸筋麻痺、呼吸中枢の麻痺がある。

中枢神経毒性では不安、情動不安、頭痛、振戦、錯乱、不明瞭発語、譫妄、精神障害、痙攣、死亡が引き起こされる。情緒不安定および人格の変化も報告されている。

1. 検査所見

有機リン中毒の検査所見で最も特異的なものに血中AChEやブチリルChE活性の著しい低下がある。肝障害によっても血漿ChEは低下を示すが、有機リン中毒の場合の低下はきわめて著しく、測定限界以下になることも多い。赤血球AChEは神経系に存在するものと同じ酵素である。この酵素の活性程度は、ニューロンの段階で何が起きているかを示す指標となる。血漿ChEの測定はもっと簡単であるが、その活性とニューロンの作用との相関は常に一致はしない。赤血球AChEは、ニューロン中AChEと同じように解毒薬治療にตอบสนองし、プラリドキシム治療後に活性の上昇を示す。解毒薬治療に対する血漿ChEの応答はこれより低く、劇的ではない。解毒薬治療が行われない場合、赤血球AChEは5~7週で正常値まで再生する。血漿ChE活性は7~10日で急速に改善し、4~6週間以内に正常

値になる。血漿ChEは肝臓で生合成されるタンパク質であるため、肝機能やタンパク貯蔵に影響を与えるような何か、たとえば栄養失調、慢性疾患、肝硬変症、組織の異常増殖、感染などによって変化する。

2. 画像所見

有機リン中毒に特異的な画像所見はない。ただし、ムスカリン様作用に伴う、気管支の分泌過多で胸部レントゲン上、肺水腫像を呈する可能性は高い。また、後述するように人工呼吸器管理が必須であるために、人工呼吸器関連肺炎が起こってくる。この場合は胸部X線画像上、浸潤影を呈し、CT上、背部を中心とした浸潤影が生じてくる。(図3：有機リン中毒の1症例、気管挿管を行い陽圧呼吸下にてコントロールされている肺水腫の一例)

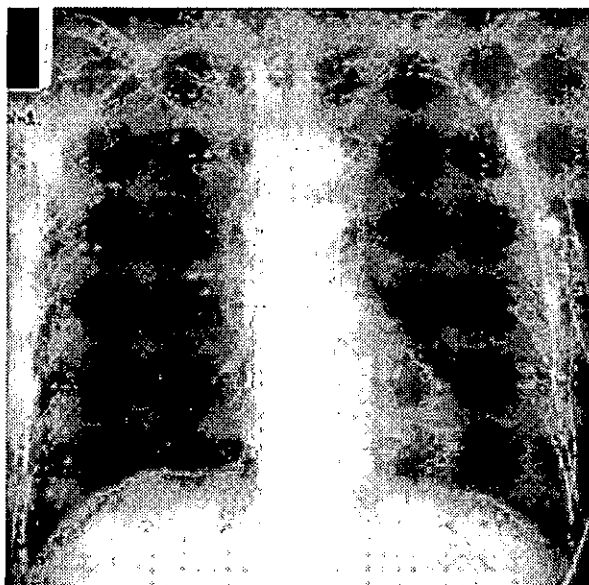


図3 シナプスにおけるアセチルコリンエステラーゼの役割

3. 初期治療

一般的治療：薬物中毒治療の原則として、薬物を体内に入れないことを原則とする。体表に存在する薬物の除染が必要である。

有機リン系殺虫剤には、液体、粉末、エアゾール剤、顆粒などのさまざまな剤形があり、また炭化水素/溶媒の基剤中に存在する。すべての剤形は人体や衣服に残存し皮膚および革製品を容易に通過する。有機リン系殺虫剤が疑われる場合、特異的治療を開始する前に汚染除去を行う必要がある。過去1時間以内に摂取した場合は、経鼻胃管から胃内容物を吸引する。しかし、多量の嘔吐が継続すると、活性炭の使用などのさらなる消化管の処置が妨げられることになる。また、有機

リン系薬物は溶剤として有機溶媒を使用している場合が多く、胃洗浄は慎重に施行しなければならない。場合によっては誤嚥した有機溶媒による化学性肺炎によって致命的となる可能性があるからである。摂取された物質がエアゾール剤または細末であれば、呼吸器に対する予防措置をとるべきである。衣服や靴は耐水性材質の保護具で覆い、眼用保護シールド付きマスクを使用する。衣服および保護具はすべて、患者が清潔な場所に移される前に廃棄する。衣服は有毒性廃棄物であり、二重に袋詰めする必要がある。患者を多量の水で洗浄するが、せっけんと水でやさしく洗うことが効果的で、皮膚をごしごしこすって傷つけてしまうと、吸収されやすくなる。すすぎ水は汚染されていると考えられる。大量の有機リン系殺虫剤を摂取した場合は、体液が汚染されることがある。塩素漂白剤(4~5%次亜塩素酸)は有機リン系殺虫剤やカーバメート系殺虫剤を非活性化することから、器具や他の装置の汚染除去に使用することができるが、人体特に眼には絶対に使用してはならない。

有機リン系薬物中毒の治療：この薬物中毒における特異的な治療は以下の3種類に大別できる。①呼吸麻痺に対する呼吸補助、②AChのムスカリン様作用に対するアトロピン、③AChE活性の回復である。

(1)呼吸麻痺に対する呼吸補助

呼吸中枢の抑制、呼吸筋筋力の低下、気道分泌量の増加、気管支痙攣といった有機リン中毒に伴う諸症状を解決するためには、嚴重な呼吸管理が必要となる。具体的には、気管挿管後、人工呼吸器にて管理し、必要に応じて気道の乾燥を行い、分泌物の吸引をこまめに行うことが必要となる。人工呼吸器管理(気管挿管)が2週間を超えると推定されれば、積極的に気管切開を行わなければ非可逆的な声帯損傷を生じる可能性がある。当然のことながら呼吸器感染症が重大な合併症となる。日和見感染を防ぐために必要な抗生物質の投与については十分な根拠を持って行わなければならない。

(2)AChのムスカリン様作用に対するアトロピン

薬物治療は開放気道の確立から始める。重症患者は、痙攣、横隔膜の活動の消失、気管支の分泌亢進、気管支痙攣のいずれかによって気道が損傷を受ける。アトロピンはムスカリン様作用を引き起こす神経のシナプス後膜における競合的ACh拮抗薬で、気道の分泌物を乾燥させ、気管支を拡張させる。1~2mgの初回量の

静脈内投与(0.05mg/kg)を行う。投与後1~4分以内に効果が現れ、8分後までに効果が最大になる。投与した量で効果が認められない場合は、ムスカリン様所見が消退するまで、用量を5分ごとに倍増する。気管の乾燥ができ患者に酸素を供給することができるようになればよい。散瞳や頻脈はアトロピン投与に対する禁忌ではない。脈拍数が1分間あたり10~20回増加することが予想される。一度適切なアトロピン用量が確立されたら、気管を24時間乾燥させておくために用量の調整を行う。必要とされるアトロピン量は非常に大量になることがある。数百mgが必要とされる場合もある。徴候・症状や副作用によって点滴量を増減する。

(3)AChE活性の回復

有機リン系殺虫剤による重篤な中毒症状のある患者に対しては、解毒薬治療を試みるべきであり、効果があった場合は継続する。解毒薬治療はプラリドキシム(PAM)を用いて行う。PAMは、アシルポケットからリン酸部分を除去することによりAChEを再生させる。PAMの効果は“老化した”AChEの場合には低下するが、老化によるAChEの不活性化を完了させるのにかかる時間はよく知られておらず、物質によってさまざまであると思われる。したがって、24~48時間以上経過していても、PAMの使用が制限されることはない。PAMは筋肉内注射、静脈内急速注入、または静脈内注入により投与する。通常の静脈内急速注入は、生理食塩液に1~2g(20~40mg/kg)を溶かしたものを30~120分かけて注入する。その後、0.5g/hrの速度で持続静脈内投与を行う。筋力低下や線維束性収縮が消失したときが中止のタイミングである。PAMはアトロピンと相乗作用をもっており、ムスカリン様の症状が10~40分以内に消散し始める。薬物動態学的評価により、有機リン系殺虫剤中毒の治療に有効となるのに必要なのは4mg/Lを超える血清中濃度であることが示唆されている。有機リン系殺虫剤中毒による中枢神経系への作用の一部は、PAMによって治療される。PAMはイオン化していて血液脳関門を通りにくいが、中枢神経系に対して明確な作用があることが認められている。中枢神経毒性の徴候のある患者に対しては、この薬剤を用いて治療すべきである。多くの動物試験で、アトロピンとPAMにジアゼパムを加えると、生存率が改善することが示され、中枢神経系の転帰を改善すると思われる。

4. 患者の一般的な経過、予後

救命救急センターには、重症な患者が集積すると思

われるが、呼吸管理を中心とした集中治療を行えば、生命予後は比較的良好である。まず、来院直後から気道内分泌物の過剰な産生が起り、血液ガスの悪化が見られる。この低酸素血症を乗り切るために、気管挿管、人工呼吸を必要とし、さらにはアトロピンの投与を必要とする。

この時期を乗り越えると、感染症との戦いである。自発呼吸が弱く、咳嗽反射も低下しているために、喀痰の排出が困難であり、肺炎を起こす可能性は極めて高い。予防するために最初から強力な抗生物質を投与すると、日和見感染を生じる。したがって、予防的投与は第一世代のセフェム系などの弱い抗生物質から開始する。二週間以上の呼吸管理が必要となり、気管切開を行う症例も少なくない。

経験的には、有機リン中毒は心肺停止で搬送されてくるきわめて大量の服薬を行った症例以外は、何とか救命できると考えている。我々の施設でこの中毒で亡くなるのはきわめて希であるがその原因は重症肺炎である。

D. クロルピリホスと曝露者の生体影響

クロルピリホスは幅広い殺虫効果を示す有機リン系農薬であるが、わが国では本来の農薬としての使用は少なく、ほとんどがシロアリ防除剤として、ここ20年近く使用されてきた。クロルピリホスの急性毒性はLD50(半数致死量)でみると、一般的な有機リン系殺虫剤のフェントロチオン(商品名スミチオン等)の800 mg/kg(ラット♀)に比べて135 mg/kg(ラット♀)と強く、劇物に指定されている農薬である。

クロルピリホスの最も鋭敏な生体影響は、他の有機リン系殺虫剤と同様AChEの活性を阻害することによ

る神経系への影響である。このAChEの活性阻害は曝露の経路・期間の如何にかかわらず、人間を含めたすべての動物に共通とされる(2.有機リンの人体への作用メカニズム参照)。

最近、米国環境保護庁(US-EPA)はこのクロルピリホスについて、人の健康に対するリスクの再評価を行い、以前よりもリスクを高く見積もった結果を報告した(2000年6月)。これによれば、幼若ラットは成熟ラットより神経発達毒性学的にクロルピリホスに対して感受性が高いこと、クロルピリホスは低用量でも新生児に影響を及ぼす可能性があること、脳発達への影響にAChEの活性阻害は必須でないかもしれないことが示されている⁶⁾。

このような中、2000年に厚生労働省はクロルピリホスの室内空気汚染に係る指針値として、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を策定した。ただし、小児の場合は $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が適用される。その毒性指標は母ラット曝露における新生児の神経発達への影響および新生児脳への形態学的影響である⁷⁾。さらに、2003年には建築基準法が改正され、クロルピリホスの住宅への使用が禁止された。

シロアリ防除作業におけるクロルピリホス曝露の事例^{2,9)}

従来、シロアリ防除剤として主に有機塩素系殺虫剤のクロルデンが使われていたが、1986年に使用が禁止され、以後クロルピリホスが多く使われるようになった。このため、家屋内の狭い場所での薬剤噴霧作業が多いシロアリ防除作業者に、クロルピリホス曝露による有機リン中毒等の健康障害が危惧されたことから、著者らは作業者の血漿ChE等を継続的に調査した。

その結果、図4に示すように各作業者の血漿ChEの

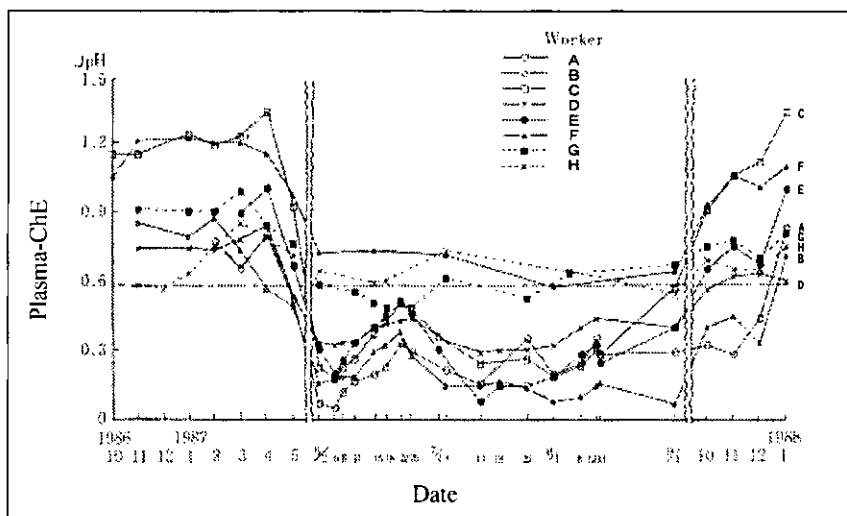


図4 シロアリ防除作業における血漿コリンエステラーゼ活性の変動

推移は、1986年10月より1987年4月までは各作業者ともおおむね正常値の範囲内であったが、シーズン当初の5月より一斉に活性値の低下をきたし、6月になるとさらに低下して、8人中6人は正常値の下限(0.6ΔpH)以下となった。その後休業や作業量の軽減等の措置によって一時的に回復傾向を示したが、6月下旬より再び低下して低値のままに7、8月を経過した。回復の兆しが見られだしたのはシーズン末期の9月になってからであり、その後非繁忙期の到来とともに回復に向かい、1988年1月になってようやく正常値の範囲に戻った。観察期間中の各作業者の血漿ChEの推移と防除作業従事時間数(クロルピリホス曝露の程度を表す)との間に密接な関係のあることが示唆されたので、図5に作業者Cの結果を例示した。両者の間には負の相関が認められ($r = -0.66$, $p < 0.01$)、同様の関係はいずれの作業者においても認められた。すなわち、クロルピリホス使用シロアリ防除作業における血漿ChEの低下はクロルピリホス曝露によることを示した。

しかし、血漿ChEが著しく低下したにもかかわらず、作業者の健康状態には顕著な変化が認められなかった。Nolanら⁶のボランティアへのクロルピリホス投与試験においても、血漿ChEが投与前の15%にまで低下したにもかかわらず、中毒の徴候や症状は何も認められなかったと報告している。一方、上田ら⁹は多数のパラチオン急性中毒例の観察より有機リン中毒の病症分類を行っているが、血清ChEが前値の10%以下は重症であり、意識混濁等重篤な症状をきたすとしている。この分類に基づくと、著者らのケースのうち3名は重症となり生命の危険がある状態と判断される。しかし、実際には顕著な変化はなく、シロアリ防除作業のようなクロルピリホスの慢性的な反復曝露の状態では血漿ChEは必ずしも中毒症状を反映していないように思われる。そこで、血漿ChEの意義づけであるが、著者らの結果からは極めて鋭敏なクロルピリホス曝露の指標

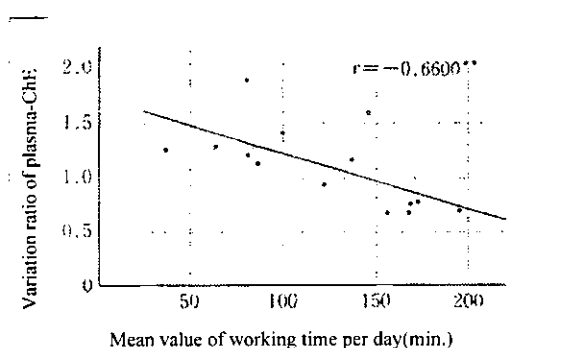


図5 1日平均防除作業従事時間数と血漿コリンエステラーゼ活性変動比との関係 (作業者Cの例)

であり、中毒の予防的指標として大きな意味があると考えられる。

一方、観察期間中の赤血球ChEについては、血漿ChEの低下が著しい作業者では赤血球ChEも低い傾向がうかがわれ、平均すると防除シーズン中は非繁忙期よりも30%程度低下していたが、ほぼ正常範囲であった。このことから、クロルピリホスの曝露指標として、赤血球ChEについては慎重な評価が必要と思われる。

E. シロアリ防除家屋におけるクロルピリホス曝露の調査例

我が国では最近、化学物質による室内空気汚染問題(シックハウス症候群等)が顕在化している。このため、建材等に含まれていることが多いホルムアルデヒドやVOCs(揮発性有機化合物)については、室内空気汚染の調査が行われてきている。しかし、農薬等(例えばシロアリ防除剤)については、調査例が非常に少ない。

シロアリ防除剤としては、クロルピリホス(有機リン系殺虫剤)がよく使用されているが、防除後、頭痛や目の痛みなどを訴える居住者が絶えないことから、問題となっている。さらに、最近、US-EPAはリスクの再評価を行い、以前よりもリスクを高く見積った結果を報告している⁶。このような中、2000年に厚生労働省はクロルピリホスの室内濃度の指針値を $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と定めた。ただし、新生児の脳に形態学的変化を起こす可能性があることから、小児等に対しては $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が適用される⁷。

このようなことから、クロルピリホスを対象に調査研究を行うこととした⁴。実施するに当たり、今回、気中濃度の測定(環境モニタリング)に加えて、尿中代謝物の3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール(TCP)を曝露指標⁸とする生物学的モニタリングの手法を取り入れた。すなわち、生物学的モニタリングによるアプローチは、居住者が実際にどの程度化学物質に曝露され、化学物質を吸収しているか直接確認可能と考えられるからである。そして、実際の家屋におけるクロルピリホス室内空気汚染の実態を明らかにするとともに居住者の曝露について検討を加えた。

調査はシロアリ防除家屋43軒(防除後3~22か月経過、ただし、クロルピリホス使用の有無は不明)および対照家屋3軒(非防除家屋でクロルピリホス非使用)を対象とし、2000年の10月に行った。室内空気のサンプリングは、我々が開発したパッシブサンプラーを居間の中央、床上1.5~2m付近にほぼ1か月間吊るすという方法によった。また、各家屋の居住者(各1名)には、尿をサンプラーを外す日の朝採ってもらった。

表1 調査家屋の概要と室内空气中クロルピリホス濃度測定値

House No.	Construction method	Time since construction month	Time since application month	Mean ventilation rate hour/day	Chlorpyrifos concentration ng/m ³
control-1	conventional	18	no	10.0	ND
control-2	conventional	12	no	10.0	ND
control-3	conventional	13	no	13.0	ND
1	conventional	244	3	0.5	350
2	conventional	88	4	4.5	58
3	conventional	244	5	11.0	21
4	conventional	244	5	11.0	39
5	conventional	380	6	11.8	28
6	conventional	180	6	4.5	33
7	conventional	52	9	6.5	32
8	conventional	344	9	6.0	130
9	conventional	244	10	15.0	1
10	prefab	10	10	5.0	5
11	conventional	220	10	7.0	17
12	conventional	11	11	4.0	ND
13	conventional	280	11	6.0	1
14	conventional	11	11	6.0	2
15	conventional	11	11	8.5	3
16	conventional	11	11	15.0	4
17	conventional	11	11	5.7	9
18	conventional	154	14	23.0	43
19	conventional	185	15	24.0	10
20	prefab	16	16	23.0	ND
21	conventional	244	16	2.8	1
22	prefab	16	16	3.0	1
23	conventional	64	16	1.5	1
24	conventional	16	16	9.5	2
25	conventional	244	16	8.0	2
26	conventional	214	16	9.0	8
27	conventional	208	16	3.5	9
28	conventional	724	16	24.0	10
29	conventional	16	16	20.0	11
30	prefab	16	16	10.5	21
31	conventional	244	16	8.5	64
32	conventional	400	16	6.5	151
33	conventional	292	17	23.5	6
34	conventional	17	17	13.5	9
35	conventional	364	17	4.0	16
36	prefab	18	18	6.5	13
37	conventional	138	19	24.0	16
38	conventional	280	20	16.0	1
39	conventional	280	20	4.5	13
40	prefab	21	21	4.5	48
41	conventional	220	22	5.0	1
42	conventional	76	22	4.0	2
43	conventional	22	22	6.0	25

ND<1ng/m³, conventional: house of the conventional method in Japan; prefab: prefabricated house.

その結果、表1に示されるように、対照家屋では室内空气中からクロルピリホスは検出されなかった(ND<1ng/m³)が、シロアリ防除家屋では43家屋中41家屋から、1~350ng/m³の範囲で検出され(検出率95%、幾何平均値10ng/m³)、シロアリ防除にはクロルピリホスが頻用されていることがわかった。今回は

幸いにも指針値1,000ng/m³を上回る家屋はなかったものの、小児等に対する指針値100ng/m³を上回る家屋が3軒認められた。また、防除後の経過月数別には、6か月以内の家屋では幾何平均値50ng/m³であり、7~12か月の6ng/m³、13~18か月の8ng/m³、19か月以上の6ng/m³に比べて高値を示した。このようにクロル

ピリホス室内濃度は、総じて防除後6か月程度までの家屋で高い傾向にあった。しかし、1年経過後の家屋でも高値を示すことがあり、これには薬剤使用量等が関係していると考えられる。ちなみに、シロアリ防除後の経過月数(x)と室内空气中クロルピリホス濃度(y)との関係を見てみると、 $y = 43.016 e^{-0.108x}$ (n=41) という指数関数式が得られ、防除後徐々にではあるが、室内濃度は低下している傾向はうかがえた。半減期は6か月程度と試算された(図6)。室内空气中クロルピリホス濃度の他の調査例として、花井ら¹⁰⁾はシロアリ防除初期の家屋の居間で100~120ng/m³、桂ら¹¹⁾は防除後2か月の家屋の居間で258ng/m³を観測している。

これらのことから、シロアリ防除初期の家屋ではクロルピリホスによる室内空気汚染に注意する必要があることが示唆される。

クロルピリホスの尿中代謝物のTCPは、表2に示されるように、対照家屋およびクロルピリホス非検出のシロアリ防除家屋の居住者からは検出されなかった(ND<1ng/ml:尿中濃度として)が、クロルピリホスが検出されたシロアリ防除家屋(41軒)の居住者(41名)からは、0.1~7.8ng/mg・creatinineの範囲で検出された(検出率95%、幾何平均値1.4ng/mg・creatinine)。そして、尿中TCPが最高濃度7.8ng/mg・creatinineを示した居住者の家屋のクロルピリホス濃度は350ng/m³と最高であり、同様に151、130ng/m³と高濃度を示した家屋の居住者もそれぞれ尿中TCPが5.3、6.0ng/mg・creatinineと高値を示していた。そこで、室内空气中クロルピリホス濃度と尿中TCP濃度との関係を見てみると、低濃度域でのサンプルが多いという点は考慮する必要はあるが、図7に示されるように、両者の間に $r = 0.5468$ (n=41、 $p < 0.01$)という正の相関が認められた。尿中TCP濃度に関して、Hillら¹²⁾は米国の成人900人を対象に測定した結果、平均3.1ng/mg・creatinine(検出率82%)であったが、クロルピリホスを使用している住宅の居住者は高値を示した

と報告している。さらに、Bucklyら¹³⁾は尿中TCPと室内空气中クロルピリホス濃度の間に相関があったと報告している。

これらのことから、生物学的モニタリングによるア

表2 調査家屋居住者の尿中TCP濃度測定値

House No.	Sex	Age year	Time of spent at home hour/day	TCP ng・creatinine
control-1	female	29	19	ND
control-2	female	66	15	ND
control-3	male	31	14	ND
1	male	40	14	7.8
2	female	33	16	1.0
3	female	49	16	4.2
4	male	26	14	3.4
5	female	30	11	1.6
6	female	53	14	2.7
7	female	24	14	4.5
8	male	28	7	6.0
9	female	39	20	0.9
10	male	30	14	1.2
11	female	47	15	0.5
12	female	31	22	ND
13	female	45	24	0.9
14	male	35	10	3.3
15	female	47	14	0.8
16	female	51	10	0.6
17	female	34	10	0.6
18	male	21	18	2.3
19	female	58	24	3.7
20	female	26	22	ND
21	female	50	20	2.1
22	female	31	13	0.3
23	female	44	18	1.0
24	female	39	18	0.9
25	female	49	14	1.1
26	male	22	12	2.3
27	female	40	24	2.4
28	female	46	13	1.3
29	male	39	11	0.5
30	male	33	14	1.5
31	male	26	12	2.9
32	male	49	12	5.3
33	female	47	14	3.2
34	female	29	22	3.0
35	male	48	10	0.4
36	female	28	19	1.4
37	male	48	13	0.8
38	male	38	10	0.1
39	male	61	12	1.2
40	female	39	15	4.0
41	female	47	13	0.3
42	male	32	12	3.9
43	female	38	12	0.5

ND<0.1ng/ml (urinary TCP concentration without the correction with urinary creatinine).

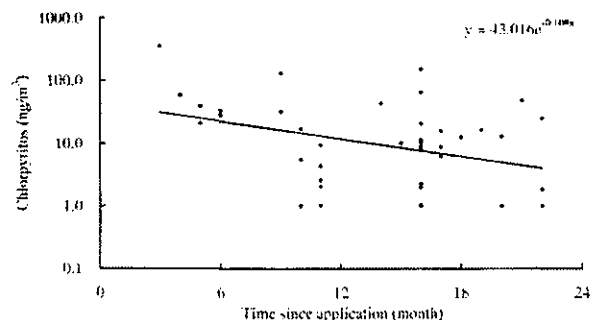


図6 シロアリ防除後の経過月数と室内空气中クロルピリホス濃度の関係

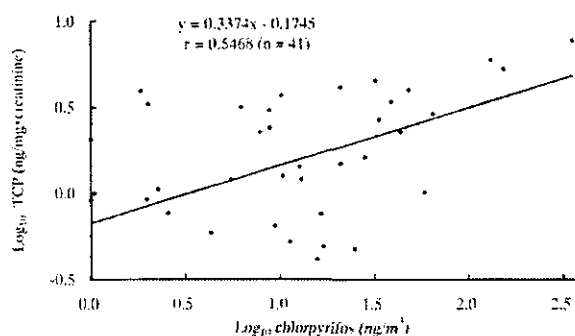


図7 室内空气中クロルピリホス濃度と尿中TCP濃度の関係

ブローチ(尿中TCPの測定)は、居住者が実際にどの程度クロルピリホスに曝露され、クロルピリホスを吸収しているか直接確認することができ、有用と思われる。

以上の結果、シロアリ防除に使用されたクロルピリホスによって室内空気が多かれ少なかれ汚染されており、居住者がそのクロルピリホスに曝露されていることは明らかである。

F. その他総括的事項

1. 有機リン慢性中毒関連事項

以上の報告のごとく、わが国において、かなり多くの一般住民がクロルピリホスのような有機リン化合物に慢性的に曝露されていることは明らかであるが、低濃度で長期にわたる曝露で居住者にいかなる健康影響が生ずるか、あるいはそのような慢性中毒が存在するのかについては不明な点が多い。兼田らは、一般住民ではなくて、シロアリ防除作業員で、有機リンに慢性的に曝露されており、急性中毒とはほぼ同様な症状が慢性的に接続しているケースを、慢性中毒として報告している¹⁴⁾。シロアリ防除作業員の場合は、我々の調査で、一般住民よりはるかに高濃度の曝露が反復していることが判明しており¹³⁾、慢性的な健康影響はあり得ると思われる。一般の居住者、すなわちシックハウスの場合は、すでに述べたように様々な汚染状況であり、特に築後の経過時間が大きなファクターとなる。築後数年の低濃度・長期曝露の場合の健康影響の評価はかなり難しく、慢性中毒の有無の判断もまた然りである。

これまでクロルピリホスを含め有機リン化合物は、AChE活性阻害作用によるコリン作動性反応(急性中毒)以外にもさまざまな障害を引き起こすことが報告されている。ここでは急性中毒以外に有機リン化合物との関連が報告されている障害を、動物実験での知見も交え、遅発性神経毒性、神経行動的後遺症、胎児・子どもの神経発達障害の3つに分けて概説する。

なお、クロルピリホスのような有機リン系の殺虫剤の健康影響(害)を考える場合に、AChE阻害剤としての影響と共に、それぞれの薬品の固有の構造(脱離基等)や特質からくる影響、使用に際して溶剤として使う有機溶剤の影響等を考える必要がある。

(1) 遅発性神経毒性

有機リン化合物の急性曝露後数週間後に、末梢性ニューロパチーが生じることがあり、有機リン化合物により誘発された遅発性多発性ニューロパチー(Organophosphate-induced delayed polyneuropathy、

OPIDP)と呼ばれる¹⁵⁾。OPIDPでは運動神経と感覚神経のいずれも障害され(sensorimotor neuropathy)、病理所見としては遠位優位の大口径神経線維の軸索変性を認める¹⁶⁾。主な症状としては、筋れん縮、下肢の疼痛、腱反射減弱、遠位優位のしびれ感、知覚異常、運動失調、筋力低下などである。重症例では脳神経障害を伴い呼吸筋麻痺で死亡することもある。

OPIDPの病態生理としては、神経障害標的エステラーゼ(Neuropathy target esterase, NTE)と呼ばれる酵素阻害説、細胞骨格タンパク質のリン酸化増大説などが提案されており、急性中毒を引き起こす有機リン化合物のAChE活性阻害作用は関与しないとされている¹⁷⁾。

クロルピリホスについては、致死量に近いほどの大量曝露により遅発性神経障害が生じ得るが、低用量曝露では臨床的あるいは潜在性の末梢神経障害を引き起こすことを示す証拠は今のところないと考えられている¹⁷⁾。

(2) 神経行動的後遺症

有機リン化合物の被曝による急性中毒から回復した後、慢性的に神経行動的後遺症が認められることがいくつかの疫学研究によって報告されている。

Steenlandらは有機リン化合物急性中毒の治療の既往を有する128例を対象に、神経行動学的検査、神経伝導速度検査、振動覚・触覚検査、姿勢検査、神経学的検査を施行した¹⁸⁾。神経行動学的検査はムード・スケール(対象者が緊張、抑うつ、不安などの症状を自己申告する)、手指のタッピング(運動速度テスト)、視覚的注意の維持(繰り返し表示されるアルファベットのキーを押す)、記号・数字合わせ(できるだけ早く、記号と対になった数字をあてはめる)など10項目のテストからなる。調査対象である128例は医療記録をもとに選ばれ、このうち83例は有機リン化合物急性中毒の症状が明らかに認められ、急性期の赤血球あるいは血清ChE値が20%以上低下していることで診断が確定した症例(definite)であり、入院治療を受けた症例は36例であった。対象群はコントロール群と比較し、神経行動学的検査10項目のうち視覚的注意の維持とムード・スケールの2項目で有意に成績が不良であった。さらに対象を診断確定例と入院症例に限ると、手指・足指の振動覚・触覚の感度が有意に低下していた。また入院症例36例に限ると、手指・足指の振動覚・触覚の感度低下、注意の維持の不良に加え、記号・数字合わせが有意に不良であった。これらの結果は、急性有機リン化合物中毒の既往のある症例に末梢神経障害

(振動覚感度低下)とともに中枢神経系の機能障害(神経行動学的機能障害)を認める証拠であると報告者は結論している。

この報告と同様に、急性有機リン化合物中毒の既往のある症例では、軽度もしくはわずかではあるが神経心理学的な機能低下を認めるという報告が他にもあり注目される^{11, 19, 20}。しかし一方、クロルピリホスは実験動物の認知・運動機能に影響を与えないとの報告もある²¹。また神経心理学的検査は中枢神経系への影響を間接的に明らかにするには有用であるが、不安、抑うつなどの精神症状によっても大きく影響を受けることもあるため、検査結果の解釈には注意を要する。したがって他の客観的な神経学的検査結果と併せて総合的に評価することの重要性が強調されている²²。

(3)胎児・子どもの神経発達障害

クロルピリホスは発達途上の脳内の細胞の増殖・分化、軸索形成、シナプス形成、シナプス機能などを阻害することが報告されている²³。クロルピリホスは容易に胎盤を通過し胎児の脳内に達し、母胎の脳内よりも高濃度の蓄積が認められる²⁴。出産前の動物にクロルピリホスを投与し、その後の行動上の変化を検討した報告によると、脳内コリン作動性機能による認知機能の障害が認められた。また、吸着性の表面(床、カーペット、おもちゃ)との接触が多い子どもは許容量以上のクロルピリホス・レベルにあることが報告された²⁵。これらのことから米国環境保護庁(US-EPA)は2000年、クロルピリホスをシロアリ駆除に使用することを事実上中止し、農産物の殺虫剤としての使用も厳しく制限した。なお、前述のごとく脳発達への影響にAChEの活性阻害は必須でないかもしれないことも示されている。

2. 有機リン系化合物の曝露と影響のモニタリング

クロルピリホスの様な有機リン系化合物に室内空気が汚染されており、居住者が慢性的に曝露され、健康影響が危惧される場合、リスクマネジメントが必要となる。この時、リスクアセスメントは不可欠であり、①有毒性の評価、②量-反応(影響)評価、③曝露評価、④リスクの判定、という4つの手順があるが、ここで曝露とその影響に関連したモニタリングが必要となる。モニタリングとは、いろいろな現象について測定を行って、そのデータから環境や健康状態の評価をすることである。

私たちは環境中に存在する化学物質に絶えず曝露されており、このような化学物質は食品・水などを介し

て経口的に、また大気や室内空気を通して経気道的に、さらには、経皮的に体内に入ってくることになる。これらの曝露経路の中で、「室内空気汚染と健康」を考えるには経気道的曝露が重要である。その曝露量を評価するために、一般的には、空気中の化学物質濃度を測定し、その測定値から曝露量を推定する環境モニタリングが実施される。より正確に曝露量を推定するには、ヒトの生体試料を測定し(生物学的モニタリング)、両方の測定値から推定する方が望ましいとされる(たとえば、母乳中の残留性有機汚染物質測定等)。(図8)

ここでいう生物学的モニタリングとは、ヒトが環境中の有害化学物質に曝露され、それが体内に取り込まれ、初期影響後、障害を生ずるに至る過程において、生体試料(尿、血液etc)中のその化学物質質量や代謝物の測定値から、取り込んだ物質の量を推定して曝露の程度を評価したり、あるいは初期の影響を推定して健康障害の危険度を評価したりすることであって、予防医学的アプローチとして重要な意義を有する。たとえばクロルピリホスの場合、尿中代謝物の3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール(TCP)や血漿ChEの測定は曝露の評価に役立つし、赤血球AChEの測定は健康障害危険度の評価に役立つ。

3. 農業中毒対策全般について

農業中毒対策の原則的考え方を図9に示す。中毒の発生そのものを予防するには、日頃からの教育・啓発活動や心身の健康づくりが基盤となる。さらにより安全な農業の開発や、使用の禁止や適正使用、労働環境の整備・改善、室内空気汚染指針値の設定、環境モニタリングや生物学的モニタリングが直接的な中毒発生予防対策となる。

急性中毒発生後に対しては迅速な救命救急対策とその後のフォローが必要である。慢性中毒等に対しては異常発見方策の検討が必要である。継続的な生物学的モニタリングによる早期の影響の把握は有効と考えられる。

以上のような諸対策を実現するためには法的整備が必要であり、農業取締法や労働安全衛生法、建築基準

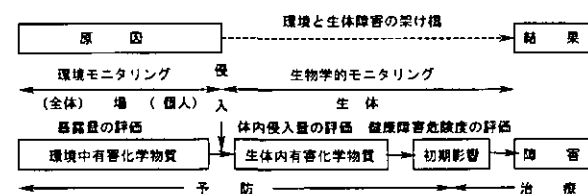


図8 環境モニタリングと生物学的モニタリング (緒方より、一部改変)



(實成・浅川, 2003)

図9 農薬中毒対策の5段階

法等の関係する多くの法律がある。これらを組み合わせ、生活者のレベルでの農薬中毒に対する社会的制度を構築していく必要がある。地域のレベルでは、地域保健、地域医療、産業保健、農村保健、各種研究機関、業者、地域住民等の関係者が協力し、情報を交換し(リスクコミュニケーション)、ネットワークを組んでこれらを具体的に推進することである。

地球上に既に数十万の化学物質が存在するといわれ、さらに日々人工的に多くの化学物質が産生されている現代において、最も重要なことは予防原則の考え方である。低濃度で長期慢性的な曝露下で、ヒトに明確な障害が証明されていない場合においても、他の適切な根拠において健康障害が危惧される場合には、先見的、予防的に手段を講ずることがよい選択と思われる。予防が成功した場合、結果的には明確な健康障害が表われず、これを防止したという目に見える形での証拠が得られないことになるが、このアイロニーを埋めるのは、社会における十分なるリスクコミュニケーションと合意であろう。

G. 文献

- 1) Jitsunari F, Asakawa F, Nakajima T, Shimada J : Determination of 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol levels in the urine of termite control workers using chlorpyrifos. *Acta Med. Okayama* 43 : 299-306, 1989.
- 2) 浅川富美雪, 實成文彦, 須那 滋, 白石博昭, 真鍋芳樹, 後藤 敦, 中嶋泰知, 島田潤子 : シロアリ防除作業におけるクロルピリホス暴露の実態. *日衛誌* 44 : 921-928, 1989.
- 3) 實成文彦, 浅川富美雪, 白石博昭, 須那 滋, 真鍋芳樹, 後藤 敦, 中嶋泰知, 島田潤子 : シロアリ防除作業者のクロルピリホス暴露と血中コリンエステラーゼ活性値の変動について. *日衛誌* 44 : 1049-1058, 1990.
- 4) Dai H, Asakawa F, Suna S, Hirao T, Karita T, Fukunaga I, Jitsunari F : Investigation of Indoor Air Pollution by Chlorpyrifos : Determination of Chlorpyrifos in Indoor Air and 3, 5, 6-Trichloro-2-pyridinol in Residents' Urine as an Exposure Index. *Environ Health Prevent Med*, 2003 (in press) .
- 5) 内藤裕史 : 有機リン系殺虫剤. *中毒百科*, PP230-248, 南江堂, 東京, 2002.
- 6) USA Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division (7509C) : *Human Health Risk Assessment : Chlorpyrifos*, 2000.
- 7) 厚生省生活衛生局企画課生活安全対策室 : シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会中間報告書—第4回～第5回のまとめについて—, 2000.
- 8) Nolan RJ, Rick DL, Freshour NL, Saunders JH : Chlorpyrifos : Pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73 : 8-15, 1984.
- 9) 上田喜一, 平木 潔 編 : 農薬中毒—基礎と臨床— : 南江堂, 東京, 1978.
- 10) 花井義道, 陳 永紅, 中西準子 : 建材による室内空気汚染. *横浜国大環境研紀要* 22 : 1-10, 1996.
- 11) 桂英二, 小川 広, 小島弘幸, 福島 明 : シロアリ駆除剤クロルピリホス及びS-421による室内空気汚染. *衛生化学* 42 : 354-359, 1996.
- 12) Hill RH, Head SL, Baker S, Gregg M, Shealy DB, Bailey SL, Williams CC, Sampson EJ, Needham LL : Pesticide residues in urine of adults living in the united states : Reference range concentrations. *Environ. Res.* 71 : 99-108, 1995.
- 13) Buckley TJ, Liddle j, Ashley DL, Paschal DC, Burse VW, Needham LL, Akland G : Environmental and biomarker measurements in nine homes in the lower Rio Grande Valley : Multimedia results for pesticides, Metals, PAHs and VOCs. *Environ. Int.* 23 : 705-732, 1997.
- 14) 兼田康宏ら : 長期間のシロアリ防除による慢性有機リン中毒の1症例. *九州神経精神医学* 42 : 129-136, 1996.
- 15) 紺野信弘 : 有機リン系およびジチオカーバメイト系化学物質の神経毒性. *日衛誌* 57 : 645-654, 2003.
- 16) Kaplan J et al : Sensory neuropathy associated with Dursban (chlorpyrifos) exposure. *Neurology* 43 : 2193-2196, 1993.
- 17) Albers J et al : Analysis of chlorpyrifos exposure and human health : expert panel report. *Journal of Toxicology and environmental health : Part B* : 301-324, 1999.
- 18) Steenland K et al : Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 84 : 731-736, 1994
- 19) Savage E et al : Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Archives of Environmental Health* 43 : 38-45, 1988.

- 20) Rosenstock L et al : Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 338 : 223-227, 1991.
- 21) Maurissen J et al : Chlorpyrifos : lack of cognitive effects in adult Long-Ebans rats. *Neurotoxicol Teratol* 22 : 237-246, 2000.
- 22) Bolla K : Neuropsychological evaluation for detecting alterations in the central nervous system after chemical exposure. *Regulatory Toxicology and pharmacology* 24 : S48-S51, 1996.
- 23) Barone S et al : Vulnerable process of nervous system development : a review of markers and methods. *Neurotoxicology* 21 : 15-36, 2000.
- 24) Lassiter T et al : Gestational exposure to chlorpyrifos : apparent protection of the fetus. *Toxicol Appl Pharmacol* 152 : 56-65, 1998.
- 25) Lemus R and Abdelghani A : Chlorpyrifos : an unwelcome pesticide in our homes. *Review on environmental health* 15 : 421-433, 2000.

室内空気環境における健康影響因子に関する研究

吉田謙一

東京大学大学院 法医学

研究要旨

培養心筋細胞の研究から、低濃度一酸化炭素は虚血細胞死を抑制する。

A. 研究目的

一酸化炭素(CO)は、中毒死の最多の原因であり、虚血性心疾患の増悪因子と考えられているCOの毒性は、COHb形成による低酸素によるものと考えられてきた。細胞死には、アポトーシスとネクローシスがあり、虚血再灌流による遅発性神経細胞死は、アポトーシスであるが、COによる遅発性神経細胞死の機序は不明であった。私たちは遷延性CO中毒死症例の脳組織の観察より、COによる脳病変が低酸素のみでは説明できないことを示した。また、ラットのCO吸入実験において、低体温が活性酸素種(ROS)の生成を抑制し、細胞死抑制効果があることを示した。

B. 研究方法

心臓のモデルとして、cell lineとして確立しているラット胎児心筋由来のH9c2細胞を培養し研究を行った。虚血条件下で、COは密閉した容器中で1%(10000ppm)の雰囲気の中で細胞を培養した。細胞死の評価をdye-exclusion法で行い、その細胞死の機構の解明のためCa²⁺の動態について調べた。

C. 研究結果

虚血細胞死では、核の変化やcaspase活性の上昇がみられず、細胞骨格蛋白fodrinが分解された。COは虚血細胞死を抑制した。また、COは細胞内Ca²⁺濃度上昇を抑制した。一方、COは活性酸素種(ROS)の量には影響を与えなかった。

D. 考察

H9c2細胞の虚血細胞死は、アポトーシスではなく、ネクローシスであり、低濃度COは(COHb換算濃度で約8%)それを抑制した。COによる虚血細胞死抑制の機構については、COは細胞膜のL-type channelを介するCa²⁺の流入を抑制し、細胞内Ca²⁺濃度上昇を抑制することが、虚血細胞死の抑制に関連していることが明らかとなった。

一般に、虚血(再灌流)では、ROSが生成し、細胞死に関与するが、COはこのROSの生成・分解には関与

していなかった。

E. 結論

COの虚血細胞死抑制効果は、虚血時のL-type channelを介するCa²⁺流入を抑制することに基づく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1. 上村公一、吉田謙一、Carbon monoxide(CO) protects cardiogenic cells against ischemic death. 第76回日本生化学会大会、横浜、2003.10.16.

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

特になし。

平成15年度

厚生労働科学特別研究事業
室内空気環境における健康影響因子に関する研究
研究報告書

平成16年3月

発行人：宮本昭正
