

3. Haley,R.W.&Kurt,T.L. Self reported exposure to neurotoxic chemical combinations in the Gulf War. A cross-sectional epidemiologic study. *JAMA* 277:231-237,1997
4. Enserink,M. Gulf War illness:the battle continues. *Science* 291:812-817,2001
5. Hitt,E. New investigations into Gulf War syndrome.*Nat. Med* 8:198,2002
6. Haley,R.W.et al. Evaluation of neurologic function in Gulf War veterans. A blinded case-control study. *JAMA* 277:223-230,1997
7. Lotti.M. Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function. *Muscle Nerve* 25:492-504,2002
8. Ray,D.E.&Richards,P.G. The potential for toxic effects of chronic,low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol,Lett*, 120:343-351,2001
9. Jamal,G.A. Gulf War syndrome – a model for the complexity of biological and environmental interaction with human health. *Adverse Drug React Toxicol.Rev* 17:1-17,1998
10. Glynn,P. Neuropathy target esterase.*Biochem.J.* 344:625-631,1999
11. Johnson,M.K. The primary biochemical lesion leading to the delayed neurotoxic effects of some organophosphorus esters.*J. Neurochem* 23:785-789.1974
12. Glynn,P. Neural development and neurodegeneration:two faces of neuropathy target esterase.*Prog.Neurobiol.* 61:61-74,2000
13. Johnson,M.K.&Glynn,P. Neuropathy target esterase. In *Handbook of Pesticide Toxicology*,Vol.2(ed.Krieger,R.I.)953-965(Academic Press, San Diego,2001)
14. Lush,M,J, Li.Y.Read,D.J.Wills,A.C. &Glynn,P. Neuropathy target esterase and a homologous *Drosophila* neurodegeneration-associated mutant protein contain a novel domain conserved from bacteria to man. *Biochem.J* 332:1-4,1998
15. Moser,M. et al. Cloning and expression of the murine sws/NTE gene.*Mech,Dev.* 90:279-282,2000
16. Kretzchmar,D.Hansan.G.Sharma,S.Helsenberg.M.&Benzer,S. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in *Drosophila*. *J. Neurosci* 17:7425-7432,1997
17. Veronesi,B.Ehrich,M.Blusztajn,J.K.Oortgiesen,M.&Durham,H. Cell culture models of interspecies selectivity to organophosphorous insecticides. *Neurotoxicology* 18 :283-297.1997
18. Husain,K.Vijayaraghavan,R.Pant,S.C.Raza,S.K.&Pandey,K.S. Delayed neurotoxic effect of sarin in mice after repeated inhalation exposure.*J. Appl.Toxicol* 13:143-

145.1993

19. Wu,S.Y.&Casida,J.E. Subacute neurotoxicity induced in mice by potent organophosphorous neuropathy target esterase inhibitors.J. Toxicol Appl.Pharmacol 139:195-202,1996
20. Meredith,C.&Johnson,M.K. Neuropathy target esterase: rates of turnover in vivo following covalent inhibition with phenyl di-n-pentylphosphinate. J.Neurochem 51:1097-1101,1998
21. Ehrich,M.&Jortner,B.S. Organophosphorous-induced delayed neuropathy. In Handbook of Pesticide Toxicology,Vol.2(ed.Krieger,R.I.)987-1012 Academic Press,San Diego,2001)
22. Ehrich,M.Jortner,B.S.&Padilla,S. Relationship of neuropathy target esterase inhibition to neuropathology and ataxia in hens given organophosphorus esters.Chem.Biol. Interact 87:431-437,1993
23. Atkins,J.&Glynn,P. Membrane association of and critical residues in the catalytic domain of human neuropathy target esterase.J.Biol.Chem. 275:24477-24483,2000
24. Mignery,G.A.Pikaard,C.S.&Park,W.D. Molecular characterization of the patatin multigene family of potato.Gene 62:27-44,1998
25. Wu,S.Y.&Casida,J.E. Ethyl octylphosphonofluoridate and analogs:optimized inhibitors of neuropathy target esterase.Chem Res. Toxicol 8:1070-1075,1995
26. Jamal.G.A. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. Adverse Drug React.Toxicol.Rev16:133-170,1997
27. Wilson,B.W.Henderson,J.D.Coatney,E.M.Nieberg,P.S.&Spencer,P.S. Actions of pyridostigmine and organophosphate agents on chick cells,mice,and chickens. Drug Chem. Toxicol 25:131-139,2002
28. Schettler,T. Toxic threats to neurologic development of children. Environ. Health Perspect.109 Suppl 6:813-816,2001
29. Hardell,L.Lindstorm,G.&Van Bavel,B.is DDT exposure during fetal period and breast-feeding associated with neurological impairment? Environ Res. 88:141-144,2002
30. Vilanova,E.Barril.J.&Carrera,V. Biochemical properties and possible toxicological significance of various forms of NTE. Chem.Biol. Interact 87:369-381,1993
31. Escudero,M.A.Cespedes,M.V.&Vilanova,E. Chromatographic discrimination of soluble neuropathy target esterase isoenzymes and related phenyl valerate esterase

- from chicken brain, spinal cord, and sciatic nerve. *J. Neurochem* 68:2170-2176, 1997
32. Tormo, N. Gimeno, J.R. Sogorb, M.A. Diaz-Alejo, N. & Vilanova, E. Soluble and particulate organophosphorus neuropathy target esterase in brain and sciatic nerve of the hen, cat, rat, and chick. *J. Neurochem* 61:2164-2168, 1993
 33. Akbarsha, M.A. & Sivasamy, P. Male reproductive toxicity of phosphamidon: histopathological changes in epididymis. *Indian J. Exp. Biol* 36 :34-38, 1998
 34. Hamm, J.T. Wilson, B.W. & Hinton, D.E. Organophosphate-induced acetylcholinesterase inhibition and embryonic retinal cell necrosis in vivo in the teleost (*Oryzias latipes*). *Neurotoxicology* 19:853-869, 1998
 35. Forshaw, P.J. Atkins, J. Ray, D.E. & Glynn, P. The catalytic domain of human neuropathy target esterase mediates an organophosphate –sensitive ionic conductance across liposome membranes. *J. Neurochem* 79:400-406, 2001
 36. Van Tienhoven, M. Atkins, J. Li, Y. & Glynn, P. Human neuropathy target esterase catalyses hydrolysis of membrane lipids. *J. Biol. Chem* 277:20942-20948, 2002
 37. Yau, K.W. Cyclic nucleotide-gated channels: an expanding new family of ion channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:3481-3483, 1994
 38. Burgress, J.R. Stevens, L. Zhang, W. & Peck, L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Clin. Nutr* 71:3275-3305, 2000
 39. Ishimatsu, M. Kidani, Y. Tsuda, A. & Akasu, T. Effects of methylphenidate on the membrane potential and current in neurons of the rat locus coeruleus. *J. Neurophysiol* 87:1206-1212, 2002
 40. De Biecker, J.L. De Reuck, J.L. & Willems, J.L. Neurological aspects of organophosphate poisoning. *Clin. Neurol. Neurosurg* 94:93-103, 1992
 41. Randall, J.C. Yano, B.L. & Richardson, R.J. Potentiation of organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity (OPIDN) in the central and peripheral nervous system of the adult hen: distribution of axonal lesions. *J. Toxicol. Environ. Health* 51:571-590, 1997
 42. Moretto, A. & Lotti, M. The relationship between isofenphos cholinergic toxicity and the development of polyneuropathy in hens and humans. *Arch. Toxicol* 76:367-375, 2002
 43. Casareno, R.L. Waggoner, D. & Gitlin, J.D. The copper chaperone CCS directly interacts with copper/zinc superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 273:23625-

23628,1998

44. Ross,C.A.et al. Polyglutamine pathogenesis.Philos.Trans.R.Soc.Lond.B Biol. Sci. 354 :1005-1011,1999
45. Cavanagh,J.B. Peripheral neuropathy caused by chemical agents. CRC Crit.Rev.Toxicol. 2 :365-417.1973
46. Barlow,C.et al. Atm-deficient mice:a paradigm of ataxia telangectasia.Cell 86:159-171,1996
47. Deng,C.Wynshaw-Borls,A.Zhou,F.Kuo,A.&Leder,P. Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth.Cell 84:911-921,1996
48. Ried,T.Landes,G.Dackowski,W.Klinger,K.&Ward,D.C. Multicolor fluorescence in situ hybridization for the simultaneous detection of probe sets for chromosomes 13,18,21,X and Y in uncultured amniotic fluid cells.Hum.Mol.Genet.1 :307-313,1992
49. Johnson,M.K. Improved assay of neurotoxic esterase for screening organophosphates for delayed neurotoxicity potential.Arch.Toxicol. 37:113-115,1977
50. Eliman,G.L.Courtney,K.D. Andres Jr.V.&Featherstone,R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem.Pharmacol 7:88-95,1961

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」
分担研究報告書

室内空気と関連する有機リン化合物及び殺虫剤の慢性毒性
～とくに神経毒性などを中心とした文献的考察～

石川 哲、坂部 貢、宮田幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）

研究要旨

シックハウス症候群（SHS）及び化学物質過敏症（CS）の病態解明には、低用量環境化学物質の生体反応を如何にして最先端医学、工学、分析化学等の多領域研究者と共同歩調を取りながら研究していくかにある。診断には出来る限りの生理学的情報を取得し、その異常所見から原因を解明して行くことにある。現在までホルムアルデヒド、トルエンに関しては既に多くの研究がなされ明らかに患者も減少傾向がある。しかしクロルピリフォスを含む各種の有機リン殺虫剤、他の有機リン剤として特にプラスチックの可塑剤として使用される「リン酸トリエステル」などによる患者の対策は全く行なわれていない。石川らはギリシャで開かれた第25回国際瞳孔学会において視覚端末装置を職業的に使用している従業員（VDTオペレーター）にみられる、いわゆるVDT症候群（眼精疲労、頸肩腕症候群、精神心理学的異常）を有する症例が日本では最近再び増加傾向がある事を報告した。これに対し、各国から追加意見があった。特に北欧のグループから「従来安全であると考えられたコンピュータ機器、モニターその他現在オフィスで使われているプリンター、コピー機等の電子機器に加え、室内の建築材料として使用されている各種物質から、リン酸トリエステルを含む有機リン剤がかなり大量に放出されていることに注意を払うべきだ。そして眼の生理機能が変調することが起こり得る。」という意見が出された。

広い部屋で少数の機器が置いてある場合、一切問題はない。多数の機器がひしめき合っている置かれているオフィスは注意を要し、換気に特段の配慮が必要である。これらの研究は、北欧で盛んに行われ最近ドイツでも研究が行われているとのことであった。後述するTBP, TBEP, TEHP, TPP, TCP, TCEP, TDCPP 等がIT機器からも一部検出され、その対策の必要性がある。ドイツのFraunhofer-Instituteなどでも唱えられている。そこで今回、シックハウス症候群研究班諸氏の注意を喚起するために、日本で余り知られていない室内空気と有機リン化合物の海外での測定データを一部紹介しながら、今後の研究の必要性を

説くこととした。これら低用量化学物質の研究が最も進んでいる、EC国スウェーデンの実情を紹介する。

EUでは生体に影響があると考えられる約3万種類を対象に REACH: Registration Evaluation and Authorization of Chemicals 法は 2005-2012 年にかけて施行され、化学物質の規制強化（利用企業の報告対策の義務付け、安全データ報告の義務付け）が行われているとしている。これらの情報は我々も知っておかねばならない。

これを機会に有機リン剤と室内汚染問題について関心をさらに拡大して頂くことを期待する。加えて、最近の有機リン殺虫剤による慢性神経毒性について peer reviewed journal に報告されている文献を紹介した。

今回参考にした主要なる論文：

Marklund A, Andersson B. Haglund,P: Chemosphere 53:1137-1146,2003

Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments.

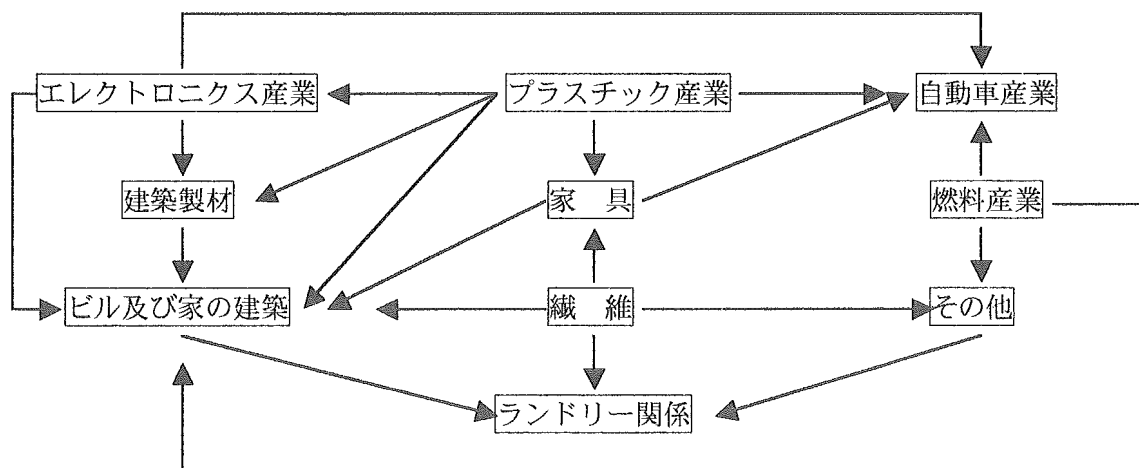
有機リン化合物のスクリーニングと種々なる室内環境での分布状況

ウメア大学化学部門、環境化学教室 スウェーデン

以下重要と思われる内容の一部を簡単に紹介する。:

一般のビルディングにおいてはプラスチック素材、木材、じゅうたん、壁の被服物や関連する繊維素材が、火災の場合、炎を出す根源として恐れられている。発火を出来るだけ防止するために難燃剤が開発され火事の際、火の回りを遅延させ、避難が出来るよう処置がとられている。1998 年から有機塩素剤または有機リン剤の西ヨーロッパ全体の消費量は 29,500t を超えると推定されている。難燃剤のうち有機リン酸エステルによるものが最も一般に用いられている。日本でも 17,000 トン以上生産されているという。リン酸エステル化合物等はビニール製品の添加物として使用され、原材料に混ぜて使われている。とくにプラスチック剤、繊維類及びビル建築材料に多く用いられている。難燃剤以外には可塑剤、安定剤、発泡防止剤、湿潤剤として用いられる。これら大量使用により最近では蒸発、滲み出る、侵蝕する等が問題になり環境汚染問題でも重要な点である。とくに長期に亘る、侵蝕問題が深刻であるとされている。これら物質は広範囲に現代社会では使用されている。以下その使用例を示す。

有機リン製材の使用範囲



この中でも有機リン剤はポリビニールクロライド、ポリウレタンフォークス、レジンその他に含まれている。汚物、排出物が多い病院のマットレスや壁、床や刑務所の寝床などは、TDCPP(Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate)が使われている。TPP(Triphenyl phosphate)は PVC(Polyvinylchlorid)が使われ可塑剤や電線水道管にも一部使われている。TEHP(Tris (2-ethyl)phosphate)、TBEP(Tris (2-vutoxy-ethyl) phosphate)は難燃剤として用いられ、また TBEP は床ワックス剤として用いられる。

人体・動物毒性：これら広範囲の有機リン剤の使用にも関わらず人間への影響及び作用、とくに生理学的影響についてほとんど世界に研究がない。しかし現在得られている知見を紹介すると、TDCPP は人間の皮膚から吸収されていることが知られている。小さな子供はおしゃぶり等で経口的摂取も考えられる。1991 年から 2000 年までの医学と関係する報告では、TBEP、TCPP(Tris (chloropropyl) phosphate)、TEHP は、皮膚に刺激を起こすことが知られている。また TCEP(Tris (2-chloro-ethyl) phosphate)はラット、マウスに発ガン性及び催奇性がある。TPP も同様に皮膚炎をおこし、重要なことは生体の重要な酵素カルボキシルエステラーゼの強力な抑制剤であり種々なる不定愁訴の原因となり得る。TPP、TCEP などは、溶血作用があり、更に TBEP、TDCPP は人間の脂肪組織に蓄積する。とくに TDCPP は人間の精液に含まれ、その障害を起こす可能性がある。以下紹介する事実は、これらの物質の室内生活環境での値を調べることにより今後の参考にしたいと考えた。その研究にはスウェーデン政府の EPA(Environmental Protection Agency)の協力で行なわれた。その中心は室内の埃が調べられ、掃除機のダストパックから集めたダストの分析を行った。Computer 画面と機器はバキュームで表面から吸い込んだゴミを測定した。

この単位は mg/m^3 である。

結 果：

前述の如く、12種類の有機リン化合物（可塑剤としてまたは難燃剤として現在使用されているもの）を対象としてハウスダストにおける残留量が測定された。12のうち7種類の有機リンはスウェーデンで使われている輸入品で、そのうちの6つはEU連合では最も生産量の高いものである。2-ブトキシエチルリン酸は多くのサンプルの中で豊富に検出された物質であり、そのレベルは $0.014\sim 5.3\text{g}/\text{kg}$ であった。続いてクロロエチル、クロロプロフィル、1,3-ジクロロプロピルリン酸が検出された。コンピュータ画面からはトリフェニールリン酸が主なもので $4.0\mu\text{g}/\text{m}^3$ 検出され、床ワックス剤、ポリビニールクロライド使用の床材、室内装飾品（じゅうたん、カーテン、クッション、椅子貼り用品）などでありプラスチック製材が多い。有機リン剤の分布は場所によってそれぞれ異なった。しかし一般的には室内装飾品が多く使われている所の付近が多かった。

室内で現在用いられている建築材料からは、ほとんどのものから有機リン群が検出される。例えばPVCでカバーされた床、床用ワックスなどからはTBEPが室内ゴミとして検出され恐らく天井材料からはTCEPが出てくると思われる。TDCPPは室内装飾品から検出される。公的なビルからは普通の家よりも10倍位高い濃度のTBEPが検出される。今回得られたTBEP、TCEP、TCPPの結果は過去に行われた同種の研究結果とよく一致している。今回のサンプルから得られた結果は、室内の汚染物質の放射をよく示していると考えられる。しかし換気、埃粒子の空中飛散は室内のクリーニングや換気ファンによっても大いに影響され他の部屋にも影響が与えられることが考えられる。集められた埃の中における高いレベルの有機リン群は必ずしも室内汚染とイコールではないという意見もある。なぜなら今回のような揮発性の低いものは、低蒸気圧に影響される可能性があるからである。しかし今回のデータは以前他施設で報告されたデータとよく一致している。恐らく高い値は室内の高い汚染を示していると考えて良いと考える。

今回の結果を全体の人間影響として考える場合、皮膚を通じて入っていく（この際、涙液に溶けて角膜表面から吸収されるものもある）場合と呼吸を通じて摂取される2つのメインルートがあると考えられている。吸入の場合はガス化しているOPの濃度に依存する。そして空気中におけるエアロゾル状態とも関係する。今後エアサンプルでさらに研究を進めると共に人体を含め、曝露実験を更に行う必要がある。

これらの影響をいち早く所見として出す生理学的パラメーターはRipps,H, Siegel I, Breinin,G, Ishikawa Sらが過去に米国で報告した如く、OPは過去に点眼薬（DFP, Paraoxon, Phospholine iodide）としてもごく微量が使われ、その人体影響が詳細に検討

されているからである。OPの早期の影響は先ず、眼の輻輳、調節が中心であると考えられる。調節の facilitation, 調節性輻輳、つまり AC/A 比 (Accommodative Convergence/ Accommodation) の変動が早期変化を捉える最も優れた指標となるであろう。調節安静位の緊張性の増加、AC/A の一過性増加とその後の低下が重要である。今後これらの Index を中心に研究すれば、OPの全身影響は更に高度に検索する事が可能である。

今後、必要な研究領域を以下に挙げる。:

1. 室内環境汚染物質についての、ガイドラインの数の増加
2. 新しい簡易、正確な測定法の開発
3. 放散の極めて少ない安全な新物質の開発
4. 現在余り注目されていない建材の測定と評価
5. これら物質による生体反応の診断技術の開発、研究の促進

以下は再び Maruklund, A.らのデータである。

サンプル採取場所	その性状
家 1	PVC で床がカバーされている。
家 2	PVC で床がカバーされている。
デイケアセンター (老人ホーム)	PVC で床がカバーされている。
病院 病室	PVC で床がカバーされている。
病院 診察室	オフィスとスタッフルームそれらは PVC で床がカバーされている。
家電販売店	タイル床一部が PVC
繊維製品 じゅうたん販売店	店の床剤 一部タイル
ホテル	一部木製、リノリウム、じゅうたん
刑務所	独房と廊下はリノリウム床。
大学ロビー	廊下とソファー
一般オフィス	代表的な 3 室、リノリウム床
図書館	本と本棚
飛行機内	機内・客室
映画館	サロン、じゅうたん
ダンスホール	木材の床、年 4 回ワックスをかけている。
コンピュータ スクリーン	1 m ²
コンピュータ カバー	1 m ²

検出された室内有機リン化合物

(mg/kg)

サンプル採取場所	TBEP	TCEP	TCPP	TDCPP	TPP	TEHP
家1	25.0	0.27	0.47	0.39	0.85	0.07
家2	18.0	0.19	0.93	1.10	0.99	0.06
デイケアセンター	31.0	0.82	2.5	1.80	4.50	0.13
病院病室	210.0	3.8	2.3	2.10	2.00	0.18
病院 診察室	120.0	1.0	5.3	0.56	2.20	0.16
家電販売店	14.0	1.4	2.3	0.59	0.93	0.14
繊維、絨毯等	31.0	0.37	1.4	0.20	3.10	0.22
ホテル	42.0	3.9	8.9	0.91	107	0.22
刑務所	5300.0	8.2	8.9	53.0	110	13.0
大学ロビー	50.0	1.6	50	5.70	4.90	0.39
一般オフィス	270.0	48.0	73	67.0	6.80	0.43
図書館	16.0	94.0	2.9	0.84	24.0	0.09
飛行機内	18.0	4.2	2.2	0.86	4.40	0.14
映画館	21.0	0.85	2.4	7.00	1.10	0.11
ダンスホール	120.0	1.0	1.5	1.10	3.30	0.19
PC スクリーン (ng/m ³)	940.0	220.0	370	290	3300	0.05 以下
PC カバー (ng/m ³)	70.0	210.0	220	701	4000	0.05 以下

まとめ

ここで紹介した論文は、ダスト中のOPが空気中に必ずしも高い濃度で含まれているという意味ではない。なぜならば低い蒸気圧の物質が多いからである。しかし微量でもそれが発生する数が増加すれば、必然的に有機リンの室内の気中濃度も高くなるので注意が必要である。人体では、前述の如く呼吸を介する場合が最も多く、経皮膚、経角膜・涙などを介して進入するルートも考えられる。呼吸を介する場合は、気中のガス化したOPが最重要であるが、ダストやエアロゾルも影響する。これらの毒性学的研究については将来の研究を待たねばならない。

神経、感覚器、精神神経・社会医学的問題に関する文献

日本では有機リンの慢性毒性は世界に先駆けて感覚器である眼を中心にその詳細が記載された。その内容は、文献4)にDementiが「佐久眼病」として国際中毒雑誌に紹介している。以後しばらくの間、研究が少なかったが(1970~1980年)、1990年代から神経毒性について、特に慢性例の報告が次々と成され今日に至っている。

今回ここに紹介する文献は、厳しい査読を経て国際誌に採用されている論文群である。有機リンはそもそも神経ガス(サリン、ソマン、タブン等)として人体殺害用に用いられた

ことから、急性中毒があまりに強く紹介されたことから、慢性毒性に対する配慮が全く成されなかったことは周知の事実である。しかし今回、文献4),3 1),3 2)等に示すように感覚器を中心とする精神心理学的な検査法の導入で有機リン慢性毒性による身体異常（過敏性反応を含む）及び神経、感覚、精神系の異常が次々と明らかになった。そして診断法も生理学、画像診断学、遺伝学、免疫学の面で格段に進歩してきた。

今回の研究班による研究では、有機リン剤のシックハウス関連研究に関してはやっとスタートしたばかりである。未だ基本的なデータ揃えに平成15年度は終始した。今年度以後、研究費の援助があればさらに神経系を中心に研究が進んで行くと思われる。いずれにしろ、ホルムアルデヒドによる過敏反応患者が明らかに減少している。恐らくトルエン、パラジクロロベンゼン等も今後対策の強化と共に更に減少する。

最後に残るのは、初期段階に過敏反応を一番起こしやすく、神経症状を出しやすい物質である、有機リン剤に他ならない。これは、クロルピリフォスが米国で規制されたのは過敏症患者が多発したことによる。

今回、石川の別の論文にも記した如く、今後、医師、パラメディカル、建築学の教育において有機リンに基づく神経毒性の研究を地道に推進しなければならない。延いては、シックハウス症候群、化学物質過敏症患者の対策としても今後最も重要な問題であると我々のみならず先進国はそれを強く認識しているからである。

文献

1. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. 2003. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. *Neurotoxicology* 2003;24:577・91.
2. Eriksson P, Talts U. Neonatal exposure to neurotoxic pesticides increases adult susceptibility: a review of current findings. *Neurotoxicology* 2000;21(2):37・8.
3. Eyer P. Neuropsychopathological changes by Organophosphorus compounds - a review. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:857・64.
4. Dementi B. Ocular effects of organophosphates: a historical perspective of Saku disease. *J of Applied Toxicology*, 1994;14(2):119・29.
5. Bowler RM, Mergler D, Huel G, Cone JE. Psychological, psychosocial, and psychophysiological sequelae in a community affected by a railroad chemical disaster. *J Trauma Stress* 1994;7:601・24.
6. Faria-Neice M, Facchini LA, Fassa AG, Tomasi E. [A cross-sectional study about mental health of farm-workers from Serra Gaucha (Brazil)]. [Portuguese]. *Rev Saude Publica* 1999;33:391・00.

7. Keifer M, Rivas F, Moon JD, Checkoway H. Symptoms and cholinesterase activity among rural residents living near cotton fields in Nicaragua. *Occup Environ Med* 1996;53:726 • 29.
8. Pickett W, King WD, Lees RE, Bienefeld M, Morrison HI, Brison RJ. Suicide mortality and pesticide use among Canadian farmers. *Am J Ind Med* 1998;34:364 • 72.
9. Stallones L, Beseler C. Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Ann Epidemiol* 2002;12:389 • 94.
10. van Wijngaarden E. Mortality of mental disorders in relation to potential pesticide exposure. *J Occup Environ Med* 2003;45(5):564–568. II. Nervous System Disorders
11. Amado F, Carvallo B, Silva JI, Londono JL and Restrepo H. Prevalencia de discromatopsia adquirida y exposicion a plaguicidas y a radiacion ultravioleta solar. *Rev Fac Nac Salud Publica* 1997;15(1):69 • 3.
12. Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 1995;50:440 • 44.
13. Baldi I, Filleul L, Mohammed–Brahim B, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, Drevet JP, Salamon R, Brochard P. Neuropsychologic effects of long–term exposure to pesticides: results from the French Phytoneer study. *Environ Health Perspec* 2001;109:839 • 44.
14. Baldi I, Lebailly P, Mohammed–Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157:409 • 14.
15. Bazylewicz–Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Behavioral effects of occupational exposure to organophosphorous pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 1999;20:819 • 26.
16. Beach JR, Spurgeon A, Stephens R, Heafield T, Calvert IA, Levy LS, Harrington JM. Abnormalities on neurological examination among sheep farmers exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 1996;53:520 • 25.
17. Calvert GM, Mueller CA, Fajen JM, Chrislip DW, Russo J, Briggles T, Fleming LE, Suruda AJ, Steenland K. Health effects associated with sulfuryl fluoride and methyl bromide exposure among structural fumigation workers. *Am J Public*

- Health 1998;88:1774 • 780.
18. Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N. Assessment of peripheral nerve function in an Ecuadorian rural population exposed to pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 1998;55:77 • 1.
 19. Cole DC, Carpio F, Julian J, Leon N, Carbotte R, De Almeida H. Neurobehavioral outcomes among farm and nonfarm rural Ecuadorians. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:277–286.
 20. Dick RB, Steenland K, Krieg EF, Hines CJ. Evaluation of acute sensory–motor effects and test sensitivity using termiticide workers exposed to chlorpyrifos. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:381 • 93.
 21. Engel LS, Keifer MC, Checkoway H, Robinson LR, Vaughan TL. Neurophysiological function in farm workers exposed to Organophosphate pesticides. *Arch Environ Health* 1998;53:7 • 4.
 22. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, Seixas NS, Longstreth WT Jr., Scott KC, Hudnel K, Anger WK, Camicioli R. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med* 2001;58:582 • 89.
 23. Ernest K, Thomas M, Paulose M, Rupa V, Gnanamuthu C. Delayed effects of exposure to Organophosphorus compounds. *Indian J Med Res* 1995;101:81 • 4.
 24. Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to Organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003;60:279 • 86.
 25. Fiedler N, Kipen H, Kelly–McNeil K, Fenske R. Long–term use of Organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997;32:487 • 96.
 26. Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Environmental pesticide exposure as a risk factor for Alzheimer disease: a case–control study. *Environ Res* 2001;86:37 • 5.
 27. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998;50:1346 • 350.
 28. Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE. 1998. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to

- pesticides in Mexico. *Environ Health Perspec* 1998;106(6):347 • 53.
29. Hubble JP, Kurth JH, Glatt SL, Kurth MC, Schellenberg GD, Hassanein RE, Lieberman A, Koller WC. Gene-toxin interaction as a putative risk factor for Parkinson disease with dementia. *Neuroepidemiology* 1998;17:96 • 04.
 30. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, Chen RC. Environmental risk factors and Parkinson disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 1997;48:1583-1588.
 31. London L, Nell V, Thompson ML, Myers JE. Effects of long-term Organophosphate exposures on neurological symptoms, vibration sense and tremor among South African farm workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:18 • 9.
 32. McConnell R, Keifer M, Rosenstock L. Elevated quantitative vibrotactile threshold among workers previously poisoned with methamidophos and other Organophosphate pesticides. *Am J Ind Med.* 1994;25:325 • 34.
 33. McGuire V, Longstreth WT Jr., Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997;145:1076 • 088.
 34. Misra UK, Prasad M, Pandey CM. A study of cognitive functions and event related potentials following Organophosphate exposure. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994;34:197 • 03.
 35. Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L, White LR. Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study. *Arch Neurol* 2002;59:1787-1792.
 36. Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, Hurley JF, Soutar CA. An epidemiological study of the relations between exposure to Organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and Neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers [comment]. *Occup Environ Med* 2001;58:702-710.
 37. Ritz B, Yu F. Parkinson disease mortality and pesticide exposure in California 1984 • 994. *Int J Epidemiol* 2000;29:323 • 29.
 38. Ruijten MW, Salle HJ, Verberk MM, Smink M. Effect of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch Environ Health*

- 1994;49:188 • 95.
39. Sack D, Linz D, Shukla R, Rice C, Bhattacharya A, Suskind R. Health status of pesticide applicators: postural stability assessments. *Journal of Occupational Medicine* 1999;35:1196 • 202.
 40. Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, Mathur N, Srivastava LP, Pangtey BS, Bharti RS, Kumar P. Clinical, biochemical and neurobehavioural studies of workers engaged in the manufacture of quinalphos. *Food Chem Toxicol* 2000;38:65 • 9.
 41. Stallones L, Beseler C. Pesticide illness, farm practices, and neurological symptoms among farm residents in Colorado. *Environ Res* 2002;90:89 • 7.
 42. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O's alley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to Organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health* 1994;84:731 • 36.
 43. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspec* 2000;108:293 • 00.
 44. Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, Harrington JM. Neuropsychological effects of long-term exposure to Organophosphates in sheep dip [comment]. *Lancet* 1995;345:1135 • 139.
 45. Tuchsén F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson disease in Denmark, 1981 • 993. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:359 • 62.
 46. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon JD, Rosenstock L, Hogstedt C. Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with Organophosphate and n-methyl carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:27 • 4.
 47. Amr MM, Halim ZS, Moussa SS. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Environ Res* 1997;73:193 • 99.
 48. Baer RD, Penzell D. Research report: susto and pesticide poisoning among Florida farmworkers. *Cult Med Psychiatry* 1993;17:321 • 27.
 49. Bukowski J, Brown C, Korn LR, Meyer LW. Prevalence of and potential risk factors for symptoms associated with insecticide use among animal groomers. *J Occup Environ Med* 1996;38:528 • 34.
 50. Hertzman C, Wiens M, Snow B, Kelly S, Calne D. A case-control study of Parkinson disease in a horticultural region of British Columbia. *Mov Disord*

- 1994;9:69 · 5.
51. Horowitz SH, Stark A, Marshall E, Mauer MP. A multi-modality assessment of peripheral nerve function in Organophosphate-pesticide applicators. *J Occup Environ Med* 1999;41:405 · 08.
 52. Jamal GA, Hansen S, Pilkington A, Buchanan D, Gillham RA, Abdel-Azis M, Julu PO, Al Rawas SF, Hurley F, Ballantyne JP. A clinical neurological, neurophysiological, and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to Organophosphate pesticides [comment]. *Occup Environ Med* 2002;59:434 · 41.
 53. Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Exposure to well water and pesticides in Parkinson disease: a case-control study in the Madrid area. *Mov Disord* 1992;7:149 · 52.
 54. Littorin M, Attewell R, Skerfving S, Horstmann V, Moller T. Mortality and tumour morbidity among Swedish market gardeners and orchardists. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:163 · 69.
 55. Morano A, Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Antolin MA. Risk-factors for Parkinson disease: case-control study in the province of Caceres, Spain. [Review] [92 refs]. *Acta Neurol Scand* 1994;89:164 · 70.
 56. Neuberger M, Rappe C, Bergek S, Cai H, Hansson M, Jager R, Kundi M, Lim CK, Wingfors H, Smith AG. Persistent health effects of dioxin contamination in herbicide production. *Environ Res* 1999;81:206 · 14.
 57. Ngowi AV, Maeda DN, Partanen TJ, Sanga MP, Mbise G. Acute health effects of Organophosphorus pesticides on Tanzanian small-scale coffee growers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001;11:335 · 39.
 58. Richter ED, Chuwers P, Levy Y, Gordon M, Grauer F, Marzouk J, Levy S, Barron S, Gruener N. Health effects from exposure to Organophosphate pesticides in workers and residents in Israel. *Israel Journal of Medical Sciences* 1992;28:584 · 98.
 59. Salvi RM, Lara DR, Ghisolfi ES, Portela LV, Dias RD, Souza DO. Neuropsychiatric evaluation in subjects chronically exposed to Organophosphate pesticides. *Toxicol Sci* 2003;72(2):267 · 71.
 60. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. Possible environmental, occupational, and other etiologic

- factors for Parkinson disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996;46:1275 · 284.
61. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology* 1992;42:1328 · 335.
 62. Smith-Rooker JL, Garrett A, Hodges LC, Shue V. Prevalence of glioblastoma multiforme subjects with prior herbicide exposure. *J Neurosci Nurs* 1992;24:260 · 64.
 63. Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to Organophosphates. *Occup Environ Med* 1995;52:648 · 53.
 64. Vanacore N, Nappo A, Gentile M, Brustolin A, Palange S, Liberati A, Di Rezze S, Caldora G, Gasparini M, Benedetti F, Bonifati V, Forastiere F, Quercia A, Meco G. Evaluation of risk of Parkinson disease in a cohort of licensed pesticide users. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl2:S119-120. Chapter references not listed above:
 65. Keifer MC. Effectiveness of interventions in reducing pesticide overexposure and poisonings. *Am J Prev Med* 2000;18 Suppl 4:80 · 9.
 66. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. 1999. Pesticides and inner-city children: exposures, risks and prevention. *Environ Health Perspec* 1999;107 Suppl 3:431 · 37.
 67. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar BJ. Chronic neurological sequelae of acute pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988;43:38 · 5.
 68. Lawn and Garden Pesticides: A review of human exposure and health effects research. Toronto: Toronto Public Health; April 2002.

この論文の主要なる文献出所は、オンタリオ大学家庭医師会グループにより集められたものである。尚、解説等に関して米国 Plumlee, L.A.氏の尽力を賜った。ここに深謝する。

文責：石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター長）

平成15年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断治療に関する研究
（協力）研究報告書

小児の化学物質過敏症における消化管機能障害とくに胃食道逆流症（GERD）発症機序の検討
—臨床的検討およびモデルマウスを用いた検討—

研究協力者：

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科長 位田 忍

共同研究者：

大阪府立母子保健総合医療センター

消化器・内分泌科

吉村文一

北海道大学小児科

窪田 満

北里研究所病院臨床環境医学センター

坂部 貢

研究要旨

GERとは胃食道逆流症現象（gastroesophageal reflux:GER）で、胃内容物が食道に逆流する現象で健常人にも認められる生理的なものである。時にGERにより吐血や頻回の嘔吐を起こし、食道炎やぜんそく、肺炎などを呈してくる場合がありGER disease:GERDとして疾患単位となる。最も代表的なGERDは、逆流性食道炎の重症例は、食道粘膜の異型性を起こしバレット食道といわれ、食道腺ガンの原因となりうる。主なGERの原因は、最近の食道内圧検査により一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）であることが判明した。このTLESRは（げっぷ）の時に認められる生理的なもので、迷走神経を介する自律神経反射である。その刺激は胃の伸展、脂肪の量、CCKなどが報告されているが、多くは不明である。TLESRを起こす刺激の解明は、GERDの治療・予防につながる重要な課題である。

一方MCSは化学物質に対して、様々な症状が出現する状態で、約50%の患者に消化器症状がみられる。その症状の一つに嘔吐があるが、その発症機序についての詳細な報告はない。

前回の報告でGERの原因としてMCSの可能性を考えた。今回、小児の化学物質過敏症における消化管機能障害とくにGERD発症機序の検討を行った。ミルクアレルギー＋MCSによる二次的なGERを起こしていると考えられる8人の小児例で粘膜の病理組織学的研究を行った。食道～胃～十二指腸を検討した。その結果、多くの症例で食道炎を認めた。胃粘膜はほぼ正常であったが、十二指腸は萎縮しヒスタミン陽性マスト細胞の増加とサグスタンスP陽性神経の増加を認めた。

方法：

GERD の発症機序についての組織学的検討

Method 1

Formalin fixation → HE staining : inflammatory cells etc.

Indirect Immunoperoxidase Method using PLP-fixed Frozen Sections

Tissues + 4%PLP fixation : frozen section → Immune staining First antibodies

a) anti Substance P polyclonal antibody (CHEMICON)

b) anti Histamine polyclonal antibody (CHEMICON)

c) anti human Macrophage [CD68,EBM11] (DAKO)

Method 2

Biotinylation of Substance P (SP)

by biotin-spacer arm-N-hydroxysuccinimide ester

(Amersham, UK)

Binding Assay

incubation In the solution containing biotinylated SP

↓

Dipping in Zamboni's fixative

↓

Blocking endogenous peroxidase

↓

Incubation with Streptavidin-peroxidase Complex

↓

(Nichirei, Japan)

Dipping in DAB solution

結果：

ミルクアレルギー+MCS による二次的な GER を起こしていると考えられる 8 人の小児例での食道～胃～十二指腸の組織学的検討を行った。その結果、多くの症例で食道炎を認め胃粘膜はほぼ正常であったが、十二指腸は萎縮しヒスタミン陽性マスト細胞の増加とサグスタンス P 陽性神経の増加を認めた。

今後の目標：

動物モデルを使っての消化器病変の組織学的検討を残りの 2 年間で行う予定である。

文献：

- 1) Drassman,D.A.,et al. (eds.) :Rome _ :The functional gastrointestinal disorders, diagnosis, pathophysiology and treatment :A multinational consensus, 2nd ed., Degnon Associates, USA, 2000
- 2) Kawahara H, et.al. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children (see comments). Gastroenterology 113:399-408,1997
- 3) Liacouras CA, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral

corticosteroids. JPGN26:380-5,1998

- 4) Iacono G et.al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J allergy Clin Immunol*97:822-7,1996
- 5) 位田 忍 治療－内科的療法 小児科領域、GERD の診断と治療、メデイカルレビュー社、東京、1999
- 6) 石川 哲 化学物質過敏症、厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班報告