

- クハウス症候群・化学物質過敏症の研究現況、富国生命ビル 28 階ホール、12. 04. 2004
29. 一般向けフォーラムーアレルギー疾患の克服に向けて その現状と治療 第 11 回アレルギー週間中央講演会、シックハウス症候群・化学物質過敏症、ヤクルトホール東京、02. 19. 2005
30. 日本建築学会分科会 (会長村上周三)、シックハウス症候群、日本建築学会建築会館ホール、03. 09. 2005
31. 一般向けフォーラム 日常生活と健康ーシックハウス症候群・化学物質過敏症に関する最新の研究成果発表会、総括石川 哲他 (共催：北里大学・北里研究所病院、財団法人長寿科学振興財団)、北里大学薬学部コンベンションホール、03. 27. 2005
32. 第 14 回日本臨床環境医学会総会、松井孝子他と共同 1) 臨床環境センター受診患者における視覚空間周波数特性検査の検討、小沢学他と共同 2) 中心フリッカー検査と視覚空間周波数特性検査の比較検討、吉野博他と共同 3) シックハウスにおける室内空気汚染の実態と発祥要因に関する検討、北條祥子他と共同 4) 宮城県内の MCS 患者の実態調査及び発祥要因の検討、横沢冊子他と共同 5) 東京労災病院の就労者を対象とした新築建造物内における健康障害についてのアンケート調査、西中川秀太他と共同 6) 東京労災病院におけるシックハウス症候群患者の長期経過についての検討、水越厚史他と共同 7) 化学物質不耐症患者の呼気中化学物質検査、松坂恭成他と共同 8) シックハウス症候群と疾患感受性遺伝子 -Neuropathy Target Esterase (NTE) 遺伝子における SNPs およびマイクロサテライト多型とシックハウス症候群-、久留米大学医学部筑水会館イベントホール、久留米市、07. 01-02. 2005
33. 国立保健医療科学院セミナー、シックハウス症候群・化学物質過敏症 最近の研究の進歩、国立保健医療科学院、和光市、07. 06. 2005
34. 城東ブロックアレルギー懇話会、環境とアレルギー：シックハウス症候群を含む、東京マリオットホテル錦糸町東武、09. 22. 2005
35. 一般向けフォーラム 農薬の人体毒性シンポジウム、低用量化学物質による人体過敏反応、恵泉女子大学講堂、12. 10. 2005

平成 15 年度～17 年度厚生労働科学研究費補助金

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

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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」
総合研究報告書（平成 15-17 年度）

研究テーマ：有機リン系殺虫剤が影響したと思われる症例の経過に関する調査研究

主任研究者 石川哲 北里研究所病院臨床環境医学センター

協力研究者 角田和彦 財)宮城厚生協会 坂総合病院 小児科医長
かくたこども&アレルギークリニック 院長

研究要旨

目的：有機リン系殺虫剤が影響したシックハウス症候群・化学物質過敏症例の長期追跡結果を報告した。方法：シックハウス症候群で有機リン系殺虫剤がその経過に強い影響を及ぼしていたと考えられる患者 3 例の臨床経過を述べた。室内、化学物質濃度を測定した。脳内酸素モニターNIRO300 による起立試験、ガス負荷試験前後の起立試験、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版（WISC-III）を用い追跡した結果を報告した。

A. 研究目的

厚生労働科学研究費補助金（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」総括研究報告書（平成 15-17 年度）室内化学物質が知能・認知能力、行動に及ぼす影響の評価方法に関する研究-微量化学物質によるシックハウス症候群が疑われる児童・生徒の心身の発達に関する調査研究、および、一般市中病院でのシックハウス症候群の診断と治療方法を研究-近赤外線酸素モニターによるシックハウス症候群の診断・経過観察：化学物質吸入負荷試験と起立試験-6 年間のまとめによって 2000 年から開始した我々の調査研究を報告した。これらの方法を使って、有機リン系殺虫剤が影響したシックハウス症候群・化学物質過敏症 3 例の経過を調査研究した。

B. 研究方法

自宅室内化学物質濃度を測定したシックハウス症候群中、種々の化学物質が探知されても基本的にはコリン作働性有機リン系殺虫剤がその経過に強い影響を及ぼしていると考えられる 3 例の経過を、臨床経過、室内化学物質測定結果、脳内酸素モニターNIRO300 による起立試験、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版（WISC-III）によって調査した。

B-1 症例 1：7 歳 男児

主訴：生後 2 ヶ月からの持続性の咳・気管支喘息様症状、WISC-III 動作性 IQ 低下、NIRO 起立試験の異常

家族歴： 兄-アトピー性皮膚炎・食物アレルギー・気管支喘息、母-アレルギー性鼻炎・花粉症

既往歴 1998 年 4 月新築の一軒家に転居した。ここは床下防蟻剤処理すなわち有機リン（クロルピリフォス）、カルバメー

ト殺虫剤等が使用された。家は集中換気システムが使用されている。同年11月に出生した。

現病歴：兄にアレルギーがあり、食事療法・環境整備を実施していた。生後2ヵ月より咳が出始めて持続し、生後3ヵ月よりアトピー性皮膚炎を発症した。加療するも、咳は持続した。生後4ヵ月時の血清コリンエステラーゼは283U/lと、乳児にしては低値で有機リン系殺虫剤の影響が疑われた。9ヵ月時、簡易ホルムアルデヒド測定にて、居間0.216ppm、寝室0.288ppmと高値（厚生労働省指針値0.08ppm）のため、換気を指導し、一時的に症状は改善した。生後10ヵ月時、気管支喘息様症状が始まった。1歳になっても咳は持続し、夜間、寝ると咳が悪化した。1歳3ヵ月、喘鳴ひどく肺炎を合併した。1歳4ヵ月にも再度肺炎に罹患した。加療にて肺炎は改善したが咳は持続した。アトピー性皮膚炎も悪化した。1歳9ヵ月時、咳は持続し、赤血球コリンエステラーゼは1.4U/l（正常1.8μl以上）と低値であり有機リン系殺虫剤の影響を受けていることが考えられた。2歳時肺炎を再発。2歳1ヵ月時の血清コリンエステラーゼは407U/lと高値となった（正常<400U/l）。2歳3ヵ月より、ツムラ29番麦門冬湯を経口投与開始し、咳は劇的に軽減した。麦門冬湯の有効成分の ophiopogonin は神経ペプチドの分解酵素 neutral endopeptidase NEP 活性を低下させない作用があるため、神経ペプチドの関与が疑われ、ホルムアルデヒド、有機リン等の化学物質が気道粘膜の神経原性炎症を誘発していた可能性が考えられた。2歳

11ヵ月時の赤血球コリンエステラーゼは1.6U/lと改善したが未だに正常値以下であった。

アレルギー検査では総IgEは低値であり、RASTは検査した13項目すべて陰性であった。

1歳8ヵ月時の室内化学物質測定では、TVOCがリビング6070μg/m³、和室3460μg/m³、寝室3310μg/m³と高値であった。パラジクロロベンゼンはリビングで663μg/mlと高値であった。ホルムアルデヒドは111μg/m³で厚生労働省指針値100μg/m³を越えていた。

2歳11ヵ月時の室内化学物質測定では、TVOCは1602μg/m³と依然厚生労働省目標値の400μg/m³より高値だが、1年前より4分の1に減少した。しかし、ホルムアルデヒドは233μg/m³と上昇し、厚生労働省指針値100μg/m³を越えた。アセトアルデヒドは340.5μg/m³と高値で厚生労働省指針値48μg/m³を越えていた。2003年8月（4歳8ヵ月時）の測定では同様の結果であった。床下から微量であるが殺虫剤フェノブカルブ0.025μg/m³が検出された。（表1）

WISC-IIIを5歳2ヵ月時に初回実施したが、言語性IQ：101点に比して動作性IQは66点と低下していた。換気を中心とした環境改善対策、食事指導、生活内での発達援助にて低下した動作性IQは改善し、7歳1ヵ月時の検査では、知覚統合以外の検査は90点以上に改善した（表2）。

2004年の眼球運動検査では、水平方向眼球運動0.1サイクルで異常率42.7%、垂直方向0.1サイクルで異常率84.7%と異常であった。

脳内酸素モニターを使った起立試験では、5歳時、6歳時に実施した起立試験は正常であったが、7歳時になると、前頭部、後頭部とも起立で酸素化ヘモグロビン(O₂Hb)が低下して陽性となり(図1)、今後上述の化学物質による様々な遅延性毒性による症状が発現する可能性があると考えられた。

生下時からの化学物質の影響；この症例では、有機リン、TVOC、ホルムアルデヒド、パラジクロロベンゼン等が中心だが乳児期では、化学物質による気道粘膜の神経源性炎症を誘発し咳を主体とする気道症状が前面に現れ、その後は視覚系入力及び出力の障害を示す中枢性の障害、さらに眼球運動系の障害による動作性IQの発達障害が考えられた。その後は、脳内血管の拡張収縮の調節障害による起立性調節障害(おそらく、この調節力は化学物質によって影響を受けたと考えられる)を起こすように進展してきたと考えられた。

B-2 症例2 8歳男児

主訴：有機リン系殺虫剤によると考えられる気管支喘息、咳の悪化、蕁麻疹、動作性IQ低下、NIRO起立試験の異常

家族歴：父-花粉症(スギ)、母-アレルギー性鼻炎、花粉症(スギ)、母方祖父-気管支喘息、

姉は生後7ヶ月よりアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、1歳時蕁麻疹、3歳より気管支喘息、4歳よりアレルギー性鼻炎あり、本人は6歳の時に町内会の薬剤散布で有機リン系殺虫剤(リサイクルKC油剤)に曝露し(後述の症例3の曝露と同じ)、

血中コリンエステラーゼ値は酵素のInductionの影響もあって449U/lとむしろ上昇した。この現象は大量曝露の後遺症でしばしば一定期間認められる現象である。赤血球中赤血球コリンエステラーゼは0.8単位まで低下し(正常値1.8-2.2U/l)、コリン作働性症状があり明らかに有機リン系殺虫剤の影響を受けていると思われた。その後、咳が持続し止まらず、喘息発作持続、同年8月12日から21日まで、肺炎と右中葉の無気肺を併発して入院となった。退院後も咳は持続し、9月になってようやく改善した。9歳時、意識喪失の発作あり、小発作型てんかんと診断されて治療を開始し(テグレトール投与、その後バレリンへ変更)、症状はないが、現在も投薬中である。

既往歴：生後2ヶ月よりアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、生後11ヶ月より気管支喘息、アレルギー性鼻炎あり、喘息発作を何回か起こしたが、数ヶ月は沈静化していた。

現病歴：2歳11ヶ月時、町内会の薬剤散布(有機リン系殺虫剤、リサイクルKC油剤：成分-ジクロルボス0.3%・イソボルキオシアノアセテート1.0%)が予定されていた。自宅には散布をしないように事前に申し入れていたが、散布時間が早かったため本人の外出中に散布されてしまった。床下にも散布した形跡があり、室内にも薬剤の臭いがたちこめていた。その後、蕁麻疹、気管支喘息発作を起こした。血清コリンエステラーゼは317U/lと正常であったが、赤血球コリンエステラーゼは1.5単位と低下しており、4ヵ月後にやっと1.9単位までに回復した。

散布された有機リン系殺虫剤によって、蕁麻疹が誘発され、気管支喘息の病状が悪化した例である。

6歳4ヶ月時に実施したWISC-III検査では、言語性IQ：110点に対して、動作性IQ：79点と低下がみられた。8歳4ヶ月時のWISC-III検査では正常となっていた。

8歳時の夏に学校校舎の改築があり、その後より神経興奮状態を（イライラを繰り返す）などがあり、翌年3月、外来受診。血清コリンエステラーゼは454U/lと上昇。8歳4ヶ月時のNIRO起立試験で前頭部よりも、後頭部で酸素O₂Hb（酸化ヘモグロビン）低下が著明にあり、脳内血流量の調節機能が明らかに後頭葉で低下していることが疑われた。

幼児期に曝露された多量の有機リン系殺虫剤によって、WISC-III検査の動作性IQの発達が強く傷害され、脳内血流の調節障害が起きた例であると考えられた。

B-3 症例3

症例3 18歳男児

主訴：新築家屋での有機リン系殺虫剤、パラジクロロベンゼン、揮発性有機化合物による脳内血流調節の障害（脳内酸素モニターによる起立試験の異常）

家族歴：母-アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎、父方祖母-気管支喘息。

弟は、アトピー性皮膚炎、気管支喘息があったが、2歳9ヵ月時、同じ新築一戸建て家屋に転居し難治性の咳が始まり、気管支喘息が再燃、以後約2年半の間発作を繰り返した。血清コリンエステラーゼは477U/lと高値で微量な有機リン系殺虫剤の影響を受けていると思われた。赤

血球コリンエステラーゼは1.7U/lであった。その後、軽微なシックハウス症候群症状を起こしたが、10歳時、てんかん発作を起こし抗てんかん薬服用を開始した。

既往歴：3歳ごろから気管支喘息、アレルギー性鼻炎を発病し、4歳前から重症の気管支喘息発作を繰り返していたが、転居前には喘息発作を起こさなくなっていた。

現病歴：9歳時、床下に白蟻駆除剤を使用した新築一戸建て家屋に転居した。転居直後より、頭痛、吐き気、立ちくらみ、酔ったような感じなど神経系の症状が繰り返し出現し、視力低下が急に進行した。赤血球コリンエステラーゼは1.5単位と低下し（正常1.7～2.2単位）、有機リン系殺虫剤の影響を受けていると思われた。換気指導や化学物質吸着材の施工などを行ったが、症状は改善しなかった。13歳時の冬からは、極微量の化学物質でも症状が出るようになり、化学物質過敏症へ進展した。

ホルムアルデヒド濃度は転居1年以内では0.6ppm（ガステック社検知管法による簡易測定）もあり、転居後3年目でも0.312ppm、5年後でも0.304ppmと高値であった。トルエン濃度は、5年目の測定で122.3μg/m³と高くパラジクロロベンゼン濃度も140μg/m³と高値であった（表5）。

脳内酸素モニターによるガス吸入負荷試験ではホルムアルデヒド、キシレン、トルエンで陽性であった。

起立試験ではO₂Hb（酸化ヘモグロビン）が著明に低下し、起立試験陽性でガス吸入負荷試験後にはさらに低下し明らかに脳循環が悪化した（図3）。

14 歳時、朝から、立ちくらみがひどくなり、起きることができなくなった。翌日には、拍動性の頭痛、吐き気が出現し改善せず、立ちくらみがさらに悪化し、全身にコリン性じんましん様の発疹が著明に現れた。そこで当科外来を受診した。スマトリプタン 1.5mg 皮下注で、15 分後に頭痛・発疹は軽減し、30 分後、頭痛、発疹、立ちくらみは消失し、吐き気は軽減した。スマトリプタンが頭蓋内血管や皮膚血管のセロトニン受容体に作用して拡張していた血管の収縮が起こり、症状が改善したと考えられた。この結果からセロトニンが病態に関係あると思われるため、選択的セロトニン取り込み阻害剤 (SSRI) であるマレイン酸フラボキサミンの投与を開始した。その後、症状は急速に改善した。

2 ヶ月間投与した後、起立試験における O₂Hb 濃度の変化は正常となった。

15 歳時、めまい、吐き気、立ちくらみ、頭痛がはじまり、改善せず、翌日も、吐き気と立ちくらみが持続するため、外来を受診した。起立試験では、起立時に著明に O₂Hb (酸化ヘモグロビン) が低下し、立ちくらみを生じた。スマトリプタン皮下注で O₂Hb 変化は改善した (図 4)。

症例 3 は脳内セロトニンが常に低値の状態にあり、平常時は SSRI によって健康状態が維持できるが、何らかの化学物質刺激が加わるとセロトニンは枯渇状態に陥り、スマトリプタンを補充しないと症状が改善しなくなると考えられた。

16 歳時、SSRI 投与を中止し、セロトニン、ドパミン、GABA などの脳内アミン合成に関わるビタミンである B6 の合剤

(VB6、VB2、VB12、VB1 の合剤) を投与したところ、起立所見は著明に改善した (図 5)。その後、中古のアパートに転居、空気清浄機を使用後、神経症状は徐々に改善し、薬剤投与を中止しても起立試験は正常となった。

小児期に曝露した有機リン系殺虫剤、ホルムアルデヒド、パラジクロロベンゼン、TVOC、その他の揮発性有機化合物の影響で脳内血流の調節障害が生じたと考えられ、その調節障害は、セロトニンの枯渇状態を惹起、または、セロトニンの枯渇状態によって悪化する可能性が考えられた。

C. 考察

最近の有機リン研究によるとリン酸エステル類によるセロトニン神経系への影響およびシトクロム P450 酵素阻害が大きな問題として研究が進展している。

その背景には脳を始め体の各部分で代謝を担う多くの加水分解酵素群が有機リン化合物 (リン酸エステル類) により阻害され、なかでも、脳の高次機能を担う脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) が、有機リンにより阻害されることから多様しかも複雑な精神・神経障害が発生するメカニズムが徐々に明らかになってきた。ⁱⁱ FAAH 阻害以外にも、脳内で極めて重要な役割を担っているセロトニン系物質が、有機リン低用量曝露により影響を受けることが実験動物を用いた研究から明らかになってきている。有機リン農薬であるチオリン酸エステル化合物の体内における代謝に重要な役割を果たしているシトクロム P450 酵素群は、チオリン酸エステ

ル化合物により阻害され性ホルモンの代謝異常を起こすこともわかってきた。これら事実は近年話題にされる青少年の犯罪増加や性ホルモンの異常による精子数の減少による不妊や、ホルモンが関連する乳ガンなどの増加に直接関連する可能性が考えられている。今回は前述の問題につき文献的考察を加えるが神経症状の臨床については別に通年度報告書に記載予定。

疫学に関しては、米国オレゴン州とノースカロライナ州において、有機リン系農薬に曝露する機会の多い農業地域と非農業地域の就学前の児童に神経行動学的テストを用いた疫学調査が行われた。農業地域における有機リン系農薬の低濃度慢性曝露により、明白な差が生じているという報告がなされた。ⁱⁱⁱ また、疫学調査の結果から農業地域における自殺と有機リン系農薬の慢性曝露との間に関連があり、動物実験の結果から有機リン曝露は中枢神経のセロトニン系の異常活動を引き起こすこと、そして中枢神経におけるセロトニン系物質の異常がヒトの鬱および自殺に関連する可能性があることが指摘された。^{iv}

セロトニン異常に関する研究は、多くの精神病の発症メカニズムに関与していることが既に明らかにされつつある。セロトニン受容体のサブタイプは、多数存在することが知られている。それぞれが関連する精神・行動についてはクローン化された実験動物を用いてその機能が徐々に明らかにされつつある。セロトニンは、血中では、大部分が血小板に取り込まれている。また、セロトニンは、ミ

トコンドリアの膜上に存在するモノアミン酸化酵素 (MAO) によって代謝されている。脳内のセロトニンは、情動に深く関わっていることから、有機リンや同じ作用を有するカルバメートなどの慢性毒性と中枢神経のセロトニン系の異常に関する研究が近年精力的に米国を中心に行われている。

2005年の報告によれば、実験動物(ラット)を用いた研究により、胎児期および生後間もないほ乳類の低容量のクロルピリホスへの曝露が、中枢神経のセロトニン系に永続的な変化を引き起こすことが報告されている。^{v,vi,vii,viii,ix} この変化は、セロトニン欠損による鬱病の動物モデルにみられる効果と同様であることが指摘されている。

また、有機リン系農薬であるクロルピリホスやカルバメート系農薬であるカルバリルのセロトニン系への影響が、セロトニンの血小板への取り込みの効果に関係していることが報告されている。^x この他にも有機リン農薬・殺虫剤であるモノクロトフォン(MCP)、ジクロロボス(DDVP)およびホスファミドン(phosphamidon)が、ラットの脳のミトコンドリアにあるMAO-AとMAO-Bの両方の活性を阻害することを報告している。MCPによるMAO-Aの阻害は可逆的であるが、ジクロロボスとホスファミドンによる阻害は、不可逆的であり、MAO-Bは、それらすべての有機リンにより不可逆的に阻害される。このことは、有機リン農薬・殺虫剤の作用機構がMAOの活性中心に存在するセリン基のリン酸化によることを示唆していると報告して

いる。^{xi}

このように、有機リンやカルバメート系農薬が中枢神経のセロトニン系に影響を及ぼすことは既に疑いないと考えられる。ただ分子レベルの作用機序については、いくつかの論文が報告され始めているが、まだ未解明な部分も多い。今後の研究の発展が期待出来る。

シトクロム P450 (CYP) は、医薬品や化学物質が体内に入ってきた際に化学物質の代謝を担っているヘム鉄を持つ酸化酵素群である。さらにCYPは、体内でステロイドなどのホルモン群をはじめとした重要な生理活性物質の製造を担っている大変重要な酵素群でもある。さらに、脳内ステロイド (Neurosteroid) の生成を担っていることも明らかである。CYPは体内に入ってきた有機リン系農薬 (パラチオン、フェニトロチオンなどチオリン酸エステル類) の硫黄原子を酸素に置き換えることで、対応する有機リンのオキシソニウム体を作る。その結果、CYPの鉄に硫黄原子が結合しCYPが阻害されることが明らかとなった。^{xii} CYPの選択的な阻害により体内のステロイド系の代謝がスムーズに進行しなくなると、各種ホルモンの過剰と欠損、例えば女性ホルモン作用の強い性ホルモン (乳ガンの発症を促進する可能性がある) の生成が進みこのホルモンが蓄積すると同時に、女性ホルモン作用の弱い性ホルモン (乳ガンの発症を抑える役目) が欠乏するといったことが起こる可能性が指摘されている。直接的な内分泌かく乱作用とも言える。^{xiii}

これらの最新の研究成果をもとに、国

民、とくに脳機能の発育段階にある幼児、子供、思春期男女の将来を考えると化学物質、とくに有機リン及びカルバメート系農薬・殺虫剤などは、使用をやめる方向での検討が緊急に必要である。

体内の種々の酵素の働きが、有機リンにより阻害され、酵素本来の役割が果たせなくなるため、精神・神経の極めて重要なバランスを司る生理学的活性物質が代謝されずに体内に蓄積もしくは欠乏し、様々な精神・神経の異常や障害を引き起こして来ることは、もはや疑えない事実である。体内の酵素の種類は、数千とも言われているが、その中でも生理活性物質の代謝に関係する酵素のかなりの部分は、有機リンやその類似物質により阻害されるので、今後の研究によりさらに多くの酵素阻害とそれに伴う精神神経系の異常が見つかってくる可能性が強い。

D. まとめ

以上、有機リン系殺虫剤曝露が、シックハウス症候群、化学物質過敏症の経過に影響を明らかに与え脳機能の発育途上に影響を与えたことが考えられた3症例を報告し考察した。

E. 参考文献

1. 石川哲、平成15年度厚生労働科学研究報告書。
2. 石川哲、平成16年度厚生労働科学研究報告書。
3. D. S. Rohlman et al. Neuro behavioral Performance in Preschool Children from Agricultural and Non Agricultural Communities in

- Oregon and North Carolina, *NeuroToxicology*, 26, 589-598 (2005)
4. L. London et al., Suicide and Exposure to Organophosphate Insecticides: Cause or Effect?, *American J. Industrial Medicine*, 47, 308-321 (2005).
 5. J. E. Aldridge, E. D. Lewin, F. J. Seidler, and T. A. Slotkin, Developmental Exposure of Rats to Chlorpyrifos Leads to Behavioral Alterations in Adulthood, Involving Serotonergic Mechanisms and Resembling Animal Models of Depression, *Environ Health Perspect* 113:527-531 (2005).
 6. Theodore A. Slotkin and Frederic J. Seidler, The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent, *Developmental Brain Research*, 158 (2005) 115 - 119.
 7. Justin E. Aldridge, Armando Meyer, Frederic J. Seidler, and Theodore A. Slotkin, Alterations in Central Nervous System Serotonergic and Dopaminergic Synaptic Activity in Adulthood after Prenatal or Neonatal Chlorpyrifos Exposure, *Environ Health Perspect*, 113:1027-1031 (2005).
 8. Justin E. Aldridge, Armando Meyer, Frederic J. Seidler, and Theodore A. Slotkin, Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos: pharmacotherapy of preterm labor and an environmental neurotoxicant converge on serotonergic systems in neonatal rat brain regions, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 203 (2005) 132- 144.
 9. Justin E. Aldridge, Frederic J. Seidler, Armando Meyer, Indira Thillai, and Theodore A. Slotkin, Serotonergic Systems Targeted by Developmental Exposure to Chlorpyrifos: Effects during Different Critical Periods, *Environ Health Perspect*, 111:1736-1743 (2003).
 10. Magda S. John F. Efsthathios N, Alan H. and Eleni A. T. Inhibition of Rat Platelet 5-Hydroxytryptamine Uptake by Chlorpyrifos and Carbaryl, *Pharmacology & Toxicology* 2001, 89, 195-200.
 11. Nag M. and Nandy N., Serotonin and benzylamine oxidation by type A and type B MAO of rat brain in presence of organophosphate pesticides, *Indian J Exp Biol*. 2001 Aug;39(8):802-6.
 12. C. W. Berger, Jr. and L. G. Sultatos, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 37, 150 (1997).
-

厚生労働科学研究費補助金（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」総括研究報告書（平成 15-17 年度）
 研究テーマ： 有機リン系殺虫剤が影響したと思われる症例の経過に関する調査研究

図表

表 1 症例 1 室内化学物質濃度変化

室内化学物質測定	1 歳 8 ヶ月時	2歳11ヶ月時	4歳8ヶ月時
TVOC $\mu\text{g}/\text{m}^3$	6043.5	1602.6	1863.2
トルエン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	74.6	22.9	30.1
m,p,oキシレン合計 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	83.5	10.7	17.2
ホルムアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	111.1	233.9	227.8
アセトアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	----	340.5	288.8
パラジクロロベンゼン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	663.0	190.3	138.7
フェノブカルブ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	----	----	(床下) 0.025

表 2 症例 1 WISC-III結果

実施年齢	言語性 IQ	動作性 IQ	全検査 IQ	言語理解 IQ	知覚統合 IQ	注意記憶 IQ	処理速度IQ
5歳2ヶ月	101	66	83	108	67	79	89
6歳1ヶ月	94	90	91	92	87	103	75
7歳1ヶ月	101	97	99	102	89	103	108

図1 症例1 NIRO 起立試験

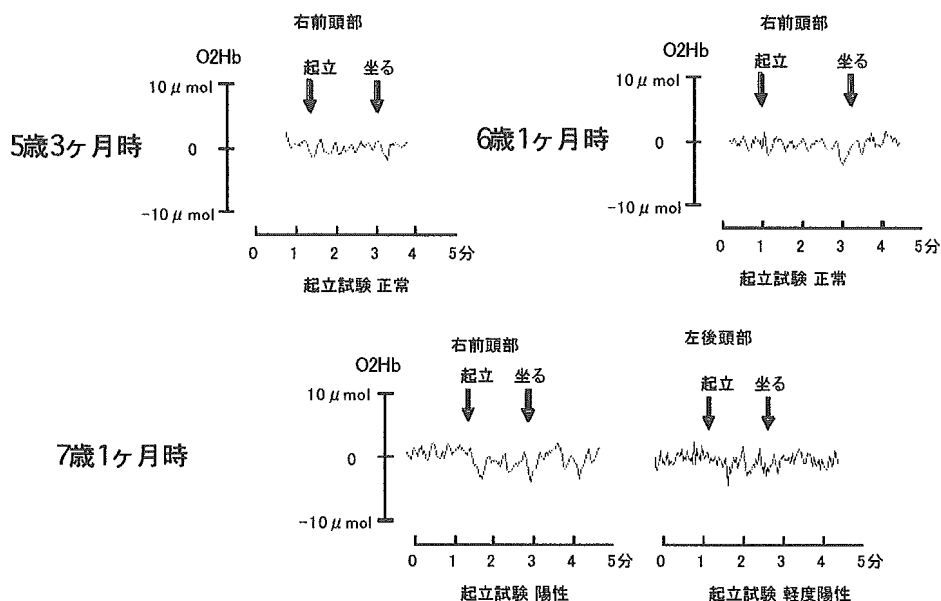


表3 症例2 室内化学物質測定結果

TVOC は低値であったが、居間でフェニトロチオン 0.028 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 検出された。

室内化学物質測定	3歳11ヶ月時
TVOC $\mu\text{g}/\text{m}^3$	186.3
トルエン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	27.6
m,p,oキシレン合計 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2.5
ホルムアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	169.1
アセトアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	226.4
パラジクロロベンゼン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2.5
フェニトロチオン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	(居間)0.028

表4 症例2 WISC-III結果

実施年齢	言語性 IQ	動作性 IQ	全検査 IQ	言語理解 IQ	知覚統合 IQ	注意記憶 IQ	処理速度 IQ
6歳4ヶ月	110	79	95	100	84	103	78
8歳4ヶ月	124	94	111	123	98	115	94

図2 症例2 NIRO 起立試験

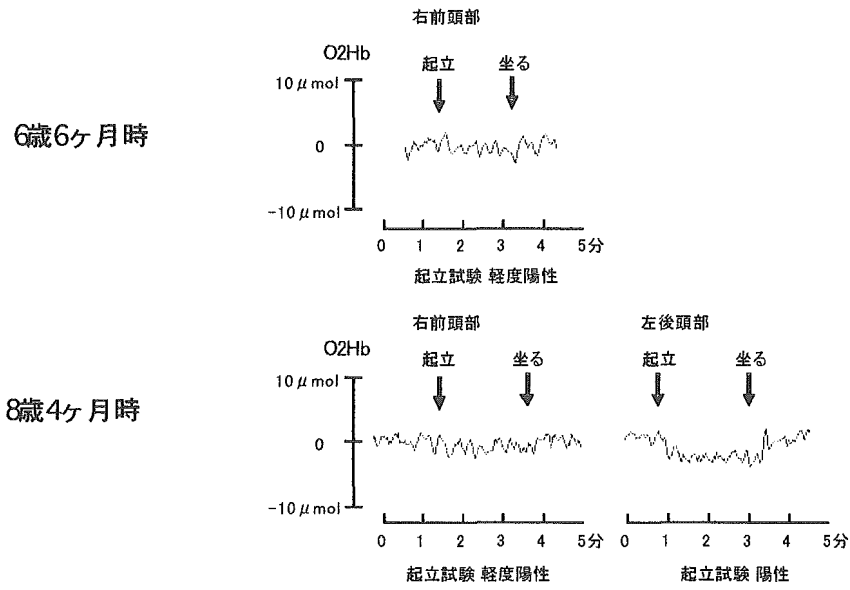


表5 症例3 室内化学物質の経過

室内化学物質測定	12歳時	14歳時
TVOC $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1292.3	799.1
トルエン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	51.6	122.3
m,p,oキシレン合計 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	112.3	12.7
ホルムアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	378.5	365.1
アセトアルデヒド $\mu\text{g}/\text{m}^3$	182.6	165.6
パラジクロロベンゼン $\mu\text{g}/\text{m}^3$	69.4	9.2

図3 症例3 起立試験

起立試験では O₂Hb が著明に低下した。ガス吸入負荷後にはさらに低下した。

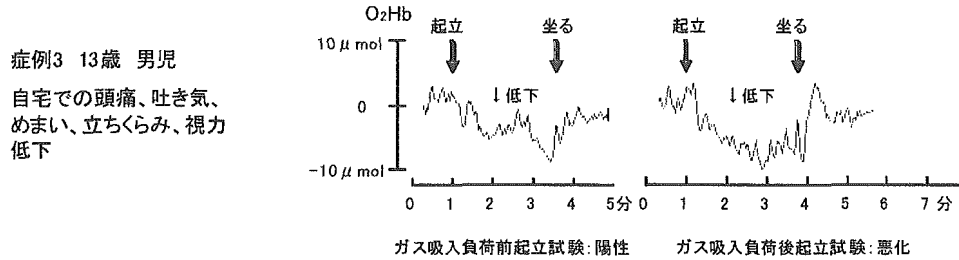
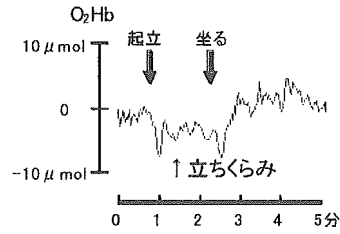


図4 症例3 頭痛・吐き気・立ちくらみ・発疹にスマトリプタン（セロトニン 1D/1B 受容体刺激剤）が著効した。

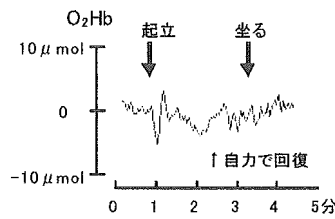
15歳時

めまい、吐き気、立ちくらみ、頭痛発症



スマトリプタン皮下注前 起立試験:陽性

スマトリプタン皮下注後起立試験は改善

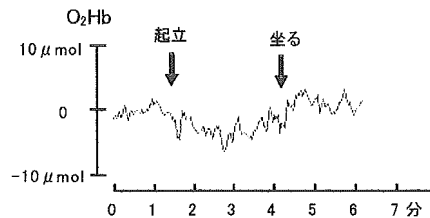


スマトリプタン皮下注 後 起立試験:改善

図5 症例3 ビタミンB群の効果

15歳時

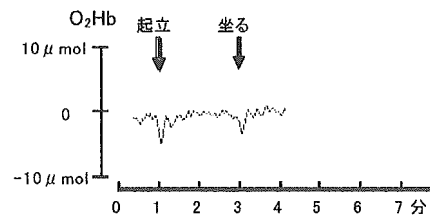
症状は改善しているが起立試験:陽性



ガス吸入負荷前起立試験:陽性

16歳時

ノイロピタン(VB6、VB2、VB12)投与中
症状はほぼなし



ガス吸入負荷前起立試験:ほぼ正常

脳内血流は起立時も調節されている

有機リン慢性神経毒性研究に関する文献的考察

主任研究者 石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター
協力研究者 宮田幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター

はじめに

シックハウス症候群・化学物質過敏症の背後にある原因として大きな位置を占めていたものは、以前はホルムアルデヒド、トルエン、スチレン、パラジクロロベンゼンなどが主な物質であった。しかし、それと共にシロアリ駆除、ダニ防除用シート、樹木の害虫駆除などに用いる有機リン剤、カルバメート剤も絶対に見逃せない誘起物質である。化学物質の指針値作成等の行政処置により、本邦では、ホルムアルデヒド中心のシックハウス症候群は明らかに患者発生は減少してきた。一方有機リン剤はクロルピロフォス、ダイアジノンなどの指針値作成で患者数の僅かな減少は認められたが、有機リンは他にも多数の化合物があり、社会の末端では、本報告書でのべたような、新しい毒性機序ではなく、古い毒性概念のままで未だに日常で多用されている。本報告書でも、明らかにしたが、有機リン剤は慢性接触、多量摂取後神経系、精神機能系、感覚器系に後遺症を作る。今回の総説であまりにもそれが明らかである。また、長期、低用量接触により、生体の過敏反応を中心とするトラブルも発生することが多くの例で明らかにされている。本邦でも、慢性神経毒性、小児への精神神経系への影響につき、平成18年3月に衆議院予算委員会で、質問がなされ、国の対策などについても討議が行われた。

今回、知人でカナダ、トロント市で環境医学を診療している J. K. 医師その他の学者達の協力で、世界の主なる case control study のなかで、review する価値のある神経関係の疫学を中心とする論文リストを集めることができた。同じトピックスは出来るだけ避け、読者に知っておいて欲しい論文を苦労して集めたつもりである。巻末の表は既知の知識は出来る限り避けた。日本でも、先進国でも同じだが、化学物質過敏症でよく理解できるとおもうが、症状がとくに慢性の場合一定しないのがいつも困惑する問題である。特に有機リン中毒は診断の目安となる臨床症状がとりとめなく、劇的な急性中毒の如く存在せず、この総説で述べた様に神経症状、精神症状、感覚器症状、脱リン剤投与による治療効果から類推して診断して行くのが世界の科学者、医師達の現況である。この総説ではその点を、理解してもらう事、他覚的検査による診断法が如何に診断上大切であるか、そしてその結果が確かな因子として用いられているかを是非知っていただきたい。なお、基本的には、過去10年間を中心に世界の文献を集めたが、必要に応じてそれ以前のものも採用している。この総説が患者発見・診断の糸口となり、放置されて悩んでいる多くの患者救済のため、とくに治療として役立つ事を願っている。

巻末に今回レビューを行った論文の中でとくに診断に役立つと考えられた諸項目 1. 精神神経症状、2. 一般的中枢および末梢、自律神経症状、3. 視覚系症状およびとくに著者が断って記載している有機リン分解酵素の一つであるコリンエステラーゼ、その他が含まれている。これは別表として記した。（ ）内数字を参照されたい。

【一般疫学調査など】

Savage は、急性中毒後の心理学影響が慢性影響を有するか否かにつき研究した。有機リン殺虫剤中毒の後遺症として潜在性の神経異常を明らかにするために、100名の以前の急性有機リン殺虫剤中毒患者とマッチさせた非中毒対照者 100名を疫学的に調査した。差が認められなかった項目には、聴覚テスト、中心視力テストなどの一般的眼科検査、脳波、一般的な血液生化学検査であった。神経学的調査項目 50項目中で異常が認められたのは、記憶力、抽出能力、運動反応テストであった。神経心理学的テストがこれら対照と患者の 2群間ではっきりした差を生じた。差が生じた検査は広範囲の脳の領域にわたっていた。智的機能、学問的能力、思考抽象化と柔軟性、単純な運動能力で低下である。大脳機能障害や大脳損傷の検出に利用される Halstead-Reitan Battery スコアでは、対照にくらべて 2倍 (24対 12) 異常であった。また患者群では、Minnesota Multiphasic パーソナリティ評価、および患者機能に関しては、本人の家族による評価項目で一定の能力低下を認めた。(41)

Eyer は、有機リン化合物による神経精神病理学的変化について研究した。1. 有機リン殺虫剤曝露後の神経精神病理学的変化文献的考察をおこなう。2. 急性有機リン殺虫剤曝露後の亜急性神経症状には、「中間症候群」があり、これはアセチルコリン過剰による精神的異常と一種のミオパチーと思われる。「遅延性神経ニューロパチー」は神経標的エステラーゼの阻害によると思われる。3. 有機リン長期の毒性効果には行動異常、精神機能障害、視覚機能障害があるが、これらは有機リン殺虫剤の曝露後に見出され、臨床的には反復性の中毒症状を伴ってくる。4. これまでの文献には、症状を示さないような曝露では遅延性または永久的な神経精神病理的影響が出現する報告は見出されなかった。(3)

Keifer は、ニカラグアの綿花畑近くの居住者の症状とコリンエステラーゼとの関係を研究した。目的：ニカラグア郊外の綿花畑で働く人たちが殺虫剤曝露で症状を呈しているかを調査した。100名の綿花畑周囲の居住者(曝露群)と農村から離れて住んでいる経済的水準近似者を対照とした。直接の殺虫剤散布関係者は除外した。1990年の綿花畑殺虫剤散布期(8-12月)に調査した。人口動態学的情報、曝露に関する質問、11項目の急性症状、17項目の慢性症状を面接により集めた。指先採血により赤血球コリンエステラーゼ(AChE)を測定した。急性症状については、「症状なし」「非特異的症状あり」「可能性ある症状あり」「確実な症状あり」の4群に群分けした。その結果、曝露群には身近に飛行機農薬散布を視認したり、殺虫剤散布機から曝露したり、散布直後畑を横切ったり栽培食品を食べたりすることなどで、曝露後に体調不良を示したりする報告が多かった。AChE活性は曝露群で有意に低下していた(4.9対5.31u/dl)。一つ以上の慢性または急性中毒症状を訴えるのも、曝露群に多かった(87%対53%)。急性症状4分類の曝露群のOdds比は「非特異的症状あり」1.6(95%信頼間隔-95%CIは0.8から3.2)、「可能性ある症状あり」4.1(95%CIは1.7から10.2)、「確実な症状あり」9.93(95%CIは2.9から34.4)であった。以上結論として地域的殺虫剤散布と症状との間には強い相関が認められた。今回の結果がもし再確認されれば、その結果は世界中の散布地域郊外生活者の救済につながる。(7)

Colosio は、行動学の面から殺虫剤の神経行動に対する影響を研究した。殺虫剤毒性としての神経行動への影響を展望している。DDTや燻蒸剤曝露で神経行動機能障害を永久的にきたし、精神症状を増加させる報告があるが、資料が限られており、曝露量にも

不明な点があり、確実な結論は引き出し得ない。有機リン殺虫剤中毒患者が行動に異常を生じる可能性が示唆されまた長期的には情緒障害を引き起こす例があることも示されたが、神経毒性によるものか、非特異的障害によるものかは問題が残ったままである。慢性有機リン曝露患者での研究結果は一定の結果を示さず、羊飼育で有機リンプールに漬ける作業者に認められる確実に存在する変化は、比較的高濃度曝露時の変化に焦点を合わせる必要性を示唆している。一般的に言って、方法が異なるために、各個の研究データを比較し得ないこと、それと曝露水準が正確に知り得ない点である。今後の研究は、前もって長期的な計画を立ち上げる必要がありグループ分けを行なった研究が必要である。そこでは曝露期間や曝露量が正確に抑えられるであろうし、環境や生化学的データも得られるように計画の設営をすべきであろう。(1)

【小児における問題】

Guillette は、メキシコ就学前児童の殺虫剤曝露の研究を行った。北西メキシコ、ヤクイ渓谷に住む4～5歳小児の2群について、成長発達に影響する多くの既知の変数を考慮しながら比較検討した。これらの小児達は遺伝子、食事、飲料水のミネラル含有量、文化スタイル、社会的行動が類似していた。両群で異なる点は、殺虫剤曝露である。渓谷の農業地帯には、1940年代から殺虫剤が使用された。1990年には、新生児臍帯と母乳に大量・多種類の殺虫剤が検出されたことである。地方の環境中に含まれる問題の迅速な人類学的方法を確立するために、発達成長を定量するためのRapid Assessment Tool for Preschool Children (RATPC) 就学前児童迅速評価法を確立した。農耕地帯の小児を、殺虫剤曝露のないふもとの小児と比較した。就学前児童迅速評価法は身体発育、行動能力、小児の正常の活動性を評価するものである。成長には差が見られなかった。機能面では、曝露群ではスタミナが欠乏し、視覚一手の大きな、または繊細な共同運動が減弱していた。心理テストでは、30分記憶能、保持能力ともに低下を認めた。就学前児童迅速評価法はさらに殺虫剤中毒を掘り下げて研究する必要がある。(21)

Landrigan は、有機リン剤の小児への影響につき研究した。殺虫剤と街内貧困層と考えられる小児への曝露・危険性その予防などアメリカではスラム街に6百万の子供が貧困と戦って暮らしている。これらの子供は、学校や自宅、保育所で、ゴキブリ、ネズミ、その他の害虫駆除のために大量に使用される殺虫剤の高い危険性をはらんでいる。市街地で繁用され登録されている殺虫剤は、有機リン殺虫剤クロロピリフォスとある種のピレスロイド剤である。不法な街路殺虫剤も使用されており、その中には carbamate 剤、methyl parathion も含まれている。1997年のニューヨーク州では、州全体の郡の中でもっとも殺虫剤が大量に使用されたのは、マンハッタンとブルックリン区であった。子供というものは殺虫剤に非常に脆弱なものである。彼等は地面の近くで遊び、手を口にもっていく習性、独特の食事習慣を有するために、成人に比して子供は環境の殺虫剤を大いに吸収しやすい。密閉された室内でも、じゅうたん、家具、詰め物の入ったおもちゃ、その他のもろもろの表面から、クロロピリホスのような半揮発性、長期残留性殺虫剤と接触し子供への曝露が高くなる。子供の強い被曝露性ととも、子供には殺虫剤を解毒排出する能力が低く、成長発達中の器官の分化は速いことも重要因子だ。このような未熟性が脆弱性への因子となる。最近の実験的研究報告では、クロロピリホスは成長発育段階での神経毒であり、胎生期の曝露は胎児の神経の生化学的また機能的障害を起こし、神経細胞そのもの数を減少せしめることが示されている。ある種のピレスロイドはホルモン作用を有し、初期の神経発育や生殖器発達に影響をおよぼす可能性がある

される。従来から使用されている殺虫剤毒性の検出法では上述の器官への感受性は示され得ない。子供の胎児期や出生後早期における有害効果を予測出来ない。アメリカの子供、特にスラム街の子供達の殺虫剤の成長発達への危険性の防禦のためには綿密な計画による作戦が必要である；すなわち、1. 継続的に殺虫剤の使用法をモニターする 2. 殺虫剤の子供への実際の曝露量を測定すること、3. state-of-the-art の小児の発達に対する他覚的毒性テストを使用すること、そして殺虫剤使用減少のための社会的手段を確立することである。(40)

Erriksonらは、胎生期、新生児期の有機リン曝露について研究した。新生児期における神経毒性殺虫剤曝露は成人後の感受性を増大させる。一般的に環境問題で起こる不幸は、種々な有毒物質の新生児期曝露と成人後の曝露との組み合わせである。新生児期には、母乳経由か直接に曝露される。多くのほ乳類は周産期に脳の発育が急激に行なわれることが特徴である。「脳発達スタート」時期に、DDTやビオアレスリンのような殺虫剤曝露マウス実験では、脳発達スパート時期曝露は、成熟後のビオアレスリンやパラオキソンへの感受性を高める。新生児期と成熟期の複合曝露は自発性行動の障害とムスカリン性受容器の変化を引き起こし、学習や記憶能力の障害へと進む。新生児期の殺虫剤曝露は、たとえそれが低濃度であれ、成熟後の生体異物曝露に対しての反応を増強させたり、変化させて、機能異常への過程を促進する。(2)

【視覚感覚系障害】

Dementiは、視覚毒性について石川らが、報告した有機リン剤の眼への影響：佐久病(Saku disease)の歴史的眺望について研究している。日本からの報告が有機リン慢性毒性の最初であるが、ヒトでの近視やさらなる視覚系障害の(末梢・中枢を含む)機能的な症候群(Saku disease)の増加と有機リン農薬散布の増加とが関係する多くの報告がなされた。日本からそのフォローアップのための動物実験が、エチルチオメトン、フェンチオン、フェントロチオンのような化合物で行なわれ、視覚系(網膜色素変性、視神経萎縮など)に毒性が発生することが証明されている。問題となっている視覚への影響は用量依存性であり、網膜電気図(ERG)、眼球運動、瞳孔反応への影響から虹彩毛様体や網膜組織の組織学的変化にまで研究が行われている。この研究で提起される問題は、このような効果がコリンエステラーゼ阻害作用のみで引き起こされるかということである。最近のEPA研究機関や殺虫剤登録者により行なわれている研究は日本で行なわれた末梢、中枢の視覚毒性研究を支持している。しかし動物実験で証明された事実が、作用機序に関してヒトに対してのOPは、発症期間、投与量、投与方法などで、コリンエステラーゼの抑制のみに作用を限定すると、人体と、実験動物結果との擦り合わせではなおいくつかのギャップがある。現時点では有機リン剤がヒトにも強力な眼毒性を有するとする曝露評価を伴った危険評価を行う必要がある。(4)

Coleは、エクアドル郊外居住者での農業従事者と非農業従事者の神経行動学的調査を視覚・心理学的検査で研究した。有機リンに詳しい過去の研究者たちは農薬曝露の検出には神経学的検査の必要性を説いている。144名の農業従事者と72名の対照者について調査すると農業従事者は、有機リンやカルバメイトをボンベ背負いで撒布業務を行っていた。低学歴者、極低年齢層、高齢者を除いて、調査対象は合わせて170名となった。心理テストが行われたが、言語を基礎とした心理テストに異常があり、農場の作業員では、神経行動学的検査結果が最も決定的な差を認めた。視空間周波数による感覚検査結果は、異常を見出すために最も鋭敏な検査法であることが確認された。異常を来た

し易い性別では男性より女性が多く、またアルコール、有機溶剤の使用者が障害を受け易い疫学、テスト上調べるべき重要因子であった。(15)

Steenlandは、クロルピリホス防蟻作業者の神経機能を調査した。クロルピリホスは、有毒な有機リン殺虫剤である。住居や芝生に米国では年間約20,000,000ポンドが使用されている。また米国人成人82%の尿中からクロルピリホスの代謝産物(3,5,6-trichloro-2-pyridinol;TCP)が検出されている。EPAは年間約5,000名のクロルピリホス中毒患者がいると計算している。そしてその1/4は症状を残しているとしている。有機リン剤は神経障害を起こすが、クロルピリホスの疫学的研究は少ない。今回神経機能を調査した対象者は、クロルピリホスを平均2.4年、他の殺虫剤を平均2.5年使用していた191名の防蟻作業者である。対照者としては189名の非曝露者を選んだ。最近曝露歴を有する65名の尿中TCPは629.5 $\mu\text{g}/\text{l}$ であり、米国平均TCP濃度4.5 $\mu\text{g}/\text{l}$ に比べて明らかに高値を示していた。一般臨床検査では、曝露群と非曝露群との間には有意な差はなかった。神経伝導速度、手/腕のふるえ、振動覚、視力、嗅覚、視覚運動能力、神経行動学的能力ではほとんど差が認められなかった。しかし、Pin-Prickテスト(鉄板使用による)と重心動揺検査では曝露群の認知力低下が目立った。一方、曝露群では有意に症状が多く、その中には、記憶力低下、情緒不安定、疲労感、筋力低下が含まれていた。今回の検査方法が症状を反映するには不適當であった可能性もあった。過去にクロルピリホス中毒の既往を有する8名では、多くのテストで能力の低下が認められ、その内容は過去の報告とよく一致するものであった。全体としてみると、一般臨床検査では、曝露の影響が検出されにくいことが再追認された。また多くの症状と能力の低下は中毒歴のある患者に見出された。(30)

Dickは、感覚テストを中心として、クロルピリホス防蟻作業者の感覚、運動検査とSensitivity感受性の評価、クロルピリホス含有防蟻剤作業者について、最近の作業毒物曝露の効果を見るために、感覚機能と運動機能検査を行った。対象者106名と、非曝露の対照者52名について検査した。最近の曝露歴の評価としては、尿中3,5,6-trichloro-2-pyridinol(TCP)を早朝尿で検査した。106名の対象作業者では、尿中TCP平均濃度は200 $\mu\text{g}/\text{g}$ クレアチンであった。検査には4~5時間をかけて行った、殺虫剤健康効果判定のNIOSH推薦の「感覚-運動機能検査」を重点的におこなった。嗅覚、視力、コントラスト感度、色覚、振動触覚、振るえ、手の器用さ、目-手共同運動、起立安定性を調べた。TCPの結果は被検者が最近の曝露歴がある事を証明していた。閉眼起立検査の異常は、身体固有感覚と前庭機能障害を示していた。他の検査では異常は統計的に明らかになしえなかったが、TCP濃度と視覚検査つまり色覚テストスコアおよびコントラスト感度との間には有意な相関が認められた。なお、一般の眼科検査である視力測定では対照例との間に差が認められなかった。(16)

Wesselingは、カルバメート剤と精神神経系の関係の有無を調べた。バナナ作業者の有機リン剤およびカルバメート剤軽症中毒者の長期神経行動学的影響:有機リン中毒に関しては慢性の神経行動学的異常を引き起こすことが明らかになってきている。しかしカルバメート中毒の長期影響についての疫学的研究はいまだなされていない。今回の調査対象者は平均で27ヶ月以前に軽い有機リン剤またはカルバメート中毒で入院を要しない程度の症状を呈した81名のバナナ作業者である。対照として130名の殺虫剤中毒歴のないバナナ作業者を選んだ。曝露歴群は精神運動機能や視覚運動機能の低下、言語機能の低下、指-シンボルテストおよび二つの精神神経症状テストの障害を認めた。有機リン中毒群では特に神経精神症状が特に増加していた。カルバメート群では、軽い増

加であった。過去3ヶ月以内にコリンエステラーゼ接触中毒歴を有する患者では特に成績不良であった。今回の結果は有機リン剤が中枢神経に永久的障害を残すとする過去の報告とよく一致するものであった。N-methyl-carbamateの永久的神経行動学的障害も否定は出来なかった。一度中毒を呈した患者は、再曝露で神経行動学的異常が非常に現れやすくなっていた。(31)

【末梢神経障害】

McConnell PNは、以前にmetha-Amidophosや他の有機リン殺虫剤に中毒した作業者の振動触覚閾値の上昇につき、ニカラグア農業従事者急性有機リン殺虫剤中毒後の慢性効果を調べるために末梢神経機能の指標として振動触覚を測定した。急性中毒入院後10-34ヶ月の間に36名の患者について測定し、性、年齢をマッチさせた対照と比較した。振動触覚は左右の人差し指と左右の足親指背側部にて測定した。対象患者は3群に分けた：1) 神経毒性が分かっている物質の中毒 2) methamidophos以外、すなわち末梢神経障害が報告されたことのない有機リン殺虫剤中毒 3) methamidophos、すなわち末梢神経毒。すべての指で、これら3群ともに対照群とは有意に閾値の上昇がみられた。この結果は、これまでに報告されている有機リン剤誘発遅延多発神経症は障害の最悪部分を単に代表しているのみで、実際は考えられている以上に障害は多いように思われた。(23)

Ernestは、聴覚が有機リン化合物曝露の遅延性の影響を示すか研究した。慢性有機リン化合物産業曝露従事者34名の血清コリンエステラーゼ値は対照に比べて低下していた。また曝露者では、末梢神経症ありが有意に認められた。対照者を含めて、中等度の感覚神経異常性の聴覚障害も見出された。曝露群の曝露前の聴覚が不明のために、聴覚障害発症の有無は今後の検討課題である。(18)

Stokesは、有機リン殺虫剤散布業者の神経毒性につき研究した。ニューヨークで免許を有する90名の男性殺虫剤散布業者の有機リン殺虫剤の末梢神経毒性を疫学的に調査した。方法：ニューヨーク州の農業従事者や殺虫剤散布業者に、散布作業休止期(11月-1989年2月)と散布作業期(1989年4月-1989年8月)に、種々な急性期症状と兆候について質問した。短期曝露は尿中のguthionの代謝産物であるdimethylthiophosphate(DMTP)を測定して評価した。末梢神経の慢性障害検出には、振動覚閾値を1988年11月-1989年2月の間に測定した。対照者の測定も同時期から翌年にかけて行った(1989年11月-1990年2月)。振動覚は両手足で測定した。殺虫剤に対する長期曝露は質問票から決定した。結果：殺虫剤散布者は利き手($P < 0.01$)、反対側の手($P < 0.04$)とも、振動覚閾値の上昇を認めた。結論として既往に有機リン剤曝露歴を有すると思われる散布業者の利き手および反利き手の振動覚閾値の上昇は、末梢神経機能が消失していたことを示している。(39)

Beachは、羊を有機リンプールで処置している農業者の神経学的異常につき研究した。有機リン剤曝露群と非曝露群との神経学的異常の比較を行う目的である。146名の羊飼育で殺虫のため有機リンプールでの作業者と、143名の非曝露対照者を比較追跡調査した。長期曝露の影響を症状と神経学的検査から追求した。プール作業者の症状が質問票から最も重い者10名と、最も軽い者10名を選び出し、非曝露対照者10名について、標準的臨床神経学的検査を行った。その際に、急性曝露症状を避けるために、最終有機リン曝露から出来るだけ時間を置いて測定した。結果：選出された30名はすべて検査に応じてくれた。手背の触覚検査(距離を置いて2点の刺激の識別能力)では有意差が