

地方会・研究会記録

第 33 回有機溶剤中毒研究会*

1. 1-ブロモプロパン曝露のヒト中枢神経および末梢神経への影響と量-反応関係

市原 学¹, 李 衛華², 柴田英治³, 丁 訓誠²,
李 潔斐², 王 海蘭⁴, 彭 四盟⁵,
市原佐保子⁶, 宮田麻衣子¹, 竹内康浩¹
(¹名古屋大学大学院医学系研究科,
²上海市生育科学研究所, ³愛知医科大学医学部,
⁴広東省職業病防治院, ⁵宜興 CDC,
⁶三重大学生命科学研究支援センター)

1-ブロモプロパン (1-BP) は新しいフロン代替溶剤であり, 洗浄剤, 噴射剤としての使用が拡大している. 1-BP 工場で働く 40 人の 1-BP 曝露女性労働者と年齢をマッチングさせた同数の非曝露女性労働者について, 個人曝露濃度と健康影響を調べた. パッシブサンプラーによる個人曝露量評価で時間加重平均値は 15.3 ± 16.2 ppm (最大 73.7 ppm, 最小 0.65 ppm) であった. 曝露群において足振動覚の低下, 遠位潜時の延長, 運動神経伝導速度の低下, 血清蛋白の上昇, Benton テストと POMS の Tension, Fatigue における低スコアが有意に示された. 動物実験で確認され, かつ, これまでの曝露集団調査に対し本研究で新たに示されたのは, 運動神経伝導速度低下と血清蛋白値上昇である. 1-BP はヒトの中枢, 末梢神経に悪影響を及ぼすことがわかったが, ヒトでの量-反応関係にはさらなる研究が必要である.

2. アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) ノックアウトマウス肝を用いたアルデヒド類の代謝の検討

山口哲右, 小山倫浩, 一瀬豊日, 小川真規,
村上朋絵, 木長 健, 川本俊弘
(産業医科大学医学部衛生学講座)

アセトアルデヒドから酢酸への代謝はアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) が関与していることが知られている. 今回, 我々の研究室で作成したヒトの ALDH2 不活性型のモデル動物である *Aldh2* ノックアウトマウスを用い, 数種のアルデヒド類での ALDH の代謝活性の変化を検討することを目的とした. 対象として, 10 週齢の雄マウス, 遺伝子型 2 種類 (*Aldh2* +/+ , *Aldh2* -/-) を用いた. この 2 種類のマウスの肝からミトコンドリア分画, サイトゾール分画を抽出し, 等電点電気泳動後, 基質として各種アルデヒド類を用いて活性染色を行っ

た. さらにウエスタン・ブロッティング法により ALDH1 と ALDH2 の同定を行った. また, アルデヒド類を基質としたときの酵素活性の測定を行った. 各種アルデヒド類を基質としたとき, *Aldh2* +/+ のミトコンドリア分画, サイトゾール分画ともに pI6.0 付近に活性を示すバンドを認めたが, *Aldh2* -/- からは活性を示すバンドは認められなかった. さらに, ウエスタン・ブロッティング法を用いて ALDH1 と ALDH2 を同定した結果, この pI6.0 付近に認められた活性を示すバンドは ALDH2 であることを確認した. また, アルデヒド類を基質としたときの酵素活性から低濃度の時, *Aldh2* +/+ と *Aldh2* -/- において ALDH2 活性は有意な差を認めたが, 高濃度では有意な差は認めなかった. 今回用いたアルデヒド類を基質としたとき, ミトコンドリア分画では *Aldh2* +/+ からは pI6.0 付近に活性を示すバンドを認め, *Aldh2* -/- からは活性を示すバンドは認められなかった. このバンドはウエスタン・ブロッティング法から ALDH2, サイトゾール分画で pI7.5 以上に認められたバンドは ALDH1 と同定された. また, 酵素活性から, アルデヒドが低濃度の場合, ALDH2 が主として代謝に関与するが, 高濃度では主としての代謝の関与があるとはいえなかった.

3. 低濃度 VOC 曝露による尿中代謝物のバイオマーカーとしての有用性

王 炳玲¹, 山崎雪恵¹, 坂野紀子¹,
瀧川智子¹, 片岡洋行²

(¹岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野,
²就実大学薬学部)

VOC の生体曝露量を推定するために, 新築家屋における居住者の起床時の尿を採取し, 馬尿酸, メチル馬尿酸, マンデル酸およびフェニルグリオキシル酸を測定し, これらと気中 VOC 濃度との関連を検討した. VOC は新築家屋 (築 6 年以内) 90 軒の居間と寝室でパッシブ法により 24 時間捕集し, GC/MS で分析した. また対象家屋に居住しており, 環境測定当日に寝室で就寝した者を対象として翌朝の起床時の尿を採取し, GC/MS で分析した. 尿中メチル馬尿酸濃度は寝室の気中キシレン濃度 ($r = 0.15$) より居間の気中濃度との相関が高かった ($r = 0.46$). さらに尿中メチル馬尿酸は居間の気中キシレン濃度に在室時間を乗じた数値との関連 ($r = 0.59$) の方が, 寝室のキシレン濃度に睡眠時間を乗じた数値との関連 ($r = 0.12$) より強かった. トルエンとスチレンは気中濃度と尿中代謝物との関連が見られなかった.

4. 企業規模別・溶剤職場別にみた頻用溶剤

○池田正之, 佐本 一, 福井良成, 鶴飼博彦, 岡本 浩,
高田志郎, 大橋史子, 森口次郎, 江崎高史

*2005 年 11 月 11 日~12 日 名古屋クラウンホテル
会長: 那須民江 (名古屋大学大学院医学系研究科)

(財)京都工場保健会)

1) 有機溶剤職場で多用されている溶剤と2) 溶剤職場別の高濃度曝露の危険性を企業の規模別に比較するため, 1010 有機溶剤使用単位作業場所 (156 企業) で第一種・第二種溶剤の濃度を求めた。企業は従業員数に従って ≤ 50 , 51-300, 301-500, ≥ 501 人に4区分した。100 単位作業場所以上の事例のある職場の場合, 印刷 (64%)・塗装 (18%)・接着剤塗布および接着職場 (47%) ではトルエンが最も高頻度に用いられていたが, 表面加工 (51%)・洗浄/拭職場 (42%) ではイソプロピルアルコールが最も広く用いられていた。メタノールも全職場を通じて多用されていた (全体の 36%)。企業規模が小さいほど気中濃度は高く, 小企業 (従業員 ≤ 50 名) での加算値平均値は大企業 (≥ 501 名) での値に比して約 5 倍の高値を示した。芳香族溶剤からアルコール類への移行傾向が認められたことが特徴的であった。

5. 新築家屋における住環境と室内化学物質濃度

山崎雪恵, 坂野紀子, 王 炳玲, 瀧川智子
(岡山大学・院・医歯薬・公衆衛生)

岡山県内で調査した室内化学物質濃度とアンケートから得られたシックハウス症候群の関連について報告する。2004 年に築 7 年以内であった新築家屋 83 軒 247 名を対象に, 居間と寝室においてアルデヒド類と揮発性有機化合物を対象とした環境測定を行った。また, 「住居」及び「健康」に関するアンケート調査も実施した。厚生労働省が示している指針値を超過していた物質は, ホルムアルデヒド, アセトアルデヒド, パラジクロロベンゼンであった。最近の自覚症状について, 何らかの症状が 1 つ以上「よくあった」でさらに「自宅の環境によるものと思う」と回答した者を「SHS1」とすると, 該当したのは 19 名 (7.7%) であった。さらに症状が「ときどきあった」者を加えた「SHS2」に該当したのは 42 名 (17.0%) であった。

6. *N,N*-ジメチルアセトアミドのラットを用いた吸入曝露による生殖発生毒性の検討

○竹内哲也, 奥田裕計, 有藤平八郎,
長野嘉介, 山本静護, 松島泰次郎
(中災防 日本バイオアッセイ研究センター)

N,N-ジメチルアセトアミド (DMAC) の妊娠期曝露が与える影響を主な目的として, ラットを用いた実験を行った。<実験 1> DMAC を 2 週間吸入曝露 (6 時間/日) した雌雄ラットを交配した。雌は妊娠 19 日まで曝露を継続し児を分娩させた。また, 雄も 4 週間, 曝露を継続した (計 6 週間)。その結果, 600 ppm で, 児動物

には, 出生児数の減少, 低体重, 肝臓病変が認められた。また, 雄の 300 ppm 以上で肝臓病変がみられたが, 雌雄の交配能や生殖器には影響は認められなかった。<実験 2> DMAC を妊娠ラットに妊娠 6 日から 19 日まで吸入曝露 (6 時間/日) し, 妊娠 20 日目に帝王切開して摘出した胎児を観察した。その結果, 300 ppm 以上で胎児体重が低下し, 450 ppm 以上では心臓の動脈幹遺残や心室中隔欠損等の奇形が発生した。実験 1 でみられた出生児数の減少は, DMAC の妊娠期曝露によりみられた奇形胎児の増加が原因と考えられた。本研究は厚生労働省の委託により実施した。

7. *Aldh2* ノックアウトマウスを用いたアルコール性肝障害の検討

○松本明子¹, 市場正良¹, 堀田美加子¹,
武藤文博², 川本俊弘³, 友国勝磨¹

(¹佐賀大・医・社会医学, ²佐賀大・医・病因病態科学,
³産医大・医・衛生学)

Aldh (Aldehyde dehydrogenase) 2 遺伝子改変マウスを用いて急性アルコール性肝障害に与える *Aldh2* の影響を検討した。10-11 週令のマウス (*Aldh2* +/+ : wild, *Aldh2* +/- : hetero, *Aldh2* -/- : KO) に 20% エタノール 5 g/Kg を腹腔投与し, 0, 12, 24 時間後の血清 ALT, 肝病理像を検討した。ALT 値は雌雄とも KO 群でもっとも変動が少なかった。炎症細胞浸潤度 (cells/lobular area), 肝細胞の脂肪変性 (1-5 grade) はエタノール投与によって増悪し, ALT 値との相関がみられた。各群で差はみられなかった。また, アルコール性肝障害において重要な役割を果たす肝組織中過酸化脂質 (MDA) 量, TNF α mRNA 発現量を測定したが, エタノール投与による有意な変動はみられず, ALT 値との相関もみられなかった。

8. 小脳失調と末梢神経障害を来した 1-プロモプロパン中毒の 1 例

渡邊幸弘, 中山英己, 杉本昌宏, 酒井直樹
(焼津市立総合病院神経内科)

患者は 43 歳男性。急激に進行する歩行障害を主訴に近医受診。失調歩行と Cl178 と高値を認め, 当科紹介入院。全身の深部反射の減弱, 失調歩行あり自立歩行不可能であった。髄液検査は異常なし, 頭部 MRI で小脳萎縮あり。末梢神経伝導速度検査では軽度の軸索障害が疑われた。患者は工場で機械洗浄業務に従事し有機溶剤を使用しており, 主成分は 1-プロモプロパン (1BP) であった。労働時間が長い, マスクを交換するタイミングが遅い, 手袋が破け溶剤が手に付着するなど作業状況に問題があった。プロム血中濃度は 51 mg/dl (基準値

0.5mg/dl) と高値で, 1BP 中毒症が疑われた. プロムによる偽性高 Cl 血症と思われた. 輸液と利尿剤による強制利尿を行った. 血清プロム濃度は漸減, 神経症状も徐々に改善し, 10 日後に自立歩行, 片足立ちが可能となり退院. 1BP はフロン代替溶剤として広く普及している. 1BP 中毒の日本人での報告は 1 例もなく, ここに報告する.

9. 最近の n-ヘキサン中毒の多発

— 9th Int Symp Neurobehav Methods and Effects in Occup Environ Health, Gyeongju, Korea, 2005. 9. 26-30, を中心に紹介—

竹内康浩 (名古屋大学)

上記シンポジウムのミニシンポとして, 「n-Hexane poisoning—Is It recurring in modern industry?」が開催された. 最近, 特にアジアで n-ヘキサン中毒が多発していること, 主として, 電子機器の洗浄剤として使用されて, 重症な多発神経炎が発生していること, 出稼ぎ労働者が犠牲になり, 対応が送れて重症化し, 社会問題化していること, オゾン層破壊物質の禁止後に多発していることから共通の課題として, 国際的に取り組む必要があると考えられて, ミニシンポが開催された. 演者は韓国, 日本, 台湾, 中国からの 4 名で, 各国の n-ヘキサン中毒の発生事例が報告された. ミニシンポでの報告内容を中心に最近の各国の n-ヘキサン中毒事例とその特徴を紹介した. 最近の特徴としては, 液晶の洗浄などの新しい職場で中毒が多発していること, 1996 年オゾン層破壊物質が禁止されてから n-ヘキサン中毒が再び多発していること等を指摘した.

10. セロソルブによるラット精子運動能への影響

大谷勝己, 王 瑞生, 須田 恵 (産業医学総合研究所)

セロソルブ(エチレングリコールモノエチルエーテル)は樹脂, 塗料, インキの溶剤として使われる物質で生殖発生毒性を示すことが知られている. 環境中での分解は速やかだが, 現在でも約一千トンが排出されている. 筆者らは比較的簡便かつ定量的に生殖毒性を評価可能な精子運動能解析装置を用いてセロソルブの精子への影響を再検討したので報告する. まず, SD ラットに最高 600 mg/kg の用量で 5 週間, 反復経口投与 (合計 30 回) したところ, 最高用量でのみ精子運動能の低下を認めた. 次に, 1,000 mg/kg を 1 回経口投与し, 経時的に解剖し運動能を調べたところ, 12 時間後には顕著な運動能の低下を認めた. さらに, 健常ラットの精子浮遊液にセロソルブまたは主たる代謝物エトキシ酢酸 (EAA) を添加し経時的に運動能を調べたところ EAA の方に有意な低下を認めた. セロソルブの急性生殖影響には代謝物の一つである EAA が関与していることが示唆される.

11. 塗装作業者に発生した骨髄異形成症候群の 1 例

上島通浩¹, 直江知樹², 河合俊夫³,
五藤雅博⁴, 那須民江¹

(¹名古屋大・院・医・環境労働衛生学,

²名古屋大・院・医・分子細胞内科学,

³中災防・大阪センター,

⁴五藤労働衛生コンサルタント事務所)

ベンゼンによる再生不良性貧血や白血病はよく知られるが, ベンゼン環に側鎖を持つトルエン, キシレンなどが造血管系障害のリスクとなるかについては議論がある. 症例は 56 歳の男性塗装工で, 40 歳から 14 年余にわたり焼却炉のスプレー塗装に従事し, 52 歳頃の定期健康診断から白血球数の減少が進行した. 骨髄異形成症候群と診断され, 4 年間の経過で急性骨髄性白血病に移行した. 48 歳, 51 歳時の有機溶剤健診では尿中馬尿酸が分布 2 相当値で, 52 歳時の作業環境測定結果は, トルエンの B 測定値が 173.8 ppm と高濃度であった. 使用溶剤の定性分析ではベンゼンは検出されず, 主要成分はトルエン, エチルベンゼン, キシレンで, 使用頻度の低い一部製品でグリコールエーテル類が検出された. 本症例の骨髄所見の特徴である多系統の造血細胞の異形成, 芽球の CD34 陽性, 5 番染色体の構造変化は, 環境要因との関連が深い所見とされ, 塗装作業との因果関係が強く疑われた.

12. トルエン曝露評価としてのベンジルアルコール

河合俊夫¹, 味山友里子¹, 山内恒幸¹, 池田正之²

(¹大阪労働衛生総合センター, ²京都工場保健会)

トルエン曝露に対する曝露指標としては尿中から排泄されるトルエンの測定, やトルエンの代謝物である馬尿酸やクレゾール (o-Cresol) を測定している. 近年このトルエン曝露に対して尿中 N-Acetyl-S-Benzyl-Cysteine の測定が有用であるとの報告がある. ベンジルアルコールもトルエン代謝過程の物質であり曝露評価物質として有用性を検討した. ベンジルアルコールの一部は抱合され尿中に排泄される. またトルエン曝露濃度と尿中ベンジルアルコール排泄量とは有意な相関関係が見られることが明らかとなり, トルエン曝露指標物質としての有用性がある.

第 46 回日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会*

<メインテーマ>

Towards the Consecutive and Comprehensive Control Measures for Prevention of Allergy and Immuno-Toxicity in the Workplace and Living Environment

環境・職場におけるアレルギー・免疫毒性の克服—包括的予防システムの構築—環境金属暴露とアレルギー・免疫毒性のダイナミクス

第 46 回日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会は、The International Symposium on Occupational And Environmental Allergy and Immune Diseases (ISOEAID'05) との共同で平成 17 年 9 月 17 日 (土)～19 日 (月) に、ニュースカイホテル (熊本市) で開催された。

<基調講演>

1. Health Effect of Pesticides with Special Reference to Immunotoxicity

Colosio (Italy)

2. Clinico-Epidemiological Aspect of Occupational Allergy and Immuno-Toxicology

土橋邦生 (群馬大医)

3. Immunotoxicity of Metal Compounds depends on Speciation

Gioacchino (Italy)

<特別講演>

1. Alteration of Fas and Fas-Related Molecules in Patients with Silicosis

大槻剛巳 (川崎医大衛生)

2. Phytoncides (Wood Essential Oils) Induce Human Natural Killer Cell Activity

李 卿 (日本医大衛生公衛)

3. A Proposal for Guideline for Prevention of Allergic Occupational Asthma-in Conformity with the Globally Harmonized System of Classification and Labeling Chemicals (GHS)

佐藤一博 (福井大医環境保健)

4. Occupational in Vitro Nanotoxicology Research:

A Need in Assessing Health Implications of Manufactured Nanoparticles in the Workplace

Sabbioni (Italy)

5. Follow-Up Studies on the Effects of Low and High Frequency Electromagnetic Fields on Expression of Lymphocyte Subsets and Blood Natural Killer Cell Activity of Women

Boscolo (Italy)

6. Trial Therapy for Patients with Multiple Chemical Sensitivity Using Rest House

吉田貴彦 (旭川医大健康科学)

7. Incidence of Work-related Allergic Symptoms Accumulating in Medical Doctors

日下幸則 (福井大医環境保健)

一般口演も 26 題あり活発な討論が行われた。また、最終日に、森本兼囊 (大阪大学大学院医学研究科) と Muzi (Italy) をファシリテーターとしてラウンドテーブルディスカッション (Comprehensive and systemic preventive countermeasures against allergy and immuno-toxicology) が行われ、今回参加した研究者がそれぞれのポイントで重要な役割を果たす系統的かつ包括的なアレルギー・免疫毒性の予防管理システムの枠組みが完成・提起された。本学会には、国内外から 90 名あまりの研究者が集まり、学術的に大変有意義なものであった。

*平成 17 年 9 月 17 日 (土)～19 日 (月), ニュースカイホテル (熊本市)

世話人代表: 森本兼囊 (大阪大学大学院医学研究科)

第 45 回世話人: 上田 厚 (熊本大学)