

化学物質等による中毒の現状

東京労災病院産業中毒センター・労働衛生コンサルタント 圓藤 陽子*

司会 それでは、『化学物質等による中毒の現状』というテーマで労働者健康福祉機構、旧国立東京労災病院産業中毒センター所長、圓藤陽子先生にお願いいたします。

圓藤先生は事務局の情報によりますと、化学物質過敏症、シックハウス症候群の調査などを研究発表され、また産業衛生学会誌の編集副委員長及び許容濃度委員をされておられる経験豊かな産業医学の専門家でいらっしゃいます。そういった意味でも非常に興味あるお話が聞けると思います。

それでは、圓藤先生、よろしくお願いいたします。

圓藤 初めまして。東京労災病院の圓藤と申します。よろしくお願いいたします。

ただいまご紹介に与りましたように、私、2年前に関西医大の公衆衛生学教室から、東京労災病院の産業中毒センターに参りまして3年目に入りました。

もともと産業中毒のジャンルで、化学物質による健康影響をテーマとしておりましたので、産業現場に関わるいろいろな仕事をさせていただきまして、光栄に思っています。

本日は、コンサルタントとしては先輩に当たり

ます諸先生方のお話できるかどうか少し心配ですが、この2年間にいろいろ見聞きさせていただいたものをご紹介しますので、よろしくお願いいたします。

1. 業務上疾病発生状況と産業中毒センターの役割

●平成16年度の業務上疾病発生数

1時間目の厚生労働省の先生からお話がありました。平成16年の業務上疾病、いわゆる労災の中の化学物質関係では、有機溶剤によるものが20件の25人、この中、死亡者が4名です。特定化学物質ですと、23件の66名、死亡者は2名です。一酸化炭素も化学物質としますと、33件の86名、死亡は3名です。その他の化学物質というのは、いわゆる規則には載っていないという化学物質で未規制と呼ばれる物質が26件で92名です。以上のように、業務上疾病として認定されている合計人数は269名になりますが、ほとんどが急性中毒です。

●中毒110番への相談

化学物質による中毒の相談機関としては、財団法人「日本中毒情報センター」が運営している「中毒110番」があります。ここは対象が急性中毒の診断治療となっており、筑波と大阪の2か所のセンターで、24時間電話による相談を受け付け

*圓藤陽子（えんどうようこ）
（独）労働者健康福祉機構 東京労災病院
産業中毒研究センター センター長

ています。ここは有料相談でして、一般の方および医師の両方からの相談を受けています。ホームページをご覧になったらよくお分かりになると思いますが、一般の人はこのホームページにアクセスすれば、いろいろな場合の回答が出ているので、ここをみるだけで終わるようになっていきます。

表1のように原因物質が種類ごとに統計が取られておりまして、一番多いのは家庭用品です。この中のほとんどはたばこだそうです。医療機関からの相談数を見ますと、相談件数の中の7分の1ぐらいになっていますので、「家庭用品」は、ほとんどが個人からの相談と言うことになります。

医療用医薬品、一般用医薬品になると医療機関が増えます。

農業用品すなわち農薬の相談の大半は自殺企図による事故で、ほとんどが医療機関からの問い合わせです。

工業用品については、半分ぐらいが医療機関です。急性中毒で速やかな対処が必要なときに、ここがお答えなさるのですが、慢性症状のようなときは、当センターに回ってきます。日本中毒情報センターにはおおよそ年間3万3000件、そのうち医療機関からは約9000件の相談があります。

●産業中毒センター

私どもの「産業中毒センター」は、主に職業性曝露による相談を対象としており、予防、急性中毒、慢性中毒の相談を受けております。今のところ

無料で、電話・ファックス・メールにより相談を受け付けております。また、診療の場である産業中毒外来を開いております。ここでは化学物質に関する相談を受け付けてから、必要に応じてそれに対する診療を行います。もう1つは、その診療の補助となるための分析をしています。実際の診療の場では、患者さんを診ただけで、「この人は何中毒」と分かることはありませんので、まずはその発生状況や使用化学物質について情報を得、そのあとにその生体代謝物もしくは生体試料等を分析して曝露の確認をするというシステムです。

当センターの場合、相談の内訳を見ますと、産業医の先生が22%、病院・医院が20%、作業者が12%、行政が9%、医師会、検査機関や産保センターという医療関係団体が11%、個人が16%ですから、全体の85%ぐらいは医療および産業保健関係からの相談になります。もっと個人が多いと思っていましたが、産業保健の関係の方がほとんどを占めております。相談の手段としては、電話・メール、この2つがほとんどで、全体の90%近くになります。

当センターは表2に示しましたようにいろいろな化学物質の分析をしています。表中の物質のほとんどは生体試料で、普通の健診機関や臨床検査機関ではできないもの、手に負えないようなものを、当センターで分析できるようにしています。ヒ素で言うならば、トータルヒ素よりも無機ヒ素

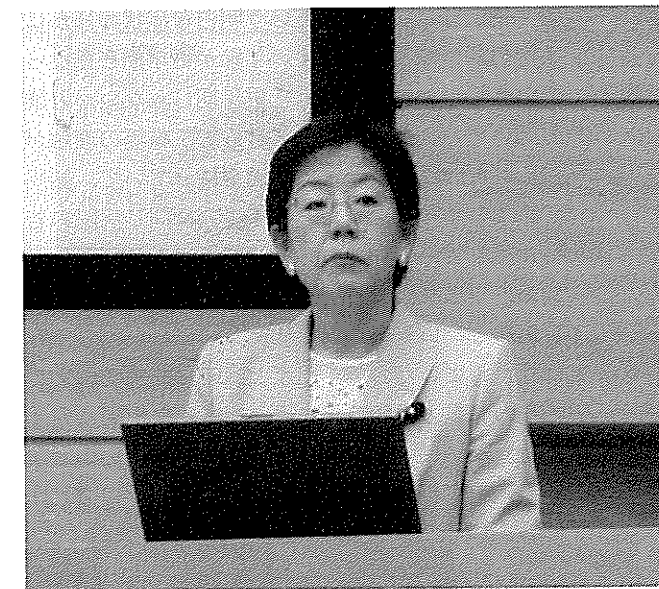
や有機ヒ素を分離定量する形態別ヒ素測定をします。この他、ベリリウム、バナジウム、タリウム、ジルコニウム、モリブデンというように金属が主で、普通の検査機関ではまず測定しない物質や高度な機器が必要なものを測定できるようにしています。また、新規に導入された物質の分析法の開発もしています。

年間300件~400件ぐらいたくさんの相談がありますので、その中から幾つかを紹介させていただきます。

2. 相談の内容と様々な化学物質の分析

●グルタルアルデヒド

アルデヒドと言ったら、最初に皆様の頭に浮かぶのは、お酒を飲んだ時の代謝物であるアセトアルデヒドと、シックハウスで随分行政が問題としましたホルムアルデヒドだと思いますが、グルタルアルデヒド(以下GAと略します)はメチレン基が3つ並んでその両サイドにアルデヒドが2つついた脂肪族のジアルデヒドと呼ばれるものです。内視鏡の洗浄・殺菌剤にほとんどが使われ、それ以外には電子顕微鏡の切片を作るのに架橋剤



講演する圓藤陽子氏

として少量使われております。

GAが内視鏡の殺菌・洗浄剤として使われだして10年以上経ちますが、いろいろな訴えをする方が最近増えてまいりました。この症例は当院を受診に来た方で、1人は60歳ぐらいの女性で、97年から02年まで5年程内視鏡専門の看護師をしていました。訴えた症状は湿疹・頭痛・下痢・疲労

表1 平成16年度における中毒110番への相談の内訳

原因物質	相談件数	有症状者数	医療機関等
家庭用品	21,474	2,645	3,801
医療用医薬品	4,864	1,171	1,944
一般用医薬品	3,373	678	1,043
農業用品	842	575	698
自然毒	717	387	297
工業用品	1,439	691	748
食品, その他	751	333	240
合計	33,460	6,480	8,771

表2 主な分析項目

形態別砒素	クロム	多元素スクリーニング	メチル馬尿酸
鉛	コバルト	N-メチルホルムアミド	馬尿酸
水銀	ニッケル	2, 5-ヘキサジオン	マンデル酸
セレン	亜鉛	メコプロップ	メタノール
カドミウム	アンチモン	パラチオン	トルエン
ベリリウム	マンガン	イソシアネート	アセトン
バナジウム	ジフェニルアルシン酸	アルキルリン酸	キシレン
タリウム	錫	ジクロロメタン	コプロポルフィリン
臭素	白金	ダイオキシン分析	血球遊離プロトポルフィリン
ジルコニウム	銀	農薬スクリーニング	亜鉛プロトポルフィリン
パラジウム	金	プトキシ酢酸	δ-ALA
モリブデン	チタン	エトキシ酢酸	ALA-D

感・倦怠感です。湿疹という明白な症状のほかは不定愁訴のような症状です。年齢が更年期と重なっていましたが、本人は「更年期じゃないかと誰も聞いてくれなかった」と言っていて、職場の理解が得られないことに非常に不満を持っていて、結局辞めてしまっています。もう1人は同じ病院の若い看護師で、先程の方と同じ職場に1年程遅れて勤め、やはり疲労感とめまい、立ちくらみ、神経衰弱など、いろいろな症状がありました。この方は妊娠しましたので、出産と同時に辞めています。

このお二方が2004年に当センターに相談に来ました。その時点では、看護師にGAによる化学物質過敏症が発症することがマスコミで報道されていきました。

この病院では、お二人の訴えから、院内調査をした結果、やはり頭痛や刺激を感じる方がいたので、2001年に空気中のGA濃度を測っています。平均が0.99±0.5ppmで範囲は0.5~1.8ppmの濃度でした。許容濃度はACGIHが0.05ppm、DFGが0.05ppmですのでおよそ10倍ぐらいです。ただ、昔はもっとGAの許容濃度が高く、1ppmから0.2ppm、さらに0.05ppmと時代とともに数値が下がっております。今年、私どもの産衛学会はいろいろ報告を検討した結果、0.05ppmでも有症者が出るだろうと考え、最大許容濃度として0.03ppmを勧告しました。産衛誌48巻4号に提案理由が書いてありますので、ご覧になってください。このように各国の許容濃度から見ると、彼女らは相当高濃度の現場にいたこととなります。

この方たちは、当院を受診する前に化学物質過敏症とシックハウスを専門に診ている診療機関で診ていただいています。そこでは中枢神経機能障害、自律神経機能障害、抑鬱状態、アトピー皮膚炎と診断されました。

当院にもシックハウス科というのがありますので受診されました。お年を召した方は自律神経機能障害の疑いという診断が出ました。この当院シックハウス科には、化学物質濃度が非常に低いクリーンルームの診察室があり、そこで問診や検査をします。もう1つは負荷試験室という、一定濃

度の化学物質を負荷してその反応を見て、化学物質と症状との関連があるかどうかを見るという部屋があります。GAの負荷試験というのは非常に難しく、いろいろ検討したのですが無理でしたので、問診と視機能検査などで診断をしました。このように、この2つの機関で一致した病名は自律神経機能障害です。

厚生労働省は2003年からGAの専門調査部会というのを立ち上げておまして、そこでの検討の結果、2005年2月に「医療機関におけるグルタルアルデヒドの労働者の健康障害防止について」というガイドラインができました。このとき、産衛の許容濃度はまだ出来ていなかったのですが、イギリス、アメリカ、ドイツは平均値であるか、最大濃度であるか、短時間曝露であるか、さまざまですけれどもいずれも0.05ppmでした。それで、管理濃度を0.05ppmとした通達が出ました。ただし、きちんと管理をするようにとの注意文がついています。

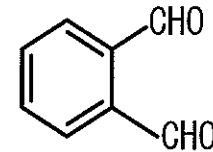
この通達が出た後、このお二方は、中枢神経機能障害で労災に認定され、労災保険により治療費が支払われました。

今までGA曝露による職業性疾病としては、アレルギー性皮膚炎が最もエビデンスがありまして、その次に喘息が認められています。GAの曝露が認められ、この2つの訴えが出れば労災が認定されるはずですが、労災認定というのは一度認定されると事例となり、次にこの様な例がでたら「前例により」と言っていて大体通ると聞いておりますが、GA曝露による中枢神経機能障害が労災認定基準となっていくのか、わかりません。

●代替殺菌剤

このようにGAの取り扱いについて厳しい通達が出され、また、このような労災事例が出ましたので、殺菌剤を変えようという動きが強くなりました。メーカーがGAの代りとしてオルトフタルアルデヒドを「非常に安全です」と宣伝したせいで、80%ぐらい入れ替わったそうです。もう1つに過酢酸というのがあります。

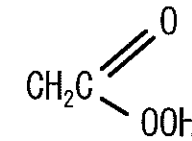
オルトフタルアルデヒド（以下、OPAと略し



沸点：83-84°C/1066Pa
融点：54-57°C
引火点：132°C
強い刺激

浸漬滅菌可能
グルタルアルデヒド用の洗浄機の使用可能

図1-1 オルトフタルアルデヒド



沸点：105°C
融点：-0.2°C
引火点：40.6°C
非常に強い刺激

専用の洗浄機が必要

図1-2 過酢酸

ます」というのは図1-1のような芳香族のジアルデヒドです。沸点が1066Paで83~84°Cとかなり高く、融点が54~57°Cですので室温では粉末です。引火点が132°Cです。刺激性があります。通常、内視鏡の洗浄はオートの洗浄機でするように指導されていますが、これは浸漬滅菌が可能です。しかも今までのGA用の洗浄機が使えます。GAの使用時濃度が2~5%だったのに対して、これは0.5%を使っています。

もう一つの過酢酸というのは、図1-2のような構造で、ものすごく刺激が強いです。浸漬洗浄して使うことはできません。洗浄時の濃度が非常に高いので専用の洗浄機が必要です。すなわち洗浄液を交換しないクロズドシステムの機械でないと使えません。お金があるところは切り替わっていますけれども、ほとんどのところはOPAに切り替わっています。

大きな某公立病院から「皮膚炎が出たのだがオルトフタルアルデヒドが原因か」という問い合わせがきました。

私どものところでは、いろいろなデータベースにアクセスできるようにしてあります。アメリカの国立労働安全衛生研究所というところが産業界で使われている化学物質10万種ぐらいの毒性データベース RTECS を作っています。そのデータベースで調べ、ACGIH、DFG、WHO、IARCなどいろいろな資料を探したのですが、全然データがありませんでした。

OPAはジアルデヒドで刺激が強いですのでGAと同様に感作性もあるだろうと考えました。そうならば、接触皮膚炎も起こすだろうし、喘息も起こすだろう（最初に「喘息はないか」と聞いたときは「ない」と言われたのですが）。それで、病院は実態調査として定期外健診をし、当センターが環境測定をすることにしました。その健診結果が表3です。大体この70名ぐらいが使っているのですが、有症率は使い方によって違い、最も高いのは内視鏡室で82%でした。表4が職場別で、手術室ですと眼症状だけ、内視鏡室ですと皮膚症状、眼症状、気道症状と頭痛が起っています。この気道症状の4人の中の1人が喘息ということでした。浸漬消毒というのは、洗浄機ではなくて、たらいやバケツに漬けたりするやり方です。この浸漬洗浄するところで、皆に眼の症状があるということは、気散したOPAの刺激によると考えられま

表3 職場と有症状率

	年齢	性別 (男/女)	アレルギー歴 (%)	有症状率 (%)
手術室	37±1	7/39	22	8.3
内視鏡室	38±3	1/10	45	82
外来	46±4	0/7	14	57
検査科	39±5	1/3	0	25
救命	60&42	0/2	0	0
計	39±1	9/61	22	24

表4 定期外健康診断における職場別発症者数

	皮膚症状	眼症状	気道症状	頭痛	浸漬消毒	洗浄機	洗浄頻度 (件/月)
手術室	0	3	0	0	(+)	(-)	0
内視鏡室	8	3	4	2	(+)	(+)	500-510
外来	0	2	2	0	(+)	(-)	0
検査科	0	1	0	0	(+)	(-)	0
救命センター	0	0	0	0	(-)	(+)	2-3
合計	8	9	6	2			

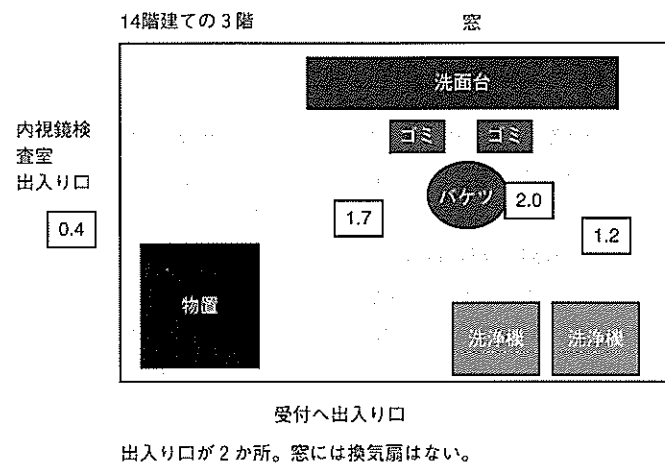


図2 内視鏡消毒室とOPA測定

す。1人だけ、目に飛沫が入ってちょっと炎症を起したという人がいました。

アレルギー症状がある人の方が有症率は高かったのですが統計的には有意ではありませんでした。しかし、GAを使っていたときに症状があった人は、有意に有症率が高くなっていました。

内視鏡室のOPA濃度がどのくらいか測ってみましたら図2のように、2.0、1.7、1.2ppbという濃度でした。GAの許容濃度が50ppbなのでそれに比べると、1/20~1/50ぐらいの低い濃度です。我々の他にも日本やイタリアでGAとOPAと両方測った報告がありますが、OPAはすべて数ppbレベルで、私たちとほぼ同じ濃度レベルでした。結果としては、滅菌作業と有症率との間に関連が見られ、環境濃度は非常に低濃度でいろいろ

な症状が起こったということになります。

●対策

それでこの病院は対策として内視鏡室の環境改善に着手しました。病院の中なので全館が空調です。すぐに「窓を開けなさい」という換気の指示が出され、その次の年にプッシュ・プル方式の局所排気装置が設置されました。作業管理としては使い方のマニュアルが作成されました。保護具としてマスク・ゴーグル・手袋の装着が指示されました。衛生教育としては、産業医が有害性と取扱法について指導しました。健康管理としては、これは特殊健診の実施が義務づけられている物質ではないですが、健診をすることにしました。

これらの対策の結果、取り扱い者は83人と増えましたが、有症状者は2名に激減しました。この

2名は目の軽い刺激でしたがゴーグルを使わなかったため、ゴーグル使用により症状がなくなりました。このように現場を見て、対策をしたことによって、見事に有症状者は減りました。

このOPAというのは非常に蛋白と良く結合しますので、古くから蛋白ペプチドやアミノ酸の蛍光定量用の反応試薬として使用されていました。水洗浄が完全でなく体液等がついている内視鏡をOPAで殺菌すると、OPAと蛋白の結合物が完全抗原となってアナフィラキシーを起こしています。特に膀胱鏡というのは当然狭いところを通るものですから、接触率が高いので非常に激しい症状を起こします。そのため、泌尿器科においてはこのOPA製剤による消毒洗浄を使わないようになり、GAによる洗浄に戻っています。

通常、中毒が起こったり、危ないことがあったら、「安全な代替品に替えなさい」というのが安全衛生管理の基本ですが、「代替品が本当に安全」という確認があるとは限りません。今回の事例が良い事例だと思います。「安全である」という証拠がないのに、メーカーは沸点が高く使用濃度が低いので空気中にはほとんど出ない、だから「安全です」と言って使わせて、実は非常に危険だったという事例ではないかと思えます。

先程、過酢酸による密閉式自動洗浄機というのがあると申しました。これは消毒液の交換作業がないのですが、非常に刺激の強い消毒液なので、多分感作性があるだろうとイギリスは警鐘を鳴らしています。この密閉式自動洗浄機でも、ときどき漏れ事故があるようなので、そのときの対処ができない場合は危ないと考えます。そうすると、さらに安全な洗浄機の開発が必要ということになりますので、共同研究の先生と検討中です。何か情報がありましたら、よろしくお願いします。

●金属水銀曝露

昔から知られている水銀です。産業医の先生からの相談で、「金属水銀を使った短期間のメンテナンス作業で尿中水銀濃度が190μg/Lと高値になった。その後、作業をしていないのに、2ヵ月後でも70μg/Lと尿中濃度が下がらないが大丈夫

だろうか？キレート療法をしたほうが良いのだろうか？」という問い合わせがありました。

産衛の水銀の許容濃度は25μg/m³、生物学的許容値は35μg/gクレアチニンなので、この例の尿中濃度は高いと言えます。水銀の大家の先生にお聞きしたところ、「金属水銀の吸収は速いが、腎臓に貯蔵されるので排泄は遅い、すなわち血中濃度は速やかに下がるが、尿中濃度はなかなか下がらない。しかし生物学的許容値の3倍ぐらいでも治療は要らない」とのことでしたので、そのようにお答え致しました。

キレート剤の使用というと、デトックスといって、体の中にある有害な金属を除去して、元気になるという民間療法が流行っているようで、「毛髪中の金属が高いと言われたので、キレート剤の治療ができますか？」という吃驚するような相談の電話が一般の方から来ます。もちろん、説明してお断り致しています。キレート剤による治療は非常に副作用が強いので、余程のことがない限りしないそうです。

●ヒ素

問い合わせが多い金属がヒ素です。地質中に存在し、日本は火山が多いものですから、ヒ素の多いところがあります。一時期不景気のころに観光客を集めようとして「村おこし」で温泉を掘り、温泉は当たったのですが、排水中のヒ素が多すぎて、また止めたという話がありました。世界的にはインド、バングラディッシュ、中国および南北アメリカでは井戸水汚染による慢性中毒が起こっています。

産業界では半導体関連でよく使われています。産業衛生学会は、ヒ素はヒトの発癌物質なので、許容濃度ではなく、過剰死亡リスクを算出しています。生涯のヒ素曝露によって死亡するリスクが1000人につき1人過剰になる濃度として3μg/m³です。

当センターへの相談は、尿中ヒ素や毛髪中ヒ素を測定し高値だったので中毒ではないか、マンシヨンの敷地がヒ素や重金属で汚染されているので居住者に健康影響があるのではないかと、大量のヒ

ジキを食べていたところ、ヒ素含量が高いと報道されたことと流産と関係あるか、というように様々です。

自然界にあるヒ素化合物には、空気や土壌や水中に含まれている無機ヒ素のヒ酸と亜ヒ酸、および海産物に含まれている有機ヒ素化合物のアルセノベタイン、アルセノコリン、アルセノシュガーがあります。一般に有機ヒ素は無毒で、無機ヒ素は有毒となっています。

●ヒ素の代謝経路

ヒ素の代謝は、図3のように無機ヒ素は酸化・還元とメチル化です。メチル化では、モノメチル、ジメチル、トリメチルまで代謝されます。ヒトでは、トリメチルは怪しいですが、げっ歯類ではあります。この代謝は今までは解毒だろうと言われていましたが、この3価のジメチルアルシン(DMA III)が発癌物質ではないかと考えられるようになってきました。3価のDMA IIIは非常に不安定なので、5価のジメチルアルシン酸(DMA)に酸化されています。一方、有機ヒ素化合物の代謝では、アルセノコリンはアルセノベタインへ、アルセノベタインは未変化のまま尿から出ていきます。アルセノシュガーは5価のDMAになるので、今まではほぼ大丈夫と考えられていたのですが、最近これが検討されるようになってきました。

このように化合物の種類によって毒性が異なるので、当センターではこれらを液体クロマトグラフと誘導結合プラズマ・質量分析計を用いて分離定量しています。

この方法で日本人の尿中ヒ素を分析すると、図4に示されるように190人のトータルヒ素の中央値が142μg/Lです。割合の図を見るとほとんどがアルセノベタインとDMAで、無機が少しあります。この5価と3価の無機ヒ素、MMAおよびDMAが普通は無機ヒ素由来のものと考えますと57μg/Lです。

職業性ヒ素曝露の生物学的許容値は、日本にはまだありませんが作成を予定しております。ACGIHとDFGは先程の図からもDMAまでが無機ヒ素の代謝物ということで、5価と3価の無機ヒ素、MMAおよびDMAの和を指標として用い、ACGIHは35μg/L、DFGが50μg/Lを勧告しています。

日本人では、先程申しましたように、非曝露者の中央値が57μg/Lですので、ACGIHの数値は75%、すなわち普通の人で4人に3人が超えてしまいます。DFGでも半分が超えてしまうという結果です。それで、暫定的にDMAを入れないで「無機ヒ素とMMAだけで20μg/Lで管理してください」と申し上げています。これが正確かどうかは言えないのですが、とにかくデータがあり

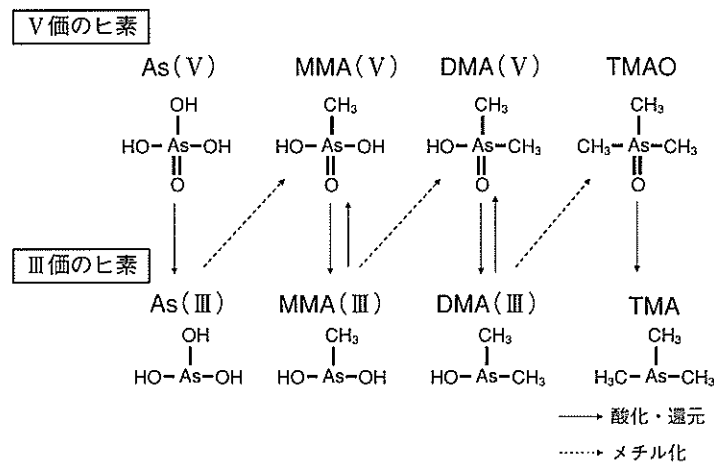
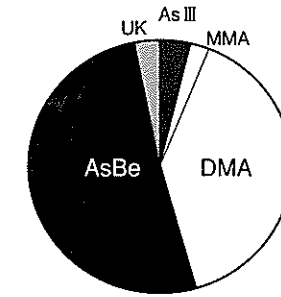


図3 無機ヒ素の代謝経路

	中央値 (範囲)
As V	0.1 (N.D.-7.0)
As III	4.5 (N.D.-95.2)
MMA	2.7 (N.D.-33.9)
DMA	45.4 (5.2-370.0)
AsBe	59.3 (3.5-665.6)
UK	3.7 (N.D.-182.0)
Total	142.9 (12.3-729.9)
InAs+MMA+DMA	57.0 (5.7-375.1)
μgAs/L	n=191



中央値の合計から求めた各ヒ素化合物の割合(%)

図4 日本の一般人の尿中ヒ素濃度

ませんので、これで管理して戴いています。先生方のところにヒ素の作業場がありましたら、是非データ収集に参加していただきたいと思います。

●ヒジキの摂食実験

2004年の7月に、イギリスの食品安全庁が「ヒジキを食べるな」という勧告を出しました。これを出すという以上、イギリスというのは疫学のメッカですから、ちゃんとデータ出しています。ヒジキはトータルヒ素が大体100ppmぐらいで、そのうち無機ヒ素が大半を占めています。その他、アラメ、ワカメ、コンブ、ノリ、これらにも一応ヒ素はありますがトータルヒ素としてあるのであって、無機ヒ素はほとんどありません。それで、ひじきだけ摂食の禁止勧告がでたのです。香港及びカナダでも勧告が出ました。海藻はノーカロリーのダイエットフードということで、健康食品として消費が増えているようです。

世界的にヒ素による慢性中毒およびがんが発症しているのです。WHOが無機ヒ素の摂取量の制限を勧告しています。総ヒ素として体重当たり15μg/weekです。これは暫定値ですが、見直しをしてもこの値のままです。体重60kgの人においては、1日当たり130μgに相当します。

先程のヒジキの摂食が問題になるか実験をしました。レトルト食品のヒジキの水煮を2パック食べて、それで2日間尿中濃度を測りました。実験者は当院の職員です。先程申し上げましたように、

とにかく日本人はバックグラウンドが非常に高いので、海産物の摂取を控えてから実験に入りました。

ヒジキ中のヒ素の割合は5価のヒ素と3価のヒ素がほとんどで90%を占めており、総摂取量としては872μgでした。この摂取量は先程のWHOの計算だと体重60kgにすると、1週間分を1回で食べたことになります。ヒジキの摂取後の尿中ヒ素濃度変化を図5に示しました。最初に5価のヒ素が出て、次に3価が出て、それで次にモノメチル、それでジメチルとなります。無機ヒ素は1日以内で全部下がっていますが、ジメチルはすぐには下がっていません。ですから尿中のヒ素を曝露指標に使う場合、3価や5価の無機ヒ素はすぐに排泄されますので、有機溶剤のように、作業終了時に尿を採らないといけません。

ヒジキに戻りますと、図6に2日間に尿中から排泄された量を示しています。5価と3価の無機ヒ素とMMAとDMAでほとんどでした。普通の日本人の尿中濃度と較べますと、魚を食べていないので、アルセノベタインがほとんどなく、メインがDMAで、その次がMMA、無機ヒ素の3価そして5価となっていて、かなり違います。ヒジキは無機ヒ素がほとんどなので、無機ヒ素が入った場合、どういうふうに代謝するかというのが、この図だと思います。

「大量のヒジキを食べたことと流産と関係ある

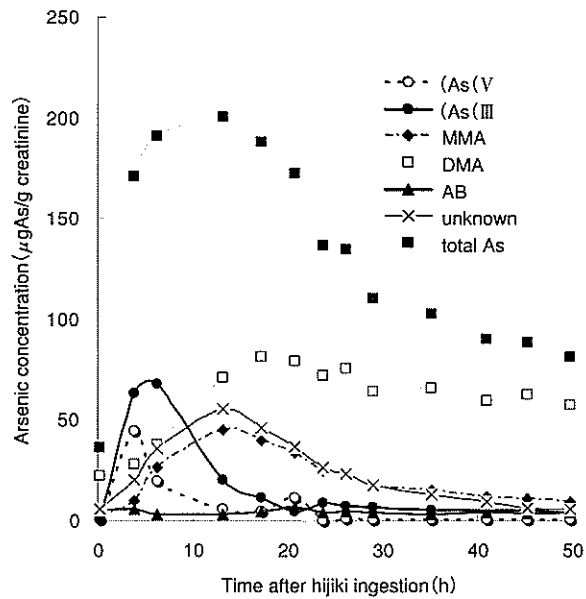


図5 ヒジキ摂取後の尿中濃度の変化

As	µg
AsV	11.2
AsIII	31.6
MMA	40.5
DMA	101.8
AsBe	6.3
UK	45.0
Total	236.4

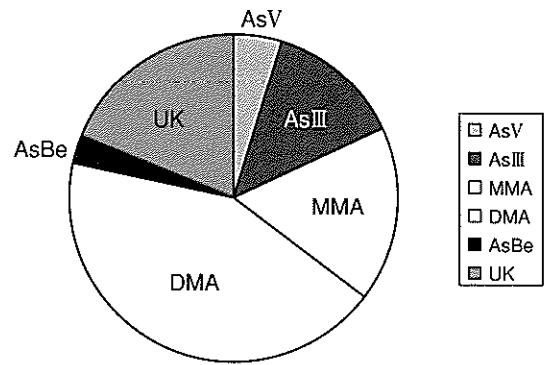


図6 各ヒ素化合物の尿中排泄総量

か」との質問に対しては、尿中の形態別ヒ素の測定をして、無機ヒ素濃度がどのくらいあるか確認しました。この結果を、一応この最後の女性の場合は無機ヒ素が少なかったもので、大丈夫であると説明しましたが、今後は沢山食べないように指示しました。

ヒ素については、以上ですが、結構、いろいろな方がいろいろな重金属の汚染があるのではないかと心配して問い合わせますが、ほとんどは曝露がないのであまり心配することはないと説明

しています。この時に測定値があると安心なさるようです。

●(5)有機溶剤
有機溶剤ですと、よくある相談はトルエンです。やはりまだトルエンの曝露は多いようで、質問としては、「尿中馬尿酸が高いので、何回か再測定したのですが下がらない。トルエン曝露のせいでしょうか？」というものです。

今、企業としては作業者の具合が悪くなったときに、馬尿酸が高かったのでトルエン曝露のせい

だったのではないと言われるのが困る。というのは、トルエンの曝露がないことは作業環境測定していてよく判っているので、高濃度な尿中馬尿酸が「トルエン由来ではないことを証明したい」という相談が結構あります。

そういうときは、曝露そのものを示しており、非曝露者の数値と曝露者の数値が桁違いに異なる血中トルエン濃度の測定を勧めています。日本では尿中トルエンのデータがあるので、産衛学会が曝露指標にしましたが、トルエンはもともと水に溶けにくいので、尿中トルエンの測定はあまりお勧めしません。むしろ血液で測ることをお勧めし、容器を送って、その場で採血したら、密閉して、送り返していただいて、測定します。相談されるような場合は大体トルエン濃度が低いですね。

食品の保存料として、安息香酸が結構入っていますし、健康食品とか酢を飲んだりするのが流行っていますから、その中にも結構入っています。これら添加物以外にも、アンズのような果実や濃縮の果汁飲料にも入っています。食品を聞いてもすぐには分からないので、そういうときは安息香酸を測ってもらうか、もしくは、この血中トルエンを測るようにご指導ください。

●妊婦と有機溶剤業務
あともう1つ多いのは、妊婦と有機溶剤業務についてです。昔は有害業務に女性はいなかったのですが、今、有害業務に女性が入ってきていますので、どのように指導したらいいだろうかという問題です。

有機溶剤の有害性、特に妊娠への影響を考えると参考となるのはエタノールです。これには治験がたくさんありますので、これと同じように対処してくださいとお答えしています。

今、当センターの小川医師が妊婦と有機溶剤業務に関するいろいろ資料をまとめていますので、それがまとまったときに、ご紹介したいと思います。プロモプロパンのように非常に生殖毒性が強いものがありますが、トルエンやスチレンなどは生殖毒性が疑われているものの、ヒトにおける明確な生殖毒性を示したデータはありません。

●フッ化水素酸の皮膚接触
次にフッ化水素酸に接触した例をお話します。私どもに問い合わせがあったケースは、急性期の治療が終わったが、しびれが残っている。放置しても大丈夫かというものでした。

低濃度のフッ酸ならば、曝露したときに15分以上徹底的に洗うことを指導しています。初期の洗浄が不十分ですと、深部に入り込み、難治性の潰瘍をきたします。このケースのしびれは糖尿病によるものだったようで、電話相談での回答に苦慮することがあります。

●工場における救急措置
その他、多い問い合わせは工場における救急措置で、医務室で対応した方がいいのか、最寄りの病院に行った方がいいのかと。MSDSでは、最後に「医師の診断治療を受けること」と書かれています。大阪医大の河野先生が著書の中に、低濃度の場合は、流水で洗浄後医務室にてカルシウムゼリーをすり込んで、病院に送るのが適切と書いておられます。病院では曝露部位にグルクロン酸カルシウム(カルチコール)の注射を行うこととなります。工場に医務室があって産業医の先生がいても、診療所として登録されていませんと、医療用医薬品は常備できません。しかし、業務上疾病は年間数百例しかないわけですから、産業中毒例の治療に当たったことのある医師は極めて少数ですので、送られても困るという病院が結構あります。産業医の方が工場の近くのかかりつけの医療機関を決めて、情報提供として、「当工場ではフッ化水素を使っており、事故があった場合、このような治療をして欲しい、このような薬を常備して欲しい」と申し出てください。頭から被ったような大量曝露の場合は、3次救命救急でもなかなか助かりません。被るような事故がないように先生方が対策を講じていただきたいと思います。

手袋に小さな穴が開いていて、少し曝露したような例はよくあるそうです。それについてはやはりよく水で洗って、ゼリーをすり込んで、念のため医療機関を受診するよう指導して頂きたいと思っています。

●有機スズ

二塩化ジメチルスズ製造の反応釜洗浄時に急性中毒が発生したことに関して海外からの相談がありました。トリメチルスズは、極めて重篤な神経中毒をきたす物質です。有機スズと言うと普通は船底塗料のブチルスズ、オクチルスズが有名で、これらは環境を破壊する環境ホルモン物質として規制が厳しいので、二塩化ジメチルスズに切り替えたという事例があるそうですが、トリメチルスズと同様、極めて急性神経中毒のきついものです。しかも、短時間の曝露で中毒が起きています。

有機スズは脱アルキルにより無機スズに代謝されていくと考えて、血中メチルスズの定量法を開発しました。

この症例はキレート剤のBALを使って治療されているのですが、40日以上入院しています。この間の尿中濃度の経時変化を見ている。幸いこの患者は無事に退院できたのですが、事故時の記憶がなく、短期記憶が欠如しています。トリメチルスズの中毒では尿中スズ濃度が1000 $\mu\text{g}/\text{L}$ を超えると死ぬと言われております。

このメチルスズ中毒の特徴は、軽くて記憶喪失、ひどいとジメチルスズの場合は肝毒性と腎毒性が強く、トリメチルスズの場合は脳に溜まって、脳が障害され、昏睡になって死にます。かなりの死亡例があります。この場合は助かったのですが、尿中にトリメチルスズが出ています。先程ヒ素がメチル化すると申しましたが、ジメチルスズが生体内でトリメチルスズになるかどうかは分かっていません。この現場ではジメチルスズしか使っていないはずだと聞いているのですが、その事故のときの状況が分かりません。反応釜に入って洗浄しているのですが、環境測定していませんので、何が発生しているか分かりません。もし、ジメチルスズが体内でトリメチルスズになったら大変危険なことです。有機スズの使用を環境ホルモン作用がないという理由でジメチルスズに変えることは大変危険なので、必ず止めるように言ってください。ジメチルスズでは腎炎や肝炎が起こります。劇症肝炎みたいな形にもなります。

劇症肝炎という、有機溶剤でも劇症肝炎が起るようです。「劇症肝炎を起こした救急患者で血漿交換をしているが、ウイルス性肝炎は全て否定された。有機溶剤を使っているので中毒性ではないか」という相談が幾つかきています。それで、PubMedという医学系文献データベースにより検索をしたのですが、症例が出てきません。しかしながら、ジメチルホルムアミド(DMF)の代替溶剤のジメチルアセトアミドで劇症肝炎を起こしたことがあったようです。ですから有機溶剤で劇症肝炎を起こす例があるということをやっと頭の隅に置いていただくとありがたいと思います。

●反応釜の洗浄作業

反応釜の洗浄作業というのは、急性中毒事例が多い作業です。そのときに、取り扱い化学物質の情報収集と、保護具の選定が重要です。基本はエアラインマスクの使用ですが、なかなかエアラインマスクを使えないので、釜の中に入る前に濃度が落ちていることを、検知管なり何なりで、ざっとでいいからチェックをして、2人作業をすることが必要です。1人作業ですと死亡事故が多いです。そのような指導をよろしくお願いします。

☆

●最後に

最後に、当センターが実施している研究を紹介させていただきます。労災疾病研究として(1)新規化学物質の曝露評価法の開発、(2)ホームページにおける情報発信、(3)プロテオミクスによる曝露評価法の開発、をテーマにしてやらせていただいております。いろいろご質問等がありましたら、それに対して答えるようにしたいと思いますので、どうぞ情報をいろいろ教えてください。

また、中毒診療外来を今までは月1回でしたが、これを隔週の月2回に増やし、新たに医師が加わりましたので更に毎週木曜日にも診療するようしております。化学物質の関与を疑うような患者さんがありましたら送ってください。あとはいろいろな化学物質の分析に対応できるように心がけておりますので、測定の必要なものについてはど

うぞおっしゃってください。

どうもご静聴ありがとうございました。(拍手)

3. 質疑応答

司会 圓藤先生、どうもありがとうございます。

時間がありますので、ご質問の方は？はい、どうぞ。

質問 きょうは貴重なご講演どうもありがとうございました。フッ化水素についてお伺いしたいのですが、私が産業医をしている事業場でフッ化水素を使っているのですが、一応ゼリーとカルチコールが用意してあるのですが、少々着いた場合に、よく洗ってゼリーを塗って病院に行けということで、紹介状を作っておりますが、普通にフッ化水素が体内に入ると全身症状、例えば不整脈とかそういうのが起るのでしょうか？どうしてカルシウムゼリーやカルチコールを塗るのでしょうか？それにはどういう意味があるのですか？

圓藤 深部に入って行くのを止めるという意味だそうです。

質問 フッ酸が血中に入るのを止めることになるのですか？

圓藤 はい。

質問 それからもう1点ですが、現場の作業員たちにマニュアルを作るのですが「水でよく洗う」という場合、何分ぐらい洗えば良い、とすればいいのでしょうか。

圓藤 そうですね、大体、水でよく洗うと言っても、本人が思っているのは、数分洗えば十分長いと感じます。ですから、「15分ぐらいは洗ってください」と言います。ただ、15分洗うのは、すごく長く感じるそうです。

司会 あと、どなたか。はい、どうぞ。

質問 トルエンで慢性だと思っておりますが、肝機能障害が労災認定される、そういうことを聞いたのですが、近年、トルエンによる慢性の肝機能障害、そういう症例というのは出ておりますでしょうか。

圓藤 ないと思います。多分ある先生が労災認定した例だと思いますけれども、メインがトルエン

である有機溶剤の曝露者だったと思います。それで肝障害が起ったというケースで、原因がトルエンであるという証拠はなかったのですが、有機溶剤取り扱いで、肝障害が起ったということで、環境からいってそれは認めていこうというようなお話を伺った記憶があります。ただ、今まで集められているエビデンスで、トルエンが肝障害を起こしたという明白な治験はございません。

質問 それは世界的に見ると言うか、広い範囲で見た場合はいかがでしょうか。

圓藤 事例としてはないでしょうね。トルエン単独使用の現場というのは案外少ないものですから。ただ、難しいのは、今、日本の現場でも普通の人で肝機能が悪い人は沢山いますよね。トルエンがそれに付加して肝機能がひどくなったということは考えられると思いますが、トルエンの動物実験できれいに肝毒性が出たということはないです。

質問 それについてですね、実は20年ぐらい前で、患者というか、作業員が病院に行きまして、そこで先生に診てもらおうと、それが有機溶剤、トルエンによる肝機能障害だということで、労災で認定されて、ずっと職場復帰しないで、家でぶらぶらしていたそうです。しかもその先生はドクターを取得したということを知っているのですが、要するに、そういう過去の成果というか、トルエンが肝機能障害を起こすというようなことが資料として現在においても依然として残っているというように私は感じています。ある産業医の先生も、トルエンは肝機能障害おこすのだとおっしゃるものから、その辺が学会ではどのようになっているのかなと思ひ、それをちょっと確認したかったのです。

圓藤 難しいところだと思います。というのは、そのときに「トルエンで肝障害が起らないという証拠があるのか」と、問題になったと思うのですが、酒飲みが肝臓悪くするじゃないか。アルコールは有機溶剤じゃないかと。「トルエンで絶対起らないのか」と言われたら、その証拠もないのです。だからあえて言えば、そういう環境で症例

が出たとしたら、すなわち第1例報告です。第1例報告というのはそれまで報告がないということなので、今ごろ第1例報告かともめたのですけれども、他に原因が考えようがないというようなことでした。その労災認定が妥当かどうかは、そのとき疑問に思いましたけれども、すべてクリアな結果があるとはかぎりませんので、トルエンで肝障害が起こるといふきちんとした事例があるかどうか、許容濃度委員会での見直しを聞いてみます。

質問 ありがとうございます。

司会 あと、よろしいでしょうか。はい、どうぞ。

質問 それに関連いたします。すばらしい講演ありがとうございます。

中小企業のほとんどの方が、トルエンのような有機溶剤使っているときに、マニュアルでは、尿中の測定をするときはできるだけ仕事の帰り、さらにウィークデイのうちの金曜日、土曜日ぐらいがベターであるというように書いてあります。

今のお話を聞きますと、それほど違いはないよということになりますと、いつ採ってもいいのだなということになるのでしょうか。

園藤 バイオロジカル・モニタリングのことですね。

質問 そうです。

園藤 はい、これは半減期が短いものですから、その場合は作業終了時に近いほうが良いので、そのようにしてください。ただ、ペットボトルの飲料というのはいつ飲んでいるか分からないのですね。休み時間に飲んだり、昼休みに飲んだり、入っている安息香酸の量が全然違いますので、影響はやはりよく出ます。ですから馬尿酸が高いときはもう一度見てほしいのです。現場の曝露とその尿中濃度が合わないときは、違うものを考えて良いと思います。

そのときは血中トルエンのようなストレートなものを測るのが良い方法ですが、おいておけるものではなく、しかも採血しないとイケないという、ちょっと難しいところがあります。何処でも常にこれで管理できるかと言ったら、ちょっと難しい

とは思いますが。

質問 ありがとうございます。

司会 では最後にもうお1人……。

質問 今のトルエンについてですが、私のところでは80名中50名ぐらいが区分3になっていて、いろいろ指導しているのですけれども、若い方ほど代謝が多くなるとか、それからノルマルヘキサンが混入している溶剤も使っていると、馬尿酸値が上がるみたいな、そういうデータはあるのでしょうか。

園藤 混合曝露の場合は、影響がないとは言いませんけれど、ちょっと分かりません。ただ、若い方はコンビニのものをよく買ったりするので、どうしても添加物が多いので、一度食事調査をなさってはいかがでしょうか。

質問 そのような食事調査もやったのですけれども、下がらず、いろいろ対策を講じていて気が付いたのですが、どうも作業としては払拭作業が多かったのですけれども、若い方ほど、目が良いせいか作業点に近く、それが呼吸にも影響を及ぼしたようです。

そういったところを直していったら、みんな一べんに区分1ぐらいまで下がったのです。私も結構飲物の影響が大きいと言っているのですが、やはりトルエンの吸収によるものが非常に問題なのに、これを取り違えて飲物指導とかに偏っていくのはまずいことではないのかなという経験をしたものですから……。

園藤 申し訳ございません。「曝露と合わないときに、食べ物を考えてください」ということなので、すみません、言葉が足りませんで失礼いたしました。

司会 はい、それでは時間でございますので、これで園藤先生の講演を終わります。園藤先生、どうもありがとうございます。(拍手)

これもちまして、今年度の労働衛生研修会を終了させていただきます。暑い中大変ご苦労さまでした。

どうも本日はありがとうございます。(拍手)