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

Variations in Blood Cholinesterase Activity and
Exposure to Chlorpyrifos in Termite-Control Workers

香川医科大学人間環境医学講座衛生公衆衛生学

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

前田病院

島 田 潤 子

Fumihiko Jitsunari, Fumiyuki Asakawa, Hiroaki Shiraishi, Shigeru Suna,
Yoshiki Manabe, Atsushi Gotoh and Taichi Nakajima

Department of Hygiene and Public Health, Kagawa Medical School, Kagawa

Junko Shimada

Maeda Hospital, Kagawa

Chlorpyrifos, an organophosphate insecticide, has often been used as a termite-control agent since the advent of regulatory measures against the use of chlordanes in September 1986. A current concern is hazards such as organophosphorus poisoning among termite-control workers. In this study, the blood cholinesterase activity, the number of hours engaged in termite-control work, general conditions, and various test values were examined regularly in eight workers at a termite-control office.

The results are summarized as follows.

1. The plasma cholinesterase level was within the normal range from October 1986 until April 1987 in all workers, but started decreasing after May following the initiation of the full-scale termite-control season. It remained lower than the normal range (0.6 pH) from June until August in five of the six termite-control workers. The lowest level observed during this period was less than 50% of the mean value for each worker prior to the busy season in the six termite-control workers and was less than 10% of the pre-season values in three of them. In two workers, engaged mainly in sales, the plasma cholinesterase activity remained higher than in termite-control workers throughout the season. The lowest level in this minimally-exposed group during this period was not less than 50% of the mean value for each worker before the busy season. With the arrival of the off season, the level began to recover and returned to normal in all workers in January 1988.

2. The red cell cholinesterase activity remained within the normal range throughout the observation period, but it was generally low during the busy season from June to September and relatively high during the off season from December 1987 to January 1988. On the average, the red cell cholinesterase activity during the season was about 30% lower than that in the off season.

3. No marked subjective or objective abnormalities were seen in the workers. The results of other tests were generally normal, although a slight decrease in the red cell and white cell counts as well as abnormalities in serum lipid and lipase were noted in some workers. Further observations are necessary.

4. A significant negative correlation was noted between the number of hours engaged in termite-control work and variations in the plasma cholinesterase activity. During the season, the plasma cholinesterase activity (lower than the normal level) was maintained when the number of working hours per day was 2 to 2.5, decreasing with continuous days with a greater number of working hours and increasing with continuous days with a smaller number of working hours.

5. It is suggested that plasma cholinesterase activity is a very sensitive indicator for exposure to chlorpyrifos, and that it may be used effectively to monitor exposure levels and health in termite-control workers.

Key words: Termite-control workers, Exposure to chlorpyrifos, Plasma cholinesterase activity, Red cell cholinesterase activity, Organophosphorus poisoning, Biological exposure indices

シロアリ防除作業者, クロルピリホス暴露, 血漿コリンエステラーゼ活性値, 赤血球コリンエステラーゼ活性値, 有機リン中毒, 生物学的暴露指標

緒 言

シロアリ防除薬剤としては、クロルデンが広く使用されてきたが、主としては環境問題の観点から、難分解性や蓄積性とともに慢性毒性が認められるとして、1986年9月に、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律」により特定化学物質（現在は第1種特定化学物質）に指定され、使用、製造、輸入が禁止された。これに替わる薬剤としてはクロルピリホスが使用されることが多い。クロルピリホスは劇物の指定を受けた有機リン系殺虫剤（以下、有機リン剤と略す）であって、急性毒性はLD₅₀でみると、有機リン剤の中ではパラチオンよりは弱く、スミチオンよりは強いとされている。また、従来のシロアリ防除薬剤であるクロルデンよりも強い¹⁾ため、これまでに増して作業者の健康管理には留意する必要があるが生じている。

そこで、著者ら²⁾はシロアリ防除作業者の作業状況とクロルピリホス暴露の実態について調査を行った結果、シロアリ防除作業は家屋内の床下などの狭く閉鎖的な環境における薬剤噴霧作業が多く、その作業者はクロルピリホスに高濃度に暴露されやすく、かつ毎日の連続的な反復暴露である上に、その作業環境も家屋ごとに千差万別であり、毎日2ヵ所程度の異なった家屋を処理して廻るなど、極めて環境管理や作業管理の行いにくい条件下にあることを明らかにした。

このため、有機リン中毒等の健康障害が危惧される³⁾ところであり、シロアリ防除作業者の健康観察を行ってきたが、薬剤変更後初めての本格的なクロルピリホス使用のシロアリ防除シーズンを経験して、血中コリンエステラーゼ活性値の大幅な低下等若干の知見を得たので以下

に報告する。

対 象 と 方 法

1. 調査対象

T市内のシロアリ防除事業所の従業員（8名）を調査対象とした。Table 1に示すごとく、20代から40代の男性で、従事年数は1年末満から20年に及んでいる。各作業者の特記事項について記すと、Aは5～6年前より毎年3月頃にアレルギー性鼻炎の既往がある。Bは中学校時代より慢性腎炎の既往があり、'87年5月初めには風疹に罹患し、8月中頃から9月にかけて歯科治療を受けている。Fは夏でも保護衣の下に長袖の上下の下着を着て作業をしている。Gは尿の糖、蛋白陽性の既往と現症がある。なお、A、B、Eは従事年数が短いためにシロアリ防除施工士の認定（日本しろあり対策協会）を受けるには至っていない。

Table 1 Statistics of workers engaged at a termite-control company.

Worker	Sex	Age	Years engaged	Main Work
A	Male	32	1	Termite control
B	Male	26	2	Termite control
C	Male	27	4	Termite control
D	Male	49	20	Termite control
E	Male	38	1	Termite control
F	Male	39	7	Termite control
G	Male	42	12	Sales
H	Male	49	3	Sales

2. 作業態様

作業者2名で1チームを組み、それぞれ床上と床下の

防除作業に従事する。使用薬剤はクロルピリホス40%含有乳剤の40倍液および同1%含有の油剤であり、動力噴霧機によって散布もしくは注入を行う。薬剤からの防護としては、頭巾およびツナギ（円管服）の保護衣、ゴム手袋、ゴム長靴、直結式小型吸引缶（有機ガス用）付マスクを着用している。繁忙期（防除シーズン）には1チームにつき1日2家屋程度の作業を行う。

3. 血中コリンエステラーゼ活性値

作業前の午前8時採血のヘパリン添加血液について、血漿コリンエステラーゼ活性値（以下、血漿ChE）の測定は柴田・高橋法³⁾で行った（臨床的正常値：正常者の95%信頼区間：0.6~1.2 Δ pH）。観察期間は'86年10月から'88年1月までで毎月初めに測定しているが、特に'87年6月から8月までは約1週間に1度の割合で測定した。赤血球コリンエステラーゼ活性値（以下、赤血球ChE）の測定はICSH 勧告法⁴⁾で行った（臨床的正常値：正常者の95%信頼区間：19.4~42.6 IU/G HB）。観察期間は'87年6月から'88年1月までで毎月初めに測定しているが、特に'87年6月から8月までは約1週間に1度の割合で測定した。

4. 防除作業従事時間数

作業現場で薬剤の噴霧開始から全作業終了後までの時間について、各作業者の1日の合計を算出した。'87年3月から'88年1月まで集計を行った。なお、シロアリ防除のシーズン（繁忙期）は、一般的には5月から9月にかけてであり、10月ないしは11月から翌年の3月ないしは4月までは非繁忙期とされている。

5. 一般状態および諸検査

作業者の健康観察としては少なくとも毎月1回、シーズン中はさらに頻回に、作業前の午前8時前後に、問診ないしは質問表による自覚症状、血圧、握力、運動失調、瞳孔等の他覚的検査、および必要に応じて尿、血液一般、肝機能、腎機能、血清脂質の諸検査を行った。

結 果

1. 血漿 ChE の推移

Fig. 1 に'86年10月より'88年1月までの各作業者の血漿ChEの推移を示した。'86年10月より'87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(0.6 Δ pH)以下となった。なかでも作業者Aは6月6日には0.05 Δ pHを示した。著しい低下をきたした作業者A, B, C, D, Eはいずれも防除作業従事者であり、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い、'88年1月には全員が正常範囲に戻った。なお、作業者Bは4月よりすでに正常値以下となっており、シーズンを通して低値のままに経過し、10月以後も容易に回復せず、'88年1月になってようやく正常値の範囲に戻った。また作業者Aも同様に12月までは回復が遅れた。

Fig. 1 Variations in plasma cholinesterase activity in termite-control workers.

作業員Fは防除作業従事者ではあるが、もともと非繁忙期の値が高いこともあり、シーズンの到来とともに活性値は低下したものの前5者ほどの著しい低下を来さず、シーズン中もほぼ正常値の範囲内で推移した。

作業員Gは本来営業従事者であるが、5月より防除作業に若干従事し、6月には休業した防除作業員に代わって防除作業に従事したため正常値以下となったが、その後作業量の減少とともに回復した。作業員Hも本来営業従事者であるが、シーズン中一時的に処理作業に従事した。しかしながら、もともと活性値が低く、全体的には正常値の下限付近での推移を示した。以上のように主として営業に従事しているGとHは、防除作業従事者がシーズン到来とともに著しい血漿ChEの低下を来したのに対して、それほど低下を来さず、シーズン中は防除作業従事者よりも高い値で推移した。

各作業員の血漿ChEの非繁忙期(クロルピリホスの本

格的使用前)の平均値とシーズン中における最低値を比較し、後者の残存率をみるとTable2に示すように、防除作業従事者6名はいずれも前値の50%以下に低下し、うち3名(A, B, E)は10%以下にまで低下していた。主として営業に従事していたG, Hはいずれも50%以上であり、防除作業従事者よりは高い残存率を示した。

2. 赤血球ChEの推移

Fig.2に'87年6月から'88年1月までの赤血球ChEの推移を示した。各作業員とも観察期間を通じてほぼ正常範囲であったが、繁忙期の6~9月は全体に低く、非繁忙期の12月および1月は比較的高値であった。なお、作業員A, B, Eは正常値の下限(19.4 IU/G HB)を切ることもあり、特にシーズン末期の9月には3名とも明らかに下限値以下となった。

非繁忙期の12月と1月の赤血球ChEの平均値を基準値として6~9月の残存率をみると、各人の残存率の最

Table 2 Residual rates of the plasma cholinesterase activity in workers during the termite-control season.

Worker	The mean value in the non-busy season* (a)	The lowest value during the busy season (b)	b/a×100
A	0.76 ΔpH	0.05 ΔpH	6.58 %
B	0.83**	0.07	8.43
C	1.24	0.17	13.71
D	0.79	0.30	37.97
E	0.97	0.08	8.25
F	1.19	0.59	49.58
G	0.93	0.50	53.76
H	0.71	0.56	78.87

*October 1986 — April 1987 **Without the value in April 1987

Fig. 2 Variations in red cell cholinesterase activity in termite-control workers.

低値は42.4～68.7%の間であり（8人の平均：58.9%），各人のこの期間の残存率の平均値は55.7～84.0%の間に入った（8人の平均：72.2%）。

血漿 ChE との比較では，前述の赤血球 ChE が正常値の下限値以下となった3名（A，B，E）はいずれもシーズン中の血漿 ChE が低くその最低値も非繁忙期の10%以下にまでなった作業員であり，両者の間に関連が認められる。しかしながら，週単位での短期的な変動では両者の間には一定の関係は認めがたかった。

3. 防除作業従事時間数と血漿 ChE との関係

Table 3 に各作業員の '87年3月以後毎月の防除作業従事時間数を示した。非繁忙期にあたる3，4月の防除作業従事者（A～F）の従事時間は，おおむね千数百分であったが，シーズンに入った5月にはそれまでの数倍となり，6人の平均では5775分に達した。最高はCの6840分であるが，これは1日平均では213.8分であり，日曜日を除いた実働日の平均では253.3分に達している。6月以後は血漿 ChE の急激な低下のために仕事量を減らしたこともあって，結果的には各防除作業従事者ともに5月の従事時間数が最も長かった。以上に述べた5月になって従事時間数が急激に増加したことと，防除作業従事者の血漿 ChE が5月から6月上旬にかけて急激に低下した事実（Fig. 1）とはよく符号している。6月以後10月までは防除作業従事者の従事時間数は個人差があるものの2000～5000分の間で推移している。11月以後はさらに減少して，シーズン前の3，4月のレベルに近づいており，従事時間数の減少とともに，各作業員の血漿 ChE が回復している。また，主として営業に従事しているG，Hは5月に防除作業に若干従事し，6月には休業した作業員に代わって防除作業に従事したこともあって，作業時間数のピークが6月に来ている。これは血漿 ChE が他の作業員では6月上旬に急激に低下していることに対して，6月上旬よりも中旬ないしは下旬により低下しているこ

と（Fig. 1）とよく符号している。

以上のごとく，観察期間中の各作業員の血漿 ChE の推移と防除作業従事時間数との間には密接な関係があることがうかがわれた。

次に，防除最盛期における防除作業従事時間数と血漿 ChE の変動の関係をみるために，各作業員ごとに前回の血漿 ChE に対する今回の血漿 ChE の比（以下，血漿 ChE 変動比と称する）を順次求め，これと1日平均防除作業従事時間数との相関を求めた。なお，期間は6月2日から9月1日までの間で，1日平均防除作業従事時間数は前回血漿 ChE 測定日以後，今回測定日の前日までの防除作業従事時間数の総計をその間の日数で除したもの

Fig. 3 Relationship between the mean value of working time per day and the variation ratio of plasma cholinesterase activity in a termite-control worker (C). The variation ratio of plasma cholinesterase was calculated by dividing the plasma cholinesterase activity of the present determination by that of the previous determination. The mean value of working time per day was calculated by dividing the total of the working time (min.) engaged in termite-control work from the day of the previous determination until the day before the present determination of the plasma cholinesterase activity by the number of days during that period.

Table 3 Working time (min.) engaged in termite-control work from March 1987 to January 1988.

Worker	1987 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1988 1
A	1485	1710	4515	2325	2740	2835	3075	3495	1860	480	510
B	1395	570	6135	4145	3340	2775	2910	3255	1515	1850	750
C	1095	1200	6840	3800	5015	2130	2670	3405	2190	1395	990
D	1680	1680	5030	3035	2610	2835	3350	2340	1485	2420	1425
E	930	1755	6160	3170	4670	2910	3180	2865	2175	2130	1170
F	1470	1860	5970	4375	4650	3060	3255	3090	1799	1955	960
G	0	0	510	1765	655	105	0	0	0	0	150
H	0	0	1270	1570	1490	0	0	0	0	0	0

Table 4 Relationship between the mean value of working time per day and the variation ratio of plasma cholinesterase activity.

Worker	Correlation ratio	Mean value of working time per day when variation ratio of plasma-ChE is 1.0
A	-0.6357**	112 min
B	-0.5393*	112
C	-0.6600**	144
D	-0.5875*	68
E	-0.6816**	140
F	-0.9566*	128

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$ For the mean value of working time per day and the variation ratio of plasma cholinesterase activity, refer to Fig. 3.

である。Fig. 3 に例示として作業員Cの結果を示したが、両者の間には負の相関が認められ ($r = -0.66$, $p < 0.01$)、図より血漿 ChE 変動比が1, すなわち血漿 ChE が前回より増加も低下もしない1日平均防除作業従事時間数を求めると144分であった。Table 4 にこのようにして求めた防除作業従事者6名の相関係数と血漿 ChE 変動比が1となる1日平均防除作業従事時間数を示した。いずれの作業員においても1日平均防除作業従事時間数と血漿 ChE 変動比の間には有意の負の相関が認められた。この結果、血漿 ChE 変動比が1となる1日平均時間数は、最高は作業員Cの144分、最低はDの68分であり、6人の平均は117分であった。これは日曜日も含めた1日平均であるので、日曜日を除いた実働日のみの平均では1日137分であった。すなわち、個人差があるものの、'87年6月から8月の防除シーズン中は1日2時間から2時間半の防除作業では血漿 ChE は前回より増加も低下もしないが、それ以上の作業時間になると血漿 ChE は低下し、それ以下の作業時間になると上昇していることがわかった。

4. 作業員の一般状態および諸検査値

各作業員の自覚症状については血中 ChE 測定のための採血時のたびに問診によってチェックしているが、シーズンを通して特別な訴えはなかった。7月および8月に各1日ずつ質問表による調査も行っているが、作業前には作業員によっては、足がだるい、あくびがでる、ねむい、目が疲れるなどの自覚症状があるものの、作業後にはむしろ減少する傾向がみられた。

頻回の血圧、脈拍、握力、神経腱反射、運動失調、視力、瞳孔等の他覚的検査では、顕著な異常はみられていない。

その他の諸検査値については、一部の作業員では尿検

査の異常、赤血球数および白血球数の若干の低下、腎機能のやや異常、血清脂質値の異常およびリパーゼの若干の高値が認められており、引き続き観察の要がある。

考 察

クロルピリホスは1960年代にダウ・ケミカル社において開発された有機リン系殺虫剤であり、クロルデンの使用規制措置以後、シロアリ防除剤として本格的に使用されだした。

このような状況に鑑み著者らはシロアリ防除作業の実態調査を行い、すでに報告した²⁾。その結果を要約すると、気中濃度(口元付近)は、ACGIH が勧告している0.2 mg/m³ (TLV) に比べて約10倍も高く、またかなりの薬剤が保護衣等を浸透しており、極めて暴露されやすい作業状況である。実際、作業後の作業員の血中にクロルピリホスが検出され、暴露による体内侵入が確認されている。しかも、防除シーズン中はほぼ毎日作業を行っており、暴露の頻度が極めて高いことなどである。したがって、このように極めて暴露されやすい状況で連日作業を続けている作業員にクロルピリホス暴露の影響が危惧されるところである。

そこで、シロアリ防除事業所の従業員8名について観察調査を行った結果、クロルピリホスの本格的な使用とともに血漿 ChE が急速に低下し、シーズンの終了とともに回復したこと、赤血球 ChE は低値ではあったがほぼ正常範囲で経過し、やがて回復したこと、一般状態では顕著な所見はみられなかったが、諸検査値に若干の異常も見られ経過観察の必要があることなどが明らかとなった。

クロルピリホスによる血漿 ChE の低下については、ダウ・ケミカル社の Nolan ら⁵⁾ のボランティアによる投与実験があり、0.5 mg/kg の経口投与(1回)で、投与前

の血漿 ChE の15%に低下し、およそ1ヶ月後に投与前の値まで回復したという報告がある。著者らの観察例は、Nolan ら⁵⁾の例と暴露の様式は異なるが、以下の理由によりクロルピリホスの暴露および体内侵入によって血漿 ChE が低下したと判断される。すなわち、血漿 ChE はシロアリ防除シーズンの到来とともに急激に低下し、非繁忙期になると回復するなどシーズン中の変動は防除作業従事時間数と密接な関係があったこと、また、防除作業従事者と主として営業従事者とは低下率が明らかに異なること、さらに、すでに報告している実態調査の結果²⁾を考え合わせると、シロアリ防除作業に従事することによってクロルピリホスに暴露され、その体内侵入の結果、血漿 ChE が低下したと推察される。ただ、血漿 ChE の変動についてはいくつかの要因を考えておく必要がある。個人の生理的変動は諸家の報告によると変動係数にして10%以内であり⁶⁾、松田らは柴田・高橋法で0.2 ΔpH 以内と報告している⁷⁾。その他の要因としては性、年齢等が報告されている⁸⁾。臨床では肝機能検査として用いられ、種々の肝疾患や低栄養状態、およびその他の疾患で異常値を生ずるとされている⁹⁾。また、農業使用者等では夏期に低下するとの報告がある¹⁰⁻¹²⁾が、Kraus¹³⁾らの有機リン剤使用のブドウ収穫者の長期観察では異常がみられなかったとの報告もある。

いずれにしても、今回著者らの報告した例は、防除作業従事者全員が生理的変動範囲を越えて一斉に急激な活性値の低下を来しており、しかも他の肝機能には異常がみられておらず、その後の変動もクロルピリホス暴露時間とよく相関している点より、クロルピリホスに原因した活性値の低下と判断して間違いがないと思われる。

また、前述の Nolan ら⁵⁾による実験では、クロルピリホス1回経口投与後12~24時間で血漿 ChE は最低となり、その後序々に投与前値まで回復しているが、今回の例のような毎日の反復暴露では低下した活性値が回復しないうちに次の暴露を受け、防除シーズンに入るとともに急激に血漿 ChE が低下していったものと思われる。動物実験ではクロルピリホスの反復投与によって低下と回復を繰り返しながら徐々に全血コリンエステラーゼ活性値が低下していったという報告がある^{14,15)}。したがって、反復暴露の場合、毎日のクロルピリホスの暴露量が問題となるが、今回の観察例では、処理作業従事時間数によって暴露の増減を推測し、血漿 ChE の変動との間に相関があることを確認した。すなわち、個人差があるものの、1日2時間から2時間半以上の防除作業を続けることによって血漿 ChE は低下し、それより従事時間が短くなる

と回復に向うことである。もっとも、これは血漿 ChE が大幅に低下した状態の'87年6月から8月までの最繁忙期で観察したことであり、シーズン当初や末期ではそのまま該当するとは思われず、なんらかの補正が必要かもしれない。いずれにしても、これは現場での現在の作業態様における1日の作業時間数(暴露量)の一応の目安にはなると思われる。

有機リン剤の反復暴露については、赤血球 ChE との関係においてこれまでも論じられているところであり^{6,12,16,17)}、反復暴露によって赤血球 ChE が低下し、回復に時間がかかること、それゆえ反復暴露の影響をみる指標として有効であるともしている。WHO では、赤血球あるいは全血中アセチルコリンエステラーゼ活性値および血漿、血清中偽コリンエステラーゼ活性値を暴露指標とし、暴露前値の75%が有害暴露のあったことを示し、中毒症状は50%に減少しても発現しないが、30%以下になると明白となるとしている¹⁸⁾。ACGIH の生物学的暴露指標に関する新規提案(暫定、1988—1989)では、赤血球 ChE の基準値の70%を有機リン系コリンエステラーゼ阻害剤に対する生物学的暴露指標としている¹⁹⁾。今回観察された赤血球 ChE の残存率が平均して72.2%というレベルは、生物学的暴露指標として、また有害暴露があったか無かったかという点において非常に微妙であり、今後の経過や他の所見を十分に検討した上での慎重な評価が必要である。なお、赤血球 ChE の推移では主として営業に従事している2名も他の作業者と同様の経過をたどり、主として防除作業に従事している者との違いが明確でなかったが、血漿 ChE のように極端に活性値が低下したレベルの話ではなくて、いずれも正常範囲内での変動であること、また、これらの2名もシーズン中にクロルピリホスに暴露している点では被暴露者でもあることから、今後の経過をみて判断する必要がある。また、赤血球 ChE の測定値がややばらつくように思われるので、今回は平均値で評価するようにしたが、さらに観察を重ねて適正な評価を行いたいと考えている。

これまでクロルピリホスによる健康障害としては、いずれも単発的な中毒例ではあるが、自殺目的の服毒や誤飲による急性中毒^{20,21)}および遅発性神経障害²²⁾が報告されている。今回著者らが観察した例では、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。前述の Nolan ら⁵⁾のクロルピリホスの投与実験においても、血漿 ChE が投与前値の15%にまで低下したにもかかわらず、中毒の徴候や症状に何も認められなかったと報告している。一方、平

木ら⁶⁾は多数のパラチオンの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、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が、実際には特に顕著な変化は無く、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暴露の状態では、血漿 ChE と赤血球 ChE の低下率にはかなりの差がみられ、また症状との間にも乖離がみられるように思われる。

しかしながら、作業者によってはシーズン中に「足がだるい」、「目が疲れる」などの訴えがあり、これらは疲労の症状とも考えられるが、有機リン剤であるところのクロルピリホスの慢性的な反復暴露の際には、無視し得ないことも思われる。有機リン剤の慢性中毒についてはいくつかの報告があり、自覚症状や視機能、神経系の所見について記述されている²³⁻²⁵⁾が、著者らのケースについても他の所見と合わせて慎重に判断すべきものと思われる。また、有機リン剤の遅発性神経毒性については古くから指摘され、現在でも種々論じられており^{26,27)}、クロルピリホスについてもその可能性が示唆されているところであって^{14,22)}、シロアリ防除作業の様な作業態様では起こり得ることかどうかは不明ながら、経過観察の上では留意したい。

以上に述べた点より、クロルデンからクロルピリホス等の有機リン剤への使用薬剤の変更に伴って、シロアリ防除作業者の健康問題には新たな対応が必要となっている。対策の骨子は有機リン剤の気中濃度の減少、防護の徹底、作業者の健康診断と事後措置であり、日本しろあり対策協会を中心とした業者の自主的な安全衛生対策の実施と、労働省の指導援助がなされることになっている^{28,29)}。このうち健康診断については、1956年に通達で示された有機リン剤を取り扱う作業等に係る特殊健康診断(血清 ChE の測定等)と有機溶剤中毒予防規則に準ずる健診とが行われるように指導されている。ChE については、有機リン剤による暴露の少ない非繁忙期における基準値の設定や、シーズン中における測定時期等、作業者の ChE の推移の実態を踏まえた的確な指導が必要であり、今回の報告はある程度参考になると思われる。また、今回明らかになった様にシロアリ防除作業のような慢性的な反復暴露の場合には血漿 ChE は必ずしも中毒症状を反映していないことから、健康診断としては赤血球 ChE の併用を検討する必要がある。ここで問題となるのは血漿 ChE の意義づけであるが、著者らの結果からは、

極めて鋭敏な有機リン剤の暴露指標であり、中毒の予防的指標として大きな意味があると考ええる。すなわち、クロルピリホスの暴露によって直ちに影響を受ける生物学的暴露指標であって、各作業者の暴露の蓄積量(時間数)との相関が明確に証明されており、しかも生体にはいまだ重大な影響をきたしていないと思われる点である。シロアリ防除作業は毎回のように現場が変わり、その家屋の原形保存のために作業環境面からの改変は困難であり、しかも現在の作業態様からは一定量の暴露は免れ得ないことから、生物学的モニタリングの必要性は極めて高いと思われる。ACGIH では生物学的暴露指標として赤血球 ChE の採用を提案しているが、本報告にみられる様に慢性的な反復暴露では血漿 ChE と赤血球 ChE の変動とは乖離し、その場合血漿 ChE の低下が先行するとするなら、血漿 ChE の方がより予防的意味あいの強い暴露指標であると思われる。また、検体の保存性や経済性の上から日本における赤血球 ChE 測定の普及には現状では限度があると思われる一方、血漿ないしは血清 ChE の測定は肝機能検査として全国に普及しており、全国 3,000 余社といわれる業者に容易に対応できるものと思われる。さらに、今回の報告にみられる様に、シーズン中の各個人の血漿 ChE の変動は、処理作業従事時間数によってある程度予測でき、現場での作業管理、健康管理の上で日常的に利用し得る利点がある。以上の点より、シロアリ防除作業の生物学的暴露指標としては血漿 ChE の有用性を強調し、現場における有効な活用を期待したい。なお、生物学的モニタリングとしてクロルピリホスの尿中代謝物の研究も進められているところであり^{31,32)}、これらも考慮した方法の確立が望まれる。

結 論

1986 年 9 月のクロルデンの使用規制措置以後、シロアリ防除薬剤としてはクロルピリホス(有機リン系殺虫剤)が使用されることが多い。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、有機リン中毒等の健康障害が危惧されるところであり、シロアリ防除事業所の従業員 8 名について、血中 ChE、防除作業従事時間数、一般状態および諸検査値について継続的に調査し、以下の結論を得た。

1. 防除作業者の血漿 ChE は本格的なシロアリ防除シーズンに入った '87 年 5 月より急速な低下が認められ、6 名のうち 5 名は 6 月～8 月の間正常値の下限 (0.6 Δ pH) より低値のままであった。この間の最低値は、いずれもシーズン前の 50% 以下であり、うち 3 名は 10% 以

下にまで低下したことが認められた。一方、主として営業の2名の血漿 ChE はシーズン中は正常範囲をやや下回ったものの防除作業者ほどの大きな低下は認められなかった。

回復の兆しはシーズン末期の9月に入ってからみられたが、その後非繁忙期の'88年1月には全員が正常範囲に戻ったことが観察された。

2. 赤血球 ChE は観察期間中ほぼ正常範囲であったが、平均するとシーズン中は非繁忙期よりも30%程度低く、血漿 ChE の低下率が著しい作業者は赤血球 ChE も低い傾向がうかがわれた。

3. 作業者の自覚症状、他覚症状等には顕著な異常は認められていない。また、その他の検査も総じて正常ではあるが、引き続き観察する必要がある。

4. 各作業者の防除作業従事時間数と血漿 ChE の変動との間には密接な関係が認められた。防除作業最盛期においては、1日の処理作業従事時間数が2時間～2時間半の時に血漿 ChE は前回より増加も低下もしないことが認められた。

5. 観察された血漿 ChE の変動は、別に行った実態調査の結果を考え合わせると、シロアリ防除作業におけるクロルピリホス暴露を鋭敏に反映していると推察される。このため、血漿 ChE の経過観察は作業管理や健康管理を行う上で有用と考えられる。

稿を終るにあたり、貴重な御助言をいただいた岡山大学医学部緒方正名教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 富沢長次郎, 上路雅子編: 最新農業データブック, ソフトサイエンス社, 東京 (1982).
- 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: シロアリ防除作業者におけるクロルピリホス暴露の実態, 日衛誌, **44**, 921-928 (1989).
- 高橋 浩, 柴田 進: 臨床検査に使用できる簡単な血清ヒョリンエステラーゼ定量法, 医学と生物学, **20**, 96-98 (1951).
- 中島弘二, 三輪史朗: 赤血球酵素測定法, 臨床病理, 臨時増刊, 特集第33号, 91-107 (1978).
- Nolan, R.J., Rick, D.L., Freshour, N.L. and Saunders, J.H.: Chlorpyrifos; Pharmacokinetics in human volunteers, Toxicol. Appl. Pharmacol., **73**, 8-15 (1984).
- 上田喜一, 平木 潔編: 農薬中毒—基礎と臨床—, 南江堂, 東京 (1978).
- 松田信義, 上田 智: 特別発言; 血清コリンエステラーゼ測定による病態解析, 臨床病理, **32**, 376-381 (1984).
- 高木 康, 柏山基子, 石井 暢: 酵素コリンエステラーゼ (CHE), 総合臨床, 27, 増刊号, 384-388 (1978).
- 宇尾野公義, 栢沼勝彦: コリンエステラーゼ, 日本臨床, 43, 秋季臨時増刊号, 187-190 (1985).
- 中馬康男, 草野 健, 前田育子, 川口富子, 日高さとみ, 西川公美子, 紙尾めぐみ, 市来春美, 園田やす子, 石地よし子: 血清コリンエステラーゼ活性値からみた農薬の影響, 日農医誌, **34**, 692-693 (1985).
- 上垣内勇, 山越美津恵, 大森洋子, 永畑寛治, 大西恒夫, 下畑敏伸, 法力美智子, 武山直治, 荒井 亨, 政井 治: 果樹農家における血清 CHE 値追跡調査, 日農医誌, **34**, 694-695 (1985).
- 逸見希子, 奥野俊博, 山本昭夫, 村山ヒサ子: 農業従事者の全血, 血球および血漿コリンエステラーゼ活性の変動, 第60回日本産衛学会講演集, 322 (1987).
- Kraus, J.F., Mull, R., Kurtz, P., Winterlin, W., Franti, C.E., Kilgore, W. and Borhani, N.O.: Monitoring of grape harvesters for evidence of cholinesterase inhibition, Journal of Toxicology and Environmental Health, **7**, 19-31 (1981).
- 堀口佳男, 阿部栄四郎, 黒沢和雄, 佐々木喜一郎, 浅沼信治, 鈴木 彰, 松島松翠: MBGP, クロールピリホス, トクチオンの長期間投与による毒性試験, 日農医誌, **30**, 52-62 (1981).
- 平井和光, 坪井敬文, 鳥居本美: 有機燐殺虫剤 Prothiofos, Cyanofenphos, Chlorpyrifos の脂質代謝への影響, 日農医誌, **35**, 115-122 (1986).
- Sunderman, F.W. and Sunderman, Jr., F.W.: Laboratory Diagnosis of Diseases Caused by Toxic Agents, Warren H. Green, INC, 1970; 池田良雄監訳, サンダーマン 新しい毒性学 診断と検査法, 廣川書店, 東京 (1978).
- 石松維世, 田中勇武, 伊規須英輝, 井上尚英, 秋山高: 有機リン剤の吸入暴露実験, 産業医学, **29**, 307 (1987).
- WHO: Environmental Health Criteria 63, Organophosphoroas Insecticides; A General Intro-

- duction, Geneva, WHO, (1986).
- 19) 緒方正名：生物学的モニタリングにおける参考値，日本産業衛生学会第4回生物学的モニタリング研究会，6-22 (1988).
- 20) 矢尾光憲，工藤 剛，工藤美穂子，坂井哲博，松木明知，尾山 力，沖津勝大，福田 昌：急性クロルピリフォス中毒の1治験例—重症有機燐剤中毒患者の治療と内分泌機能—，麻酔，**33**，204-211 (1984).
- 21) Joubert, J., Joubert, P.H., Spuy, M. and Graan, E.: Acute organophosphate poisoning presenting with choreo-athetosis, *Clinical Toxicology*, **22**, 187-191 (1984).
- 22) Lotti, M., Moretto, A., Zoppellari, R., Dainese, R., Rizzuto, N. and Barusco, G.: Inhibition of lymphocytic neuropathy target esterase predicts the development of organophosphate-induced delayed polyneuropathy, *Arch. Toxicol.*, **59**, 176-179 (1986).
- 23) 石川 哲：公害と眼 有機燐と眼 —慢性有機燐中毒症の疫学，臨床及び実験的研究日眼会誌，**77**，367-418 (1973).
- 24) 渡部 忍：慢性農薬有機燐中毒症を疑わしめる場合の血清中農薬有機燐の検出とその意義，農村医学，**23**，42-50 (1974).
- 25) 湯田謙次，青木 繁，宮田幹夫，池田 潔，石川 哲：慢性有機リン中毒患者の検討，眼科臨床医報，**77**，113-117 (1983).
- 26) 木根潤英雄：有機燐殺虫剤の神経毒性に関する新発見，新潟医学会雑誌，**101**，489-493 (1987).
- 27) 白川洋一：有機リン剤の急性中毒後に起こる遅発性神経障害，医学のあゆみ，**43**，145 (1988).
- 28) 労働省労働基準局安全衛生部：白あり防除用有機リン系化合物に係る障害の防止について，都道府県労働基準局宛事務連絡，(1987).
- 29) レントレク普及会：レントレク安全使用ハンドブック，(1987).
- 30) 緒方正名：生物学的モニタリング，日衛誌，**42**，71-89 (1987).
- 31) 須永匡彦，土田照子，高坂祐夫，吉田宗弘，原 一郎：シロアリ防除作業におけるクロルピリホス暴露，第61回日本産衛学会講演集，287 (1988).
- 32) 實成文彦，浅川富美雪，島田潤子，須那 滋，白石博昭，中嶋泰知，緒方正名：シロアリ防除作業(クロルピリホス使用)の健康管理について，第32回中四産衛学会抄録集，31-32 (1988).
- (受付 1989年3月27日 受理 1989年11月18日)