総説

有機溶剤による中枢神経機能の障害

心理・行動テストに基づく評価

岸 玲子*, 三宅浩次*

ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF ORGANIC SOLVENTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Use of Psychobehavioral Performance Tests in the Assessment of Toxicity

Reiko KISHI* and Hirotugu MIYAKE*

Neurotoxicity of organic solvents is one of the most important emerging issues in the field of occupational health. Psychological testing has been proven useful not only in clinical diagnosis but also in experimental and epidemiological studies. Although various psychobehavioral performance test batteries have been applied in the study of neurotoxicity of organic solvents during these last two decades among European countries and America, only few studies have been made on these in Japan. It is therefore considered very important to review the major papers published to date, clarify the issues being currently discussed, and propose important studies for future.

The present paper provides a review of the results obtained by the application of behavioral performance tests in the study of solvent toxicity. The studies reviewed are classified into the following five parts: 1. psychological test batteries developed to date, 2. human experimental studies and experimental field studies on the acute toxicity of organic solvents, 3. epidemiological studies on industrial workers, 4. characteristics of the central nervous system dysfunction caused by organic solvents, and 5. prognosis of workers diagnosed as chronic organic solvent intoxication. The paper also discusses the applicability of psychobehavioral techniques and addresses issues in data collection in the study of the effects of solvent exposure on the nervous system.

Key words: central nervous system dysfunction; organic solvent; psychobehavioral test battery; human experimental study; epidemiological study

I. はじめに

1970年代の初めからヨーロッパを中心に、有機溶剤取り扱い作業の神経系への影響を種々の心理行動機能テスト・バッテリーによって評価しようとする研究が蓄積されてきた。特にスウェーデン、フィンランド、デンマークなど北欧諸国では、このようなパフォーマンステストは毒性研究の一分野として研究されると同時に慢性有機溶剤中毒の臨床診断のための検査手段としても重要な位置をしめている¹⁻³⁾。さらにここ数年、アメリカでも、塗装工や印刷工をはじめ産業廃棄物処理作業、など有機

溶剤を使用する多様な職種の疫学調査にこれらの心理行動テスト・バッテリーが用いられてきている⁴⁻⁶⁾。

有機溶剤の毒性評価のために心理行動機能テストを用いた研究はその種類から大きく三つに分けられる。第一は人を実験室内で暴露チャンバーに入れ適当な濃度の有機溶剤暴露を行い暴露前後の中枢神経機能への影響の評価を行うもの、第二は有機溶剤取り扱い作業の現場の作業員に対し行う実験研究で、これらはいずれも有機溶剤の中枢神経系への急性影響を評価しようとする目的から、濃度・反応関係が明確におさえられているのが特徴である⁷⁾。これに対し第三の慢性的な影響を評価しようとする疫学的研究では、急性影響に比べると中枢神経障害の現れ方は複雑で結果の解釈も必ずしも容易ではない。

有機溶剤に長期間暴露した塗装工などに対する臨床神

* 札幌医科大学公衆衛生学教室

平成元年6月5日受付

* Department of Public Health, Sapporo Medical College

Received for publication, June 5, 1989

經学的な研究から、CT スキャン上での脳の萎縮など器質的な変化を伴う慢性障害が認められ⁸⁾ また、北欧やイギリスでは、年金受給者の中で初老期痴呆など精神障害 (disability psychiatric illness) の頻度が、過去に有機溶剤暴露があったものに高いという報告もある⁹⁻¹²⁾。このように有機溶剤暴露者に慢性的な中枢神経機能の障害が起こりうることは、現在までに一般的に受け入れられてきているが、病像の定義や臨床的な鑑別診断については近年ようやく明確になりつつあるところである。

一方、我が国でも有機溶剤の中毒症例の収集の中で慢性的な中枢神経系の障害を認める事例が数多く報告され、多彩な障害像が示されてはきているものの¹³⁻¹⁵⁾、最近まで有機溶剤の中枢神経障害に関して人を対象とした系統的な研究は (脳波を中心とした平野¹⁶⁾、馬淵らの研究¹⁷⁾のほかは) ほとんど行われておらず、そのため心理行動テスト・バッテリーは、現場でも、臨床的な場面でも、応用されづらいという傾向があった。

また、これまで研究の進んでいる欧米の専門家の中でも「テスト手法の分類や位置づけが混乱していること」、そのため「非専門家がテスト・バッテリーを適用しようとする時、さらに混乱して使ってしまう傾向がある」などの問題点も指摘されている⁷⁾。

このような現状から有機溶剤の中枢神経障害に関し各国で用いられてきた研究方法と得られた知見を整理し、現在までの到達点やこれからの課題を明らかにすることは現時点で重要と思われる。特に急性影響と慢性影響の相違、暴露される有機溶剤によってどのように障害が異なるか、職業病としての診断と予後など明らかにすべき点は数多い。

本論文は以上の観点から、これまで発表された主要な論文をあげ文献的な考察を試みた。なお本総説の中に、脳波・末梢神経伝導速度測定などの神経生理学的な検査を主とした研究は含めなかった。多くの有機溶剤中毒では認知 (perception)、記憶 (memory)、精神運動機能 (psychomotor performance)、の障害が主としてあること、脳波や末梢神経伝導速度等に関しては我が国では基礎的にも臨床的にもすでに研究が進んでいるためである。

II. これまで諸外国で用いられてきた 心理行動機能テスト・バッテリー

有機溶剤をはじめ化学物質の暴露影響を評価するために用いられてきた代表的な心理行動機能テストをその評価される機能別に分けて Table 1 に示した。これらの中には古典的な知能検査の一つである Wechsler の成人知

能検査 (WAIS) や、Wechsler の記憶検査 (WMS) に含まれているものや、適性検査として使用されている作業 (動作) テスト、実験心理学の分野で発達した反応時間や認知速度 (perceptual speed)、短期記憶 (short-term memory) などがあげられる。感情や性格の変化を評価する手法も含まれている。テストを用いることによって評価される機能は、(1)視覚運動の速度および器用さ、(2)記憶、(3)言語性理解、(4)視覚・空間認識、(5)感情や性格の変化など知覚・認知や精神運動を含めた非常に広範囲の領域がカバーされる。

これらのテストはバッテリーとして組み合わせられずとも全体で 40~60 分の比較的短い時間で実施される。代表的な各国のテスト・バッテリーには、20 年近い研究の歴史をもつフィンランド職業保健研究所の Hänninen らのパフォーマンステスト・バッテリー¹⁸⁾や、スウェーデンの国立職業保健委員会 Hogstedt らのバッテリー¹⁹⁾のほか、London School of Hygiene の Cherry らのバッテリー²⁰⁾などがあげられ、各国でそれぞれ作業者の精神神経障害の評価に用いられてきた。我が国でも Araki ら²¹⁾、Yokoyama ら²²⁾により鉛取扱作業者を対象に評価が行われている。

1985 年には、WHO より、化学物質による神経障害検出のためのコア・テスト・バッテリーが提唱され使用されはじめている^{1,3,23)}。特に過去の研究で有意の差が認められる結果が得られているものがコア・テスト・バッテリーに選択される基準にされているが、WHO の場合、特に各国間、あるいは同じ国の中でも異なる研究グループ間での相互の成績の比較が容易に行いえるよう、被検者の文化的あるいは教育的なバック・グラウンドにあまり影響されないテストが中核 (core) として選ばれている。

さらに、近年アメリカの Baker らは、ほとんどすべてのテスト・バッテリーをマイクロコンピュータで行うシステム (NES)^{24,25)}を開発し実用に供している。マイクロコンピュータによる「作業課題の提示」や「反応データのとり込み・採点・記録を行う」システムでは、心理判定員のような特別な経験を必要とせず、逆に従来の心理テストでしばしば問題となった検査者 (および採点者) によるバイアス (inter-tester-(rater)-bias) を少なくすることができる。また他施設との共同研究も行いやすくなるなどの利点がある。他方、このようなテスト・バッテリーのコンピュータ化の問題点としては、検者から被検者への働きかけが少なく、被検者が CRT の画面にむかって一方的に応答する形をとるため「テストの実施が単調になりやすい」、「コンピューター

Table 1. Representative neurobehavioral tests used in studies of effects of workplace exposures.

Function	Test	Purpose for neurotoxicity evaluation
I. Sensorimotor	(1) finger tapping*	fine motor speed
	(2) (purdue) pegboard	fine motor speed and coordination
	(3) Mira	hand steadiness
	(4) trail-making	fine motor speed, dexterity
II. Perceptual motor	(1) reaction time*	perceptual-motor speed
	(2) digit symbol*	cognitive efficiency and flexibility
	(3) Santa Ana*	eye-hand coordination
	(4) (grooved) pegboard	fine motor speed, doxterity, and spatial perception
III. Cognitive		
Visual	(1) choice reaction time	visual cognitive speed
	(2) Benton retention test*	visual memory
	(3) visual reproduction (WMS)	visual reproduction
Visual spatial	(1) picture completion (WAIS)	spatial-constructional organization
	(2) block design (WAIS)	spatial-constructional organization
Verbal	(1) digit span* (WAIS & WMS)	verbal memory
	(2) similarities (WAIS)	verbal concept formation
	(3) associative learning (WMS)	verbal learning
Attention	(1) stroop color-word interference	sustained attention under continuous distraction
IV. Personality, mood	(1) Rorschach's test	affective state
	(2) MMPI	affective state
	(3) POMS*	affective state

* WHO core or supplemental test.

入力になじみの薄い中高年者にとっては、キー操作に慣れるまで時間がかかる」などの問題が生ずると思われる。

Ⅲ. 有機溶剤暴露による急性の行動影響

1. 暴露チャンバーによる人体暴露実験

ボランティアを使つての実験的な急性暴露の研究は、「費用がかかること」、「倫理上の問題を避けて通れない」などの理由から、それほど数は多くはない。しかし、許容濃度近辺で中枢神経系のパフォーマンスがどう変わるかについての実験結果はそれぞれの有機溶剤の許容濃度設定にも大きな役割を果たしている。代表的な有機溶剤であるトルエンとトリクロルエチレンについてこれまで行われた結果を Table 2, Table 3 に掲げた。

80 ppm のトルエンを4時間暴露した Cherry ら²⁰⁾および Olson らの成績²⁶⁾では、テスト上ではいずれも有意の影響はみられていない。Iregren らの、12 人のボラ

ンティアに 80 ppm トルエンを 4.5 時間暴露の成績では頭痛、局所の粘膜刺激感、休憩時間の心拍数の抑制などは認められたが、心理行動テスト上の影響は認められなかった²⁷⁾。

現行許容濃度である 100 ppm 3 時間半（あるいは 6 時間）暴露では影響がみられなかったとする報告^{28,29)}と色覚弁別・視覚認知などが影響を受けたとする報告がある³⁰⁾。

一方 Dick らはトルエン 100 ppm とメチルエチルケトン (MEK) 200 ppm、およびそれぞれの 1/2 の混合暴露であるトルエン 50 ppm+MEK 100 ppm を 144 人のボランティアに暴露させたところ、100 ppm のトルエン暴露で視覚 vigilance task の得点が有意に低かった³¹⁾。

トルエン 300 ppm 暴露では単純反応時間が、500 ppm, 700 ppm 暴露ではそれぞれ選択反応時間、知覚認知の速度が影響を受けると報告されている (Gamberale)³²⁾。

Table 2. Experimental laboratory studies of toluene-induced effects on behavioral performance.

Author Year	Concentration (ppm)	Exposure duration (h)	Measured function	
			Affected	Nonaffected
Gamberale 1972 ²²⁾	300 (500)	4×20 min (4×20 min)	SRT 300 SRT, CRT (choice reaction time)	CRT, perceptual speed (perceptual speed)
Horvath et al. 1981 ³³⁾ Winneke 1982 ²³⁾	(700) 240 100	(4×20 min) 3×70 min 3.5	SRT, CRT, perceptual speed vigilance none	
Andersen et al. 1983 ²³⁾	10, 40, 100	6	none	CFF, vigilance, RT, psychomotor performance visual perception, vigilance, psychomotor function, word memory, multiplication test
Cherry et al. 1983 ²⁰⁾	80 toluene-80 alcohol-0.4 ml/kg	4 (4)	none	SRT, CRT, visual search
Dick et al. 1984 ³¹⁾ Olson et al. 1985 ³²⁾ Bælum et al. 1985 ³⁰⁾	100 79.9 100	4 4 6.5	vigilance none manual dexterity, color discrimination, visual perception	CRT, pattern recognition SRT, CRT, short term memory CRT, rotary pursuit
Iregren et al. 1986 ²⁷⁾	80	4.5	mood	SRT, CRT, vigilance, subjective symptom

SRT : (simple) reaction time, CFF : critical flicker fusion.

Table 3. Experimental laboratory studies of trichloroethylene induced effects on behavioral performance.

Author Year	Concentration (ppm)	Exposure duration (h)	Measured function	
			Affected	Nonaffected
Stopps and McLaughlin 1967 ⁴⁰⁾	300	2.75	psychomotor performance (necker cube), manual dexterity	(no effect between 100 and 200 ppm)
Vernon and Ferguson 1969 ⁴²⁾	1,000	2	depth perception, hand steadiness, manual dexterity (pegboard)	CFF, written test
Salvini et al. 1971 ³⁴⁾	110	8	perceptive discrimination, memory, RT, manual dexterity	
Nakaaki et al. 1973 ³⁵⁾	100	6	none	CFF, SRT, time estimation, hand steadiness
Stewart et al. 1974 ³⁶⁾	100	8	none	RT, tachistoscopic perception, finger dexterity, short-term memory, Flanagan coordination
Konietzko et al. 1975 ³⁷⁾	95	4	none	RT, fine motor performance, steadiness
Ettema and Zielhuis 1975 ⁴¹⁾	300	2.5	none	binary choice task, Bourdon-Wiersma
Gamberale et al. 1976 ³⁸⁾	200	70 min	none	SRT, short-term memory
Windemuller and Ettema 1978 ³⁹⁾	200	2.5	none	binary choice task, pursuit-rotor

SRT : (simple) reaction time, CFF : critical flicker fusion.

Horvath ら³⁸⁾もトルエン 240 ppm 70 分間 30 回暴露で vigilance の低下を認めている。

トリクロロエチレンについては 110 ppm, 8 時間暴露で知覚認知, 記憶, 反応時間, 手指の巧緻性に差がみられたとするイタリアの Salvini らの報告³⁴⁾を除くと 100~200 ppm 前後では有意の影響を認めていない^{35~39)}。300 ppm, 2 時間半暴露では Stopps and McLaughlin は精神運動テストで差を認めている⁴⁰⁾が Ettema and Zielhuis は 300 ppm 暴露でも無影響としている⁴¹⁾。トリクロロエチレン 1,000 ppm では 2 時間暴露で手の運動の安定性やベッグ・ボードによる手指の巧緻性の低下が認められている⁴²⁾。

このようないくつかの急性暴露実験の成績から Gamberale⁷⁾ は、パフォーマンス・テストの中で vigilance や単純反応時間が最も鋭敏で、認知速度 (perceptual speed) や記憶, 計算テスト, および手指の巧緻性などよりも、より低濃度の有機溶剤暴露で、しかも短い暴露時間で影響が現れるとしている。

一方、人の急性暴露実験で影響のみられた濃度と、動物実験で得られた用量影響関係を比較してみると、中にはむしろ動物実験のほうがより低濃度で行動毒性のテストで影響が認められているものもある^{43,44)}。ボランティアによる人の暴露実験は倫理上の制約など多くの困難があるうえ、実験成績からみるとテストそのものが必ずしも鋭敏とはいき切れない。

この原因として人の場合、(1)被検者サンプル数が少ない、(2)志願者の多くは若くて健康な大学生で教育歴が高いなど、対象者が現場で実際に有機溶剤に暴露している労働者とはかなり異なるバック・グラウンドをもっていることがあげられる。したがってたとえこのような暴露実験で有機溶剤暴露とパフォーマンス・テストの間に有意の関連が見い出されなかったとしても、それは精神運動機能のもとと優れた、したがってそれぞれの機能の代償性も高いと思われる若い学生を使ったためとする見解もある⁷⁾。

これに対し、最近デンマークの Bælum ら^{29,30)} は実際にふだん有機溶剤に暴露している 43 人の印刷工と溶剤暴露歴のない対照作業員 (43 人) について暴露チャンパーを用いて印刷工と暴露歴のない対照との間で非暴露時のパフォーマンスの差も認められたが、100 ppm トルエン 7 時間暴露では両群とも、非暴露時に比べ手指の巧緻性 (peg-board テスト) の低下と色弁別機能の障害、視覚認知障害が認められた。この結果から現行の TLV 100 ppm はもっと低濃度にさげるべきだとしている。

2. 現場での急性暴露影響評価

Table 4 の 8 編の研究は、いずれも現場で有機溶剤による急性暴露影響を評価したものでボランティアによる暴露実験に伴う上述の弱点を補うものである。いくつかの溶剤で、急性の中樞神経系への影響が示されている。

Götzell らの、平均 150 ppm のスチレン暴露作業員の研究では、同年齢の非暴露労働者との比較を行い仕事の前後 (午前と午後) のいずれでもスチレン暴露作業員のほうに反応時間の延長が認められた⁴⁵⁾。

Gamberale らの、プラスチック・ボート製造工場でのスチレン暴露者 106 人の場合もスチレン暴露時間と反応時間の遅れとの間に有意の関連が認められた⁴⁶⁾。グラス・ファイバー造船業に従事し、平均して午前中、スチレン 117 ppm, 午後 52 ppm の暴露を受けている作業員を対象にした Cherry らの研究⁴⁷⁾では、感情の変化、反応時間は同時に測定した血中スチレン濃度と対応して変動がみられた。午前中の反応時間はスチレン暴露者では対照群に比べて遅延しており、かつ血中スチレン濃度が 5.5 $\mu\text{mol/l}$ の高濃度暴露者では午後にも回復しない (血中スチレン濃度 5.4 $\mu\text{mol/l}$ 以下では午後になると対照群との差はなくなる)。数字復唱、vigilance には暴露による差は認められなかった。高いスチレン濃度を示した者も暴露が減少した場合は反応時間は元に回復した。

スチレンを原料に用いている排水管製造工場での労働者の場合、午前中は 43 $\pm$ 28 ppm, 午後は 54 $\pm$ 37 ppm の濃度に暴露されていたが、反応時間には差は認められず、Edling and Ekberg は TLV 100 ppm は一応安全と述べている⁴⁸⁾。

台所用品を製造しているトリクロロエチレン暴露女性労働者に関しては、148~418 ppm では対照群に比べて選択反応時間の延長が認められた。TLV (100 ppm) を越えていない別の工場 (暴露濃度は 3~87 ppm) でも有意の差がみられた⁴⁹⁾。

実際の産業現場では溶剤が単体で使われることはむしろ少なく、混合溶剤についての研究が多くなる。Binaschi らは、MEK, イソブチルアルコール, MIBK, トルエン, ブチルアセテート, キシレンの 6 種類の有機溶剤 (濃度は混合溶剤として TLV の 1.72) に暴露されている印刷工場の労働者については朝 (午前 8 時) と夕方 (午後 5 時) にテストを実施した。Wechsler の記憶テスト (WMS) と安定性 (steadiness), タキストスコープ・テスト (tachistoscopic test) は、午後のほうが朝より成績が劣った。手指の巧緻性、視覚運動協調性は午前と午後で差が認められなかった⁵⁰⁾。

Olson らはプラスチックシートを作る作業員 42 人に

Table 4. Summary of experimental field studies on changes in solvent induced behavioral performance.

Author Year	Substance (Conc. ppm)	Occupation (Industry)	Subjects (Control)	Measured function	
				Affected	Nonaffected
Göteil et al. 1972 ⁴⁵⁾	styrene (150)	manufact. fiber glass	17 workers (17 cont.)	simple RT	
Gamberale et al. 1976 ⁴⁶⁾	styrene (20-120)	manufact. plastic boat	106 workers (36 cont.)	simple RT	
Cherry et al. 1980 ⁴⁷⁾	styrene (52-117)	building glass-fiber boat	27 workers (27 cont.)	mood, RT	digit span, digit symbol, vigilance task simple RT
Edling and Ekberg 1985 ⁴⁸⁾	styrene (morning : 43 ± 28) (afternoon : 54 ± 37)	manufact. styrene based sewage pipes	12 exposed (10 unexposed)	none	
Gun et al. 1978 ⁴⁹⁾	trichloroethylene (A 148-418) (B 3- 87)	manufact. kitchen hardware	4 women workers (4 unexposed)	choice RT	
Binaschi et al. 1976 ⁵⁰⁾	solvent mixtures (MEK, xylene etc.) (1.72 of TLV _s)	paint industry	8 workers (no control)	WMS, perceptive, static neuromuscular control	manual dexterity, visual motor-coordination
Olson et al. 1981 ⁵¹⁾	solvent mixtures (MEK etc.) (1.0-1.5 of TLV _s)	manufact. plastic-coated sheets	42 workers (no control, longitudinal)	simple RT	
Olson 1982 ⁵²⁾	solvent mixtures (0.35-2.94 of TLV)	paint industry	47 exposed (47 cont.)	simple RT, perceptual speed, short term memory	CFF

RT : reaction time, WMS : Wechsler memory scale, CFF : critical flicker fusion.

について単純反応時間を3年間継続して測定し、反応時間が環境空气中濃度と対応していること、これらの急性暴露による影響は可逆的であることを報告している^{51,52)}。

3. 急性の行動毒性と溶剤の薬物動態の関連

有機溶剤による急性暴露では(時には重篤な障害を引き起こすこともあるが)、その作用機序としては一般に麻酔剤と同様、薬理学的な作用に基づくと考えられている⁵³⁾。すなわち経気道的に吸入された有機溶剤の作用発現のためには、まず溶剤が作用部位に達し作用点と結合することが必要である。生体の中でも脂肪組織は溶剤の分布容量が最も大きいが血流量が少ないので組織で飽和に達するまで長時間を要する。これに対し比較的血流の多い肝・腎・脳などの組織は速やかに血液中の溶剤と見かけ上の平衡に達する⁵⁴⁾。動物実験の結果からも、たとえば、トルエンの場合、中枢神経系への影響が血中および脳中の濃度に用量依存的に現れることがわかっている⁴³⁾。

有機溶剤の血液・ガス分配比は溶剤の種類によって違うことから、それぞれの溶剤の行動毒性も暴露時間によってその発現が異なる。たとえば、トルエン暴露の場合、500 ppm以下の低濃度暴露では暴露後1時間で血中・脳内濃度は平衡に達するがそれ以上の濃度では、平衡に達する時間はやや遅い⁴³⁾。したがって行動毒性の発現は同じ暴露濃度でもハロセンやエタノール、1,1,1-トリクロロエタンに比べると緩徐である⁵⁵⁾。これはトルエンの場合、血液・ガス分布比が15.6とハロセンの2.3、1,1,1-トリクロロエタンの3.3に比べると比較的高いことによるものと考えられている^{56,57)}。

さらに有機溶剤による神経行動毒性は、吸入された溶剤そのものによる場合と、代謝産物による場合があるので影響の発現経過は、代謝経路や排泄過程とも密接に関連している。たとえば、著者らの実験的なトリクロロエチレン急性暴露の場合、条件回避行動を指標としてみた動物のパフォーマンスの変化は(比較的低濃度の250 ppm、および500 ppm 4時間暴露の場合)暴露打切り後2～3時間目まで継続して認められ暴露後のほうが対照との差は顕著であった⁴⁴⁾。

トリクロロエチレンの場合はトルエンなどに比べて、代謝が遅いうえ、中間代謝物であるトリクロロエタノールはトリクロロエチレンの数倍、中枢神経抑制作用が強い⁵⁸⁾とされるので、トリクロロエチレンからトリクロロエタノールへの代謝が平衡に達する暴露終了後2～3時間目まで^{59,60)}、中枢神経の抑制作用が持続しているのだと考えられる。

したがって、これまで人の心理行動テストへの影響を

有機溶剤の生物学的モニタリング指標と結びつけて行った研究は極めて少ないが、このような溶剤の薬物動態(pharmacokinetics)に基づいた生物学的モニタリングと併用することによって急性暴露影響の時間経過がより明確になるとと思われる。

IV. 長期暴露による慢性の影響

1. 疫学的研究の結果

長期暴露による慢性の影響を評価するために行われた疫学的な調査の結果はTable 5とTable 6にまとめた。暴露の指標としては、物質名とその濃度、暴露した職種と実際の暴露年数を示し、行動影響はWHOでコアテストとしてとりあげられている機能を中心に i) 自覚症状, ii) 感情, iii) 反応時間, iv) 視覚運動機能, v) 記憶, vi) 言語性の機能, vii) 視覚・空間認知について分類し、その影響を整理した。

個別の有機溶剤ごとにみてもみると、二硫化炭素^{61,62)}、スチレン⁶³⁾、ジェット燃料⁶⁴⁾については、それぞれかなり明瞭な影響がみられるが、トルエン^{65,66)}、1,1,1-トリクロロエタン⁶⁷⁾、メチレンクロライド⁶⁸⁾では、中枢神経障害を引き起こすというはっきりした疫学的な成績は得られていない(Table 5)。

二硫化炭素に暴露していたビスコース・レイヨン作業者については、Hänninenの研究⁶¹⁾では、26個のテスト・バッテリーのうち記憶力を除くほとんどのテストで影響がみられるが、Putz-Andersonらの成績では、自覚症状を除いて有意の影響はみられない⁶²⁾。この差はHänninenの調査した作業者群のほうが1950～1959年は、60～132 mg/m³ (19～42.5 ppm)、1960年以降は30～90 mg/m³ (9.7～29.0 ppm)と比較的高濃度の二硫化炭素に暴露していたためかもしれない。

同じくフィンランドのLindströmらはスチレンに暴露していたポリエステル、プラスチック製造工程従事者98人(作業歴は4.9±3.2年)で尿中マンデル酸濃度1,762 mg/l以上の高濃度暴露群と670 mg/l以下の低濃度暴露群を比較してBourdon-Wiersmaテストの正確さの低下、対称性描写テスト、Mira testなどの視覚運動機能の低下、記憶力の低下、などの差を認めた。また性格の変化もみられた⁶³⁾。

ジェット燃料暴露者(エンジン試験者や機械工など)30名について調べたKnaveらの研究⁶⁴⁾では“Bourdon-Wiersma”のような注意力を必要とするテストの成績が低下、反応時間の延長、精神症状の増加、脳波異常(率)の増加が認められた。

トルエンの慢性影響に関しては、スウェーデン⁶⁵⁾およ

Table 5. Epidemiological studies on solvent-induced effects on behavioral performance (1).

Solvent	Exposure		Performance measured						
	Concentration	Exposed population (Exposure duration)	Subjective symptom	Affective state	Reaction time	Visual/ Motor performance	Memory	Verbal	Visual/ Spatial cognitive
Carbon disulphide ⁶¹⁾	19-42.5 ppm	viscose rayon worker (6 m-20 yr)	+	+	(0)	+	-	+	+
Carbon disulphide ⁶²⁾	9.7-29.0 ppm below 20 ppm	viscose rayon worker (12.5±6.8 yr)	(+)	-	-	-	-	(0)	-
Styrene ⁶³⁾	7-4, 715 mg/l (urine mandelic acid)	manufact. polyester plastics (4.9±3.2 yr)	(0)	+	-	+	+	-	-
1-1-1-Tri- chloroethane ⁶⁷⁾	110-345 ppm	manufact. plastic and steel spinnerets (34±9.9 yr)	-	-	-	-	-	(0)	-
Jet fuel ⁶⁴⁾	85-974 mg/m ³	engine testers mechanics (etc.) (mean : 17 yr)	+	(0)	+	+	-	(0)	(0)
Methylene- chloride ⁶⁵⁾	75-100 ppm	manufact. acetate film 2/3 workers : 10 yr or more	+	(0)	(0)	-	-	-	-
Toluene ⁶⁵⁾	150 ppm (1974) 50 ppm (1979)	rotogravure printers (16.3±10.4 yr)	(0)	(0)	+	-	-	-	-
Toluene ⁶⁶⁾	68-185 ppm	rotogravure printers (mean : 21.7 yr)	(0)	(0)	(0)	-	-	-	+
Industrial sewage ⁶⁸⁾	benzen : 10 ppm toluene : 200 ppm	sewage treatment (8.1 yr)	+	(0)	(0)	+	-	(0)	+

+ : Adverse effect was observed, - : effect was tested for but not observed, (0) : effect was not tested for.

びフィンランド⁶⁶⁾のグラビア印刷工に関する二つの調査で、記憶力、言語性の認知テスト、視覚運動の速さなどの機能には影響は認められていない。両研究とも平均暴露年数は15年以上であった。また Hänninen らによるとグラビア印刷工では、対照群より飲酒量が多かった⁶⁶⁾。トルエンもアルコールも、ともに視覚による認知機能を障害する可能性があるが、大量飲酒者でかつ高濃度トルエン暴露群ではむしろそれらの障害は認められなかった。アルコール摂取がトルエンの代謝を促進するためではないかと推察されている。

混合溶剤に関しては、フィンランド、スウェーデン、イギリス、アメリカであわせて8編の研究が行われているが、いずれも塗装工に関する調査である (Table 6)。全体としてみると、一種類単独の有機溶剤暴露の場合よりも、混合溶剤暴露のほうがより強く影響が認められ、種々のテストで影響あり (positive) の結果が得られているが、個々の研究ごとに詳しく比較すると若干の差異も認められる。

まず Hänninen らの自動車塗装工に関する研究⁶⁹⁾では、反応時間を除いてすべてのテストで塗装工のほうが対照より成績が劣っている。特に精神運動機能よりも高次の知的機能 (intellectual function) のほうが暴露の影響を強く受けていた。これに対し Hane らの家屋塗装工に関する研究⁷⁰⁾では、このような機能テスト間の成績の差異はそれほど明瞭ではなく、知能 (intellectual ability)、精神運動機能のうちそれぞれ一つのテストで有意の差が認められたにすぎない (12テスト中、五つのテストでは暴露群は対照群よりむしろ成績がよかった)。一方 Elofsson ら⁷¹⁾、および Lindström and Wickström⁷²⁾の成績では WAIS の中の言語性テスト、視覚・空間認知に関しては対照群との間に差はなくむしろ反応時間や数字符号置きかえテストに差が認められた。

2. 暴露影響評価に関連する因子

心理行動機能テストを実施する場合有機溶剤への暴露要因のみならずそのほかの多くの因子がテスト結果に影響していることを注意する必要がある。たとえばテストの実施時間 (一日のうちいつ行われたか) はサーカディアンリズムとも関連して大きな交絡要因になりうる⁷³⁾。

慢性暴露の疫学研究の場合はさらに対照群との比較のうえで少なくとも年齢、学歴 (教育歴)、飲酒量 (歴) などをそろえる必要がある^{7,23)}。

これらに対しイギリスの Cherry らの研究⁷³⁾は、有機溶剤の中樞神経系への慢性影響の評価のために一つの問題提起を行っており注目される。すなわち造船所塗装工 44 人と性・年齢・教育歴・飲酒量 (歴) などでマッチさ

せた対照群と比較すると、言語性の読解テスト (reading test) を含めて、すべてのテスト項目で塗装工の成績は劣っていた。しかし “reading score” を基準として再マッチさせた 31 人のペアについて統計的な処理をやり直してみると、記憶力、反応時間、ベッグ・ボード、ブロック・デザインのいずれの項目も有意差が認められなくなった。

長期にわたる化学物質暴露の影響を評価する際に、暴露以前の知能水準を測定してあるか、あるいは正しく推定できれば望ましい。言語機能は中毒物質暴露に対しては比較的障害されづらく安定であるといわれる⁷⁴⁾ことから Cherry らは暴露前の知能レベルが不明な両群の比較をする際のマッチングの基準として “reading score” を用いたわけである。しかしこの場合も有機溶剤暴露以前の知能を測定できたわけではない。しかも、このようにテスト・バッテリーの一つである言語性のテストのスコアをマッチングの基準に用いるのは、逆にいわゆる “過剰マッチング”⁷⁵⁾に相当する恐れもある。その場合、本来存在するかもしれない微妙な影響がむしろ検出できなくなる可能性も逆に出てくると思われる。たとえばフィンランドの Hänninen らの自動車塗装工の調査⁶⁹⁾では、年齢や、教育年数とともに、徴兵時の若いころの知的能力の成績でマッチングさせてもやはり言語性の能力は溶剤暴露群のほうが対照群に比べ劣っていたという成績が得られている。

有機溶剤の毒性に対しては感受性の個体差があると考えられるうえに、もともとこのような心理テストや神経生理機能は成績そのものの個人差が非常に大きい。一方、このような人間を対象とした疫学研究に比べると純系の小動物を用いた動物実験では比較的個体差は小さいと考えられるが、有機溶剤の繰返し暴露による中樞神経系への慢性影響を動物のいくつかの学習行動を指標として調べた Ikeda ら⁷⁶⁾、Miyake ら⁷⁷⁾の研究によると観察された学習行動の障害は実際に微妙である。実験動物の情動性や自発的活動性、動因などの個体側の要因を可及的にそろえたうえで溶剤暴露を行ってはじめて量反応関係が検出できるような差異であった。

我が国では個々人の労働者の有機溶剤取扱職に就職するより以前の知的なレベルに関してのデータはもとより乏しいので、慢性暴露による影響を疫学的に調べるうえでは、特に一工夫を要する問題と思われる。

3. 中枢神経障害の特徴と心理行動テストの有用性

有機溶剤慢性暴露による中枢神経障害について、WHO 専門家会議では3段階に分けている^{1,3)}。第一の比較的軽度の障害 (Type I, Organic affective syndrome)

Table 6. Epidemiological studies on solvent-induced effects on behavioral performance (2) solvent mixtures.

Author (Country, year)	Exposure		Performance measured					
	Major constituent (Concentration)	(Exposed population) (Exposure duration)	Subjective symptom	Affected state	Reaction time	Visual/ Motor performance	Memory	Verbal
Hänninen et al. (Finland 1976) ⁶⁹⁾	0.32 of TLV _s	car painter (14.8±8.5 yr)	+	+	+	+	+	+
Hane et al. (Sweden 1977) ⁷⁰⁾	several hundred ppm of hydrocarbon solvent	house painter (5 years more)	+	(0)	—	+	+	—
Elofsson et al. (Sweden 1980) ⁷¹⁾	0.21 of TLV _s	spray painter (appro : 20 yr)	+	(0)	—	+	+	—
Lindström and Wickström (Finland 1983) ⁷²⁾	white spirit (40 ppm)	house painter (22±8.5 yr)	+	—	+	—	+	—
Cherry et al. (U.K. 1985) ⁷³⁾	white spirit (577.4 mg/m ³) dichromethane (61 ppm)	dockyard painter (mean : 11.7 yr)	+	(0)	+	(-)*	+	(adjusted)*
Maizlich et al. (U.S.A. 1985) ⁴⁾	isopropanol (302 ppm)	printers (mean : 6 yr)	(0)	(0)	(0)	(-)*	—	—
Lin et al. (U.S.A. 1986) ⁵⁾	hexane (6-13 ppm) unable to estimate dose	painters (weeks to many years)	(0)	(0)	(0)	+	+	(0)
Fidler et al. (U.S.A. 1987) ⁷⁴⁾	concentration : (?)	construction painters (mean : 17.99 yr)	+	+	—	±*	±*	—
						(digit symbol) (digit span)		

+ : Adverse effect was observed, — : effect was tested but not observed, (0) : effect was not tested for, () : results after intellectual adjustment by verbal test.

では、抑うつ、易刺激性、日常生活における興味の欠如などの情緒の障害が主で心理行動テストによる機能的な差は検出されない。たとえば、WHO の Type I として報告されているアメリカの Fidlerらの建築塗装工 101 人の研究⁷⁸⁾ではめまい、はきけ、疲労感、筋力低下、酔った感じなどの中枢神経系の自覚症状は有機溶剤（混合溶剤）暴露の頻度や強さと有意の関連が認められたものの、心理行動テストでは（数字記号置き換えテストと数唱でわずかの差が認められたのみで）全体としてみると、明らかな機能障害は認められなかった。

第二の中程度の障害（Type II, Mild chronic toxic encephalopathy）では、臨床的には疲労感や、情緒の障害、物忘れ、注意集中の困難などの自覚症状があり、日常の活動性や勤務成績なども低下するといわれる。診断のためには、臨床所見と職業歴を注意深くとることが要求される。通常の生理学的な検査では特別な異常はみつからない。心理行動テストはこの状態では特に有効である。多くの場合、数字・記号置き換えテスト、手と目の協調性などの精神運動機能、認知速度が障害される。数唱、ペントン図形記憶テストなどの短期記憶も通常障害される。図形構成機能や抽象的な概念の構成障害もしばしば観察されるが、言語（および非言語）性の推論（reasoning）が障害されるのはまれであるとされる。

有機溶剤の慢性中毒によって重症な脳障害（Type III, Severe chronic toxic encephalopathy）に至る例は極めてまれとされる。病態はいわゆる老年痴呆（Demenz）とほぼ同じ形をとり知的能力の障害が前面に立って、社会的ならびに職業生活上の大きな問題が生ずる。記憶の障害が特に顕著で抽象的な思考や判断の障害、人格の変化も普通にみられる。このほかシンナーなど有機溶剤の嗜癖者のように、高濃度の急性中毒を頻回に繰り返したような場合には皮質の萎縮（Cortical atrophy）や脳波の異常^{79,80)}などが観察される。この場合心理行動機能テストは障害の程度の評価や個人のリハビリテーションの指標として有用であるとされている。

なお WHO 専門家会議では労働現場でテストを利用する場合に、心理行動テストをスクリーニングテストとして使うべきではないと勧告している。教育や民族的な背景が異なるなどの理由で心理行動テストの得点が高より低い労働者がいてもそれは有機溶剤暴露による影響ではないからこのような作業者を誤って職場から排除することがないように注意を喚起しているのである。

4. 慢性中枢神経障害の予後について

有機溶剤による重症の中枢神経障害では多くの場合、症状は固定的で回復はみられないが、溶剤の暴露を止め

れば症状の進展は顕著ではなく、この点でいわゆる Alzheimer 型の痴呆とは予後は明らかに異なると思われる⁸¹⁾。

Bruhn らは、デンマークで職業性の慢性有機溶剤中毒と診断された塗装工 50 例について調べたところ、そのうち 62% の症例に CT スキャン上大脳萎縮が認められ 78% に心理行動テストで著明な知的能力の障害が認められた。これらの症例のうち、初回の検査時に大脳萎縮や知能の障害を認めた 26 例について 2 年後に予後についての調査を行った（追跡期間中は全例、有機溶剤の暴露は中止していた）。再検査の結果 CT スキャンでは 2 例で脳室の拡大と大脳萎縮像の増強が認められた。しかしそのほかの大多数の症例（24 例）では有意の変化は認めず、障害は固定していた。心理行動テストでは、3 例には初回の検査時より、記憶力の低下など明らかに成績の低下が認められた。そのほかの症例ではテスト上で大きな変化は認められなかった⁸²⁾。

フィンランドの予後調査⁸³⁻⁸⁶⁾は、一定のクライテリアのもとに有機溶剤中毒と診断された 87 例に対し平均 5～9 年後に再検査を行ったものである。トリクロルエチレン、パークロルエチレンを含む混合溶剤に暴露されていた 87 例は初診時には神経学的所見はなく⁸³⁾、自覚症状⁸⁴⁾と神経生理学的検査⁸⁵⁾および心理行動テスト⁸⁶⁾から慢性有機溶剤中毒と診断されたもので Bruhn らの調査に比較すると軽症の事例が多い。

結果は、暴露を中止していたために自覚症状が改善している事例が多い⁸⁴⁾にもかかわらず、神経学的な検査ではむしろ全般的に悪化が認められた⁸³⁾。心理行動テストの中で最もよい回復が認められたのは Wechsler 成人知能検査テストの類似性理解、絵画完成などの比較的高次の知的機能であった⁸⁶⁾。Santa Ana pegboard による手指の巧緻性やそのほかの精神運動機能はむしろフォアアップ後の成績のほうがよかった。予後は全体としてみると年齢の若い者、追跡期間の長いものほどよい成績が得られた。

V. ま と め

(1) 有機溶剤中毒による中枢神経障害の文献を心理行動テストに基づいた研究から整理した。特に急性影響と慢性影響に分けて、職場で暴露された有機溶剤の種類による違いや中枢神経障害の特徴、診断と予後などについてまとめて述べた。

(2) 実験室における暴露実験、および作業場における急性暴露影響に関する調査から有機溶剤の毒性評価の手段として心理行動テストは比較的低濃度でもその有効性

が認められている。

(3) 有機溶剤に長期間の暴露を受けている作業者の集団を対象とした疫学調査の結果から、軽度の中枢神経障害では、感情 (Mood) の障害が主であるが、中程度以上の障害では、精神運動機能、認知速度、短期記憶などの障害がしばしば認められる。心理行動テストはこの段階での疫学的な暴露影響評価に特に有効であるとされる。

(4) 臨床症状から慢性有機溶剤中毒が疑われる場合の診断上も、心理行動テスト・バッテリーは有効である。溶剤による中枢神経障害はアルコール中毒やその他の疾病と比べても非特異的であるので、個人の診断を行う場合には詳しい職歴の聞きとりやその他の臨床検査成績などとあわせて注意深い鑑別診断が必要である。

(5) 有機溶剤中毒による神経障害についてはこれまで断面研究が主であり障害の長期的な予後についての研究は非常に少ない。心理行動機能テストの応用についても同様であり今後の研究が望まれる。

本総説をまとめるにあたり昭和63年度文部省科学研究費(課題番号63570260)の補助を受けた。

NES および WHO テスト・バッテリーについてご助言を受けた東京大学医学部公衆衛生学教室荒記俊一 教授、横山和仁講師に謝意を申し上げます。

文 献

- WHO. Environmental health 5, chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. Copenhagen: WHO, Regional office for Europe, 1985: 1-39.
- Juntunen J. Alcoholism in occupational neurology: diagnostic difficulties with special reference to the neurological syndrome caused by exposure to organic solvents. *Acta Neurol Scand* 1982; 66 (suppl 92): 89-108.
- Johnson BL, ed. Prevention of neurotoxic illness in working populations. Chichester: John Wiley & Sons, 1987: 169-214.
- Maizlich NA, Langolf GD, Whitehead LW, et al. Behavioural evaluation of workers exposed to mixtures of organic solvents. *Br J Ind Med* 1985; 42: 579-590.
- Linz DH, de Garmo PL, Marton WE, et al. Organic solvent-induced encephalopathy in industrial painters. *J Occup Med* 1986; 28: 119-125.
- Kraut A, Lillis R, Marcus M, et al. Neurotoxic effects of solvent exposure on sewage treatment workers. *Arch Environ Health* 1988; 43: 263-268.
- Gamberale F. Use of behavioral performance tests in the assessment of solvent toxicity. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11(suppl 1): 65-74.
- Arlie-Soberg P, Bruhn P, Glydensted C, et al. Chronic Painters syndrome: chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 149-156.
- Axelsson O, Hane M, Hogstedt C. A case referent study on neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2: 14-20.
- Mikkelsen SA. A case-referent study of neuropsychiatric disorders among workers exposed to solvents in Danish wood and furniture industry. *Scand J Soc Med* 1980; 16 (suppl): 34-43.
- Olsen J, Sabroe S. A case-referent study of neuropsychiatric disorders with special regard to disabling presenile dementia as an occupational disease. *Scand J Soc Med* 1980; 16 (suppl): 44-49.
- O'Flynn RR, Monkman SM, Waldron HA. Organic solvents and presenile dementia: a case referent study using death certificates. *Br J Ind Med* 1987; 44: 259-262.
- 井上 俊, 竹内康浩, 久永直見, ほか. 有機溶剤中毒の症例. *労働の科学* 1980; 325: 28-34.
- 日本産業衛生学会有機溶剤中毒研究会. 有機溶剤中毒症例集, 第1集 (1984)~第5集 (1989).
- 中央労働災害防止協会編. 有機溶剤作業者の健康管理のすすめ方. 東京: 中央労働災害防止協会, 1984: 72-82.
- 平野 拓. 有機溶剤取扱者の脳波的観察. *日本医事新報* 1972; 2499: 49-50.
- 馬淵千之, 高城 晋, 竹内康浩, ほか. 慢性有機溶剤中毒症の神経症状. *医学のあゆみ* 1974; 88: 97-106.
- Hänninen H, Lindström K. Behavioral test battery for toxicopsychological studies used at the Institute of Occupational Health in Helsinki. Helsinki: Institute of Occupational Health, 1979.
- Baker E, Letz R. Neurobehavioral testing in monitoring hazardous workplace exposures. *J Occup Med* 1986; 28: 987-990.
- Cherry N, Johnston JD, Venables HA, et al. The effects of toluene and alcohol on psychomotor performance. *Ergonomics* 1983; 26: 1081-1087.
- Araki S, Yokoyama K, Aono H, et al. Psychological performance in relation to central and peripheral nerve conduction in workers exposed to lead, zinc and copper. *Am J Ind Med* 1986; 9: 535-542.
- Yokoyama K, Araki S, Aono H. Reversibility of psychological performance in subclinical lead absorption. *Neurotoxicology* 1988; 9: 405-410.
- 横山和仁, 荒記俊一. 産業医学における神経および心理・行動機能評価 [4] 精神・神経行動機能—パフォーマンステスト. *公衆衛生* 1988; 52: 615-620.
- Baker E, Letz R, Fidler A, et al. A computer-based neurobehavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology: methodology and validation studies. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 369-377.
- 横山和仁, 荒記俊一. コンピュータを用いた神経行動評価システム (NES) および WHO 神経行動コアテストバッテリー (NCTB) の日本語版の開発. *日本衛生学雑誌* 1989; 44: 476.
- Olson BA, Gamberale F, Iregren A. Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Br J Ind Med* 1985; 42: 117-122.
- Iregren A, Akerstedt T, Olson BA, et al. Experimental exposure to toluene in combination

- with ethanol intake. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 128-136.
- 28) Winneke G. Acute behavioral effects of exposure to some organic solvent: psychophysiological aspects. *Acta Neurol Scand* 1982; 66(suppl 92): 117-129.
 - 29) Andersen LB, Lundqvist GR, Molhave L, et al. Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposure. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 405-418.
 - 30) Bælum J, Andersen LB, Lundqvist R, et al. Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 271-280.
 - 31) Dick RB, Setzer JB, Wait R, et al. Effects of acute exposure to toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 91-109.
 - 32) Gamberale F. Toluene exposure II. Psychophysiological functions. *Work Environ Health* 1972; 7: 131-139.
 - 33) Horvath M, Franik E, Krekule P. Diazepam impairs alertness and potentiates the similar effect of toluene. *Act Nerv Super (Praha)* 1981; 23: 177-179.
 - 34) Salvini M, Binaschi S, Riva M. Evaluation of the psychophysiological functions in humans exposed to trichloroethylene. *Br J Ind Med* 1971; 28: 293-295.
 - 35) Nakaaki K, Onishi N, Iida H. An experimental study on the effect of exposure to trichloroethylene vapor in man. *J Science Labour* 1973; 49: 449-463.
 - 36) Stewart RD, Hake CL, Lebrun AJ, et al. Effects of trichloroethylene on behavioral performance capabilities. In: Xintaras C, Johnson BL, de Groot I, eds. *Behavioral toxicology: early detection of occupational hazards*. Washington, DC: Government Print Office (NIOSH), 1974: 96-129.
 - 37) Konietzko H, Elster I, Sayer H, et al. Zentralnervöse Schaden durch Trichloroäthylen. *Staub-Reinhalt Luft* 1975; 35: 240-241.
 - 38) Gamberale F, Annwall G, Olson BA. Exposure to trichloroethylene III. Psychological functions. *Scand J Work Environ Health* 1976; 4: 220-224.
 - 39) Windemuller FJB, Ettema JH. Effects of combined exposure to trichloroethylene and alcohol on mental capacity. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 41: 77-85.
 - 40) Stopps GJ, McLaughlin M. Psychophysiological testing of human subjects exposed to solvent vapors. *Am Ind Hyg Assoc J* 1967; 28: 43-50.
 - 41) Ettema JH, Zielhuis RL. Effects of alcohol, carbon monoxide and trichloroethylene exposure on mental capacity. *Int Arch Occup Environ Health* 1975; 35: 117-132.
 - 42) Vernon RJ, Ferguson RK. Effects of trichloroethylene on visual-motor performance. *Arch Environ Health* 1969; 18: 894-900.
 - 43) Kishi R, Harabuchi I, Ikeda T, et al. Neurobehavioural effects and pharmacokinetics of toluene in rats and their relevance to man. *Br J Ind Med* 1988; 45: 396-408.
 - 44) Kishi R, Harabuchi I, Ikeda T, et al. Effects of trichloroethylen vapor on schedule-controlled behavior in relation to blood and brain concentration, dose and time. *Toxicol Lett* 1986; 31(suppl): 150.
 - 45) Götell P, Axelsson O, Lindelöf B. Field studies on human styrene exposure. *Work Environ Health* 1972; 9: 76-83.
 - 46) Gamberale F, Lisper HO, Olson BA. The effect of styrene vapour on the reaction time of workers in the plastic boat industry. In: Horvath M, ed. *Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs: neurophysiological and behavioural tests*, Vol. 2. Amsterdam: Elsevier, 1976: 135-148.
 - 47) Cherry N, Waldron HA, Wells GG, et al. An investigation of the acute behavioural effects of styrene on factory workers. *Br J Ind Med* 1980; 37: 234-240.
 - 48) Edling C, Ekberg K. No acute behavioural effects of exposure to styrene: a safe level of exposure? *Br J Ind Med* 1985; 42: 301-304.
 - 49) Gun RT, Grygorcewicz C, Nettelbeck TJ. Choice reaction time in workers using trichloroethylene. *Med J Aust* 1978; 1: 535-536.
 - 50) Binaschi S, Gazzaniga G, Crovato E. Behavioural toxicology in the evaluation of the effects of solvent mixtures. In: Horvath M, ed. *Adverse effects of environmental chemicals and psychotropic drugs: neurophysiological and behavioural tests*, Vol. 2. Amsterdam: Elsevier, 1976: 91-98.
 - 51) Olson BA, Gamberale F, Gronqvist B. Reaction time changes among steel workers exposed to solvent vapors. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 211-218.
 - 52) Olson BA. Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint industry. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 703-708.
 - 53) Miller KW, Paton WDM, Smith EB, et al. Physicochemical approaches to the mode of action of general anesthetics. *Anesthesiology* 1972; 36: 339-351.
 - 54) Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y. Pharmacokinetics of benzene and toluene. *Int Arch Arbeit-med* 1974; 33: 169-182.
 - 55) Moser VC, Balster RL. Acute motor and lethal effects of inhaled toluene, 1,1,1-trichloroethane, haloethane, and ethanol in mice: effects of exposure duration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 77: 285-291.
 - 56) Sato A, Nakajima T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood and oil. *Br J Ind Med* 1979; 36: 231-234.
 - 57) Sato A, Nakajima T. A structure-activity relationship of some chlorinated hydrocarbons. *Arch Environ Health* 1979; 34: 69-75.
 - 58) Mikiskova H, Mikiska A. Trichloroethanol in trichloroethylene poisoning. *Br J Ind Med* 1966;

- 23: 116-125.
- 59) Sato A, Nakajima T, Fujiwara Y, et al. A pharmacokinetic model to study the excretion of trichloroethylene and its metabolites after an inhalation exposure. *Br J Ind Med* 1977; 34: 56-63.
- 60) Kimmerele G, Eben A. Metabolism, excretion and toxicology of trichloroethylene after inhalation, 2. experimental human exposure. *Arch Toxicol* 1973; 30: 127-138.
- 61) Hänninen H. Psychological picture of manifest and latent carbon disulfide poisoning. *Br J Ind Med* 1971; 28: 374-381.
- 62) Putz-Anderson V, Albright B, Lee ST, et al. A behavioral examination of workers exposed to carbon disulfide. *Neuro Toxicol* 1983; 4: 67-78.
- 63) Lindström K, Härkönen H, Hernberg S. Disturbances in psychological functions of workers occupationally exposed to styrene. *Scand J Work Environ Health* 1976; 2: 129-139.
- 64) Knave B, Olson BA, Elofsson S. Long-term exposure to jet fuel, II. a cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed industrial workers with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4: 19-45.
- 65) Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene): a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 695-701.
- 66) Hänninen H, Antti-Poika M, Savoleinen P. Psychological performance toluene exposure and alcohol consumption in retogravure printers. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 475-483.
- 67) Maroni M, Bulgheroni C, Cassitto G. A clinical, neurophysiological and behavioral study of female workers exposed to 1,1,1-trichloroethane. *Scand J Work Environ Health* 1977; 3: 16-22.
- 68) Cherry N, Venables H, Waldron HA. Some observation on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med* 1981; 38: 351-355.
- 69) Hänninen H, Eskerlinen L, Husman H, et al. Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand J Work Environ Health* 1976; 4: 240-255.
- 70) Hane M, Axelson O, Blume J, et al. Psychological function changes among house painters. *Scand J Work Environ Health* 1977; 3: 91-99.
- 71) Elofsson SA, Gamberale F, Hindmarsh T. Exposure to organic solvents, a cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 239-273.
- 72) Lindström K, Wickström G. Psychological function changes among maintenance house painters exposed to low levels of organic solvent mixtures. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(suppl 303): 81-91.
- 73) Cherry N, Hutchins H, Pace T, et al. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *Br J Ind Med* 1985; 42: 291-300.
- 74) Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press, 1983.
- 75) Schlesselman JS. *Case-control studies—design, conduct, analysis* (重松逸造監訳. 疫学・臨床医学のための患者対照研究—研究計画の立案・実施・解析). 東京: ソフトサイエンス社, 1986: 102-104.
- 76) Ikeda T, Kishi R, Miyake T. Effects of long term exposure to trichloroethylene on learning behaviour in rats. In: Holmstedt B, Lauwerys M, Mercier M, Roberfroid M, eds. *Mechanism of toxicity and hazard evaluation*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 91-94.
- 77) Miyake H, Ikeda T, Maehara N, et al. Slow learning in rats due to long term inhalation of toluene. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983; 5: 541-548.
- 78) Fidler AT, Baker EL, Letz RE. Neurobehavioural effects of occupational exposure to organic solvents among construction painters. *Br J Ind Med* 1987; 44: 292-308.
- 79) Knox JW, Nelson JR. Permanent encephalopathy from toluene inhalation. *N Engl J Med* 1966; 275: 1494-1496.
- 80) Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y, et al. Cerebellar dysfunction caused by sniffing of toluene-containing thinner. *Ind Health* 1981; 19: 163-169.
- 81) 岸 玲子, 三宅浩次. 慢性有機溶剤中毒による神経障害の予後. *医学のあゆみ* 1986; 132: 625-626.
- 82) Bruhn P, Arlien-Søberg P, Gyldensted C, et al. Prognosis in chronic toxic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 1981; 64: 259-272.
- 83) Juntunen J, Antti-Poika M, Tola S, et al. Clinical prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 488-503.
- 84) Antti-Poika M. Prognosis of symptoms in patients with diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Int Arch Occup Environ Health* 1982; 51: 1-9.
- 85) Seppäläinen AM, Antti-Poika M. Time course of electrophysiological findings for patients with solvent poisoning: a descriptive study. *Scand J Work Environ Health* 1983; 9: 15-24.
- 86) Lindström K, Antti-Poika M, Tola S, et al. Psychological prognosis of diagnosed chronic organic solvent intoxication. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982; 4: 581-588.

著者への通信先：岸 玲子，〒060 札幌市中央区南1条西17丁目 札幌医科大学公衆衛生学教室
Reprint requests to Department of Public Health, Sapporo Medical College, Minami-1, Nishi-
17, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan (R. Kishi)