

## 有害化学物質の手のふるえに及ぼす影響\*

村田 勝敬, 岩田 豊人

**要旨** トリクロロエチレンや金属水銀の曝露者の手のふるえの有無は目測により判断されているが、目測では軽微なふるえを検出することが難しい。神経運動機能の評価を行う装置としてデンマーク製のCATSYS 2000があり、これを用いて手のふるえを客観的に定量化することができるようになった。さらに、スペクトル解析を行うと、ふれ周波数1-6Hz、6-10Hz、10-14Hzの成分パワースペクトルも算出できる。本稿では、職場の有害化学物質であるトリクロロエチレン、混合有機溶剤および金属水銀に曝露した作業員でふるえを測定したので紹介する。これらの結果を通して、目測よりも高い感度で手のふるえを検出できることが示された。今後、脳・末梢神経の障害部位が明らかかな患者群での測定結果を統合することによって障害部位とふるえ周波数の特異的関係が明らかにされると、有害化学物質の神経障害部位の推定に大いに有用となろう。

**Key Words** : hand tremor (手のふるえ), objective assessment (客観的評価), trichloroethylene (トリクロロエチレン), mercury (水銀)

Peripheral Nerve 2012; 23(2): 141-145

### はじめに

これまで、産業保健領域における手のふるえ検査の多くは目測による方法であった。すなわち、トリクロロエチレンや水銀曝露に関わる臨界濃度(健康影響が始まる化学物質の濃度)の推定ですら、当該曝露者の手のふるえ(tremor)を医師が目で確認し、その有無の判断と曝露作業員の曝露濃度から算出された。しかしながら、近年、この種の神経運動機能を加速度センサーの信号をA/Dコンバーターを介してデジタル化してコンピュータに取り込めるようになり、従来の目測で検出できなかったふるえも定量化できるようになってきた。我々はDanish Product Development社(<http://www.catsys.dk/>)より発売されているCATSYS 2000に含まれるふるえ検査装置を用

い、産業保健領域の有害化学物質曝露作業員を対象として測定してきた<sup>1), 2), 3), 4)</sup>。このCATSYS 2000には、ふるえ検査のほかに、身体重心動揺、耳-手協調運動(ear-hand coordination)、単純反応時間も測定可能となるが、わが国では薬事申請されていないため調査研究用としてしか使用できない<sup>5), 6)</sup>。本稿では、主にトリクロロエチレン、混合有機溶剤および金属水銀を取り扱う作業員でふるえ測定をした結果を紹介するとともに、今後のこの領域における研究課題について述べる。

### ふるえの測定法

この検査では手のふるえ変化を加速度センサー内蔵の検出器で一定時間計測する<sup>7), 8)</sup>。椅子の背もたれに接触しないように座った対

\* Effects of exposures to hazardous chemicals on hand tremor.

Katsuyuki MURATA and Toyoto IWATA : 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座 [〒010-8543 秋田市本道1-1-1]; Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine, Akita

象者に、上腕を体幹から離し、肘を90°屈曲し、手を腹臍部より10cm離し、検出器を親指と人差指で把持してもらう(図1)。利き手および非利き手を各々16.4秒間測定し、平均ふるえ強度( $m/s^2$ )およびふるえの中心周波数(Hz)が算出される。このほか毎時のふるえ強度をスペクトル解析することにより、ふるえ周波数1-6Hz、6-10Hz、10-14Hzの成分パワースペクトルを算出することが可能となる。



図1 CATSYS 2000を用いたふるえの測定

7歳児(男子167名、女子160名)で検討すると<sup>6)</sup>、ふるえ強度に男女差は認められなかったが、性・年齢は基本的な交絡因子ないし共変量と考えるべきである。このほか、看護師の心拍数とふるえ強度との間に有意な正の相関が認められており<sup>1)</sup>、心臓拍動が上肢を経て手のふるえに影響する可能性が考えられる。

#### トリクロロエチレン曝露とふるえの関係

トリクロロエチレン毒性の主要な標的臓器は中枢神経および肝臓と考えられている。そこで、トリクロロエチレンの神経運動機能影響を客観的に評価することを目的とし、明らかな神経障害のないトリクロロエチレン作業群57名(年齢 $38 \pm 9$ 歳)と性および年齢がマッチした健常対照群60名( $38 \pm 10$ 歳)で、手のふるえを測定した<sup>4)</sup>。同時に、尿中トリ

クロロエタノール(TCOH)とトリクロロ酢酸(TCAA)濃度も測定した。

金曜午後に尿採取を行い、TCOHとTCAAを測定することにより急性曝露指標とした。また、総トリクロロ化合物(TTC=TCOH+TCAA)に曝露年数を掛け合わせ、累積曝露指標(cumulative exposure index, CEI)とした。作業群のTCOHは中央値1.7mg/L(0.1~104.6mg/L)、TCAAは中央値2.5mg/L(0.1~88.0mg/L)、TTCは中央値4.2mg/L(0.6~192.6mg/L)であったが、対照群の尿にTCOHおよびTCAAは検出されなかった。なお、最大気中トリクロロエチレン濃度をOgata *et al*の方程式<sup>9)</sup>([尿中TTC濃度]= $8.37 \cdot$  [気中トリクロロエチレン濃度]+17.12)より算出すると、22ppmと推定された。

年齢、性、身長、喫煙習慣、飲酒量を共変量とする共分散分析で作業群と対照群と比較すると、作業群の利き手の0.9-15Hz、1-6Hz、6-10Hzのふるえ強度が、対照群と比べ、有意に大きかった( $p < 0.05$ )。年齢、性、身長、喫煙習慣、飲酒量を交絡因子とする重回帰分析を行ったが、手のふるえ指標は尿中TCOH、TCAA、TTCのいずれとも有意な関連を示さなかった( $p > 0.05$ )。一方、累積曝露指標で低曝露群(CEI<50)、中等度曝露群(CEI<100)、高曝露群(CEI>100)の3群に分けて一元配置分散分析で検討すると、非利き手の0.9-15Hzおよび6-10Hzのふるえ強度は有意に曝露量の増加に伴って大きくなった( $p < 0.05$ )。

#### 混合有機溶剤曝露とふるえの関係

秋田県南地域には小規模の仏壇製造工場が多数ある。この地では古くより漆器が作られていたのであるが、その漆塗り技術を仏壇製造に転用することで、より付加価値の高い製品とした<sup>10)</sup>。仏壇の製造工程には塗装やパテ塗りがあり、防毒マスクを着用した塗装作業者は局所排気装置のある部屋で作業を行って

いるが、スチレンを含有するパテ塗り作業者は何ら保護具を使うことなく作業をしている(図2)。このうち4つの仏壇製造工場で働く労働者62名を研究対象とした<sup>2)</sup>。男性33名(44±12歳)と女性29名(52±9歳)で、平均作業歴12年(1~46年)であった。作業における混合有機溶剤の曝露濃度はpassive gas samplerを用いて測定し、トルエン、キシレン、スチレン、ノルマルヘキサンの曝露濃度の中央値(範囲)は男性で各々1.2(0.02~8.7) ppm、0.4(0.02~6.9) ppm、0.2(0.02~5.5) ppm、0.1(0.02~14.9) ppmであり、女性で順に0.5(0.02~3.5) ppm、0.5(0.02~7.7) ppm、0.1(0.02~2.2) ppm、2.5(0.02~40.5) ppmであった。4工場の気中濃度の幾何平均値(範囲)はトルエンで6.4(3.6~20.2) ppm、キシレンで4.6(1.3~27.5) ppm、スチレンで19.3(1~98.5) ppm、ノルマルヘキサンの9.4(3.5~20.4) ppmであった。対照群は男性14名(49±9歳)、女性21名(52±4歳)であった。



図2 仏壇製造工程のパテ作業

ふるえ検査では、右手は有機溶剤曝露群の1~6Hz、6~10Hz、10~14Hzの全てのふるえ強度が対照群よりも有意に大きく( $p<0.05$ )、左手は6~10Hzのみ有機溶剤曝露群で有意に大きかった( $p<0.05$ )。性、年齢、身長、飲酒・喫煙習慣を交絡因子とし、4種の有機溶剤を説明変数とした重回帰分析を行うと、右手10~14

Hzのふるえ強度がトルエンと有意な量依存関係を示した( $p<0.05$ )。

### 金属水銀曝露とふるえの関係

発展途上国における金採掘や水銀精錬の中で高濃度の水銀蒸気が発生している<sup>11)</sup>。中国貴州省には手掘り水銀鉱山が幾つかあり、そこで働く鉱夫と精錬工の尿中水銀濃度は高値であることが知られ、臨床症状の手指振戦が3名の作業員(垢溪地区2名、濫木廠地区1名)で認められた<sup>12)</sup>。濫木廠の水銀鉱山地区では土壌中の水銀汚染により、穀物や野菜の水銀汚染が発生し、米の中にもメチル水銀が含まれており、この地区の住民は魚介類摂取ではなく米飯によりメチル水銀曝露を受けていた<sup>13)</sup>。



図3 水銀の精錬作業(カマドで鉱石を焼き、水銀蒸気にした後、冷却すると金属水銀ができる)

中国貴州省の不法水銀鉱山で働く鉱夫と精錬工27名(41±10歳)を研究対象とし(図3)、また近くに住む非曝露者52名(39±13歳)を対照群とした<sup>3)</sup>。水銀曝露作業員の尿中水銀濃度は、クレアチニン補正の幾何平均値で228(22.6~4,577)  $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、非補正濃度で301(26.2~3,662)  $\mu\text{g/L}$ であり、対照群は補正濃度で2.59(1.01~17.4)  $\mu\text{g/g}$ クレアチニン、非補正濃度2.14(1.18~3.74)  $\mu\text{g/L}$ であった。利き手および非利き手ともに水銀曝露者

のふるえ強度は対照群と比べて有意に大きく、これは年齢、身長、喫煙・飲酒習慣を調整しても同様であった ( $p < 0.01$ )。特に、スペクトル解析後の1-6Hzおよび10-14Hzのふるえ強度で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。しかしながら、尿中水銀との有意な関連はなかった ( $p > 0.05$ )。

## 考 察

上述したように、トリクロロエチレンおよび金属水銀の標的臓器の1つは中枢神経と考えられており、現行のリスク評価は両者とも目測によるふるえ毒性に基づいている。より鋭敏でかつ定量的に行える評価法を確立することが重要であり、それらの例を紹介した。今回記した産業保健領域のほかに、環境保健領域で胎児期メチル水銀曝露による小児神経運動機能の評価や<sup>6), 7)</sup>、飲酒の急性影響の評価にも使用されている<sup>8)</sup>。今後、従来の目測による主観的方法ではなく、定量化して検査できる本法をリスク評価に導入することが望まれる。

トリクロロエチレン曝露作業では尿中TCOHやTCAAが全員に検出された。トリクロロエチレンの尿中代謝物の半減期は15～43時間と比較的短いにもかかわらず、利き手に大きなふるえが観察され、かつ長期曝露指標との量依存関係も示唆された。しかも、米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) の短期曝露限界値 (TLV-STEL、25ppm)<sup>14)</sup> よりも低い曝露量でトリクロロエチレンの神経影響が見られた。文献的には、自殺目的で70mlのトリクロロエチレンを飲用した17歳男子で、発熱、全身性運動不穏症状、ふるえ、洞性頻脈が見られた<sup>15)</sup>。また、同じ神経運動機能の1つである身体重心動揺の異常所見がトリクロロエチレンに曝露した住民で報告されている<sup>16)</sup>。以上より、コンピュータを用いた定量的評価を行うと、トリクロロエチレン曝露はかなり低い濃度であっても神経運動機能に障害を起こしうると考えられた。

混合有機溶剤の長期曝露により、神経運動機能のふるえが大きくなることが明らかになった。この影響は習慣性飲酒とは独立して現れた<sup>2)</sup>。急性アルコール摂取では身体重心動揺に有意な影響が示されたにもかかわらず、ふるえ検査では影響が見られなかったことから<sup>8)</sup>、いずれかの有機溶剤 (今回の場合、トルエンが疑われた) がふるえに影響を及ぼしたと考えられる。

今回紹介した自験例ではいずれもふるえ強度をスペクトル解析している。トリクロロエチレン曝露では6-10Hzのふるえが、混合有機溶剤では全ての周波数帯 (0.9-15Hz) のふるえが、また金属水銀曝露では1-6Hzと10-14Hzのふるえが対照群と比べて有意に大きかった。このことは、ふるえの神経系障害部位が各々の化学物質で異なっていることを示唆する。今後、末梢・脳神経の障害部位が明らかかな患者群の測定結果を統合することによって障害部位とふるえ周波数の特異的関係を明らかにできると<sup>17), 18)</sup>、演繹的に有害化学物質の神経障害部位の推定が可能になる。そのうえ、このような帰納的科学の発展は、主観的診断で判別不能であった疾患を客観的に診断できる根拠を呈供してくれるかもしれない。

## 文 献

- 1) Ishii N, Iwata T, Dakeishi M, *et al.* Effects of shift work on autonomic and neuromotor function in female nurses. *J Occup Health* 2004; 46: 352-358.
- 2) Iwata T, Mori H, Dakeishi M, *et al.* Effects of mixed organic solvents on neuromotor functions among workers in Buddhist altar manufacturing factories. *J Occup Health* 2005; 47: 143-148.
- 3) Iwata T, Sakamoto M, Feng X, *et al.* Effects of mercury vapor exposure on neuromotor function in Chinese miners and smelters. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 381-387.
- 4) Murata K, Inoue O, Akutsu M, *et al.* Neuromotor effects of short-term and long-term exposures to trichloroethylene in workers. *Am J Ind Med* 2010; 53: 915-921.

- 5) 岩田豊人, 村田勝敬. 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価. *医学のあゆみ* 2005; 212: 243-246.
- 6) Iwata T, Nakai K, Sakamoto M, *et al.* Factors affecting hand tremor and postural sway in children. *Environ Health Prev Med* 2006; 11: 17-23.
- 7) Murata K, Sakamoto M, Nakai K, *et al.* Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 571-579.
- 8) Ando S, Iwata T, Ishikawa H, *et al.* Effects of acute alcohol ingestion on neuromotor functions. *Neurotoxicology* 2008; 29: 735-739.
- 9) Ogata M, Takatsuka Y, Tomokuni K. Excretion of organic chlorine compounds in the urine of persons exposed to vapours of trichloroethylene and tetrachloroethylene. *Br J Ind Med* 1971; 28: 386-391.
- 10) 村田勝敬. 健康障害予防の原点. *産業医学ジャーナル* 2009; 32-3: 56-57.
- 11) 村田勝敬, 吉田稔, 坂本峰至ほか. メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向. *H衛誌* 2011; 66: 682-695.
- 12) Li P, Feng X, Shang L, *et al.* Human co-exposure to mercury vapor and methylmercury in artisanal mercury mining areas, Guizhou, China. *Ecotoxicol Environ Saf* 2010; 74: 473-479.
- 13) Li L, Wang F, Meng B, *et al.* Speciation of methylmercury in rice grown from a mercury mining area. *Environ Pollut* 2010; 158: 3103-3107.
- 14) ACGIH. TLVs and BEIs: Based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, 2009.
- 15) Brüning T, Vamvakas S, Makropoulos V, *et al.* Acute intoxication with trichloroethene: clinical symptoms, toxicokinetics, metabolism, and development of biochemical parameters for renal damage. *Toxicol Sci* 1998; 41: 157-165.
- 16) Kilburn KH, Warshaw RH, Hanscom B. Balance measured by head (and trunk) tracking and a force platform in chemically (PCB and TCE) exposed and referent subjects. *Occup Environ Med* 1994; 51: 381-385.
- 17) Findley LJ, Koller WC (ed). Handbook of tremor disorders. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995.
- 18) Lyons KE, Pahwa R (ed). Handbook of essential tremor and other tremor disorders. Taylor & Francis, Boca Raton, 2005.