

海外論文の紹介

「ドイツ環境医学誌」

(臨床環境 8 : 24~29, 1999)

(Zeitung für Umweltmedizin Heft 2/1998)

サブトキシック濃度による健康障害

— 急を要する物質間の共力作用 (Synergismen) の研究 —

Otmar Wassermann

人類の絶え間ない革新により1500万を越える新しい化学物質が作られている。これらはそれまで全く存在しなかったものであり、100万年の歴史のわずか100年足らずの間に環境適合試験を通り、この世に送り出されたものである。世界中で一日に2000もの新しい物質が論文に報告されている。

それぞれの新しい物質は未知の新しい危険性を持っている。非常にたくさんの化学物質の複合体である廃棄物はこれまで省みられなかった。この中には工場からの排水や家庭からの汚水、そして乗り物（自動車、飛行機、船など）、焼却施設（大規模な物から個人の物まで）からの排気ガス、殺虫剤などの曝露があり、それにより汚染された大気、土壌、野菜も問題である。

EU 内で使用されている12万の化学品の内1000以上の物が食品、化粧品、洗剤、革製品、織物などへの使用が許されている。しかし、その中のわずか3~4%に表面上の毒性検査がなされ、約0.5%にもう少し精密な検査がなされるだけである。検査といっても単独物質での検査であり、他との複合ではなされていない。しかし、人間や自然への最終的作用は、放射線や紫外線、電磁波と一緒にしたものである。

人間-環境中毒学は最優先でこの共力作用の研究に取り組まなくてはならない。

中毒学者や産業医は企業や行政の利益のために結果を無視したり、無害なものにしている場合ではなく、真剣に信じるに足る研究に専念するべきである。

サブトキシック作用

サブトキシックはいまいちな概念である。だから専門的に知らない人が、“作用のないこと”といったら、それは本当の意味に対して誤用されてしまう。サブトキシック領域にも生化学的、機能的、形態的变化があるのかどうか、またこれらの変化がみつかるかどうかは、ひとえに検査方法の感度（検査技師の技量）という問題にかかってくる。

サブトキシック作用について動物実験（しかし信頼できる疫学データは殆どないが）の文献データが報告されている。そこにはいくつかの問題があり、特に各個人間の感受性に大きな幅があることが無視されているが、ここでは記憶にとどめるだけにする。

サブトキシック濃度による健康障害は、我々の研究の結果、一般国民に広く知られるところとなった。シック・ビルディング症候群（建築資材や家具などに含まれる健康を害する化学物質の遊離、カビの発生、よく手入れされていない暖冷房機の微生物によって起こる）だけでなく、化学物質過敏症もその意味の一つである。

実際に、我々は一生のすべての時期において、有害物質のまじりあつた中にいる。殺虫剤の混入、飲料水や食品に含まれる有害物質との接触、そして化粧品、医療品、覚醒剤。こういったものから、居間、地下室、車、公共の建物、交通機関、仕事場などの内部の状態、並びに一般的な大気汚染までである。どれだけ多くの人々がこういったものや例えば「ドライアイ」という症状を通して、別の化学物質に苦しんでいるのかの記載はない。また、刷り上がったばかりの印刷物からの霧状の化学物質によって、道路の排ガスや細かいチリによって、そして、電車や飛行機での長時間の旅行中に起きる非常にひどい空気状態（これ

は単に換気が良くないというばかりではなく、大部分のフィルター装置で取りきれない室内にある化学物質、細菌、ウィルスなどによる“汚れた空気”という意味、強い電磁気界、高紫外線、騒音これにつけ加えて、健康であるとか調子が良いという思い込み)によって病気になったり、徐々に感受性が強くなっていく。

各個人の感受性には大きな幅がある。しかし、サブトキシック濃度に対する感受性は、常に増加しているように見える。次の引用文に示されるように、“サブトキシック”作用の危険性は、初めはどんなに小さくても、いずれは鉛のような“既知”の有害物質になるであろう。

これまでの信頼できるデータによると、アメリカにおいて産業鉛への曝露によって、毎年数万人の新生児の中樞神経系に重大で不可逆な有害作用が起こってくるのが予想される。また、今までの情報により細胞生化学の見地から次の事が考えられる。それは、平均的なアメリカ成人が、長期間にわたる慢性の鉛により生理的そして知能的な機能不全を起こしてくることである。これは自然レベルの50倍という工場鉛に曝露することによって起きる。そして、このような多くの人々の機能不全はアメリカの歴史の流れに影響を及ぼすことになるだろう¹⁾。

政治の中で明確に問題にされた知的減退は、アメリカだけに限る事ではない。

気をつけなければならないのは、鉛にはこれ以下なら危険でないという確かな最小濃度はないことである。(これはカドミウム、白金などの他の有害重金属においても同様である)。

殺虫剤使用者へのサブトキシック濃度の危険性は、疫学調査によると始めは不安になるということが明らかにされている。家の中に含まれる殺虫剤の量の増加とともに、急性白血病になる危険性ばかりでなく、慢性リンパ球性白血病や慢性骨髄性白血病、いわゆるノンホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫の危険性も高くなる²⁾。

有害物質や化粧品に含まれる香料に対する嗅覚的な過剰反応の複雑なメカニズムは、大脳辺縁系それとともに重要な中樞神経の伝達路や介在部（いわゆる自律神経の中樞やホルモンの調整）を興奮させたり、ダメージを与える。このメカニズムは、時間依存性の感作または“大脳辺縁興奮”として述べられており、Maschewsky によって包括されてコメントされている^{3,4)}。

仕事場における最大濃度値（MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration）について

仕事場における最大濃度値（MAK）という言葉から、一般人はそれが“確実な指標”と思い違いをする。しかし、実際はそれはかなり高い値に設定されており、作業場における健康障害を予防しているわけではないことが知られている。産業医が入手したデータを公開しないばかりか、経営主との契約上、それを隠しても法的には何も規制がない。MAK 値は非常に稀なことだが（長い空白期間において）、必要にせまられて修正された。それについて2通りのことが知られている。

- ・事業主だけでなく政治家も、健康障害のある仕事場を精力的に、そして迅速に改善しようとしていない。
- ・単独の化学物質（同様に物理的な有害物）が健康を害する危険性を以前から常に過小評価してきた。複合になった、つまり共力作用にはもっと厳しい物差しが必要だ。

BAT（生物学的作業物質トレランス評価 : Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte）も同様に批判される。

人間の曝露許容として何が取り上げられているのか。ここでは例としてカドミウムをみしてみる。BAT は少し前までは血液中15 $\mu\text{g/l}$ 弱とされていた。しかし、人間バイオモニタリング（HBM II）では3 $\mu\text{g/l}$ ですでに尿中に生化学的変化がみられたが、重要なことではないと記されていた。確実な健康保護のためには、その境界域は中毒学的に重要性が知られるところではなく、生化学的に変化がみられるところにす

べきである。

作用域

企業利益の代理人である中毒学者や産業医は、人間や自然に対する有害物質の影響をこれ以上否定することはできない。そこで、自分達が関与する物質は、その時にはその作用域には達しておらず、したがって共力作用もないという方法により、違った有害物質の間での共力作用を明らかにする。そして、さらに物理的な有害物は次第にフェイドアウトしていく。以下のことは内密にされているが、作用域は一般に有効に定義されているわけではなく、ごくわずかの化学物質に対してのみ、少数の動物実験や *in vitro* のモデル、例えば酵素などにおいてわかっているだけである。(そして多くの場合それ自身誤って使用されている)。

例として、ここではR家の病気と木材保護剤使用との因果関係について、1997年7月28日付けのミュンヘンのヘルムート・グライム教授によって行われた誤っている中毒学的証明を要約して引用することができる⁵⁾。

組み合わせ効果の評価

組み合わせの効果は基本的にはいつも待ち受けている。多数の同時に存在する化学物質が、比較可能な作用機序にあるならば、特定の器官もしくは生体の生化学的作用に働く。例としてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である有機リン酸エステル E 605 等の殺虫剤について述べてみよう。生体のアセチルコリン分解能は減少し、それに続いてアセチルコリンの中毒作用である気管支における収縮、分泌物の増加が起こり、そして脳における呼吸中枢の麻痺を引き起こす (Fearth ら 1996)。コリンエステラーゼ阻害の発現にはある一定の量が必要である。

しかし、2種類あるいはそれ以上の多種類の適合する作用物質が、適当な濃度で存在したら、その作用は2倍または数倍となると推論される。また、種々の物質が存在する中でその作用が発現しないためには、許容量の1000分の1にしなければならないと考えられる。

理論的には、それぞれの物質は単独の時よりも高い作用能力を持つようになり、単なるコリンエステラーゼ阻害剤単独の作用濃度では十分でなくなる。さらなる例では、これがより顕著である。複合物質中の3つの物質において、それぞれを作用濃度の1000分の1にしても、作用能力は3倍であった。

1000の適合物質が存在すると想定しての許容量が、初めて十分なものとなる。同様に次のことが考えられる。一つの物質の作用を起こすためには、濃度を二倍にすればよくても、たくさんの物質中の一つの物質の作用を起こさせないためには、作用域の100分の1の濃度にしなくてはならない。すべての実験例で、単独物質として許容濃度にある場合よりもその作用が強くなっている。この知識に基づくと、人間が種々の物質に曝露されている場合、それぞれの濃度は許容濃度の半分以下だったとしても、今まで知られていない作用が起きてくる。

化学物質過敏症の概念

ここ数年来いわゆる化学物質過敏症 (MCS : Multiple Chemical Sensitivity) が議論されている。MCS の種々の症状については、かなり議論の余地がある。とりわけ、その原因についてははっきりしていない。1996年の初めに、世界健康機関 (WHO) の化学安全国際プログラムに対して、連邦厚生省、ドイツ予防接種協会、獣医学協会 (BGVV)、そしてこれら2つの上級官庁である環境庁の間で、このテーマについてワークショップが行われた。専門家による国際組織は、WHO が開かれる前にこの病像について議論し、以下の結果を出した。

次回にも、精神的障害—仮説ではいわゆる毒性のある化学物質に対する感情的反応—が話題になるのかどうか。また、化学物質と体の器官の間に病理的関係が出るのかどうかは不明である。このような不確かさに対して、MCS の概念をこれ以上使用しないことが勧められる。なぜなら、化学物質との因果関係は、学術的報告に裏づけされているわけではないからである。しかも、MCS に対してはいろいろな定義があるため、これを臨床的に定義された疾患としてはみなせない。一般に認められた病態のメカニズム理論もないし、臨床診断のための法的に有効な基準もなく、化学物質への曝露と症状の関係も立証されたものではない。適当な記述としては、特発性環境不耐症の概念が使用されるべきである。

このように偏見に満ちた見解を示している、MCS における化学物質の関与の事実を化学工場が明らかに妨害している。このケースに関して、鑑定人グライムが、木材保護剤への曝露とR家の病気との関連を明らかにしなかったことを誰もが変だと思うであろう。というのは、彼はすでに木材保護剤訴訟の際、フランクフルト・マインの州法によって、化学工場の利益のために、これを信頼できる無害なものと証明していたからである^{6,7)}。不可解な誤った鑑定をし、不誠実な裁判官は、この非常に面倒な問題を全く簡単なものとして取り扱い、人類の運命に見かけ上の考えなしの判定を下す。これは重大なことではないだろうか。しかし望みのある例外がある。それは“新裁判官連合協会”である⁸⁾。学問的に不正確な表現法を除外しても、グライム氏による鑑定の中では、偽造した表現法によって許せないほど事態を非常に簡略化していることは目を引く。毒物学的に無学な裁判官たちは、健康を障害する殺虫剤—古い有機リン酸エステルE605がただ一つの酵素に働いたのだという暗示にかかってしまったのだろう。以前より知られていることだがアセチルコリンが非常に過多の状態になると同時に、有機リン酸エステル毒性の量作用曲線が初めて確実な症状となり、それは酵素の約70%が阻害された場合である。

また有機リン酸エステルによって、他の身体作用も障害されることも知られている。この実験はごく最近のもので、Buccafusco とその共同者による研究によって新たに確認された⁹⁾。ネズミにおいて有機リン酸エステル的一种ジイソプロピルフルオルフォスフェイト (DFP) が海馬の脳血管の長期障害を起こす量は、それ自体で学習障害や記憶障害を起こし、これは脳におけるニコチン作用のアセチルコリン受容体の激しい減少によって説明される。中東の湾岸戦争症候群との関連の考えも沸き上がってくる¹⁰⁾。

生体における有機リン酸エステルの毒性は、一つの酵素の阻害やモジュレーションばかりではなく、非常に複雑な出来事である。同様に、自然は単純な中毒学で考えているよりもずっと複雑である。鑑定人によって選ばれて使用された“知られている作用”は、それはそれで、制限された知ることへの可能性を開いている。

上に引用した鑑定は、みせかけの知識によって引き出された危険な鑑定の一例である。専門知識の不足から、たくさんの裁判官の誰がその事を解っただろうか。仮に法律鑑定人が短絡的に考えていても、そして裁判官に対してそれに対応する単純な例（誤りに満ちた単純化されたもの）を選んだとしても、誤った情報は誤りである。しかし、WHO や ILO、そして連邦環境プログラム (UNEP) が（ここにも化学企業からの圧力があつたが）、それからすぐ後の1996年にこの結果と隔りのある結論を示している。グライムは予想しなかったことであろう¹¹⁾。

このことから、さわがしいだけのグライムが入っていても専門家による国際組織は、いつも企業に依存しているわけではなく、企業から独立して自分の意見を勇気を持って主張していることがわかる。このような関係の中で誤った鑑定が出た場合、鑑定人に対する制裁をどのようにするかという法律家の結論が問題となる。以下のような場合、裁判で鑑定人に対し、制裁が行われている。

- ・文献中の批判がある部分を自分が望んでいる結果に曲げて使っている
- ・誤った引用をしている

- ・文献引用文が誤って解釈されている
- ・誤った論文が無害化に使われている
- ・文献引用がみつからない

人間や自然に害を与えているにもかかわらず、法律鑑定により罰せられないのは犯罪ではないか？サブトキシック作用との関係で、国民や自然が高濃度の有害物質に曝露されていることの責任は、追求されるべきである。いったい誰がこの責任をとるのか？現在ドイツの人口密集地帯では、100万人に400の割合で肺癌が発生している。これは、環境中の発ガン物質が増加していることが原因と思われる。しかし、政治家や行政はこの値を一般的な癌の発生率と統計的には有意差がなく、僅かな数字と受けとめている。これらのことは、予防医学における最終的な大赤字と同じように、政府や官庁のサブトキシック領域の問題への誤った対処を示している。

非常に多くの中毒学者が、たいてい我が物顔にその権限を用いており、例えば尿や血液でサブトキシック領域とされた有害物質の濃度を、その物質が健康障害には責任が無いという判定へとそらす。また、精神身体医学の助けやドイツ研究協会の支援によって、中毒学者により MCS 症候群が否定されたことは、新しい病像に対する誤った評価を与えた典型的な例である¹²⁾。このような場合は、その新しい病像は本来の姿を一度も正しく知られることがなく、また関係文献も何の知識も与えないで終わっている³⁾。この考え方は、いわゆる限界値理論に基づいており、これが誤った判定の誘因となった。これは、単に黑白をつける方法で、有害か無害かという分類である。敏感な人は、たとえ限界値の半分以下の有害物質への曝露、いわゆるサブトキシック領域だったとしても、病気になる可能性があることを環境医学で何度も証明してきた^{13~15)}。

各々の例で、有害物質のサブトキシック濃度からの隔離により、患者は通常良くなることがしばしば証明されている。このような患者は、古典的な中毒学の範疇では判定できない。— 何も知らない裁判官が判定する — そうではなくて、資格のある知識豊富な人間性に富んだ環境医学管理者が、患者の病気の症状を表に出して、有害物質の基準値（望むらくは必ず改定されてほしい）をただ単に指標として使うのではなく、最終的には裁判の判定のときの参考物として使って判断してほしい。

環境医学に携わる医師達が、医学雑誌に経験した症例を報告すれば、これは医学界の同僚達にとって大きな助けとなるだろう。また、例えばシュレースビックホルシュタイン州で効果があったことだが、保険医協会がアンケートを準備し、それによって他の開業医での経験を学問的に分析して評価し、文書として公開するという方法がある。その例として、ここでは文献16、17、18がある。この関係のなかで、曝露中止後の病気の経過記録は特に価値があり、有用である。

最後に特別な危険性を警告する。環境医学は、残念ながらこれ以上の展望は少なく、そのために「患者のために」という医の倫理の義務感がある医者がやっていくことになる。「従来の医学」（伝統的で学ぶことが少ないものであるが）の擁護者は、今までに増して勢力争いに勝とうとしてくる。産業医学といった非常に特殊な組織は、知識による勝利ではなく、“産業医学、環境医学”というなかでのラベルをはりかえることによって、望み多い環境医学の発展を弾圧しようとしている。そして、その最後にはいつも“公式には”（口頭だけの場合もあるが）という言葉がいつもつけられている。

“衛生環境医学協会”とか、“産業環境医学協会”（同様に環境医学相談所や環境医学外来など）という名を用いてめざといこれらの人たちによってこのような患者たちの診療が行われている限り、人々の不信をかうだけである。過去において、これらの協会は助けを求める患者に対して、雇用者の利益になるように、人間を軽蔑するような無知（これは数少ない診断書に記載されている）によって患者を扱い、環境医学の難しい専門領域のなかで頭角をあらわしていた。

助けを求める病人を救うために、ここに活字にして、緊急のスローガンの横断幕を掲げたが、これは最

優先の課題である。

謝辞

この原稿に際してばかりではなく、いつも批判や実り多い討論をしてくださった、アंक・パウアー（旧姓ポール）女史とカルステイン・アルセン-ハインリッヒ助教授に感謝する。

連絡先

Prof. Dr. Otmar Wassermann
Institut für Toxikologie,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Brunswiker Straße10. D-24105Kiel

文献

文献目録は下記の出版社から無料で入手可能である。
Tel.040/ 36 97 67-0, Fax 040/ 36 97 67-70 oder im
Internet unter <http://www.umweltmedizin.de>.

翻訳者 阿 曾 香 子

（北里大学医学部眼科）

阿 曾 和 哲

（北里大学医学部外科）