京都大学学術情報リポジトリ
KURENAI 紅
Kyoto University Research Information Repository

京都大学
KYOTO UNIVERSITY
乙第20号証

Title	化学物質過敏症、電磁波過敏症(京都大学基礎物理学研究所研究会報告書『電磁波と生体への影響』,研究会報告)
Author(s)	宮田, 幹夫
Citation	物性研究 (2004), 82(1): 142-145
Issue Date	2004-04-20
URL	http://hdl.handle.net/2433/97785
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Kyoto University

化学物質過敏症、電磁波過敏症

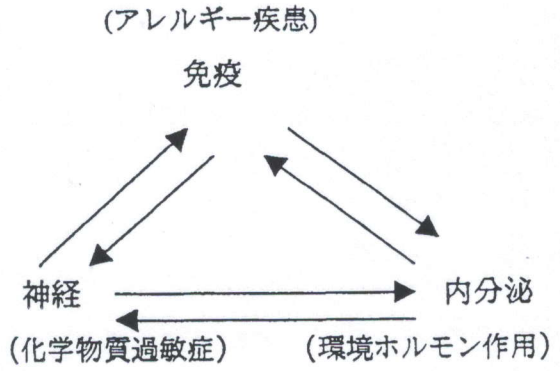
北里研究所病院
臨床環境医学センター
宮田　幹夫

1．はじめに

現代生活の化学的、物理学的、生物学的ストレッサーの異常増加は、各所に健康の歪みを生み出している。

薬理学に、「化学物質は大量では抑制、微量では刺激」という Ardont Sholtz の法則がある。環境微量化学物質の生体刺激作用である。ヒトの体の健康は、免疫、ホルモン、神経の 3 者の連携下に安定が保たれている。微量化学物質による健康障害には、この免疫系の異常としてのアレルギー疾患、神経系の異常としての化学物質過敏症、内分泌異常の内分泌撹乱物質作用が代表的なものである。

身体の恒常性維持のための３本柱と、
微量化学物質の影響からの健康障害



アレルギー疾患には花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎が代表的な疾患である。花粉症や喘息が極めて微量な化学物質により増悪し、神経症状も呈し、また化学物質過敏症もしばしば免疫異常や、内分泌の異常を伴うために、これら疾患の境界線は不鮮明である。いずれにしろ、古典的中毒学での大量化学物質による細胞の障害、致死という問題とまったく別個な、微量化学物質による細胞の刺激、機能異常が化学物質過敏症、内分泌撹乱物質（環境ホルモン作用)、アレルギーの問題である。

このような身体の不調を訴える患者の中に、電磁波による健康障害を訴える患者がいる。電磁波過敏症とも言うべき患者の存在にはなお議論が多いと思われるが、電磁波の身体への障害作用とあわせて述べてみたい。

2.化学物質過敏症

症状と特徴：化学物質過敏症は、微量長期、または急性の化学物質曝露により発症する。自律神経失調を中心として、頭痛、うつ、集中力低下、記憶力低下、いらだち、意欲低下、学習力低下などの精神症状も出現してくる。そして極めて微量な化学物質、特に空気汚染物質に非常に過敏に反応して、症状が誘発されてくることが特徴である。この化学物質過敏症の診断には、1999 年に米国政府、米国

政府消費者連盟、米国医師会から提出されている合意事項が非常に便利である。その内容は次の６項目である。①慢性の経過をたどる、②再現性をもって症状が出現する、③微量な化学物質に反応を示す、④関連性のない多種類の化学物質に反応を示す、⑤原因物質の除去で症状は改善される、⑥症状は複数の器官、臓器にまたがる。

また、化学物質過敏症はアレルギー歴を有する患者や、内分泌異常歴を有する患者に発症しやすいために、病歴にこれら疾患を有する人は特に住宅には配慮が望ましい。また、家族全員が発症することもあれば、1人だけ発症することもある。患者の体質が大いに関係している。一般に女性が発症しやすい。また室内空気汚染から発症する患者が多い。ヒトは平均でその人生の８０％以上を室内空間で過ごす。またヒトは飲食物を1～2kg毎日摂取するが、空気は毎日15kgを摂取する。さらに飲食物は吸収されてすべて肝臓という解毒の関門を通過するが、空気中の汚染化学物質は呼吸器から直接血液へ溶け込み、一部の化学物質は鼻粘膜から直接脳内へ流入する。このために、空気汚染が原因となりやすいのであろう。

検査所見：患者の自覚症状で診断はほぼ確実であるが、他覚的所見が必要である。多く検出されている所見は下記の通りである。

・眼球追従運動異常
・瞳孔の対光反射による
　自律神経失調
・目のピント合わせの異常
・視覚感度低下
・呼吸機能検査での
　末梢性気道閉塞
・重心動揺
・SPECTでの脳血流異常
・PETによる大脳皮質の
　機能低下と
　辺縁系の異常興奮
・解毒酵素が反応遅延型
・サブスタンスＰの低下
・尿の潜血、赤血球が大型化する
　傾向が女性で
・ガス負荷試験；
　体温上昇、
　自覚症状悪化、
　負荷後に血圧低下せず

今後も診断のためのマーカーをさらに検討していく必要があるが、患者の訴えが決して精神的なものでないことは明かである。ただ大脳辺縁系の機能異常が存在しているために、精神疾患との鑑別には難渋することも多い。

対策：生体異物の減少を図ることが大前提である。そのためには、合成化学物質の体内への侵入総量の減少を図ることと、体内の合成化学物質の排出を図る必要がある。

1）化学物質総量の減量

原因化学物質を含めて、化学物質の総負荷量の減少を図る必要がある。そのためには、①建築に十分配慮すること、②

無用な化学物質の使用を避けることと、③十分な換気に努めることである。住宅が原因の際には、その住宅から逃れることが最重要である。職場環境発症の際には、環境整備、最悪では退職も浮上してくる。止もう得ない時には、空気清浄機を使用するが、空気清浄機にはそれぞれの特徴があり、使用により逆に中間代謝産物による空気汚染を増悪させることもあるために、十分理解して使用すべきである。

2）体外からの排出促進

栄養療法：生体異物摂取増加時にビタミンCの必要量が増加することは知られている。酸化防止のためには、ビタミンE、カロチン、ルテインなど各種の有色野菜の摂取が必要である。またマグネシューム、亜鉛、セレンなどのミネラルを十分摂取することも必要である。

運動療法：新陳代謝を盛んにすることと、体外へ排出されにくい物質を汗として排出させる目的で行われる。汗の分析でも生体異物の排出が確認されている。

温熱療法：受動的に新陳代謝を盛んにし、発汗による排出促進は運動療法と同じ目的である。また、温泉療法は自律神経失調にも有効に作用している。ただ、高温浴はストレスを一時的に高めるために、自律神経失調を示している患者には低温浴を進めている。

薬物療法：解毒促進のために、グルタチオン、タウリンなどの投薬も行う。

酸素補充療法：循環異常解消のための酸素補充療法。患者の静脈血酸素分圧が高いために過呼吸と間違われやすいが、酸素補充が重要な治療法である。

3）生活リズムの正常化も重要な項目である。

4）精神的なストレッサー、物理的ストレッサーの軽減を図る必要もある。

以上一旦発症すると、対応が非常に難しい。発症前に充分な配慮が望ましい。

3.電磁波

可視光線を含めて、電磁波は生体にとって障害性の高いものと思われる。電磁波の共振領域、準共振領域の熱作用の問題は過去の問題と思われるので、低周波領域での健康障害性について、特にVDT作業で曝露する程度の電磁波での障害性について、自検例を中心に述べてみたい。すなわち、ラット脳内の神経伝達物質の異常、マウス角膜上皮障害、ヒトの調節（ピント合わせ）障害、ピント合わせと絞りの連動の異常、モルモット実験スギ花粉症の増悪が実験で認められている。

マウス水晶体の混濁については、電磁波影響の生化学的な特徴を示しているために少し詳しく述べたい。すなわち水晶体は共通の被膜を持った一種類の細胞の集団で、それが一つの大きな細胞と同じ挙動を示す。曝露初期にはカルシュームの減少が認められる。水晶体の変性が進むとともに、変性タンパク質にカルシュームが結合するために、カルシュームは増加する。グルタチオン減少は水晶体タ

ンパク質変性の証拠である。同時にナトリウム、カリウムの変動傾向も生じる。いずれにしろ、カルシューム流出が曝露初期に水晶体でも認められる。もちろん形態的にも変性が認められる。

電磁波過敏症：電磁波過敏症はいまだ十分な認知が得られていない。これまでにも電磁波により脳波の異常が出現することが知られている。また、ラット脳内の神経伝達物質の異常は視床下部と、大脳辺縁系の海馬に証明される。視床下部は自律神経の中枢であり、海馬を含む大脳辺縁系は情緒の中枢である。この点では化学物質過敏症の侵襲部位と重なってしまう。このことが電磁波過敏症と化学物質過敏症の重複を招いているのかも知れない。いずれにしろ、電磁波曝露で痙攣発作を引き起こす患者が実在し、電磁波曝露で頭痛などの症状を訴える患者がいる以上、患者の気のせいにして済むものではない。とはいえ、最近までは、電磁波過敏症患者の神経機能検査を行っても、神経系の機能異常を証明することが出来なかった。しかし、患者のなかには、電磁波負荷により前頭部大脳皮質の酸化ヘモグロビン量に大きな揺らぎが生じることが証明できる。大脳皮質の酸化ヘモグロビン量は、経頭蓋的に近赤外線レーザー照射後の反射光を光電管で測定している。このように電磁波過敏症の患者が存在していることは間違いない。しかしすべての患者に適用できるような十分確実な診断法の確立にはいまだ到っていない。現在、電磁波障害を訴える患者の中には思い込みからくる例もある。思い込みからくる電磁波過敏症患者を除外するためにも、今後さらに確実な診断法の確立が必要である。

4.まとめ

化学的、および物理的ストレッサー総量の減少を図ることが必要な時期にきていると思われた。

参考文献

菊池裕美・他：化学物質過敏症患者の神経学的および眼科学的所見　臨床環境医学 :22-27,2000

堀内浩史　他:環境因子の眼アレルギーへの影響―電磁波の影響について－日眼会誌 95：225, 1991

S Ishikawa, H Higuchi, T Namba, M Miyata: Experimental study of corneal injury by electromagnetic waves. New Strategies in Prevention and Therapy. ed K Schmidt. Cell and Tissue Protection in Ophthalmology. Ed U Pleyer, K Schmidt, H-J Thiel. 87-99, Hippokrates Verlag Stutgart, 1995.

富岡敏也：低周波電磁波のマウス水晶体への影響．北里医学 26:平成 8 年

難波龍人　他：ＴＶとスクリン画像の眼障害性の比較　眼臨 92:279-281,1998

エチゾラム

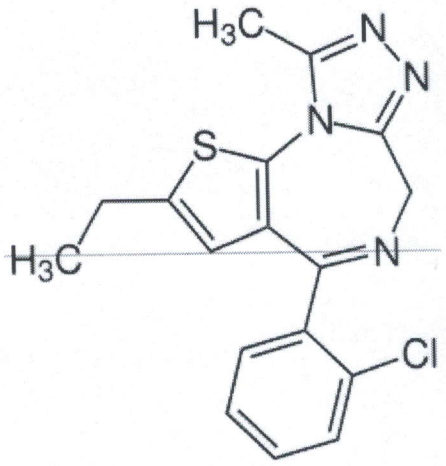
Z第23号証

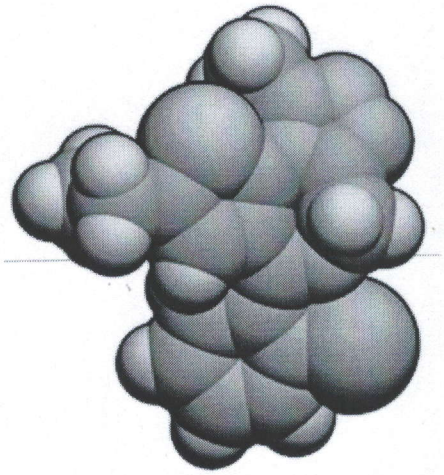
出典: フリー百科事典『ウィキペディア（Wikipedia）』

エチゾラム（英語: Etizolam）は、チエノトリアゾロジアゼピン系に属する抗不安薬[1]、睡眠導入剤であり、ベンゾジアゼピン系と同様の作用を持つ。チエノジアゼピン系とするものもある[2]。日本で開発され、日本、イタリア、インドで医薬品である[1]。日本の先発品はデパス。多くの後発医薬品が存在する。

連用により依存症、急激な量の減少により離脱症状を生じることがある[3]。使用されている国が少ないため国際条約である向精神薬に関する条約による規制はない[4][1]。日本では、麻薬及び向精神薬取締法の第三種向精神薬に指定されている。他のベンゾジアゼピン系の薬剤を含めても、日本の乱用症例において3位がエチゾラムである[5]。エチゾラムを10倍量誤投与し、植物状態となった事例は、日本薬剤師会[6]、日本病院薬剤師会[7]、厚生労働省による事故防止の検討会[8]でもとりあげられており、事故防止に重要である。

エチゾラム





IUPAC命名法による物質名

IUPAC名 [表示]

臨床データ	
胎児危険度分類	?
法的規制	US: スケジュールIV
投与方法	経口
薬物動態データ	
生物学的利用能	93%
代謝	肝臓
半減期	約6時間
排泄	腎臓
識別	
CAS番号	40054-69-1
ATCコード	N05BA19 (WHO)
PubChem	CID: 3307
DrugBank	?
KEGG	D01514

目次

作用機序

薬物動態学

適応

物性

禁忌・一般的注意

使用禁忌

併用注意

慎重投与

副作用

依存性

過量摂取

乱用

耐性と依存、離脱

商品名

日本での経緯

脚注

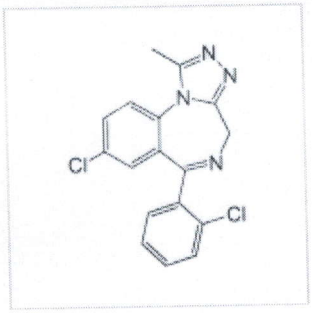
関連項目

作用機序

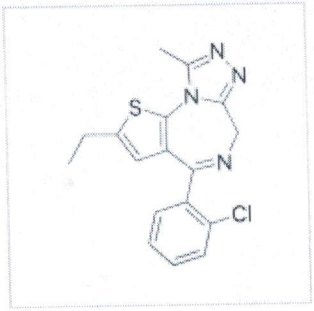
分類上、ベンゾジアゼピン系抗不安薬とよく似た化学構造と作用機序を有するため、チエノトリアゾロジアゼピン系の薬剤は上記の薬剤群内に分類される。薬効、薬理についても、シナプス後細胞側に存在するGABA$_A$受容体に結合することによりCl$^-$イオンを透過させやすくし、神経細胞の膜電位を負の方向に過分極（活動電位の閾値に到達させる方向とは逆方向）させることで神経細胞全体としては興奮が起こりにくくなり、脳神経活動全体に対して抑制的に働く。

化学的データ	
化学式	$C_{17}H_{15}ClN_4S$
分子量	342.85 g·mol^{-1}

エチゾラム	
形状	白色または微黄色結晶
融点	145–149 °C



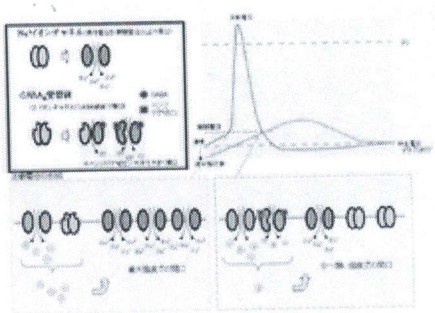
トリアゾラム（ハルシオン）は、ベンゾジアゼピン誘導体である。



エチゾラム（デパス）は、チエノトリアゾロジアゼピン誘導体である。

Etilaam 1mg錠
（小さいため写真では分かり難いが割線が入っている）

GABA$_A$受容体は3種類のサブユニットα、β、γが複数ずつ組み合わされて構成されたイオンチャネル共役型受容体であり、そのたんぱく質のモチーフは4回膜貫通型の膜たんぱく質型に分類される。そしてGABA$_A$受容体の存在する組織の部位によってサブユニット構成が異なることが知られている。GABAがGABA$_A$受容体に結合することでCl$^-$イオンチャンネルが開くが、ベンゾジアゼピン結合部位はGABA結合部位とは異なりアロステリック的にGABAの作用を増強するように働く。また、ベンゾジアゼピン類はγサブユニットと関係が深いことが研究により判明している。



説明図
ベンゾジアゼピン作用機序と神経の活動電位

GABA$_A$受容体は小脳などを含めた広く脳全体に分布しているものの、特にベンゾジアゼピン類に感受性を持つGABA$_A$受容体が多いのは視床下部および大脳辺縁系、中でも扁桃核である。これらの部位においてチエノトリアゾロジアゼピン系抗不安薬もGABA作用を増強し神経伝達に対して抑制作用を示すことで、不安・緊張などの情動異常を改善する。それ故、中枢神経の他の部位が関与する機能、例えば高次脳機能等に対しては抑制作用が少ない。また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬と同様に、睡眠導入および筋弛緩作用も併せ持つ。そして、大量では呼吸抑制を引き起こす。

薬物動態学

エチゾラムはジアゼパムに比べ、強い力価（重量あたりの薬理作用強度）を持つ。すなわち、薬理実験ではベンゾジアゼピンの5 - 6倍の作用を示し、1/4程度の量で作用が期待される。そして、作用発現および持続が短時間（6時間以内）であるという特徴を持ち、服用後約3時間（食後30分経口）で最高血中濃度に到達する。

抗不安薬としては他のものと大同小異である。薬理的な半減期が短いため、連用後の離脱症状が出やすく、そのため依存しやすい[9]。

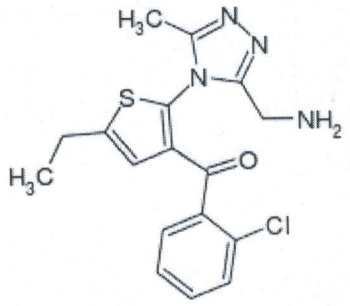
適応

日本での承認された適応は以下である。

- 神経症・心身症・うつ病における不安・緊張・睡眠障害
- 統合失調症における睡眠障害
- 神経症・心身症における軽度のうつ
- 頸椎症、腰痛症、筋収縮性頭痛における筋緊張

物性

エチゾラムは、常温常圧において固体であり、常圧における融点は、146 ℃から149 ℃である。光に対して不安定であり、光に当たると徐々に分解することが知られている。pH4.0以下の酸性水溶液（胃液）では開環体へと変化し効力が減弱するものの、アルカリ性の小腸に達すると再び閉環体に戻り、活性を持って小腸で吸収される。アルカリ水溶液中では37℃で4時間は安定である。



胃内のような酸性環境下において、エチゾラムの7員環が開環した時の極限構造式。

禁忌・一般的注意

年齢、症状により適宜増減する。体内に残存しやすい高齢者は1日1.5mgまでとする。眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、自動車や機器の操作運転は従事しない。自分の判断で勝手に服用を中止したりしない。エタノール（酒）との併用は神経抑制作用とエタノールの酩酊作用を増強するため危険。

使用禁忌

- 急性狭隅角緑内障の患者
- 重症筋無力症の患者

併用注意

- 中枢神経抑制剤 - 両薬剤が相加的に作用を発現する。
- MAO阻害剤 - 同剤は肝臓でのエチゾラム代謝を競争的に阻害するため、作用強度が増大したり持続時間の延長がみられることがある。
- フルボキサミン - 同剤は肝臓でのエチゾラム代謝を競争的に阻害するため、作用強度が増大したり持続時間の延長がみられることがある。

これらの薬剤と併用する場合は、投与量を適宜減量する必要がある。

慎重投与

- 心障害、肝障害、腎障害のある患者
- 脳に器質的障害のある患者（作用が強く現れる）
- 小児および高齢者
- 中等あるいは重篤な呼吸障害を持つ患者

副作用

- 精神神経系副作用

ときに眠気、ふらつき、めまい、歩行失調、頭痛・頭重、言語障害、また、まれに不眠感、興奮、焦燥、振戦、眼症状（霧視、調節障害）が現れることがある。
統合失調症等の患者で逆に刺激興奮、錯乱等が現れることがある。

- 肝機能障害

  黄疸あるいは血清中の酵素指標の上昇など肝機能障害を示すことがある。

- 長期間の使用では眼瞼痙攣[10]

また、以下の少数の副作用が報告されている。

- 呼吸抑制、炭酸ガスナルコーシス

  呼吸抑制が現れることがある。中等あるいは重篤な呼吸障害を持つ患者では炭酸ガスナルコーシスが現れることがある。

- 悪性症候群

  発熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球の増加、血清CK（CPK）の上昇等、悪性症候群の症状が現れることがある。

- 横紋筋融解症

  筋肉痛、脱力感、CK（CPK）値上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇など横紋筋融解症が現れることがある。

- 間質性肺炎

  発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等、間質性肺炎の症状が現れることがある。この薬剤に対するアレルギー反応が原因と考えられている。

- 遠心性環状紅斑 skin lesions [11]

眼瞼痙攣はエチゾラムを扱う製薬会社のみから副作用掲載のための問い合わせがあったため掲載されているが[12]、ベンゾジアゼピン系など同類の薬剤で起こる可能性があり、ベンゾジアゼピン眼症として提案されている[13]。

依存性

日本では2017年3月に「重大な副作用」の項に、連用により依存症を生じることがあるので用量と使用期間に注意し慎重に投与し、急激な量の減少によって離脱症状が生じるため徐々に減量する旨が追加され、厚生労働省よりこのことの周知徹底のため関係機関に通達がなされた[3]。奇異反応に関して[14]、錯乱や興奮が生じる旨が記載されている[3]。医薬品医療機器総合機構からは、必要性を考え漫然とした長期使用を避ける、用量順守と類似薬の重複の確認、また慎重に少しずつ減量する旨の医薬品適正使用のお願いが出されている[15]。調査結果には、日本の診療ガイドライン5つ、日本の学術雑誌8誌による要旨が記載されている[14]。

過量摂取

エチゾラムの過量摂取による自殺の例があり、過量摂取が致命的となる可能性がある証拠が存在する[16]。

エチゾラム0.5 mgのところを、誤って10倍量である5 mgを投与したため呼吸停止し、植物状態となり、業務上過失傷害の疑いで捜査となった例がある[17]。この事例は、日本薬剤師会[6]、日本病院薬剤師会[7]、厚生労働省による事故防止の検討会[8]でも事故の事例として取り上げられており、重要である。

エチゾラムについては、2016年（平成28年）10月14日から向精神薬に指定されたことに伴い、同年10月13日付け厚生労働省告示第365号をもって、同年11月1日より投薬量が30日分が限度とされる内服薬に定められた。（平成28年10月13日付け厚生労働省通知保医発1013第1号「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正について」）[18]。

投薬上限日数の設定にあたり、公益社団法人日本精神科病院協会から、2016年（平成28年）9月22日付で上限30日、田辺三菱製薬会社から2016年（平成28年）8月8日付で、上限90日の要望書が厚生労働省に出されている[19]。

乱用

「ベンゾジアゼピン薬物乱用」も参照

エチゾラムは乱用の可能性がある薬物である。エチゾラムは霊長類での実験にて、バルビツール酸の作用に影響を与えることが示されている[20]。

世界保健機関の薬物依存専門委員会は、エチゾラムの乱用の可能性を中等度と評価しているが、用いられている国が少なく国際的には乱用が問題となっておらず、向精神薬に関する条約におけるスケジュールの指定は行われていない[4]。ベンゾジアゼピンと非ベンゾジアゼピン系を含めた日本の乱用症例において、3位がエチゾラムであり、乱用リスクの高い薬剤に同定されている[5]。かつて日本では規制管理下になく、30日分を超える処方が行われ、119人の処方実態の調査では38.7%の人が重複処方を受けていたため、麻薬及び向精神薬取締法における向精神薬に指定し、規制管理することが必要だと主張されていた[21]。2016年、麻薬及び向精神薬取締法における第三種向精神薬に指定された。

2014年よりアメリカのアーカンソー州でスケジュールI（最も強い規制）に指定され、ドイツで2013年、イタリアで2015年より国内の規制下にある[1]。アメリカのアラバマ州、フロリダ州、ミシシッピ州、バージニア州、ジョージア州、インディアナ州でもなんらかの規制がなされ、2017年8月よりアリゾナ州でも予定されている[22]。

耐性と依存、離脱

「ベンゾジアゼピン依存症」および「ベンゾジアゼピン離脱症候群」も参照

他のベンゾジアゼピンと同様、突然または急速な断薬によって反跳性不眠などのベンゾジアゼピン離脱症候群が起こる[23]。まれに断薬時に悪性症候群を起こすケースがある[24]。

ベンゾジアゼピン系薬物でも、短時間作用で高力価の薬剤によるものにおいて離脱症状が起こりやすく、エチゾラムはそういった薬剤である[25]。