

有機燐殺虫剤の神経毒性に関する新知見

高知医科大学衛生学教室 木根 英 雄

Neurotoxicity of Organophosphorus Pesticides
Hideo KINEBUCHI

*Department of Environmental & Occupational Health,
Kochi Medical School*

Some of the organophosphorus pesticides possess the ability to produce delayed neurotoxicity in exposed animals. The nerve damage begins with ataxia of feet, and the symptoms in severe cases develop to fatal paralysis. The sensitivity to the characteristic neurotoxicity of such organophosphates is remarkably different among species of experimental animals. We used leptophos as a pesticide of this kind. We also used domestic fowls as experimental animals, and found that old hens showed clearly the higher attack rate by the chemical than young chickens did. Strange to say, leptophos remains in the fat tissue of hens for a few weeks. It was supposed that adipose tissue was a sort of storing place of leptophos, but the results of experiments showed the neurotoxicity intensified in the group of thin hens than in the group of obese ones. Recently it was proved that intravenous or dermal administration of leptophos caused similar neurotoxic effect in hens to the case by oral dosing, and pretreatment of hens with phenobarbital, the drug metabolizing enzyme inducer, significantly decreased neurotoxic signs. There is the latest paper that cyanofenphos, an organophosphorus pesticide of the same kind, causes hyperglucosaemia. It was suggested that glucose metabolism related to the specific neurotoxicity.

Key words: neurotoxicity, organophosphorus pesticide
神経毒性, 有機燐殺虫剤

近年わが国で多用されている有機燐殺虫剤の一部に、特異的な遅発性神経障害を起こすものがあることについて既に本誌等¹⁾⁻³⁾に報告した。今回は特に本誌の総説に於いて記載が不十分であった項目や最近の新しい知見について解説する。

動物の種による感受性の差

急性中毒から回復した後に発症する遅発性神経毒性をもつ有機燐化合物として最初に気づかれたのは、トリオルトクレシル燐酸 (TOCP と略) である。TOCP は殺

Reprint requests to: Hideo Kinebuchi,
Department of Environmental &
Occupational Health, Kochi Medical
School, Nankoku, Kochi 781-51, JAPAN.

別刷請求先: 〒781-51 高知県南国市岡豊町
高知医科大学衛生学教室 木根英雄

虫剤ではなく、合成樹脂の可塑剤として用いられている。TOCP による事故は1930年に合衆国の中西部諸州で起こり、4,000人を越す麻痺患者が発生した。当時、TOCP を用いて動物実験を試みた Smith ら⁴⁾は、ヒトでみられた症状をサルやイヌでは再現することができず、ウサギで致死性麻痺、ウシで後肢麻痺が現われたことより、本毒性に対する感受性は動物の種によって差があることを示唆した。その後1951年にイギリスで起きた事故により、有機燐殺虫剤ミパホックスが TOCP と類似の神経毒性物質であることがわかった。Barnes と Denz⁵⁾はミパホックスの神経毒性を検出する実験動物としてニワトリが最適であることを報告した。以降イギリスでは新開発の有機燐殺虫剤はすべてニワトリを用いて遅発性神経毒作用がないことを証明するように求められている⁶⁾。1971年にエジプトで発生した事故⁷⁾を契機に当時アメリカで開発された有機燐殺虫剤レプトホスの遅発性神経毒性が国際的に問題化した。そして本毒性の証明にニワトリが最も有用であることが Abou-Donia ら⁸⁾によって報告され、著者ら⁹⁾もそれを確認した。レプトホスの場合も、発端となった事故が水牛であり、TOCP の神経毒性によってウシに後肢麻痺が発症したことを想起させた。そして実験動物としてニワトリの他にウサギにも感受性のあることが報告¹⁰⁾されており、これもまた TOCP の場合と同じである。1979年に有機燐殺虫剤シアノフェンホスによる遅発性神経毒性をニワトリ¹¹⁾やヒツジ¹²⁾を用いて証明したという報告があった。著者ら¹³⁾もニワトリを用いた追試でそのことを認めた。シアノフェンホスは日本で開発された殺虫剤であり、またこれまでの TOCP、ミパホックス、レプトホスのように事件を起こして発見されたのではなく、実験的な検索によって、その神経毒性が証明されたのである。ところでサル、イヌの他に、最も普遍的な実験動物であるマウスやラットもまた本毒性に対する感受性をもたない。ラットについては、浅沼ら¹⁴⁾がレプトホスを、また平井ら¹⁵⁾がシアノフェンホスを投与した実験で、それぞれ神経症状が認められなかったことを報告している。そして著者¹⁶⁾は、成鳥の平均体重が2kgに近いニワトリに代えて、同じニワトリ目キジ科に属し平均体重150g前後のウズラに着目した。ところが経口1回投与法では麻痺が出現せず、ニワトリの場合に神経毒性が著しく増強した間欠的分割投与法や¹⁷⁾少量連続投与法によっても異常は認められなかった。動物の種による感受性の差がどのような理由に基づくものか、全くわからない。

肥瘦による感受性の差

合成殺虫剤を代表していた DDT や BHC 等の有機塩素剤は、自然環境に長期間残留し動物の体脂肪に蓄積するという理由で使用されなくなった。代って用いられた有機燐剤は分解が速やかであり、動物の体内からの代謝排泄も早いと言われ、一般的な通念として蓄積性は考えられていない。しかし1975年に Davis ら¹⁸⁾は、有機燐殺虫剤ジクロフェンチオン中毒で死亡した患者の体脂肪から174ppmの濃度で同剤を検出した。有機燐剤が脂肪に残留することを証明した最初の報告である。この例ではもともと急性中毒であるコリン作動性発作が反復して出現しており、これは脂肪中に取込まれたジクロフェンチオンがゆっくり放出されたためではないかと述べている。また Davis らは、3個のハロゲン元素をもつレプトホスはさらに脂肪に残留する可能性があるとし唆した。紺野ら¹⁹⁾により、この示唆は事実であることが証明され、経口1回投与されたレプトホスがニワトリの体脂肪に3週間以上も残留することがわかった。また少量のレプトホスを連日投与する実験を試みたところ、10mg/kg/day以上の量で明らかに蓄積することが認められた²⁰⁾。そこで山内²¹⁾は脂肪組織にレプトホスが取込まれ、その後徐々にレプトホスそのもの、あるいはその代謝産物が標的組織である神経へ移行して障害を起こすという仮説によって、投与後のいわゆる潜伏期を説明しようとした。通常の飼育方法による成鶏の普通組、絶食によって約30%体重を減少させた瘦組、半流動状の餌を1日2回強制的に経口注入して約30%体重を増加させた肥満組の3組について、それぞれ30羽ずつのニワトリを実験に用いた。各組ともさらに5羽ずつ6群にわけ、5段階の量でレプトホスを経口1回投与し、1群だけは無処理の対照にした。神経障害の発症率は、肥満組8/25(このうち麻痺死1羽)、普通組12/25(5羽)、瘦組17/25(14羽)の順に多くなり、予測とは反対の結果が得られた。このことについて、絶食による消耗衰弱が影響したと単純に考えることはできない。なぜなら、そのような影響は投与直後の急性中毒期によく現われるはずである。ところがその時期を他の組のニワトリと同じように経過し、体重も順調に回復しはじめた時期に至って神経障害が強く発現しているからである。山内ら²²⁾は、るい瘦が神経毒性に対する感受性を強めることについて、さらに検討するための実験を試みた。1群5羽ずつ7群のニワトリについて、絶食の期間を異にする6群に経口1回投与法で5羽中0羽または1

羽の神経障害鶏の出現が期待される限界量を投与し、1群は無処理のまま対照にした。その結果、絶食0日群および3日群には発症鶏がみられず、6日群に2羽出現したが軽症であり、死亡には至らなかった。ところが9日群以上になると神経毒性はにわかにならなくなった。9日群の5羽はすべて発症し、このうち3羽が麻痺死した。12日群では1羽が急性中毒死し、生存した4羽中3羽が発症（1羽麻痺死）、また15日群でも5羽すべて発症し、3羽が麻痺死している。絶食開始時と比較した体重減少率はそれぞれ、91.5%（3日群）、84.5%（6日群）、76.3%（9日群）、70.8%（12日群）、そして67.6%（15日群）である。体重減少が約15%まではほとんど影響がみられず、これが約25%になると神経毒性に対する感受性が著しく高まり、それ以上に減少しても比例的な毒性増強効果がみられないことの原因はわからない。絶食期間が長びくにつれて血糖値とインスリン濃度は低下し、遊離脂肪酸、ケトン体、成長ホルモンそしてグルカゴンの増加が認められている²³⁾。絶食による糖質代謝の変化が、実験動物の神経障害を増強させる効果をもつものかどうか、検討する必要がある。

経皮吸収による神経障害

これまでの実験はすべて経口投与法を用いてきた。しかし殺虫剤を実際に使用する場合に、経口的吸収は誤飲あるいは自殺企図のような稀に起る偶発的事故に限られる。むしろ少量ずつ長期間にわたって作業中に曝露されることによって経皮的に吸収された殺虫剤で神経障害が発症するか否かの方が重要な問題になる。そこでニワトリの肉冠にレプトホスを2～20日間連日塗布する実験²⁴⁾あるいはシアノフェンホスを1日あたり1～4回ずつ5日間塗布する実験²⁵⁾を試みたところ、ともに経口投与の場合と全く変りない神経障害を発症させることができた。レプトホスの場合は市販農薬のホスベル乳剤（レプトホス34%含有）を0.5ml ずつ1日に2回塗布し、これを1群5羽を用いて2日間、5日間、10日間、15日間そして20日間それぞれ続けた。2日群には発症鶏がみられなかったが、5日群では5羽中2羽に軽度の運動失調が認められた。10日群は4羽に運動失調が出現し、このうち1羽は麻痺にまで進行した。15日群および20日群では、ともに5羽すべてが発症し、前者の1羽および後者の2羽が麻痺死した。これらの成績には投与量と神経障害との量反応関係が明かに示されている。この結果をただちにヒトへ適応させることはできない。しかしいわゆる低毒性有機燐殺虫剤と考えると不用意に使用す

ることは危険であり、さらに十分な注意が必要であると言わなければならない。次にシアノフェンホスの場合も同じく市販の乳剤農薬（25%含有）を用いた。まず1日1回ずつ、5羽に10日間塗布して観察したが、異常はみられなかった。しかし15日間塗布群では5羽中4羽に運動失調が出現し、このうち1羽は症状が進行して麻痺死した。この実験の塗布量は1回につき乳剤0.5mlであり、シアノフェンホス125mgに相当する。この量を半量の0.25ml（シアノフェンホス62.5mg）にして同様に1日1回塗布を試みたところ、50日間連続しても神経障害は出現しなかった。次に塗布日数を5日間に定めて、1日あたり塗布回数を変えると、各群5羽のうち1回塗布群からの発症鶏はなく、2回群からは軽度の運動失調が1羽みられたが、3回群もまた異常が認められなかった。しかし4回群になると3羽に運動失調が発現したが、いずれも軽症のまま麻痺には進行しなかった。すなわちシアノフェンホスでは、レプトホスの場合ほど明らかかな量反応関係を認めることはできなかった。しかしながら両剤ともに、経皮吸収によっても経口投与と同様の遅発性神経障害を容易にひき起こすことができたことの意義は大きい。そしてこのことは、肝臓を通過して代謝された二次的産物よりも有機燐剤そのものが神経毒物である可能性を示唆するものである。なお遅発性神経障害を起こすほどの量を塗布した場合でも、経口投与と比べて急性中毒の症状が軽微であったことも本法の特徴であり、有機燐剤の神経毒性を検出する方法として検討に値する。

Phenobarbital 前投与の影響

紺野ら²⁶⁾はレプトホス静注によっても、経口投与あるいは経皮投与と同じような遅発性神経障害が発症すると報告した。静注の場合に、実験動物の半数に神経障害の発症が期待される50%有効量は、経口投与におけるその1/10以下であったという。さらに薬剤代謝酵素誘導剤として知られるフェノバルビタールを前投与したニワトリにレプトホスを静注したところ、血清レプトホス濃度の生物学的半減期に著しい変化が認められた。すなわち前投与なしの場合は36分であったが、レプトホス静注の24時間前に75mg/kgのフェノバルビタールを腹腔内注射した場合には血清レプトホス濃度の減少が2相になり、初めの相の半減期は20分、次の相では140分を要し、血中に長くとどまる傾向を示した。次に、75mg/kgのフェノバルビタールを3日間前投与した後レプトホス40mg/kgを静注したところ、前投与なし

の群では19羽すべてに神経障害が出現したのに対して前投与群の場合18羽中8羽だけに運動失調や麻痺が認められた。さらに脳や脊髄中のレプトホス濃度が、前投与なし群に対して前投与群は59～69%に減少していることもわかった。このことより遅発性神経毒性に対するフェノバルビタールの防禦効果は、標的組織中のレプトホス濃度の減少と関連するものではないかと推論している。

おわりに

遅発性神経毒性をもつ有機燐化合物の存在が知られるようになってから、半世紀以上になるにもかかわらずその作用を説明する仮説さえ提示されていない。1回投与後に神経障害が出現するまでの、いわゆる潜伏期の間毒物は体内のどこで何をしているのであろうか。そして知覚異常はみられず、運動機能だけを選択的に、しかも末梢から始まって上行性に障害を起こす理由は何であらうか。本稿で取り上げた種差や肥瘦の影響の他にも謎は多い。

最近に至り平井ら¹⁵⁾は、ラットを用いて経口投与方法によりシアノフェンホス、およびこれと対照させて遅発性神経毒性をもたない有機燐殺虫剤2種(プロチオホス、クロルピリホス)を反復投与した後に糖質代謝について検討した。その結果、シアノフェンホスだけが有意に血糖を増加させることがわかり、著者²⁾や山内²¹⁾が報告した「神経麻痺を起こしたニワトリは食欲を亢進させるにもかかわらず、るい瘦する」という現象は、ニワトリに糖尿病状態が生じているためではないかと示唆した。しかし平井らが用いたラットは、この特異的神経毒性に対する感受性が低く麻痺がみられない動物であり、これに対してニワトリは最も感受性が高い動物であることより、はたして同一の結果が得られるかどうかはさらに検討する必要がある。

ところでレプトホスは著者らの第一報⁹⁾が公刊されて間もなく生産中止となり、その農薬登録は失効した²⁸⁾。しかしシアノフェンホスやEPNは現在もなお用いられている。経皮的にも神経障害が発症する²⁴⁾⁻²⁵⁾ことは明らかであり、できるだけ早期に法的規制も含めた適切な対応がとられることを望むものである。

参考文献

- 1) 木根淵英雄: 有機燐殺虫剤の遅発性神経毒性, 新潟医学会誌, 96: 159~163, 1982.
- 2) 木根淵英雄: 有機燐殺虫剤の遅発性神経毒性, 日本公衛誌, 29: 49~56, 1982.

- 3) Kinebuchi, H.: Delayed neurotoxicity of organophosphorus pesticides, J. of Internat. Assoc. of Agricul. Med. & Rural Health, 8: 20~30, 1983.
- 4) Smith, M.I., Elvove, E., Valaer Jr., P.J., Frazier, W.H. and Mallory, G.E.: Pharmacological and chemical studies of the cause of so-called Ginger Paralysis, Public Health Report, 45: 1703~1716, 1930.
- 5) Barnes, J.M. and Denz, F.A.: Experimental demyelination with organophosphorus compounds, J. of Path. & Pharmacol., 65: 597~605, 1953.
- 6) Shea, K.P.: Profile of a deadly pesticide, Environment, 19: 6~12, 1977.
- 7) Shea, K.P.: Nerve damage, Environment, 16: 6~10, 1974.
- 8) Abou-Donia, M.B., Othman, M.A., Tantawy, G., Zaki Khalil, A. and Shawer, M.F.: Neurotoxic effect of leptophos, Experientia, 30: 63~64, 1974.
- 9) 木根淵英雄, 紺野信弘, 山内 徹: 有機燐農薬ホスベルの遅発性神経毒性(予報), 日本公衛誌, 23: 509~514, 1976.
- 10) Kamel, S.H., El-Guindi, M.M. and Shaban, F.E.: Toxicological studies of Phosvel in mammals, J. Europeen de Toxicologie, Mars-Avril, 70~80, 1973.
- 11) Abou-Donia, M.B. and Komeil, A.A.: Delayed neurotoxicity of cyanofenphos in hens, Toxicology Letters, 4: 455~459, 1979.
- 12) El-Sabae, A.H., Soliman, S.A. and Ahamed, N.S.: Delayed neuropathy in sheep dy the phosphonothioate insecticide cyanofenphos, J. Environ. Sci. Health, B(14): 247~263, 1979.
- 13) 木根淵英雄, 紺野信弘, 山内 徹: 有機燐殺虫剤 Cyanofenphos の遅発性神経毒性, 日本公衛誌, 28: 33~37, 1981.
- 14) 浅沼信治, 鈴木 彰, 黒沢和雄, 阿部栄四郎, 佐々木喜一郎: 有機燐剤の生体内残留に関する実験的研究, 日農医誌, 27: 772~781, 1978.
- 15) 平井和光, 坪井敬文, 鳥居本美: 有機燐剤 Cyanofenphos のラット糖質代謝に及ぼす影響について

- て, 日農医誌, 35: 881~886, 1987.
- 16) 木根淵英雄: 新潟大学医学部附属動物実験施設報告 (No. 2), pp 16~17, 1986.
- 17) 木根淵英雄, 紺野信弘: 限界量分割投与によるホスベルの神経毒性の増強と減弱, 日本公衛誌, 25: 393~397, 1978.
- 18) Davies, J.E., Barquet, E., Freed, V.H., Haque, R., Morgade, C., Snnneborn, P.H. and Vaclavek, C.: Human pesticide poisoning by a fat-soluble organophosphate insecticide, Arch. Environ. Health, 30: 608~613, 1975.
- 19) Konno, N. and Kinebuchi, H.: Residues of Phosvel in plasma and adipose tissue of hens after single oral administration, Toxicol. Appl. Pharmacol., 45: 541~547, 1978.
- 20) Konno, N. and Kinebuchi, H.: Accumulation of Phosvel in adipose tissue of hens, Experientia, 35: 82~83, 1979.
- 21) 山内 徹: 有機リン殺虫剤ホスベルの遅発性神経毒性に対する実験的肥瘦の影響, 日衛誌, 35: 782~793, 1980.
- 22) 山内 徹, 紺野信弘, 木根淵英雄: 飢餓動物における有機リン殺虫剤ホスベルの遅発性神経毒性の増強, 日農医誌, 29: 879~884, 1981.
- 23) Cahill Jr., G.F.: Starvation in man, New Engl. J. Med., 282: 668~675, 1970.
- 24) Yamauchi, T., Konno, N. and Kinebuchi, H.: Delayed neurotoxicity resulting from administration of leptophos to the comb of domestic fowl, Tohoku J. Exp. Med., 138: 199~208, 1982.
- 25) 紺野信弘, 山内 徹, 木根淵英雄: 有機リン殺虫剤 cyanofenphos のニワトリ肉冠塗布による遅発性神経毒性, 日本公衛誌, 29: 97~103, 1982.
- 26) Konno, N., Katoh, K., Yamaguchi, Y., Yauchi, T. and Fukushima, M.: Effect of phenobarbital on the delayed neurotoxicity of leptophos in hens, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 15: 653~659, 1986.
- 27) 影佐義昭: メーカーの保護ばかり目につく農薬取締法, 現代農業, 61: 80~85, 1982.