

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康科学総合研究事業)
研究報告書

有機リン化合物慢性毒性最近の知見に関する研究(展望)

協力研究者 宮田 幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター客員部長
坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生学教授
石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター長

研究要旨

室内空気汚染物質の中でも微量で毒性が高いと考えられる有機リン化合物について、2004 年を中心として世界の慢性微量毒性研究の現状を検索した。その結果、神経、免疫、内分泌、発達のすべてにわたり、微量有機リン化合物が悪影響を及ぼしていることが明らかになった。カナダおよび米国では、すでに厳しく規制を始めていることも明らかになった。今後本邦でも、同様の規制が必要な段階に来ていると思われた。

A. 研究目的

シックハウス症候群および化学物質過敏症患者の日常診療で、推定発症原因物質は有機リン化合物、ホルムアルデヒド、有機溶媒が 3 大主要物質である。この中でも極めて微量で、しかも長期に症状を残し、精神症状を呈しやすいのは有機リン化合物である。また有機リン化合物は、測定の高難しさから、測定が可能な機関も限られている。一方有機リン化合物の薬理作用が、いまだにコリンエステラーゼ阻害作用のみにしか関心が払われていないのが、一般的である。世界の有機リン化合物慢性毒性研究を概観して、今後の患者救済に役立てるために、本研究を行った。

B. 研究方法

有機リン化合物の毒性についての主として 2004 年の文献と、過去数年の主要文献を Medline および Current Contents を中心に検索する。体のホメオスタシス維持のための 3

本柱である、神経、免疫、内分泌に分けてまとめる。また発達障害は大きな問題であるために、項を分ける。ただし、いずれも含み補充し合う関係であるために、分類の境界線は不鮮明である。また、有機リン化合物に対する社会的対応についても検索した。

C. 研究結果

1. 精神・神経毒性

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用も重要であるが、神経障害標的エステラーゼの阻害作用も重要である。この酵素の阻害により、リゾレチンが蓄積して、神経線維の脱髄を引き起こす。有機リン化合物の神経の變成作用の中心はこの神経障害標的エステラーゼの阻害作用によるものと思われる。また虚血性心疾患や小児の多動を引き起こす可能性も指摘されている 1)。

脂肪酸アミド加水分解酵素 (fatty acid amide hydrolase FAAH と略) が阻害される

ことが明らかになった。この FAAH 阻害により、脳系機能に深く関与する物質代謝に影響することが判明している。アナンダミド(アラキドン酸エタノールアミド)は一種の内因性の cannabinoid (大麻様物質)である。この薬種で、記憶力低下、思考力低下、知力低下、うつ、統合失調症類似症状、低体温、無痛覚症状、運動の協調性喪失などが出現する。このアナンダミドは NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容器と関連して作動する。NMDA 受容器の過剰反応も精神症状を発現する。オレイン酸アミド蓄積では傾眠(ナルコレプシー)が、オレイン酸エタノールアミド蓄積では摂食障害(過食や拒食)が生じる。

その他、有機リン化合物はムスカリン受容器を刺激しての酸化窒素(NO)の増加から過酸化窒素の増加を招き、NMDA 受容器の過剰反応を引き起こす。この面でも精神症状は必発となる。

アポトーシスが有機リン化合物により引き起こされるとする論文は多い(2)、(3)。DDVP は Fas-ligand/Fas 経路を介して細胞死を誘導していることの報告もある(4)。パーキンソン病との因果関係はほぼ証明されており、アルツハイマー病との関連は議論が続いている。

ラット新生児にパラオキシソンを投与すると、海馬神経細胞の樹状突起や棘密度の低下が証明されている。このことは情緒発達に大きな関わりを有する問題を提出している(5)。

ソマン低量曝露でラットの睡眠は破壊される(6)。

神経毒性が薬剤投与(分娩時に使用される Terbutaline)で増悪する可能性も提出されている(7)。

2. 免疫毒性

微量有機リン化合物によりヒスタミンが白血球から遊出することは以前よりよく知られている。当然気管支喘息と関係してくる(8)。マラチオンの実験では、 0.018mg/kg で T リンパ球依存性の抗体産生に影響を示している(9)。この量はヒト許容量 0.02mg よりも微量である。成熟ラット投与では影響のないクロロピリホス 1mg/kg を新生児ラットに投与すると、その動物の成熟後に T リンパ球に影響が生じる(10)。ぶどう風炎では古くから重われていたが、最近サルコイドーシスにも殺虫剤の影響が提出されている。

3. 内分泌毒性

クロロピリホスはラットに女性ホルモン作用は示さないが、抗男性ホルモン作用を示す(11)。フェニトロチオンについても同様の報告があり、当然素腎側からは反論が出された。しかし、殺虫剤は一般に抗アンドロゲン作用を示すとの報告もある。本邦男性殺虫剤撒布者では、夏季殺虫剤撒布期には精子の活動意欲の低下が報告されている。睾丸体積の縮小も報告されている(12)。

4. 生殖・発達毒性

身長および頭囲と妊婦尿中有機リン代謝産物との間に相関がある(13)。また DDVP では体重には差が認められなくとも、運動異常が実験で認められている。メキシコ農作業者では曝露歴と胎内発育遅延との間に相関が認められている(14)。また小児への神経毒性が成人より強いのではないかと観点から、ラットで調べられた結果、1.8~5.1 倍感受性が高いことが証明された(15)。一方ドイツ小児の尿中代謝産物測定からは、有機リン化合物曝

露量が ADI 値を越えていると思われた 16)。

農業従事者の有機リン化合物曝露では、精子数では差がなくとも、未熟精子数の増加を示していた 17)。

一方若年動物ほどダイアジノンに耐性が低いことも証明されてきている 18)。

メチルパラチオンはミシシッピやオハイオで非合法的に使用されている。同地区の 6 歳以下の小児について調査した。曝露群では、短期の記憶や注意力を伴う作業困難が認められた。両親の聞き取りでも、行動や運動能力により多くの問題を生じていた 19)。

5. 社会的対応

米国では、1996 年に食品品質保護法 (Food Quality Protection Act: FQPA) は殺虫剤の総量と蓄積効果の両作用についての健康障害性を明らかにすることを要求している (FFDCA 408(b)(2)(D)(v)および(vi).)。2001 年 3 月の米国疾病コントロールと予防センター (CDC) の有機リンの 6 種類の尿中アルキル燐酸代謝産物の生体測定資料をまとめ「環境化学物質に対するヒト曝露についての国家報告書」を、「米国環境保護局 (EPA) の Registration Eligibility Decision documents (REDs)」、「中間報告 REDs」および「EPA の有機リン殺虫剤の蓄積毒性の危険性評価」に記載されている蓄積曝露量が出されている。これらの比較研究が示すところは、多くの種類の有機リン殺虫剤についての EPA の総加算量 (食品、飲料水および非食品性居住曝露) は CDC のアルキル燐酸量を基礎とした有機リン化合物総量を超えていることであった 20)。

2000-2001 米国 EPA 住宅環境殺虫剤禁止法以前の出生児について、臍帯血クロロピリホ

ス、ダイアジノンは、体重および身長と逆相関を示していた。2001 年 1 月以降に生まれた新生児について調査すると、臍帯血の濃度は低下しており、体重、身長との相関も認められなくなった 21)。行政の力の力の大きさである。

室内空気の可燃剤、発熱剤汚染も社会的問題として浮上している。tria (2-chloropropyl) リン酸は $0.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に塗っていた 22)。有機リン化合物曝露を毛髪分析から行う方法も検討されており、今後の結果が待たれる 23)。

ドイツの青少年 673 名の調査では、20% が ADI 水準を超えていたが、居住地域の殺虫剤撒布によるものであった。食品を有機栽培に変更することにより、劇的に改善された 24)。

トロントでは 2004 年 4 月から市立公園での殺虫剤を廃止する。また個人財産への殺虫剤使用も規制が加わる予定である 25)。またニューヨーク州は「個人財産に殺虫剤撒布を行う者は事前に近隣居住者に通告を要す」という条例を通過させた。その法令では、殺虫剤撒布業者は使用予定線から 150 フィート内の居住者に 48 時間前に書面で撒布を告知しなければならない。居住者が自己の所有地に 100 平方フィート (約 2.5m 角四方) 以上に殺虫剤を撒布する際には、撒布予定地の外周に当日に殺虫剤使用の掲示しなければならないとするものである。26)。

米国全土の 1,949 名の調査では、53% から 71% の範囲で、有機リン代謝産物が 6 種類検出された。尿中有機リン代謝産物の量は、小児の方が大人よりも多かった。小児は大人よりも体重当たりでより大量の水、食物、空気、ダストを取り入れているためである。27)。

D. 考察

上記のように、微量有機リン化合物の生体障害の研究は間断なく進捗してきていると同時に、非常に広範囲に影響を及ぼしていることが明らかになってきている。太陽光線や土壌中の微生物により有機リン剤は容易に分解されるが、室内に使用された有機リン剤は長期に存続する。可塑剤についても注意を払うべき時期に来ていると考えられる。すでに一部優良電気企業では可塑剤を使用しないプラスチックを開発し終えている。屋外使用さえ規制が行われてきている現在、住宅周辺や室内環境から有機リン化合物は全廃すべき時期に来ていると考えられる。

E. 結論

有機リン化合物は神経、免疫、内分泌と広範囲に障害をもたらすことは、世界共通の認識事項となってきている。特に小児や妊娠初期への影響は、未来に重大な問題を引き起こす可能性を有している。多くの研究者が関わって、その作用機序を明らかにする努力が続けられている。しかし、その機序がすべて解明されるまで待つ必要はない。有機リン化合物の室内使用、住宅地での撤去は焼却すべき時期にきていると考えられた。

文献

1) Christopher JW, et al: Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Neuro Genetics* 33: 477-485, 2003.
2) Wang YP, et al: Spinal cord neuronal apoptosis induced by triethoxyarsyl phosphate poisoning in hens. *Chinese Journal of Industrial Hygiene & Occupational*

Diseases. 22:19-21, 2004.

3) Coughlin A, et al: Chlorpyrifos induces apoptosis in cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP Kinases. *Toxicological Sciences*. 78:125-34, 2004.

4) Li Q, et al: Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphite (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology*. 204:41-50, 2004.

5) Santos ER, et al: Spine density and dendrite branching pattern of hippocampal CA1 pyramidal neurons in neonatal rats chronically exposed to the organophosphate paraoxon. *Neurotoxicology*. 25:481-94, 2004.

6) Cruzier D, et al: Disruption of mice sleep stages induced by low doses of organophosphorus compound soman. *Toxicology*. 199:59-71, 2004.

7) Rhoads MC, et al: Does pharmacotherapy for preterm labor sensitize the developing brain to environmental neurotoxicants? Cellular and synaptic effects of sequential exposure to terbutaline and chlorpyrifos in neonatal rats. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 195:202-17, 2004.

8) Pryor AD, et al: Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *American Journal of Physiology - Lung Cellular & Molecular Physiology*. 286:L963-9, 2004.

9) Johnson VJ, et al: Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology*. 170:119-29, 2002.

10) Navarra RA, et al: Neonatal chlorpyrifos administration affects deficits in immune function in adulthood: a neural effect?. *Brain Research Developmental Brain Research*. 130:249-52, 2001.

11) Kang HG, et al: Chlorpyrifos-methyl shows anti-

- androgenic activity without estrogenic activity. In *ESTB, Toxicology*. 199:219-30, 2004.
- 12) Kamijima M. et al.: A survey of women workers in insecticide sprayers. *Journal of Occupational Health* 46:109-18, 2004.
- 13) Eskonazi E. et al.: Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environmental Health Perspectives*. 112:1116-24, 2004.
- 14) Levario-Carrillo M. et al.: Relation between pesticide exposure and intruterine growth retardation. *Chemosphere*, 55:1421-7, 2004.
- 15) Vidair CA. : Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 196:287-302, 2004.
- 15) Heudorf U. et al.: Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *International Archives of Occupational & Environmental Health*. 77:67-72, 2004.
- 17) Sanchez-Pena LG. Et al.: Organophosphorus pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 196:108-13, 2004.
- 18) Padilla S. et al.: Further assessment of an in vitro screen that may help identify organophosphorus pesticides that are more acutely toxic to the young. *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A*. 67:1477-89, 2004.
- 19) Ruckart PZ. et al.: Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environmental Health Perspectives*. 112:46-51, 2004.
- 20) Duggan A. et al.: Di-alkyl phosphata biomonitoring data: assessing cumulative exposure to organophosphate pesticides. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*. 37:282-88, 2003.
- 21) Whyatt RM. et al.: Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*. 112:1125-32, 2004.
- 22) Bjorklund J. et al.: Selective determination of organophosphates flame retardants and plasticizers in indoor air by gas chromatography, positive-ion chemical ionization and collision-induced dissociation mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 18:1079-83, 2004.
- 23) Tsanakis A. Tsubokaki M.: Progress in pesticide and POPs hair analysis for the assessment of exposure. *Forensic Science International* 145:195-9, 2004.
- 24) Heudorf Ursel et al.: Current Internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77: 67-72, 2004.
- 25) Mooney P: City's pesticide ban takes root. *Toronto Star*, December 21 2003.
- 26) New York State, Office of the Attorney General, October 2003, <http://www.dsp.state.ny.us/environment/neighborhoodactionreport.pdf> / *The Human Ecologist* Spring p12, 2004.
- 27) Bart Dana et al.: Concentrations of dialkyl phosphata metabolites of organophosphorus pesticides in the USA. *Environmental Health Perspectives* 112: 186-200 2004

F. 研究発表

1. 論文発表

富田幹夫、石川哲、坂部貴：有機リン中毒：
眼科 47 巻 141-148, 2005.