

III 農薬の吸入毒性等に係る情報の収集

1. 緒言

農薬の吸入毒性等に係る情報を収集する目的で、諸外国等における以下の ~ に係る文献等を調査・収集し、まとめた。

農薬の吸入毒性にかかる知見

農薬の吸入毒性評価手法（諸外国等において導入されている農薬の吸入毒性試験、当該試験結果に基づく毒性評価の手法等）

その他毒性部会において必要とされた情報

調査結果を以下に示し、III-6 ページ以降に文献の翻訳または要約及び原文を添付する。

2. 農薬の毒性に係る最近の知見

(1) 農薬の毒性について

1. FQPA(食品品質保護法)が1996年に制定され、それに基づいて10年にわたり米国EPAによって実施された農薬再登録適格決定(Reregistration Eligibility Decision: RED)作業の中で、有機リン系農薬は最も優先順位の高い農薬であった。REDには個別農薬に関するリスク評価の結論と米国内で登録を継続するために必要なリスク削減措置が記載されている。
2. 研究論文の文献調査においても有機リン系農薬に関する報告が多数認められ、従来のアセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性阻害による急性神経毒性および神経障害標的エステラーゼ(NTE)活性抑制による遅発性神経毒性に加えて、慢性神経毒性の影響が疑われるようになってきている(文献9-1, 9-3, 9-4)。
3. 有機リン系農薬の子供に対する神経発達毒性も懸念されている(文献9-2, 9-5)。
4. 化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivity: MCS)の多くは臭いによって発症し不定愁訴を呈すると言われているが、農薬も原因の一つ

として疑われている(文献 9-6, 9-7)。

- 5 . 農薬の子供への曝露は喘息発症要因および喘息修飾 要因となる可能性があるとの報告がある(文献 9-2, 9-7)。
- 6 . 経口毒性データから吸入毒性を予測する外挿法の報告がある(文献 9-8)。
- 7 . 脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)が有機リン剤に対して鋭敏に反応する標的酵素として報告されているが、その活性阻害と神経毒性発現との関係についてマウスを用いた実験では否定的結果が得られている(文献 9-9)。

(2) 諸外国における農薬吸入毒性のリスク評価・管理手法について

表1 . 有機リン系農薬の吸入毒性評価(EPA)の中で、フェントロチオンを例にとれば REDでの吸入毒性評価手法は以下のものである。(米国での使用対象は鑑賞植物、住宅アリ、ゴキブリ)

ハザード評価

急性吸入毒性試験: [Endpoint:LC50] データ不備により毒性カテゴリーは から に変更。再提出資料審査での最終カテゴリーは記載なし。

90 日間反復吸入毒性試験: [Endpoint:コリンエステラーゼ活性抑制] 0, 0.2, 1.0 および 10 μ g/Lにて実施。10 μ g/Lでは雄ラットの血漿中コリンエステラーゼ、雌雄の赤血球中コリンエステラーゼの活性抑制。1.0 および 10 μ g/Lの雌で脳コリンエステラーゼ活性抑制。0.2 μ g/Lの雌で脳コリンエステラーゼ活性抑制がないことから NOEL は 0.2 μ g/L。LOELは 1.0 μ g/L。

曝露評価

登録申請者から提出された本剤の使用時モニタリング報告書および Pesticide Handlers Exposure Database (PHED), Version 1.1(1998)により職業上および家庭内取扱者(混合, 装填, 散布中, 散布後)について幾つかの曝露シナリオにおける吸入曝露量(mg/kg/day)を計算。

取り扱い作業者は防護服等の着衣を前提とするが、曝露時の気道吸入率は 100%としている。家庭内使用の場合では防護服未着用を前提としている。

リスク評価

職業上および家庭内曝露：ラットにおける 90 日間反復吸入毒性試験で得られた NOEL(0.2 μg/L) からヒトでの NOEL を 0.049 mg/kg/day と計算。

NOEL(0.049 mg/kg/day) を各曝露シナリオの吸入曝露量想定値で除して曝露マージン (Margin of Exposure : MOE) を計算。

リスク管理

MOE100 を基準値 (動物種差 10×個人差 10) として、それを下回る曝露シナリオに基づき、製造用途製品および最終用途製品別にラベル表示を改訂 (使用制限 農薬であることの明記, 取り扱い・使用法・使用頻度・再入植までの時間の改訂, 防護服着衣の喚起等)。

使用に際しての一般的注意喚起および環境保全に配慮して鳥類・水生無脊椎生物に対する有毒性表示と環境汚染防止のため水環境への施用禁止のラベル表示。

(使用実態に照らしてスプレードリフト対策としてのバッファゾーン設定あるいはドリフト低減ノズルの使用・散布高さ制限・散布時風速条件等についての記載はない。)

以上のように EPA では吸入曝露について代表的データベース (Pesticides Handlers Exposure Database : PHED) を用いて使用実態に即した曝露シナリオごとに定量的曝露評価を行い、その上でリスク評価およびリスク管理を行っている。また、EPA は農薬散布域住民へのスプレードリフトによる曝露評価を進めるにあたっては農務省と協同してドリフト予測モデル (AgDRIFT) を開発している。ただし、スプレードリフト発生の予防責任は農薬散布者自身にあり、EPA は適切な取り扱いのためのラベル表示、農務省および州当局との協同での散布者の教育・訓練・認可遂行によってリスク管理責任を果たす立場をとっており、州当局はこのシステムの中核的責任を負っている。一方、少数の例外農薬 (燻蒸用および微量散布用) を除き EPA ではベーパードリフトによる散布地周辺居住者に対する吸入によるリスク評価は行っていない。ベーパードリフトによる散布地周辺居住者に対する健康影響評価は今後に残された課題といえる。

オーストラリアにおけるフェニトロチオンの吸入毒性評価手法も米国同様、曝露シナリオごとに MOE を算出。NOEL : 0.2 mg/kg/day はイヌ 1 年間混餌投与毒性試験のメスにおける血漿コリンエステラーゼ活性抑制に基づく。

MOE100 を基準値に設定。取り扱い時の曝露シナリオには UK POEM, UEEPA;PHED, ドイツモデルを使用。農地施用剤につきスプレードリフト対策 (AgDRIFT およびその改良型の AGDISP モデルを使用)として風下 1500m 方向へのバッファゾーンの設定、散布高さ制限・散布時風速条件等をラベル表示。

表1 有機リン系農薬の吸入毒性評価 (EPA)

名称	設定根拠試験	ハザード評価 a	曝露評価対象	リスク評価(MOE)	リスク管理(ラベル表示)
フェニトロチオン	Rat 90日吸入	0.049 mg/kg/day	使用者、住居者	100	使用制限、使用者、指示書
アゼフェート	Rat 4週吸入	0.28 mg/kg/day	使用者、周辺住民、住居者	100	使用者、周辺住民、住居者
クロルピリホス	Rat 90日吸入	0.1mg/kg/day	使用者、住居者	100	使用制限、使用場所・基準
クロルピリホスメチル	[Rat 長期併合]	[0.1 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備
ジクロルボス	Rat 2年吸入	0.00015 mg/L(BMD10)	使用者、周辺住民	100	
ジメトエート	Rat 28日吸入	0.00038 mg/L(BMCL10)	使用者	100	防除装備、使用場所
ダイアジリン	Rat 21日吸入	0.026 mg/kg/day	使用者、住居者	100	防除装備、使用指示書
ピリミホスメチル	[Rat 亜慢性]	[0.2 mg/kg/day (LOAEL)]	使用者	3000	防除装備、使用指示書
フェンチオン	[サル 2年間慢性]	[0.02 mg/kg/day]	使用者	100	
プロフェノホス	[イヌ 6ヶ月]	[0.005 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備、立入り制限、
マラチオン	Rat 90日吸入	2.58 mg/kg/day(LOAEL)	使用者、周辺住民	100	
メチダチオン	[イヌ 慢性]	[0.15 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備、使用指示書
アジンホスメチル	吸入	0.0012 mg/L	使用者、周辺住民	100	使用基準、防除装備
エチオン	[イヌ 慢性]	[0.05 mg/kg/day]	使用者	100	
エトプロップ	[イヌ 慢性]	[0.01 mg/kg/day]	使用者	100	
オキシジメトメチル	[イヌ 慢性]	[0.013 mg/kg/day]	使用者	100	
クマホス	[イヌ 慢性]	[0.025 mg/kg/day]	使用者、周辺住民	100	
クロルエトキシホス	吸入	0.13 mg/kg/day	使用者	100	使用場所
ジクロトホス	[Rat 慢性]	[0.02 mg/kg/day(LOAEL)]	使用者、周辺住民	300	
スルホテップ	[イヌ 亜急性]	[0.014 mg/kg/day]	使用者	100	使用制限、使用場所・基準
テトラクロルピリンホス	Rat 90日吸入	6.7 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
テメホス(蚊幼虫駆除)	[Rat 90日混餌]	[0.9 mg/kg/day]	使用者	100	
テルブホス	Rat 90日吸入	0.0035 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
トリブホス	Rat 90日吸入	0.9 mg/kg/day	使用者	1000	
ナレド	Rat 90日吸入	0.053 mg/kg/day	使用者	100	防除装備
フェナミホス	吸入	0.061 mg/kg/day	使用者	100	
プロピタムホス	Rat 14日吸入	4.7 mg/kg/day(LOAEL)	使用者	100	
ベンスリド	反復吸入	0.5 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
ホステバピリム	Rat 28日吸入	0.043 mg/kg/day	使用者	100	
ホスメット	[Rat 長期併合]	[1.1 mg/kg/day]	使用者、住居者	100	
ホレート	反復吸入	0.05 mg/kg/day	使用者、住居者	100	
メタミドホス	Rat 90日吸入	0.001 mg/kg/day	使用者、住居者	300	
メチルパラチオン	[Rat 1年]	[0.02 mg/kg/day]	使用者	1000	
メピンホス	[Rat 長期併合]	[0.025 mg/kg/day]	使用者	1000	

MOE:曝露マージン

a: ()LOAEL以外はNOEL or NOAEL。 []吸入試験以外のデータに基づいた評価

BMD10:無処置対照に対して10%の反応を示すベンチマークドース

BMCL10:無処置対照に対して10%の反応を示すベンチマーク濃度

文献和訳（和文要約）及び原文リスト

9-1 有機リン毒性の最近の問題について（総説）

“Current issue in organophosphate toxicology” Lucio G. Costa; *Clinica Chimica Acta* 366 (2006) 1-13.

9-2 農耕地に居住する 24 ヶ月齢の子供における早期環境暴露と細胞内 Th1/Th2 サイトカインプロファイル

“Early Environmental Exposures and Intracellular Yh1/Th2 Cytokine Profiles in 24-Month-Old Children Living in an Agricultural Area” Duramad, P., Harley, K., Lipsett, M., Bradman, A., Eskenazi, B., Holland, N.T., and Tager I.B.; *Environmental Health Perspectives* 114 (2006) 1916-1922.

9-3 非職業性暴露人口集団における殺虫剤の尿中代謝物

“INSECTICIDE URINARY METABOLITES IN NONOCCUPATIONALLY EXPOSED POPULATIONS” Bouvier, G., Seta, N., Vigouroux-Villard, A., Blanchard, O., and Momas, I. ; *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 8:485-512, 2005

9-4 農薬暴露と神経障害および神経疾患との関係（総説）

“Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease” Kamel, F. and Hoppin, J.A.; *Environmental Health Perspectives* 112 (2004) 950-958

9-5 幼児期に有機リン農薬に暴露された学童の運動阻害および学習障害

“Motor Inhibition and Learning Impairments in School-Aged Children Following Exposure to Organophosphate Pesticides in Infancy” Kofman O., Berger A., Massarwa A., Freidman, A. and Jaffer, A.A.; *Pediatric Research* 60 (2006) 88-92.

9-6 化学物質過敏症：刺激試験結果の総合解析

“Multiple chemical sensitivities: A systemic review of provocation studies” Das-Munshi, J., Rubin, G.J., and Wessely, S.; *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (2006) 1257-1264

9-7 コリン作動薬高感受性ラットモデルにおける喘息と化学物質過敏症との関係（総説）

“Links between multiple chemical sensitivity and asthma in a rat model of cholinergic hypersensitivity: a brief review” Overstreet, D.H. and Djuric V.; *Toxicology and Industrial Health* 15 (1999) 517-521

9-8 職業曝露リスクアセスメントにおける経口から吸入への外挿：アセスメント法の見直し

“Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment” Rennen, M.A.J., Bouwman, T., Wilschut, A., Bessems, J.G.M. and De Heer, C.; *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39 (2004) 5-11

9-9 神経障害標的エステラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼに比べて脂肪酸アミド加水分解酵素を選択的に阻害する物質：毒性学的関わりについて

“Selective Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase Relative to neuropathy Target Esterase and Acetylcholinesterase: Toxicological Implications” Quistad, G.B., Sparks, S.E., Segall, Y., Nomura, D.K., and Casida, J.E.; *Toxicology and Applied Pharmacology* 179 (2002) 57-63

有機リン毒性の最近の問題について（総説）

Lucio G. Costa

Clinica Chimica Acta 366 (2006) 1-13.

[要旨] 有機リン剤は 1940 年代半ばから使用されてきている主要な殺虫剤である。有機リン剤は本来の標的である害虫以外に、ヒトをも含めて深刻な害を及ぼし得る。有機リン剤の作用はアセチルコリンエステラーゼの活性阻害（付燐酸反応）であることから基本的にはコリン作動性の毒性を惹起するものの、中には遅発性多発性神経毒性をもたらすものがある。有機リン剤の毒性について最近議論され、研究されている問題としては以下のようなことが挙げられる。1. 慢性的低用量レベル暴露による長期的影響の可能性。2. 有機リン剤毒性に対する遺伝的高感受性。3. 発達毒性および神経毒性。4. 一般的作用メカニズム。5. 遅発性神経毒性メカニズム。6. 従来から言われているもの以外の標的の可能性。本稿では、従来からのあるいは近年における諸議論、この分野での分子レベルでの進歩およびそれらの有機リン毒性に関する理解に対する貢献について述べる。

目次

1. 有機リン剤：殺虫剤	1
2. 第一標的としての AChE および神経障害標的エステラーゼ	3
3. 有機リン剤毒性に関する継続的問題	5
3. 1 低用量慢性暴露	5
3. 2 遺伝的感受性	5
3. 3 発達毒性および神経毒性	7
3. 4 作用メカニズム	8
3. 5 遅発性神経毒性	9
3. 6 その他の標的	10
4. 結論	10
謝辞	10
文献	10

1. 有機リン殺虫剤

1800 年代には多数の有機リン化合物が合成されたものの、殺虫剤として応用・展開されたのは 1930 年代後半から 1940 年代前半にかけてである。ドイツ人化学者 Gerhard Schrader は抗コリンエステラーゼ化合物の一般的化学構造の発見お

よび初の商品として有機リン殺虫剤 **Bladan** [有効成分として **tetraethyl pyrophosphate(TEPP)**を含む。] とよく知られる **parathion** の合成を 1944 年に行った人物として知られている。爾来、何百もの有機リン化合物が合成され、世界中で数多く製剤として商品化されている。

農耕地に居住する 24 ヶ月齢の子供における早期環境暴露と
細胞内 Th1/Th2 サイトカインプロファイル

Duramad, P., Harley, K., Lipsett, M., Bradman, Asa., Eskenazi, B., Holland,
N.T., and Tager I.B.

Environmental Health Perspectives 114 (2006) 1916-1922.

[背景] 農業環境下に居住する子供たちは都会の子供たちに比べれば、より高濃度の有機リン農薬、エンドトキシンおよび様々なアレルゲンなどに潜在的に曝されている。エンドトキシンとアレルゲンは子供時代の早期において免疫反応の成熟を刺激するが、有機リン剤あるいは 3 種の組み合わせに対しての暴露の影響については殆ど知られていない。

[目的] 本研究において我々はこれら 3 種に対する暴露とアレルギー性喘息の指標となる Th1 および Th2 サイトカインとの間の関係についてカリフォルニア州サリナ母子健康評価センターで年齢で縦割りした被験者群を対象に調査を行った。暴露履歴についてはインタビューおよび家庭訪問によって確認を行い、臨床診断はカルテから抽出した。12 および 24 ヶ月齢の子供から採血しフローサイトメーターによりインターフェロン- γ およびインターロイキン 4 を測定して Th1/Th2 バランスを分析した。

[結果] 喘息と診断された 2 歳児および喘鳴を持つ 2 歳児では Th2 の平均レベルが有意に高かった。複数回帰直線モデルにおいて、1 ヶ月の完全母乳栄養とペット飼育がそれぞれ Th1 の 35.3% ($p < 0.01$) および 34.5% ($p = 0.01$) 増加に関係していた。母親が農業に従事していることと家庭内ガスストーブの存在は、それぞれ Th2 の 25.9% ($p = 0.04$) および 46.5% ($p < 0.01$) 増加に関係していた。

[結論] 24 ヶ月齢の子供の喘息および喘鳴は若齢児童における増高 Th2 レベルに関係している。さらに今回の調査からは、農業環境への早期暴露、母乳栄養、ペット飼育、およびガスストーブが子供の Th1/Th2 免疫反応の発達に影響を及ぼしていることが示唆された。

農薬は農業および家庭内での広範な使用の結果、身の回りの環境に普通に存在している。少数の疫学的調査において有機リン農薬への暴露は喘息あるいは喘息に関係する症候と関連づけられている。アイオワ州およびノースカロライナ州における農薬散布業者の調査から、前年における有機リン農薬への暴露は喘鳴と関連していたことが明らかとなっている。中国の郊外の村々における農的環境あるいは業務上での有機リン農薬への暴露は喘息様徴候と関連していることが報告さ

れている。

Bouvier, G., Seta, N., Vigouroux-Villard, A., Blanchard, O., and Momas, I.

Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 8:485-512, 2005

[要約] 殺虫剤の農業分野および家庭環境での広範囲の使用は環境汚染を起し、人々の殺虫剤暴露および慢性健康影響の可能性についての関心が高まっている。本総説は、分解性の有機リン系、カーバメート系およびピレスロイド系殺虫剤に対する非職業性暴露者群における暴露を評価するために尿中代謝物を測定した研究成績を要約したものである。過去 20 年間に行われた幾つかの国における 36 の異なる研究結果を電子検索したが、その殆どは有機リン剤の代謝物であった。有機リン剤では特異的代謝物であるジアルキルフォスフェート、ピレスロイド系およびカーバメート系殺虫剤ではそれぞれの特異的代謝物が測定されていた。検索の結果、成人から子供までの広範囲にわたる人口集団が有機リン剤に暴露されていたことが示唆された。カーバメート系およびピレスロイド系殺虫剤ではその程度は少なかった。代謝物レベルは職業性暴露者群に比べると 1 ないし数段階低かった。暴露経路別の代謝物の割合は不明のままである。食事由来の汚染は環境および住居由来とともに特に子供に対する暴露に影響しているようである。殺虫剤の住居用使用、ペット飼育、公園や野原近くでの居住は時にして尿中の高代謝物レベルと関連していた。両親の職業上の暴露は、特に農業従事者の場合、彼らの子供が比較的高濃度の暴露を受けていることを予測させる要因と思われた。米国以外の国々、特に発展途上国および無作為抽出された人口集団におけるあらゆる暴露源と暴露経路に関する更なる研究調査が人口集団における殺虫剤暴露に影響を与える要因についての我々の知識を改めるであろう。

農薬は農業分野においてもっぱら使用されている。それらには、殺虫剤、除草剤、殺菌剤、殺鼠剤等の害虫・害獣駆除のために使われる広範囲の化合物が含まれる。殺虫剤を例にとると、大多数の国で殆どの有機塩素系化合物が市場からの撤退を余技なくされたため、主たる化合物は有機リン剤、カーバメート剤、ピレスロイド剤および様々な無機化合物から構成されている。

食物は農薬、特に圃場や貯蔵中に使用されるため殺虫剤によって汚染されることがある。そのため、多くの人々は食物中に残留する農薬を日常的に摂取することになる。しかしながら、農薬は居住環境下においても使用されることから農薬の使用は農業分野にのみ限られたことではない。米国における幾つかの研究では、

80%以上の家庭において屋内外で農薬が使用されていると概算されている。従って、人々は住居内においてシロアリ、ノミ、蚊、ゴキブリおよびアリ等を駆除する際には殺虫剤に暴露されている。殺虫剤はまた家庭の内外において花や植物に対して使われ、寄生虫駆除のためペットやヒトにも用いられる。これらの家庭内殺虫剤は穀物用に使用されるものとは異なる化学物質の可能性はある。

農薬暴露と神経障害および神経疾患との関係（総説）

Kamel, F. and Hoppin, J.A.

Environmental Health Perspectives 112 (2004) 950-958.

[要約] ある種の農薬に対する急性且つ高濃度の暴露による中毒としては神経影響がよく知られているが、低濃度での慢性暴露が果たして神経毒性を生じるか否かについては議論の余地のあるところである。低濃度の農薬に対する暴露に関する研究の殆どは神経学的徴候の出現や神経行動の変化を認めており、このことは認識および精神運動の障害を反映している。低濃度暴露は感覚、運動機能および末梢神経活動の欠陥に関係しているとの証拠は少ないものの、いくつかの研究ではこれらの結果を考慮している。農薬による神経毒性に対する高精度の確定診断は一般的には疲労感の喪失であり、神経毒性は弱い認識障害とも関係しているといえる - これは湾岸戦争症候群に近似している。殆どの研究は有機リン殺虫剤に焦点を当てているが、幾つかの研究では殺菌剤、燻蒸剤、有機塩素系およびカーバメート系殺虫剤を含む農薬においても神経毒性を認めている。殺虫剤、除草剤および殺菌剤等いくつかの部類の農薬の暴露はパーキンソン病の増加リスクと関係しているかも知れない。その他の神経変性疾患に関する研究は限定的で結論に達していないものである。将来の研究に必要な事は個人における農薬暴露の確定診断を改善し、遺伝的罹患性の役割について検討することである。そして、有機リン剤以外の農薬に関する研究もさらに必要である。主要な未解決の問題としては急性および慢性暴露は比較的重要であり、中毒を伴わない低濃度暴露の影響や、農薬による神経毒性と神経変性疾患との関係等がある。

農薬は世界中で広範囲に使用されている。米国では 18000 以上の製品が使用許可されており毎年 20 億ポンド以上の農薬が穀物、家庭、学校、公園および森林などで使用されている（米国環境庁、農薬プログラム局、2002 年）。このような広範囲での使用は結果的に人々への暴露を日常的なものにしている。

農薬への暴露はヒト健康を損なうことに関係するという証拠は増え続けている。米国では農薬の職業性暴露は毎年 10 万人あたり 18 人の割合で疾患をもたらしている。最も詳細に文書化されている健康影響は神経系に関するものである。急性且つ高濃度暴露による神経中毒はすでに解明されている。暴露は神経行動失陥や神経機能異常のような症状と関係している。農薬のより低濃度での暴露もまた神経毒となりうるか否かについては議論されているところである。農薬の暴露と神

経変性疾患、特にパーキンソン病の増加リスクとは関係しているかも知れない。

本総説においては高濃度暴露による神経毒性影響について知られている事を簡単にまとめ、次いで、低濃度での慢性暴露による神経毒性影響に関する既存データについて詳述し、最後に農薬暴露と神経疾患の関係について論述する。農薬暴露は神経発達について重要な影響を与えるかも知れないが、本稿では 18 歳以上の成人に及ぼす影響に焦点をあてる。各研究における農薬暴露評価のアプローチがそれぞれ異なる事が一貫性欠如に大きく関与する恐れがあるため、我々ははじめに農薬暴露評価を行う。

Kofman O., Berger A., Massarwa A., Freidman, A. and Jaffer, A.A.

Pediatric Research 60 (2006) 88-92.

[要約] アセチルコリンエステラーゼの中枢に対する機能および発達における重要な役割にも関わらず、幼児期にコリン作動性神経系が障害された場合の長期にわたる後遺症に関する研究はまったく行われていない。我々は幼児期に有機リン農薬に暴露されて入院した経験をもつ健康な学童の神経心理学的評価を行い、灯油・鉱油(kerosene)のような他の毒物に暴露された子供および年齢と性を一致させた標本集団との比較検討を行った。被検者は全般的には急性の1回の暴露事故に対しては回復し普通学校へ通学しているものの、特殊な認識能力について細かく評価すると対照集団と比べて損なわれていることが示唆された。特に有機リン農薬事故の経験がある子供の場合には抑制的運動制御の欠陥が認められた。農薬あるいは kerosene 中毒を経験した子供たちには言語学習における獲得段階での欠陥が観察された。

アセチルコリンエステラーゼ活性阻害基は有機リン系およびカーバメート系農薬に致死的成分として存在している。農業地域の子供たちおよび家庭内で農薬が使用される都会の子供たちは、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害剤を手から口へ運ぶことによる暴露のリスクを負っている。使用禁止物質が依然として入手できる地域の子供たちの急性中毒事故のうち、農薬中毒は15から50%を占めている。

成人では注意および記憶障害や苛立ちの増加、抑うつ、不安などが農薬中毒の後遺症として報告されている。家庭内でのメチルパラチオン暴露事故を起した1-2歳児の親達による報告では、子供たちには暴露後衝動あるいは行動障害のような行動上の問題が多発している。幼児期は神経樹状突起の成長期でありシナプス形成も盛んな時期である。Huttenlocher and Dabholkar はヒトでは前頭葉のシナプスが約3歳半のころに最高密度に達すると報告している。

ヨチヨチ歩きの18から24ヶ月の幼児の中枢神経系の発達度合いは、生後8から20日齢のラットのそれにほぼ匹敵すると言われている。大脳の皮質へ延びるコリン作動性神経突起は大脳皮質における単一で最も実質的な求心性統御神経システムと記述されている。脳が発達している間は、アセチルコリンおよびその加水分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼとコリン作動性神経突起は神経細胞の

増殖、移行、シナプス形成および正常な神経細胞構築の進行において重要な役割を演じている。出生後早期のラットに有機リン系農薬を投与した結果からヒトにおいてシナプス形成が盛んな幼児期に有機リン系農薬に暴露された場合には特に認識障害を生じやすいことが示唆された。ラットでは、離乳前におけるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害薬の投与は、成長後においては自発運動の増加もしくは減少をもたらし、雌では空間認識および作業記憶テストの結果に向上が見られたものの、雄は低下した。

Das-Munshi, J., Rubin, G.J., and Wessely, S.

Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (2006) 1257-1264

[要旨] 化学物質過敏症 Multiple Chemical Sensitivities (MCS)については、未だ原因が特定されておらず、疾患としての定義もなく、化学物質原因論者と精神論者との論争が続いている状況である。そこで本研究では、MCSの発症が世の中に伝えられ始めてから今日(2006年5月現在)に至るまでの間に集積されたMCSに関するデータベースから、MCSを訴える患者に対して実験的に症状発現の有無を確認するために行われた刺激試験の結果を収集し、その機序について総合的に考察した。今回確認された刺激試験数は37試験で、MCSの症状を訴える患者784人、MCSではないが化学物質に対し過敏なヒト180人および対照群としての健常者547人が含まれていた。ただし、多くの試験で盲検法が不十分であったため、対象者が本物の化学物質か擬似かの識別は可能であったと思われる。これら37試験のうち、21試験において化学物質の臭いはたぶん識別できたものと思われる。試験の結果、19試験においてMCSを訴える患者が臭いに対し陽性反応を示したが、1試験では擬似か本物かを伝えた後に症状が発現したため、その結果は陰性と判断した。また、7試験では、臭いの閾値以下のレベルで実験が行われたため、ほとんどの試験(6試験)においてMCS患者の反応はまちまちで一定しなかった。6試験では臭いの識別を強制的に強要したためか、臭いの閾値を識別する能力が健常人よりもMCS患者の方が劣っていた。3試験では鼻クリップや顔面マスクを使用し、反応の変化を確認したが、一部に反応が見られ、これはおそらく眼からの刺激が加わったものと推察した。3試験では、臭い刺激を隠すため鼻粘膜にコーティング剤を適用した結果、反応はみられなかった。以上の結果から、確かにMCS患者は化学物質の刺激に対して反応するが、その反応は本物の化学物質か擬似物質かを見分けることができた時に正確に反応し、見分けられなかった場合には擬似にも反応することが判明した。従って、発症メカニズムは化学物質そのものに対する特異的反応ではなく、むしろ心理的な面が大きいのではと推察された。

コリン作動薬高感受性ラットモデルにおける喘息と化学物質過敏症
との関係（総説）

Overstreet, D.H. and Djuric V.

Toxicology and Industrial Health 15 (1999) 517-521

[要約] 化学物質過敏症の人々は同時に喘息の症状を訴えるが、我々が知る限りにおいてはコリン作動性神経系の異常が喘息と化学物質過敏症を関係づけていること示唆する報告は見られない。本総説は、遺伝的コリン作動薬高感受性ラットモデルを用いた最近の実験結果をまとめ、両者の関連性に関する証拠を提供するものである。**Flinders Sensitive Line (FSL)** ラットは有機リン系農薬同様に抗コリンエステラーゼ薬に対する高い反応性を指標として選択交配によって確立された系統である。**FSL** の対照系統 **Flinders Resistant Line (FRL)** ラットに比べると **FSL** ラットはアセチルコリン受容体刺激薬、アルコール、ジアゼパムおよびドーパミンとセロトニン受容体に対して選択的に作用する薬物に対してより感受性が高い。これらの特徴から **FSL** ラットは化学物質過敏症患者と類似する可能性を有していると言える。気道の過敏反応は喘息の証明根拠となる。チャンバー内で非拘束の動物の呼吸状態を測定できる全身プレチスモグラフィにより **FSL** および **FRL** ラットを用いた実験をおこなった。**FSL** ラットでは **FRL** ラットに比べてコリン作動薬およびアレルギー性物質に対する気道収縮を示す指標の反応性はより大きかった。このように **FSL** ラットはコリン作動性神経系に作用しない広範囲の薬物とコリン作動薬およびアレルギー性物質による気道収縮のいずれにも高い反応性を示した。このコリン作動性神経系異常は化学物質過敏症および喘息研究のいずれにも貢献できると考える。

化学物質過敏症および喘息は同時発症し得る疾患である。すなわち、最近の調査によればアレルギーおよびもしくは化学物質過敏症は人口の 50%以上に認められ、そのうち 16.9%では両疾患が同時発症していると示唆している。他の調査では化学物質過敏症患者においてしばしば喘息が認められると報告している。これら2疾患の流行が重なる事から両疾患には何らかの共通発症メカニズムが存在することが示唆される。本総説においては、コリン作動性神経系の過剰反応が喘息と化学物質過敏症とを結びつける要因かも知れない事を遺伝的コリン作動性神経系過剰反応ラットモデルを用いて得られた最近の知見をもとに考察するものである。

その神経末端においてアセチルコリンを分泌するコリン作動性神経系は、体中

に張り巡らされていて、横紋筋、平滑筋と心筋を支配しているばかりではなく、前脳底部と中脳神経核から多くの脳内領域に向けて神経線維を伸ばしている。農薬や他の物質によってコリン作動性神経系経路を刺激すると喘息およびもしくは化学物質過敏症患者が訴える呼吸器系、消化器系あるいは中枢系の症状などの多様な末梢性および中枢性の症状を生じさせることができる。確かに、コリン作動性物質であるメサコリンに対する患者の過剰反応は、通常喘息の確定診断に用いられている。従って、コリン作動性神経系の広範囲な体内分布は化学物質過敏症患者がしばしば訴える集中困難、過敏性腸症候群、喘息などの多臓器不定愁訴に関わる背景候補である可能性が考えられる。

コリン作動性神経系過剰反応は喘息と化学物質過敏症とを繋ぐものとの仮説を本稿では遺伝的コリン作動性神経系過剰反応ラットから得られた最近の知見をもとに検証する。特に、多くの神経伝達系に作用する多様な薬物ならびにアレルギー物質によって惹起される呼吸困難に対する高感受性について要約する。

Flinders Sensitive Line (FSL) ラットは抗コリンエステラーゼ薬である **diisopropyl fluorophosphate** に対する高い反応性を指標として選択交配によって確立された系統である。**Flinders Resistant Line (FRL)** ラットは同様に低い反応性を指標に選択された系統であるが表現型はランダム交配されたコントロールラットと異なるところはない。**FSL** ラットはムスカリンおよびニコチン様物質として直接作用する物質に対してさらに感受性が高く、脳内の選択された領域においてはムスカリンおよびニコチン受容体が増加している。**FSL** ラットのコリン作動性過剰反応は機能的な反射が認められるような早い時期から観察されるため、生得的な特徴と思われる。

職業暴露リスクアセスメントにおける経口から吸入への外挿：
アセスメント法の見直し

Rennen, M.A.J., Bouwman, T., Wilschut, A., Bessems, J.G.M. and De Heer, C.

Regulatory Toxicology and Pharmacology 39 (2004) 5-11

[要約] 暴露経路ごとのデータがない場合、職業上の暴露による健康への影響はしばしば経口毒性データをベースに route-to-route (RtR) 外挿法によって評価される。RtR 外挿法を用いる時の条件あるいはその不確実性については、これまでのところ体系的に詳述された報告はない。我々は、信頼に足る職業暴露リスクアセスメントのためには使用する RtR 外挿法の正確性を理解する必要があるとともに、できれば、起こり得るエラーについて（半）量的な概算値を含めるべきと考えている。そこで、吸入毒性試験において明らかにされた NOAEL を RtR 外挿法を使って経口毒性試験から予測した NOAEL と比較した。我々のデータベース解析からは、広く使われている吸収量の違いを補正した RtR 外挿法は概ね信頼性に欠け、局所作用を示す物質では有効ではないことが判明した。RtR 外挿法の信頼性および不確実性をもたらす要因に関する理解を深めるためには未公表データや新しい試験データを積み上げる必要がある。さらに、反復暴露の後で局所作用の発生を予測もしくは排除することができる確立されたスクリーニング法が必要である。特に、吸入や皮膚暴露を避けられない化学物質の場合では、ヒト健康影響に対する予測が不備とならないようにそれら暴露経路での試験の実施を考慮すべきである。

9-9

神経障害標的エステラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼに比べて
脂肪酸アミド加水分解酵素を選択的に阻害する物質：
毒性学的関わりについて

Quistad, G.B., Sparks, S.E., Segall, Y., Nomura, D.K., and Casida, J.E.

Toxicology and Applied Pharmacology 179(2002) 57-63

[要約] 脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)は内在性カンナビノイド(例: anandamide)の作用を制御し、また睡眠誘導因子(例: oleamide)を加水分解することで神経機能に対して重要な役割を果たしている。本試験において幾つかの有機リン農薬および関連化合物ではマウスの神経障害標的エステラーゼ(NTE)よりも脳内 FAAH をより強く阻害する事が明らかになったが、このことは FAAH 阻害は何らかの毒性発現に関与するのではないかとの疑問を招いた。これらの FAAH 選択的化合物にはマウスやニワトリで遅発性神経毒性を生じる tribufos や (R)-octylbenzodioxaphosphorin oxide に加えてヒトで遅発性神経毒性物質として扱われているいくつかの有機リン農薬(例: fenthion)が含まれる。NTE に比べ FAAH に対し強く高い選択的阻害作用を有する物質を毒性学的探子として用いることを目的として検索した時に octylsulfonyl fluoride にその作用があることが判明した。すなわち、in vitro では 2nM、in vivo では 0.2 mg/kg で FAAH を 50% 阻害するものの、NTE についての阻害能力はそれぞれ少なくとも 100 倍低かった。本実験では、最終的に 12 物質について in vitro で FAAH 選択性(殆どが octylsulfonyl および octylphosphonyl 誘導体)、9 物質について NTE 選択性(殆どが benzodioxaphosphorin oxides および organophosphorus fluoridates)であることが判明した。In vivo での 16 物質を用いた結果からは、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害と急性毒性の関係、脳内 NTE 活性の 70%以上の阻害と遅発性神経毒性の関係が期待どおり示された。驚くべき事として、脳内 FAAH の 75-99%が阻害されても特段明白な神経毒性や行動変化には至っていないことが明らかとなった(外因性 anandamide との協同作用を除く)。これらのことから、マウス脳内 FAAH は有機リン農薬による神経毒性発現(コリン作動性症候群、中間的症候群および遅発性神経毒性)において主たる標的酵素ではないと考えられる。

IV 調査業務実施体制

主任技術者：

海老野耕一 残留農薬研究所 毒性部副部長

従事者（毒性部会の設置・運営担当）：

森田 利夫 （財）残留農薬研究所 常務理事・総務部長

志賀 直史 （財）残留農薬研究所 参事

皆藤 篤志 （財）残留農薬研究所 試験事業部情報資料課

毒性部会委員名簿：

井上 達 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長

坂部 貢 北里大学薬学部 教授

佐藤 洋 東北大学大学院医学系研究科 教授

鈴木 勝士 日本獣医生命科学大学獣医学部 教授

原田 孝則 財団法人残留農薬研究所 理事・毒性部長

福島 哲仁 福島県立医科大学医学部 教授

森田 昌敏 愛媛大学農学部 教授

平成 19 年度環境省請負業務報告書

平成 19 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（企画・調査業務）

平成 20 年 3 月 31 日

発注者 環境省水・大気環境局
土壤環境課農薬環境管理室
TEL : 03(5521)8311 FAX : 03(3501)2717

請負者 住所 : 茨城県常総市内守谷町 4321 番地
名称 : 財団法人 残留農薬研究所

この報告書は、古紙パルプ配合率 70%、
白色度 70%の非塗工印刷用紙を使用しています。