

有機燐剤中毒に関する研究

第 1 編

有機燐剤の毒性

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔 教授)
岡山大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 大田原一祥教授)

植 松 義 則

〔昭和 34 年 7 月 30 日受稿〕

内 容 目 次

はしがき	1) ハツカネズミに対する毒性
1. 実験方法	2) ウサギ血液 Cholinesterase 障害作用
1) 実験材料	3) ウサギ尿への有機燐剤及び p-Nitrophenol 排出量
2) 致死量測定法	3. 考 按
3) Cholinesterase 活性測定法	4. 結 論
4) 有機燐剤及び p-Nitrophenol 測定法	
2. 実験成績	

は し が き

農薬のなかには人体に対する毒性の強いものがある。而して現在主に使用されている農薬には有機燐剤、有機弗素剤及び有機塩素剤があるが、特に有機燐剤は毒性が強いけれども多くの農害虫がその対象となり、而も効果が顕著なのでこれを使用する農民数も多い。従つて農薬中毒としては現在最も重要なものである。

一般に中毒学は化学工業を主対象として発達してきたものであり、又最も典型的な中毒を示す場合が多いのであるが、これに従事する人の数は限られている。一方農業人口は現在減少しつつあるとはいえ日本の人口の4割以上を占め、その上農地は国土全体を覆っている。したがつて実際的にみた場合、農薬中毒のもつ意義は非常に大きなものといえる。

そこで著者は最も重要な有機燐剤について根本をなす毒性の検討を行い(第1編)、その中毒の特効的治療剤である PAM(第2編)とその誘導體(第3編)の効果を検討し、かつ日本の農民の農薬取扱における中毒の危険性を調査(第4編)してこの分野の開拓を行つたものであり、ここにはまず各種有機燐剤の毒性について報告する。

1. 実験方法

- 1) 実験材料
体重 15 g 前後の DD系ハツカネズミと体重 2 kg 前後のウサギを対象とした。
使用有機燐剤は次のようなものである。
Ethylparathion (Diethyl-paranitrophenyl thiophosphate) 46.6%乳剤
Methylparathion (Diethyl-paranitrophenyl thiophosphate) 40%乳剤
EPN (Ethyl-paranitrophenyl thionobenzenephosphate) 45%乳剤
TEPP (Tetraethyl-pyrophosphate) 35%乳剤
Pestox-3 (Octamethyl-pyrophosphoramidate) 48%乳剤
Malathion (Dimethyl-dithiophosphate-dimethyl-mercaptop-succinate) 50%乳剤
Diazinon (Diethyl [2-isopropyl-4-methyl-pyrimidyl-6] thiophosphate) 17%乳剤
Dipterex (Dimethyl-hydroxy-trichloroethyl phosphite) 50%乳剤
DFP (Di-isopropyl fluorophosphate) 1% propylenglycol溶液
Pestox-3 は日本曹達株式会社, Dipterex は

Ethylparathion は皮注の LD₅₀ 10.0 mg/kg に比べて LD₅₀ 11.5とやや毒性が弱い、大差は認められない。又 Methylparathion は何れの製品も LD₅₀ は Ethylparathion より高いが、その confidential interval を比較すると C 及び E 製品が有意差を示し

ていない。又 Methylparathion 相互では有意の差を示すものはないが LD₅₀ は A₂ の 30.5 を最高、E の 19.4 を最低としてかなりの差がある。Methylparathion の平均 LD₅₀ は 24.5 mg/kg である。

Table 4 Blood Cholinesterase-inhibitory Action of Alkylphosphate in Rabbits.

Time	Ethylparathion 5mg/kg S. C.				Methylparathion 20mg/kg S. C.				EPN 10mg/kg S. C.			
	Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE	
	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%
before inj.	27.4	100	26.1	100	39.8	100	27.0	100	65.1	100	39.5	100
1 h	25.8	94.1	12.7	48.5	34.3	86.2	23.2	85.7	49.6	76.0	36.5	92.3
3	21.3	78.1	7.6	29.0	31.0	78.0	20.2	74.7	46.4	71.1	35.2	89.0
6	7.2	26.3	3.7	14.2	26.1	65.7	19.0	70.2	40.2	61.8	18.0	45.6
12	13.4	49.0	2.9	11.1	24.6	61.9	17.1	63.2	42.0	64.4	10.4	26.4
24	19.8	72.0	6.8	26.0	18.4	46.2	13.6	50.3	37.1	57.0	10.2	25.8
48	15.0	54.9	12.4	47.5	12.1	30.4	4.2	15.5	32.3	49.5	8.5	21.5
96	21.9	80.0	19.9	76.0	16.1	38.1	14.7	54.4	31.7	48.5	6.0	15.2
144	23.8	87.0	20.2	77.0	19.8	49.8	18.3	67.7				

Time	TEPP 0.2mg/kg S. C.				Pestox-3 6mg/kg S. C.				Malathon 150mg/kg S. C.			
	Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE	
	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%
before inj.	28.6	100	37.8	100	27.7	100	26.4	100	29.8	100	28.1	100
1 h	13.4	46.8	13.9	36.7	26.3	95.0	16.8	64.0	20.1	67.7	18.4	65.4
3	7.4	25.1	10.9	28.9	10.0	36.0	6.6	25.0	26.6	89.3	8.3	29.0
6	6.3	21.5	11.9	29.5	7.6	27.4	5.5	20.9	9.7	32.5	6.7	23.8
12	10.9	38.1	17.1	45.3	8.8	31.8	6.6	25.0	11.5	38.6	5.4	18.2
24	13.6	47.5	24.2	69.0	9.1	32.8	8.9	33.8	7.2	23.8	8.7	30.9
48	13.0	45.4	25.3	67.0	7.3	26.4	8.5	32.3	15.6	55.4	13.8	49.0
96	12.2	42.6	24.1	63.9	3.7	13.4	10.9	41.5	13.4	45.0	19.2	68.2
144	23.2	81.0	34.4	91.0	19.5	70.1	23.5	89.0	16.1	54.0	25.3	90.0

Time	Diazinon 20mg/kg S. C.				Dipterex 100mg/kg S. C.				DFP 2mg/kg S. C.			
	Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE	
	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%	activity	%
before inj.	32.1	100	33.3	100	54.3	100	29.2	100	40.6	100	29.3	100
1 h	31.2	97.0	27.9	84.0	25.5	65.2	17.6	60.2	16.0	39.4	21.3	72.8
3	30.5	95.0	23.0	69.0	36.8	67.8	17.5	60.0	15.5	38.1	10.4	34.5
6			21.6	65.0	36.4	67.0	15.2	52.0	13.3	32.2	11.0	37.5
12	30.5	95.0	26.0	78.0	25.8	47.5	14.6	50.0	10.9	26.8	28.5	77.0
24	25.6	79.7	19.1	67.3	13.2	24.3	16.0	56.9	12.7	31.3	16.5	56.2
48	25.6	79.7	18.9	57.0	23.4	43.0	16.4	57.1	11.4	28.1	26.7	91.0
96	25.2	78.4	22.1	66.3	35.9	66.0	21.7	74.0	11.3	27.8	20.2	68.9
144	37.8	118.8	29.3	88.0	52.5	96.6	22.2	76.0	20.5	50.4	30.6	102.2

activities are the volume of CO₂ in μ l released in 30 minutes by 0.1ml of red cell suspension or serum

2) ウサギ血液 ChE 障碍作用 (Table 4, Fig. 1-1, 1-2)

ウサギに前述の実験で得た有機燐剤の LD₅₀ の 1/2 前後を投与して血液 ChE 阻碍作用を検した。成績の実数を Table 4 に示し, Fig. 1-1, 1-2 に図示した。又本実験には医薬として使用されている DFP をも使用した。

Fig. 1-1 Blood Cholinesterase Activity in Rabbits injected with Alkylphosphates.

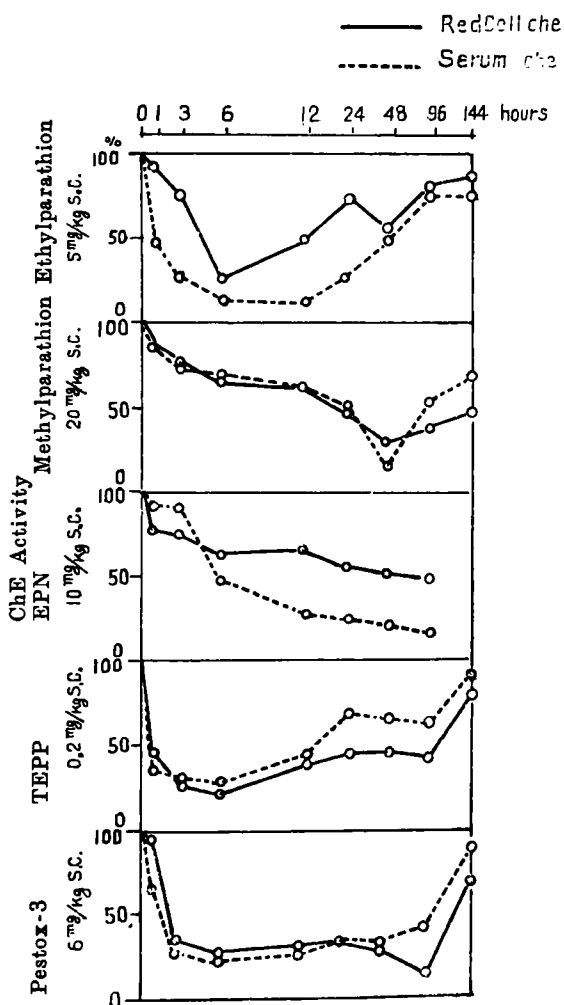
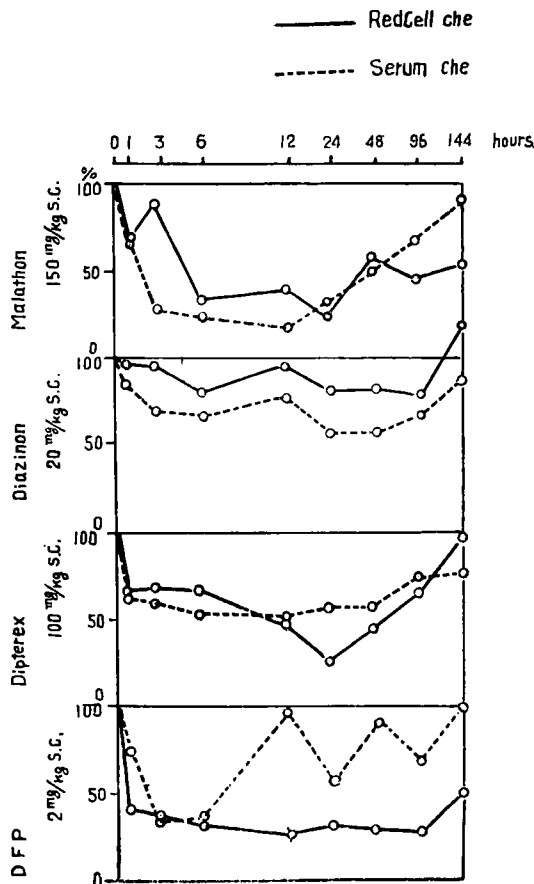


Fig. 1-2 Blood Cholinesterase Activity in Rabbits injected with Alkylphosphates.



すべての例で血液 ChE の阻碍が生じている。阻碍の程度は投与量に関するのではあるが、概ねハツカネズミで得た毒性の順位と一致している。また阻碍の速度も前項で得た死亡までの時間の順位と一致するようである。

3) ウサギ尿への有機燐剤及び p-Nitrophenol 排出量 (Table 5, Fig. 2-1, 2-2).

Ethyl- 及び Methylparathion の場合についてのみ測定した。多量に投与した Methylparathion の方は一般に濃度が高く、排出持続時間が長い。

Table 5 Alkylphosphates and P-Nitrophenol in Urine of Rabbits injected with Alkylphosphates.

Ethylparathion 5mg/kg S.C.				Methylparathion 20mg/kg S.C.			
Time	Urine Amount ml	Ethylparathion Concent γ /dl	P-Nitrophenol Concent γ /dl	Time	Urine Amount ml	Methylparathion Concent γ /dl	P-Nitrophenol Concent γ /dl
24	125	70	0	6	330	339	0
36	115	117	452	48	250	581	19
48	100	273	180	72	235	274	1
70	135	107	25	95	135	219	9
				115	140	216	5

Fig. 2-1 Excretion of Ethylparation and p-Nitrophenol in Urine.

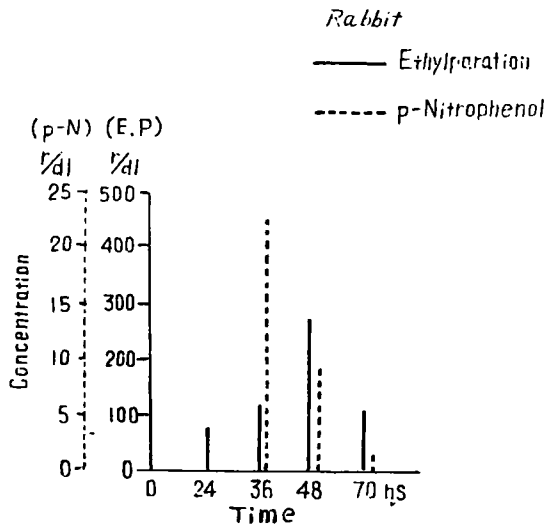
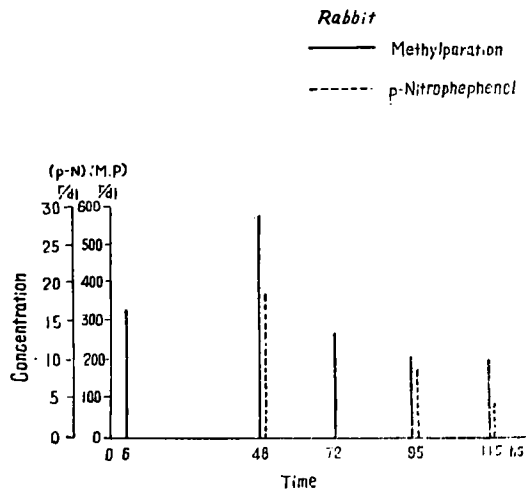


Fig. 2-2 Excretion of Methylparation and p-Nitrophenol in Urine.



3. 考 按

本稿で取挙げた有機磷剤はすべて既に市販となっており、広く使用されているものである。これらの毒性については既に市販となる前に充分の検討を受け、かつ大部分のものは一般に使用されているものである。また教室でも Parathion を主とした毒性の研究はすでに難波ほか⁹⁾¹⁰⁾によつて報告されている。それにもかかわらず著者がこの実験をとりあげたのは次の事由による。第1に一般に生物学的実験については成績が必ずしも一致しないのは普通であるが、有機磷剤の場合は一層に基だしく、時には毒性の桁さえ違ふことがある。第2に従来参考にする外国の成績は純粋の製品を使用したものが多く、これは市販形態の製品とは毒力が異なる。又市販品も日本で使

用しているものとは製品が異つていのであるから、現在日本で実用されている製品についての毒性を検討する必要がある。第3に毒性試験は試験の際の季節、気温、湿度、その他の外的条件と被検動物、或は同じ動物でも種族によつて差がある。従つて多数の研究者によつて行われた異なる薬剤の成績を比較することは、大勢をみることはできても明確な比較は不可能である。第4に一般に毒性の比較には半数致死量の比較のみが行われており、これが一番重要なことは論をまたないにしても、有機磷剤中毒の原因として最も重要な¹⁾のは ChE 阻害作用でありこの両面から総合した成績がないことである。

なお実際中毒の研究上からは DFP は注射として使用される故問題はないとして、他の農業の中毒経路は経口、経皮又は経気道中毒を起すので、皮下注射した例をとりあげたのは必ずしも妥当ではない。しかし他の方法では投与技術上の困難から多数についての実験が不可能となることと、投与例によつて例えば経皮投与の場合、毛をそつたために顕微鏡的切創があり、そのために吸収が自然の状態と異なるなど実験結果が不確実になる恐がある。さりとて静注では反応があまりに急でショックその他の恐れもある。そこで最も適当と考えられる皮下注射によつたわけである。

さて本稿にとりあげた各種有機磷剤の毒性についての内外の成績より主なものをとりだして Table 6 に挙げた。著者の実験、即ちハツカネズミの皮下投与例又は経口例と対比できる報告は必ずしも多くはないが、参考とするに価しよう。ここに得た値をみてまず痛感されることは、数値にかなりの差があることである。同種動物に対する同一投与方法によつても、例えば Ethylparathion のハツカネズミ経口投与実験でみられるように、上田の 5.2 mg/kg と Frawley の 25.0 mg/kg というように実に5倍のひらきがある。同じ日本の実験でも Diazinon の上田、池田両者の報告のように大差がみられる。この表に掲げない報告に、同一研究者の成績でも報告の度に甚だしい差をみられる場合もある。これら一つには実験の際の各種条件が異なるためであろうが、最も大きな要因は使用された製剤形態が異なるためであろう。

この見地からすれば著者の Methylparathion の経口投与成績は大いに参考すべきものである。これ等の製剤はすべて乳剤であり、実験の際のハツカネズミ、投与手技、環境などは全く同じであるが、毒

Table 6 Toxicity of Alkylphosphates by Various Reporters.

Alkyl-phosphate	Route of Administration	Animal	Toxicity mg/kg		Reporter
Ethylparathion	s. c.	rabbits	ap LD ₅₀	8~10	Namba 9)
	s. c.	mice	DLM	10~12.5	Hecht 26)
	i. p.	rats	LD ₅₀	5.5	Du Bois 19)
	i. p.	mice	LD ₅₀	5~10	Du Bois 20)
	oral	mice	LD ₅₀	5.2 (4.7~5.7)	Ueda 5)
	oral	mice	LD ₅₀	25.0 (23.7~26.8)	Frawley 22)
	p. c.	rabbits	ap LD ₅₀	50~100	Namba 9)
Methylparathion	s. c.	mice	LD ₅₀	26~30	Ikeda 3)
	s. c.	mice	DLM	30	Hecht 26)
	oral	mice	LD ₅₀	32.1	Ikeda 3)
	oral	mice	LD ₅₀	8.0 (5.6~11.5)	Ueda 5)
	oral	rat	DLM	15~20	Hecht 26)
	p. c.	guineapig	LD ₅₀	320	Ikeda 3)
EPN	oral	mice	LD ₅₀	24	Ikeda 3)
	oral	mice	LD ₅₀	16.7 (11.3~24.7)	Ueda 4)
	oral	mice	LD ₅₀	45.5 (42.4~48.6)	Frawley 22)
	p. c.	guineapig	LD ₅₀	147.6	Ikeda 3)
TEPP	i. p.	mice	LD ₅₀	0.85	Du Bois 19)
	oral	mice	LD ₅₀	1.87 (1.23~2.84)	Ueda 4)
	oral	mice	LD ₅₀	7.0 (6.7~7.3)	Frawley 22)
	oral	rats (m)	LD ₅₀	2.0	Frawley 22)
Pestox-3	s. c.	rats	LD ₅₀	5.8	Omori 6)
	i. p.	rats	LD ₅₀	8	Du Bois 19)
	oral	mice	LD ₅₀	17.3 (15.9~18.9)	Ueda 4)
	oral	mice	LD ₅₀	43.5 (36.6~51.6)	Ikeda 1)
	oral	mice	LD ₅₀	30.0 (26.9~33.1)	Frawley 22)
	p. c.	guineapig	ap LD ₅₀	6.6~13.2	Ikeda 3)
Malathion	i. p.	rats	LD ₅₀	750	Du Bois 19)
	oral	mice	LD ₅₀	185	Ikeda 3)
	oral	mice	LD ₅₀	420	Ueda 4)
	oral	rats	LD ₅₀	1400	Du Bois 18)
	p. c.	guineapig	LD ₅₀	>500	Ikeda 1)
Diazinon	s. c.	mice	LD ₅₀	40~50	Ikeda 3)
	s. c.	rabbits	ap LD ₅₀	10	Namba 9)
	oral	mice	LD ₅₀	59.8 (43.3~82.5)	Ueda 4)
	oral	mice	LD ₅₀	240.3 (222.1~259.9)	Ikeda 2)
	oral	mice	LD ₅₀	82	Bruce 15)
	p. c.	rabbits	ap LD ₅₀	80~100	Namba 9)
Dipterex	s. c.	mice	LD ₅₀	124	Ikeda 3)
	oral	mice	LD ₅₀	155	Omori 6)
	p. c.	mice	LD ₅₀	460	Ikeda 3)
DFP	oral	rat (m)	LD ₅₀	13.5 (13.2~13.9)	Frawley 22)

s. c.: subcutaneous injection
i. p.: intraperitoneal injection
oral: oral application
p. c.: percutaneous application

LD₅₀: median lethal dose
DLM: minimal lethal dose
ap LD₅₀: approximate median lethal dose
ap LD: approximate lethal dose

性の差を生じている。この差は恐らく製剤するときの乳化剤、その他によるものであろう。このように製剤の際の乳化剤、賦形剤などによる毒力の差については Deichmann¹⁶⁾、上田⁵⁾ からも認めているところである。

さて私の得た成績で最も重要なのは Ethyl-及び Methylparathion 両者の比較である。この両者はともに稲の二化メイ虫に対する特効駆除剤として効果があるが、当初は Ethylparathion のみが用いられていた。所が毒性の強いために中毒患者が続出するので Methylparathion に期待がもたれている。著者の結果は皮下注射で約 $\frac{1}{2}$ 、経口投与で約 $\frac{1}{2}$ の毒性を有するに過ぎないことが確認された。この成績は巷間いわれる $\frac{1}{10}$ というような極端な差ではないが、この両剤は殺虫効果はほぼ等しいか寧ろ Methylparathion が優るといふから、今後は Ethylparathion から Methylparathion へと切替えることが要望される。

次に問題となるのは著者の得た我国で使用されている製剤、動物、環境下における成績と他の既に得られている成績との比較である。この場合有機燐剤はすべて滲透性殺虫剤の名を冠せられているように生物体内への滲透性が強く、経口投与でも殆んどが吸収されて皮下注射に比べて大差のないことは私の

実験でも認められたところであるので、経口投与例とも比較することにする。すると Table 6 にあげた報告がかなりの巾をもっているために、著者の成績は何れも尤ね中間の値を示しているようである。しかし TEPP は著るしく毒性が強く現われ、Pestox-3 もこの感がある。従つてこれらを使用する際には注意が必要であろう。

次に有機燐剤中毒の本態は ChE の阻害にあることはいふまでもない。所が半数致死量のみ測定によつてはこれら有機燐剤が ChE 阻害以外の毒性作用を有するとか、或は脱水、飢餓等によつて死亡した場合を除くできない。それで血液 ChE を対照として阻害作用を検討したわけである。これによればすべての例に阻害作用があり、有機燐剤としての共通作用を呈することは明かである。

さて現在までにこれら薬物の ChE 阻害作用を検討した成績は多くあり、又その検討方法も色々である。したがつて相互を比較するためには甚だしく不便であるから、試みに試験管内実験の主な報告のみを要約すると Table 7 のようになる。これから毒性の順位をつけると TEPP > DFP > Diazinon \approx EPN > Ethylparathion > Methylparathion > Malathion > Pestox-3 の順となる。しかるに前述のハツカネズミの LD₅₀ の順位では TEPP > Pestox-3 > Ethylpa-

Table 7 In Vitro Cholinesterase-inhibitory Activity of Alkylphosphates by Various Reporters.

Alkylphosphate	Source of ChE	In ₅₀ (Molarconc.)	Reporter
Ethylparathion	bovine & human plasma	2.43×10^{-5}	} Giang ²⁴⁾ Grob ²⁵⁾
	human brain	1.3×10^{-5}	
	human red cell	1.2×10^{-5}	
	human plasma	1.5×10^{-5}	
	rat brain	1.2×10^{-6}	Du Bois ¹⁹⁾
Methyl parathion	rat brain	1×10^{-4}	Du Bois ²¹⁾
	rat brain	1×10^{-4}	Du Bois ¹⁹⁾
EPN	bovine & human plasma	7.94×10^{-4}	Giang ²⁴⁾
TEPP	bovine & human plasma	1.32×10^{-8}	} Giang ²⁴⁾ Grob ²⁵⁾
	human brain	3.2×10^{-8}	
	human red cell	3.5×10^{-8}	
	human plasma	5×10^{-9}	
	rat brain	4.0×10^{-9}	Du Bois ¹⁹⁾
Pestox-3	bovine & human plasma	1.75×10^{-2}	Giang ²⁴⁾
	rat brain	$>1 \times 10^{-2}$	Du Bois ¹⁹⁾
Malathion	rat brain	1×10^{-4}	Du Bois ¹⁹⁾

Diazinon	rat brain	1 × 10 ⁻⁶	} Bruce 15) (Corrected)
	rat red cell	1 × 10 ⁻⁷	
	rat plasma	1 × 10 ⁻⁵	
DFP	human brain	3 × 10 ⁻⁷	} Grob 25)
	human red cell	4 × 10 ⁻⁷	
	human plasma	9.5 × 10 ⁻⁹	

In₅₀ : 50% inhibition of ChE

rathion>EPN>Methylparathion>Diazinon>Malathion>Dipterex の順となつて著るしい差が生ずる。これは例えば Ethylparathion が生体内で Paraoxon になつて始めて著るしい毒性を示す (Diggl¹⁷), dldridge¹²), Meyers³⁰), Wirth³¹), 佐藤⁹) ように、試験管内と生体内とは作用に差があるからであろう。そこで著者のように一連のしかも生体による実験の価値があるわけである。

ウサギの ChE はすべて acetylcholinesterase であつて (沖中)⁷), これは ChE の作用のうち重要な神経系で作用するものであることが知られている故、これによつて真に生体内毒性を示すと考えてよいであろう。投与量と ChE 阻 碍度とから毒性の順位を比較すると、TEPP>DFP>Pestox-3⇒Ethylparathion>EPN>Methylparathion>Diazinon>Dipterex⇒Malathion となり、これはハツカネズミの際の順位と全く同様である。したがつてこのことから ChE 阻 碍作用が真に毒性の本態であることが裏書きされるわけである。

投与された有機燐剤は生体内で ChE を阻 碍すると共に自体は分解して排出され、又一部のもはそのまま排出されることはよく知られており、特に Parathion の場合の p-nitrophenol については研究が進められている (Gardocki²³), Lieben²⁸)。そこで著者は Ethyl- 及び Methylparathion の場合についてのみ検討したが投与量の差によつて排出量に差を来したのみであつた。

4. 結 論

著者は現在市販され実用に供されている有機燐剤の毒性を検討し比較したところ次の結果を得た。

1) 有機燐剤乳剤のハツカネズミに対する毒性を皮下投与による LD₅₀ よりみると次の順になる (単位は mg/kg), TEPP 0.39 (0.33~0.45), Pestox-3 8.2 (5.5~12.1), Ethylparathion 10.0 (8.3~12.1), EPN 42.8 (24.8~73.6), Methylparathion 48.5 (23.6~99.5), Diazinon 57.8 (37.8~88.5),

Malathion 221 (180~272), Dipterex 252 (165~386), TEPP は一般の成績より毒性が大なようである。

死亡までの時間は夫々 TEPP 45分, Ethyl- 及び Methylparathion, Pestox-3 3時間, Malathion 6時間, EPN 12時間, Dipterex 24時間, Diazinon 48時間以内である。

2) ハツカネズミに対する経口 LD₅₀ は Ethylparathion 11.5 (8.1~16.4) で皮注の際と大差はない。更に各製造所で作成された7種の異なる Methylparathion 乳剤の LD₅₀ を検すると 30.5 (24.8~27.5) のものから 19.4 (14.4~26.0) のものまで、有意ではないが大きな差を示した。これにより製品化する際の乳化剤その他により毒性の異なることがわかる。又 Methylparathion は Ethylparathion に比べて確実に毒性が少く、農薬として前者の使用されることが望ましい。

3) 上記有機燐剤と DFP とをウサギに皮下注射したのち、血液 Cholinesterase の阻 碍度を検したところ、阻 碍の程度は上記のハツカネズミ LD₅₀ の順位と全く一致した。これによつて毒性は acetylcholinesterase 阻 碍によつて起るものであり、他の因子の関与は少いものであることが予想される。なお阻 碍の速度も概ねハツカネズミの死亡までの時間と比例した。

4) Ethyl- 及び Methylparathion 投与ウサギについて尿中 Parathion 及び p-Nitrophenol 量を測定したが、投与量の大小ほど排出量及び時間の増大があるのみで、特別な特徴はない。

御指導御校閲をいただいた恩師平木教授、大田原教授、並びに難波講師に対して深甚の謝意を表す。又本研究に助力をいただいた山田、中沢両博士と谷口、岡崎学士、更に有機燐剤を提供された各会社に感謝するものである。

(本稿の要旨は第13回日本公衆衛生学会総会及び第45回日本消化器病学会総会に報告した)

文 献

- 1) 池田・ベストックスの毒性及び各種有機燐剤の経皮毒性, 新農薬の人畜に対する影響に対する研究, 17, 農林省, 1954.
- 2) 池田・ダイアジノンの毒性, 新農薬の人畜に対する影響に関する研究, 23, 農林省, 1955.
- 3) 池田, 上田・農薬中毒, 新農薬研究法, 591, 南江堂, 東京, 1958.
- 4) 上田, 植松: 各種有機燐剤の毒性について, ハツカネズミに対する急性経口毒性の比較, 新農薬の人畜に対する影響に関する研究, 26, 農林省, 1955.
- 5) 上田, 佐々木: メチルパラチオンとエチルパラチオンの毒性の比較について, 新農薬の人畜に対する影響に対する研究, 22, 農林省, 1954.
- 6) 大森: 14) による.
- 7) 沖中, 吉川: コリンエステラーゼに関する最近の進歩, 日新医学, 37, 1, 1950.
- 8) 佐藤: ラット臓器ホモジュネート血清によるパラチオンの活性化と不活性化について, 新農薬の人畜に対する影響に関する研究, 51, 農林省, 1955.
- 9) 難波, 蜂谷ほか: 新有機燐農薬の毒性, 岡山医学会雑誌, 68, 1211, 1956.
- 10) 難波, 山田ほか: メチルパラチオンの毒性, 岡山医学会雑誌, 68, 1981, 1956.
- 11) 平木, 難波: 農薬パラチオンの生体における吸収, 分布並に排泄について, 臨床消化器病学, 3, 152, 1955.
- 12) Aldridge, W. N. & Barnes, J. M.: Some problems in assessing the toxicity of the organo phosphorus insecticides towards Mammals, Nature, 169, 345, 1952.
- 13) Ammon, R.: Die fermentative Spaltung des acetylcholins, Pflügers Arch. Gesamt. Physiol., 233, 486, 1934.
- 14) Averell, P. R. & Norris, M. V.: Estimation of small amount of O. O-diethyl O. p-nitrophenyl thiophosphate, Anal. Chem., 20, 753, 1948.
- 15) Bruce, R. B., Howard, J. W., Sauneur, A. B. & Hazleton, L. W.: Toxicity studies on diazinon, Fed. Proc., 13, 339, 1954.
- 16) Deichmann, W. B., Pugliese, W. & Cassidy, J.: Effects of dimethyl and diethyl paratitrophenyl thiophosphate on experimental-animals, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 5, 44, 1952.
- 17) Diggle, W. M. & Gage, J. C.: Cholinesterase inhibition in Vitro by O. O-diethyl O. P-nitrophenyl thiophosphate, Biochem. J., 49, 491, 1951.
- 18) Du Bois; by Hazleton, L. W.: Review of current Knowledge of toxicity of cholinesterase inhibitor insecticides, Agrical. Food. Chem., 3, 312, 1955.
- 19) Du Bois, K. P. & Coon, J. M.: Toxicology of organic phosphorus-containing insecticides to Mammals, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 6, 9, 1952.
- 20) Du Bois, K. P., Doull, J., Salerno, P. R. & Coon, J. M.: Studies on the toxicity and mechanism of action of p-nitrophenyl diethyl thiophosphate (parathion), J. Pharmacol., 95, 79, 1949.
- 21) Du Bois, K. P., Mazar, M. & Cochran, K. W.: Toxicity and anticholinesterase action of p-nitrophenyl dimethyl thionophosphate, Fed. Proc., 9, 269, 1950.
- 22) Frawley, J. P., Hagan, E. C. & Fitzhugh, O. G.: a comparative pharmacological and toxicological study of organic phosphate-anticholinesterase compounds, J. Pharmacol., 105, 1952.
- 23) Gardacki, J. E. & Hazleton, L. W.: Urinary excretion of the metabolic products of parathion following its intravenous injection., J. Am. Pharmac. Assoc., 15, 491, 1951.
- 24) Giang, P. A. & Hall, A.: Enzymatic determination of organic phosphorus insecticides, Analyt. Chem., 23, 1830, 1951.
- 25) Grob, D.: The anticholinesterase activity in vitro of the insecticide parathion, Bull. Johns Hopkins Hosp., 87, 95, 1950.
- 26) Hecht, G. & Wirth, W.: Zur Pharmakologie der phosphorsaeure ester. Derivate der Thiophosphorsaeure, Arch. Exp. Path. Pharmacol., 211, 264, 1950.
- 27) Lawford, D. J. & Harvey, D. G.: Determin-

- ation of p-nitrophenol in urine and in blood by the indophenol reaction, *Analyst*, **78**, 63, 1953.
- 28) Lieben, J., Waldman, R. K. & Krause, L.: Urinary excretion of paranitrophenol following parathion exposure, *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, **6**, 491, 1952.
- 29) Litchfield, J.T. & Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose effect experiment, *J. Pharmacol.*, **96**, 99, 1949.
- 30) Myers, D. K., Mendel, B., Gerssman, H. R. & Ketelaar, J. A. A.: Oxydation of thiophosphate insecticides in the rat, *Nature*, **170**, 805, 1952.
- 31) Wirth, W.: Zur Pharmakologie der insektiziden Dhosphorsacureester, *Dtsch. Med. Wschr.*, **79**, 1205, 1954.

Studies on Alkylphosphate Poisoning

Part 1. Toxicity of Alkylphates

By

Yoshinori Uématsu

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Department of Public Health Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kazuyoshi Ohtawara)

In this comparative study on the toxicity of various alkylphosphates, commercial substances in general use, the author obtained the following results.

1. LD₅₀ of alkylphosphates subcutaneously injected in the form of emulsion into mice is as follows (in mg/kg): in the case of TEPP it is 0.39 (0.33—0.45); Pestox—3, 8.2 (5.5—12.1); Ethylparathion, 10.0 (8.3—12.1); EPN, 42.8 (24.8—73.6); Methylparathion, 48.5 (23.6—99.5); Diazinon, 57.8 (37.8—88.5); Malathion, 221 (180—272); and Diptorex 252 (165—386). The toxicity of TEPP is markedly higher than others.

The duration of survival after injection is within 45 minutes in the case of TEPP; 3 hours with Ethyl- and Methyl- parathion as well as with pestox—3; 6 hours with Malathion; 12 hours with EPN; 24 hours with Diptorex; and within 48 hours with Diazinon.

2. In the oral administration to mice LD₅₀ of Ethylparathion is 11.5 (8.1—16.4). showing hardly any great difference from that in the case of subcutaneous injection. Furthermore, in testing LD₅₀ of Methylparathion emulsions manufactured by different makers, LD₅₀ ranges from 30.5 (24.8—27.5) to 19.4 (14.4—26.0), showing a great difference though statistically not significant. From this it is obvious that the toxicity differs according to the emulsifying materials used by different makers. In addition, the toxicity of Methyl-parathion is definitely lower than that of Ethylparathion. Therefore, as the agricultural insecticide it is advisable to use the former.

3. After subcutaneous injection of alkylphosphates mentioned above and DFP into rabbits and examining the degree of inhibition of blood cholinesterase, the order of such inhibition coincides exactly with that of LD₅₀ in the case of the mice mentioned above. This suggests that intoxication is mainly brought about by the inhibition of acetylcholinesterase and it is not much affected by other factor. Moreover, the period of time necessary for the inhibition is approximately in proportion to the duration of time elapsed before death in the case of

mice.

4. In measuring the amounts of parathion and p-nitrophenol excreted in the urine of the rabbits previously administered with Ethyl- and Methylparathion, the concentration and the duration of excretion are greater when the doses given are greater, but there is no other prominent characteristic.
