

メチルパラチオンの毒性

—エチルパラチオンと比較して—

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木潔教授）

講 師	難	波	達	治
	山	田		稔
	中	沢		彪
	岡	田	由	夫
	中	山	章	壮
	吉	川		潔
	木	村	峻	士
	前	田		昭
	城	本	鉄	蔵

〔昭和31年10月17日受稿〕

現在パラチオン parathion にはエチルパラチオン ethylparathion (O, O-diethyl O-p-nitrophenyl thiophosphate) とメチルパラチオン methylparathion (O, O-dimethyl O-p-nitrophenyl thiophosphate) との両者がある。市販品として前者には1.5%粉剤の他に47%乳剤及び15%水和剤の3種があるが、後者には1.5%粉剤があるのみである。最近本邦の農業製造会社に於て methylparathion 乳剤の製造が試みられ、数種の試作品の毒性を外国製品並びに ethylparathion と比較検討したのでその成績を報告する。

1 実験方法

A マウスに対する毒性

被検薬剤 以下の8種
 ethylparathion (対照) 47%乳剤A社製
 methylparathion (A1) 41.5%乳剤A社製
 (A2) 43.3%乳剤A社製
 (B) 43.1%乳剤B社製
 (C) 43.6%乳剤C社製
 (D) 42.6%乳剤D社製
 (E) 42.4%乳剤E社製
 (K) 46.7%乳剤外国製

被検動物 体重12~19gの白色マウスの可及的同系に属するものを使用した。

実施方法 被検乳剤を蒸溜水にて稀釈しマウス体重 kg 当り 2.5~60mg を胃ゾンデにより経口的に投与し、投与後72時間に至るまで観察した。

B 家兎に対する毒性

被検薬剤 次記2種

ethylparathion (対照) 47%乳剤A社製
 methylparathion (C) 43.6%乳剤C社製
 被検動物 体重2kg前後の雄性家兎を使用。

実施方法 必要量の薬剤を約3ccに稀釈し皮下注射、胃ゾンデにより経口投与並びに剃毛皮膚に塗布の3方法によつて投与。

i 中毒量並びに症状；投与後の家兎の状態を観察。

ii 血液 cholinesterase；血清及び血球の各 cholinesterase を Ammon 氏法の玉井氏変法によつて測定；

iii 血液像 血色素量、赤血球数、白血球数、並にその百分率を測定した。

2 実験成績

A マウスに対する毒性 (表1)

表 1 マウスに対する毒性

被薬検剤	投与量 (mg/kg)	2.5	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	LD ₅₀	LD ₅₀ の信頼限度 (危険率5%)
		ethyl-parathion	A	0/7	1/7	4/7	4/7	5/7	6/7	7/7						
methyl-parathion	A1		0/7	1/7	2/7	4/7	4/7	3/7	5/7	6/7	7/7				23.0	18.9~28.1
	A2		0/7	0/7	1/7	1/7	1/7	2/7	3/7	5/7	7/7	7/7			30.5	24.8~27.5
	B		0/7	0/7	3/7	2/7	2/7	3/7	3/7	6/7	7/7				28.0	20.3~38.7
	C		0/7	0/7	2/9	4/7	4/7	5/7	5/7	6/7	7/7				20.6	15.0~28.2
	D		0/9	0/9	2/9	3/9	4/9	5/9	6/9	6/9	9/9				27.6	20.9~36.4
	E		0/7	2/7	1/7	4/7	6/7	6/7	5/7	6/7	7/7				19.4	14.4~26.0
	K (外国)		0/7	0/7	0/7	1/7	3/7	3/7	4/7	6/7	7/7	7/7	7/7	7/7	29.0	24.2~34.8

分母 被検マウス数
分子 死亡マウス数 LD₅₀ 並にその信頼限度の算出は Litchfield and Wilcoxon 法による。

表1に成績を総括する。LD₅₀ 及びその信頼限界は Litchfield and Wilcoxon 法¹²⁾により算出した。ethylparathion の LD₅₀ 11.5mg/kg に対して methyl parathion のそれは19.4~30.5mg/kg の大きな幅があり、

同一会社製品でも差がみられる。平均値は25.4mg/kg である。

B 家兎に対する毒性

1) 症状 (表2)

皮下投与 8mg/kg 及び 20mg/kg では無

表 2 症状

100 mg/kg 皮下注射家兎

症状	時間	30m	1	30m	2	30m	3	30m	4	5	6	7	8	9	10h
		流 涙							+	+	+	+			
流 涎					+	+	+	+	+	+	+	+			
頻 脈				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
呼 吸 困 難						+	+	+	+	+	+	+	+	+	
下 痢							+	+	+	+	+	+	+	+	+
尿 失 禁													+		
チ ア ノ ー ゼ									+	+					
縮 瞳									+	+	+	+			
ア タ キ シ ー							+	+	+	+	+	+			
四 肢 麻 痺							+	+	+	+	+	+			
喘 鳴										+	+	+			
線 維 性 搖 蕩									+	+	+	+	+	+	+
瘰 癧										+	+	+	+		

症状。40mg/kg で24時間後から粘液性下痢が始まり食餌を殆ど摂らず、漸次衰弱して6日目に死亡。100mg/kg では表2の様な多様な症状を示して15時間後に死亡。

経口投与 20mg/kg 及び 50mg/kg では無症状。80mg/kg で3時間前後より発症、13時間で死亡。160mg/kg は投与後30分で発症、諸症状を示して50分で死亡。

経口投与 100mg/kg 投与では第3日より

下痢を発生、食餌を摂らない様になつたが第7日頃より恢復。200mg/kg で第3日より同様の下痢体重減少あり、第8日より下痢止り徐々に恢復。400mg/kg で第2日より下痢著明、軽度の流涎があり、第3日は一層はげしく、第4日に至り死亡。

2) 血液 cholinesterase (表3, 図1)

parathion 投与前値を100%として血清及び血球の cholinesterase 阻害度、最低値並び

表 3 血液 cholin esterase 家 兎

		投与量 (mg/kg)	血清 cholinesterase			血球 cholinesterase		
			最低値 (%)	最低日時	恢復日時	最低値 (%)	最低日時	恢復日時
皮下投与	ethyl p.	8 mg/kg	-84%	6h	11d	-81%	6h	13d
	methyl-p.	8	-12	6h	7d	-19	6h	9d
		20	-30	24h	5d	-32	24h	9d
		40	-71	24h	死 6d	-51	24h	死 6d
		100	-74	12h	死15h	-48	12h	死15h
経口投与	ethyl p.	20	-92	6h	11d	-75	12h	15d
	methyl-p.	20	-22	6h	3d	-21	12h	7d
		50	-65	24h	11d	-57	24h	15d
		80	-63	12h	死13d	-56	12h	死13h
経皮投与	ethyl p.	100	-83	12h	20d	-72	24h	30d
	methyl-p.	100	-55	24h	30d	-58	3 d	35d
		200	-70	24h	30d	-73	3 d	35d
		400	-65	3d	死 4d	-57	3 d	死 4d

に恢復に要した日時を一括すれば表3の様になる。

経時的推移を知る為に ethylparathion, methylparathion 各 20mg/kg を経口投与した例を図示すれば図1の通りである。

3) 血液像 (表4, 5)

表4にある通りヘモグロビン及び赤血球数

は増減区々で一定の傾向はない。白血球数はすべて増加している。白血球百分率は表5に示される所であつて、左方推移を伴う仮性好酸球增多症とリンパ球の比較的減少とを見る。

3 考 按

我国に於て当初 parathion 剤の主力をなす

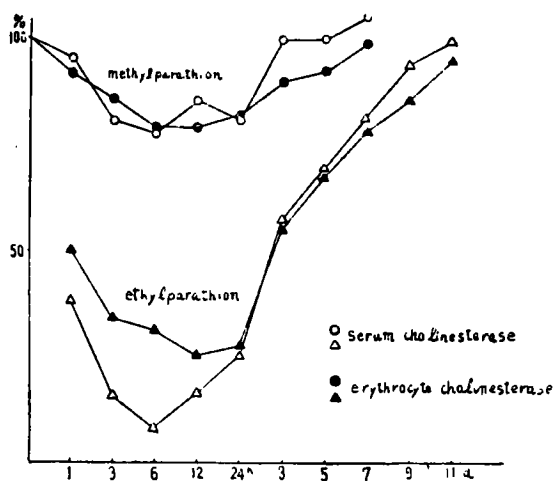
表 4 血液 像 (1) 家 兎

	投与量 (mg/kg)	ヘモグロビン			赤血球数			白血球数			
		投与前 (%)	最大値 (%) 最小値 (%)	最大日時 最小日時	投与前 (万)	最大値 (万) 最小値 (万)	最大日時 最小日時	投与前	最大値 最小値	最大日時 最小日時	
皮下投与	8	83	85 81	5 d 6 h	629	659 595	6 h 24h	8600	11300 8500	24h 9 d	
	20	85	84 80	9 d 6 h	717	758 584	1 h 3 d	6400	9800 7000	12h 9 d	
	40	84	85 82	3 h 3 d	594	534 629	3 h 1 h	8200	12600 10800	3 h 5 d	6 d 死亡
	100	91	90 88	12h 3~6 h	689	671 639	1 h 12h	6400	10600 7000	3 h 1 h	15h 死亡
経口投与	20	90	88 85	3~5 h 24h~7d	599	723 621	3 d 6 h	6600	8200 6000	6 h 1 h	
	80	85	84 81	1 h 3 h	747	745 584	1 h 6 h	9000	14400 7000	3 h 12h	13h 死亡
経皮投与	100	93	92 87	5~7 d 3 d	731	688 548	1 h 6 h	5400	6600 4600	6 h 3 h	
	200	89	90 88	12h 3 h	655	668 544	6 h 3 h	4800	5400 4200	12h 6 h	
	400	91	87 80	3 h 3 d	775	736 654	1 h 3 h	5800	11200 6800	3 h 6 h	4 d 死亡

表 5 血 液 像 (2)

投与量 mg/kg	時 間	仮性好酸球		リンパ球 %	単 球 %	好酸球 %	好塩基球 %
		桿 状 核 %	分 葉 核 %				
皮下8	投与前	3	26	69	2	0	0
	1 h	5	32	60	3	0	0
	3 h	8	43	45	4	0	0
	6 h	5	19	73	3	0	0
	12 h	3	24	70	3	0	0
	皮下20	投与前	5	26	67	2	0
1 h	4	23	70	2	0	1	
3 h	7	48	43	2	0	0	
6 h	5	44	50	1	0	0	
12 h	4	31	63	2	0	0	
皮下40	投与前	5	27	63	5	0	0
	1 h	6	35	55	4	0	0
	3 h	7	42	48	3	0	0
	6 h	14	45	39	2	0	0
	12 h	8	43	45	4	0	0
	24 h	2	22	75	1	0	0
皮下100	投与前	1	19	76	4	0	0
	1 h	2	14	82	2	0	0
	3 h	4	39	53	4	0	0
	6 h	9	56	32	3	0	0
	12 h	8	66	20	6	0	0
	24 h	15 h 死亡					
経口20	投与前	2	31	62	5	0	0
	1 h	2	33	61	4	0	0
	3 h	2	32	62	4	0	0
	6 h	7	38	52	3	0	0
	12 h	5	43	50	2	0	0
	24 h	4	35	60	1	0	0
	72 h	2	16	81	1	0	0
経皮100	投与前	5	25	69	1	0	0
	1 h	5	33	60	2	0	0
	3 h	7	43	46	4	0	0
	6 h	7	50	40	3	0	0
	12 h	9	53	36	2	0	0
	24 h	11	48	39	2	0	0
	72 h	4	22	66	8	0	0
経皮200	投与前	5	24	66	5	0	0
	1 h	3	52	41	3	1	0
	3 h	5	60	30	4	1	0
	6 h	8	70	20	2	0	0
	12 h	8	73	16	3	0	0
	24 h	6	61	31	2	0	0
	72 h	4	34	58	3	1	0
	5da	3	29	64	4	0	0

図1 血液 cholinesterase
20mg/kg経口投与家兎



のは ethylparathion 乳剤であつた。その使用により中毒者が多発して甚大な社会問題となつたのは周知の所である。次いで methylparathion 粉剤が使用されるに及び中毒者の発生率の少いことが認められ諸外国及び我国の研究も一致して methylparathion の毒性の少いことを認めている。従つて parathion に代る毒性の少い新殺虫剤の現れない今日、可及的 methylparathion を使用すべきことが説かれている。

現在市販の methylparathion は15%粉剤のみであつて、之は乳剤に比べて

- i 輸送其他に不便で従つて高価となる。
- ii 植物への附着、侵入が不十分で従つて殺虫効果が劣る。

iii 撒布には粉剤用の撒布機を必要とする以上の点から methylparathion 乳剤の製造が試みられたものと考えられる。

マウスに対する毒性は實際上中毒発生に問題となる経口中毒の観察のみに限つた。methylparathion の LD₅₀ 平均 25.4mg/kg は ethylparathion の 11.5 に比べて明かに大であり、検定した結果前者の何れの製品も後者より毒性の少いことを証明し得た。(危険率 5%)

methylparathion 相互についても毒性の差があるが検定した所 E 製品が A 2 及び F 製品との間に差があるのみで他製品には差を認め難い。(危険率 5%) この差を生じた因を考えると原体、濃度、実験技術等も一応問題となるが、主因をなすのは混合物、それも p-nitrophenol や paraoxon よりも乳化剤であろう。Deichman⁸⁾ の報告も乳化剤の差によつて毒性が異なることを認めており、被検乳剤も製品により外観特に粘度が異つている。外国製品と邦製品とでは差を認めない。

マウス経口毒性を検したのは上田等¹⁾²⁾³⁾の成績を見るのみで、それによると LD₅₀ は乳剤 8.0, 粉剤 22.9, 水和剤 32.5 (mg/kg) である。乳剤の毒性は検定しても私達の成績と差がある様であるが恐らく乳化剤の関係であろう。

死亡したマウスについて死亡状況を経時的に百分率で示せば表 6 の様になつて多少の差

表 6 死亡マウスの経時的推移

	死亡総数	30m	1 h	2 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h
ethylparathion	27	63.0%	81.5	85.2	88.9	92.5	92.5	100	100
methylparathion	206	62.1%	93.7	97.0	97.5	98.0	98.5	99.0	100

はあるが有意ではない。

大量投与の時、家兎の現す症状は ethylparathion と同様であるが死亡までの時間が少々長い様である。又一般的な症状を示さず下痢のみを起し、食欲減退と相俟つて長時間後死亡の例がある。

私達の得た家兎に対する概略 LD₅₀ は表 7

表 7 家兎に対する概略 LD₅₀(単位 mg/kg)

	皮下	経口	経皮
ethylparathion	8~10	20	50~100
methylparathion	40~50	50~60	200~400

の様になる。即ち methylparathion の毒性は ethylparathion の 1/2~1/3 である。Deichman⁸⁾

等は家兎経皮投与の LD₅₀ を 350~12500, 乳化剤を用いると 830~2800 以上としているが, 私達の例は之より毒性が強く出ている。

家兎血液 cholinesterase の面からみても methylparathion の毒性は少く, 同量投与でも ethylparathion に比べて甚だ軽度の低下率に止る。人体と家兎では事情の異なることは勿論であるが図 1 に示した例の様に若し同量を摂取して ethylparathion ならば低下率 -92% (人体では重症中毒) となるものが, methylparathion ならば -22% (人体では潜在性中毒)⁶⁾ に止まるとすればその意義は甚だ大きい。

上田等¹⁾ は家兎に 100mg/kg 経皮投与で血漿 cholinesterase -50% と言うが私達の成績とよく一致する。其他 methylparathion の cholinesterase 阻害作用を検したのものとして, Du Bois¹⁰⁾ はラットの脳, 顎下腺及び血清の cholinesterase は 3.6mg/kg (LD₅₀量) 腹腔投与で 72, 55, 25% 阻害され, 7mg/kg では 68, 57, 30% 阻害されたと言う。試験管内実験を行つたのに Aldridge⁶⁾, Davison⁷⁾, Giang and Hall¹¹⁾, Du Bois and Coon⁹⁾ 及び中塚等⁴⁾ があり何れも methylparathion の阻害作用が ethylparathion より小なることを認めている。cholinesterase の時間的關係は皮下及び経口投与の場合 ethylparathion では 6~12 時間に最低値を示すのに, methylparathion は少量投与の場合は大体同様であるが大量投与をして ethylparathion と同様の抑制度を示す場合には少々遅れて 24 時間後が最低値を示す。経皮投与のときも遅れることは同様であつて, 之は上田等¹⁾ の証明した p-nitrophenol の関係及び Aldridge⁶⁾ 及び Davison⁷⁾ の試験管内実験とも一致する。

血液像の成績に現われた白血球増多症, 左方推移を伴う仮性好酸球数増多と比較的リンパ球減少は従来 ethylparathion によつて実証された成績⁵⁾ と同様であり, 人体中毒例にもみられるところである。臨床上重要な好酸球の態度は家兎の実験では窺知し得なかつた。

以上より methylparathion 乳剤は ethylparathion 乳剤に比べて毒性の少ないことを認め得た。但農薬としての価値は殺虫性の強度, 薬剤の安定性, 経済的問題等を比較して後決定せらるべきものであろう。

4 結 論

methylparathion 乳剤の毒性を検討した結果次の所見を得た。

i マウス経口投与の LD₅₀ は 19.4~30.5mg/kg, 平均 25.4mg/kg であつて ethylparathion より明に小である。

ii 家兎に対する概略 LD₅₀ は皮下 40~50, 経口 50~60, 経皮 200~400mg/kg であつて, 之も ethylparathion より小である。

iii 家兎の示す症状は大量投与の時は ethylparathion と同様であるが, 中等量の場合には下痢食欲不振が続き栄養障碍によつて死亡するものが多い。

iv 家兎血液 cholinesterase 阻害作用は ethylparathion に比べて甚だ小で 1/2~1/5 を示すに過ぎず, 且作用発現の遅れる傾向がある。

v 家兎血液像は ethylparathion の場合と同様に左方推移を伴う仮性好酸球増多による白血球増多症とリンパ球の比較的減少とをみた。

摺筆に当り御指導御校閲をいただいた恩師平木教授に深謝するものである。

主 要 文 献

- 1) 上田, 佐々木: 新農薬の人畜に対する影響に関する研究, 農林省, 昭 29.
- 2) 佐々木, 植松: 労働科学, 30, 193, 昭 29.
- 3) 佐々木, 植松: 日本衛生学雑誌, 9, 72, 昭 29.
- 4) 中塚他: 日本薬理学雑誌, 51, 58, 昭 30.

- 5) 平木: 日赤医学, 8, 8, 昭 30.
- 6) Aldridge · Biochem. J., 54, 442, 1953.
- 7) Davison · Biochem. J., 54, 582, 1953.
- 8) Deichmann et al.: Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 5, 44, 1952.

- 9) DuBois and Coon : Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 6, 9, 1952. 11) Giang and Hall Anal. Chem., 23, 1830, 1951.
- 10) Du Bois et al. . Federation Proc., 9, 269, 1950. 12) Litchfield and Wilcoxon · J. pharmacol., 96, 99, 1949.

Dept. of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director : Prof. K. Hiraki)

Toxicity of O, O-dimethyl O-p-nitrophenyl thiophosphate
(Methylparathion)

By

Tatsuji NAMBA,
Minoru YAMADA,
Takeshi NAKAZAWA,
Yoshio OKADA,
Akitoshi NAKAYAMA,
Kiyoshi YOSHIKAYA,
Takashi KIMURA,
Akira MAEDA.
Tetsuzo SHIROMOTO.

The toxicity of emulsified methylparathion was examined in comparison with ethylparathion.

i) The LD₅₀ of methylparathion given orally to mice was 19.4—30.5 mg/kg and its mean value was 25.4 mg/kg. (LD₅₀ of ethylparathion was 11.5 mg/kg)

The approximate LD₅₀ of methylparathion (ethylparathion) for the rabbit was 40—50 (8—10) by subcutaneous injection, 50—60 (20) by oral route and 200—400 (50—100) by dermal application. Thus, methylparathion was about $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ as toxic as ethylparathion.

ii) The manifestations produced by methylparathion administration for rabbits were similar to those by ethylparathion. In addition, it was noted that the rabbits in moderately poisoned cases were led to death after a week from malnutrition accompanied with anorexia and diarrhea.

iii) The inhibitory action of methylparathion on the rabbit blood cholinesterase in vitro, was about $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ as great as that of ethylparathion.

iv) In the laboratory rabbit there occurred leucocytosis, mainly occupied by pseudoeosinophils, and the deflection of Arneth count to the left as well as relative lymphocytopenia was observed.
