

有機燐製剤中毒に関する研究

第一編

有機燐製剤の毒性に関する研究

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

山 田 稔

（昭和32年1月25日受稿）

目 次

- | | |
|---|--|
| <p>I. 緒 言</p> <p>II. 実験材料並に実験方法</p> <p>III. 実験成績</p> <p>1. 中毒量</p> <p>2. 血液 Cholinesterase 阻害作用</p> | <p>3. 中毒症状</p> <p>4. 血液像</p> <p>IV. 総括並に考按</p> <p>V. 結 論</p> |
|---|--|

I. 緒 言

1944年 Schrader によつて発見された有機燐化合物 Parathion は、昭和26年初めて我国に輸入されてより稲の二化螟虫に対する絶大な効果によつて食糧増産に大きな寄与をなしており、有機燐農薬の代表的存在として普く使用される様になった。

しかし本剤はその強力な殺虫効果ばかりでなく同時に入畜に対しても強烈な毒作用があり、その使用量の飛躍的増加と並行して多数の中毒患者が発生し、又近年は誤用や自他殺等で更に多くの犠牲者を出すに至っている。最近我国では昭和28年から30年までの3ケ年に計5,355名の中毒事故者を出している。

従つて Parathion よりも殺虫効果が強力でしかも人畜に無害な新しい農薬の出現が齊しく切望される所であつて各方面で努力が重ねられている。その一端として私は 0,0-dimethyl-p-nitrophenyl-thiophosphate (Methylparathion), 0,0-diethyl 0-(2-isopropyl-4-methylpyrimidyl [6]) thiophosphate (Diazinon, Basudin), 0,0-dimethyl 0-(3-chloro-4-nitrophenyl) thiophosphate (Chlorthion) 及び 0,0-dimethyl 0-(2-chloro-4-nitrophenyl)

thiophosphate (Sumicide, 4124) の4種の有機燐製剤を取上げた。

Methylparathion は現在1.5%粉剤のみが市販されているが最近国内各社で乳剤が試作された。乳剤に就いての毒性実験は甚だ乏しいのである。Diazinon は Ethylparathion より毒性少く殺虫効果が強いとされて既に果樹園などで使用されているが、家兎を使用した毒性実験は内外共に少い。Chlorthion は Methylparathion に Cl を附加した物で早くより Schrader によつて研究されその毒性の少い点で注目を浴びたが、我国と外国の研究の間に毒性の点で大きな開きがある。Sumicide も同様に Methylparathion の Cl 異性体である。

以上検討を要すべき有機燐化合物乳剤の毒性を従来最も多く使用されている Ethylparathion 乳剤と比較検討した。一般に毒性の研究は単に動物に対する致死量の測定、しかもマウス、ラットの様な小動物によるものが多く甚だ不充分と考えられる。

私は比較的大きな動物家兎によつて単に致死量のみならず血液 Cholinesterase (以下は ChE と略す)、中毒症状、血液像をも併せて検討して毒性に関して決定的な結論を得た

と考える。

II. 実験材料並に実験方法

1. 実験材料

- 1) Ethylparathion
北興化学製 Parathion 乳剤 (47.0%)
- 2) Methylparathion
日本特殊農薬製乳剤 (43.6%)
- 3) Diazinon, (Basudin)
Geigy 製乳剤 (60.0%)
- 4) Chlorthion
Bayer 製乳剤 (60.0%)
- 5) Sumicide, (ACC 4124)
住友化学製乳剤 (30.0%)

上記薬剤を使用時適宜希釈して使用した。
各々の構造式は図 1 に示す通りである。

6) 家兎

健康雄性白色家兎で体重 2.0~2.5kg のものを使用した。

2. 実験方法

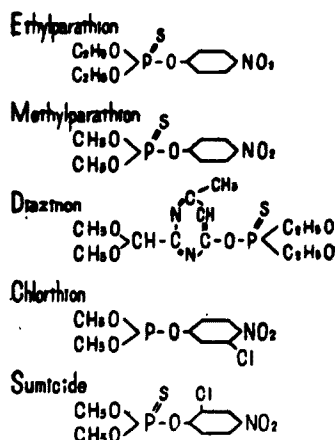
1) 実施

被検薬剤の 5mg/cc 水溶液を作製し皮下注、経皮、経口及び静脈注の各投与を行い、中毒量 (概略 LD₅₀)、血液 ChE、中毒症状及び血液像を検討した。

2) ChE 測定法

Warburg 検圧計を用い Ammon⁵⁶⁾氏法の玉井³¹⁾氏変法によつて測定した。血清及び血球

図 1. 使用薬剤の構造式



浮游液共に最終の pH 7.2~7.4, Acetylcholin 濃度 0.0025mol とした。測定値は 0.1cc の血清及び血球浮游液より 30 分間に発生した CO₂ の量 (mm³) に換算して表し、各薬剤投与前の値を 100% とした百分率を併記した。

III. 実験成績

1. 中毒量

被検薬剤の各投与法による概略 LD₅₀ は表 1 に示した。

表 1 家兎に対する概略 LD₅₀

(単位 mg/kg)

薬剤	投与法	皮下注	経皮	経口	静脈注
Ethyl-parathion		8~10	50~100	20	7~10
Methyl-parathion		40~50	200~400	50~60	10~12
Diazinon		10	80~100	40~60	5~7
Chlorthion		80	800	50~80	20~30
Sumicide		250	2500	100~150	30~40

Ethylparathion は平木⁴⁴⁾による。

Methylparathion : 皮下注及び経皮投与で Ethylparathion に比べると約 1/4 の毒性を示すが、経口及び静脈注では各々 1/2, 2/3 程度となる。

Diazinon : 皮下注及び経皮では Ethylparathion と殆んど等しい毒性を示し静脈注では寧ろ強い位である。経口では約 1/2 であつた。

Chlorthion : 皮下注、経皮投与では Ethylparathion の約 1/8 の毒性であつたが、経口及び静脈注では 1/3~1/4 であつた。

Sumicide : 皮下注及び経皮投与いずれも Ethylparathion の 1/25, 経口でも 1/5~1/7, 静脈注で約 1/4 と 4 剤中最も弱い毒性を示した。

2. 血液 ChE 阻害作用 (表 2~6)

前項の中毒量を投与して実験の中毒を起しめた家兎の血清及び血球の ChE 活性値を経過を逐つて測定した。

1) 血清 ChE

a) 皮下注射 (図 2)

最大の抑制値は投与前の 9~15% で各薬剤

表 2 Ethylparathion 投与時の ChE 活性値

投与法 ChE 投与後時間	皮下注 10 mg/kg				経皮 100 mg/kg				経口 20 mg/kg				静脈注 7 mg/kg			
	血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球	
	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%
投 与 前	33.1	100	33.4	100	26.4	100	42.2	100	29.4	100	41.2	100	29.6	100	46.3	100
1時間	11.8	36	15.2	46	20.1	76	35.1	83	11.2	38	20.7	50	7.4	25	13.9	30
3	5.0	15	10.3	31	15.5	59	26.0	62	4.6	16	14.0	34	7.7	26	14.3	31
6	7.3	22	4.6	13	10.3	38	15.2	36	2.4	8	12.9	31	10.1	34	16.3	35
12	8.5	26	5.2	15	4.6	17	12.8	30	4.8	16	10.4	25	12.3	42	18.2	39
24	10.2	31	7.0	21	5.5	21	12.0	28	7.5	25	11.1	27	15.1	51	21.2	46
2日	12.2	37	18.3	55	7.9	30	13.4	32	11.3	38	18.3	44	21.3	72	30.7	66
3	21.6	65	22.0	66	10.4	39	17.1	40	16.7	57	22.8	55	26.4	89	38.0	82
5	26.2	79	29.1	87	13.8	52	20.2	48	20.3	69	28.1	68	28.6	97	42.2	91
7	28.7	87	30.8	92	18.1	69	26.3	62	24.1	82	32.6	77	29.5	100	44.4	96
9	29.2	88	31.6	94	21.7	82	30.4	72	27.5	94	35.2	86	29.9	101	47.1	102
11	33.3	100	27.7	83	24.4	92	33.1	79	29.1	99	39.0	95				
15	36.2	109	38.8	100	26.0	98	35.6	84	29.6	101	40.9	99				
20	30.7	93	33.8	100	26.5	100	37.7	89								
30	33.2	100	33.1	99	27.0	102	41.9	99								

表 3 Methylparathion 投与時の ChE 活性値

投与法 ChE 投与後時間	皮下注 40 mg/kg				経皮 200 mg/kg				経口 50 mg/kg				静脈注 10 mg/kg			
	血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球	
	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%
投 与 前	29.8	100	63.3	100	24.4	100	38.9	100	27.8	100	40.6	100	28.3	100	41.1	100
1時間	19.8	65	49.8	79	22.5	93	38.3	98	23.6	85	35.7	88	7.9	28	16.5	40
3	16.4	55	45.7	72	21.6	89	36.1	93	20.8	75	31.7	78	9.1	32	11.9	29
6	14.9	50	44.7	71	21.1	87	32.9	85	18.9	68	29.6	73	11.3	40	14.4	35
12	13.3	45	39.8	63	18.8	77	30.3	78	13.1	47	24.4	60	14.4	51	17.3	42
24	8.5	29	31.1	49	7.4	30	24.3	62	9.7	35	17.4	43	19.6	69	21.4	52
2日	9.8	33	22.1	35	6.1	25	15.6	40	13.6	49	16.2	40	23.8	84	29.2	71
3	13.3	45	31.8	50	10.5	43	10.5	27	16.7	60	20.3	50	26.0	92	35.8	87
5	15.8	53	38.0	60	15.2	62	12.3	32	20.0	72	25.2	62	28.0	99	37.9	92
7	18.2	62	39.9	63	15.4	63	13.6	35	24.8	89	31.3	77	28.7	101	40.4	98
9	21.2	71	42.4	67	17.8	73	20.7	53	27.6	99	36.6	90	28.2	100	40.9	100
11	25.1	84	49.4	78	19.3	79	25.2	65	28.2	101	39.9	98				
15	29.6	100	55.7	88	21.2	87	28.0	72								
20	28.9	97	60.8	96	22.4	92	30.8	79								
30	29.3	98	65.1	103	24.5	101	37.1	95								

によつて投与量に差があるにも拘らず略々同程度に抑制を受けたが、Methylparathion は 29%であつた。Ethylparathion, Diazinon 及び Chlorthion は投与後急速に低下して注射後 1～3 時間目に最低値を示すが、Methyl-

parathion は 24 時間目、Somicide は更に遅れて 50～60 時間で最低となつてかなりの時間的差異がみられた。

恢復状況は同程度の毒性を示した Ethylparathion と Diazinon は 3～6 時間ではや恢

表 4 Diazinon 投与時の ChE 活性値

投 与 法 ChE 投与 後時間	皮下注 10 mg/kg				経皮 80 mg/kg				経口 40 mg/kg				静脈注 5 mg/kg			
	血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球	
	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%
投 与 前	31.5	100	53.0	100	28.9	100	68.4	100	28.6	100	23.5	100	31.9	100	30.2	100
1時間	2.8	9	20.1	38	12.7	44	34.4	56	1.3	4	6.2	26	7.7	24	4.4	14
3	4.3	14	11.2	21	6.7	23	32.4	33	1.2	4	4.6	20	7.5	23	5.7	19
6	7.3	23	11.8	22	5.5	19	18.8	28	1.7	6	2.9	12	10.3	32	5.9	20
12	9.0	28	14.0	26	4.4	15	17.6	26	6.1	21	6.1	26	12.5	39	6.2	21
24	10.9	35	20.9	39	4.3	15	14.1	21	17.9	62	9.0	38	16.7	52	8.9	30
2日	16.6	53	27.3	51	3.0	10	13.8	20	22.5	79	14.6	62	25.9	81	13.3	44
3	18.4	58	30.2	57	5.9	20	8.5	12	28.0	98	18.2	77	28.1	88	20.6	68
5	24.0	76	34.2	65	9.0	31	13.0	19	28.8	101	22.4	95	30.4	95	29.9	99
7	28.4	90	42.5	80	13.5	47	23.0	34	27.9	98	23.9	101	29.1	91	29.7	98
9	30.6	97	51.6	97	18.1	63	27.1	40	28.7	100	23.8	101	31.5	99	30.8	102
11	31.6	100	51.2	96	24.0	83	39.9	57	28.9	101	23.2	99				
15	32.5	103	53.3	101	28.2	98	51.8	76								
20	31.0	98	52.8	100	28.5	100	64.1	94								
30	32.0	102	53.9	102	29.8	103	67.7	99								

表 5 Chlorthion 投与時の ChE 活性値

投 与 法 ChE 投与 後時間	皮下注 80 mg/kg				経皮 800 mg/kg				経口 50 mg/kg				静脈注 20 mg/kg			
	血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球		血 清		血 球	
	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%
投 与 前	28.8	100	59.0	100	29.8	100	35.1	100	26.6	100	60.0	100	20.8	100	64.2	100
1時間	2.5	9	20.4	35	24.4	82	31.9	91	21.8	82	49.0	77	6.4	31	29.3	46
3	6.9	24	18.8	32	18.6	62	28.7	82	13.9	52	34.4	57	10.0	48	35.2	55
6	6.8	23	18.7	32	15.0	50	22.8	65	6.3	24	21.5	36	11.2	54	35.5	55
12	6.1	21	17.7	30	10.7	36	17.7	51	4.2	16	18.4	31	14.9	71	38.9	61
24	7.3	25	16.6	28	7.2	24	11.1	32	15.3	58	24.9	41	16.2	78	43.8	68
2日	8.1	28	10.5	18	6.0	20	5.4	15	20.6	78	30.0	50	17.2	82	40.3	63
3	9.2	32	13.1	22	8.7	29	9.3	26	21.9	83	37.9	63	17.9	86	59.5	93
5	13.0	45	25.6	43	12.7	43	7.5	21	24.3	92	42.6	71	22.0	106	62.7	98
7	18.4	64	33.3	56	19.5	65	9.7	28	26.1	99	55.0	92	20.1	97	64.2	100
9	25.4	88	43.7	74	23.8	80	13.4	38	26.5	100	58.7	98	20.1	97	65.7	102
11	25.6	89	51.4	87	23.8	80	15.4	44	27.1	102	59.4	99				
15	27.6	96	54.3	92	25.4	85	19.5	56								
20	29.3	102	57.2	97	28.0	94	24.8	71								
30	28.6	100	57.8	98	30.0	101	34.5	98								

復に向い10日前後で略々正常値に復している。
他の3剤は24時間乃至3日から恢復し始めて
その経過も緩慢で完全恢復に15~20日を要した。

b) 経皮投与 (図3)

皮膚を通しての薬剤の吸収が徐々にであるため皮下注例に比べて ChE の低下は緩徐で、最低値を示す時間も Ethylparathion の12時間目から Sumicide の3日目に至るまで夫々遅れているが、抑制値は投与前の10~20%で

表 6 Sumicide 投与時の ChE 活性値

投与法 ChE 投与後時間	皮下注 250 mg/kg				経皮 2500 mg/kg				経口 100 mg/kg				静脈注 30 mg/kg			
	血清		血球		血清		血球		血清		血球		血清		血球	
	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%	活性値	%
投与前	33.1	100	38.9	100	36.3	100	25.6	100	26.3	100	69.0	100	25.6	100	52.2	100
1時間	33.0	100	37.3	96	32.4	90	25.1	98	9.6	36	47.4	69	9.6	37	24.3	47
3	32.6	98	35.0	90	30.7	85	23.9	93	9.7	25	35.6	52	9.9	39	28.4	54
6	26.6	81	31.9	82	24.4	67	23.8	93	6.7	25	31.2	45	13.7	53	30.4	58
12	19.9	60	29.2	75	19.8	55	23.2	91	7.9	30	26.3	38	14.0	55	36.5	70
24	9.9	30	21.7	56	10.0	28	18.1	71	5.5	21	21.8	31	19.3	75	42.0	80
2日	4.2	13	7.3	19	6.3	17	11.8	46	10.6	40	27.9	40	24.0	93	46.2	84
3	6.3	19	8.2	21	4.5	12	9.1	36	11.5	44	30.4	44	25.8	101	54.4	104
5	15.6	47	10.9	27	6.6	18	7.9	31	13.4	51	32.8	48	25.5	100	49.8	96
7	20.7	62	17.4	45	8.9	25	4.0	15	15.7	60	34.1	49	25.9	101	52.1	100
9	28.0	84	20.4	52	10.8	30	7.1	28	19.7	75	39.9	58	25.6	100	53.5	102
11	26.9	81	20.4	52	13.8	38	7.4	29	22.5	85	51.1	74				
15	28.7	87	28.5	74	18.9	52	8.7	35	26.4	100	63.2	92				
20	31.0	94	37.4	96	28.1	78	18.7	73								
30	29.6	90	37.9	98	35.6	98	25.1	98								

図 2. 皮下注射時の血清 ChE の変動

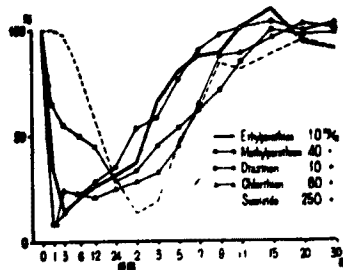
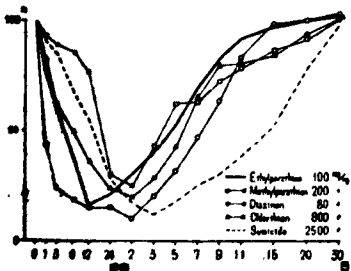


図 3. 経皮投与時の血清 ChE の変動

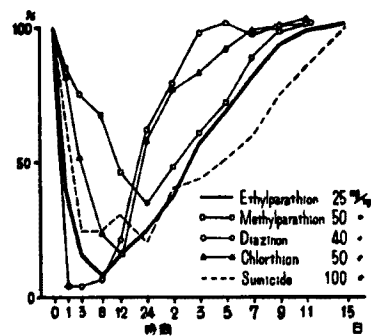


皮下注射例と変らず、Methylparathion は矢張り25%と少々阻碍が軽度であつた。恢復も同様に緩徐でいずれも15~20日かかり Sumicide は更に遅れて30日を要した。

c) 経口投与 (図 4)

大体に於て低下度、恢復状況共に皮下注射

図 4. 経口投与時の血清 ChE の変動



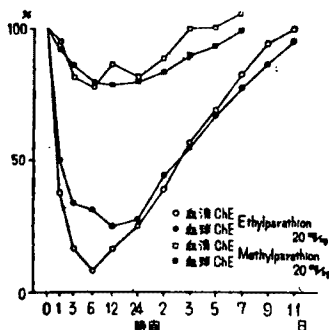
例に似ており、Methylparathion 及び Sumicide の最低値を示す時間が遅れるのも同様であるが、Sumicide は前二投与例と違つて投与後3時間で既に投与前の25%まで低下しそのまま抑制が持続しているのが注目される。Chlorthion は皮下注及び経皮投与で Ethylparathion 及び Diazinon と同様な経過を示したが、本例ではChEの低下がこの2剤よりも遅れて12時間で最低値に達している。

恢復状況は Diazinon と Chlorthion が5日で恢復し、Ethyl- 及び Methylparathion 共に10日を要し Sumicide は更に15日を要した。全般的に完全恢復は皮下注射例より5日

内外早い様である。

Ethylparathion と Methylparathion 各々 Pro kg 20mg を経口投与した場合の血液 ChE の阻害を比較してみた。図 5 に示す様に Ethylparathion は投与後 1 時間で既に 50 %、

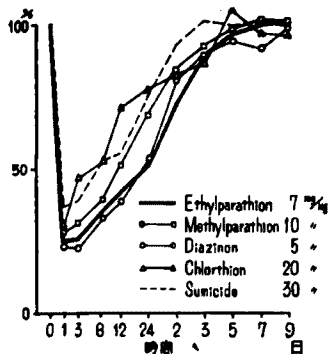
図 5. Ethylparathion と Methylparathion 経口投与時の血液 ChE 低下の比較



6 時間で 92 % 血清 ChE を抑制しているが、Methylparathion は 6 時間で 22 % 抑制されたに過ぎずはるかに阻害は軽度であつた。血球 ChE はいずれも血清 ChE の経過に並行した。即ち両者の毒性の相違は中毒量に於てのみならず血液 ChE 抑制についても明瞭である。

d) 静脈注射 (図 6)

図 6. 静脈注射時の血清 ChE の変動

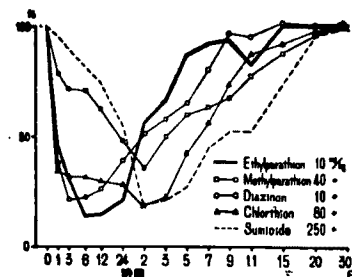


被検剤捕つて低下は急速で投与後 1 時間で既に最低値となり、恢復も速く凡て 3 ~ 4 日で正常に復する。ChE の経過は殆んど同じ様なものであつた。最大抑制値が前三投与時に比べて軽いが、中毒症状は定型的なものであつた。

2) 血球 ChE

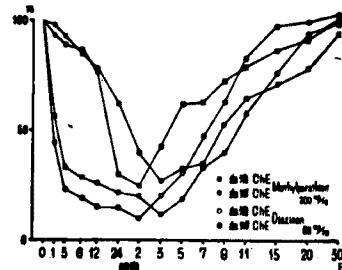
各薬剤、各投与法による血球 ChE の経過は血清 ChE と全く同様である。皮下注射時の血球 ChE の推移を図 7 に示した。Ethylparathion, Diazinon 及び Chlorthion は血清 ChE より少々遅れて低下し 3 ~ 6 時間で最低値を示し投与前の 13 ~ 21 % となり、その後恢復に向つて 15 ~ 20 日で完全恢復した。Methylparathion と Sumicide とは共に 2 日目に最低に達し 20 ~ 30 日を要して恢復した。

図 7. 皮下注射時の血球 ChE の変動



一般に血球 ChE が血清 ChE に遅れて低下し又恢復も遅延する事は Ethylparathion について教室木村²¹⁾が報告しているが、私の成績に於ても薬剤、投与法の如何によらず同様な傾向を示した。図 8 は Methylparathion と Diazinon の経皮投与時の両 ChE を比較したものである。

図 8. 血清 ChE と血球 ChE の変動の比較 (Methylparathion と Diazinon 経皮投与時)



3. 中毒症状

前記中毒量を投与し経過を逐つて中毒症状を観察した。Ethylparathion に就いては木村²¹⁾が詳細に報告しているが、他の薬剤に就いて観察し得た症状は Ethylparathion 中毒

の際と大差なく、ムスカリン様症状とニコチン様症状が主体をなすものである。即ちムスカリン様症状としては呼吸困難、流涎、流涙、強制排便、チアノーゼ、縮瞳、喘鳴等で略々この様な順序で症状が発現して来る。ニコチン様症状としては筋線維性攣縮、アタキシー、四肢麻痺、全身痙攣等がみられる。交感神経症状は心搏増加が初期から現われる。人体での Parathion 中毒の際みられる中枢神経症状は動物実験に於ては明かではない。

以上の様な症状は薬剤及び投与法によつて症状発現の速速及び継続期間の長短はあるが、各々の症状には差異は認められない。ただ Methylparathion に於ては著明な症状が発現し難く、皮下注射例では投与後10時間前後から粘液性下痢が始まつて之が長く持続し、食餌を摂らずに漸次衰弱して行くものが多くその半数近くはそのまま死亡している。中には極く軽度のムスカリン様及びニコチン様症状を呈するものもある。しかし Pro kg 100mg の様な大量を皮下注射すると図9の如き多様な症状を著明に現わした後15時間後に死亡した。

次に各投与法による症状の発現時間及び継続期間に就いて述べる(表7)。

皮下注射(図10): 概略 LD₅₀ 投与時のムスカリン様症状とニコチン様症状の時間的推移を図10に示した。Ethylparathion, Diazinon,

図9 Methylparathion 100 mg/kg
皮下注射時の家兎中毒症状

時 間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	時	時	時									
症 状	30	30	30									
流 涙			++++									
心 搏 増 加	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
呼 吸 困 難			++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
下 痢			++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
流 涎	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
尿 失 禁			+						+			
チアノーゼ				++								
縮 瞳				++++								
アタキシー				++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
四 肢 麻 痺				++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
喘 鳴						++						
筋線維性攣縮					++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
痙 攣					++	+						

Chlorthion は30分乃至1時間半で発症しているが、Methylparathion は10時間、Sumicide

図10. 家兎中毒症状の時間的推移
(皮下注射例による)

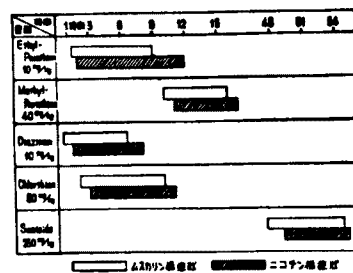


表 7 家兎中毒の潜伏期間及び症状継続期間

投 与 法	Ethyl parathion			Methyl parathion			Diazinon			Chlorthion			Sumicide		
	投与量	潜伏期間	継続期間	投与量	潜伏期間	継続期間	投与量	潜伏期間	継続期間	投与量	潜伏期間	継続期間	投与量	潜伏期間	継続期間
皮 下 注	10 mg/kg	0.30	7.00	40 mg/kg	10.00	6.00	10 mg/kg	0.30	5.00	80 mg/kg	1.30	6.00	250 mg/kg	26.00	6.00
		1.30	9.00		12.00	8.00		1.30	7.00		2.00	8.00		48.00	7.00
経 皮	100 "	3.00	4.00	200 "	15.00	5.00	80 "	3.00	3.30	800 "	4.00	3.00	2500 "	20.00	3.00
		4.00	6.00		20.00	6.30		5.00	6.00		6.00	5.00		40.00	4.00
経 口	20 "	1.00	5.00	50 "	3.00	6.00	40 "	0.30	5.00	50 "	1.30	5.00	100 "	1.30	4.00
		1.30	7.00		5.00	7.00		1.30	6.00		2.00	6.00		2.30	5.00
静 脈 注	7 "	0.15	2.00	10 "	0.10	1.30	5 "	0.10	3.00	20 "	0.05	1.30	30 "	0.05	1.30
		0.20	4.30		0.15	2.30		0.20	5.00		0.15	2.00		0.15	2.00

は更に遅れて48時間目に至り始めて発症した。之は血液 ChE の低下度とよく一致する。発症時間がこの様に遅れても症状は変ることなく定型的なものでその経過も又同様である。

経皮投与：Ethylparathion, Diazinon 及び Chlorthion は皮下注射時よりも3時間前後遅れて発症し、Methylparathion は15～20時間目、Sumicide は24時間位で症状が発現した。症状の継続期間は全般に皮下注射時より短かく3～6時間で症状が消褪した。Sumicide のみが皮下注射時より発症が早くなっているのは Pro kg 2500mg という非常に大量のため平木教授⁽¹⁾⁽⁴⁴⁾のいわれる潜在性中毒の期間が短縮された結果と解される。

経口投与：Methylparathion が3～5時間、Sumicide が2時間位で発症し共に皮下注射時より早く、特に Sumicide は前二投与時の様に遅れる事なく他の薬剤と殆ど同時に発症している事が注目される。之は前記 ChE の低下の状態とよく一致している。継続時間はいずれも皮下注射時より短い様である。又 Chlorthion 経口投与時に血液 ChE の低下が遅れる事を記したが、症状は2時間で発現しており ChE の低下度と発症とは必ずしも一致しなかつた。

静脈注射：各剤とも注射後10分前後で著明なムスカリン様症状を発現し、2～3時間で殆どが消褪した。ニコチン様症状も現われるが中にはその出現をみないままに症状が恢復するものもあつた。

以上の如く薬剤によつて症状の消褪時間は夫々異つているが、一般にムスカリン様症状が早く消失してニコチン様症状及び交感神経症状が残る傾向がみられる。

4. 血液像 (図11, 表8)

血液像の変化は投与法の如何に拘らず発症に至れば略々同じ傾向であるため、茲には平均した資料の得られ易い皮下注射時のものについて述べる。

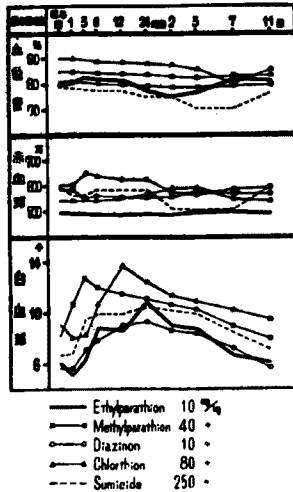
1) 血色素

図に示す通り変動は略々10%以内であつた。血液像検査の他血液 ChE 測定用にも約 1.5cc

表 8 皮下注射時の白血球百分率

投与 時間	Ethyl parathion 10 mg/kg						Methyl parathion 40 mg/kg						Diazinon 10 mg/kg						Chlorthion 80 mg/kg						Sumicide 250 mg/kg					
	P. E.			L			P. E.			L			P. E.			L			P. E.			L			P. E.			L		
	Seg			M			Seg			M			Seg			M			Seg			M			Seg			M		
	St	E	B	E	M	B	St	E	B	E	M	B	St	E	B	E	M	B	St	E	B	E	M	B	St	E	B	E	M	B
投与 前	3.5	44.5	51.0	1.0	0	0	5.0	27.5	62.5	5.0	0	0	1.0	34.5	64.0	1.0	0	0	4.5	50.0	43.5	2.0	0	0	4.0	34.0	61.0	1.0	0	0
1時間	4.0	51.0	43.0	2.0	0	0	6.0	35.0	55.0	4.0	0	0	3.5	41.5	53.5	1.5	0	0	4.0	54.5	40.0	1.5	0	0	4.5	34.5	60.0	2.0	0	0
3	7.5	61.5	30.0	1.0	0	0	7.0	41.5	48.0	3.5	0	0	3.5	50.0	44.0	1.5	0	1.0	3.0	54.5	40.5	2.0	0	0	3.5	38.0	55.5	3.0	0	0
6	9.5	58.5	30.5	1.5	0	0	13.0	45.5	39.5	2.0	0	0	4.0	54.0	40.0	2.0	0	0	9.5	64.0	24.0	2.5	0	0	5.5	45.5	47.5	1.0	0.5	0
12	8.0	55.5	35.5	1.0	0	0	8.0	42.5	45.5	4.0	0	0	7.0	59.5	32.0	1.5	0	0	7.0	48.5	42.5	1.0	0	0	6.0	47.0	45.0	2.0	0	0
24	5.5	52.5	40.5	1.5	0	0	7.0	42.0	47.5	3.5	0	0	5.0	58.0	33.5	3.5	0	0	5.5	48.0	43.5	3.0	0	0	6.5	50.5	42.5	0.5	0	0
2日	6.0	47.5	44.5	2.0	0	0	7.0	38.5	50.5	4.0	0	0	3.5	50.0	44.5	1.5	0	0	5.0	50.5	42.0	2.5	0	0	5.5	46.5	45.5	2.5	0	0
3	4.0	39.5	54.0	2.5	0	0	5.0	30.0	61.5	3.5	0	0	3.0	42.5	52.5	2.0	0	0	3.0	54.0	41.0	2.0	0	0	6.5	40.5	51.0	2.0	0	0
5	4.5	40.0	54.0	1.5	0	0	5.5	29.5	61.5	3.5	0	0	2.5	34.5	60.5	2.5	0	0	2.5	49.5	46.5	1.5	0	0	2.0	32.0	64.5	1.5	0	0
7	3.0	42.5	53.5	1.0	0	0	4.5	25.5	65.5	4.5	0	0	2.5	39.0	56.5	2.0	0	0	3.0	41.5	54.5	1.0	0	0	1.0	32.0	64.5	1.5	1.0	0

図 11. 皮下注射時の血液像



宛採血し、薬剤投与当日は採血 10 cc 以上に及んでいるためかいずれも多少減少の傾向を示すが 11 日目には大体恢復している。採血のみの対照でも 24 時間乃至 2 日目に 8~9% の減少がみられた。Sumicide は症状発現直後の 3 日目になんかなり減少をみたが之も 11 日には略々旧値に復した。

2) 赤血球数

血色素と同様に著明な変動はないが、ただ Sumicide は投与後 2 日目に約 100 万近い減少をみているが 11 日目には殆ど旧値に復した。

3) 白血球数

白血球数は著明な変化を示した。即ち中毒症状が発現する頃から増加し始め、症状が既に消褪した後の 12~24 時間目に最高に達して以後漸次減少し 7 日前後で正常値に恢復する。最高時には投与前値の 2 倍近くに達する薬剤もある。この様な経過は最高値を示す時間に多少ずれがある以外は各薬剤とも同じ様な傾向を示した。

4) 白血球百分率

白血球数の増加し始める 1~3 時間目より偽好酸球分葉核が増加し始め薬剤によつて多少ずれるが 6~24 時間で最大となり以後減少に向う。桿状核も同様な経過で増減する。従つて淋巴球は相対的に減少して 5 日前後で旧に復する。単球、好酸球及び好塩球には著変

を認めない。

IV. 総括並に考按

有機燐製剤の毒性を検討する場合概略 LD₅₀ などの中毒量を定めるのみでは完全でないの、私は更に有機燐製剤中毒の病態生理の核心をなす血液 ChE の変動を中心に、中毒症状及び血液像の変化を系統的に観察して Ethylparathion の毒性と比較検討を加えた。

1. 中毒量

従来 of 諸家による成績を表 9 に総括した。

Methylparathion は Ethylparathion の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ の毒性であつたが之は Deichmann⁶⁴⁾ の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{5}$ という成績に近似している。家兎を使用した Deichmann⁶⁴⁾ の経皮実験では私の場合より稍々毒性が弱く出ているが、Deichmann⁶⁴⁾ 及び Metcalf⁹⁴⁾ のラットを使用した経口毒性が Ethylparathion の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ であつたという事は私の成績と一致している。

Diazinon は Ethylparathion と殆ど同程度の毒性を示した。Domenjou⁵²⁾ の家兎経口による成績が私の実験と近似している他は本邦及び外国の各成績より毒性が強く出た。Domenjou⁵²⁾ の各種動物を使用しての経口毒性はマウス、ラット、モルモットと動物が大きくなるに従つて中毒量が増すのに、家兎に対しては Pro kg 30mg と非常に強い毒作用を示している。之は私の家兎による成績と併せて、Diazinon の毒性に対する警戒の必要性を示唆するものと思われる。

Chlorthion は皮下注及び経皮投与では Ethylparathion の約 $\frac{1}{8}$ でかなり弱い毒性を示したが、経口投与及び静脈注では $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ であつた。上田¹²⁾ のマウスによる経口実験で約 $\frac{1}{4}$ に相当する成績を出しており私の成績と一致するが、DuBois 等⁶⁸⁾ によるラットの成績は全く別の薬剤かと思われる程大きな開きがあつた。之は単に異種動物のためばかりではなく、本剤の毒性は更に異つた方面からの検討が必要と思われる。

Sumicide は被検薬剤中最も毒性低く皮下注及び経皮投与で Ethylparathion の $\frac{1}{25}$ に

表 9 諸 家 に よ る 毒 性

薬 剤	投与法	動 物	中毒量 mg/kg		報 告 者
Methyl parathion	経 皮	家 兎	100	血清 ChE 50%抑制	上 田
		"	420~2,800		Deichmann
		"	350~1,270	原 体	"
	経 口	マ ウ ス	8	粉 剤	上 田
		"	22.9		"
		ラ ツ ト	13~24		Metcalf
Diazinon	腹腔内	マ ウ ス	3.5	血清 ChE 30%抑制	DuBois
		ラ ツ ト	7		中 塚
	静脈注	家 兎	3	" 70% "	"
		モルモット	200~300		池 田
Diazinon	経 口	マ ウ ス	65	原 体 粉 剤	上 田
		"	300~100		佐 々
		"	48		池 田
		"	59.8		上 田
		"	70		Domenjou
		"	96		"
		"	122.5		"
		ラ ツ ト	220		"
		"	235		"
		"	712.5		"
Diazinon	経 口	"	100~150	原 体 粉 剤	Bruse
		家 兎	30		Domenjou
		モルモット	320		"
		モルモット	320	原 体	"
Chlorthion	皮下注	マ ウ ス	40~50		池 田
	経 皮	家 兎	1 (c.c)	原液, 症状なし	Bayer
	経 口	マ ウ ス	27.2		上 田
		ラ ツ ト	1500		DuBois et al
Chlorthion	経 口	鶏	100~250		石 井, 小 原
		ラ ツ ト	750		DuBois et al
	腹腔内	ラ ツ ト	750		DuBois et al
Sumicide	経 皮	モルモット	2000	症 状 な し	A. C. C
	経 口	マウス, ラット	500	油 溶 剤	A. C. C
		" "	1000~1500	プロピロングリコール溶剤	
Sumicide	経 口	ラ ツ ト	1710	メチールセルローズ "	A. C. C
		ラ ツ ト	1710		

剤型記載のないものは乳剤又は乳剤と考えられるもの

止る。経口では $1/5 \sim 1/7$, 静脈注では $1/4$ と投与法によつて多少差がみられる。之はその溶剤のためと考えられ、皮膚或は皮下組織からの吸収は極めて緩徐であるが、消化管からは吸収され易く、静脈注では即座に血液 ChE を

阻碍すると共に生体内各組織に速に輸送されて局所の ChE を強力に阻碍するものであろう。A. C. C⁽¹⁵⁾ (American Cyanamide Company) の報告でもモルモットに Pro kg 2000mg を経皮投与しても発症せず、又犬の最大生存中

毒量は経口で Pro kg 2000mg とその毒性の低いことを述べている。

2. 血液 ChE 阻害作用

有機燐製剤による中毒の発生機転は ChE 抑制作用が主体をなす事は夙に述べられて来た所であつて、Adrian⁵³⁾, Nachmansohn⁵⁶⁾⁵⁷⁾, Koelle⁵⁶⁾⁵⁷⁾, DuBois⁵⁶⁾⁵⁷⁾, Mazur⁵³⁾, Wirth¹¹¹⁾, Grob⁷⁷⁾⁷⁸⁾⁷⁹⁾ 等数多くの研究がある。例えば Parathion は体内に入つた後酸化されて Paraoxon となり、次いで P-Nitrophenol と燐酸部分とに分解されて体外に排出されるのであるが、Paraoxon は甚だ毒性が強く ChE に作用してその活性を強く阻害する事により体内に Acetylcholin の蓄積が起り、そのためにコリン作動性神経の刺激症状が現われる。之は Loewi⁹²⁾ によつて提唱された神経体液伝導学説によつて説明される所である。

本実験で検討した 4 種の薬剤も Parathion と同様に ChE 阻害作用が毒作用の本態をなすものである事が証明された。

1) 各投与法による変動の相違

概略 LD₅₀ を投与すると血液 ChE はいずれも一様に急速な低下を来し、Ethylparathion, Diazinon 及び Chlorthion の 3 剤は皮下注、経口及び静脈注の各投与後 12 時間以内に最低値に達し 85~91% の抑制を受ける。経皮投与の場合はかなり遅れて低下し 12~72 時間で最低値を示し前三投与時と同程度まで抑制される。之に対し Methylparathion と Sumicide は静脈注を除いては低下が緩慢で 24~72 時間で最低値となり、特に Sumicide の経皮投与時には血球 ChE が 7 日目に至つてやつと最低値に達する状況である。しかしこの様に低下が遅れてもその最低値は前三剤と差は見られなかつた。

静脈注射の場合は各剤とも一斉に急激に低下し、1 時間で最低値を示すが、その抑制は 60~80% に止まりその他の投与時に比べると阻害が少々軽度である。しかし症状は著明で定型的な中毒症状を現わした。

恢復状況をみると前三剤群では経皮投与を除いては 3~6 時間で既に恢復に向い、静脈

注射では 3~5 日で、皮下注及び経口投与では 7~10 日で正常値に復した。経皮投与の場合は 2~3 日目より恢復に向い完全恢復には 15~20 日を要した。後の二剤に於ては静脈注射時以外は 2~3 日に至つて恢復し始め正常値復帰にはかなり日数を要した。

全般に静脈注、経口、皮下注及び経皮の各投与の順に速く恢復している。即ち吸収が速かであれば恢復も速い様である。体内に吸収された薬剤は酵素物質によつて分解された後体外に排泄されるのであるが、吸収が速であれば ChE 阻害作用と共に分解排泄も速い訳で、従つて前記の順に恢復が速くなるものと考えられる。

2) 各薬剤による変動の相違

Methylparathion による ChE の低下はかなり緩慢で又抑制度も他剤より少々軽度であるが、恢復は Ethylparathion と略々同日数を要する。この低下遅延は Sumicide と同様に溶剤が吸収され難いためと考えられるが、しかし同様に遅延しても Sumicide よりは毒性がはるかに強い。

Diazinon は中毒量に於て Ethylparathion に匹敵する毒性を示したが、血液 ChE の変動も殆ど同様な経過を示しており、経口投与時のみ中毒量が Ethylparathion の $1/2 \sim 1/3$ である事も ChE が矢張り $1/2$ の日数で恢復している事とよく一致している。

Chlorthion は Ethylparathion 及び Diazinon と略々同様な ChE の経過をみせたが、経口投与時には血清 ChE が 1 時間ではまだ投与前の 82%, 3 時間で 52%, 12 時間目に 16% の最低値に達した事は DuBois 等⁵⁸⁾ がいう様に本剤が消化管から吸収され難い事が想像出来るし、又恢復も Ethylparathion よりかなり速かつた。

Sumicide は最も特異な変動を示した。即ち静脈注射時以外はいずれも他剤より低下が緩慢で最低値に至る時間は非常に遅れる。又恢復も徐々に完全恢復には他剤の場合よりも夫々 5~10 日余計にかかつた。前述せる如く A. C. C. の報告に於てもその溶剤によつて中毒

量にかなり開きがみられるが、私の使用した Sumicide でも吸収が極めて徐々である事が血液 ChE の低下状況からも窺われる。皮膚或は皮下組織から極めて緩徐に吸収される間に、一方では分解排泄が行われるので ChE の阻害作用は益々緩慢に行われ、本剤自身の弱い毒性或は貯蔵 ChE の出動なども併せ考えて Ethylparathion の25倍もの大量投与に耐え得るものと解される。恢復がかなり遅れるのは吸収の緩徐と大量の薬剤の分解排泄に長期間を要するからであろう。

3. 中毒症状

Parathion 中毒の際の症状は ChE 阻害によつて蓄積された Acetylcholin がコリン作動性神経即ち

- i. 運動神経線維末梢
- ii. 副交感神経節後線維
- iii. 或る種の動物に於ける汗腺、血管及び子宮に至る交感神経節後線維
- iv. 自律神経節及び中枢神経の Synapse を刺激する事によつて惹起されると説明されている。DuBois⁶⁶⁾、Grob⁸⁰⁾、沖中等¹⁶⁾は之によつて中毒症状をムスカリン様症状、ニコチン様症状、中枢神経症状及び交感神経症状等に大別しているが、本実験の各被検剤についても、概略 LD₅₀ の中毒量を投与すると Parathion 中毒時と同様な特有な中毒症状を呈し、之等薬剤の生体内の中毒作用機転は Ethylparathion と大体同様なものである事が理解される。

投与方法によつて発症に遅速のある事は吸収の速度によるものであつて、血液 ChE の低下状況と略々一致する。中毒症状と ChE との関係は興味ある問題で、Freedman 等⁷²⁾はラットの実験で中毒症状は脳 ChE の値に並行する、即ち正常の50%に活性が低下した時に発症すると述べているが、教室木村²¹⁾も家兎の実験で発症に至るべき低下度は血液 ChE に於て大体50%以上と指摘しており、Ethylparathion 及び他の4種の有機燐製剤を使用した私の実験でも之を裏付ける事が出来た。しかし家兎の場合血液 ChE の抑制制度と症状の

軽重は必しも一致せず、例えば静脈注射で他の投与時よりも稍々軽い60~80%の抑制でも短時間ではあつたが重篤な定型な中毒症状を呈した。之は症状発生的に Acetylcholin の作用する場合、換言すれば ChE 活性低下の最も意義のある部は神経系であつて血液 ChE は間接的に神経系の ChE の状態を示すに過ぎないからであろう。

薬剤各々について症状の相違は認められなかつた。Methylparathion と Sumicide の発症時間が遅れるのは血液 ChE の低下と歩を一にし、吸収が徐々なるためと解される。

4. 血液像

血色素及び赤血球数は Sumicide に多少の減少をみた他は Ethylparathion と同様に著明な変動は認められなかつた。Enders⁷⁰⁾は Parathion 長期経口投与のラットに血色素及び赤血球数の減少を生じ之を分解産物である P-Nitrophenol の血色素障碍の結果として説明している。しかし臨床例及び家兎実験に於ては P-Nitrophenol は第3病日まで大部分が尿に排泄されその影響は否定されているが、Sumicide の場合は特に吸収が緩慢で経過も長びくため、Enders のいう P-Nitrophenol の影響も考慮する必要がある。

一方白血球数は著明な增多症を呈した。Parathion 中毒の場合、平木教授⁴⁰⁾⁴⁴⁾は此の白血球増加が核の左方推移を伴う偽好酸球の増加によるものであつて淋巴球は相対的に減少すると述べられたが、本実験に於てもその白血球百分率に於て全く同様な傾向を示した。Parathion 中毒の場合人体例に於ては発症当初の好酸球消失、その後の一過性の好酸球增多症が甚だ特異なのであるが、本実験は家兎を対象としているために好酸球の消長をつかむ事が出来なかつた。

以上を要するに Methylparathion, Diazinon, Chlothion 及び Sumicide の何れもはその毒作用の本態を ChE 阻害作用に帰すべく、その消長に応じて症状も出没し又致死量も決定すべきものであつて、その様相は血液像と共に Ethylparathion と質に於て全く同じく単に量

的關係のみが異なるものと考えられる。

有機燐製剤は構造式の面からみて、大体に於て Alkyl 基が或る程度毒性及び殺虫力を支配するものと思われる。概して毒性は ethyl 基が methyl 基よりも大でしかも殺虫力は methyl 基の方が強いといわれる。この点からすれば Methylparathion は Ethylparathion より有利であり、又 ethyl 基を有する Diazinon が毒性強く、methyl 基を持つ Chlorthion と Sumicide の毒性が低い事が想像され私の実験に於て之を実証する事が出来た。

一方毒性に影響を与えるものとして薬剤の形態を考慮に入れなければならない。現在広く用いられている Parathion は乳剤、水和剤及び粉剤の順序に毒性が強い。同一薬剤でも乳剤の溶剤によつて毒性に相違が現われる事は Deichmann⁶⁴⁾、上田等¹²⁾も述べており、私達が Methylparathion 乳剤で行つたマウスの経口実験でも証明した所である。従つて本研究に於ける結果も剤型を変える事により変動するであろう。

毒性の研究上従来諸家の成績は一般にマウス、ラットの様な小動物による実験が多く、又外国研究者の成績に比べて本邦研究者の成績の方が毒性が強く出ている。一般に各種薬剤の毒性決定には小動物より大きな動物による成績が重要であり、又臨床面との繋がりも出来るので私の家兎による成績は充分参考になるものと考えてる。

V. 結 論

私は Methylparathion, Diazinon, Chlorthion 及び Sumicide の4種の薬剤の毒性について

家兎を使用して Ethylparathion と比較検討し次の結果を得た。

1. 中毒量(概略 LD₅₀)では Sumicide が最も毒性弱く、皮下注及び経皮投与で Ethylparathion の $\frac{1}{25}$ であつた。Chlorthion は $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{8}$, Methylparathion は $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{4}$ で、Diazinon は殆ど同程度の毒性を示した。

2. 4種の被検薬剤も Ethylparathion と同様に強力に血液 ChE を抑制する事を証明し、ChE の阻碍が夫々の薬剤による中毒の本態である事を明かにし得た。投与法及び薬剤によつて ChE の低下及び恢復に遅速がみられ、特に Sumicide は他剤より緩慢な経過を示した。

3. 中毒症状はいずれも Parathion 中毒の際にみられる特有なムスカリン様症状とニコチン様症状を呈した。症状発現の遅速は大体血液 ChE の低下状況と一致するが、症状の軽重は必ずしも一致しなかつた。

4. 各剤とも血色素及び赤血球数に著明な変化を与えなかつたが、ただ Sumicide に於て2~3日目に多少減少がみられた。白血球数は核左方推移を伴う偽好酸球の増加による著明な白血球增多症を呈した。之等の血液像は大体 Ethylparathion 中毒の場合と同様である。

擧筆するに当り御指導御校閲をいただいた恩師平木教授並に難波講師に深甚の謝意を表するものである。

本稿の要旨は昭和30年4月第42回日本消化器病学会に於て発表した。

(文献は巻末に一括掲載する)

Studies on Alkylphosphate Poisoning

Part I

Experimental Studies on the Toxicity of Alkylphosphate

By

Minoru Yamada

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

The toxicity of emulsified methylparathion, diazinon, chlorthion and sumicide examined in comparison with that of ethylparathion in laboratory rabbit. The results were as follows.

1) All these compounds were absorbed by means of dermal, oral, subcutaneous and intravenous application. Methylparathion was $1/2 \sim 1/4$, chlorthion was $1/3 \sim 1/8$ and sumicide was $1/25$ as toxic as ethylparathion, but diazinon was toxic as much the same.

2) These compounds produced a marked depression of cholinesterase (ChE) activities of both serum and red blood cell in all subjects examined. The ChE inactivation caused by methylparathion and sumicide slower than that of the others.

3) The main symptoms caused by exposure to these compounds were alike to those produced by ethylparathion.

4) With the application of these compounds, the changes of hemoglobin and red blood cell count were not remarkable, except in the sumicide case which the decrease of both occurred 2 to 3 days after the administration. There occurred, as the case of ethylparathion, leucocytosis, mainly occupied by pseudo eosinophils with the deflection of Arneht count to the left as well as relative lymphocytopenia.
