

「第20回日本臨床環境医学会学術集会特集」

(臨床環境21:24~34, 2012)

総説 シンポジウム**ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響**

— その1: 物質としての特徴、ヒトにおける知見 —

平 久美子

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

Health effects of neonicotinoid insecticides

— Part 1: Physicochemical Characteristics and Case Reports —

Kumiko Taira

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

要約

ネオニコチノイド系殺虫剤の特徴は、水溶性、浸透性、残効性、低揮発性、熱安定性である。国内出荷量は1999年から2009農薬年度までの11年間に2倍以上に増加したが、その間ネオニコチノイドによる死者は5人だった。急性のイミダクロプリド (IMI) 中毒145例とアセタミプリド (ACE) 中毒9例を検討した結果、最小中毒量 (mg/kg) は48、30、最大耐量 (mg/kg) は875、600で、症状に差はなかった。IMIの最小致死量は80mg/kg、致死量は310mg/kgだった。2005年群馬県で松くい虫防除にACEを散布時の推定被曝量84.1 μ g/kgは最小中毒量の0.28%で、群馬県X医院に63人がネオニコチノイド中毒様症状を訴えて受診した。2006年以降、国産果物、茶飲料の連続摂取の後、同様の症状を訴える患者が同医院を受診し、患者尿からACE、IMI共通の代謝産物を最大84.8 μ g/l検出した。

《キーワード》ネオニコチノイド、殺虫剤、アセタミプリド、イミダクロプリド、中毒

Abstract

Neonicotinoid insecticides are not only water soluble, systemic, and residual, but also low volatile and heat stable (less than 147 centigrade). More than 400 tonnes of neonicotinoid insecticides are imported into Japan per year. From 1999 until the 2009 fiscal year, the total shipment of neonicotinoid insecticides increased more than twofold, while that of organophosphate insecticide reduced by half. Victims of accidental intake of neonicotinoid have been rare in Japan, and during that time organophosphate victims reduced by half. The meta-analysis of literature on 145 cases of imidacloprid intoxication and those focusing on 9 cases of acetamiprid intoxication reveals that the minimum toxic dose and the maximum tolerated dose are 48 mg/kg BW and 875 mg/kg BW for imidaclo-

別刷請求宛先: 平 久美子

〒116-8567 荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター麻酔科

Reprint Requests to Kumiko Taira, Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa, Tokyo 116-8567, Japan

pid, 30 mg/kg BW and 600 mg/kg BW for acetamiprid, respectively. The minimum lethal dose and the lethal dose for imidacloprid are 80 mg/kg BW and 310 mg/kg BW, respectively. Several cases of subacute neonicotinoid intoxication have been observed. In 2004, after acetamiprid of 70 mcg/m², and in 2005, after acetamiprid of 45 mcg/m² was sprayed in Gunma prefecture over a period of a few weeks, 78 patients and 63 patients, respectively, visited X clinic in Gunma with nicotinic symptoms. The estimated exposure dose in 2005 was 84.1mcg/kg BW, 0.28% of the minimum toxic dose. Since 2006, more than one hundred patients have visited X clinic in Gunma with nicotinic symptoms after the consecutive intake of domestic fruits (apples, Japanese pears, peaches, grapes, etc.) and/or tea beverage. In the urine from those patients, 6-chloronicotinic acid, the metabolite of neonicotinoid was detected of less than 84.8 mcg/ℓ.

《Key words》 neonicotinoid, insecticide, acetamiprid, imidacloprid, intoxication

I. はじめに

ネオニコチノイド系殺虫剤（以下ネオニコチノイド）は、ニコチンに似た構造と作用をもち、塩素をもつクロロニコチル系殺虫剤と塩素のないジノテフランを合わせた名称である（図1）。害虫防除に広汎な適応があり、有機塩素系、ピレスロイド系、有機リン系、カーバメート系など他の殺虫剤に対して耐性を持つ昆虫にも有効で、殺虫剤の世界出荷額に占める割合は2005年に16.3%、有機リン系殺虫剤の25.3%に次ぐ¹⁾。

日本では1992年にイミダクロプリド、1995年にアセタミプリド、2000年以降さらに5種類が農薬登録され、現在7種類が使われている²⁾。2010農薬年度（前年10月から同年9月まで）の国内出荷量は、ジノテフラン（スタークル[®]など）162t、イミダクロプリド（アドマイヤー[®]など）69t、クロチアニジン（ダントツ[®]など）60t、アセタミプリド（モスピラン[®]など）51t、チアマトキサム（アクタラ[®]など）38t、チアクロプリド（バリアード[®]など）19t、ニテンピラム（ベストガード[®]）8tだっ

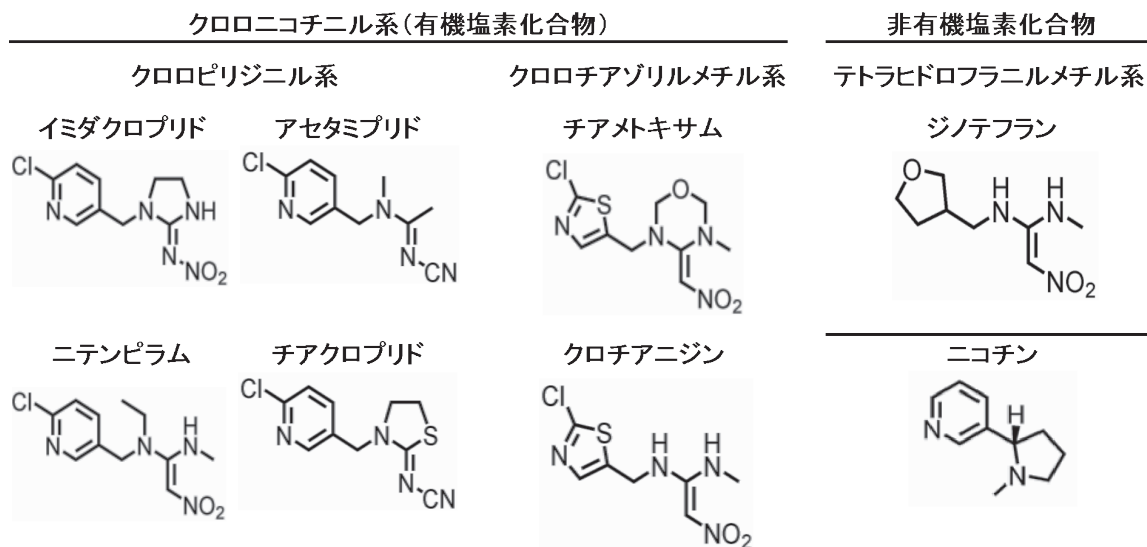


図1 ネオニコチノイドの分類と構造式

クロロピリジニル系のうち、イミダクロプリドはニトログアニジン、ニテンピラムはニトロメチレン、アセタミプリドとチアクロプリドはシアノアミジンをそれぞれ置換基としてもつ。-NO₂基をもつイミダクロプリド、クロチアニジン、チアマトキサム、ジノテフラン、ニテンピラムをニトログループ、-CN基をもつアセタミプリド、チアクロプリドをシアノグループと呼ぶことがある。出典：文献39~41

た³⁾。

ネオニコチノイドの国内出荷量は、1999農業年度から2009農業年度にかけて172t から407t と2倍以上に増加し、一方有機リン系およびカーバメート系殺虫剤は、6,586t から3,384t とほぼ半減した³⁾。

ネオニコチノイドによる死亡者数は、警察庁の集計によれば1999年から2009年の11年間に、単剤で5人（イミダクロプリド3、ニテンピラム1、クロチアニジン1）、多剤で2人（アセタミプリド1、クロチアニジン1）であった⁴⁾。一方有機リン剤およびカーバメート剤による死亡者は3,178人、農業全体での死亡者は6,116人だった⁴⁾（図2）。

筆者らは、2003年から2005年にかけて地域のアセタミプリド撒布時期に一致してニコチン様症状を訴え受診する患者が増加したことを本学会誌に

報告した⁵⁾。また、2006年以降、国産野菜・果物、茶飲料の連続大量摂取後にニコチン様症状を訴え受診した患者の尿から、ネオニコチノイドの代謝産物を検出した⁶⁾。

ネオニコチノイドは有機リン剤と比べ安全と言われていたが、本稿ではネオニコチノイドの物質としての特徴と毒性に関するヒトの知見をまとめ、次稿で動物実験の結果と比較検討し、使用と規制の状況から、アセタミプリドの大気汚染と食品汚染による健康障害の実態を考察する。

II. 物質としての特徴

水溶性、浸透性、残効性で、種子、根、葉、実の表面から吸収され、植物体内部に浸透して長期間効力を発揮する。例えば、アセタミプリド20%水溶剤2,000倍希釈液（104.9ppm）をリンゴ1個あたり73.3 μ g（0.7ml）表面に点滴処理すると、

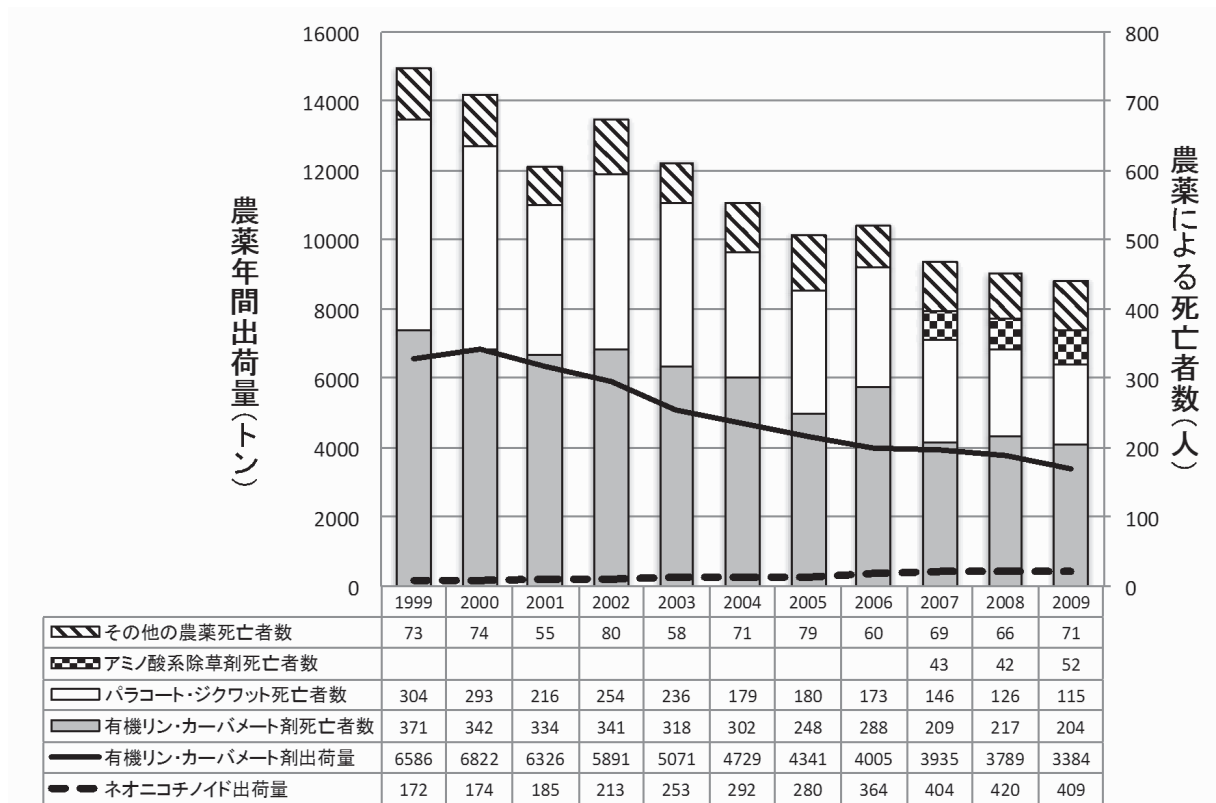


図2 各農業の出荷量と死亡者数

注：ネオニコチノイドの死亡者数は、1999年1人、2005年度1人、2007年2人、2008年1人である。

出典：文献3、4

表1 ネオニコチノイドの物質としての特徴

一般名	略号	融点 (°C)	蒸気圧 (Pa)	水溶解度 (g/l)	オクタノール/水分係数 (log Pow)
イミダクロプリド	IMI	144	2.0×10^{-7}	0.48	0.57
アセタミプリド	ACE	98.9	$< 1.0 \times 10^{-6}$	4.25	0.8
ニテンピラム	NIT	82	1.1×10^{-9}	> 590	-0.66
チアクロプリド	THI	136	8×10^{-10}	185	1.26
チアメトキサム	TMX	139.1	6.6×10^{-9}	0.41	-0.13
クロチアニジン	CLO	176.8	1.3×10^{-10}	0.327	0.7
ジノテフラン	DIN	107.5	$< 1.7 \times 10^{-6}$	40	-0.549

注：蒸気圧は、IMI、NITは20°C、ACE、THI、TMX、CLOは25°C、DINは30°Cの条件下のデータである。

水溶解度は、IMI、NIT、THI、DINは20°C、ACE、TMX、CLOは25°C蒸留水の条件下のデータである。

出典：文献2

14日目以降約90%が内部に移行し、62日後果皮に0.04ppm、果肉に0.24ppm、芯に0.01ppm分布した。残留物質のうちアセタミプリドが80.8%、活性代謝産物4.7%だった⁷⁾。したがって果実を水で洗浄してもネオニコチノイドを取り除くことはできない。

常圧で147–270°C以下では熱分解しない²⁾ので、食品に残留した場合、加熱調理による分解は期待できない。

表1にしめすように、蒸気圧はきわめて低く、ほぼ気化しない。有機溶媒に溶けるが、オクタノール/水分係数はすべて3.5以下で生物学的濃縮を調べる試験は行われていない²⁾。酸解離係数(pKa)は、アセタミプリドで0.7、イミダクロプリドで1.56、ニテンピラムが3.1で²⁾、pKaがわからないその他のネオニコチノイドも通常の水溶液中ではイオン化しないと考えられるので、pKaが7.84のニコチンと異なり、消化液酸度による吸収変化は起こりにくいと考えられる。

土壌中の半減期は、クロチアニジンの1,386日がもっとも長い。アセタミプリドは1–2日だが、代謝産物を含めると15–32日で、80%減衰に80–120日を要し、土壌内で、より毒性の強いACE-NH(デシアノアセタミプリド)を生じる⁸⁾。

水中での安定性は高く、大量の紫外線により分解が高まるが、東京の春の紫外線量レベルでの分解は遅く、自然水中光分解半減期は、アセタミプリドの349日がもっとも長い⁸⁾。

Ⅲ. 急性中毒

1. イミダクロプリド

イミダクロプリド製剤摂取による現在までの急性中毒の症例報告145例を検討した(表2)^{9–23)}。転帰は、経過観察または保存的治療のみで回復した中軽症113例、集中治療を要した重症23例、死亡9例だった。

製剤の多くに溶媒としてN-メチルピロリドン(NMP)が含まれていたため、当初毒性はおもにNMPによるものとされた^{10,11)}。NMPは眼、皮膚、粘膜に刺激性、腐食性のある液体で、LD₅₀(ラット、経口)は3,914mg/kg、少量投与で歩行失調、尿量増加、死産の増加が観察される^{24–26)}。その後、NMPを含むイミダクロプリド製剤による死亡例2例を検討したProençaらは、剖検所見で他に死因とみられる所見がなかったこと、肝、腎、肺、血中、尿中からイミダクロプリドが検出されたことから、死因はイミダクロプリドと結論づけた⁹⁾。うち1例は、推定240mg/kg摂取し、組織中濃度(mg/l)は、血液2.05、尿0.29、腎2.5、肝1.01、肺8.8だった。

したがって、本稿は、イミダクロプリド製剤による中毒をイミダクロプリド中毒として考察する。

推定体重(体重不明のものは60kgと仮定)あたり摂取量は、中軽症例8–480mg/kg、重症例48–875mg/kg、死亡例80–395mg/kgだった。血中濃度は、軽症例0.02–5.25ng/l、重症例0.045–

表2 急性イミダクロプリド中毒の症例報告

報告者 (年)	n	年齢/性別	製剤濃度 (%)	推定摂取量 (ml)	推定体重あたり摂取量 (mg/kg)	血中濃度	製剤名	注
中軽症例								
Phua (2009)	40			5-300	8-480			
	12							1
Mohamed (2009)	54			10-50	17-83	0.02-5.25ng/l		
	7							2
重症例								
Wu (2001)		64/M	9.6	100	160		Tie-Boo-Tzang	3
田村 (2002)		50/M	不明	25		15µg/l		
		95/M	2	25		3 µg/l	箱粒剤	
		78/M	10	不明		84.9µg/l	水和剤	
		71/M	10	不明			水和剤	
		62/M	20	不明		30.7µg/l	フロアブル	
		89/F	10	不明		23µg/l	水和剤	
Hung (2006)		71/M	9.6	200	320			3
David (2007)		22/M	17.8	30	89			
Agarwal (2007)		24/M	17.8	不明			Crop King	4
Mohamed (2009)		26/M	不明	不明				
		35/M		不明		0.045µg/l		
Paningrahi (2009)		37/M	17.8	50	150		OMIDA (SL 濃縮液)	
Karatas (2009)		67/M		不明			Confidor SC350	
Viradiya (2011)		41/M	70	75	875			
Phua (2009)	8			30-200	48-320			
死亡例								
Huang (2006)		69/F	9.6	200	384		Confidor	3
		64/F	9.6	150	288			3
Shadnia (2008)		36/M		350	395			
Iyyadurai (2010)		34/M						
Yeh (2010)		67/M	18.2	不明			Cheminova	4
Proensa (2005)		66/M		150	240	2.05mg/l	Confidor	
		33/M		200	320	12.5mg/l		5
Phua (2009)		65/M		50	80			
		84/M		200	320			

注：1. 経口以外の被曝症例である。2. 職業性の経皮被曝の症例である。3. 製剤にはN-メチルピロリドンと2%界面活性剤が含まれていた。4. リキュールに混ぜて飲用した。5. エタノール0.18g/lが同時に検出された。

出典：文献9-23

84.9µg/l、死亡例2.05-12.5mg/lと量依存性がみられた。

摂取経路は、自殺目的や誤飲による経口摂取が145例中126例だった。職業性吸入中毒による重症例が1例あり、17.8%製剤を散布中に興奮、失見

当識、発汗、呼吸困難をきたし、横紋筋融解で集中治療を要した¹⁵⁾。経皮中毒は主に職業性被曝で、19例すべて中軽症例だった。

詳細な記載のある死亡7例と重症15例の症状と経過は以下のとおりである。

初発症状が出た時間は摂取後30分が1例、1時間が1例で、他は不明だった。初診時に胃洗浄および活性炭投与を受けたのは、重症15例中10例、死亡7例中5例だった。集中治療施設到着は重症15例が摂取後0.5-15時間、死亡7例が0.5-2時間だった。

呼吸管理を要した直接の理由は死亡例で呼吸不全2例、心室性不整脈2例、低血圧1例、心肺停止1例、重症例では全例呼吸不全だった。摂取から呼吸管理開始までの時間は、死亡例6例で1.5-5時間、重症例5例で0.5-20時間だった。

経過中の症状の集計を表4に示した。死亡例では、中枢神経症状と呼吸器症状、分泌症状がより高率にみられた。

日本の報告は重症6例で¹²⁾、箱粒剤、フロアブル、水和剤など固体製品をそのまま、あるいは水に溶かしたものを摂取しており、血中濃度は3-84.9μg/l、摂取量はいずれも不明だが、摂取したものの濃度は4例で10%以上だった。

上記145例の検討から、ヒトにおけるイミダクロプリドの最小致死量は80mg/kg、致死量の平均値(最大値と最少値を除いて算出)は310mg/kg、最小中毒量は48mg/kg、最大耐量は875mg/kgだった。

2. アセタミプリド

海外のアセタミプリド急性中毒の症例報告は、経口摂取2例、職業性経皮被曝2例のみで、すべて無症状か軽症だった²²⁾。

警察庁の集計では、有機リン剤 DDVP、MEPと共に経口摂取し死亡した症例が1例ある⁴⁾。

日本中毒情報センターが2000年から2010年に受信したアセタミプリド急性中毒に関する問い合わせは85例で、自殺企図が34例、うち30例に嘔吐、意識障害等の症状がみられた。誤飲・誤食は14例で無症状だった²⁷⁾。

日本の症例報告は、死亡1例、生存8例である(表3)²⁷⁻³⁰⁾。

推定体重あたり摂取量は、死亡例で33mg/kg、生存例で30-600mg/kgだった。血中濃度は、重症3例で2.39-59.83mg/lで、イミダクロプリドの急性中毒のデータと比べるとかなり高い値である。全例経口摂取で、初発症状は吐き気・嘔吐4例、筋脱力2例、一過性の痙攣、頻脈、低血圧、呼吸困難、口渴各1例だった。集中治療施設到着は、死亡例86.5時間後、生存例1.5-3.5時間後だった。

経過中の症状は、イミダクロプリド中毒に類似し(表4)、循環器症状、中枢神経症状、低体温、

表3 急性アセタミプリド中毒の症例報告

報告者(年)	年齢/性別	製剤濃度 (%)	推定摂取量		血中濃度 (mg/l)	製剤名	注
			(ml)	あたり摂取量 (mg/kg)			
生存例 Imamura (2010)	58/M	18	18	30	2.39	モスピラン SL 液剤	1,2
	74/F	2	100	40	59.83	モスピラン液剤	3
戸谷 (2008)	79/M	20	35	140	21.1	モスピラン水溶剤	4
高野 (2011)	不明	2	100	33		モスピラン液剤	3
	不明	2	600	200		モスピラン液剤	3
	不明	18	150	450		モスピラン SL 液剤	2
	不明	18	200	600		モスピラン SL 液剤	2
田中 (2011)	63/M	2	100	33		モスピラン	3
死亡例 高野 (2011)	不明	2	100	33		モスピラン液剤	2

注：1. 皮下注も同時に行っている。2. モスピラン SL 液剤には、アセタミプリド18%のほか、31% NMP、47.95% 硫酸ジメチル、3.05% 界面活性剤が含まれる。3. モスピラン液剤には、2%アセタミプリドのほか、97% ジエチルグリコール、1%界面活性剤が含まれる。4. モスピラン水溶剤には2.4%直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩が含まれる。

表4 ネオニコチノイド中毒の症状

例数 (%)	イミダクロプリド中毒			アセタミプリド中毒
	重症15例	死亡7例	合計22例	合計9例
循環器症状	15 (100)	5 (71.4)	20 (90.9)	7 (77.7)
頻脈／徐脈	11/2	4/2	15/4	2/0
血圧上昇／低下	5/1	2/1	7/2	5/1
心停止／心室性不整脈	0	3	3	0/1
中枢神経症状	9 (60.0)	6 (85.7)	16 (72.7)	5 (55.5)
GCS 低下／失見当識	6/3	6/3	12/6	1/4
眠気／めまい	3/1	2/1	5/2	0/1
痙攣／興奮	3/2	1/0	4/2	2/0
呼吸器症状	8 (53.3)	6 (85.7)	14 (63.6)	2 (22.2)
呼吸苦／呼吸数増加	4/4	3/1	7/5	1/1
自発呼吸停止	2	3	5	0
チアノーゼ	1	2	3	0
消化器症状	9 (60.0)	4 (57.1)	13 (59.1)	4 (44.4)
嘔気・嘔吐	9	4	13	4
口腔・食道胃粘膜びらん	1	2	3	0
腹痛／腸管運動亢進	1/0	0/1	1/1	0
分泌症状	6 (40.0)	5 (71.4)	11 (50.0)	2 (22.2)
発汗／発汗停止	3/1	4/0	7/1	0
流涎・気管内分泌亢進／口渇	3/1	2/0	5/1	0/2
瞳孔症状	6 (40.0)	2 (28.6)	8 (36.4)	1 (11.1)
散瞳／縮瞳	5/1	2/0	7/1	0/1
対光反射異常	1	2	3	0
体温症状	4 (26.7)	2 (28.6)	6 (27.3)	5 (55.5)
発熱／低体温	4/1	2/1	6/2	0/5
骨格筋症状	2 (13.3)	2 (28.6)	4 (18.2)	2 (22.2)
筋脱力／筋攣縮／CK 上昇	1/1/1	0/0/2	1/1/3	2/0/0
その他	5 (33.3)	3 (42.9)	8 (36.4)	7 (77.7)
代謝性アシドーシス	1	2	3	5

消化器症状、呼吸器症状、口渇、筋脱力、縮瞳のほか、代謝性アシドーシスが55.5%にみられた。

死亡例の摂取した2%アセタミプリド製剤（モスピラン液剤[®]）には、溶媒としてジエチレングリコール（DEG）が97%、界面活性剤が1%含まれている。DEGのヒトの致死量は1ml/kgで³¹⁾、酪酐を伴う消化器症状と代謝性アシドーシスをおこし、放置すれば腎障害、遅発性神経障害から死にいたる³²⁾。死亡例は、モスピラン液剤100mlを摂取86.5時間後に受診し、腎不全、無尿、代謝性アシドーシスをみとめ、第16病日に腎不全で死亡したが、摂取したジエチレングリコールの

量が致死量の1.6倍だった。

しかし代謝性アシドーシスは、モスピラン液剤[®]だけでなく、DHGを含有しない18%アセタミプリド製剤（モスピランSL液剤[®]）、モスピラン水溶剤[®]を摂取した症例でもみられた。モスピランSL液剤[®]は、ジメチルスルホキシド47.95%、NMP 31.0%、界面活性剤3.05%を含む。ジメチルスルホキシドは軽度の皮膚刺激性がある物質である³³⁾。患者症状の一部は溶媒によるものであったと考えられるが、症状の多くにアセタミプリドが関与していたと考えられる。

上記9例の検討から、アセタミプリドの最小致

死量および致死量は算出できず、最小中毒量は30mg/kg、最大耐量は600mg/kgだった。

3. その他のネオニコチノイド

急性中毒による死亡は、警察庁の集計によればクロチアニジン単剤で1例、クロチアニジンとマンゼブ他6種類含む多剤摂取1例、ニテンピラム単剤で1例だが⁴⁾詳細は不明である。海外では、クロチアニジンによる中軽症2例の報告がある²²⁾。

IV. 亜急性中毒

1. 吸入被曝による亜急性中毒が疑われた事例

2004年5月から6月にかけて、群馬県では、マツ枯れ対策として、主に山の中腹に散在する松林に、約1ヶ月間に、日を変えて55カ所で、0.02%アセタミプリド水溶液(マツグリーン液剤2を100倍希釈)が1ha当たり1.2t、合計245t(アセタミプリドにして49kg)、送風撒布装置により地上40m以上に吹き上げる形で散布された。群馬県は周囲を山に囲まれた盆地で、盆地の面積は約700km²、中心に利根川上流が流れている。撒かれたアセタミプリドは盆地の単位面積当たり延べ70μg/m²である。その間、前橋市のX医院には、原因不明の体調不良を訴える患者が78人受診した。患者の発症時期は、近隣で撒布があってから早くて半日、通常数日後だった。患者の住所地は、川周辺に集中し、撒布地点からの距離は、5km以下が31人、5-10kmが23人、10km以上が17人だった。撒布中の公園に母親と共に遊びに行った3歳女児の症例もあった。患者の年齢は2-86歳、男性20人、女性58人だった。患者の症状は、中枢神経症状91%(頭痛、全身倦怠、抑うつ、集中力低下、睡眠障害、記憶障害、焦燥感、言語障害)、骨格筋症状91%(肩こり、筋痛/筋攣縮/筋脱力、振戦)、循環器症状77%(胸痛、動悸)、体温症状77%(発熱、手足の冷え)、眼症状67.9%(調節障害、羞明、視力低下)、消化器症状60%(腹痛、下痢、便秘)、呼吸器症状42.3%(咳、痰)、分泌症状30.8%(発汗、流涎、口渇)で、心電図異常が89%(ST-T変化、徐脈、頻脈、T波異常、QT延長)にみられた³⁴⁾。

2005年夏、再び同アセタミプリド液158t(アセタミプリドにして31.6kg)の散布が群馬県17カ所で行われ、この年の群馬県の単位面積当たり延べ散布量は45μg/m²だった。約1ヶ月半の間に63人が、散布後半日から数日して、前年と同様の多彩な症状を訴え受診した。うち15人が15歳未満で、最年少は3歳だった。心電図異常が91%(ST-T変化、頻脈、QT延長、T波異常)にみられた。同年の別の時期に行われた有機リンの無人ヘリコプターによる空中散布期と比べて、ST-T変化および頻脈が有意に多かった⁵⁾。ある散布地の撒布開始後12時間の累積落下量は2,805μg/m²、散布地から風下3-5kmの地点で、撒布開始6-8時間後に計測された落下量は6.9-22.5μg/m²だった³⁵⁾。撒布地近くに12時間いたと仮定すると、84.1μg/kg体重(体表面積1.5m²、体重50kgと仮定)の被曝となり、最小中毒量の0.28%に相当する。

2004年、2005年とも、患者は保存的治療法で数日から数週間の経過で症状は消失し、心電図は正常化した。2006年から群馬県のマツ枯れ対策は樹幹注入法を取り入れ、アセタミプリドの地上散布は徐々に縮小され、2008年から中止されている。2006年のアセタミプリド散布時期の患者発生は40人、うち頻脈5人、徐脈12人だった。

2. 経口被曝による亜急性中毒が疑われた事例

2006年8月から、全身倦怠、頭痛、手のふるえ、記憶障害などを訴える患者が、翌2007年3月までにのべ1,111人受診、うち549人は果物、野菜、茶飲料の連続または大量摂取後に発症していた。549人中105人に頻脈、70人に徐脈が見られ、全例、果物、茶飲料の摂取禁止と治療により約1ヶ月で症状が改善した³⁶⁾。患者は全員非喫煙者で、家族内発生はまれだった。その後同様の患者の受診は増加し、2008年にはのべ2,163人だった。2007年に中国産茶葉2種、茶飲料1種、国産りんご1種の芯から、アセタミプリドをそれぞれ19.88、10.72、2.49、4.88ppmをHPLC/UV法で検出した³⁷⁾。

茶飲料長期連続摂取によるネオニコチノイド中毒疑い患者3例において、著者らは心電図で洞性頻脈、ST変化、QT延長、聴性脳幹反応でI-

V interval の短縮、瞳孔反応で初期縮瞳または散瞳と対光反応亢進など、交感、副交感両方の刺激状態を観察した³⁷⁾。

2008年8月から10月に、殺虫剤被曝の既往がなく24時間以内に発症した原因不明の体調不良を訴え受診した6-52歳の患者11人(男/女=2/9)の同意を得て初診日以降の随時尿62検体を分析したところ、イオンクロマトグラフィー法で6クロロニコチン酸(6CNA)を6例9検体から検出した。この6例の20検体から液体クロマトグラフィー質量分析法で6CNAを最大84.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ 、初診日以降、最長第20病日まで検出した。6例は、6-45歳(男/女=1/5)の非喫煙者で、100%に頭痛、全身倦怠感、10Hz前後の安静時手指振戦、短期記憶障害、JCS I-1の意識障害、83%に37 $^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱、咳、動悸、胸痛、腹痛、筋痛/筋攣縮/筋脱力、83%に心電図リズム異常(洞性頻脈、洞性徐脈、または間欠性W P W症候群)、83%に国産果物500g/日以上以上の摂取、66%に茶飲料500ml/日以上以上の摂取がみられた。全例果物・茶飲料の摂取禁止と保存的治療により数日から数十日の経過で回復した⁶⁾。

その後の分析で、同様の患者6名の初診時の尿のうち、1例からアセタミプリド、3例からアセタミプリド特有の代謝産物を検出した(未発表データ)。患者が発症に先立ち、果物および茶飲料を10から数十日続けて摂取していたことから、アセタミプリド残留食品の連続摂取による亜急性中毒と考えられた。

V. 慢性中毒

ネオニコチノイドの職業性慢性被曝は、肺拘束性障害および皮膚粘膜刺激症状と関連する³⁸⁾。

VI. まとめ

1. ネオニコチノイドの国内出荷量は、1999農業年度から2009農業年度までの11年間に2倍以上に増加したが、有機リン剤、カーバメート剤の国内出荷量は半減した。
2. この間、有機リン剤、カーバメート剤による死亡者は3,178人だったが、ネオニコチノイド

による死亡者は5人であった。

3. ネオニコチノイドの物質としての特徴は、水溶性、浸透性、残効性、低揮発性、熱安定性である。
4. イミダクロプリドの急性中毒145例、アセタミプリドの急性中毒9例を検討した結果、最小中毒量は、前者で48mg/kg、後者で30mg/kg、最大耐用量は前者で875mg/kg、後者で600mg/kgであった。最小致死量、致死量を算出できたイミダクロプリドでは、それぞれ、80mg/kg、310mg/kgであった。
5. アセタミプリドの一部の製剤を100ml摂取した場合、アセタミプリドの量はヒトの最小中毒量とほぼ同等だが、溶媒として使われているジエチレングリコールは致死量の1.6倍で、患者はジエチレングリコール中毒の症状を呈した。
6. 2005年の群馬県での松くい虫防除のためのアセタミプリドの地上散布では、約1ヶ月間の間に、単位面積あたり48 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ が散布され、群馬県のX医院に63人が、胸痛、胸部苦悶、動悸と共に、全身倦怠、頭痛、筋痛/筋攣縮/筋脱力、腹痛、発熱を訴えて受診した。推定被曝量84.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は、経口摂取の最小中毒量の0.28%だった。
7. 2006年以降、国産果物、茶飲料の10日から数十日の連続摂取の後、同様の症状を訴える患者が同医院を受診し、一部の患者尿から、ネオニコチノイドの代謝産物を84.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ 検出した。

文献

- 1) Elbert A, Haas M, Springer B, Thielert W, Nauen R.: Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection. *Pest Manag Sci* 64: 1099-1105, 2008
- 2) 日本植物防疫協会: 農業ハンドブック. 東京、日本植物防疫協会、2011、pp 65-75
- 3) http://db-out.nies.go.jp/kis-plus/index_3.html (2011.8.7)
- 4) 科学警察研究所: 科警研資料 第43~第53報. 2001年~2011年
- 5) 平久美子、青山美子: 2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の心電図所見とその季節変動。

- 臨床環境 15 : 114-123, 2006
- 6) 平久美子、青山美子、川上智規、鎌田素之、青井透 : ネオニコチノイド系殺虫剤の代謝産物 6-クロロニコチン酸が尿中に検出され亜急性ニコチン中毒様症状を示した6症例. 中毒研究 24 : 222-230, 2011
 - 7) 食品安全委員会 : 農薬評価書アセタミプリド、2008、pp13
 - 8) Agency HCPMR: Proposed Registration Decision. Pest Management Regulatory Agency Health Canada, 2010 (2012.8.9)
 - 9) Proença P TH, Castanheira F, Pinheiro J, Monsanto PV, Marques EP, Vieira DN: Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis. *Forensic Sci Int* 153: 75-80, 2005
 - 10) Wu IW, Lin JL, Cheng ET: Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl pyrrolidone. *J Toxicol Clin Toxicol* 39: 617-621, 2001
 - 11) Hung YM LS, Chou KJ, Chung HM: Imidacloprid-N-Methyl Pyrrolidone Insecticides Poisoning Mimicking Cholinergic Syndrome. *Clin Toxicol* 44: 625-783, 2006
 - 12) 田村満代、遠藤容子、黒木由美子、大橋教良、吉岡敏治、杉本侃 : 殺虫剤イミダクロプリド剤による中毒症例の検討. 中毒研究 15 : 309-312, 2002
 - 13) Huang NC, Lin SL, Chou CH, Hung YM, Chung HM, Huang ST: Fatal ventricular fibrillation in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med* 24: 883-885, 2006
 - 14) David D, George IA, Peter JV: Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol (Phila)* 45: 485-486, 2007
 - 15) Agarwal R, Srinivas R: Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med* 25: 844-845, 2007
 - 16) Shadnia S, Moghaddam HH: Fatal intoxication with imidacloprid insecticide. *Am J Emerg Med* 26: 631-634, 2008
 - 17) Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, Roberts MS, Palangasinghel C, Zawahir I S, Jayamanne S, Kandasamy J, Eddleston M, Buckley NA, Dawson AH, Roberts DM: Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One* 4: e5127, 2009
 - 18) Panigrahi AK, Subrahmanyam DK, Mukku KK: Imidacloprid poisoning: a case report. *Am J Emerg Med* 27: 256, 2009
 - 19) Karatas AD: Severe central nervous system depression in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med* 27: 1171, 2009
 - 20) Iyyadurai R, George IA, Peter JV: Imidacloprid poisoning-newer insecticide and fatal toxicity. *J Med Toxicol* 6: 77-78, 2010
 - 21) Yeh IJ, Lin TJ, Hwang DY: Acute multiple organ failure with imidacloprid and alcohol ingestion. *Am J Emerg Med* 28: 255 e251-253, 2010
 - 22) Phua DH, Lin CC, Wu ML, Deng OF, Yang CC: Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47: 336-341, 2009
 - 23) Viradiya K, Mishra A: Imidacloprid poisoning. *J Assoc Physicians India* 59: 594-595, 2011
 - 24) Flick B, Talsness CE, Jackh R, Buesen R, Klug S: Embryotoxic potential of N-methyl-pyrrolidone (NMP) and three of its metabolites using the rat whole embryo culture system. *Toxicol Appl Pharmacol* 237: 154-167, 2009
 - 25) Akesson B: N-Methyl-2-Pyrrolidone, in *Concise International Chemical Assessment Document*. Geneva, World Health Organization, 2001
 - 26) Bower DB: Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2 pyrrolidone. *J Occup Environ Med.* 39: 393-4, 1997
 - 27) 高野博徳、飯塚富士子、竹内明子、荒木浩之、波多野弥生、遠藤容子、黒木由美子、水谷太郎、吉岡敏治 : 日本中毒情報センターで受信したアセタミプリドの急性中毒に関する問い合わせ調査. 中毒研究 24 : 329-367, 2011
 - 28) 戸谷昌樹、金子唯、林田裕美、金田浩太郎、鶴田良介、笠岡俊志、前川剛志 : アセタミプリド中毒の1例. 中毒研究 21 : 387-390, 2008
 - 29) 松本直人、菅野秀明、萩原章嘉、岡田芳明 : アセタミプリド体液中濃度測定とモスピラン水溶性服用症例. 中毒研究 20 : 416-417, 2007
 - 30) 松林実 : 急性アセタミプリド (モスピラン水溶性) 中毒の1例. 鳥取医学雑誌 32 : 232, 2004
 - 31) 内藤裕史 : 中毒百科—事例・病態・治療—改訂第2版. 東京、南江堂. 2002、pp50
 - 32) Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM.: Diethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 47: 525-35, 2009
 - 33) 昭和化学株式会社 : ジメチルスルホキシド (DMSO). 化学物質等安全データシート、2011.1.7
 - 34) 平久美子、青山美子、川真田美和子 : 無人ヘリコプターによるネオニコチノイド系および有機リン系殺虫剤空中散布後に自覚症状を訴え受診した地域住民に大量に発見された心電図異常. 臨床環境 14 : 160, 2005
 - 35) 市川有二郎、盛山充、本山直樹 : 群馬県で松林にスパウダーを用いて散布されたアセタミプリド液剤の

- 飛散状況. 日本農薬学会誌 33 : 281-288, 2008
- 36) 平久美子、青山美子：緑茶飲料および国産果物摂取後に出現した心電図異常を伴う症状群. 臨床環境 16 : 160, 2007
- 37) Taira K, Moribayashi N, Yoshihara T, Aoyama Y: Nicotinic cholinergic symptoms after consecutive tea drink consumption: Clinical findings of electrocardiography, auditory brainstem response, and infrared pupillography, and acetamiprid residual analysis. *Jpn J Clin Ecol* 18: 19-34, 2009
- 38) Hernandez AF, Casado I, Pena G, Gil F, Villanueva E, Plaet A: Low level of exposure to pesticides leads to lung dysfunction in occupationally exposed subjects. *Inhal Toxicol* 20: 839-849, 2008
- 39) Ford KA, Casida JE: Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem Res Toxicol* 19: 944-951, 2006
- 40) Ford KA, Casida JE: Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol* 19: 1549-1556, 2006
- 41) Blacquièrre T, Smagghe G, van Gestel CAM, Mommaerts V: Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology* 21: 973-992, 2012