

農薬をはじめ、人工的な化学物質が 人の健康に及ぼす影響の実態と対策の課題

青山 美子

((青山内科小児科医院・医学博士))

はじめに

1979年頃から、当科へ来院する患者の診療を通じて、農薬の散布と患者の因果関係に気づき、横浜国立大学環境科学センターと共同して、農薬の大気汚染について調査・研究を重ねてきました。ⁱ 現在、もっとも憂慮すべき問題は、全国でラジコンヘリコプターによる高濃度有機リン系農薬の空中散布（以下 空散）が広範囲に行われ、95年の散布量の30倍にまで増えていることです。その結果、小児・小中学生の慢性有機リン農薬中毒症状（特に、ぜん息と精神障害）を示す患者が顕著に増加しています。より深刻なことは、これらの症状の後に現れる「化学物質過敏症」です。本講演において、これまでの医師としての取り組みと同時に、有機リン農薬の新たな毒性に関する幾つかの学術的知見について紹介します。

高濃度の有機リン農薬の空中散布

農地における農薬散布は、ラジコンヘリに依る方法に移ってきています。ところが、ラジコンヘリには農薬を 8 リットルしか積めないため、殺虫剤のスミチオンやデイブデレックスを、5~6 倍に希釈して載せ（本来、農地においては 1000 倍希釈で使用するよう指示されている薬剤です）空中散布しています。散布された農薬は霧状になり、濃度の農薬が大気中に拡散し、その後 2~3 週間もの長期にわたってガスの塊となって辺りに停滞します。ⁱⁱ 空散した場所から 1,500mも離れた所に住んでいる人でも、呼吸困難に陥って病院に駆け込んできます。群馬県の郡部は都市開発が進み、農業地区と住宅地が混在するようになってきています。そのため、これらの地区から来る患者が非常に多くなっています。特に深刻なことは、有機リン農薬の散布により精神障害が起こることです。たとえば、農薬空散地域に住んでいる 69 歳と 72 歳の女性は、空散後、急性の痴呆を発症して、病院でアルツハイマーの疑いと診断されましたが、私の医院での有機リン慢性中毒に対応した治療で、5 桁の数字を逆から言えるほどに回復しました。また、愛知県の岡崎でも、有機リン農薬への曝露によりパーキンソン氏病様の症状を発症した例が報告されています。ⁱⁱⁱ

有機リン農薬への曝露による精神症状については、米国の疾病予防センター（CDC）という政府機関のHPにも掲載されています。^{iv} 急性の毒性による症状の説明の次に、今回の講演で問題としている慢性中毒症状に関する記載がありますので、原文のまま引用します（括弧内は、著者の訳です）。

“Long-term exposure to organophosphates can cause confusion, anxiety, loss of memory,

loss of appetite, disorientation, depression, and personality changes. Other symptoms such as weakness, headache, diarrhea, nausea and vomiting also may occur.”

(和訳：リン酸エステル類の長期暴露は、錯乱、不安、記憶の消失、食欲の消失、見当識の喪失、うつや人格変化を引き起こす。他に、体力の低下、頭痛、下痢、吐き気や嘔吐などの症状も起こることがある。)

病院、デパート、電車などでも有機リン農薬が散布され、肺から体内に入る

公共の場所や電車などの公共の交通機関で、農地以上に高濃度の有機リン農薬が殺虫剤として使用されています。しかも室内の場合、ガス化した後、容易には拡散しませんし、分解も遙かに遅いので、暴露が長期に渡ることになります。

もっと厄介なことは、多くの病院でも有機リンが散布されていることです。有機リン中毒のひとつとして記憶障害がありますが、医者や看護師は、有機リンが充満した部屋の中で仕事をしていることになると思われます。これが医療事故原因の一つとなっている可能性も、否定できません。

環境化学物質は、食物や飲物よりも、呼吸や皮膚から体内に取り込まれます。村上周三・東京大学教授によれば、人間は環境化学物質の83%を肺(空気)から取り込み、食品は7%、飲料は8%に過ぎません。^v

野菜の残留農薬には過敏に反応する一方で、住環境で散布することの方がもっと深刻であるにもかかわらず、ほとんど注意をしていません。せっかく一生懸命有機農業作物を作り、それを食べていても、一方で、殺虫剤を散布された電車に乗り、病院やデパートやスーパーなどに行き、また、公園や街路樹や自宅の庭に散布することで、日常生活のなかで知らないうちに呼吸を通じて農薬を吸い込んでいるのです。強調したいことは、これは農村部だけの問題ではなく、都市部においても空気の質が大切だという視点から、有機リン農薬をはじめとする多くの農薬・薬剤の散布を、見直していかななくてはならないということです。

一番敏感なのは妊娠6か月から生後1年の子供たち

発症した人と同じ家に住んでいて同じ様に有機リン農薬に曝露しても、発症しない人がいるのは、後で述べるように有機リンの解毒に関係する酵素(パラオキシナーゼ)の活性の違いが原因です。その中でも、脳・神経毒である有機リン農薬は、神経の形成をおこなう妊娠6か月から生後1年までの子どもが、もっとも敏感で、もっとも影響を受けることが問題です。これらの影響は、不可逆な障害となり、取り返しがつきません。有機リン系殺虫剤や神経毒性を持つ除草剤が多用されている時代に生を受けた子どもたちが今、小学生、中学生になってきています。有機リン農薬への曝露により**多動障害**や**記憶障害**が起こることが、マウスを使った生理学的な研究で実証されていますが、^{vi} 講演において実例で示すように、子供たちの間でこれらがすでに現実となっています。このような環境下においては、学級崩壊や学業成績の低下も懸念されます。^{vii}

床下のシロアリ消毒に有機リン剤が使用されてきた

床下にクロルピリホス（最近、防蟻剤としての使用が禁止されましたが、80年代後半から90年代に広く住宅用に使用された薬剤です。文献によれば、化学物質過敏症を引き起こすことや血液のガンを引き起こすことが報告されています。）ⁱⁱⁱなどのシロアリ防除用農薬を撒くと、床下から徐々に気化し、部屋の中に充満します。

症例として、シロアリ防除剤に有機リン系農薬を用いたことにより、まともな字が書けなくなった小学5年生の男子生徒や、全身関節・筋肉痛、物忘れ、精神症状、幻覚まで出て、来院された主婦などがあります。

学校で起こっていること

学校で使用されているワックスにも、有機リン化合物が含まれています。業界団体のHPには、毒性はないと文献を引用して安全性を強調しています。しかし、この論文には、アセチルコリンを代謝するアセチルコリンエステラーゼの阻害はわずかでも、ブチリルコリンエステラーゼという有害化学物質の解毒・代謝を担っている大切な酵素が大きく阻害されることが報告されています。^{ix}

また、最近、校庭を芝生にしようという動きがありますが、私は大反対です。なぜならば、高温多湿の日本で芝生を養生するためには、必ず農薬を使うからです。実際、藤岡市のサッカー場で調べたところ、バスタ、シマジン、スミチオン、マンネブ、ダイセン等々が大量に撒かれていることがわかりました。^x 子供達だけでなく、サッカーの選手達の健康（精子の減少など）も心配です。

有機リンの神経毒性とは

有機リンの神経毒性については、ここ数年つぎつぎと新しい研究成果が報告されています。その幾つかについて、私が行ってきた治療との関連性について紹介します。

有機リンによる急性中毒は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用により起こることが広く知られています。農薬などの改良は、アセチルコリンエステラーゼの阻害を少なくする方向で行われてきました。ところが、急性毒性とは全く異なる遅発性の神経毒性（障害）が報告されています。すなわち、慢性毒性あるいはOPIDN (Organophosphate induced delayed neuropathy) と呼ばれる遅延性の神経障害がこれに該当します。

国内では、この慢性の神経毒性についてあまり重要視されていませんでしたが、海外の研究は、疫学的な研究を既に終え、研究の主体は、遺伝学的や生理学の研究に移ってきています。また、欧米の研究によれば、有機リンは、アセチルコリンエステラーゼ、NTE（神経障害標的エステラーゼ：この酵素の阻害がOPIDNを引き起こす）やブチリルコリンエステラーゼにとどまらず、これらを含む広範囲なセリン加水分解酵素を阻害し、体内で様々な代謝の異常を起こすことが、次々に報告されています（図1）。^{xi}

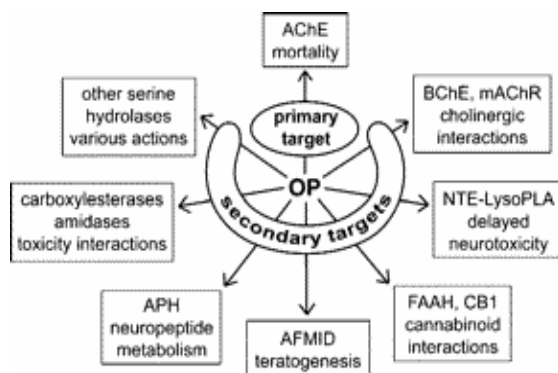


図1 有機リンにより阻害されることがわかっているセリン加水分解酵素群と症状の関連（文献11より引用）

OP = organophosphate; AChE = acetylcholinesterase; AFMID = arylformamidase; APH = acylpeptide hydrolase; BChE = butyrylcholinesterase; cCB1 = cannabinoid CB1 receptor; mAChR = muscarinic acetylcholine receptor; FAAH = fatty acid amide hydrolase; LysoPLA = lysophospholipase.

それらの中で特に重要なものの一つに、脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)があります。この酵素は、記憶や情動といった人間のもっとも高度な精神機能をコントロールする脳内物質であるアナンダミド（内在性大麻様物質）や睡眠を司るオレアミドなどの代謝を担っており、この酵素が有機リンで阻害され働けなくなると、これらの物質が脳内で蓄積し過剰になり、いろいろな精神機能に障害を引き起こします。この酵素が有機リンで阻害されることで起こると考えられる症状は、CDCが報告している精神症状（記憶の消失、食欲の消失、錯乱、不安、うつなど）とよく一致します。

(1) パラオキシナーゼの遺伝的な多様性

有機リンを分解代謝する酵素であるパラオキシナーゼ（以下PON1）には、遺伝子による多型（Polymorphism）があり、このような遺伝子の多型と有機リン農薬・殺虫剤を無毒化（加水分解）する活性との間には、相関があります。^{xii} PON1の有機リン農薬・殺虫剤を無毒化（加水分解）する活性には、遺伝子のタイプにより約10倍以上の個人差があり、活性の弱いタイプの方が人口のある程度の割合を占めることがわかっています。^{xiii} さらに、有機リン農薬の分解にかかわる他のいくつかの酵素にもそれぞれ多型による活性の強弱があることが知られています。

このように、遺伝子レベルの研究で、有機リンを解毒することが遺伝的に弱い人がかなりいることが明らかになってきました。この事実は、有機リン農薬の空散等に対して全く大丈夫な人がいる一方で、遺伝的に解毒の機能が弱い人たちが深刻な影響を受けていることを科学的に説明するものであり、有機リン農薬・殺虫剤や類似した神経毒性を持つカーバメート系農薬などの使用を一刻も早く止めなくてはならないことを意味しています。

(2) パラオキシナーゼの2つの酵素機能

パラオキシナーゼは、(1)で述べたように有機リン化合物の解毒をおこなうエステラーゼですが、同時に、LDL（悪玉コレステロール）の酸化による動脈硬化を防ぐ酸化還元酵素の働きも担っています。パラオキシナーゼがLDLの酸化を防ぐ作用は、酵素のシステイン基のSH結合の酸化還元作用により行われていることがわかっています。

このようなパラオキシナーゼの持つ2つの酵素機能は、酵素の同じ活性部位でおこなわ

れていることがごく最近明らかにされました。^{xiv} 従って、パラオキシナーゼの一方の機能がはたしている場合は、他方の機能は止まっていることとなります。言い換えれば、有機リン農薬への曝露により、パラオキシナーゼが有機リンを加水分解するエステラーゼとしての機能が使われていると、動脈硬化を防ぐ機能が働けなくなり、動脈硬化が起こりやすくなるわけです。このことは、有機リン農薬を多用するグループに、動脈硬化などの血管の疾患が多いことをよく説明できます。また、これまで有機リン慢性中毒患者に行ってきたグルタチオンの点滴治療により、酸化還元作用に使われたパラオキシナーゼのシステイン部位の活性を元に戻すことができます。その結果、パラオキシナーゼの有機リン解毒作用が復活するので、グルタチオン投与によって有機リンに曝露した患者の諸病状が大きく改善することを非常によく説明することが出来ます。

(3) ブチリルコリンエステラーゼの阻害

この酵素は、ワックスに入っている難燃剤の有機リン化合物により阻害されるばかりでなく、有機リン系農薬によっても阻害されやすい酵素であることがわかっています。この酵素が阻害されると、麻酔時の筋弛緩剤として使われている薬品（サクシニルコリン、ミバクリウムなど）の代謝ができなくなることがわかっています。^{xv} したがって、有機リンの入っているワックスを使用したり、病院で有機リン系の殺虫剤を使用すると、麻酔に関連した医療事故が起こることが心配されます。

(4) 低濃度、長期曝露による慢性症状は、生理学的に解明されてきている

最新の研究結果から、アセチルコリンエステラーゼ活性の有意な変化が見られない程度の量であっても、低濃度・長期曝露により脳内に生理学的に深刻かつ重大な障害を生じることが明らかになってきています。^{xvi} このような事態が現実に発生していることは、むしろ当然であって、現在使われている有機リン系農薬などが、アセチルコリンエステラーゼの阻害を少なくする事だけを指標として開発されているためです。

先ほども触れましたが、最新の研究により、有機リンが広範囲なセリン加水分解酵素を阻害することがわかってきました。その中でも重要なことは、これらの有機リンによる脳の代謝阻害が、脳機能の発達段階にある子供たちに特に深刻な影響を与えるということです。例えば、T.A.Slotkinらは、明白な毒性が出ない程度の量の有機リン農薬を服用させた新生児のラットを研究し、新生児の曝露は、大人になっても持続する広範囲なコリンシナプス機能の欠損症を引き起こすことを報告しています。^{xvii}

また、有機リンにより遅発性の神経障害を起こすことが知られているNTEという酵素がリソフォスフォリパーゼであることが報告されました。^{xviii} この酵素の阻害により蓄積するリソレシチンの過剰は、神経の鞘が壊れる「脱髄」(多発性硬化症の病態の一つである)や**虚血性心疾患**を引き起こすことがよく知られています。

有機リン系農薬の規制が緊急に必要

講演で詳述しますように、有機リン系農薬・殺虫剤は、農地だけでなく住宅地や室内、さらには多くの店舗、学校・病院などの公共の建物においても安易に散布されています。しかしながら、欧米では最新の研究成果に基づき、既に登録されている農薬に対しても、使用禁止に向けた見直しおよび失効措置が取られています。たとえば、イギリスでは既に使用禁止になっている有機リン系農薬であるジクロロボスが、^{xix} 日本では、東京都内の至る所で検出されています。また、イギリスではすでに使われていないダイアジノン、フェニトロチオン（スミチオン）、トリクロルフォン（ダイブテレックス）などが、農地の空散にとどまらず、電車内や飲食店・デパートなどの店舗内、市街地の公園・街路樹の散布、庭先のガーデニングなど、屋外、室内を問わずあらゆる場所でむしろ使用量、使用場所が増える傾向にあります。このように、わが国においては、有機リン化合物の安全性の見直しが大幅に立ち遅れており、**国民の健康、特に子供たちの脳をはじめとした心身の発達への影響が大変懸念されます。わが国においても有機リン系農薬の深刻な神経毒性について認識を深め、一刻も早く対策をとる必要があると考えます。**

参考文献および脚注

-
- ⁱ 青山美子、*環境ホルモン*、**4**, 67-80 (2004); 槌田博、花井義道、加藤龍夫、*横浜国立大学紀要*、**12**, 47-59 (1985); 槌田博、花井義道、加藤龍夫、*大気汚染学会誌*、**25**, 133-142(1990).
- ⁱⁱ 槌田博、花井義道、加藤龍夫、*横浜国立大学紀要*、**13** (1986)および**15** (1988).
- ⁱⁱⁱ H. Arima et al., *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **41**, 67-70 (2003).
- ^{iv} CDCのHPアドレス：<http://www.cdc.gov/nceh/clusters/Fallon/faq-organophos.htm>
- ^v 村上周三、総説「住まいと人体—工学的立場から」、*臨床環境医学*、**9**, 49-62 (2000).
- ^{vi} C. J. Winrow et al., *Nature Genetics*, **33**, 477-485 (2003).
- ^{vii} 注意欠陥多動障害（attention deficit / hyperactivity disorder: ADHD）の60%が学習障害の合併症を持っているとも言われる。国際比較で、日本の児童の成績が低下していることが問題となっている。
- ^{viii} Cox, C., Chloropyrifos, Part 1: Toxicology, *Journal of Pesticide Reform*, **14**, 15-20 (1994); (<http://www.pesticide.org/factsheets.html>からダウンロードできる)。
- ^{ix} C. D. Carrington et al., *Toxicol Ind. Health*, **6**, 415-423 (1990).
- ^x 藤岡市公園管理課報告
- ^{xi} J. E. Casida and G. B. Quistad, *Chemical Research in Toxicology*, **17**, 983-998 (2004).
- ^{xii} B. Mackness et al., *Gen. Pharmac.*, **31**, 329-336(1998).
- ^{xiii} J. Beltowski et al., *Acta Biochim. Pol.*, **49**, 297-936 (2002).
- ^{xiv} M. Harel et al., *Nature Struct. Mol. Bio.*, **11**, 412-419 (2004).
- ^{xv} S. E. Sparks, G. B. Quistad, and J. E. Casida, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **13**, 113-118 (1999).
- ^{xvi} このことは、有機リンの中毒患者の判定の目的には、アセチルコリンエステラーゼの濃度は指標とならないということを強く示唆しています。
- ^{xvii} T. A. Slotkin et al., *Brain Research*, **902**, 229-243 (2001).
- ^{xviii} J. E. Casida et al., *Proc. Natl. Acad Sci USA*, **100**, 7983-7987 (2003).
- ^{xix} 英国政府のホームページ参照：<http://www.pesticides.gov.uk/print.asp?id=25>.

