

有機塩素系殺虫剤中毒における自律神経障害の検討

白川 慎爾*, 石川 哲*, 宮田 幹夫*, William J Rea**, Alfred R Johnson**

*北里大学医学部眼科学教室, **Environmental Health Center, Dallas

要 約

有機塩素系殺虫剤が自律神経系に如何なる影響を及ぼすかを知る目的で、有機塩素系殺虫剤に暴露した患者20名を赤外線電子瞳孔計にて暗順応15分後の瞳孔対光反応を暗室にて検査した。その結果、患者20名中18名(90%)に何らかの自律神経の異常を認めた。年齢をほぼ合わせた正常対照者18名との比較では、刺激前瞳孔面積、最大縮瞳および最大散瞳速度、63%散瞳時間について有意差を認めた。自律神経障害のタイプとしては交感神経抑制型が多く、その中には副交感神経も抑制された *pandysautonomia* 類似の状態を有する例も見られた。患者血中より検出された殺虫剤の種類は DDE, BHC が大半を占めたが、各自律神経障害のタイプに特有な殺虫剤の存在は見出せなかった。しかし瞳孔の対光反応より自律神経障害を検討した結果からは、有機塩素系殺虫剤は自律神経系に対して抑制的な作用を有すると考えられた。(日眼会誌 94: 418—423, 1990)

キーワード：有機塩素系殺虫剤, 自律神経, 赤外線電子瞳孔計, 瞳孔, 対光反応

A Pupillographical Study on the Presence of Organochlorine Pesticides in Autonomic Nerve Disturbance

Shinji Shirakawa*, Satoshi Ishikawa*, Mikio Miyata*, William J Rea** and Alfred R Johnson**

*Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

**Environmental Health Center, Dallas

Abstract

It is well known that the effect of organophosphate pesticides on the autonomic nervous system is a cholinergic reaction. However no study has been done assessing the effect of organochlorine pesticides on the autonomic nervous system. We evaluated the autonomic nerve function using open-loop pupillography in 20 patients who had exposure to the organochlorine pesticides. Significant differences were seen in pupil area ($p < .006$), velocity of both constriction and dilatation ($p < .001$), and dilatation time ($p < .02$), when compared with 18 normal subjects. Autonomic nerve disturbances were detected in eighteen of 20 patients (90%) by evaluating the pupillary light reflex in each patient. Sympathetic nerve inhibition i.e. sympatholytic pattern, was recognized in ten of 18 patients (55%). Four patients with sympatholytic pattern had a disturbance not only in the sympathetic nerve, but also parasympathetic nerve involvement suggesting *pandysautonomia*. The residue blood level of the organochlorine pesticides was examined in each patient. A high frequency of the DDE was recognized (85%). It was concluded that the toxicity of the organochlorine pesticide on the autonomic nerve appear as an inhibitory effect on pupil light reflex. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 94: 418—423, 1990)

Key words: Organochlorine pesticide, Autonomic nerve, Pupillography, Pupil, Light reflex

別刷請求先：228 神奈川県相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 白川 慎爾
(平成元年8月23日受付, 平成元年10月16日改訂受理)

Reprint requests to: Shinji Shirakawa, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kitasato Univ.
1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228, Japan

(Received August 23, 1989 and accepted in revised form October 16, 1989)

I 緒言

ある種の薬物、化学物質、または環境汚染物質が人体に様々な影響を及ぼすことは種々の研究により明らかになってきている^{1)~4)}。その障害部位は免疫系⁵⁾⁶⁾、神経系³⁾、内分泌系²⁾、消化器系¹⁾と多岐にわたり、重症度も様々である。また中毒症状の発症機転については同一物質でも著しく個体差が見られる¹⁾。しかし多くの中毒性疾患の患者において、めまい、頭痛、発汗異常、腹痛、下痢、便秘などの自律神経症状が認められることはよく知られている。特に有機燐剤中毒による症状では、縮瞳、近視、発汗異常、腹痛、下痢などの副交感神経機能亢進状態が多く見られるが⁷⁾、有機塩素系殺虫剤や除草剤の中毒において如何なる自律神経異常が存在するかは報告されていない。そこで有機塩素系殺虫剤に暴露された患者20名につき赤外線電子瞳孔計(イリスコーダーC2515)にて瞳孔の対光反応より自律神経の異常を検討したのでここに報告する。

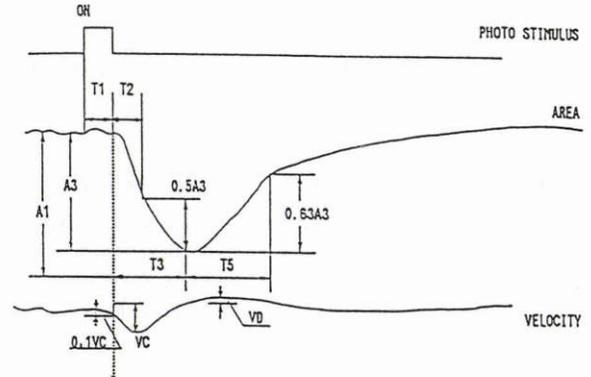
II 実験方法

1. 対象

有機塩素系殺虫剤に暴露した既往があり、その後、頭痛、めまい、腹痛、下痢などの自律神経症状を主訴として Environmental Health Center (米国テキサス州ダラス) に来院した患者20名と、眼疾患の既往のない正常者18名を調べた。患者は男性9名、女性11名で年齢は23~68歳(平均年齢41.5歳)であった。全ての患者はある種の化学物質に対し過敏症すなわち被刺激性亢進状態であることが、皮内反応⁸⁾および吸引試験²⁾にて証明されている。有機塩素系殺虫剤との接触歴は、職業的に有機塩素系殺虫剤を使用していた1名を除いては家庭園芸などでの使用であった。接触期間は、比較的短期間の2週から8週間以内で3~5回接触したものが多く、職業的に使用していたものは低濃度でDDT, BHCなどに約5年間接触していた。正常対照者は男性10名、女性8名、年齢は25~43歳(平均年齢29.7歳)である。

2. 瞳孔測定方法

測定装置は、open-loop pupillography (浜松ホトニクス製、両眼用イリスコーダーC2515)を用いた⁹⁾。対光反応の測定は瞳孔の日内変動が少ない午前9時から午後4時の間で¹⁰⁾、15分間の暗順応後に暗室にて行なった。瞳孔の対光反応より得られる因子のうち、自律神経機能に関与する6因子、刺激前瞳孔面積A1お



A1 : Initial pupil area (mm²)

A3 : Pupil-area variation after light stimulus(mm²)

CR : Constriction ratio A3/A1

T2 : Time to half constriction (msec)

T5 : Time to recover to 63% in A3 from minimum state (msec)

VC : Maximum velocity of constriction (mm²/sec)

VD : Maximum velocity of dilatation (mm²/sec)

Fig. 1 Pupillogram of light reflex

よび縮瞳率 CR (A3/A1)、副交感神経機能の指標とされる1/2縮瞳時間 T2および最大縮瞳速度 VC、交感神経機能の指標とされる63%散瞳時間 T5および最大散瞳速度 VDについて評価を行った (Fig. 1)。

自律神経障害の分類は、副交感神経刺激型 (Cholinergic pattern)、副交感神経抑制型 (Cholinolytic pattern)、交感神経刺激型 (Sympathomimetic pattern)、交感神経抑制型 (Sympatholytic pattern)の4つのタイプに分類した。これらの判定は内海ら¹¹⁾¹²⁾の分類すなわち点眼薬による実験的自律神経障害者の瞳孔の対光反応を調べた結果に従った。

III 結果

患者20名の血中より検出された有機塩素系殺虫剤の分布を Table 1 に示す。殺虫剤の検出は high-resolution glass capillary gaschromatography (HRCC)¹³⁾で行なわれた。この方法による検出可能な有機塩素系殺虫剤は12種類で、これらの検出限界濃度はすべて0.3ng/ml (ppb)である。患者20名において8種類の殺虫剤が検出され、なかでも DDE が最も多く20名中17名 (85%) に認められた。殺虫剤の血中濃度は各患者により様々であり、DDE の血中濃度が36.7 ng/ml (ppb)と高濃度のものも認められた。しかし特定の殺虫剤の血中濃度と患者の自律神経症状の重症度

Table 1 Distribution of organochlorine pesticides in 20 patients

Pesticide	Chemical name	Number of Patients	Distribution in 20 patients
DDE	1, 1-Dichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl) ethane	17	85%
beta-BHC	Hexachlorcyclohexane	10	50%
Heptachlor Epoxide	1, 4, 5, 6, 8, 8-Hepatachloro-2, 3-epoxy-3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-4, 7-methanoindene	7	35%
DDT	1, 1, 1-Trichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl) ethane	5	25%
HCB	Hexachlorobenzene	4	20%
γ -Chlordane	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 8-Octachloro-2, 3, 3a, 4, 7, 7a-hexahydro-4, 7-methanoindane	4	20%
Heptachlor	1, 4, 5, 6, 7, 8, 8-Heptachloro-3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-4, 7-methanoindane	2	10%
Dieldrin	1, 2, 3, 4, 10, 10-Hexachloro-6, 7-epoxy-1, 4, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-octahydro-endo-1, 4,-exo-5, 8-dimethano-naphthalene	2	10%

2.6 pesticides/patient

Table 2 Comparison the data of pupillography between patient group and control group

	A1	CR	T2	VC	T5	VD	Number	Mean age
Patients	28.6 \pm 9.9	0.45 \pm 0.11	215.7 \pm 53.3	37.8 \pm 10.1	2667.6 \pm 1239.3	8.4 \pm 2.3	20	41.5
Controls	36.9 \pm 6.0	0.48 \pm 0.07	205.4 \pm 20.6	49.6 \pm 8.6	1881.8 \pm 555.5	12.2 \pm 3.2	18	29.7

* : significant difference * : p<0.006 ** : p<0.001 *** : p<0.02

(Mean \pm SD)

との間には明らかな相関関係は認められなかった。

1. 電子瞳孔計による患者群と正常対照群との比較

自律神経機能に関する6因子についての患者群と正常対照群との比較をTable 2に示す。両者の比較にはstudent T検定を用いた。また患者群、正常対照群ともに全員白人であり両者の間に人種差はなかった。

有意差が認められたのは、刺激前瞳孔面積A1、最大縮瞳速度VC、最大散瞳速度VDおよび63%散瞳時間T5の4因子であった。患者群では刺激前瞳孔面積A1が有意に小さく(p<.006)、最大縮瞳速度VCおよび最大散瞳速度VDが有意に遅く(p<.001)、63%散瞳時間T5が有意に延長していた(p<.02)。

2. 患者群における自律神経障害の分類

電子瞳孔計による対光反応分析にて、患者20名中18

名(90%)に何らかの自律神経障害による瞳孔反応異常を認めた。自律神経障害の分類は前述の副交感神経刺激型(Cholinergic pattern)、副交感神経抑制型(Cholinolytic pattern)、交感神経刺激型(Sympathomimetic pattern)、交感神経抑制型(Sympatholytic pattern)の4つの型に分けた。電子瞳孔計にて自律神経障害が認められた18名中4名については1つの障害型だけでなく2つの障害型を兼ね合わせたような結果を示していたが、分類に際しては主な障害型1つに限定し分類した。今回検査した患者においては交感神経刺激型(Sympathomimetic pattern)は見出せなかった。患者18名の自律神経障害の分類表をTable 3に、自律神経障害別の有機塩素系殺虫剤の分布をTable 4に示す。

Table 3 Results of pupil study classification of autonomic nerve disturbances in 18 patients

Disturbances	Number of patients	Percentage of distribution
Cholinergic	7	39%
Cholinolytic	1	6%
Sympathomimetic	0	0%
Sympatholytic	10	55%
total	18	100%

Table 4 Distribution of organochlorine pesticides in each type of autonomic nerve disturbance

Pesticide	Cholinergic patients (7)	Cholinolytic patient (1)	Sympatholytic patients (10)
DDE	6 86%	1 100%	10 100%
beta-BHC	4 57%		6 60%
Heptachlor Epoxide	4 57%		3 30%
DDT	2 29%		3 30%
HCG	3 43%		1 10%
γ -Chlordane	3 43%		1 10%
Heptachlor	1 14%		1 10%
Dieldrin	1 14%		1 10%

Number in parentheses is the total number of patients in each type of autonomic nerve disturbance

瞳孔反応より自律神経障害が認められた患者18名中で最も多かったのは、交感神経抑制型(Sympatholytic pattern)で10名(55%)に認められた。次は副交感神経刺激型(Cholinergic pattern)で7名(39%)であった。副交感神経抑制型(Cholinolytic pattern)は18名中1名(6%)しか見だせなかった。正常(normal)と判定された2名については自律神経症状を有していたが、電子瞳孔計による対光反応分析からは自律神経障害は見だせなかった。

自律神経障害別の有機塩素系殺虫剤の分布(Table 4)では、交感神経抑制型(Sympatholytic pattern)においてDDE(100%)とbeta-BHC(60%)が高頻度に認められた。副交感神経刺激型(Cholinergic pattern)では交感神経抑制型と同様にDDE(86%)が最も多く、次はbeta-BHCとHeptachlor Exoxideで同頻度(57%)で認められた。副交感神経抑制型の1名はDDEのみしか検出されなかった。交感神経抑制型と副交感神経刺激型の患者における塩素系殺虫剤の分布はほぼ同様の傾向を示しており、交感神経刺激型を除くすべての障害型においてDDEが高頻度に認められた。今回の有機塩素系殺虫剤の分析からはそれぞれ

の自律神経障害型に特有な塩素系殺虫剤の存在は認めなかった。

IV 考 按

従来、中毒性疾患は大量では組織の死、少量では慢性中毒という概念の上にあった。最近この上に、化学物質がさらに少量の場合には、生体側の防御機構があまり障害されず、むしろ充分残存している生体防御機構が活発に反応することとなり、逆に免疫系の異常反応などが惹き起こされる点が問題となってきた¹³⁾¹⁴⁾。今回検査した患者も同様に少量の有機塩素系殺虫剤に暴露し、免疫系の異常反応が惹き起こした過敏反応を臨床的に示し、さらに様々なる自律神経症状を呈していた。

有機塩素系殺虫剤の人体への侵入経路は今回のように殺虫剤の散布による暴露、すなわち肺および皮膚からの吸収や、他にも食物摂取による消化管からの吸収などが存在する。そしてこれら有機塩素系殺虫剤は脂質の多い組織や器官に強い親和性を有しており、生体の酸化還元反応に作用する¹³⁾。特にDDT, DDE, dieldrinは神経や筋膜(タンパクおよびリン脂質)を標的器官としており、神経伝導やシナプスに毒性を發揮する¹³⁾。有機塩素系殺虫剤と脳神経機能の関係を調べた報告¹⁵⁾では、患者群と正常対照群との比較で患者群に有意な脳神経機能の低下を認めており、有機塩素系殺虫剤の脳神経機能に対する毒性についての警告がなされている。

今回検査した患者20名の血中の有機塩素系殺虫剤の分布(Table 1)は、DDE, beta-BHCが半数以上を占め、1人平均2.6種類の有機塩素系殺虫剤が検出された。実際に単独の殺虫剤を使用している者は少なく、2~3種類の殺虫剤を混合使用していた。複数の殺虫剤の併用は化学的問題を含んでおり、例えばDDTとdieldrinの併用はDDTの組織内残留期間を延長する作用¹⁶⁾がある。患者の症状の重症度が殺虫剤の血中濃度や暴露期間と一致しないのは、このような化学的問題すなわち複合中毒の要素を含んでいるためと推定される。

電子瞳孔計による瞳孔の対光反応分析で有意差が認められたのは、刺激前瞳孔面積A1, 最大縮瞳速度VC, 最大散瞳速度VD, 63%散瞳時間T5の4因子であった(Table 2)。刺激前瞳孔面積は年齢の因子が強く関与するため、本来は正常対照群のage matchingを厳格に行なうべきであるが今回の検査では正常対照者が十

分得られなかったため、平均年齢にて約10歳の年齢差を生じた。しかし患者群の刺激前瞳孔面積は日本人40歳代の正常値 $32.1 \pm 2.1 \text{mm}^2$ と比較しても有意 ($p < .05$) に小さかった。今回の対光反応分析において最大縮瞳速度 VC と最大散瞳速度 VD がともに低下している状態は有機燐中毒の際の cholinergic pupil にも見られるが、注目すべきことは縮瞳および散瞳速度の低下とともに交感神経機能の指標である63%散瞳時間 T5も延長を示していたことである。これは副交感神経および交感神経の両神経の障害を意味しており、いわゆる pandysautonomia の状態が考えられる。種々の農薬が原因の1つに考えられているベーチェット病患者の瞳孔反応を調べた報告¹⁷⁾でも同様の結果が得られていることは非常に興味深い点である。

各患者について電子瞳孔計にて瞳孔の対光反応を検討したところ、自律神経障害による瞳孔反応異常を患者20名中18名(90%)に確認し得た。他の2名については腹痛、下痢などの自律神経症状を有しているにもかかわらず、今回の検査からは瞳孔反応異常を見出せなかった。その理由としては本検査法は頭部自律神経機能をよりよく反映するため、これら2名については眼自律神経は障害されていなかった可能性が考えられる。

自律神経障害で多かったのは(Table 3)、交感神経抑制型(55%)と副交感神経刺激型(39%)であるが、交感神経抑制型の患者のうち4名は副交感神経も軽度抑制されている、いわゆる pandysautonomia に相当する状態が認められた。今回の検査では交感神経刺激型は認められなかったが、その理由として1つは瞳孔検査を行なう前に15分間の安静を保つ時間があること、もう1つは多くの有機燐系殺虫剤は一般神経系に対して抑制的な作用を持つ¹³⁾ことが考えられる。しかし有機燐系殺虫剤が一般神経系に対して抑制的に作用するのに反して、副交感神経刺激型は39%と多く認められた。これらの患者の7名中5名が過去に有機燐剤の使用経験があり、今回の血液検査では検出できなかったが過去の有機燐剤の影響³⁾が考えられた。

有機燐剤による中毒では神経伝達物質であるアセチルコリンの分解酵素アセチルコリンエステラーゼが阻害され、アセチルコリンの異常蓄積をきたし副交感神経刺激状態となるが、有機燐系殺虫剤については自律神経障害の種類により特有な殺虫剤の存在は見出せなかった(Table 4)。これら有機燐系殺虫剤の生体作用は未だ明らかではないが、脂肪組織への親和性を

持ち¹³⁾、化学的相互作用により組織内残留期間が延長され¹⁸⁾、生体内の種々の酵素活性に作用し¹⁸⁾、脳神経機能の低下を及ぼす¹⁵⁾ことから考えれば、自律神経系に対しても抑制的な作用が推定される。今回、有機燐系殺虫剤に暴露した患者20名の自律神経異常につき瞳孔の対光反応より検討した結果でも、瞳孔反応異常を示した18名中10名に交感神経抑制型が認められ、これらの患者の中には交感神経だけでなく副交感神経も抑制されているタイプも認められた。さらに瞳孔反応異常を示した18名中、副交感神経刺激型7名を除いた11名(61%)に自律神経の抑制型を認めたことは、有機燐系殺虫剤が脳神経機能の低下を及ぼすだけでなく、自律神経系に対しても明らかに抑制的作用を持つと考えられた。

有機燐剤の自律神経障害に関しては中枢性障害を示唆する報告¹⁹⁾もあり数多く研究されているが、有機燐系殺虫剤の自律神経障害についての研究は殆どない。日本においては DDT, BHC など一部の殺虫剤は規制されているが、使用頻度の多い燐系除草剤は数多く存在する。今後多方面からの総合的研究がなされる事が期待される。

稿を終えるにあたり、浜松ホトニクス社の御協力に深謝致します。

文 献

- 1) Rea WJ: The environmental aspects of ear, nose and throat disease part I. JCEORL Allergy 41(7): 41-56, 1979.
- 2) Rea WJ: The environmental aspects of ear, nose and throat disease part II. JCEORL Allergy 41(3/9): 41-54, 1979.
- 3) 石川 哲: 公害と眼-慢性有機燐中毒症の疫学、臨床および実験的研究一。日眼会誌 77: 1835-1865, 1973.
- 4) 石川 哲: 有機燐の慢性中毒。サイエンス 1: 68-82, 1978.
- 5) Rea WJ, Pan Y, Johnson AR, et al: T and B lymphocytes in chemically sensitive patients with toxic volatile organic hydrocarbons in thier blood. Clin. Ecology 5: 171-175, 1988.
- 6) Clark DA, Sweeney G, Safe S, et al: Cellular and genetic basis for suppression of cytotoxic T-cell generation by haloaromatic hydrocarbons. Immunopharmacology 6: 143-153, 1983.
- 7) 石川 哲: 中毒性視神経症。松崎 浩編: 眼科 Mook, 30, 視神経とその疾患, 東京, 金原出版, 181-196, 1986.
- 8) Miller JB: Food Allergy -Provocative Test-

- ing and Injection Therapy—, Illinois, Charles C Thomas Pub 5—29, 1972.
- 9) 石川 哲：新しい双眼電子瞳孔計（イリスコーダーC2515）。神経眼科 3：235—240, 1978.
 - 10) 内海 隆, 大西洋一郎, 橋本忠男：Open loop 赤外線電子瞳孔計による瞳孔反応の日内変動について。神経進歩 22：615—623, 1978.
 - 11) 内海 隆：Open-loop 赤外線電子瞳孔計による対光反応の基礎的分析。日眼会誌 83：1524—1529, 1979.
 - 12) 橋本忠男, 内海 隆, 大西洋一郎, 他：副交感神経および交感神経遮断薬の open-loop 下対光反応におよぼす影響。眼紀 30：1008—1015, 1979.
 - 13) **Laseter JL, DeLeon IR, Rea WJ, et al**：Chlorinated hydrocarbon pesticides in environmentally sensitive patients. Clin Ecology 2：3—12, 1983.
 - 14) **Davey PG, Shearer RW**：Hypersensitivity caused by environmental chemicals, in particular pesticides. Clin Ecology 4：35—39, 1986.
 - 15) **Rea WJ, Butler JR, Laster JL, et al**：Pesticides and brain-function change in a controlled environment. Clin Ecology 3：145—150, 1984.
 - 16) **Menzer RE, Rose JA**：Effect of enzyme-inducing agents on fat storage and toxicity of insecticides. Tahoria AS 8ed)：Pesticide Chemistry Voll. II. New York, Gordon & Breach, 257—273, 1971.
 - 17) 白川慎爾, 石川 哲, 田淵紳一郎：プロピログラフィの臨床。眼科 27：743—749, 1985.
 - 18) **Street JC**：Metabolism of animal responses to toxicants. Modgson GD (ed)：Enzymatic Oxidations of Toxicants. North Carolina, North Carolina Univ, 197—205, 1968.
 - 19) 早川重夫, 平本 大, 関谷治久：有機燐剤中毒の縮瞳に関する実験的研究。日眼会誌 93：167—173, 1989.
-