

# 有機塩素剤農薬中毒に関する研究

## 第 1 編

### 血中有機塩素剤農薬の簡易検出法およびその応用

岡山大学医学部平木内科（指導 平木 潔教授）

名 和 英 明

〔昭和48年 2月28日受稿〕

#### 内 容 目 次

第1章	緒 言
第2章	実験材料および方法
第3章	実験成績
第4章	総括並びに考按
第5章	結 語

#### 第1章 緒 言

1938年 Müller らによるDDTの発見にはじまり、1942年 Slade らによるBHCの発見、さらに米国における Hyman らによる Drin 剤の発見と第2次大戦後における有機塩素剤農薬の開発には目ざましいものがあった。一方1934年 Schlader らによるTEPP, Parathion 等の有機リン剤の開発がおこなわれ農業生産の飛躍的な増加をもたらされた。現在でも尚、有機弗素剤、カーバメイト剤等も使用に供されて新しい農薬の進歩は続いている。一方農薬禍の問題も無視出来ない状態であり、有機水銀剤の生産中止の措置がとられ、次いで有機塩素剤農薬も使用禁止あるいは製造も中止されるようになった。しかしながら有機塩素剤農薬は既に広範囲に散布されており、しかもその強力な残効性のために依然として土壌、日常食品等を著しく汚染しており、かかる汚染食品摂取による慢性中毒発現の可能性は否定できず、これは社会的にも説明が急がねばならない問題である。又本邦における農薬中毒事故の

図1.

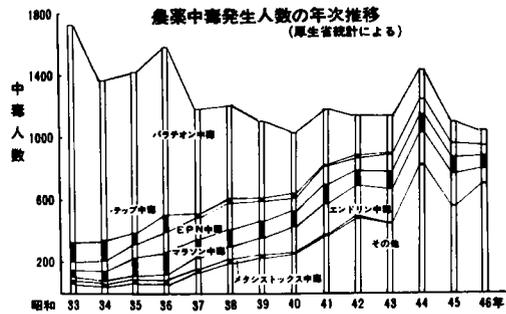


表1 昭和46年度農薬事故集計（厚生省業務局薬事課）

	散布中		誤用		自他殺		合計	
	中毒	死亡	中毒	死亡	未遂	死亡	中毒(未遂)	死亡
パラチオン	1	0	0	0	3	83	4	83
E P N	6	0	0	2	10	45	16	47
馬拉松	0	0	0	4	9	66	9	70
エンドリン	1	0	0	3	7	89	8	92
グラモキソン	1	0	1	6	2	40	4	46
その他	293	3	8	13	79	251	380	267
合 計	302	3	9	28	110	574	421	605

1026

発生状況を見ると図1, 表1の如くで年間1000名をくだらず, DDT剤を中心とする有機塩素剤中毒の発生は年々増加の傾向を示し, 使用規制後減少してはいるがその数100に及んでおり, しかもその大部分は自殺或は他殺を目的としたもので, いずれも激症中毒であるにもかかわらず診断並びに治療方法が確立されておらず, これを明らかにすることも非常に重要な社会的要求である。

さて, ガスクロマトグラフ法の発達により既に食物および人体脂肪組織中における残留有機塩素剤濃度が種々報告されている<sup>11)~12)</sup> しかしながら本剤中毒患者の多くは救急患者として運ばれ, 治療は一刻をあらそうものであるため診断の迅速なことが望まれるにもかかわらず, これら食物および人体臓器中からの残留農薬抽出方法, Cleanupなどの過程は非常に煩雑であり, 時間的にもかなり長時間を要し改善されるべき点が多い。

かゝる観点より著者は臨床症状の詳細な観察の他には適切な診断方法のない有機塩素剤中毒の診断をガスクロマトグラフィーによって速やかに血中より有機塩素剤を検出することにより確定することを試みた。まず有機塩素剤農薬の各カラムにおける分離能を検討し, さらに $\gamma$ -BHC, DDT, DieldrinおよびAldrinを家兎に投与して血中よりの検出証明および定量を試み, 血中有機塩素剤濃度の経時的変動も検討した。

## 第2章 実験材料および方法

### 1. 実験動物

実験動物には体重2.0~4.0kgの家兎を用い, 雌雄は特に区別しなかった。

### 2. 試 薬

- 1) Petroleum ether: 和光製残留農薬用
- 2) Acetone: 和光製残留農薬用
- 3) Heparin: 0.1%, 岡山大学医学部薬剤部製
- 4) Sodium sulfate (anhydrous): 特級, 和光純薬工業製
- 5) Corn oil: 片山化学工業製

### 3. 使用農薬

- 1)  $\alpha$ -BHC 99.9%以上 (呉羽化学製)
- 2)  $\beta$ -BHC pure (東京化成工業製)
- 3)  $\gamma$ -BHC 99%以上 (住友化学製)
- 4) Aldrin pure (住友化学製)
- 5) Aldrin乳剤 22.8% (キング除虫菊製)
- 6) Dieldrin 91.6% (武田薬品工業製)

- 7) Dieldrin乳剤 18.5% (武田薬品工業製)
- 8) Heptachlor pure (住友化学製)
- 9) Heptachlor epoxide pure (西尾工業製)
- 10) Endrin 96% (三共製薬製)
- 11) p,p'-DDT 90%以上 (呉羽化学製)
- 12) DDT水和剤 50% (三共製薬製)
- 13) p,p'-DDE pure (石津製薬製)
- 14) p,p'-DDD pure (石津製薬製)
- 15) o,p'-DDT pure (石津製薬製)

### 4. 装 置

1) Gas chromatograph: 島津製作所製GC-1C型 検出器: electron capture detector ( $^3\text{H}$  300 mCi  $\times$  2) column: U字型 Glass column, 内径4mm 充てん剤: (1) 1.5% SE-30 (Chromosorb W, 60~80mesh) 長さ1.875m (2) 10% DC-200 + 15% QF-1 (Gaschrom Q, 80~100mesh) 長さ76cm (3) 1.5% OV-17 (Shimalite W, 80~100mesh) 長さ80cm キャリアーガス:  $\text{N}_2$

### 2) Gas chromatograph 操作条件

カラム温度180 $^{\circ}\text{C}$ , 検出器温度190 $^{\circ}\text{C}$ , キャリアーガス流量は1.5% SE-30カラムで80~100ml/min., 10% DC-200 + 15% QF-1カラムで110ml/min., 1.5% OV-17カラムで70ml/min., 感度倍率10 $^2$ ; Range 0.8~1.6V とし試料はテルモマイクロシリンジ (10  $\mu\text{l}$ ) で頂導入した。

### 5. カラム分離能の検討および検量線作成

上記使用農薬の原体を Acetone に溶解し各1  $\times$  10 $^{-9}$  g/ $\mu\text{l}$ , 1  $\times$  10 $^{-10}$  g/ $\mu\text{l}$ , 1  $\times$  10 $^{-11}$  g/ $\mu\text{l}$  の標準液を作った。これらの各1~10  $\mu\text{l}$  を Gas chromatograph に注入してクロマトグラムを得, 各農薬ピークのそれぞれのカラムにおける分離能を検討し, ピーク高を1/20mmの副尺のついたノギスで測定し検量線を求めた。ついで各ピークの保持時間を測定しAldrinを1.00とした相対保持時間を求めた。

### 6. 家兎への農薬投与方法および採血方法

家兎への農薬投与は経口投与の場合胃ゾンデを挿入し, 胃内へ注入した。即ち $\gamma$ -BHCおよびDDTの原体はCorn oilに溶解したものを使った。又, DDT水和剤も蒸留水に溶解して胃内へ注入した。

家兎よりの採血は耳静脈切開により行なったが汚染をさけるため最初の流出血液5滴は必ず捨て, あらかじめ0.1% Heparin 0.2mlを加えた試験管に採血した。

### 7. 血液よりの農薬抽出方法

採血した血液5ml (全血) を試料とし50ml三角フ

ラスコにとり、Petroleum ether 10ml を加え、さらに少量の無水硫酸ソーダを加えた後、振盪器にて約3分間振盪抽出した。振盪後は遠沈し、Petroleum ether 層を他の容器にとり、同様操作を2回繰り返しかえし Petroleum ether 層を集めた。集めた Petroleum ether は低温 (50℃以下) にて窒素ガス気流下で蒸発乾固させた。蒸発乾固したものに適当量 (2~10ml) の Petroleum ether を加え、その 5~10μl を Gas chromatograph に注入した。

第3章 実験成績

1. カラム分離能の検討

1.5% SE-30カラムでのクロマトグラムは図2の如くで Heptachlor epoxide, o,p'-DDTを除く10種類の有機塩素剤農薬は α-BHC, β-BHC, γ-BHC Heptachlor, Aldrin, p,p'-DDE, Dieldrin, Endrin, p,p'-DDD, p,p'-DDTの順に流出した。Endrinは熱分解のためか副ピークを生じた。このカラムでは p,p'-DDEと Dieldrin, Endrin と p,p'-DDDのピークが重なり分離しにくい点があった。10% DC-200+15% QF-1カラムでは図3の如く α-BHC, γ-BHC, β-BHC, Heptachlor, Aldrin, Heptachlor epoxide, p,p'-DDE, Dieldrin, o,p'-DDT, Endrin, p,p'-DDD, p,p'-DDTの順に流出し、Endrinと o,p'-DDT, β-BHCと γ-BHCの重なりがみられた。しかし Dieldrinと p,p'-DDEの分離はよい。1.5% OV-17カラムのクロマトグラムは図4の如くであった。BHC異性体の分離は比較的よかったが、Dieldrinと p,p'-DDE, p,p'-DDDと o,p'-DDTの分離は満足すべきでなかった。

全農薬が流出し終るまでの時間は 1.5% SE-30カラムで約18分、10% DC-200+15% QF-1カラムで27分、1.5% OV-17

図2. 有機塩素剤農薬の分離 1.5%SE-30

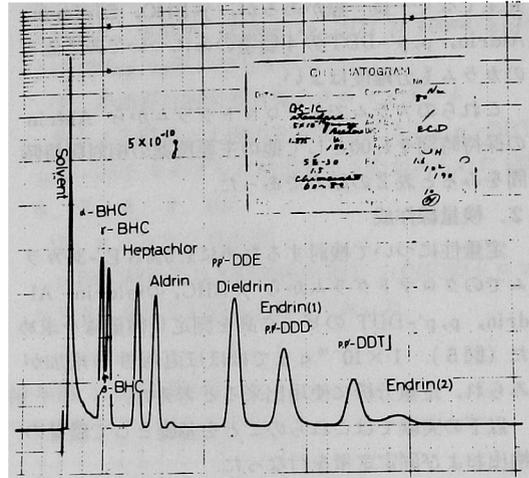


図3. 有機塩素剤農薬の分離

10%DC-200+15%QF-1

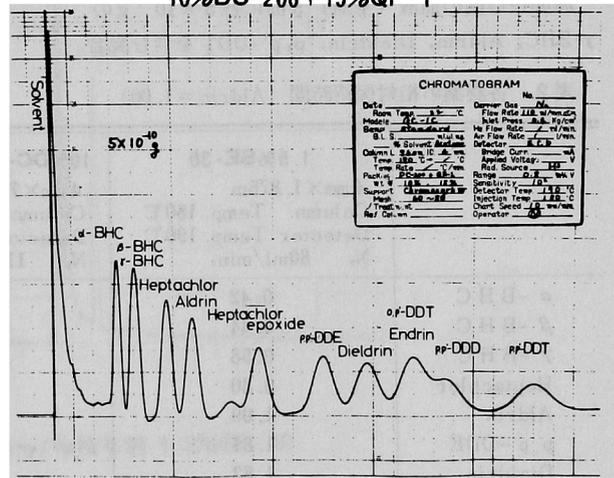
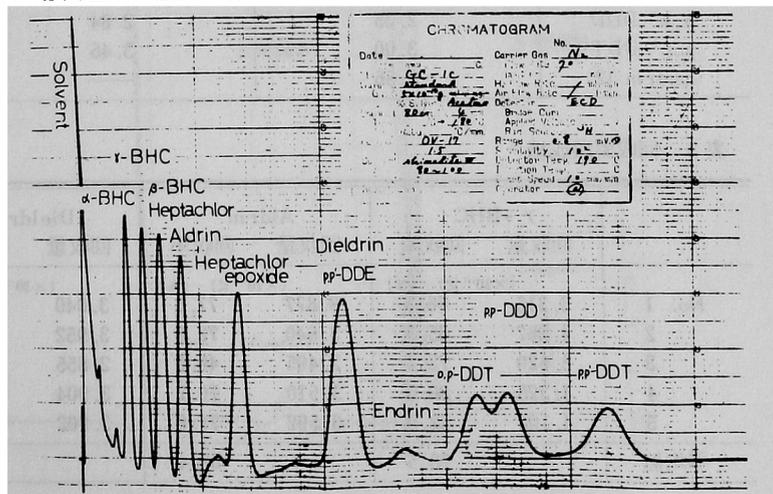


図4. 有機塩素剤農薬の分離 1.5%OV-17



カラムで約24分を要した。いずれのカラムも分離は完全でなく一長一短があるが、 $\gamma$ -BHC, Dieldrin, Aldrin, p, p'-DDTの4農薬のみについてみるとこのカラムも分離度はよい。

これらのカラムでのクロマトグラムから Aldrinの保持時間を1.00として他の主要農薬の相対保持時間をみると表2の如くであった。

### 2. 検量線作成

定量性について検討するために1.5%SE-30カラムでのクロマトグラムから  $\gamma$ -BHC, Dieldrin, Aldrin, p, p'-DDTのピーク高を測定し検量線を求めた(図5)。 $1 \times 10^{-10}$ gまではほぼ直線性の増加がみられ、定量分析に使用出来ると考えた。

以下の実験ではこれらのことを基礎として農薬の検出および同定定量を行なった。

### 3. 回収試験成績

農薬投与前の血液(全血)5mlに各 $5 \times 10^{-7}$ gの $\gamma$ -BHC, Aldrin, Dieldrin, p, p'-DDTを含む混合

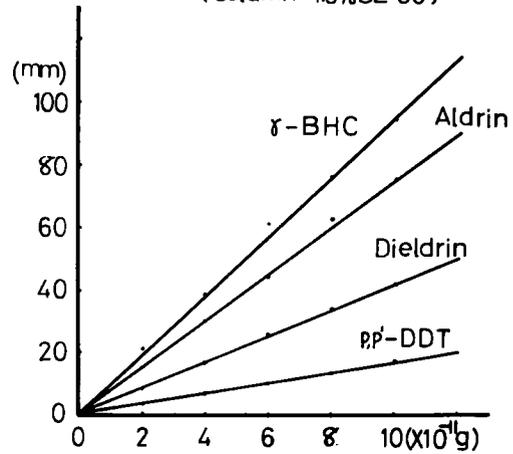
表2 各農薬の相対保持時間 (Aldrin=1.00)

	1.5%SE-30	10%DC-200+15%GF-1	1.5%OV-17
	4mm×1.875m Column Temp. 180°C Detector Temp. 190°C N <sub>2</sub> 80ml/min.	4mm×76cm Column Temp. 180°C Detector Temp. 190°C N <sub>2</sub> 110ml/min.	4mm×80cm Column Temp. 180°C Detector Temp. 190°C N <sub>2</sub> 70ml/min.
$\alpha$ -BHC	0.42	0.45	0.45
$\beta$ -BHC	0.44	0.61	0.75
$\gamma$ -BHC	0.58	0.58	0.61
Heptachlor	0.80	0.81	0.79
Aldrin	1.00	1.00	1.00
p, p'-DDE	1.81	1.94	2.55
Dieldrin	1.82	2.26	2.53
Endrin (1)	2.31	2.61	3.12
p, p'-DDD	2.35	2.84	4.05
p, p'-DDT	3.00	3.46	4.98
Endrin (2)	3.56	—	—

表3 回収実験成績

No.	$\gamma$ -BHC		Aldrin		Dieldrin		p, p'-DDT	
	回収量	回収率	回収量	回収率	回収量	回収率	回収量	回収率
	$(\times 10^{-7} \text{ g})$ (%)		$(\times 10^{-7} \text{ g})$ (%)		$(\times 10^{-7} \text{ g})$ (%)		$(\times 10^{-7} \text{ g})$ (%)	
1	3.315	66.3	3.877	77.5	3.040	60.8	2.966	59.3
2	4.267	85.3	3.640	72.8	3.952	79.0	3.640	72.8
3	3.620	72.4	2.495	49.9	2.855	57.1	2.654	53.0
4	4.325	86.5	3.510	70.2	3.904	78.0	3.202	64.0
5	4.100	82.0	3.592	71.8	3.902	78.0	2.622	52.4
平均値		78.5		68.4		70.5		60.3

図5. 検量線  
(Column 1.5%SE-30)



溶液を加え、上記の方法で抽出定量し回収量をみた。結果は表3の如くで平均回収率は  $\gamma$ -BHC 78.5%, Aldrin 68.4%, Dieldrin 70.5%, p, p'-DDT 60.3%であった。

4. 家兎血中よりの有機塩素剤農薬検出成績

家兎における Drin 剤の毒性をみると LD<sub>50</sub> は経口投与で Dieldrin 22.3mg/kg, Aldrin 25.1mg/kg, 皮下注射での LD<sub>50</sub> は Dieldrin 54.2mg/kg, Aldrin 55.3mg/kgと報告されている<sup>13)</sup> 一方  $\gamma$ -BHC, DDT の経口投与における LD<sub>50</sub> はそれぞれ60mg/kg, 300~500mg/kgといわれている<sup>14) 15)</sup> そこで Drin 剤についてはほぼ LD<sub>50</sub> 量, 即ち Dieldrin 20 mg/kg, Al

drin 25mg/kgを経口投与し、又 Dieldrin 50mg/kgを皮下注射してみた。更に Dieldrin 5mg/kg経口投与も試みた。 $\gamma$ -BHC は10mg/kg, DDT は100mg/kgおよび 200mg/kg経口投与を試みた。

(1) 農薬投与前家兎血液のクロマトグラム

殆んど各農薬とも検出をみなかったが, p, p'-DDT p, p'-DDE をわずかに検出するものがみられた(図6, 7, 8, 9, 10)。

(2)  $\gamma$ -BHC 投与例

$\gamma$ -BHC経口投与3時間後の血中  $\gamma$ -BHCのクロマトグラムを示すと図6の通りであった。

図6.  $\gamma$ -BHC10mg/kg投与例 1.5%SE-30

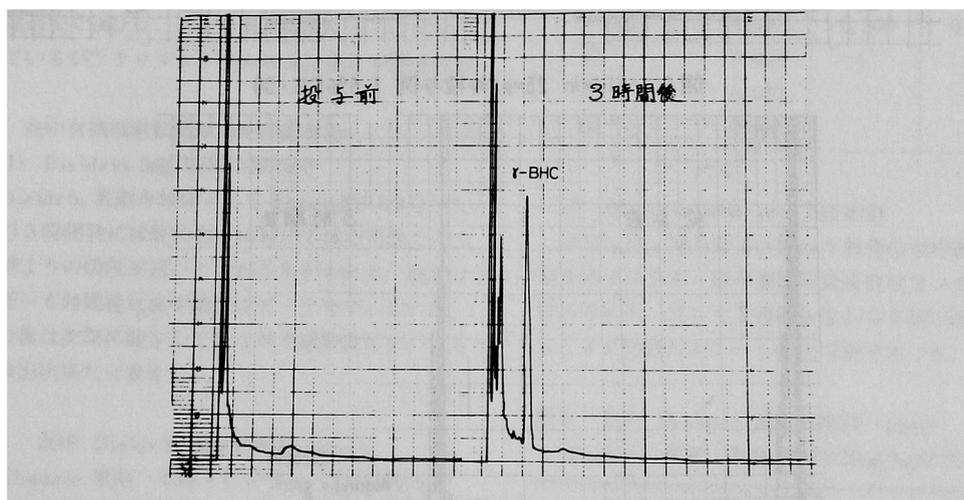


図7. Dieldrin 5mg/kg投与例 1.5%SE-30

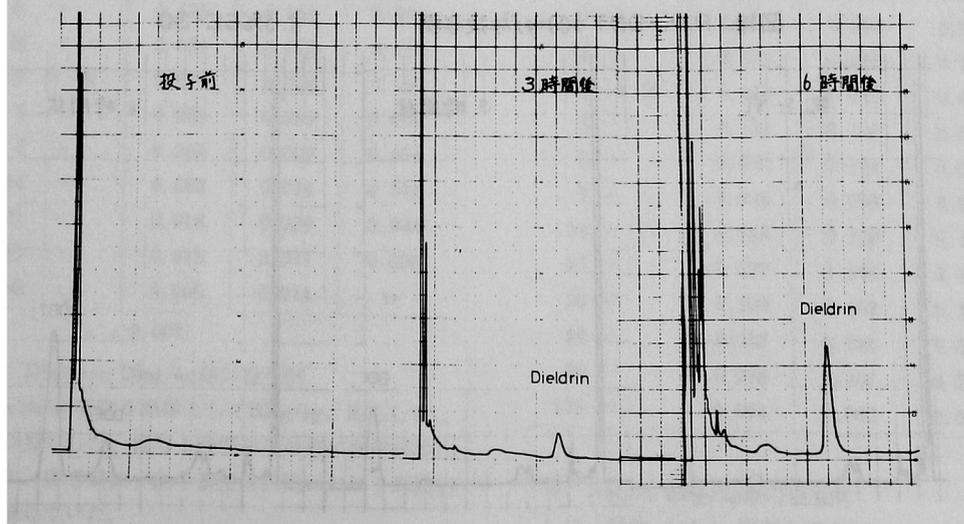


图 8. Dieldrin 20mg/kg 投与例 1.5%SE-30

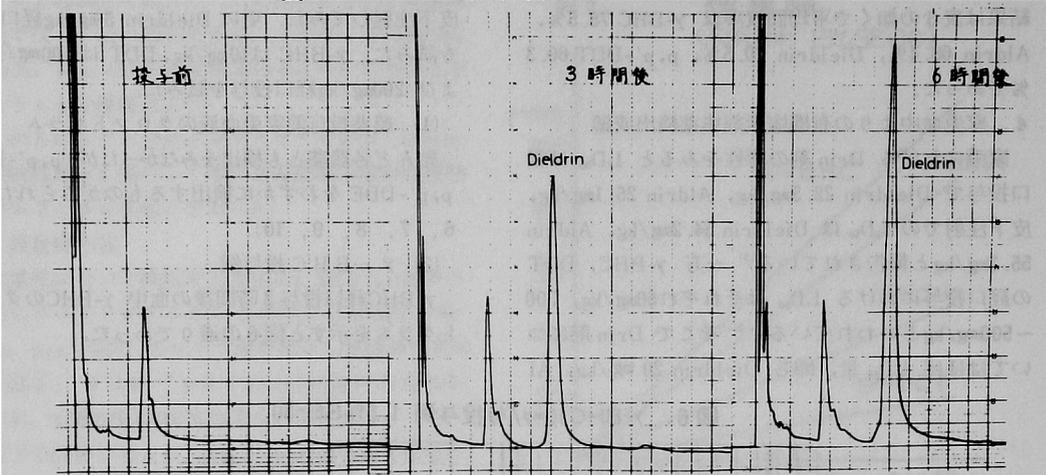


图 9. Aldrin 25mg/kg 投与例 1.5%SE-30

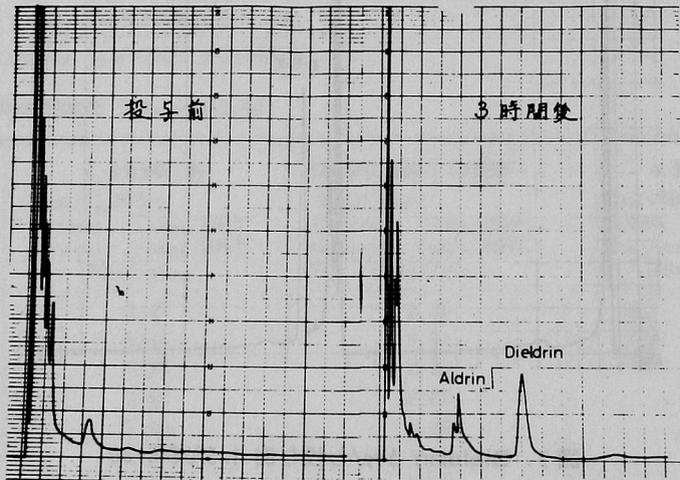
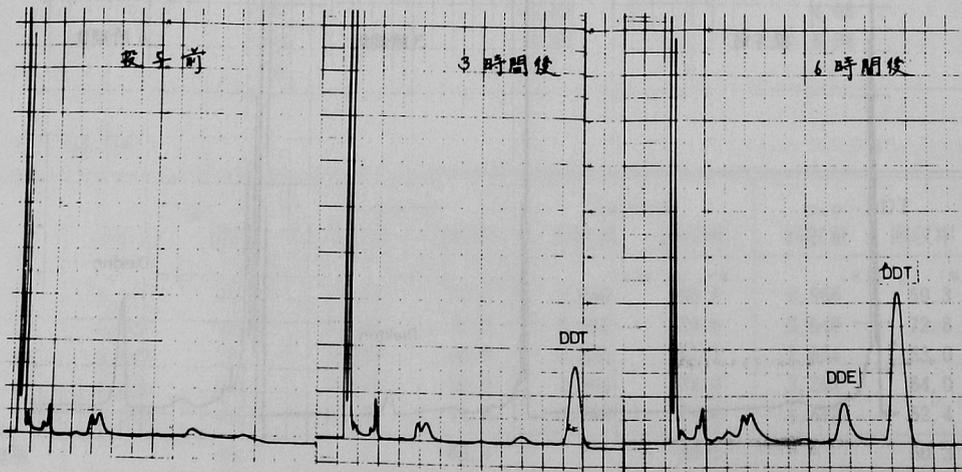


图 10. P.P'-DDT 100mg/kg 投与例 1.5%SE-30



(3) Dieldrin 投与例

Dieldrin 5mg/kgおよび20mg/kgを経口投与した後3時間、6時間目の血中 Dieldrin のクロマトグラムは図7、8の如くであった。

(4) Aldrin 投与例

Aldrin 経口投与し3時間後のクロマトグラムを示すと図9の如くである。Aldrin は生体内にてすばやく脱塩素されて Dieldrin に変化することが知られている<sup>14, 15)</sup>。そのために経口投与3時間後には既に Dieldrin が検出されていた。

(5) DDT 投与例

DDT を経口投与し3時間、6時間後のクロマトグラムは図10の如くであった。DDT も又、生体内代謝過程でDDD, DDE 等に変化することが知られているが<sup>16)</sup>、クロマトグラムにもDDE が認められる。

5. 血中有機塩素剤濃度の経時的変動

(1) Dieldrin 5mg/kg経口投与例

Dieldrin 乳剤を原体として5mg/kg経口投与した。投与3時間後には既に血中において検出可能であり腸管よりの吸収が速いことがうかがわれる。投与3時間～6時間後に血中濃度はピークを示していた。その後は次第に減少しているが5週間後においても尚検出出来た(表4)。

表4 血中 Dieldrin 濃度の推移 (ppm)

(Dieldrin 乳剤 原体として5mg/kg経口投与)

	No.21	No.22	No.23
3 時間後	0.176	0.144	0.217
6 "	0.176	0.150	0.472
24 "	0.020	0.015	0.112
3 日 後	0.011	0.028	0.160
5 "	0.008	0.009	0.064
7 "	0.008	0.009	0.024
14 "	0.003	0.014	0.014
21 "	0.018	0.039	0.043
35 "	0.013	0.011	0.008
60 "	0.005	0.011	tr

tr <0.001

(2) Dieldrin 20mg/kg経口投与例

Dieldrin 乳剤を原体として20mg/kg, 即ちLD<sub>50</sub>量経口投与した。投与1時間後には既に血中に検出し得た。表5の如く血中濃度は長期にわたり高濃度を維持していた。

表5 血中 Dieldrin 濃度の推移 (ppm)

(Dieldrin 乳剤 原体として20mg/kg経口投与)

	No.24	No.25	No.26
1 時間後	0.007	0.021	0.150
3 "	0.230	0.250	0.484
6 "	0.361	0.292	0.285
12 "	0.126	0.424	0.528
24 "	0.334	0.996	1.180
2 日 後	0.218	0.560	0.500
3 "	0.160	0.594	0.904
5 "	0.218	0.512	1.040
7 "	0.154	0.232	0.860
14 "	0.242	0.300	0.002
21 "	0.070	+	+
35 "	0.022		
60 "	0.020		

+ 死亡

(3) Dieldrin 50mg/kg皮下注射例

ほぼLD<sub>50</sub>量を皮下注射した場合の血中濃度の推移を表6に示す。血中濃度の最高値は2～3週間後にみられた。そして5週間後迄かなり高い値が持続し、4カ月後においても検出可能であった。

表6 血中 Dieldrin 濃度の推移 (ppm)

(Dieldrin 乳剤 原体として50mg/kg皮下注射)

	No.27	No.28	No.29
3 時間後	0.066	0.040	0.041
6 "	0.072	0.120	0.060
12 "	0.053	0.052	0.068
24 "	0.071	0.008	0.058
2 日 後	0.060	0.045	0.060
3 "	0.131	0.100	0.068
5 "	0.072	0.044	0.071
7 "	0.096	0.078	0.064
14 "	0.165	0.130	0.187
21 "	0.192	0.240	0.112
35 "	0.139	0.162	0.112
60 "	0.022	0.086	0.080
90 "	0.038	0.102	0.230
120 "	0.004	0.063	0.028

(4) Aldrin 25mg/kg経口投与例

LD<sub>50</sub>量の Aldrin 乳剤を経口投与した。Aldrin

は生体内で Dieldrin に変化することから Dieldrin 量を測定した。血中濃度測定結果は表 7 に示す。やはり 3 時間後には Dieldrin として検出をみ、3～24 時間後にピークを示していた。

表 7 Aldrin 投与後の血中 Dieldrin 濃度の推移 (ppm)  
(Aldrin 乳剤 原体として 25mg/kg 経口投与)

	No. 30	No. 31	No. 32
3 時間後	0.144	0.140	0.300
6 "	0.192	0.172	0.160
12 "	0.201	0.220	0.094
24 "	0.264	0.270	0.056
3 日 後	0.068	0.270	0.044
5 "	0.050	+	0.024
21 "	0.116		0.034
28 "	0.136		0.030
60 "	0.088		—

+: 死亡

(5)  $\gamma$ -BHC 10mg/kg 経口投与例

$\gamma$ -BHC 原体 10mg/kg を Corn oil に溶解し経口投与した。血中濃度の推移は表 8 に示す。3～6 時間後にピークを示し、比較的すみやかに血中濃度は減少した。しかし 5 日後においても尚 0.024ppm 検出される例もみられた。

表 8 血中  $\gamma$ -BHC 濃度の推移 (ppm)  
( $\gamma$ -BHC 原体 10mg/kg 経口投与)

	No. 33	No. 34	No. 35
3 時間後	0.064	0.076	0.068
6 "	0.092	0.106	0.052
12 "	0.120	0.042	0.098
24 "	0.080	0.038	0.062
2 日 後	0.070	—	0.040
3 "	0.034	0.013	+
5 "	0.024	+	
7 "	tr		
14 "	tr		

+: 死亡 tr < 0.001

(6) DDT 100mg/kg 経口投与例

p, p'-DDT 原体 100mg/kg を Corn oil に溶解し経口投与した。投与後 12 時間目に血中濃度のピークを

みた。しかしその後は比較的すみやかに減少し、2 週間後には殆んど投与前の値になっていた (表 9)。

表 9 血中 DDT 濃度の推移 (ppm)  
(DDT 原体 100mg/kg 経口投与)

	No. 36	No. 37	No. 38
3 時間後	0.030	0.064	0.169
6 "	0.075	0.088	0.158
12 "	0.190	0.139	0.232
24 "	0.150	0.038	0.051
2 日 後	0.060	0.019	0.032
3 "	0.040	0.032	0.019
5 "	0.020	0.013	0.037
7 "	—	0.013	0.013
10 "	0.020	+	tr
14 "	tr		tr

+: 死亡 tr < 0.001

(7) DDT 200mg/kg 経口投与例

DDT 水和剤を原体として 200mg/kg 経口投与した場合の血中濃度は表 10 に示す。水和剤のため吸収が原体未投与に比べ早く、3～6 時間後にピークに達していた。その後はすみやかに投与前の値になっていた。

表 10 血中 DDT 濃度の推移 (ppm)  
(DDT 水和剤 原体として 200mg/kg 経口投与)

	No. 39	No. 40	No. 41
3 時間後	0.139	0.129	0.249
6 "	0.086	0.291	0.166
12 "	0.124	0.160	0.120
24 "	0.027	0.150	0.073
2 日 後	0.059	0.038	0.017
3 "	0.008	0.019	0.032
5 "	0.008	0.021	0.019
7 "	tr	0.014	0.008
14 "	tr	0.010	0.016

tr < 0.001

## 第4章 総括並びに考按

有機塩素剤農薬による中毒症状は痙攣を主とする中枢神経系の刺激および興奮状態である。<sup>13) 15) 18) 19) 20) 21)</sup> 本剤が体内に吸収されると主に脂肪組織に蓄積されることが明らかにされているが、<sup>27) 48)</sup> その中毒症状の発生機転、解毒機構、排泄機序はいまだ十分解明されていない。

近年、この有機塩素剤農薬による食品汚染および人体蓄積の問題が大きな社会問題となってきた。食品中の有機塩素剤農薬による汚染については Zweig ら<sup>5)</sup>、Onley ら<sup>7)</sup>、或は William ら<sup>8)</sup> の報告があり、我が国でも西本ら<sup>9)</sup> が日常食品の有機塩素剤汚染について検討しており、日常食品の多くに BHC, Dieldrin, DDT 等の汚染を認め、食品の有機塩素剤農薬による汚染が広範囲にわたっていることが明らかになった。又、土壌中の有機塩素剤農薬の検出も、Taschenberg ら<sup>32)</sup>、Robert ら<sup>33)</sup> によって行なわれて、その残効性の強力なことが明らかにされている。従って西本らも推定している如く日常食品より摂取する年間推定有機塩素剤農薬量は約 25~30mg/kg で残留性を考えると慢性中毒発現の可能性も十分考えられる。しかるに有機塩素剤中毒の診断にあたって今迄の所臨床症状を観察する以外に確証をあげる方法が知られていない。これは有機塩素剤の生体内における代謝および中毒症状発現の機転がまだ明らかにされていないためである。従って血液中よりの有機塩素剤農薬の検出が出来れば一つの確実な診断根拠を得ることになると同時に、これが不明の問題を解明する有力な手段となるものと考えられる。

1959年 D. M. Coulson ら<sup>31)</sup> は農薬分析に初めて熱伝導型ガスクロマトグラフィーを応用した。その後 microcoulometric detector (MCD)<sup>32)</sup>、electron capture detector (ECD)<sup>33) 34)</sup> の2つの検出系の開発により農薬分析は急速に発展をつけている。現在では農薬残留分析にはガスクロマトグラフィーは必須の手段となっている。ECD は特にハロゲンのような電気陰性度の強い原子を含む化合物に特異的に高い感度を示すので、微量の有機塩素剤農薬の残留分析には最適と考えられる。しかしながら生体試料より微量の農薬を抽出しガスクロマトグラフに注入する迄に分析上の妨害物質をいかにして除去するかが問題であり、長時間の種々の煩雑な前処理操作を必要としてきた。

Radomski ら<sup>35)</sup> は ECD 付ガスクロマトグラフを

使用し Petroleum ether で人体各臓器中の残留農薬を抽出し、しかも Cleanup を行なわず非常に簡便迅速に分析を試み好結果を得ている。しかしながら血液中の分析は試みていない。一方 Kadis ら<sup>36)</sup> は血液中の農薬分析を行なっているが、Cleanup の過程が非常に煩雑であり、かつ長時間を要しているため中毒患者の診断と言う目的には難点がある。著者は Petroleum ether を使用し血液中の塩素剤農薬を抽出し、Cleanup を行なわないでガスクロマトグラフに注入し検出することを試みた。

使用した 1.5% SE-30, 10% DC-200+15% QF-1, 1.5% OV-17 の各カラムとも各種有機塩素剤農薬の分離には一長一短があることはクロマトグラムより明らかである。特に Dieldrin, Endrin と DDT およびその関連物質との分離に問題があるが、使用に出されている有機塩素剤農薬は Drin 剤, BHC 剤, DDT 剤が主要なものであり、これら各カラムを組合わせ短所をおぎなえば各有機塩素剤農薬の分離検出は十分可能である。最近では次々と新しい分離のよい充てん剤が開発されているため、これらの難点は解消されるものと考えられる。

ECD 付ガスクロマトグラフィーによる各有機塩素剤農薬の血中における検出可能最小量はそれぞれ Dieldrin 0.008ppm, Aldrin 0.003ppm, p,p'-DDT 0.020ppm,  $\gamma$ -BHC 0.003ppm であった。いずれも最小可能検出量は非常に微量であって、ECD 付ガスクロマトグラフィーは有機塩素剤農薬検出法として非常に有用である。血中にこれらの農薬を添加した時の回収率をみるに、いずれの農薬も 60% 以上と良好であり、Kadis らの報告と大体一致するものと思われる。農薬投与前の家兎血液のクロマトグラムには p,p'-DDE, p,p'-DDT を極く微量検出する以外に他の農薬を検出しなかったが、これは全血 5ml よりの抽出物質全量をガスクロマトグラムへ注入検出したのではなく約 1/200 を注入したにすぎず、かなり稀釈したものである。従って DDT, DDE 以外の他の農薬も極く微量が家兎血液に含まれていることは否定出来ない。

著者ら<sup>37)</sup> の <sup>14</sup>C-Dieldrin をマウスに経口投与し体内分布をみた実験から <sup>14</sup>C-Dieldrin の各臓器への取り込みが早くからみられ、有機塩素剤農薬の体内吸収が早いことがうかがわれたが、本実験からも各農薬とも体内吸収は比較的早く、乳化剤或は水和剤投与例においては原体末の Corn oil 溶解液投与例より吸収は早い結果を得た。LD<sub>50</sub> の約 1/5 量即

ち Dieldrin 5mg/kg 経口投与例, LD<sub>50</sub> の 1/6 量即ち  $\gamma$ -BHC 10mg/kg 経口投与例においても血中よりこれらを十分検出することが出来た。急性中毒時には血中濃度が非常に高いと考えられ、そのために血中よりの検出は十分可能であり、しかも試料を適当に稀釈することはクロマトグラムのベースラインの挙上或は妨害物質の出現を防ぎ、農薬検出を容易にすると考える。

農薬投与後の血中濃度の経時的変動をみると Drin 剤である Dieldrin, Aldrin は一たん生体内に入ると血中よりの検出量は日時経過につれて漸減はするけれどもかなり長時間にわたり残存することが明らかになった。皮下注射による投与の場合には 2~3 週間後に血中濃度のピークをみ、しかもこの濃度の状態が約 4 週間続いている。このことから Drin 剤は一たん皮下脂肪組織或は臓器内に蓄積され、長期にわたって血中に放出されるのではないかという推測が出来る。

一方、DDT は生体内に入ると DDD, DDE 等に分解され、Drin 剤に比較するとかなり急速に血中濃度が減少し、体内から速やかに排泄されるものと考えられる。一部体内へ DDT そのもの或は DDE

として残留、特に脂肪組織への蓄積等も考慮しなければならないが、体内残留成績から考えてかなりの部分が急速に体外に排泄されるものと考えられる。DDT 以上に広範囲に使用されていた  $\gamma$ -BHC も DDT と同じような血中濃度の変化を示し、体外排泄も Drin 剤に比較すると速やかであると推測される。

## 第 5 章 結 語

(1) ガスクロマトグラフィーによって簡易血中有機塩素剤農薬検出法の確立を試みた。

(2) 実験成績よりみて、本簡易検出法は少なくとも急性有機塩素剤中毒の診断方法としては強力な新しい手段であることを明らかにすることが出来た。

(3) 応用実験により有機塩素剤農薬の生体内における動態の一部を明らかにすることが出来た。

擲筆に当り御懇篤なる御指導御校閲を賜った恩師平木教授並びに岩崎助教授に深甚の謝意を表す。

(本論文の要旨は日本内科学会中国四国地方会第 23 回総会にて発表した。)

文献は巻末に一括表示する。

**Study on the Intoxication by Organic Chloride Preparations  
for Agricultural Uses.**

**Part I.**

**A simplified detection of organic chloride preparations  
in peripheral blood and its application to clinical use.**

by

**Hideaki Nawa**

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

According to the statistics by the Ministry of Health on toxications due to drugs for agricultural uses, we have had incidents by organic chloride compounds for many years. In future, there is also a possibility to encounter chronic intoxications by the above compounds. We have relied on solely a close observation on clinical manifestations for its diagnosis. Understandably, there has been no proper treatments established up to now. Therefore, it is a very urgent demand in our community to establish the most reliable method detecting organic chloride substance.

The author have tried to devise a simplified method to detect organic chloride substance, as quick as possible in peripheral blood, using an electron capture detector. Its principle was based on gas-chromatography.

**Results**

1) It takes approximately one hour with petroleum-ether to extract organic chlorides in peripheral blood. This is a simplified and speedy method as compared to a conventional way which needs a complicated clean-up.

2) A minimal concentration of organic chlorides to be detected is 0.008ppm for Dieldrin, 0.003ppm Aldrin, 0.02ppm p,p'-DDT and 0.003ppm  $\gamma$ -BHC, indicating a significantly sensitive method.

3) It is feasible to extract various organic chlorides separately by combining several columns in a gas-chromatograph, i.e., 1.5% SE-30, 10% DC-200+15% QF-1 and 1.5% OV-17.

The author, thus, has been able to produce an evidence that the above method is extremely useful for diagnosing the intoxication by organic chlorides. Using this method, a part of the dynamics in the intoxicated patients has been also clarified.