615,777.25

新有機燐農薬の毒性

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木　潔教授）

講師　難波達治
蜂谷良馬
黒田祐一
山田稔
木村基一郎
福原有光
谷本一
前田昭
中沢彪
吉川潔
木村峻士
丹原茂雄

〔昭和31年4月25日受稿〕

Parathion は農薬として現在不可欠のものとなつているが毒性甚だ強く，又取扱が不便な為に毒性の少い之に代るべき農薬の出現が切望されている．

私達は数年来農薬中毒研究を行つてきたのであるが，今回新農薬 0, 0-Diethyl 0-(2-isopropyl-4-methyl pyrimidyl〔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) の乳剤を入手し従来試みられていない面から毒性を検討したので報告する．被検薬剤の構造式は表1に示す通りである．

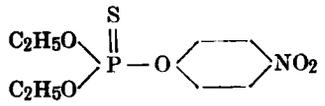
1. 毒性

体重 2～2.5kg の白色家兎に対する概略 LD_{50} は表2に示す所である．即ち実際上問題となる経皮及び経口毒性は Parathion に比べて Diazinon $^1/_1$～$^1/_3$, Chlorthion $^2/_3$～$^1/_{10}$ で，Sumicide は $^1/_5$～$^1/_{25}$ を示すに止る．

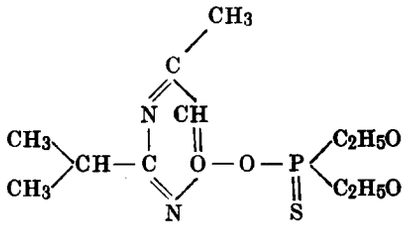
従来の諸家の成績を纏めると表3の様になる．一般にマウス，ラットによる実験が多く家兎による成績は甚だ少い．外国研究者の成績に比べて本邦研究者の成績の方が毒性強く出ている．特に差の甚だしいのは Chlorthion

表1　使用薬剤の構造式

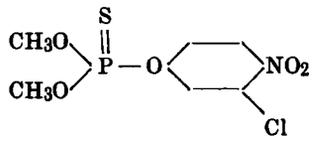
Parathion (ethyl-)
0, 0-Diethyl 0-p-nitrophenyl thiophosphate



Diazinon
0, 0-Diethyl 0-(2-isopropyl-4-methyl pyrimidyl〔6〕) thiophosphate



Chlorthion
0, 0-Dimethyl 0(3-chloro-4-nitrophenyl) thiophosphate



Sumicide
0, 0-Dimethyl 0(2-chloro-4-nitiophenyl) thiophosphate

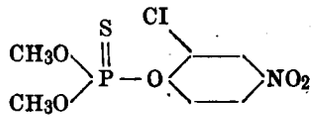


表2 家兎に対する概略LD_{50}（単位mg/kg）

投与法	経皮	経口	皮下注	静注
Ethylparathion	50～100	20	8～10	7～10
Diazinon	80～100	40～60	10	5～7
Chlorthion	800	50～80	80	20～30
Sumicide	2500	100～150	250	30～40

であつて全く別種の薬剤を使用している様な感がある．私達の成績は Diazinon は大体に本邦諸家の成績と一致するが，Chlorthion 及び Sumicide は外国の成績に比べて甚だ毒性強く現われている．

一般に各種薬剤の毒性決定には小動物よりも大動物による成績が重視される傾向になつてきている折から私達の成績は充分参考になるものと考える．

表3 諸家による毒性

薬剤	投与法	動物	中毒量 mg/kg	備考	報告者
Diazinon	経皮	モルモット	200～300	症状発現はパラチオンよりおそい	池田
	経口	マウス	96	原体	Domenjou
		〃	70		〃
		〃	89～123	水和剤	〃
		〃	122.5	粉剤	〃
		〃	65		上田
		〃	30～100		佐々
		〃	48		池田
		〃	59.8		上田
		ラット	100～150		Bruse
		〃	235	原体	Domenjou
		〃	220		〃
		〃	220～750	水和剤	〃
		〃	712.5	粉剤	〃
		モルモット	320	原体	〃
		家兎	30		〃
		〃	300～350	水和剤	〃
		犬	250	異常なし	佐々
	皮下注	マウス	40～50		池田
Chlorthion	経皮	家兎	1 (cc)	原液，異常なし	Bayer
	経口	マウス	27.2		上田
		ラット	1500		DuBois et al.
		鶏	100～250		石井，小原
	腹腔注	ラット	750	50日で不変	DuBois et al.
		各種動物	50(mg/毎日)		〃
Sumicide	経皮	モルモット	2000	異常なし	A. C. C.
	経口	マウス，ラット	500	油溶剤	
		〃　〃	1000～1500	プロピロングリコール	A. C. C.
		ラット	1710	メチルセルローズ	

剤型記載のないものは乳剤又は乳剤と考えられるもの．

2. 血清 Cholinesterase 阻碍作用

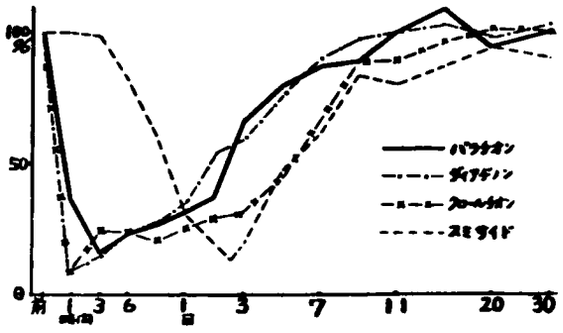
前項の中毒量を投与して中毒に陥入れた家兎血液 Cholinesterase を Warburg 検圧法（玉井氏変法）によつて測定した．

1）血清 Cholinesterase

皮下注射　図1に示す様に Parathion

8mg/kg, Diazinon 10mg/kg, Chlorthion 80 mg/kg, Sumicide 250mg/kg と投与量に大差があるのに何れも最大の低下率は大体同様である．その経過は Parathion が3時間目に最低値に達し10日目に恢復するのに対して Diazinon 及び Chlorthion は1時間目に既に最低となつて速効性が考えられる．しかし恢復は Chlorthion が稍々遅れる．之に反して Sumicide は最低値に達するのが非常に遅く第2日に始めて最低値となり恢復も稍々遅れる．

図1　家兎血清 Cholinesterase
Parathion 8, Diazinon 10, Chlorthion 80, Sumicide 250mg/kg 皮下注射



<u>経皮投与</u>　吸収が緩徐な為すべて活性値の低下が遅れ24～48時間目が最低を示し恢復も徐々で15～20日を要する．この際も Sumicide の態度は他薬剤に遅れる．

<u>経口投与</u>　Chlorthion のみ12時間に最低値を示し，他の3～6時間に比して稍々遅れている．

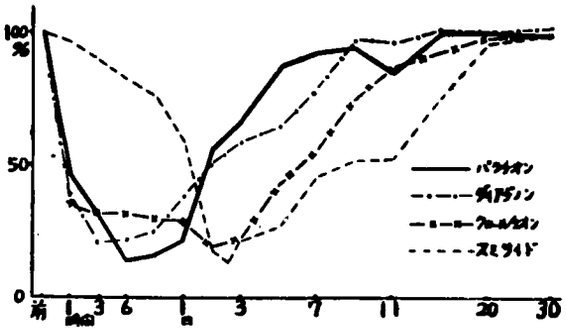
<u>静脈注射</u>　作用急速で投与後1時間には最低となり，又恢復も速かで3～4日に正常となる．薬剤による時間的差異は認められない．

以上より皮下注射，経口投与の際の Sumicide，経口投与による Chlorthion の最低値の遅れは皮下，皮膚或は胃腸管等の局所より薬剤吸収の遅れる為と考えられる．

2）血球 Cholinesterase

薬剤，投与法による血球 Cholinesterase の態度の差は血清 Cholinesterase の場合と同様である．皮下投与の場合について図2に示す．Parathion の場合に観察された様に血球

図2　家兎血球 Cholinesterase
Parathion 8, Diazinon 10, Chlorthion 80, Sumicide 250mg/kg 皮下注射



Cholinesterase の消長は血清 Cholinesterase よりも稍々遅れる様である．

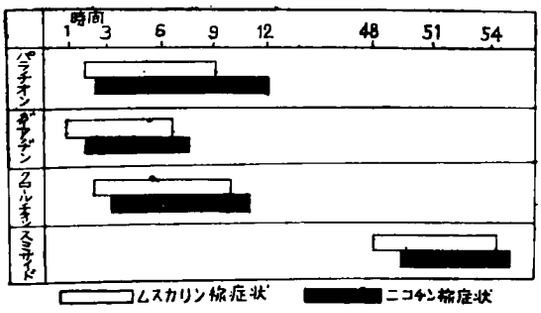
Diazinon 及び Chlorthion について Cholinesterase 阻碍作用を検した成績は未だ我々の目に触れない．Sumicide については American Cyanamide Company の犬の成績で 200mg/kg 経口投与で阻碍作用があるが死亡せず，10mg/kg を31日，50mg/kg を20日又は31日投与例でも Cholinesterase 阻碍を認めるが，2週間で恢復し，100mg/kg を16日投与した例は恢復に4週を要したという．

有機燐剤中毒の本態は Cholinesterase 阻碍作用が主力をなすことは当然予想されることであつてこの成績はそれを明確にし得たものと考える．

3. 症　状

観察し得た症状は家兎，犬ともに Parathion 中毒の際と大差なく muscarin 様症状と nicotin 様症状を主体とするものである．但，発現の時間的関係は薬剤或は投与法により異り，皮下注射の場合を例にとれば図3の様であつて大体 Cholinesterase の態度と一致している．

図3　症状の時間的推移

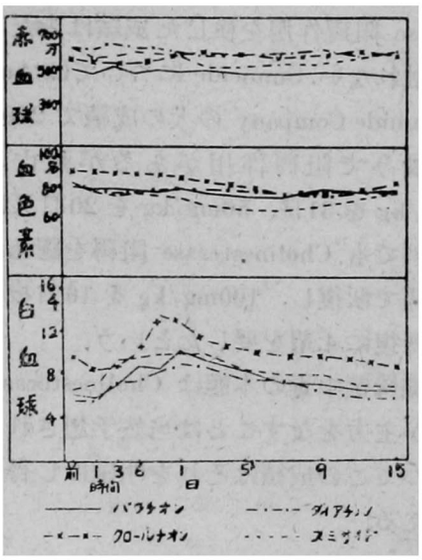


症状については池田[1]がマウス及びモルモットについて簡単に記載しているのみである.

4. 血液像に及ぼす影響

家兎皮下投与時の血液の様子を図4に示したが各投与法に於てパラチオンと同様の傾向を示すものである. 即ち採血による血色素の多少の低下はあるが赤血球と共に大差はない. 白血球数は24時間を最高として増加し, 5日位で正常に戻る. この白血球増多症は核の左方推移を伴う偽好酸球増多症であつて, 対照的にリンパ球は減少を示している.

図4　家兎血液像



5. 蛙心に及ぼす影響

Staub-Fühner 法による蛙摘出心に対して Parathion は 10^{-8} 以上の濃度で振巾の減少, ブロックの生起及び心停止を来すが Diazinon 10^{-7} 倍液で振巾の減少又はブロックを生ずる(図5). しかしこれは Atropin 10^{-4} 倍液で消失する(図6). 又 Atropin を同時に用いた際

図5　蛙心に及ぼす影響 (1)
Diazinon 10^{-7} 倍

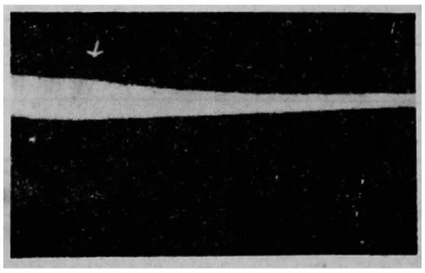
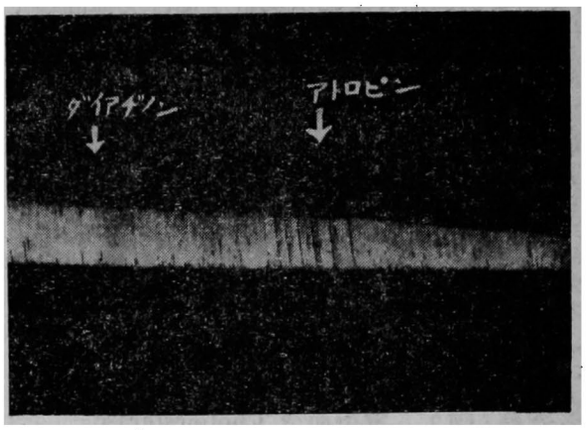
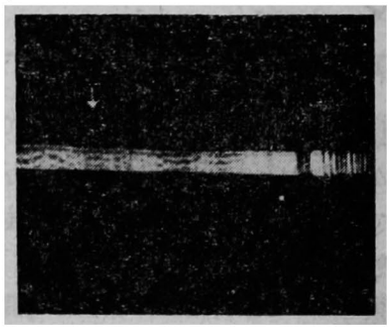


図6　蛙心に及ぼす影響 (2)
Diazinon 10^{-7} 倍
Atropin 10^{-4} 倍



は Diazinon 作用の発生を予防し得る. 従つて本剤に対しては Atropin が拮抗作用を有するものと考えられる. Chlorthion は10^{-6} 倍液でブロックを起すが(図7), 10^{-7} 倍液では変化を示さない.

図7　蛙心に及ぼす影響 (3)
Chlorthion 10^{-6} 倍



6. 家兎耳血管に及ぼす影響

Krakow-Pissemski 法により家兎耳血管を灌流し, 流出滴数を測定した.

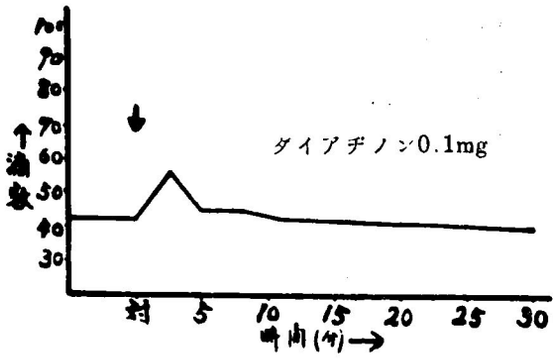
Parathion の場合は 0.1mg 以上の注入により血管拡張し, 滴数の増加するものであるが, Diazinon も同様に 0.1mg 以上の注入により血管拡張する(図8).

7. 血圧に及ぼす影響

Parathion 1mg/kg 以上の静注により犬股動脈圧を上昇せしめるものである.

Diazinon の場合は之に反して 5mg/kg の静注で初め下降した後上昇し, 10mg/kg では下降の一途を辿り死亡する(図9). 之は血管拡張作用によるものと考えられる.

図8　家兎耳血管に及ぼす影響



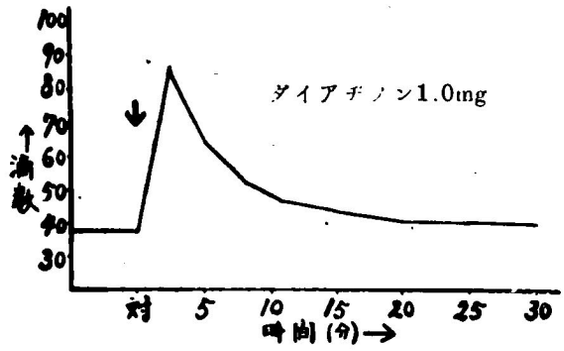


図9　犬股動脈圧 (1).
Diazinon 10mg/kg 静注，死亡

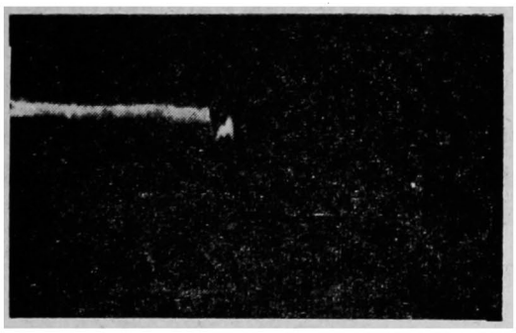
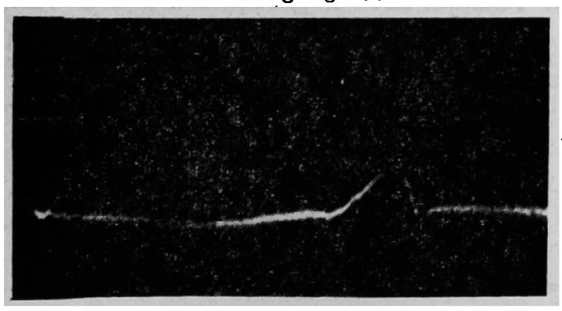


図10　犬股動脈圧 (2)
Chlorthion 30mg/kg 静注，生



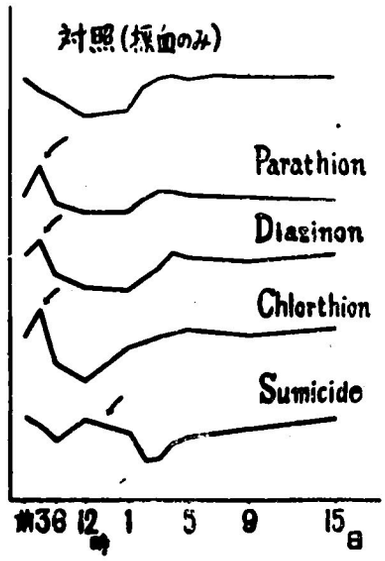
Chlorthion 30mg/kg 静注の際も血圧は下降する(図10).

8. 血清蛋白像に及ぼす影響

家兎に Diazinon 8mg/kg, Chlorthion 80 mg/kg, Sumicide 250mg/kg 皮下注射した際の血清蛋白量並びにその分劃を採血のみの対照及び Parathion 注射例と比較した.

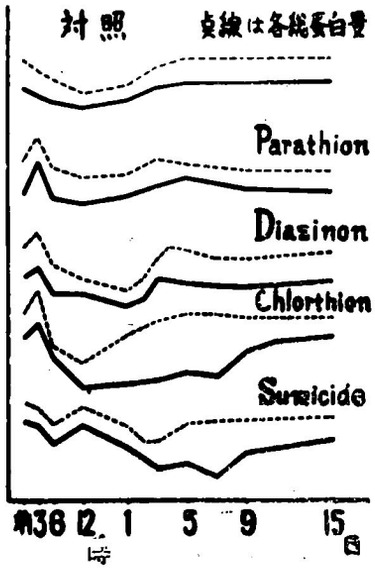
血清蛋白量 (図11) Diazinon, Chlorthion ともに Parathion と同様であるが, Sumicide のみは初期一過性増加を欠き，12時間～2日にかけて増加をみる. 之は Sumicide の遅効作用によるものと思われる.

図11　血清蛋白量



Albumin (図12)；大体に於て何れも総蛋白量との並行関係を示す.

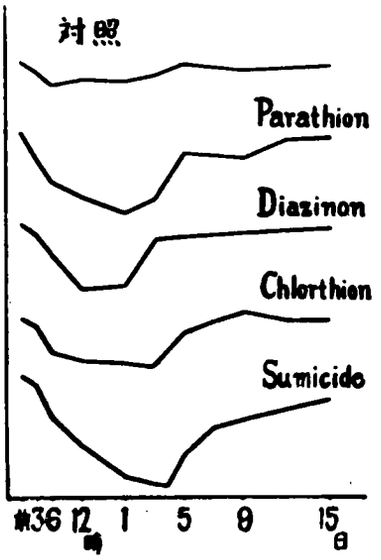
図12　Albumin 量



Globulin；α-Globulin は Albumin と相反する態度をとり，β-Globulin は Diazinon では著変がないが Chlorthion, Snmicide では1～9日の間に増加の傾向がある. γ-Globulin は

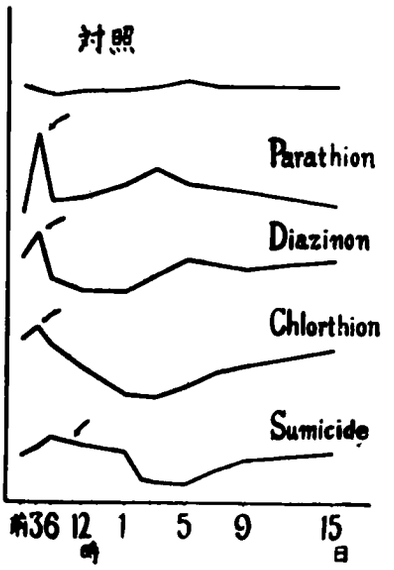
Parathion と同様に減少するが Diazinon, Chlorthion, Sumicide の順に最低値が 12時, 3日, 4日と遅れている(図13).

図13　γ-Globulin 量



A/G (図14)；　以上の反映としてA/G比は図の様な経過を辿る.

図14　A/G 比



結　　語

以上最近取挙げられた各種農薬の試験成績について述べた. すべて Parathion より毒性が低下しているが特に Sumicide は Chlorthion と共に Cl 誘導体である故毒性低下の予想されたところである. しかし農薬としての価値は殺虫性の強度, 薬剤の安定性, 価格等々により左右されるもので, 毒性のみからは決論を下し難い. 農薬として優秀且つ毒性の少い薬剤の出現を期待して止まない.

擱筆に当り御懇篤な御指導と御校閲をいただいた恩師平木教授に深甚の謝意を表する.

本実験に使用した Parathion は北興化学株式会社, Diazinon は日瑞貿易株式会社, Chlorthion は日本特殊農薬製造株式会社, Sumicide は住友化学工業株式会社の提供による.

主　要　文　献

1) 新農薬の人畜に対する影響に関する研究, 農林省, 昭30.
2) Bruse et al.: Federation Proc. 13, 339, 1954.
3) DuBois et al.: Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 8, 350, 1953.
4) Hazleton · Agricultural Food Chem., 3, 312, 1955.
5) Chlorthion, Bayer.
6) Technical Data, Experimental Insecticide 4124, American Cyanamide Company, Agricultural Chemicals Division.

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

Toxicity of New Organophosphorous Insecticides

By

Tatsuji NAMBA Ryoma HACHIYA
Yuichi KURODA Minoru YAMADA
Kiichiro KIMURA Arimitsu FUKUHARA
Hajime TANIMOTO Akira MAEDA
Takeshi NAKAZAWA Kiyoshi YOSHIKAWA
Takashi KIMURA Shigeo TAMBARA

The toxicity of Diazinon, Chlorthion and Sumicide are studied in comparison with parathion

The approximate LD_{50} for rabbit are (mg per kg of weight)

	dermal	oral	subcutaneous	intravenous
Ethyl-parathion	50-100	20	8-10	7-10
Diazinon	80-100	40-60	10	5-7
Chlorthion	800	50-80	80	20-30
Sumicide	2500	100-150	250	30-40

By the application of these compound, the changes are as follows ;

1) Blood cholinesterase of rabbit, both serum and blood corpuscle, are similarly inhibited as the case of Parathion.

2) Symptom of poisoning with rabbit is the same as Parathion.

3) By the rabbit, there occur leucocytosis, mainly due to pseudoeosinophils, and the Arneth count is deflected to the left. Lymphocyte shows relative decrease.

4) Frog heart is examined by Staub-Fühner method. Heart block that can be made by over 10^{-8} concentration of Parathion, also occurs by 10^{-7} Diazinon and 10^{-6} Chlorthion.

5) The blood vessels of rabbit ear are dilated by the application of 0.1mg Diazinon.

6) Diazinon and Chlorthion make the lowering of arterial blood pressure in the experiment with dog.

7) By the subcutaneous application of these compound the rabbit serum protein and albumin increase, and gamma-globulin decreases.