

原 著

有機塩素系殺虫剤の自律神経への影響

—瞳孔反応による検討—

白川 慎爾* 石川 哲* 宮田 幹夫* William J Rea**

* 北里大学医学部眼科

** Environmental Health Center-Dallas U. S. A.

Disturbance of the Autonomic Nervous System in Organochlorine Pesticides Intoxication

—Pupillographical study—

Shinji Shirakawa* Satoshi Ishikawa* Mikio Miyata* William J Rea**

* Department of Ophthalmology, School of Medicine Kitasato University

** Environmental Health Center-Dallas, U. S. A.

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20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。
(臨床環境 1 : 108~113, 1992)

Abstracts 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 accessing the effect of organochlorine pesticides to the autonomic nervous system. We evaluated the autonomic nerve function using open-loop pupillography in 20 patients who has exposed to the organochlorine pesticides. The significant differences were seen in pupil area, velocity of both constriction and dilatation, and dilatation time, when compared with 20 normal subjects. The disturbances of autonomic nerve were detected in eighteen of 20 patients (90%) by evaluating the pupillary light reflex in each patient. The

inhibition of sympathetic nerve i. e. sympatholytic type was recognized in eleven of 18 patients (61%). Four patients with sympatholytic pattern had a disturbance not only in the sympathetic nerve, but also there was parasympathetic nerve involvement suggesting pandysautonomia. Residue blood level of the organochlorine pesticides was examined in each patient. DDE was seen with high frequency of detection (85%). It was concluded that the toxicity of the organochlorine pesticide on the autonomic nerve is an inhibitory effect in pupil light reflex.
(Jpn Clin Ecol 1 : 108~113, 1992)

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

受付：平成4年5月14日 採用：平成4年6月10日／別刷請求宛先：白川慎爾 〒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
Received. May 14, 1992 Accepted July 10, 1992 / Reprint Request to Shinji Shirakawa, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, 228 Japan

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さまざま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、重症度もさまざまである。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固体差が見られる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。とく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いか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）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

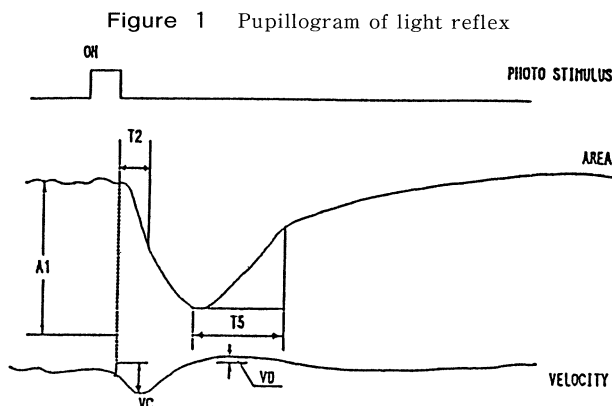
1. 対象

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20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。すべ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10名、年齢は40～51歳（平均年齢43.7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、自律神経機能に關与する5因子、刺激前瞳孔面積 A1、副交感神経機能の指標とされる $\frac{1}{2}$ 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）。



A1 : Pupil area (mm^2)
 T2 : Time to half constriction (msec)
 T5 : Time to 63% recover from maximum constriction (msec)
 VC : Maximum velocity of constriction (mm^2/sec)
 VD : Maximum velocity of dilatation (mm^2/sec)

自律神経障害の分類は、副交感神経刺激型 (cholinomimetic type)、副交感神経抑制型 (cholinolytic type)、交感神経刺激型 (sympathomimetic type)、交感神経抑制型 (sympatholytic type) 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 gas chromatography (HRCC)¹³⁾ で行われた。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 0.3 ng/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さまざまであり、DDE の血中濃度が 36.7 ng/ml (ppb) と高濃度のもも認められた。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との間には明らかな相関関係は認められなかった。

1. 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。そのうち11名 (Case 1-11) は交感神経抑制型を示し、7名 (Case 12-18) は副交感神経刺激型を示し

Table 1 Chlorinated hydrocarbon pesticides detected from 20 patients

Pesticide	Chemical Name	Number of Patients	Frequency in 20 patients
I DDE	1,1,-Dichloro-2,2-bis (o-chlorophenyl) ethane	17	85%
II Beta-BHC	Hexachlorocyclohexane	10	50%
III Heptachlor Epoxide	1,4,5,6,8,8-Hepatachloro-2.3-cpoxy- 3a, 4,7,7a-tetrahydro-4.7-methanoindene	7	35%
IV DDT	1,1,1-Trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane	5	25%
V HCB	Hexachlorobenzene	4	20%
VI γ -Chordane	1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4.7-methanoindane	4	20%
VII Heptachlor	1,4,5,6,7,8,8-Heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoindane	2	10%
VIII Dieldrin	1,2,3,4,10,10-Hexachloro-6,7-epoxy-1,4,4,4A,5,6,7,8,8a-octahydro-endo-1,4-oxo-5,8-dimethano-naphthalene	2	10%

2.6 pesticides/patient

た。前者を Group I、後者を Group II とし、おのおの患者の症状と検出された殺虫剤を Table 2 に示す。副交感神経刺激型を示した Group II の Case 12-16 の 4 名は過去に有機燐系殺虫剤に暴露した既往を有していた。

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。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 type) で 11 名 (61%) に認められた。次は副交感神経刺激型 (cholinergic type) で 7 名 (39%) であった。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出せなかった。

自律神経障害のタイプと有機燐系殺虫剤の種類との関係については、Group I の交感神経抑制型 (sympatholytic type) において DDE (82%) と beta-BHC (65%) が高頻度に認められた。Group II の副交感神経刺激型

(cholinomimetic type) では交感神経抑制型と同様に DDE (86%) が最も多く、つぎは beta-BHC (57%) であった。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、今回の有機燐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。しかし Table 2 から明らかなように、患者の検出殺虫剤が多いほど自律神経症状も多い傾向が認められた。

2. 電子瞳孔計による患者群と正常対照群との比較

自律神経機能に関与する 5 因子についての患者群 (Group I、II) と正常対照群 (Controls) との比較を Table 3 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。Group I の交感神経抑制型では瞳孔面積 A1 が有意に小さく、最大縮瞳速度 VC および最大

Table 2 Clinical manifestation and results of pupil study

No.	Name	Age	Sex	Chief Complaint	Other symptoms	Detected Pesticide
Group I (Smpatholytic type)						
1	K.G.	35	F	dizziness	fatigue	I, IV
2	M.M.	47	F	headache	diarrhea	III, IV
3	E.M.	64	F	tachycardia	fatigue, muscle pain	I, II, V
4	V.T.	23	F	urticaria	fatigue	IV
5	M.S.	42	M	constipation	coldness of legs	I, II, V
6	D.M.	47	F	headache	depression, muscle cramping	I, II, III, VI
7	S.M.	37	F	diarrhea	nervousness, fatigue	I, III, IV, VI
8	K.S.	68	F	headache	muscle pain, tremor, fatigue	I, II, III, IV, V
9	C.J.	26	M	headache	muscle cramping, diarrhea	I, II, VII
10	J.H.	49	M	constipation	fatigue, depression	I, II, III
11	F.W.	38	M	headache	constipation	I, VI
Group II (Cholinomimetic type)						
12*	K.H.	38	F	headache	diarrhea	VII
13*	R.M.	57	M	diarrhea	fatigue	I
14*	F.M.	57	M	headache	dizziness	I, II
15*	L.C.	47	M	dizziness	nausea, fatigue, nervousnes	I, II, III, V
16*	J.N.	58	M	headache	diarrhea	I
17	S.N.	42	F	dizziness	constipation, muscle pain	I, II, III
18	B.M.	45	F	diarrhea	headache, fatigue	I, II, IV, VIII
Normal Pupil						
19	G.U.	38	M	headache	none	I
20	M.P.	55	F	chest pain	none	I

I - VIII: Detected chlorinated hydrocarbon pesticides whose names are described in Table I

* : exposure to organophosphorus pesticides

散瞳速度 VD が有意に遅く、63%散瞳時間 T5が有意に延長していた。Group II の副交感神経刺激型では瞳孔面積 A1が有意に小さく、最大縮瞳速度 VC および最大散瞳速度 VD が有意に遅いが、63%散瞳時間 T5は有意差を認めなかった。

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¹³⁻¹⁵⁾。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された過敏反応を臨床的に示し、さらにさまざまな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⁾。とくに 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発揮する¹³⁾。有機塩素系殺虫剤と脳神経機能の関係を調べた報告¹⁶⁾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。

Table 3 Statistical analysis of pupillographical results

	A1	T2	VC	T5	VD	Mean age
Group I (11)	28.8 ± 7.2	196.9 ± 27.0	41.2 ± 9.5	3575.7 ± 677.5	7.9 ± 1.7	43.3
Group II (7)	21.6 ± 8.2	221.4 ± 73.8	31.1 ± 9.0	1364.3 ± 415.3	8.1 ± 3.0	49.1
Controls (20)	36.8 ± 3.1	184.1 ± 18.3	52.3 ± 7.3	1441.7 ± 285.0	13.4 ± 2.2	43.7

* ; Significant difference *1;p<0.001 *2;p<0.01 *3;p<0.05 (Mean ± SD)

Number in parenthesis is the total number of patients in each group

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、たとえば DDT と dieldrin の併用は DDT の組織内残留期間を延長する作用¹⁷⁾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 3)。今回の対光反応分析において Group II の副交感神経刺激型では瞳孔面積 A1が小さく、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 と同様の結果を示したが、注目すべきことは Group I の交感神経抑制型において交感神経機能の指標である散瞳速度の低下と63%散瞳時間 T5の延長以外に副交感神経機能の指標である最大縮瞳速度 VC の低下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ッチェット病患者の瞳孔反応を調べた報告¹⁸⁾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名については頭痛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、交感神経抑制型 (61%) と副交感神経刺激型 (39%) であるが、交感神経抑制型の患者うち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。しかし有機塩素系殺虫剤が一般神経系に対して抑制的に作用する¹⁶⁾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、有機塩素系殺虫剤について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。これら有機塩素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¹⁷⁾、生体内の種々の酵素活性に作用し¹⁹⁾、脳神経機能の低下を及ぼす¹⁶⁾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、有機塩素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11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、有機塩素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、有機塩素系殺虫剤の自律神経障害についての研究はほとんどない。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、使用頻度の多い塩素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ことが期待される。

文 献

- 1) Rea WJ: The environmental aspects of ear, nose and throat disease: Part I J C E O R L & Allergy 41(7) 41-56, 1979
- 2) Rea WJ: The environmental aspects of ear, nose and throat disease: Part II J C E O R L & Allergy 41(8/9) 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— 日眼 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, 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, et al: Celluar 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、金原出版、181-196, 1986
- 8) Miller JB: Food Allergy: Provocative testing 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 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) Ashford NA, Miller CS: Chemical exposure-Low levels and high stakes. New York: Van Nostrand Reinhold 5-7, 1991
- 16) Rea WJ, Butler JR, Laster JL, et al: Pesticides & brain-function change in a controlled environment. Clin Ecology 3: 145-150, 1984
- 17) Menzer RE, Rose JA: Effect of enzyme-inducing agents on fat storage and toxicity of insecticides. Tahoria AS (ed): Pesticide chemistry vol. II, New York, Gordon & Breach, 257-273, 1971
- 18) 白川慎爾、石川哲、他: プビログラフィーの臨床、眼科 27: 743-749, 1985
- 19) Street JC: Metabolism of animal responses to toxicants. Modgson GD (ed): Enzymatic oxidations of toxicants. North Carolina, North Carolina Univ, 197-205, 1968
- 20) 早川重夫、平本大、他: 有機燐剤中毒の縮瞳に関する実験的研究、日眼 93: 167-173, 1989