

眼球毒性の観察された農薬についての文献的考察

義澤 克彦¹・金瀬 茜¹・行光 由莉¹・新家由実子¹・平塚 未夢¹・平山由佳理¹

三浦麻里安¹・榎本 祐子²・小山 千尋¹・竹之内明子¹

(¹ 武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養学科)

(² 関西医科大学 倫理審査センター)

Literature Search: Ocular Toxicities Induced by Pesticides in Japan

Katsuhiko Yoshizawa¹, Akane Kanase¹, Yuri Yukimitsu¹, Yumiko Shinke¹, Miyu Hiratsuka¹,
Yukari Hirayama¹, Maria Miura¹, Yuko Emoto², Chihiro Koyama¹, Akiko Takenouchi¹

¹ *Department of Food Sciences and Nutrition, School of Human
Environmental Sciences, Mukogawa Women's University*

² *Ethics Inspection Center, Kansai Medical University*

Pesticides evaluated previously by the Food Safety Commission of the Cabinet Office, Japan were investigated retrospectively for induction of ocular toxicity. A total of 339 assessment reports representing 345 compounds were investigated. Ocular toxicity was observed in 56 compounds. Target sites were pupils for 21 compounds, retinas for 21 compounds, lenses for 16 compounds, corneas for 15 compounds, conjunctiva for 3 compounds and whole eyeballs for 2 compounds. These ocular toxicities were not related to local irritation, but were due to systemic exposure after oral absorption. For many of these compounds, the mechanism (s) of ocular toxicities are unknown. Ocular toxicities were only induced at considerably higher doses of exposure compared to the acceptable daily intake (ADI) with sufficient safety margins for ocular toxicity. Although it is unlikely that ocular toxicities induced by these chemicals will occur in humans, it is thought that future studies anticipating actual human exposure conditions and associated pharmacokinetic information will be important.

緒 言

食生活が豊かになる一方、食生活を取り巻く環境は近年大きく変化し、食に対する関心が高まっている。こうした情勢の変化に的確に対応するため、食品安全基本法が制定された。これに基づいて新たな食品安全行政を展開する目的で内閣府食品安全委員会が平成15年から設置されている。食品安全委員会の重要な役割は、食品に含まれる可能性のある農薬、添加物、化学物質や微生物などの危害要因がヒトの健康に与える影響について科学的にリスク評価を行うことである¹。2018年

4月現在、農薬で1069物質、動物用医薬品で630物質、添加物で165物質、化学物質・汚染物質で70物質などがリスク評価の対象になっており²、食品中に含まれる農薬が特に問題視されていることが窺える。農薬曝露により、神経症状、呼吸器症状、消化器症状、皮膚症状、視覚症状など多岐にわたる健康被害が報告されている³⁻⁵。

外界から得る情報はその8割が視覚から得られることから、視覚障害は生活の質(quality of life)の低下をもたらす、公衆衛生問題の1つである⁶。視覚障害は様々な原因でおこり、感染、遺伝、紫外線、化学物質による眼球組織の機能障害や器質

的障害に起因し、なかでも化学物質による障害は回復できない可能性が高い⁷。

そこで、我々は農薬による視覚障害に注目し、食品安全委員会において評価の終了した農薬評価書について眼球毒性の発現を調査し、毒性の種類、機序並びにヒトへの外挿性について考察した。

方 法

2018年4月現在で、内閣府食品安全委員会ホームページで閲覧可能な農薬評価書339報(345化合物)を調査した²。

眼球毒性の観察された化合物名、農薬の種類、薬理メカニズム、眼球毒性の種類および眼球毒性メカニズムについて調査した。さらに、その毒性のヒトへの外挿性について考察した。農薬の種類は農薬取締法で規定されている分類に従った。評価に用いた毒性試験は、急性毒性試験、薬理試験、刺激性試験、神経毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、繁殖毒性試験、催奇形性試験である。眼球毒性の種類・定義は、毒性学並びに毒性病理学テキストを参考に整理した(表1)^{7,8}。

眼球毒性の観察された化合物に関して、食品安全委員会が決定した1日摂取許容量、急性参照用量及びそれらの設定根拠について調査した。1日摂取許容量(acceptable daily intake, ADI)とは、ヒトがある物質を一生涯にわたって毎日摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される1日当たりの摂取量のことである。慢性毒性試験や生殖発生毒性試験などから得られる無毒性量を安全係数(通常100)で除して算出する⁹。また、急性参照用量(acute reference dose, ARfD)とは、ヒトの24時間又はそれより短時間の経口摂取で健康に悪影響を示さないと推定される体重1kg当たりの摂取量のことである。毒性試験や生殖発生毒性試験などの投与1日以内みられる毒性変化の無影響量を安全係数(通常100)で除して算出する⁹。

さらに、眼球毒性の観察された化合物について、眼球毒性に関する最小無毒性量と、ADI並びにARfDとを比較し、その安全域を算出した。例えば、ある化合物の眼球毒性として縮瞳が観察されたとすると最小無毒性量が100mg/kg、ADIが1mg/kg、ARfDが5mg/kgであった場合、その安全域はADIでは100倍、ARfDでは20倍となる。こ

の比が高ければ眼球毒性に関しては安全、この比が低ければ危険といえる。

結 果

評価可能であった農薬は、殺虫剤110化合物(31.9%)、除草剤109化合物(31.6%)、殺菌剤102化合物(29.6%)、植物成長調整剤20化合物(5.8%)、その他4化合物(1.2%)であった。345化合物中56化合物(16.2%)に眼球毒性が観察された。その内訳は、殺虫剤21化合物(37.5%)、除草剤20化合物(35.7%)、殺菌剤14化合物(25%)、植物成長調整剤1化合物(1.8%)であった。

眼球毒性の観察された動物種は、ラットのみが28化合物、イヌのみが7化合物、マウスのみが4化合物、ウサギのみが3化合物、ラット・イヌが4化合物、ラット・マウスが2化合物、ラット・ウサギが2化合物、イヌ・ハムスターが1化合物、ラット・イヌ・ウサギが4化合物、ラット・イヌ・マウスが1化合物であり、動物種で毒性の種類異なるものは6化合物あった。

毒性の標的部位は、瞳孔が21化合物(37.5%)、網膜が21化合物(37.5%)、水晶体が16化合物(28.6%)、角膜が15化合物(26.8%)、結膜が3化合物(5.4%)、眼球全体が2化合物(3.6%)であった。

瞳孔・虹彩の変化は縮瞳が10化合物、散瞳が9化合物、虹彩萎縮・虹彩炎が2化合物で観察された。網膜の変化は網膜変性・萎縮が14化合物、網膜空胞化が2化合物、タペタム変性が2化合物、眼底異常が2化合物、襞状網膜が1化合物で観察された。水晶体の変化は16化合物すべてに白内障変化が観察された。角膜の変化は15化合物すべてに角膜炎、角膜上皮の変性、線維化などが認められ、一部で角膜上皮の過形成を伴っていた。3化合物で角膜の扁平上皮乳頭腫や扁平上皮癌への移行が観察された。結膜に変化がみられた3化合物では結膜出血や結膜炎がみられた。眼球全体の変化は小眼球症と眼球腫大であり、いずれも発生毒性試験で観察された変化であった。

56化合物の眼球毒性は局所刺激性が原因ではなく、経口吸収後の全身曝露による変化であった。そのなかで眼球毒性に関するメカニズムが考察されたものは15化合物(26.7%)あり、①コリンエステラーゼ阻害による縮瞳、②GABAアゴニス

ト作用による散瞳、③ 4-HPPDase 活性阻害による高チロシン血症が関連した角膜障害・角膜腫瘍、④ 眼球内出血が関連した眼球腫大であった。一方、多くの化合物で眼球毒性のメカニズムが全く考察されておらず、41 化合物(73.2%)を占めた。

眼球毒性の安全域(眼球毒性の最小無毒性量と ADI あるいは ARfD の比)は 30 ~ 400000 倍(平均 15573 倍)であった。

考 察

農薬の人体への曝露に関しては、①農薬の散布・調製・製造時などの不注意や事故、②自殺あるいは他殺や傷害目的、③誤飲あるいは④農薬汚染された食物の摂取などが考えられる¹⁰。その中毒症状には①~③では呼気臭、意識障害、チアノーゼ、唾液分泌過多、呼吸困難、体温上昇、発汗・冷汗、接触性皮膚炎、筋肉の線維性攣縮・痙攣などの急性中毒が、④などの長期にわたる農薬の曝露による慢性中毒が知られている。慢性中毒には免疫力の低下、頭痛、めまい、下痢、関節痛など多岐にわたる症状がみられる⁵。農薬による眼障害の発生は、化合物の直接刺激による結膜や角膜の炎症が多いものの¹¹⁻¹⁴、吸入・皮膚・経口曝露により体内吸収され、眼球組織に化合物が達して影響を引き起こす場合、あるいは眼球表面からの吸収により眼球組織に化合物が達して影響を引き起こす場合などの全身症状の一環として観察される^{1,15,16}。

本調査では 16.2%に眼球毒性が観察され、そのうちメカニズムが考察されたものは 26.7%しかなく、多くの化合物で眼球毒性のメカニズムが全く考察されていなかった。

事故あるいは自殺を試みた農薬中毒患者で最も頻度が高い中毒は、有機リン中毒、カーバメート中毒、パラコート/ジクワット中毒であり、なかでも有機リン系やカーバメート系農薬の副作用メカニズムはよく知られている^{1,17,18}。有機リン剤は神経シナプスと赤血球膜のアセチルコリンエステラーゼと血漿のブチリルコリンエステラーゼを阻害する。後者の阻害は臨床症状を起ささないが、アセチルコリンエステラーゼ阻害でアセチルコリンが過剰となり自律神経、中枢神経、神経筋接合部でアセチルコリン受容体が過剰刺激を受ける。高いコリンエステラーゼ活性が特に外眼筋、網膜、脈絡膜、虹彩、角膜に認められ¹⁷、有機リン剤で

みられる視覚障害は眼球組織でのコリンエステラーゼ阻害が関連することが示唆されている。また、副交感神経のムスカリン/アセチルコリン受容体の過剰刺激で気管収縮、気管支分泌、縮瞳、流涙、排尿、下痢、低血圧、徐脈、嘔吐、流涎が、交感神経のニコチン・アセチルコリン受容体 acetylcholine receptor の過剰刺激で頻脈、散瞳、高血圧、発汗が起こることが知られている。

さらに、HPPD 阻害型除草剤による角膜病変のメカニズムは、

1. 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(HPPD)阻害により、高チロシン血症が誘発される
2. チロシンあるいは代謝物の結晶が角膜に沈着する
3. 角膜上皮細胞が変性する(角膜変性)
4. 炎症(角膜炎・角膜潰瘍)が起こる
5. 角膜上皮の再生・過形成がおこる
6. これらの変化の継続により角膜上皮細胞の遺伝子異常を誘発し、腫瘍発生につながる(扁平上皮乳頭腫・扁平上皮癌)

ということが報告されている。この変化はラットで感受性が高いことが特徴で、マウスやヒトでは HPPD 阻害がおきても、代替チロシン代謝経路を介したチロシン尿中排泄効率が高いことから、一定量以上の血中チロシン蓄積は認められず、角膜病変は生じにくいとされる²⁰。

本調査では、網膜の変化(網膜変性・萎縮、網膜空胞化、タペタム変性、眼底異常、嚢状網膜)が 21 化合物で、水晶体の変化(白内障変性)が 16 化合物で観察されたが、メカニズムは何ら考察されていなかった。様々な農薬でこれらの変化がヒトで観察され、化合物あるいは代謝物の眼球内移行が示唆されているが^{21,22}、実験的なデータは乏しいのが現状である。特に齧歯類を用いた長期試験の場合、実験室内の蛍光灯により網膜変性症や白内障が誘発されることが知られており^{7,23}、化合物本来の毒性変化であるかどうかの判断が難しいことをしばしば経験する。

眼球毒性に関してヒトの安全性を如何に担保するかが重要であるため、我々は食品安全委員会を設定された ADI 並びに ARfD を調査し、眼球毒性に関する最小無毒性量との比(眼球毒性の安全域)を求めた。その結果、30 ~ 400000 倍(平均 15573 倍)となり、いずれの場合も ADI や ARfD

に比べてかなり高用量の曝露でのみ眼球毒性が誘発されていたことが明らかとなった。

以上、調査した農薬の16.2%という多くの化合物で眼球毒性が観察され、そのメカニズムの多くが不明であった。ADIやARfDと比べて高用量の曝露で眼球毒性が誘発されるにすぎず、眼球毒性の安全域は確保されていると思われる。しかし、ヒトで眼球毒性が観察される可能性は少ないものの、ヒトでの曝露実態や薬物動態情報など今後のさらなる研究が必要であると考えられる。

謝 辞

本研究を実施するにあたり、参天製薬(株)能登貴久博士に御協力を頂いた。著者は内閣府食品安全委員会の専門委員であるが、本論文の内容はあくまでも個人的な見解であることをご理解いただきたい。

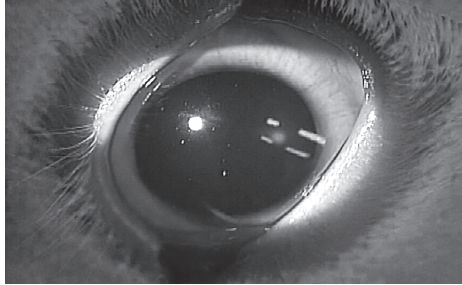
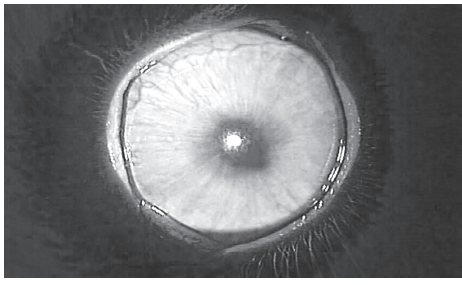
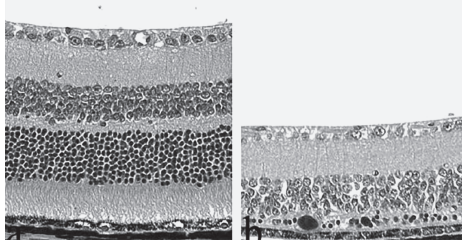
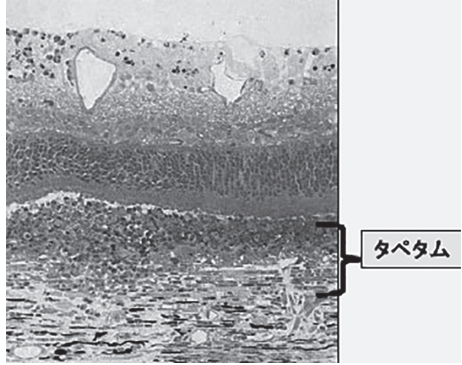
文 献

1. 今井田克己. 食品安全にかかわるリスクアナリシスの現況と課題よせて. 食品・食品添加物研究誌, 223, 1-2 (2018)
2. 食品安全委員会 ホームページ. 食品安全総合情報システム 評価書一覧(農薬). <https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=001> (アクセス日: 2018年8月)
3. Garcia-Garcia, C.R., Parron, T., Requena, M., Alarcon, R., Tsatsakis, A.M., and Hernandez, A.F. Occupational pesticide exposure and adverse health effects at the clinical, hematological and biochemical level. *Life Sci.*, 145, 274-283 (2016)
4. 農薬工業会. 農薬中毒の症状と治療法. 第16版. 農林水産省 消費・安全局 農産安全管理課 監修 (2016)
5. 植村振作, 河村宏, 辻万千子. 農薬毒性の辞典. 第3版. 三省堂, 東京 (2006)
6. 平塚義宗, 小野浩一. 視覚障害は公衆衛生問題である. 日本における視覚障害・失明の現状と原因の変遷. 公衆衛生, 81, 364-371 (2017)
7. 義澤克彦. 感覚器系. 眼および付属器(涙腺・ハーダー腺). 新毒性病理組織学, 日本毒性病理学会編. 西村書店, 東京, pp559-584 (2017)
8. 国立医薬品食品衛生研究所 毒性試験用語集. <http://www.nihs.go.jp/center/yougo/> (アクセス日: 2018年8月)
9. 食品安全委員会. 食品の安全性に関する用語集. 第5版 (2015)
10. Ghafari, M., Cheraghi, Z., and Doosti-Irani, A. Occupational risk factors among Iranian farmworkers: a review of the available evidence. *Epiderm. Health*, 39, Article ID: e2017027 (2017)
11. Das, R., Steege, A., Baron, S., Beckman, J., and Harrison, R. Pesticide-related illness among migrant farm workers in the United States. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 7, 303-312 (2001)
12. Kim, K.H., Kabir, E., and Jahan, S.A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci. Total Environ.*, 575, 525-535 (2017)
13. Matsukawa, T., Yokoyama, K., and Itoh, H. Ocular irritation from product of pesticide degradation among workers in a seed warehouse. *Ind. Health*, 53, 95-99 (2015)
14. Sanyal, S., Law, A., and Law, S. Chronic pesticide exposure and consequential keratectasia & corneal neovascularization. *Exp. Eye Res.*, 164, 1-7 (2017)
15. Jaga, K., and Dharmani, C. Ocular toxicity from pesticide exposure: a recent review. *Environ. Health Prev. Med.*, 11, 102-107 (2006)
16. 今泉亀撤, 渥美健三. 農薬と眼. 眼科, 13, 717-724 (1971)
17. Boyes, W.K., Tandon, P., Barone, S., and Padilla, S. Effects of organophosphates on the visual system of rats. *J. Appl. Toxicol.*, 14, 135-143 (1994)
18. Pathak, M.K., Fareed, M., Bihari, V., Mathur, N., Srivastava, A.K., Kuddus, M., and Nair, K.C. Cholinesterase levels and morbidity in pesticide sprayers in North India. *Occup. Med. (Lond)*, 61, 512-514 (2011)
19. Dementi, B. Ocular effects of organophosphates: a historical perspective of Saku disease. *J. Appl. Toxicol.*, 14, 119-129 (1994)
20. 義澤克彦. 日本毒性学会シンポジウム: 新規農薬の毒性病理学的評価のトピックー農薬評価における毒性病理学専門家の役割. 大阪, 2018.
21. Kamel, F., Boyes, W.K., Gladen, B.C., Rowland, A.S., Alavanja, M.C.R., Blair, A., and Sandler, D.P. Retinal degeneration in licensed pesticide applicators. *Am. J.*

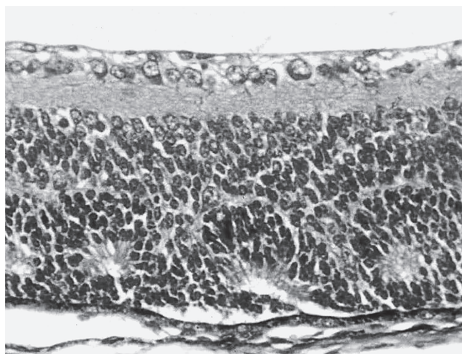
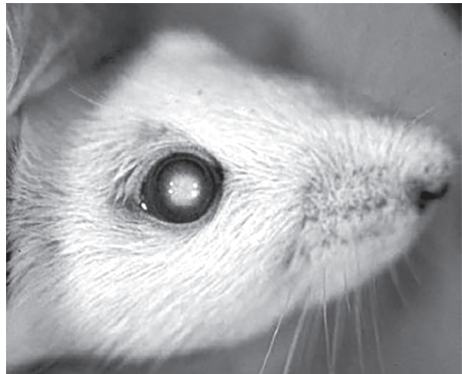
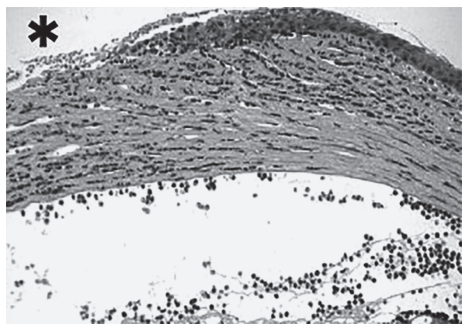
- Ind. Med.*, 37, 618-628 (2000)
22. Kirrane, E.F., Hoppin, J.A., Kamel, F., Umbach, D.M., Boyes, W.K., DeRoos, A.J., Alavanja, M., and Sandler, D.P. Retinal degeneration and other eye disorders in wives of farmer pesticide applicators enrolled in the agricultural health study. *Am. J. Epidemiol.*, 161, 1020-1029 (2005)
23. Yamashita, H., Hoenerhoff, M.J., Peddada, S.D., Sills, R.C., and Pandiri, A.R. Chemical exacerbation of light-induced retinal degeneration in F344/N rats in National Toxicology Program rodent bioassays. *Toxicol. Pathol.*, 44, 892-903 (2016)

受稿日 2018年9月21日 受理日 2018年11月26日

Table 1 : Definition of Ocular Toxicity Induced by Pesticides

部位	所見	定義	写真	写真の説明
瞳孔	散瞳	光の有無に関係しない瞳孔の散大で、光を当てても完全には縮瞳しない。交感神経興奮などで起こる。		化学物質投与による散瞳(ウサギ)
	縮瞳	光の有無に関係しない瞳孔の極度に縮小した状態。副交感神経興奮等でおきる。		化学物質投与による縮瞳(ウサギ)
網膜	網膜変性・萎縮	視細胞や杆状体錐状体層の変性・壊死でおこる。白色ラットでは動物室の照明の影響で網膜萎縮がおこることがある。		化学物質投与による網膜萎縮(左:対照群、右:投与群、ラット)
	タペタム変性	イヌの眼球はタペタム(脈絡膜壁紙)が存在し、亜鉛が多量に存在する。亜鉛のキレート作用のある化合物でタペタム細胞に変性・壊死・萎縮が生じる。		化学物質投与によるタペタム変性(イヌ)

眼球毒性の観察された農薬についての文献的考察

	<p>襞状網膜</p>	<p>襞状網膜(網膜異形成)は光受容体細胞を含んだ数層が胎生期あるいは生後の網膜発育過程で異常な分化をした結果おこる。</p>		<p>化学物質投与による襞状網膜(網膜異形成)(ラット)</p>
<p>水晶体</p>	<p>白内障</p>	<p>水晶体が肉眼的に白濁した状態。水晶体上皮の細胞死、水晶体線維の分化異常、水晶体の成分変化で生じる。白色ラットでは動物室の照明の影響で白内障がおこることがある。</p>		<p>化学物質投与による白内障(ラット)</p>
<p>角膜</p>	<p>角膜炎(角膜上皮変性・線維化)・潰瘍・過形成)</p>	<p>角膜上皮細胞の分裂に影響を及ぼす化学物質、化学物質の沈着、接触による刺激により誘発される。重篤な場合は角膜潰瘍、持続した場合は血管新生・角膜上皮の過形成を伴う。</p>		<p>化学物質投与による角膜炎・角膜潰瘍(*)・前眼房炎症(ラット)</p>

	<p>扁平上皮乳頭腫・扁平上皮癌</p>	<p>角膜上皮細胞の過形成に継続して生じる良性腫瘍が扁平上皮乳頭腫、悪性腫瘍が扁平上皮癌である。齧歯類での自然発生報告はない。</p>		<p>化学物質投与による角膜扁平上皮癌(ラット)</p>
<p>眼球全体</p>	<p>小眼球症</p>	<p>細胞増殖抑制作用を有する化学物質やVitamin Aの妊娠期処置で小眼球症あるいは無眼球症が誘発される。</p>		<p>化学物質投与による小眼球症(左:対照群、右:投与群、ラット)</p>
	<p>眼球腫大</p>	<p>眼球が肉眼的に大きくなり突出している状態(牛眼)。白内障・水晶体組織の破裂、眼球内出血・炎症が生じた場合、眼房水の流出経路である虹彩角膜間隙を閉塞し、眼圧が上昇(緑内障)、眼球腫大・突出がおこる。やがて、網膜内層の萎縮・視神経陥凹(緑内障性網膜変性症)を併発する。</p>		<p>化学物質投与による眼球腫大(ラット)</p>