

原 著

2005年に一定地域のネオニコチノイド系および有機リン系 殺虫剤散布後自覚症状を訴え受診した患者の 心電図所見とその季節変動

平 久美子¹⁾ 青 山 美 子²⁾

1) 東京女子医科大学東医療センター麻酔科

2) 青山内科小児科医院

Electrocardiographic manifestations and seasonal changes in patients with cardiac symptoms and headache in the area where neonicotinoid and organophosphate insecticides were spread in 2005

Taira Kumiko¹⁾ Aoyama Yoshiko²⁾1) Tokyo Women's Medical University Medical Center East,
Department of Anesthesiology

2) Aoyama Allergy Clinic

要約

2005年1月から10月に、胸痛および胸部苦悶、動悸、頭痛、吐き気、めまいを訴えA医院を受診した患者262例の心電図標準12誘導を30秒間連続記録した。別途自治体に届け出のあった各種農薬の散布日時と場所、散布量を調査した。5月下旬から6月上旬の松林に対するネオニコチノイド系殺虫剤アセタミプリド散布および、6月下旬から8月上旬の水稻に対する有機リン系農薬等散布に一致して、受診者の増加が観察された。

アセタミプリド散布時期には頻脈、徐脈、電氣的交互脈、wandering pacemaker、ST-T変化、QT延長などの心電図異常がみられ、有機リン系農薬散布期と比べて頻脈と電氣的交互脈が有意に多かった。治療はグルタチオンを主体とし、大半は改善した。心筋梗塞、心不全、重篤な不整脈を発症した症例はなかった。受診後6ヶ月の経過観察の間に68例が化学物質過敏症状をしめた。

(臨床環境15:114~123, 2006)

受付:平成18年11月8日 採用:平成18年12月11日

別刷請求宛先:平 久美子

〒116-8567 荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター麻酔科

Received: November 8, 2006 Accepted: December 11, 2006

Reprint Requests to Kumiko Taira, Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical Center East, 2-1-10 Nishiogu Arakawa, Tokyo 116-8567 Japan

Abstract

Between January and October 2005, 262 patients visited A-clinic with cardiac symptoms (chest pain, chest discomfort, or palpitation), headache, nausea, and dizziness. A 30-seconds electrocardiogram was recorded in every case. The number of patients increased after neonicotinoid insecticide acetamiprid spraying of pine trees, from late May to early June, and after organophosphate insecticide aerial spraying for rice fields, from late June to early August.

Electrocardiographic manifestations after the acetamiprid spraying included tachycardia, bradycardia, electrical alternans, wandering pacemaker, ST-T change, and long QT. During acetamiprid spraying, tachycardia and electrical alternans were significantly more frequent than during organophosphate spraying. Although most patients recovered after glutathione and/or vitamin administration without severe complications (myocardial infarction, heart failure or lethal arrhythmia), 68 patients had chemical hypersensitivity during 6 months follow-up.

(Jpn J Clin Ecol 15 : 114~123, 2006)

《Key words》 electrocardiogram, acetamiprid, organophosphate, glutathione, chemical hypersensitivity

I. 緒言

ネオニコチノイド系殺虫剤は有機リン系殺虫剤の代替物として農業林業領域で近年使用が増加しており、主に昆虫のニコチン様アセチルコリン受容体アゴニストとして作用する¹⁾。アセタミプリド ((E)-N¹-[(6-chloro-3-pyridyl) methyl]-N²-cyano-N¹-methylacetamidine) は日本で開発され1995年に農薬登録されたネオニコチノイド系殺虫剤で、群馬県では2003年より松林のカミキリムシによる松枯れ病対策を目的として従来の有機リン系殺虫剤にかえて使用が開始された。2%液100倍希釈を1 ha あたり1200Lの割合で地上から噴霧器で上空40mまで吹き上げ散布する。群馬県前橋市のA診療所では、アセタミプリド散布開始直後より散布後数日間に集中し、胸痛、胸部苦悶、動悸、頭痛、吐き気、めまい、四肢脱力などを訴える患者が受診するようになった。

群馬県では1996年以来毎夏水稻の消毒を目的に無人ヘリコプターによる有機リン系殺虫剤等の空中散布が繰り返し行われ、著者らは2001年の散布後に有機リン中毒の自覚症状と共に、QT延長、ST変化、不整脈などの心電図所見を有する患者が多数受診したことを本誌に報告した²⁾。ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトニコチン様アセチルコリン受容体への作用は昆虫に比べて弱い¹⁾といわれてきたが、慢性有機リン中毒によるアセチルコ

リン受容体近傍のコリンエステラーゼ阻害下では、より強いアゴニストとして作用する可能性がある。

著者らはこれらの事態に重大な懸念をいだき、アセタミプリド散布が住民の自覚症状発現と心電図異常の発生に関与するという仮説を検証するために、2005年1月から同10月に受診した患者のうち胸部症状(胸痛、胸部苦悶、または動悸)と頭痛、吐き気、めまいを訴えた全例の心電図を記録解析し、地域の農薬散布状況を行政資料により調査し、患者の住所地とあわせて検討した。

II. 方法

対象は、2005年1月から同10月に胸部症状(胸痛、胸部苦悶または動悸)と頭痛、吐き気、めまいを訴えて群馬県前橋市A診療所を受診した患者262名。うち47名が繰り返し受診し、のべ335例のデータを得た。全例地域倫理委員会規定によるインフォームドコンセントを得たのち血圧測定と心電図標準12誘導の30秒間記録とRR間隔の30秒間連続自動記録、住所地の聞き取り調査を行った。RR間隔記録にはGMS社(東京)製LRR-03を用い、データは1台のパソコンに蓄積された。受診者の治療内容を記録し、受診後6ヶ月間の外来経過観察を行った。収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧95mmHg以上を高血圧と診断した。合併症の診断については、化学物質過敏症は

化学物質過敏症診断基準（1998年石川ら³⁾）を用い、うつ病は Birlleson's depression self rating scale for children (DSRSC)⁴⁾ を用いた。後日、県内に散布された農薬の種類と散布日時、散布場所を、下記の二つの管轄行政部署資料に基づき調査し、患者の住所地とアセタミプリド散布地を地図上に記入した。

資料1. 平成17年度松くい虫予防散布計画地調書（群馬県環境・森林局林政課）

資料2. 平成17年度無人ヘリコプターによる防除実施計画書（群馬県蚕糸園芸課）

Ⅲ. 心電図データの解析法

デジタルノギス（秤量0.01mm）を用い、PP 間隔、RR 間隔、PR 時間、QRS 時間、QRS 振幅、ST 高、QT 時間を計測した。計測は受診者と面識のない1人の測定者が行い、氏名、年齢、体重、性別、測定日時、血圧のみが知らされ、農薬散布状況、受診者の臨床症状、治療内容、転帰はすべての測定が終了するまで知らされなかった。

ST 上昇は、冠動脈支配に一致した3誘導以上で認められるものを有意とした。QT 時間は、接線法を用いて全誘導で各3心拍計測し最も延長している誘導のQT 時間を最大QT 時間として採用した。QT 時間の補正には、Bazzet の式による $QT_c = QT \text{ 時間} / \sqrt{RR \text{ 間隔(秒)}}$ と、QT 時間とRR 間隔の分布に基づいた補正式 $eQT_c = QT \text{ 時間} / (RR \text{ 間隔(秒)})^{0.31}$ を使用し、3連続心拍の平均値を使用した。

心拍変動解析はRR 間隔の時系列データにもとづき、各RR 間隔と次値との変動率 Percent Change（略してPC, $PC = 100 * (RR_{n+1} - RR_n) / RR_n$ （単位%））の30秒間のトレンドグラムを用いて、以下の手順により分類した。P 波形とPR 時間が常に一定のものうち、30秒間のPCが最大15%未満のものを正常洞リズム（SR）、PCが最大15%以上のものを洞性不整脈と定義した。洞性不整脈のうち、呼吸に一致した規則正しい変化がみられるものを呼吸性洞性不整脈（RA）、呼吸に一致しないものを非呼吸性洞性不整脈とした。非呼吸性洞性不整脈のうち、PP 間隔が徐々に短

縮した後延長するものを第2度洞房ブロック1型（SB1）、突然P波とQRS波が脱落しPP間隔が基本周期の整数倍となるものを第2度洞房ブロック2型（SB2）、いずれのパターンにも属さないものを洞不全（SS）とした。洞性不整脈以外の不整脈については、30秒間に一度でもPCが15%以上になったもののうち、一拍ごとにP波形とPQ時間が変化するものをWandering Pacemaker（WP）、変形したQRS波形がRR間隔の短縮を伴い単発性または連発性に出現するものを期外収縮（SLS）とした。

この他30秒間にQRS波の振幅が3誘導以上で10%以上変化するものを電氣的交互脈と定義した。心拍数は30秒間の平均RR間隔から算出し、年齢別基準値（3-5歳102、6-9歳90、10-14歳85、15歳以上70、各単位bpm）に対する百分率を%HRとし、120%以上を頻脈、80%以下を徐脈と定義した。

統計学的解析はStatViewVer 4.0を用い、P値0.05未満を有意とした。

Ⅳ. 結果

散布された農薬の種類と散布時期を図1上段に示す。4月19日以前に地域の農薬散布はなかった。4月20日から5月16日にかけて殺菌剤チオファネートメチル等が平野部の麦畑に空中散布された。5月17日から6月15日にかけてアセタミプリド（商品名マツグリーン液剤2、林野庁補助対象薬剤、製造元日本曹達）が散布された。図2に示すように、前橋市は、標高100m、周囲を標高1400~1800mの山に囲まれた盆地で、主なアセタミプリド散布地である松林は山の中腹標高約100mに位置する。同時期に受診した患者の住所地を同じ図2にしめす。6月25日より8月31日にかけて有機リン系殺虫剤フェニトロチオン（MEP）、トリクロロホン（DEP）、カーバメート系殺虫剤バッサ（BPMC）、有機塩素系殺虫剤フサライド等が平野部の水田の稲に空中散布され、あわせて一部ピレスロイド系殺虫剤等が散布された。8月22日から10月8日にかけてピレスロイド系殺虫剤等が平野部の大豆畑に空中散布がされた。

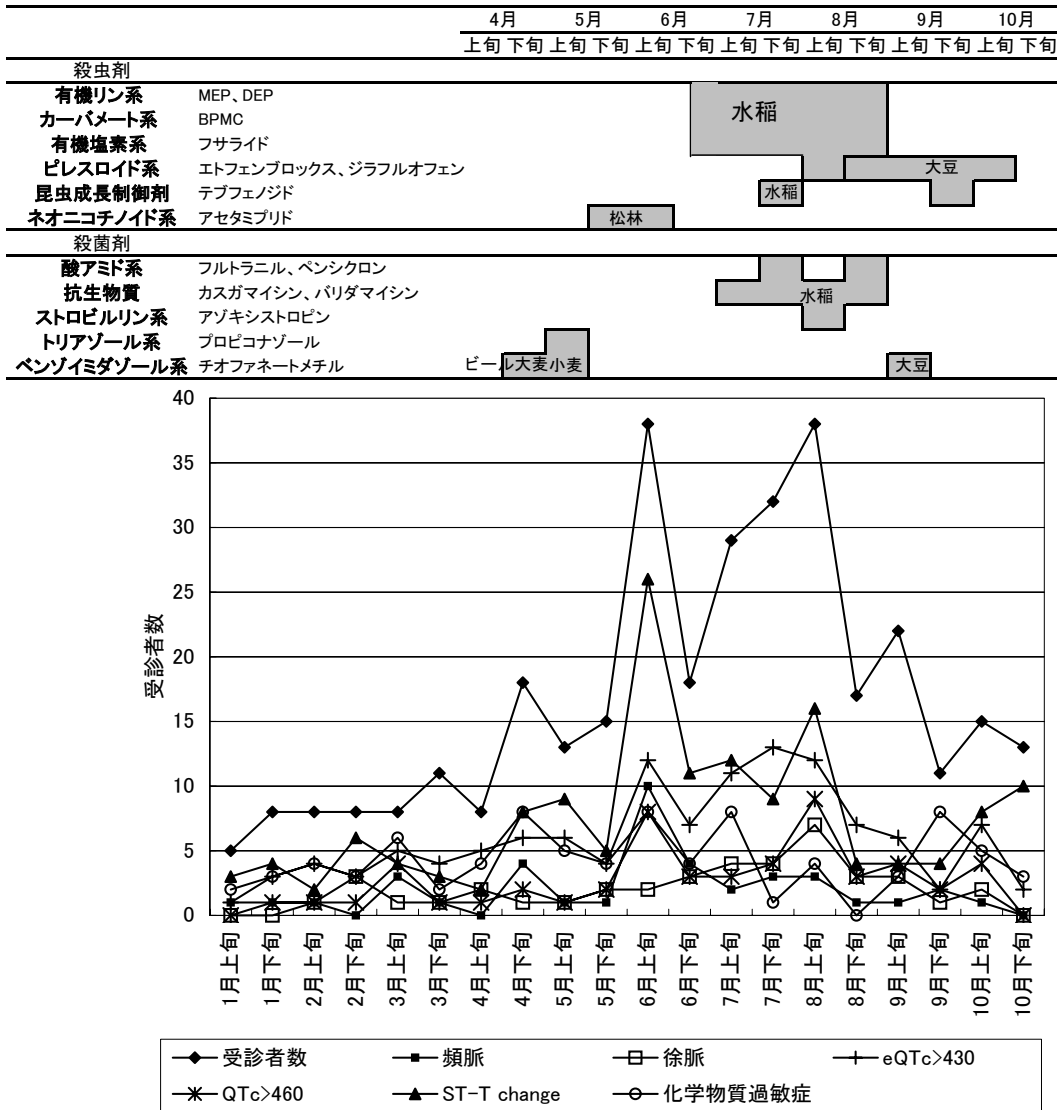


図1-1 (上段) 散布された農薬の種類と散布時期

MEP：フェニトロチオン、DEP：トリクロルホン、BPMC：バッサ

図1-2 (下段) 胸痛、胸部苦悶、動悸、頭痛、めまい、吐き気を訴えて受診した患者数と主な心電図所見の季節変化

胸痛、胸部苦悶、動悸、頭痛、めまい、吐き気を訴えて受診した患者数と主な心電図所見の季節変化を図1下段にしめす。患者数は、アセタミプリドおよび有機リンの散布に一致した大きなピークとチオファネートメチルの散布に一致した小さなピークをしめし、化学物質過敏症患者の受診も同様の傾向を示した。

チオファネートメチル散布期の4月20日から5

月16日、アセタミプリド散布期の5月17日から6月24日、有機リン散布期のうちピレスロイド系の散布が始まる前の7月1日から8月10日、空中散布が行われなかった3月10日から4月19日の受診者数、各期間の平均気温、心電図所見と心拍変動所見の比較を表1にしめす。アセタミプリド散布期の受診者の%HR および電気的交互脈は、有機リン散布期と比べて有意に多かった。心拍変動所



図2 アセタミプリド散布地点および散布量とアセタミプリド散布期に受診した患者の住所地

見として全観察期間中にみとめられたRR間隔トレンドグラムとPCトレンドグラムのパターンを図3に示す。

各期間の受診者の治療内容と合併症を表2に示す。治療はグルタチオンおよびビタミン剤の投与を主体とし大半は改善をみた。心筋梗塞、心不全、重篤な不整脈の発症はなかった。全観察期間中にみられた合併症は、化学物質過敏症68例、喘息18例、うつ病14例、アトピー9例、高血圧症8例、甲状腺疾患2例、真菌症3例、ヘルペス3例、脳血管障害2例、片頭痛2例、パニック障害2例、若年性痴呆2例、電磁波過敏症2例、3ヶ月以上の無月経2例、膠原病2例、食物アナフィラキシー2例だった。

V. 考察

本研究により、アセタミプリド散布が住民の自覚症状と心電図異常の発生に関与するという仮説

を支持する結果がいくつか得られた。

第一に、時間的な関係である。症状を訴えて受診する患者の数は、散布開始後増加し、有機リン散布期と同様の大きなピークを形成した。第二に、空間的な関係である。高い山に囲まれた盆地では、山の中腹で噴霧器により一度霧状にして上空から散布すると、気団となりそのまま低地に流入する可能性がある。第三に、症状を訴えて受診した患者の心電図は有機リン散布期と異なる特徴を有していた。

アセタミプリド散布期の頻脈および徐脈は、自律神経節ニコチン様アセチルコリン受容体刺激によるものかもしれない。ネオニコチノイド系殺虫剤はニコチン様アセチルコリン受容体のうち、主に $\alpha 4\beta 2$ サブタイプにアゴニストとして作用する¹⁾。ヒトにおいては、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプは主に脳に存在し、 $\alpha 3\beta 4$ および $\alpha 3\beta 2$ サブタイプが自律神経節に存在し、 $\alpha 1\beta 1\epsilon \delta$ サブタイプが骨

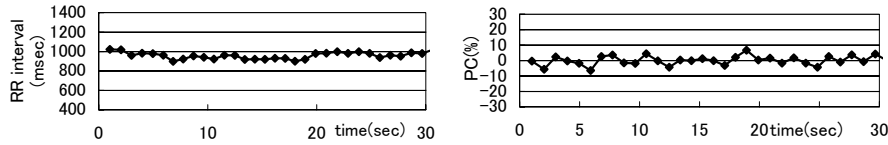
表1 各農薬散布期間の受診者数、平均気温、心電図所見と心拍変動所見

主な散布農薬	なし		チオファネートメチル		アセタミプリド		有機リン		p 値(注1)	検定法
期 間	3.10~4.19		4.20~5.16		5.17~6.24		7.1~8.10			
総診療日数(日)	34		23		34		34			
平均最高/最低気温(°C)	15.3/4.6		21.0/10.1		25.9/16.3		30.1/21.9			
症例数	26		23		63		83			
1日当たり症例数	0.76		1.00		1.85		2.44			
男性/女性	11	15	8	15	18	45	29	54		
年齢分布										
0-9	2	1	1	1	3	9	6	2		
10-19	3	0	5	3	8	2	6	4		
20-29	1	1	2	2	1	6	2	8		
30-39	1	7	0	0	2	7	6	9		
40-49	3	2	0	2	3	4	4	12		
50-59	1	3	0	4	0	12	2	7		
60-69	0	0	0	3	1	4	0	6		
70-79	0	1	0	0	0	1	3	5		
80-89	0	0	0	0	0	0	0	1		
男女比(女性/男性)	1.36		1.56		2.5		1.86		0.40	t
平均年齢±標準偏差	34±17		31±22		32±20		38±22		0.069	t
心電図所見										
頻脈(%HR>120)	2		4		14		6			
徐脈(%HR<80)	5		2		4		10			
%HR(mean±SD)	96±15		102±22		104±24		96±16		0.049	Mann-Whitney
PQ 時間>200msec	1		1		2		7			
QTc>460	2		3		12		13			
平均 QTc	437±26		433±31		435±31		432±29		0.58	Mann-Whitney
平均 eQTc	433±24		418±36		415±28		420±29		0.28	Mann-Whitney
心室内伝導遅延	9		2		2		8			
四肢誘導低電位	0		0		0		0			
電氣的交互脈	4		1		19		9		0.0033	カイ二乗
左室肥大	1		2		0		2			
デルタ波	0		0		1		1			
0.2mV 未満の ST 上昇	9		16		30		29		0.091	カイ二乗
ST 低下	0		0		1		1			
陰性T	0		0		0		1			
QS パターン	0		0		1		1			
心拍変動所見(例数、%)										
正常洞リズム	22	75.9	17	77.3	32	50.8	33	37.1		
呼吸性洞性不整脈	1	3.4	3	13.6	12	19.0	19	21.3		
Wandering Pacemaker	1	3.4	3	13.6	14	22.2	26	29.2		
Ⅱ度洞房ブロック(type1)	1	3.4	0	0.0	0	0.0	3	3.4		
Ⅱ度洞房ブロック(type2)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0		
洞不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1		
Ⅱ度房室ブロック(Mobitz1)	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0		
上室性期外収縮	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0		
心室性期外収縮	1	3.4	0	0.0	2	3.2	1	1.1		

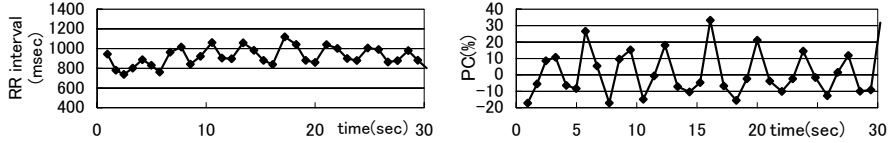
注1: アセタミプリド散布期と有機リン散布期の比較

I. 洞リズム

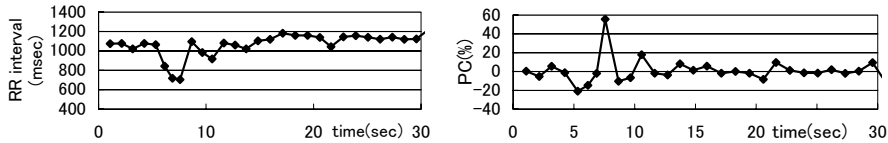
SR: 正常洞リズム



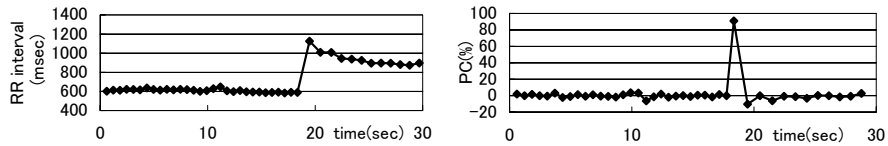
RA: 呼吸性洞性不整脈



SB1: II度洞房ブロックtype 1

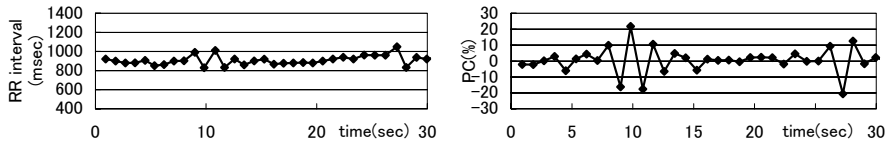


SS: 洞不全(徐脈頻脈型)



II. その他のリズム

WP: Wandering Pacemaker



SLS: 期外収縮

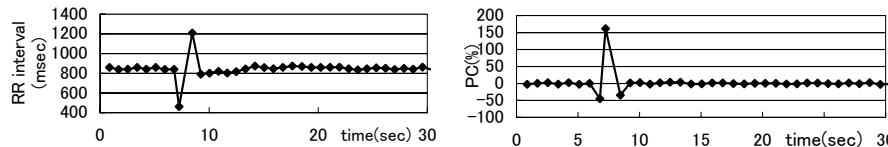


図3 本研究でみられた RR 間隔トレンドグラムと PC トレンドグラムのパターン

I. 洞リズム：P 波形と PR 時間が常に一定

正常洞リズム (SR)：30秒間の PC (各 RR 間隔の変動率) が最大±15%未満

洞性不整脈：30秒間の PC が最大±15%以上

呼吸性洞性不整脈 (RA)：呼吸に一致した規則正しい変動

非呼吸性洞性不整脈：30秒間の PC が呼吸に一致せず最大±15%以上となる

第2度洞房ブロック 1 型 (SB1)：PP 間隔が徐々に短縮した後延長

第2度洞房ブロック 2 型 (SB2)：突然 P 波と QRS 波が脱落し PP 間隔が基本周期の整数倍となる。本研究ではみられなかったので提示せず。

洞不全 (SS)：上記いずれのパターンにも属さない非呼吸性洞性不整脈

II. 洞リズム以外のリズム

Wandering Pacemaker (WP)：RR 間隔の延長に引き続き短縮がおきる。一拍ごとの P 波形と PQ 時間の変動がみられるが微小な変化であることが多い。

期外収縮 (SLS)：変形した QRS が RR 間隔の短縮を伴い単発性または連発性に出現

表2 各農薬散布期間中受診者の治療内容と合併症、転帰

主な散布農薬	なし	チオファネートメチル	アセタミプリド	有機リン
症例数	26	23	63	83
受診時合併症				
化学物質過敏症	8	10	15	12
喘息	3	4	3	3
うつ病	0	0	2	2
高血圧	0	0	5	11
治療内容				
経過観察	0	0	2	2
投薬のみ	16	11	31	39
グルタチオン点滴静注のみ	1	1	3	0
投薬+グルタチオン点滴静注	9	11	27	42
受診後7日目の転帰				
改善	16	18	47	53
不変	5	2	14	25
増悪	1	2	2	3
不明	4	1	0	2
増悪と判定された症例の合併症				
なし	0	0	1	0
化学物質過敏症	0	1	1	2
甲状腺疾患	0	0	0	1
喘息	1	1	0	0

格筋に存在する¹⁾。昆虫およびラットのニコチン様アセチルコリン受容体に対する IC₅₀の比によって算出される受容体の selectivity ratio は、アセタミプリドは84倍、同じネオニコチノイド系のジノテフランが111倍強であるが、ラットにおける No-observed-adverse-effect-level for chronic toxicity (NOAEL) は、ジノテフランが127mg/kg/day であるのに対して、アセタミプリドは7.1 mg/kg/day とはるかに強力である¹⁾。同じネオニコチノイド系殺虫剤イミダクロプリドの代謝産物が $\alpha 3$ を含むニコチン受容体により強い作用をおよぼすことから⁵⁾ アセタミプリドが本来の $\alpha 4\beta 2$ サブタイプに対するアゴニスト作用の他に代謝産物による $\alpha 3$ サブタイプへの作用を有する可能性がある。電氣的交互脈は通常頻脈下で呼吸による胸腔内圧変化により心臓の位置が変化し生じると考えられており⁶⁾ 頻脈と関連したものかもしれない。

その他の心電図所見のうち、Wandering Pacemaker は、通常洞結節の中心にあるペースメーカーが洞結節内外を移動する状態で、イヌのニコチン静注実験において発症したとの報告がある⁷⁾。図3に示すように、RR 間隔が延長したあと短縮するいわゆる long short sequence の状態を生じ、QT 延長を伴う場合、QT 時間が直前の RR 間隔の延長によってさらに延長し R on T から多形性心室頻拍に移行しやすいと考えられる。ST 上昇は0.2mV 未満の非特異的変化であったが、明らかな冠動脈病変のない症例でも冠攣縮により心筋梗塞が発症することがあり⁸⁾、ネオニコチノイドとその代謝産物は哺乳類の細胞において急性の細胞内反応をおよぼすこと⁹⁾、アセタミプリドはシアン基を有し生体内代謝によりシアン中毒をひきおこす可能性が否定できないこと、受診者が胸痛を訴えていることなどから病的意義の除外はできない。QT 延長は、アセタミプリド、有機リン

ン両散布期でみられた。QT時間の補正には、従来 Bazett の式による QTc が用いられてきたが、心拍数63~83bpmのみで有効であり、小児や頻脈、徐脈の場合には本来の QT 時間と RR 間隔の相関にもとづいた補正式 eQTc が有用であるので併用した^{10,11)}。心筋の電氣的活動はイオンチャネルを介し、QT 時間は心筋の全活動電位時間を表す。QT 延長は、遺伝子多型、薬物などによる心筋イオンチャネル異常のほか、電解質異常、心疾患、脳血管疾患、甲状腺機能亢進症、有機リン中毒、糖尿病などによってもおこる。脳血管疾患の QT 延長は視床下部における交感神経緊張が原因との説が有力である¹²⁾。代謝性疾患である糖尿病の QT 延長は心臓死リスクに関連があり¹³⁾、糖尿病ラット心筋ではイオンチャネル異常がみとめられる¹⁴⁾。したがってアセタミプリドによる QT 延長の機序として、イオンチャネルへの直接作用のほか、心筋虚血、中枢刺激、交感神経刺激、細胞内代謝障害などが考えられるが、有機リン同様いまだ知見に乏しい。

アセタミプリドおよび有機リン散布期以外の受診者にも心電図異常がみとめられた。チオファネートメチルは、生体内で methyl benzimidazole carbamate (MBC) に変換され効果を発揮する物質で、MBC はヒトにおいても細胞障害および酵素活性阻害をおこす可能性があるが人体影響については過去に報告がない。農薬非散布期にも、農薬散布期と似た心電図異常を示す患者が少数受診した。床下消毒、家庭菜園での散布の影響が疑われる。

治療として主にグルタチオンが選択され、大半で症状の改善をみた。治療効果の判定については慎重を要するが、グルタチオンは細胞内で抗酸化作用を発揮して急性の細胞内反応に拮抗するので、現時点で最も有望な対症療法である。ただし、アセタミプリドはシアン基を有するため、一過性にシアン中毒が増悪する可能性があり急速大量投与は避けるべきである。

本研究の限界は、胸痛が農薬散布以外の要因によりもたらされたという仮説を否定するための対照群をおいた調査を欠いていること、患者の母集

団に偏りがあること、農薬が人体内に摂取されたと断定できるバイオマーカーの証明を欠いていることである。対照群をおいた調査のデザインとしてはいくつか考えられる。第一に農薬散布がない地域を見出して比較する方法である。ただし有機リンその他の農薬は国の認可をうけ汎用されているため日本国内で農薬散布がない地域を見出すのは困難である。農地以外の街路樹や庭、公園、ゴルフ場、デパートや映画館などの商業娯楽施設、病院、オフィスビル、公共交通機関などにおいても殺虫剤として散布される。外国の報告では急性冠症候群による入院患者は低温期に増加し¹⁵⁾、高温期に胸痛患者が増加するとして疫学調査報告は見当たらなかった。第二に人為的に農薬曝露状況を作り出し比較する方法がある。農薬曝露が中毒および化学物質過敏症の発症と関連することを考えると、曝露実験は倫理上大いに問題があり、たとえそれを無視したとしても個体差の問題が残る。第三に地域における有機リン、アセタミプリド、チオファネートメチルの散布および個人使用を数年間全面禁止して観察することである。最も治療的な方法ではあるが現行の法律では困難である。患者の母集団に関するバイアスは、A 診療所がアレルギー疾患および化学物質過敏症の診療を主に行っており患者に小児と女性が多いことによる。成人男性で胸痛を訴えた患者は他院を受診した可能性があり農薬散布の人体影響の性差や年齢差の判定には慎重を要する。アセタミプリドのバイオマーカーについては、今後の検討を要する。アセタミプリドは有機リン系殺虫剤と比べて残留性が高く水溶性が高いという特徴があるが¹⁾ 生体内代謝についてはデータが乏しい。

今回認められた心電図変化はいずれも致死的不整脈や心筋梗塞につながりうる所見であり、同様の散布を継続した場合不幸の転帰をとる症例が出現する可能性がある。農薬散布は食料生産および緑地維持と密接にかかわっているため全面使用禁止は現実的ではないが、住民の重篤な健康障害を未然に防止するには現行の方法を早急に見直す必要があると思われる。

謝辞

本研究の資料作成にあたり、多大のご協力をいただきました山田幸江様に心より感謝申し上げます。

文献

- 1) Tomizawa M., Casida JE: Neonicotoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45: 247-68, 2005
- 2) 平久美子、青山美子、他：有機リン系殺虫剤空中散布後のQT延長とST-T変化、心拍変動異常。臨床環境医学13：120-128, 2004
- 3) 石川哲、宮田幹夫、他：化学物質過敏症診断基準について。日本医事新報3857：25-29, 1998
- 4) Birmaher B, Hudson I, et al.: Clinical evaluation of a self-rating scale for depressive disorder in childhood (Depression Self-Rating Scale). *J Child Psychol Psychiatry.* 28(1): 43-60, 1987
- 5) Tomizawa M., Casida JE: Minor structural changes in nicotinic insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol* 127, 115-122, 1999
- 6) Lawrence LT., Cronin JF., Electrical Alternans and Pericardial Tamponade.. *Arch Intern Med.* Sep; 112: 415-8, 1963
- 7) Mehta MC, Jain AC, et al. Cardiac Arrhythmias Following Intravenous Nicotine: Experimental Study in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2(4): 291-298, 1997
- 8) Hung MJ, Cheng CW, et al. Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006 Jul 13; [Epub ahead of print], 2006
- 9) Tomizawa M., Casida JE: Desnitroimidacloprid activates the extracellular signal-regulated kinase cascade via the nicotinic receptor and intracellular calcium mobilization in N1E-115 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 184: 180-184, 2002
- 10) Yoshinaga M, Tomari T, et al. Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J.* 57(2): 102-8, 1993
- 11) 平久美子、川真田美和子：脊髄くも膜下麻酔のeQTcへの影響。日本臨床麻酔学会誌。26(3): S384, 2006
- 12) Steinberg SF., Robinson RB., et al.: Molecular and Cellular Bases of β -Adrenergic and α -adrenergic Modulation of Cardiac Rhythm. Zipes, Jalife: *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside* 4th edition. 291-298, 2004
- 13) Rana BS, Lim PO, et al. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart.* 91(1): 44-50, 2005
- 14) Jourdon P, Feuvray D. Calcium and potassium currents in ventricular myocytes isolated from diabetic rats. *J Physiol.* 470: 411-29, 1993
- 15) Panagiotakos DB, Chrysohooou C, et al., Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 94 (2-3): 229-33, 2004