

## 「第20回日本臨床環境医学会学術集会特集」

(臨床環境21: 35~45, 2012)

**総説** シンポジウム

## ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響

— その2 : 薬理学的特徴、使用状況、規制、考察 —

平 久美子

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

## Health effects of neonicotinoid insecticides

— Part 2: Pharmacology, Application, Regulation, and Discussion —

Kumiko Taira

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

## 要約

ネオニコチノイド系殺虫剤 (以下ネオニコチノイド) は  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン様アセチルコリン受容体のアゴニストで腸管粘膜、脳血液関門、胎盤を通過し、哺乳類では中枢神経系、自律神経節、神経筋接合部に関連する広範な症状を起す。脳に蓄積する傾向があり、主に肝 CYP 酵素とアルデヒドオキシダーゼにより代謝される。急性経口毒性が最も強いのはアセタミプリドで、多くの有機リン剤より強い。ネオニコチノイドは農業用、家庭園芸用のほか、松や芝、シロアリ駆除、建材の防蟻処理、動物用医薬品、不快害虫の駆除に用いられる。日本のネオニコチノイドの残留農薬基準は、事実上基準のない中国を除き、世界で最も高い。動物実験の結果はヒトの知見とよく一致し、吸入被曝では、ヒト、動物ともに、吸入中止数時間後に症状が出現し数日間持続した。日本でネオニコチノイドによる死亡者が少ないのは、高濃度の製品が少ないことによる。ネオニコチノイドは有機リン剤より安全とはいえない。

《キーワード》ネオニコチノイド、殺虫剤、アセタミプリド、イミダクロプリド、中毒

## Abstract

Neonicotinoid insecticide is the alpha 4 beta 2 nicotinic cholinergic receptor agonist. It is transferred through intestinal mucosa, blood brain barrier and placenta as nicotine. In neonicotinoid, imidacloprid and acetamiprid have a high oral toxicity with inhalation, which is comparable to organophosphorus insecticides, and may cause symptoms that affect the central nervous system, autonomic ganglion, and skeletal muscle in mammals. Chronic administration of neonicotinoid seems to cause no genotoxicity, reproductive toxicity, or teratogenicity, but the carcinogenicity of thiamethoxam is controversial. Neonicotinoid is metabolized by CYP enzymes or aldehyde oxi-

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

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

dase, and some metabolites are more toxic than their parent compound. The inhalational exposure of acetamiprid causes the nicotinic symptoms of late onset, which last for several days. Neonicotinoids are applied for agriculture, gardening, pine trees, lawns, animal health, and termite/pest control. In Japan, the maximum residual dose for fruits and tea leaves is the second highest in the world behind China, which has no regulations for insecticides. Victims of an accidental intake of neonicotinoid are rare in Japan, because the concentration of major products is rather low. Low level inhalational exposure may develop nicotinic symptoms, because it may cause a rather high concentration of the parent compound in the brain, autonomic nerves, and skeletal muscle through the lack of first-pass metabolism. If the half-life of acetamiprid in humans is similar to that of mice, the intake of 500g of Japanese apples for 10 consecutive days may cause 1% of the minimum toxic dose exposure. In conclusion, the risk of neonicotinoid is comparable to organophosphate.

---

《Key words》 neonicotinoid, insecticide, acetamiprid, imidacloprid, intoxication

---

## I. 薬理学的特徴

### 1. 作用機序

ネオニコチノイドは、昆虫の末梢神経のニコチン様アセチルコリン受容体 (nAChR) に結合し作用する。脊椎動物の nAChR にも結合するが、はるかに弱いので種選択性があり殺虫剤として用いられる<sup>1)</sup>。有機リン剤やカーバメート剤が、コリンエステラーゼ阻害作用により殺虫剤として、菌体のリン脂質やコリンの生合成阻害作用により殺菌剤として、また、細胞分裂阻害作用のため除草剤として使われる<sup>2)</sup>のと対照的である。

### 2. 急性毒性

nAChR の中でも  $\alpha 4\beta 2$  サブタイプが主な標的だが、他のサブタイプにも若干作用し、代謝産物の中に原体と異なるサブタイプへの親和性を示すものもある<sup>3)</sup>。哺乳類では  $\alpha 4\beta 2$  nAChR は脳に局在し、自律神経節や神経筋接合部には別のサブタイプの nAChR が存在する<sup>4)</sup>が、実験動物に投与すると、中枢神経系、自律神経節、神経筋接合部に関連すると思われる広範な症状が出現する<sup>5-9)</sup>。

動物のイミダクロプリド急性経口投与実験では、中枢神経系症状として警戒性・運動性の低下、運動失調、振戦、痙攣、循環器系症状として心拍数増加・減少、血圧低下、呼吸症状として呼吸数の増加ののち減少、呼吸停止、瞳孔症状として瞳孔散大、瞳孔反射の抑制、消化器症状として腸管運動抑制、胃酸分泌抑制、筋症状として筋弛緩、その他尿量の減少、電解質の変動、活性化トロンボプラスチン時間の軽度な延長が観察され

た<sup>7)</sup>。

同じくアセタミプリド急性経口投与実験では、中枢神経症状として自発運動量低下、警戒性低下などの抑制症状、異常姿勢、痙攣などの刺激または脱抑制症状、運動失調、循環器症状として血圧低下、呼吸器症状として呼吸数の増加および異常、消化器症状として胃腸管内輸送性能低下、筋症状として筋緊張、筋弛緩、振戦、眼症状として瞳孔反射低下、散瞳、その他尿量減少が観察された<sup>5)</sup>。

### 3. LD<sub>50</sub>

動物の半数致死量 (LD<sub>50</sub>/LC<sub>50</sub>) を表 1 に示す。吸収経路は、ニコチン同様、消化器、呼吸器、皮膚だが、経口毒性がもっとも強く<sup>10)</sup>、ニコチンの数分の 1 から数十分の 1 の値である。

急性経口毒性はアセタミプリドがもっとも強く<sup>10)</sup>、LD<sub>50</sub> (ラット雄) は 217mg/kg で<sup>5)</sup>、2010 農薬年度 (前年の 10 月から同年の 9 月まで) の年間出荷量が 100t 以上の有機リン系殺虫剤 7 種と比べると、DMTP、エチルチオメトンより弱い、フェニトロチオン、アセフェート、ダイアジノン、DEP、マラチオンよりも強い<sup>10)</sup>。

生体内で多種類の代謝産物を生じ、原体より毒性の強いものとして、イミダクロプリドから生じる IMI-NH (デスニトロイミダクロプリド)、チアクロプリドから生じる THI-NH (デシアノチアクロプリド)、アセタミプリドから生じる ACE-NH (デシアノアセタミプリド)、クロチアニジンから生じる CLO-dm (デスメチルクロチアニジ

表1 ネオニコチノイド、その他の殺虫剤のLD50/LC50

	経口LD50 (mg/kg)	経皮LD50 (mg/kg)	吸入LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	LD50 (μg/個体)
	ラット 雄/雌	ラット 雄/雌	ラット 雄/雌	ハチ
ネオニコチノイド系				
イミダクロプリド	440/410	>5000	>5320	0.0179
アセタミプリド	217/146	>2000	>300	7.07
ニテンピラム	1680/1575	>2000	>5800	0.138
チアクロプリド	836/444	>2000	>2535/1223	14.6
チアメトキサム	1563	783/964	>3720	0.0299
クロチアニジン	>5000	>2000	>6141	0.0218
ジノテフラン	2804/2000	>2000	>4.09	0.075
ニコチン	50	140		
フィプロニル	92/103	>2000	682	
有機リン系				
フェニトロチオン	950/600	890/1200	2210	
アセフェート	945/866		>15000	
ダイアジノン	521/485	1666/876	3100	
メタミドホス	16/13	160/110	0.38/0.24	
カーバメート系				
メソミル	34/30	4000/1050	0.3	

出典：文献2、28

ン)、CLO-urea、NG-Fがある<sup>5~9)</sup>(表2)。IMI-NHとTHI-NHの強毒性は、わずかな分子構造の変化により、受容体親和性が大きく変化することによる<sup>11)</sup>。

#### 4. 慢性毒性

アセタミプリドを90日間投与すると、ラット800ppm(49.6-58.6mg/kg体重/日)以上で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大、マウス800ppm(106.4-129.2mg/kg体重/日)以上で肝障害、体重増加抑制、ヘモグロビン減少、振戦が観察された<sup>5)</sup>。ネオニコチノイドの繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められていない。発達神経毒性については黒田の総説を参照されたい<sup>12)</sup>。チアメトキサムを500ppm以上50週間投与したマウスに量依存性に肝腫瘍の増加がみられたが、この作用はおもにチアメトキサムの代謝産物TMX-dmによるもので、これらを産生する酵素活性が低いラットでは腫瘍発生は観察されなかった<sup>13)</sup>。ヒトでチアメトキサムからTMX-dmがどの程度産生されるかは不明である。

## II. 体内動態

### 1. 吸収

経口投与による吸収率は90%以上で<sup>5~9)</sup>、腸粘膜細胞のアセタミプリドの吸収は2種類の膜トランスポーターによる能動輸送と、圧勾配による受動輸送によりほぼ100%である<sup>14)</sup>。2種類のうち1種類のトランスポーターはニコチンと共通で、ニコチンが併存するとアセタミプリドの吸収は低下する。

吸入LC50は概して高いが、ラットにアセタミプリド1.15mg/lを4時間吸入させると、曝露終了後1時間から体重減少、脱毛、散瞳、振戦、間代性痙攣、嗜眠などの症状が発現し、観察5~14日目まで持続した<sup>5)</sup>。

経皮毒性は、ニコチンと比べてはるかに低い。チャンバー内でラットにアセタミプリドを噴霧すると30%が皮膚に付着し、24時間で投与量の6.3%が吸収される<sup>15)</sup>。サルに対する同様の実験で、クロチアニジンは97-98%が皮膚に沈着し、120時間で0.24%が直接皮膚から吸収される<sup>15)</sup>。

**表2 急性経口投与時の主な血中／尿中物質と経口LD50 (ラット雌、mg/kg)**

名称	他の名称	LD50
イミダクロプリド		410
IMI-5-OH		N.D.
IMI-NH	デスメチルイミダクロプリド	280
アセタミプリド		146
ACE-dm	デスメチルアセタミプリド	1276
ACE-NH	デシアノアセタミプリド	132
チアクロプリド		444
THI-4-OH		N.D.
THI-NH	デシアノチアクロプリド	1.1
ニテンピラム		1575
NIT-dm		N.D.
クロロピリジニル共通		
CNCP-c	6-クロロニコチン酸	>5000
CNCP-h		N.D.
CNCP-w		>5000
CNCP-r		963
クロチアニジン		>5000
CLO-dm		1480
CLO-urea		1280
CTM-a		N.D.
CTM-c		N.D.
NG-F		446
CLO-NH		N.D.
チアメトキサム	CGA293343	1563
クロチアニジン		>5000
TMX-dm	CGA330050	N.D.
ジノテフラン		2000
DIN-dm		N.D.
DIN-NNO		N.D.
DIN-NH		N.D.

N.D.: not determined. 注1. THI-NHはマウス腹腔内投与。同実験でチアクロプリドのマウスLD50は28mg/kgだった。注2. チアメトキサムは生体内で代謝されてクロチアニジンになるため、投与によりクロチアニジンの代謝産物も出現する。出典：文献2、5～9、11

## 2. 体内分布と半減期

血液中に吸収されたネオニコチノイドは全身に分布し、脳血液関門および胎盤を通過する<sup>16-18)</sup>。マウスの10-20mg/kg腹腔内投与による脳、肝臓、血漿の最大濃度は、すべてのネオニコチノイドで肝臓がもっとも高く12-105mg/lで、脳と

血漿は肝臓の数分の1だった。脳、肝臓、血漿の半減期のうち、もっとも長かったのは、イミダクロプリド、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジンでは脳で40-90分、チアクロプリドでは肝臓・血漿で50分、ジノテフランでは血漿で35分、アセタミプリドはいずれも240分以上で、24時間で12%が尿中に原体または代謝産物として排泄された<sup>16,17)</sup>。

アセタミプリドをラットに1mg/kg/日15日間投与した後の組織分布は、肝臓、腎臓、小腸、大腸が血中濃度よりも高かったが、最終投与96時間後にいずれも感度以下となり、血中半減期は約5時間だった<sup>5)</sup>。

## 3. 代謝

哺乳類における代謝の第1相は主に肝ミクロソームのCYP酵素と細胞質のアルデヒドオキシダーゼによる。CYP酵素のうち、3A4、2C19、2B6、2A6による代謝が確認されている。CYP酵素を阻害すると、ネオニコチノイドの脳および肝臓での濃度の上昇がおきる<sup>19)</sup>。

アルデヒドオキシダーゼは、ラット、マウスでは活性が低い、ヒトでは活性が高く、消化管、肺、腎、副腎に発現するが、エストロゲン様物質や三環系抗うつ薬などにより阻害を受ける<sup>20,21)</sup>。第2相は、各種抱合反応による<sup>19)</sup>。アセタミプリドは肝臓の薬物代謝酵素を誘導する<sup>5)</sup>。

マウスの急性大量投与による主な尿中代謝産物は、イミダクロプリドでIMI-5-OH、CNCP-c (6-クロロニコチン酸)、CNCP-h、アセタミプリドでACE-dm、CNCP-c、CNCP-h、CNCP-w、クロチアニジンでCLO-dm、CLO-urea、CTM-a、CTM-cである<sup>16,17)</sup>。ラットのアセタミプリド急性低用量投与では4.5%がACE-NHとして尿中に排泄される<sup>15)</sup>(表2)。

ヒトの尿中代謝産物として、CNCP-cが確認されている<sup>22)</sup>。

## 4. 排泄経路

おもに尿で、ラットにアセタミプリドを1mg/kg経口投与すると、代謝産物を含めて糞中に5%、尿中に88-90%排泄される。ただし肝臓から胆汁に排泄されたものが腸から再吸収される

腸肝循環があり、同じく経口投与で胆管カニューレを挿入し胆汁排泄を調べたところ、48時間で尿中に60-64%、胆汁中に19-20%、糞中に6-7%排泄された<sup>5)</sup>。

イミダクロプリドは、アセタミプリドと比べて腸肝循環はやや少なく、1 mg/kg 経口投与すると、48時間以内に、代謝産物を含めて糞中に20-26%、尿中に72%排泄される。胆管カニューレを挿入し、十二指腸内に同量投与すると、投与後48時間で尿中に56%、胆汁中に36%、糞中に4.7%排泄された<sup>7)</sup>。

### Ⅲ. 使用状況

日本で販売されている農業用、家庭園芸用の製剤を表3に示す<sup>10, 23)</sup>。単剤で用いられるほか、殺菌剤、有機リンなど他の殺虫剤、肥料との合剤がある。

残効性を利用した施用方法として、種子消毒、イネの育苗箱処理、野菜の育苗期の株元散布及び定植時の土壌混和がある。

水田、畑、松林、芝など広範囲の散布には、水溶液を送風散布装置やホースにより撒く地上散布、無人ヘリによる散布、有人ヘリによる散布が行われる。

松林には、マツノザイセンチュウ (松くい虫) によるマツ材線虫病 (マツ枯れ) を媒介するマツノマダラカミキリの駆除を目的として、アセタミプリド (マツグリーン<sup>®</sup>)、チアクロプリド (エコワン<sup>®</sup>、エコファイター<sup>®</sup>)、チアメトキサム (アトラック<sup>®</sup>) クロチアニジン (モリエート<sup>®</sup>) が使われる。

芝には、イミダクロプリド (タフバリア<sup>®</sup>、リードック<sup>®</sup>)、アセタミプリド (イールダー<sup>®</sup>)、チアメトキサム (ビートルコップ<sup>®</sup>)、クロチアニジン (フルスウィング<sup>®</sup>) が用いられる。

建築業では、床下シロアリ駆除の目的で床下の土壌処理や木部処理に使用されるものとしてイミダクロプリド (ハチクサン<sup>®</sup>、TMカウンター<sup>®</sup>など)、アセタミプリド (クロスガード<sup>®</sup>など)、チアメトキサム (オブティガード<sup>®</sup>、ザモックス<sup>®</sup>)、クロチアニジン (タケロック<sup>®</sup>、キシラモン<sup>®</sup>) ジノテフラン (ミケブロック、ECOSE350<sup>®</sup>、ラロール<sup>®</sup>)、防蟻床パネルにチアメトキサム (M-2)、木材の防蟻処理にイミダクロプリド (ニッサンクリーン CI<sup>®</sup>)、合板の接着剤に混入する防腐防蟻剤としてイミダクロプリド (ケミホルツプライ<sup>®</sup>など)、断熱材の防蟻処理としてイミダクロプリド (スタイロフォーム AT<sup>®</sup>、TB ボード<sup>®</sup>、アリ

表3 日本で販売されているネオニコチノイドを含有する農業、家庭園芸用製剤

一般名	商 用 名
イミダクロプリド	アドマイヤー <sup>a</sup> 、ガウチョ、ワークワイド <sup>*</sup> 、セルオー <sup>*</sup> 、フルサポート <sup>*</sup> 、パワーリード <sup>*</sup> 、ブルースカイ、アースガーデン Q、アブラムシムシ、花の虫コロリ、花のもり <sup>*</sup> 、テガール <sup>*</sup> 、ムシムシ <sup>*</sup>
アセタミプリド	モスピラン、カダン殺虫肥料 <sup>#</sup> 、レインボーフラワー EX <sup>#</sup>
ニテンピラム	ベストガード <sup>b</sup>
チアクロプリド	バリアード
チアメトキサム	アクタラ、リーズン <sup>*</sup> 、メガフレア <sup>*</sup> 、ジュリボ <sup>*</sup> 、カダンスプレー EX、ガーディー <sup>*</sup> 、カダンプラス DX <sup>*</sup> 、花華やか <sup>*</sup> 、キープレーヤー <sup>#</sup> 、花色彩 <sup>#</sup>
クロチアニジン	ダントツ、ベニカ、ワンリード <sup>*</sup> 、ツイインターボ <sup>*</sup> 、プロバック <sup>*</sup> 、ハスラー <sup>*</sup> 、キクゾー <sup>*</sup>
ジノテフラン	スタークル、アルバリン、わさび用緑風、スターガード <sup>*</sup> 、イッカツ <sup>*</sup> 、ワイドナーエース <sup>*</sup> 、サジェスト <sup>*</sup> 、ワッシュイ <sup>*</sup> 、キックオフ <sup>*</sup> 、アントム

a：名称の中で“アド”、“AD”と表示されることがある。b：名称の中で“ベスト”と表示されることがある。

\*：殺菌剤または殺虫剤との合剤である。#：肥料にネオニコチノイドが入っている。

出典：文献22

ダンボードGT<sup>®</sup>)が用いられる<sup>24)</sup>。

動物用医薬品として、イヌ・ネコに寄生する蚤の駆除目的に外用剤として、イミダクロプリド(アドバンテージ<sup>®</sup>、フォートレオン<sup>®</sup>)、ジノテフラン(フォアガルト<sup>®</sup>)、経口剤としてニテンピラム(キャプスター<sup>®</sup>、プログラムA<sup>®</sup>)がある。不快害虫の駆除にも用いられる。

#### IV. 環境への影響

機械による水溶液の散布は、スプレードリフト(略してドリフト)が問題となる。農薬を含む液体を植物に散布した場合、標的に付着する他、一部はドリフトとして隣接する標的領域外に流出あるいは大気中に拡散する<sup>25)</sup>。ネオニコチノイドは揮発性が低いため、水溶液散布時のドリフトは、ミスト(霧)として浮遊し、最終的に地上に落下するか、粒子状物質に吸着して大気中に留まると考えられる。スペインの報告によると、直径2.5 μm以下の粒子状物質(PM2.5)から有機リン系、カーバメート系殺虫剤、殺菌剤とともにアセタミプリドが8.3pg/m<sup>3</sup>検出された<sup>26)</sup>。PM2.5は、化石燃料や木の燃焼により生じた一次粒子と大気中の光化学反応等によりガス成分(揮発性有機化学物質、窒素酸化物、二硫化硫黄など)から生成される二次粒子からなり、数百から数千km移動することがあり、水溶性が高く、肺から血液中に容易に移行し、呼吸器疾患、心血管疾患のリスクとなる<sup>27)</sup>。

水中での安定性が高く、作物や環境中に残留しやすいことから、ハチなどの授粉昆虫や、水生微生物<sup>28)</sup>への影響が懸念されている。ハチ毒性が高いのは、-NO<sub>2</sub>基をもつニトログループのイミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサム、ジノテフラン、ニテンピラムで、-CN基をもつシアノグループのアセタミプリド、チアクロプリドはハチ毒性が低い<sup>29, 30)</sup>。詳細は本特集の山田の論文を参照されたい<sup>31)</sup>。

#### V. 規制

劇物指定されているのは、イミダクロプリド(2%以下を除く)、アセタミプリド(2%以下を

除く)、チアクロプリド(3%以下を除く)で、他は普通物であるが、チアメトキサムの経皮LD<sub>50</sub>は964mg/kgで劇物の範疇に入る<sup>10)</sup>。

残留農薬による経口中毒の指標として、一日許容摂取量、急性中毒基準量、最大残留基準、環境汚染の指標として水質汚濁に係る農薬登録保留基準がある<sup>32)</sup>。

一日許容摂取量(Acceptable Daily Intake, ADI)は、動物の慢性経口毒性試験で毒作用が見られなかった量(mg/kg)を不確実係数(安全係数)100で割った値で、ヒトが一生摂取し続けても毒作用が現れないと見なされる値である。不確実係数とは、動物実験から導かれた値をヒトに適用する際の誤差を見込んで種間差10倍と個人差10倍を乗じた値である。ADIに日本人の平均体重(53.3kg)を乗じた値が、日本人1人あたりの許容摂取量となる。農薬の摂取は大気や水からもおこりうるので、ADIの8割は食品、2割は大気や水に案分されている。

急性中毒基準量(Acute Reference Dose, ARfD)は、動物の急性経口毒性試験で毒作用が見られなかった量(mg/kg)を不確実係数(安全係数)100で割った値で、ヒトが1日だけならこれだけの量を摂取しても毒作用が現れないと見なされる値である。日本では、アセタミプリドと有機リン剤メタミドホスについてのみ設定されている。ARfDは一部で急性参照用量と訳されているが、この場合のreferenceは基準という意味である。

残留農薬基準(Maximum Residue Limit, MRL)は、農薬の有効成分ごとに食用作物に残留が許される量を決めたものである。農薬の登録申請時に提出される作物残留性試験から得た残留量に、種々の要因による増加を見込んだ量をもとに、国際基準も考慮して決定される。各農作物の残留農薬基準と国民が平均的に食べる量(厚生労働省の国民栄養調査によるフードファクター)から農薬の推定摂取量を計算し、これが許容摂取量の8割以内となることを確認して、最終決定される。したがって、MRLはADIおよびARfDとは直接関係しない。

水質汚濁にかかる農薬登録保留基準は、撒布さ

表4 ネオニコチノイドのADI、ARfD、MRLの国際比較

	ADI (mg/kg 体重)				ARfD (mg/kg 体重)			
	日本	US (EPA)	WHO (JMPR)	EC (ドイツ)	日本	US (EPA)	WHO (JMPR)	EC (ドイツ)
イミダクロプリド	0.057	0.057	0.06	0.06		0.14	0.4	0.4
アセタミプリド	0.071	0.071		0.07	0.1	0.1		0.1
チアクロプリド	0.012	0.004	0.01	0.01		0.01	0.03	0.03
チアメトキサム	0.018			0.026				0.5
クロチアニジン	0.097	0.097		0.097		0.025		0.1
ニテンピラム	0.53							
ジノテフラン	0.22	0.02						

  

	MRL (リンゴ、mg/kg)				MRL (食用ブドウ、mg/kg)			
	日本	US	CODEX	EU	日本	US	CODEX	EU
イミダクロプリド	0.5	0.5	0.5	0.5	3	1	1	1
アセタミプリド	2	1		0.7	5	0.35		0.2
チアクロプリド	2	0.3	0.7	0.3	5			0.01*
チアメトキサム	0.3	0.2	0.3	0.3	2	0.2	0.5	0.5
クロチアニジン	1	0.5	0.5	0.5	5	0.6		0.6
ニテンピラム	0.5			0.01*	5			0.01*
ジノテフラン	0.5			0.01*	15	0.9		0.01*

\*：検出限界以下 注1. EUでは、アセタミプリドのMRLは、ACE-dmとの合計で設定されている。  
出典：文献32～34

れた農薬が河川を經由して飲料水として摂取されることを想定して、日本人1人あたりの飲水量を2ℓ/日とし、飲料水からの日本人1人あたりの農薬の摂取がADIの10%以下となるように設定されている。これを水質汚濁性予測濃度（水濁PEC）がこえていなければ登録される。水濁PECは、予測濃度が最も高くなる使用方法について、単回の使用量、総使用回数、使用面積をパラメーターとして用い算出する。ネオニコチノイドの水質汚濁にかかる農薬登録保留基準は、アセタミプリド0.18mg/ℓ、イミダクロプリド0.15mg/ℓ、クロチアニジン0.25mg/ℓ、ジノテフラン0.58mg/ℓ、チアメトキサム0.047mg/ℓである<sup>33)</sup>。その他の水質基準として、ゴルフ場暫定指導指針が、アセタミプリド1.8mg/ℓのみ設定されていて（平成24年7月現在）、水道法に基づく水質基準、水質要監視項目、水質管理目標設定項目にはまだ入っていない<sup>33)</sup>。

ネオニコチノイドのADI、ARfD、MRLの国際比較を表4に示す<sup>5～9, 34～36)</sup>。日本のMRIは、事実

上規準のない中国を除き、世界で最も高いレベルにある。EUでは、アセタミプリドは代謝産物のACE-dmとあわせて、MRLが設定されている。ADI、ARfDとも、国により不確実係数（安全係数）および採用する動物実験結果が異なるため必ずしも同じではないし、設定がないこともある。他の農薬と同様、複数のネオニコチノイドの併用に制限はなく、一つの作物から複数のネオニコチノイドが検出される事例もある<sup>37)</sup>。農産物の二次加工品（茶飲料、ジュース、醸造酒など）にはMRLが設定されていないが、茶飲料からアセタミプリドが検出された事例がある<sup>38)</sup>。

## VI. 考察

### 1. 原体の毒性

イミダクロプリド中毒145例の検討から、ヒトにおけるイミダクロプリドの最小致死量は80mg/kg、致死量の平均値（最大値と最少値を除いて算出）は310mg/kg、最小中毒量は48mg/kg、最大耐量は875mg/kgで、動物実験の半数致死量

LD<sub>50</sub> (ラット雄) 440mg/kg、単回経口投与の最小有害作用量 LOAEL 30mg/kg と近い値だった。

アセタミプリド中毒9例の検討から、最小中毒量は30mg/kg、最大耐量は600mg/kg で、動物実験の LD<sub>50</sub> (ラット雄) 217mg/kg、単回経口投与の最小有害作用量 LOAEL 20mg/kg に近い値だった。

ヒトの症状と動物実験の観察結果はいずれもよく似ていて、中枢神経症状、循環器症状、体温症状、消化器症状、呼吸器症状、分泌症状が同時にみられている。イミダクロプリド中毒とアセタミプリド中毒の症状および最小中毒量に大きな差異はなく、ハチのようにニトログループのイミダクロプリドがシアノグループのアセタミプリドよりはるかに毒性が強いということではなかった。

## 2. 製剤の危険性 (リスク)

ネオニコチノイドによる日本の死亡者が少ないのは、市販されている液剤濃度が概して低いことによると考えられる (表5)。

ヒトの中毒死にもっとも影響するのは、原体の毒性よりも製剤の毒性である。経口中毒が多い液剤の場合、ひと瓶、100ml が実質的な1回摂取量で、これが致死量に達しなければ、中毒死を限りなくゼロに近くすることが出来る。たとえば、

1980年代のパラコート24% 製剤の致死量は12ml で、一口飲んだだけで80% のヒトが死亡し、年間死亡者は2,000人に達した。その後、濃度を実質8% に下げた製剤では、致死量が30~60ml に上昇し、致死率は65% に低下、年間死亡者は約400人減少した<sup>39)</sup>。高濃度乳剤のあるフェントロチオンやマラチオンでは依然として死者が多数発生している (本特集の平による総説の「その1」の図2を参照<sup>40)</sup>)。

日本では、イミダクロプリド液剤の最高濃度は0.005% 製剤で、100ml 摂取しても、ヒトの最小致死量の1% にすぎない。対照的に、9.6から17.8% の高濃度液剤が流通する外国では、イミダクロプリドによる死亡例が多く報告されている (本特集の平による総説の「その1」の表2を参照<sup>41)</sup>)。

アセタミプリドは2% 液剤 (モスピラン液剤<sup>®</sup>) の出荷量をもっとも多く<sup>23)</sup>、100ml 摂取した時の摂取量は、最小中毒量とほぼ同等である。しかし溶媒のジエチレングリコールの毒性が強いため、この製剤を100ml 摂取すると致死量に達する。また、高濃度のアセタミプリド18% 液剤 (モスピラン SL 液剤<sup>®</sup>)、同20% 液剤 (マツグリーン液剤<sup>®</sup>) が少量だが流通している<sup>23)</sup>。

表5 各殺虫剤の液体製剤の濃度と出荷量

	剤形	濃度 (%)	包装単位 (ml)	100ml 摂取時	LD50 (ラット雄) との比	出荷量 (t)
				体重あたり量 (mg/kg)		
イミダクロプリド	液剤 AL	0.005	450	0.083	0.0002	119.8
アセタミプリド	液剤	2	100	33.3	0.154	61.5
	液剤 SL	18	250	300	1.38	26.5
	液剤	20	100	333	1.54	2.2
チアメトキサム	液剤	0.005	450	0.083	0.00005	50.4
ジノテフラン	液剤	10	500	167	0.0596	372.9
フェントロチオン	乳剤	80	500	1333	1.40	46.1
	乳剤	70	500	1167	1.23	14.3
	乳剤	50	100	833	0.88	628.5
	乳剤	15	500	250	0.26	8.1
	乳剤	1	1000	16.7	0.02	47.5
マラチオン	乳剤	50	100	833	0.60	203.1

出荷量は2010農業年度、出典：文献10、22、38

イミダクロプリドとアセタミプリドの原体の毒性はほぼ同等だが、製剤として危険性の高いのは一部のアセタミプリド含有製品である。

他のネオニコチノイドは、2010農業年度の時点で高濃度製品がなく、ニテンピラム、クロチアニジン単剤による死亡の詳細は不明である。

### 3. 亜急性吸入中毒発生に関与する因子

2005年の群馬県の患者は、推定被曝量が84.1 $\mu$ g/kg体重と最小中毒量の0.28%だったにもかかわらず、症状は前述したイミダクロプリドの職業性吸入被曝やアセタミプリド中毒や症状に類似し、2004年に続いて2年連続同様の患者の発生がみられた。発症時期が、アセタミプリド散布後、半日から数日の遅発性で、症状が数日間持続したことは、動物のアセタミプリド吸入被曝実験の結果と一致した。比較的少量の吸入被曝で中毒が発生した理由は二つ考えられる。第一に、肝臓による初回通過効果がなく、肺から心臓を経て直接中枢神経系、自律神経節、筋骨格系に達し、原体が組織に蓄積した可能性である。アセタミプリドの脳における半減期は他のネオニコチノイドより長い。組織で肝臓と異なる代謝過程で生じた代謝産物が直接作用した可能性もある。第二に、ネオニコチノイドの職業性慢性被曝が肺拘束性障害と関連することから、何らかの免疫学的機序が発症に関与した可能性である。

### 4. 亜急性経口中毒発生に関与する因子

アセタミプリド残留食品による中毒は、10日以上連続摂取により発症した。アセタミプリドの食品残留量が基準を超えた報告はまれであるので、患者が残留基準値内の食品を連続摂取して発症したのであれば、アセタミプリドが体内に蓄積して発症したと推定される。ヒトのアセタミプリドの生体内半減期は不明だが、ラットと同様の5時間<sup>5)</sup>と仮定すると、10日で1日摂取量の1.03倍が蓄積する。しかし、マウスと同様に24時間で12%しか排泄されないと仮定すると、連日投与により、10日目には1日摂取量の約6倍が蓄積する。たとえば、アセタミプリドが4.88ppm残留したリンゴを500g食べると、1日摂取量が0.049mg/kg(体重50kgと仮定)、10日で294 $\mu$ g/kg

が体内に蓄積する。この値は最小中毒量30mg/kgの1%に相当する。

主な代謝にかかわるCYP酵素は遺伝子多型による低活性が数多く報告されている。もうひとつの代謝酵素アルデヒドオキシダーゼは様々な要因で活性の低い個体が存在する。アルデヒドオキシダーゼ活性がエストロゲン様物質により阻害される<sup>21)</sup>ことは、女性患者が多かったことと矛盾しない。アセタミプリドが体内に蓄積しやすい個体が存在すると考えられる。

患者が非喫煙者であったことは、腸粘膜細胞における膜トランスポーターを介してのアセタミプリドの吸収がニコチンと競合するという実験データ<sup>13)</sup>と矛盾しない。

## Ⅶ. まとめ

1. ネオニコチノイドは $\alpha 4\beta 2$ ニコチン様アセチルコリン受容体のアゴニストで、腸粘膜、脳血液関門および胎盤を通過し、大量投与により他のサブタイプにも作用し、中枢神経系、自律神経節、神経筋接合部に関連する広範な症状が出現する。
2. ネオニコチノイドの中で最も急性経口毒性が強いのはアセタミプリドで、その毒性は、有機リン剤と比べるとDMTP、エチルチオメトンより弱い、フェニトロチオン、アセフェート、ダイアジノン、DEP、マラチオンより強い。
3. イミダクロプリドは-NO<sub>2</sub>基を持つニトログループで、アセタミプリドは-CN基を持つシアノグループだが、両者のヒトの中毒症状に差は見られず、ともに実験動物で見られる症状と似ていて、致死量や最小中毒量も動物のLD<sub>50</sub>やLOAELとほぼ同じ値であった。
4. ネオニコチノイドは、CYP酵素およびアルデヒドオキシダーゼにより分解され、生体内で多種類の代謝産物を生じ、中に原体より毒性の強いものがある。
5. チアメトキサムの代謝産物の中に非遺伝子毒性による発がん性が示唆されているものがあるが、チアメトキサムのヒトへの病的意義は不明である。

6. ネオニコチノイドは、農業用、家庭園芸用のほかに、松枯れ対策や芝、シロアリ駆除、建材の防蟻処理、動物用医薬品、不快害虫の駆除にも用いられる。
7. 日本のネオニコチノイドの残留農薬基準は、事実上基準のない中国を除き、世界で最も高いレベルにある。
8. 日本でネオニコチノイドによる死亡者が少ないのは、高濃度の製品が少ないことによる。
9. 吸入被曝では、ヒト、動物ともに、吸入中止後数時間して症状が出現し、数日間持続した。
10. アセタミプリドの生体内半減期がマウスと同等と仮定すると、アセタミプリドが4.88ppm 残留したリンゴを500g 食べると、10日で294 $\mu$ g/kg、最小中毒量30mg/kg の1%が体内に蓄積する。

## VIII. 結論

ネオニコチノイド系殺虫剤は、有機リン系殺虫剤より安全とはいえない。

## 文献

- 1) Tomizawa M, Casida JE.: Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 247-68, 2005
- 2) 内藤裕史: 中毒百科—事例・病態・治療—改訂第2版. 東京、南江堂. 2002、pp231
- 3) Tomizawa M, Casida JE.: Minor structural changes in nicotinoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *Brit J Pharmacol* 127: 115-122, 1999
- 4) Westfall TC, Westfall DP: Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. Brunton LL, et al (eds): Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics 12<sup>th</sup> Ed. McGrawHill New York. U.S.A. 2011
- 5) 食品安全委員会: 農薬評価書アセタミプリド、2008、pp13
- 6) 食品安全委員会: 農薬評価書チアメトキサム. 2008
- 7) 食品安全委員会: 農薬評価書イミダクリプリド. 2010
- 8) 食品安全委員会農薬専門調査会: 農薬評価書ジノテフラン. 2005
- 9) 食品安全委員会: 農薬評価書クロチアニジン. 2008
- 10) 日本植物防疫協会: 農薬ハンドブック. 東京、日本植物防疫協会、2011、pp65
- 11) Tomizawa M, Cowan A, Casida JE.: Analgesic and toxic effects of neonicotinoid insecticides in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 177: 77-83, 2001
- 12) 木村-黒田純子、小牟田緑、川野仁: 新農薬ネオニコチノイド系農薬のヒト・哺乳類への影響. *臨床環境* 21: 46-56、2012
- 13) Green T, Weber E, Peffer R, Noakes J, Robinson M.: Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors and Their Relevance to Humans Part 2: Species Differences in Response. *Toxicol Sci* 86: 48-55, 2005
- 14) Brunet JL, Maresca M, Fantini J, Belzunces LP: Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells: transepithelial transport, cellular uptake and efflux. *J Environ Sci Health B* 43: 261-270, 2008
- 15) Agency HCPMR: Proposed Registration Decision. Pest Management Regulatory Agency Health Canada, 2010 (2012.8.9)
- 16) Ford KA, Casida JE: Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides: diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem Res Toxicol* 19: 944-951, 2006
- 17) Ford KA, Casida JE: Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol* 19: 1549-1556, 2006
- 18) Abou-Donia MB, Goldstein LB, Bullman S, Tu T, Khan WA, Dechkovskaia AM, Abdel-Rahman AA.: Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. *J Toxicol Environ Health A* 71: 119-130, 2008
- 19) Shi X, Dick RA, Ford KA, Casida JE: Enzymes and inhibitors in neonicotinoid insecticide metabolism. *J Agric Food Chem* 57: 4861-6, 2009
- 20) Schofield PC, Robertson IG, Paxton JW: Inter-species variation in the metabolism and inhibition of N-[ (2'-dimethylamino) ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA) by aldehyde oxidase. *Biochem Pharmacol* 59: 161-5, 2000
- 21) Obach RS, Huynh P, Allen MC, Beedham C.: Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. *J Clin Pharmacol* 44: 7-19, 2004
- 22) 平久美子、青山美子、川上智規、鎌田素之、青井透: ネオニコチノイド系殺虫剤の代謝産物 6-クロロニコチン酸が尿中に検出され亜急性ニコチン中毒様症状を示した6症例. *中毒研究* 24: 222-230、2011
- 23) 日本植物防疫協会: 農薬要覧-2011-、東京、日本植物防疫協会、2011

- 24) <http://www.mokuzaihozon.org/info/yakuzai/> (2012.8.9)
- 25) E. Voutsas, C. Vavva, K. Magoulas, D. Tassios: Estimation of the volatilization of organic compounds from soil surfaces. *Chemosphere* 58: 751-8, 2005
- 26) Coscolla C, Yusa V, Besera I, Pastor A.: Multi-residue analysis of 30 currently used pesticides in fine airborne particulate matter (PM 2.5) by microwave-assisted extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1216: 8817-8827, 2009
- 27) Brautbar N, Williams JA, Wu MP: Cardiotoxicity of Industrial Chemicals and Environmental Pollution. Acosta D (ed): *Cardiovascular Toxicology* 4<sup>th</sup> ed, Informa Healthcare USA, New York, U.S.A. 2008, pp 430-435
- 28) Beketov MA, Liess M: Potential of 11 Pesticides to Initiate Downstream Drift of Stream Macroinvertebrates. *Arch Environ Contam Toxicol* 55: 247-53, 2008
- 29) Iwasa T, Motoyama N, Ambrose JT, Roe RM: Mechanism for the differential toxicity of neonicotinoid insecticides in the honey bee, *Apis mellifera*. *Crop Protection* 23: 371-378, 2004
- 30) Blacquière T, Smaghe G, van Gestel CAM, Mommaerts V: Neonicotinoids in bees: a review on concentrations, side-effects and risk assessment. *Ecotoxicology* 21: 973-992, 2012
- 31) Yamada T, Yamada K, Wada N: Neonicotinoid pesticides lead to the collapse of bee colony. *Jpn. J. Clin. Ecol.* 21 : 10-23, 2012
- 32) [www.acis.famic.go.jp/chishiki/04.htm](http://www.acis.famic.go.jp/chishiki/04.htm) (2012.8.14)
- 33) [http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku\\_kijun/kijun.html](http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/odaku_kijun/kijun.html) (2012.8.9)
- 34) <http://www.mrldatabase.com> (2012.8.7)
- 35) [http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/pest\\_res/index.html](http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/pest_res/index.html) (2012.8.7)
- 36) [http://ec.europa.eu/sanco\\_pesticides/public/index.cfm](http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm) (2012.8.7)
- 37) Akiyama Y MT, Yoshioka N, Akamatsu S, Mitsuhashi T: Pesticide residues in domestic agricultural products monitored in Hyogo Prefecture, Japan, FY 1995-2009. *J Pestic Sci* 36: 66-72, 2011
- 38) Taira K, Moribayashi N, Yoshihara T, Aoyama Y: Nicotinic cholinergic symptoms after consecutive tea drink consumption: Clinical findings of electrocardiography, auditory brainstem response, and infrared pupillography, and acetamiprid residual analysis. *Jpn J Clin Ecol* 18: 19-34, 2009
- 39) 内藤裕史：中毒百科—事例・病態・治療—改訂第2版。東京、南江堂。2002、pp294
- 40) 平久美子：ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響その1：物質としての特徴、ヒトにおける知見。臨床環境 21：24-34、2012
- 41) 平久美子：ネオニコチノイド系殺虫剤のヒトへの影響その1：物質としての特徴、ヒトにおける知見。臨床環境 21：24-34、2012
- 42) [http://db-out.nies.go.jp/kis-plus/index\\_3.html](http://db-out.nies.go.jp/kis-plus/index_3.html) (2011.8.7)