



DDVP (ジクロールボス)

このレポートは 2001 年に掲示し、2004 年に更新したものであるが、その後も多くの報告が発表されている。DDVP の使用は農林業ばかりでなく、衛生害虫の駆除などにも使われている。そのため今回の更新を行い、ファイル形式も html 形式でなく、印刷しやすい PDF 形式に改めた。

ご協力頂いた多くの方々に謝意を表します。

2020年10月21日

渡部和男

概要

DDVP（ジクロロボス）は蒸気圧が高く、その性質を利用してくん煙剤やくん蒸剤としても用いられる。空気中濃度が高くなりやすく、事故が発生する。

発癌性及び変異原性が確認されており、英国では発癌性を考慮して、販売などが一時制限されている。日本でも使用規制がされている。

急性毒性が強く、劇物に相当する。急性中毒は被ばく経路によりやや異なるが、次の症状が見られる。

食欲喪失・吐き気・おう吐・胃痙攣・下痢・息苦しさ・喘鳴・皮膚の青みをおびた脱色・縮瞳・眼の中と眼の後ろの痛み・視覚がぼんやりする・流涙・鼻水がでる・頭痛・流涎
重症では次の症状が見られる。

軽症時に現れる全症状・衰弱・全身性のひきつりと麻痺・めまい・錯乱・よろめき・不明瞭な会話・全身発汗・不規則な脈あるいは徐脈・けいれん・昏睡・呼吸停止
慢性的に被ばくした場合は次の症状が報告されている。

記憶と集中力の障害・失見当識・重度の抑うつ・興奮性・錯乱・頭痛・会話困難・反応時間の遅れ・悪夢・夢遊病・眠気や不眠症・頭痛や吐き気、衰弱、食欲不振、倦怠感を伴うインフルエンザ様症状

次の人々は影響を強く受ける恐れがある。

肺機能低下・肺結核・気管支喘息・慢性的呼吸器疾患・心血管の疾患と循環障害・けいれん発作・最近の抗コリンエステラーゼに被ばく・肝機能不全・18才以下・妊婦と授乳中の母親

ペットや家畜のノミ駆除などに使用され、被害を出している。

DDVPは神経系に作用し、アセチルコリンエステラーゼを阻害し、アセチルコリンの過剰蓄積を起し、中毒を発生させる。この他中枢神経の細胞膜などを障害し、発育中の細胞に有害であり、脳の発育を阻害する。

DDVPは動物の行動や脳内の代謝・ドーパミンなどの神経伝達物質の量に影響を与えることが報告されている。神経機能以外に関与する酵素にも影響を与えると報告されている。

特殊な神経毒性として、DDVPは遅発性神経毒性を持つ。

内分泌系に影響を与え、ラットの発情サイクルや精子形成を妨害することが知られている（ホルモンかく乱作用）。また、繁殖（生殖）にも悪影響を及ぼす。甲状腺の日周変化にも影響を与える。

免疫機能を抑制することが、動物で知られている。また呼吸器や循環器、造血に影響を及ぼす。胃腸にも影響を与え、消化性潰瘍の発症や憎悪が懸念される。

DDVPは変異原性を示す。

人間で、DDVP被ばくと白血病や非ホジキンリンパ腫・前立腺癌との関連が報告されている。動物実験では膵臓や乳腺の腫瘍、白血病が観察されており、米国環境保護庁及び国際癌研究機構では、DDVPを発癌物質に分類している。

目次

1. 別名・商品名・性質.....	1
2. 規制.....	2
3. 毒性.....	3
急性毒性	
急性被ばくとその症状	
慢性毒性	
特に敏感な人及び被ばくを避けるべき人	
種差	
ペット・家畜での中毒事例	
長期的な影響	
4. 生化学的影響.....	8
コリンエステラーゼ阻害	
アシルペプチド加水分解酵素阻害	
糖代謝への影響	
酸化ストレス	
脂質代謝への影響	
5. 神経系への影響.....	10
行動への影響	
発達中の神経系に対する影響	
眼への影響	
神経伝達物質への影響	
遅発性神経毒性 (障害)	
血液脳関門への影響	
慢性毒性	
6. 尿生殖・内分泌系への影響.....	16
発情サイクルへの影響	
精子形性への影響	
ライデッヒ細胞への影響	
尿道下裂	
子宮内膜症の誘導	
前立腺への影響	
繁殖への影響	
副腎皮質への影響	
腎臓への影響	
甲状腺への影響	
7. 免疫系への影響.....	19
8. 呼吸器への影響.....	21
9. 循環器への影響.....	22

1 0. 血液への影響.....	2 3
1 1. 消化器への影響.....	2 4
1 2. 催奇形性.....	2 7
1 3. 変異原性.....	2 8
1 4. 発癌性.....	2 9
疫学調査	
動物実験	
1 5. 他の条件との相互作用.....	3 1
1 6. 吸収された DDVP の組織分布.....	3 2
1 7. 残留.....	3 3
参考文献.....	3 4

1. 別名・商品名・性質

別名

ジクロロボス、2,2-dichloroethenyl dimethyl phosphate、dimethyl dichloro-vinyl phosphate

商品名

くん煙剤・燻蒸剤・乳剤として単独に使われる他に、様々な農薬と混合して製剤化される。
農薬以外に、パナプレート、パナプレートハーフ、パナプレートキュー、パナゴキキュー、ベーパーセレクトなどが衛生害虫駆除のために使用される。

くん煙・くん蒸剤・エアゾル : VP15 くん煙顆粒、VP スモーク、エアゾル VP、園芸用バポナ、サンスモーク VP、ジェット VP、昭和 VP スモーク、日曹 VP スモーク、日曹殺虫プレート、日曹ジェット VP、パナプレート、ホスピットジェット、ヤシマ VP プレートなど

乳剤 : [DIC]DDVP 乳剤、「DIC」DDVP 乳剤 75、DDVP 乳剤、アグロス DDVP 乳剤 75、キング DDVP 乳剤 75、キングホスピット乳剤、クミアイ DDVP 乳剤 50、クミアイ DDVP 乳剤 75、クレハ DDVP50 %乳剤、三共 DDVP 乳剤デス、サンケイ DDVP 乳剤 50、サンケイ DDVP 乳剤 75、三明 DDVP 乳剤 50、三明 DDVP 乳剤 75、シエル DDVP50 %乳剤、シエル DDVP 乳剤 75、シオノギ DDVP 乳剤 50、常磐 DDVP 乳剤 50、武田 DDVP 乳剤、武田 DDVP 乳剤 75、デス、デス 75、特農 DDVP 乳剤 50、日化 VP 乳剤 50、日産 DDVP 乳剤 50、日産 DDVP 乳剤 75、「中外」DDVP 乳剤 75、日曹ホスピット乳剤、日農 DDVP50 乳剤、日農 DDVP 乳剤 75、ネオカリン、ホクコー DDVP 乳剤 50、ホクコー DDVP 乳剤 75、ホスピット乳剤 75、マルカ DDVP50 %乳剤、マルカ DDVP 乳剤 75、ミカサ DDVP 乳剤 50、ミカサデッパ―乳剤 75、ヤシマデッパ―乳剤、ヤシマデッパ―乳剤 75、山本 DDVP 乳剤 75、ラピック、ラピック 75 乳剤、理研 DDVP 乳剤 50 など

性質

他の有機リンと比較して、蒸気圧が高く、容易に揮発する。このため、燻蒸剤やくん煙剤としても多用され、事故も発生している。

DDVP	1.2	$\times 10^{-2}$ mmHg, 20°C
MEP	6	$\times 10^{-6}$ mmHg, 20°C
クロルピリホス	1.87	$\times 10^{-5}$ mmHg, 25°C
クロルピリホスメチル	4.2	$\times 10^{-5}$ mmHg, 25°C
ジメトエート	8.5	$\times 10^{-6}$ mmHg, 25°C
ダイアジノン	1.4	$\times 10^{-4}$ mmHg, 20°C
フェンチオン	4	$\times 10^{-5}$ mmHg, 20°C
馬拉チオン	4	$\times 10^{-5}$ mmHg, 30°C

各種農薬の蒸気圧 (値が大きいほど蒸発しやすい)

2. 規制

日本

- ・廃棄物処理法；規制物質
- ・水道法；監視項目
- ・毒物及び劇物取締法；劇物

DDVP の吊り下げタイプの製剤については、テストチャンバーを用いることにより得られたデータから高い室内濃度で毎日 24 時間曝露した場合には、安全域を上回るおそれがあると考えられたため、念のため、本剤の使用場所を人が長時間留まらない場所に限定することにされた。殺虫機使用タイプの製剤については、使用後に十分な換気を行うことになっており、安全性上の問題はないと考え、使用上の注意をより徹底させることとした（厚生労働省医薬品食品局 2004）。

本当に安全上の懸念がないかどうかは今後も検討を要する。特に、商店などでは出入り口などに使用されていることがあるので注意を要する。

米国

EPA は特定の農薬の特別見直し special review を行っている。農薬の使用が健康や環境に不合理なリスクを与えると考えられた物質に関して実施されている。DDVP も特別見直し中の農薬である。

英国

英国では、DDVP に発癌性があると考えられるために、2002 年 4 月に販売や宣伝・流通が一時禁止が発表された。この禁止措置は、DDVP の安全性を証明されるまで継続される。

3. 毒性

DDVP は他の有機リン剤と同様にアセチルコリンエステラーゼやブチル（血漿）コリンエステラーゼの活性を阻害し、アセチルコリンを蓄積させる。これらの酵素活性は有機リン中毒のマーカーとして利用される。

DDVP 中毒の場合、有機リン解毒酵素として知られているパラオクソナーゼ I が障害を防ぐと、Wang et al. (2010) はラットにウサギから抽出したパラオクソナーゼ I を投与して証明した。

この他に、DDVP などの有機リン剤が血中アルブミンと結合することが知られており、有意リン剤被ばくの新規バイオマーカであると報告されている (Peeples et al. 2005)。

急性毒性

DDVP の急性毒性は強く、劇物に指定されている。DDVP の主な毒性機構はアセチルコリンエステラーゼ過剰蓄積による刺激であると考えられている。DDVP 被ばく経路は経口や経皮・吸入などである。樹脂ストリップ製剤 (DDVP をしみ込ませたもの) によっても中毒が起こることが知られている (Hummel 2000)。

経口 LD50	ラット・雄	80 mg/kg
	雌	56 mg/kg
経皮 LD50	ラット・雄	107 mg/kg
	雌	75 mg/kg
吸入 LC50	ラット	0.198 mg/L
一次眼刺激		弱い刺激物
一次皮膚刺激		弱い刺激物
皮膚感作		不明
急性遅発性神経毒性	ニワトリ	なし

EPA (2000) による (Hummel 2000)

急性被ばくとその症状 [Anonymous (2001) を見よ]

DDVP 中毒は家庭と農業で広く使われている。カリフォルニア州のデータによると、中毒事故の大部分は、DDVP で処理した後に室内に入って起こっている。処理した場所やその近くに入る前に十分な換気をしなかったり、適切な個人防備装備をしていなかった場合が多いという (Hummel 2000)。

カリフォルニア州の調査では、建物内での DDVP 使用による症状は、息切れや呼吸困難・息苦しさ・痛み・集中力喪失・頭痛・めまい・その他が見られるという。その他の非職業的被ばくでは、呼吸困難や顔や鼻の接触性皮膚炎・結膜炎・頭痛・吐き気・その他の症状が見られた

(Hummel 2000)。

● **経口被ばく** 2 時間以内に、次の症状が、出ることが報告されている [Anonymous (2001) を見よ]。

- ・ 食欲喪失
- ・ 吐き気
- ・ おう吐
- ・ 胃痙攣
- ・ 下痢

● **吸入被ばく** 2 時間以内に後に次の症状が発生することが報告される [Anonymous (2001) を見よ]。

- ・ 息苦しさ
- ・ 喘鳴
- ・ 皮膚の青みをおびた脱色
- ・ 縮瞳
- ・ 眼の中と眼の後ろの痛み
- ・ 視覚がぼんやりする
- ・ 流涙
- ・ 鼻水がでる
- ・ 頭痛
- ・ 唾液がでる

● **皮膚吸収**後に次の症状が 15 分から 4 時間以内に現れることが知られている [Anonymous (2001) を見よ]。

- ・ 吸収した場所の発汗と引きつり

● あらゆる経路による**重症の場合**は次の症状が現れる [Anonymous (2001) を見よ]。

- ・ 前記の全症状と同じ症状
- ・ 衰弱
- ・ 全身性のひきつりと麻痺
- ・ めまい
- ・ 錯乱
- ・ よろめき
- ・ 不明瞭な会話
- ・ 全身発汗
- ・ 不規則な脈あるいは徐脈
- ・ けいれん
- ・ 昏睡

- ・呼吸停止

慢性毒性

- 有機リンに対するくり返しあるいは長期被ばくは、上記の急性被ばくと同じ影響を生じると思われる (Anonymous 1996)。
- くり返し被ばくした労働者などで報告されているその他の影響 (Anonymous 1996)
 - ・記憶と集中力の障害
 - ・失見当識
 - ・重度の抑うつ
 - ・興奮性
 - ・錯乱
 - ・頭痛
 - ・会話困難
 - ・反応時間の遅れ
 - ・悪夢
 - ・夢遊病
 - ・眠気や不眠症
 - ・頭痛や吐き気、衰弱、食欲不振、倦怠感を伴うインフルエンザ様症状

特に敏感な人及び被ばくを避けるべき人 [Anonymous (2001) を見よ]

- ・肺機能低下のある人
- ・肺結核
- ・気管支喘息
- ・慢性的呼吸器疾患
- ・心血管の疾患と循環障害
- ・けいれん発作
- ・抗コリンエステラーゼに最近被ばくした人
- ・肝機能不全があった人
- ・18才以下
- ・妊婦と授乳中の母親
- ・中枢神経系に器質的疾患がある人
- ・精神障害者
- ・てんかん
- ・顕著な内分泌及び自律神経障害のある人
- ・消化性潰瘍
- ・胃腸炎

- ・障害
- ・慢性結膜炎と角膜炎

種差

人間では個人差があることが知られているが、動物の種間では大きな差があることが知られている。

シロアシマウス（*Peromyscus leucopus*；普通のマウスとは種が異なる）は、普通のマウスより DDVP に敏感なことが知られているが、この原因は血清コリンエステラーゼが低いためであると考えられている（DiGiacomo et al. 1987）。

ペット・家畜での中毒事例

DDVP をしみこませたノミカラーをつけたネコ 50 匹中 21 匹で、アタキシア（運動失調）と抑うつが生じた。5 匹のネコが死亡した。全てのネコで全血のコリンエステラーゼ活性が有意に低下し、頸部の皮膚炎が 37% で起こった（Bell et al. 1975）。

500 mg の DDVP を含むノミカラーを 23 匹のネコに 1 週間から 15 週間つけた。明瞭な中毒症状は現れず、若いネコで体重増加も有意な影響を受けなかった。全血コリンエステラーゼはカラーをつけた最初の週に減少し、樹脂中の DDVP 濃度が次第に減少するにつれて正常に戻る前に、5 から 8 週間低いままであった。中毒症状はカラーをつけた 1 週間以内に起こった。中毒発現には温度と湿度が関連すると思われる（Seawright and Costigan 1977）。

バナストリップの事例

バナストリップは DDVP が蒸発しやすいことを利用し、DDVP を空中に漂わせる事によって害虫などの駆除や防除を使用とする製品である。生まれたばかりの牛が近くに吊しておいたバナストリップによって中毒になり、下痢をした例が報告されている（Frankenhuis 1976）。

長期的な影響

有機リン被ばく労働者に関する研究で、病気が長引くメカニズムを理解する必要がある。

急性毒性を主にアセチルコリンエステラーゼ阻害により、明白な中毒の持続性影響をコリン作動性症候群の直接的興奮毒性などにより説明可能であるが、低レベル被ばくの影響はこれらのメカニズムからは考えれない。

多くの有機リンはタンパクとの付加物を作り、付加物はすぐにはなくならず、これが長引く健康悪化が起こるメカニズムかも知れない。

Carter et al. (2007) は DDVP やアザメチオホス、クロルフェンビンホス、クロルピリホスオク

ソン、ダイアジノンオクソン、マラオクソンがインビトロとラット脳や胸腺で付加物を作ることを見出した。これは低レベルで形成され、付加物のパターンの多様性は一般的なものでなく、各有機リンで特異的であると思われ、ことは疫学研究に新たな問題を投げかける。さらに血中アルブミンとの付加物も見られる。

有機リン急性中毒の影響は良く分かっているが、低レベル慢性被ばくに関しては良く分からず、中毒が起こらない中程度の被ばくの影響も解明されていない。

Binuckumar et al. (2010)は有機リンの慢性被ばくが肝機能不全を起こすメカニズムを解明しようとし、DDVP 慢性投与 (6 mg/kg、皮下、12 週間)による肝臓のミトコンドへの影響を調べて研究した。

この結果、ミトコンドリアのチトクロムオキシダーゼの電子伝達活性が低下すること、および複合体 I と II の活性変化を招く。電子伝達系複合体の変化はミトコンドリア内の ATP 合成と ATP レベルに悪影響を及ぼす。また DDVP はミトコンドリアカルシウム取り込みやチトクロム C や活性酸素レベルの増加を招く。活性酸素レベル上昇は肝酵素 (ALR、AST、ALP) の増加を招くと思われる。DDVP によるミトコンドリアの電子顕微鏡な形態学的変化も起こる。DDVP 慢性被ばくにより肝機能不全になるのは、DDVP 慢性被ばくがミトコンドリアのエネルギー生産を障害するためであると、Binuckumar et al. (2010)は考えた。

4. 生化学的影響

コリンエステラーゼ阻害

DDVP はアセチルコリンエステラーゼやブチルコリンエステラーゼ（血漿エステラーゼ）を阻害することが知られ、この酵素活性は有機リン中毒などのマーカーとして重要である。

アシルペプチド加水分解酵素阻害

有機リンはアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害するが、それ以外の認識などに関係する系にも影響する。Pancetti et al. (2007)は有機リンの新しい作用点としてアシルペプチド加水分解酵素*に関するレビューを書き、その中でこの酵素はアセチルコリンエステラーゼより DDVP のような一部の有機リンの影響を受けやすいと述べている。

*アシルペプチド加水分解酵素：アシル基とはカルボニル R-COOH から-OH がなく R-CO-のこと。カルボン酸アシル基ともいう。この基がペプチドと結合したものをアシルペプチドといい、これを加水分解する酵素をアシルペプチド加水分解酵素という。この酵素は血液や脳など様々な組織に分布し、アセチルコリンエステラーゼよりも一部の有機リンに敏感に阻害され (Quistad et al. 2000)、阻害によりアポトーシスを誘導し、この活性低下が癌に関係があるという報告がある。また認識能力にも関係すると報告されている。

アセチルコリンエステラーゼに影響を与えないレベルの DDVP をラットに投与するとムスカリン受容体の数を減少させる作用があり、それが細胞内信号系に影響を与えるという報告がある (Verma et al. 2009)。細胞内信号系は生命の基本である細胞内の諸機能に影響を与えるものであり、それが何をもたらすかは十分に分かっていない。

糖代謝・糖尿病

有機リン剤は糖代謝に影響を及ぼし、高血糖を起こすことが知られており、DDVP は肝臓のグリコーゲン量を減らすと知られている。

DDVP 投与 (20mg/kg、1-3 日) 後に、肝臓と膵臓のグルコキナーゼの mRNA とインシュリンの mRNA とのレベルをラットで調べた。DDVP は肝臓のグルコキナーゼ活性を減少させるが、グルコキナーゼ*の mRNA レベルは増加した。これに対して膵臓のグルコキナーゼと mRNA レベルは投与に影響されなかった。インシュリンレベルは影響を受けない。この結果は、肝臓のグルコキナーゼ活性の減少が、DDVP によるグルコース代謝への悪影響の原因かも知れないと、Romero-Navarro et al. (2006) は報告している。

*グルコキナーゼ：グルコースとアデノシン三リン酸からグルコース-6-リン酸を合成する酵素。

一部の環境毒物と糖尿病とが人間で糖尿病発症に関連すると思われる。Montgomery et al. (2008) は 1999-2003 年の農業衛生研究で 33,457 人の農薬使用免許保有者で特定の農薬被ばくと糖

尿病発生との関係を調べた。研究対象の 1,176 人が糖尿病であった。使用により糖尿病発生が増えると思われる農薬はアルドリンやクロルデン、ヘプタクロル、DDVP、トリクロルホン、アラクロル、シアナジンであった。有機塩素農薬や有機リンと糖尿病との関連は以前に行われた人間や動物で行われた研究と一致するという。

酸化ストレス

有機リンはコリンエステラーゼの阻害剤として知られている。これ以外に赤血球内で脂質の過酸化を起こし、スーパーオキシドジムターゼやカタラーゼのレベルを増加させ、酸化ストレスを与える。

Cankayali et al. (2005)は有機リン中毒で抗酸化剤 N-アセチルシステイン*の効果を調べた。人工呼吸下で、ラットに 70 mg/kg の DDVP を腹腔内注射し、0.9%塩化ナトリウムまたは N-アセチルシステインを静注した。スーパーオキシドジムターゼやマロンジアルデヒド**レベルは食塩水注射をした動物で有意に増加したが、N-アセチルシステインを注射した群では対照と有意な差はなかった。これらのことは、有機リン化合物が赤血球の過酸化反応防衛メカニズムを妨害し、N-アセチルシステインは有機リン中毒治療に役立つ可能性があることを示す。

* N-アセチルシステイン：N-acetylcysteine。一般的なサプリメントであり、抗酸化剤のグルタチオンに代謝される。HIV 患者で欠乏が報告されているが、通常は不足することはない。

**マロンジアルデヒド：脂質酸化により生じ、脂質過酸化の指標である

Celik and Suzek (2009)はラットで、脂質過酸化の指標となるマロンジアルデヒド量や、還元型グルタチオンとグルタチオン還元酵素、スーパーオキシドジムターゼ、グルタチオン-S-転位酵素などの抗酸化防御系に対する DDVP の影響を調べた。マロンジアルデヒドは肺を除く調査した全組織で増加した。抗酸化防御系活性は全組織で増加した。グルタチオンレダクターゼ活性は赤血球や脾臓、肺を除く全組織で減少したが、還元グルタチオンは肝臓と心臓で減少した。これらのことは DDVP が脂質過酸化の指標であるマロンジアルデヒドを増加させ、抗酸化系を変化させることを示す。

脂質代謝への影響

DDVP が脂質代謝に影響を及ぼすという (Kozłowska 1988)。Luci ć et al. (2002)はブチルコリンエステラーゼ (血清コリンエステラーゼ) 活性と脂質やリポタンパクの代謝とに対する DDVP の影響をラットで調べた。DDVP 投与により血漿中のブチルコリンエステラーゼ活性が低下し、トリグリセリドと全コレステロールが増加する。HDL コレステロールが増加し、LDL コレステロールは減少する。これらの結果はブチルコリンエステラーゼが脂質やリポタンパクと関連があることを示す。

5. 神経系への影響

有機リン剤の主な標的は、神経伝達物質であるアセチルコリンを分解する酵素、アセチルコリンエステラーゼであり、有機リンは不可逆的にこの酵素活性を低下させる。その結果、アセチルコリンが蓄積し、シナプスにおける情報伝達が妨害を受け、過剰興奮状態となる。中毒症状の多くは中枢や末梢・自律神経系に対する影響によるものである。

例えば、DDVP 投与 15 分後 (50 mg/kg・経口) に脳内でアセチルコリンレベルが 48%から 171%増加する。大脳皮質はアセチルコリンとコリンの増加率が他の脳の部位より大きいと報告されている (Modak et al. 1975)。

ラットに DDVP を投与し、脳のアセチルコリンを調べた研究がある。4 mg/kg 之アセチルコリンを投与すると 20 分後に、コリン作動性症状が現れ、脳の全アセチルコリンが 100%、遊離が 146%、不安定に結合したものが 113%となり、安定結合したものが 66%減少し、アセチルコリンエステラーゼが 66%低下した。また、少量を長期投与した場合にも脳のアセチルコリン量に変化が見られた。この実験では 0.2 mg/kg という少量 DDVP の 90 日間投与によっても影響が現れている (Kobayashi et al. 1980)。

DDVP をラットに投与すると、大量 1 回投与及び少量のくり返し投与で脳波の周波数の増加と平均振幅減少などが見られ、末梢神経では伝導速度の低下と不応期の延長が見られる。これらの機能異常と種々の組織や血液中のコリンエステラーゼ活性との間に関連は見られなかった (Desi and Nagymajtenyi 1988)。

Bird et al. (2003) は DDVP による重症有機リン中毒死亡が末梢神経系への影響によるのか、中枢神経系への影響によるものかをラットで調べた。DDVP 投与前に脳血液関門を通過する抗コリン剤をあらかじめ投与したラットは、DDVP 投与により死亡を防げたが、末梢作用のみがある抗コリン剤前投与では防げなかった。以上から、DDVP 投与による早くおこる死亡は中枢神経が関与すると考えた。

この他に DDVP は脳内カルシウムのホメオスタシスに影響を及ぼす。DDVP の慢性投与はシナプトゾーム内カルシウムレベルを上昇させ、主なカルシウム排出酵素である Ca^{2+} ATP 分解酵素の活性は減少する。カルパイン活性は減少する。これらのことは DDVP の毒作用は細胞内カルシウムのホメオスタシスの変化を通じ、神経細胞の機能に障害を与えるためと思われる (Raheja and Gill 2002)。

幼いうサギに DDVP を投与し、その影響を電子顕微鏡を用いて大脳や小脳・脳梁で調べた研究で、DDVP は生体膜を障害することが分かった。この影響は分化成熟中の細胞に特に有害であった (Dambaska and MaSlinska 1988)。

成熟したラットに 3 mg/kg/日の DDVP を 10 日間投与し、小脳と脊髄を電子顕微鏡で調べた研究では、小脳の細胞で透明な空胞やミトコンドリアの集合、脊髄の浮腫といった構造的な異常が見られている (Hsan et al. 1979)。

行動への影響

DDVP が行動に影響を与えることが報告されている。

比較的少量の DDVP (3 mg/kg/日) をラットに 10 日間腹腔内投与すると、オープンフィールド試験*では行動の抑制が見られた。7 日目に区画間の移動数が 24%に低下したが、10 日目では 60%に回復した。立ち上がり反応は 7 日目に低下したが、10 日目には急速な回復を示した。しかし、洗顔動作は 10 日目でも更に減少した。排便は 7 日目に 0%まで抑制されたが、10 日目には完全な回復を示した。運動は有意な抑制を示し、精巧な運動は粗大な運動よりも抑制された (Ali et al. 1980)。

*オープンフィールド試験：動物を入れ物に入れ、その中の動物の区画間移動数や立ち上がり回数、身づくろい回数、移動開始までの時間などを調べ、自発運動量や情動行動、探索行動などを調べる試験

比較的少量の DDVP (3 mg/kg/日) をラットに 10 日間腹腔内投与し、神経伝達物質であるドーパミンやノルエピネフリン・セロトニンのレベルを調べた。ドーパミンは 5 日目と 7 日目に有意な減少を示したが、10 日目には脳幹でやや回復した。ノルエピネフリンは脳皮質で減少した。セロトニンは脳と脳幹で減少した。ノルエピネフリンとセロトニンは 10 日目に有意な回復を示さなかった。行動とこれらの神経伝達物質のレベルとの間に関連があると思われる (Ali et al. 1980)。

Verma et al. (2009)はジクロロボスの低レベルの DDVP 被ばくに関しアセチルコリンエステラーゼ阻害以外の影響とそのメカニズムを調べた。ラットに 1.0 mg/kg や 6.0 mg/kg の DDVP をラットに 12 週間投与した。回転棒試験や受動回避試験*、水迷路試験などに神経行動学的障害が、ラットに見られた。この場合のコリンエステラーゼ阻害はられなかった。アデニルサイクラーゼの細胞内信号経路に関係するムスカリン受容体の一部の発現減少が見られ、これらの受容体に関係する細胞内シグナル伝達経路も影響を受けた。記憶を高めるという転写因子 CREB のリン酸化が減少した。特に、ムスカリン受容体 M2 が DDVP 慢性被ばく後に神経行動学的障害を起こすのに強い関係があると思われる (Verma et al. 2009b)。

*受動回避試験：動物が自ら反応しないことにより不な刺激を逃れる学習行動。明・暗の二つの部屋を行き来できる場合、明室に入れた動物が暗室に入ったときに不快な電気刺激を与えると、動物は暗室に入らないという受動回避反応を示す

発達中の神経系に対する影響

個体発生中のウサギのコリンエステラーゼに対する DDVP の影響を調べた。妊娠した雌ウサギに DDVP (6 mg/kg/24 時間) を妊娠の最後 10 日間投与した。子供の血液と脳組織のコリンエステラーゼ活性を調べた。脳のアセチルコリンエステラーゼ活性低下が見られた。この変化は研究中の生後 1-16 日の間続いた。活性低下は線条体や嗅脳などのニューロパイル*と、アンモン角

や視床・新皮質の神経細胞に見られた。この結果は高次中枢機能に関連する脳の中樞が、個体発生の中の DDVP 中毒によって影響されることを示す (MaSlinska and Zalewska 1978a)。

ウサギに妊娠終わりの 10 日間 DDVP 6 mg/kg/日を投与し、子の脳内チトクロムオキシダーゼとコハク酸脱水素酵素を、生後 1、8、16 日に日調べた。DDVP を投与された親から生まれた子ウサギではチトクロムオキシダーゼとコハク酸脱水素酵素の減少が見られ、「酵素の成熟」が妨害された。ニューロパイルの変化は神経細胞自体より顕著であった。代謝かく乱に敏感であるアンモン角の SDH 活性は減少した (MaSlinska and Zalewska 1978)。

*ニューロパイル：脳脊髄などで神経細胞体以外の部分で、神経細胞の突起や線維、グリア細胞などよりなる部分で、シナプスなどがある。

DDVP をテンジクネズミの妊娠 42 日と 46 日の間に投与すると、誕生時に脳重の激しい減少が見られた。減少は特に小脳と延髄、視床・視床下部・四丘体で激しかったが、視床や海馬では顕著でなかった。この障害の発生には DNA のアルキル化が関与していると思われる (Mehl et al. 1994)。

DDVP が脳の発育不全を起こすことが知られているが、これは DDVP が DNA のアルキル化を起こし、DNA を修復する機能を阻害するためであると考えられている (Mehl et al. 2000)。

生後 6 日目から 10 日間 DDVP を経口投与して、授乳中のウサギの脳中リン脂質とタンパク質に対する DDVP の影響を調べた。生後 16 日目で血漿中アミノ酸の有意な減少があった。脳の中でタンパク質の濃度と減少は低下した。脳の海馬中のリン脂質パターンは特定のリン脂質で変化を示した。一部の脳部位ではタンパク質に対するリン脂質の比は有意な増加を示した。有機リンに慢性中毒した動物脳中のリン脂質・タンパクの不均衡であることは脳の多くの場所に起こる変化の主な原因かも知れない (Maslinska et al. 1984)。

脳発育への影響は、代謝されて DDVP に変化するトリクロロホン (DEP) でも知られており、これらの系統の物質に対する被ばくによる脳の発達への影響は危惧される。

発達神経毒性研究に初代培養を使う利点は発達段階の重要な段階を複製できることである。Hogberg et al. (2009) はラット小脳顆粒細胞の初代培養を用い、神経分化や機能的成熟、星状グリア細胞の増殖と分化、神経前駆細胞の割合を、発達神経毒性の指標として使うことができるかどうか調べた。これらに関係する遺伝子発現を様々なメカニズムにより発達神経毒性を発揮する DDVP やパラコート、パラチオン、PCP などを被ばくさせた後に、遺伝子発現を調べた。

調べた全農薬は遺伝子発現を変化させた。最も大きな変化はパラコートやパラチオンの被ばくで見られた。DDVP は主にニューロンの分化に関する遺伝子発現に影響した。これらの結果は神経発達の複数経路に影響する農薬毒性を、様々な分化段階に関連する遺伝子発現を使って調べる事が可能であると、Hogberg et al. (2009) は考えた。

眼への影響

DDVP は眼の網膜のアセチルコリンエステラーゼ活性低下を起こし、また、縮瞳を起こすことが知られている。DDVP はビーグル犬で縮瞳を起こす (Wagstaff and Winston 1980)。[20]

神経伝達物質への影響

DDVP をラットに投与すると、尾状核*やその周囲の核のドーパミン含量を増加させ、青斑核のノルアドレナリン含量を増加させる (Kutsenko and Savateev 1981)。

ラットに 10 mg/kg の DDVP 投与した後、脳のカテコルアミン含量が変化した。ドーパミン含量増加が尾状核や中隔の核で、ノルアドレナリン含量増加が青斑核で見られた。DDVP 投与前にアトロピンを投与すると、これらの変化は見られない (Kutsenko and Savateev 1981a)。

*尾状核：大脳基底核の 1 つ。運動制御に関する機能を持つ以外に、学習屋記憶にも関連するという。

アセチルコリンについては「神経系への影響」を、またアミン類については「行動への影響」を参考にして下さい。

遅発性神経毒性 (障害)

遅発性神経障害は、有機リン急性中毒の 1-2 ～数週間後に現れる四肢の脱力と運動失調、その後の麻痺が特徴である。病理学的には脊髄及び末梢神経中の長い軸索の変性が見られる。

30 才の女性が自殺目的で DDVP 約 1000 mg/kg を飲んだ。急性中毒症状が 4 日間続いた。飲んだ 4 週後に多発性神経障害を起こした。わずかな回復が 21 か月後に見られた。この症例では運動神経のみがおかされ、感覚神経は正常であった (Sevim et al. 2003)。

ブラジルのリオデジャネイロ大学の Vasconcellos et al. (2002) は、DDVP 系の殺虫剤を飲んだ 14 日後に下肢の麻痺を伴う知覚過敏を発症した 39 才の女性を報告している。後に上肢で錐体路機能不全が観察された。この例では、DDVP が：末梢神経のみならず、中枢神経系にも影響していた。

*注：錐体路；脳及び脊髄で随意運動をつかさどる、神経の経路。

急性 DDVP 中毒後に遅発性錐体外路を発症した例がある。Brahmi et al. (2004) はこのような 4 症例を報告した。全患者は深昏睡で呼吸不全があり、人工呼吸を施された。入院時、血漿コリンエステラーゼ活性は大きく減少していた。手足のジストニア、安静時振戦、歯車様強剛、反射亢進が特徴であった錐体外路症状は 5-15 日で発症した、これらの患者は薬物治療により徐々に回復した。筆者は DDVP 急性中毒時に遅延性錐体外路症状も考慮に入れるべきであると述べている。

動物研究

ラットに 6 mg/kg/日の DDVP を慢性投与し (8 週間)、生化学及び行動への影響を調べた。DDVP は神経障害標的エステラーゼや他の酵素活性を低下させた。アセチルコリンエステラーゼ活性も

減少した。行動では区画移動と常同的な自発運動活動の顕著な低下を起こした。筋肉の強さや協同も重大な障害も受けた。条件づけ回避反応で調べた記憶機能の顕著な悪化も見られた (Sarin and Gill 1998)。

比較的大量の DDVP (200 mg/kg) の皮下注射による神経の微小管* (マイクロチューブル) のリン酸化に対する影響を、有機リン誘導遅延性神経毒性 (OPIDN) 発症後にラットで調べた。微小管結合 Ca^{+} ・カルモジュリン依存性タンパクリン酸化酵素と cAMP 依存性リン酸化酵素を測定した (Choudhary et al. 2001)。

回転棒試験で調べた場合投与 15 日後までは、投与しない対照と比較して差はないが、21 日目になると有意な差が現れ、回転棒から落下するまでの時間は対照では 179 秒であったのに対して、DDVP を投与したラットでは 54 秒と、有意な低下を示した。更に投与動物では筋肉の弱まりも示している (Choudhary et al. 2001)。

以上のことから、DDVP は遅発性神経毒性を誘導することが示された。このメカニズムの一つは、微小管のリン酸化を起こさせ、微小管を不安定にし、その結果、微小管の変性を、さらに軸索変性を招き、最終的に遅延性神経毒性を招くと思われる (Choudhary et al. 2001)。

DDVP を成熟したニワトリの皮下に大量に投与した後、神経障害が現れた (Nag and Nandi 1991)。

以前の研究でアセチルコリンエステラーゼ阻害と遅発性神経毒性との関係が示されてきたが、カテコールアミン、特にドーパミンとの関係も考えられている。

DDVP の 1 回の皮下投与 (200 mg/kg) により、ドーパミンやノルエピネフリンレベルの変化および両方の合成酵素の増加が起こる。この増加は主な分解酵素活性の減少をともなう。この研究は遅発性神経毒性に関係する行動や機能変化の背後にあるメカニズムとしてドーパミン系の変化が重要かもしれないことを示す (Choudhary et al. 2002)。

Masoud et al. (2009) はモノクロトホス (20 mg/kg、経口) や DDVP (200 mg/kg、皮下) を投与し、その 15 分後に解毒剤 (アトロピン + PAM、腹腔) を投与して、遅発性神経毒性を誘導した。

ミトコンドリア内のマロンジアルデヒドレベルは高く、チオール含量レベルは低かった。これはミトコンドリア内酵素である NADH デヒドロゲナーゼやコハク酸デヒドロゲナーゼ、チトクロムオキシダーゼの活性減少をともなっていた。遅発性神経毒性発症後、ミトコンドリア機能も減少した。以上のことは、遅発性神経毒性にミトコンドリア機能の障害が関与することを示していると、Masoud et al. (2009) は考えた。

中間症候群

フェニトロチオンなどの急性中毒後に中間症候群を発症すると知られている。中間症候群は主に四肢の近位筋や頸部屈筋の脱力が主症状であり、時には脳神経麻痺が起こることがある。

Jin et al. (2008) は女性が DDVP を飲んだ後に現れた両側の声帯に局限した中間症候群の例を報告している。

多発性神経障害

有機リン急性中毒後、2週間以上後に多発性神経障害が現れることがある。DDVPを飲んだ後に衰弱や異常感覚、歩行失調で入院した患者の例が報告されている (Koc et al. 2009)。神経学的検査で衰弱や振動覚消失、両側性下垂足、深部腱反射亢進、両側性バビンスキー徴候*が認められた。電気生理学的には運動神経末端の多発性神経症が認められ、両側下肢遠位部で軸索変性が見られた。

*バビンスキー徴候：バビンスキー徴候は、踵から足底外縁を親指に向かってこすると、親指がゆっくりと足の甲の方向に持ち上がり、他の4指が開いて足の裏方向に曲がる反応で、通常2才以後は消失する反射。錐体路障害の場合に見られる。

血液脳関門への影響

有機リン剤の中枢神経系機能不全を起こすには血液脳関門を通過して脳内に侵入しなければならないが、この血液関門に対する農薬の影響は良く分かっていない。Shinha and Shukla (2003)は有機リン剤DDVP、有機塩素剤リンデン、カーバメート剤カーボフランをラットやマウスに経口投与し、脳内に入る蛍光色素のレベルを測定した。ラットでは入った蛍光色素レベルは農薬を投与しても対象と差はないが、マウスで増加した。この結果はマウスはラットと比較して血液関門が農薬の影響を受けやすく、このような差は農薬の神経毒性を考慮する場合重要であるだろうと、Shinha and Shukla (2003)は考えた。

慢性毒性

Raheja and Gill (2007)はDDVP慢性被ばくラットの脳で、セカンドメッセンジャー系とコリン作動性代謝やムスカリン性受容体の変化との関係を調べた。

DDVP (6 mg/kg/日)を8週間慢性投与で、体重増加は減少するが、餌の摂取は変わらなかった。アセチルコリン合成酵素活性は増加し、加水分解酵素活性は阻害された。また高親和性と低親和性のコリン取り込みは減少した。ムスカリン性受容体結合は、受容体の親和性は変化しないが、受容体数減少を反映して減少した。またDDVP投与はアデニルサイクラーゼ活性低下で示されるサイクリックAMP合成阻害と脳内サイクリックAMPレベルとの減少を起こした。

以上の研究は、有機リンがムスカリン受容体が関係するセカンドメッセンジャー系に作用することを示し、これが低レベル有機リン被ばくによる神経への有毒な作用の潜在的メカニズムかも知れない。このことはコリン作動性過剰興奮では説明できない (Raheja and Gill 2007)。

慢性DDVP被ばく (6 mg/kg、皮下、12週間)が神経変性を起こすが、Kaur et al. (2007)はメカニズムを明らかにしようとし、ミトコンドリアが細胞のエネルギー生産や酸素消費の主な場所であるので、有機リン中毒の標的であると考えた。

DDVP投与はラット脳ミトコンドリアのカルシウム取り込みの増加を招き、ミトコンドリア呼

吸酵素活性を減少させき、その結果マロンジアルデヒドなどの増加および、脂質の過酸化の増加やタンパク質とミトコンドリア DNA との酸化を招いた。これらすべては酸化ストレスの増加や GSH レベルの減少などによるものである。

上記のように慢性有機リン被ばくは細胞の抗酸化防御系を妨害し、それがミトコンドリアからのサイトクロム C の放出やカスパーゼ 3 活性化を招く。この結果アポトーシスが誘導される。このように低レベル DDVP 慢性被ばくがミトコンドリアのエネルギー生産を妨害し、アポトーシスによる神経変性を招く証拠であると、Kaur et al. (2007)は考えた。

6. 生殖・内分泌系への影響

発情サイクルへの影響

生まれてから連続して DDVP 蒸気被ばくしたラットでは最初の発情周期の開始が平均で 10 日間遅れ、この遅れは統計的に有意であった (Timmons et al. 1975)。

精子形性への影響

比較的少量の DDVP を生後 4 日と 5 日に (それぞれ 20 mg/kg)、又は生後 4 日から 24 日に 10 mg/kg を未熟な雄ラットに投与した。体重の変化はなかったが、精巣重量や精細管の直径・精子になる細胞・セルトリー細胞数・ライデッヒ細胞数が減少した (Krause et al. 1975)。このメカニズムは、男性ホルモン合成が減少したことによると考えられている (Krause et al. 1976)。

成熟したラットに DDVP を 2 日又は 3 週間経口投与した。体重や精巣重量は変化しなかった。DDVP 投与後に見られた精子形性障害はホルモンを媒介するのではなく、直接的な細胞毒性によると考えられた (Krause 1977)。

このように発育段階によって精巣に対する DDVP の影響が異なる可能性がある。

90 日間雄ラットの皮膚に DDVP (30 mg/kg/日) を塗布した。中毒症状や死亡はなかったが、精巣と肝臓の組織に細胞の病変が見られた。細胞障害の程度と DDVP 投与期間とは性に関係があった。30 日以上投与したラットで障害は顕著であった。精巣は精細管の変性を示し、ライデッヒ細胞はほとんどなかった。肝臓細胞は充血し、萎縮し、様々な段階の壊死的変化を示した。このことは DDVP を取り扱う間に労働者のために、強い注意が必要であることを示している (Ali and Abdalla 1992)。

精巣から出ていく精子に細胞質小滴があり、細胞質小滴は精巣上体から尾部に行く前に成熟に伴い放出される。この細胞質小滴には P450 アロマターゼ活性があり、アンドロゲンからエストロゲンを合成する。

Akbarsha et al. (2000) は 3 ヶ月令のラットにマラチオンやジクロロボス、薬草センシレン成分アンドログラホリド、ウツボグサの花穂成分ウルソール酸を投与した。この結果、尾部管腔中にある精子の 50-95% に小滴が見られ、尾部から出てくる精子に運動性障害が見られた。これらの有毒な作用メカニズムは、精子が細胞質小滴を持ち続けているために精子の運動性が損なわれるためであろうと考えた。

有機リン被ばくと精子の運動性低下は関係があるとされているが、良く分かっていない。Okumura et al. (2009) はラットに DDVP やダイアジノンに投与し、有機リン被ばくと精子の運動性や形態、精子アデニンヌクレオチド含量、精巣や精巣上体の組織病理を明らかにしようとした。

DDVP とダイアジノンは精子の運動性を低下させたが、アデニンヌクレオチド量に変化はなかった。有機リンは壊れた精子の割合を増加させ、DDVP は細胞質小滴の割合を増加させた。上皮小体では有機リンは上皮細胞の細胞質空胞や核の収縮を起こした。精巣には変化が見られなかった。

この結果は精子毒性は上皮小体の組織学的障害に関係することを示すと、Okumura et al. (2009)は考えた。

市販の果物や野菜に数種の農薬が残留している。ブラジルの Perobelli et al. (2010)は DDVP やペルメトリン、ジコホル、エンドスルファン、デルドリンなどの低レベル農薬の生殖毒性を検討した。ここれらの実験で無影響量の農薬投与は精子形態などに農薬は影響を及ぼさなかったが、無影響量の農薬を混合して投与した場合、は精子の運動性に影響を及ぼすことを報告している。

フェニトロチオン (スミチオン) などの有機リン剤は男性ホルモン受容体に影響を及ぼすことが知られているので、DDVP でも注意する必要がある。(フェニトロチオンを見よ)

ライデッヒ細胞への影響

ライデッヒ細胞は精巣にあり、アンドロゲンを分泌する。妊娠ラットに DDVP を投与すると、雄の子どもの精巣内にあるライデッヒ細胞のアポトーシスを誘導すると、Zeng et al. (2009)は報告しており、それは 1 mg/kg の DDVP 投与では生じなかったが、4 mg/kg 以上の投与で起こった。

尿道下裂

DDVP はラットで尿道下裂を起こす。Haung et al. (2006)は DDVP が尿道下裂を起こすメカニズムを調べた。ラットに妊娠 12 日から 17 日まで 1 日に 10 mg/kg の DDVP を投与し、対照には 1.5 mg/kg の食塩水を投与した。DDVP 投与群の母ラット 20 匹から生まれたの雄の子どもの 88 匹中 22 匹は尿道下裂であったが、対照の雄の子どもの尿道下裂はなかった。成熟児の組織学的検査で、尿道下裂の雄ラットの精巣中ライデッヒ細胞数は対照よりに減少したが、輸精管の数や形態に差はなかった。カルレチニン*陽性ライデッヒ細胞は尿道下裂ラットで激しい減少を示した。これらのことから DDVP はライデッヒ細胞に鍾愛を与えることにより、テストステロンレベルを減少させ、このために尿道下裂が起こると思われる。

*カルレチニン：ビタミン D 依存性カルシウム結合タンパク。細胞内信号伝達に関与する。中皮腫のマーカーとして用いられる。

子宮内膜症の誘導

ラットで DDVP 投与は子宮内膜症を発症させる。酸化ストレスのマーカーとして知られているマロンジアルデヒドが DVP (4 mg/kg) 投与マウスで増加する。DDVP 投与ラットにビタミン E とビタミン C とを投与すると、子宮内膜の障害やマロンジアルデヒドレベルを改善させる効果があると報告されている (Oral et al. 2006)。

前立腺への影響

Trancouver et al. (2007)はアンドロゲン受容体活性に影響を与える要因をスクリーニングする系を前立腺腫瘍細胞系を用いて開発し、この系を用いて DDVP がアンドロゲン活性を高めると報告した。このことは前立腺癌などの治療や予防を考える上で重要なことだろう。

繁殖への影響

マウスの外部寄生虫駆除のための DDVP 蒸気被ばくが繁殖中断を生じるかを調べるために、種々の濃度の DDVP 蒸気に曝し、繁殖結果を調べた。全ての被ばくレベルで 10 日までの間処理したマウスで血漿コリンエステラーゼ濃度の低下が見られた。DDVP は被ばくしたマウスで生殖に影響を及ぼさない (Casebolt et al. 1990)。

副腎皮質への影響

DDVP 投与したマウスで副腎への影響が見られている。投与後副腎重量の有意な増加が見られ、ノルエピネフリンとエピネフリン含量は減少した (Ramade and Roffi 1976)。

腎臓への影響

ウサギで DDVP による腎臓への影響が報告されている (Cao et al. 2006)。

甲状腺への影響

DDVP (5 mg/kg/日) を 90 日間投与すると甲状腺と副腎で DNA と RNA・タンパク質含量の日周リズムの変化と DNA リズム振幅の顕著な減少が起こる。精巣ではリズムの変化はなかった。代謝されて DDVP に変化することが知られているトリクロロホンに慢性的に曝したラットで甲状腺と副腎の構造で大きな変化が起こる。甲状腺の DNA とタンパク質及び副腎の RNA 含量の日周変化などの変化があった (Nicolau 1983)。

7. 免疫系への影響

DDVP が液性および細胞性免疫を阻害することが分かっている。

DDVP をウサギに経口投与した場合、免疫抑制が見られた (Desi et al. 1978)。サルモネラ菌接種後、DDVP を LD50 の 1/40、1/20、1/10 を投与し、液性及び細胞性免疫を調べた。血清抗体は投与量に依存した減少を示し、ツベルクリン検査で測定した皮膚発赤は同じように量依存性の低下を示した (Desi et al. 1978a)。Zabrodski et al. (2002) は DDVP が免疫抑制をし、機械的傷害と相加作用があるという。

東京で起こったサリン事件で、サリン合成中に生じたジイソプロピルメチルホスホネートはナチュラルキラー細胞と細胞毒性 T リンパ球との活性を抑制することが分かった。

Li et al. (2002) は有機リン農薬もナチュラルキラー細胞や細胞障害性 T 細胞の活性に対する有機リンの影響を、次いで DDVP のマウス脾臓ナチュラルキラー細胞や細胞障害性 T リンパ細胞、リンホカイン活性化キラー細胞、ヒトのリンホカイン活性化キラー細胞の活性に対する影響をインビトロで調べた。またメカニズムを調べるためにセリンプロテアーゼ阻害剤の影響や、グランザイム活性に対する DDVP の影響も調べた。

有機リンは人間のナチュラルキラー細胞活性を投与量に依存して低下させるが、その程度は有機リンによって異なる。DDVP はナチュラルキラー細胞やリンホカイン活性化キラー細胞、細胞障害性 T 細胞の活性を投与量に依存して低下させる。セリンプロテアーゼ阻害剤は DDVP と同じような阻害を示した。また DDVP はグランザイム活性を量に依存して減少させた。

以上は、有機リンはナチュラルキラー細胞やリンホカイン活性化キラー細胞、細胞障害性 T リンパ球活性をグランザイム阻害によって低下させることを示す。

*リンホカイン活性化キラー細胞：インターロイキン 2 によってリンパ球から誘導されるキラー T 細胞。腫瘍細胞を殺傷するように製造ラボで操作が加えられたものもある。

**グランザイム：細胞障害性 T 細胞とナチュラルキラー細胞は主に Fas/Fas リガンドとパーフォリン/グランザイムという 2 経路により標的細胞を殺す。ターゲット細胞識別後、細胞傷害性顆粒がエクソサイトosis によってキラー細胞とターゲット細胞により作られる免疫シナプス内に放出され、顆粒内容物がターゲット細胞に入って殺傷作用を誘導し、ターゲット細胞のアポトーシスを起こす。顆粒内容物は、主にパーフォリン、グラニュリシン、グランザイムタンパクファミリーである。

ヒト NK/CTL 細胞中にはグランザイム A、B、H、K、M の 5 種類が、ラットでは 8 種類のグランザイム (A、B、C、F、I、J、K、M)、マウスでは 11 種類 (A-G、K-N) が発見されている。グランザイム A と B は大量に発現されるため、機能研究が最も進んでいる。残りは希少グランザイム (orphan granzyme) と呼ばれる。希少グランザイムは自然免疫反応細胞である NK 細胞中に大量に発現される。細部は未解明の所が多い。

有機リン農薬が人間のナチュラルキラー細胞やリンホカイン活性化キラー細胞、細胞障害性 T リンパ球の活性を阻害し、この阻害の一部はグランザイムを介すると報告されている。

Nakadai et al. (2004) はインビトロで Fas 抗原陽性細胞 YAC-1 細胞を用いて、マウスのナチュ

ラルキラー細胞や細胞障害 T リンパ球、リンパ球活性化キラー細胞に対する DDVP の影響を調べ、DDVP によるナチュラルキラー細胞やリンホカイン活性化キラー細胞、サイトカイン活性化リンパ球の活性阻害は FasL/Fas 経路の障害によるものであると報告した。

細胞性免疫を担当するナチュラルキラー細胞やリンホカイン活性化キラー細胞、細胞障害性 T リンパ球はパーホリンやグランザイム、グラニュリシンを含む顆粒放出により標的とする細胞を破壊する。

DDVP がグランザイム活性阻害によってこれらの細胞活性を阻害することが分かっているので、Li et al. (2005)は DDVP がナチュラルキラー細胞のパーホリンやグランザイム、グラニュリシンの発現を阻害するかどうか調べた。インターロイキン 2 に依存しないヒトのナチュラルキラー細胞系を用い、DDVP が顆粒内のパーホリンやグランザイム A、グラニュリシンの発現を低下させ、これは脱顆粒をよることが分かった。また DDVP はパーホリンやグランザイム、グラニュリシンの mRNA の転写も抑制することが分かった。

また Li et al. (2008)は DDVP がナチュラルキラー細胞活性を抑制し、細胞内グランザイム B やグランザイム 3/k レベルを低下させると報告している。

有機リンがナチュラルキラー細胞の活性を抑制するメカニズムを明らかにするため、Li et al. (2007)は有機リンがナチュラルキラー細胞にアポトーシスを起こさせるかどうかを、インターロイキン 2 から独立である人間の NK 細胞系で調べた。

これらの細胞系に DDVP やクロルピリホス作用させ、両有機リンはアポトーシスを誘導することを発見した。DDVP は細胞内カスパーゼ-3 を増加させ、カスパーゼ-3 阻害剤は DDVP によるアポトーシスを阻害した。クロルピリホスによるアポトーシスは高濃度では DDVP よりアポトーシスより速やかに起こるが、低濃度ではクロルピリホスよりもアポトーシスを強く誘導する。

以上のことは、有機リンによるナチュラルキラー細胞活性の阻害はアポトーシスがその原因の一部であることを示していると、Li et al. (2007)は考えた。

また DDVP やマラチオンによる亜急性中毒は、Th1 リンパ球の活性これに関連するや免疫反応、インターフェロン g 生産を低下させる (Zabrodskii et al. 2008)。

8. 呼吸器への影響

DDVP を吸入させると、血液のコリンエステラーゼに影響を与えなくても、呼吸器系に影響を及ぼすことを証明した研究がある。DDVP 濃度は 0.8 及び 1.8 $\mu\text{g/L}$ で、被ばく期間は 3 日間であった。気管支のアセチルコリンエステラーゼ活性はそれぞれ対照の約 6 割と 5 割に低下したが、血液のアセチルコリンエステラーゼ活性の低下は見られなかった。高濃度 (4.3 $\mu\text{g/L}$) では血液のアセチルコリンエステラーゼ活性も低下する (対照の約 4 割)。組織化学的には気管支腺と平滑筋の酵素活性が最少量の被ばく (0.2 $\mu\text{g/L}$) でさえ強い減少を示した。これらのことは呼吸器の慢性閉塞性疾患で気管支痙攣と分泌過剰に少なくとも関連すると思われる (Schmidt et al. 1978)。このことは喘息の憎悪に関しても懸念材料である。

DDVP を生後 3 か月の牛に静脈注射して中毒を起こさせた。投与 1 分後には重度な呼吸困難や興奮・衰弱・筋繊維性攣縮・コリンエステラーゼ阻害を示した。肺のコンプライアンスと動脈酸素圧の低下と全肺抵抗、気道の抵抗、肺動脈勾配の増加が有意に見られた。体の分泌や心拍数・呼吸速度・一回換気量・動脈二酸化炭素圧は DDVP によって有意な影響を受けない。筋繊維性攣縮と中枢抑制・コリンエステラーゼ阻害を除いてこれらの症状はアトロピンによって逆転される (Lekeux et al. 1986)。

ラットに DDVP を吸入させると、横隔膜や横隔神経に悪影響を起こし、肺炎や気管支上皮に対する障害も起こる (Atiş et al. 2002)。

米国のアイオワ州とノースキャロライナ州の 89,000 人の免許がある農薬使用者とその配偶者について 1993-1997 年に行われた疫学研究で、DDVP やクロルピリホス、マラチオンなどが、喘鳴と関係すると報告されている (Hoppin et al. 2006)。

Valcin et al. (2007) は喫煙しない農場女性 21,541 人で慢性気管支炎の農業にかかわるリスク因子を調べた。慢性気管支炎と関係する農薬は DDVP や DDT、シアナジン、パラコート、臭化メチルであった。この他に穀物やほこりへの被ばくも関連していた。

DDVP などの農薬使用が鼻炎と関係すると報告されている (Slager et al. 2010)。

9. 循環器への影響

ペントバルビタールで麻酔した雄ラットに DDVP (30、50、70、90 mg/kg) を投与すると、心電図の異常と心拍数減少・心停止を起こす。心臓への毒性はコリンエステラーゼ阻害によりアセチルコリンが蓄積した影響と思われる (Naidu et al. 1987)。

ラットに致死量より少ない DDVP を投与すると、心臓の洞房結節や房室結節、ヒス束*に壊死が生じる (Parveen and Kumar 2001)。

*洞房結節、房室結節、ヒス束：心臓の刺激伝導系で、心臓の運動を制御する

10. 血液への影響

ラットに急性中毒量の DDVP を投与すると、ヘモグロビンとヘマトクリット値が増加し、平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加が見られた。これらの増加は低酸素後の赤血球形成の増加によると思われる。臨床症状を呈さない量を投与した場合、これらの影響は減少した。また赤血球大小不同症や変形赤血球症・多染性を伴っており、赤血球形成の障害を思わせる。これらの結果は、長期被ばくをする人で予防的に血液学的調査を考慮すべきことを示している (Ellinger et al. 1985)。

1 1 . 消化器への影響

ラットに DDVP を投与すると、胃の塩酸分泌の増加とアセチルコリンエステラーゼ活性の低下、ヒスチジン脱炭酸酵素の活性増加が見られた (MaSlinska et al. 1979)。このような影響による消化性潰瘍の発症や憎悪 d が懸念される。DDVP の重度中毒では胃腸が影響を受けることが知られている。Tashew (1988)はこのような症例を報告している。最初の患者は急性胃潰瘍と穿孔を起こし、腹膜炎が起き、3 日目に亡くなった。第二の患者では十二指腸球部に潰瘍が 2 つ発生し、出血が見られた。手術は成功したが、閉塞性イレウスのために再開腹が必要であった。この患者は 80 日後に退院した。有機リン剤急性中毒によるこのような重度の胃腸の合併症の可能性は指摘されている (Tashew 1988)。

膵炎は有機リンの重度合併症である。Brahmi et al. (2005)はメソミル中毒と DDVP 中毒に伴って起こる急性膵炎発症を報告している。Harputluo et al. (2007)は有機リンによる急性膵炎の後に膵偽嚢胞*を発症した例を報告している。患者は DDVP を飲んだ後にコリン作動性症状が現れ、入院した。この患者の血清アミラーゼとリパーゼのレベルは高く、膵臓は肥大していた。有機リンによる急性膵炎と診断され、4 週間後超音波診断や CT により 6 cm 大の膵偽嚢胞が判明し、大きさはその後小さくなった。DDVP 中毒により壊死性の膵炎を発症した例も報告されている (Roeyen et al. 2008)。

*膵偽嚢胞：急性膵炎後に、膵臓の酵素や膵液、変性した組織などが集まってできた嚢胞に似た構造

1 2. 催奇形性

DDVP を最大耐用量をマウス (60 mg/kg/日) とウサギ (5 mg/kg/日) を経口投与し、あるいは 4 μ g/l) を一日 7 時間吸入させた。どちらの経路でも催奇性はなかった (Schwetz et al. 1979)。

1 3. 変異原性

DDVP はサルモネラ菌とストレプトマイセスで点突然変異を誘発する (Carere et al. 1978)。

DDVP は人間のリンパ球の DNA に障害を与え、DNA 修復機能にも影響を与える (Perocco and Fini 1980)。また DDVP は単離されたラット肝細胞で DNA 単鎖切断を誘導する (Yamano 1996)。

DDVP は魚で染色体異常を誘発する (Rishi and Grewal 1995)。DDVP をラットに投与すると骨髄細胞で染色体異常を誘発する (Nehez et al. 1994)。ラットの気管上皮培養細胞で、姉妹染色分体交換と染色体異常を起こし、形質転換*も誘導する (Lin et al. 1988)。

DDVP を雄マウスの皮膚に塗った後に、皮膚を培養し、ケラチノサイトで小核誘導を調べた研究がある。DDVP は塗布後 1 時間以内に採取した皮膚培養細胞で小核を誘導する。DDVP は急速に皮膚から吸収され、マウスの皮膚で小核を誘導するので、被ばくした人間に危険を及ぼすと思われる (Tungul et al. 1991)。

Patel et al. (2007) はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使い、DDVP やシペルメトリンは細胞毒であり、遺伝毒でもあることを明らかにした。

Cabrera (2000) は変異原物質に対する抗変異原物質の影響を調べた。選んだ変異原物質は 2-アミノアントラセンやベンゾ[a]ピレン、2-ニトロフルオレン、トキサヘン、ジクロロボス、ニトロフェンであり、抗変異原物質はクロロフィリン、やβ-カロチン、ビタミン A、C、E である。クロロフィリンやβ-カロチンはすべての変異原性を弱め、ビタミン E は DDVP を除くすべての変異原性を、ビタミン C と A は 2-アミノアントラセン、ベンゾ[a]ピレン、2-ニトロフルオレン、ニトロフェンの変異原性を弱めると報告した。

DDVP はショウジョウバエの羽の変異を用いた試験でも変異原性であるとされている (Clkir and Sankaya 2005)。

この他に DDVP は異数性*を誘導し (Mattiuzzo et al. 2006)、ヒトの末梢リンパ球に DDVP を作用させると、染色体障害 (小核) **を誘導し、有糸分裂を阻害などによる細胞死を誘導すると報告されている (Ero ğ lu 2009)。

* 異数性：染色体数が不足あるいは過剰となること

** 小核：小核とは、細胞中に普通の核と異なる小型の核で、通常は存在しない。細胞分裂時に一部の染色体が正常に分配されず、本来の核に取り込まれないことで生じる。

現実的濃度である 0.064 mg/l の DDVP を 12 時間吸入させたラットでは、DNA や RNA のアルキル化は生じない (Wooder et al. 1997) という報告もある。また以上のように多数の研究が DDVP の発癌性を指摘しているが、化学企業シンジェンタの研究所の報告では、人間の被ばく条件で DDVP に変異原性はないとしている (Booth et al. 2007)。

1 4. 発癌性

疫学研究で DDVP 使用と白血病との関連が報告されており、動物実験でも脾臓や乳腺の腫瘍や白血病が観察されており、人間の発癌物質である可能性を EPA（Anonymous 1995）や IARC（Anonymous 1991）が指摘している。

英国では 2002 年 4 月に DDVP が発癌性の疑いがあるため、安全性が証明されるまで、予防措置として一時使用禁止とされている。

疫学調査

農業での発癌物質被ばくと白血病とが関連するかどうかを調べるために、アイオワ州とミネソタ州で症例対照研究を行った。調べたのは白血病男性患者 578 人と対照の 1245 人であった。農業者は非農業者と比較して白血病全体 [オッズ比=1.2]、慢性リンパ球白血病 [1.4] のリスク増加が見られた。殺虫剤の DDVP [2.0] や天然物であるピレトリン [3.0] などでも有意なリスク増加が見られた（Brown et al. 1990）。

米国アイオワ州とミネソタ州で非ホジキンリンパ腫と新しく診断された 622 人の白人男性と 1245 人の対照とで、農業就労と特定の農業被ばくとに関連するリスクを調べた。以前農業に従事した男性は非ホジキンリンパ腫のリスクがわずかに高いが、特定の作物や動物との関連はなかった。1.5 倍以上のオッズ比を持つものはいくつかの農薬群の取り扱いや混合・使用であり、個別農薬では NAC(カルバリル)やクロルデン、DDT、ダイアジノン、DDVP、リンデン、マラチオン、ニコチン、トキサフェンなどで高かった（Cantor et al. 1992）。

米国のイリノイ州とノースカロライナ州で、農薬使用免許を持つ人を対象に大規模な健康影響調査が行われている。この研究で農薬使用と小児癌の関連が示され、DDVP が小児癌発生を増加させることが示されている（Flower et al. 2004）。

カリフォルニア大学の Mills and Yang（2003）ミルズとヤンは、カリフォルニアの主にスペイン系労働者で前立腺癌に関する症例対照研究を実施した。彼らは前立腺癌のリスクはシマジンやリンデン・ヘプタクロルと関連し、DDVP 及び臭化メチルとの関連が示唆されると報告した。

農薬使用者の DDVP 被ばくは発癌に関係がないという報告もあるが、DDVP 使用と家族の前立腺癌病歴のわずかな増加が報告されている（Koutros et al. 2008）。

動物実験

10 及び 20 mg/kg/日（雄）または 20 及び 40 mg/kg/日（雌）の DDVP をマウス(60/性/群)に週 5 日、104 週間投与した。40 mg/kg 投与した雌マウス前胃の扁平上皮乳頭腫の発生率（18/50）は対

照 (5/49) と比較して有意に増加した。雌雄の両方で有意な正の傾向があった。前胃のがんと扁平上皮細胞乳頭腫の合わせた発生率は高投与量の雌で有意な傾向を示した (19/50)。腫瘍発生率が比較的 low 投与量で増加したことは注目に値する (Anonymous 1995)。

2年間の胃管投与研究で (NTP, 1986b)、F344 系統のラット (60/性/群) に 4 または 8 mg/kg/日 を、1日1回、週5日2年間投与した。雄ラットで臓の腺房腺腫の発生率は、0, 4, 8 mg/kg でそれぞれ 16/50, 25/49, 30/50 であり統計的に有意な増加を示した。肺胞・気管支の腺腫発生率は有意でなかったが、投与量に関連する正の傾向を示した。白血病 (リンパ球性・単球性・単核性・未分化性) の発生率は、0, 4, 8 (mg/kg)/日の雄についてそれぞれ 11/50, 20/50, 21/50 であった。これらの値は 4, 8 mg/kg/日で統計的に有意に高く、有意な投与量に関連する傾向を示した。低投与量雄ラットで肺腫瘍の統計的に有意な増加があった。雌で、乳房の線維腺腫の発生率 (19/50) は統計的に有意であった。全ての種類の乳癌 (線維腫・線維腺腫・癌・腺癌・腺腫) について分析した場合、0, 4, 8 mg/kg についてそれぞれ 11/50, 20/50, 17/50 であった (Anonymous 1995)。

週5回 103 週間、各群 50 匹の雌雄のラットに 0, 4, 8 mg/kg の DDVP を、各群 50 匹の雄マウスに 0, 10, 20 mg/kg を、各群 50 匹の雌マウスに 0, 20, 40 mg/kg 投与した。DDVP によって誘導された癌は、膵臓外分泌部の腺腫 (雄ラット) と前胃の扁平細胞乳頭種 (雌雄のマウス; 別の 2 匹は扁平細胞癌があった)。雌ラットでは膵臓外分泌部腺腫と乳腺繊維腺腫があった。これらの結果は DDVP がラットとマウスで発癌性であることを示している (Chan et al. 1991)。

雌雄のラットに長期間 DDVP を投与して発癌性を検討した。DDVP を投与したラットで統計的に有意な胆管細胞増殖と肝臓の卵円形細胞増殖とが見られた。DDVP 投与雌では副腎腫瘍と乳癌の有意に低い発生が見られている。この減少は、DDVP に容易に変化するトリクロロホン投与実験でも見られている。DDVP 投与雄ラットでは膀胱や腎盂の過形成、腎盂の移行上皮癌が多く発生した。雌ラットではこのような癌の発生率は対照より低かった (Horn et al. 1988)。

以上とは異なり、DDVP に発癌性はないとする研究報告もある。

ラットに 0-5.0 mg/m³ の DDVP を 2 年間吸入させたが、5 mg/m³ の DDVP に被ばくさせたラットでコリンエステラーゼ活性が低下したことを除いて影響は見られなかった。また、DDVP の発癌性はなかった (Blair et al. 1976)。

マウスに DDVP を長期投与すると、雌雄で膀胱の移行上皮の過形成を増加させ、リンパ腫の発生を減少させる。癌性の変化は見られない (Horn et al. 1987)。

1 5. 他の条件との相互作用

ラットで DDVP の毒性は、与えた餌によって変化することが知られている。高タンパク食や低タンパク食、高脂肪食、標準食を与えたラットで、高タンパク食で最も死亡率が低く、次いで標準食、低タンパク食、高脂肪食の順であった (Purshottam and Kaveeshwar 1979)。この現象は他の有機リンでも報告されている。

機械的傷害と DDBP とをラットに与えると、免疫抑制作用を増強する。副腎皮質にも相加作用を及ぼす。アクリルニトリルやアセトニトリルのような他の有害物質と外傷とを与えると同じような影響が起こるが、DDVP と比較するとその持続時間は短く、影響も弱い (Zabrodskii et al. 2002)。

16. 吸収された DDVP の組織分布

人間で DDVP を摂取し死亡した場合、剖検では肺と腎臓のうっ血、舌背から咽頭の出血性潰瘍が見られた。DDVP は脾臓 (3340 μ g/g) と心臓 (815 μ g/kg) に高濃度に検出され、血液 (29 μ g/kg) や脳 (9.7 μ g/kg)、肺 (81 μ g/kg)、腎臓 (80 μ g/kg)、肝臓 (20 μ g/kg) でも検出された (Shimizu et al. 1996)。

17. 残留

有機リン剤は残留性有機塩素系農薬よりは分解されやすいが、比較的長く残留することが知られている。残留には物理的、化学的、生物学的な要因が関与する。

ハウレンソウに残留する農薬に対する紫外線の影響を調べた研究がある。Amano et al. (2002) は通常のビニルフィルムや紫外線吸収ビニルフィルムで覆った温室で使用した場合の DDVP やフェニトロチオンの残留を調べた。DDVP は 1 日後通常のフィルムでは 97%まで分解し、3 日後に完全に分解した。紫外線吸収フィルムでは 1 日後 80%が、完全に分解するには 6 日間を要した。フェニトロチオンは通常のフィルムで 3 日後に 72%まで、6 日後で 97%まで分解した。紫外線吸収フィルムでは 3 日後に 50%まで、6 日後に 95%まで分解した。このことは昆虫や菌類を防ぐために温室で用いられる紫外線吸収フィルムは DDVP やフェニトロチオンの分解を低下させる事を示す。

この研究は DDVP がフェニトロチオンより速やかに消失することを示しているが、紫外線による分解の他に、DDVP は蒸気圧が高く、ハウレンソウから気化して失われた可能性を考慮しなければならない。

参考文献

- Akbarsha MA, Latha PN, Murugaian P., Retention of cytoplasmic droplet by rat cauda epididymal spermatozoa after treatment with cytotoxic and xenobiotic agents. *J Reprod Fertil.* 120(2000)385-390.
- Ali FA, Abdalla MH, Pathological changes in testes and liver of male albino rats after dermal exposure to DDVP insecticide. *Journal of the Egyptian Public Health Association* 67(1992)565-578.
- Ali SF, Chandra O, Hasan M, Effects of an organophosphate (dichlorvos) on open field behavior and locomotor activity: correlation with regional brain monoamine levels. *Psychopharmacology* 68(1980)37-42.
- Amano S, Katami T, Shibamoto T., Effect of ultraviolet-absorbing vinyl film on organophosphorus insecticides dichlorvos and fenitrothion residues in spinach. *J Environ Sci Health B.* 37(2002)291-196.
- Anonymous, DICHLORVOS (Group 2B), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and their Supplements: A complete list Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Summary of Data Reported and Evaluation, VOL.: 53 p. 267 (1991) ;
<http://193.51.164.11/htdocs/Monographs/Vol53/06-Dichlorvos.htm>
- Anonymous, Dichlorvos, IRIS, U.S. EPA (1995).
- Anonymous, Dichlorvos, Extension Toxicology Network, Pesticide Information Profiles (1996) :
<http://ace.orst.edu/cgi-bin/mfs/01/pips/dichlorv.htm>
- Anonymous, DICHLORVOS, Hazardous Substances Data Bank, Toxicology Data Network, United States National Library of Medicine (2001).
- Ati ş S, Cömeleko ğ lu U, Co ş kun B, Ozge A, Ersöz G, Talas D., Electrophysiological and histopathological evaluation of respiratory tract, diaphragm, and phrenic nerve after dichlorvos inhalation in rats. *Inhal Toxicol.* 14(2002)199-215.
- Bell TG, Farrell RK, Padgett GA, Leendertsen LW, Ataxia, depression, and dermatitis associated with the use of dichlorvos-impregnated collars in the laboratory cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 167(1975)579-586.
- Binukumar BK, Bal A, Kandimalla R, Sunkaria A, Gill KD. Mitochondrial energy metabolism impairment and liver dysfunction following chronic exposure to dichlorvos. *Toxicology.* 270(2010)77-84
- Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW., Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med.* 10(2003)295-298.
- Blair D, Dix KM, Hunt PF, Thorpe E, Stevenson DE, Walker AI, Dichlorvos -- a 2-year inhalation carcinogenesis study in rats. *Archives of Toxicology* 35(1976)281-294.
- Booth ED, Jones E, Elliott BM., Review of the in vitro and in vivo genotoxicity of dichlorvos. *Regul Toxicol Pharmacol.* 49(2007)316-326.
- Brahmi N, Blél Y, Kouraichi N, Abidi N, Thabet H, Amamou M., Acute pancreatitis subsequent to voluntary methomyl and dichlorvos intoxication. *Pancreas.* 31(2005)424-427.
- Brahmi N, Gueye PN, Thabet H, Kouraichi N, Ben Salah N, Amamou M., Extrapyrarnidal syndrome as a delayed and reversible complication of acute dichlorvos organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol.* 46(2004)187-189.
- Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F, Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Research* ;50(1990)6585-6591.
- Cabrera G., Effect of five dietary antimutagens on the genotoxicity of six mutagens in the microscreen prophage-induction assay. *Environ Mol Mutagen.* 2000;36(3):206-20.
- Cakir S, Sarikaya R. Genotoxicity testing of some organophosphate insecticides in the *Drosophila* wing spot test. *Food Chem Toxicol.* 43(2005)443-450.
- Cankayali I, Demirag K, Eris O, Ersoz B, Moral AR., The effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in organophosphate poisoning model. *Adv Ther.* 22(2005)107-116.
- Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR, Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 52(1992)2447-2455.
- Cao JY, Zhao BZ, Jiang SQ, Chen XY., Experimental study of acute organophosphorus compound poisoning in rabbit

- kidneys by ultrasonic tissue characterization. *J Ultrasound Med.* 25(2006):891-895.
- Carere A, Ortali VA, Cardamone G, Morpurgo G, Mutagenicity of dichlorvos and other structurally related pesticides in *Salmonella* and *Streptomyces*. *Chemico-Biological Interactions* 22(1978)297-308 .
- Caroldi S, Lotti M, Delayed neurotoxicity caused by a single massive dose of dichlorvos to adult hens.. *Toxicology Letters* 9 (1981)157-159.
- Carter WG, Tarhoni M, Rathbone AJ, Ray DE., Differential protein adduction by seven organophosphorus pesticides in both brain and thymus. *Hum Exp Toxicol.* 26(2007)347-353.
- Casebolt DB, Leary SL, Undeutsch L, Effects of dichlorvos treatment on mouse reproduction.. *Laboratory Animal Science* 40 (1990)65-67.
- Celik I, Suzek H., Effects of subacute exposure of dichlorvos at sublethal dosages on erythrocyte and tissue antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats.. *Ecotoxicol Environ Saf.* 72(2009)905-908.
- Chan PC, Huff J, Haseman JK, Alison R, Prejean JD, Carcinogenesis studies of dichlorvos in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Japanese Journal of Cancer Research* 82 (1991)157-164.
- Choudhary S, Joshi K, Gill KD, Possible role of enhanced microtubule phosphorylation in dichlorvos induced delayed neurotoxicity in rat. *Brain Research* 897((2001)60-70 .
- Choudhary S, Raheja G, Gupta V, Gill KD., Possible involvement of dopaminergic neurotransmitter system in dichlorvos induced delayed neurotoxicity. *J Biochem Mol Biol Biophys.* 6(2002)29-36.
- Dambaska M, MaSlińska D, Morphological changes after acetylcholinesterase (AChE) inhibition by dichlorvos (DDVP) in young rabbit brain. *Journal fur Hirnforschung* 29(1988)569-571 .
- Desi I, Nagymajtenyi L, Neurotoxicologic investigations of the pesticide dichlorvos (DDVP). Effects on the central and peripheral nervous system. *Toxicology* 49(1988)141-148 .
- Desi I, Varga L, Farkas I, Studies on the immunosuppressive effect of organochlorine and organophosphoric pesticides in subacute experiments. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology & Immunology* 22(1978a)115-122 .
- Desi I, Varga L, Farkas I, The effect of DDVP, an organophosphorus pesticide on the humoral and cell-mediated immunity of rabbits. *Archives of Toxicology. Supplement* 4 (1980)171-174.
- DiGiacomo RF, Brodie SJ, Giddens WE Jr, Van Hoosier GL Jr, Dichlorvos toxicity in the white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*). *Laboratory Animal Science* 37 (1987)471-473.
- Ellinger C, Kaiser G, Horing H, Hamatologische Veränderungen an Ratten nach Dichlorvosexposition.. *Nahrung* 29 (1985)351-315 .
- Ero ğ lu HE., Toxic nuclear effects of the organophosphorus insecticide Dichlorvos (DDVP) in human peripheral blood lymphocytes. *Acta Biol Hung.* 60(2009)409-416.
- Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Dale P. Sandler DP, Cancer Risk and Parental Pesticide Application in Children of Agricultural Health Study Participants. *Environtal Health Perspectives* 112 (2004)631-635 .
- Frankenhuis MT, Een differentieel diagnostische abnormaliteit (?) met betrekking tot kalverdiarree. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 101(10):543-544 (1976).
- Harputluo ğ lu MM, Demirel U, Alan H, Ate ş F, Alada ğ M, Karıncao ğ lu M, Hilmio ğ lu F., Pancreatic pseudocyst development due to organophosphate poisoning. *Turk J Gastroenterol.* 18(2007)122-125.
- Hasan M, Maitra SC, Ali SF, Organophosphate pesticide DDVP-induced alterations in the rat cerebellum and spinal cord -- an electron microscopic study. *Experimentelle Pathologie* 17(1979)88-94 .
- Hogberg HT, Kinsner-Ovaskainen A, Hartung T, Coecke S, Bal-Price AK., Gene expression as a sensitive endpoint to evaluate cell differentiation and maturation of the developing central nervous system in primary cultures of rat cerebellar granule cells (CGCs) exposed to pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 235(2009)268-286.
- Horn KH, Teichmann B, Schramm T, Untersuchungen mit Dichlorvos (DDVP). I. Prufung von Dichlorvos auf kanzerogene Wirkung an Mause. *Archiv fur Geschwulstforschung* 57(1987)353-360 .
- Horn KH, Teichmann B, Schramm T, Nischan P, Untersuchungen mit Dichlorvos (DDVP). II. Prufung von Dichlorvos auf kanzerogene Wirkungen an Ratten. *Archiv fur Geschwulstforschung* 58(1988)1-10 .
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP., Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study. *Ann N Y Acad Sci.* 1076(2006)343-354.
- Huang LG, Lin P, Gong CY, Zhang J, Zhou Q, Gong XD, Zeng L., [Pathological changes in the testes of the rats with

- hypospadias induced by dichlorvos] [Article in Chinese] *Zhonghua Nan Ke Xue*. 12(2006)693-695, 700.
- Hummel SV, HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT, Dichlorvos (DDVP), U.S. Environmental Protection Agency, (2000).
- Jin YH, Jeong TO, Lee JB., Isolated bilateral vocal cord paralysis with intermediate syndrome after organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 46(2008)482-484.
- Kaur P, Radotra B, Minz RW, Gill KD.. Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. *Neurotoxicology*. 28(2007)1208-1219.
- Kobayashi H, Yuyama A, Imajo S, Matsusaka N, Effects of acute and chronic administration of DDVP (dichlorvos) on distribution of brain acetylcholine in rats. *Journal of Toxicological Sciences* 5(1980)311-319 .
- Koc F, Yerdelen D, Kekec Z., Myeloneuritis due to acute organophosphate (DDVP) intoxication. *Int J Neurosci*. 119(2009)1538-1547.
- Koutros S, Mahajan R, Zheng T, Hoppin JA, Ma X, Lynch CF, Blair A, Alavanja MC., Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control*. 19(2008)59-65.
- Kozłowska A, Sadurska B, Szymczyk T, Effect of dichlorvos on the activity of lipoprotein lipase from adipose tissue, on plasma lipids and postheparin lipolytic plasma activity in rats. *Archives of Toxicology* 62(1988)227-229.
- Krause W, Hamm K, Weissmuller J, Die Wirkung peroraler Gaben von DDVP und Malathion auf Spermatogenese und Leydigzellen der juvenilen Ratte. *Andrologia* 7(1973)109-116.
- Krause W, Hamm K, Weissmuller J, Damage to spermatogenesis in juvenile rat treated with DDVP and malathion. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 15(1976)458-462.
- Krause W, Influence of DDT, DDVP and malathion on FSH, LH and testosterone serum levels and testosterone concentration in testis. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 18(1977)231-242.
- Kutsenko SA, Savateev NV, [Luminescent-histochemical study of the effect of atropine and dimethoxydichlorovinylphosphate on catecholamine concentration in certain rat brain structures]. *Biulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny* 91(1981)702-703.
- Kutsenko SA, Savateev NV, [Cerebral catecholamines in acute rat poisoning with dimethoxydichlorovinyl phosphate]. *Farmakologiya i Toksikologiya* 44(1981a)334-338.
- Lekeux P, Kyavu A, Clercx C, Ansay M, Pulmonary function changes induced by experimental dichlorvos toxicosis in calves. *Research in Veterinary Science* 40(1986)318-321.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T., Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells. *Toxicology*. 239(2007)89-95.
- Li Q, Kobayashi M, Kawada T., DDVP markedly decreases the expression of granzyme B and granzyme 3/K in human NK cells. *Toxicology*. 243(2008)294-302
- Li Q, Nakadai A, Ishizaki M, Morimoto K, Ueda A, Krensky AM, Kawada T., Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly decreases the expression of perforin, granzyme A and granulysin in human NK-92CI cell line. *Toxicology*. 213(2005)107-116.
- Li Q, Nagahara N, Takahashi H, Takeda K, Okumura K, Minami M., Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. *Toxicology*. 172(2002)181-190.
- Luci ć A, Bradamante V, Radi ć B, Peraica M, Domijan AM, Fuchs R, Stavljeni ć-Rukavina A., The effect of dichlorvos treatment on butyrylcholinesterase activity and lipid metabolism in rats. *Arh Hig Rada Toksikol*. 53(2002)275-81.
- MaSlinski S, Ciurzynska G, MaSlinska D, Dichlorvos intoxication and gastric secretion.. *Acta Physiologica Polonica* 30(1979)657-660.
- MaSlinska D, Zalewska Z, Activity of some mitochondrial enzymes in the progeny of rabbits treated with dichlorvos in the gestation period. *Folia Histochemica et Cytochemica* 16(1978)139-146.
- MaSlinska D, Zalewska Z, Effect of dichlorvos, administered to the pregnant rabbits, on the cholinesterases activity in the progeny. *Folia Histochemica et Cytochemica* 16(1978a)335-341.
- Maslinska D, Strosznajder J, Zalewska T, Orlewski P, Phospholipid-protein ratio in brain of suckling rabbits treated with an organophosphorus compound.. *International Journal of Tissue Reactions* 6(1984)317-322.
- Masoud A, Kiran R, Sandhir R., Impaired mitochondrial functions in organophosphate induced delayed neuropathy in rats. *Cell Mol Neurobiol*. 29(2009)1245-1255.

- Mattiuzzo M, Fiore M, Ricordy R, Degrassi F., Aneuploidy-inducing capacity of two widely used pesticides. *Carcinogenesis*. 27(2006)2511-2518.
- Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA, Fonnum F, The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochemical Research* 19(1994)569-574.
- Mehl A, Rolseth V, Gordon S, Bjoraas M, Seeberg E, Fonnum F, Brain hypoplasia caused by exposure to trichlorfon and dichlorvos during development can be ascribed to DNA alkylation damage and inhibition of DNA alkyltransferase repair. *Neurotoxicology* 21(2000)165-173.
- Mills PK, Yang R, Prostate cancer risk in California farm workers. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. 45(2003)249-58.
- Modak AT, Stavinoha WB, Weintraub ST, Dichlorvos and the cholinergic system: effects on cholinesterase and acetylcholine and choline contents of rat tissues. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 217(1975):293-301.
- Montgomery MP, Kamel F, Saldana TM, Alavanja MC, Sandler DP., Incident diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: Agricultural Health Study, 1993-2003. *Am J Epidemiol*. 167(2008)1235-1246.
- Masoud A, Kiran R, Sandhir R., Impaired mitochondrial functions in organophosphate induced delayed neuropathy in rats. *Cell Mol Neurobiol*. 29(2009)1245-1255.
- Naidu KA, Viswanatha S, Krishnakumari MK, Cardiotoxic effects of dichlorvos (DDVP) in albino rats. *Indian Journal of Physiology & Pharmacology* 31(1987)19-24.
- Nag M, Nandi N, Effect of three organophosphates on respiration in rat brain and liver tissue. *Bioscience Reports* 11(1991)7-10.
- Li Q, Nakadai A, Takeda K, Kawada T., Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology*. 204(2004)41-50.
- Nicolau GY, Circadian rhythms of RNA, DNA and protein in the rat thyroid, adrenal and testis in chronic pesticide exposure. III. Effects of the insecticides (dichlorvos and trichlorfon). *Physiologie* 20(1983)93-101.
- Okamura A, Kamijima M, Ohtani K, Yamanoshita O, Nakamura D, Ito Y, Miyata M, Ueyama J, Suzuki T, Imai R, Takagi K, Nakajima T., Broken sperm, cytoplasmic droplets and reduced sperm motility are principal markers of decreased sperm quality due to organophosphorus pesticides in rats. *J Occup Health*. 51(2009)478-487.
- Oral B, Guney M, Demirin H, Ozguner M, Giray SG, Take G, Mungan T, Altuntas I., Endometrial damage and apoptosis in rats induced by dichlorvos and ameliorating effect of antioxidant vitamins E and C. *Reprod Toxicol*. 22(2006)783-790.
- Pancetti F, Olmos C, Dagnino-Subiabre A, Rozas C, Morales B., Noncholinesterase effects induced by organophosphate pesticides and their relationship to cognitive processes: implication for the action of acylpeptide hydrolase. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 10(2007)623-630.
- Parveen M, Kumar S., Effect of DDVP on the histology and AChE kinetics of heart muscles of *Rattus norvegicus*. *J Environ Biol*. 22(2001)257-261.
- Patel S, Bajpayee M, Pandey AK, Parmar D, Dhawan A., In vitro induction of cytotoxicity and DNA strand breaks in CHO cells exposed to cypermethrin, pendimethalin and dichlorvos. *Toxicol In Vitro*. 21(2007)1409-1418.
- Peeples ES, Schopfer LM, Duysen EG, Spaulding R, Voelker T, Thompson CM, Lockridge O., Albumin, a new biomarker of organophosphorus toxicant exposure, identified by mass spectrometry. *Toxicol Sci*. 83(2004)303-312.
- Perobelli JE, Martinez MF, da Silva Franchi CA, Fernandez CD, de Camargo JL, Kempinas Wde G., Decreased sperm motility in rats orally exposed to single or mixed pesticides. *J Toxicol Environ Health A*. 73(2010)991-1002.
- Perocco P, Fini A, Damage by dichlorvos of human lymphocyte DNA. *Tumori* 66(1980)425-430.
- Purshottam T, Kaveeshwar U, Effect of diet on dichlorovinyl dimethyl phosphate toxicity in rats. *Aviation Space & Environmental Medicine* 50(1979)581-584.
- Quistad GB, Klintonberg R., Casida JE, Blood acylpeptide hydrolase activity is a sensitive marker for exposure to some organophosphate. *Toxicants. Toxicol. Sci*. 86(2005)291-299.
- Raheja G, Gill KD., Calcium homeostasis and dichlorvos induced neurotoxicity in rat brain. *Mol Cell Biochem*. 232(2002)13-18.
- Raheja G, Gill KD., Altered cholinergic metabolism and muscarinic receptor linked second messenger pathways after

- chronic exposure to dichlorvos in rat brain.. *Toxicol Ind Health*. 23 (2007) 25-37.
- Ramade F, Roffi J, [Effect of two insecticides, lindane and DDVP (dichlorvos) on mouse adrenal glands]. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences - D: Sciences Naturelles* 282(1976) 1067-1070 .
- Rishi KK, Grewal S, Chromosome aberration test for the insecticide, dichlorvos, on fish chromosomes. *Mutation Research* 344 (1995) 1-4.
- Roeyen G, Chapelle T, Jorens P, de Beeck BO, Ysebaert D., Necrotizing pancreatitis due to poisoning with organophosphate pesticides. *Acta Gastroenterol Belg*. 71 (2008) 27-29.
- Romero-Navarro G, Lopez-Aceves T, Rojas-Ochoa A, Fernandez Mejia C., Effect of dichlorvos on hepatic and pancreatic glucokinase activity and gene expression, and on insulin mRNA levels. *Life Sci*. 25;78 (2006) 1015-20.
- Sarin S, Gill KD, Biochemical and behavioral deficits in adult rat following chronic dichlorvos exposure. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 59 (1998) 1081-1096.
- Schmidt G, Schmidt M, Nenner M, Vetterlein F, Effects of dichlorvos (DDVP) inhalation on the activity of acetylcholinesterase in the bronchial tissue of rats. *Archives of Toxicology* 42 (3):191-198 (1979).
- Seawright AA, Costigan P, Some toxicity aspects of dichlorvos flea collars in cats. *Australian Veterinary Journal* 53 (1977) 509-514 .
- Schwetz BA, Ioset HD, Leong BK, Staples RE, Teratogenic potential of dichlorvos given by inhalation and gavage to mice and rabbits. *Teratology* 20 (1979) 383-387.
- Sevim S, Aktekin M, Dogu O, Ozturk H, Ertas M, Late onset polyneuropathy due to organophosphate (DDVP) intoxication. *Canadian Journal Neurological Science* 30(2003) 75-78.
- Shimizu K, Shiono H, Fukushima T, Sasaki M, Akutsu H, Sakata M, Tissue distribution of DDVP after fatal ingestion. *Forensic Science International* 83 (1966) 61-66.
- Sinha C, Shukla GS., Species variation in pesticide-induced blood-brain barrier dysfunction. *Hum Exp Toxicol*. 22 (2003) 647-652.
- Slager RE, Simpson SL, Levan TD, Poole JA, Sandler DP, Hoppin JA., Rhinitis associated with pesticide use among private pesticide applicators in the agricultural health study. *J Toxicol Environ Health A*. 73 (2010) 1382-1393.
- Tashev TS [2 cases of severe gastroduodenal complications as a consequence of acute poisoning by organophosphorus pesticides]. *Vutreshni Bolesti* 27(1988) 136-139.
- Tavassoli P, Snoek R, Ray M, Rao LG, Rennie PS., Rapid, non-destructive, cell-based screening assays for agents that modulate growth, death, and androgen receptor activation in prostate cancer cells. *Prostate*. 67 (2007) 416-426.
- Timmons EH, Chaklos RJ, Bannister TM, Kaplan HM, Dichlorvos effects on estrous cycle onset in the rat. *Laboratory Animal Science* 25 (1975) 45-47.
- Tungul A, Bonin AM, He S, Baker RS, Micronuclei induction by dichlorvos in the mouse skin. *Mutagenesis* 6 (1991) 405-408.
- Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP, Hoppin JA., Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study. *J Occup Environ Med*. 49 (2007) 574-583.
- Vasconcellos LF, Leite AC, Nascimento OJ, Organophosphate-induced delayed neuropathy: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 60 (2002) 1003-1007.
- Verma SK, Raheja G, Gill KD., Role of muscarinic signal transduction and CREB phosphorylation in dichlorvos-induced memory deficits in rats: an acetylcholine independent mechanism. *Toxicology*. 256 (2009) 175-182.
- Verma SK, Kumar V, Gill KD., An acetylcholinesterase-independent mechanism for neurobehavioral impairments after chronic low level exposure to dichlorvos in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 92 (2009b) 173-181.
- Wang NN, Dai H, Yuan L, Han ZK, Sun J, Zhang Z, Zhao M., Study of paraoxonase-1 function on tissue damage of dichlorvos. *Toxicol Lett*. 196 (2010) 125-132.
- Wagstaff DJ, Winston FB, Infrared photographic measurement of pupillary effects of dichlorvos in Beagles. *American Journal of Veterinary Research* 41 (1980) 958-959.
- Wooder MF, Wright AS, King LJ, In vivo alkylation studies with dichlorvos at practical use concentrations. *Chemico-Biological Interactions* 19 (1977) 25-46.
- Yamano T, Dissociation of DDVP-induced DNA strand breaks from oxidative damage in isolated rat hepatocytes.. *Toxicology* 108 (1996) 49-56.
- Zabrodskii PF, Germanchuk VG, Kirichuk VF, Birbin VS, Chuev AN., Combined effects of toxicants with various

- mechanisms of action and mechanical trauma on the immune system. Bull Exp Biol Med. 133(2002)594-596.
- Zabrodskii PF, Germanchuk VG, Mandych VG., Inhibition of function of T cell subpopulations and decrease in cytokine production during subacute poisoning with various toxicants. [Article in English, Russian] Bull Exp Biol Med. 146(2008)234-236.
- Zeng L, Wang YY, Zhang J, Lin P, Gong XD, Huang LG., [In utero exposure to dichlorvos induces apoptosis of Leydig cells in rats] [Article in Chinese] Zhonghua Nan Ke Xue. 15(2009)1001-1006.

厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長、ジクロルボス（DDVP）蒸散剤の安全対策及びその取扱いについて、薬食審査発第 1102004 号・薬食安発第 1102002 号、平成 16 年 11 月 2 日

最終更新 2010 年 10 月 22 日

掲示 2004 年 4 月 15 日、2001 年 9 月 30 日 渡部和男