

The
Japanese Journal
of
CLINICAL
TOXICOLOGY

Jpn. J. Clin. Toxicol. Vol.24 No.3

中	毒
研	究

〈別刷〉

へるす出版

投与直後はCT値が100を超えており、フェノバル®を除くすべての薬剤で7時間後も100以上のCT値を示した。したがって、意識障害患者で胃内にCT値100以上の高吸収域を認めれば向精神薬などの中枢神経作動薬による急性中毒の可能性を示唆する所見である。以上の結果から、原因不明の意識障害患者で臨床所見上、とくに急性薬物中毒が疑われる場合、腹部CTはその鑑別に有用と思われる。しかし、フェノバル®のように時間とともに高吸収域が低下する薬剤もあり、また、临床上、蠕動運動で胃内の薬剤は腸へ移動することも予想され、胃内にCT値100以上の高吸収域を認めないことが、薬物大量内服を否定することにはならない。また、magnesium citrateでも高吸収域を呈するため、CT撮影の前にmagnesium citrate投与を行うと、内服した薬物との鑑別は困難となる可能性があるため注意が必要である。

今回は急性薬物中毒の診断に腹部CTの有用性を目的として検討したため、急性薬物中毒症例で内服頻度の高い薬剤を対象として選択した。よって、向精神薬のみCT値の検討がされている。その他の薬

剤でも一般的に高いCT値を認めるか否かについては今後の検討課題である。

結 語

人工胃液に溶解せずに沈殿した薬剤は腹部CT撮影条件上、高吸収域として描出されることが証明された。

【文 献】

- 1) Yanagawa Y, Nishi K, Imamura T, et al : Usefulness of computed tomography in the diagnosis of an overdose. Acta Med Okayama 2011 ; 65 : 33-9.
- 2) Yanagawa Y, Sakamoto T, Okada Y : Recovery from psychotropic drug overdose tends to depend on the time from ingestion to arrival, the Glasgow Coma Scale, and sign of circulatory insufficiency on arrival. Am J Emerg Med 2007 ; 25 : 757-61.
- 3) Fujimoto K : Physiology. In : Sugimoto T, Yazaki Y ed. Naikagaku. 9th ed, Tokyo, 2007, pp 782-6.
- 4) Hobbs DL : Chest radiography for radiologic technologists. Radiol Technol 2007 ; 78 : 494-516.
- 5) Kimura Y, Kamada Y, Kimura S : A patient with numerous tablets remaining in the stomach even 5 hours after ingestion. Am J Emerg Med 2008 ; 26 : 118. e1-2.

要旨

背景：急性薬物中毒例で腹部CTを撮影すると、内服した薬剤と思われる高吸収域が胃内に認められることがある。しかし、腹部条件のCTで薬剤が高吸収域として描出されるかは証明されていない。

目的：薬剤はCT撮影で高吸収域となるか否かを調査した。

方法：人工胃液10 mlにソラナックス®(0.4 mg)、デパス®(0.5 mg)、トリプタノール®(10 mg)、パキシル®(10 mg)、ウインタミン®(25 mg)、フェノバル®

(30 mg)、ヒベルナ®(25 mg)をそれぞれ10錠、5錠、1錠、0.1錠投与し、投与直後、1時間後、7時間後にCT撮影を行い、CT値を測定した。

結果：すべての薬剤が人工胃液内で沈殿し、その沈殿物はCT値100以上の高吸収域となり、7時間後まで経時的にやや低下傾向を示したものの、高CT値を維持した。

結論：人工胃液に溶解せずに沈殿した薬剤は腹部CT撮影条件で高吸収域になることが証明された。

原 著 論 文

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

平 久美子¹⁾, 青山 美子²⁾, 川上 智規³⁾,
鎌田 素之⁴⁾, 青井 透⁵⁾

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
³⁾ 富山県立大学工学部環境工学科, ⁴⁾ 関東学院大学工学部社会環境システム学科
⁵⁾ 群馬工業高等専門学校環境都市工学科

原稿受付日 2010年2月12日, 原稿受理日 2011年4月15日

Detection of chloropyridinyl neonicotinoid insecticide metabolite 6-chloronicotinic acid in the urine : Six cases with subacute nicotinic symptoms

Kumiko Taira¹, Yoshiko Aoyama², Tomonori Kawakami³, Motoyuki Kamata⁴, Toru Aoi⁵

¹ Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, ²⁾ Aoyama Allergy Clinic,

³ Department of Environmental Engineering, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University,

⁴ Department of Civil & Environmental Engineering, Faculty of Engineering, Kanto-Gakuin University,

⁵ Department of Civil Engineering, Gunma National College of Technology

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2011 ; 24 : 222-230)

Neonicotinoid is a recently developed insecticide with worldwide use that has been increasing. It acts as a nicotinic acetylcholine receptor agonist. Chloropyridinyl neonicotinoid is a subgroup of neonicotinoid, and are commercially available as imidacloprid, nitenpyram, acetamiprid, and thiacloprid. The maximum residue limits of acetamiprid for fruits and tea leaves are high in Japan, e.g. 5 ppm for grapes and 30 ppm for tea leaves. 6-chloronicotinic acid (6 CNA) is a common metabolite in animals after exposure to chloropyridinyl neonicotinoids, but has not yet been detected in human urine. 'Spot' urine samples on the first visit and after were collected from eleven patients 6-52 years-old, who visited X-clinic from August to December in 2008, within 24 hours after symptom onset with unknown origin. Urinary 6 CNA was detected in six out of the eleven patients (IC positive group), by ion chromatography and identified in twenty specimens of these six patients by liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS), maximum 84.8 µg/L from the first visit to the 20th visit. The sensitivity of ion chromatography for LC/MS was 45%, and the specificity was 100%. The IC positive group showed headache, general fatigue, finger tremor, and short time memory disturbance in 100%, fever (> 37.0°C), cough, palpitation, chest pain, stomachache, myalgia/muscle spasm/muscle weakness in 83%, heart rate abnormality (sinus tachycardia, sinus bradycardia, or intermittent WPW syndrome) in 83%, high domestic fruits intake (>500 g/day) in 83%, high tea beverage intake (>500 mL/day) in 66%. Five patients who were not among the IC positive group showed <80%, <40%, 60%, 60%, 20%, respectively. The patients gradually recovered through supportive therapy and the restriction of fruits and tea intake within several days to two months. In conclusion, urinary 6-chloronicotinic acid, a common metabolite of chloropyridinyl neonicotinoid insecticide, was detected for the first time, from six patients with subacute nicotinic symptoms.

Key words : neonicotinoid insecticide, intoxication, 6-chloronicotinic acid, urine metabolite, electrocardiography

はじめに

ネオニコチノイドは、近年世界的に使用が増加しているニコチン類似の作用をもつ殺虫剤である¹⁾。2008 農業年度(2007 年 10 月~2008 年 9 月)の国内生産量と輸入量の合計から輸出量を差し引いた量は、イミダクロプリド 121.7 トン、アセタミプリド 104.8 トン、ニテンピラム 32.7 トン、クロチアジン 32.5 トン、チアメトキサム 25.0 トン、チアクロプリド 23.0 トンであった²⁾。

ネオニコチノイドは単体で、野菜、果物、茶、穀類、豆のほか、種子消毒、害虫駆除、建材の防虫剤に使用される¹⁾ほか、合剤として、肥料、他の殺虫剤(有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系、ルフェスロン、スピノサド、フルベンジアミド、カルタップ)、殺ダニ剤エトキサゾール、殺菌剤に混ぜて売られており²⁾、使う側もネオニコチノイドが入った製品と知らずに使うことが多いと考えられる。

ネオニコチノイドは水溶性、浸透性で、根や葉から吸収され植物体内にとどまり代謝産物にも強い毒性のあるものがある³⁾⁴⁾。昆虫および哺乳類の $\alpha_1\beta_2$ ニコチン様アセチルコリン受容体への刺激作用があり、哺乳類の腸管からよく吸収され⁵⁾、血液脳関門

を容易に通過し⁶⁾⁷⁾、大量に摂取すると中毒を起こす^{8)~11)}。ネオニコチノイドは、哺乳類において多種類の代謝産物を生じ、主に腎から排泄される⁶⁾⁷⁾。

クロロピリジニルネオニコチノイド(CPN)は、クロロニコチニル基を有する有機塩素化合物のネオニコチノイドで、イミダクロプリド、アセタミプリド、ニテンピラム、チアクロプリドの4種がある(Fig. 1)。日本の主な CPN のうちアセタミプリドの食品残留基準値は、2010 年に見直しがなされたが、欧米に比べ依然高く設定されている^{12)~15)}(Table 1)。

尿中 6-クロロニコチン酸(6 CNA)は、CPN に特異的であるが生物活性のない被曝指標で、ヒト尿から検出の報告はない¹⁶⁾(Fig. 1)。今回われわれは、2008 年 8 月~10 月の間に原因不明の体調不良を訴え受診した 33 例の尿中 6 CNA の検出を試みた。

I 対象と方法

対象は、2008 年 8 月~10 月に群馬県 X 病院を、原因不明の体調不良を訴え受診した 33 人。農業の環境被曝の既往がある症例は除外した。全例、インフォームドコンセントを得て、初診時の随時尿を採取し、イオンクロマトグラフィー(IC)法により 6 CNA の分析を行った。同時に 12 項目の問診(頭痛、

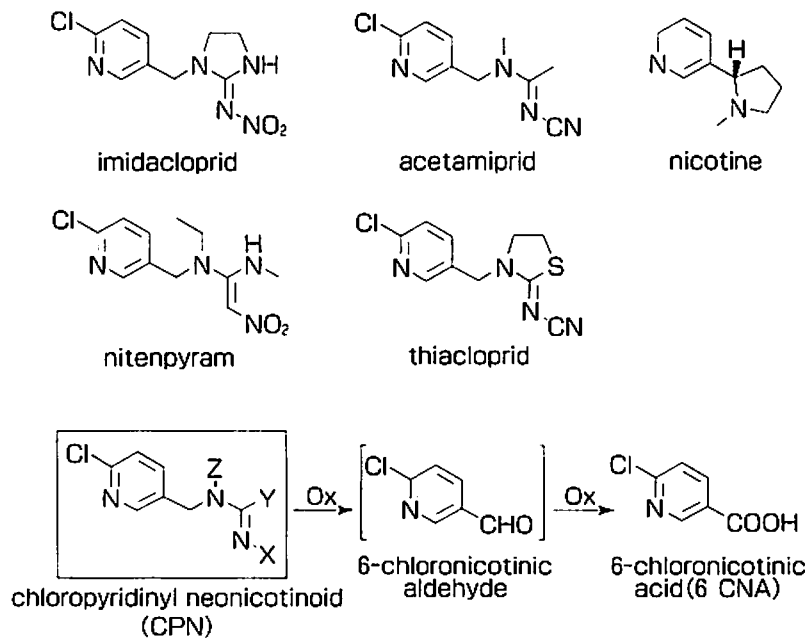


Fig. 1 Chemical structures of nicotine and four chloropyridinyl neonicotinoid (CPN) insecticides, and the metabolic pathway from CPN to 6-chloronicotinic acid (6 CNA)

Table 1 Comparison of the maximum residue limits (MRLs) of acetamiprid and imidacloprid in Japan, the US and the EU

	acetamiprid			imidacloprid		
	Japan	US	EU	Japan	US	EU
	old	new*				
apple	5	2	1	0.1	0.5	0.5
Asian pear	5	2	1	0.1	0.7	0.6
peach	5	2	1.2	0.1	0.5	3
table grape	5	5	0.2	0.01**	3	1
strawberry	5	3	0.6	0.01**	0.5	0.5
tomato	5	2	0.2	0.1	2	1
dried tea leaves	50	30	50	0.1**	10	0.05**

* new MRL for acetamiprid in Japan is effective from Feb. 2011

** lower than detection limit

全身倦怠感、胸痛、動悸、肩こり、筋痛、咽頭痛、腹痛、吐き気、便秘、下痢、睡眠の異常)と医師による診察、体温測定、心電図測定、発症時期および発症に先立ち摂取した食品の聞き取り調査を行った。24時間以内に発症したと答えた患者11人について、初診時に加えて再診時の随時尿を採取し、IC法で6 CNAを分析した。6 CNAが1検体以上検出された個人の全検体を、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS法)で分析した。

1. 尿中6-クロロニコチン酸(6 CNA)分析

尿検体は、採取後番号化し、院外の施設で1/2の濃度に純水で希釈し、フィルター(sartorius VIVASPIN6, 分画3,000)で濾過した後冷凍し、別施設の研究者のもとに送った。

2. イオンクロマトグラフィー法(IC法)

尿検体は、蛋白質を除去するために限外濾過(Nanocep 3K ultrafiltration device, ポール製)を行った後、分析までの間-20℃で凍結保存した。

イオンクロマトグラフ(DIONEX ICS-2000)の構成としては、分離カラムはIonPac AS-16を用い、溶離液は35 mM KOHを1 mL/minの流量で使用した。検出器には電気伝導度計を用いたが、バックグラウンドを下げるためにサプレッサー(ASRS-ULTRA II)を使用した。6 CNAの検出限界20 µg/L以上の濃度を示した検体(当初2倍希釈しているため、40 µg/L以上)を陽性と判定した。6 CNAの標準溶液を用いて行った濾過試験では濃度の減少は認めら

れず、濾過膜による吸着は無視できると判断した。6 CNA陽性と判定されたサンプルに関しては標準物質を添加したうえで再分析を行い、6 CNAとみられるピークの高さが変化することを確認した。

3. 液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS法)

尿試料約500 µLを、ナノセップ限外濾過デバイス3Kを用い、冷却遠心機5415R(エッペンドルフ製)により14,000g、4℃で8分間限外濾過を行った。

LC/MSの構成は、LCにAlliance2695(ウォーターズ製)、MS:microZQ(ウォーターズ製)を使用した。LCの分離条件は、カラムとしてSymmetry C18(I. D: 2.1mm×150mm, ウォーターズ製)を使用し、移動相として(A)メタノール、(B)0.1%ギ酸水溶液を使用し、グラジエント条件として、(A)5%(0 min)→40%(2 min)→95%(15 min)を用い、サンプル注入量20 µL、流量0.2 ml/L、カラム温度20℃とした。MSの検出条件は、イオン化はエレクトロスプレー法を用い、ソース温度:120℃、脱溶媒温度:350℃、コーンガス流量:50 L/hr、脱溶媒ガス流量:600 L/hrとし、ポジティブモードでm/z=158, 160を選択イオンとし、m/z=158(35Cl)を定量に用い、m/z=160(37Cl)を同定に用いた。LC/MS分析による患者の尿の代表的なクロマトグラムと質量スペクトルをFig. 2に示す。

前述の条件で、1, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000 µg/Lの計7点で検量線を作成したところ、R²=0.9967が得られ、定量下限値は1 µg/L(当初2倍

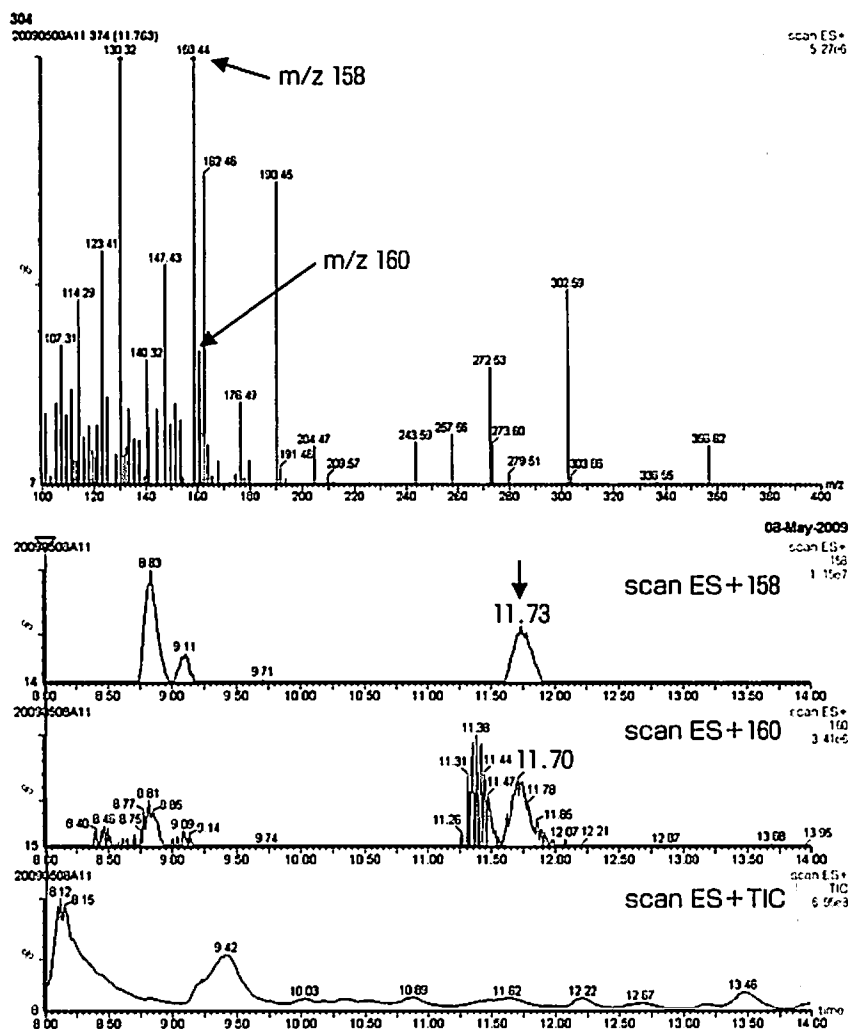


Fig. 2 A typical mass spectrum at tR = 11.763 min (top), two selected ion chromatograms (upper and middle of bottom), and a total ion chromatogram (lower of bottom) of a urine sample of Case 1 on the fourth day of illness by reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS) in positive ion mode

Methanol (A) and 0.1% formic acid (B) were used as eluents with a flow rate of 1mL/min. The gradient started from 5% A, increased to 40% A in 2 min, and further increased to 95% A in 13 min linearly. Electrospray ionization was used for ionization with a range of m/z from 100 to 500. The selected ions were set at m/z = 158 (upper of bottom) and at m/z = 160 (middle of bottom). The mass spectrum shows the pseudo molecular ions (m/z = 158 and 160) with a relative abundance of 3 to 1

希釈しているため 2 µg/L)であった。4名の非喫煙健常者の尿に対して6 CNAを定量下限値の20倍である20 µg/Lになるようにスパイクし、上記の前処理後、分析を行った。添加量に対する回収率は 56.7 ± 3.85% (mean ± SD)であった。

II 結 果

33人は4~70歳の男女で、全員非喫煙者であった。IC法で、初診時に6 CNAが検出されたのは2人で、うち1人は発症後24時間以内、もう1人は発症後

数日であった。

発症24時間以内に受診した11人の初診時および再診時の尿62検体のうち、IC法で6 CNAを6人、9検体から検出した。この6人(IC positive群)の初診時および再診時の尿27検体をLC/MS法で分析し、20検体で6 CNAを最大84.8 µg/L検出した(Table 2)。LC/MS法の定量下限(2 µg/L)以下または同定不能(37 Clのピークがまったくない)を真の陰性とした場合の、IC法の感度は45%、特異度は100%であった(Table 3)。最初に6 CNAを検出した日は、

Table 2 Time course of detection of 6-chloronicotinic acid (6 CNA) and the maximum 6 CNA concentrations ($\mu\text{g/L}$) in the urine samples of eleven cases

case #	age	sex	the day of illness																maximum 6 CNA ($\mu\text{g/L}$)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	20	26		36
1	34	F	-	-	+	++	+	+				++	++					-	-	12
2	22	F	+	++	-	-	-		++											59.1
3	6	F	+		-											++				16.2
4	45	F	++			-														7.5
5	17	M	+	++																45.1
6	9	F	+		+		+		+		++									84.8

- : means 6 CNA was not detected by LC/MS or by IC

+ : means 6 CNA was detected by LC/MS but not by IC

++ : means 6 CNA was detected by LC/MS and by IC

Detection limits of 6 CNA by LC/MS and by ion chromatography (IC) are $2 \mu\text{g/L}$ and $40 \mu\text{g/L}$, respectively

Table 3 The relationship between the 6 CNA concentrations determined by LC/MS and by ion chromatography

		LC/MS (n=27)	
		positive, $\geq 2 \mu\text{g/L}$	negative, $< 2 \mu\text{g/L}$
ionchromatography (n=27)	positive, $\geq 40 \mu\text{g/L}$	9	0
	negative, $< 40 \mu\text{g/L}$	11	7

The sensitivity of ion chromatography for LC/MS was 45%, and the specificity was 100%

IC 法, 初診日 1 人, 2 日日以降 5 人, LC/MS 法, 初診日 5 人, 2 日日以降 1 人で, LC/MS 法による尿中濃度のピークは, 初診日 1 人, 2~7 日 3 人, 7~20 日 2 人であった。

IC positive 群 6 人と, 発症 24 時間以内に受診したが IC 法で 6 CNA が検出されなかった 5 人 (IC negative 群), 発症 24 時間以降に受診した 22 人 (chronic 群) の自覚症状, 臨床所見, 発症前の状況の比較を行った (Table 4)。IC positive 群の 100% に頭痛・全身倦怠感, 10 Hz 前後の安静時振戦, 短期記憶障害 (前日の食事内容が思い出せない), JCS I-1 の意識障害, 心電図異常 (洞頻脈・洞徐脈・間欠性 WPW 症候群のリズム異常, ST 変化, または QT 時間の延長), 83% に動悸, 67% に胸痛・腹痛, 50% に筋痛がみられ, 83% が国産果物を発症前に 1 日 500 g 以上連日摂取しており, 66% が茶飲料 500 mL/day 以上を数週間にわたり摂取していた。全例, 果物・茶飲料の摂取禁止と保存的治療により 2~43 日で回復した。

仮の診断基準として, 主症状 (頭痛, 全身倦怠感, 手指振戦, 短期記憶障害) 全部と, 副症状 (発熱, 咳, 動悸, 胸痛, 腹痛, 筋痛) 4 つ以上, 心電図異常 (洞

頻脈, 洞徐脈, 間欠性 WPW 症候群, ST 変化, または QT 時間の延長) を設定し, 33 人の初診時の症状を検討したところ, すべて該当したのは, IC positive 群の 6 人のみであった。IC positive 群のうち, 典型的な経過をとった 3 症例を提示する。

III 症 例

〔症例 1〕 頭痛, 腹痛, 胸痛を訴えた 34 歳, 女性。

事務職で, 生来健康であった。3 カ月前から中国産フレーバーティーを毎日 600~1,000 mL 飲み, 約 2 カ月前から頭痛, 不眠, 全身倦怠感, 焦燥感, 日中の眠気, 記憶力低下を自覚していた。発病 4 日前にモモを摂取, 発病前日は体調不良でナシ 1 個, 緑茶 500 mL のみを摂取した。翌日午後 1 時, 昼寝の後から激しい頭痛, 腹痛, めまい, 動悸, 前胸部痛を自覚し, 近医を受診したが脳 CT では異常がないといわれた。症状が増悪し午後 4 時に受診した。

来院時, 頭をかかえてうずくまり, 会話ができなかった。血圧 106/60 mmHg, SpO₂ 92%, 体温 37.6°C, 顔面蒼白, 四肢筋の攣縮, 著明な手指振戦, 膝蓋腱反射亢進, 歩行不能で, 縮瞳は認めなかった。心電図で, 心拍数 53/min, 洞徐脈, II, III, aVF

Table 4 Comparison of subjective symptoms, clinical findings, electrocardiogram findings, and food/beverage intake between the three groups

GROUP	IC positive	IC negative	chronic
onset of the symptoms	<24 hs	<24 hs	>24 hs
number of cases	6	5	22
6 CNA positive by ion chromatography	6	0	1 ^f
age (mean±SD)	22.2±15.0	32.6±16.2	40.1±20.1
sex (M/F)	1/5	1/4	9/13
subjective symptoms			
headache	6***	3	13
general fatigue	6***	3	17*
palpitation	5**	1	10
chest pain	4**	0	10
stomachache	4**	1	4
myalgia	3	1	8
throat pain	3	2	6
nausea	2	2	10
sleep disturbance	2	1	12
shoulder stiffness	1	3	12
constipation	0	2	8
clinical findings			
finger tremor	6***	4*	12
short time memory disturbance	6***	2	13
JCS I-1	6***	2	13
fever (>37.0°C)	5**	1	7
cough	5**	1	10
muscle weakness/spasm	3	2	12
skin eruption	0	2	8
electrocardiogram abnormality	6***	5**	10
rhythm	5**	3*	5
ST change	3	0	7
long QT	1	2	2
food and beverage			
tea (>500 mL/day)	4*	1	13
fruits (>500 g/day)	5**	3*	17*
vegetable(salad/soup/juice)	2	5**	6

* means more than 60%, ** means more than 80%, and *** means 100%

^f 6 CNA of chronic group were analyzed by ion chromatography only on the first visit

誘導のSTの盆状低下とR波のスロープ状下降、T波の平低化、胸部3~6誘導のT波の平低化を認めた。末梢血検査で好中球増多(7,630/ μ L)、リンパ球減少(1,100/ μ L)がみられたが、生化学検査では血清CRPを含め明らかな異常を認めなかった。血清Kは3.9 mEq/Lであった。

経過：嘔吐後、会話が可能となり、腹痛の増悪と腰痛、前胸部痛、筋肉痛を訴えたが、前日以前に何を摂取したか思い出せなかった。輸液開始後4時間で歩行可能となり、抗生物質および保存的内服薬を処方し、茶飲料、果物の摂取禁止を指示し帰宅させた。第2病日以降症状は徐々に改善し、第7病日には前日の食事内容を思い出せるようになった。心

電図は、第2病日に洞リズム、59/minとなり、以後安定した。中国産茶葉からアセタミプリドの検出を液体クロマトグラフィー法で試みたが、陰性であった。

〔症例2〕 高熱と頭痛、全身筋痛に間欠性W P W症候群を伴った22歳、女性。

事務職で、鉄欠乏性貧血とアレルギー性鼻炎の既往がある。発症の約2カ月前からウーロン茶を毎日1~2L、発症前10日間はブドウジュースを毎日飲んでた。午前7時にナシを半個食べ、30分後に全身違和感、1時間後に鼻閉、咽頭狭窄感、全身筋肉痛、腹痛が出現し、2時間後、頭痛、右下腹痛、

呼吸困難、全身筋肉痛と筋肉のひきつれ感が増悪し歩行不能となり午前9時に来院した。

来院時、ぼーっとして、前日に何を食べたか思い出せなかった。血圧 120/60 mmHg, SpO₂ 98%, 体温 39.8℃, 顔面蒼白, 鼻咽頭の分泌亢進, 口蓋扁桃の肥大発赤, 頸部リンパ節腫脹, 手指の著明な安静時振戦, 膝蓋腱反射の亢進があったが, 縮瞳は認めなかった。心電図上, 心拍数 110/min, I, aVL 誘導のデルタ波, 1対1の間欠性 WPW 症候群およびペースメーカー移動がみられた。末梢血検査では, 軽度の貧血 (Hb 11.0 g/dL, Ht 35.4%), 好中球増多 (9,600/ μ L), リンパ球減少 (1,190/ μ L), 血清 CRP の上昇 (1.12 mg/dL) 以外, 異常を認めなかった。

経過: 輸液, 抗生物質, 保存的治療により午後5時には 39.3℃となり, 間欠性 WPW 症候群の発生は2対1から3対1に減少し, 歩行可能となり, 茶, 果物の摂取を禁止し帰宅させた。第2病日, 自覚症状が軽減し, 心電図は洞リズムとなった。第4病日, 循環器科で施行した心エコー上異常はなく, 24時間心電図で期外収縮が上室性 665個 (単源性), 心室性 151個みられた。心拍数は第25病日に 78/min となった。電子瞳孔計イリスコーダー (浜松ホトニクス製) による検査で, 初期散瞳と潜時の延長, 正常の最大収縮速度がみられ, 交感神経, 副交感神経とも緊張亢進の所見であった。

〔症例3〕 クループ様咳と意識障害の6歳, 女児。

満期安産で, 心身の発育は良好, 喘息の既往があるが2カ月間内服薬なしで寛解中であった。発症10日前にナシ, 7日前からモモを毎日1個以上食べていた。ぼーっとして, 咳が出ると, 母親が付き添って受診した。

来院時, 意識は JCS I-1, 何も話せず, 前日の食事内容が思い出せなかった。血圧 88/46 mmHg, SpO₂ 92%, 体温 37.1℃, 手指振戦, 膝蓋腱反射の亢進があり, クループ様咳と嘔声を認めた。縮瞳はなかった。スパイログラムは正常範囲内, 心電図上, 心拍数 64/min, 洞徐脈であった。

経過 保存的内科薬を処方し, 果物の摂取禁止

を指示し帰宅させた。第2病日, 咳, 頭痛は持続したが, 食事内容を思い出せるようになった。第19病日に症状は消失, 心拍数は 81/min となった。

IV 考 察

6 CNA の検出法として, 過去に GC/MS/MS 法が報告されているが, ヒト尿からの検出は今回の LC/MS 法が初めてである。日本の一般人の CPN 被曝が無視できない量であることを示唆する。IC 法は, LC/MS 法と比べて感度は低いが, 分析時の減衰がなく簡便で, スクリーニング法として一定の役割が期待できるかもしれない。

今回, IC 法と LC/MS 法の両方で尿中 6 CNA が検出された症例は, 亜急性の頭痛・全身倦怠感・動悸・胸痛・腹痛・筋痛, 手指振戦・短期記憶障害・発熱・咳, 洞頻脈・洞徐脈・不整脈などの心電図異常が, 同時に出現していた。頭痛, 発熱, 短期記憶障害・意識障害・全身倦怠感は中枢神経系, 手指振戦, 筋痛は神経筋接合部, 腹痛, 咳, 胸痛, 動悸, 心電図異常は自律神経節にそれぞれ存在するニコチン様アセチルコリン受容体刺激症状と解釈可能である。過去の CPN 中毒の症状^{8)~11)}, すなわち意識障害, 低血圧, 頻脈, 不整脈, 頭痛, 嘔気, 筋痛とも似ているし, 2005年夏のマツクイムシ防除のためのアセタミプリドの地上散布後に周辺住民 78人が訴えた, 亜急性の頭痛, 全身倦怠感, 吐き気, 胸痛, 動悸, 不眠, 焦燥感などの症状, 手指振戦, 筋脱力, 短期記憶障害, 心電図異常などの所見とも似ている¹⁷⁾。

尿中 6 CNA の由来として, 国産果物または茶飲料に残留した CPN またはその代謝産物の亜急性被曝がまず考えられる。患者の既往歴に自宅や近隣で殺虫剤の大量使用はなく, CPN の残留基準が比較的高めに設定されている国産果物または茶飲料の連続多量摂取があり, 国産果物と茶飲料の摂取禁止と保存的治療により消失したからである。

6 CNA 排泄のピークは発症数日以降で, 臨床経過も CPN 原体摂取後の急性中毒¹⁰⁾より長かったことから, 発症に関して CPN 原体より半減期の長い代謝産物の関与が疑われる。CPN 原体の人体への毒性は低いが, 植物体内の代謝産物のうち, デスニ

トロイミダクロプリド、デスシアノチアクロプリドは原体の数百倍、ニコチンなみの毒性をもつ³⁾⁴⁾し、原体の数十%の毒性をもつ代謝産物が多数あり⁴⁾¹⁴⁾、デスシアノアセタミプリドのように哺乳類に対する毒性が未知のものもある³⁾。CPNは植物体内で速やかに代謝される³⁾¹⁸⁾が、どのような代謝産物が、いつ、どれくらい生成されるかは、植物の種類、生育条件、収穫後の保存期間、保存条件によりさまざまと考えられる。従来の有機リン系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤による汚染食品の中毒と異なり、原体のみの残留分析を行っても、摂取量と症状との関係を得るのは困難と予想される。また、原体および代謝産物の人体内への蓄積、排泄には個人差が大きいと考えられる。CPNの代謝産物の分析は、標準物質が入手困難で行えなかった。

わが国でのネオニコチノイド、とくにアセタミプリドの残留基準は高く、2010年の見直しでも欧米の基準と比べてまだ高い(Table 1)。例えば、体重25 kgの小児が残留基準値5 ppmのアセタミプリドを含んだブドウを500 g摂取すると、0.1 mg/kg/dayの摂取となり、急性参照用量(中毒を起こし得る1日量)に達する¹⁴⁾。

ネオニコチノイドは、十分な安全性の検証が行われないまま使用が激増し、同一作物に複数種類のネオニコチノイドが残留する例も報告されている¹⁹⁾。イミダクロプリドに胎児毒性²⁰⁾、チアクロプリドとチアメトキサムに発癌性がある²¹⁾。ネオニコチノイドは環境に蓄積することがあり、ハチの大量死や蜂群崩壊の原因の1つとして疑われている²²⁾。

今後の課題として、ネオニコチノイド代謝産物の標準物質の作成、食品・生体試料中の原体・代謝産物の分析法の確立、ネオニコチノイド曝露および果物・茶飲料摂取と中毒発症に関する前向き研究、胎児被曝と小児の神経発達についての調査、他の農薬との併用の安全性の検証、ネオニコチノイド使用の実態調査、原体および分解産物の環境中濃度測定(土壌、河川・水道水、海水、空気中粒子状物質)があげられる。

V 結 論

患者6人の尿からクロロピリジニルネオニコチノイドの代謝産物6-クロロニコチン酸を検出した。患者は、頭痛・全身倦怠感・動悸・胸痛・腹痛・筋痛を訴え、手指振戦、短期記憶障害、発熱、咳、心電図異常がみられた。全例国産果物、茶飲料の摂取禁止と保存的治療により数週間の経過で症状が消失した。

【文 献】

- 1) Elbert A, Haas M, Springer B : Applied aspects of neonicotinoid uses in crop protection. *Pest Manag Sci* 2008 ; 64 : 1099-105.
- 2) 農林水産省消費・安全局, 農産安全管理課, 植物防疫課監修 : 農薬要覧2009年版(平成20農薬年度), 日本植物防疫協会, 2009.
- 3) Ford KA, Casida JE : Comparative metabolism and pharmacokinetics of seven neonicotinoid insecticides in spinach. *Agric Food Chem* 2008 ; 56 : 10168-75.
- 4) Tomizawa M, Casida JE : Minor structural changes in nicotinoid insecticides confer differential subtype selectivity for mammalian nicotinic acetylcholine receptors. *Br J Pharmacol* 1999 ; 127, 115-22.
- 5) Brunet JL, Maresca M, Fantini J, et al : Intestinal absorption of the acetamiprid neonicotinoid by Caco-2 cells : Transepithelial transport, cellular uptake and efflux. *J Environ Sci Health B* 2008 ; 43 : 261-70.
- 6) Ford KA, Casida JE : Chloropyridinyl neonicotinoid insecticides : Diverse molecular substituents contribute to facile metabolism in mice. *Chem Res Toxicol* 2006 ; 19 : 944-51.
- 7) Ford KA, Casida JE : Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol* 2006 ; 19 : 1549-56.
- 8) Huang NC, Lin SL, Chou CH : Fatal ventricular fibrillation in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med* 2006 ; 24 : 883-5.
- 9) Phua DH, Lin CC, Wu ML, et al : Neonicotinoid insecticides : An emerging cause of acute pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ; 47 : 336-41.
- 10) 戸谷昌樹, 金子唯, 林田裕美, 他 : アセタミプリド中毒の1例. *中毒研究* 2008 ; 21 : 387-90.
- 11) Agarwal R, Srinivas R : Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med* 2007 ; 25 : 844-5.
- 12) United States Department of Agriculture, Foreign Agricultural Service, Pesticide MRL Database. <http://www.mrlatabase.com/> (accessed on 11th May 2010)
- 13) Kyprianou M : Commission Directive 2007/11/EC of 21 February 2007 amending certain Annexes to Council Direc-

- tives 86/362/EEC, 86/363/EEC and 90/642/EEC as regards maximum residue levels for acetamiprid, thiacloprid, imazosulfuron, methoxyfenozide, S-metholachlor, milbemectin and tribenuron. Official Journal of the European Union 2007 : L 63/26 1.3.2007.
- 14) 食品安全委員会 : 農薬評価書 : アセタミプリド. 2010年8月12日.
- 15) 食品安全委員会 : 農薬評価書 : イミダクロプリド. 2010年9月9日.
- 16) Uroz FJ, Arrebola FJ, Egea-González FJ, et al : Monitoring of 6-chloronicotinic acid in human urine by gas chromatography-tandem mass spectrometry as indicator of exposure to the pesticide imidacloprid. *Analyst* 2001 : 126 : 1355-8.
- 17) 平久美子, 青山美子 : 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. *臨床環境医学* 2006 : 15 : 114-23.
- 18) Gupta M, Shanker A : Persistence of acetamiprid in tea and its transfer from made tea to infusion. *Food Chemistry* 2008 : 111 : 805-10.
- 19) Akiyama Y, Matsuoka T : Pesticide residues in domestic agricultural products monitored in Hyogo Prefecture, Japan, FY 1995-2009. *J Pestic Sci* 2011 : 36 : 66-72
- 20) Abou-Donia MB, Goldstein LB, Bullman S, et al : 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* 2008 : 71 : 119-30.
- 21) Tomizawa M, Casida JE : Neonicotinoid insecticide toxicology : Mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005 : 45 : 247-68
- 22) Yang EC, Chuang YC, Chen YL, et al : Abnormal foraging behavior induced by sublethal dosage of imidacloprid in the honey bee (*Hymenoptera* : Apidae). *J Econ Entomol* 2008 : 101 : 1743-8.

要旨

クロロピリジニルネオニコチノイド(以下CPN, アセタミプリド, イミダクロプリド, チアクロプリド, ニテンピラム)は近年使用が増加しているネオニコチノイド系殺虫剤で, 共通の尿中代謝産物6-クロロニコチン酸(6 CNA)が被曝指標となる。日本のCPNの食品残留基準値は欧米に比べ高いが, ヒトで6 CNAが検出された例はない。われわれは, 2008年8月~10月に, 殺虫剤被曝の既往がなく24時間以内に発症した原因不明の体調不良を訴え受診した6~52歳の患者11人(男:女=2:9)の同意を得て初診日以降の随時尿62検体を分析し, イオンクロマトグラフィー法で6 CNAを6例9検体から検出した。この6例

の20検体から液体クロマトグラフィー質量分析法で6 CNAを最大84.8 $\mu\text{g/L}$ 。初診日以降, 最長第20病日まで検出した。6例は, 6~45歳(男:女=1:5)の非喫煙者で, 100%に頭痛, 全身倦怠感, 10Hz前後の安静時手指振戦, 短期記憶障害, JCS I-1の意識障害, 83%に37℃以上の発熱, 咳, 動悸, 胸痛, 腹痛, 筋痛/筋攣縮/筋脱力, 83%に心電図リズム異常(洞頭脈, 洞徐脈, または間欠性WPW症候群), 83%に国産果物500 g/day以上の摂取, 66%に茶飲料500 mL/day以上の摂取がみられた。全例果物・茶飲料の摂取禁止と保存的治療により数日~数十日の経過で回復した。