

ポリグラフによる D D T 急性中毒時の症候と意味づけ

関 川 堅

信州大学農学部 家畜飼養飼料学教室

I 緒 言

戦後わが国では、病虫害駆除薬として、D D T, BHCなどの有機塩素剤が砒素剤, 除虫菊剤, ニコチン剤, 硫黄剤などに代わつて広く使用されるようになった。

D D Tは農作物の病虫害駆除のほか, 家畜, 家禽の外部寄生虫の防除, 畜舎鶏舎の消毒など, 広範囲に使用されており, 家畜がこの毒性に直接さらされる機会はきわめて多い。D D Tは材質から粉剤, 乳剤, 水和剤などに区分され, また多くの場合, 除虫菊やD D V P (有機燐剤) などとの混和剤として市販されている。

周知のとおり, D D Tによる慢性中毒は頸や頭の筋肉のけいれんをおもな症候とし, 中毒の進行に伴つて沈うつ状態となり, 呼吸困難を起こして, 2~5日で斃死にいたる。また, 多量のD D Tを長期にわたつて摂取した場合は, 脳や脊髄などの中枢神経系にも損傷がおよび, 数時間内に症状が現われ, 24~74時間で斃死するという急激な経過をとることもある。剖検所見では肝細胞の壊死が顕著で, 腎細尿管上皮の脂肪変性が認められる^{10,12)}。また, 経口投与時のLD₅₀は体重1kg当たりマウスで0.3~0.4g, ラツテで0.1~0.28g, 家兎では0.3g, モルモットは0.4gである⁵⁾。

D D T粉末は皮膚からはほとんど吸収されないが, 油剤は皮膚からも吸収される⁴⁾。

D D Tを経口投与すると, 吸収が悪いので大部分が変化することなく糞中に排泄されるが, 一部は腸から吸収される。吸収されたD D Tの75~80%は2~3日で腎臓から排泄されるが, 残留したD D Tは体組織に沈着して, 徐々に尿や乳汁を通して排泄される。このように生体内に吸収されたD D Tは乳汁や体脂肪など家畜の生産物をとおして人体に害毒を与えることになるので, 重大な社会問題となり, これに関する数多くの報告がなされている^{1~4, 11, 13~15, 20~22)}。

ところで, D D T中毒に関連する数多くの中で本題と同様の取扱いをしているものの報告がある。松浦らはポリグラムによつて, 農薬に関する一連の研究を行なつているのである^{6, 8, 9)}。

筆者は焦眉の問題として人畜の農薬中毒防除の立場から, 市販のいわゆるD D T製剤がどのような中毒症状を発現し, 生体における生理現象として, 特に注目すべき変化を知るために, 同様の実験を試みた。ここにその概要を述べて大方の御批判を仰ぐものである。

II 材料および方法

1 モルモットの急性中毒

供試動物に体重280~530gのモルモット雌12頭を使用した。市販のD D T油剤を腹腔内注

射によつて投与し、急性中毒時の生理現象をポリグラフにより観察した。観測項目は投与後の一般症状、心拍数(心電図)、呼吸数(呼吸気流曲線)、血圧および体温である。この観測方法は菅野と野村によつて定式化されたものである^{16~19)}。

動物を定格の保定台に背位に束縛した。心拍数は右前肢—左後肢双極誘導法(右後肢を接地)により三栄測器製ブラウン管オシロスコープ UB—203A型を通してインク書オシログラフ IR—302型で記録し、心電図の単位時間当たり R 棘数を計測して求めた。呼吸数は電気的に変換増巾して記録した呼吸気流曲線によつて計測した。血圧の測定は頸部をキシロカインで麻酔後、頸動脈にカニューレを挿入して直接法により水銀マンオメーターで直読し、また、体温はサーミスター温度計で肛門から 5 cm の直腸温度を計測した。

投与後 1, 3, 5, 7, 10分、その後は 5分間隔で死に至るまで連続して観察記録した。また呼吸の停止をもつて斃死時刻とした。供試した DDT には味の素株式会社製クロールフェノタン 2%, DDVP 0.2%, 除虫菊エキス 0.1%, 合成ピレトリン 0.02%, 増強剤 0.2% を含む油剤を使用し、DDT (クロールフェノタン) 1, 200, 800, 400mg/kg の割合で腹腔内に注射した。

2 家兎の急性中毒

供試動物として体重 1, 800~2, 560 g の家兎雌 15頭を使用した。

三栄測器製 9要素脳波計 EG—900型を使用し、心電図、呼吸気流曲線、筋電図、脳波につき同時に記録した。心電図は松浦らの方法にしたがい、剣状軟骨部—頸部背側中央双極誘導法(A—B誘導)により記録した⁷⁾。供試家兎 15頭中 8頭については、前頭部および頭頂部の左右側の単極誘導と双極誘導による皮質脳波、横隔膜の筋電図、呼吸気流曲線および心電図を観察記録した。残りの 7頭については、左右前頭部の単極および双極誘導による皮質脳波、頸部背側筋、斜腹筋、肋間筋、横隔膜の筋電図、呼吸気流曲線ならびに心電図を記録した。

投与量は 400, 300, 150, 120, 90, 30mg/kg で、モルモットと同様に腹腔内に注射した。

III 成績および考察

1 モルモットの急性中毒

供試モルモットの体重、DDT 投与量、致死時間および観測項目を総括すると Tab. 1 のとおりである。多小の個体差はあるが、致死時間は投与量に比例して短縮している。

すなわち、1, 200mg/kg 投与による致死時間は平均約 14分、800mg/kg を投与したものは約 22分で全部が死亡した。また 400mg/kg を投与したものは 15~61分までに斃死するか、または耐過した。

DDT 1, 200, 800, 400mg/kg を投与し、死の転帰をとつたモルモットの生理値の変化の一例をダイヤグラムで示すと Fig. 1, 2, 3 となり、また耐過したものの例を Fig. 4 に掲げた。なお、このときの心電図および呼吸気流曲線の記録を Plate 1, 2, 3 と 4 に掲げた。

投与量の多寡にかかわらず、投与後数分から苦悶ははじめ、中毒症状に定型的な流涎、流涙などが起こるとともに、心拍数と呼吸数が減少し、血圧が下降して、その状態のまま回復することなしに死の転帰をとつた。ただし、体温には大きな変動は認められず、漸次低下し

Table 1. Body weights of guinea pigs, doses of DDT, lethal time and observing items

Guinea pigs No.	Body Weight	Dose of DDT/Kg	Lethal time	Observing items
1	300	1,200	13' 35''	Electrocardiogram
2	300	1,200	14' 00''	Pneumotachogram
3	500	800	10' 00''	Blood pressure
4	300	800	33' 00''	Rectal temperature
5	500	400	15' 15''	
6	500	400	24' 30''	
7	530	400	33' 00''	
8	500	400	53' 00''	
9	280	400	57' 00''	
10	340	400	61' 00''	
11	480	400	more than 120'	
12	480	400	more than 120'	

た。また Fig. 4 すなわち耐過した例では、心拍数と呼吸数は DDT 投与数分後に急激に減少し、血圧もまた下降して 20~30 分に最低値をとり、その後急激に上昇して、60 分までに正常に近い値まで回復した。

さらに、心機能にあたる障害は明瞭で心拍動に律動の不整が起こり、心電図に期外収縮があらわれた。中毒による症状の悪化とともに呼吸気流曲線が変形し、吸息性に呼吸が停止した。

有機塩素剤による中毒では、心拍数、呼吸数、血圧などは中毒症状の発現と同時に下降し、ついで上昇すると報告されている⁸⁾。

本剤の投与による中毒はダイヤグラムにみるとおり、症状の悪化とともに下降し、その状態のまま死の転帰をとり、回復を思わせるような上昇は認められない。むしろ有機燐剤による中毒にみられる経過と類似している。

心拍動の不整と呼吸気流曲線の変化は有機塩素剤を投与した場合にも現われ、また有機燐剤を投与してもほぼ同様の形式で現われる。これらの変化の原因が DDT によるか、または DDVP によるか、にわかに判別できないが、急性中毒死における下降性の曲線からみて、モルモットでは、添加剤として加えてある DDVP の効果がより強く現われていると考えてよいようである。

2 家兎の急性中毒

材料に家兎を用い、観察項目に筋電図と脳波を加えてさらに詳しい観察を試みた。

Tab. 2 に供試家兎の体重、DDT 投与量、致死時間および観測した生理現象の項目を示した。

中毒による死亡までの時間は、モルモット同様に、DDT の投与量を増加することにより多少短縮した。投与量 150mg/kg 以上では全例が斃死し、90mg/kg 以下では斃死せずに耐過した。120mg/kg を投与した家兎は 10~20 分までに斃死するか、または耐過した。

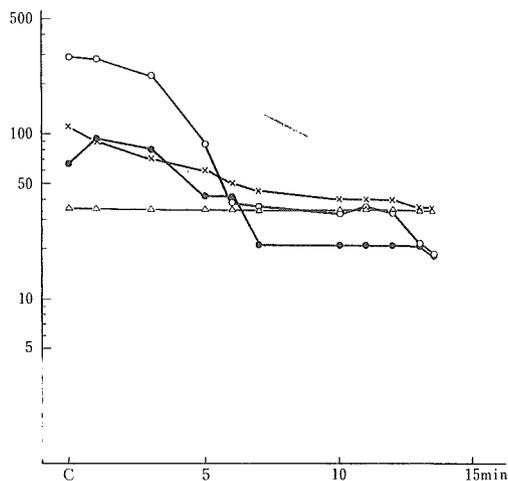


Fig. 1. Effects of DDT (1,200mg/kg. B.W.) on heart rate, respiratory rate, blood pressure and rectal temperature in guinea pig.

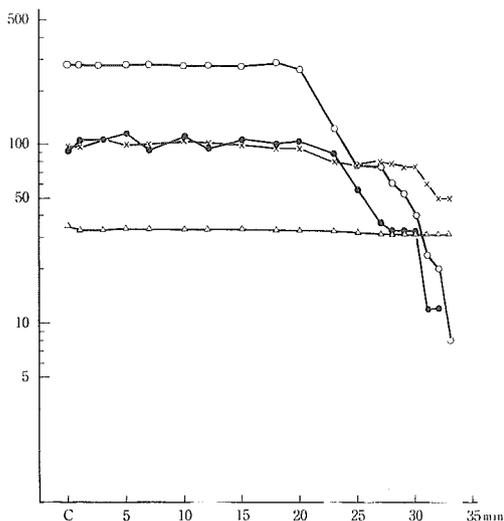


Fig. 2. Effects of DDT (800mg/kg. B.W.) on heart rate, respiratory rate, blood pressure and rectal temperature in guinea pig.

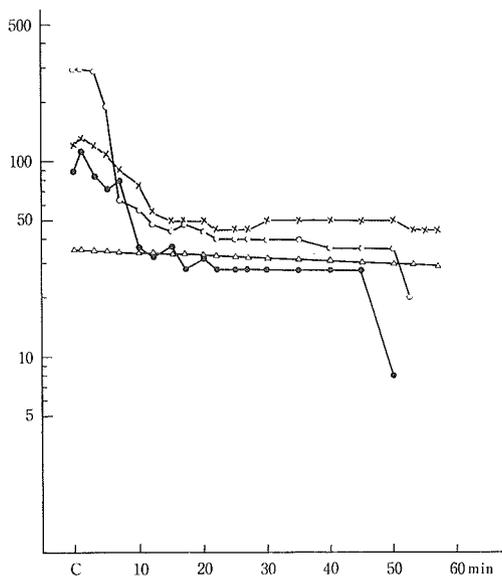


Fig. 3. Effects of DDT (400mg/kg. B.W.) on heart rate, respiratory rate, blood pressure and rectal temperature in guinea pig.

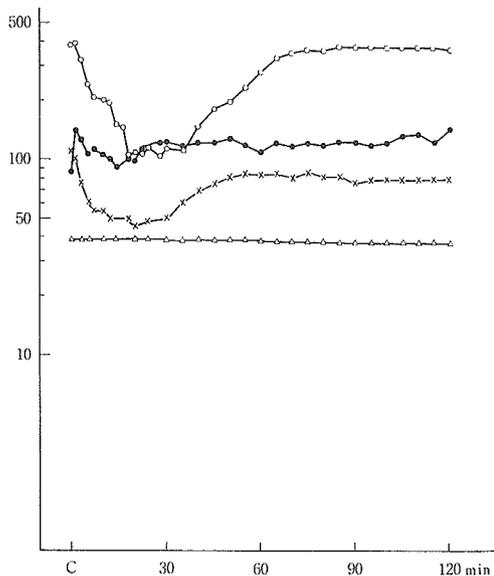


Fig. 4. Effects of DDT (400mg/kg. B.W.) on heart rate, respiratory rate, blood pressure and rectal temperature in guinea pig.

Notes ○—○ Heart rate/min.
●—● Respiratory rate/min.
×—× Blood pressure (mmHg)
△—△ Rectal temperature (°C)

These marks were also demonstrated in the following figures.

Table 2. Body weights of rabbits, doses of DDT, lethal time and observing items

Rabbits No.	Body Weight	Dose of DDT/kg	Lethal time	Observing items
1	2,400	400	7' 00''	E E G { <ul style="list-style-type: none"> L. F. } unipolar leads R. F. } L. P. } R. P. } F. } bipolar leads P. } EMG Diaphragma P T G, E C G
2	2,000	300	8' 30''	
3	2,200	150	9' 00''	
4	1,800	150	9' 30''	
5	2,400	120	21' 00''	
6	2,250	90	more than 120'	
7	2,560	90	more than 120'	
8	2,100	30	more than 120'	
9	1,940	150	9' 00''	E E G { <ul style="list-style-type: none"> L. F. } unipolar leads R. F. } F. } bipolar leads EMG { <ul style="list-style-type: none"> dosal neck muscles Mm. obliq. abd. Mm. intercostales Diaphragma P T G, E C G
10	2,130	120	more than 120'	
11	2,430	120	more than 120'	
12	2,070	120	12' 30''	
13	2,120	120	more than 120'	
14	2,170	120	22' 45''	
15	2,020	120	10' 00''	

Notes L. F. : Left frontal lobe of the brain
 R. F. : Right frontal lobe of the brain
 L. P. : Left parietal lobe of the brain
 R. P. : Right parietal lobe of the brain
 F. : Frontal lobe of the brain
 P. : Parietal lobe of the brain

DDT純品の経口投与によるLD₅₀はモルモット400mg/kg, 家兎300mg/kgと報告されているが, 腹腔内投与による本剤のLD₅₀はモルモットの400mg/kgに対して, 家兎は120mg/kgであつた。このことは供試した本剤が, DDT以外にDDVPや除虫菊を含有するため, 動物の種類により薬理的な反応が異なることによると考えられる。

それぞれ300, 150, 120mg/kgを投与した例の心拍数と呼吸数の変化をダイアグラムとしてFig. 5, 6, 7に掲げた。心拍数は投与後3~5分で急激に減少し, そのまま死の転帰をとる。一方, 呼吸数は中毒症状の発現と同時に増加し, その後急に減少した。

Fig. 8は120mg/kgを投与して耐過した例の心拍数と呼吸数の変化を示すダイアグラムである。心拍数は投与後5分ころから急に減少し, 10~15分で最低値をとり, その後増加して60分で正常な値となつた。呼吸数は一たん上昇した後下降し, 再び上昇して正常の状態にもどつた。

Fig. 9は90mg/kgを投与して耐過した例である。心拍数と呼吸数の変動は120mg/kg投与して耐過した例とほぼ同様であつた。

30mg/kgを投与した場合には, 投与後約10分ごろ苦痛を訴えて騒擾しただけで流涎, 流涙などは認められなかつた。ただし, Fig. 10に掲げたとおり, 心拍数は投与後7分ごろから急

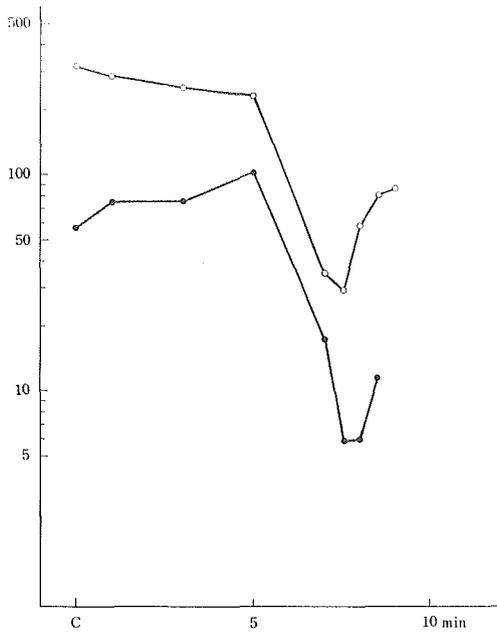


Fig. 5. Effects of DDT (300mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

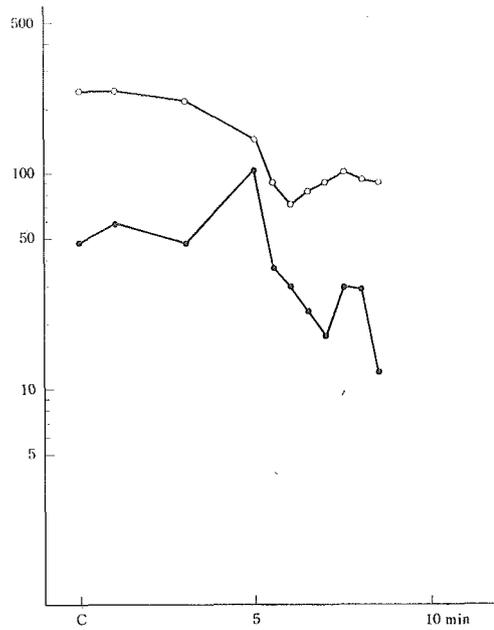


Fig. 6. Effects of DDT (150mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

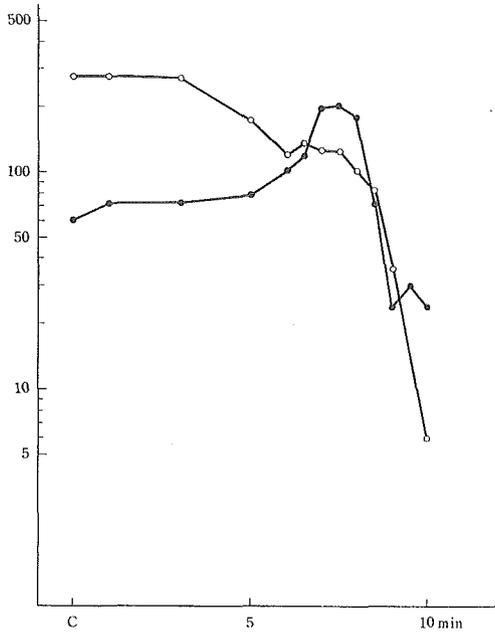


Fig. 7. Effects of DDT (120mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

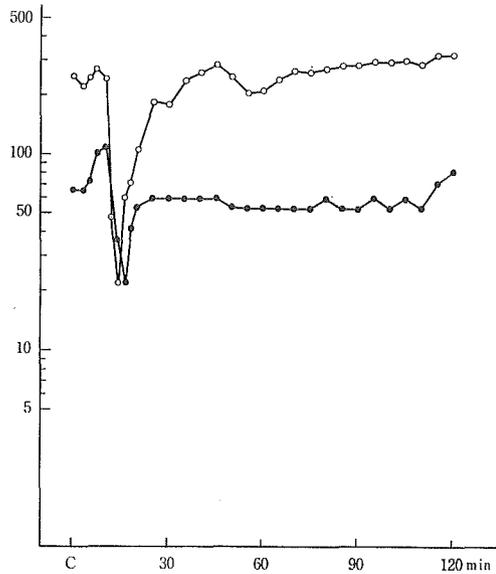


Fig. 8. Effects of DDT (120mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

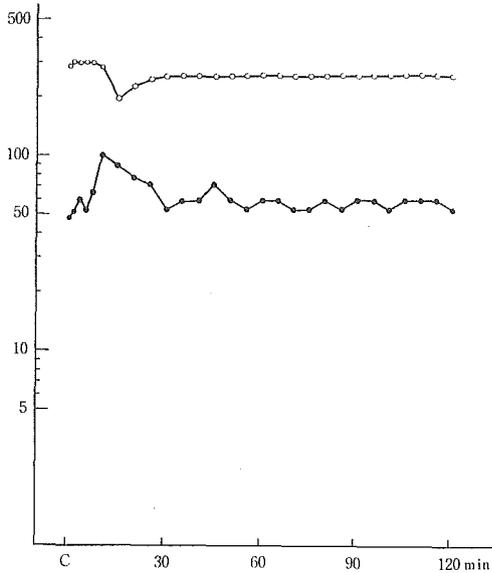


Fig. 9. Effects of DDT (90mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

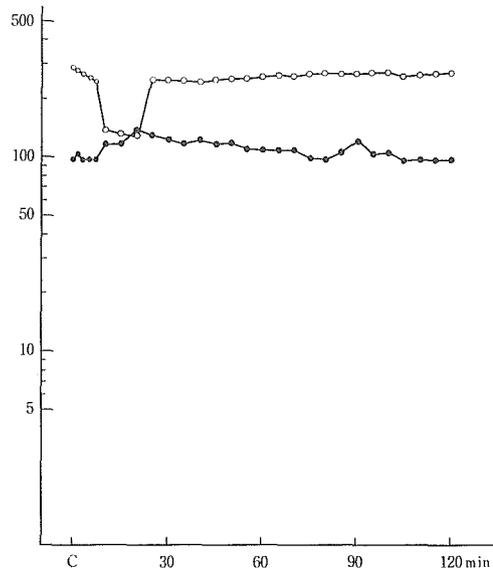


Fig. 10. Effects of DDT (30mg/kg. B.W.) on heart rate and respiratory rate in rabbit.

激に減少し、その後増加して約30分で回復した。呼吸数は一時増加したが、以後次第に回復した。心電図、筋電図、脳波、呼吸気流曲線などに認めるべき変化は現われなかつた。

120mg/kgを投与した家兎の1例につき、ポリグラムにおける経時的变化をPlate 5~10に掲げた。上段の3つの記録は左、右前頭部における単極誘導による皮質脳波と双極誘導による同じ部位の皮質脳波である。以下頸部筋、斜腹筋、肋間筋、横隔膜の筋電図、つぎに呼吸気流曲線と心電図の順に示してある。

本剤投与後6分の脳波では徐波が減少し、速波の増加がみられた。このときの筋電図には著しい変化がなく、呼吸数がやや増加し、心電図に期外収縮が出現した。

7分には、脳波に痙攣波が現われ、呼吸数が著しく増加するとともに呼吸筋の放電がやや増大した。

8分には、散発した痙攣波が現われ、呼吸がはなはだしく不規則になつた。9分には斜腹筋の放電が増大し、心電図のT波の逆転や期外収縮が頻発し、10分で斃死した。

DDT中毒における家兎の心拍数の変化はモルモットと同様に、DDT投与後急激に減少し、そのまま死の転帰をとる。この点是有機燐剤による中毒と全く一致している。また、心電図におけるT波の逆転(陰性化)や期外収縮は有機塩素剤による中毒の場合も有機燐剤による中毒の場合にも同じよう出現する。呼吸数の変化はモルモットと異なつて、DDT投与後増加し、その後下降する。この点是有機塩素剤による中毒時の症候と同じである。

以上述べたように、おのおの生理現象に現われる反応が純品を投与した場合と異なつて現われるのは供試した薬剤が、DDTを主体にして、添加剤として数種の農薬を混和している

ことによるのであるが、また一方には供試動物の種類によつて反応が異なつてゐることにもよる。野外で起こる家畜の農薬中毒の症候が実験室において確定された中毒症状と全く異なつてゐる例にしばしば遭遇するのは、市販の薬剤が数種の薬物の混和剤であることによる場合が多く、症状から原因になつた薬剤の割り出しと、解毒の対策に苦慮することになる。

Ⅳ 要 約

供試動物としてモルモットと家兎を使用して、市販のDDT油剤による急性中毒時の生理現象の変化を観察した。観測項目は心拍数(心電図)、呼吸数(呼吸気流曲線)、血圧、体温、筋電図および脳波である。

成績の概要を要約すれば、つぎのとおりである。

1. 腹腔内投与による本剤のLD₅₀はモルモット400mg/kg、家兎120mg/kgで動物の種類によりかなりの差があつた。
2. 投与量の多寡に関係なく、投与後数分で苦悶し、流涎、流涙が認められた。
3. モルモットは中毒症状の発現と同時に、心拍数と呼吸数が減少し、血圧が低下した。これは主として添加剤DDVP(有機燐剤)によるものと推察された。家兎では中毒により心拍数が減少し、呼吸数が増加した。これはDDTとDDVPの作用が同時に起こることによるものと考えられた。
4. 中毒症状が発現すると、脳波では徐波が減少して、速波が増加し、痙攣波が散発した。呼吸筋の放電は密度と振幅を増加し、心電図は調律が乱れて不整脈となり、T波の逆転、期外収縮などが現われた。

本研究は筆者が内地研究員として東京大学農学部家畜労役生理学教室に派遣された1966年5月から1967年2月までの期間に行なつたものである。本研究の実施にあたり、適切な御指導をいただいた兼松満造教授ならびに終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた東大野村晋一教授に対しつつしんで感謝の意を表す。また実験上種々有益なる御助言と技術について御援助をいただいた東大沢崎坦助教授、茨木弟介助手ならびに家畜労役生理学教室の諸氏に対し感謝の意を表す。

引 用 文 献

1. Ely, R. E., L. A. Moore, R. H. Carter, H. D. Mann and F. W. Poos (1952) J. Dairy Sci., 35 : 266-271.
2. Harrison, D. L. and V. Shanks (1965) N. Z. J. Agric. Res., 8 : 232-237.
3. Harrison, D. L. and V. Shanks (1967) N. Z. J. Agric. Res., 10 : 253-260.
4. Howell, D. E., H. W. Cave, V. G. Heller and W. G. Gross (1947) J. Dairy Sci., 30 : 717-721.
5. 池田良雄(1964)薬物致死量集, 第6版, 122, 南山堂, 東京.
6. 松浦勝人, 荒井研(1962)麻布獣医科大学研究報告, 10 : 33-51.
7. Matsuura, M. and M. Takahashi (1964) Bull. of Azabu Vet. Coll., 12 : 37-48.
8. Matsuura, M. (1965) Bull. of Azabu Vet. Coll., 13 : 69-148.

9. 松浦勝人, 赤堀文昭, 荒井研 (1966) 麻布獣医科大学研究報告, 15 : 49-59.
10. 越智勇一, 近藤末男, 堀慧, 久池井忠男, 細谷英夫 (1964) 家畜衛生学, 234-240, 文永堂, 東京.
11. Orr, L. W. and L. O. Mott (1945) J. Econ. Ent., 38 : 428-433.
12. Radeleff, R. D. (1964) Veterinary Toxicology, 212-221, Lea & Febiger, Philadelphia.
13. Radeleff, R. D., G. T. Woodard, W. J. Nickerson and R. C. Bushland (1955) U. S. D. A. Tech. Bull, 1122 : 25-27.
14. Shepherd, J. B., L. A. Moore, R. H. Carter and F. W. Poos (1949) J. Dairy Sci., 32 : 549-555.
15. Smith, R. F., W. M. Hoskins and O. H. Fullmer (1948) J. Econ Ent., 41 : 759-763.
16. 菅野茂, 野村晋一 (1962) 実験動物, 11 : 70-77.
17. 菅野茂, 野村晋一 (1963) 実験動物, 12 : 1-5.
18. 菅野茂, 野村晋一 (1963) 実験動物, 12 : 89-94.
19. 菅野茂, 野村晋一 (1963) 実験動物, 12 : 123-129.
20. Telford, H. S. and J. E. Guthrie (1945) Science, 102 : 647.
21. Welch, H. (1948) J. Econ. Ent., 41 : 36-39.
22. Wilson, H. F., N. N. Allen, G. Bohstedt, J. Bethel and H. A. Lardy (1946) J. Econ. Ent., 39 : 801-806.

Polygraphic Observations on Acute DDT Poisoning

By **Katashi SEKIGAWA**

Laboratory of Animal Nutrition and Management, Fac., Agric., Shinshu Univ.

Summary

Adult female guinea pigs and rabbits were used in the present study. Each animal was intraperitoneally injected with 1, 200, 800 or 400mg/kg of DDT emulsion in guinea pigs and 400, 300, 150, 120, 90 or 30 mg/kg in rabbits.

Clinico-physiological variables in acute poisoning were measured by the use of polygraphic instrument. The heart rate was counted on the electrocardiogram recorded through the method of bipolar limb leads. The respiratory rate was calculated by the pneumotachogram in which the respiratory current was transduced electrically. The blood pressure was measured by the mercury manometer connected directly with the carotid artery. The rectal temperature was taken by the thermometer in guinea pigs.

Electroencephalogram was recorded by the method of an unipolar- and bipolar-lead from the frontal lobe of the brain, electromyogram was taken by the use of coaxial needle electrode from the neck, intercostales, obliquus abdominis muscles and diaphragma, plus electrocardiogram was also recorded by the method of A-B lead in rabbits.

The result obtained were as follows.

1. In the case of intraperitoneal administration, The LD_{50} of DDT was about 400mg/kg for guinea pig and 120mg/kg for rabbit respectively.
2. Several minutes after DDT administration violent struggle, salivation and lacrimation were generally observed in the treated animal, being regardless of drug dosage and the animals was killed within 10 to 60 minutes.
3. The poisoning symptoms in guinea pigs were sudden decrease of the heart rate and respiratory rate. The blood pressure also declined abruptly. Although the heart rate in rabbits was expressed in the same fashion as that of guinea pigs, the respiratory rate changed differently, as shown a sudden rise to recover to premeditation value.
4. Major change in electrocardiogram, being due to DDT administration were heart beat irregularizing, T wave inversion and atrial premature beats. Increase of activity in electromyogram of the intercostal muscle, the diaphragma and the abdominal muscle were observed at the same time. In electroencephalogram, the slow waves suppressed rapid waves and occasional seizure waves were presented.

Plate 1. Effects of DDT (1,200mg/kg, B.W.) on electrocardiogram and pneumotachogram in guinea pig.

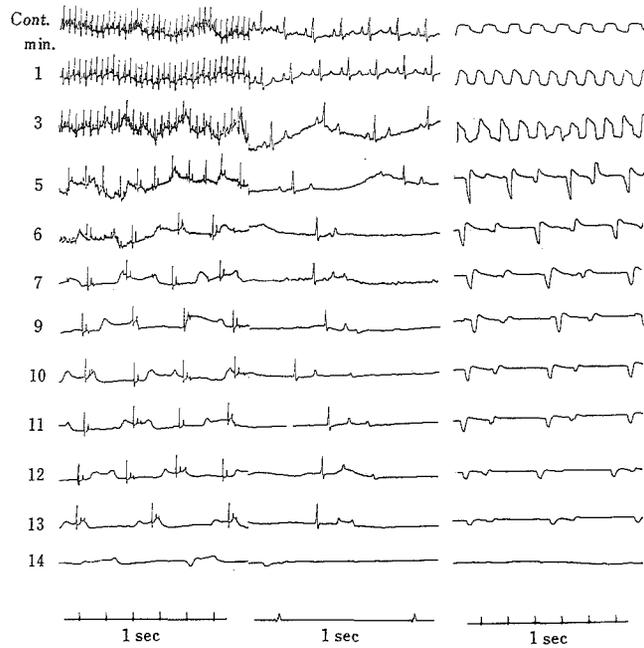


Plate 2. Effects of DDT (800mg/kg, B.W.) on electrocardiogram and pneumotachogram in guinea pig.

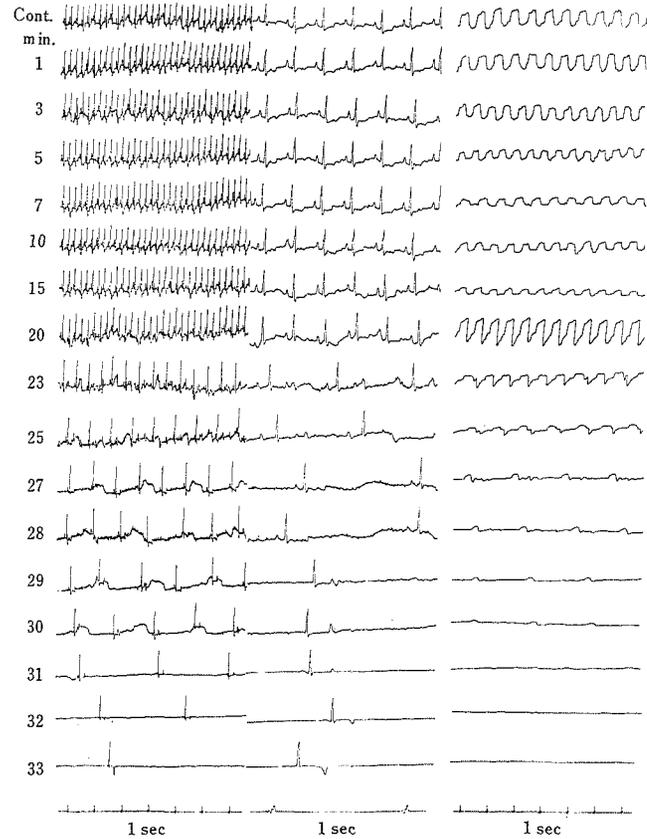


Plate 3. Effects of DDT (400mg/kg. B. W.) on
electrocardiogram and pneumotachogram
in guinea pig.

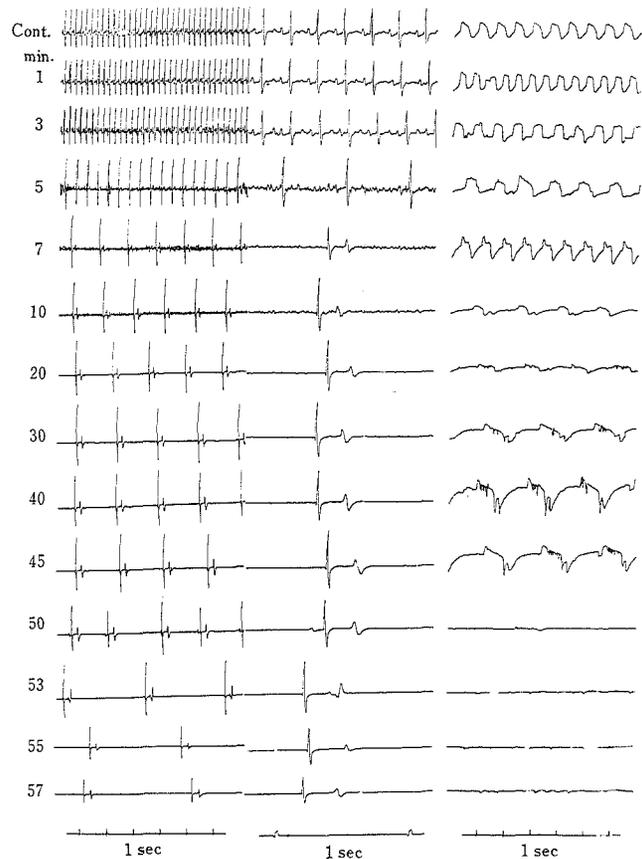
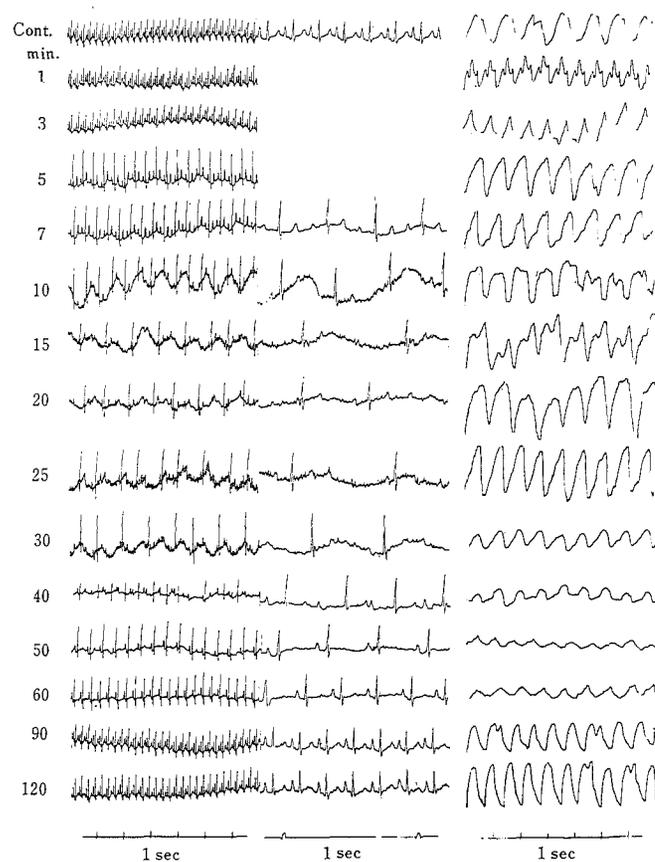


Plate 4. Effects of DDT (400mg/kg. B. W.) on
electrocardiogram and pneumotachogram
in guinea pig.



Changes of electroencephalogram, electromyogram, electrocardiogram and pneumotachogram during DDT poisoning in rabbit

Plate 5. Polygram of before DDT administration.

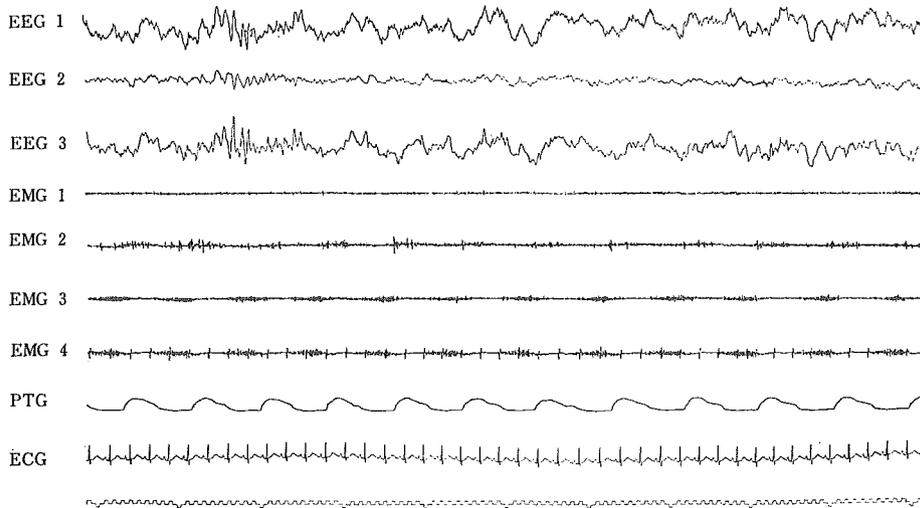
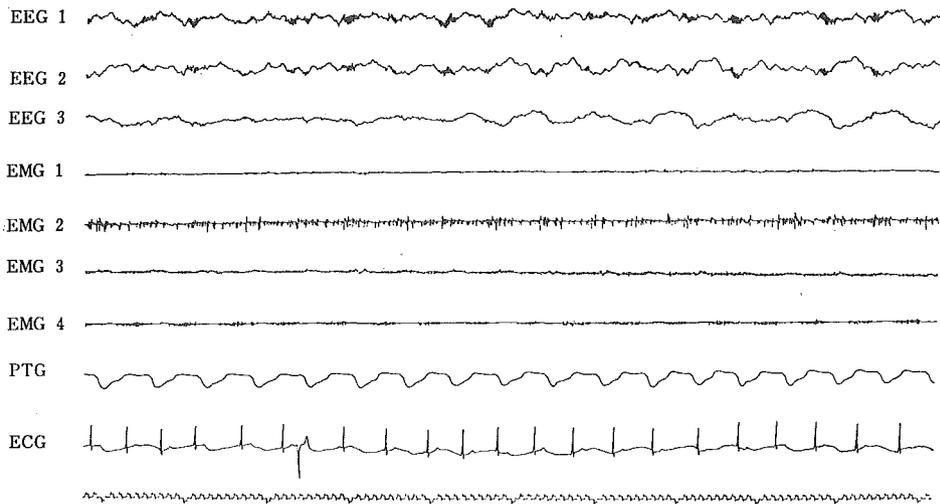


Plate 6. Polygram of 6 minutes after DDT administration.



-
- Notes EEG 1 : Electroencephalogram recorded by the unipolar lead from the left frontal lobe of the brain.
 EEG 2 : Electroencephalogram recorded by the unipolar lead from the right frontal lobe of the brain.
 EEG 3 : Electroencephalogram recorded by the bipolar leads from the frontal lobes.
 EMG 1 : Electromyogram led from the dosal neck muscles.
 EMG 2 : Electromyogram led from the abdominal muscles.
 EMG 3 : Electromyogram led from the intercostales muscles.
 EMG 4 : Electromyogram led from the diaphragma.

Plate 7. Polygram of 7 minutes after DDT administration.

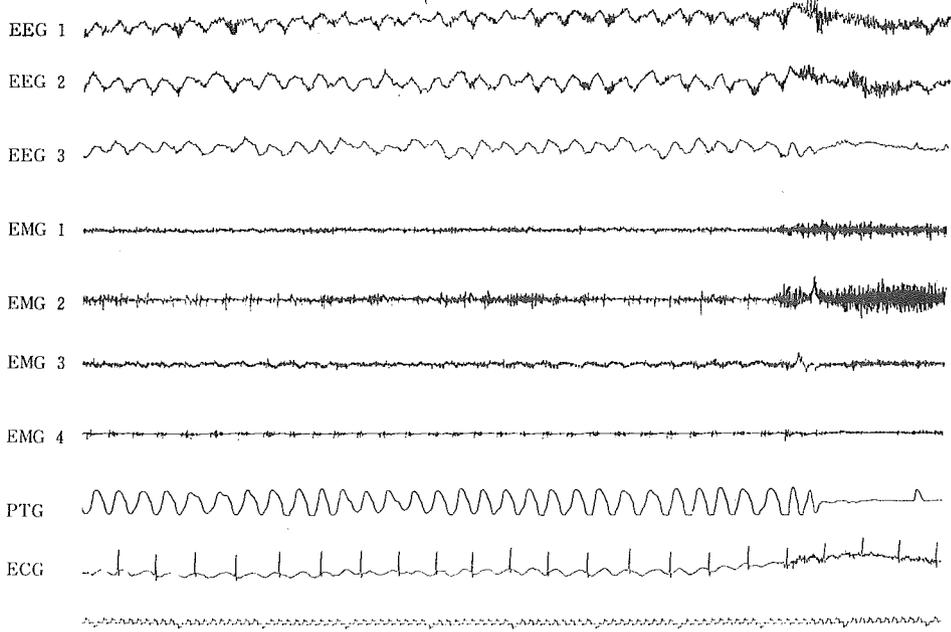


Plate 8. Polygram of 8 minutes after DDT administration.

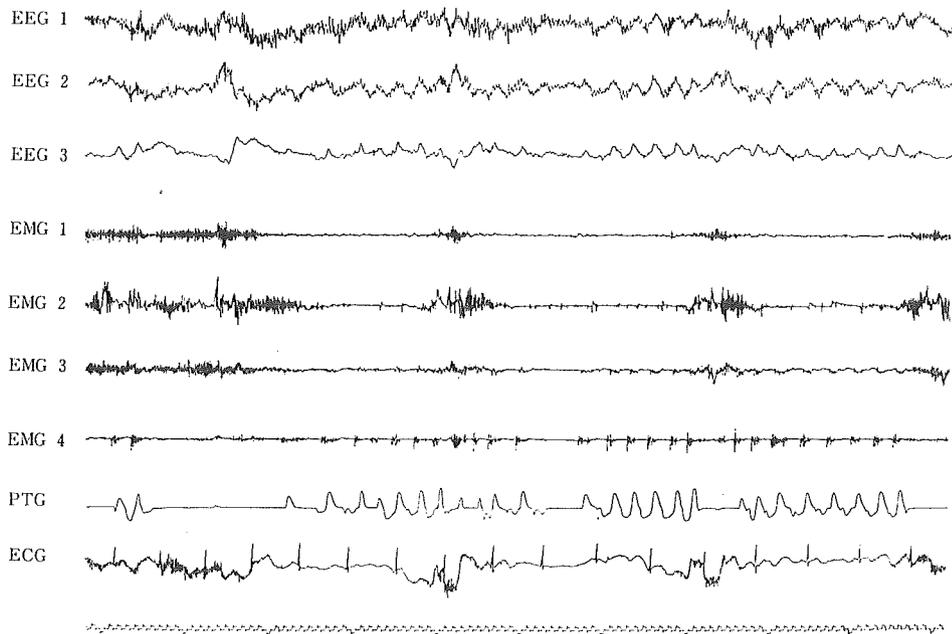


Plate 9. Polygram of 9 minutes after DDT administration.

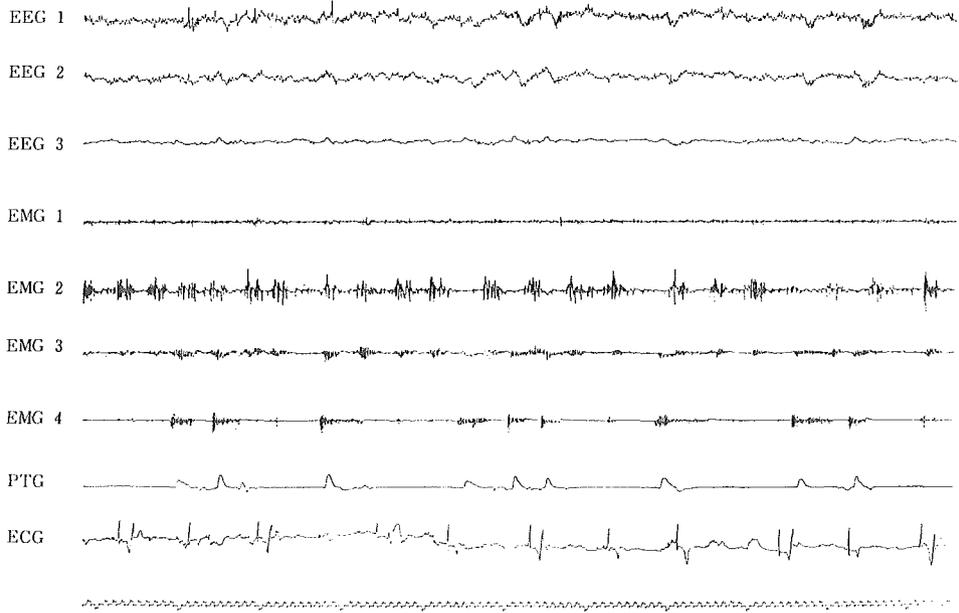


Plate 10. Polygram of 10 minutes after DDT administration.

