

フェニルピラゾール系農薬フィプロニル (プリンスベイト)の毒性及び健康影響について

地下水・水道水ネオニコチノイド系及び

フェニルピラゾール系農薬複合汚染

発がんリスクの増大、相互作用に

よる毒性増加の大きな脅威

宮古島地下水研究会 友利直樹(医学博士)

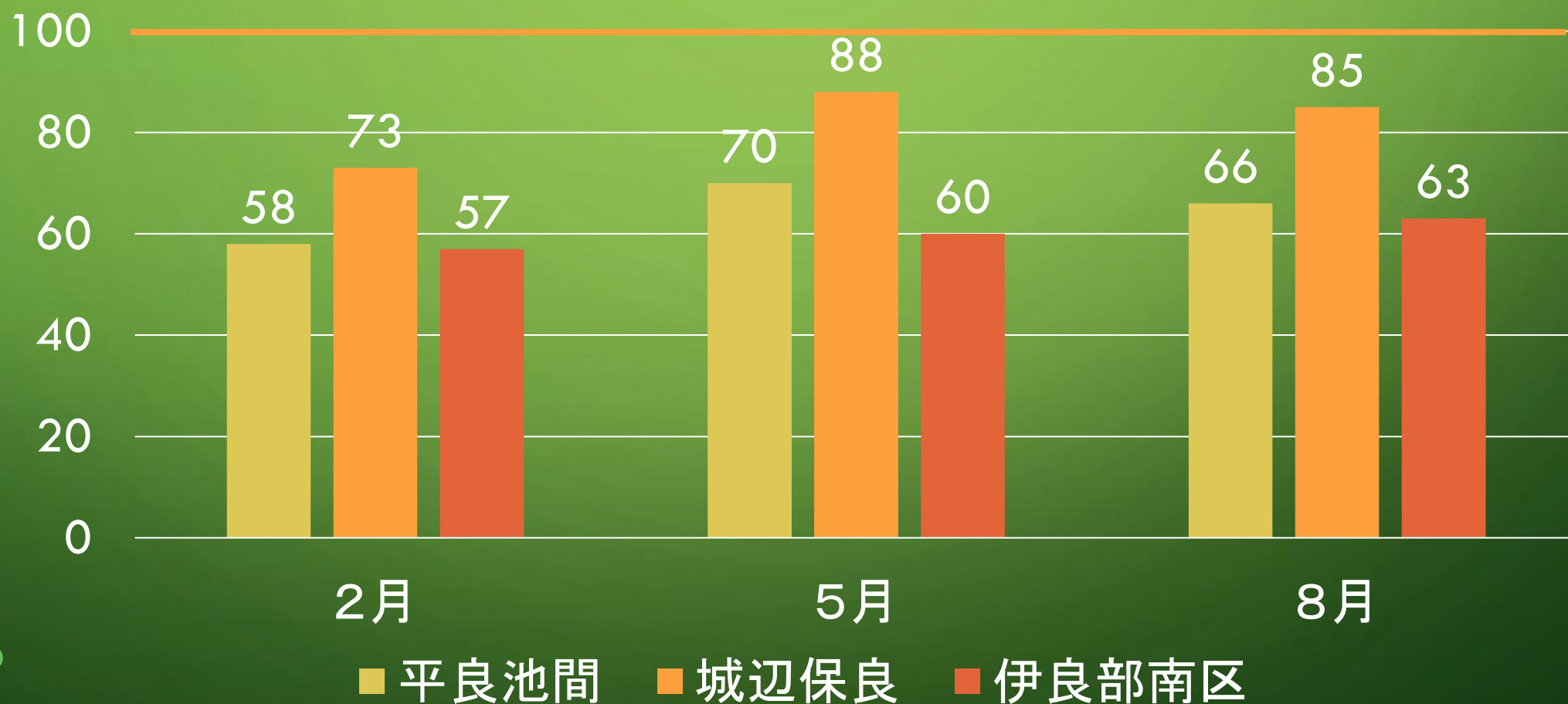


令和6年度市水道部 水道水質検査結果

農薬類精密検査結果

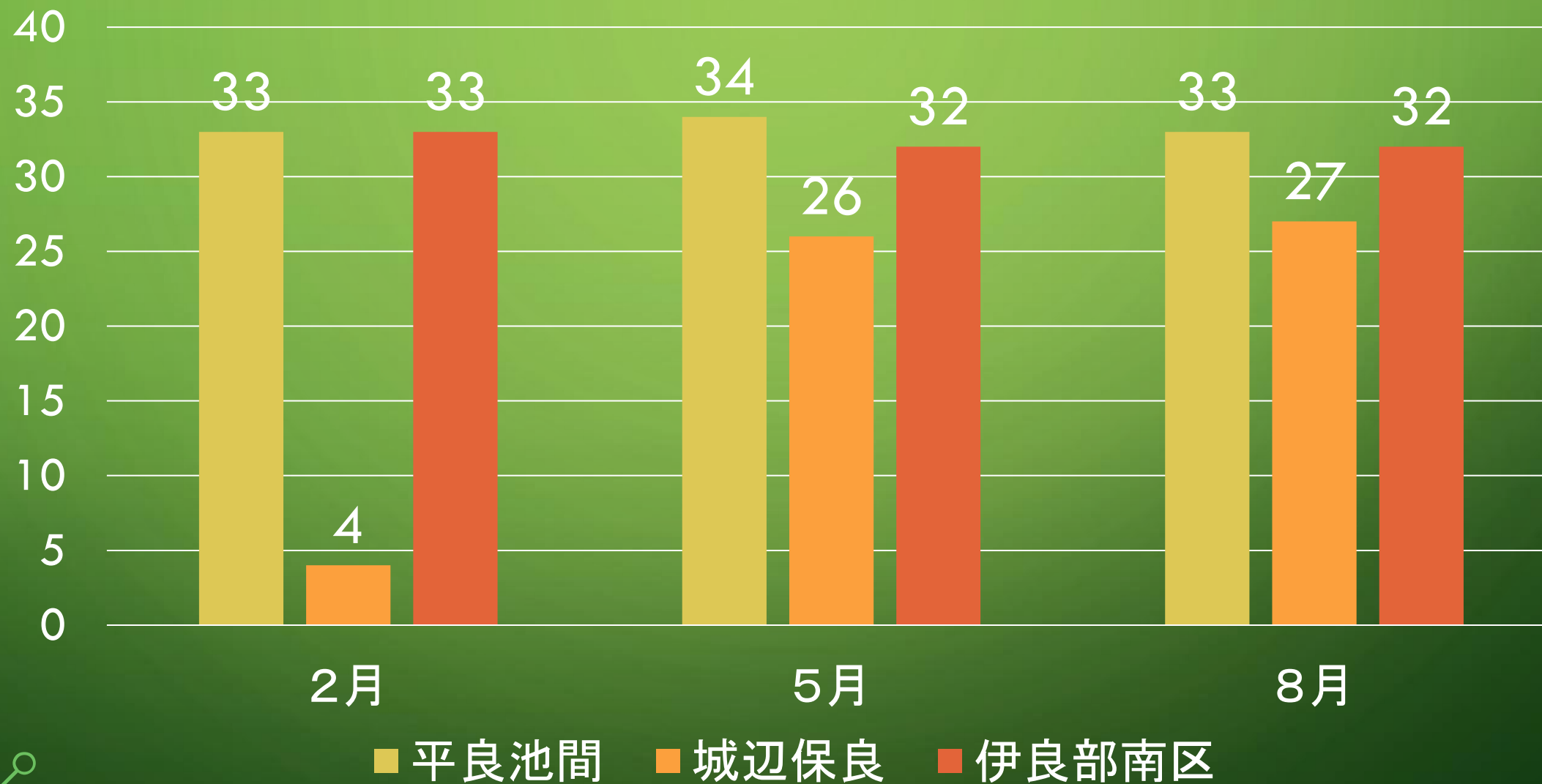
袖山浄水場配水の平良池間で70NG/L、加治道浄水場配水の城辺保良では88NG/Lと、EU水道水質基準100NG/Lに迫っている
水道水中クロチアニジン平均濃度は2年間で倍増している

2024年水道水クロチアニジン濃度(ng/L)



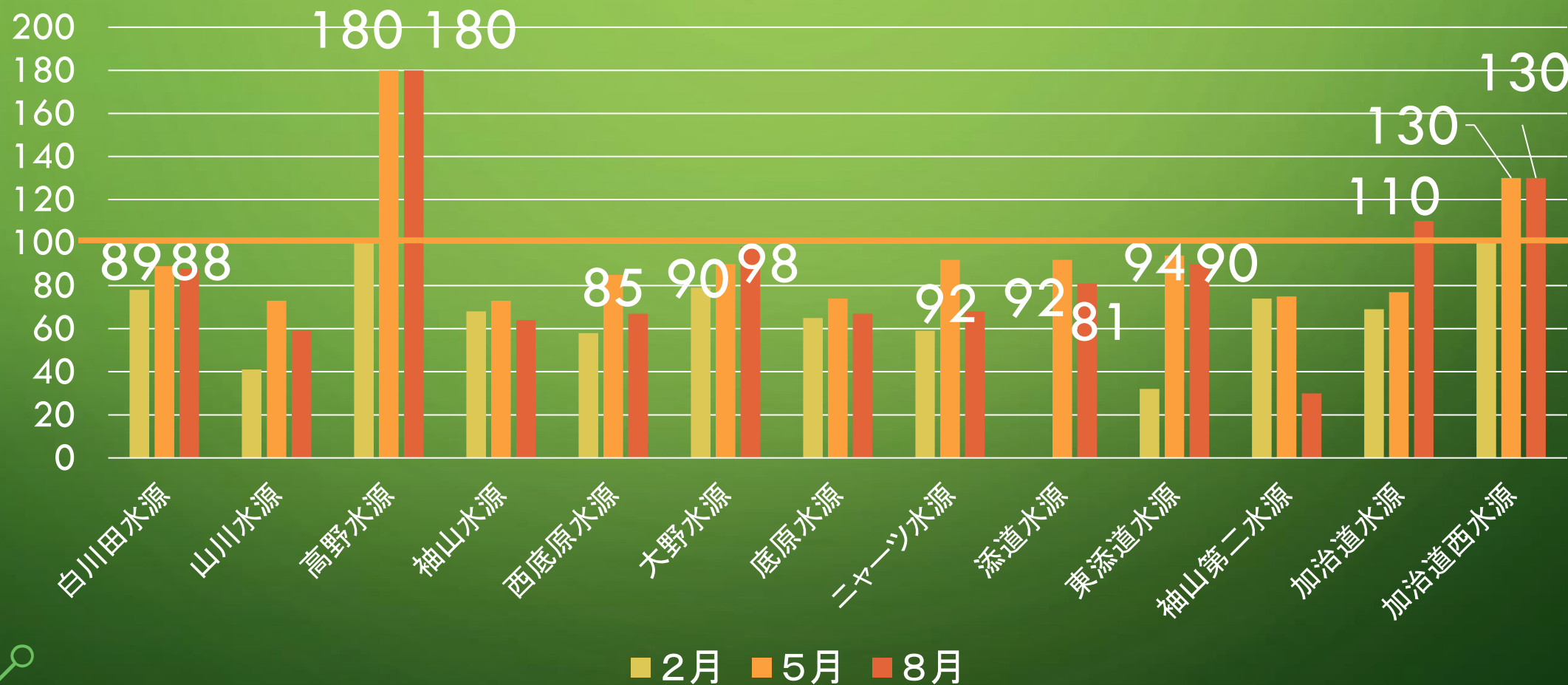
水道水ジノテフラン平均濃度は、2年間で7倍増加

令和6年度水道水ジノテフラン濃度(ng/L)



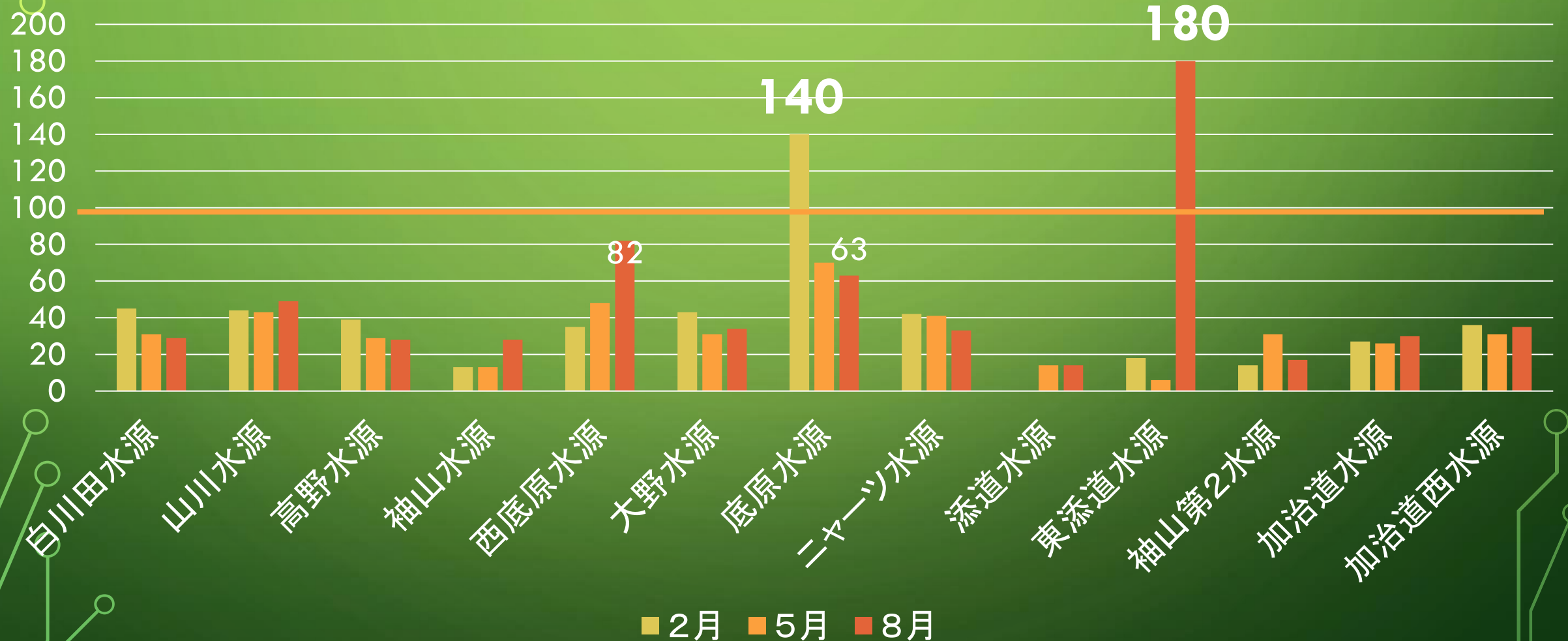
高野水源原水のクロチアニジン濃度は180ng/L！加治道・加治道水源原水では110～130ng/LとEU基準100ng/Lを大幅に超過！平均濃度は2年間で倍増
市水道水の7割を供給する白川田水源でも、89ng/LとEU基準に迫っている！

水道水源原水クロチアニジン濃度 (ng/L)



東添道水源及び底原水源原水中ジノテフラン濃度は、180ng/l、
140ng/lとEU基準100ng/Lを大幅に超過！平均濃度2年間で8倍増加

水道水源原水ジノテフラン濃度(ng/L)



フィプロニルが東添道水源87NG/L、山川水源原水17NG/Lと高濃度で検出！管理目標値500NG/Lのそれぞれ17%、3%

令和6年度フィプロニル濃度 (ng/L)



フィプロニル管理目標値は、クロチアニジンの 400倍も厳しい！ 発がんリスクを考慮

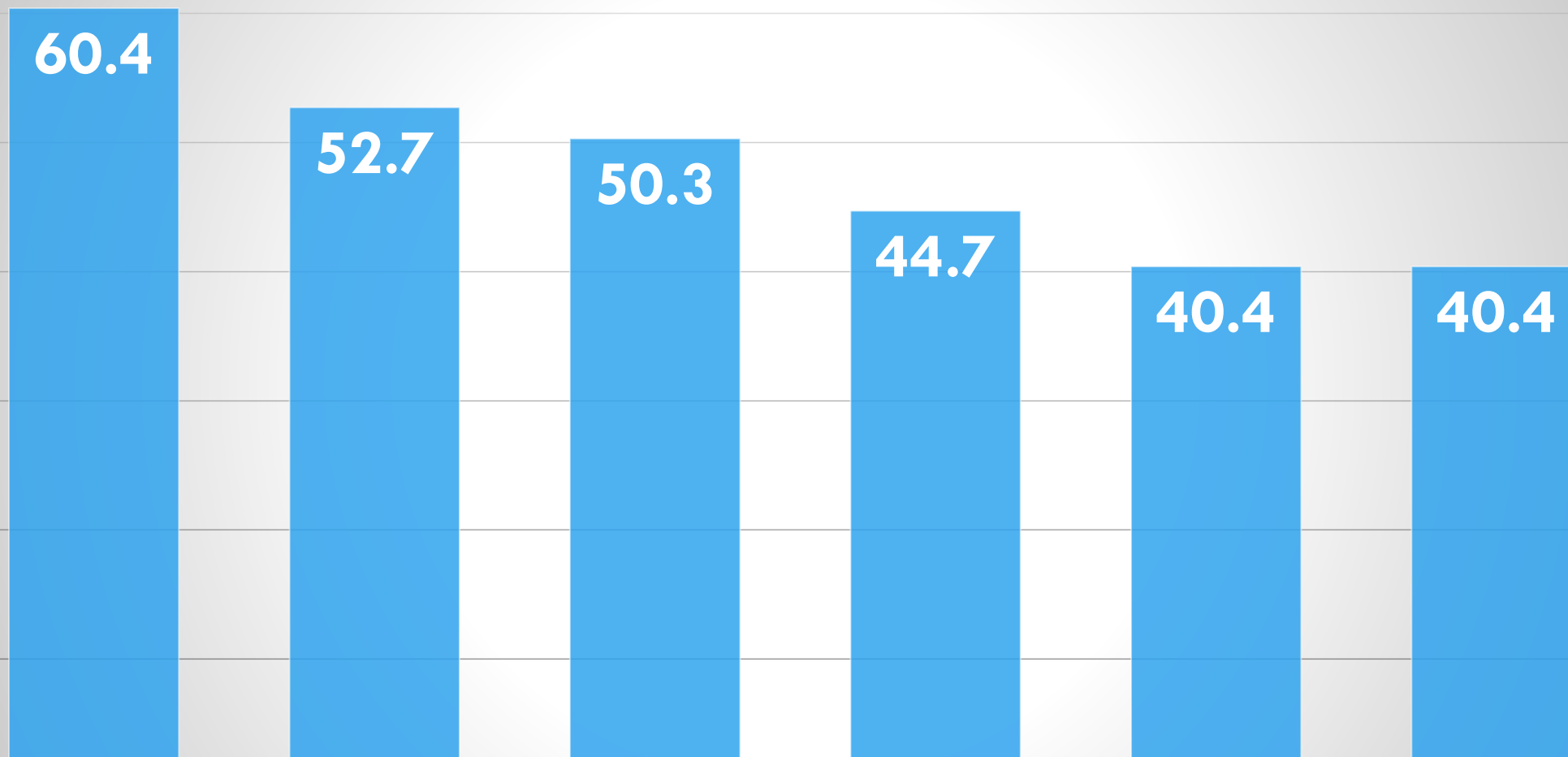
	水道水質 管理目標値 (ng/L)	「その他の 農薬類」 管理目標値(ng/L)	EU 基準値 (ng/L)
クロチアニジン	なし	200,000	<100
ジノテフラン	なし	600,000	<100
フィプロニル	500		<100
クロラントラニリ プロール	なし	なし	<100

東添道水源原水及び山川水源原水中フィプロニル濃度は、国が規定する安全域を凌駕！ 増加原因の究明と2つの水源からの取水中止！

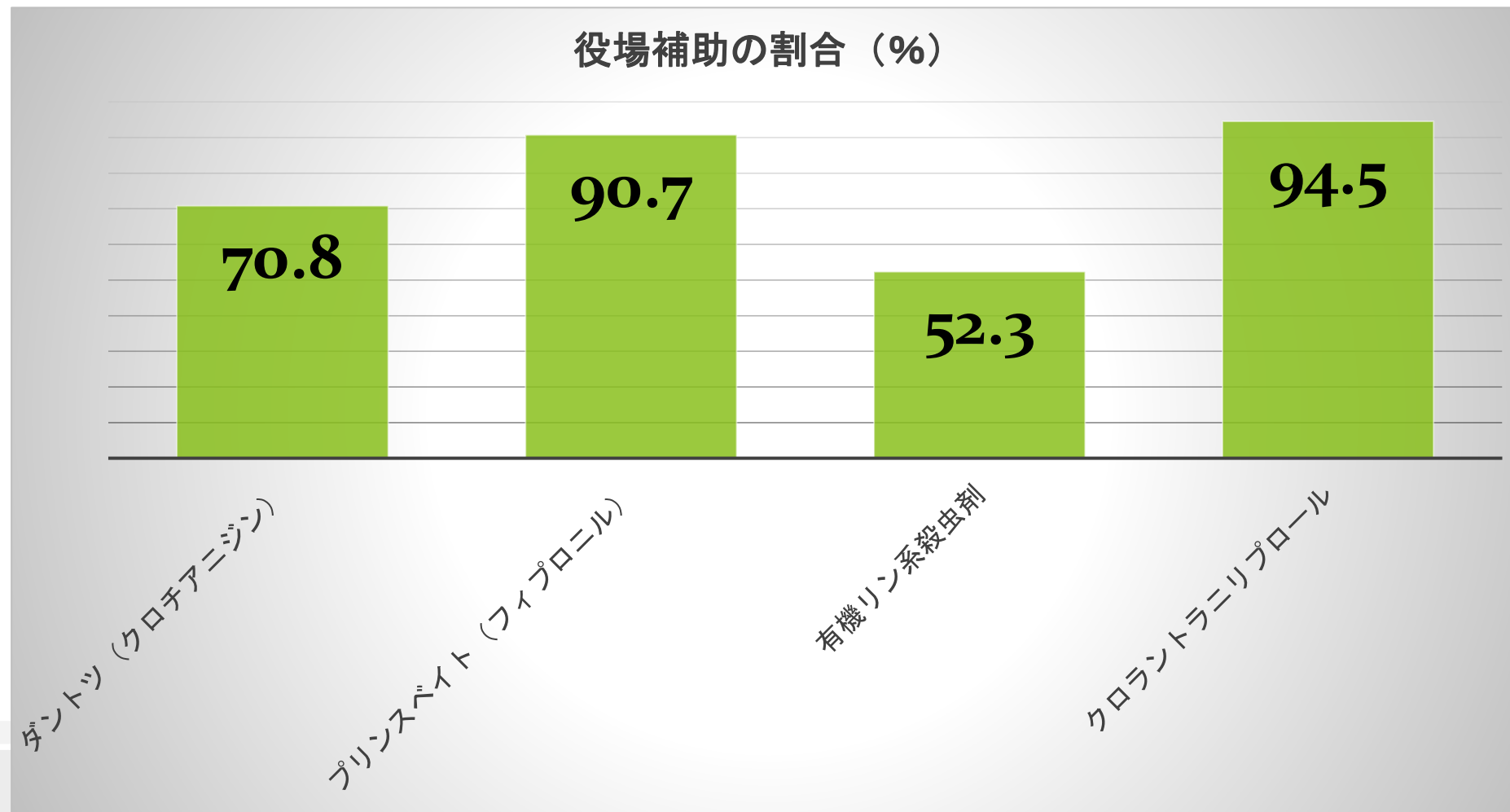
- フィプロニルの水道水質管理目標値は500ng/L未満で
- あり、国は安全域を上限値の1%未満としている。東添道水源原水では87ng/Lと上限値の17%、山川水源は
- 17ng/Lで上限値の3.4%である。以前、市水道部が示した
- 「安全」の範囲を凌駕している。東添道水源、山川水源は、水道水使用が適切でない状態となっている。


フィプロニル（プリンスベイト）年間供給量約40トン！
2018年度全国出荷量の6% 県内出荷量の14%

2018年度全国出荷量の6% 県内出荷量の14%を占める



フィプロニル（プリンスベイト）の供給量の約90%が
行政主導の役場補助！大変ありがたい制度だが？





過剰・連続使用の根源は、耐性を考慮しない画一的な農業暦や役場補助により同一農薬を供給し続ける行政に責任があると言わざるを得ない。

	フィブロニル粒剤	クロチアニジン粒剤
適用病害虫	ハリガネムシ類 コガネムシ	ハリガネムシ類
使用時期及び回数	植付時、培土時、植付時、培土時の年4回	植付時1回
総使用量	2～27kg/10a	2～5kg/10a

フィプロニルの特徴

- ①フィプロニルは、フェニルピラゾール系の浸透性農薬で、害虫駆除の農薬やペット・家畜のダニ防除に、広く使用されている。
- ②フィプロニルは、最も一般的な広域スペクトラムの殺虫剤でその選択毒性から、従来の有機塩素系殺虫剤に比べ、より安全な代替品として多用されている。現在、最も持続性のある殺虫剤の1つとして認識されている。

【フィプロニルの作用機序】

①中枢神経系抑制性神経伝達物質GABAは、GABA受容体に結合し塩化物イオンチャネルを活性化しする。
フィプロニルは、このGABA受容体に結合し正常な中枢性抑制性神経伝達を妨害する。 その結果、
神経系の興奮持続、シナプス結合部でのGABAの蓄積によるニューロンの過興奮、GABA依存性チャネルを妨害する事により昆虫死を引き起こす。

②哺乳類等脊椎動物では認められない
グルタミン酸活性化塩化物チャネルを標的と
しており、昆虫などの無脊椎動物では、
効果が出やすい。

③ヒトを含む脊椎動物の中枢神経系抑制
受容体であるグリシン受容体に結合し
その作用を阻害する。

自然環境におけるフィプロニル

- ①土壌や水環境中のフィプロニルとその代謝産物は、憂慮すべき状態にある。
(Bhatii et al. 2019)。
- ②有毒な農薬は、農業用および家庭用の用途を通じて食物連鎖に侵入する。
(Lin et al. 2021)。
- ③残留農薬の蓄積増強は、それらの一般的な蓄積につながる。
(Huang et al. 2021)
- ④食品、動物血液、鶏卵からの残留フィプロニルが報告されており毒性が示されてい。 (van der Merwe et.al. 2019)。
- ⑤フィプロニルとその代謝産物は、都市の河川に頻繁に存在しており、多くの水生無脊椎動物が危険に晒されている (Moreira et al.2021)。

フィプロニルの毒性

- ①フィプロニルは、脊椎動物、無脊椎動物両方における細胞毒性、生殖、肝障害、神経毒性、神経変性などヒトと動物の両方に多くの有害な影響を与える可能性がある。(Wang et. al. 2016)
- ②サトウキビ管理手順におけるフィプロニル処理により、自然水生環境下の在来端脚類の機能反応に悪影響を及ぼす。(Pino-Otin et al 2020)
これらを捕食する両生類の機能低下、死亡をもたらす。(Freitas et al 2022)
- ③フィプロニルは、幼若なブラウンエビに毒性を引き起こし、体重減少、脂質含有量の増加、行動変化をもたらす(Ai-Barden et al, 2020)

④フィプロニルは、ラットで薬物代謝酵素活性に関与する肝ミクロゾームP450活性を増強する(Caballero et al.2015)。ミトコンドリアは、フィプロニルの主要なターゲットである。活性酸素種は主にミトコンドリアで生成されフィプロニルの毒性メカニズムである。何故なら、フィプロニルの代謝とミトコンドリア損傷が相関している事からである。

⑤これまでのフィプロニル投与動物実験での結果から、毒性メカニズムとして酸化ストレスが明らかになってきており、精子毒性、肝毒性、腎毒性、神経毒性が明らかになっている(Roques et al. 2013; Badgujar et al. 2015a, 2015b; Khan et al. 2015)。

フィプロニル代謝産物の毒性

- ①フィプロニルは、環境中で酸化、還元、加水分解、光分解しそれぞれフィプロニルスルフォン、フィプロニルスルファイド、フィプロニルアミド、フィプロニルデスフニルを生成する。これらの代謝産物が様々な環境サンプルで検出されており フィプロニルより持続性があり、より毒性が強い。（Topping et al. 2020）。
- ②フィプロニルスルホン誘発性毒性は、哺乳動物またはヒト細胞において、フィプロニル誘発性毒性よりも強力である （Romero et al., 2016）
- ③フィプロニルの主要代謝産物であるフィプロニルスルホンは、フィプロニルよりも生物内でより持続性があり、半減期が比較的長いと報告されている（げっ歯類の推定半減期は150～245時間）。（Cravedi et al., 2013; Leghait et al., 2010; F. Mohamed et al., 2004）

④ フィプロニルサルフェートは、ヒトやラットの肝ミクロゾームにおいて生成されるフィプロニルの主要な代謝産物である(Tang et al. 2004)。

⑤ フィプロニルやその代謝産物は、マウスの脳に存在し、脳血管関門を通過する事が報告されている(Cravedi et al. 2013)。

⑥ フィプロニルスルフォンは、ヒトやマウスのGABA受容体への結合能が、フィプロニルに比べ6倍も強い(Hainzl et al. 1998)。

⑦水生脊椎動物に対する毒性は、フィプロニルデススルフィニールとフィプロニルスルフォンののは、フィプロニルに比べそれぞれ1.9倍、6.6倍も強い (EPA 1996)。

⑧フィプロニルデススルフィニールは、動物に於いて生物学的活性持続性と毒性が強く、哺乳類のGABA塩素チャネルへの結合能が10倍も強い。このことは、ヒトに於けるフィプロニルの毒性は、神経系以外にも生じる可能性がある (Vasylieva et al. 2015)。

フィプロニルのヒトにおける毒性

①フィプロニルは、土壌や水中での半減期が長く、過剰に使用されている為、汚染された水、野菜、果物を摂取することで間接的にヒトに到達し最終的に深刻な健康被害を示す。(Gibbons et al. 2015)

②フィプロニルによる毒性影響は様々あり生殖毒性、肝毒性、神経毒性、発達遅延などがある(Ki et al. 2012; Gupta et al. 2013; Badgujar et al. 2015a; Khan et al. 2015)。

③フィプロニル投与動物実験結果から、毒性メカニズムとして酸化ストレスが明らかになってきており、精子毒性、肝毒性、腎毒性、神経毒性が明らかになっている(Roques et al. 2013; Badgujar et al. 2015a, 2015b; Khan et al. 2015)。

④韓国 of 都市部に住む親子三合会に対し出生コホート調査を実施した。母、胎児、父親の血中あるいは臍帯血で、フィプロニル代謝産物フィプロニルスルフォンが検出された。血中フィプロニルスルホンが、胎盤を通過し胎児に移行、甲状腺機能異常（機能低下）や5分間の Apgar スコア低下など、乳児の健康転帰に悪影響を与えた。

(Yaung et al. 2019)

1. 発がん性

- ①欧州連合、米国環境保護庁は、長期ばく露後のラットにおける甲状腺濾胞細胞腫瘍の増加を示すデータに基づいてフィプロニルをC群の発がん可能性物質(Possible Human Carcinogen)に分類している。(Aparicio-Muriana et al 2020)
- ②世界保健機関(WHO)は、フィプロニルをクラスIIの中毒性農薬に分類。
- ③高濃度のフィプロニルに長時間暴露するとマウスで甲状腺がんを起こす可能性がある。(Koslowski et al.2020)

④ラットにフィプロニルを2年間混餌した慢性毒性/発がん併合試験で、甲状腺濾胞腫瘍や癌の有意な増加が認められた。

(食品安全委員会 農業・動物用医薬品評価書 2016)

⑤発がんリスク故、中国では2009年、EU では2017年使用禁止となった。

2. 神経毒性

①細胞を用いた 8 つのin vitro実験でも、動物実験で示されたフィプロニルの神経毒性が、再現された。

②子供は、フィプロニルに対してはるかに敏感であり、神経毒性を評価する神経行動学的試験の成績が悪い。

(Tersanol et al. 2007)

③マウスの妊娠段階でのフィプロニルへの経口暴露は、母親の行動の変化を引き起こし、より攻撃的となる。

(Vasylieva et al. 2017)。

3. 内分泌かく乱作用

①マウスは、フィプロニル暴露により同腹児数の減少、体重減少、交配率の減少を引き起こし、生殖能力着床後及び出生後の生存率を低下させ、子犬の発育を遅らせる。これらの変化は、甲状腺、肝臓及び脳下垂体に対するフィプロニルの影響により発生する。(Tingle et al. 2005)

②フィプロニル経口暴露により、重度の母体ホルモン障害を引き起こす可能性がある。
(Vasylieva et al. 2017)

4. 肝毒性

- ①マウスにフィプロニルを投与すると酸化ストレスによる細胞障害により、肝細胞空胞化や壊死を起こし、肝腫大をきたす。 (De olibveila et al. 2012)
- ②肝臓にフィプロニル代謝産物（デスルフィニール、スルフォン）が暴露されると、容量反応性に肝ミトコンドリアを障害し、肝毒性と関係している。(Tavares et al. 2015)

5. 甲状腺機能異常

- ①ラットにフィプロニルを2週間投与すると、血中フィプロニルスルフォン濃度増加に伴い、
血中サイロキシン値低下とTSH値増加が生じた。
(Roques et al. 2013)。
- ②ラットにフィプロニルを投与すると血中フィプロ
ニルスルフォン濃度が増加に合わせて、血中総
サイロキシン及び遊離サイロキシンのクリアラン
ス速度が著しく亢進した。(Leghait et al. 2009)

6. 生殖毒性

- ①雄ラットにフィプロニルを4週間投与すると、精子密度、運動性、生存率が減少し、正常なアクロゾーム（精子先端の突起）が減少し、それと同時に精細胞異常が増加した(Khan et al. 2015)。
- ②フィプロニル暴露によりマウスは、同腹児数の減少、交配率の減少を引き起こし、生殖能力、着床後及び出生後の生存率を低下させる。(Tingle et al. 2005)

フィプロニルとネオニコチノイドの相互作用による複合毒性

水中や土壌に残存する他の殺虫剤成分との相互作用に関心を向けるべきだ。特に、2010年以降、120の国で広く使用され、原体量で年間2万トンと大量に供給されている
ネオニコチノイド系殺虫剤とフィプロニルのヒトや動物での相互作用に関してより注意を払うべきだ。

ネオニコチノイドは酸化ストレスにより環境汚染の原因となっており、同じく酸化ストレス障害を引き起こすフィプロニルとの相互毒性の観点から特に研究を進めていく必要がある。

Jeschke et al. 2011; Fuentes et al. 2015; Morrissey et al. 2015; SimonDelso et al.

東添道及び山川水源原水で検出された フィプロニルによる宮古島市民の健康被害の懸念

1, フィプロニルが東添道水道水源原水で87ng/L、白川田水源原水に合流して広く市民の水道水となる山川水源原水で17ng/L検出されている。各家庭の水道水での検出は時間の問題である。市が、国の水道水安全基準として提示した管理目標値上限の1%未満をそれぞれ17%,3.4%と凌駕している。

2. 食品安全委員会は、フィプロニルの1日摂取許容量(ADI)を、 $0.00019\text{m}(190\text{ng})/\text{kg}$ 体重/日と設定。

3kgの乳児では、ADIは $570\text{ng}/\text{日}$ となり、検出された $87\text{ng}/\text{L}$ はADIの15%となり健康影響が懸念される。

フィプロニルの水道水質管理目標値は、
 $\text{ADI } 190\text{ng}/\text{L} \times \text{一般的成人体重 } 50\text{kg} \div 1\text{日平均}$
 $\text{飲水量 } 2\text{L} \times \text{割当率 } 0.1 = \underline{500\text{ng}/\text{L}}$ となる。

3kgの乳児が、毎日、水道水で薄めたミルク1Lを飲む場合、上記の算出式で求めると、管理目標値は $58.5\text{ng}/\text{L}$ となる。東添道水源原水濃度 $87\text{ng}/\text{L}$ は管理目標値を、既に超過しており、取水して水道として配水してはならない。

3. 欧州連合や米国環境保護局は、フィプロニルを
発がん性の可能性があるC分類としており、
欧州連合や中国では、使用禁止となっている。

4. わが国でも、動物実験で、甲状腺濾胞腫瘍や癌
の発生が報告されており、1日摂取許容量(ADI)は
0.00019mg(190ng)/kg体重/日と非常に厳しく
設定されている。水道水質管理目標値は500ng/L
と化学農薬の中で最も低く、クロチアニジン
の1/400である。

5. フィプロニルの代謝産物の毒性は、親物質の6～10倍と強い。宮古島市の水道水源原水、水道水でのフィプロニル代謝産物濃度測定及びモニタリングが必要である。

6. ネオニコチノイド及びフィプロニルは、共に浸透性農薬で広く使用され、共に酸化ストレス細胞障害を引き起こす。両者の複合汚染、そして両者の代謝産物の複合汚染による市民への健康被害は、深刻な事態が予測される。

7. 緊急の対策として、東添道水源及び山川水源の取水利用を停止すべきである。これらの化学農薬が除去可能な高機能活性炭浄水処理等、高度浄水処理施設整備を、早急に実施すべきである。

【参考文献】

1. Insights into the toxicity and biodegradation of fipronil in contaminated environment

Pankaj Bhatt et al., Microbiological Research 266 (2023) 127247

2. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism

XuWanga et al.: Critical Reviews in Toxicology · September 2016

3. Distribution of fipronil in humans, and adverse health outcomes of in utero fipronil sulfone exposure in newborns

Young Ah Kim et al.: International Journal of Hygiene and Environmental Health

Volume 222, Issue 3, April 2019, Pages 524-532

4. 農薬・動物用医薬品評価書「フィプロニル」食品安全員会2016年