

その内容の蓋然性や不確実性、さらに日本における鬱と農薬曝露との関係について、筆者が検討した内容を加えて、農薬の安全性について紹介したい。

## 総説の概要

文献を検索ソフトで収集した後、国際的に認められている疫学研究のメタ解析のガイドラインにもとづいて、信頼できる適切な文献 27 編を抽出した<sup>2</sup>。

疫学研究の方法として、横断研究が 21 編、症例対照研究が 3 編、縦断研究が 3 編であった。論文で鬱との関連が報告されている農薬は、有機リン系殺虫剤が 17 件、除草剤が 12 件、ピレスロイド系が 11 件であった(重複を含む)。除草剤の種類では、フェノキシ酢酸系、トリアジン系<sup>3</sup>と鬱との関連が報告されている。

患者のバイオマーカーを調べた研究は 6 編で、そのうち 1 編は尿中の農薬バイオマーカーを測定していた。残りの 21 編の研究では、曝露調査は自己申告などによっている。鬱の症状は、18 編の研究で特定の診断基準を用いていた。鬱に関連する神経伝達物質やバイオマーカーを測定した研究は 1 編であった。全体として 27 編の文献は、対象となる患者数( $n=42\sim 21208$ )や対照群数(該当なし $\sim n=1391$ )、調査方法の適切性などから、すべて中程度以上のレベルと評価した。最終的に、農薬に曝露した農業従事者の鬱の発症率は、曝露していない一般労働者に比べて、オッズ比で 1.2~6.30 倍、ハザード比で 1.25~2.31 倍のリスクがあるという結果であった。この解析に用いられた日本の 1 例<sup>4</sup>は、畜産農家を対象にした研究で、273 名(男性 169 名、女性 104 名)の農薬曝露について自己申告の結果を解析し、農薬曝露に関連する鬱発症のオッズ比(95% 信頼区間)は、男性で 2.61(1.06-6.43)、女性で 1.99(0.80-4.97)という結果であった。

考察では、レビューに用いた文献は高い水準を満たしており、過去に報告されてきた農薬曝露と鬱の関連性について、今回の解析で確認できた

## 農薬曝露による鬱のリスク

木村-黒田純子 きむら-くろだ じゅんこ  
環境脳神経科学情報センター

2023 年 5 月、国際学術誌に「農業従事者における農薬の職業曝露と鬱症状」に関するメタ解析の総説が、チリの研究者たちから発表された<sup>1</sup>。この総説は、農業従事者の鬱症状と農薬の職業曝露に関する 2011~2022 年の疫学論文 912 編のうち、信頼性が高いと考えられる文献 27 編について解析した結果、78% が農薬への曝露と鬱症状の発症率との関連を示し、農薬曝露は鬱の発症リスクを上げると、結論づけている。日本でも世界でも鬱患者の増加は重大な社会問題であり、なかでも農家は鬱や自殺が多いと言われているため、農薬曝露が一因となるなら、看過できない内容だろう。本稿では、この総説の内容を概説した後、

しているが、一方で不十分な点や今後の研究の方向性についても記載している。農薬曝露について、農薬バイオマーカーを測定した研究は1編のみで、自己申告のデータが33%であったことなどから、農薬曝露の関連が過剰評価される可能性を指摘し、専門医の診断の必要性に言及している。さらに、この総説では、小児の鬱と農薬曝露との研究は含まれておらず、今後の重要な課題としている。

考察には、以下のようなことも記載している。従来、ヒトへの神経毒性が報告されてきた有機リン系殺虫剤は、世界中で使用量が減少し、ピレスロイド系殺虫剤が増加している。それにもかかわらず、農業従事者における神経症状を伴った健康影響が報告されてきている。今後は、農業従事者におけるピレスロイド系やその他の殺虫剤など農薬の長期にわたる曝露と、精神症状の発症を調査していく必要がある。

レビューに用いた1編のインドの研究では、鬱症状の農業従事者のモノアミン酸化酵素の血中濃度が上昇していた。また、尿中セロトニン濃度の低下と尿中の有機リン系クロロピリホス、ピレスロイド系シペルメトリンの特定の代謝物に相関関係が見出された。モノアミン酸化酵素は、セロトニン、ノルエピネフリン、ドーパミンなどの神経伝達物質の分解を担う重要な酵素である。鬱は、大脳辺縁系におけるセロトニンなどの機能異常によって起こることを示唆した研究報告もあることから、この研究は農薬曝露と鬱との関連を裏づけている。

総説の結論として、農薬曝露による農業従事者の鬱の発症のリスクが高いことが、2011~2022年の疫学研究のメタ解析で確認され、20年前の同様な解析研究の結果が現在でも継続していることは問題だとした。さらに低所得国でも高所得国でも、農薬曝露による鬱発症のリスクが報告されており、国際機関ならびに世界中の政府が、農業従事者や農薬使用者に対し、農薬曝露を最小限に抑え、農業における健康的な労働環境を整備する責任を負わねばならないと結論づけている。

## 日本の鬱の現状と農業従事者の健康状態

厚生労働省(厚労省)の資料<sup>5)</sup>では、2002年に気分障害(鬱病、躁鬱病を含む)の外来患者は68.5万人、2017年には124.6万人と1.8倍に増えているが、鬱病だけの分類はなく正確な国内の患者数ははっきりしていない。この2017年の資料によれば、国内の精神疾患のなかでは気分障害が32%で、認知症(血管性、アルツハイマー病の計)の16%などを超えて、他の精神疾患と比べて割合が最も多い。躁鬱病に比べると鬱病の患者数は多いと言われているが<sup>6)</sup>、診断基準にもよるので、確定的な罹患率は不明だ。人間誰でも気分が落ち込むことはあるので、鬱病は気分の問題、甘えだという誤解も根強い。しかし、鬱病患者の脳内では神経伝達物質の機能障害が確認されており、放置すると自殺につながることもあるので、適切な対応が必要と指摘されている。なお厚労省の患者調査では、職業別の分類はされていない。

自殺については、厚労省が職業別のデータを公開している<sup>7)</sup>。職業の分類では、農林漁業従事者でくられており、農業従事者だけの正確なデータはない。農林漁業従事者数の内訳は、2015~2017年時点で農業従事者は最も多く約150万人、漁業は約15万人、林業は約4.5万人と報告されているが<sup>8)</sup>、それぞれについての情報が少なく、正確な調査が必要だ。

2021年の厚労省の報告<sup>7)</sup>では、農林漁業従事者の自殺数は284人(男性258人、女性26人)。このうち健康問題が原因とする例が111人(男性96人、女性15人)で、家庭問題、経済・生活問題、勤務問題などを抜いて最も多い。健康問題のなかでは、鬱の悩み・影響とする例が46人(男性37人、女性9人)と最も多く報告されている。他の職業同様に、農林漁業従事者においても男性の自殺者が多い。

2020年の政府統計<sup>9)</sup>では、男性の農林漁業従事者の年齢調整自殺率は、有職者の中では他の産業従事者分類群と比べ、管理的職業従事者について2番目に高い。同年の資料で、女性の年齢調整自

殺率<sup>10</sup>において、農林漁業は他の産業従事者と比べて高くなく、男女差がある。また、農林漁業では薬物による自殺の割合が他の産業分類群よりも高く、農薬による衝動的自殺が問題視されてきたことにも留意する必要がある<sup>11</sup>。

## 危惧されている農薬曝露による健康被害

農薬曝露による健康障害については、農薬の中毒研究で実績のある佐久病院名誉院長であった故・松島松翠氏が2004年に総説を発表している<sup>12</sup>。松島氏は、農薬の急性中毒以外に、慢性障害すなわち、微量の農薬が長期間にわたり、反復連続して人体に作用した結果、その毒性によって人体に発現した障害が、多数の研究で報告されていると警告した。農薬の慢性障害は多様で、神経障害、精神障害、出生障害、小児発達障害、発癌、生殖障害など多岐にわたっており、鬱状態も神経障害として含まれている。なかでも化学物質に脆弱な胎児、小児への影響として、出生異常、注意欠如多動性障害など発達障害、さらに不妊など生殖障害についても、農薬の慢性障害の危険性をあげている。

日本では有機リン系の使用量は減少傾向ではあるが、他の殺虫剤に比べて総量が多く、欧米で発達神経毒性のために禁止・規制されているクロルピリホスがいまだに使用されている。ピレスロイド系も総説に記載されている以外に、曝露と鬱発症の相関関係について論文報告<sup>13</sup>がある。昆虫の神経系を標的にしている殺虫剤は、昆虫の神経系と化学的類似性をもつヒトの神経系にも悪影響を及ぼす可能性が高い。ネオニコチノイド系殺虫剤は、欧米で規制・禁止が進んでいるため、鬱症状などとの関連の疫学論文はほほないが、日本ではいまだに使用されており、ミツバチなど昆虫へのダメージだけでなく、哺乳類の脳への影響が懸念されている。

## 鬱発症の遺伝要因・環境要因

鬱は近親者に多いこともあり、鬱発症に関わる遺伝子の研究が実施されてきた。最近の鬱における遺伝要因と環境要因(後天的な要因)に関する総説<sup>14</sup>では、鬱に関連する遺伝子は100以上候補があるとされているが、遺伝要因だけで発症するのではなく、環境要因が大きいと記載されている。鬱発症の関連遺伝子としては、セロトニン・トランスポーター、モノアミン・トランスポーター、グルココルチコイド受容体など、精神状態に関連する遺伝子群があげられている。さらにBDNF(脳由来神経栄養因子)などの遺伝子DNAのメチル化異常など、エピジェネティクスに関わる因子の関与も多数報告されている。

鬱発症に関わる環境要因としてあげられているものは、ストレスの多い仕事環境、不安定な家庭環境、経済環境、教育水準、食生活など多岐にわたっている<sup>14,15</sup>。さらに鬱の研究で最近注目されているのは、腸内細菌叢との関連で、多数の研究論文が報告されている<sup>14</sup>。腸内細菌叢は、正常な免疫系の維持に重要であるばかりでなく、脳神経系にも影響を及ぼすことがわかってきて、自閉症、統合失調症、鬱、アルツハイマー病など精神疾患とも関わっていると言われている<sup>15</sup>。腸内細菌叢の改善で鬱症状が緩和されることも報告されている。腸内細菌叢のバランス異常を起こす要因として、抗生剤、抗菌剤、除菌剤、農薬類(除草剤グリホサートや有機リン系殺虫剤)などが論文報告されている<sup>16</sup>。

農業従事者における環境は、不安定な収入による経済的な心配、自然災害や気候変動に左右されやすいこと、身体的負担、孤独な作業、家庭内のバランスなど、もともとストレスの多い環境に加えて、慢性的な農薬曝露による影響を受けることになる。日本の農業従事者の尿を調べた研究では、有機リン系殺虫剤の代謝物が他の職業従事者に比べ、高率・高濃度に検出されている<sup>17</sup>。

## 農業従事者における農薬の安全性の確保

日本では2018年の農薬取締法改正<sup>18</sup>に則り、農業従事者を含む農薬使用者への農薬の安全性に関する影響評価が取り入れられることになった。これまで日本では、農薬の安全基準は、一般人における一日摂取許容量(ADI)や急性参照用量(ARfD)が決められていただけで、農薬曝露が一般より多いことが予想される農薬使用者(農業従事者など)に対する基準値の設定はされてこなかった。急性毒性が強い農薬についてのみ、注意事項として防護装備の着用を付してきた。

農薬取締法改正(2018年)に伴い、農薬使用者暴露許容量(AOEL)や急性農薬使用者暴露許容量(AAOEL)<sup>19</sup>が設定されることになった。EUではAOELやAAOELが以前から設定されており、米国では環境保護庁EPAが、農薬使用者に対して特別な対応指針を公開している<sup>20</sup>。

農薬取締法改正では、農薬を使用する際の防護服など注意事項も詳しく書かれており、これまでより進んでいる。しかし農林水産省(農水省)の農薬中毒例の発表では、2017年度21件(38人)、2021年度19件(27人)と、ほとんど変わらず中毒事故が報告されており<sup>21</sup>、注意勧告を徹底する必要がある。

農薬は、使用方法を守っていれば安全という主張もあるが、今回紹介した総説など疫学研究や動物実験の結果から、直ちに影響はなくとも慢性低用量の影響が懸念される。農薬の安全基準を決める毒性試験は、多種類実施しているものの、内分泌攪乱作用、エピジェネティクスへの影響、複合影響や補助成分の毒性については考慮されていない<sup>22</sup>。無農薬、有機農業にすべて移行するのは難しいが、農薬の使用を極力減らすことが必要と考える。

この農薬取締法改正の目玉として、最新の科学的知見をもとに、農薬の安全性を再度評価し直す農薬再評価制度<sup>18</sup>が開始している。これまで登録された農薬は3年ごとに形式的な再登録を実施

してきたがそれを廃止して、あらためて農薬の安全性を確認するシステムが導入されたことは評価できるが、問題が生じている。農薬の再評価に使用される公表文献(学術文献)の収集・選択・評価が、利益相反のある農薬企業に任されており、農水省が公開した公表文献の資料を見たところ、企業に不都合な論文が削除されたり、不当に評価されたりする事例が明らかになった<sup>23</sup>。2023年11月1日、農水省はこれを補完するため、一般からも公表文献を募集すると発表した<sup>24</sup>。一般から公表文献の情報を提供するシステムは評価できるが、利益相反のある農薬企業が公表文献の選択、評価を行なうことは変わっておらず、根本的な解決ではない。欧米では農薬再評価に使用する公表文献の選択・評価は、リスク評価を行なう政府機関が実施して責任を負っている。日本でも農水省、政府自身が責任をもって、独立した専門性のある第三者が公平、透明性をもって選択、評価を行なうシステムを設置する必要がある。

## 適切で安全性を確保した使用基準のために

以上、農業従事者に多いとされる鬱症状について、農薬曝露に関する新しい総説の内容を紹介し、鬱に関わる国内外の状況や農薬の規制などを概説した。農業従事者の鬱発症のリスク因子は、農薬曝露だけではないが、リスクは極力減らした方がよい。国際連合食糧農業機関(FAO)の2020年の報告では、農地面積あたりの農薬使用量で、日本はトップではないものの、上位に位置している<sup>25</sup>。従来の慣行農業は、環境汚染や地球温暖化の要因ともなっており、世界の動向は、有機農業推進、化学農薬・化学肥料の削減の方向に向かっている。日本でも2021年、農水省が「みどりの食料システム戦略」<sup>26</sup>を発表し、2050年までに化学農薬の50%(リスク換算)削減の目標とした。

人間の生命維持に欠かせない農産物を提供する農業において、農薬の適切で安全性を確保した使用基準を設定することは、農業従事者のみならず子どもの健康や地球環境の持続可能な保全、プラ

ネタリーヘルスの視点から、重要な課題となっている。

#### 文献及び注

- 1—J. Cancino et al.: *Environ. Res.*, **231**, Part 2, 116190(2023)
- 2—国の内訳は、ブラジル6編、インド4編、韓国4編、イギリス3編、および以下の各国1編：タンザニア、中国、イラン、タイ、日本、アルゼンチン、チリ、フランス、アメリカ合衆国、メキシコ。
- 3—除草剤トリアジン系のアトラジンやシマジンは、内分泌攪乱作用が報告され、EUですでに登録抹消されているが、日本では使用されている。フェノキシ酢酸系除草剤2,4-Dは、ベトナム戦争で枯葉剤として用いられた除草剤の一種で、植物ホルモンの効果があるが、水生動物には毒性があり、ヒトでも刺激性、経口毒性、生殖系への悪影響も報告されている。
- 4—M. Sato et al.: *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **17**, 2569 (2020)
- 5—厚生労働省: 第13回地域で安心して暮らせる精神保健医療福祉体制の実現に向けた検討会(2022年6月9日)参考資料, <https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/000940708.pdf>
- 6—こころの情報サイト: 躁鬱病は1000人に4~7人弱程度で、これは100人に10人弱といわれる鬱病に比べると頻度は少ない。 <https://kokoro.ncnp.go.jp/disease.php?@uid=RM3UirngPV6bFW0>
- 7—厚生労働省: 自殺の統計, [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku\\_nitsuite/bunya/hukushi\\_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/jisatsu\\_year.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku_nitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/jisatsu_year.html)
- 8—農業従事者: <https://www.maff.go.jp/j/tokei/sihyo/data/08.html>, 漁業従事者: [https://www.jfa.maff.go.jp/j/kikaku/wpaper/h29\\_h/trend/1/t1\\_2\\_2\\_3.html](https://www.jfa.maff.go.jp/j/kikaku/wpaper/h29_h/trend/1/t1_2_2_3.html), 林業従事者: <https://www.rinya.maff.go.jp/j/routai/doukou/index.html>
- 9—政府統計(人口動態調査): [https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat\\_infid=000040024613](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat_infid=000040024613)
- 10—政府統計(人口動態調査): [https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat\\_infid=000040024614](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat_infid=000040024614)
- 11—永美大志・他: *日農医誌*, **64**, 14(2015)
- 12—松島松翠: *日農医誌*, **52**, 909(2004)
- 13—H.-R. Li et al.: *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **30**, 685(2023)
- 14—X. Zhang et al.: *Biosci. Rep.*, **43**, BSR20222644(2023)
- 15—T. Dubois et al.: *Psychiatr. Danub.*, **35**(Suppl. 2), 72(2023)
- 16—P. Feng et al.: *Nutrients*, **11**, 22(2019)
- 17—J. Ueyama et al.: *Environ. Res.*, **109**, 175(2009)
- 18—農林水産省: 農薬取締法の一部を改正する法律の概要, <https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/18/attach/pdf/index-9.pdf>
- 19—AOEL: 1年のうち農薬散布が行なわれる時期に、期間中毎日、ヒトが農薬散布作業などを通じて農薬に曝露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される1日あたりの上限値。AAOEL: ヒトが農薬散布作業などを通じて24時間またはそれより短い時間農薬に曝露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される1日あたりの上限値。
- 20—EPA: <https://www.epa.gov/pesticide-worker-safety/how-epa-protects-workers-pesticide-risk>

- 21—農林水産省: 農薬の使用に伴う事故及び被害の発生状況について, [https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n\\_tekisei/accident.html](https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_tekisei/accident.html)
- 22—遠山千春・他: *科学*, **92**, 256(2022)
- 23—日本内分泌攪乱物質学会: ニュースレター 25-4(2023), <https://jsedr.org/NL/NL25-4.pdf>
- 24—農林水産省: 公表文献に関する情報募集について, [https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunnken\\_jizen.html](https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/saihyoka/kouhyoubunnken_jizen.html)
- 25—FAO: <https://www.fao.org/faostat/en/#data/RP>
- 26—農林水産省: みどりの食料システム戦略, <https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyo/seisaku/midori/index.html>