

# 有機燐剤中毒に関する研究

## 第 2 編

### Pyridine-2-aldoxime methiodide の各種有機

### 燐剤中毒に対する効果

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

岡山大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 大田原一祥教授)

植 松 義 則

〔昭和 34 年 7 月 30 日受稿〕

#### 内 容 目 次

はしがき

#### 1. 実験方法

- 1) 実験材料
- 2) 致死量測定法
- 3) Cholinesterase 活性測定法
- 4) p-Nitrophenol 測定法
- 5) Pyridine-2-aldoxime methiodide 定量法

#### 2. 実験成績

- 1) ハツカネズミ死亡率に対する効果
- 2) ウサギ血液 Cholinesterase 復活作用
- 3) 人体例

#### 3. 考 按

#### 4. 結 論

#### は し が き

有機燐剤中毒治療の問題についてはすでに有機燐剤がドイツで発見された当初から研究の歩が開始された。吾国に始めて有機燐剤 TEPP が輸入された 1950年には有機燐剤の治療体系が海外、特に米国では構築されており、治療の主剤としての atropine に関する知識も同時に輸入されたのである。この atropine の臨床応用は更に平木教授<sup>4)</sup>による使用法の具体化によつて一層確実な治療効果をもたらしたけれども、atropine が有機燐剤の副交感神経刺激作用に拮抗するという、いわば対症療法剤であること、又劇薬であることによる使用の不便等が原因して、厚生省などによる奨励にもかかわらず充分に使用されるに至らなかつた。

この問題は Pyridine-2-aldoxime methiodide (PAM) の出現によつて一挙に解決された。すなわち 1955年 Wilson<sup>36)</sup>によつて PAM が有機燐剤に阻害された Cholinesterase (ChE と略す) を恢復する作用を発見されてから、直ちに平木、難波<sup>5)32)</sup>はこの PAM に生体 ChE の恢復作用のあることと、動物実験的に治療効果のあることを証明するとともに、更に、に人体について Parathion 中毒に薬効の

あることを証明した。そのみならず更に多数例からこの治効を不動のものとする (平木<sup>6)</sup>) と共に、毒性 (難波<sup>1)</sup>) に対する詳細な検討及び更に極度重症に対する治療法 (難波<sup>2)</sup>)、又予防への応用の可能性 (難波<sup>3)</sup>) についてまで研究している。

以上研究からして PAM の有機燐剤 Parathion 中毒に対する治療効果については疑う余地もないものであり、そのために現在では医薬品として広く使用されており、患者の救助に重要な役割を果している。

ところで有機燐剤は Parathion 代外に多くの種類がある。PAM が ChE の復活作用によつて Parathion 中毒に効果のあるものであれば、中毒機転を同じくする他の有機燐剤中毒に対しても効果のあることは予想される。ところがこの方面の研究は甚だしく貧弱であつて、発表されたものも極く側面的の観察に止つている。そこで著者はこの面を総合的に追究し、結果を報告するものである。

#### 1. 実験方法

1) 実験材料: 実験動物は体重 15g 前後の D<sub>1</sub> 系ハツカネズミと、体重 2kg 前後の白ウサギを使用した。患者例については後に述べる。



Malathion	432	5	1	1	1	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	360	5	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	3	3
	300	5	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2
	250	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	208	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	25	1	1	1	2	6	7	8	10	10	10	10	10	
Diazinon	135	5	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2
	90	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
	60	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	27	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	25	0	0	0	0	0	0	0	1	4	4	4	4	
Dipterex	600	7	1	2	3	3	3	3	3	6	6	6	6	6
	400	7	0	0	0	1	1	1	1	1	3	3	3	3
	300	7	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Total	21	2	3	4	6	6	6	6	9	11	11	11	11

Table 2 LD<sub>50</sub> of Alkylphosphates in Mice injected with PAM (80 mg/kg i. v.) in comparison with Control.

	Cases injected with PAM		Control	
	LD <sub>50</sub>	Conf. Interval	LD <sub>50</sub>	Conf. Interval
Ethylparathion	17.5	12.0 ~ 25.6	10.0	8.3 ~ 12.1
Methylparathion	110.2	82.3 ~ 147.8	48.5	23.6 ~ 99.5
EPN	79.6	67.7 ~ 93.6	42.8	24.8 ~ 73.6
TEPP	1.31	0.57 ~ 3.02	0.39	0.33 ~ 0.45
Pestox-3	20.8	15.2 ~ 28.5	8.2	5.5 ~ 12.1
Malathion	330	276 ~ 394	221	180 ~ 272
Diazinon	127.0	76.0 ~ 212.0	57.8	37.8 ~ 88.5
Dipterex	398	308 ~ 514	252	165 ~ 386

Table 3 Effect of PAM (80mg/kg i. v.) in Mice with Ethylparathion Poisoning (12mg/kg s. c.).

	No. of Cases	No. of Death Cases											
		15	30	45m	1	2	3	6	12	24	48	72h	Total
Control	20	4	12	17	17	20	20	20	20	20	20	20	20
with PAM	20	0	0	1	2	8	9	12	12	12	13	14	14

亡状況を Table 1 に示す。この結果から LD<sub>50</sub> 及び危険率 5% での LD<sub>50</sub> の信頼限界を算出し結果を第 1 編で得た有機磷剤のみを投与した場合と比較して Table 2 に掲げた。

この結果からすれば、すべての有機磷剤中毒で LD<sub>50</sub> の上昇は著るしく、特に TEPP では 3.36 倍になつており、甚だしい毒性の減少が認められる。その他有機磷剤でも LD<sub>50</sub> の上昇は明らかに有意の

差を示した。これらの関係を明確にするために時間的の死亡率推移を Fig. 1 に比較した。なおこの場合各有機磷剤の投与濃度と各群の被験動物数は同一であるから比較するに適當である。これによれば死亡率の小なことは一層明確であつて、特に TEPP, Pestox-3 に明らかに認められる。次に死亡率の時間的推移に EPN, Malathion, Diazinon 及び Dipterex は死亡率の少いのみの相似形を示してい

Fig. 1-1 Effects of PAM (80 mg/kg i. v.) in Mice with Alkylphosphate Poisoning.

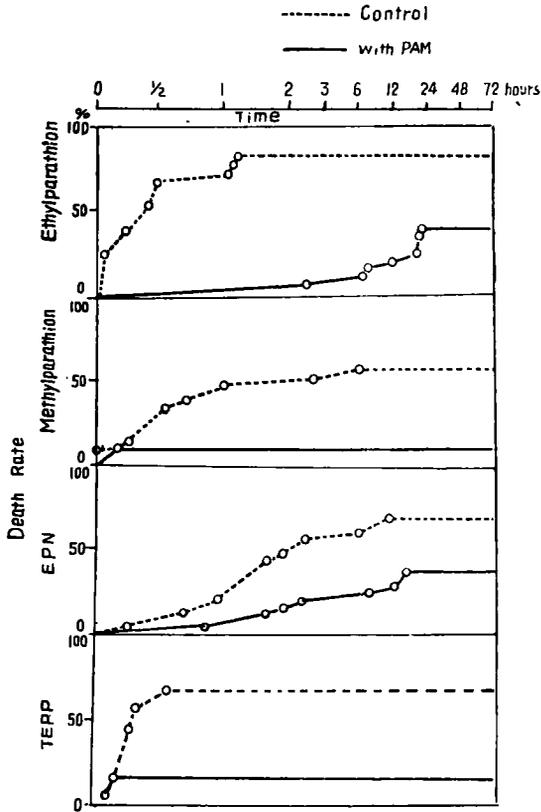


Fig. 1-2 Effect of PAM (80 mg/kg i. v.) in Mice with Alkylphosphate Poisoning.

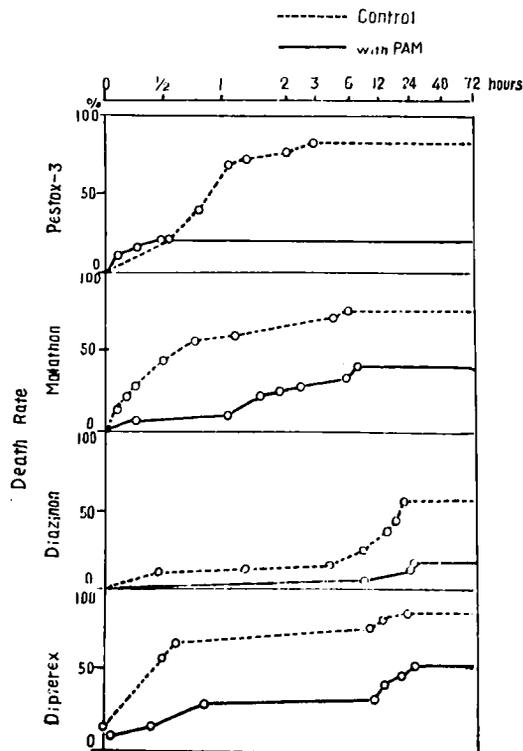
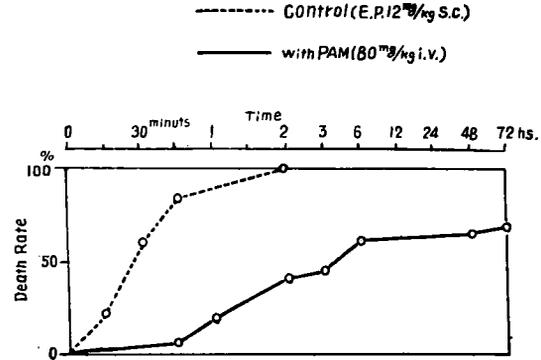


Fig. 2 Effect of PAM for Mice with Ethylparathion Poisoning.



るが、Ethylparathion は死亡までの時間が延長している。Methylparathion, TEPP 及び Pestox-3 はこれに反して死亡時間が短縮しているが、これらは PAM 投与例の死亡率が低いのでその関係もあると思われ、明かに断定はできない。

死亡までの時間を一層明瞭にするために Ethylparathion 12 mg/kg 皮注の場合の比較をしてみると Table 3, Fig. 2 に明かな通りで死亡率の低下と死亡までの時間の延長をみる。

### 2) ウサギ血液 ChE 復活作用 (Table 4-1, 4-2, Fig. 3-1, 3-2)

PAM の ChE 復活作用を生体内で観察するために、ウサギに有機燐剤を皮注してのち 3~24 時間後、PAM 100 mg/kg を静注して、この際の血液 ChE の消長を測定した。

有機燐剤の投与量は第 1 編の場合と同様であり、また PAM の投与は血液 ChE が最低に達したと考えられる時期を選んだ。

結果は Table 4 に纏めたが、ChE 消長の百分率を第 1 編の有機燐剤のみの成績と比較するため Fig. 3-1 及び 3-2 に示した。これによるとすべての例で ChE が復活する方向に向っている。ただ Malathion 例と Dipterex 例とは多少疑問があるが、その他は全く良好な結果で、特に Ethylparathion, EPN 及び TEPP の場合は著明である。

### 3) 人体例

PAM の人体応用として Ethylparathion 及び Methylparathion 中毒の場合は既に報告されているので (平本<sup>5)</sup>, 難波<sup>32,6)</sup>), ここには EPN 中毒例 3 例及び Diazinon 中毒と思われる症例を挙げる。

#### 症例 1 (Fig. 4)

27才, 男, 農業, 昭和33年10月2日入院。

主訴: 歩行障害。

現病歴: 10月2日 10.00 p. m. 頃, EPN (45

Table 4-1 Effect of PAM (100mg/kg i. v.) for Blood Cholinesterase of Rabbits with Alkylphosphate Poisoning.

Time (hrs)	Ethypharathion 5mg/kg s. c.				Methylparathion 20mg/kg s. c.				EPN 10mg/kg s. c.				TEPP 0.2mg/kg s. c.				
	Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		
	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	
before Alkylphosphate inj.	33.8	100	27.9	100	42.0	100	25.8	100	69.3	100	61.0	100	56.7	100	28.8	100	
before PAM inj.	4.2	12.5	1.8	6.5	17.2	41.0	7.3	28.1	33.6	48.5	46.5	76.1	20.7	36.5	14.9	51.7	
1/2	34.2	101.5	26.2	94.0	31.4	74.8	10.4	40.0	46.3	66.9	65.0	106.2	47.6	84.0	29.8	101.8	
1	24.8	73.3	19.0	68.1	28.5	67.8	12.2	47.2	43.5	62.9	62.5	102.2	41.7	73.7	29.9	101.9	
3	25.0	74.0	16.0	57.4	28.1	61.8	11.4	44.1	47.5	68.5	60.0	98.3	50.4	88.9	30.4	102.8	
6	21.2	62.5	17.6	63.1	23.5	56.2	10.1	39.8	26.0	37.5	55.6	91.1	38.9	68.6	29.8	101.3	
12	23.0	68.0	15.8	60.0	20.3	48.3	9.1	34.7	18.8	27.1	17.7	29.0	47.1	83.0	33.9	117.3	
24	18.7	55.2	15.6	59.5	19.7	47.8	9.9	36.7	7.7	11.1	3.5	5.8	46.4	81.8	22.4	77.6	
48	30.6	90.0	17.8	64.0	18.5	44.7	10.0	38.4	49.5	87.2	49.5	87.2	25.6	89.0	26.3	91.3	
96	36.2	103.5	18.6	66.7	24.4	58.1	11.5	44.4	29.9	52.8	29.9	52.8	22.6	78.2	22.6	78.2	
144																	
Time between Alkylphosphate and PAM Injection (hrs)	6				12				12				3				

Table 4-2 Effect of PAM (100mg/kg i. v.) for Blood Cholinesterase of Rabbits with Alkylphosphate Poisoning.

Time (hrs)	Pestox-3 6mg/kg s. c.				Malathion 150mg/kg s. c.				Diazinon 20mg/kg s. c.				Dipterex 100mg/kg s. c.			
	Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE		Red Cell ChE		Serum ChE	
	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%	activity %	%
before Alkylphosphate inj.	24.2	100	25.2	100	37.8	100	37.6	100	31.8	100	24.9	100	21.6	100	39.9	100
before PAM inj.	16.2	67.0	20.2	80.0	12.2	32.3	4.3	14.1	30.5	81.0	20.7	83.0	15.1	69.9	23.7	59.5
1/2	17.3	71.5	23.8	94.2	11.1	29.4	14.6	47.9	25.0	66.4	35.5	142.9	11.3	52.2	40.3	100.1
1	13.8	57.1	23.6	93.8	13.0	34.4	8.3	26.7	37.8	100.1	19.1	76.9	16.9	78.0	33.2	83.2
3	16.8	69.5	17.0	67.4	25.6	67.9	8.1	26.4	36.9	98.0	23.5	94.5	13.9	64.1	26.8	67.2
6	19.5	80.8	26.2	103.8	14.3	37.8	6.5	21.3	26.8	71.1	14.4	45.4	16.5	41.4	19.4	56.8
12					8.2	26.6	8.2	26.6	30.4	122.2	20.7	51.9	23.4	58.8	20.1	58.9
24	23.0	95.0	19.6	77.8	18.7	49.5	7.4	23.6	18.0	56.8	63.8	295.0	25.6	64.2	17.6	51.5
48					9.8	32.2	9.8	32.2	31.5	84.0	22.2	102.4	30.5	76.5	16.8	49.1
96	33.3	138.0	33.3	132.9	17.4	57.4	17.4	57.4	23.8	75.0	26.8	108.0	25.0	115.3	22.1	64.9
144	17.5	72.2	21.3	84.4	18.2	59.7	18.2	59.7	23.4	73.8	26.8	108.0	38.1	95.9	22.1	64.9
Time between Alkylphosphate and PAM Injection (hrs)	24				6				24				3			

Fig. 3-1 Effect of PAM (100 mg/kg i. v.) for Blood Cholinesterase of Rabbits with Alkylphosphates Poisoning.

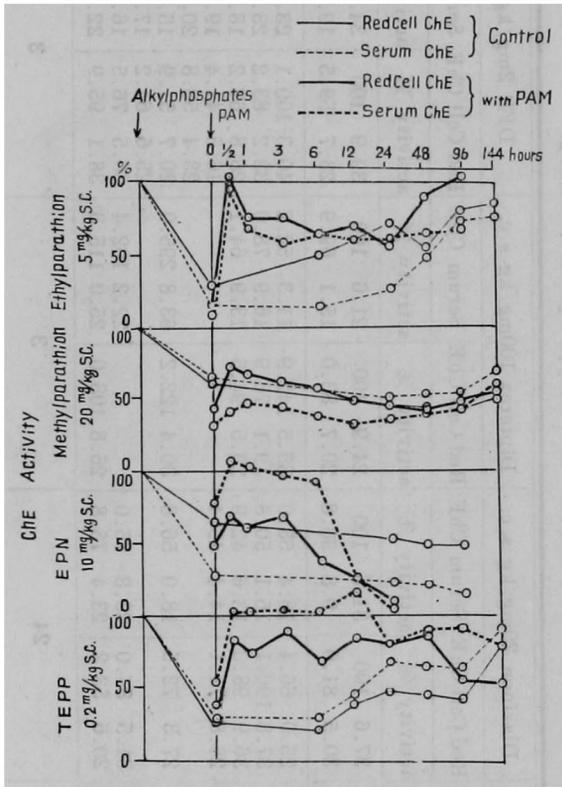


Fig. 3-2 Effect of PAM (100 mg/kg i. v.) for Blood Cholinesterase of Rabbits with Alkylphosphate Poisoning.

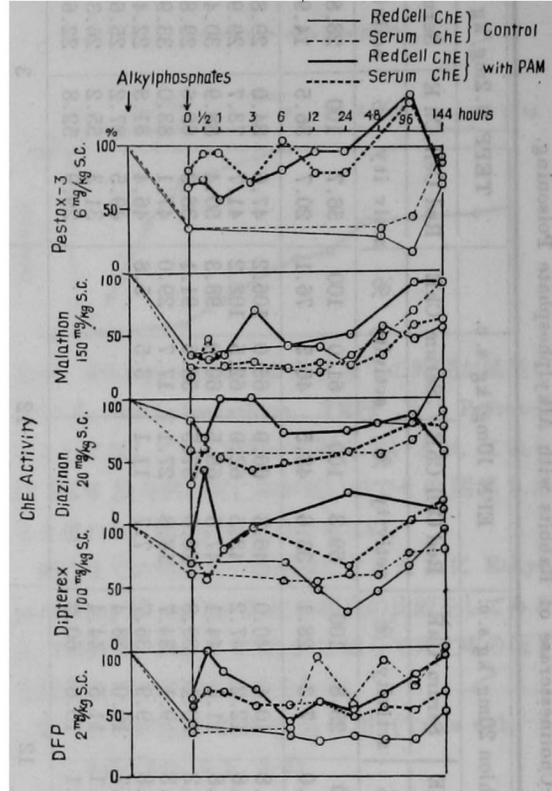
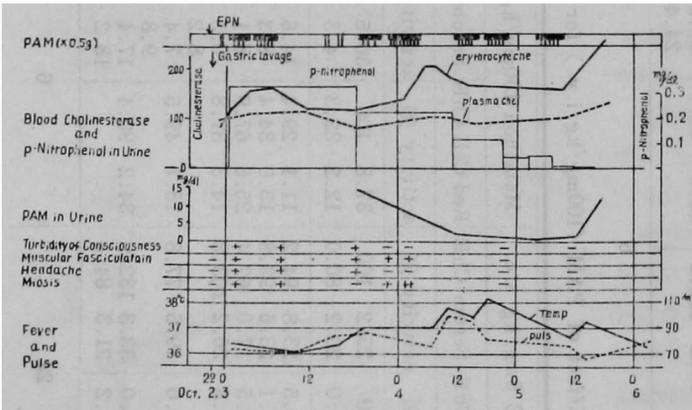


Fig. 4. Casel. EPN Poisoning male age 27



9%) 乳剤約 20 ml を自殺の目的で内服したが、急に死にたくないようになり、最寄の警察にかけ込み、警察官につきそわれて来院した。

症状及び経過：

2日(第1症日). 10.30 p. m. 頃来院時には多少足がふらつく程度で、大した症状はなかつた。体温 36°C, 脈搏78, 血球 ChE 85  $\mu$ l CO<sub>2</sub> (正常人250~400  $\mu$ l CO<sub>2</sub>. 以下には単位を省く), 血清 ChE 96 (正常人 150~220). 直ちに胃洗滌を行つたのち PAM 1g を静注した。

3日(第2病日). 以上の処置によつて血球 ChE 128, 血清 ChE 100となつたが全身の筋線維性攣縮及び縮腫が著明に現われてきたので、更にリンゲル液 500 ml に PAM 1.5 g を混入投与した。これで血球 ChE 168, 血清 ChE 117と一層の恢復をみたが、間もなく意識が消失した。その後 PAM 1g をリンゲル 500 ml に混入, 2回静注したが、症状は変わらないばかりか、今度は血球 ChE 115, 血清 ChE 83に低下した。それで PAM 1.5 g を投与し、11.00 p. m. より PAM 4.5 g を2.5%市販

水溶液のまま約6時間半をかけて投与した。

4日(第3病日). 0.00 a. m. 頃には血圧 110~60. 縮腫及び筋の線維性攣縮が著明であつたが前記の PAM 点滴投与の終るころには消失し、血球 ChE 203, 血清 ChE 108と恢復した。その後は筋線維性攣縮の出現に応じ PAM 2.5g の点滴投与を2回行い、その都度症状は消失。当日の最高体温 38.2°C, 脈搏 104/m.

5日(第4病日). PAM 2.5g 点滴投与、血球 ChE 262, 血清 ChE 139にまで恢復する。症状は

ない。

6日(第5病日)。体温、脈搏ともに恢復。

症状、血液 ChE, 尿中 p-Nitrophenol 及び PAM などの消長は Fig. 4 に示す通りである。なおこの患者には PAM の他に、Atropine 0.5 mg と 5% 糖液、ピタカンフル、グロクロンサン、ビタミン B<sub>1</sub>, C, K の若干量とが投与されている。

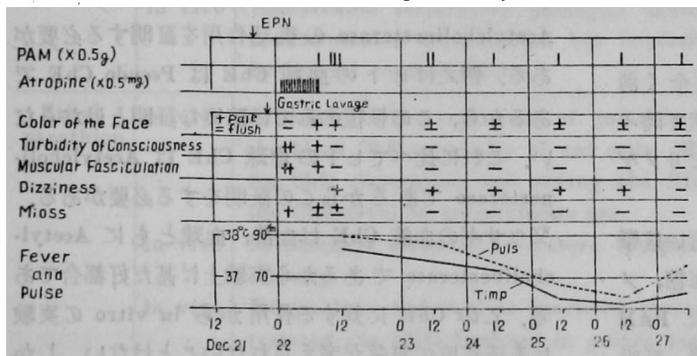
症例 2 (Fig. 5)

30才, 男, 農業. 昭和32年12月22日入院.

主訴: 意識消失.

現病歴: 12月21日(入院の前日)夕方より飲酒し, 8.00 p. m. 頃自殺の目的で EPN 乳剤(45%) 約 15 ml を内服した。10.00 p. m. 頃医師を訪れて胃洗滌及び注射療法を受けたが, 下痢その他の症状を發したので来院した。

Fig. 5. EPN Poisoning male age 30



症状及び経過:

22日(第2病日) 2.30 a. m. 来院。来院時には意識全く消失, 縮瞳は極度で対光反射は消失し, 顔は Atropine の投与のため潮紅しており, 喘鳴をきき, 流涙及び全身に筋線維攣縮が著明である。

これに対してリンゲル 1,000 ml の投与と共に 5.30までに前医師の投与量と合せて 17A (1 A 0.5 mg) の Atropine を投与した。このころ顔色は寧ろ蒼白, 意識は混濁の程度, 筋線維性攣縮は口角に認められる程度, 縮瞳もやや恢復し, 又肺野に僅少の湿性ラ音を聞く程度になった。

10.00 a. m. PAM 0.5 g に引続いて更に 2 g を静注したところ意識は清明になり, 筋線維性攣縮も消失し, あとは顔貌がやや蒼白であるのと, めまいとが残つたが後者は27日(第7病日)に至つて消失した。

なお血圧は22日 10.00 p. m. に80~38と最低, 体温 38.5°C, 脈搏 114/m を示し

たが, 血圧は23日, 体温及び脈搏は25日に正常となつた。24日の血液像は Hb 12.8 g/dl, R 4.08 Mil., W 11,600, N 71%, L 21%, E 7%, M 1%, B 0% で白血球及び好酸球増多症と軽度の好中球増多を示したが, 27日には Hb 13.3 g/dl, R 4.82 Mil., W 8,100, N 52, L 39, E 8, M 1, B 0 と好酸球増多症以外は恢復している。

22日の尿は蛋白(+), ウロビリノゲン(-)であり, 24日には蛋白(-)となつたが糖(+), 1.2%, ウロビリノゲン(+). 肝機能検査は陰性であつた。

症例 3 (Fig. 6)

29才, 男, 農業. 昭和33年5月29日入院.

主訴: 意識消失.

現病歴: 5月29日 0.00~1.00 a. m. に EPN 乳剤(45%) 約 10 ml を自殺の目的で服用し, 自宅裏で意識消失のまま発見された。

症状及び経過:

29日(第1病日) 2.30 a. m. 意識は全く消失し, 全身の筋線維性攣縮が著明, 喘鳴をきき呼吸は困難状, 縮瞳は強度で対光反射を認めない。顔面は蒼白, 血圧 180~110. 極度の重症々状を示したので Atropine 大量療法を行い 3.00 p. m. までに計40A (20 mg) を静注又は皮注により繰返し, その他に5%糖液, グロクロンサン, 強心剤等も加えたが全く効果をみ

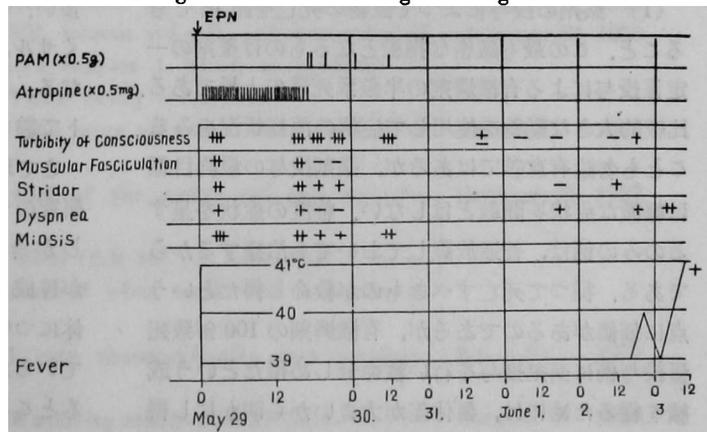
ない。

3.00 p. m. に PAM 1 g 静注したところ, 喘鳴軽度, 呼吸状態は著るしく平静となり, 又縮瞳も軽度になつて対光反射も出現した。血圧 110~70.

4.00 p. m. には筋線維攣縮は消失し, 瞳孔は全く正常になつた。但し意識の濁濁は持続する。

4.20 p. m. に PAM 0.5 g 追加。

Fig. 6 EPN Poisoning male age 29



30日(第2病日), PAM 1g 投与。

31日(第3病日), 意識朦朧となり始めて EPN を内服したことが判明した。

6月2日(第5病日), 全身状況良好であつたが, 夕刻より発熱 39°C に至り嘔吐が出現, 10.00 p. m. 再び意識濁濁した。

6月3日(第6病日), 呼吸困難著明となり死亡, この死因は誤飲による嚥下性肺炎の重篤なものと考えられる。

#### 症例4

1才9月, 男, 昭和33年5月6日入院。

主訴: 痙攣, チアノーゼ。

現病歴: 4.20 p. m. 殺虫剤原液約 8 ml を飲んだ。殺虫剤の組成は  $\gamma$ -BHC 10%, DDT 5%, Diazinon 1% である。約30分後から意識消失, 泡状のものを吐くようになり, 更に数分後には間代性痙攣が始つた。

症状及び経過:

6日(第1病日), 5.30 p. m. 入院, 意識全く消失して蒼白, 脈搏は寡数, 呼吸はヤキ困難状で時々痙攣発作がある。チアノーゼあり, 尿ウロビリノゲン(+).

直ちに石油臭のなくなるまで, 胃洗滌を行い痙攣に対してフェノバルビタール剤投与, 又40%糖, メチオニン, グルクロンサンを用いた。特に PAM 0.5 g を投与することにより全身状態は安静, 呼吸も平静となり睡眠した。

7日, 起起床時には意識恢復した。

### 3. 考 按

本実験の目的は, 先に述べた通り PAM の各種有機燐剤に対する効果を検討する点にある。著者の実験室では有機燐剤に対する拮抗剤の効果を確認するためには, 次の事項の証明を重要と考えている。

(1) 薬剤の投与によつて動物の死亡を阻止できること。この最も厳密な指標となるものは薬剤の一定量投与による有機燐剤の半数致死量の上昇である。比較的大きな動物を使用して症状の消褪状況をみることも勿論有意義ではあるが, 薬剤投与の最終目標は軽微な症状を問題とはしない, 軽度の症状を呈するのみの例は, 普通放置しておいても治癒するからである。従つて死亡すべきものが救命し得たという点に価値があるのであるが, 有機燐剤の100%致死量投与例に薬剤投与を行い救命せしめ得たという成績を得るためには, 個体差が大きいから明かにし得

ないことが多い。したがつて LD<sub>50</sub> の上昇度が最も鋭敏な指標と考えられる。

(2) 薬剤投与により有機燐剤により阻害されていた生体内の Acetylcholinesterase 活性が恢復すること。有機燐剤中毒は ChE 阻害によるものであるから, この拮抗策としては ChE の復活が第一である。以前には Atropine が Parathion 中毒に使用され, 相当の効果もあげていた。しかしこれは ChE 恢復を主体とせず, 単に副交感神経麻痺作用からの拮抗作用であつたため, 効果が不十分であつた。最近現われている薬剤は, 殆んど ChE の復活作用を目標としたものであるし, 本種の PAM は勿論この作用を有するのが特徴である。

尤も ChE にも Acetylcholinesterase と Pseudo ChE とがあり, 中毒の本態である神経系に作用するのは Acetylcholinesterase であるという。それ故 Pseudo ChE の復活は何値の少いものであり, Acetylcholinesterase の復活作用を証明する必要がある。例えばヒトの血清 ChE は Pseudo ChE であるから, この恢復のみでは確実な証明とはならない。これに比べてヒトの血球 ChE は Acetylcholinesterase であるからこの証明をする必要がある。又ウサギの血液 ChE は血清, 血球ともに Acetylcholinesterase であるから実験上は甚だ好都合である。この ChE に対する作用から *in vitro* の実験にも或程度の意義が考えられないことはない。しかし第1編にも述べたように Parathion が生体内で酸化され Paraoxon になつて始めて ChE 阻害作用を示すように, ChE の復活に際しても *in vivo* では *in vitro* のように単純な反応系とは異り, 色々の因子が関与することが予想される。したがつて *in vivo* の実験により確かめられなければならない。

(3) 有機燐剤中毒患者に治療効果を示すこと。薬剤によつては動物の種類により反応の異なる場合が多い。例えば Parathion の毒性もヒトには甚だ強くサル, イヌ, ウサギ及びハツカネズミの順に弱くなる。したがつてヒトに対する効果の最終決定はヒトで驗さねばならない。

さて現在までの PAM の有機燐剤中毒に関する研究のうち Ethylparathion 中毒については, はしがきに述べた通りの業績があり, 完璧の検討が達成されている。Methylparathion 中毒では人体について卓効があり, その ChE 復活が証明されているが動物実験はない。そこで本報告の目的とするところは Parathion 剤に比べて他製剤に対する

Table 5 Effect of PAM for Alkylphosphate Poisonings by various Reporters.

Alkyl-phosphate	Method	Result	Reporter
Paraoxon	in vitro	Reactivation of inhibited true ChE	Hobbiger 21) 1956
	in vivo	Survival of mice receiving LD <sub>100</sub> of Paraoxon by PAM 75 mg/kg i. p.	Kewitz 24) 1956
	in vivo	Survival of mice receiving LD <sub>100</sub> of Paraoxon by PAM 75 mg/kg i. p.	Kewitz 25) 1956
	in vivo	Respiratory and cardiac function recovered and protected from death in guinea pigs Result was for better when combined with atropine and artificial respiration. In isolated heart of frog and Guinea pig the changes by paraoxon recovered.	Bethe 11) 1957
	in vivo	Reactivated the ChE of the diaphragm in mice.	Kewitz 26) 1957
	in vivo	Scarce reactivation of inhibited brain ChE in Mice.	Kewitz 27) 1957
	in vitro	Reactivation of inhibited mouse red cell and brain ChE.	Hebbiger 22) 1957
	in vivo	Reactivation of inhibited blood ChE but none of brain ChE in mice. Effective for mortality of mice and more potent when used with atropine.	
	in vivo	Reactivated respiratory paralysis caused by blocking of neuromuscular transmission but impossible in cases caused by central control failure.	Sakai 34) 1958
Ethyl parathion	in vivo	Effective in the treatment of patients, and also restored the blood ChE especially of red cells. Effective in rabbits for ChE restoration and saving the life and Maintaining the ChE level in prophylactic use.	Namba 5) 1956
	in vivo	In monkeys effective to restore symptoms and blood ChE activity.	Namba 33) 1957
	in vivo	Respiratory and cardiac functions recovered to normal and restored the EKG findings in guinea pigs.	Bethe 11) 1957
	in vivo	No efficacy owing to the pure form of parathion used.	Wilson 37) 1957
	in vivo	Effective for the treatment of patients with parathion (Ethyl-and Methyl-) poisoning in 39 Cases.	Namba 6) 1958
	in vivo	Efficacious for prophylaxy in the mice mortality, ChE maintenance in rabbits and in human.	Namba 3) 1958
	in vivo	In Cats and rats, reactivated respiratory failure, but impossible to reverse the failure caused by central origin.	Sakai 34) 1958
	in vivo	Reactivated ChE and successfully treated a case of patient.	Erdmann 17) 1958
TEPP	in vitro	Reactivation of inhibited true ChE extracted from electric eel, 94% at the maximum.	Wilson 36) 1955
	in vitro	Reactivation of inhibited human red cell ChE, 100% max.	Childs 13) 1955
	in vitro	Reactivation of true ChE, human red cell, and demonstrated that the phosphorylated enzyme I which is produced by shorter contact with TEPP easily reactivated.	Hobbiger 21) 1956
	in vivo	Inhibited from death and more effective when used with atropine in mice.	Wilson 37) 1957
	in vitro	Reactivated inhibited ChE of the mouse red cell and the brain.	Hobbiger 22) 1957
	in vivo	Reactivated inhibited blood ChE but not brain ChE in mice. Rose LD <sub>50</sub> and more marked when used with atropine in mice.	
	in vivo	Effective in mice and rats therapeutically and prophylactically.	Edery 16) 1959
	in vitro	In frog experiment, ChE activity reactivated prophylactically.	Bergner 10) 1958

Pestox-3	in vivo	No effect owing probably to the time which is necessary for Pestox-3 to be effective to ChE. in mice experiment.	Kewitz 25)	1956
	in vivi and vitro	No reactivation of inhibited ChE in mouse diaphragm.	Kewitz 26)	1957
D F P	in vitro	Reactivation of inhibited true ChE extracted from electric eel, 82% maximum.	Wilson 36)	1955
	in vitro	Reactivation of inhibited true ChE, but weaker in the Case of TEPP (diethylphosphate group).	Hobbiger 21)	1956
	in vivo	Effective for educing death rate in mice.	Kemitz 25)	1956
	in vivo	Protected from death in guinea pigs and more beneficial result obtained in the cases used in combination with atropine and artificial respiration. In isolated heart of guinea pigs, changes recovered.	Bethe 11)	1957
	in vivo	Reactivated inhibited mouse diaphragm ChE.	Kewitz 26)	1957
	in vivo	No restoration of the brain ChE in mice.	Kewitz 27)	1957
	in vitro	Reactivated the inhibited brain and red cell ChE in mice.	Hobbiger 22)	1957
	in vivo	No effect for ChE of blood or the brain in mice, but protected from death (1-2 times and 32-64 times when used with atropine).		
	in vivo	Reactivated ChE activity inhibited by DFP in the ciliary. stellate ganglien and the intercostal endplate of cats by hist. chemical observation.	Koelle 28)	1957
Sarin	reversal of neuro-muscular block	Reversal in the isolated rat phrenic nerve-diaphragm. after washing PAM.	Holmes 23)	1955
	in vivo	In mice the rise of i. p. LD <sub>50</sub> of sarin from 0.585 ± 0.023 mg/kg to 0.879 ± 0.054 in cases receiuing PAM 20mg/kg i. p. and the respiration and blood pressure disturbed by sarin (0.06mg/kg i. p.) in dogs restored by 10mg/kg PAM i. p.	Loomis 31)	1956
	in vivo	No effectiveness as DAM and MINA in mortality of rats.	Askew 38)	1956
	in vivo	Markedly effective for the death rate in mice.	Wilson 37)	1957
	in vivo	Injections 100mg/kg i. p. rose LD <sub>50</sub> of sarin 1.4 and 1.3 times respectively in mice and rats when given 15m before sarin, and more effective (10 more times) given with atropine. Scarce effect in rats when given 30 sec after sarin.	Askew 9)	1957
	in vivo	No effectiveness in rats and mice.	Dulz 15)	1957
	in vivo	Effective only when used in combination with atropine in cases of cats and dogs for neuromuscular function and respiration.	Brown 12)	1957
	in vivo	Rose LD <sub>50</sub> of sarin in rabbits but less effective than atropine, when used in combination with atropine rose the death rate markedly. Restored the conduction of gastrocune mius anticus muscle stimulation.	Wills 35)	1957
in vivo	In human restored the changes in the neuromuscular transmission and blood ChE.	Grob 18)19)20)	1958	
Tabun	in vivo	Less effective in mice but considerable value.	Wilson 37)	1957
	in vitro	No efficacy for the restoration of eel ChE.		
	in vivo	Effective when used in combination with atropine in cats and dogs for the neuromuscular function and respiration.	Brown 12)	1957

効果如何という点である。この方面についての従来の発表を Table 5 にまとめたが従来の発表は Paraoxon, DFP 及び nerve gas の Sarin (isopro-

pylmethylphosphonofluoridate) についてのものはかなりあるが, Methylparathion, EPN, Matathon など現在最も広く使用される農薬についてはみあた

らない。更に人体例の発表は絶無である。本邦の農薬中毒で圧倒的に多いのは Parathion 中毒であることはいうまでもないが、その他のものも可成りある。例えば昭和33年度の中毒をみると(厚生省) Parathion 剤中毒の1,366名が飛抜けて多いのは当然として、TEPP 122, EPN 64, 更に非常に弱毒性である Malathion でも51名の中毒が発生している。したがってこれらの治療研究が重要なわけである。勿論これらについても Atropine 及び類似薬剤が有効なことが証明されているが、これも効果として不十分なことは Parathion 中毒の場合と同様である。

さて私の実験成績で EPN 中毒についての PAM の効果にもはや疑う余地はない。即ち LD<sub>50</sub> の増大、ChE の復活及び人体例での証明と完全な結果を得ている。更に Diazinon 中毒の場合もまた不確実ながら人体例を得て有効なことが予想される。

その他の場合には人体例が皆無であるが動物実験からはすべて有効と予想される。TEPP, DFP については従来の研究者も表のように著効を示すことを認めており、著者の成績と一致する。ただ Pestox-3 は Kewitz<sup>25)26)</sup> がハツカネズミの死亡率及び ChE の態度の双方から無効説を唱えており著者の成績と相反する。恐らくこれは純粹の Pestox-3 を使用したために、それが毒性を発揮するような形態となるために時間を要したものと考えられ、この点は同じく純粹の Ethylparathion を使用した Wilson<sup>37)</sup> の場合と全く同じであろう。

更に各種有機燐剤中毒の場合も PAM の脳 ChE 復活作用の弱いことが問題となるであろう (Kewitz<sup>27)</sup>,

Hobbiger<sup>22)</sup>). しかし要は中毒症状の消褪と生命の保持とにあるわけであり、この点は更に研究する余地はあるけれども PAM 実用の妨げとはならない。

#### 4. 結 論

著者は各種有機燐剤中毒に対する Pyridine-2-aldoxime methiodide (PAM) の効果を、i) ハツカネズミに対する半数致死量、ii) ウサギの血液 Cholinesterase (ChE) 復活作用及び iii) 人体への効果の3方面より検討した。

1) Ethylparathion 中毒についてはもはや完全な成績が出されているが、Methylparathion 中毒の場合は人体成績のみがあり、動物実験がなかつた。この動物実験も有効なことを証明した。

2) EPN 中毒は動物実験及び中毒患者例の双方から有効であることを確証した。又1例ではあるが Diazinon 中毒の人体例に PAM を使用した結果極めて有効であつた。

3) その他の TEPP, Pestox-3, Malathion, Dipterex 及び DFP では人体例は得られないが動物実験では有効と考えられる。

御指導御校閲を受けた恩師平木教授、大田原教授並びに難波講師に深謝する。なお谷口、岡崎両学士の御協力を感謝する。

(本稿の要旨は第13回日本公衆衛生学会総会及び第45回日本消化器病学会総会に報告した)

#### 文 献

- 1) 難波, 岡崎ほか: PAM の毒性, 内科の領域, 6, 438, 1958.
- 2) 難波, 谷口ほか: 激症有機燐剤中毒の PAM 大量療法, 内科の領域, 投稿中.
- 3) 難波, 谷口ほか: PAM によるパラチオン中毒予防, 内科の領域, 6, 442, 1958.
- 4) 平木, 難波ほか: パラチオン中毒臨床の種々相, 日本医事新報, No. 1636, 7, 1955.
- 5) 平木, 難波ほか: パラチオン中毒治療の進歩, 日本医事新報, No. 1702, 10, 1956.
- 6) 平木, 難波ほか: パラチオン中毒に対する 2-Pyridine aldoxime methiodide (PAM) の治療効果—39患者例の検討, 内科の領域, 6, 84, 1958.
- 7) 有機燐製剤等の中毒と試験法, 厚生省, 1959.
- 8) Ammon, R.: Die fermentative Spaltung des Acetylcholins, Pflügers Arch. Gesamt. Physiol., 233, 486, 1934.
- 9) Askew, B. M.: Oximes and atropine in sarin poisoning, Brit. J. Pharmacol., 12, 340, 1957.
- 10) Bergner, A. D. & Wagley, P. F.: An effect of Pyridine-2-Aldoxime methiodide on cholinesterase at motor end-plates, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 97, 90, 1958.
- 11) Bethe, K., Erdmann, W. D., Lendle, L. & Schmidt, G.: Spezifische antidot-Behandlung

- bei protrahierter Vergiftung mit Alkylphosphaten (Paraoxon, Parathion, DFP) und Eserin an Meerschweinchen, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **231**, 3, 1957.
- 12) Brown, R. V., Kunkel, A. M., Somers, L. M. & Wills, J. H.: Pyridine aldoxime methiodide in the treatment of sarin and tabun poisoning, with notes on its pharmacology, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, **120**, 276, 1957.
- 13) Childs, A. F., Davies, D. R., Green, A. L. & Rutland, J. P.: The reactivation by oximes and hydroxamic acids of cholinesterase inhibited by organo-phosphorus compounds, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 462, 1955.
- 14) Csaky, T. Z.: On the estimation of bound hydroxamine in biological materials, *Acta Chem. Scand.*, **2**, 450, 1948.
- 15) Dulz, L., Epstein, M. A., Freeman, G., Gray, E. H. & Wiel, W. B.: Studies on a group of oximes as therapeutic compounds in sarin poisoning, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **119**, 522, 1957.
- 16) Edery, H.: Personal Communication, 1959.
- 17) Erdmann, W. D., Sakai, F. & Scheler, F.: Erfahrung bei der spezifischen Behandlung einer E 605-Vergiftung mit Atropine und dem Esterasereaktivator PAM, *Dtsch. Med. Wschr.*, **83**, 1369, 1958.
- 18) Grob, D. & Johns, R. J.: Use of oximes in the treatment of intoxication by anticholinesterase compounds in normal subjects, *Am. J. Med.*, **24**, 497, 1958.
- 19) Grob, D. & Johns, R. J.: Use of oximes in the treatment of intoxication by anticholinesterase compounds in patients with myasthenia gravis, *Am. J. Med.*, **24**, 512, 1958.
- 20) Grob, D. & Johns, R. J.: Treatment of anticholinesterase intoxication with oximes, *J. Am. Med. Assoc.*, **166**, 1855, 1958.
- 21) Hobbiger, F.: Chemical reactivation of phosphorylated human and bovine true cholinesterase, *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 295, 1956.
- 22) Hobbiger, F.: Protection against the lethal effects of organophosphates by pyridine-2-aldoxime methiodide, *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 438, 1957.
- 23) Holmes, R. & Robins, E. L.: The reversal by oximes of neuro muscular block produced by anticholinesterases, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 490, 1955.
- 24) Kewitz, H. and Wilson, I. B.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication, *Arch. Biochem. Biophys.*, **60**, 261, 1956.
- 25) Kewitz, H., Wilson, I. B. & Nachmansohn, D.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. II Antidotal properties, *Arch. Biochem. Biophys.*, **64**, 456, 1956.
- 26) Kewitz, H.: A specific antidote against lethal alkyl phosphate intoxication. III Repair of chemical lesion, *Arch. Biochem. Biophys.*, **66**, 263, 1957.
- 27) Kewitz, H. & Nachmansohn, D.: A specific antidote against lethal alkyl phosphate intoxication. IV Effects in brain, *Arch. Biochem. Biophys.*, **66**, 271, 1957.
- 28) Koelle, G. B.: Histochemical demonstration of reactivation of acetylcholinesterase in vivo, *Science* **125**, 1195, 1957.
- 29) Lawford, D. J. & Horvey, D. G.: Determination of p-nitrophenol in urine and blood by the indophenol reaction, *Analyst*, **78**, 63, 1953.
- 30) Litchfield, J. T. & Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose effect experiment, *J. Pharmacol.*, **96**, 99, 1949.
- 31) Loomis, T. A.: The effect of on aldoxime on acute sarin poisoning, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **118**, 123, 1956.
- 32) Namba, T. & Hiraki, K.: PAM (Pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkylphosphate poisoning, *J. Am. Med. Assoc.*, **166**, 1834, 1958.
- 33) Namba, T.: Effectiveness of PAM in monkey injected with parathion, *Congress on the Treatment of Parathion Poisoning*, 1957.
- 34) Sakai, F., dal Ri, H., Erdmann, W. D. & Schmidt, G.: Ueber die Atemlähmung durch Parathion oder Paraoxon und ihre Antagonistische Beeinflussbarkeit, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **234**, 210, 1958.
- 35) Wills, J. H., Kunkel, A. M., Brown, R. V.

- & Groblewski, G. E.: Pyridine-2-aldoxime methiodide and poisoning by anticholinesterases, *Science*, **125**, 743, 1957.
- 36) Wilson, I. B. & Ginsburg, S.: A powerful reactivator of alkyl phosphate-inhibited acetylcholinesterase, *Biochem. et Biophys. Acta*, **18**, 168, 1955.
- 37) Wilson, I. B. & Sondheimer, F.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. V Antidotal properties, *Arch. Biochem. Biophys.*, **69**, 468, 1957.
- 38) Askew, B. M.: Oximes and hydroxamic acids as antidotes in anticholinesterase poisoning. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 417, 1956.

---

## Studies on Alkylphosphate Poisoning

### Part 2. Effect of Pyridine-2-aldoxime Methiodide (PAM) on Various Alkylphosphate Poisoning

By

Yoshinori Uématsu

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School  
(Director: Prof. K. Hiraki)

Department of Public Health Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kazuyoshi Ohtawara)

The author studied the effect of pyridine-2-aldoxime methiodide (PAM) on various alkylphosphate poisoning from the standpoints of (1) its effect on LD<sub>50</sub> in mice; (2) on the recovery of blood cholinesterase (ChE) in rabbits; and (3) on human cases.

1. The effectiveness of PAM against Ethyl- and Methyl- parathion was already established in human by Hiraki et al. The author carried on animal experiments and ascertained the effectiveness.

2. In the cases of EPN and Diazinon poisoning PAM proves to be effective both in human and animals.

3. As for TEPP, Pestox-3, Malathion, Dipterex, and DFP, it was impossible to encounter human cases, but in animal experiments with these alkylphosphates PAM seems to be also effective. Therefore, PAM is to be applied for these alkylphosphate poisoning in human.

---