

# 有機フッ素剤中毒に関する研究

## 第 1 編

### 有機フッ素剤中毒の治療を主とした実験的ならびに臨床的研究

岡山大学医学部平木内科 (指導: 平木潔教授)

副手 橋 田 邦 夫

[昭和46年 8月12日受稿]

#### 内 容 目 次

第1章 緒	第1節 有機フッ素剤中毒動物の治療実験
第2章 実験材料及び実験方法	第2節 有機フッ素剤中毒動物における血糖値の観察
第1節 有機フッ素剤中毒動物の治療実験	第3節 急性有機フッ素剤中毒の臨床的研究
第2節 有機フッ素剤中毒動物における血糖値の観察	第4章 総括並びに考按
第3章 実験成績	第5章 結 語

#### 第1章 緒 言

農作物を侵す害虫に対しては種々の殺虫剤が用いられているが、人体に於ける病原菌と抗生物質との間にみられる関係の如く、害虫に対して広く用いられる殺虫剤は次第にその効力が減少してくるために次々と新たな薬剤の開発を必要としている。従来農薬殺虫剤としては有機燐剤、有機塩素剤等が主役を演じており、これらの薬剤も改良進歩されているのであるが、他方新たに有機フッ素剤も殺虫剤として

重要な位置を占めつつあり、最近主に果樹害虫の駆除に供されるようになった。

現在我国で農薬殺虫剤として使用されている有機フッ素剤にはフッソール Fussol (mono-fluoroacetamide) (以下 FAM と略す) とニツソール Nissol (N-methyl-N-(1-naphthyl) monofluoroacetamide) (以下 MNFA と略す) とがあり、殺そ剤としてフラトール (sodium monofluoroacetate) (以下 FA-Na と略す) がある。(表1)

表 1 有機フッ素剤の種類と毒性

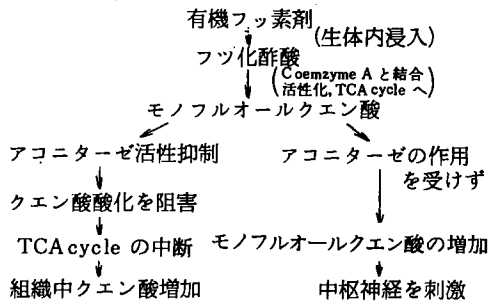
薬 剤 名	用 途	化 学 名 及 び 構 造 式	毒 性 (LD <sub>50</sub> mg/kg)
フッソール (特定毒物)	浸透殺虫剤 果樹害虫の 駆除	monofluoroacetamide (FAM) <chem>CH2FCOONH2</chem>	経口 経皮 マウス 23 34 サル 5 (静注) ヒト 2~10(標定)
フラトール (特定毒物)	殺そ剤	Sodium monofluoroacetate (FA-Na) <chem>CH2FCOONa</chem>	経口 ラツテ 1~7 イヌ 0.3 ウマ 1
ニツソール (劇物)	浸透殺虫剤 果樹害虫の 駆除	N-methyl-N-(1-naphthyl) monofluoroacetamide (MNFA) <chem>CH2F-CO-N(CH3)-C1=CC=C2C=CC=CC2=C1</chem>	経口, 経皮 マウス 250 370 ウサギ 1.5 1.76 イヌ 2.0 2.75 サル >300 >800

FAMおよびMNFAは植物体内に浸透移行して殺虫効果を発揮する浸透殺虫剤(systemic insecticide)に属し、各種のカイガラムシ、アブラ虫、ハダニ類に優れた効果を有し、特に最近これらの害虫が他薬剤に耐性を持つところから適応範囲は増加しつつあるといわれる。従ってこれらの有機フッ素剤による中毒が我が国に於ても散見される<sup>12,26)</sup>ようになり、今後は我々臨床医家も一応注意を払わねばならない農業中毒の一つになろうと思われる。

有機フッ素剤の中毒発生機転についてはPetersによる研究<sup>37,39,40)</sup>があり、本中毒動物の組織にはクエン酸が増加することが明らかにされた。即ちTCAサイクルに於けるクエン酸の酸化が阻害されているためであるとし、有毒物質としてモノフルオールクエン酸を想定した。

生体内に侵入した有機フッ素剤はモノフルオール酢酸となり、これは酢酸と類似の行動をとってCoenzyme Aと結合して活性化される。活性酢酸基は縮合酵素によってオキザロ酢酸と反応してクエン酸を生成するのであるが、モノフルオール酢酸の場合は前記のモノフルオールクエン酸ができる。この物質はクエン酸に構造が似ているが、アコニターゼによって作用されず、かえってこれを抑制し、クエン酸の酸化はここで中断されて組織中にはクエン酸が蓄積し、エネルギー生成は阻害されるという。(図1)

図1 中毒の発生機転



このように本中毒の本態に関してはかなり明らかにされており、この原理に沿った治療<sup>31,33,36,41,42,43)</sup>実験も試みられ、少数ながら臨床実験<sup>27)</sup>も行なわれており、ある程度の効果がみられている。しかしながら実際には本中毒による人体での死亡例も多<sup>29,34)</sup>く重症例は殆んど死亡している(表22)。そこで私は従来使用された薬剤の効果につき更に詳しく検討を加え、又人体中毒例についても一層詳細に臨床像を観察することにより新知見を得たので報告する。

## 第2章 実験材料及び実験方法

### 第1節 有機フッ素剤中毒動物の治療実験

有機フッ素剤としては本邦で広く用いられているFAM(monofluoroacetamide)を用いた。

前述の如く有機フッ素剤中毒の発生機転はTCA cycleにおいてフッ化クエン酸がアコニターゼの活性を阻害することにあると考えられている。そのため生体内で酢酸基を生じる物質(アセチル基供与体)を投与することによってフッ化酢酸の妨害作用を防ごうという試みがなされている。本実験ではアセチル基供与体としてacetamide, monoacetin, ethylalcohol, glucoseを選んだ。また本中毒は临床上中枢神経および心臓を傷し痙攣や不整脈がみられるが重症例では心室細動によって死に到ることがある<sup>29,34)</sup>そこで鎮痙剤としてphenobarbital、不整脈に対してprocainamideの投与を試みた。

1. FAM : 三共株式会社より提供を受けた。90.6% monofluoroacetamide 粉末を10%の水溶液に調製してラットの経口投与に使用した。
2. acetamide : 日本曹達株式会社より提供を受けた滅菌粉末を蒸留水に溶解して10%水溶液として注射液とした。
3. monoacetin : 東京化成工業製試薬一級
4. ethylalcohol : 和光純薬製試薬特級
5. glucose : 大塚製薬製の20%ブドウ糖注射液
6. procainamide : 第一製薬アミサリン注射液
7. phenobarbital : 藤永製薬製10%フェノバルブ注射液
8. ラット : ウィスター系の成熟雄性ラットを用いた。

FAM水溶液は先端にハンダの小球をつけた注射針を用いてラットの胃内に注入した。

ラット5匹を一群とし、上記の如くFAMを経口投与して後それぞれの治療薬を投与して経過を観察した。

### 第2節 有機フッ素剤中毒動物における血糖値の観察

本中毒ではTCA cycleにおけるクエン酸の酸化が阻害されるとされているので、血糖値に何らかの変化が予想される。そこでFAM中毒ラットの血糖値を観察した。血糖は尾動脈血をデキストロステイツクス(AMES社製)にて測定した。なお農業中毒として本邦で多発しているmethylparathion(有機燐剤)及びendrin(有機塩素剤)投与ラットについ

でも血糖値の観察を行いFAM投与ラットの血糖値と比較した。

1. FAM：前記と同じ
2. methylparathion：日本農薬製乳剤（40%）
3. Endrin：三共製乳剤（19.5%）
4. ラット：ウイスター系の成熟雄性ラット

第3章 実験成績

第1節 有機フッ素剤中毒動物の治療実験

(1)ラットでの治療実験

FAMの毒性についてみるとマウスでは経口投与でLD<sub>50</sub>は23mg/kgといわれ、ウイスター系雄性ラットで経口毒性はLD<sub>50</sub>9.3mg/kg<sup>42)</sup>といわれる。そこでFAM20mg/kg, 30mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kgをそれぞれ5匹1群としたラットに経口投与を行ってみた。20, 30mg/kg投与群はいずれも全例共に生存し死亡例はみられなかった。50mg/kg投与群は図2に示す如く平均生存時間20時間46分で全例死亡した。100mg/kg投与群では全例共速やかに死亡し、平均生存時間は64分であった。従って50mg/kg投与が治療実験には最も適していると考え、以下の治療実験は全てFAM50mg/kgの経口投与で行った。

図2. 対照

番号 体重(g)	FAM 50mg/kg 経口投与				生存時間
	1	2	3	4 (日)	
NO.1 140	[生存時間: 20時間46分]				6時間5分
NO.2 120	[生存時間: 20時間46分]				3時間
NO.3 120	[生存時間: 20時間46分]				2時間58分
NO.4 155	[生存時間: 20時間46分]				2日
NO.5 130	[生存時間: 20時間46分]				1日23時間45分

FAM50mg/kgを経口投与すれば、早いものは2時間後から遅いものは2時間50分頃から興奮状態となり活発な運動がみられ同時に全身性の痙攣がみられた。しかし3時間後頃からは全例共に元気がなくなり殆んど動かなくなったが、時々発作的に著明な全身性の痙攣を来し走り廻るものがあった。早期に死亡しなかった例では12時間以後には痙攣はみられなくなったが結局全例死亡し、平均生存時間は20時間46分であった。

II) acetamide 治療群 (図3)

acetamide の投与量についてみると Gitter<sup>33)</sup>はラットで125mg/kgの注射, Phillips<sup>41)</sup>らはラットで200mg/kgの経口投与, 田熊<sup>9)</sup>はラットで500mg/kgを1

図3. acetamide治療群 (全例生存)

番号 体重(g)	FAM 50mg/kg 経口投与 acetamide 0.5 ml/kg 8時間毎筋注				生存時間
	1	2	3	4 (日)	
NO.1 195	[治療: 鼠 (ラット)]				生存
NO.2 135	[治療: 鼠 (ラット)]				生存
NO.3 165	[治療: 鼠 (ラット)]				生存
NO.4 165	[治療: 鼠 (ラット)]				生存
NO.5 115	[治療: 鼠 (ラット)]				生存

日3回、腹腔内注射、橋本ら<sup>12)</sup>はラット、マウスで150~1000mg/kg 1日3回の腹腔内投与を行っている。本実験ではFAM投与直後にacetamide 500mg/kgを筋注し、その後8時間毎に同様の投与をくり返した。FAMを50mg/kg経口投与し、その直後から8時間毎にacetamide 500mg/kgを筋注すれば、約4時間40分後頃から痙攣のみられるものがあり、その後8時間20分頃まで痙攣がみられた。2日目は全例共に元気はなく殆んど動かさずうずくまっていたが、3日目からは動きもやゝ活発となり、食思も少しづつ出て来て以後漸次正常な状態へと回復し死亡例はなかった。なおacetamideは3日後まで投与した。

III) monoacetin 治療群

monoacetin による有機フッ素投与動物の治療実験をふり返って、その投与量をみると Gitter ら<sup>33)</sup>はFA-Na投与ラットにmonoacetin 5.0ml/kgを, Chenoweth ら<sup>31)</sup>は0.5~1ml/kgを, 田熊<sup>9)</sup>はFAM投与ラットに400mg/kg 1日3回腹腔内投与を, また橋本ら<sup>14)</sup>はMNF A投与ラットに150~1000mg/kgを1日3回、腹腔内投与を行っている。私はmonoacetin 0.5, 1.0, 3.0, ml/kgをそれぞれ8時間毎に筋注する3群について実験した。

a) monoacetin 0.5ml/kg投与群 (図4)

図4. monoacetin 0.5ml/kg投与群

番号 体重(g)	FAM 50mg/kg 経口投与 monoacetin 0.5ml/kg 8時間毎筋注				生存時間
	1	2	3	4 (日)	
NO.1 135	[平均生存時間: 1日18時間12分]				1日18時間30分
NO.2 155	[平均生存時間: 1日18時間12分]				1日17時間30分
NO.3 150	[平均生存時間: 1日18時間12分]				1日16時間
NO.4 136	[平均生存時間: 1日18時間12分]				2日7時間30分
NO.5 130	[平均生存時間: 1日18時間12分]				1日7時間30分

FAM50mg/kg経口投与、その直後からmonoacetin 0.5ml/kgを8時間毎に筋注した。約5時間後に2例

に痙攣がみられ、他の3例には痙攣は全くみられなかったが最後には全例とも死亡し、平均生存時間は1日18時間12分であった。

b) monoacetin 1.0ml/kg投与群 (図5)

図5. monoacetin 1.0ml/kg投与群

(平均生存時間: 1日9時間28分)					
FAM 50mg/kg 経口投与 monoacetin 1.0ml/kg 8時間毎筋注					
番号 体重(g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 150	[生存期間]				1日16時間
NO.2 155	[生存期間]				21時間15分
NO.3 145	[生存期間]				1日7時間30分
NO.4 156	[生存期間]				1日9時間20分
NO.5 175	[生存期間]				1日17時間20分

FAM50mg/kg経口投与、その直後から monoacetin 1.0ml/kgを8時間毎に筋注した。3時間30分後に1例 (No.2) に痙攣がみられた。平均生存時間は1日9時間28分であって monoacetin の増量によって特に延命効果はみられなかった。

c) monoacetin 3ml/kg投与群 (図6)

図6. monoacetin 3ml/kg投与群

(平均生存時間: 1日2時間2分)					
FAM 50mg/kg 経口投与 monoacetin 3ml/kg 8時間毎筋注					
番号 体重(g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 195	[生存期間]				17時間40分
NO.2 200	[生存期間]				21時間45分
NO.3 200	[生存期間]				1日7時間45分
NO.4 195	[生存期間]				1日4時間30分
NO.5 175	[生存期間]				1日6時間30分

FAM50mg/kg投与直後から monoacetin 3ml/kgを8時間毎に筋注した。3時間30分後に1例 (No.1) に痙攣がみられた。平均生存時間は1日2時間2分と、前2群よりも短かった。

#### IV) ethanol 治療群

F A-Na中毒動物の治療実験における先人の ethanol 投与量をみると1.6g/kg<sup>42)</sup>, 800mg~2.5g/kg<sup>36)</sup>, 0.4~4.0g/kg<sup>43)</sup>等であり、田熊<sup>9)</sup>はFAM投与ラットに500mg/kgを1日3回腹腔内投与を、また橋本ら<sup>14)</sup>はMNF A投与ラットに1,000mg/kg 1日3回、腹腔内投与を行っている。これらを参考として私は500, 1,000mg/kgを投与量とし、それぞれ8時間毎に筋注した。

a) ethanol 0.5mg/kg投与群 (図7)

FAM50mg/kgを経口投与し、その直後から ethanol

図7. ethanol 0.5mg/kg投与群

(平均生存時間: 2日1時間50分)					
FAM 50mg/kg 経口投与 ethanol 0.5mg/kg 8時間毎筋注					
番号 体重(g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 120	[生存期間]				1日2時間20分
NO.2 120	[生存期間]				2日15時間40分
NO.3 135	[生存期間]				2日15時間20分
NO.4 130	[生存期間]				2日15時間50分
NO.5 135	[生存期間]				1日7時間20分

500mg/kgを8時間毎に筋注した。1例 (No.1) で3時間後及び16時間後に痙攣がみられた。平均生存時間は2日1時間30分であった。

b) ethanol 1,000 mg/kg投与群 (図8)

図8. ethanol 1,000mg/kg投与群

(平均生存時間: 2日7時間)					
FAM 50mg/kg 経口投与 ethanol 1000mg/kg 8時間毎筋注					
番号 体重(g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 150	[生存期間]				1日20時間40分
NO.2 180	[生存期間]				2日25分
NO.3 105	[生存期間]				1日23時間10分
NO.4 136	[生存期間]				2日16時間10分
NO.5 146	[生存期間]				2日22時間40分

FAM50mg/kg経口投与、ethanol 1000mg/kgの8時間毎の筋注を行った。16時間後に1例 (No.1) に興奮状態、強直性痙攣がみられた。平均生存時間は2日7時間であった。

#### V) Glucose 治療群

橋本ら<sup>14)</sup>はMNF A中毒マウスで glucose による治療実験を試みているが、著効はみられていない。私は150mg, 450mgと glucose を増量して治療を試みた。

a) glucose 150mg投与群 (図9)

FAM50mg/kgの経口投与後 glucose 150mgの皮下

図9. glucose 150mg投与群

(平均生存時間: 1日7時間4分)					
FAM 50mg/kg 経口投与 glucose 150mg 12時間毎皮下注					
番号 体重(g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 130	[生存期間]				1日14時間9分
NO.2 125	[生存期間]				1日14時間4分
NO.3 130	[生存期間]				1日2時間11分
NO.4 190	[生存期間]				1日2時間
NO.5 155	[生存期間]				1日3時間8分

注射を12時間毎に行えば、2例 (No.2, No.5) において4~8時間後、1例 (No.3) では32時間後に痙攣がみられた。平均生存時間は1日7時間4分であった。

b) glucose 450mg投与群 (図10)

図10. glucose 450mg投与群

(平均生存時間: 12時間34分) 痙攣: 無 (ラッチ)

FAM 50mg/kg 経口投与  
glucose 450mg 12時間毎皮下注

番号 体重 (g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 208	■				7時間30分
NO.2 195	■	■			24時間30分
NO.3 203	■				5時間42分
NO.4 200	■				5時間42分
NO.5 200	■	■			19時間40分

FAM 50mg/kgを経口投与し、glucose を450mgに増量して皮下注を行ったが、5例中4例に痙攣がみられ、平均生存時間も12時間34分とかえって短縮した。

VI) procainamide 治療群 (図11)

図11. procainamide 治療群

(平均生存時間: 1日9時間35分) 痙攣: 無 (ラッチ)

FAM 50mg/kg 経口投与  
procainamide 100mg/kg 8時間毎筋注

番号 体重 (g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 175	■				18 9時間 45分
NO.2 166	■	■			18時間50分
NO.3 180	■				18 50分
NO.4 203	■	■			18 18時間 20分
NO.5 144	■	■			18 16時間 50分

procainamide は人体での治療量の上限の約2倍に相当する100mg/kgを8時間毎に筋注した。

FAM 50mg/kg経口投与後procainamide 100mg/kgを8時間毎に筋注した。1例 (No.2) で7時間後に痙攣がみられた。平均生存時間は1日9時間35分であった。

図12. phenobarbital 治療群

(平均生存時間: 1日13時間35分) 痙攣: 無 (ラッチ)

FAM 50mg/kg 経口投与  
phenobarbital 初回100mg/kg筋注  
次回12時間後50mg/kg筋注

番号 体重 (g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 175	■				23時間
NO.2 190	■	■			18 20時間 30分
NO.3 130	■	■			18 13時間 20分
NO.4 190	■	■			18 21時間 30分
NO.5 160	■	■			18 13時間 30分

った。

VII) phenobarbital 治療群 (図12)

Tourtellotte ら<sup>42)</sup>はFA-N<sub>0</sub>投与犬に興奮時にphenobarbital を20~50mg/kg投与しているが、私は痙攣を防止するため初回100mg/kg、その8時間後に50mg/kgを筋注した。

FAM 50mg/kg経口投与後 phenobarbital を初回100mg/kg、次回は50mg/kgを8時間後に筋注したところ、全例共に痙攣はみられなかった。平均生存時間は1日13時間35分であった。

VIII) acetamide および phenobarbital 治療群 (図13)

図13.

acetamide および phenobarbital 治療群

(平均生存時間: 4日4時間3分) 痙攣: 無 (ラッチ)

FAM 50mg/kg 経口投与  
acetamide 0.5g/kg 8時間毎筋注  
phenobarbital 初回100mg/kg、次回12時間後50mg/kg筋注

番号 体重 (g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 130	■	■	■	■	4日4時間 31分
NO.2 150	■	■	■	■	4日1時間 41分
NO.3 180	■	■	■	■	3日1時間 56分
NO.4 125	■	■	■	■	4日3時間 55分
NO.5 130	■	■	■	■	4日3時間 20分

FAM 50mg/kg経口投与後 acetamide 0.5g/kg 8時間毎筋注、phenobarbital 初回100mg/kg、次回は50mg/kgを12時間後に筋注した。1例 (No.2) で1時間後に軽い痙攣がみられたが他の例にはみられなかった。平均生存時間は4日4時間3分であった。

IX) acetamide, phenobarbital および glucose 治療群 (図14)

図14. acetamide, phenobarbital および glucose 治療群

3例生存、2例死亡 (平均生存時間: 7日16時間40分) 痙攣: 無 (ラッチ)

FAM 50mg/kg 経口投与  
acetamide 0.5g/kg 8時間毎筋注  
phenobarbital 初回100mg/kg、次回12時間後50mg/kg筋注  
glucose 150mg 12時間毎皮下注

番号 体重 (g)	1	2	3	4 (B)	生存時間
NO.1 200	■	■	■	■	生存
NO.2 130	■	■	■	■	生存
NO.3 145	■	■	■	■	10日1時間 26分
NO.4 150	■	■	■	■	5日7時間 56分
NO.5 160	■	■	■	■	生存

FAM 50mg/kg経口投与後 acetamide 0.5g/kg 8時間毎筋注、phenobarbital 100mg/kg筋注、12時間後50mg/kg筋注、さらに glucose 150mg/kgを12時間毎に皮下注射を行った。いずれの例にも痙攣はみら

れず 5 例中 3 例は生存し、死亡した 2 例もその平均生存時間は 7 日 16 時間 40 分と良好であった。

〔小論〕以上の各群での治療効果を比較すれば

図 15. 各薬剤の治療効果の比較(ラッテ)

FAM 50mg/kg 経口投与							平均生存時間
治療薬名	生存率	1	2	3	4 (日)		
対照群	0/5	[Hatched]					20時間46分
acet.	5/5	[Hatched]					全例生存
mono(1)	0/5	[Hatched]					1日18時間12分
mono(2)	0/5	[Hatched]					1日9時間28分
mono(3)	0/5	[Hatched]					1日2時間2分
eth.(1)	0/5	[Hatched]					2日1時間30分
eth.(2)	0/5	[Hatched]					2日7時間
gluc.(1)	0/5	[Hatched]					1日7時間4分
gluc.(2)	0/5	[Hatched]					12時間34分
proc.	0/5	[Hatched]					1日9時間35分
phen.	0/5	[Hatched]					1日13時間35分
acet. phen.	0/5	[Hatched]					4日4時間31分
acet. phen. gluc.	3/5	[Hatched]					死亡2例の平均 7日16時間

図15の如くであって、acetamideを単独投与、あるいは併用した群の成績が最も良好であった。ついで ethanol 投与群でも比較的良好な延命効果がみられた。monoacetin, glucose 投与群は投与薬剤の増量によって成績は却って悪くなっており、薬効の限度がうかがわれる。procainamide, phenobarbital にも或る程度の効果がみられた。

痙攣の発現についてみれば、phenobarbital 投与群ではやはり痙攣は殆んど見られず、procainamid, ethanol 投与群でも痙攣の強さ、回数は少なかった。monoacetin 投与群も acetamide 投与群に比すれば痙攣はかなり軽かった。

2) 家兎での治療実験

I) 対照 (図16)

図 16. 対照 (平均生存時間: 2時間29分)

FAM 30mg/kg 経口投与 (家兎)											生存時間
番号 体重(g)		1	2	3	4	5	6	7	8	9(時間)	
NO.1 2.2		[Hatched]									2時間25分
NO.2 2.4		[Hatched]									2時間38分
NO.3 3.5		[Hatched]									2時間30分
NO.4 3.0		[Hatched]									2時間24分

FAM 30mg/kg を経口投与した 4 例では、投与後いずれも平静で外見上特に変化は見られないが、2 時

間 20 分後頃から突然全身性の痙攣発作とチアノーゼを来し、同時に心電図上心室細動が観察された。いずれも痙攣発作後数分以内に死亡した。一度痙攣発作を来したものは全て間もなく死亡している。この点ラッテとはかなり違った経過をとるものである。平均生存時間は 2 時間 29 分であった。

II) acetamide, procainamide 治療群 (図17)

図 17. acetamide, procainamide 治療群

(平均生存時間: 5時間11分)

FAM 30mg/kg 経口投与 acetamide 0.5g/kg 筋注 2時間毎 procainamide 50mg/kg 筋注 3時間毎 (家兎)											生存時間
番号 体重(g)		1	2	3	4	5	6	7	8	9(時間)	
NO.1 3.7		[Hatched]									5時間15分
NO.2 3.9		[Hatched]									3時間13分
NO.3 3.0		[Hatched]									8時間
NO.4 2.7		[Hatched]									4時間15分

FAM 30mg/kg 経口投与後 acetamide 0.5 g/kg を 2 時間毎に筋注、procainamide 50mg/kg を 3 時間毎に筋注した。早い例で 4 時間 15 分、遅いものは 8 時間後に死亡した。経過はいずれの例も比較的平静な状態を保っているが突然全身性の強直性痙攣につづいて呼吸困難、チアノーゼを来して死亡した。平均生存時間は 5 時間 11 分であった。

III) acetamide, procainamide および glucose 治療群 (図18)

図 18. acetamide, procainamide, glucose 治療群

(平均生存時間: 5時間6分)

FAM 30mg/kg 経口投与 acetamide 0.5g/kg 筋注 2時間毎 procainamide 50mg/kg 筋注 3時間毎 glucose 4.0g 皮下注 3時間毎 (家兎)											生存時間
番号 体重(g)		1	2	3	4	5	6	7	8	9(時間)	
NO.1 3.6		[Hatched]									6時間55分
NO.2 2.9		[Hatched]									4時間
NO.3 3.4		[Hatched]									5時間30分
NO.4 3.0		[Hatched]									3時間57分

FAM, acetamide, procainamide は前群と同様に投与し、更に glucose 4.0g を 3 時間毎に皮下注射で投与した。経過及び死亡時の状態は、前群とはほぼ同様であった。生存時間は 3 時間 57 分ないし 6 時間 55 分であり、平均生存時間は 5 時間 6 分であった。glucose の併用によって、生存時間を更に延長せしめることは出来なかった。

第2節 有機フッ素剤 (FAM) 中毒動物における血糖値の観察

1) 対照群 (表2, 図19)

表2 対照群血糖値

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl							
		投与前	1	3	6	12h	1	2	4d
No.1	140	140	120	140	120	120	120	80	80
No.2	135	130	130	120	130	100	130	120	120
No.3	140	130	130	120	130	130	140	120	120
No.4	154	130	120	130	120	120	130	80	90
No.5	200	120	130	120	120	100	120	100	110

図19 対照群血糖値

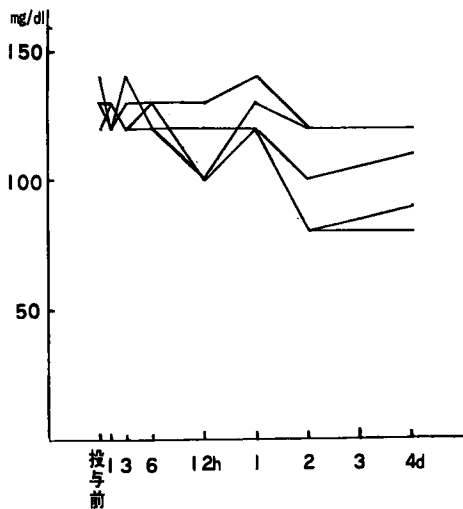
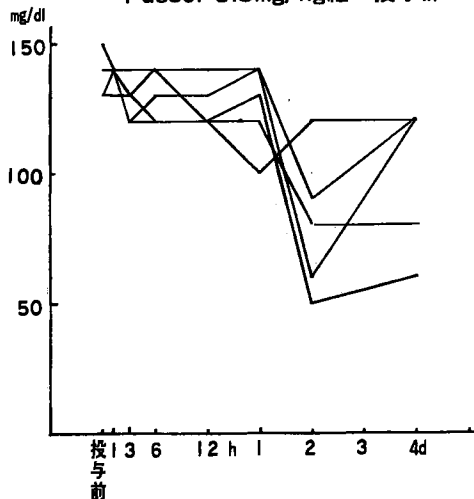


図20 Fussol中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 0.5mg/kg経口投与群



対照群として無処置ラット5匹の血糖値を経時的

に測定したところ、2日以後から軽度の低下がみられた。しかしながら最も低い場合にも80mg/dlにとどまった。

2) FAM 0.5mg/kg経口投与群 (表3, 図20)  
FAM 0.5mg/kgを経口投与し、その後の血糖値をみれば24時間後までは変化はみられなかったが2日目にはかなり低下がみられ、最も低いものは50mg/dlに及んだ。

表3 Fussol中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 0.5mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl							
		投与前	1	3	6	12h	1	2	4d
No.1	205	130	140	120	120	120	120	80	80
No.2	140	140	140	140	140	140	140	60	120
No.3	125	130	140	130	140	120	130	50	60
No.4	185	150	140	120	130	130	140	90	120
No.5	170	130	130	130	120	120	100	120	120

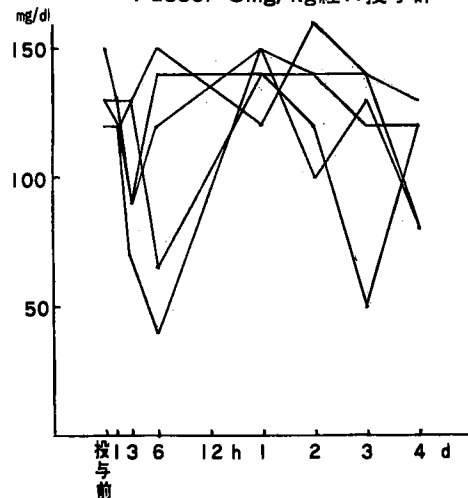
3) FAM 5mg/kg経口投与群 (表4, 図21)

表4 Fussol中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 5mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl							
		投与前	1	3	6h	1	2	3	4d
No.1	140	120	120	90	120	150	100	130	80
No.2	170	130	120	130	150	120	160	140	130
No.3	200	130	130	90	140	140	120	50	120
No.4	140	130	120	70	40	150	140	140	80
No.5	120	150	130	130	65	140	140	120	120

下線は痙攣時またはその前後

図21 Fussol中毒ラット血糖値の変化  
Fussol 5mg/kg経口投与群



FAMの投与量を5mg/kgに増せば5匹中2匹は6時間後に血糖値の低下がみられ、特にNo.4はこの時期に全身性の痙攣を来し、同時に血糖値も40mg/dlと著明に低下した。なお3, 4日後にもかなりの低値を示すものがあった。

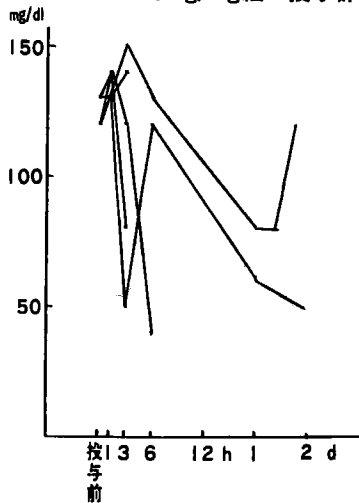
4) F A M 50mg/kg経口投与群 (表5, 図22)

表5 Fussol 中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 50mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl					
		投与前	1	3	6	24h	
No.1	140	130	140	120	40		
No.2	120	120	130	150			
No.3	120	120	140	80			
No.4	155	130	130	140	130	80	(32h) 80 (48h) 120
No.5	130	130	130	50	120	60	50

下線は痙攣時またはその前後

図22  
Fussol中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 50mg/kg経口投与群



FAMを50mg/kg投与すれば3時間後頃から著明な全身性の痙攣がみられ、同時に血糖値も低下した。3時間以後には死亡例がみられ、50時間後までに全例死亡した。

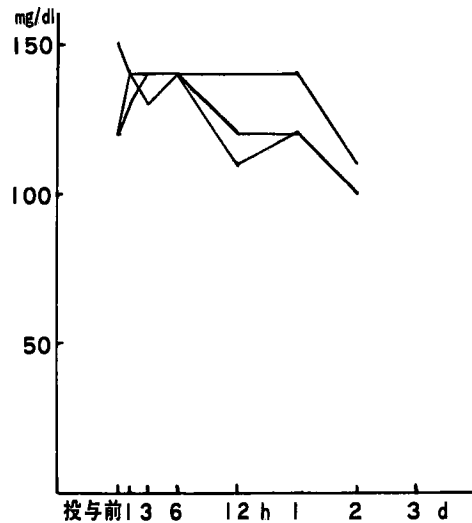
5) ブドウ糖投与群 (表6, 図23)

F A M中毒の治療にブドウ糖の投与が考えられるが、ブドウ糖の投与による血糖値の上昇をみるため、無処置ラット3匹に各150mgのブドウ糖を皮下注射して血糖値の変化をみたところ、前記の対照群に比して10~20mg/dl高い値がみられたが、2日目にはや

表6 20%ブドウ糖液0.75ml (150mg) 皮下注射ラットの血糖値の変化  
12時間毎投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl						
		投与前	1	3	6	12	24h	2d
No.1	155	150	140	130	140	140	140	110
No.2	155	120	140	140	140	120	120	100
No.3	150	120	130	140	140	110	120	100

図23  
20%ブドウ糖液0.75ml (150mg) 皮下注射ラットの血糖値の変化  
12時間毎投与群



はり低下する傾向がみられた。

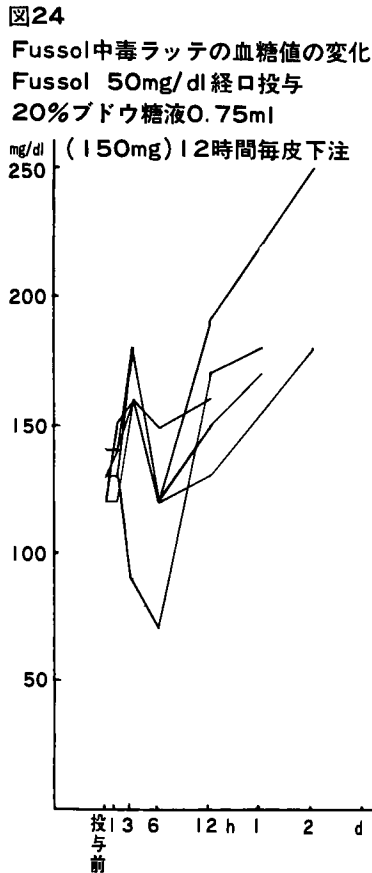
6) F A M 50mg/kg経口投与後ブドウ糖150mg, 12時間毎皮下注射群 (表7, 図24)

FAM50mg/kg投与後ブドウ糖の投与を行うとFAMの同量投与群よりも血糖値は高い値に保たれたが、なおNo.2, 6では痙攣の発作と低血糖がみられた。FAM50mg/kg単独投与群に比較して延命効果がみられた。

表7 Fussol 中毒ラットの血糖値の変化  
Fussol 50mg/kg経口投与  
20%ブドウ糖液0.75ml (150mg) 12時間毎皮下注射

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl					
		投与前	1	3	6	12h	1d
No.1	141	130	140	180	120	150	
No.2	148	140	140	160	150	160	170
No.3	193	130	130	180	120	190	250
No.4	142	120	150	160	120	130	180
No.5	130	120	120	160	120	170	180
No.6	160	130	130	90	70	170	180





7) Methylparathion 10mg/kg経口投与群 (表8, 図25)

表8 Methylparathion 中毒ラットの血糖値の変化  
Methylparathion 10mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl						
		投与前	1	3	6	12h	24h	2d
No.1	160	130	150	200	140	130	130	100
No.2	145	120	200	170	150	120	120	100
No.3	180	110	150	130	130	100	100	100

農薬中毒の中で現在本邦で最も多発している有機燐剤中毒においては血糖が上昇することが知られている<sup>7)20)</sup>が、FAM中毒動物での血糖と対比するためmethylparathion中毒ラットの血糖値を観察した。

methylparathion 10mg/kgを経口投与すれば、血糖はいずれの例でも上昇し、1~3時間後には200mg/dlに及んだものがあった。

8) Methylparathion 20mg/kg経口投与群 (表9, 図26)

**図25** Methylparathion中毒ラットの血糖値の変化  
Methylparathion 10mg/kg経口投与群

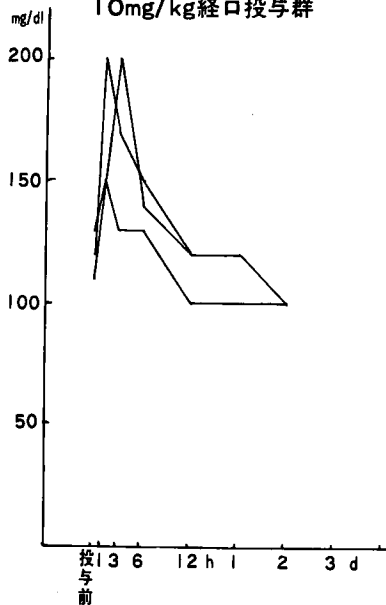


表9 Methylparathion 中毒ラットの血糖値の変化  
Methylparathion 20mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl	
		投与前	死亡直後
No.1	195	100	220
No.2	165	120	230
No.3	186	120	180
No.4	152	100	180
No.5	105	100	250

投与20~25分後に全例死亡  
methylparathion 20mg/kgを投与すれば、全例共に投与20~25分後に死亡した。死亡直後に心臓内の静脈血を採取し血糖値を測定したところ、いずれも著明な上昇がみられた。

9) Endrin 5mg/kg経口投与群 (表10, 図27)

表10 Endrin 中毒ラットの血糖値の変化  
Endrin 5mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl								
		投与前	1	2	3	6	12h	1	2d	
No.1	153	120	140	140	140	140	130	130	130	
No.2	145	130	<u>180</u>	180	160	140	130	140	120	
No.3	150	140	140	130	140	140	140	140	130	
No.4	147	140	160	150	150	140	140	140	130	
No.5	150	130	150	170	180	180	160	150	140	

下線は痙攣時またはその前後

図26  
Methylparathion中毒  
ラットの血糖値の変化  
Methylparathion  
20mg/kg経口投与群

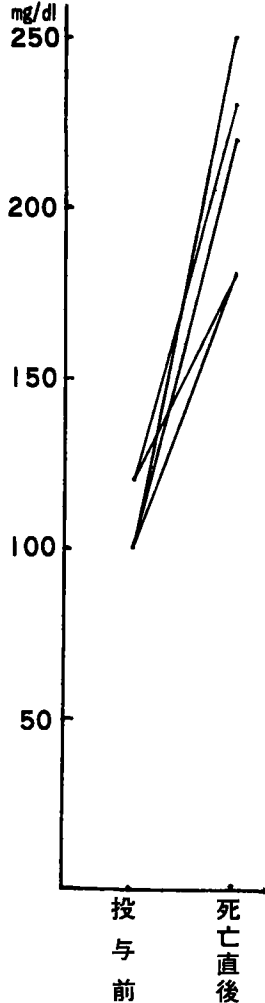
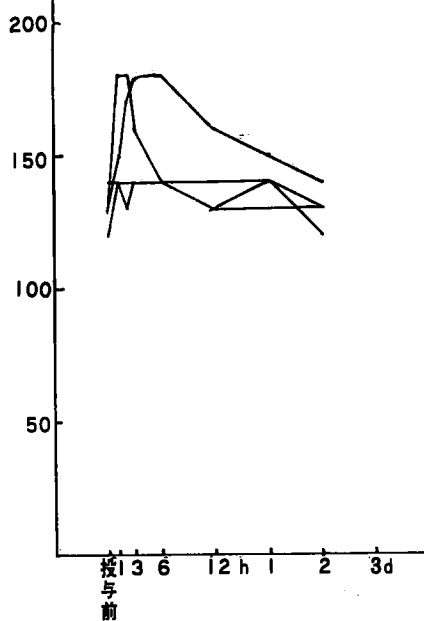


図27 Endrin中毒ラットの血糖値の変化  
mg/dl  
Endrin 5mg/kg経口投与群



人体での endrin 中毒例では血糖の上昇, 尿糖が認められており<sup>22,23)</sup>動物実験でこの事実を確認し, さらにFAM中毒動物での成績と対比するために endrin 投与ラットの血糖値を観察した。

endrin 投与後血糖値は上昇する傾向にあるが, 1時間後に痙攣を起した例 (No.2) は180mg/dlにまで上昇していた。

10) Endrin 10mg/kg経口投与群 (表11, 図28)

投与1時間後にはいずれの例でも痙攣と血糖値の上昇がみられ, 特にNo.1, 2, 4, 5では上昇は著明であった。早期の死亡を免がれた例 (No.4) ではその後ほぼ投与前の血糖値にまで下降した。

第3節 急性有機フッ素剤 (Nissol) 中毒の臨床的研究

先に述べた如く有機フッ素剤中毒の治療実験及び中毒動物の血糖値の観察を行ったが, 幸いに数例の人体での急性 Nissol 中毒を経験する機会を得, acetamide およびブドウ糖の大量投与が著効を呈した。また意識消失時には血糖の下降がみられ, ブドウ糖の投与による血糖値の上昇と共に意識も回復し意識と血糖値の間に密接な関係のある事が明らかになった。即ち前述の動物実験の成績を人体でも確認する事が出来た。重症, 中等症, 軽症の各例について以下に述べることとする。

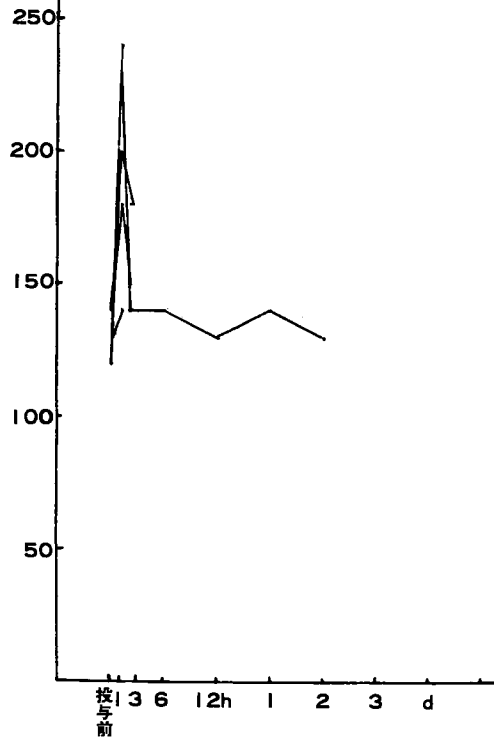
I) 重症 29才男 農業

表11 Endrin 中毒ラットの血糖値の変化  
Endrin 10mg/kg経口投与群

番号	体重 (g)	血糖値の変化 mg/dl								
		投与前	1	2	3	6	12h	1	2 d	
No.1	146	140	180	150						
No.2	120	120	240							
No.3	130	130	140							
No.4	130	130	230	140	140	140	130	140	130	
No.5	120	120	200	180						

下線は痙攣時またはその前後

図28 Endrin 中毒ラットの血糖値の変化  
Endrin 10mg/kg経口投与群



既往歴 生来健康で著患を知らない。

昭和42年7月14日朝から夕方まで6時間にわたってNissol 1,000倍液とオキシラン500倍液の混合液を散布。翌15日にも日中6時間同様の薬液の散布を行った。散布時には帽子、マスク、長袖の綿のシャツ、ズボンの姿で作業を行い、ゴムズボン、長靴等は着用しなかった。このため薬液は下半身及び顔面に特によく附着し、そのまゝの姿で数時間作業に従事した。

15日午後6時頃から全身倦怠感、悪心、嘔吐を来し、間もなく放心状態となった。午後11時頃には下痢2行、再度嘔吐があり軽度の言語障害および意識混濁を来した。

16日某医を受診し、注射等の処置を受け、夕方には意識は明清となり気分も良くテレビを楽しんだ。

17日朝には殆んど話をしなくなり、次第に意識の混濁を来し、午前11時当科を受診し直ちに入院せしめた。

入院時現症 体格大、栄養良好、顔貌は平静にして開眼し、呼吸も安静。興奮、痙攣等は見られないが、応答なく意識は消失している。瞳孔はやゝ散大しているが対光反射迅速で左右不同症はない。体温37.1℃、脈搏は整、毎分78。血圧124~80mmHg。呼吸

数毎分16。喉結膜に貧血なく、球結膜に黄疸はない。口腔咽頭粘膜に異常なく、胸部は理学的に異常所見はない。腹部は平坦にて軟らかく、肝を2横指触知するが他に異常所見をみない。膝蓋腱反射は微弱、病的反射はない。下肢に浮腫はない。

午前11時59分 acetamide 10g を生理的食塩水に溶解して筋注を行った。又前述の如く F A M中毒ラットで低血糖が見られる事を経験しているため本患者で直ちに血糖を測定したところ50mg/dlと低値を認めた。そこで12時10分に5%ブドウ糖液 500ccにビタミン剤を加えて点滴静注を開始したところ、1時間20分後の午後1時30分頃から意識は次第に回復し、2時頃には全く明清となり何ら苦痛も訴えない。その後は良好な状態が続いていたが、午後2時30分頃診察時に突然顔面が紅潮し、右手を差し出し何か物をつかまえるような動作をし、発語は不能となり数分間意識の混濁がみられた。

3時30分頃には再び意識は混濁し、流涎、流涙があり、不安状態にてしきりに体動が見られた。瞳孔はやゝ散大するが対光反射は迅速である。その後も意識消失は持続し4時30分頃には激しく身体を動かすので10% phenobarbital 1mlの皮下注射とacetamide 10gの筋注を行って経過を観察した。しかしながら意識消失は持続し、5時20分血糖値は50mg/dlと低下したので40%ブドウ糖40mlの静脈注射に引き続き5%ブドウ糖液1000mlの点滴静注を開始したところ6時頃意識の回復がみられた。すなわち意識消失時には低血糖がみられ意識の回復にはacetamideよりもブドウ糖の投与の方が効果的であった。

18日正午過ぎから意識は再度消失し体動が激しいので20% phenobarbital 1mlの皮下注、40%ブドウ糖液40mlの静注、さらに5%ブドウ糖液の点滴静注を行ったところ午後4時15分頃血糖値が170mg/dlに達し応答するようになったが、なお意識は明清ではない。尿の失禁をみる。5時30分頃に意識は明清となった。当時は瞳孔に異常なく対光反射迅速、胸腹部共に異常をみなかった。血圧は110~68mmHgであった。

しかし午後10時頃から再度意識は混濁し、19日午前6時頃には昏睡状態となり多量の発汗と喘鳴がみられ、呼吸は不規則となり、時に数秒間の呼吸停止をみた。瞳孔はやゝ散大するが対光反射はみられた。酸素吸入を開始し、セジラニッド、ピタカンファー、エホチール、アトロピン、ペルサンチン、ACTH-Z 30単位、タチオン等の注射を行った。当時の血糖値

は160mg/dlと低くなかったので積極的にブドウ糖投与を行なわなかったのであるが、午前3時40%ブドウ糖40mlにプレドニゾン20mgを加えて静注したところ注射終了直後から次第に意識の回復がみられ、3時15分には意識は全く明瞭となった。今回の意識消失時には血糖の低下はみられなかったのであるが、それでもなおブドウ糖の投与が有効のようであり、本中毒のある時期には正常以上の高血糖を維持する必要があるように思われた。

その後は良好な経過をたどっていたが午前7時15分頃胸部不快感、手足に軽度の痙攣と軽度のチアノ

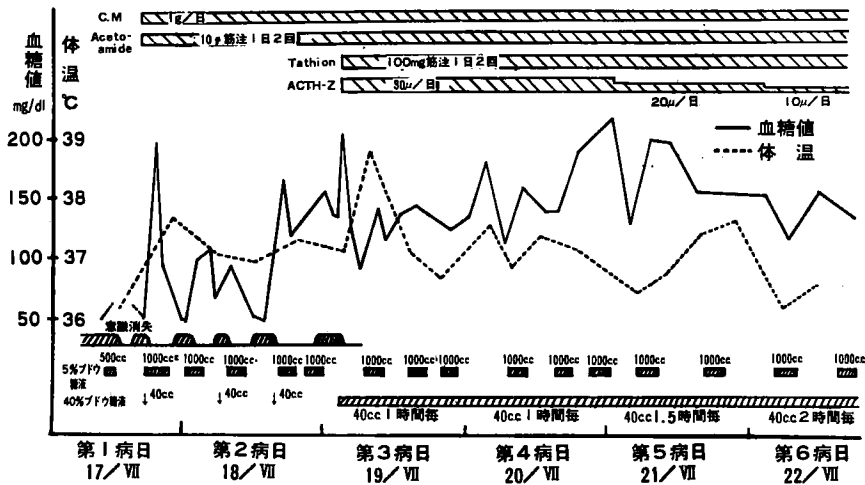
ーゼがみられ、血圧は98-46mmHgと下降、脈博も微弱となった。意識は明瞭で冷感を訴えていたが、その後38℃の発熱をみた。当時の血糖値は80mg/dlであった。

午前9時30分頃から発熱をみるのみで他の症状は消失した。

その後は意識は明瞭で20日朝からは食思も出て来て、気分も良好となった。時に多少の流涙がみられたが、その後次第に好転し以後良好な経過をとっている。

なお図29に示すように本例は計6回にわたって意

図29 臨床経過



識の消失を来したが、初め5回の意識消失時には明らかに血糖の低下がみられ、最後の意識消失時には前述の如く血糖の低下はみられなかったが、それでもなお高張ブドウ糖液が有効であった。

検査所見についてみるとまず血液像では赤血球数、色素量共に一過性に減少し、第9病日以後次第に増加している。白血球数は発病初期には増多し第19病日に正常に復している。白血球分類では発病初期に好中球増多、好酸球減少がみられている(表12)。この白血球数の一時的な増多と同時に好中球増多、好酸球消失をみることは有機磷剤、有機塩素剤中毒においてもみられるところで興味深い。

尿検査所見をみると発病初期には蛋白がみられたが、漸次減少し第19病日には消失している。沈渣では赤血球は入院時に3-4視野みられたのみでその後は殆んどみられていない。ウロビリノーゲンは第4、9病日に増加していた。糖は入院時には陰性で

あるがその後時々みられている。これは図29に示す如く多量のブドウ糖投与による血糖値の上昇によるものと思われる。

肝機能検査では入院時黄疸指数の軽度の上昇をみたのみであったが、その後トランスアミナーゼの上昇がみられた。本中毒においては或る程度の肝機能障害が予測される。

その他血清電解質ではカリウムの軽度の低下、血清蛋白では第5病日に総蛋白量が6.3g/dlと軽度の低下がみられた。

胸部レ線検査は第5、13病日に行ったが、横隔膜高位と心陰影で右2弓、左4弓の軽度の突出がみられ、第13病日には肺紋理が増強し、特に左中野に著明であった。

心電図撮影は頻回に行ったが、入院時II、III、V<sub>1</sub>で軽度のST降下、第2病日からII、V<sub>4-6</sub>にTの平低化がみられた。しかしながら不整脈は一度もみら

表12 検査所見 (1)

血液像

	入院時	第3病日	第4病日	第9病日	第15病日	第19病日	第23病日	第41病日
血色素	85%	50		68	70	72	76	73
赤血球	446×10 <sup>4</sup>	305×10 <sup>4</sup>		338×10 <sup>4</sup>	363×10 <sup>4</sup>	395×10 <sup>4</sup>	405×10 <sup>4</sup>	398×10 <sup>4</sup>
色素係数	0.96	0.83		1.03	0.97	0.93	0.95	0.93
白血球	5,700	15,100	17,500	10,600	8,400	5,400	8,600	4,200

白血球分類

	入院時	第3病日	第4病日	第9病日	第15病日	第19病日	第23病日	第41病日
桿状核	3	7	6.5	5	5	4	5	5
分葉核	56	79	81	60	53	55	52	47
好酸球	1	0	0.5	3	6	2	2	4
好塩基球	0	0	0	1	0	0	0	0
単球	2	4	5	7	7	3	6	4
リンパ球	38	10	7	24	29	36	35	40

尿所見

		入院時	第3病日	第4病日	第6病日	第9病日	第11病日	第19病日	第25病日
蛋白	ズルホ	+	+	+	+	+	+	+	+
	コッホ	+	+	+	+	+	+	+	+
ウロビリゲン		正	正	増(+)	正	増(+)	正	正	正
糖	定性	-	+	+	+	+	-	-	-
	定量	-	0.5%	0.45%	0.5%	微量	-	-	-
ビリルビン		-	-	-	-	-	-	-	-
沈渣	赤血球	3-4/ICF	0-1/MGF	1-2/ICF	0-1/ICF	0-1/ICF	0-1/MGF	0-1/ICF	0-1/MGF
	白血球	3-4/ICF	0-1/MGF	1-2/ICF	0-1/ICF	0-1/ICF	0	0-1/ICF	0-1/MGF
	円柱	-	-	-	-	-	-	-	-
細胞	細菌	少数	-	-	-	-	少数	少数	極少数
	細菌	少数	多数	少数	少数	少数	少数	極少数	-

れなかった。

血圧は第3病日朝 98-46mmHg に低下したがそれ以外は終始良好な値を保っていた。

Ⅱ) 中等症 34才男, 農業

既往歴 特記すべきことなし

現病歴 昭和43年7月25日朝方から夕方5時頃まで約8時間にわたり Nissol 1.000倍液の散布を行った。散布時には帽子, マスク, 長袖のシャツ, 軍手, ゴムズボン, 長靴を着用したが身体全体にべっとりと薬液が附着した。午後6時頃から全身倦怠感, 悪心があり, 脱力感強く午後8時頃当科を受診直ちに入院せしめた。来院時に嘔吐があり歩行は不能であった。

入院時現症 脈博毎分33, 整。顔貌は苦悶状で強い頭痛を訴える。血圧116-80mmHg。体温, 瞳孔に

異常なく, 胸・腹部にも理学的に異常所見はみられなかった。

入院後の経過 入院後血圧は次第に下降し第2病日(26日)午前1時には96-50mmHgとなり, 午前1時20分には全身に軽い強直性の痙攣がみられ, 同時に意識は混濁した。5%ブドウ糖液500mlに acetamide 5g を加えて点滴静注を行いひきつづき40%ブドウ糖液40mlの静注, 昇圧剤, 副腎皮質ステロイド剤の投与, O<sub>2</sub>吸入等の処置を行ったところ午前9時頃には意識, 血圧共に改善されたが, その後は頭痛, 脱力感を訴えた。この第2病日の危機を脱してからは徐々に快方に向い第4病日には流動食の摂取が可能となり, 第7病日には自覚症状も略消失した(図30)。

検査所見をみるとまず血液像では血色素, 赤血球

表13 検査所見 (2)

肝機能検査

	入院時	第2病日	第9病日	第15病日	第23病日	第34病日	第43病日
モイラント	9	9	4.5	3	3.5	4	5
ZTT	5.7	6.7	4.1	10.9	11.4	11.1	13.3
TTT	1.9	1.8	1.5	3.3	6.2	5.2	8.0
GOT	25	44	67	30	25	20	17
GPT	29	38	92	60	51	29	25.5
LDH	400		400				
CCF	(-)						
AI-Pase	2.5	2.0	4.4	6.9	3.9	2.3	2.6
コレステロール	153		153				

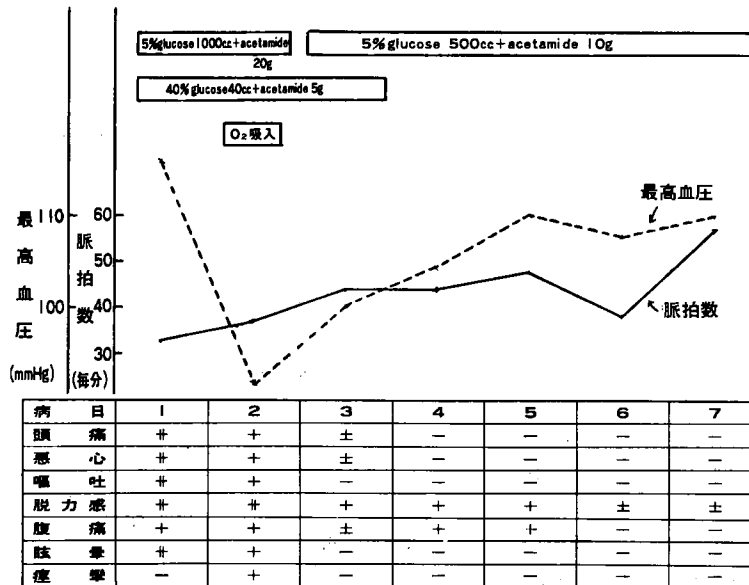
血清蛋白・分画

	入院日	5病日	22病日
血清総蛋白	8.5	6.3	7.2
アルブミン	57.0	55.3	57.0
グロブリン	$\alpha_1$	4.0	6.5
	$\alpha_2$	12.0	14.0
	$\beta$	10.0	8.5
	$\gamma$	17.0	14.5
A/G	1.33	1.25	1.33

血清電解質 (mEq/l)

	5病日	9病日	22病日
Na	134	139	142
K	3.5	3.4	4.9
Cl	101	104	104
Ca	5.7	3.8	4.2

図30 臨床経過



数には著変なく、白血球数は第1病日に増加したが第4病日以降は正常に復した。白血球分類では発病当初はやはり好中球増多、好酸球減少をみたが、そ

の後は次第にリンパ球増多の傾向を示した(表14)。

次に肝機能検査所見をみると第14病日に transaminase は上昇し第42病日にはなお軽度の上昇を認

表14 血液像の推移

	入院時	第2病日	第4病日	第7病日	第14病日	第56病日	第80病日
血色素(%)	90		85	92		105	105
赤血球	371×10 <sup>4</sup>		401×10 <sup>4</sup>	379×10 <sup>4</sup>	447×10 <sup>4</sup>	440×10 <sup>4</sup>	465×10 <sup>4</sup>
色素係数	1.21		0.94	1.21		1.19	1.13
白血球	6,400	12,500	4,500	6,800	5,400	5,200	5,300

白血球分類

	入院時	第2病日	第4病日	第7病日	第14病日	第56病日	第80病日
桿状核	6	9	2	4	3	3	2
分葉核	52	60	23	18	28	19	24
好酸球	1	0	3	4	3	1	5
好塩基球	0	0	0	0	0	0	0
単球	3	2	4	3	1	5	2
リンパ球	38	29	68	71	65	72	67

表15 肝機能検査所見の推移

	入院時	第7病日	第14病日	第35病日	第42病日	第63病日	第77病日
ZTT			5.7	6.6	8.3	6.2	9.1
GOT	20		91	45		16	14
GPT	10.5		118	72	58	22	11
ALP	5.3		6.0	5.4	9.5	4.9	4.4
ChE (acholest)	19分	16分					

表16 血清電解質の推移 (mEq/l)

	入院時	第2病日	第7病日	第14病日	第56病日	第80病日
Na	130			146	144	146
K	2.7	3.4	3.3	3.9	3.7	3.5
Cl	109		110	104	104	106
Ca	4.2		4.0	4.4	4.4	4.6

めた。しかし第63病日には正常化しその後再上昇はみられていない。cholinesterase は正常内であった。(表15)。なお血清蛋白, 分画には著変を認めなかった。

血清電解質ではNa, Kの低下を認め, 特に低カリウムが長くみられた。Cl, Caには著変を認めなかった(表16)。

血糖値の低下は終始みられず, 痙攣発作時にも100mg/dlであった。しかし第7病日以降のGTT(坂口食)では全般的に血糖値は低く食後1時間値の上

昇が悪く, 血糖曲線はプラトータイプを呈した(表17)。やはり糖代謝障害がうかがわれる。

Ⅲ) 軽症 35才男 農業

既往歴 特記すべきことなし

現病歴 昭和43年8月3日午前8時から午前11時頃まで Nissol 1000倍液を散布。散布時には帽子, マスク, 長袖のシャツ, ズボンの姿で作業し, 長靴は着用したがゴムズボンは着用しなかった。そのため薬液は特に下半身に附着した。午前11時頃機械の調子が悪く散布作業を中止したが, この頃から全身倦

表17 血糖値の推移 (坂口食による)

(mg/dl)

	入 院 時	第 7 病 日	第 14 病 日	第 35 病 日	第 63 病 日	第 80 病 日
空 腹 時	128	77	80	78	80	86
1 時 間 後		79	94	88	91	98
2 時 間 後		90	98	74	96	84
3 時 間 後		93	97	80	80	100

表18 血液像の推移

	入 院 時	第 2 病 日	第 14 病 日	第 56 病 日
血 色 素 (%)		88	79	87
赤 血 球		$462 \times 10^4$	$387 \times 10^4$	$450 \times 10^4$
色 素 係 数		0.95	1.02	0.97
白 血 球	13,600	6,750	20,700	4,700

## 白血球分類

	入 院 時	第 2 病 日	第 14 病 日	第 56 病 日
桿 状 核	6	2	3	0
分 葉 核	81	52	53	45
好 酸 球	1	6	2	3
好 塩 基 球	0	0	0	0
単 球	2	1	1	1
リ ン パ 球	10	39	41	51

怠感, 悪心, 脱力感を来たし嘔吐が2回みられた。帰宅後入浴し休養したがこれらの自覚症状は改善せず, 自分で自動車を運転して午後4時当科を受診, 直ちに入院せしめた。

入院時現症 意識清明, 貧血, 黄疸なし。瞳孔正円同大にて対光反射正常。体温  $36.5^{\circ}\text{C}$ , 脈博毎分72, 整。血圧  $130 \sim 80\text{mmHg}$ 。胸部・腹部は理学的に著変をみない。膝蓋腱反射正常, 病的反射はみられない。

入院後の経過 5%ブドウ糖液500mlの点滴静注,

アセトアミド5gの静注を行ったところ8月4日朝には軽度の悪心を残すのみとなり8月5日には自覚症状は全く消失した。

検査所見では入院時に白血球増多, 好中球増多がみられた。第14病日の白血球増多は急性上気道炎の合併のためと思われる(表18)。第56病日にはやはりリンパ球増多がみられている。肝機能検査, 血清電解質には著変を認めなかった(表19, 20)。

血糖値では著明な低血糖は認めなかったが血糖曲線はプラトータイプを呈した(表21)。

表19 肝機能検査所見の推移

	入 院 時	第 14 病 日	第 35 病 日	第 63 病 日
ZTT		5	3.9	4.8
GOT		15	12	17
GPT		11	7	8.5
AlP		7	6.2	5.4
ChE (acholest)	11分30秒			



表20 血清電解質の推移 (mEq/l)

	入院時	第2病日	第14病日	第56病日
Na		147	151	148
K	4.8	4.4	4.5	4.5
Cl		106	110	106

表21 血糖値の推移 (坂口食による)

	入院時	第7病日	第14病日	第49病日	第80病日
空腹時	100	78	86	80	95
1時間後		77	80	87	112
2時間後		88	85	83	92
3時間後		89	88	89	90

## 第4章 総括並びに考按

有機フッ素剤中毒ラットの治療実験について

有機フッ素剤中毒の発生機転は TCA cycle において、フッ化クエン酸がアコニターゼの活性を阻害することにあると考えられているため、生体内で酢酸基を生じる物質を投与することによってフッ化酢酸の妨害作用を防ごうという試みがなされている。この目的のために acetamide, sodium acetate, monoacetin, glucose, ethanol 等が用いられ動物実験<sup>11, 31, 37, 41, 43)</sup> 人体例<sup>29)</sup>である程度の効果が認められている。

まず Hutchens ら<sup>36)</sup>によればマウス、モルモット家兔に FA-Na を投与し、その後30分以内に ethanol を 800mg/kg 皮下投与すればその死亡率は明らかに減少し、特に10分以内に投与した場合には著明な効果がみられたという。しかしながら中毒マウスに対して citrate, succinate, fumarate, malate, glycerol, pyruvate, glycine glutamic acid などの効果は明らかでなかったとしている。

Tourtelotte ら<sup>42, 43)</sup>はマウスに FA-Na 170mg/kg (LD<sub>50</sub> × 10) を投与し sodium acetate 2~3g/kg と ethanol 1.6 g/kg との併用療法を行ってその90%を救命している。また ethanol 1.6 g/kg 単独を速やかに投与した場合には LD<sub>50</sub> は3.1倍となり、sodium acetate 3.0 g/kg 単独の場合には LD<sub>50</sub> は4.6倍に増加したが、この両者を併用した場合には相乗効果を示し LD<sub>50</sub> は12.7倍に及び、さらに sodium fluoroacetate 投与後 ethanol, sodium acetate を早く投与する程その治療効果は大きいという。彼らは犬

においても ethanol, sodium acetate の延命効果を見ている。

Chenoweth ら<sup>31)</sup>は sodium acetate の効果が不十分であり diacetin, triacetin は acetate donor として毒性が強く治療薬として適当でないため、毒性の少ない monoacetin に着目しており FA-Na 中毒の解毒剤としては monoacetin が有用であると結論づけている。

Phillips ら<sup>41)</sup>の実験ではラットに acetamide と fluoroacetate とを 4 : 1, 9 : 1 に混合して投与すると発症は遅れ、LD<sub>50</sub> が増加したといい、acetamide は早期に与えれば有効であるという。また *l*-cysteine hydrochloride には acetamide と同様の効果を見たが sodium acetate には治療効果はみられなかったという。

本邦での有機フッ素剤の治療剤に関する研究では田熊<sup>9)</sup>はウイスター系シロネズミの雄に FAM 6 mg/kg を腹腔内に投与して後、種々の薬剤の効果を見ている。アセチル基供与体としては fructose, lactic acid, ethanol, acetamide, monoacetin, sodium citrate, succinic acid 等を用いているが ethanol と acetamide の二つが延命率、抗痙攣率ともに優秀で生存例を見ている。monoacetin は良好と思われる程度で著効はなかったという。橋本<sup>14)</sup>らは MNFA を諸種の動物に投与し、広く種々の薬剤の治療効果を検討しているが、アセチル基供与体としては acetamide, acetanilide, sodium acetate, sodium citrate, lactic acid, ethanol, monoacetin, triacetin 等を試みている。マウスでは acetamide の大量投与 (500 mg, 1000mg/kg) が優れた救命効果を示し、ラットで

はやはり acetamide の大量療法が完全な救命作用を示し、さらに glucose などの糖類もかなりの効果を呈している。モルモットにおいてはやはり acetamide 1日1g 7日間投与で完全な解毒効果をみており、ウサギでは acetamide および glucose に救命効果をみている。さらにネコでは acetamide+ethanol+GABA, イヌ, サルでは一応 glucose が有効であったと云う。

さて、本実験ではラットにおいて acetamide の単独投与は最も優れた救命効果を示し5例全例がその後生存している。また phenobarbital や glucose と acetamide を併用した群に於ても優秀な成績がみられている。ついで ethanol 投与群でも比較的良好な延命効果がみられている。monoaceticin, glucose も対照群に比すれば延命効果はみられたが acetamide に比すればはるかに及ばない効果であった。

家免においては acetamide と procainamide の投与によって生存時間を約2倍に延長させることが出来た。しかし治療薬としてさらに glucose を加えても特に生存時間の延長はみられなかった。acetamide の効果は家免ではラットにおける程著明にはみられなかった。

先述の諸家の結果をみると ethanol, sodinm acetate, monoaceticin, acetamide 等に治療効果が見られているが、諸種のアセチル基供与体を比較している報告のうち田熊<sup>9)</sup>の成績では acetamide と ethanol が優れており橋本<sup>14)</sup>らの結果では acetamide が最も有効のようであって、本実験の結果とよく一致する。

前述の橋本<sup>14)</sup>によれば他の動物では著効のみられた acetamide の効果は、イヌ, サルでは認め難く、むしろ glucose が有効であったという。この点有機フッ素剤はその毒性や症状が動物の種属によってかなり異なるものであって、薬剤の治療効果も種属による差が大きいと思われる。したがってこれらの動物実験での薬剤効果がそのまま直ちに人体例に期待出来るとは言えない。事実私の人体での重症中毒例には acetamide よりも glucose に著明な効果がみられたのである。

つぎに本中毒では興奮痙攣等の症状がみられるところから鎮静、鎮痙剤が治療薬として試みられている。まず Hutchens ら<sup>36)</sup>は中毒犬を pentobarbital によって軽い麻酔状態に18~24時間保つことによって死亡率を減少せしめている。Tourtellotte<sup>42)</sup>も FA-Na 中毒犬に phenobarbital, pentobarbital を投与して5匹中4匹を救命したという。橋本<sup>14)</sup>らも GOBA,

GABA, GABOB, Chlorpromazine 等に若干の効果を認めている。本実験に於ても phenobarbital に若干の延命効果および鎮痙効果を認めたが, ethanol, procainamide, monoaceticin および acetamide 投与群においても痙攣発作は軽減された。

有機フッ素剤は前述の如く痙攣等の中枢神経刺激症状と共に血圧下降、不整脈さらに心室細動等の心症状を呈しこのため死に到る事があるといわれている。<sup>29,34)</sup>特に心室細動は生命に直接重篤な影響を与えるところから procainamide の投与を行つたのであるが、若干の延命効果を見た。田熊,<sup>9)</sup>橋本<sup>14)</sup>らも同様の結果を得ている。しかしながら心障害によって死亡するといわれる家免においても procainamide は救命するには到らず大きな効果は認められなかった。

有機フッ素剤 (FAM) 有機燐剤 (methyl parathion) および有機塩素剤 (Endrin) 投与ラットの血糖値について。

FAM 5, 50mg/kg 投与群では血糖値は低下する傾向を示すが、投与量の増加と共に低下は著明となり、しかも痙攣発作時あるいはその前後で低下は著明であった。また同じ有機フッ素系殺虫剤に属する Nissol (MNFA) による重症中毒人体例においても前述の如く血糖値の著明な低下が認められたのである。橋本<sup>15)</sup>は MNFA についてマウス、ラットでやはり血糖値の低下を認めているが、家免では殆んど変動をみていない。

また現在我が国でみられる農業中毒の中で最も多発している有機燐剤中毒 (Parathion 中毒が最も多い) および有機塩素剤中毒 (Endrin 中毒が最も多い) について、その血糖値の変化をみるため、前述の如く methyl parathion, Endrin をラットに投与して血糖値の変動をみたのであるが、いずれも中毒症状の発現と共に血糖は上昇し、特に痙攣の発現時には著明に上昇する。有機燐剤中毒では教室の動物実験および人体例<sup>20)</sup>においても血糖値の上昇は既に確認されており、また尿糖もみられている。<sup>7)</sup>また我々<sup>22)</sup>の報告した有機塩素剤中毒例では、血糖値の上昇 (Endrin を内服した65才女子例では219mg/dl, Endrin, BHC, DDT を内服した65才男子例では268mg/dl) と尿糖を認めており、福原<sup>23)</sup>らの Endrin 中毒2例においても尿糖がみられている。

このように一般に有機燐剤、有機塩素剤中毒では血糖の上昇がみられ、他方有機フッ素剤中毒では血糖値が下降するようである。これらの中毒は本邦で

多発するものであって、そのいずれも興奮、痙攣、意識消失等の中枢神経系の症状を主とするところから、これらの中毒の鑑別に血糖値の測定を行うことは有意義なものと思われる。(もっとも有機磷剤中毒はChEの活性の低下、縮瞳等がみられる点の特異的ではあるが。)<sup>16, 19)</sup>

他方有機フッ素剤中毒の発生機転に関してはPetersら<sup>37, 39, 40)</sup>の説く如くモノフルオールクエン酸がTCA cycleにおけるaconitaseの活性を阻害することにより起るとされているが、血糖値の低下がみられるところから糖代謝の他の部位に別の障害が存在することが推測され興味深い。

人体での急性有機フッ素剤(Nissol)中毒について

ニツソール(Nissol, N-methyl-N-[1-naphthyl]monofluoroacetamide)もフッ化酢酸の誘導体であって、やはりその生物活性は生体内でフッ化酢酸まで転化され、フッ化酢酸としての生化学的機作によ

り発現されるものと考えられている。そして事実ニツソールによる中毒動物臓器中にもクエン酸の蓄積がみられている。<sup>14)</sup>

このようにニツソール(MNFA)もフッソール(FAM)と同様の中毒発生機転を有するものと考えられるがその毒性はマウスにおける急性経口毒性でLD<sub>50</sub>205.0mg/kgであり、フッソールの25.3mg/kgに比して約8倍であるといわれている。<sup>11)</sup>

有機フッ素剤中毒における中毒症状をみると心臓障害による症状と中枢神経系の症状を主とするとされている。このいずれの症状が強く現われるかは動物の種類によって異なり<sup>35)</sup>、家畜では心臓障害が強く血圧の下降、心室性期外収縮、不整脈などがみられるが、犬では中枢神経系症状を主徴とし、人間では心臓および中枢神経系の両症状を伴う混合型であるとされている。

人体における有機フッ素剤中毒報告例および経験例をみると表22に示す如くである。

表22 有機フッ素剤中毒の報告、経験例一覧

報告経験者	年齢・性	薬剤侵入路	発病までの時間	主要症状	生存時間
須賀	36才男	フッソール 経皮・散布	2時間	頭痛、嘔吐、意識消失、血圧下降、不整脈、チアノーゼ、全身痙攣	3時間
橋・永井	45才男	ニツソール 経皮・散布	3時間	悪心、嘔吐、眩暈、全身倦怠感 血圧軽度下降、痙攣	14時間
寺本	21才男	ニツソール 経皮・散布	2~3時間	頭痛、意識消失、散瞳、発熱、チアノーゼ、眼球振盪、嘔吐、興奮状態、不整脈 血圧下降	以後生存
Harrison	40才男	フラトール 経口・自殺		意識消失、眼球振盪、筋痙攣、不整脈 てんかん様痙攣、血圧軽度下降	17時間
Brockmann	17才男	フラトール 経口・誤飲		腹痛、意識消失、てんかん様痙攣、血圧下降、不整脈、チアノーゼ、縮瞳、発熱	6日間
Gajdusek	2才男	フラトール 経口・誤飲	直後	悪心、嘔吐、全身性痙攣、昏迷、昏睡、不整脈、縮瞳、散瞳(痙攣時)、バビンスキー反射陽性	生存

Nissol, Fussolによる中毒が本邦で散見されているのであるが、この表でみるフッソール、ニツソールによる中毒例はいずれも経験者からの私信によるものであって、検査所見等の詳細は調べられておらず不明である。この表(表22)でみると発病までの時間は2~3時間であり、症状は頭痛、悪心、嘔吐、眩暈、発熱、興奮状態、痙攣などの中枢神経症状と血圧下降、不整脈などの循環器症状がみられ、瞳孔の状態では散瞳、縮瞳ともにみられている。7例のうち4例が死亡し、早い例では発病3時間後に死亡している。

私の症例での重症例の臨床症状をみると意識消失が最も特徴的であって、第3病日までに6回意識の消失がみられている。そして意識消失時に不安、興奮状態、軽度の痙攣などがみられた。その他発熱、流涎、流涙、尿失禁などもみられている。しかしながら脈の不整はみられなかった。

本症例では図29に示す如く意識障害と血糖値の間には明らかな関係がみられ、血糖値の低下時に意識は消失するが、ブドウ糖の静脈注射によって速やかに意識が回復している。また連続して点滴静注を行っている際、ブドウ糖液に続いて薬液をリンゲル氏

液に変えたところ意識の消失をみた場合があった。ブドウ糖液の投与量については重篤時には1日に5%ブドウ糖液 3,000mlでは不十分で、さらに40%ブドウ糖液40mlを1時間毎に静注して良好な結果をみた。第3病日にみられた意識消失時には、血糖値は160mg/dlと低下はみられなかったのであるが、それでもなおブドウ糖の投与が有効であり、本中毒のある時期には正常値を越えて血糖値を高く維持する必要があると思われる。また本例での acetamide の効果についてみると第1回目の意識消失時にはacetamide 10gの筋注と、ブドウ糖の投与を行い1時間20分後に意識の回復をみたが、第2回意識消失時にはまずacetamide 10gの筋注のみを行い、50分間にわたり経過を観察したが好転せず、ついでブドウ糖の投与を行い、その40分後に意識は回復している。このように意識の回復にはブドウ糖の方がより有効と思われるが、動物実験での acetamide の優れた成績を思えば、高張ブドウ糖液に acetamide を加えて点滴静注を行う事が重篤時には最も有効ではないかと考えられる。

中等症では意識の混濁、痙攣がみられたが、血糖値の低下は明らかではなかった。しかし中等症、軽症共にブドウ糖負荷試験における血糖の上昇は悪く、糖代謝障害の存在が推測される。

検査所見では血液像では白血球増多、好中球増多、好酸球減少がみられたがいずれも経過と共に回復している。肝機能については重症・中等症では一時的な障害を来たしたが、いずれもその後正常化している。また血清カリウムの減少がみられた。

有機フッ素剤中毒で不整脈、心室細動などの重篤な心障害がみられることがあり、Brockmann<sup>29)</sup>らは期外収縮、心筋障害を起した症例でプロカインアミドの点滴静注を行っている。しかしながら私の経験例ではこのような症状はみられなかった。

以上の如くニツソールは散布作業時の汚染によっても重症中毒が発生し、人体における毒性は強く、危険な薬剤と考えられる。しかし第2編で述べる如くニツソール散布作業者 181名についての実態調査

では意識消失に到るような重症中毒は1例も発見されておらず、やはり薬剤の取扱い上の注意を守り、身体の汚染を避けることが中毒防止のために大切な事柄といえよう。

## 第5章 結 語

有機フッ素剤中毒動物の治療実験、血糖値の観察ならびに人体中毒例の観察を行って次の如き結論を得た。

1) F A M中毒ラットに対して種々のアセチル基供与体で治療実験を試み、acetamide に最も優れた治療効果がみられ、全例を救命することが出来た。ethanol, monoacetin, glucose にも延命効果がみられた。phenobarbital, procainamide にもある程度の延命効果および鎮痙効果がみられた。

2) F A M中毒家兔においても acetamide, procainamide の投与は対照群に比して生存時間を約2倍に延長せしめることができた。

3) F A M投与ラットでは血糖値は低下する傾向にあるが、投与量の増加とともに血糖低下は著明となり、しかも痙攣発作時あるいはその前後で低下は著明であった。他方 methylparathion, Endrin 投与ラットでは血糖値の上昇がみられた。

この事実は本邦で多発している有機燐剤や有機塩素剤（特に Endrin）中毒と有機フッ素剤中毒との鑑別に有力な手掛りとなる新知見であり、さらに有機フッ素剤中毒の発生機転解明に重要な示唆を与えるものと思われる。

4) M N F A中毒人体例において意識の消失と血糖の低下の間に密接な関係がみられた。ブドウ糖の大量投与が意識の回復には極めて有効であった。

(摺筆に当り御懇篤なる御指導御校閲を賜わった恩師平木教授、岩崎助教授ならびに兵頭博士に深甚の謝意を表す。)

(本論文の要旨は第41回日本産業医学会総会にて発表した。)

文献は巻末に一括表示する。

**Studies on Agricultural Organofluoride Poisoning****Part I****Experimental and clinical studies on organofluoride poisoning  
with emphasis on treatment**

By

**Kunio HASHIDA**Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School  
(Director : Prof. Kiyoshi Hiraki)

Treatment experiments and blood sugar determinations were carried out on organofluoride-intoxicated animals and the results were as follows.

1. FAM (monofluoroacetamide)-intoxicated rats were treated with various acetyl radical transferring compounds of which acetamide was found to be most effective and resulted in 100% recovery of the animals treated. Treatment with ethanol monoacetin, and glucose led to the prolongation of survival times of the intoxicated rats. Some increases of the survival times and anticonvulsive effects were obtained also by the use of phenobarbital and procainamide.

2. Administration of acetamide and procainamide to FAM-intoxicated rabbits resulted in approximately twice as longer survival times as those of the controls.

3. FAM administered rats showed a general tendency to low blood sugar levels, and the more the dosage of FAM was given, the greater the degree of hypoglycemia was observed. The maximum decrease was noted in the midst of or before and after convulsions of the administered rats. Methylparathion and Endrin administered rats, on the contrary, indicated increased levels of blood sugars.

These observations suggest that determination of blood sugar levels can be a clue to differentiating organofluoride-intoxication from organic phosphate and chloride (especially Endrin)-intoxications which occur frequently in Japan. And this point may contribute to the understanding of the etiology of organofluoride-intoxication.

4. A close relationship between unconsciousness and a decrease in blood sugar levels was obtained in a MNFA (N-methyl-N-(1-naphthyl) monofluoroacetate)-intoxicated human case. Administration of large doses of glucose was found to be very effective for the recovery of unconsciousness.