

農薬有機弗素剤中毒に関する研究

第 二 編

有機弗素剤の EEG に及ぼす影響

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木潔教授）

高 木 茂

〔昭和44年12月10日受稿〕

目 次

I 緒 言

II 検査対象並びに方法

III 症 例

IV 総括並びに考察

V 結 語

I 緒 言

有機弗素系農薬（弗化酢酸アミド類）は浸透性殺虫剤として優れた効力を有し、果樹類のカイガラムシ、ハダニ、アブラムシなどの駆除に多用されているが、また反面哺乳動物に対しても強い毒性を示す。

中毒症状としては心障害と同時に頭痛、嘔吐更には意識障害、痙攣様痙攣発作などの中枢神経症状が現われることが Harrison³¹⁾、Brockmann³²⁾ その他多くの報告がある。

これら中枢神経系症状と第1編に述べた病態生理とから考えて当然 EEG にも相当の変化が予想されるが Kandel³³⁾、Hendershot³⁴⁾らの動物実験以外にあまり検討されていないのが現状で、特に人の中毒例についで報告は全くない。

著者は昭和42、43年の2年間に遭遇した重症、軽症を含む5名の有機弗素剤中毒患者の EEG を記録する機会を得、しかもその重症度により EEG に特異な所見を認め、その診断、治療並びに予後判定の上に重要な検査法であることの確信を深めたので報告する。

II 検査対象並びに方法

対象は昭和42年夏ニッソール散布に際し中毒症状を起して松山市民病院に入院した1名及び昭和43年夏同様に中毒を起し周桑病院に入院した4名の計5名である。

EEG 検査は一般臨床検査に平行して行つた EEG

記録は三栄測器製13素子並びに8素子脳波計を用い、閉眼安静時単極及び双極誘導を行い、更に過呼吸試験、閃光刺激試験、40%ブドウ糖 40ml の静脈内注射による賦活試験を行つたが今回は閉眼安静時単極誘導を中心に検討を試みた。

III 症 例

症例1（29才、男、農業）

既往症：生来健康で著患なし。

現病歴：昭和42年7月14日ニッソール 1,000倍液とオキシラン 500倍液の混合液を朝から夕方までの6時間にわたり散布、又翌15日にも同液を6時間散布した。散布時の服装は帽子、マスク、長袖のシャツ、ズボンの姿で防水もしていない長靴も着用していなかった。その日の夕方頃から全身倦怠感、悪心、嘔吐を来し放心状態となり、午後11時下痢、嘔吐に引続き言語障害、軽度の意識混濁がみられた。

16日某医でブドウ糖の注射を受け、夕方には意識は明瞭となつたが、翌17日は朝から殆んど話をしなくなり次第に意識混濁を来し、午前11時松山市民病院を受診し、そのまま入院した。

入院時所見：意識は消失していたが興奮、痙攣などはみられない。体温37°C、瞳孔はやや散大していたが対光反射は迅速、脈搏78/分で整、貧血、黄疸なく、胸部は打聴診上異常を認めない。腹部は平坦で肝を1/2横指触知する他著変なく、膝蓋腱反射は微弱であるが病的反射はない。

検査成績：入院時検査成績は表1に示す如く血糖

表1 入院時検査成績(症例1)

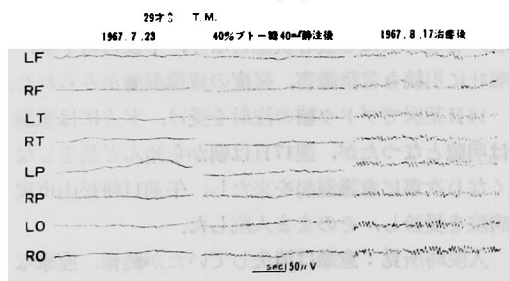
血 圧		124~80mmHg	肝 機 能	
尿	蛋 白	ズ ル ホ	モイレングラハト	9
		コ ッ ホ	ZnTT	5.7u.
	糖	(+)	TTT	1.9u.
	ウロビリノーゲン	(-)	CCF	(-)
	ビリルビン	(±)	GOT	25u.
	沈 渣	(-)	GPT	29u.
	赤 血 球	3~4/1GF	LDH	400u.
	白 血 球	3~4/1GF	Al. P.	2.5u.
	上皮細胞	少 数	総ビリルビン	0.52mg/dl
	円柱菌	(-)	直接ビリルビン	0.20 "
血 液 像		少 数	間接ビリルビン	0.32 "
	赤 血 球	446×10 ⁴	血清蛋白及び分画	
	白血球	5,700	総 蛋 白	8.5g/dl
	血色素量	85%	アルブミン	57.0%
	白血球分類		α ₁ -グロブリン	4.0 "
	Nt. St.	3%	α ₂ -グロブリン	12.0 "
	Seg.	56 "	β-グロブリン	10.0 "
	Eos.	1 "	γ-グロブリン	17.0 "
	Bas.	0 "	A/G	1.33
	Mon.	2 "	血 糖	
血清電解質	Ly.	38 "	血清コレステロール	153 "
	Na	134 ^{mEq} /l	尿素窒素	25 "
	K	3.5 "	残余窒素	40.5 "
	Ca	5.7 "		
	Cl	101 "		

値50mg/dl と低値であつた。

脳波所見：EEG は入院時並びに第7病日に記録したが、ともに低電位で平坦な波型を示し、発作性徐波とか、棘波は全く認められなかつた。

40%ブドウ糖 40ml 静脈内注射による賦活試験ではなお低電位ではあるがα波の出現を認め、約1カ月後の脳波は正常波型を示した。(図1)

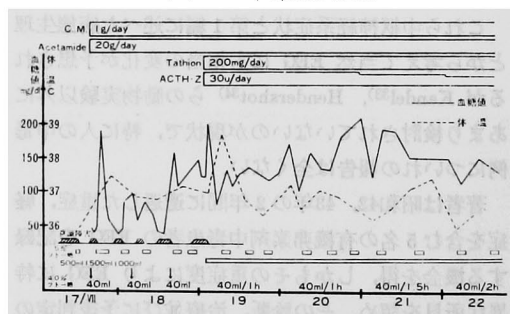
図1 (症例1)
Nissol 中毒脳波



治療及び経過：概略(図2)は入院時アセトアミド10gを生理的食塩水に溶解して筋注を行い、また本患者は血糖値が50mg/dlと低血糖状態であつたことから5%ブドウ糖500mlにビタミンB₁, B₂, C, チオクタンを加えて点滴を開始したところ、血糖の

上昇につれ約1時間20分後頃より意識は回復しはじめ、約2時間後には全く明瞭となり、苦痛のない状態が1時間30分続いた。

図2 (症例1)
ニッソール中毒臨床経過



その後再び意識は混濁し、流涎、流涙があり、不安状態でせきりに体動がみられたので適宜フェノバル、クロールプロマジンの注射を行い、その日の夕方再び血糖50mg/dlと低下し、意識は依然として消失していたため40%ブドウ糖 40ml 静注に引続き5%ブドウ糖1,000mlの点滴を行つたところ約40分後に意識の回復がみられた。

その後も低血糖を伴つた意識障害が繰返されたが、

いずれも40%あるいは5%ブドウ糖, ACTH-Z, タチオン, 強心剤などの併用により良好な経過をどつた。

なお検査成績では第4病日に白血球17,500と増加し, 尿ウロビリノーゲン強陽性, また第9病日には GOT 67u., GPT 92u. と上昇がみられたがいずれも一過性で僅か数日乃至10数日で正常に復した。

症例2 (34才, 男, 農業)

症例3 (29才, 男, 農業)

症例4 (21才, 男, 農業)

既往症: 3者ともに著患なし。

現病歴: 昭和43年7月25日朝から夕方までの約8時間にわたりニッソールを3者が揃つて同一畠で3方より散布した。散布時の服装はともに帽子, マスク, 長袖のシャツ, 軍手, ゴムズボン, 長靴を着用したが, 身体にしみ透るまでに薬液が附着した。

午後6時頃より3者はぼ時を同じくして全身倦怠感, 悪心, 強い脱力感を訴え, 同日午後8時そつて周桑病院を受診, 直ちに入院した。

入院時所見: 症例2. 顔貌やや苦悶状で意識は朦朧とし, 歩行不能の状態である。体温36°C, 瞳孔は正常で対光反射は迅速。脈搏33/分と非常に徐脈で

表2 入院時検査成績(症例2)

血 圧	116~80mmHg	肝 機 能	
尿		GOT	20u.
蛋白	(-)	GPT	10.5u.
糖	(+)	Al. P.	3.5u.
定性	0.7%	Ch-E (アコレスト)	16分
定量		血清蛋白及び分画	
ウロビリノーゲン	(±)	総 蛋 白	6.6g/dl
ビリルビン	(-)	アルブミン	60.5%
沈 渣		α_1 -グロブリン	4.0 "
赤 血 球	1/5~6GF	α_2 -グロブリン	10.5 "
白 血 球	1~2/1GF	β -グロブリン	6.5 "
上皮細胞	1/2~3GF	γ -グロブリン	18.5 "
門 柱	(-)	A/G	1.53
血 液 像		血 糖	128mg/dl
赤 血 球	371×10 ⁴	血清コレステロール	170 "
白 血 球	6,400	血清電解質	
血色素量	90%	Na	130mEq/l
白血球分類		K	2.7 "
Nt. St.	6%	Ca	4.2 "
Seg.	52 "	Cl	109 "
Eos.	1 "		
Bas.	0 "		
Mon.	3 "		
Ly.	38 "		

はあるが不整はない。貧血, 黄疸なく, 胸部, 腹部ともに異常を認めない。膝蓋腱反射正常, 病的反射なし。(なお症例2は風下で作業をしていたため症例3, 4に較べ重症であつた。)

症例3, 4 顔貌正常, 意識は明瞭なるもともに支えてもらい歩行可能の状態である。症例3は体温36.4°C, 脈搏50/分, また症例4では体温36.4°C, 脈搏47/分と両者とも徐脈ではあるが不整なく, 貧血, 黄疸なし。胸部, 腹部ともに異常を認めない。膝蓋腱反射正常, 病的反射はない。

検査成績: 症例2, 3, 4の入院時検査成績をそれぞれ表2, 3, 4に示した如くいずれも低K血症がみられ, 血糖値はほぼ正常であつた。

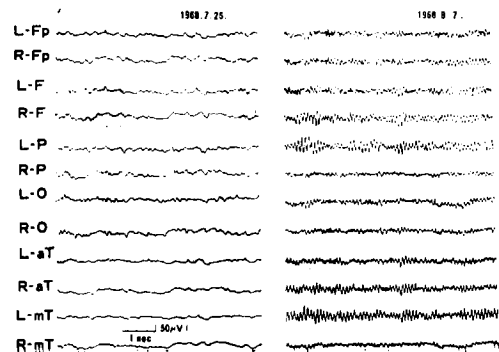
脳波所見: 症例2. 7月26日の EEG では低電位の不規則な6~8c/s の θ 乃至 α 波を主とした律動異常

の波形を呈した。治療後の8月7日の EEG は50~100 μ V, 8~11c/s の α 波が優位で比較的規則的な基

図3 (症例2)

Nissol 中毒脳波

34才 ♂



礎波となつた。なおその後10月21日の記録でも同様の波型がみられ、中毒前より異常波型を有する患者

であつたものと考えられた。(図3)

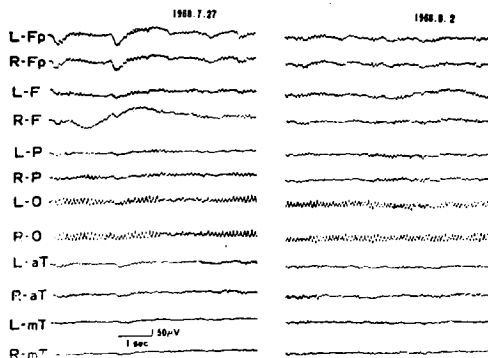
症例3. 7月27日の EEG はやや低電位で 8~9c/s

表3 入院時検査成績(症例3)

血 圧	108~80mmHg	肝 機 能 (第6病日)	
尿		ZnTT	6.2u.
蛋 白	(-)	CCF	(-)
糖	(-)	GOT	25u.
ウロビリノーゲン	(±)	GPT	31.5u.
ビリルビン	(-)	Al. P.	6.5u.
沈 渣		Ch-E (アコレスト)	11分
赤 血 球	2~3/1GF	血清蛋白及び分画 (第6病日)	
白 血 球	1/2~3GF	総 蛋 白	7.0g/dl
上 皮 細 胞	1/3~4GF	アルブミン	61.0%
円 柱	(-)	α_1 -グロブリン	2.5 "
		α_2 -グロブリン	8.5 "
血 液 像		β -グロブリン	11.0 "
赤 血 球	401×10 ⁴	γ -グロブリン	17.0 "
白 血 球	11,300	A/G	1.56
血 色 素 量	100%	血 糖	109mg/dl
白血球分類		血清コレステロール	160 "
Nt. St.	7%	血清電解質	
Seg.	75 "	Na	132mEq/l
Eos.	0 "	K	2.9 "
Bas.	0 "	Ca	4.5 "
Mon.	3 "	Cl	111 "
Ly.	15 "		

の α 波を主とした基礎波を示したが、治療後(8月2日)の EEG 波型も特に変化なく、受診時より EEG には変化を来すまでには至っていないものと考えられた。(図4)

図4 (症例3)
Nissol 中毒脳波
29才♂

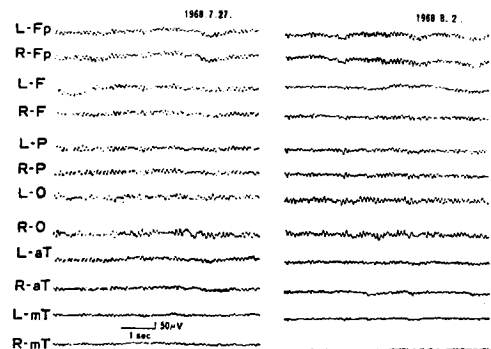


症例4. 特に EEG 上は変化を認めなかつた。(図5)

治療及び経過：症例2. 症例1のような低血糖はみられなかつたが5%ブドウ糖500ml あるいは40%ブドウ糖40ml にアセトアミド 1~2A を加えて点滴を行つた。

意識は初診時朦朧状態であり、ややもすれば血圧

図5 (症例4)
Nissol 中毒脳波
21才♂



は下降しがちで適宜ノルアド、エホチールなどの昇圧剤を使用したにも拘わらず最高血圧 100mmHg 前後の状態が入院翌朝まで続いた。その間第2病日午前1時30分頃下肢に軽度の痙攣がみられたが意識はその後明瞭となつた。そのほか著しい脱力感、めまい、頭痛、腹痛、歩行困難などの自覚症状を訴えたが何れも数日で軽快し、1週間後には全身倦怠感を残すのみとなり、経過は良好で2週間後に退院した。

また他覚的には本症例で非常に特徴的であつた徐脈(詳細は第3編に記載した。)は約3ヵ月後も脈搏数50~60とその傾向がみられた。

表4 入院時検査成績(症例4)

血 圧	110~74mmHg	肝 機 能 (第6病日)	
尿		ZnTT	7.8u.
蛋 白	(-)	CCF	(-)
糖	(-)	GOT	13.5u.
ウロビリノーゲン	(±)	GPT	12u.
ビリルビン	(-)	Al. P.	6.2u.
沈 渣		Ch-E (アコレスト)	15分30秒
赤 血 球	1/7~8GF	血清蛋白及び分画 (第6病日)	
白 血 球	1/2~3GF	総 蛋 白	7.4g/dl
上 皮 細 胞	1/5~6GF	アルブミン	71.5%
円 柱	(-)	α ₁ -グロブリン	1.0 "
血 液 像		α ₂ -グロブリン	6.5 "
赤 血 球	392×10 ⁴	β-グロブリン	9.0 "
白 血 球	9,150	γ-グロブリン	12.0 "
血 色 素 量	98%	A/G	2.50
白血球分類		血 糖	115mg/dl
Nt. St.	0%	血清コレステロール	210mg/dl
Seg.	77%	血清電解質	
Eos.	0 "	Na	140mEq/l
Bas.	0 "	K	3.3 "
Mon.	2 "	Ca	4.7 "
Ly.	21 "	Cl	110 "

なお検査成績では第2病日に白血球数12,500と増加したが第3病日には5,000と減少し、同時に白血球分類ではNt. St. 1%, Seg. 49%, Eos. 3%, Mon. 1%, Ly. 46%と好中球減少、リンパ球増加がみられ、また第6病日でNt. St. 4%, Seg. 18%, Eos. 4%, Mon. 3%, Ly. 71%と一層著明となり約3カ月後もその傾向が続いた。

肝機能では第12病日にGOT 91u., GPT 118u. と

高値を示したが、その後次第に改善され約2カ月後には正常に復した。また入院時低K血症がみられたが、翌日には3.4mEq/lとやや上昇した。

症例3, 4は軽症で5%あるいは40%ブドウ糖にアセトアミドを加えて同様に点滴を行つたところ翌日には頭重感、全身倦怠感、脱力感、歩くとふらふらするなどの訴え程度で、第3病日には殆んど自覚症状は消失し、症例1の低血糖、症例2の如き血圧

表5 入院時検査成績(症例5)

血 圧	130~80mmHg	肝 機 能 (第10病日)	
尿		ZnTT	5.0u.
蛋 白	(-)	GOT	15u.
糖	(-)	GPT	11u.
ウロビリノーゲン	(±)	Al. P.	7.0u.
ビリルビン	(-)	Ch-E (アコレスト)	11分30秒
沈 渣		血 糖	100mg/dl
赤 血 球	1/4~5GF	血清コレステロール	178 "
白 血 球	1~3/1GF	血清電解質	
上 皮 細 胞	1/2~3GF	Na	147mEq/l
円 柱	(-)	K	4.8 "
血 液 像		Cl	106 "
赤 血 球	462×10 ⁴		
白 血 球	13,600		
血 色 素 量	88%		
白血球分類			
Nt. St.	6%		
Seg.	81%		
Eos.	1 "		
Bas.	0 "		
Mon.	2 "		
Ly.	10 "		

降下もみられなかったが、徐脈は両者ともみられた。

検査成績では白血球分類でやはり好中球減少、リンパ球の増加を示したが、血清トランスアミナーゼは終始正常範囲であった。

症例 5 (35才, 男, 農業)

既往症: 特記すべきものなし。

現病歴: 昭和43年8月3日午前8時頃より3時間ニッソールを帽子、マスク、長袖のシャツ、ズボン、ゴム長靴といった出立ちで散布した。ズボンは防水が施されていないため農薬は主として下半身に肌まで浸透するまでに附着した。

午前11時頃機械の調子が悪いため作業を中止した頃より全身倦怠感、悪心、脱力感に続き数回の嘔吐(胃液のみ)を来し、帰宅後入浴して休養したが自覚症状は依然として軽快せず、自分で車を運転して午後4時周桑病院を受診し、直ちに入院した。

入院時所見: 意識は明瞭で貧血、黄疸なし、瞳孔正円同大で対光反射正常、体温 36.5°C、脈搏72/分で整、胸部、腹部ともに理学的に異常を認めない。膝蓋腱反射正常、病的反射なし。

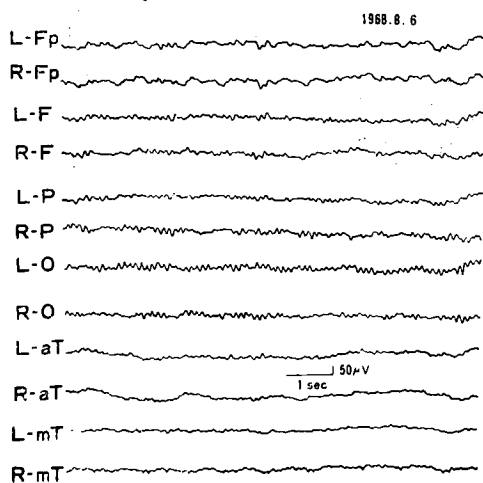
検査成績: 入院時検査成績は表5に示した通りである。

脳波所見: 基礎波はニッソールの影響によるか否かは明らかでないが、全般に低電位で不規則な α 波の傾向を示し、特に前頭部は誘導のゆれが多く見られる。波型自体は後頭部に9c/s前後の α 波が優位であるが、発作性徐波とか棘波などの異常波の出現は認められない。(図6)

図6 (症例5)

Nissol 中毒脳波

35才 ♂



治療及び経過: 5%ブドウ糖500ml にアセトアミド 1A を加え点滴を行つたところ翌朝は軽度の悪心を残すのみとなり、第3病日には自覚症状は全く消失し、8月6日退院した。なお検査成績でも入院時13,600であった白血球が第2病日には6,750と減少した。

IV 総括並びに考察

有機弗素系農薬の中枢神経系作用、特に EEG に関し Hendershot³⁴⁾ らは犬の遊離皮質に弗化酢酸を注射して EEG に及ぼす影響を検討した結果棘波乃至棘波・徐波結合を認め、また Kandel ら³³⁾ も同様にモノフルオール酢酸ナトリウムが致死合成された型の弗化クエン酸により EEG に痙攣波を観察している。しかるに橋本氏³⁵⁾によると、ニッソールについてラット、ウサギ、ネコなどを使つて実験した結果 LD₅₀ 値の1/5~1/10経口投与では EEG 波型に変化がなく、中毒末期に於ては重篤な脳障害を惹起し EEG に平坦波が現われ死に至ることを認めている。

次に著者らの遭遇した臨床例によると症例1ではかなり重症例にも拘わらず、Harrison³¹⁾、Brockmann³²⁾ らの報告にみられたような痙攣発作はなかったが低血糖を伴つた意識障害が繰返され、両者の間に相当強い相関がみられ、EEG に於ては橋本氏と同様平坦波を呈した。本症例の EEG の記録は5%ブドウ糖点滴後で血糖は152mg/dl とやや高値であつたことからこれを直ちに低血糖による所見とはいいたいが、40%ブドウ糖40ml による賦活試験を行い血糖を274mg/dl に上昇させると低電位ではあるが9~11c/s の α 波の出現がみられることから弗化酢酸によつて抑制された中枢機能の賦活に対しては更に高い血糖値を要するものと推測される。

症例2では初診時より暫く意識は朦朧とし、下肢に軽度の痙攣がみられた程度で入院時血糖値128mg/dl と正常であつたが、EEG ではやはり中毒時に治療後のそれに較べ明らかに低電位で不規則な徐波が認められた。

症例3, 4, 5 はいずれも軽症で入院時血糖値もそれぞれ109, 115, 100mg/dl と正常で EEG にも殆んど異常を認めなかった。

しかし入院時低血糖のみられなかった症例2, 3, 4, 5 に於ても、その後坂口食による負荷試験を行つたところ血糖の上昇は殆んどみられず、平坦な曲線を呈した。(表6)

この様な糖同化曲線は臨床的にも甲状腺、下垂体前葉、副腎皮質などの機能低下時にみられ、これら

はいずれもインシュリン拮抗腺で体内インシュリンの絶対量が増加しなくとも相対的にその作用が増強され、また甲状腺ホルモンの分泌減少は糖質の腸管よりの吸収遅延をきたし、このような平坦な曲線が

表 6 坂口食による糖負荷試験成績

	入院時	第7病日	第14病日	第35病日	第49病日	第63病日	第80病日
症例 2	FBS 1h. 2h. 3h.	mg/dl 128 77 79 90 93	80 94 98 97	78 88 74 80		80 91 96 80	86 98 84 100
症例 3	FBS 1h. 2h. 3h.	109 72 78 108 108	87 117 107 92		97 98 100 103		91 118 96 101
症例 4	FBS 1h. 2h. 3h.	115 71 63 103 93	73 57 83 87		86 70 66 75		93 58 78 76
症例 5	FBS 1h. 2h. 3h.	100 78 77 88 89	86 80 85 88		80 87 83 89		95 112 92 90

みられることが知られている¹²⁾。

また同時にこれら疾患時にも EEG に低電位で平坦な波形がみられることは甚だ興味深い³⁶⁾。

本中毒時の糖負荷試験で平坦な曲線を呈したことは、これら諸ホルモンのアンバランスが関係しているのではなかろうか。あるいはまた自律神経系、なかでも迷走神経刺激はインシュリン的に作用し、症例 2, 3, 4 に著明な徐脈がみられ、ECG で一度の A-V ブロックを呈したことより迷走神経緊張状態も予想され、更には高位の中枢に関与して血糖レベルが決定されるのであろう。これらの点に関してはなお今後検討すべき問題である。

以上のことから本中毒時に糖代謝面にかなりの障害があることは事実で、EEG に於ても重症例になるにしたがい次第に不規則な徐波と同時に低電位へと変化し、脳の生理学的機能低下がうかがわれ、その作用機序は不明であるが糖代謝と密接な関係があるものと予想される。

中毒発現機構に関して Peters³⁾ らは本中毒時に弗

化酢酸は Krebs 回路に取りこまれ、弗化クエン酸になりアコニターゼを阻害して Krebs 回路を中断することをクエン酸の臓器への多量の蓄積より推論している。

ところで脳は特異的、選択的にエネルギー源をブドウ糖より得ているが³⁷⁾、その分解に際し Krebs 回路が中断され、しかもその大部分のエネルギー源をこの回路に依存している以上実質的には脳組織は O₂ の利用出来ない状態におかれているものと考えられる。

このことは前述した糖代謝障害、特に低血糖とともに中枢神経機能、とりわけ EEG に敏感に影響を及ぼすことが容易に想像される。

次にその他の農薬による中毒時の EEG との比較をしてみると、平木教授³⁸⁾らが経験した有機燐剤及び有機塩素剤症例では、前者は全般に高電位で不規則な鋭波状の 6~7c/sθ 波並びに 8~9c/s の α 波を呈し、後者では高電位の 8~9~10c/s の α 波を混じた不規則な波形がみられ、有機燐剤の平坦波とは対称的であり、これら農薬中毒との鑑別に EEG は有力な手段となるばかりでなく、更にはその重症度の判定に有用な検査法であると考えられる。

V 結 語

有機燐系農薬（ニッソール）中毒患者 5 名の EEG について検討を試みた結果、軽症例では殆んど変化がないのに反し、重症例になるにつれ EEG は次第に低電位の不規則な徐波となり、更には殆んど脳波の消失に近い平坦波が観察された。しかもブドウ糖賦活試験によく反応した。

またこれら所見は糖代謝異常、特に低血糖と非常に密接な関係があると考えられた。

擲筆するに当り終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜わった恩師平木教授並びに岩崎助教授及び教室難波博士に深甚なる謝意を表する。

（本論文の要旨は第 23 回内科学会中国四国地方会に於て発表した。）

（文献は第 3 編末に一括掲載する。）

Studies on Agricultural Organofluoride Poisoning

Part II. Influences of an Organofluoride on Electroencephalograms

By

Shigeru Takagi

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

The EEG of five patients poisoned by an agricultural organofluoride (Nissol) were studied. The mild cases showed almost no abnormalities, but as the intoxication became severe, the EEG ranged from low-voltage, irregular slow waves to almost flat waves. However, a good response was observed to glucose administration even in these cases.

The close association of an impaired carbohydrate metabolism as manifested by hypoglycemia in organofluoride poisoning would be an important point in the differential diagnosis from other types of pesticide poisoning and EEG appears to be a useful procedure for the evaluation of intoxication.
