

有機燐剤中毒に関する研究

第 1 編

Parathion 中毒に対する PAM の臨床効果

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木 潔教授)

岡 崎 昌 一

〔昭和 35 年 6 月 17 日受稿〕

目 次

| | |
|---------------------|-----------------------------|
| I. 緒 言 | 6. cholinesterase に及ぼす影響 |
| II. 方 法 | IV. 総括並びに考按 |
| III. 治験成績 | 1. PAM の Parathion 中毒に対する効果 |
| 1. 重篤度 | 2. PAM の副作用及び毒性 |
| 2. 発病から PAM 投与までの期間 | 3. atropine 併用の問題 |
| 3. PAM 投与量 | 4. PAM の投与量と PAM 治療法の限界 |
| 4. 症 状 | V. 結 論 |
| 5. atropine の投与 | |

I. 結 言

Pyridine-2-aldoxime methiodide (PAM) は Wilson³²⁾ により発見されたものである。即ち彼は Cholinesterase (以下 ChE と略す) 作用機構に関する基礎的試験管内研究で、阻害された ChE 活性を復活する事を発見した。この薬剤は 1956 年平木教授等^{8)~11)31)} によつて Parathion (以下 Pa と略す) 中毒に対する原因治療剤として導入された。

Pa を含む有機燐剤は農業、医薬の他、毒ガス (merve gas) として知られ、海外各国に於ける有機燐剤中毒研究は軍用的色彩が甚だ濃いが、日本の研究は農業中毒又は生体の病態生理の解明の見地からのみ行われている。さて我國の主要農産物は稲であること、稲の害虫、二化螟虫に Pa が卓効を示すこと、米の増産が切実に要求されていること、そして日本の農業が集約農業であること等々によつて、毎年の Pa 使用量は甚だ多く、ひいては中毒患者は甚だ多数にのぼっている。又更に一層問題となるのは自殺であり我國自殺死の約 5% が Pa 自殺で占められている。この中毒の実態を具体的に示すと 1958 年のみでも Pa 中毒者 816 名、死亡者 35 名、更に自殺者は実に 515 名に上っている (厚生省)。

Pa 中毒治療に atropine が特効的効果を示すことは従来から知られており、その具体的使用方法については平木教授等¹²⁾ の唱導した atropine 大量療法が卓効を示したことは周知のことである。しかし atropine 及び自律神経遮断剤は Pa 中毒の choline 作動神経刺激症状のうち副交感神経症状のみを消褪せしめるに過ぎず、Pa 中毒の本質的治療法でないことは多数の研究者の一致した意見である。しかも atropine は劇薬であり、一般医師の常識はずれの著しい大量を使用しなければならないために Pa 中毒治療の経験に富んだ医師以外は投与量が不十分に終ることが間々あつた。

以上の状態であるから、先年平木教授等⁸⁾³⁴⁾ により発表された世界最初と思われる 5 例の PAM 治療、Pa 中毒人体例について著者は更に症例の蒐集にとめたところ 34 例の人体例を追加し得た。

ここに平木教授の 5 例を併せた 39 例について検討し Pa 中毒の真の解毒剤としての PAM の地位を明かにし、臨床上の問題を検討し報告する。

II. 方 法

1. PAM 投与方法

PAM 2.5% 水溶液 20 ml を 1 筒とする注射液を

作成使用した。

症例は Pa 散布より中毒に罹患した患者が大部分であるが、その他に散布後の水田作業をしたもの、自殺例などを含む。

患者には上記 PAM 注射液 2筒即ち PAM 原体 1g の静脈注射を原則とした。注射20分後も症状好転の様子が見えないときは、今一度 Pa 中毒以外の疾患との鑑別を厳重に行い、Pa 中毒に間違いないければ、更に PAM を追加する。又 PAM によつて症状の好転した時も、少くとも 6 時間は充分監視し、症状悪化をみる時は更に PAM 又は atropine 療法を行つた。

2. 成績記録法 (Table 1)

Pa 中毒に現われる症状を表記し、PAM 投与前及び投与後 10, 20, 30 分後の症状の有無、程度を記載する。その他に発病時刻、PAM 以外の治療、作業状態等も記して診断及び治療効果判定の資とした。

3. ChE 活性測定法

Ammon 氏法¹³⁾によつた。

4. 尿 p-nitrophenol 測定法

Lawford-Harvey 法²⁷⁾によつた。

III. 治療成績

症例は男 36 例、女 3 例、計 39 例である。中毒の原因としては自殺が男女各 1 名、散布作業附近を通りかかったために発病した者 1 例、原液取扱によるもの 1 例、Pa 散布翌日の水田に入つたためのもの 2 例で、その外の 33 例はすべて Pa 散布による中毒患者である。

1. 重篤度

症例を PAM 投与前の症状、発病状況、血液 ChE 活性等から平木教授の分類基準⁹⁾によつて分類すると軽症 3 例、中等症 14 例、重症 13 例であり、ほかに疑問例 9 例を区分した。症状が真の重篤度と

Table 1 病状調査表

| | | | |
|----|----------|---------------|---------------------|
| 視 | 顔意 | 貌議 | 正常、蒼白、潮紅、清明、混濁、消失 |
| | 筋のセンイ性痙攣 | | ない、ある (顔、胸、腹、上肢、下肢) |
| 診 | 唾 | 液 | 正常、流出 |
| | 喘 | 鳴 | ない、ある |
| | 口、鼻から泡を | | 出さない、出す |
| | 痙 | 攣 | ない、ある (上肢、下肢) |
| 問 | 尿失 | 禁 | ない、ある |
| | 尿失 | 禁 | ない、ある |
| | 呼吸 | 吸 | 正常、速い、遅い、困難 |
| | 言語 | 語 | 明瞭、不明 |
| 診 | 悪嘔 | 吐 | ない、ある |
| | 手足のしびれ | | ない、ある (手、足) |
| | 頭め | 痛 | ない、ある |
| | めま | い | ない、ある |
| 検査 | 瞳 | 孔 | 正常大、縮少、散大 |
| | 瞳孔対光反射 | | 正常、遅鈍、消失 |
| | 肺野聴診 | | 正常、ラ音 |
| | 脈搏数 | 圧 | 毎分 / |
| 歩行 | | (正常、困難、不能) 其他 | |
| 発汗 | | (正常、強度) | |
| 下痢 | | (ない、ある) | |
| 其他 | | | |

必ずしも伴わないことは Dixon の報告¹⁷⁾にまつまでもなく、ここに記したのは絶対的の区分ではない。特に疑問例の項を設けたのは、Pa 中毒か否か確定し難い症例は PAM の効果判定上誤を生ずる恐れがあるので、別記したわけである。

以上の症例を Table 2~5 にまとめた。

2. 発病から PAM 投与までの期間 (Fig. 1)

これは効果判定上重要である。重症に比較的長く、

Table 2 軽症例

| 症例番号 | 患者名 | 年令 | 治療年月日 | 発病から PAM 投与までの期間 | PAM 投与量 (静注) | 症 状 | | アトロピン投与量 | | 他の治療 | 備 考 |
|------|------|------|-------|------------------|--------------|----------------------------------|---------------|--------------|---------|-------------|----------------------------|
| | | | | | | PAM 投与前 | PAM 投与30分後 | PAM 投与前 | PAM 投与後 | | |
| 1 | T. N | 22 男 | 8. 2 | 1. 00 | 1.5 g | 顔貌蒼白、流涎、悪心、嘔吐、足のしびれ感、頭痛、めまい、強度発汗 | 悪 心 | mg 0.5 皮注 | — | — | |
| 2 | T. I | 49 男 | 8. 6 | 6. 40 | 1.0 g | 顔貌蒼白、頭痛、肺野ラ音、発汗強度、下痢 | — | — | — | ラボナ | |
| 3 | K. K | 21 女 | 8. 11 | 45 | 1.0 g | 顔貌蒼白、流涎、呼吸頻数、悪心、少のめまい、新瞳 | 頭痛めまい (何れも軽度) | — | 0.5 皮注 | 胃洗滌 強心剤 栄養剤 | 自殺のため内服 50cc? 内容は著明なパラチオン臭 |

Table 3 中等症例

| 症例番号 | 患者名 | 年令 | 性 | 治療年月日 | 発病からPAM投与までの期間 | PAM投与量(静注) | 症 状 | | アトロピン投与量 | | 其他の治療 | 備 考 |
|------|------|----|---|-------|----------------|------------|---|---|------------------------|-----------|--------------------|--|
| | | | | | | | PAM投与前 | PAM投与30分後 | PAM投与前 | PAM投与後 | | |
| 1 | F. S | 20 | 男 | 8. 2 | 1. 00 | 2.0 | 顔貌蒼白, 筋線維性痙攣, 流涎, 喘鳴, 上下肢の痙攣, 呼吸困難, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, 頭痛, めまい, 縮瞳, 歩行不能 | 顔面蒼白 悪心 呼吸頻数 | mg 1.0 皮注 | — | — | 3時間20分後に全く治癒 |
| 2 | S. Y | 29 | 男 | 8. 6 | 7.00 | 1.0 | 顔貌潮紅, 言語稍不明, 悪心, 嘔吐, めまい, 歩行困難 | — | 0.5 皮注 | — | — | 血漿ChE 8.6 血球ChE16.2 尿パラニトロ 634.6 |
| 3 | Y. Y | 23 | 男 | 8.26 | 3.38 | 1.0 | 悪心, 嘔吐, めまい 歩行困難, 発汗強度 | — | 0.5 皮注 | — | 糖 リングル 500cc | 血漿ChE 28.0 血球ChE 44.1 尿パラニトロ 364.6 |
| 4 | S. M | 24 | 男 | 8.13 | 4.00 | 1.0 | 顔貌蒼白, 意識濁濁 筋線維性痙攣, 言語稍不明, 悪心, 歩行困難, 発汗強度, 下痢 | 顔貌蒼白 | 1.5 皮注 | — | — | 原液取扱, 10分後軽快 |
| 5 | H. A | 30 | 男 | 8.27 | 0.30 | 1.0 | 顔貌蒼白, 流涎, 喘鳴, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 頭痛, めまい 瞳孔対光反射遅鈍, 歩行困難, 発汗強度 | 顔貌蒼白 縮瞳頭痛 めまい 対光反射遅鈍 | — | 1.0 皮注 | 糖 | PAM注射 途中に嘔吐 |
| 6 | K. T | 23 | 男 | 8.27 | 0.40 | 1.0 | 顔貌蒼白, 流涎, 喘鳴, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 頭痛, めまい 散瞳, 歩行困難, 発汗強度 | 舌がもつ れる, 悪心, 頭痛し 手足のし びれ感, めまい | — | 1.0 皮注 | 糖 健胃散 | PAM注射 途中に嘔吐 |
| 7 | Y. K | 22 | 男 | 8.28 | 1.00 | 1.0 | 流涎, 喘鳴, 呼吸頻数 悪心, 手足のしびれ感 頭痛, 縮瞳, 瞳孔対光 反射遅鈍, 肺野ラ音, 歩行困難, 発汗強度 | — | 1.0 皮注 2.5 静注 | 0.5 静注 | 強心剤 | |
| 8 | S. I | 63 | 男 | 9. 2 | 5.05 | 1.0 | 顔貌潮紅, 筋線維性 痙攣, 流涎, 喘鳴, 尿失禁, 呼吸虚迫, 言語不明, 悪心, 手 足のしびれ感, 頭痛 めまい, 歩行困難 | 顔貌潮紅 | 0.5 皮注 | 1.0 皮注 | 強心剤 リングル | |
| 9 | S. K | 31 | 男 | 8.31 | 2.15 | 1.0 | 顔貌蒼白, 流涎, 呼 吸頻数, 悪心, 嘔吐 頭痛, 歩行困難, 下 痢, 腹痛 | 呼吸頻数 頭 痛 | — | — | — | |
| 10 | T. H | 50 | 男 | 8.31 | 11.50 | 2.0 | 顔貌潮紅, 流涎, 気 管分泌物, 下肢の 痙攣, 呼吸促迫, 悪 心, 嘔吐, 頭痛, め まい, 下痢, 瞳孔対光 反射遅鈍, 歩行困難 | 頭 痛 | — | — | — | |
| 11 | A. K | 27 | 男 | 8.29 | 3.00 | 1.0 | 顔貌潮紅, 筋線維性 痙攣, 下肢の痙攣, 嘔吐, 悪心, 手足の しびれ感, 頭痛, め まい, 歩行困難, 発汗 | 悪心 頭痛 下肢倦怠 感 | — | — | — | 1時間後完全 治癒 |
| 12 | K. H | 61 | 男 | 9. 1 | 0.45 | 1.5 | 顔貌潮紅, 筋線維性 痙攣呼吸緩徐, 悪心 嘔吐, 手足のしびれ 感, 頭痛, 縮瞳, 瞳 孔対光反射遅鈍, 歩 行困難, 下痢 | 頭 痛 | — | 2.0 皮注 | — | |
| 13 | H. S | 37 | 男 | 9. 3 | 0.40 | 1.0 | 顔貌蒼白, 筋線維性 痙攣, 呼吸頻数, 悪 心, 縮瞳, 心悸亢進 | 顔貌蒼白 縮瞳 | — | 1.5 皮注 | — | 2日間パラチ オン撒布 翌日同一水田 に他の農薬を 撒布して発病 |

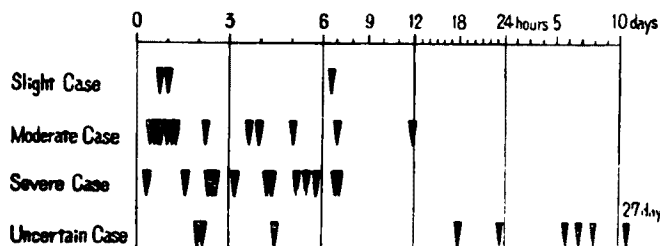
| | | | | | | | | | | | |
|----|------|----|---|------|-------|-----|---|---------|-----------|-----------|--|
| 14 | S. A | 31 | 男 | 9. 5 | 1. 25 | 1.0 | 顔貌蒼白, 上下肢の痙攣, 言語稍不明, 悪心, 嘔吐, 手足しびれ感, 頭痛, めまい, 縮瞳, 瞳孔対光反射鈍, 歩行困難, 発汗強度 | 手足のしびれ感 | 1.0 皮注 | 1.0 皮注 | 糖 メチオ ニ V. B ₁ V. B ₂ グ ロン サン |
|----|------|----|---|------|-------|-----|---|---------|-----------|-----------|--|

Table 4 重 症 例

| 症例番号 | 患者名 | 年令 | 性 | 治療年月日 | 発病からPAM投与までの期間 | PAM投与量(静注) | 症 状 | | アトロピン投与量 | | 他の治療 | 備 考 |
|------|--------------|----|---|--------------|----------------|---------------------------|--|--|-------------------------|-----------|---|--|
| | | | | | | | PAM投与前 | PAM投与30分後 | PAM投与前 | PAM投与後 | | |
| 1 | 文献1) A. H | 17 | 男 | 1956 9. 2 | 2. 30 | 0.1 | 顔貌蒼白, 意識濁, 筋線維性痙攣, 流涎, 上肢の痙攣, 呼吸困難, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, めまい, 縮瞳, 瞳孔対光反射鈍, 歩行不能, 発汗強度, 霧視 | 顔貌蒼白, 意識濁, 筋線維性痙攣, 呼吸頻数, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感 | 10.0 皮注 | — | リンゲル強心剤, グロンサン, 糖 | PAMは0.1gのみ注射後嘔吐, 血漿 ChE 4.9, 血漿 ChE 20.8, 尿パラニトロ 230.6 |
| 2 | 文献1) M. K | 24 | 男 | 1956 9. 6 | 4. 20 | 1.0 (0.19 宛 10回) | 顔貌蒼白, 意識濁, 筋線維性痙攣, 流涎, 尿失禁, 尿失禁, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, めまい, 縮瞳, 対光消失, 歩行不能, 強度発汗 | 顔貌蒼白, 僅かな筋線維性痙攣, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, めまい | 1.0 皮注 | — | リンゲルテラブチク, ビタカン | PAMは30分後までに0.2g投与3時間30分後までに1.0g投与し全症状は消褪す, 注射の間嘔吐, 血漿 ChE 5.1, 血漿 ChE 28.8, 尿パラニトロ 156.2 |
| 3 | 文献1) Y. O | 24 | 男 | 1956 9. 6 | 4. 15 | 0.9 (0.5 +0.4) | 顔貌蒼白, 筋線維性痙攣, 流涎, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, 頭痛, めまい, 縮瞳, 強度発汗 | — | — | — | グロンサン20%糖, V. B ₁ | PAMは0.5g投与10分後に0.4g追加, 血漿 ChE 15.7, 血漿 ChE 32.2 |
| 4 | 文献1) H. Y | 28 | 男 | 1957 8. 1 | 5. 07 | 1.0 | 顔貌蒼白, 意識濁, 筋線維性痙攣, 流涎, 上下肢の痙攣, 尿失禁, 尿失禁, 呼吸困難, 言語不明, 悪心, 嘔吐, 手足のしびれ感, めまい, 瞳孔散大, 対光反射鈍, 歩行不能, 強度発汗, 下痢 | 顔面潮紅, 瞳孔散大 | 3.0 皮注 | — | 20%糖, V. B ₁ , V. C. | 血漿 ChE 4.9, 血漿 ChE 28.9, 尿パラニトロ 133.8 |
| 5 | Y. S | 21 | 男 | 1957 8. 1 | 6. 50 | 1.0 | 顔貌蒼白, 意識濁, 筋線維性痙攣, 流涎, 呼吸頻数, 言語不明, 嘔吐, 悪心, 手足のしびれ感, 頭痛, めまい, 縮瞳, 対光反射消失, 歩行不能, 強度の発汗 | 顔面潮紅, 散瞳, 対光反射遅鈍 | 5.5 皮注 15.0 静注 | 0.5 皮注 | 糖 メチオニ ン, ロベ リン, テ ラブチク ビタカン | 大量のアトロピンを投与しながら徐々に症状を増したがPAMにより一挙に好転, パラチオン作業14日目に発病 |
| 6 | H. M | 29 | 男 | 8. 27 | 3. 08 | 2.0 (1.0 +1.0) | 顔貌蒼白, 意識消失, 筋線維性痙攣, 流涎, 痙攣, 呼吸困難, 言語不明, しびれ感, 縮瞳, 対光反射消失, 尿失禁, 歩行不能, 強度発汗 | 顔面潮紅, 縮瞳, 呼吸頻数, 言語不明, 顔面潮紅, 縮瞳, 呼吸頻数, 言語不明, 顔面潮紅, 胸内苦肉, 散瞳, 手足のしびれ, 頻脈 | 4.0 皮注 | — | テラブチク, リンゲル, 糖, V. B ₁ | 30分後にPAM 1gを追加, 其後30分の症状は下段に示す, 血漿 ChE 0, 血漿 ChE 39.6, 尿パラニトロ 3957/dl. |
| 7 | S. I | 33 | 男 | 8. 31 | 6. 54 | 1.0 | 顔貌蒼白, 筋線維性痙攣, 悪心, 嘔吐, 散瞳, 歩行不能 | — | 0.5 皮注 | — | 糖 グロンサ ン | 血漿 ChE 30, 血漿 ChE 77.6, 尿パラニトロ 264.2 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------|----|---|------|---------|-----|---|---|-----------|-----------|--------------------|--|
| 3 | T. I | 62 | 男 | 7.30 | 23.10 | 1.0 | 悪心, 頭痛 | — | 0.5 皮注 | — | — | 発病後1日 症状軽度 |
| 4 | T. S | 39 | 男 | 8.15 | 2.00 | 1.0 | 悪心, 頭痛 | — | — | — | — | パラチオン 取扱終了後 12時間で発 病 |
| 5 | H. A | 44 | 男 | 8.17 | 2.10 | 1.0 | 顔貌蒼白, 悪 心, 少量の発 汗 | — | — | — | — | 症状から確 定し難い 帰宅後悪寒 発熱あり, 1時間以内 に始る |
| 6 | A. S | 29 | 男 | 8.30 | 4.30 | 1.0 | 顔貌蒼白, 悪 心, 頭痛 | 顔面潮紅 | 1.0 皮注 | — | BAL. 糖グロン サン | 症状から確 定し難い |
| 7 | T. H | 21 | 男 | 8.31 | 17.45 | 1.0 | 顔貌蒼白, 悪 心, 嘔吐, 頭 痛, めまい, 縮瞳, 対光反 射遲鈍 | 散瞳 | — | — | — | 発病後17時 間以上 |
| 8 | S. H | 28 | 女 | 9.5 | 5.22.35 | 1.0 | 顔貌蒼白, 呼 吸頻数, 悪心 嘔吐, 手足の しびれ, 頭痛 めまい, 下痢 | 顔貌蒼白, 呼 吸頻数, 悪心 嘔吐, 手足の しびれ, 頭痛 めまい, 下痢 | 0.5 皮注 | 1.5 皮注 | 糖 グロン サン | 発病後5日 以上, 発病 はパラチオン 撒布の附近 を偶然通り かかつた ときに始ま る。 |
| 9 | M. M | 34 | 女 | 9.24 | 27. | 1.0 | 頭痛, 下痢, めまい | 頭痛 | — | — | V. B1 | パラチオン 撒布翌日の 水田に入つ て発病 |

Fig. 1. Period of Time between the Onset of Symptom and PAM Injection



中等症に短い。

3. PAM 投与量

投与量は 0.1~2.0 g に亘るが、一応原則とした 1.0 g 投与例が最も多い。

4. 症状 (Table 6)

症状の推移が治療効果の判定には決定的意義を有する。Table 2~5 には陽性症状のみを記入してある。意識消失の患者は頭痛、めまい等の症状は問うべくもないので記入していないが、症例によっては家族又は後に患者に問い記載した場合もある。その他の記載ない項は一応正常である。

これらを総括して各重篤度毎の症状の推移を Table 6 に示した。

5. atropine の投与

過半数が atropine を併用され、全く投与さ

れていないのは10例で疑問例を除けば5例に過ぎないが、重症 No.5 の 20.5 mg, No.9 の 10.5 mg, No.1 の 10 mg 以外は治療には相当遠い少量を投与されており、全例 atropine の効果をみなかった。

6. ChE に及ぼす影響 (Fig. 2)

検査可能な治験例は経過を追って血清及び血球 ChE を追求した。その1例を Fig. 2 に示す。PAM 投与10分後に血球 ChE は正常に恢復する。一方血清 ChE は一時やや恢復、再び低下するが、これも PAM を投与していない例よりは恢復が速い。

Fig. 2. Blood Cholinesterase Activity

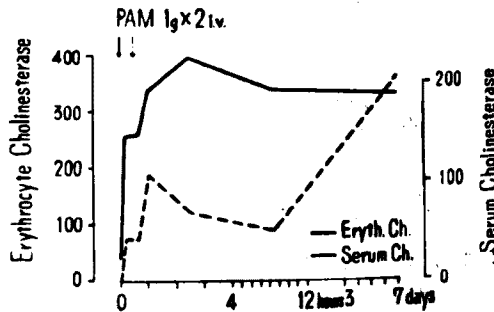


Table 6 Number of Cases with Symptoms of Parathion Poisoning
 B-PAM: before PAM injection
 A-PAM: 30 minutes after PAM injection

| | Slight Cases (3) | | Moderate Cases (14) | | Severe Cases (8) | | Uncertain Cases (9) | |
|--------------------------------|---------------------|-------|------------------------|-------|---------------------|-------|------------------------|-------|
| | B-PAM | A-PAM | B-PAM | A-PAM | B-PAM | A-PAM | B-PAM | A-PAM |
| face pale | 3 | | 7 | 4 | 8 | 1 | 4 | 1 |
| reddish | | | 5 | 1 | | 3 | | 1 |
| consciousness turbid | | | 1 | | 1 | | | |
| lost | | | | | 3 | | | |
| muscular fasciculation | | | 6 | | 7 | | | |
| salivation | 2 | | 7 | | 6 | | | |
| bronchial secretion | | | 5 | | 2 | | | |
| cramp | | | 5 | | 4 | | | |
| breathing frequent | 1 | | 5 | 2 | 2 | | 2 | 1 |
| slow | | | 1 | | | | | |
| dyspnea | | | 1 | | 4 | | | |
| impairment of speech | | | 6 | 2 | 4 | | | |
| nausea | 2 | 1 | 14 | 3 | 7 | | 7 | 2 |
| vomiting | 1 | | 10 | | 8 | | 2 | 1 |
| paresthesia in the extremities | 1 | | 7 | 2 | 6 | | 2 | 1 |
| headache | 2 | 1 | 10 | 6 | 3 | | 8 | 3 |
| vertigo | | | 9 | 2 | 5 | | 3 | 1 |
| pupil miosis | 1 | | 5 | 3 | 4 | | 1 | |
| mydriasis | | | 1 | | 3 | 2 | | 1 |
| pupillary reflex slow | | | 5 | 1 | 5 | 1 | 2 | |
| disappear | | | | | 1 | | | |
| rale in the lung | 1 | | 1 | | | | | |

Five of fourteen severe cases, Severe Cases No. 1, 2, 6, 12 and 13 are excluded from this table, which are presented in the Discussion.

IV. 総括並びに考按

1. PAM の Pa中毒に対する効果

PAM の有機燐剤中毒に対する効果は阻害された ChE の活性恢復にあることは Wilson 等の試験管内実験³²⁾ 及び平木教授等の動物実験と臨床例⁹⁾⁻¹¹⁾¹³⁾ とについて確かめられた所であつて、その後の研究(上田²⁾, 高木⁶⁾, Childs¹⁶⁾, Kewitz²²⁾, Koelle²³⁾) もすべてこれを支持している。著者の臨床例でも ChE を測定した例すべてに血球 ChE 即ち acetylcholinesterase が恢復している。従つて Pa 中毒の根本原因を消失せしめていると考えられる。

次に症状の改善より効果を判定するために Table 6 を検討した。なお本表では重症例のうち投与量の少い No. 1 及び 12, 投与に長時間を要した No. 2, atropine 副作用と思われる症状を起した No. 6 及

び自殺死亡した No. 13 を除いてある。又 atropine 副作用症状である顔面潮紅及び散瞳については後に論ずる。

まず疑問例以外の 25 例のうち PAM 投与によつて全く消失した症状は意識障碍, 筋の線維性痙攣のほか, 流涎, 気管支分泌物, 嘔吐及び肺野のラ音である。流涎以下は併用された atropine が一役を担うとも考えられるが, しかしその消褪は PAM と密接に結びつき, atropine を併用していない例もすべて恢復していることから考えれば PAM の効果である。特に著効を示すのは筋の線維性痙攣であつて, 投与量不十分の場合以外には自殺死亡例といへども消失している。この運動神経症状は従来の atropine 剤では効果のなかつたものであり, PAM によつて始めて消失することが出来たものである。それと同時に意識障碍が適量投与で恢復していることも後に述べるように重要である。

他方遺残した症状を百分率の高い方から挙げれば、頭痛、縮瞳、顔貌蒼白、呼吸頻数、言語不明瞭、めまい、対光反射遅鈍、悪心及び手足のしびれ感である。この両者を比較すると消失する症状は他覚的のものばかりであり、自覚症はすべて遺残群に入っている。

これら自覚的の症状は一般に Pa 中毒治療後も間々訴えられるものであるし、又 Pa 中毒及び PAM の投与による身体的変調でも訴え得るものであろう。しかも遺残症状群は臨床的には消失症状群に比べて重要度、危険度の少ないものである。

このうち注意をひくのは縮瞳、呼吸頻度、言語不明瞭及び対光反射遅鈍である。対光反射遅鈍を見た重症例は散瞳を示していたのであるから問題にならない。するとその他はすべて中等度に属することが注目される。重篤度別にみても軽症の遺残症状は寧ろ心理的なものであり、重症が顔面蒼白と対光反射遅鈍を残しているのみで実によく恢復しているのに比べて、中等症は遺残症状が多様多様である。所で発病後 PAM 投与までの時間をみると中等症は短くしかも遺残症状を残した例は発病後 2 時間 15 分以内である。他方重症は PAM 治療までの時間が長く、両者に隔然たる差がある。これを以てしても重症は吸収した Pa により出せるだけの症状を出しきった所に PAM が投与され、中等症は未だ症状の進行の旺盛な時期であつた例の多いことが予想される。勿論之等遺残症状も頭痛、手足のしびれ感等心理的のもの以外は間もなく消失している。特に軽症 No. 3 の自殺例は相当量の Pa を吸収したと想像されるのに、軽症の程度で止り、治癒していることも注目し得るであろう。

残る疑問例は遺残症状を残した No. 1, 8 及び 9 の 3 例がすべて Pa 中毒を確実に否定し得る例であり、無効なことは当然である。所が確実に否定出来る No. 2 が症状の消褪をみていることは恐らく PAM 投与が心理的に作用したとみる他ない。その他の例は Pa 中毒か否か不確定ではあるが、恐らく Pa 中毒であるような感がある。

なお従来重篤度の判定に最も重視されたのは縮瞳であるが、PAM の作用は atropine のように縮瞳を散瞳の方向に転ずる積極的のものでなく、自律神経緊張を平衡状態に戻すために徐々に縮瞳を回復するように思われる。

茲に除外した例も投与量の極く不足な重症 No. 1 を除いては症状が軽快しており、従つて PAM の

投与によつて症状が軽快しなかつたならば Pa 中毒を否定出来るといつてもよからう。

従来の atropine 療法の場合は確実に奏効した場合でも相当の時間を必要とする。例えば重症ならば 2~3 時間を要するのは普通であり、特に運動神経症状はとれ難い。これに比べ PAM 治療では殆どどの、特に重篤な症状は 20 分、その他の症状も 30~50 分にして除去されて一部のノイローゼ性或非特異性症状を残すに過ぎないことはまことにめざましいばかりの効果である。

海外の報告で PAM を含めて ChE 復活剤を Pa 中毒に対して検討しているのは、Wilson³⁰⁾ 等と Lendle¹⁶⁾ 等のみである。後者は薬理学的見地から動物に対する致死量、心筋、腸管及び横紋筋等に及ぼす影響を検討した結果、目ざましい効果を証明している。之に反して Wilson は LD₅₀=85 mg/kg という著しく純粋な Pa を使用して動物実験をした結果は甚だ不十分な成績を得ている。これは彼等も述べているように市販の Pa は Paraoxon その他を不純物として相当に含有しているために作用の速度に差があり、異なる結果を生じたのであろう。Pa 自身には ChE 阻害作用が少く、生体内の主として肝で酸化されて Paraoxon を生じ (佐藤⁵⁾, Aldrige¹⁴⁾, Diggle¹⁸⁾, Myers²⁰⁾, Wills³⁶⁾), これが主として毒作用を呈するものである。Wilson 等の実験では大量の Pa を用いたので長時間にわたり大量の Paraoxon を生じ、そのために作用時間の短い (平木⁸⁾, Namba³¹⁾, Kewitz²⁴⁾) PAM の効果が不十分に終つたものと考えられ、これは臨床上の Pa 中毒と比べて全く異なるものである。しかしこの点から、PAM 注射によつて効果を得ても再度症状の発生する恐れがあるので、一定時間は注意して患者を観察すべきものと考えられる。

2. PAM の副作用及び毒性

以上の症例で副作用を疑わす症状としては、中等症 No. 5, 6 及び重症 No. 1, 2 にみられた嘔吐がまず挙げられる。しかし重症 No. 1 は僅か PAM 0.1 g の投与であり、正常人に PAM を与えてもこのような副作用はなく、Pa 自身にも催吐作用がある故、恐らく Pa 中毒症状と思われる。しかし一応 Pa 中毒によつて体内に変化を起しているときに、PAM が嘔吐を促進することがないともいえない。従つて副作用として恐れるに足らぬまでも、一応は注意を要するであろう。

次に疑問例 No. 5 にみられた悪寒発熱は他にみ

られない症状であること、1時間以内で始つていること及び静脈内注射には時としてみられる事故であることから、偶然の Pyrogen の混入と考えられる。本編に挙げた以外に他疾患々々にも投与しているが、その場合も全く副作用をみていない。疑問例 No. 1 のように 1/1 針で能うかぎり急速に静注したときも 1 分程度気分が悪くなつたに止る。

重症 No. 6 及び No. 9 については後に述べる。

尤も副作用は全くないわけではなく、内服 2 g 以上の場合には服用 30 分位後から 1~3 時間程度口中の苦味、下顎の疲労感及び急性鼻炎に罹患し易くなる事は第 2 編⁷⁾に述べるところである。尤もこの症状は相当に個体差があり、しかも 10 g を内服しても全身状態は何等の変化も認めなかつた例もある。

副作用と関連して問題となるのは毒性である。これも詳細は第 2 編に譲るが、ハツカネズミに対する静注 LD₅₀ を人間体重 50 kg に換算すると 4.5 g となる。

以上のように使用量は充分に安全であり、副作用の少いことも従来の atropine 治療法と比較すれば格段の差がある。atropine 治療法の場合には軽症でも極量の 1 mg、重症ともなればその何十倍という常識外の量を必要とするため、もし誤診であると atropine 中毒に陥し入れることになる。それに比べて PAM は普通薬であり甚だ使い易い薬剤である。

3. atropine 併用の問題

有機燐剤中毒に対して PAM 或はその他の ChE 復活剤を使用する場合、外国における成績はすべて atropine 併用の優秀性を説いている (Bethel¹⁵⁾, Hamblin¹⁹⁾, Kewitz²⁰⁾, Wilson³³⁾, Wills⁹⁵⁾)。又本邦でも高木等⁹⁾の実験の一部にこれに反する所があるが、池田¹⁾は有効なことを報告している。PAM は ChE の恢復によつて奏効し、atropine は副交感神経麻痺作用によつて奏効するのであるから、各々の作用点が異なる。従つて両者の併用によつて、相加乃至相乗作用を期待できる。

ところでここに得られた症例で PAM 投与 30 分後に顔面潮紅及び散瞳を示すものがあるが、疑問例の散瞳 1 例を除いては、すべて PAM 投与前に atropine の投与が行なわれている。特に大量の atropine を投与している例に於て甚しい。

更に重症 No. 6 は来院する自動車の中で atropine の皮注を続けてきた。PAM 1.0 g 投与後 30 分に Table 4 の上段のように顔面潮紅しながらも症状が残つたので更に 1.0 g を追加投与したところ、顔

面は更に潮紅し、胸内苦悶、散瞳、手足のしびれ感及び頻脈を起した。PAM 自身にはこのような作用はないし、又 Pa 中毒症状でもないから、atropine 症状と考えるのが妥当であろう。後に聞けばその間甚しい口咽頭の乾燥感があつた。又重症 No. 9 は atropine 3 mg の内服に加えて、15 mg の皮注を行つたが一向によくならず、急電によりパトロールカーが PAM を運び著効をみたものである。この際も慎重に静注したのにも拘らず、患者は数分間胸部の苦悶感が甚しく、死にそうだと訴えた。これも atropine 作用が現われたものと思われる。Pa 中毒の際は ChE の低下によつて cholin 作動性神経の刺激状態が惹起されている。そのうち副交感神経のみを麻痺する atropine が予め投与され、その作用のある間に PAM によつて cholin 作動性神経が正常となれば、atropine 作用の現われてくる事は当然である。なお Lendle 等¹⁵⁾は PAM に atropine 様作用があるといつているが、臨床にはみい出せない。

次に普通の臨床例に於ては PAM のみで全く満足すべき効果を現わすものであつて、その際劇薬の atropine を併用する必要は何等認められない。本編に挙げた症例には atropine を用いている例が多いが、これは PAM の使用が始めてのために念のために用いたか、又は PAM 治療までの応急処置として用いたものである。

従つて以上から一般の散布者或は事故中毒の時には流涎、気管支分泌物等の激しい時に 0.5 mg 又は 1 mg までの少量を用いるのは合理的であるが、原則として atropine の併用は不必要であり、寧ろ atropine 中毒を起す恐れがあるのが妥当である。それが又治療の簡易化に資することが大きいと思われる。

なお既に atropine の投与されている患者に PAM を使用する時、atropine 作用の発現如何ということが問題になる。atropine の作用は短時間であるから、1~2 時間の間隔があておれば何等心配はない。又少量であればその作用は問題にならないであろう。大量の atropine に直ちに引續いて PAM を用いる時に始めて問題となる。但し atropine 中毒は Pa 中毒に使用する位の量では死亡することは稀なようである。又その持続時間も短いのであるから、atropine 中毒を恐れるよりは、PAM による生命の維持という観点に立つて治療すべきであろう。

4. PAM の投与量と PAM 治療法の限界

Pa 中毒は一般に緊急を要するものであるから、静注が望ましいことはいうまでもない、内服、皮注、筋注等も有効であるが、効果の発現に時間を要するし、又素人が乱用する恐れがある。本編に得た症例では 1g 以下の PAM ではすべて効果不十分であり、1g 投与して奏効していることから、1g 投与を標準とすべきである。

しかし症状によつては更に大量を要し 1.5g, 2.0g が使用されている。従つて著者が本編の最初にも述べたように 1.0g を投与して 30分後なお症状の治まらないときには、更に 1.0g を追加すべきであろう。それでも症状の消褪しない時は如何にするかという問題について人体例は得られていないので、今後の研究にまたねばならない。

ところで動物実験から換算した最大安全量が 4.5g であることは先に述べた。従つて人体に 2g を超えて段々と大量を投与する場合、PAM の毒性が問題となる。PAM 自体も大量では ChE 阻害作用のあることは高木⁶⁾、Loomis²⁰⁾ の試験管内実験及び第 2 編に述べる著者⁷⁾ の動物実験によつて証明されたところである。それ故 PAM 単独の場合よりも Pa 中毒に PAM 大量の併用をした場合には同じ ChE を侵襲することから PAM の毒性が一層強く現われることが考えられる。又逆に Pa 中毒の際の atropine のように PAM 耐性が増大することも考えられる。しかしこの見地から行つた著者の動物実験⁷⁾ では、Pa 中毒に対して大量用いても PAM の毒性は単独投与の場合と同様であつた。

何れにしても普通量の PAM で効果のない場合の薬物治療はその上に PAM を追加するにしても、又 atropine を追加するにしても何れも副作用の危険を侵さなければならなくなる。勿論このような激症は従来の atropine 大量療法によつても死亡するものであり、又そのような場合は医治を受けるまでに死亡することが多い。従つてこのような症例に際したとき、副作用のみ恐れては従前に比べて何等進歩のないこととなり、結局は患者を死亡せしめてしまう。この際 PAM をとるか atropine をとるかは議論のあることであろうが、著者はこのような場合にこそ併用療法を行いたい。即ち PAM は 4~5g を限度として投与し、それに atropin 大量療法を加えるものである。勿論従来からも行われている人工呼吸、気道分泌物の吸引、呼吸促進剤等の必要なことは論をまたない。

次に PAM 治療上の限界の一つには治効の持続時間が問題となる。既に平木教授等^{9)~11)10)} が述べたように PAM の効果は短時間持続するのみで、特に静注した時の時間は短い。このことは Wilson 等²⁴⁾ の成績にも明かである。従つて極く重篤な例に対しては PAM の少量宛の連続的投与、即ち点滴注射が副作用を発現することなく効果を発現することが考えられる。又一旦 PAM の投与によつて体内 ChE が恢復しても、その後 PAM の接触を受けない部分にあつた Pa が吸収されれば、再び症状の発現し得ることを念頭におかなければならないことは前に述べた通りである。

次に PAM の効果の限界で逸することの出来ないのは、中枢神経に対する作用である。3級アミンは血液より中枢神経に移行するのに、4級アミンが移行しないことは周知の事実である (Mayers²⁰⁾、Koelle²⁵⁾)。atropine は前者に属し、PAM は後者に属する。即ち Koelle²⁵⁾ は DFP によつて阻害された神経節及び運動神経終板の ChE が PAM によつて復活することを見事に組織化学的に示しているが、Kewitz 及び Machmansohn²⁶⁾ は DFP、Paraoxon 及び OMPA によつて阻害された脳の ChE は恢復し難いことをみだしている。即ち PAM は末梢神経に対してのみ効果があり、中枢神経には作用がないということになる。

以上の所見は動物実験からみたものであるが、然らば臨床的には如何であろうか。Pa 中毒の中枢神経症状としては眩暈、倦怠感、不安感、頭痛、発熱、振顫、意識障害及び言語障害があげられているが、なかで最も重要、かつ中枢神経障害特有と考えられるのは意識障害であつて、その他は殆んど所謂非特異的症状である。所が意識障害は運動神経障害と並んで PAM の奏効が最も明かな症状であつて、atropin 治療の際に比べて比較にならないほど急速に恢復する。又沖中、吉川⁴⁾ は Pa による猿の脳波の変化が PAM によつて恢復するという。以上から臨床的には中枢、末梢何れの神経障害も同様に恢復するようにみうけられる。

更に Hobbiger²⁰⁾²¹⁾ は有機燐剤による ChE 阻害の時にはまず比較的不安定な phosphorylated enzyme I が出来その後長期間作用さすと transphosphorylation によつて不可逆性の phosphorylated enzyme II が出来るといい、TEPP、Paraoxon 等で PAM の作用を検討したところによれば、やはり長時間有機燐剤を作用させた時には ChE 活性の

恢復が悪いという。従つて PAM の投与は中毒後速かなほど有効であるということになる。これを裏書きする事実として疑問例 1 のように中毒後 1 週間たつたものでは血液 ChE の恢復は極めて弱く、平木教授等^{9)~11)31)} のウサギに対する実験で長時間に亘つて PAM を投与してみると、後になるほど PAM の効果が減弱してくるということである。従つて中毒後 2~3 日もたつた患者に投与するということは意味がない。尤も Hobbiger 等の試験管内実験では 1 時間程度の有機燐剤との接触で非常に恢復力が弱まっているが、著者の集めた症例では発病後 24 時間たつたものでも PAM の効果は充分である。Pa 中毒の症状は 24 時間以内に治まり、然らざるものは死に至るのであるから、中毒症状を呈している間に投与するかぎり、PAM の効果は充分に發揮出来ると考えられる。

V. 結 論

著者は 39 例の Pa 中毒患者に PAM 治療を行い次の結論に達した。

- 1) PAM は ChE 及び臨床症状の何れよりも、Pa 中毒に対して現在得られる最上の効果を有する。
- 2) 治療効果は 30~40 分以内に現われる。
- 3) PAM 投与により意識障害、筋の線維性痙攣、流涎、気管支分泌物、痙攣、嘔吐及び肺野のラ音等の症状は容易に消失する。その他頭痛、縮瞳、顔貌蒼白、呼吸頻数、言語不明瞭、めまい、対光反射遲鈍

文

- 1) 池田：パラチオン中毒の解毒に関する研究、パラチオン研究会、1957、4 月。
- 2) 上田：ヒト血球及び血漿コリンエステラーゼの Paraoxno による抑制に対する各種復活剤の効果（容器内実験）（予報）、パラチオン研究会、1957、4 月。
- 3) 上田、浦上：マウスのパラチオン中毒に対する各種 ChE 復活剤の効果（予備実験）、パラチオン研究会、1957、4 月。
- 4) 沖中、吉川：パラチオン中毒の解毒に関する研究、パラチオン研究会、1957、4 月。
- 5) 佐藤：ラット臓器ホモジェネート上清によるパラチオンの活性化と不活性化について、新農薬の人畜に対する影響に関する研究農林省、1955。
- 6) 高木、猪木：Parathion 中毒に対する拮抗剤に関する実験的研究（統報）、Parathion 中毒に

鈍、悪心及び手足のしびれ感のような自覚症は長く遺残することがあるがこれは生命に重要なものではない。

4) PAM を投与して少しも症状が改善しないようであれば、Pa 中毒か否か疑わしい。

5) PAM の投与方法は 1.0 g (2.5% 水溶液 40 ml) を静注し、それでも効果のないときは更に 1.0 g を追加投与するのみで充分である。

6) PAM 注射に伴い嘔吐をみる例があるがこれは Pa 症状と考えられる。その他に副作用は見られない。

7) atropine を併用する必要はない。重症のときでも分泌抑制のために 0.5~1.0 mg を用いるに止める。逆に多量を併用すれば atropine 中毒の恐れがある。

8) PAM 2.0 g を投与しても効果のない激症は、更に 4~5 g までの PAM を追加すると共に atropine を併用すべきものと思われる。

欄筆するに当り御指導御校閲をいただいた恩師平木教授並に難波講師に深甚の謝意を表するものである。

(本稿の要旨は昭和 32 年 10 月第 12 回日本内科学会中国四国地方会に発表した)

本研究は文部省科学研究資金による事を感謝する。

献

- 対する Oxime 類の拮抗作用、パラチオン研究会、1957、4 月。
- 7) 難波、岡崎ほか：Z-pyridine aldoxime methiodide (PAM) の毒性、内科の領域、6、437、1958。
 - 8) 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。
 - 9) 平木、難波：パラチオン中毒の基礎と臨床、日本内科学会雑誌、46、230、1957。
 - 10) 平木、難波：有機燐剤中毒に対する原因療法、診断と治療、45、580、1957。
 - 11) 平木、難波：パラチオン中毒の原因的治療、日本医師会雑誌、37、691、1957。
 - 12) 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。
 - 13) Ammon, R.: Die fermentative Spaltung des

- Acetylcholins, Pflügers. Arch. Ges. Physiologie. **233**, 486, 1934.
- 14) Aldridge, W. H. and Barnes, J. M.: Some problems in assessing the toxicity of the organophosphorous insecticides towards mammals, *Nature*, **169**, 345, 1952.
 - 15) Bethe, K., Erdmann, W. D., Lendle, L. und Schmidt, G.: Spezifische Antidot Behandlung bei protrahierter Vergiftung mit Alkylphosphaten (Paraoxon, Parathion, DFP) und Eserin an Meerschweinchen, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **231**, 3, 1957.
 - 16) Childs, A. F., Davies, D. R., A. L. and Rutland, J. P.: The reactivation by oxime and hydroxamic acids of cholinesterase inhibited by organophosphorous compounds, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 462, 1955.
 - 17) Dixon, E. M.: Dilatation of the pupils in parathion poisoning., *J. A. M. A.* **163**, 444, 1957.
 - 18) Diggle, W. M. and Gage, J. C.: Cholinesterase inhibition in vitro by o. o-diethyl o-p-nitrophenyl thiophosphate, *Biochem. J.* **49**, 491, 1951.
 - 19) Hamblin, D. O.: Personal communication.
 - 20) Hobbiger, F.: Effect of nicotinydroxamic acid methiodide on human plasma cholinesterase inhibited by organophosphates containing a dialkylphosphato group, *Brit. J. Pharmacol.*, **15**, 359, 1955.
 - 21) Hobbiger, F.: Chemical reactivation of phosphorylated human and bovine true cholinesterase. *Brit. J. Pharmacol.*, **11**, 295, 1956.
 - 22) Kewitz, H.: A specific antidote against lethal alkylphosphata intoxication. III. Repair of chemical lesion, *Arch. Biochem. Biophys.*, **66**, 263, 1957.
 - 23) Koelle, G. B.: Histochemical demonstration of reactivation of acetylcholinesterase in vivo, *Science*, **125**, 1195, 1957.
 - 24) Kewitz, H., Wilson, I. B. and Nachmansohn, D.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. II. Antidotal properties, *Arch. Biochem. Biophys.*, **64**, 456, 1956.
 - 25) Koelle, G. B. and Steiner, E. C.: The cerebral distributions of a tertiary and a quaternary anticholinesterase against following intravenous and intraventricular injection, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **118**, 420, 1956.
 - 26) Kewitz, H. and Nachmansohn, D.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. IV. Effects in brain, *Arch. Biochem. Biophys.*, **66**, 271, 1957.
 - 27) Lawford, D. J. and Harvey, D. G.: Determination of p-nitrophenol in urine and in blood by the indophenol reaction, *Analyst*, **78**, 63-5, 1953.
 - 28) Loomis, T. A.: The effect of an aldoxime on acute sarin poisoning, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **118**, 123, 1956.
 - 29) Myers, D. K., Mendel, B., Gerssman, H. R. and Ketelaar, J. A. A.: Oxidation of thiophosphates insecticides in the rat, *Nature*, **170**, 805, 1952.
 - 30) Mayer, S. E. and Bain, J. A.: Localization of the hematoencephalic barrier with fluorescent quaternary acridones, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **118**, 17, 1956.
 - 31) Namba, T. and Hiraki, K.: PAM therapy of alkylphosphate poisoning, *J. Am. Med. Assoc.*, **166**, 1834, 1958.
 - 32) Wilson, I. B. and Ginsburg, S.: A powerful reactivator of alkylphosphate-inhibited acetylcholinesterase, *Biochem. Biophys. Acta*, **18**, 168, 1955.
 - 33) Wilson, I. B. and Sondheimer, F.: A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication V. Antidotal properties, *Arch. Biochem. Biophys.*, **69**, 468, 1957.
 - 34) Wirth, W.: Zur Pharmakologie der insektiziden Phosphorsäure ester, *Dtsch. Med. Wschr.*, **79**, 1205, 1954.
 - 35) Wills, J. H., Kunkel, A. M., Brown, R. V. and Groblewski, G. E.: Pyridine-2-aldoxime methiodide and poisoning by anticholinesterases. *Science*, **125**, 743, 1957.
 - 36) Wills, J. H. and Brown, R. V.: The pharmacology of 'nerve gas poisoning, *Armed. Forces. Chemical. J.* **11**, 24, 1957.

Studies on Alkylphosphate Poisoning

Part 1. Clinical Effects of PAM on Parathion Poisoning

By

Shoichi Okazaki

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

On 39 cases of parathion poisoning treated with PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) the author obtained the following results.

1. From cholinesterase determinations and clinical findings PAM has been found to be the most effective drug available at present for the treatment of parathion poisoning.

2. The effect appears promptly within 30--40 minutes of the treatment.

3. By administering PAM such symptoms as disturbance of consciousness, muscular fasciculation, salivation, bronchial secretion, convulsions, vomiting, and rasping in the lung, all disappear easily. Apart from these there may persist for quite same time such subjective symptoms as headache, miosis, pallor, quick breathing, speech difficulty, slow pupillary reflex, and numbness of limbs, but these are not dangerous.

4. If no improvement at all occurs after the administration of PAM, the case may be suspected as not parathion poisoning.

5. As for the method of administration, 1.0 g PAM (40 ml 2.5% aqueous solution) is administered intravenously, and if no prompt effect appears another dose of 1.0 g PAM will be sufficient.

6. Occasionally vomiting accompanies the PAM injection, but it is considered as due to parathion, and there can be observed otherwise no other side-effect.

7. There is no need of concurrent use of atropine, and even in severe case the dose of atropine should be limited to 0.5--1.0 mg to suppress secretion. The use of a large amount of atropine, on the contrary, brings about the danger of atropine poisoning.

8. In extremely severe cases where even 2.0g PAM shows little effect, PAM in the amount up to 4--5g may be additionally given along with atropine.
