

有機燐剤中毒に関する研究

第 3 編

Oxime 化合物の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 崎 昌 一

〔昭和 35 年 6 月 17 日受稿〕

目 次

- | | |
|--|---|
| <p>I. 緒 言</p> <p>II. 実験材料並に実験方法</p> <p>III. 実験成績</p> <p> A. ハツカネズミ死亡率からみた効果</p> <p> 1. Ethylparation 中毒に対する効果</p> <p> 2. 各種有機燐剤に対する効果</p> | <p>3. PAM 及び PATD の効果持続</p> <p>B. ウサギ血液 cholinesterase 復活作用からみた効果</p> <p>IV. 総括並に考按</p> <p>V. 結 論</p> |
|--|---|

I. 緒 言

著者は第 1 編の患者に対する臨床経験と第 2 編の毒性並に生体内分布に関する研究とから PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) の有機燐剤中毒, 特に Parathion 中毒に対する有効性を確立した。これらの研究並に平木⁶⁾⁷⁾, 難波⁵⁾¹²⁾ 等の研究によつて, 有機燐剤中毒に対する PAM の特効薬としての地位は揺がぬものとなつた。これを契機として有機燐剤中毒治療剤研究に Oxime に対する関心がたかまり, 各種の Oxime が合成追試されている。現在の農業中毒治療剤としては, PAM で充分であるが一段と強力な薬剤が得られることは望ましいことであるし, 特に予防薬として実用に供するためには PAM よりも強力な薬剤が必要である (難波³⁾)。

その意味で著者は多くの Oxime のうち pyridine 核を有する 4 種 (PATD, PPATD, PPAPD, PAD) を選び, これらの治療効果を PAM と比較したのでその結果を以下に報告する。

II. 実験材料並に実験方法

1. 実験材料

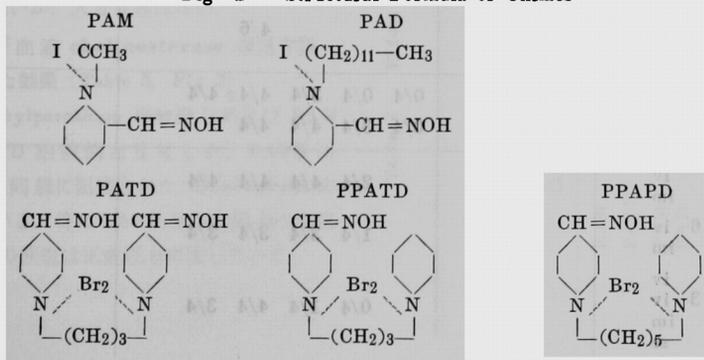
1) Oxime (Fig. 1)

略名及び構造式は Fig. 1 に示す通りであつて構造式は PAM と同じように 4 個の N と pyridine 核をもっている。

PATD (bis-pyridinium-4-aldoxime trimethylene dibromide), TMB-4 とも略される。

PPATD (α -pyridinium- ω -pyridinium-4-aldoxime trimethylene dibromide)

Fig. 1 Structural Formula of Oximes



PPAPD(α -pyridinium- ω -pyridinium-4-aldoxime pentamethylene dibromide)

PAD (pyridine-2-aldoxime dodecioidide)

以上4種のうちPADは水溶性がないので propylene glycol に溶解し、対照のPAMも propylene glycol 溶液を用いて比較した。

2) 家兎は健康白色雄性体重2kg前後のものを使用した。

3) ハツカネズミは d. d 系体重 15~20g のものを用いた。

2. 実験方法

1) 致死量算定法

各種濃度の各種有機燐剤をハツカネズミに皮下注

射し、その一定時間前又は後に各種濃度の各種 Oxime を皮下及び静注の経路で投与し、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法¹¹⁾ によって半数致死量を算出した。

2) cholinesterase 活性測定法

Warburg 検圧計を用い Ammon 氏法⁸⁾ により測定した。測定値は 0.1 ml 血液及び血球浮游液より30分間に発生した CO₂ の量 (omm) に換算して現わした。

III. 実験成績

A. ハツカネズミ死亡率からみた効果

1. Ethylparathion 中毒に対する効果 (Table 1)

各 Oxime 単独静注を Ethylparathion 皮注に併

Table 1 Effects in Ethylparathion Poisoning (Mice) Results are shown in No. of death cases/No. of cases. Dosis of Ethylparathion and therapeutics is in mg/kg. Compounds in () is used as propylene glycol solution.

Dose of EP s. c.	Results									LD ₅₀
	2.6	3.6	5.1	7.1	10.0	14.0	19.6	27.4	38.4	
Control	0/3	0/3	4/9	6/9	8/9	9/9	9/9	3/3	3/3	5.9(6.6~7.6)
PAM 80 iv 10 min. before EP 10 min. after EP 40 iv					2/6	3/6	4/6	6/6	6/6	14.0(9.9~19.9)
PATD 40.6 iv 10 min. before iv 10 min. after iv 20.3 iv					1/6	1/6	3/6	6/6	6/6	18.9(14.6~24.6)
PPATD 59 iv					1/6	2/6	3/6	6/6	6/6	19.0(14.4~25.1)
PPAPD 23 iv					0/6	5/6	6/6	6/6	6/6	14.0(10.0~19.6)
PAM 80 iv Atropine 5 sc					2/6	3/6	5/6	5/6	6/6	14.0(9.9~19.9)
PATD 40.6 iv Atropine 5 sc					0/6	1/6	4/6	6/6	5/6	17.5(13.9~22.1)
PAM 40 iv PATD 20.3 iv					0/6	0/6	4/6	6/6		
PAM 40 iv PATD 20.3 iv Atropine 5 sc							4/6			
(PAM) 80 im (PAD) 80 im				0/4	0/4	3/4	4/4	4/4		
				0/4	3/4	4/4	4/4			
PAM 80 iv (PAD) 15 im					2/4	4/4	4/4	4/4		
PATD 40.6 iv (PAD) 15 im					1/4	3/4	3/4	3/4		
PAM 40 iv PATD 20.3 iv (PAD) 15 im Atropine 5 sc					0/4	1/4	4/4	3/4		

Table 3 Effect of Oximes for Poisoning by Alkylphosphates (Mice)
Results are shown in No. of death cases/No. of cases Dosis of Alkylphosphates and Oximes is in mg/kg. PAD is dissolved in propylene glycol.

Dosis of Alkylphosphate sc	Pestox-3		Malathon				Diazinon			Dipterex	
	16.4	24.6	221	265.2	332	442	115.6	173.2	231.0	504	756
Control	3/6	5/6	3/3	3/3	6/6	3/3	0/3	6/6	5/5	4/6	5/6
PAM 80 iv	2/6	3/3	0/3	3/3	3/3		2/3	3/3		0/3	3/3
PATD 40.6 iv	0/3	2/6	3/3	2/3	4/6		1/3	2/3		0/3	3/3
PAM 80 iv PAD 15 im		3/3		1/3			3/3				3/3
PATD 40.6 iv PAD 15 im		3/3		3/3			3/3				3/3

Table 4 Duration of Effect of PAM and PATD
Results are shown in No. of death cases/No. of cases.
Dosis of TEPP and Oximes is given in mg/kg.

			Time *		10 min	15	30	60	120	180
TEPP 0.59 sc	PAM 80 iv		0/3		1/3	1/3	2/3			
	PATD 40.6 iv		0/3		0/3	0/3	0/3			
TEPP 0.78 sc	PAM 80 iv			0/3	2/3	2/3	3/3			
	PATD 40.6 iv			0/3	0/3	1/3	2/3	3/3		

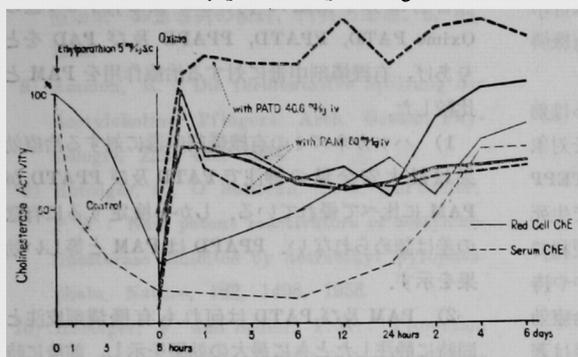
* Time between Oxime and TEPP injection Oximes were given before TEPP.

Table 5 Fluctuation of Blood Cholinesterase Activity by PATD Injection in Rabbit with Ethylparathion-poisoning.

Time (h)	Control				PAM 80 mg/kg iv				PATD 40.6 mg/kg iv			
	Red Cell		Serum		Red Cell		Serum		Red Cell		Serum	
	Activity	%	Activity	%	Activity	%	Activity	%	Activity	%	Activity	%
before	27.4	100	26.1	100	33.8	100	27.9	100	42.8	100	22.0	100
1	25.8	94.1	12.7	48.5								
3	21.3	78.0	7.6	29.0								
6	7.2	26.3	3.7	14.2	4.3	12.5	1.8	6.5	17.9	41.8	10.8	49.1
6 1/2					34.2	101.5	26.2	94.0	33.8	77.9	23.7	107.7
7					24.8	73.3	19.0	68.1	33.2	77.6	25.6	116.7
9					25.0	74.0	16.0	57.4	30.4	71.0	24.9	113.1
12	13.4	49.0	2.9	11.1	21.2	62.5	17.6	63.1	26.0	60.7	24.9	113.1
18					23.0	68.0	15.8	60.0	25.6	59.8	29.3	133.1
26	19.8	72.0	6.8	26.1	18.7	55.2	15.6	59.5	24.1	56.5	25.0	113.6
54	15.0	54.9	12.4	47.5	30.5	90.0	17.8	64.0	29.3	68.5	28.2	128.1
122	21.9	80.0	19.9	76.0	35.0	103.5	18.6	66.7	29.5	68.9	29.1	132.8
150	23.8	87.0	20.2	77.0	35.5	105.0	19.3	69.0	30.3	70.2	27.5	125.0

Ethylparathion 5 mg/kg s.c. injection at 0 time. PAM and PATD injected 6 hours after Ethylparathion injection.

Fig. 2. Fluctuation of Blood Cholinesterase Activity by PATD Injection in Rabbit with Ethylparathion-poisoning



IV. 総括並に考按

有機燐剤中毒治療剤の前駆としての PAM の研究が完成されてからは、従来神経麻痺剤などを主体としていた有機燐剤中毒研究が、Oxime の方向に向けられたことは緒言に述べた通りである。その結果として実験の組上に供された Oxime は著者の知る限りでも数十種類に及んでおり、このうち数種のみは有機燐剤に卓効があるといわれている。

ところがこの方面の研究を活発に行っているのはすべて軍関係の研究所又はこれに類する所であるために対象有機燐剤は nerve gas であつて、果して農業として使用されている有機燐剤の中毒に有効か否かは明らかでない。その見地から著者は実験を行つたわけである。

所でここに取挙げた Oxime はすべて pyridine 核を有する PAM と類似の構造を有するもののみ限つた。その理由は他の構造を有する Oxime では、例えば DAM, MINA (難波⁴⁾) のように優秀といわれていても農業有機燐剤に対する効果は非常に劣るものがあるからである。

取挙げた Oxime のうち PATD, PPATD 及び PPAPD の三者は何れも Hobbiger⁹⁾¹⁰⁾ によつて発表されたもので、TEPP 及び DFP に対して断片的の報告がなされている。

これらの治療効果は勿論現在の標準治療法となつている PAM との比較が問題となるわけである。効果の比較上試験管内実験は臨床的に価値の少いことは論をまたない。ところで動物実験で最も問題となるのは投与量である。一般に副作用の出ない範囲内では投与量の大小ほど効果が高いわけである。したがつて薬剤の効果と比較する場合は投与量の基準を

設ける必要がある。最もよく用いられるのは等分子量投与した効果を比較する場合であり、次いで等量投与の効果比較が行われる。一般に最も合理的なのは等分子量投与の場合の効果比較であるが、これらは薬剤大量投与の場合の副作用のないときのみ意味がある。著者が研究対象としている有機燐剤中毒では、すでに PAM により治療法が確立しておりこれ以上の治療効果あり、又は予防的使用にこの研究の重点がおかれるわけである。そこで著者は副作用をみない範囲で最も多量の Oxime を投与した場合の効果を比較した。これがこの場合の目的に合致すると考えられるからである。

PAM の静注最大安全投与量は 80 mg/kg であることは既に難波²⁾ によつて証明されている。又瀬川¹⁾ は腹腔投与 LD₅₀ PAM 250 mg/kg, PATD 104 mg/kg, PPATD 150 mg/kg, PPAPD 58 mg/kg を発表しているので、PAM の最大安全量 80 mg/kg に比例するように各 Oxime の静注投与量を定めた。即ち PATD 40.6 mg/kg, PPATD 50 mg/kg, PPAPD 23 mg/kg を主に用いた。分子量は PAM 264, PATD 446, PPATD 405, PPAPD 433 であるから、以上の投与量は分子濃度からすれば PAM 100 に対して PATD 30, PPATD 48, PPAPD 18 となつて甚しく少量である。但しこれら Oxime はすべて 4 価の N を 2 個有し、又 PATD は aldoxime を 2 個有するから、活性は分子濃度で比較するほどには少量ではないと思われる。

さてこれらの Oxime はすべて PAM と同様、又はそれ以上の治療効果のあることが Ethylparathion 中毒で証明された。特に PATD 及び PPATD は優秀である。PATD の効力は上記のように aldoxime を 2 個分子内に有することから説明されるであろう。しかし何れにしてもこれら 3 者の効力の順位は分子量に比例している。

以上のことからこれらの Oxime のうち構造式からみて最も興味のある PATD をとりあげ PAM と共に種々の点を追究した。

まずこれら薬剤は有機燐剤と同時に投与した方が有効であること、又投与量を減ずれば効果の少いこと、又併用しても単独投与の場合に優るところはない。

次に Oxime の有機燐剤中毒に対する効力を云々する場合には常に atropine との併用が相加乃至は

相乗作用期待の上からとりあげられるのであるが、この場合には atropine を併用しないものと効果に差が認められていない。これら Oxime の効果併用との問題は Ethylparathion 中毒以外の各種有機燐剤中毒の際にもあてはまる。

更にこれらの薬剤を予防的に使用する上からは効果の持続時間が重要であるので TEPP 中毒を対象として検討した。TEPP をとりあげたのは TEPP による死亡は極めて急速で、投与後15分前後で生死が決定し、Oxime の持続時間判定に極めて便利であるからである。その結果は PATD の方がやや持続効果があるようにみられるが、PATD の治療効果が PAM よりも優秀なことを考えればその差は著明なものとは思われない。

以上の Oxime 類は PAM と同様に阻害された cholinesterase を復活することによって奏効すると予想される。ここには PATD のみをとりあげてみたが、果して高度の復活作用を呈した。

残る有機燐剤 PAD は水溶性に乏しく、脂溶性の極めて高いものであり、これは元来 PAM が脂溶性の極めて少ないため神経系への親和性の少い欠陥を補う目的から作られたものである (Wilson¹³⁾)。しかし PAM のこの性質が臨床的見地からは問題にならないことは第 1 編で著者が論じたところである。何れにしても PAD は補助薬剤として PAM と併用してのみ効果が期待される。

所でこの単独投与の場合を PAM も propylene glycol を使用して比較してみたが単独投与では PAM に及ばない。しかしこの場合の分子量から比較すれば、PAM 264 に対して PAD は 418 であるから等量投与した場合分子量からは PAM 100 : PAD 63 を投与したに過ぎない故、これを以つて PAD の効力が少いとは一概にはいえない。

PAD を当初の目的のように補助薬剤として 15 mg/kg を他 Oxime に併用したが併用しない場合よりも優れるところはない。

文

- 1) 瀬川, 内田ほか: 私信による。
- 2) 難波, 岡崎ほか: 2-pyridine-aldoxime methiodide (PAM) の毒性, 内科の領域, 6, 437, 1958.
- 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) 難波, 谷口ほか: 有機燐剤中毒とその拮抗剤,

V. 結 論

著者は分子構造に pyridine 核を有する 4 種の Oxime PATD, PPATD, PPAPD 及び PAD をとりあげ、有機燐剤中毒に対する治療作用を PAM と比較した。

1) ハツカネズミの有機燐剤中毒に対する治療効果は最大安全量の静注で PATD 及び PPATD が PAM に比べて優れている。しかし検定するに有意の差は認められない。PPAPD は PAM と等しい効果を示す。

2) PAM 及び PATD は何れも有機燐剤皮注と同時に静注したときに最大の効果を示し、前後に時間が離れると効力が劣る。

3) これらの Oxime に atropine を併用しても併用しない場合よりもよい結果は得られない。

4) PATD の持続効果は PAM よりやや長いが有意の差ではない。

6) PATD も PAM と同様にウサギ血液 cholinesterase の復活作用のあることが証明された。したがって奏効機転も同様と考えられる。

6) PAD は等量投与では Ethylparathion 中毒ハツカネズミの死亡率改善は PAM に劣る。

7) PAD 15 mg/kg 筋注を各種 Oxime に併用しても利点はないようである。

恩師平木教授及び難波講師の御指導御校閲を深謝すると共に、PAD を提供された陸上自衛隊衛生学校河合博士、実験に協力をいただいた陸上自衛隊福山地区病院浜田博士並びに教室植松、谷口氏に謝意を表する。

(本稿の要旨は昭和34年4月日本消化器病学会第45回総会に発表した)

本研究は文部省科学研究資金による事を感謝する。

献

- 日本内科学会雑誌, 47, 1542, 1959.
- 5) 難波, 植松ほか: Pyridine-2-aldoxime methiodide (PAM) による各種有機燐剤, 特に EPN 中毒の治療, 内科の領域, 7巻, 1959, 掲載予定。
 - 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Ammon, R.: Die fermentative Spaltung des Acetylcholins, Pflügers. Arch. Gesamt Physiologie, 233, 486, 1934.
- 9) Hobbiger, F., O' Sullivan, D. G. and Sadler, P. W.: New potent reactivators of acetylcholinesterase inhibited by tetraethyl pyrophosphate, Nature, 182, 1498, 1958.
- 10) Hobbiger, F. and Sadler, P. W.: Protection by oximes of bis-pyridinium ions against letal diisopropyl phosphono fluoridate poisoning, Nature, 182, 1672, 1958.
- 11) Lichtfield, J. T. and Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose effect experiment, J. Pharmacol, 96, 99~113, 1949.
- 12) Namba, T. and Hiraki, K.: PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkylphosphate poisoning, J. Am. Med. Assoc., 166, 1834, 1958.
- 13) Wilson, I. B.: Designing of a new drug with antidotal properties against the nerve gas sarin. Biochem. Biophys. Acta. 27, 196, 1958.

Studies on Alkylphosphat Poisoning

Part 3. Effects of Oxime Compounds on Alkylphosphate Poisoning

By

Shoichi Okazaki

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

By selecting 4 oxime compounds possessing pyridine nucleus in the molecular construction, namely, PATD, PPATD, PPAPD, and PAD, the author compared their therapeutic effects on alkylphosphate poisoning with the effect of PAM.

1. As for the therapeutic effect on alkylphosphate poisoning in mice, when administered in the maximum safety dose, PATD and PPATD are superior to PAM, but on scrupulous examinations there can be recognized not any significant difference. Effect of PPAPD is about the same as that of PAM.

2. Both PAM and PATD are most effective when administered concurrently with the intravenous administration of alkylphosphate, but as the time before or after the administration of alkylphosphate lengthens, the effect of drugs decreases proportionately.

3. Atropine used concurrently with these oxime compounds yields no better results than without it.

4. The effect of PATD is slightly more lasting than PAM, but the difference is not significant.

5. PATD has been proven to possess a reactivating action on rabbit blood cholinesterase just as PAM. Consequently it is assumed that the effective mechanism of both drugs is same.

6. When an equal dose of PAD and PAM is administered to the mice with ethylparathion poisoning, PAD is inferior to PAM in improving the mortality rate of the mice.

7. There seems to be no benefit in administering intramuscularly 15 mg/kg PAD concurrently with the administration of various oximes.