

# 岡山医学会雑誌

第70巻9号(第755号)

昭和33年9月30日発行

615.777.25 : 612.1

## 有機燐剤の循環器系機能に及ぼす作用

### 第1編

#### Parathion 中毒の心電図学的研究

岡山大学医学部平木内科教室(主任:平木 潔教授)

蜂 谷 良 馬

[昭和33年6月26日受稿]

### 目 次

第1章 緒 言
第2章 実験材料
第3章 実験方法
第4章 実験成績

A. 中毒患者症例
B. 動物実験成績
第5章 総括並に考按
第6章 結 論

### 第1章 緒 言

1934年頃より Schrader により, 研究を開始された有機燐化合物のうち, 強力な殺虫力を有する一連の物質がみいだされた。これ等はその後有機燐農薬として実用に供されるようになり, 特にパラチオン Parathion (ホリドール Folidol) は従来有効な殺虫剤のなかつた, 稲の螟虫駆除に極めて適切な事が判り, 本邦でも昭和27年頃より広く使用されるに至つた。

しかしながら本剤は殺虫効果が大い反面, 人畜に対しても猛毒を有するので散布従事者, 及び製造工場従業員に多数の中毒患者の発生をみた。更に最近本剤が自, 他殺の目的に用いられて幾多の不詳事件を起している。

本剤の中毒発生機転について Adrian<sup>30)</sup> 及び Nachmansohn<sup>59)</sup> 等は Parathion が生体内 acetyl-

cholinesterase の活性を抑制することによつて, 神経終末に対して直接作用を及ぼすことを証明した。即ち Loewi<sup>57)</sup> 等の神経体液伝導説によれば, acetylcholinesterase の低下はコリン作働性神経に於て acetylcholine の蓄積を生じ, 該神経の刺激症状を現わすものと認められるわけである。

さて Parathion 中毒は生体の各機能系に於て種々の症状を示すものであるが Douglas<sup>42)</sup> 及び本邦では平木教授<sup>17)19)20)21)</sup> によつて唱導され, 広く認められているように直接死因は呼吸麻痺による窒息死である。これに反して心機能は一般に最後まで侵されることが少いので, この方面の研究は Parathion について沖中<sup>4)</sup>, Enders<sup>43)</sup>, 又他の抗 cholinesterase 剤について Salerno<sup>62)</sup>, Dayrit<sup>40)</sup> 等により断片的に行われているに過ぎない。

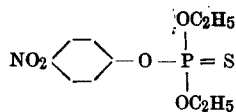
所で循環器系は元来自律神経の影響を非常にうけ易い所であるから, Parathion が循環器系に相当の

影響を及ぼすであろうことは、当然考えられることである。そこで私は有機磷剤中毒の際の、循環器系について系統的に研究を行った。

本編ではそのうち Parathion 中毒の際の心電図に関する事項を報告する。

## 第2章 実験材料

1. Parathion: 北興化学製パラチオン乳剤 (ethyl-parathion 47%) を使用時 10 mg/cc 懸濁液に稀釈して用いた。Parathion の構造式は図に示す通りである。



2. atropine: 黒田製薬製0.05%硫酸アトロピン注射液を使用した。

3. 中毒患者: 急性中毒患者は農業散布従事中罹患したもの。全例男、年令は20才代2例、30才代4例であつた。

潜在性中毒患者は、某パラチオン工場従業員を対象とし、作業前の一般身体検査及び心電図検査で異常所見なく、健康と認められたもの。性別では男20例、女5例、年令は20才代7例、30才代10例、40才代5例、50才代3例、計25例であつた。

4. 家兎: 健康雄性白色家兎の体重2 kg 前後のものをを用いた。

5. 犬: 健康雄性犬の体重10~15 kg のものをを用いた。

## 第3章 実験方法

### 1. 心電図撮影法

#### i) 急性中毒患者

中毒症状を呈し入院治療したものを入院時より随時撮影した。撮影は横臥で標準肢誘導, Goldberger 単極肢誘導及び Wilson 単極胸部誘導 V<sub>1</sub>~V<sub>6</sub> を行つた。

#### ii) 潜在性中毒患者

Parathion 作業従事前及び作業開始後2週間に1回撮影。撮影は午後5時頃 Parathion 作業終了後、夕食前空腹時を選び、30分間の安静休息を与えた後行つた。なおその間喫煙を禁じた。撮影姿勢及び誘導は上記と同様である。

#### iii) 急性中毒家兎

Parathion 8 mg/kg を1回皮下注及び静注後心電図撮影を行つた。撮影は遠山<sup>11)12)</sup>の方法による。対象とした家兎は日を改めて3回撮影しその間著明な変化のないものを使用した。誘導は標準肢誘導のみを行つた。

#### iv) 急性中毒犬

前処置として Phenobital sodium 120 mg/kg 皮下注麻酔を行い、その後 Parathion 10 mg/kg 1回皮下注を行い、心電図を撮影した。誘導は標準肢誘導のみを行つた。

#### v) 慢性中毒家兎

毎日夕刻1回 Parathion 1 mg/kg 皮下注を1週間連続行い、毎朝空腹時に心電図撮影を行つた。撮影方法及び誘導は急性中毒家兎の場合と同じである。同時に血清 cholinesterase 活性も測定して対比した。

以上の実験に於て使用した心電計は、直流電源 CR 結合増幅写真式心電計 (時定数1.9秒) である。

### 2. 血清 cholinesterase 活性値測定法

急性中毒患者及び実験動物の場合は Warburg 氏検圧計を用い、Ammon 氏法の玉井変法<sup>10)</sup>で測定し、潜在性中毒患者の場合は Michel<sup>50)</sup>法により硝子電極 pH. メーターを用いて測定した。

### 3. 血清カリウム測定法

Cobaltinitrite<sup>6)</sup>法により光電比色計を用いた。

## 第4章 実験成績

### A. 中毒患者症例

#### 1. 急性中毒患者症例

入院患者6例は第1表に示す血清 cholinesterase

第1表 血清 cholinesterase. (急性中毒患者例) (単位 Co<sub>2</sub>/30 m/0.1 cc)

病 日			1	2	3	4	5	7	10	15	20
症 例											
難	○	重 症	7.2	35.5	—	—	58.1	—	88.1	108	121
戸	○	中 等 症	4.8	—	—	18.4	—	—	—	114	134
安	○	重 症	6.3	10.8	—	42.5	—	—	96.7	—	155
湯	○	中 等 症	53.1	—	—	—	112.0	135	142.3	168	—
日	○	中 等 症	13.8	—	15.1	—	68.3	—	94.7	—	142.0
羽	○	重 症	0.8	7.4	—	32.4	43.4	79.4	—	99.5	111

第3表 心電図学的計測値 (急性中毒患者例) (縦高単位 0.1mV.)

位 置	I						II						III						aVR						aVL						aVF															
	P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T		P	Q	R	S	T					
難○ 正 常 型 直 垂	0.7	0	5.5	1.5	1.6	1.6	0	7.5	2.0	4.0	0.5	0	4.0	1.2	1.5	(-)	7.5	2.5	0	(-)	0.2	0	1.5	0	0	0.8	0	6.5	2.0	2.0																
戸○ 正 常 型 間	1.0	0.7	7.5	2.5	3.0	2.3	0	11.3	7.5	4.5	1.7	0	4.5	4.0	2.0	(-)	6.3	5.5	0	(-)	0.4	2.5	3.0	1.0	1.5	1.2	0	4.5	6.5	3.5																
安○ 左 半 型 平	1.0	0	13.6	3.0	3.5	1.5	0	11.0	4.0	4.0	1.0	3.5	0	0	1.0	(-)	10.5	3.5	0	(-)	0.5	0	9.0	0.5	1.0	1.0	0	3.5	2.0	2.5																
湯○ 正 常 型 間	1.5	0.5	6.5	0.5	2.0	1.3	0	9.5	0	2.5	0.5	0	4.0	0	1.5	(-)	8.5	0	0	(-)	0.5	0	2.5	1.0	1.0	0.5	0	4.0	0	2.0																
日○ 正 常 型 直 垂	1.0	0	4.5	0.5	2.0	1.5	0	11.0	0	3.0	0.5	0	6.0	0	0.5	(-)	8.5	0	0	(-)	0.5	0	0.5	2.0	0.5	1.0	0	7.5	0	1.0																
羽○ 右 不 定	0.4	0	1.0	2.8	1.2	0.8	0	6.8	2.5	2.0	0.5	0	6.5	0.8	1.0	(-)	2.0	2.0	0	(-)	0.3	2.4	0	2.4	0	1.0	0	2.0	1.0	1.5																

\*

V <sub>1</sub>		V <sub>2</sub>						V <sub>3</sub>						V <sub>4</sub>						V <sub>5</sub>						V <sub>6</sub>						PQ RRS (秒)		QT (秒)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											

\* 計算値

第5表 心电图学的計測値 (潜在性中毒患者例, b群)

(紙高單位 0.1 mV.)

血清 ch. E. 活性値	位置	I					II					III					aVR					aVL					aVF						
		P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T	P	Q	R	S	T		
浅○	50% 正常型 半垂直	0.4	0.2	3.8	0	2.0	1.2	0.8	12.4	0	5.0	1.0	0.4	7.0	0	2.5	(-)1.5	0	1.0	9.0	(-)4.5	0.5	1.5	0		0	1.0	1.0	10.0	0	4.3		
青○	51% 正常型 半垂直	0.4	0	3.0	1.0	1.5	1.0	0	11.5	0	4.0	0.5	0	6.0	0	2.0	(-)1.0	9.0	0		(-)3.0	0.2	0.5	1.0	1.5	0.6	1.0	0	9.0	0	3.5		
大○ 保	51% 正常型 中間	1.0	0	3.0	0.5	2.5	1.0	0	13.0	0	6.8	0.5	0	7.0	0	2.3	(-)1.0	15.0	1.0	0	(-)7.5	0.5	0	1.0	3.0	(-)1.0	0.3	0	3.0	0	2.0		
堀○	52% 正常型 垂直	0.5	0	3.0	0	2.0	1.2	0.5	12.0	1.8	5.2	1.0	0.3	7.0	1.2	3.0	(-)2.0	15.0	2.5	0	(-)5.0	0.5	4.5	1.0	0	(-)0.8	1.0	0.3	6.0	1.0	2.7		
内○	55% 右位型 垂直	0.5	0	3.5	0.1	2.0	1.0	0.5	7.5	0	3.0	1.0	1.0	7.0	0	3.5	(-)0.8	0	0.5	3.5	(-)2.0	0.5	0	2.0	3.0	1.0	1.7	0.5	7.0	0	3.0		
中○	57% 右位型 垂直	0.5	0	2.0	1.5	2.0	1.0	0.5	13.5	1.5	6.0	(-)0.5	2.0	15.0	1.5	2.5	(-)0.5	9.0	1.0	0	(-)3.0	0.7	0	4.0	6.5	3.5	0.2	0	4.3	0.5	2.0		
原○	59% 正常型 半垂直	0.8	0	5.0	1.0	2.5	1.0	0	7.0	1.5	6.0	0.5	0.5	3.0	0.5	3.0	(-)0.5	5.0	1.0	0	(-)3.0	1.0	0.5	3.0	2.0	1.0	1.0	0	6.0	1.0	5.0		
谷○	62% 正常型 垂直	0.5	0.5	7.0	0	4.0	2.0	2.0	21.0	1.0	6.5	1.0	0.5	13.0	1.0	2.5	(-)1.0	14.5	1.5	0	(-)5.0	1.0	0	2.0	4.0	1.5	1.0	1.5	18.0	0.5	6.0		
藤○	65% 左位型 不定	1.0	0	3.5	0.2	3.0	1.0	0	9.0	1.0	4.2	2.0	0	8.0	0.5	3.5	(-)2.0	11.0	0		(-)4.0	0.5	0	1.0	1.0	0	1.0	0	6.0	0	3.0		
石○	68% 左位型 半水平	1.0	0	7.0	1.0	2.0	1.2	0	7.0	0	3.0	1.0	2.0	2.0	0	1.0	(-)2.0	9.0	0		(-)4.0	0.5	0	6.0	3.0	1.5	1.0	0	2.0	0	1.0		
兼○	68% 正常型 半垂直	0.3	0	5.0	1.0	2.0	1.0	1.2	15.5	2.0	4.5	0.8	1.3	9.0	1.0	2.0	(-)1.0	9.5	1.0	0	(-)2.5	1.0	0	2.0	2.5	0	1.2	1.0	14.0	2.0	3.5		

\*

[illegible]

\*

活性の推移を有し、平木教授<sup>19)20)21)</sup>の分類によれば中等症3例、重症3例である。血清カリウム値は第2表に示すように正常の範囲内に止つている。

第2表 血清カリウム (mEq/L)  
(急性中毒患者例)

病 日	1	5	10	20
症 例				
難	5.1	4.8	5.2	4.9
戸	4.7	4.9	4.9	5.0
安	4.3	4.1	4.2	4.4
湯	5.5	4.9	5.2	5.3
日	6.1	5.8	6.0	5.7
羽	4.8	5.0	4.7	4.9

心臓の心電図学的位置は右位型1例、正常型4例、左位型1例であり、又半垂直位2例、中間位2例、半水平位1例、不定位1例であつた。

脈搏数は全例発病当初、洞性頻脈を呈したが、第2～3病日にはむしろ洞性徐脈を呈するもの3例を認めた。

各棘波についてながめると、棘高は大体正常範囲内にあり、時を追つて撮影しても有意の変化は認められなかつた。

PQ 時間は1例をのぞき他は正常値を示し、QRS 時間も大体正常値を示した。2例の不完全右脚ブロックを認めたが、QRS 時間の延長はみられなかつた。この右脚ブロックは経過を追つて観察しても変動しなかつた。QT 時間も正常値を示した(第3表)。

ST は各例殆んど変化を認めなかつたが頻脈を呈する1例に於てI, II, aV<sub>F</sub>, V<sub>3</sub>～V<sub>5</sub>はSTの低下を認めた(第1図)。この変化は第2病日の脈搏数が正常に戻る時期には消失した。

全般に急性中毒患者症例は重篤な臨床症状を現わすが、その割合には心電図の変化は少なかつた。

所で6例中1例に Adams-Stokes 氏症候群様発作がみられたのは興味ある事である。以下は症例である。

症例。日〇、38才、男、農業。

昭和30年8月25日より800倍 Parathion 乳剤の水田散布を始め、8月29日午後6時頃まで作業を行つた。作業終了後嘔吐、流涎、冷汗が始まり意識混濁して入院、atropine 治療により中毒症状は一旦軽快した。所が翌30日午後6時頃より急に胸部絞約感を訴えて失神、脈搏数1分間34、不整、口唇チアノ

ーゼを呈した。数分後に意識恢復、午後7時頃脈搏数1分間60、なお不整、午後8時頃より脈搏は整となつた。本患者の心電図所見で特に注目すべき事は、入院当初より PQ はやや延長しており(第2図)、この時間は以後も余り変化を示さなかつた(第4表)。

第4表 PQ 及び PP 時間(秒)  
adams-stokes 氏症候群を伴つた患者例

日〇、38才、男、

	PQ	PP	高階式による計算値
第1病日	0.22	0.7	0.177 0.067
第2病日	adams-stokes 氏症候群様発作		
第3病日	0.22	1.07	0.227 0.117
第5病日	0.20	1.08	0.227 0.117
第10病日	0.20	0.93	0.221 0.111
第15病日	0.21	0.88	0.218 0.108

残念ながら Adams-Stokes 氏症候群様発作を起した時の心電図撮影は出来なかつた。

## 2. 潜在性中毒患者症例

25例中血清 cholinesterase 活性値の低下が極く軽度で、100～70%の間に存したもの14例(a群)、更に低下し70～50%になつたもの11例(b群)であつた。50%以下に低下したものは Parathion 作業を中止し cholinesterase の恢復をはかつたため、中毒症状を現わしたものはなかつた。

a 群の心電図学的位置は右位型3例、正常型9例、左位型2例であり、又垂直位2例、半垂直位7例、中間位3例、半水平位1例、不定位1例であつた。

心電図学的に作業前と比べて有意な変化を示したものはなかつた。

b 群の心電図学的位置は、右位型2例、正常型7例、左位型2例であり、又垂直位4例、半垂直位4例、中間位1例、半水平位1例、不定位1例であつた。

心電図学的所見で特に注目すべき変化は、T波の波高を増す傾向の認められることである(第5表)。特に TII に於て0.5 mV. 以上に増高したもの5例を認めた。しかもこの変化は作業後2ヶ月経過して、Parathion の影響がなくなつたと考えられる時期には大体作業前の値に戻つている(第6表、第3図)。

その他に著明な変化はみられなかつた。

第6表 T 波 波 高  
(潜在性中毒患者例) (単位m.V.)

	作業前			作業時			作業終了 2ヶ月後		
	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>
堀 〇	0.15	0.30	0.10	0.20	0.52	0.30	0.15	0.35	0.25
大〇保	0.25	0.20	0.15	0.25	0.68	0.23	0.15	0.30	0.20
原 〇	0.20	0.35	0.20	0.25	0.60	0.30	0.20	0.40	0.10
中 〇	0.20	0.40	0.20	0.20	0.60	0.25	0.20	0.38	0.20
谷 〇	0.32	0.36	0.15	0.40	0.65	0.25	0.28	0.38	0.12

## B. 動物実験成績

## 1. 急性中毒家兎

10例で Parathion 皮下注後30分～1.5時間で中毒症状が現われるが、初期には心電図に特異な所見をみない。心電図に変化の現われるのは Parathion 注射後1.5時間～8時間の間であつた。又10例中注射後3～5時間で2例死亡し、その他も24時間以上に亘つて症状を示した。

家兎は健康時既に相当な頻脈を有するためか、Parathion 注射後特に脈搏数の増加を認めたものではなく、逆に中毒が進行した際8例に洞性徐脈を認めた(第4図)。

PQ 時間は1例延長を示し、次で不完全房室ブロックに移行した(第5図)。

中毒が進行して死亡する場合には不完全房室ブロックが現われるが4:1, 3:1, 2:1 というように頻度が次第に増加する。1例はその中にPを欠除し幅の広い心室群が現われ、即ち心室性補充調律を生じたものと考えられ後にはこのような心室群のみとなつて死亡した(第6図)。又他の1例は不完全房室ブロックに引続き心室細動をおこして死亡した(第7図)。

棘高は6例にT波の増高を認めた。このT波の増高は中毒症状回復後には消失した(第7表、第8図)。

第7表 T 波 波 高  
(急性中毒家兎波増高例) (単位m.V.)

	正常時			中毒時			恢復時		
	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>
I	0.08	0.20	0.18	0.15	0.40	0.30	0.10	0.20	0.20
II	0.10	0.20	0.05	0.12	0.50	0.40	0.05	0.20	0.10
III	0.10	0.32	0.15	0.20	0.61	0.50	0.20	0.35	0.10
IV	0.10	0.30	0.22	0.20	0.62	0.30	死 亡		
V	0.10	0.22	0.05	0.20	0.55	0.30	0.08	0.20	0.10
VI	0.15	0.30	0.20	0.10	0.52	0.30	0.10	0.42	0.25

皮下注例に於てSTに変化を認めたものはなかつた。

静注5例では中毒症状の発現が早く、1時間以内に全例死亡した。

死亡前、全例に不完全房室ブロックを、又2例に心室細動を認めた。静注ではT波の増高は皮下注例程明らかではなかつたが、ST I, IIの低下を伴う1例を得た(第9図)。

以上述べた Parathion 中毒による洞性徐脈T波の増高等の変化は、atropine 2mg/kg の静注により直ちに消失した(第10図)。

## 2. 急性中毒犬

5例は皮下注後3～8時間以内に全例死亡した。

脈搏数は1例注射後1.5時間で洞性頻脈を認めた。しかしながら全例死亡30分位前より洞性徐脈を起し、その中の1例はPQ延長、続いて不完全房室ブロックに移行した(第11図)。なお死亡直前は全てP波を欠き、幅の広い心室群のみを認めた(第12図)。

棘高はT波が明らかな増高を示した(第8表)。

第8表 T 波 波 高  
(急性中毒犬) (単位m.V.)

	正常時			注 射 後 2時間後			死亡30分前		
	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>
I	0.20	0.40	0.15	0.25	0.40	0.20	0.40	0.60	0.45
II	0.15	0.20	0.05	0.20	0.20	0.05	0.30	0.55	0.40
III	0.30	0.30	0.20	0.30	0.40	0.30	0.55	0.75	0.60
IV	0.05	0.25	(-)	0.10	0.30	(-)	0.50	0.70	0.40
			0.05			0.05			
V	0.10	0.25	0.10	0.10	0.25	0.15	0.46	0.65	0.40

## 3. 慢性中毒家兎

Parathion 1.0 mg/kg 連続7回皮下注を行つた10例の血清 cholinesterase 活性値は20～40%を持続し、その間の心電図の変化は刺激伝導障害はみられなかつたが、3例にT波の増高を認めた。しかも

第9表 T 波 波 高  
(慢性中毒家兎T波増高例) (単位m.V.)

	正常時			皮注1週後			恢復時		
	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>	T <sub>I</sub>	T <sub>II</sub>	T <sub>III</sub>
I	0.10	0.10	0.05	0.20	0.42	0.20	0.10	0.20	0.10
II	0.15	0.30	0.15	0.20	0.52	0.25	0.10	0.25	0.15
III	0.08	0.15	0.08	0.15	0.40	0.25	0.10	0.20	0.10

この変化は注射終了後1ヶ月で大体元の値に戻っている(第9表, 第13図)。

#### 4. 血清カリウム

急性並に慢性中毒家兎について心電図撮影と同時に血清カリウム量を測定したが, 著明な変化はみられなかった(第10, 11表)。

第10表 血清カリウム (mEq/L)  
急性中毒家兎 T 液増高例

	注射後 正常時	2時間	4時間	8時間	12時間	1ヶ月
I	4.6	4.6	4.8	4.7	4.7	4.5
II	4.8	4.7	4.8	4.8	4.8	5.0
III	3.9	4.1	4.0	4.0	4.2	4.1
IV	4.6	4.8	4.8	死 亡		
V	4.7	4.8	4.7	4.6	4.6	4.5
VI	4.3	4.4	4.5	4.5	4.5	4.4

第11表 血清カリウム (mEq/L)  
慢性中毒家兎 T 液増高例

	注射後 対 照	3日	1週間	2週間	1ヶ月
I	4.5	4.7	4.6	4.4	4.7
II	4.9	5.3	5.1	5.0	4.8
III	4.8	4.7	4.6	4.6	5.0

### 第5章 総括並に考 按

従来 Parathion 中毒の循環器系に及ぼす研究そのものが少いことは前にも述べたが, 人体例については沖中<sup>4)</sup>等が重症患者の1例について心電図を撮影し, 変化を認めなかったと報告しているのみである。ところが私の症例では例数は少ないながらも, 心電図的变化を認めたのである。これは臨床的には勿論, 自律神経毒としての Parathion という立場からも興味ある知見であり, 動物実験と対比して考察してみたい。

自律神経毒としての観点に立てば Parathion は緒言にも述べたように, acetylcholine と同様の作用を有するものと考えられる。ところが acetylcholine 自体の循環器系に対する作用も色々と議論のあるところであつて, 心電図についても未だに一定した説をみいだせない。したがつて Parathion そのものによる変化と対比することに興味がある。一説には acetylcholine の循環器系に及ぼす作用は, それ自体の直接作用の他に acetylcholine によるカリウ

ムイオンの変化のために2次的に惹起されるものであるというが, 私の Parathion 作用検討の際に血清カリウム量には変化をみていないので, Parathion 中毒の際はこの面を勘案する必要はないであろう。

脈搏数: Parathion 中毒患者では病初に頻脈がみられることは周知のことであつて, 急性疾患の一般症状として当然考えられることである。ところが第2~3病日に至つて徐脈を来すことについてはあまり注目されていない。私の症例では過半数に洞性徐脈が認められた。動物実験では人体例と異つて発病2~3日後には変化がないが, 急性期に中毒が或る程度進行すると洞性徐脈が認められた。これは人間では病初に示された脈搏に対する交感神経優位が消失し副交感神経優位の状態になるが, 動物では病初に副交感神経優位の状態を起しているものと考えられる。なお伝導障害については後に述べる。

P, QRS: P, QRS 波は人体例では著変をみなかったが, 動物実験ではP波は中毒末期に至れば消失し, 同時に幅の広い大きい QRS が現われる。この事は洞刺激が起らないか, 或は起つても洞房間の刺激伝導障害のため, 心房の興奮は起らず補充調律として心室の興奮を起したものと考えられる。Dayrit<sup>40)</sup>, Salerno<sup>62)</sup>も HETP で同様な所見を報告している。但し本変化は重篤な死亡直前のみに現われるものであるから, 臨床的意義には比較的乏しいと思われる。

PQ: PQ の変化は本研究上で最も興味のあるものである。

acetylcholine 作用で房室ブロックの現われることは, 嘗て Goldenberger<sup>48)</sup> が報告したところである。有機磷剤に於ては Dayrit<sup>40)</sup>, Salerno<sup>62)</sup>, Jentzen<sup>52)</sup> 等も房室ブロックを認めているが, 彼等は PQ の延長を認めず, 中毒が進行すると急に房室ブロックを認めると述べている。然しながら私の動物実験例では, 明らかな PQ 延長に次で房室ブロックを認めた。即ち Wenckebach 型と考えられる。最近 Bethe<sup>32)</sup> 等も同様の成績を報告した。

こゝで興味があるのは私の得た Adams-Stokes 氏症候群様発作を示した例である。又本例では恢復後にも PQ の延長が認められた。以上より本症例は何等かの原因により房室伝導時間が平常より延長していたものが, 脈搏数の項で述べた副交感神経優位の時期に至つて更に助長され, 房室ブロックを起し Adams-Stokes 氏症候群様発作を起したものと考え



られる。この人体例を得て Parathion の PQ 延長作用は、一応臨床的にも注目すべきものと考えられるに至つた。

ST: 患者の1例に ST の低下を認めた。又同様の所見が Parathion 静注家兎にもみられた。人体例は ST 低下の際に頻脈を伴っている。この頻脈のための比較的冠不全とも、又 Parathion による交感神経刺激作用として、頻脈と同時に冠動脈攣縮を起したとも考えられるが、実験動物では徐脈が認められたことからすれば、この考えは寧ろ否定的である。

Goldberger<sup>40)</sup> は acetylcholine 静注時に ST の低下する事を認め、これを冠動脈の攣縮によるものと解している。Parathion 静注時にもこれと同様な機転で ST の低下が現われたものと考えられる。

現在までの研究では ST について言及したものはないようであつて、私の得た結果は重要な意義を有するものと考えられる。

T: T波の増高は潜在性中毒患者及び実験動物に相当の頻度でみいだされた。T波の変化を認めた報告は動物実験で沖中<sup>4)</sup>、Dayrit<sup>40)</sup>、Salerno<sup>62)</sup>等が一時的増高の後、平波乃至2相性となつたと述べているが、人体症例は私のものが最初である。

元来T波は生理的動揺が他の棘波に比べ大きい。その変化については慎重でなければならない。しかし私の家兎実験の場合著明な増高を示しており、恢復後は大体元の値に戻っている。この点で充分有意義と考えられる。

又 White<sup>60)</sup> は人体について自律神経毒のT波に及ぼす影響を論ずる場合、TIIを指標として差支えないと述べている。そのTIIは上田<sup>2)</sup>によれば正常の限界は0.5mV.であるというから、私の得た潜在性中毒症例のT波は増高していると断言し得る。又このT波がParathion作業後には作業前と同様な値に復帰したことから、Parathionの影響であることに間違いない。

従来 acetylcholine によるT波の増高を認めたも

の多いが<sup>23)51)</sup>、その機転については村尾<sup>50)</sup>は心筋に対する直接作用と考え、これに反して松岡<sup>24)</sup>はカリウムイオンの増加による間接作用を考えている。しかし後者の意見がParathion中毒の場合に問題にならないことは前述の通りであり、恐らくはParathionのT波に及ぼす作用も、蓄積 acetylcholine の心筋に対する直接作用であろう。

動物実験よりみれば心電図の変化の現われるのは、中毒が相当進行した時期であり、しかも atropine の注射によりその変化は容易に消失する。

急性中毒患者は全て入院時既に atropine 治療を受けているがために心電図の変化は出難いものと思われる。然し乍ら私が動物実験の際の変化と対比できる人体例の成績を得た事から、無処置 Parathion 中毒の場合には相当に心電図の変化を認めるものと推定してよい。

## 第6章 結 論

Parathion 中毒患者及び実験動物の心電図学的探索を行つた結論を得た。

1. 急性中毒患者のうちSTの低下及び房室伝導障害によるAdams-Stokes氏症候群を伴う各1例を得た。
2. 潜在性中毒患者ではT波の増高を認めた。
3. 急性中毒実験動物では洞性徐脈を認めたほか、PQ延長、房室ブロック及びT波の増高を認めた。
4. 慢性中毒家兎にもT波の増高を認めた。
5. 以上の変化はParathion中毒時、蓄積した acetylcholine の作用によるものと考えられる。

擧筆に当り御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師平木教授並に難波講師に深甚の謝意を表す。

(本論文要旨は日本循環器学会第19回総会及び日本内科学会中国・四国地方会第10回総会にて発表した)

文献は巻末に一括掲載する。

## Action of Alkylphosphates on the Function of the Circulatory System

### Part 1. Electrocardiographic Studies of Parathion Poisoning

By

Ryoma HACHIYA

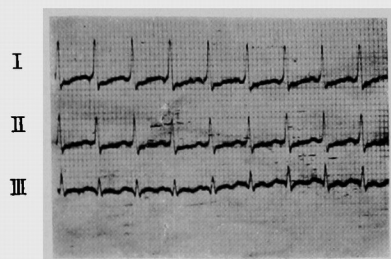
Department of Internal Medicine Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

By examining the electrocardiograms from the patients and experimental animals of Parathion poisoning, the author obtained the following results:

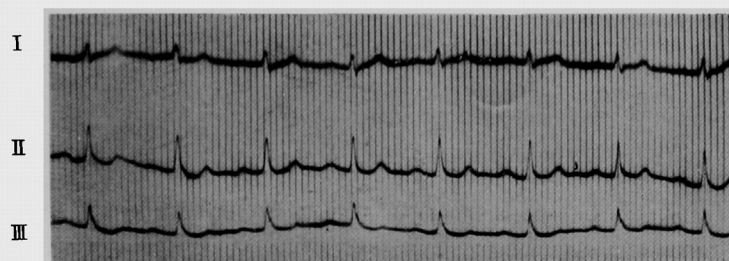
1. Out of six patients with acute (manifested) Parathion poisoning there one with a decrease in ST segment and with a complication of the Adams-Stokes syndrome due to the disturbances in the auriculo-ventricular conduction.
  2. In the latent cases of poisoning an elevation in T-wave could be observed.
  3. Of the acute cases of experimental animals with a sinus bradycardia, an elevation in T-wave, a prolongation of PQ interval and auriculo-ventricular blocking were observed.
  4. In chronic cases of experimental rabbits an elevation in T-wave could be observed.
  5. These pathological changes mentioned above appear to be due to the action of acetylcholine accumulated by Parathion poisoning.
-

蜂谷論文附図

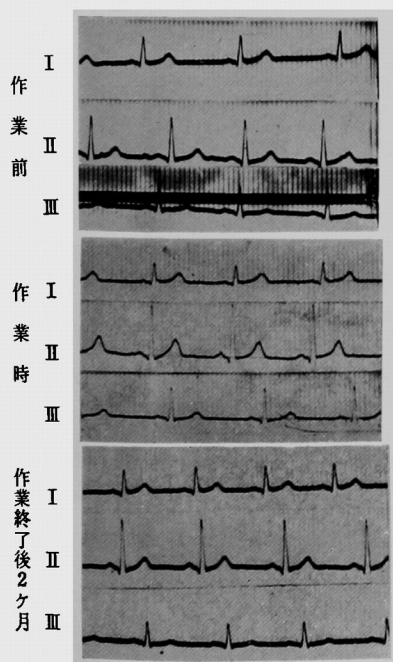
第1図 急性中毒患者例(安0) ST<sub>I II</sub>低下



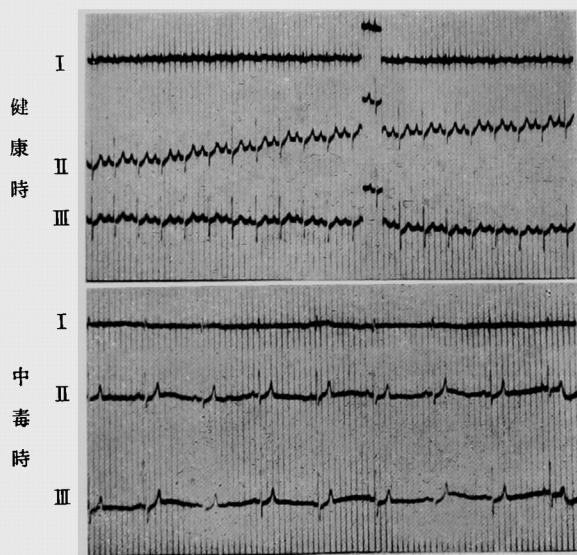
第2図 急性中毒患者例(日0) PQ延長



第3図 潜在性中毒患者例(谷0) T波増高

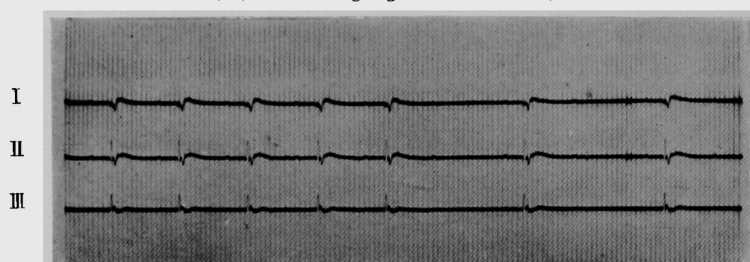


第4図 急性中毒家兔(8 mg/kg 皮注) 洞性徐脈

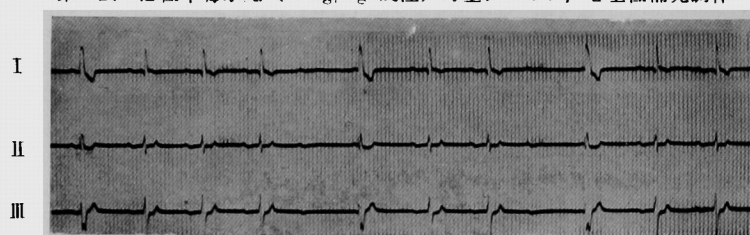


## 蜂 谷 論 文 附 図

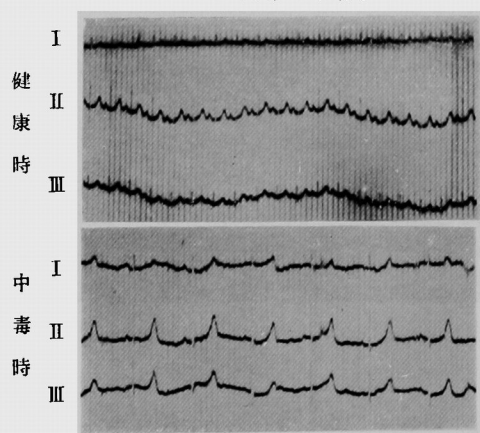
第5図 急性中毒家兎 (8 mg/kg 皮注) PQ 延長, 房室ブロック



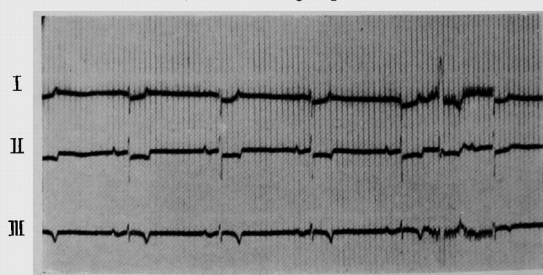
第6図 急性中毒家兎 (8 mg/kg 皮注) 房室ブロック, 心室性補充調律



第7図 急性中毒家兎 (8 mg/kg 皮注) 心室細動

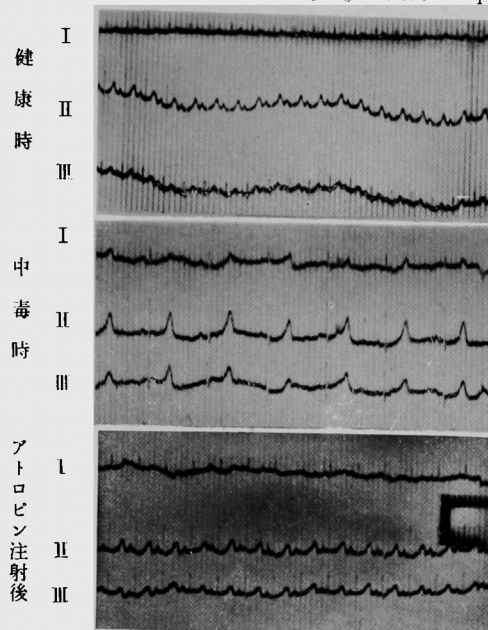
第8図 急性中毒家兎 (8 mg/kg 皮注)  
T波增高, 洞性徐脈

第9図 急性中毒家兎 (8 mg/kg 静注) S. T. 低下

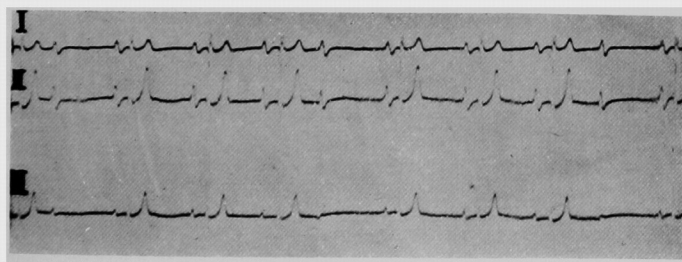


蜂谷論文附図

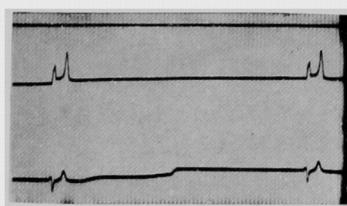
第10図 急性中毒家兔 Parathion 8 mg/kg 皮注後 atropine 2 mg/kg 静注



第11図 急性中毒犬 (10 mg/kg 皮注) PQ 延長, 房室ブロック



第12図 急性中毒犬 (10 mg/kg 皮注) 死亡直前



## 蜂谷論文附図

第13図 慢性中毒家兎T波增高 (Parathion 1 mg/kg 7回注)

