

パラチオン分解酵素に関する研究

Ⅱ. 血清のパラチオン分解能を促進する薬物

山口県立医科大学臨床病理学教室（主任：柴田 進教授）

医学士 椎 木 悌 二

〔昭和31年5月1日受稿〕

さきに報告した通り人の血清はパラチオンを分解する1種の酵素を含んでおり¹⁾、犬についての実験から推察するとこの酵素は他の組織殊に肝臓などは相当多量に存在するが、最も高い含量を示したのは血液（血清）であつた²⁾。パラチオンが生体内で p-nitrophenol などに分解され、尿内に排泄されて解毒される事実³⁾⁶⁾ とこの観察とを照しあわせると、血液はパラチオンの解毒に重大な役割を演ずるものの如く考えられる。ところで現在パラチオン中毒の治療には副交感神経末梢麻痺剤（アトロピンなど）、副交感神経節遮断剤（バンサインなど）、交感神経刺戟剤、抗コリンエステラーゼ剤、抗ヒスタミン剤、鎮痙剤、解毒剤（ブドウ糖、チオ硫酸ソーダなど）及び酸素吸入などが推奨されている³⁾⁶⁾。これらのうち副交感神経を麻痺又は遮断する薬物及び交感神経刺戟剤は、もともとパラチオンがコリンエステラーゼ (ChE) を失活せしめてアセチルコリンの停滞をもたらし副交感神経の過度緊張（ムスカリン様症状、ニコチン様症状など⁷⁾）を除去するのを目的とし、なかんずくアトロピンの効果がすぐれている³⁾⁵⁾。抗ヒスタミン剤、鎮痙剤などもおそらく同様の機転によつて中毒患者に治療効果を発揮するのだから。抗コリンエステラーゼ剤が有効である理由はよくわからない。しかしこゝにあげた解毒剤が本当にパラチオンの解毒を促すものなら、既に述べた様に血液にパラチオンを分解する酵素が存在するのであるから、これらの薬物が本酵素を賦活することによつて解毒を迅速にするのではあるまいかという想像

も一応成立するだろう。この様な見地に立つて私は118種の薬物の血清パラチオン分解酵素に対する影響をしらべ、アザン、バンチオニン、ネオピロン、チオ硫酸ソーダ、ブドウ糖及びコレレチレンなどが本酵素を賦活し、いわゆるパラチオン解毒剤として使用し得る見込みのあることをたしかめた。こゝに私が行つた実験の術式及び成績を記そう。

実験方法

薬物のヒト血清パラチオン分解能力に及ぼす影響は次の様にしてしらべた。既に報告した血清パラチオン分解能力測定法¹⁾に於て血清 0.2ml + H₂O 0.5ml + 緩衝液 1.0ml を混じたのち、液状薬物は 0.1ml、粉末薬物は約 10mg を加えてからパラチオン乳濁液 0.5ml を追加し、37°C 恒温槽に1時間漬け、薬物を加えなかつた分に対してパラチオン分解能力を比較した。

私がこの様にしてしらべた薬物は表1にかかげる118種類であつた。

実験成績

前報¹⁾で述べた様に、健康人の血清パラチオン分解能は男子 $35 \pm 44.6 r/ml$ 、女子 $181 \pm 62.2 r/ml$ であつて、平均値の信頼限界 ($\alpha=0.05$) は男子 $117 \sim 153 r/ml$ 、女子 $142 \sim 221 r/ml$ であつた。即ち男女ともに血清パラチオン分解能は広い変動幅を持ち、女子の方が男子よりも強い血清パラチオン分解能を示した。たゞしこれは pH 8.8 に於ける分解能であつて人の血液 pH 7.4 ではこの分解能は

表1. 試験した薬物の一覧表

A.	アミピロ, アドナ, アリナミン, 安息香酸ナトリウム, カフェイン, アトロピン, アロピラザルプロ, アミノフィリン, アレルギン, アデロキシシ, アザン, アスバラギン酸, アラニン, アルギニン, アルミナ(活性)
B.	ビスラーゼ, ビスアルゼン, ビタカイン, ビタミンC, ビタカンファー, ベナカルB6, ボセルモン, ブドー糖, パンチオニン(強力)
C.	シーメタ, コレレチン, コバルトグリーンボール, チスチン, チステイン, コリン(塩化物)
D.	チギラノーゲン, ダンケルン, ドミアン, チメチルパラフェニレンチアミン, DFP. (Diisopropylfluorophosphate), ドータイト, チギタミン.
E.	エモール, エフェドリン(塩酸), エピレナミン(塩酸), 塩化カルシウム, エナルモン, E. P. ホルモン.
F.	フェノバル, フレスミン, フェノバルスコポラミン, フェニールアラニン.
G.	G-ストロファンチン, グリコポリタミン, グルコン酸カルシウム, ゲドックス, グロン酸, グルフェリコン, グレラン, グルタミン酸, グルタミン, グリココル.
H.	ヘサチラミン, ヘパトサルファレイン, ヒスチチン.
I.	イスウルクス, イルガピリン, イグロシン, イソミタールソーダ, イソロイシ.
J.	重クロム酸カリ, コータミン, カチーフ, クエン酸ソーダ.
L.	レスタミンカルシウム, レスタミン, リチン.
M.	メトプロミン, メチルヘキサピタール, マイアノール, ムルチン, メチオニン, モリブデン酸アンモン, メタフェニレンチアミン.
N.	ネオタンバルサン, ネオギフロ, ナイトロミン, ネストン, ネオピタドール, ネオピロン, ニンヒドリン.
P.	プロリン, パラエス, パスナール, ピロカルピン(塩酸).
R.	ロベリン, ロバル, リンデックス, ルチノン, レゾルチン.
S.	スコロイド, 硝酸ストリキニーネ, サントゾール, サルソグレラン, ザルブノン, ザルカイ, ストロンゲン, サルフェアジン,

シナホリン, スギウロン, スパチーム, セリン.

T. スレオニン, トリプトファン, チロチン, トラボン, トロンボゲン, チオ硫酸ソーダ.

V. バリン.

W. ワゴステグミン.

Y. ユモール.

以上 118種.

約 $\frac{1}{3}$ に低下すると想像された.

私がしらべた薬物118種は(1)副交感神経麻痺剤(硫酸アトロピン, フェノーバルスコポラミン, スコロイド)(2)交感神経遮断剤(メトプロミン)(3)交感神経刺激剤(塩酸エフェドリン, 塩酸エピレナミン), (4)抗コリンエステラーゼ剤(ワゴステグミン, DFP), (5)抗ヒスタミン剤(レスタミン, レスタミンカルシウム), 及び(6)鎮痙剤(フェノバル, マイアノール)の若干を除けばいわゆる(8)解毒剤(ブドウ糖, チステイン, チスチン, グルクロン酸カルシウム, ゲドックスなど)とその他の薬物であつたが, これらのうちともかく血清パラチオン分解能を促進すると認められたのは表2の25種類であつた. この表からわかる様に(1), (2)及び(4)の種類の薬物は脱落している. 私は表2の薬

表2. パラチオン分解酵素を賦活する薬物

A.	アミピラザルプロ, アミノフィリン, アザン.
B.	ビスアルゼン, ブドー糖, パンチオニン(強力)
C.	コレレチン.
D.	ダンケルン.
E.	エフェドリン
G.	ゲドックス, グルフェリコン, グルコン酸カルシウム.
H.	ヘサチラミン.
I.	イグロシン, イスウルクス.
K.	コータミン.
L.	レスタミンカルシウム.
M.	メチルヘキサピタール.
N.	ネストン, ネオピロン.
P.	パスナール.
R.	ロバル.
S.	硝酸ストリキニーネ, シナホリン.

物をくり返して実験して見て、常にある程度良好な血清パラチオン分解能促進剤と確認されたものを拾い表3の5種類、即ちアザン、パンチオニン、ネオピロン、チオ硫酸ソーダ

表3. パラチオン分解酵素を確実に賦活する薬物

	原液	5倍液	25倍液	125倍液
50%ブドウ糖	7.5	5.0	0.9	0.1
20%果糖	9.7	8.0	7.0	6.2
アザン	4.6	3.7	3.6	—
チオ硫酸ソーダ	15.8	11.1	8.8	8.8
強力パンチオニン	5.8	6.7	3.6	—

表の数字は活度増加分を%であらわす。

及びブドウ糖を得た。これらの薬物が果して普通の投与量でも血清パラチオン分解能をたかめるか否かは更に血清に対する添加量をへらして吟味しなければならない。例えばブドウ糖は上の実験に於ては毎常パラチオン分解能を促進したが、血清+緩衝液+H₂O+乳濁液の全容積についての添加ブドウ糖の濃度から推定すると50g/dlブドウ糖液を650ml注射した時の濃度に相当する(人の細胞外液を一応15lに見做し、注射後薬物が細胞外液全体にひろがると考える)これは明かに普通のブドウ糖投与量をこえている。

そこで表3の薬物については5、25及び125倍にH₂Oでうすめたものたものについても吟味して見た。これによつて得た成績は同じ表に記入した通りであつて、ブドウ糖及びコレレチン以外のものは25倍稀釈でも有効であつた。即ちチオ硫酸ソーダ、ネオピロン(果糖)、強力パンチオニン及びアザンの4種は普通治療に使用される用量で十分に血清パラチオン分解能力を促進し得るものと判断された。

考 按

パラチオン中毒に最も有効な薬物はアトロピンである³⁻⁵⁾。アトロピンはパラチオンによる中毒症状のうちムスカリン様作用及び中枢神経作用には拮抗するが、ニコチン様作用

には無効である。同様に副交感神経末梢麻痺剤によるスコポラミンも有効と言われている⁶⁾。動物実験では副交感神経遮断剤(ファイナリン、サンライン、テブロン)、交感神経刺戟剤(エピレナミン、エフエドリン)、抗コリンエステラーゼ剤(ワゴスチグミン、エゼリン)、抗ヒスタミン剤(レスタミン)及び鎮痙剤(硫酸マグネシウム)が有効であるとされている⁶⁾。ところが私の実験によると表2を見ればすぐわかる様にこの種の薬物は交感神経刺戟剤及び抗ヒスタミン剤をのぞけばすべて血清パラチオン分解能を促進する力をもつていない。故にそれらがパラチオン中毒の治療に有効である理由はパラチオンの分解促進以外の機転に求むべきであろう。これに反して従来パラチオン中毒の解毒剤として動物実験で効果を認められたブドウ糖、チオ硫酸ナトリウムなどは私の実験に於てもパラチオン分解を促進する物質であることが確認された。チオ硫酸塩がパラチオン中毒に有効であるのは、これがChE活度を上昇せしめるためであるとか、またパラチオン中毒によつて減少する血液SH基を恢復さすためであると云われている³⁻⁵⁾。私はチオ硫酸ソーダが表にかかげた様に強い血清パラチオン分解能促進作用を有する点から見て、本剤の治療効果はパラチオンの解毒に関係があると考える。以上の外に通常解毒剤として他の疾患にも使用されるコレレチン、ゲドックス、グルフェリコン、グルコン酸カルシウム、ネストン、パンチオニン、ネオピロンなども血清パラチオン分解能を促進した。故にグルクロン酸、メチオニン、ブドウ糖及び果糖などを主剤とする薬物はパラチオンの解毒に役立つと云える。しかし同じ解毒剤でも⁶⁾ビタミンB、C及びKなどは無効であつた。交感神経刺戟剤たるエフエドリン、抗ヒスタミン剤レスタミンカルシウムも血清パラチオン分解を促進する。バルピタール系の鎮痙剤メチルヘキサピタール、鎮痙剤アミピラザルプロ、ダンケルン、性ホルモンロパール、シナホリン、強心利尿剤ミノフィリン、駆梅剤ビスアルゼ

ン、水銀利尿剤イグロシン、尿路殺菌剤ヘサチラミン、胃十二指腸潰瘍の治療に使われるアミノ酸剤イスウルクス、異種蛋白剤コータミン及び悪性腫瘍に使用されるアザンなども同様に血清パラチオン分解能をたかめる。

以上のうちで最も確実な効果を有するものは表3にかかげる通り、(1) SH 解毒剤チオ硫酸ソーダ、(2) 果糖製剤ネオピロン、(3) メチオニン剤パンチオニン及び(4) 悪性腫瘍剤アザンであつて、(5) ブドウ糖及び(6) 利尿剤コレレチンはこれらにやや劣るが血清パラチオン分解能を促進する薬物である。

さてパラチオンが血清及び諸臓器のパラチオン分解酵素によつて分解され p-nitrophenol を生ずることは既に私が前報に於て報告した事実であるが、諸家の説を総合すると³⁻⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾、パラチオンは体内で diethyl thiophosphate (又は diethyl thiophosphoric acid) と p-nitrophenol になり、更に一部分は高度の分解を受けて尿に排泄されると考えられている。この考えは事実に則して得られたものであるが、もし diethyl thiophosphate (diethyl thiophosphoric acid) 及び p-nitrophenol の毒力がパラチオンのそれよりも弱ければ、パラチオンがこの様にして分解されるのは一種の解毒作用であると言えるだろう。こう考えて私はマウスについてパラチオン、diethyl thiophosphate 及び p-nitrophenol の LD₅₀ を比較して見た。その成績は表4に示す如く diethyl thiophosphate 及び p-nitrophenol がパラチオンよりもずつと毒力のすくない物質であることを明かにした。

従つて私はチオ硫酸ソーダ、アザン、パンチオニン(メチオニン)、ネオピロン(果糖)

表4. パラチオン、チエチルクロロチオ
フオスフェート及びパラニトロ
フェノールの毒性(LD₅₀)^{*}

薬 物 名	LD ₅₀ mg/kg
Parathion	14.8
Diethyl chlorothiophosphate	66.5
p-nitrophenol	1820.0

実験動物・マウス(体重平均 17.8g)

及びブドウ糖など普通の薬用量に於て血清のパラチオン分解をたすける物質をパラチオンの中毒の治療に使用するの合理的であると思う。また既にチオ硫酸ソーダ及びブドウ糖についてはその治療効果が一般に承認されている様であるが、その有効作用機転のすくなくとも一部分はパラチオン分解酵素の賦活に負うものとする。

結 論

私は血液及び体内諸臓器にパラチオンを分解して p-nitrophenol を生ずる酵素が存在することを知り、それを賦活する薬物をさがした。118 種類の薬物を試験した結果、普通の薬用量で有効に作用するものとしてチオ硫酸ソーダ、果糖、メチオニン、アザン、ブドウ糖及びコレレチンを得た。チオ硫酸ソーダ及びブドウ糖は既にパラチオン中毒の治療に推奨されているが、これらが有効である理由はパラチオン分解酵素を賦活してパラチオンを迅速により毒力のすくない物質に分解するのをたすけるからだと思う。

パラチオン中毒の治療剤として最も強く推奨されているアトロピン、スコポラミン(副交感神経末梢麻痺剤)、副交感神経節遮断剤、抗コリンエステラーゼ剤などはパラチオン分解酵素賦活力を持っていない。しかし同じくパラチオン中毒の治療に推奨されている交感神経刺戟剤及び抗ヒスタミン剤は若干この種の作用を示す様である。

故にパラチオン分解酵素を中心にして現在パラチオン中毒の治療に推奨されている薬物をながめると、治療効果の最も顕著な副交感神経末梢麻痺剤の作用機転は本酵素と無関係であるが、いわゆる解毒剤(チオ硫酸ソーダ、ブドウ糖)のそれは本酵素の賦活と深い関係を有し、交感神経刺戟剤及び抗ヒスタミン剤の効果も若干これに関連を有する様であると結論される。

擧筆するに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲の勞を賜つた恩師柴田進教授に深甚なる謝意を表し、併せて御校閲を賜つた岡山大学医学部緒方益雄教授並に大田原一様教授に深甚なる感謝を捧げる。

文 献

- 1) 椎木悌二 パラチオン分解酵素に関する研究,
I. 血清のパラチオン分解能について, 岡医雑,
68:8, 1956.
- 2) 椎木悌二: パラチオン分解酵素に関する研究,
II. パラチオン分解酵素の諸臓器内分布, 岡
医雑, 68:9, 1956.
- 3) 平木 潔, 山口義雄, 木村基一郎: 農薬ホリド
ール中毒の臨床, 治療, 36:832-841, 1951.
- 4) 平木 潔, その他, パラチオン (ホリドール)
中毒の臨床, 診断と治療, 43:14-25, 1955.
- 5) 平木 潔: パラチオン (ホリドール) 中毒に就
て, 日赤医学, 8:8-27, 1955.
- 6) 厚生省: 有機燐製剤講習会テキスト, 厚生省
(東京) 1954.
- 7) Grob: *Ammal. Int. Med.*, 32: 1227, 1950.
(3) による.
- 8) 厚生省: 有機燐製剤 (パラチオン) の薬理作用
と化学的性質, 厚生省 (東京) 1955.
- 9) Kilby, B. A.. *Anticholinesterases. The me-
tabolic conversion of certain organic phos-
phorus compounds into anticholinesterases.*
Chemistry & Industry, (May 8); 524-528,
1954.
- 10) Duspiva, F.. *Zum Wirkungsmechanismus
moderner synthetischer Insektizide. Angew.
Chem.* 66: 541-551, 1951.

Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Medical College.
(Director: Prof. Dr. S. Shibata)

Studies on Parathion-Splitting Enzyme.

Part 3. The drugs which activate the parathion-splitting
enzyme of human blood serum.

By

Teiji Shiigi

The presence of parathion-splitting enzyme in the blood and various organs was described in the preceding papers of this series of study. A study was attempted to look for the activators of the enzyme in the hope that the activators might be used for the therapy of parathion poisoning. 118 kinds of drugs were examined, and sodium thiosulphate, methionine, azan, fructose, glucose and chloletin were found to activate the parathion-splitting activity of human blood serum. Of these drugs the glucose has been known to benefit the cure of parathion poisoning. Its beneficial effect will be accounted for by the accelerated decomposition of parathion to less toxic paranitrophenol in the presence of glucose.

Atropine, scopolamine, blocking agents of parasympathetic ganglion and anticholinesterase drugs, which exhibit remarkable curative effect for parathion poisoning, failed to activate the parathion-splitting enzyme. On the contrary, some stimulants of sympathetic nervous system (ephedrine) and antihistamine drugs were the activators of the enzyme.

In view of the parathion-splitting enzyme and its activators the detoxicants which are used for the treatment of parathion poisoning (sodium thiosulphate and glucose) are recognized to owe its beneficial effect to the promotion of the decomposition of the poison. The similar mechanism holds in the case of sympathetic stimulants and antihistamine drugs, but the effect of parasympathetic anesthetics, the most effective drugs for the treatment of parathion poisoning, is independent of the parathion-splitting enzyme.