

パラチオン中毒に関する研究

第 2 編

肝障害家兎に於けるパラチオン中毒

岡山大学医学部平木内科教室（主任・平木 潔教授）

谷 本 一

〔昭和 32 年 7 月 15 日受稿〕

内 容 目 次

I. 緒 言

II. 実験動物及び実験方法

III. 実験成績

- 1) 肝障害家兎に於ける血清 ChEA
- 2) パラチオン pro kg 3 mg 皮下注射正常家兎に於ける血清 ChEA

- 3) パラチオン pro kg 3 mg 皮下注射

肝障害家兎に於ける血清 ChEA

- 4) 肝障害家兎に於ける半数致死パラチオン量

IV. 総括並に考按

V. 結 語

I. 緒 言

生体内で尨大なる容積を占める肝臓が、要約して、分泌排泄、新陳代謝及び解毒の三大機能を司り、我々の生命に重要な関係を有していることは成書に記載されている事実である。パラチオン中毒の際にも肝臓が他の一般毒物に対すると同様に、解毒に重要な役割を果たすであろうことは容易に想像される所であり、事実 Mazur⁶¹⁾ は肝臓に高濃度に Fluorophosphatase なる酵素が存在し、パラチオン同様のアルキール磷酸、D. F. P. を分解するといひ、佐藤²⁾ はパラチオンの分解産物たるパラニトロフェノールを抱合解毒するのは肝臓であるという。加えて本中毒の早期診断に意義ありと平木等³³⁾³⁴⁾の称える血清コリンエステラーゼ（以下 ChE）は Faber⁵³⁾、Green⁵⁴⁾ 等によれば肝臓で生産されるものといひ、Brauer⁵⁰⁾、沖中等⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾はこの事を支持している。

斯る重要臓器、肝臓が障害された場合パラチオンが如何なる影響を生体に及ぼすかということは興味ある問題であり、パラチオン中

毒の予防という面でも重要な事である。斯くの如き必要性にも拘わらず、未だこの種の研究を見ないので、著者は実験的肝障害家兎について実験し得たる結果を茲に報告する。

II. 実験動物及び実験方法

実験動物：体重 2kg 内外の健康雄性家兎を 1 週間一定食餌を摂らせた後使用した。

実験方法：家兎に 20% 四塩化炭素オリーブ油 1 ml/kg 隔日に 3 回皮下注射して肝機能を障害し、第 3 回目注射後 24 時間目にパラチオンの各濃度の液を皮下に注射し、中毒を起させ、血清 ChE 活性値（以下 ChEA）及び B. S. P. を追及した。

B. S. P.：ブロムサルファレインを家兎体重 pro kg 5 mg 宛耳静脈内に注射し、正確に 10 分後心臓穿刺により採血して血清を分離し、光電比色計を用い比色した。

パラチオン剤：北興化学製のパラチオン乳剤（47% Ethyl Parathion）を無菌的に滅菌蒸溜水にて 1 ml 中に夫々 3 mg, 2.5 mg, 2 mg, 1.5 mg 含有する様に稀釈して pro kg 2.0 ml 注射した。

20%四塩化炭素オリーブ油 調製後アンブルに封入して貯え、効果の一率を期した。

血清 ChEA: Warburg 氏検圧計を用い、Ammon⁴⁶⁾ の玉井氏変法²⁸⁾で、15 倍稀釈の血清について測定した。38°C 液槽で、前振盪 10 分、Acetylcholin を混じて 10 分後より 10 分毎に 30 分までマノメーターにより発生した CO₂ 量を読み、ChEA は血清 0.1 ml により 30 分間に Acetylcholin より游離する醋酸のために重炭酸曹達より発生する CO₂ の mm³ で現わした。なお実験成績の項にはパラチオ

ン投与時の値を 100 %とした百分率を附記し、図並びに記述も百分率について述べる。

III. 実験成績

1) 肝障害家兎に於ける血清 ChEA

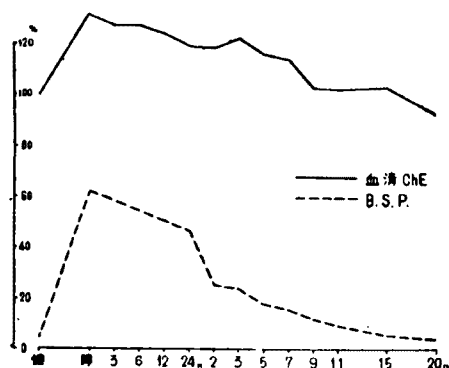
肝障害家兎では血清 ChEA は健康時より約 30 %位増加しており、肝障害 24 時間後を最高として、以後日時の経過するにつれ、B. S. P. 排泄機能の改善と共に健康時の ChEA の値に復する傾向を示した。この間約 20 日を要した (第 1 表及び第 1 図)。

第 1 表 肝障害家兎血清 ChE と B. S. P.

実験 番号			健	障	3	6	12	24H	2	3	5	7	9	11	15	20D
LK ₁	Serum ChE	mm ³ (CO ₂)	37.7	46.8	45.1	46.2	44.3	41.6	42.4	42.1	41.1	40.7	36.0	36.5	40.1	33.8
		%	100.0	124.1	119.6	122.5	117.5	110.3	112.4	111.6	109.0	107.9	95.4	96.8	106.3	89.6
	B. S. P.	4.0	31.0					19.0	9.0	7.0	2.0	0	1.0	3.0	3.0	4.0
LK ₂	Serum ChE	mm ³ (CO ₂)	41.3	52.0	50.4	49.2	48.0	46.2	43.6	43.1	37.0	36.2	36.9	43.3	47.0	41.1
		%	100.0	125.9	122.0	119.1	116.2	111.8	105.5	104.3	89.5	87.6	89.3	104.8	113.8	99.5
	B. S. P.	6.0	75.0					46.0	21.0	21.0	12.0	14.0	19.0	10.0	8.0	4.0
LK ₃	Serum ChE	mm ³ (CO ₂)	37.7	54.7	53.3	53.3	52.6	52.0	53.0	57.5	58.2	58.1	47.7	40.4	35.7	35.2
		%	100.0	145.0	141.3	141.3	139.5	137.9	140.5	152.5	154.3	154.1	126.5	107.1	94.6	93.3
	B. S. P.	4.0	80.0					74.0	46.0	43.0	40.0	33.0	16.0	15.0	6.0	4.0
平 均	Serum ChE	mm ³ (CO ₂)	38.9	51.2	49.6	49.5	48.3	46.6	46.3	47.6	45.4	44.7	40.2	40.1	40.9	36.7
		%	100.0	131.6	127.5	127.2	124.1	119.7	119.0	122.3	116.4	114.9	103.3	103.0	105.1	94.3
	B. S. P.	4.7	62.0					46.3	25.3	23.7	18.0	15.7	12.0	9.3	5.7	4.0

健: 健康時の数値 障: 肝障害後の数値 数字: 肝障害後の時間及び日数を現わす。

第 1 図 肝障害家兎血清 ChE と B. S. P.



2) パラチオン pro kg 3 mg 皮下注射正常家兎に於ける血清 ChEA

血清 ChEA はパラチオン注射後 6 時間に最低を示し、以後増加して 2 日目には既に 50 %以上に恢復し、20 日後には大略健康値に復した。B. S. P. 排泄機能は全実験期間を通じて正常の範囲を動揺したが特に病的数値を示さなかつた (第 2 表及び第 2 図)。

3) パラチオン pro kg 3 mg 皮下注射肝障害家兎に於ける血清 ChEA

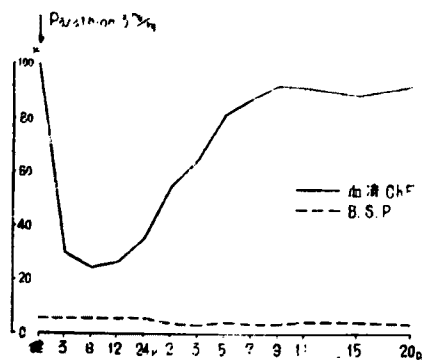
肝障害家兎では健康家兎に同量のパラチオンを注射して対照に比べ、血清 ChEA の低下

第2表 パラチオン中毒家兎血清 ChE と B. S. P. パラチオン 3 mg/kg 皮注

家兎 番号			健	3	6	12	24H	2	3	5	7	9	11	15	20D
P ₁	Serum	mm ³ (CO ₂)	30.8	5.6	3.0	6.6	7.4	16.5	19.1	25.7	27.4	28.9	29.1	28.4	28.5
	ChE	‰	100.0	18.1	9.7	21.4	24.0	53.5	62.0	83.4	88.9	93.8	94.4	92.2	92.5
	B. S. P.		4.5				6.0	4.0	2.0	3.0	6.0	3.5	1.0	3.0	7.0
P ₂	Serum	mm ³ (CO ₂)	28.0	7.3	6.5	4.9	7.5	15.1	18.5	23.0	23.9	27.4	26.1	24.2	25.5
	ChE	‰	100.0	26.0	23.2	17.5	26.7	53.9	66.0	82.1	85.3	97.8	93.2	86.4	91.0
	B. S. P.		6.0				6.0	3.0	1.0	3.0	3.0	1.0	4.0	7.0	3.0
P ₃	Serum	mm ³ (CO ₂)	28.0	13.1	11.4	11.9	15.9	16.2	18.9	22.2	24.9	24.1	24.5	24.8	26.0
	ChE	‰	100.0	46.7	40.7	42.5	56.7	57.8	67.5	79.2	88.9	86.0	87.5	88.5	92.8
	B. S. P.		5.0				4.0	4.5	0.6	7.0	1.0	7.0	8.0	1.0	1.0
平 均	Serum	mm ³ (CO ₂)	28.9	8.7	7.0	7.8	10.3	15.9	18.8	23.6	25.4	26.8	26.6	25.8	26.7
	ChE	‰	100.0	30.1	24.2	26.9	35.6	55.0	65.0	81.6	87.8	92.7	92.0	89.2	92.3
	B. S. P.		5.2				5.3	3.8	3.0	4.3	3.3	3.8	4.3	4.3	3.7

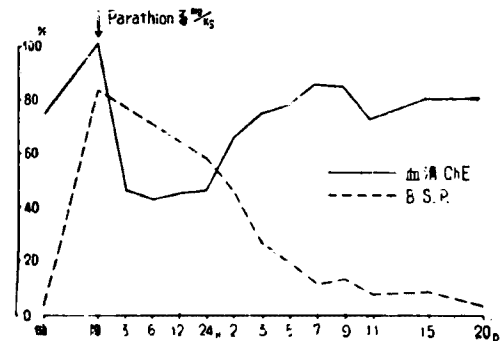
健：健康時の数値 数字：パラチオン注射後の時間及び日数を現わす。

第2図 パラチオン中毒家兎血清 ChE と
B. S. P. パラチオン3 mg/kg 皮注



率は少く、対照は約25%迄低下したのに対し、肝障害家兎では約45%迄低下したに過ぎなかつた。又血清 ChE の最低を示す時間も対照の如く鋭き山をなせず、24時間後迄は低下したままのなだらかな直線状の山を示し、低下時間の延長する傾向が認められた。2日目以降の血清 ChE の回復は対照と大差は認められず、B. S. P. 排泄機能の改善と共に健康時の値に復帰した。一方 B. S. P. 排泄機能の改善状況も対照肝障害家兎（第1図）のものとはほぼ同様であつた（第3図及び第3表）。

第3図 パラチオン中毒肝障害家兎血清
ChE と B. S. P. パラチオン 3 mg/kg 皮注



4) 肝障害家兎に於ける半数致死パラチオン量

パラチオン 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg それぞれ肝障害家兎に注射した場合の死亡、生存数は第4表の如くで、半数致死量 3.88 (2.64~5.70) mg/kg となる。死亡例はパラチオン注射後血清 ChE 低下と共にパラチオン中毒に特有な症状を起して注射後 1~6 時間で死亡し、生存例はどれも 3 mg/kg 注射した場合の様な血清 ChE の回復経過を示した（第4表）。

第3表 パラチオン中毒肝障害家兎血清 ChE と B. S. P. パラチオン 3 mg/kg 皮注

家兎 番号			健	障	3	6	12	24H	2	3	5	7	9	11	15	20D
D ₂	Serum	mm ³ (CO ₂)	28.0	41.3	27.9	26.8	25.9	22.6	24.5	27.2	34.5	36.8	36.5	31.3	33.1	36.4
	ChE	%	67.3	100.0	67.5	64.8	62.7	54.7	59.3	65.8	83.5	89.1	88.3	75.7	80.1	87.4
	B. S. P.		3.0	85.0				40.0	50.0	29.0	21.0	10.0	14.0	6.5	6.0	7.0
D ₄	Serum	mm ³ (CO ₂)	41.1	48.9	6.1	6.6	9.5	18.1	32.0	38.1	35.9	43.6	44.1	35.8	37.7	34.7
	ChE	%	84.0	100.0	12.4	13.4	19.4	37.0	65.4	77.9	73.4	89.1	90.1	73.2	77.0	70.9
	B. S. P.		2.0	96.0				82.0	38.0	29.0	24.0	14.0	11.0	7.0	4.0	1.0
D ₆	Serum	mm ³ (CO ₂)	30.3	43.0	26.8	23.4	23.4	19.8	30.0	32.8	31.4	31.9	30.6	27.6	33.4	34.6
	ChE	%	70.4	100.0	62.3	54.4	54.4	46.0	69.7	76.2	73.0	74.1	71.1	64.1	77.6	80.4
	B. S. P.		5.0	68.0				50.0	46.0	20.0	12.0	10.0	14.0	9.0	15.0	1.0
平 均	Serum	mm ³ (CO ₂)	33.1	44.4	20.3	18.9	19.6	20.2	28.2	32.7	33.9	37.4	37.1	31.6	34.7	34.9
	ChE	%	74.5	100.0	45.7	42.5	44.1	45.4	64.8	73.6	76.3	84.2	83.5	71.1	78.1	78.6
	B. S. P.		3.3	83.0				57.3	44.7	26.0	19.0	11.3	13.0	7.5	8.3	3.0

健：健康時の数値 障：肝障害後パラチオン注射前の数値 数字：パラチオン注射後の時間及び日数を現わす。

第4表 肝障害家兎と投与パラチオン量
肝障害家兎群

パラチオン mg/kg	例 数	死亡数	生存数
6 mg	4	4	0
5 mg	5	3	2
4 mg	2	2	0
3 mg	5	1	4

LD₅₀ 3.88 (2.64~5.70) mg/kg

健康家兎群

パラチオン mg/kg	例 数	死亡数	生存数
3 mg	3	0	3

LD₅₀ 10mg/kg

IV. 総括並に考按

肝障害時の血清 ChE について：Antopol 等⁴⁷⁾により 1937 年肝疾患の場合に血清 ChE が低下することが報ぜられ、McArdle⁶²⁾が肝機能の示標になると提唱して以来、Brauer 等⁵⁰⁾、若林等⁴³⁾、竹田²⁷⁾等の動物実験、沖中⁸⁾等、上代¹⁴⁾、樋口³²⁾、Maier⁶⁰⁾、Kommerell u. Franken⁵⁸⁾等は臨床的に肝疾患の血清 ChE の減少を称えているが、Steensholdt &

Vennedt⁶⁹⁾はクロロフォルム肝障害犬では血清 ChEA の増加することを報じている。私の場合も後者のいう如く増加を認めたが、これが家兎の肝臓の再生機能の旺盛なことに起因するのか、或は四塩化炭素が他の臓器に影響を及ぼし残存せる健康な肝細胞を刺戟して起つた現象なのが決し難い。然し B. S. P. 排泄機能の障害ある点より肝臓に排泄機能障害のあることは事実であると考えられる。

ChEA の恢復状況：Grob⁵⁵⁾も抗 ChE 剤の一種 D. F. P. を血漿 ChEA の低下した肝疾患患者に毎日 1.5 mg 宛 3 日間連続注射し、血漿 ChEA の恢復状況を調べているが、その経過は正常の血漿 ChEA を有する者の場合と同様であるといっている。私の場合も第 2 日以後は健康家兎の場合と大体同様であつた。

次に急性中毒極期、即ち注射第 1 日に於ける血清 ChEA の低下の程度が肝障害家兎より寧ろ健康家兎の方が大である点、又肝障害家兎で注射後 24 時間後にもなお ChEA が低下しているのは肝障害により肝臓の機能の一

つである蛋白代謝機能に異常を起した結果によるものと考えられる。即ち Gage⁷¹⁾ によればパラチオンは *in vitro* で ChE に対する作用は殆んど或は少しもないが、*in vivo* では強力な ChE 阻止力を有し、又 *in vitro* でも肝組織が存在すればパラチオンは ChE 阻止力を発揮するといひ、Davison⁵²⁾ はパラチオンが鼠の肝臓で酸化されて *in vitro* で強力な ChE 阻止物質に変わることを、Grob⁵⁶⁾、Metcalf⁵³⁾ 等によれば生体内の酸化酵素により酸化されて強力なる ChE 阻止物たる Paraoxon に変化するといひ、山本⁴¹⁾ も酸化酵素によりパラチオンは ChE 阻止力を高めることを認めている。以上の観点より肝障碍のため蛋白代謝の障碍、ひいては酵素系の障碍を来し肝臓に於てパラチオンが健康なる場合の如く充分に Paraoxon へと酸化されない結果として健康家兎に比し、ChEA の低下度に相違を来したものである。又 Mazur⁶¹⁾ は肝臓には高濃度に Fluorophosphatase なる酵素が存在し、生体で急速に D. F. P. を分解する作用を有するというが、肝障碍のためにこの酵素の機能不全を来し、パラチオンの分解が健康時程急速に行われず、健康時より却つて長時間に亘り徐々ではあるが Paraoxon へと移行するために ChEA 低下時間の延長を起すものと考えられる。従つて又家兎皮下注射時のパラチオン半数致死量は pro kg 10 mg といわれるが、四塩化炭素肝障碍家兎に於て半数致死量は pro kg 4 mg 程度に減少することもうなずけるであろう。

B. S. P. 排泄機能の点からみれば健康家兎にパラチオンを投与した場合鬼川¹³⁾、木村¹⁹⁾ 等の如く正常値を保ち、平木³³⁾³⁴⁾、木村¹⁹⁾、小林²²⁾、Koelle & Gilman⁵⁷⁾ 等のいう如く肝臓に機能障碍を認め得ず、更に肝障碍家兎に

於ても 20 日後には B. S. P. 排泄機能は正常範囲に復帰しており、復帰の傾向も対照肝障碍家兎と近似していたことはパラチオンが石上¹⁾、菊野¹⁶⁾ 等のいう如く肝臓を障碍するものでないことが推量される。

既に諸家により解明された様にパラチオン中毒は肝機能に障碍を及ぼすものではない。然し逆に肝機能障碍のある上にパラチオンの附加された際には、以上の成績よりも明かな如く甚しく危険性の増大するものである。パラチオン中毒発生予防の点からも強調すべきことと思われる。

V. 結 語

四塩化炭素肝障碍家兎に於けるパラチオン中毒を検し、次の如き結果を得た。

1) 四塩化炭素肝障碍家兎に於て血清 ChEA は漸次その値を増し、障碍後 24 時間目を頂点として、B. S. P. 排泄機能の改善と共に次第に健康時の値に恢復した。

2) パラチオン pro kg 3 mg 皮下注射した肝障碍家兎に於ては注射後 24 時間の ChEA の低下は健康家兎のそれに比して低下度少く、而も低下時間の延長を見た。

3) パラチオン皮下注射時の半数致死量は健康家兎では pro kg 10 mg であるが、肝障碍家兎では pro kg 3.88 (2.64~5.70) mg であった。

4) 肝障碍家兎にパラチオンを注射した時も、肝障碍のみの対照でも B. S. P. 排泄機能の恢復の状況は殆んど同様であった。

擧筆するに当り終始御懇篤なる御指導と御校閲をいただいた恩師平木教授並に難波講師に満腔の謝意を捧げるものである。

(本稿の要旨は昭和 31 年 3 月日本消化器病学会総会に於て発表した)

Studies on Parathion Poisoning

Part 2.

Parathion Poisoning in Experimental Liver Injury

By

Hajime Tanimoto

Dep. of Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. K. Hiraki)

Using the rabbits whose liver had been injured with injection of 20% CCl_4 in olive oil (1 cc/kg) every two days and administering parathion 24 hours after the third CCl_4 injection, the following results were obtained:

1) In rabbits with injured liver serum cholinesterase activity reached its maximum 24 hours after the 3rd CCl_4 injection and returned to the original level, showing the improvement in the function of bromsulfalein excretion.

2) In the group with parathion injection 3 mg/kg each, serum cholinesterase activity was inhibited to the highest degree 3—6 hours after the parathion injection as in the healthy rabbits, but the slackening of cholinesterase activity in the injured was less marked than in the healthy, and lasted longer.

3) The LD_{50} in the rabbits with injured liver was 3.88 (2.64~5.70) mg/kg, while the LD_{50} in the healthy rabbits is 10mg/kg.

4) In the injured rabbits parathion had no influence upon the recovery of the function of bromsulfalein excretion.
