

漂白粉、クロラミン、次亜塩素酸ナトリウムで不活化される。 3)

大気中:マスタードガス蒸気は光化学的に分解される。

半減期 推定1.4日 8)

水中の半減期:5分(37℃) 3)

低濃度では、迅速に加水分解される。 8)

高濃度では、1.75時間(0℃)、4分(25℃)、43秒(40℃) 8)

海水中の半減期:水中半減期の2.5倍 8)

15分(25℃)~175分(5℃)。 8)

水中での加水分解速度は速いが、マスタードガスは水に難溶のため水に溶けない部分がより長く残存する可能性がある。 8)

水中に大量に放棄した場合、水より重いので底に沈み、分解速度は溶解の程度(マスタードの表面積、水流、温度等により異なる)に依存する。

水温が14.4℃以下であれば固体となり、溶解に数ヶ月~何年も要することがある。 8)

6. 用途

化学兵器(びらん剤)

・皮膚、眼及び呼吸器に作用し、接触部位をびらんさせる薬剤。 5)

・1859年にドイツのニーマンにより合成された。 14)

・第一次世界大戦中にイーブル戦でドイツ軍により初めて使用され、最近では1984年にイラン・イラク戦争の際に、イラク軍が使用した。第二次世界大戦では使用されなかったが、大量に製造・貯蔵されて海洋等に投棄されたので、漁師等が暴露される事故が発生している。 3,6)

・米国では現在は製造されていない。(EPA,1985) 3)

・数カ国は現在も大量に保有しており、事故または意図的使用による危険性が懸念されている。 3)

アルキル化剤として生物実験に少量使用される。 3)

7. 法的規制事項

マスタードガス:1925年ジュネーブ議定書により戦時使用禁止が決議された(日本は1970年に批准) 3,14)

2,2'-チオジエタノール(マスタードガスの前駆体):一部の国を除いて輸出禁止 6)

8. 毒性

蒸気は空気の5.4倍重く地面に沿って拡がるため低所では特に危険性が高まる。 15)

[臭気閾値] 空気中で 30×10^{-3} mg/L(化学的に純粋なガス) 8)

空気中で 30×10^{-3} ppm(純度は不明) 8)

0.0150 mg/m⁽³⁾ 8)

一般的に中毒濃度では臭気を感知できるが、訓練を受けていないヒトは気づかないこともある。 12)

[中毒量]

地面の汚染:10-60 mg/m⁽²⁾でも防護具や除染がなければ有害 12)

眼：最小中毒量(Ct)：12~70mg-min/m⁽³⁾ 15)
 眼ヒト不能量：100mg-min/m⁽³⁾ 12)
 眼ヒト半数不能量：200mg-min/m⁽³⁾ 5)
 皮膚：最小中毒量(Ct)：200mg-min/m⁽³⁾ (但し、気温、湿度、皮膚の湿り気、
 暴露部位による) 15)
 10μgの液体暴露でも水疱を生じることがある。15)
 皮膚ヒト半数不能量：1000mg-min/m⁽³⁾ (31℃)、2000mg-min/m⁽³⁾ (21℃) 11)
 暴露量と生体への効果 1)

暴露量(mg-min/m ⁽³⁾)	発現までの時間	臨床症状
皮膚 >200	4-8時間	紅斑、掻痒、知覚過敏
1000-2000	3-6時間	重症紅斑、水疱形成
10000	1-3時間	早期紅斑
眼 <12	数時間-数日	発赤
50-100	4-12時間	結膜炎、異物感、流涙、羞明
200	3-12時間	角膜混濁(潰瘍)、眼瞼浮腫、羞明
呼吸器 33-70	12時間-2日	鼻粘膜刺激
133-600	4-6時間	上気道：咽頭痛、鼻汁、嗄声 下気道：咳、発熱
1000-1500	4-6時間	気道浮腫、肺炎、ARDS

[致死率] 11.17)

第一次世界大戦で暴露された患者12万人中死亡者は2~3%であった。
 イラン・イラク戦争では3~4%と報告されている。
 死因は通常、呼吸不全または骨髄抑制による。

[致死量]

吸入ヒト：LCt50：1500mg-分/m⁽³⁾ 15)
 吸入ヒト：LCLo：23ppm/10分 2,3)
 経皮ヒト：LDLo：60-64mg/kg/1時間 2,3)
 経皮ヒト：LD：4500mg/人(推定) 12)
 皮下ヒト：LDLo：5mg/kg 2)
 吸入ラット：LC50：100mg/m⁽³⁾/10M 2)
 経皮ラット：LD50：5mg/kg 2)
 皮下ラット：LD50：1500μg/kg 2)
 静注ラット：LD50：700μg/kg 2)
 吸入マウス：LC50：120mg/m⁽³⁾/10M 2)
 経皮マウス：LD50：92mg/kg 2)
 皮下マウス：LD50：20mg/kg 2)
 静注マウス：LD50：8600μg/kg 2)
 吸入ウサギ：LC50：280mg/m⁽³⁾/10M 2)
 経皮ウサギ：LD50：40mg/kg 2)
 皮下ウサギ：LD50：20mg/kg 2)
 静注ウサギ：LD50：1100μg/kg 2)
 吸入モルモット：LC50：200mg/m⁽³⁾/10M 2)
 経皮モルモット：LD50：20mg/kg 2)
 皮下モルモット：LD50：20mg/kg 2)

吸入イヌ:LC₅₀:70mg/m⁽³⁾/10M 2)
 経皮イヌ:LD₅₀:20mg/kg 2)
 皮下イヌ:LDLo:5mg/kg 3)
 静注イヌ:LD₅₀:200μg/kg 2)
 吸入ネコ:LC₅₀:70mg/m⁽³⁾/10M 2)
 吸入サル:LC₅₀:80mg/m⁽³⁾/10M 2)

[刺激性]

皮膚刺激性(ヒト♂ 2000mg/m⁽³⁾/1H):強い刺激性あり 2)
 眼刺激性(ヒト♂ 100mg/m⁽³⁾/6H):中程度の刺激性あり 2)
 眼刺激性(ウサギ 200mg/m⁽³⁾/2M):弱い刺激性あり 2)

[感作性]

感作性:あり 10)

[発癌性]

IARCの分類:1(ヒトに対して発癌性を示す) (1987) 2)

第一次世界大戦での暴露者では、20年以上後の肺癌の発生率がわずかに高率であった。 11)

第二次世界大戦中に工場で暴露した労働者で、呼吸器系(主に肺)癌の10倍増加が認められた(Wada et al, 1968)。 12)

吸入ラット:100μg/m⁽³⁾/1Y-I 2)

吸入マウス:1250mg/m⁽³⁾/15M-C 2)

皮下マウス:6mg/kg/6W-I 2)

静注マウス:600mg/kg/6D-I 2)

[遺伝毒性]

DNA損傷 ヒト細胞:1μmol/L 2)

ヒト HeLa細胞:2mg/L 2)

不定期(unscheduled)DNA合成 ヒト HeLa細胞:200mg/L 2)

DNA阻害 ヒト細胞:500μmol/L 2)

ヒト HeLa細胞:75mg/L 2)

9. 中毒学的薬理作用

1) 皮膚びらん作用

2) 細胞分裂の盛んな組織(基底細胞、粘膜上皮、骨髄幹細胞等)の傷害作用
15, 16)

3) 発がん作用

作用機序:

・マスタードガスは生体内で反応性が高く、不安定なsulfonium化合物となり、蛋白質や核酸等の高分子化合物のSH基やNH₂基をアルキル化する。 11)

・DNAのアルキル化により架橋を形成し、二重鎖を破壊する。 1)

・皮膚びらん作用や症状発現までの潜伏時間はアルキル化だけでは説明がつかない。作用機序について、いくつかの仮説があるが、いずれも十分には明らかにされていない。 1, 15)

(仮説)DNA破壊によりDNA修復酵素であるpoly(ADP-ribose)polymerase (PARP)を活性化し、その結果NAD⁺減少→glycolysis抑制→HMS代謝経路刺激→プロテアーゼ分泌→皮膚びらん形成という一連

の反応を起こす(Papirmeisterら, 1985)。

(仮説)細胞内Caポンプとして働くCa²⁺-ATPaseの触媒であるグルタチオンに結合し、細胞内Caイオン濃度の上昇→PLA2等のホスホリパーゼやプロテアーゼの活性化→エイコサノイド(アラキドン酸)の放出という反応経路で皮膚障害を起こす(Rayら, 1995) 1)

10. 体内動態

・吸収

暴露されると3-5分の間に不可逆的にアルカリ化が起こる。 4)

液体または蒸気が接触すると皮膚から吸収される。 3)

吸収速度(蒸気)1.4 μ g/cm(2)/分(21 $^{\circ}$ C)、2.7 μ g/cm(2)/分(31 $^{\circ}$ C) 15)

(液体)2.2 μ g/cm(2)/分(16 $^{\circ}$ C)、5.5 μ g/cm(2)/分(39 $^{\circ}$ C)

経皮吸収されたうちの10%は吸収部位の脂肪組織に蓄積する。 3)

・分布

暴露数分後には組織や組織液中にマスタードは検出されなくなる。 15)

(水疱中の液と眼や皮膚が接触しても毒作用を生じない) 15)

剖検例での組織内濃度は

脂肪>皮膚(含皮下脂肪)>脳>腎>筋>肝>髄液>脾臓>肺 3)

・代謝

2人の末期癌患者にS⁽³⁵⁾-マスタード5mg(0.1mg/kg)静注後の尿中代謝物は、bis-cysteinylethyl sulfoneとチオジグリコール及びその抱合体であった。 8)
ラットの尿中代謝物は、チオジグリコール及びその抱合体(15%)、glutathione-bis-beta-chloroethyl sulphide抱合体(45%)等 3)

・排泄

解毒速度は非常に遅い。 5)

ヒト:イラン・イラク戦争で暴露1週間後に受診した患者の尿中からマスタードが検出された。 8)

2人の末期癌患者にS⁽³⁵⁾-マスタード5mg(0.1mg/kg)静注後、尿中に24時間以内に23%、48時間までに27%排泄された。 8)

チオジグリコールの半減期(ヒト): 1.18日 15)

11. 中毒症状

[概要]

- ・ガスまたは液体に暴露すると、1時間～数時間後に接触部位に紅斑が起こり、水疱や浮腫を経て壊死に至る(症状が出るまで汚染に気づかないことがある)。 4, 5, 7)
- ・皮膚に対する作用は天候により異なり、高温多湿状態は作用を増強させる。 1) 症状の発現は24時間まで遅延することもある。 3)
- ・眼はマスタードガス暴露のもっとも敏感な標的器官である。 3, 15) 暴露されると角膜刺激症状が数分後から出ることもある。 4)
- ・マスタード暴露のイラン軍兵士94人中の症状の頻度は、結膜炎(94%)、皮膚発赤(86%)、咳(86%)、色素沈着(82%)、霧視(80%)、羞明(72%)、水疱(69%)、呼吸

困難(45%)の順に多かった。 9)

・第一次大戦中のマスタード暴露による早期死亡の原因の大部分は呼吸不全によるとされる。 1)

・死因:呼吸不全、合併する呼吸器感染、敗血症によるものが多い(暴露4日以降)。 3, 15)

致死量をこえる暴露の場合、急性の中毒症状(中枢神経系の興奮、痙攣、重度の気道傷害)が出現し、早期に死亡する。 12, 15)

眼: 軽症	4~12時間後	流涙、掻痒感、灼熱感、異物感	
中等症	3~6時間後	発赤、眼瞼腫脹、疼痛	
重症	1~2時間後	著明な眼瞼腫脹、疼痛、角膜傷害	
気道: 軽症	6~24時間後	鼻汁、くしゃみ、鼻出血、嗄声、乾性咳嗽	
重症	2~6時間後	重度の咳嗽、軽~重度の呼吸困難	
皮膚: 軽症	2~24時間後	紅斑	
重症	2~24時間後	水疱	15)

[詳細症状]

(1)循環器系:吸収されると、A-Vブロック等の不整脈や心停止が出現することがある。 3)

(2)呼吸器系:暴露量に応じて上気道から下気道へ傷害は進行する。 15) くしゃみ、嗄声、乾性咳嗽、呼吸困難、咳 3, 15)

咽頭炎の症状が1~2日間続いて気管支炎に移行する。 4)

軽症であれば1~2週間で症状はおさまるが、咳は1ヶ月以上に及ぶこともある。 1)

重症の場合は、肺水腫、無気肺に二次感染として気管支肺炎を合併し、発熱、喀痰等とともに低酸素血症が出現する。 1)

肺水腫(死亡することもある) 3)

(3)神経系:不眠、うつ状態、筋力低下 1)

頭痛、めまい、倦怠感、食欲不振、嗜眠、痙攣、昏睡 3)

(4)消化器系:高濃度暴露(1000mg-min/m³)または汚染された食物の摂取や唾液の嚥下により生じる。 11)

嘔気、嘔吐、まれに消化管出血 1)

服用した場合は、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、消化管全体に浮腫が起き、穿孔することもある。 4, 7)

一過性のトランスアミラーゼ、LDHの上昇を認めることがある。 10)

(6)その他:

*血液:高濃度暴露(1000mg-min/m³)により骨髄抑制を生じる。 11)

骨髄やリンパ組織の形成不全に基づく汎血球減少症やリンパ球減少症を起こす。 1, 4)

白血球増多の後、3~5日後から白血球が減少し、約10日後に最低値となる。白血球数500以下は予後不良である。 11, 15)

血小板減少性紫斑病となることもある。赤血球減少はまれ。 11)

*鼻:鼻汁、鼻出血(通常、早期に出現) 9, 12)

*皮膚:蒸気暴露では通常I~II度、液体暴露ではIII度の熱傷 15)

会陰部、腋下、頸部等温かく、湿潤な部位の皮膚は障害を受けやすい。 1)

紅斑がはじめに出現し、紅斑部位は知覚過敏、軽い灼熱感、浮腫を伴うことがある。 1)

水疱形成(表皮下層の液状化壊死が進んで、浸出液が貯留したもので、水疱内浸出液は24時間後には凝固し、ドレナージを妨げ、治癒を遅延させる)。 1)

色素沈着、落屑、蕁麻疹 1)

イラン・イラク戦争の際に暴露した小児では、成人より皮膚障害が出現する時間が早く、症状もより重かった。 3)

反復暴露により皮膚が感作されることがある。 3)

組織学的変化は暴露後3-6時間で始まり、基底の有棘細胞(ケラチノサイト)の核濃縮、基底細胞の変性、細胞内・外の空胞形成、基底細胞層の壊死、表皮の剥離へと進行する。

*眼:臭気をわずかに感知する濃度でも1時間暴露すると結膜炎が起こる。 1)

通常30分~3時間(24時間以内)に症状が出現する。 3,12)

角膜びらん、潰瘍を伴う病変はその程度により眼の異物感、刺激、流涙、羞明、霧視、眼瞼痙攣、眼瞼浮腫等の症状が数ヶ月以上にわたって軽快、再燃を繰り返すことがある。重症では失明。 1)

縮瞳(おそらくマスタードのコリン作用による) 15)

潰瘍、変質した障害部位の角膜炎が40年にもわたって再発することがある。 3)

[後遺症]

呼吸器系:重症の場合は、多くは慢性気管支炎に移行する。肺気腫、肺線維症を合併することもある。 1)

マスタード生産工場の労働者に肺癌(扁平上皮癌、未分化癌が多い)の発生や、血液検査で染色体異常が多く認められた。 1)

眼:重症の場合は失明する。

潰瘍、変質した障害部位の角膜炎が40年にもわたって再発することがある。 3)

皮膚:暴露8~13年後の調査で、傷害部位の神経学的異常(刺すような痛み、灼熱感、痒み等)、色素沈着等が認められた。 16)

[予後]

呼吸器系:軽症であれば1-2週間でおさまるが、咳は1ヶ月以上に及ぶこともある。 1)

眼:中等度までの角結膜炎やびらは治癒する。 1)

皮膚:二次感染がなければ通常、保存的治療で治癒する。 1)

水疱の治癒には数週間~数ヶ月要する。 15)

12. 治療法

1) 予防対策

・防護服(ゴム手袋、オーバーオール等)、防毒マスク(空気呼吸器付き)を着用。 8)

・救援隊や患者の汚染除去、治療にあたる医療関係者もマスタードガスを吸着する活性炭の層でおおわれた兵士用の防護服を着用。 4,11)

・兵士はマスタードガスの分解を早める可能性があるアルカリ性のクロラミンと

フェノール混合物を含有するタオルを携行する。 7)

2) 汚染の持続時間

大気中: マスタードガス蒸気は光化学的に分解される。半減期 推定 1.4日 8)
 土壤中: 主に蒸発、加水分解により消失し、一部は浸透する。 9)

汚染された地面との接触または蒸発により被害を与えうる時間は、以下の気象条件下では次のように推定される。

気温 -10℃、晴、無風、積雪: 2-8週間 4)

気温 0℃: 50-92日 8)

気温 10℃、雨、中程度の風速: 12-48時間 4)

気温 15℃、晴、微風: 2-7日 4)

気温 25℃: 31-51時間 8)

地中に大量に埋めた場合は、何十年も残存する可能性がある。 8)

水中: 半減期: 5分(37℃) 3)

低濃度では、迅速に加水分解される。 8)

高濃度では、1.75時間(0℃)、4分(25℃)、43秒(40℃) 8)

水中での加水分解速度は速いが、マスタードガスは水に難溶のため水に溶けない部分がより長く残存する可能性がある。 8)

水中に大量に放棄した場合、水より重いので底に沈み、分解速度は溶解の程度(マスタードの表面積、水流、温度等により異なる)に依存する。水温が14.4℃以下であれば固体となり、溶解に数ヶ月～何年も要することがある。 8)

海水中に溶けだしたマスタードの分解半減期は15分(25℃)～175分(5℃) 8)

3) 除染処置

組織に障害を起こす前に、迅速に除染することが重要である。 3)

・着衣を速やかに脱ぎ捨て、頭髮に付着している場合は直ちに頭髮を刈り、衣服と頭髮はビニールの袋に入れる。 1,4)

・皮膚の場合は、5分以内に水洗しないと除染効果はないとされる。 9)

・暴露部位の除染方法については次のようにいくつかの方法がある。

-0.5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(家庭用漂白剤)かクロラミンT(p-トルエン
 スルホンクロロアミドナトリウム)を用いて除染した後、大量の水で洗淨
 する。

上記薬剤がない場合は、大量の水で洗淨する。 1)

-大量の水と石鹼で洗淨後、2.5%チオ硫酸ナトリウム液で中和する。 3)

-塩化カルシウム、酸化マグネシウムで除染後、水と石鹼で洗淨し、2.5%チオ
 硫酸ナトリウム溶液で中和する。 7,13)

-暴露直後で水泡形成前に、オイルまたは他の脂肪族炭化水素の溶剤で暴露部
 位を十分に洗い、石鹼と水で十分に洗い流す 3,7,13)

-水がない場合は、吸着粉(小麦粉、タルカムパウダー、fuller's earth(標布
 土)等)を皮膚に振りかけ吸着させて、湿った紙やタオルでふき取る。 11)

・眼の洗淨: 2%重炭酸ナトリウムを用いて、できるだけ早く、また長く続ける。
 4)

または大量の水で15分以上洗淨し、2.5%チオ硫酸ナトリウム液で
 中和する。 3)

- 暴露後10分以上経過した場合の眼の洗浄は効果がないとされる。4)
・汚染した衣類は、焼却または埋める。 9)

4) セルフエイド

- ・M291皮膚除染用キット (Rohm & Haas社): 13)
兵士及び一般市民の予防薬として米軍との契約のもとで製造されている。
キットは AMBERGARD555イオン交換樹脂を充填した塗布パッド6個からなり、
汚染された皮膚を塗布パッドで拭いて薬剤を吸着させ廃棄する。
暴露がない場合に使用しても安全で、訓練に使用することができる。
安全性やマスタードガスに対する有効性がテストされ、M258-AI皮膚除染用
キットから取って換えられている。
- ・M258-AI皮膚除染用キット: 11)
米軍で使用。フェノールと水酸化物を含むタオルとクロラミンを含むタ
オルのセット
・兵士は痛みを軽減させる救急薬としてサルプス (salves) を常時携帯している。 6)

5) 診断

- ・暴露を受けた皮膚 (紅斑や水疱形成が特徴的) や眼 (結膜炎が必発症状) の
症状。 9)
・これらの症状が治癒傾向に乏しい特徴がある。 9)
・ルイサイトは暴露直後に痛みが出現し、何時間か遅れて傷害とともに痛みが
出現するマスタードと区別できる。 15)
・代謝物チオジグリコールの尿からの検出。 3, 9, 15)

6) 臨床検査 10)

- 血液生化学検査、胸部X線検査、血液ガス分析
血算 (1日1回以上): 大量暴露では骨髄抑制が3~5日後に明らかとなる

7) 治療

- ・組織へ障害を起こす前に、迅速に除染することが重要である。 3)
・チオ硫酸ナトリウムが低毒性のため、マスタードスキベンジャー (scavenger)
としてヒトにも使用されるが、有効性は明らかではない。 3)
・マスタードガスが細胞に到達した場合は、特異的解毒剤はない。 7)
・治癒までに長時間を要し、他の同程度の物理的、化学的熱傷より重症化しやす
く、他の病気に感染しやすくなる。 5)
・液体マスタードにより体表面積の50%以上の紅斑が生じた場合はLD50値の2倍量
暴露と推定される。 15)
・暴露した可能性がある場合は、潜伏期間があるので少なくとも8時間は経過
観察が必要
・体表面の5%以上の暴露または眼痛、流涙など角膜障害が示唆される場合は
入院が必要である。
・暴露4~6時間以内に呼吸困難が生じた場合は致死量に暴露していると推定され
る。 15)

*経口摂取の場合

(1)基本的処置

- A. 催吐：禁忌 3, 7)
- B. 希釈：牛乳または水を120-240mL(15mL/kg以下)投与。 3)
- C. 胃洗浄：消化管出血、穿孔の危険性を考慮して判断する。 3, 7)
痙攣対策をとった上で施行。 3)
- D. 活性炭の投与：有効性は不明。内視鏡検査の妨げになる。 3)
- E. 塩類下剤の投与：有効性は不明 3)

(2)生命維持療法および対症療法

(3)検査

食道や消化管の刺激や熱傷について注意深く監視し、徴候が認められる場合は、内視鏡で障害の程度を検査する。 3)

*吸入の場合

(1)基本的処置：新鮮な空気下に移送

暴露後15分以内であれば、2.5%チオ硫酸ナトリウム液のネブライズが中和に少し効果があるかもしれない。 3)

(2)生命維持療法および対症療法

呼吸循環管理

・呼吸器症状が早期から出現する症例は重症であるので、気管内挿管・呼吸管理を要する。

・上気道の刺激症状には吸入器の加湿、鎮咳剤の投与

十分な補液

化学性肺炎、二次感染対策

骨髄抑制対策：G-CSF、血液幹細胞移植 15)

[予後] 軽症であれば1-2週間で症状はおさまるが、咳は1ヶ月以上に及ぶこともある。 1)

重症の場合は、多くは慢性気管支炎に移行する。肺気腫、肺線維症を合併することもある。 1)

マスタード生産工場の労働者に肺癌(扁平上皮癌、未分化癌が多い)の発生や、血液検査で染色体異常が多く認められた。 1)

*眼が暴露した場合

(1)基本的処置：2%重炭酸ナトリウムで十分に洗浄する。または大量の水で15分以上洗浄し、2.5%チオ硫酸ナトリウム液で中和する。暴露後10分以内が望ましい。 3, 4)

(2)生命維持療法および対症療法

・市販の点眼剤でも刺激、結膜炎を軽減する

・結膜炎：抗生物質軟膏、ステロイド軟膏の塗布

・眼痛：鎮痛剤の全身投与

局所麻酔剤の使用は好ましくない。

・羞明、眼瞼痙攣：1%硫酸アトロピンの点眼(1日数回)

羞明が強い場合は暗い部屋に収容するかサングラスを使用。

眼帯は圧迫により眼瞼を癒着することがあるので使用

しない。

・角膜混濁：角膜移植

[予後] 中等度までの角結膜炎やびらんは治癒する。 1)

重症の場合は失明する。

角膜混濁には角膜移植が必要。

潰瘍、変質した障害部位の角膜炎が40年にもわたって再発することがある。 3)

*経皮の場合

(1)基本的処置：0.5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液を用いて除染した後、大量の水で洗浄する。なければ大量の水で洗浄する。 9)

(2)生命維持療法および対症療法

・熱傷に準じた治療を行う。 3,9)

・強いかゆみを伴う紅斑：カラミンローションやステロイドクリームを塗布 1)

・水疱：水疱皮膜は可能な限り保存する。破れた水疱は生理食塩水で洗浄し、イソジンゲルやシルバーサルファダイアジンクリーム(ゲーベンクリーム(R))を塗布

水疱中の液体はマスタードを含まないので、びらん作用はない。

15,17)

・びらんが広範であれば植皮を要する。 9)

・電解質やカロリーの維持は全身熱傷の治療に準じる。 1)

・経口ステロイド剤、ビタミンEの投与、抗菌剤の塗布等 3)

[予後] 二次感染がなければ通常、保存的治療で治癒する。 1)

水疱の治癒には数週間～数ヶ月要する。 15)

皮膚病変は移植を要する例は少ない。 1,15)

熱傷に比べて治癒傾向が乏しい。 9,17)

13. 中毒症例

14. 分析法

1)検出法

レーザー反射光の蛍光検出法：数km離れたところから強力なレーザー光を空気中の毒ガスに照射し、その反射光の蛍光スペクトルから毒ガスの種類を判定する。 6)

CADS(Chemical Agent Detection System)：戦場の各所にサンプリングステーションを設置し、毒ガスに触れると自動的に高周波を発する。それをCADSコントロールステーションで受信し、高周波アナライザーとコンピュータで判別する。 6)

毒ガス検出器：ガス検知管 1)

ケミカルエージェントモニター(CAM、携帯用検出器)、毒ガス検出器G1D-2等 6)

毒ガス検出紙：毒ガス(液体)に触れると、ガスの種類により検出紙の色が変わる。 6)

CADD-PAC検知紙(M8, M9検知紙)(液体) 15)

自衛隊仕様(液体)

ガスクロマトグラフィー法:安定なマスタード分解産物であるチオジグリ
コールの測定。 1)

2)組織内濃度

血液、血漿、尿中の微量チオジグリコールの分析:

クロマトグラフィーマススペクトロメトリー法

(Black RM et al:J Chromatogr.449,261-270,1988) 8)

マスタード、代謝物のチオジグリコールの尿中濃度は暴露後1週間位まで検出
できる。 3)

(イラン・イラク戦争で暴露1週間後に受診した患者の尿中からマスタード
が各1,1.5ppb検出された) 8)

15. その他

[参考資料]

- 1)脇本直樹:救急医学.19,1803-1808,1995.
- 2)RTECS,TOMES Plus(R).MICROMEDEX,Inc.,Colorado,Vol.33,1997.
- 3)Rumack BH & Spoerke DG(eds):MUSTARD GAS.MEDITEXT(R) Information System.MICROMEDEX,Inc.,Colorado,VOL.33,1997.
- 4)安川隆子:中毒研究.5,223-228,1992.
- 5)中毒研究編集委員会:中毒研究.8,11-17,1995.
- 6)Anthony T.Tu:続身のまわりの毒,東京化学同人,1993.
- 7)Rumack BH & Spoerke DG(eds):WARFARE AGENTS-NG.POISINDEX(R) Information System.MICROMEDEX,Inc.,Colorado,VOL.93,1997.
- 8)HSDB.MICROMEDEX,Inc.,Colorado,Vol.33,1997.
- 9)井上尚英:産業医学レビュー.9,99-118,1996.
- 10)井上尚英:臨床と研究.73,155-160,1996.
- 11)Borak,J et al:Ann.Emerg.Med.,21,303-308,1992.
- 12)WHO:Health aspects of chemical and biological weapons,1970.
- 13)Rumack BH & Spoerke DG(eds):WARFARE AGENTS.INFOTEXT(R) Information System.MICROMEDEX,Inc.,Colorado,VOL.34,1997.
- 14)宮田親平:毒ガスと科学者.光人社,1991.
- 15)Sidell FR,et al:Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, 198-217,1997
- 16)Thomsen AB,et al:J Am Ac Derm,39(2),187-190,1998
- 17)Meller SG,et al:Br J Plastic Surg,44,434-437,1991

IDO42000

16. 作成日

20000400

資料(7)

ルイサイト LEWISITE

0. 概要

- ・ルイサイトはマスタードガス、ナイトロジェンマスタード、ホスゲンオキシムと同類で、びらん剤に分類される。暴露直後にルイサイトは疼痛と水疱、ホスゲンオキシムは疼痛が接触局所に出現し、マスタードガスとナイトロジェンマスタードでは遅れて水疱が出現する。
- ・常温では褐色～紫色(純品は無色)の液体。
刺激のある果実臭ないしゼラニウム臭を有する。
- ・臭気を感じずる濃度以下でも、眼や粘膜を刺激する。
- ・暴露するとまずびらん剤として作用し、続いて呼吸器系への刺激作用、さらに全身のヒ素中毒を起こす。
- ・マスタードガスより揮発性が高いので、より広範囲に影響する。
- ・二次汚染を防ぐため、患者と接する者は防護を怠ってはならない(レベルD)
- ・解毒剤BALを使用する。

[毒性]

皮膚に0.5mL付着しただけでも重篤な全身症状を生じ、2mLでは致死率が高い。
眼に0.001mL入ると穿孔や失明を起こすことがある。
ヒト半数致死量LCt50: 1500mg-分/m⁽³⁾(ガス)

[毒性学的薬理作用]

ルイサイトは3価のヒ素を有し、このヒ素は酵素や蛋白のSH(スルフヒドリル)基に結合する。その結果、ビルビン酸オキシダーゼ、アルコール脱水素酵素、コハク酸酸化酵素等多くのSH基を含む酵素やグルタチオンの機能が阻害され、細胞死から組織障害を生じる。特に表皮の正常機能と形態維持に関与するビルビン酸代謝系の障害により皮膚病変を生じさせる。

[中毒症状]

マスタードガスとびらん作用は類似しているが、暴露直後に症状が出現する。眼に入るとすぐに痛みを生じ、マスタードガスより激痛を伴う。
暴露するとまずびらん剤として作用し、続いて呼吸器刺激症状、さらに全身のヒ素中毒症状(肝、腎障害)が出現する。
大量に暴露すると毛細血管透過性亢進、血液濃縮、血圧低下により"ルイサイトショック"を起こす。

[検査]

血液生化学検査、胸部X線検査、血液ガス分析
血算: 溶血に注意
尿中ヒ素濃度の測定で暴露が確認できる。

[治療]

- (1)次に該当する場合は全身管理(呼吸・循環機能、ショック対策、BALの筋注等)を行う。
 - ・呼吸困難や泡状痰を伴う咳が出現し、肺水腫の徴候がみられる場合

- ・手のひら大以上の面積が接触またはやけどし、15分以内に洗浄されなかった場合
- ・15分以内に除染を行った場合でも、体表の5%以上が液体のルイサイトに曝露し、30分以内に皮膚の灰色または白色化の徴候や紅斑がみられる場合

(2) 解毒剤BALの筋注

(3) 眼

直ちに暴露部位を大量の水または生理食塩水で洗浄する。

(4) 皮膚

- ・直ちに暴露部位を大量の水で洗浄する。
- ・熱傷に準じた治療を行う。

[観察期間または治療終了時期]

症状が出現した患者は、すべての症状が十分回復するまで管理された施設で監視する。

1. 名称

ルイサイト

[別名]L

[化学名]ジクロロ(2-クロロビニル)アルシン, クロロビニルジクロロヒ素
dichloro(2-chlorovinyl)arsine, chlorovinylarsine dichloride

[CAS NO]541-25-3

[分子式]C₂H₂AsCl₃ 1)

2. 分類コード

6-69-1298-980 ルイサイト

3. 成分・組成

凝固点を下げるために、マスタードと混合されることがある。ロシアではこの混合剤を保有している。 12)

4. 製造会社及び連絡先

5. 性状・外観

褐色～黒色の油性液体。純品は無色。 3, 12)

刺激のある果実臭ないしゼラニウム臭を有する。 2, 9) 西洋ワサビ臭 5)

マスタードより揮発しやすい。 12)

[構造式] ClCHCHAsCl₂ 6)

[分子量] 207.31 1)

[比重] 1.888(20°C/4°C) 6)

[沸点] 190°C 5)

[融点] 0.1°C 6)

[凝固点] -13°C 6)

[蒸気密度] 7.15

[蒸気圧] 0.087mmHg(0°C)、0.395mmHg(20°C) 6)

- [揮発度] 4480mg/m⁽³⁾(20℃) 5)
- [溶解性] 水、希硫酸に不溶、有機溶剤に可溶 6) 水への溶解性 500mg/L 3)
- [分解] 水分で速やかに加水分解されるため、湿度が高い場合は蒸気を有効濃度に保つのは難しい。 12)
- 強アルカリで加水分解され、びらん作用をもたない物質となる。 2,6)
- [反応性] 加熱により分解し、有毒ガスが発生する。 3)
- 水と反応して固体のarsinideとなり、ルイサイト同様にびらん作用を有する。 2)
- ルイサイトは3価のヒ素を有するので、酸化剤に感受性がある。 2)

6. 用途

化学兵器(びらん剤) 2)

- ・皮膚、眼及び呼吸器に作用し、接触部位をびらんさせる薬剤。
- ・第一次世界大戦前にドイツでも開発されていたが、1918年に米軍のルイス大尉が合成法を確立したので、「ルイサイト」と呼ばれている。 7)
- ・マスタードガスより皮膚からの吸収はよいが治りやすく毒性はやや弱い。吸収されるとヒ素中毒に陥る。 7)
- ・現在でも各国が保有しており、米軍は2004年までに廃棄することになっている。

7. 法的規制事項

1925年ジュネーブ議定書により戦時使用禁止が決議された
(日本は1970年に批准) 7)

8. 毒性

[ヒト中毒量]

眼:ヒト半数不能量;300mg-分/m⁽³⁾ 5)

0.001mLでも穿孔や失明を起こすことがある。 12)

皮膚:0.5mL付着しただけでも重篤な全身症状を生じ、2mLでは致死率が高い。
5,6)

[ヒト致死量]

吸入;LD₅₀:1200-1500mg-分/m⁽³⁾ 5)

吸入ヒト;LCt₅₀:(ガス)1500mg-分/m⁽³⁾ 8,12)

吸入ヒト;LCLo:6ppm/30分 1)

皮膚吸収ヒト;推定致死量:(ガス)10,000mg-分/m⁽³⁾ 8)

[動物急性毒性]

経皮ラット;LD₅₀:15mg/kg 1)

皮下ラット;LD₅₀:1mg/kg 1)

経皮マウス;LD₅₀:12mg/kg 1)

経皮ウサギ;LD₅₀:4mg/kg 1)

皮下ウサギ;LD₅₀:2mg/kg 1)

静注ウサギ;LD₅₀:500μg/kg 1)

腹腔内モルモット;LDLo:2mg/kg 1)

経皮モルモット;LD₅₀:12mg/kg 1)

皮下モルモット;LD₅₀:1mg/kg 1)

- 経皮イヌ;LD₅₀:15mg/kg 1)
- 皮下イヌ;LD₅₀:2mg/kg 1)
- 静注イヌ;LD₅₀:2mg/kg 1)
- 経皮ヤギ・ヒツジ;LD₅₀:10mg/kg 1)

[刺激性]

- 臭気を感知する濃度以下でも、眼や粘膜を刺激する。 3)
- 眼刺激性:高濃度で角膜障害 5)
- 皮膚刺激性:マスタードガスより腐食性が強い。 9)

[発癌性]可能性はある。 9)

- [催奇形性] 催奇形性の可能性はあるが、確認されていない。 2)
- 催奇形性、生殖毒性の実験が計画されている。 9)

[変異原性] 陰性 2,9)

参考)

[許容濃度]

- 一般市民:0.003mg/m⁽³⁾ 9)
- 労働者:0.003mg/m⁽³⁾ 9)

[臭気閾値]

- 1.40x10⁽⁻²⁾mg/L 3)

9. 中毒学的薬理作用

- 1)皮膚びらん作用 2,3)
- 2)毛細血管透過性亢進作用 12)
- 3)ヒ素中毒

正確な作用機序は明らかではないが、以下のように考えられている。 12)
ルイサイトは3価のヒ素を有し、このヒ素は酵素や蛋白のSH(スルフヒドリル)基に結合する。その結果、ビルビン酸オキシダーゼ、アルコール脱水素酵素、コハク酸酸化酵素等多くのSH基を含む酵素やグルタチオンの機能が阻害され、細胞死から組織障害を生じる。特に表皮の正常機能と形態維持に関与するビルビン酸代謝系の障害により皮膚病変を生じさせる。

10. 体内動態

・吸収

吸入、皮膚(3~5分以内)から吸収される。 2,12)

・分布

ヒ素は主として肝、腎、肺に、少量は筋肉、神経組織に分布する。 3)
ケラチン質はSH基を多く含むので、ヒ素は毛髪、爪からも高濃度で検出される。 3)

水疱中の液はびらん作用はないが、ヒ素を0.8~1.3mg/mL含有する。 12)

ヒ素の分布容量:数L/kg 3)

・代謝

生体で解毒されない。 5)

・排泄

ルイサイトをLD10、LD40量を皮下投与した場合: 3)

ヒ素の血中半減期は55-75時間、血中クリアランスは120mL/hr/kg

肝、肺、腎の組織濃度が血中の数倍と高かった。

BALを12時間にわたって最大量投与したところ脳、肝のヒ素濃度は65～89%低下した。

脳、脊髄のヒ素総量はBAL投与により2/3以上低下した。

ヒ素は、ヒトでは主として尿中に排泄されるが、尿、糞便、汗、母乳、毛髪、皮膚、肺からも排泄される。 3)

1 1. 中毒症状

[概要]

・マスタードガスとびらん作用は類似しているが、暴露直後に症状が出現する。 12)

眼に入ったときはすぐに痛みを生じ、マスタードガスより激痛を伴う。 8)

・暴露するとまずびらん剤として作用し、続いて呼吸器系への刺激作用、さらに全身のヒ素中毒症状(肝、腎障害)が出現する。 2,9)

・大量に暴露すると毛細血管透過性亢進、血液濃縮、血圧低下により“ルイサイトショック”を起こす。 12)

・皮膚に0.5mL付着しただけでも重篤な全身症状を生じ、2mLでは致死率が高い。 5,6)

マスタードガスより腐食性が強い。 9)

・臭気を検知する濃度以下でも、眼や粘膜を刺激する。 3)

・マスタードガスより揮発性が高いので、より広範囲に影響する。 2)

・ヒトが気体に暴露した中毒例はこれまでにない。 9)

[詳細症状]

(1)循環器系:血圧低下(動物で報告されている) 9)

(2)呼吸器系:マスタードガス暴露と同様の症状がみられる。 9)

泡沫状または血性痰を伴う痙攣性咳、呼吸困難、胸痛 3)

肺水腫(動物で報告されている) 9)

(3)神経系:脱力感、不穩(動物で報告されている) 9)

(4)消化器系:下痢(動物で報告されている) 9)

(5)肝症状:巣状肝壊死、胆管粘膜壊死 2)

(6)泌尿器系:腎障害 2)

(7)その他:

*眼:液体が入ると直後に刺すような、焼けるような感覚。流涙。眼瞼痙攣。 2,3)

縮瞳(早期に出現) 12)

2,3時間で結膜や眼瞼の浮腫、虹彩炎、角膜のかすみ。 2)

1分以内に洗浄しない場合は失明することもある。 2,9)

ルイサイトの霧のような微粒子が眼に入った場合は、一過性の角膜上皮びらんが生じる。 3)

*皮膚:液体に触れると直後に刺すような、焼けるような感覚。2,3分以内に激しい痛み。30分以内に紅斑。 2,9)

痛みを伴う水疱の出現は数時間以内(12時間以上遅れることがある) 2,12)

暴露5分後には腐食性熱傷と同様に、死んだ上皮が灰色となる。 2,9)

水疱の有無に関わらず、痒みや刺激症状が24時間は続き、48～72時間後

に軽減する。 2,9)

熱傷の程度はマスタードガスより深い。 2)

熱傷部位が広範で深い場合は、組織の壊死、壊疽、痂皮となる。 9)

*血液:溶血性貧血(ヒ素中毒で起こるが、ルイサイトでは報告はない。ルイサイトショックで真性または溶血性貧血が記述されている) 2,12)

*その他:体温低下(動物で報告されている) 9)

1 2. 治療法

1) 予防対策

・防護服、防毒マスク(陽圧空気呼吸器付き)を着用。 3)

・救援隊や患者の汚染除去、治療にあたる医療関係者も二次汚染しないように注意する。 5)

・ゴム、ワニス、通気性のある素材に吸着し浸透する。 3)

・汚染した衣類による二次汚染の危険性が高い。 5)

2) 汚染の持続時間

大気中:蒸気は光化学的に分解される。半減期 推定1.2日 3)

水中:水分で速やかに加水分解され、ルイサイト酸化物に変わる。 3)

土壌中:土壌表面の部分は蒸発する。 3)

処理されたルイサイトの20%が1時間で蒸発したが、ルイサイト酸化物に速やかに変わり蒸発は止まった。 3)

中間体は土壌中に残存する。 9)

浸透は重要な経路ではない。 3)

強アルカリにより分解し、びらん作用をもたない物質となる。 2)

3) 除染処置

・迅速に除染することが重要である。 3)

・直ちに大量の水と石鹼で身体を洗浄する。

・次亜塩素酸ナトリウム、漂白粉で中和され、不活性化される。 2,6)

0.5%次亜塩素酸溶液を使用する。 9)

4) セルフエイド 12)

・M291皮膚除染用キット

・M258-A1皮膚除染用キット

5) 臨床検査

血算

毛髪、尿、血中、胃内容物のヒ素濃度の測定

暴露が明らかでない場合は、診断に有用 3)

6) 治療

[診断]

暴露直後にルイサイトは疼痛と水疱、ホスゲンオキシムは疼痛が接触局所に出現し、マスタードガスとナイトロジェンマスタードでは遅れて水疱が出現する。発症者が1人の場合は、水疱を生じる動物や植物等の暴露を疑う。12)

- ・症状が出現した患者は、すべての症状が十分回復するまで管理された施設で監視する。
- ・次に該当する場合は全身管理（呼吸・循環機能、ショック対策、BALの筋注等）を行う。

- ・呼吸困難や泡状瘻を伴う咳が出現し、肺水腫の徴候がみられる場合
- ・手のひら大以上の面積が接触またはやけどし、15分以内に洗浄されなかった場合
- ・15分以内に除染を行った場合でも、体表の5%以上が液体のルイサイトに曝露し、30分以内に皮膚の灰色または白色化の徴候や紅斑がみられる場合

*経皮の場合

(1) 基本的処置

- A. 直ちに暴露部位を大量の水で洗浄する。 2)

(2) 特異的治療

- A. BAL軟膏塗布: 吸収を阻止する。 2, 9)

日本および海外で製造されていない。 12)

水疱が出現する前にBAL軟膏を塗布し、指で擦り込み、5分間放置後、水で洗い流す。

(軟膏塗布により1時間位一時的に刺激感、痒み、丘疹が出現することがある)

- B. BALの投与: BAL(バル注^(R); 第一製薬)の筋注。

投与方法: 2-4mg/kgを4-12時間ごとに必要に応じて反復投与 2)
重症例では投与間隔を2時間とする。 9)

<過量投与の症状>

嘔気・嘔吐、頭痛、口唇・口腔・咽頭・眼の灼熱感、流涙・流涎、筋肉・胸部の圧迫感、振戦、血圧上昇など、ときに昏睡、痙攣を起こすことがある。 10)

(症状は通常30-90分で改善する) 9)

エピネフリン、エフェドリン、抗ヒスタミン剤などの投与が症状を緩解するとの報告がある。 10)

参考) BAL(British anti-lewisite, ジメルカプロール)の作用機序

BALは金属との親和力が強く、酵素蛋白のSH基とヒ素の結合を阻害。既に結合している場合はヒ素と結合して体外への排泄を促進し、酵素の活性を賦活する。 9, 10)

- C. その他: 動物実験ではDMPS(2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid)、DMPA(meso-dimercaptosuccinic acid)も有効であるが、BALのように副作用がある。 2)

(3) 生命維持療法および対症療法

- A. 熱傷に準じた治療を行う。 2)

創面をデブリードし、スルファジアジン銀クリーム(ゲーペンクリーム^(R))を塗布。 9)

二次感染の予防

- B. 重症の溶血が出現した場合は、輸血または交換輸血。 2)

- C. 尿量の維持に努め、炭酸水素ナトリウムによるアルカリ化を考慮する。 2)

- D. 検査

血液生化学検査、胸部X線検査、血液ガス分析

血算：溶血に注意

尿中ヒ素濃度の測定で暴露が確認できる。 12)

(4) 予後：皮膚病変はマスタードガスの場合より治りやすい（同程度の熱傷よりはやや長い） 12,13)

Bowen's病（表皮内扁平上皮癌）を誘発すると考えられる。 2)

*経口摂取の場合

(1) 基本的処置

A. 催吐：禁忌 11)

B. 希釈：牛乳または水を120-240mL(15mL/kg以下)投与。 11)

C. 胃洗浄：早期に施行 11)

痙攣対策をとった上で施行。 11)

D. 活性炭・塩類下剤の投与：有効性は不明。 11)

(2) 特異的治療

必要に応じて「経皮の場合」に準じて行う。

(3) 生命維持療法および対症療法

A. 重症の溶血が出現した場合は、輸血または交換輸血。 2)

B. 尿量の維持に努め、炭酸水素ナトリウムによるアルカリ化を考慮する。 2)

*吸入の場合

(1) 基本的処置

新鮮な空気下に移送

(2) 特異的治療

必要に応じて「経皮の場合」に準じて行う。

(3) 生命維持療法および対症療法

A. 呼吸不全の発生に留意する。

必要に応じて気道確保、呼吸管理を行う。

B. 重症の溶血が出現した場合は、輸血または交換輸血。 2)

C. 尿量の維持に努め、炭酸水素ナトリウムによるアルカリ化を考慮する。 2)

(4) 予後：慢性呼吸器疾患との因果関係が報告されている。 12)

*眼が暴露した場合

(1) 基本的処置

直ちに暴露部位を大量の水または生理食塩水で洗浄する。 2)

医療機関では眼の洗浄に生理食塩水を使用する。 9)

(2) 特異的治療

A. BAL点眼：吸収を阻止する。 12)

日本および海外で製造されていない。 12)

植物油中5~10% 13)

必要に応じて「経皮の場合」に準じて行う。

(3) 生命維持療法および対症療法

眼帯装着や眼球への圧迫を避ける。 9)

必要に応じて硫酸アトロピン軟膏、滅菌ペトロラタム等を使用。 9)

(4) 予後：重症の場合は治療するまでに約6週間 13)

1 3. 中毒症例

1 4. 分析法

1) 検出法

大気中からセルロースメンブランフィルターで捕集し、原子吸光分析法で分析 11)

検知キット:M256A1 (ガス) 12)

検知紙:M8、M9、自衛隊仕様等 (液体)

2) 組織内濃度

原子吸光分析法で分析 (ng/mL単位) 3)

1 5. その他

1) 初期隔離

汚染地域から速やかに25~50m以上離れる。 11)

汚染地域は立ち入り禁止とする。 3)

漏洩した量、位置、天候状況に基づいて風下の地域から撤退する。 3)

2) 漏洩時の汚染除去 3)

触れたり、汚染箇所の上を歩いてはいけない。

危険なしにできるのであれば漏洩箇所を止める。

閉鎖空間であれば立ち入る前に換気する。 11)

完全に隔離された防護服 (製造者が推奨するもの) を着用し、処理にあたる。 3, 11)

水を散布して蒸気の発生を減らす。

水路、下水、地下室などに流入するのを防ぐ。 11)

少量の場合:砂または燃焼性のない吸収剤に吸収させ、廃棄用の容器に入れる。

少量の乾燥物質の場合:きれいなシャベルで乾いたきれいな容器に移してゆるく蓋をする。

大量の場合:かなり離れたところに防護壁を作る。

3) 廃棄法

次亜塩素酸ナトリウム、漂白粉で中和され、不活性化される。 11)

[参考資料]

1) RTECS, TOMES Plus (R). MICROMEDEX, Inc., Colorado, Vol. 34, 1997.

2) Rumack BH & Spoerke DG (eds): WARFARE AGENTS-LEWISITE. POISINDEX (R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL. 93, 1997.

3) HSDB. MICROMEDEX, Inc., Colorado, Vol. 33, 1997.

4) Rumack BH & Spoerke DG (eds): ARSENIC. POISINDEX (R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL. 94, 1997.

5) 中毒研究編集委員会: 中毒研究. 8, 11-17, 1995.

6) The Merckindex, 11th Ed., MERCK & CO., INC., 1989.

7) 宮田親平: 毒ガスと科学者. 光人社, 1991.

8) Tu AT: 化学兵器の毒作用と治療. 日救急医誌. 8, 91-102, 1997.

9) Ellenhorn, M. J. et al: Medical Toxicology, Elsevier, 1996.