

事故後のガス検知管による測定では、酸素 21%、硫化水素 60ppm、24ppm（時間において 2 回測定）、一酸化炭素 30ppm、アンモニア 0 で、硫化水素による中毒がもつとも疑われた。また、現場のヘドロには 800ppm の硫化水素が検出された。高濃度の硫化水素を吸引した症例 A では、定性・定量試験ともに硫化水素は検出されなかった。症例 B では解剖時採取の血液の硫化水素は定性試験で陽性であったが、定量試験では検出できなかった。症例 C では長時間治療したため血液中に硫化水素は存在せず、定性・定量試験とも陰性であった。長期間治療後の解剖所見では硫化水素中毒特有の所見を見出すことは困難であった。28)

2) 吸入（労災、温泉の貯水槽清掃作業、7 例中死亡例 3 例、）

7 例

台湾で生じた 2 つの異なる硫化水素事故では、患者 7 名は事故発生当時温泉の貯水槽を清掃していた。1 名が即死し、2 名は曝露 12 時間以内に肺合併症で死亡した。温泉槽には硫黄と有機物が含まれていた。24)

3) 吸入（汚水槽、1 例死亡）

44 歳男性(A)、50 歳男性(B)、58 歳男性(C)

B が腐卵臭のする汚水槽内へはいったところ意識消失。A、C が救助しようとしたところ C も意識消失し A は自力で汚水槽内から脱出したのち意識消失。C、B の順に救出され、搬入された。搬入時 A は意識清明であったが、頻呼吸で呼吸困難、頭重感などを訴えていた。すぐ亜硝酸剤の投与がなされ、症状としては頭重感のみとなり、それも徐々に軽快した。C は DOA で搬入され、蘇生を試みるも心拍再開はみられず、B は意識レベル III-200、湿性ラ音聴取し、眼球結膜充血、口腔内に吐物あり、衣服は濡れ腐卵臭が漂っていた。体幹を中心にラベンダー・ブルーの斑がみられた。また、3 人ともガスクロマトグラフィーによる血中硫化水素定性は陽性であった。亜硝酸アミルの吸入と 3%亜硝酸ソーダを静脈内投与したが、血圧低下を認め肺水腫も合併したため血行動態をモニタリングするとともに昇圧剤を使用した。意識状態は翌日には改善し、コミュニケーションも可能となったが、第 5 病日に粘稠痰多量により気切をした。第 12 病日の胸部 X 線写真で空洞形成病変を認め、CT では肺野全体に多発性小膿瘍を認めたが。第 29 病目に呼吸器から離脱、第 50 病日退院となった。 35)

4) 吸入（労災、下水溝清掃、生存例：昏睡）

45 才男性

90%硫酸で病院の下水溝を清掃中、高濃度の硫化水素ガスに暴露された。暴露後 2, 3 分で外へ運び出された後、無呼吸、昏睡、チアノーゼとなった。

亜硝酸アミルの吸入と亜硝酸塩の静注後 30 分以内にメトヘモグロビン血症が出現した。暴露 6 時間後に正常な精神状態となった。スルフヘモグロビン値は全血の 7.9% (正常値は 0.5% 以下)。 1、16)

5) 吸入（労災、生存例）

男性 6 名

リパプールのソーセージ製造工場で羊の腸詰め作業中に、男性 6 名が眼瞼痙攣、羞明、流涙、重度の結膜充血および表在性点状角膜びらんを呈した。クロラムフェニコール眼軟膏投与 24 時間後、患者は全員回復した。腸およびその内容物の腐敗による硫化水素の生成が考えられた。24)

1 4. 分析法

ガスクロマトグラフィー法 5、16)

検知管 5、20、23)

検知法(酢酸鉛紙) 20)

その他:中毒患者の衣服ポケット内の銀コインが硫化水素により黒色化して発見されることがある。 21, 24)

GC/MS (硫化物・チオ硫酸塩) 24)

15. その他

1) 初期隔離

i) (HSDB) 32)

漏出・漏洩地域は直ちに少なくとも周囲 100~200m(330~660feet)は隔離する。許可なく立ち入らせない。風上に立つ。ガスは空気より重く、地面に沿って広がり低所もしくは密閉空間(下水道、地下、タンク)に集まる。低所には立ち入らせない。立ち入る前に閉鎖的空間を換気する。

少量の漏出:まず周囲 60m(200feet)を隔離し、ついで日中は風下方向に 0.2km (0.1miles)にいる人々、夜間は 0.5km(0.3miles)にいる人々を保護する。

大量の漏出:まず周囲 125m(400feet)を隔離し、ついで日中は風下方向に 0.3km (0.2miles)にいる人々、夜間は 1.4km(0.9miles)にいる人々を保護する。

ii) (HAZARTEXT) 33)

少量の漏出:まず周囲 30m(100feet)を隔離する。ついで日中は風下方向に 0.2km(0.1miles)にいる人々、夜間は 0.3km(0.2miles)にいる人々を保護する。

大量の漏出:まず周囲 215m(700feet)を隔離する。ついで日中は風下方向 1.4km(0.9miles)にいる人々、夜間は 4.3km(2.7miles)にいる人々を保護する。

注意:漏出量が 200L に満たない場合は少量の漏出と考える。大量の漏出は 200L 以上である。

防護措置を要する距離は 11km(7miles)で、実際の距離は、実際の距離は大気の状態を確認してより広範囲にする。蒸気が谷間やもしくは高層建築物群間に流れ込む場合、大気中での上昇気流による混合がより少なくなるので防護の距離はもっと広範囲にする。日中の漏出では、強い逆転層の地域や雪に覆われたところ、日没近くで安定した風がふいているところは防護の距離を広げる必要がある。このような状況では、空気によって運ばれてきた汚染物質の混合や散乱はより遅延し、より遠くの風下まで運ばれる。加えて、防護措置を要する距離は、液体の漏出の場合あるいは戸外の気温が 30℃を超えているときにはより広範囲になる。

火災時

i) (HSDB) 32)

タンク、列車、タンクローリー等が火災に巻き込まれている場合、周囲 1600m(1miles)を隔離し、同時に周囲 1600m(1miles)について初期避難を考慮する。

2) 漏洩時の除染

i) (HSDB) 32)

火気厳禁とする。火災のない漏出・漏洩に対しては密閉型完全防護を着用する。漏出した物質に触れたり周囲を歩かない。操作に危険がなければ漏出を止める。蒸気を減少させたり、蒸気の流れをそらすために水噴霧器を用いる。漏出・漏洩場所に直接散水しな

い。可能ならば、液体よりもガスが逃げるように漏洩のある容器栓をひねる。水路、下水、地下室、密閉空間に流入するのを防ぐ。ガスが拡散するまで立ち入らない。除去に際し漏出・漏洩での発火も想定する。

- 1) 全ての発火原因を除去する。
- 2) ガスを分散させるために漏出・漏洩場所を換気する。
- 3) 漏出がガス状なら漏れを止める。もし容器からの漏洩で漏洩を止めることが出来ないなら、漏洩容器を開放空間の安全な場所に移動し漏洩を止めるか容器が空になるまで開放する。
- 4) 漏出が液状なら蒸発させる。

火災時

i) (HSDB) 32)

漏洩を止めることが出来る場合を除いて、漏洩したガスの炎を止めてはならない。

小規模火災：粉末消火剤、二酸化炭素消火剤、水の噴霧、泡消火剤

大規模火災：水の噴霧、泡消火剤。危険がなければ火災場所から容器を運び出す。破損した容器は専門家のみが取り扱わなければならない。

タンクが火災に巻き込まれている時：できる限り遠方から消火するか、無人のホースホルダーかモニターノズルを使う。火が完全になくなるまで多量の水で容器を冷却する。凍結が起こるので漏洩源や安全装置には直接水をかけない。安全装置の口から異常音がした場合やタンクが変色した場合は直ちに避難する。タンクから常に一定の距離を保つ

3) 廃棄法

i) (化学防災指針集成：日本化学会編者) 34)

共通項目：濃厚な廃液の処分は、アフターバーナーとスクラバーを備えた焼却炉などの焼却施設で焼却して処理する。また、焼却できない希薄な廃液は安全な容器に保存し、必要な処理を施して廃棄する。もしくは回収免許をもつ処理業者に処理を依頼する。

[参考資料]

1. POISONINDEX (R) ;53rd Edition
2. Clinical Toxicology of Commercial Products;5th Edition, 1984.
3. 鶴飼卓;<救急治療シリーズ>中毒;中外医学社, 1985.
4. 9586 の化学商品;化学工業日報社, 1986.
5. 産業中毒便覧 増補版;医歯薬出版, 1981.
6. 新内科学大系 60B 中毒II;中山書店, 1979.
7. FM Audeau et al;INDUSTRIAL MEDICINE, Hydrogen sulphide poisoning; associated with pelt processing. New Zealand Med J 1985;13;145-147.
8. Roger P. Smith;Hydrogen Sulfide Poisoning. Journal of Occup Med 1979;21;93-97.
9. 中毒ハンドブック (DREISBACH;handbook of POISONING);廣川書店, 1984 “硫化水素”, “シアン化水素”
10. Martin J. Smilkstein et al;Hyperbaric oxygen therapy for severe hydrogensulfide poisoning. The Journal of Emergency Medicine 1985;3;27-30.

11. Jerry B. Vannatta; Hydrogen Sulfide poisoning. Report of Four Cases and Brief Review of the Literature. OSMA JOURNAL 1982; 75;29-32.
12. Daniel D. Whitcraft; Hydrogen sulfide poisoning treated with hyperbaric oxygen. The Journal of Emergency Medicine 1985;3;23-25.
13. Fumisuke Matsuo; Neurological Sequelae of Massive Hydrogen Sulfide Inhalation. Arch Neurol 1979;36;451-452.
14. Adriano G Ravizza. et al; THE TREATMENT OF HYDROGEN SULFIDE INTOXICATION; OXYGEN VERSUS NITRITES. SCIENTIFIC REPORTS. 1982.
15. 日本中毒情報センター収集症例.
16. POISINDEX: HYDROGEN SULFIDE, VOL. 96, 1998.
17. 12695 の化学商品, 化学工業日報社, 1995.
18. 内藤裕史: 中毒百科, 南江堂, 1991.
19. NIOSH: Registry Toxic Effects of Chemical Substance, VOL. 36, 1998.
20. 日本化学会編: 化学防災指針集成, 丸善, 1996.
21. Matthew J. E. & Donald G. B. : Medical Toxicology, 2nd edition, Elsevier, 1997.
22. Goldfrank, L. R. et al: Toxicologic Emergencies, 5th edition, Appleton-Century-Crofts, 1994.
23. 龍野嘉紹他: 急性硫化水素中毒死の4事例-皮膚の緑色化および硫化ヘモグロビンについて-. 日法医誌, 40(3), 308-315, 1986.
24. Rumack BH & Spoerke DG (eds): HYDROGEN SULFIDE, POISINDEX(R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL. 115, 2003.
25. 日本医薬情報センター編集: 医療薬日本医薬品集. じほう. 東京, 2002. pp981.
26. 内藤裕史, 横手規子監訳: 化学物質毒性ハンドブック. (第IV巻). 丸善, 東京, 2000. pp370-371.
27. 内藤裕史, 横手規子監訳: 化学物質毒性ハンドブック臨床編. (第II巻). 丸善, 東京, 2000. pp842-845.
28. 津田征郎: 下水道管内清掃作業中の硫化水素中毒死亡例. 日本災害医学会会誌 1992; 40(1): 7-11.
29. Rumack BH & Spoerke DG (eds): CYANIDE POISINDEX(R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL. 115, 2003.
30. 斎藤徹: 青酸化合物, 救急医学, 12(10): 1380-1389.
31. Goldfrank, L. R. et al: Toxicologic Emergencies, 6th edition, Appleton-Century-Crofts, 1998.
32. Hazardous Substance Data Bank: HYDROGEN SULFIDE, VOL. 55, 2002.
33. HAZARDTEXT(R): Hazard management: HYDROGEN SULFIDE, VOL. 55, 2002.
34. 財団法人日本化学会, 化学防災指針集成 I. 丸善株式会社, 東京, 1996, pp125-128.
35. 松島知秀, 東尊秀, 金井透 他: 硫化水素中毒で中等症、重症、DOA にて搬入された3症例. 中毒研究 1995; 8(4), pp454-455.
36. 14102 の化学物質. 化学工業日報社, 東京, 2002. pp288-289.

ID 016200

16. 作成日

20030331

厚生労働科学研究費補助金(医療技術評価総合研究事業)
分担研究報告書

化学兵器に対する解毒剤に関する調査とデータ・ベースの作成

分担研究者	田村満代	(財)日本中毒情報センター	係長
協力研究者	遠藤容子	(財)日本中毒情報センター	施設次長
協力研究者	黒木由美子	(財)日本中毒情報センター	施設長
協力研究者	池内尚司	大阪府立病院	救急診療科 医長
協力研究者	吉岡敏治	大阪府立病院	救急診療科 部長

研究要旨：

国外でテロ事件が多発している。国内でもいつテロ事件が起こるかわからず、テロ手段の一つである化学兵器の毒性情報の確立が求められている。一昨年および昨年は、化学兵器に関する国内外の毒性情報を調査し、データ・ベースを整備した。本年は、それに加え化学兵器の解毒剤を調査し、緊急事態発生時の治療の基盤となるデータ・ベースを整備した。日本中毒情報センターが独自に作成し、活用しているオリジナルファイルのフォーマットに解毒剤の特性を考慮し、追加改変した。

昨年までに作成した化学兵器データ・ベースのうち、解毒剤のある化学兵器は、神経剤のサリン、タブン、ソマン、VX、びらん剤のルイサイト、血液剤のシアン化水素、塩化シアンである。使用される解毒剤は、硫酸アトロピン、プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)、ジメルカプロール、亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムである。本年は、この解毒剤 6 種類について、詳細なデータ・ベースを作成した。緊急時に活用できる「概要版」も合わせて整備した。詳細なデータ・ベースは、薬効・薬理作用、使用法、使用上の注意、毒性、取り扱い上の注意等が収録されており、「概要版」も合わせ、全 14 項目から成り立っており、解毒剤の情報提供の基盤となる実用的なデータ・ベースである。

主要な化学兵器の解毒剤 6 種類のデータ・ベースが整備され、昨年までに作成された化学兵器データ・ベース、別途作成されている時間軸対応マニュアル、化学兵器早期鑑別チェックリスト、検知紙使用法等を活用する際、この解毒剤データ・ベースを併用することにより、一層化学兵器によるテロに迅速にかつ正確に対応できると考えられる。

A. 研究目的

一昨年および昨年に整備された化学兵器 7 系列 22 種類のデータ・ベースのうち、資料入手可能な解毒剤について調査・収集し、不幸にも化学兵器によるテロ等の緊急事態が発生した際に、より一層迅速に情報提供できるように詳細なデータ・ベースを整備する。

B. 研究方法

日本中毒情報センターが独自に作成し、活用しているオリジナルファイルのフォーマ

ットに解毒剤の特殊性を考慮し、追加改変し基本骨格とした。医薬品情報資料の入手は、おもに製造発売元が作成している医薬品インタビューフォームおよび、日本医薬情報センターが出版している医療薬日本医薬品集を使用した。毒性情報資料の入手は、米国が最も情報公開が進んでおり、情報資料が豊富で信頼性が高いと評価されているので、中核的資料として使用した。なかでも MICROMEDEX 社が制作、販売している CD-ROM 形態の中毒関連データ・ベースは

知名度も高く、世界中で広く使用されている権威ある情報源であり、繁用した。

C. 研究結果と考察

化学兵器7系列 22 種類のデータ・ベースのうち、解毒剤のある化学兵器は、神経剤のサリン、タブン、ソマン、VX、びらん剤のルイサイト、血液剤のシアン化水素、塩化シアンである。神経剤のサリン、タブン、ソマン、VXの解毒剤は、硫酸アトロピン、プラリドキシムヨウ化メチル(PAM)である。びらん剤であるルイサイトの解毒剤はジメルカプロールである。血液剤のシアン化水素、塩化シアンの解毒剤は、亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムである。これらの解毒剤 6 種類についてデータ・ベースを作成した(資料1-6)。

解毒剤データ・ベースのフォーマットは、以下の全 14 項目から成っている。

0. 概要
1. 名称(化学名、別名、構造式等)
2. 適応
3. 薬効・薬理作用
4. 入手法・調整法
5. 使用法
6. 使用上の注意
7. 毒性
8. 体内動態
9. 物理化学的性質
10. 取り扱い上の注意、包装
11. 分析法
12. 評価
13. 参考文献

概要部分は、緊急時に使用できるように簡潔にまとめた「概要版」である。概要版の構成は、1.臨床適応の基準(中毒起因物質)、2.品名(国内流通の商品名、または院内製剤化の表示)、3.用法・用量、4.使用上の注意 5.解

毒機序、6.その他、である。

これで、主要な化学兵器の解毒剤が網羅されたことになる。

解毒剤については、一昨年および昨年に作成された化学兵器データ・ベースの治療法の項目に収録されているが、解毒剤自身のデータ・ベースではない。今回、使用法、使用上の注意、取り扱い上の注意等、解毒剤の特性を考慮し作成されたことにより、化学兵器によるテロ等の緊急事態に、より一層的確に対応できると考えられる。

D. 結論

解毒剤 6 種類についてのデータ・ベースを作成した。これで資料が入手可能な化学兵器の解毒剤を全て網羅したことになる。このデータ・ベースは概要版、薬効・薬理作用、使用法、使用上の注意、毒性等、全 14 項目について整備・収録したものであり、化学兵器によるテロ事件等に対して実用的に活用できるデータ・ベースである。緊急事態発生時、この解毒剤データ・ベースは、昨年までに作成されたクリニカルパスの手順を参考に、化学兵器データ・ベース、化学兵器早期鑑別チェックリスト、トリアージカード、検知紙の使用法等と併せて使用することにより、迅速かつ正確な対応が可能になると考えられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

予定なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

資料 (1) 硫酸アトロピン

0. 概要

0- 1 臨床適応の基準 (中毒起因物質)

*有機リン・カーバメート系殺虫剤、ムスカリン作用きのこ (クサウラベニタケ、テングタケ等)、ネオスチグミン等の副交感神経興奮剤の中毒 1)9)

・使用開始基準:

中毒をおこしているかどうかわからない時には、いきなり大量注射しないで、1mg (成人) または 0.01mg/kg (小児) をゆっくり静注または筋注して、頻脈、散瞳、口腔粘膜の乾燥等のアトロピン効果が 10 分以内に現れるかどうかをみる。あらわれれば、重症な中毒ではないので、中止して様子を見る。 4)5)7)

*化学兵器の神経剤 4)6)

0- 2 品名 (国内流通の商品名、または院内製剤化+剤形の表示)

硫酸アトロピン注射液 タナベ

0- 3 用法・用量

1) 有機リン系殺虫剤中毒の場合

(1) 軽症: 0.5~1mg (1~2 管) を皮下注射するか、または 5~1mg を経口投与する。

中等症: 1~2mg (2~4 管) を皮下・筋肉内又は静脈内に注射。必要があれば、その後 20~30 分毎に繰り返し注射。

重症: 初回、2~4mg (4~8 管) を静脈内注射、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射。

年齢、症状により増減。 1)

(2) 2~5mg をゆっくり静注、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候 (肺野のラ音の消失、気道分泌物の低下) が認められるまで 10~30 分毎に繰り返し注射。瞳孔の散大は有機リン中毒の場合指標とはならない。 7)

(3) atropinization に幾日もかかる重症例の場合は持続点滴がすすめられる。

点滴速度: 0.02~0.08mg/kg/hr 7)

(4) チアノーゼの緩解直後に、20~30 分毎に 1~2mg を筋注または静注。明らかな改善がみられ、維持されるまで繰り返し投与。投与期間が 2 日間またはそれ以上に及ぶ場合もある。 10)

(5) 中毒をおこしているかどうかわからない時には、1mg (成人)、0.25mg 又は 0.01mg/kg (小児) をゆっくり静注または筋注して、頻脈、散瞳、口腔粘膜の乾燥が 10 分以内に出現すれば、重症な中毒ではないので、中止して様子を見る。 4)5)7)

(6) 小児では 0.05mg/kg を静脈内または、骨髄内に注射する。その後、症状に応じて、

10～30分毎に同量を反復投与する。 7)

2) 化学兵器の神経剤

成人：軽症～中等症では2mg(4管)を筋注または静注、重症では6mg(12管)を筋注。
2～6mgまたはそれ以上筋注または静注。2mgを5～10分毎に数時間投与して完全なアトロピン化を維持する。 5)7)

小児：初回投与量…0.05mg/kg 5)、1mg筋注または静注 7)

維持量…0.02～0.05mg/kg 5)、0.05～1mgを5～10分毎 7)

重症の場合：アトロピン化に幾日もかかる場合は持続点滴がすすめられる。

点滴速度：0.02～0.08mg/kg/hr 7)

- ・眼への直接暴露による縮瞳は、全身投与のアトロピンに反応しない。4)
- ・神経剤中毒のアトロピン療法の指標には、流涎の消失、皮膚の乾燥、気道内分泌物の低下を用いるべきという報告もある。6)

3) コリンエステラーゼ阻害剤中毒

初期量として2～4mgを静注し、ムスカリン症状が消失するかアトロピン飽和の徴候が認められるまで、5～10分おきに2mgを繰り返し注射。 10)

[小児量]

初期量1mgを筋注または静注し、ムスカリン症状が消失するかアトロピン飽和の徴候が認められるまで、5～10分おきに0.5～1mgを繰り返し注射。 10)

4) キノコ中毒によるムスカリン症状

呼吸状態が緩解するまで、1時間毎に、1～2mgを筋注または静注。 10)

0- 4 使用上の注意（禁忌、副作用、一般的注意）とその理由

0- 4- 1 一般的注意とその理由 1)

適用上の注意

- 動物実験で充血、出血、変性等の局所障害が認められているので、皮下、筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に留意すること
 - ・神経走行部位を避けるように注意して注射すること
 - ・繰り返し注射する場合には、たとえば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行う事。
なお、乳幼小児には連用しないことが望ましい。
 - ・注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること
- 本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、カット部

をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折取ること

2 禁忌とその理由

1)

a. 緑内障の患者

抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある

b. 前立腺肥大による排尿障害のある患者

抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。

c. 麻痺性イレウスの患者

抗コリン作用により消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。

d. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

0- 4- 3 慎重投与とその理由

1)

a. 前立腺肥大のある患者

抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。

b. うっ血性心不全のある患者

抗コリン作用により、心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。

c. 潰瘍性大腸炎の患者

中毒性巨大結腸が現れることがある

d. 甲状腺機能亢進症の患者

抗コリン作用により、頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強するおそれがある。

e. 高温環境にある患者

抗コリン作用により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になるおそれがある。

f. 重篤な心疾患のある患者

(心筋梗塞に併発する徐脈、房室伝導障害にはアトロピンはときに過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈、細動をおこすことがある。)

0- 4- 4 副作用

1)

(1) 重大な副作用

ショック、アナフラキシーショック様症状(頻度不明)。

(その他の副作用)

- a. 眼 : 散瞳、視調節障害、緑内障
- b. 消化器 : 口渇、悪心・嘔吐、嚥下障害、便秘
- c. 泌尿器 : 排尿障害
- d. 精神・神経系 : 頭痛、頭重感、記銘障害
- e. 呼吸・循環器 : 心悸亢進、呼吸障害
- f. 過敏症 : 発疹
- g. その他 : 顔面紅潮

0- 4- 8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等） 1)

- a. 次の各薬剤との併用により本剤の作用が増強されることがある
三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤
イソニアジド、抗ヒスタミン剤
- b. ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させるので、ジギタリス中毒（嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等）があらわれることがある。
- c. PAM との混注により本剤の薬効発現が遅延することがある。PAM の局所血管収縮作用が本剤の組織移行を遅らせるので。
- d. 食物による影響：資料なし

0- 4- 9 過量投与時・長期投与時

・用量と効果 1)

- 0.5mg 軽度徐脈、口内乾燥少々、発汗抑制
- 1.0mg 口腔乾燥明らか、口渇、心臓促進、ときに徐脈が先行、瞳孔やや散大
- 2mg 頻脈、心悸亢進、著しい口内乾燥、散瞳、近接視困難
- 5mg 上記症状すべて顕著、言語障害、頭痛、嚥下困難、不安と疲労、皮膚乾燥、熱感、排尿困難、腸蠕動の減弱
- ≥10mg 上記症状がより顕著、脈拍促進、微弱、瞳孔は殆ど閉じる、視力障害、皮膚潮紅、熱感、乾燥、歩行失調、不安、興奮、幻覚、譫妄、昏睡

・処置

- 重度なコリン症状には、コリンエステラーゼ阻害薬ネオスチグミンの 0.5～1mg を筋注。必要に応じて 2, 3 時間ごとに繰り返す。 3)
- 呼吸抑制が高度なときは、人工呼吸を行い、呼吸興奮剤を投与する。
- 精神症状が現れた時は、直ちに減量しなければならない。

0- 5 解毒機序（原理）

アセチルコリンは下記のムスカリン様作用、ニコチン様作用、中枢神経系作用をもつ

が、そのうち、ムスカリン様作用と一部の中枢神経系作用に拮抗する。ニコチン様作用には効果がない。6)

- ・ムスカリン様作用：平滑筋における副交感神経節後線維の刺激（消化管、気管支、膀胱の平滑筋収縮、縮瞳、分泌線刺激、心房結節及び房室伝導の遅延）
- ・ニコチン様作用：骨格筋の持続性脱分極：筋繊維性攣縮、脱力、麻痺。
- ・中枢神経系作用：初期には刺激、その後は抑制。

0- 6 その他

未ファイル

1. 名称

- 1- 1 一般名： 硫酸アトロピン Atropine sulfate
- 0- 2 化学名： (1R, 3r, 5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3, 2, 1]oct-3-yl tropate hemisulfate hemihydrate
- 1- 3 別名： dl-[3-tropanyl tropate] sulfate monohydrate
略号： なし
- 1- 4 CAS登録番号:5908-99-6
- 1- 5 代表的商品名： 硫酸アトロピン注射液タナベ(R)

2. 適応

- 2- 1 適応する中毒起因物質名
 - ・有機リン・カーバメート系殺虫剤、ムスカリン作用きのこ（クサウラベニタケ、テングタケ等）、ネオスチグミン等の副交感神経興奮剤の中毒 1)
 - ・化学兵器の神経剤 4)6)
- 2- 2 使用開始の基準

中毒をおこしているかどうかわからない時には、いきなり大量注射しないで、1mg（小児:0.25mg, 0.01mg/kg）をゆっくり静注または筋注して、頻脈、散瞳、口腔粘膜の乾燥が10分以内にあらわれれば、重症な中毒ではないので、中止して様子を見る。 4)5)7)
- 2- 3 効果が疑わしい症例

3. 薬効・薬理作用

- 3- 1 解毒作用機序

アセチルコリン及びムスカリン様薬物に対し、競合的拮抗作用をあらわす（抗コ

リン作用)。この作用は平滑筋、心筋及び外分泌腺のムスカリン受容体に対し、特に選択性が高い。臨床用量では中枢神経系を抑制しない。

3- 2 その他の薬理作用

- ・臨床容量で延髄、大脳中枢を軽度興奮させる。
- ・消化管、胆管、膀胱、尿管等の平滑筋の攣縮を緩解し、唾液、気管支粘膜、胃液、膵液等の分泌を抑制する。
- 心臓に対し、低用量では通常徐脈が現れるが、高用量では心拍数を増加させる。

4. 入手法・調整法

4- 1 製造会社及び連絡先

田辺製薬株式会社

4- 2 調整法（非市販品の場合）

5. 使用法

5- 1 用法・用量

5- 1- 1 用法・用量 1)

1)有機リン系殺虫剤中毒の場合。

(1) 軽 症：硫酸アトロピンとして0.5～1mg（1～2管）を皮下注射するか、または0.5～1mgを経口投与する。

中等症：硫酸アトロピンとして1～2mg（2～4管）を皮下・筋肉内または静脈内に注射する。必要があれば、その後20～30分ごとに繰り返し注射する。

重 症：初回硫酸アトロピンとして2～4mg（4～8管）を静脈内に注射し、その後症状に応じて、アトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射を行う。

年齢、症状により増減 1)

(2)成人の場合、2～5mgをゆっくり静注、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候（肺野のラ音の消失、気道分泌物の低下）が認められるまで10～30分毎に繰り返し注射。瞳孔の散大は有機リン中毒の場合指標とはならない。 7)

(3)atropinizationに幾日もかかる重症例の場合は持続点滴がすすめられる。

点滴速度：0.02～0.08mg/kg/hr 7)

(4)成人の場合、チアノーゼの消失直後より、20～30分毎に1～2mgを筋注または静注。明らかな改善がみられ、維持されるまで繰り返し投与。投与期間が2日間ま

たはそれ以上に及ぶ場合もある。 10)

(5)アトロピンはイオン化していて脳内への移行がゆっくりなので、一気に注射しすぎるとしばらく経ってから興奮、昏睡、痙攣など中枢神経の中毒症状があらわれる。 頻脈 (120/分くらい)、散瞳、口腔粘膜の乾燥が現れるのを目安に投与する 4)

2) 化学兵器の神経剤

成人：軽症～中等症では 2mg(4 管)を筋注または静注、重症では 6mg(12 管)を筋注。 2～6mg またはそれ以上筋注または静注。2mg を 2～10 分毎に数時間投与して完全なアトロピン化を維持する。 5)7)

小児： 初回投与量…0.05mg/kg 5)、 1mg 筋注または静注 7)
維持量…0.02～0.05mg/kg 5)、 0.05～1mg を 5～10 分毎 7)

重症の場合：アトロピン化に幾日もかかる場合は持続点滴がすすめられる。

点滴速度：0.02～0.08mg/kg/hr 7)

- ・眼への直接暴露による縮瞳は、全身投与のアトロピンに反応しない。4)
- ・神経剤中毒のアトロピン療法の指標には、流涎の消失、皮膚の乾燥、気道内分泌物の低下を用いるべきという報告もある。6)

3) コリンエステラーゼ阻害剤中毒

初期量として 2～4mg を静注し、ムスカリン症状が消失するかアトロピン飽和の徴候が認められるまで、5～10 分おきに 2mg を繰り返し注射。 10)

4) キノコ中毒によるムスカリン症状

呼吸状態が緩解するまで、1 時間毎に、1～2mg を筋注または静注。 10)

5- 1- 2 小児用

1) 有機リン系殺虫剤

0.05mg/kg を静脈内または骨髄内に注射。その後、症状に応じて 10～30 分毎に同量を反復投与する。 7)

2) 化学兵器の神経剤

初回投与量…0.05mg/kg 5)、 1mg 筋注または静注 7)
維持量…0.02～0.05mg/kg 5)、 0.05～1mg を 5～10 分毎 7)

3) コリンエステラーゼ阻害剤の中毒に使用する場合

初回量：1mg を静脈内または、筋肉内に注射する。

維持量：0.5～1mg を 5～10 分ごとにムスカリン症状が消失するか、アトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射する。 10)

5- 1- 3 高齢者用量

資料なし

5- 1- 4 透析時の補正投与量

資料なし

5- 1- 5 特殊患者群に対する注意

資料なし

5- 1- 6 特別な投与方法 1)

とくになし

5- 2 作用発現時間、作用持続時間 1)

作用発現時間：静注 45～60 秒、気管内注入 10～20 秒、筋注 5～40 分
経口 30 分～2 時間、吸入 3～5 分

作用持続時間：静注・筋注 迷走神経遮断 1～2 時間、唾液分泌抑制 4 時間
吸入 迷走神経遮断 3～6 時間

5- 3 効果判定の基準

- ・コリンエステラーゼ阻害剤の中毒に使用する場合

中等症：瞳孔の状態、口腔内乾燥の程度、肺野にラ音が聞かれないかどうか

重症：軽い散瞳状態を維持し、意識回復、瞳孔散大すれば中止あるいは

微量持続静注

いずれの場合も投与量を漸減して中止。治療中止最低 24 時間は患者を観察し、
症状が再びあらわれないことを確認

5- 4 使用中止基準(最大使用投与量、投与期間等) 4)

- ・最重症時には、数時間で 100mg (200 筒) にも及ぶことがある

(普通ならアトロピン中毒で死亡する量にも相当する)

数日間にわたって、2,000mg (4,000 筒) 以上必要なこともある。

- ・気道内分泌物の低下及び換気の容易さ
- ・神経剤中毒の場合、総必要量 20mg 程度。

6. 使用上の注意 1)

6- 1 一般的注意とその理由

適用上の注意

- a. 動物実験で充血、出血、変性等の局所障害が認められているので、皮下、
筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に

留意すること

- ・神経走行部位を避けるように注意して注射すること
- ・繰り返し注射する場合には、たとえば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行う事。
なお、乳幼小児には連用しないことが望ましい。
- ・注射針を挿入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること

- b. 本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折取ること

6- 2 禁忌とその理由

- a. 緑内障の患者
抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある
- b. 前立腺肥大による排尿障害のある患者
抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。
- c. 麻痺性イレウスの患者
抗コリン作用により消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。
- d. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

6- 3 慎重投与とその理由

- a. 前立腺肥大のある患者
抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。
- b. うっ血性心不全のある患者
抗コリン作用により、心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。
- c. 潰瘍性大腸炎の患者
中毒性巨大結腸が現れることがある
- d. 甲状腺機能亢進症の患者
抗コリン作用により、頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強するおそれがある。
- e. 高温環境にある患者
抗コリン作用により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になるおそれがある。

f. 重篤な心疾患のある患者

心筋梗塞に併発する徐脈、房室伝導障害にはアトロピンはときに過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈、細動をおこすことがある。

6- 4 副作用

1)

- a. 眼 : 散瞳、視調節障害などの症状が現れる事がある
- b. 消化器 : 口渇、悪心・嘔吐、嚥下障害等の症状が現れる事がある
- c. 泌尿器 : 排尿障害があらわれることがある
- d. 精神・神経系 : 頭痛、頭重感等の症状が現れる事がある
- e. 呼吸・循環器 : 心悸亢進、呼吸障害等の症状が現れることがある
- f. 過敏症 : 発疹等の過敏症状が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には投与を注意すること
- g. その他 : 顔面紅潮があらわれることがある

6- 5 高齢者への使用に関する注意

1)

抗コリン作用による、緑内障、記銘障害、口渇、排尿障害、便秘等があらわれやすいので慎重投与。

6- 6 妊婦・産婦・授乳婦への使用に関する注意

1)

- ・妊婦には投与しないことが望ましい。胎児に頻脈等おこすことがある。
- ・授乳婦には投与しないことが望ましい。新生児に頻脈等おこすことがある。また、乳汁分泌が抑制されることがある。

6- 7 小児への使用に関する注意

1)

安全性は確立されていない。使用経験が少ない

6- 8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等）

- a. 次の各薬剤との併用により本剤の作用が増強されることがある
三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤、モノアミン酸化酵素阻害剤
イソニアジド、抗ヒスタミン剤
- b. ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させるので、ジギタリス中毒（嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等）があらわれることがある。
- c. PAM との混注により本剤の薬効発現が遅延することがある。PAM の局所血管収縮作用が本剤の組織移行を遅らせるので。
- d. 食物による影響：資料なし

6- 9 過量投与時・長期投与時

- ・最重症時には、数時間で 100mg（200 筒）にも及ぶことがある

(普通ならアトロピン中毒で死亡する量にも相当する)

数日間にわたって、2,000mg (4,000 筒) 以上必要なこともある 4)

・用量と効果

1)

- 0.5mg 軽度徐脈、口内乾燥少々、発汗抑制
- 1.0mg 口腔乾燥明らかな、口渇、心臓促進、ときに徐脈が先行、瞳孔やや散大
- 2mg 頻脈、心悸亢進、著しい口内乾燥、散瞳、近接視困難
- 5mg 上記症状すべて顕著、言語障害、頭痛、嚥下困難、不安と疲労、皮膚乾燥、熱感、排尿困難、腸蠕動の減弱
- ≥10mg 上記症状がより顕著、脈拍促進、微弱、瞳孔は殆ど閉じる、視力障害、皮膚潮紅、熱感、乾燥、歩行失調、不安、興奮、幻覚、譫妄、昏睡

処置

解毒には、モルヒネの皮下注射、メチル硫酸ネオスチグミンを 0.1~1.0mg ずつ 2~3 時間毎に皮下、筋注し、回復後は臭化ネオスチグミンを内服させる。譫妄が現れたときは頭部を冷却する。

中枢性興奮症状の強い時は短時間型バルビツレート、抱水クロラル、パラアルデヒドなどの少量を鎮静剤として用いる。

ただし、大量ではベラドンナ中毒末期の抑制症状を増悪するおそれがある。呼吸抑制が高度なときは、人工呼吸を行い、呼吸興奮剤を投与する。

精神症状が現れた時は、直ちに減量しなければならない

6-10 その他

未ファイル

7. 毒性

・小児：10.0mg 前後(幼児では致死量と推定される) 1)7)9)

・成人推定致死量：100.0mg 前後 1)9)

(但し、1g 経口摂取での生存例あり)

7- 1 急性毒性

8)

LD50 ラット 静注：37mg/kg
経口：600mg/kg

マウス 静注：31mg/kg
経口：468mg/kg

イヌ 静注：60mg/kg

ネコ 静注:36mg/kg

7- 2 亜急性毒性

資料なし

7- 3 慢性毒性

資料なし

7- 4 特殊毒性 (変異原性、催奇形性等) 1)

- ・溶血性、組織障害性：ウサギ仙キョク筋による検討にて充血、出血、変性等の軽度の局所障害が認められる
- ・その他の特殊毒性：資料なし

8. 体内動態

8- 1 前臨床試験

8- 1- 1 血中濃度推移

8- 1- 2 吸収

8- 1- 3 分布

8- 1- 4 代謝

8- 1- 5 排泄 (半減期、蓄積性)

8- 2 第一相臨床試験

8- 2- 1 血中濃度推移 1)

- ・治療上有効な血中濃度：資料なし
- ・最高血中濃度到達時間：
ヒトに硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与したとき、血漿中濃度は 20 分以内に最高に達し (11 μ g/mg)、半減期は 3.8 時間である
- ・通常用量の血中濃度：資料なし

(参考資料)

作用発現時間：静注 45~60 秒、気管内注入 10~20 秒、筋注 5~40 分
経口 30 分~2 時間、吸入 3~5 分

作用持続時間：静注・筋注 迷走神経遮断 1~2 時間、唾液分泌抑制 4 時間
吸入 迷走神経遮断 3~6 時間

- ・中毒症状を発現する血中濃度：資料なし

8- 2- 2 吸収

粘膜、皮膚、腸管から速やかに吸収されるが、胃からは吸収されない。 2)
アトロピンは胃腸管(主に小腸上部)からよく吸収される。筋注後もよく吸収される。

1)

8- 2- 3 分布

血中のアトロピンの約 50%は遊離型で、残りは血漿タンパク質と結合している 2)

血液脳関門通過性：ゆっくり通過する 1)7)

胎盤関門通過性：通過する 1)

母乳中への移行性：移行する 1)

8- 2- 4 代謝

- ・ ヒトに硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与するとき、尿中排泄物の約 50%は未変化体であり、加水分解により生成するトロピン酸の排泄は 2%以下である
- ・ 肝で代謝され、トロパ酸、トロピン、トロパ酸のエステルやグルクロン酸抱合体となる。 1)

8- 2- 5 排泄（半減期、蓄積性）

ヒトに硫酸アトロピンを 2mg 筋肉内投与するとき、24 時間までに投与量の 85~88%が尿中に排泄される 1)

排泄半減期：2.5hr 10)

8- 3 臨床試験

8- 3- 1 血中濃度推移

8- 3- 2 吸収

8- 3- 3 分布

8- 3- 4 代謝

8- 3- 5 排泄（半減期、蓄積性）

9. 物理化学的性質 1)

9- 1 原薬に関する項目

9- 1- 1 性状・外観

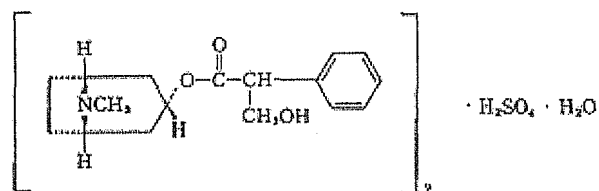
無色の結晶または白色の結晶性粉末で、においはない。

9- 1- 2 化学式:

9- 1- 3 分子式: $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

9- 1- 4 分子量: 694.84

9- 1- 5 構造式



9- 1- 6 溶解性:

水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

9- 1- 7 吸湿性: 資料なし

9- 1- 8 融点: 約 188~194℃ (分解)

9- 1- 9 酸塩基解離定数: pKa 9.9 (アトロピン、20度)

9- 1-10 分配係数: 資料なし

9- 1-11 その他の主な示性値: 資料なし

9- 1-12 原薬の安定性 (光及び温度): 光によって変化する

9- 2 製剤に関する項目 1)

9- 2- 1 性状・外観: 無色透明の液

9- 2- 2 製剤の組成 (原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等)

*主薬の含量 1管 1mL 中 硫酸アトロピン 0.5mg (0.05%)

*電解質の含量 H₂SO₄ 1.44mEq/L

9- 2- 3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤の pH 及び安定な pH:

水溶液の pH: 4.0~6.0

安定な pH 領域: 1.29~12.6

9- 2- 4 製剤の安定性 (光及び温度)

一般に原末は光によって、分解されると報告されているが、本剤は直射