

- (87) fenamiphos
(88) fenchlorphos
(89) fensulfothion
毒物及び劇物取締法：毒物(ジエチル-4-メチルスルフィニルフェニル-チオホスフェイト)3%以下を含有する製剤は劇物
- (90) fonofos
(91) methamidophos(メタミドホス)
(92) methyl paraoxon
(93) mevinphos
(94) phorate
(95) phosphamidon
毒物及び劇物取締法：特定毒物(ジメチル-(ジエチルアミド-1-クロルクロトンニル)-ホスフェイト)
- (96) phoxim(ホキシム)
(97) pirimiphos-ethyl
毒物及び劇物取締法：劇物(2-ジエチルアミノ-6-メチルピリミジル-4-ジエチルチオホスフェイト)
- (98) ジメチル-[2-(1'-メチルベンジルオキシカルボニル)-1-メチルエチレン]-ホスフェイト
毒物及び劇物取締法：劇物

8. 毒性

D*：動物実験で、酵素 NTE の阻害によると考えられる遅発性神経障害の報告**34)
D・：人で遅発性神経障害の報告のあるもの **34)

- (1) BEBP
(2) BRP
[動物急性毒性]
経口マウス；LD50：121 mg/kg 1)
- (3) CMP
[動物急性毒性]
経口 ラット；LD50：44 mg/kg
マウス；LD50：220 mg/kg 30)
経皮 ラット；LD50：652 mg/kg 30)
- (4) CVMP
[動物急性毒性]
経口ラット；LD50：♂4,000 mg/kg、♀9,100 mg/kg 1)
- (5) CVP
[動物急性毒性]
経口ラット；LD50：♂45 mg/kg、♀46 mg/kg 1)
- (6) CYAP
[動物急性毒性]
経口ラット；LD50：♂580 mg/kg、♀610 mg/kg 1)
- D*(7) CYP
[動物急性毒性]
経口 ラット；LD50：28.5 mg/kg 30)
マウス；LD50：43.7 mg/kg 30)

経皮 ラット ; LD50 : >2 g/kg 30)
マウス ; LD50 : >600 mg/kg 30)
腹腔内マウス ; LD50 : 45 mg/kg 30)
皮下 マウス ; LD50 : 122 mg/kg 30)

(8)DAEP

D・D*(9)DDVP

[ヒト致死量]
推定致死量 : 56 mg/kg 6)
[動物急性毒性]
経口マウス ; LD50 : 124 mg/kg 1)
[その他の毒性]
(参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 0.1 mg/m(3) 2)

D・ (10)DEP

[ヒト致死量]
推定致死量 : 450 mg/kg 6)
[動物急性毒性]
経口マウス ; LD50 : 610 mg/kg 1)

(11)DMCP

(12)DMTP

[動物急性毒性]
経口ラット ; LD50 : ♂48 mg/kg、 ♀40 mg/kg 1)

(13)DSP

(14)EBP

(15)ECP

[動物急性毒性]
経口マウス ; LD50 : ♂272 mg/kg、 ♀259 mg/kg 1)

(16)EDDP

[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : 100 mg/kg 30)*
マウス ; LD50 : 170~210 mg/kg 1)、 143 mg/kg 30)*
イヌ ; LD50 : 350 mg/kg 30)*
吸入 ラット ; LD50 : 650 mg/m(3)/4H 30)*
経皮 ラット ; LD50 : 615 mg/kg 30)*
腹腔内ラット ; LD50 : 26 mg/kg 30)*
皮下 ラット ; LD50 : 132 mg/kg 30)*

(17)EPBP

D・D*(18)EPN

[ヒト致死量]
推定致死量 : 14 mg/kg 6)
[動物急性毒性]
経口ラット ; LD50 : ♂36 mg/kg、 ♀24 mg/kg 1)
[その他の毒性]
(参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 0.5 mg/m(3) 2)

(19)ESP

[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂100 mg/kg、 ♀89 mg/kg
マウス ; LD50 : ♂58.7 mg/kg 1)

- ♂74 mg/kg、♀89 mg/kg 29)
- 経皮 ラット ; LD50 : ♂820 mg/kg、♀1,070 mg/kg
 マウス ; LD50 : ♂1,150 mg/kg、♀1,100 mg/kg
- 腹腔内ラット ; LD50 : ♂27 mg/kg、♀36 mg/kg
 マウス ; LD50 : ♂32 mg/kg、♀32 mg/kg
- 皮下 ラット ; LD50 : ♂35 mg/kg、♀29 mg/kg
 マウス ; LD50 : ♂24 mg/kg、♀25 mg/kg
- ・45%乳剤
 - 経口 ラット ; LD50 : 150 mg/kg、♀120 mg/kg
 - 経皮 ラット ; LD50 : ♂♀ > 2 mL/kg
 - マウス ; LD50 : ♂150 mg/kg、♀120 mg/kg
- (20) IBP
- [動物急性毒性]
- 経口 マウス ; LD50 : ♂1,830 mg/kg、♀1,633 mg/kg 1)
 経路不明 動物 ; LD50 : LD50 : 490 mg/kg 2)
- ・48%乳剤
 - 経口 ラット ; LD50 ♂1,688 mg/kg、♀1,466 mg/kg 10)
 - 経皮 ラット ; LD50 : 2,000 mg/kg 以上
 - ・17%粒剤
 - 経口 ラット ; LD50 : 5,000 mg/kg 以上
 - 経皮 ラット ; LD50 : 2,000 mg/kg 以上 10)
- (21) IPSP
- (22) MBCP
- (23) MEP
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : ♂330 mg/kg、♀800 mg/kg 1)
 LD50 : 590 mg/kg 8)
- ・スミチオン(R)乳剤製品
 - 経口 ラット ; LD50 : 440 mg/kg 8)
 - ・溶剤 (キシロール : 灯油=3 : 1)
 - 経口 ラット ; LD50 : 4,850 mg/kg 12)
- (24) MHCP
- D・ (25) MPP
- [ヒト致死量]
 推定致死量 : 15 mg/kg 6)
- [その他の毒性]
 (参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 0.2 mg/m(3) 2)
- (26) PAC
- (27) PAP
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : ♂270 mg/kg、♀255 mg/kg 1)
- (28) PMP
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : ♂45 mg/kg 1)
- (29) SAP
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : ♂1,540 mg/kg、♀1,800 mg/kg 1)

(30) TEPP

[ヒト中毒量]

経口 最小中毒量 : TDLo : 309 μ g/kg 30)

[ヒト致死量]

経口 最小致死量 : LDLo : 1429 μ g/kg 30)

筋注 最小致死量 : LDLo : 286 μ g/kg 30)

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : 500 μ g/kg

マウス ; LD50 : 3 mg/kg 30)

経皮 ラット ; LD50 : 2.4 mg/kg

マウス ; LD50 : 8 mg/kg 30)

静注 ラット ; LD50 : 300 μ g/kg

マウス ; LD50 : 200 μ g/kg 30)

腹腔内ラット ; LD50 : 650 μ g/kg

マウス ; LD50 : 830 μ g/kg 30)

皮下 ラット ; LD50 : 279 μ g/kg

マウス ; LD50 : 500 μ g/kg 30)

筋注 ラット ; LD50 : 1.8 mg/kg 30)

(31) アセフェート

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂945 mg/kg、♀866 mg/kg 1)

(32) アミプロホスメチル

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂690 mg/kg、♀640 mg/kg 1)

(33) イソキサチオン

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂242 mg/kg、♀180 mg/kg 1)

(34) イソチオエート

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : 150 mg/kg

マウス ; LD50 : 50 mg/kg 30)

経皮 ラット ; LD50 : 270 mg/kg

マウス ; LD50 : 240 mg/kg 30)

D・(35) イソフェンホス

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂50 mg/kg、♀35 mg/kg 1)

(36) エチオン

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂60 mg/kg、♀63 mg/kg 1)

(37) エチルチオメトン

[ヒト致死量]

推定致死量 : 12 mg/kg 6)

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂12.5 mg/kg、♀2.6 mg/kg 1)

[その他の毒性]

(参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 0.1 mg/m(3) 2)

(38) エテホン

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂4,600 mg/kg、♀4,100 mg/kg 1)

(39) エトプロホス

(40) エトリムホス

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂1,930 mg/kg、♀1,970 mg/kg 1)

(41) カズサホス

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂80 mg/kg、♀42 mg/kg

マウス ; LD50 : ♂74 mg/kg、♀67 mg/kg

吸入 ラット ; LD50 : ♂0.040 mg/kg、♀0.026 mg/kg

経皮 ウサギ ; LD50 : ♂12 mg/kg、♀11 mg/kg

[その他の毒性]

刺激性 : 眼 刺激性 (ウサギ) : 極軽度刺激性

皮膚刺激性 (ウサギ) : 刺激性なし

感作性 (モルモット) : 陰性 (Buehler 法)

変異原性 (復帰変異、染色体異常、不定期 DNA 合成) : 陰性

急性遅発性神経毒性 (ニワトリ, 経口) : 陰性

・3%マイクロカプセル粒剤

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : >5,000 mg/kg

マウス ; LD50 : >5,000 mg/kg

経皮 ラット ; LD50 : 2,000 mg/kg

[その他の毒性]

刺激性 : 眼 刺激性 (ウサギ) : 極軽度刺激性

皮膚刺激性 (ウサギ) : 刺激性なし

感作性 (モルモット) : 陰性 (Buehler 法)

(42) カルビンホス

(43) キナルホス

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂56 mg/kg、♀51 mg/kg 1)

D・D*(44) クロルピリホス

[動物急性毒性]

経口 マウス ; LD50 : ♂102 mg/kg 1)

(45) クロルピリホスメチル

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂2,472 mg/kg、♀1,824 mg/kg 1)

(46) サリチオン

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂125 mg/kg、♀185 mg/kg 1)

(47) ジアリホール

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂62 mg/kg、♀21 mg/kg 1)

(48) ジオキサチオン

(49) ジメチルビンホス

[動物急性毒性]

経口 ラット ; LD50 : ♂210 mg/kg、♀155 mg/kg 1)

- (50) ジメトエート
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂445 mg/kg、♀471 mg/kg 1)
- (51) シュラーダン
- (52) スルプロホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂141 mg/kg、♀120 mg/kg 1)
- (53) ダイアジノン
[ヒト致死量]
推定致死量 : 466 mg/kg 6)
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂250 mg/kg、♀285 mg/kg 1)
[その他の毒性]
(参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 0.1 mg/m(3) 2)
・40%乳剤
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂0.564 mL/kg、♀0.765 mL/kg 9)
経皮 ラット ; LD50 : 0.5 mL/kg 以上
・5%粒剤
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂4,021 mg/kg、♀5,304 mg/kg
経皮 ラット ; LD50 : 2,000 mL/kg 以上 9)
- (54) チオメトン
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂66 mg/kg、♀77.5 mg/kg 1)
- (55) テミビンホス
- (56) テメホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : 1 g/kg
マウス ; LD50 : 223 mg/kg 30)
経皮 ラット ; LD50 : 1,370 mg/kg 30)
腹腔内ラット ; LD50 : 912 mg/kg、
マウス ; LD50 : 683 mg/kg 30)
皮下 ラット ; LD50 : 2,302 mg/kg 30)
[その他の毒性]
刺激性 : 皮膚刺激性 (ウサギ, 500 mg/24 H) : 弱い刺激性あり 30)
- (57) トリブチルトリチオホスフェート
- (58) バミドチオン
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂107 mg/kg、♀105 mg/kg 1)
- (59) ピペロホス
- (60) ピラクロホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♀237 mg/kg 1)
- (61) ピラゾホス
- (62) ピリダフェンチオン
[動物急性毒性]

- 経口 ラット ; LD50 : 769.4 mg/kg 1)
- (63)ピリミホスメチル
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂1,462 mg/kg、♀1,500 mg/kg 1)
- (64)ブタミホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂1,070 mg/kg、♀845 mg/kg 1)
- (65)プロチオホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : 1,700 mg/kg 1)
- (66)プロパホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂79.8 mg/kg、♀72.5 mg/kg 11)
吸入 ラット ; LD50 : 39.2 mg/m(3)
・5%粒剤
[動物急性毒性]
経皮 ラット ; LD50 : 2,000 mg/kg
- (67)プロフェノホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂510 mg/kg、♀520 mg/kg 1)
- (68)プロペタンホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : 75 mg/kg 30)
経皮 ラット ; LD50 : 564 mg/kg 30)
- (69)ホサロン
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂198 mg/kg、♀188 mg/kg 1)
- (70)ホスチアゼート
- (71)ホルモチオン
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♀424 mg/kg 1)
- D・D*(72)マラソン
[ヒト致死量]
経口 最小致死量 : 5 g(75歳男性) : 2)
(小児4g摂取で回復例あり 2))
推定致死量 : 1,375 mg/kg 6)
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂1,390 mg/kg、♀1,450 mg/kg 1)
[その他の毒性]
(参考)許容曝露濃度 (Exposure Limit) 10 mg/m(3) 2)
- D・D*(73)メカルバム
[動物急性毒性]
経口 マウス ; LD50 : ♂92 mg/kg 1)
- (74)メスルフェンホス
[動物急性毒性]
経口 ラット ; LD50 : ♂390 mg/kg、♀500 mg/kg 1)
- (75)メチルイソキサチオン

- (76)メチルジメトン
- D* (77)メチルパラチオン
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : 6010 μ g/kg
マウス ; LD50 : 18 mg/kg 30)
イヌ ; LD50 : 190 mg/kg 30)
- 吸入 ラット ; LC50 : 34 mg/m(3)/4 H
マウス ; LC50 : 120 mg/m(3)/4 H 30)
- 経皮 ラット ; LD50 : 67 mg/kg
マウス ; LD50 : 1,200 mg/kg 30)
- 静注 ラット ; LD50 : 9 mg/kg
マウス ; LD50 : 9800 μ g/kg 30)
- 腹腔内ラット ; LD50 : 2800 μ g/kg
マウス ; LD50 : 5400 μ g/kg 30)
- 皮下 ラット ; LD50 : 6 mg/kg
マウス ; LD50 : 18 mg/kg
- (78)メナゾン
- (79)モノクロトホス
- (80)bromophos
- [ヒト中毒量]
- 経口 最小中毒量 : TDLo(♀) : 152 mg/kg 30)
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : 1,600 mg/kg
マウス ; LD50 : 2,829 mg/kg 30)
- 吸入 ラット ; LC50 : 33 g/kg 30)
- 経皮 ラット ; LD50 : >5 g/kg 30)
- 腹腔内ラット ; LD50 : 1,625 mg/kg
マウス ; LD50 : 1,040 mg/kg 30)
- 経口 ネコ ; LDLo : 750 mg/kg 30)
- (81)bromophos-ethyl
- (82)carbophenothion
- (83)coumaphos
- (84)crufomate
- (85)dyflos
- (86)famphur
- (87)fenamiphos
- (88)fenchlorphos
- (89)fensulfothion
- (90)fonofos
- (91)methamidophos(メタミドホス)
- (92)methyl paraoxon
- (93)mevinphos
- (94)phorate
- (95)phosphamidon
- (96)phoxim(ホキシム)
- [動物急性毒性]
- 経口 ラット ; LD50 : 300 mg/kg、

- マウス ; LD50 : 1,050 mg/kg 30)
イヌ ; LD50 : 250 mg/kg
ネコ ; LD50 : 250 mg/kg 30)
経皮 ラット ; LD50 : 1,000 mg/kg 30)
- (97) pirimiphos-ethyl
(98) ジメチル-[2-(1'-メチルベンジルオキシカルボニル)-1-メチルエチレン]-
ホスフェイト

9. 中毒学的薬理作用

- 1) コリンエステラーゼ (ChE) の活性阻害 2)
- ・ アセチルコリンエステラーゼ (AChE、赤血球コリンエステラーゼ、真性コリンエステラーゼ : true ChE) の阻害
ヒトや脊椎動物では、中枢神経灰白質、交感神経及び赤血球に存在するアセチルコリンエステラーゼの阻害が、共通した急性毒性の主因である。
機序 : AChE は、アセチルコリンの N+ をひきつける陰イオン部位と、酢酸エステルの部分を加水分解するエステル分解部位の 2 種類の表面活性によりアセチルコリンを分解する。吸収された有機リン剤も加水分解され、そのリン酸部分が AChE のエステル分解部位に結合して (リン酸化して)、離れにくくなる。その結果、神経伝導で生じたアセチルコリンが分解されにくくなり、蓄積したアセチルコリンにより副交感神経 (節前、節後線維)、交感神経 (節前線維)、神経筋接合部、中枢神経系の神経 receptor の過剰刺激症状が引き起こされる。
[ムスカリン様作用] 14)
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、瞳孔の収縮、分泌腺刺激、洞房結節及び房室性伝導の遅延、心室性不整脈
[ニコチン様作用] 14)
骨格筋線維における運動神経終末と自律神経節への AChE の蓄積による骨格筋の持続性脱分極 (部分的に刺激 : 筋線維性攣縮、部分的には抑制 : 脱力、麻痺) 7)
[中枢神経系作用] 14)
初期には刺激、最後には抑制
 - ・ 血漿コリンエステラーゼ (ブチルコリンエステラーゼ : BuChE、偽性コリンエステラーゼ : pseudo ChE) 活性も同時に阻害されるが、動物の生理機能には何の異常も起きない。
血漿コリンエステラーゼは血漿、肝、心、膵、脳に存在する。 64)
血漿コリンエステラーゼ値は当初どれくらい有機リン剤にさらされたのかの良い指標となるが、中毒の本態ではない。 13)
肝実質が強く障害されても血漿コリンエステラーゼ活性は低下する。

(参考)

- (1) コリンエステラーゼ (ChE) の自然回復と新生
リン酸化され活性を失った ChE は、徐々に加水分解を受けて活性を自然回復する。自然回復の速さは ChE の種類 (true、pseudo) と結合しているリン酸基の種類によって決まる。 13)
血漿コリンエステラーゼの自然回復は AChE に比べかなり遅いが、血漿コリンエステラーゼは肝臓で新生され、肝障害がないかぎり 1~4 週間から

いで元にもどる。これに対し、赤血球の AChE 活性は赤血球が完全に入れ替わるまで長期間低値を示し続ける。 13)

(2)aging (エージング)

ChE と結合した有機リン剤のリン酸基は時間の経過とともに脱アルキル化をおこし、この課程を aging とよぶ。aging がおこると ChE とリン酸基との結合の安定性が増すため、酵素活性の回復は望めなくなる。

PAM はリン酸化 AChE のリン酸基と結合し、リン酸基を取り除くことによって AChE の活性を回復させるが、aging が起こると PAM とリン酸基とは反応しないため、活性も回復しない。

aging の速度はリン酸のアルキル基の種類によって異なる。動物実験によればメチル基 (CH₃ 基) を有する MEP やマラソン等の aging は速やかに起こっていると考えられるので、PAM の投与は出来るだけ速やかに行わなければならない。 12)

(3)有機リン系除草剤のコリンエステラーゼ阻害作用は弱い。 16)

2) 神経毒エステラーゼ (NTE) の阻害：遅発性末梢神経障害 13)

- ・脳脊髄の神経細胞の細胞膜に存在する NTE とリン酸が結合し、脱アルキル化 (aging) がおこると神経細胞に障害を来すと考えられているが、詳しい機序は不明。脊髄の上行路、下行路でも、太くて長い神経ほど障害を受けやすく、神経軸索の末梢から中枢に向かって病変が進み、後にミエリン鞘の変性が起きる。

脊髄、延髄、小脳内の神経細胞に代謝障害が起き、そのため栄養分が軸索の末梢まで送られず変性が末梢から起こると考えられている。極めて難治性であり、多くが歩行障害を残すと報告されている。 12)

- ・有機リン剤の主要毒性である AChE 阻害作用と遅発性神経毒性の強さの相対比が薬物によって大きく違うため、遅発性神経毒性が非常に弱ければ、致死量をはるかに超えない限り発症しない。 12)

遅発性神経障害を来すと考えられている有機リン剤については、

8. 毒性参照。(現在、農薬にはニワトリによる急性遅発性神経毒性試験の実施が義務づけられている。)

10. 体内動態

[吸収]

腸管、皮膚、肺から速やかに吸収される。 7)61)

[分布]

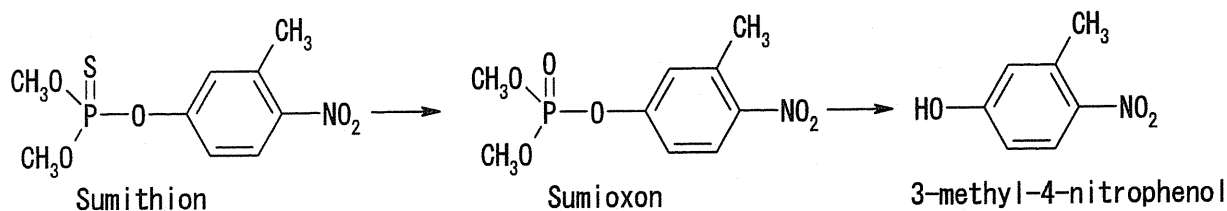
- ・一般に有機リン剤は、脂肪組織等の特定の組織に長く残留することはないと考えられている。
- ・MEP(スミチオン(R))服用自殺者(服用6日目に死亡)の臓器中濃度(15)によれば、脂肪中 MEP 濃度が血液の 140 倍、肝の 120 倍、脳の 60 倍であり、MEP の脂肪への移行性が示されている 12)
- ・脂溶性の高い ECP 中毒例や MPP 中毒例では、脂肪層への移行性が報告されている。 12)

[代謝]

- ・活性化 : 1) 肝臓のチトクローム P450 によって代謝される。 5)
リン酸部分の P と二重結合で結合している原子が S である P=S 型は、

P=O 型 (oxon 体) に代謝 (酸化的脱硫黄化) されて、ChE 阻害作用を發揮する活性体となる。 (12)61)

MEPの例



2) チオエーテルの酸化

MPP はフェニル基に-SCH₃ を有するが-S(O₂)CH₃ と酸化が進み、MPP の 2 倍程度に毒性が増強する。

・ 解毒分解 : 3) リン酸エステルの開裂

フォスファターゼの介在により P-O、P-S の間で切れて、有機リン酸とアシル基に分かれる。リン酸エステル部分は AChE に結合し排泄は遅れる。MPP の場合はパラニトロクレゾール、パラチオンではパラニトロフェノールを生じ、エーテル硫酸あるいはグルクロン酸抱合をうけて尿中 (あるいは胆汁中) に排泄される

4) 脱メチル化

ジメチル基の一つのメチル基が、glutathion-S-alkyltransferase により脱メチル化され活性を失う。エチル体の脱エチルは比較的起こりにくい

5) カルボン酸エステルの加水分解

6) アミド結合の加水分解

・ 以上のような反応が化合物ごとに、組み合わせを変えて起こる。

[排泄]

・ 一般に有機リン剤は代謝物として速やかに糞尿中に排泄される。 (12)

(72) マラソン

半減期 : 2.89 時間 (27)

24 歳男性の 50% マラソン 3 mL 静注例では、6 時間後濃度が 0.349 μ g/mL
28 時間後で 0.029 μ g/mL

11. 中毒症状

[概要]

- ・ 初期症状が軽くても、遅れて重い中毒症状を呈する例がある。 (61)
また、初期に縮瞳や徐脈などの典型的なコリン作動性症候が出現しない症例もある。 (61)
- ・ 死因は主として呼吸麻痺 (呼吸不全) によるが、喉頭痙攣、気管支収縮、気管支腺分泌増大、唾液分泌増大、呼吸筋 (横隔膜や肋間筋) の麻痺、中枢性の呼吸抑制など、ムスカリン様、ニコチン様、中枢性作用すべてが関与している。 (25)65)

* 経口

症状の発現は、大量摂取時には 5 分、通常 12 時間以内であり、大部分が 24 時間までに発症する。 (6)

まず消化器症状が出現する。症状は食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢。 60)65)
続いて一般的にはムスカリン様症状が出現し、ニコチン様症状や中枢神経系
症状が発現すれば重篤な中毒である。 6)

[ムスカリン様症状]

流涎、発汗、流涙、尿便の失禁、下痢、縮瞳

消化器系症状：痙攣性腹痛 (abdominal cramps)、しぶり (tenesmus)、
嘔気、嘔吐

循環器系症状：徐脈、AVブロック、血圧の低下 (収縮期圧が 90 mmHg
以下も報告されている。 2))

呼吸器系症状：気管支粘膜からの粘液過剰分泌、気管支痙攣

[ニコチン様症状]

筋線維性痙攣、筋の痙攣、筋力の低下、弛緩性麻痺、反射消失

循環器系症状：頻脈、血圧の上昇

呼吸器系症状：呼吸不全、呼吸停止

[中枢神経系症状]

頭痛、不穏、運動失調、興奮、痙攣、不眠、昏睡、反射消失、呼吸抑制
(呼吸筋麻痺)、精神症状

[その他]

- ・急性膵炎、高アミラーゼ血症 35)50)61)
- ・トランスアミナーゼ (AST、ALT) の上昇 61)
- ・重症例で代謝性アシドーシス 60)

*吸入

有機リン剤の蒸気やミスト (エアゾール) は粘膜や上気道を刺激し、気管支
痙攣を引き起こす。 60)

症状は気管支収縮、気道分泌物増加による胸部圧迫感と喘鳴等 65) で、
吸入後速やかに出現する。 6)

高濃度吸入の場合は、続いてムスカリン様症状、ニコチン様症状、中枢神経
系症状等、経口の場合に準じた症状が出現する。 60)

*経皮

- ・液体を経皮的に吸収した場合は、通常最初に、その部位に限局した発汗と筋
線維束痙攣が現れる。 65)
- ・低リン酸血症 (3 mg/L) の報告あり。 60)

*眼

眼への曝露により、著しい縮瞳、眼痛、結膜充血、毛様体痙攣、眉の痛み等
が出現する。 65)

[詳細]

*経口

以下は急性期の症状である。

(1) 循環器系症状

- ・(頻発症状として) 徐脈、または頻脈。 60)
- ・(中等症～重症で) 血圧低下、または血圧上昇。 60)
- ・(重症で) 徐脈/頻脈以外の不整脈、刺激伝導系の遅延、心室性不整脈がと
きに出現する。 60)
- ・(まれに) 心筋炎 7)60)

(2) 呼吸器系症状

- ・(中等症～重症で) 気管支分泌過多、気管支痙攣、呼吸困難。 60)

- ・(重症で)呼吸不全、非心原性肺水腫。 60)
- ・頻呼吸(30/分以上)の報告あり。 7)60)
- ・完全な気道閉塞を伴う一過性の声帯麻痺の報告あり。 60)
- ・製剤中の溶剤(炭化水素類)による化学性肺炎。 60)
- ・胸部X線異常(無気肺、肺水腫像、誤嚥性肺炎像)
- (3) 神経系症状
 - ・(中等症～重症で)めまい、頭痛、不穏に続く運動失調、嗜眠、錯乱。 60)
 - ・(重症で)線維束性攣縮、著しい脱力感、昏睡、痙攣を起こす可能性あり。 60)
- (4) 消化器系症状
 - ・(ムスカリン様症状として)嘔気、嘔吐、腹部痙攣、下痢。 60)
 - ・急性膵炎、高アミラーゼ血症 35)50)
 - ・有機リン中毒患者の22～63%に高アミラーゼ血症が存在し、さらにリパーゼやトリプシン血中濃度の上昇、あるいは画像所見等から有機リン中毒患者の5.7～29%に実際に急性膵炎が合併したと報告されている。 50)51)52)
 - ・急性膵炎は併発しても4～5日で終息することが多いとされている 50)が、急性出血性膵炎とイレウスを併発した症例 53)、重篤な後腹膜膿瘍を合併した壊死性膵炎 54)の報告が各2例報告されている。 35)
 - ・急性出血性膵炎とイレウスを併発した症例 53)
 - 42歳女性：パラチオン 5g服用
 - 34歳女性：パラチオン7.5g服用
 - ・後腹膜膿瘍を合併した壊死性膵炎 54)
 - 2症例とも不明物質を服用し、症状より有機リン中毒と診断
 - ・39歳男性：
 - 流涎、低血圧、縮瞳、意識レベル低下、下痢、ChE 0.3 μ /L(正常値4000～8500 μ /L)より有機リン中毒と診断。34病日CTにより壊死性膵炎と診断。44病日死亡。
 - ・26歳男性：
 - 発汗著明、流涎、錯乱、低血圧、縮瞳、偽ChE280 μ g/Lより有機リン中毒と診断。13病日腹痛が増強したため開腹術が施行され膵臓の壊死を認めた。75病日退院。
 - ・食道炎 60)
 - (5) 肝症状
 - (6) 泌尿器系症状
 - ・(頻発症状として)頻尿、(重症で)尿失禁。 60)
 - ・蛋白尿、不定形結晶尿の報告あり。 60)
 - (7) その他
 - a) 酸・塩基平衡
 - ・(重症で)代謝性アシドーシス。 60)
 - ・ショックや痙攣による二次症状として、乳酸アシドーシス。 60)
 - b) 血液
 - ・(重症で)低カリウム血症 60)
 - ・Methamidophos(メタミドホス)が付着した野菜の摂取により白血球増加の報告あり。 60)
 - その他、核の左方移動を伴う白血球増加
 - ・(重症で)高血糖および糖尿の可能性あり(ケトーシスを伴う場合と、伴わない場合とがある)。 60)

- ・トランスアミナーゼ (AST、ALT) の上昇 61)
- ・PT 及び PTT の延長 (凝固時間の延長) の可能性があるが、臨床上問題になることはまれである。 60)

c) 眼

- ・多くの例で縮瞳がみられるが、早期には縮瞳がみられず散瞳していることも多い。 65)

d) 鼻 :

e) 皮膚

- ・発汗

f) その他

- ・体温の上昇 (37~38°C)
- ・骨格筋の筋力低下 60)
- ・フェニトロチオン製剤摂取による横紋筋融解症の報告あり 60)
- ・呼気にニンニク臭のすることがある (ニンニク臭と表現される独特の臭気を発する有機リン剤が多いため。61) ただし、製品としては、炭化水素系溶剤と混和されているものも多く、溶剤臭がする場合も多い。 64))
- ・添加剤の有機溶剤による症状

DEP 製剤では添加剤のメチルアルコールに注意

<参考: DEP 乳剤>

- ・50%乳剤を製造するために、メチルアルコールでないと溶けないため、全メーカーとも大体30%程度のメチルアルコールを使用している。

販売メーカー23社の大多数は以下の処方である。(1990年現在)

DEP	50%
メチルアルコール	30%
陰イオン性界面活性剤	約10%

- ・10%乳剤ではメチルアルコールでなくても溶けるため、様々である。

[急性期症状出現までの時間]

P=0型のDDVPやDEPは、そのままAChE阻害作用を発揮するのに対し、P=S型のパラチオン、ダイアジノン、マラソン、MEPは体内でP=0型に代謝されてChE阻害作用を発揮ようになるため、症状発現が遅延する。 12)61)

[症状発現の遅延]

中毒症状は通常24時間以内に出現して急速に極期に達するが、MEPとMPP製剤で、初期よりChE値が低値であったにもかかわらず、重い中毒症状が出現するまでに時間を要した症例が報告されている。 17)18)

- ・MEP経口摂取症例 17)

摂取後数時間は嘔吐と下痢のみ。また、摂取10時間後の来院時に血漿ChE活性の低下(正常下限値の6.3%)をみるも、摂取48時間後までは上肢の振せんと唾液分泌過多をみとめるのみで、それ以後に意識障害、全身性線維束性攣縮、四肢の筋力低下、呼吸筋麻痺が出現した。

- ・MPP経口摂取症例 18)

摂取6時間後の来院時に赤血球/血清ChE活性が正常値の1%未満に低下していたにもかかわらず、摂取後5日目までは数回の下痢と不安状態のみであった。5日目に心肺停止となり、ICU収容後も血圧低下、唾液分泌過多、全身性線維束性攣縮をみとめ、30日目までアトロピン投与を必要とした。

症状発現が遅延する理由として、MPP 症例 (18) では MPP の脂溶性が高い (脂肪組織に蓄積) ことと、MPP が生体内で代謝 (加水分解) されにくいことにあると考察している。 (18)

[症状の再燃]

JPIC のアンケート調査では、1982 年から 1987 年までの有機リン中毒 591 例のうち、5% にあたる 30 例の症状再燃 (一旦症状が回復し、再び症状の起こった例) 報告があった。

初期症状と再燃症状には相関はなく、あらゆる症状がみられたが、再燃症状のなかでは呼吸障害の頻度が高かった。発現は 2 日～23 日。物質は MEP、マラソン、DEP、EPN、ESP、MPP、ピリミホスメチル、ピリダフェンチオンが報告されていた。

- ・ 中間期症候群 (intermediate syndrome) (12) (14) (60) (61)
Senanayake らが報告した現象で、症状の急性期を乗り越えた後、24～96 時間 (12 時間～7 日 (60)) を経て、体幹に近い四肢筋肉や呼吸筋、脳の運動神経麻痺が出現する。
Sudakin ら (2000) や Villamangca ら (2000) は、中間期症候群は、PAM の投与量や投与経路、曝露した有機リン剤の化学的構造の違い、治療開始までの時間、吸収抑制や排泄促進などの治療の有無など、いくつかの要因が重なって起こると報告している。 (60)
- ・ 遅発性末梢神経障害 (delayed polyneuropathy) (61)
(9. 中毒学的薬理作用参照) (13)
 - ・ 急性期を過ぎ (曝露後 6 日～21 日 (60))、下肢の知覚異常、しびれ、運動麻痺が現れる。
運動麻痺は下肢末端から始まり、次第に増強するとともに躯幹に近づき、ひどくなると上肢とくに前腕も侵される。
回復に数ヵ月から数年かかり、完全に治らず筋萎縮を残すこともある。
 - ・ 日本の報告例は、ほとんどが DEP 製剤による。 (61)
 - ・ 小児より、成人の方が侵されやすい。
 - ・ 大量摂取でもおき、長期間摂取でもおきる。

[症状と ChE 活性との関係]

- 1) 重症度と赤血球/血漿 ChE 活性はある程度相関する。症状出現例における ChE 活性は、通常正常域の 50% 以下となり、特に重症例では直後あるいは 1～2 日後に ChE 活性がほぼゼロに近い値まで低下する。 (60) (61)
しかし、軽症～中等症の症例では、重症度と ChE 活性は必ずしも相関せず、ChE 活性が極めて低値であっても、中毒症状が軽い例 (消化器症状程度) はめずらしくない。 (61)

参考) Bryson PD: Comprehensive Review in Toxicology. Rockville Md, Aspen Systems Corp, 1986, P 280. Used by permission. (6) には、以下の記述がある。

血清アセチルコリンエステラーゼ濃度と重症度の相関性	6)
% Normal : 症状	

>50 : 無症状	
20～50 : 軽い中毒症状	

10～20 : 中程度の中毒症状
<10 : 重篤な中毒症状

Correlation of Serum Acetylcholinesterase Levels with Symptoms* 6)

% Normal : Symptoms

>50 : No symptoms
20～50 : Mild Poisoning
10～20 : Moderate Poisoning
<10 : Severe poisoning

*From Bryson PD: Comprehensive Review in Toxicology.
Rockville Md, Aspen Systems Corp, 1986, P 280. Used by
permission.

2) 症状の改善と ChE 値の再上昇する時期は一致することもあるが、まったく乖離する場合もある。 61)

[臨床検査値への影響]

PAM 使用時の血糖測定について

PAM による治療中に、血糖測定値に誤差を認めたとの報告があり、血糖測定器の種類により異常値を示すことがある。異常値としては、高値を示すことが多いが、低値を示す機種もある。偽高値に対して行ったインスリン投与が結果的に過剰となり、低血糖が発現した症例が報告されている。 55) 56) 58)

PAM 使用時に血糖値を測定する場合は、血糖測定器の添付文書等を確認する、複数の検査装置を使用する等で測定誤差による過誤を防ぐよう留意する。 55)

[予後]

- ・死亡率 6) : 治療に対して小児患者 50%
成人患者 10%
- ・予後は初期の合併症（誤嚥性肺炎、化学性肺炎、ARDS）の重篤度に左右される
- ・脳の低酸素状態を回避できれば、症状は 1～2 週間で回復する。 6)
- ・軽症～中等度中毒では、症状の回復まで 1 ヶ月程度。 14)
- ・後期の合併症としては、中枢神経系症状として記憶障害、うつ状態、分裂病、錯乱状態、末梢神経炎、ギランバレー症候群
その他、接触性皮膚炎、潰瘍性口内炎、血液疾患、喘息、膵炎（嚢胞を形成する場合もしない場合もある） 6)

[患者の初期治療に携わった医療従事者の健康被害]

有機リン製剤を経口摂取した患者の初期治療に携わった医療従事者に呼吸困難、分泌過多、発汗等の症状が出現した事例 38) や、頭痛、立ちくらみ等が出現した事例 49) 72) が報告されている。

しかし、これらの報告はいずれも、有機リン中毒の確定診断となり得る ChE 値について言及していない。（「13. 中毒症例 (2) 患者の初期治療に携わった医療従事者の健康被害事例」参照）

また、日本中毒情報センター受信症例でも医療従事者に頭痛や嘔気等の症状が出現した例がみられるが、症例の評価がなされていないため、製剤中の他成分（溶剤等）による症状の可能性も否定できない。

12. 治療法

[概要]

- ・重症中毒症例ではまず呼吸循環管理を行うが、特に必要性が高いのは呼吸不全に対する緊急気管挿管である。経口摂取の場合は、引き続き出来るだけ早く消化管除染を試みる。また、解毒剤は症状に応じて早期に投与する。 61)
- ・重症例では、呼吸不全と意識障害のために長期の困難な人工呼吸管理を要することが多い。 61)
- ・初期症状が軽くても、遅れて重い中毒症状を呈する例があるため、初診時の症状だけで重症度を即断してはいけない。 61)
また、初期に縮瞳や徐脈が出現しない非典型的な例もあり、古典的なコリン作動性症候にこだわると、誤診を招く恐れがある。 61)
- ・解毒剤・拮抗剤 59)

1)アトロピン硫酸塩

アセチルコリンのムスカリン様作用に拮抗する対症療法薬。

ムスカリン様症状のうち、特に気道分泌の増加および気管支収縮(→呼吸障害)と、著しい徐脈(→心機能低下)が認められる場合に適応となる。

使いすぎると、副作用として消化管蠕動が低下して消化管除染に不利に働くため、中毒症状の再燃や遷延の一因となりうる。初療時の投与は盲目的に行っても止むを得ないが、十分にモニタリングされている入院患者には、適応を正しく理解して必要以上の使用を避けるべきである。

アトロピンの投与量および投与期間には明確な基準がないが、日本中毒学会が作成した「中毒医療ガイドライン(中毒起因物質別標準治療)(2008年作成)」による投与方法・投与量は以下のとおり。 61)

初回、1~2 mg(小児0.05 mg/kg)を静注する。

この用量でアトロピンの副作用(口渇、頻脈、散瞳、腹満、排尿障害など)が出現するようなら、その患者は有機リン中毒ではないか、アトロピンを必要としない程度の軽い中毒であると判断してよい。

重症例には2 mgを15~30分ごとに静注、あるいは同程度の用量を持続静注する。ただし、症例ごとに必要に応じて、増量/減量/中止を考える。

2)PAM

リン酸化AChEのリン酸基と結合し、リン酸基を取り除くことによってAChEの活性を回復させる。

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合に、できるだけ早期に投与を開始し、有効血中濃度を維持するよう十分量を使用、十分な期間にわたって投与を持続することが推奨される。 61)

日本中毒学会が推奨する投与方法・投与量は、「成人の場合、初回量1~2 g(20~40 mg/kg)を15~30分かけて静注後、1時間に500 mgの割合で持続静注する。投与期間には一律の基準はなく、原因物質や中毒症状の程度によって個々に調節する 61)」である。ただし、適応、投与方法・投与量に関しては様々な議論があり、統一見解はない。

注意) 55)56)58)

PAMを投与すると、血糖測定器の種類により異常値を示すことがある。

異常値としては、高値を示すことが多いが、低値を示す機種もある。

PAM投与中の血糖値測定に際しては、血糖測定器の添付文書等を確認する、複数の検査装置を使用する等で測定誤差による過誤を防ぐよう留意する。

・禁忌

- ・スキサメトニウム(サクシニルコリン)

- ・テオフィリン・アミノフィリン
 - ・フェノチアジン、バルビツレート、クロルジアゼポキシド、メプロバメート、レセルピン
 - ・麻薬
 - ・アドレナリン作動薬
- ・二次汚染防止対策 35)
- 患者の初期治療に携わった医療従事者の健康被害が報告されているため、初期治療にあたる者は下記を行うべきである。
- ・ゴム製の手袋、ガウン、ゴーグルの着用。 35)36)
 - ・可能であれば患者を治療室へ搬入する前に除染室または前室で有機リン剤の付着した衣類を脱がせ 36)、吐物や、汚染された衣類は密閉容器に入れ、適切に廃棄する。 37)
 - ・治療室の換気にも気を配る。 36)
海外では治療室内の排気を病院の主な換気設備とは独立させる、との文献がある。 38)
- *経口の場合
行うべき治療の順序は以下の 1)～3)である。
- 1)重症中毒例では、まず、呼吸・循環管理を行う。特に呼吸不全に対する緊急気管挿管が必要である。 61)
 - 2)消化管除染
 - ・胃洗浄：気管挿管下、胃内容物の吸引に続いて施行する。 37)39)
 - ・活性炭・下剤の投与
 - 3)症状に応じて早期にアトロピン硫酸塩、PAM を投与する。 61)
- *吸入の場合
気道刺激や呼吸機能低下が明らかな場合は動脈血ガス分析、胸部レントゲン撮影、呼吸機能テストを行う。 35)
必要に応じて、上記経口の場合に準じて治療する。
- *経皮の場合
多くの製剤は有機溶剤を含有しているため 40)、曝露した皮膚は石鹼と多量の温水を用いて、繰り返し十分に洗浄する。 37)
必要に応じて、上記経口の場合に準じて治療する。
- *眼の場合
清潔な水、または生理食塩水で 15 分以上持続洗浄。 35)
必要に応じて、上記経口の場合に準じて治療する。

[詳細]

- *経口の場合
行うべき治療の順序は、1)呼吸・循環管理、2)消化管除染、3)アトロピン硫酸塩・PAM の投与である。
- (1) 基本的処置
 - A. 催吐：禁忌 35)37)
 - ・意識障害、痙攣、麻痺などの症状が早期に出現し、誤嚥のリスクが高まるため。 35)40)
 - ・多くの有機リン製剤(乳剤、油剤など)は炭化水素類を含有しており、誤嚥により化学性肺炎を起こす可能性がある。 35)
 - B. 胃洗浄：

気管挿管下、胃内容物の吸引に続いて施行する。 37)39)
粒剤は消化管内に残存しやすく、内視鏡下での胃洗浄・腸洗浄を必要とした報告もある。 42)

1) 施行時期について

消化管からの吸収が早いいため摂取後 30 分以内に施行することが最も望ましい 37)20)が、消化管内に長時間残存していた報告もあり、遅れても施行する。 41)42)

- ・服用 16 時間後に受診したため胃洗浄を施行せず 29 時間後に死亡した事例 (スミチオン(R) (液体)、服用量不明) では、剖検にて胃内に有機リン臭の黄褐色液体を認めた。 41)

2) 挿管の必要性について

- ・意識障害、痙攣、麻痺など挿管を必要とするような症状が早期に出現するため。 43)
- ・多くの有機リン製剤(乳剤、油剤など)は炭化水素類を含有しており非挿管下で胃洗浄を実施すると誤嚥により化学性肺炎を起こす可能性がある。 37)39)

C. 活性炭・下剤の投与：

アトロピンの投与下では腸蠕動が低下するため、活性炭を排泄させるための下剤投与の有用性が増すと考えられる。 40)

(2) 生命維持療法および対症療法

A. 呼吸管理

- 1) 唾液や気道の分泌過多、口から泡をふいている場合は、気管挿管し、分泌物の吸引を行う。 13)21)61)
- 2) 酸素吸入は必須である。 61)
- 3) 人工呼吸が必要で筋弛緩剤が必要な時には、神経節遮断剤スキサメトニウム (サクシニルコリン) の使用は (コリンエステラーゼ阻害剤によってスキサメトニウムの分解が阻害され) 呼吸筋麻痺を遷延させるので避ける。 20)
ミダゾラムかプロポフォールを麻酔誘導剤として使用する。

B. 循環管理

血圧低下に対して、各種リンゲル液の急速輸液を行い (30 分で 1~2 L 投与)、改善しなければドパミンまたはノルアドレナリンの持続静注を行う。 61)

C. 痙攣対策

ジアゼパムが痙攣治療に有効であるが、通常適切なアトロピン療法と呼吸管理を行えば痙攣は管理可能である。 23)

注意：ジアゼパム製剤のうち、効能・効果に「有機リン中毒における痙攣の抑制」がある製剤は、2013 年 3 月現在、以下のとおり (他のジアゼパム製剤は適応外使用となる点に注意)。

- ・ホリゾン(R)注射液 10 mg (アステラス製薬)
- ・ジアゼパム注射液 10 mg 「タイヨー」 (大洋薬品工業)

D. その他の治療法：

[有効性の未確定な処置] 6)

- 1) 血液透析及び DHP
- 2) 新薬 Dextetimide (日本では未市販)：アトロピンよりも抗コリン作動薬として有効

3) スコポラミンがヒトの有機リン中毒に有効

4) ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤

[ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤の有効性：

(治験薬：ミドリ十字；但し'89の情報では入手不可能)]

- ・ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤投与による症状の改善については有効報告と無効報告があるが、その転帰因子は判明していない。12) 26) ラットの試験では MEP 大量投与による LD50 値を有意に低下させ、これは高濃度のアセチルコリン存在下では pseud-ChE (偽性コリンエステラーゼ) が最大活性を示し、アセチルコリンをより速く分解するためと考えられている。12)
- ・有効性の理論づけとしてその他に有機リンと ChE 製剤が結合して true-ChE を保護するという考えがあるが、ラットの試験では赤血球、脳内コリンエステラーゼ活性の低下は全く阻止されておらず、ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤による true-ChE 保護作用は全く見られなかったという。12)
- ・臨床使用例では症状の改善がみられたという報告が多いが、その程度は一定していない。12)

E. 禁忌薬品

- ・スキサメトニウム(サクシニルコリン)：

A. 呼吸・循環管理 を参照

- ・テオフィリン・アミノフィリン：

気管支痙攣の治療に気管支拡張剤とアトロピンは有効であるがテオフィリン・アミノフィリンの使用は避ける。

理由：1951年のウサギによる試験では、緑内障治療薬で強力なコリンエステラーゼ阻害作用をもつ dyflos (DFP：日本では使用されていない) とテオフィリンを併用すると、テオフィリンの副作用である痙攣発現量 163 mg/kg を、22 mg/kg (約 1/8) に減少したという報告がある。血中濃度の測定値はない。7)

ただし、Poisindex によると、有機リンにより発症したヒトの気管支痙攣の治療には注意深く使用すれば禁忌ではないだろうとある。7)

[参考] 22)

テオフィリンの常用量 1回 200 mg、1日 400 mg (成人)

極量 1回 400 mg、1日 1.2 g

治療有効血中濃度 : 10~20 μ g/mL

(1日 400 mg 連続投与の定常状態における濃度：

約 5~10 μ g/mL)

すべての患者に痙攣、不整脈、中枢症状を発現する血中濃度 40 μ g/mL 以上 (60 μ g/mL 以上では死亡)

- ・フェノチアジン、バルビツレート、クロルジアゼポキシド、メプロバメート、レセルピン 23)

理由：1) 1962年有機リン曝露後、9~12日目にプロマジン投与により、中毒症状の再発と呼吸不全による突然死の報告がある。23)

動物試験では、クロルプロマジンやプロマジンの投与により死亡率が2倍に引き上げられたとの1962年の報告があ