

り、1967年のラットの実験では、上記の薬品がパラチオンの毒性を高めたという報告がある。 23)

この相乗作用は、中枢神経系への作用が強い有機リン剤との併用でのみ生じるので、中枢神経系でのコリン作動性の過程に関係があると思われる 23)

- 2) フェノチアジン、レセルピン、バルビツレートの中枢神経抑制作用をもつ薬剤は呼吸停止の危険性を増す恐れがあるため。 6)14)

・麻薬：

中枢神経抑制作用のため（上記2）と同） 6)14)

・アドレナリン作動薬：

理由：有機リン中毒で引き起こされる低酸素状態やチアノーゼ状態に、エピネフリンを投与すると回復不能な心室細動を誘発する。 6)

乳剤に使用されているトルエン中毒においても、エピネフリンが心筋の感受性を高め、致死的不整脈を誘発する恐れのあるため使用を避ける。 7)23)

(3) 特異的治療法

[解毒剤・拮抗剤]

- 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。

A) 適応

通常、アトロピンを必要とするのは重症中毒例である。 61)

アトロピンが有効なムスカリン様症状のうちで対処を急がなければならないのは、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）であり、厳密な適応はこの二つだけと考えてよい。 61)

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。 61)

B) 投与方法・投与量

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。 61)

- ・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。

- ・「アトロピン硫酸塩注0.5 mg「タナベ」」のインタビューフォームによる投与方法・投与量は以下のとおり。 62)

軽症：アトロピン硫酸塩水和物として0.5～1 mg(1～2 A)を皮下注射するか、0.5～1 mgを経口投与する。

中等症：アトロピン硫酸塩水和物として1～2 mg(2～4 A)を皮下・筋肉内または静脈内に注射する。その後、必要に応じて20～30分ごとに繰り返し注射する。

重症：初回、アトロピン硫酸塩水和物として2～4 mg(4～8 A)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。

C) 注意事項

- ・アトロピン硫酸塩とPAMを混注して投与すると、アトロピン硫酸塩の薬効発現が遅延することがあるので注意する(PAMの局所血管収縮作用が、アトロピン硫酸塩の組織移行を遅らせる)。57)
- ・アトロピンはムスカリン様症状にのみ拮抗し、ニコチン様症状(とくに筋線維束性収縮、筋力低下、呼吸麻痺)と中枢神経症状にはまったく効果がない。61)
- ・脳内への移行がゆるやかなため、一気に注射しすぎるとしばらく経ってからアトロピンによる中枢神経症状(興奮、昏睡、痙攣など)が出現することがある。頻脈(130～140/分)、散瞳、口腔粘膜乾燥を目安にする。13)
- ・アトロピン投与による消化管蠕動の低下は消化管除染に不利に働くため、有機リン中毒症状の再燃および遷延の一因となるかもしれない。61)
- ・肺水腫を併発して低酸素状態の患者は、アトロピン療法によって心室性の頻脈を引き起こす恐れがあるので、アトロピン投与の前に必要であれば人工呼吸によって低酸素状態を改善しておく必要がある。20)21)
- ・投与を中止する場合は、投与量を漸減して中止。治療中止後、最低24時間は患者を観察し、症状が再び現れないことを確認。67)

2) PAM(プラリドキシム)：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 61)

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。

ただし、適応、投与方法・投与量に関しては以下のとおり様々な議論があり、統一見解はない。

A) 適応

重症の有機リン剤中毒が疑われる場合 61)

具体的な見解はないが、「重症の有機リン剤中毒が疑われる場合」とは、過去の報告から以下のような場合をさすと思われる。

- ・ニコチン様症状(筋線維性攣縮、筋力低下、頻脈、呼吸不全等)が出現している場合 6)
- ・来院時の症状が気分不良や嘔吐のみなど比較的軽度でも、ChE値が極端な低値である場合 17)18)
- ・原液(希釈していない製剤)の意図的摂取の場合(数十g単位で摂取すれば致命的となるため 61))

B) 投与開始時期

できるだけ早期に投与を開始する。12)61)

曝露後36時間以内 16)とする意見もある。

(参考)時間が経過するとaging(AChEと結合した有機リン剤のリン酸基

の脱アルキル化) がおこり、AChE と有機リン剤の結合の安定性が増すため、早期に投与しないと効果は得られない。Aging は一般に 24~48 時間でおこるが、有機リン剤の種類により以下のように異なり、早いものでは数時間でおこること、また、Johnson らは、曝露後 12 時間以内に PAM を投与すると intermediate syndrome の発症率が低下したと報告しており (参考資料 71)、可能な限り早期に投与するのがよいと考えられる。 68)

Aging の時間：一般には 24~48 時間 61)

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)

Aging を起こす

リン酸基につくアルキル基	時間 (50% AChE)
ジメチル基 (DDVP、MEP、マラソンなど)	: 24 時間
ジエチル基 (クロルピリホス、ダイアジノンなど)	: 40 時間
プロピル基 (スルプロホス、ピラクロホスなど)	: 2.5 時間

C) 投与法・投与量・投与期間：様々な議論があり、統一見解には至っていない。

1. パム静注 500 mg <大日本住友製薬> の添付文書にある用法・用量

プラリドキシムヨウ化物として、通常成人 1 回 1g を静脈内に徐々に注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。 74)

インタビューフォームには次の用法・用量が参考として掲載されている。

初回投与：1~2g (小児では 20~40mg/kg) を生食 100mL に溶解し、15~30 分間かけて点滴静注または 5 分間かけて徐々に静注する。パム投与初期には呼吸管理を十分に行う。

継続投与：投与後 1 時間経過しても十分な効果が得られない場合、再び初回と同様の投与を行う。それでも筋力低下が残る時は、慎重に追加投与を行う。0.5g/hr の点滴静注により 1 日 12g まで投与可能。 63)

継続投与の期間、最大用量は、本項の 4. 参考情報 を参照。

2. 日本中毒学会が作成した「有機リン (農薬)」の「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)」による用法・用量 61)

(上記 1. のインタビューフォーム掲載の用法・用量と同じ)

成人：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。 61)

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)

継続投与の期間、最大用量等は本項の 4. 参考情報 を参照。

3. 海外の市販製剤や臨床で検討されている用法・用量は次の 3 種類である。

① WHO 推奨用法・用量

② WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量

③ 高用量持続投与

75) 76)

日本の市販製剤 (パム静注 500 mg <大日本住友製薬>) の添付文書、インタビューフォーム及び日本中毒学会の「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)」は、2) WHO 推奨の用法・用量と類似の代替用法・

用量に該当する。

- ① WHO 推奨用法・用量 75)76)
初回投与：少なくとも 30 mg/kg を静注。
継続投与：初回投与後 8 mg/kg/hr. 以上で持続点滴。
- ② WHO 推奨用法・用量と類似の代替用法・用量 75)76)
(詳細は、解毒剤ファイル「プラリドキシム」の 5-1-1 用法・用量(4)参考情報の E)を参照)
初回投与：1~2 g(20~40 mg/kg)を生理食塩水 100 mL に溶解し、15~30 分間かけて静注。
継続投与：1 g/hr で点滴静注。あるいは、生理食塩水で 2.5%溶液(肺水腫を発症している場合は 5%溶液を推奨)として 500 mg/hr で点滴静注。
ただし、日本の市販製剤(パム静注 500mg)は 2.5%溶液であり、5%溶液には調製できない。
- ③ 高用量持続投与：比較的重症の有機リン中毒において、間欠的投与と比較してアトロピンの必要量が少なく、人工呼吸器管理の期間も短いとの調査結果が報告されている。
初回投与：2g(プラリドキシム塩化物またはヨウ化物として)を単回投与。
継続投与：続けて48時間にわたり1g/hrで持続点滴。その後、人工呼吸器から離脱するまで、4時間毎に1g投与。 75)76)

4. 参考情報

- a) 継続投与の期間：コリン作動性症状が消失した後、少なくとも24時間は投与を継続するべきである。投与中止後はコリン作動性症状の再発に注意して観察する。 75)76)
数日間にわたる継続投与が必要となることもある。 75)76)
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)
 - b) 投与例における最大用量：1回量 2 g、1日量 30 g、7日間で 81 g 1)
 - c) 最大推奨投与量は成人で12 g/24 hrとの記述があるが、重症の場合に適用される上記の①~③の用法・用量では、この最大推奨投与量を上回る。 75)76)
- D) PAM の有効血中濃度について
- ・ PAM の有効血中濃度は従来 4 mg/L とされてきたが、最近の研究でその3倍以上(pralidoxime chloride で 13.8 mg/L 66))が必要であるといわれているため、少量では効果がないかもしれない。 61)
 - 参考) Worek ら 70)は、obidoxime (PAM と同様に oxim の一種)の有効血漿中濃度を 10~20 μ M (副作用は認めない濃度)、効果の面で obidoxime 8.3 μ M が PAM 170 μ M と同等 70)としている
(PAM の MW=137.2 として計算すると PAM 有効血漿中濃度は 28.1~56.2 mg/L となる。)
また、別の症例報告では重症有機リン中毒患者の AChE 再活性のためには 40 mg/L の血中濃度が必要であると考えられている。 68)
 - ・ PAM を 30 mg/kg 投与すると、10 mg/L 以上の血中濃度が約 30 分持続する。 68)
 - また、血中濃度を安定させるためには間欠投与よりも持続投与が望ましい。 68)
 - ・ PAM の作用は、通常投与後 10~40 分で出現する。 20)

E) その他の注意事項

1. PAMの有効性について

- ・PAMの有効性は確立しているわけではない（これまでに対照群のある臨床試験は2つしかなく、しかもいずれの試験もPAMの有効性を示さなかった）。また、有効性に疑問を呈する臨床研究報告も多いが、これらの大部分は研究デザイン等に問題がある。したがって大規模なランダム化比較試験で結論が出るまでは、上記の投与方法を推奨する。61)
- ・PAMはムスカリン様症状だけでなく、ニコチン様症状（呼吸麻痺等）に拮抗する可能性があるが、脳へはほとんど移行しない（血液脳関門を通過しにくい）ため、中枢神経症状には効果がない。13)20)61) 住友化学工業のラットによる実験（未発表）では、脊椎管内投与によりPAMの脳への移行が確認され、MEPを15分以内に全例が死亡する75 mg/kg投与しても全例が生存した。脳のコリンエステラーゼ活性も有意に増加したことが認められた。12)

2. PAMの副作用

- ・PAM自身も弱いChE阻害作用を持つため、大量に投与すると神経筋接合部に対して遮断作用を示し、呼吸停止が起こりうる24)。PAM大量投与による動物実験では死亡例がある20)が、常用量（1～2 g）の範囲ではChE阻害作用はほとんど認められない24)68)
- ・急速な静注（0.5 g/min以上）は、めまい、頭痛、複視、嘔吐、顔脈、喉頭痙攣、筋硬直、一過性の神経筋遮断作用を引き起こす。14)20)
- ・各種PAM（プラリドキシムヨウ化メチル、pralidoxime chloride、pralidoxime mesilate）を健常人に1.5～10 g経口投与したところ、プラリドキシムヨウ化メチルのみで鼻感冒、咽頭灼熱感、耳下腺痛などのヨード中毒症状がみられたとする報告や、プラリドキシムヨウ化メチルを健常人に15～20 mg/kgで静脈内投与すると、めまい、霧視、複視、眼調節障害、頭痛などが生じたとの報告がある。68) そのほか、30 mg/kgの静脈内投与で血圧上昇や心電図異常が報告されている。68)
- ・PAMの毒性は低い（マウス静注LD50 145 mg/kg 12)）が、PAMの副作用を有機リンによる症状やアトロピンによる副作用と区別することは困難である。63)

3. 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)

（症例）血糖測定値の偽高値に対するインスリン投与が過剰となった症例：50代、女性、糖尿病の既往あり

有機リン中毒にてPAM(1gを急速静注後、9日目まで0.5 g/hrで点滴静注)を投与された。

投与8日目に検査室測定血糖値（30 mg/dL）と、自己検査用グルコース測定器による血糖値（183 mg/dL）に乖

離が見られ、自己検査用グルコース測定による再検査を行い、その血糖値（171 mg/dL）に基づき、インスリン投与等の治療を継続した。その後、下顎呼吸（低酸素血症を疑う所見はなし）、血圧低下、瞳孔散大、対光反射消失（脳出血、脳浮腫などの所見はなし）となった。投与9日目に、検査室測定血糖値（16 mg/dL）と自己検査用グルコース測定器による血糖値（193 mg/dL）に、乖離を認め、一連の症状の変化が低血糖によるものと考え、ブドウ糖を注射し、インスリンとPAMの投与を中止した。

その後、血糖値は正常化した。意識レベルは昏睡が持続、投与中止2日目には多臓器不全となり全身状態が悪化し、投与中止3日目に死亡。

死因：有機リン中毒、多臓器不全、低血糖が経過に影響を及ぼした可能性あり。 55)

(PAMが血糖測定値に及ぼす影響の in vitro における検討)

・簡易血糖測定器 15機種についての検討

ヘパリン全血にPAMを段階的に添加し、15機種で3重測定して検討。

GOD電極法が最も強く正の影響を受け、GDH-NAD電極法は、一部の機器を除き、高濃度域で正の影響を受けた。この原因として、PAM中のヨードイオンが電子的なノイズとなり、機器に正誤差を与えたと考えられている。

他の比色法およびGDH-NAD電極法では、影響を受けなかった。 55)

4. その他

・PAMとアトロピン硫酸塩を併用すると相乗効果が得られるとする文献もある。 57)

*吸入の場合

行うべき治療の順序は、1)呼吸・循環管理、2)アトロピン硫酸塩・PAMの投与である。

(1) 基本的治療

- A. 新鮮な空気下に速やかに移送
- B. 呼吸不全を来していないかチェック
- C. 汚染された衣服は脱がせ、曝露された皮膚、眼は大量の流水で洗う。

(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
ジアセ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)
- D. その他
気道刺激や呼吸機能低下が明らかな場合は、動脈血ガス分析等で換気の評価を行い、胸部レントゲン等の画像診断も行う。 35)69)
- (3) 特異的治療
上記経口の場合に準じる。

* 経皮の場合

- (1) 基本的処置
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)
また、血管拡張による吸収増加を防ぐため、洗浄時は摩擦を避ける。 40)
・ 石鹼による十分な洗浄に続いて95%エタノールによる洗浄、再度石鹼による洗浄を行うことが除染の最善の方法である、との報告がある。 35)48)
・ 洗浄液として、次亜塩素酸塩 0.5%希釈液(家庭用塩素系漂白剤 10倍希釈液)を用いる報告がある。(有機リン剤はアルカリで加水分解する) 40)44)
但し、アセフェートに曝露された患者には使用しない。
塩化アセチル、アセチレン、ホスゲンなどの有毒ガスが発生するため。
- (2) 生命維持療法および対症療法
・ 洗浄後も刺激感、疼痛が残るなら医師の診察必要。 35)
・ 皮膚炎や熱傷
有機リン剤の種類によっては生じる。その場合は局所の対症療法。 35)
・ 皮膚過敏性症状
コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤を要する場合がある。 35)
・ 全身症状が出現しないか十分に観察し、必要に応じて、上記経口の場合に準じて診療する。
有機リン剤の種類によっては経皮吸収により全身症状が出現することがある。 35)

* 眼に入った場合

- (1) 基本的処置
清潔な水、または生理食塩水で15分以上(15-20分間)持続洗浄。 35)37)
- (2) 生命維持療法および対症療法
洗浄後も刺激感、疼痛、腫脹、流涙、羞明が続く場合は、眼科的診察を受ける。 35)
必要に応じて、上記経口の場合に準じて治療する。
海外では、有機リン剤を含有する点眼薬(dyflos)による副作用として、全身症状がまれではあるが出現する可能性があるとの報告がある。 35)45)

13. 中毒症例

- (1) 初期症状が軽微であり、数十時間～数日後に重症化した症例
a) 摂取10時間後の血漿ChE値が正常下限値の6.3%であったにもかかわらず、摂取30時間後まで嘔吐と下痢以外の症状をみとめなかった症例 17)

70 歳女性（既往症なし）。スミチオン乳剤（MEP 50%含有）を自殺企図にて
40 mL 摂取した。摂取後数時間は嘔吐と下痢あり。

摂取 10 時間後に受診。

意識清明。筋力低下・縮瞳・頻呼吸・唾液分泌過多はなし。

呼気にスミチオン乳剤臭あり。

経鼻胃管を挿入したところ黄色がかった液体 200 mL が吸引された。

PAM 1 g とアトロピン硫酸塩 0.5 mg を静脈投与した。

摂取後 30 時間（来院後 20 時間）まで中毒症状はみられず。

その後、間欠的な上肢の振戦と唾液分泌過多が出現したが、意識障害・縮
瞳・筋力低下はなし。

摂取 48 時間後に錯乱状態となり、間欠的な振戦は持続的な全身性線維束
性攣縮へと進行。四肢の筋力低下も著明となった。

頭部 CT・腰椎穿刺・脳波に異常なし。

アトロピン硫酸塩の持続点滴注入（1.0 mg/hr）を開始した。

摂取 60 時間後に支離滅裂な状態となり、呼応なし。

呼吸筋麻痺を伴う著しい頻呼吸のため、気管挿管後人工呼吸管理を要した。

アトロピン硫酸塩を大量投与するも臨床症状に改善がみられず、PAM の持続
注入（0.5 g/hr）と、4 日目と 5 日目に DHP を施行した。

入院 3 日目に意識清明となったが、筋力低下と線維束性攣縮はしばらく持
続した。

その後、筋力低下は徐々に改善し、17 日目に気管内チューブを抜管した。

22 日目までに線維束性攣縮は消失し、摂取 4 週間後に完全に回復した。

血漿コリンエステラーゼ値

受診時 : 95 IU/L（正常値：1,500－3,400 IU/L）

入院 4 日目 : 66 IU/L（最低値）

摂取後 4 週間：低値が持続

その後急速に上昇し、摂取 6 週間後に正常値まで回復

血漿および尿中スミチオン濃度（分光光度計で代謝物（NMC）を測定）

血漿中 NMC 濃度

受診時 : 7.9 μ g/mL

数時間のうちに一時的に低下し、その後上昇

入院 2 日目 : 8.5 μ g/mL（最大）

4 週間後 : 0.2 μ g/mL

尿中 NMC 濃度

受診時 : 15.6 mg/hr

血漿中濃度に比例して上昇

入院 2 日目 : 36.7 mg/hr（最大）

その後血漿中濃度に比例して低下し、4 週間後 0.2 mg/L

- b) 摂取 6 時間後の赤血球/血清 ChE 値が正常値の 1%未満であったにもかかわらず、摂取後 5 日目までは数回の下痢と不安状態以外をみとめなかった症例 18)

39 歳白人女性（既往症：慢性うつ病）。自殺企図にて MPP 製剤を 2 オンス
（約 60 mL）と、ジアゼパム（150 mg）、コペラミド（15 カプセル）、ワイ
ン（1 L）を摂取した。

6 時間後に救急受診。

ナロキソン (4 mg)、活性炭、クエン酸マグネシウム、PAM (1 g) で処置。ICU入院時、嗜眠状態であったが見当識は正常、その他の精神的・身体的所見も正常であった。

その後 24 時間に、不安状態と数回の下痢便がみられた。

入院 5 日目、徐々に反応がなくなり心肺停止となったため、CPR を施行し、ICU に再収容となった。

この時点で、受診時より赤血球アセチルコリンエステラーゼと血清偽コリンエステラーゼ濃度が著明に低下 (正常値の 1% 未満) していたことが判明した。ICU 再収容から 5 時間後、血圧低下、唾液分泌過多、全身性筋線維束性攣縮をみとめた。

PAM 1 g を静脈内投与し、コリン作動性症状は解消。頻呼吸は持続した。徐々に人工換気から離脱させ、12 日目に抜管した。

抜管前の努力肺活量 (FVC) は、1.7 L であった。進行性の換気過少をきたし、13 日目に再度気管挿管した。

挿管時に、筋攣縮、大量の唾液分泌、流涙、頻脈 (150 回/分)、軽度気管支痙攣がみられた。

アトロピンと PAM (1 g/12 h) を投与したところ、見当識障害と不定期に起こる妄想以外の症状は完全に回復した。

18 日目に PAM とアトロピンを中止した。

この時点の FVC は 2.5 L 以上、最大吸息力 (MIF) は -30 cmH₂O 未満。不定期に起こる妄想は、かかりつけの精神科医より既往症と解釈された。アトロピンと PAM を中止した 4 日後に肺機能 (FVC、MIF) は正常となった。

22 日目に人工換気から離脱、抜管した。

24 日目の朝、脱力と振戦が出現し、軽度の唾液分泌過多、両眼・両足に非対称性 (左>右) の筋力低下と筋線維束性攣縮をみとめた。

当初 MIF と FVC は正常であったが、MIF が -50 cmH₂O となった直後に大運動発作が起こった。

2 回目の攣縮で再挿管し、ジアゼパムとフェニトインを投与した。

PAM (1 g/12 h) とアトロピン (心拍数 110~120/分、口腔乾燥を目安) を再開し、それ以降、攣縮、脱力、流涎、線維束性攣縮はみとめなかった。ただし、持続的な妄想と幻覚が 6 日間続いた。

27 日目に抜管した。

23 日目の脂肪生検で有機リンを検出したことが判明。

30 日目。患者の精神状態は劇的に回復し、アトロピン投与を中止した。

以後、コリン作動性症状の再発はなかった。

PAM は継続投与した。

37 日目。31 日目の脂肪検査結果で有機リンを検出しなかったことが判明し、PAM を中止。

38 日目に退院した。

(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

a) アセフェートとマラチオン (先天性コリンエステラーゼ欠損症の 1 例含む) 72) 73)

約 2 時間にわたり、有機リン剤を意図的摂取した患者の治療に従事した医師・看護師 5 名と、同時刻に同スペースで他の救急患者看護に従事した看護師 3 名。

病院前での乾式除染は行われず、患者の頭髮や衣服に吐物が付着したまま、

患者の初療は換気不十分で温暖な室温で行われた。

頭痛・頭重感 (8/8)、全身倦怠感 (6/8)、目の違和感・しょぼしょぼ感 (5/8)、喉の違和感・痛み (3/8) が出現し、約 3 日間持続した。8 名全員に、他覚的なムスカリン様作用や筋力低下など明確な身体的異常は認めなかった。

血清中のブチルコリンエステラーゼ活性は、曝露 12 時間後と 1 年後で変化なく、先天性コリンエステラーゼ欠損症の看護師 1 名を除いていずれも正常範囲内であった。

33 歳看護師 (先天性コリンエステラーゼ欠損症)：患者搬入 30 分後より、マスクを着用して他の救急患者の看護に従事し、有機リン中毒患者には直接関与せず。

症状：頭重感、喉の症状、軽度の四肢脱力感、歩行障害 (歩きにくい)。これらは 5 日後に軽快した。

ブチルコリンエステラーゼ活性 (正常値：174-400 IU/L) は、曝露 12 時間後 27 IU/L、1 年後 34 IU/L であった。

以下 b)、c) は何れも有機リン中毒の確定診断となり得る血清 ChE 値の記載はない。

b) PMP

製剤 110 g (PMP 11.6%、ナフタリン 73%、キシレン、界面活性剤) を服用した患者の初期治療に従事。

患者は摂取後約 20 分で救急科 (ED) に到着したが、到着時、流涎と気道分泌物が著明で、嘔吐、気管支痙攣、呼吸困難をみとめた。ED 内には異臭が漂い、中毒センターから患者の皮膚除染と胃内容物の密閉廃棄を助言されたにも関わらず除染は一切行われなかった。また、適切な保護具も着用していない。以上の環境下で初期治療に従事し、症状が出現した以下 3 名の血清 ChE 値については記載なし。

45 歳 (看護助手)：患者皮膚、分泌物、吐物に接触

症状：呼吸困難、分泌過多、嘔吐、発汗、衰弱

処置：挿管 (24 時間)、アトロピン・PAM 投与 (7 日間)

転帰：呼吸機能回復し 9 日目退院

32 歳 (看護師)：患者や吐物に接触せず

症状：発汗、錯乱、流涎過多、気分不良、腹部痙攣

処置：アトロピン 10 mg・PAM 12 時間投与にて症状回復

56 歳 (看護師)：患者や吐物に接触せず

症状：呼吸困難、錯乱、頭痛

処置：アトロピン 6 mg (過量のため幻覚を生じる)、ロラゼパム投与にて症状回復 38)

c) 不明の有機リン剤 49)

自殺企図にて殺虫剤を服用した患者の治療処置に従事。防護服は着用せず、換気は窓の開放のみであった。

症状：胸部圧迫感、たちくらみなど (25 名のうち 10 名に出現)

ただし、症状が出現した 10 名の血清 ChE 値については記載なし。

14. 分析法

臨床上最も有益で迅速な検査は血清及び赤血球コリンエステラーゼ活性値の測定である。

原理は ACh に ChE を加えると酢酸とコリンに分解し、その酢酸のために pH

が酸性側に移動するので、一定時間後に pH を測定してその移動の程度によって ChE 活性の強さを測定する。 27)

- ・アコレスト法：試験紙による血清 ChE 簡易測定法である 27)
色素指示薬と ChE を飽和してあるろ紙アコレストを用いる
 - (1) 血清 0.05 mL を正確にとり、清潔なスライドガラス(本文中では敷物ガラス)の中心におく
 - (2) 試験紙半切のものを血清の上に置き、血清と試験紙が接触したときから時間測定を行う。
 - (3) もう 1 枚のスライドガラスでその上をおおい、血清を試験紙に均等に浸し込ませ試験終了までそのままにする。
 - (4) 比色標準紙をその傍らに並べて置き、試験紙の色が標準紙と同色調になったときを試験のおわりとする。
 - (5) 判定

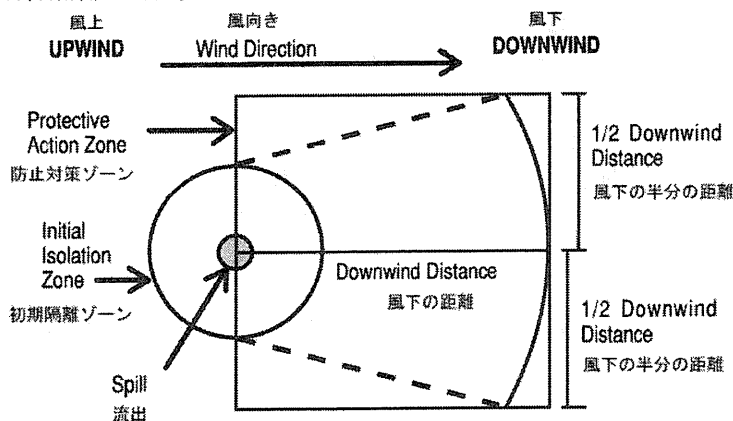
時間	：	血清 ChE 活性度
5 分以下	：	高度
7 ～18 分	：	正常
20～35 分	：	低下
35 分以上	：	非常に低下

- ・フェノールレッド比色による簡易血清 ChE 定量法 27) その他
尿中に排泄された有機リン剤の代謝物は、エーテルで抽出し、過塩素酸で酸化、アスコルビン酸試薬により発色させ 820 nm で比色定量する。
詳細については Analytical Procedures for Therapeutic Drug Monitoring and Emergency Toxicology P204-205 参照

15. その他

1) 初期隔離

- ・初期隔離と保護活動の距離 77)



有機リン系化合物

- ・少量の漏出(小梱包からの流出または大梱包からの少量流出、液体 208 L (55 US gallons)、固体 300kg (660pounds) まで):
まず周囲 30m(100feet)を隔離し、ついで日中は風下方向 0.4km(0.3miles)にいる人々、夜間は 1.2km(0.8miles) にいる人々を保護する。
- ・大量の漏出(大梱包からの流出または多数の小梱包からの流出、液体 208 L (55 US gallons)、固体 300kg (660pounds) より大量):
まず周囲 200m(600feet)を隔離し、ついで日中は風下方向 2.3km(1.4miles)

にいる人々、夜間は4.3km(2.7miles)にいる人々を保護する。

16. 参考資料

- 1) 農林水産省農蚕園芸局：農薬中毒の症状と治療法(第4版)。農薬工業会，東京，1991，pp4-5，16-19
- 2) Cholinesterase Inhibitor Pesticides. Robert H. Dreisbach et al., Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis & Treatment. (12th edition). Appleton & Lange, U.S.A, 1987, pp110-118
- 3) 松下敏夫：有機リン。後藤稔 他，産業中毒便覧。(増補版)。医歯薬出版株式会社，東京/日本，1981，pp671-692，1428-1440
- 4) 全国農薬安全指導協議会，農薬安全適正使用ガイドブック。(1990年版)。全国農薬協同組合，東京/日本，1989，pp552-553
- 5) 上田喜一：有機リン剤・カーバメイト中毒。救急医学 1979；3：1270-1279
- 6) Bichard A. et. al. : Organophosphates and Carbamates. Eric K. Noji et al., Manual of Toxicologic Emergencies. Year Book Medical Pub, Chicago/U.S.A., 1989, pp626-636
- 7) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (62). Micromedex Inc., United States of America, 1989
*7') ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System, (78) Micromedex Inc., United States of America, 1993
- 8) 堀内学，他：ラットにおけるフェニトロチオンの急性毒性に及ぼす溶剤の影響。中毒研究 1988；1：83-86
- 9) 日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部：ダイアジノンの毒性試験の概要。日本農薬学会誌 1989；14：113-118
- 10) IBPの毒性学的安全性。農薬通信 1989；128号
- 11) プロパホスの毒性試験の概要。日本農薬学会誌 1989；14：511-515
- 12) 有機リン中毒の基礎と臨床。中毒研究 1988；1：13-66，101-109
- 13) 内藤裕史：殺虫剤(2)有機リン殺虫剤 その1。中外医薬 1989；42：26-28
内藤裕史：殺虫剤(3)有機リン殺虫剤 その2。中外医薬 1989；42：115-117
内藤裕史：殺虫剤(4)有機リン殺虫剤 その3。中外医薬 1989；42：176-178
内藤裕史：殺虫剤(5)有機リン殺虫剤 その4。中外医薬 1989；42：229-230
- 14) ORGANOPHOSPHATE COMPOUNDS. M.J.Ellenforf, Medical Toxicology. Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, 1988, pp1070-1077
- 15) Yoshida M, et.al. : A case of acute poisoning with fenitrothion (Sumithion). Hum Toxicol. 1987；6：403-406
- 16) 山下衛：有機リン剤中毒。農薬中毒。新興医学出版社，東京/日本，1984，pp54-66
- 17) Sakamoto T, et.al. : Delayed neurotoxicity produced by an organophosphorous compound (Sumithion). Arch Toxicol. 1984；56：136-138
- 18) Merrill DG, et.al. : Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. Crit Care Med. 1982；10：550-551
- 19) 欠番
- 20) Minton NA, et.al. : A review of organophosphate poisoning.. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988；3：350-375
- 21) 鶴飼卓：殺虫剤。遅塚令二，救急中毒マニュアル。株式会社 医学書院，東京/日本，1984，pp157-162
- 22) ゼリア新薬工業株式会社医薬部：テオスロー錠 100/200，医薬品インタビューフォーム。(平成元年6月作成)。東京/日本，1990，pp1-12

- 23) PARATHION. Robert E. Gosselin et al., *Clinical Toxicology of Commercial Products*. (5th edition). Williams & Wilkins, United States of America, 1984, ppIII336-343, II 291
- 24) Pesticides. Thomas A. Gossel, *Principles of Clinical Toxicology*. Raven Press, New York/U.S.A., 1994, pp128-152
- 25) Palmer Taylor: 抗コリンエステラーゼ薬. 高折修二, グッドマン・ギルマン薬理書-薬物治療の基礎と臨床-. (上巻). (第6版). 廣川書店, 東京/日本, 1986, pp121-143
- 26) 千代孝夫, 他: 有機リン中毒に対するヒト血漿コリンエステラーゼ剤投与の効果. 救急医学 1986; 10: 1777-1784
- 27) 平木潔, 他: 有機リン剤・カーバメート剤中毒. 上田喜一, 農薬中毒. 南江堂, 東京/日本, 1978, pp173-200
- 28) Lester. M at. al. : *The Organophosphate Insecticides*. Lester. M. Haddad, *Poisoning & Drug Overdose*. (4th edition). W. B. SAUNDERS COMPANY, New-York/U. S. A, 1983, pp704-710
- *29) 日本バイエルアグロケム株式会社開発本部登録センター部: ESPの毒性試験の概要. 日本農薬学会誌 1992; 17: S309-313
- *30) Chemknowledge System RTECS. (18). Micromedex Inc., United States of America, 1993
- *31) Maryadele J. O'Neil et al., *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, & Biologicals*. (12th edition). Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A, 1996
- *32) 上杉康彦, 他, 最新農薬データブック. (第3版). 株式会社ソフトサイエンス社, 東京/日本, 1997
- *33) 農林水産省農蚕園芸局植物防疫課, 農薬要覧-1992-. 社団法人 日本植物防疫協会, 東京/日本, 1992
- **34) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (105). Micromedex Inc., United States of America, 2000
- 35) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (125). Micromedex Inc., United States of America, 2005
- 36) Little M, et. al: Consensus statement: risk of nosocomial organophosphate poisoning in emergency departments. *Emerg Med Australas*. 2004; 16: 456-458
- 37) W. A. Temple. et. al. : *Organophosphorous pesticides (Group PIM G001)*. M. Ruse, IPCS INTOX Databank. U. K., 1998
<http://www.intox.org/databank/documents/chemical/organpho/pimg001.htm>
- 38) Geller RJ, et. al. : Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity--Georgia, 2000.. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39: 109-111
- 39) 奥村徹, ら: 学術委員会だより 急性中毒の標準治療-2-消化管除染①胃洗浄. 中毒研究 2003; 16: 185-188
- 40) Andrew R. et. al. : *Insecticides*. Richard C Dart, *Medical Toxicology*. (3rd edition). LWW Products, U. S. A., 2003, pp1475-1496
- 41) 浅利靖, ら: 急性有機リン中毒における催吐と胃洗浄の有効性に関する検討. 中毒研究 1998; 11: 437
- 42) 平松武, ら: 症状が再燃・遷延したエチルチオメトン粒剤(ダイシストン)中毒の1例. 日本救急医学会雑誌 2000; 11: 619

- 43) Richard F. Clark : Insecticides : Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. Goldfrank et al., Goldfrank's Toxicologic Emergencies. (7th edition). McGraw-Hill, New-York/United States of America, 2002, pp1346-1365
- 44) Decontamination 660 AD. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. (3rd Edition). The Virtual Naval Hospital, U.S.A., 1999
<http://www.vnh.org/CHEMCASU/08Decontamination.html>
- 45) FLOROPRYL. EDWARD R., PDR. (43th edition). Medical Economics Company, U.S.A, 1989, pp2364-2367
- 46) 毒物劇物関係法令研究会, 毒劇物基準関係通知集. (改訂増補版). 薬務公報社, 東京/日本, 2000
- 47) IPCS, ICSC (国際化学物質安全性カード).
(48) ジオキサチオン (ICSC : 0883)、(82) carbophenothion (ICSC : 0410)、
(84) crufomate (ICSC : 1143)、(88) fenclorphos (ICSC : 0975)、
(89) fensulfothion (ICSC : 1406)、(90) fonofos (ICSC : 0708)、
(91) methamidophos (ICSC : 0176)、(93) mevinphos (ICSC : 0924)、
(94) phorate (ICSC : 1060)、(95) phosphamidon (ICSC : 0189)、TOCP (ICSC : 0961)
- 48) FREDRIKSSON T. : Percutaneous absorption of parathion and paraoxon. IV. Decontamination of human skin from parathion. Arch Environ Health. 1961 ; 3 : 185-188
- 49) Stacey R, et al. : Secondary contamination in organophosphate poisoning : analysis of an incident. QJM. 2004 ; 97 : 75-80
- 50) 東和明, ら : 急性膵炎を併発した有機リン中毒の1例. 日本救急医学会雑誌 2003 ; 14 : 215-219
- 51) Lee WC, et al. : The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998 ; 36 : 673-681
- 52) Weizman Z, et al. : Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. Pediatrics 1992 ; 90 : 204-206
- 53) Lankisch PG, et al. : Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. Am J Gastroenterol 1990 ; 85 : 872-875
- 54) Panieri E, et al. : Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning. J Clin Gastroenterol 1997 ; 25 : 463-465
- 55) パム静注 500mg 安全性情報 (大日本住友製薬株式会社) : 2007. 7.
- 56) 吉川康弘、松田昌文 : 簡易血糖測定器 15 機種における PAM の影響について. 糖尿病. 2007 ; 50 : S-86.
- 57) 硫酸アトロピン注 0.5mg 「タナベ」 インタビューフォーム (田辺製薬株式会社)
- 58) 血糖測定値に影響を及ぼすプラリドキシムヨウ化メチル (PAM) の試験成績 協会連絡 (社団法人日本臨床検査薬協会) : 2007. 9. 7
- 59) 白川洋一著 : 救急患者の診かた考え方 - 救急医療に携わる人のために -, 2006. 259-260.
- 60) Editorial Staff: ORGANOPHOSPHATES (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (Ed): POISINDEX System. Thomson Healthcare, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2008] Vol.137).
- 61) 白川洋一 : -2- 農薬 有機リン. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp138-146.

- 62) 田辺三菱製薬株式会社：アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「タナベ」 医薬品インタビューフォーム
- 63) 大日本住友製薬：パム静注 500 mg インタビューフォーム 2009年1月(改訂第3版). (参照 2012-11-08)
- 64) K. A. Cynthia: Organophosphates and Carbamates. Ford Marsha, etc, Clinical Toxicology. (.). W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp819-823.
- 65) 浅利靖: 4 農業用品 有機リン. 黒川頭, 中毒症のすべて-いざというときに役立つ、的確な治療のために-. (.). 永井書店, 2006, pp204-207.
- 66) Eyer Peter: The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. Toxicological reviews. 2003;22:165-190.
- 67) 農薬中毒の症状と治療法 第12版
- 68) 伊関憲: 【コリンエステラーゼ阻害剤の中毒】 有機リン中毒の治療法 とくに拮抗薬について. 中毒研究 2008;21:151-159.
- 69) 白川洋一: -4- 対症療法 1) 呼吸管理. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp54-60.
- 70) F Worek, M Backer, L Szinicz et al: Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol. 1997;16:466-472.
- 71) Johnson S, Peter JV, Thomas K, et al.: Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. Journal of the Association of Physicians of India 1996;44:529-531.
- 72) 吉原克則, 小山信彌, 五十嵐正樹, 他: 有機リン中毒治療による医療者二次被害と考えられた事例 先天性コリンエステラーゼ欠乏症と有機リン二次被害. 日本救急医学会雑誌 2004;15:403.
- 73) 吉原克則, 一林亮, 伊藤博, 他: 有機リン中毒治療による医療者二次被害の事例 先天性コリンエステラーゼ欠損症と二次被害. 日本救急医学会雑誌 2009;20:93-98.
- 74) 大日本住友製薬: 「パム静注500 mg」添付文書 (2009年1月改訂_第10版).
- 75) Editorial Staff: ORGANOPHOSPHATES POISINDEX® Managements, (Last Modified: September 11, 2012). In: POISINDEX® System. Truven Health Analytics Inc., Ann Arbor, Michigan, <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>, (参照 2011-03-07).
- 76) Editorial Staff: MILITARY NERVE AGENTS POISINDEX® Managements, (Last Modified: September 11, 2012). In: POISINDEX® System. Truven Health Analytics Inc., Ann Arbor, Michigan, <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>, (参照 2013-03-07).
- 77) Emergency Response Guidebook 2012. <http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照: 2013-03-31)

17. 作成日

20130331

ID 034300_0112_b

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報

シアン化水素 詳細版

1. 名称

シアン化水素 Hydrogen cyanide(一般名)

[別名]青化水素、青酸ガス、青酸、シアン化水素酸、
蟻酸ニトリル
ホルモニトリル (Formonitrile)、Formic anammonide)、
Hydrocyanic acid、Prussic acid(水溶液)
AC(軍用語)、Cyclone、Cyclone B

[化学式]HCN

[CAS NO]74-90-8 6)7)8)9)

2. 分類コード

6-58-1198-070 シアンカスイソ

3. 成分・組成

タブン製造時に副産物としてシアン化水素が生成される。
タブンが水や酸と接触すると分解し、シアン化水素を発生する。 10)
シアン化ナトリウムと硫酸の混合で生成する。

4. 製造会社及び連絡先

イラクでは化学兵器として、生産、貯蔵されている。 11)

5. 性状・外観

シアン化水素は無色、可燃性の液体または気体。
シアン化水素酸はシアン化水素の水溶液で、青みがかった揮発性の液体。
ともにかすかにビターアーモンド(苦扁桃)臭または桃の種の臭いがある。
6)12)13)

[分子量]27.03 6)7)29)

[融点]-13.2℃ 7)、 -13.4℃ 29)

[沸点]25.7℃ 7)、 25.6℃ 29)

[比重](気体)0.932 7)、 0.94 9)、 0.941 29)

(液体)0.6876 20/4℃ 7)、 0.687 29)

[蒸気圧]400 mmHg/9.8℃ 7)、 742 mmHg/25℃ 13)、 807.2 mmHg 9)

[揮発度]1.088x10(6)mg/m(3)/25℃ 13)

[気中飽和濃度]100%/25.7℃ 9)

[引火点]-17.8℃ 9)

[溶解性]水に完全に溶ける。 5)

アルコール、エーテルにも溶ける。 7)9)

[液性]水溶液は弱酸であるがリトマス紙を赤変しない。 6)

[安定性]水中で安定 12)

熱、炎および酸化剤と接触すると火災の危険性は大きい。 7)9)

激しい振動で重合する。 6)

[反応性]水、蒸気、酸または酸性フュームと反応し、あるいは加熱分解によ

り有毒フューム CN-を生じる。 7)
1mg/L:906ppm、1ppm:1.1mg/m(3)に相当 9)

6. 用途

化学兵器

- ・本剤は空気より軽く揮発性が極めて高いため、野外では拡散速度が速く、使用した場所に長期間留まらない。また作用持続時間が極度に短いため、化学兵器としてはあまり有用ではないとされる。 1)3)
(化学兵器としてのこの欠点を克服するために空気より重い塩化シアンが製造された。) 4)
- ・第一次世界大戦中の 1916 年に連合軍(仏、英)がドイツ軍に対して小規模に使用した。 1)14)
- ・イラン・イラク戦争で、イラク軍はイラン軍に対してシアン化水素を使用したといわれている。 3)11)
1988年3月18日、イラク北東部のハラジャブ市(当時イラン軍の占領下)で、イラク軍によりクルド人に対し使用されたといわれている。 1)11)
- ・兵器としてではなく、閉鎖空間での使用
第二次世界大戦下にナチスの強制収容所でユダヤ人殺害のため、毒ガスとして使用された。 3)15)
カリフォルニア州では死刑執行のために今なお使用されている。 2)3)
- ・テロ事件
1995年5月に新宿駅地下街でオウム真理教信者が、シアン化ナトリウムと硫酸を混合することにより発生させようとしたが、直前に食い止められた。

7. 法的規制事項

ジュネーブ議定書(1925年)で戦争使用の禁止 2)
日本は 1970 年に批准

8. 毒性

- ・シアン化水素は作用が迅速であるのが特徴で、高濃度曝露では呼吸不全により急死する。 14)16)
- ・吸入時の症状は空気中の濃度により大きく変動する。60mg/m(3)-60分曝露では重篤な症状は引き起こさないが、200mg/m(3)-10分曝露、5000mg/m(3)-1分曝露では死亡することがある。 5)
- ・気中濃度と中毒作用 6)
18~36ppm 数時間曝露後、軽度の症状が出現
110~135ppm 0.5~1時間の曝露で致死または生命に危険 30)
135ppm 30分間の曝露で致死 30)
181ppm 10分間の曝露で致死 30)
270ppm ただちに死亡、または6~8分以内に死亡 30)
(1ppm:1.1mg/m(3)に相当)
300ppm 数分内に死亡 29)30)

(参考)

血中シアン濃度

~2.3mg/L: 支持療法のみで生存している。30)37)

3. 85~40mg/L : 拮抗剤投与により重度の中毒から生存 30)38)
1. 0mg/L 以上で顕著な症状発現 30)38)

[中毒量]

- 吸入ヒト;18~36ppm 数時間曝露後、軽度の症状出現 6)
60mg/m(3)-60分曝露では重篤な症状は引き起こさない。 5)
TCLo 500mg-3分/m(3) 6)30)
火災時の煙を吸った人では血中シアン濃度が高い。30)33)
TCLo 吸入 5mg/m(3) : 頭痛 31)
TCLo 吸入 20mg/m(3) : 悪心、嘔吐、脈拍変化 31)
静注ヒト中毒量:55 μg/kg 呼吸刺激 6)7)8)

[致死量]

- 吸入ヒト半数致死量(LC50):2,500mg~5,000mg-分/m(3) 25)
経皮ヒト推定半数致死量(LD50):(液体)約100mg/kg 25)
吸入ヒト致死量:100mg-1時間/m(3) 31)
120mg-30分/m(3) 6)7)8)
200mg-10分/m(3) 5)6)7)8)
経口ヒト致死量:570 μg/kg 7)8)
50~60mg 29)30)
皮下注ヒト致死量:1mg/kg 6)7)8)

[動物急性毒性]

- 吸入ラット;LCLo:127ppm/30分 8)
吸入ラット;LC50:484ppm/5分 6)7)
吸入マウス;LC50:323ppm/5分 6)7)8)
静注ラット;LD50:810 μg/kg 6)7)8)
静注皮下マウス;LDLo:3mg/kg 7)8)
静注マウス;LD50:990 μg/kg 7)8)
経口ラット;LD50:4.2mg/kg 56)
経口マウス;LD50:3700 μg/kg 6)7)8)
経口ウサギ;LDLo:4mg/kg 7)8)
筋注マウス;LD50:2700 μg/kg 7)8)30)
皮下ラット;3700 μg/kg 30)
腹腔内マウス;LD50:2990 μg/kg 7)8)30)
経皮ウサギ;LD50:6.8mg/kg 56)

[その他の毒性]

- 刺激性:上気道に軽度の刺激性があり、皮膚や眼に液体が触れた場合も刺激性がある。 17)
皮膚刺激性(ヒト):皮膚そのものへの刺激性は少ない。 9)
眼刺激性(ヒト):軽度の刺激性をもつ。 9)
催奇形性:シアン化合物自体のヒトでの催奇形性は報告されていない。 6)
ハムスターの妊娠 6~9日時に、シアン化ナトリウム液 0.126~0.1295mmol/kg/時を体内植え込みポンプから連続投与する実験では、胎仔吸収や催奇形性(神経管欠損症、心膜水腫)が誘発された。チオ硫酸塩存在下では、母体および胎仔における毒性は抑制された。 30)34)
発癌性:シアン化合物として、ヒトおよび実験動物で発癌性は報告されていない。 6)
(参考)

許容濃度:日本産業衛生学会;5ppm、5.5mg/m(3) (皮膚) 16)
ACGIH;(1日8時間労働 天井値)4.7ppm、5mg/m(3) (皮膚) 16)
IDLH(生命に危険または直ちに死亡):50ppm(シアン化合物として)
6)30)57)
STEL (15分間内における平均値が超えてはならない値
: 4.7ppm(5mg/m(3)) 57)
臭い閾値:1mg/m(3) 6)
高閾値;5mg/m(3)、低閾値;0.9mg/m(3) 17)

9. 中毒学的薬理作用

・細胞呼吸阻害作用

シアン(CN⁻)は3価の鉄イオン(Fe³⁺)と強い親和性を持ち、チトクロームオキシダーゼのFe³⁺に結合し、細胞内呼吸を阻害する結果、細胞のミトコンドリアではブドウ糖からのエネルギー産生が停止する。組織に酸素は供給されるが組織がこれを利用できない状態となる。 6)15)

・酸素欠乏に伴う二次的作用

中枢神経細胞は酸素欠乏に最も敏感で、まず中枢神経に影響が出る。 1)15)
主に中枢神経系に作用(初め亢進、後に抑制)する。初め末梢の化学受容体を刺激(呼吸増加)、頸動脈体を刺激(心機能亢進)する。 6)

・中枢神経系・呼吸・心筋の抑制により、心拍出量が減少し、血液中の酸素飽和度も低下する。これらの作用に細胞内低酸素状態が加わり、血液のうっ滞および全身の低酸素血症をきたす。 6)

10. 体内動態

・吸収

肺から速やかに吸収される。

化学兵器としては呼吸への作用を目的として使用されるが、大量では皮膚からも吸収されて中毒を引き起こす。5)

シアン化合物は吸入、経口、眼、皮膚から吸収される。 6)

・分布

シアン化合物は血液経由で全器官・組織に分布する。 6)

赤血球中の濃度は血漿中の2~3倍。 6)

蛋白結合率:血漿中の約60%が蛋白結合している。 6)

分布容量:約0.41L/kg 6)

・代謝

シアン化合物は肝臓で硫黄の存在下に酵素ロダナーゼにより代謝され、毒性の低いチオシアネートとなる。 6)

・排泄

チオシアネートは主に尿中に排泄される。 6)

吸収されたシアン化合物の一部は未変化体で肺より排泄される。 6)

11. 中毒症状

・大量に吸入すると、突然意識を失い、呼吸停止により直ちに死亡することが

ある。 5)

シアンは呼吸中枢を直接刺激するため、高濃度曝露では吸入直後には呼吸数、換気量とも増加する。30秒以内には意識消失、痙攣、数分で呼吸停止、さらに数分で心停止にいたる。 1)12)19)

・中等量の場合、病的な状態が1時間以上続くことがある。血管拡張のため曝露後から全身の温感が出現、持続し、紅潮を認める。ついで嘔気、嘔吐、ときに頭痛をきたす。さらに胸部絞扼感を伴う呼吸困難が出現、最後に意識消失し、痙攣が出現する。 5)

低濃度曝露では、呼吸数・換気量の増加、めまい、嘔気、嘔吐、頭痛がみられる。曝露が続くと呼吸困難、脱力を伴い、重症となる。 12)

・経口摂取時は吸入の場合とは対照的に作用出現が遅い。潜伏期を経て、めまい、嘔気・嘔吐、脱力感、呼吸数の増加(後に減少)、意識消失、痙攣、最後に無呼吸、死亡と続く。 1)19)

・細胞が酸素を利用できないため、静脈血酸素濃度が上昇し、皮膚は鮮紅色を呈する。このためチアノーゼを肉眼的に確認することは困難である。 6)

嫌気性代謝による代謝性アシドーシス(乳酸アシドーシス)がみられる。

いずれもシアン中毒に特異的ではない。 1)25)

(シアン化合物/シアン化水素として) 6)

(1)循環器系:初期には頻脈、血圧上昇、のちに徐脈、血圧低下。 6)37)

心電図異常;重症の場合、AVブロック、続いて心停止に至る場合もある。ST-T波の変化も見られる。30)

(2)呼吸器系:初期には呼吸数・換気量の増加、頻呼吸、のちに呼吸抑制(一般的)

無呼吸へと進行し、これが主な死因となる。 6)37)

非心原性肺水腫が出現することがある。 6)35)

チアノーゼ;遅れて出現する(無呼吸、ショックの時期までみられない)。

(3)神経系:初期には頭痛、頭重感、めまい、中枢神経刺激(不安、興奮、闘争的行動)のちに昏睡、痙攣、麻痺、死亡。

重症中毒では昏睡、痙攣は一般的。

精神症状:非理性的行動、暴力行為、躁病。 30)

(症例)

燻蒸中のシアンに曝露した症例では、3日間の昏睡が出現し、2日間は痙攣も認められた。3日目に意識は回復したが、非理性的な行動、暴力行為が出現し、拘束が必要となった。入院7日目に退院したが、依然として非理性的な行動と暴力行為は見られ、また曝露25日目にも精神症状は見られた。 30)40)

(後遺症)ほとんどの場合、急性期に死亡するか、完全に回復するかのいずれかであるが、まれにパーキンソン症候群人格変化 36)、記憶障害、錐体外路徴候等の神経学的後遺症が報告されている。

(4)消化器系:(経口摂取)嘔気、嘔吐、腹痛。 6)37)38)

食道・胃粘膜の刺激、口腔・咽喉の灼熱感及び腐食性変化

(5)泌尿器系:多尿、尿崩症;予後不良を示唆する

(6)その他

*酸・塩基平衡:代謝性アシドーシス;乳酸アシドーシス、アニオンギャップ増加が一般的 6)37)38)

*内分泌:(重症)インスリン耐性高血糖症 30)