

急性有機リン中毒の治療 (Review) Lancet Feb16-22, 2008,

西伊豆早朝カンファランス 仲田

Michael Eddleston, オックスフォード大学熱帯医学センター

Nick A Buckley, スリランカ、Paradeniya 大学 South Asian Clinical Toxicology
Research Collaboration Faculty of Medicine 他

後進国では有機リン農薬の服毒による中毒は大きな問題であり毎年 20 万人が死亡している
と見られる。治療は難しく致死率は 15%以上にのぼると思われる。有機リン農薬は 50 年に
わたって使用されているが治療の核心となる atropine、oximes(PAM)、diazepam のベスト
の投与法はわかっていない。組織に酸素を供給する為、atropine、酸素、補助呼吸、輸液に
よる初期の蘇生が必要であることはコンセンサスになっている。Oximes(PAM)の役割は完
全には明らかになっていない。胃洗浄は患者の状態が安定してからのみ行うべきである。

1. アジアの現状

アジアの田舎では有機リンによる中毒は大きな問題でありアジアでは毎年 50 万人の自殺者
のうち 60%は農薬による。このうち 2/3 の 20 万人の死亡は有機リンによると思われる。
自殺でなくうっかりと起こる有機リン中毒 (unintentional poisoning) では死亡は少ない。
スリランカの cohort study では unintentional poisoning による死亡は皆無であった。
アジアの田舎の病院ではスタッフも装備も十分でなく死亡率は 15 から 30%に上ると見ら
れる。ICU もなく呼吸器も解毒剤も不十分で、意識障害があっても戸外 (open ward) で
治療されたりする。

2. 病態生理

有機リン農薬 (マラソン、スミチオン、ディプレックス、DDVP、デス、スプラサイド、
オルトラン、カルホス) は神経シナプスと赤血球膜の acetylcholinesterase と血漿の
butyrylcholinesterase を阻害する。後者の阻害は臨床症状を起こさないが
acetylcholinesterase 阻害で acetylcholine が過剰となり自律神経、CNS、神経筋接合部で
acetylcholine receptor が過剰刺激を受ける。

副交感神経の muscarinic acetylcholine receptor の過剰刺激による症状で気管収縮、気管支
分泌 (bronchorrhoea)、縮瞳、流涙、排尿、下痢、低血圧、徐脈、嘔吐、流涎を起こす。
交感神経の nicotinic acetylcholine receptor で頻脈、散瞳、高血圧、発汗を起こす。
CNS の nicotinic、muscarinic acetylcholine receptor で confusion、agitation、昏睡、呼
吸失調を起こす。

神経筋接合部での nicotinic acetylcholine receptor の過剰刺激で muscle weakness、麻痺、筋繊維攣縮を起こす。

初期の cholinergic crisis からの回復期、意識がありながら突然 peripheral respiratory failure を起こすことがあり type respiratory failure あるいは intermediate syndrome という。入院後、蘇生され安定した患者の重要な死因である。

有機リン中毒の診断は状況証拠、臨床症状、農薬の臭い、AchE 低下などから行う。典型的には縮瞳、過剰発汗、意識障害、呼吸減弱がある。主な鑑別診断としては carbamate 中毒があるが臨床的に区別しにくい。

3 . Cholinesterase 計測

有機リン中毒の診断は理想的には血漿の butyrylcholinesterase 活性あるいは、全血の acetylcholinesterase 活性で確認するのが望ましい。血漿 butyrylcholinesterase 値は臨床症状とは相関しないが敏感なマーカーである。有機リンでは acetylcholinesterase より butyrylcholinesterase の方が強く抑制される。Butyrylcholinesterase は肝から産生され有機リンが排泄されると毎日正常値の 7% ずつ回復してくる。

赤血球 acetylcholinesterase は重症度の良い指標である。AchE が正常値の最低 30% あれば筋力は正常であり atropine は不要である。10% 以下の場合、筋力は大幅にダウンするので大量の atropine が必要である。

検体を室温に置くとわずか数分であっても cholinesterase、有機リン、PAM との反応が進行してしまうので採血したら直ちに冷却し検体を薄めておくことが重要である。

4 . 治療

要点は酸素、atropine (muscarinic antagonist)、輸液、PAM(Acetylcholinesterase reactivator)の使用と呼吸補助である。初期治療の目標は cholinergic feature を逆転させ出来るだけ早く心肺機能を回復することにある。

患者を左側臥位、頭を低くして農薬の幽門以下への移行を遅らせ、誤嚥を防ぐ。酸素投与し呼吸困難あれば挿管する。有機リン中毒に対する atropine と PAM は 1950 年代に clinical trial なしで導入され randomized trial もないので理想的治療ははっきりしない。有機リンは脂肪に蓄積され数日から数週後に cholinergic crisis を起こすことがある。

a) 胃洗浄(gastrointestinal decontamination)

有機リン中毒で胃洗浄が有効である証拠はない。胃洗浄を行うとしても患者が完全に安定

し酸素、アトロピン、PAMによる治療を開始した後で行う。有機リンの腸管からの吸収についてはよくわかっていない。吸収は数分で急速に起こると思われる。ガイドラインでは患者が農薬を摂取して1時間以内の時のみ胃洗浄を勧めている。挿管されているか、意識があって患者が協力的な時のみとせよ。

有機リンでは吐根（イペカック、*ipecacuanha*）による催吐は誤嚥の危険があるので行うべきでない。また水の胃内注入は液の幽門から腸への移行を促進し有機リン吸収を促す可能性がある。

b) 活性炭 (activated charcoal)

In vitro では活性炭は有機リンと結合するがスリランカでの1000例のstudyでは活性炭は有効性はなかった。有機リンが急速に血中へ移行するためかもしれない。

農薬中毒に活性炭が有効である証拠はない。

c) atropine

Atropine(0.5mg/ml/A)を1から3mg、bolusで静脈路から投与する。輸液は生理食塩水で収縮期血圧80以上、尿量0.5ml/kg/h以上を保つようにする。脈、血圧、瞳孔径、発汗の有無、聴診所見を記録する。

患者治療を行う医療関係者の有機リン中毒もあり得るがChEの低下を起こすほどではなく頭痛、吐気程度で二次中毒の報告はない。

Atropine投与5分後、再度、脈、血圧、瞳孔径、発汗、聴診を確認し改善がなければ当初の倍量のatropineを投与する。以後5分毎に倍量投与を繰り返す。パラメーターに改善があれば倍量投与はやめ同量投与する。

脈が80以上、血圧が80以上になるまでatropineのbolusを繰り返し気管支痙攣（bronchospasm）と気管支分泌（bronchorrhea）の急速な改善を図る。これには30分以内にatropine70mg(硫酸アトロピン140A)もの投与を要する。

病院スタッフが少ない時は点注することもある。発汗はたいてい止まり瞳孔が拡大を始める（time lagがある）。瞳孔の極端な拡大はatropine中毒である。頻脈はいろいろな原因でおこるのでatropineの禁忌ではない。

低血圧であれば昇圧剤を使う。

患者が安定したらそれまでに使用したatropine全量の10から20%量を毎時間投与する。

Atropine量が少ないと症状が再発する。Atropine量が多すぎるとagitation、発熱、グル音低下、尿閉を起こすのでatropine投与を30分から60分中止し再開するかどうか決める。

d) PAM

もう一つの輸液路からPAM(500mg/20ml/A) 2gを20分から30分かけて静注したあと(急

速投与で嘔吐する)0.5 から 1 g/h で点滴する。

PAM は acetylcholinesterase を再活性する。患者が atropine を 12 時間から 24 時間中止でき、抜管するまで PAM を継続する。PAM は pralidoxime iodide で I を含むので長期間使用すると thyroid toxicity の可能性がある。 PAM は 1950 年代にパラチオン中毒に対し使われはじめたがその有効性については議論があり、有効なのか否か結論が出ていない。

インドの Baramati での 200 人の randomized trial (初期量 PAM2 g、以後 1 時間あるいは 4 時間毎 1 g を 2 日間、以後回復まで 4 時間毎 1 g) では死亡率減少 (1% 対 8%、odds ratio 0.12, 95% CI 0.003 から 0.90)、より少ない肺炎 (8% 対 35%、OR0.12、95% CI0.06 から 0.39)、より少ない人工呼吸器装着時間 (中央値 5 日対 10 日) が観測された。

PAM による ChE の回復は有機リン農薬の種類により大きく異なる。 例えば parathion や quinalphos は PAM により ChE が回復するが、profenofos は PAM によって全く拮抗できないし monochrotofos (dimethyl organophosphorus) や oxydemeton-methyl もあまり拮抗できない。

WHO では atropine の必要な全ての患者に PAM の使用を勧めており初期量投与後、持続点滴を行う。 PAM の初期量は急速に bolus で投与すると嘔吐して誤嚥性肺炎、頻脈、拡張期高血圧を起こすので急速投与してはならない。

人工呼吸器を装着するのは Tidal volume が 5ml/kg 以下、Vital capacity が 15ml/kg 以下、無呼吸のある時、FiO₂ が 60% 以上で PaO₂ が 60mmHg 以下の時である。

患者の意識があれば首を持ち上げさせて額に抵抗をかけて筋力を評価せよ。これが弱いようなら peripheral respiratory failure(intermediate syndrome)を起こす可能性がある。

e) benzodiazepine (セルシン)

Agitation に対しては benzodiazepine(セルシン)を投与する。 室温が高くて agitation を身体抑制すると高熱を起こし、また atropine は発汗を抑制して体温調節を乱す。従って鎮静は重要である。農薬中毒でよく酸素化された患者ではてんかん (seizure) は稀であり、有機リンでも細菌兵器として使われた神経ガスの soman や tabun でてんかんが起こる。

f) その他の治療

硫酸マグネシウムは calcium channels をブロックし acetylcholine 放出を抑制し有機リン中毒に有効だったとする報告があるがこれは randomised trial ではなかった。

2 receptor agonist の clinidine(カタプレス)は acetylcholine 合成を抑制するが人体ではわからない。重曹 (sodium bicarbonate) は有機リン中毒に対しブラジルやイランで PAM の

代わりに使用されているが効果ははっきりしない。

血液透析 (hemodialysis) あるいは血液濾過(hemofiltration)の効果ははっきりしないが dichlorvos の場合脂肪に溶けにくく中国で、nonrandomized trial ではあるが有効とする報告がある。

有機リン神経ガスへの対抗として前もって兵士に butyrylcholinesterase をクローニングして注射するという軍のリサーチもある。

まとめ

- 1 . 有機リン中毒症状は縮瞳、発汗、意識障害、呼吸減弱。
- 2 . 有機リン中毒診断は状況証拠、症状、農薬の臭い、ChE 低下。
- 3 . 左側臥位（幽門への流入抑制）頭を低く（誤嚥防止）せよ。呼吸困難あれば挿管。
- 4 . 治療はアトロピン、酸素、呼吸補助、輸液が必要。
- 5 . アトロピン 1 から 3mg bolus、改善なければ 5 分毎倍量投与、最大 70mg。
- 6 . ChE が正常の 30%以上あればアトロピン不要、10%以下なら大量に必要。

- 7 . PAM の効果ははっきりしない。
- 8 . 目標血圧 > 80、目標脈拍 > 80。
- 9 . PAM 2 g を 20 分から 30 分で静注し、0.5 g から 1 g/h で点滴。
- 10 . PAM 急速静注で吐くので 20 分から 30 分かけよ。
- 11 . PAM による ChE 回復は農薬の種類により大きく異なる。

- 12 . 興奮、譫妄にはセルシン。
- 13 . 胃洗浄は患者の状態が安定してからのみ。効果は疑問。
- 14 . 活性炭は無効。
- 15 . 吐根（イペカック）は使用不可！
- 16 . 血液透析・濾過の効果は不明。

- 17 . 回復期、意識があるのに突然呼吸不全起こすことあり intermediate syndrome という。
- 18 . 回復後、額に抵抗をかけて首を屈曲させ弱ければ intermediate synd . を疑え。
- 19 . 血液検体は室温で反応進む。即冷やし薄めよ。