

症 例 報 告

初期のアトロピン投与を制限し、腸洗浄とPAM (pralidoxime iodide) 投与により治療したジメチル型有機リン中毒の7例

藤野 靖久¹⁾, 藤田 友嗣¹⁾²⁾, 小野寺 誠¹⁾³⁾, 菊池 哲¹⁾, 佐藤 正幸¹⁾,
小泉 文人¹⁾, 井上 義博¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学救急・災害・総合医学講座救急医学分野, ²⁾ 岩手医科大学高度救命救急センター薬物毒物検査部門
³⁾ 現・福島県立医科大学地域救急医療支援講座

原稿受付日 2015年12月11日, 原稿受領日 2019年4月3日

Seven cases of dimethyl-type organophosphate poisoning treated with pralidoxime iodide and whole-bowel irrigation restricting early atropine administration

Yasuhisa Fujino¹⁾, Yuji Fujita¹⁾²⁾, Makoto Onodera¹⁾³⁾, Satoshi Kikuchi¹⁾, Masayuki Sato¹⁾,
Fumihito Koizumi¹⁾, Yoshihiro Inoue¹⁾

¹⁾ Division of Critical Care Medicine, Department of Critical Care, Disaster and General Medicine, Iwate Medical University

²⁾ Poison and Drug Laboratory Division, Critical Care and Emergency Center, Iwate Medical University

³⁾ Department of Regional Emergency Medicine, Fukushima Medical University

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 399–405)

In our department, we treat organophosphate poisoning with pralidoxime iodide (PAM) and sufficient whole-bowel irrigation without atropine to decontaminate the alimentary tract. Some patients recover without persistence or recurrence of toxic symptoms and without any somatic aftereffects. In this study, we have reported seven cases (five male and two female subjects aged 27–84 years) of dimethyl-type organophosphate poisoning treatment based on these policy, with literature consideration. The types of organophosphate used were three malathion, two trichlorfon, one fenitrothion, and one acephate. In all cases, whole-bowel irrigation and persistent administration of PAM were performed, and five cases required atropine administration. Tracheal intubation was performed in five cases, of which two cases required mechanical ventilation (5 days, 12 days). There were no cases that developed intermediate syndrome, and the average length of hospitalization in all seven cases was 9 days. Only one patient died of myocardial infarction after the recovery from toxic symptoms. The administration periods of PAM were 2–10 days, but no apparent adverse effect of PAM was observed. One of the patients, who was administered PAM for one day, exhibited prolonged toxic symptoms and required administration of a large amount of atropine for a long duration; therefore, administration of PAM only for one day was considered insufficient. According to the receiver operating characteristic curve prepared using the data of these seven cases, the serum choline esterase (ChE) cutoff value predicting the disappearance of blood organophosphate was 36 IU/L, and the serum ChE cutoff value predicting cholinergic symptom disappearance was 52 IU/L. Therefore, serum ChE was considered a useful indicator of recovery from organophosphate poisoning.

Key words : organophosphate, dimethyl-type, pralidoxime iodide, whole-bowel irrigation, serum choline esterase (serum ChE)

著者連絡先：藤野 靖久
岩手医科大学救急・災害・総合医学講座救急医学分野
〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通 2-1-1

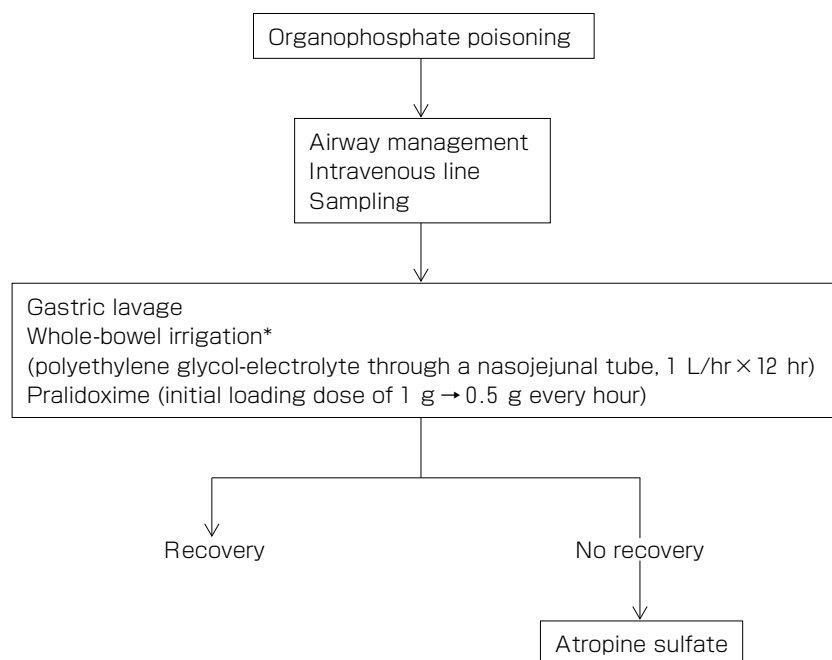


Fig. 1 Treatment of organophosphate poisoning in our institution

* We do not use whole-bowel irrigation for cases where approximately 3 days or more have elapsed after ingestion.

緒 言

当科における有機リン中毒の治療では、pralidoxime iodide (以下 PAM) 投与に加え、消化管除染を優先するために腸洗浄終了までは極力アトロピンを投与しないように努めている。その結果、中間期症候群の発生を抑え、入院期間を短縮できる可能性を報告してきた¹⁾。一方、PAM の効果はリン酸化されたアセチルコリンエステラーゼ (以下 AChE) のエイジングが起こるまでとされ、とくにジメチル型ではエイジングが早いため極早期にしか有効でないとされてきたが²⁾、具体的な投与期間は明らかにされていない。われわれは、2011~2015 年に PAM 投与と腸洗浄を優先して治療したジメチル型有機リン中毒 7 例で良好な成績を得たので報告する。さらにそのなかで、コリン作動性症状の消失や血中有機リン濃度の低下と血清コリンエステラーゼ (以下 ChE) 回復との関連についても検討した。なお、この期間に当科を受診した患者総数は 16,957 例であり、そのうち 712 例が急性薬物中毒患者、10 例が有機リン中毒であったが、3 例は極軽症か服毒後数日以上経過した症例であったため除外した (いずれも救命例)。

当科の有機リン中毒に対する治療指針を示す (Fig. 1)。患者が救急外来に到着すると、中毒症状を確認し、気道確保 (必要に応じて気管挿管、人工呼吸器装着)、静脈路確保、検体採取を行う。服毒後早期の症例では胃洗浄を行った後、時間経過例では胃洗浄を行わずに、十二指腸から上部空腸に洗浄用のチューブ (16 Fr) を留置し、腸洗浄を行う (ポリエチレングリコール電解質液、1 L/hr × 12 hr を目途に、排出された洗浄液中の残渣が完全なくなるまで)。ただし、数日経過した例では、腸洗浄は行わない。同時に、PAM 1 g をゆっくり静注した後、服毒量、臨床症状、検査データに応じて、PAM を 0.5 g/hr で持続投与する。この時点で原則としてアトロピン投与は行わないが、腸洗浄終了後も縮瞳、頻回の吸引を要するほどの気道分泌、流涎が遷延する場合は、適宜アトロピンを持続投与する。アトロピンはムスカリン様症状を目安に、PAM はニコチン様症状や ChE 値の回復 (50 IU/L 前後、当施設正常値 207~452 IU/L) を加味して減量、中止する。なお、腸洗浄の施行にあたっては、その有用性、有害作用について、患者および家族に十分説明し、同意を得る。

I 症 例

Table 1 に今回報告する 7 例の患者属性や臨床像、検査データ、治療経過を提示した。提示順は血清 ChE が 50 IU/L 以上に回復するまでに要した日数が長い順とした。分析可能であったアセフェート以外の有機リン血中濃度測定は、検出限界以下となるまで原則として毎日行った。定量分析には Agilent 社製のガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC-MS)

7890 A/5975 C を用いた。検出限界濃度は、フェニトロチオン (MEP) 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、マラチオン 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トリクロルフォン (DEP) 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。以下に、主治医の判断により 1 日で PAM の投与を終了した症例 1 と、服毒量が多く当科の指針どおりコリン作動性症状および ChE 回復まで PAM を投与した症例 2 (死亡例)、症例 4 (生存例) の経過を示す。なお、中間期症候群については、中毒症状がいったん改善した後、曝露から数日後に四

Table 1 Comparison of seven cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Age/sex	69 /male	77 /female	84 /male	27 /female	74 /male	55 /male	38 /male
Toxic substances	MEP	Malathion	Malathion	Malathion	DEP	DEP	Acephate
Dose (g)	Unknown	50	50	100	10	10	50
Time to admission (hr)	24	1.6	1.2	2.0	3.1	2.4	0.8
Glasgow coma scale	14	6	6	12	15	14	12
Pulse rate (/min)	103	104	98	68	40	68	99
Miosis	+	+	+	+	+	-	+
Salivation	+	+	+	+	-	+	+
Fasciculation	+	+	+	+	-	-	+
ChE on admission (IU/L)	2	7	18	8	1	2	352
Lowest ChE (IU/L)	1	1	3	8	1	1	42
Blood concentration of organophosphates ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.21	14.3	9.3	5.8	18.1	10.9	-
Gastric lavage	-	+	+	+	-	+	+
Whole-bowel irrigation	+	+	+	+	+	+	+
Time to PAM dosage (hr)	28	1.6	1.2	2.0	5.1	4.8	0.8
Duration of PAM dosage (days)	1	10	7	4	2	2	2
Duration of atropine dosage (days)	14	7	4	3	0	1	0
Total amount of atropine (mg)	267.8	61.3	66.5	27.6	0	3.8	0
Duration of intubation (days)	12	12	6	3	0	2	0
Duration of mechanical ventilation (days)	0	12	5	0	0	0	0
ChE level at last PAM dosage (IU/L)	4	83	71	74	43	25	105
ChE level at which cholinergic symptoms disappeared (IU/L)	53	83	52	105	9	25	59
ChE level at which blood organophosphates disappeared (IU/L)	23	36	42	74	43	54	-
Time until cholinergic symptoms disappeared (days)	10	10	6	5	1	2	1
Time until blood organophosphates disappeared (days)	8	6	4	4	2	2	-
Time until ChE returned to 50 IU/L (days)	10	8	6	4	3	3	1
Intermediate syndrome	-	-	-	-	-	-	-
Duration of hospitalization in the emergency ward	22	14	8	6	4	4	5
Hospital outcome	Alive	Dead	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive

Detection limit concentration : MEP, 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$; malathion, 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$; DEP, 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$
 Serum choline esterase (ChE) ; fenitrothion (MEP) ; trichlorfon (DEP) ; pralidoxime iodide (PAM)

肢近位筋や体幹の筋力が低下し、呼吸筋麻痺、脳神経麻痺を発症したものとした³⁾。

症例1は69歳、男性。認知症あり、服毒の経緯は不明だが、フェニトロチオン乳剤(服毒量等の詳細不明、経口マウス半数致死量と患者体重から換算した推定致死量は54.6 g)を服毒した(後日判明)。同日、原因不明の意識障害と肺炎で近医に入院した。翌日、灯油臭(実際は有機溶剤臭)に医療スタッフが気づき、肺炎の悪化も認めためたため当科に搬送された。受診時身体所見は、Glasgow coma scale (以下GCS) 14、血圧(以下BP) 145/78 mmHg、心拍数(以下HR) 103/min、縮瞳、気道分泌増加、流涎を認めた。血清ChE値は2 IU/L(最低1 IU/L)であり、PAM投与、腸洗浄を施行した。気管挿管したが人工呼吸器は装着しなかった。第1病日、ChE値は4 IU/Lで、除染終了後もコリン作動性症状が続いていたため、アトロピン投与を開始し、14日間、計267.8 mgに及んだ。PAMはジメチル型有機リンであることに加え、服毒からの経過が長いことから、同日主治医の判断で中止。第10病日、ようやくChE 53 IU/Lまで回復しコリン作動性症状も消失した。第12病日、気管チューブを抜管し、第21病日に退院した。受診時フェニトロチオン血中濃度0.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、第8病日に血中濃度検出限界以下となっていた(この時点の血清ChE 23 IU/L)。

症例2は77歳、女性。自殺未遂歴あり。自殺目的にマラチオン乳剤(マラチオン50%含有)約100 mL(経口マウス半数致死量と患者体重から換算した推定致死量は71.6 g)を服毒し、約2時間後に搬送された。GCS 6、BP 126/63 mmHg、HR 104/min、縮瞳、気道分泌増加、流涎、筋線維束性攣縮を認めた。ChE 7 IU/L(最低1 IU/L)。PAM投与、気管挿管、胃洗浄、腸洗浄を施行した。除染終了後アトロピン投与(7日間、計61.3 mg)および人工呼吸器装着を行った。第10病日、ChE値は83 IU/Lまで回復し、コリン作動性症状も消失したのでPAM投与を終了した。第12病日、ChE 132 IU/Lとさらに上昇し人工呼吸器から離脱したが、第13病日、急性心筋梗塞を合併して死亡した。受診時マラチオン血中濃度は14.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、第6病日に血中

濃度は検出限界以下となっていた(この時点の血清ChE 36 IU/L)。

症例4は27歳、女性。うつ病で通院中。自殺目的にマラチオン乳剤(マラチオン50%含有)約200 mL(経口マウス半数致死量と患者体重から換算した推定致死量は95.4 g)を服毒し、約2時間後に搬送された。受診時身体所見は、GCS 12、BP 129/84 mmHg、HR 68/min。縮瞳、気道分泌増加、流涎、発汗、筋線維束性攣縮を認めた。血清ChE値は8 IU/L(最低8 IU/L)を示し、PAM投与、気管挿管、胃洗浄、腸洗浄を施行した。除染終了後アトロピン投与(3日間、計27.6 mg)を行い、人工呼吸器は装着しなかった。第4病日、ChE 74 IU/Lと回復したため、PAM投与終了。第5病日、ChE 105 IU/Lとさらに回復しコリン作動性症状も消失したため、身体的治療終了として精神科に転科した。受診時マラチオン血中濃度5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、第4病日に血中濃度は検出限界以下となっていた(この時点の血清ChE 74 IU/L)。

最後に、有機リン中毒回復の指標としての血清ChE値の有用性について検証するために、コリン作動性症状消失時とその直前のChE値、および血中濃度の測定が可能であった症例1~6の血中有機リン濃度が検出限界以下となった時点とその直前のChE値からROC曲線(receiver operating characteristic curve)を作成し、カットオフ値の設定を試みた(Fig. 2)。ROC曲線の作成にはエクセル統計2010 for Windows(SSRI CO., Ltd.)を用い、ROC曲線下面積(AUC; area under the curve)は0.5~0.7をlow accuracy、0.7~0.9をmoderate accuracy、0.9~1.0をhigh accuracyとして予測能を評価した。コリン作動性症状消失予測に関するAUCは0.673と予測能は低かったが、ChEのカットオフ値は52 IU/Lで正確度は0.714であった。また、血中有機リン濃度検出限界以下の予測に関するAUCは0.903と予測能は高く、ChEのカットオフ値は36 IU/Lで正確度は0.833であった。

II 考 察

従来の有機リン中毒に対する標準的な治療は、早

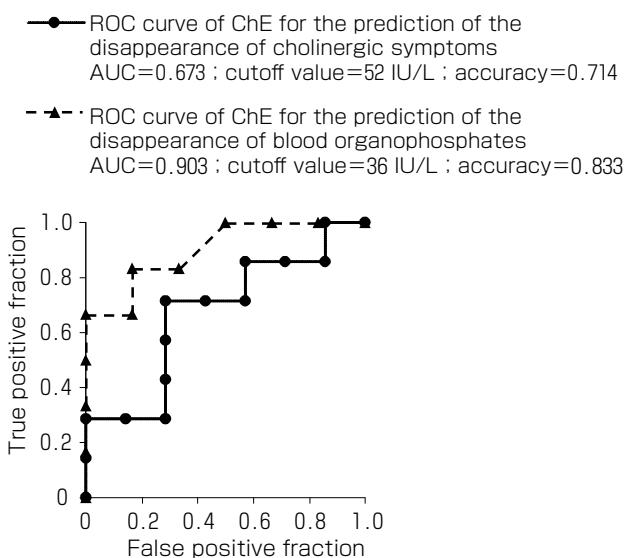


Fig. 2 ROC curve of serum ChE for the prediction of cholinergic symptom disappearance and for the prediction of disappearance of organophosphate from the blood

Receiver operating characteristic curve (ROC curve); serum choline esterase (ChE); area under the curve (AUC)

期の胃洗浄と活性炭投与による消化管除染，コリン作動性症状に対する呼吸・循環管理やアトロピン・PAM投与の組み合わせである³⁾。しかし，瀧ら⁴⁾はこれらに基づいた治療で呼吸障害が遷延し，長期間(35日間)の入院を要した症例を報告している。西出ら⁵⁾も，アトロピンの影響と思われる消化管除染の遅れのために入院が長期(22, 25日間)に及んだと報告している。一方，田勢ら⁶⁾は，消化管除染を優先するために，除染終了までは極力アトロピンを投与せず，消化管除染として腸洗浄を施行することにより，人工呼吸管理の期間が短くなり(7.0日間)，長期の入院例も減る傾向にあると報告し，その有用性を示唆した。

今回のわれわれの症例7例をみると，気道確保のための気管挿管を要したのは5例(71%)であったが，人工呼吸管理は2例(29%)のみ(5, 12日間)であった。中間期症候群の合併例はなく，7例の平均入院期間は9.0日であった。死亡例はコリン作動性症状回復後に心筋梗塞を合併した1例(14%)のみであった。高須ら⁷⁾は，標準的な治療を行ったジメチル型有機リン中毒15例を人工呼吸管理に注目して報告しているが，最終的に13例(87%)で人工

呼吸管理を要し(平均9.1日間)，5例(33%)で中間期症候群の合併を認め，平均入院期間は21.5日間であった。死亡例3例は対象から除外されていた。本邦と同様の医療先進国であるドイツからの報告⁸⁾で，標準的な治療を行ったジメチル型有機リン中毒19例の治療経過は，18例(95%)で人工呼吸管理を要し(平均6.7日間)，2例(11%)で中間期症候群を認め，平均入院期間は15.9日間であった。死亡例は2例(11%)であった。一概に比較はできないが，当科の治療成績は，標準的な治療に引けを取らず，とくに入院期間については短縮できる可能性があると考えられた。さらに，自験例で中間期症候群の合併がなかった点に注目すると，Colakら⁹⁾は67例中11例(16%)に中間期症候群を認めたと報告し，他の文献でも7.7~65%に中間期症候群認めており⁹⁾，症例数が少ないため統計学的有意差は確認できなかったが，当科の治療方針は中間期症候群の発生を減少させる可能性があると考えた。

有機リン中毒に対するPAMの有効性については一定の見解はなく¹⁰⁾¹¹⁾，近年のRCTでも有効とするもの¹²⁾，むしろ有害とするもの¹³⁾があり，いまだにエビデンスは確立されていない。日本中毒学会では，WHOの推奨する投与法に準じ，1~2gの初回投与後，0.5g/hrで持続投与することを推奨しており³⁾，当科の指針もそれに沿ったものである。前述のようにジメチル型有機リンはエイジングの半減期が24時間前後とごく短いため，ごく早期にしかPAMの十分な効果は期待できないと考えられている²⁾。このことを考慮して，症例1は1日でPAMの投与を終了していたが，コリン作動性症状が遷延し，十分なPAMの投与を行った重症例に比べても，多量かつ長期のアトロピン投与を要していた。Pawarら¹²⁾は，PAM高用量群(初回2g，以後1g/hrで48時間持続投与，ジメチル型77例+ジエチル型23例)と低用量群(初回2g，以後1g/hrを4時間ごとに48時間まで投与，ジメチル型59例+ジエチル型41例)の比較を行っており，低用量群でより多くのアトロピンを必要とし，呼吸管理も長期に及んだと報告している。われわれのPAM投与速度は0.5g/hrでPawarらの高用量群の半量である

が、ジメチル型であっても、少なくとも24時間のみの投与では不十分であり、さらに長時間のPAMの持続投与が効果的と考えられるとともに、さらに高用量の投与も考慮する必要がある。ジメチル型でもより長時間のPAM投与が有効である要因としては、体内各組織、とくに脂肪組織に分布した有機リンの影響が考えられている¹⁴⁾。脂肪組織に存在するChEと結合していない有機リンが徐々に血中に放出されてChEに結合することにより、まだエイジングが起こっていないリン酸化ChEが生成され、これにPAMが有効に作用しているのではないかと考えられる。われわれは以前、腸洗浄とPAMの間欠投与(2hrごとに1g)により治療した症例¹⁾を報告した際、コリン作動性症状の消失とChEの回復傾向を目安にPAM投与を終了していた。その結果、PAM終了時のChE値は50 IU/L前後であったことから、症状消失に加えてChEが概ね50 IU/Lを超えることも一つの目安にしてPAM投与を行ってきた。その結果、PAMの投与日数は、症例1を除くと2~10日間であった。24時間を超えるPAMの投与は有効である可能性が高いが、48時間を超える投与については、亀井¹¹⁾も疑問を投げかけている。PAMは無効あるいは有害としたEddlestonら¹³⁾の報告では、PAMを最大7日間投与している。この報告では、全体の死亡率が20%と高率であり、対象症例や医療環境の影響もあると思われる。今回のわれわれの検討ではPAM投与中の明らかな有害事象はなかったが、48時間を超える投与については慎重に行うべきであろう。

最後に、有機リン中毒回復の指標としての血清ChEの有用性について考察する。ROC曲線によるカットオフ値から、血中有機リン濃度が検出限界以下になるのは血清ChE 36 IU/L以上が、さらにコリン作動性症状消失は血清ChE 52 IU/L以上が目安となり、われわれが経験的に指標としてきた血清ChE 50 IU/Lは概ね妥当な数値と思われる。さらに、血清ChEの回復は、とくに血中濃度の視点から、

有機リン中毒回復の指標として非常に有用であることが確認された。しかし、ChE回復を目安としたPAM投与終了についてはさらなる検討の余地があると思われる。

〔利益相反〕

本論文に報告すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 藤野靖久, 井上義博, 小野寺誠, 他: PAM(ヨウ化プラリドキシム)投与と腸洗浄により治療した有機リン中毒の3例. 中毒研究 2004; 17: 273-7.
- 2) Johnson S, Peter J, 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. J Assoc Physicians India 1996; 44: 529-31.
- 3) 白川洋一: 有機リン. 日本中毒学会編, 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, 2008, pp138-46.
- 4) 瀧健治, 井上義博, 瀬尾喜久男, 他: 長期間にわたり呼吸障害を呈した低毒性有機リン剤大量服用症例. 中毒研究 1989; 2: 177-80.
- 5) 西出和幸, 山吉滋, 王子佳宣, 他: 遷延性有機リン中毒の2症例. 中毒研究 1989; 2: 71-4.
- 6) 田勢長一郎, 松本幸夫, 小西晃生, 他: 急性有機リン剤中毒50例の検討. 中毒研究 1991; 4: 26-8.
- 7) 高須朗, 竹本正明, 阪本敏久, 他: 長期人工呼吸管理を要する有機リン中毒の臨床的特徴について. 中毒研究 2005; 18: 369-76.
- 8) Hrabetz H, Thiermann H, Felgenhauer N, et al: Organophosphate poisoning in the developed world—a single centre experience from here to the millennium. Chem Biol Interact 2013; 206: 561-8.
- 9) Colak S, Erdogan MO, Baydin A, et al: Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. Turk J Med Sci 2014; 44: 279-82.
- 10) 伊関憲: 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: 151-9.
- 11) 亀井徹正: Pros: 有機リン中毒にPAMは有効である. 中毒研究 2010; 23: 31-5.
- 12) Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, et al: Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: A randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 2136-41.
- 13) Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al: Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning: A randomised controlled trial. PLoS Med 2009; 6: e1000104.
- 14) Merrill DG, Mihm FG: Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. Crit Care Med 1982; 10: 550-1.

要旨

当科における有機リン中毒の治療では, pralidoxime iodide (以下 PAM) 投与に加え, 消化管除染を優先するために腸洗浄終了までは極力アトロピンを投与しないように努めている。この方針に基づいて治療したジメチル型有機リン中毒 7 例について, 文献的考察を加えて報告する。服毒した有機リンの種類は, マラチオン 3 例, トリクロルフォン 2 例, フェニトロチオン 1 例, アセフェート 1 例。年齢 27~84 歳。男性 5 例, 女性 2 例。全例で腸洗浄と PAM の持続投与を行い, 5 例でアトロピンの投与を要した。気管挿管は 5 例に施行し, うち, 人工呼吸器を要したのは 2 例 (5 日間, 12 日間) であった。中間期症候群の合併例はなく, 7 例の平均入院期間は 9.0 日であった。死亡例は中毒症状回復後に心筋梗塞を合併した 1 例のみであった。コ

リン作動性症状の消失と血清コリンエステラーゼ (以下 ChE) の回復 (概ね 50 IU/L) を目安にした PAM の投与期間は 2~10 日であったが, 明らかな有害事象は認めなかった。1 日で PAM の投与を終了した 1 例では, 症状が遷延して多量かつ長期のアトロピン投与を要しており, 1 日のみの PAM 投与では不十分であった可能性がある。7 例のデータより作成した receiver operating characteristic curve から, 血中有機リン濃度検出感度以下を予測する血清 ChE カットオフ値は 36 IU/L, コリン作動性症状消失を予測する血清 ChE カットオフ値は 52 IU/L であった。血清 ChE は有機リン中毒回復の指標として有用と考えられた。