

鶏の Parathion 中毒に対する PAM (2-pyridine Aldoxime Methiodide) の治療及び予防効果

堀 慧・鳥海 徹・田辺 昭・関場成興

PAM (2-pyridine Aldoxime Methiodide) Therapy and its Preventive Effect for Alkylphosphate Poisoning of Fowl.

Satoshi HORI, Toru TORIUMI, Akira TANABE and Narioki SEKIBA

Formerly, atropine was used as an antidote for alkylphosphate poisoning. And in 1955 I. B. WILSON suggested PAM (2-pyridine aldoxime methiodide) as a specific antidote for alkylphosphate poisoning.

In 1956 K. HIRAKI et al. introduced PAM in Japan. Since that time, the PAM therapy for alkylphosphate poisoning has been widely practised in this country.

In recent years, as the fowls were frequently subjected to alkylphosphate poisoning in Okayama district, we had investigated therapeutic and preventive effects of PAM for alkylphosphate poisoning of fowl.

The alkylphosphate used in this experiment was parathion (diethyl p-nitrophenyl thiophosphate) and the method we employed for determining the cholinesterase activity of serum was MICHEL's method. Hens and chickens of White Leghorn, Barred Plymouth Rock and Rock Horn were used in this experiment.

The results we obtained were as follows.

1. The lethal doses of parathion for fowl were 4—6 mg/kg in chicken and 10 mg/kg in hen.

2. With intravenous injection of 100 mg/kg of PAM, within 20 minutes after oral LD of parathion, conditions of fowls remarkably recovered compared with controls. The administrations of PAM of same quantity were more effective when they were divided into two or three doses. Alkylphosphate poisoning caused no retained disturbance in recovered chickens of which ovary not yet developed.

3. In the case of laying hens, even if PAM administration prevents them from death, they lose their economical value. Because, PAM cannot prevent hemorrhage in the ovary and ruptured yolk caused by the poisoning, and so poisoned hens cease the egg laying for following two or three months.

4. As an effective period of time of intravenously injected PAM is only one hour or so, we cannot expect too much of the preventive effect of PAM for alkylphosphate poisoning of fowl in the fields.

緒 論

1951年、わが国に紹介された有機燐剤 parathion は、稲に大きな被害を及ぼす二化螟虫防除に卓効を示すため、広く使用されている。しかしながら parathion は極めて毒性が強いため、水田撒布にあたって人畜の中毒する場合がすくなくない。

従来、有機燐剤中毒の治療薬としては、atropine などのいわゆる自律神経遮断剤が用いられてきた。atropine は parathion 中毒時に体内に蓄積する acetylcholine の作用に拮抗するものであ

つて, parathion を無毒化して cholinesterase の活力を回復するものではない, この意味からすれば atropine は parathion 中毒に対する対症療法的の薬物であつて, 特効的の薬物ではない。

しかるに 1951 年 Columbia 大学の I. B. WILSON らは, 2 Pyridine aldoxime methiodide (以下 PAM と略称する) は有機磷中毒治療薬として特効があるべきことを理論的に提唱した。そしてこの PAM は 1956 年平木らによつて, わが国に紹介され, 人の parathion 中毒治療剤として卓効を示している。

このたび著者らは, 鶏の parathion 中毒に対する PAM の治療的, 予防的 価値について験したのでその概要につき報告する。

実 験

1. 致死量の決定

住友化学工業製 ethyl parathion (diethyl p-nitrophenyl thiophosphate 含量 96.2%) の原液を少量の ethyl alcohol に溶かし, 可溶性澱粉に吸着させて経口投与した。

鶏は parathion 投与後 5~15 分で突然不安の状をあらわし, ついで呼吸切迫, 流涎, 流涙, 瞳孔縮小および顔回排糞などが見られ, しばらくして水様尿の排出, 下痢などの症状を示す。死を免れるものではこの状態が 1~2 時間持続したのち諸症状がうすらぎ 2 日後には全く正常に復する。斃死するものでは, 病勢は更に悪化し, 遂には体の平衡を失し, 踉蹌, 起立不能に陥り, 伏臥して口から泡を吹き, 全身痙攣のち死に至る。経過時間は 15~65 分である。

parathion の人に対する推定経口致死量は 5.2 mg/kg といわれ, また小原らは鶏では 1.5% ethyl 粉剤の場合その致死量は parathion 実量 30 mg/kg であると称している。このたびの実験では, その成績は第 1, 第 2 表の通りであつて横斑プリマスロツク (BP) の大雛では 4~6

第 1 表 Parathion 致死量試験成績表 (大雛)

鶏 番 号	品 種	性 別	体 重 (g)	Parathion 投与量 (mg)	Parathion (mg) 体重(1kg)	結 果
263	B P	♀	960	2.5	2.6	生 存
264	B P	♀	980	2.5	2.7	生 存
279	B P	♀	860	6.0	7.0	斃 死 45 分 後
276	B P	♀	870	6.0	6.9	斃 死 65 分 後
261	B P	♀	930	10.0	10.8	斃 死 15 分 後
280	B P	♀	950	10.0	10.5	斃 死 18 分 後

第 2 表 Parathion 致死量試験成績表 (産卵鶏)

鶏 番 号	品 種	性 別	体 重 (g)	Parathion 投与量 (mg)	Parathion (mg) 体重(1kg)	結 果
2635	W L	♀	1950	4	2.1	生 存
1821	W L	♀	1470	6	4.1	生 存
2336	W L	♀	2250	13	5.8	生 存
1293	W L	♀	1900	19	10.0	斃 死 60 分 後
2438	W L	♀	1850	19	10.0	生 存
1055	W L	♀	1700	26	15.0	斃 死 50 分 後
2227	W L	♀	1950	29	15.0	斃 死 30 分 後

mg/kg 白色レグホン (WL) 産卵鶏では 10mg/kg がその致死量であると推定された。

2. PAM の治療効果試験

致死量決定時の要領で, 健康大雛に parathion を内服させ, 中毒症状が発現したものに PAM (住友化学工業製, 2.5%水溶液) を静注し, 臨床所見の変化及び血漿の cholinesterase 活性値の変化を測定して, PAM の治療効果を験した。

血漿中の cholinesterase 活性値の測定は, ガラス電極 pH meter を用いる MICHEL の方法 (慶応大学変法) によつた。即ち buffer solution (1.2371 g 溶性バルビタール, 0.1361 g 第1 磷酸カリ, 17.535 g NaCl を 900 cc の蒸留水に溶かし N / 10 HCl を加えて pH を 8.0 とし, 全量を 1 l にしたもの) 1.0 cc, および蒸留水 1.0 cc を測定用ガラス容器に入れ, これに二重 磷酸塩法によつて分離した血漿 0.02 cc を加える。37°C の恒温槽に 10 ~ 20 分入れたのち, その水素イオン濃度を測定して, これを pH_1 とする。次に acetylcholine 液 (acetylcholine 0.3 g を 10 cc の蒸留水に溶かしたもの) 0.2 cc を加えて混和し, 恒温槽で 1 時間反応させ, 再び水素イオン濃度を測る。これを pH_2 とし $pH_1 - pH_2 = \Delta pH_1$ とする。

同時に acetylcholine の自己分解を知るために buffer solution に 0.05% vagostigmine 1 滴を加え, あとは前と全く同様に処理したものの反応前後の pH を測り, その間の差を ΔpH_2 とし, $\Delta pH_1 - \Delta pH_2 = \Delta pH$ を, 血漿 cholinesterase の活性値とした。

(1) 臨床所見の変化

横斑プリマスロツクの大雛 (体重 860 ~ 890 g) と, 白色レグホン, ロツクホン (RH) の産卵 鶏にそれぞれ推定致死量あるいはそれ以上の parathion を内服させ中毒症状の発現したものに 6 ~ 20 cc の PAM を静注したところ, 対照区では, すべてが斃死したのに反し, 加療したものは, 全羽が生きた。すなわち PAM を注射すると, 5 ~ 15 分で不安, 流涎, 流涙などの症状が, 速かに軽減し 1 ~ 6 時間後には, 中毒特有の症状はほとんど消失し, 24 時間後には採食 するようになった。

第3表 PAM の治療効果試験

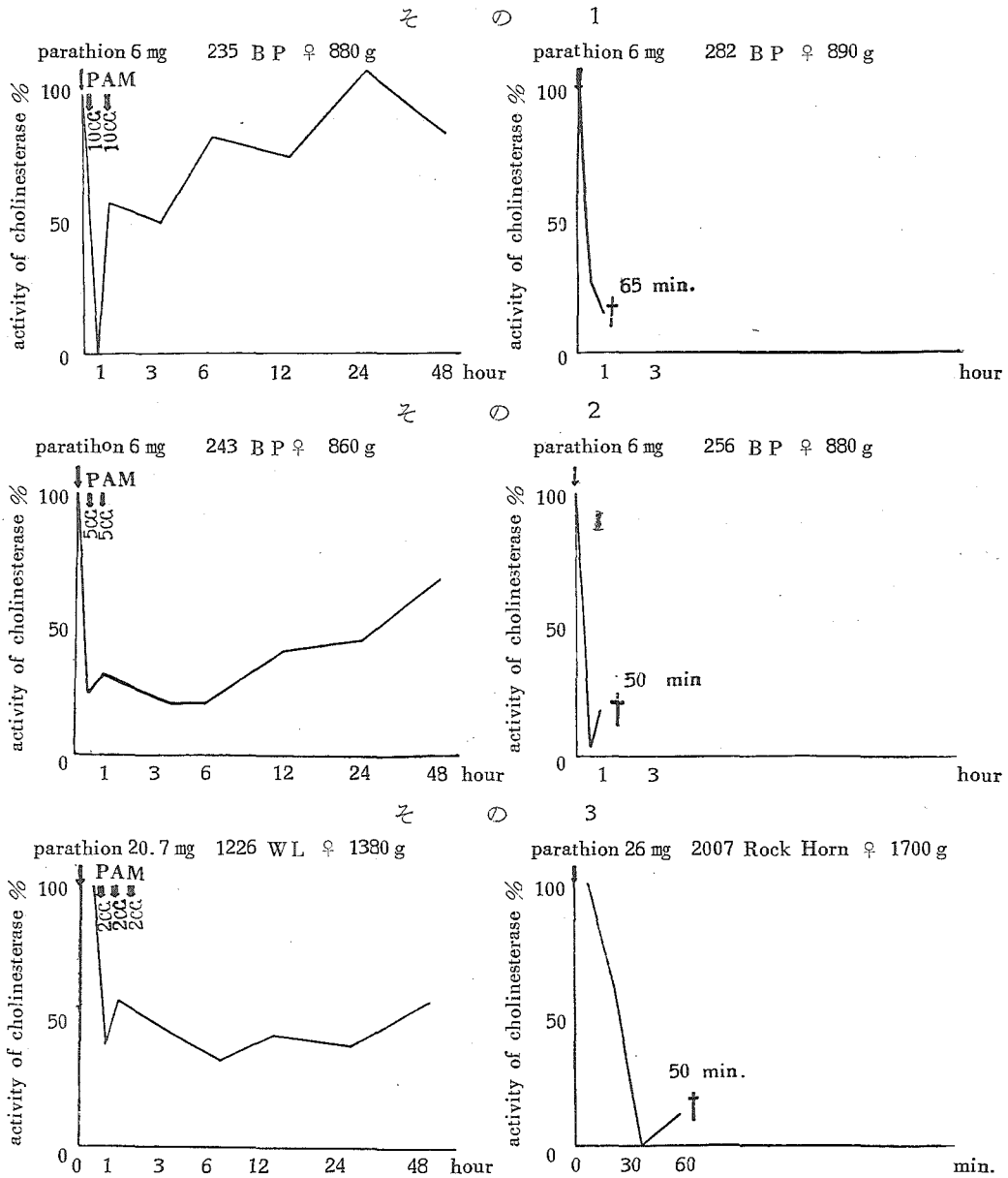
	鶏番号	品 種	性別	体重(g)	Parathion 投与量	Parathion (mg)	PAM 投与 時期及び量	PAM投与量 (mg)	結 果
						体重(1kg)		体重(1kg)	
試 験 区	235	B P	♀	880	6	7	20分後 10cc 60分後 10cc	280×2	生 存
	243	B P	♀	860	6	7	20分後 5cc 40分後 5cc	145×2	生 存
	1226	WL	♀	1380	20.7	15	20分後, 40分後 90分後 各 2cc	36×3	生 存
対 照 区	282	B P	♀	890	6	7	—	—	斃 死
	256	B P	♀	880	6	7	—	—	斃 死
	2007	R H	♀	1700	26	15	—	—	斃 死

(2) cholinesterase 活性値の消長

鶏の血漿の cholinesterase の活性値は個体によつてその値が区々であるので, parathion 投 与前の活性値を 100 とし, parathion 投与及び PAM 注射後の値をこれと比較することによつ て, その消長を見ることにした。その状況は第1図その1, 2, 3の通りである。

すなわち parathion を投与すると cholinesterase の活性値は急激に低下し, PAM を静注し

第1図. PAM 治療効果試験における血漿 Cholinesterase の消長



ないものでは、その値が回復することなく死に至るが、PAM を注射するとほとんどゼロに下つた活性値が1~6時間で急激に回復し、24~48時間で概ね旧に復した。そして cholinesterase 活性値は、臨床所見の変化とほぼ平行して消長した。

3. PAM の予防効果試験

parathion 中毒に対する PAM の予防効果については平木らのハツカネズミについての研究がある。それによると parathion 投与15分前に PAM を内服せしめると予防効果があるといっている。また同氏らは PAM の体内における効力持続時間は比較的短いことを指摘してい

る。

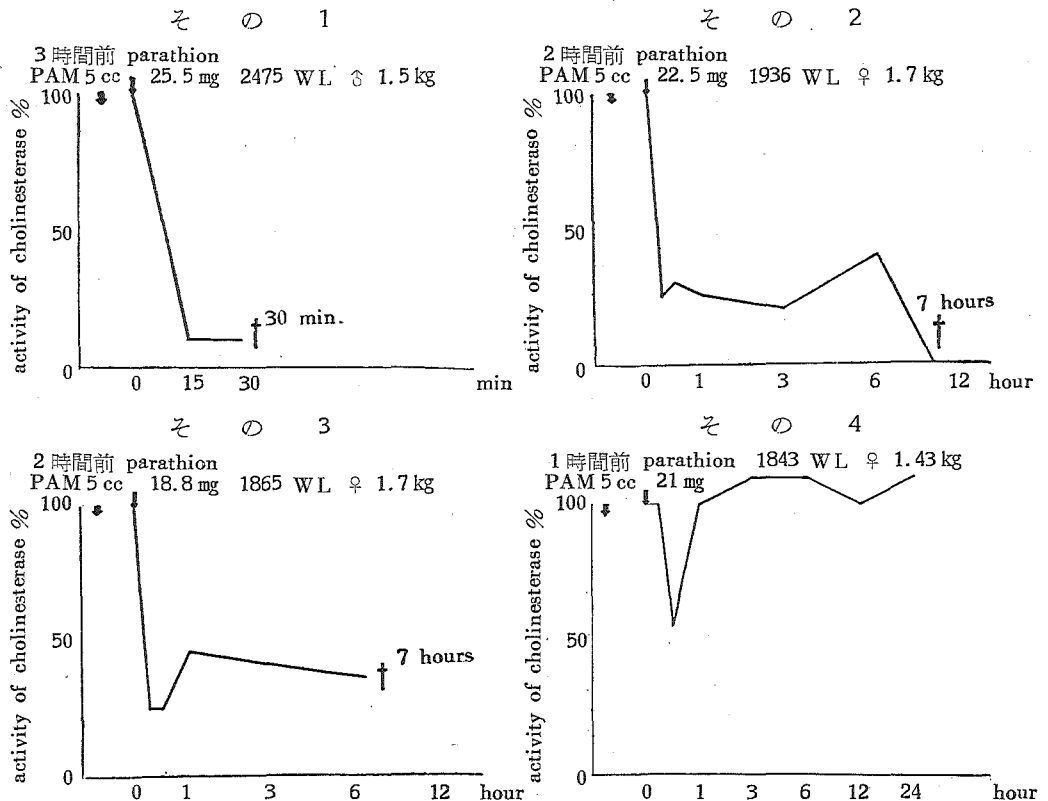
われわれは parathion 投与 0.5 ~ 3 時間前に PAM を鶏に静注し, その予防効果をしらべたが, その成績は第4表のようである。

第4表 PAM 予 防 効 果 試 験 成 績

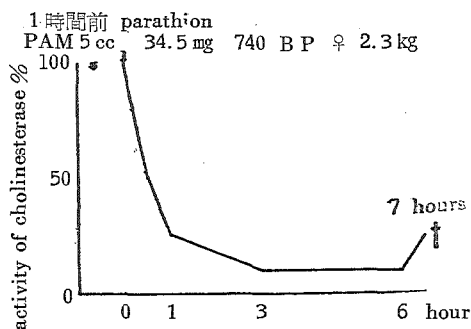
鶏番号	品 種	性別	体重 (g)	PAM 投与量 (cc)	PAM投与量 (mg) / 体重(1kg)	Parathion 投与前時間	Parathion 投与量 (mg)	Parathion量 (mg) / 体重(1kg)	成 績
2475	WL	♂	1500	5	83	3 時間	22.5	15	30 分で斃死
1936	WL	♀	1700	5	74	2	25.5	15	11 時間で斃死
1865	WL	♀	1250	5	100	2	18.8	15	7 時間で斃死
1843	WL	♀	1430	5	87	1	21.0	15	生 存
740	B P	♀	2300	5	54	1	34.5	15	7 時間で斃死
638	B P	♀	2000	5	63	1	30.0	15	6 時間で斃死
2320	WL	♀	1600	5	78	0.5	24.0	15	生 存

すなわち, parathion の投与 30 分間前に PAM を静注したものおよび 1 時間前に PAM を静注したもののうち 1 羽は parathion 中毒死から守ることができた。しかし, 2 ~ 3 時間前に PAM を投与したものでは, 生存時間は長びかせたが, parathion による中毒死を防ぐことはできなかった。これらの鶏の血漿 cholinesterase 活性値の消長は第2図その 1 ~ 7 のようであつて, 死をまぬがれたものでは一時低下した cholinesterase の活性値がもとにかえる傾向がみられた

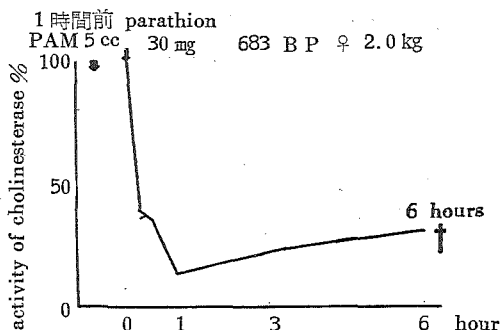
第2図 PAM 予防効果試験における血漿 Cholinesterase の消長



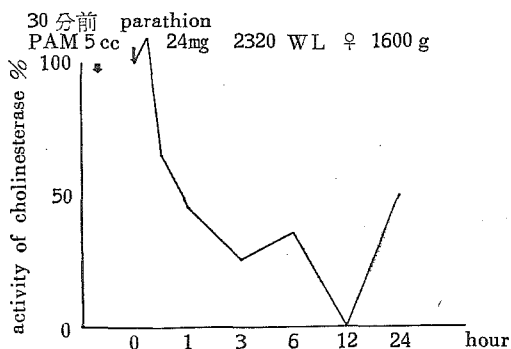
その 5



その 6



その 7



が、死の転帰をとるものでは低値がつづいた。

以上のように PAM の鶏体内における効力の持続時間は 0.5 ~ 1 時間以上期待できないので、PAM を parathion 中毒予防のため使用することは実用上あまり価値がないと思われる。

4. PAM の毒性

難波らの研究によれば、ハツカネズミに対する PAM の LD₅₀ は 159 mg/kg である。

第 4 表に示したように鶏に 54 ~ 100 mg/kg を投与した成績では、臨床上的なんらの変化なく、また第 3 表のように 145 ~ 280 mg/kg を投与した鶏では、静注後 5 ~ 10 分で一種の嗜眠状態におちいつたが、おおむね 1 ~ 2 時間で覚醒した。ただしこれらはいずれも parathion 中毒治療試験中に得た所見である。

5. 剖検所見

parathion 中毒により急性死をきたしたものでは小腸粘膜の点状出血、肝、肺の充血のほかは変化が認められなかつたが、24 時間以上の経過をたどつて斃死したのものや、PAM 療法によつて中毒死をまぬがれた産卵中の鶏では、ほとんどのものが卵墜、卵破裂、卵巣出血、および脾臓腫脹などを起していた。これらの変化は農家で実際に被毒した鶏を解剖した場合にも同様に見られた。産卵鶏で parathion に中毒したものは、一応回復しても 2 ~ 3 カ月休産するものが多いのはこのためと思われる。

これに反し、卵巣がまだ発育していない雛では PAM 療法によつて parathion 中毒死をまぬがれたものを、その後 1 年間飼養してみたが、発育、産卵能力になんら悪影響を残さなかつた。

総 括

以上の実験結果を総括すると、つぎのようである。

1. parathion の鶏に対する致死量は雛では 4 ~ 6 mg/kg、産卵中の鶏では 10 mg/kg である。
2. 致死量の parathion 投与後 20 分以内におおむね 100 mg/kg の PAM を静注すると、臨床所見の回復、降下した cholinesterase 活性値の回復など、顕著な治療効果をあらわす。
3. 卵巣の未発達な雛では PAM 療法によつて死をまぬがれたものは、なんらの後遺症を残

さないが、産卵中の鶏ではたとえ PAM 療法によつて耐過しても卵墜、卵破裂、卵巣出血などを起すことが認められた。このことが、野外例において被害鶏が、その後2~3カ月間にわたり休産してその経済的価値を失う原因になつていゝものと思われる。

4. 鶏体内で PAM の持続する有効時間は 0.5~1 時間と思われる。したがつて、これを parathion 中毒の予防薬として使用することは実際問題としてあまり価値がないものと思われる。

文 献

- 1) 平木他 (1956) : 日本医事新報, 1702.
- 2) 平木他 (1958) : 内科の領域, 6, 2.
- 3) NAMBA, T. and HIRAKI, K. (1958) : Reprint from J. A. M. A, 166, 15, 1834.
- 4) 難波他 (1958) : 内科の領域, 6, 6, 441.
- 5) 難波他 (1958) : 内科の領域, 6, 6, 437.
- 6) 石井 (1952) : 植物防疫, 7, 2, 22.
- 7) 岡山県衛生部 : 正しい薬の教育資料.
- 8) JONES, L. M. (1957) : Veterinary Pharmacology and Therapeutics.
- 9) 小原, 石井 (1954) : 日本獣医師会雑誌, 7, 7, 308.