

総説

(臨床環境 6 : 67~73, 1997)

農薬中毒

—パラコート中毒—

池上之浩¹⁾ 田勢長一郎¹⁾

1) 福島県立医科大学麻酔科学教室

Paraquat poisoning

Yukihiro Ikegami¹⁾ Choichiro Tase¹⁾

1) Department of Anesthesiology, Fukushima Medical College

要約

パラコートは毒性の強い除草剤で、過去の中毒による死亡は年間数百例以上に及んだ。その後、含有量を低下させたパラコート・ジクワット合剤が発売されたが、依然として死亡率は高い。

パラコートの大部分は催吐剤添加による嘔吐により体外へ排出され、残ったパラコートも90~95%以上が早期に尿中に排泄される。しかしながら、腸管から吸収されたパラコートは、その代謝過程でフリーラジカルを発生し、強い細胞障害を引き起こす。特に肺では蓄積が起りやすく、高度の拘束性障害を誘発し、しばしば致死的となる。治療の原則は胃洗浄や腸洗浄、強制利尿による早期排泄や血液吸着 (Direct hemo absorption) による直接排除であるが、一度臓器内に集積してしまったパラコートを除去することは不可能である。一部の薬剤の有効性が報告されているが、その効果には限界がある。従って、製造中止を含めた根本的な対策を考える必要がある。

Abstract

Paraquat, a widely used herbicide, is known to produce multiple organ failure and fatal lung injury, resulting in several hundred human deaths a year, several years ago in Japan. Although, the concentration of paraquat has been decreased from 20% to 5% to reduce its toxicity, the mortality rate still remains high. After oral administration of paraquat, vomitus would excrete a considerable amount of paraquat. More than 90~95% must be excreted into urine at an early stage. However, when paraquat accumulates in organs, such as lung, liver and kidney, it causes serious damage.

The mechanism of paraquat toxicity is not understood, but it is generally thought to increase production of oxygen free radicals, such as superoxide, hydroxy radicals and/or other free radicals.

The patients of paraquat poisoning are usually treated with the standard treatment of oral absorbents, and gut lavage to reduce paraquat absorption. Fluid replacement and hemoabsorption are commonly used to reduce the plasma concentration of paraquat. When a number of pharmacological approaches including SOD, vitamin E, glutathion and corticosteroids have been used to alleviate paraquat toxicity, apparent improvement of prognosis have been observed. A administration of chlorpromazine and nitric oxide would be favorable treatment. But at present, there is no special effective way to improve the mortality of paraquat poisoning. Therefore, we conclude that production of paraquat must be abolished to decrease deaths caused by paraquat poisoning.

《Key words》 paraquat poisoning, herbicide, superoxide, hydroxy radicals

別刷請求宛先: 池上 之浩

〒960-12 福島市光ヶ丘1番地 福島県立医科大学麻酔科学教室

Reprint Requests to Yukihiro Ikegami, Department of Anesthesiology, Fukushima Medical College, 1-Hikarigaoka, Fukushima-City, Fukushima 960-12 Japan

I. はじめに

パラコートは1955年に英国で開発された除草剤で世界各国で使用された。わが国では1965年に発売され、以後急速に普及し使用されてきた。しかしその毒性は強力で致死的となることが多く、本邦では年間数百例以上の死亡例があり、自殺目的や時には犯罪にも使用され大きな社会問題となった。わが国で初期に市販されたパラコート製剤は24%水溶液（パラコートイオンとして20%）であった。その毒性を低下させるために1986年よりパラコート濃度を5%と従来の濃度の約1/5に低下させ、7%のジクワットを加えたパラコート・ジクワットの合剤（プリグロックスL^R、マイゼット^R）が発売されている。しかし、中毒例に対する種々の治療にもかかわらず、救命率はそれほど向上していない。

II. 化学的性状

ビピリジリウム還を有する第四級アンモニウムであり、パラコートジクロリドの分子量は257で、水溶液中では分子量186のパラコートイオンと塩素イオンに完全に解離する。パラコート塩は酸性、中性水溶液中で安定であるが、アルカリ性水溶液では徐々に加水分解される。水に易溶性、アルコールに難溶性、炭化水素系有機溶媒に不溶性である。パラコートは除草剤として使用された時は光により分解されるか、あるいは土壤に吸着され不活性化されるため、その慢性毒性は低い。

III. 毒性および体内分布

パラコートを動物に経口投与した場合、LD₅₀は種族間で大きなばらつきがある。ヒトのLD₅₀は40~50mg/kgと考えられており、体重60kgの成人で5%パラコート製剤に換算すれば50~60mlに相当するが、これ以下での死亡例も希ではない。

パラコートを服毒した場合、大部分は嘔吐（催吐剤添加）により体外へ吐き出される。体内に残ったパラコートも消化管からの吸収は少なく、90~95%はそのまま便へ排泄される。体内に残ったパラコートの一部は強酸性の胃液中では吸収されないが、アルカリ性の腸内でパラコートイオンと

して吸収される。吸収されたパラコートの90%以上は48時間以内に尿から排泄される。著者らの犬での検討では、1~2時間後にパラコート血中濃度は最高値に達しその後急激に低下、48時間後には大多数の例で検出限界以下となった¹⁾。しかし、パラコートは早期に各臓器に取り込まれ、特に肺に取り込まれたパラコートは放出されにくく、72時間後の濃度は他の臓器に比較し有意に高くなる。一方、ラットの経口投与でも肺においては特異的にパラコートの蓄積がおり、30時間まで進行性に増加し血清濃度の6倍になる²⁾。

IV. 毒作用機序

植物においては、パラコートは葉緑素を含む部分における光合成系でできたNADPHにより還元されフリーラジカルになる。この過程で過酸化水素水を発生集積させ急速に脱水枯死させる。

動物においても同様の機序が考えられ、Busら³⁾のミクロソーム過酸化説が支持されてきた（図1）すなわち、ミクロソームのNADPH-チトク

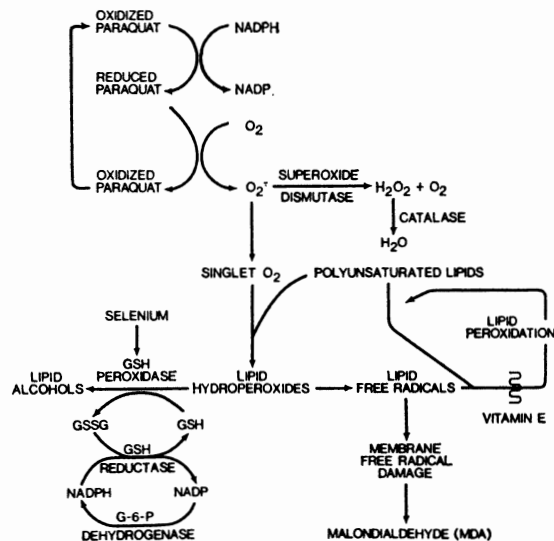


図1 パラコートの細胞毒性発現機構

(Bus JSら, 1976³⁾)

ロムCリダクターゼ系でパラコートが還元されパラコートフリーラジカルになり、このパラコートフリーラジカルは酸素分子と反応してもとのパラコートイオンに戻るが、この時スーパーオキシ

ドイオン (O_2^-) が発生する。このスーパーオキサイドイオンより一重項酸素 (1O_2) が生成され、多不飽和脂質とともにヒドロペルオキシドとなり、フリーラジカルを生ずる。このフリーラジカルが細胞膜の脂質を過酸化して細胞膜を傷害し、肺、肝、腎などの機能障害を引き起こす。Glutathione reductaseやsuperoxide dismutase (SOD) などの細胞内酵素は、スーパーオキサイドイオンを異化させ、過酸化脂質を減少させるが、パラコート中毒時には肺におけるSODの低下が認められている⁴⁾。また、パラコート中毒にSODを静注した場合、生存期間を延長し肺障害を防いだとの報告⁵⁾もあり、Busらの説を裏付けている。

一方、このミクロソーム説に対する反論もある。Smith⁶⁾によれば、細胞内に取り込まれたパラコートにより生成されたスーパーオキサイドイオン (O_2^-) は、過酸化水素 (H_2O_2) および二価鉄イオン (Fe^{2+}) を生成し、これらがより反応性の強いヒドロキシラジカル (OH^*) となる。ヒドロキシラジカルは過酸化脂質を生じ、細胞死を生じると述べている (図2)。SOD投与はパラコートの毒性を防がないとの報告⁷⁾もあり、また、鉄キレート剤であるデフェロキサミンや OH^* の消去剤であるジメチルチオウレアはパラコート肺損傷モデルでの肺血管透過性の抑制をみており⁸⁾、ヒドロキシラジカルの関与を強く示唆している。

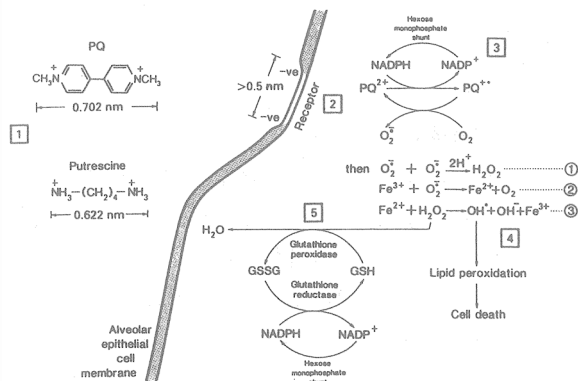


図2 パラコートの細胞毒性発現機構

(Smith LL, 1987⁶⁾)

- 1: パラコートの構造式。2: 想定される受容体。
3: NADPH系によるパラコートの酸化還元。4: ヒドロキシラジカル (OH^*) および過酸化脂質形成。
5: 過酸化水素 (H_2O_2) の解毒。

血中に移行したパラコートは種々の臓器に取り込まれ臓器障害を呈するが、肺には特異的に蓄積し^{2,3)}、間質性肺炎を生じ、さらに不可逆性の肺線維症へと移行すれば予後は絶望的である。ラットのモデルでは初期には肺胞I型細胞の膨化と断裂が見られ、次に肺胞II型細胞の変性が認められる。3日目には、肺胞内へ前線維芽細胞が遊走し、7日目には肺胞は増殖した線維芽細胞で満たされる。パラコートは前線維芽細胞の遊走を刺激し、好塩基性線維芽細胞へと成熟させ、肺に過度の集積を起こし肺胞内線維化をきたす。さらに、線維芽細胞の凝集塊の融合と肺胞壁の破壊は、最終的に肺実質の構築を消滅させる¹⁰⁾。平井ら¹¹⁾はパラコートの最初の標的はミトコンドリアであるとし、パラコート投与6時間後に肺胞II型細胞のミトコンドリアの変化、18時間後にはII型細胞の完全な崩壊およびI型細胞に障害を認めている。24時間後には肺胞の変性は極大となり、間質細胞や毛細血管内皮細胞の変性が生じるとしている。

V. 臨床症状

1. 初期症状

皮膚や口唇に付着しただけであれば、局所の発赤、後に皮膚炎、潰瘍などを生じるが、全身症状はまれである。しかし、経口摂取した場合は、局所所見とともに全身症状を伴う。服毒直後より催吐剤添加のための激しい嘔吐が出現する。次いで口腔、咽頭、食道、胃の粘膜に、発赤、びらん、潰瘍を形成し、疼痛、嚥下困難、腹部不快感、下痢、吐血などの症状を呈する。しかし、少量の場合は無症状のこともある。100ml以上の大量服毒例では、中枢神経に影響を及ぼし震え、痙攣、意識障害を認め、服毒数時間で突然の循環不全をきたし死に至ることが多い。循環不全は、急性副腎不全が原因と考えられているが、大量の副腎皮質ホルモン、カテコラミンにも反応しないことが多い。

2. 2～3日後

皮膚・粘膜はびらん、潰瘍を形成する。腎機能、肝機能障害を呈し、血尿、乏尿、無尿となり、黄疸を認めることもある。しかし、これらの症状は

可逆的で対症療法のみで回復する症例が多い。この時期に補液のバランスが崩れると容易に肺水腫となる。

3. 数日以降

肺出血、肺水腫が現れ、症状として、咳嗽、血痰、努力呼吸、頻呼吸、呼吸困難が出現してくる。1～2週間後に肺容量が次第に縮小し、間質性肺炎、肺線維症の像を呈してくる。呼吸不全の進行とともに過換気状態、チアノーゼが高度となり、気管支呼吸音、fine crackle, velcro raleが聴取され、横隔膜も著明に挙上してくる。この病態は進行性で治療に反応せず、生存する例は非常に稀となる。この時期に肺機能障害がなければ、大多数の例では腎機能、肝機能障害は回復し全くの後遺症を残さず治癒する。

VI. 診断および検査

1. 診断

問診、現場の状況、来院時現症よりパラコート中毒の診断は容易なことが多い。服毒直後の激しい嘔吐、付着物や吐物が緑色（緑色に着色した製剤の場合）、口唇・舌・口腔内にびらん、潰瘍が見られる場合などは服毒が明らかでなくとも、まずパラコート中毒と考える。しかし、少量服毒の場合、初期は嘔吐以外の症状に乏しいことがある。このような例では服毒数日後咳嗽、呼吸困難などの呼吸症状、あるいは乏尿、無尿などの腎不全症状で来院する場合もある。しかし少量の服毒であっても口腔内の粘膜を観察すれば、びらん、潰瘍の存在に気がつき、パラコート中毒を疑う根拠となる。

以上よりパラコート中毒が疑われたら尿の定性分析を行い診断を確定する。尿中定性分析は、試験管に2～5 mlの尿を取り水酸化ナトリウムの結晶を1粒加え、それにヒドロサルファイトナトリウムを少量加え、震盪する。陽性（1 ppm以上）であればパラコートでは直ちに青色を呈する。血中・尿中の定量分析は吸光光度法、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなどにより行い、予後の推定に役立つ。

2. 検査

パラコート中毒での一般検査では極少量服毒の例では特に異常値を示さないこともある。肝機能障害は軽症例にも見られることが多く、GOT、GPT、総ビリルビンの上昇が認められる。大量服毒例では血清Kの低下がある場合もある。血液ガス分析では呼吸障害のない例ではPaO₂の低下はほとんどなく、24時間以内に循環不全で死亡した例でもPaO₂の低下はわずかである。呼吸不全をきたせばその進行程度によりPaO₂は低下し、PaCO₂は過換気のために低下する。PaO₂の低下や、著明なアシドーシスは予後不良である。

循環不全で死亡した例での胸部X線写真の変化は少ない。肺障害をきたした例では初期には両側肺門を中心に拡がる浸潤陰影を呈し肺水腫像を示す。肺水腫像が高度になればair bronchogramが出現する。その後経過とともに肺水腫像は消退し、スリガラス陰影、網状陰影、網状粒状陰影が次第に増強し、肺容量の縮小とともに横隔膜の挙上が認められ肺繊維化の像を呈する。また、気腫性嚢胞、気胸が出現することもある。

VII. 治療

パラコート中毒に対し特異的に作用する解毒薬、拮抗薬はなく、特効的な治療法はない。したがって、治療の原則は一般の薬物中毒同様消化管からの吸収を防ぎ、吸収されたパラコートを可及的に早期に体外へ排泄させることである。臓器障害をきたせば対症療法しか方法がない。

1. 胃、腸洗浄

パラコートは強酸性の胃液中では吸収されず、アルカリ性の腸内でパラコートイオンとして吸収されるため、早期に十分胃洗浄を行う必要がある。胃洗浄は誤嚥の予防のために気管内挿管下に胃管を挿入して行うことを原則とする。パラコートは極めて水に溶解しやすいので、洗浄液は微温湯で十分である。左側臥位とし1回の洗浄量は200～300mlとし排液が無色透明になるまで繰り返し行う。一般に、洗浄量は十数リッターにも及ぶことが多い。

腸管へ移行したパラコートに対しては積極的に

腸洗浄を施行する。十二指腸チューブをガストロファイバースコープ下あるいは透視下に十二指腸へ誘導し腸洗浄を行う。十二指腸へチューブを留置するのが困難な場合は、Sengstaken-Blakemoreチューブを胃内に留置して行う。腸洗浄液は洗浄液(乳酸リンゲル液)、マニトール、下痢誘発剤(硫酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム)、吸着剤(ケイキサレート^R、カリメート^R、アドソルビン^Rなど)を用いる。

2. 強制利尿

血中に移行したパラコートを排泄する方法には強制利尿があり、治療として試みるべき1つの方法ではある。低K血症、排水腫には特に注意する。

3. 血液浄化法

血液透析はin vitroで血中濃度が1~2 ppm以下ではパラコートが透析されず、臨床例ではこの値以下のことが多くあまり期待できない。活性炭を用いた血液吸着(DHP)は血中のパラコートの除去には効果があり、パラコート中毒における治療法として一般的に使用されている。しかし、大量服毒例ではすでに肺をはじめとして臓器にパラコート集積がおこっており、DHPは臓器に取り込まれたパラコートを積極的に除去できない。

4. 持続気道内陽圧(CPAP)

パラコートの毒性は酸素により増強されるため、酸素の投与はできるだけ避ける。著者らはPaO₂が40~50mmHgに保たれていれば、酸素の投与は行わないことを原則とし、PaO₂が40mmHgを割ればCPAPを用いてできるだけ吸入酸素濃度をあげない。しかし、現実には呼吸障害の進行に伴い酸素投与を余儀なくされており、呼吸不全をきたした例での救命例はほとんどない。一方、服毒15日目より重篤な呼吸不全をきたし、空気下でPaO₂が38.4mmHgまで低下し、CPAPと低濃度酸素を使用し救命できた稀な症例を著者らは経験している^{1,2)}。

5. 薬物療法

大量のステロイドホルモンの投与は、初期のショック死が広汎な副腎皮質の壊死によるものとするればその効果は期待でき、肺毛細管の透過性亢進による肺水腫の予防にも効果があると思われる。

ラットを用いた生存実験では、大量のステロイド投与は高い生存率を示した¹⁾。ステロイドホルモンによるパルス療法は、服毒早期のショック、副腎機能不全、肺水腫発生の改善、あるいは間質性肺炎の予防を期待して使用され有効性も報告されている¹³⁾。しかし、ステロイドと免疫抑制剤の併用は効果がないとする報告もある¹⁴⁾。一方、クロルプロマジンのパラコート中毒に対する有用性もあげられ¹⁵⁾。クロルプロマジンの抗酸化作用、循環系安定作用、第4級アンモニウムの吸収に対する競合的拮抗などが考えられている。

抗酸化剤としてはSOD⁵⁾、ビタミンE¹⁶⁾。ビタミンC、グルタチオン¹⁾などの効果が期待され臨床使用も試みられているが、効果は不明である。一方、一酸化窒素(NO)吸入がパラコートによるラット肺のO₂⁻産生をSOD程度抑制するとの報告¹⁷⁾もあり、実際の臨床的使用¹⁸⁾もあるが、今後の研究に注目したい。

VIII. 予後

パラコート中毒の予後は非常に悪い。服毒量が少量で、服毒早期に治療を開始したものは、救命できる可能性がある。呼吸障害をきたせば救命不可能であるが、呼吸障害の見られない症例の予後はおおむね良好である。初診時の血中パラコート濃度が予後を推定するのに役立つ(図3)¹⁹⁾。従来の24%から5%の製剤(7%ジクワット合剤)の比較では、後者が呼吸不全による後期死亡例が減少し、およそ10%生存率が改善したとの報告がある²⁰⁾。

IX. おわりに

パラコート中毒は非常に致死率が高く、発売以来種々の対策がなされてきた。催吐剤の添加、低濃度製品への変更などが行われてきたが、それ程救命率は上がっていない。一方、暗褐色から暗青緑色への変更、臭気性物質の添加により服毒し難い製品にしても、死亡数の減少は期待できなかった。最近、製品の管理法の強化などがやや功を奏し、中毒症例および死亡例も減少した観があるが、年間死亡数は薬物中毒では一酸化炭素中毒に

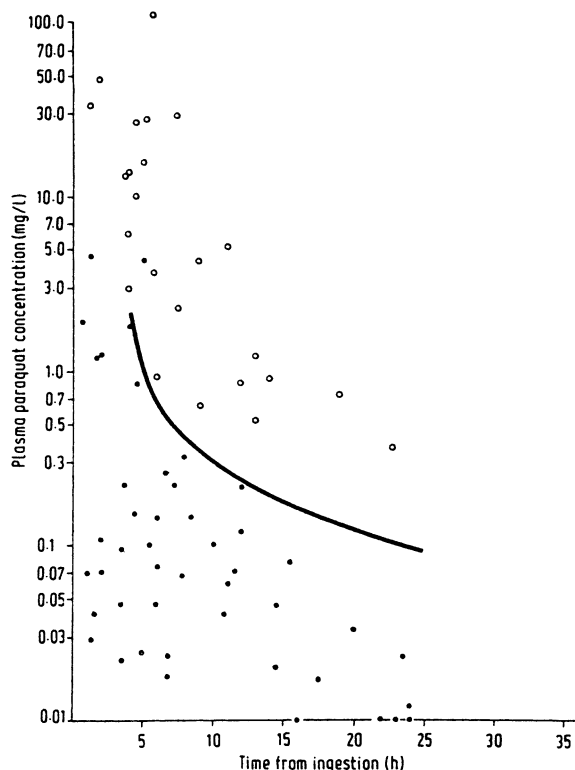


図3 服毒後に時間と血中濃度からみた生命予後曲線

(Proudfoot ATら, 1979¹⁹⁾)

●生存例、○死亡例を示す。曲線以上であれば生存の可能性はほとんどない。

次いでいる。したがって、致命的な中毒であることに変わりはなく、製造中止を含めた根本的な対策が必用と考える。

文献

- 1) 田勢長一郎：パラコート中毒に関する研究。麻酔32：1245-1253, 1983
- 2) Rose MS, Lock EA, et al: Paraquat accumulation: Tissue and species specificity. *Biochem Pharmacol* 25: 419-423, 1976
- 3) Bus JS, Cagen SZ, et al: A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 35: 501-513, 1976
- 4) Shinozaki S, Kobayashi T, et al: Pulmonary hemodynamics and lung function during chronic paraquat poisoning in sheep. *Am Rev Respir Dis* 146: 775-780, 1992
- 5) Autor AP: Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci* 14: 1309-1319, 1974
- 6) Smith LL: Mechanism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. *Human Toxicol* 6: 31-36, 1987
- 7) Patterson CE, Rhodes ML: The effect of superoxide decimates on paraquat mortality in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 62: 65-72, 1982
- 8) 平井一也、小林俊夫：パラコート肺障害と活性酸素。フリーラジカルの臨床5：105-111, 1990
- 9) Litchfield MH, Daniel JW, et al: The tissue distribution of the bipyridylum herbicides diquat and paraquat in rats and mice. *Toxicology* 1: 155-165, 1973
- 10) Ellenhorn MJ, Barceloux DG: *Herbicides*. Medical Toxicology. Elsevier, New York, 1988, pp 1088-1092
- 11) 平井圭一、伊野木清三：パラコート細胞毒性の機構。救急医学11：927-934, 1987
- 12) 田勢長一郎、福重哲志、他：高度の呼吸障害を残しながら救命しえたパラコート中毒の1例。救急医学7：1163-1165, 1983
- 13) 秋田宏弥、早野俊一、他：パラコート中毒治療法の検討。救急医学8：865-868, 1984
- 14) Perriens JH, Benimadho S, et al: High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning; A prospective study. *Hum Exp Toxicol* 11: 129-134, 1992
- 15) 山下衛：パラコート中毒；最近の話題。救急医学11：975-981, 1987
- 16) Suntres ZE, Shek PN: Intratracheally administered liposomal α -tocopherol protects the lung against long-term toxic effects of paraquat. *Biomed Environ Sci* 8: 289-300, 1995
- 17) 緑川由紀夫、緒方博丸：NO吸入による活性酸素産生の抑制効果—パラコートで惹起させたラット肺の活性酸素に及ぼす影響—。麻酔45：1088-1095, 1996
- 18) Koppel C, Wissmann Ch V, et al: Inhaled nitric oxide in advanced paraquat intoxication. *Clin Toxicol* 32: 205-214, 1994
- 19) Proudfoot AT, Stewart MJ, et al: Paraquat poisoning; Significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* II: 330-332, 1979

- 20) 吉岡敏治, 平出敦, 他: パラコート濃度の希積とダイコートの混入が救命率に及ぼす影響—新旧両製剤による中毒例の比較から. 中毒研究 2 : 31-38, 1989