

Original

岩手医科大学高度救命救急センターで治療した
有機リン中毒 62 症例の検討

横藤 壽¹⁾, 藤野靖久¹⁾, 藤田友嗣^{1), 2)},
高橋 学¹⁾, 小野寺誠³⁾, 井上義博¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部, 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⁾ 福島県立医科大学, 地域救急医療支援講座

(Received on January 17, 2022 & Accepted on February 10, 2022)

要旨

有機リン中毒の治療に用いるアトロピンには消化管運動抑制作用があり, 消化管除染を妨げることがある. 当科では 2001 年から腸洗浄による消化管除染を優先する治療法を行ってきた. 今回当院で治療した有機リン中毒患者 62 例を対象とし, 年齢や性別, 原因物質, 初期症状, 治療方針, 呼吸管理, 症状・検査所見改善までの期間, 入院期間などを診療録より後方視的に比較・検討した. さらに重症例として, 血清コリンエステラーゼ (以下 ChE) の最低値が 3 U/L 以下の症

例 (24 例) を対象とし, 治療法別に回復期間の比較を行った. 結果として重症例では, 血清 ChE 52 U/L 以上 (症状改善の目安) への回復期間は, 胃洗浄, ヨウ化プラリドキシム, 活性炭の各群で有意差がなかったが, 腸洗浄治療群では有意に短縮した. 気管挿管期間, 入院期間に関しては全治療法で統計学的有意差は認めなかった. 今回の検討で, 初期治療で腸洗浄を施行した群では有症状期間が短縮する可能性が示唆された.

Key words : organophosphores poisoning, whole-bowel irrigation, pralidoxime, cholinesterase

I. 緒 言

有機リン剤は 1939 年以降, 合成殺虫剤として 100 種類以上の化合物が製造され, 一部除草剤としても使用されて広く普及している. そのため, しばしば自殺目的に使用され, 特に発展途上国やアジアの農村部で多く, 全世界では毎年 20-30 万人以上が中毒で死亡していると報告されている^{1,3)}. 幸い有機リン剤にはアトロピン, ヨウ化プラリドキシム (PAM) といった治療薬があり, 早期に適切な治療を行えば多くの症例は救命できる.

しかし, アトロピンには消化管運動抑制作用があり, 経口摂取による中毒治療の基本である消化管除染を妨げることがある. そこで田勢ら⁴⁾は腸洗浄による消化管除染を優先させ, 消化管除染終了まで極力アトロピンを投与しない治療法を提唱した. 当院でも 2001 年から同様の方針で治療し, 報告してきた^{5,6)}. 今回当院で治療した有機リン中毒患者の診療録を後方視的に解析し, これまでの傾向を分析するとともに, 主に 2000 年以前に当科で従来の治療方針で治療した症例と, 現在の治療方針により治療した症例を比較し, 腸洗浄を含めた新たな治療方針の有効性について検討し報告する.

Corresponding author: Hisashi Yokofuji
h.yokofuji@gmail.com

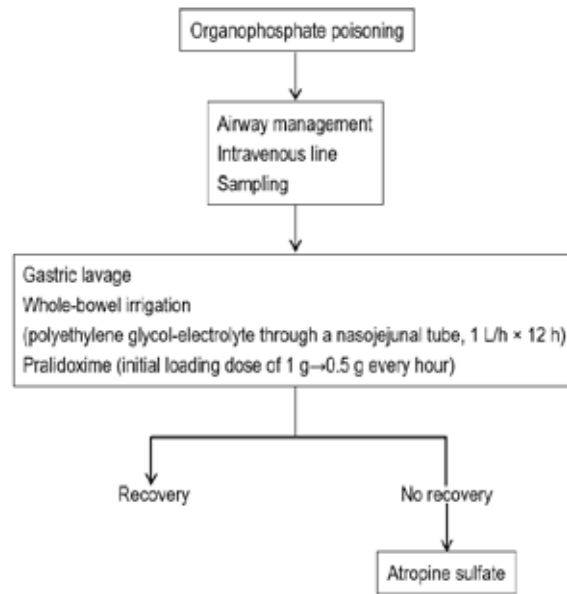


図1. 当院における有機リン中毒治療方針

II. 研究材料および方法

1. 対象者及び調査方法

1980年11月に岩手県高次救急センター（現・岩手医科大学高度救命救急センター）が開設されてから現在までに、当科で治療した有機リン中毒患者129例を対象に検討することを目指した。しかし、カルテ等の資料を収集できたのは、1994年1月以降の64例であった。さらに吸入暴露による2例を除いた経口暴露62例を対象とした。当院における有機リン中毒の治療は、2000年以前は明確な指針がなく、担当医の判断により、標準的な全身管理・消化管除染に加えて、解毒剤であるアトロピンとPAMの投与、必要に応じて気管挿管・人工呼吸器装着等の呼吸管理を行っていた。しかし、PAMが投与されていない例も散見された。2001年以降は可能な範囲で図1に示す新たな当科の治療指針に従って治療したが、一部従来の方法で治療した症例も存在した。なお、腸洗浄の施行に当たっては、その有用性や弊害について、患者および家族に十分説明し同意を得たうえでを行っている。2001年以降の治療でアトロピンの減量や中止はムスカリン様症状の改善を目安に、PAMについてはニコチン様症状や血清コリンエステラ

ゼ（以下ChE）値の回復（50 U/L前後、当施設基準範囲207～452 U/L）を加味して判断している。有機リン中毒回復の目安である血清ChE 50 U/Lは経験的に設定した値であるが、以前当施設で行った検討⁴⁾により、コリン作動性症状消失は血清ChE 52 U/L以上が目安となることを示されている。まず年代別に2000年以前（27例）と2001年以降（35例）に分けて、年齢や性別、原因物質、暴露理由、初期症状、初期治療方針、呼吸管理の有無、症状・検査所見改善までの期間、救急病棟の入院期間などについて診療録により後方視的に比較検討した。さらに、重症例として、血清ChEの最低値が3 U/L以下の症例24例を対象として、治療法別に、有機リン中毒回復までの期間の比較を行った。重症度分類の理由として、一般に有機リン中毒そのものは気管分泌物による気道閉塞や肺炎合併が予後に関わっている。しかし、必ずしも多臓器不全を起こすわけではないため、SOFA scoreなどでは重症度は測れない。そこでChEの数値が症状とある程度関連があるため、今回このような独自の分類を用いた。回復の指標としては血清ChE 52 U/Lまでの期間、気管挿管期間、救急病棟離脱までの期間を使用した。

表 1. 腸洗浄施行前後の年代別比較

		2000 年以前 (n = 27)	2001 年以降 (n = 35)	p 値
年齢		57.8	55.9	0.80
性	男 / 女	13/14	20/15	0.61
経過時間 (分)		261.0	437.9	0.15
有機リンの種類	ジメチル型 / ジエチル型 / 不明	20/3/4	32/2/1	0.38
胃洗浄	あり / なし / 不明	23/3/1	20/14/1	0.19
活性炭	あり / なし / 不明	21/6/0	23/13/1	0.27
塩類下剤	あり / なし / 不明	21/5/1	13/19/3	< 0.01
PAM	あり / なし / 不明	5/22/0	32/2/1	< 0.001
腸洗浄	あり / なし	0/27	26/9	< 0.001
気管挿管	あり / なし	8/27	18/17	< 0.05
原因	自殺 / 過誤 / 不明	21/3/3	32/2/1	0.64
縮瞳	あり / なし / 不明	8/18/1	24/10/1	< 0.01
流涎	あり / なし / 不明	6/21/0	6/25/4	1.00
気道分泌	あり / なし / 不明	10/17/0	15/16/4	0.43
線維束攣縮	あり / なし / 不明	2/24/1	4/27/4	0.68
最低血清 ChE 値 (U/L)		54.1	30	0.23
ChE52 までの回復日数		6.3	4.6	0.29
気管挿管日数		22.2	5.6	0.16
救急入院日数		13.7	7.5	0.28
転帰	生存 / 死亡	25/2	32/3	1.00

ChE (コリンエステラーゼ)
ChE52 (コリンエステラーゼ・50V/L)

なお、2000 年以前では ChE の即日測定ができない期間が含まれ、症状的に重症で血清 ChE が 3 以下であったであろうと推察される 1 症例を重症群に入れて検討を行った。また有機リン暴露後 24 ~ 96 時間で脳神経症状、呼吸筋麻痺、四肢近位の筋力低下などを呈する中間症候群^{7,8)}をきたすことがある。頻度は 10 ~ 40%とされ、発症機序は不明とされているが、2 ~ 3 週程度で回復する。今回中間症候群を認めた症例についても検討を行った。

2. 統計

2 群間の分布の違いを見るために Mann-Whitney の U 検定を使用し、2 群間の割合の比較は χ^2 検定、症例数が 5 例以下の項目が含まれている場合は Fisher 直接検定を用いて行った。平均については平均値 ± 標準誤差で表記し、p 値は 0.05 未満で有意差ありとした。統計ソフトは JMP 14.2 (SAS Institute, USA) を使用した。

3. 倫理的配慮

本研究は岩手医科大学医学部倫理委員会の承認 (MH2020-119) を受けている。

III. 結 果

対象となった 62 例の内訳は、男性が 33 例、女性が 29 例で平均年齢は 56.4 ± 2.3 歳であった。暴露理由は自殺目的が 58 例、誤飲が 4 例、服毒した有機リンの種類はジメチル型 52 例、ジエチル型 5 例、不明 5 例であった。推定された服毒時間から治療開始までの平均時間は 359.9 ± 66.6 分であった。服毒量については、正確な聴取ができていない症例が多く、正確な量は把握できなかった。治療としては搬入時胃洗浄が行われた症例は 44 例 (72.1%) で、活性炭が投与された症例が 37 例 (59.6%)、PAM が投与された症例が 37 例 (59.6%)、腸洗浄が行われた症例が 27 例 (43.5%)

表 2. 重症例患者一覧

症例	年齢	性別	28日生存	曝露時間 (分)	胃洗浄	活性炭	PAMの 投与	腸洗浄	血液浄化 療法	気管挿管による 気道確保
1	83	男	生	150	有	無	有	有	無	無
2	69	男	生	270	無	無	有	有	無	有
3	73	男	生	180	無	無	有	有	無	無
4	83	男	生	51	有	無	有	有	無	有
5	77	女	死	205	有	有	有	有	無	有
6	54	男	生	150	有	無	有	有	無	有
7	54	男	生	399	無	無	有	有	無	有
8	50	女	生	750	無	無	有	有	無	有
9	68	女	生	2880	無	無	有	有	無	有
10	58	男	生	171	有	無	有	有	無	無
11	43	女	生	318	有	有	有	有	無	有
12	33	女	生	不明	有	有	有	有	無	有
13	31	男	生	620	有	無	有	有	無	有
14	48	女	生	480	有	無	有	有	有	有
15	55	男	生	83	有	有	無	無	無	有
16	51	男	生	135	有	有	無	無	無	有
17	75	男	生	47	有	有	無	無	無	無
18	71	男	生	270	有	無	無	無	無	無
19	56	男	生	450	有	有	無	無	無	無
20	67	女	死	不明	有	有	無	無	無	有
21	36	女	生	134	有	有	有	無	無	有
22	69	女	生	1000	無	無	無	無	無	無
23	61	女	生	180	有	有	無	無	無	無
24	60	男	生	403	有	無	無	無	有	有

PAM (ヨウ化プラリドキシム)
ChE (コリネステラーゼ)

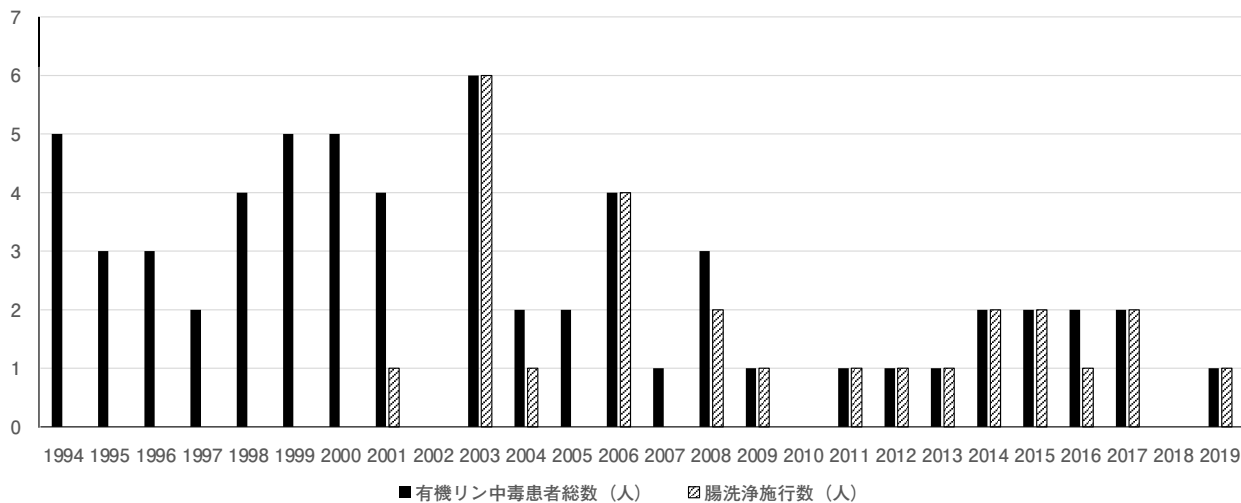


図 2. 年別有機リン中毒患者と腸洗浄施行患者数

気管挿管日数	救急病棟入院日数	搬入時 ChE (U/L)	ChE 最低値 (U/L)	ChE52 までの回復日数 (日)	有機リンの種類	薬剤名
0	16	10	1	10	ジメチル	フェニトロチオン
11	15	2	1	11	ジメチル	フェニトロチオン
0	4	1	0	4	ジメチル	DEP
5	8	18	3	6	ジメチル	マラチオン
13	14	7	1	8	ジメチル	マラチオン
2	3	2	1	2	ジメチル	DEP
12	13	1	1	8	ジメチル	MPP, DDVP
3	4	2	2	4	ジメチル	DDVP
22	31	6	0	データなし	ジエチル	イソキサチオン
0	6	3	3	5	ジメチル	DEP
3	6	4	1	3	ジメチル	DDVP
5	15	1	0	14	ジメチル	フェニトロチオン
4	18	1	0	5	ジメチル	DEP
3	8	3	0	6	ジエチル	エチルチオメトン
20	24	18	0	14	ジメチル	フェニトロチオン
12	27	1	0	7	ジメチル	DDVP
0	12	8	0	データなし	ジエチル	ダイアジノン
0	2	5	0	データなし	ジエチル	プロチオホス
0	9	7	0	9	ジメチル	アセフェート
5	5	44	1	52 以上改善前に死亡	ジメチル	フェニトロチオン
68	68	3	0	10	ジメチル	マラチオン
0	2	6	0	データなし	ジメチル	ホルモチオン
0	4	0	0	データなし	ジメチル	DDVP
28	28	0	0	13	ジメチル	DDVP

DEP (ジメチル =2, 2, 2 -トリクロロ -1- ヒドロキシエチルホスホナート)

MPP (チオりん酸 0, 0 -ジメチル -0 - (3- メチル -4 - メチルチオフェニル)

DDVP (ジメチル -2, 2 -ジクロロビニルホスフェイト)

であった。透析が施行された症例は 3 例(4.8%)で、いずれも腎機能障害に対して施行されており、血中からの有機リン除去を目的とした症例は無かった。気管挿管は 26 例 (41.9%) で胃洗浄を行った症例で必ずしも全例挿管されてはならず、平均挿管期間は 4.2 ± 10.1 日であった。

次に年代別の比較であるが、主に腸洗浄が始まる前の 2000 年以前 (27 例) と始まった後の 2001 年以降 (35 例) の年代別の比較に関して表 1 に示す。年齢、男女比、有機リンの種類に差異はなかった。当科診療開始までの経過時間 (分) は 2000 年以前が 261.0 分に対し、2001 年以降が 437.9 分と長い傾向にあったが、統計学的有意差はなかった。治療法に関して、胃洗浄および活性炭投与に

有意差を認めなかった。塩類下剤投与は 2000 年以前で有意に多かった ($p < 0.01$)。PAM 投与については、2001 年以降で有意に多くなっていた ($p < 0.001$)。腸洗浄に関しては 2000 年以前の施行例はなく、治療方針の変更によるが、2001 年以降で有意に多くなっていた ($p < 0.001$)。気管挿管についても 2001 年以降で有意に多くなっていた ($p < 0.05$)。臨床症状としては流涎、気道分泌、線維束攣縮では有意差を認めなかったが、縮瞳に関しては 2001 年以降の群で有意に多かった。最低 ChE 値、ChE52 U/l までの回復日数、気管挿管日数、救急病棟入院日数、転帰に関しては両群間の差を認めなかった。加えて、年別の有機リン中毒患者数と腸洗浄施行件数を図 2 に示す。2001 年を

表3. 治療法別の気管挿管日数, 救急病棟入院日数, ChE52 までの回復日数の比較

単位:日	胃洗浄 (有/無)	活性炭 (有/無)	PAM (有/無)	腸洗浄 (有/無)
気管挿管日数	9.3 ± 3.6/8.0 ± 6.2 p = 0.85	12.6 ± 4.7/6.4 ± 4.0 p = 0.33	10.0 ± 3.9/7.2 ± 5.0 p = 0.66	5.9 ± 3.9/13.3 ± 4.6 p = 0.24
救急病棟入院日数	15.1 ± 3.4/11.5 ± 5.9 p = 0.60	18.4 ± 4.5/11.2 ± 3.8 p = 0.24	15.3 ± 3.8/12.6 ± 4.9 p = 0.66	11.5 ± 3.8/18.1 ± 4.5 p = 0.27
ChE52 までの回復期間	8.0 ± 1.0/6.8 ± 1.9 p = 0.57	9.3 ± 1.4/6.7 ± 1.1 p = 0.16	6.9 ± 0.9/10.8 ± 1.7 p = 0.06	6.6 ± 0.9/10.6 ± 1.5 p < 0.05

PAM (ヨウ化プラリドキシム)
ChE (コリネステラーゼ)
数値は平均値 ± 標準誤差

表4. 軽症群と重症群における気管挿管の施行数と気管挿管日数の比較

	軽症	重症	p 値
挿管 (有/無)	9/27	17/8	<0.001
挿管日数 (日)	0 (0-0.25)	3.5 (0-12)	<0.01

数値は患者数または中央値 (IQR)

境に腸洗浄施行件数は増え, 近年はほとんどの症例で腸洗浄が施行されていた.

次に重症例による検討を行った. 服毒量については, 正確な聴取ができていない症例が多く, 重症例の判断基準としては使用できなかった. そこで, 最低血清 ChE 値が 3 U/L 以下となった症例を重症例としたところ, 24 例 (表2) が当てはまった. 重症例とした 24 例では救急病棟入院期間は 14.2 ± 1.9 日であった. また中間症候群の発生は 1 例 (5.8%) のみであった. 重症例における治療法別に血清 ChE 52 U/L 以上に回復するまでの期間 (期間を追えたのは 24 例中 18 例), 気管挿管期間, 救急病棟入院期間の比較を行った (表3). 血清 ChE 52 U/L 以上に回復するまでの期間については, 胃洗浄 (有/無 8.0 ± 1.0 日/ 6.8 ± 1.9 日, $p = 0.57$), 活性炭投与 (有/無 9.3 ± 1.4 日/ 6.7 ± 1.1 日, $p = 0.16$) では差異を認めなかったが, PAM 投与例で期間が短縮する傾向にあり (有/無 6.9 ± 0.9 日/ 10.8 ± 1.7 日, $p = 0.06$),

腸洗浄例で有意に短縮されていた (有/無 6.6 ± 0.9 日/ 10.6 ± 1.5 日, $p < 0.05$). 気管挿管期間, 救急病棟入院期間については, 統計学的有意差は認められなかった. 28 日死亡は 2 例 (8.3%) で, いずれも胃洗浄例, 活性炭投与例であり, PAM 投与有 1 例, 無 1 例, 腸洗浄有 1 例, 無 1 例であった. なおアトロピンの使用量や使用頻度に関してはカルテに記載のない症例が多く, 腸洗浄施行群と非施行群での差に関しては検討できなかった.

軽症群と重症群における気管挿管の有無と気管挿管日数の比較を表4に示す. 気管挿管をした症例は軽症例では 9 例 (25.0%), 重症例では 17 例 (70.8%) の計 26 症例であり, 重症群で有意に気管挿管件数が多かった ($p < 0.001$). 気管挿管期間は重症例が有意に長期間となっていた (軽症/重症 $0(0-0.25) / 3.5(0-12)$, $p < 0.01$) [中央値 (IQR) で記載].

また肺炎の合併を 62 症例中 25 症例 (40.0%) で認めた. さらに, 軽症群は 38 例中 12 例 (31.6%), 重症群は 24 例中 13 例 (54.1%) で肺炎を認め, 両群間で有意差はないものの, 重症群で肺炎が多い傾向にあった ($p = 0.07$).

IV. 考 察

一般的に薬物および農薬中毒の治療は, ①薬物の体内への吸収を抑制すること, ②特異的拮抗薬, 解毒薬の投与, ③薬物およびその有害な代謝産物

を速やかに体外に排出させること、④呼吸、中枢神経系の合併症を予防すること、が原則となっている⁹⁾。

有機リン中毒では①薬物の体内への吸収を抑制することに対し、服毒から早期の症例では、胃洗浄を行いその後活性炭の投与が行われている。当施設では胃洗浄に加え、前述した方法による腸洗浄を 2001 年以降の重症例には施行している。活性炭と腸洗浄同時施行は活性炭の効果が減弱すると考えられており、原則行わないが、前医で活性炭投与を行われてきた症例に関しては当院で腸洗浄の制限はせず、重症であれば原則腸洗浄を行っている。胃内容物は水であれば 45 分程度で小腸に排出されることが報告¹⁰⁾されており、一般に胃洗浄が特に有効なのは服毒から 1 時間以内とされている。今回の症例において、その時間内に胃洗浄が行われた症例は 4 例のみであった。服毒から治療開始までの平均時間と胃内容排泄時間から考えた場合、胃洗浄が十分に効果を挙げることができる症例は限られる。小腸に排出された内容物は 5 時間から 10 時間をかけて大腸に到達するまで体内に吸収され続けることから、下部消化管から吸収される有機リン成分をいかに少なくするかが重症化や中間症候群の発生を抑えるためには重要である。その点で活性炭の投与は有効と考えられるが、従来のアトロピンとの併用では腸管内の停滞時間が遷延し、体内に吸収され続ける。そこで消化管除染を優先するために、アトロピンを極力投与せずに腸洗浄を優先する治療法は有効性が高いと考えている。今回の検討では重症例のうち腸洗浄を施行した症例において ChE 値が 52 U/L 以上に改善するまでの日数が有意に短縮されたことが明らかとなった。腸洗浄には特殊な医療機器は必要ではなく、いまだ死亡率の高い発展途上国の医療施設においても十分施行が可能であり、有効な治療法と考えられる。

②特異的拮抗薬、解毒薬の投与については、今回 PAM の効果について検討した。PAM はリン酸化した AChE からリン酸基を奪い、自らがリン

酸化されて AChE を再活性化する⁸⁾。しかし、リン酸化 AChE が時間とともにアルキル基を失いイオン化する (aging) と PAM と反応できなくなり、AChE は永久に失活する。ジメチル型はジェチル型に比して AChE の aging までの時間が短いため、一般にジメチル型では PAM の有効期間は短いとされる¹¹⁾が、症状や治療法に関してはジメチル型・ジェチル型で大きな違いはない。有機リン中毒に対する PAM の有効性については、aging などの観点から議論の余地があり、日本国内でも様々な検討がなされているが一定の見解はなされていない^{12,13)}。

海外では 2006 年に Pawar ら¹⁴⁾が PAM 高用量群 (初回 2 g 投与, その後 1 g/h で 48 時間投与) と低用量群 (初回 2 g, その後 1 g を 4 時間ごとに 48 時間後まで間欠投与) を比較した研究を発表している。結果は PAM 高用量群で人工呼吸期間が短く、気管挿管率や死亡率が低いというものであったが、PAM 非使用群との比較がないこと、重症例が除外されていることなどの問題点があげられる。また 2009 年に Eddleston ら¹⁵⁾は PAM 投与群 (初回 2 g, その後 0.5 g/h) と非投与群との比較を行い、有意差はないものの PAM 投与群で死亡率が高いという結果を報告している。しかしこのランダム化比較試験は途中で参加者の確保が困難となり、結果的に重症患者が PAM 投与群に多く割り振られていたという問題点がある。さらに最近の海外のシステムティックレビュー¹⁶⁾では PAM が死亡率や人工呼吸器装着率の改善には寄与せず、逆に中間症候群の発生率を有意に上昇させたとも報告されている。しかし、このシステムティックレビューは比較的医療技術も発展途上であるインドやスリランカで行われた試験結果を元にしており、服毒した有機リン剤もジメチル型とジェチル型が混在している。また投与開始までの時間や、実際の投与量、投与期間までは検討されていない。これらの国内外の研究結果から PAM の効果については有機リン化合物の種類、適切な投与開始時期、投与量、投与期間を細かく設定した

大規模試験が今後必要であろう。今回の検討では有意差は示せなかったものの、ChE 値が 52 U/L 以上に改善するまでの日数は PAM 投与により短縮される傾向にあり、現時点では WHO の推奨に沿って使用する方針で問題は無いと考えている。

③薬物およびその有害な代謝産物を速やかに体外に排出させるかについては、血液吸着療法⁹⁾や持続血液濾過透析療法¹⁷⁾などが検討されており、現在のところエビデンスは得られていない。持続血液濾過透析療法については、有機リン自体を取り除く作用はなく、服毒により上昇したサイトカインなどを除去する目的での有効性の可能性はある。血液吸着療法は石油ピッチ系活性炭を用いたカラムによるものが保険収載されており、1本あたりの材料費は 131,000 円、手技料は 2,000 点、施行時間は 3～4 時間で吸着飽和となる。実際に有機リン中毒に施行した報告⁵⁾では、1.5 時間の施行で血中有機リン濃度が 91.0% 近く減少していた。しかし終了から 45 分後には有機リンの血中濃度は元の値まで再上昇しており、施行には適切な症例や時期の見極め、他の治療法との併用が必要であると考えられた。実際に血中濃度を 91.0% 近く低下させる能力は明らかであり、腸洗浄と組み合わせることで、施行後の再上昇を抑えられる可能性はある。しかし、設備とコストの問題の他、血小板消費等の副作用の問題があり、臨床的に有効であるかは議論の余地がある。

④呼吸、中枢神経系の合併症を予防することについて、本研究においても検討を行った。呼吸については、軽症例では 9 例 (25.0%)、重症例では 17 例 (70.8%) の計 26 症例で気管挿管を行い、重症群で有意に気管挿管件数が多かった ($p < 0.001$)。また、気管挿管期間は重症例が有意に長期間となっていた (軽症/重症 0 (0-0.25) / 3.5 (0-12), $p < 0.01$) [中央値 (IQR) で記載]。これらの症例において PAM の使用や腸洗浄などが、気管挿管期間の短縮に寄与した因子は認めなかったが、その要因としては重症例では気管支分泌の亢進時期の遷延というよりは、むしろ 24 例中 12

例で認められた肺炎 (誤嚥性肺炎ないし人工呼吸器関連肺炎) の合併が関連していると考えられ、この肺炎の発生予防や治療法について、今後検討が必要である。なお各種治療が呼吸機能に与える影響については 2000 年以前では入院中の人工呼吸器設定や換気量や圧など各種の記録が残っていなかったため、経過中の呼吸機能の変化や差異に関しては検討ができなかった。

重症例の入院期間は 14.2 ± 1.9 日で中間症候群の発生は 1 例 (5.8%) のみであった。本邦と同様の医療先進国であるドイツからの報告¹⁸⁾では、標準的な治療を行ったジメチル型有機リン中毒 19 例のうち中間症候群を認めたのは 2 例 (11%) であった。Colak ら¹⁹⁾は 67 例中 11 例 (16%) に中間症候群を認めたと報告し、他の報告を見ても、中間症候群の発生は 7.7～65.0% とされている。中間症候群の原因は未だ不明な点もあるが、消化管内の薬物の遺残が原因とする考えもあり、当科の治療指針は、中間症候群の発生予防にも有効な可能性がある。

中毒治療の原則に沿って考察したが、PAM の投与についてはまだまだエビデンスが不足している段階であり、有機リン中毒の治療において最も重要な点は①薬物の体内への吸収を抑制することであろう。先述したように胃洗浄は、効果が得られる症例に限られており、その点において腸洗浄は有用であると考えられた。またこの中毒疾患の特性として、一度脂肪組織に分布した有機リンが再度血液に移行し、亜急性期にわたりコリンエステラーゼのリン酸化が継続することが報告されている²⁰⁾。この現象に対しては、比較的長期間の PAM の投与や亜急性期における血液吸着の施行についても、改めて検討が必要であると考えられた。有機リン中毒に対する治療において、これら治療法を組み合わせ適切な治療方針の検討は今後必要である。有機リン中毒を専門的に加療できる医師は限られており、いかにエビデンスを持った画一的なマニュアルを作成できるかが、治療成績の向上には必須であると考えられた。

まとめとして、今回の検討では、ChE 値を重症度の評価や、治療効果の評価に使用した。ChE 値が 3 U/L 以下の重症例では、気管挿管が必要な例が多く、有意に気管挿管期間が長期となっていた。また重症群においては PAM を使用した症例において ChE 値が 52 U/L 以上に回復する期間が短くなる傾向があり、腸洗浄を施行した群では有意にその期間が短縮されることが明らかとなった。腸洗浄は手技が簡便であり、血液吸着などに比べ合併症や費用の面でも利点が大きいと考えられる。いまだ致死率の高い発展途上国の医療現場においても速やかに導入が可能な治療法であり、世界的な検討によるエビデンスの確立も可能であると考えられた。

なお、今回の検討した症例は 2001 年を境に年代で治療方針が異なっており、2000 年以前の従来の治療法を行っていた症例数は限られていた。人工呼吸器などの医療機器や看護体制に関しては日々進化しているため、年代での比較となる本研究ではそれらが治療経過や症状・入院期間などの結果に影響を与える可能性がある。そのため、一概な比較ができない点は考慮すべきであり、本研究の限界といえる。

利益相反：著者らには開示すべき利益相反はない。

References

- 1) **Eddleston M, Buckley, NA, Eyer P, et al.:** Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* **371**, 597-607, 2008.
- 2) **Eyer P:** The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* **22**, 165-190, 2003.
- 3) **Eddleston M and Phillips MR:** Self poisoning with pesticides. *BMJ* **328**, 42-44, 2004.
- 4) 田勢長一郎, 松本幸夫, 小西晃生, 他: 急性有機リン中毒 50 例の検討. *中毒研究* **2**, 26-28, 1991.
- 5) 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* **17**, 273-277, 2004.
- 6) 藤野靖久, 藤田友嗣, 小野寺誠, 他: 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. *中毒研究* **32**, 399-405, 2019.
- 7) 白川洋一: 有機リン. 急性中毒標準診療ガイド(日本中毒学会編), pp.138-146, じほう, 東京, 2008.
- 8) 上條吉人: 有機リン. 臨床中毒学, 1 版, pp.238-246, 医学書院, 東京, 2009.
- 9) 大谷美奈子, 屋敷幹雄: 有機リン中毒に対する血液浄化法. *医学のあゆみ* **143**, 803-805, 1987.
- 10) 渡辺 誠, 村上雅彦, 小沢慶彰: 炭水化物含有飲料水の胃内容排出時間に関する基礎的検討. *昭和学会誌* **6**, 647-651, 2015.
- 11) **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 organo phosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India* **44**, 529-531, 1996.
- 12) 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* **21**, 151-159, 2008.
- 13) 亀井徹正: 有機リン中毒に PAM は有効である. *中毒研究* **23**, 31-35, 2010.
- 14) **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* **368**, 2136-2141, 2006.
- 15) **Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al.:** Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning - a randomised controlled trial. *PLoS Med* **6**, e1000104, 2009.
- 16) **Kharel H, Pokhrel NB, Ghimire R, et al.:** The efficacy of pralidoxime in the treatment of organophosphate poisoning in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cureus* **12**, e7174, 2020.
- 17) **Liu L and Ding G:** Effect of different blood purification methods on serum cytokine levels and prognosis in patients with acute severe organophosphorus pesticide poisoning. *Ther Apher Dial* **19**, 185-190, 2015.
- 18) **Hrabetz H, Thiermann H, Felbenhauer N, et al.:** Organophosphate poisoning in the developed world-a single centre experience from here to the millennium. *Chem Biol Interact* **206**, 561-568, 2013.

- 19) **Colak S, Erdogan MO, Ba ydin A, et al.**: Epidemiology of organophosphate intoxication and predictors of intermediate syndrome. *Turk J Med Sci* **44**, 279-282, 2014.
- 20) **Merrill DG and Mihm FG**: Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* **10**, 550-551, 1982.

A review of 62 patients with organophosphate poisoning
who were treated at the Iwate Medical University
Emergency and Critical Care Center

Hisashi YOKOFUJI¹⁾, Yasuhisa FUJINO^{1),2)}, Yuji FUJITA¹⁾,
Gaku TAKAHASHI¹⁾, Makoto ONODERA³⁾ and Yoshihiro INOUE¹⁾

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

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

³⁾Department of Regional Emergency Medicine, Fukushima Medical University,
Fukushima, Japan

(Received on January 17, 2022 & Accepted on February 10, 2022)

Abstract

Atropine for the treatment of organophosphate poisoning inhibits enterokinesis, and prevents gastrointestinal decontamination in some cases. In our department, a treatment method to prioritize gastrointestinal decontamination by intestinal lavage has been performed since 2001. In this study, we retrospectively examined the age, sex, causative substances, initial symptoms, therapeutic strategies, respiratory care, interval until the amelioration of symptoms/laboratory data, and admission period based on medical records of 62 patients with organophosphate poisoning who were treated in our department. In addition, for severe-status patients, the interval until recovery was compared among

treatment methods in 24 patients with a minimum serum cholinesterase (ChE) level of ≤ 3 U/L. In the severe-status patients, there were no significant differences in the interval until recovery to a serum ChE level of ≥ 52 U/L (aim of symptom reduction) among the gastric lavage, pralidoxime methiodide, and activated carbon groups. However, the interval was significantly shortened in the intestinal lavage treatment group. There were no significant differences in the tracheal intubation or admission periods among all treatment methods. The results of this study suggested that the duration of symptoms is shortened when intestinal lavage is performed as initial treatment.
