

薬物中毒の救急処置に関する薬剤学的研究

乙第22号

町島 啓

# 薬物中毒の救急処置に関する薬剤学的研究

町島 啓

# 目次

緒論	1
第一章 催吐剤としてのトコン末の評価	5
第一節 緒言	5
第二節 実験材料と方法	7
第三節 実験結果	9
第四節 小括と考察	11
第二章 吸着剤としての市販活性炭の評価	14
第一節 緒言	14
第二節 実験材料と方法	14
第三節 実験結果	16
第四節 小括と考察	20
第三章 陽イオン交換樹脂によるパラコート中毒の救急処置の検討	21
第一節 緒言	21
第二節 実験材料と方法	22
第三節 実験結果	26

第四節 小括と考察	39
第四章 薬物中毒に対する血液灌流の効果	44
第一節 緒言	44
第二節 理論	45
第三節 実験材料と方法	48
第四節 実験結果	51
第五節 小括と考察	57
総括	59
謝辞	64
引用文献	65

本論文は学術雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。  
各章との対応を示す。

## 第一章

### 1) トコン末及びトコンシロップについて

垣内祥宏、番場和夫、佐藤信一、吉野清高、町島 啓  
病院薬学, 9(2), 200 (1983).

## 第二章

### 2) 市販活性炭の吸着剤としての検討

佐藤信一、吉野清高、町島 啓  
日本病院薬剤師会雑誌, 19(6), 507 (1983).

## 第三章

### 3) Permeation of paraquat through cellulose membrane in the presence of cation exchange resins

H. Machijima, T. Seki, and T. Kawaguchi  
Yakuzaigaku, 53(2), 130 (1993).

### 4) Effect of several adsorbents on the gastrointestinal absorption of paraquat

H. Machijima, H. Nakamura, T. Hatanaka, K. Sugibayashi, and  
Y. Morimoto  
Arch. Pharm. Res., 17(5), 287 (1994).

## 第四章

### 5) イヌのエジフェンフォス中毒に対する血液灌流の効果

武田光志、吉野清高、山下 衛、中村絃一、田井鉄男、  
町島 啓  
救急医学, 11(8), 1007 (1987).

## 緒 論

古くから化学物質等の誤飲や医薬品の過剰服用による事故は多く、社会問題にもなっている。特に小児科学会では中毒事故に関心が高く、1965年に開催された第11回国際小児科学会で、パネル討論会「中毒コントロールセンター」が採り上げられ討議された。このことがわが国の小児科医等に大きな刺激をもたらした。その後1978年には日本救急医学会が設置され、1980年には同学会が欧米中毒センターに視察団を派遣した。また、同年の第8回日本救急医学会総会で「化学物質による中毒救急医療体制の整備に関する決議」がなされ、厚生大臣に要望書が提出され<sup>1)</sup>、中毒救急医療への関心がさらに高くなり、日本中毒学会が設立されるに至った。

わが国の警察庁交通局調査および厚生省の人口動態調査<sup>2)</sup>では、中毒による死亡者数は、毎年6,000人にも達している。この数字は自動車事故死の約60%に相当し、中毒対策がいかに社会的な重要課題であることを示している。また中毒では、死に至らない患者は死者の200倍存在するといわれる。この計算から推定される年間の中毒患者数は約120万人となる。このうち加療を必要とする急性中毒患者数は約20万人である。現在日常生活の中で多種の化学物質が繁用されている。そのため引き起こされる中毒も多様をきわめる。しかし全般的にみるとわが国の中毒死の特徴は農薬による死亡が多いことであり、その傾向は最近急増し、平成4年には薬用を主としない物質の毒作用による死者は3062人となっている<sup>3)</sup>。

化学物質や農薬の誤飲や服毒による中毒の救急処置の原則は、中毒物質が大量に吸収される前に可能な限り消化管内から除去することであり、

処置はできるだけ迅速に行なうことが有効である<sup>4)</sup>。中毒物質の消化管からの除去には吐出や吸着剤による胃洗浄などの処置があり、従来からわが国では吸着剤として天然ケイ酸アルミニウムや活性炭などが用いられてきた。しかし、その処置に用いる材料の選択基準や品質評価に関しては基礎的な情報がまだ十分に得られていない現状にある。

また、処置の遅れなどによりすでに中毒物質が吸収されている場合には、直接血液灌流法 (direct hemoperfusion) 等による血液浄化<sup>5)</sup>によって、中毒物質を体内から除去する処置も行われる。血液浄化による除去量の算定や有効性の評価は、中毒物質の血中濃度や分布容積などを考慮して科学的に行われるべきであるが、それに必要な体内動態などの情報は農薬の場合ほとんど整備されておらず、基礎データの蓄積とそのデータを利用して血液灌流の効果を予測する理論の構築が必要である。

そこで本研究では、中毒の救急処置に関して、薬剤学的観点から検討を行った。

本論文第一章では、わが国で入手可能なトコン末を催吐剤として利用可能であるかを検討した。トコン製剤は、嘔吐の作用発現には多少時間がかかるが中枢抑制の副作用が弱く、一般家庭での使用が可能で、欧米ではトコンシロップとして広く用いられている。しかし、わが国でのトコンの適用は去痰で、市販されている日本薬局方トコン末は、その主成分がエメチン (emetine) であると記されている。したがって、米国薬局方記載のトコンの主成分で催吐作用を示すセファエリン (cephaeline) の含量がわが国で入手されるトコンでは低いことも予想された。そこでわが国で入手可能なトコン末とそれを用いて調製したトコンシロップのアルカロイドの含量およびエメチンとセファエリンの含有比を定量し、米

国薬局方の規格と比較した。

第二章では、化学物質等の誤飲や服毒時の処置に吸着剤として市販の試薬活性炭が使用可能であるかを判定する目的で、活性炭の吸着能力と品質評価を行った。現在日本薬局方には薬用炭 (medicinal carbon) が収載されているが、市販品は限られており、緊急時には試薬等による活性炭を代用することも実際には行われている。そこで、市販の種々の活性炭を対象として、日本薬局方の純度試験ならびに吸着力試験を行った。さらに各活性炭間で吸着力に差がみられたため、この原因を考察するため、モデル薬物としてフェノバルビタールを用い、経時的な吸着量の変化について検討を加えた。

第三章では、除草剤として繁用されているパラコートジクロライド (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium dichloride; paraquat dichloride) による中毒に対して、陽イオン交換樹脂を吸着剤として用いることの有用性に関して検討を行った。従来パラコート中毒に対する救急処置は、直ちに胃洗浄を行ない、天然ケイ酸アルミニウム (natural aluminum silicate; Adsorbin<sup>®</sup>) などの吸着剤を投与することが行われている。パラコートは陽イオン性であるので、吸着剤として高カリウム血症改善剤として用いられている医療用陽イオン交換樹脂製剤を用いることにより、さらに高い吸着効果が得られることが期待できる。そこで、陽イオン交換樹脂としてポリスチレンスルホン酸カルシウム (calcium polystyrene sulfonate; Kalimate<sup>®</sup>) とポリスチレンスルホン酸ナトリウム (sodium polystyrene sulfonate; Kayexalate<sup>®</sup>) を用い、パラコートの飽和吸着量、ラット消化管吸収抑制作用、およびパラコート中毒ラットの致死抑制効果を評価し、他の吸着剤と比較した。



第四章では、中毒物質がすでに吸収されてしまった場合の処置として、活性炭カラムを用いた血液灌流に関して検討を行った。ジゴキシンや三環系抗うつ剤などの分布容積の大きな物質は、血液中に存在する割合が低く、活性炭に吸着されやすいにもかかわらず、血液灌流法の効果が低いとされているが、一方で活性炭カラムを用いた血液灌流によって効果があったとの報告もある。そこで薬物の分布容積と消失特性を考慮した血液灌流法の効果予測法を考案し、さらに、一般に分布容積が大きいといわれている有機リン剤で、農薬として広く使用されているエジフェンホス (ediphenphos) をモデル薬物として用い、活性炭カラムの血液灌流効果についてイヌを用いて検討を行った。

以下4章にわたり、得られた結果を論述する。

## 第一章 催吐剤としてのトコン末の評価

### 第一節 諸言

化学物質の誤飲や服毒の際、化学物質や毒物が吸収する前に消化管から除去することが望ましく、胃洗浄はその有効な処置法の一つである。しかし、カテーテルを通じての胃洗浄では錠剤や固形物はほとんどの場合取り除くことが不可能であり、さらに胃洗浄では小腸に入った毒物は回収することができない。一方、薬物により嘔吐を促し、内容物を回収する方法では、胃から小腸上部にかけての内容物を固形物を含めて回収することができる。薬物によって嘔吐させる際の危険性は、嘔吐物が気管支へ吸入されることであるが、意識のある患者では大きな危険はなく、催吐剤を用いた方がカテーテルを用いた胃洗浄より有効であるとされている<sup>6)</sup>。

催吐剤として以前は、日本薬局方に塩酸アポモルヒネ（第六改正から削除）、吐酒石（酒石酸カリウムアンチモン、第七改正から削除）など

---

本章においては、研究を行った時期の関係から、日本薬局方第十改正および米国薬局方第20版（USPXX）の規定に沿った記載とした。なお、日本薬局方に関して、第十改正と現行の第十二改正においてトコンに関する規定に変更は見当たらないため、特に説明は加えなかった。米国薬局方に関しては、USPXX と現行のUSPXXIII において、トコンに関する規定に多少変更がみられたため、本文中の該当部分に適宜説明を加えることとした。

---

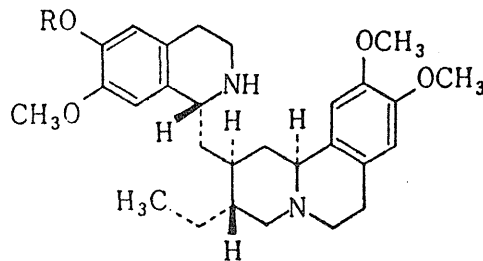
が記載されていたが、塩酸アポモルヒネは中枢抑制作用が強く<sup>7)</sup>、また吐酒石は毒性が強すぎるなどの点で現在は用いられていない。また、日本薬局方の硫酸亜鉛の0.2～0.3 gの服用は効果が認められている<sup>8)</sup>が、溶血作用や腎毒性の点で問題がある<sup>9)</sup>。一方、安全性が高い催吐剤として、欧米ではトコンシロップが用いられている<sup>10, 11)</sup>。

催吐剤としてのトコンシロップは、中枢抑制作用が弱く、一般家庭での使用も可能で、90 %以上の患者に通常20分以内に嘔吐を起こさせる有用な製剤である。すでにアメリカではトコンシロップと活性炭がセットされた救急用薬が市販され、家庭に常備されているが、わが国では、トコンは去痰の適用のみ<sup>8)</sup>で、催吐目的のトコンシロップは発売されていない。日本薬局方に記載されているトコンは、トコン末およびアヘン・トコン散 (Dover's powder) の原料として用いられており、第6改正日本薬局方までは去痰剤として記載されていたトコンシロップの製剤原料としても用いられていた<sup>12)</sup>。最近わが国では市場性も低く、去痰薬または鎮咳去痰剤の配合剤の原料としてわずかに用いられている。

トコンに含まれる主なアルカロイドには、エメチン(emetine、EM)とセファエリン(cephaeline、CE)があるが、その含有比は産地により異なると考えられる。米国薬局方(USPXX)には、催吐作用がEMの2倍ほど高いCEをEMより比較的多く含むCartagena ipecacが、またUSPXX、1st supplementからはRio ipecacも含めて記載され、EMとCEの含有比も規定され、催吐を目的として用いられている<sup>13)</sup>。一方、日本薬局方では現行の第十二改正に至るまで、トコンの原植物はRio ipecacが規定種であり、主成分もEMにのみ着目した規定となっている。したがってわが国で催吐目的のトコンシロップを調製する場合、入手可能な日本薬局方適合トコン末にお

いては相対的にCE含量が低い場合も考えられ、調製されるトコンシロップが欧米のものと比較してその催吐作用が低いことも懸念される。

そこで本章では、わが国でも欧米同様トコンを急性中毒時の催吐剤として使用することを考慮し<sup>14)</sup>、わが国で入手可能なトコン末およびそれらを用いUSPXX法で調製したトコンシロップのアルカロイドを分析した。



### Emetine

R=CH<sub>3</sub>, C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(480.63)

Freely sol. in methanol, ethanol, acetone, ether, chloroform.

Antiamoebic, emetic, expectorant.

Min. emetic dose(dog); 1 mg/kg

### Cephaeline

R=H, C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(466.60)

Freely sol. in methanol, ethanol, acetone, chloroform.

Antiamoebic, emetic, expectorant.

Min. emetic dose(dog); 0.5 mg/kg

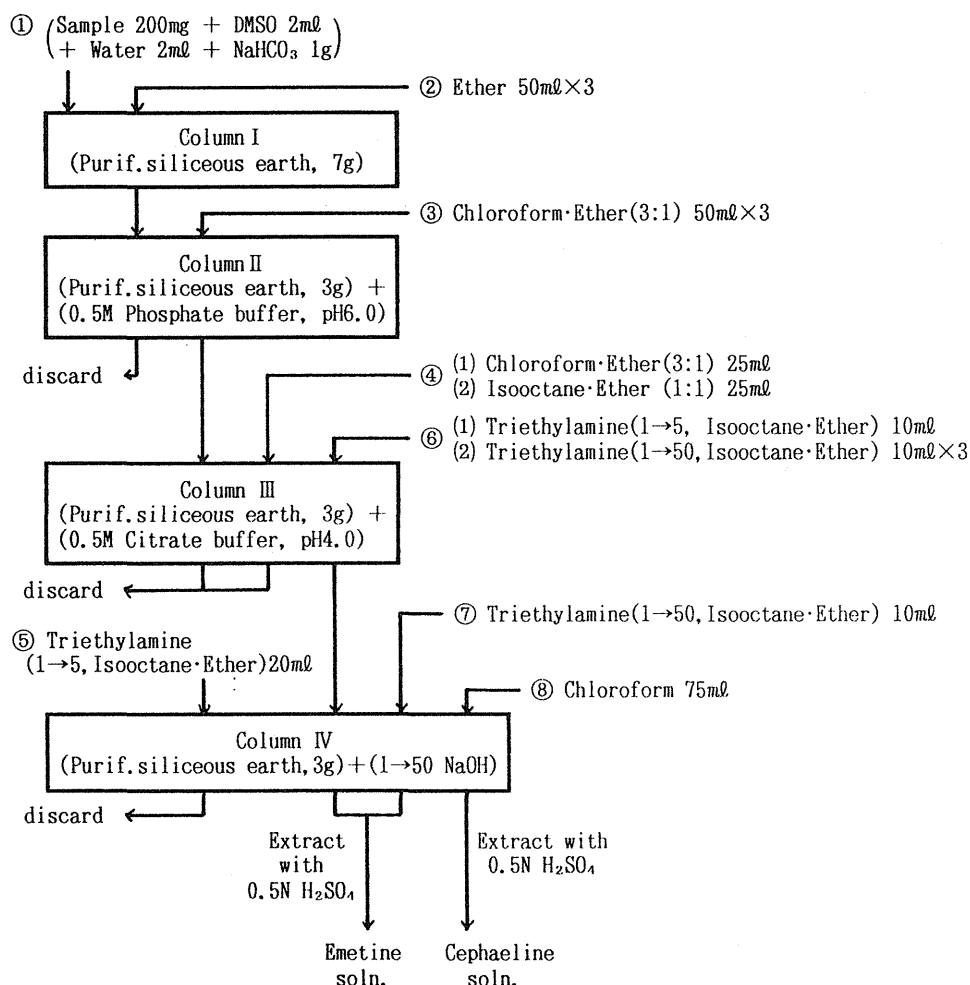
## 第二節 実験材料と方法

トコン末の主アルカロイドの含有量と含量比の検討のため、わが国で市販されている日本薬局方トコン末2製品、K社(Lot; up107)、S社(Lot; HNKMTマ4)について、エーテル可溶性アルカロイドの定量とEMおよびCEの分離定量を次の方法で行った。

1) 日本薬局方(以下JPXと記す)試験法による2製品のトコン末のエーテル可溶性アルカロイドの定量

本品3gに対し、エーテル45mlを加え抽出し、抽出液中に含まれるアルカロイドを中和滴定により定量した。

2) USPXX 試験法による 2 製品のトコン末の EM と CE の分離定量  
 製品 K、S のトコン末の USPXX 試験法による EM と CE の分離定量法  
 を Scheme 1 に示す。各カラムの充填剤には局方規格品の精製ケイソウ土  
 を用い、各溶媒は使用前に水を飽和させたものを用い、溶媒の滴下速度  
 は 10 秒間に約 30 滴とした。分離した EM と CE の両溶液について、分光  
 光度計 (日立 556) を用い、吸光度法によりそれぞれの含有量を求めた。



Scheme 1. Assay Procedure for Emetine and Cephaeline by USPXX Method

### 3) USPXX法によるトコンシロップの調製

トコン末70 gにアルコール：水＝3：1混液を加えて浸出したアルカロイドにグリセリン100mlを加え、さらにシロップを加えて1000mlとした。

### 第三節 実験結果

製品K、Sのトコン末のJPX試験法によるエーテル可溶性アルカロイドの定量結果をTable 1に示す。それぞれのエーテル可溶性アルカロイドは、K社の製品で1.91%、S社の製品で1.85%であり、JPXの規定値の2.0～2.3%よりどちらも低い値であった。またこの値はUSPXXで規定している1.9～2.1%に近い値であった。

Table 1. Contents of Alkaloids Determined by Three Methods

Sample	Contents of alkaloid (%) *		
	JPX Method <sup>1)</sup>	USPXX Method <sup>2)</sup>	BP'68 Method <sup>3)</sup>
K	1.91	2.30	2.17
S	1.85	2.18	2.12

\*Mean of 3 determinations.

<sup>1)</sup> Obtained as total alkaloid extracted by ether.

<sup>2)</sup> Sum of emetine and cephaeline separately determined.

<sup>3)</sup> Method cited in British Pharmacopoeia '68.

Obtained as total alkaloid extracted by ether·chloroform (3:1).

USPXX 試験法による EM と CE の定量の結果をTable 2に示す。製品K、Sそれぞれの含有量と含有比は、K製品で、EM が0.86%、CE が1.44%で、その含有比が1：1.7であり、S製品で、EM が0.86%、CE が

1.32 %で、その含有比が 1 : 1.5 であった。したがって両社の製品とも USPXX で規定されている「cephaeline は emetine の 1~2 倍」の値を示した。(USPXXIIIにおいては「cephaeline は emetine の1~2.5倍」となっている)

Table 2. Content of Alkaloids Determined by USPXX Method

Sample	Alkaloid	Content (%) *	emetine:cephaeline
K	emetine	0.86	1 : 1.7
	cephaeline	1.44	
S	emetine	0.86	1 : 1.5
	cephaeline	1.32	

\*Mean of 3 determinations

分離定量によるEMとCEの含有量の合計が、エーテル可溶性アルカロイドの定量結果の数値と違ったことは、EMはエーテル可溶性であるが、CEがエーテル難溶性であることによるものと思われる。CEがクロロホルムに易溶性であることから、次に英国薬局方(BP'68)の抽出溶媒であるエーテル、クロロホルムの3:1の混液を用いて、総アルカロイドの定量を行った。その結果をTable 1に示す。抽出溶媒の変更により、K製品で2.17%、S製品で2.12%に値が大きくなり、これらの値は分離定量した値の合計値にほぼ一致した。

主成分の含有量および含有比を定量したトコン末のKおよびS製品を用いて、USPXX法にしたがってトコンシロップを調製し、米国で市販

されているトコンシロップとの比較を行った。

USPXXに規定され、米国で市販されている製品 100 ml中の EM と CE の含有量と KおよびS 製品を用いて今回調製したトコンシロップ 100 ml 中のそれぞれの含有量をTable 3に示す。EMのおよびCEの含量はそれぞれ、

Table 3 . Contents of Alkaloids in Three Ipecac Syrups

Syrup	emetine	cephaeline	emetine+ cephaeline	emetine:cephaeline
K	49.7	79.6	129.3	1 : 1.6
S	56.4	84.0	140.4	1 : 1.6
U. S.	54.1	96.9	151.0	1 : 1.8

\*Contents are expressed as mg /100ml of each syrup.

Syrups K and S : prepared with Ipecac samples K or S , respectively, by USPXX method.

Syrup U. S. : USPXX grade, commercially available in the U. S. A.

K 製品 49.7 mg、79.6 mg、S 製品 56.4 mg、84.0 mgで、USPXX の規格である EM と CE の合計値 123~157 mg およびそれらの含有比 1 : 1~2を満たしており、USPXX の規格に適合した。

#### 第四節 小括と考察

日本薬局方トコン末と USPXX トコン末の違いは、日本薬局方には去痰作用を目的としているため EM含有量の多い Rio ipecac が収載され、一方 USPXXには催吐剤として用いられるため催吐作用が強い CE の含有量が多い Cartagena ipecac が収載されている (USPXX,1st suppliment からは



Rio ipecac も併せて収載されている)。 両局方ともエーテル可溶性アルカロイドはほぼ同じ 2 %程度の含有量を規定しているが、日本薬局方トコン末には EM と CE の含有量の規定がなく、エーテル可溶アルカロイドの含有量のみの規定である。本実験において、日本薬局方の方法に従い、それぞれのエーテル可溶性アルカロイドを定量した結果、K社の製品で 1.91 %、S社の製品で1.85 %であり、両製品ともラベルに局方品であるとの表示があるにも関わらず、日本薬局方の規定値の 2.0~2.3 %より低い値であった。また、USPXXの方法に従い定量したEMとCEの含量の合計は、K製品で2.30%、S製品で2.22%であり、どちらもエーテル可溶性アルカロイドの定量値より高い値となった。この値の違いは、両製品中に多く含まれているCEがエーテルに難溶なためと考えられる。本来わが国に流通しているトコンは、日本薬局方に収載され、EM含量が総アルカロイドの 60~75 %<sup>15、16)</sup>と高い Rio ipecac であるべきであるが、最近アルカロイド含量が高い局方規定外種の Cartagena ipecac が混入している可能性があるので注意する必要があると指摘されている。大きな問題は、Cartagena ipecac に多く含まれるCEがエーテルに抽出されにくく、トコン末中の内容成分が Cartagena ipecac と等しい場合であっても、日本薬局方の試験法では、アルカロイド含量の値が規定値に近くなってしまいうことにある。本研究の結果においても、用いた製品中のアルカロイドの組成はUSPXX収載のCartagena ipecac に近く、わが国で入手可能なトコン末で調製したトコンシロップでも十分催吐効果が期待できることが示された。この結果は催吐剤を調製するとの立場からは好ましいが、主成分の含量が本来示すべき値ではない製品が販売されること自体は好ましくない。CE含量が高いCartagena ipecac を知らずにRio ipecacとして用いた場合、使

用目的によっては副作用が生じる恐れがある。

トコン末のような生薬は、産地や原植物が違うとその薬効が異なる可能性がある<sup>17)</sup>、生薬および生薬製剤品を使用する際には、原産地や輸入先などを確認することや必要に応じ主成分の含量をチェックすることが重要である。

今回、わが国で入手可能な市販トコン末の品質試験を行い、さらに救急医療に有用な薬剤であるトコンシロップを調製することができた。しかし、用いたトコンの成分が催吐剤調製に適していたという結果は、トコン製品全体の品質の確保という面からは問題である。今後、米国薬局方、英国薬局方と同様に、日本薬局方にトコン末として *Rio ipecac* と *Cartagena ipecac* の両方が収載され、それぞれ主アルカロイドの含量が規定されるようになることが安全性の点で重要な方策であると思われる。

## 第二章 吸着剤としての市販活性炭の評価

### 第一節 諸言

日本薬局方には薬用炭 (medicinal carbon) が吸着剤として収載されている。薬用炭は、臨床的には過酸症、消化管内発酵による生成ガスの吸収やその他毒物の吸着に用いられる。吸着する毒物には、食品からの分解物や細菌などの産生した代謝物に加えて、アトロピンやモルヒネなどの薬物も含まれており、これら薬物の誤飲や過量服用などの際の解毒剤として用いられる<sup>18-20)</sup>。しかしわが国では、薬用炭の市販品が限られているため、試薬などとして販売されている活性炭が吸着剤として使用される場合がある。そこで、現在市販されている薬用炭以外の活性炭が、品質的に日本薬局方収載の薬用炭の代用として救急処置の吸着剤として使用可能であるかを検討した。試験は日本薬局方に規定する方法に従ったが、それに加えて、活性炭の形状と吸着力の関係を検討する目的で、薬物中毒のモデルとしてフェノバルビタールを用い、吸着量の経時変化に関して比較した。

### 第二節 実験材料と方法

試験に用いた活性炭は、5社 (5製品) の粉末活性炭 (A、B、C、D、E)、2社 (2製品) のクロマトグラフ用活性炭 (F、G)、1社 (1製品) の顆粒状活性炭 (H)、および1社 (1製品) の血液浄化器用活性炭 (I) の計9種類の市販活性炭である。それらのロット番号を

Table 4. Evaluation of Commercially Available Activated Charcoal Samples by JPX Tests

Sample	Lot no.	Acid-soluble substance	Arsenic content*	Loss on drying	Residue on ignition
A (powder)	LTK1216	0.6 %	--	7.4 %	0.9 %
B ( " )	8663144	0.4	--	7.4	0.6
C ( " )	V1H2311	0.4	--	11.5	0.5
D ( " )	604A3089	3.8	+	4.9	4.3
E ( " )	DPN3100	0.2	--	7.2	0.4
F ( for chromatography)	LTM7646	0.4	--	4.7	0.7
G ( for chromatography)	MIK3443	0.4	--	9.5	0.6
H (granule)	LTJ2862	0.5	--	2.9	0.9

\* Arsenic content: >2ppm(+), ≤2ppm(-).

Requirements in JPX:	≤ 3.0 %	≤ 2ppm	≤ 15.0 %	≤ 4.0 %
	↑		↑	↑
	(residue)		(1g, 105°, 4h)	(1g)

Table 4 に示す。

1) 活性炭の局方試験：日本薬局方に従って薬用炭の純度試験、乾燥減量、強熱残分、および吸着力の試験を行った。なお、血液浄化器用活性炭は医療用として販売されているので、吸着力試験のみを行った。また2種の粉末活性炭A、Eについて、日本薬局方製剤総則・顆粒剤および散剤中に規定されている粒度の試験に準じて粒度の測定を行った。

2) 活性炭の形状の違いによる経時的な吸着量の測定：粉末活性炭A、顆粒状活性炭H、および血液浄化器用活性炭Iを用いて、フェノバルビタールの吸着量を経時的に次の方法により測定した。

活性炭各 50 mg に 0.1 % フェノバルビタール溶液 20 ml を加え、一定時間振とう機を用いて振とうし、直ちに 0.45  $\mu$ m のメンブランフィルターを用いてろ過し、ろ液のフェノバルビタール濃度を測定し、活性炭 1 g あたりの吸着量を求めた。なお、操作は室温で行い、フェノバルビタール濃度は 0.45 N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、254.2 nm における吸光度を測定し求めた。

### 第三節 実験結果

純度試験（液性、塩化物、硫酸塩、硫化物、シアン化合物、酸可溶物、重金属、亜鉛、ヒ素）、乾燥減量、および強熱残分の試験結果のうち、差の認められた項目として、酸可溶物、ヒ素、乾燥減量および強熱残分について Table 4 に示す。粉末活性炭 D 以外の活性炭は薬用炭の純度規格に適合していた。粉末活性炭 D は、酸可溶物、ヒ素、および強熱残分の規定に不適合であった。すなわち、酸可溶物の値は 3.8 % で、限度の 3.0 % より大きく、ヒ素は限度値 2 ppm を越えており、強熱残分は 4.3 % で、限度値 4.0 % 以上の値を示した。

薬用炭の吸着力試験は硫酸キニーネを用いる方法とメチレンブルーを用いる方法の 2 試験が日本薬局方に定められている。吸着力に関する 2 試験ともに厳密に適合した活性炭は、A、C、D の 3 種の粉末活性炭のみであった (Table 5)。粉末活性炭 B は、硫酸キニーネを用いる試験での繰り返しの試験で吸着されずに残ったキニーネを検出することもあり、±としたが、メチレンブルーを用いる試験では、その値が 1.3 ml で、規定の 1.2 ml 以上に適合しており、その結果から活性炭 B の吸着力試験を

適合とした。しかし、粉末活性炭E、クロマトグラフ用活性炭F、G、顆粒状活性炭H、および血液浄化器用活性炭Iは、薬用炭の吸着力の規定には不適合であった。

Table 5. Evaluation of Commercially Available Activated Charcoal Samples by JPX Adsorption Test

Sample	Method	Quinine Sulfate Method <sup>1)</sup>	Methylene Blue Method <sup>2)</sup>	Total Evaluation
A	(powder)	--	1.3 ml	acceptable
B	( " )	±	1.3	acceptable
C	( " )	--	1.4	acceptable
D	( " )	--	1.4	not <sup>3)</sup> acceptable
E	( " )	+	0.9	not acceptable
F	( for chromatography)	+	0.7	not acceptable
G	( for chromatography)	+	0.9	not acceptable
H	(granule)	+	0.3	not acceptable
I	( for hemoperfusion)	+	0.1	not acceptable

<sup>1)</sup> Unadsorbed(free) Quinine Sulfate

+:detected, -:not detected, ±:some detected in repetitive tests.

<sup>2)</sup> The value corresponds to the amount of adsorbed methylene blue. Expressed as volume of 0.1N sodium thiosulfate solution needed to back-titrate excess iodine which reacts unadsorbed methylene blue.

<sup>3)</sup> not passed following tests in JPX:

Acid-soluble substance; Arsenic content; Residue on ignition.

5種の粉末活性炭のうち、粉末活性炭Eのみが薬用炭の吸着力試験に不適合であった。そこで、吸着力試験に適合した粉末活性炭AおよびEの粒度分布を測定し、考察を加えた。粉末活性炭AおよびBの重量基準による粒子径分布をFig. 1に示す。粉末活性炭Aは63~74 $\mu$ mの間の粒子が最も多く、全体の75%が74 $\mu$ m以下であった。一方、粉末活性炭Eは74~105 $\mu$ mの間の粒子が最も多く、全体の75%が74 $\mu$ m以上で、粉末活性炭Aに比べ比較的大きな粒子からなっていた。そこで、粉末活性炭Eの74 $\mu$ m以下の粒子を分取し、薬用炭の吸着力試験を行った。メチレンブルーを用いる試験ではその値が1.0 mlと僅かながら増加し、硫酸キニーネを用いる試験でも吸着力が若干増加したが、薬用炭の吸着力の規定にはどちらの試験でも不適合であった。

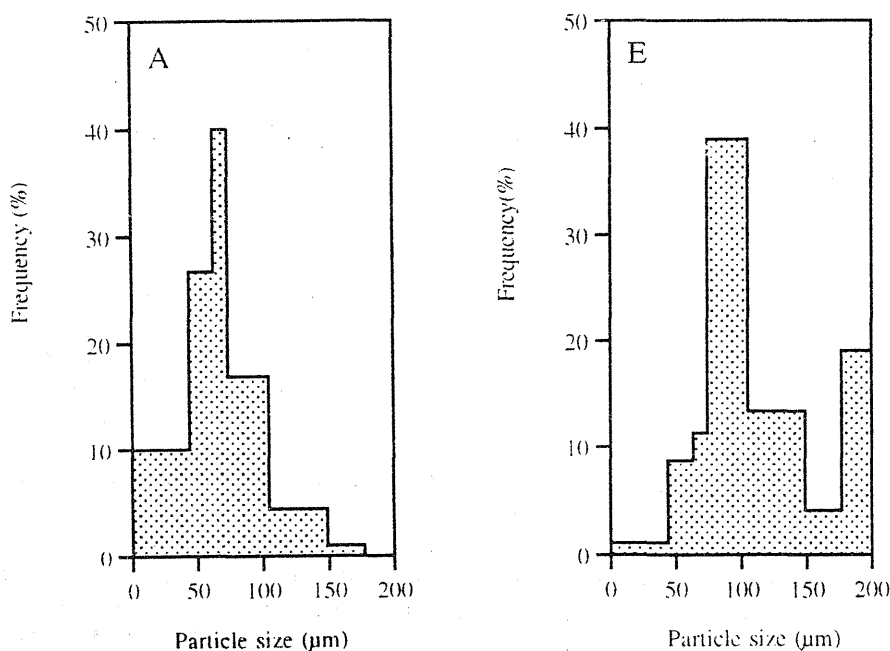


Fig. 1 Weight-based Particle Size Distributions of Activated Charcoal Powder Samples, A and E

薬用炭の吸着力試験は、硫酸キニーネとメチレンブルーのどちらを用いる場合でも、5分間に吸着する量によって判定を行っている。顆粒状活性炭および血液浄化器用活性炭は共に判定結果が不適合であるが、吸着時間を延長した場合に更なる吸着が生じていることが観察された。そこで、粉末活性炭A、顆粒状活性炭H、および血液浄化器用活性炭Iを用い、フェノバルビタールをモデル薬物として、経時的に吸着量を測定した。その結果をFig. 2に示す。局方試験に適合した粉末活性炭Aの吸着は非常に速く、活性炭1gあたりの吸着量が、5分後で299 mg、10分後で306 mgであり、10分以後には平衡となった。一方、顆粒状活性炭Hの吸着量は、1gあたり1時間後で24 mg、4時間後で40 mgであった。また、血液浄化器用活性炭Iの吸着量は、1時間後で116 mg、4時間後で178 mgであった。粉末活性炭に比べ、顆粒状活性炭H、血液浄化器用活性炭Iのフェノバルビタールの吸着量は小さく、吸着が徐々に生じていることが示された。

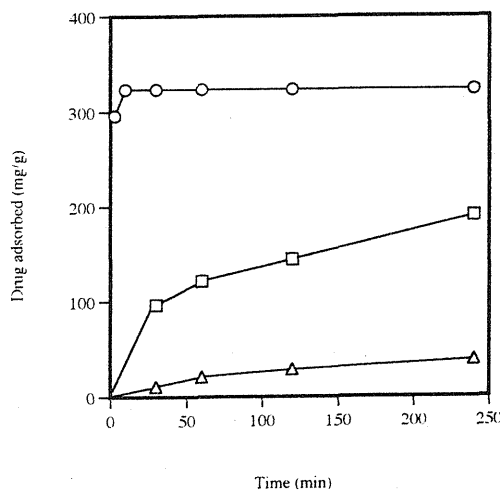


Fig. 2 Adsorption Profiles of Phenobarbital (PB) onto Activated Charcoal Samples  
 Activated Charcoal Samples;  
 ○ : A (powder)  
 □ : I (for hemoperfusion use)  
 △ : H (granules)



#### 第四節 小括と考察

今回試験した9種類の市販活性炭のうち、3種類の粉末活性炭は日本薬局方試験の各項目に適合しており、薬用炭として使用できるものであった。しかし、2種の粉末活性炭は日本薬局方の一部の試験に不適合であり、市販の粉末活性炭のすべてが薬用炭として使用できるわけではないことが示された。また、顆粒状活性炭や血液浄化器用活性炭などの活性炭は、吸着力が粉末活性炭に比べかなり劣り、日本薬局方試験の吸着力試験に不適合で、毒物の経口的な吸着剤としての使用は不適當であることが明らかとなった。

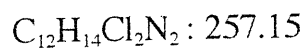
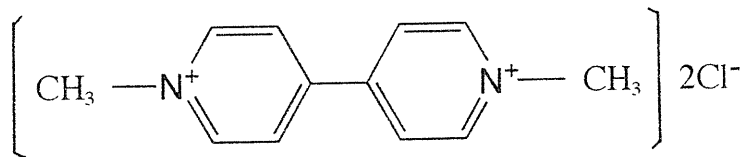
粉末活性炭の1種は、他の活性炭に比べ、酸可溶物、ヒ素、および強熱残分の値が大きかった。5種の粉末活性炭のすべてが原料としてヤシ殻や木材チップ等の植物を使用しており、一種類のみ不適合となった理由は、原料物質の違いによるのか、製造方法の違いによるのか不明である。吸着力に関しては、粒子径が小さい方が吸着力が高い傾向が示された。しかし、それですべてが説明できるわけではなく、純度試験の結果同様、原材料や製造方法の違いとの関係も考慮する必要があると思われる。

本試験の結果から、毒物の除去に用いる吸着剤として市販の活性炭を用いることは、たとえ粉末製品を選択して用いたとしても、その効果と安全性の両面で問題があることが明らかとなった。薬物の誤飲事故などに対する薬用炭の使用は、家庭でも可能な有効な方法であり、薬用炭が容易に購入可能となり、一般家庭にも常備されるよう製造および流通体制を整備する必要があると思われる。

### 第三章 陽イオン交換樹脂によるパラコート中毒の救急処置の検討

#### 第一節 諸言

除草剤として繁用されているパラコート中毒<sup>21・26)</sup>に対する初期処置の吸着剤としては、天然ケイ酸アルミニウム (natural aluminum silicate ; Adsorbin<sup>®</sup>) がこれまで主に用いられてきた<sup>27・29)</sup>。しかし、天然ケイ酸アルミニウムがパラコート中毒の処置に用いる吸着剤として最適であるとの結論が実験的に得られているわけではなく、よりよい吸着剤の選択により、中毒の救急処置の効果がさらに高まることも期待できる。そこで、パラコートが陽イオン性薬物であることに着目し、パラコートの吸着除去に医療用陽イオン交換樹脂製剤を用いることを考えた。医療用陽イオン交換樹脂製剤としては、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム (sodium polystyrene sulfonate ; Kayexalate<sup>®</sup>) とポリスチレンスルホン酸カルシウム (calcium polystyrene sulfonate ; Kalimate<sup>®</sup>) を選択し、各種吸着剤とパラコートの *in vitro* 吸着量、吸収抑制効果、および中毒致死抑制作用について比較検討した。



Paraquat dichloride

## 第二節 実験材料と方法

パラコートジクロライドは ICI Japan より供与された。比較を行う四種の吸着剤として、活性炭（和光化学工業）、天然ケイ酸アルミニウム（Adsorbin<sup>®</sup>、三共株式会社）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（sodium polystyrene sulfonate；PSNa；Kayexalate<sup>®</sup>；鳥居薬品株式会社）とポリスチレンスルホン酸カルシウム（calcium polystyrene sulfonate；PSCa；Kalimate<sup>®</sup>；日研化学）を選択した。

### 1) パラコート吸着量の測定

あらかじめ 37°C で 20 分間保温したパラコートジクロライドを 50mg 含有した等張リン酸緩衝液（pH 7.4）50 ml を各々の吸着剤 50 mg に添加した。0, 5, 10, 15, 30, 60, および 120 分後に溶液 1 ml を採取し、メンブランフィルター（セルロースアセテート製、孔径 0.20  $\mu$ m、アドバンテック東洋、C020A013A）でろ過し、ろ液（0.2 ml）を蒸留水にて希釈した後定量し、吸着剤に対する吸着量を求めた。その結果、120分の実験時間が平衡時のパラコートの溶液中濃度および吸着量を測定するのに十分であることが確認された。

パラコートジクロライドを 0.2, 0.5, 1, 2, 4, 6, および 8 mg 含有した 2 ml の蒸留水あるいは等張リン酸緩衝液を同様に 20 分間保温し、各々の吸着剤 2 mg に添加した。120 分後にこの液をメンブランフィルターを通してろ過し、飽和吸着量を測定した。

蒸留水と等張リン酸緩衝液の結果を参照して選択した各濃度のパラコート溶液（2ml 中、活性炭及び天然ケイ酸アルミニウムで 1 mg、陽イオン交換樹脂で 8 mg）を日本薬局方第十二改正(JPXII) 崩壊試験液\*（第1液、

pH 1.2 あるいは第2液、pH 6.8) を用いて調製し、各2 ml に 2 mg の吸着剤を加え、パラコート飽和吸着量を測定した。

## 2) セルロース透析膜透過実験

パラコートジクロライドの1.0mg/ml 溶液 5ml と PSNa 5.0mg を透析チューブ (MW cut-off : 12000-14000) に入れ、空気が入らないように注意し、セルロースチューブストッパー (三光純薬) を用いてサック状にした。サックは速やかに37°C に保った100ml の外液中に沈めた。その外液には、蒸留水か、もしくは、塩濃度を調整する目的で塩化ナトリウム溶液を使用した。経時的に1ml の外液を採取し、透過したパラコート量を求めた。

## 3) 静脈内連続注入実験

体重約 250 g の雄性ウイスターラット (埼玉実験動物) を用いた。250  $\mu$ g/h の速度での静脈内連続注入時の血漿中パラコート濃度の経時的推移を観察し、注入速度と定常状態血漿中濃度からパラコートの全身クリアランスを算出した。血液試料 (0.3 ml) は頸静脈より経時的に採取し、遠心分離し血漿を得た。採取量と同量の生理食塩液を頸静脈に注入した。血漿試料は定量に供するまで凍結保管した。

---

\* 組成 第1液: (NaCl 2g + HCl 2ml)  $+H_2O \rightarrow 1000ml$

第2液: (0.2M  $NaH_2PO_4$  250ml + 0.2N NaOH 118ml)  $+H_2O \rightarrow 1000ml$

---

#### 4) *In situ* 腸管灌流実験

*In situ* 腸管灌流実験は一晩絶食したラットを用いて定法に従った<sup>30)</sup>。ペントバルビタールの腹腔内投与 (50 mg/ml) により麻酔したラットを手術台に背位固定し、開腹した。胆管結紮後、シリコンチューブ (内径 3 mm、外径 4 mm) を十二指腸上端及び回腸下端に挿入し、37 °C に保温した生理食塩液 (約 100ml) をカニユーレに流し、排出液が透明になるまで腸管を洗浄した。カニユーレを循環ポンプ (マイクロチューブポンプ MP-3、東京理化) に接続し、空気を 5 ml/h の速度で流すことにより腸管中に残存している液を排出した。その後 37 °C に保温したリザーバー中の各々の薬物溶液を 5 ml/h の速度で再灌流した。静水力学的な圧力の影響を避けるために動物をポンプと同じ高さに固定した。リザーバー中の薬液は実験期間中攪拌し、ランプにより体温の低下を防いだ。灌流実験開始直前にコントロール用の血液試料 (0.3 ml) を採取し、同量の生理食塩液を注入した。実験終了後、実験間の変動を検査するために灌流した腸管の長さを測定した (腸管長は平均値の 90–110 % であった)。灌流液としてパラコートジクロライドと一種類の吸着剤をそれぞれ 1 mg/ml 含有した等張リン酸緩衝液を用いた。灌流液中のパラコートの減少は無視できるものとした。血液 (0.3ml) は 4 時間にわたり経時的に頸静脈より採取し、同量の生理食塩液を静脈より注入した。0-4 時間までの血漿中パラコート濃度-時間曲線下面積 (AUC) は台形公式により算出し、0 次吸収速度は擬定常状態での血中濃度と全身クリアランスより求めた。

薬物吸収終了後の腸管洗浄時における PSNa の効果に関しても *in situ* 灌流実験により評価した。上述と同様の方法でパラコート溶液を 2 時間

灌流し、空気を通すことにより灌流液を押し出した後、空気、生理食塩液、あるいは PSNa を含有した生理食塩液を 4 時間（全 6 時間）灌流した。洗浄を行わずに空気を流した群をコントロールとした。採血は上述と同様に行った。

#### 5) パラコートの定量法

パラコートは HPLC 法を用いて定量した。適宜希釈し内部標準物質であるジクワットを含有した試料 (20  $\mu$ l) を HPLC に注入した。HPLC システムは送液部 (LC-6A、島津製作所)、紫外分光検出器 (SPD-6A、島津製作所)、積分器 (CR-3A、島津製作所)、およびイオン交換樹脂を充填したステンレススチールカラム (4.0  $\phi$  x 150 mm、ES-502C、アサヒパック) により構成される。分離条件を以下に示す。

溶離液 : 0.3M KCl 含有 0.1M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> および 0.1M H<sub>3</sub>BO<sub>4</sub> を混合し pH 9.5 に調節しメタノールと等量混合した。

流速 : 1.0 ml/ml

検出波長 : 257 nm

検出感度 : 1  $\mu$ g/ml

#### 6) 吸着剤のラットにおける中毒致死抑制作用の評価

体重 170~420 g のラットを 1 群 8 匹として用い、催吐剤を含まないパラコートの投与量を 70~439 mg/kg の間で等比級数により 8 点設定した。ラットにパラコートを経口投与し、直後に吸着剤として、PSNa、PSCa、および天然ケイ酸アルミニウムを各々 1 g/kg 経口投与した。投与後 3 日間の死亡数の推移を観察した。また投与 3 日後の死亡数より、van der Waerden 法を用い、吸着剤使用時のパラコートの LD<sub>50</sub> 値の変化を求めた。<sup>5)</sup>

### 第三節 実験結果

Fig. 3 に蒸留水および等張リン酸緩衝液中での種々吸着剤に対するパラコートの等温吸着線（パラコート吸着量対平衡時溶液中での遊離型濃度）を示す。吸着は速やかに平衡に達するため（30分以内）、最終採取時（120分）のパラコート吸着量を平衡時の値として採用した。パラコート吸着量は平衡時パラコート濃度の増加にともない増加するが、ある濃度以上で飽和することが示されたので、その吸着挙動の解析には、Type I 等温吸着線に関する Langmuir 等温吸着式を用いた<sup>31)</sup>。

$$M = M_{\max} a C_f / (1 + a C_f) \quad (1)$$

ここで  $M$  と  $M_{\max}$  は遊離パラコート濃度  $C_f$  での吸着剤 1 g あたりの吸着量及び飽和吸着量であり、 $a$  は吸着と脱着の速度に関係している定数である。（1）式は次式により表現できる。

$$C_f / M = 1 / M_{\max} + C_f / (M_{\max} a) \quad (2)$$

パラコート飽和吸着量は Fig. 3 の一定値を示す部分により求めることができるが、Type I 等温吸着に従う場合、式 2 に関するプロットからより正確に得ることができる。Fig. 4 に  $C_f / M$  対  $C_f$  の関係を示す。各々の吸着剤および溶液でのプロットが直線性を示したことから、これらの吸着剤に対するパラコートの吸着は Type I 等温吸着に従うことが明らかとなった。Fig. 4 中の直線の傾きはパラコート飽和吸着量の逆数である。算出した  $M_{\max}$  は Fig. 3 の水平部分でのパラコート吸着量から得られたものと非常に近い値であった。Table 6 に崩壊試験第 1 液および第 2 液（pH 1.2、6.8）での結果と共に蒸留水と等張リン酸緩衝液における  $M_{\max}$  の値を示した。すべての溶液において、陽イオン交換樹脂（PSCa および PSNa）は活性

炭や天然ケイ酸アルミニウムに比べ多量のパラコート吸着することが明らかとなった。陽イオン交換樹脂における飽和吸着量を試験液間で比較した場合、崩壊試験第2液>蒸留水>第1液>等張リン酸緩衝液の順であった。これらの溶液中でのパラコート吸着量の違いは、塩成分の濃度の違いおよびイオン交換樹脂の解離状態の違いに起因すると考えられる。緩衝液成分における陽イオンは、陽イオン交換樹脂に対するパラコートの吸着に影響を与えると推測されるが、構成成分に関する明確な傾向は認められなかった。

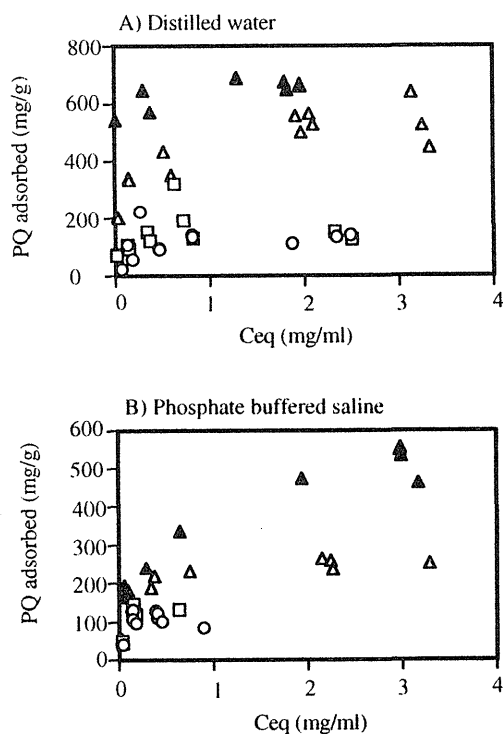


Fig. 3 Adsorption Isotherms for Paraquat (PQ) onto Four Adsorbents in Distilled Water (a) and Phosphate Buffered Saline (b).

Adsorbents;

- :activated charcoal powder
- :natural aluminum silicate
- △ :calcium polystyrene sulfonate (PSCa)
- ▲ :sodium polystyrene sulfonate (PSNa)



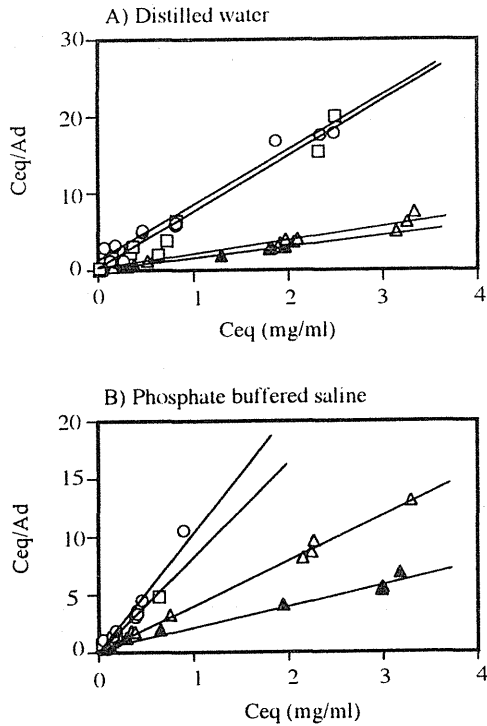


Fig. 4 Double Reciprocal Plot of Paraquat Adsorption Adsorbents;  
 ○ :activated charcoal powder  
 □ :natural aluminum silicate  
 △ :calcium polystyrene sulfonate(PSCa)  
 ▲ :sodium polystyrene sulfonate(PSNa)  
 Each regression equation was obtained by the least square method.

Table 6. Saturated Amount of Paraquat Adsorbed onto Several Adsorbents<sup>1)</sup>

Adsorbent	Medium	Distil. water	PBS <sup>2)</sup>	1st fluid <sup>3)</sup>	2nd fluid <sup>4)</sup>
Activated chrcoal powder		140.60	89.22	6.89	99.76
Natural aluminum silicate		136.69	138.89	37.55	173.74
Calcium polystyrene sulfonate		543.07	261.54	481.91	579.59
Sodium polystyrene sulfonate		668.72	561.29	433.65	769.60

<sup>1)</sup> mg paraquat/1 g of adsorbent.

<sup>2)</sup> phosphate buffered saline.

<sup>3)</sup> JPXII Disintegration Test, 1st fluid, pH1.2.

<sup>4)</sup> JPXII Disintegration Test, 2nd fluid, pH6.8.

Fig. 5 にパラコートのセルロース透析膜を介する外液への放出と、それに及ぼす PSNa の影響を試験した結果を示す。パラコートの透析膜透過速度は速く、20 分で  $64.0 \pm 4.2\%$  ( $\pm$  SD) が透過した。一方、パラコートと同濃度の PSNa の存在により、20 分間でのパラコートの透過は  $25.9 \pm 7.7\%$  に抑制された。

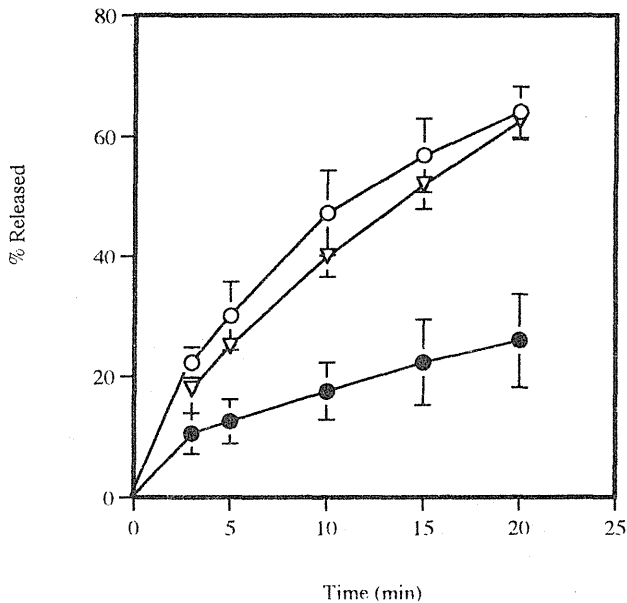


Fig. 5 Effect of Sodium Polystyrene Sulfonate (PSNa) on Permeation of Paraquat (PQ) through Cellulose Membrane Compositions of Media (donor  $\rightarrow$  receptor);

- : PQ in water  $\rightarrow$  water
- ▽ : PQ in 0.9% NaCl  $\rightarrow$  water
- : PQ in water with PSNa  $\rightarrow$  water

PSNa のパラコート透過抑制の効果が、共存するイオンによりどの程度影響を受けるかを調べるため、塩化ナトリウム(NaCl)を添加した実験を行った。NaClは、浸透圧勾配の発生を防ぐため、内液と外液の両方に同濃度で添加した。Fig. 6 にその結果を示す。20 分後のパラコート透過量は、等張の 1/2 の 0.45% NaCl 添加時で  $43.0 \pm 1.2 \%$ 、等張の NaCl 添加時で  $45.1 \pm 1.7 \%$  であり、塩濃度の上昇に伴う PSNa の効果の減少が観察された。

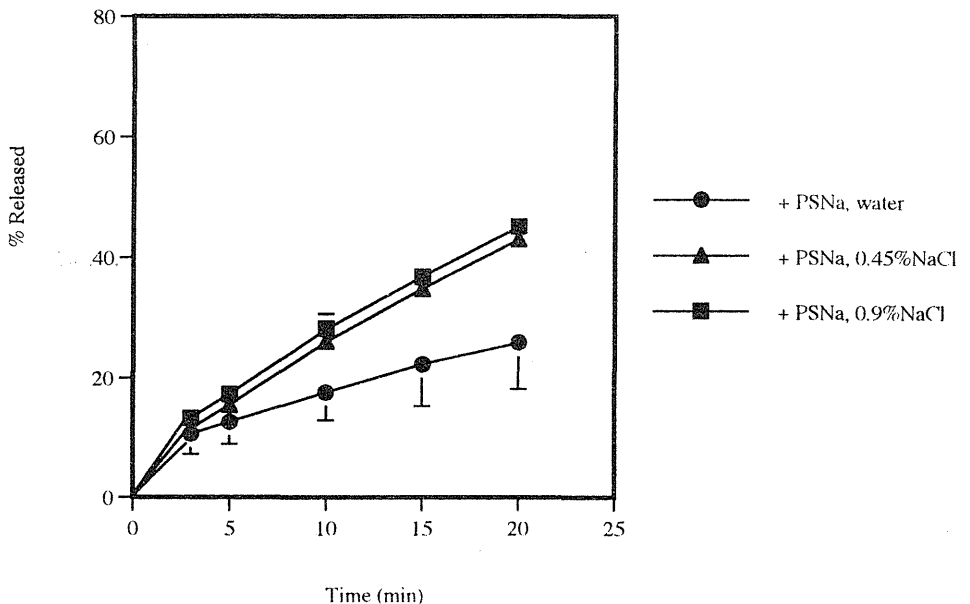


Fig. 6 Effect of NaCl on Permeation of Paraquat(PQ) in the Presence of Sodium Polystyrene Sulfonate(PSNa) through Cellulose Membrane  
 Compositions of Media(donor→receptor);  
 ● :PQ in water with PSNa → water  
 ▲ :PQ in 0.45% NaCl with PSNa → 0.45% NaCl  
 ■ :PQ in 0.9% NaCl with PSNa → 0.9% NaCl

ラットを用いた *in situ* 腸管灌流実験を行うに先立ち、パラコートの全身クリアランスを測定するために静脈内連続注入実験を行った。Fig. 7に静脈内注入時の血漿中パラコート濃度の時間推移を示す。消失半減期が非常に短いため速やかに定常状態に達し、定常状態濃度は 1.5 から 4 時間までの平均血漿中濃度として  $2.16 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$  であると算出された。さらに平均血漿中濃度と注入速度 ( $250 \mu\text{g/h}$ ) から全身クリアランスは  $158 \pm 80 \text{ ml/h}$  と計算された。

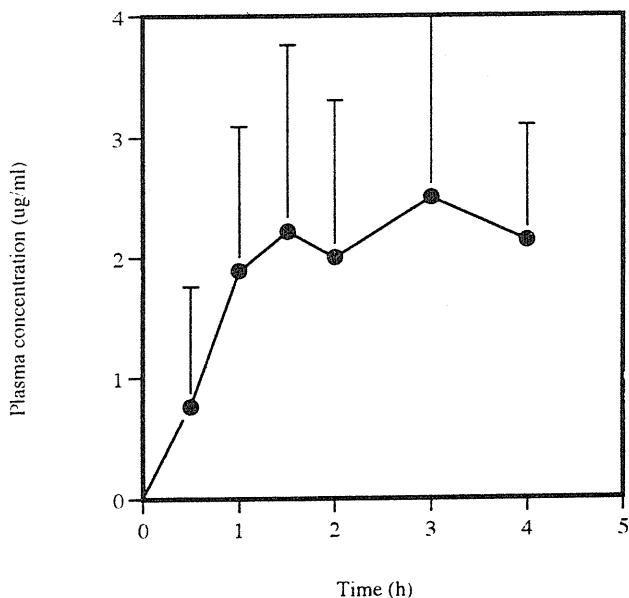


Fig. 7 Plasma Concentration of Paraquat During Continuous *I. V.* Infusion in Rats  
Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 5 rats.

Fig. 8に *in situ* 腸管灌流実験での血漿中パラコート濃度の時間推移を示す。ラットでの腸管パラコート吸収は静脈内連続注入時の挙動と類似しており、0次吸収に従うことが示唆された。パラコートのみを含む緩衝

液を灌流した場合には、定常状態血漿中濃度は約  $5 \mu\text{g/ml}$  であった。活性炭あるいは天然ケイ酸アルミニウムとパラコートと同時に投与することによりパラコートの血中レベルは僅かに減少したが、有意差は認められなかった。一方、陽イオン交換樹脂を同時投与した場合には、血漿中パラコート濃度が吸着剤非添加群（コントロール）と比較して著しく低下した。この効果は PSNa においてより顕著であり、パラコートを PSNa と同時投与したときの定常状態血漿中レベルはパラコート単独の約  $1/4$  の  $1.5 \mu\text{g/ml}$  であった。

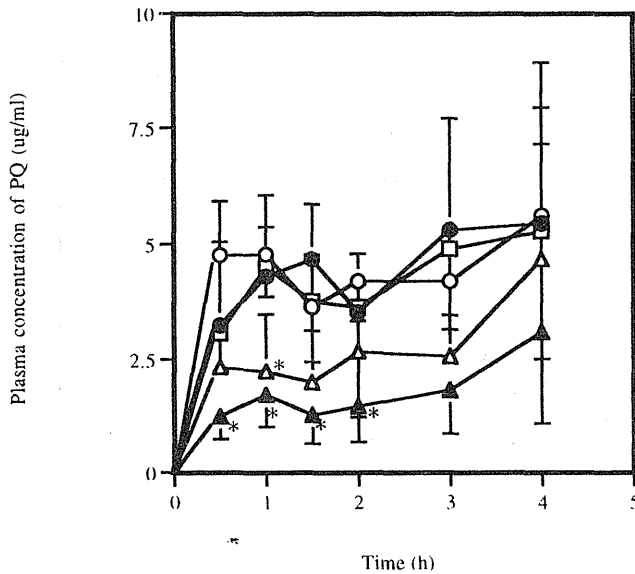


Fig. 8 Effect of Adsorbents on Intestinal Absorption of Paraquat(PQ) in Rats

- :control (without adsorbent)
  - :activated charcoal powders
  - :natural aluminum silicate
  - △ :calcium polystyrene sulfonate (PSCa)
  - ▲ :sodium polystyrene sulfonate (PSNa)
- \* $P < 0.05$  for comparison with control.  
 Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 5 rats.

Fig. 8より求めた4時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-4h}$ ) と0次吸収速度定数 (K) をTable 7に示す。K値は定常状態血漿中レベルと静脈内連続投与実験での全身クリアランスから算出した。この表からも陽イオン交換樹脂、特にPSNaのパラコート吸収抑制効果が顕著であることがわかる。

Table 7. Effect of Several Adsorbents on the Pharmacokinetic Parameters of Paraquat in Rats

Adsorbent	AUC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) Mean $\pm$ SD, n=5	K ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )* Mean $\pm$ SD, n=5
Control	18.9 $\pm$ 7.6	831 $\pm$ 313
Activated charcoal powder	18.2 $\pm$ 0.4	771 $\pm$ 105
Natural aluminum silicate	16.3 $\pm$ 1.1	727 $\pm$ 436
Calcium polystyrene sulfonate	9.99 $\pm$ 4.87	404 $\pm$ 181
Sodium polystyrene sulfonate	4.55 $\pm$ 2.82**	196 $\pm$ 152**

\* Zero-order absorption rate constant ( $= C_{ss} \cdot Cl_1$ ).

\*\* Significant in comparison with control ( $P < 0.05$ ).

次にパラコートを含む緩衝液を前もって灌流し、その後薬物を含まない緩衝液を用いて腸管洗浄を行い、体内から消化管へのパラコートの排泄に及ぼす吸着剤の効果を検討した。*In situ* 腸管灌流実験での定常状態血漿中濃度が2時間より前に得られたので(Fig. 8)、前灌流時間は2時間に設定した。Fig. 9はパラコートの腸管吸収に対する吸着剤と腸管洗浄の

併用効果を示す。パラコート灌流2時間目からの腸管洗浄を行わない場合、パラコートの血漿中濃度は薬物の灌流を停止しているにもかかわらず増加した。この増加は腎機能の低下あるいは腸管粘膜へのパラコートの残存によるものと考えられる。一方、緩衝液による連続的な腸管洗浄は血漿中濃度を三分の一に減少させたが、腸管洗浄にPSNaを併用することによる明確な効果は確認されなかった。

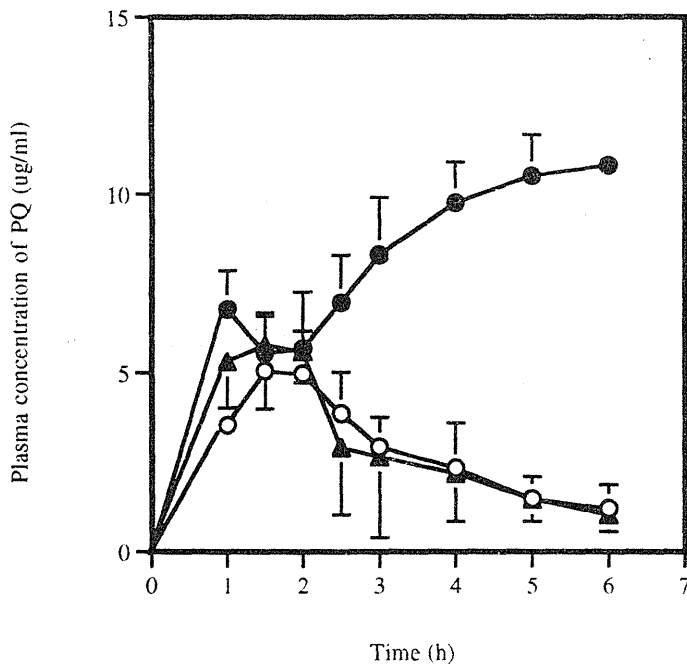


Fig. 9 Synergy Effect of Adsorbent and Intestinal Washing on Intestinal Removal of Paraquat (PQ)  
 ● :without washing  
 ○ :washing alone  
 ▲ :washing with sodium polystyrene sulfonate (PSNa)  
 Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 5 rats.

ラットのパラコート中毒致死に対する各吸着剤 (1 g/kg) 投与による抑制作用を投与3日後の死亡数として評価した結果をTable 8に示す。パラコート単独投与群ではパラコート 200 mg/kgで8匹中8匹全例死亡した。吸着剤を同時に投与した場合、同じパラコートの投与量で、天然ケイ酸アルミニウム投与群では8匹中3匹が死亡したが、PSNa投与群では8匹中1匹が死亡したのみであり、PSCa投与群では8匹すべて生存していた。また、パラコート 260  $\mu$ g/kg投与では、PSNa投与群、PSCa投与群ともに8匹中1匹の死亡であったのに対し、天然ケイ酸アルミニウム投与群では8匹中6匹が死亡した。これらの結果から、医療用陽イオン交換樹脂製剤は明らかにパラコート中毒ラットの致死を抑制する作用を示し、また従来から用いられている天然ケイ酸アルミニウムよりその効果がすぐれていることが示唆された。

Table 8. Mortality of Rats in 3 Days Following Administration of Various Doses of Paraquat with or without Adsorbent\*

Paraquat dose (mg /kg) Adsorbent	70	91	118	154	200	260	338	439
Control (without adsorbent)	0/8	1/8	2/8	3/8	8/8			
Sodium polystyrene sulfonate			0/8	2/8	1/8	1/8	4/8	8/8
Calcium polystyrene sulfonate		0/8	1/8	1/8	0/8	1/8	8/8	
Natural aluminum silicate		0/8	1/8	1/8	3/8	6/8	7/8	8/8

\*Dose of each adsorbent : 1g/kg



パラコート を 200 mg/kg 投与した直後に各吸着剤を投与した時の生存数を 1 週間にわたって観察した結果を Fig. 10 に示す。点線はパラコート単独投与群の生存数、実線はパラコート投与後吸着剤を経口投与した時の生存数を示す。PSNa 投与群では 2 日目 1 匹、6 日目 1 匹が死亡し、また PSCa 投与群では 6 日目 1 匹、7 日目 1 匹が死亡した。1 週間を経過後の死亡数はいずれも 8 匹中 2 匹であった。一方、天然ケイ酸アルミニウム投与群では 2 日目に 2 匹、3 日、4 日、5 日目にそれぞれ 1 匹ずつ死亡し、1 週間後までに 8 匹中 5 匹が死亡した。この結果から、吸着剤によるパラコート中毒における延命効果においても、医療用陽イオン交換樹脂製剤が従来から用いられている天然ケイ酸アルミニウムより高い効果を示すことが明らかとなった。

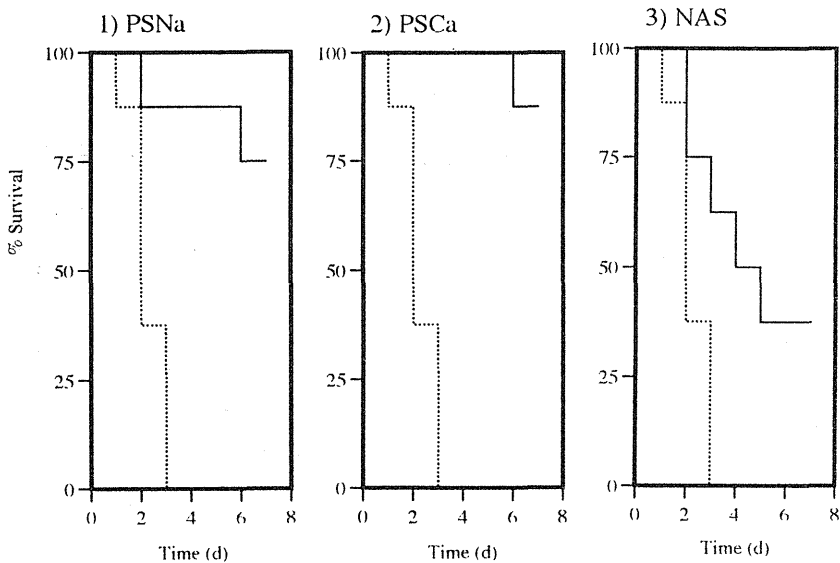


Fig. 10 Changes in Number of Rats Survived Following Administration of Paraquat with or without Adsorbent  
 -----: paraquat alone (200mg/kg, P. O.)  
 —: paraquat (200mg/kg, P. O.) + adsorbent (1,000mg/kg, P. O.)

ラットにおける各吸着剤（1 g/kg）投与によるパラコートのLD<sub>50</sub>値の変化をTable 9に示す。LD<sub>50</sub>値はPSNa投与群で 296 mg/kg、PSCa投与群で 269 mg/kg、天然ケイ酸アルミニウム投与群で 213 mg/kgであった。パラコート単独投与群の 144 mg/kgと比較すると、これらの値はPSNa投与群では 2.1 倍、PSCa投与群では 1.9 倍、天然ケイ酸アルミニウム投与群では 1.5 倍となる。また、PSNa投与群での値は、従来から用いられている天然ケイ酸アルミニウムでのLD<sub>50</sub>値の 1.4 倍であった。

Table 9. Comparison of LD<sub>50</sub> of Paraquat in Rat with or without Coadministration of Adsorbent(1g/kg)

Adsorbent	LD <sub>50</sub>	Ratio to control
Control (without adsorbent)	144mg /kg	1.0
Sodium polystyrene sulfonate	296	2.1
Calcium polystyrene sulfonate	269	1.9
Natural aluminum silicate	213	1.5

次に、パラコートを投与後一定時間経過したあとにPSNaを投与した場合の中毒致死抑制効果について検討を行った。パラコート投与ラットに 4 時間経過後PSNaを投与した場合でも、ラットの3日後の死亡数は8匹中 2匹であり、中毒致死抑制作用が認められた (Table 10)。

Table 10. Effect of Time of Administration of Adsorbent after Paraquat Intoxication on Mortality of Rats in 3 Days

Regimen	Time (h)					
	0	0.5	1	2	3	4
Paraquat (200mg /kg ) only	8/8	-	-	-	-	-
Paraquat (200mg /kg ) + Sodium polystyrene sulfonate (2,000mg /kg )	0/8	1/8	1/8	1/8	1/8	2/8
Paraquat (200mg /kg ) + Natural aluminum silicate (2,000mg /kg )	4/8	3/8	1/8	3/8	5/8	4/8

さらに、吸着剤の投与量を変化させた場合の効果について検討を行った。パラコート 200 mg/kg 投与ラットにPSNa を500 mg/kg投与した場合でも延命効果が認められ、2000 mg/kg の投与群では生存数が多く、投与量を増すことによって延命効果も高くなった (Fig. 11)。天然ケイ酸アルミニウムの投与の場合も投与量の増加により効果が高まり、4000 mg/kg 投与ではPSNa投与群と効果に差がみられなかったが、全体としてPSNaが低い投与量で効果を発揮する傾向が認められた。

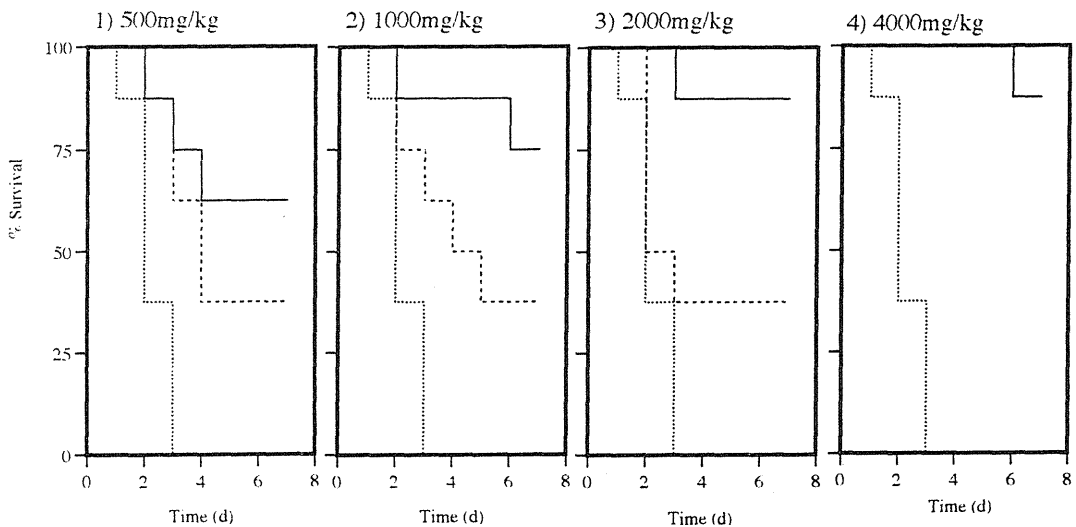


Fig.11 Effect of Doses of Adsorbent on Survival of Rats Intoxicated with Paraquat  
 .....:paraquat alone(200mg /kg, P. O.)  
 -----:paraquat(200mg /kg, P. O.)+ natural aluminum silicate  
 —:paraquat(200mg /kg, P. O.)+ sodium polystyrene sulfonate

#### 第四節 小括と考察

実験に用いた4種の吸着剤に対するパラコートの吸着挙動は Langmuir 等温吸着式に従い、パラコートの飽和吸着量の値は陽イオン交換樹脂において活性炭や天然ケイ酸アルミニウムよりも高い値を示した。PSNa と PSCa の2つの樹脂を比較した場合、PSNaがより高い飽和吸着量を示したが、それぞれの樹脂のカリウム交換容量は 3.1 mEq/gと1.36-1.82 mEq/g

であり、本研究で得られたパラコートの飽和吸着量の関係と対応していた。陽イオン交換樹脂は pH 1.2 のみでなく pH 6.8 および 7.4 でも効果的であったことから、消化管内で想定される pH 範囲において吸着効果を示すことが期待できる。

吸着剤の実際の適用を考えた場合、平衡時の効果ばかりでなく、パラコートの吸収過程の動的な状況での吸着剤の効果を調べる必要もある。そこでモデル膜としてセルロース透析膜を用い、パラコート膜透過に及ぼす PSNa の効果を検討した。パラコートの膜透過は、同濃度の PSNa の存在により 1/2 以下に減少し、吸着剤がパラコートの透過を抑制することが示された。PSNa へのパラコート吸着における相互作用はイオン-イオン間で生じ、イオン-イオン相互作用は本質的に溶液のイオン強度に影響を受ける。動物を用いた実験では生体からのイオンの溶出も考えられるので、モデル膜としての透析膜の使用は、PSNa の透過抑制効果に及ぼす共存イオンの影響を評価するのに適している。Fig. 6 に示すように、共存する NaCl 濃度の増加により PSNa のパラコート透過抑制効果が減少することが示された。ただし、実際の消化管でのパラコートの吸収過程を考慮した場合、粘膜細胞表面の負電荷とパラコートの相互作用もその吸収の重要な過程であると考えられるので<sup>32, 33)</sup>、共存イオンの影響を本実験の結果だけから単純に判断することには問題があり、*in situ* 腸管灌流実験や *in vivo* 実験での結果と総合して判断する必要がある。

パラコートの動物における吸収を評価する場合、その体内動態パラメーターを求めることが望ましいが、静脈内単回投与実験は、通常初期血漿中薬物濃度が高くなり、そのためパラコートの毒性、すなわち消失（腎および肝機能）の阻害が発現し、時には死に至る場合もあるので、

実施できない。そこで、静脈内単回投与実験の代わりに静脈内連続注入実験をラットにおける全身クリアランスを求めるために行った。250  $\mu\text{g}/\text{h}$  の静脈内注入速度は、パラコートの静脈内注入の定常状態血漿中濃度 ( $2.16 \pm 1.23$ , Fig. 7) が *in situ* 腸管灌流時の値 ( $1-7 \mu\text{g}/\text{ml}$ , Fig. 8) と一致するように選択した。パラコートの薬物体内動態は高濃度では非線形性を示すが、本実験で用いた血漿中濃度域は線形領域であると仮定した。

ラットにおけるパラコートの吸収とそれに及ぼす吸着剤の影響は *in situ* 腸管灌流実験により評価した。*In situ* 腸管灌流実験は、静脈内連続注入実験と同様、高い一定の血漿中濃度が得られることが期待でき、また多量な灌流液を消化管内に流すため、生体から遊離する成分の影響を希釈により避けることができるなどの利点がある。実験の結果、陽イオン交換樹脂によってパラコートのラットでの吸収が抑制されることが示された。そこで、*in vitro* 吸着実験の結果と *in situ* 腸管灌流実験の結果の相関について検討を行った。Fig. 12aはパラコートの飽和吸着量 (*in vitro* 吸着実験、1 mg 吸着剤 /ml リン酸緩衝液、Table 6) と  $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$  (*in situ* 腸管灌流実験、Table 7) の関係を、Fig. 12bはパラコートの飽和吸着量 (*in vitro* 吸着実験、Table 6) と吸収速度定数 (*in situ* 腸管灌流実験、Table 7) の関係を示す。両プロットは、ともに両者間の良好な相関性を示唆する直線関係を示した。高い *in vitro* パラコート吸着は低いパラコートの腸管吸収を与えることから、パラコートの吸収は吸着剤の存在およびその吸着能に依存すると考えられる。

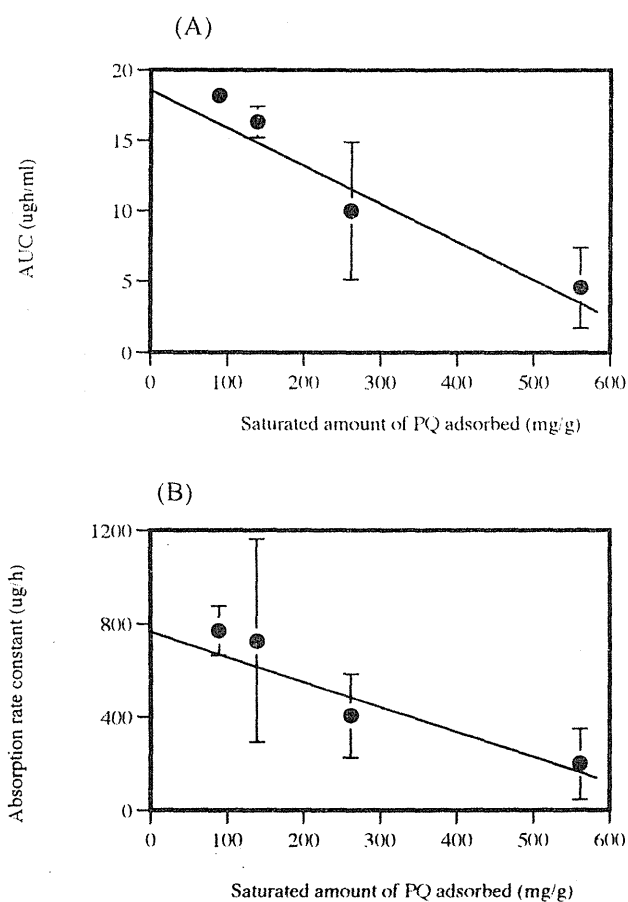


Fig. 12 Relationship between Saturated Amount of Paraquat (PQ) Adsorbed (*in vitro*) and AUC (*in vivo*) (A) or Absorption Rate constant (*in vivo*) (B) of Paraquat (PQ). Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 5 rats.

消化管中の吸着剤による吸着に加えて、胃および腸管洗浄も救急治療において重要である<sup>34-37</sup>。本実験においても、腸管洗浄による高い除去効果が確認された (Fig. 9)。

パラコートを投与したラットの致死抑制効果は、PSNa および PSCa の医療用陽イオン交換樹脂製剤が、従来から用いられている天然ケイ酸アルミニウムより明らかに有効であった。これらの製剤が、パラコート中毒

における吸着除去剤として、臨床の場でも十分に応用できることが示された。しかし、試験管内でPSNaは、天然ケイ酸アルミニウムの4倍以上の吸着力を有しているにもかかわらず、LD<sub>50</sub>値の比較では、1.4倍にとどまっている。これには、セルロース透析膜の実験で示唆されたような共存物質（イオン）の影響が考えられる。従って、パラコート中毒の処置を行う際、吸着剤や洗浄液の種類や投与量の選択には十分な注意が必要であると思われる。



## 第四章 薬物中毒に対する血液灌流の効果

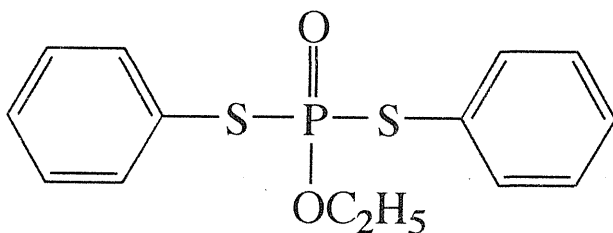
### 第一節 諸言

血液中の中毒物質を除去する目的で、活性炭カラムなどを用いた血液灌流 (direct hemoperfusion; DHP) が広く行われている<sup>38,40)</sup>。血液浄化による除去量の算定や有効性の評価は、中毒物質の血中濃度推移や分布容積 (volume of distribution; Vd)などを考慮して科学的に行われるべきであり、そのためには、体内動態などの基礎的情報の蓄積とそのデータを利用して血液灌流の効果を予測する理論の構築が必要であるが、それらは現在まだ十分に行われていない。

中毒物質の体内動態特性とDHPの効果の関係について、De Broeら<sup>41)</sup>は薬物のVdの値に着目し、予測を行っている。彼らは、Vdが大きな薬物では、血中に存在する割合が低いため、カラムに吸着されやすい薬物でもDHPの効果は低く<sup>38,43)</sup>、一方、Vdが小さい薬物では、血中に存在する割合が高いため、効率的に除去されると考えている。実際、フェノバルビタール、メプロバメート、パラセタモールなどVd値が比較的小さい薬物にはDHPが有効であるという報告が多い<sup>42,44)</sup>。しかし、Vdが比較的大きいジゴキシシンや三環系抗うつ病薬の中毒の場合に、DHPによって昏睡の患者が覚醒したり、循環・呼吸の改善をみた報告もあり<sup>45,47)</sup>、Vd値のみでDHPの効果予測する方法には問題があると考えられる。

本章においては、まず、Vdの値だけでなく、薬物の消失特性も考慮したDHPの効果の予測法を構築し、次に、一般にVdが大きいといわれている有機リン剤の一種であるエジフェンホス (ediphenphos、EDDP) をモデル

薬物として用い、イヌに1回静脈内急速投与を行った場合の体内動態パラメータを評価し、さらに、消化管からの持続的なEDDPの吸収を想定した持続注入と1回静脈内急速投与を行った場合のDHPの効果と薬物の体内動態パラメータの関係について、構築した予測法に照らして考察した。



## Ediphenphos

### 第二節 理論

De Brocら<sup>41)</sup>は、薬物のVdの値とDHPの効果の関係が次式に従うと仮定した。

$$F = 1 - e^{-(Cl_{DHP}/Vd)t} \quad (3)$$

ここで、FはDHPの効果を示し、この値が高いほどDHPにより多くの薬物が消失したことになる。式(3)中の $Cl_{DHP}$ とtは、それぞれDHPカラ

ムのクリアランスとDHP実施時間である。Fig. 13は、式（3）のDHPの効果(F)とVdの関係を図示したものであり、Vdが大きい薬物では、長時間のDHPを行わなければ効果が得られないことがこの図から示される。実際の薬物においてDHPを実施する効果を予測するためにこの式（3）を用いた場合、対象となる薬物に対する生体が本来有する機能に基づくクリアランスをまったく無視している点が問題であると考えられる。

そこで、DHPは薬物が完全に消失するまで実施されると仮定し、対象となる薬物に対する生体が本来有する機能に基づくクリアランス ( $Cl_t$ ) を考慮したDHPの効果予測法を考えた。その予測式を次に示す。

$$AUC_{DHP}/AUC_{cont.} = Cl_t / (Cl_t + Cl_{DHP}) \quad (4)$$

ここで $AUC_{DHP}$ と $AUC_{cont.}$ は、それぞれDHPを実施した場合、および実施しなかったと仮定した場合のDHP開始時間以後のAUCの値であり、この比が低いほどDHP実施の効果が高いことになる。薬物の吸収が一定速度で持続的に生じている場合には、 $AUC_{DHP}/AUC_{cont.}$ の値は、定常状態の血中濃度の値の比 ( $C_{ss,DHP}/C_{ss,cont.}$ ) に置き換えることも可能である。 $Cl_t$ とVdの関係は、一般的に次式により示される。

$$Cl_t = Vd \cdot k = 0.693 \cdot Vd / t_{1/2} \quad (5)$$

ここでkは消失に関わる一次速度定数、 $t_{1/2}$ は消失半減期である。式（5）を式（4）に代入すると、次式が得られる。

$$AUC_{DHP}/AUC_{cont.} = 0.693 \cdot Vd / (0.693 \cdot Vd + Cl_{DHP} \cdot t_{1/2}) \quad (6)$$

Fig. 14は、式（6）でのVdと $AUC_{DHP}/AUC_{cont.}$ の関係を図示したものである。Fig. 14は、Vdが大きい薬物ではDHPの効果が得にくいことを示す点でFig. 13と等しいが、その影響が薬物自身の消失半減期の違いにより異なることも示している。もし中毒物質のVdと $t_{1/2}$ が既知であれば、

この関係図を用いることで、より確かなDHPの効果の予測が可能であると考えられる。

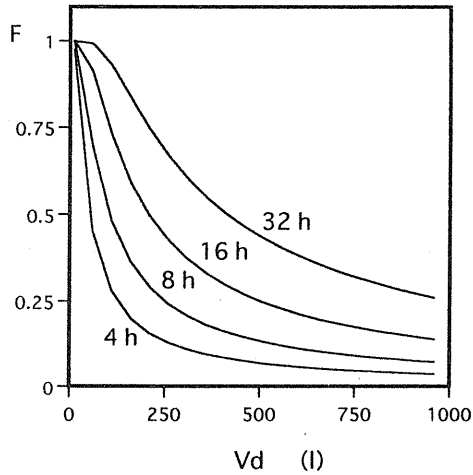


Fig. 13 Fraction of Total Body Pool Extracted(F) after 4-32 Hour Direct Hemoperfusion(DHP) as a Function of Distribution Volume( $V_d$ ) (Fixed DHP clearance:150ml/min)

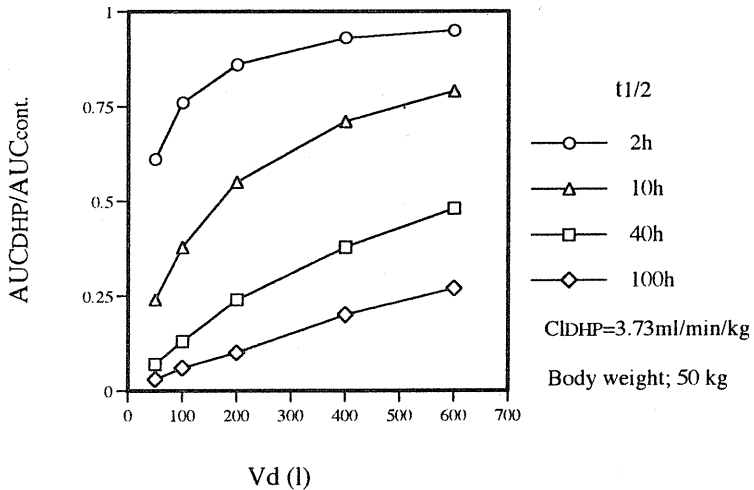


Fig. 14 Relationship between Index of Extraction Effect of Direct Hemoperfusion(AUC ratio= $AUC_{DHP}/AUC_{cont.}$ ) and Apparent Volume of Distribution( $V_d$ ) or Elimination Half-Life( $t_{1/2}$ )

### 第三節 実験材料と方法

EDDP（純度99%以上）は日本特殊農薬から提供を受けた。

#### 1) 実験動物

実験には、体重9～12 kgの雑種成犬を用いた。食欲がなかったり下痢もしくは咳をしているイヌは実験に使用しなかった。実験に際し、ケタミン10mg/kgを筋注し、塩化スキサメトニウム1mg/kg投与により気管内挿管し、人工呼吸を行った。大腿静脈にテフロンカニューレを挿入し、実験が終了するまで乳酸加リンゲル液を10ml/kg/hで点滴静注した。

EDDP投与前にはアトロピン0.5mgを静注し頻脈を確認した。実験中、必要に応じてケタミンおよび塩化スキサメトニウムを投与した。動脈圧は大腿動脈にカニューレを入れ持続的にモニターし、体温は食道温を経続的にモニターした。

#### 2) 1回静脈内急速投与実験

EDDPを20 mg/kg（EDDPのLD<sub>50</sub>の1/10）静注後、5、10、15、20、30、45、60、120、180、300、および420分に大腿静脈より採血を行った。血液ガス分析は人工呼吸開始後20、180、420分の血液について行った。得られた血液中濃度から血液中薬物濃度-時間曲線を作成し、EDDPの薬物動態に関する各種パラメータおよび血液中薬物濃度-時間曲線下面積（以下、AUCと記す）を算出した。

#### 3) 静脈内持続注入実験

コントロール群：橈側皮静脈に挿入したテフロンカニューレから、持続注入器（IVAC SYRINGEPUMP 700-IE）を用い、EDDP 20 mg/kgを120分間持続注入した。採血はEDDP注入開始後15、30、45、60、75、90、

105、120、150、180、240、300、360、および420分に行った。血液ガス分析は1回静脈内投与実験のコントロール群と同様に行った。血液中薬物濃度-時間曲線を作成し AUC を算出した。

DHP 群：持続注入方法はコントロール群と同様とした。持続注入開始と同時に外頸静脈と大腿静脈の間にカラム（クラレ DHP-1）を接続して DHP を120分行った。その概要をFig. 15に示す。血液回路は 100 ml 容量のものを使用し、その中をヘパリン 5000 単位を加えた乳酸加リンゲル液で満たした。カラムの出口側の血液回路を血液加温器（PORTEX-BW-ID）で温めた。DHP中の流速は毎分 4 ml/kgとした。採血は EDDP 注入および DHP 開始後 15、30、45、60、75、90、105、および120分に大腿静脈より、DHP 終了後 30、60、120、180、240、および300分にカラムの入口と出口で行った。動脈血液ガス分析は DHP の開始前、開始 60 分後および EDDP 注入後 420 分に行った。

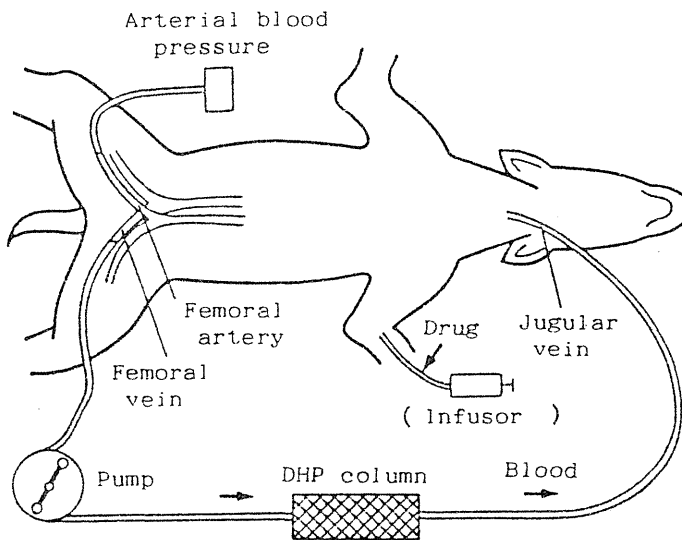


Fig. 15 Experimental Setup for Direct Hemoperfusion Using Dog

#### 4) 1回静脈内急速投与後DHP 実施実験

EDDP 20 mg/kg静注 150 分後、ヘパリン 25000 単位を静注し、静脈内持続注入実験の DHP 群と同様の方法で DHP を120分 行った。採血は、EDDP 投与後 5、10、20、30、45、60、120、および150 分、DHP 開始後 15、30、60、90、および120 分、DHP 終了後 30、60、90、および150 分に大腿静脈より行った。カラムへのEDDP の吸着量を求めるため、カラムの入口と出口での採血も行った。動脈血液ガス分析は、人工呼吸開始後 20 分、DHP 開始前、開始 1 時間後および DHP 終了後 150 分に行った。カラムの入口をタイコス型圧力計でモニターした。得られた血中濃度から EDDP のカラムへの吸着率、カラムへの吸着量および AUC を算出した。また 1 回静脈内急速投与においてDHPを実施しなかった場合と DHP を実施した場合の血液中濃度および AUC は、t 検定により推計学的検討を行った。DHP 開始 60、90、120 分に対応するDHPを実施しなかった場合の血液中濃度は、血液中薬物濃度-時間曲線より求めた。

#### 5) EDDP の定量方法

採血した 5 mlの血液を1/10 N-HClを 15 ml含むポリプロピレン容器に入れ、攪拌後測定日まで冷凍保存した。血液解凍後、メスシリンダーで全容量を測定したのち、その 15 mlを Extrelute<sup>®</sup>に移し、酢酸エチルで EDDP を溶出させた。濃縮乾燥後、アセトンを加え定容とし、ガスクロマトグラフ（島津 GC-4CM）に注入した。カラムは 10% Silicon OV-3、検出器は FPD、カラム温度 250 °C、試料導入部温度 300 °C で分析した。

#### 6) EDDP の薬物速度論的パラメータの算出

1 回静脈内投与実験のコントロール群より得られた血液中濃度を二相性と仮定し、2-コンパートメントモデルに基づき解析した<sup>48)</sup>。AUCは、

各実験で得られた血液中濃度について、台形法により時間0から無限大まで求めた<sup>49)</sup>。EDDP のカラムへの吸着率は、次式により求めた。

$$\text{吸着率 (\%)} = (\text{Cin} - \text{Cout}) / (\text{Cin}) \times 100$$

Cin = カラムの入口の血液中濃度

Cout = カラムの出口の血液中濃度

EDDP のカラムへの吸着量は、台形法により求めた。

#### 第四節 実験結果

##### 1) 1 回静脈内急速投与時の EDDP の血液中動態

静脈内急速投与後の EDDP の血液中薬物濃度-時間曲線を Fig. 16 に示す。また、血液中濃度推移を線形 2-コンパートメントモデルにあてはめて求めた EDDP の速度論的パラメータを Table 11 に示す。

実験において、動脈圧が EDDP の投与と同時に上昇するものと低下するものがあったが、投与前の 20% 以上の変動はなかった。EDDP 投与後 420 分の動脈血液ガス分析の値は、 $\text{Pco}_2$  が 30~45 mmHg、base excess\* が -2~-5 mEq/l の間であった。それ以外の値は、いずれも正常範囲内であった。

---

\*base excess:  $\text{Pco}_2 = 40$  mmHg、37°C において、pH 7.4 になるまで強酸により適定して求められる塩基濃度をいう。血液 pH < 7.4 の場合には強塩基による適定により求め、- の符号で表す。

---



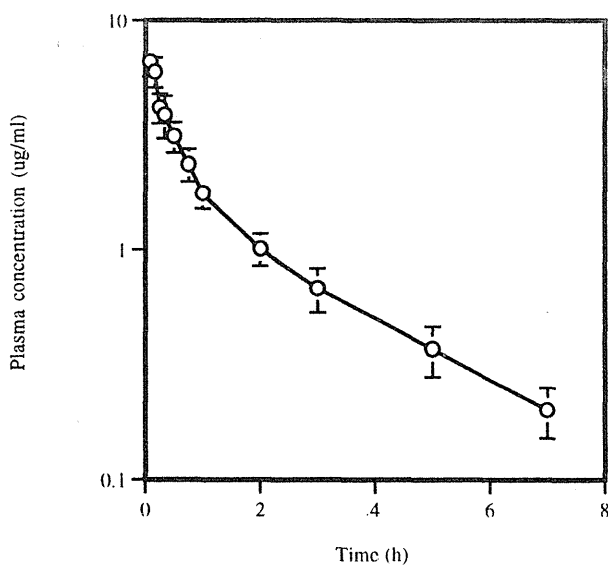


Fig.16 Blood Level Profiles of Ediphenphos in Dogs Following Single I.V. Injection of Ediphenphos (20mg/kg) Each point represents the mean  $\pm$  S.D. of 4 dogs.

Table 11. Pharmacokinetic Parameters of Ediphenphos in Dogs

Parameter	Mean $\pm$ S. D. (n=4)
A ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	5.14 $\pm$ 1.44
B ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2.08 $\pm$ 0.27
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	2.87 $\pm$ 0.39
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.34 $\pm$ 0.06
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.06 $\pm$ 0.37
$V_{d\beta}$ ( $\ell/\text{kg}$ )	7.95 $\pm$ 2.23
Cl <sub>t</sub> ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}/\text{kg}$ )	44.71 $\pm$ 9.41

## 2) 静脈内持続注入時の EDDP の血液中動態とDHP実施の効果

静脈内持続注入時のコントロール群と DHP 群のEDDP血液中薬物濃度一時間曲線をFig. 17に示す。EDDP を 120 分持続注入した場合、血液中濃度は徐々に上昇した。持続注入を行うと同時に DHP を行った場合、コントロール群と比較し血液中濃度の上昇が少なく、注入開始 105、120 および 150 分後の血液中濃度値はコントロール群と比べ有意に低い値であったが、コントロール群と DHP実施群の AUC は、それぞれ  $8.8 \pm 2.4$ 、 $6.7 \pm 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$  であり、両群の間に有意差は認められなかった。DHP 実施による EDDP のカラムへの吸着率は 87.3~93.7 % であり、その総量は  $7.1 \pm 2.1 \text{ mg}$  であった。

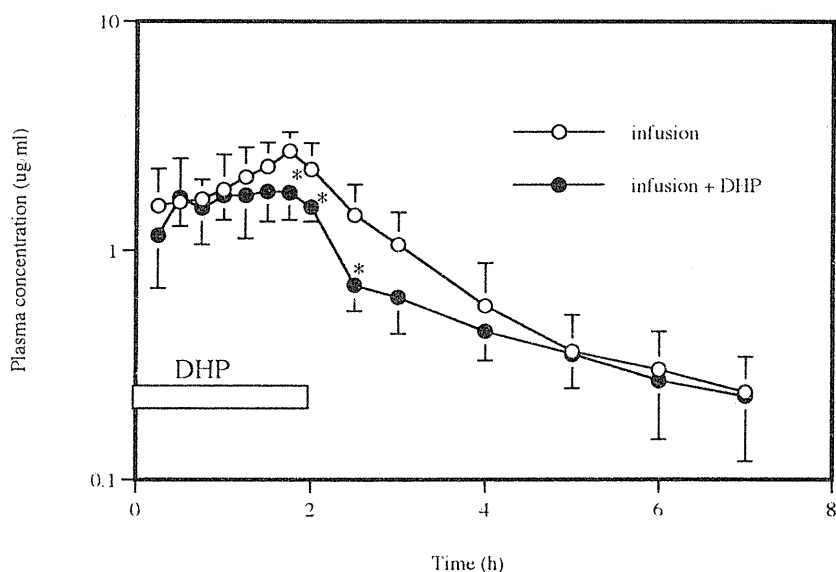


Fig. 17 Blood Level Profiles of Ediphenphos in Dogs

Following Continuous *I. V.* Infusion of Ediphenphos (20mg/kg) for 2h(○, control) and Those with Direct Hemoperfusion(DHP) for 2h(●)

Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 4(○) or 7(●) dogs.

\* $P < 0.05$  for comparison with control.

理論の節に示した式(4)は、静脈内持続注入の場合、DHP実施による定常状態平均血液中濃度の変化として、次式に書き換えることができる。

$$C_{ss,DHP}/C_{ss,cont.} = Cl_t/(Cl_t + Cl_{DHP}) \quad (7)$$

特定の臓器のクリアランスは、その臓器への抽出率(E)と血流量(Q)から次式を用いて計算することができる。

$$Cl = E \cdot Q \quad (8)$$

静脈内持続注入実験に用いたDHPカラムの場合、カラムにおける抽出率が約0.9であり、カラムへの流量が4 (ml/kg)であるので、 $Cl_{DHP}$ の値は、両者を掛け合わせて、3.6 (ml/min/kg)と計算できる。 $Cl_t$ の値として静脈内急速投与実験での値を用い、式(7)に代入すると、濃度変化は、0.93と計算される。30分から120分までの実際の平均血液中濃度は、コントロール群で2.16  $\mu\text{g/ml}$ 、DHP群で1.68  $\mu\text{g/ml}$ であり (Fig. 17)、その比は、0.78である。このことから、EDDPを静脈内に持続注入した場合のDHPの効果が低いことは、理論的に妥当であることが確認された。

実験において、動脈圧がEDDPの投与と同時に上昇するものと低下するものがあったが、注入前の20%以上の変動はなかった。DHP群でのEDDP注入開始後420分の動脈血液ガス分析の値は、 $P_{CO_2}$  30~40 mmHgで軽度の代謝性アシドーシスが認められたが、それ以外の値はすべて正常範囲内にあり、体温の低下も1℃以内であった。

### 3) 1回静脈内急速投与時のDHP実施の効果

静脈内急速投与後にDHP処置した場合のEDDPの血液中薬物濃度-時間曲線をFig. 18に示す。DHP実施中のEDDPの血液中濃度は、DHPを実施しなかった実験における同時間での値と比較して有意差は認められなかつ

た。DHP 実施によるEDDP のカラムへの吸着率は 90.3~96.2 %であり、その総量は 120 分で  $1.7 \pm 0.4$  mgであった。コントロール群およびDHP 群の AUC は、それぞれ  $8.3 \pm 1.5$ 、 $7.6 \pm 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で両群の間に有意差は認められなかった。

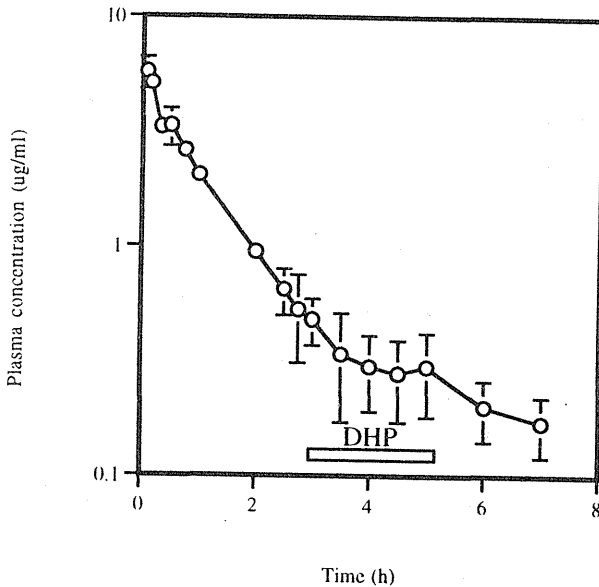


Fig. 18 Blood Level Profiles of Ediphenphos in Dogs Following Single *I. V.* Injection of Ediphenphos (20mg/kg) with Direct Hemoperfusion (DHP) for 2h (from 3h to 5h post-injection)  
Each point represents the mean  $\pm$  S. D. of 3 dogs.

DHPを実施したEDDP 1回静脈内急速投与実験において、投与後150分のDHPを開始した時点での平均血中濃度は  $0.65 \mu\text{g}/\text{ml}$ である(Fig. 18)。もしDHPが有効であるならば、その後の血中濃度はDHPを実施しなかった場合と比較して減少するはずである。そこでDHPを実施しなかった場

合のその後の血中濃度が体内動態理論に従うと仮定し、DHP実施期間のAUC値の理論的計算を行った。

薬物の体内動態が線形コンパートメントモデルに従う場合、最終消失相（2-コンパートメントモデルでは $\beta$ 相）以降のAUC（ $AUC_{t-\infty}$ ）の値は、 $t$ 時間の血中濃度（ $C_t$ ）を最終消失相の見かけの1次速度定数で除することで得られる。

$$AUC_{t-\infty} = C_t / \beta \quad (9)$$

$\beta$ の値として、Table 11中の値を用いると、150分以降のAUCの値は、

$$AUC_{150-\infty,cal} = 0.65 / 0.34 = 1.91 \quad (\mu g \cdot h / ml)$$

となる。また、DHPを実施する120分間のAUCは、1次消失を仮定すると270分の血中濃度が $0.33 \mu g/ml$ と計算されるため、同様に、

$$AUC_{150-270,cal} = (C_{150} - C_{270}) / \beta = (0.65 - 0.33) / 0.34 = 0.94 (\mu g \cdot h / ml)$$

となる。実際にはDHPを実施しており、 $AUC_{150-270}$ の実測値、 $AUC_{150-270,obs}$ は、 $0.78 \mu g \cdot h / ml$ であった。この値は、DHPを実施しなかったと仮定して計算した値 $0.94 \mu g \cdot h / ml$ よりわずかではあるが低く、DHPにより低下したものと考えられる。

AUCにクリアランス(CI)を掛けた値はその期間に消失した薬物量( $X_{cl}$ )に相当する。

$$AUC \cdot CI = X_{cl} \quad (10)$$

したがって、物質収支が成り立つためには、次式が成立する。

$$AUC_{150-\infty,cal} \cdot Cl_t = AUC_{150-270,obs} (Cl_t + Cl_{DHP}) + AUC_{270-\infty,obs} \cdot Cl_t$$

ここで $Cl_t$ はEDDPの本来のクリアランス、 $Cl_{DHP}$ はDHPカラムのクリアランスそして $AUC_{150-270,obs}$ はDHP終了後のAUCの実測値である。

$$AUC_{150-\infty,cal} \text{値は } 1.86 (\mu g \cdot h / ml)、Cl_t \text{値は } 44.71 (ml / min / kg) =$$

2.68 (l/h/kg)、 $AUC_{270-\infty,obs}$  値は実測から1.07 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) であり、 $Cl_{DHP}$  の値が既知であれば、DHP処置時の  $AUC_{150-270}$  を計算することができる。式(8)を用いて、 $AUC_{150-270}$  の値を計算すると、1回静脈内急速投与実験でのカラムの抽出率が平均で0.93であり、カラムへの流量が4 (ml/kg) であるので、 $Cl_{DHP}$  の値は、両者を掛け合わせて、3.73 (ml/min/kg) となる。これらの値を用いることで計算される DHP 処置時の  $AUC_{150-270}$  の値は、0.73 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) であり、実測値の0.78とよく一致している。

これらの計算結果は、EDDPに対してDHPの効果が1回静脈内急速投与実験でもほとんど得られない結果がDHP効果の予測理論と照らして妥当であることを示している。

実験において、動脈圧がEDDPの投与と同時に上昇するものと低下するものがあったが、投与前の20%以上の変動はなかった。EDDP投与後420分の動脈血液ガス分析の値は、 $P_{\text{CO}_2}$  が30~45 mmHg、base excess が-2~-5の間であった。それ以外の値には、DHPを行わなかった場合、DHP実施前、実施中、実施後のいずれも正常範囲内であった。

## 第五節 小括と考察

本章においては、まず、 $V_d$ の値だけでなく、薬物の消失特性も考慮したDHPの効果の予測法を構築した。 $V_d$ および消失半減期の値が既知の場合、この方法を用いることでDHPの効果の予測が可能であると考えられる。中毒物質が医療用に用いられている薬物の場合、これらの値は比較的容易に得ることが可能であるが、中毒物質が農薬などの場合、ヒトにおけるこれらの値は未知である場合がほとんどである。従って、本予測法を

広範囲な中毒物質に応用するためには、生理学的薬物体内動態理論を用いた体内動態パラメータの動物種差の予測<sup>50)</sup>が必要となると考えられる。

本章では次に、一般に  $V_d$  が大きいといわれている有機リン剤の一種である EDDP をモデル薬物として用い、DHP の効果を検討した。Okonek ら<sup>51)</sup> は同じ有機リン剤であるパラチオンをイヌに静注後 DHP を実施した結果、組織内の濃度を低下させる効果があったと報告し、一方 Eigenberg ら<sup>52)</sup> は、ラットにパラチオンを静注後 DHP を実施した結果、効果はなかったと報告している。これら研究者間の結果の違いは、用いた動物と DHP カラムの両方の薬物処理能力が研究者間で異なっていたことに起因すると考えられる。そこで本実験では、DHP カラムの処理能力と薬物の体内動態パラメータを実験的に求め、DHP 実施の効果を構築した理論に照らして考察した。

本実験の結果、EDDP 持続注入実験と 1 回静脈内急速投与実験の両方において、DHP の効果はほとんど認められなかった。静脈内持続注入実験と 1 回静脈内急速投与実験の両方に関する理論的計算の結果は、本実験において DHP の効果が十分得られなかったことが、理論的に妥当であることを示した。

これらの結果から、本研究で構築した DHP 実施効果の予測理論は、中毒物質体内動態に関する知識と情報の蓄積に伴い、臨床の場においてもその有効性を発揮するものと期待される。

## 総 括

古くから化学物質の誤飲や過量に服用した医薬品による中毒は多く、これら薬物中毒に対する救急処置の方法は、常に改善が試みられるべき重要な課題である。薬物中毒の救急処置の原則は、吸収される前に毒物を消化管腔内から除去することであり、今日毒物の消化管腔内からの除去には吐出や吸着剤を用いた胃洗浄などが行われている。さらに、吸収されてしまった毒物に関しては、血液灌流などが体内からの除去を目的として試みられている。しかし、これらの処置に用いる催吐剤や吸着剤の品質や物理化学的性質の比較検討、さらには実験動物を用いたその有効性の定量的評価に関する報告は少ない。そこで本研究では、中毒の救急処置に関して、薬剤学的観点から4章にわたり検討を行った。

### 1. 催吐剤としてのトコン末の評価

催吐剤として安全性の高いものにトコンシロップがあり、欧米で使用されている。トコン中に含まれる主なアルカロイドにはエメチン (emetine、EM) とセファエリン (cephaeline、CE) があり、米国薬局方 (USPXX) に記載されている *Cartagena ipecac* には催吐作用が強いCEが多く含まれている。一方本邦では、トコンは去痰の適用のみで、EM含量が高いとされる *Rio ipecac* が局方に記載されている。本邦で入手可能なトコン末を用いてトコンシロップを調製した場合、欧米のものと同様な催吐作用が得られないことが懸念される。そこで、本邦で発売されているトコン末2製品 (KおよびS社製) を入手し、アルカロイドの含量試験を行った。その結果、K社製はEM 0.86%、CE 1.44%で、その含量比は1:1.7であり、またS社製はEM 0.86%、CE 1.32%で、含量比は1:1.5で、両製品とも



USPXX記載の *Cartagena ipecac* の成分の含有量に近いものであった。そこで市販トコン末を用いて、USPXX法でトコンシロップを調製し試験した。調製したトコンシロップ 100ml 中の EM および CE の含有量は、それぞれ EM 49.7mg、56.4mg、CE 79.6mg、84.0mg であり、含有比はともに 1 : 1.6 であった。この値は米国薬局方規定の EM と CE の含有合計量 123mg ~ 157mg および含量比 1 : 1~2 の範囲内にあり、調製したトコンシロップは救急処置用の催吐剤として使用可能であると考えられた。

## 2. 吸着剤としての市販活性炭の評価

日本薬局方には薬用炭が記載されているが、市販品は限られており、緊急時には試薬等の活性炭を代用することある。そこで市販活性炭の使用の可否を試験する目的で、市販の粉末活性炭5製品、クロマトグラム用活性炭 2製品、顆粒状活性炭、および血液浄化用活性炭の計9種類について日本薬局方純度試験ならびに吸着力試験を行った。その結果、酸可溶物、ヒ素、および強熱残分の項で不適な粉末活性炭1製品と血液浄化用活性炭を除く7製品が純度試験に適合したが、吸着力試験では適合したものは少なく、粉末活性炭3製品だけが純度と吸着力の両試験に適合した。そこで吸着力試験で不適となった製品に関し、その原因について検討を加えた。フェノバルビタールをモデル薬物として吸着の経時変化を調べた結果、粉末活性炭と比較し、顆粒状活性炭および血液浄化用活性炭では吸着の速度が低く、これが5分間の吸着量で評価する局方試験で不適となった原因の一つと考えられる。また、粒子径が他のものより大きい粉末活性炭が吸着力試験で不適となったことから、粒子径と吸着力との関係が示唆される。活性炭は顆粒状のものが使用上の便宜性から繁用されているが、本実験からその吸着力が劣ることが示され、中毒物質の吸着剤と

して用いることは好ましくないと考えられる。

### 3. 陽イオン交換樹脂によるパラコート中毒の救急処置の検討

農薬中毒はパラコートによるものが多く、しかも死亡率が極めて高い。従来その救急処置では、直ちに胃洗浄を行い、吸着剤として天然ケイ酸アルミニウムを投与することが行われている。パラコートは陽イオン性薬物であり、高カリウム血症改善剤として用いられているポリスチレンスルホン酸ナトリウム (sodium polystyrene sulfonate ; PSNa, Kayexalate<sup>®</sup>) やポリスチレンスルホン酸カルシウム (calcium polystyrene sulfonate ; PSCa, Kalimate<sup>®</sup>) などの医療用陽イオン交換樹脂製剤が吸着剤として使用できるものと考えられる。そこで、試験液として精製水、日本薬局方 (崩壊試験法) 第1液および第2液を用い、PSNa、天然ケイ酸アルミニウム、もしくは活性炭単位重量に対するパラコートの飽和吸着量を求め比較した。精製水の場合、PSNa の飽和吸着量は 669 mg/g で、他の吸着剤の約 5 倍の値を示し、他の試験液を用いた場合でも同様な結果が得られた。そこで、PSNa のパラコートの膜透過阻害作用をモデル膜としてセルロース透析膜を用い検討した。その結果、PSNa はパラコートの膜透過速度を減少させたが、共存するイオンの濃度 (イオン強度) が増加すると PSNa の作用は弱まった。次に、ラットを用い消化管灌流実験を行い、パラコートの消化管吸収に対する PSNa の抑制作用を評価した。天然ケイ酸アルミニウムをパラコートと共存させ灌流した場合のパラコートの血漿中濃度は、パラコート単独時と比較し有意な減少を示さなかったが、PSNa との共存の場合、定常状態血漿中濃度が単独時の約 1/4 に減少した。さらにラットに催吐剤を含まないパラコート 70 ~ 439 mg/kg を経口投与し、直後に吸着剤を 1g/kg 経口投与し、3日間の死亡数を観察した。パラコート

200 mg/kg のラット死亡数は、吸着剤無投与群 8/8 匹に対し、PSNa 群 1/8 匹、PSCa 群 0/8 匹、天然ケイ酸アルミニウム群 3/8 匹であり、吸着剤投与の効果が認められた。投与3日後のラット死亡数より計算したパラコートのLD<sub>50</sub>値は、PSNa 群で、無投与群の 2.1 倍、天然ケイ酸アルミニウム群の 1.4 倍であった。これらの実験結果から、パラコート中毒の救急処置に用いる吸着剤として PSNa などの陽イオン交換樹脂が有効であることが示された。

#### 4. 薬物中毒に対する血液灌流の効果

血液中の毒物を除去する目的で活性炭カラムを用いた血液灌流 (direct hemoperfusion、DHP) が広く行われているが、その効果の予測に関しては、薬物の分布容積 (Vd) との関係が既に指摘されてはいるが、十分な方法が確立していない。そこで、まず、薬物のVdの値と消失半減期の両方を考慮したDHPの効果の予測法を構築した。対象となる中毒物質のVdおよび消失半減期の値が既知の場合、この方法を用いることでDHPの効果の予測が可能であると考えられる。

次に、イヌを用い、モデル薬物 エジフェンホス (ediphenphos、EDDP) 投与時の血液中濃度への血液灌流実施の効果調べた。その結果、EDDP 持続注入実験と 1 回静脈内急速投与実験の両方において、DHPの効果はほとんど観察されなかったが、EDDPの体内動態パラメータとカラムの処理能力からの理論的計算によりその結果が妥当であることが示された。

血液灌流効果と薬物の消失半減期およびVdの間の関係に関するこの理論は、目的とする薬物に対する血液灌流の有効性の予測において極めて有用であると考えられる。

以上得られた4章の結果より、薬物中毒の救急処置を行う上で基礎となる知見が得られた。現在、多種多様な化学物質による急性中毒に対し、その処置・治療法が確立されているものはわずかであり、また処置・治療に用いる薬剤の整備も十分行われていない。本研究により得られた知見は、薬物中毒の救急処置法を確立していく上で有用であると思われる。

## 謝 辞

本論文をまとめるにあたり、種々ご助言をいただいた城西大学薬学部森本雍憲教授、従二和彦教授に深謝します。

中毒の救急処置用薬剤の一連の研究について、筑波大学附属病院麻醉科 内藤裕史教授、救急部長 山下衛助教授には実験動物、実験室の提供等に、また専門的なご助言をいただいたことに深謝するとともに、本論文に関する種々な実験に協力をいただいた筑波大学附属病院薬剤部、城西大学薬学部製剤学教室、同薬剤学教室の諸氏に感謝します。

また、実験に際し試薬等のご提供をいただいた帝人アグロケミカル社、ツムラ株式会社および日本特殊農薬株式会社に感謝します。

## 参考文献

- 1) 堀岡正義, 月刊薬事, 28, 633 (1986)
- 2) 人口動態統計, 昭和42-59年厚生省大臣官房統計情報部編, 財団法人厚生統計協会, 1985.
- 3) 同上, 1994.
- 4) Dreisbach, R. H., Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis and Treatment, 12th ed., Appleton & Lange, Los Altos, 1987.
- 5) Rosenbaum, J. L. et al., Resin hemoperfusion—A new treatment for acute drug intoxication—, New Engl. J. Med., 284, 874 (1971).
- 6) 山村秀夫, 中毒ハンドブック, 広川書店, 1979.
- 7) 大森義仁ほか監訳, グッドマン・ギルマン薬理書(下), 広川書店, 1986, p. 1923.
- 8) 第十改正日本薬局方解説書, 広川書店, 1981, C-1569.
- 9) Broughton, P. M. G., Biochem. J., 63, 207 (1956).
- 10) AMA Drug Evaluation, 3rd ed., 日本語版, 1979, p. 1206.
- 11) 高木敬次郎監訳, Harfindal 臨床薬学と治療学(上), 広川書店, 1978, p. 53.
- 12) 第六改正日本薬局方・注解, 南江堂, 1951.
- 13) The United States Pharmacopoeia XX, U.S.P. Convention Inc., 1980, p. 419.
- 14) 堀岡正義編, DI実例集III, 薬業時報社, 1978, p. 145.
- 15) British Pharmacopoeia, 1973, p. 249.
- 16) Martindale The Extra Pharmacopoeia, 27th ed., The Pharmaceutical Press, England, 1976, p. 601.
- 17) Physician's Desk Reference, 36th ed., Medical Economic Co. Inc., N.J., 1982, p. 1114.
- 18) 西 勝英監修, 薬・毒物中毒 救急マニュアル 改訂3版, 医薬ジャーナル社, 1986, p. 12.
- 19) 吉村正一郎ほか編著, 急性中毒情報ファイル 第2版, 1988, p. 4.
- 20) Clinical Toxicology of Commercial Products, 4th ed., The Williams & Wilkins Co., 1984.

- 21) Sager, G. R., Uses and usefulness of paraquat, *Human Toxicol.*, 6, 7 (1987).
- 22) Clark, G. D., McElligott, T. F., Hurst, E. W., The toxicity of paraquat, *Br. J. Ind. Med.*, 23, 126 (1966).
- 23) Smith, L. L., Lewis, C. P. L., Wyatt, I., and Cohen, G. M., The importance of epithelial uptake systems in lung toxicity, *Environ. Health Perspect.*, 85, 25 (1990).
- 24) Samman, P. D., and Jhonston, E. N. M., Nail damage associated with handling of paraquat and diquat, *Br. Med. J.*, 1, 818 (1969).
- 25) Cant, J. S., and Lewis, D. F. R., Ocular damage due to paraquat and diquat, *Br. Med. J.*, 2, 224 (1968).
- 26) Halley, T. J., Review of the toxicology of paraquat, *Clin. Toxicol.*, 14, 1 (1979).
- 27) Neuvonnen, P. J., Clinical pharmacokinetics of oral activated charcoal in acute intoxications, *Clin. Pharmacokin.*, 7, 465 (1982).
- 28) Ameno, K., and Fuke, C., Pharmacokinetics analysis of paraquat distribution in tissues, *Igaku no Ayumi*, 142, 149 (1987).
- 29) Ukai, S., Nagai, K., Kiho, T., Tsuchiya, T., and Nochida, Y., Effectiveness of dextran sulfate on acute toxicity of paraquat in mice and rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 10, 682 (1987).
- 30) Karino, A., Hayashi, M., Horie, T., Awazu, S., Minami, H., and Hanano, M., Solvent drag effect in drug intestinal absorption. I. Studies on drug and D<sub>2</sub>O absorption clearances, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 5, 410 (1982).
- 31) Martin, A., *Physical Pharmacy*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia and London, 1993.
- 32) Tsubaki, H., and Komai, T., Intestinal absorption of tetramethylammonium and its derivatives in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 747 (1986).
- 33) Saitoh, H., Kawai, S., Miyazaki, K., and Arita, T., Transport characteristics of propantheline across rat intestinal brush border membrane, *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 176 (1988).
- 34) Yoshioka, T., Cleansing methods of the gastro-intestinal tract for poisoned patients, *Japanese J. Toxicol.*, 3, 19 (1990).

- 35) Ukai, T., and Yamashita, M., Gut decontamination, *Japanese J. Toxicol.*, 3, 25(1990).
- 36) Arimori, K., and Nakano, M., Accelerated clearance of intravenously administered theophylline and phenobarbital by oral doses of activated charcoal in rats. A possibility of the intestinal dialysis, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 437 (1986).
- 37) Arimori, K., and Nakano, M., Transport of procainamide and N-acetylprocainamide from blood into intestinal lumen and the intestinal dialysis by oral activated charcoal in rats with acute renal failure, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 11, 504 (1988).
- 38) Pond, S., Rosenberg, J., Benowitz, N.L., et al., Pharmacokinetics of haemoperfusion for drug overdose, *Pharmacokinetics*, 4: 329 (1979).
- 39) Wincheste, J. F., Tilstone, W. J., Edwards, R. O., et al., Activated charcoal hemoperfusion and experimental acetaminophen poisoning, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31, 120 (1975).
- 40) Winchester C.J. F., and Gelfand, M.C., Haemoperfusion in drug intoxication: Clinical and laboratory aspects, *Drug Metab. Rev.*, 8, 69 (1978).
- 41) De Broe, M. E., Bismuth, C., De Groot, G., et al., Hemoperfusion: An useful therapy for a severely poisoned patient?, *Human Toxicol.*, 5, 11 (1986).
- 42) Haapanen, E. J., Hemoperfusion in acute intoxication, *Acta. Med. Scand.*, 668 (Suppl.), 76 (1982).
- 43) Groot, G. D. E., A toxicological evaluation of hemoperfusion using pharmacokinetic principles, Elsevier, North Holland Biomedical Press, 1980, p. 387.
- 44) Susan, M. P., Diuresis, dialysis and hemoperfusion, *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 2, 29 (1984).
- 45) Pederson, R. S., Hemoperfusion in tricyclic antidepressant poisoning, *Lancet*, 19, 154 (1980).
- 46) Trafford, A., Hemoperfusion in acute drug toxicity, *Clin. Toxicol.*, 17, 547 (1980).



- 47) Gibson, T. P., Hemoperfusion of digoxin intoxication, *Clin. Toxicol.*, 17, 501 (1980).
- 48) William, J. J., and Milo, G., Effects of change in elimination on various parameters of the two-compartment open model, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1270 (1972).
- 49) 田村善蔵, 堀岡正義編, 薬物治療適正化のための改定薬物血中濃度測定の実際, 薬業時報社, 1984, p. 36.
- 50) 澤田康文, 薬剤予測学入門, 薬業時報社, 1993.
- 51) Okonek, S., Tonnis, H. J., Baldamus, C. A., et al., Hemoperfusion versus hemodialysis in the management of patient severely poisoned by organophosphorus insecticides and bipyridyl herbicides, *Artif. Organs*, 3, 341 (1979).
- 52) Eigenberg, D. A., Pazdernik, T. L., and Doull, J., Hemoperfusion and pharmacokinetic studies with parathion and paraoxon in the rat and dog, *Drug Metab. Dispos.*, 11, 366 (1983).