

## 症例報告

血漿コリンエステラーゼ (ChE) の低値が遷延し  
中間症候群による呼吸不全, 心停止をきたした有機  
リン中毒の一例坂脇 園子 鎌田千奈美 佐藤 昌太  
坂脇 英志 武山 佳洋

Key words : fenitrothion — low plasma ChE levels — POP scale

## 要 旨

70歳代女性. 農薬散布中より倦怠感と嘔吐を呈し近医へ救急搬送され, 発症4日目に血漿コリンエステラーゼ (ChE) の低値を認め当院へ転院となった. 縮瞳と唾液過多, 頸部の筋力低下の所見から有機リン中毒による中間症候群および軽症と診断した. 入院約17時間後, 突然心肺停止を来し8分後に自己心拍再開が得られたが, その後全身状態が不安定となり集中治療管理を要した. 血漿 ChE 値の回復に伴い人工呼吸器を離脱し一般病棟へ転棟した. 本症例の経験から, 中間症候群を呈し血漿 ChE の低値が遷延する場合迅速な人工呼吸管理を行うべきである.

## はじめに

有機リン中毒は, 広く知れ渡った中毒の一つであるが, 道南圏においてはその発生頻度が低く2015年以降当院を受診した症例は4例のみである. 毒物動態について不明な点が多く, 毒物の血中濃度やアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 血中濃度の迅速検査が困難な地方の救命救急センターでは, その病態把握や治療に苦慮することが多い. 特に中間症候群は不明な点が多く, その管理はさらに難しくなる.

今回我々は, 血漿 ChE の低値が遷延し中間症候群を呈した有機リン中毒の管理に苦慮した一例を経験したので報告する.

## 症 例

70歳代 女性 身長145cm, 体重75kg

<既往歴> 高血圧, 高脂血症で加療中, 大腸ポリープ, 両膝変形性関節症術後, 上行結腸癌術後

<現病歴> fenitrothion という農薬を約30分間散布していた. その際中より全身倦怠感を自覚し嘔吐した. 発症2日目に自宅で倒れている本人を家族が発見し, 近医へ救急搬送となった. 意識レベルは, Japan Coma Scale (JCS) で1, 呼吸回数は正常で, 収縮期血圧の高値と全身倦怠感, 嘔気症状が持続していた. 搬送当初は, 発症概要が不明であり経過観察目的に入院となった. 発症

3日目夜, 呼吸促迫, 傾眠状態, 両上肢の脱力を認めたため, 高次医療機関で頭蓋内の精査を行ったが異常所見は認めず, 意識レベルはJCS 1桁に自然回復したため前医へ帰院となった. その後, 本人から農薬散布の申告があり, 血漿 ChE 値 1 U/L を認めたため, 有機リン中毒の診断で発症4日目朝に当院へ転院搬送となった.

<来院後バイタルサイン> 意識レベルはJCS 0/Glasgow coma scale (GCS) 15, 呼吸回数22回/分, SpO<sub>2</sub> 98% (酸素1 L/分), 脈拍数108/分, 血圧157/95mmHg, 体温37.4℃ (腋窩測定)

<来院時現症および検査所見> 両瞳孔は縮瞳, 流涎を認めたが気道は保たれていた. 両側胸部で湿性ラ音を聴取, 腹部症状は認めず腸蠕動音は正常. 線維束攣縮や明らかな四肢筋力の低下は認めず, 仰臥位で頭部挙上維持が困難であり頸部屈筋の筋力低下と判断した. 血液検査所見 (表1) は, 血漿 ChE 低値を認めるほか有意な異

表1 血液検査所見

生化学	クレアチニン	0.77 mg/dL	D-ダイマー	1.6 μg/mL	
総ビリルビン	0.7 mg/dL	カルシウム	8.9 mg/dL		
総蛋白	7 g/dL	CPK	58 U/L	血液ガス分析 (静脈血)	
アルブミン	3.6 g/dL	CRP	1.85 mg/dL	pH	7.396
ALT	23 U/L			pCO <sub>2</sub>	45 mmHg
AST	14 U/L	血算&凝固能		pO <sub>2</sub>	50.4 mmHg
LDH	309 U/L	白血球数	8900 /μL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27 mmol/L
Ch-E	1 U/L	赤血球数	392 万/μL	BE	2.6 mmol/L
AMY	119 U/L	血色素	12.2 g/dL	AG	16.1 mmol/L
Na	140 mEq/L	ヘマトクリット	37.2 %	Glu	134 mg/dL
K	3.8 mEq/L	血小板数	18.4 万/μL	Latate	1.3 mmol/L
CL	104 mEq/L	PT (INR)	0.9		
尿酸窒素	30.8 mg/dL	APTT	20以下 秒		

市立函館病院 救急科

〒041-8680 函館市港町1-10-1 坂脇 園子

受付日: 2023年5月6日 受理日: 2023年6月19日

常所見は認めなかった。

＜来院後経過＞有機リン中毒による中間症候群と診断した。中毒症状は持続していたが、Peradeniya Organophosphorus Poisoning (POP) scale<sup>1)</sup> 3点で重症度は軽症（表2）であり、曝露および発症から4日経過していたことから、対症療法のみとし救命病棟へ入院とした。

＜入院後経過（図1）＞第1病日夕方頃より気道分泌量が増加傾向にあり、自力咯出が難しく看護師による吸引を頻回に行った。さらに、時々喘鳴が出現したが適宜気管支拡張薬吸入を実施しSpO<sub>2</sub>100%を維持、夜間はRoom Airで経過した。第2病日深夜にSpO<sub>2</sub> 90-93%の低下を認め、酸素投与1L/分で再開しSpO<sub>2</sub> 96%で経過していたが、その2時間後、呼吸回数30回台/分の頻呼吸および腹式呼吸と顔面に発汗を認めJCS200へ移行した。他のバイタルサインは、SpO<sub>2</sub> 97%（酸素2L/

分）、HR100/分、BP163/82mmHgであり、体位変換と気道分泌物吸引により気道・呼吸は維持されていたが、早朝に心肺停止（初期波形PEA）となった。気管挿管を行い、アドレナリン1mgとアトロピン0.5mg静脈投与後、pulseless VTからVfへ移行し、除細動150Jを実施、さらにアドレナリン1mgを追加静脈投与後、心停止から8分で自己心拍が再開した。CT画像では頭部・体幹に心停止の原因となる所見は認められず、気道内に分泌物の貯留や肺炎像を認めなかったことから、中間症候群による呼吸筋麻痺からの心停止が疑われた。人工呼吸器装着後、自発呼吸は残存していたが安定せず調節換気を継続した。また、血圧の乱高下が出現し自律神経抑制目的でデクスメデトミジン塩酸塩の持続静脈投与を開始し、さらにノルアドレナリンとアトロピンの持続静脈投与を併用し循環を維持させた。第4病日に従命を確認したが、中間症候群による呼吸不全の遷延が予測され、第6病日に気管切開を実施した。第8病日にアトロピン持続投与、第9病日にノルアドレナリン持続投与を離脱し、その後血漿ChE値の上昇に伴い意識レベルと自発呼吸の安定も得られ、第12病日に人工呼吸器を離脱し、第16病日に一般病棟へ転棟した。その後、リハビリテーションを継続しThe Glasgow-Pittsburg Outcome CategoriesのCPC (cerebral performance category) 1、OPC (overall performance category) 3の状態、入院中偶発的に見つかった頬粘膜癌 (STAGE I) の手術目的に、第55病日に大学病院へ転院となった。

表2 Peradeniya Organophosphorus Poisoning (POP) scale<sup>1)</sup>

Parameters	Value	Points
Pupil size	> 2 mm	0
	< 2 mm	1
	Pin point	2
Respiratory rate	<20/min	0
	≥20/min	1
	≥20/min with central cyanosis	2
Hate rate	>60/min	0
	41-60/min	1
	<40/min	2
Fasciculation	None	0
	Present, generalized/continuous	1
	Both generalized and continuous	2
Levels of Consciousness	Conscious and rationale	0
	Impaired response to verbal commands	1
	No response to verbal commands	2
Seizures	Absent	0
	Present	1

考 察

有機リン中毒は、救急医にとって認知度の高い中毒の一つと思われるが、日本中毒情報センターから発表されている2021年受診報告では、家庭用品14571件中有機リン含有殺虫剤が8件、農薬用品368件中有機リンおよび

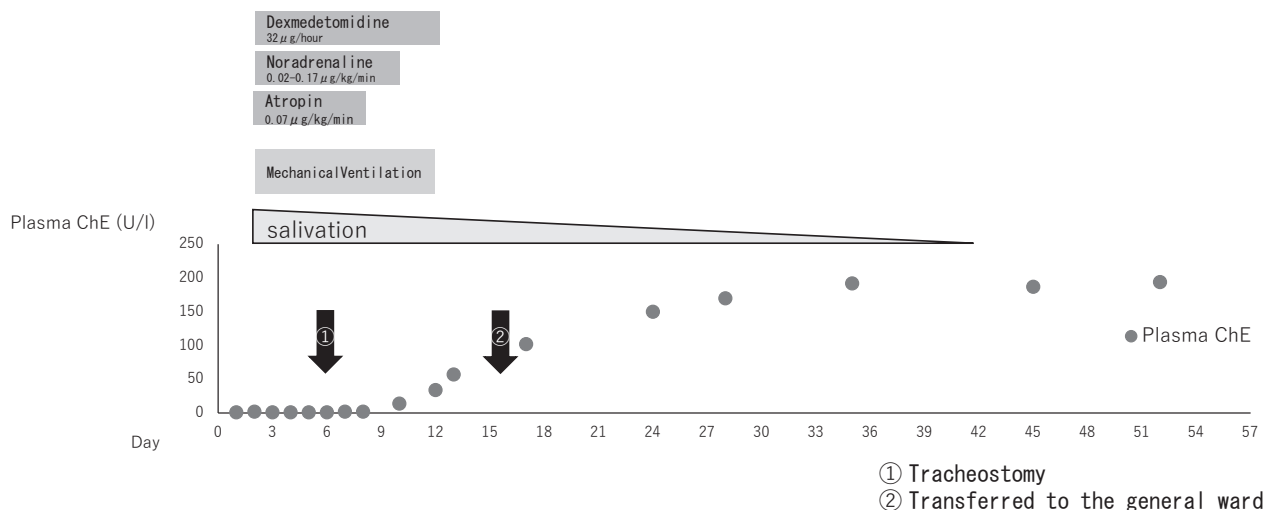
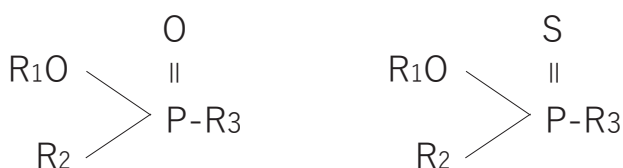


図1 clinical course

その合剤の殺虫剤77件、有機リン剤含有殺虫・殺菌剤2件<sup>2)</sup>であり、遭遇頻度の高い中毒とは言い難い。また、2015年以降当院を受診した有機リン中毒症例は、本症例を含め4例のみである。今回我々は、当初軽症と判断した有機リン中毒が中間症候群による呼吸不全から心停止へ移行した一例を経験したので考察する。

有機リンは、図2に示す基本構造を有し、P=O結合を有するものがAChEと反応することから直接AChE阻害薬（オキソン型）と、P=S結合を有し肝臓のミクロゾーム酵素により代謝されオキソン型となる間接AChE阻害薬（チオリン酸型）に分類される。離脱基R<sub>3</sub>を分離し、AChEの活性部位と結合しリン酸化AChEを形成することで、非可逆的にAChEの作用を阻害する。その結果、自律神経系、神経・筋接合部、中枢神経系の神経終末でアセチルコリンの過剰状態をもたらし、アセチルコリン受容体が過剰刺激されることで、有害なムスカリン様症状（縮瞳、徐脈、流涎、流涙、排尿、尿失禁、下痢、便失禁、悪心・嘔吐、発汗、気管支分泌物の増加、気管支攣縮）、ニコチン様症状（散瞳、頻脈、高血圧、筋線維束攣縮、脱力、横隔膜不全）、中枢神経症状（頭痛、めまい、失調、振戦、構音障害、錯乱、せん妄、精神病症状、昏睡、呼吸抑制、呼吸停止、痙攣発作、錐体外路症状）を呈する。一般的に、オキソン型に比べチオリン酸型による中毒の発現は遅く、持続時間は長くなる<sup>3)</sup>。

有機リン中毒は、3つの異なる段階の毒性作用を示し、曝露後数分から数時間以内で発症する急性コリン作動性症候群、1～3週間の潜伏期を経て発症する遅発性多発神経障害と、これら二つの間の期間に中毒症状の遅発・再燃がみられ、突然の呼吸停止や致死的な不整脈を伴う心筋障害が起こる中間症候群に分けられる<sup>4)</sup>。診断は、有機リンへの曝露歴とムスカリン様症状やニコチン様症状があれば有機リン中毒が疑われるが、さらに当院で迅速検査が可能な血漿ChEの低値があれば決め手となる。ただし、血漿ChEはAChE活性を反映せず、中毒の重症度とは相関しない点に注意が必要である。治療薬には、ムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピンとAChE再活性化薬である2-PAM (pralidoxime) が拮抗薬



直接AChE阻害薬

間接AChE阻害薬

図2 有機リン化合物の構造

としてある。前者は、ムスカリン様症状と中枢神経症状に有効とされているがニコチン様症状には無効である。後者は有効時間が限られており、リン酸化AChEが時間経過とともにR<sub>1</sub>基を失ってイオン化する (aging) とPAMと反応できなくなるため、その前に投与しなければならない。PAMの有効性を示すエビデンスは不十分であり、これを使用せずに治療を行っている施設もある<sup>5)</sup>。

本症例の原因物質は、fenitrothionという間接AChE阻害薬で脂溶性有機リン系農薬である。吸収が速く経口摂取後数時間以内に中毒の特徴的な症状を呈するが、哺乳動物の体内で速やかに代謝・分解され、容易に体外へ排泄される。急性毒性は比較的低いことから、低毒性の有機リン系農薬の一つといわれている<sup>6)7)</sup>。本症例では、経気道もしくは経皮吸収が曝露経路と思われ、経口摂取より早くにムスカリン様症状を呈していた。その後の経過は明らかではないが、当院搬送に至るまで縮瞳、流涎のムスカリン様症状は持続しており、さらに頸部屈筋の筋力低下を認めたことから中間症候群を呈していると診断し、重症度はPOP scaleから軽症と判断していた。中間症候群は、1987年 Senanayakeらにより提唱<sup>8)</sup>されて以降現在に至るまで、その発現率や発症のメカニズム、危険因子など不明な点が多い病態であり、その臨床経過も一様ではない。特徴として、横隔膜・肋間筋・呼吸補助筋の麻痺による呼吸不全、四肢近位筋・頸部屈筋・脳神経系支配の筋における筋力低下、腱反射の低下があるが、突然呼吸停止に至ることもあり、より致死的な病態と言われていることから厳重な管理が必要となる。早期に適切な呼吸管理の導入により、通常は1～3週間程度で可逆的に回復するといわれている<sup>3)</sup>。当初我々は軽症と判断したが、突然の呼吸不全から心停止へ移行してしまったことから、呼吸不全を呈した時点で早期に人工呼吸管理を導入すべきであったと考える。POP scaleは、1993年 Senanayakeらが、有機リン中毒の主要な5つの臨床症状を0～2点でスコア化しその合計点数から mild (0-3), moderate (4-7), severe (8-11) に分類し、人工呼吸管理や死亡率、24時間以内のアトロピン必要量など予後の関連性について示したものである<sup>1)</sup>。Senanayakeらの報告以降、POP scaleにおける重症度と予後の関係についての報告が散見され、POP scaleで重症に分類される場合は、積極的な集中治療管理が必要と思われる<sup>9)10)</sup>。しかし、一方で軽症でも約1割に人工呼吸管理を要しており、またPOP scaleの重症度と中間症候群の関連性については示されていないため、中間症候群ではPOP scaleの使用とその解釈において慎重になるべきである。さらに、血漿ChE値はシナプスにおけるAChE活性を反映せず、中毒の重症度と相関しな

いが、血漿 ChE の方が強く抑制されることから有機リンの持続作用について臨床的に評価するという点において価値が高いと考える。人工呼吸管理を要する重症度の高い症例では、血漿 ChE が低値を示すことが多く<sup>11)</sup>、また、血漿 ChE の低値が持続する場合には、気道管理を慎重に行うべきである<sup>12)</sup> という報告もあり、本症例のように、POP scale が軽症であっても中間症候群を呈し、さらに血漿 ChE の低値が遷延している場合には、早期に人工呼吸管理導入の判断を行うべきであることが示唆された。

### ま と め

当初軽症と判断した中間症候群を呈する有機リン中毒患者の治療に難渋した。POP scale は軽症であっても、血漿 ChE の低値が遷延する中間症候群では突然の呼吸不全、心停止を呈することが予測され、より迅速な人工呼吸管理導入の判断が必要と思われた。

本論文に開示すべき利益相反はない。

本論文は当院倫理委員会で承認を得た（承認番号：2023-022）。

### 文 献

- 1) Senanayake N, de Silva HJ, Karalliedde L. A scale to assess severity in organophosphorus intoxication : POP scale. *Hum Exp Toxicol.* 1993 ; 12 : 297-299.
- 2) 公益財団法人日本中毒情報センター 2021年受信報告. 品目別受信件数 [インターネット]. (cited 2023 May 2). Available from : <https://www.j-poison-ic.jp/jyushin/2021-2/>
- 3) 上條吉人. 有機リン. 臨床中毒学. 1版. 東京 : 医学書院 ; 2009 : 238-245.
- 4) Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Clin Med Assoc.* 2007 ; 70 : 467-472.
- 5) 井ノ上幸典, 廣瀬保夫. 農薬中毒. *INTENSIVIST.* 2017 ; 9 : 709-717.
- 6) 郡山一明, 芳川一郎, 今津和彦ほか. 遅発性スミチオン中毒. *産業医大誌.* 1990 ; 12 : 101-105.
- 7) 住友化学工業株式会社農業化学品管理室. フェニトロチオンの毒性試験の概要. *日農薬会誌.* 1988 ; 13 : 401-405.
- 8) Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides : An intermediate syndrome. *N Engl J Med.* 1987 ; 316 : 761-763.
- 9) Kamath SD, Gautam VK. Study of organophosphorus compound poisoning in a tertiary care hospital and the role of peradeniya organophosphorus poisoning scale as prognostic marker of the outcome. *J Family Med Prim Care.* 2021 ; 10 : 4160-4167.
- 10) Regmi G, Arjyal B, Khanal K, et al. Correlation of peradeniya organophosphorus poisoning scale (POP) and outcome of organophosphorus poisoning. *Birat Journal of Health Sciences.* 2020 ; 5 : 986-990.
- 11) 岡村健太, 岩崎泰昌, 井上健ほか. 急性有機リン中毒の初療時の症候および治療内容が ICU 在室期間に及ぼす影響. *日臨救急医学会誌.* 2002 ; 5 : 404-408.
- 12) 中村倫太郎, 二瓶俊一, 松本泰幸ほか. コリンエステラーゼ低値が持続し、治療に難渋した脂溶性有機リン中毒の一例. *蘇生.* 2020 ; 39 : 20-23.

## A case of organophosphate poisoning with prolonged low blood cholinesterase level and respiratory failure and cardiac arrest due to intermediate syndrome.

Sonoko SAKAWAKI, Chinami KAMATA, Shota SATO  
Eiji SAKAWAKI, Yoshihiro TAKEYAMA

**Key words :** fenitrothion — low plasma ChE levels — POP scale

### Abstract

A woman in her 70s developed malaise and vomiting after exposure to pesticide during spraying and was transported to a local hospital via ambulance. She was transferred to our hospital on the 4<sup>th</sup> day of hospitalization for evaluation of low plasma cholinesterase (ChE) levels. Upon arrival, physical examination showed miosis, hypersalivation, and neck weakness ; therefore, she was diagnosed with mild organophosphate poisoning with intermediate syndrome. Approximately 17 hours after admission to our hospital, she developed sudden cardiopulmonary arrest, with return of spontaneous circulation 8 min after cardiac arrest. Her general condition was unstable ; therefore, she required intensive care management. She was weaned from the ventilator upon recovery of plasma ChE levels and was transferred to the general ward. Based on our observations in this case, we recommend rapid mechanical ventilation in patients with intermediate syndrome and prolonged low plasma ChE levels.

---

Department of Emergency Medicine, Hakodate Municipal Hospital