

中毒症—基礎と臨床—

1978年 第2刷

池田良雄
長谷川弥人
岩田和夫
編集

中毒症—基礎と臨床—

池田良雄
長谷川弥人
岩田和夫
編集



朝倉書店

毒 質 関 学 図

中毒症—基礎と臨床—

昭和 50 年 10 月 25 日 初版発行

編集者承認
検印省略

編 集 者 池 田 良 雄
 長 谷 川 弥 人
 岩 田 和 夫
 発 行 者 朝 倉 鑛 造
 東 京 都 新 宿 区 新 小 川 町 2-10
 印 刷 者 蒲 外 美 男
 東 京 都 台 東 区 浅 草 橋 5-1-35

発 行 所

株式
会社

朝 倉 書 店

東 京 都 新 宿 区 新 小 川 町 2-10
 郵 便 番 号 1 6 2
 電 話 東 京 (260) 0 1 4 1 (代)
 振 替 口 座 東 京 8 6 7 3 番
 自 然 科 学 書 協 会 会 員

© 1975

日東紙工・渡辺製本

〈無断複写・転載を禁ず〉

3047-470011-0032



序

第二次世界大戦後より現在に至る間の化学工業の飛躍的な発展は、医薬品、化粧品、家庭用品、食品添加物、農業、その他の産業に多種多様な新規物質を導入せしめた。このような新規物質は、それぞれの分野に大きな利点をもたらしたことは事実であり、たとえば医薬品の画期的な開発は疾病の薬物療法に多大の寄与をしてきているし、終戦後間もなく登場した有機塩素剤、続いて現われた有機リン剤などの農業は食糧増産に大きな役割をなした。しかしながら、ヒトが化学物質に接触する機会が多くなるにつれてこのものによる危害が増加し、戦前に比べて農業中毒事故など急性毒性の問題が増大する一方、サリドマイドによる奇形発生など質的に異なる毒性が現出するようになった。新規化学物質のみならず、古くから知られている物質によっても産業の興隆とともにその使用、生産の急増に伴い、環境汚染を通じて水俣病など公害病が発生するに至った。

このような状況下において化学物質による健康障害 (chemical hazards) という事態が、ここ 10 数年来医学の新しい分野として医学研究者のみならず、広く社会人全般にも急速に関心の的となってきた。

化学物質のヒトにおける毒性発現を中毒症と呼ぶならば、その歴史はヒ素、水銀にみられるように 2000 年前にさかのぼるといえる。しかしながら、戦前においては、中毒症といえは、工業中毒など特定環境におけるヒトの疾病は別として、一般大衆については古くから毒物と称せられているものの誤用による、あるいは自殺・他殺のための中毒、および有毒動植物あるいは微生物の産生毒素による食中毒が主なものであり、これらに対応する医学の分野は、中毒学あるいは毒物学としての法医学・薬理学・微生物学の一小分野として少数学者の研究対象にすぎなかったが、今や毒性学または毒理学として基礎医学のほとんどすべての領域、臨床医学、薬学、化学などの広い学問分野にまたがる学際的な性格を帯びてきている。

本書は“中毒症”という表題のもとに、ヒトにおける障害の明らかな物質を主体として取り上げているけれども必ずしも、これに限定せず、ヒトの中毒症の直接的因子として確認されていないがそのおそれのあるもの、さらに予防医学的見地からヒトに対する安全性確保を必要とする物質をも含んでいる。

ある物質による生体障害を論ずるとき、その物質自体の性状、生体に取り込まれるまでの過程、生体内での運命、生体側の反応、を検討しなければならず、これらを詳細に述べるとすると、たとえばカドミウム、水銀などのごとく一つの物質についてもゆうに 1 冊の書物となるであろう。したがって、本書では各物質について疾病という立場から生体反応を主体とし、しかもその概略にとどめざるを得なかったが 1 冊の書物という性格からやむを得ないと考えられる。

本書刊行を企画し、分担執筆者に原稿をお願いしてから今日まである程度の期日が経過しており、品目によっては、この間に新知見がたくさん現われたものがある。本書に述べられている論説は各分担

執筆者が原稿を書かれた時点での知見に基づくものである、ということを読者において理解していただきたく、また早く原稿を送られた分担執筆者各位にはこの面で御迷惑をかけたことを深くお詫びする。なお、本書で企画した物質以外にも重要なものがあるし、企画後において新たに問題となったものもあるが、これらについては今後機会があれば追加してゆきたいと考えている。

医薬品、化粧品、食品添加物、食品、水、空気の汚染物質、農薬、労働衛生面からみた有害物質、産業界で使用される一般化学物質、家庭用品に含有される化学物質など、われわれの周囲に存在するほとんどあらゆる種類の物質の安全性ということが重視されている現在、本書が関連学会、産業界、行政機関など広い分野の方々の参考になればこの上ない喜びである。

最後に、御協力いただいた分担執筆者各位および企画から刊行まで種々御世話いただいた朝倉書店の関係各位に厚く御礼申し上げる。

昭和 50 年 9 月

編 集 者 一 同

執筆 者

国立衛生試験所毒性部	池 田 良 雄	国立衛生試験所毒性部	戸 部 満 寿 夫
慶応義塾大学医学部内科学教室	長 谷 川 弥 人	労働衛生研究所職業病部	吉 川 博
東京大学医学部人類生態学教室	小 泉 明	大阪市立大学医学部衛生学教室	堀 口 俊 一
北里大学医学部精神科学教室	原 俊 夫	国立衛生試験所薬理部	大 森 義 仁
慶応義塾大学医学部内科学教室	本 間 光 夫	労働衛生研究所職業病部	長 谷 川 弘 道
日本大学医学部第二内科	大 島 研 三	労働衛生研究所実験中毒部	河 合 清 之
日本大学医学部第二内科	梶 原 長 雄	九州大学医学部薬理学教室	田 中 潔
順天堂大学医学部内科学教室	本 間 日 臣	信州大学医学部皮膚科学教室	高 瀬 吉 雄
東京大学医科学研究所感染症研究部 (附属病院内科)	真 下 啓 明	東京大学医科学研究所生物製剤試験製造施設	加 藤 巖
新潟大学脳研究所神経内科	椿 忠 雄	東京大学医学部細菌学教室	岩 田 和 夫
岩手医科大学小児科学教室	若 生 宏	群馬大学医学部病理学教室	本 間 学
東京医科大学内科学教室	梅 原 千 治	九州大学農学部生物化学教室	船 津 勝
東京医科大学内科学教室	杉 本 民 雄	長崎大学薬学部薬品生物化学教室	石 黒 正 恒
国立予防衛生研究所一般検定部	黒 川 正 身	東京大学医学部放射線基礎医学教室	鈴 木 紀 夫
昭和大学医学部口腔衛生学教室	上 田 喜 一	東京大学医学部放射線基礎医学教室	岡 田 重 文
東京歯科大学衛生学教室	西 村 正 雄		

(執筆順)

目 次

I 総 論

1. 中毒症の概念	[池田良雄]	3
a. 毒物とはなにか		3
b. 毒性とはなにか		7
c. 中毒症と中毒学		9
2. 薬物の安全性	[池田良雄]	12
a. 薬物の安全性確保についての基本的な考え方		12
b. 副作用の監視体制		12
c. 新医薬品の評価に関する一般原則		13
d. 新医薬品の安全性および効果に関する前臨床試験		14
e. 臨床的評価		16
f. 医薬品の再評価		19
g. 動物実験のヒトにおける作用とくに副作用の予知性		19
h. 薬物作用のヒトでの変化		21
i. 臨床医家の薬物に対する関心と知識		22
j. 製薬業者の自覚と一般大衆の薬に対する知識		23
3. 中毒症の診断, 治療および予防	[長谷川弥人]	25
1. 中毒症の発症機序		25
2. 臓器傷害とそれをおこす薬物		28
a. 心臓ならびに血管系に異常をおよぼす薬剤		28
b. 肺臓を傷害する薬剤		29
c. 胃腸管および脾臓を傷害する薬物		30
d. 肝傷害をおこす薬剤		31
e. 腎臓をおこす主な薬剤		33
f. 内分泌ないし代謝に異常をおよぼす薬物		34
g. 血液に異常をおよぼす薬剤		36
h. 脳神経症状をおこす薬物		40

i.	骨、関節、結締織に傷害をおよぼす薬物	42
j.	精神症状をおこす薬物	46
3.	診 断	47
a.	診断の順序	47
b.	確実性の診断	48
c.	診断困難と誤診の理由	48
d.	実験室の診断	48
4.	治療と予防	49
a.	急性症の治療	49
b.	慢性症の治療	51
4.	中毒症の社会的側面	[小泉 明] 52
a.	死亡統計からみた中毒症	52
b.	罹病統計からみた中毒症	53
c.	人類生態学的にみた中毒症	54
d.	中毒症の社会的対策	57

II 各 論

1.	医薬品による中毒症	
1.1	神経系薬剤	[原 俊夫] 61
a.	メプロバメート使用の歴史	62
b.	メプロバメートの中毒	63
c.	他の緩和精神安定剤	66
1.2	解熱鎮痛剤	[本間光夫] 68
	個々の薬剤のもつ代表的な副作用	68
1.3	強心利尿降圧剤	[大島研三・梶原長雄] 72
a.	強心配糖体	72
b.	降圧利尿剤	77
1.4	鎮咳祛痰剤	[本間日臣] 83
a.	鎮咳剤	83
b.	祛痰剤, 粘液融解剤	84
c.	鎮咳剤, 祛痰剤の副作用	84
1.5	抗生剤, 化学療法剤	[真下啓明] 88
a.	抗生物質	88
b.	合成化学療法剤	95

381 c.	抗カビ薬	96
381 d.	抗原虫薬	97
1.6	止痢, 整腸剤	[椿 忠雄] 100
1.7	ビタミン剤	[若生 宏] 107
381 a.	ビタミンA	107
381 b.	ビタミンD過剰症	110
381 c.	ビタミンK同族体の毒性	114
1.8	ホルモン剤	[梅原千治・杉本民雄] 117
381 a.	副腎皮質ホルモンおよび副腎皮質ステロイド	117
381 b.	男性ホルモンおよび同化ステロイド	121
381 c.	エストロジェン	123
381 d.	黄体ホルモン剤	125
381 e.	下垂体腺葉ホルモン	126
381 f.	下垂体神経葉ホルモン	127
381 g.	インスリンおよびグルカゴン	128
381 h.	甲状腺ホルモンおよび副甲状腺ホルモン	129
1.9	抗リウマチ剤	[本間光夫] 132
381 a.	非ステロイド性抗炎症剤	132
381 b.	副腎皮質ステロイド剤	142
381 c.	酵素剤	145
381 d.	金	145
381 e.	クロロキン	146
381 f.	ペニシラミン	148
1.10	ワクチンの副作用	[黒川正身] 150
381 a.	ワクチンの副作用と本章で扱かう範囲	150
381 b.	内毒素	151
381 c.	百日咳ワクチンの毒性と副反応	155
381 d.	インフルエンザワクチンの毒性と副反応	157
381 e.	ワクチンの保存剤としてのチメロサールについて	160
2.	農薬による中毒	[上田喜一・西村正雄] 165
381 a.	農薬の毒, 劇, 普通物区分	168
381 b.	農薬による中毒のおこり方	171
2.1	有機リン剤	[上田喜一・西村正雄] 175
381 a.	パラチオン	178
381 b.	その他の有機リンについて	182

2.2	カーバメート系薬剤	[上田喜一・西村正雄]	186
a.	カーバメート系薬剤の種類と急性毒性 (LD ₅₀)		186
b.	中毒機構および代謝		188
c.	中毒症状, 診断および治療		189
2.3	有機塩素剤	[戸部満寿夫]	193
a.	DDT		193
b.	ディルドリン		202
2.4	その他の農薬	[上田喜一・西村正雄]	212
a.	PCB および DNOC, DNBP (除草剤)		212
b.	モノフルオロ酢酸ナトリウム		213
c.	ワルファリン		214
d.	ニコチン		214
付表	農薬の急性毒性		216
3.	工業薬品による中毒症		225
3.1	水 銀	[戸部満寿夫]	225
a.	無機水銀		226
b.	有機水銀		229
c.	吸収, 分布, 排泄		234
d.	作用機構		236
e.	有機化と無機化		236
f.	胎児におよぼす影響		237
g.	発症量と無作用量		238
h.	治 療		239
3.2	カドミウム	[吉川 博]	244
a.	カドミウムの代謝		244
b.	カドミウム中毒		248
c.	カドミウム中毒の診断		253
d.	治 療		254
e.	予 防		255
3.3	鉛	[堀口俊一]	258
a.	症状と病理		258
b.	中毒のメカニズム		262
c.	診 断		263
d.	治 療		263
e.	予 防		264

3.4	ス ズ	[大森義仁]	266
a.	体内での代謝		266
b.	毒 性		267
c.	食中毒とスズ		269
3.5	ヒ 素	[戸部満寿夫]	273
a.	ヒトでの知見		274
b.	動物での知見		276
c.	発 癌 性		278
d.	吸収, 分布, 排泄および代謝		278
e.	作用機序		279
f.	治 療		279
3.6	一酸化炭素	[長谷川弘道・河合清之]	281
	一酸化炭素吸入時の生体の反応		281
3.7	亜硫酸ガス	[河合清之]	292
a.	吸収, 分布, 排泄		292
b.	短時間曝露と生理的反応		293
c.	急性中毒		293
d.	反復曝露と慢性中毒		294
e.	大気汚染における SO ₂ の意義		295
3.8	じん肺症	[河合清之]	298
a.	じん肺症の種類		298
b.	じん肺症の成り立ち		299
c.	珪 肺 症		303
d.	石綿肺症		305
e.	混合粉じんによるじん肺症		308
3.9	P C B	[田 中 潔]	311
a.	PCB の種類と性状		311
b.	中毒の原因		311
c.	油症の症状		312
d.	油症の臨床検査成績		313
e.	病 理		313
f.	PCB 中毒の動物実験		314
g.	中毒の機転		316
h.	診 断		317
i.	治 療		317
j.	予 防		317

3.10	そ の 他	[堀口俊一]	319
a.	1,1,2,2, 四塩化エタン		319
b.	スチレンモノマー		320
c.	テトラヒドロフラン		321
4.	食品添加物に関する問題	[池田良雄]	323
a.	わが国における食品添加物		324
b.	食品添加物の安全性		335
c.	食品添加物の毒性問題		336
d.	食品添加物公定書		339
e.	既存添加物の再検討		339
f.	添加物の毒性に関する最近の諸問題		354
5.	化粧品, 洗剤	[高瀬吉雄]	361
a.	接触中毒学		361
b.	ヒト皮膚の経皮侵入阻止機構		362
c.	接触条件		364
d.	接触中毒症性皮膚変化		365
6.	光過敏症	[高瀬吉雄]	373
a.	化学物質性光毒症		374
b.	化学物質性光アレルギー		379
7.	毒素による中毒症		383
7.1	細菌毒素	[加藤 巖]	383
1.	総 論		383
	金属イオンと感染による中毒症との関係		384
2.	タンパク毒素		386
a.	神経毒		386
b.	代謝阻害毒素		387
c.	溶血毒ならびに細胞溶解毒		393
d.	食中毒および腸炎		393
e.	血管透過性亢進毒素		395
3.	菌体内毒素		396
a.	菌体内毒素の構造		397
b.	菌体内毒素の毒作用		397

7.2 真菌毒素	[岩田和夫]	401
a. 真菌毒素の分類		402
b. 主要真菌毒素とその一般性状		405
c. 高分子真菌毒素		417
d. 真菌毒素による中毒の予防と治療		419
e. 微生物タンパク質について		419
7.3 動物毒	[本間 学]	421
a. マムシ		421
b. ハブ		423
c. ウミヘビ		427
d. ハチ		428
e. フグ		432
7.4 植物毒	[船津 勝・石黒正恒]	436
a. タコゴテングダケの毒素		436
b. ビスコトキシン		438
c. クロチン		439
d. アプリン		439
e. リシン		440
8. 放射線障害	[鈴木紀夫・岡田重文]	445
a. 放射線		445
b. 急性放射線症		447
c. 胎児への影響		451
d. 放射線後遺症		453
e. 遺伝的傷害		456
f. 治療		458
g. 放射線と人類		461
h. 将来		467
索引		471

I 總 論

論 絲 一

1. 中毒症の概念

a. 毒物とはなにか

Dorland の医学辞典 (1957) によると、中毒とは「毒物によって生じた病的状態」と定義している。中毒という名称から受ける印象からはこの定義は正しく、また他に適当な定義はないように思われる。

さて、それでは毒物 (poison, toxin, toxicant) とはなにかということを論ずることは、中毒 (poisoning, intoxication) あるいは中毒学 (toxicology) というものを理解するうえに必要なことである。

毒物を意味するラテン語 *toxicum* がギリシア語の *toxikon* に由来する語であり、*toxikon* は弓の意であって野獣の捕獲のために用いた毒矢に由来して *toxin* (毒素) あるいは *toxicant* (毒物) という用語が生じた。一方、*poison* は、ラテン語の *potio* にその起源をもち、*potio* は飲物、一杯の飲物、一服の薬などの意味をもっており；おそらく他殺あるいは自殺の目的で、あるいは誤用の結果、毒物混入の飲物を一杯摂取することが中毒発生の支配的原因であったことに由来して、その中の有害成分を *potio*, *poison* と呼ぶようになったものであろう。

Sollmann はその著書 “A Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology” (1950) で、*toxicology* とは *poison* についての科学であり、「*poison* とは、内在する化学的性質を通じて直接に、そしてその通常的作用 (ordinary action) によって作用し、体表面に適用された場合あるいは中等量 (moderate doses, 50 g まで) 内服された場合、生命を破壊し、あるいは著しく健康を害なう物質である」と定義し、この定義は、器械的あるいは物理的障害を与えるもの、および細菌を除外するものである、としている。

Goodman and Gilman は、“The Pharmacological Basis of Therapeutics” (1960) において、「*poison* とは、生体に与えられた場合、比較的少量でしかも化学的作用によって、普通の健康状態にある (in average health) 通常の人 (ordinary individual) に死亡または重篤な障害を生ぜしめるものである」と定義している。また、Goth は、“Medical Pharmacology” (1970) において、「*poison* は一般に、比較的少量でしかも化学的作用によって死亡または *disability* を生ぜしめうる化合物として定義される。この定義にしたがうと薬と毒は本質的に差異はなく、十分大量においてはどのような薬も死または *disability* を生ぜしめうるものである」としている。

以上、諸家の記述にみられるように、毒物というものは物質側の条件、すなわち作用と量、および生体を受ける影響の両面から規定されている。以下これらの点について述べる。

1) 量

生物活性をもつ物質の生体におよぼす影響を考えると、その量を離れては論ずることができない

ことはいうまでもなく、したがって毒物の概念についても当然、量ということが重要な要素となり、毒物に関するどの定義をみても「比較的少量」あるいはこれに類似したことが必ず出てくる。前述のごとく、poison の語源である *potio* が一杯の飲物、一服の薬という意味をもつものであるが、この語にすでに少量という概念が含まれている。

さて、それでは「比較的少量」とは具体的にどのような量をさすかということ、これにふれている学術書はほとんどなく、Sollmann の 50 g という数値がみられるのみであり、この数値に対しても他の学者は、これはとくに学問的根拠はなく任意的なものであるとしている。化学物質に対する生体の反応にはきわめて複雑なものがあるほか、毒物の定義には経口摂取のみならずその他の経路による場合をも包含しなければならぬのであるから、これらのおおのおおの場合について具体的な数字をあげることは学問的にほとんど不可能であるので、比較的少量という漠然とした表現をするほかはないのであろう。

経口摂取のとき 50 g という数値を出した Sollmann の所説を考えてみると、現在の医薬品は非常に広い種類の物質を包含し、栄養物的なものもあるので医薬品全部とはいいいがたいが、大方の医薬品は 50 g も一度に摂取すると重大な中毒を生ずることは必至で、日常よく用いられ大衆薬として認められているアスピリン、フェナセチン、ロートエキス、酸化マグネシウムなどでも 50 g の服用はとうてい耐えられるものではない。Sollmann がこのような数値を示した根拠は明らかでないが、おそらくは、薬理活性をもちヒトでの薬効を期待して用いられるすべての医薬品は毒物であるという認識に立ったものと考えられ、また Goth の記述にまつまでもなくほとんどの薬理学教科書は「薬と毒とは本質的に差異はない」といっている。

前記の 50 g という数値の適否は別として、一応これを基準として考えると、それでは毒物でないものにはどういふものがあるかということ、ヒトがむかしから毎日摂取している食物および水、その他少数の物質しかなく、食物にしてもからしのように一度に 50 g の摂取に耐えられない食品があるほか、食物の成分を純粋な単体として考えるとき毒物に該当する物質がかなりある。カフェインが毒物であることは明白であり、また近年問題となっている調味料グルタミン酸ナトリウム (GMS) は数年来米国で Chinese Restaurant Syndrome (中華料理店症候群) をおこすものとして知られており、1972 年に東京で多量の GMS を含んだ酢コンブあるいは中華料理を食べて 50 人前後のヒトが、悪心・頭重感・頭痛・めまい・頭部および手足のしびれ、胸部圧迫感など CRS 症候群を現し、失神寸前のものもあったが、このときの GMS 摂取推定量は 3.3~14.3 g であったという。中枢神経その他に強力な薬理作用をもち、ヒトで 1 g 以上の経口摂取で強い中毒をおこし約 10 g が致死量といわれるカフェインそのものは毒物の範ちゅうに入ることは首肯できるが、薬理的には不活性であり、むかしからヒトが食品中タンパク質の成分として毎日食べているアミノ酸であるグルタミン酸そのものが毒物であるかどうかについては意見の分かれるところであろうが、かりに GMS が前述の毒物の定義の範ちゅうに入ると仮定すればほとんどすべての医薬品が、そしてかなり多くの食品成分が毒物となるであろう。ただ医薬品の場合には中毒をおこす量に近接した量で用いられるから、危険であり、自然食品の場合には、毒キノコのような一部の有害食品を除いて一般に、食品を構成する各物質を単体として中毒をおこすほど十分大量に摂取する可能性はほとんどないので安全である。