

1-8 1-300 = 154 2
 7p 255 0
 260 50mm
 39182
 再排成一行 用于书脊

毒 物 学

260 50mm 用于书脊。
 再排成一行 用于书脊

著 者

(五十音順)

国立衛生試験所毒性部長	池 田 良 雄
東京歯科大学教授	上 田 喜 一
東北薬科大学教授	亀 山 勉 雄
千葉大学薬学部教授	北 川 晴 朗
第一薬科大学教授	高 崎 浩 一
静岡薬科大学教授	林 栄 一
武庫川女子大学薬学部教授	阪 東 芳 雄
日本大学薬学科教授	村 越 善 衛
神戸女子薬科大学教授	山 田 澄



23k 308p

F22/62

平 子



東京 廣 川 書 店 發 行

毒 物 学

定 価 ￥ 1,500. —

編者承認
検印省略

編 者 山 田 澄
YAMADA Kiyoshi
北 川 晴 雄
KITAGAWA Haruo
亀 山 勉
KAMEYAMA Tsutomu

昭和43年4月10日 初版発行
昭和44年9月1日 4版発行

発行者 廣 川 節 男
東京都文京区本郷3丁目27番14号

印刷所 高 野 印 刷 製 本 所

製本所 今 泉 誠 文 社

発 行 所 株 式 会 社 廣 川 書 店

東京都文京区本郷3丁目27番14号

電 話 東 京 [03] (814) 5561 (代表)

振 替 東 京 8 2 6 9 4 番

自然科学書協会員・高等教科書協会員

Hirokawa Publishing Co.

27-14, Hongō-3, Bunkyo-ku, Tokyo

まえがき

科学の進歩発達によって人類の福祉が増進されることは疑いもない事実であるが、他面多くの災害ももたらされることを忘れてはならない。産業の開発は新規の産業中毒を発生させ、ついに公害問題にまで発展した。サリドマイド禍は大きな社会問題を提起し、これを契機として医薬品の安全性についての関心が著しく高まってきた。有効な農薬の発見は農耕従事者の労務を低減し増産に寄与したが農薬による危害は増加し、一般大衆にまで残留毒性で多くの課題を投じている。

文化の向上とともに医薬品、工業薬品、農薬、食品添加物などの使用頻度は著しく上昇し、毒性物質はいろいろな形で産業界はもとより、一般家庭にまで侵入し、われわれはいたるところ中毒の危険にさらされている。

このときにあたり薬科大学において“毒物学”が必須科目として加えられたことはまことに時宜を得たものといえよう。

本書は主として薬科大学のテキストとして、広範多岐にわたる毒物学について、各著者が分担して、平易に解説したものである。薬学生はもとより医学生、薬剤師、医師、工場技術者、工場衛生管理者などにとって絶好の参考書となるものと信ずる。しかし著者らの浅学非才により誤りをおかしている個所があるかもしれない。読者諸賢の御叱正と御助言を得て、版を重ねるに従って漸次完璧を期したい。本書が多少なりとも斯学の向上に貢献しうらば著者らの望外の幸いとするところである。

本書を著すにあたり貴重な文献を貸与下さった科学警察研究所山村醇一博士ならびに東京都監察医務院吉村三郎博士に対し厚く謝意を表する。また発行にあたって著者らのわがまを認容され絶大の御援助を賜った廣川書店専務廣川節男氏に対して感謝する。

昭和43年3月

著者一同

毒物学・目次

総論

第1章 中毒ならびにその起因物質

✓ 第1節	中毒の分類	2
✓ 第2節	中毒起因物質の分類	7
✓ 第3節	中毒起因物質の判別	9

第2章 中毒の統計的観察

第1節	東京都行政解剖統計	12
第2節	大阪府における行政解剖	14
第3節	農薬中毒統計	15
第4節	食中毒	17
第5節	麻薬中毒	18

第3章 薬物の安全性

第1節	食品添加物	20
✓ 第2節	農薬	21
第3節	医薬品	23

第4章 中毒の症状

✓ 第1節	中毒の症状	26
✓ 第2節	急性中毒の症状	27
✓ 第3節	慢性中毒の症状	28

第5章 中毒の治療

- 第1節 急性中毒の治療 29
- 第2節 慢性中毒の処置 45

第6章 中毒の予防

- 第1節 工業薬品中毒の予防 46
- 第2節 農薬中毒の予防 47
- 第3節 家庭内中毒の予防 48

各 論

第7章 医薬品による中毒

- 第1節 中枢抑制薬 49
- 第2節 中枢興奮薬 62
- 第3節 体性神経系および骨格筋に作用する薬物 68
- 第4節 自律神経系に作用する薬物 71
- 第5節 抗ヒスタミン薬 78
- 第6節 循環器系に作用する薬物 79
- 第7節 血液および造血臓器に作用する薬物 82
- 第8節 下剤ならびに駆虫薬 85
- 第9節 収斂薬ならびに皮膚刺激薬 89
- 第10節 ビタミンおよびホルモン 92
- 第11節 消毒・殺菌薬 97
- 第12節 化学療法薬 102
- 第13節 診断用薬物 113

第8章 工業薬品による中毒

第1節	アルカリおよび酸	116
第2節	金属および金属化合物	119
第3節	類金属(V族A)およびイオウ族	135
第4節	ハロゲンおよびその無機化合物	140
第5節	有毒性ガス	143
第6節	塵肺および煙霧	154
第7節	炭化水素	156
第8節	アルコール, アルデヒド, ケトン, エーテル およびエステル類	158
第9節	ハロゲン炭化水素	163
第10節	ニトロおよびアミノ基置換体ならびに異項環化合物	167

✓ 第9章 農 薬 中 毒

第1節	概 観	170
第2節	毒性の程度	172
第3節	殺 虫 剤	174
第4節	殺 菌 剤	181
第5節	除 草 剤	182
第6節	殺 鼠 剤	183
第7節	農薬残留毒性	185

第10章 有毒植物ならびに有毒動物

第1節	有毒植物	190
第2節	有毒動物	204

第11章 毒性試験法

第1節	序 論	214
第2節	毒性試験の種類	215
第3節	急性毒性試験	217
第4節	短期（亜急性）および長期（慢性）毒性試験	225
第5節	局所刺激試験	235
第6節	アレルギー性試験	237
第7節	催奇形性試験	238
第8節	繁殖試験	241
第9節	依存性試験	243
第10節	発癌性試験	245
第11節	各種薬物の毒性評価に必要とされる試験の種類	249
付 表	重要薬品致死量表	251
索 引		291

総論

薬物 drugs とは広義には生体または生体組織になんらかの影響を与える化学物質をいい、そのうち疾病治療や健康状態を維持する目的に使用されるものを治療薬（狭義の薬物）remedies と呼び、生体に有害に作用する場合には毒物 poisons となる。しかし治療薬も大量を用いれば毒物となり、フグ毒やかって矢毒として恐れられていたクラレも現在では疾病治療に安全に応用されているように、この両者の区別は量的なもので、質的なものではなく、その間に明確な一線を画することは困難である。

薬物の作用を研究する科学を薬理学 pharmacology と呼ぶが、これは狭義の薬理学と毒物学（または中毒学）toxicology に区別される。前者は薬物によって起こる生体機能の変化を利用して疾病治療を促すことが究極の目的であり、後者は薬物を毒物としての面からとらえ、治療の目的で使用した薬物あるいは医薬として用いられない毒劇物によって起こる不快な副作用または中毒について、その原因、症状、診断、治療および予防などを攻究する学問である。

第1章 中毒ならびにその起因物質

生体が毒性 toxicity を有する化学物質によって、生活機能が著しく障害され、または直ちに生命の危険を招くに至った場合これを中毒 intoxication, poisoning といい、臨床的に薬用量を使用した際、治療上好ましくない作用が出現した場合はこれを副作用 side-effect と呼ぶ。ただし毒物学では体内代謝産物が原因となる自家中毒 autointoxication や尿毒症、あるいは伝染性疾患に見られる体内に侵入した微生物の産生する毒素 toxin による中毒はこれを除外し、もっぱら体外より摂取された化学物質に起因する中毒もしくは副作用を取り扱う。

第1節 中毒の分類

中毒には急性中毒 acute intoxication と慢性中毒 chronic intoxication がある。急性中毒は摂取毒量が過大であった場合あるいは普通の用量であっても、生体の感度が過敏であった際に発し、特長として健康状態から数分もしくは数時間内にたちまち劇的な症状を呈するにいたる。したがって心臓麻痺、脳溢血、血栓症、絞扼性腸閉塞などの急性疾患とまちがえられることもある。急性伝染病とは潜伏期や伝染経路の有無によって区別される。

数回の投与によっては中毒症状を発現しえないほどの微量であってもそれが長期間反復摂取された場合に発する中毒を慢性中毒という。慢性中毒は薬物の作用の反復あるいはその結果の累積による細胞ならびに組織の変化によるものであるが、すべての薬物が慢性中毒を起こすものでもなく、またその発生機転も一様ではない。

ホウ酸やジギタリスのように反復摂取された毒物が体内に蓄積されてあたかも一時に大量を摂取したと同様の症状を発する場合もあり、慢性リン中毒における骨壊疽やアルコールならびにヒ素に見られる神経炎あるいはかつてわが国の乳児に特発した鉛中毒による脳膜炎類似症状のごとく、急性中毒とは全く異なった症状を呈し、一見独立

した疾患のように見える場合もある。またある種の薬物を反覆投与すると習慣 *habitation* あるいは耽溺 (嗜癖) *addiction* を発現することがある。

毒性研究の多くは急性毒性について行なわれ、慢性毒性研究の重要性が強く提唱されるようになったのは第二次大戦以後のことである。新薬開発に当たって毒性の有無は重要関心事であるが、その薬物が連続投与を要するようなものであれば急性毒性のみならず慢性毒性の研究をゆるがせにはならない。従来薬物の毒 (副) 作用は服用者自体に対するものだけがとかく重要視されてきたが、サリドマイド禍を契機として、胎児、新生児に対する危険性についても注意が払われるようになった。食品添加物については慢性毒性の研究が切実に要求される。さらに新産業のぼっ興は新規の産業中毒の発生をもたらし、ついに公害問題にまで発展し、いずれも慢性毒性研究の重要性に拍車をかけるに至った。

食品添加物について米国食品薬品管理局 *Food and Drug Administration, FDA* では実験動物の寿命の約 $\frac{1}{10}$ 、すなわちラットでは3か月、イヌでは1年の実験期間で発する毒性は亜急性 *subacute* 毒性といい、慢性毒性という場合にはラットではほぼその寿命に近い2か年を実験期間としている。

中毒をその発生原因によって次のように分類することができよう。

A. 故意中毒

- 1) 本人の故意によるもの……………自殺
- 2) 他人の故意によるもの……………他殺

B. 非故意中毒

- 1) 医療中毒
- 2) 産業中毒 (職業中毒)
- 3) 農薬中毒
- 4) 生活中毒

1. 医 療 中 毒

薬物の誤用、過量または無思慮な連用によって急性または慢性の中毒を起こす。

医療中毒には医薬業にたずさわるものによって招かれる業務上の中毒と、非医師、非薬剤師、しろうとなどによって非合法的に発する中毒がある。

業務上の医療中毒は医師が薬名、用量、用法を誤った場合に発生する。細心の注意の下に診療に従事すべきで、毒劇薬やアレルギー反応を起こしやすい薬物を使用する際は特に慎重を期し、処方に当たってモルヒネなど耽溺を起こす薬物は反復を許さずと注意書きし、ジギタリスなど蓄積を起こすものや、習慣を起こしやすい薬物には期限をつけ、患者が勝手に持続的に服薬できないようにする必要がある。薬剤師も処方箋の指示に忠実に従って、正しく管理された薬を正確に調剤し、疑わしい点は直ちに医師に問い直し、いやしくも軽卒な調剤をしてはならない。薬品販売に際しても、法規に従うことはもちろんであるが、毒劇薬はもとより習慣性のある薬物、アレルギーを起こしやすい薬物、連用によって副作用を起こしやすい薬物、催奇形作用を有する疑いのある薬物など危険な薬物については特に注意を与えるとともに用法、用量などについて懇切な指導を怠ってはならない。また毒劇物の保管については細心の注意を要する。

非医師の医療行為や悪質の家庭薬、秘密薬の取締りを厳重にするとともに、一般大衆に対して、薬物の乱用をいましめ、薬の正しい知識、正しい使い方ならびに正しい保管などについての啓蒙教育を進める必要がある。

2. 産業中毒（職業中毒）

各種の資材、製品の製造工程において発散する有害ガス、蒸気、粉塵などによって、作業従事者に急性あるいは慢性中毒をひき起こすことがある。このような健康障害を産業中毒 occupational poisoning と呼ぶ。

産業中毒を惹起する要因は国家社会の産業の分化発達と製造工程の変遷にあるといえる。新しい産業のぼっ興は新規の産業中毒を発生させ、また従来からあった産業中毒も産業の消長と製造工程の変遷に伴って、その様相が変貌する。

わが国でも明治の頃はわずかにリン中毒が注視的となっていたにすぎないが、大正年代にはいとヒ素、水銀、リン、鉛、シアンによる中毒、酸、アルカリによる腐食に対してその予防が指令されるようになり、昭和の初頭にはさらにタール、ビッチによる原発性上皮癌、マンガン、ベンゾール、脂肪酸、ハロゲン化物、CS₂、CO、紫外線、X線、ラジウムなどによる健康障害予防が問題となった。第2次大戦以降にはこれに化成品工業における五塩化石炭酸、クロロニトロベンゼン、農業工業における

有機リン剤、有機水銀剤、有機塩素剤、合成樹脂工業におけるホルマリン、四塩化エタンなどの中毒が加わり、ついで石油化学工業の原油による障害、ニトログリコール中毒、合成樹脂工業のアクリルニトリル中毒、エポキシ樹脂皮膚炎、有機スズ中毒などが発生するに至った。

産業中毒は 1) 金属中毒、2) 有機溶剤中毒および 3) ガス中毒の三つに大別されるが、この分類にはいらない農薬製造工場における有機リン剤中毒などもありまた中毒と密接な関係があるが別個の考慮を払う必要のあるものに各種の職業性癌がある。

同一化合物でも急性中毒と慢性中毒では全く、症状の異なることが多く、産業中毒の予防対策が進むにつれ、急性型は減少し、その多くは慢性型に移行する。

中毒起因物質は作業員の呼吸器、消化器、皮膚または露出粘膜を経由して侵入する。ガス、蒸気、粉塵などは吸気とともに呼吸器を経由して体内に侵入し、組織液に溶解して後吸収されるが、CO のごとく肺から直接血中に移行するものもある。概して他の経路を経て侵入する場合に比べ毒性が強い。消化器を経由して侵入する毒物は固体または液体で、飲食物とともにあるいは口腔内に沈着したのち唾液とともに嚥下される。皮膚および粘膜からは気体、液体、固体のいずれの状態でも吸収されうるが、発汗状態の皮膚、皮脂腺、粘膜からは吸収されやすい。

中毒は毒物の濃度と作業時間ならびに労働強度の増加に伴って烈しさを増している。中等度労働で8時間、毒物に暴露しても中毒を起こさない最高濃度を許容濃度(恕限度) maximum allowable concentration, MAC と呼ぶ。

3. 農 薬 中 毒

農薬中毒は昭和27年パラチオン剤が使用されるまではほとんど問題とされなかったが以後急激に増大した。昭和30年毒物劇物取締法を改正し、特定毒物の制定を見、また農薬の危害防止運動の展開により、事故数はしだいに減少しているが、農薬の種類増加と使用量の増大とによって、なお毎年相当数の事故が発生している。さらに農薬散布中の事故は減少しているにもかかわらず自殺、他殺などの事故はむしろ増加の傾向にあることは注意を要する。

農薬中毒は散布、燻蒸、飲料水、食品の汚染、誤飲、誤食、自殺、他殺などでは急性中毒を発し、慢性中毒は農薬製造工場作業員、農薬散布業者に、また一般大衆には

植物残留毒性，防カビ，防虫用として衣服加工，食品包装材料などに添加された農薬によって発生する。農薬中毒で最も多く見られるのは皮膚障害で，アルカリ，酢酸フェニル水銀，PCP，トリアジンなどに生じる。プラスチックは眼に対して激しい毒性を呈する。パラチオンなどの有機リン製剤による急性中毒ではその症状は全身的に発する。エンドリン，テイルドリン，リンデンなどの塩素系殺虫剤では慢性中毒が認められ，植物残留毒性では，鉛，ヒ素，水銀，有機塩素製剤が問題となる。

4. 生 活 中 毒

衣食住の生活環境の間に見られる中毒を生活中毒という。

たばこ，酒などの嗜好品によるもの，銅製または鉛を含む錫製の食器あるいは鉛水道管に由来する銅中毒，鉛中毒，フグ，毒茸またはボツリヌス菌，ブドウ球菌などによる食中毒，不良食品添加物に基づく急性ならびに慢性中毒，香粧品，洗剤などによる障害，有害ガスによる大気汚染，工場廃水による水質汚染などの公害による疾患など各種のものが包含される。

食中毒 food poisoning とは食中毒を起こす細菌が付着増殖しているか，もしくは毒物が混入または存在している食品を摂取することによって，人の健康が障害された場合をいう。

細菌性食中毒には細菌そのものによる感染型（サルモネラ，病原性好塩菌）と細菌の産生する毒素型（ボツリヌス菌，ブドウ球菌）の2型がある。これは非病原性細菌による食品の変質，腐敗によって生じた有毒アミンが原因となる腐敗中毒とは別個のものである。

食中毒による死者数は統計上漸減しているが，事件数や患者数には減少傾向が認められない。またその発生率は一般家庭よりも集団給食施設のほうが多く，家庭ではフグやキノコなどの動植物自然毒による食中毒が細菌性食中毒よりはるかに多い。

食品添加物は食品衛生法で食品の製造の過程においてまたは食品の加工もしくは保存の目的で，食品に添加，混和，浸潤その他の方法によって使用する物と定義されているが，人工甘味料，調味料，人工着色料，香料，保存料などその用途は多岐にわたる。大衆の多くはその存在を知ることなく，食品とともに摂取し，微量ではあるが，人の一生にわたってなんらかの作用を及ぼすことが予期されるから，発癌性も含めて

慢性毒性の問題は特に重要視されねばならない。

近年大気汚染や水質汚染などのいわゆる公害に対する関心が急激に高まってきた。

大気汚染の人体に及ぼす影響は特定地域における急性呼吸器系疾患のみならず、すべての年齢層、各種の健康状態の人たちが長年にわたって低濃度の種々の汚染物に暴露されること（慢性低濃度長期暴露 chronic lowlevel exposure）によって生じる慢性疾患について特に留意する必要がある。H₂S、メルカプタン類は悪臭の対象となり、SO₂、アクロレイン、アルデヒド類は粘膜を刺激して流涙、気管支炎などを招く。自動車の排気ガスに由来するCO慢性中毒も最近注目され、ベリリウムや3-4-ベンツピレンなどでは発癌性が問題とされている。

また工場廃水による水質汚染についても、水俣病をはじめとして種々の問題が提起されている。

第2節 中毒起因物質の分類

中毒の起因物質には毒素と毒物がある。

1. 毒 素

毒素には細菌性毒素、動物性ならびに植物性毒素があり、いずれも毒性を有するとともに抗原性を有することが特長である。

アルカロイドの多くは強烈な毒性をもっているが抗原性はない。しかしヒマの種子から得られるリチンは猛毒であるとともに抗原性を持ち、動物に抗毒素を生成させるところから植物性毒素に属する。毒素の毒性を失わしめ、抗原性のみを残したものをトキソイドと呼ぶ。毒素には次のようなものがある。

毒素	細菌性毒素	菌体外毒素（真性毒素）……ジフテリア菌、破傷風菌、ガス壊疽菌、ボツリヌス菌、ブドウ球菌など
		菌体内毒素……チフス菌、コレラ菌、ゲルトネル菌など
	植物性毒素	……リチン、アブリンなど
	動物性毒素	……蛇毒（ハブ、マムシ、コブラ、ガラガラ蛇）、サソリ、ハチ、クモなど

2. 毒 物

広義の薬物は医薬品と医薬用外薬物からなり、次のようなものが包含される。1) 化学工業薬品、2) 塗料、染料 3) 火薬 4) 農薬および肥料 5) 食品添加物 6) 化粧品 7) 医薬品 8) 医薬部外品

このうち3)は火薬取締法で、5)は食品衛生法で、6)~8)は薬事法で、毒物および劇物に属するものは毒物劇物取締法によって、それぞれ規制されている。また麻薬取締法、大麻取締法、あへん法、覚せい剤取締法の適用をうけるものもある。

毒物は1)起原 2)薬理作用 3)物理的ならびに化学的性質および4)分析学上の便宜などいろいろの立場から分類することができる。

起原による分類ではこれを1)植物性毒物 2)動物性毒物 3)鉱物性毒物 4)合成毒物などに、分析学的(裁判化学的)分類では1)酸性で水蒸気蒸留によって留出してくる揮発性毒物 2)アルカロイド、配糖体、合成薬品など、酸性のアルコールで抽出しうる毒物 3)金属化合物および4)鉍酸類、水酸化アルカリ、シュウ酸、CO、H₂Sなどのガス類のように特殊の方法で分離確認しうる毒物などに区別される。薬理作用による毒物の分類は従来1)原形質毒、2)神経筋肉毒、3)血液毒の三つに大別されているが、薬物の作用が単一であることはまれで多くは各種の作用を併有し、さらに増量によって作用は増強され複雑多岐にわたり、作用の質的变化を招くことも多いから厳密に区分することは困難である。

1) 原形質毒

組織細胞はその種類によって形態的にも機能的にも多くのちがいがあがるが、いずれも共通成分としてタンパク(酵素などの生化学的活性物質を含めて)、塩類および水が存在する。原形質毒 protoplasmic poison はこれら共通成分に対して変化を与える薬物であるから、その作用は選択的ではなく、これと接触するすべての組織細胞に対して発現される。したがって原則として局所作用を呈するものが多いが、吸収されて全身作用(一般作用)を現わすものもある。

原形質毒には次のようなものがある。

原形質毒	{	腐食薬…………カセイアルカリ類、強酸類、重金属塩など
		収斂薬……………重金属塩およびアルミニウム塩、タンニン酸など
		皮膚刺激薬……植物精油、ヨード、カラシ油、カンタリスなど

- 変質薬(物質代謝毒)……ヨード塩, リン, ヒ素, キニーネ, 放射性物質など
- 消毒薬……………石炭酸, 酸化剤, ホルムアルデヒド, 重金属塩など

2) 神経筋肉毒

神経筋肉毒は局所作用は軽微であるが, 吸収されて中枢および末梢神経系ならびにこれらの支配下にある筋肉の機能障害を起こし, 少量で毒性を現わす。

神経系の刺激感受性または亢奮性が衰退もしくは消失すると, 神経末梢部位ならびに筋肉の機能は抑制ないし麻痺を起こす。逆に神経系の刺激感受性が亢進しあるいは亢奮性が増大した際は神経末梢部位ならびに筋肉の機能も増強される。神経筋肉毒には次のようなものがあり, アルカロイド, 配糖体などの毒物の多くはこの部類にはいる。

- | | | |
|-------|---|---|
| 神経筋肉毒 | { | 中枢亢奮薬(痙攣毒)……カフェイン, カンフル, ニケタミド, ストリキニーネ, ビクロトキシン, 覚醒アミンなど |
| | | 中枢抑制薬(麻痺毒)……全身麻酔薬, 催眠薬, 静穏薬, モルヒネおよびその代用薬, 下熱鎮痛薬, 抗痙攣薬, ペラトラムアルカロイドなど |
| | | 局所麻酔薬……………コカインおよびその代用薬 |
| | | 筋弛緩薬……………クラーレ物質, テトロドトキシンなど |
| | | 自律神経系に作用する薬物……エビレナミン, エフェドリン, バッカクアルカロイド, ヨヒンビン, ムスカリン, ピロカルピン, フィゾスチグミン, アトロピン, ニコチンなど |

3) 血液毒

血液に作用して中毒症状を起こさせる毒物で, 血色素に変化を与える血色素毒, 血球に作用する血球毒の外血液の凝固性や粘稠度を変化させ, あるいは血液の浸透圧, イオン濃度ならびに pH などの平衡を破ることによっても種々の中毒症状が発現するから, 広義にはこのような作用を有する薬物も血液毒 blood poison といえるであろう。

第3節 中毒起因物質の判別

中毒患者に接してとるべき緊急処置は, 原因毒物が不明であっても, まず毒物を排除し, 吸収を阻止するための手段をつくし, 必要に応じて対症療法を行なうなど, 症状の軽快ないし生命の保全につとめることである。いたずらに原因毒物にこだわって