



業連関論に関するものである。スペインの友人たちの「進歩」はめざましい。アントニオは、その後、オックスフォード大学のジェームズ・マーリーズ教授（1996年ノーベル経済学賞）の指導の下、博士号を取得、アリカンテ大学の経済学部長も務めた。カルメンは、経済学部長はもちろん、スペイン経済学会会長、エラスムス・プログラム委員長を歴任した。イグナシオは、本年よりアリカンテ大学の学長になった。

さて、本題のイタリアに話を戻そう。1983年頃、セルジォはローマ大学に移ったので、サマースクールから、段々、離れて行った。また、1985年より後は、私も参加しなくなった。1985年の会議の後、トリエステのセルジォの山荘で宿泊したが、夜空の星が明るく輝いていたことをはっきり覚えている。ジャンプすれば、本当に星をつかむことができそうな感じであった。これは、酔っているの幻想ではない。（確かに、海辺のリストラテで、大皿山盛りのムール貝を肴に、地元の安い白ワインを大いに飲んだのではあるが。）

1995年に、久しぶりにローマを訪れた。ローマには、ラ・サピエンサ、第2の他に、第3のローマ大学ができていた。ラ・サピエンサの商学部の5階に広い研究室をもらい、給料をもらい、時間ももらった。研究室には、机、椅子、空の本箱以外、何もなかったが、たった1冊の分厚い本が机の上に放置してあった。ローマ大学創立680年（？）の記念出版物であった。（創立何年かは、よく覚えていないがローマ大学は、1303年に創立されたので690年以上であった。）この本を日本に持ち帰っても文句はいわれなかったと考えるが、何しろ10cm程の厚さである。大きさはB5版であったろう。重さ故に、その研究室の前の住人も放置していったのであろう。ローマ大学のゲスト・ハウス、ミラ・フィオリに滞在したのだが、これが、哲学部のなかであり、歴史、文学、教育学科があったので、女子

学生が至る所で話をしていた。彼女らの議論を邪魔してはいけないので北側の門ではなく、西側のノメンターナ通りの門を使った。その堀の高さは4mはあり、鉄の扉も3mもある重い物であった。隣が、ロシア領事館ということで、警備の人が常に複数人いて、誠に安全な場所である。ただし、鍵は、鉄の扉、建物の入口、自分の部屋と、3個持ち歩く必要があった。ムツソリーニが住んだトルロニア公園を通り抜け、コート・ディボアルの大使館前を通過するというコースを歩いて通った。夜は、ルーマニア人でカナダはヨーク大学コンピュータ科学部のユージン・ロヴェンタ氏とポーランド人の若い医者ジャレック・ブルサク氏とで、ワインを飲んだ。

夏には、セルジォ、奥さんのジュリーの3人でイスキア島へ旅行した。地中海でセルジォと泳いだ。二人以外誰も見えなかった。夜は島のパブで「鯨のように」飲んだ。

私は、訪れた場所にある湖や川や海に手を入れて思いにふけることにしている。ローマでは、フィラミニオ橋を北側に歩き抜け、急な土手の木々の間を30mくらい下がり、右手に細い木の枝を持ちながら左手をテヴェレ川の汚い水に浸けた。水は濁っていたけれども、こんな馬鹿なことをする人はめったにいないだろう、という感慨にひたった。その深い感動のため、土手を上る途中ですべってこぼり、ズボンが泥だらけになってしまった。翌日の新聞のトップ・ニュースは、ある政治家が泥まみれのスキャンダルにより辞職した、というものであり、ファンゴというイタリア語は、この時、覚えた。

あれから10年たち、セルジォも今年で大学をやめるかもしれない。悩んでいるとのことである。世界中の大学がアメリカの大学の悪い所だけをまねて、ただの大量生産工場になろうとしている。最後の砦、イタリアの大学の抵抗も、これまで、であろうか。

## 有機リン化合物急性中毒に対する解毒剤 PAM の有効性

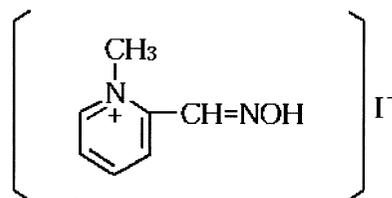
薬学部教授 二 神 幸次郎

1994年6月27日に松本で、さらに1995年3月20日には東京の地下鉄でサリン事件が発生した。首都圏の地下鉄に毒ガスサリンをばら撒かれたのである。人類史上経験のない無差別テロがわが国で起こり、その治療を担当した医療機関では、原因が判明するまで大変困惑したものと考えられる。その松本サリン事件では死者7人、入院56人、地下鉄サリン事件では死亡12人、中毒5,500人であった。サリン(Sarin、O-イソプロピル-メチルホスホノフルオリダート)は、1938年、ナチス・ドイツ下で開発された有機リン化合物で神経ガスの一種である。サリンという名は、開発に携わったシュラーダー(Schrader)、アンブロス(Ambros)、ルドリゲル(Rudriger)、ヴァン・デア・リンデ(Van der Linde)の名前を取って名付けられた。サリンの分子式は、 $\text{CH}_3 \text{P}(\text{O})(\text{F})(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2$ で、その威力は青酸カリの500倍、体内に取り込むと筋肉の動きが麻痺し、呼吸停止を起こす。

一方、有機リン化合物のなかには、いわゆる低毒性といわれるマラチオンやフェントロチオン等があり、農薬(殺虫・除草剤)として世界中で広く使用されている。有機リン化合物急性中毒の解毒剤としては硫酸アトロピンとPAMがあり、厚生労働大臣の定める毒物及び劇物取締法の第12条ならびに同法施行規則の第11条の5には有機リン化合物及びこれを含む製品の容器及び被包にそれらの解毒剤を表示することが義務付けられている。ところが、PAMはパラチオンには著効を示すが、いわゆる低毒性

有機リン化合物中毒には無効であるとの報告が論文として散見された。そこで、厚生労働省は1978年度より3カ年厚生科学特別研究として「農薬中毒の解毒剤に関する研究」を課題とする堀岡研究班を発足させている。その研究班で私も仕事させていただいた。研究班の会議では、サリン、V剤などの毒ガス(神経ガス)と解毒剤の話題が有機リン化合物の一種としてでたが、まさかサリンがわが国で実際に使用されるとはだれも思っていなかった。

アセチルコリンエステラーゼは神経の化学伝達に関与するアセチルコリンを分解する。有機リン化合物に曝されるとアセチルコリンが異常に蓄積し、副交感神経興奮が生じ、さらに運動神経、自律神経、中枢神経の麻痺を起こす。硫酸アトロピンは抗コリン薬であり、臨床症状に対して対症療法的に使用される。一方、PAMはオキシム剤であり図に構造式を示す。その作用はアルキルリン酸化され活性が抑制されたアセチルコリンエステラーゼを再び活性化させる。すなわち脱アルキルリン酸化して酵素を再活性



一般名: プラリドキシムヨウ化メチル

図 PAM の構造式

化する。しかしながら、アセチルコリンエステラーゼの活性部位 esteratic site のセリン - OH 残基と結合したアルキルリン酸基はその後、時間とともに安定化し、その aging 現象により PAM の効果も期待できなくなる。したがって、PAM の効果には限界がある。

有機リン化合物による中毒症状は血清コリンエステラーゼ活性が50%以下になると、発汗、流涎、流涙、縮瞳などのムスカリン様症状や筋線維性攣縮、呼吸筋麻痺などのニコチン様症状、また精神錯乱などの中枢神経症状が出現し、さらに重篤になると呼吸筋麻痺による呼吸不全により死に至る。

農林水産省消費・安全局農産安全管理課が監修している「農薬中毒の症状と治療法」第10版には有機リン化合物として53種類が記載されている。非常に多くの有機リン化合物が存在し、PAM の解毒効果は種類によって差が出てくるのは当然である。その差は有機リン化合物の急性毒性の強弱だけでなく、アルキルリン酸化アセチルコリンエステラーゼの aging 速度や有機リン化合物の体内分布の違いなど多くの因子が考えられる。研究班では、いわゆる低毒性有機リン化合物にも基礎動物実験により有効であることを再確認することができた。しかしながら、低毒性のため中毒時の服用量が相対的に多くなっており PAM の使い方も考慮する必要があることが判明した。パム注射液住友の医薬品添付文書には「プラリドキシムヨウ化メチルとして、通常、成人1回1gを静脈内に徐々に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」となっている。この使用法は著効を示したパラチオン中毒の用法用量である。そこで、われわれは低毒性有機リン化合物中毒の治療指針を作成し、その中に PAM の使用方法を記載した。

また、有機リン化合物急性中毒患者で重篤な場合、血液浄化療法を行う場合がある。研究班で、私はこの血液浄化法が真に有効かどうか家

兎を用いて検討した。その結果、フェニトロチオンの場合、活性炭はフェニトロチオンを吸着するにもかかわらず家兎から全投与量の最大3.17%しか除去できなかった。すなわち血液中に存在するフェニトロチオンはほんの僅かであることが判明した。実際にフェニトロチオンを自殺目的で服用した重症患者の3回にわたる直接血液灌流法 DHP による延べ9時間の DHP 施行により約100mg 弱のフェニトロチオンが除去される結果であった。この患者は50%乳剤を200ml 服用しており、除去量は服用量の約0.1%に過ぎなかった。一旦吸収されたフェニトロチオンは脂肪組織等に蓄積されており、重症患者ではフェニトロチオンの血中濃度がなかなか下がらない患者がいることが判った。さらに、このような症例では、臨床経過のなかで中毒症状の再燃を繰り返すことがわかり報告することができた。

最後に PAM は有機リン化合物により阻害されたアセチルコリンエステラーゼの再活性化薬として、1955年に Wilson により発見された。翌年、わが国で岡山大学の平木らがパラチオン中毒患者に初めて臨床使用しその劇的な効果を報告している<sup>1)</sup>。私は1996年11月に九州大学から岡山大学へ転勤することになり PAM の先駆的臨床研究が行われた病院で9年間仕事ができる。なにか運命的なものを感じている次第です。

#### 【参考文献】

- 1) 平木 潔ら：パラチオン中毒の進歩，日本医事新報，No.1702，10 - 14 (1956)