

サリン：毒性と治療

井上, 尚英
九州大学医学部衛生学講座

槇田, 裕之
九州大学医学部衛生学講座

<https://doi.org/10.15017/7329578>

出版情報：福岡醫學雑誌. 85 (9), pp.257-262, 1994-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

サ リ ン — 毒 性 と 治 療 —

九州大学医学部衛生学講座

井 上 尚 英・槇 田 裕 之

I. 歴 史

第一次世界大戦は文字どおり化学戦争であった。おびただしい数の化学物質が兵器として投入され、信じられないほど多くの犠牲者が出た。少なく見積もって130万人が被災し、少なくとも9万人が死亡したとされている。この第一次世界大戦の教訓は、ある反面では化学兵器の研究に拍車をかけることとなった。

第一次世界大戦後、ドイツのI・Gファルベン社のSchraderは有機リン系の農薬の研究を進めているうちに1936年には虫だけでなく、人間にもきわめて有害な作用を持つ新しい有機リン化合物を発見した⁴⁾。彼はそれをタブン(Tabun)と名付けた。それは殺虫剤としてはあまり有用ではないが、軍事的にはきわめて価値ある物質であることが分かった。この発見はナチス・ドイツ政府の耳に入ることになり、Schraderはドイツ軍の毒ガス研究所に招かれた。ここで化学兵器について熱心な研究が続けられることとなった。これは神経系に主に作用するので後に神経剤のカテゴリーに入れられることとなる。

Schraderは、1年後にタブンに似たさらに10倍も強力な化合物を発見した。彼はその研究に携わってきた4人の重要人物(Schrader, Ambros, Rudriger, Van der Linde)の名をとって、それをサリン(Sarin)と名付けた。ドイツ国防軍はシレジアのプレスラウ付近に1億マルクをつぎこんで大がかりな神経ガス工場を建設した。さらに1944年にはタブンやサリンと同類であるが、より致命的な第三の化合物が発見され、ソマン(Soman)と名付けられた。これらの神経剤は、いずれもドイツで開発されたのでG剤と呼ばれることになる。いずれにせよこの時期までに、ドイツでは月産1万トンの毒ガスを生産する能力を持つ工場を20か所も所有していた。

第二次世界大戦中、結局は神経剤は使われることはなかった。その理由は、ドイツ側は連合軍からの神経剤の報復攻撃を恐れたためであるという見方が強い。ヒトラーの側近である軍需相アルベルト・シュペールが神経剤の使用に強く反対していたことも銘記しておくべきである。

第二次世界大戦後、神経剤の研究はドイツから米国に引き継がれた。

1950年代には神経剤の研究にさらに新たな進展がみられた。1952~53年の間に三つの化学会社が、とくにダニによく効く一群の有機リン系化合物を発見した。それらの化合物のうちコード名VXと呼ばれる物質が化学兵器として選ばれ、1961年から米国において大規模の生産が開始された。1969年に生産が中止されるまで数万トンのVXが生産された。このVXはこれまでに生産された神経剤のうち最も毒性が高いとされている。

1980年代に入ってイラン・イラク戦争で神経剤が使用されているが、どれが使用されたのかについてはまだ十分公開されていない。

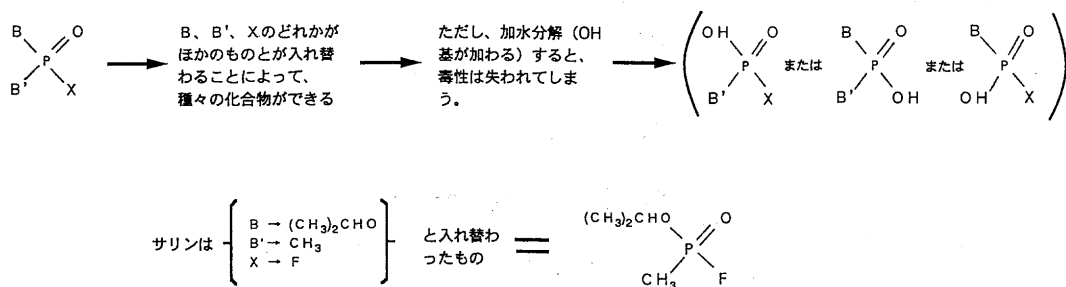


図1 有機リン系化合物の構造

II. 一般的特性と作用機序

サリンは化学名 isopropyl methyl phosphonofluoridate と言われている。その構造式を図1に示す。分子量は140.10である。G剤のうちで最も重要な物質の一つである。純粋であれば無色の液体である。常温で揮発性が高い。20℃では1m³中12,600mgとなる。無色、無臭の蒸気となる。蒸気密度は4.86である。沸点は147℃で、凍点は-56℃である⁶⁾。サリンは水に100%溶解する。

pH 12以上の強アルカリでは速やかに加水分解され、無毒の物質となる。ところがpH 4~7の間では加水分解はきわめてゆっくり起こるので、汚染除去の手段としては実際に意義を持たない。

神経剤はサリンを含めてコリンエステラーゼと容易に結合し、その作用を阻害する。その結果アセチルコリンが分解されずに蓄積してくるため後述のような様々な症状が出現する。

III. 化学兵器としての意義

サリンは化学兵器としては、短時間に呼吸障害すなわち致死的效果をもたらすものとされてきた。温暖な気候では、きわめて揮発性が高く、すみやかに致死濃度となる。しかし、気中濃度は急速に蒸発するエアロゾルとしてそれを散布すると一般に上昇する。この原則に基づいた兵器はほとんどあらゆる手段で使われるように工夫されてきた。サリンは速やかに蒸発しない場合も、またエアロゾルとならない場合も速やかに沈殿し、地面において接触による被害をもたらす。その後気温により蒸発し、地表汚染から期待できる危険継続時間は、10℃雨天微風で1/4~1時間、15℃晴天微風で1/4~4時間、-15℃で無風積雪では1~2日であるとされている⁶⁾。呼吸障害を増悪させる。

近年サリンは直接合成されることもあるが、毒性が強いためバイナリーすなわち二成分兵器という型でつくることが試みられてきた。これは比較的無害な二つの化学物質を一つの砲弾に詰め、爆発するときに初めてサリンができるという仕組みである。現在、知られているサリンの二成分兵器はisopropanolとmethyl phosphonic difluorideである。後者は入手できない。後者に似た構造式を有する化学物質からはサリンの合成が可能である。

サリンが化学兵器として重視される点は、毒性が従来の窒息剤(ホスゲン)に比較して重量あたり32倍も強いこと、イペリットに比較しても15倍も強いことである。このため少量でも非常に広範囲の地域を被毒させる⁶⁾。

仮に爆撃機が数十個の容器にサリンを詰め、総量7トンを目標都市に投下したとする。広い地域に蒸気が拡散され、数平方キロメートルの地域住民を4分以内に死滅させることができるという。図2にサリン攻撃を受けた場合の被害の状況を示す。(和気, 1986⁸⁾より引用)。

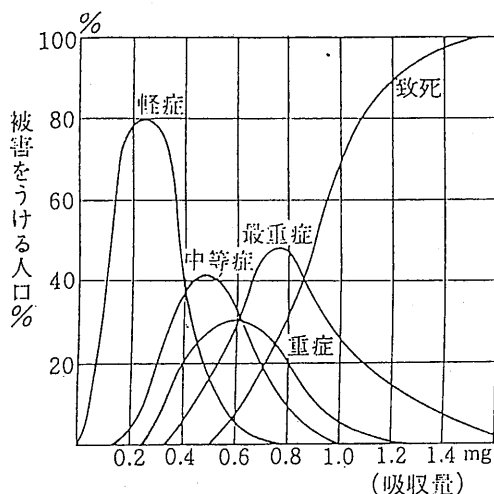


図2 サリン攻撃を受けた場合の被害

いま各人が0.8 mgのサリンを吸入したとすれば、軽症2%、中等症8%、重症23%、最重症44%、死亡23%の割合で被害がでる。

IV. 中毒症状と所見

サリンはほかのすべての神経剤と同様にあらゆる体表面から吸収される。蒸気やエアロゾル、あるいは粉じんに吸着して散布すると、呼吸器や結膜から容易に吸収される。吸収率が最も高く完全であるのは呼吸器である。

サリンの中毒症状と所見についてはGroby¹⁾が1953年に表1に挙げているように詳しく報告している。これら中毒症状や所見はもちろんほかの神経剤と同様である。症状の発現経過は吸収の経路や吸収量によって様々である。症状の発症は急速である。突然症状の悪化をみる。

1. 呼吸器からの吸収

上気道感染症の既往を有する人は重篤な呼吸器障害が出現する。

中毒症状と所見は、軽症と重症に分類されてきた⁵⁾。

① 軽 症

かなり低濃度でも吸入後2～3分で吸入したことに気付く。まず胸部圧迫感、鼻水、唾液分泌の増多、縮瞳、霧視、眼筋の調節障害による頭痛が出現する。軽症では2～3時間症状が持続する。頭痛や視力障害は30日間持続することがある。

② 重 症

上記の中毒症状や所見はさらに顕著となる。唾液分泌や鼻水は顕著となり、水様分泌物が口や鼻から流れ出す。気管支収縮による閉塞と気管支からの分泌物の増多のため、努力性呼吸を示すようになり、ぜい鳴を聴取できるようになる。そしてサリン吸収による全身症状が出現してくる。発汗は著明で、頑固な嘔吐、激しい腹痛、尿や便の失禁をきたすようになる。筋線維束性攣縮を伴う筋力低下をきたすようになり、麻痺を呈するようになる。痙攣も起こる。中毒が進行するにつれ、不安や抑うつをきたすようになる。急性に精神症状が出現する。死因は中枢性の呼吸麻痺か末梢性の気道閉塞による呼吸不全である。

2. 皮膚からの吸収

皮膚からの吸収の場合、局所障害は起こらない。この経路では縮瞳は顕著ではない。呼吸器からの吸収に比して、症状の発現は緩やかである。

表1 神経剤の中毒による症状と所見

症 状 と 所 見	
1. 局所曝露による影響	
①ムスカリン様 瞳孔・毛様体	縮瞳：著明な場合は通常、針先大となる。 左右不同であることがある。 調節力障害による眼痛、頭痛、霧視（眼がかすむ）
結 膜	充血
鼻粘膜	鼻水、充血
気管・気管支	胸部圧迫感、気管支収縮や分泌液増多によると思われる努力性呼吸
汗 腺	液体の曝露部位に発汗
②ニコチン様 骨格筋	液体の曝露部位に筋線維束攣縮
2. 吸収による全身影響	
①ムスカリン様 気管・気管支	胸部圧迫感、気管支収縮や分泌液増多によると思われる努力性呼吸 呼吸困難、胸部痛、気管支分泌液の増多、せき、肺水腫、チアノーゼ
胃・腸	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、おくびや胸やけを伴う心窩部痛 胸骨背部痛、下痢、裏急後重、便失禁
汗 腺	発汗増多
唾液腺	唾液分泌増多
心	軽度徐脈
瞳 孔	軽度の縮瞳、時に左右不同、後に著明な縮瞳
毛様体	霧視
膀胱	頻尿、尿失禁
②ニコチン様 骨格筋	易疲労性、軽度の脱力、筋収縮、筋線維束攣縮、筋痙攣、呼吸筋を含む全般的な筋力低下
交感神経節	蒼白、時に血圧上昇
③中枢神経系	めまい、緊張、不安、不穏、イライラ感、情緒不安定、多夢、不眠、悪夢、頭痛、振戦、無欲、抑うつ、脳波で高振幅の徐波の群発（特に過呼吸にて出現） 眠気、集中力の低下、記憶の遅延、錯乱、構音障害、運動失調、全般的な筋力の低下、反射の消失を伴う昏睡、チェーン・ストークス呼吸、痙攣、呼吸困難やチアノーゼを伴う呼吸抑制、循環不全、血圧下降

3. 消化管からの吸収

神経剤に汚染された食物や水を摂取して起こる中毒症状や所見は、皮膚からの吸収よりもより急速である。しかし症状は同様である。この経路では嘔吐や腹痛が前景に出てくる。しかし縮瞳は顕著ではない。

V. 致死量と予後

重症例では急死する。

ちょうど致死量となるサリンの蒸気濃度の曝露では、1～2、3時間以内に死亡する。致死濃度を数回曝露されると数分～30分で死亡する。

志願者による人体実験では、0.022 mg/kg の1回経口投与で軽度の症状が出現し、0.008 mg/kg を追加したところ8時間以内に中等度の症状が出現したという。経口投与による推定致死量は0.14 mg/kg である²⁾。

サリンを眼に曝露した場合の致死量は0.05 mg/kg とされている³⁾。サリンを皮膚に曝露した際に毒性が出現する濃度は、FOA では100～200 mg/man、米国陸軍省で1700 mg/man と推定されている。

サリンの蒸気やエアロゾルは呼吸器を通しての半数死量は、50～100 mg/min/m³ (FOA, 1967) と推定されている。米国陸軍省によると1分間に15 lの空気吸入したとすると、100 mg/min/m³で致死的となると推定している。

サリンの致死性は気温が上昇した状態 (38°C) では増加することが動物実験で明らかにされている。

サリン中毒による永続的な後遺症は知られていない。縮瞳や調節障害による頭痛が長期間持続する傾向がある。

VI. 検 査

①血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ：血漿コリンエステラーゼも赤血球中コリンエステラーゼとともに著しく低下する。前者の方が回復が早く10日位で正常化する。縮瞳の改善とほぼ平行することが多い。後者すなわち赤血球コリンエステラーゼの方が著しく低値を示し、回復もきわめて緩やかで90日位で正常化してくる。

②心電図検査：洞性頻脈とSTの低下がみられる。

③脳波検査：曝露しても無症状であれば脳波異常はみられない。中等度の症状が出現するときは、電位の減少、リズムの不規則性、電位の変動がみられる。中には痙攣の際にみられるような異常波の間欠的な群発がみられる。異常波として高振幅 (70～150 mu) の徐波 (2 1/2～6 cps) の群発がみられる。これらは前頭葉に著明である。これらは過呼吸前には異常はないが、過呼吸後1～2分でこれらの異常が明らかになってくる。

VII. 病 理

神経剤の影響は機能的であり、器質的ではない。剖検で共通して認められるのは、酸欠症の際に認められる所見である。アトロピン治療や肺水腫の治療を受けてない場合は、気道の粘液による閉塞がみられる。

VIII. 診 断

神経剤による中毒症状と所見として共通して認められるのは、軽度の呼吸困難、明らかな縮瞳、鼻水、唾液分泌の増多である。調節障害により頭痛を訴えることがある。所見として最も重視すべきは縮瞳であり、この存在が診断のきっかけとなることが多い。血液生化学検査としては血漿と赤血球中コリンエステラーゼの低下がみられる。赤血球コリンエステラーゼの方が低下がより著明で正常化するには30日以上かかることも少なくない⁷⁾。生存例においては組織中のコリンエステラーゼを測定することは困難であるので、神経剤の吸収の確認と、その影響の持続の判定には血漿や赤血球中のコリンエステラーゼの測定に頼らざるを得ない。

IX. 治 療

神経剤も有機リン系農薬もシナプスで組織のコリンエステラーゼを抑制することにより生体影響が出現するので治療法は同じである。

神経剤による中毒の発生機序は明かになっているので、治療についての研究も詳細になされてきた。治療法の多くはできる限り早期に適切に開始すれば比較的有效である。

アセチルコリンが蓄積してくることによる中毒症状は、アトロピンのような抗コリン剤である程度抑えることが可能である。これを目的として近代兵器を装備した兵士は、神経剤の攻撃を受けるや否やオートインジェクターでその薬を自分で注射するよう訓練を受けている。

抗コリン剤は、抑制されたコリンエステラーゼを再活性化することはできない。これら抗コリン剤は神経剤のムスカリン様作用のみに有効である。再活性化をする薬剤もあるが、それらは呼吸筋麻痺などのニコチン様作用をある程度抑えることができる。そのような再活性化剤がない場合、唯一の治療法は陽圧人工呼吸法を行うことである。現在最も有効な再活性化剤はオキシムである。特にヨウ化プラリドキシムと

オピドキシムの塩である。イギリス軍ではオートインジェクターの中にオキシムも加えている。再活性化剤の主な欠点は血液脳関門を通過しないことであり、中枢神経症状には無効である。それに加えて大抵の神経剤では、神経剤とコリンエステラーゼが結合すると、抑制されたコリンエステラーゼが化学変化を起こし、オキシムによる再活性化を大きく阻害する。サリンや VX ではなくて、ソマンのような神経剤では、この変化が急速に起こるので、オキシムをタイミングよく投与することは難しい。そういうわけでアトロピンと持続的陽圧人工呼吸法は、現在なしうる唯一の治療法である。痙攣にはジアゼパム 5 mg を経口的に、または静注で投与する。

稿を終えるにあたり、本論文の作成に多大なご尽力を頂いた衛生学講座 多胡文恵、崎村行、野田知美の各氏に対して深く謝意を表す。

文 献

- 1) Grob, D., and Harvey, A. M: The effects and treatment of nerve gas poisoning. *Am. J. Med.*, 14: 52-63, 1953
- 2) Grob, D., and Harvey, J. C.: Effects in man of the anticholinesterase compound sarin (isopropyl methyl phosphonofluoridate) *J. Clin. Invest.*, 37: 350-368, 1958
- 3) Kondritzer, A. A., Mayer, W. H., and Zvirblis, P.: Removal of sarin from skin and eyes. *Arch. Indust Health.*, 20: 50-52, 1959
- 4) マーフィ, S., ヘイ, A., ローズ, S. (綿貫礼子, 里深文彦訳): 化学戦争, 悪夢のシナリオ, 社会思想社, 東京, 1985
- 5) Ministry of Defence: Medical Manual of Defence Against Chemical Agents. HMSO Publications Center, London, 1990
- 6) Report of a WHO Group of Consultations: Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. WHO, Geneva, 1970
- 7) Sidell, F.: Soman and sarin. Clinical manifestations and accidental poisoning by organophosphate. *Clin. Toxicol.*, 7: 1-17, 1974
- 8) 和気 朗: 生物化学兵器, 知られざる「死の化学」中公新書, 東京, 1986