

# 青酸の解毒について (前編)

## 一硫黄化合物による青酸解毒機構一

昭和40年11月8日 受付

信州大学医学部法医学教室

(主任: 野田金治郎教授)

沼 田 一

## On the Antidotal Action in Cyanide Poisoning (Part I)

## -Detoxication Mechanisms of Cyanide by Sulfide Compounds-

Hajime NUMATA

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. K. NODA)

## まえがき

古くから青酸塩は電気鍍金・冶金・金属製品加工等広く用いられ、更に柑橘類果樹の殺虫、また遊離青酸は殺鼠剤として倉庫・船舶等の燻蒸に現在も尚使用されている。青酸及びその塩類は猛毒性をもつて犯罪等に悪々使用され、その事故死の一例については先に報告<sup>1)</sup>したが、その他燻蒸等の青酸ガス使用後、作業に入つたものの不慮な事故死、また昨今、工業面特に合成樹脂工業等の発展のため、その副産物として発生する青酸による中毒事例も発生、職業病としても注目されている<sup>2)-4)</sup>。

そこで、その簡易検知管法については、戦後種々研究され、野田等<sup>5) 6)</sup>もこの面に於いて、その目的を略満足する方法を見出し、実用化されている。

所が、青酸についての毒性を除去する方法は、尚十分解明する迄に致らず、従つてこのことを追求することにより、大いに公衆衛生面にも展開せんとして本実験を計画した。

近時農業中毒がさげばれているが、青酸はその作用を受けた場合、短時間で死に致するため、これに対する適確な方法は未だ見出される迄に至っていない。

そこで、この点に関して研究、いささか新知見を得たので茲に報告する次第である。

## 第 一 編 青酸結抗剤としての硫黄化合物の作用について

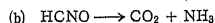
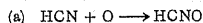
### 文献的考察

青酸に関しては極めて多方面から検討され、多くの業績が重ねられて来たが、特に生体に対する激しい中毒作用は毒物として法医学的にも甚々重要な位置を占めている。

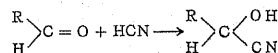
然しながら青酸のこの中毒作用については現在でも明瞭を欠き、その本態は複雑であり、従つてこれに対する解毒作用についても同様、充分解明する迄に至っていない。

一般に生体内に摂取された青酸は一部肺より呼出、他の大部分は体内で消失、残りの小部分は汗又は尿中に排泄される<sup>7)</sup>。この体内に於ける消失は主として次の代謝行爲によつて行われることが知られている<sup>8)</sup>。

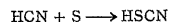
### I 酸化反応



### II Cyanohydrin 形成反応



### III Thiocyanate 形成反応



第Iの酸化反応について島田<sup>9)</sup>は Ascorbin 酸と Methylene blue または組織抽出液の存在により、Cyanide は Cyanate (KCNO) を経て Urea になるものと考え、これに関与する酵素は溶血液、肺、心、肝、脾の圧搾液中に存在すると報告、一方上野

ら<sup>10)11)</sup>は、唾液中にこの反応を促進する Cyanide oxidase の存在を認め、Ammonia 及び CO<sub>2</sub> を代謝産物とし、またこの酵素の抽出をも試みている。

第Ⅱの Cyanohydrin 形成反応は、古くから知られ Aldehyd または Keton 化合物は青酸と反応 Cyanohydrin 誘導体を生成<sup>12)~14)</sup>するが、特に野事<sup>13)</sup>はこれに基づき、青酸解毒剤として Formaldehyd または Acetaldehyd と Sodium thiosulfate (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) の併用が優れた効果を示すと述べている。また同様に糖類中 Dihydroxyacetone HO・CH<sub>2</sub>・CO・CH<sub>2</sub>・OH も青酸結抗作用を有し、コロイド硫黄または Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の併用で、治療的に解毒剤として作用することが報告<sup>15)~17)</sup>されている。然し Dihydroxyacetone の結抗作用は Cyanohydrin 生成に起因するものでなく、Forst<sup>15)</sup>は神経節細胞に対する特殊作用と考え、また Glucose では解毒効果はみられず<sup>17)</sup>、in vivo に於けるこの反応の意義は尚明らかにされていない。

以上二つの青酸代謝と異なり thiocyanate 形成反応は、生体内のもつとも主要な解毒代謝路として認められ、この反応は Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 或はコロイド硫黄を基質として thiocyanate に変化せしめる酵素 Rhodanese (Systematic Name; Thiosulphate: cyanide sulphurtransferase 2.8.1.1<sup>18)</sup>) によつて営まれる<sup>10)20)</sup>58)。即ち、投与青酸量の 60~100% は SCN<sup>-</sup> の形で尿中及び唾液中に排泄され<sup>17) 21) 22)</sup>、その毒性は約 1/200 に減少するという<sup>19)</sup>。従つて基質として Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は青酸解毒中最も優れた薬剤として治療的に用いられ<sup>8) 15)~17) 23)</sup>、Chen 等<sup>24)</sup>は亜硝酸アミル及び亜硝酸ソーダとの併用により 50 例中 49 例の治癒をみたと報告、伊藤等<sup>25)</sup>は青酸ガス中毒に対し、また池田<sup>26)</sup>は Amylase と舟木等<sup>27)</sup>は過酸化水素との併用が優れた結抗作用を示すことを動物実験でみている。この Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は無機 Glutathion HS・SO<sub>3</sub>H としてその他多くの毒物に対する結抗剤としても、平出<sup>28)</sup>は推奨している。

然し一方、富士等<sup>29)</sup>は Cystine, Cysteine は Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> より優れた効果を有することを認め、また中毒時に生体内 SH 量が著しく変動することから、青酸は Rhodanese による代謝に先立ち、血液内或は臓器内 SH 物質に捕捉されて、解毒の第一段階に入るものと考えている。この含硫黄アミノ酸である Cystine 及び Cysteine の青酸結抗作用については既に幾多の検討・報告がされているが<sup>21) 22) 29 ~ 31)</sup>、最近 Disulfide Vitamin B<sub>1</sub> である Thiamine propyl disulfide (TPD) ; Thiamine-8- (methyl 6-acethyl-dihy-

drothioctate) disulfide (TATD) に青酸中毒に対する効果を有することが報告<sup>32) 28)</sup>され、この中で田添<sup>32)</sup>はこれは肝 Rhodanese 作用の活性に起因するものではないと述べている。また中毒時臓器内 SH 物質と共に血液内 Glutathion も著しい増減もみられるが<sup>34) 35)</sup>、これ等のことは青酸の中毒及び解毒作用と生体内硫黄化合物とは密接な関係を有することが予想される。然しながらこれ等の関係についての解明は現在尚不十分であり、従つて今回これ等硫黄化合物を中心としてその解毒機構について検討した。

#### A 血液中に於ける青酸の経時的変化

生体内に於ける毒物の一般的経路として、投与方法の如何を問はず、最初血液循環系を通じ各組織内に分配される。特に青酸は血液毒として CO 中毒と同様、ヘモグロビン (Hb) と結合、生体内の呼吸を阻害するとの説<sup>35) 36)</sup>もなされ、従つて中毒時の血中青酸の意義については、その血液成分に対する直接的影響を検討する必要がある。

そこで先ず in vitro に於いて血液中に添加した青酸の消長について観察を行つた。

##### 実験方法

1. 兎より心穿刺により採血、Na Citrat 5mg/ml を添加、凝固を防いだ血液 8ml、並びに 3000rpm 10 min 遠心分離して採取した血漿 8ml に夫々 KCN 標準液 2ml を添加、密栓し 25°C で incubate した。これを一定時間後、軽く振盪その一部を秤取。前者の血液添加試料では直接及び 3000rpm 5min 遠心後の上澄液について、後者の血漿添加試料ではそのまま直接に未反応の遊離青酸量について、微量拡散法及び比色法で測定、同時に対照として 0.9% NaCl を用いて同様に測定を行つた。

KCN 標準液: KCN 標準原液 (10mg% HCN・0.1N NaOH 溶液) を使用前 Liebig 氏法により測定 0.1N HCl で中和後 (Indicator: phnolphthalein) 5μg/ml または 15μg/ml HCN に 0.9% NaCl で稀釈調整。

2. 青酸の測定法: 先にこの分析方法の展望については鈴木・沼田<sup>37)</sup>により報告されたが、この実験では次の方法により測定を行つた。

(i) 微量拡散法: Conway 微量拡散ユニットの外室に測定試料 0.5~1.0ml を内室には吸収剤として 0.1N-NaOH 2ml を容れる。外室中に 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1ml を注入、直ちに上蓋で密封、3 時間室温で拡散後、内室液について Feldstein-Klendshoj 法<sup>38) 39)</sup>により比色定量を行つた。

(ii) 比色定量法: 内室液  $1.0\text{ml}$  を共栓試験管に採取, 氷冷しつつクロロミン・磷酸緩衝液  $0.2\text{ml}$  を添加する。2分後 Pyridin-Pyrazolon 試薬  $3\text{ml}$  を加えて混和。室温で40分放置後, その呈色液について吸光度を波長  $630\text{m}\mu$  で測定, HCN 量を求めた。

#### 実験成績

1. 血液添加試料中の青酸量は  $0.9\sim 1.0$  ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  HCN 以下同じ) 添加の場合5分後では殆んど変化なく,  $2.7\sim 2.8$  添加例で対照に較べて  $90\sim 94\%$  と僅かな減少を認めたに過ぎなかった。然し30分後では前者の場合  $80\sim 90\%$  後者は  $64\sim 75\%$  と青酸の減少を認めたが, その後の経時的な変化は少なく120分後では, 前者で  $72\sim 88\%$ , 後者で約  $60\%$  であった。(第1表)

2. 血漿添加試料中の青酸量は,  $0.85$  添加例は5分後で既に対照の約  $8\%$ ,  $3.0$  添加では約  $65\%$  と, 血液添加試料と異なつてその減少は著しく, 30分後では前者で対照の約  $65\%$ , 後者は  $45\%$  と, 添加青酸量の約  $50\%$  の消失がみられた。

3. 血液添加試料に於いて, 遠心により血球成分を分離した上澄液血漿中の青酸量についてみると,  $0.85$  添加の場合, 血球成分に結合しない遊離青酸は5分後では  $18\sim 24\%$ ,  $3.00$  添加で約  $32\%$ , 120分後では前者  $13\%$ , 後者で約  $20\%$  が認められた。然しながら時間を経過しても血漿添加試料中青酸量との比は略一定しており, 上澄液血漿中の青酸量は添加量  $0.85$  で前者の約  $20\%$ ,  $3.00$  では約  $50\%$  であった。(第2表 その一, 二)

第 1 表 血液中に於ける HCN の経時変化

No.	経過時間 min	I				II			
		対 照		血 液		対 照		血 液	
		HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %
1	5	0.88	0.93	100.0	106.0	0.97	0.93	100.0	96.0
2	30	0.93	0.76	82.0	82.0	0.85	0.77	83.0	91.0
3	60	0.89	0.73	78.0	82.0	0.88	0.72	77.0	82.2
4	120	0.86	0.62	67.0	72.0	0.85	0.75	81.0	88.0
		III				IV			
		対 照		血 漿		対 照		血 漿	
		HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %
1	5	2.72	2.44	100.0	90.0	2.82	2.64	100.0	94.0
2	30	2.67	1.71	70.0	64.0	2.58	1.94	73.0	75.0
3	60	2.44	1.77	73.0	73.0	2.82	1.84	70.0	65.0
4	120	2.44	1.47	60.0	60.0	2.98	1.72	65.0	58.0

第 2 表 (その一) 血漿中に於ける HCN の経時変化

No.	経過時間 min	I				II			
		対 照		血 漿		血 球 分 離 上 澄 液		血 漿	
		HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	血漿に対する減少 %
1	5	0.84	0.63	100.0	75.0	0.15	100.0	18.0	24.0
2	30	0.81	0.53	84.0	65.0	0.14	93.0	17.0	26.0
3	60	0.81	0.53	84.0	65.0	0.07	47.0	9.0	13.0
4	120	0.84	0.53	84.0	63.0	0.11	73.0	13.0	20.0
		III		IV		V		VI	
		対 照		血 漿		対 照		血 漿	
		HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	HCN $\mu\text{g}/\text{ml}$	減少率 %	対照に対する減少 %	血漿に対する減少 %
1	5	0.85	0.74	100.0	87.0	0.20	100.0	24.0	27.0
2	30	0.79	0.54	73.0	68.0	0.12	60.0	15.0	22.0
3	60	0.77	0.54	73.0	70.0	0.13	65.0	17.0	24.0
4	120	0.85	0.45	61.0	53.0	0.11	55.0	13.0	24.0

第2表(その二)

No.	経過時間 min	対 照	Ⅲ						
			血 漿			血 球 分 離 上 澄 液			
			HCN μg/ml	減少率 %	対照に 対する減少 %	HCN μg/ml	減少率 %	対照に 対する減少 %	血漿に 対する減少 %
1	5	3.00	1.96	100.0	63.0	0.95	100.0	32.0	48.0
2	30	2.46	1.08	55.0	44.0	0.62	65.0	25.0	57.0
3	60	2.57	1.12	57.0	44.0	0.60	63.0	23.0	54.0
4	120	2.42	1.16	59.0	48.0	0.48	51.0	23.0	41.0
Ⅳ									
1	5	2.88	1.88	100.0	65.0	0.94	100.0	33.0	50.0
2	30	2.61	1.22	65.0	47.0	0.66	70.0	25.0	54.0
4	60	2.57	1.24	66.0	48.0	0.63	67.0	25.0	51.0
5	120	2.67	1.02	54.0	38.0	0.53	55.0	20.0	51.0

## 小 括

血液中に於ける青酸は永久<sup>40)</sup>によると精製カタラーゼによる阻害度から, in vitro で血漿並びに有形成分に対する青酸の分配比を 1:5.3 と述べている。今回の実験に於いて血液中の青酸は, 濃度及び時間によつて異なり HCN 1μg/ml 添加の場合, 上澄血漿液即ち血球成分に結合しない遊離青酸量は 5 分後で約 20%, 120 分後で 13%, また 3μg/ml 添加では 5 分後 32%, 120 分で 20% に減少した。全血液添加試料と血漿添加試料中の青酸の経時変化についてみると, 後者は前者に較べてその減少が著しく, 且, 短時間に進行することは, 血漿成分中に HCN と速かに反応・分解する成分の存在が予想され, また Rhodanese 等の分布<sup>10)20)</sup>から, これは酵素作用によるものとは認め難い。

一方, 血球成分, 主に Hemoglobin (Hb) 並びに Met-Hb との結合については多くの報告がなされているが<sup>41)~44)</sup>, Hb-cyanide の結合生成物は僅かであり, 池田<sup>44)</sup>は室温 4 時間で約 2%, 38°C 30 分でも 3.8% に過ぎないと述べ, 一般に生体内では Hb との結合は殆んど認められないとの報告が多い<sup>35)</sup>。従つて中毒量の青酸存在時でも Hb が正常の酸素運搬能力を維持していることは<sup>31)45)</sup>, CO 中毒と異なり組織呼吸を阻害する程 Hb との結合は強固でなく血液毒としての作用は疑はしい<sup>46)</sup>。

然し Salamone 等<sup>47)</sup>は兎に対する青酸中毒時に血液凝固性の増進, 次いで低凝固性の段階 (hypocoagulable state) に至ることをみており, 先の血漿成分と HCN との関係からも一応中毒及び解毒作用を論ずる場合考慮する必要がある。

## B 青酸中毒時に於ける血液中青酸の変化

血中遊離青酸量の濃度は, 中毒作用の発現に影響を与えることが予想されるが, 実際このことから中毒時亜硝酸ソーダ等を投与し, 血液中 Met-Hb 形成を促進, Cyan Met-Hb として遊離 HCN と結合, その減少により解毒効果を高めんとする報告もなされている<sup>10)24)48)49)</sup>。然しながら, その他解毒剤との関係については尚明らかでなく, そこで兎を用い青酸中毒時及び解毒剤投与時の in vivo に於ける血液中並びに血漿中の青酸量を経時的に追求することにより, その解毒効果との関係を明らかにせんとした。

## 実験方法

1. 2.5~3.5kg の兎を仰臥位に固定, これに投与前 Liebig 氏法で測定した 0.2% KCN 溶液の一定量を耳翼静脈より徐々に注入後, 5, 15, 30, 60, 120 分毎に心穿刺により約 3~4ml を採血 Na Citrat で凝固を防ぎ, 直ちに全血液及び 3000rpm 5 分遠心分離して得た上澄液について, 先と同様な方法を用い青酸量を測定した。

尚, 血液中 Hb 濃度は Cyan-Met Hb による分光々度法<sup>50)</sup>により測定した。

2. 結抗剤は使用前調整し, 青酸投与約 5 分前に皮下または静脈注射により投与した。

(a) 200mg/ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  溶液

(d) 5mg/ml  $\text{NaNO}_2$  生理食塩溶液

(e) 20mg/ml Thiamine Propyl Disulfide (TPD) 溶液

TPD を少量の Alcohol に溶解, Tween 80 を添加 (最終濃度 10%) 一定量に水で稀釈する。

(d) 30mg/ml Thiamine HCl 生理食塩溶液

(e) 40mg/ml Cystine 溶液

Cystine を 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  に溶解して使用

(f) 20mg/ml Thiocetic acid 溶液

Thiocetic acid を 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  に溶解後、

一定量に生理食塩水で稀釈

## 実験成績

## I 薬剤単独投与群

1. KCN 単独投与の対照群は 0.5mg/kg 及び 0.9 mg/kg 投与では全て生存したが、1mg/kg 投与量では 5

例中 3 例は注射後約 5 分で、1 例は 30 分で心停止を来とし、1 例しか生存がみられなかった。

血中及び血漿中の青酸量は致死例では、注射 5 分後で血液中 1.41~2.54 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  HCN 以下同)、血漿中 0.44~1.02 と生存例の血液中濃度 1.34>、血漿中 0.37> に較べて高く、特に血漿/全血の HCN 濃度比は生存例の 0~28%、平均 14.3% に対し、致死例は 21~40% 平均 33.0% と著るしく高い値を示した。また生存例は血漿中では約 30 分で HCN は消失、血液中では 2 時後に僅かにその存在を認めたに過ぎなかったが、致死例

第 3 表 (その一)

KCN 投与による血液中 HCN の変化

(生存群)

No.			I			II			III		
体 重 <i>kg</i>			2.54			2.96			3.02		
KCN(HCN) <i>mg/kg</i>			0.50 (0.21)			0.50 (0.21)			0.91 (0.38)		
致 死 時 間 (min)			—			—			—		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	分 n	<i>μg/cc</i>	%	%	<i>μg/cc</i>	%	%	<i>μg/cc</i>	%	%
血  液  B	1	5	0.08	100.00	<div></div>	0.37	100.00	<div></div>	1.32	100.00	<div></div>
	2	15	0.04	50.00		0.21	56.76		0.40	30.30	
	3	30	0.02	25.00		0.08	21.62		0.22	16.67	
	4	60	0.05	60.25		0.07	18.92		0.19	14.39	
	5	120	0.	0.		0.04	15.81		0.12	9.09	
血  漿  P	1	5	0.	<div></div>	<div></div>	0.05	100.00	13.51	0.37	100.00	28.03
	2	15	0.			0.03	60.00	14.27	0.04	10.81	10.00
	3	30	0.			0.02	40.00	25.00	0.03	8.11	13.64
	4	60	0.			0.	0.	0.	0.	0.	0.
	5	120	0.			0.	0.	0.	0.	0.	0.

第 3 表 (その二)

No.			Ⅳ			Ⅴ		
体 重 <i>kg</i>			2.84			2.70		
KCN(HCN) <i>mg/kg</i>			0.98 (0.01)			0.99 (0.41)		
致死時間 (min)			—			30<		
	採 血 No.	min	HCN <i>μg/cc</i>	減少率 %	P/B %	HCN <i>μg/cc</i>	減少率 %	P/B %
血  液  B	1	5	1.34	100.00		1.41	100.00	
	2	15	—	—		—	—	
	3	30	0.29	21.64		0.60	42.55	
	4	60	0.15	11.19		0.16	11.35	
	5	120	0.08	5.97		0.13	9.22	
血  漿  P	1	5	0.21	100.00	15.67	0.44	100.00	31.21
	2	15	—	—	—	—	—	—
	3	30	0.02	9.52	6.90	0.08	18.18	13.30
	4	60	0.	0.	0.	0.02	4.55	12.50
	5	120	0.	0.	0.	0.02	4.55	15.38

第3表 (その三)

(死亡群)

No.			VI			VII			VIII		
体 重 kg			3.34			3.00			3.24		
KCN/HCN mg/kg			1.00 (0.41)			1.00 (0.41)			1.00 (0.41)		
致死時間 (min)			5<			<5			5<		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	min	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%
血	1	5	1.47	100.00		2.29	100.00		2.54	100.00	
	2	15	1.39	94.56		2.08	90.83		2.24	88.19	
	3	30	1.21	82.31		1.70	74.24		1.63	64.17	
	4	60	—	—		1.24	54.15		1.53	60.24	
	5	120	—	—		1.15	50.22		—	—	
液	1	5	0.59	—	40.14	0.47	100.00	20.52	1.02	100.00	40.16
	2	15	—	—		0.55	117.02		0.62	60.78	
	3	30	—	—		0.65	138.30		0.67	65.69	
	4	60	—	—		0.29	61.70		—	—	
	5	120	—	—		0.24	51.06		—	—	

の経時変化は少なく、血漿/全血比は約40%と逆に上昇を認めた例もあった。(第3表 その一、二、三、第1図)

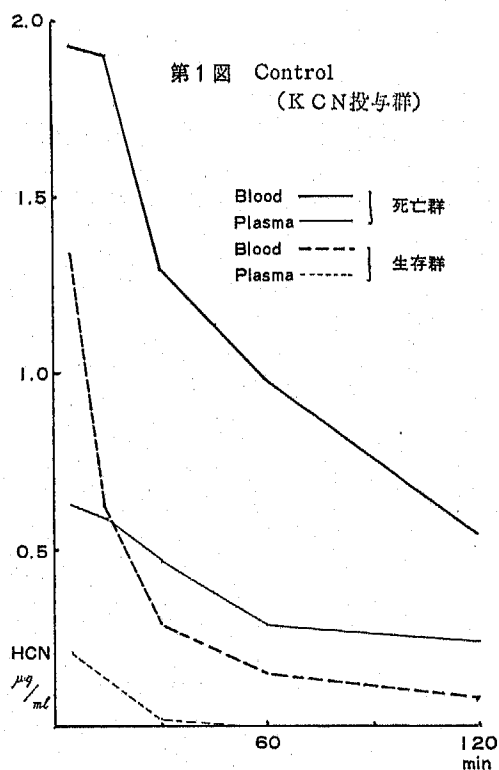
2. 結抗剤として  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  を青酸量の5, 50, 500倍 mol 量皮下投与した場合は、明らかな結抗は認められなかったが、対照群の弊死例に比較し、血液及び血漿中青酸量の低下がみられた。(第4表 その一)

3.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  を青酸量の約100倍 mol 量静注投与した5例については、対照群と全く同様5～10分内に心停止を来し、生存は1例にしか過ぎなかった。然し注目すべきことは生存・弊死例共に同様な経過で青酸の減少を認め、血液中青酸量は平均1.28で対照弊死例の約66%、血漿中には注射直後ですでにその存在が認められなかった。(第4表 その二、第2図)

4. TPD を青酸量の5倍 mol 量皮下注射により投与した5例は、2例が生存、また弊死3例中1例は心停止まで約60分以上を要している。

血中及び血漿中の青酸量は1例 (No. V) を除き、一概に対照群より、生存・弊死例共に低く、また血漿/全血比は前者で10～16%、後者で18～27%を示した。然し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  投与群と異なり、血漿中の青酸は弊死例では殆んど減少せず、対照群と同様逆に上昇を示した例もあり、またその後の血液中の青酸の減少は、対照群と同様な傾向を示している。(第5表 その一、二、第3図)

5. Thiamine を青酸量の10倍 mol 量静注により投与した3例は、何れも生存せず、また血液及び血漿



中の青酸量は対照群と明らかな差はみられなかった。(第6表、第4図)

6. Cystine を青酸量の10倍 mol 量静注投与した3例中、1例の生存を認めた。

血液及び血漿中の青酸量は対照群に較べて低下し、致死例に於いても対照例の約60%にしか過ぎなかつた。然し、その後の経時的变化は TPD 投与群と同様、僅少であり、中には、死後血液・血漿共に著しく上昇を示した1例のみみられた。(第7表, 第5図)

7. Thioctic acid を青酸の10倍 mol 量静注投与

した3例は、何れも生存なく、また血中・血漿中青酸量は、対照群との間に明らかな差を見出すことは困難であつた。(第8表, 第6図)

#### II 薬剤併用投与群

1.  $\text{NaNO}_2$  を青酸量の5倍 mol 次いで  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  100倍 mol を静注投与した併用例は、3例中1例のみ

第4表 (その一)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  投与 (皮下) による HCN の変化

No.			I			II			III		
体 重 kg			3 00			2.94			2.94		
KCN(HCN) mg/kg			1.02 (0.24)			1.01 (0.42)			1.01 (0.42)		
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 5H <sub>2</sub> O g			0.06			0.54			5.4		
(mol/HCN)			(5/1)			(50/1)			(500/1)		
致 死 時 間 (min)			5<			<5			15<		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	min	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%
血 液 B	1	5	1.20	100.00		1.76	100.00		1.59	100.00	
	2	15	1.03	85.83		1.80	102.27		0.75	47.17	
	3	30	—	—		1.41	80.11		0.37	23.23	
	4	60	—	—		—	—		0.80	50.31	
	5	120	—	—		—	—		0.05	3.14	
血 漿 P	1	5	0.31	100.00	25.83	0.39	100.00	22.16	0.36	100.00	22.64
	2	15	0.27	87.10	26.21	0.25	64.10	13.81	0.15	41.67	20.00
	3	30	—	—	—	0.44	112.82	31.21	0.06	16.67	16.22
	4	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	120	—	—	—	—	—	—	0.	0.	0.

第4表 (その二)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  投与 (静注) による HCN の変化

No.	I		II		III		IV		V	
体 重 kg	2.94		3.28		2.96		3.02		2.67	
KCN(HCN) mg/kg	0.99 (0.41)		1.00 (0.41)		1.01 (0.42)		1.01 (0.42)		1.00 (0.41)	
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ g	1.12		1.15		1.03		1.15		1.02	
(mol/HCN)	(100/1)		(92/1)		(100/1)		(100/1)		(100/1)	
致死時間 (min)	—		<5		10		<5		<5	
採血	No.	min	HCN $\mu\text{g/cc}$	減少率 %	HCN $\mu\text{g/cc}$	減少率 %	HCN $\mu\text{g/cc}$	減少率 %	HCN $\mu\text{g/cc}$	減少率 %
血液B	1	5	1.04	100.00	1.08	100.00	1.34	100.00	1.36	100.00
	2	15	0.54	51.92	0.36	33.33	0.38	28.36	0.86	64.18
	3	30	0.06	5.77	0.32	29.63	0.27	20.15	0.18	13.43
	4	60	0.04	3.85	0.19	17.59	0.09	6.72	0.12	8.96
	5	120	0.02	1.92	0.03	2.78	0.06	4.48	0.06	4.48
血漿P	1	5	0.		0.		0.		0.	
	2	15	0.		0.		0.		0.	
	3	30	0.		0.		0.		0.	
	4	60	0.		0.		0.		0.03	
	5	120	0.		0.		0.		0.	

が生存し、2例は5分前後で心停止を来して死亡した。

この場合の血液中青酸量は生存・弊死に拘らず極めて高く、注射直後では対照群の約2倍以上の濃度を示している。然しながら血漿中青酸量は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 単独投与例と同様、殆んどその存在が認められず、また血

液中青酸量は経時的に急激な減少がみられた。(第9表、第7図)

2. TPD を青酸量の5倍 mol を皮下に、次いで $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  100倍 mol 静注により投与した場合、5例中弊死したものは僅か1例にしか過ぎず、更に TPD 10倍 mol と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を併用した場合5例共に生存、

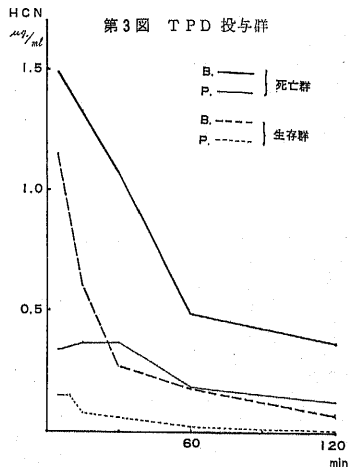
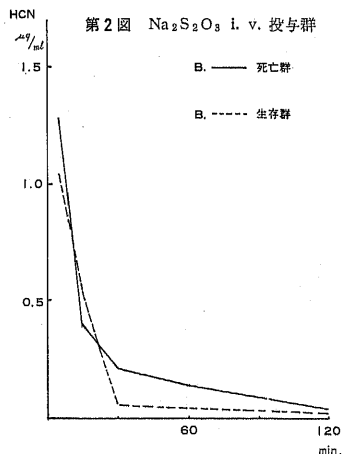
第5表 (その一) TPD 投与による HCN の変化

No.			I			II			III		
体 重 kg			3.02			2.62			2.66		
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)			1.00 (0.08)			1.00 (0.41)		
T P D g (mol/NCN)			0.08 (5/1)			0.08 (5/1)			0.075 (5/1)		
致死時間 (min)			—			60<			—		
	採血 No.	min	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	減少率 %	P/B %	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	減少率 %	P/B %	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	減少率 %	P/B %
血 液 B	1	5	1.00	100.00		1.01	100.00		1.29	100.00	
	2	15	0.71	71.00		0.52	51.49		0.48	37.21	
	3	30	0.20	20.00		0.27	26.73		0.33	25.58	
	4	60	0.12	12.00		0.15	14.85		0.24	18.60	
	5	120	0.07	7.00		0.07	6.93		—	—	
血 漿 P	1	5	0.10	100.00	10.00	0.20	100.00	19.80	0.20	100.00	15.50
	2	15	0.08	80.00	11.27	0.04	20.00	7.69	0.08	40.00	16.67
	3	30	0.03	30.00	15.00	0.03	15.00	11.11	0.08	40.00	24.24
	4	60	0.0	0.	0.	0.03	15.00	20.00	0.04	20.00	16.67
	5	120	0.01	10.00	14.29	0.	0.	0.	—	—	—

第5表 (その二) (死亡群)

No.			IV			V		
体 重 kg			3.00			3.46		
KCN(HCN) mg/kg			1.01 (0.24)			1.01 (0.42)		
T P D g (mol/HCN)			0.08 (5/1)			0.10 (5/1)		
致死時間 (min)			<5			5<		
	採血 No.	min	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	減少率 %	P/B %	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	減少率 %	P/B %
血 液 B	1	5	1.33	100.00		2.13	100.00	
	2	15	1.59	119.55		1.88	88.26	
	3	30	1.19	89.47		1.76	82.63	
	4	60	0.82	61.65		—	—	
	5	120	0.66	49.62		—	—	
血 漿 P	1	5	0.24	100.00	18.05	0.58	100.00	27.23
	2	15	0.35	145.83	22.01	0.71	122.41	37.77
	3	30	0.50	208.33	42.02	0.57	98.28	32.39
	4	60	0.34	141.67	28.57	—	—	—
	5	120	0.25	104.17	37.88	—	—	—





第6表 Thiamine 投与によるHCNの変化

No.			I			II			III		
体 重 kg			2.60			2.53			2.85		
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)			1.00 (0.41)			1.00 (0.41)		
Thiamine g			0.14			0.13			0.15		
(mol/HCN)			(10/1)			(10/1)			(10/1)		
致死時間 (min)			5>			5>			5<		
	採 血		HCN μg/cc	減少率 %	P/B %	HCN μg/cc	減少率 %	P/B %	HCN μg/cc	減少率 %	P/B %
	No.	min									
血 液	1	5	2.08	100.00		1.57	100.00		1.20	100.00	
	2	15	2.08	100.00		1.53	97.45		1.18	98.33	
	3	30	1.49	71.64		1.45	92.36		1.14	95.00	
	4	60	1.35	64.90		1.06	67.52		0.83	69.17	
	5	120	1.39	66.83		0.58	36.94		0.63	52.50	
血 漿	1	5	0.74	100.00	35.57	0.41	100.00	26.11	0.42	100.00	35.00
	2	15	0.62	83.78	29.85	0.39	95.12	25.49	0.34	80.95	28.81
	3	30	0.75	101.35	50.33	0.19	46.34	13.10	0.30	71.43	26.31
	4	60	0.51	68.92	37.78	0.30	73.17	28.30	0.27	64.29	32.53
	5	120	0.53	71.62	38.13	0.19	46.34	32.76	0.27	64.29	42.86

両者の併用が青酸中毒に対しすぐれた結抗作用を有することが認められた。

この場合、血液・血漿中青酸濃度は生存・弊死例の間に差はなく、血漿中には殆んど遊離HCNは認められず、また血液中濃度は、直後ですす対照群生存例の約48%、弊死例の33%であり、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$  HCN量以上の例は10例中3例のみで、1時間後には何れも

$0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に減少している。(第10表 その一、二、第8図)

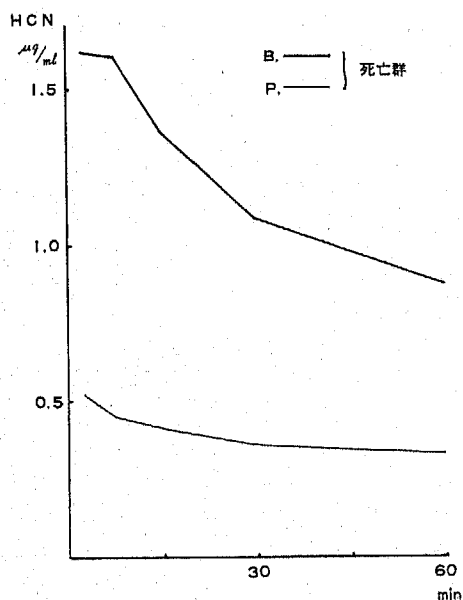
3. Cystine を青酸量の5倍 mol, 次いで $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を100倍 mol 同様に静注投与した5例に対しては2例が生存, 他は何れも5分前後で弊死した。血液中の青酸量は生存例は各薬剤投与群中最低で、対照群の約40%であり, また弊死例も対照群の約45%であつ

第 7 表

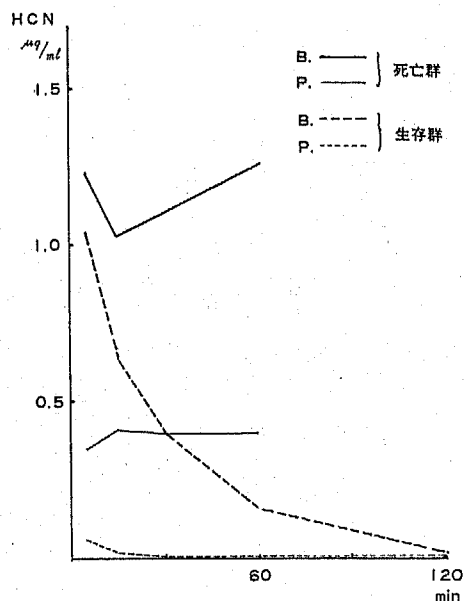
Cystine 投与による HCN の変化

No.			I			II			III		
体 重 kg			2.8			2.85			2.5		
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)			0.99 (0.41)			0.99 (0.41)		
Cystine g (mol/HCN)			0.11 (10/1)			0.11 (10/1)			0.095 (10/1)		
致死時間 (min)			—			5<			5<		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	min	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%
血 液 B	1	5	1.04	100.00		1.06	100.00		1.40	100.00	
	2	15	0.64	61.54		0.63	59.43		1.43	102.14	
	3	30	0.40	38.46		—	—		—	—	
	4	60	0.16	15.38		0.64	60.38		1.88	134.29	
	5	120	0.01	0.96		—	—		—	—	
血 漿 P	1	5	0.06	100.00	5.77	0.25	100.00	23.58	0.45	100.00	32.14
	2	15	0.02	33.33	3.13	0.29	116.00	46.03	0.53	117.78	37.06
	3	30	0.01	16.67	2.50	—	—	—	—	—	—
	4	60	0.01	16.67	6.31	0.24	96.00	37.50	0.56	124.44	29.79
	5	120	0.01	16.67	100.00	—	—	—	—	—	—

第 4 図 Thiamine 投与群



第 5 図 Cystine 投与群



た。然し血漿中の青酸は僅かではあるが、TPD+ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用群と異なり、その多くに検出されている。(第11表、第9図)

### Ⅲ 血液中青酸濃度に及ぼす採血の影響

in vivo に於ける青酸量を測定する際、数回の採血を行うことから、血液成分の漏出また組織液による稀

釈が考えられ、特に中毒時には毛細血管は、容易に攣縮・麻痺性拡張を起し透過性の著しい変調を来すため<sup>51)</sup>、in vivo では血液成分の変化に起因する青酸濃度の変動についても考慮する必要が認められる。

即ち、血液成分の変化を Hb 量を指標として測定するに Cystine 及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の併用投与群で、生存

例は1時間では殆んど変化なく、2時間でHb量約85%と稍減少したに過ぎなかつた。然るに致死例は15分でHb量は60%に低下、この傾向はThiamine及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 単独投与群も2時間ではHb量約55%と組織液等による血液の稀釈がみられた。

従つてこのことから、血液稀釈による青酸量を補正

して求めた所、Thiamine投与群は2時間で、その減少量は88%となり、先のin vitroに於ける血液添加青酸の経時的变化と同様な経過を示したが、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 投与群は補正後でも2時間で、青酸投与直後の約10%迄に減少し、心停止後も生存例と同様明らかに青酸が減少することが認められた。(第12表)

第8表

Thioctic acid 投与によるHCNの変化

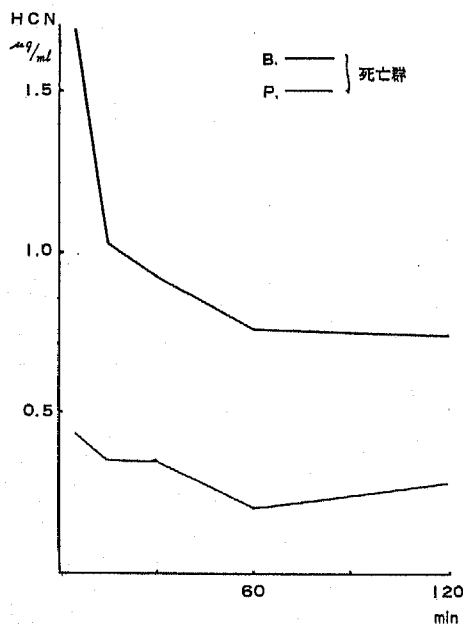
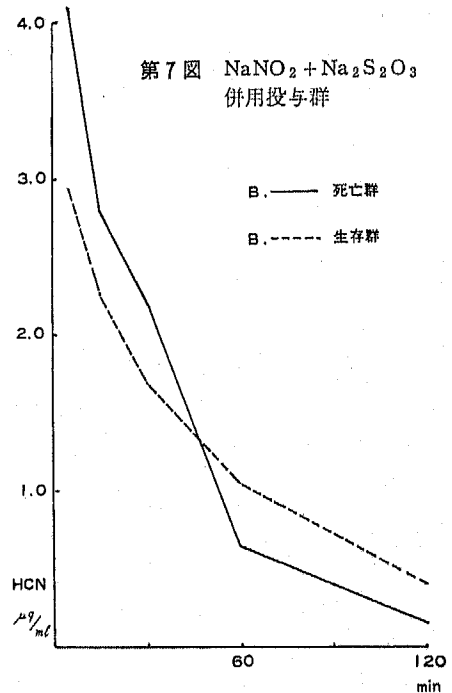
No.			I			II			III		
体 重 kg			2.9			3.00			3.15		
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)			1.00 (0.41)			0.99 (0.41)		
Thioctic acid g (mol/HCN)			0.1 (10/1)			0.1 (10/1)			0.1 (10/1)		
致 死 時 間 (min)			<5			<15			5<		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	min	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%
血	1	5	1.41	100.00		1.43	100.00		2.24	100.00	
	2	15	0.99	70.21		0.82	57.34		1.24	55.86	
	3	30	0.86	60.99		—	—		0.98	43.75	
	4	60	0.83	58.87		0.71	49.65		0.74	33.04	
	5	120	0.94	66.67		0.38	26.57		0.90	40.18	
漿	1	5	0.33	100.00	23.40	0.28	100.00	19.72	0.68	100.00	30.36
	2	15	0.38	115.15	38.38	0.15	53.57	18.29	0.51	75.00	41.13
	3	30	0.26	78.79	30.23	—	—	—	0.43	63.24	43.88
	4	60	0.19	57.58	22.89	0.14	50.00	19.72	0.27	39.71	36.49
	5	120	0.22	66.67	23.40	0.19	67.86	50.00	0.43	63.24	47.78

第9表

 $\text{NaNO}_2$  及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用投与によるHCNの変化

No.			I			II			III		
体 量 kg			2.82			2.68			2.88		
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)			1.02 (0.42)			1.01 (0.41)		
$\text{NaNO}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ g (mol/HCN)			0.015 + 1.07 (5/1) (100/1)			0.015 + 1.02 (5/1) (100/1)			0.015 + 1.10 (5/1) (100/1)		
致 死 時 間 (min)			—			5<			<5		
	採 血		HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B	HCN	減少率	P/B
	No.	min	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%	μg/cc	%	%
血	1	5	2.94	100.00		4.32	100.00		3.88	100.00	
	2	15	2.24	76.19		1.18	27.31		4.40	11.34	
	3	30	1.68	57.14		0.70	16.20		3.68	94.85	
	4	60	1.04	35.37		0.26	6.02		1.00	25.77	
	5	120	0.04	13.61		—	—		0.14	3.61	
漿	1	5	0.			0.02	100.00	0.46	0.01	100.00	0.23
	2	15	0.			0.02	100.00	1.69	0.	0.	0.
	3	30	0.			0.09	45.00	12.86	0.	0.	0.
	4	60	0.			—	—	—	0.	0.	0.
	5	120	0.			—	—	—	0.	0.	0.

第6図 Thiocetic Acid 投与群

第7図  $\text{NaNO}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用投与群第10表 (その一) TPD 及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用投与による HCN の変化 (×5 TPD)

No.			I		II		III		IV		V	
体 重 kg			3.06		2.66		2.8		2.75		2.78	
KCN(HCN) mg/kg			1.00 (0.41)		1.00 (0.41)		1.00 (0.41)		1.01 (0.42)		1.00 (0.41)	
TPD + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ g (mol/HCN)			0.08 + 1.17 (5/1) (100/1)		0.07 + 1.01 (5/1) (100/1)		0.08 + 1.07 (5/1) (100/1)		0.08 + 1.05 (5/1) (100/1)		0.08 + 1.06 (5/1) (100/1)	
致 死 時 間 (min)			—		—		—		<5		—	
	採 血		HCN		HCN		HCN		HCN		HCN	
	No.	min	μg/cc	減少率 %	μg/cc	減少率 %	μg/cc	減少率 %	μg/cc	減少率 %	μg/cc	減少率 %
血 液 B	1	5	0.14	100.00	0.54	100.00	0.57	100.00	0.68	100.00	1.09	100.00
	2	15	0.18	128.57	0.16	29.63	0.37	64.91	0.25	36.76	0.52	47.71
	3	30	0.05	35.71	—	—	0.26	45.61	—	—	0.10	9.17
	4	60	0.06	42.86	0.04	7.41	0.05	8.77	0.04	5.88	0.03	2.75
	5	120	0.07	50.00	0.04	7.41	0.04	7.02	0.03	4.11	—	—
血 漿 P	1	5	0.	—	0.	—	0.	—	0.	—	0.	—
	2	15	0.	—	0.	—	0.	—	0.	—	0.04	—
	3	30	0.	—	—	—	0.	—	—	—	0.	—
	4	60	0.	—	0.	—	0.	—	0.	—	0.	—
	5	120	0.	—	0	—	0.	—	0.	—	—	—

## 小 括

兎に対する静注の青酸中毒量は成書<sup>52)</sup>によると LD 0.1~0.33mg/kg である。然し今回の実験では KCN 0.5mg/kg 投与では 2 例共に生存、1mg/kg で 5 例中 4 例 (80%) が死亡した。この場合結抗剤を同時に投与し

てその効果を検討してみると、各薬剤投与群中 TPD 及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用群は、極めて優れた結抗作用を示し、10 例中死亡したのは 1 例にしか過ぎなかった。次いでは Cystine +  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  並びに TPD (5 例中 2 例生存)、 $\text{NaNO}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  並びに Cystine (3 例

第10表 (その二)

(×10 TPD)

No.	I		II		III		IV		V	
体 重 <i>kg</i>	1.01		2.64		3.25		2.29		2.68	
KCN(HCN) <i>mg/kg</i>	1.01 (0.42)		1.00 (0.41)		0.98 (0.41)		1.00 (0.41)		1.00 (0.41)	
TPD + Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ♀ (mol/HCN)	0.15 + 1.08 (10/1) (100/1)		0.14 + 1.01 (10/1) (100/1)		0.17 + 1.24 (10/1) (100/1)		0.16 + 1.13 (10/1) (100/1)		0.14 + 1.02 (10/1) (100/1)	
致死時間 (min)	—		—		—		—		—	
採 血	No.	min	HCN	減少率	HCN	減少率	HCN	減少率	HCN	減少率
			$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%
血	1	5	0.68	100.00	0.80	100.00	0.95	100.00	1.27	100.00
	2	15	0.26	38.24	0.21	26.25	0.38	40.00	0.28	22.05
	3	30	0.08	17.65	0.11	13.75	0.16	16.84	0.10	7.87
	4	60	0.05	7.35	0.06	7.50	0.08	8.42	0.08	6.30
	5	120	0.02	2.94	—	—	0.02	2.11	0.07	5.51
液	1	5	0.	/	0.01	/	0.	/	0.	/
	2	15	0.	/	0.02	/	0.	/	0.	/
	3	30	0.	/	0.	/	0.	/	0.	/
	4	60	0.	/	0.02	/	0.	/	0.	/
	5	120	0.	/	—	/	0.	/	—	/

第11表

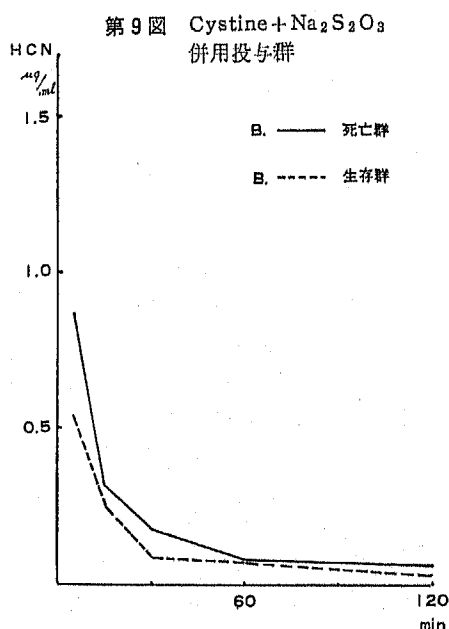
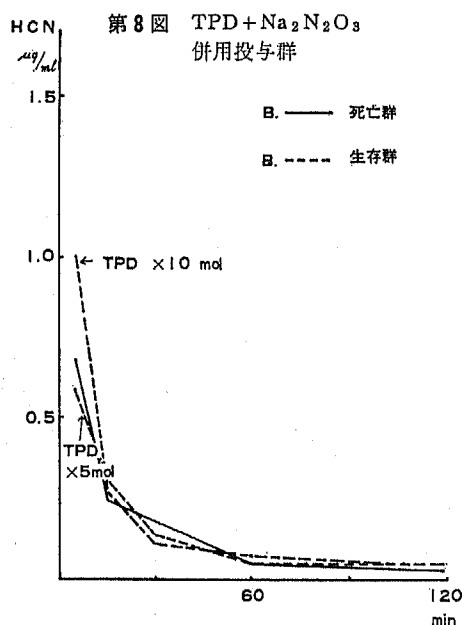
Cystine 及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 併用投与による HCN の変化

No.	I		II		III		IV		V	
体 重 <i>kg</i>	2.50		2.86		2.68		2.76		3.02	
KCN(HCN) <i>mg/kg</i>	0.98 (0.41)		1.00 (0.41)		1.01 (0.41)		1.00 (0.41)		0.99 (0.41)	
Cystine + Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ♀ (mol/HCN)	0.05 + 0.96 (5/1) (100/1)		0.06 + 1.09 (5/1) (100/1)		0.05 + 1.02 (5/1) (100/1)		0.05 + 1.06 (5/1) (100/1)		0.06 + 1.27 (5/1) (100/1)	
致死時間 (min)	—		—		5<		5<		5<	
採 血	No.	min	HCN	減少率	HCN	減少率	HCN	減少率	HCN	減少率
			$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%	$\mu\text{g/cc}$	%
血	1	5	0.49	100.00	0.58	100.00	0.57	100.00	1.05	100.00
	2	15	0.26	53.06	0.24	41.38	0.21	36.84	0.50	47.62
	3	30	0.08	16.33	0.09	15.52	0.11	19.30	0.20	19.05
	4	60	0.06	12.24	0.07	12.07	0.09	15.79	0.05	4.76
	5	120	0.03	6.12	0.02	3.45	0.06	10.53	0.06	5.71
液	1	5	0.	/	0.07	100.00	0.01	/	0.05	100.00
	2	15	0.	/	0.01	14.29	—	—	—	—
	3	30	0.02	30	0.	0.	—	0.03	60.0	—
	4	60	0.02	/	0.	/	0.01	/	—	/
	5	120	0.02	/	0.	/	0.01	/	—	/

中1例生存), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 静注 (5例中1例生存) で Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 皮下注, thiamine, thioctic acid 単独投与群3例では何れも弊死を免れなかつた。

この結抗効果を血液中の青酸濃度との関係からみると, 青酸投与直後の含有量は生存例では Cystine + Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> < TPD + Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> < Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = Cystine

< TPD の順に高く, 弊死例では TPD + Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> < Cystine + Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> < Cystine < Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 静注 < TPD < Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 皮下注 < thiamine < thioctic acid < NaNO<sub>2</sub> + Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の順に青酸濃度は高く, 薬剤の結抗作用と血液・血漿中青酸濃度の低下とは略同一傾向を示し, 特に TPD 及び Cystine の disulfide 化



第12表 採血による血液中Hb量及びHCN変化量に及ぼす影響

投与薬剤	生存群 Cystine + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	死 亡 群								
		Thiamine			$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$			Cystine+ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$		
		Hb	補正前 HCN	補正後 HCN	Hb	補正前 HCN	補正後 HCN	Hb	補正前 HCN	補正後 HCN
減少率 %										
採血 時間 min	Hb									
5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	97	100	99	99	96	31	49	59	37	63
30	95	88	84	96	76	17	22	63	21	32
60	97	77	67	87	48	11	17	62	9	15
120	85	61	54	88	55	3	13	67	7	10
※	0.54		1.62			1.28			0.87	

※：採血時間5分に於ける血液中HCN含量  $\mu\text{g}/\text{ml}$

合物と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の併用投与群の多くは血液中 $1.00\mu\text{g}/\text{ml}$  HCN以下の濃度であつた。尚 $\text{NaNO}_2+\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 併用投与群が示した血液中高濃度の青酸量は先に述べた如く $\text{NaNO}_2$ がCyan・Met Hb形成を促進することを裏付けていよう。(第13表 その一、二)

ここで注目すべきことは、血漿中青酸量が、弊死群では生存群に較べて一般に高く、従つて血漿/全血液の濃度比は、青酸投与直後で20%以上を示し、死後に於いてこの比は増加する例が屢々みられ、逆に生存例は20%以下が多く、時間の経過と共に減少している。

然しながら $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 単独または併用投与群は、TPD等他の薬剤投与群と異なり、生存・弊死に関係なく血漿中には青酸が殆んど認められず、また血液中でも同様、生存・弊死例共に30分後には当初青酸量の10~30%、2時間では0~7%とはげしい減少を示した。

一般に青酸中毒時に於ける青酸量は心運動中は極めて急激に減少<sup>40)</sup>するが、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 投与群以外の弊死例は、死後何れもその経時変化が僅少であり、このことからTPDまたCystine等の硫黄化合物と

第13表 (その一) 結抗剤投与直後のHCN量 (死亡群)

Antidote	Died				
	Blood		Plasma		P/B
	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	%	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	%	%
Control	—	—	—	—	—
	1.93	100.00	0.63	100.00	33.00
T P D	1.49	77.00	0.34	54.00	23.00
Cystine	1.23	64.00	0.35	56.00	28.00
Thioctic acid	1.69	88.00	0.43	68.00	25.00
Thiamine	1.62	84.00	0.52	83.00	32.00
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	1.52	79.00	0.35	56.00	23.00
	1.28	66.00	0.	0.	0.
$\text{NaNO}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	4.10	212.00	0.02	3.00	0.
Cystine + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	0.87	45.00	0.02	3.00	2.00
TPD + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	0.68	35.00	0.	0.	0.
	—	—	—	—	—

第13表 (その二)

(生存群)

Antidote	$\times \text{KC N}$ mol	Method of inj.	Number of Survivals	Survived				
				Blood		Plasma		P/B
				HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	%	HCN $\mu\text{g}/\text{cc}$	%	%
Control	0.5mg/kg KC N	i. i.	2 / 2	0.23	12.00	0.03	5.00	13.00
	1.0mg/kg KC N	i. i.	1 / 5	1.34	69.00	0.21	33.00	16.00
T P D	$\times 5$	s. i.	2 / 5	1.15	60.00	0.15	24.00	13.00
Cystine	$\times 10$	i. i.	1 / 3	1.04	54.00	0.06	9.00	6.00
Thioctic acid	$\times 10$	i. i.	0 / 3	—	—	—	—	—
Thiamine	$\times 10$	i. i.	0 / 3	—	—	—	—	—
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\times 5 \sim 100$	s. i.	0 / 3	—	—	—	—	—
	$\times 100$	i. i.	1 / 5	1.04	54.00	0.	0.	0.
$\text{NaNO}_2 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\times 5$ $\times 100$	i. i.	1 / 3	2.94	152.00	0.	0.	0.
Cystine + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\times 5$ $\times 100$	i. i.	2 / 5	0.54	28.00	0.03	5.00	7.00
TPD + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	$\times 5$ $\times 100$	s. i. i. i.	4 / 5	0.59	31.00	0.	0.	0.
	$\times 10$ $\times 100$	s. i. i. i.	5 / 5	1.00	52.00	0.	0.	0.

i. i. : intravenous inj.

s. i. : subcutaneous inj.

Rhodanese の基質として作用する  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の青酸結抗作用は異なっていることが予想される。

### C Disulfide 化合物の紫外吸収スペクトルに及ぼす青酸の影響

先の文献的考察並びに実験成績から、硫黄化合物特に TPD, TATD 及び Cystine 等に共通した disulfide 結合が青酸の作用と密接な関係を有することが考えられ、従つてこの点を、これ等化合物の紫外吸収スペクトル (UV) から、青酸の影響について検討した。

#### 実験方法

TPD (d. p.  $128\sim 129^\circ\text{C}$ ), thiamine oxyethyl disulfide TOED (d. p.  $134^\circ\text{C}$ ), thiamine HCl (d. p.  $248^\circ\text{C}$ ) Cystine 並びに Cysteine の夫々  $1\times 10^{-3}\text{M}$  溶液  $5\text{ml}$  に  $0.1\text{N-KCN}$   $1\text{ml}$  を、一方対照は  $0.1\text{N-KOH}$   $1\text{ml}$  を添加、直ちに  $0.5\text{M-Phosphate Buffer}$  (pH 9.15) で Cystine, Cystine は  $25\text{ml}$ , 他の薬剤は  $100\text{ml}$  とし、 $25^\circ\text{C}$  2時間 incubate 後、QR 50 島津分光光度計を用い  $210\sim 350\text{m}\mu$  にわたり UV を測定した。

尚  $1\times 10^{-3}\text{M}$  溶液の調整は測定前、TPD は alcohol, Cystine は  $0.05\text{N-NaOH}$  に溶解、その他は水溶液とした。

#### 実験成績

1. thiamine の UV は Loofbourow 等<sup>53)</sup>によると、その最大吸収波長 ( $\alpha$  max) は溶媒及び pH により著しく影響され、また渡辺等<sup>54)</sup>は pH 3.0 のときは  $250\text{m}\mu$  附近にただ一つの吸収極大しかないが、pH 7.0 で  $230\text{m}\mu$  と  $270\text{m}\mu$  の二つに分れると報告している。今回の実験条件下 (pH 9.15,  $25^\circ\text{C}$ , 2時間) では、更に  $\alpha$  max は  $213, 232, 267\text{m}\mu$  の三つに分れたが、KCN の影響は何んらみられなかつた。(第10図)

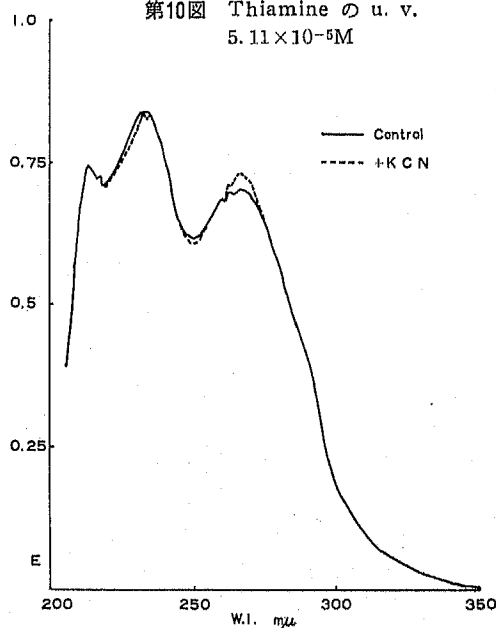
これに反し TPD, TOED は対照と KCN 添加との間に明らかな差を認め、TPD の場合対照の  $\alpha$  max は  $215, 272\text{m}\mu$  であつたが KCN 作用により  $214, 234, 266\text{m}\mu$  に移行 thiamine と同様な値を示し、また TOED も KCN 作用後、 $215, 232, 268\text{m}\mu$  に  $\alpha$  max を有する thiamine と近似した UV が得られた。(第11, 12図)

また、この反応液について thiochrom 反応を試みた所、著明な陽性反応を示したことは TPD, TOED 共に disulfide 結合が切断され、thiamine が遊離したものと考えられる。

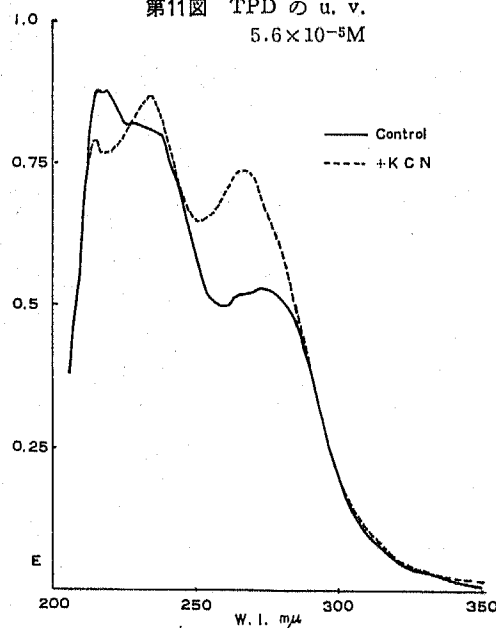
2 Cystine Cysteine の UV は pH により多少

変化するが、 $\alpha$  max は Cystine  $250\text{m}\mu$  にあり、Cysteine は  $250\text{m}\mu$  以上では吸収を示さないとされている<sup>55)</sup>。然し今回の実験条件下では両成分共に  $\alpha$  max  $215\text{m}\mu$  にある同一な UV が得られた。このことは -SS- 結合がアルカリ性で加水分解されて、産生された成分によるものであろう<sup>55)-57)</sup>。

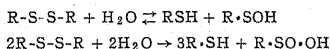
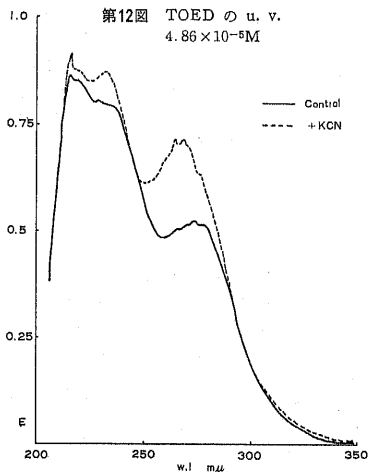
第10図 Thiamine の u. v.  
 $5.11\times 10^{-5}\text{M}$



第11図 TPD の u. v.  
 $5.6\times 10^{-5}\text{M}$



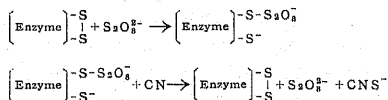




然し KCN 作用によつて、α max は Cystine 224 mμ, Cystine 230 mμ に移行すると共に、吸光度は対照の2倍近くに上昇し、かつ反応液が Cystine の場合明瞭な SH 反応を示したことは disulfide の開裂が、青酸の場合特異的であることを意味しているものと考えられる。(第13, 14図)

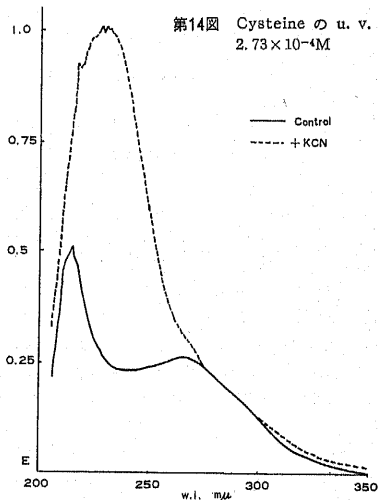
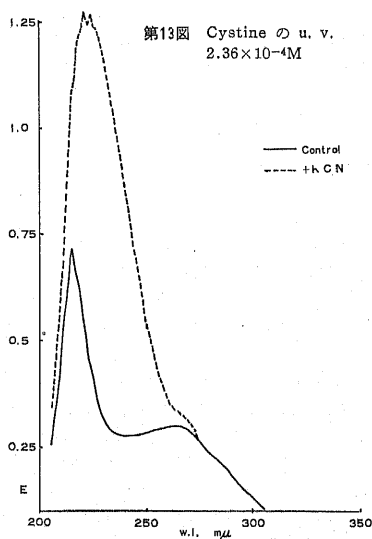
### 総括

先に述べた如く、生体内の Rhodanese による解毒は最も主要な行程であるが、Sörbo<sup>58)</sup>はこの反応では -S-S- 結合が大きな役割を果していることを報告している。



また佐藤等<sup>70)</sup>によれば Cystine 等 SH 化合物は Rhodanase を活性化し、その作用は CN の阻害を防ぎ、生成ロダンを酵素から引き離す作用によるものと考え、生体内では主として還元グルタチオンがその役を演じているものと述べている。

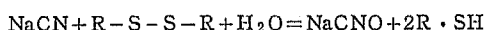
一方先に述べた如く青酸中毒時、生体内の SH 物質及び Glutathion が変動することが認められているが、特に Voegtlin 等<sup>80)</sup>は生体の正常成分である



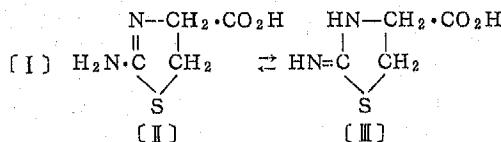
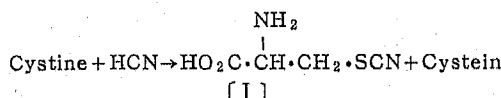
Cystine, Cysteine, Glutathion と青酸との間に結抗作用を認め青酸の作用について、Warburg 等の所謂呼吸酸素としての分子内鉄化合物に HCN が結合、

細胞呼吸を阻害するとの説を批判して、青酸は生体内酸化-還元系に關与する硫黄系化合物に作用するものと考えている。然し吉沢<sup>35)</sup>は青酸中毒時に於ける血液内の Catalase, Glutathion, 及び酸素容量を測定し、中毒の本態はこれ等成分の障害によるものでなく、寧ろ青酸の触媒作用、麻痺能力が呼吸中枢の麻痺を惹起するものと推測している。

然しながら、今回の実験に於いて disulfide 化合物は、明らかに青酸結抗作用を有することを認め、特に TPD の優れた効果は、thiamin にその作用がみられないことから-S-S-結合が、重要な役割を果していることは明らかである。Cystine の示す結抗作用については、Voegtlin 等<sup>30)</sup>によると、次の反応にあるものと考えている。



この反応機構については、更に Bodansky<sup>21)</sup>, Schöberl 等<sup>50)-61)</sup>によつて追求され、Cystine と HCN との反応は単なる還元作用でなく、Cysteine と共に  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -thiocyano propionic acid [I] を生成、更に [I] 成分は cyclization により 2-Amino-thiazolin-carboxylic acid [II], 又は 2-Imino 4-thiazolin carboxylic acid [III] を形成することを報告している。



一方 Wood<sup>22)</sup>は Rat の青酸中毒時に L-Cystine S<sup>35</sup> を投与することにより、尿中から化合物 [III] を取り出し Cystine の青酸結抗作用は直接的反応によるものと述べている。

この HCN と-S-S-化合物との反応は Cystine 以外にも Disulfide thiamine と容易に反応することが紫外吸収スペクトル等の実験からも明らかであり、このことは生体内で Glutathion のみならず含硫黄アミノ酸を常成分とする蛋白体・組織<sup>62)-64)</sup>等についても、この反応の進行について考慮する必要がある。

即ち、in vitro に於いて血液中青酸の変化をみると、添加青酸量は血液・血漿中で共に時間の経過に従い減少し、この所見は特に血漿中で著しく認められた。この作用はA項で触れた如く Rhodanese

の作用によるものでなく、また Glucose 等による Cyanohydrin 形成反応によるものとは考え難い。一方 Walker<sup>65)</sup>は青酸により血清蛋白は disulfide 反応を呈することを認め、それは加熱時に著明であると報告、また血球成分存在時は HCN の経時的变化が僅かになること等は、含硫黄血漿蛋白成分が、遊離青酸の減少に大きな役割を占めているものと考えられる。

in vivo に於いて青酸解毒剤の効果と、血液及び血漿中青酸量との関係について検討した場合、一般に血液中的青酸量は、弊死群では、生存群に比較して高く、NaNO<sub>2</sub> 及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 併用群を除いて、青酸投与直後 2 $\mu$ g/ml HCN の場合、何れも弊死している。また優れた結抗作用を示した TPD 及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 併用群の多くは 1 $\mu$ g/ml 以下であり、特にこの減少は disulfide 化合物投与群に認められたが、一般に生存・弊死例共に 1~2 $\mu$ g/ml の範囲に、青酸濃度を示していた。

然しながら、血漿中青酸量は、生存群と弊死群との間に明らかな差がみられ、弊死群では 0.3 $\mu$ g/ml HCN 以上、血漿/全血 HCN 比が20%以上であり、それ以下の場合生存或は延命作用をみたことは、血漿中の遊離青酸量はその中毒作用、結抗作用効果の一指標として注目すべきものと考えられる。

然し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 単独または併用投与群は、結抗作用と関係なく、血液及び血漿中 HCN のを著明に減少させ、また他の薬剤と異なつて心停止後も、生存時と同様、時間の経過と共に減少を続けたことは、Rhodanese の青酸解毒作用と中毒作用とは全く独立して存在するものであり、この意味に於いて disulfide 化合物が示す青酸結抗作用は中毒作用との関係に於いて注目する必要がある。即ち、館野<sup>31)</sup>は青酸解毒剤として Cystein は Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> より勝れていると述べ、その作用は SH 系酵素に対する持続的再賦活 continuous reactivation によるとの考えもなされている。

今回の実験成績から、Disulfide 化合物と Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 併用投与群では、血液及び血漿中の青酸量を、生存・弊死例共に著しく低下せしめると共に、他の薬剤投与群では認められない程、優れた結抗作用を有し、中でも TPD が示した効果は、この薬剤が神経組織と不即不離の関係にある Vitamin B<sub>1</sub> としての作用のみならず、disulfide 化合物として行動 Neurotropic な組織親和性に勝れ、多方面の神経系疾患に広く応用されている点<sup>66)-69)</sup>、特に注目すべきものと考えている。

即ち、TPD 及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 併用療法の効果は、生体内 Rhodanese 作用による単なる青酸減少に起因

するものでなく、これに先立つて向神経性-S-S-化合物が、青酸と直接的結抗作用により、その作用をbroekingしているものと考えられ、青酸の極めて迅速な中毒作用に対応し得る結抗剤を求めるに当り、今後、重要な Indicator になるものと信じている。

### 結 論

1. 血液中に添加した青酸は、血漿中に20~32%の遊離青酸が存在し、2時間後には13~20%に減少した。

2. 血液及び血漿中に添加した青酸は、その添加量が高い程、また血漿中に於いて時間の経過と共に著るし減少し、この作用は non-enzymatic reaction に因るものと考えられる。

3. 中毒時の血液及び血漿中青酸濃度は、一般に死

亡群は生存群に比較して高く、血液中濃度  $1.00 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上、血漿/血液比は20%以上を示した。薬剤投与群中 disulfide 化合物及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用群は、その青酸濃度を最も著明に減少せしめた。

4.  $1.0 \text{ mg}/\text{kg}$  KCN 静注による中毒項に対しての結抗作用は  $\text{TPD} + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  併用投与群が最も優れた効果を示し、次いで  $\text{Cystine} + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{TPD} > \text{NaNO}_3 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = \text{Cystine} > \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の順であり、Thiamine, Thiocetic acid には、その作用は認められなかった。

5. TPD の優れた結抗作用は-S-S-結合が、重要な役割を果たしており、青酸の作用を一次的に阻害し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の結抗作用は二次的に Rhodanese により、青酸を分解・減少せしめるものと考えられる。

## 第二編 青酸の Cytochrom C oxidase 阻害に対する TPD 及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の影響

### 文献的考察

かつて Otto Warburg は細胞及び組織呼吸の追求に当り、HCN, CO が分子内鉄化合物と酸素との反応系を阻害することから Haematin 誘導体、所謂 Warburg の呼吸酵素 "respiratory enzyme" についての理論を進展させたが、この青酸の組織呼吸阻害に対する追求は Dixon 等によつて広範に検討され、以後多くの報告がなされている<sup>71)-73)</sup>。

一々 Geppert<sup>40)</sup> は青酸中毒時  $\text{O}_2$  消費量及び  $\text{CO}_2$  生産量は著るしく低下減少することを認め、組織細胞機能の著しい障害・組織に於ける酸化還元の抑制麻痺から、青酸中毒の本態は過剰酸素の存在に於ける臓器組織の内窒息によるものと結論している。また船野<sup>51)</sup> は、青酸中毒時静脈血中の  $\text{O}_2$  及び  $\text{CO}_2$  の減少を認め Cytochrom oxidase に対する HCN の強い結合によつて将来される histotoxic hypoxia と  $\text{CO}_2$  減少に対する呼吸中枢抑制、並びに青酸の Carbonic anhydrase の阻害が、中毒に対して果す役割を注目すべきであると述べ、永久<sup>40)</sup> も同様、青酸の害作用は神経中枢のある部に於ける Cytochrom oxidase と HCN との結合によるものと考えている。

然しながら Cytochrom oxidase は組織呼吸系に重要な位置を占めてはいるが、この呼吸系は青酸以外にも CO,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}$ , Hydroxylamine 等によつても阻害<sup>72)73)-78)</sup> され、また Chlorpromazine も  $10^{-4}$ ~ $10^{-5} \text{ M}$  で、Endogenous respiration を著明

に抑制する<sup>79)80)</sup>。

これ等のことは、組織呼吸阻害が、直ちに青酸中毒の原因であると断定するためには、尚多くの説明を必要としよう。

即ち、平瀬<sup>81)</sup> は青酸中毒死を病理学的所見から「ショック死」と解し、上野<sup>46)</sup> はショック状に死亡するようなのは、呼吸中枢及び心筋の運動麻痺が死亡の直接原因となり、死亡が少し遅延したような例では組織呼吸の除々な障害による組織窒息の結果であると述べているが、酒井<sup>82)</sup> 芦沢<sup>83)</sup> 等は体内諸組織の内窒息、就中中枢性窒息死と解している。

私は第一編で、TPD 及び  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  の併用が急性青酸中毒に対し極めて勝れた効果を有することを認め、この作用は単なる青酸減少のみに起因するものでなく、TPD の-S-S-結合が、青酸の作用を一次的に抑制し、二次的に Rhodanese による青酸の分解・減少を伴い、この協力作用によつて効果を示すものであらうと予想した。従つて TPD のこの結抗作用を更に究明するためには、青酸の中毒作用即ち、先に述べた青酸の組織呼吸阻害に対し、これ等薬剤が如何なる影響を及ぼすか検討する必要がある、このことから、特に Cytochrom oxidase について、その青酸による阻害と TPD 並びに  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  にとの関係を明らかにせんとした。

### 実験材料及び方法

#### 1. 酵素活性値の測定

(1) 体重2~3kgの健常兔を頸静脈より失血死せしめ、直ちに肝臓・心臓・全脳を剔出、少量の氷冷せる生理的食塩水で軽く洗滌、濾紙上で水分を吸収後これを-20°Cのdeepfreezer中で凍結、測定前試料を調整し実験に供した。

試料は秤量組織片に直ちに氷冷生理的食塩水を加えホモゲナイザーで約3分間氷冷しつつ磨砕し、肝臓は2%、心臓5%、大脳及び延髄は10%に調整を行った。

Cytochrom C oxidase 活性測定は Schneider 及び Potter 等の方法<sup>83)</sup>に従いワールブルグ検圧計を用い、ガス腔は空気とした。即ち反応系は全量2.0ccとし主室に M/5 Phosphate Buffer (pH 7.4 及び8.0) 0.5ml,  $4 \times 10^{-5}M$   $AlCl_3$  0.2ml, 0.228 M Ascorbic acid 0.2ml, ホモジェネート 0.2~0.4ml 及び水を添加し、一方側室に  $3.08 \times 10^{-4}M$  Cytochrom C 0.5ml, 副室に20% KOH 0.2mlを容れ、温度平衡15分後、側室の基質を主室に注ぎ爾後5分毎に酸素消費量を測定し、30分間経過を観察した。恒温槽38°C, 振盪回数1分間130回。

尚、Cytochrom C は第一化学薬品製試薬を使用、Ascorbic Acid は使用前 N/10 NaOH で中和調整した。

(2) 活性阻害度の実験に供した薬品は KCN, Mercaptoetanol ( $CH_3 \cdot CH_2 \cdot SH$ ), TPD,  $Na_2 S_2O_3$  であり、 $CH_3 \cdot CH_2 \cdot SH$  は TPD の Disulfide 結合の開裂により生成する Mercaptopropanol ( $CH_3 \cdot CH_2CH_2SH$ ) の影響を検する目的のため使用したものである。

夫々薬剤は所定濃度に調整、主室に0.2ml添加し組織液に直接作用せしめたのち速みやかに検圧計を恒温槽に装置した。

## 2. 青酸含有値の測定

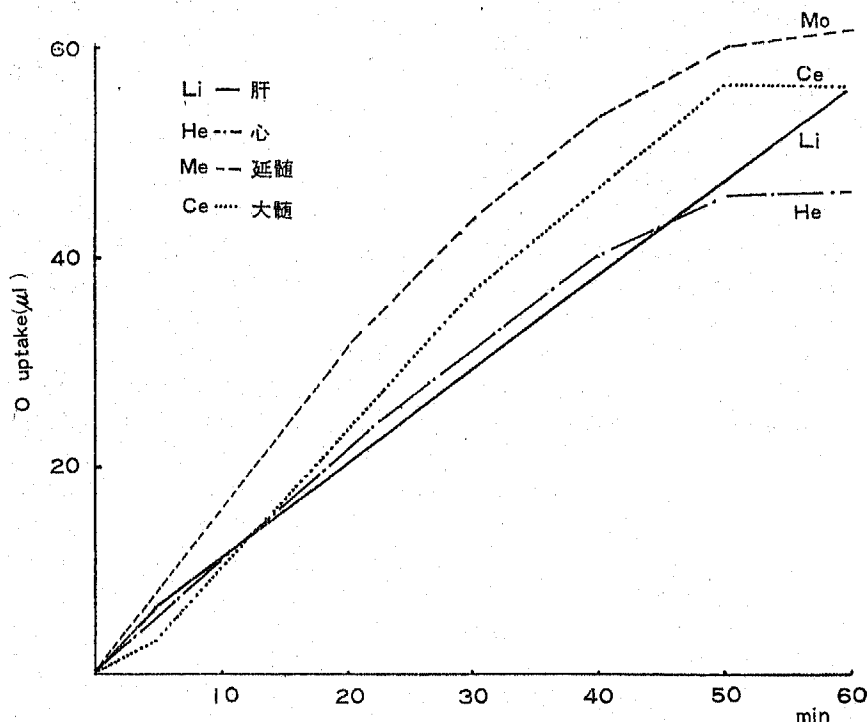
兎に対する青酸投与及び血液・血漿中の青酸量測定は第一編の報告に準じ、その他の各臓器については一定量の組織に N/20 NaOH を添加ホモゲナイズ後同様に測定を行った。

## 実験成績

### (1) 各組織の活性値：

各臓器の酸素消費量は第1図に示した如く、この実験条件では30分迄略直線的に酸素を吸収し、その後は肝を除いて稍緩慢となり、50分後には反応は殆んど停止している。従つて以後の実験に於いては30分迄の観察を行った。

第1図 各時間に於ける酸素吸収量



各組織の酵素活性値は肝臓>心臓>延髄>大脳の順であり、その  $Q_{O_2}$  は第1表に示した如く肝臓は心臓の約2.2倍、延髄・大脳の3~4倍であつた。

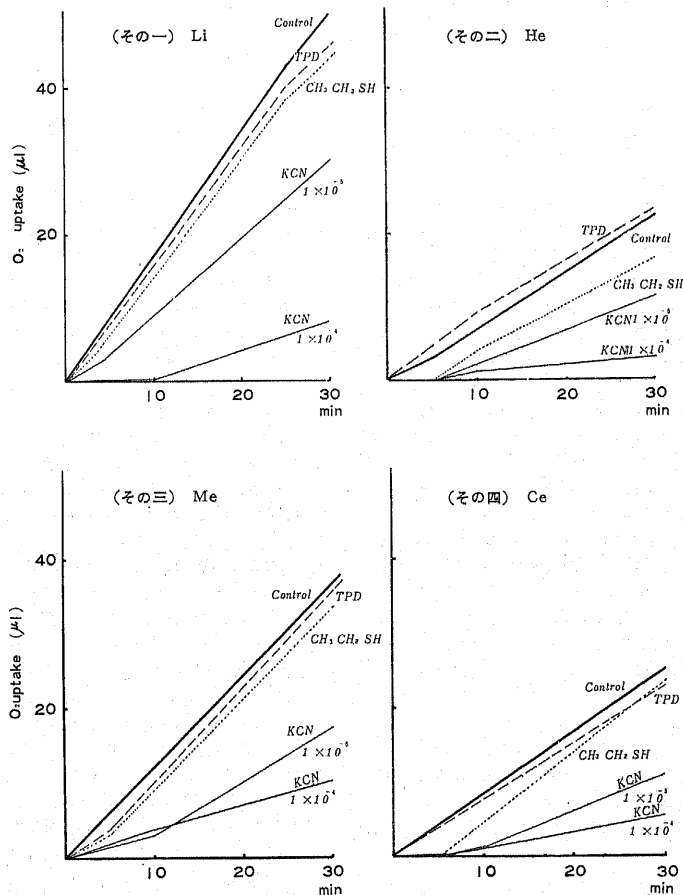
(2) 各薬剤による影響について：

各臓器組織に対する KCN, TPD 及び  $CH_3 \cdot CH_2 \cdot SH$  の影響は第2図、第2表に示した如く、KCN は  $10^{-4}M$  濃度で、20分での  $O_2$  uptake は70~90%と著しく阻害、その阻害度は肝臓>心臓>大脳>延髄の順で

第1表 各臓器の酸素消費量

試料	湿重量 mg	$O_2$ uptake ul/20min	$Q_{O_2}$
肝臓	4	19.62	14.67
心臓	10	21.52	6.46
延髄	20	31.22	4.68
大脳	20	23.16	3.47

第2図 Cytochrom oxidase に及ぼす薬剤の影響



第 2 表 Cytochrom Oxidase に対する薬剤の影響

試 料	mg	薬 剤	対 照	K C N		T P D	CH <sub>3</sub> ·CH <sub>2</sub> ·SH
				10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-4</sup> M
肝 臓	6	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	35.07	18.31	3.80	32.46	30.14
		Q <sub>O2</sub>	17.54	9.15	1.90	16.23	15.07
		阻 害 度 %	—	48.00	89.00	7.00	14.00
心 臓	15	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	29.90	13.62	4.00	32.46	21.46
		Q <sub>O2</sub>	5.98	2.72	0.80	6.46	4.29
		阻 害 度 %	—	54.00	87.00	-9.00	28.00
延 髄	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	24.47	10.21	6.98	23.00	22.02
		Q <sub>O2</sub>	3.67	1.53	1.05	3.45	3.30
		阻 害 度 %	—	58.00	71.00	6.00	10.00
大 脳	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	16.26	6.16	2.95	15.45	14.13
		Q <sub>O2</sub>	2.44	0.92	0.44	2.32	2.12
		阻 害 度 %	—	62.00	81.00	5.00	13.00

あり、延髄を除いて5～10分までの酸素消費量は殆んど認め得なかつた。また 10<sup>-5</sup>M では50～60%阻害され、前者とは逆に大脳>延髄>心臓>肝臓の順であつた。

TPD 及び CH<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·SH は 10<sup>-4</sup>M 濃度で、心臓を除き一般に20分の O<sub>2</sub> uptake は前者6%、後者12%と活性の低下が認められ、特に後者は心臓に対しては28%と著しく阻害、大脳と共に5分後の酸素消費は殆んど検出されなかつた。然しながら TPD はこれと異なり、心臓に対しては逆に酸素消費を増加せしめ、10分後の O<sub>2</sub> uptake は128%、20分で110%と対照より高い成績を示している。

### (3) KCN 阻害 (pH 7.4) に対する TPD

及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の影響

KCN 10<sup>-4</sup>M 添加、Cytochrom C Oxidase を阻害させた反応系に、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4×10<sup>-4</sup>M)、または TPD (2×10<sup>-4</sup>M) を添加、その影響について検討するに Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は Rhodanese 活性の最も高い肝臓について、対照と同程度まで恢復せしめたが、その他の組織に対しては、著しい影響を与えず、その恢復はみられなかつた。

TPD は、この Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の作用と異なつて、延髄・大脳は勿論、肝臓に対しても殆んど影響なく、心臓に対してのみ僅かに結抗、KCN による阻害80%が64%と恢復することが認められたに過ぎなかつた。(第3図、第3表)

### (4) KCN 阻害 (pH 8.0) に対する TPD

及び Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の影響

Wirth<sup>16)</sup>は青酸中毒時血液内 pH が上昇すること、

また NaHCO<sub>3</sub> 等アルカリ剤に中毒防禦作用を有することを報告しており、また上野等<sup>18)</sup>は臓器 pH が、アルカリ性側に移行した場合毒性が高いと述べている。

これ等の点から、各臓器の組織呼吸を、アルカリ性 (pH 8.0) に於いて測定するに、肝臓・延髄・大脳は pH 7.4 に於ける酸素消費量と殆んど差をみないが、心臓に於いてはその活性値は著しく上昇し、Q<sub>O2</sub> は pH 7.4 に於ける約2倍近くとなり、且、肝臓の酸素消費量より高い値を示した。

このアルカリ性条件下での青酸阻害度は pH 7.4 に比較して稍低く、75～80%の範囲にあつた。

この青酸による酵素阻害に対し、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> また TPD を添加した場合、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は先と同様、肝臓に対しては全く、正常に恢復せしむると共に、大脳に対して時間の経過と共に恢復する傾向が認められた。

また TPD は pH 7.4 の条件下に比較して心臓を除き、青酸の阻害に僅かながら結抗し、酸素消費量の増大がみられたが、完全に恢復する迄に致らなかつた。(第4図、第4表)

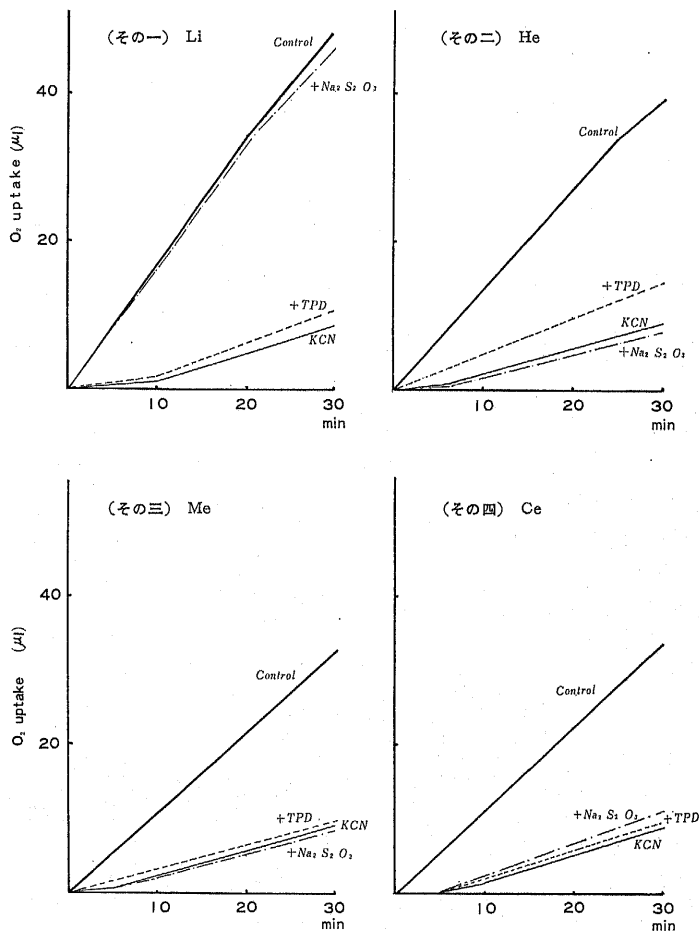
### (5) 青酸中毒兎の臓器中青酸量及び

Cytochrom Oxidase 活性値

先に私は青酸中毒死の生体内 HCN 含量についてその考察を報告<sup>1)</sup>したが、今回 KCN 1mg/kg 静注投与し、約5分後に弊死した兎2例について各臓器中の HCN 含量を測定すると、0.7～1.3μg/ml (2.6～4.8×10<sup>-5</sup>M) で、肝臓>延髄>大脳>心臓の順であり、先の報告と略一致した傾向がみられた。

また、血液中濃度は1.30, 1.58μg/ml (4.8～5.6×

第3図 KCN阻害に対する拮抗剤の響響  
(PH 7.4)



10<sup>-5</sup>M), 血漿中では0.40, 0.29 (1.5~1.1×10<sup>-5</sup>M)であり, 血漿/全血比は夫々30%及び18%であつた。

この中毒時の Cytochrom oxidase 活性値について測定してみると, 正常兎に較べて明らかな差異がみられず, 逆に心臓 (pH 7.4) 延髄・大脳 (pH 8.0) では対照より高い値を示していた。(第5表)

#### 総括

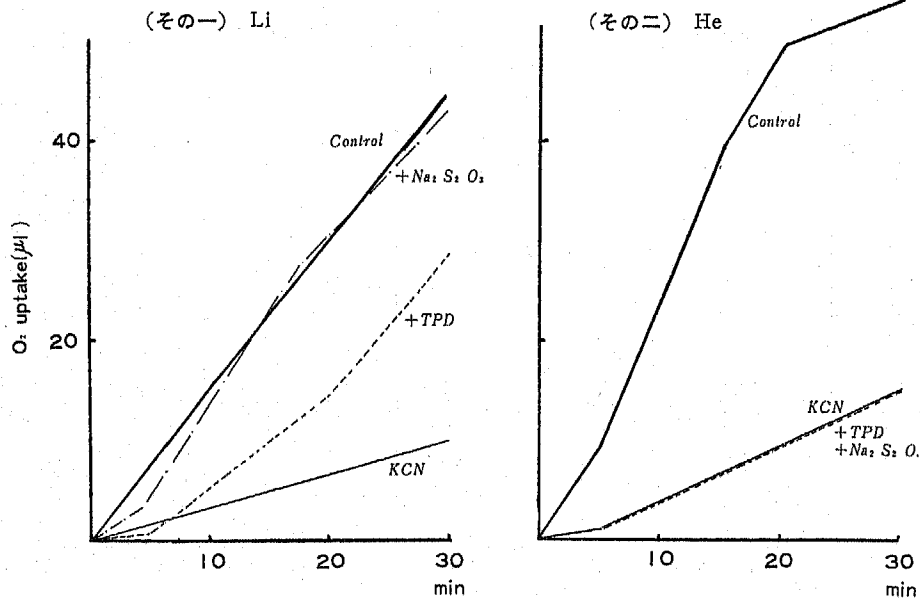
岩瀬<sup>20)</sup>は牛脳各部の Cytochrom oxidase について測定, その作用は大脳皮質, 小脳等で強く延髄・稿・視床下部で弱いことを報告している。今回兎を用いての実験に於いては, pH 7.4 で, 肝臓>心臓>延髄>大脳の順に弱く, 特に肝の酸素消費量は延髄・大

第 3 表

KCN 阻害に対する拮抗剤の影響  
(PH 7.4)

試料	mg	薬 剤	対 照	K C N $1 \times 10^{-4}M$		
				K C N	+ T P D $2 \times 10^{-4}M$	+ Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> $4 \times 10^{-4}M$
肝 臓	7.5	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	34.18	3.88	5.28	33.12
		Qo <sub>2</sub>	13.84	1.56	2.12	13.24
		阻 害 度 %	—	89.00	85.00	4.00
心 臓	15	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	27.37	5.62	9.80	5.00
		Qo <sub>2</sub>	5.47	1.12	1.96	1.00
		阻 害 度 %	—	80.00	64.00	82.00
延 髄	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	21.60	5.59	6.16	4.85
		Qo <sub>2</sub>	3.24	0.84	0.92	0.73
		阻 害 度 %	—	74.00	72.00	77.00
大 脳	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	22.40	4.76	5.38	6.71
		Qo <sub>2</sub>	3.36	0.71	0.80	0.94
		阻 害 度 %	—	79.00	76.00	72.00

第 4 図

KCN 阻害に対する拮抗剤の影響  
(PH 8.0)

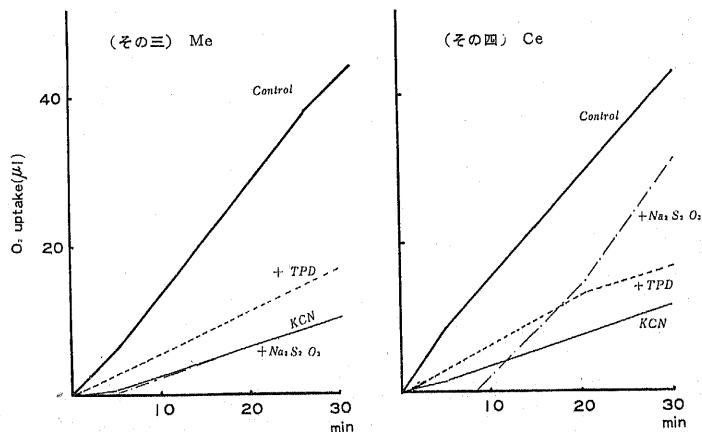
脳の3～4倍高い値を示した。

Cytochrom C oxidase の optimum pH は Smith 等によると, pH 6.5～7.5 に, Waino 等は 0.1M phosphate Buffer pH 6.2 の場合最も活性値が高いと述べているが<sup>18)</sup>。青酸中毒時の条件を考慮し, アルカリ性 (pH 8.0) 条件下で, その酵素活性値を測定すると, 心臓は他の臓器組織と異なり, 酸素消費量は

pH 7.4 の条件下の約2倍近く上昇する。このことは NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> が青酸中毒に対する心臓収縮阻害に拮抗作用を示すとの Wirth<sup>16)</sup> の報告と共に甚々興味深い。

一方, TPD は肝臓・大脳・延髄に対しては, 酵素活性が僅かに低下するが, 心臓に対しては逆に 110～128% と増大させ, また Mercaptoethanol は心臓に





第4表 KCN阻害に対する結抗剤の影響  
(PH 8.0)

試料	mg	薬 剤	対 照	KCN $1 \times 10^{-4}M$		
				KCN	+ TPD $2 \times 10^{-4}M$	+ Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> $2 \times 10^{-4}M$
肝 臓	8	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	31.81	6.54	15.46	30.67
		QO <sub>2</sub>	11.93	2.45	5.81	11.50
		阻 害 度 %	—	79.00	51.00	4.00
心 臓	12	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	49.92	9.85	9.60	9.20
		QO <sub>2</sub>	12.48	2.46	2.40	2.30
		阻 害 度 %	—	80.00	81.00	82.00
延 髄	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	29.72	6.80	11.20	6.40
		QO <sub>2</sub>	4.46	1.02	1.60	0.96
		阻 害 度 %	—	77.00	64.00	78.00
大 腦	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	28.65	7.19	12.42	14.59
		QO <sub>2</sub>	4.30	1.08	1.85	2.19
		阻 害 度 %	—	75.00	57.00	49.00

対してのみ、TPDと逆に72%と活性値が減少しており、このことは心筋の dihydrocozymase oxidase system が BAL (2・3 dimercapto propanol) によって著しく阻害されるとの Slater<sup>72)</sup>の報告に、また、先に野田・沼田等<sup>87)</sup>により報告した心疾患時に於ける SH 物質等の密接な関係から、青酸中毒時またその解毒に際し、心筋が果た役割についても考慮すべきものと置いている。然し平川<sup>88)</sup>は in vivo に於いて EKG 所見から青酸中毒時呼吸停止後も心運動停止迄

の時間は可成り長く、心室の運動が存続していることより、青酸の心臓に対する作用は強くないと考えている。

各組織呼吸に対する青酸の阻害濃度について Dixon 等<sup>71)</sup>は  $3 \times 10^{-4}M$  で、脳40%、腎臓60%、肝臓30～48%阻害され、この反応系は Warburg の "Respiratory enzyme (Keilin's Cytochrom Indophenol Oxidase system) に属し、Xantin oxidase 系は青酸に影響されない"と報告している。Heyningen<sup>89)</sup>は、

第5表 KCN 中毒死兎の HCN 含有量及び Cytochrom oxidase 活性値

試料	mg	No.	I		
			pH 7.4	pH 7.4	pH 8.0
肝臓	8	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	32.02	42.99	—
		Q <sub>O2</sub>	12.01	16.12	—
		HCN $\mu g/g$	1.22	1.32	
心臓	12	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	38.71	43.45	44.67
		Q <sub>O2</sub>	9.68	10.86	11.17
		HCN $\mu g/g$	0.69	0.67	
延髄	20	O <sub>2</sub> uptake ul/20min	25.07	31.13	39.41
		Q <sub>O2</sub>	3.76	4.67	5.76
		HCN $\mu g/g$	0.98	1.03	
大脳	20	O <sub>2</sub> uptake $\mu l/20min$	21.86	18.42	35.94
		Q <sub>O2</sub>	3.28	2.76	5.39
		HCN $\mu g/g$	0.71	0.88	
血液	液漿	HCN $\mu g/g$	1.30	1.58	
			0.40	0.29	

測定時に於ける青酸の逸散<sup>90)91)</sup>を考慮し測定した結果 10<sup>-2</sup>M Phosphate saline medium で80~90% (10<sup>-2</sup>M HCN), 75~85% (10<sup>-3</sup>M HCN) の阻害を示したと述べている。また、河田等<sup>74)92)93)</sup>は10<sup>-3</sup>Mで60~70%(網膜), 40%(副腎皮質・養筋肉), 5×10<sup>-4</sup>Mで平均20%阻害されると報告, 各臓器組織をこの阻害度から次の如く分類している。

第1群 正常の酸素呼吸は著しく, 且, 青酸の阻害が著明で (60~80%抑制) 酸化・還元色素の添加により正常の50~70%に回復

(網膜及び脳髄等)

第2群 正常の酸素呼吸は少なく, 且, 青酸の阻害も僅少で (30~50%抑制) 適当な色素の添加により完全に回復

(副腎皮質・筋肉・肝等)

第3群 第1群と第2群の中間に属する

(腎皮質)

今回の実験からは, これ等報告例に比較し10<sup>-5</sup>M HCN 濃度で50~60%, 10<sup>-4</sup>M HCN で70~80%と高い抑制率を示したが, これは青酸を直接組織酵素液に作用せしめた結果とも考えられるが, 中には Albaum 等<sup>43)</sup>の如く 1.13×10<sup>-6</sup>M HCN で, 脳 Homogenate の Cytochrom C 酸化速度は対照の24%に迄低下するとの報告もなされている。然しこの場合 methemoglobin とは可逆的に結抗する。

この青酸による呼吸阻害に対し Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> また TPD を作用させた場合, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は肝臓に対しては, 正常に迄回復せしめたが, 他の臓器組織に対しては殆んど影響を与えず只 pH 8.0 に於いて大脳の組織呼吸を経時的に僅かに回復せしめたに過ぎなかつた。

また TPD は, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と異なり, 肝臓に対しては殆んど, 回復をもたらさず, pH 8.0 に於いて僅かに肝臓, 延髄, 大脳の酸素消費量を増大せしめたに過ぎなかつた。

尚, 村上等<sup>94)</sup>は in vivo に於いては TPD 及びニンニク浸出液は, 肝組織呼吸に対しては影響しないが, 急性青酸中毒の場合, これを回復する効果があると述べている。

また今回, 青酸中毒死の兎で Cytochrom oxidase を測定した結果では正常例と明らかな差異は見出しえなかつたが, この場合の各組織中の青酸量が0.7~1.3  $\mu g/g$  HCN (2.6~4.8×10<sup>-5</sup>M) と低く, これからしても青酸中毒発現を単に組織呼吸阻害のみに起因していると断定することには, 尚検討を必要としよう。

即ち, 松岡<sup>95)</sup>は青酸の浸襲部は延髄にあると考え, 浜田<sup>96)</sup>は KCN による交代性痙攣 Locomotive Convulsion は中脳網様体節細胞への作用によるものと報告し, また藤田<sup>97)</sup>は病理学的所見で, 神経細胞殊に延髄の神経細胞に空胞変性等, 高度な急性重篤変性

像を認めている。一方、岡部<sup>98)</sup>は、青酸中毒の死型について、青酸 (KCN) の体組織内酸化阻止は絶対的なものでなく、経口的では死型は心臓死或は心臓障害を伴う呼吸死であり、静脈内注射の場合は独特な組織死を示し、呼吸中枢に対する麻痺作用も広義に於ける組織死の一部症状に過ぎないと説いている。

また桑原<sup>99)</sup>は急性青酸カリ中毒の後遺症としてパルキンソニスムス (parkinsonism) を示した1症例を報告しているが、これ等のことは、青酸が臓器組織特に神経組織に親和性を有することが、明らかでありこの場合、生体内 SH 成分が、心臓は勿論、脳内に於いてもその機能と関係が<sup>100)101)</sup>あることから、青酸中毒の発現が、これ等を作用点とする組織毒として、重要な位置を占めているものと假想している。

このことは、高濃度 ( $10^{-1}M$ ) ではあるが Succinic dehydrogenase に対する青酸の阻害が、その分子内にある  $-S-S-$  結合に起因<sup>102)</sup>し、また neurotropic な disulfide 化合物である TPD の優れた青酸結抗作用が、単に生体内で青酸を減少させ、或は青酸の呼吸阻害に対して、これに結抗・恢復せしめるだけでないことが理解される。

### 結 論

1. 兎の臓器組織について Cytochrom C Oxidase 活性値 (pH 7.4) は大脳<延髄<心臓<肝臓の

順に高く、pH 8.0 では心臓の酸素消費量が著しく上昇した。

2. HCN  $1 \times 10^{-4}M$  添加により、各臓器組織の酸素消費量は抑制され、正常時に対し肝臓は11%、心臓13~20%、延髄29%、大脳9~24%に低下、 $1 \times 10^{-5}M$  HCN 濃度では、夫々正常時の52%、46%、42%及び38%に低下した。

3. TPD 添加 ( $1 \times 10^{-4}M$ ) により、酸素消費量は心臓では正常時の110~128%に上昇したが、その他の臓器は93~95%であった。Mercaptoetanol は、心臓に対しては72%に、その他の臓器は86~90%に低下させた。

4. 青酸による組織の呼吸阻害に対し、 $Na_2S_2O_3$  は肝臓について、これを正常途に回復させたが、その他の臓器については殆んど影響なく、TPD は、心臓 (pH 7.4) 及び肝臓・大脳・延髄 (pH 8.0) について、僅かな回復が認められた。

5. 青酸中毒死兎の青酸量は肝臓>延髄>大脳>心臓の順で、 $4.8 \sim 2.6 \times 10^{-5}M$  HCN の濃度範囲にあつたが、Cytochrom C Oxidase 活性値は正常例との間に差異は認められなかった。

6. 青酸の中毒作用は、特に神経組織に対する組織毒として影響し、TPD による第一次の青酸結抗作用は、これに対する阻止作用が、大きな役割を果しているものと考ええる。

### 参 考 文 献

1) 沼田 一: 青酸中毒死の1事例, 信州医誌, 12: 654, 1963 2) 久保田重孝: 合成樹脂工業に於ける青酸中毒, 日本医事新報 1684: 130, 昭31; 合成樹脂及び合成樹脂工業関係の職業病, 労働科学 33: 1, 昭32 3) 岩城保仁・本田信義: Acryl 系合成樹脂製造に於ける青酸中毒調査成績, 日本医科大学雑誌, 27: 194, 1960; 災害医学 3 (6): 408, 1960 4) 原 登・松村芳美: 接着剤加熱による青化水素発生, Industrial Health 2 (3~4): 208, 1964; 接着剤の熱分解による有毒ガスの発生, 産業医学, 6 (3): 190, 1964 5) 野田金次郎・他: シアン化水素検知器及其の法医学的応用, 日法医誌, 5: 167, 1951 6) 稲葉益己・他: 青酸予備試験としてのピクリン酸検知管についての実験, 犯罪学雑誌, 20: 6, 1954 7) 泉頼茂夫: 青酸加里中毒に就て, 京都医学雑誌, 35 (9): 397, 1938 8) 久保田重孝: 青酸中毒, 石灰窯業中毒, 最近の職業病 p. 91, 昭28, 山水社 9) 島田恒夫: Ascorbin 酸々還元系に

よる青酸の酸化, 歯科月報, 29: 45, 1955 10) 上野弘二・菅野次郎: 唾液液 Cyanide oxidase, 唾液腺シンポジウム, 3: 37, 1962; 日本歯槽膿瘍学会誌 4: 14, 1962 11) 菅野次郎: 唾液の生化学, 歯科基礎医学会誌, 4: 10, 1962 12) Fieser L. E. & Fieser M.: Textbook of organic chemistry p. 198, 317, 321: 1952 Maruzen Publishing Co. 13) 野事嘉造: 青酸解毒剤の研究, 日薬理誌, 52: 271, 297, 1956 14) 福井巳芳・榎本 倅: 青酸溶液の含量変化に及ぼす糖の影響について, 科学警察研究所報告, 16 (2): 142, 1963 15) Forst A. W.: Zur Entgiftung der Blau säure, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 128: 1, 1928 16) Wirth. W.: Experimentelle Studien zur Behandlung der Vergiftung durch Blau säure Einatmung, ibid. 179: 558, 1935 17) Turner B. B. & Hulpieu H. R.: A Study of the Antidotal Action of Sodium Thiosulphate and

Dihydroxyacetone in Cyanide Poisoning and the alleged Antidotal Action of Glucose, *J. Pharmacol. & exp. therap.* **48**: 445, 1932 18) 国際酵素委員会報告: 酵素名, 酵素反応記号一覧 (田宮信雄訳) 昭38, 共立出版 19) Williams R. J.: *Detoxication Mechanisms* p. 125, 1949 New York; 沢田藤一郎: 生体内解毒機転, 薬学の進歩 第2集 p.35, 昭28 南山堂 20) 小林 昇: 青酸及びその化合物に関する研究 (14), ロダネーゼの生体内分布及びその存在意義に就て, 日大医学雑誌, **13** (3-別): 547, 1954 21) Bodansky, M.: The Conversion of Cyanide into Thiocyanate in Man and in Alkaline Solution of Cystine, *J. Pharmacol. and Exper. therap.* **37**: 463, 1929 22) Wood J. L. & Cooley S. L.: Detoxication of Cyanide by Cystine, *J. Biol. Chem.* **218**: 449, 1956 23) 有機合成化学協会編: シアン化ナトリウム, 工業薬品安全取扱要覧 p.247, 昭29, 丸善 24) Chen K. K. et al.: The Modern Treatment of Cyanide Poisoning, *The Journal of the Indiana State Medical Association* **37** (7): 344, 1944: 青酸中毒の治療, 日本医学会15回総会学術集会記録, **1**: 363, 昭34 25) 伊藤 孝・栗栖直躬: 各種薬剤の青酸ガス中毒に及ぼす影響, 広島医学, **9**: 325, 1961 26) 池田 勇: 青酸及びその化合物に関する研究 (3), 急性青酸中毒に対する薬物効果の比較, 日大医学雑誌, **13** (2-別): 270, 1954 27) 舟木 広・中西忠良: 急性青酸中毒に対するロダネーゼとハイポと  $H_2O_2$  との併用処置, 医学と生物学 **52**: 21, 1959 28) 平出順吉郎: 中毒と解毒—忘れられたハイポ療法—, 昭27, 南江堂 29) 富士貞吉・他: 青酸カリの解毒機転に関する研究, 日本衛生学雑誌, **9** (2): 76, 1954; **11** (1): 67, 1956 30) Voegtlin C., Johnson J. M. & Dyer H. A.: Biological Significance of Cystine and Glutathione—I. On the Mechanism of the Cyanide Action, *J. Pharmacol. & Exper. therap.* **27**: 467, 1926 31) 館野軍二: 青酸カリ中毒に関する実験生化学的研究—特に血中  $O_2$ ,  $CO_2$  の消長について, 東京医科大学雑誌, **18**: 1617, 1960 32) 田添浩一: ニシキ属植物の栄養学的価値に関する研究—アリチアミンの急性青酸中毒にたいする効果について; アリチアミンその他各種ビタミンのマウス肝ロダネーゼに及ぼす影響について, ビタミン, **20**: 97, 105, 1960 33) 熊田重敦・他: Thiamine-8-(methyl 6 acetylthiohydro thiocytate) disulfide (TATD) の解毒効

果について, 薬学研究, **34**: 446, 1962 34) 榎本誠三・小野林利一: 諸種中毒時に於ける家兎血液還元グルタチオン量に就て, 京都医学雑誌, **33**: 47, 1936 35) 吉沢幸男: 青酸作用に関する研究—血液カタラーゼ, 還元グルタチオン並に酸素容量に対する青酸の影響; 生体の青酸中毒時に於ける血液カタラーゼ, 還元グルタチオン並に酸素容量の変化, 東北医学雑誌, **19** (12): 955, 966, 1936 36) 古畑種基: 法医学, p.336, 昭36, 南山堂 37) 鈴木康男・沼田一: 青酸分析の展望, 信州医誌, **8**: 2074, 1959 38) 衛生化学 **7** (2): 255, 1959 39) Feldstein M. & Klendshoj N.: The Determination of Cyanide in Biologic Fluids by Microdiffusion Analysis, *J. Lab. & Clin. Med.* **44**: 166, 1954 40) 永久正志: 青酸の作用, 生物科学, **14**: 10, 1962 41) 堀口 満: Hame と alkali 変性 globin との結合について—Hame に対する alkali 変性 globin と CN イオンの競り合い結合, 生化学, **25**: 225, 1953 42) 中尾喜久・他訳: 赤血球の化学—その臨床面 (Behrendt H.: Chemistry of Erythrocytes—Clinical Aspects—) p.38, 1958, 医歯薬出版 43) Albaum H. G., Tepperman J. & Bodansky O.: A Spectrophotometric Study of the Competition of Methemoglobin and Cytochrome Oxidase for Cyanide in Vitro, *J. Biol. Chem.* **163**: 641, 1946 44) 池田 勇: 青酸及びその化合物に関する研究—青酸ヘモグロビンの結合性に就て, 日大医学雑誌, **13** (2-別): 276, 1954 45) Geppert J.: Ueber das Wesen der Blau Säure vergiftung, *Zshr. Klin. Med.* **15**: 208, 1889 46) 上野正吉: 新法医学, p.292, 昭34, 南山堂 47) Salamone L. & Coppola A.: Modifications of Blood Coagulation in Experimental Cyanide Poisoning, *Boll. Soc. ital. biol. Sper.* **37**: 1188, 1961 48) Chen K. K., Rose C. L. & Clowes G. H. A.: Methylene Blue, Nitrites, and Sodium thiosulphate against Cyanide Poisoning, Potentiation of Antidotal Action of Sodium Nitrite in Cyanide Poisoning, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **31**: 250, 252, 1933 49) Solandt O. M et al.: Methemoglobin and Methylene Blue as Cyanid Antagonists, *ibid.* **31**: 539, 1933 50) Drabkin D. L. & Austin J. H.: Spectrophotometric Studies—II Preparations from Washed Blood Cells, Nitric Oxide Hemoglobin and Sulfhemoglobin, *J. Biol. Chem.*

- 112: 51, 1935.—cf. 42) p. 31, 1958 51) 平瀬文子: 青酸中毒に関する知見補遺, 日法医誌, 3: 118, 1949 52) 池田良雄: 薬物致死量集, p. 84, 昭28, 南山堂 53) Stimson S. M. M. & Loofbourom J.: Ultraviolet Absorption Spectra of Nitrogenous Heterocyclic Compounds—Effect of pH and Irradiation on the Spectrum of 2-Chloro-6-aminopyrimidin, J. Amer. Chem. Soc. 63: 1827, 1941; 第7改正日本薬学第 部解説書, C-295, 昭38, 広川書店 54) 渡辺・他: ビタミン B<sub>1</sub> とその関連物質の物理化学的研究 — ビタミン B<sub>1</sub> のアルカリ水溶液に於ける紫外外部吸収スペクトル, Thio thiamine 関係化合物の紫外外部吸収スペクトル, 薬誌, 74: 294, 279, 1954 55) 荒谷真平: 蛋白質の紫外線吸収, 生物化学最近の進歩 第2集, p.p. 36-75, 昭31, 技報堂 56) 平井秀松: 蛋白質中の硫黄, ibid. 第3集 p.p. 1-50, 昭32, 技報堂 57) 中尾順子・他: Cystine および蛋白質中に存在する S-S 結合のアルカリによる分解について, 生化学 29: 446, 1957 58) Sörbo B. H.: Crystalline Rhodanese II. The Enzyme Catalyzed Reaction, Acta. Chem. Scand. 7: 1137, 1953 59) Schöberl A., Ludwig E.: Die Aufspaltung der Disulfidbindung mit Natriumsulfid und Kaliumcyanid und über die colorimetrische Bestimmung von Sulfhydrylverbindungen und Disulfiden, Ber. 70: 1422, 1937 60) Schöberl A., Hamm R.: Über die  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -rhodanpropion säure und über die Umsetzung zwischen Cystin und Kaliumcyanid, ibid. 81: 210, 1948 61) Schöberl A., Kawohl M. und Hamm R.: Die Umsetzung von Cystin und Cystamin mit Kaliumcyanid, ein neuer weg in der Thiazolinchemie, ibid. 84: 571, 1951 62) Mirsky A. E. & Anson M. L.: Sulfhydryl and Disulfide Groups of Proteins, J. General. Physiol. 18: 307, 1935 63) Todrick T. & Walker E.: Sulfhydryl Groups in Proteins, Biochem. J. 31: 292, 1937 64) 平出順吉郎: SHの進歩, 1954, 医学書院 65) Walker E.: A Colour Reaction for Disulfides, Biochem. J. 19: 1082, 1952 66) 田坂定孝・他: ビタミン B<sub>1</sub> および Thiamine propyl disulfide 大量注射時のウサギ脳内ビタミン B<sub>1</sub> の分布, ビタミン 10: 512, 1956 67) 土居秀郎: 神経組織におけるビタミン B<sub>1</sub> の分布に関する実験的研究, ibid. 12: 319, 322, 328, 1957 68) 竹内勝・他: Thiamine propyl disulfide —<sup>35</sup>S の吸収及び排泄, ibid. 26: 241, 245, 251, 257, 261, 1962 69) 武田薬品工業: Alineamin Symposium 昭36 70) 佐藤徳郎・林哲生: ロダネーゼに関する研究 — SH化合物との関係, 生化学, 24(2): 123, 1952 71) Dixon M. & Elliott K. A. C.: The Effect of Cyanide on the Respiration of Animal Tissues, Biochem. J. 23: 812, 1929 72) Slater E. C.: The Components of the Dihydrocozymase Oxidase System, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 31: 484, 1933 73) Warburg: Biochem. Z. 142: 518, 1923—cf. 71) 74) Kawata M.: Influence of Potassium Cyanide on Tissue Respiration, Kumamoto Medical J. 8: 42, 1955 75) Wainio W. W.: Reaction of Cytochrome oxidase, J. Biol. Chem. 212: 723, 1955 76) Haas E.: Cytochrom Oxidase, J. Biol. Chem. 148: 481, 1943 77) 宮島俊名: チトクロム C 酸化酵素系の阻害について, 生化学, 28(6): 342, 1956 78) 小林茂保・田川邦夫: ミトコンドリア呼吸系の阻害剤, 蛋白質, 核酸, 酵素, 11: 1596, 1965 79) 吉川博明: クロールプロマジンによるチトクロム C 酸化酵素系の阻害に関する研究, 名古屋医学, 79(4): 683, 1959 80) 辻村義治: Chlorpromazine と細胞呼吸, 奈良医学雑誌, 7: 25, 1956 81) 酒井節子・他: 青酸中毒に関する研究, 東京女子医科誌, 27(6): 298, 1957 82) 芦沢文治: 青酸塩中毒の実験的研究, 科学警察研究所報告, 13: 320, 1960 83) Schneider W. C. & Potter V. R.: The Assay of Animal Tissues for Respiratory Enzyme — II. Succinic Dehydrogenase and Cytochrome Oxidase, J. Biol. Chem. 149: 217, 1943 84) 上野 佐・他: 青酸の含量の変化に関する研究, 日法医誌, 17(3): 238, 1963 85) 岩瀬恭子: 麻酔の作用機転に関する研究 — 牛脳各部の脱水素酵素及びチトクロム酸化酵素作用及びそれ等に及ぼす麻酔薬の影響, 日薬理誌, 52: 245 1956 86) Wainio W. W. et al: The Reaction between Cytochrom Oxidase and Ferrocyclochrom C, J. Biol. Chem. 192: 349, 1951 87) 野田金次郎: 急性心臓死の生化学的研究, 第16回日本医学会総会講演集 (1963); 沼田 一・他: 信州医誌, 14: 181, 209, 1965 88) 平川昭雄: 救急療法に関する基礎的研究 — 特に呼吸麻痺時に於ける心臓機能について, 鹿児島大学医誌, 10: 340, 1958 89) Heyningen W. E.: The Inhibition of Respiration by Cyanide,

- Biochem. J. 29: 2036, 1935 90) Riggs B. C.: Cyanide Loss from Media in Studies of Tissue, J. Biol. Chem. 161: 381, 1945 91) ワールブルグ検圧計 p. 112 (1954), 続ワールブルグ検圧計 p. 158 (1955), 化学の領域増刊, 13: 20, 南江堂
- 92) 小玉作治・他: 組織呼吸過程の研究, 日本生理学誌, 12: 学15, 1950 93) 河田真雄・池尻通夫: 組織呼吸の研究, ibid. 16: 237, 1954 94) 村上不二雄・田添浩一: ニシニク属植物の栄養学的価値に関する研究 - 急性青酸中毒時の肝組織呼吸におよぼすアリチアミンその他ビタミンの影響, ビタミン, 20: 123, 1960 (5) 松岡道夫: 青酸の薬理作用知見補遺, 日薬理誌, 43: 96, 1948 96) 浜田 昇: KCN による交代性痙攣について, 脳と神経, 4 (3): 151, 1952 97) 藤田雅一: 青酸加量中毒屍の病理組織学的検索竝に動物実験との比較, 日本医科大学誌, 9: 1035, 1938 98) 岡部証雄: 「チアンカリウム」中毒死に於ける死型, 北海道医学誌, 15: 3196, 1937 99) 桑原道直: パルキンソニスムスを呈した急性青酸カリ中毒後遺症の1症例, 久留米医学会雑誌, 7: 70, 1964 100) 脳の生化学: 蛋白質・核酸・酵素増刊 7 (13), 1962 101) Ungar G. & Romano D. V.: Sulfhydryl Groups in Resting and Stimulated Rat Brain, Their Relationship with Protein Structure, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 97: 324, 1958 102) Keilin D., King T. E.: Proc. Roy. Soc., B 152: 163, 1960—cf. 78)