

青酸の解毒について (後編)

-Polysulfide 化合物の青酸結抗作用-

昭和40年11月8日 受付

信州大学医学部法医学教室

(主任: 野田金次郎教授)

沼田 一

On the Antidotal Action in Cyanide Poisoning (Part II)

-Detoxication of Cyanide by a Polysulfide Compound-

Hajime NUMATA

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. K. NODA)

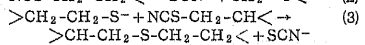
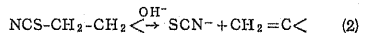
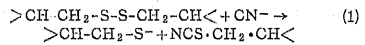
緒言

前編に於いて硫黄化合物の青酸結抗作用を追求した際、Disulfide 化合物特に Thiamine propyl disulfide (TPD) は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の共存下で優れた解毒作用を有することを明らかにし、この作用は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を基質とする Rhodanese 作用に先立ち -S-S- 結合によつて、青酸と直接に反応その有害作用に結抗するものと考えられ、且、この作用は単に青酸の Cytochrom oxidase 阻害に対する影響のみでないことを報告した。このことは前編で触れた如く青酸の生体作用を論ずる場合、生体内硫黄化合物特に蛋白質についても考慮する必要が認められる。

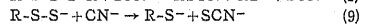
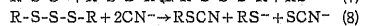
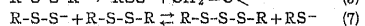
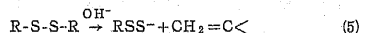
Walker¹⁾は青酸塩により血漿が disulfide 反応を呈することを述べているが、最近 Catsimpoalas 等²⁾は牛血清 Albumin が青酸塩と incubate することにより、Thiocyanate を生成、この反応はアルカリ性 (pH 8 以上) になるに従い促進され、次の反応式によ

ることを報告している。

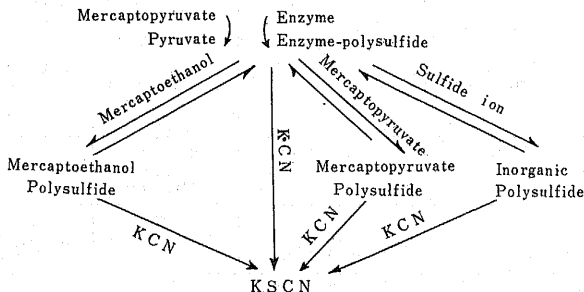
[I]



[II]



特に第IIの反応に於ける Trisulfide 化合物 (R-S-S-S-R) は thiocysteine として、硫黄含有蛋白質 (insulin, ribonuclease, bovine serum albumin 等) の加水分解物中より取り出され、且、青酸塩により速かに non-enzymatic reaction で Thiocyanate を生成する³⁾。一方この Polysulfide 化合物は Thio-



cyanate 生成反応の酵素系 sulphur-transferring enzyme, mercaptopyruvate transsulfurase に於いても中間体として重要な役割を果していることが報告されている⁶⁾。

これ等の反応に基いて考えた場合、当然 Polysulfide 化合物にも青酸結抗剤としての作用があることが予想される。然しながら Disulfide 化合物については Cystine を始めとし、disulfide thiamine 中 TPD⁶⁾、TATD⁷⁾ 等が知られているが、Trisulfide 化合物については未だその報告に接していない。このことから新たに Polysulfide 化合物として、2,2'-Dihydroxy diethyl trisulfide (OETS) を合成、これについて、結抗作用を検討してみると disulfide 化合物より更に優れた効果を有することが認められ、青酸解毒剤として有望な知見を得たので、本編に於いてこれを報告する。

尚、OETS は青酸解毒作用については勿論、その他医学的応用に関する報告には接していない。

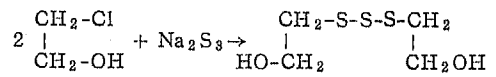
A OETS の化学的性質について

1. 合成法

NaOH 8.5g を水90mlに溶解、その半量に H₂S を2時間導通飽和後、残りの半量を添加する。これに精製せる硫黄華 6.4g を温時少量宛加えて溶解する。この液に精製 Ethylen chlorhydrine (b.p. 130°C) 16g を攪拌しながら滴下反応せしめ水浴上で30分約 80°C に加温、冷後析出する油分を分離する。この油分にエーテル及び酢酸エチル混液 (2:1) 75ml を加えて溶解させ、この溶解液を洗液が濁濁を呈しなくなる迄十分に水洗、芒硝で脱水後溶媒を溜去する。

収量12g, 収率64.6%

尚硫黄華 3.2g を用い同様に実験、Disulfide 化合物を求めたが、混合溶媒による抽出残留物としては得ることが出来なかつた。



C₄H₁₀O₂S₃ (M. W. 186.32)

計算値: C 25.79, H 5.41, O 17.17, S 51.63

実験値: S 52.22

2. 化学的性質

(a) 淡黄色、粘稠性液体で臭気は殆んどなく、220°C (9mmHg) で分解する。

(b) 水、ベンゼン、二硫化炭素に不溶、エーテルに難溶、アルコール、アセトン、酢酸エチルに極めて可溶である。

(c) OETS アルコール液に過剰の KCN 液を添加すると直ちに黄色を呈し、後無色となる。この反応液は Mercaptan 臭を有し 5% FeCl₃・HNO₃ 試薬により赤褐色を、5% Sodium Nitroprussid 試薬により美麗なる青紫色を呈する。

(d) 2% OETS 及びこれに 10% KCN 同量添加 30 分後の反応生成物について Paperchromatography により分析した結果を第 1 表に示した。

即ち、FeCl₃・HNO₃ 試薬により赤褐色を呈する物質は thiocyanat ion (SCN⁻) であることを確認、また OETS は青酸により Mercaptan 及び thiocyanat を生成する成分 [I]、及び Mecaptan のみを生成する成分 [II] に分離され、且、前者 [I] は青酸 30 分作用後には全く検出されなかつた。この発色の際成分 [I] は KCN+Sodium Nitroprussid により直ちに青紫色を呈するが、成分 [II] は試薬作用

第 1 表 OETS のペーパークロマトグラフィー

Developer	n-BuOH + 1.5N NH ₄ OH (2+1)		n-BuOH + H ₂ O (2+1)	
	KCN + Sod. Nitroprussid	FeCl ₃ ・HNO ₃	KCN + Sod. Nitroprussid	FeCl ₃ ・HNO ₃
Sample	R f	R f	R f	R f
OETS	0.92 ± 0.02 *	0.93 ± 0.01	0.91 ± 0.01	0.90
	0.87 **	—	0.84 ± 0.01	—
OETS + KCN	0.89 **	—	0.83	—
	—	0.30 ± 0.04	—	0.17 ± 0.02
KSCN	—	0.33 ± 0.04	—	0.17

*.....成分 [I], **.....成分 [II]

後、漸次弱い赤紫色を発現する。

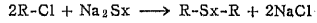
(e) OETS の紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトルについて第1図及び第2図に示した。前者は Hitachi Perkin Elmer 139 型 Spectrophotometer により、後者は Hitachi Infrared Spectrophotometer により測定を行った。

小 括

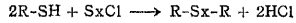
Alkylpolysulfide の合成法については古くから知

られ、一般に次の方法がある⁸⁾⁻¹¹⁾。

(a) Halogen 化 Alkyl に多硫化アルカリを作用させる。

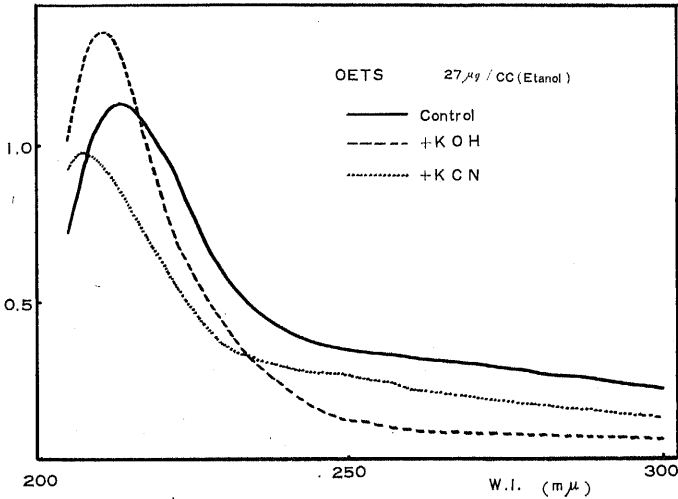


(b) Mercaptan に塩化イオウを作用させる。

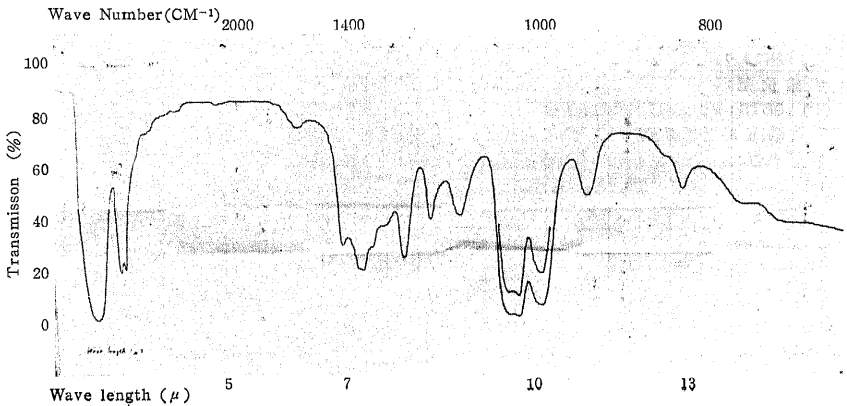


今回の OETS は、前者の方法により合成したが、この方法によつた場合種々な硫化物 (二・四等) の夾

第 1 図 OETS 紫外吸収スペクトル

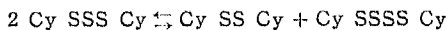


第 2 図 OETS の赤外吸収スペクトル



雑する危険性が存在する。

実際 Paperchromatography によつて、KCN により分解され Mercaptan 及び SCN' を生成する成分〔I〕及び Mercaptan のみしか生成しない成分〔II〕が存在することを確認したが、反応物をエーテル及び酢酸エチル混液により抽出操作を行つた場合、disulfide 化合物は殆んど回収出来ず、また元素分析結果からS含量は Trisulfide 化合物の計算値と極めて一致する成績を得ている。また SCN' を生成する成分〔I〕は in vitro での呈色反応と同様であり、Trisulfide 化合物の反応と一致する³⁾¹²⁾。然し成分〔II〕は paperchromatography 上と in vitro での呈色反応とは異なり、且その発現は弱く緩慢で、青酸作用後も消失しない。従つてこの成分は夾雑物と考えられるが、一方 thiocystein でみられると同様な平衡状態³⁾下にある成分とも考えられ、これについては更に今後の検討を必要としよう。



Trisulfide 化合物の構造は-S-S-S-と鎖状に結合しているものと推定され¹⁰⁾¹³⁾ているが、OETS も紫外及び赤外吸収スペクトルの結果から同様な鎖状結合をなしているものと予想される。

B OETS の青酸結抗作用について

I. 動物実験による結抗効果

実験方法：

室温 $18 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度60~80%の換気装置を有する飼育室で一定期間飼育した ICR 系雌マウス（体重約30g）、Wistar 系雌ラット（体重160~200g）及び兎（体重2.5~3.3kg）を用い、これに、Liebig 法で測定した0.2~0.4% KCN 生理的食塩水溶液を投与、結抗剤は青酸投与前（30秒~1分以内）に静注、または腹腔内注射により投与した。

結抗剤：

- (i) OETS: 5mg/ml 生理的食塩水溶液
Tween 80 を溶解補助剤として2.5~5% 添加
- (ii) TPD: 10mg/2ml アリナミン注射液
- (iii) Cystine: 10mg/ml 10% Na₂CO₃ 溶液に溶解
- (iv) Na₂S₂O₃: 25% 水溶液

実験成績：

1. OETS の急性毒性 (LD₅₀)

(a) マウスに対する急性毒性を Up and Down 法 (n=15) により求めると次の如くであつた。

静脈注射 (i. v.)	30 mg/kg
腹腔内注射 (p. i.)	164 mg/kg
皮下注射 (s. c.)	400 < mg/kg

更に Litchfield-Wilcoxon 法により、求めた場合は次の如くである。

i. v.	p. i.
30.4mg/kg (25.7~35.7)	135.5mg/kg (116 ~ 158)
n=44	n=51

(b) 急性毒性の中毒症状について、静注例では何れも薬剤投与直後から狂想状態を呈してはねまわり、次いで間代性痙攣に移行殆んど一分以内に死亡する。然し、この痙攣状態を脱すると速かに正常の状態にもどり、何ん等の後遺症状を残さなかつた。これに対し腹腔内注射による死亡例の多くは大量投与による短時間死亡例を除いて、次第に衰弱状態が著明となり、血液は Cyanose 状を示し、12~48時後に死亡した。

2. OETS 単独投与による青酸結抗作用

実験結果を第2表及び第3図に示す。青酸塩の毒性は10mg/kg 経口投与の場合、マウス23%及びラット15%が生存、20mgではマウス36匹、ラット20匹中1例の生存もみられなかつた。これに対し TPD 及び Cystine を直前に静注で50mg/kg、腹腔内注射で100mg投与すると、TPD は最高15%しか結抗効果がみられず、Cystine ではその作用が認められなかつた。然るに OETSを25mg/kg腹腔内投与しておくマウス80%、ラットは70%が、更に40mgを投与するとマウスでは全例、ラットでは80%が生存する。また青酸塩を30mg投与した場合も、OETS 40mgによりマウス25%、ラット45%が死亡を免れた。また青酸塩20mgを皮下注射した場合、ラットは80%死亡するが、同様 OETS 25mg投与により全例が生存した。然し OETS 静注投与群は腹腔内投与群に較べて、その効果は弱く、5mgでは20%しか生存せず、1mgでは何ん等の効果もみられなかつた。この結抗作用を致死時間から観た場合、青酸塩単独では KCN10mgでマウス40%、20mgではマウス97%、ラット70%が5分以内に死亡、10分以上の生存は認められなかつたのに対し OETS 投与により、死亡時間の延長が観察され、5mg 静注群の約50%は10分以上生存、ラットの場合も同様、薬剤の量に比例して致死時間は延長、KCN 30mgでも OETS 40mgの投与により約40%は15分以上も生存した。尚 TPD 静注群では OETS 投与群に劣らず著しく致死時間を延長、その約40%は30分以上も生存することを認めた。

3. OETS 及び Na₂S₂O₃ 併用投与による

青酸結抗作用

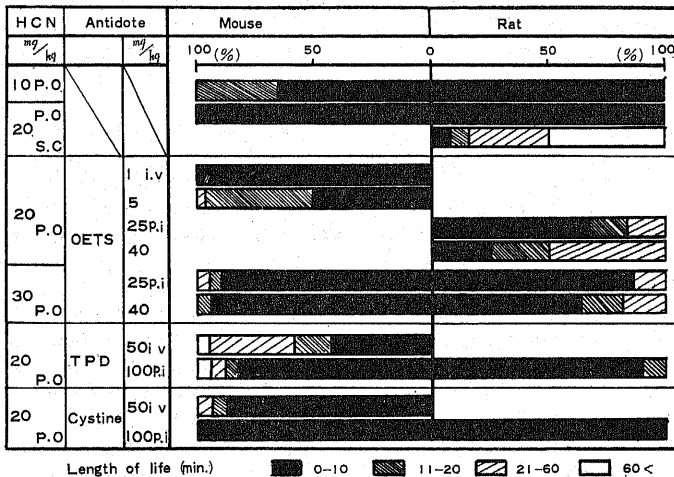
実験結果を第3表に示す。前編に於ける実験で兎に対し KCN 1mg/kg 耳翼静脈より静注すると5匹中

第2表 急性青酸中毒に対するOETSの拮抗作用 (マウス及びラット)

Animal (♀)			Mouse (ICR-JCL)						Rat (Wistar)					
Antidote			Potassium Cyanide mg/kg											
			10		20		30		10		20		30	
Sample	mg/kg	Method	S/A	%	S/A	%	S/A	%	S/A	%	S/A	%	S/A	%
-	-	p.o s.c	6/20	23	0/36	0	-	-	3/20	15	0/20	0	-	-
OETS	1	i.v	/	/	0/10	0	-	-	/	/	-	-	-	-
	5	i.v	/	/	6/30	20	-	-	/	/	-	-	-	-
	25	p.i	/	/	20/25	80	0/25	0	/	/	14/20	70	15/15	100
	40	p.i	/	/	25/25	100	5/25	25	/	/	16/20	80	-	-
TPD	50	i.v	/	/	1/20	5	-	-	/	/	-	-	-	-
	100	p.i	/	/	3/20	15	-	-	/	/	1/20	5	-	-
Cystine	50	i.v	/	/	0/16	5	-	-	/	/	-	-	-	-
	100	p.i	/	/	1/20	5	-	-	/	/	0/20	0	-	-

※ S/A = 生存数/動物数 p.o = 経口投与 s.c = 皮下注射
 i.v = 静脈内注射 p.i = 腹腔内注射

第3図 急性青酸中毒に於ける生存時間



4例が弊死, また Na₂S₂O₃ を KCN の ×100mol 量 (380mg/kg) 静注投与した場合も対照と同様に弊死を阻止出来なかつたが, 血液及び血漿中に後者の青酸量

が著明に減少することを述べた。然しながら同様な実験に於いて OETS 2.5mg/kg, 次いで Na₂S₂O₃ · 5H₂O 400mg/kg を静注投与した場合10例中8例が生

第 3 表

OETS 及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 併用による拮抗作用

(兎)

Rabbit			OETS (i. v.)		interval after the injection	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (i. v.)		interval after the injection	KCN (i. v.)		Result		
No.	Sex	Weight kg	mg/kg	mg/animal		mg/kg	mg/animal		mg/kg	mg/animal	Survived	Died	
												min	
1	♀	3.3	2.50	8.25	instantly	402	1327	instantly	0.99	3.27	○		
2	♀	3.2	2.50	8.00		398	1274		0.99	3.17	○		
3	♀	3.1	2.55	7.91		403	1249		1.03	3.19	○		
4	♀	3.1	2.55	7.91		403	1249		1.03	3.19	○		
5	♀	3.0	2.26	6.78		417	1251		1.00	3.00	○		
6	♂	2.9	2.51	7.28		400	1160		1.00	2.90	○	×	3
7	♀	2.7	2.51	6.78		398	1075		1.00	2.70	○		
8	♀	2.7	2.51	6.78		398	1075		1.00	2.70	○		
9	♀	2.5	2.52	6.30		400	1000		1.01	2.53	○	×	2
10	♀	2.5	2.52	6.30		400	1000		1.01	2.53	○		

OETS=0.5% Ringer soln. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ =25% soln. KCN=0.2% Ringer soln.

存、この効果は先の TPD 及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 併用投与と同等な拮抗作用を示し、特に OETS が LD_{50} の $1/10$ 以下の少量であつたことは興味深いものと考えている。

この兎の状態は、一般に次の様な過程を通り、殆ん 10 分以内に恢復しており、死亡例では約 3 分で痙攣の停止と共に心停止を来している。

- 0~50 sec. KCN 静注投与
- 40~50 sec. 叫声を發するものあり強直性痙攣を起す
- 1 min. 後弓反張、瞳孔散大し呼吸は停止状態となる
- 2 min. 痙攣停止
- 4 min. 呼吸が恢復するも側位
- 6 min. 瞳孔が縮少、全身状態は著るしく恢復
- 7 min. 首を持ちあげ起立しようとするが尚、側位
- 8~10 min 起立し、完全に恢復歩行を始める

II. 肝 Rhodanese 作用に及ぼす影響

実験方法：

酵素液としては、マウス及びラットを失血死せしめ直ちに取出した肝 0.5g を秤取、これに氷冷生理的食塩水 10ml を添加、Homogenate した液を 4000rpm、15分遠心し濾過して得た液を使用した。

Rhodanese 活性値は田添氏の方法¹⁴⁾に基づき、pH 8.4 磷酸緩衝液 1ml、1% KCN 液 1ml、N/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 液 1ml、及び酵素液 1ml を添加、生理的食

塩水で全量を 24ml とする。この液を 38°C の恒温槽中で incubate、5、30、60、120 分毎に、これより 1ml 宛秤取、20% Trichloroacetic acid 1ml 添加後 5 分間遠心、得た上澄液 1ml に 10% Trichloroacetic acid 4ml 及び 5% FeCl_3 ・20% HNO_3 溶液 2ml を加え直ちに発現した色調を測定する。(消長 460 μ)

thiocyanate 標準液は Volhard 法にて標定した N/100 KSCN 液を 10% Trichloroacetic acid で 10 倍に稀釈して使用した。

(1ml=97.18 μ g KCN=58.08 μ g SCN)

実験成績：

Rhodanese 活性値は第 4 図に示した如く、ラットはマウスに較べて高く約 60 分で、また後者は約 30 分で thiocyanate の生成は最高に達する。只この反応系に於いて $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ が存在しない場合には全く進行しない。

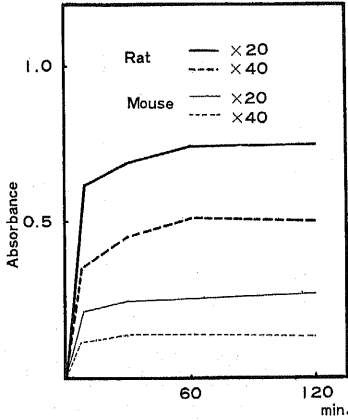
然しながら OETS と青酸塩との反応を同様な方法により求めた場合、既に先の化学的試験で示した如く酵素液の添加に関係なく thiocyanate を生成し、特にアルカリ性に於いて著明で、pH 8.4 の場合 60 分で最高値に達し、OETS 192.7 μ g/ml から SCN 67 μ g/ml、即ち前者 1mol に対し後者 1.12mol を生成している。然しこの反応は酸性に傾くに従い遅く pH 7.4、60 分で前者の 86%、pH 6.4 では 46% にしか過ぎなかつた。ただこの反応系に酵素液を添加した場合、第 6 図及び第 4 表で示した如く、その速度は更に促進され、5 分で即ち添加直後で thiocyanate 生成量は

既に最高値を示し、OETS 95.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対しマウス酵素液で 41 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ラット酵素液で 44 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となる。これは OETS 1mol から SCN 約 1.5mol を生成した量に相当している。

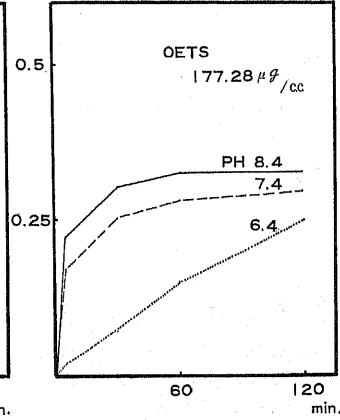
この OETS を Rhodanese 反応系に添加した場合

には、Rhodanese 活性は時間の経過と共に上昇し、夫々単独の場合に対して 120 分でマウスは 169%、ラットは 133% と thiocyanate 量は増加することが認められた。

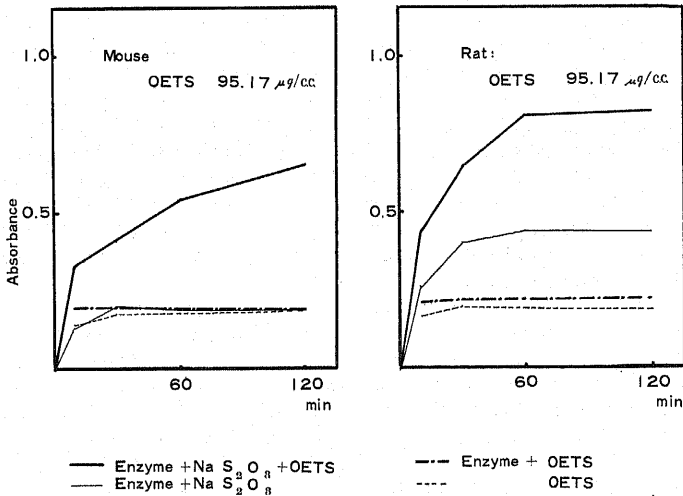
第4図 Rhodanese 活性値



第5図 各PHに於けるOETSとKCNの反応



第6図 Rhodanese 活性に及ぼす OETS の影響



第 4 表 Rhodanese 活生に及ぼす OETS 影響
(SCN 生成量)

Animal	Time min	Productive quantity of thiocyanat $\mu\text{g}/\text{cc}$				d/c %
		a Enzyme + OETS (95.17 $\mu\text{g}/\text{cc}$)	b Enzyme + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	c (a + b) sum	d Enzyme + OETS + $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	
Mouse	5	41	27	68	68	100
	30	41	42	83	85	102
	60	40	40	80	112	140
	120	40	40	80	135	169
Rat	5	44	54	98	90	92
	30	46	84	130	130	102
	60	46	92	138	168	132
	120	47	90	137	171	133

小 括

青酸塩の致死量について成書¹⁵⁾に述べられた所をみると経口投与で pro kg, 犬・兎 4mg, ラット 10~15mg また成人では 0.2~0.3gr と記されている。田添⁵⁾は dd 系マウスで KCN 15mg/kg 投与の場合、死亡率 67~83% 鈴木⁶⁾は 10mg/kg の場合 100% であると述べ、これに TPD を投与することにより、死亡率を前者は 6.6~13.8%, 後者は 20% に減少せしむることをみている。

今回の実験に於いて ICR 系マウス及び Wistar 系ラットを用いての実験では、KCN 10mg/kg では死亡率は夫々 77% 及び 85%, 20mg/kg では両者共に 100% であつた。これに対し結抗剤として OETS, TPD 及び Cystine を用いてその効果を求めると、TPD は死亡時間を著しく延長せしめたが、生存率は 5~15% と低く、Cystine では明らかな結抗作用はみられなかつた。然るに OETS は単独使用でも生存率はマウス 80~100%, ラット 70~80% と著しく上昇、更に 30mg/kg KCN 投与、即ち人体致死量の約 5~7 倍量でも OETS 40mg/kg の投与で、25~45% の生存を認めた。

この disulfide 化合物より更に優れた結抗作用を示す OETS は、その Polysulfide 結合 -S-S-S- によつて KCN と容易に non-enzymatic reaction により毒性の少い thiocyanat 化合物に変化せしむる事に起因しているだろうことは緒言で述べた如く Catsim-poolas 等²⁾, Fletcher 等³⁾ また箕浦¹²⁾ の報告からも予想され、この場合 Trisulfide 化合物 1 mol から thiocyanate 1 mol (牛血清アルブミン 1 mol から thiocyanate 4~5 mol) が生成されているが、OETS

1 mol からも同様 thiocyanate 1.12 mol (pH 8.4, 60分) が生成されている。

然し、この反応に肝 Homogenate を添加した場合その反応速度は更に上昇、既に添加直後で thiocyanate 量は最高値に達し、また OETS 1mol から thiocyanate 約 1.5 mol 生成するのを見たが、これは Fletcher 等³⁾, また Hyllin 等⁴⁾ の云う sulfur-transferring enzyme, mercaptopyruvate trans-sulfurase 等の酵素が、この反応にも関与していることが予想され、注目すべきことと考える。

佐藤等¹⁰⁾ は SH 化合物 (Cystine, Glutathione) は Rhodanese に対する CN の阻害を防ぎ、生成ロダンを酵素から引き離す作用があるものと考え、田添¹⁴⁾ 17) は TPD, Allicine, Cysteine, Methionine 等の硫黄化合物が肝 Rhodanese 作用を促進することを報告しているが、OETS も同様に時間の経過に従い、その作用を増強、60分で 130~140%, 120分で 130~170% と Rhodanese による thiocyanate 量は増加、上記の各硫黄化合物より優れた成績を示している。

この様に in vitro で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ と OETS が協力作用を示すことをみたが、in vivo でも KCN 1mg/kg 静注により、急性青酸中毒を起せしめた兎に対し OETS 及び $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の併用投与 (静注) により、80% が 10分以内に恢復することを認め、特に前者が 2.5mg/kg 即ち致死量の $1/10$ 以下の少量の併用投与により $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 単独ではみられなかつた効果を示したことは、先の成績と共に OETS の作用は $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ と異

なっており、これは disulfide 化合物と同様に Rhodanese による青酸の分解に先立ち、青酸と速かに反応 thiocyanate 化合物に分解、青酸の生体に対する作用を brocking しているものと考えられる。

総括及び結論

従来から急性青酸中毒に対する結抗剤については、無機及び有機硫黄化合物を始めとし重金属及びその化合物、酸化剤、アルカリ剤、メトヘモグロビン形成物質、糖質等に関し多数の報告¹⁰⁾⁻²⁷⁾がなされている。然しながら実用面では的確な結抗剤は少なく、現在は Chen 等によつて言われている、チオ硫酸ソーダと亜硫酸ソーダ及び亜硝酸アミルの併用が優れた効果を示すとされている²⁰⁾²⁸⁾⁻³¹⁾。然し前編の試験で兎に対する急性青酸中毒では、その死亡率並びに血液中の青酸減少効果からは TPD 及び Na₂S₂O₃ 併用群より劣つた成績が示された。只この場合実験に供した TPD は 25~50mg/kg 即ち成人 (50kg) に対し 1.25~2.5g の多量を皮下注射投与しており、これは現在臨床的に使用している最大量³²⁾³³⁾の約10~20倍以上に相当していることは実用面に対しては高検討を必要としよう。

一方、急性青酸中毒は極めて短時間に作用する特殊性を有しており、解毒剤の実用的効果に関しては甚々疑問とされている。現在、本邦に於ける青酸中毒の発生状況については、次に示した如く全業物事故中催眠剤・農薬に次いで第3位(約10%)の多くを占めている³⁴⁾。

年次	総件数	催眠剤		農薬		青酸塩		その他	
		件	%	件	%	件	%	件	%
36	636	203	31.9	292	45.9	69	10.9	72	11.3
37	749	306	40.9	275	36.7	77	10.3	91	12.2
38	743	285	38.4	282	38.0	73	9.8	103	13.9

この統計成績中致死時間について判明しているものは次の如くである。

	36年	37年	38年	計
0 ~ 10分	6件	3件	8件	17件(49%)
~ 30分	3件	3件	3件	9件(26%)
~ 60分	4件	3件	—	7件(20%)
1時間以上	1件 (16時間)	—	1件 (4時間)	2件(6%)

また平瀬³⁵⁾は青酸塩による死亡時間について59例中30分以内22例(37%)、30~1時間3例(5%)、3時

間以内4例(7%)、最高7時間44分1例(2%)、不明29例(49%)と報告しているが、これは先の統計成績と略一致している。

この様に青酸塩致死例中には屢々30分以上も遅延した事例に遭遇しており、一方、前編で強調した如く青酸及びその塩類が広範に使用されている現況から、これに伴う職業病対策としても青酸結抗剤の実用面に於ける利用性があり、ここに於いて単独で或は Na₂S₂O₃ 併用により優れた結抗作用を示した OETS は、この臨床的応用に対して今後有望な指標を与え得るものと信じている。

(1) 新たに合成した化合物 2・2' Dihydroxydithyltrisulfide (OETS)-(HO-CH₂-CH₂)₂S₃ はマウス、ラット及び兎の青酸中毒に対して、単独または Na₂S₂O₃ との併用投与により優れた結抗作用を有することを認め、臨床的応用に對しても有望な一つの指標を与えるものと考えられる。

OETS の LD₅₀ マウスは 30.4mg/kg (i. v.) 及び 135.5mg/kg (p. i.) である。

(2) OETS の青酸結抗作用は Rhodanese 作用に先立ち non-enzymatic reaction により HCN と反応 thiocyanate 化合物を生成し、青酸の作用を brocking するものと考えられる。この反応はアルカリ性に於いて著しく促進される。

また OETS は Rhodanese 活性に対する作用を経時的に増強せしむる。

稿を終るに臨み、御懇切な御指導、御御覧を賜つた野田金次郎教授並びに御助言を戴いた恩師東大名誉教授秋谷七郎先生に深く感謝すると共に、TPD の提供をいただいた武田薬品工業株式会社へ厚く御礼を申し述べます。

文 献

1) Warker E.: A Colour Reaction for Disulfides, Biochem. J. 19: 1082, 1925 2) Catsimopoulos N. & Wood J. L.: The Reaction of Cyanide with Bovine Serum Albumin, J. Biol. Chem. 239: 4132, 1964 3) Fletcher J. C. & Robson A.: The Occurrence of Bis-(2-Amino-2-Carboxyethyl)-Trisulphide in Hydrolysates of Wool and other Proteins, Biochem. J. 87: 553, 1963 4) Hylin J. W. & Wood J. L.: Enzymatic Formation of Polysulfides from Mercaptopyruvate, J. Biol. Chem. 234: 2141, 1959 5) 田添浩一: ニュニク属植物の薬理学的価値に関する研究 -アリチアミンの急性青酸中毒に對

する効果について, ビタミン 20:97, 1960

6) 鈴木有明(神戸大・薬理):私信(昭39. 11)

7) 熊田重敏・他:Thiamine 8-(methyl 6 acetylthioacetate)-Disulfide (TATD) の解毒効果について, 薬学研究, 34:446, 1962

8) Schwefelanalogue des Äthylglykols und ihre funktionellen Derivate, Beilstein Band 1:470, 1918

9) Clyton J. O. & Etlzer D. H.: Hexadecyl Trisulfide and Hexadecyl Tetrasulfide, J. Am. Chem. Soc. 69:974, 1941

10) 山口誠太郎:Alkyldisulfide, 実験有機化学, p. 504, 昭29, 南江堂

11) 箕浦有二:イオウならびにセレン化合物の合成. 実験化学講座, 20:p.47, 昭31, 丸善

12) 箕浦有二:ゴム協, 23:212, 1950-c/f 11)

13) 箕浦有二:有機多硫化物の構造に関する研究 -Dibenzyl, Mono, Di, Tri, Tetrasulfides 及び Ditolyl, Mono, Di, Tri, Tetrasulfides の紫外部吸収スペクトル, 日本化学雑誌, 73(2):131, 244, 1952

14) 田添浩一:ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 -マウス肝ロダネーゼ作用測定方法の検討, ビタミン, 20:102, 1960

15) 池田良雄:薬物致死量集, p.84, 昭28, 南山堂

16) 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

17) 田添浩一:ニンニク属植物の栄養学的価値に関する研究 -ニンニクおよびその関連硫黄化合物が, マウス肝ロダネーゼに及ぼす影響, ビタミン, 20:112, 1960

18) Forst A. W.: Zur Entgiftung der Blausäure, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 128:1, 1928

19) Wirth W.: Experimentelle Studien zur Behandlung der Vergiftung durch Blausäure Einatmung, ibid. 179:558, 1935

20) 久保田重孝:青酸中毒, 石灰窒素中毒, 最近の職業病, pp. 91~105, 昭28, 山水社

21) 富士貞吉・他:青酸加里解毒に関する研究, 第8回日本公衆衛生学会, 1953

22) 総会 池田勇:青酸及びその化合物に関する研究 -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):270, 1954

23) 野事嘉造:青酸解毒剤の研究, 日薬理誌 52(3):271, 1956

24) 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

25) Weber D. et al: Therapeutic measures used against HCN poisoning, Arch. Exptl. Patho. Pharmacol. 244:1, 1962-C. A. 60:12565^b, 1964

26) Lendle L.: Activity conditions of hydrocyanic acid and hydrogen sulfide and possibilities for

treatment of the intoxication, Japan J. Pharmacol. 14:215, 1964-C. A. 61:13795^e, 1964

27) Evans C. L.: Cobalt Compounds as Antidotes for Hydrocyanic acid, Brit. J. Pharmacol. 23:455, 1964

28) Chen, Rose & Clowes: The Modern Treatment of Cyanid Poisoning, Journal of the Indiana State Medical Association, 37(7):344, 1944

29) Chen & Rose: 日本医学会第15回総会学術集会記録, Vol. 1, 363, 昭34

30) 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

31) Frederic G., Hirsch: Cyanide poisoning, Arch. Environ. Health 8(4):622, 1964-C. A. 61:1164^e, 1964

32) 武田薬品工業: Alinamin Symposim, 昭36

33) 武田薬品工業: アリナミン大量療法(1961), アリナミン大量療法文献集(1961), アリナミン大量療法の実際, アリナミンFに関する基礎-臨床実験成績抄録集

34) 科学警察研究所: 薬物による中毒事故等の発生状況, 5:昭37, 6:昭38, 7:昭39

35) 平瀬文子: 青酸中毒死に関する知見補遺, 日法医誌, 3:118, 1949