

化學毒劑緊急救護及治療——以日本沙林為例

一、前言

第一次世界大戰以來，化學毒劑便一直在戰爭中構成威脅⁽¹⁾。1995年3月20日東京地下鐵發生的毒氣攻擊恐怖事件不僅造成11人死亡，5,000餘人受傷，更顯示過去原本應用於戰場上的神經性化學毒劑開始被有心的恐怖份子作為達成特定目的的恐怖手段。由於化學毒劑傷人於無形中，所造成的傷害亦無遠弗屆，中毒後的急救及醫護與污染現場的清理為緊急災害防治中重要的一環。神經毒劑之防護及處理實為化學災害緊急應變之主要課題之一。

二、神經化學毒劑的發展歷史及背景

化學毒劑多達3,000餘種，主要分為：(1)催淚性毒劑(tear agents),(2)窒息性毒劑(choking agents),(3)血液性化學毒劑(blood agents),(4)糜爛性毒劑(blister agents),(5)嘔吐性毒劑(vomiting agents),(6)神經性毒劑(nerve agents)⁽¹⁰⁾。其中神經毒劑大部份為有機磷化合物，是一種強有力、不可逆的乙酰膽素酵素抑制劑。直到第二次世界大戰期間，德國才致力於研究發展神經性毒氣。德國I. G. Farbenindustrie的Leverkusen 實驗室，在Gerhard Schrader 的領導之下，尋找有效的殺蟲劑，合成了約2,000種的有機化合物中，發現了毒性甚強的化合物而被歸類為G類(G: German)神經化學毒劑，如GA(泰奔; Tabun), GB(沙林; Sarin)和GD(梭門; Soman)^(6,7)。此G類神經性有機化合物，均為揮發性的有機磷化合物，亦為已知抗乙酰膽素酵素化合物類(anticholinesterase agents)中最具毒性之一，故被稱為神經性毒氣。二次世界大戰後英國與其同盟國會同自德國俘虜的科學家，共同合作發展出第四種更具有威脅力的V類神經毒劑: VX，並將其歸類為化學毒劑之途。這些毒劑的毒性效能，可受到許多不同因素的影響，但一般皆同意這四種神經毒劑以VX毒性最強。戰後的神經毒劑發展，美國陸軍以GB(沙林)及VX為主，俄國陸軍則以GA(泰奔)及GD(梭門)為主。

三、神經化學毒劑的毒性機轉

由於神經化學毒劑具有抑制乙酰膽素酵素的作用，當神經化學毒劑和乙酰膽素酵素結合後，乙酰膽素酵素即失去了分解乙酰膽素的能力，且活性不易

復原，稱之為『不可逆性抗乙酰膽素酵素化合物』⁽⁸⁾。一般認為這是神經化學毒劑致毒的主因之一急性呼吸停止是暴露於高濃度神經毒劑致死的主因。其死因可導因於中樞、周邊神經系統或二者兼具。主要症狀如口腔唾液腺、淚腺、鼻涕、氣管腺體的過度分泌、喉頭痙攣(laryngospasm)、支氣管收縮、周邊神經肌肉間的傳導阻斷造成橫膈呼吸肌的麻痺·或影響到呼吸中樞(wolthuis, 1976)⁽⁷⁾。最早 de Candol。等(1953)學者觀察，有機磷化合物，包括DFP(Diisopropyl Phosphoro-fluoridate)、梭門、沙林、泰奔作用於動物，認為其主要死因乃呼吸停止(respiratory arrest)，而且他們認為其影響呼吸的機構主要作用於中樞。檢視人體因意外暴露在神經毒劑後，對心臟的反應比在動物體其他器官之影響複雜。在巴拉松中毒的病人，心跳每分鐘高達 230 次，同時觀察心電圖發現PR, QT interval, heart axis 和T wave 均有改變；而梭門中毒病人，前 24 小時經阿托品治療後由初期的竇性心跳快速(sinus tachycardia)形成心房纖維顫動(atrial fibrillation)，心跳每分鐘約 90—100 次，經 48 小時治療後，正常竇性節律跳動(normal sinus rhythm)出現。沙林與梭門中毒後的心電圖變化有所不同。沙林中毒後的病人有sinus tachycardia 和S-T segment 變異，其S-T segment 變異可維持四星期之久⁽⁶⁾。若在中毒一個月以上，因心臟變異而死亡的病人，可相信這位病人是屬沙林中毒。在此次日本沙林事件中，短時間追蹤中毒病患，應監視心臟血管系統，主要防止因急性毒性造成之次發性心臟血管病變。中樞神經系統的症狀是有機磷化合物中毒後決定病人復原程度的診斷基礎，也是未來判斷病人是否能恢復正常工作的依據。其他一般性變化，全身具有副交感神經亢進的現象包括唾液、腺體分泌增多，瞳孔縮小，身體發抖，腹瀉等。對自主神經系統的影響，每種神經毒劑亦有各自的差異性，一般有機磷化合物中毒後，病人瞳孔常因乙酰膽素酵素受抑制而造成副交感神經興奮，瞳孔縮小，治療原則常以瞳孔大小為追加阿托品解毒依據，但在神經毒劑中毒如沙林常因瞳孔縮小後，恢復期反射不明顯，因此而導致阿托品中毒。沙林中毒事件患者之處理應同時注意生命徵象之表徵，如：肌肉抽動、呼吸聲音及呼吸形態，以防止治療過程中，治療藥物如阿托品所引起的副作用。

四、神經化學毒劑的治療原則

以此次日本沙林事件，長期間追蹤中毒病患，則以中樞神經系統之腦波及精神神經狀況為長期監視之考量。Diazepam, Oxime及阿托品的處方為學者接

受之預防及治療的方法，Pyridostigmine已被使用於戰場急救使用⁽⁶⁾。以日本沙林事件處理經驗及一般處理對於神經性毒氣污染現場處理原則之建議如下：1. 穿戴防護服裝：透氧式活性碳織布防護衣，口戴防毒面具。2. 高度暴露之急救人員應預先肌肉注射阿托品 2—5 mg，或口服Pyr - idostigmino 30mg，並有醫護人員及急救設備應變。3. 攜帶毒劑偵檢紙，檢測水中、液體中、水溝、地上流水，可間接得知污染情形。4. 預警毒劑檢測器可檢測空氣中有機磷毒劑含量，可測得神經毒劑污染之範圍。5. 若偵測裝備不夠，赴現場可攜帶小型高敏感度動物，如鳥類十姐妹、金絲雀等，以輔佐預警中毒之警告信號。6. 欲帶回化驗之疑似毒物毒劑物質可置於冰筒中，內置乾冰低溫保存可防止揮發擴散，盛裝器具應可防止低溫凍裂之可能。7. 欲銷毀之神經毒劑可置於強鹼(如飽合氫氧化鈉)溶液內。8. 現場清除可用弱鹼性藥物及漂白粉清洗。其他相關的化學毒氣包括血液性毒劑及芥子氣毒劑等，毒性不似神經性毒氣強，而且芥子氣毒劑擴散不易，揮發性低，造成之傷害度較低。血液性毒劑的治療原則為：經由高效率之急救小組鑑別診斷確定為氰化物輕度中毒患者，給予氧氣及sodium nitrite(3%溶液)10ml 慢速注射，然後再給予 50%硫代硫酸鈉溶液 20ml 混合 25%葡萄糖液 20ml 以每分鐘 5 至 10ml 之量靜脈注射。芥子氣作用持久，穿透性強，消毒困難，迄今雖無有效拮抗劑及有效的治療措施，傳統治療方法常可有效治癒中毒者，減低死傷率。其它化學物同芥子氣中毒急救處理，防止造成呼吸道吸入化學毒物，並以清洗去除化學物，醫護皮膚、眼睛損傷的治療為原則⁽¹⁰⁾。

五、結 論

大部份神經毒劑為有機磷化合物，它是一種強力且不可逆的乙醯膽素酵素抑制劑。一般認為此種抑制作用是造成此類毒劑毒性的主因，。但最近證據顯示其他作用機轉亦是造成毒性的原因。醫學治療對神經毒劑毒性主要針對八個方向：

- (1)阿托品為主要Anticholinergic的作用，可進入中樞對抗過量乙醯膽素之沉積。藉阿托品的抗乙醯膽素酵素作用，阻斷過份堆積的乙醯膽素作用，亦可對抗乙醯膽素對Nicotinic接受器的作用，進而阻止Desensitization作用的發生以防止神經對肌肉失去控制。阿托品2mg 肌肉注射，並不會影響人的正常功能，反而能增加人的遠距離視覺能力⁽³⁾。

- (2)使用Oxime如 2-PAM 來再活化(Reactivate)被磷酸化合物結合而尚未老化的乙醯膽素酵素，如此能復原乙醯膽素酵素對乙醯膽素的水解能力並減少乙醯膽素在神經肌肉終板的堆積⁽⁴⁾。每小時 0.5 克的連續靜脈注射能維持Oximim。等藥物高於 4ug / ml 之最低有效濃度。三級肢類的pro-PAM 能穿過腦血障礙來活化乙醯膽素酵素，是未來研究的主題及方向。
- (3)使用Carbamate 如Pyridostigmine 和Neostigmine 和非Carbamate類的抗乙醯膽素化合物，在未接觸有機磷化合物前結合乙醯膽素酵素，如此能阻止乙醯膽素酵素被磷酸化而造成老化現象，使乙醯膽素酵素能再活化，以便水解堆積過多的乙醯膽素⁽⁵⁾。
- (4)使用 Carbamate，如Physostigmine(三級胺結構)或Methylphysostigmine(四級胺結構之Physostigmine)阻斷Open Channel，達成防止Desensitization的作用。尤其Physostigmine能穿過腦血障礙，在中樞神經系統達成其預防有機磷化合物毒性的能力⁽²⁾。
- (5)部份神經毒劑及相關有機磷化合物發現能破壞神經肌肉組織、始用carbamate如Physostigmine 能預防組織破壞，其防治方法及其作用機轉尚未明確^(2,4)。
- (6)Diazepam, Oxime,physostigmine 及阿托品的混合配方為許多學者接受的預防及治療方法，其臨床應用尚在研究中。
- (7)臨床治療神經毒劑的中毒病人，其瞳孔反應不明顯，所以常需輔以乙醯膽素酵素活性的測試，尤其注意防範治療期間因使用阿托品過量而中毒或因中樞神經系統及心臟變異(如沙林)而造成病人癱死。急性期尤其注意呼吸、心臟血管系統之突發狀況；慢性期則以腦波和精神狀況為復元指標。
- (8)現場處理人員之裝備應注意安全，並遵循通風、低溫、安全防護等原則，依毒物特性清理、銷毀毒物及污染物。

撰稿者：蕭開平(國防醫學院生物及解剖學科)

參考文獻

1. Abou-Donia MB. Organophorus ester-induced delayed neurotoxicity [Review]. Annual Review of Pharmacology & Toxicology 1981 ; 21 : 511-548.

- 2 . Albuquerque EX , Deshpande SS, KawabuchiM , et al . Multiple actions of anticholinesterase agents on chemosensitive synapses , molecular basis for prophylaxis and treatment of organophosphate poisoning . *Fundamental & Applied Toxicology* 1985 ; 5 , s182 – 203 .
- 3 . Baker R . Brown B . AdamsA , et al . Effects of atropine on visual performance . *Military Medicine* 1983 ; 148(6)530 – 535 .
- 4 . Deshpande SS . Viana GB . Kauffman FC , et al . Effectiveness of physostiglline as a pretreatment drug for protection of rats from organophosphate poisoning . *Fundamental & Applied Toxicology* 1986 ; 6(3):566 – 577 .
- 5 . Pascuzzo GJ . Akaike A . Maleque MA , et al . The nature of the interactions of pyridostigmine with the nicotinic acetylcholine receptoionic channel complex . I Agonist , desensitizing , and binding properties . *Molecular Pharmacology* 1984 ; 25(1), 92 – 101 .
- 6 . Foster RE . Kocsis JD . Malenka RC , et al . Lysophosphatidyl choline – induced focal demyelination in the rabbit corpus callosum Electron – microscopic observations . *Journal of the Neurological Sciences* 1980 ; 48(2): 221 – 231 .
- 7 . Rickett DJ , Glenn JF , Houston WE . Medical defense against nerve agents ' new directions . *Military Medicine* 1987 ; 152(1): 35 – 41 .
- 8 . Weiner N . Goodman and ZGilman ' s *The pharmacological Basis of Therapeutics* , 6th Ed 1951 ; 190:111 – 117 .
- 9 . Wolthuis OL , Meeter E . Cardiac failure in the rat caused by diisopropyl fluorophosphate(DFP). *European Journal of Pharmacology* 1968 ; 2(5): 387 – 392 .
- 10 . 劉興銅，蘇德政：神經戰劑防禦之展望——上。國防醫學 1988 ; 7(6): 615 – 618 .