

ホスゲン

発行：2009年4月 ウレタン原料工業会

応急処置および医療処置のオプション に関する情報

法的免責条項および通知

この文書は、既にホスゲン曝露の応急処置および治療に熟達し経験を積んだ人々を助けるために、米国化学工業協会のホスゲンパネルによって提供される。本文書は、そのような読者が応急処置および治療に関する様々なオプションを理解するのを助けることを目的とする。文書により、種々の問題に関する綿密な対話と分析を容易にすることが期待される。読者は自分自身のプログラムおよび手順を評価し開発するにあたり、文書中に提示される情報を考慮することが奨励される。

ホスゲン曝露に対処するプロトコルの開発は、企業と医療提供者がタイムリーで役立つ応急処置および治療を提供する上での助けとなることができる。この文書はそのようなプロトコルの開発を容易にするために用いられてもよいが、本文書中の題材が具体的な標準またはプロトコルとして提案され、解釈されることは非常に明確に否定される。この文書は綿密な訓練または具体的必要条件の代わりになることを意図するものではなく、また法律上の権利またはその他の義務を定義し、あるいは作り出すことを意図しない。本文書は「実用」手引書になることを意図せず、またガイドライン（一般的方法を示すもの）でもない。この文書は必然的に一般的性格のものであるため、各読者には、個人の特定の事実に基づいて、本小冊子に含まれる情報とオプションが適切かどうかを評価する独自の義務がある。

提供される情報は誠意をもって提供され、文書作成者らが利用できる情報に基づいて正確であると考えられるが、米国化学工業協会（ACC）、そのホスゲンパネル（パネル）、またはその個々の会員会社、またはその従業員、下請け契約者、顧問、またはその他の譲受人のいずれもここに含まれる情報の正確さまたは完全さに関して、明示または黙示を問わずいかなる保証もせずまた主張もしない。またこれらの組織または個人は、この文書で開示されるあらゆる情報、手順、結論、意見、製品または工程のあらゆる使用、またはそのような使用の結果に関して、いかなる義務または責任も負わない。

出版後に、文書を不完全または不正確にするかもしれない新情報が展開されるかもしれない。ACCおよびパネルは、文書を改訂、修正、または更新して、その出版後に利用できるようになったそのような情報を反映する責務を負わない。それにもかかわらずこの文書は定期的に修正されるかもしれないので、読者はパネルのウェブサイト「phosgenepanel.org」にアクセスして、最新バージョンを入手することが勧められる。

※本報文は米国化学工業協会(ACC)のホスゲンパネルが作成した「PHOSGENE Information on Options for First Aid and Medical Treatment (February 2006)」を、ウレタン原料工業会にて日本語に翻訳したものである。原文に忠実に翻訳を行ったが、不明の点等あれば、原文を確認されたい。

目次

表題	頁
法的免責条項および通知	2
序文	4
概説	5
物質情報	5
曝露経路	5
ホスゲン傷害のメカニズム	5
曝露-効果関係	7
臨床的特徴	8
緊急対応, 医療モニタリング, および退院	9
治療のオプション	12
その他の参考文献	15
付録 A: 治療のオプションに関するサンプルフロー チャート	16
付録 B: 簡易サンプルガイド	17

序文

この文献は、米国化学工業協会（ACC）のホスゲンパネル（パネル）によって提供されており、パネルの会員会社は次の通りである。

- BASF Corporation
- BayerMaterial Science
- Davey Process Technology
- DuPont
- GE Advanced Materials
- Great Lakes Chemical Corporation (a Chemtura Corporation)
- IsoChem
- PPG Industries, Inc.
- Rubicon
- The Dow Chemical Company

本パネルは、Phosgene Medical Experts Group（ホスゲン医療専門家グループ）（PMEG）および International Isocyanate Institute（国際イソシアネート協会）（III）によって提供された貢献に謝意を表す。

背景

ホスゲンに曝露した個人の評価および治療に関する情報を臨床医に提供する、参照情報資源の価値は長きにわたり認められている。1982年に *International Symposium on Phosgene Induced Edema: Diagnosis and Countermeasures*（ホスゲン誘発性浮腫に関する国際シンポジウム：診断と対策）が開催され、このシンポジウムからの論文が後日出版された。1994年に、ホスゲン曝露後に患者を評価し治療するよう求められるかもしれない他の医師らを援助するために、現在は米国化学工業協会（ACC）と称される、当時の化学製造業者協会（CMA）のホスゲンパネルの医師らが小冊子「ホスゲン肺曝露情報（*Phosgene Pulmonary Exposure Information*）」を編纂した。情報は、関連医学論文のレビューから、そしてホスゲン曝露患者の評価および治療の経験がある産業医との相談から編纂された。この情報は更新され、その文書の改訂版には新しい表題、「ホスゲン：緊急対応要員および医療提供者のための情報（*Phosgene: Information for Emergency Responders and Health Care Providers*）」が付けられて、2002年に公開された。IIIは、1999年に WF Diller 著、「急性ホスゲン中毒の医学管理の批評的レビュー（*Critical Review of the Medical Management of Acute Phosgene Poisoning*）」と、D Pallapies および WF Diller 著、「ホスゲン中毒の医学治療のためのオプション（*Options for the Medical Management of Phosgene Poisoning*）」の2つの文書を公開した。この話題に関する総説は、2001年の *Journal of Occupational and Environmental Medicine* の論文、「ホスゲン曝露：傷害機構と治療法（*Phosgene Exposure: Mechanisms of Injury and Treatment Strategies*）」をはじめとして、定期的に出版されている。

2003年に PMEG が設置された。PMEG は、ホスゲン吸入に関する知識および実際の経験がある様々な国の医者から構成される専門家班である。PMEG の一つの目的は、ホスゲン曝露の評価と治療に関する更新された文書を開発することである。PMEG はその仕事をパネルに提供し、この文書はこれらの努力の結果である。

概説

ホスゲンガスのみに一時的に曝露した患者は、彼らの体または衣服のホスゲン蒸気が他の個人を汚染する（二次汚染）顕著な危険性を示さなかった。しかし、液体または気体のホスゲンまたはホスゲン含有溶剤によって衣服または皮膚が汚染されている患者は、直接接触または放出されるホスゲンガスによって、自分自身または救出および医療関係者を二次汚染させるおそれがある。二次汚染の危険性を減らすために、搬送前に、ホスゲンバッジまたは探知テープを適正に使用して、ガス放出がないことを確かめることができる。汚染衣服の適切な除去および廃棄は、二次汚染によるホスゲン曝露症例の危険性を低下させる。

ホスゲンは、激しい肺毒物である。肺水腫の徴候（例えば息切れ、チアノーゼ、喀痰、咳）は、通常、重度に有毒な曝露の後でさえ何時間も現れない。（注記：この肺水腫の徴候および症状の潜在的遅れのために、患者は致命的なホスゲン用量の吸入後でさえ、最初は見たとこ完全健康であるかもしれない）。

利用できる情報源に基づいて、ホスゲンの影響を中和する利用可能な実証済み解毒剤はないようである。この原則に基づき、治療は対症的手段および炎症過程を和らげることを目指す治療薬から構成される。

物質情報

ホスゲン (COCl_2) , CAS 75-44-5

同義語：炭酸ジクロリド (carbonic acid dichloride) , 炭酸ジクロリド (carbonic dichloride) , 炭素オキシクロリド, 塩化カルボニル, クロロホルミルクロリド

ホスゲンは 8°C (47°F) 以下で無色の発煙液体であり、 8°C (47°F) を超えると無色の不燃性ガスである。

ホスゲンは有機溶剤中の溶液として使用されることが多い。低濃度では、その臭いは未熟なトウモロコシまたは刈ったばかりの干し草の臭いに似ていると言われる。高濃度では、その臭いは刺激的で息苦しくなるかもしれない。ホスゲンは湿気によって緩慢に加水分解され、塩酸を形成する。

ホスゲンは、イソシアネート、ポリカーボネート、染料、農薬、および医薬品をはじめとする多くの化学物質製造の中間体として使用される。

曝露経路

吸入

吸入は、ホスゲン曝露の主要経路である。低濃度でさえ危険な曝露が起きることができるので、個人が化学物質の臭気に気づいた時には、傷害が差し迫っているか、もしくは既に進行中かもしれない。目と上気道に対する刺激効果は穏やかで一過性であり、遅延するかもしれない。さらに低用量暴露における嗅覚疲労は迅速に起きて、遅延性の肺への影響がある長時間の無症候性曝露をもたらすかもしれない。

8°C (47°F) を上回る温度ではホスゲンは空気より重いガスであり、換気が悪い、低地にある、または閉鎖された空間で窒息を引き起こすかもしれない。

皮膚／目との接触

ホスゲンガスが湿ったまたは濡れた皮膚または目に接触すると、刺激および発赤をもたらすかもしれない。液体ホスゲンは、重度の火傷を引き起こすかもしれない。溶剤溶液中のホスゲンによる汚染は、二次汚染や犠牲者を引き起こすよう

な顕著なガスの発生や継続的な暴露を引き起こすかもしれない。

経口摂取

ホスゲンは室温で気体であるため、ホスゲンの経口摂取はありそうにない。ホスゲン含有溶剤嚥下の後遺症に関する情報は確認されなかった。

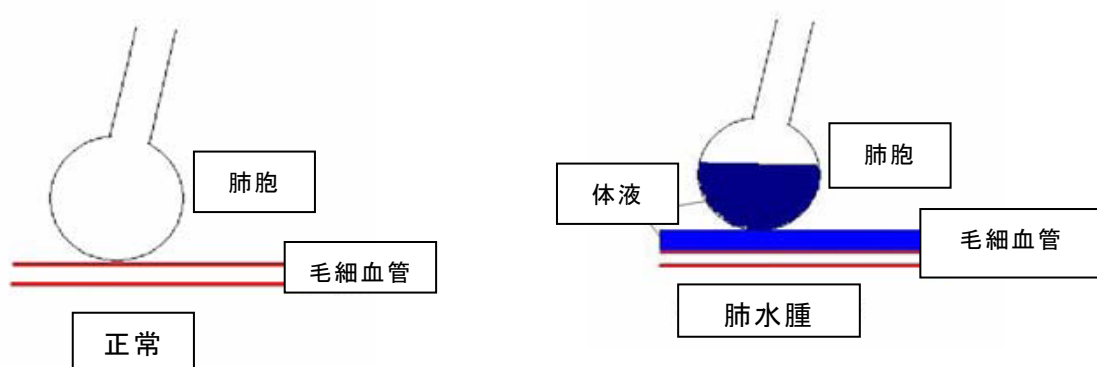
ホスゲン傷害のメカニズム

ヒトによるホスゲン吸入後、2つの異なる反応が起こることが指摘されている。

1. HClの形成を伴う緩慢でわずかな加水分解。より高濃度の曝露の場合には、これは灼熱感、咳、および胸部圧迫感を伴う、目、鼻、および喉の刺激を引き起こすかもしれない。徴候および症状は、吸入後間もなく現れると報告されている。これらは吸入されたホスゲン濃度次第で変動し、通常数時間後に退行する。一部の専門家は、このメカニズムがまた、肺水腫形成の因果的役割も演ずると想定する。
2. 細胞の求核構造物およびそれらの生成物による直接アシル化反応。上気道は粘液層によって大部分保護されているが、この危険な反応は主に終末細気管支および肺胞に傷害を与える。その結果、血液空気関門の透過性が変化して、体液は最初に毛細管と肺胞間の間質腔内に排泄される。これは酸素が血液に到達するために超えなくてはならない距離を増大させるので、低酸素血症を促す。浮腫形成の更に進行した過程では、肺胞のあふれが確認される（「肺水腫」）。全過程がホスゲン吸入から即座に開始する一方で、臨界容積の血管外液が蓄積するまでは、臨床的に明確な徴候および症状は典型的に現れなかった。証拠は、この「臨床潜伏期」の長さが、吸入ホスゲン用量と反比例することを示し、吸入用量が高いほど潜伏期は短い。利用できる情報は、一般に肺水腫が曝露の24～30時間後にその最大限に達し、数日間持続するかもしれないことを示唆する。

上記のメカニズムは反応性酸素種の形成をもたらす炎症カスケードを活性化させ、肺胞および毛細血管の完全性に悪影響を与え、血液空気関門の損傷および暴露用量依存性肺水腫をもたらす。

図1：肺水腫の発症：



中毒性肺水腫の臨床徴候としては、以下が挙げられる：

- －呼吸困難、
- －チアノーゼ、
- －咳の増加、
- －聴診時の湿性ラ音、および
- －鼻および口からの泡状液体（「泡」）の分泌。

図 2：重度のホスゲン暴露後、肺水腫の発症および消散を示す連続X線写真：

この症例における正確な曝露用量は不明であったが、X線検査結果は重度の曝露が起きたことを示唆する。最初の治療は、高用量エアロゾル化副腎皮質ステロイド、高用量静脈内副腎皮質ステロイドの初期の投与、および4時間後の入院を含んだ。入院治療では高用量のエアロゾル化および静脈内副腎皮質ステロイドが継続されたが、人工呼吸は用いられなかった。



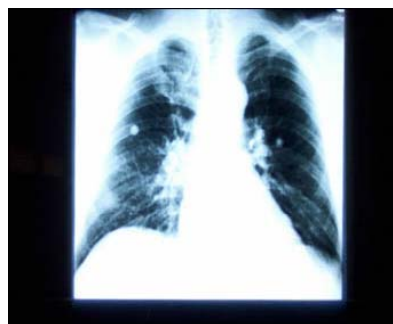
4 時間



24 時間



40 時間



108 時間

転載写真は *W. Steffens* からの提供による

- 4 時間： わずかに不鮮明な肺門，臨床的に若干の喘鳴。
- 24 時間： 肺全体に不透明部がある十分に発達した肺水腫。
- 40 時間： 肺水腫の更なる悪化。
- 108 時間： 肺水腫は消散し，患者は生き延びた。

曝露-効果関係

空気中のホスゲン濃度の単位は「100 万分の 1」（「ppm」）である。「吸入用量」は、曝露濃度（ppm）および曝露時間（分）の積であり、[ppm] X [分]（または ppm-分）である。

吸入による曝露では、異なるホスゲン傷害発症メカニズム（機序）があるので、健康への影響は吸入ホスゲン濃度と吸入用量の双方に左右される。

ホスゲン濃度*	報告された影響
> 1.5ppm	臭気認知
> 3.0ppm	目，鼻，喉，気管支の刺激

*これは個人が実際に曝露する濃度である。関連する報告される効果は、個人によって変動するかもしれない。

ホスゲンの吸入用量	報告された影響**
< 25ppm-分	有害効果なし
25～< 50ppm-分	潜在的な生化学的肺変化
50～150ppm-分	潜在的な肺反応
> 150ppm-分	顕性肺胞肺水腫
> 300ppm-分	致死の可能性
約 500ppm-分	半数致死量 (LCT ₅₀)

**通常，報告される反応および吸入用量の正確な評価（すなわちバッジの読み取りだけでない）に基づく用量-効果関係を表す。個人の効果は変動するかもしれない。

吸入用量の評価：

バッジ読み取り，または他の測定が利用できるならば，呼吸ゾーン濃度および曝露時間（例えばバッジ測定読み取り）から，吸入用量が**推定**されるかもしれない。

注記： バッジ読み取りは役立つ情報であるが，それは実際に吸入された用量を必ずしも表さない。例えば個人用保護具（PPE）の使用，息止め，口／鼻および発生源とバッジとの関係（距離）などの他の要因が，吸入されるホスゲン量に影響を及ぼすかもしれない。またバッジの読み取りは，バッジ製造業者，利用される比較器，バッジ読み取り機，湿気などの特定の環境条件，ならびに他のガス（例えば塩化水素またはクロロギ酸類）の存在次第で変動するかもしれない。

可能な後遺症：

肺水腫を発症した患者が曝露後 48 時間生存すれば，長期にわたる肺機能傷害も報告されているが回復の可能性が高いという結論を，利用できた報告は支持している。

臨床的特徴

ホスゲン曝露の後の臨床像は，吸入されたホスゲン濃度および個人の吸入用量，ならびに曝露した個人に関わる特定の医学的問題次第で，顕著に異なるかもしれない。したがって広範囲にわたる筋書きが考えられる。これは ppm-分で吸入用量を推定することが，患者に提供される医学的サポートの選択にとってなぜ重要であるかを実証する。

観察される筋書きのサンプル：

- －例えば 2ppm×1 分の吸入（または 2ppm-分の用量）の場合，更なる徴候および症状が伴わない臭気認知のみ
- －例えば 5ppm×3 分の吸入（または 15ppm-分の量）の場合，臭気認知および初期の目および上気道刺激の症状
- －例えば 2ppm×80 分の吸入(または 160ppm-分の量) の場合，臭気認知，上気道刺激なしであるがホスゲン吸入の 8 時間後に肺水腫を発症
- －例えば 5ppm×50 分の吸入(または 250ppm-分の量) の場合，臭気認知，顕著な上気道刺激，ホスゲン吸入の 7 時間後に肺水腫を発症
- －例えば 20ppm×40 分の吸入(または 800ppm-分の量) の場合，臭気認知，重度の上気道刺激，4 時間後に肺水腫を発症し，24 時間後に死亡
- －例えば 1ppm×600 分の吸入(または 600ppm-分の量) の場合，臭気認知なし，上気道刺激なしであるが 5 時間後に肺水腫を発症し，30 時間後に死亡

上記の筋書きは、以下の結論を支持する：

- －臭気認知，上気道刺激，肺水腫，および死亡は，互に独立しているかもしれない。
- －臭気認知は，信頼できない警告メカニズムである。
- －上気道刺激は，必ずしも肺水腫または死亡に先行して現れない。
- －観察される肺水腫の徴候と症状は，通常数時間遅延する。
- －「潜伏期」の長さは，予後の指標としていくらかの洞察を提供できる。潜伏期が短いほど予後はより悪そうである。

肺水腫の発症は，実際の吸入によって始まる進行性過程である。現在のところ，将来の肺水腫の発症を正確に予測する既知の特異的診断試験はない。しかし将来の肺水腫の発症を知らせることができる無症状変化の存在を，血液ガス分析，酸素飽和の測定，および胸部X線をはじめとする技術的試験によって，過程の初期に実証できるかもしれない。

緊急反応，医学的モニタリング，医療処置，および退院

緊急反応行動： 汚染除去

ホスゲンガスのみで一時的に曝露した患者は，彼らの体または衣服のホスゲン蒸気が他の個人を汚染する（二次汚染）顕著な危険性を示さなかった。しかし，液体または気体のホスゲンまたはホスゲン含有溶剤によって衣服または皮膚が汚染されている患者は，吸入を続ける危険性があり，また直接接触または放出されるホスゲンガスによって，他の人々を二次汚染する危険性がある。二次汚染の危険性を減らすために，搬送前に，ホスゲンバッジまたは探知テープを適正に使用して，ガス放出の不在を確かめることが必要である。

自分の行為が過度のストレスや体力の消耗にならなければ，自分自身で汚染除去を行ってもよい（下記参照）。曝露に液体ホスゲンまたはホスゲン含有溶剤が関与する場合，そして衣類が汚染されているかもしれない場合，適切な廃棄のために衣服を完全に取り去って二枚重ねの袋に入れることで，継続的曝露の潜在的危険性を軽減する。

曝露した皮膚と髪は，一般に汚染除去活動として淡水で洗浄される。例えば多数の医師は，曝露した皮膚と髪を少なくとも15分間ぬるま湯で洗浄する。いくらかの更なる傷害は，皮膚と髪を洗い流す間，曝露した本人の目を保護することで低減できる。

曝露したまたは刺激された目は，汚染除去活動として典型的に淡水または食塩水で洗浄される。例えば多数の医師は，曝露したまたは刺激された目を少なくとも15分間洗浄する。

場合によっては，曝露した個人は，コンタクトレンズを装着している。目に更なる外傷を与えることなくレンズが簡単に取り外しできるとすれば，汚染除去はレンズを取り外すことで容易にできる。

重度の曝露，差し迫ったまたは顕性の肺水腫の重度の症状または疑いがある場合には，汚染除去時間を3～5分に短縮して，あらゆる必要な医学的サポートおよびより高次レベルの医療ケアへの移送が迅速に開始できるようにする。しかし犠牲者，非常応答者，救急係員，および器材をホスゲンおよび他の化合物での汚染

から保護するのに必要な処置を取ることを怠ると、最初に曝露した個人および関与する全員にさらなる傷害をもたらすことすらある。

身体活動が肺浮腫発症の迅速さおよび重症度の双方を増大させることを示した動物実験に基づくと、顕著なホスゲン曝露後の身体的ストレスまたは運動は、曝露した個人の更なる傷害の一因となり得る。

医学的評価と治療：

トリアージ

個々のトリアージ過程は特定事実と状況によって異なるかもしれないが、以下の情報は一部の医師によって用いられる、最初のトリアージ手順の一例を提供する。

- 一部の専門家は、次のように考える。
 - (1) <50ppm-分の吸入量の患者は、徴候がなければ退院させることができる（患者退院情報を参照されたい）。
 - (2) その他の全ての患者（吸入用量 50ppm-分以上、吸入用量不明または顕著な症状）は、以下のセクションで概説されるような医学的モニタリングを受ける。このモニタリングは概して、最初は救急治療室（ER）で、後には緊密なモニタリングができる集中治療室（ICU）または病棟で行われる。

注記：一部の専門家は 25ppm-分程度の低レベルでも、医学的モニタリングを開始するアプローチをとる。

医学的モニタリング：

医学的モニタリングは、以下のような項目を含むかもしれない。

- 標準的な摂取量の経歴
- 可能性のある曝露に関する経歴
- 頻繁なバイタルサイン（反復チェック）
- 理学的検査（特に呼吸器系に注目する-聴診法）
- パルス酸素濃度モニタリング
- 胸部X線（前後および側面）
- 基本的な血液検査（例えば完全血球算定、電解質、肝および腎機能を含む）

注記：肺水腫が予測される（特に吸入用量 > 150ppm-分またはその強い疑いの後）場合、強化された医学的モニタリングが重要である。このようなモニタリングは、以下のような項目を含むかもしれない。

- 基本的な動脈血液ガス（ABG）
- 連続パルス酸素濃度測定法
- バイタルサイン（集中治療室プロトコルと一致する）
- 頻繁な胸部聴診法
- 継続的な胸部X線
- 曝露後の胸部X線
- 集中治療の機能がある施設への入院

胸部X線における肺水腫の最初期の徴候は、概して拡張した不鮮明な肺門領域、および肺中心領域の不明確な影の斑状又は帯状の陰影として報告される。（図 2 を参照されたい）。

患者の退院：

遅発影響の可能性のために、顕著と思われるホスゲン曝露がある患者は、歴史的に最高 48 時間観察されてきた。医師はあらゆる患者を退院させる前に、適切な質問に続いて、患者がモニタリング施設にいることがもはや必要ないと結論づける正当な理由を、**全ての診察結果から**判定しなければならない。一部の専門家は、50ppm-分以上の**曝露**または不明の吸入がある患者は、概して次を満たせば適切な退院時指図を与えて退院させてもよいとする。(1) 検査結果が正常、**かつ** (2) 8 時間にわたる観察後に**毒性の徴候または症状がなく、かつ**(3)急性病理学的所見の**徴候**（特に肺水腫のあらゆる徴候）がない。これらの基準のいずれか 1 つでも満たされなければ、さらなる医学的モニタリングを使用して遅延効果を識別するのを助ける。多数の医師は、そのような状況下で患者を少なくとも 24 時間観察する。

最初の評価後に、または病院の ER から患者を退院させる際、書面の退院時指図を提供することで、潜在的混乱とその他の問題の危険性を最小化できる。退院時指図は、以下のような項目を含むかもしれない。

- 懸念される徴候/症状に関する情報
- 懸念がある場合の連絡先
- 経過観察に関する説明
- 指定期間中は重労働を避ける勧告
- 指定期間中はたばこの煙への曝露を避ける勧告

注記：スパイロメトリー（肺活量測定器）の使用は、退院後の患者の呼吸機能を医師がモニターするのを助けることができる。スパイロメトリー評価は、重大な予期されない合併症を示すことができるので、退院に続くそれらの使用は、顕著なホスゲン曝露の場合に特に妥当である。

勧告：利用できる情報に基づけば、ホスゲンの影響を中和する利用可能な実証済み解毒剤はないようである。この原則に基づき、治療は症状と潜在的吸入用量に対処する、対症的手段から構成される。治療のオプションは、主に動物実験と事例経験に基づく。したがって、医療者には、自分自身の専門的判断、地域の医療慣行、および医療技術の利用可能性にとどまることなく、含まれる全て要素に基づき、ケースバイケースの評価で特別な治療を行うことを勧告する。症状、可能な吸入用量、既存の病状、および医学的モニタリングからの臨床知見は、この意思決定過程の重要な構成要素である。以下は、考慮できるオプションである（また簡易サンプルガイドについては付録Bを参照されたい）。

注記：バッジが着用されていなかった（またはその他の大きな不確実性の理由がある）場合、多数の医師は、全てのホスゲンの吸入症例において顕著な吸入が起こったと想定し、患者はしかるべく観察および/または治療されるべきであると考えている。

初期治療：

- 目の刺激は、洗浄（汚染除去）によって十分に治療できることがある。刺激が続くならば、角膜剥離／火傷について目を検査する。目の徴候および症状が持続する場合、眼科医の診察を受ける。
- 咳には非麻薬鎮咳薬が効くであろう。
- 喘鳴／気管支痙攣には、喘息の標準的治療法に従って、例えばテルブタリン、サルブタモールまたはイソプロテレノールなどのエアロゾル化 β_2 選択アドレナリン作動薬が効くであろう。

- 特に 100%での酸素投与は、副作用を引き起こすと推測されているので、一般に推奨されない。しかし患者が呼吸困難を経験し、喘鳴があり、またはパルス酸素濃度測定で低い読み取りを維持しているならば、マスクまたは経鼻カニューレによる酸素が役立つであろう。
- 不安は、ホスゲン事故のしばしば劇的な状況に対する正常な反応である。心を落ち着かせ、情報を与える医療関係者との対話は、おそらく助けになる。中度から重度の不安を発現する患者では、弱い鎮静剤が考慮されるべきであろう。

注記： 徴候および症状が顕著に和らぐまで、医学的管理下に患者を保つことで、潜在的危険性が低下できる（医学的モニタリングおよび患者退院情報を参照されたい）。

注記： 喘鳴音または喘息の既往がない場合の聴診法による喘鳴音の出現をはじめとする、持続するまたは増大する呼吸障害の徴候と症状は、肺水腫の出現を知らせるものであろう。

治療オプション 初期治療

利用できる情報に基づくと、ホスゲン誘発性肺損傷に対する特定の立証済み解毒剤はないようである。しかし、臨床経験では、顕著なホスゲン曝露に起因する疑わしい肺傷害の早期治療の方が、顕在化した肺水腫の臨床的な治療よりも効果的であると思われる。

疑われるホスゲン吸入用量に基づき、段階的な初期治療法が、50ppm-分と同程度の低用量で使用されている。場合によってはこの段階的治療法は、>25ppm-分の用量で考慮されることもあった。初期治療法は、上で要約した医学的モニタリングとともに、多数の医師の手順である。

注記： 利用できる情報に基づくと、治療が正当化される正確な曝露レベルに関するコンセンサスがないため、実施は医学的プロトコルと個別状況次第で変動する。

吸入後可能な限り早期に投与されるステロイドは、炎症反応を軽減して血管漏出を防ぐことが報告されている。以前使用されたオプションには、吸入、経口または静脈内投与が含まれる。送達の経路とタイミングを決定する際に考慮される要因の1つは、地域的資源の存在である（例えば緊急対応要員、訓練レベル、地域の診療範囲、臨床施設への搬送時間等）。

ステロイドの投与のために、様々な投与量および投与方法が利用されている。それが適切と思われまた即座に利用できる場合、一部の医師は、吸入ステロイドをその最大容量で投与している。使われている別のオプションは、できるだけ早期の 250～1,000mg のメチルプレドニゾロンの静注投与である。

注記： これらのオプションは、特に<150ppm-分の曝露については、意見に基づいており、証拠に基づいてはいない。したがって治療に関する決定は、本文書で示される他の問題同様、主治医に委ねるべきである。

大用量のホスゲン (>150ppm-分) 吸入、またはその疑い（例えばホスゲン溶液による顔の汚染などの）、重度のまたは難治性の上気道刺激、または酸素飽和の継続的低下の後では、切迫している肺水腫と戦う全ての可能性を即座に使用することは重要かもしれない。事例的臨床観察および/または動物実験からの情報に従って、

以下の治療手段はホスゲンパネル会員会社が使用している多数の臨床プロトコルに含まれており、医師が自らの手順を開発する上で助けとなるであろう。

ステロイド：経口および／または静注，吸入など最も容易に利用できる経路を通じたコルチコステロイドの早期の使用は，肺胞上皮ならびに肺毛細血管管内皮に直接到達する可能性を増大させるであろう。静注経路が容易に利用できるならば，メチルプレドニゾンまたはその同等物が静注投与されている。追加的におよび／または静注経路が利用できない場合は，最大投与量で吸入されるステロイドがオプションである。吸入されるおよび／または静注されるステロイドが利用できないならば，経口プレドニゾンが考慮されるであろう。

- マスク（呼気終末陽圧（EPAP）または持続的気道内陽圧（CPAP））による**気道内陽圧換気**は，肺胞の虚脱と動静脈シャントを抑制することが示された。
- **テルブタリンまたはアミノフィリン（静注/経口）／テオフィリン（経口）**

テルブタリンが，喘息治療プロトコルに類似した早期治療オプションとして使われている。オプションとして，医師はアミノフィリン（静注/経口）／テオフィリン（経口）を考慮することもできる。迅速な効果のために，アミノフィリンは喘息治療プロトコルに従って静注で開始されている。アミノフィリン使用に関わる治療的および毒性問題のために，このオプション使用時に血中濃度のモニタリングを使用することは，医師が潜在的危険を低下させるのに役立つ。

注記：テルブタリンとアミノフィリンは，ホスゲン曝露によってトリガーされる既知の介在物質である，リポキシゲナーゼ介在物質の合成を抑制することが報告されている。相乗作用的副作用のため，アミノフィリン／テオフィリンおよびテルブタリンの同時供給を考慮する場合は，十分注意すべきである。

- **N-アセチル システイン（NAC）**は，グルタチオン肺抗酸化防御システムを復活させることが報告されている。したがってこれは顕著なホスゲン曝露例で有益かもしれないと仮定された。しかし吸入された **NAC** によって，気管支収縮が促されることが報告されている。
- **ロイコトリエン受容体拮抗薬（経口，またはステロイドと組み合わせたエアゾールとしても利用できる）**。現在，喘息治療のために安全性プロファイルが高い様々な薬剤が利用でき，中度から重度のホスゲン曝露において考慮されてもよい。動物毒性試験は，ロイコトリエン媒介性毛細血管透過性が，ホスゲン誘発性肺水腫における要因であることを実証している。これらの薬剤は，その薬理学的影響から考えると，一部の医師にとって興味深い。ホスゲン曝露の治療におけるそれらの使用経験は非常に限られており，編集されていない。

頻繁に報告される顕性肺水腫の徴候および症状としては，進行性呼吸困難，チアノーゼ，聴診におけるラ音（湿性ラ音），および口と鼻からの泡状流体のおびただしい排出が挙げられる。これらの徴候および症状がある患者には，病院の集中治療室で利用できる資源が必要である。ホスゲン吸入の結果として肺水腫が発症すると，一般治療アプローチは，基本的に急性呼吸不全症候群（ARDS）のそれである。動物実験およびいくつかの事例的臨床観察は，以下の治療法による良好な結果を報

告している。

- **ステロイド**：ホスゲンの人体暴露における大用量ステロイド治療の正確な利点は決定的に証明されていないにもかかわらず、多くの医師は肺水腫が帰結する症例でこの治療法を使用する。1つの一般的アプローチは、1gのメチルプレドニゾロンの静注を施し、必要ならば8～12時間おきに繰り返すことである。
- **挿管法と機械的人工呼吸**：症例によっては、進行性呼吸不全の治療に適応されるように、PEEP（呼気終末陽圧）による挿管法と機械的人工呼吸法が要求される。呼吸装置関連の肺損傷を最小にするために、容積、圧力、および酸素濃度（FiO₂）レベルは適切な量に調節される。容易に利用できるならば、ARDS管理の経験がある臨床医に相談することは有益である。
- **初期治療セクション（上記）で概説される治療法。**

他の治療オプション

- **ECMO（成人体外膜酸素化）**：選択された三次医療センターだけで利用できるECMOは、静脈または動脈回路を通じて、外的血酸素化および酸素化血液の再導入を提供する。この治療代案は、他の治療法に効果がなかった患者において考慮に値する。本治療オプションが利用できる地域では、潜在的な混乱は、前もって照会の手配を解決し、および重度に曝露した個人のための早期通知、治療、紹介基準についてECMOスタッフと相談することで減らすことができる。

ECMO機能がある施設の情報と場所は、以下のExtracorporeal Life Support Organization (ELSO) のウェブサイトにある。<http://www.elseo.med.umich.edu/>

- **N-アセチルシステイン（NAC）**：この治療法後、ホスゲン誘発性肺水腫が消散したというただ一つの事例的症例報告がある。報告された投与量は、この症例では4～7gの静注であった。しかし、臨床におけるこの治療の価値は証明されておらず、他の理由でNACの静注を受けている患者における顕著な副作用の報告がある。輸液の停止が必要かどうかを評価するにあたり、医師は潮紅反応に注意する必要がある。またこの療法を使用するという決定は、その危険性／利点に基づかなければならない。
- **イブプロフェン**：非常に高用量のイブプロフェンが、ホスゲン誘発性肺損傷を治療する上で有益な効果を有するかもしれないことを示す、様々な動物実験が行われている。しかしイブプロフェンが人間のホスゲン曝露の治療において有益であることを顕著に実証する報告がないため、またそれがARDSの治療または予防に役立つことが証明されていないため、通常イブプロフェンは推奨されない。それにも関わらず一部の医師は、重度のホスゲン曝露のためにイブプロフェンを考慮するかもしれない。

問題を提起する雑多なアプローチ

前述した治療オプションに加えて、ホスゲン曝露の状況において討議されることがあるその他のアプローチがいくつかある。PMEGが利用できる情報に基づいて、以下の治療法の利点は十分に実証されておらず、またはそれらの適用は他の問題を提起し、それは一部の医師にそれらの使用を再考させるかもしれない。

- **利尿薬**：中毒性肺水腫は心肺性浮腫とは異なるので、ホスゲン曝露後の肺水腫を治療するための利尿薬の使用が望ましい結果を達成することは実証されていない。
- **過剰輸液**：PMEGの経験は、（特に肺水腫が存在したまたはその可能性があるならば）体液と電解質の保守的管理が有利であることを示す。過剰輸液と晶質静注液（*crystalloid IV fluids*）使用は、回避すべきである。体液量の拡張が必要ならば、以前、一部の医師によって膠質溶液(*colloid solutions*)が若干の成功をもって使用されている。
- **抗生物質**：肺の重複感染が起こるかもしれないが、予防抗生物質使用の過去の経験は有益であると証明されていない。したがって医師は、通常、抗生物質の予防投与を推奨しない。
- **瀉血**：瀉血が過去に試されている。しかし、他者によってPMEGが利用できるようにされた情報に基づいて、PMEGのメンバーは、現在、瀉血が利益よりも危害を引き起こすかもしれないと考える。

その他の参考文献

ホスゲン曝露の影響および治療法に関する多くの参考文献がある。この文書は一般的なガイダンスのみを提供するので、読者は、自らの特定状況のために、最適な応急手当および治療プロトコル、そして手順を準備するために、その他の情報源を評価することを奨励される。以下は特定のプロトコルを考案する際に、役立つかもしれないいくつかの参考文献である。

Borak J and Diller WF, *Phosgene Exposure: Mechanisms of Injury and Treatment Strategies*, JOEM, Vol 43, Number 2, Feb 2001, pages 110-119.

Diller WF. *Critical Review of the Medical Management of Acute Phosgene Poisoning*, III project, 1999.

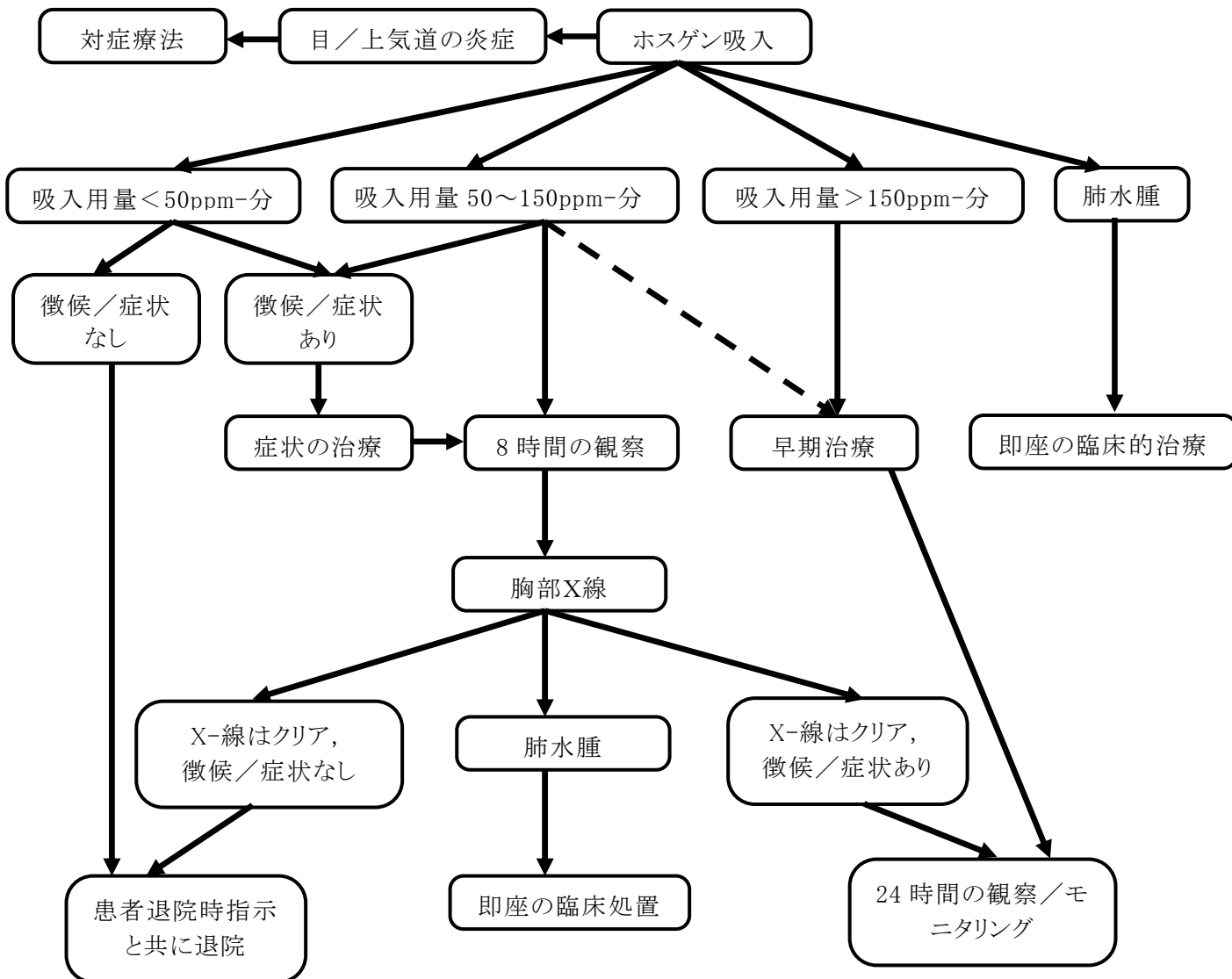
Pallapies D and Diller WF, *Options for Medical Management of Phosgene Poisoning*, III project, 1999.

Medical Management Guidelines (MMG's) for Phosgene, ATSDR document, (データ入手不能) (<http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg176.htm>).

Phosgene Induced Edema: Diagnosis and Therapeutic Countermeasures, an International Symposium, Princeton Scientific Publishing Co. 1985.

付録A：治療オプションのサンプルフローチャート

勸告：以下のサンプルフローチャートは、一部の医師が推定ホスゲン用量に基づいて、本文記述のオプションを処理する方法を示す。フローチャートが一般例にしか過ぎない一方で、読者はそれを使用して、自らの治療オプションフローチャートを開発し、または特定状況に基づく自らの意思決定を評価することを検討できる。この文書の他の部分同様、医療専門家は、自らの専門的判断、地域の医療慣行、および利用できる医療技術をはじめとする要因に基づくケースバイケース評価で、特定の治療法を推奨すべきである。



☆点線は、50ppm-分程度の低レベルにおける治療が検討されたことを示す。

注記：利用できる情報に基づいて、治療が正当化される正確な曝露レベルに関するコンセンサスがないため、実施は医学的プロトコルと個別状況次第で変動する。

付録 B：簡易サンプルガイド

サンプル参照ガイド

勧告：以下の簡易ガイドラインには、最初の状態および疑われる曝露重症度に従って、ホスゲンに曝露した個人を効率的に評価して治療するのに要する準備を助けるためものが含まれる。これは **PMEG** の経験および **PMEG** が利用できる情報に基づく簡易サンプルに過ぎないので、医師は、この文書の前記セクションで提供されるものをはじめとする、追加的情報、医師自身および患者自身の特定状況、そして考察の議題に関連するこの文書外の情報も検討することが、強く勧められる。

汚染除去	全ての液体ホスゲン曝露および大量のホスゲンガス曝露の場合(汚染除去セクションを参照されたい)	
症状、観察、および対症療法	咳	非麻薬鎮咳薬
	喘鳴音	喘息の標準的な治療に従ったエアロゾル化 $\beta 2$ 選択性アドレナリン作動薬。
	不安	元気づけ、適切ならば弱い鎮静剤。
	呼吸困難	加湿酸素 (4~6 リットル/分)
	パルス酸素濃度測定法 < 92%	加湿酸素 (4~6 リットル/分)
ホスゲンバッジ読み取りまたは曝露疑い 50~150ppm-分のための早期治療	医学モニタリング	例：病歴、バイタルサイン、理学的検査、パルス酸素濃度測定法
	基本的治療および観察	上記参照
	コルチコステロイド*	投与オプション： <ul style="list-style-type: none"> ● エアロゾル投与：使用される特定コルチコステロイドに従った最大投与量、および/または ● 静脈内注射：250mg のメチルプレドニゾロンまたは同等物。
*コルチコステロイド使用の有効性は証明されていない（関連情報については前記本文を参照されたい）。		

<p>バッジ読み取りまたは曝露疑い>150ppm-分のための早期治療</p>	<p>コルチコステロイド</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 静脈注射：1000mg のメチルプレドニゾンまたは同等物 ● エアロゾル投与：使用される特定コルチコステロイドに従った，そして容易に利用できる最大投与量 <p>注記：静脈注射および／またはエアロゾル化コルチコステロイドが利用できない場合，経口または筋肉内投与が検討されるであろう。</p>
	<p>EPAP／CPAP (初期肺水腫の徴候が存在する場合)</p>	<p>1 時間あたり 15 分間， FiO₂<50%で最高 5cmH₂O 圧</p> <p>注記：これは初期治療のみ。顕著な肺水腫は PEEP による機械的人工呼吸法を必要とするであろう。</p>
	<p>アミノフィリン／テオフィリン</p>	<p>喘息の標準的治療に従った標準的な静注および／または経口負荷および維持量</p> <p>—または—</p>
	<p>テルブタリン</p>	<p>皮下 (SC) 0.25mg またはエアゾールとして</p> <p>注記：可能な相乗作用的副作用のため，アミノフィリン／テオフィリンおよびテルブタリンの同時供給を考慮する場合は，十分注意すべきである。</p>
	<p>N-アセチルシステイン</p>	<p>ネブライザーを経由による 20%の溶液を 1 0 m l</p>

肺水腫の治療	挿管法	進行性呼吸不全の治療への適応に従う
	PEEPによる機械的人工呼吸法	容積，圧力，およびFiO ₂ は，換気装置関連の肺損傷を最小にするように調節しなくてはならない。急性呼吸不全症候群（ARDS）の管理経験がある臨床医との相談が奨励される。
	コルチコステロイド静注	8～12時間毎に1,000mgのメチルプレドニゾロン同等物
	テルブタリン	0.25～0.5mg皮下投与(4時間毎に最大投与量0.5mg)
	N-アセチルシステイン	ネブライザーを経由による20%の溶液を10ml
	期間	治療的介入の期間は，臨床経過への影響に関する医師の判断を必要とする。
	さらなるオプション	さらなる治療オプションについては本文を参照されたい。