

厚生科学研究費補助金研究報告書

和歌山における毒物混入事件に関する臨床研究

(H10－特別－059)

平成11年3月

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）
総括研究報告書
和歌山における毒物混入事件に関する臨床研究

主任研究者 谷 村 弘 和歌山県立医科大学

研究要旨

和歌山市園部地区において集団発生した急性砒素中毒患者67例のうち63例を救命できた事例は我が国のみならず世界的にもなく、砒素中毒による臨床症状および臨床検査値異常に関する臨床的観察の詳細な記録を集計し分析検討した結果、尿中砒素排泄量と臨床症状の相関が認められたのは白血球減少と肝機能検査値（GOTとGPT）異常であった。心電図の変化もQTの延長とT波の陰性化がみられ、皮膚症状と末梢神経障害はその後に出現することが判明した。特に今回の研究にて新しい急性砒素中毒の特徴的な所見としては、カテコラミンに反応しないほどショック状態が持続すること、皮膚の生検所見から末梢血管障害が認められたこと、骨髄に好塩基顆粒が細胞質に認められることが判明した。不幸にして同様の急性砒素中毒の患者が多発した場合には大いに参考になるものと考えられる。

分担研究者

山 内 博（聖マリアンナ医科大学）
木 下 純 子（和歌山市保健所）
杉 本 侃（日本中毒情報センター）

A. 研究目的

平成10年7月25日、和歌山市園部地区において集団発生した毒物中毒事件による67名の患者（うち4名死亡）の救急治療に関して、治療を担当した医療機関の医師を中心に研究を実施し、その原因究明と初期治療等について調査することにより今後の我が国におけるこのような急性薬物中毒の集団発生時の対策に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

毒物混入事件における67名の患者（4名死亡）の救急治療に関して、研究方法は、医療を実施したすべての患者について診療録等から診療情報を得て、特に初期治療について調査し、救急治療を担当した医療機関の医師を中心に毒物中毒に係る症例経過について、中毒症状及び臨床検査値異常に関する臨床的観察の詳細な記録を集計し分

析検討を行った。

まず砒素中毒の急性期の臨床症状として、消化器症状は嘔気と嘔吐、腹痛、下痢について、循環器症状としては低血圧とショック、眼症状としては結膜炎を調査した。亜急性期の臨床症状としては知覚異常と皮膚症状、慢性期の臨床症状としては3ヶ月後の爪の変化（Mee線条、白斑、Beau線）と末梢神経障害を調査した。

さらに、砒素中毒の臨床検査所見として心電図の変化（QTの延長、T波の陰性化、STの変化）、白血球数の減少、骨髄所見、胸部レントゲン写真、肝機能検査値異常、腎機能検査値異常、皮膚生検による病理組織学的所見を検討した。

一方、尿中砒素排泄量については、無機砒素（iAs）、メチル化砒素（MA）、ジメチル砒素（DMA）、トリメチル化砒素（アルセノペタイン、TMA）の分別測定を超低温補修-還元気化-原子吸光光度計で行った。その結果については、亜砒酸とその代謝産物の総和（IMD；iAs+MA+DMA）で評価し、実測値は尿中クレアチニン濃度で補正したものを用いた。特に妊婦と胎児に及ぼす影響についても分娩を待って検討した。毛髪中砒素濃度についても測定した。

他方、治療法については、酸素吸入、カテコラミンの投与、チオ硫酸ナトリウムの投与、亜硝酸ナトリウムの投与、胃洗浄を行った症例について臨床症状との関連性を検討した。

なお、日本中毒情報センターに協力を求め、急性砒素中毒に関する国内外の文献検索を行い、治療法と今後の予後予測について検討した。

C. 研究結果

カレーを摂取した症例は1歳から68歳と広く分布し、男性29例、女性34例（妊婦4例を含む）であった。

1. 砒素中毒の臨床症状

1) 急性期の臨床症状としては主なものは消化器症状であり、ほとんどの者が激しい嘔気（92%）と嘔吐（94%）であり、嘔吐の出現は5分以内が28例と多かったが、30分を経過してから嘔吐した者も6例あった。しかし、嘔吐しなかった症例もあり、必須の症状とは言えない。

腹痛（32%）を伴うものもかなりあった。下痢の症例は54%にあり、毒物混入カレー摂取直後からの下痢は注目すべき症状の一つであることが判明した。

循環器症状としては、成人の症例で低血圧が数日間持続した症例もあった。

眼症状として結膜炎を呈した者が11例にみられ、1例は2週間持続した。

2) 亜急性期の臨床症状としては知覚異常が13%に認められた。毒物摂取当日から訴えていた者はわずか3例にすぎなかった。

皮膚症状としても紅疹が21%、丘疹が11%であった。約3週間で消退した。

3) 慢性期の症状として3ヶ月後に爪の変化を呈したのは76%（16/21）もあり、Mee線条10例、爪全体の白斑7例、Beau線11例、その他の爪の変化5例を認めた。また、16~50歳の8例で「じんじん」または「ぴりぴり」とする左右対称性で遠位優位末梢神経障害が認められた。

2. 砒素中毒の臨床検査所見

1) 心電図の変化

(1) QTの延長が砒素摂取後4~7日に51

%（23/45）症例に認められ、2週間で正常化した。

(2) T波の陰性化が同様に4~6日に42%に認められ、20日間持続したのもある。

(3) STの変化も22%認められ、18日間持続したのもある。

このように心電図は砒素中毒では必須の検査である。

(4) 低血圧となった症例は成人41例のうち34%あり、ショックに至った症例ではカテコラミンの大量投与にも反応せず、輸液量が7,000ml以上必要とした症例もあるなど、砒素中毒の急性期には水分のthird spaceへの移動が特徴的である。

2) 白血球数の減少

砒素摂取後3~7日に白血球数が低下したのは47%あったが、最低値は低下開始後3日以内に認められた。

3) 骨髄所見

発症4~6日に有核細胞の核の変化と好塩基顆粒が細胞質に認められるのが鉛中毒と同様に重金属の特徴であり、摂取した亜砒酸は骨髄に対し強い影響を現すことがわかった。

4) 胸部レントゲン写真

CTR50%以上が35%（12/34）認められ、肺門陰影増強は38%、胸水貯留が24%認められ、水分がthird spaceへ移動していることを示す所見であり、砒素中毒の新しい指標になると考えられる。

5) 肝機能検査

GOTやGPTの上昇が49%に認められ、砒素摂取後4日目から始まり、最高値を示したのは6日目から7日目であり、GOTは11日目で正常となるが、GPTは正常となるまでGOTより時間を要した。

6) 腎機能検査

蛋白尿が50%に認められ、尿中砒素濃度とBUNおよび尿NAGとの間に強い相関を認めたことから、砒素の急性期腎障害は近位尿細管障害と考えられる。ただし、1ヶ月後には完全に正常化した。

7) 皮膚生検

汗疹状赤褐色帽針頭大丘疹が集簇していた症例の皮膚生検で得られた病理組織学的

所見は血管周囲に非常に稠密な細胞浸潤があり、その中央の血管は膨化しており、砒素中毒の新しい指標になると考えられる。

3. 尿中砒素

排泄砒素の分別測定は分担研究者の報告通りである。すなわち、無機砒素 (iAs)、メチル化砒素 (MA)、ジメチル砒素 (DMA)、トリメチル化砒素 (アルセノペタイン、TMA) の分別測定を、超低温補修還元気化-原子吸光光度計で行った結果を亜砒酸とその代謝産物の総和 (IMD ; iAs + MA + DMA) で評価し、実測値は尿中クレアチニン濃度で補正したものをを用いて解析した結果、63名の尿中砒素濃度の経時的推移は、亜砒酸摂取後1日目の尿中IMD濃度は10名の平均値で9029 $\mu\text{gAs/g. cr.}$ 、10日目で1148 $\mu\text{gAs/g. cr.}$ 、30日目で160 $\mu\text{gAs/g. cr.}$ であった。尿中IMD値が正常値範囲 (50 $\mu\text{gAs/g. cr.}$) に回復したのは摂取後2-3ヶ月目であった。摂取早期においては無機砒素の比率が高く、時間の経過に従い亜砒酸の最終代謝物であるDMAの割合が高くなった。

4. 毛髪中砒素濃度

頭髪中砒素濃度の最高値は、一般健常者100名の平均頭髪中砒素濃度は0.08 $\mu\text{gAs/g}$ と比較し、38例のうち、95%が0.1 $\mu\text{gAs/g}$ 以上の値を示し、平均は0.63 $\mu\text{gAs/g}$ であり、最高値は2.13 $\mu\text{gAs/g}$ であった。

5. 妊婦と胎児に及ぼす影響

4例とも妊娠期間に母子ともに異常はなく、自然分娩した。新生児の1例の爪にMee線を認めたが、砒素摂取後胎児の発育は正常で、外表奇形は認めなかった。

6. 治療法

1) 重症群で酸素吸入が83%施行されており、循環不全呼吸不全に有効であった。

2) カテコラミンは重症群で50%に投与されており、循環不全の改善に有効であった。

3) 輸液は重症群の94%で施行され、平均3.4L/日なされており、循環不全の改善に有効であった。チオ硫酸ナトリウムの投与は学童期以下の症例では36% (8/22) に投与されたが、ある兄弟症例で肝機能の上昇を認めた。

3%亜硝酸ナトリウム10mlの投与は2症例で3回投与された。メトヘモグロビンの増加とBase Excessの低下が認められ、1回は代謝性アシドーシスの補正がなされた。

胃洗浄を行った症例が特に経過が良好という成績は得られなかった。

D. 考察

このような大規模な砒素の大量曝露による急性中毒の集団発生した67例中63例を救命できた事例は我が国のみならず世界的にもなく、薬物中毒に関する健康危機管理の観点からも極めて貴重な資料である。不幸にして同様の急性砒素中毒の患者が多発した場合には大いに参考になるものと考えられる。

E. 結論

毒物中毒事件の経験を踏まえて、毒物等に対する治療等についてとりまとめを行った結果、今後、同種事件の際の対応に資することができる成績が得られた。

F. 研究発表

いまだ症例の臨床症状について追跡中であり、学会発表がされていない。

G. 知的所有権の取得状況

なし。

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

和歌山における毒物混入事件に関する臨床研究

山内 博 マリアンナ医科大学

研究要旨

亜ヒ酸摂取後の急性砒素中毒の発生機序、尿中砒素排泄パターン、尿中砒素濃度から算出した亜ヒ酸摂取量、亜ヒ酸摂取量と生体影響の量-反応関係、頭髮中砒素濃度などについて検討した。

この毒物事件は、無機の3価砒素を検出したことにより、亜ヒ酸による急性砒素中毒と判断された。亜ヒ酸のカレー中の砒素濃度は6000ppm以上であったと判断された。尿中砒素濃度から算出した、63名の推定亜ヒ酸摂取量は、平均値が53mgで亜ヒ酸の致死量100-300mg範囲の者が4名存在していた。

尿中砒素濃度は亜ヒ酸摂取1日目が最も高く、時間の経過に従い尿中砒素濃度は減少し、正常値範囲に回復するまでには2-3ヶ月を要した。患者の頭髮から検出された砒素は無機砒素が大部分であり、頭髮中砒素濃度は尿中砒素濃度と有意な相関関係が認められ、さらに、推定亜ヒ酸摂取量とも有意な相関関係が認められた。

亜ヒ酸推定摂取量と白血球、GOT、GPT値との間には相関関係が示され、これらの検査値は急性砒素中毒における重症度分類に活用できることが示唆された。

A. 研究目的

平成10年7月25日、和歌山市園部で発生した急性砒素中毒に関して、亜ヒ酸摂取後の急性砒素中毒の発生機序、尿中砒素排泄パターン、尿中砒素濃度から算出した亜ヒ酸摂取量、亜ヒ酸摂取量と生体影響の量-反応関係、頭髮中砒素濃度などについて検討した結果を報告する。

B. 研究方法

1. カレー摂取による急性砒素中毒の発生機序

この毒物事件が亜ヒ酸によって発症したことは、63名の急性砒素中毒患者の尿中砒素濃度、特に、平成10年7月26日採尿の10名の尿中砒素濃度を化学形態別に測定し、その結果から判断した。亜ヒ酸がこの急性砒素中毒を発症させたことは事実であるが、科学的に見てどの程度の亜ヒ酸が混入、また、混入後の亜ヒ酸がどの程度溶解し、どの程度の亜ヒ酸を摂取することによって急性砒素中毒が発症したかについて検証を試みた。この発生機序の検証におけるキーワ

ードは、患者がカレーを摂取して嘔吐が5分、10分後に出現すること、そして、カレーのルーをスプーンで数口食べた程度で急性砒素中毒の発症が可能なメカニズムを推測した。

2. 亜ヒ酸摂取後の尿中砒素排泄

急性砒素中毒の対象者は男性29名、女性34名で合計63名である。1-12歳は20名、13-49歳は31名、そして、50歳以上は12名である。砒素の分別測定：無機砒素 (iAs)、メチル化砒素 (MA)、ジメチル化砒素 (DMA)、トリメチル化砒素 (アルセノベタイン、TMA) の分別測定は、超低温捕集-還元気化-原子吸光光度計で行なった。急性砒素中毒患者の尿中砒素濃度の評価は、この事件が亜ヒ酸によって発生したことから、亜ヒ酸とその代謝産物の総和 (IMD; iAs+MA+DMA) で評価し、実測値は尿中クレアチニン濃度で補正して求めた。

3. 亜ヒ酸摂取量の推定方法

報告書の作成に関して下記の条件を満たす計算法を用い、亜ヒ酸摂取量を推定した。一般的に薬物の摂取量は摂取0日の薬物

濃度理論値に分布容積を乗する方法によって算出することが可能である。これは摂取0日の薬物濃度理論値というものが、摂取量を分布容積で除した数値であることによる。本件においては、各患者の推定亜ヒ酸摂取量の算出に用いた尿試料は亜ヒ酸摂取1日目（7月26日）から30日目（8月24日）まで全ての値を用いて、摂取0日の尿中砒素濃度理論値を計算し、分布容積については平均尿量（1.5L/日）を用いた。

尿中砒素濃度は無機砒素とその代謝産物（メチル化砒素、ジメチル化砒素）の総和であるIMD値を用いた。

推定亜ヒ酸摂取量の算出は摂取0日の推定尿中砒素濃度の算出をまず行った。摂取0日の推定尿中砒素濃度の算出には、摂取1日目の尿試料は10検体、5日目は7検体、10日目は51検体、16日目は54検体、23日は54検体、30日目は52検体をそれぞれ用いた。

摂取0日の推定尿中砒素濃度の算出には、上述の尿中IMD値を対数変換し、各値を図上にプロットした。次に、図上に減衰曲線を当てはめ、摂取0日の対数値を回帰曲線から読み取った。

図上から求めた摂取0日の対数値は4.32で、この対数値を実数に変換すると20893となり、すなわち、推定の尿中砒素濃度は20.893（21）mgAs/g.cr.となる。

上記の値は尿中クレアチニン補正された尿中砒素濃度であるが、摂取量に算出にはクレアチニン補正を実測値に戻す必要がある。

亜ヒ酸摂取1日目から30日目までの313検体における平均尿中クレアチニン濃度は1.024mg/Lである。

実測値の尿中砒素濃度は21mgAs/g.cr.を尿中クレアチニン濃度1.024で割ることにより求められ、その値は20.5（21）mg/Lとなる。

推定0日の砒素摂取量は、上記で求めた尿中砒素濃度（21mg/L）に一般的な一日の尿排泄量1.5リットルを掛けて算出した。 $21 \times 1.5 = 31.5\text{mg}$ （この値31.5mgは63名から求めた理論的な砒素摂取量である。）

31.5mgの推定砒素摂取量は63名を代表す

る値であり、この値に対して各被験者の尿中砒素濃度を比例式を用いて計算した。例 $31.5 : 9029$ （摂取1日目の平均尿中IMD値） $= X : 17826$ （ある患者の摂取1日目の値）すなわち、Xの値は62mgとなる。各被験者の尿中砒素濃度は数点あり、各測定値を同様な方法で計算し平均値を求めた。求めた値は砒素量であることから、亜ヒ酸の分子量で換算した（1.32倍）。

4. 頭髪中砒素濃度

頭髪中砒素濃度の検査は63名の急性砒素中毒患者のうち、検査を希望された41名である。41名の頭髪は亜ヒ酸摂取後約6ヶ月目の総合検診時に、頭皮を傷つけない程度の位置で頭髪を切り、根元部位と先端部が混在しないように注意をして試料の保存を行なった。頭髪の成長を1ヶ月10-13mmと仮定し、平成11年2月14日の採取であることから（亜ヒ酸摂取後6ヶ月半を経過したことになり）、頭髪に含有する砒素は根元から70-80mmの位置以後と予測した。このことから検査が可能な頭髪の長さが得られた38名について検査を実施した。被験者の頭髪は根元部位から20mm間隔で切断し、4群を作成した。根元から20mm以内をA群、20-40mmをB群、40-60mmをC群、そして60-80mmをD群とした。砒素の化学形態別測定は尿中砒素と同様の方法で行った。

5. 尿中ポルフィリン濃度

5種類の尿中ポルフィリン濃度は、63名の急性砒素中毒患者について実施し、測定した検体は尿中砒素と同様のものである。

測定は、高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法で行った。測定値は尿中クレアチニン濃度で補正して求めた。

C. 研究結果と考察

1. カレー摂取による急性砒素中毒の発生機序

in vitro実験での亜ヒ酸の溶解性

in vitroでの亜ヒ酸の溶解性は200gの亜ヒ酸が20リットルの温水に溶解する条件とその値を求めた。実験は上記の条件に一致させるために容器は10mlの耐熱性プラスチック試験管、加温は40℃と60℃の温水、亜ヒ

酸はメルク社製の99.9%の化学試薬を用い、そして、反応時間は5時間である。この実験結果から、60℃で5時間の保温後の亜ヒ酸の溶解度は85%に達することが明らかになった。次に、カレーのルーをスプーンで数口食べたのみで急性砒素中毒が発症するかについて推測すると、溶液中の砒素濃度（無機の3価砒素、As (III)）は6500ppm (as As, $\mu\text{g}/\text{g}$)になり、患者が使用したブラッチック製のスプーン一杯に約10gのカレールーが取られた場合、亜ヒ酸量として一杯で約86mg、二杯で約172mg、三杯で約258mgに相当することが推測され、摂取したカレーの大部分を嘔吐したとしても体内吸収した亜ヒ酸量は急性砒素中毒の発症に必要な量であったことは十分に推測された。他方、*in vitro*実験においても種々の実験条件においても亜ヒ酸は全て溶解することはなく、約15%は亜ヒ酸の結晶として残存することが推測された。

2. 亜ヒ酸摂取後の尿中砒素排泄

1) 63名の経時的な尿中砒素濃度の推移：

63名の急性毒物中毒が亜ヒ酸摂取により発生したことは、平成10年7月26日採尿の尿中砒素を化学形態別に測定し、尿中から急性砒素中毒を発症させる濃度の無機の3価砒素 (As (III)) を検出した結果から判断した。

次に、亜ヒ酸摂取後の尿中砒素排泄について経時的な変化を要約すると、亜ヒ酸摂取後一日目の尿中IMD濃度は10名の平均値で $9029\mu\text{gAs}/\text{g. cr.}$ 、10日目で $1148\mu\text{gAs}/\text{g. cr.}$ 、30日目で $160\mu\text{gAs}/\text{g. cr.}$ であった。尿中IMD値が正常値範囲 ($50\mu\text{gAs}/\text{g. cr.}$) に回復したのは摂取後2-3ヶ月目であり、亜ヒ酸の体外排泄には長時間を要した。次に、尿中IMDにおける各砒素の割合をみると、摂取早期においては亜ヒ酸そのものである無機砒素の比率が高く、しかし、時間の経過に従い亜ヒ酸の最終代謝物であるジメチル化砒素 (DMA) の割合が高くなる傾向が認められた。

2.) 年齢と性差による尿中砒素排泄の差異

尿中砒素濃度は若年齢者より50歳以上の高齢者の砒素濃度は常に高くなる傾向が

あった。すなわち、亜ヒ酸摂取後の体外排泄がやや緩慢であることが示唆された。次に、亜ヒ酸摂取後の体外排泄には性差が認められ、女性は男性より砒素排泄が速やかであった。

尿中砒素排泄に年齢差と性差が存在することは、肝臓中での亜ヒ酸（無機の3価砒素）に対するメチル化の違いであり、特に、メチル化のうち2nd methylationの差であることが示唆された。

3. 尿中砒素濃度から推定した亜ヒ酸摂取量

63名の推定亜ヒ酸摂取量の平均値は53mgで、100mg以上が4名、50-99mgが25名で、このうち、最も亜ヒ酸摂取量の多かった患者の値は141mgで、逆に、最も摂取量の少なかった患者は18mgであった。砒素中毒学では亜ヒ酸の一回摂取による致死量は100-300mgと推測されている。100mg以上の患者が4名存在し、この事件においては極めて危険な亜ヒ酸摂取量であったことが判断される。亜ヒ酸摂取量が最も高かった患者には重度な末梢神経障害が認められた。すなわち、この急性砒素中毒患者63名には、毒物学の基本である亜ヒ酸摂取量と症状に関する「量-反応関係」の成り立つことが示唆された。

4. 頭髪中砒素濃度

38名の被験者の頭髪中砒素濃度の最高値はD群から主に認められ、一部C群の位置からも認められた。当教室の一般健常者100名の平均頭髪中砒素濃度は $0.08 \pm 0.04\mu\text{gAs}/\text{g}$ である。38名のうち36名から $0.1\mu\text{gAs}/\text{g}$ 以上の値が示され、最高値は $2.13\mu\text{gAs}/\text{g}$ 、そして、最低値は $0.05\mu\text{gAs}/\text{g}$ であった。38名の平均値は $0.63\mu\text{gAs}/\text{g}$ であった。頭髪中砒素濃度が $1\mu\text{gAs}/\text{g}$ 以上であった患者は5名、 $0.5-0.99\mu\text{gAs}/\text{g}$ が14名、 $0.1-0.49\mu\text{gAs}/\text{g}$ が16名であった。なお、 $0.1\mu\text{gAs}/\text{g}$ 以下は2名であった。頭髪中砒素濃度と推定の亜ヒ酸摂取量との間には統計学的に有意な相関関係が認められた ($r=0.583$, $p<0.001$)。推定の亜ヒ酸摂取量の最高者は最も高い頭髪中砒素濃度を示し、逆に、最も少ない亜ヒ酸摂取量のヒトは最

低の頭髮中砒素濃度の値を示した。

5. ヘム代謝に関する尿中ポルフィリン濃度の動態

63名の急性砒素中毒患者の結果からはヘム代謝への影響として3つの特徴が確認された。第1に急性砒素中毒患者の尿中ポルフィリンはコプロポルフィリン1 (CP1) とコプロポルフィリン3 (CP3) が特に顕著に上昇する傾向を確認し、摂取1日目ではコプロポルフィリン1が $68.9 \pm 63.5 \mu\text{g/g. cr.}$ 、コプロポルフィリン3が $287.1 \pm 333.9 \mu\text{g/g. cr.}$ で、この値は一般正常者に比べてCP1が約3-4倍、CP3が約6-7倍の高値であった。一方、Heptacarboxylporphyrin, Hexacarboxylporphyrin, Pentacarboxylporphyrinに影響は認められなかった。なお、急性砒素中毒によるヘム代謝への影響には個体差が認められた。

次に、ヘム代謝への影響は亜ヒ酸によるものであるか、それともその代謝物による作用かを検討した結果、亜ヒ酸およびその第一代謝産物であるメチル化砒素 (MA) との間で興味深い関係が示された。

第3として、尿中ポルフィリン濃度は砒素の体外排泄とともに急激に低下し、亜ヒ酸摂取9-16日目には正常値に回復した。

急性砒素中毒によるヘム代謝への影響を尿中ポルフィリン濃度から評価した結果、尿中ポルフィリン排泄の増加は、肝臓への影響ではなく、骨髄への影響に起因した結果であると推察された。

6. 亜ヒ酸摂取と生体影響に関する量-反応関係 (亜ヒ酸摂取量と白血球、血小板、GOT、GPT値との関係)

急性砒素中毒患者からは多彩な臨床症状および生体影響についての検査結果が得られた。急性砒素中毒患者の生体影響に関する亜ヒ酸摂取との量-反応関係は、患者のカルテに記載されていた各種の検査結果を用い評価した。亜ヒ酸は骨髄に対し強い影響を現すことから、亜ヒ酸摂取3-5日後に白血球や血小板値が急速に減少する傾向がある。また、亜ヒ酸は肝臓に影響することから、GOTやGPTの肝臓系酵素に顕著な上昇変化が摂取約1週間後から認められ

た。亜ヒ酸摂取量と白血球、血小板、GOT、GPT値との量-反応関係を概要すると、白血球、GOT、GPT値との間には統計学的な有意な相関関係が示され、GPT値は $r=0.494$ ($P<0.001$)、GOT値は $r=0.481$ ($P<0.001$)、白血球値は $r=-0.331$ ($P<0.01$)の値がそれぞれ得られた。他の検査結果には明確で顕著な量-反応関係は認められなかった (RBC, Hb, ALP, ChE, LDH, BUN, Cr, その他)。すなわち、亜ヒ酸摂取後の重症度判定において、白血球数、GOT、GPT値はそれぞれ有効に使用できることが示唆された。

E. 結 論

この毒物事件は、10名の平成10年7月26日採尿の尿を化学形態別に砒素を測定した結果、尿中から急性砒素中毒を発症させる濃度の無機砒素3価を検出したことにより、亜ヒ酸による急性砒素中毒と判断された。

亜ヒ酸はカレー鍋に約200g混入し、その亜ヒ酸は50-60°Cに保温された状態の鍋の中で約5-6時間の間存在したために、混入した約85%が溶解したものと推測された。

その時のカレー中の砒素濃度は6000 ppm以上であり、スプーンで数口摂取するだけで、この急性砒素中毒が発症したことは、カレー中の砒素濃度から判断された。

尿中砒素濃度から算出した、63名の推定亜ヒ酸摂取量は、最高値が141mg、最低値が18mgと推測された。63名の平均値は53mgで、なお、亜ヒ酸の致死量100-300mg範囲の者が4名存在していた。

63名の急性砒素中毒患者について尿と頭髮中砒素濃度を経時的に測定した結果、尿中砒素濃度は亜ヒ酸摂取1日目が最も高く、時間の経過に従い尿中砒素濃度は減少し、正常値範囲に回復するまでには2-3ヶ月を要した。

尿中に排泄された砒素は、亜ヒ酸摂取早期ではそのままの形態の比率が高かったが、数日後からは亜ヒ酸の最終代謝物であるジ

メチル化砒素の割合が高くなる傾向が観察され、この結果は砒素中毒学で解明されている無機砒素の代謝機序に一致していた。

亜ヒ酸は主に尿中へ排泄されるが、一方、頭髪にも排泄される。患者の頭髪から検出された砒素は無機砒素が大分部であり、これまでの動物実験の結果に一致していた。

38名の急性砒素中毒患者の亜ヒ酸を摂取した後6ヶ月半後の頭髪を用い、頭髪中無機砒素濃度を部位別に測定した結果、約6-7ヶ月前の位置に相当する場所から最も高い濃度の無機砒素を検出した。

頭髪中砒素濃度は尿中砒素濃度と有意な相関関係が認められ、さらに、推定の亜ヒ酸摂取量とも有意な相関関係が認められ、

特に、推定の亜ヒ酸摂取量の最高者は最も高い頭髪中砒素濃度を示し、逆に、最も少ない亜ヒ酸摂取量の患者は最低の頭髪中砒素濃度の値を示した。

最後に、亜ヒ酸摂取量に対する生体影響の量-反応関係を白血球、血小板、GOT、GPT値を用い検討した。その結果、白血球、GOT、GPT値との間には統計学的な有意な相関関係が示され、GPT値は $r=0.494$ ($P<0.001$)、GOT値は $r=0.481$ ($P<0.001$)、白血球値は $r=-0.331$ ($P<0.01$)の値がそれぞれ得られた。すなわち、白血球、GOT、GPT値は急性砒素中毒における重症度分類に活用できることが示唆された。

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書
和歌山における毒物混入事件に関する臨床研究

木 下 純 子 和歌山市保健所

研究要旨

和歌山市園部で発生した毒物混入事件では、突然予期せぬ健康被害がいつときに発生し、患者が多くの医療機関に搬送された。この事件において保健所は被害者の拡大防止を図るとともに、転院、退院と移動する患者の動向を追い、心のケア事業を実施し、主治医の情報交換の場や専門家を招いての研修会を開催し、主治医の協力で共通シートによる情報収集をしたので、この特別研究のために基礎資料を提供した。

A. 研究目的

大規模急性中毒事例が発生し、多数の医療機関に分散して収容されたとき、それぞれの医療機関がもっている診療情報等を収集し、それを各分野から活用できる基礎資料を作することを目的とする。

B. 研究方法

「毒物中毒症例に関する包括医療協議会（仮称）準備会」と各医療機関に対して統一した様式で回答を求める方法で情報収集した。

C. 研究結果

保健所は各医療機関に呼びかけて主治医が情報交換し、研修する「毒物中毒症例に関する包括医療協議会（仮称）準備会」を8月3日を初回として、計5回開催した。そこでは臨床症状や妊婦事例などについて検討が行われ、各医療機関の患者情報を収集した。次いで各医療機関の主治医に対して、問診、臨床経過、検査値の変化、治療方法などについて統一した様式、共通した項目を示した共通シートで回答を求めた。その結果、急性中毒事例67人のうち死亡された4人を除いた63症例の情報を得た。問診内容については、共通シートの記入が不十分なところを3ヶ月後に行われた第1回総合検診時に聞き取って補完した。その上で問診内容を保健所で検討し分析したが、カレーを食べた量、初発症状発現までの時

間、嘔吐発現までの時間、嘔吐回数、下痢の有無と、予測砒素摂取量との関係は、いずれも有意な相関関係は認められなかった。

D. 考 察

「和歌山市における毒物混入事件に関する臨床研究」に協力する各医療機関の主治医の了解と協力を得て、実施した共通シートによる情報および問診内容については保健所で検討と分析をし、その他の情報はこの厚生科学特別研究事業の基礎資料として提供したが、これらの基本情報は、災害医療やヒ素中毒の治療に役立つものと考えている。

E. 結 論

急性砒素中毒患者67人中死亡4人を除く63人全症例の情報を把握し、問診内容についてまとめた。

厚生科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

和歌山における毒物混入事件に関する臨床研究

杉 本 侃 日本中毒センター

研究要旨

ヒ素化合物による急性中毒に関する文献をMedlineから33年間41件、Management : (c) から25年間7件、医学中央雑誌検索から12年間2件、その他文献からの孫引きによる資料を8件から抽出して、58文献から症例報告をまとめた。

小児の中毒12例（患者数としては17名）特徴的な発現症状や経過は報告されていなかった。妊婦の中毒3例、BALを使用した1症例は無事出産し、BALを使用しなかった他の1例は胎児が死亡しているが、症例も少なく今後継続して症例を集めるべきである。

BALを投与されていた群では、死亡例もなく、入院日数も投与されていない群と比較して短いことが認められているが、BALの体内酵素を再賦活できる程度は時間経過に伴って低下するので、中毒初期（4時間以内）に投与を行うことが最も効果的であると考えられている。

A. 研究目的

ヒ素化合物による急性中毒に関する文献の収集し、小児の中毒、妊婦の中毒、高齢者の中毒に関する症例報告をまとめ、加えてBALの有効性に関する検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. Medline検索

1966年～1998年までの33年間におけるヒ素化合物に関する中毒文献を、JOURNAL, ARTICLE、ENGLISH、HUMAN、急性中毒を対象として抽出する。

2. MEDITEXT (R) : Medical

Management : (c) 1974-1998 Micro-medex. Inc Vol. 98 Sodium Arsenite・Sodium Arsenateのリファレンスと、POISINDEX (R) Toxicologic

Management : (c) 1974-1999 Micro-medex. Inc. Vol. 99 Arsenicのリファレンスの中から1と重複するものを除外し、文献を抽出する。

3. 医学中央雑誌検索の1987年～1998年までの12年間におけるヒ素化合物に関する文献を検索し、症例報告および急性中毒文献を抽出する。

4. その他、文献からの孫引きによる資料を抽出する。

以上の検索により、収集した文献を、物質の種類、小児、妊婦の観点から分類し、急性ヒ素化合物の中毒症例を明らかにし、BALの有用性を比較検討した。

C. 研究結果と考察

1. 文献検索結果

1) Medline検索

20年間におけるヒ素化合物中毒に関する文献は187件を数え、そのうち急性中毒に関するものは41件であった。

2) MEDITEXT (R) および POISINDEX (R) のリファレンスから重複分を除いた急性中毒関連文献は7件であった。

3) 医学中央雑誌検索では、12年間におけるヒ素化合物中毒文献の総数は、37件であったが、そのうち急性中毒件数は8件、うち2件がアルシン中毒であった。

4) その他、8件の孫引き文献を加えた。

以上、アルシン中毒の文献2件を除き、総計は58件となった。その58件の文献リストについては別紙資料1：参考文献リスト参照。

2. 小児の中毒事例について

小児の事例は少なく、12例（患者数としては17名）にすぎなかった。報告された小児例の年齢は、11カ月から15歳まで、原因物質は亜ヒ酸ナトリウムによるものが2例、亜ヒ酸（三酸化ヒ素）が4例、ヒ酸ナトリウムが4例、ヒ素中毒であることが確認できているものが2例であった。

摂取量と予後については、亜ヒ酸ナトリウムが100mg（1名）で致死量をはるかに越えて死亡例があり、亜ヒ酸9mg～500mgまでの範囲であったが、摂取量不明の症例1名のみ死亡、あとは回復していた。ヒ酸ナトリウム摂取例では、15mg摂取例が1例あったのみであとは摂取量が不明、全員回復していた。

ヒ素濃度測定については、血中濃度測定例が3例あり、尿中濃度測定例は10例行われていた。入院、キレート療法が必要な濃度と考えられている $200\mu\text{g}/\text{L}$ 以上の尿中濃度であった症例は5例（9名）で、 $3350\mu\text{g}/\text{L}$ ～ $17800\mu\text{g}/\text{L}$ の高い値であったが、キレート療法で8名が回復したが、1名（2歳半）はBALの投与をうけていたにもかかわらず、抗痙攣剤でコントロール不能な痙攣を呈し、洞頻脈から心室細動をきたして死亡している。

発現症状として、尿中濃度の高かった9名中6名が洞頻脈を呈していたが、資料によれば頻脈はヒ素の直接作用によるものではなく、hypovolemiaからくる二次的なものと評価されている。尿中濃度が低かった3名では、嘔吐、腹痛、下痢、頭痛など症状は比較的軽かった。

小児の中毒例において、特徴的な発現症状や経過は報告されていなかった。

3. 妊婦の中毒事例について（別紙資料2、妊婦の症例参照）

妊婦の中毒例も少なく、3例にすぎなかった。患者の年齢は、17歳、22歳、39歳であり、妊娠30週、20週、28週での曝露例であった。原因物質は亜ヒ酸が2例、亜ヒ酸ナトリウムが2例である。尿中濃度が測定されていた22歳が自殺企図により 340mg の亜ヒ酸ナトリウムを摂取していた症例では、最

初の24時間尿の濃度が $3030\mu\text{g}/\text{L}$ と高く、BAL投与を受けていたが、36週で無事出産している。和歌山県と同様の菓子に混入した亜ヒ酸による中毒例で、初期に食中毒と誤診され、8日目にヒ素中毒と初めて確認された例では、摂取量も尿中濃度も不明であるが、5病日目に胎児が死亡している。従って、どの例もすでに妊娠20週以降の中毒例であるため、妊婦への影響については検討不可能である。また、症例数も少ないため、今後継続して症例を収集し検討する必要があると考えられる。

4. BALの有効性について

小児の中毒に関するBALの有効性については、小児の中毒症例数も少なく症例報告の内容もその発生状況、治療開始時間、投与方法などが様々であり、比較検討を行うことが出来なかった。文献番号191の論文では、小児におけるBALの効果と使用基準、小児特有の副作用を報告している。ヒ素を服用したことが明らかな症例で、BALを投与されていた群では、死亡例もなく、入院日数も投与されていない群に比較して短いことが認められている。BALの副作用として、成人では血圧の上昇例が多く報告されているが、小児では頻脈が多いことが確認されていた。BALの耐性量については、小児例での顕著な差はみられないと報告されていた。BALの効果については（別紙資料4、日本中毒情報センター解毒剤ファイル「ジメルカプロール」参照）、BALの体内酵素を再賦活できる程度は時間経過に伴って低下するので、中毒初期（4時間以内）に投与を行うことが最も効果的であると考えられている。文献症例では、4時間以内にBALまたはD-ペニシラミンが投与されていた症例は6例であったが、そのうち2例は死亡、2例に神経炎などの後遺症があり、2例が完治退院していた。死亡例2例はどちらも亜ヒ酸を8g、84gと大量に摂取していた事例であった。また、5時間後、15時間後、26時間後からBAL投与を受けていた症例も死亡していた。BALの筋注では、注射部位の激痛やアレルギー反応、腎障害や肝臓障害患者へ

の慎重投与など投与上の問題も多く、水溶性のDMPSやDMSAを推奨する論文もあった。

急性中毒に対するBAL投与症例も23例と少なく、今後症例を収集するとともに摂取量、発現症状、年齢、治療開始時間、解毒薬の種類（BALやDMSA、DMPS、ペニシラミン）との比較検討が必要であり、継続して検討する予定である。

参考文献

1) 文献番号：4

Survival after massive arsenic poisoning self treated by high fluid intake. Kamijo Y, Soma K, Asari Y, Ohwada TJ : *Toxicol Clin Toxicol*. 1998 ; 36 (1-2) : 27-9

2) 文献番号：6 小児例

Acute arsenic poisoning from ingestion of "snakes". Brayer AF, Callahan CM, Wax PM : *Pediatr Emerg Care*. 1997 Dec ; 13 (6) : 394-6

3) 文献番号：11

Increased hepatocytic mitotic activity as a diagnostic marker of acute arsenic intoxication. A report of two cases. Brenard R, Laterre PF, Reynaert M, Hantson P, Mahieu P, Buchet JP, Geubel A, Rahier J : *J Hepatol*. 1996 Aug ; 25 (2) : 218-20

4) 文献番号：12

Acute demyelinating polyneuropathy with arsenic ingestion. Greenberg SA : *Muscle Nerve*. 1996 Dec ; 19 (12) : 1611-3

5) 文献番号：14

The use of haemodialysis and 2, 3 propanesulphonate (DMPS) to manage acute or al poisoning by lethal dose of arsenic trioxide. Kruszewska S, Wiese M, Kolacinski Z, Mielczarska J : *Int J Occup Med Environ Health*. 1996 ; 9 (2) : 111-5

6) 文献番号：22 小児例

Pediatric arsenic ingestion. Cullen

NM, Wolf LR, St Clair D : *Am J Emerg Med*. 1995 Jul ; 13 (4) : 432-5

7) 文献番号：26

Acute arsenic poisoning : absence of polyneuropathy after treatment with 2, 3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). Moore DF, O'Callaghan CA, Berlyne G, Ogg CS, Davies HA, House IM, Henr J : *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Sep ; 57 (9) : 1133-5

8) 文献番号：37 妊婦例

Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. Bolliger CT, van Zijl P, Louw JA : *Respiration*. 1992 ; 59 (1) : 57-61

9) 文献番号：42

Massive arsenic poisoning-effect of hemodialysis and dimercaprol on arsenic kinetics. Mathieu D, Mathieu-Nolf M, Germain Alonso M, Nevriere R, Furon D, Wattel F : *Intensive Care Med*. 1992 ; 18 (1) : 47-50

10) 文献番号：43

Phrenic neuropathy in arsenic poisoning. Bansal SK, Haldar N, Dhand U-K, Chopra JS : *Chest*. 1991 Sep ; 100 (3) : 878-80

11) 文献番号：47

Massive acute arsenic poisoning. Joliffe DM, Budd AJ, Gwilt DJ : *Anaesthesia*. 1991 Apr ; 46 (4) : 288-90

12) 文献番号：48

Arsenic intoxication presenting as a myelodysplastic syndrome : a case report. Rezuke WN, Anderson C, Pastuszak WT, Conway SR, Firshein SI : *Am J Hematol*. 1991 Apr ; 36 (4) : 291-3

13) 文献番号：49

Acute arsenical myopathy : morphological description. Fernandez Sola J, Nogue S, Grau JM, Casademont J, Munne PJ : *Toxicol Clin Toxicol*. 1991 ; 29 (1) : 131-6

- 14) 文献番号 : 55
Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication : biopsy studies. Goebel H-H, Schmidt PF, Bohl J, Tettenborn B, Kramer G, Gutmann LJ : *Neuropathol Exp Neurol*. 1990 Mar ; 49 (2) : 137-49
- 15) 文献番号 : 65
Acute arsenic intoxication. Campbell JP, Alvarez JA : *Am Fam Physician*. 1989 Dec ; 40 (6) : 93-7
- 16) 文献番号 : 66 小児例
Estimation of the body burden of arsenic in a child fatally poisoned by arsenite weedkiller. Saady JJ, Blanke RV, Poklis A : *J Anal Toxicol*. 1989 Sep-Oct ; 13 (5) : 310-2
- 17) 文献番号 : 71
Acute arsenic toxicity — an opaque poison. Gray JR, Khalil A, Prior JC : *Can Assoc Radiol J*. 1989 Aug ; 40 (4) : 226-7
- 18) 文献番号 : 74 小児例
Arsenic poisoning. Fuortes L *Iowa Med*. 1988 Dec ; 78 (12) : 571-4
- 19) 文献番号 : 75
Survival following massive arsenic ingestion. Fesmire FM, Schauben JL, Roberge RJ : *Am J Emerg Med*. 1988 Nov ; 6 (6) : 602-6
- 20) 文献番号 : 78
Arsenic poisoning. Ongoing diagnostic and social problem. Fuortes L : *Postgrad Med*. 1988 Jan ; 83 (1) : 233-4
- 21) 文献番号 : 80
Acute arsenic intoxication presenting as Guillain Barre like syndrome. Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW, Rogers L, Salanga V, Greenberg HS : *Muscle Nerve*. 1987 Feb ; 10 (2) : 114-20
- 22) 文献番号 : 86
Acute arsenic ingestion. Levin-Scherz JK, Patrick JD, Weber FH, Garabedian CJr : *Ann Emerg Med*. 1987 Jun ; 16 (6) : 702-4
- 23) 文献番号 : 87
Long term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow up using newer measures of electrophysiologic parameters. Fincher RM, Koerker RM : *Am J Med*. 1987 Mar ; 82 (3) : 549-52
- 24) 文献番号 : 96
Arsenic speciation in urine from humans intoxicated by inorganic arsenic compounds. Lovell MA, Farmer JG : *Hum Toxicol*. 1985 Mar ; 4 (2) : 203-14
- 25) 文献番号 : 111
Sources, symptoms, and signs of arsenic poisoning. Hutton JT, Christians BL : *J Fam Pract*. 1983 Sep ; 17 (3) : 423-6
- 26) 文献番号 : 123
Subacute arsenic neuropathy : clinical and electrophysiological observations. Murphy MJ, Lyon LW, Taylor JW : *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Oct ; 44 (10) : 896-900
- 27) 文献番号 : 124
1, 2, 3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning. Lenz K, Hruby K, Druml W, Eder A, Gaszner A, Kleinberger G, Pichler M, Weiser M : *Arch Toxicol*. 1981 Jun ; 47 (3) : 241-3
- 28) 文献番号 : 128
Results of hemodialysis & hemoperfusion in the treatment of acute arsenic ingestion. Smith SB, Wombolt DG, Venkatesan R : *Clin Exp Dial Apheresis*. 1981 ; 5 (4) : 399-404
- 29) 文献番号 : 129 小児例
The metabolism of arsenic in humans acutely intoxicated by As₂O₃. Its significance for the duration of BAL therapy. Mahieu P, Buchet JP, Roels HA, Lauwerys R : *Clin Toxicol*. 1981 Sep ; 18 (9) : 1067-75
- 30) 文献番号 : 132 小児例
Acute arsenic exposure treated with oral D — penicillamine. Watson WA,

Veltri JC, Metcalf TJ : Vet Hum Toxicol. 1981 Jun ; 23 (3) : 164-6

31) 文献番号 : 137

Hemodialysis clearance of arsenic. Vaziri ND, Upham T, Barton CH : Clin Toxicol. 1980 Oct ; 17 (3) : 451-6

32) 文献番号 : 138

Megaloblastic, dyserythropoietic anemia following arsenic ingestion. Lerman BB, Ali N, Green D : Ann Clin Lab Sci. 1980 Nov-Dec ; 10 (6) : 515-7

33) 文献番号 : 139

Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. Goldsmith S, From AH : N Engl J Med. 1980 Nov 6 ; 303 (19) : 1096-8

34) 文献番号 : 140 小児例

Arsenic poisoning. Schoolmeester WL, White DR : South Med J. 1980 Feb ; 73 (2) : 198-208

35) 文献番号 : 142

Acute respiratory failure following severe arsenic poisoning. Greenberg C, Davies S, McGowan T, Schorer A, Drage C : Chest. 1979 Nov ; 76 (5) : 596-8

36) 文献番号 : 145

Acute arsenical poisoning in Dunedin. Gillies AJ, Taylor AJ : N-Z Med J. 1979 May 23 ; 89 (636) : 379-81

37) 文献番号 : 148

Attempted homicide with arsenic. Fernando PR : Clin Toxicol. 1979 ; 14 (5) : 575-7

38) 文献番号 : 165 小児例

D-penicillamine therapy of acute arsenic poisoning. Peterson RG, Rumack BH : J Pediatr. 1977 Oct ; 91 (4) : 661-6

39) 文献番号 : 175 小児例

Arsenic poisoning in childhood. An unusual case report with special notes on therapy with penicillamine. Kuruville A, Bergeson PS, Done AK : Clin Toxicol. 1975 ; 8 (5) : 535-40

40) 文献番号 : 188 小児例

1 2, 3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal. Fournier L et al : Med Toxicol. 1988 ; 3 : 499-504

41) 文献番号 : 189

Tolerance of intravenous dimercaptosuccinic acid (DMSA) therapy for acute arsenic poisoning (abstract). Hantsion P et al : Przegl Lek. 1995 ; 52 : 175-176

42) 文献番号 : 190

An analysis of arsenic exposures referred to the Blodgett Regional Poison Center. Kersjes MP et al : Vet Hum Toxicol. 1987 ; 29 : 75-78

43) 文献番号 : 191 小児例

BAL in the treatment of arsenic ingestion of children. Woody NC et al : Pediatr. 1948 ; 1 : 372-378

44) 文献番号 : 192 小児例

Arsenic poisoning in childhood. Petery JS et al : Clin Toxicol. 1970 ; 3 : 519-526

45) 文献番号 : 193

Acute arsenic overdose. Chan KM et al : Lab Med. 1990 ; 21 : 649-652

46) 文献番号 : 194

Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. Civantos DP et al : Chest. 1995 ; 108 : 1774-1775

47) 文献番号 : 195

Lack of clinical symptoms in an acute arsenic poisoning : An unusual case. Hernandez AF et al : Vet Human Toxicol. 1998 ; 40 : 344-345

48) 文献番号 : 196

Inorganic arsenic and the nervous system. Jenkins RB et al : Brain. 1966 ; 89 : 479-498

49) 文献番号 : 197 妊婦例

Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. Lugo G et al : Amer J Dis Child. 1969 ; 117 : 328-330

- 50) 文献番号：198
Mass poisoning by sodium arsenite
OE Roses et al : J Toxicol Clin Toxicol.
1991 ; 29 (1) : 209-213
- 51) 文献番号：199
British Anti-Lewisite (BAL) : Peters
RA et al : Nature. 1945 ; 156 (24) : 616-
618
- 52) 文献番号：200
The transmission of arsenic from mo-
ther to fetus. Underhill FP et al : JA-
MA. 1923 ; 81 (24) : 2009-2012
- 53) 文献番号：201 妊婦例
Arsenic ingestion in pregnancy. Da-
ya MR, Irwin R, Parshley MC et al :
Vet Human Toxicol. 1989 ; 31 : 347
- 54) 文献番号：202 妊婦例
Arsenical encephalopathy in pregna-
ncy with recovery. Kantor HI, Levin
PM : J Obstet Gynec. 1948 ; 56 : 370-
374
- 55) 文献番号：210
急性ヒ素中毒による1死亡例. 吉田京介,
他 : 中毒研究, 1997 ; 10 : 165-168
- 56) 文献番号：211
血液吸着を施行した急性ヒ素中毒の1例.
庄野義幸, 他 : 救急医学. 1990 ; 14 : 1299-
1301
- 57) 文献番号：212
急性砒素中毒の1治験例. 鈴木 薫, 他 :
救急医学. 1996 ; 20 : 1667-1558
- 58) 文献番号：213
急性砒素中毒の1治験例. 高田 稔, 他 :
ICUとCCU. 1989 ; 13 (9) : 851-855