

## 血清中アセトアミノフェンの簡易定量法\*

八十島 誠\*\*\* 奈女良 昭\*\* 屋敷 幹雄\*\* 今村 徹\*\*  
郷田 文吾\*\*\* 岩崎 泰昌\*\* 大谷美奈子\*\* 小嶋 亨\*\*

■要旨：アセトアミノフェンの大量服用により、肝障害を起こすことが知られており、この肝障害の発生と血清中濃度には密接な関係がある。簡易的に血清中のアセトアミノフェン濃度を知ることができれば、肝障害の危険性を予知することが可能となる。今回、血清中アセトアミノフェンの迅速な定量法を検討し、実際例にも適用した。血清にo-クレゾールを添加してインドフェノールとし、620nmにおける吸光度を測定することでアセトアミノフェンを定量した。本法においては、5-300 $\mu$ g/gの範囲で定量可能であった。また、目視では10 $\mu$ g/g（治療域）まで判別可能であった。操作時間は30分程度であり、救急の場においても有用であると考えられる。

■key words：アセトアミノフェン、インドフェノール、簡易定量法

アセトアミノフェンは、速効性があり副作用の少ない解熱剤として各種感冒薬に配合されており、その副作用の少なさからアスピリンの代用品として使用されている<sup>1)</sup>。しかし、一般に治療域（10-20 $\mu$ g/ml）では安全であるが、過剰投与（50 $\mu$ g/ml以上）により急性肝臓壊死を引き起こすことが知られている<sup>2)</sup>。

これまでアセトアミノフェンの迅速なスクリーニング法として、インドフェノール色素による呈色法<sup>3)-5)</sup>、ニトロ化による呈色法<sup>6)7)</sup>、ジアゾ化による呈色法<sup>8)</sup>などが報告されている。

ニトロ化による呈色法、ジアゾ化による呈色法では、操作が煩雑であり反応液が黄色に呈色するため、目視による判定が困難である。

インドフェノールによる方法は、操作も簡単で、

かつ、反応液が青に呈色するため目視による判定が容易である。今回われわれは、インドフェノール法を利用した血清中アセトアミノフェンの簡易定量法を検討するにあたり前処理操作を簡略化すること、目視による判定が行えることを目的とした。さらに、実際の中毒例にも応用したので報告する。

## I 材料および方法

## 1) 試薬および材料

アセトアミノフェンは中外製薬より供与された標準品を、ジイソプロピルエチルアミンはALDRICH製を使用した。その他の試薬は和光純薬工業製を使用した。

ブランク血清は薬物を服用していない健康成人より採取し、-20℃で冷凍保存していたものを使用した。

実際の中毒例においては、薬物服用から10, 18, 30, 42, 54, 78時間後に採取された血清を使用した。

## 2) 方法

血清1gに20%トリクロロ酢酸を0.2ml加え攪拌したのち、3000rpmで2分間遠心分離した。得られた上清に、塩酸1滴を加えて100℃で20分間加熱した。放冷後1%o-クレゾール水溶液1ml、28%アンモニア水1mlを順に加え、分光光度計で620nmの吸光度を測定した。分光光度計は島津ダブルビーム分光光度計UV-200を使用した。

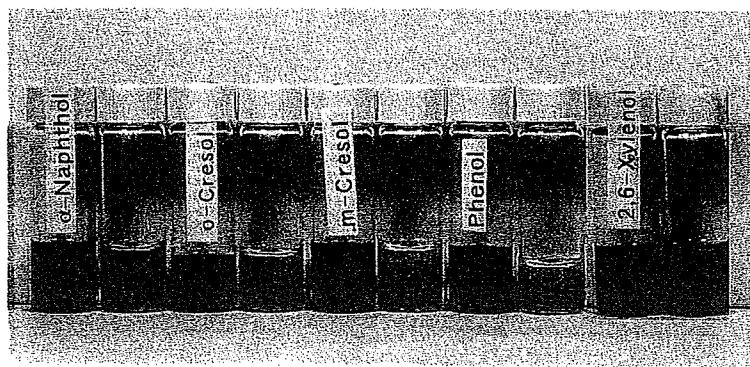
呈色試薬の検討には、1%o-クレゾール水溶液、1% m-クレゾール水溶液、1%2,6キシレノール水溶液、1% $\alpha$ -ナフトールメタノール（MeOH）溶液、1%フェノール水溶液の5化合物を用いた。

また、呈色反応に使用するアルカリについても検討を行った。検討に用いたのは、10N水酸化ナトリ

\* Simple quantitative method for acetaminophen in serum

\*\* 広島大学医学部法医学講座 \*\*\* 東和科学株式会社 \*4 広島大学医学部附属病院救急部・集中治療部

Makoto Yasojima, Akira Namera, Mikio Yashiki, Tohru Imamura, Bungo Goda, Yasumasa Iwasaki, Minako Ohtani and Tohru Kojima



各呈色試薬について、血清にアセトアミノフェンを50 $\mu$ g/g 添加したものと無添加のものを並べている

図1 呈色試薬の検討結果

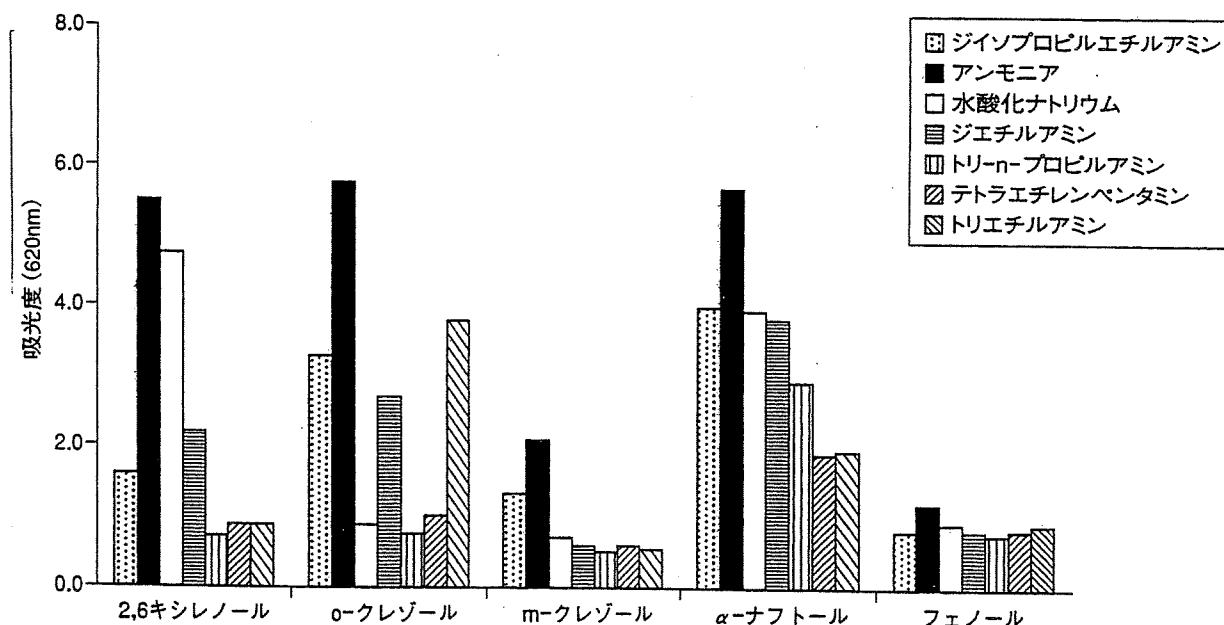


図2 呈色試薬検討における吸光度の変化

ウム, 28%アンモニア水, 20%ジエチルアミン MeOH 溶液, 20%トリ-n-プロピルアミン MeOH 溶液, 1%テトラエチレンペンタミン MeOH 溶液, 20%ジイソプロピルエチルアミン MeOH 溶液, 20%トリエチルアミン溶液の7化合物である。

## II 結果

呈色試薬による呈色は、検討したすべての化合物において確認された(図1)。 $\alpha$ -ナフトールでは、高い吸光度を示したが、経時的に退色が確認された。2,6-キシレノールではo-クレゾールと同等の吸光度が観測されたが、コントロール血清においても高い吸光度が観測された。m-クレゾール、フェノールでは、o-クレゾールに比べ低い吸光度を示した。また、いずれの呈色試薬の場合も、アルカリにアンモニアを用いた時、吸光度がもっとも高くなった

(図2)。以上の検討の結果、o-クレゾール、アンモニアの組み合わせで呈色させた時、吸光度がもっとも高くなった。したがって本法では、o-クレゾールおよびアンモニアにより呈色を行うこととした。

検量線は、アセトアミノフェンの各濃度(5, 10, 20, 50, 100, 200, 300 $\mu$ g/g)の血清希釈溶液を用いて、インドフェノール色素により呈色させた溶液の吸光度と濃度の関係から作成した(図3)。5-300 $\mu$ g/gの濃度範囲で、良好な直線関係( $r^2=0.9985$ )が得られた。検出下限は1 $\mu$ g/gであった。また、濃度50 $\mu$ g/gの試料で求めたばらつきは0.7%であった。

## III 症例の概要

患者は、20歳女性。

新ルルA錠<sup>®</sup>220錠を服用。服用30分後より嘔吐

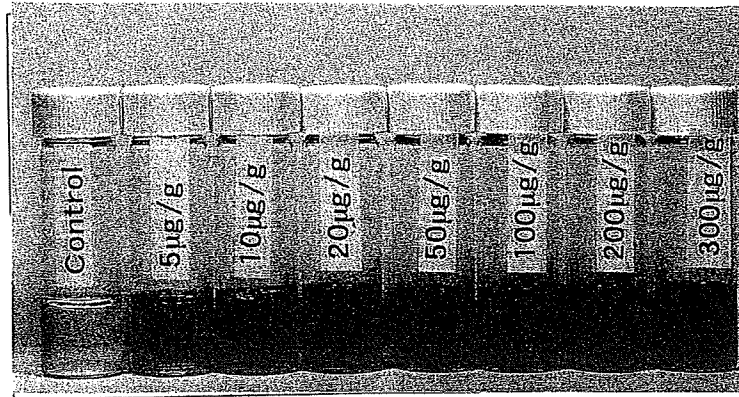
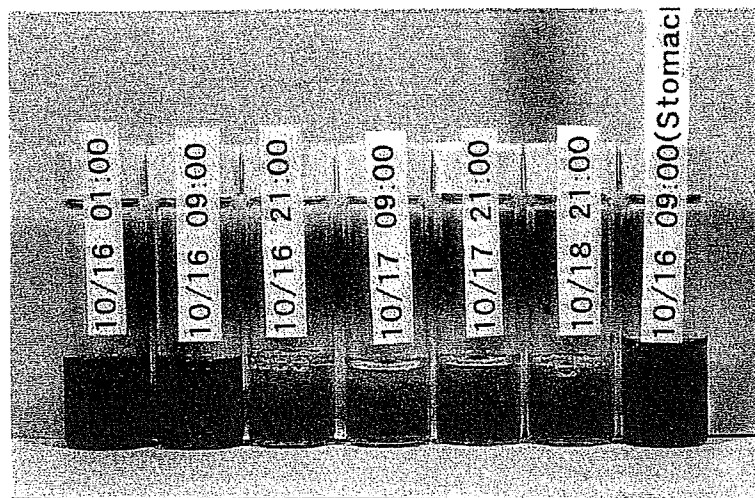


図3 各濃度における呈色結果



左より、薬物服用から10、18、30、42、54、78時間後に採血した血清で、一番右は薬物服用から18時間後に採取した胃内容物

図4 症例での呈色結果

が出現し、約7時間継続。服用9時間後に広島大学医学部附属病院救急部へ入院した。

入院時意識レベルは清明、血圧120/60mmHg、脈拍98/min、呼吸数22/minであった。

中毒患者から得られた血清中のアセトアミノフェンは、先に示した呈色法を用いて定量した(図4)。

アセトアミノフェンは、服用10時間後の血清では高濃度(73µg/g)に検出されたが、18時間後には治療域レベル(13µg/g)まで減少し、それ以降はほとんど検出されなかった(表1)。

本法による定量値と、民間検査業者の定量値は、ほぼ一致した。

#### IV 考 察

検討した呈色試薬は、フェノールを基本構造とした化合物である。検討の結果、もっとも高い吸光度が安定して観測されたのは、o-クレゾールを用いた場合であった。この結果より本法では呈色に際し、

表1 症例定量結果

経過時間	吸光度	定量値	検査業者
10	1.89	73	58.9
18	0.34	13	9.6
30	0.03	1.2	3
42	0.13	5.0	3
54	0.035	1.3	3
78	0.025	1.0	3
胃内容	0.24	9.2	—

単位：(µg/g)

フェノールのo-位にメチル基程度の大きさの官能基がついた時、もっとも安定で鮮明な呈色が得られた。しかし、フェノールに他の官能基がない場合や、メチル基以上の大きさの官能基がついている場合は、呈色はするものの不安定であったり不鮮明な呈色であった。また、p-位に官能基をもつ化合物、すなわち、p-クレゾール、p-ニトロフェノール、

p-フェニルフェノール, 2, 4, 6-トリクロロフェノール (すべて1%水溶液) についても同様の検討を試みたが, 呈色は認められなかった。これらの結果から発色の程度, 色素の安定性には, 発色試薬の構造が関連していることが示唆された。

事例における民間検査機関の定量値と本法の定量値を比較すると, 本法のほうが定量下限値付近を除いてわずかに高い濃度を示した(表1)。この原因は, 本法ではアセトアミノフェンに加えてアセトアミノフェンの代謝物, すなわち, グルクロン酸抱合体などを同時に検出したためと推察される。

今回, インドフェノール色素による呈色法により, 10 $\mu$ g/g 以上の濃度では目視による簡易かつ迅速な定量が可能であった。この濃度はアセトアミノフェンの治療域に該当する。したがって本法は, 救急医療の現場での簡易定量法およびスクリーニング法として有用であると考えられる。

#### 【文 献】

- 1) 二宮昭夫: 4'-ハイドロキシアセトアニリドの比色定量法と製剤分析への応用. 薬誌 85: 394-399, 1965.
- 2) 日本薬学会編: 薬毒物化学試験法と注解, 第4版, 南山堂, 東京, 1992, pp 391-392.
- 3) 板井孝信, 神谷庄造: 混合製剤の分析に関する研究 (第1報); フェナセチンのインドフェノール生成による定量. 薬誌 77: 554-556, 1957.
- 4) Miceli JN, Aravind MK, Done AK: A rapid, simple acetaminophen spectrophotometric determination. Pediatrics 63: 609-611, 1979.
- 5) Novotny PE, Elser RC: Indophenol method for acetaminophen in serum examined. Clin Chem 30: 884-886, 1984.
- 6) Bailey DN: Colorimetry of serum acetaminophen (paracetamol) in uremia. Clin Chem 28: 187-190, 1982.
- 7) Glynn JP, Kendal SE: Paracetamol measurement. Lancet 17: 1147-1148, 1975.
- 8) Archer CT, Richardson RA: An improved colorimetric method for the determination of plasma paracetamol. Ann Clin Biochem 17: 45-46, 1980.

(原稿受領日 1999年8月2日・受領No. 2197)

6) 青酸イオンの簡易検査  
(光明理化学)

試料：血液

光明理化学株式会社

久保田 隆一

## 血中シアン簡易検査

### 北川式検知管（血清用）

北川式検知管（血清用）は、血液中のシアンが検査できるように、改良されたもので、分離管とシアン化水素検知管とに分かれている。分離管には、硫酸がコーティングされたシリカゲルが充填されており、検査試料中にシアンが含まれていると、硫酸酸性下でシアン化水素が発生する。発生したシアン化水素は、シアン化水素検知管の方へ吸引される。シアン化水素検知管には、塩化第二水銀と pH 指示薬が含まれており、吸引されてきたシアン化水素と塩化第二水銀とが反応して塩酸ガスを生成する。生成した塩酸ガスと pH 指示薬が反応して黄色から赤色へと変色する。

#### 【用意する試薬】

使用する試薬類は、全てキットの中に含まれている。

吸引に必要な吸引器（ガス採取器 AP-1）は、別途購入する必要がある。

#### 【方法】

- 1) 前処理管に血清 0.3ml をシリンジで注入する。
- 2) 附属の吸引器で吸引する。
- 3) 一定時間後、発色帯の長さを見る。

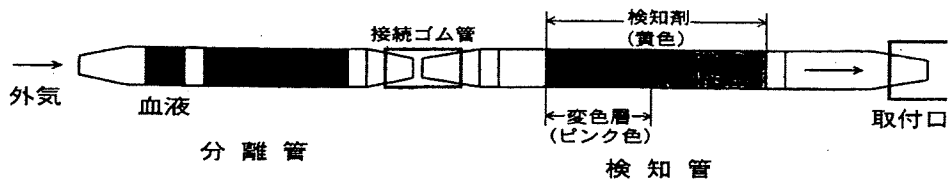


図4 北川式検知管（血中用）の概要図

#### ◎利点

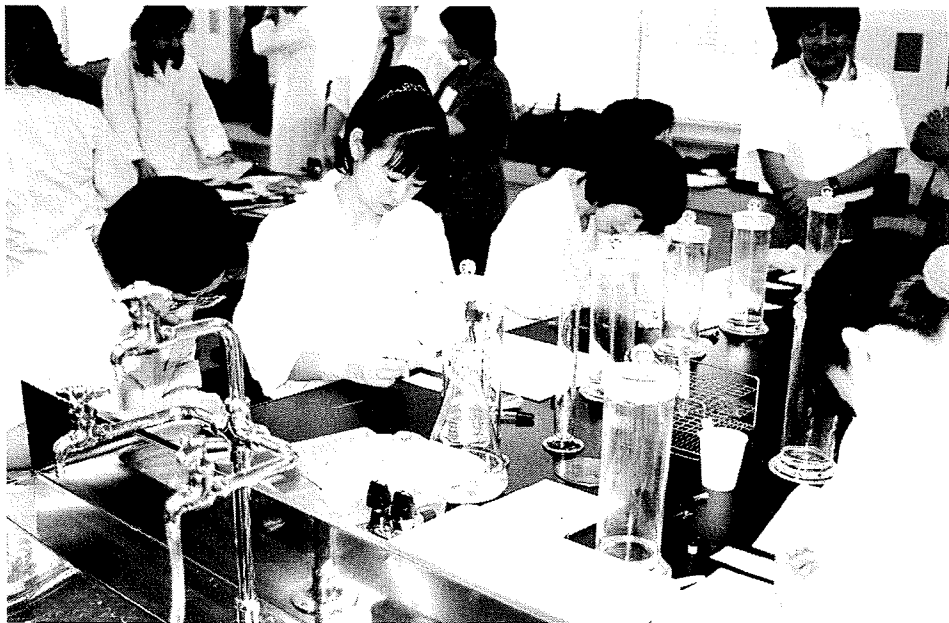
- 1) 検査試料が少量（約 0.3ml）でよい。
- 2) 操作が簡便であり、現場で検査できる。
- 3) キットとして販売されているので、携帯が可能である。
- 4) 生体試料の他にも着色飲料中のシアンが検出できる。

◎欠点

新鮮な試料を検査する必要がある。

コメント

- 1) 尿、血清など、試料形態に関わらず、分析することが可能であった。
- 2) 全血を使用した場合には、目詰まりが起こり測定不能であった。
- 3) 血中に高濃度 (100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) のチオシアン酸イオンが存在する場合、シアンが存在するかのように検知管が変色した。
- 4) ヘパリン入りの採血管で採取した新鮮血清を検査した場合、陽性反応が出た。





別添5-2

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

薬毒物分析支援体制の整備に関する研究

(薬毒物トライアル)

2000年度厚生科学研究費補助金

厚生科学特別研究事業

分担研究者 奈女良 昭

(広島大学医学部法医学講座)

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

中毒発生時における中毒原因物質同定のための機器分析体制の構築

ならびに情報提供体制の構築に関する研究

—薬毒物分析支援体制の整備に関する研究（薬毒物トライアル）—

分担研究者 奈女良 昭 広島大学医学部法医学講座 助手  
研究協力者 西田 まなみ 広島大学医学部法医学講座 技官  
八幡 みどり 広島大学医学部法医学講座 研究生  
(広島県警察本部科学捜査研究所 研究員)

研究要旨：平成 12 年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）の援助を受け、高度救命救急センターおよび救命救急センターに配備された分析機器を利用した生体試料中の薬毒物の検査トライアルを再度実施した。今回のトライアルでは、日本国内において比較的事例の多い農業中毒に焦点を絞って検査してもらうこととした。この農業中毒は、海外では中毒事例の少ないものであり、海外で開催されている薬物サーベイランスなどでは、検査する機会が少ないということであり、貴重な経験になると考え選定した。

66名から参加の応募があり59名から回答が返送されてきた。この回答の中で予めヒト血清に添加した薬毒物を定量できたと報告してきた分析者は、39名（65.5%）であった。また薬毒物を推定できなかったと報告してきた分析者も依然9名（15.5%）いた。しかし何らかの結果が得られても、検査結果の信頼性や前処理の操作法について不安を持っている分析者が多く、このようなトライアル（分析の精度管理）を継続して実施する必要性が示唆された。

このトライアルを行った結果、配備された分析機器の稼働状況だけでなく、各分析者のおかれている現状を把握でき、今後如何にすれば、各施設においてこれらの分析機器を有効に活用できるか等の問題点も浮き彫りとなった。また限られた量の分析試料を使用して、如何に効率的に予試験や前処理を行うかが重要であるが、前回は行ったトライアルを参考として各研究者なりの操作マニュアルを作成し、分析を行っているようであり、このような経験を積むことによって一層薬毒物分析のノウハウが蓄積されるものと期待される。しかし、研究者各人が独自で分析方法や分析結果をどの様に解釈するか等の経験を蓄積することは非常に困難であり、今後も継続してこのようなトライアルを行うことが重要であると考えられる。

A. 研究目的

1998 年、内閣総理大臣の指示によって設置された「薬毒物対策会議」の報告書を受け、平成 10 年 3 月末までに、各都道府県におい

て基幹となる高度救命救急センターおよび救命救急センターを常設する病院を対象として、高速液体クロマトグラフや蛍光 X 線分析装置などの薬毒物分析装置が配備された。しかし、

高度救命救急センターおよび救命救急センターには、薬毒物分析の専門家や経験者が少なく、薬毒物分析のノウハウの蓄積がないだけでなく、分析機器自体の操作もままならない状況であった。

厚生省より平成 11 年度厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）の援助を受け、高度救命救急センターおよび救命救急センターに配備された分析機器を利用した生体試料中の薬毒物の検査トライアルを実施した。トライアルの開催は、インターネットおよび企業主催のセミナーでアナウンスを行い、42 名から参加の応募があった。トライアル参加希望者には、薬物の同定と定量結果の提出を求め、39 名から回答が返送されてきた。この回答のうち約半数の 20 件から薬物の同定（ペントバルビタール）および定量結果が示されていた。しかし何らかの結果が得られても、検査結果の信頼性について不安を持たれている方が多かった。また検査機関ごとに異なる結果のすることは大きな問題であり、すべての検査機関において同様の結果の出すことが要求されるため、このようなトライアル（分析の精度管理）を継続して実施する必要性を唱える参加者が大半を占めていた。

今回、平成 12 年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）の援助を受け、継続してトライアルを実施することが可能となった。今回のトライアルでは、日本国内において比較的事例の多い農薬中毒に焦点を絞って検査してもらうこととした。この農薬中毒は、海外では中毒事例の少ないものであり、海外で開催されている薬物サーベイランスな

どでは、検査する機会が少ないということであり、貴重な経験になると考え選定した。

## B. 研究方法

市販のヒト血清に薬毒物（農薬）を添加した分析試料を配布し、原因不明の中毒が発生したと仮定して、実際に配備された分析機器を使用し、模擬的な薬毒物検査（薬毒物検査トライアル）を実施した。その検査過程や結果を基にして、人的に分析環境の整わない中で如何にして分析担当者の技術レベルの向上を図り、配備された機器を有効利用して、如何にすれば中毒原因物質の同定に貢献できるかの検討を行った。

分析試料（ヒト血清）は、凍結した状態で各分析者に配送し、約 1 ヶ月後に分析結果の返送を依頼した。

分析途中での連絡や分析結果の返送については、E-mail および FAX を使用した。

## C. 研究結果

薬毒物検査トライアルに参加した分析者は、66 名であり、59 名より何らかの検査結果が返送されてきた。予めヒト血清に添加した薬毒物を定量できたと 38 名（65.5%）から報告を受けた。しかし、薬毒物を推定できなかった分析者も 9 名（15.5%）いた。

## D. 考察

今回、2 種類の農薬（DCPA, NAC）の同定、定量を検討した。一方のみを同定、定量されている方は多かったが、両農薬を正確に同定・定量出来た分析者は、予想以上に少数

であった。DCPA および NAC は特徴的な UV スペクトルパターンを有するため、高速液体クロマトグラフを使用した分析者でも、比較的容易に同定・定量出来ていた。しかし NAC の UV スペクトルは、ナフトールのパターンと類似しているため標準品を所有していないと誤同定をする危険性があり、標準品の重要性が再認識された。

前回のトライアルを参考とし、各研究者なりの操作マニュアルを作成し、分析を行っているようであり、このような経験を積むことによって一層薬毒物分析のノウハウが蓄積されるものと期待される。

しかし、研究者各人が独自で分析方法を蓄積することは非常に困難であり、今後も継続してこのようなトライアルを行うことが重要であると考えられる。参加者の大半も継続してこのようなトライアルの実施を要望しており、重要性が認識された。また、実施するのみではなく、実際に中毒事例に直面した場合、即座に相談、質問できる体制を整えることも今後の課題である。

また本研究の直接の成果ではないが、前回のトライアルを契機として、インターネットを利用できる研究者が着実に増えたことは事実である。しかし、施設内にインターネット回線を確認している施設は少なく、研究者各個人で契約し、利用しているのが現状のようである。今後は、各施設内の回線を有効に利用でき、検査時に活用できるような環境を整えられるように改善されることが望まれる。

## E. 結論

本研究結果によって、各研究者が各自で操作マニュアルを作成して分析を行っており、着実に分析技術が向上していることが判明した。今回行ったようなトライアルの実地経験を積むことによって、より一層薬毒物分析のノウハウが蓄積されるものと期待される。

しかし、研究者各人が独自で分析方法を蓄積することは非常に困難であり、今後も継続してこのようなトライアルを行うことが重要であると考えられる。参加者の大半も継続してこのようなトライアルの実施を要望しており、重要性が認識された。

また、標準品を所有していないと誤同定をする危険性のあることが明らかとなり、標準品の重要性が再認識されるとともに、その供給体制の整備が今後の課題である。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

中毒発生時における中毒原因物質同定のための機器分析体制の構築ならびに情報提供体制の構築  
に関する研究 ―薬毒物分析支援体制の整備に関する研究（薬毒物トライアル）―

分担研究者 奈女良 昭 広島大学医学部法医学講座 助手  
研究協力者 西田 まなみ 広島大学医学部法医学講座 技官  
八幡 みどり 広島大学医学部法医学講座 研究生  
(広島県警察本部科学捜査研究所 研究員)

## 1. トライアルの目的

1998年、内閣総理大臣の指示によって設置された「薬毒物対策会議」の報告書を受け、平成10年3月末までに、各都道府県において基幹となる高度救命救急センターおよび救命救急センターを常設する病院を対象として、高速液体クロマトグラフや蛍光X線分析装置などの薬毒物分析装置が配備された。しかしこれらの機器が配備された当時は、高度救命救急センターおよび救命救急センターには、薬毒物分析の専門家や経験者も少なく、薬毒物分析のノウハウの蓄積がないだけでなく、分析機器自体の操作もままならない状況であった。

厚生省より平成11年度厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）の援助を受け、高度救命救急センターおよび救命救急センターに配備された分析機器を利用した生体試料中の薬毒物の検査トライアルを実施した。トライアルの開催は、インターネットおよび分析機器を納入した企業主催のセミナーにおいてアナウンスを行い、42名から参加の応募があった。このトライアルでは、薬毒物による中毒事件を想定し、薬物を人為的に添加した血清試料から薬物の同定と定量結果の提出を求め、39名から回答が返送されてきた。この回答のうち約半数の20件から薬物の同定（ペントバルビタール）および定量結果が示されていた。しかし何らかの結果が得られても、検査結果の信頼性について不安を持たれている方が多かった。

薬毒物の検査においては、検査機関ごとに異なる結果のすることは大きな問題であり、通常行われているような生化学検査のように検査項目が限定されていないにも関わらず、既存の分析機器を駆使して莫大な数の化合物の中から中毒原因物質を限定し、その生体試料中の濃度を算出しなければならない。加えて、すべての検査機関において同様の結果の出せることが要求される。このような状況をふまえ、今回のようなトライアル（分析の精度管理）を継続して実施する必要性を唱える参加者が大半を占めていた。

今回、平成12年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）の援助を受け、継続してトライアルを実施することが可能となった。今回のトライアルでは、海外では中毒事例数が少なく、日本国内において事例の多い農薬中毒に焦点を絞って検査してもらうこととした。この農薬検査は、海外で開催されている薬物サーベイランスなどでは、検査する機会が少ないということであり、貴重な経験になると考え選定した。

本トライアルへの参加は、前回と同様に個人単位で行うものとし、参加者の所属する検査機関での参加は行わないこととした。また、これらの結果によって、各個人の技量をランク付けするものでないことを御了解いただきたい。

## 2. 送付した血清試料の調製

実際の急性中毒症例においては、単一成分のみを服用していることは稀であるが、高速液体クロマトグラフなどの分析機器を初めて使用される方も多かったことから、前回のトライアルでは、1成分の同定、定量を実施した。今回は、多少のノウハウも会得されてきたと判断して複数成分の同定、定量を試みた。

検査対象となる薬毒物には、日本国内において検査件数の比較的多い農薬を選定した。農薬は、他の不法薬物や医薬品に比べて決定的な予試験法が無く、分析対象を絞ることが困難であると考えられたため、本トライアルでは予め農薬であることを示唆して検査に取りかかってもらった。

前回のトライアルでも触れたように、多人数の参加するトライアルに対応できるだけの実際の中毒患者の血清試料を確保することは不可能である。また、人権上の問題（インフォームドコンセントなど）など解決すべき問題点が数多く残されている。そこで今回も、市販の標準血清に薬毒物を人為的に添加することで検査試料を作成することとした。したがって、実際の中毒時とは異なった生化学検査値が得られることの懸念は拭いがたい。

使用した標準血清は、以下の製品を使用し、薬物の標準品（1mg/ml のメタノール溶液）を添加した後、約 6 時間スターラーにて攪拌し、試料送付用のガラスのバイアル瓶（10ml 容量）に分注した。血清は、薬物添加時まで凍結保存し、また試料分注後、速やかに凍結保存した。

### 【使用した標準血清】

Human Serum (Bio Whittaker, Lot No.: 9S072E, Cambrex company)

今回の検査対象となる農薬は、少なくとも各センターに配備された分析機器（特に高速液体クロマトグラフ）で検査できる化合物とした。また、前処理を疎かに行っても定量値に差は出るものの、検出できるような濃度（急性中毒でも比較的初期に検出されるような濃度）に設定した。

### 【使用した農薬】

NAC (Carbaryl, 1.0mg/ml メタノール溶液) . . . .カーバメート系農薬

PHC (Propoxur, 1.0mg/ml メタノール溶液) . . . .カーバメート系農薬

DCPA (Propanil, 1.0mg/ml メタノール溶液) . . . .酸アミド系農薬

Propyzamide (1.0mg/ml メタノール溶液) . . . .酸アミド系農薬

標準薬物添加血清には、上記4種の農薬の濃度が、各々（NAC, PHC, DCPA, Propyzamide として） $5.0\mu\text{g/ml}$  となるように、中毒患者の検査血清には NAC が  $4.0\mu\text{g/ml}$ 、DCPA が  $9.0\mu\text{g/ml}$  となるように農薬を添加した。

## 3. 検査試料送付時の添付資料

救急部などから検査依頼される場合、中毒患者の症状や生化学検査値から検査対象薬毒物を指定されることが多い。そこで今回も急性中毒という想定の上に、中毒患者の症状を検査試料送付

時に添付資料として同封した。この資料の作成にあたっては、実際に、ある市中の病院から広島大学医学部法医学教室に分析依頼のあった事例を参考にした。

本来、検出された中毒原因物質の定量値と臨床症状との相関まで考慮し、中毒原因物質を推定（ならびに特定）するべきであるが、今回は、検出された中毒原因物質の定量値と臨床症状との相関が有るか否かは、論点とせず、実際の中毒例においても、このような形で依頼分析のあることを御了解いただきたい。ちなみに、ここまで丁寧に臨床症状や原因と思われる薬物名を明記して依頼されてくるケースは稀である。

#### 4. 本トライアルの募集方法

本トライアルの企画は、前回と同様にインターネット（広島大学医学部法医学教室にて主催しているメーリングリスト）および企業主催のセミナーで参加者を募ることに加え、厚生省の予算において分析機器を購入した高度救命救急センターおよび救命救急センターのセンター長および分析担当者宛にトライアルの企画趣旨と参加依頼を送付し、トライアル参加の依頼を行った。

募集期間は1ヶ月間とし、締め切り間近には再度参加の依頼を御願いました。

(トライアルへの参加依頼)

平成12年4月1日

(高度)救命救急センター  
中毒(分析)担当 各位

### 薬毒物検査トライアルのご案内

(この案内は2部同封しています。1部は救命救急センターの医師の方に、他の1部は実際に分析に携わっている方に、お渡しいただければ幸いです。)

早春の候、先生におかれましては益々ご健勝にご活躍のこととお慶び申し上げます。

平成10年度の厚生省の予算により、全国73カ所の高度救命センターおよび救命救急センターに分析機器が配備されました。各検査機関におかれましては、高速液体クロマトグラフなどの薬毒物分析機器の配備に伴い、薬毒物の分析に奮闘されていることと存じます。しかし、薬毒物による中毒事例の分析結果が得られても、検査結果の信頼性について不安が残っていることと思えます。検査機関ごとに異なる結果のすることは大きな問題であり、すべての検査機関において同様の結果の出せることが要求されます。

平成11年度、厚生科学研究費(医療技術評価総合研究事業)の補助を受け、薬毒物による中毒事件を想定し、血清に薬物を混入した試料を冷凍状態で配布いたしました。薬物の同定と定量結果を求めたところ、39件の回答のうち、約半数の20件から薬物の同定(ペントバルビタール)と定量結果が示されました。(参加された方々には詳細な報告書を送付いたします。)

トライアルに参加された全員からこのような模擬中毒例で訓練をすることの大切さを認めていただき、継続するように要望がありましたので、5月頃、再度トライアル(農薬による中毒例?)を行う予定です。

そこで、検査試料の準備のために参加者の数を把握する必要がありますので、別紙の申込用紙にご記入の上、4月17日(月)までにFAXにてお申込み下さい。今回、都合でトライアルに参加できない方は、次回にも案内を致しますので、連絡先と担当者名を記入の上、ご連絡下さい。

予試験、定性および定量方法は、日常、各研究機関で検査されている方法で行っていただき、特定の手法に固執する必要はありません。検査結果につきましては、検査された機関及び検査者名は匿名とし、検査結果を提出していただいた本人にのみ集計結果を連絡致します。

皆さんから寄せられた検査結果は厚生科学研究の報告に利用させていただきますので、ご了承下さい。ただし参加費は無料とさせていただきます。



今後の予定：

- 1) トライアル参加の希望を募る
- 2) 参加希望者に血清試料を配布  
(配布する血清は、市販の標準血清を使用し、既知量の薬毒物を添加する)
- 3) 分析 (試料到着後、約1ヶ月)
- 4) 分析結果を返送
- 5) 分析結果の集計 (検査機関は匿名)
- 6) 集計結果の再返送

〒734-8551 広島市南区霞1丁目2番3号  
広島大学医学部法医学教室 屋敷 幹雄  
奈女良 昭

TEL: 082-257-5171

FAX: 082-257-5174

yashiki@hiroshima-u.ac.jp

namera@hiroshima-u.ac.jp

【返却用】

広島大学医学部法医学講座

屋敷 幹雄 行

FAX : 082-257-5174

申 込 書

薬毒物検査トライアルの趣旨を認め、下記の通り参加します。

機 関 名 : \_\_\_\_\_

部 (科) : \_\_\_\_\_

担当者名 : \_\_\_\_\_

住 所 : \_\_\_\_\_

電 話 番 号 : \_\_\_\_\_

FAX 番 号 : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

連絡はメールで行う予定ですので、民間プロバイダーに加入の個人メールアドレスでも結構です。記載して下さい。

備 考 欄

---

---

---

概要：

患者は40歳の男性。

某月3日午前1時ごろ、自殺目的で農薬を服用し、午前5時ごろ嘔吐しているところを家族に発見され、午前6時 ICUへ入室。

入院時の所見：

意識は、Japan Coma Scale (JCS) で10、

自発呼吸(22回/分)、血圧(135/65)、心拍数(120)、瞳孔：2mm(両側)、対光反射(+)、呼気から有機溶剤臭(+)、気道分泌はあまり多くなく、口腔内分泌は軽度増加、便失禁有り

処置：

気管内挿管後、胃洗浄5リットル施行。強制利尿 2日間に渡り14,000ml/日

経過：

メトヘモグロビンは最高21.4%まで上昇し、メチレンブルーを合計3回使用。

入室から48時間以降はメトヘモグロビンの上昇はない。

全身状態は安定しており、溶血性貧血を経過観察中。

検査試料：

入院時の血清を採取したもの(とする)。

中毒患者の検査血清中の農薬を同定し、定量して下さい。

注意：

1) 血清は、市販のヒト血清を使用しましたが、感染等には十分注意して下さい。

2) ブランク血清は、今回使用した血清のバックグラウンドを確認する際や、定量時に薬物を添加する際に使用するなど、御自由に使用して下さい。

3) 標準薬物添加血清には、数種類の農薬が各々5 $\mu$ g/mlの濃度で添加されております。中毒患者の検査血清中の農薬を定量する際、標準品が手元にない方は、標準薬物添加血清を使用して定量を試みて下さい。

4) 中毒患者の検査血清は、実際の中毒患者の事例を参考にしておりますので、通常、微量の薬物検査をされている方には、測定機器の汚染などには十分に御注意下さい。

5) フタル酸エステルなどの可塑剤由来やカフェインなどの嗜好品由来の化合物は、検査対象から除いて下さい。

## 分析結果の記載方法について

分析結果は、添付しているフォーマット〈分析結果返送用〉を使用して下さい。

メーリングリスト (ml-trial) 登録者は下記の例に倣って、メールで回答して下さい。

記載方法は、以下の例に示したように、中毒患者の血清から検出した農薬名、その農薬の定量値、農薬の同定に至るまでの予試験、前処理方法（具体的に）、定性方法（具体的に）、定量方法（具体的に）、定量分析時の内部標準物質の有無（化合物名：）を記載して下さい。（具体例を明示したくない場合は記載されなくても結構ですが、可能な限り記載することに御協力下さい）

予試験、前処理方法（具体的に）、定性方法（具体的に）、定量方法（具体的に）については、次ページの選択枝の中から選択し、具体的なキットや方法を記載して下さい。複数の薬毒物が検出された際には、1. 2. …と項目を増やして下さい。

1.    a ; 検出した薬物名  
      b ; 定量値  
      c ; 予試験 (番号と具体的に記載)  
      d ; 前処理方法 (番号と具体的に記載)  
      e ; 定性方法 (番号と具体的に記載)  
      f ; 定量方法 (番号と具体的に記載)  
      g ; 定量時に内部標準物質を使用したか否か (化合物名： )

(例)

1.    a ; アンフェタミン  
      b ; 5.2  $\mu$ g/ml  
      c ; 2 (Triage)  
      d ; 4, 6 (Sep-Pak を使用, TFA にて誘導体化)  
      e ; 6 (full scan にて分析し, mass fragmentation にて同定)  
      f ; 6 (SIM にて定量)  
      g ; 使用した (d 5-アンフェタミン)