

厚生科学研究費補助金  
厚生科学特別研究事業

化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の  
確立に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 屋敷幹雄

平成14（2002）年3月

様式A (4)

厚生科学研究費補助金研究報告書

平成 14 年 3 月 30 日

厚生労働大臣 坂口 力 殿

住 所 〒733-0811

広島市西区己斐東 2-12-18

フリカ `ナ ヤシキ ミキオ

研究者 氏 名 屋敷 幹雄

(所属機関 広島大学医学部法医学講座)

平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (厚生科学特別研究事業) に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名 (課題番号) : 化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の確立に関する研究 (H13-特別-025)

国庫補助金精算所要額 : 金 10,000,000 円也

1. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版およびこれを入力したフロッピーディスク (別添 1 のとおり)
2. 厚生科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添 2 のとおり)
3. 厚生科学研究費補助金研究報告書目次 (別添 3 のとおり)
4. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書 (別添 4 のとおり)
5. 厚生科学研究費補助金分担研究報告書 (別添 5 のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添 6 のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況  
なし
8. 健康危機情報  
なし

別添1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称=厚生科学研究費補助金

研究事業名=厚生科学特別研究事業

研究課題名=化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の確立の関する研究

国庫補助金精算所要額（円）=10,000,000

研究期間（西暦）=2001

研究年度（西暦）=2001

主任分析者名=屋敷幹雄（広島大学医学部法医学講座）

分担研究者名=奈女良 昭（広島大学医学部法医学講座）

研究目的：

2001年9月、アメリカにおいて民間機を使用した自爆テロが発生し、数千人が犠牲となった。一部には、化学兵器を搭載していたとの噂もあり、化学兵器を念頭に置いたテロ事件を想定する必要がある。化学兵器などの化学物質は、目に見えないために化学剤が広範囲に拡散し、甚大な被害をもたらす。可及的速やかに原因物質を特定すれば、被害を最小限に留めることができるとともに治療に役立てることが可能である。すでに、高度救命救急センターなど国内の主要な医療施設には分析装置が配備され、各施設独自で中毒原因物質の特定が可能となっている。しかし、施設内には薬毒物分析の実務経験者が少なく、薬剤師や臨床検査技師が通常業務との兼任で薬毒物分析を行っている場合が大半である。ましてや治療方針に対して大きな影響を与える分析の精度管理についての対策もなされていない。急性中毒患者の搬送される医療機関の技術レベルや検査精度の格差により、平等な治療を受けることができないとすれば、厚生労働行政上、重大な問題であり、早急に解決すべき課題と考える。

本研究では、国内の薬毒物分析や救急治療の技術を国際レベルに引き上げ、医療の質の向上や医療費削減など厚生労働行政の向上に資することを目的に、以下の項目について検討を行った。

- 1) インターネットを利用した分析評価システムの構築（薬毒物検査トライアル）
- 2) 化学物質分析体制の構築ならびに教育（簡易検査・機器分析の講習会）
- 3) 毒劇物分析の実態把握と分析精度（精度管理）

本研究の成果によって、全国の主要となる高度救命救急センターなどにおける薬毒物検査レベルを維

持し、向上が期待される。

研究方法：

### 1) 薬毒物検査トライアル

ベンゾジアゼピン系薬物は、ヒト体内で速やかに代謝されて尿中に排泄される。尿中のベンゾジアゼピン系薬物は、イムノアッセイキットによって容易に検出可能であるが、機器分析で代謝物を検出するにはノウハウを必要とする。最初から代謝物を検出することは困難であるため、市販のヒト血清に薬毒物（ベンゾジアゼピン系薬物）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。また、検査過程や結果をもとにして、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（尿、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。分析途中での意見交換は、広島大学医学部法医学講座のサーバーを利用して、以下の2つの方法にて行った。1) 分析結果の提出期限前（一方向性）：質問者が特定できないようにするため、質問は管理者を経由（発信者は管理者名になるように設定）して参加者へ送信する。回答は、参加者の実名で送信可能である。2) 分析結果の提出後（双方向性）：通常のメーリングリストと同様に送信、回答可能とした。期間中の事務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。

#### 2-1) 簡易検査講習会

簡易検査法講習会では、6種類（濫用薬物検出キット Monitect-3、Triage、有機リン系農薬検査キット、アセトアミノフェン検査法、有毒ガス検知器、ほう酸検査法）の検査法を実施した。いずれも迅速に目的の薬毒物を検出ができ、臨床の現場では有用である。実習に用いる検査試料は、実際の中毒例患者の検査試料を分析することに意義があるが、倫理面に問題があることから、薬毒物を添加した標準血清や尿を使用した。

#### 2-2) 機器分析講習会

簡易検査法にて検査した際の結果の判断基準や解釈と、機器による確認分析の必要性について講義した。また、参加者全員で分析試料の前処理から機器分析に至るまでを体験させた。分析法は2種類（ガスクロマトグラフ/質量分析法、高速液体クロマトグラフ法）を実施し、生体試料中のメタンフェタミンとアンフェタミンを同定、定量した。

### 3) 精度管理

本研究の参加依頼は、毒劇物分析装置が配備された全国の高度救命救急センター（8カ所）と救命救急センター（65カ所）の合計73カ所の施設長宛に行い、協力を依頼した。協力の得られた施設には、分析試料（ヒト血清、尿、水溶液の3種類の試料）を凍結した状態で配送し、約1ヶ月後に分析結果の返送を依頼した。

### 結果と考察=1) 薬毒物分析トライアル

薬毒物検査トライアル参加者は、43名であり、40名より何らかの検査結果が返送された。予めヒト血清

に添加した薬毒物（ジアゼパム）が定量できた参加者は 25 名（62.5%）であった。尿中のジアゼパム代謝物を検出した参加者は 8 名のみであった。以前のアンケート調査で、多くの方がベンゾジアゼピン系薬物の分析を希望していたが、予想以上に苦慮していた。標準品が入手できないために定量を断念した参加者も多いことが示唆された。本検討により、ジアゼパムの代謝物に限らず、標準品の供給体制整備を切望していることが判った。

今回の大きな目的は、薬毒物の代謝経路を把握し、代謝物を如何に（前処理を含めて）すれば生体成分から単離し、機器分析できる状態になるかを会得することであり、各分析者なりの操作マニュアルを作成し、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。参加者の大半もこのようなトライアルの継続した実施を要望しており、重要性が再認識された。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。

### 2-1) 簡易分析講習会

簡易検査法講習会の参加者は、38 名であり、参加者の興味は、実務に必要であるが簡易検査法の無かった有機リン系農薬検査やアセトアミノフェン検査に集中した。簡易分析で分析対象薬物を絞り、機器分析へと展開する手順を講習会を通して紹介したが、参加者へどの程度浸透しているかは疑問である。今後、薬毒物検査トライアルなどを通して調査したい。また、本講習会に参加することで日常業務に支障が出ると答えていたことから裏付けられるように、医療における薬毒物検査の役割の重要性を広く認知させる必要がある。

### 2-2) 機器分析講習会

ガスクロマトグラフ/質量分析計と高速液体クロマトグラフを使用した 2 種類の分析法を実施した。国内において覚せい剤の濫用は後を絶たず、覚せい剤の検査依頼件数は急増している。国内において流通している覚せい剤はメタンフェタミンが主であるが、摂取の証明には、メタンフェタミンとアンフェタミン（代謝物）の両化合物の検出が必要とされる。しかし、イムノアッセイキットなどの迅速検査法では、これらを推定することはできても同定（確認）することは不可能であり、機器分析が必要となる。また、メタンフェタミンとアンフェタミンを同定するには、標準品（純品）が必要であるが、「覚せい剤取締法」による制限で鑑定機関や研究施設においても入手困難であり、早急な解決策を関係機関に提示する必要がある。

### 3) 精度管理

毒劇物分析装置が配備された全国の高度救命救急センター（8 カ所）と救命救急センター（65 カ所）の合計 73 カ所の施設長宛に協力を依頼した結果、58 施設(79.5%)から協力の了解が得られ、7 施設からは諸般の事情によって協力できないとの返答があった。また、8 施設からは何の回答も得られなかった。了解の得られた 58 施設と無回答であった 8 施設の合計 66 施設中 57 施設から回答が得られた。検査試料に対する臨床情報を添付しなかったにも関わらず、50 施設（分析試料を送付した施設の 75.8%）において、血清中のアセトアミノフェンが同定できた。

前回の調査結果では、定性・定量の行われている施設が 2 割程度、定量は行っていないが定性を行っている施設が 2 割程度と報告されているが、今回の調査の結果、血清中のアセトアミノフェンや尿中のフェニトロチオンの定量分析が可能な施設は 5 割以上となり、分析装置配備施設における毒劇物分析へ

の積極的な取り組みが見受けられる。しかし、定量値の有効数字、前処理や分析の精度まで吟味して検査している施設は少なく、分析値の扱い方や分析の精度についての知識を共有することによって、より高い分析能力を得ることが可能であると考えられ、それに見合った教育活動の場の提供が急務であると考ええる。

**結論：**

本研究結果により、すでに高度救命救急センターなど国内の主要な医療施設に配備されている毒劇物分析装置を使用して、5割近くの施設で中毒原因物質の特定が可能であることが明らかとなった。しかし、国内の薬毒物分析技術を国際レベルに引き上げ、医療の質の向上や医療費削減など厚生労働行政の向上に資するためには、分析の精度管理についての対策を構築する必要がある。この精度管理を分析者各人が独自で行うことは非常に困難であり、また、毒劇物の精度管理を実施している外部機関も皆無である。今後も継続してこのような精度管理やトライアルを実施し、薬毒物分析技術の向上を図ることが不可欠である。参加者の大半も継続してこのような精度管理や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、本研究で企画した講習会に参加することで日常業務に支障が出るといったことがないように、医療における薬毒物検査の役割の重要性を広く認知させる必要があるとともに、病院検査業務の中での協力体制を確かなものとする努力も必要であると感じた。

別添2

厚生科学研究費補助金  
厚生科学特別研究事業

化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の  
確立に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 屋敷幹雄

平成14（2002）年3月

目 次

|  |            |
|--|------------|
| I. 総括研究報告書   |            |
| 化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の<br>確立に関する研究 . . . . . 別添 4<br>屋敷 幹雄                | ページ<br>(1) |
| II. 分担研究報告書  |            |
| 1. インターネットを利用した分析評価システムの構築<br>(薬毒物検査トライアル) . . . . . 別添 5 - 1 (7)<br>屋敷 幹雄 |            |
| 2. 化学物質分析体制の構築ならびに教育<br>(その 1 : 簡易検査の講習会) . . . . . 別添 5 - 2 (47)<br>屋敷 幹雄 |            |
| 3. 化学物質分析体制の構築ならびに教育<br>(その 2 : 機器分析の講習会) . . . . . 別添 5 - 3 (99)<br>奈女良 昭 |            |
| 4. 毒劇物分析の実態把握と分析精度 (精度管理) . . . . . 別添 5 - 4 (137)<br>奈女良 昭                |            |



厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
総括研究報告書

化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の確立に関する研究

主任分析者 屋敷 幹雄 広島大学医学部法医学講座 助教授

研究要旨：化学兵器などの化学物質は、目に見えないために被害が広範囲に拡大し、甚大な被害をもたらす。可及的速やかに原因物質を特定できれば、被害を最小限に留めることができるとともに治療に役立たせることが可能である。すでに高度救命救急センターなど国内の主要な医療施設には毒劇物分析装置が配備され、各施設独自で中毒原因物質の特定が部分的に可能となっているが、施設内には薬毒物分析の実務経験者が少なく、分析の精度管理についての対策もなされていないのが現状である。本研究では、国内の薬毒物分析技術を国際レベルにまで引き上げ、医療の質の向上や医療費削減など厚生労働行政の向上に資することを目的に、以下の3項目について検討を行った。

- 1) インターネットを利用した分析評価システムの構築（薬毒物検査トライアル）
- 2) 化学物質分析体制の構築ならびに教育（簡易検査・機器分析の講習会）
- 3) 毒劇物分析の実態把握と分析精度（精度管理）

毒劇物分析装置が配備された全国の高度救命救急センター（8カ所）と救命救急センター（65カ所）の合計73カ所の施設長宛に協力を依頼した結果、58施設(79.5%)から協力の了解が得られ、7施設からは諸般の事情によって協力できないとの返答があった。前回の調査結果では、定性・定量の行われている施設が2割程度、定量は行っていないが定性が行われている施設が2割程度と報告されている。今回の調査の結果、血清中のアセトアミノフェンや尿中のフェニトロチオンの定量分析が可能な施設は5割以上となり、毒劇物分析装置配備施設における分析への積極的な取り組みが見受けられる。しかしながら、定量値の有効数字、前処理や分析の精度まで吟味して検査している施設は少なく、分析値の扱い方や分析の精度についての知識を共有することによって、より高い分析能力を得ることが可能であると考え、それに見合った教育活動の場を提供することが急務であると考え。

分担分析者

屋敷 幹雄：広島大学医学部法医学 助教授

奈女良 昭：広島大学医学部法医学 講師

研究協力者

西田まなみ：広島大学医学部法医学 技官

A. 研究目的

2001年9月、アメリカにおいて民間機を使

用した自爆テロが発生し、数千人が犠牲となった。一部には、化学兵器を搭載していたとの噂もあり、化学兵器を念頭に置いたテロ事件を想定する必要がある。化学兵器などの化学物質は、目に見えないために化学剤が広範囲に拡散し、甚大な被害をもたらす。可及的速やかに原因物質を特定すれば、被害を最小限に留めることができるとともに治療に役立てることが可能であ

る。すでに、高度救命救急センターなど国内の主要な医療施設には分析装置が配備され、各施設独自で中毒原因物質の特定が可能となっている。しかし、施設内には薬毒物分析の実務経験者が少なく、薬剤師や臨床検査技師が通常業務との兼任で薬毒物分析を行っている場合が大半である。ましてや治療方針に対して大きな影響を与える分析の精度管理についての対策もなされていない。急性中毒患者は救急隊の判断で市中の医療機関に搬送されて治療されるが、平等な治療を受ける権利があるにも関わらず、搬送される医療機関の技術レベルや検査精度の格差により、平等な治療を受けることができない可能性がある。これは厚生労働行政上、重大な問題であり、早急に解決すべき課題と考える。

本研究では、国内の薬毒物分析や救急治療の技術を国際レベルに引き上げ、医療の質の向上や医療費削減など厚生労働行政の向上に資することを目的に、以下の項目について検討を行った。

- 1) インターネットを利用した分析評価システムの構築（薬毒物検査トライアル）
- 2) 化学物質分析体制の構築ならびに教育（簡易検査・機器分析の講習会）
- 3) 毒劇物分析の実態把握と分析精度（精度管理）

本研究の成果によって、全国の主要となる高度救命救急センターなどにおける薬毒物検査レベルを維持し、向上が期待される。

## B. 研究方法

### 1) 薬毒物検査トライアル

ベンゾジアゼピン系薬物は、ヒト体内で速やかに代謝されて尿中に排泄される。尿中のベンゾジアゼピン系薬物は、Triage などのイムノアッセイキットによって容易に検出可能であるが、機器分析で代謝物を検出するには加水分解する必要があるなどのノウハウを必要とする。最初から代謝物を検出することは困難であるため、市販のヒト血清に薬毒物（ベンゾジアゼピン系薬物）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。また、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（尿、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。

分析途中での意見交換は、広島大学医学部法医学講座のサーバーを利用して、以下の2つの方法にて行った。1) 分析結果の提出期限前（一方向性）：質問者が特定できないようにするため、質問は管理者を經由（発信者は管理者名になるように設定）して参加者へ送信する。回答は、参加者の実名で送信可能である。2) 分析結果の提出後（双方向性）：通常のメーリングリストと同様に送信、回答可能とした。期間中の事務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。

## 2-1) 簡易検査講習会

簡易検査法講習会は、第 23 回日本中毒学会総会の前日に同総会会場である麻布大学にて、日本中毒学会分析のあり方検討委員会との共催で行った。本講習会では、6 種類（濫用薬物検出キット Monitect-3、Triage、有機リン系農薬検査キット、アセトアミノフェン検査法、有毒ガス検知器、ほう酸検査法）の検査法を実施した。いずれも迅速に目的の薬毒物を検出ができ、臨床の現場では有用である。実習に用いる検査試料は、実際の中毒例患者の検査試料を分析することに意義があるが、倫理面に問題があることから、薬毒物を添加した標準血清や尿を使用した。

## 2-2) 機器分析講習会

Triage<sup>®</sup>などの簡易検査法にて検査した際、結果の判断基準や解釈、さらに、機器による確認分析の必要性について講義した。次に、参加者全員で分析試料の前処理から機器分析に至るまでを体験させた。分析法は 2 種類（ガスクロマトグラフ/質量分析法、高速液体クロマトグラフ法）を実施し、生体試料中のメタンフェタミンとアンフェタミンを同定、定量した。本講習会で使用した分析法は、広島大学医学部法医学講座にて独自に開発し、専門雑誌にても受理された方法であり、一般の薬毒物を検査している分析機関でも使用できる方法である。

## 3) 精度管理

本研究の参加依頼は、毒劇物分析装置が配備された全国の高度救命救急センター（8 カ所）と救命救急センター（65 カ所）の合計 73 カ所の施設長宛に行い、協力を依頼した。協

力の得られた施設には、分析試料（ヒト血清、尿、水溶液の 3 種類の試料）を凍結した状態で配送し、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

### 1) 薬毒物検査トライアル

薬毒物検査トライアル参加者は、43 名であり、40 名より何らかの検査結果が返送された。予めヒト血清に添加した薬毒物（ジアゼパム）が定量できた参加者は 25 名（62.5%）であったが、その中にはトリアゾラムを定量している参加者もいた。

尿中のジアゼパム代謝物を検出した参加者は 8 名のみであった。標準品が入手できないために定量を断念した参加者も多いことが示唆された。本検討により、ジアゼパムの代謝物に限らず、標準品の供給体制整備を切望していることが判った。

### 2-1) 簡易分析講習会

簡易検査法講習会の参加者は、38 名であり、参加者の興味は、実務に必要な簡易検査法の無かった有機リン系農薬検査やアセトアミノフェン検査に集中した。

### 2-2) 機器分析講習会

分析法は 2 種類を実施した。一つは、尿中覚せい剤を液-液抽出（Extrelut<sup>®</sup>カラム、Merck）し、誘導体化した後にガスクロマトグラフ/質量分析計にてメタンフェタミンとアンフェタミンを同定、定量した。もう一つは、血清中覚せい剤を固相カラム（OASIS<sup>®</sup>

HLB, Waters) で抽出し、高速液体クロマトグラフにてメタンフェタミンとアンフェタミンを同定、定量した。国内において覚せい剤の濫用は後を絶たず、覚せい剤の検査依頼件数は急増している。国内において流通している覚せい剤は、メタンフェタミンが主であり、メタンフェタミンを摂取すると、代謝を受けてアンフェタミンが生成する。そのために覚せい剤の摂取の証明には、メタンフェタミンとアンフェタミンの両化合物の検出が必要とされる。しかし、イムノアッセイキットなどの迅速検査法では、これらを推定することはできても同定(確認)することは不可能であり、機器分析が必要となる。また、メタンフェタミンとアンフェタミンを同定するには、標準品(純品)が必要であるが、「覚せい剤取締法」による制限で鑑定機関や研究施設においても入手困難であり、早急な解決策を関係機関に提示する必要がある。

### 3) 精度管理

毒劇物分析装置が配備された全国の高度救命救急センター(8カ所)と救命救急センター(65カ所)の合計73カ所の施設長宛に協力を依頼した結果、58施設(79.5%)から協力の了解が得られ、7施設からは諸般の事情によって協力できないとの返答があった。また、8施設からは何の回答も得られなかった。以後の調査は、了解の得られた58施設と無回答であった8施設、合計66施設を対象として実施した。

66施設中57施設から回答が得られた。検査試料に対する臨床情報を添付しなかったにも関わらず、50施設(分析試料を送付した

施設の75.8%)において、血清中のアセトアミノフェンが同定できた。

## D. 考察

### 1) 薬毒物検査トライアル

血清中のジアゼパムを同定、定量している参加者は多かったが、尿中の代謝物を同定している参加者は少なかった。以前のアンケート調査で、多くの方がベンゾジアゼピン系薬物の分析を希望していたが、予想以上に苦慮していた。

今回の大きな目的は、薬毒物の代謝経路を把握し、代謝物を如何に(前処理を含めて)すれば生体成分から単離し、機器分析できる状態になるかを会得することであり、各分析者なりの操作マニュアルを作成し、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、分析者各人が独自で分析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。参加者の大半もこのようなトライアルの継続した実施を要望しており、重要性が再認識された。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。

### 2) 簡易分析・機器分析講習会

簡易分析で分析対象薬物を絞り、機器分析へと展開する手順を講習会を通して紹介したが、参加者へどの程度浸透しているかは疑問である。今後、薬毒物検査トライアルなどを通して調査したい。

また、本講習会に参加することで日常業務

に支障が出ると答えていたことから裏付けられるように、医療における薬毒物検査の役割の重要性を広く認知させる必要がある。

### 3) 精度管理

前回の調査結果では、定性・定量の行われている施設が2割程度、定量は行っていないが定性を行っている施設が2割程度と報告されているが、今回の調査の結果、血清中のアセトアミノフェンや尿中のフェニトロチオンの定量分析が可能な施設は5割以上となり、分析装置配備施設における毒劇物分析への積極的な取り組みが見受けられる。しかし、定量値の有効数字、前処理や分析の精度まで吟味して検査している施設は少なく、分析値の扱い方や分析の精度についての知識を共有することによって、より高い分析能力を得ることが可能であると考えられ、それに見合った教育活動の場の提供が急務であるとする。

### E. 結論

本研究結果により、すでに高度救命救急センターなど国内の主要な医療施設に配備されている毒劇物分析装置を使用して、5割近くの施設で中毒原因物質の特定が可能であることが明らかとなった。しかし、国内の薬毒物分析技術を国際レベルに引き上げ、医療の質の向上や医療費削減など厚生労働行政の向上に資するためには、分析の精度管理についての対策を構築する必要がある。この精度管理を分析者各人が独自で行うことは非常に困難であり、また、毒劇物の精度管理を実施している外部機関も皆無である。今後も継続してこのような精度管理やトライアルを実施し、

薬毒物分析技術の向上を図ることが不可欠である。参加者の大半も継続してこのような精度管理や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、本研究で企画した講習会に参加することで日常業務に支障が出るといったことがないように、医療における薬毒物検査の役割の重要性を広く認知させる必要があるとともに、病院検査業務の中での協力体制を確かなものとする努力も必要であると感じた。

### 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

別添5-1

厚生科学研究費補助金  
分担研究報告書

インターネットを利用した分析評価システムの構築  
(薬毒物検査トライアル)

平成13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 屋敷 幹雄

(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

化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の確立に関する研究  
—インターネットを利用した分析評価システムの構築（薬毒物検査トライアル）—

分担研究者 屋敷 幹雄 広島大学医学部法医学講座 助教授  
研究協力者 西田 まなみ 広島大学医学部法医学講座 技官

研究要旨：平成 13 年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）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。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睡眠薬に焦点を絞って検査することとした。この睡眠薬中毒は、海外でも中毒事例が多く、貴重な経験になると考え選定した。また、インターネット（E-mail）を利用した情報交換の場を設け、トライアル実施時の自由な意見交換が行えるよう環境を整え、薬毒物検査時における情報収集の有用性について検討した。

43 名から参加の応募があり 40 名から回答が返送された。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た参加者は、25 名（62.5%）であった。しかし、企画の本題であった尿中の薬毒物を同定し、定量している参加者は少数であった。薬毒物種は同定できても、どのように代謝されて尿中に排泄されるのかといった体内動態などについて考慮する訓練が必要である。また今回の感想から分かるように、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もっている参加者が多く、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、各参加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、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する。今回、E-mail による参加者間での意見交換の場を設け、限られた環境内であったが自由な情報収集を行った。しかし、主催者への個人的な質問に留まり、参加者に広く意見を問うことはなかった。今後も継続してこのようなトライアルを実施するとともに、中毒全般に関する教育や情報収集方法を広めていくことが重要であると考えます。

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 線分析計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（当時）より平成 11,12 年度厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）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（広島大学医学部法医学講座にて主宰しているメーリングリスト）でアナウンスを行い、43 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、40 名から回答が返送された。この回答のうち約半数の 20 名が薬物の同定（ペントバルビタール）および定量が可能であった。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っている参加者が多かった。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を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た。

今回、平成 13 年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）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、睡眠薬（ベンゾジアゼピン系薬物）に焦点を絞って検査することとした。ベンゾジアゼピン系薬物の事例は世界的にも多く、ヒト体内での代謝を考慮する

必要があり、薬毒物中毒の分析において貴重な経験になると考え選定した。

## B. 研究方法

ベンゾジアゼピン系薬物は、ヒト体内で速やかに代謝されて尿中に排泄される。尿中のベンゾジアゼピン系薬物は、Triage などのイムノアッセイキットによって容易に検出可能であるが、機器分析で代謝物を検出するには、加水分解する必要があるなどのノウハウを必要とする。最初から代謝物を検出することは困難であるため、市販のヒト血清に薬毒物（ベンゾジアゼピン系薬物）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。また、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（尿、ヒト血清）は、凍結した状態で各参加者に配送し、約 1 ヶ月後に分析結果の返送を依頼した。

分析途中での意見交換は、広島大学医学部法医学講座のサーバーを利用して、以下の 2 つの方法にて行った。1) 分析結果の提出期限前（一方向性）：質問者が特定できないようにするため、質問は管理者を經由（発信者は管理者名になるように設定）して参加者へ送信する。回答は、参加者の実名で送信可能である。2) 分析結果の提出後（双方向性）：



通常のメーリングリストと同様に送信、回答可能とした。期間中の事務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の参加者は、43 名であり、40 名より何らかの検査結果が返送された。予めヒト血清に添加した薬毒物（ジアゼパム）を定量できたと 25 名（62.5%）から報告を受けた。しかし、その中にはトリアゾラムを定量していた結果もあった。

尿中の代謝物を検出したという結果を返送してきた参加者は 8 名のみであった。中でも標準品が入手できないために定量を断念された参加者も多いことが示唆された。本検討は、ジアゼパムの代謝物限らず、標準品の供給体制の整備が切望された事例でもあった。

#### D. 考察

血清中のジアゼパムを同定、定量している参加者は多かったが、尿中の代謝物を同定している参加者は少なかった。以前のアンケート調査で、多くの参加者がベンゾジアゼピン系薬物の分析を希望されていたが、思った以上に苦慮されたと考える。実際の中毒患者においても同様に、尿中からジアゼパムそのものが検出されることは稀である。

今回の大きな目的は、薬毒物の代謝経路を把握し、代謝物を如何に（前処理を含めて）すれば生体成分から単離し、機器分析できる状態になるかを会得することである。各参加者なりの操作マニュアルを作成し、一層薬毒

物分析のノウハウが蓄積されるものと期待する。しかし、参加者各人が独自で分析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、新しい試みとして、トライアル実施中にインターネットを利用できる環境を整え、疑問が生じた時点での活発な質疑応答を期待したが、数名からの質問があっただけであった。質問の必要もなく熟知しているのかと思っただが、課題（標準品の入手など）を抱えている参加者が多いようであった。トライアルという性質上、質問しにくかったのかもしれないが、より積極的に情報を収集する姿勢をとるべきではないかと考えさせられた。

#### E. 結論

本研究結果によって、参加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できるものと期待される。しかし、参加者各人が独自で分析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

化学物質による事故等に迅速対応可能な検査体制の確立の関する研究  
—インターネットを利用した分析評価システムの構築（薬毒物検査トライアル）—

分担研究者 屋敷 幹雄 広島大学医学部法医学講座 助教授  
研究協力者 西田 まなみ 広島大学医学部法医学講座 技官

## 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線分析計などの毒劇物分析装置が配備された。中毒患者の治療に直結した薬毒物検査においては、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、通常行っている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を出すことが要求される。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、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。

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）、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）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検査トライアル（以下、トライアル）を実施した。ここで言う“トライアル”とは、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生体試料から薬物の同定と定量を行うものであり、緊急時の中毒患者検査に直結した実地訓練の一種である。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、平成11年度は42名、平成12年度は66名の参加があった。いずれのトライアルにおいても、検査結果の信頼性について大きな不安をもっており、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13年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）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、過去参加者からの要求が最も多かったベンゾジアゼピン系薬物を対象薬物に選定した。ベンゾジアゼピン系薬物は、睡眠導入や抗不安薬などの目的で使用されているが、治療量が少ないために、その検査は困難である。また、ベンゾジアゼピン系薬物は服用後、速やかに代謝されるため、服用した薬物そのもの（親化合物）を追跡しても検出されることは稀であり、代謝物念頭に置いて検査することが要求される。本トライアルでは、薬物の体内動態の知識が必要と

なり、この知識を習得させる意味も込めて薬物を選択した。

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、前回までのトライアルで、高速液体クロマトグラフなどの分析機器を使用した複数成分の同定、定量は経験済みである。

検査対象となる薬毒物には、日本国内において検査件数が多く、代謝物を含めた標準品（高価ではある）が市販されているベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム）を選定した。ベンゾジアゼピン系薬物は、Triage などのイムノアッセイキットによって検出可能であるが、服用した親化合物を絞ることが困難であることから、本トライアルでは予めジアゼパムを人為的に添加したヒト血清を同時に配布し、親化合物がジアゼパムであることを確認した上で尿中の薬物検査に取りかかることを期待した。つまり、本トライアルでは、血清中の薬物の同定・定量よりも尿中の薬物の同定・定量できることを主眼とした。

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。そこで今回は、本企画を十分理解した上で協力の得られた健康人男性にベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム）を服用してもらい、得られた尿を検査試料とした。尿試料のみからでは薬物の特定が困難であることから、市販の標準血清に薬物を人為的に添加することで血清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、ジアゼパム標準品（1mg/ml のメタノール溶液）を添加した後、約 2 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)

標準薬物添加血清には、ジアゼパム濃度が 8.0  $\mu\text{g/ml}$  となるように添加した。

## 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