

2003-12-74

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
(化学物質リスク研究事業)

「化学物質リスク評価における
ヒトデータの利用に関する研究」

研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

化学物質リスク評価におけるヒトデータの利用に関する研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 杉本 侃

平成 16 年（2004 年）3 月

目 次

I. 総括研究報告		
化学物質リスク評価におけるヒトデータの利用に関する研究	-----	I - 1
杉本 侃		
II. 分担研究報告		
1. ヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築に関する研究	-----	II - 1
吉岡 敏治		
2. ヒト急性中毒症例データベースの構築	-----	III - 1
波多野 弥生		
3. 日本中毒情報センターで収集したヒト急性中毒症例に関する研究	-----	IV - 1
黒木 由美子		
4. ヒト中毒症例重症度評価の検討	-----	V - 1
大橋 教良		
5. ヒト中毒症例の予後推定	-----	VI - 1
白川 洋一		
6. ヒト中毒症例の毒物分析評価と分析精度管理	-----	VII - 1
屋敷 幹雄		

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書
化学物質リスク評価におけるヒトデータの利用に関する研究

主任研究者 杉本 侃 （財）日本中毒情報センター 理事長

研究要旨：本研究は、化学物質によるヒトの急性中毒症例を、血中濃度の分析値および中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築し、収集したデータを化学物質のリスク評価に資することを目的とする。

研究初年度である本年度は、以下の項目について分担研究を行った。

- (1) ヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築に関する研究
- (2) ヒト急性中毒症例データベースの構築
- (3) 日本中毒情報センターで収集したヒト急性中毒症例に関する研究
- (4) ヒト中毒症例重症度評価の検討
- (5) ヒト中毒症例の予後推定
- (6) ヒト中毒症例の毒物分析評価と分析精度管理

まず、ヒト急性中毒症例を収集する化学物質の選定、症例データベースの入力項目およびフォーマットの決定、症例収集・報告方法、倫理審査委員会用資料等の作成を、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者が、数回の会議およびeメールで討議を行い、方針および具体的な内容を決定した。次に、Microsoft Accessを用いてヒト急性症例収集のためのデータベースを構築した。これにより化学物質によるヒト急性中毒症例を、曝露状況、症状、臨床検査値や精度管理された血中濃度、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムが構築された。その上で、2003年11月から全国の救命救急センターを含む医療機関258施設へ文書にてヒト急性中毒症例収集への協力要請を行い、59施設より協力受諾を得て、プロスペクティブなヒト急性中毒症例の収集を開始した。なお、2004年3月までに32症例の分析依頼を受けた。

さらに、各分担研究者は、ヒト急性中毒症例や分析に関するレトロスペクティブな調査を行った。その結果、レトロスペクティブに収集した症例では、血中濃度の時間因子が明確でない、発現症状や検査値記載の不備、分析の精度管理がされていないなどの問題点があり、また、化学物質（または群）別の重症度評価や、予後推定方法などは十分でないことが判明した。今後、プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集と評価を充実するために、収集する化学物質（または群）別の収集項目詳細の検討、日本独自の重症度評価の確立、統一された分析体制の強化などが必要である。本研究で行う多施設からのヒト急性中毒症例収集は、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で世界初のシステムであり、今後、症例収集協力体制の強化と支援が必要である。次年度はリスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

分担研究者

吉岡 敏治 (財) 日本中毒情報センター 常務理事
波多野弥生 (財) 日本中毒情報センター 課長
黒木由美子 (財) 日本中毒情報センター 施設長
大橋 教良 (財) 日本中毒情報センター 理事
白川 洋一 愛媛大学医学部救急医学 教授
屋敷 幹雄 広島大学大学院法医学 助教授

A. 研究目的

従来、化学物質のリスク評価は、動物実験の毒性値 (LD₅₀値等) が用いられてきたが、ヒトで発現する毒性への外挿は困難であり、かつ、近年は、動物保護の観点から動物を使用した毒性実験は必要最小限に留められている。ヒト培養細胞等での毒性評価も試みられているが、リスク評価はまだ困難な状況である。

そこで本研究では、化学物質によるヒトの急性中毒症例を、血中濃度の分析値および中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築し、収集したデータを化学物質のリスク評価に資することを最終目的とし、調査・研究を行う。

この研究の成果により、ヒト中毒症例収集一症例評価ーリスク評価システムが確立できれば、化学物質による健康被害の実態把握、予後推定等の中毒治療対策、健康被害の予防ならびに啓発活動の実施が可能となる。

B. 研究方法

ヒト急性中毒症例を収集する化学物質の選定、症例データベースの入力項目およびフォーマットの決定、症例収集・報告方法、倫理審査委員会用資料等の作成を、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者が、数回の会議およびeメールでの討議を行った上、方針および具体的な内容を決定した。

Microsoft Accessを用いてヒト急性中毒症

例収集のためのデータベースを構築し、2003年11月から全国の医療機関を対象にプロスペクティブなヒト急性中毒症例収集を開始した。

各分担研究者は、急性中毒症例や分析に関するレトロスペクティブな調査を行い、その結果を解析した。

C. 研究結果

1. ヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築に関する研究 (杉本侃、吉岡敏治)

中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者と数回の会議およびeメールでの討議を行った。以下の事項を決定し、協力依頼のための書類一式および収集・報告方法を完成させた。

(1) 対象化学物質は、医薬品の催眠鎮静剤、抗不安薬、多剤摂取を除くすべての化学物質とする、(2) 協力依頼対象は、救命救急センターをはじめとする全国の医療機関とする、(3) ヒト急性中毒症例データベースの入力項目およびフォーマット、(4) 協力医療機関との連絡方法、(5) 倫理審査委員会用資料。なお、分析は広島大学を代表窓口とし、1つの化合物を同一研究者が、同一の方法で分析することにより、精度管理をはかることにした。

2003年11月から全国の救命救急センターを含む医療機関258施設へ文書にてヒト急性中毒症例収集への協力要請を行った。59施設より協力受諾を得て、プロスペクティブにヒト急性中毒症例の収集を開始した。2004年3月までに32症例の分析依頼を受けた。

さらに、レトロスペクティブな検討として、自施設における中毒分析を日頃から積極的に行っている救命救急センター6施設へ依頼し、過去のヒト急性中毒症例の収集を実施した。得られた139症例に関して解析を行い、血中濃度と重症度のノモグラムが確立されているア

セトアミノフェン、アスピリン、パラコート、グルホシネートについて検討を行った。

2. ヒト急性中毒症例データベースの構築 (波多野弥生)

既存の中毒に関する症例収集フォーマット3種、すなわち、(1) International Programme on Chemical Safety (国際化学物質安全性計画、IPCS) の INTOX Programme Harmonised Data Collection、(2) American Association of Poison Control Centers の Toxic Exposure Surveillance System、(3) 日本中毒情報センター(JPIC) の急性中毒症例調査用紙におけるデータ収集項目、選択式項目の選択肢を比較検討し、ヒト急性症例収集における項目を決定した。その結果をもとに、用紙版統一フォームを作成した。さらに、Microsoft Access を用いてヒト急性中毒症例収集のためのデータベースを構築し、試験運用を開始した。

3. 日本中毒情報センターで収集したヒト急性中毒症例に関する研究 (黒木由美子)

JPICに照会のあった症例のうち、血中濃度が判明した521症例についてレトロスペクティブに検討を行った。その結果、原因製品は医薬品以外に農薬、工業用品、家庭用品など多岐にわたり、分析された化学物質数も127に及ぶことから、JPIC収集症例はヒトにおける化学物質のリスク評価を行うための重要な情報源であることが判明した。

また、JPIC内部用ヒト急性中毒症例データベースを構築し、234症例の入力を完了して、血中濃度と重症度のノモグラムが確立されているアセトアミノフェン、アスピリン、パラコート、グルホシネートの4物質について解析を行った。その結果、レトロスペクティブな研究では、血中濃度の時間因子が明確でない、発現症状や検査値記載の不備など、様々な問題点があることが判明した。

4. ヒト中毒症例重症度評価の検討 (大橋教良)

医療機関からJPICへ照会のあった有機リン中毒、抗うつ剤中毒、エチレングリコール中毒のうち追跡調査が可能であった症例をもとに、IPCSの提唱するPoisoning Severity Score (PSS) による重症度の点数化を行い、その有用性について検討した。

その結果、PSSによる点数は個々の中毒起因物質ではきわめて簡便な重症度の指標として有用と思われるが、中毒起因物質の異なる症例を比較検討する際は、たとえば同じ重症と判定されても質的な違いを考慮する必要があることが判明した。

5. ヒト中毒症例の予後推定 (白川洋一)

ヒト急性中毒症例データベースを利用した予後推定法の開発にそなえ、血中濃度と中毒症状の関連について言及した国内外の最近の文献を検索した。「Medline」および「医学中央雑誌」の1999年から現在までに登録された論文から、(1) ヒトの急性中毒例を扱い、(2) 中毒原因物質または代謝産物の血中濃度を測定し、(3) 中毒症状と血中濃度との関連について何らかの意味付けをできる可能性があるものを「Medline」で173件、「医学中央雑誌」では158件を抽出し検討した。

その結果、TDMの普及した一部の医薬品については、薬物代謝に影響する因子の研究、あるいは中毒発生時の治療法についての研究へ重点が移っているが、それ以外の中毒原因物質について、血中濃度から予後を推定する手段が確立された(あるいはされつつある)急性中毒はきわめて少数であることが明らかになった。

6. ヒト中毒症例の毒物分析評価と分析精度管理 (屋敷幹雄)

化学物質のヒトへのリスク評価に利用可能な血中濃度分析データを提供するシステムを構築するとともに、全国の医療機関において精度管

理されたデータが得られる分析環境ならびに教育環境の向上に資することを目的に、次の5項目の調査・検討を行った。

(1)分析受入体制システムの構築:広島大学において分析試料の収集、分析受託機関への配送、分析試料の保存、分析データの一元管理を行うこととし、3分析機関でパイロット的に本システムを稼働させた。

(2)救命救急センターにおける分析実態調査:全国170施設に依頼し、協力の得られた67施設中58施設から分析結果の回答を得た。分析への積極的な取り組みが見受けられるものの、定量値の有効数字、前処理や分析の精度まで吟味して分析している施設は少ないことが判明した。

(3)分析環境調査:メーリングリストを通じて依頼分析が可能な研究者を募集し、同時に分析関連企業も調査した。JPICから提示された化学物質のうち、40種について分析可能であることが判明した。

(4)急性中毒症例の血中濃度分析:本研究期間中に中毒症例として28症例81件の分析依頼があり、(1)のシステムを利用して現在分析を行っている。

(5)迅速検査キットの有用性評価:検査キットを医療機関に配布して有用性をアンケートにて調査し、実際の分析担当者への普及活動が不足していることが判明した。

D. 考察

本研究では、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者が、数回の会議およびeメールでの討議を重ねた結果、化学物質によるヒト急性中毒症例を曝露状況、症状、血中濃度や臨床検査値、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築した。

本統一システムの最大の特徴は、血中濃度の分析を、広島大学を代表窓口として、1つの

化合物を同一研究者が、同一の方法で分析することにより、精度管理をはかることにした点である。

2003年11月から全国の救命救急センターを含む医療機関258施設へ文書にてヒト急性中毒症例収集への協力要請を行った。59施設より協力受諾を得て、プロスペクティブにヒト急性中毒症例の収集を開始した。実際に収集対象となりえたのは、2004年3月までの約3ヶ月間では32症例であったが、医療機関の倫理審査委員会の承認を得て、患者の同意の下に実施されたことを考慮すると、順調な滑り出しである。今後、リスク評価に十分な症例を収集するためには、本研究をさらに広くアピールし、協力施設を増やすことが課題である。

また、Microsoft Accessを用いてヒト急性中毒症例収集のためのデータベースを構築した。今回構築したデータベースは、ヒト症例から化学物質リスク評価を行うために必要な項目を網羅し、また、海外における収集項目とも対応している点が特徴であり、IPCSが進めるリスク評価のためのヒト症例収集事業へも貢献が可能となる。将来的には、化学物質(群)ごとに調査項目を絞り込み、よりコンパクトな物質別の症例収集フォーマットを作成して、今回作成した(物質を特定しない)全項目収集のフォーマットと並行して運用すべきである。これが実現すれば、インターネットでの症例収集も十分実現可能と考える。

レトロスペクティブな検討として、自施設における中毒分析を日頃から積極的に行っている救命救急センター6施設、およびJPICで収集した急性中毒症例の解析を行った。その結果、レトロスペクティブな研究では、血中濃度の時間因子が明確でない、発現症状や検査値記載の不備、分析の精度管理がされていないなど、様々な問題点があることが明らかになり、リスク評価に用いるためにはプロスペクティブ調査が不可欠であると考えられた。

今後、プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集と評価を充実するためには、収集する化学物質（群）別の収集項目詳細の検討、分析体制の強化などが必要である。また、JPIC収集症例は、原因製品が多岐にわたり、分析された化学物質数も127に及ぶこと、また、JPICが現在登録している協力施設以外からも広く照会を受けること等から、今後もヒトにおける化学物質のリスク評価を行うための重要な情報源となり得る。JPICヒト急性中毒症例収集体制の強化および支援が必要である。

IPCSの提唱するPSSによる重症度の有用性に関する検討を行った。今後、さらにPSSの有効性を検討するにあたり、血中濃度や正確な毒物の摂取量との比較検討、臓器ごとのスコアを記録して各スコアの点数配分とその集計方法を検討することによって、本スコアリングを日本版に改良した、Japan-revised PSSを目指すことが必要であると考えられる。

ヒト急性中毒症例データベースを利用した予後推定法の開発にそなえ、血中濃度と中毒症状の関連について言及した国内外の最近の文献を検索した。その結果、TDMの普及した一部の医薬品については、薬物代謝に影響する因子の研究、あるいは中毒発生時の治療法についての研究へ重点が移っているが、それ以外の中毒原因物質について、血中濃度から予後を推定する手段が確立された（あるいはされつつある）急性中毒はきわめて少数であることが明らかになった。一方、本邦の論文では、農薬に関するものが比較的多く質も高いことが判明し、農薬分野では世界に先駆けてリスク評価を行える可能性があると考えられる。

化学物質のヒトへのリスク評価に利用可能な血中濃度分析データを提供するシステムを構築するため、広島大学において分析試料の収集、分析受託機関への配送、分析試料の保存、分析データの一元管理を行うこととし、3分析機関でパイロット的に本システムを稼働させた。今後、分析体制の強化が必要である。また、全国

すべての医療機関において精度管理されたデータが得られることが理想であるが、救命救急センターにおける分析実態調査では、分析への積極的な取り組みが見受けられるものの、定量値の有効数字、前処理や分析の精度まで吟味して分析している施設は少なく、分析環境ならびに教育環境の向上、特に教育の場の提供が急務と考えられる。迅速検査キットに関しても、これまで十分に活用されておらず、実際の分析担当者への普及活動が必要であることが判明した。

今後、本研究では、IPCSが推奨するように、(1)倫理的な問題を解決し、(2)リスク評価を行う指標（有害性、曝露評価、リスクの特徴など）を有した、(3)プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集事業を推進する。

本研究で行う多施設からのヒト症例収集は、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で、世界初のシステムであり、各国からも注目されている。今後、症例収集協力体制の強化、支援が必要である。

さらに、本研究の手法は、ヒト慢性中毒症例収集へも応用できる可能性が大であるため、収集・報告手法を強化、確立したい。

次年度は、リスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

E. 結論

本研究では、化学物質によるヒト急性中毒症例を曝露状況、症状、血中濃度や臨床検査値、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築した。

今後は、IPCSが推奨するように、(1)倫理的な問題を解決し、(2)リスク評価を行う指標（有害性、曝露評価、リスクの特徴など）を有した、(3)プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集事業を推進する。

本研究で行う多施設からのヒト症例収集は、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で、世界初のシステムであり、各国が

らも注目されている。今後、症例収集協力体制の強化、支援が必要である。

次年度は、リスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Onyon L. et al.: A Multi-Center Feasibility Study for Collecting Information from Poisons Centres For Risk Assessment Purposes. EAPCCT XXIII INTERNATIONAL CONGRESS, Roma (Italy), JUN, 2003.
- 2) Kuroki Y. et al.: Multi-hospital research project for collection of human data in Japan. IPCS WORKSHOP ON THE COLLECTION, REPORTING AND USE OF HUMAN DATA, Cardiff (U.K.), Feb. 2004.
- 3) 日本救急医学会 (千葉)、2004年 10月 発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

ヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築に関する研究

分担研究者	吉岡敏治	(財) 日本中毒情報センター 常務理事
協力研究者	村田厚夫	杏林大学医学部救急医学 助教授
協力研究者	中谷壽男	関西医科大学救急医学科 教授
協力研究者	嶋津岳士	大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター 助教授
協力研究者	上條吉人	北里大学医学部救命救急医学 講師
協力研究者	広瀬保夫	新潟市民病院救命救急センター 医長
協力研究者	清田和也	さいたま赤十字病院救命救急センター センター長
協力研究者	屋敷幹雄	広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学 助教授
協力研究者	黒木由美子	(財) 日本中毒情報センター 施設長
協力研究者	波多野弥生	(財) 日本中毒情報センター 課長
協力研究者	飯田 薫	(財) 日本中毒情報センター 主任
協力研究者	飯塚富士子	(財) 日本中毒情報センター 係長
協力研究者	遠藤容子	(財) 日本中毒情報センター 施設次長

研究要旨：

本研究は、化学物質によるヒトの急性中毒症例を、血中濃度の分析値および中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築し、収集したデータを化学物質のリスク評価に資することを目的とする。

本年度は、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者と数回の会議およびeメールでの討議を行った。その結果、以下の事項を決定し、協力依頼のための書類一式および収集・報告方法を完成させた。(1)対象化学物質は、医薬品の催眠鎮静剤、抗不安薬、多剤摂取を除くすべての化学物質とする、(2)協力依頼対象は、救命救急センターをはじめとする全国の医療機関とする、(3)ヒト急性中毒症例データベースの入力項目およびフォーマット、(4)協力医療機関との連絡方法、(5)倫理審査委員会用資料。なお、血中濃度の分析は広島大学を代表窓口として、1つの化合物を同一研究者が、同一の方法で分析することにより、精度管理をはかることにした。

2003年11月から全国の救命救急センターを含む医療機関258施設へ文書にてヒト急性中毒症例収集への協力要請を行い、59施設より協力受諾を得て、プロスペクティブにヒト急性中毒症例の収集を開始した。2004年3月までに32症例の分析依頼を受けた。

さらに、レトロスペクティブな検討として、自施設における中毒分析を日頃から積極的に行っている救命救急センター6施設へ依頼し、過去のヒト急性中毒症例の収集を実施した。得られた139症例に関して解析を行い、血中濃度と重症度のノモグラムが確立されているアセトアミノフェン、アスピリン、パラコート、グルホシネートについて検討を行った。しかし、レトロスペクティブな調査では、血中濃度の時間因子が明確でない、発現症状や検査値記載の不備などの問題点があり、検討に足るだけのデータを収集

することは困難であることが明らかになった。ヒト急性中毒症例を化学物質のリスク評価に用いるためには、プロスペクティブ調査が不可欠であることが判明した。

本研究の結果、化学物質によるヒト急性中毒症例を、曝露状況、症状、血中濃度や臨床検査値、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムが構築された。

今後は、IPCS が推奨し、本研究でも実施しているように、(1)倫理的な問題を解決し、(2)リスク評価を行う指標（有害性、曝露評価、リスクの特徴など）を有した、(3)プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集事業をさらに推進する。

本研究で行う多施設からのヒト症例収集は、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で、世界初のシステムであり、各国からも注目されている。今後、症例収集協力体制の強化および支援が必要である。

次年度は、リスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

A. 研究目的

化学物質のリスク評価には、これまで動物実験の毒性値（LD₅₀ 値等）が用いられてきた。しかしながら、ヒトで発現する毒性への外挿は困難であり、かつ、近年は動物保護の観点から動物を使用した毒性実験は必要最小限に留められている。ヒト培養細胞等での毒性評価も試みられているが、リスク評価には未だ至らない。新規化合物が次々と市場に登場する一方、化学物質がヒトへ及ぼす影響、毒性の予測はますます困難な状況になっている。

一方、International Programme on Chemical Safety (IPCS : WHO、ILO、EPN の協同プログラム) は、2001 年、イギリスのエジンバラにおいて、中毒臨床医・中毒情報提供者と、リスク評価担当者・毒性学者の相互理解を深めるための会議を開催した。会議では、両者に加え、毒物分析者、法医学者、労働衛生学者等の研究者にも広く呼びかけ、化学物質のリスク評価のためのヒト症例収集が必要であることが訴えられた。この会議を受けて、IPCS は 2002 年、世界各地の 7 つの中毒センター（イギリス、フランス、スイス、ドイツ、オーストラリア、ウルグアイ、日本）に協力を依頼し、ヒト症例収集のための準備研究を開始した。

日本では、日本中毒情報センター (JPIC) がこの準備研究に参加したが、日本国内では、ヒト中毒症例を統一フォーマットで収集する実稼働システムは未だなく、評価方法も確立していない。

本研究は、上記のような現状を背景とし、化学物質によるヒトの急性中毒症例を、血中濃度の分析値および中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築し、収集したデータを化学物質のリスク評価に資することを目的とする。

B. 研究方法

研究初年度である本年度は、ヒト急性中毒症例を収集する化学物質の選定、症例データベースの入力項目およびフォーマットの決定、症例収集・報告方法、倫理審査委員会用資料等の作成に重点を置き、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等を専門とする各分担研究者および協力研究者と数回の会議および e-メールでの討議を行った。会議等では、次の各項目に関して、方針および具体的な内容を検討した。

1. 症例収集する化学物質の選定

ヒト急性中毒症例収集化学物質の候補として、次の(1)～(4)のリストに挙げられて

いる化学物質について、分担研究者および研究協力者である、中毒を専門とする臨床医、中毒情報提供者（JPIC 職員）それぞれが、重症度や発生頻度、リスク評価の必要性等の観点から検討を行った。さらに、法医学・中毒分析者が分析可能な品目を検討し、収集する化学物質を決定した。

- (1) 日本中毒学会が推奨する、分析が有用な中毒起因化学物質リスト¹⁾
- (2) JPIC への照会頻度が高い化学物質のリスト
- (3) 毒物劇物・中毒事件起因化学物質リスト
- (4) IPCS ヒト症例収集準備研究および OECD 高生産量化学物質プログラムにおける対象化学物質リスト²⁾

2. ヒト急性中毒症例の収集方法の確立

実際の症例収集に際しては、中毒患者の治療を担当する臨床医、分析担当者、データ収集担当者、リスク評価者の間の、迅速かつ円滑な情報交換が不可欠である。そのため、症例収集・報告方法をシステム化し、研究内容の説明書、担当者間の連絡用紙、倫理審査委員会用資料等の必要書類一式をあらかじめ整備した。

その上で、全国のすべての救命救急センター、および中毒医療に関心が高く学会発表等の実績がある施設等に、文書にてヒト急性中毒症例収集への協力を要請した。

3. ヒト急性中毒症例収集 統一フォーマットのデータベース化

ヒト症例収集のためのデータベースについて、Microsoft 社の Microsoft Access 2002 を用いて入力用のサブシステムを作成し、合わせてマニュアルを整備した。作成した「ヒト症例情報データベース 症例入力サブシステム」について、臨床医による試験運用を開始した。

4. ヒト急性中毒症例のプロスペクティブ調査

上記1～3の結果をもとに、分析値を含むヒト急性中毒症例のプロスペクティブな収集を開始した。

5. 救命救急センターにおける、ヒト急性中毒症例のレトロスペクティブ調査

プロスペクティブ調査結果の解析に先立ち、予備検討として、自施設において日頃から中毒分析を積極的に行っている救命救急センター6施設へ依頼し、過去のヒト急性中毒症例の収集を実施した。

C. 研究結果

1. 症例収集する化学物質の選定

表1～4に、ヒト急性中毒症例収集化学物質候補リストを示した。4種のリスト各々に挙げられた化学物質について、中毒を専門とする臨床医4名、中毒情報提供者3名がそれぞれ検討を行い、症例収集を希望する場合に○を付加した。また、分析の可否に関しては、物質そのものと生体試料に含まれる場合を分けて、可：○、不可：×、状況による：△、不明：?として表示した。

分析希望物質は多岐にわたり、また分析の可否に関して明らかでない物質もみられ、現時点での取捨選択は困難であった。しかし、催眠鎮静剤・抗不安薬は、発生件数こそ多いものの重症化する症例が少ないことから、不要であるとする意見が多かった。また、多剤摂取は物質と症状の因果関係を議論することが難しく除外とした。

最終的には、医薬品の催眠鎮静剤、抗不安薬、多剤摂取を除く、すべての化学物質を収集対象と決定した。

2. ヒト中毒症例の収集方法の確立

1) 協力依頼文書等の整備

図1に、ヒト急性中毒症例収集における連絡要領概念図を示す。図中①～⑦は、実際に行う作業を時間順に記載している。

ヒト急性中毒症例収集協力医療機関にて急性中毒による患者が発生し、患者の同意を得ることができた場合には、医療機関を中心に、JPIC、広島大学法医学が相互に連絡を取り合う。さらに、分析協力施設や各分担研究者とも連携を取りながら、収集を進めるものである。なお、全国規模の収集を進めるため、協力依頼対象は、救命救急センターをはじめとする全国の医療機関とすることに決定した。

資料1に、各医療機関宛てに送付する本研究への協力依頼文書一式を添付した。依頼状、連絡要領一式、倫理審査委員会用資料一式からなる。医療機関はこれらを基に、ヒト急性中毒症例収集への協力の諾否を検討し、回答書をJPICに返送する。

2) 協力依頼状況(協力依頼文書の発送状況)

表5に協力依頼文書発送先一覧として、平成16年3月までに文書にてヒト急性中毒症例収集への協力を依頼した医療機関258施設を示す。まず平成15年11月に、全国の救命救急センター等206施設に対し、センター長宛て、資料1一式を送付した。その後は、救急医学会等で中毒関連の発表実績がある施設、分析ネットワークで依頼を受けた施設、JPIC中毒110番に照会のあった施設のうち本研究の趣旨を口頭にて説明し了承を頂いた施設等に対し、担当者宛てに資料1一式を送付した。協力依頼は現在も継続しており、随時、該当施設へ資料1一式を発送している。

3) 協力受諾状況(回答書の返送状況)

協力依頼文書一式を発送した258施設のうち、平成16年3月までに本研究への協力諾否について回答が得られたのは、88施設

であった。そのうち、協力受諾施設は59施設、協力不承諾施設は29施設であり、協力受諾施設を表6に示した。協力不承諾の主な理由としては、対象となる中毒症例がない(4施設)、マンパワー不足(3施設)等であった。

3. ヒト中毒症例収集 統一フォーマットのデータベース化

資料2に、ヒト症例情報データベース症例入力サブシステム用のマニュアルを示す。入力画面は大きく3分割されており、左下のボタンを切り替えることにより、右下の詳細入力8画面が切り替わる。選択式項目はチェックボックス、プルダウンあるいはリストボックスを用いてダイレクトに選択できるように工夫するなど、入力支援を充実させた。入力したデータは専用の印刷フォームで印刷できるほか、テキストファイルに変換し、他で利用することも可能である。印刷フォームを用いて出力した一例を、資料3に示す。

表7に、ヒト症例情報データベース 症例入力サブシステムの試用依頼先施設一覧を示す。全国の救命救急センター等に所属する臨床医の中でも、特に中毒に精通している21名に依頼し、試験運用を開始した。

4. ヒト急性中毒症例のプロスペクティブ調査

平成16年3月までに、本研究の分析依頼事例として登録された事例は32症例(症例番号0001～0032)であった。表8に、分析依頼事例の詳細を示した。分析の対象となる中毒起因物質としては、医薬品14症例、農業用品6症例、自然毒4症例、その他(家庭用品、工業用品)8症例であった。既に分析結果を受領した事例は定性試験の結果も含め2症例であり、ほとんどの事例は現在分析中である。また、対象事例患者の治

療終了後に担当医が記入し JPIC に返送する、急性中毒症例調査用紙を受領した事例は3月現在、5症例であった。報告された症例は、JPIC 内で、順次記載内容をヒト急性中毒症例データベースに入力した。図2に、入力した1症例(メタノール摂取事例)の入力画面を示した。

5. 救命救急センターにおける、ヒト急性中毒症例のレトロスペクティブ調査

表9にレトロスペクティブ調査協力施設6施設を示した。この6施設より得られた139症例のうち、定性分析のみ等であった26症例を除き、血中濃度の定量分析値の判明した113症例について、検討を行った。

表10に、検討対象113症例の背景を示す。年齢は20-29歳が41症例と最も多く、自殺企図など故意の事故が99症例(87.6%)を占めた。表には示していないが、性別は女性75症例、男性38症例であり、曝露経路は経口が109症例と最も多く、吸入、経皮、静脈内投与も各1症例ずつ認められた。入院日数は最短1日、最長31日で、最も多かったのは2日(34症例)であった。転帰では、死亡が確認されたものが10症例であった。

表11に、検討対象113症例における、血中濃度測定物質を示す。医薬品が85症例と最も多く、次いで農薬21症例、工業用品7症例であった。中でも血中濃度と重症度のノモグラムが確立されているアセトアミノフェン³⁾については41症例、アセチルサリチル酸⁴⁾は8症例、パラコート⁵⁾は11症例、グルホシネート⁶⁾は3例で、それぞれ血中濃度が得られていた。この4物質について、摂取後の経過時間と血中濃度の関係をプロットした結果(ノモグラム)を、図3~6に示す。血液の採取時刻が確定できない場合は、判明した範囲の最大値と最小値をプロットし、直線で結んで示した。

アセトアミノフェン41症例では、一般に肝障害を引き起こすとされる7.5g以上を摂取した症例が21例と半数を占め(最大33.5g)、肝障害の予防に効果があるとされるN-アセチルシステインは26症例で投与されていた。図3より、血中濃度の高さにもかかわらず、肝障害を発症しなかった症例があった。一方、Rumack-Matthewのラインでは無症状(no risk)に該当するレベルであっても、AST、ALTの上昇など、何らかの形で肝障害を起こした例も認められた。

また、パラコートでは11症例中、死亡例が9症例を占め、血中濃度はProudfootの生存曲線と矛盾するものではなかった。なお、アセチルサリチル酸、グルホシネートはいずれも症例数が少なく、検討に及ばなかった。

D. 考察

本研究では、まず、ヒト急性中毒症例を全国から収集するために、化学物質の選定、症例データベースの入力項目およびフォーマットの決定、症例収集・報告書式等の作成を行った。次に、Microsoft Accessを用いてヒト急性症例収集のためのデータベースを構築した。この準備過程において、中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析等、異なる専門分野の各分担研究者および協力研究者が、会議およびeメールで討議を行い、各項目を決定したことは、本研究の進行に際し、各機関の円滑な連携を図る上で、非常に重要であると考えられる。

また、本研究においては、血液採取が必須のため、患者本人の同意と各医療機関の倫理審査委員会での承認が必要である。各医療機関の倫理審査委員会で速やかに検討できるように倫理審査委員会用の資料(計画書、患者説明書見本など)を作成し、依頼時に同封した。さらに、倫理審査委員会が未だ設立されていない医療機関や個人医

院でも協力が可能になるよう、JPICに倫理審査委員会を新たに設立した。これにより医療機関で患者の同意書を得た後は、JPIC倫理審査委員会でも承認できるという、倫理面で十分対応可能な体制が整った。なお、欧州諸国で行われるヒト中毒症例の収集では、EU倫理審査委員会、または、WHO倫理審査委員会で承認を得るという方向で進められている。

これらの結果、化学物質によるヒト急性中毒症例を曝露状況、症状、臨床検査値や精度管理された血中濃度、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムが構築され、稼動が実現した。

2004年3月までに、59施設より協力受諾を得た。症例収集対象となり、実際に分析依頼があったのは32症例であったが、医療機関の倫理審査委員会の承認、および患者の同意を得て実施されていることを考慮すると、順調な滑り出しである。

また、予備検討として、自施設における中毒分析を積極的に行っている救命救急センター6施設で、レトロスペクティブに収集した急性中毒症例の解析を行った。しかし、レトロスペクティブな調査では、血中濃度の時間因子が明確でない、発現症状や検査値記載の不備などの問題点があり、検討に足るだけのデータを収集することは困難であることが明らかになった。

ヒト急性中毒症例を化学物質のリスク評価に用いるためには、プロスペクティブ調査が不可欠である。今後、リスク評価に十分な症例を収集するために、本研究をさらに広くアピールし、協力施設を増やすことが課題である。なお、得られたデータの詳細解析は、次年度、実施する予定である。

2004年2月、イギリスのカーディフにおいて、「IPCS Workshop on the Collection, Reporting and Use of Human Data」が開催

された⁷⁾。ヒトの中毒症例(急性、慢性)をどのように収集し、報告し、評価し、使用できるか、日本を含めた世界20か国から規制毒性学者、リスク評価者、臨床中毒学者、中毒センター職員、化学災害対応センター職員など32名が参加し、現状を報告した。その後、産業医学、中毒センター、災害・救急の3グループに分かれ、詳細な討議が行われた。ワークショップでは、ヒト中毒症例の収集・報告・評価・利用を行うため、各専門家が密に話し合い協力して手法を確立すること、さらに、それが国レベル、国際レベルで比較できるような統一された方法やツール (INTOXデータベースなど) の利用を念頭におくことを推奨している。また、倫理や法律などの問題が解決され、リスク評価が可能な指標 (有害性、曝露評価、リスクの特徴など) を有したヒト中毒症例の“プロスペクティブ”な収集・報告・評価方法の確立を推奨している。そのほか、ヒト急性中毒収集・報告ガイドラインを作成するべきであるという意見も挙がっている。

本研究で実施している多施設からのヒト急性中毒症例収集は、慢性中毒を現在収集していないこと以外は、ほぼIPCSワークショップの推奨どおりに計画が進んでいる。また、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で世界初のシステムであるため、各国からも注目されている。今後、症例収集協力体制の強化、支援が必要であると考えらる。

次年度、プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集を強化するにあたり、以下の4項目が具体的な検討課題である。

- 1) 日本独自の重症度評価や予後推定に役立つ収集項目 (最小データベース) の検討。
 - a. 化学物質 (または群) 別
 - b. 症状、標的臓器別

- 2) インターネットを介した症例データ収集など、症例データ収集方法の検討。
- 3) 分析ネットワークの拡大・体制強化。
- 4) リスク評価に資する血中濃度以外のバイオマーカーの調査・検討。

本研究の最終成果により、国レベルで統一されたヒト中毒症例収集・報告・評価システムが確立し、(1)化学物質による健康被害の実態把握、(2)予後推定等の中毒治療対策、(3)健康被害の予防ならびに啓発活動の実施が可能となるよう、次年度は、リスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

さらに、本研究の手法は、ヒト慢性中毒症例収集へも応用できる可能性が大であり、将来的には一研究ではなく、国家事業として推進する必要があることを提言したい。

E. 結論

化学物質によるヒト急性中毒症例を曝露状況、症状、血中濃度や臨床検査値、さらに中毒臨床医の評価とともに収集する全国的な統一システムを構築した。

今後は、IPCSが推奨するように、(1)倫理的問題を解決し、(2)リスク評価を行う指標（有害性、曝露評価、リスクの特徴など）を有した、(3)プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集事業を推進する。

本研究で行う多施設からのヒト症例収集は、国レベルで血中濃度分析値が精度管理され実施される点で、世界初のシステムであり、各国からも注目されている。今後、症例収集協力体制の強化、支援が必要である。

次年度は、リスク評価者、基礎毒物学者も協力研究者に加え、ヒトデータを利用する化学物質のリスク評価手法を検討する予定である。

参考文献

- 1) 吉岡敏治, 他: 薬毒物分析の指針に関する提言. 中毒研究 1999;12, 437-441.
- 2) Onyon L. et al.: A Multi-Center Feasibility Study for Collecting Information from Poisons Centres For Risk Assessment Purposes. Abstract EAPCCT XXIII INTERNATIONAL CONGRESS, Italy (Rome), 2003.
- 3) Smilkstein M. J. et al.: Efficacy of Oral N-Acetylsysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. NEJM 1988, 319, 1557-1562.
- 4) Done A. K.: Salicylate Intoxication. Pediatrics 1960, 26, 800-807.
- 5) Proudfoot A. T.: Paraquat Poisoning: Significance of Plasma-Paraquat Concentrations. Lancet 1979; 2: 330-332.
- 6) 小山完二: グルホシネート含有除草剤の服毒中毒における血清グルホシネート濃度と重症化の関連. 平成10~12年度科学研究費補助金(基盤研究C)報告書, 2001.
- 7) IPCS Workshop on the Collection Reporting and Use of Human Data (CARDIFF, UK)配布資料, 2004.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Kuroki Y. et al.: Multi-hospital research project for collection of

human data in Japan. IPCS WORKSHOP
ON THE COLLECTION, REPORTING AND USE
OF HUMAN DATA, Cardiff(U.K.), Feb.
2004.

2) 日本救急医学会 (千葉)、2004年 10月
発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 日本中毒学会が推奨する分析が有用な中毒起因化学物質<15品目> (ヒト急性中毒症例収集化学物質候補リスト1)

日本中毒学会が推奨する分析が有用な中毒起因化学物質15品目		症例収集希望						分析の可否				
分類番号	化学物質分類名	詳細番号	化学物質例	臨床医1	臨床医2	臨床医3	臨床医4	JPIC職員1	JPIC職員2	JPIC職員3	生体試料外	生体試料
1. JSCIT-1	タナーール	1	タナーール	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. JSCIT-2	バルビタール系薬物	1	フェニバルビタール	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. JSCIT-2	バルビタール系薬物	2	ペンチバルビタール	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4. JSCIT-2	バルビタール系薬物	3	アモバルビタール	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5. JSCIT-2	バルビタール系薬物	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6. JSCIT-3	ベンゾジアゼピン系薬物	1	ジアゼパム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7. JSCIT-3	ベンゾジアゼピン系薬物	2	トリアゾラム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8. JSCIT-3	ベンゾジアゼピン系薬物	3	フルニトラキサム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9. JSCIT-3	ベンゾジアゼピン系薬物	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10. JSCIT-4	プロムワレリル薬	1	プロムワレリル薬	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11. JSCIT-5	三、四環系抗うつ薬	1	アモキシタピン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12. JSCIT-5	三、四環系抗うつ薬	2	イミプラミン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13. JSCIT-5	三、四環系抗うつ薬	3	ミタセリン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14. JSCIT-5	三、四環系抗うつ薬	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15. JSCIT-6	アトアミノアミン	1	アトアミノアミン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16. JSCIT-7	サリチル酸	1	アセチルサリチル酸/アスピリン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
17. JSCIT-7	サリチル酸	2	サリチル酸エチル	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18. JSCIT-7	サリチル酸	3	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19. JSCIT-8	テオプリン	1	テオプリン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20. JSCIT-9	有機リン剤	1	MEP/フオスチロキサオン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
21. JSCIT-9	有機リン剤	2	DDVP/ピクロルボス	○	○	○	○	○	○	○	○	○
22. JSCIT-9	有機リン剤	3	マラチン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
23. JSCIT-9	有機リン剤	4	EPN	○	○	○	○	○	○	○	○	○
24. JSCIT-9	有機リン剤	5	イソキサチオン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
25. JSCIT-9	有機リン剤	6	ダイジリン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
26. JSCIT-9	有機リン剤	7	エチルチオホスフィンジスルホトリン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
27. JSCIT-9	有機リン剤	8	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
28. JSCIT-10	カーバマート剤	1	ミダバル	○	○	○	○	○	○	○	○	○
29. JSCIT-10	カーバマート剤	2	NAG/カルババル	○	○	○	○	○	○	○	○	○
30. JSCIT-10	カーバマート剤	3	BPMG/フェニゾカルゾ	○	○	○	○	○	○	○	○	○
31. JSCIT-10	カーバマート剤	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
32. JSCIT-11	グルホシネート	1	グルホシネート	○	○	○	○	○	○	○	○	○
33. JSCIT-12	バラコート/ジクロワット	1	バラコート	○	○	○	○	○	○	○	○	○
34. JSCIT-12	バラコート/ジクロワット	2	ジクロワット	○	○	○	○	○	○	○	○	○
35. JSCIT-13	ヒ素	1	ヒ素	○	○	○	○	○	○	○	○	○
36. JSCIT-13	ヒ素	2	ヒ酸トリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
37. JSCIT-13	ヒ素	3	亜ヒ酸/三酸化ヒ素	○	○	○	○	○	○	○	○	○
38. JSCIT-13	ヒ素	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
39. JSCIT-14	シアン化合物	1	シアン化ホウ*	○	○	○	○	○	○	○	○	○
40. JSCIT-14	シアン化合物	2	シアン化カリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
41. JSCIT-14	シアン化合物	3	シアン化チオトリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
42. JSCIT-14	シアン化合物	4	その他	○	○	○	○	○	○	○	○	○
43. JSCIT-15	メタンフェタミン	1	メタンフェタミン	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表2 日本中毒情報センターへの問い合わせ頻度が高い化学物質 (ヒト急性中毒症例収集化学物質候補リスト2)

日本中毒情報センターへの問い合わせ頻度が高い化学物質		症例収集希望					分析の可否			
分類番号	化学物質分類名	臨床医1	臨床医2	臨床医3	臨床医4	JPIC職員1	JPIC職員2	JPIC職員3	生体試料外	生体試料
1	JPIC-1 ニコチン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2	JPIC-2 水銀	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3	JPIC-3 ホウ酸	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4	JPIC-4 トルエン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5	JPIC-5 キシレン	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6	JPIC-6 灯油	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	JPIC-7 酸化カルシウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	JPIC-8 炭酸ナトリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9	JPIC-9 炭酸水素ナトリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10	JPIC-10 次亜塩素酸ナトリウム	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11	JPIC-11 塩	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12	JPIC-12 アルカリ	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13	JPIC-13 陰イオン界面活性剤(カルボキシル系)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14	JPIC-14 陰イオン界面活性剤(スルホン系、LAS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15	JPIC-15 陰イオン界面活性剤(硫酸エステル系、AS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16	JPIC-16 陰イオン界面活性剤(硫酸エステル系、AES)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
17	JPIC-17 非イオン界面活性剤(エステル系)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18	JPIC-18 非イオン界面活性剤(エーテル系、AE)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19	JPIC-19 非イオン界面活性剤(含窒素系)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表3 毒物薬物 および中毒事件起因化学物質等 (ト急性中毒症例収集化学物質候補リスト3)

採取経路	候補物質(群)	毒物薬物および中毒事件起因化学物質等*	分析/用途				症例収集希望				分析の可否
			臨床検査	臨床検査	臨床検査	臨床検査	JPIC職員1	JPIC職員2	JPIC職員3	生体試料外	
1	経口 重炭酸ナトリウム	重炭酸ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	△
2	経口 アジレン	アジ化ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	x
3	経口 ビタミンD ₂ 化合物	ビタミンD ₂ 化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	x
4	経口 D ₂ 化合物	D ₂ 化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	経口 ニトロフェニール類	ニトロフェニール類	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	経口 ハラフェニルアミン	ハラフェニルアミン	0	0	0	0	0	0	0	0	x
7	経口 五酸化リン	五酸化リン	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	経口 エピクロロヒドリン	エピクロロヒドリン	0	0	0	0	0	0	0	0	?
9	経口 フェニルアルコール類	フェニルアルコール類	0	0	0	0	0	0	0	0	x
10	経口 アルミアルキル化合物	アルキル化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	x
11	経口 アルミアルキル化合物	アルキル化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	x
12	経口 ケトン類	ケトン類	0	0	0	0	0	0	0	0	?
13	経口 降糖薬	降糖薬	0	0	0	0	0	0	0	0	x
14	経口 クロロホルム	クロロホルム	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	経口 重炭酸ナトリウム	重炭酸ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	x
16	経口 塩素酸塩	塩素酸塩	0	0	0	0	0	0	0	0	x
17	経口 四塩化鉛	四塩化鉛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	経口 アリル化炭素化合物	アリル化炭素化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
19	経口 アンチモン化合物	アンチモン化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
20	経口 カドミウム化合物	カドミウム化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
21	経口 クロム化合物	クロム化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
22	経口 セレン化合物	セレン化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
23	経口 亜鉛化合物	亜鉛化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
24	経口 ハリウム化合物	バリウム化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
25	経口 重炭酸ナトリウム	重炭酸ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	?
26	経口 鉛化合物	鉛化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	経口 水銀化合物	水銀化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	経口 銅化合物	銅化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
29	経口 リチウム化合物	リチウム化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
30	経口 有機アルシラン化合物	有機アルシラン化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
31	経口 ホスフィン化合物	ホスフィン化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	x
32	経口 リン	リン	0	0	0	0	0	0	0	0	?
33	経口 抗凝固薬(経口作用型)	抗凝固薬(経口作用型)	0	0	0	0	0	0	0	0	?
34	経口 クリホサート類	クリホサート類	0	0	0	0	0	0	0	0	?
35	経口 除菌殺菌剤	除菌殺菌剤	0	0	0	0	0	0	0	0	?
36	経口 ニトロフェニール類	ニトロフェニール類	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	経口 ベンザルコロール	ベンザルコロール	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	経口 カルタゾ	カルタゾ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	経口 ヒスロイド系殺菌剤	ヒスロイド系殺菌剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	経口 ロザシ	ロザシ	0	0	0	0	0	0	0	0	?
41	経口 リンチン(BHC)	リンチン	0	0	0	0	0	0	0	0	?
42	経口 有機燐系殺菌剤	有機燐系殺菌剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	経口 フラストサイジン系殺菌剤	フラストサイジン系殺菌剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	経口 大環	大環	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	経口 炭酸	炭酸	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	経口 算ゼイレン類	算ゼイレン類	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	経口 幻覚性トリプタミン類	幻覚性トリプタミン類	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	経口 水銀化合物	水銀化合物	0	0	0	0	0	0	0	0	?
49	経口 環状のβ-ブチロラクトン系殺菌剤	環状のβ-ブチロラクトン系殺菌剤	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	経口 カンフル	カンフル	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	経口 トリカゲ	トリカゲ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	経口 水素	水素	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	吸入 亜硫酸	亜硫酸	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	吸入 アンモニア	アンモニア	0	0	0	0	0	0	0	0	x
55	吸入 一酸化炭素	一酸化炭素	0	0	0	0	0	0	0	0	x
56	吸入 塩素	塩素	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	吸入 クロロピクリン	クロロピクリン	0	0	0	0	0	0	0	0	x
58	吸入 酸化エチレン	酸化エチレン	0	0	0	0	0	0	0	0	x
59	吸入 臭化水素酸	臭化水素酸	0	0	0	0	0	0	0	0	x
60	吸入 臭化ホルム	臭化ホルム	0	0	0	0	0	0	0	0	x
61	吸入 臭素	臭素	0	0	0	0	0	0	0	0	0
62	吸入 二酸化窒素	二酸化窒素	0	0	0	0	0	0	0	0	x
63	吸入 フロン類(自熱分解生成ガス)	フロン類(自熱分解生成ガス)	0	0	0	0	0	0	0	0	x
64	吸入 ホスゲン、ホスフィン	ホスゲン、ホスフィン	0	0	0	0	0	0	0	0	x
65	吸入 シリルジエチルエーテル	シリルジエチルエーテル	0	0	0	0	0	0	0	0	x
66	吸入 臭化水素	臭化水素	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*表1、表2の重複を除く