

表1 症例一覧(有機リン剤)

No.	年齢	性別	服用物質	臓器系別スコア											入院日数	備考(血中濃度等の分析値)		
				消化器系	呼吸器系	神経系	循環器系	代謝系	肝機能	腎機能	血液	筋肉	皮膚	眼			刺創	死亡
血中濃度測定あり																		
1	77	M	MEP	1		1											1	33 MEP: 0病日 9940ng/ml
2	65	M	MEP	1		1											1	17 MEP: 2540ng/ml
3	72	M	MEP, DDVP			2		1		1				2			2	61 MEP: 1病日 821 μg/ml
4	67	M	GYAP			3		3		3							3	? GYAP 3病日 12.8 μg/ml
5	43	M	DMTP			3		3		3							3	? DMTP 1病日 17.2 μg/ml
6	70	M	MEP			3		3		3							3	70 MEP: 1病日 1770ng/ml
7	52	M	MEP	2		3	3										3	15 MEP: 5病日 724ng/ml
8	21	M	マラソン			3											3	50 マラソン: 3病日 168 μg/ml?
9	63	M	MEP			1	3			2							4	2 MEP: 2病日 5.42 μg/ml
10	70	M	MEP		2	2	3			2							4	6 MEP: 3病日 2380ng/ml
11	59	F	MEP、マラソン、石灰硫黄合剤	1	3	3	2			1							4	6 MEP: 1病日 2730ng/ml マラソン: 870ng/ml

血中濃度測定なし

12	3	M	マラソン														0	6		
13	28	M	PAP	1		1												1	13	
14	84	M	クロルピリホスメチル							1								1	0	
15	53	M	ダイアジノン、DDVP	1						1								1	19	ダイアジノン0病日 8839ng/ml (胃液)
16	70	M	PAP			2												2	26	
17	21	F	アセフェート			2	2			1								2	15	
18	41	F	イソキサチオン	2	2	2	2							2				2	35	
19	78	M	エチルチオメトン		2	2				1								2	64	
20	30	F	MPP		3	2	2			1								3	110	
21	64	M	イソキサチオン		3	3												3	50	
22	84	F	エチルチオメトン		3	3	2											3	60	
23	64	F	ピリミホスメチル			3				1								3	31	
24	91	F	マラソン		3	2												3	60	
25	43	M	マラソン			3	2	1		1								3	17	
26	74	M	マラソン			3												3	49	
27	66	M	MPP		3	2	2											4	4	5
28	69	F	アセフェート		3	3	2			2								4	4	53
29	80	F	ピリダフェンチオン			3	3			1								4	4	4

表1 症例一覧(抗うつ剤)

No.	性別 年齢	服用物質	臓器系別スコア										入院日数	備考(血中濃度等の分析値)							
			消化器系	呼吸器系	神経系	循環器系	代謝系	肝機能	腎機能	血液	筋肉	皮膚			眼	創傷	死亡	PSS			
単剤																					
1	30 M	塩酸イミプラミン					1										1	2			
2	22 F	塩酸ミアンゼリン					1											1	2		
3	3 F	塩酸イミプラミン					2											2	7		
4	25 F	塩酸ロフェプラミン					2											2	9		
5	25 F	アモキシシリン					3	2										3	3		
6	27 M	アモキシシリン					3	2			2			3				3	35	アモキシシリン:第2病日820mg/mL、第3病日510mg/mL、第4病日346mg/mL、第5病日330mg/mL	
7	34 F	塩酸アミトリプチリン					3											3	3		
8	25 F	塩酸アミトリプチリン					3											3	3		
9	43 F	塩酸クロミプラミン					3											3	5		
10	22 F	塩酸ミアンゼリン					3	2										3	9		
複合剤																					
11	2 F	アモキシシリン、クロキサゾラム、エチゾラム、リスベリド																	0	0	
12	36 F	アモキシシリン、ジアゼパム、エチゾラム																	0	0	
13	33 M	エチゾラム、塩酸ミアンゼリン																	0	0	
14	24 F	フルニトラゼパム、マレイン酸フルボキサミン、酒石酸ソルビドム、エチゾラム																	0	2	
15	22 F	アモキシシリン、塩酸プロカナロール、エチゾラム					1												1	0	
16	28 F	アモキシシリン、塩酸ミルナシプラミン、塩酸ミトリン					1												1	2	
17	20 F	塩酸アミトリプチリン、フルニトラゼパム					1												1	9	
18	30 F	塩酸クロミプラミン、ハロペリドール、フルニトラゼパム、エスタゾラム、マレイン酸レボプロプラザン、ロプラゼン、エチル					1												1	1	
19	34 F	塩酸クロミプラミン、プロチゾラム					1												1	7	
20	31 F	塩酸クロミプラミン、マレイン酸フルボキサミン、酒石酸ソルビドム、アルプラゾラム、プラゼパム、トリアゾラム					1												1	3	
21	22 M	アモキシシリン、スルピリド、酒石酸ソルビドム、クロキサゾラム					2												2	2	
22	26 F	アモキシシリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸クロルプロマジン、塩酸プロメドジン、フェニバルゼール					2												2	3	
23	23 F	ジアゼパム、塩酸ペリチン、アモキシシリン、スルピリド					2												2	2	
24	37 F	塩酸クロミプラミン、プロメドジン、酒石酸ソルビドム					2												2	1	
25	22 M	アモキシシリン、エチゾラム、リスベリド、トリアゾラム、マレイン酸レボプロメドジン					3												3	4	
26	38 F	カルバマゼピン、塩酸リチウム、塩酸ペリチン、クロキサゾラム、エチゾラム、出陣芍薬、塩酸エキス、プロチゾラム、オランザピン、セナエキス、酸化マグネシウム					3												3	2	
27	69 F	フルニトラゼパム、アモキシシリン					3												3	33	
28	45 F	塩酸アミトリプチリン、エチゾラム、塩酸ハロキサチン水和物					3												3	4	
29	36 F	塩酸アミトリプチリン、ベンザルピタールカルシウム、塩酸ミルナシプラミン、プロメドジン、エチゾラム、アルプラゾラム、ジアゼパム					3			1									3	3	
30	34 M	塩酸アミトリプチリン、マレイン酸フルボキサミン、エチゾラム、プロチゾラム					3												3	3	
31	51 F	塩酸アミトリプチリン、塩酸ハロキサチン水和物、トリアゾラム、ニトラゼパム					3												3	10	
32	30 F	塩酸ミアンゼリン、エチゾラム、トリアゾラム					3	2											3	3	
33	36 M	塩酸ミアンゼリン、ニコチン					3	2											3	2	
34	49 F	臭化ジスチグミン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸フルボキサミン、アモキシシリン、ジアゼパム、塩酸アミトリプチリン、プロメドジン					3	3											3	7	

表1 症例一覧(エチレングリコール)

No.	年齢	性別	服用物質	臓器系別スコア											入院日数	備考(血中濃度等の分析値)					
				消化器系	呼吸器系	神経系	循環器系	代謝系	肝機能	腎機能	血液	筋肉	皮膚	眼			刺創	死亡	PSS		
1	25	F	家庭用 保冷剤															0	0		
2	0	F	家庭用 保冷剤																0	0	
3	78	F	クーラント(自動車用)																0	3	
4	1	M	柔軟仕上げ剤																0	0	
5	1	M	柔軟仕上げ剤																0	0	
6	80	M	家庭用 保冷剤			1		1											1	3	
7	59	M	家庭用 保冷剤			1		1											1	?	
8	36	M	クーラント																1	3	
9	56	M	クーラント(自動車用)																1	0	
10	26	M	自動車用 ウィンドウオッシュャー液	1				1											1	3	
11	30	M	自動車用 ボディー用洗剤	1			1	1											1	?	
12	76	F	霜取り剤	1															1	0	
13	17	F	柔軟仕上げ剤			1													1	6	
14	19	F	浴室用洗剤、カビ取り剤			1													1	2	
15	30	M	クーラント	1															2	15	
16	31	M	家庭用 保冷剤			3	2	3											3	17	エチレングリコール:第1病日(透析前)52mg/dL、(透析後)21mg/dL、第2病日(透析前)13mg/dL、第3病日(透析前)1mg/dL未満
17	77	F	家庭用 保冷剤			3	1	2	1										3	32	
18	21	M	クーラント			1													3	22	
19	53	F	クーラント(自動車用)			3	2	3	2	3	2	2							3	24	エチレングリコール:第1病日17.1(単位不明)

表2 各物質の重症度、平均入院数、異常臓器数

中毒起因物質	重症度	N	平均入院日数	異常が見られた臓器数
有機リン	無症状0	1	6	—
	軽症1	5	16	1.5
	中症2	5	40	3.2
	重症3	12	51(入院中除く10例)	2.4
	死亡4	6	13(死亡までの日数)	4.2
抗うつ剤	無症状0	4	0.5	—
	軽症1	8	3	0.75
	中症2	6	4	1
	重症3	16	8	1.5
	死亡4	0	—	—
エチレングリコール	無症状0	5	0.6	—
	軽症1	9	2	1.6
	中症2	1	15	2
	重症3	4	24	3.7
	死亡4	0	—	—

資料 1-1 Poisoning Severity Score ¹⁾

ORGAN	NONE 0	MINOR 1	Moderate 2	SEVERE 3	FATAL 4
	No symptoms or signs	Mild, transient, and spontaneously resolving symptoms or signs	Pronounced or prolonged symptoms or signs	Severe or life-threatening symptoms or signs	Death
GI-tract		<ul style="list-style-type: none"> Vomiting, diarrhea, pain Irritation, 1st degree burns, minimal ulcerations in the mouth Endoscopy: Erythema, edema 	<ul style="list-style-type: none"> Pronounced or prolonged vomiting, diarrhea, pain, ileus 1st degree burns of critical localization or 2nd and 3rd degree burns in restricted areas Dysphagia Endoscopy: Ulcerative transmucosal lesions 	<ul style="list-style-type: none"> Massive hemorrhage, perforation More widespread 2nd and 3rd degree burns Severe dysphagia Endoscopy: Ulcerative transmural lesions, circumferential lesions, perforation 	
Respiratory system		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, coughing, breathlessness, mild dyspnea, mild bronchospasm Chest X ray: Abnormal with minor or no symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> Prolonged coughing, bronchospasm, dyspnea, stridor, hypoxemia requiring extra oxygen Chest X ray: Abnormal with moderate symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> Manifest respiratory insufficiency (e.g., severe bronchospasm, airway obstruction, glottal edema, pulmonary edema, ARDS, pneumonitis, pneumonia, pneumothorax) Chest X ray: Abnormal with severe symptoms 	
Nervous system		<ul style="list-style-type: none"> Drowsiness, vertigo, tinnitus, ataxia Restlessness Mild extrapyramidal symptoms Mild cholinergic/anticholinergic symptoms Paresthesia Mild visual or auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> Unconsciousness with appropriate response to pain Brief apnea, bradypnea Confusion, agitation, hallucinations, delirium Infrequent, generalized, or local seizures Pronounced extrapyramidal symptoms Pronounced cholinergic/anticholinergic symptoms Localized paralysis not affecting vital functions Visual and auditory disturbances 	<ul style="list-style-type: none"> Deep coma with inappropriate response to pain or unresponsive to pain Respiratory depression with insufficiency Extreme agitation Frequent, generalized seizures, status epilepticus, opisthotonos 	
Cardio-vascular system		<ul style="list-style-type: none"> Isolated extrasystoles Mild and transient hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> Sinus bradycardia (HR ~40-50 in adults, 60-80 in infants and children, 80-90 in neonates) Sinus tachycardia (HR - 140-180 in adults, 160-190 in infants and children, 160-200 in neonates) Frequent extrasystoles, atrial fibrillation/flutter, AV-block I-II, prolonged QRS and QT_c time, repolarization abnormalities Myocardial ischemia More pronounced hypo/hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> Severe sinus bradycardia (HR ~ <40 in adults, <60 in infants, <80 in neonates) Severe sinus tachycardia (HR - >180 in adults, >190 in infants and children, >200 in neonates) Life-threatening ventricular dysrhythmias, AV-block III, asystole 	<ul style="list-style-type: none"> Myocardial infarction Shock, hypertensive crisis

資料 1 - 2 Poisoning Severity Score ¹⁾

Metabolic balance	<ul style="list-style-type: none"> Mild acid-base disturbances (HCO₃⁻ ~ 15-20 or 30-40 mmol/L, pH ~ 7.25-7.32 or 7.50-7.59) Mild electrolyte and fluid disturbances (K⁺ 3.0-3.4 or 5.2-5.9 mmol/L) Mild hypoglycemia (~ 50-70 mg/dL or 2.8-3.9 mmol/L in adults) Hyperthermia of short duration 	<ul style="list-style-type: none"> More pronounced acid-base disturbances (HCO₃⁻ ~ 10-14 or > 40 mmol/L, pH ~ 7.13-7.24 or 7.60-7.69) More pronounced electrolyte and fluid disturbances (K⁺ 2.5-2.9 or 6.0-6.9 mmol/L) More pronounced hypoglycemia (~ 30-50 mg/dL or 1.7-2.8 mmol/L in adults) Hyperthermia of longer duration 	<ul style="list-style-type: none"> Severe acid-base disturbances (HCO₃⁻ < 10 mmol/L, pH < 7.15 or > 7.7) Severe electrolyte and fluid disturbances (K⁺ < 2.5 or > 7.0 mmol/L) Severe hypoglycemia (~ < 30 mg/dL or 1.7 mmol/L in adults) Dangerous hypo- or hyperthermia
Liver	<ul style="list-style-type: none"> Minimal rise in serum enzymes (AST, ALT ~ 2-5 × normal) 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes (AST, ALT ~ 5-50 × normal) but no diagnostic biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> Rise in serum enzymes (~ > 50 × normal) or biochemical (e.g., ammonia, clotting factors) or clinical evidence of liver failure
Kidney	<ul style="list-style-type: none"> Minimal proteinuria/hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> Massive proteinuria/hematuria Renal dysfunction (e.g., oliguria, polyuria, serum creatinine of ~ 200-500 μmol/L) 	<ul style="list-style-type: none"> Renal failure (e.g., anuria, serum creatinine of > 500 μmol/L)
Blood	<ul style="list-style-type: none"> Mild hemolysis Mild methemoglobinemia (methHb ~ 10-30%) 	<ul style="list-style-type: none"> Hemolysis More pronounced methemoglobinemia (methHb ~ 30-50%) Coagulation disturbances without bleeding Anemia, leucopenia, thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Massive hemolysis Severe methemoglobinemia (methHb > 50%) Coagulation disturbances with bleeding Severe anemia, leucopenia, thrombocytopenia
Muscular system	<ul style="list-style-type: none"> Mild pain, tenderness CPK ~ 250-1500 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> Pain, rigidity, cramping, and fasciculations Rhabdomyolysis, CPK ~ 1500-10,000 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> Intense pain, extreme rigidity, extensive cramping, and fasciculations Rhabdomyolysis with complications, CPK ~ > 10,000 IU/L Compartment syndrome
Local effects on skin	<ul style="list-style-type: none"> Irritation, 1st degree burns (reddening) or 2nd degree burns in < 10% body surface 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in 10-50% of body surface (children: 10-30%) or 3rd degree burns in < 2% of body surface 	<ul style="list-style-type: none"> 2nd degree burns in > 50% of body surface (children: > 30%) or 3rd degree burns in > 2% of body surface
Local effects on eye	<ul style="list-style-type: none"> Irritation, redness, lacrimation, mild palpebral edema 	<ul style="list-style-type: none"> Intense irritation, corneal abrasion Minor (punctate) corneal ulcers 	<ul style="list-style-type: none"> Corneal ulcers (other than punctate), perforation Permanent damage
Local effects from bites and stings	<ul style="list-style-type: none"> Local swelling, itching Mild pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity, local necrosis Moderate pain 	<ul style="list-style-type: none"> Swelling involving the whole extremity and significant parts of adjacent area, more extensive necrosis Critical localization of swelling threatening the airways Extreme pain

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

ヒト中毒症例の予後推定

分担研究者 白川 洋一 愛媛大学医学部 教授

研究要旨

ヒト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」では173件、「医学中央雑誌」では158件を抽出した。

抽出された論文の種類は、「Medline」では症例報告119件、症例シリーズ36件、臨床研究9件、総説9件、いっぽう「医学中央雑誌」では、症例報告134件、症例シリーズ24件、臨床研究および総説0件であった。中毒原因物質は、「Medline」では依存性薬物22件、医薬品91件（精神神経薬28、抗うつ薬6、リチウム3、抗てんかん薬17、循環呼吸系薬12、鎮痛薬15、局所麻酔薬1、抗微生物薬3、その他6）、工業品/家庭用品43件、農薬13件（殺虫殺菌剤2、除草剤8、その他3）、生物毒4件であった。「医学中央雑誌」では依存性薬物5件、医薬品100件（精神神経薬25、抗うつ薬8、リチウム11、抗てんかん薬19、循環呼吸系薬21、鎮痛薬6、局所麻酔薬3、抗微生物薬4、その他3）、工業品/家庭用品29件、農薬26件（殺虫殺菌剤12、除草剤14）、生物毒3件であった。

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。最近5年間の文献検索においても、その増加は遅々としている。

A. 研究目的

本研究の目的は、今後、蓄積されるであろう予定のヒト中毒症例データベースを利用して、急性中毒の予後を推定する方法論を開発することである。予後推定には種々の指標を利用できるが、とくに、中毒発生初期の血中濃度は、客観性/再現性にすぐれる可能性が高く、ヒト中毒症例データベースの重要な柱である。したがって、今後の研究の方向性を検討する意味も含め、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。

B. 研究方法

医学文献の検索は、国際的には「Medline」を、日本国内では「医学中央雑誌」を利用し、対象期間を1999年～現在(論文の発表年代は、およそ1998年～2003年)とした。検索キーワードは種々の組み合わせを試みたが、最終的に、Medlineでは「poisoning」and「concentration」の組み合わせ、医学中央雑誌では「中毒」and「濃度」の組み合わせを採用した結果、それぞれ790件と657件の文献がヒットした。

「Medline」および「医学中央雑誌」で閲覧可能な情報に加え、分担研究者がインターネット上で閲覧できる範囲において各原論文を参照することにより、以下の三つの条件すべてを満足した文献を抽出した。

(1) ヒトの急性中毒例を扱っている。

(2) 中毒原因物質または代謝産物の血中濃度を測定している。

(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。

血中濃度は治療経過中に測定されたものも、死後(剖検時)に測定されたものも含めた(ただし、生前か死後かを区別した)。論文は以下の4種類に分類した---①症例報告(1~3例)、②症例シリーズ(4例以上で、統計的な検討を加えたものが多い)、③臨床研究(仮説のもとづいた前向き研究が行われたもの)、④総説(血中濃度と重症度/予後/治療法選択について言及したものに限る)。なお、「医学中央雑誌」には会議抄録も掲載されており、それも含めることとした。

C. 結果

1. 抽出された論文数

文献検索でヒットしたもののうち、研究方法に述べた基準により抽出された文献は、「Medline」では173件、「医学中央雑誌」では163件であった。ただし、日本語文献の症例報告のなかに、会議録と論文の両方に登録されていたものが4件、論文の重複投稿と見なさざるを得ないものが1件存在した。これら5件を差し引いて、「医学中央雑誌」では158件が最終的な論文数となった。

2. 論文の種類

「Medline」では以下の区分であった---症例報告 119 件(生前 78, 死後 41), 症例シリーズ 36 件(生前 23, 死後 13), 臨床研究 9 件(生前 9, 死後 0), 総説 9 件(生前 8, 死後 1).

「医学中央雑誌」では以下の区分であった---症例報告 134 件(生前 114, 死後 20), 症例シリーズ 24 件(生前 18, 死後 6), 臨床研究および総説 0 件.

3. 論文の扱った中毒原因物質

「Medline」では以下の区分であった---依存性薬物 22 件, 医薬品 91 件(精神神経薬 28, 抗うつ薬 6, リチウム 3, 抗てんかん薬 17, 循環呼吸系薬 12, 鎮痛薬 15, 局所麻酔薬 1, 抗微生物薬 3, その他 6), 工業品/家庭用品 43 件, 農薬 13 件(殺虫殺菌剤 2, 除草剤 8, その他 3), 生物毒 4 件.

「医学中央雑誌」では以下の区分であった---依存性薬物 5 件, 医薬品 100 件(精神神経薬 25, 抗うつ薬 8, リチウム 11, 抗てんかん薬 19, 循環呼吸系薬 21, 鎮痛薬 6, 局所麻酔薬 3, 抗微生物薬 4, その他 3), 工業品/家庭用品 29 件, 農薬 26 件(殺虫殺菌剤 12, 除草剤 14), 生物毒 3 件.

なお, 中毒物質ごとに分類した結果の一覧を, 表 1 に示す.

4. 全般的な傾向

1) 欧米の論文には, 多数例を対象とした前向き臨床研究あるいは症例シリーズが比較的多い. これは, 中毒症例が

比較的少数の医療施設に集中することのほか, 中毒センターによる症例登録が進んでいるため, 効率的に分析がおこなわれるためと思われる.

2) 欧米の論文が対象とする中毒物質と, 日本のそれとを比較すると, 前者には依存性薬物が多い(中毒症例じたいが多い?). また, 抗うつ薬および抗てんかん薬には, 新しく開発された薬物の症例報告が多い(日本よりも早い時期から発売されるためであろう).

3) 日本の論文では, 農薬に関するものが比較的多く, 質も高い.

4) TDM の普及した一部の医薬品(たとえば, テオフィリン, ジギタリス, バルプロ酸, リチウムなど)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.

D. 考察

最善の医療は疾病を予防することである. しかし, 通常, それが困難であったり不可能であったりするため, 次善の策として, 傷病の発生した初期に適切な治療を施すことによって重症化を未然に防ぐことを目標とする. そのためには, 各疾患の各症例における自然経過を予測できなければならない---すなわち, 予後推定である.

化学物質による急性中毒の特徴は, (1) 数千数万種類におよぶ物質ごとに, それぞれ毒性, 毒作用が異なること,

(2) 同一物質であっても、中毒発生の状況（暴露経路、暴露量/濃度など）によって、無症状から致死的中毒まで広い臨床スペクトラムを示すこと、である。すなわち、各原因物質ごと、各症例ごとに、個別の予後を推定するのは容易でない。

これまでも、臨床医は予後推定の指標として、以下の二つを利用してきた---①毒物の種類および暴露量/濃度についての問診情報、②中毒症状の種類と重症度。たとえば、ジアゼパム錠（2mg）を5錠のんでも、危険な昏睡状態に陥ることはまず起こらないだろう、いっぽう、パラコート/ジクワット合剤を20mlのめば、致死性的かもしれないと考える。また、フグを食したのち口がしびれても、それ以上に進行せずに5~6時間を経過すれば、致死的な呼吸麻痺は発生しないだろうと予測できる。こうした臨床所見は、いずれも条件付きながら、きわめて有用であり、本研究のテーマであるヒト中毒症例データベースの大きな目的のひとつである。

しかし、問診情報が常に入手可能であるとは限らないし、信頼性に関する疑惑はかならず残る---むしろ、正確ではない場合のほうがはるかに多い。いっぽう、中毒症状を予後推定に利用する方法は、症状の出現までに時間のかかる（潜伏期のある）中毒については意味をなさない。疾病が完成される前に適切な治療を施すことによって、重

症化を未然に防ぐという目的に適わないためである。

そうした臨床所見の限界を乗り越えるため、第三の方法として、中毒原因物質/代謝産物の定量分析値から予測する方法が試みられてきた。とくに、医薬品については、治療安全域の狭い薬物を対象に TDM (Therapeutic Drug Monitoring, 治療薬物モニタリング) が普及し、保険診療にも取り入れられている (通常は、1月に1回の測定しか認められないが)。たとえば、以下のような薬物にはしばしば実施される---ジギタリス製剤、テオフィリン、各種の抗不整脈薬、抗てんかん剤 (フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸など)、抗生物質 (バンコマイシンなど)、抗腫瘍剤 (メトトレキサートなど)。

いっぽう、TDMの対象となる一部の医薬品を除く、大部分の中毒原因物質について、血中濃度を予後推定の指標として確立した先駆的な業績は、パラコート中毒における Proudfoot 曲線である (1979年発表)。この評価法は、今日でもほとんど変更することなく通用する。今回の文献検索でも、多重ロジスティック回帰分析を用いた新しい評価指標が報告されているが (1999年)、Proudfoot 曲線を基本的に修正するものではない。

それに続いて、予後推定に血中濃度ノモグラムが利用されるのはアセトア

ミノフェンである。この中毒は、致死的な肝不全が遅発すること、N-アセチルシステインという解毒剤が存在することなど、血中濃度の測定がきわめて有用な医薬品である。今回の文献検索でも、ノモグラムの小修正を示唆する研究が散見された。ただ、同様なノモグラムが作成されているサリチル酸では、今回の文献検索の範囲で修正は見られなかった。

新たな展開として注目されるひとつは、メタノールおよびエチレングリコールである。これらの中毒はアセトアミノフェンと同様に、重篤な中毒症状が遅発し、有効な拮抗薬が存在するため、今回の文献検索の範囲でもかなり大きな進歩がみられた。また、近年、わが国で増加したグルホシネート中毒についても、重篤な中毒症状が遅発することから、その予測手段が望まれていた（ただし、有効な治療法は開発されていない）。今回の文献検索のなかでも目立って論文数が多いのは、血中濃度を利用したノモグラムの開発過程を反映している。

E. 結論

中毒原因物質の血中濃度を利用した予後推定法が確立された（あるいは、されつつある）急性中毒はきわめて少数であり、最近 5 年間の文献検索においても、その増加は遅々としている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 未定
2. 学会発表 未定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表1 論文の扱った中毒原因物質と論文の種類(1/5)

分類	物質名	採血時点	MEDLINE		医学中央雑誌	
			件数	分類種別	件数	分類種別
依存性薬物	1,4-butanediol	死後	1	1例		
	アンフェタミン類	生存中	2	症例シリーズ, 1例	2	症例シリーズ, 2例 (会)
	アンフェタミン類	死後	3	2例, 1例, 1例	1	症例シリーズ
	エチルモルフィン	死後	1	症例シリーズ		
	コカイン	生存中	1	症例シリーズ		
	コカイン	死後			1	1例
	コデイン	死後	1	3例		
	フェンフルラミン	死後	1	1例		
	ヘロイン	生存中	2	臨床研究, 症例シリーズ		
	ヘロイン	死後	3	症例シリーズ, 2例		
	ヘロイン, 他	死後	1	症例シリーズ		
	メサドン	死後	3	症例シリーズ×2, 総説		
	メサドン	生存中	2	症例シリーズ, 1例		
	メタンフェタミン	死後	1	2例		
	メタンフェタミン	生存中	1	1例	1	1例
	アモバルビタール	生存中			1	1例 (会)
	アモバルビタール, 他	死後			1	1例
	アルプラゾラム, 他	生存中			1	2例
	オキシコドン, 他	死後	1	1例		
	オランザピン	生存中	1	症例シリーズ		
	カフェイン	生存中	2	1例×2		
	クエチアピン	生存中	3	症例シリーズ, 1例×2		
	クロザピン	生存中	2	1例×2		
	シクロベンザプリン	死後	2	2例, 1例		
	ズクロベンチオール	死後	1	1例		
	スルピリド	死後	1	1例		
	ソルピデム	死後	1	1例		
ソピクロン	死後			2	1例×2	
チアミラール	死後			1	1例 (会)	
チザジジン	生存中			1	1例	
ドネペジル	生存中			1	1例	
トリアソラム	死後	2	1例×2			
ニトラゼパム	死後	1	症例シリーズ			
ハロペリドール, 他	生存中			1	1例	
ヒドロキシジン	死後			1	1例	
フェノバルビタール	生存中	1	1例	1	症例シリーズ	
フェノバルビタール, 他	生存中			1	1例	
アプレノルフィン	死後	1	1例			
フルニトラゼパム, 他	生存中			1	2例	

(会)は会議抄録を示す。?は対象症例数不明を示す。

表1 論文の扱った中毒原因物質と論文の種類(2/5)

分類	物質名	採血時点	MEDLINE		医学中央雑誌	
			件数	分類種別	件数	分類種別
医薬品 抗うつ薬	フロマゼパム	生存中	1	1例	1	症例シリーズ
	フロムフレリル	生存中	1	症例シリーズ	3	3例, 症例シリーズ(会), 1例(会)
	フロムフレリル尿素, 他	死後			2	1例(会) × 2
	ベンゾジアゼピン類, 他	死後	1	症例シリーズ		
	ベンゾジアゼピン類, 他	死後	1	症例シリーズ		
	ベントバルビタール	死後	1	1例	1	症例シリーズ(会)
	メキサゾラム, 他	生存中	1		1	2例
	メタキサロン	死後	1	1例		
	モクロベミド	生存中	1	症例シリーズ		
	リスバリドン	生存中	1	2例		
	ロキサピン	死後	1	1例		
	ロルメタゼパム	生存中			1	症例シリーズ(会)
	精神神経用薬さまざま	死後			1	症例シリーズ(会)
	シタロプラム	生存中	1	1例		
	セルトラリン	生存中	1	1例		
	ドチオピン	死後	1	1例		
	トラゾドン	生存中	1	1例		
	トラゾドン	死後	1	症例シリーズ		
	イミプラミン	生存中	1	1例		
	フルトリアチリン	生存中	1		1	1例(会)
	フルボキサミン	生存中	1		1	1例
	ミルナシブラン	生存中	1		1	1例
	環系抗うつ薬	生存中			3	症例シリーズ(会) × 2, 1例(会)
	環系抗うつ薬	死後			1	1例
	リチウム	生存中	3	1例 × 3	10	1例 × 9, 1例(会)
	医薬品 抗うつ薬	生存中	5	1例 × 5		
	医薬品 抗てんかん薬	生存中	1	症例シリーズ		
カルバマゼピン	死後	1	1例			
カルバマゼピン	生存中	1	1例	4	1例 × 3, 3例,	
ゾニサミド	生存中	1	2例	3	2例, 1例(会)	
バルプロ酸	生存中	5	症例シリーズ × 2, 1例 × 3	1	1例	
フェニトイン	生存中	1	1例	10	症例シリーズ × 2, 1例 × 5, 1例(会) × 2, ? 例	
ラモトリジン	死後	1	2例			
ラモトリジン	生存中	1	1例			
レベチラセタム	生存中	1	1例			
抗てんかん薬各種	生存中	1	1例	1	3例	
医薬品 循環, 呼吸系	死後	1	1例			
クレンブテロール	生存中	1	1例			
クロニジン	生存中	1	1例			

(会)は会議抄録を示す。?は対象症何数不明を示す。

表1 論文の扱った中毒原因物質と論文の種類(3/5)

分類	物質名	採血時点	MEDLINE		医学中央雑誌	
			件数	分類種別	件数	分類種別
医薬品 鎮痛薬	ジギタリス	生存中	4	1例×4	2	2例, 1例
	シルデナフィ	死後	1	1例	1	2例
	シベンゾリン	生存中			4	2例, 1例, 1例(会), ?例(会)
	シルチアゼム	生存中			1	1例
	テオファイリン	生存中	1	症例シリーズ	6	2例, 1例×3, 症例シリーズ(会), 2例(会)
	テトリゾリン	生存中			1	1例(会)
	ニフェジピン	生存中			1	1例
	ベルジカイニド	生存中	1	1例	4	1例×3, 1例(会)
	ペラバミル	生存中	2	2例, 1例		
	アセトアミノフェン	生存中	10	臨床研究×2, 症例シリーズ, 1例×4, 総説×3	2	2例, 1例
	アセトアミノフェン, 他	生存中			2	2例, 症例シリーズ(会)
	サリチル酸	生存中			2	1例, 1例(会)
	トラマドール	死後	3	1例×3		
	ナフアゾリン	生存中	1	1例		
	ネホバン	死後	1	1例		
リドカイン	生存中	1	1例			
リドカイン	死後			1	1例(会)	
クロロキン	生存中	2	1例×2	2	3例, 1例	
アシクロビル	生存中			2	1例, ?例	
バルコマイシン	生存中	1	1例	1	?例	
コルヒチン	生存中	1	1例			
シスプラチン	生存中	1	1例			
チアмамジン	死後	1	1例			
なんでも	生存中	1	総説			
マグネシウム	生存中			1	症例シリーズ(会)	
メトトレキサート	生存中	1	症例シリーズ	1	?例	
鉄	生存中	1	症例シリーズ			
造影剤	生存中			1	?例	
アジ化ナトリウム	生存中			1	1例	
アルアルコール	死後	1	1例			
アルミニウム	生存中	1	症例シリーズ			
エタノール	死後	3	症例シリーズ×2, 1例	4	3例, 1例, 症例シリーズ(会), 1例(会)	
エチレングリコール	生存中	6	臨床研究, 症例シリーズ, 1例×3, 総説	1	1例	
エチレングリコール, 他	生存中	1	症例シリーズ			
ガリウムアサレート	生存中	1	症例シリーズ			
ギ酸	生存中	1	1例			
クレゾール	生存中			3	1例×2, 2例(会)	
クロールヘキシジン	生存中	1	1例			
クロールヘキシジン	死後	1	1例			
クロム酸	生存中	1	1例			

(会)は会議抄録を示す。?は対象症例数不明を示す。

表1 論文の扱った中毒原因物質と論文の種類(4/5)

分類	物質名	採血時点	MEDLINE		医学中央雑誌	
			件数	分類種別	件数	分類種別
農薬 殺虫殺菌剤	シアン	生存中	2	症例シリーズ, 1例	1	1例
	シアン	死後			2	症例シリーズ, 1例
	シアン類	死後			1	1例
	ストリキニーネ	生存中	1	1例	1	1例
	トルエン	生存中	1	3例	3	3例, 1例, 1例(会)
	ニコチン	生存中	1		1	1例
	バリウム	生存中	1	1例	1	1例×2
	ヒ素	生存中	1	1例		
	ヒ素	死後	1	1例		
	プロピレングリコール	生存中	3	1例×3		
	ブタン	死後	1	1例	2	1例×2
	マンガン, カドミウム	死後	1	1例		
	メタノール	生存中	8	臨床研究×3, 症例シリーズ, 1例×2, 総説×2	2	2例, 1例
	メタノール	死後	1	症例シリーズ	1	1例
	亜鉛	生存中			1	1例
	鉛	生存中			1	2例
	亜硝酸類	死後	1	1例		
	塩素塩類	生存中	1	1例		
	塩化メチレン	死後			1	2例
	硫化水素	生存中			1	症例シリーズ(会)
	硫酸銅	生存中			1	1例
	臭化ナトリウム	生存中	1	1例		
	水銀	生存中	1	1例		
	鉄	生存中	1	総説		
	鉄	死後	1	1例		
	硫化水素	死後			1	1例
	シクロロホス	死後			1	症例シリーズ(会)
	フェニトロチオン	生存中			2	3例, 1例
	フェニトロチオン	生存中			1	1例(会)
	プロチオホス	生存中			1	1例
	ペルメトリン	生存中			1	1例
ベンゾエピン	生存中			1	1例	
マラチオン	生存中			1	1例(会)	
殺虫剤各種	生存中			1	3例	
臭化メチル	生存中	1	1例	2	3例, 2例	
ガルホシネート	生存中	2	1例×2	8	症例シリーズ(会)×5, 2例, 1例×2	
シクワット	生存中	1	1例			
パラコート	生存中	3	症例シリーズ×2, 臨床研究	2	2例, 1例(会)	
パラコート	死後			1	2例	
ピアラホス	生存中	1	1例	2	1例, 1例(会)	

(会)は会議抄録を示す。?は対象症例数不明を示す。

表1 論文の扱った中毒原因物質と論文の種類(5/5)

分類	物質名	採血時点	MEDLINE		医学中央雑誌	
			件数	分類種別	件数	分類種別
農薬	メコプロップ	生存中	1		1	1例(会)
	メトプロムロン	生存中	1			
	アルファクロロース	死後	1			
	プロテインアアラム	死後	1			
	硫酸アンモニウム	死後	1			
生物毒	Nicotiana glauca	死後	1			
	アコニチン	死後	1		1	?例(会)
	ギンナシ	生存中	1			
	コルヒチン	生存中			1	1例
	シガテラ	生存中	1	臨床研究		
	ブグ	生存中			1	1例

(会)は会議抄録を示す。?は対象症例数不明を示す。

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）

分担研究報告書

ヒト中毒症例の毒物分析評価と分析精度管理

分担研究者	屋敷幹雄	広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学
研究協力者	奈女良 昭	広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学
	西田まなみ	広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学
	佐々木俊哉	日本ウォーターズ（株）
	佐藤貴代志	横河アナリティカルシステムズ（株）
	並木健二	エスアイアイ・ナノテクノロジー（株）
	原 健二	福岡大学医学部法医学
	福家千昭	琉球大学医学部法医学
	古庄義明	ジーエルサイエンス（株）
	堀 寧	新潟市民病院薬剤部
	山崎弘樹	横河アナリティカルシステムズ（株）

研究要旨：本研究は、化学物質に起因する急性中毒症例において、臨床症状と血中濃度との相関性を明らかにし、化学物質のヒトへのリスク評価に利用できる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とする。

本年度の研究期間中には、以下の 5 項目（分析の受入体制システムの構築、救命救急センターにおける分析実態調査、分析環境調査、急性中毒症例の血中濃度分析、迅速検査キットの有用性評価）について検討した。

1) 分析受入体制システムの構築

急性中毒症例の発生後、速やかに血中濃度分析を可能とするには、どのようなシステムが現実的であるかを検査試料の配送、管理、分析体制の面から検討した。まず、これらの体制を一元管理するため、広島大学において検査試料の収集、分析受託機関への配送、検査試料の保存、分析データの管理を行うこととした。また、実症例において、3 検査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

全国の高度救命救急センター（16 施設）と救命救急センター（154 施設）の合計 170 の施設長宛に協力を依頼した結果、67 施設から協力の了解が得られ、33 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。しかし、残りの 70 施設からは何の回答も得られなかった。協力の得られた 67 施設中 58 施設から分析結果の回答が得られた（回収率 86.6%）。検査試料に関する情報を添付しなかったにも関わらず、35 施設において尿中のパラコート、36 施設において水溶液中のヒ素を同定していた。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り、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られる。

3) 分析環境調査

急性中毒患者から得られた試料中の化学物質濃度を効率的に分析することと、分析受入体制の拡大を目的に、広島大学で主宰している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た。同時に分析関連企業も調査した。日本中毒情報センターから提示された化学物質 151 種について、19 検査機関（大学および企業）に分析可能な物質の調査を依頼した結果、7 機関から回答が得られた。調査終了時点では、40 種の化学物質について分析可能であることが判明した。無機化合物について分析対象が明確でないとの指摘があり、今後、明確化する必要がある。また、分析対象化学物質数が膨大なため、全てを網羅することはできなかった。

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 例、81 件の検査依頼があった。1) で構築したシステムを利用して検査試料を送付し、現在、検査を行っている。

5) 迅速検査キットの有用性評価

急性中毒においては、原因となる中毒起因物質の推定がその後の治療方針を左右することもあり、迅速に検査する必要がある。簡便に検査する手段としての迅速検査法の有用性評価とともに、迅速検査法の存在を知らしめるため、検査キットを医療機関に配布して、その有用性をアンケートにて回収した。しかし、一研究機関からの依頼であったためか、回収率は 20%程度と低調であった。検査現場への浸透は浅く、迅速検査キットの普及、啓蒙活動が必要である。

A. 研究目的

これまで化学物質のリスク評価は、動物実験の毒性値 (LD₅₀ など) からヒトへの毒性を評価してきた。近年、ヒト培養細胞を利用した毒性評価も試みられているが、必ずしも生体への影響を反映した結果とは言い難い。化学物質のヒトへのリスク評価を行うには、実際の症状とヒト体内濃度（例えば、血液中の化学物質の濃度）の相関性を評価する必要がある。

本研究では、「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」の中で、ヒト血液中の化学物質濃度の分析が、ヒトへのリスク評価の一助となるような信頼性の高い分析結果を得ることができるかについてを以下の 5 項目（分析

の受入体制システムの構築、救命救急センターにおける分析実態調査、分析環境調査、急性中毒症例の血中濃度分析、迅速検査キットの有用性評価）について検討した。

B. 研究方法

1) 分析受入体制システムの構築

急性中毒症例の発生後、速やかに血中濃度分析を可能とするには、どのようなシステムが現実的であるかを検査試料配送、管理、分析体制の面から検討した。

2) 救命救急センターにおける分析実態調査

本研究の参加依頼は、全国の災害拠点病院

170カ所の施設長宛に行い、協力を依頼した。ただし、参加の可否は各施設の判断に委ねた。

協力の得られた施設には、分析試料(ヒト尿、水溶液の2種類)を凍結した状態で配送し、1ヶ月後に分析結果の返送を依頼した。

3) 分析環境調査

急性中毒患者から得られた試料中の化学物質濃度を分析するため、広島大学で主宰している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すると同時に分析関連企業に依頼した。

4) 急性中毒症例の血中濃度分析

化学物質のヒトへのリスク評価を行うには、信頼性の高い分析データを得ることが必要である。まず、1)で検討したシステムを利用し、日本中毒情報センターへ急性中毒発生の連絡のあった症例に関して、患者の搬送された施設より、検査試料を広島大学に集めた(患者の了解の取れた症例についてのみ)。次に、分析受託機関が少ないため、過去に対象化学物質の分析経験のある機関に依頼して分析を委託した。分析終了後には、分析結果とともに検査試料を広島大学へ返送するように依頼した。分析結果は、患者を収容した施設と日本中毒情報センターへ連絡し、化学物質のヒトへのリスク評価を検討するデータとする。

5) 迅速検査キットの有用性評価

急性中毒においては、原因となる中毒起因物質の推定がその後の治療方針を左右することもあり、迅速に検査する必要がある。簡便に検査

する手段としての迅速検査法の有用性評価とともに、迅速検査法の存在を知らしめるため、検査キットを医療機関に配布して、その有用性をアンケートにて回収した。

C. 研究結果

1) 分析受入体制システムの構築

血中濃度分析システムの現実性を考慮して検討した結果、以下のように集約できる。

1-1) 分析対象化学物質の選択

ヒトに有害である化学物質の数は数万とも言われているが、全てを網羅することは不可能である。本研究では、まず、日本中毒情報センターより提示された化学物質151種について検討した。

1-2) 分析依頼機関の調査

大学や民間の検査機関の中で、生体試料分析の依頼が受託可能な機関は数少なく、また、信頼性のある検査結果が得られる検査機関は限られている。

信頼性のある検査結果が得られる検査機関での分析が本研究の根幹であるため、分析精度などを調査し、信頼性の得られた検査機関での分析が不可欠である。しかし、調査に必要な時間が不足していたため、過去の実績上、信頼の得られる少数の検査機関での分析からスタートした。今後は、更なる協力機関の調査が必要である。

1-3) 分析試料の保存、搬送方法

検査試料の採取から送付方法までを詳細に指定し、検査試料の移送を行った。しかし、採取時間の記載がないなど、本研究の根幹が崩れてしまうような試料採取をしている機関が多く、

試料採取、保管方法の徹底が必要である。

1-4) 分析データの管理

検査依頼機関と検査実施機関との利害関係が生じないように、分析に関する全てのデータは広島大学で管理することとした。

実症例において、3検査機関でパイロット的に本システムを稼働させたが、種々の問題があり、利用する側および運用する側ともに利用しやすいシステムに改良する必要がある。

2) 救命救急センターにおける分析実態調査

全国の災害拠点病院170カ所の施設長宛に協力を依頼した結果、67施設から協力の了解が得られ、33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、残りの70施設からは何の回答も得られなかった。協力の得られた67施設中58施設から分析結果の回答が得られた(回収率86.6%)。検査試料に関する情報を添付しなかったにも関わらず、35施設において尿中のパラコート、36施設において水溶液中のヒ素を同定していた。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検査している施設は少ない。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り、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られる。

3) 分析環境調査

日本中毒情報センターから提示された化学物質151種について、19検査機関(大学および企業)に分析可能物質の調査を依頼した結果、7

機関から回答が得られた。調査終了時点では、40種の化学物質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例、81件の検査依頼があった。1)で構築したシステムを利用して検査試料を送付し、現在、検査を行っている。

5) 迅速検査キットの有用性評価

厚生労働省からの依頼ではなく、一研究機関からの依頼であったため、回収率は20%程度と低調であった。

これまで中毒関係機関への情報発信を行ってきたが、検査現場への浸透は浅く、迅速検査キットの普及、啓蒙活動が必要である。

D. 考察

本研究で構築した本システムを利用して、実際の急性中毒症例の血中濃度分析を3検査機関でパイロット的に稼働させたが、種々の問題があり、利用する側および運用する側ともに利用しやすいシステムに改良する必要がある。特に下記の問題点が挙げられ、今後、改善する必要がある。

- 検査試料の採取時間の記載がない
- 検査試料容器からラベルが取れ、検査試料のとりちがえの可能性があった
- ラベルの表記が読めない
- 試料量が極端に少ない(1ml以下)
- 1点だけの採取であった
- 症例発生の連絡があっても検査試料が発