

表1 薬物血中濃度の測定された中毒原因物質

【医薬品】

DEP
EPN
NAC/カルバリル
PAP
アセチルサリチル酸/アスピリン
アセトアミノフェン
イブプロフェン
エテンザミド
アミトリプチリン
アモキサピン (アモキサシ (R))
クロミプラミン
ノルトリプチリン
フルボキサミン [マレイン酸]
ミルナシبران
リチウム
ゾテピン
レボメプロマジン [マレイン酸]
スルピリド
カルバマゼピン
バルプロ酸
フェニトイン
フェノバルビタール
ベントバルビタール
アモバルビタール
エチゾラム
トリアゾラム (ハルシオン (R))
フルニトラゼパム (サイレース、ロヒプノール (R))
プロムワレリル尿素
リルマザホン (リスミー)
アトロピン
スコポラミン
グリベンクラミド (オイグルコン)
ジゴキシシン
ジフェンヒドラミン
プロメタジン [塩酸]
プロムヘキシシン [塩酸]
ニフェジピン
リドカイン [塩酸]

【農薬】

DEP
EPN
MEP/フェニトロチオン (スミチオン (R))
PAP
アセフェート

マラソン
メソミル (ランネート (R))
臭素 (臭化メチル)
パラコート
ジクワット
グリホサート
グルホシネート
NAC/カルバリル

【その他】

アセトン
塩化メチレン
キシレン
トルエン
ヘキサン
シクロヘキサン
メタノール
2-プロパノール
ホウ酸
亜鉛
クレゾール
オルトジクロルベンゼン
4-0-メチルピリドキシン
テトロドトキシシン

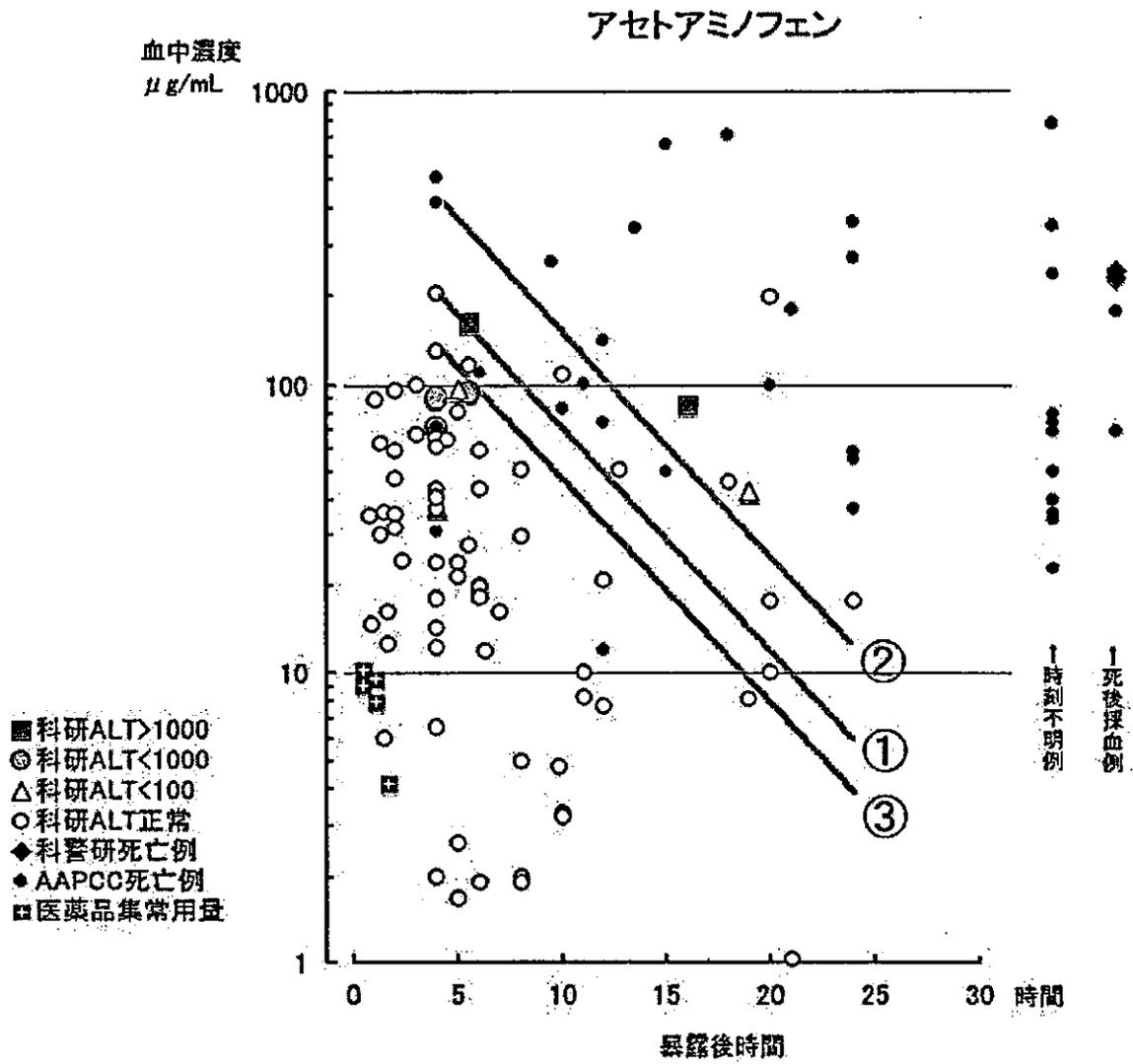


図1 アセトアミノフェン

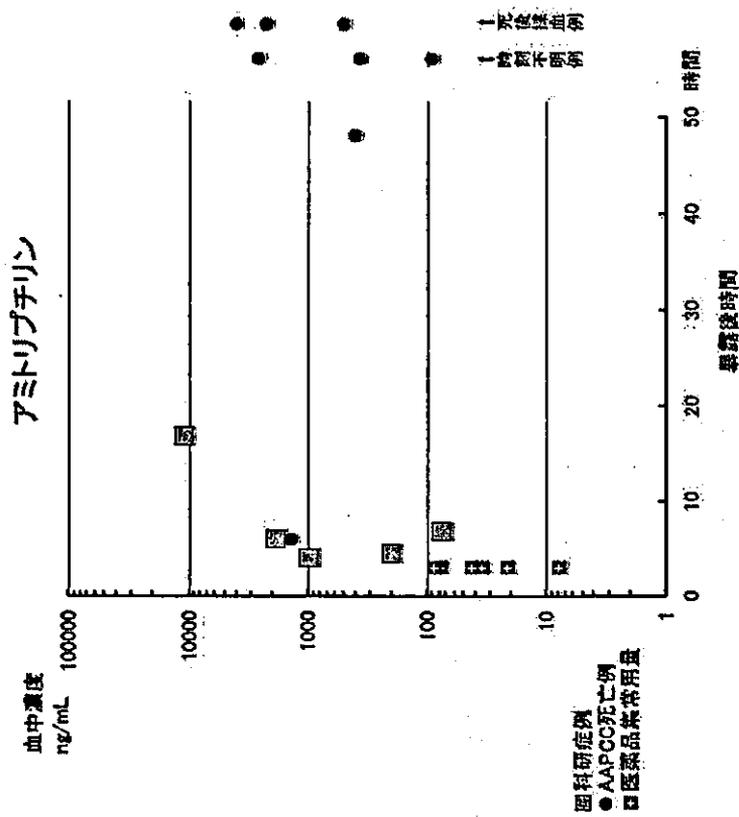


図3 アミトリプチリン

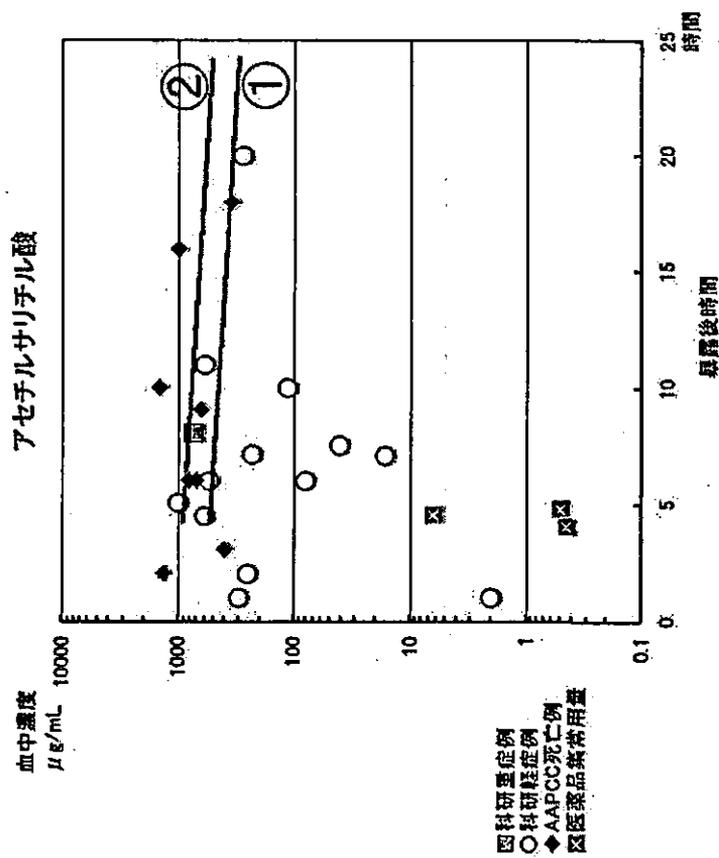


図2 アセサルサリチル酸

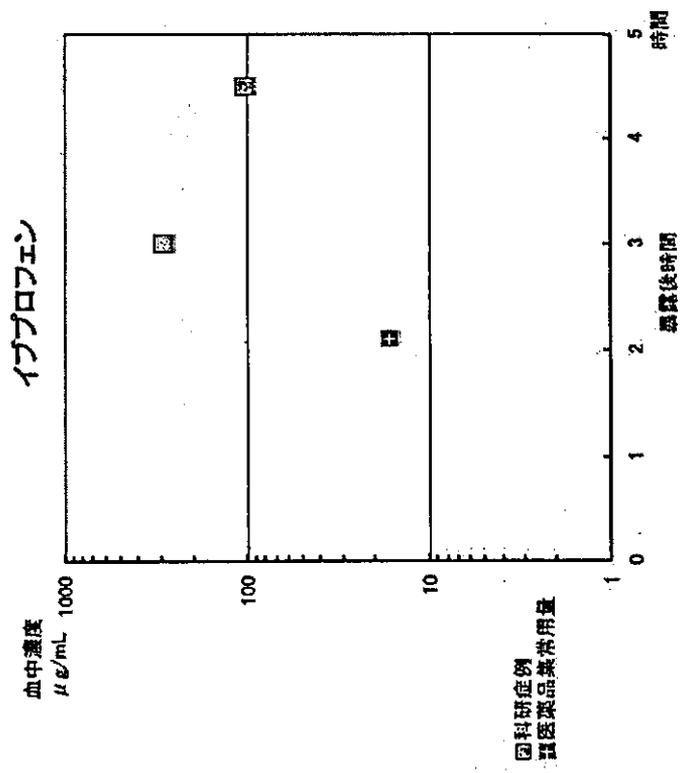


図4 イブプロフェン

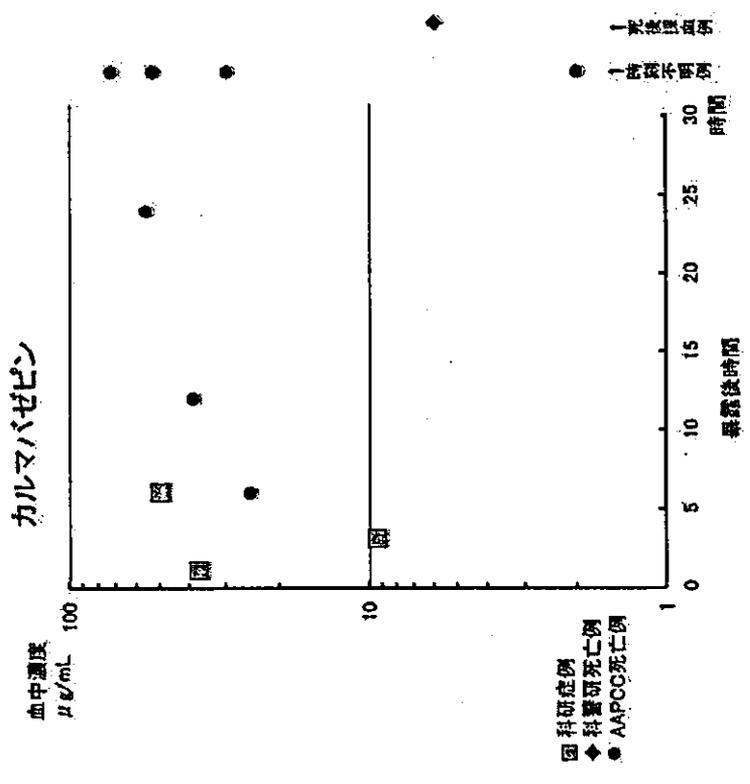


図5 カルマバゼピン

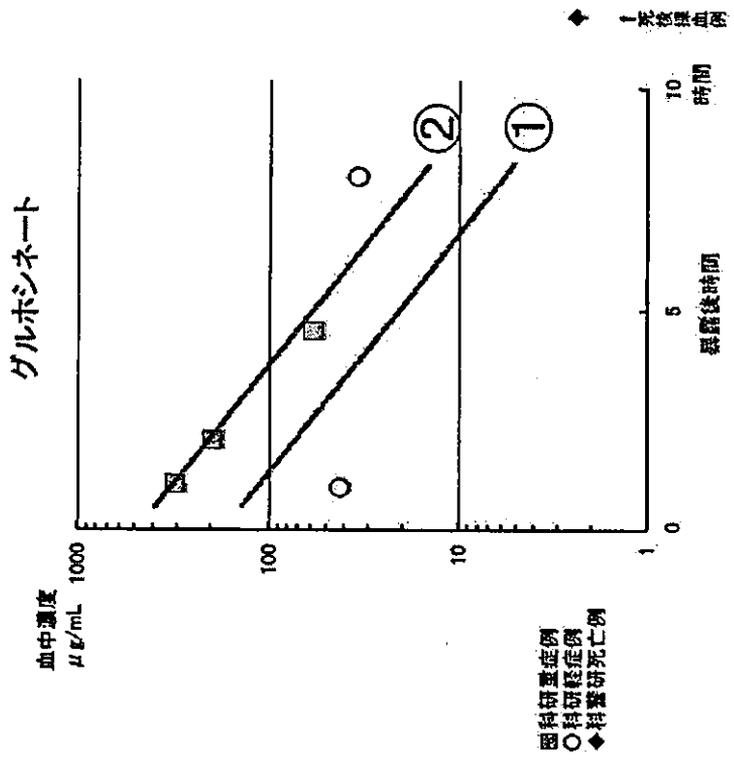


図6 キシレン

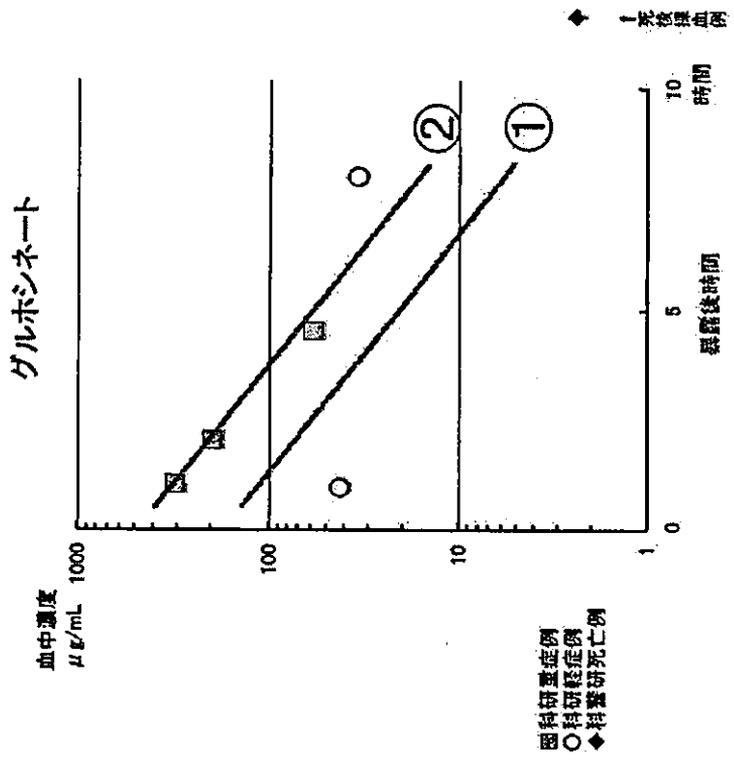


図7 グルホシネート

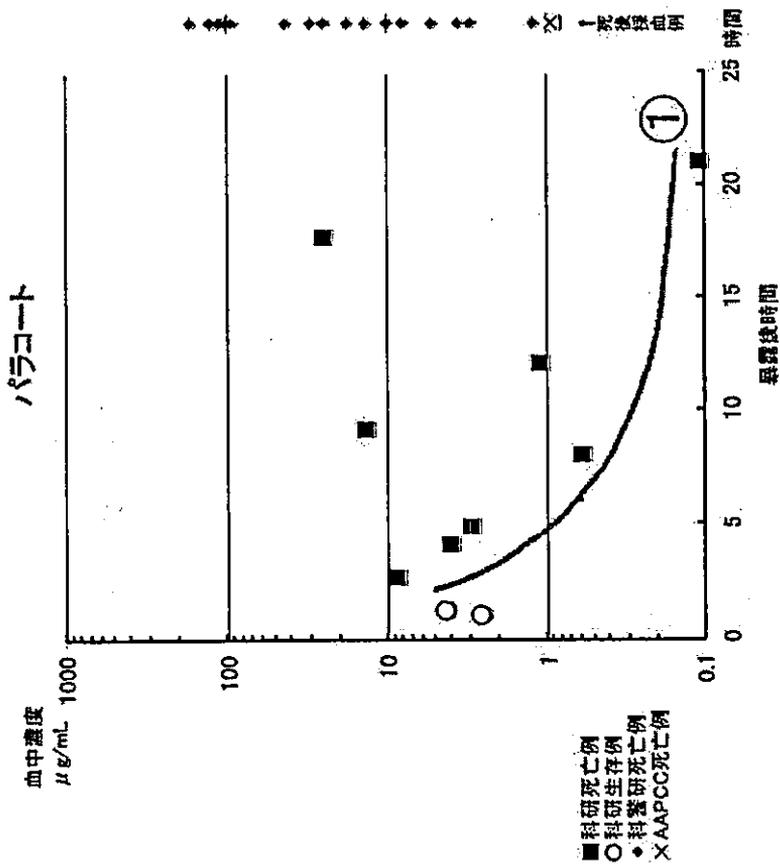


図8 パラコート

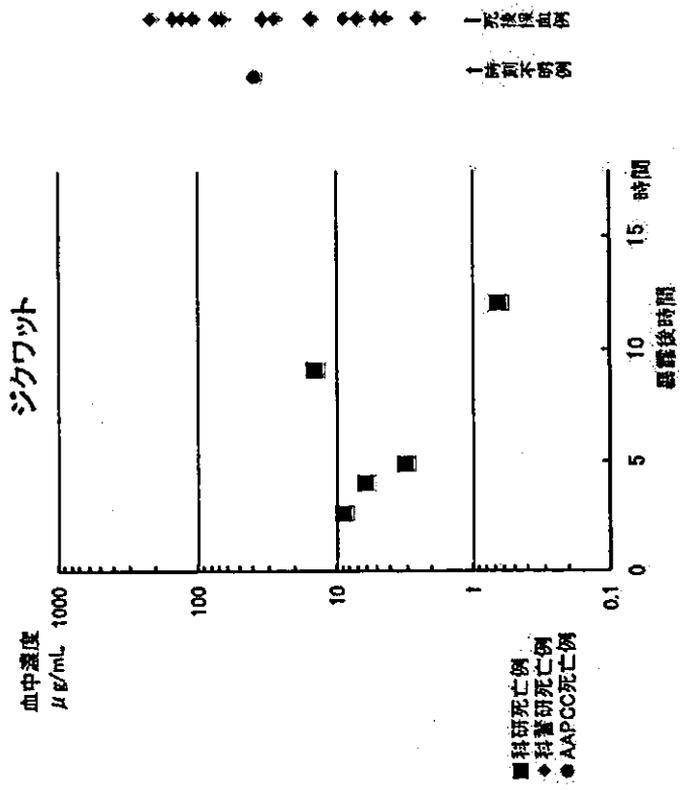


図9 ジクワット

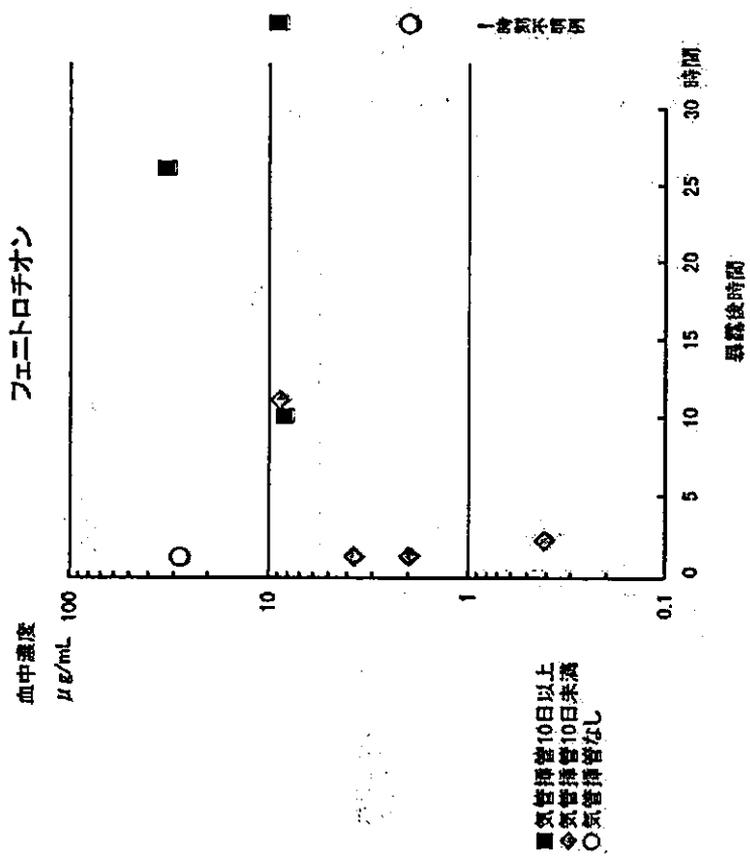


図10 フェニトロチオン

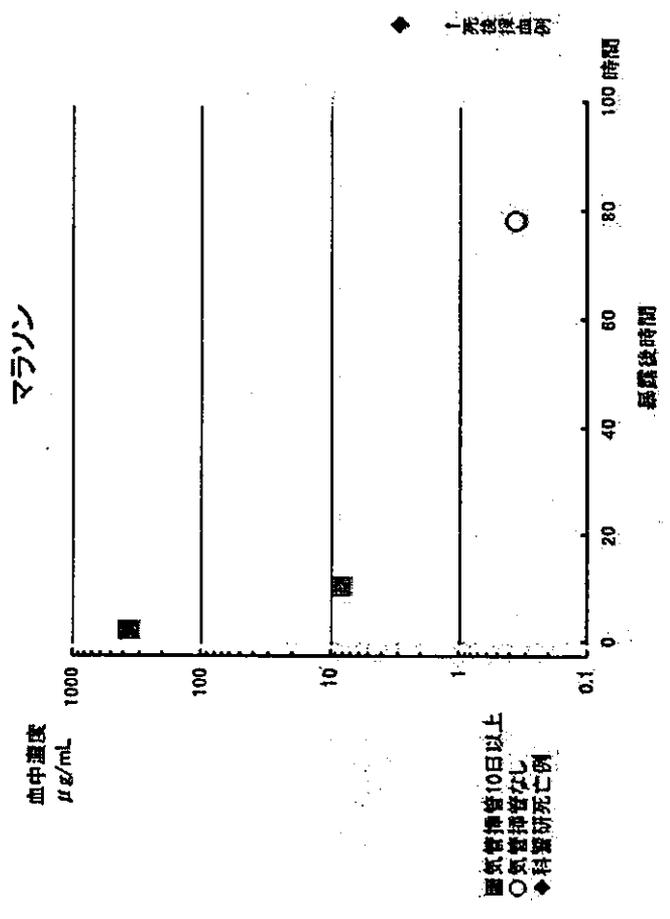


図11 マラソン

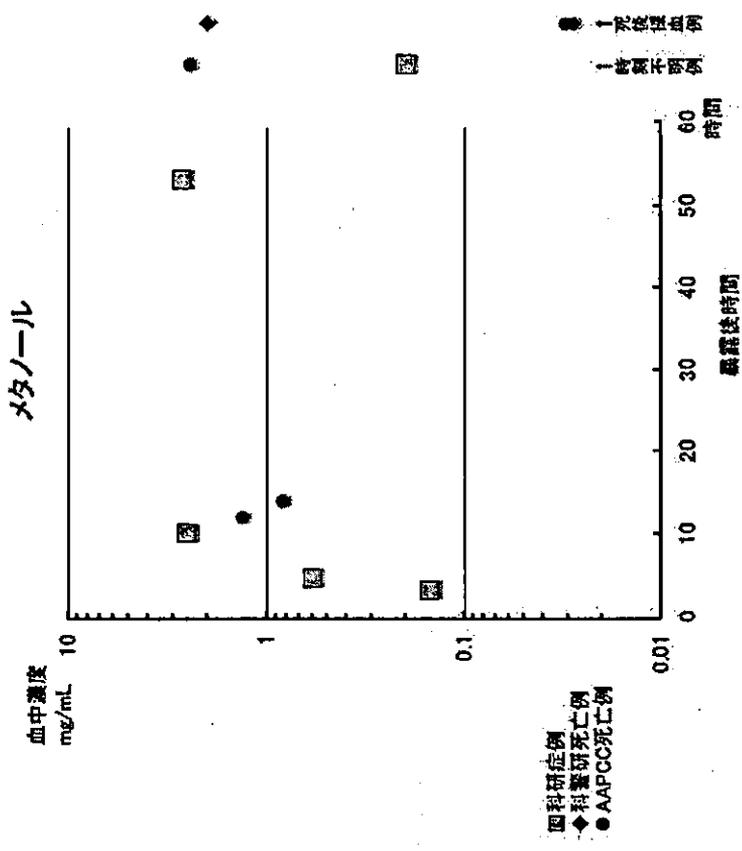


図13 メタノール

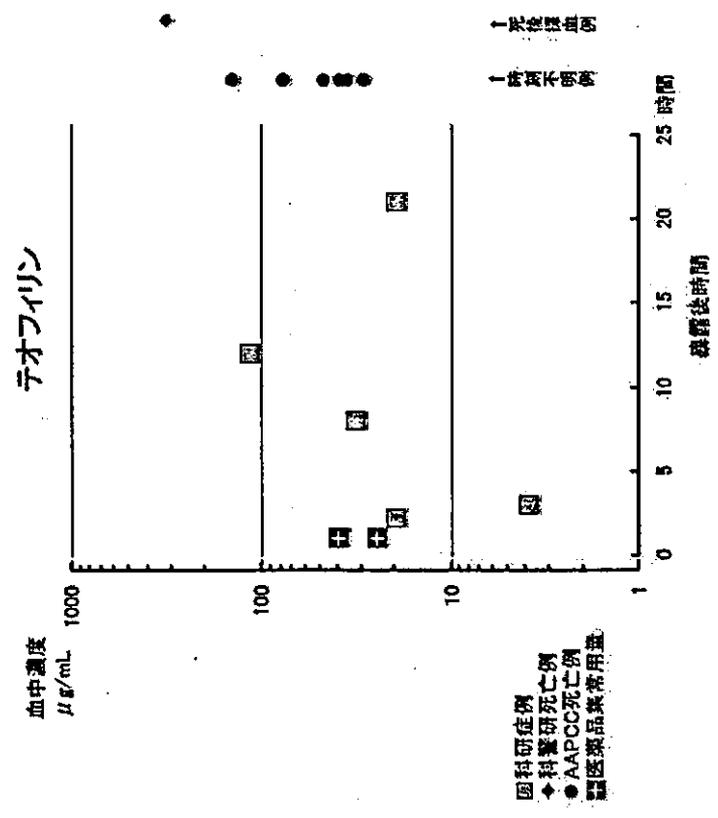


図12 テオフィリン

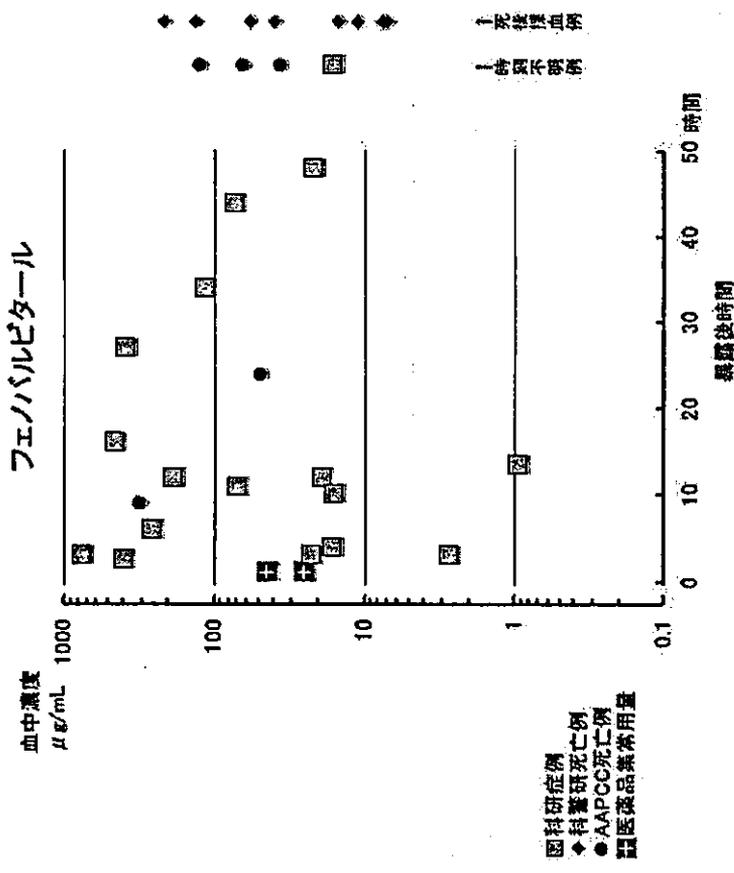


図14 フェノバルビタール

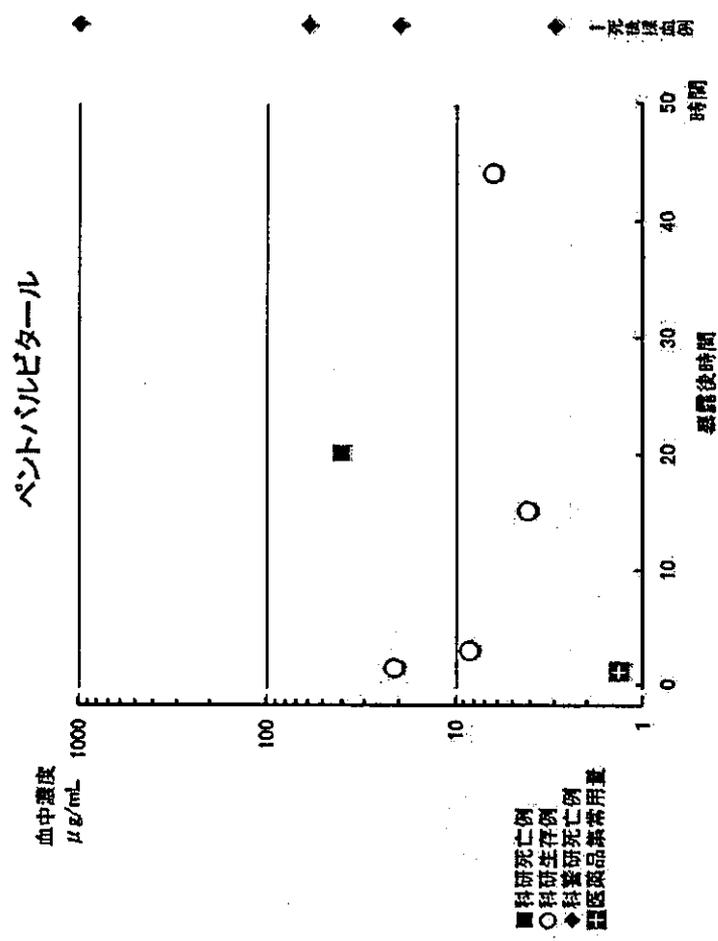


図15 ペントバルビタール

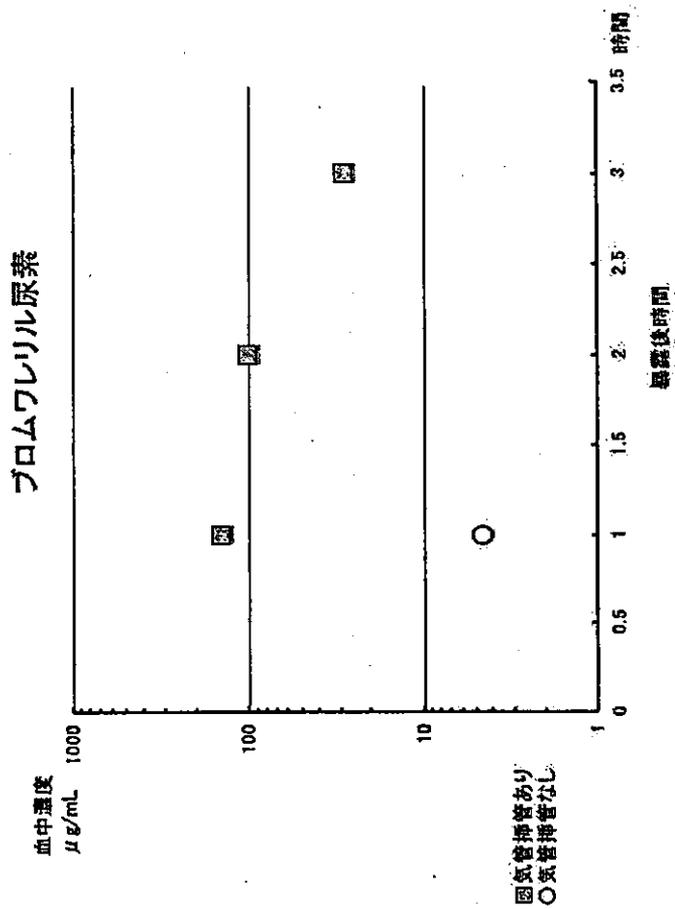


図17 ブロムワレリル尿素

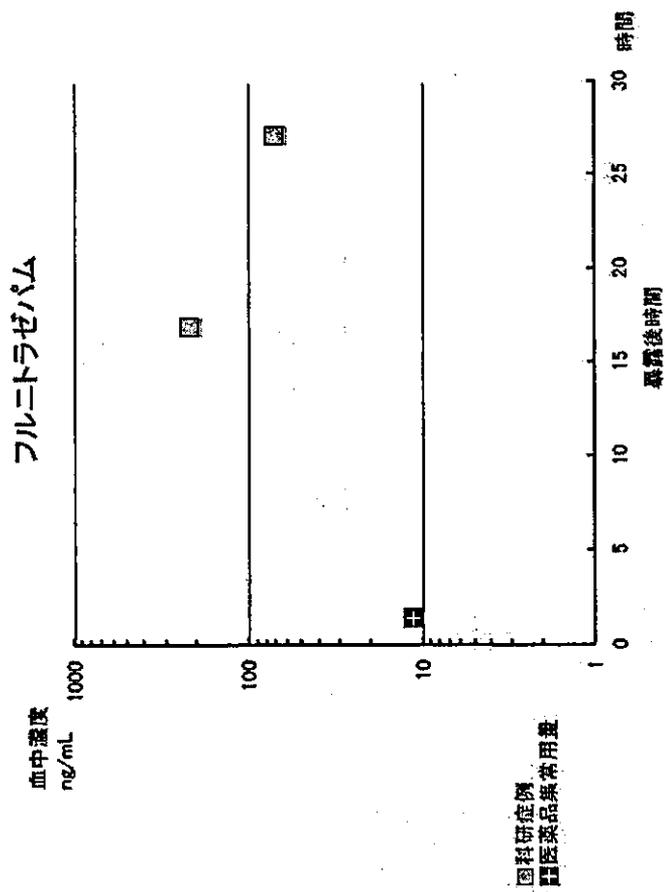


図16 フルニトラゼパム

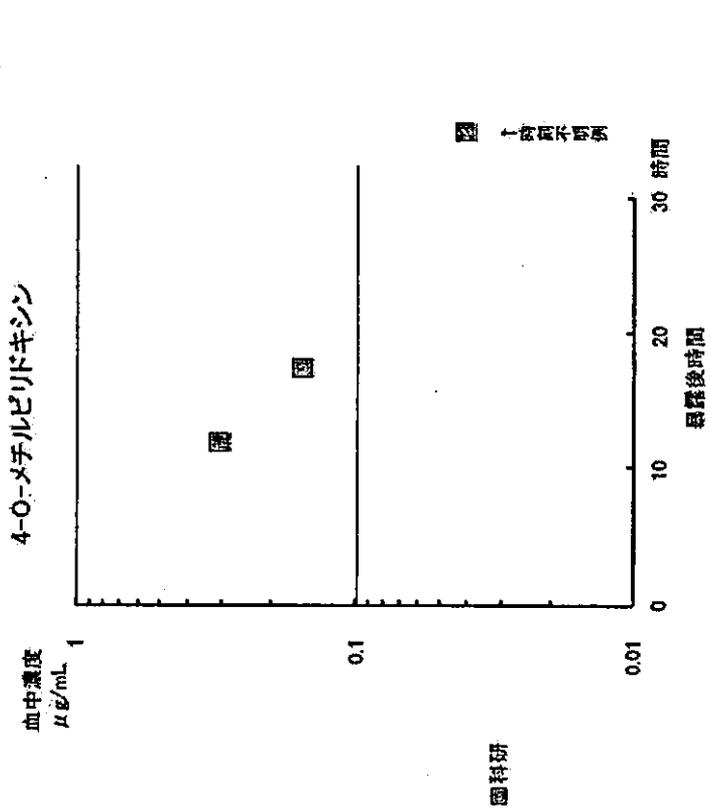


図18 4-O-メチルピリドキシン

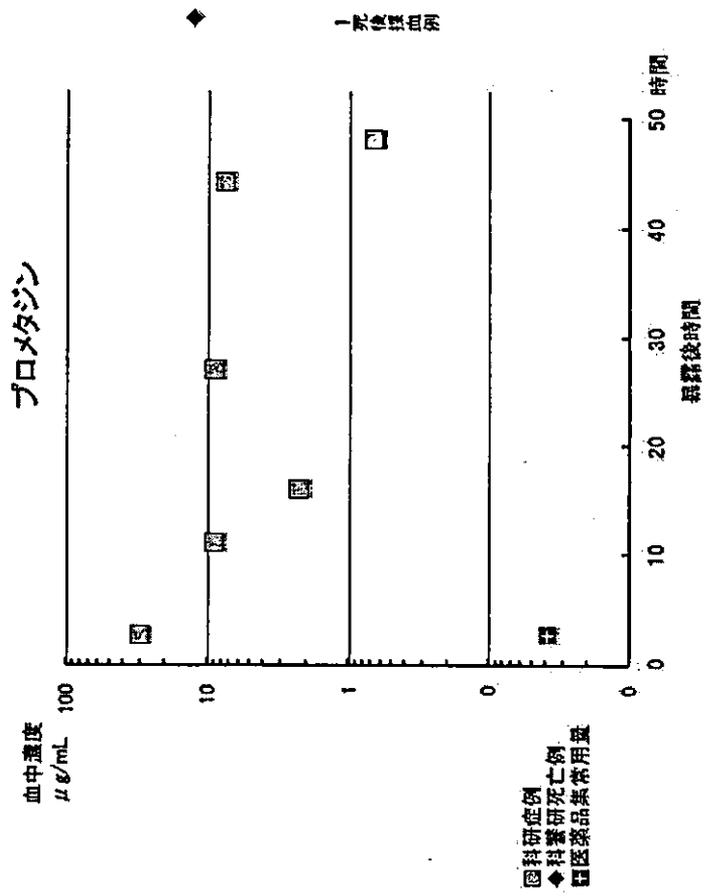


図19 プロメタジン

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
研究協力者 西田まなみ 広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学

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2項目（分析の受入体制システムの構築と運用、急性中毒症例の血中濃度分析）について検討した。

1) 分析受入体制システムの構築と運用

急性中毒症例の発生後、血中濃度分析を行うには、どのようなシステムが現実的であるかを実症例において配送、管理、分析体制の面から検討した。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、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。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、同時に分析関連企業も調査した。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。

2) 急性中毒症例の血中濃度分析

本研究期間中に 130 の中毒症例の発生連絡を受け、92 症例（313 検体）の分析試料が送付されてきた。1) で構築したシステムを利用して分析試料を送付し、分析を行った。分析の終了した 55 症例（アセトアミノフェン、プロムワレリル尿素、アスピリン、サリチル酸、ペントバルピタール、アモバルピタール、フェノバルピタール、ミルナシプラン、スルピリド、イブプロフェン、ゾルピデム、ニフェジピン、カルバマゼピン、5-MeO-DIPT、メタノール、アセトン、シクロヘキサン、ヘキサン、キシレン、トルエン、オルトジクロロベンゼン、EPN、マラチオン、MEP、PAP、メソミル、PHC、パラコート、ジクワット、グルホシネート、グリホサート、テトロドトキシシ、トリカプト、メチルピリドキシシ、青酸、ヒ素、硫化物：重複有り）については、日本中毒情報センターへ報告するとともに依頼者に結果を返送した。

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、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、血液中化学物質濃度）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検討する。本年度は、以下の2項目（分析の受入体制システムの構築、急性中毒症例の血中濃度分析）について重点的に検討した。

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する。

2) 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があった症例に関して、患者の搬送された施設から広島大学に検査試料を集めた（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がある機関に分析を委託した。分析終了後、広島大学へ分析結果とともに検査試料を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。

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、日本中毒情報センターより提示された化学物質 151 種を中心とする予定であったが、実際には提示された物質以外の依頼も多く、対応に苦慮した。また、単発的な発生のため、中毒の発生連絡を待ってからの対応とならざるを得なかった。

1-2) 分析依頼機関の調査

大学や民間の検査機関で、生体試料の分析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。しかし、単発的で多岐に渡る化学物質を分析するには数多くの検査機関への依頼が不可欠である。

大手の検査企業に分析を依頼したが、TDM 対象の医薬品以外は分析できないとの回答や大学等の方が詳しく検査できるのではないかと、との理由で分析を断られた。

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書面にて詳細に指定し、検査試料の保存、配送を行った。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、その都度、試料送付機関に問い合わせることで対応した。

検査試料の配送は、民間業者の配送便を利用した。当初、保冷容器にドライアイスを入れて冷凍便で配送するように依頼していたが、配送中に解凍する危険性のあることが判明した。改善策を業者に問い合わせた結果、段ボール箱に破損防止の緩衝材を入れ配送すれば問題ないとの回答を得た。それ以降、段ボール箱に破損防止の緩衝材を入れ配送し、配送中の問題は生じていない。

2) 急性中毒症例の血中濃度分析

本研究期間中に130の中毒症例の発生連絡を受け、92症例(313検体)の分析試料が送付されてきた。当初、日本中毒情報センターより提示された化学物質151種を中心とする予定であったが、実際には提示された物質以外の依頼も多く、対応に苦慮した。また、単発的な発生のため、中毒の発生連絡を待ってからの対応とならざるを得なかった。

1) で構築したシステムを利用して検査試料を送付し、55症例(アセトアミノフェン、プロムワレリル尿素、アスピリン、サリチル酸、ペントバルビタール、アモバルビタール、フェノバルビタール、ミルナシプラン、スルピリド、イブプロフェン、ゾルピデム、ニフェジピン、カルバマゼピン、5-MeO-DIPT、メタノール、アセトン、シクロヘキサン、ヘキサン、キシレン、トルエン、オルトジクロロベンゼン、EPN、マラチオン、MEP、PAP、メソミル、PHC、バラコート、ジクワット、グルホシネート、グリホサート、テトロドトキシン、トリカブト、メチルピリドキシン、青酸、ヒ素、硫化物)については分析を終了した。各症例の定量値、分析法について

は、添付資料とした。残りの症例については、現在も引き続き分析を行っている。

D. 考察

本研究で構築した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稼働させた。特に下記の問題点が挙げられ、今後、改善する必要がある。

分析を依頼した医療機関は、試料送付後、直ぐに検査結果が返送されてくることを期待しているようである。しかし現状では、緊急検査に対応するものではなく、精度の高い定量値を得る分析を行っているため、個々の症例について十分な時間と手間を掛けている。本研究は、種々の化学物質がヒトに対してどのような影響を及ぼすのかを判断する材料を収集することが目的である。その一環として、血中の化学物質濃度を定量し、リスク評価の一助となるかを検討するものである。将来的には、本研究が発展し、救急医療に役立つ分析体制の構築、評価基準作成の根幹になると期待されるものである。

また、各救命救急センターならびに官公庁の分析に対する意識改革が必要であると考えられる。つまり、急性中毒が分析・診断できる機関であること、分析できる技術者やスタッフがそろっていることへのステータスの向上を認知させ、他病院との差別化を考慮するなどの改革が必要である。

本システムの研究協力者全員の氏名を明記すべきところであるが、過去、協力者へ個別に分析が依頼され、迷惑を被ったことがあるので、氏名を伏せることとした。

E. 結論

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。また、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、以下の2項目（分析の受入体制システムの構築、急性中毒症例の血中濃度分析）について検討した。

分析の受入体制システムの構築および急性中毒症例の血中濃度分析については、分析依頼機関の拡大が必要である。救命救急センターにおける分析環境調査については、継続的な調査が必要である。

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

添付資料1

急性中毒症例における分析結果と定量値

表1 急性中毒症例における分析結果と定量値

症例番号	分析依頼薬物名	状況	分析試料	検出薬毒物名	定量値 ($\mu\text{g/ml}$)	検出下限 ($\mu\text{g/ml}$)
0001	EPN	分析終了	胃内容	EPN	300	
			血清	EPN	8.1	
			血清	EPN	1.0	
			血清	EPN	0.6	
			血清	EPN	検出下限以下	0.05
0002	アセトアミノフェン	分析終了	胃内容	アセトアミノフェン	5160	
			尿	アセトアミノフェン	460	
			血清	アセトアミノフェン	65.0	
0003	ベントバルビタール	分析終了	血清	ベントバルビタール	21.1	
			血清	ベントバルビタール	11.4	
0004	プロムワレリル尿素	分析終了	血清	プロムワレリル尿素	102	
			血清	プロムワレリル尿素	22.9	
			血清	プロムワレリル尿素	検出下限以下	0.5
0005	プロムワレリル尿素	分析終了	血清	プロムワレリル尿素	4.0	
			血清	プロムワレリル尿素	検出下限以下	0.5
0006	シクロヘキサン	分析終了	胃内容	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
			尿	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
			血清	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
			心のう液	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
			腹水	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
			血清	シクロヘキサン、 ヘキサン	検出下限以下	
	キシレン (再検査依頼)	分析終了	胃内容	p-キシレン	710	
				o-キシレン	618	
			尿	キシレン	検出下限以下	2.0
			血清	キシレン	検出下限以下	
			心のう液	キシレン	検出下限以下	
			腹水	キシレン	検出下限以下	
			血清	キシレン	検出下限以下	
0007	有機リン	分析終了	血清	フェニトロチオン	8.5	
				マラチオン	8.5	
			血清	フェニトロチオン	7.0	
				マラチオン	2.5	
			血清	フェニトロチオン	0.6	
				マラチオン	0.1	
			血清	フェニトロチオン	0.5	
				マラチオン	検出下限以下	0.1
			血清	フェニトロチオン	0.3	
				マラチオン	検出下限以下	
血清	フェニトロチオン	0.2				
	マラチオン	検出下限以下				

表2 急性中毒症例における分析結果と定量値

症例番号	分析依頼薬物名	状況	分析試料	検出薬毒物名	定量値 ($\mu\text{g/ml}$)	検出下限 ($\mu\text{g/ml}$)
0007	有機リン	分析終了	血清	フェニトロチオン	0.1	
				マラチオン	検出下限以下	
			血清	フェニトロチオン	検出下限以下	
				マラチオン	検出下限以下	
0008	オルトジクロロベンゼン	分析終了	血清	オルトジクロロベンゼン	3.7	
			尿	オルトジクロロベンゼン	検出下限以下	0.1
			胃内容	オルトジクロロベンゼン	44.5	
0009	テトロドトキシシ	分析終了	血清	テトロドトキシシ	検出下限以下	18ng/ml
0010	エベリゾン?	対象になし、分析機関調査中、標準品の市販なし				
0011	アスピリン	分析終了	血清	サリチル酸	277.95	
0012	クロルプロマジン、 リスベリドン	未受領				
0013	アスピリン	分析終了	胃内容	サリチル酸	24.24	
			尿	未同定		
			血清	サリチル酸	230.10	
0014	メチルピリドキシシ	分析終了	血清	メチルピリドキシシ	0.31	
			血清	メチルピリドキシシ	0.28	
			血清	メチルピリドキシシ	0.24	
			血清	メチルピリドキシシ	0.13	
			血清	メチルピリドキシシ	検出下限以下	0.0005
0015	トルエン	分析終了	血清	トルエン	12.1	
			尿	トルエン	0.3	
			胃内容		未分析	
0016	MEP	分析終了	血清	MEP	9.0	
			尿	MEP	検出下限以下	0.1
0017	キノコ	対象になし、分析機関調査中				
0018	リドカイン	分析中				
0019	次亜塩素酸	分析機関調査中				
0020	ジルチアゼム、 イソソルピド	分析機関調査中				
0021	アセトアミノフェン	分析終了	血清	アセトアミノフェン	117	
			血清	アセトアミノフェン	34.8	
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	5
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	
0022	アセトアミノフェン	分析終了	血清	アセトアミノフェン	31.4	
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	5
			血清	アセトアミノフェン	検出下限以下	
0023	メタノール	分析終了	血清	メタノール	検出下限以下	0.2mg/ml
0024	メチルピリドキシシ	分析終了	血清	メチルピリドキシシ	0.037	
			血清	メチルピリドキシシ	0.157	