

表3-10 フッ化水素 中毒症例重症度評価(IPCS-PSS、JSPSS、JSPSS-2)

		IPCS-PSSとJSPSS-1 17/17=100% ⇒ IPCS-PSSとJSPSS-2 17/17=100%																	
No.	年齢 性別	摂取物質	採取経路	消化器系	呼吸器系	神経系	循環器系	代謝系	肝機能	腎機能	皮膚	眼	刺創	死亡	IPCS-PSS	JSPSS S-1	JSPSS S-2	入院日数	備考
1	34 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				0	0	0	0	転院
2	25 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	0	0	熱傷の程度記載なし
3	37 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	1	熱傷の程度記載なし
4	24 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	熱傷の程度記載なし
5	32 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	激しい疼痛、抜爪、熱傷の程度記載なし、壊死なし
6	33 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	熱傷の程度記載なし
7	31 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	か皮形成、熱傷の程度記載なし
8	32 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	
9	26 M	9.5%フッ化水素	経皮								1				1	1	1	0	疼痛、熱傷の程度記載なし
10	40 M	9.5%フッ化水素	経気道 /経皮								2				2	2	2	0	熱傷の程度記載なし、壊死
11	50 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	0	抜爪の可能性、熱傷の程度記載なし
12	42 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	0	ひらん、抜爪、熱傷の程度記載なし
13	36 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	0	爪剥離、熱傷の程度記載なし
14	21 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	1	痛み重症管理
15	27 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	2	激痛、熱傷の程度記載なし
16	67 M	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	0	皮膚編成、爪下血腫、抜爪、熱傷の程度記載なし、2週間で治癒
17	46 F	9.5%フッ化水素	経皮								2				2	2	2	0	抜爪、熱傷の程度記載なし

疼痛：筋肉の項に記載があるものがあつたが、削除した。熱傷の程度記載なく、抜爪あれば2をつけた。



表3-11-2 幻覚性トリプタミン類(多剤併用) 中毒症例重症度評価(IPCS-PSS、JSPSS、JSPSS-2)

合致率: IPCS-PSSとJSPSS-1 1/5=20%、 IPCS-PSSとJSPSS-2 4/5=80%

No.	年齢	性別	摄取物質(成分名)	摄取経路	消化器系	呼吸器系	神経系	循環器系	代謝器系	臓器系別スコア			IPCS-PSS	IPCS-PSSとJSPSSの相違点	JSPSS-S-2	入院日数	備考(血中濃度等の自施設での分析値等) *広島大学を窓口にし、分析した結果
										肝機能能	腎機能能	筋肉	皮膚	眼			
31	21	M	5-MEO-AMT、2CT-4	経口		2	1								2	0	興奮、幻聴/幻視
32	41	F	5-MEO-DIPT、AMT、2C-1、MBDB	経口		2		1							2	0	興奮
33	33	M	5-MEO-DIPT、アルコール	経口/経直腸?		2									2	0	興奮、幻覚
34	36	M	AMT、MDMA	経口	1	1	2	2							2	1	HCO3、散瞳
35	42	M	5-MEO-DIPT、亞硝酸エステル類	経直腸		2				1					2	2	

MDMA:24ng/mL\*、検出下限以下\*、AMT:

検出下限以下\*、検出下限以下\*

表3-12 垂硝酸エステル類 中毒症例重症度評価(IPCS-PSS、JSPSS、JSPSS-2)

合致率 IPCS-PSSとJSPSS-1 7/8=87.5% ⇒ IPCS-PSSとJSPSS-2 8/8=100%

亜硝酸エステル類(単剤)

合致率:IPCS-PSSとJSPSS-1 7/7=100%、 IPCS-PSSとJSPSS-2 7/7=100%

No.	年齢	性別	採取物質	臓器系別スコア								IPCS-PSS-JSPSS-1の相違点	JSPS-S-2	備考(血中濃度等の自施設での分析値等) *広島大学を窓口にし、分析した結果	
				呼吸器系	循環器系	神経器系	代謝器系	肝機能	腎機能	筋肉	皮膚	眼			
1	5	M	垂硝酸イソブチル	吸入	1	1							1	1	1
2	2	M	垂硝酸イソブチル	経口	1	1			1				1	1	5
3	22	F	垂硝酸イソブチル	経口	1	1							1	1	2
4	28	F	垂硝酸イソブチル	経口	1	1							1	1	0
5	2	M	垂硝酸イソブチル	経口	1	2	1		1				2	2	2
6	37	F	垂硝酸イソブチル、亜硝酸アシル、アルキルニトライド	経口	2	1	2		3				3	3	11
7	23	F	垂硝酸ブチル、亜硝酸アシル、アルキルニトライド	経口	1	2	3	2	3				3	3	3
垂硝酸: (43分後) 306ng/mL*															

亜硝酸エステル類(多剤併用)

合致率:IPCS-PSSとJSPSS-1 0/1=0%、 IPCS-PSSとJSPSS-2 1/1=100%

No.	年齢	性別	採取物質	臓器系別スコア								IPCS-PSS-JSPSS-1の相違点	JSPS-S-2	備考(血中濃度等の自施設での分析値等) *広島大学を窓口にし、分析した結果	
				呼吸器系	循環器系	神経器系	代謝器系	肝機能	腎機能	筋肉	皮膚	眼			
8	41	M	垂硝酸イソブチル、アルコール	経口	1	1	1						1	0	頭重、動悸
													1	2	

表4 最終一致率

化学物質		PSSとJSPSS-1	PSSとJSPSS-2
アセトアミノフェン	単剤	100% (2/2)	100% (2/2)
	多剤併用(含配合剤)	58.6% (34/58)	62.1% (36/58)
	総計	60.0% (36/60)	63.3% (38/60)
アセトアミノフェン(配合剤版)	単剤	100% (2/2)	100% (2/2)
	多剤併用(含配合剤)	58.6% (34/58)	91.4% (53/60)
	総計	60.0% (36/60)	91.7% (55/60)
アセチルサリチル酸(アスピリン)	単剤	48.0% (12/25)	100% (25/25)
	多剤併用	36.4% (4/11)	63.6% (7/11)
	総計	44.4% (16/36)	88.9% (32/36)
環系抗うつ薬	単剤	100% (10/10)	100% (10/10)
	多剤併用	96.3% (26/27)	100% (27/27)
	総計	97.3% (36/37)	100% (37/37)
プロムワレリル尿素	単剤	86.4% (19/22)	86.4% (19/22)
	多剤併用	100% (6/6)	100% (6/6)
	総計	89.3% (25/28)	89.3% (25/28)
有機リン剤	単剤	98.0% (48/49)	100% (49/49)
	多剤(農薬)併用	100% (5/5)	100% (5/5)
	多剤併用	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)
	総計	96.5% (55/57)	98.2% (56/57)
パラコート	単剤	91.7% (11/12)	100% (12/12)
	ジクワット合剤	100% (25/25)	100% (25/25)
	多剤併用	100% (6/6)	100% (6/6)
	総計	97.7% (42/43)	100% (43/43)
グルホシネット	単剤	100% (11/11)	100% (11/11)
	多剤併用	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)
	総計	92.9% (13/14)	92.9% (13/14)
メチルアルコール	単剤	66.7% (8/12)	91.7% (11/12)
	多剤併用	66.7% (4/6)	83.3% (5/6)
	総計	66.7% (12/18)	88.9% (16/18)
エチレングリコール	単剤	73.7% (14/19)	94.7% (18/19)
	多剤併用	50.0% (1/2)	100% (2/2)
	総計	71.4% (15/21)	95.2% (20/21)
フッ化水素	単剤	100% (17/17)	100% (17/17)
	総計	100% (17/17)	100% (17/17)
幻覚性トリプタミン類	単剤	53.3% (16/30)	96.7% (29/30)
	多剤併用	20.0% (1/5)	80.0% (4/5)
	総計	48.6% (17/35)	94.3% (33/35)
亜硝酸エステル類	単剤	100% (7/7)	100% (7/7)
	多剤併用	0% (0/1)	100% (1/1)
	総計	87.5% (7/8)	100% (8/8)

(合致症例数/総症例数)

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
研究協力者	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
研究協力者	波多野弥生	(財) 日本中毒情報センター 課長
研究協力者	真殿かおり	(財) 日本中毒情報センター 課長
研究協力者	遠藤 容子	(財) 日本中毒情報センター 施設長
研究協力者	黒木由美子	(財) 日本中毒情報センター 施設長
研究協力者	吉岡 敏治	大阪府立急性期・総合医療センター 医務局長

研究要旨

本研究班で構築した「ヒト急性中毒症例収集・統一システム」を実稼動させ、前方視的に収集した中毒症例 116 症例、および日頃から中毒分析を実施している救命救急センター 6 施設から登録を受けた中毒症例 202 症例、合計 318 症例（うち、死亡 30 例）について、現状において可能な範囲で解析を試み、さらに今後の課題を考察した。

登録症例の主要な中毒原因物質 54 品目（医薬品 31 品目、農薬 10 品目、その他 13 品目）について、血中濃度と中毒症状の重症度および転帰の関連を解析した。なお、以下の文献にある症例データを比較の参考として用いた。(1)科学警察研究所資料

(1997~2001 年) に掲載された検視例の中毒物質血中濃度、(2)米国中毒対策センター協会 (American Association of Poison Control Centers) の中毒サーベイランス (Toxic Exposure Surveillance System) 2003 年報告書に掲載された死亡例の中毒物質血中濃度、(3)日本医薬品集 2006 年版に掲載された治療用量での薬物血中濃度、(4) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances データベースに収載された中毒量、致死量、(5)国内外の学術雑誌に掲載された症例報告など。

致死率の高いパラコート/ジクワット中毒に関して、服用後時間と血中濃度を片対数にプロットした Proudfoot 予後推定曲線の有効性が再確認された。しかし、その他の中毒原因物質は致死率が非常に低いため、生死を分けるという意味での予後を推定するには、これまでに集積された症例数は不十分であった。

そこで、血中濃度と中毒症状の重症度の間を関連付けるための準備として、最終年度において、物質群ごとに中毒症状重症度の評価尺度を仮に定めた。これを利用して、血中濃度と重症度の関連を解析した。最も症例数の多かったアセトアミノフェンでは、血清 ALT (GPT) /AST (GOT) による肝障害分類を重症度指標として用いた。服用後の経過時間と血中濃度を片対数グラフにプロットした Rumack-Matthew ノモグラムは、大ざっぱな判別には十分であったが、予後推定には十分とは言えなかった。グルホシネットについては、小山らの報告した判別線の有用性が再確認された。フェニトロチオンをはじめ、その他の物質についても血中濃度と中毒症状の重症度の間に、ある程度の相関が見られる物質が多くあったが、精度の高い推定を行うには、現状では症例数の不足が否めない。また、医薬品の急性中毒では大部分が中枢神経系に作用する薬物を含む多剤服用であるため、意識障害の程度を単純に重症度指標として使えないという隘路が存在する。

今後の課題は (1)継続して症例数を増やすこと、(2)標的臓器あるいは中毒症候群によっていくつかのグループに区分し、適切な重症度評価法を開発しなければならない点であり、学会などの協力を得て、多くの中毒臨床医、中毒専門家で検討を行い、評価されるべきである。

## A. 研究目的

本研究の目的は、ヒト中毒症例データベースに集積された症例を利用して、急性中毒の重症度と予後を推定する方法論を開発することである。予後推定に利用できる指標は種々想定されるが、本研究では中毒症候と薬毒物の定量分析値を用いる。なかでも、中毒発生初期の血中濃度の有用性は、すでに数種類の中毒物質で示されており、客觀性/再現性にすぐれる。したがって、データベースの症例数が数量的解析に耐えるほどには集まっていない現状ではあるが、各種の過去の分析データや文献データを併せて解析を行い、今後の研究の方向性を検討する。

## B. 研究方法

本研究班で構築した「ヒト急性中毒症例収集・統一システム」を実稼動させ、前方視的に収集した中毒症例 116 症例、および日頃から中毒分析を実施している救命救急センター 6 施設から登録を受けた中毒症例 202 症例、合計 318 症例の主要な中毒原因物質 90 品目（表 1 に示す医薬品 44 品目、農薬 17 品目、その他 29 品目）について、血中濃度と中毒症状の重症度および転帰との関連を解析した。なお、同一症例に複数回の定量分析が行われていても、原則として初回の測定値（通常、最も高い値となる）のみを解析対象として用いた。

ただし、同一症例が複数の中毒物質に曝露されていたり（実際に、そうしたケースは非常に多い）、あるいは、代謝産物も生体活性をもつ場合に、分析対象物質も複数になることがある。そのさいの扱い…たとえば、代表的物質のみを取り上げるか、類似物質の総和を使用するか、各物質ごとに解析するかなど…については、物質ごとに判断した。

中毒症候の重症度評価は以下のように行った。まず、生命転帰が利用できる中毒物質では生死の別を指標とした。それが利用できないものでは、各症例調査票に記載された症候および検査値のなかから、各中毒物質ごとに最も重要と思われる（1～）3 つの項目を経験的知識にもとづいて選択し、これを仮に重症度評価基準として 3 段階（軽症、中等症、重症）に重症度を分類した。主要な物質について、表 2（重症度基

準）に示したが、それ以外の物質に関しても、できるだけこの表を準用した。また、軽症と無症状の区別は困難なケースが非常に多いため、今回の解析では「無症状」のランクを廃して、軽症以下はすべて「軽症」ランクにまとめた。

なお、ヒト中毒症例データベースで測定された分析値の妥当性および意義を評価するにあたって、以下の文献に記載されたデータを参考資料として用いた。

- (1) 科学警察研究所資料 1997～2001 年（以後、科警研資料または科警研と略す）に掲載された検視症例の中毒物質血中濃度。
- (2) 米国中毒対策センター協会 (American Association of Poison Control Centers；以後、AAPCC と略す) の中毒サーベイランス (Toxic Exposure Surveillance System；以後、TESS と略す) の 2003 年報告書に掲載された中毒死亡症例の中毒物質血中濃度。
- (3) 日本医薬品集 2006 年版 ((株)じほう、東京) に掲載されたヒトの治療用量での薬物血中濃度。
- (4) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (以後、RTECS と略す) データベースに収載された中毒量、致死量など。
- (5) 文献検索データベース「MEDLINE」と「医学中央雑誌」により検索したヒト急性中毒症例の血中濃度が掲載された文献より抽出した血中濃度と生命転帰、主要症状。

急性中毒の発症頻度、重症度およびリスク評価の観点から選定した 13 化学物質（群）（アセトアミノフェン、サリチル酸、ブロムワレリル尿素、カフェイン、環系抗うつ薬、パラコート、有機リン剤、グルホシネート、メタノール・エチレングリコール、フッ化水素、幻覚性アンフェタミン類、幻覚性トリプタミン類、亜硝酸エステル類）に關し、血中濃度と生命転帰または主要症状が記載された過去の文献を検索した。検索は、各該当物質（群）の名称、ヒト、analysis と blood の掛け合わせ、blood level、serum level、blood concentration、quantitative determination、血中濃度、薬物濃度、poisoning または overdose、toxicity、中毒、過量または投薬の各キーワードを適宜組み合わせて行った。検索対象期間は、「MEDLINE」は 1950 年～2005 年 10 月、「医学中央雑誌」は 1987 年～2005 年 10 月とした。

(6) 救急・中毒分野で急性中毒に関する文献が多く収載されている邦文雑誌4誌に掲載されたヒト急性中毒症例の血中濃度と生命転帰、主要症状。

- ①中毒研究. Vol. 0～Vol. 18. 株式会社じほう, 東京, 1987～2005.
- ②日本救急医学会雑誌. Vol. 1～Vol. 16. 日本救急医学会, 東京, 1990～2005.
- ③日本臨床救急医学会雑誌. Vol. 1～Vol. 8. 日本臨床救急医学会, 東京, 1998～2005.
- ④日本小児救急医学会雑誌. Vol. 1～Vol. 4. 日本小児救急医学会, 東京, 2002～2005.

(7) ヒト急性中毒症例の血中濃度が掲載された書籍 (Randall C. Baselt : Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 6th ed. Biomedical Publications, Calif., 2002.) と総説 (M. Schulz and A. Schmoldt: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 2003; 58: 447-474. f.) の引用文献から抽出した上記(5)の13化学物質(群)のヒト急性中毒症例に関する文献に掲載された血中濃度と生命転帰、主要症状。

### C. 結果

定量分析された中毒原因物質90品目のうちで、中毒症状の現われた登録症例数が複数あったもの、あるいは、単剤での重症度評価が可能なものの62品目について、薬毒物の血中濃度測定値を片対数グラフに図示した(図1～図54)。図は、X軸に薬毒物に曝露された時点から採血までの経過時間、Y軸に血中濃度(自然対数目盛)を示した。なお、類縁物質や代謝産物をまとめて図示した場合があるため、図の数は54個になる。

以下、各品目の知見を記述するが、「D. 考察」に含まれる総論的な考察を除く各品目ごとの個別の事項については、考察にまたがる内容もここで併せて議論する。

#### 1. アセトアミノフェン(図1)

最も多い症例数(105例)が集積された。しかし、死亡例はなく、また、明らかな急性肝不全に陥った症例(重篤群)も含まれていない。したがって、アセトアミノフェンの最も重要な中毒症候である肝障害の評価には、肝逸脱酵素が適当と考えられる。

ここでは、肝細胞壊死の指標であるAST(GOT)およびALT(GPT)を利用して中等

症以上を定義した。ただし、この2つの酵素は非特異的に上昇しやすいことを考慮し、ボーダーライン程度の上昇は軽症に分類した。

症例の内訳は、重症3例、中等症7例、軽症95例であった。図1には文献データ等も追加し、さらにRumack-Matthewの肝障害判別ラインを重ねて図示した。各重症度群は概ね別れて分布しており、このノモグラムが集団として予後の推定に役立つことは間違いない。しかし、個々の臨床例について見ると、かなり例外も目立つため、判別精度は十分に良好とは言えない。

#### 2. サリチル酸(図2)

21例が登録され、死亡例はなかった。重症度指標は、代謝性アシドーシス、痙攣、意識障害の3つとした。症例の内訳は、重症1例、中等症0例、軽症19例、判別不能1例であった。

図2には、採血時刻の不明な5例のデータ(いずれも軽症で低値)を除いて示した。Doneの評価ラインのうち中毒発症と重症化の2本を重ねて図示してあるが、判別精度はアセトアミノフェント同様に、傾向は読み取れるものの、十分とは言えないようだ。

#### 3. イブプロフェン(図3)

2例が登録され、軽症1例、判別不能1例であった。常用量の服用に比して10倍程度の血中濃度では、さほど重症な中毒は生じないと推定される。

#### 4. フェニトイン(図4)

2例が登録され、軽症2例であったが、いずれも曝露から採血までの時間が不明であった。文献例から想像すると、10～100 $\mu\text{g/mL}$ の領域で軽症から中等症への移行すると推定される。

#### 5. バルプロ酸(図5)

1例が登録されたが、軽症で血中濃度も治療域であった。

#### 6. カルバマゼピン(図6)

5例が登録されたが、そのうち1例の測定値はきわめて低かったため除外した。また、2例は多剤服用のために重症度評価が困難であったため、残る2例のみを図示する。他の資料からのデータも参考にすると、40～50 $\mu\text{g/mL}$ 以上でかなり強い中毒症状をあらわす可能性が高い。

#### 7. レボメプロマジン(図7)

重症の1例が登録された。採血タイミングから考えて、おそらくピーク値をとらえていると想像されるが、常用量の100倍を越える血中濃度でも、治療が適切であれば死亡しないことが示唆される。

#### 8. プロメタジン（図8）

8例が登録されたが、死亡例はなかった。2例の血中濃度は検出限界以下であったため、図には6例を示す。いずれも多剤併用例のため重症度評価は困難であった。ただし、常用量の10~1000倍の血中濃度でも、治療が適切であれば死なないことが明確に示された。

#### 9. ゾテピン（図9）

1例が登録されたが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。ただし、常用量の1000倍の血中濃度でも、治療が適切であれば死なないことが示唆された。

#### 10. クエチアピン（図10）

軽症の1例が登録された。ただし、常用量の10倍の血中濃度でも、中毒症状は軽微であることが示唆された。

#### 11. スルピリド（図11）

1例が登録されたが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。

#### 12. ジフェンヒドラミン（図12）

5例が登録された。症例の内訳は、死亡1例、中等症2例、軽症2例であった。死亡例の採血タイミングと死因（ジフェンヒドラミンが死亡に関係したか否か）が不明ではあるが、1 $\mu$ g/mL以上でかなり強い中毒症状をあらわすことが示唆された。

#### 13. カフェイン（図13）

中等症の2例が登録されたが、うち1例は採血タイミングが不明であった。他の文献症例データ等も参考にすると、100 $\mu$ g/mL以上でかなり強い中毒症状をあらわし、1000 $\mu$ g/mL前後では死する可能性が高いと推定される。

#### 14. テオフィリン（図14）

6例が登録されたが、うち1例は重症度評価が困難であったため、図からは外した。残る5例も軽症であり、常用量の血中濃度よりも数倍程度では、中毒症状は比較的軽いことが示唆された（薬物副作用として軽視してよいという意味ではない）。

#### 15. ナファゾリン（図15）

2例が登録され、その内訳は重症1例、中等症1例であった。ナファゾリンは治療

的には全身投与される薬物ではないため、常用量の血中濃度というものはないが、数十ng/mLでかなり強い症状があらわれ、100ng/mLでは重症化することが示唆された。

#### 16. ジゴキシン（図16）

3例が登録され、その内訳は中等症2例、軽症1例であった。よく知られている通り、常用量の血中濃度の数倍で、注意すべき中毒症状が出現した。

#### 17. ニフェジピン（図17）

1例が登録されたが、軽症であった。他の文献症例データ等も参考にすると、数百ng/mLの領域で強い循環器症状をあらわすようだが、今回検討したデータだけでは不明な点も多い。

#### 18. リドカイン（図18）

重症の2例が登録されたが、1例は持続静注中の事例である。

#### 19. フェノバルビタール（図19）

17例が登録されたが、死亡例はなかった。すべて、多種類の精神神経用薬の大量服用例であるため、フェノバルビタールの中毐症状だけを切り離して重症度評価するのは困難であった。したがって、図には意識障害スケール（JCS）によって分類した。

むしろ、ここで注目されるのは、科警研資料やAAPCC報告書の死亡例データをはるかに上回る血中濃度が少なからず記録されている点である。すなわち、適切な呼吸/循環管理を行えば死ぬことはないという、臨床医の経験則が裏付けられたと解釈してよからう。

#### 20. ペントバルビタール（図20）

5例が登録され、死亡1例であったが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。死亡例は曝露から20時間後の発見であり、死因の評価が困難である。

#### 21. ブロムワレリル尿素（図21）

5例が登録され、内訳は重症4例、中等症1例であった。死亡例はなかった。いずれも、単剤であったり、配合剤でも本剤が中毒症状の主原因と思われるケースばかりであった。したがって、これらの症例には、重症度指標として意識レベルの使用が可能であった。ただ、軽症例では意識レベルの変動があるため、初診時の1ポイントの記載だけでは正確な評価ができない可能性がある。そこで、今回は意識レベルよりも気管挿管の有無を優先的に用いた。ただし、

この5例に限っては、初診時意識レベルと気管挿管はほぼ相関しており、さらに血中濃度も臨床症状をよく反映していた。

#### 22. ニトラゼパム（図 22）

3例が登録され、内訳は重症、中等症、軽症が各1例であった。常用量の血中濃度の10倍で意識障害があらわれることが示唆された。

#### 23. フルニトラゼパム（図 23）

3例が登録されたが、死亡例はなかった。いずれも昏睡（JCS100以上）であったが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。

#### 24. トリアゾラム（図 24）

1例が登録されたが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。

#### 25. ゾルピデム（図 25）

軽症の1例が登録された。常用量の血中濃度の10倍程度では、中毒症状は比較的軽いことが示唆された。

#### 26. 三環系抗うつ薬

##### (1) アモキサピン（図 26）

5例が登録され、内訳は重症1例、中等症3例、軽症1例であった。

##### (2) イミプラミン（図 27）

2例が登録され、内訳は重症1例、中等症1例であった。

##### (3) クロミプラミン（図 28）

2例が登録され、内訳は中等症1例、軽症1例であった。

##### (4) アミトリプチリンおよびノルトリプチリン（図 29）

7例が登録され、内訳は死亡1例、中等症3例、軽症3例であった。なお、アミトリプチリンは体内で代謝されてノルトリプチリンに変化する。この両者の生物活性はほぼ同等と考えられているため、ここでは2つを合わせて図示した。ただし、薬物分析で両者を測定している場合と、アミトリプチリンのみを測定している場合があり、図中にそれを区別して示した。

以上5種類の三環系抗うつ薬に共通する特徴は、常用量の血中濃度の10倍程度でも、かなり危険な中毒症状が出現していることである。しかも、血中濃度と症状の重症度には相関がまったく見られない。

この理由は、おそらく、三環系抗うつ薬の主要な中毒症状が心毒性（とくに不整脈の誘発）にあるためであろう。

#### 27. フルボキサミン（図 30）

3例が登録されたが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。

#### 28. ミルナシプラン（図 31）

1例が登録されたが、多剤併用例のため重症度評価は困難であった。

#### 29. パラコート、ジクワット（図 32）

21例のパラコート/ジクワット合剤中毒、および、1例のジクワット単剤中毒が登録された。

パラコート/ジクワット合剤では、主たる死因はパラコートによるものと考えられるため、図32にはパラコートの血中濃度だけを記入してある。このうち、生存4例、死亡17例であったが、採血ポイントの不明な6例のデータは図から外した。また、他の文献症例のデータも追加記入し、Proudfoot予後推定曲線を重ねて図示した。ほとんど大部分のケースが古典的なProudfoot曲線によって判別される。

一方、ジクワット単剤の1例（生存）について見ると、Proudfoot曲線のはるか上方（致死域）に存在する。すなわち、ジクワットの致死毒性がパラコートよりもかなり軽いことが、この症例からもうかがえる。

#### 30. グルホシネート（図 33）

6例が登録され、死亡例はなかった。内訳は重症5例、軽症1例であった。

図33には、他の文献症例のデータも追加記入し、小山の評価ラインを重ねて図示した。この判別精度は非常に良好と思われる。

#### 31. グリホサート（図 34）

4例が登録され、内訳は死亡1例、重症1例、軽症2例であった。症例を集積すれば判別線を引くことが可能であると考えられる。

#### 32. MEP(フェニトロチオン)（図 35）

19例が登録され、内訳は死亡1例、重症6例、中等症3例、軽症5例、重症度評価不能4例であった。大ざっぱに見ると、軽症例とそれ以外とは、血中濃度領域がかなりよく分離される。すなわち、曝露後早期に5~8 μg/mL以上で危険であることがわかる。しかし、死亡例の血中濃度が軽症例の領域に近いなど、個々の症例についての精度には、さらに検討が必要である。

#### 33. その他の有機リン剤

##### (1) DDVP（図 36）

2例が登録され、内訳は死亡1例、重症1例であった。

(2) マラソン（図37）

4例が登録され、内訳は重症3例、重症度評価不能1例であった。

(3) アセフェート（図38）

2例が登録され、内訳は重症1例、軽症1例であった。

(4) ピリダフエンチオン（図39）

軽症1例が登録された。

(5) ピリミホス（図40）

軽症1例が登録された。

以上5種類の有機リン剤は症例数が少なく、文献での報告も乏しい。症例を集積すればフェニトロチオンと同様な傾向が見られるかもしれない。

34. メソミル（図41）

死亡した1例が登録された。

35. エチレングリコール（図42）

2例の死亡症例が登録された。2例ともかなり低い血中濃度であったため、文献症例のデータを多数集めたが、中毒症状の重症度と血中濃度の間には関係を見出せなかつた。

36. メタノール（図43）

4例が登録され、内訳は重症2例、軽症1例、重症度評価不能1例であった。エチレングリコールと同様に、文献症例のデータを多数集めたが、中毒症状の重症度と血中濃度の間には関係を見出せなかつた。

37. シアン化水素（図44）

重症の1例が登録された。

38. 硫化水素（図45）

3例が登録され、内訳は死亡1例、重症1例、中等症1例であった。

39. ニコチン（図46）

中等症の3例が登録された。

40. 亜硝酸（図47）

重症の1例が登録された。

41. クレゾール（図48）

3例が登録され、内訳は重症2例、軽症1例であった。5~10 μg/mL程度が全身症状の現れる危険域かもしれない。

42. MDMA（図49）

軽症の1例が登録された。文献症例のデータを多数集めたが、中毒症状の重症度と血中濃度の間には関係を見出せなかつた。

43. メチロン（図50）

軽症の2例が登録された。

44. 4-0-メチルピリドキシン（図51）

銀杏を食べた3例が登録されたが、1例は重症度評価ができないため図から外した。他の2例はいずれも痙攣が続き、重症と判定した。文献症例のデータと併せて、危険域は10 ng/mL程度であろうと推測される。

45. テトロドトキシン（図52）

軽症の1例が登録された。

46. トリカブト（図53）

2例が登録され、内訳は死亡1例、重症1例であった。

47. ハシリドコロ（図54）

ハシリドコロを食した結果、中等症の中毒症状の現れた1例が登録された、アトロピンおよびスコポラミンを分析した。

## D. 考察

以上に述べたごとく比較的少数例ではあっても、血中濃度と臨床的な重症度の関連から興味深い知見がいくつも示唆された。しかし、それはストレートな関係ではなく、中毒の状況や患者側因子によって複雑に修飾された関係であることは容易に想像される。血中濃度を臨床に活用するには、そうした修飾因子を解き明かすことが必要であり、それが本研究の主要な課題であろう。ここでは、次へ引き継ぐべき2つの問題を、簡単に指摘するにとどめる。

### 1. 臨床的重症度の判定方法をいかに工夫するか

生命予後（生死の区別）は、データが操作される可能性がないという意味では、もっとも単純明快な指標である。しかし、致死率の高いパラコートなど、ごく一部の物質を除いて、この指標を利用するためには膨大な症例数の集積を必要とする。

一方、臨床症候（検査値も含めて）から指標を選んで重症度分類することも、一般論としては可能である。個々の中毒物質について、主要な標的臓器や中毒症状は分かれているので、そうした知識から適切な指標を選択すればよい。本研究においても、主な中毒物質につき、そうした観点から検討し、実際にいくつかの簡便な指標を提案した。しかし、それを急性中毒の全般に適応できるよう普遍化するのは難しいと考える。ただし、いくつかのグループに分ければ可能かもしれない。たとえば、主要な標的臓器ごとに分ける、あるいは、近年、欧

米で唱えられているような中毒症候群(toxicdrome)の概念を利用する方法である。おそらく、今回のヒト中毒症例データベースで行ったような具体的な作業を積み重ねる中で、工夫しつつ、洗練していくしかないであろう。すなわち、一定のグループに適用できる指標を仮に設定したうえ、データベース症例を当てはめて検証する、検証によってさらに指標を改善する、という作業の繰り返しである。今後は、そうした方向で検討したい。

## 2. 多剤併用中毒症例の扱い

医薬品、とくに精神神経用薬による急性中毒患者の大部分は多剤併用である。こうした症例については、ひとつの中毐物質の役割とその結果(中毒症状)を一対一に対応させて評価するのは容易でない。今回の解析でも、この点は突っ込んで検討することができなかつた。ただし、こうした症例集積がまったく無駄かどうか、即断すべきではないだろう。

## 3. 治療による介入の効果

たとえば、中枢神経系を抑制する中毒物質の場合に、血中濃度がきわめて高くても、プロスペクティブに集積した症例の生命予後は良好であった。これを検視例などの死後に採血した血中濃度と比較すると、むしろ死亡例よりも救命例のほうが高い場合が少なくなかつた。中毒症状が現れて死亡するまでの間に代謝排泄が進むという理由だけでなく、ある種の中毒症状に対しては、適切な治療介入の有無が転帰に大いに関与すると解釈するのが妥当であろう。

これと対極に位置するのはパラコートである。血中濃度は、あらゆる治療の試みをあざ笑う如く、正確に生命予後を示す。

## E. 結論

ヒト中毒症例データベースに集積された症例の血中濃度分析値と、中毒の臨床的重症度の関係を探る試みには、種々の知見を生み出す可能性を期待できることが示された。しかし、それはかなり複雑な関係性であり、修飾因子を巧みに解きほぐす工夫が要求される。今後にもっとも必要な作業は、(1)症例数を継続的に増やすこと、(2)重症度判定基準を確立することの2つである。とくに、後者については、標的臓器あるいは中毒症候群などによって分類されるグル

ープごとに、評価指標を作成する作業が急がれる。学会などの協力を得て、多くの中毒臨床医、中毒専門家で検討を行い、評価されるべきである。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 黒木由美子、吉岡敏治、白川洋一、他：ヒト急性中毒症例収集と利用の現状と課題、薬物・毒物の先端的研究の基盤構築とトキシコインフォマティクスに基づく治療の応用記念講演会・報告会(東京)、2006年2月。
- 2) 第28回日本中毒学会総会、ワークショップ(愛媛)、2006年7月発表予定。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1 薬物血中濃度の測定された中毒原因物質  
(○印は図示したもの)

【医薬品】

- 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
- ノルトリプチリン
- アモキサピン(アモキサン(R))
- イミプラミン(トフラニール(R))
- クロミプラミン
- フルボキサミン[マレイン酸]
- ミルナシプラン
- リチウム
- クエチアピン
- ゾテピン  
リスペリドン
- 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
- ペントバルビタール  
アモバルビタール  
エチゾラム  
ジアゼパム(セルシン(R))
- トリアゾラム(ハルシオン(R))
- ニトラゼパム
- フルニトラゼパム(サイレース(R)、ロヒプノール(R))
- ゾルピデム(マイスリー(R))
- プロムワレリル尿素  
リルマザホン(リスミー(R))
- 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(R))
- ジゴキシン
- ジフェンヒドラミン
- ナファゾリン
- プロメタジン[塩酸]  
プロムヘキシン[塩酸]
- カフェイン
- テオフィリン
- ニフェジピン
- リドカイン[塩酸]  
メラトニン

## 【農薬】

- DDVP (ジクロルボス)  
DEP  
EPN
- MEP/フェニトロチオン (スミチオン(R))  
PAP
- アセフェート  
ダイアジノン
- ピリダフエンチオン
- ピリミホスメチル
- マラソン  
NAC/カルバリル
- メソミル (ランネット(R))  
臭素 (臭化メチル)
- パラコート
- ジクワット
- グリホサート
- グルホシネット

## 【その他】

- アセトン
- 塩化メチレン
- トリクロロエチレン
- キシレン
- トルエン
- ヘキサン
- シクロヘキサン
- 馬尿酸
- エタノール
- エチレングリコール
- メタノール  
ギ酸 (メタノール代謝物)  
2-プロパノール
- クレゾール  
オルトジクロルベンゼン  
ジクロロベンゼン  
パラジクロロベンゼン  
キシレノール Free  
フェノール Free  
アジドイオン
- シアノ化水素\*  
ナトリウム
- ニコチン  
ヒ素  
ホウ酸  
亜鉛
- 亜硝酸
- 硫化水素

- 4-O-メチルピリドキシン
- テトロドトキシン
- アコニチン
- ジェサコニチン
- ヒパコニチン
- メサコニチン
- 5-MeO-DIPT
- MDMA
- Methylone

表2 重症度基準

CD	物質(群)名称	1(軽症)	2(中等症)	3(重症)	4(死亡)
1	アセトアミノフェン	悪心、嘔吐	肝障害 GOT,GPT < 1500IU/l	肝障害 GOT,GPT > 1500IU/l アンモニア 凝固異常 ビリルビン > 5mg/dl	
2	サリチル酸系	7.25 < pH -8 < BE	7.15 < pH < 7.24 -15 < BE < -8 痙攣発作	pH < 7.15 BE < -15 痙攣重積	
3	プロムワレリル尿素	JCS1桁	JCS2桁	JCS3桁	
4	カフェイン	悪心、嘔吐	VT/VF以外の不整脈 痙攣発作	VT/VF 痙攣重積	
5	パラコート剤	呼吸不全なし 軽度の口腔内びらん	挿管を要さない程度の呼吸不全 2 mg/dl < クレアチニン < 5mg/dl 嚥下困難を伴う口腔内びらん	挿管を要する呼吸不全 クレアチニン > 5 mg/dl	
6	有機リン剤	ムスカリン症状のみ (症状名)	挿管を要さない程度の呼吸不全 痙攣発作	挿管を要する呼吸不全 痙攣重積 筋力低下	
7	グルホシネット	JCS1桁	痙攣発作 一次的な呼吸停止	JCS2桁 JCS3桁	
8	フッ化水素	<10%BSA	II度 10% < BSA < 50% III度 < 2%BSA 壊死	II度 > 50%BSA III度 > 2%BSA 切断を要する壊死	
9	メチルアルコール	7.25 < pH -8 < BE	7.15 < pH < 7.24 -15 < BE < -8 視覚異常	pH < 7.15 BE < -15 失明	
10	エチレングリコール	7.25 < pH -8 < BE	7.15 < pH < 7.24 -15 < BE < -8 2 mg/dl < クレアチニン < 5 mg/dl	pH < 7.15 BE < -15 クレアチニン > 5 mg/dl	
11	幻覚性アンフェタミン類	JCS1桁	痙攣発作	JCS2桁	
12	幻覚性トリプタミン類	悪心、嘔吐 JCS1桁	痙攣発作	JCS2桁	
13	亜硝酸エステル類	10% < MetHb < 30%	30% < MetHb < 50% 低血圧 痙攣発作	MetHb > 50% 低血圧 痙攣重積	
14	三(四)環系抗うつ薬	JCS1桁	3以外の不整脈 痙攣発作	JCS2桁	
				JCS3桁	

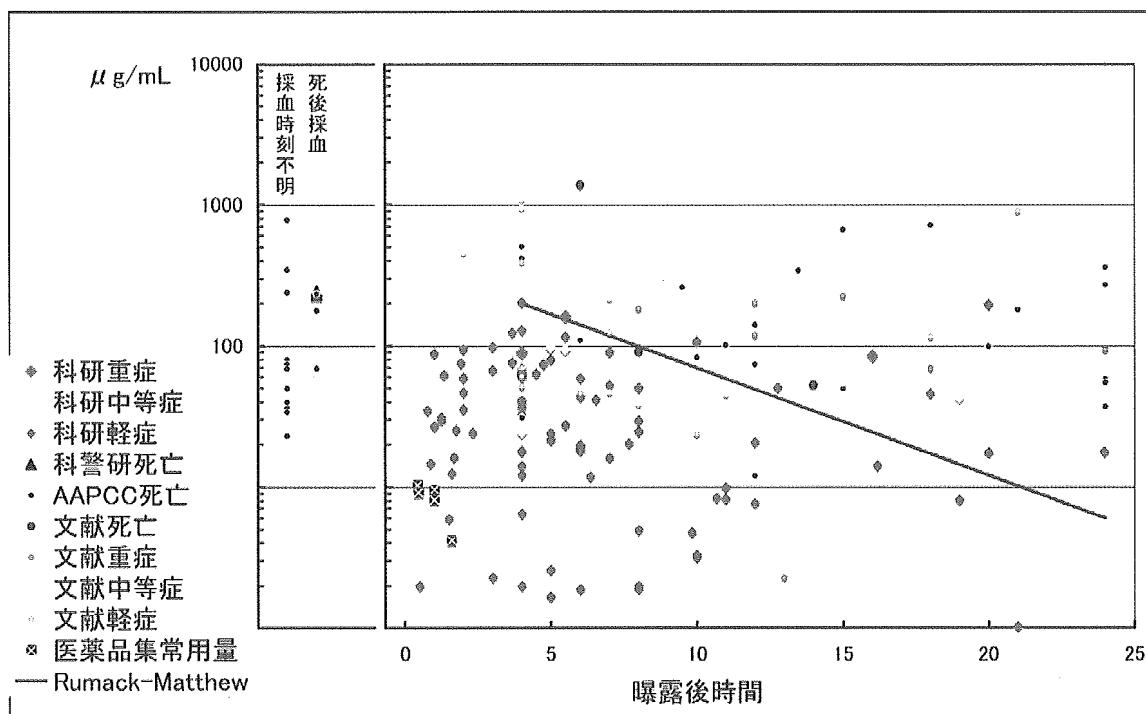


図1 アセトアミノフェン

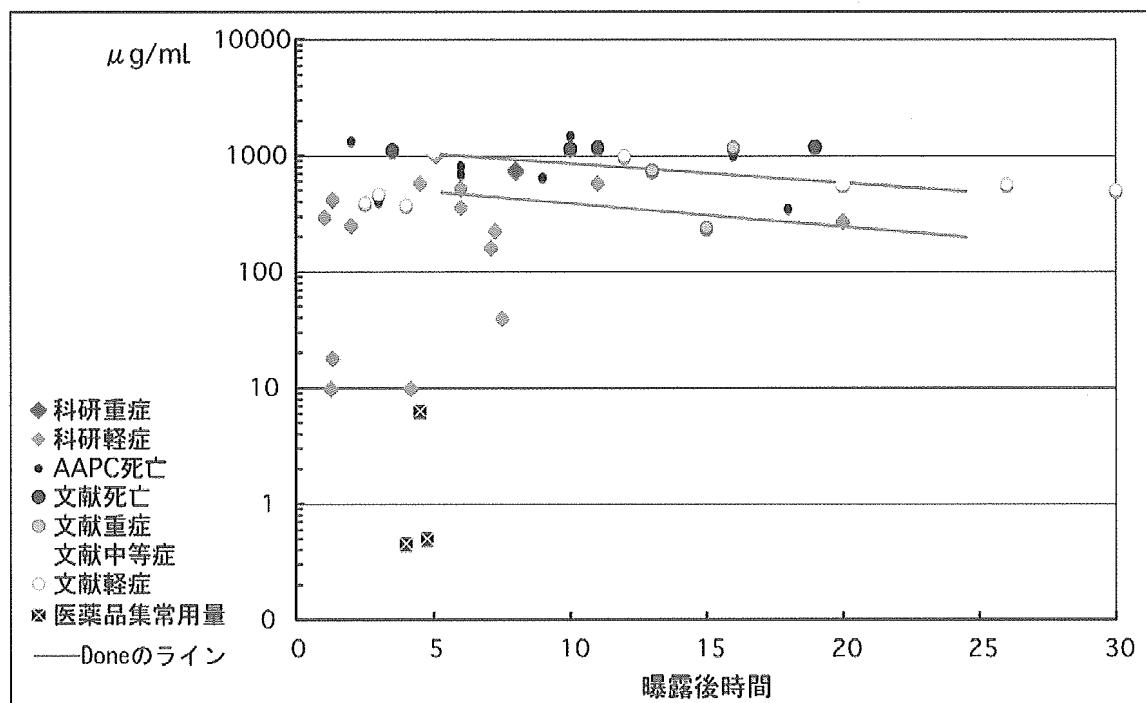


図2 サリチル酸

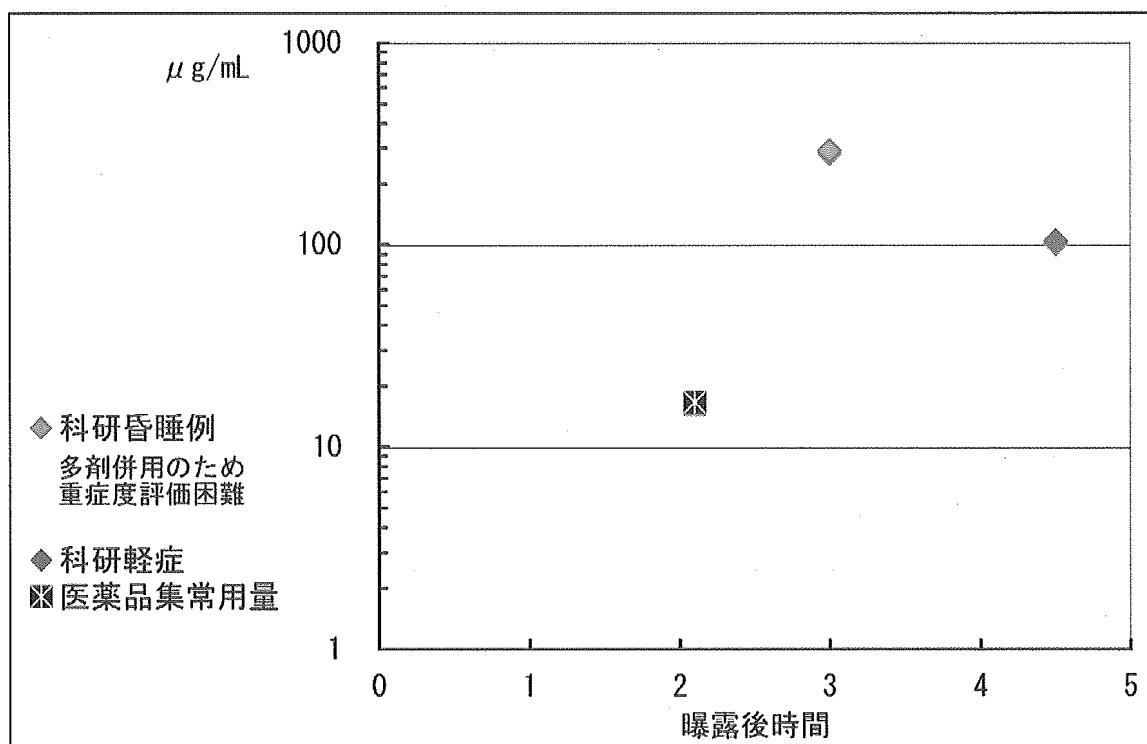


図3 イブプロフェン

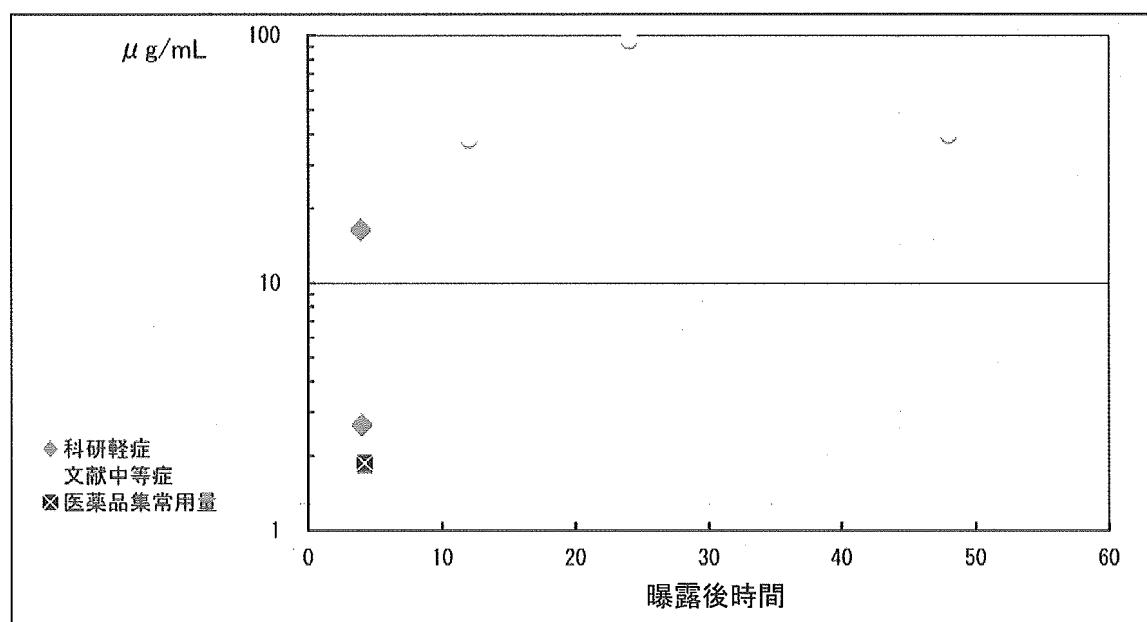


図4 フェニトイン

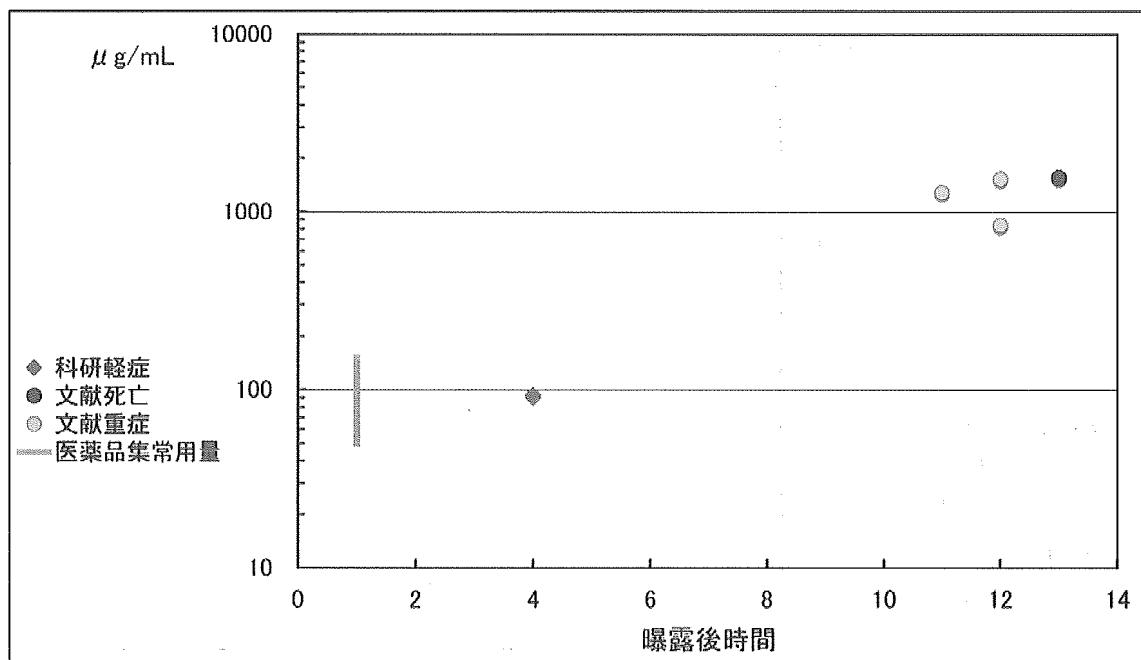


図5 バルプロ酸

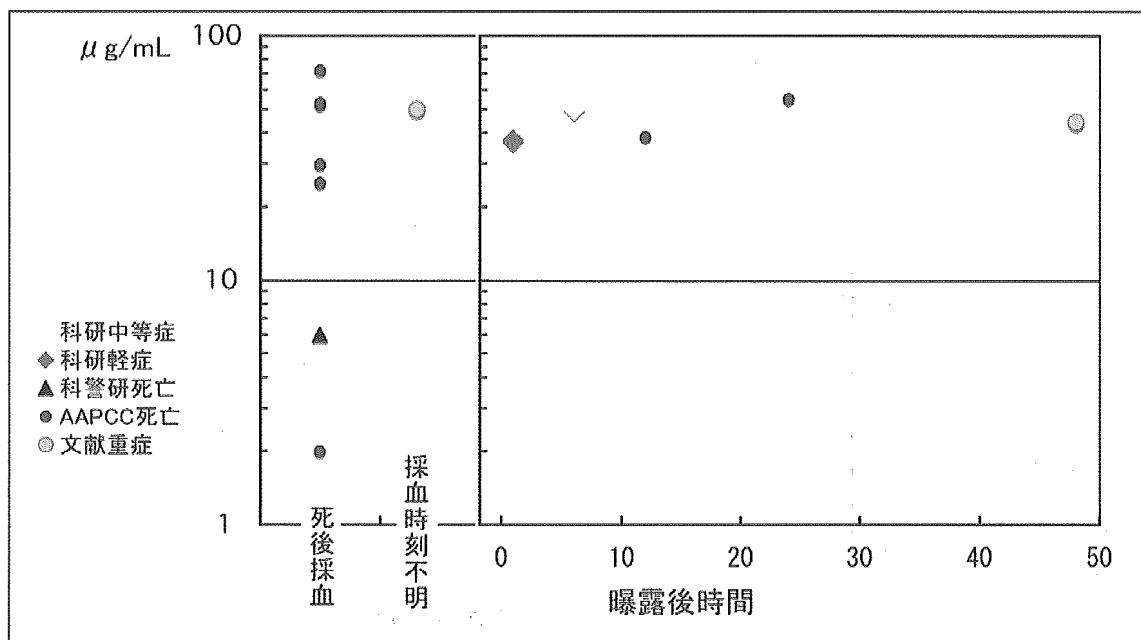


図6 カルバマゼピン

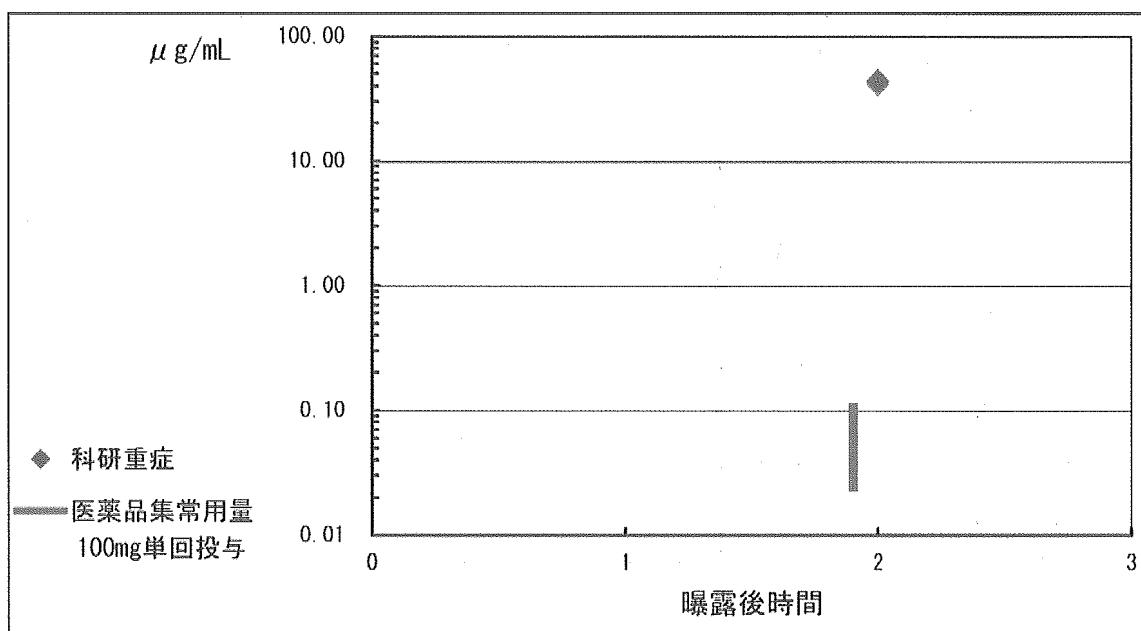


図7 レボメプロマジン

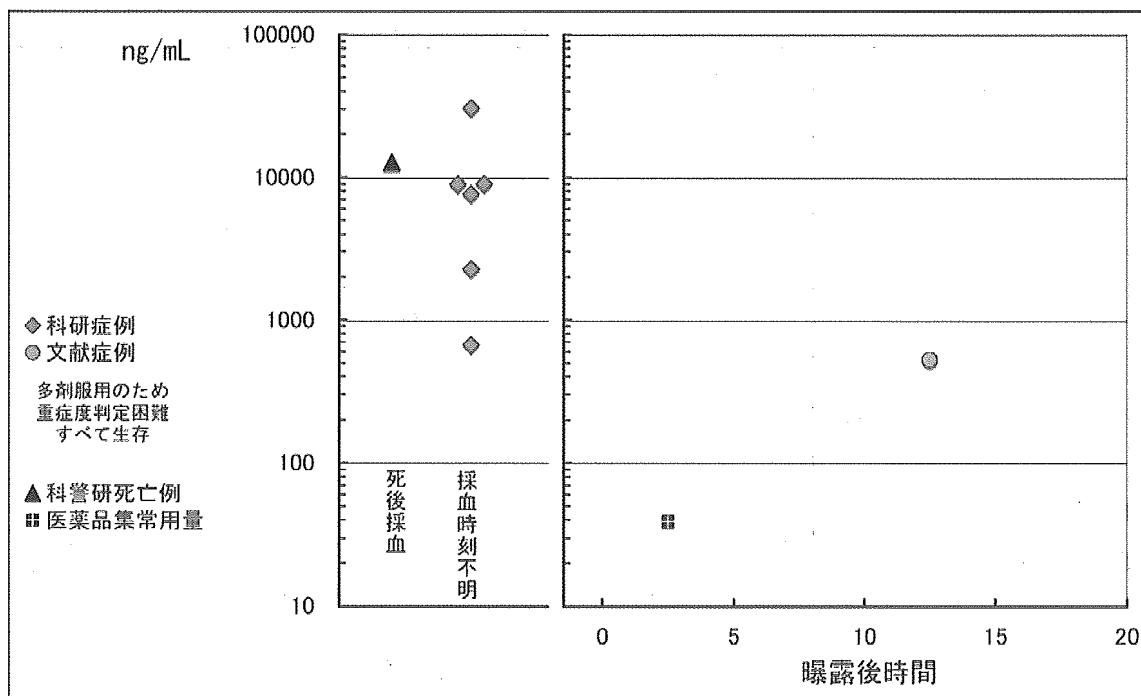


図8 プロメタジン