

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～17 年度 総合研究報告書
主任研究者 杉本 侃

平成 18 年 (2006 年) 3 月

目 次

I.	総合研究報告		
	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	-----	1
	杉本 侃		
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----	13

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 研究顧問

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、収集したデータから化学物質のリスク評価を行う手法を確立することを目的とする。3年間の本研究により以下の成果が得られた。

- (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：化学物質によるヒト急性中毒症例を前方視的に統一フォーマットで全国的に収集する「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」を構築し、運用した。2003年11月～2006年2月までに血中濃度値を含む318症例が登録され、本研究班の評価対象とした。さらに、症例を評価する基礎データとして、文献から検索した中毒症例の血中濃度値と生命転帰または主要症状などを登録した「血中濃度データベース」を整備した。継続的な運用が可能な症例登録システムである「ヒト急性中毒症例データベース」ホームページを構築し、Web上で公開した。
- (2) ヒト急性中毒症例データベースの構築：国際化学物質安全性計画（IPCS）、米国中毒対策センター連合（AAPCC）および日本中毒情報センター（JPIC）がそれぞれ運用している、既存の中毒症例収集フォーマット3種の比較検討を行い、国際比較可能な定義とフォーマットによる「急性中毒症例調査用紙」と「ヒト急性中毒症例データベース（全物質用、12化学物質（群））」を作成した。さらに、Web上でヒト急性中毒症例を登録する「ヒト急性中毒症例データベース 症例登録システム [web版]」を構築した。
- (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：1986年9月～2005年12月にJPICへ照会され血中濃度が判明した599症例の詳細検討を行い、中毒症例を評価する基礎データとして「JPIC内部用急性中毒症例データベース」を整備した。さらに、海外の中毒症例収集ネットワークの実態調査を行った結果、特に米国およびドイツ語圏の国では、中毒対策センターが化学物質/消費者製品による中毒症例を収集・解析するのに重要な役割を果たしていること、小児の症例収集が実施されていることなどが判明した。
- (4) ヒト中毒症例重症度評価の検討：本研究班で収集した症例168症例およびJPICが過去に収集した390症例の合計558症例について、IPCSが提唱しているPoisoning Severity Score（PSS）により重症度評価を行いその妥当性を検討した。その結果を基に12化学物質（群）に関して、より簡略化した本邦独自の重症度評価「Japan Simplified PSS（JSPSS）」を確立した。これにより救急医以外でも急性中毒の重症度を簡単に評価することが可能になった。
- (5) ヒト中毒症例の予後推定：(1)で収集した318症例について、血中濃度と重症度および転帰との関連について解析した。その結果、致死率の高いパラコート/ジクワット中毒に関して、摂取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。また、アセトアミノフェンでは、血清ALT（GPT）による肝障害分類を重症度指標として用いたが、摂取後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 ノモグラムの精度は必ずしも高くなかったなど、ノモグラムでの評価によるいくつかの興味深い知見が化学物質別に示され、前方視的調査が有用であることが判明した。
- (6) ヒト中毒症例の毒物分析評価と分析精度管理：207件の症例発生連絡を受け、166症例（502検体）の分析試料を受領した。本研究で構築した「分析ネットワーク」（1化学物質を1機関において同一方法で分析し精度管理を図る）により117症例の分析が終了した。救命救急センターにおける薬毒物分析実態調査（回答59施設）では、添加した薬毒物を同定できた施設は約65%であった。しかし、定量値や有効数字、前処理や分析の精度まで吟味した施設は少ないことが判明した。分析技術の向上と精度管理された方法の普及が必要である。化学物質のリスク評価にヒトデータを利用するための残された課題は、(1)化学物質（群）別、消費者製品別、小児などの中毒症例の収集強化、(2)症例評価と解析のためのデータベースなど解析手段の確立、(3)精度管理された分析体制の強化である。さらに、関連機関や学会、医療機関などとさらに協力し、システムの実運用を進める必要がある。

分担研究者

吉岡 敏治 (財) 日本中毒情報センター 専務理事
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 常務理事
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

化学物質のリスク評価は、従来、動物実験の毒性値 (LD₅₀値など) 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。ヒト培養細胞などでの毒性評価も進められているが、ヒトのリスク評価に至るにはまだまだ困難な状況である。

本研究班では、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、収集したヒトデータから化学物質のリスク評価を行う手法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

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 (吉岡敏治)

中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析などを専門とする各分担研究者および協力研究者と討議を行い、化学物質によるヒト急性中毒症例を前方視的に統一フォーマットで全国的に収集する「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」を構築し、実稼働させた。なお、分析は広島大学を代表窓口とし、1化学物質を1機関において同一方法で分析することにより、精度管理を図った。

症例収集期間は2003年11月～2006年2月とし、全国の医療機関より文書にて研究協力受諾を得たうえで、実際に中毒症例が発生すれば、発生連絡および分析依頼を受けた。さらに、中毒物質の分析を日頃から自施設で積極

的に行っている救命救急センター6施設へ依頼し、中毒症例の登録を受けた。

急性中毒の発生頻度、重症度およびリスク評価の観点から選定した化学物質(群)に関して、化学物質(群)別の症例収集データベースを作成し、文献の中毒症例に基づき血中濃度に関するデータベースを整備した。さらに、継続的な運用が可能な症例登録システムを構築した。

2. ヒト急性中毒症例データベースの構築 (波多野弥生)

既存の中毒症例収集フォーマットとして、
a) International Programme on Chemical Safety (国際化学物質安全性計画、IPCS) の INTOX Programme Harmonised Data Collection、
b) American Association of Poison Control Centers の Toxic Exposure Surveillance System、
c) 日本中毒情報センター(JPIC)の急性中毒症例調査用紙、の3種を比較検討し、国際比較が可能な急性中毒症例収集フォーマットとして、調査用紙、およびMicrosoft Access を用いてデータベースを構築した¹⁾。また、急性中毒の発生頻度、重症度およびリスク評価の観点から化学物質(群)を選定し、それらに関して、化学物質(群)別調査用紙を作成した。さらにMicrosoft Windows Server 2003およびMicrosoft Access 2002を用いて、インターネットを介した症例登録システムを構築した。

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)

1986年9月～2003年12月にJPICで受信し、追跡調査し得た血中濃度分析値を含む520症例を「JPIC内部用ヒト急性中毒データベース」¹⁾²⁾へ入力し、遡及的に検討を行い問題点を抽出した。2004年1月～2005年12月にJPICで受信し、本研究班で作成した「急性中毒症例調査用紙」を用いて収集し得た血中濃度値を含む79症例を同データベースへ入力し、解析した。

海外の中毒対策センターにおけるヒト中毒症

例収集ネットワークについて、2003-2005年に開催された IPCS (International Programme on Chemical Safety) ワークショップ、欧米の臨床中毒学会報告から実態調査した³⁻¹⁰⁾。

4. ヒト中毒症例重症度評価の検討(大橋教良)

本研究で前方視的に収集した症例および JPIC が収集した中毒症例 (抗うつ薬中毒、エチレンジグリコール、フッ化水素、硫化水素、塩素、クロロピクリンなどを含む) 588 症例の重症度評価 (IPCS PSS) を行った。また、有機リン剤中毒に特化した重症度評価を試みた。

さらに、IPCS が提唱する Poisoning Severity Score (PSS)¹¹⁾に準拠し、かつ、日本独自の重症度評価の簡易スコアリングを化学物質(群)別に作成し、さらに改良を加えた。

5. ヒト中毒症例の予後推定 (白川洋一)

前方視的研究に登録した 318 症例の主要な中毒原因物質 (54 品目) ごとに、血中濃度データと重症度および転帰の相関を検討した。特に、既存のノモグラムがある 4 化学物質 (アセトアミノフェン、サリチル酸 (アスピリン)、パラコート、グルホシネート) について詳細に検討した¹²⁻¹⁵⁾。

分析値の妥当性および意義を評価するにあたり、国内外で報告のあった資料や文献による血中濃度 (中毒濃度、治療濃度)、致死量、中毒量などを参考とした。

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)

精度管理を図るため、1 化学物質を 1 機関において同一方法で分析する「分析ネットワーク」を構築し、本研究で前方視的に登録した症例について生体試料の分析を行った。

さらに、薬毒物分析の実態調査として、高度救命救急センターを含む救命救急センター170 施設に参加依頼を行い、承諾の回答があった施設に検査試料を配布し、回答を得た施設について解析した。

(倫理面での配慮)

本研究で症例収集を行うにあたっては患者血

液の採取を伴うため、患者 (もしくは代理者) の同意を文書で得、さらに医療機関もしくは JPIC の倫理審査委員会の承認を得た。

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 (吉岡敏治)

中毒臨床、中毒情報、法医学・中毒分析などを専門とする各分担研究者および協力研究者で討議を行い、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。

2003 年 11 月～2006 年 2 月に全国の医療機関 116 施設より文書にて研究協力受諾を得て、207 症例の分析依頼を受けた。そのうち、JPIC へ症例報告があり「急性中毒症例データベース」へ登録した 169 症例、および広島大学を代表窓口とした「分析ネットワーク」で血中濃度分析が終了した 117 症例を評価対象とした。さらに、中毒物質の分析を日頃から自施設で積極的に行っている救命救急センター6 施設から、202 症例の登録を受けデータを追加した。

また、急性中毒の発生頻度、重症度およびリスク評価の観点から選定した 12 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、パラコート、有機リン剤、グルホシネート、メチルアルコール・エチレンジグリコール、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)に関し、「化学物質(群)別急性中毒症例データベース」を構築し、化学物質別の中毒症例の詳細評価を可能とした。また、上記 12 化学物質(群)に環系抗うつ薬を加えた 13 化学

物質(群)について、症例評価のための基礎データとして、文献から検索した中毒症例を基に1,430件の血中濃度値と生命転帰または主要症状などを登録した「血中濃度データベース」を整備した。

さらに、広く継続的な運用が可能な症例登録システムとして、「ヒト急性中毒症例データベース」ホームページを構築し、Web上で公開した。

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た結果、最も項目が多く網羅性が高いのはIPCSのフォーマットであった。ヒト急性中毒症例収集における収集項目は、臨床医の意見を踏まえ、化学物質分析関連などの必須項目を加え、全215項目とした。それに基づきヒト急性中毒症例収集統一フォーマットとして、「急性中毒症例調査用紙(全物質用、12化学物質(群)用)」およびMicrosoft Accessを用いて「ヒト急性中毒症例データベース」を作成した。

さらに、Microsoft Windows Server 2003およびMicrosoft Access 2002を用いて、「ヒト急性中毒症例データベース 症例登録システム

[web版]」を構築した。インターネットを介して登録された症例情報は、JPICのサーバー上にあるデータ受け入れデータベースから「ヒト急性中毒症例データベースデータ集積用本体」に追加され、Microsoft Access版や急性中毒症例調査用紙を介して登録された症例情報とともに管理される。セキュリティ面では、IDとパスワードを配布することにより部外者の侵入を排除し、さらにSSLによる暗号化、強制ログアウトを採用した。以上より、ヒト急性中毒症例データベースへの症例登録に対し、①インターネットを介した入力・登録 [web版]、②スタンドアローン型データベースへの入力・返送

[Microsoft Access版]、③登録用紙(急性中毒症例調査用紙)への記入・返送 [用紙版]の3

種類の登録方法が整備された。

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へ照会された症例のうち、血中濃度が判明した520症例について新たに構築した「JPIC内部用急性中毒データベース」へ入力し遡及的に検討した。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、化学物質数も127種に及ぶことから、JPIC収集症例は症例評価の基礎データとして重要な情報源であることが判明した。しかし、問題点として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が明らかになった。そこで、本研究班で作成した「急性中毒症例調査用紙」を用いて新たに収集した血中濃度値を含む79症例を解析した結果、中毒症状などを選択式にしたことにより、評価に必要な症状や検査値、時間因子や単位の欠損事項が減少し、JPICデータの信頼性が向上したことが示唆された。

さらに、海外のヒト中毒症例収集ネットワークの実態調査を行った結果、特に米国とドイツ語圏の国々では、中毒対策センターと化学物質のリスク評価や災害対応を実施する関連機関や学会などが協力して、家庭用化学製品を含む化学物質によるヒト中毒症例を収集、評価、利用、公開するシステムを構築していることが判明した。また、小児の症例など中毒についても解析が行われていることが判明した。

4. ヒト中毒症例重症度評価の検討(大橋教良)

本研究班で前方視的に収集した中毒症例およびJPICが収集した中毒症例588症例の重症度評価(IPCS PSS)、および有機リン剤中毒に特化した重症度評価を試みた結果、IPCSが提唱するPSSは、個々の中毒起因物質では極めて簡便な重症度の指標として有用と考えられた。しかし、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。

中毒の重症度を規定するのは、標的臓器の症状、兆候にほかならず、標的臓器のみをスコアリングしてゆけば、簡単にかつ確実にスコアリングできると考え、12化学物質(群)(アセトアミノフェン、サリチル酸(アスピリン)、環系抗うつ剤、ブロムワレリル尿素、有機リン剤、パラコート、グルホシネート、メチルアルコール、エチレングリコール、フッ化水素、幻覚性トリプタミン類、亜硝酸エステル類)に関して、PSSをさらに簡略化した日本独自の重症度評価

「Japan Simplified PSS (JSPSS)」(JSPSS-1)を確立した。

さらに、多剤摂取事例へも対応できるような改良版(JSPSS-2)を作成した。JSPSS-2で中毒症例を再評価しIPCS PSSとの一致率をみたところ、JSPSS-2においては、多剤服用症例でも高い一致率を得られることが判明した。これにより救急医以外でも急性中毒の重症度を簡単に評価することが可能になった。

5. ヒト中毒症例の予後推定(白川洋一)

まず、予後推定のために血中濃度と中毒症状の関連について言及した国内外の文献を

「Medline」および「医学中央雑誌」の1999年から2003年までに登録された論文を検索し、そのうち(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。

前方視的研究に登録された318症例の主要な

中毒原因物質(54品目)ごとに、血中濃度データと重症度および転帰の相関を検討した。中毒症候の重症度評価は、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、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。

その結果、致死率の高いパラコート/ジクワット中毒(21例中の17例が死亡)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。アセトアミノフェン(105例、死亡なし)では、血清ALT(GPT)による肝障害分類を重症度指標として用いたが、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 ノモグラムの精度は必ずしも高くなかった。その他の物質についても、いくつかの興味深い知見が示唆された。

本研究において、前方視的研究に登録された318症例の主要な中毒原因物質(54品目)ごとに、血中濃度データと重症度および転帰の相関を検討した。その結果、パラコート/ジクワット中毒に関してProudfoot 曲線の有効性が、グルホシネートに関して小山のノモグラムの有効性が確認された。しかし、最も症例数の多かったアセトアミノフェンで、Rumack-Matthew のノモグラムの精度は必ずしも高くなかった。また、サリチル酸について、従来報告されていたような判別法の有効性はアセトアミノフェン同様に、傾向は読み取れるものの、十分とは言えなかった。その他の物質についても、血中濃度の意味付けを行う際に考慮すべき要素についていくつかの興味深い知見が得られた。血中濃度を臨床に活用するには、複雑に修飾された様々な関係を解き明かす必要があるが、前方視的研究により必要な症例情報を漏れなく集めることで、評価が可能となり、本研究のよう

な前方視的調査が有用であることが判明した。

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)

まず、分析受入体制システムの構築を行った。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。また、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。その結果 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、「分析ネットワーク」を構築した。さらに、どのようなシステムで配送、管理するのが現実的であるかを実症例において検討した結果、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、段ボール箱に破損防止の緩衝材を入れ配送するよう改善した。

本研究班の「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」により 207 件の中毒症例の発生連絡を受け、167 症例 (533 検体) の分析試料を受領した。構築した「分析ネットワーク」により 117 症例の分析が終了し、残り 12 症例は分析中、34 症例は分析依頼確認中ならびに依頼者の調査中である。4 症例は標準品が市販されていないため分析不可能であった。

迅速検査キットの有用性評価では、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。

また、(高度)救命救急センターにおける薬毒物分析の実態調査では、全国 170 施設に依頼し、協力の得られた 67 施設中検査結果を得た 59 施設の中で、添加した薬毒物を同定できた施設は約 65% (パラコート: 36 施設、ヒ素: 38 施設) であった。しかし定量値や有効数字、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。

D. 考 察

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・報告する全国的な統一システムである「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」を構築し、前方視的な中毒症例収集を実施した。全国規模で実稼働した化学物質による中毒症例収集・報告統一システムは、本邦初である。また、血中濃度分析値の精度管理を全国規模で図った点は欧米諸国でも例がなく、世界初の試みであり、本研究の特筆すべき点である。

前方視的に症例を収集するにあたり、国際比較可能な定義による症例収集フォーマットである「ヒト急性中毒症例データベース」を構築し、web 版、Microsoft Access 版、用紙版の 3 種類の登録方法を整備した。症例登録に参加する施設は、施設の事情に応じて 3 種類の登録方法のいずれかを選択することができる。これにより、日本全国で中毒診療に携わる全ての医療施設において、ヒト急性中毒症例データベースへの症例登録が可能となり、全国規模での急性中毒症例データの収集、蓄積が推進されると考える。また、前方視的に収集した中毒症例を評価する基礎データとして、中毒症例報告の文献から血中濃度値と生命転帰または主要症状などを登録した「血中濃度データベース」および JPIC が受信し追跡調査し得た症例を蓄積した「JPIC 内部用急性中毒症例データベース」を整備することができた。今後もさらに症例データを蓄積していく予定である。

また、収集した症例を評価する方法として、IPCS による PSS に準拠しながらも、それを改良した日本独自の重症度評価 JSPSS を作成した。これにより、IPCS PSS ではともすれば、中毒専門医以外の一般医に分かりにくかった評価方法を、原因化学物質毎にスコアリングスケールを標的臓器に絞って記載させることによって、記入者の負担を減らすことが可能となった。この JSPSS を用いることによって、本邦の中毒疫学

調査が国際的基準に準じた形で、記入者にとってより簡便に行なえるようになることが期待できる。多剤服用症例にも対応できる改良版である JSPSS-2 は日本の中毒疫学調査に応用が期待されるとともに、特に中毒専門医の少ない国における中毒疫学調査にも応用できる可能性があり、国際的に発信が期待されるものと考えられた。

中毒症例では、多くの場合に血中濃度と臨床的な重症度の関係は一意的ではなく、中毒物質の種類、その毒作用機序や代謝過程、中毒発症の状況、治療内容、さらには基礎疾患や代謝酵素などの患者側因子などによって複雑に修飾された関係である。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、本研究においても大きな課題であった。パラコート/ジクワット中毒のように、主要な決定因子が曝露量であるものでは、血中濃度はきわめて高い精度で予後推定に利用できることが再確認できた。その他の多くの中毒原因物質に関してはさほど単純ではなかったが、個々の物質毎にみれば、影響の強い要因を推定できたものもある。前方視的に計画的に症例を登録し、必要な症例情報を漏れなく集めることにより、症例の評価が可能となったことから、今後も収集・解析を継続する必要がある。

本研究班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結果、今後、化学物質のヒトへのリスク評価を実施するに当たって下記の点を改善する必要があることが明らかになった。

- (1) 試料の採取、保存：試料採取時間の未記載、ラベルの表記が不鮮明、試料量が極端に少ない（1ml 以下）、1 点だけの採取、必要以上の試料採取（患者への負担が懸念される）、症例発生の連絡があっても検査試料が発送されない。
- (2) 分析対象化学物質：指定された化学物質と異なった物質が検出された場合に対象物質が次々と代わる。複合化学物質に曝露された症例の対応。
- (3) 分析機関：分析機関の育成、分析機器の充実。

また、各救命救急センター施設内で、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揃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。救命救急センターの薬毒物実態調査を行ったが、定量値だけが一人歩きするため、第三者機関による検証体制の構築が必要である。実質が伴わずにセンターの名前だけが一人歩きしており、マニュアルを配布する、講習会を受講させるなどの方策を講じて精度管理する必要があり、かつ、継続して調査を行う必要がある。また、高度救命救急センター以外へも分析費用の配慮が必要であると考えられる。

海外における中毒対策センターが関与するヒト中毒症例収集・評価ネットワークの実態調査を行った結果、これらのネットワークの目的は、中毒事故実態把握、トキシコビジランス（中毒不審番）、中毒事故防止、中毒医療への貢献（予後推定、治療法の進歩など）、化学災害サーベイランスなど様々であったが、特に米国およびドイツ語圏の国々では、中毒対策センターと化学物質のリスク評価や災害対応を実施する関連機関・学会などが協力して、家庭用化学製品を含む化学物質による中毒症例を収集、評価、利用、公開するシステム（衛星回線やインターネットを利用）を構築していることが判明した。本邦でも、関連機関や学会、医療機関などとさらに協力し、システムの実運用を進める必要があると考えられた。

本研究班では、「ヒト急性中毒症例データベース」およびその症例登録システムに関して、今後さらに広く継続的な運用を行うため、「ヒト急性中毒症例データベース」ホームページを構築し、Web 上で公開した。「ヒト急性中毒症例データベース」の継続的な運用は、ヒト急性中毒症例をリスク評価に資する上で不可欠であることはもちろん、中毒診療の質の向上という観点においても重要である。救急医療においては、日本外傷学会、日本救急医学会による日本外傷デ

ータバンク¹⁶⁻²⁰⁾が2003年より稼働している。日本外傷データバンクの2004年年次報告¹³⁾によると、参加施設55施設、登録数3,352症例と、既に実績を挙げている。日本外傷データバンク参加施設の多くは本研究の研究協力受諾施設と重複していることから、本研究終了後も引き続き「ヒト急性中毒症例データベース」への参加を依頼する予定である。

化学物質のリスク評価にヒトデータを利用するための残された課題は、(1)化学物質(群)別、製品別、小児などの中毒症例の収集強化、(2)症例評価と解析のためのデータベースなど解析手段の確立、(3)分析技術の向上と精度管理された方法の普及である。

引き続き同様の研究が実施され、ヒト中毒症例収集-症例評価-リスク評価システムを確立し、化学物質による健康被害の実態把握、予後推定などの中毒治療対策、健康被害の予防ならびに啓発活動の実施を行うことが必要である。

E. 結 論

化学物質によるヒトの急性中毒症例を精度管理された血中濃度の分析値および中毒臨床医の評価とともに、前方視的に収集する全国的なシステムである「ヒト急性中毒症例収集・報告統一システム」を構築し、前方視的な中毒症例収集を実稼働した。国際比較が可能な定義による症例収集フォーマットである「ヒト急性中毒症例データベース」のほか、中毒症例を評価する基礎データとして報告文献による「血中濃度データベース」およびJPICデータによる「JPIC内部用急性中毒症例データベース」を整備した。

収集した症例を評価する方法として、国際比較が可能な本邦独自の簡便な重症度評価方法

「Japan Simplified Poisoning Severity Score, (JSPSS)」を確立した。また、化学物質別に、摂取後経過時間と精度管理された血中濃度値のノモグラムを作成し評価することが、評価手法として有用であることが判明した。一方、化学物質の分析に関しては、分析技術の向上と精度管

理された方法の普及が必要であると考えられた。

「ヒト急性中毒症例データベース」およびその症例登録システムに関して、今後さらに広く継続的な運用を行うため、「ヒト急性中毒症例データベース」ホームページを構築し、Web上で公開した。今後は、海外で発達している中毒症例収集ネットワーク同様、関連機関や学会、医療機関と協力し、実運用を推進していく必要がある。

参考文献

- 1) 波多野弥生、黒木由美子、吉岡敏治、他：化学物質リスク評価を目的としたデータベースの構築-ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの作成-。中毒研究 2005；18：93-100。
- 2) 黒木由美子、波多野弥生、飯塚富士子、他：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調査。中毒研究 2005；18：277-283。
- 3) IPCS Workshop on the Collection Reporting and Use of Human Data (CARDIFF, UK), Handouts, Feb., 2004.
- 4) IPCS Workshop on Poisons Centres and the Use of Human Data in Consumer Product Risk Assessment (Berlin, Germany), Handouts, May, 2005.
- 5) Abstracts of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXIII International Congress, 2003；41:381-564.
- 6) The 2003 North American Congress of Clinical Toxicology (Abstracts), Journal of Toxicology Clinical Toxicology, 2003；41：607-752.
- 7) Abstracts of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXIV International Congress, 2004；42：395-564.
- 8) The 2004 North American Congress of Clinical Toxicology (Abstracts), Journal

- of Toxicology Clinical Toxicology, 2004; 42: 685-826.
- 9) Abstracts of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXV International Congress, 2005; 43: 387-538.
- 10) The 2005 North American Congress of Clinical Toxicology (Abstracts), Journal of Toxicology Clinical Toxicology, 2005; 43: 597-777.
- 11) Persson H. E. Sjoberg G. K. Haines J. A. et al Poisoning Severity Score. Grading of acute poisoning Clin. Toxicol. 1998; 36, 205-213.
- 12) Smilkstein M. J. et al.: Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. NEJM 1988; 319: 1557-1562.
- 13) Done A. K.: Salicylate Intoxication. Pediatrics 1960; 26: 800-807.
- 14) Proudfoot A. T.: Paraquat Poisoning: Significance of Plasma-Paraquat Concentrations. Lancet 1979; 2: 330-332.
- 15) 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.
- 16) 日本外傷データバンクメインページ
<http://www.tororo.net/traumabank/>
- 17) 小関一英, 益子邦洋, 坂本哲也, 他: Trauma Registry と日本外傷データバンク (JTDB) Trauma Registry 検討委員会活動と今後の展望. 日本外傷学会雑誌, 2004; 18: 394-399.
- 18) 坂本哲也, 森村尚登, 藤田尚, 他: Trauma Registry と日本外傷データバンク (JTDB) 外傷診療の質評価としての Trauma Registry. 日本外傷学会雑誌, 2004; 18: 400-402.
- 19) 森村尚登, 藤田尚, 青木則明, 他: Trauma Registry と日本外傷データバンク (JTDB) Trauma Registry の運用(規則とセキュリティ). 日本外傷学会雑誌, 2004; 18: 418-422.
- 20) 日本外傷学会 Trauma Registry 検討委員会, 日本救急医学会 診療の質評価指標に関する委員会: 日本外傷データバンク 2004 年年次報告. 第 33 回日本救急医学会総会・学術集会 (2005. 10. 埼玉) .
<http://www.tororo.net/traumabank/dataroom/data/jtodb2004.pdf>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 波多野弥生, 黒木由美子, 吉岡敏治他: 化学物質リスク評価を目的としたヒト急性中毒症例データベースの構築—ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの作成—. 中毒研究 2005; 18: 93-100.
- 2) 黒木由美子, 吉岡敏治, 大橋教良他: 血中濃度分析値を含むヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築. 中毒研究 2005; 18(3): 277-283.

2. 研究発表

- 1) Onyon L., Edwards N., Heinemeyer G., 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., Yoshioka T., Hatano 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 (UK), Feb. 2004.
- 3) 黒木由美子, 吉岡敏治, 大橋教良, 他: 血中

- 濃度分析値を含むヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築、第26回日本中毒学会総会（広島）、2004年7月発表。
- 4) 波多野弥生、黒木由美子、吉岡敏治、他：ヒト急性中毒症例データベースの構築、第26回日本中毒学会総会（広島）、2004年7月発表。
- 5) 大橋教良、奥村徹、黒木由美子、他：中毒重症度指数（Poison Severity Score:PSS）の有用性に関する研究、日本救急医学会（千葉）、2004年10月発表。
- 6) Kuroki Y., Yoshioka T., Hatano Y., et al. : Recent experiences with collection of human data in Japan. IPCS Workshop on Poisons Centres and the Use of Human Data in Consumer Risk Assessment, Berlin, (Germany), May, 2005.
- 7) 奈女良 昭、西田まなみ、屋敷幹雄、他：抽出・同時誘導体化による尿および血清中トリプタミン系薬物の分析。日本法中毒学会第24年会。
- 8) 陵城成浩、川嶋隆久、石井 晃、他：ナロニエースによる重症中毒の一例。第27回日本中毒学会総会。2005年7月発表。
- 9) 鈴木 全、深澤穂高、小野秀文、西内辰也、松岡哲也、横田順一郎：経口摂取によるトリクロロエチレン急性中毒の一例。第27回日本中毒学会総会。2005年7月発表。
- 10) 岡田直己、川嶋隆久、石井 晃、陵城成浩、吉田 剛、高橋 晃、前田裕二、中尾博之、他3名：青酸カリ中毒の一救命例。第27回日本中毒学会総会。2005年7月発表。
- 11) 黒木由美子、吉岡敏治、波多野弥生、他：日本中毒情報センターにおけるヒト急性中毒症例収集について、第7回事故サーベランスプロジェクト、（東京）、2006年1月。
- 12) 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。
- 13) Okumura T., Ohashi N., Kuroki Y., et al. : EAPCCT XXVI INTERNATIONAL CONGRESS, Prague (Czech) April, 2006.
- 14) 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

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ
1)	波多野弥生、黒木由美子、吉岡敏治、他	化学物質リスク評価を目的としたヒト急性中毒症例データベースの構築－ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの作成－	中毒研究	18(1)	93-100
2)	黒木由美子、吉岡敏治、大橋教良、他	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調査	中毒研究	18(3)	277-283

中毒情報センターから

化学物質リスク評価を目的とした ヒト急性中毒症例データベースの構築 —ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの作成—

波多野弥生¹⁾, 黒木由美子¹⁾, 吉岡敏治^{1,2)}, 白川洋一³⁾, 村田厚夫⁴⁾, 大橋教良^{1,5)}
屋敷幹雄⁶⁾, 遠藤容子¹⁾, 飯塚富士子¹⁾, 杉本 侃¹⁾
財団法人日本中毒情報センター¹⁾, 大阪府立急性期・総合医療センター²⁾, 愛媛大学医学部³⁾
杏林大学医学部⁴⁾, 筑波メディカルセンター病院⁵⁾, 広島大学大学院医歯薬学総合研究科⁶⁾

はじめに

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値など)が用いられてきた。しかしながら、ヒトに対する毒性への外挿は困難であり、かつ、近年は動物を使用した毒性実験は必要最小限にとどめられているため、化学物質がヒトへ及ぼす影響、毒性の予測は一層困難な状況になっている。また、WHO, ILO, UNEPの共同プログラムであるInternational Programme on Chemical Safety(国際化学物質安全性計画; IPCS)においては、化学物質リスク評価のためのヒト症例収集に関する準備研究が2002年より開始された¹⁾。

上記のような現状を背景とし、われわれは、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を開始した^{2,3)}。この研究の一環として、化学物質のリスク評価を目的とした、ヒト急性中毒症例を収集するための新しい統一フォーマットを検討、作成したので紹介する。

1. 方 法

1) 既存の中毒症例収集フォーマットの比較検討

予備検討として、既存の中毒に関する症例収集フォーマットにおけるデータ収集項目、選択式項目の選択肢について、その定義も含めて比

較検討した。検討したのは、各国の中毒センターが主体となって収集している次の3種である。

- INTOX programme Harmonised Data Collection Version 4.0(以下INTOX, International Programme on Chemical Safety)⁴⁾
- Toxic Exposure Surveillance System(以下TESS, American Association of Poison Control Centers)⁵⁻⁷⁾
- 急性中毒症例調査用紙(以下JPIC, 財団法人日本中毒情報センター)

2) ヒト急性中毒症例収集 統一フォーマットの作成

1)の結果をもとに、ヒト急性中毒症例収集における収集項目および選択肢を検討、決定し、用紙版の統一フォーマットを作成した。さらに、ヒト急性中毒症例収集のためのデータベースについて、Microsoft社のMicrosoft Access 2002を用いて基本構造を構築し、あわせて入力用のサブシステムを整備した。

2. 結 果

1) 既存の中毒症例収集フォーマットの比較検討

INTOX, TESS, JPICとも基本的な項目は共通しているが、細かい部分で差がみられた。項目がもっとも多く、網羅性が高いのはINTOXであり、選択式項目の選択肢も細分化

表1 既存の中毒症例収集フォーマット3種の比較 —曝露に関する項目—

INTOX programme Harmonised Data Collection (INTOX) International Programme on Chemical Safety	Toxic Exposure Surveillance System (TESS) American Association of Poison Control Centers	急性中毒 症例調査用紙(JPIC) 財団法人日本中毒情報センター
Type of Exposure [Acute (Single ; Repeated), Chronic, Acute on chronic, Unknown]	Exposure duration [Acute, Chronic, Acute on chronic, Unknown]	種類 [急性中毒, 慢性中毒]
Time Since Exposure / Incident Time Time Since Exposure / Incident Units [Minutes ; Hours ; Days ; Weeks ; Months ; Years] Time Since Exposure / Incident Validity [Known ; Estimated ; Unknown ; Greater than ; Less than]	Time of/since exposure	発生日, 発生時刻
Duration Duration Units [Seconds ; Minutes ; Hours ; Days ; Weeks ; Months ; Years] Duration Validity [Known ; Estimated ; Unknown ; Greater than ; Less than]		
Multiple exposure	Number of substances	原因物質数
Interlocutor Agent Centre Agent	Substances	商品名・会社名
Amount Amount Units [Milligrams ; Grams ; Millilitres ; Litres] Qualitative Estimate [Non significant ; Small ; Moderate ; Large ; Massive]	Amount	量
Intended Use/function "Actual Use/ function"		分類名称 間違い
Route of Exposure [Ingestion, Inhalation, Cutaneous, Ocular, Otic/aural, Bite, Sting, Injection (Subcutaneous ; Intramuscular ; Intravenous ; Intra-arterial ; Intra-ocular ; Intrathecal ; Intracardiac ; Peritoneal ; Other), Mucosal (Buccal ; Conjunctival ; Nasal ; Rectal ; Sublingual ; Vaginal ; Urethral ; Other), Placental, Other, Unknown]	Route of exposure [Ingestion, Inhalation/nasal, Dermal, Ocular, Bite/sting, Parenteral, Other, Unknown]	経路 [経口, 吸入, 経皮, 眼, 咬刺傷, 注射, 耳・鼻 ; 直腸・膣, 全身曝露, 不明]

[] 内は選択式項目の選択肢を示す

表2 既存の中毒症例収集フォーマット3種の比較 —症状・所見, 検査に関する項目(一部)—

INTOX programme Harmonised Data Collection (INTOX) International Programme on Chemical Safety	Toxic Exposure Surveillance System (TESS) American Association of Poison Control Centers	急性中毒 症例調査用紙(JPIC) 財団法人日本中毒情報センター
Clinical Features/Organ systems Hepatic and biliary ascites encephalopathy hepatic failure/insufficiency hepatomegaly jaundice liver tenderness other hepatic and biliary	Clinical effects Haematological/hepatic AST and/or ALT >100 and ≤1000 AST and/or ALT >1000 increased bilirubin other liver function test abnormality	症状 黄疸 ; 肝機能障害
		臨床検査成績 AST ; ALT ; LDH ; Bil ; BUN ; Cr ; ChE ; CK ; MetHb ; CoHb ; pH ; PO ₂ ; PCO ₂ ; BE ; HCO ₃
	Blood concentrations	血中濃度測定値 検体採取日時

表3 作成したヒト急性中毒症例収集統一フォーマットにおける主なデータ収集項目

症例基本	患者年齢, 性別, 体重, 既往症, 職業 現病歴, 発生日時, 発生場所, 状況 受診日時, 来院時所見, 診断, 入院期間, 外来通院期間, 転院有無 転帰, 後遺症, 重症度, 症例サマリー, 主治医コメント
曝露物質	物質名(成分), 曝露量
曝露経路	曝露経路
症状	症状, 出現日時, 消失日時
臨床化学検査	検体採取日時, 各検査値, 異常の有無
その他の検査	検査項目, 検査日時, 所見
治療	治療, 治療開始日時, 終了日時, 使用物質, 使用量, 投与経路
化学物質分析	分析化学物質, 検体種類, 検体採取日時, 定量値, 分析方法

太字：選択式項目

されていた。一例として、表1に曝露に関する項目の比較結果を示す。またINTOXでは、数値入力する項目には単位とともにデータの正確さに関する項目(表1におけるDuration Validityなど)が付加されており、選択式の各項目に対しては補足事項をテキスト入力するフィールドがセットで設定されていた。

一方、化学物質のリスク評価に不可欠な、中毒原因物質の血中濃度に関する項目については、TESSおよびJPICで設定されていたが、INTOXにはみられなかった。同じくバイオマーカーとなりうる臨床検査値については、TESSでアセトアミノフェン中毒における肝由来酵素など評価が定まったものに関して収集しているのに対し、JPICでは、中毒の治療上、よく利用される15項目について、具体的な数値データとして収集していた。表2に、症状・所見の一部(肝機能)および検査に関する項目の比較結果を示す。

2) ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの作成

表3に、今回作成したヒト急性中毒症例収集統一フォーマットにおける主なデータ収集項目を示す。既存の中毒症例収集フォーマット3種の全収集項目をあわせた中から取捨選択し、さらに化学物質分析関連などの必須項目を加えた結果、全収集項目数は215となった。選択式項

目の選択肢のうち、「その他の検査」、「治療」に関しては、INTOXで選定されている項目を基本に、臨床医による検討を経て決定した。「症状」については、平成10年度厚生科学特別研究⁹⁾において検討・作成した「症状名一覧」を一部修正し、INTOXとの対応を取ったうえで採用した。「分析化学物質」は化学物質リスク評価を目的とした本データベースオリジナルの化学物質リストである。血中濃度の測定法が確立されたものを優先し、日本中毒学会の15品目⁹⁾に、IPCSのヒト症例収集に関する準備研究における7品目¹⁾を加えた。これは、随時、追加されるべきものである。

図1に、作成した用紙版統一フォーマット(急性中毒症例調査用紙)の一部を示す。A4版8ページで、基本情報、症状、検査、治療、原因化学物質分析、サマリー、コメントの項目を網羅している。医師は、選択式項目では該当項目を選択し、記載式項目では文字で自由に記載する。

図2、3に、ヒト急性中毒症例データベースの入力画面を示す。リレーショナルデータベースの特性を生かし、症例1件に対し、曝露物質、症状、臨床化学検査、その他の検査、治療、化学物質分析の各項目は複数登録することが可能である。さらに、曝露経路は物質ごとに複数登録することができる。画面は大きく3分割され、左下の入力表示切替ボタンをクリックする

急性中毒症例調査用紙

基本情報

記入年月日 20 年 月 日

施設名									
記入者名									
記入者所属							連絡先TEL		
患者	年齢	歳	カ月	男・女	体重()kg	職業()			
既往症の有無	1. 無, 2. 有(), 9. 不明								
中毒原因物質	商品名(物質名)			量(単位もあわせて)					
経路	1. 経口, 2. 吸入, 3. 経皮, 4. 眼, 5. 耳, 6. 咬傷, 7. 刺傷, 8. 注射(具体的に), 9. 粘膜(具体的に), 10. 胎盤, 11. 全身曝露, 98. その他(具体的に), 99. 不明								
発生年月日	20	年	月	日	時	分 (24時間表記)	(午前・午後) (確定・推定・不明)		
発生場所	1. 居住内, 2. 仕事場(具体的に), 3. 医療施設, 4. 高齢者施設, 5. 学校・幼稚園・保育所, 6. 屋内の公共スペース(具体的に), 7. 車内(具体的に), 8. 屋外(具体的に), 9. その他(具体的に), 99. 不明								
状況	1. 不慮 [1. 労災, 2. 医療上の事故, 3. その他の誤使用, 8. その他の不慮の事故, 9. 不明] 2. 故意 [1. 自殺企図, 2. 医療上の事故, 3. その他の誤使用, 4. 乱用, 6. 悪意による事故, 9. 不明] 8. その他(具体的に), 9. 不明								
現病歴 ／曝露状況									
受診年月日	20	年	月	日	時	分(24時間表記)			
症状の有無	来院前(主訴)		1. 無, 2. 有, 9. 不明						
	来院時(初診時所見)		1. 無, 2. 有						
	初診時 体温 ℃, 血圧 / , 脈拍数 /分, 呼吸数 /分, 意識レベルGCS=E()V()M()								
処置の有無	来院後(経過中症状)		1. 無, 2. 有						
	来院前		1. 無, 2. 有, 9. 不明						
処置の有無	来院後		1. 無, 2. 有						
診断									
症状との因果関係	1. 無, 2. 有→(), 9. 不明								
入院期間	20	年	月	日	～	20	年	月	日
外来通院期間*	20	年	月	日	～	20	年	月	日
転院有無	1. 無, 2. 有→転院目的 1. 重症管理, 2. 略治フォロー, 3. 中毒以外の基礎疾患の治療, 8. その他(具体的に)								
	転院先病院名, 診療科, 担当医名, 電話番号								
転帰	1. 完治, 2. 略治, 3. 死亡, 9. 不明 死亡の場合 死亡年月日・時刻 月 日 時 分 死因:								
後遺症の有無	1. 無, 2. 有→(), 9. 不明								
重症度	1. 無症状, 2. 軽症, 3. 中等症, 4. 重症, 5. 死亡								

図1 ヒト急性中毒症例収集 統一フォーマット

急性中毒症例調査用紙

症状 1

器官別	登録症状 (該当するものに○)	症状・徴候 (該当するものに○)	出現年月日・時刻	消失年月日・時刻	特記事項	
曝露時の 刺激症状・ 不定愁訴	経口摂取時の刺激症状	口唇・舌のしびれ感/刺激感/灼熱感/咽頭部不快感/咽頭部絞扼感/食道痛	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	呼吸器の刺激症状	鼻汁/鼻閉/鼻かぜ/くしゃみ/咳嗽/呼吸困難/胸部不快感(吸入)/咳痰	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	消化器系の刺激症状	悪心/嘔気/嘔吐/食欲不振/腹部不快感/胸部不快感(経口)	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	神経系の刺激症状	頭痛/頭重/めまい/耳鳴り	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	循環器系の刺激症状	動悸/心悸亢進	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	顔面紅潮	顔面紅潮/発汗/冷汗/四肢温感	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	顔面蒼白	顔面蒼白/倦怠感/疲労/四肢冷感	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	発熱 [体温は特記事項へ]	悪寒/発熱/高体温	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	体温低下 [体温は特記事項へ]	体温低下	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	胸痛	胸痛/非心原性胸痛/胸部圧迫感	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
失神	失神/脱力感	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明			
失禁	尿失禁/便失禁	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明			
呼吸器 症状	頻呼吸 [呼吸数は特記事項へ]	頻呼吸/過呼吸	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	呼吸抑制 [呼吸数は特記事項へ]	呼吸抑制/呼吸数減少/低換気/無呼吸/窒息/クスマウル大呼吸	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	努力性呼吸	努力性呼吸/陥没呼吸/シーソー呼吸/緩徐呼吸/起座呼吸	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	咽頭・喉頭浮腫	咽頭・喉頭浮腫/声門浮腫/咽頭・喉頭攣縮/上気道浮腫	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	喘息様発作	喘息様発作/喘息/喘鳴/気管支攣縮/気管支痙攣	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	湿性ラ音	湿性ラ音	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	呼吸筋麻痺	呼吸筋麻痺/呼吸麻痺	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	呼吸不全	呼吸不全/ARDS	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	肺水腫	ピンクの泡沫状痰	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	喀血	喀血	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	循環器 症状	チアノーゼ	チアノーゼ	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明	
		浮腫	浮腫/血管透過性の亢進	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明	
		頻脈 [脈拍は特記事項へ]	頻脈	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明	
徐脈 [脈拍は特記事項へ]		徐脈	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
不整脈(EKGなし)		不整脈	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
高血圧 [血圧は特記事項へ]		高血圧/血圧上昇	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
低血圧 [血圧は特記事項へ]		低血圧/血圧低下/ショック/脈拍微弱	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
心不全		心不全/心筋障害/心機能不全/うっ血性心不全	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
消化器系 症状	口臭	金属臭/にんにく臭/フェノール呼気臭/アモニドオイル臭/ニコチン臭	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	口渇	口渇/口内乾燥感	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		
	味覚異常	味覚・嗅覚機能の低下/苦味/酸味/金属味	月 日 時 分 確定・推定・不明	月 日 時 分 確定・推定・不明		

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。現在、全国の救命救急センターなどに所属する臨床医に試験運用を依頼するとともに、実際の症例データの集積を行っている。

3. 考 察

これまでわが国におけるヒト急性中毒症例の収集に関しては、全国的に統一されたフォーマットがないのが現状であった。しかしながら、多種多様な中毒原因物質に対して、疫学的な調査を行い、その結果からリスク評価に十分な情報を得るためには、評価のための統一フォーマットが必要である。

この観点から、今回作成したヒト急性中毒症例収集統一フォーマットの特徴は、次のとおりである。

① ヒト急性中毒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、とくに化学物質分析や臨床検査値に関する情報を充実させた。

- ② 海外における収集項目と対応させるため、英語表記を併記した。
- ③ 各項目とも、時間の情報と合わせて収集することを基本とした。
- ④ 時間や数値データに関しては、正確さに関するチェックを設けた。
- ⑤ 選択式項目には、特記事項などの補足事項記載欄を設けた。
- ⑥ 患者の治療を担当した臨床医による記載を基本とし、データ収集項目以外に「症例サマリー」や「主治医コメント」などの自由記載欄を設けた。
- ⑦ 患者を特定しうる項目は、医療機関が設定する「患者識別」のみとした。

一方で、この統一フォーマットは、中毒原因となる化学物質を固定せず、あらゆる物質に対応することを想定しているため、収集項目が非常に多くなった。オールマイティである反面、物質によっては不要な項目も多数含まれる。ポイントを絞った効率のよい症例収集を行うため

図2 ヒト急性中毒症例データベース(Microsoft Access版)の基本項目入力画面

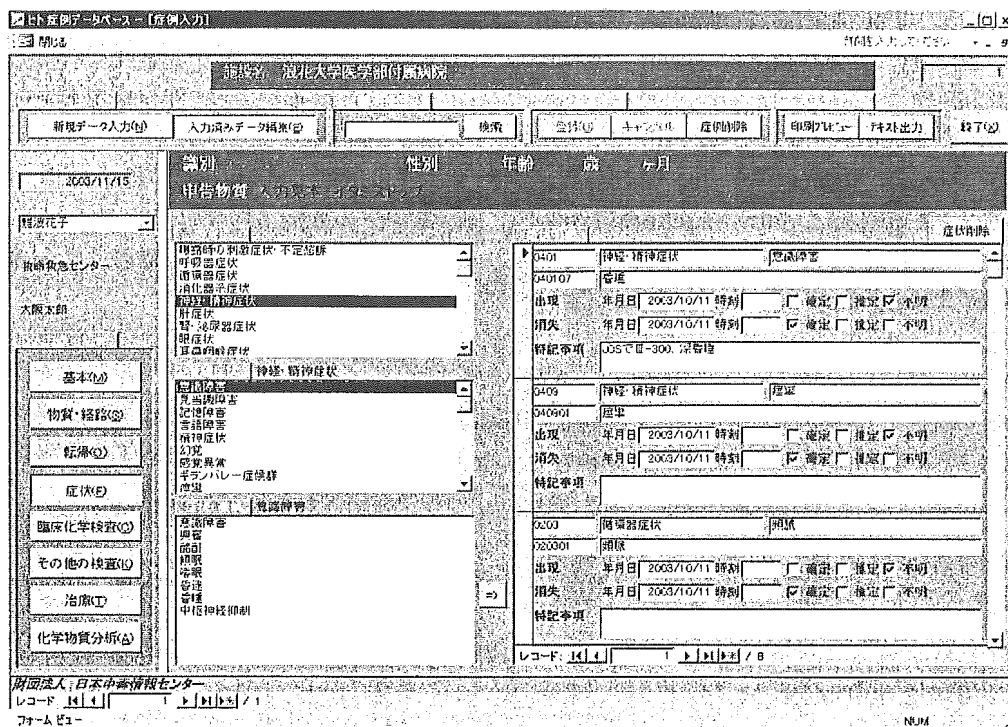


図3 ヒト急性中毒症例データベース(Microsoft Access版)の症状入力画面

にも、将来的には、化学物質(群)ごとに収集項目を絞り込み、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する予定である。これが実現されれば、インターネットを利用した症例収集も十分可能と考えている。

まとめ

既存の中毒に関する症例収集フォーマット3種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、ヒト急性中毒症例収集における収集項目を決定した。さらに、用紙版統一フォーマットを作成するとともに、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た。

ヒト急性中毒症例収集統一フォーマットを改良し定着させるためには、実際に臨床の先生方に利用いただくことが不可欠である。用紙、データベースとも無料で配布しているので、興味のある方は下記の連絡先までご一報いただければ幸いである。

(連絡先)

財団法人日本中毒情報センター
本部事務局 企画・広報課

電話：029-856-3566

FAX：029-856-3533

E-mail：head-jpic@j-poison-ic.or.jp

文献

- 1) Onyon L, Edwards N, Heinemeyer G, et al.: A Multi-Center Feasibility Study for Collecting Information from Poisons Centers for Risk Assessment Purposes. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology 2003; 41: 451-2.
- 2) 杉本 侃：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年度厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク評価事業)研究報告書, 2004.
- 3) 黒木由美子, 吉岡敏治, 大橋教良, 他：血中濃度分析値を含むヒト急性中毒症例収集・報告統一システムの構築。中毒研究 2004; 17: 420.
- 4) IPCS INTOX V4. Database User's Guide. 2001.
- 5) Instructions for the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. 1988.