

- 6) Litovitz T : The TESS Database. Use in Product Safety Assessment. Drug safety 1998 ; 18 : 9-19.
 - 7) Litovitz T, Klein-Schwartz W, White S, et al. : 2001 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. American Journal of Emergency Medicine 2002 ; 20 : 391-452.
 - 8) 吉岡敏治：診断補助システム(症状別データベース)の構築に関する研究. 平成10年度厚生科学研究費補助金(特別研究事業)分担研究報告書, 1999.
 - 9) 吉岡敏治, 郡山一明, 植木真琴, 他：日本中毒学会「分析のあり方検討委員会」報告 薬毒物分析の指針に関する提言. 中毒研究 1999 ; 12 : 437-41.
-

中毒情報センターから

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

黒木由美子, 波多野弥生, 飯塚富士子, 島田祐子, 飯田 薫
遠藤容子, 真殿かおり, 大橋教良, 吉岡敏治, 杉本 侃
(財)日本中毒情報センター

はじめに

日本中毒情報センター(以下, JPIC と略す)では, 年間約 35,000 件の化学物質や自然毒による急性中毒に関する問い合わせを受信している¹⁾。JPIC では, 1986 年の設立時より, 医療機関から受信した問い合わせのうち, ①重症な症例, ②まれな症例, ③新製品の症例, ④研究目的で特定の化学物質/製品の症例について, 「急性中毒症例追跡調査用紙」にてアンケート方式で症例収集を実施してきた。さらに, 2003 年 4 月からは, 問い合わせがあった全医療機関に対して調査協力を依頼し, 急性中毒症例の収集を続けている。

近年, ヒトに対する化学物質のリスク評価は, 動物実験の結果の外挿のみでは困難であるため, 化学物質に起因するヒト中毒症例を収集し, それを解析することによりリスク評価が行えないかどうか, WHO, ILO, UNEP の共同プログラムである International Programme on Chemical Safety (IPCS) を中心に検討が進められている²⁻⁴⁾。しかし, 問題は山積しており, ヒトデータの個体差の問題にいたる前に, すでに多くの点に課題がある。例えば, 中毒症例が比較検討可能な統一定義とフォーマットにより収集されているか, 化学物質摂取の分析によるエビデンスの有無, 分析値の精度管理, 分析値や臨床検査値に基づいた中毒症例の評価方法などである。諸外国でも収集方法, 評価方法の検討の最中である。

日本では, 厚生労働省科学研究費の一環として, 「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」が 2003 年度から進められており, 統一フォーマットによる急性中毒症例収集が開始された⁵⁻⁶⁾。筆者らはまず, 本研究班において, JPIC で収集した化学物質の血中濃度値を含むヒト急性中毒症例について, レトロスペクティブな検討を行ったので報告する。

1. 研究方法

1986 年 9 月~2003 年 12 月に JPIC で受信した医療機関からの問い合わせ約 13 万症例のうち, 「急性中毒症例追跡調査用紙」にて追跡調査し得たのは 13,248 症例であった。そのうち, 血中濃度の記載があった 520 症例を調査対象とした。520 症例を「ヒト急性中毒症例データベース」⁷⁾へ入力し, 詳細な検討を行った。

2. 研究結果

1) 収集症例の概要

520 症例において, 患者の年齢層は, 0~5 歳 85 症例, 6~12 歳 15 症例, 13~19 歳 70 症例, 20~64 歳 290 症例, 65 歳以上 58 症例, 不明 2 症例であった。なお, 性別は, 男性 246 症例, 女性 272 症例, 不明 2 症例であった。

摂取理由は, 自殺企図が最も多く 325 症例 (62.5%), 不慮の事故が 88 症例 (16.9%), 誤使用 23 症例, 労災 18 症例, その他 37 症例, 不明 29 例であり, 摂取経路のほとんどが経口摂取であった。

発生場所は、386 症例(74.2%)が居住内であり、そのほかに医療機関 48 症例、職場 18 症例、屋外 17 例、その他(高齢者施設、公共施設、車内他)17 症例、不明 34 症例であった。

2) 原因製品の 카테고리分類

原因製品の 카테고리分類別では、医療用医薬品が最も多く 206 症例、ついで一般用医薬品 150 症例、農業用品 70 症例、工業用品 50 症例、家庭用品(タバコ、除光液、体温計、保温剤など)24 症例、食品・その他(しょう油など)15 症

例、自然毒(トリカブト、ギンナン、キノコなど)5 症例であった。医薬品が 68%を占めたが、農業用品、工業用品、家庭用品などに起因する中毒症例もあり、多岐にわたっていた。

3) 血中濃度が測定された化学物質

血中濃度の測定が行われた化学物質の種類は 127 に及んだ。表に症例数が上位の化学物質を示した。最も多かったのはアセトアミノフェンで 106 症例、次にテオフィリン 37 症例、パラコート 35 症例、サリチル酸(アスピリン)29 症

表 血中濃度が分析された上位化学物質一覧

化学物質名	のべ症例数	化学物質を含む主な製品の分類カテゴリー
1 アセトアミノフェン	106	医薬品
2 テオフィリン	37	医薬品
3 パラコート	35	農薬(除草剤)
4 サリチル酸(アスピリン)	29	医薬品
5 フェノバルビタール	28	医薬品
6 カルバマゼピン	17	医薬品
7 エタノール	16	家庭用品(化粧品、洗浄剤)、工業用品、食品
8 銅	15	工業用品、農薬(殺菌剤)、医薬品
9 フェニトイン	14	医薬品
10 水銀	13	工業用品、家庭用品(体温計)
11 リチウム	12	医薬品
12 バルプロ酸	11	医薬品
13 グルホシネート	9	農薬(除草剤)
14 鉛	9	工業用品、家庭用品(スポーツ用品)
15 スミチオン	8	農薬(殺虫剤)、家庭用品(殺虫剤)
16 ブロムワレリル尿素	8	医薬品
17 アルミニウム	7	医薬品
18 一酸化炭素(ヘモグロビン)	6	工業用品
19 ジゴシン	6	医薬品
20 ニトラゼパム	6	医薬品
21 ホウ酸	6	家庭用品(殺虫剤)、医薬品
22 クロム	5	工業用品
23 クロルプロマジン	5	医薬品
24 ハロベリドール	5	医薬品
25 メタノール	5	工業用品
26 亜鉛	4	工業用品
27 アフロクアロン	4	医薬品
28 エチレングリコール	4	工業用品、家庭用品(保冷剤)
29 カフェイン	4	医薬品、食品
30 クロナゼパム	4	医薬品
31 ヒ素	4	工業用品
32 ビタミン A	4	医薬品
33 マグネシウム	4	医薬品、食品

例, フェノバルビタール 28 症例, カルバマゼピン 17 症例, エタノール 16 症例, 銅 15 症例の順であった。

中毒学会が分析を推奨する 15 品目⁸⁾においては, ①メタノール 5 症例, ②バルビタール系薬物 31 症例, ③ベンゾジアゼピン系薬物 31 症例, ④ブロムワレリル尿素 6 症例, ⑤三・四環系抗うつ薬 3 症例, ⑥アセトアミノフェン 106 症例, ⑦サリチル酸(アスピリン) 29 症例, ⑧テオフィリン 37 症例, ⑨有機リン系殺虫剤 12 症例, ⑩カーバメート系殺虫剤 1 症例, ⑪グルホシネート 9 症例, ⑫パラコート・ジクワット 37 症例(ジクワット単剤 2 症例含む), ⑬ヒ素 4 症例, ⑭シアン化合物 1 症例, ⑮メタンフェタミン 0 症例であった。

また, IPCS のリスク評価のためのヒト中毒症例収集準備研究で症例収集状況が調査された 7 化学物質⁹⁾(OECD 高生産量化学物質の中でリスク評価が不十分とされる化学物質から選択されている)については, ①エチレングリコール 4 症例, ②酢酸メチル 0 症例, ③メタクリル酸メチル 0 症例, ④シクロヘキサン 0 症例, ⑤ジエチレングリコールモノメチルエーテル 0 症例, ⑥フッ化水素 1 症例, ⑦シアン化合物 1 症例であった。

4) 血中濃度と重症度(肝障害)のノモグラムの作成

化学物質の血中濃度と重症度(または致死)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(サリチル酸), パラコート, グルホシネートの 4 化学物質について, データ解析し, ノモグラムを作成した⁹⁻¹²⁾。

(1) アセトアミノフェン

106 症例中, 重症の肝障害の指標である AST 値が 1,000 IU/l 以上の症例は 7 症例あり, そのうち 3 症例が播種性血管内凝固症候群(DIC)と診断されていた。

アセトアミノフェン血中濃度と重症度(肝障害)のノモグラムを図 1 に示した⁹⁾。ノモグラムには, 摂取後 24 時間までの分析値(推定を含む)を含む 80 症例をプロットした。

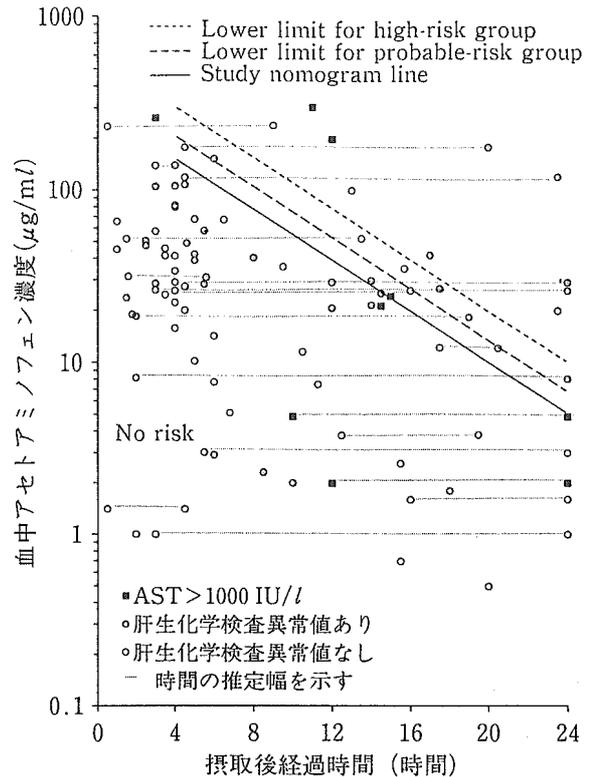


図1 アセトアミノフェン
血中濃度と重症度(肝障害)のノモグラム

ノモグラムからの重症肝障害予想では, この 7 症例中, 2 症例は High risk, 1 症例は Possible risk, 1 症例は No risk であり, 3 症例は判定不可(測定時間がノモグラム範囲外など)であった。なお, いずれも肝障害が重篤になる既往歴(アセトアミノフェン常用者, 慢性アルコール中毒など)は明らかではなかった。また, 多くの症例で, 摂取後の経過時間が明確ではないため, あるいは測定時間がノモグラムの判定外の時間であったため, 正確なプロットが不可能であった。

(2) アスピリン

症例調査用紙に記載された症状をもとに分類した 29 症例の重症度は, 重症(昏睡, 痙攣, 代謝性アシドーシスなど)が 1 症例 [該当症例は痙攣があった], 中等症~重症が 3 症例 [該当症例は肝・腎機能障害があった], 中等症(顕著な過呼吸, 頻呼吸, 混迷, 興奮状態など)が 4 症例, 軽~中等症が 4 症例, 軽症(軽い過呼吸, 混迷, 嘔吐, 発熱など)が 17 症例であった。しかし, 重症度を判定する発現症状や検査値に関

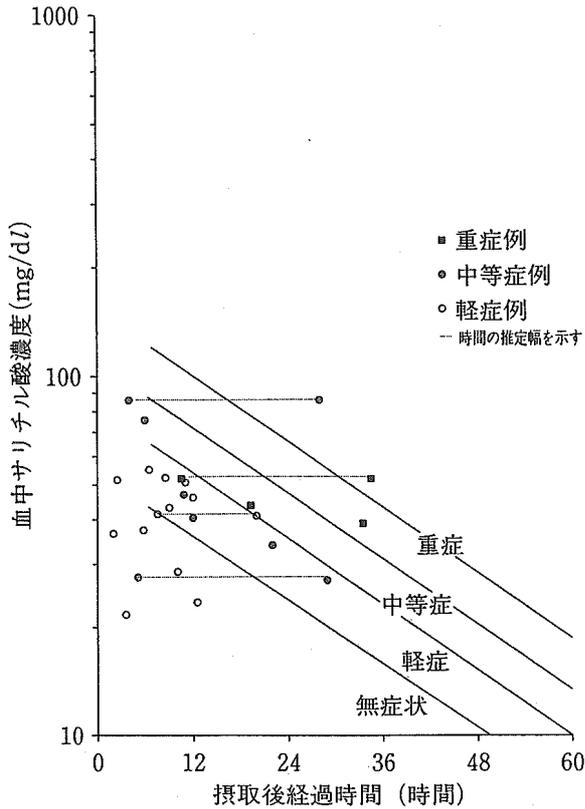


図2 サリチル酸(アスピリン)
血中濃度と重症度のノモグラム

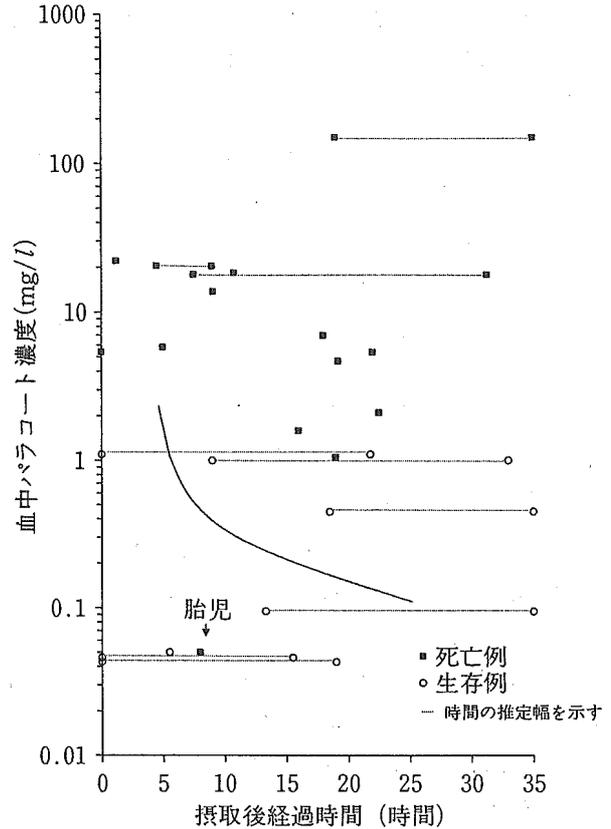


図3 パラコート
血中濃度と生死のノモグラム

し、無症状（あるいは正常値）なのか未記入なのか判別できない症例もあり、重症度判定は正確さを欠いた。

サリチル酸血中濃度と重症度のノモグラムを図2に示した¹⁰⁾。ノモグラムには、摂取後60時間までの分析値(推定を含む)を含む21症例をプロットした。なお、29症例中、7症例は分析値の測定単位が未記入(mg/dl または $\mu\text{g/ml}$)であったためノモグラムにプロットできなかった。

ノモグラムから重症が予想された症例は2症例であった。この2症例は発現症状から、1症例は中等症～重症、1症例は中等症と判断した症例であった。

(3) パラコート

35症例中、死亡した症例は23症例、生存した症例は12症例であった。

パラコート血中濃度と生死のノモグラムを図3に示した¹¹⁾。ノモグラムには、摂取後25時間までの分析値(推定を含む)を含む22症例を

プロットした。

ノモグラムから死亡が予想された症例は14症例、生存が予想された症例は5症例であった。実際にノモグラムにプロットした際に、濃度が生存範囲内であったが死亡した1例は、胎児(妊婦が摂取し、帝王切開で出産した症例)という特殊な症例であった。

(4) グルホシネート

9症例中、発現症状から、重症(昏睡、呼吸停止、全身痙攣のいずれか一つを含む)は5症例であった。

グルホシネート血中濃度と重症度のノモグラムを図4に示した¹²⁾。ノモグラムには、摂取後25時間までの分析値(推定を含む)を含む9症例をプロットした。

ノモグラム判定時間(2～8時間)内であった4症例で、ノモグラムから重症が予想された症例は3症例(実際に3症例とも重症)、重症と軽症が混在する領域が1症例(実際は重症)であっ

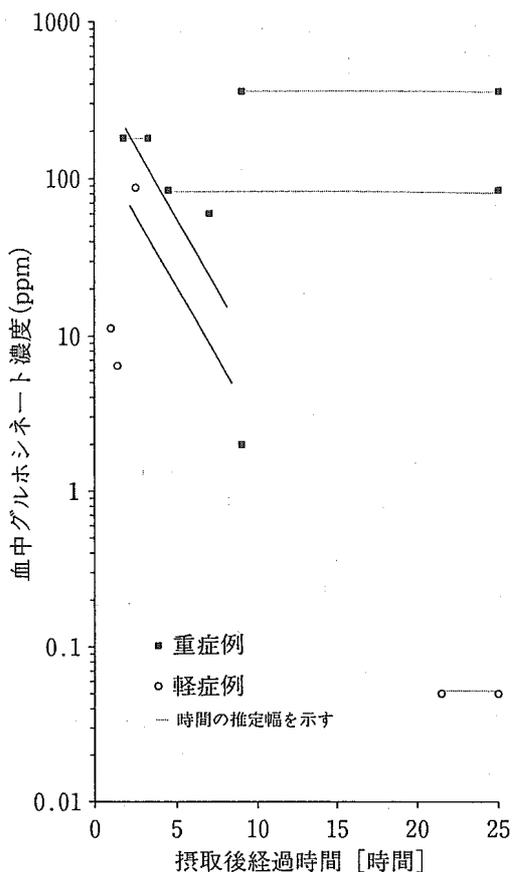


図4 グルホシネート
血中濃度と重症度のノモグラム

た。

3. 考 察

本研究では、JPICが過去に受信し、収集した血中濃度を含むヒト急性中毒症例520症例について検討を行った結果、原因製品は医薬品のみならず、農業用品、工業用品、家庭用品など多岐にわたり、また、分析された化学物質数は127に及んでいることが明らかになった。この結果から、JPICが全国的に収集しているヒト急性中毒症例は、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基礎情報源となり得るため、今後、その収集体制の強化・支援が必要であると考えられる。

血中濃度と重症度(または生死)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、さらに解析を行った結果、ヒト急性中

毒症例の評価をレトロスペクティブに行った場合は、①重症度の評価に使用する症状や検査値の記載がない場合がある、②分析値が摂取何時間後の値であるか明確でない場合が多い、③分析値の単位が未記入で評価できない場合がある、④分析値の精度管理が行われていないため個々の比較が困難である、などの問題点が存在することが明らかになった。また、ノモグラムのような明確な指標がない化学物質については、個別化学物質の検討まではいたらなかったが、これらの症例は、発現した中毒症状、原因化学物質の血中濃度や臨床検査値を含む貴重な症例であり、その蓄積により、評価が可能になっていくことが予想される。今後、的確な評価指標を検討し、プロスペクティブに症例を収集していくことが重要であると考えられる。このほかの症例収集の問題点として、採血時の患者へのインフォームドコンセント、同意書の取得、一部データの公開に関する倫理審査委員会の承認など、データの収集および公開に関する問題が考えられた。

さて、近年の欧米諸国における化学物質のリスク評価のためのヒトデータ利用に関する動きを以下にまとめる。

IPCSは、2001年9月、イギリス、エジンバラにおいて、化学物質のリスク評価を目的として、臨床中毒学者・中毒情報提供者と、リスク評価者・基礎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、両者に加えさらに毒物分析者、法医学者、労働衛生学者らにも広く呼びかけ、化学物質のリスク評価のためのヒト中毒症例収集体制を確立することが必要であると提言された³⁾。

この提言を受けて、IPCSは2002年6月、世界各地域の七つの中毒センター(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、ヒト中毒症例収集のための準備研究を開始した。エチレングリコール、フッ化水素など七つの化合物について、各中毒センターから、該当する症例が集められ、収集方法、評価方法などの問題点が検討された。日本からは、JPICがこの準備研

究に参加した。この結果は、2003年5月にイタリア、ローマで開催された第23回欧州臨床中毒学会で発表された²⁾。

その後、2004年2月、イギリス、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³⁾。日本を含めた世界20カ国から、リスク評価者、基礎毒性学者、臨床中毒学者、中毒センターの情報提供者、化学災害対応センター職員など32名が参加し、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、現状と課題を報告した。このIPCSワークショップでは、ヒトデータの利用は、リスク評価のみならず、中毒医療への貢献、化学災害サーベイランスにおいても重要であり、評価が可能な数値指標を有したプロスペクティブな収集および評価方法の確立の必要が訴えられた。さらに、同年6月にドイツ、ストラスブルグで開催された第24回欧州臨床中毒学会¹³⁾でも、ヒト中毒症例の収集と利用に関する多くの発表が行われ、続いて、同年9月に米国、シアトルで開催された北米臨床中毒学会(2004)¹⁴⁾において、IPCS主催のシンポジウム「The Surveillance of Chemical Risks-Needs, Developments and Possible Applications」が行われ、症例収集と利用方法、中毒センターの貢献、世界規模での協力体制などについて議論された。米国では、2001年の9.11事件以降、米国中毒センター連合(AAPCC: American Association of Poison Control Centers)と米国厚生省疾病管理・予防センター(CDC: Centers for Disease Control and Prevention)が協力し、衛星通信を駆使して全米の中毒センターのヒト中毒症例データを4~10分で更新できるリアルタイムの化学物質サーベイランスシステムを開発し、2003年3月からすでに稼動している¹³⁾。これは、化学災害・テロのみならず、化学物質のリスク評価、中毒医療の分野へも十分貢献可能な症例収集システムである。

そして、2005年5月9日には、ドイツ、ベルリンで「IPCS Workshop on Poisons Centres and the Use of Human Data in Consumer

Risk Assessment」が開催された⁴⁾。筆者は、厚生労働省とJPICが協力して実施している化学物質曝露によるヒト急性中毒症例の収集や健康被害事故防止に関する取組みおよび厚生労働科学研究班における研究成果を発表した。引き続き5月10日~13日にベルリンで開催された第25回欧州臨床中毒学会では、「中毒症例収集、報告、利用に関するネットワーク」が「Poisons Centres」セッションでの一つの大きなテーマになっており、IPCSワークショップの結果を踏まえた発表や、欧州諸国や米国などから同様のネットワークに関する発表が行われ、活発に討議された。

このように、欧米諸国では、ここ数年ヒト中毒症例データの利用に関する研究が進められており、JPICでも欧米と協力できるデータ収集、解析方法の検討をさらに進めたいと考える。

中毒症例をレトロスペクティブに解析し、過去に収集した症例から知見を得ることは当然重要であるが、今後は、倫理問題が解決され、化学物質のリスク評価が可能な何らかの数値指標を有したヒト中毒症例のプロスペクティブな収集体制および評価方法の確立が重要である。現在、厚生労働科学研究費事業の研究班において、プロスペクティブなヒト急性中毒症例収集が続けられているが、症例の評価をより充実するために、個別化学物質(または群)での収集および評価が必要であると考えられる。

ま と め

JPICが過去に受信し収集した血中濃度値を含むヒト急性中毒症例520症例について検討を行った。原因製品は医薬品、農業用品、工業用品、家庭用品など多岐にわたり、また、分析された化学物質数は127に及んだ。JPICで全国的に収集しているヒト急性中毒症例は、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基礎情報源であると考えられる。血中濃度と重症度(または致死)のノモグラムが確立されている4物質について解析を行った結果、ヒト急性中毒症例収集と評価をレトロスペクティブに行った場合、発現症状や検査値記載の不備、血中濃

度の時間因子が明確でないなどさまざまな問題点が明らかになった。今後、プロスペクティブな症例収集および評価をより充実するために、個別化学物質(または群)での収集と評価が必要であり、JPICでも実施して行く予定である。

謝 辞

本研究は、厚生労働省科学研究費(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」の分担研究として実施された。ヒト中毒症例収集にご協力いただいた関係諸機関、関係諸氏に深謝する。

文 献

- 1) (財)日本中毒情報センター：2004年受信報告。中毒研究 2005；18：165-95.
- 2) Onyon L, Edwards N, Heinemeyer G, et al. : A Multi-Center Feasibility Study for Collecting Information from Poisons Centers for Risk Assessment Purposes. Abstract # 79 of The European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXIII International Congress. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology 2003；41：451-2.
- 3) IPCS Workshop on the Collection Reporting and Use of Human Data (Cardiff, U.K.)配布資料, 2004.
- 4) IPCS Workshop on Poisons Centres and the Use of Human Data in Consumer Risk Assessment (Berlin, Germany)配布資料, 2005.
- 5) 杉本 侃, 吉岡敏治, 黒木由美子, 他：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, 2004.
- 6) 杉本 侃, 吉岡敏治, 黒木由美子, 他：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16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, 2005.
- 7) 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.
- 8) 吉岡敏治, 郡山一明, 植木真琴, 他：薬毒物分析の指針に関する提言。中毒研究 1999；12：437-41.
- 9) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kuling KW, et al. : Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. NEJM 1988；319：1557-62.
- 10) Done AK : Salicylate Intoxication. Pediatrics 1960；26：800-7.
- 11) Proudfoot AT : Paraquat Poisoning : Significance of Plasma-Paraquat Concentrations. Lancet 1979；2：330-2.
- 12) 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.
- 13) Abstracts of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXIV International Congress 2004；42：395-564.
- 14) 2004 North American Congress of Clinical Toxicology (Abstracts), Journal of Toxicology Clinical Toxicology 2004；42：685-826.
- 15) Abstracts of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXV International Congress (Berlin, Germany), 2005.

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

発行 平成18年4月
発行者 主任研究者 杉本 侃
[(財)日本中毒情報センター研究顧問、
大阪大学医学部名誉教授、(医)緑風会病院理事長]
発行所 〒305-0005 茨城県つくば市天久保1-2
つくば総合健診センター内
財団法人 日本中毒情報センター
[理事長 中田 義隆]
TEL 029-856-3566
FAX 029-856-3533