

資料3
見本 資料④

治療

有機リン用急性中毒症例調査用紙
MEP(スミチオン®)、マラソン

治療分類	治療小分類	内容	月	日	時	洗浄液	総洗浄量 L
表面除染	皮膚除染	月 日 時				洗浄液	総洗浄量 L
	眼鏡洗浄	月 日 時				洗浄液	総洗浄量 mL
	その他						
希釈	希釈(水・ミルクの摂取)	月 日 時				摂取物質	摂取量 mL
消化管除染	消化管除染の有無	1. 無し, 2. 有り					
	胃洗浄	月 日 時				洗浄液	総洗浄量 L
	催吐-物理刺激	月 日 時					
	嘔吐-吐根投与	月 日 時					
	活性炭投与	月 日 時				投与物質	投与量 g
	その他の吸着剤投与	月 日 時				投与物質	投与量 g
	下剤投与	月 日 時				投与物質	投与量 g
	腸洗浄	月 日 時				洗浄液	総洗浄量 L
	内視鏡的除去	月 日 時					
	その他						
対症療法・支持療法	酸素マスク	1. 無し, 2. 有り				心マッサージ	1. 無し, 2. 有り
	挿管	1. 無し, 2. 有り				除細動	1. 無し, 2. 有り
	人工呼吸	1. 無し, 2. 有り				ベースメーカー	1. 無し, 2. 有り
	輸液	1. 無し, 2. 有り				加温	1. 無し, 2. 有り
	アシドーシスの矯正	1. 無し, 2. 有り				冷却	1. 無し, 2. 有り
	抗痙攣剤の使用	1. 無し, 2. 有り					
	昇圧剤の使用	1. 無し, 2. 有り					
	その他						

解毒剤・拮抗剤	経量(静注・その他)	一回投与量 mg x	回	期間	月	日	月	日
アトロピン	経量(静注・その他)	mg x	回	期間	月 <td>日 <td>月 <td>日</td> </td></td>	日 <td>月 <td>日</td> </td>	月 <td>日</td>	日
ヨウ化アリドモシム (PAM)	経量(静注・その他)	mg x	回	期間	月 <td>日 <td>月 <td>日</td> </td></td>	日 <td>月 <td>日</td> </td>	月 <td>日</td>	日
その他								
排泄促進	血液透析	1. 無し, 2. 有り		時間 x				
	腹膜透析	1. 無し, 2. 有り		時間 x				
	血液灌流・吸着	1. 無し, 2. 有り		時間 x				
	血液限外濾過	1. 無し, 2. 有り		時間 x				
	血液交換	1. 無し, 2. 有り		回				
	交換輸血	1. 無し, 2. 有り		回				
その他								
無如置	経過観察	1. 無し, 2. 有り						
	拒否	1. 無し, 2. 有り						
その他	治療関連 特記事項							

資料3
見本 資料④

有機リン用急性中毒症例調査用紙
MEP(スミチオン®)、マラソン

サマリー・コメント

症例サマリー 貴施設のサマリー添付でも結構ですが、個人が特定されない形式でお願い致します

主治医コメント 中毒原因物質と症状の因果関係等を含め、先生のお感じになったことをお書きください

予後評価の必要な物質による急性中毒に関する重症例調査

患者様への説明書

この研究は、「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究」という名称で、国（厚生労働省）の研究補助金をうけ、全国の多くの医療機関が共同しておこなっている研究です。

1. この研究の背景

さまざまな毒物や薬物による急性中毒はひじょうに多い疾患ですが、ひとつひとつの化学物質の危険性を正確に知るのは簡単なことではありません。従来は、動物実験による毒性値（50%致死量など）を用いてきましたが、動物とヒトでは中毒のおこり方が違います。さらに、近年では動物愛護の観点から、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ます。

2. この研究の目的

そこで、不幸にして発生した中毒事故のひとつひとつを科学的に正確にしらべ、その成績を積み重ねることによって、ヒトへの危険性の評価や中毒におちいったさいの治療法の開発に役立てることが国際的に行われています。日本でも、日本中毒情報センターを中心に、そうした研究のプロジェクトが発足し、この病院もそれに協力しています。この研究は、病院での診断や治療に役立つだけでなく、国の保健行政の政策決定、企業における化学物質の安全管理、一般商品の改良の指導などにも波及的効果が期待されます。

3. この研究の方法

この研究には、毒物や薬物による急性中毒がおこった患者様に参加をお願いしています。ご依頼することは、以下の三つです。

- 1) 患者様から採血し、血液試料のなかの中毒原因物質を精密な化学分析法によって検査しますが、採血量は1回に最大 20 mlで、通常は5回以内、1日で終了しますが、それ以上の採血が必要になる場合は改めてご依頼をいたします。
- 2) 血液以外に、嘔吐物、胃洗浄の排泄物、尿などの排泄物中の化学物質も必要に応じて検査させていただきますが、こちらは治療の途中で自然に排泄さ

れるものなので、患者様に身体的負担はかかりません。

- 3) 今回の病気がおこった経過、種々の検査や治療についての情報（つまり、カルテに記載された内容のすべて）のうちで、研究に必要なものだけを一定の書式にもとづいて、私どもから日本中毒情報センターに報告します。提供された血液および排泄物等については、この病院と、他の専門的な分析施設（おもに大学の研究室）において化学分析をおこない、中毒原因物質の特定と濃度の精密測定をおこないます。そして、カルテに記載された診療経過の情報を突き合わせて、さまざまな詳しい解析をおこないます。

4. この研究に参加することにより、予想される利益

通常の診療では実施できない精密な化学分析法を使用しますので、中毒原因物質の種類および量が確定される可能性は高くなります。また、ごく一部の物質については、分析結果が治療の途中にわかりますから、治療法の選択に役立つ可能性もあります。ただし、多くの場合は、何カ月もあとに分析結果が出ますので、直接に診療に役立つことは少ないとお考えください。

5. この研究に参加することにより、予想される危険性あるいは不利益

採血しますので、それによる痛み、身体へ負担があります。ただ、採血法、採血量ともに、通常の医療でおこなわれる場合とくらべて、ほとんど違いはありません。また、参加されることによって、何か特別な薬を使用したり、特別な治療法をおこなうということもありません。

6. この研究に参加しない場合も、不利益な扱いをうけることはありません

あなたがこの研究への参加をお断りになっても、なんら不利益をこうむることはありません。

7. この研究への参加を途中で取り止めた場合でも、不利益な扱いをうけることはありません

ことありません

あなたがいったんこの研究への参加に同意され、研究が開始されたあとも、研究への参加を取り止めることができます。その場合も、治療はかわりなく続けられます。

見本 資料3

資料⑤

8. この研究に参加することにより、健康被害が生じた場合は、適切に対処いたします

この臨床試験の期間中、あるいは終了後に、健康被害が生じた場合には、医師が適切な診察と治療を行います。

9. 経済的負担が発生することはありません

血液や各種試料の化学分析には相当の費用がかかりますが、それらはすべて研究資金でまかなわれるため、あなたに負担が生じることはありません。

10. 個人記録や検査結果などの秘密が漏れることはありません

この研究では、カルテに記載された内容の一部や、検査結果などの重要な個人情報、日本中毒情報センターに報告され、複数の研究者によってさまざまな形の研究に利用されます。しかし、こうした情報が他に漏れないよう、試料や情報には暗号化された識別番号が付され、その情報が誰のものであるかわからないようにします。さらに、報告書の原本は中毒情報センターのデータベースに厳しく制限されています。

この研究結果は、報告書、論文、学会報告などさまざまな形で公表されますが、そのさいに個人の特定が可能であったり、あるいは推定できるような情報はいっさい除かれます。

したがって、研究目的で収集される情報から個人のプライバシーに関する情報が漏れることはありません。

11. この研究に関する質問

この研究について、質問あるいは疑問があるときは、主治医あるいは担当者にお尋ねください。

12. この研究の担当者と連絡先

・研究全体の総括的な責任者

研究代表者：吉岡敏治 大阪府立急性期・総合医療センター医務局長
財団法人日本中毒情報センター 専務理事

所属先住所：〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56

見本 資料3

資料⑤

・この病院における担当者
施設名：

担当医師：

協力医師：

連絡先 住所

電話 (昼間)

(夜間)

見本 資料3

資料⑤

同意書

医療機関名 _____
 担当部署 _____ 長殿

私は、担当者から「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究」に関する下記事項について、十分な説明をうけました。

- 1) この研究の目的および方法
- 2) この研究に参加することによって予想される利益および不利益
- 3) この研究に参加しなくても治療上の不利益を被らないこと
- 4) この研究に参加したあとでも、随時これを撤回することができること
- 5) 患者の権利が厳格に守られること
- 6) この研究に参加することによって経済的負担が生じないこと

こうした説明を十分に理解し、納得したうえで、自由意志に基づいて、この研究に被験者として参加することに同意します。

同意年月日 _____年____月____日

本人 署名 _____
 生年月日 _____年____月____日 (____歳)

代理人 署名 _____
 本人との関係 _____

説明年月日 _____年____月____日
 説明者 所属 _____
 署名 _____
 立会者 所属 _____
 署名 _____

立会者は必ずしも必須ではない。

見本 資料3

資料⑤

同意撤回書

医療機関名 _____
 担当部署 _____ 長殿

私は、「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究」について説明をうけ、____年____月____日にこの研究の被験者として参加することに同意しましたが、これを撤回します。

同意撤回年月日 _____年____月____日

本人 署名 _____
 生年月日 _____年____月____日 (____歳)

代理人 署名 _____
 本人との関係 _____

資料⑥
 調査日「予後評価の必要な物質による急性中毒に関する症例調査」
 有機リン用 症例発生用資料(ファクトシート)
有機リン系殺虫剤—MEP(スミチオン®)・マラソン (案)

【症例収集目的】

有機リン系殺虫剤は強力な神経毒である。神経伝達物質のアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼを阻害するため、急性中毒ではシナプス上のアセチルコリンの作用が増強され、その結果、コリン作動性症状群が現われ、体内薬物動態は複雑であり、典型的な症状が発現するまでに数時間以上を要したり、いったん改善した症状が再燃するケースも珍しくない。重症例では、呼吸不全と意識障害のために長期の困難な人工呼吸管理を要することが多い。ときに、神経系の後遺障害を致す。血中濃度と症状との相関については確立されておらず、またアセチルコリンエステラーゼ活性は重症な中毒で測定不可となることも珍しくないため、現在の推定に有用なバイオマーカーは確立されてない。さらに、使用歴(飲布歴)や、製品に混合されている溶剤や乳化剤の影響も無視できないため、重症度評価の上ではこれらの点も考慮する必要がある。

本研究では、有機リン系殺虫剤中毒の中でも頻度が高い、MEP(スミチオン®)、マラソンによる症例を血中濃度とともに収集し、重症例における予後評価を行う。

【製品について】

- 有機リン系に分類される殺虫剤は 100 種を超え、現在わが国で農薬として使われているものだけでも 20 種類以上ある¹⁾。水田、畑、果樹園などの農耕地以外に、公園や街路樹、家庭園芸、下水の害虫駆除、畳の防虫やシロアリ駆除などにも広く使用されている。
- わが国でもっとも汎用されている有機リン系殺虫剤は、MEP(フェニトロチオン、スミチオン®)、アゼフェート(オトルトラ®)、ダイアジン(ダイアジン®)、DDVP(ジクロロホス、デス®)、OEP(トリクロホス、ディフテックス®)、マラソン(マラチオン)などである²⁾。
- 2005 年現在、農薬登録されている MEP(スミチオン®)、マラソンの製剤(単剤)は次のとおりである³⁾。液剤(使用濃度)にあらかじめ希釈した水ベースの薬液を製品とした製剤、そのまま使用する。)
 MEP液剤(スプレー、MEP0.1%)
 水和剤(界面活性剤、増量剤を混合して粉砕した微粉、水で懸濁液として使用する。)
 MEP水和剤(MEP40%、5%)
 粉剤(増量剤、凝集剤、分解防止剤等を加えて粉砕・混合した製剤、そのまま使用する。)
 MEP粉剤2%、MEP粉剤3%、MEP粉剤3%、マラソン粉剤(マラソン1.5%、2%、3%)
 乳剤(界面活性剤とともにキシレン等の有機溶剤に溶解した製剤、水で乳濁液として使用する。)
 MEP乳剤(MEP1%、10%、15%、50%、70%、80%)、マラソン乳剤(マラソン50%)
 マイクロカプセル剤(高分子膜で成分を被覆した微粒子を水で懸濁させた製剤、水で希釈する。)
 MEPマイクログラブル剤(MEP20%、23.5%)
 油剤(原体をそのまま、あるいは有機溶剤に溶かした油状製剤、そのまま使用する。)
 MEP油剤(MEP0.7%、40%)、マラソン油剤(マラソン20%)

【中毒事故の発生状況について】

1. 科警研資料「薬物による中毒事故等の発生状況」による死亡事例発生状況²⁾³⁾
 2001 年 マラソン(単独) 42 件、その他の有機リン系殺虫剤(多剤含む) 108 件
 2002 年 マラソン(単独) 38 件、MEP(単独) 46 件、その他の有機リン系殺虫剤(多剤含む) 124 件
 2003 年 マラソン(単独) 29 件、MEP(単独) 34 件、その他の有機リン系殺虫剤(多剤含む) 118 件
2. 日本中毒情報センターにおける受償状況³⁾⁶⁾

厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」疫学用化学物質のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究「研究班
 班団長 日本人中毒情報センター 1/3

資料⑥
 調査日「予後評価の必要な物質による急性中毒に関する症例調査」
 有機リン用 症例発生用資料(ファクトシート)

有機リン系殺虫剤全体として

- 2003 年 農薬(殺虫剤) 281 件(医療機関 231、一般市民 39、その他 11)
 農薬以外 69 件(医療機関 50、一般市民 17、その他 2)
- 2004 年 農薬(殺虫剤) 222 件(医療機関 183、一般市民 34、その他 5)
 農薬以外 59 件(医療機関 35、一般市民 20、その他 4)
- 2005 年 農薬(殺虫剤) 237 件(医療機関 191、一般市民 40、その他 6)
 農薬以外 39 件(医療機関 23、一般市民 15、その他 1)
- 農薬登録されている有機リン系殺虫剤は例年、農薬についての問い合わせの 1/3 近くを占め、医療機関からの問い合わせが 8 割以上である。

成分別では、MEP(スミチオン®)、マラソン、DDVP、DEP、アゼフェートの順に多く、この5剤を含む製剤で有機リン系殺虫剤全体の約 70%を占める。

・ 曝露状況は自殺企図 46%、誤飲などの事故 41%、作業中の事故 10%である。

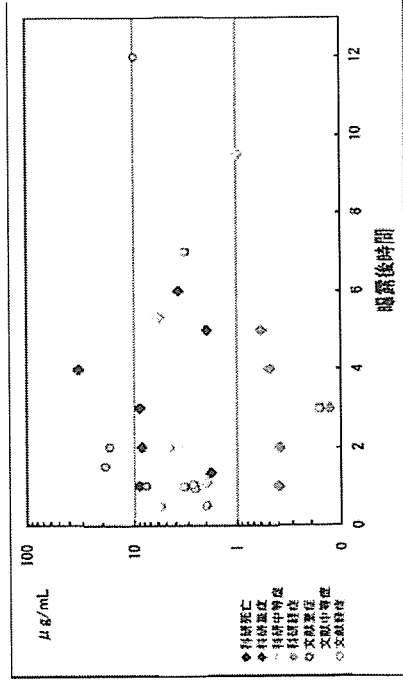
3. American Association of Poison Control Centers における受償状況³⁾¹⁾³⁾

- 2002 年 殺虫剤(有機リン単独) 8,031 件 うち故意 209、医療機関で治療 2,072、重症 65、死亡 4
- 2003 年 殺虫剤(有機リン単独) 6,442 件 うち故意 232、医療機関で治療 1,695、重症 80、死亡 16
- 2004 年 殺虫剤(有機リン単独) 5,974 件 うち故意 178、医療機関で治療 1,525、重症 56、死亡 3

【これまでの症例検討状況】

平成 15-17 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関するヒトデータの利用に関する研究(主任研究者:杉本順)において、ヒト中毒症例の事後推定(分担研究者:白川洋一)として検討を行った。前方向的に収集した中毒症例のうち、MEP19 例、マラソン 4 例について、現状において可能な範囲で解析を試みた結果は以下のとおりであった¹⁾。

MEP(スミチオン®)
 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。大きくばらばらに見ると、軽症例にそれ以外とは、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。



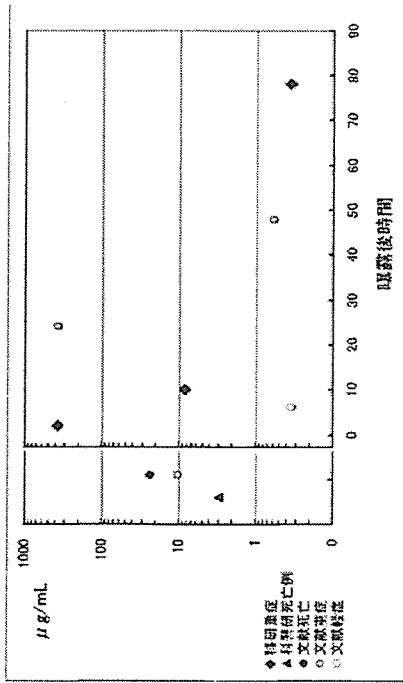
厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」疫学用化学物質のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究「研究班
 班団長 日本人中毒情報センター 2/3

見本 資料3

資料⑥
 調査時予後群面の必要な物質に関する調査情報
 有機リン用 産卵成虫用資材(ファクトシート)

マラソン

4例が登録され、内訳は重症3例、重症産卵不能1例であった。



【文献】

- 1) 日本植物防疫協会. 農薬要覧 2005 (2005)
- 2) 科学警察研究所. 科警研資料 薬物による中毒事故等の発生状況 第 46 報 (2003)
- 3) 科学警察研究所. 科警研資料 薬物による中毒事故等の発生状況 第 48 報 (2004)
- 4) 科学警察研究所. 科警研資料 薬物による中毒事故等の発生状況 第 47 報 (2005)
- 5) 日本中毒情報センター. 2003 年要報 中毒研究 17, 173-203 (2004)
- 6) 日本中毒情報センター. 2004 年要報 中毒研究 18, 165-195 (2005)
- 7) 日本中毒情報センター. 2005 年要報 中毒研究 19, 173-203 (2006)
- 8) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 21:350-421, 2003.
- 9) Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 22:335-404, 2004.
- 10) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 23:589-666, 2005.
- 11) 白川洋一, 屋敷幹雄, 波多野弥生ら. ヒト中毒症例の予後推定. 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)平成 17 年度分担当研究報告書 227-264. (2006).

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「農薬用化学物質のリスク管理におけるヒトデータの活用に関する研究」研究班
 財団法人日本中毒情報センター

見本 資料3

資料⑦
 有機リン用中毒情報

財団法人日本中毒情報センターオリジナルファイル

有機リン剤-MEP (スミチオン)・マラソン用抜粋

1. 名称

(23)MEP
 化学名：0-0-dimethyl-0-(3-methyl-4-nitrophenyl)phosphorothioate
 別名：フェニトロチオン (fenitrothion)
 商品名：ガットキラー(R)、スミチオン(R)
 CAS No. : 122-14-5
 化学式：C8H12NO6PS
 (72)マラソン (malathion)
 化学名：0-0-dimethyl-S-(1,2-dicarboxylethyl)phosphorodithioate
 別名：マラチオン (malathion)
 商品名：マラソン(R)
 CAS No. : 121-75-5
 化学式：C10H18O6PS2

2. 分類コード (省略)

3. 成分・組成

農薬は、乳剤、水和剤、粉剤、粒剤等で市販されている。 4)33
 ・一般名：剤形および含有率

(23)MEP : 水和剤:40%, 10%, 5%, 粗剤:3%, 油剤:0.7%, 40%, 15%, 50%, 70%, 80%, 粉剤:2%, 3%, 粒剤:3%

(72)マラソン : 乳剤:50%, 粉剤:1.5%, 2%, 3%, 油剤:20%, 水和剤

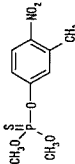
4. 製造会社及び通称先

農薬工業会 : 〒103-0072 中央区日本橋室町1-5-8 日本橋俱樂部会館 03-3241-0215

5. 性状・外観

(23)MEP : 原液は95%以上の純度を有し、有機リン特有の臭いを持つ黄褐色油状液体

【構造式】



[分子量] 271.24

[比重] 1.3227 (25°C)

[融点] 0.3°C

[沸点] 140~145°C (0.1mmHg)

[溶解性] 水にはほとんど不溶 (0.002%)。アルコール、エーテル、芳香族炭化水素類等多くの有機溶剤に易溶。脂肪族炭化水素類に難溶

[化学反応性]

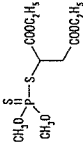
安定性：弱酸には安定、アルカリでは不安定で分解する

[屈折率] 1.5528 (25°C)

(72)マラソン : 純品は黄色の油状液体でニク臭をもつ

工業製品は、純度約95~98%で黄褐色、低純度のものは特有な不快臭をもつ

【構造式】



[分子量] 330.19

[比重] 1.23 (25°C)

Copyright © 財団法人日本中毒情報センター-2006

【融点】 2.85℃
 【沸点】 156~157℃ (0.7mmHg)
 【蒸気圧】 4.0x10⁻⁵mmHg (30℃)
 【溶解性】 水にほとんど不溶 (145ppm)、アルコール類、エーテル類、植物油類に溶解
 【化学反応性】
 分解性：水分により徐々に分解される。アルカリ(pH8以上)で、速やかに加水分解し、効力を失う。
 銅・鉄・アルミニウムなどの金属に接すると分解される。
 安定性：光に安定、熱にはやや不安定。速効性で揮発性が少ない
 引火点：常温で燃焼せず。熱分解は沸点以上
 【耐折率】 1.4985 (25℃) 3) (31) 32)

6. 用途

殺虫剤：(23) MEP (72) マラソン

7. 法的規制事項

(23) MEP
 毒物及び劇物取締法：普通物
 薬事法：公衆衛生用薬(フェニトロチオン)
 (72) マラソン
 毒物及び劇物取締法：普通物 4) (29) 32)

8. 毒性

D*: 動物実験で、酵素 NFE の阻害によると考えられる逆発性神経障害の報告 **34)
 D.: 人で逆発性神経障害の報告のあるもの **34)

【動物急性毒性】

経口 ラット：LD50：♂330mg/kg、♀800mg/kg 1)
 LD50：590mg/kg 8)
 ・スミチオン(R) 乳剤製品 経口 ラット：LD50：440mg/kg 8)
 ・清剤(キンロール:灯油=3:1) 経口 ラット：LD50：4.850mg/kg 12)
 (72) マラソン D-D*
 【ヒト致死量】
 経口 最小致死量：5g (75才男性)：2)
 (小児 4g 摂取で回復例あり) 2)
 推定致死量：1.375mg/kg 6)
 【動物急性毒性】
 経口 ラット：LD50：♂1.390mg/kg、♀1.450mg/kg 1)
 【その他の毒性】
 (参考) 許容曝露濃度 (Exposure Limit) 10mg/m³ 2)

9. 中毒学的薬理作用

1) コリンエステラーゼ (ChE) の活性阻害 2)
 ・ヒトや脊椎動物では、中枢神経灰白質、交感神経及び赤血球に存在する acetylcholinesterase (AChE, true ChE) の阻害が、共通した急性毒性の主因である。
 機序：AChE は、アセチルコリンの N-をひきつけるヒイオン部位と、酢酸エステルの部分を加水分解するエステルの分解部位の 2 種類の表面活性によりアセチルコリンを分解する。吸収された有機リン剤も加水分解され、その有機リン酸部分が AChE のエステル分解部位に結合し阻害にくくなる。その結果、神経伝達で生じたアセチルコリンが分解されにくくなり、蓄積したアセチルコリンにより副交感神経 (筋節、節後線維)、交感神経 (節前線維)、神経筋接合部、中枢神経系の神経 receptor の過剰刺激状が引き起こされる。
 【ムスカリン様作用】 14)

平滑筋における副交感神経節後線維の刺激。消化管、気管支、膀胱の平滑筋収縮、瞳孔の収縮、分泌腺刺激、洞房結節及び房室性伝導の遅延、心室性不整脈
 【ニコチン様作用】 14)
 骨格筋線維における運動神経終末と自律神経節への AChE の蓄積による骨格筋の持続性脱分極 (部分的に阻害：筋線維性萎縮、部分的には抑制：脱力、麻痺) 7)
 【中枢神経系作用】 14)
 初期には刺激、最後には抑制

・血漿コリンエステラーゼ (pseudo ChE) の活性も同時に阻害されるが、動物の生理機能には何の異常も起さない。
 血漿コリンエステラーゼ値は当初と比べてくらくらい有機リン剤にさらされたものの良い指標となるが、中毒の本態ではない。 13)
 肝実質が強く障害されても血漿コリンエステラーゼ活性は低下する。
 ・有機リン系殺虫剤のコリンエステラーゼ阻害作用は弱い 16)

(1) 自然回復：

リン酸化された活性を失った ChE は、徐々に加水分解を受けて活性を自然回復する。自然回復の速さはコリンエステラーゼの種類と結合しているリン酸基の種類によってさまさま。 13)
 血漿コリンエステラーゼの自然回復は AChE に比べかなり遅い。血漿コリンエステラーゼは肝臓で新生され、肝障害がないかぎり 1~4 週間くらいで元にもどる。しかし、血球 AChE 活性は赤血球が完全に入れ替わるまで長期間低値を示し続ける。

(2) aging (エイジング)：

時間の経過とともに脱アルキル化が治ると、有機リン剤とアセチルコリンエステラーゼとの結合の安定性が増すので、酵素活性の回復は望めなくなる。
 PAM はリン酸化 AChE のリン酸基と結合し、リン酸基を取り除くことによって AChE の活性を回復させるが、aging が起こると PAM とリン酸基とは反応しないため、活性も回復しない。
 aging の速度はリン酸のアルキル基の種類によって異なる。動物実験によれば OEt3 基を有する MEP やマラソン等の aging は速やかに起こっていると考えられるので、PAM の投与は出来るだけ速やかに行わなければならない。 12)

リン酸化アセチルコリンエステラーゼの運命 13)

アルキル基の種類	該当する有機リン	自然回復の半減期	老化の半減期
ジメチル基	24	80分	24時間
ジエチル基	9	500分	40時間
プロピル基ほか	9	無限大	2.5時間

2) 神経毒エステラーゼ (NFE) の阻害：逆発性末梢神経障害 13)

・脳神経の神経細胞の細胞膜に存在する NFE とリン酸が結合し、脱アルキル化 (aging) が起こると神経細胞に障害を来すと考えられているが、詳しい機序は不明。背髄の上行路、下行路でも、木くて長い神経ほど障害を受けやすく、神経軸索の末梢から中枢に向かかって病変が進み、後にミエリン鞘の脱髄が起きる。背髄、延髄、小脳内の神経細胞に代謝障害が起き、そのため末梢が軸索の末梢まで送られず毒性が末梢から起こると考えられている。極めて難治性であり、多くが歩行障害を残すと報告されている。 12)
 ・有機リン剤の主要毒性である AChE 阻害作用と逆発性神経毒性の強さの相対比が薬物によって大きく違うため、逆発性神経毒性が非常に顕著に現れれば、致死量をはるかに超えない限り発症しない。 12)
 逆発性神経障害を来すと考えられている有機リン剤については、8. 毒性参照。(現在、農業にはニオトリルによる急性逆発性神経毒性試験の実施が義務づけられている。)

10. 体内動態

【吸収】

腸管、皮膚、肺から速やかに吸収される。 7)
 作用発現は、吸入後は速やかに発現。大量服用時には5分、通常は12から24時間以内に発現。 6)

資料⑦

ホスフェート型 (P=O) の DDVP や DEP は速効性である。

チオノ型、ジチオ型 (P=S 型) のパラチオン、ダイアジノン、マラソン、MEP は OXON 型 (P=O 型) に代謝され、ChE 阻害作用を発揮するようになるため、発現が遅延する。

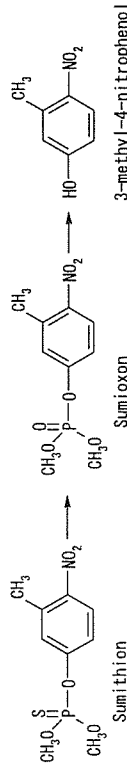
[分布]

- ・一般に有機リン剤は、脂肪組織等の特定の組織に長く残留することはないと考えられている。
- ・MEP (スミチオン®) 服用自殺者 (服用6日目に死亡) の臓器中濃度 (15) によれば、脂肪中 MEP 濃度が血液の 140 倍、肝の 120 倍、脳 の 60 倍であり、MEP の脂肪への移行性が示されている (12)
- ・脂溶性の高い EOP 中毒例や WPP 中毒例では、脂肪層への移行性が報告されている。 (12)

[代謝]

- ・活性化 : (1) 肝臓のチトクローム P450 によって解毒される。
- ・P=S 型は P=O 型に酸化的脱硫酸化されて活性体となる [図]

MEP の例



- 2) チオエーテルの酸化 : WPP はフェニル基に-SCH₃ を有するが S(O)₂CH₃ と酸化が進み、WPP の 2 倍程度に毒性が増強する。
- ・解毒分解 : (3) リン酸エステルの開裂 : フォスファターゼの介在により P-O、P-S の間で切れて、有機リン酸とアルコールに分かれる。リン酸エステル部分は AChE に結合し排泄は遅れる。WPP の場合はパラニトロクロレゾール、パラチオンではパラニトロフェノールを生じ、エーテル結合あるいはグルコロ糖結合をうけて尿中 (あるいは胆汁中) に排泄される。
- 4) 脱メチル化 : ジメチル基の一つのメチル基が、glutathione-S-alkyltransferase により脱メチル化され活性を失うエチル体の脱エチル体は比較的に速く、
- 5) カルボン酸エステルの加水分解
- 6) アミド結合の加水分解

・以上のような反応が化合物ごとに、組み合わせを変えて起こる。

- ・一般に有機リン剤は代謝され、速やかに糞尿中に排泄される (12)

[排泄]

半減期 : 2.89 時間 (27)
 24 才男性の 50% マラソン 3mL 静注例では、6 時間後濃度が 0.349 μg/mL、28 時間後で 0.029 μg/mL

1.1. 中毒症状

[概要]

- ・症状の発現は、12 時間以内が多くは 24 時間までに発現する。
- ・初期症状はムスカリン様症状が多く、ニコチン様症状、中枢神経系症状が発現すれば重篤な中毒である (6)
- ・症状〜中等度中毒では、症状の回復まで 1 ヶ月程度 (14)
- ・薬物の蒸気やエアゾールに局所的にさらされたり吸入した場合には、最初に眼や呼吸器系に影響が見られる。眼の場合は、著しい眼瞼腫、腹痛、結膜充血、毛様体痙攣、鼻涙を伴った頭痛。
- ・呼吸器系では気管支収縮、気管支分泌の増大が組合わさっておこる胸やけ感や喘鳴を伴った呼吸。
- ・胃腸管への兆候は、摂取した早期に嘔吐、食欲不振、悪心、腹痛、下痢や排出口的な吸収の際には、一個に局所的な発汗、そのごく近くの筋の絡維束痙攣が最初に現れる。 (25)
- ・死因は主として呼吸麻痺によるが、喉頭痙攣、気管支収縮、気管支分泌増大、唾液分泌増大、横膈

資料⑦

眼や前胸筋の半随意的閉鎖、中枢性の呼吸抑制など、ムスカリン様、ニコチン様、中枢性作用すべてが関与している。 (25)

全身症状

[ムスカリン様症状]

- ・流涎、発汗、流涙、尿便の失禁、下痢、結膜腫
- ・消化器系症状 : 痙攣性腹痛 (abdominal cramps)、しぶり (tenesmus)、嘔気、嘔吐
- ・循環器系症状 : 徐脈、AV ブロック、血圧の低下 (収縮期圧が 90mmHg 以下も報告されている (2))
- ・呼吸器系症状 : 気管支粘膜からの粘液過剰分泌、気管支痙攣

[ニコチン様症状]

- ・筋線維性痙攣、筋の痙攣、筋力の低下、弛緩性麻痺、反射消失
- ・循環器系症状 : 頻脈、血圧の上昇
- ・呼吸器系症状 : 呼吸不全、呼吸停止

[中枢神経系症状]

- ・頭暈、不穏、運動失調、興奮、痙攣発作、不眠、昏睡、反射消失、呼吸抑制 (呼吸筋麻痺)、精神障害

[その他]

- ・急性肺炎、高アミラーゼ血症 (35) (50)
- ・有機リン中毒患者の 22-63% に高アミラーゼ血症が存在し、さらにリバーゼやトリプシン血中濃度の上昇、あるいは画像所見等から有機リン中毒患者の 5.7-29% に実際に急性肺炎が合併したと報告されている。 (0) (51) (52)
- ・急性肺炎は併発しても 4-5 日で終息することが多いとされている (50) が、急性出血性肺炎とイレウスを併発した症例 (53)、重篤な後頭脳腫瘍を合併した爆死性肺炎 (54) の報告が各 2 例報告されている。 (35)
- ・急性出血性肺炎とイレウスを併発した症例 42 歳女性 : パラチオン 5g 服用 34 歳女性 : パラチオン 7.5g 服用 (53)
- ・後頭脳腫瘍を合併した爆死性肺炎 (54)
- 2 症例とも不明物質を服用し、症状より有機リン中毒と診断
 - ・39 歳男性 : 流涎、低血圧、痙攣、意識レベル低下、下痢、ChE_R 3.0 μ/L (正常値 4000-8500 μ/L) より有機リン中毒と診断。34 病日 OT により爆死性肺炎と診断。44 病日死亡。
 - ・26 歳男性 : 発汗著明、流涎、錯乱、低血圧、痙攣、後 ChE_R 280 μg/L より有機リン中毒と診断。13 病日腹痛が増強したため開腹術が施行され臓器の壊死を認めた。75 病日退院。

体温の上昇 (37~38°C)

心筋炎 (7)

頻呼吸 (30/分以上) の報告 (7)

呼吸にニトロニク臭のすることがある

・添加剤の有機溶剤による症状

[臨床検査値への影響]

- ・赤血球 AChE 値 (赤血球 AChE を測定できれば不用) が低下
- ・血清アセチルコリンエステラーゼ濃度と中毒症状の相関性 (6)
- ・血漿アセチルコリンエステラーゼ濃度と中毒症状の相関性 (6)
- Correlation of Serum Acetylcholinesterase Levels with Symptoms % Normal : 症状 (Symptoms)

>50 : 無症状 (No symptoms)

20~50 : 軽い中毒症状 (Mild Poisoning)

10~20 : 中程度の中毒症状 (Moderate Poisoning)

<10 : 重篤な中毒症状 (Severe poisoning)
 *From Bryson PD: Comprehensive Review in Toxicology, Rockville Md, Aspen Systems Corp, 1986, P. 280. Used by permission.
 ・血液: 幼若細胞の著しい増加を伴った白血球数の増加 (leukocytosis with left shift)
 代謝性アシドーシス (アミノ酸代謝異常、腎原細管性アシドーシスに適合)、高血糖、低血糖、トランスアミノアミノ酸の上昇、PT及びPTTの延長 (凝固時間の延長)
 ・X線: 肺動脈炎像、無気肺、肺水腫像
 ・ECG: 徐脈、心臓ブロック、心室性不整脈波形を示すこともある。
 ・尿: 血尿、糖尿、蛋白尿、尿の濃縮能を減少

[症状の遷延]
 大量服用による中毒症状は、24時間以内に発現し急進性極期に達するのが普通であるが、時にMPP中毒で30時間、MPP中毒で5日遷延した例も報告されている。(17)(18)
 ・JPCの調査では、アルコールとの併用摂取が症状発現を遅延させるのではないかと報告した医師あり。
 ・MPP中毒例でも1Lのワインを同時服用しているが、文献中では代謝物の影響とMPPの脂肪蓄積による影響と考察されている。(18)

[症状の再燃]
 JPICのアンケート調査では、1982年から1987年までの有機リン中毒591例のうち、58%にあたる30例の症状再燃 (一旦症状が回復し、再び症状の起こった例) 報告があった。
 初期症状と再燃症状には相関はなく、あらゆる症状がみられたが、再燃症状のなかでは呼吸器の頻度が高かった。発現は2日~23日。物質はMPP、マラソン、DEP、EPH、ESP、MPP、ピリミホスメチル、ピリダフェンチオンが報告されていた。

・Intermediate syndrome (12)(14)
 Senanayakeらが報告した現象で、症状の急性期を乗り越えた後、24~96時間を経て、運動麻痺が出現する。(MPP、ジメトエート、モノクロトホス、methamidophos)
 体幹に近い四肢筋肉や呼吸筋、脳の運動神経を拘す。3名が呼吸器麻痺で死亡し、アトロピンやPAMiに反応しなかった。その他は症状は4~18日で回復した。(ただし、Poison indexでは、PAMiを12時間毎に24~48時間しか使用していないという不適切な治療が原因であるとしている)
 ・遅延性末梢神経麻痺 (9. 中毒学的薬理作用参照) (13)
 急性期を過ぎ (8日~14日後7)、下肢の知覚異常、しびれ、運動麻痺が現れる。
 運動麻痺は下肢末端から始まり、次第に増強するとともに薬斜に近づき、ひどくなると上肢とくに前腕も犯される。回復に数カ月から数年かかり、完全に治らず筋萎縮を残すこともある。
 小児より、成人の方が犯され易い。
 大量摂取でもおき、長期間摂取もおおき。

[予後]
 ・死亡率: 治療に対して小児患者 5%、成人患者 10%
 ・アトロピン治療を4~6時間以内に開始出来たかどうかが治療の成功を左右する。
 ・治療を開始しなければ、通常24時間以内に死亡する。治療を行ったものにも関わらず10日以内に死亡した場合には、合併症によるものか、不適切なアトロピン療法によることが多い
 ・予後は初期の合併症 (肺動脈炎、化学性肺炎、ARDS) の重篤度によって左右される
 ・脳の低酸素状態を回避できれば、症状は1~2週間で回復する。(6)
 ・後期の合併症としては、中枢神経系症状として記憶障害、うつ状態、分裂病、錯乱状態、末梢神経炎、ギランバレー症候群その他、接触性皮炎、潰瘍性口内炎、血液疾患、喘息、肺炎 (薬胞を形成する場合も少ない場合もある) (6)

12. 治療法
 *経口の場合
 (1) 基本的処置
 A. 催吐・禁忌 (35)(37)
 ・意識障害、痙攣、麻痺などの症状が早期に出現し、誤嚥のリスクが高まるため。(35)(40)
 ・多くの有機リン製剤(乳剤、油剤など)は炭化水素類を含有しており、誤嚥により化学性肺炎を起す可能性がある。(35)

B. 胃洗浄:
 気管挿管下、胃内容物の吸引に続いて施行する。(37)(39)
 粒剤は消化管内に残存しやすく、内視鏡下での胃洗浄・腸洗浄を必要とした報告もある。(42)
 (1) 施行時期について
 消化管からの吸収が早いため摂取後30分以内に施行することが最も望ましい(37)(20)が、消化管内に長時間残存していた報告もあり、遅れても施行する。(41)(42)
 ・服用16時間後に受診したため胃洗浄を施行せず29時間後に死亡した事例(スミチオン)
 (R)(液剤)、服用量不明)では、剖検にて胃内に有機リン真の真褐色液体を認めた。(41)
 (2) 挿管の必要性について
 ・意識障害、痙攣、麻痺など挿管を必要とするような症状が早期に出現するため。(43)
 ・多くの有機リン製剤(乳剤、油剤など)は炭化水素類を含有しており非挿管下で胃洗浄を実施すると誤嚥により化学性肺炎を起す可能性がある。(37)(39)

C. 活性炭・下剤の投与:
 アトロピンの投与下では腸蠕動が低下するため、活性炭を排泄させるための下剤投与の有用性が増すと考えらる。(40)

(2) 生命維持療法および対症療法
 A. 呼吸・循環管理
 ・腫液分泌が多かったり、口から泡をふいている場合には、気管内挿管、分泌物の吸引 (13)(21)
 ・人工呼吸が必要で、筋弛緩剤が必要な時には神経筋遮断剤スキサメトニウム (サクシニルコリン) の使用は (コリンエステラーゼ阻害剤)によってスキサメトニウムの分解が阻害され) 呼吸筋麻痺を遅延させるので避ける。(20)
 ジアセラムがチオホペンタールを麻酔誘導剤として使用する。

B. 痙攣対策
 ジアセラムが痙攣治療に有効であるが、通常適切なアトロピン療法と呼吸管理を行えば痙攣は管理可能である。(23)

C. その他の治療法:
 【有効性の未確定な処置】 (6)
 1) 血液透析及びDHP
 2) 新薬 Dextelimitide (日本では未市販) : アトロピンよりも拮抗作用薬として有効
 3) スコポラミンがヒトの有機リン中毒に有効
 4) ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤

【ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤の有効性】
 (治療薬: ミドリ十字; 但し 89 の情報では入手不可能)
 ・ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤投与による症状の改善については有効報告と無効報告があるが、その転帰因子は不明でない。(12)(26)
 ・ラットの試験ではMPP大量投与によるLD50値を有意に低下させ、これは高濃度のアセチルコリン存在下では pseud-oAChE (偽性コリンエステラーゼ) が最大活性を示し、アセチルコリンをより速く分解するためと考えられている。(12)
 ・有効性の理論づけとしてその他に有機リンとOHC 製剤が結合して true-OHC を保護すると
 いう考えがあるが、ラットの試験では赤血球、脳内コリンエステラーゼ活性の低下は全く

資料⑦

阻止されおらず、ヒト血漿コリンエステラーゼ製剤による true-QiE 保護作用は全く見られなかったという。

臨床使用例では症状の改善がみられたという報告が多いが、その程度は一定していない。

- 禁忌薬品
・スキサメトニウム(サクジニルコリン)
・チオアリリン・アミノアリリン

気管支拡張の治めに気管支拡張剤とアトロピンは有効であるがチオアリリン・アミノアリリンの使用は避ける。

理由：1951年のウサギによる実験では、筋肉内治療薬で強力なコリンエステラーゼ阻害作用をもつ dyflos (P)：日本では使用されていない)とチオアリリンを併用すると、チオアリリンの副作用である痙攣発現量 163mg/kg を、22mg/kg (約 1/8?) に減少したという報告がある。血中濃度の測定値はない。

ただし、Pois index によると、有機リンにより発症したヒトの気管支拡張の治めに注意深く使用すれば禁忌ではないだろうとある。

チオアリリンの常用量 1回 200mg、1日 400mg (成人)
理由：1951年のウサギによる実験では、筋肉内治療薬で強力なコリンエステラーゼ阻害作用をもつ dyflos (P)：日本では使用されていない)とチオアリリンを併用すると、チオアリリンの副作用である痙攣発現量 163mg/kg を、22mg/kg (約 1/8?) に減少したという報告がある。血中濃度の測定値はない。

ただし、アルコールでは起こらない)
この相乗作用は、中枢神経系への作用が強い有機リン剤との併用でのみ生じるので、中枢神経系でのコリン作動性の過剰に關係があると思われる

呼吸停止の危険性を増す恐れがあるため、
・アトロピン作用薬：
理由：有機リン中毒で引き起こされる低酸素状態やチアノーゼ状態に、エピネフリンを投与すると回復不能な心室細動を誘発する。

乳剤に使用されているトルエン中露においてても、エピネフリンが心筋の感受性を高め、致死的不整脈を誘発する恐れのあるため使用を避ける。

(3) 特異的治療法
【解毒剤・拮抗剤】
1) 硫酸アトロピン

中毒症には1~4A(1A 0.5mg)静注し、15~30分ごとに追加。もしくは5~10Aの皮下注。
重症には5~10A静注。
症状が軽くならなす、瞳孔散大傾向がなければ瞳孔散大傾向、対光反射が出現するまで10分~15分ごとに5~10A静注。その後は30分ごとに1~2A皮下注し、軽い痙攣状態を維持、意識回復、瞳孔散大すれば中止。

Copyright, 財団法人日本中毒情報センター2008 8/12

資料⑦

小児には0.05mg(1/10A/kg)で15~30分毎に投与

・ムスカリン様作用への拮抗。数日間わたって、2.000mg以上必要なこともある。脳内への移行がゆるやかなため、一氣に注射するとアトロピンによる中枢神経症状(興奮、痙攣、痙攣など)が出現することがあるので注意。

・肺水腫を併発して低酸素状態の患者は、アトロピン療法による心室性の頻脈を引き起こす恐れがあるので、アトロピン投与前に必要なであれば人工呼吸によって低酸素状態を改善しておく必要がある。

・中毒をおこしているかどうか不明な場合は、2A(1mg)をゆっくり静注して効果をみる。脱酸、頻脈、口腔粘膜の乾燥がみられる場合には重症ではないので、中止して様子を見る。

・治療を中止する場合には、漸減して中止。治療中止後、最低24時間は患者を観察し、症状が再び現れないことを確認。

2) PAM
2A(1g)をゆっくり静注。症状が軽くなければ30分後1~2A追加。以後、症状をみながら反復投与。または、2Aを30分かけて点滴後、有効濃度4μg/mlを保つために0.5g/hrの割合で点滴静注

小児には20~50mg/kg(1~2mL/kg)をゆっくり静注
・筋の脱力、横隔膜の脱力、昏睡状態の回復を指標とする
・PAMの最大投与量:12g/24hour(成人)7)、(但しこれをこえては報告もある)

・急速な静注(0.5g/min以上)は、めまい、頭痛、複視、嘔吐、頻脈、喉頭痙攣、筋痙攣、一過性の神経筋遮断作用を引き起こす。
・PAMの毒性は低いが、(マウス静注LD50 145mg/kg 12)、PAMの副作用を、有機リンによる症状やアトロピンによる副作用と区別することは困難である。

・PAM自身、AChE阻害作用を持つので、大量に投与すると神経筋接合部に対し遮断作用を示す。24)
PAM大量による動物実験では死亡例があるが、人間で呼吸停止による死亡例はほとんど報告されていない。

(常用量1~2gの範囲では起こらない)
(上記の理由とネオスチグミンやフィソチグミン、カーバマメイト系化合物の中毒治療には効果がないため使用禁忌である。25)

・PAMは血液脳関門を通過しにくいので、末梢のニコチン様作用(痙攣など)には効果があるが、中枢作用に対してはほとんど効果がない。13)20)
住友化学工業のラットによる実験では、脊椎管内投与によりPAMの脳への移行が確認され、MEPを15分以内に全例が死亡する75mg/kg投与しても、全例が生じた。

・PAMの作用は、通常投与後10分~40分出現する。20)
・AChE活性を速やかに復活させるが、agingがおきると回復が不可能になるため、出来るだけ早期に使用する。(36時間以内 16)

・PAMは速やかに尿中に排泄され、人の血清中半減期は0.9時間(15mg/kg静注時)と短いため、繰り返し投与あるいは点滴等の処置が必要と考えられる。

・PAMとアトロピン併用は、相乗効果が得られる。13)
*・PAMは1週間は継続投与する必要あり。脂溶性の高い薬剤ではさらに延長

・PAM停止と同じ時期にreleaseを生じた報告があったため 12)

*経皮の場合
(1) 基本的処置
嘔吐した皮膚は石鹸と多量の温水を用いて、繰り返し十分に洗浄する。 37)

また、血管拡張による吸収増加を防ぐため、洗浄時は摩擦を避ける。 40)

・石鹸による充分な洗浄に続いて95%エタノールによる洗浄、再度石鹸による洗浄を行うことが除染の最善の方法である。との報告がある。35)48)

・洗浄液として、次亜塩素酸液(家庭用塩素系漂白剤10倍希釈液)を用いる報告がある

Copyright, 財団法人日本中毒情報センター2008 9/12

- る。(有機リン剤はアルカリで加水分解する) 40) 44)
 但し、アセフエートに曝露された患者には使用しない。
 塩化アセチル、アセチレン、ホスゲンなどの有毒ガスが発生するため。
- (2) 生命維持療法および対症療法 35)
 ・洗浄後も刺激感、疼痛が残るなら医師の診察必要。
 ・皮膚炎や熱傷
 ・有機リン剤の種類によっては生じる。その場合は局所の対症療法。 35)
 ・皮膚過敏性症状
 ・コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤を要する場合がある。 35)
 ・全身症状が出現しないか充分に観察し、必要に応じて、上記経口の場合に準じて診療する。 35)
 ・有機リン剤の種類によっては経皮吸収により全身症状が出現することがある。 35)

13. 中毒症例 (朱アイル)

14. 分析法

臨床上也最も迅速な検査は血清及び赤血球コリンエステラーゼ活性の測定である。
 原理はAChにOHEを加えると酢酸とコリンに分解し、その酢酸のためにpHが酸性側へ移動するので、一定時間後にpHを測定してその移動の程度によってOHE活性の強さを測定する。 27)
 ・アコレスト法：試験紙による血清OHE簡易測定法である 27)
 色葉指示薬とOHEを反応してある紙アコレストを用いる
 (1) 血清0.05mLを正確にとり、清潔なスライドガラス(本文中では軟物ガラス)の中心におく
 (2) 試験紙半切のものを血清の上に置き、血清と試験紙が接触したときから時間測定を行う。
 (3) もう1枚のスライドガラスでその上をおおい、血清を試験紙に均等に浸し込ませ試験終了までそのままにする。
 (4) 比色標準紙をその傍らに並べて置き、試験紙の色が標準紙と同色期になったらときを試験の終わりとする。

(5) 判定	時間	血清OHE活性度
	5分以下	高度
	7～18分	正常
	20～35分	低下
	35分以上	非常に低下

・フェノールレッド比色による簡易血清OHE定量法 27)
 尿中に排泄された有機リン剤の代謝物は、エーテルで抽出し、過塩素酸で酸化、アスコルビン酸試薬により紫色させ820nmで比色定量する。

詳細については Analytical Procedures for Therapeutic Drug Monitoring and Emergency Toxicology P204-205 参照

15. その他

[参考資料]

1) 農林水産省農薬課農薬部、農薬中毒の症状と治療法(第4版)、農薬工業会、東京、1991、pp4-5、16-19
 Copyright 財団法人日本中毒情報センター

2) Cholinesterase Inhibitor Pesticides, Robert H. Dreisbach et al., Handbook of Poisoning: Prevention, Diagnosis & Treatment. (12th edition), Appleton & Lange, U.S.A., 1987, pp110-118
 3) 松下敏夫:有機磷、殺菌剤、他、産業中毒要覧(増補版)、医師薬出版株式会社、東京/日本、1981、pp671-692、1428-1440
 4) 全国農薬安全指導協議会、農薬安全指導要領ガイドブック。(1990年版)、全国農薬協同組合、東京/日本、1989、pp552-553
 5) 上田重一:有機燐剤・カーバメイト中毒、救急医学 1979;3:1270-1279
 6) Bichard A. et al.: Organophosphates and Carbamates, Eric K. Hoji et al., Manual of Toxicologic Emergencies, Year Book Medical Pub, Chicago/U.S.A., 1989, pp625-636
 7) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (62), Micromedex Inc., United States of America, 1989
 *7) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (78) Micromedex Inc., United States of America, 1993
 8) 堀内孝:他、ラットにおけるフェニトロチオンの急性毒性経路とほぼ同様の影響、中毒研究 1988;11:82-86
 9) 日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部、ジアザニンの毒性試験の概要、日本農薬学会誌 1989;14:113-118
 10) IPR の毒性学的安全性、農薬通信 1989;128号
 11) プロパリスの毒性試験の概要、日本農薬学会誌 1989;14:511-515
 12) 有機リン中毒の基礎と臨床、中毒研究 1988;11:66-101-109
 13) 内藤待史:殺虫剤②有機リン殺虫剤その1、中外医薬 1989;42:26-28
 14) ORGANOPHOSPHATE COMPOUNDS, Richard C Dart, Medical Toxicology, 3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, pp1070-1077
 15) Yoshida M. et al.: A case of acute poisoning with fenitrothion (Smithion), Jpn Toxicol. 1987;6:403-406
 16) 山下南:有機燐剤中毒、農薬中毒、新医学出版社、東京/日本、1984、pp54-66
 17) Sakanato T. et al.: Delayed neurotoxicity produced by an organophosphorus compound (Smithion), Arch Toxicol. 1984;56:136-138
 18) Merrill DG. et al.: Prolonged toxicity of organophosphate poisoning, Crit Care Med. 1982;10:559-551
 19) 水巻
 20) Winton MA. et al.: A review of organophosphate poisoning., Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1986;3:350-375
 21) 編者誌:殺虫剤、選毒令二、救急中毒マニュアル、株式会社 医学書院、東京/日本、1984、pp157-162
 22) ゼラノ新薬工業株式会社医薬部、テオスロー錠 100/200、医薬品インタビューフォーム。(平成元年6月作成)、1990、pp1-12
 23) PAWATHON, Robert E. Gosselin et al., Clinical Toxicology of Commercial Products. (5th edition), Williams & Wilkins, United States of America, 1984, pp335-343, 4291
 24) Pesticides, Thomas A. Gossel, Principles of Clinical Toxicology, Raven Press, New York/U.S.A., 1984, pp128-132
 25) Palmer Taylor: 枯コリンエステラーゼ薬、高杉修二、グッドマン-ギルマン薬理書-薬物治療の基礎と臨床。(上巻)、(第6版)、廣川書店、東京/日本、1986、pp121-143
 26) 千代孝夫:他、有機リン中毒に対するヒト血漿コリンエステラーゼ剤投与の効果、救急医学 1986;10:1777-1784
 27) 平本康夫:他、有機リン剤・カーバメート剤中毒、上田重一、農薬中毒、南江堂、東京/日本、1978、pp178-200
 28) Lester, M. et al.: The Organophosphate Insecticides, Lester, M.Huddad, Poisoning & Drug Overdose. (4th edition), W.B. Saunders Company, New York/U.S.A., 1983, pp704-710
 *29) 日本バイエルアグロケム株式会社調剤本部経銷センター:ESPの毒性試験の概要、日本農薬学会誌 1992;17:5309-513
 *30) ChemKnowledge System RTECS. (19), Micromedex Inc., United States of America, 1993
 *31) Maryvadele J. O'Neil et al., Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, & Biologicals. (12th edition), Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A., 1996
 *32) 上杉康夫:他、最新農薬データブック。(第3版)、株式会社ソフトサイエンス社、東京/日本、1997
 *33) 農林水産省農薬課農薬部毒物防除課、農薬要覧-1992-、社団法人 日本植物防疫協会、東京/日本、1992
 *34) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (109), Micromedex Inc., United States of America, 2000
 35) ORGANOPHOSPHATES, Health Care Series POISINDEX System. (125), Micromedex Inc., United States of America, 2005
 36) Little M. et al.: Consensus statement: risk of nosocomial organophosphate poisoning in emergency departments, Emerg Med Australas. 2004;16:456-458
 37) W.A. Temple, et al.: Organophosphorus pesticides (Group P1M 000), M. Ruse, IPCS IHDX database, U.K., 1988
<http://www.intox.org/databank/documents/chemical/organopho/pimg001.htm>
 38) Geller RL, et al.: Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity-Georgia, 2000., J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39:109-111
 39) 奥村徹:ら:学術委員会より、急性中毒の標準治療への治験結果①胃洗浄、中毒研究 2003;16:185-188
 Copyright 財団法人日本中毒情報センター

見本

資料3
資料⑧

有機リン・用紙版

年 月 日

先生

ヒト急性中毒症例収集事務局
(財団法人日本中毒情報センター)

厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究」
調査日「予後評価の必要な物質」による急性中毒に関する重症例調査
試料送付専用の宅配便票等 送付のお知らせ

前略 中毒症例発生のご連絡をいただき、ありがとうございます。本症例につきまして、下記のとおり必要資料一式をお送り致します。内容をご確認の上、不足しているものやご不明な点がございましたら、事務局までご連絡をお尋ね下さい。お手数をお掛け致しますが、よろしくお願い申し上げます。

記 記

症例番号

今後の手順 □ 同封の試料送付専用の宅配便伝票を利用し、試料を協力分析機関(〇〇大学)へ送付下さい。
資料⑨をご確認のうえ、チャック付きポリ袋、シール、エアクッション等もご利用下さい。
記入済みの資料③(前回送付)と、資料⑩(今回送付)と、資料④(今回送付)を同封の返信用封筒で事務局へ返して下さい。
□ 治療が完了しましたら、記入した資料④(前回送付)を同封の返信用封筒で事務局へ返して下さい。
折り返し、確認のご連絡を致します。

同封内容 資料⑥「試料送付専用 宅配便伝票等 送付のお知らせ」(本紙) 1枚
資料⑦「有機リン用 生体試料の送付法」1枚
資料⑧「急性中毒症例 発生連絡票(写し)」1枚
有機リン用 試料送付専用の宅配便伝票 1枚
(〇〇大学宛、ヤマト運輸宅急便 着払い伝票)
「冷凍専用シール」「コフレモンシール」
試料送付用 チャック付きポリ袋
試料送付用 エアクッションの袋・エアクッションシート
急性中毒症例調査用紙 返信用封筒 1枚
以上

ヒト急性中毒症例収集事務局 : 財団法人日本中毒情報センター 症例収集担当 渡辺野弥生、野村奈央
〒562-0036 大阪府箕面市船場西2-2-1 ニューエリビル
(症例収集専用) TEL:072-720-9927 FAX:072-726-9929
電子メール: poisoncase@poisonic.or.jp
http://www.j-poisonic.or.jp/poisoncase.nsf

見本

資料3
資料⑦

40) Andrew R. et al. : Insecticides, Richard C Dart, Medical Toxicology, (3rd edition), Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A., 2000, pp1475-1495

- 41) 浅井晴夫ら : 急性有機リン中毒における嘔吐と胃洗浄の有効性に関する検討, 中毒研究 1998;11:437
- 42) 平松武ら : 豚乳が再燃・遷延したエチルチオメトン中毒の1例, 日本中毒医学雑誌 2000;11:619
- 43) Richard F. Clark : Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates, Goldfrank et al., Goldfrank's Toxicologic Emergencies, (7th edition), McGraw-Hill, New-York/United States of America, 2002, pp1946-1955
- 44) Decontamination 660 AD, Medical Management of Chemical Casualties Handbook, (3rd Edition), The Virtual Naval Hospital, U.S.A., 1999 <http://www.vnh.org/CHEMICAL/00decontamination.html>
- 45) FLOPPER L, EDWARDS R., PDR, (43th edition), Medical Economics Company, U.S.A, 1989, pp2364-2367
- 46) 毒物資料館法令研究会, 毒物学基礎関係通知書 (改訂増補版), 薬務公報社, 東京/日本, 2000
- 47) IPCS, ICSG (国際化学物質安全能力F).
- (48) ジオキシン類 (USC:0883), (82) carbophenothion (USC:0410), (84) orfumentate (USC:1143), (88) fenchlorphos (USC:0975), (89) fenalfothion (USC:1406), (90) foneros (USC:0709), (91) methamidophos (USC:0176), (93) mevinphos (USC:0924), (94) phorate (USC:1060), (95) phosphenidion (USC:0189), TOCP (USC:0961)
- 49) FREDRIKSSON I. : Percutaneous absorption of parathion and paraoxon. IV. Decontamination of human skin from parathion, Arch Environ Health, 1961;3:185-188
- 49) Stacey R. et al. : Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident, BMJ, 2004;329:35-39
- 50) 高柳明夫ら : 急性緑内障併発した有機リン中毒の1例, 日本中毒医学雑誌 2003;14:215-219
- 51) Lee MC, et al. : The clinical significance of hyperamyalaemia in organophosphate poisoning, J Toxicol Clin Toxicol 1998;35:573-581
- 52) Weizman Z, et al. : Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication, Pediatrics 1992;90:204-206
- 53) Lankisch PG, et al. : Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication, Am J Gastroenterol 1990;85:872-875
- 54) Pinneri E, et al. : Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning, J Clin Gastroenterol 1997;25:463-465

ID 034300
16. 作成日
19931115

資料3
見本 資料⑨

有機リン用 生体試料の送付法

1. 試料送付について

- ・必ず、同封の「試料送付専用の宅配便伝票(ヤマト運輸で便 着払い伝票)」を利用する。
- ・「お届け先」には試料送付先があらかじめ印字されているので、「依頼主」のところにのみ記入する。
- ・同封の伝票を利用すれば送料はかからないが、それ以外の場合は有料となるので注意する。
- ・試料の移動時間をできるだけ短くするため、発送は遅初め(日・月・火・水曜日)に行い、金曜日までに到着させる。
- ・土、日、祝祭日は受け取りができないので、特に祝祭日の前日は注意する。

2. 試料送付手順

- 1) 試料送付内容を確認する
 - ①血液、胃内容、尿(各試料採取時刻 2本)
 - * 試料保存容器に患者イニシャル、採血時刻、試料の種類を明記し、冷蔵保存したもの。
 - ②凍結票(2種) 資料⑨「分析用基本データ連絡票」(記入したもの)
 - 資料⑩「急性中毒症例 発生連絡票(写し)」
- 2) 試料を確実に梱包する
 - * 梱包が確実でない、荷物を引き受けしてもらえないので、注意する。
 - ①他の試料への汚染がないよう、個々の試料ごとに同封のチャック付きポリ袋に入れ、チャックをしっかりと閉める。
 - ②容器が破損しないよう、同封のエアクッションの袋に入れ、動かないよう小さめのダンボール箱に入れる。
 - * ダンボール箱が手元がない場合は、ヤマト運輸に梱荷依頼する際に一緒に頼めば、持参してもらえらる。
 - この場合、ダンボール箱の費用は不要(本研究の試料の送付に用いる場合に限り、着払い扱いで精算できる)。
 - * 容器破損の可能性があるため、梱荷材の入ったものをまとめて、封筒は使用不可。
 - * 冷凍のため、発泡スチロールのボックスは使用不可。
 - ③おツチキス止めした、「急性中毒症例 発生連絡票(写し)」と「分析用基本データ連絡票」を必ず同封する。
 - ④同封の「試料送付専用の宅配便伝票」と「冷凍専用シール」(「コアフレモシール」を見えやすいところに貼る)。
- 3) ヤマト運輸に梱荷を依頼する
 - ①ヤマト運輸のサービスセンター(全国共通フリーダイヤル 0120-01-9625)に電話連絡し、集荷を依頼する。
 - その際、ダンボール箱が必要であれば、合わせて依頼する。
 - ②集荷の際、担当者へ生体試料(血液)である旨を申告し、クール宅急便(冷蔵)を指定する。

3. 試料送付先(本研究に該当する試料に限る)

ヒト急性中毒症例収集事務所: 財団法人日本中毒情報センター 症例収集担当 波多野敬生、野村奈央
〒562-0036 大阪府茨田市船場西2-2-1 ニューエリモビル

4. 試料 症例収集全般に関する連絡先

ヒト急性中毒症例収集 ホームページ <http://www.jp-poison-ic.or.jp/> 電子メール: poisoncase@jp-poison-ic.or.jp
TEL: 072-726-9927 FAX: 072-726-9929

本化学療法研究センターは、急性中毒症例の発生を把握し、その原因を明らかにし、その治療に貢献することを目的として、急性中毒症例の発生を調査し、その結果を公表する。

資料3
見本 資料⑩

FAX送付紙

財団法人日本中毒情報センター
大阪中毒110番 24時間対応窓口 行き
FAX: 072-726-9929



急性中毒症例 発生連絡票

一調査「予後評価の必要」による急性中毒に関する重症例調査」用一

調査対象の12物質(詳)による急性中毒症例の発生を把握した時点で、
本紙のウケ内に記入の上、上記までFAXまたは電子メールで送信して下さい。 症例番号 12345678

施設名	A B C D 総合病院				記入年月日:	200	年	月	日
所属	救急部				連絡者名	〇〇			
電話番号	123-4567				FAX番号	123-4567			
患者性別 (イニシャル等)	〇〇	年齢	〇〇歳	カ月	カ日	性別	1 男 2 女		
調査対象物質 (該当するものを○)	医薬品 B01. アセトアミノフェン B02. サリチル酸(アスピリン) B03. カフェイン B04. 三環系抗うつ剤 (アモキシピリン、プロピピリン、メチルプロピピリン) 医薬品 B05. 有機リン(MEP(Sミチオナ)、マラソンのみ) B06. グリホサート 工業用品 B07. エチレングリコール B08. メチルアルコール B09. フッ化水素(生身曝露のみ) 自然毒 B10. トリカプト(アコニチン) B11. フグ(テトロドトキシン) B12. コルヒチン(毒物のみ)								
中毒起因物質 * 複数の場合は 全て記入下さい。 * 不明の上記は 主筋を記入下さい。	物質名(一般名または商品名、および用途名) マラソン乳剤 200ml								
意識経路(複数可)	1. 昏倒 2. 吸入 3. 経皮 4. 眼 8. その他() 9. 不明								
発症時刻	受診前 1:0時間以上~1時間未満 2:1~2時間 3:3~3時間 4:3~4時間 5:4~5時間 6:5~6時間 7:6~7時間 8:7~8時間 9:8~24時間以上								
状況	1. 救急 2. 不慮 8. その他() 9. 不明								
受診日時	200 年 〇〇 月 〇〇 日 〇〇 時 〇〇 分 (24時間表記) * 電話相談の場合は、電話を受付した日時								
受診経路	1. 中毒発生後初診 2. 他の医療機関からの転送								
重症度(予想)	1. 無症状 2. 軽症(外来処置のみ、経過観察程度) 3. 中等症(内科的に一般病棟に入院加療を要する程度) 4. 重症(集中治療、手術を要する) 5. 死亡								
その他									

厚生労働省化学療法研究センター(大阪府茨田市船場西2-2-1)の管理におけるヒトデータの利用に関する研究許可証
財団法人日本中毒情報センター

資料3
見本
資料①

有機リン

年 月 日

先生

ヒト急性中毒症例収集事務局
(財団法人日本中毒情報センター)

厚生労働科学研究費補助金化学物質リスク研究事業「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトデータの利用に関する研究」
調査日「予後評価の必要な物質に関する急性中毒に関する重症例調査」

分析結果 送付のお知らせ

前略 このたびは、貴重な中毒症例のご報告をいただき、ありがとうございます。本症例につきまして、分析結果が
出ましたので、添付の資料のとおり、ご報告致します。大変お待たせ致しまして、申し訳ございませんでした。分析結果
等も含め、ご不明な点などありましたら、事務局までご連絡なくお尋ね下さい。

なお、本症例につきまして、今回ご報告した分析値を利用して学会発表、論文投稿される際には、実際に分析にたず
さわった協力分析施設を共同研究者として加えて頂きたい存じます。また、分析が表記の厚生労働科学研究費補助金
事業により実施されたことを明記して頂きたく存じますので、願に恐れ入りますが、事務局までご一報のほど、お願ひ申
し上げます。

草々

記

症例番号

送付資料 資料①「分析結果 送付のお知らせ」(本紙) 1枚

資料②「有機リン用 分析結果連絡票」1枚

以上

ヒト急性中毒症例収集事務局：財団法人日本中毒情報センター 症例収集担当 渡多野弥生、野村奈央
〒562-0038 大阪府茨田市船場西2-2-1 ニューエビル
(症例収集専用) TEL:072-726-9927 FAX:072-726-9929

電子メール: poisoncase@j-poisonic.or.jp

ヒト急性中毒症例収集 ホームページ <http://www.j-poisonic.or.jp/poisoncasesmf>

資料3
見本
資料②

有機リン用 分析結果 連絡票

施設名
連絡者名
所属
e-mail
電話番号
FAX番号
患者
症例番号
(資料①に記載の番号)

患者識別
(イニシャル等)
年齢 歳 月 日 時 分
性別 1. 男性 2. 女性

発症年月日 1. 確定 2. 推定 9. 不明 月 日 時 分
分析結果

試料NO.	採取日時	定量値	単位	備考
血液①	月 日 時 分 (24時間制)			
血液②	月 日 時 分 (24時間制)			
血液③	月 日 時 分 (24時間制)			
血液④	月 日 時 分 (24時間制)			
血液⑤	月 日 時 分 (24時間制)			
血液⑥ (人工呼吸症例のみ)	月 日 時 分 (24時間制)			
血液⑦ (人工呼吸症例のみ)	月 日 時 分 (24時間制)			
血液⑧ (人工呼吸症例のみ)	月 日 時 分 (24時間制)			
血液⑨ (人工呼吸症例のみ)	月 日 時 分 (24時間制)			
	月 日 時 分 (24時間制)			
	月 日 時 分 (24時間制)			
	月 日 時 分 (24時間制)			
	月 日 時 分 (24時間制)			

トライエージ
(乱用薬物検出キット)
1. 薬瓶 2. 未薬瓶
実施の場合、陽性反応が出たものにPCP BZO COC AMP THC OPI BAR TCA

5) その他 特記事項等

資料 4 分析方法に関する資料

資料 4-1 コルヒチン、カフェイン、サリチル酸

(広島大学 奈女良 昭)

資料 4-2 アセトアミノフェン、三環系抗うつ薬

(北里大学 福本 真理子)

資料 4-3 フェニトロチオン、マラチオン、グリホサート

(琉球大学 福家 千昭)

資料 4-4 ギ酸、メチルアルコール、エチレングリコール

(新潟市民病院 堀 寧)

生体試料中薬物の分析法の検討

広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学

奈女良 昭

本研究課題で取りあげた急性中毒のうち、重症化すると考えられる、頻度が高い、等の観点から選定した12物質(群)のなかで、コルヒチン、カフェイン、サリチル酸の分析法を検討した。詳細は下記に記す。

1. コルヒチン

【前処理】

試料 0.5ml にホウ酸緩衝液 (pH 10) 2.0ml と塩化メチレン 3ml を加えて良く攪拌する。3,000 rpm で5分間、遠心分離し、得られた下層(有機層)を新しい試験管に採る。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、窒素気流下で溶剤を留去する。残査に移動相 0.1ml を加え、その 10 μ l を HPLC で分析する。

【分析条件】

HPLC : Shimadzu LC-10AD
 Column : Eclipse XDB-C8 (250mm, 4.6mmID, 5 μ m)
 Oven temp. : 40°C
 Mobile phase : acetonitrile - formic acid (20mM, pH3) = 10:17 (v/v)
 Flow rate : 1ml/min
 Detection : 200-400nm (245nm for quantification)

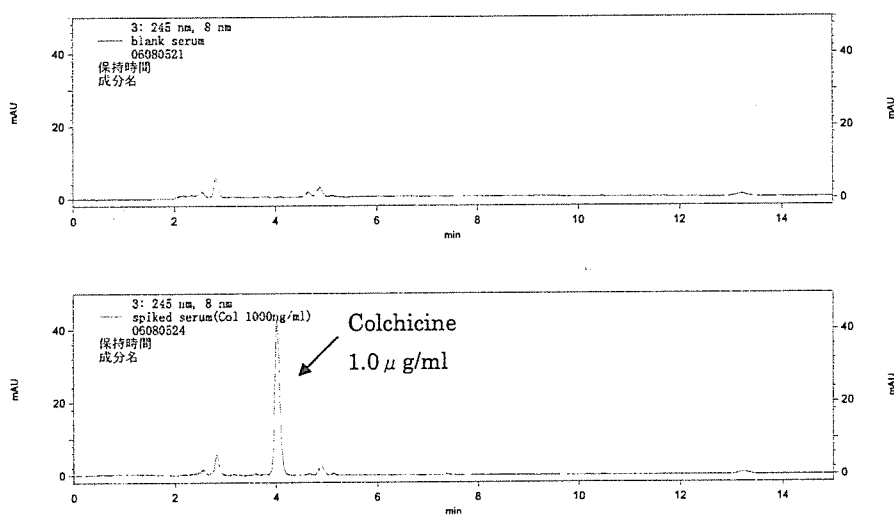


Fig. 1 Typical chromatograms of colchicine extracted from blank and spiked serum

2. カフェイン

【前処理】

試料 0.5ml にホウ酸緩衝液 (pH 10) 2.0ml を加えて攪拌する。混合液を Extrelut カラムに注ぎ、室温で 20 分間放置する。酢酸エチルで溶出し、溶出液を窒素気流下で留去する。残渣に酢酸エチル 0.1ml を加え、その 1 μ l を GC/MS で分析する。

【分析条件】

GC/MS : Agilent Technologies 5890GC/5971A MSD
Column : HP-5MS (30 m, 0.25 mmID, 0.25 μ m film thickness)
Oven temp. : 50 $^{\circ}$ C (1 min) - 20 $^{\circ}$ C/min - 300 $^{\circ}$ C (3 min)
Carrier gas : Helium (50 kPa)
Detection : m/z 50-450 nm

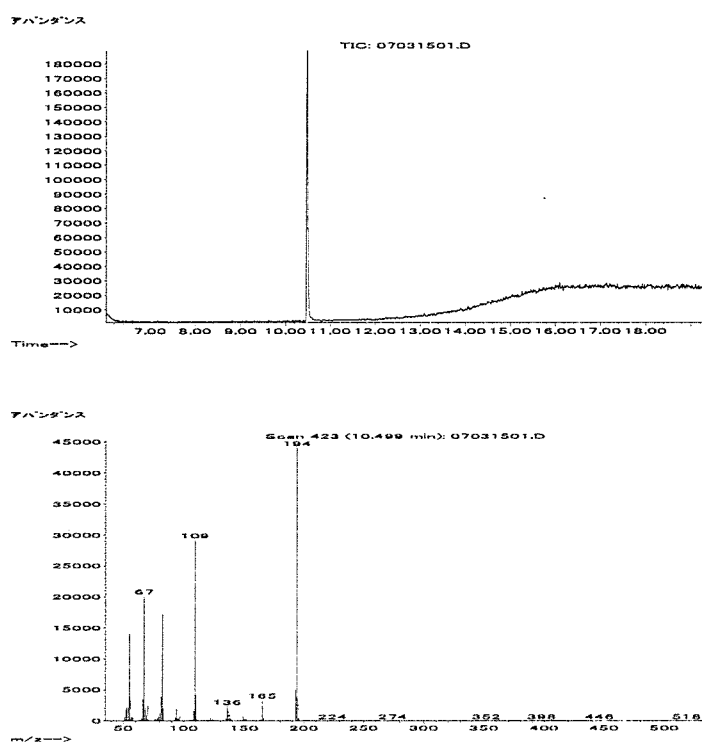


Fig. 2 Typical chromatogram and mass spectrum of caffeine

3. サリチル酸

【前処理】

試料 0.5ml にホウ酸緩衝液 (pH 10) 2.0ml を加えて攪拌する。混合液を Extrelut カラムに注ぎ、室温で 20 分間放置する。酢酸エチルで溶出し、溶出液を窒素気流下で留去する。残渣に BSTFA-1%TMS 30 μ l を加え、80 $^{\circ}$ C で 30 分間加温する。放冷後、酢酸エチル 1ml を加え、その 1 μ l を GC/MS で分析する。

【分析条件】

GC/MS : Agilent Technologies 5890GC/5971A MSD
 Column : HP-5MS (30 m, 0.25 mmID, 0.25 μ m film thickness)
 Oven temp. : 50 $^{\circ}$ C (1 min) - 20 $^{\circ}$ C/min - 300 $^{\circ}$ C (3 min)
 Carrier gas : Helium (50 kPa)
 Detection : m/z 50-450 nm

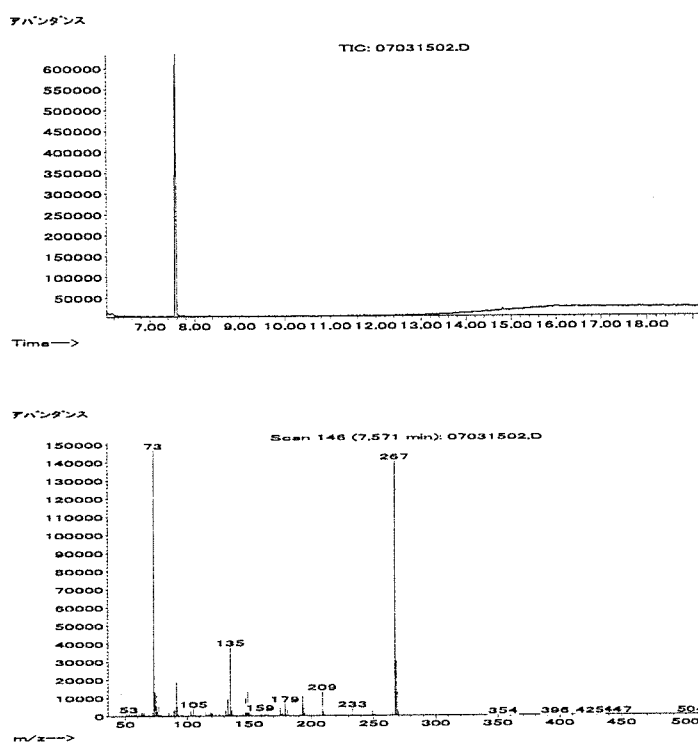


Fig. 3 Typical chromatogram and mass spectrum of salicylic acid
 (salicylic acid - di-TMS)

分析方法の検討

A.アセトアミノフェン

【試薬・溶媒】

p-アセトアミドフェノール（特級）、o-アセトアミドフェノール、リン酸二水素カリウム（特級）、リン酸水素二ナトリウム・12水和物（特級）、リン酸（特級）は和光純薬工業株式会社より得た。

アセトニトリル（HPLC用）は関東化学工業株式会社より得た。精度管理用凍結乾燥プール血清（コンセーラ^R）は日水製薬株式会社より得た。水は水道水直結型超純水製造システム Direct-QTM（日本ミリポア株式会社）を用いてろ過した純水（MilliQ水）を使用した。

【分析装置】

装置： HITACHI Pump L-7100
UV Detector L-7400
Integrator D-7500

【分析条件】

カラム： Inertsil ODS-3 150-4.6mm (5 μ m) (ジールサイエンス株式会社)

波長： 254nm

流速： 1.000mL/min

移動相： リン酸緩衝液 (pH4.4)： アセトニトリル=90:10

注入量： 20 μ L

アッテネーション： 8

保持時間： アセトアミノフェン 5分、内部標準物質 13分

【前処理操作】

1) 有機溶媒除蛋白法

内部標準物質として、o-アセトアミドフェノールを最終濃度 250 μ g/mL になるようにメタノールおよびアセトニトリルにて調製した。

A.メタノール除蛋白

血清検体 100 μ L に内部標準物質メタノール溶液 200 μ L を添加し、30sec 攪拌混和し、次に 10000rpm で 5min 遠心分離を行い、上清を HPLC 分析用試料とした。

B.アセトニトリル除蛋白

血清検体 100 μ L に内部標準物質アセトニトリル溶液 100 μ L を添加し、vortex で 30sec 混和し、次に 10000rpm で 5min 遠心分離を行い、上清を HPLC 分析用試料とした。

2) 固相抽出法 (Oasis 使用)

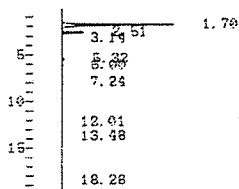
1. 血清溶 (8) 100 μ L にリン酸 10 倍希釈液を 20 μ L 添加し vortex で混和した後、さらに内部標準物質水溶液 200 μ L を添加し vortex で混和した。[Oasis 用検体の前処理]
2. Oasis のカートリッジにメタノール 1mL を注入した。(廃液用ビーカーへ)
3. カートリッジに MilliQ 水 1mL を注入した。(廃液用ビーカーへ)
4. 2. で前処理した検体をパスツールピペットでカートリッジに入れ、ゆっくりと注入した。(廃液用ビーカーへ)
5. カートリッジに 5%メタノール 1mL を注入した。(廃液用ビーカーへ)
6. カートリッジにメタノール 1mL をゆっくりと注入した。(エッペンドルフチューブへ捕集)

7. 捕集した溶液をドラフト内 40°C水浴、窒素ガス下ドライアップした。
8. 残渣に HPLC 移動相 300 μL を入れ、vortex で攪拌し溶解させ、これを HPLC 分析用試料とした。

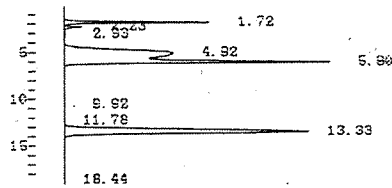
【HPLCチャート】

1) アセトニトリル除蛋白法

ブランク血清-アセトニトリル除蛋白

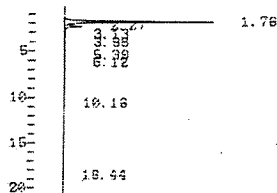


既知濃度検体-アセトニトリル除蛋白

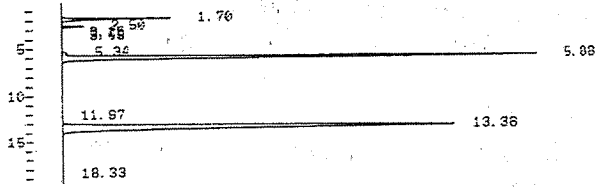


2) メタノール除蛋白法

ブランク血清-メタノール除蛋白

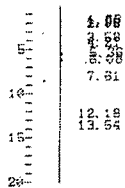


既知濃度検体-メタノール除蛋白



3) 固相抽出法

ブランク血清-Oasis 処理



既知濃度検体-Oasis 処理

