

資料12

コルヒチン用 生体試料の採取・保存法

1. 全般の注意

- ・再検査が可能のように、採取した試料は必ず2本に分け、-20℃以下で凍結保存する。
- ・凍結時の容器等を考慮し、試料は試料保存容器の8~7割程度の容量を入れる。
- ・輸送中に容器のフタが開くことがあるので、フタをした上からパラフィルム(商品名)などとしてしっかりと密封。
- ・試料採取までに気管挿管等で薬物を使用した場合、解熱剤投与や人工透析を行った場合等も含め、採取時の状況に関して特記すべきことがあれば、資料③「分析用基本データ連絡票」に明記する。
- ・可能であれば、来院時の尿でトライエーゼ(乱用薬物検出キット)による簡易定性検査を行い、その結果を資料④「分析用基本データ連絡票」に記入する。

2. 血液(血清)について

- 1) 採血時刻・回数
 - ・来院時は、来院後できるだけ早期に採血する。以後の採血は下記のタイムスケジュールを基本とする。
 - ・基本のタイムスケジュール
 - 来院時を基点とし、来院後12時間まで4時間ごと、さらに来院後24時間の計5回採取する。
 - ①来院時、②来院後4時間、③来院後8時間、④来院後12時間、⑤来院後1日(24時間)
- ・採血時刻は上記タイムスケジュールから前後しても差し支えない。また、欠損した時間があっても検料対象とすることは可能であるが、いずれの場合も採血した時刻を正確に記録することが重要である。

2) 採血量・手順

- ・採血に慣れ、採取した血液を試料採取容器2本に5mlずつ採り、30分程度室温で放置して十分にフィブリンを析出させる。その後遠心分離して得られた血清約2mlを試料保存容器2本に入れ、-20℃以下で凍結保存する。
- ・個々の試料保存容器に患者イニシヤル、採血時刻、試料の種類を、濡れてもはがれないラベルもしくは油性ペンを用いて明記した後、試料を入れる。試料の取り違えがないよう、細心の注意を払う。

3) 容器

- ・血中濃度に影響を与えおそれがあるため、採取容器・保存容器ともに血液凝固剤などの添加剤を使用していないものを使用する。
- ・試料採取容器 採血用ガラスチューブ; 血清分離剤や抗凝剤、凝固促進剤の入っていないもの
- ・試料保存容器 アルミキャップ付ガラス製試料ビン(容量6ml程度、例えば、WHEATON(商品名)など)
- ・用意できない場合にはマイクログラムチューブ(容量2ml程度)など各病院で使用している容器でも可

3. 胃内容物について

- ・吐物もしくは胃内容物吸引液(胃洗浄を行う際)は微温湯や生食を入れる前を、そのまま試料保存容器2本に採取し、-20℃以下で凍結保存する。(ニルヒチン排泄の確認等に利用することがある。)
- ・試料保存容器 ガラス製もしくはポリエチレン製の試験管
- ・物によっては、凍結により凝固することがあるので注意する

4. 尿について

- ・来院時の尿を尿管2本に採取し、-20℃以下で凍結保存する。

5. 試料送付について

- ・本研究の試料送付専用の宅配便伝票を、送付先や送付手順を記載した資料「生体試料の送付法」、冷蔵専用シール等とともに送って事務局より送付するので、到着するまでは試料を凍結保存する。

6. 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事務局・財団法人日本中毒情報センター 症例収集担当 波多野弥生、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
TEL:072-726-9927 FAX:072-726-9929 電子メール:poisoncase@j-poison-ic.or.jp
- ヒト急性中毒症例収集 ホームページ <http://www.j-poison-ic.or.jp/poisoncase.net>

国立病院庁等設置法第41条第3項第2号の規程に基づき、本資料の作成に当たっては、その利用に際しては、関係機関に謝意を述べさせていただきます。

コルヒチン用 分析用基本データ連絡票

(記入後、試料に同封のごと)

資料12

記入年月日:200 年 月 日

施設名

所属

電話番号

FAX番号

e-mail

患者 症例番号

(資料①に記載の番号)

患者性別

(イニシヤル等)

発生年月日

1. 確定 2. 推定 9. 不明

年齢

歳

月

日

時

分

秒

1. 男性 2. 女性

試料保存状況

1. 冷凍 8. その他()

肝臓ウイルス検査

1. 陽性 2. 陽性 3. 未検査

その他検査()

1. 陰性 2. 陽性 3. 未検査

トライエーゼ

1. 実施 2. 未実施

(乱用薬物検出キット) 実施の場合、陽性反応が出たものにO PCP BZO COC AMP THC OPI BAR TCA

送付試料リスト

試料NO.	採取時刻の目安	採取日時(正確に記載する)	種類	本数	備考
血液①	来院時	月 日 時 分 (24時間制)	血清 その他()		
血液②	来院後4時間	月 日 時 分 (24時間制)	血清 その他()		
血液③	来院後8時間	月 日 時 分 (24時間制)	血清 その他()		
血液④	来院後12時間	月 日 時 分 (24時間制)	血清 その他()		
血液⑤	来院後1日 (24時間)	月 日 時 分 (24時間制)	血清 その他()		
胃内容物	来院時	月 日 時 分 (24時間制)	吐物・胃内容物 その他()		
尿	来院時	月 日 時 分 (24時間制)			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			
		月 日 時 分			

その他 特記事項等

厚生労働省医薬品医療器械等安全対策推進部 家庭用化学薬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|研究班
財団法人日本中毒情報センター

治療大分類	治療小分類	内容	月	日	時	洗淨液	総洗淨量 L
薬面除染	皮膚除染	洗淨液	月 <td>日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 mL</td> </td>	日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 mL</td>	時	洗淨液	総洗淨量 mL
	眼洗淨	洗淨液	月 <td>日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 mL</td> </td>	日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 mL</td>	時	洗淨液	総洗淨量 mL
	その他						
希釈	希釈(水・ミルクの採取)	採取物質	月 <td>日 <td>時</td> <td>採取物質</td> <td>採取量 mL</td> </td>	日 <td>時</td> <td>採取物質</td> <td>採取量 mL</td>	時	採取物質	採取量 mL
消化管除染	消化管除染の有無	1. 無し, 2. 有り					
	胃洗淨	洗淨液	月 <td>日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 L</td> </td>	日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 L</td>	時	洗淨液	総洗淨量 L
	催吐-物理刺激		月 <td>日 <td>時</td> <td></td> <td></td> </td>	日 <td>時</td> <td></td> <td></td>	時		
	催吐-吐剤投与		月 <td>日 <td>時</td> <td></td> <td></td> </td>	日 <td>時</td> <td></td> <td></td>	時		
	活性炭投与	投与物質	月 <td>日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td> </td>	日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td>	時	投与物質	投与量 g
	その他の吸着剤投与	投与物質	月 <td>日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td> </td>	日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td>	時	投与物質	投与量 g
	下剤投与	投与物質	月 <td>日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td> </td>	日 <td>時</td> <td>投与物質</td> <td>投与量 g</td>	時	投与物質	投与量 g
	腸洗淨	洗淨液	月 <td>日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 L</td> </td>	日 <td>時</td> <td>洗淨液</td> <td>総洗淨量 L</td>	時	洗淨液	総洗淨量 L
	内服薬的除去		月 <td>日 <td>時</td> <td></td> <td></td> </td>	日 <td>時</td> <td></td> <td></td>	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	ペースメーカー	1. 無し, 2. 有り
	輸液	1. 無し, 2. 有り	加温	1. 無し, 2. 有り
	輸血	1. 無し, 2. 有り	冷却	1. 無し, 2. 有り
	アンビシスの補正	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			

排泄促進	強制利尿	1. 無し, 2. 有り	月	日	回
	強利尿原	1. 無し, 2. 有り	月	日	回
	血液透析	1. 無し, 2. 有り	月	日	時間 × 回
	腹膜透析	1. 無し, 2. 有り	月	日	時間 × 回
	血液透析・吸着	1. 無し, 2. 有り	月	日	時間 × 回
	血液膜外濾過	1. 無し, 2. 有り	月	日	時間 × 回
	血液交換	1. 無し, 2. 有り	月	日	回
	交換輸血	1. 無し, 2. 有り	月	日	回
	その他				
無処置	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				

原因化学物質	分析の有無	1. 無し, 2. 有り (定性・定量)	検体・尿・その他()					
化学物質名	分析名							
結果	検体採取	月	日	時	分	定置値	単位	特記事項

症例サマリー 貴施設のコルヒチン系付でも結構ですが、個人が特定されない形式でお願ひ致します

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、先生のお部に合わせたことをお書きください

資料 13～24 物質別ファクトシート

- 資料 13 アセトアミノフェン
- 資料 14 サリチル酸
- 資料 15 カフェイン
- 資料 16 三環系抗うつ薬
- 資料 17 有機リン
- 資料 18 グリホサート
- 資料 19 エチレングリコール
- 資料 20 メチルアルコール
- 資料 21 フッ化水素
- 資料 22 トリカブト
- 資料 23 フグ
- 資料 24 コルヒチン

資料13

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」
アセトアミノフェン用 症例収集用資料(フアクトシート)

アセトアミノフェン

【症例収集目的】

アセトアミノフェンは医療薬および一般薬の解熱鎮痛薬や感冒薬の主成分として幅広く利用され、最も容易に入手可能な医薬品のひとつである。

過量摂取した場合、アセトアミノフェンの活性代謝物による発毒性の肝障害が問題となる。肝障害が予想される場合は、グルタチオンの枯渇を防ぐため、前駆体であるN-アセチルステインの投与が有効かつ必要である。海外では死亡例も多く、服用後 4～24 時間における血中濃度が肝障害出現の有無やその重症度と相関するとした、Rumack-Matthew のノモグラムが発表されている¹⁾。一方、わが国では死亡報告が少なく、毒性発現に代謝が関与することから、人種による差があるのではないかという意見もある。また既往症の有無や薬剤服用歴、飲酒歴などが影響するとも考えられている。

本研究では、アセトアミノフェ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】

- ・ 医療薬ではアセトアミノフェン単剤が解熱鎮痛薬として使用される。20%細粒、50%細粒、200mg 錠、300mg 錠、2x500mg錠、1日最大1,500mgを限度として投与する。小児用の坐薬は50mg、100mg、200mgの3種があり、年齢に応じて使用する²⁾。
- ・ 医療薬の複合剤では、アセトアミノフェンの他、ピリン系薬物やサリチル酸、コデイン、抗ヒスタミン剤、カフェイン等を含む製剤があり、解熱鎮痛や感冒に用いる。アセトアミノフェンの含有量は製剤により、1回150～250mg、1日4回まで服用可能である³⁾。
- ・ 一般薬の解熱鎮痛薬としてはアセトアミノフェン単剤のほか、エテンザミド、カブフェイン、プロムフレリル原薬等、他の成分との配合剤も多い。アセトアミノフェンの最大分量は1回300mg、1日1000mgと規定されており、1回1錠の製品では最大分量である300mgを含有するものもある³⁾。
- ・ 一般薬の感冒薬では、アセトアミノフェンの1日最大分量は900mgと規定されており、1回3錠1日3回服用する製剤であれば1錠中に最大100mgを、1回1包1日3回服用する顆粒等の場合は1包中に最大300mgを含有する。その他に抗ヒスタミン剤、コデインなどの中核性鎮痛薬、エフェドリン類、カフェイン、ビタミン等を含有する製品が多い。錠剤は瓶入りで販売される製品も多く、1瓶160錠入り(アセトアミノフェン18,000mg相当)という製品もある³⁾。

【中毒事故の発生状況について】

1. 科捜研資料「薬物による中毒事故等の発生状況」による中毒事例発生状況⁴⁾⁵⁾
2001年6件
2002年9件
2003年6件
※多剤併用例含む
2. 日本中毒情報センターにおける受償状況²⁾⁶⁾
2003年 医療薬 解熱鎮痛薬 68件 (医療機関 16, 一般市民 51, その他 1)
感冒薬 18件 (医療機関 7, 一般市民 11, その他 0)
一般用 解熱鎮痛薬 131件 (医療機関 73, 一般市民 56, その他 2)

厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」(厚生労働省)によるヒトデータの取得に関する研究「研究班
財団法人日本中毒情報センター」

1/4

資料13

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」
アセトアミノフェン用 症例収集用資料(フアクトシート)

2004年 医療薬	感冒薬 398件 (医療機関 177, 一般市民 218, その他 3)
	解熱鎮痛薬 68件 (医療機関 18, 一般市民 48, その他 2)
	感冒薬 13件 (医療機関 2, 一般市民 11, その他 0)
	解熱鎮痛薬 90件 (医療機関 46, 一般市民 44, その他 0)
	感冒薬 376件 (医療機関 169, 一般市民 199, その他 8)
2005年 医療薬	解熱鎮痛薬 74件 (医療機関 16, 一般市民 56, その他 2)
	感冒薬 16件 (医療機関 5, 一般市民 11, その他 0)
	解熱鎮痛薬 84件 (医療機関 43, 一般市民 41, その他 0)
	感冒薬 299件 (医療機関 123, 一般市民 175, その他 1)

・ 医療機関からの問い合わせが4割以上である。

・ 曝露状況は小児などによる不慮の事故が7割以上であり、自殺企図は2割程度である。

3. American Association of Poison Control Centers における受償状況¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

2002年 アセトアミノフェン単剤	58,377件	うち故意 19,905	医療機関で治療 25,281	転帰判明分 25,437のうち重症 902, 死亡 119
アセトアミノフェン配合剤	61,408件	うち故意 35,217	医療機関で治療 37,120	うち故意 20,113
2003年 アセトアミノフェン単剤	61,902件	うち故意 20,113	医療機関で治療 25,964	転帰判明分 35,684のうち重症 1,532, 死亡 166
アセトアミノフェン配合剤	65,268件	うち故意 37,176	医療機関で治療 39,066	転帰判明分 26,774のうち重症 916, 死亡 147
2004年 アセトアミノフェン単剤	62,542件	うち故意 21,100	医療機関で治療 27,270	転帰判明分 38,440のうち重症 1,740, 死亡 180
アセトアミノフェン配合剤	70,583件	うち故意 40,552	医療機関で治療 42,273	転帰判明分 27,688のうち重症 1,024, 死亡 150
				転帰判明分 41,922のうち重症 1,866, 死亡 177

4. 医学中央誌誌録要録

医中誌 web Ver.4 で1988～2006年の間について、「アセトアミノフェン」死亡をキーワードに国内の症例報告を検索したところ、アセトアミノフェンの大量摂取によると思われる死亡例は8例(うち2例は慢性あるいは繰り返して摂取の可能性がある)であった。

【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取得に関する研究(主任研究者:杉本侑)において、ヒト中毒症例の予後推定(分担研究者:白川洋一)として検討を行った。前方視的に収集した中毒症例のうち、アセトアミノフェン 105 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¹⁰⁾。

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、明らかに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、ポスターライク程度の上昇は軽症に分類

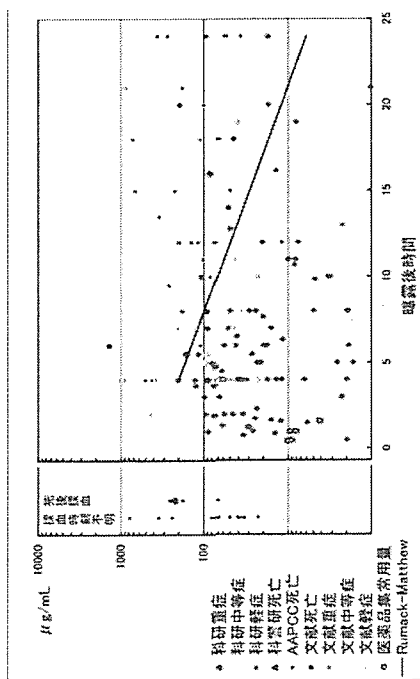
厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」(厚生労働省)によるヒトデータの取得に関する研究「研究班
財団法人日本中毒情報センター」

2/4

資料13

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」
アセトアミノフェン用 症例収集用資料(フアクトシート)

症例の内訳は、重症8例、中等症7例、軽症95例であった。図には文獻データ等も追加し、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。



【文献】

- Smilkstein MJ et al: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988;319:1557-62.
- 高久史隆, 矢崎雅雄. 治療薬マニュアル 2008 (2006)
- 財団法人日本医薬情報センター. 第14版一般薬日本医薬品集 2004-2005 (2003)
- 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. 2004.
- 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45報. 2003.
- 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.
- 日本中毒情報センター. 2003年受信報告. 中毒研究 2004; 17: 173-203.
- 日本中毒情報センター. 2004年受信報告. 中毒研究 2005; 18: 185-195.
- 日本中毒情報センター. 2005年受信報告. 中毒研究 2006; 19: 173-203.
- 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*. 2003;21:353-421.
- 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*. 2004;22:335-404.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of

資料13

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」
アセトアミノフェン用 症例収集用資料(フアクトシート)

Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2005;23:589-666.

- 白川洋一, 原敏幹. 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年度分担研究報告書. 227-264. 2006.

資料14

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」
サリチル酸剤用 症例収集用資料(フアクシート)

サリチル酸 (アスピリン)

【症例収集目的】

サリチル酸系薬物は、単独または合剤として、医療薬および一般薬の多くの解熱鎮痛剤や感冒薬に配合されている。また内服薬だけでなく外用薬としても幅広く利用されている。

サリチル酸中毒の重症例はアスピリン(アセチルサリチル酸)の経口摂取によるものがほとんどである。過量摂取した場合、呼吸中枢の刺激、TCA サイクルの抑制、脂質代謝の刺激、アミノ酸代謝の抑制、酸化的リン酸化の阻害により、過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、水分や電解質の異常を引き起こす。また中枢神経系への作用による耳鳴、難聴、痙攣、意識障害のほか、低プロトロンビン血症や非心原性肺水腫、腎障害などがみられることがある¹⁾。摂取量と中毒症状との相関や、血中濃度と重症度との相関が知られている²⁾が、重症例の予後については明らかとなっていない。

本研究では、サリチル酸のうち、特にアスピリン摂取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】

アスピリンについて

- ・ 医療薬では解熱鎮痛消炎薬および抗血小板薬として使用される。経口の解熱鎮痛消炎薬としては1回0.5~1.5g、1日最大4.5gを限度として使用する。抗血小板薬としては81~100mgを1日1回使用する。原末、81mg錠、100mg錠、300mg錠、500mg錠があり、胃障害軽減目的でダイアルミニウム(制酸剤)が配合されているものがある³⁾。
- ・ 一般用薬では解熱鎮痛薬や感冒薬に配合され、1日最大分量1500mgと規定されている。15歳未満の用法は認められていない。
- ・ 解熱鎮痛薬として使用する場合、1回量を300mg~500mgとして使用する製品が多い。アセトアミノフェンやリリル-イリプロロヒルアセチル原薬、カフェインが配合されている製品もある。
- ・ 感冒薬として使用する場合、1回量を200mg~300mgとして使用する製品が多いが、500mgとする製品もある。アセトアミノフェンや抗ヒスタミン剤、エフェドリン類、コフェイン、カフェイン等が配合されているものが多い⁴⁾。

【中毒事故の発生状況について】

1. 利害研資料「薬物による中毒事故等の発生状況」による中毒事例発生状況⁵⁾⁶⁾

2001年	アスピリン単剤 2件、多剤併用 4件
2002年	アスピリン単剤 3件、多剤併用 4件
2003年	アスピリン単剤 2件、多剤併用 5件

2. 日本中毒情報センターにおける受償状況⁸⁾¹⁰⁾

アスピリン含有製剤(アセトアミノフェン含有製剤は除く)	
2003年	医療用 解熱鎮痛薬 12件 (医療機関 4件、一般市民 8件、その他 0件)
	一般用 解熱鎮痛薬 154件 (医療機関 49件、一般市民 105件、その他 0件)
	感冒薬 1件 (医療機関 1件、一般市民 0件、その他 0件)
2004年	医療用 解熱鎮痛薬 7件 (医療機関 2件、一般市民 5件、その他 0件)

厚生労働省研究費補助金「化学物質リスク研究事業」薬毒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(研究班)
財団法人 日本中毒情報センター

1/3

資料14

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」
サリチル酸剤用 症例収集用資料(フアクシート)

一般用 解熱鎮痛薬

2005年	医療用 解熱鎮痛薬 19件 (医療機関 9件、一般市民 9件、その他 1件)
	一般用 解熱鎮痛薬 153件 (医療機関 40件、一般市民 111件、その他 2件)
	感冒薬 1件 (医療機関 0件、一般市民 1件、その他 0件)

- ・ 一般用医薬品の解熱鎮痛剤による事故が大部分を占める。
- ・ 医療機関からの問い合わせが3割程度である。
- ・ 曝露状況は乳幼児などによる不慮の事故が7割以上であり、自殺企図は1~2割程度である。

3. American Association of Poison Control Centers における受償状況¹¹⁾¹²⁾¹⁰⁾

2002年	アスピリン単剤 17,201件	うち故意 9,277件	医療機関で治療 10,792件	転帰判明分 10,611のうち重症 332件、死亡 60件
	アスピリン配合剤(アセトアミノフェン併用除く)	うち故意 1,429件	医療機関で治療 1,628件	転帰判明分 1,596のうち重症 92件、死亡 7件
2003年	アスピリン単剤 17,337件	うち故意 9,143件	医療機関で治療 10,858件	転帰判明分 10,684のうち重症 367件、死亡 59件

アスピリン配合剤(アセトアミノフェン併用除く)

2004年	アスピリン単剤 18,181件	うち故意 9,330件	医療機関で治療 11,240件	転帰判明分 11,192のうち重症 399件、死亡 54件
	アスピリン配合剤(アセトアミノフェン併用除く)	うち故意 1,272件	医療機関で治療 1,432件	転帰判明分 1,421のうち重症 79件、死亡 6件

【これまでの症例検討状況】

平成 15-17 年度 厚生労働省研究費補助金(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:杉本昭)において、ヒト中毒症例の予後推定(分担研究者:白川洋一)として検討を行った。前方視的に収集した中毒症例のうち、アスピリン 21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¹⁴⁾。

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。

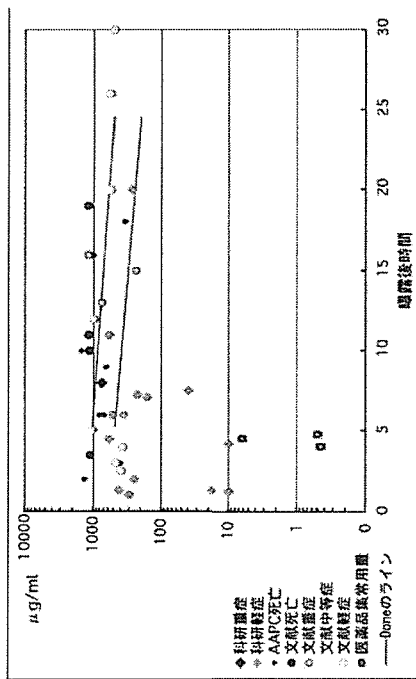
図には、採血時刻の不明な5例のデータ(いずれも軽症で低値)を除いて示した。Dome の評価ライン¹⁶⁾のうち中毒発症と重症化の二本を重ねて図示しているが、判別精度はアセトアミノフェンと同様に、傾向は読み取れるものの、十分とは言えないようた。

厚生労働省研究費補助金「化学物質リスク研究事業」薬毒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(研究班)
財団法人 日本中毒情報センター

2/3

資料14

調査日「予後評価の必要が判明した急性中毒に關する重症症例調査」
 カリフォルニア州 症例収集用資料(アスピリン)



【文献】

- 1) Acetylsalicylic acid, IPCS-INTOX Poison Information Monograph (PIM) 008 1991.
<http://www.intox.org/databank/documents/pharm/aspirin/aspirin.htm>
- 2) Done AK. Salicylate intoxication. Significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. *Pediatrics*. 1960; 26: 800-807.
- 3) 財団法人日本医薬情報センター. 医療薬日本医薬品集 2006 年版. 2005.
- 4) 財団法人日本医薬情報センター. 一般薬日本医薬品集 2004-2005. 2003.
- 5) 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 45 報. 2003.
- 6) 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. 2004.
- 7) 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.
- 8) 日本中毒情報センター. 2003 年要報. 中毒研究. 2004; 17: 173-203.
- 9) 日本中毒情報センター. 2004 年要報. 中毒研究. 2005; 18: 165-195.
- 10) 日本中毒情報センター. 2005 年要報. 中毒研究. 2006; 19: 173-203.
- 11) 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*. 2003; 21:353-421.
- 12) 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*. 2004; 22: 335-404.
- 13) 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*. 2005; 23: 589-666.
- 14) 白川洋一, 屋敷毅雄. 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) 薬毒用化学薬品のリスク管理におけるヒトデータの利便に関する研究(研究班)
 財団法人日本中毒情報センター

資料15

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」
カフェイン用 症例収集用資料(ワアトシート)

カフェイン

【症例収集目的】

カフェインは茶やコーヒー等の嗜好品に含まれることがよく知られているが、市販の感冒薬や乗り物酔い止め薬、眠気防止薬、ビタミン含有保健薬等にも配合されている。
カフェインが主原因となる過量摂取としては眠気防止薬の大量服用が散見される。症状は同じくキサンチン誘導体であるテオフィリン中毒に類似し、中枢神経系および交感神経の刺激作用により、興奮や痙攣などがみられることがある。初期に嘔吐がみられることが多く、死亡はまれである。最小中毒量や致死量は確立されておらず¹⁾、血中濃度と症状との相関関係も明らかではない。

本研究では、カフェインが主原因とな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】

- ・ 医療薬では、眠気、倦怠感、血管拡張性頭痛、脳圧亢進性頭痛、脊椎穿刺後頭痛に対して、安息香酸ナトリウムカフェイン、無水カフェイン、カフェインが使用される。安息香酸ナトリウムカフェインは内服薬、注射剤があり、内服薬の用法は1回0.1~0.6g、1日2~3回、注射剤は1回0.1~0.4g、1日1~3回皮下、筋注又は静注する。無水カフェイン、カフェインは原体として1回0.1~0.3g、1日2~3回使用する²⁾。
- ・ 一般薬のカフェイン主薬製剤として、眠気防止薬がある。無水カフェイン、クエン酸カフェイン、カフェインが使用される。ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ピタミンB12、アミノ酸、生薬が配合されている製品もあり、内服薬、錠、チュアブル錠、顆粒がある。内服薬は1本30mL~50mLで販売されており、150~200mg含有する。錠、チュアブル錠、顆粒は1錠(1包)に100mg含有する製品がほとんどである。1日1回服用するものから1日3回まで服用可能な製剤がある。成人(15歳以上)以外は使用しない³⁾。

【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」による中毒事例発生状況⁴⁾⁵⁾
2001~2003年 カフェイン主薬製剤が関与すると思われる事故発生件数は1件のみ(2001年)
2. 日本中毒情報センターにおける受償状況⁷⁾⁸⁾
2003年 眠気防止薬 8件(医療機関 5、一般市民 3、その他 0)
2004年 眠気防止薬 7件(医療機関 4、一般市民 3、その他 0)
2005年 眠気防止薬 10件(医療機関 5、一般市民 5、その他 0)
・ 医療機関からの問い合わせが5例以上である。
・ 乳幼児などによる不慮の事故以外に、自営企業における大量摂取が散見される。
3. American Association of Poison Control Centers における受償状況¹⁰⁾¹¹⁾
カフェイン単剤として
2002年 4,836件 うち故意 2,644、医療機関で治療 2,250
2003年 4,295件 うち故意 2,158、医療機関で治療 1,906

厚生労働科学研究費補助金「薬理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」研究班
財団法人日本中毒情報センター

1/3

資料15

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」
カフェイン用 症例収集用資料(ワアトシート)

2004年 4,805件 うち故意 2,299、医療機関で治療 2,031
転倒判明分 2,359のうち重症 24、死亡 2
転倒判明分 2,559のうち重症 22、死亡 0

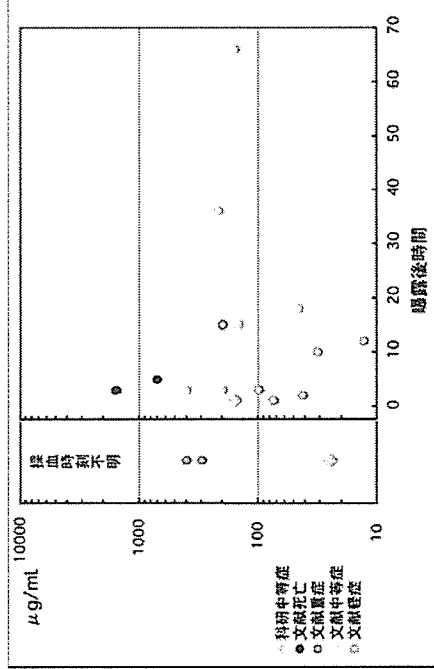
4. 医学中央雑誌誌録要録

医中誌web Ver.4で1983~2006年の間について、「カフェイン」中毒をキーワードに国内の症例報告を検索したところ、眠気除去剤のみの過量摂取による中毒例の報告は3例¹⁰⁾¹¹⁾であった。

【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おけ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。前方視的に収集した中毒症例のうち、カフェインについて、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¹⁰⁾。

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なると、100μg/mL以上でかなり強い中毒症状をあらわし、1000μg/mL前後では死亡する可能性が高いと推定される。



【文献】

- 1) Caffeine. . Klaseco PK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (vol.129 expires3/2007).
- 2) 財団法人日本医薬情報センター. 医療薬日本医薬品集 2006年版. 2005.
- 3) 財団法人日本医薬情報センター. 一般薬日本医薬品集 2004-2005. 2003.

厚生労働科学研究費補助金「薬理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」研究班
財団法人日本中毒情報センター

2/3

資料15

調査員「手帳評価」の必要が判明による急性中毒に関する重症例調査
カフェイン用 症例収集用資料(フアクトシート)

- 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45報, 2003.
- 5) 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, 2004.
- 6) 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.
- 7) 日本中毒情報センター, 2003年受信報告, 中毒研究, 2004; 17: 173-203.
- 8) 日本中毒情報センター, 2004年受信報告, 中毒研究, 2005; 18: 165-195.
- 9) 日本中毒情報センター, 2005年受信報告, 中毒研究, 2006; 19: 173-203.
- 10) 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.* 2003; 21:353-421.
- 11) 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.* 2004; 22: 335-404.
- 12) 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.* 2005; 23: 589-666.
- 13) 木村健一, 磯村大, 清水源子ら: エタスタロモカによる急性無水カフェイン中毒の1例. 埼玉県医学雑誌. 2002; 37: 390-393.
- 14) 谷川隆久, 蒲地正幸, 原山信也ら: 眠気除去剤の大量服薬によって急性カフェイン中毒をきたした1例. 日本集中治療医学会雑誌. 2005; 12: 238.
- 15) 藤芳直彦, 渋谷正徳, 吉岡伴樹ら.: PCPS を使用して救命し得たカフェイン中毒の1例. 中毒研究, 2006; 19: 456-457.
- 16) 白川洋一, 屋敷幹雄, 渡多野弥生ら: 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年度分担研究報告書. 227-264, 2006.

資料16

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」
三環系抗うつ薬用 産別収載用資料(ワックシート)

三環系抗うつ薬

【症例収載目的】

三環系抗うつ薬は、神経伝達物質の神経終末でのノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害することによって抗うつ作用を示す。アドレナリン α 1 受容体、ヒスタミン H1 受容体、アセチルコリン受容体にも親和性を有する。受容体への阻害や選択性、親和性の強さは薬剤により異なる⁹⁾。
過量摂取した場合は、特に問題となるのは心血管系、中枢神経系の毒性である。低血圧や QT 延長、昏睡や痙攣等が起こりうる。死亡の多くは心室頻拍や心室細動による⁹⁾。重症度の指標としてQRS間隔の延長がもっとも鋭敏とされており⁹⁾、血中濃度と症状との相関については現在のところ確立されていない。
本研究では、三環系抗うつ薬のうちの4剤、アモキシパリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリ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】

- すべて医療用薬として扱われ、抗うつ薬として使用される。うつ病、うつ状態のほか、遺尿症や夜尿症に使用されるものもある⁴⁾。
- アモキシパリンは製剤として10mgカプセル、25mgカプセル、50mgカプセル、10%細粒があり、1日25~75mgを1~2回に分服、300mgまで増量が可能である。
- 塩酸ノルトリプチリンは製剤として10mg錠、25mg錠があり、1日10~25mgを2~3回分服、最大150mgまで増量が可能である。
- 塩酸イミプラミンは製剤として10mg錠、25mg錠があり、1日200mgまでを分限する。最大300mgまで増量することがある。遺尿症には25~50mgを1~2回分服する。
- 塩酸アミトリプチリンは製剤として10mg錠、25mg錠があり、1日150mgまでを分限する。最大300mgまで増量することがある。夜尿症は就寝前に10~30mgを服用する。

【中毒事故の発生状況について】

1. 科医研資料「薬物による中毒事故等の発生状況」による中毒事例発生状況⁵⁾⁹⁾

2001年	アモキシパリン	1件
	アミトリプチリン	11件
	ノルトリプチリン	1件
	イミプラミン	7件
2002年	アモキシパリン	11件
	アミトリプチリン	11件
	ノルトリプチリン	4件
	イミプラミン	4件
2003年	アモキシパリン	11件
	アミトリプチリン	19件
	ノルトリプチリン	2件
	イミプラミン	12件

※多剤服用例を含む⁹⁾¹⁰⁾

2. 日本中毒情報センターにおける受診状況⁹⁾¹⁰⁾

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(研究班)
財団法人日本中毒情報センター

1/4

資料16

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」
三環系抗うつ薬用 症例収載用資料(ワックシート)

三環系抗うつ薬全体として

2003年 85件 (医療機関 71, 一般市民 13, その他 1)
2004年 86件 (医療機関 72, 一般市民 12, その他 2)
2005年 88件 (医療機関 73, 一般市民 14, その他 1)

- 医療機関からの問い合わせが8割以上である。
- 躊躇状況は乳幼児などによる不慮の事故が3割以下であり、自殺企図は5割程度である。

¹⁰⁾¹⁰⁾¹³⁾

3. American Association of Poison Control Centers における受診状況

2002年	アモキシパリン	17件	うち故意	8, 医療機関で治療	10
	アミトリプチリン	7,513件	うち故意	4,919, 医療機関で治療	5,839
	ノルトリプチリン	1,110件	うち故意	807, 医療機関で治療	751
	イミプラミン	1,059件	うち故意	411, 医療機関で治療	650
2003年	アモキシパリン	29件	うち故意	12, 医療機関で治療	13
	アミトリプチリン	7,319件	うち故意	4,789, 医療機関で治療	5,722
	ノルトリプチリン	1,113件	うち故意	644, 医療機関で治療	794
	イミプラミン	1,030件	うち故意	352, 医療機関で治療	568
2004年	アモキシパリン	22件	うち故意	15, 医療機関で治療	16
	アミトリプチリン	7,430件	うち故意	4,865, 医療機関で治療	5,792
	ノルトリプチリン	1,152件	うち故意	647, 医療機関で治療	826
	イミプラミン	819件	うち故意	344, 医療機関で治療	527

【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:杉本侃)において、ヒト中毒症例の予後推定(分相研究者:白川洋一)として検討を行った。前方視的に収集した中毒症例のうち、アモキシパリン5例、イミプラミン2例、アミトリプチリンおよびノルトリプチリン7例について、現状において可能な範囲で解折を試みた結果は以下のとおりであった⁹⁾。

アモキシパリンの症例の内訳は重症1例、中等症3例、軽症1例で、イミプラミンの症例の内訳は重症1例、

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(研究班)
財団法人日本中毒情報センター

2/4

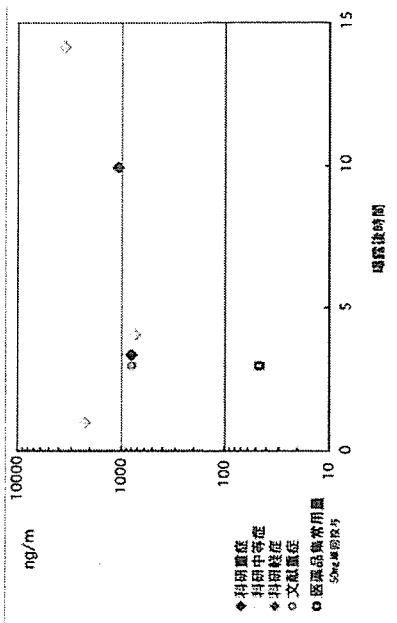
資料16

調査日付後経過の必要血中濃度による急性中毒に関する調査結果
三環系抗うつ薬用 定形薬服用資料(フアクトシート)

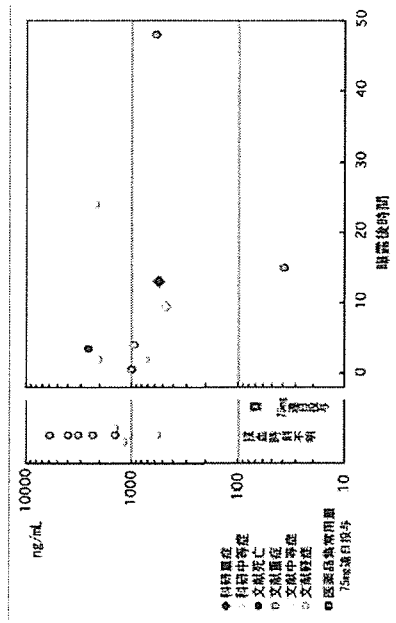
中等症1例で、アミトリプチンおよびノルトリプチンの症例の内訳は死亡1例、中等症3例、軽症3例であった。なお、アミトリプチンは体内で代謝されてノルトリプチンに変化する。この両者の生物活性はほぼ同等と考えられているため、ここでは2つを合わせて図示した。ただし、薬物分析で両者を測定している場合と、アミトリプチンのみを測定している場合があり、図中にそれを区別して示した。

以上3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)にあるためであらう。



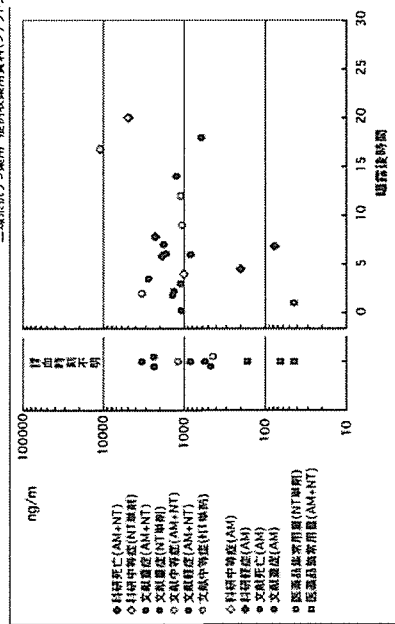
アミトリプチン



イミプラミン

資料16

調査日付後経過の必要血中濃度による急性中毒に関する調査結果
三環系抗うつ薬用 定形薬服用資料(フアクトシート)



アミトリプチンおよびノルトリプチン

【文献】

- 1) Antidepressants, Tricyclics. Klesco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (vol.131 expires[3/2007]).
- 2) 相馬一英. 急性中毒診療ハンドブック. 医学書院. 87-90, 2005.
- 3) Boehnert MT, Lovejoy, Jr. FH. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. N Eng J Med. 1985; 313: 474-479.
- 4) 財団法人日本医薬情報センター. 医療薬日本医薬品集 2006 年版. 2005.
- 5) 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 45 報. 2003.
- 6) 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. 2004.
- 7) 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.
- 8) 日本中毒情報センター. 2003 年受信報告. 中毒研究. 2004; 17: 173-203.
- 9) 日本中毒情報センター. 2004 年受信報告. 中毒研究. 2005; 18: 165-195.
- 10) 日本中毒情報センター. 2005 年受信報告. 中毒研究. 2006; 19: 173-203.
- 11) 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. 2003; 21:353-421.
- 12) 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. 2004; 22: 335-404.
- 13) 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. 2005; 23: 589-666.
- 14) 白川洋一. 歴教研誌. 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) 薬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(研究班)
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) 薬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(研究班)
財団法人日本中毒情報センター

資料17

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」
有機リン用 症例収用資料(ワフクトート)

有機リン系殺虫剤-MEP(スミチオン®)・マラソン

【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におけるアセチルコリンの作用が増強され、その結果、コリン作動性症候群が顕われる。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早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残す。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篤な中毒で測定不可となることも珍しくないため、現在のところ、予後の推定に有用なバイオマーカーは確立されていない。さらに、使用歴(散布歴)や、製品に混合されている増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、現在わが国で農業として使われているものだけでも 20 種類以上あり、水田、畑、果樹園などの農耕地域以外に、公園や街路樹、家庭園芸、下水の害虫駆除、量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(フェントロチオン、スミチオン®)、アセフェート(オルトラ®)、ダイアジノン(ダイアジノン®)、DDVP(ジクロロポス、デス®)、DEP(トリクロロホス、ディペレックス®)、マラソン(マラチオン)などである。
 - 2005 年現在、農業登録されている MEP(スミチオン®)、マラソンの製剤(単剤)は次のとおりである。
- | | |
|--|--|
| 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、分散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%, MEP粉剤3%, MEP粉剤3%, MEP粉剤3%, MEP粉剤3%, MEP粉剤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(高分子膜で成分を包埋した微粒子を水で懸濁させた製剤。水で希釈する。) | MEPマイクロカプセル剤(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】

- 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 ²⁰⁰⁴⁾
2001 年 マラソン(単独) 37 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
- 日本中毒情報センターにおける受償状況 ²⁰⁰⁷⁾

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への利用に関する研究」)研究班
財団法人日本中毒情報センター

資料17

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」
有機リン用 症例収用資料(ワフクトート)

有機リン系殺虫剤全体として

- 2003 年 農業(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 農業(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 農業(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)
- ・ 農業登録されている有機リン系殺虫剤は例年、農業に占める割合の 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、アセフェートの順に多く、この5割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 ²⁰⁰⁴⁾

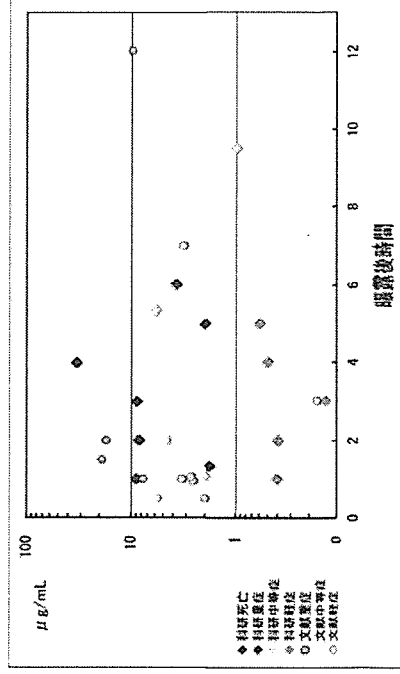
- 2002 年 殺虫剤(有機リン単独) 8,031 件、うち故意 209、医療機関で治療 2,072、重症 66、死亡 4
- 2003 年 殺虫剤(有機リン単独) 8,442 件、うち故意 232、医療機関で治療 1,895、重症 60、死亡 16
- 2004 年 殺虫剤(有機リン単独) 5,874 件、うち故意 178、医療機関で治療 1,525、重症 66、死亡 3

【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 杉本昭)において、ヒト中毒症例の予後推定(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®)

内臓は死亡 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 以上で発症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。



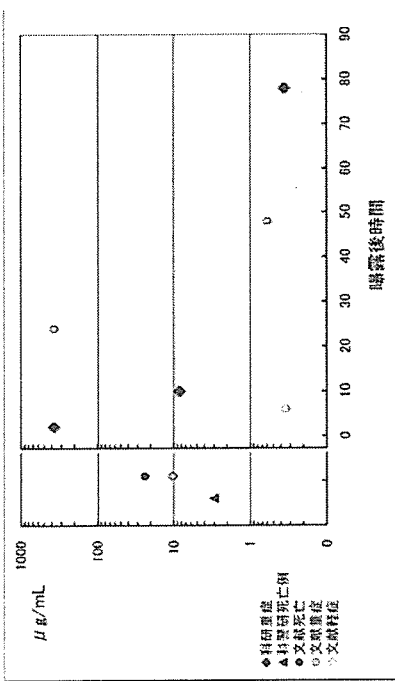
厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業「家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトへの利用に関する研究」)研究班
財団法人日本中毒情報センター

資料17

調査日「予感評価の必要な物質による急性中毒に関する重症例調査」
有機リン用 症例収載用資料(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、重症度詳細不能1例であった。



【文献】

- 1) 日本植物防疫協会, 農薬要覧 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 45 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 46 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 年要旨報告, 中毒研究, 2004; 17: 173-203.
- 6) 日本中毒情報センター, 2004 年要旨報告, 中毒研究, 2005; 18: 165-195.
- 7) 日本中毒情報センター, 2005 年要旨報告, 中毒研究, 2006; 19: 173-203.
- 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. 2003; 21:353-421.
- 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. 2004; 22: 335-404.
- 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. 2005; 23: 589-666.
- 11) 白川浩一, 屋敷毅雄, 渡多野弥生ら: 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 年度分担研究報告書, 227-264, 2006.

資料18

調査日「予後詳細の必要な物質による急性中毒に関する重症例調査」
グリホサート用 農薬収量用資料(フアクトシート)

グリホサート

【症例収集目的】

グリホサート(化学名N-ホスホスメチルグリジン)はアミノ酸系の非選択性除草剤で、バラコートにかわる低毒性除草剤として注目され、近年使用頻度が増加している。イソプロピルアミン塩、トリメシウム塩、アンモニウム塩などの製剤が販売されている¹⁾。

グリホサートは動物には作用しないと考えられ、急性毒性はラット経口LD50 5,600mg/kgで比較的低毒性と考えられているが、ラット肝細胞を使用したin vitroの実験ではミトコンドリアにおける酸化リン酸化を阻害する²⁾という報告もあり³⁾、明らかでないのが現状である。イソプロピルアミン塩製剤については、消化管粘膜刺激作用と心抑制作用が報告されており、100mL以上の摂取で死亡が報告される⁴⁾。症状の大部分は配合されている界面活性剤によるもの⁵⁾が、界面活性剤とグリホサートの相乗作用によるものと考えられている⁶⁾。またトリメシウム塩製剤に関しては、心肺停止で来院し、摂取後数時間で死亡している例がある⁷⁾。

本研究では、グリホサートによる症例を血中濃度とともに収集し、ヒトに対する毒性の再検討および重症例における予後詳細を行う。

【製品について】

・現在市販されている除草剤に含まれるグリホサートにはイソプロピルアミン塩、トリメシウム塩、アンモニウム塩、カリウム塩などがあり、界面活性剤を含む液剤や水和剤などの製剤として販売されている。農薬登録されているもの以外に、海外からの輸入製品が非農耕地用の除草剤としてホームセンターなどで販売されており、簡単に入手できる。

・2006年現在、農薬登録されているグリホサートの製剤(単剤)は次のとおりである¹⁾。

グリホサートイソプロピルアミン塩

液剤(使用濃度に希釈して使用する。)

51%製剤:ラムロード[®]

41%製剤:ラウンドアップ[®]、サンフーロン液剤[®]、クサトロゼ[®]、三共の草枯らし[®]など

20%製剤:ボラリス[®]、ラウンドアップライトロード[®]など

12%製剤:ラウンドアップマスター[®]

1%製剤:ラウンドアップ除草スプレー[®]、クサトロゼ除草スプレー[®]、草退治シヤワー[®]など

0.4%製剤:園芸用サンフーロン液剤[®]、ネコギAL[®]など

グリホサートトリメシウム塩

液剤(使用濃度に希釈して使用する。)

38%製剤:タッチダウン[®]

28%製剤:クサころりん[®]

グリホサートアンモニウム塩

液剤(使用濃度に希釈して使用する。)

41%製剤:ラウンドアップハイロード[®]

33%製剤:ブロンコ[®]

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。)

65%製剤:ラウンドアップドライ[®]

20%製剤:草当番[®]、アグログリーン[®]

グリホサートカリウム塩

液剤(使用濃度に希釈して使用する。)

資料18

調査日「予後詳細の必要な物質による急性中毒に関する重症例調査」
グリホサート用 農薬収量用資料(フアクトシート)

43%製剤:タッチダウンIQ[®]

【中毒事故の発生状況について】

1. 科書研究資料「薬物による中毒事故等の発生状況」による中毒事例発生状況⁸⁾¹⁹⁾

2001年 グリホサート単独 29件、他剤併用 8件

2002年 グリホサート単独 39件、他剤併用 5件

2003年 グリホサート単独 24件、他剤併用 5件

2. 日本中毒情報センターにおける受償状況⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

農薬登録されている除草剤として

2003年 90件(医療機関 78、一般市民 11、その他 1)

2004年 95件(医療機関 77、一般市民 14、その他 4)

2005年 100件(医療機関 83、一般市民 15、その他 2)

・グリホサートは例年、除草剤についての問い合わせの1/3以上を占め、医療機関からの問い合わせが8割以上である。

3. American Association of Poison Control Centers における受償状況¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾

2002年 4,472件 うち故意 43、医療機関で治療 668

転帰判明分 2,341のうち重症 5、死亡 1

2003年 4,420件 うち故意 57、医療機関で治療 779

転帰判明分 2,339のうち重症 5、死亡 4

2004年 4,425件 うち故意 59、医療機関で治療 789

転帰判明分 2,276のうち重症 6、死亡 1

4. 医学中央雑誌検索結果

医中誌 web Ver.4 で1983～2006年の間について、「グリホサート」をキーワードに国内の症例報告を検索したところ、グリホサート摂取による中毒例は30例であった。

【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おけるヒトデータの利用に関する研究(主任研究者:杉本朋)において、ヒト中毒症例の予後推定(分担研究者:白川洋一)として検討を行った。前方視的に収集した中毒症例のうち、グリホサートについて、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¹⁵⁾。

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。症例を裏積すれば判別線を引きくことが可能であると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「農薬収量用資料」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)
班員:日本人中毒情報センター

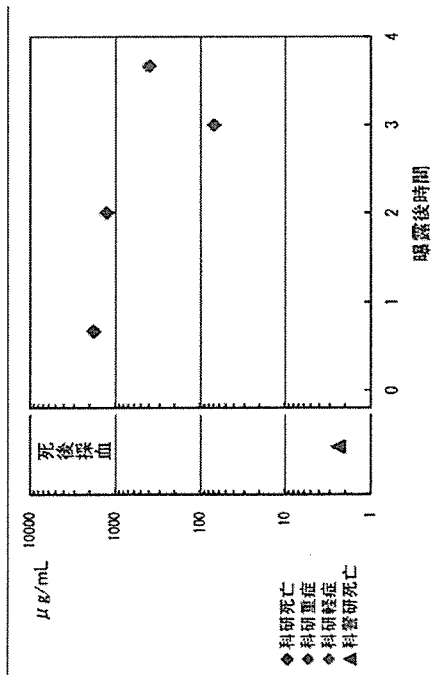
1/3

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)「農薬収量用資料」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)
班員:日本人中毒情報センター

2/3

資料18

調査日付後詳細の必要な物質による急性中毒に関する重症例調査(グリホサート用 症例収載用資料(アブストラクト))



【文献】

- 1) 日本植物防疫協会. 農薬要覧. 2006.
- 2) Olorunsogo OO, Bababunmi EA, Bassir O. Effect of glyphosate on rat liver mitochondria in vivo. Bull Environ Contam Toxicol. 1979; 22:357-64.
- 3) 澤田祐介. 他. 中毒研究. 1989; 2: 85-90.
- 4) 増井義保. 除草剤ラウンドアップ®の法医学中毒学的研究. 日本法医学雑誌. 1988; 42:116.
- 5) 橋幸宏ら. グリホサートトリジンウム塩含有除草剤による中毒について. 中毒研究. 2003; 16: 380.
- 6) 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.
- 7) 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. 2004.
- 8) 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. 2005.
- 9) 日本中毒情報センター. 2003年受償報告. 中毒研究. 2004; 17: 173-203.
- 10) 日本中毒情報センター. 2004年受償報告. 中毒研究. 2005; 18: 165-195.
- 11) 日本中毒情報センター. 2005年受償報告. 中毒研究. 2006; 19: 173-203.
- 12) 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. 2003; 21:353-421.
- 13) 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. 2004; 22: 335-404.
- 14) 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. 2005; 23: 589-666.
- 15) 白川洋一, 屋敷裕雄, 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年度分担研究報告書. 227-264. 2006.

資料19

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」
エチレングリコール用 症例収集用資料(フアクトシート)

エチレングリコール

【症例収集目的】

2個アルコールであるエチレングリコールは、自動車用化学製品や家庭用品など身近な製品に不凍液成分や溶剤として含有されている。

エチレングリコール中毒では、時間の経過とともに代謝物(グリコール酸、グリオキシル酸、シユウ酸)により重篤な中毒が生じる。透過圧ギャップの上昇を伴う代謝性アシドーシスが特徴的であり、またシユウ酸は不溶性のカルシウム塩を形成して、その結晶の沈着と低カルシウム血症により組織障害を起こす。またグリコール酸、グリオキシル酸も組織障害の原因となる¹⁾。予後はアシドーシスの程度、代謝物であるグリコール酸の濃度によく相関し、治療を開始するまでの時間と摂取量が大きく左右するとされる。最小中毒量や致死量は確立されていないが、血中エチレングリコール濃度 20mg/dL 以上が入院加療の目安となる¹⁰⁾。

本研究では、症例をエチレングリコール療法および血液透析の適応や退院の目安となる血中濃度とともに、関連する検査値について細かく収集し、重症例における予後評価を行う。

【製品について】³⁾

エチレングリコールを含有する主な製品とその含有量は下記のとおりである。

- ・自動車用化学製品 不凍液: 90%以上
解氷剤: 25%程度
カーシャンプー: 10%前後
 - ・家庭用品 保冷剤(氷状、カチカチに凍らないタイプのもの): 多いもので30%程度
水性インク(インクジェットプリンター用インク、筆ペンなど): 多いもので30%程度
- 他に、住宅用洗剤や水性塗料の溶剤として含有している製品がある。

【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」における重症例発生状況⁴⁾⁵⁾

2001年 報告なし
2002年 1件
2003年 1件

2. 日本中毒情報センターにおける受償状況⁷⁾⁸⁾⁹⁾

2003年 保冷剤として 18件(医療機関 5, 一般市民 9, その他 4)
不凍液として 8件(医療機関 4, 一般市民 2, その他 0)
化学薬品として 1件(医療機関 0, 一般市民 1, その他 0)
2004年 保冷剤として 16件(医療機関 5, 一般市民 10, その他 1)
不凍液として 4件(医療機関 2, 一般市民 2, その他 0)
化学薬品として 0件(医療機関 0, 一般市民 0, その他 0)
2005年 保冷剤として 20件(医療機関 9, 一般市民 11, その他 0)
不凍液として 4件(医療機関 3, 一般市民 1, その他 0)
化学薬品として 1件(医療機関 1, 一般市民 0, その他 0)

- ・医療機関からの問い合わせが3~5割程度である。
- ・味覚状況は騒音などの不慮の事故が9割以上であり、うち小児の誤飲事故が全体の8割程度である。

厚生労働科学研究費補助金「化学物質リスク研究事業」家庭用化学製品のリスク管理におけるヒトへの利用に関する研究
研究員 日本人中毒情報センター

資料19

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」
エチレングリコール用 症例収集用資料(フアクトシート)

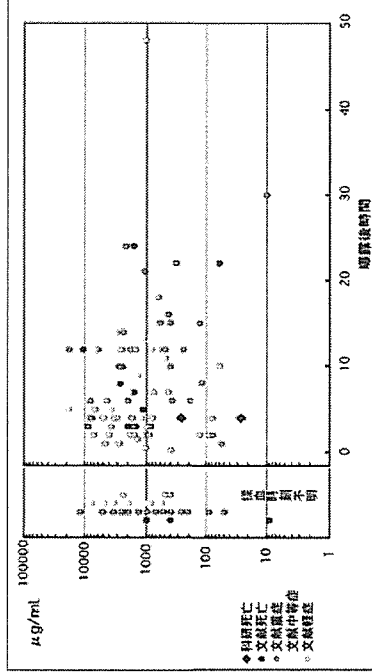
3. American Association of Poison Control Centers における受償状況¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

2002年 自動車/飛行機/船用品 5,102件 うち故意 526, 医療機関で治療 1,750
 転帰判明分 2,413のうち重症 132, 死亡 22
 化学薬品 975件 うち故意 228, 医療機関で治療 516
 転帰判明分 605のうち重症 122, 死亡 18
 2003年 自動車/飛行機/船用品 5,081件 うち故意 572, 医療機関で治療 1,781
 転帰判明分 2,312のうち重症 138, 死亡 16
 化学薬品 735件 うち故意 228, 医療機関で治療 460
 転帰判明分 468のうち重症 119, 死亡 7
 2004年 自動車/飛行機/船用品 5,562件 うち故意 751, 医療機関で治療 2,109
 転帰判明分 2,678のうち重症 195, 死亡 23
 化学薬品 808件 うち故意 281, 医療機関で治療 522
 転帰判明分 509のうち重症 150, 死亡 26

【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おけるヒトデータの利用に関する研究(主任研究者: 杉本 昭)において、ヒト中毒症例の予後推定(分担研究者: 白川洋一)として検討を行った。前方視的に収集した中毒症例のうち、エチレングリコールについて、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¹³⁾。

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に、文献症例のデータと多数集めたが、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った。



【文献】

- 1) Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, et al: American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Clin Toxicol. 1998; 37: 537-560.
- 2) Noji EK, Kelen GD. Manual of Toxicologic Emergencies. 254-257, 1989.
- 3) 日本中毒情報センター, 第三版 急性中毒処置の手引き, 190-192, 1999.

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への利用に関する研究
研究員 日本人中毒情報センター

資料19

調査日「平成」年度の評価の必要が物質による急性中毒に関する重症例調査「
エテレングリコール用 産別収量用資料(ファクトシート)

- 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 45 報, 2003.
- 5) 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, 2004.
- 6) 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.
- 7) 日本中毒情報センター, 2003 年要報報告, 中毒研究, 2004; 17: 173-203.
- 8) 日本中毒情報センター, 2004 年要報報告, 中毒研究, 2005; 18: 165-195.
- 9) 日本中毒情報センター, 2005 年要報報告, 中毒研究, 2006; 19: 173-203.
- 10) 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. 2003; 21:353-421.
- 11) 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. 2004; 22: 335-404.
- 12) 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. 2005; 23: 589-666.
- 13) 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 年度分担研究報告書, 227-264, 2006.