

症例	初診時意識	呼吸管理, 転帰	(ChE最低値→10日後)	血中濃度順位*
B0002	GCS 14	気管挿管なしエアウェイ必要	(ChE 2→17)	2位
B0031	GCS 10	3日目から気管挿管20日間	(ChE 1→56)	1位
B0029	GCS 15	気管挿管なし	(ChE 11→56)	4位
B0035	GCS 15	(予防的?)気管挿管3日間	(ChE 7→55(8日後))	5位
B0003	GCS 14	(予防的?)気管挿管10日間	(ChE 8→110)	7位
B0038	GCS 13	(予防的?)気管挿管6日間	(ChE 13→195)	3位
B0053	GCS 12	気管挿管なし	(ChE 62→133(3日後))	6位

*血中濃度の順位は図10の「5-8時間」の値を比較したもの

以上をまとめると、マラチオン中毒の場合と同様に、比較的早期のフェニトロチオン血中濃度が $1 \mu\text{g/mL}$ を越えると危険域と考えてよいだろう。ただし、より正確な重症度判定に利用するには不十分であると思われる。

5. グリホサート(図11)

グリホサートの血中濃度の推移は、安定した減衰曲線を描き、ほとんどの症例で一定していた。唯一の例外は#B0010であるが、この症例は慢性的な腎障害($\text{Cr}=2.5-3$)が存在するので、排泄遅延はそれによって説明可能である。

グリホサート中毒の主症状は局所の粘膜刺激/腐食であり、嘔吐や下痢、ときに消化管出血や麻痺性イレウスを呈する。大量に飲んだ場合に血管透過性が亢進し、肺水腫とともに循環血液量減少性ショック(代謝性アシドーシス)、臓器障害が生じる。そうした事実にもとづいて、本研究では中毒の重症度を以下のように定義した。

1. 無症状:嘔吐や局所刺激症状だけの場合も含む
2. 軽症:何らかの全身症状がある
3. 中等症:以下の1つ以上がある

- 1) カテコラミンの必要な、持続する低血圧
 - 2) 強い代謝性アシドーシス($\text{BE} < -10$ 以下)
 - 3) 急性臓器不全
 4. 重症:ショック等により生命に危険がおよぶ
 5. 死亡:グリホサート中毒による死亡
- 9例の中毒症状を要約して重症度の分類をすると、下記の順序になる(上ほど重症)。重症度は、おおむね血中濃度の順位と一致し、グリホサートの初期血中濃度が $500 \mu\text{g/mL}$ を越えると危険域であることがわかる。

症例	血中濃度		中毒症状
	の順位*	重症度	
B0052	2	重症	強いショック($\text{BE}=-13.2$) 腎障害($\text{Cr}=2.2$)
B0025	1	中等症	ショックではないが強い 代謝性アシドーシス ($\text{BE}=-20.7$)
B0056	3	中等症	ショックではないが代謝 性アシドーシス ($\text{BE}=-10.8$)
B0001	5	軽症	軽い代謝性アシドーシス ($\text{BE}=-4.8$)、誤嚥に対し 気管挿管1日間
B0058	4	軽症	消化器症状
B0017	6	軽症	消化器症状
B0010	7	軽症	消化器症状
B0036	9	軽症	消化器症状
B0019	8	無症状	

*血中濃度の順位は図11の「3-6時間」の値を比較したもの

このようにグリホサート血中濃度と中毒重症度は比較的良い相関を得られたが、本剤の中毒には複雑な問題が存在する。すなわち、中毒の根本的原因が主成分であるグリホサート自体ではないと考えられている点である。

第一に、グリホサート製剤に大量に含まれる界面活性剤の毒性が疑われている。確かに、グリホサート中毒の症状経過は、重篤な界面活性剤中毒とよく合致する。多くの製品では、非イオンあるいは陰イオン界面活性剤が使用されることが多い。グリホサート製剤の中毒に特徴的な粘膜腐食、血

管透過性亢進, 循環血液量減少性ショックという症状の原因は, これだけでも説明できる。また, 一部の製品に使用されている異なるタイプの界面活性剤では, 血管透過性の亢進とは別のメカニズムでアシドーシスを生じるかもしれない。

第二に, グリホサートがどのような塩の形で存在するかも問題になる。5つのタイプ…イソプロピルアミン塩, アンモニウム塩, カリウム塩, トリメシウム塩, ナトリウム塩の製剤が販売されているが, たとえば, トリメシウム塩で意識障害や循環抑制が生じやすいという報告や, カリウム塩製剤で高カリウム血症を来したという報告が存在する。

第三に, 溶剤の種類も問題になり得る。通常は水と考えられているが, 中国製の一部でジエチレングリコールが検出されたものがあるという (personal communication)。

以上を勘案すると, 本研究においてグリホサートの血中濃度測定はたまたま重症度とよく相関したが, 実際には間接的なモニターに過ぎないかもしれない。たとえば, 製剤に混入される界面活性剤などの種類や量が変われば, 毒性も変化する可能性がある。ただし, 農薬の混在物質の名称は公開する必要がないため一種のブラックボックス化していること, 同名製品でも製造時期によって変化している場合があることなど, 定量分析にはハードルが高い。

こうした問題を検討する一助として, 日本中毒情報センターが2003年から2008年までに受信したグリホサート中毒症例(148件)をレトロスペクティブに調査し, 製剤の種類によって中毒の重症度に違いはないかを分析してみた。重症度評価には前記の5段階評価を利用した。

その結果, イソプロピルアミン塩41%製品による中毒が114例に確認された。死亡は4例で(商品名A 2, 商品名B 1, 商品名不明1), うち3例は500mL以上の大量摂取であった。重症は5例で(商品名C 1, 商品名D 1, 商品名E 1, 商品名F1, 商品名A 1), うち商品名Aのケースは500mL以上の大量摂取であった。中等症は7例(商品名G 1, 商品名H 3, 商品名I 1, 商品名A

2)であった。なお, 軽症は47例, 無症状(嘔吐のみ含む)は51例であった。

残念ながら製品による毒性の違いは明らかにはならなかったが, レトロスペクティブ調査では製剤名の正確な把握が, 思いのほか難しいことがわかった。今後の課題であろう。

6. メタノール(図12)

25%のメタノールを含むウィンドウウォッシャー液を大量に飲んだ1例(B0057)と, 97%メタノールを30mL飲んだ1例(B0041)である。前者は界面活性剤を多量に含んでいるため, そちらの中毒症状(腸管浮腫, 脱水)も加わっていた。いずれも拮抗薬であるエタノールおよびロイコボリンを投与され, #B0057には血液透析も施行されている。

#B0057の血中濃度は過去の文献と比較しても十分に中毒量に達しているが, メタノールの典型的な中毒症状(代謝性アシドーシスおよび視覚障害)は, 2症例ともに出現しなかった。

メタノール中毒の本態は, メタノール自体よりも代謝産物のホルムアルデヒドと蟻酸である。そのため, 適切な治療によって代謝産物の生成を遅らせたり排泄を促進すると, 中毒症状は軽減される可能性が十分にある。#B0057はそれを示唆する実例とすることができるだろう。

7. エチレングリコール(図13)

保冷剤(エチレングリコール含有)を誤食した1例である。翌日に受診し, 初療時には強い代謝性アシドーシス(pH=7.134, BE=12.4)を呈していたが, 炭酸水素ナトリウムによる補正と人工呼吸管理のみで改善した。

平成17年度の調査報告に記載した図表にあてはめると, 血中濃度からも中等度〜重症に該当し, 臨床的重症度と一致することがわかった。

E. 結論

今回のプロスペクティブ研究から血中濃度と臨床的重症度の関連について, いくつかの中毒原因物質について興味深い知見が得られた。

総じて、血中濃度は重症度のよい指標となるが、判別ラインという形で利用するには問題点も多い。その理由は、血中濃度の測定値は多くのファクターに影響されるためである…物質自体の代謝特性であったり、患者側の状況であったり、あるいは測定にまつわる種々の誤差要因であったり、etc——。そうした擾乱因子は物質ごとに異なるが、そのいくつかを今回の研究のなかで明らかにした。

また、中毒の重症度を計測する方法についても、今回の研究のなかで検討し、いくつかの原因物質には試案を提出することができた。

今後とも、このような厳密な方法による症例の集積を続け、血中濃度と重症度の関連について探求することは、急性中毒の病態解明と治療法の進歩にとって必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表 未定
2. 学会発表 日本中毒学会 2009年7月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

本報告は、急性中毒の重症度を計測するための指標として、血中濃度を重視する必要がある。そのためには、血中濃度の測定値を正確に測定し、それを重症度の指標として利用する必要がある。しかし、血中濃度の測定値は、物質自体の代謝特性、患者側の状況、測定にまつわる種々の誤差要因などによって大きく異なる。そのため、血中濃度の測定値を重症度の指標として利用するには、これらの誤差要因を明らかにし、それを補正する必要がある。今回の研究では、急性中毒の重症度を計測するための指標として、血中濃度を重視する必要がある。そのためには、血中濃度の測定値を正確に測定し、それを重症度の指標として利用する必要がある。しかし、血中濃度の測定値は、物質自体の代謝特性、患者側の状況、測定にまつわる種々の誤差要因などによって大きく異なる。そのため、血中濃度の測定値を重症度の指標として利用するには、これらの誤差要因を明らかにし、それを補正する必要がある。

また、中毒の重症度を計測する方法についても、今回の研究のなかで検討し、いくつかの原因物質には試案を提出することができた。今後とも、このような厳密な方法による症例の集積を続け、血中濃度と重症度の関連について探求することは、急性中毒の病態解明と治療法の進歩にとって必要である。

本報告は、急性中毒の重症度を計測するための指標として、血中濃度を重視する必要がある。そのためには、血中濃度の測定値を正確に測定し、それを重症度の指標として利用する必要がある。しかし、血中濃度の測定値は、物質自体の代謝特性、患者側の状況、測定にまつわる種々の誤差要因などによって大きく異なる。そのため、血中濃度の測定値を重症度の指標として利用するには、これらの誤差要因を明らかにし、それを補正する必要がある。今回の研究では、急性中毒の重症度を計測するための指標として、血中濃度を重視する必要がある。そのためには、血中濃度の測定値を正確に測定し、それを重症度の指標として利用する必要がある。しかし、血中濃度の測定値は、物質自体の代謝特性、患者側の状況、測定にまつわる種々の誤差要因などによって大きく異なる。そのため、血中濃度の測定値を重症度の指標として利用するには、これらの誤差要因を明らかにし、それを補正する必要がある。

表1

プロスペクティブ研究の症例一覧

症例番号		<中毒物質>	
B0001			グリホサート
B0002		フェニトロチオン	
B0003		フェニトロチオン/マラチオン	
B0004	検出下限以下		コルヒチン
B0005		アモキシシリン/ノルトリプチリン	
B0006	登録辞退	アミトリプチリン	
B0007	登録辞退		グリホサート
B0008	登録辞退	アモキシシリン	
B0009		マラチオン	
B0010			グリホサート
B0011		アセトアミノフェン	
B0012		マラチオン	
B0013		アセトアミノフェン	
B0014		アセトアミノフェン	
B0015		アモキシシリン	
B0016		イミプラミン	
B0017			グリホサート
B0018		アミトリプチリン	
B0019			グリホサート
B0020	登録辞退		グリホサート
B0021	登録辞退	アモキシシリン	
B0022			エチレングリコール
B0023		サリチル酸	
B0024	検出下限以下		トリカプト
B0025			グリホサート
B0026	検出下限以下		メタノール
B0027		アモキシシリン	
B0028		アモキシシリン	
B0029		フェニトロチオン	
B0030		マラチオン	
B0031		フェニトロチオン	
B0032	登録辞退		フグ
B0033		アセトアミノフェン	
B0034		マラチオン	
B0035		フェニトロチオン	
B0036			グリホサート
B0037		アセトアミノフェン	
B0038		マラチオン/フェニトロチオン	
B0039	登録辞退	サリチル酸	
B0040		アセトアミノフェン	
B0041			メタノール
B0042	登録辞退	マラチオン	
B0043		マラチオン	
B0044		アミトリプチリン	
B0045		アミトリプチリン	
B0046		アセトアミノフェン	
B0047		マラチオン	
B0048		アセトアミノフェン	
B0049		アセトアミノフェン	
B0050		マラチオン	
B0051		アセトアミノフェン	
B0052			グリホサート
B0053		フェニトロチオン	
B0054		アミトリプチリン	
B0055		マラチオン	
B0056			グリホサート
B0057			メタノール
B0058			グリホサート
B0059		アセトアミノフェン	
B0060		サリチル酸	
B0061	登録辞退	サリチル酸	
B0062	調査未完了		コルヒチン
B0063	調査未完了		カフェイン
B0064	登録辞退		カフェイン
B0065		アセトアミノフェン	
B0066	登録辞退		メタノール

アセトアミノフェン

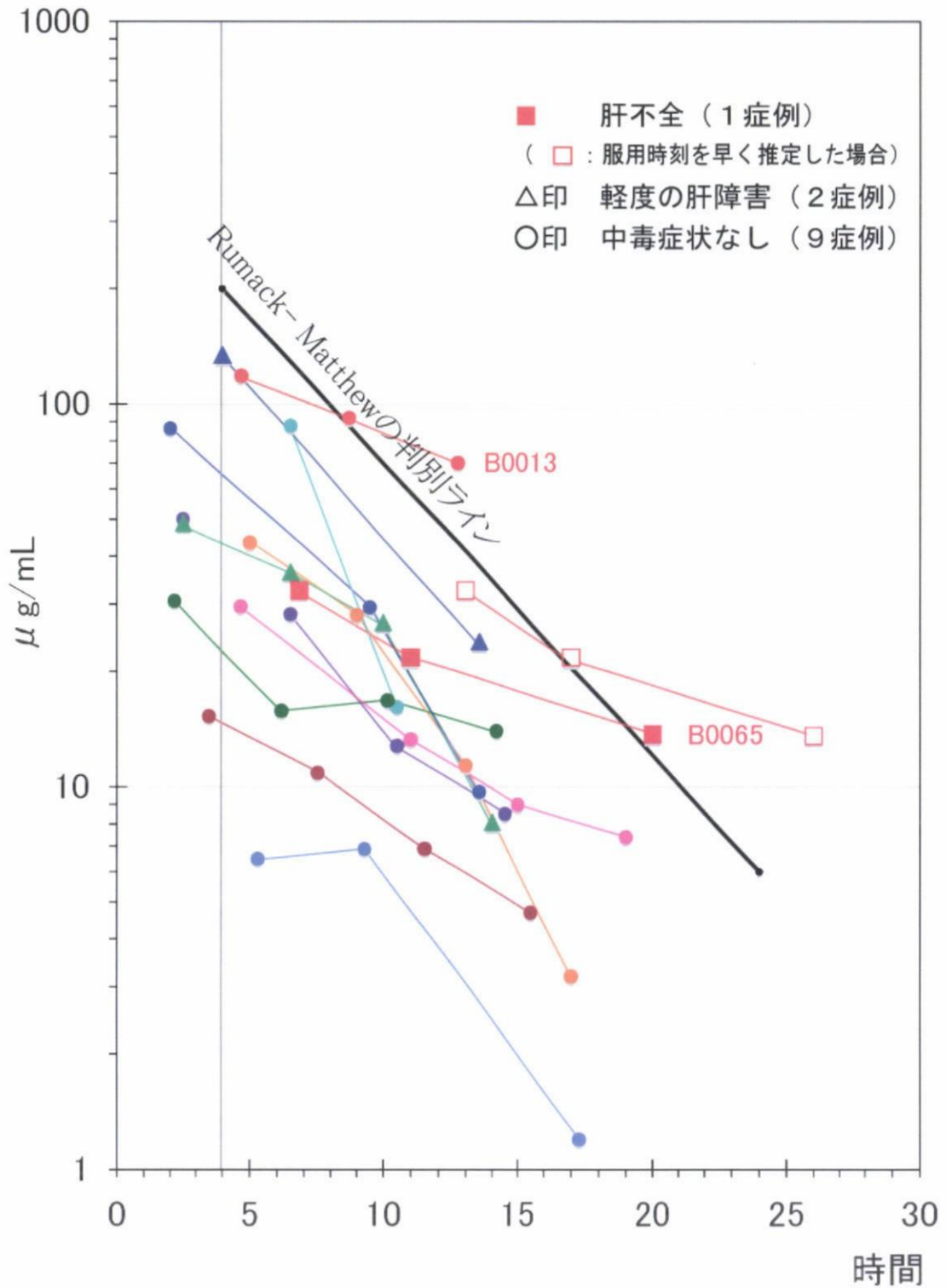


図1 アセトアミノフェン

サリチル酸

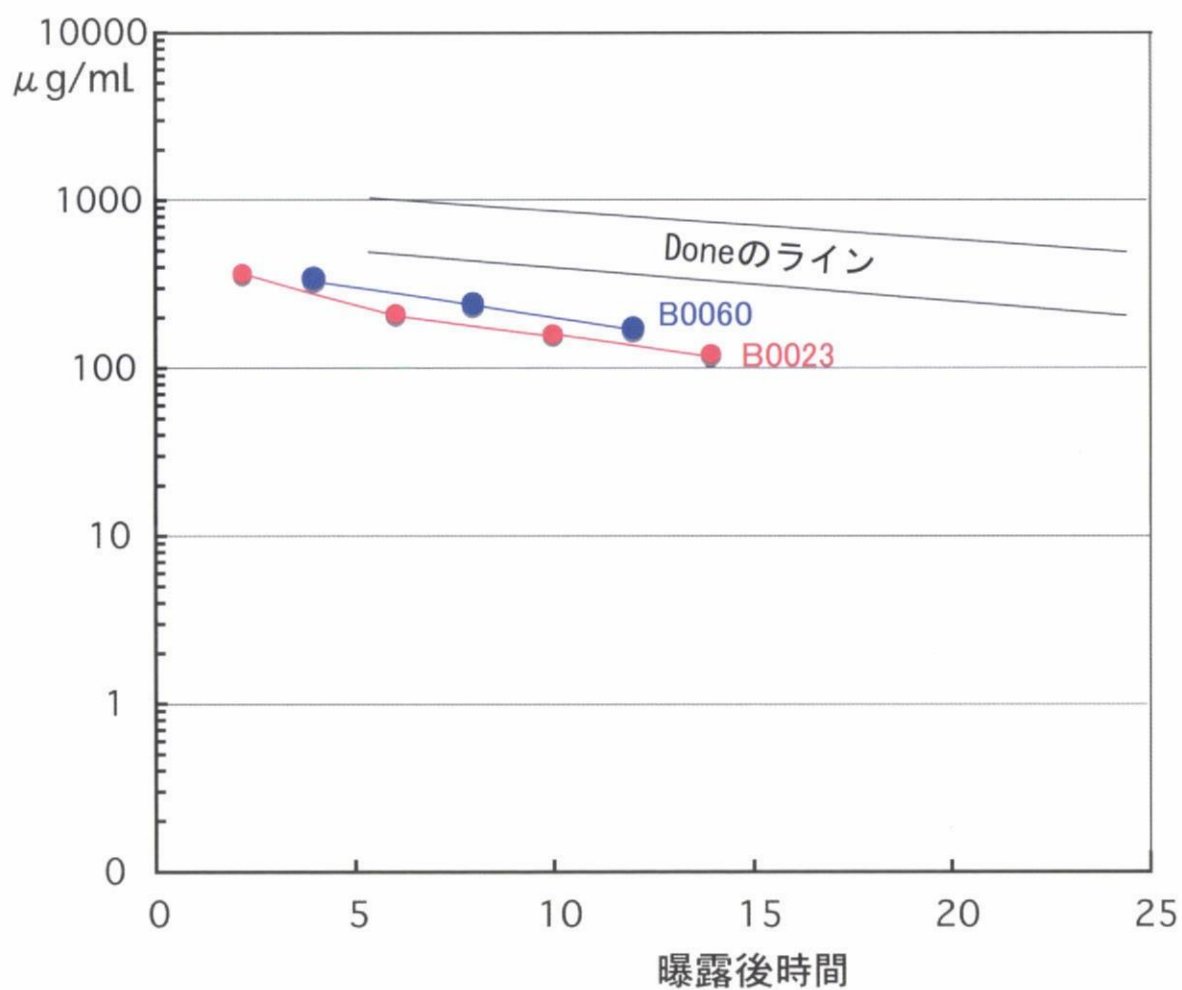


図2 サリチル酸

アモキサピン

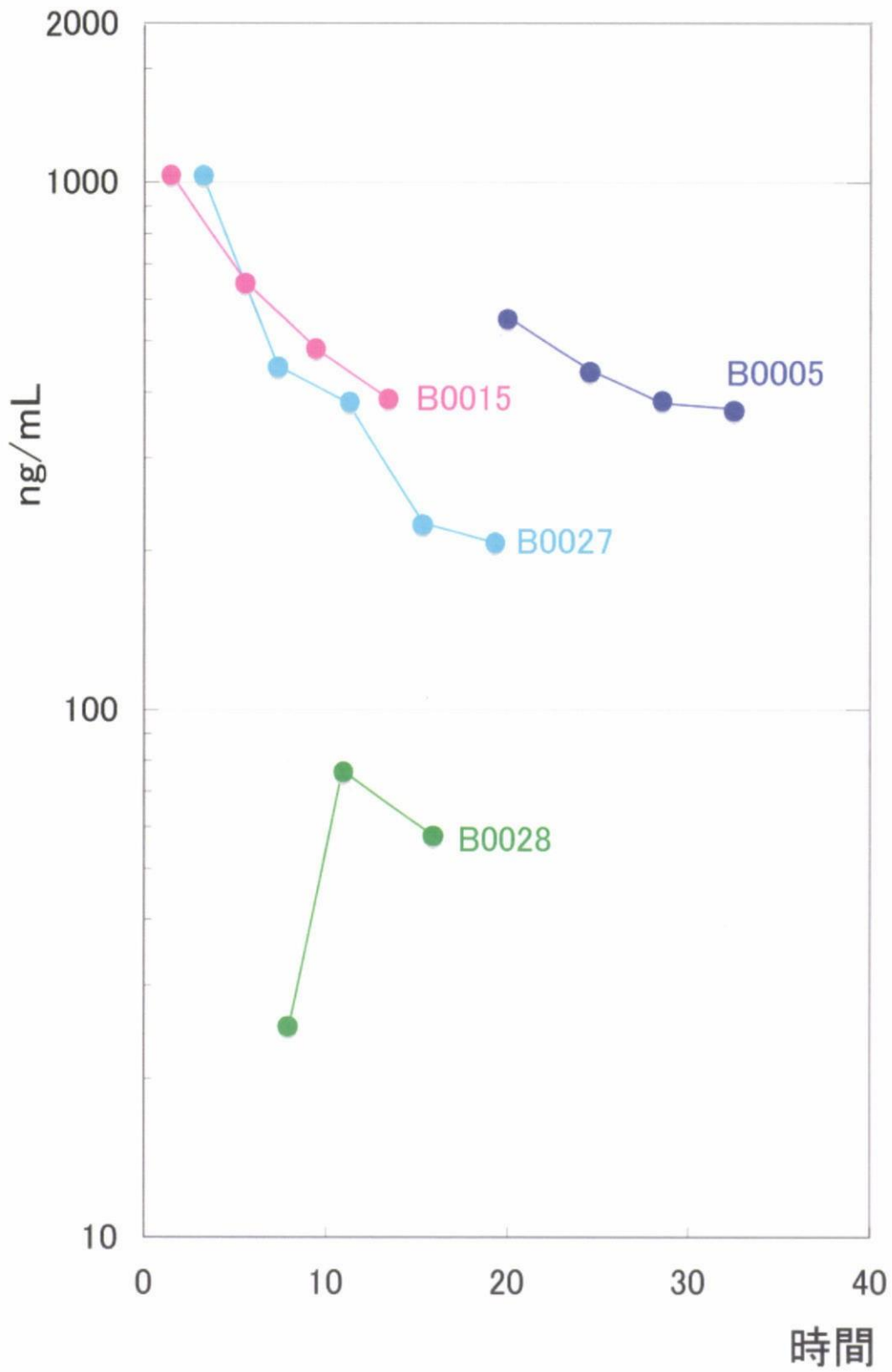


図 3 三環系抗うつ薬(アモキサピン)

アモキサピン

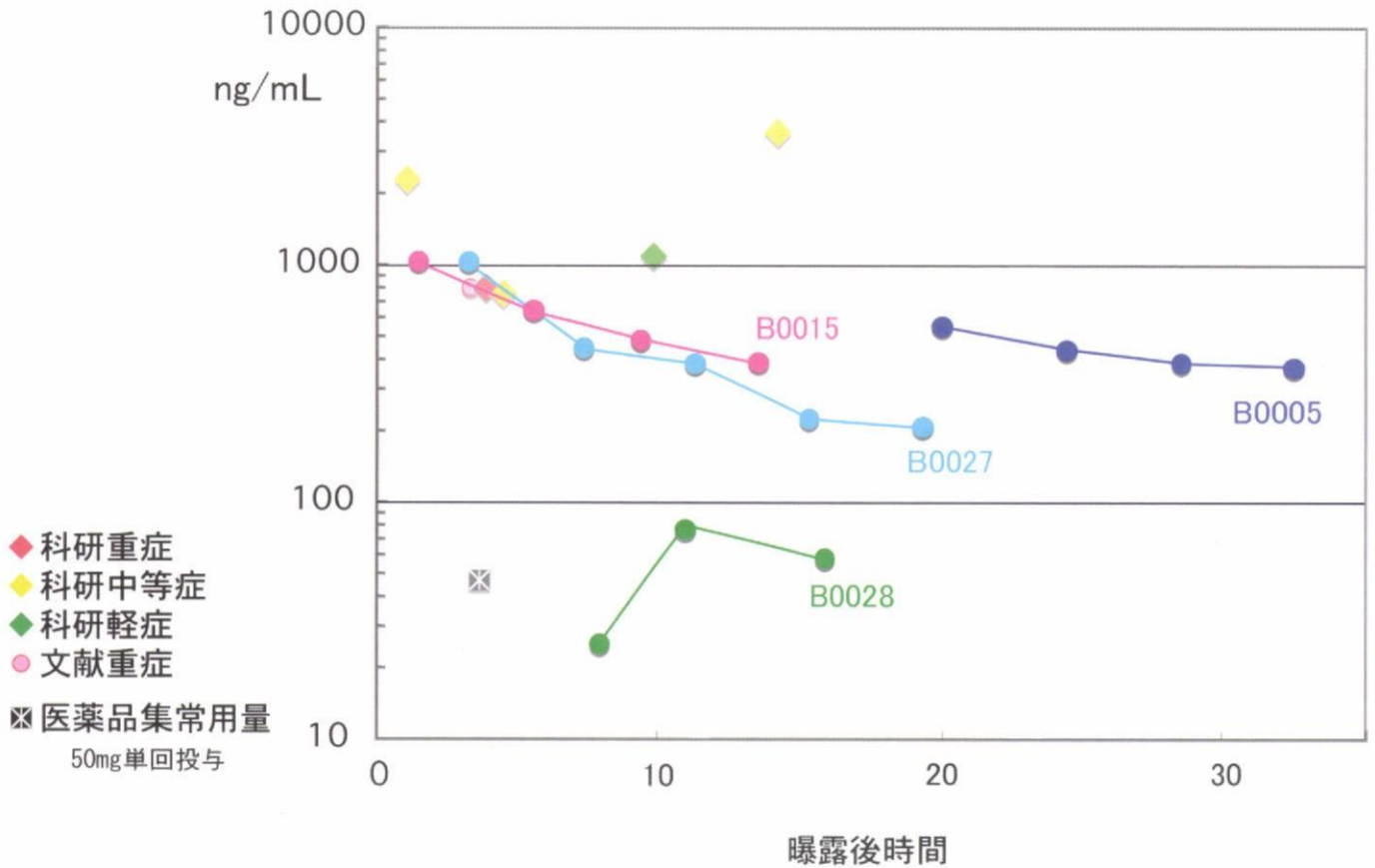


図4 三環系抗うつ薬(アモキサピン)
平成17年度調査結果との比較

アミトリプチリン(ノルトリプチリンとの合算値)

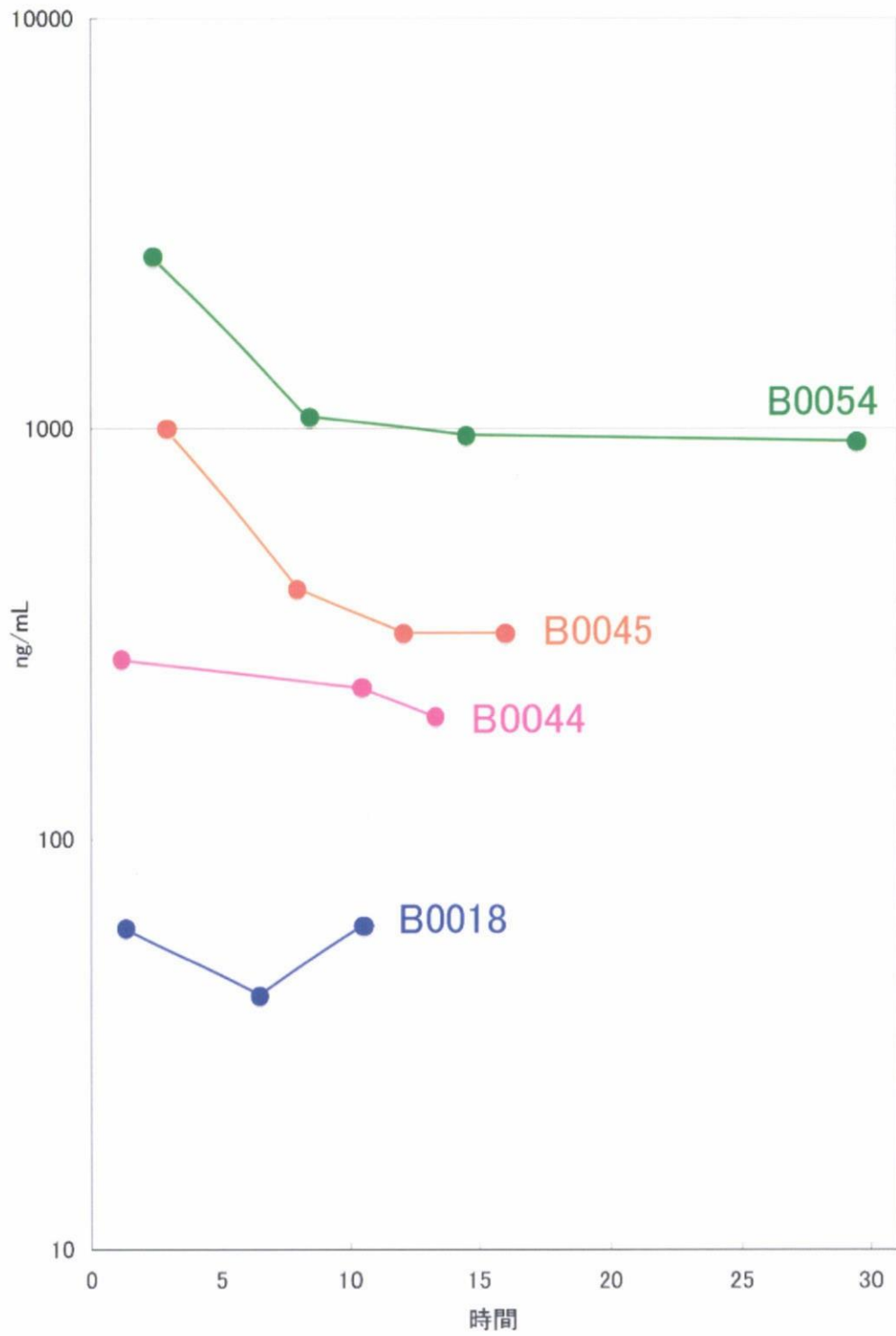


図 5 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン)

ノルトリプチリン

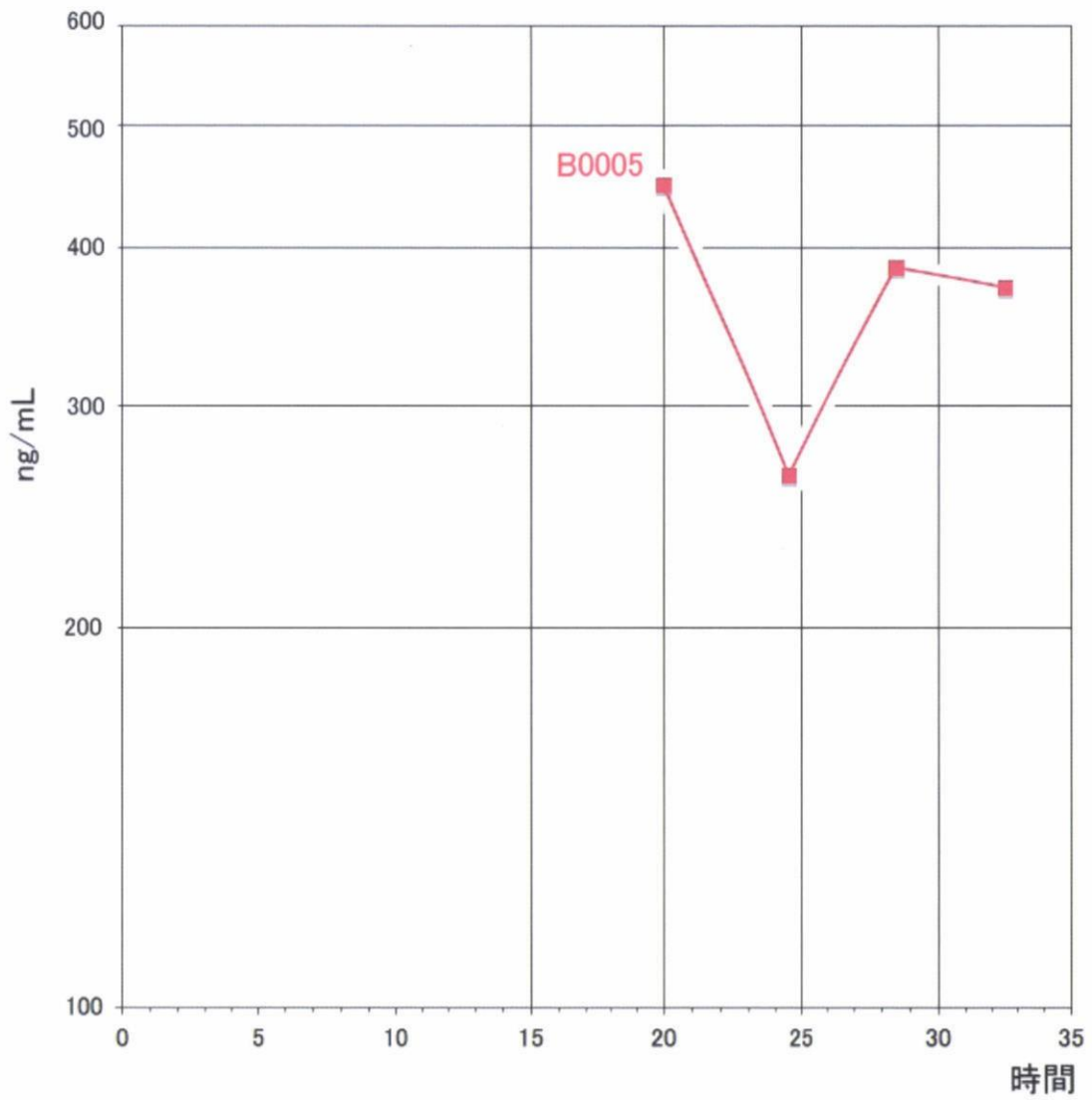


図 6 三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン)

アミトリプチリン(ノルトリプチリンとの合算値)
ノルトリプチリン単剤

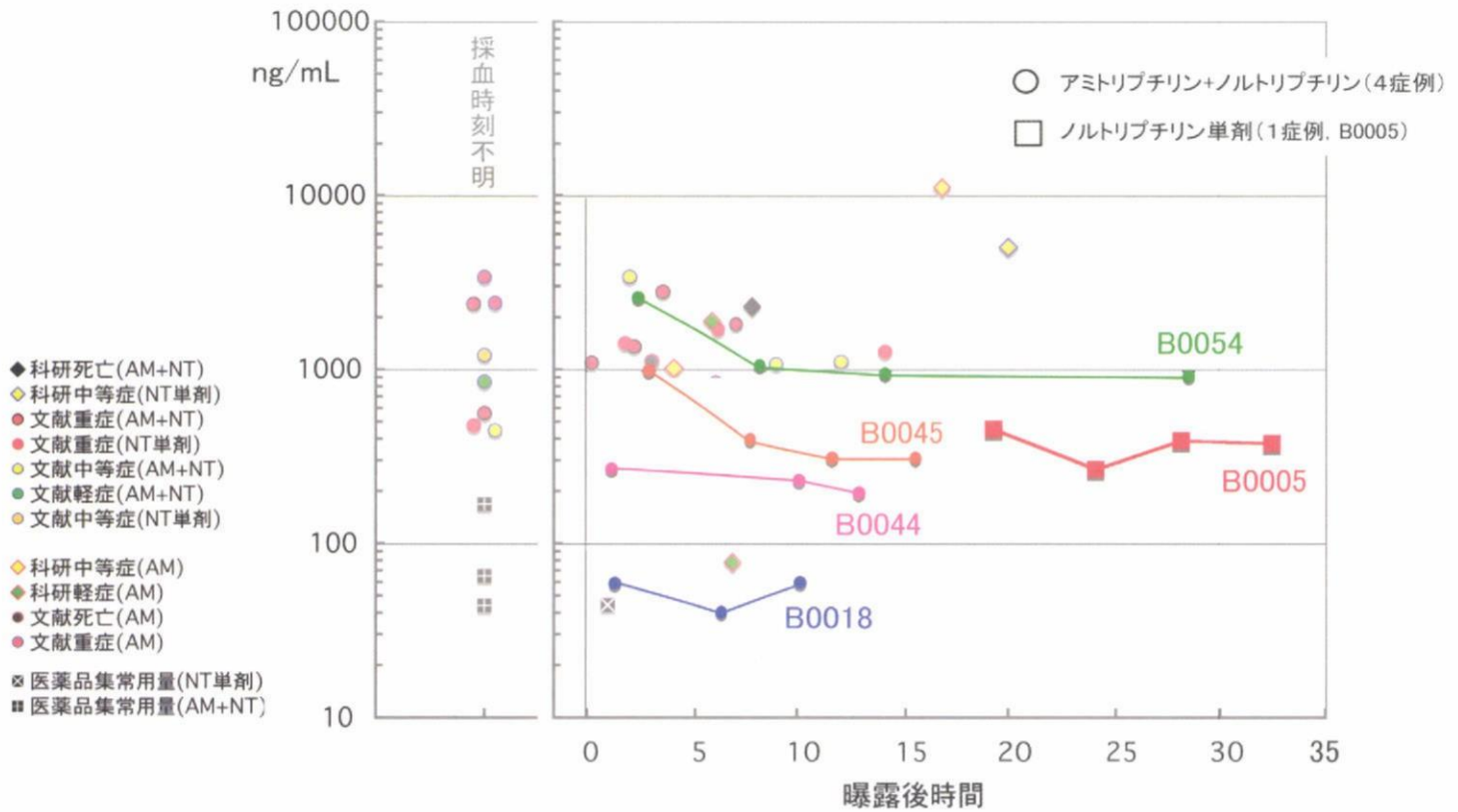


図7 三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、ノルトリプチリン)
平成17年度調査結果との比較

イミプラミン

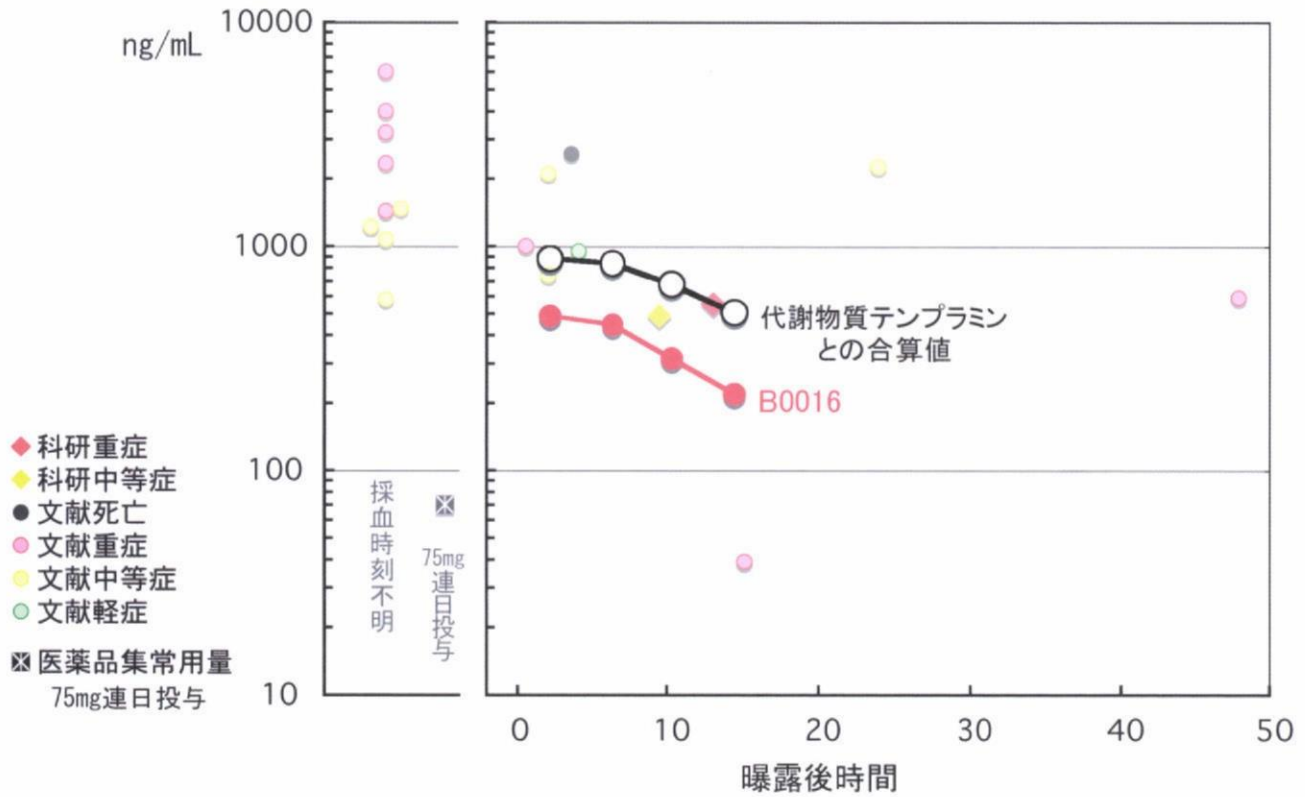


図8 三環系抗うつ薬(イミプラミン)

マラチオン

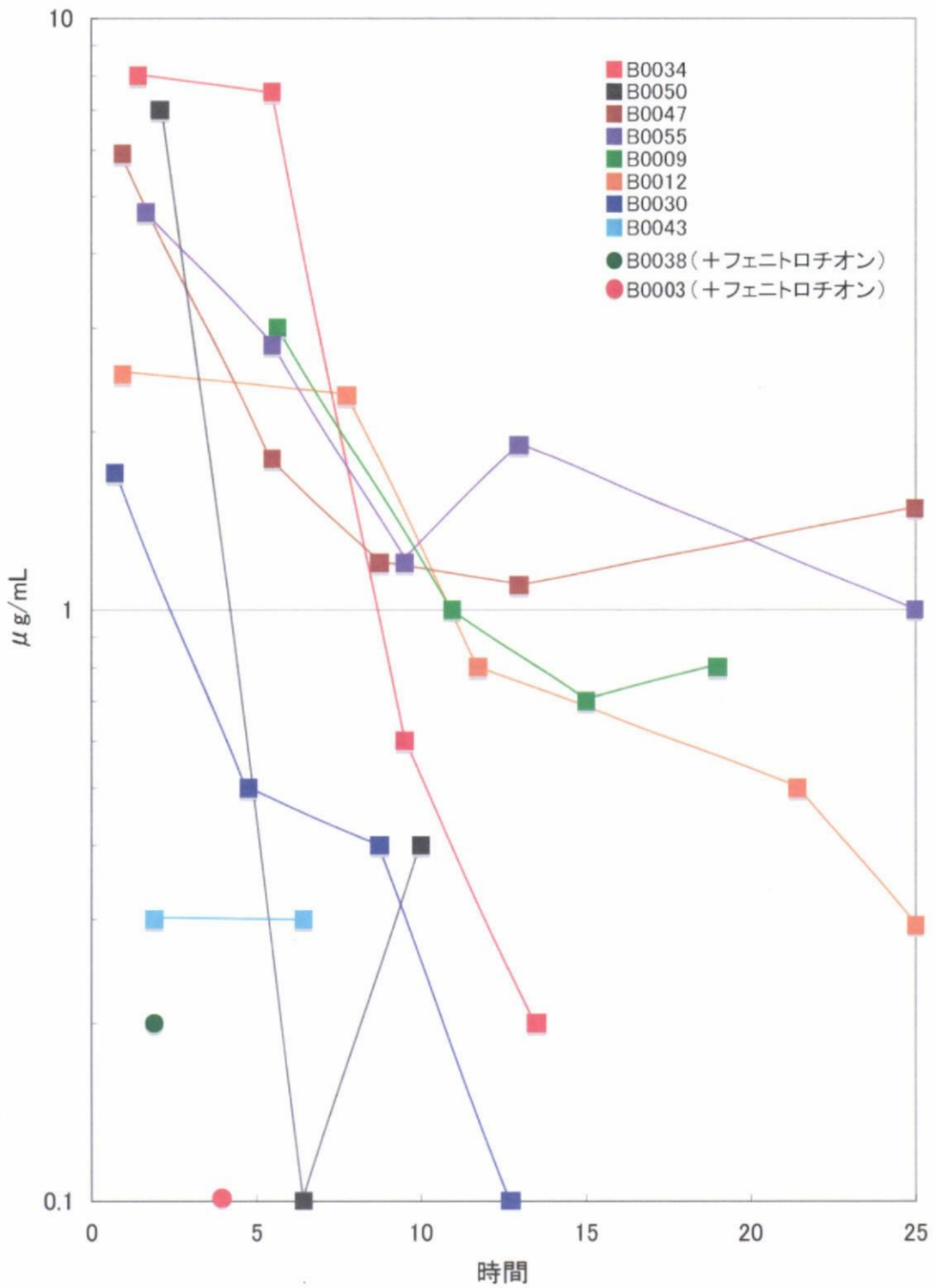


図9 有機リン(マラソン、マラチオン)

フェニトロチオン

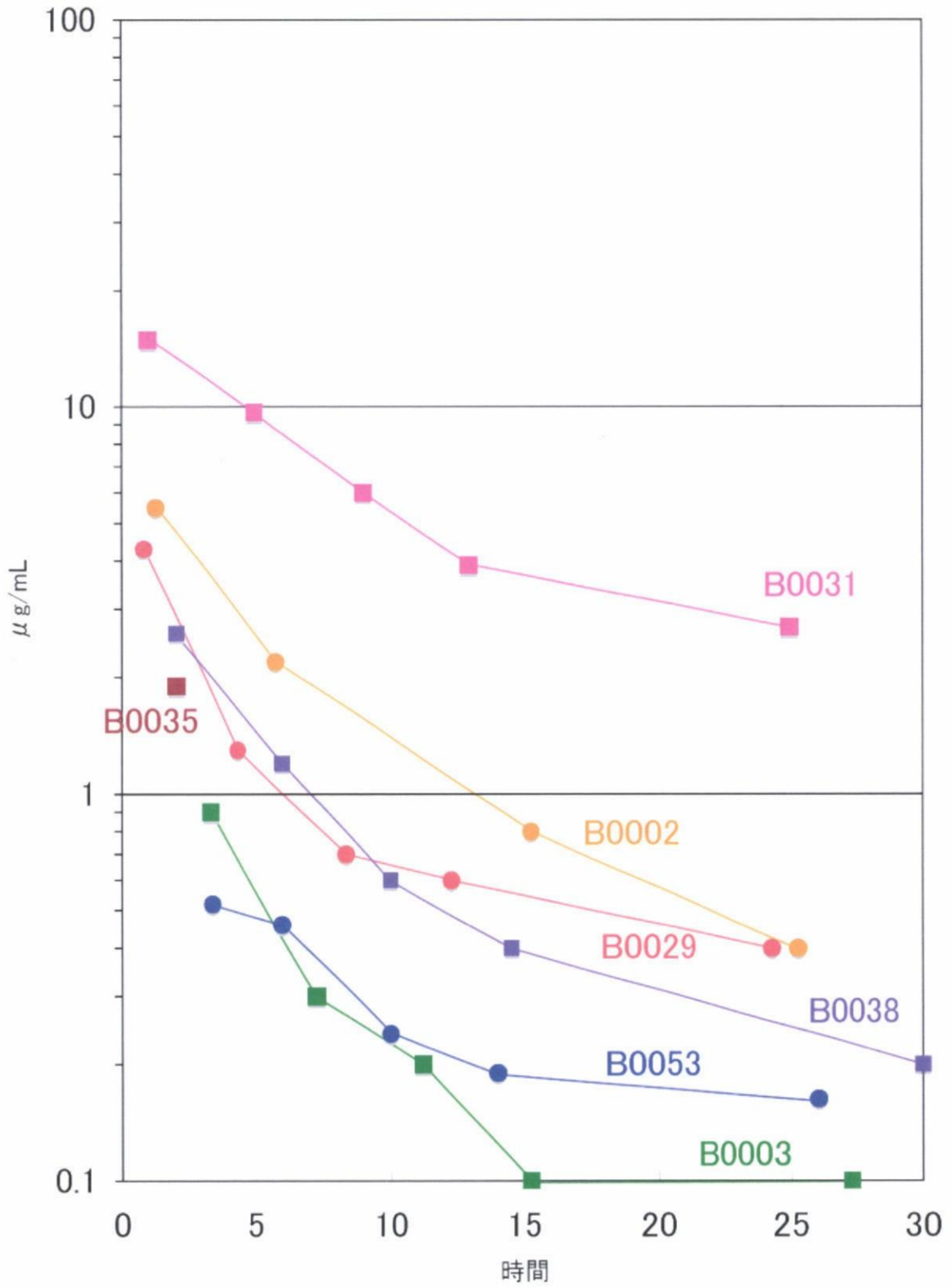


図 10 有機リン(MEP、フェニトロチオン)

グリホサート

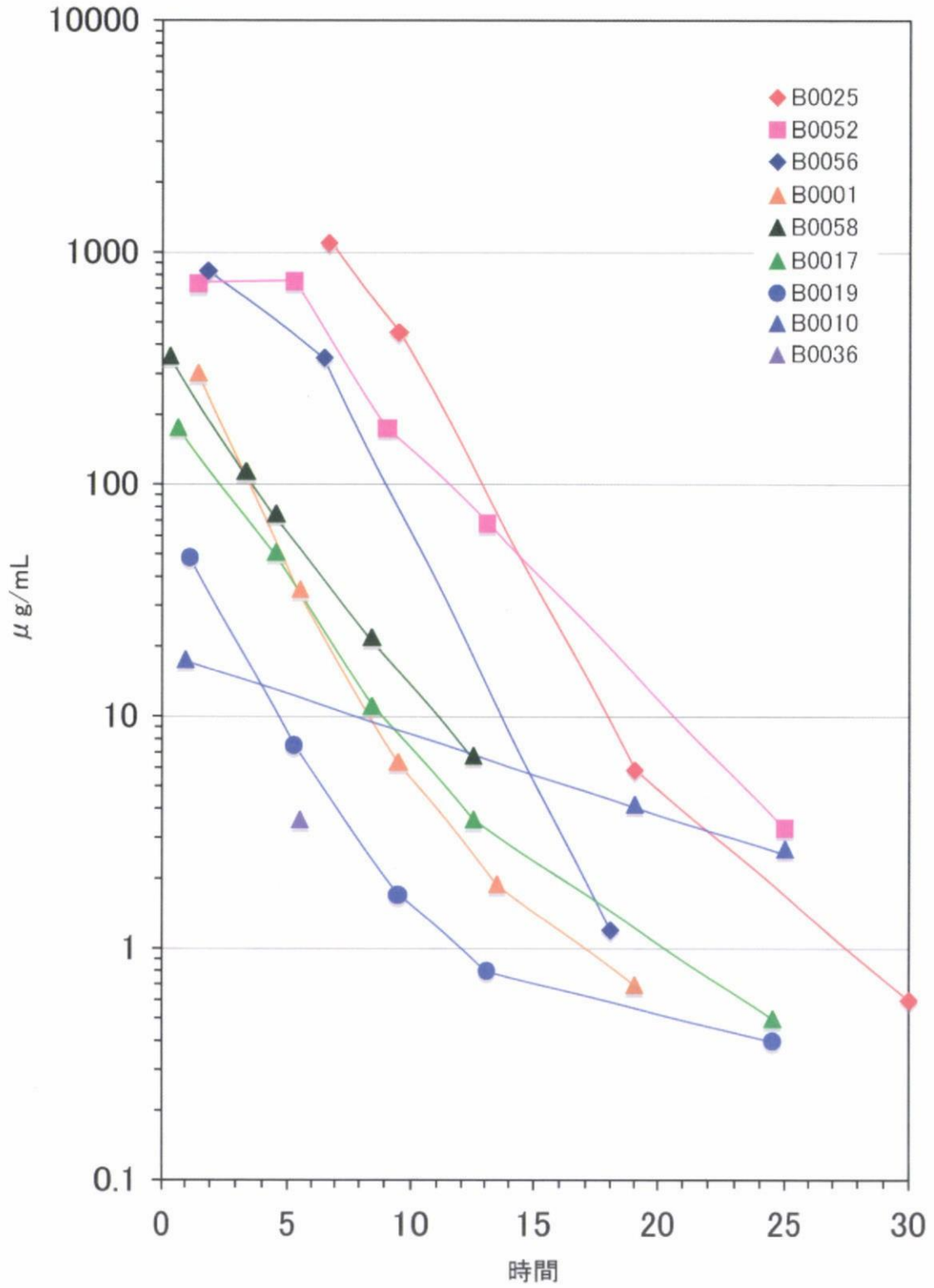


図 11 グリホサート

メタノール

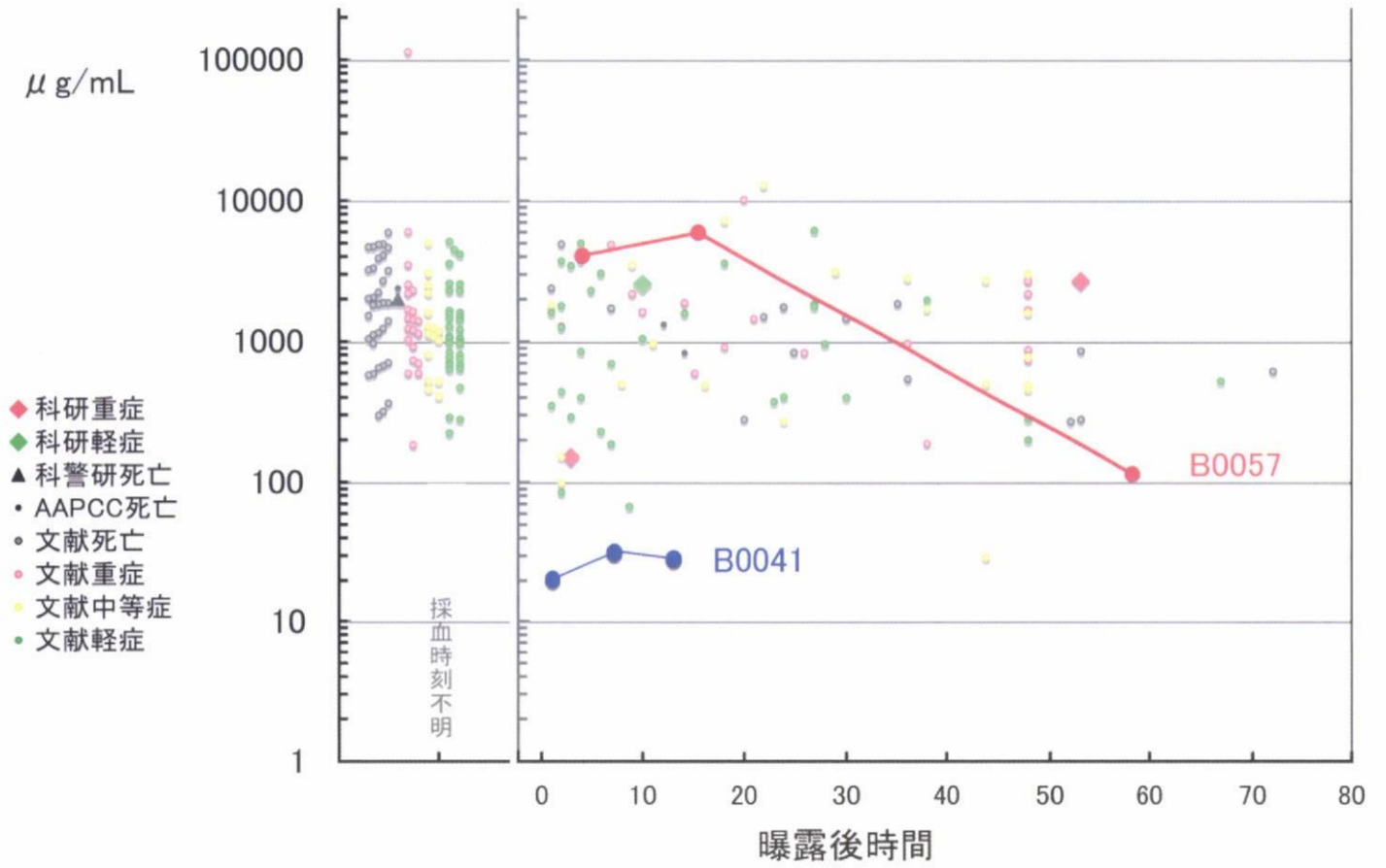


図 12 メタノール

エチレングリコール

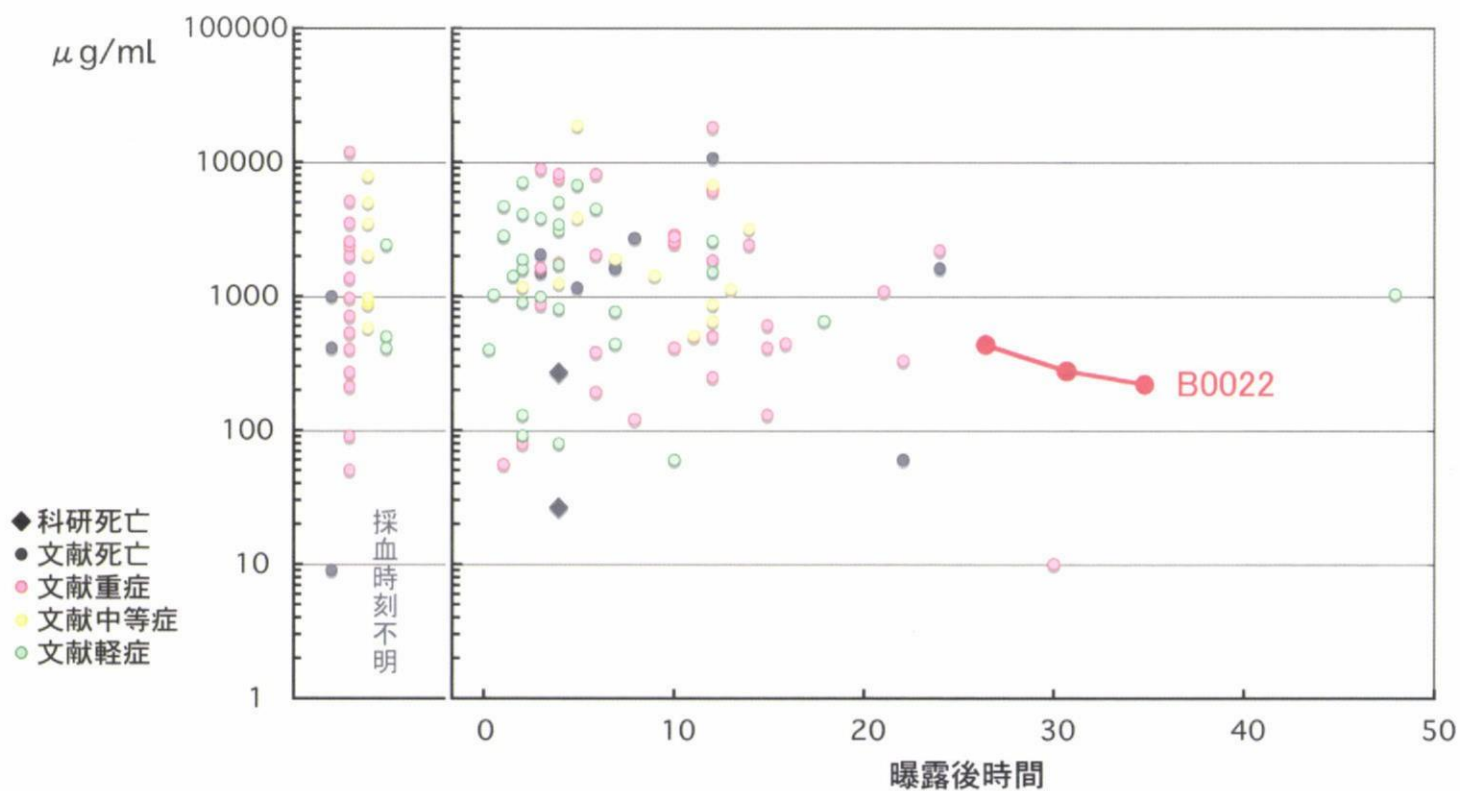


図 13 エチレングリコール

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	出版年
1)	今田優子, 嶋津岳士, 遠藤容子, 他	医療機関における急性中毒症例の 診療実態調査	中毒研究	22(1)	82-87	2009
2)	高野博徳, 飯塚富士子, 渡辺晶子, 他	高齢者施設等における急性中毒事 故実態アンケート調査	中毒研究	21(3)	337-343	2008
3)	奥村徹, 有吉孝一, 人 見知洋, 他	【こんなときどうするの!?救急外来対 処法】タバコ誤食「タバコを食べた みたいなんです」(1歳・男児の母)	治療	90(10)	2663-2666	2008

医療機関における急性中毒症例の診療実態調査

今田優子¹⁾ 嶋津岳士²⁾ 遠藤容子¹⁾ 平野順子¹⁾

黒木由美子¹⁾ 大橋教良¹⁾³⁾ 吉岡敏治¹⁾⁴⁾

1) 財団法人日本中毒情報センター 2) 近畿大学医学部附属病院救急診療部
3) 帝京平成大学現代ライフ学部 4) 大阪府立急性期・総合医療センター

はじめに

医療機関で診療される急性中毒患者の症例数や中毒起因物質、発生状況などの網羅的な調査は、1981年に厚生科学研究「化学物質による急性中毒の医療需要実態調査と急性中毒情報のシステム化に関する研究」¹⁾の一環として行われて以降、現在まで行われておらず、医学中央雑誌刊行会の「医中誌web」を用いた文献検索でも、一医療機関における調査報告が散見されるのみである。そこで今回、医療機関で診療される急性中毒患者の発生実態の把握を目的として、茨城県と大阪府の全医療機関を対象に急性中毒症例の診療実態調査を行った。

I 方法

調査対象は、茨城県と大阪府の全医療機関 8,960 施設(茨城県 1,443 施設, 大阪府 7,517 施設)で診療した全急性中毒症例とし、両府県の医師会の協力を得て、あらかじめ2種類の調査票(施設票, 患者個人票)を各施設に送付した。施設票は回答率を把握するためのもので、調査期間中に診療した急性中毒症例数が0件であっても返送を依頼した。また、患者個人票は、期間中に診療を求められた急性中毒1症例につき1枚の記入を依頼した。これら調査票の内容は、1981年の厚生科学研究「化学物質による急性中毒の医療需要実態調査と急性中毒情報のシステム化に関する研究」の調査結果と比較検討できるように設定した。

調査期間は2007年2月1日0時~2月14日24時(2週間)と2007年10月1日0時~10月14日24時(2週間)とした。なお、急性中毒症例のうち入院症例については、症例数確保のために10月の調査期間を31日24時まで延長し、1カ月間とした。

II 結果

施設票の回収率は2月1日~14日が35.5%、10月1日~14日が44.7%であり、各2週間の平均は40.1%であった。また、患者個人票により把握した急性中毒症例は、2月が194症例(うち、入院は69症例)、10月が412症例(うち、入院は82症例)であり、10月15日~31日の入院は87症例であった(Table 1)。

1. 急性中毒症例の中毒起因物質と年齢、発生状況、性差、季節差

2007年2月1日~14日と10月1日~14日に把握した606症例における中毒起因物質の内訳を、Fig.1に示す。図には、比較のために、1981年の厚生科学研究において報告された近畿2府4県の全医療機関で9月の7日間に診療した急性中毒症例の中

Table 1 調査対象と把握した急性中毒症例数

調査府県	収集対象	調査期間	全症例数 (件)	入院症 例数(件)
茨城県	全急性 中毒症例	2007年2月1日~14日	194	69
		2007年10月1日~14日	412	82
大阪府	入院症例	2007年10月15日~31日	—	87

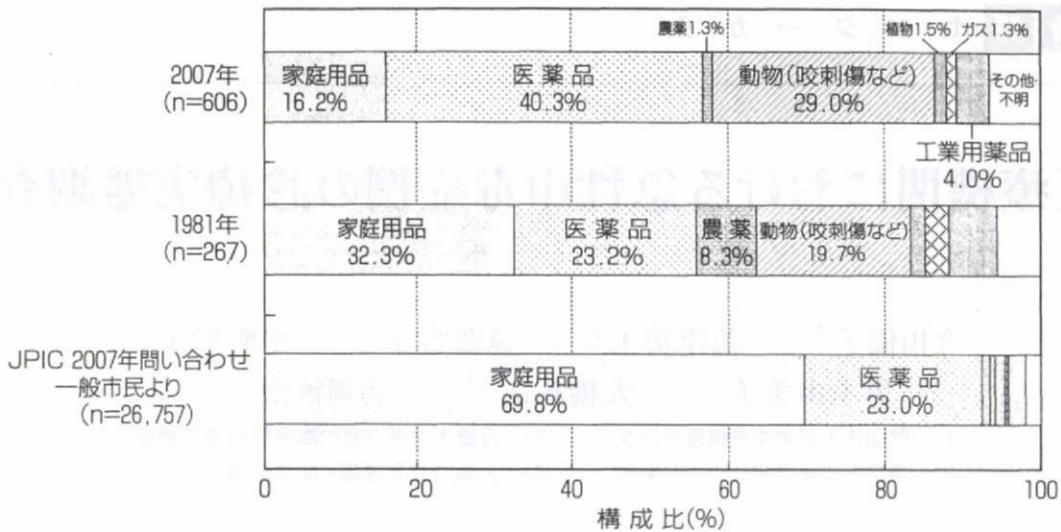


Fig. 1 急性中毒症例の中毒起因物質

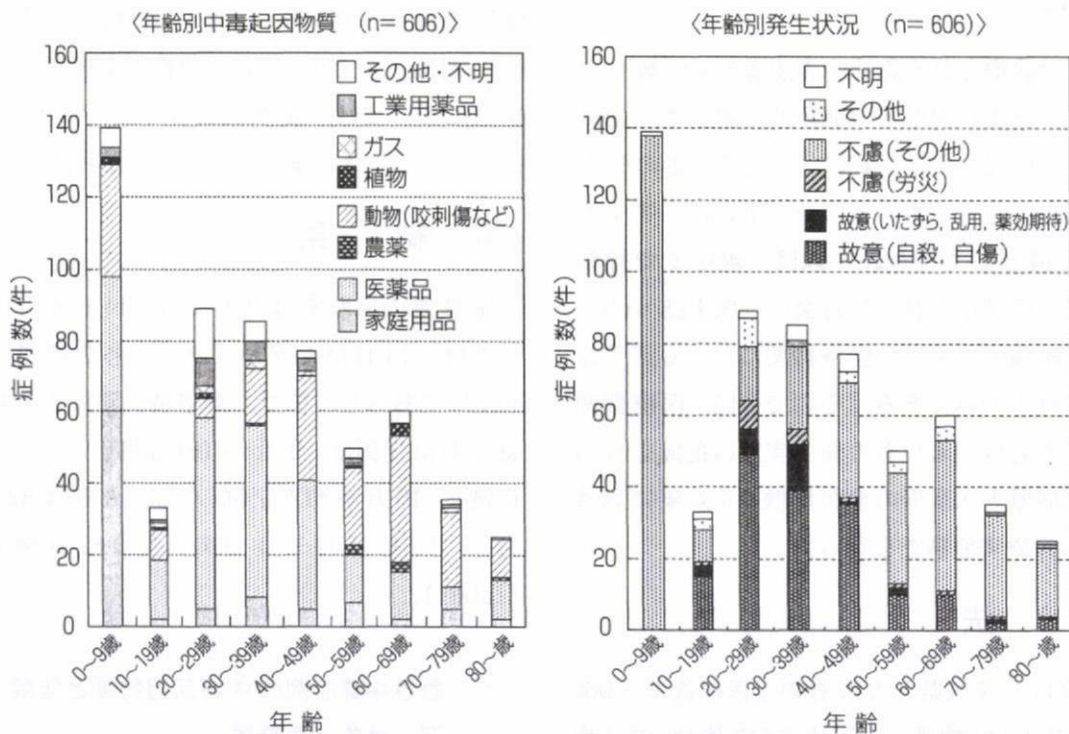


Fig. 2 急性中毒症例の年齢別中毒起因物質と発生状況

毒起因物質, および2007年の(財)日本中毒情報センター 中毒110番への一般市民からの問い合わせにおける中毒起因物質の内訳²⁾を併せて示す. 606症例における中毒起因物質は多い順に, 処方薬と市販薬を合わせた医薬品244症例(40.3%), 動物(咬刺傷など)176症例(29.0%), たばこ, 洗剤類, 化粧品類などの家庭用品98症例(16.2%)であり, 続いて工業用薬品24症例(4.0%), 植物9症例(1.5%), 農薬8症例(1.3%), ガス8症例(1.3%), その他・不明39症例(6.4%)であった. 中毒110番への一般

市民からの問い合わせでは, 家庭用品が69.8%を占めたのに対し, 606症例における家庭用品の割合はわずか16.2%であった. さらに, 1981年の調査結果32.3%と比較してもその割合は減少していた.

Fig. 2に606症例の年齢別中毒起因物質および発生状況を症例数で示した. 症例数は, 0~9歳が139症例と最多で, 次いで20歳代89症例, 30歳代85症例, 40歳代77症例の順であった. 年齢別の中毒起因物質は, 0~9歳で家庭用品が139症例中60症例(43.2%)と最も多かったのに対し, 10歳代~