

・適用基準

銅中毒におけるペニシラミンの使用に関する位置づけは特に明確ではないものと考えられる。 19)

投与開始・投与終了に関する血中銅濃度などの目安は明確ではないので、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討する。 19)

(大量摂取の場合、特に著しい腎障害をきたした場合には臨床的に有効ではないであろう。 10))

・製品名 (2012年10月現在)

メタルカプターゼ(R)カプセル 50 mg (大正製薬株式会社)

メタルカプターゼ(R)カプセル 100 mg (大正製薬株式会社)

メタルカプターゼ(R)カプセル 200 mg (大正製薬株式会社)

1カプセル中に各々、ペニシラミン 50 mg、100 mg、200 mg を含有する。

・用法・用量

成人：通常、ペニシラミンとして1日1,000 mgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量600～1,400 mgの範囲で増減し、また投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など症例ごとに用法および用量を決定する。 19)

小児：通常、ペニシラミンとして1日20～30 mg/kgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、1日量は、成人の標準用量(1日1,000 mg)を上限とする。 19)

・使用上の注意

ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者では、アレルギー反応が起こることがある。 19)

無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、以下の点に特に留意する。 19)

血液障害のある患者、腎障害のある患者、SLE(全身性エリテマトーデス)の患者、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には原則として投与を避けること。19)

効果が得られるためには、排泄するための十分な尿量が必要であるため、投与前に必ずクレアチニン等の腎機能検査を実施すること。また、投与中も定期的(1～2週間に1回)に検査を行ない、腎機能の低下が認められた場合には、血液透析の併用を考慮すること。 19)

副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性があり、また重篤な副作用報告があるため、投与は治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとし、漫然と投与しないこと。 19)

3) CaNa₂ EDTA (一般名：エデト酸カルシウム二ナトリウム)

・適用基準

2012年10月現在、ブライアン(R)(日新製薬)の[効能・効果]に銅中毒はない(鉛中毒のみ) 22)。米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」には「Ca-EDTAは急性硫酸銅中毒の治療に使用されているが有効性に関するデータはない」と記載されている。

・製品名：ブライアン点滴静注 1 g (日新製薬)；1アンプル 5 mL 中 1000 mg 含有ブライアン錠 500 mg (日新製薬)

・ブライアン点滴静注 1 g、ブライアン錠 500 mg に記載の【用法・用量】 22)
[静注] 通常成人 1回 1 g を 250～500 mL の 5%ブドウ糖注射液または生理食

塩液で希釈して約1時間かけて点滴静注する。最初の5日間は1日2回、その後必要があれば2日間休薬して更に5日間点滴静注する。小児は体重15 kgあたり0.5 g以下、1日2回点滴静注する。ただし、15 kgあたり1日1 g以下であること。 22)

[内服] 通常成人1日1~2 gを2~3回に分けて、食後30分以上経過してから経口投与する。最初5~7日間服用し、その後3~7日間休薬期をおきこれを1クールとし、必要あれば、これを繰り返し行う。

なお、年齢、症状により適宜増減する。 22)

- ・ 米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」に記載の用法・用量 3)
24時間あたり75 mg/kgを、深く筋注、あるいは3~6回に分けてゆっくりと静注。最大5日間投与。
再投与が必要な場合は、少なくとも2日間の休薬期間をおき、上記を繰り返す。最初の5日間投与、再投与のいずれにおいても、それぞれの投与期間における総投与量は500 mg/kgを超えないこと。
- ・ 使用上の注意
腎機能障害のある患者には慎重に投与する(本剤は腎臓から排泄される)。22)
急速、大量投与の結果、腎毒性により死亡等の重大な結果を招くことがある。 22)
急性尿細管壊死がおこる(投与は輸液により十分な尿量を保ちつつ行う)。 3)15)

2. 血液浄化法

1) 血液透析

重症の場合は、施行 9)

但し、硫酸銅の経口摂取例で効果がなかったという報告あり 1)3)

腎不全の場合には、考慮すべきである 1)

2) 腹膜透析と交換輸血で効果があったとの報告あり

(硫酸銅経口摂取例 2歳男児) 1)23)

*吸入、経皮、眼への曝露の場合は、基本的処置の後、必要に応じて経口の場合に準じる。

0.15. その他

1) 初期隔離

該当情報なし 24)

16. 参考資料

- 1) COPPER, POISINDEX, MICROMEDEX Inc. : 62, 1990.
- 2) Editorial Staff: Copper (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (139): POISINDEX(R) System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2009/03]).
- 3) Copper. (Last Modified: July 20, 2012) In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/10/2012).
- 4) HOPPER SH, ADAMS HS.: Copper poisoning from vending machines. Public health reports 1958;73:910-4.
- 5) Yelin G, Taff ML, Sadowski GE.: Copper toxicity following massive ingestion of

- coins..American journal of forensic medicine and pathology 1987;8:78-85.
- 6) RTECS(R) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. From MDL Information Systems, Inc. (electronic version), RightAnswer.com, Inc., Midland, MI, USA, Available at : <http://www.RightAnswerKnowledge.com> (cited: 09/26/2012).
 - 7) Chapter93_copper: Lewis S.Nelson, Neal A.Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition. McGRAW-HILL, New York, 2011, pp1256-65.
 - 8) 後藤 稠ら : 産業中毒便覧, 医歯薬出版 : 1981.
 - 9) 大垣市民病院/薬剤部 : 銅化合物, 急性中毒情報ファイル, 廣川書店 : 211、1989.
 - 10) R. E. Gosselin, et al : COPPER, Clinical Toxicology of Commercial Products(5th Ed.), Williams & Wilkins : III-120~III-123, 1984.
 - 11) 土屋 健三郎 : 銅中毒学, 金属中毒学, 医歯薬出版 : 373~384, 1983.
 - 12) 日本薬学会 : 銅, 薬毒物化学試験法注解, 南山堂 : 361~365, 1985.
 - 13) Matthew J. Ellenborn & Donald G. Barceloux : COPPER, Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Elsevier : 1022~1023, 1988.
 - 14) The Merck Index 14th edition. (14th edition). MERCK & Co., USA, 2006, pp.
 - 15) 内藤裕史 : 中毒百科. 南江堂, 1991.
 - 16) Lewis S. Nelson: COPPER. L. R. Goldfrank, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th edition. (7th). McGraw-Hill Companies, New York, 2002, pp1262-1271.
 - 17) Copper sulfate. (Last Modified: June 21, 2012) In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/10/2012).
 - 18) 第一三共株式会社 : 日本薬局方ジメルカプロール注射液 バル筋注 100mg「第一三共」インタビューフォーム 2012年6月改訂(第7版) .
 - 19) 大正製薬株式会社 : 抗リウマチ剤・ウイルソン病治療剤・金属解毒剤メタルカプターゼ(R)カプセル 50mg、100mg、200mg インタビューフォーム 2010年9月(改訂第8版) .
 - 20) Jantsch W et al : Clin Toxcol. 22, 585-588, 1985.
 - 21) 内藤裕史 : 中毒百科, 南山堂. 2nd. 2001
 - 22) 日新製薬株式会社 : ブライアン(R)点滴静注 1g インタビューフォーム 2008年12月改訂(第4版) .
 - 23) Cole DE, Lirenman DS. : Role of albumin-enriched peritoneal dialysate in acute copper poisoning. The Journal of pediatrics 1978;92:955-957.
 - 24) Emergency Response Guidebook 2012.
<http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照 : 2013-03-31)

17. 作成日

20130331

ID 027200_0103_a

タリウム化合物 概要版

0. 概要

タリウムおよびタリウム化合物は、殺そ剤(農業用、家庭用)として硫酸タリウムが、工業用品の試薬として塩化タリウム、臭化タリウム、硝酸タリウム、ヨウ化タリウムが、試薬や寒天培地などに酢酸タリウムが用いられ、放射性医薬品(201 Tl)として塩化タリウムが用いられている。

タリウムは、カリウムと置き換わり、細胞毒として作用する。また、ケラチンのメルカプト基架橋結合を遮断する。

タリウムの毒性は高く、成人で200 mg以下の死亡例の報告がある。

急性中毒の症状は、通常摂取12~24時間後からみられ、2~3週目が最も重症となる。臨床症状は一過性の悪心、嘔吐があり、次いで痛みの伴った知覚異常が発現する。また、特徴的な症状として脱毛が摂取2~3週間後にみられる。ミーズ線(爪の白い横線)が現れることもある。

特異的な解毒剤としてプルシアンブルーがあり、経口投与によりタリウムの排泄を増加させることが確認されている。

治療は、早期の消化管除染(胃洗浄、活性炭の頻回投与)、対症療法と解毒剤であるプルシアンブルーの投与を行う。日本では、ラディオガルダーゼ®カプセル(日本メジフィジックス株)がタリウム及びタリウム化合物の解毒剤として承認されている。

0.8. 毒性

- ・成人で200 mg以下の死亡例の報告がある 1)
- ・成人の推定致死量：8~12 mg/kg 2)
 - 12 mg/kg 3)
 - 12~15 mg/kg(タリウム塩として) 1)
 - 約1 g(吸収されたタリウム量として) 3)
- ・中毒発現血中濃度：
 - 血中タリウム濃度(正常値)；(全血)2 µg/L以下 4)
 - 血中タリウム濃度(中毒の可能性)；(全血)200 µg/L以上 4)
- ・水に易溶の化合物(硫酸塩、酢酸塩、マロン酸塩、炭酸塩)は、難溶性化合物(硫化物、ヨウ化物)より、毒性が強い 1)3)4)5)

以下の化学物質名の先頭番号(両括弧付き番号)は、医師向け中毒情報「タリウム及びタリウム化合物 詳細版」に掲載の各化学物質に付加した通し番号で、本資料では「タリウム及びタリウム化合物 詳細版」の当該化学物質と同じ番号とした。

(1) タリウム

[ヒト中毒量]

最小中毒量：5714 µg/kg(男性) 6)

(5) 酢酸タリウム

[ヒト致死量]

最小致死量：12 mg/kg 7)

(10) 硝酸タリウム

[ヒト中毒量]

最小中毒量：73 mg/kg(男性) 8)

[ヒト致死量]

- 5~10 g 摂取で死亡(成人) 3)5)
- (19) マロン酸タリウム
[ヒト致死量]
10 g(タリウムとして 8 g)で死亡(成人) 3)
- (20) ヨウ化タリウム
[ヒト中毒量]
最小中毒量: 286 mg/kg(男性) 9)
- (22) 硫酸タリウム(I)
[ヒト中毒量]
最小中毒量: 7 μ g/kg(男性) 10)
[ヒト致死量]
最小致死量: 2166 μ g/kg 10)
- (24) 硫酸タリウム
[ヒト中毒量]
最小中毒量: 11 mg/kg(男性) 11)
[ヒト致死量]
最小致死量: 3 mg/kg 12)

0.9. 中毒学的薬理作用

- 1) タリウムは、カリウムと置き換わり、細胞毒として作用 5)
低レベルでは、タリウムはナトリウムカリウムポンプ ATPase のカリウム結合部位に
対する親和性が高いため、カリウムと置き換わる。高レベルでは、ナトリウムカリ
ウム ATPase を競合的に抑制する 1)3)4)13)
- 2) ケラチンのメルカプト基架橋結合を遮断
タリウムはメルカプト基と類似点を持つ。ケラチンのメルカプト基架橋結合を遮断
することにより、脱毛、爪の異常(ミーズ線)がみられる 3)

0.11. 中毒症状

経口:

- ・急性中毒の症状は、通常摂取 12~24 時間後からみられ、2~3 週目が最も重症となる 3)5)
- ・まず一過性の悪心、嘔吐があり、1~5 日後もしくはそれ以降に痛みを伴った知覚異常
が起こる。脱毛は摂取 2~3 週間後から起こる 3)4)14)15)16)
- ・大量摂取の場合は、12~13 時間後には知覚障害がみられる。重症の場合は運動神経障
害が発現し、脳神経麻痺、呼吸不全および難治性の心臓性ショックを起こすことがあ
る 3)4)
- ・自律神経障害もよくみられ、流涎、発熱、血圧上昇、頻脈、不整脈が発現する 4)
- ・毛包が稠厚性のケラチン様物質によってふさがれ、アクネ型発疹や湿疹性病変が現れ
る。重篤な口内炎がみられることもある。爪床の成長停止に伴って、ミーズ線(爪の白
い横線)が現れる 4)

[詳細症状]

(1) 循環器系症状

- ・頻脈と血圧上昇が一般的にみられる 3)17)
- ・心臓の律動不整、徐脈、心電図異常(T 波異常)、血圧低下(ショックによる)が報告
されている 3)
- ・重症の場合は、難治性の心臓性ショックが発現する 3)

(2)呼吸器系症状

- ・呼吸不全、ARDS(急性呼吸促迫症候群)が死亡原因となる 5)18)
- ・急性肺傷害が、摂取後24～72時間遅延して発現することがある 3)
- ・胸痛、無呼吸が報告されている 3)4)5)17)

(3)神経系症状

- ・摂取してから2～5日後に始まり、初期症状として知覚異常、筋痛症、末梢の灼熱感、激痛を伴う下肢の知覚性神経障害、筋力低下(足底や足の親指から始まって体幹に広がる)を伴う感覚運動神経炎、頭痛、脳神経麻痺、痙攣、せん妄、昏睡がみられる 3)4)5)18)19)20)21)22)
- ・末梢神経障害、激痛、筋萎縮を伴う筋脱力もよくみられ、重篤な中毒の場合、異常感覚が2～6日で現れることがあり、症状が遷延する場合、運動失調、舞踏様運動、認知症、うつ病、精神病が現れることがある 3)5)17)20)
- ・神経学的な損傷は、回復が遅く、恒久的なこともある 5)
 - ・二次的な知覚性神経障害、痛覚過敏、頭痛、人格障害、知的障害、意識障害がみられる 3)4)21)23)24)25)

(4)消化器系症状

- ・初期症状(12～24時間後)として、一過性の悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状を呈する。大量摂取では症状は急速に起こるが、少量では24～48時間遅発することがある 4)5)18)
- ・重度の食欲不振、流涎、下痢、便秘、発作性の激しい腹痛、嘔吐、消化管出血が発現する 3)4)5)13)17)21)
- ・胃炎、十二指腸炎、麻痺性イレウスがみられる 4)

(5)肝症状

- ・肝機能障害が出現することがある 3)18)19)

(6)泌尿器系症状

- ・蛋白尿、円柱尿、ときに乏尿、血尿、クレアチンクリアランスの減少、BUNの上昇がみられる 3)5)18)
- ・尿が緑色に変色することがある 3)

(7)その他

- ・電解質異常：低カリウム血症が報告されている 3)26)
- ・酸・塩基平衡：中程度の低クロル血症性代謝性アシドーシスが報告されている 3)26)
- ・血液：溶血性貧血、血小板減少症が報告されている 3)
- ・眼：
 - ・色覚異常、視力低下、視神経萎縮の視力障害が発現する 3)4)5)
 - ・視野に暗点、斜視がみられる 3)4)20)
 - ・視神経炎、眼筋麻痺、眼振がみられた 3)20)
- ・皮膚：アクネ型発疹や湿疹性病変、斑点状丘疹、口内炎が報告されている 3)4)20)
- ・その他
 - ・脱毛：摂取2～3週間後から起こり、8～10週間で再生する 3)4)19)27)
 - ・毛髪の色素沈着：4日以内に毛髪の色素沈着が発現した 3)19)21)

- ・ミーズ線、爪の腐食：摂取 2～4 週で手足の爪に現れることがある
3)4)27)
- ・歯肉に青い線・虫歯：摂取後 3～4 週で歯肉に青い線が、数ヵ月で虫歯が発現することがある 5)3)
- ・光過敏症：タリウム含有の小麦を食べた 26 名中、日光過敏症が 11.5%にみられた 3)21)
- ・発熱が発現する 3)
- ・耳下腺炎(両側性耳下腺肥大)が 38 歳男性に生じた 3)
- ・関節痛、多発性関節炎の結合組織疾病が報告されている 3)
- ・全身性エリテマトーデスが結合組織疾病として報告されている 3)
- ・抗核抗体の陽性が 20 歳男性で報告されている 3)

0.12. 治療

・解毒剤・拮抗剤：

プルシアンブルー

タリウムの便中への排泄を増加させる。 28)

日本ではプルシアンブルー製剤であるラディオガルダーゼ®カプセル 500mg(日本メジフィジックス)がタリウム及びタリウム化合物の解毒剤として承認されている。なお、ラディオガルダーゼ®カプセルは薬価未収載であるため、購入希望の場合は企業へ問い合わせる(2013年3月現在)。 29)30)

禁忌：キレート剤であるジエチルジチオカーバメート(ジチオカルブ)やジフェニルチオカルバゾン(ジチゾン)は臨床では現在は使用されない。中枢神経系へのタリウムの再分布の危険性があるため、禁忌である。 3)31)

[検査]

- ・24 時間尿のタリウムの定量(原子吸光法、正常値は 0～5 ng/mL) 5)
過量摂取の場合、24 時間尿中排泄量(>10～20 mg/24 時間尿)で診断がつくが、それ以下の場合、血中タリウム濃度 100 μg/dL 以上で中毒を疑う 3)
- ・カルシウム濃度の測定 3)
- ・心電図モニター 3)

(1) 基本的処置

- A. 催吐：
- B. 胃洗浄：
- C. 活性炭・下剤の投与：
 - ・摂取後 1 時間以内の投与が最も効果的である 3)
 - ・活性炭 0.5 g/kg を 1 日 4～6 回投与する 18)32)
 - ・ラットの実験によると、活性炭の繰り返し投与はプルシアンブルーより有効 5)
 - ・腸肝および腸腸再循環を防ぐために頻回投与を行う 4)

(2) 対症療法

- A. 呼吸・循環管理
- B. 肺水腫対策：24～72 時間遅れて急性肺傷害が発現することがある 3)
- C. 検査：心電図、腎機能検査、肝機能検査を行う 3)
低カルシウム血症：血中カルシウム濃度をモニターし、低カルシウム血症であれば補正する 3)5)18)

(3) 特異的治療法

強制利尿：プルシアンブルーの投与とともに強制利尿を施行したところ、タリウム排泄量が増加した 3)

血液浄化法

血液透析：プルシアンブルーの投与とともに血液透析を行ったところ、血清タリウム濃度が減少したが、除去効率はよくない 5)

血液灌流：有効とする報告もあるが、除去効率はよくない 5)
プルシアンブルーの投与とともに血液灌流を行った報告がある 3)

血漿交換：血漿交換の実施により、タリウム濃度は低下した 3)

0.15. その他

1) 初期隔離

該当情報なし 33)

16. 参考資料

- 1) K. R. Olson et al: Poisoning & Drug Overdose (4th Ed.), Appleton&Lange, 2003.
- 2) C. D. Klaassen, M. O. Amdur, J. Doull, CASARETT AND DOULL'S TOXICOLOGY (5th ed.), MCGRAW-HILL, 1996.
- 3) Rumack BH&Spoerke DG(eds): Thallium POISINDEX(R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL.130, 2006.
- 4) Theodore Bania: タリウムおよびその他の金属. 内藤裕史, 化学物質毒性ハンドブック臨床編. 2. 丸善, 東京, 2003; pp880-884.
- 5) Rumack BH&Spoerke DG(eds): Thallium POISINDEX(R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL.65, 1990.
- 6) Thallium, RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 7) Acetic acid, thallium(I) salt, RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 8) Thallium(I) nitrate(1:1), RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 9) Thallium iodide, RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 10) Thallium(I) sulfate(2:1), RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 11) Thallium sulfate, RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, INC., Colorado, 2006, Vol. 70.
- 12) 後藤 稠他編: 産業中毒便覧. 医歯薬出版, 東京, 1981.
- 13) James P Mulkey, Frederick W Oehme: A Review of Thallium Toxicity. Vet Human Toxicol 1993; 35(5): 445-453.
- 14) L. R. Goldfrank: Toxicologic Emergencies (8th Ed.), Appleton&Lange, 2006.
- 15) L. M. Haddad et al: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose (3rd ed.), Saunders, 1998.
- 16) J. Descotes: Human Toxicology, Elsevier, 1996.
- 17) W J Meggs, R S Hoffman, R D Shih, et al: THALLIUM POISONING FROM MALICIOUSLY CONTAMINATED FOOD. CLINICAL TOXICOLOGY 1994; 32(6): 723-730.
- 18) 山下 衛: 農薬中毒, 新興医学出版社, 1984.
- 19) R Niehues, D Horstkotte, R M Klein, et al: Wiederholte Ingestion

- potentiell letaler Thalliummengen in suizidaler Absicht. Dtsch. Med. Wschr. 1995; 120: 403-408.
- 20) H Tabandeh, F R C Ophth, J G Crowston, et al: Ophthalmologic Features of Thallium Poisoning. American Journal of OPHTHAMOLOGY 1994; 117: 243-245.
 - 21) A Saha, H G Sadhu, A B Karnik, et al: Erosion of nails following thallium poisoning : a case report. Occup Environ Med 2004; 61: 640-642.
 - 22) A N Sharma, L S Nelson, R S Hoffman: Cerebrospinal Fluid Analysis in Fatal Thallium Poisoning. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology 2004; 25(2): 156-158.
 - 23) P L Vergauwe, D C Knockaert, et al: Near Fatal Subacute Thallium Poisoning Necessitating Prolonged Mechanical Ventilation. AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE 1990; 8(6): 548-550.
 - 24) C Thompson: Effects of Thallium Poisoning on Intellectual Function. British Journal of Psychiatry 1988; 153: 396-399.
 - 25) A P WAINWRIGHT, W J KOX, I M HOUSE, et al: Clinical Features and Therapy of Acute Thallium Poisoning. Quarterly Journal of Medicine 1988; 69(258): 939-944.
 - 26) Saddique A, Peterson CD: Thallium poisoning: a review. Vet Hum Toxicol 1983; 25: 16-22. (JPC100248)
 - 27) F Herrero, E Fernandez, J Gomez, et al: Thallium Poisoning Presenting with Abdominal Colic, Paresthesia, and Irritability. Clinical Toxicology 1995; 33(3): 261-264.
 - 28) Editorial Staff: THALLIUM POISINDEX® Managements, (Last Modified: June 16, 2010). In: Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado, <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>, (参照 2011-05-23).
 - 29) 日本メジフィジックス株式会社 : ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg 添付文書 2012年12月改訂 (第2版).
 - 30) 日本メジフィジックス株式会社 : ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg インタビューフォーム 2013年2月改訂 (第3版).
 - 31) 公益財団法人日本中毒情報センター監修 : タリウム及びタリウム化合物による中毒時におけるラディオガルダーゼ®カプセル 500mg による治療について (2013年1月).
 - 32) 救急中毒マニュアル, 医学書院, 1984.
 - 33) Emergency Response Guidebook 2012.
<http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照 : 2013-03-31)

17. 作成日

20130331

ID 026100_0203_a

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け解毒剤情報

アトロピン硫酸塩 詳細版

1. 名称

- 1- 1 一般名： アトロピン硫酸塩水和物 Atropine sulfate hydrate
- 1- 2 化学名： (1R, 3r, 5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3, 2, 1]oct-3-yl [(RS)-3-hydroxy-2-phenyl]propanoate hemisulfate hemihydrate
- 1- 3 別名： dl-[3-tropanyl tropate] sulfate monohydrate
略号： なし
- 1- 4 CAS 登録番号： 5908-99-6
- 1- 5 代表的商品名： アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「タナベ」

2. 適応

- 2- 1 適応する中毒起因物質名
 - ・有機リン・カーバメート系殺虫剤、ムスカリン作用きのこ（クサウラベニタケ、テングタケ等）、ネオスチグミン等の副交感神経興奮剤の中毒 1)
 - ・化学兵器の神経剤（サリン、タブン、ソマン、VX等） 4)6)
- 2- 2 使用開始の基準
 - ・中毒をおこしているかどうかわからない時には、いきなり大量注射しないで、1 mg（小児：0.25 mg, 0.01 mg/kg）をゆっくり静注または筋注して、頻脈、散瞳、口腔粘膜の乾燥が10分以内にあらわれれば、重症な中毒ではないので、中止して様子を見る。 4)5)7)
 - ・有機リン中毒の場合
通常、アトロピンを必要とするのは重症中毒例である。 12)
アトロピンが有効なムスカリン様症状のうちで対処を急がなければならないのは、気道分泌の増加および気管支収縮（→呼吸障害）と、著しい徐脈（→心機能低下）であり、厳密な適応はこの二つだけと考えてよい。 12)
使いすぎると、副作用として消化管蠕動が低下して消化管除染に不利に働くため、中毒症状の再燃や遷延の一因となりうる。初療時の投与は盲目的に行っても止むを得ないが、十分にモニタリングされている入院患者には、適応を正しく理解して必要以上の使用を避けるべきである。 12)
- 2- 3 効果が疑わしい症例
該当資料なし

3. 薬効・薬理作用

- 3- 1 解毒作用機序
アセチルコリン及びムスカリン様薬物に対し、競合的拮抗作用をあらわす（抗コリン作用）。この作用は平滑筋、心筋及び外分泌腺のムスカリン受容体に対し、特に選択性が高い。 1)
- 3- 2 その他の薬理作用
 - ・消化管、胆管、膀胱、尿管等の平滑筋の攣縮を緩解し、唾液、気管支粘膜、胃液、膵液等の分泌を抑制する。

心臓に対し、低用量では通常徐脈が現れるが、高用量では心拍数を増加させる。
1)

4. 入手法・調整法

- 4- 1 製造会社及び連絡先
田辺製薬株式会社

5. 使用法

5- 1 用法・用量

5- 1- 1 用法・用量

* 投与時の注意：PAMと硫酸アトロピンを混注して投与すると、硫酸アトロピンの薬効発現が遅延することがあるので注意する（PAMの局所血管収縮作用が、硫酸アトロピンの組織移行を遅らせるので） 1)
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って心室性の頻脈を引き起こす恐れがあるので、アトロピン投与の前に必要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。

13)14)

1)有機リン系殺虫剤中毒の場合

投与量および投与期間には明確な基準がない。 12)

(1)「アトロピン硫酸塩注 0.5 mg「タナベ」」の添付文書による投与方法・投与量 1)11)

軽症：アトロピン硫酸塩水和物として0.5～1 mg(1～2管)を皮下注射するか、0.5～1 mgを経口投与する。

中等症：アトロピン硫酸塩水和物として1～2 mg(2～4管)を皮下・筋肉内または静脈内に注射する。必要があれば、その後20～30分ごとに繰り返し注射する。

重症：初回、アトロピン硫酸塩水和物として2～4 mg(4～8管)を静脈内に注射し、その後、症状に応じてアトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射を行う。

(2)日本中毒学会が作成した「中毒医療ガイドライン（中毒起因物質別標準治療）（2008年作成）」による投与方法・投与量は以下のとおり。 12)

初回、1～2 mg（小児0.05 mg/kg）を静注する。

この用量でアトロピンの副作用（口渇、頻脈、散瞳、腹満、排尿障害など）が出現するようなら、その患者は有機リン中毒ではないか、アトロピンを必要としない程度の軽い中毒であると判断してよい。

重症例には2 mgを15～30分ごとに静注、あるいは同程度の用量を持続静注する。ただし、症例ごとに必要に応じて、増量/減量/中止を考える。

(3)成人の場合、2～5 mgをゆっくり静注、その後症状に応じてアトロピン飽和の徴候（肺野のラ音の消失、気道分泌物の低下）が認められるまで10～30分毎に繰り返し注射。瞳孔の散大は有機リン中毒の場合指標とはならない。 7)

(4)アトロピン化（atropinization）に幾日もかかる重症例の場合は持続点滴がすすめられる。

点滴速度：0.02～0.08 mg/kg/hr 7)

(5)成人の場合、チアノーゼの消失直後より、20～30分毎に1～2 mgを筋注または静注。明らかな改善がみられ、維持されるまで繰り返し投与。投与期間が2日間またはそれ以上に及ぶ場合もある。 10)

(6)アトロピンはイオン化していて脳内への移行がゆっくりなので、一気に注射しすぎるとしばらく経ってから興奮、昏睡、痙攣など中枢神経の中毒症状があらわれる。 頻脈(120/分くらい)、散瞳、口腔粘膜の乾燥が現れるのを目安に投与する。 4)

2) 化学兵器の神経剤 (サリン、タブン、ソマン、VX 等)

成人：軽症～中等症では 2 mg (4 管) を筋注または静注、重症では 6 mg (12 管) を筋注。
2～6 mg またはそれ以上筋注または静注。2 mg を 2～10 分毎に数時間投与して完全なアトロピン化を維持する。 5) 7)

小児： 初回投与量…0.05 mg/kg 5)、 1 mg 筋注または静注 7)

維持量…0.02～0.05 mg/kg 5)、 0.05～1 mg を 5～10 分毎 7)

・重症の場合：アトロピン化に幾日もかかる場合は持続点滴がすすめられる。
点滴速度：0.02～0.08 mg/kg/hr 7)

・眼への直接曝露による縮瞳は、全身投与のアトロピンに反応しない。 4)

・神経剤中毒のアトロピン療法の指標には、流涎の消失、皮膚の乾燥、気道内分泌物の低下を用いるべきという報告もある。 6)

3) コリンエステラーゼ阻害剤中毒

初期量として 2～4 mg を静注し、ムスカリン症状が消失するかアトロピン飽和の徴候が認められるまで、5～10 分おきに 2 mg を繰り返し注射。 10)

4) キノコ中毒によるムスカリン症状

呼吸状態が緩解するまで、1 時間毎に、1～2 mg を筋注または静注。 10)

5- 1- 2 小児用

1) 有機リン系殺虫剤

0.05 mg/kg を静脈内または骨髄内に注射。その後、症状に応じて 10～30 分毎に同量を反復投与する。 7)

2) 化学兵器の神経剤 (サリン、タブン、ソマン、VX 等)

初回投与量…0.05 mg/kg 5)、 1 mg 筋注または静注 7)

維持量…0.02～0.05 mg/kg 5)、 0.05～1 mg を 5～10 分毎 7)

3) コリンエステラーゼ阻害剤の中毒に使用する場合

初回量：1 mg を静脈内または、筋肉内に注射する。

維持量：0.5～1 mg を 5～10 分ごとにムスカリン症状が消失するか、アトロピン飽和の徴候が認められるまで繰り返し注射する。 10)

5- 1- 3 高齢者用量

該当資料なし 1)

5- 1- 4 透析時の補正投与量

該当資料なし 1)

5- 1- 5 特殊患者群に対する注意

該当資料なし 1)

5- 1- 6 特別な投与方法

該当資料なし 1)

5- 2 作用発現時間、作用持続時間

作用発現時間：静注 45～60 秒、筋注 5～40 分、経口 30 分～2 時間 1)

作用持続時間：静注・筋注 迷走神経遮断 1～2 時間、唾液分泌抑制 4 時間

1)

5- 3 効果判定の基準

- ・ コリンエステラーゼ阻害剤の中毒に使用する場合

中等症：瞳孔の状態、口腔内乾燥の程度、肺野にラ音が聞かれないかどうか

重症：軽い散瞳状態を維持し、意識回復、瞳孔散大すれば中止あるいは
微量持続静注

いずれの場合も投与量を漸減して中止。治療中止最低 24 時間は患者を観察し、
症状が再びあらわれないことを確認

5- 4 使用中止基準(最大投与量、投与期間等) 4)

- ・ 最重症時には、数時間で 100 mg (200 筒) にも及ぶことがある
(普通ならアトロピン中毒で死亡する量にも相当する)
数日間にわたって、2,000 mg (4,000 筒) 以上必要なこともある
- ・ 気道内分泌物の低下及び換気の容易さ
- ・ 神経剤中毒の場合、総必要量 20 mg 程度

6. 使用上の注意

6- 1 一般的注意とその理由 1)

適用上の注意

a. 皮下・筋肉注射時：

皮膚・筋肉壊死、筋肉障害等があらわれることがあるので、皮下、筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に留意すること。

①神経走行部位を避けるように注意して注射すること。

②繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位を変えて行うこと。

なお、乳幼小児には連用しないことが望ましい。

③注射針を刺入した時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針をぬき、部位を変えて注射すること。

b. アンプルカット時：

本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

6- 2 禁忌とその理由 1)

a. 緑内障の患者

抗コリン作用により房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、緑内障を悪化させるおそれがある。

b. 前立腺肥大による排尿障害のある患者

抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。

c. 麻痺性イレウスの患者

抗コリン作用により消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。

d. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

6- 3 慎重投与とその理由 1)

- a. 前立腺肥大のある患者
抗コリン作用による膀胱平滑筋の弛緩、膀胱括約筋の緊張により、排尿困難を悪化させるおそれがある。
- b. うっ血性心不全のある患者
抗コリン作用により、心拍数が増加し、心臓に過負荷をかけることがあるため、症状を悪化させるおそれがある。
- c. 重篤な心疾患のある患者
心筋梗塞に併発する徐脈、房室伝導障害にはアトロピンはときに過度の迷走神経遮断効果として心室頻脈、細動をおこすことがある。
- d. 潰瘍性大腸炎の患者
中毒性巨大結腸が現れることがある。
- e. 甲状腺機能亢進症の患者
抗コリン作用により、頻脈、体温上昇等の交感神経興奮様症状が増強するおそれがある。
- f. 高温環境にある患者
抗コリン作用により発汗抑制が起こり、体温調節が困難になるおそれがある。

6- 4 副作用 1)

- ・ 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）の他、頻脈、全身潮紅、発汗、顔面浮腫等
- ・ その他の頻度不明の副作用として以下が現れることがある。
 - a. 眼 : 散瞳、視調節障害などの症状が現れることがある
 - b. 消化器 : 口渇、悪心・嘔吐、嚥下障害等の症状が現れることがある
 - c. 泌尿器 : 排尿障害が現れることがある
 - d. 精神神経系 : 頭痛、頭重感等の症状が現れることがある
 - e. 呼吸・循環器 : 心悸亢進、呼吸障害等の症状が現れることがある
 - f. 過敏症 : 発疹等の過敏症状が現れることがあるので、このような症状が現れた場合には投与を中止すること
 - g. その他 : 顔面潮紅が現れることがある

6- 5 高齢者への使用に関する注意 1)

抗コリン作用による、緑内障、記銘障害、口渇、排尿障害、便秘等が現れやすいので慎重に投与すること。

6- 6 妊婦・産婦・授乳婦への使用に関する注意 1)

- ・ 妊婦には投与しないことが望ましい。胎児に頻脈等おこすことがある。
- ・ 授乳婦には投与しないことが望ましい。新生児に頻脈等おこすことがある。また、乳汁分泌が抑制されることがある。

6- 7 小児への使用に関する注意 1)

安全性は確立されていない。使用経験が少ない。

6- 8 相互作用（併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等） 1)

- a. 次の各薬剤との併用により本剤の作用が増強されることがある

抗コリン作用を有する薬剤（三環系抗うつ剤、フェノチアジン系薬剤）、
モノアミン酸化酵素阻害剤
イソニアジド、抗ヒスタミン剤

- b. ジギタリス製剤の血中濃度を上昇させるので、ジギタリス中毒（嘔気、嘔吐、めまい、徐脈、不整脈等）があらわれることがある。
- c. PAMと併用する必要がある場合は、混注しないこと
（混注により、PAMの局所血管収縮作用が硫酸アトロピンの組織移行を遅らせ、本剤の薬効発現が遅延することがある）
- d. 食物、嗜好品等による影響：資料なし

6-9 過量投与時・長期投与時

- ・最重症時には、数時間で100 mg（200筒）にも及ぶことがある
（普通ならアトロピン中毒で死亡する量にも相当する）
数日間にわたって、2,000 mg（4,000筒）以上必要なこともある。 4)
- ・用量と効果 1)
 - 0.5 mg 軽度徐脈、口内乾燥少々、発汗抑制
 - 1.0 mg 口腔乾燥明らか、口渇、心臓促進、ときに徐脈が先行、瞳孔やや散大
 - 2 mg 頻脈、心悸亢進、著しい口内乾燥、散瞳、近接視困難
 - 5 mg 上記症状すべて顕著、言語障害、頭痛、嚥下困難、不安と疲労、皮膚乾燥、熱感、排尿困難、腸蠕動の減弱
 - ≥10 mg 上記症状がより顕著、脈拍促進、微弱、瞳孔は殆ど閉じる、視力障害、皮膚潮紅、熱感、乾燥、歩行失調、不安、興奮、幻覚、譫妄、昏睡
- ・処置 1)
重度な抗コリン症状には、コリンエステラーゼ阻害薬ネオスチグミンの0.5～1 mgを筋注する。
必要に応じて2、3時間ごとに繰り返す。

6-10 その他 未作成

7. 毒性

- ・小児：10.0 mg 前後（幼児では致死量と推定される） 7)9)1)
- ・成人推定致死量：100.0 mg 前後 9)1)
（但し、1 g 経口摂取での生存例あり）

7-1 急性毒性 8)

LD50	ラット	静注：37 mg/kg
		経口：600 mg/kg
	マウス	静注：31 mg/kg
		経口：468 mg/kg
	イヌ	静注：60 mg/kg
	ネコ	静注：36 mg/kg

7-2 亜急性毒性 情報なし 1)

- 7- 3 慢性毒性
情報なし 1)
- 7- 4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）
資料なし 1)

8. 体内動態

- 8- 1 前臨床試験
情報なし 1)

- 8- 2 第一相臨床試験
 - 8- 2- 1 血中濃度推移
 - ・治療上有効な血中濃度：資料なし 1)
 - ・最高血中濃度到達時間：
ヒトに硫酸アトロピンを 2 mg 筋肉内投与したとき、血漿中濃度は 20 分以内に
最高に達し（11.1 μ g/ mL）、半減期は 3.8 時間である 1)
 - ・通常用量の血中濃度：資料なし
(参考資料)
作用発現時間：静注 45～60 秒、筋注 5～40 分、経口 30 分～2 時間 1)
作用持続時間：静注・筋注 迷走神経遮断 1～2 時間、唾液分泌抑制 4 時間 1)
 - ・中毒症状を発現する血中濃度：資料なし 1)

 - 8- 2- 2 吸収
粘膜、皮膚、腸管から速やかに吸収されるが、胃からは吸収されない。 2)
アトロピンは胃腸管(主に小腸上部)からよく吸収される。筋注後もよく吸収される。 1)

 - 8- 2- 3 分布
 - ・血中のアトロピンの約 50%は遊離型で、残りは血漿タンパク質と結合して
いる 2)
 - ・血液脳関門通過性：通過する 1)
 - ・胎児への移行性：通過する 1)
妊婦にアトロピン硫酸塩水和物 12.5 μ g/kg 静注後、胎児の平均血中アト
ロピン濃度は投与 5～15 分後母親の 1.2 倍である。
 - ・母乳中への移行性：移行する 1)

 - 8- 2- 4 代謝
 - ・肝で代謝され、トロパ酸、トロピン、トロパ酸のエステルやグルクロン酸抱合体
となる。 1)

 - 8- 2- 5 排泄（半減期、蓄積性）
ヒトにアトロピン硫酸塩を 2 mg 筋肉内投与するとき、24 時間までに投与量の
85～88%が尿中に排泄される。 1)
排泄半減期：2.5 hr 10)

- 8- 3 臨床試験
 - 8- 3- 1 血中濃度推移
 - 8- 3- 2 吸収
 - 8- 3- 3 分布
 - 8- 3- 4 代謝
 - 8- 3- 5 排泄（半減期、蓄積性）

9. 物理化学的性質

- 9- 1 原薬に関する項目 1)

- 9- 1- 1 性状・外観

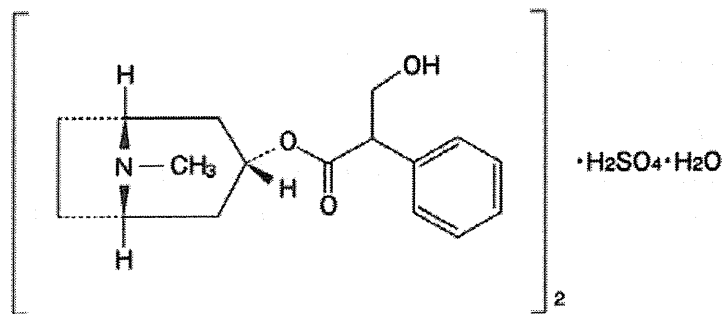
無色の結晶または白色の結晶性粉末で、においはない。

- 9- 1- 2 化学式：－

- 9- 1- 3 分子式：(C₁₇H₂₃N₀₃)₂・H₂SO₄・H₂O

- 9- 1- 4 分子量：694.83

- 9- 1- 5 構造式



- 9- 1- 6 溶解性

水又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

- 9- 1- 7 吸湿性

該当資料なし 1)

- 9- 1- 8 融点

約 188～194℃（分解）

- 9- 1- 9 酸塩基解離定数

pKa 9.9（アトロピン、20℃）

- 9- 1-10 分配係数

該当資料なし 1)

- 9- 1-11 その他の主な示性値

該当資料なし 1)

- 9- 1-12 原薬の安定性（光及び温度）

光によって変化する

9- 2 製剤に関する項目 1)

9- 2- 1 性状・外観
無色透明の液

9- 2- 2 製剤の組成（原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、
基剤等）

*有効成分の含量 1管 1 mL 中 アトロピン硫酸塩水和物 0.5 mg (0.05%)

*電解質の濃度 塩化ナトリウム 0.9 %を含有する。(Na : 154 mEq/L)

9- 2- 3 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

製剤の pH : 4.0~6.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

安定な pH 領域 : 1.29~12.6

9- 2- 4 製剤の安定性（光及び温度）

一般に原末は光によって、分解されると報告されているが、本剤は直射日光 1 日、また、室内散光 3 ヶ月間（500 ルックス、1 日約 10 時間）の検討では含量、pH および透過率ともに変化を認めていない。

9- 2- 5 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アトロピンはトロパ酸とトロピンのエステルであるため加水分解されやすい。アトロピン硫酸塩の水溶液は pH 4~5 で最も安定であるといわれている。微酸性~中性においてアトロピン硫酸塩が 10%加水分解するのに要する時間は 25℃、pH 5.0 で 19.5 年、pH6.0 で約 2 年、pH 6.8 で 113 日であることが算出されている。

アルカリ、臭素類、ヨード類とは配合不適とされている。

9- 2- 6 その他

資料なし 1)

10. 取扱い上の注意、包装

アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「タナベ」 <田辺三菱製薬株式会社>

10- 1 有効期間又は使用期限

有効期間 : 36 ヶ月（使用期間）

使用期限 : 製剤の外箱、容器に使用期限を表示 1) 11)

10- 2 貯法、保存条件

貯法 : 室温保存

遮光した密封容器 1) 11)

10- 3 包装

1 mL×10 管

1 mL×50 管 1) 11)

11. 分析法

11- 1 血中濃度測定法

資料なし 1)

11- 2 確認試験法、定量法

11- 2- 1 有効成分の確認試験法、定量法 1)

- ・確認試験法

日本薬局方「アトロピン硫酸塩水和物」による。

- ①ビタリー反応の変法
- ②アトロピンの金複塩の生成
- ③遊離アトロピンの融点測定
- ④硫酸塩の定性反応

- ・定量法

日本薬局方「アトロピン硫酸塩水和物」による。

11- 2- 2 製剤中の有効成分の確認試験法、定量法 1)

- ・確認試験法

日本薬局方「アトロピン硫酸塩注射液」による。

- ・定量法

日本薬局方「アトロピン硫酸塩注射液」による。
(吸光度測定法)

12. 評価

12- 1 有用性の評価

未作成

12- 2 投与方法に関する評価 (剤形、投与方法、投与経路等)

未作成

12- 3 その他の治療法との比較

未作成

12- 4 その他

未作成

13. 参考資料

- 1) 田辺三菱製薬株式会社: アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「タナベ」 インタビューフォーラム 2007年10月改訂(第6版). (参照 2013-03-31)
- 2) 第12改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 1996
- 3) 日本医薬情報センター編: 医療薬日本医薬品集, 2002年版, 薬業時報社
- 4) 中毒百科: 事例・病態・治療, 1991、2001
- 5) M. J. Ellenhorn, D. G. Barceloux eds. Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, ELSEVIER, NewYork, 1988.
M. J. Ellenhorn eds. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2nd ed, Williams&Wilkins, Maryland, 1997.

- 6) Sidell FR & Borak J: Chemical warfare agents. Ann Emerg Med, 21, 865-871, 1992
- 7) POISINDEX : NERVE AGENT ANTIDOTES、DRUGS USED IN TOXICOLOGY、 Vol.114 2002
- 8) RTECS : Atropine, sulfate 2002
- 9) MARTINDALE : Pharmaceutical Press 33rdEd
- 10) United States Pharmacopeial Convention, Inc., USP DI vol. I Drug Information for the Health Care Professional. 17th ed, U.S. Pharmacopeia, Massachusetts, 1997, pp 221-222.
- 11) 田辺三菱製薬株式会社 : アトロピン硫酸塩注 0.5 mg 「タナベ」 添付文書 2009年10月改訂(第8版)D2. (参照 2013-03-31)
- 12) 白川洋一 : -2- 農薬 有機リン. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp138-146.
- 13) Minton NA, et. al. : A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988 ; 3 : 350-375
- 14) 鵜飼卓 : 殺虫剤. 遅塚令二, 救急中毒マニュアル. 株式会社 医学書院, 東京, 1984, pp157-162

14. 作成日

20120331

ID G007_0205_b