

Table 6. Synthetic Chemicals Detected in 20 Samples of the Products

Form	Synthetic cannabinoids	Synthetic cathinones	Other	Case in Table 5
Herb		MePHP	Methoxetamine	
Herb	XLR-11	MePHP	Methoxetamine	
Herb	MAM-2201, XLR-11, UR-144 JWH122N-(4-pentenyl) analog	MePHP	Methoxetamine	
Herb	AKB-48	Pentdrone		
Herb	MAM-2201 JWH-122N-(4-pentenyl) analog	MePHP	Methoxetamine	
Herb	5-fluoro PB-22, PB-22			
Herb	JWH-081, JWH-122			21
Herb	JWH-210 AM-694, AM-2201			21
Herb	MAM-2201, AM-2232, UR-144	$\alpha$ -PVP		
Herb	MAM-2201, XLR-11, UR-144	$\alpha$ -PVP		
Powder			Methoxetamine	
Powder		MDPPP		
Powder		$\alpha$ -PVP		
Powder			Methoxetamine	
Powder		$\alpha$ -PVP		
Powder		Pentdrone		
Powder		$\alpha$ -PVP	Methoxetamine	
Powder	XLR-11, UR-144	MePHP		
Powder	MAM-2201 JWH-122N-(4-pentenyl) analog			
Powder	AB-PINACA			

## Discussion

In the present survey, there were no instances of patients being transported to emergency facilities after consuming SC-containing products until 2009, and there were only sporadic cases between 2010 and 2011. However, the incidence dramatically increased in 2012. The Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) reported that the number of shops selling these products in Japan has increased markedly since October 2011, with a total of 389 shops (including 94 in Tokyo and 73 in Osaka) existing as of March 31, 2012 (11). This proliferation of shops likely contributed, at least in part, to the increase in the number of patients in 2012.

In the present study, most patients were men (82.0%) in their 20s or 30s (80.5%), with adolescents younger than 20 years comprising only 9.3% of all patients. In Europe and the United States, the highest prevalence of SC use is reported among males and youths. The proportions of adolescents under 20 years poisoned by SCs in Europe and the United States were much higher than that in the present survey (9.3%), with adolescents accounting for 41% of total SC exposures reported to poison centers in Texas (5-7), 42% reported to the poison center in Sweden (9), and 67% to the poison center in Ireland (10). Adolescents in Japan may be less likely to use or have access to SCs compared to those in Europe and the United States. In August 2008, the MHLW announced the third Five-Year Strategy aimed to prevent drug abuse, with a particular focus on measures di-

rected at adolescents. For instance, books containing abundant information about the risks and hazards of SCs were created and distributed to parents of sixth-grade elementary school students, third-grade junior high school students, and both employed and unemployed adolescents (11). Healthcare education regarding the adverse effects of SCs for adolescents may be more effective in Japan.

In the present study, SCs such as synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, or methoxetamine were detected in many samples of the consumed products (Table 6). These products possibly contained different SC components with variable potencies and concentrations. In Japan, many efforts have been made to decrease the use of SC-containing products. To this end, the MHLW regulates chemical substances that are scientifically proven to induce psychiatric toxicity and have narcotic-like behavior (i.e., causes mental or physical dependency) under the Narcotics and Psychotropics Control Act. If a chemical substance is classified as a narcotic, its possession, consumption, import, compound manufacture, and sale are prohibited. However, a chemical substance cannot be immediately classified as a narcotic, as this requires scientific research into its potential harmful effects, which requires considerable effort and cost. As of December 2012, only four synthetic cannabinoids (i.e., JWH-018, JWH-073, JWH-122, and cannabicyclohexanol) and one synthetic cathinone (MDPV), among all SCs found in products sold on the Internet or in shops as legal herbal blends, incense, or bath salts, were classified as narcotics in Japan. The MHLW also regulates chemical substances that are harmful to human health via their excitatory or hallucinogenic effects

and classifies them as controlled drugs under the Pharmaceutical Affairs Act. While the import, compound manufacture, and sale of chemical substances classified as controlled drugs are prohibited, their possession and consumption are not. It also takes less time to classify such substances as controlled drugs. As of December 2012, 99 chemical substances have been classified as controlled drugs, all of which are synthetic cannabinoids except  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone (PVP), a synthetic cathinone. New chemical substances are likely to be synthesized to replace those classified as "narcotics" or "controlled drugs," presenting a cyclical problem with no resolution (12), and regulations focusing solely on synthetic cannabinoids may contribute to the spread of alternative synthetic cathinones and methoxetamine in Japan.

Synthetic cannabinoids, many of which have chemical structures unrelated to  $\Delta^9$ -THC, are full agonists of CNS cannabinoid type 1 (CB<sub>1</sub>) receptors, and are thus more potent than  $\Delta^9$ -THC, a partial agonist of these receptors. As a result, synthetic cannabinoids may have stronger adverse effects than natural cannabis (13-16), including agitation, aggressive behavior, inability to speak, short-term memory deficits, drowsiness, panic attacks, psychosis, hallucinations, delusions, confusion, seizures, dizziness, mydriasis, nausea, vomiting, chest pain, and heart palpitations (3, 5-10, 17, 18). The management of poisoning was largely supportive of an excellent prognosis. The majority of those who reported to poison centers in Europe and the United States had self-limited symptoms and only received symptomatic treatment. Intravenous fluid administration was the most common therapeutic intervention, followed by BZOs to manage neuropsychiatric symptoms, such as agitation or seizures (5-9).

Methoxetamine, 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone, is a derivative of ketamine and acts as an N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist and dopamine reuptake inhibitor with greater potency, a longer delay in onset, and a longer duration of action than ketamine (19). The adverse effects associated with its use include dissociative symptoms such as derealization, depersonalization, and catatonic-like state; sympathomimetic symptoms including tachycardia, hypertension, mydriasis, agitation, aggression, hallucinations, confusion, and stupor; and cerebellar symptoms such as gait instability, slurred speech, incoordination, dysarthria, dysdiadochokinesis, and nystagmus (19-23). Several patients have been hospitalized after using methoxetamine for recreational purposes (21, 22). Treatment is supportive with BZOs for sedation, anti-emetics, intravenous fluids for rhabdomyolysis and dehydration, and physical restraint and respiratory support as required (24).

Synthetic cathinones are phenylalkylamine derivatives that inhibit the reuptake of norepinephrine, serotonin, and dopamine, as well as stimulate the release of these monoamines, producing an AMP-like effect to exert both excitatory and sympathomimetic symptoms (25, 26). The adverse effects include agitation, combative or violent behavior, psychosis, hallucinations, delusion, paranoia, confusion, suicidal ideation, tachycardia, chest pains, hyperten-

sion, dehydration, cardiovascular complications, rhabdomyolysis, and even death (27-29). In a Michigan study conducted by the Centers for Disease Control and Prevention from November 13, 2010 to March 31, 2011, 17 of the 35 emergency room patients exposed to synthetic cathinones were hospitalized, and one was dead upon arrival at the emergency room (30). Spiller et al. reported that death (n=1) was included among severe medical outcomes of 236 patients exposed to MDPV (31). Furthermore, a review of the literature describing poisoning with synthetic cathinones revealed that multi-organ failure, including rhabdomyolysis, renal failure, and hepatic failure, and death, can occur in severe cases (32). The primary treatment of agitation in the emergency room should commence with BZOs, which are well tolerated, allow titration, and can prevent and terminate seizures. However, if agitation involves psychosis, an antipsychotic may be useful to augment BZO treatment. Persistent hypertension can be treated with vasodilators, such as nitroglycerine or sodium nitroprusside. As multiple organ systems may be affected, laboratory testing should include electrolytes administration, hepatic and renal function measurements, a coagulation panel, and creatine kinase assessments to screen for rhabdomyolysis (33). Synthetic cathinones may induce more severe toxicity requiring more active therapeutic interventions and resulting in worse outcome than synthetic cannabinoids or methoxetamine.

In the present survey, many patients exhibited sympathomimetic symptoms such as tachycardia, hypertension, and mydriasis and neuropsychiatric symptoms including agitation or irritability, seizures or convulsions, and psychosis, which can be attributed to synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, or methoxetamine. However, a number of patients (5.6%) required respirators, and a few patients (1.9%) were transferred to a psychiatric department or hospital. The physical complications, such as rhabdomyolysis and physical injuries, apparently contributed to prolonged hospitalization. Although the products consumed by the patients with severe physical complications were not analyzed, the consumption of products containing synthetic cathinones may have contributed to the higher toxicity rate observed in this study.

### Limitations

The determination of SC exposure was based on information or products provided by patients, their families, or friends or products found at the scene by first responders. However, SC exposure was not verified by the analysis of biological samples, such as blood or urine. Moreover, 20 samples analyzed toxicologically do not represent all of the samples consumed by patients in this study.

---

### Conclusion

---

The use of SC-containing products can lead to serious adverse effects and cause physical complications, such as rhabdomyolysis and physical injuries due to harmful behavior (e.g., violence, traffic accidents, self-injury, or suicide at-

tempts), as well as severe physical or neuropsychiatric symptoms that may require active interventions, such as respirator use or prolonged hospitalization.

**The authors state that they have no Conflict of Interest (COI).**

#### Acknowledgement

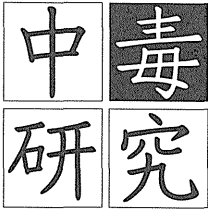
We thank the 60 emergency facilities in Japan for providing data. This work was supported by a Grant-in-Aid for Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

#### References

- Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* **40**: 296-299, 2011.
- Vearrier D, Osterhoudt K. A teenager with agitation-higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care* **26**: 462-464, 2010.
- Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicol Lett* **197**: 157-162, 2010.
- Hermanns-Clausen M, Sauer O, Gerber G, et al. New "herbal drugs" of abuse: spice and smoke. *Clin Toxicol* **47**: 452, 2009.
- Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas Poison Centers. *J Addict Dis* **30**: 351-358, 2011.
- Forrester MB. Adolescent synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *Pediatr Emerg Care* **28**: 985-989, 2012.
- Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Experi Toxicol* **31**: 1006-1011, 2012.
- Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, Al-Jumaan M, Bronstein AC, Heard KJ. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med* **60**: 435-438, 2012.
- Westerbergh J, Hulthen P. Novel synthetic cannabinoids, CRA 13, JWH-015, JWH-018 and JWH-210 - detected in a case series. *Clin Toxicol* **49**: 222, 2011.
- Herbert JX, Duggan E, Tracey JA. The effect of legislation on synthetic cannabinoid abuse in Ireland. *Clin Toxicol* **49**: 240, 2011.
- [http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/index.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/index.html) [Accessed 1 September, 2014].
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* **5**: 60, 2011.
- Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Makcie K. JWH-018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *Br J Pharmacol* **160**: 585-593, 2010.
- Wintermeyer A, Moller I, Thevis M, et al. *In vitro* phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Ann Bioanal Chem* **398**: 2141-2153, 2010.
- Jerry J, Collins G, Stroom D. Synthetic legal intoxicating drugs: The emerging 'incense' and 'bath salt' phenomenon. *CCJM* **79**: 258-264, 2012.
- Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* **198**: 31-38, 2010.
- Fernandez MC, Roth B, Villarreal CL. Fake marijuana causing real problems in Texas. *Clin Toxicol* **49**: 212-213, 2011.
- Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* **129**: e1064-e1067, 2012.
- Corazza O, Assi S, Schifano F. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* **19**: 454-460, 2013.
- Jansen KLR. Near-death experiences and the NMDA receptor. *BMJ* **298**: 1708, 1989.
- Schields JE, Dargan PI, Wood DM, Puchnarewicz M, Davies S, Waring WS. Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: Three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol* **50**: 438-440, 2012.
- Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Johnston A, Dargan PI. Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol* **68**: 853-856, 2012.
- Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit* **34**: 363-367, 2012.
- Loeffler G, Craig C. Methoxetamine misuse and toxicity. *J Stud Alcohol Drugs* **74**: 816-817, 2013.
- Coppola M, Mondola M. 3, 4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology, and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett* **208**: 12-15, 2012.
- Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* **8**: 33-42, 2012.
- Wright TH, Cline-Parhamovich K, Lajoie D, Parsons L, Dunn M, Ferslew KE. Deaths involving methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in upper east Tennessee. *J Forensic Sci* **58**: 1558-1562, 2013.
- Murray BL, Murphy CM, Beuhler MC. Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3, 4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* **8**: 69-75, 2012.
- Ross EA, Reisfield GM, Watson MC, Chronister CW, Goldberger BA. Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypropylvalerone. *Am J Med* **125**: 854-858, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency department visits after use of a drug sold as "bath salts" - Michigan, November 13, 2010-March 31, 2011. *Morb Mortal Wkly Rep* **60**: 624-627, 2011.
- Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol* **49**: 499-505, 2012.
- Miotto K, Striebel J, Cho AK, Wang C. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: a review of the literature and case reports. *Drug Alcohol Depend* **132**: 1-12, 2013.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman Jr. GH, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med* **13**: 26-34, 2012.

The  
Japanese Journal  
*of*  
**CLINICAL  
TOXICOLOGY**

*Jpn. J. Clin. Toxicol. Vol.27 No.3*



〈別刷〉

日本中毒学会機関誌

## 「救急医療施設における脱法ハーブ等の合成薬物添加製品による中毒の実態およびその対応についての調査」の報告と御礼

上條 吉人

日本中毒学会事例調査・研究委員会委員長  
北里大学メディカルセンター救急センター

2012年のいつであったか正確な記憶がないが、当学会の坂本哲也理事より日本救急医学会から当委員会への依頼を伝達する電話が私にあった。近年になって爆発的に流行している脱法ドラッグについて、二学会の合同による多施設共同調査の指揮をとってほしいという内容であった。

同年10月に当委員会を招集し、合成カンナビノイドや合成カチノンなどの合成薬物を植物片などに噴霧・乾燥して「脱法ハーブ」などと称されて乱用されている製品の名称を「脱法ハーブ等の合成薬物添加製品」とすること、データの抽出・解析、および学会発表・論文作成などのアカデミックな作業については日本中毒学会が行い、結果を踏まえて対策の作成および行政への働きかけについては日本救急医学会が行うことが了承された。

そこで委員長である私は、研究課題名を「救急医療施設における脱法ハーブ等の合成薬物添加製品による中毒の実態およびその対応についての調査」として研究計画書および調査用紙を作成し、メールで委員に回覧して修正を加え、研究主管施設を北里大学医学部救命救急医学として同大学の倫理委員会の承認を受けた。

次に、日本中毒学会事務所を通じて二学会に加入している学会員が所属している全国の救急医療施設長に多施設共同調査の参加をお願いする手紙を発送し、参加の同意が得られた施設に研究計画書および調査用紙を発送した。なお、この調査の対象を2012年12月までに脱法ハーブ等の合成薬物添加製品に

よる中毒により救急医療施設に搬送された患者とした。その後、2013年1月～3月末にかけて60施設から521例の患者の調査用紙を回収し、調査用紙からデータを抽出・解析した。

この結果については、2013年10月に東京で開催された第41回日本救急医学会総会・学術集会の一般口演で報告した。その報告は反響を呼び、2013年10月20日付の読売新聞の朝刊で取り上げられた(**Fig. 1**)。その後、2014年6月に横浜で開催された第110回日本精神神経学会総会・学術集会の「脱法ドラッグ乱用・依存の実態と対応策について」というテーマのシンポジウムにて報告した。また、この結果を英語論文にまとめたものは、日本内科学会の英文誌である『Internal Medicine』に掲載される予定である。この結果の詳細はこの論文でご覧いただきたいが、概要は以下のとおりである。

### 本研究結果の概要

調査用紙が回収された521例の患者のうち、診察を拒否した1例および診察前に逃亡した2例が除外され、518例の患者が本研究の対象となった。患者数は2010年および2011年は1例および48例であったが、2012年には469例と激増した。患者の82%は男性で、80.5%は20歳代および30歳代で、平均年齢は28歳であった。

合成薬物添加製品の入手経路としては店舗が41.6%ともっとも多く、次いで他者(27.7%)、インターネット(19.3%)の順であった。合成薬物添



Fig. 1 新聞記事 [2013年10月20日(読売新聞)]

加製品の形状としては植物片が86.0%ともっとも多く、合成薬物の摂取経路としては吸入が87.5%ともっとも多かった。救急要請者としては患者自身が36.3%で、通行人が19.8%、警察官が7.7%、その他(家族や友人)が36.1%であった。現場での有害行為が56例(10.8%)にみられ、内訳としては対人・対物への暴力行為が32例(6.2%)、交通事故が7例(1.4%)、自傷行為または自殺企図が4例(0.8%)などであった。

初診時のバイタルサインとしては呼吸数40回/min以上が11例、心拍数140回/min以上が36例、収縮期血圧180mmHg以上が36例、平均瞳孔径4.0mm以上が197例、体温38.5℃以上が12例と、高度の交感神経興奮症状がみられた患者もいた。また、GCS合計点8以下と重度の意識障害が33例でみられた。バイタルサインの異常以外で発現頻度の高かった身体症状としては、嘔吐が129例(24.9%)、悪心が81例(15.6%)、動悸が75例(14.5%)であった。精神症状としては、不穏・興奮が122例(23.6%)、

不安・恐怖が54例(10.4%)、錯乱が48例(9.3%)、異常行動が33例(6.4%)、痙攣発作が30例(5.8%)、パニック発作が14例(2.7%)、幻覚・妄想が14例(2.7%)などであった。発現頻度の高かった身体合併症としては、横紋筋融解症が52例(10.0%)、腎障害が25例(4.8%)、肝障害が25例(4.8%)、外傷が9例(1.7%)でみられた。

治療としては人工呼吸管理を要した患者が29例(5.6%)、輸液を要した患者が454例(87.6%)、薬物を要した患者が76例(14.7%)であった。薬物の内容としては、ジアゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン受容体作動薬が28例、プロポフォルが21例、ハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬が7例、メトクロプラミドが6例、ドパミンが3例、デクスメトミジンが2例であった。一方、観察のみで治療行為を施行しなかったのが49例(9.5%)であった。

予後としては182例(35.1%)が入院し、そのうち7日以上入院を要したのが21例(4.1%)であっ

た。外来のみの患者を含めて全快が495例(95.6%)、残遺症状があるまま帰宅が10例(1.9%)、精神科入院が10例(1.9%)、警察への引き渡しが3例(0.6%)であった。7日以上入院を要した21例は全例男性で、20例に身体合併症がみられたが、内訳は横紋筋融解症が12例、腎機能障害が10例、肝機能障害が5例、交通外傷による多発骨折が2例、交通外傷による外傷性くも膜下出血および急性硬膜下血腫が1例、自殺企図による手首切創が1例であった。2施設では、12例の患者が使用した20サンプルの分析が施行されたが、合成カンナビノイドや合成カチノンのほかに7サンプルでケタミン類似物質であるメトキシケタミンが検出された。

以上の結果に多少の考察を加えると、合成薬物添加製品を使用して救急搬送された患者は2012年に激増したが、1つには店舗数の増加が寄与したと思われる。また、20歳未満の未成年者の患者は9.3%で、欧米の報告(41~67%)と比較すると非常に少なかったが、これは2008年8月に厚生労働省が策定した第三次薬物乱用防止5か年戦略で、未成年者に対する対策が強化され、合成薬物のリスクを啓蒙する情報を掲載した小冊子を小学校6年生の保護者、中学校3年生、雇用・非雇用未成年者に配布するなどの対策が一定の成果を上げた結果と思われる。

最近ではジフェニジンなどのケタミンと類似作用のある合成薬物が出現し、この薬物による意識障害や解離症状が原因と思われる交通事故が時にみられている。今後も、定期的に多施設共同調査を施行していきたいと考えている。

### <謝 辞>

研究に参加していただいた、下記の施設には厚く御礼申し上げます。なお、返信用の封筒に返信元の施設名の記載のなかったものがいくつかみられ、消印は松本南、甲府中央、前橋中央、左京、仙台中央、荒川、不明1でした。

砂川市立病院、札幌東徳洲会病院、秋田大学、岩手県立磐井病院、仙台市立病院、新潟市民病院、前橋赤十字病院、獨協医科大学越谷病院、君津中央病院、日本医科大学、東京医科大学、昭和大学、東京大学、駿河台日本大学病院、順天堂大学医学部付属練馬病院、国立成育医療研究センター、東京都立多摩総合医療センター、防衛医科大学校、さいたま赤十字病院、国際親善病院、横浜市立みなと赤十字病院、済生会横浜市東部病院、聖隷横浜病院、国立病院機構横浜医療センター、北里大学、聖マリアンナ医科大学、東海大学、静岡済生会総合病院、岐阜大学、大垣市民病院、藤田保健衛生大学、三重大学、三重県立総合医療センター、奈良県立医科大学、京都きづ川病院、大阪大学、近畿大学、大阪府立泉州救命救急センター、大阪府立急性期・総合医療センター、北野病院、国立病院機構大阪医療センター、東住吉森本病院、関西医科大学付属滝井病院、多根総合病院、鳥取大学、倉敷中央病院、広島大学、福山市民病院、徳山中央病院、松山赤十字病院、高知医療センター、済生会福岡総合病院、福岡赤十字病院、福岡県済生会二日市病院、長崎大学、沖縄協同病院、那覇市立病院

# 危険ドラッグの脅威

日本中毒学会と日本救急医学会の共同による多施設共同調査から

上條 吉人

救急医学 2015年1月 第39巻第1号 通巻第472号

へるす出版



# 危険ドラッグの脅威

日本中毒学会と日本救急医学会の共同による多施設共同調査から

上條 吉人\*

## KEY WORDS

合成カンナビノイド, 合成カチノン, 暴力行為, 交通事故, 死亡

## POINT

- ☑危険ドラッグの使用による暴力行為や交通事故などの有害行為, および死亡を含む重大な健康被害が生じている。
- ☑危険ドラッグはどんな合成薬物がどれだけ添加されているのかわからない“闇鍋状態”であり, 動物やヒトでの安全性がまったく検証されないままに使用される“人体実験”となっている。
- ☑救急医療の現場では, 原因となっている合成薬物についてまったくわからずに治療しなければならないので, 対症療法にならざるを得ない。
- ☑新たな合成薬物による世代交代によって, かえって危険ドラッグの毒性が強まり, より危険になっている可能性がある。

## はじめに

危険ドラッグに添加されている合成カンナビノイドや合成カチノンなどの合成薬物は, 大麻の精神活性物質であるデルタ 9-テトラヒドロカンナビノール (delta-9-tetrahydrocannabinol;  $\Delta^9$ -THC) のように Triage DOA® などの尿のスクリーニング・キットで検出されないこともあり, 危険ドラッグは若い世代を中心にレクリエーションドラッグとして乱用されている。

The threat of the so-called “dangerous drugs”

\* 日本中毒学会事例調査・研究委員会委員長/北里大学医学部救命救急医学/北里大学メディカルセンター救急センター

合成薬物は, 細かく刻まれた乾燥植物片に噴霧されて“お香”や“ハーブ”として, 粉末に混合されて“バスソルト (入浴剤)”として, 液体に溶解されて“アロマリキッド”として, カラフルなイラストやロゴが貼付されたパッケージや容器に入れられて店舗やインターネットなどで販売されている。このように, 危険ドラッグは医薬品を対象としている「薬事法」を逃れるために, 表向きは生体内に摂取する目的では販売されていない。しかし, 実際には高揚感, 多幸感, 幻覚などを体験するために, 巻きタバコやパイプを利用して吸煙, または経口摂取されている。つまり, 植物片などの媒体には精神作用のある成分は含まれていないが, 添加されている合成薬物が強力な精神作用を発揮するのである。現在, 危険ドラッグの使用による暴力行為や交通事故などの有害行為, および死

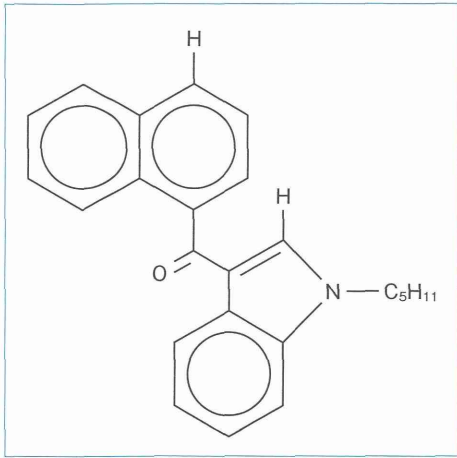


図1 JWH-018の化学構造

し、2012年3月31日時点で東京94店舗、大阪73店舗を含む計389店舗になった。店舗数に平行して、乱用者も激増し、暴力行為や交通事故などの有害行為、および死亡を含む重大な健康被害の発生が相次いだ。これを受けて厚生労働省と警察庁は、これまで定着していた“脱法ハーブ”や“脱法ドラッグ”という呼び名は危険な薬物ではないような誤解を与えているとして、ホームページなどで新たな呼称を募集し、2014年7月22日に“危険ドラッグ”を採用したことを発表した。

前述の日本中毒学会と日本救急医学会の共同による多施設共同調査の対象は518例の患者であった。危険ドラッグ使用後に救急搬送された患者は、2006～2009年にはいなかったが、2010年の1例および2011年の48例から2012年には469例へと激増した。男性患者（425例、82.0%）は女性患者（93例、18.0%）の4.57倍であった。ほとんどの患者は若く（28.4±8.4歳）、20歳代または30歳代が80.5%を占めた。入手経路に関する情報が得られた202例のうち84例（41.6%）は店舗、56例（27.7%）は他者、39例（19.3%）はインターネット、27例（13.4%）は自動販売機などのその他の経路から入手していた。製品の形態に関する情報の得られた450例のうち387例（86.0%）は植物片、26例（5.8%）は粉末、24例（5.3%）は液体、11例（2.4%）は2つ以上の形態の製品を同時に摂取していた。摂取経路に関する情報の得られた480例のうち420例（87.5%）は吸煙、31例（6.5%）は経口、6例（1.3%）は経鼻、7例（1.5%）は経肛門、11例（2.3%）は複数の経路より同時に摂取していた<sup>1)</sup>。すなわち、20～30歳代の男性患者が、店舗で購入した植物片を吸煙するのがもっとも典型的であった。

亡を含む重大な健康被害が次々と報告され大きな社会問題となっている。

日本中毒学会と日本救急医学会が共同で施行した「2006年1月～2012年12月までに危険ドラッグの使用後に救急搬送された患者に関する多施設共同調査」<sup>1)</sup>の結果を紹介しながら、危険ドラッグの脅威を明らかにしたい。

## 危険ドラッグの疫学

2004年以降、“Spice”や“K2”などの商品名をもつ植物片が“合法ハーブ”や“模造大麻”と呼ばれて欧州を中心にインターネットを通じて広く流通した。これらの植物片をタバコのように吸煙すると大麻様の作用を体験できるとして若い世代を中心に乱用されたが、植物片からは大麻成分は検出されず、精神作用のある成分は不明であった。ところが、2008～2009年に“Spice”の分析結果からJWH-018（図1）などの合成薬物が添加されていることが明らかになり、これらの植物片は「規制されている成分や薬物を含まない」という意味で“脱法ハーブ”と呼ばれるようになった<sup>2)</sup>。

わが国では2006年に初めてこれらの植物片の流通が確認されたが、2011年10月頃から脱法ハーブを販売する店舗の数は爆発的に増加

## 1. 合成カンナビノイド

カンナビノイド受容体は、カンナビノイドタイプ1 (CB1) 受容体とカンナビノイドタイプ2 (CB2) 受容体に分かれる。CB1受容体は、中枢神経系のなかでも大脳皮質、海馬、線条体、中脳、小脳を中心に分布し、陶酔感、多幸感、記憶および認知機能、運動機能の調節に関与していると考えられている。また、乱用・依存形成にも関与していると考えられている。一方、CB2受容体は免疫担当細胞のなかでも脾、扁桃腺、リンパ腺、単球や好酸球などの白血球系細胞を中心に分布し、免疫系の調節や炎症反応に関与していると考えられている<sup>3)</sup>。

カンナビノイド受容体に作用する薬物には鎮痛作用や嘔吐作用などのある医薬品としての有用性が期待されるが、大麻の精神活性物質である $\Delta^9$ -THCは不安定であるうえにCB1受容体の部分アゴニストにすぎない。このため、 $\Delta^9$ -THCの化学構造を参考にしてカンナビノイド受容体に作用する薬物が数多く合成された(合成カンナビノイド)。そのなかから、 $\Delta^9$ -THCより精神作用が強力で、依存・乱用形成のあるものが選んで製造され、植物片に添加されて販売されるようになった。その結果、植物片に添加されている合成カンナビノイドの多くは、 $\Delta^9$ -THCとは無関係な化学構造をもち、CB1受容体の完全アゴニストである。また、これらはいずれも揮発性かつ脂溶性で、通常は熱で気化されてから吸入(吸煙)され、血液脳関門を容易に通過する。植物片が流通した初期の頃にもっとも検出されたのは、ナフトイルインドール(naphthoylindole)誘導体のJWH-018(図1)で、この薬物は合成カンナビノイドの作用を比較するうえで基準とされ、CB1受容体に対する親和性は $\Delta^9$ -THCの4倍以上である<sup>4)5)</sup>。

国および都道府県は店舗やインターネットで販売されている植物片などの買上調査を行い、検出された麻薬や指定薬物を公表する取り組みをしてきた。この結果、ナフトイルインドール誘導体に属する合成カンナビノイドがもっとも高い頻度で検出されたが、ベンゾイルインドール(benzoylindole)誘導体、フェニルアセチルインドール(phenylacetylindole)誘導体、ナフトイルナフタレン(naphthoylnaphthalene)誘導体に属するものやadamanthyl-JWH-018も検出された。厳しい規制によってこれらの合成薬物が次々と「麻薬」や「指定薬物」に指定されても、規制をかいくぐった新たな薬物が次々に合成されて、“いたちごっこ”になっているのが現状である。

合成カンナビノイドの副作用または中毒症状としては、不穏・興奮、攻撃性、発語困難、記憶力障害、傾眠や昏睡などの意識障害、パニック発作、幻覚、妄想、錯乱、痙攣、めまい、散瞳、悪心・嘔吐、胸痛、動悸などの報告がある<sup>6)</sup>。

## 2. 合成カチノン

近年、アンフェタミン類やMDMAと類似の化学構造をもつ、フェニルアルキルアミン(phenylalkylamine)誘導体である合成カチノンが新たな精神作用のある合成薬物として出現してきた。これらは、中枢神経ではノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンなどのモノアミンの遊離促進および再取り込み阻害により中枢神経興奮作用を発揮するだけでなく、末梢神経ではカテコラミンの遊離促進および再取り込み阻害により交感神経興奮作用を発揮すると考えられている<sup>7)8)</sup>。欧米諸国では初期の頃はMDPV(図2)が粉末に添加され“バスソルト(入浴剤)”として販売されていた。日本政府による買上調査では、MDPVに加えて $\alpha$ -PVP(図3)なども粉末から検出されたが、その後、合成カチノンは植物片からも検出されるように

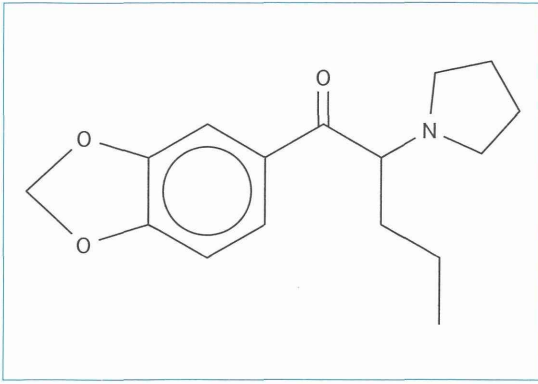


図2 MDPVの化学構造

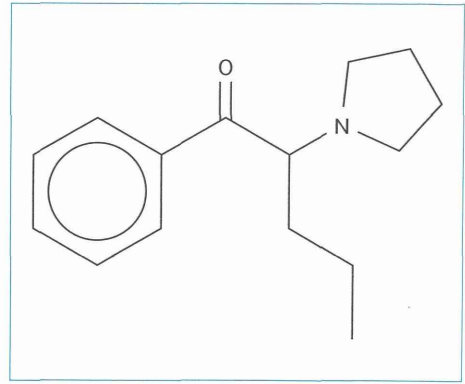
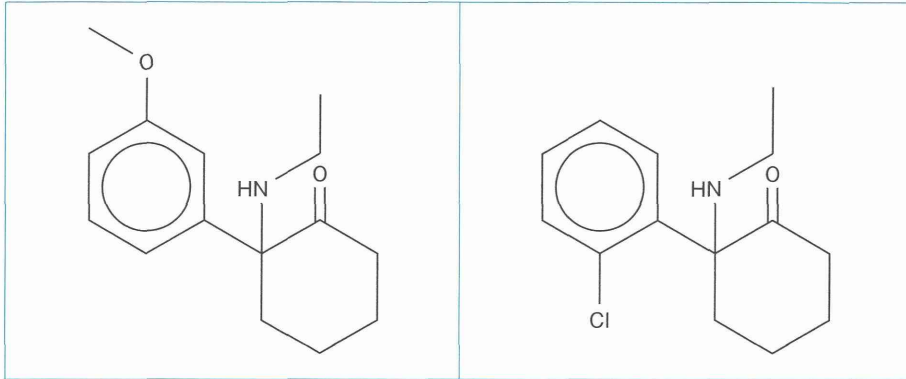


図3 α-PVPの化学構造



a : methoxetamine

b : ketamine

図4 methoxetamineとketamineの化学構造

なった。

合成カチノンの副作用および中毒症状としては、不穏・興奮、攻撃性、暴力行為、幻覚、妄想、錯乱、自殺念慮、脱水、頻脈、胸痛、高血圧、不整脈、心不全、急性循環不全、横紋筋融解症、腎障害、肝障害、多臓器不全、死亡などの報告がある<sup>9)~11)</sup>。最近の報告や、筆者が警察に調査協力している事件などを総合すると、合成カチノンは中枢神経興奮作用を介して、暴力行為に至るリスクが高いのみならず、交感神経興奮作用を介して冠動脈攣縮やたこつぼ心筋症などから致死性不整脈、心不全、急性循環不全を生じる、または横紋筋融解症による急性腎不全から高カリウム血症を生じるなどして死亡に至るリスクが高いと思われる。

### 3. メトキセタミン

ケタミン誘導体であるメトキセタミン (methoxetamine; 図4a) は、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用およびドパミン再取り込み阻害作用をもつが、ケタミン (ketamine; 図4b) よりも強力で、作用の発現が遅く、作用時間が長い。メトキセタミンは催幻覚作用や解離作用を有し、多幸福感、共感の増大、感覚の鋭敏化、鮮明な幻視、肉体からの解離感覚、現実感の歪みなどを体験するために乱用されている。

メトキセタミンの副作用としては発語困難、気分不快、不安、不穏・興奮、攻撃性、錯乱、幻覚、妄想などの報告がある。また、中毒症状としては非現実感、離人症、緊張病様症状など

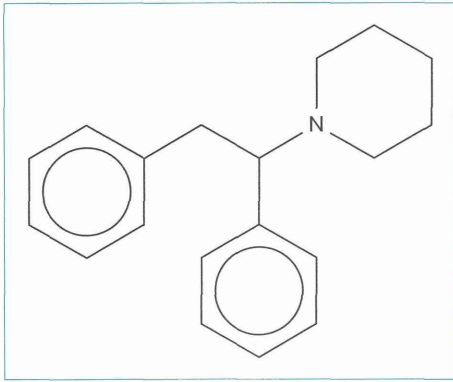


図5 diphenidine の化学構造

の解離症状、頻脈、高血圧、散瞳などの交感神経症状、歩行困難、言語不明瞭、失調運動、構音障害、眼振などの小脳症状の報告がある<sup>12)~14)</sup>。

#### 4. ジフェニジン

その他に、メトキセタミン同様のNMDA受容体拮抗作用およびドパミン再取り込み阻害作用をもつジフェニジン（diphenidine；図5）がある。ジフェニジンは神経保護薬として研究されてきたが、解離作用や健忘作用を有し、金縛りのようになって自分の行動を制御できなくなる、またはブラックアウトのような体験が生じて起こったことを思い出すことができないといったリスクをはらんでいる。筆者が警察に調査協力している事件では、危険ドラッグ使用後に交通事故を起こした被疑者が使用した危険ドラッグやその唾液からたびたびジフェニジンが検出されている。被疑者は事故後に警察官からの呼びかけにハッと我に返るが、事故のことはまったく覚えていないと供述をすることが多い。

#### 1. 配合

前述の多施設共同調査では、14例が使用した20製品のサンプル（植物片10、粉末10）が2救急施設でGC/MSを用いて分析された。合成カンナビノイドは14サンプルから14種類が、合成カチノンは13サンプルから4種類が、メトキセタミンは7サンプルから検出された。1サンプルからは1～6種類（平均2.3種類）の合成薬物が検出された。たとえば、29歳の男性患者が吸煙した“Herbal incense 3G trick star”という商品名の植物片からはMAM-2210、AM-2232、UR-144という3種類の合成カンナビノイドと $\alpha$ -PVPという合成カチノンが検出された<sup>1)</sup>。このように、多くの危険ドラッグは作用の強さがさまざまである複数の合成カンナビノイド、合成カチノン、その他の合成薬物が添加されている。危険ドラッグはどんな合成薬物がどれだけ添加されているかわからない“闇鍋状態”であり、動物やヒトでの安全性がまったく検証されないままに使用される“人体実験”となっている。

#### 2. 現場での有害行為

前述の多施設共同調査では、全患者のうち現場での自己、または対人・対物への有害行為は56例（10.8%）にみられ、内訳は対人・対物への暴力行為が32例（6.2%）、交通事故が7例（1.4%）、自傷行為または自殺企図が4例（0.8%）などであった<sup>1)</sup>。

2014年には危険ドラッグの使用者による交通事故の報道が相次いだ。6月24日には、危険ドラッグを吸入していた37歳の男性が運転する乗用車がJR池袋駅（東京都豊島区）近くの繁華街で暴走し、男女8名が死傷する事件があった。警視庁は、男性が使用したとみられる

**表1** 初診時の交感神経興奮症状と意識障害

症状	患者数/報告数	%
頻呼吸 ( $\geq 20/\text{min}$ )	243/439	55.4
頻脈 ( $\geq 100/\text{min}$ )	241/497	48.5
高血圧 (収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ )	149/501	29.7
散瞳 (平均瞳孔径 $\geq 4.0\text{mm}$ )	197/419	47.0
高体温 ( $\geq 37.0^\circ\text{C}$ )	194/469	41.4
意識障害 (GCS 合計点 $\leq 14$ )	235/511	46.0

【文献1)より引用・改変】

危険ドラッグに添加されていた“AB-CHMINACA”を含む未規制の2物質を特定した。厚生労働省は、事件の社会的影響と再発防止の観点から、専門家による審議会などの通常の手続きを省略して、事件発生からわずか3週間後の7月15日に、有害性の確認されたこの2物質を「指定薬物」に緊急指定した。同年7月5日には、危険ドラッグを吸入していた38歳の男性が運転する乗用車がJR赤羽駅（東京都北区）近くの交差点でミニバイクやタクシーと相次いで衝突し、3人が軽傷を負う事件があった。男性が使用したとみられる危険ドラッグから“AB-CHMINACA”も検出されたが、当時は規制前であった。このように、危険ドラッグの使用は、現場で重大な有害行為を生じるリスクをはらんでいるのである。

### 3. 中毒症状

前述の多施設共同調査では、初診時のバイタルサインに関しては、多くの患者に頻呼吸、頻脈、高血圧、散瞳、高体温、意識障害がみられた（表1）<sup>1)</sup>。140/min以上の重度頻脈（7.2%）、収縮期血圧180mmHg以上の重度高血圧（2.6%）、38.5℃以上の高体温（2.6%）、GCS合計点8以下の重度意識障害（6.5%）がみられた患者もいた。このように、交感神経

**表2** 初診時に頻度の高かった精神神経症状

症状	患者数	%
不穏・興奮	122	23.6
不安・恐怖	54	10.4
錯乱	48	9.3
異常行動	33	6.4
痙攣	30	5.8
パニック発作	14	2.7
幻覚・妄想	14	2.7
振戦	5	1.0

(n=518)

【文献1)より引用・改変】

**表3** 初診時に頻度の高かったバイタルサインの異常以外の身体症状

症状	患者数	%
嘔吐	129	24.9
悪心	81	15.6
動悸	75	14.5
胸痛、胸部苦悶感	9	1.7
失神	8	1.5

(n=518)

【文献1)より引用・改変】

興奮症状および意識障害が高頻度でみられた。対照的に、少数の患者に60/min未満の徐脈（3.4%）、収縮期血圧80mmHg未満の低血圧（0.8%）、平均瞳孔径2mm以下の縮瞳（2.4%）、35.0℃未満の低体温（4.3%）がみられた。

初診時のバイタルサインの異常以外の頻度の高い精神神経症状としては、不穏・興奮、不安・恐怖、錯乱、異常行動、痙攣などがみられ（表2）、身体症状としては嘔吐、悪心、動悸などがみられた（表3）<sup>1)</sup>。

徐脈、血圧低下、縮瞳、低体温などの合成カンナビノイドや合成カチノンの薬理学的特徴とは矛盾する症状を呈した患者については、危険ドラッグに添加されていた他の合成薬物、または危険ドラッグと一緒に摂取された中枢神経抑制作用のあるアルコール、ベンゾジアゼピン類、オピオイド類などによる可能性がある。この調査では、中枢神経作用のある併用物質に関する情報の得られた406例のうち96例（23.6%）はアルコール、20例（4.9%）は向精神薬（う

**表4** 初診時にみられた身体合併症

身体合併症	患者数	%
横紋筋融解症	52	10.0
腎機能障害	25	4.8
肝機能障害	25	4.8
身体外傷	9	1.7

(n=518)

【文献1)より引用・改変】

ち17例(4.2%)はベンゾジアゼピン類)を経口摂取していた。また、Triage DOA<sup>®</sup>が施行された267例のうち62例(23.2%)で陽性を示し、内訳はフェンシクリジン(PCP)3例、三環系抗うつ薬類(TCA)4例、ベンゾジアゼピン類(BZO)31例、バルビツール酸類(BAR)14例、オピオイド類(OPI)9例、カンナビノイド(THC)11例などであった<sup>1)</sup>。

#### 4. 危険ドラッグ中毒の合併症

前述の多施設共同調査では、初診時の主な身体合併症としては横紋筋融解症、肝機能障害、腎機能障害、身体外傷がみられた(表4)<sup>1)</sup>。2014年7月25~26日に開催された第36回日本中毒学会総会・学術集会では、急性腎不全が見逃されて高カリウム血症により心肺停止となった症例や、多臓器不全により死亡した症例の報告もあった。

#### 5. 危険ドラッグ中毒の治療および予後

前述の多施設共同調査では、治療としては人工呼吸器(29例, 5.6%), 輸液(454例, 87.6%), 薬物投与(76例, 14.7%)などが行われた。

投与された薬物はすべて速効性が期待できる注射薬で(表5)<sup>1)</sup>、プロポフォール、ベンゾジアゼピン類(ミダゾラム、ジアゼパム、フルニトラゼパム)、抗精神病薬(ハロペリドール、リスペリドン)、デクスメトミジンは主

**表5** 複数の患者に投与された薬物

薬物	患者数
プロポフォール注(全身麻酔薬、鎮静薬)	21
ジアゼパム注(鎮静・催眠薬、抗痙攣薬)	14
ミダゾラム注(全身麻酔薬、鎮静薬)	12
メトクロプラミド注(制吐薬)	6
ハロペリドール注(抗精神病薬)	4
リスペリドン注(抗精神病薬)	3
ドパミン注(昇圧薬)	3
フルニトラゼパム注(鎮静・催眠薬)	2
デクスメトミジン注(鎮静薬)	2

(n=518)

【文献1)より引用・改変】

に不穏・興奮に対する鎮静や、人工呼吸器管理下での鎮静を目的として用いられたと考えられた。救急医療現場では原因となっている合成薬物についてはまったくわからずに治療しなくてはならない。薬毒物分析が可能な施設はほんのわずかで、仮に分析が可能であっても結果がすぐに出るわけではなく、分析結果が治療に役立つことはほとんどない。したがって、対症療法にならざるを得ないのが実情である。

全患者のうち182例(35.1%)は入院し(平均在院日数3.2±5.6日)、ほとんどの患者は完全回復した(496例, 95.8%)。また、10例(1.9%)は症状が残ったまま退院、10例(1.9%)は精神科病床へ転棟または転院、3例(0.6%)は攻撃性または暴力行為のために警察に引き渡された。

7日以上入院加療を要した21例(4.1%)は全患者が男性で、20例には初診時に身体合併症がみられた。内訳は、12例には横紋筋融解症(うち2例は100,000 IU/l以上の高CK血症)、5例には肝機能障害、11例には腎機能障害、3例には交通事故または自殺企図による身体外傷がみられた。残りの1例は精神病症状が持続して精神科病院に転院した<sup>1)</sup>。

この調査では死亡例はなかったが、近年、危険ドラッグによる死亡の報告が相次いでいる。「麻薬」や「指定薬物」として規制されていない新たな合成薬物による世代交代によって、かつて危険ドラッグの毒性が強まり、より危険

になっている可能性が指摘されている。そのため、あまりに厳格に規制することがかえってより危険な“危険ドラッグ”の登場を後押ししているのであれば、一部の国のように、比較的安全な大麻を合法化するほうがよいという考え方もある。

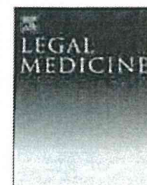
## おわりに

さまざまな合成薬物が添加された危険ドラッグの使用は、暴力行為や交通事故などの有害行為、または死亡を含む重大な健康被害を生じる可能性がある。今後も日本中毒学会と日本救急医学会による追跡調査でその実態を明らかにすることが望まれる。

## 文献

- 1) Kamijo Y, Takai M, Fujita Y, et al : A multicenter retrospective survey of poisoning after consumption of products containing synthetic chemicals in Japan. *Intern Med* 53 : 2439-2445, 2014.
- 2) 船田正彦 : 脱法ハーブの実態とその危険性について. *中毒研究* 26 : 16-21, 2013.
- 3) Hoyte CO, Jacob J, Monte AA, et al : A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med* 60 : 435-438, 2012.
- 4) Atwood BK, Huffman J, Straiker A, et al : JWH-018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 160 : 585-593, 2010.
- 5) Wintermeyer A, Moller I, Thevis M, et al : *In vitro* phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Ann Bioanal Chem* 398 : 2141-2153, 2010.
- 6) Cohen J, Morrison S, Greenberg J, et al : Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* 129 : e1064-e1067, 2012.
- 7) Coppola M, Mondola R : 3, 4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) : Chemistry, pharmacology, and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett* 208 : 12-15, 2012.
- 8) Prosser JM, Nelson LS : The toxicology of bath salts : A review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol* 8 : 33-42, 2012.
- 9) Wright TH, Cline-Parhamovich K, Lajoie D, et al : Deaths involving methylenedioxypropylvalerone (MDPV) in upper east Tennessee. *J Forensic Sci* 58 : 1558-1562, 2013.
- 10) Murray BL, Murphy CM, Beuhler MC : Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3, 4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *J Med Toxicol* 8 : 69-75, 2012.
- 11) Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, et al : Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clin Toxicol* 49 : 499-505, 2012.
- 12) Corazza O, Assi S, Schifano F : From "Special K" to "Special M" : The evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* 19 : 454-460, 2013.
- 13) Schields JE, Dargan PI, Wood DM, et al : Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity : Three cases with analytical confirmation. *Clin Toxicol* 50 : 438-440, 2012.
- 14) Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, et al : Acute toxicity associated with the recreational use of the ketamine derivative methoxetamine. *Eur J Clin Pharmacol* 68 : 853-856, 2012.





## Causes of death in forensic autopsy cases of malnourished persons

Hideto Suzuki\*, Takanobu Tanifuji, Nobuyuki Abe, Tatsushige Fukunaga

Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo Metropolitan Government, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 8 February 2012  
Received in revised form 25 June 2012  
Accepted 3 August 2012  
Available online 13 September 2012

#### Keywords:

Malnutrition  
Causes of death  
Forensic autopsy  
Mortality statistics

### ABSTRACT

**Purpose:** Medical examiners and forensic pathologists often encounter emaciated bodies in postmortem examinations. However, the main disease that caused death is often not clear and measures to prevent the unexpected death of malnourished persons have not been established. In this study, we examined the underlying causes of death among a large number of forensic autopsy cases that showed emaciation to clarify the features of sudden, unexpected death in malnourished persons.

**Methods:** Documents of autopsy cases without putrefaction handled during 2007–2010 by the Tokyo Medical Examiner's Office were reviewed ( $n = 7227$ ). The body mass index (BMI) was calculated for each case. The causes of death for cases with severe malnutrition ( $BMI < 16$ ;  $n = 885$ ) were closely examined. **Results:** About 70% of all deaths in malnourished cases ( $BMI < 16$ ) was due to disease, and the causative diseases are more varied than in those with less severe malnutrition and those without malnutrition ( $BMI \geq 16$ ). A higher proportion of malnutrition as the cause of death was observed in younger persons for both sexes, and a higher proportion of having a history of psychiatric diseases was observed in younger deceased women. In addition, a higher proportion of alcohol-related digestive diseases was observed especially in younger men, some of whom had a history of alcohol dependence. On the other hand, the proportion of organic diseases, such as neoplasms and gastroduodenal ulcer, was higher in older deceased persons, especially among men. Around 70% of all respiratory diseases comprised pneumonia in both sexes. Among non-disease-related causes of death, poisoning was the most frequent cause in women under 55 years old (35.3%), with the majority having had a history of psychiatric disease.

**Conclusions:** Because autopsy cases of malnourished persons show various causes of death, physicians have to pay more attention in making death diagnosis in such cases. From a preventative point of view, early detection of organic diseases, a better approach toward managing psychiatric diseases, and implementation of vaccination for pneumonia will contribute to reduction of future unexpected deaths among malnourished persons.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Obesity is known to increase the risk of cardiovascular disease [1] and has been associated with sudden death of circulatory disease origin among forensic autopsy cases [2,3]. Accordingly, obesity across all age groups is considered a major public health problem worldwide, and justifiably many countries are preoccupied with finding ways to decrease obesity rates [4,5].

On the other hand, being underweight is also associated with increased risks of morbidity and mortality in the older population [6]. Indeed, medical examiners and forensic pathologists often encounter emaciated bodies in postmortem examinations. Malnutrition is frequently associated with chronic diseases, which can lead to anorexia and in an increase in nutrient demands of the body [7,8]. In addition, malnourished persons may subsequently

develop acute conditions, such as infection [8]. However, the important or frequent causes of death due to disease are not clear, and measures to prevent unexpected death in malnourished persons have not been established yet because of a lack of large-scale studies concerning such cases.

In this study, we examined the underlying causes of death in a large number of forensic autopsy cases that showed emaciation to clarify the features, and hence determine measures to prevent such deaths in malnourished persons.

### 2. Materials and methods

All sudden unexpected deaths in the special wards of Tokyo Metropolitan are reported to Tokyo Medical Examiner's Office. Medical examiners perform autopsy, when they cannot determine a cause of death from a past history, death course and situational/external investigation of the deceased. We reviewed the documents of autopsy cases handled during 2007–2010 in the Tokyo Medical Examiner's Office ( $N = 10,942$ ). Then, we selected the cases that

\* Corresponding author. Address: Tokyo Medical Examiner's Office, Tokyo Metropolitan Government, 4-21-18, Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0012, Japan. Tel.: +81 3 3944 1481; fax: +81 3 3944 7585.

E-mail address: [hideto@qk9.so-net.ne.jp](mailto:hideto@qk9.so-net.ne.jp) (H. Suzuki).

did not show putrefaction and calculated the body mass index (BMI) in each case by using the value of height and weight ( $n = 7227$ ). To select particularly lean deceased to clarify the features of death cause among malnourished persons, we considered as malnourished cases those with a BMI of  $<16$  ( $n = 885$ ), because cases with a BMI of  $<16$  are defined as severe underweight according to the World Health Organization classification [9]. Causes of death were classified according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) [10]. We used the chi-square test for independence for comparison of causes of death from disease between malnourished cases (BMI  $<16$ ) and "less severely malnourished and non-malnourished cases" (BMI  $\geq 16$ ). Then, the malnourished cases were divided into four groups according to age (20–54, 55–64, 65–74 and 75–), and the chi-square test for independence was also used to analyze correlation between death cause (or prevalence of psychiatric disease) and age among the malnourished cases. The chi-square test for independence was performed by two means, according to the four age groups and according to the two age groups (under 65 years old, above 65 years old). Values of  $P < 0.05$  were considered statistically significant. The ethical committee of the Tokyo Medical Examiner's Office approved the protocol of this study.

### 3. Results

#### 3.1. Manner of death and non-disease-related causes of death in malnourished cases

The proportion of the cases with emaciation (BMI  $<16$ ) is higher in older deceased persons for both sexes (Fig. 1). Around 70% of all

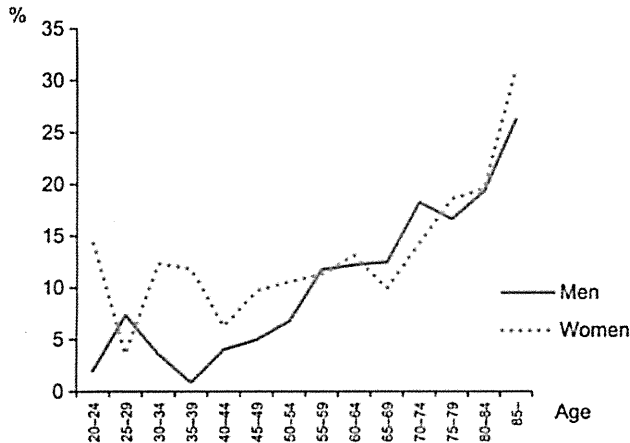


Fig. 1. Proportion of the autopsy cases with emaciation (BMI  $<16$ ) across all age groups.

Table 1  
Manner of death according to sex and age group (BMI  $<16$ ).

Manner of death	Total case		Age group							
			20–54		55–64		65–74		75–	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Disease	424 (76.0%)	224 (68.5%)	60 (75.0%)	39 (63.9%)	134 (77.0%)	38 (73.1%)	120 (75.5%)	46 (79.3%)	110 (75.9%)	101 (64.7%)
Non-disease related cause	126 (22.6%)	98 (30.0%)	17 (21.3%)	19 (31.1%)	38 (21.8%)	14 (26.9%)	37 (23.3%)	10 (17.2%)	34 (23.4%)	55 (35.3%)
Unknown	8 (1.4%)	5 (1.5%)	3 (3.8%)	3 (4.9%)	2 (1.1%)	0	2 (1.3%)	2 (3.4%)	1 (0.7%)	0
Total	558 (100%)	327 (100%)	80 (100%)	61 (100%)	174 (100%)	52 (100%)	159 (100%)	58 (100%)	145 (100%)	156 (100%)

Parentheses indicate the proportion of the corresponding manner of death to total death in each group.

deaths were due to disease irrespective of age group and sex (Table 1).

Among non-disease-related causes of death, two cases were confirmed to be deaths due to starvation. One deceased person was identified as homeless, and another was an elderly woman neglected by her family. In men, around 50% of non-disease-related causes of deaths in those younger than 75 years old was due to hypothermia. Poisoning by sedative or psychotropic drugs was the most frequent cause of death in women under 55 years old (36.8%), with the majority having had a history of psychiatric disease. Blunt trauma due to a fall was the most frequent in older persons for both sexes (42.4% in men, 30.8% in women).

#### 3.2. Disease-related causes of death in malnourished cases

First, we compared the causative diseases of death between the malnourished cases (BMI  $<16$ ) and "less severely malnourished and non-malnourished cases" (BMI  $\geq 16$ ). Although more than 60% of disease-related deaths were due to circulatory diseases in cases with a BMI of  $\geq 16$ , the proportion of circulatory diseases was significantly lower in malnourished cases. On the other hand, the proportions of respiratory diseases, neoplasms, and endocrine/nutritional/metabolic diseases were significantly higher in malnourished cases for both sexes than in "less severely malnourished and non-malnourished cases" (Fig. 2a and b). In addition, the proportions of digestive diseases and certain infectious/parasitic diseases were higher in malnourished cases among men (Fig. 2a).

We next compared the proportions of each disease in malnourished cases (BMI  $<16$ ) among age groups. In men, the proportion of digestive diseases tended to be higher in younger deceased persons ( $P = 0.020$  according to the four age groups,  $P = 0.003$  according to the two age groups), and the proportion of malnutrition tended to be higher in younger deceased persons ( $P = 0.028$  according to the two age groups, not significant according to the four age group). On the other hand, the proportion of neoplasms tended to be higher in older persons ( $P = 0.046$  according to the four age groups,  $P = 0.024$  according to the two age groups) (Table 2a). In women, the proportion of malnutrition was also higher in younger persons ( $P < 0.001$  by two means) (Table 2b).

Among digestive diseases, alcoholic liver/pancreatic disease was more prevalent in younger persons, especially in men ( $P = 0.007$  according to the four age groups,  $P = 0.010$  according to the two age groups) (Table 3). We noted chronic alcoholism (alcohol dependence) in the history of some cases of alcoholic liver/pancreatic disease in both sexes. On the other hand, the proportion of gastroduodenal ulcer was higher than that of alcohol-related digestive diseases in persons above 55 years old for both sexes. Around 70% of respiratory diseases comprised infectious diseases, mainly pneumonia in both sexes. The majority of infectious/parasitic diseases were respiratory tuberculosis in both sexes.

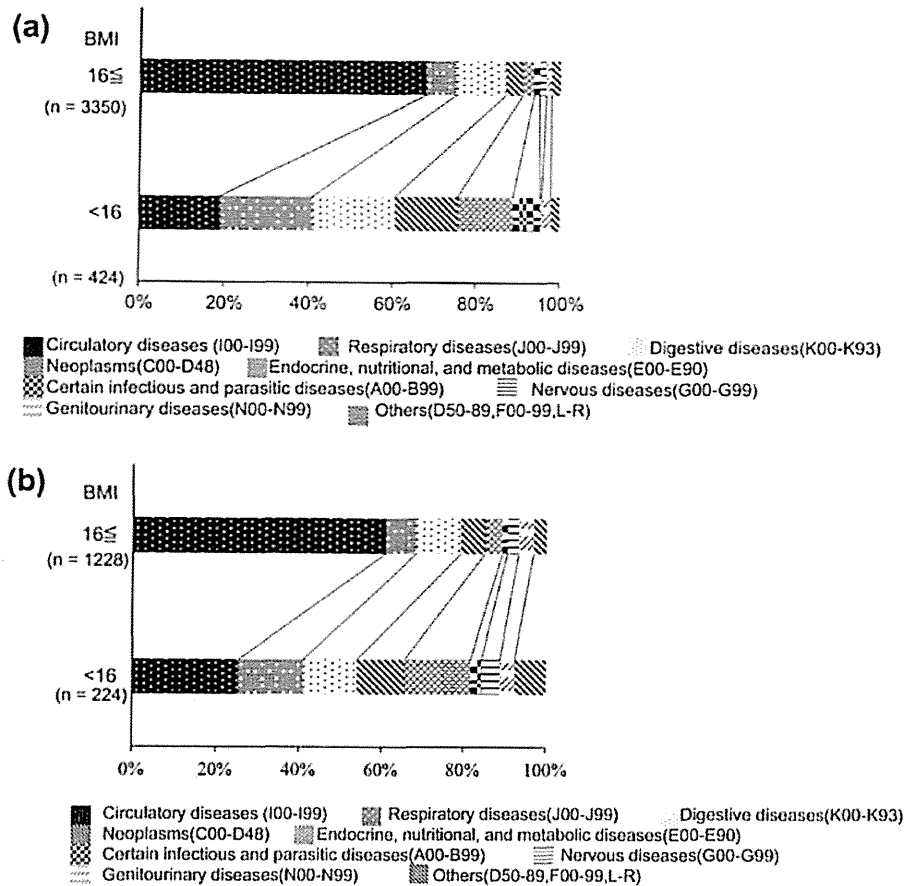


Fig. 2. Comparison of disease-related causes of death between the malnourished cases (BMI < 16) and “less severely malnourished and non-malnourished cases” (BMI ≥ 16). The ICD code for each classification is shown in parenthesis (a: male, b: female).

Third, we examined the medical histories among the cases that were confirmed to be deaths due to malnutrition. Psychiatric disorders, including alcohol dependence, eating disorders, and depression, were the most frequently observed conditions, especially in women. The proportion of psychiatric diseases in women tended to be higher in younger deceased persons ( $P = 0.026$  according to the two age groups, not significant according to the four age groups) (Table 4).

#### 4. Discussion

In our previous study on medico-legal diagnosis of deaths in areas without a medical examiner [11], the majority of the cases classified as “death due to malnutrition or starvation” did not undergo autopsy. Physicians may tend to indicate “malnutrition” as the underlying cause of death when the deceased person shows emaciation. However, as shown in this study, the proportion of malnutrition as the underlying cause of death is not as high as expected (only around 10% among disease-related deaths) (Tables 2a and 2b). Thus, the absence of autopsy among such cases might have led to inaccurate mortality statistics, which may have negative implications for public health.

Several important age-associated physiologic changes predispose an elderly person to weight loss, such as declining chemosensory function (smell and taste), reduced efficiency of chewing, and slowed gastric emptying [12,13]. This is evident from the higher proportion of older deceased persons with emaciation in this study. Nevertheless, the causes of death of older persons varied like

in the young and middle-aged groups. Thus, physicians should not readily make diagnoses such as “death due to old age” because various diseases or injuries, and sometimes even neglect, may be the underlying causes of death among the elderly with emaciation.

Although various causes of death were noted among the malnourished cases, we observed several features that could be used as targets for the prevention of future unexpected deaths. About 70% of respiratory-related deaths in malnourished cases (BMI < 16) in this study comprised infections, mainly pneumonia. Several studies have shown the effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV) for middle-aged and older adults in preventing pneumococcal pneumonia, the most common respiratory pathogen [14,15]. PPV, together with annual influenza vaccination, may reduce the number of unexpected deaths among the malnourished population.

The higher proportion of psychiatric diseases in women confirmed to have died of malnutrition (under 65 years old), in addition to the higher proportion of deaths due to alcohol-related digestive diseases in men (under 55 years old), suggests that psychiatric diseases may be strongly associated with death among malnourished young or middle-aged persons. On the other hand, a higher proportion of deaths due to organic diseases that may be treatable if detected early, such as neoplasms and gastroduodenal ulcer, was observed in middle-aged or older persons. A better approach toward managing nutritional status for psychiatric patients, early detection of organic disease by means of periodic medical checkups, and improvement in participation rate for medical checkups will be helpful in preventing deaths associated with malnutrition.

**Table 2a**  
Classification of disease according to age group (men; BMI < 16).

Cause of death	Total case	Age group			
		20–54	55–64	65–74	75–
Circulatory disease (I00–I99)	81 (19.1%)	14 (23.3%)	19 (14.2%)	22 (18.3%)	26 (23.6%)
Respiratory disease (J00–J99)	93 (21.9%)	14 (23.3%)	21 (15.7%)	28 (23.3%)	30 (27.3%)
Digestive disease (K00–K99)	83 (19.6%)	13 (21.7%)	37 (27.6%)	16 (13.3%)	17 (15.5%)*
Neoplasms (C00–D48)	64 (15.1%)	4 (6.7%)	17 (12.7%)	26 (21.7%)	17 (15.5%)*
Malnutrition (E40–46, 50–64)	44 (10.4%)	7 (11.7%)	20 (14.9%)	11 (9.2%)	6 (5.5%)
Certain infectious and parasitic diseases (A00–B99)	27 (6.4%)	4 (6.7%)	11 (8.2%)	8 (6.7%)	4 (3.6%)
Others	32 (7.5%)	4 (6.7%)	9 (6.7%)	9 (7.5%)	10 (9.1%)
Total death from disease	424 (100%)	60 (100%)	134 (100%)	120 (100%)	110 (100%)

Parentheses in cause of death indicate ICD code for each classification. Other parentheses indicate the proportion of the corresponding cause of death to total death from disease in each group.

\*  $P < 0.05$  (according to the four age groups).

**Table 2b**  
Classification of disease according to age group (women; BMI < 16).

Cause of death	Total case	Age group			
		20–54	55–64	65–74	75–
Circulatory disease (I00–I99)	57 (25.4%)	6 (15.4%)	8 (21.1%)	13 (28.3%)	30 (29.7%)
Respiratory disease (J00–J99)	35 (15.6%)	4 (10.3%)	6 (15.8%)	8 (17.4%)	17 (16.8%)
Digestive disease (K00–K99)	29 (12.9%)	3 (7.7%)	7 (18.4%)	3 (6.5%)	16 (15.8%)
Neoplasms (C00–D48)	26 (11.6%)	5 (12.8%)	2 (5.3%)	5 (10.9%)	14 (13.9%)
Malnutrition (E40–46, 50–64)	29 (12.9%)	12 (30.8%)	8 (21.1%)	7 (15.2%)	2 (2.0%)**
Certain infectious and parasitic diseases (A00–B99)	6 (2.7%)	1 (2.6%)	0	0	4 (4.0%)
Others	42 (18.8%)	8 (20.5%)	6 (15.8%)	10 (21.7%)	18 (17.8%)
Total death from disease	224 (100%)	39 (100%)	38 (100%)	46 (100%)	101 (100%)

Parentheses in cause of death indicate ICD code for each classification. Other parentheses indicate the proportion of the corresponding cause of death to total death from disease in each group.

\*\*  $P < 0.01$  (according to the four age groups).

**Table 3**  
Subclassification of digestive diseases according to age group (men; BMI < 16).

Cause of death	Total case	Age group			
		20–54	55–64	65–74	75–
Alcoholic liver disease, alcoholic-induced chronic pancreatitis (K70, K86.0)	23 (27.7%)	8 (61.5%)	11 (29.7%)	1 (6.3%)	3 (17.6%)**
Gastroduodenal ulcer (K25, 26)	42 (50.6%)	2 (15.4%)	21 (56.8%)	9 (56.3%)	10 (58.8%)
Others	18 (21.7%)	3 (23.1%)	5 (13.5%)	6 (37.5%)	4 (23.5%)
Total death from digestive diseases	83 (100%)	13 (100%)	37 (100%)	16 (100%)	17 (100%)

Parentheses in cause of death indicate ICD code for each classification. Other parentheses indicate the proportion of the corresponding cause of death to total digestive diseases in each group.

\*\*  $P < 0.01$  (according to the four age groups).

**Table 4**  
The cases having psychiatric diseases among cases confirmed death due to malnutrition (BMI < 16).

Sex	Total case	Age group			
		20–54	55–64	65–74	75–
Women	12 (29, 41.4%)	7 (12, 58.3%)	4 (8, 50.0%)	1 (7, 14.3%)	0 (2, 0%)
Men	8 (44, 18.2%)	2 (7, 28.6%)	3 (20, 15.0%)	2 (11, 18.2%)	1 (6, 16.7%)
Both	20 (73, 27.4%)	9 (19, 47.4%)	7 (28, 25.0%)	3 (18, 16.7%)	1 (8, 12.5%)

Parentheses indicate the total numbers of the cases certified death from malnutrition and the proportions of the cases having psychiatric diseases in each group.

In conclusion, the causes of death among malnourished persons are more varied than those among non-malnourished ones. Thus, physicians have to pay more attention in making a death diagnosis in such cases. From a preventative point of view, early detection of organic diseases, a better approach toward managing psychiatric

diseases, and implementation of vaccination to prevent pneumonia will contribute to reducing future unexpected deaths associated with malnutrition.

## References

- [1] Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867–72.
- [2] Kuroki H, Inoue H, Iino M, et al. Obesity and sudden unexpected deaths in Osaka, Japan. *Leg Med* 2003;5:5307–10.
- [3] Huber C, Hunsaker DM, Hunsaker 3rd JC. The relationship between elevated body mass index and lethal ischemic heart disease: an eleven-year retrospective review of medical examiner's adult autopsies in Kentucky. *J Ky Med Assoc* 2005;103:93–101.
- [4] Brown WV, Fujioka K, Wilson PW, Woodworth KA. Obesity: why be concerned? *Am J Med* 2009;122:S4–S11.
- [5] Martin CT, Kayser-Jones J, Stotts NA, et al. Risk for low weight in community-dwelling, older adults. *Clin Nurse Spec* 2007;21:203–11.
- [6] Vellas B, Hunt W, Romero L, et al. Changes in nutritional status and patterns of morbidity among free-living elderly persons: a 10-year longitudinal study. *Nutrition* 1997;13:515–9.
- [7] Stajkovic S, Aitken EM, Holroyd-Leduc J. Unintentional weight loss in older adults. *CMAJ* 2011;183:443–9.