

中毒物質とその分析

三 浦 格*

はじめに

われわれの身边には約600万種類の物質があり、そのうちの約6万種類に中毒をおこす可能性があるといわれている。

1987年から1990年までの3年間に日本中毒センターに寄せられた中毒に関する問い合わせは、毎年3万件を越えている¹⁾。これらの約30%弱はなんらの処置も必要ではなかったが、残りは受診などの必要があったとされている。このことから中毒の発生件数は決して減少傾向にはなく、中毒の防止のための諸策とともにその診断と治療の必要は依然として高いことが分かる。

I. 当院の実態

旭川赤十字病院救命救急センターが取扱い、中毒と診断された症例は平成元年度で66件、平成2年度で83件であったがこれは救急処置室に搬入された患者総数の約2%に相当する。全国的に発生頻度が高いといわれるたばこの誤飲は当救命救急センターの取り扱い症例には数少なく(平成元年度:6%、同2年度:15%)、一酸化炭素ガスによる中毒が比較的多い(同元年度:24%、同2年度18%)。その原因はストーブの不完全燃焼や排気の不十分、屋外作業時の暖房に使用した炭火、漏洩した都市ガス、火災、自動車の排気ガスなどであって、中毒患者の予後は良くない。

また、別の統計によると当救命救急センターの麻酔科医が1984年1月から1990年9月の間に治療に当たった比較的重篤な中毒症例(ただし一酸化炭素中毒を含まない)は106件で、その内の11件が死亡している。死亡例はいずれも農薬中毒で、なかでもパラコート(PQ)やジクワット(DQ)による10例の中毒のうち実に7例が死亡している。また、この統計の中の医薬品中毒について見ると、最近では処方箋によって投薬を受けた薬品を過量摂取したために起きた中毒が瀕発している。中毒の原因と

なったのは延76件の薬品で、そのなかで最も頻度が高かったのはベンゾジアゼピン系薬品35件であった。しかしジアゼパムを例にとるとその1回常用量は2mg~5mgであるのにLD₅₀ マウス P.O (mg/kg) は720であるから安全性はかなり高く、いずれも重大な事態にはなっていない。むしろ一般向け市販医薬品の中にはブロムワレリル尿素(BU)やアセトアミノフェン(AA)を含んだ鎮痛剤や風邪ぐすりが多いのでその過量摂取による中毒の方が危険である。この統計ではBUとAAを合わせた中毒件数は21件であった。BUは常用量と中毒量が接近しており、常用量の20倍量の経口摂取で重大な急性中毒をおこすし、AAは致死量の20%程度の摂取でも数日後には肝障害を引き起こし、それが生命を脅かす場合がある。したがってその患者の中毒の原因になったものが何であるのか、摂取した量と体内に吸収された量はどのくらいかを知ることはBUやAA中毒の場合にはとりわけ重要である。

機会あるごとに著者は上述の一酸化炭素とPQ、AAを中毒三悪と称している。その理由は、それらの物質による中毒が比較的頻発したり、急性に症状が推移し、あるいは重症例が多く見られるからである。とくにAAはアスピリン(ASA)やその他の鎮痛剤のような過敏症状を発生する事がないので安全であると信じられているけれども、意識や呼吸に異常がない程の少量(常用量よりは多いが)の服薬であって、当初軽症中毒として見逃されやすいような例でも、2~3日後に重篤な肝障害をおこすことがあるから危険である。服薬4時間後のAA血中濃度が300 μg/ml以上である場合、90%以上の症例で肝障害を起こすことが知られているので²⁾、この場合には時を移さず肝臓庇護治療を行わなければならないしAAの血中濃度を極力低下させる方法を講じなければならない。そしてその方法が効を奏してAAの血中濃度が確実に低下したことが確認できる事も肝要である。

* Itaru Miura : 旭川赤十字病院薬剤部薬事課長

別刷請求宛先: 三浦 格 〒070 旭川市曙1条1丁目 旭川赤十字病院薬剤部薬事課

II. 中毒診療における分析の位置づけ

須崎³⁾らは欧米に遅れること30年にしてようやく運営が始められたわが国の中毒情報提供活動に関して、正確な中毒起因物質の分析が不足していると指摘している。彼らは中毒起因物質の分析の臨床的意義を次の3項目にまとめている。

1. 鑑別診断としての中毒の関与 (存在診断)
2. 中毒起因物質の分析と確認 (質的診断)
3. 血中・尿中濃度測定 (量的診断)

これは非常に重要な内容であるので、以下に紹介し私見も若干加えてみたい。

まず存在診断について考える。原因不明の意識障害、呼吸・循環抑制、心・肺停止例の中にしばしば中毒によるものが入っている。また自殺企図のような場合には患者やその家族が故意にそのことを隠していることもある。それらの症例に診断を下し、治療方針を立てるためには、中毒関与の有無を積極的に確認する必要がある。つぎに質的診断では、症例が中毒であると推定されても、例えば防虫剤のパラジクロルベンゼンを誤飲した事故で患者や家族が「ナフタリンを吞んでしまった」と申し立てた場合、もしそれが本当であれば実に重大な事態である。なぜならばパラジクロルベンゼン(PDB)の推定致死量はナフタリンの約10倍、樟脳の約20倍であるからその安全性には大きな開きがあるからである⁴⁾。しかし大抵の場合、誤飲事故はPDBで起きており、成人が20gを吞んだ例があるが救命したことがあるくらい安全性は高い。

また、現場から多くの薬の空のパッケージが発見されたが実際に中毒の原因になったのはまったくほかの物質であったという例もある⁵⁾。患者の訴えや患者周囲の状況のみで判断せず客観的な中毒起因物質の確認することの必要性をこれらの事例は語っている。

中毒物質の正確な摂取量は時として把握しがたい。例えば「ジュースで薄めて二口飲み、少し吐いた」などと表現されるとまったく摂取量は分からないし、治療の一環として催吐や利尿、消化管洗浄が行われている場合には一層困難である。だから、正確な体内濃度が分からなければ、有効な治療方針を確立したり治療効果を十分に確認することができない。このことは上述のAA中毒の例でも明らかである。量的診断の意義はこういう所にある。

渡部⁶⁾らは現在の救急医療のレベルでは呼吸、循環、体液管理などの集中治療を行えば救命できる症例が増加していることから、中毒原因物質を知るための検査以上に患者の状態把握のための検査が重要であるとのべてい

る。しかし彼らは中毒原因物質の同定の必要性を否定している訳ではなく、同定のための分析を行う設備と時間が不十分であるが故に現実には実施が不可能である事を認識したうえでの結論である。一般的に知られているように、有機リン中毒の場合には血中コリンエステラーゼが低下するし、三環系抗うつ剤中毒では高血糖や不整脈が特長である。だからこういった所見からも中毒の存在を疑うことができるし、患者周辺にある疑わしき物質や周囲の家族、友人の証言も有力な手掛かりにはなるが、いずれにしても最終的には化学分析を中心にした同定が決め手になるのはいうまでもない。

III. 分析の目的と実際

その1

分析の対象を何にするかでその分析の目的は2つに分けられる。まず第一は患者周辺にある中毒の原因であると疑われる物質の同定である。上述のPDBをナフタリンや樟脳ではないと鑑別するには、飽和食塩水にも水にもPDBは沈むが他の2者は比重が異なるので違った挙動をするのでそれを利用するのがよく、また一方PDBを60℃の温湯に入れると水底に沈んでから融解して油状になってしまうが、この現象が他の二者と違うのでこれを指標にする方法とがある⁷⁾。勿論GCでこれらを同時に定量分析することも可能であるが、この食塩水や温湯を利用した方法は便利なスクリーニング法である。この3者にはそれぞれ独特の臭気があるからこれも鑑別の要素になる。

著者の体験では、高校生が昏睡状態で発見され、身辺に白色鱗片状の結晶が付着したコップがあった症例でその物質の鑑別を依頼されたことがあった。手元には分析装置がまったくないという状況の中で、この結晶が水に不溶、エタノールに易溶性であるのでこれが農薬である可能性が低く、結晶の性状からBUやサリチル酸に似ていると考えた。通常高校生が入手できる薬品ではないので家族にくすりの常用者がいないかどうかを尋ねた所、患者は祖母が連用していたBUを何回かにわたって手に入れてそれを一度に服毒したものと判明した。

このような鑑別に高度な技量の必要はないが、ある程度の習熟が必要である。日常的にこれらの物質を取り扱っている病院薬局や中毒分析用の実験室であれば苦もない話であるが、このようなことをもし診察室内で行うとしたら複雑なことになるであろう。例えばPDBの簡易鑑別の場合、飽和食塩水を準備するには35%前後の食塩水を30分近くかけて作らなければならないし、温湯は

温度計で正確に60℃にしたものでなければ用をなさない。BUの結晶の形も日ごろ見慣れた者がサンプルと比較してはじめて見当がつく。日本薬局方の融点測定装置があれば、この結晶の融点が151~155℃であることが分かり鑑別の大きな武器になるし、ガスバーナーと白金耳があれば炎色反応で臭素化合物であることの判別がつくが、このような極めて簡単な装置も通常の医療機関には具備されてはいない。上記の簡単な鑑別は勿論有用であるが、後述する各種の分析用機器がなければ実際には中毒起因物質の確定的な鑑別は殆ど不可能である。

急性中毒患者が搬入された時に患者あるいはその付添い者に質問をして、中毒の原因になった物質の推定をするのは主として主治医であるが、患者の状況の把握や処置に多忙な医師に代わって薬品の性状や性質を熟知している薬剤師がこの仕事を行えば一層効率良く目的が達成されるのではないと思われる。

その2

分析の第2番目の目的は患者の体内からの試料を用いた中毒物質の分析である。前述のAAの場合、服薬後の時間と血中濃度とが症状や予後とよく相関しているが、ASAにおいても同様に、服薬6時間後の血中濃度が約900 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、24時間後には約500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の時には非常に重篤な中毒を引き起こすということが分かっている⁸⁾。このような物質の中毒は、初診時に中毒の程度を血中濃度とともに認識しておけば、胃洗浄、利尿、透析その他の処置後の効果もまた血中濃度として理解される。吐物や尿、便についても同じである。PQについても血中濃度と中毒による死亡との関係が知られているが⁹⁾、あまりにも少量で致死的な中毒を起こすし元来有用な薬理作用がある物質ではないので、体内にPQが残留している事の有無を問題にした方が実情に即しているといえる。

本品にアルカリ溶液中でヒドロサルファイトを作用させると青藍色に呈色しその強さは濃度に比例するから、尿や胃洗浄時の吐物の呈色の程度を観察すればPQの体内残留の程度を知ることができる¹⁰⁾。また本品の市販製剤は強い着色が施されているのでこれによっても同様の判断が可能である。

生体試料の分析は、目的とする物質の抽出が巧みに行われないと成功しないが近年カラム抽出法(液一固抽出法)が従来の液一液抽出法とともに有効に利用されるようになった。

分析機器は最近TLCを応用した分析キットであるTOXI-LABの紹介が多くされており、有用性が高いもの

と思われる。しかしこのキットの主目的は定性分析であり半定量も一部で考慮されつつある。元来米国の薬物中毒事情を背景に考案されたキットであるので本邦で瀕発する中毒の原因物質の分析には向いていなかったが、その点の改良も試みられてきている。また、取扱いのマニュアルを一定にしないと再現性に乏しいとの指摘もあるが、迅速簡便な第1段階での毒物スクリーニング用機器として運用されるべきであろう¹¹⁾。HPLCは比較的簡便に室温分析ができるすぐれた分析手段であるが、近年PAD、MSを付属させたシステムが開発され、今まで難点とされていた定性能力が飛躍的に向上した¹²⁾。キャピラリーGC、GC-MSも有用性の高い分析方法である。

薬物体液内濃度モニター(TDM)はHPLC法とともにキット化した各種免疫アッセイ法で全国的に実施されている。多くのTDMシステムは未知検体のスクリーニングには不適當でなおかつ治療域血中濃度周辺の測定が主目的であるので中毒域までは十分にカバーできない。たとえば酵素免疫法を用いたキットのEMITはフェニトインの血中濃度が33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であれば測定値が得られない。しかしフェニトインの血中濃度が20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の中毒域ならば迅速に定量できるから、その点を生かせばその薬物の血中濃度が正常であるのか中毒領域に入りつつあるのかは素早く判別できる。したがって中毒分析のラボラトリーは、スクリーニング用機器と精密定量機器にTDM用キットが組み合わせられて設置され、日常的にはTDMがここで行われるといった運営がよいのではないと思われる。

IV. 中毒分析のあり方

薬物などの体液内濃度の測定に対しては、現在1ヵ月に1回分について健康保健の適応が認められているだけであるが、この程度ではTDMですら採算がとれるものではない。まして中毒診療ではスクリーニングから開始して中毒起因物質の確定や体液内濃度の測定までの多くの種類の分析が行われるから、採算面での問題は容易に解決がつかないと思われる。わが国には公的な中毒物質分析専門機関は設立されていないが、寺田¹²⁾らの主張を待つまでもなく、一日も早い中毒分析センター設立が待たれる所である。

すでに各地方には救命救急センターが設立され、中毒患者の一般的な救急治療システムは確立されつつある。ただし、中毒物質の解毒・拮抗剤の開発は不十分で、簡便な吐剤である吐根シロップの国内生産も行われていないのは中毒診療には大きなマイナス要素である¹³⁾。中

毒情報センターはまだ地方には拡大していないが、筑波と大阪の日本中毒情報センターの設立は本邦における中毒治療と予防に大きな役割を果たすことになった。そして中毒の治療部門と情報提供部門のほかに上述の分析部門がこれに加わることが著者の願いである。残念なことにこのような中毒起因物質の分析を日常的に行っている医療機関は本邦にはほとんどないが、この三者は将来できれば同じ経営母体内にあり場所的に接近して設立される必要がある。なぜならば、患者からの検体は診察室で採取されてすぐに分析される必要があるし、患者周辺で発見された中毒起因物質と疑われる物質も大抵の場合患者とともに搬入されているからである。また第Ⅲ項その1でのべたように、中毒の原因になった物質の推定をするために患者やその付添い者に薬剤師が質問をする仕組みにした場合には、その薬剤師が隣接した中毒情報部門や分析部門に所属していれば非常に好都合である。

以上、中毒物質の分析の必要性和分析室の構想のあらましを述べた。わが国における中毒診療が一層の進歩を遂げるよう祈って止まない。

文 献

- 1) (a) 日本中毒情報センター：1987年度受信報告. 中毒研究 2: 305-319, 1989
- (b) 日本中毒情報センター：1989年度受信報告. 中毒研究 3: 419-435, 1990
- (c) 日本中毒情報センター：1990年度受信報告. 中毒研究 4: 395-413, 1991
- 2) Gilman A. G. et. al: 658 (Pergamon Press, The Pharmacological Basis of Therapeutics) New York, 1990
- 3) 須崎紳一郎ら：中毒迅速分析の臨床への応用. 医学のあゆみ 143: 5-9, 1987
- 4) 吉村正一郎ら：127-131 (広川書店、急性中毒ファイル) 1985
- 5) 内藤笑美子ら：Toxi-Lab で死因が究明できたフェノバルビタール中毒死の1例. 中毒研究 4: 173-176, 1991
- 6) 渡部満喜子ら：中毒診断のための検査と毒物分析. 救急医学 12: 1199-1207, 1988
- 7) 福田妙子ら：碁石型防虫剤—比重による鑑別法の検討—. 救急医学 12: 727-731, 1988
- 8) Ellenhorn M J, et al: 569 (Elsevier, Medical Toxicology) New York, 1988
- 9) Proudfoot A T, et al: Paraquat poisoning; Significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet 2: 330-332, 1979
- 10) Clarke E G C: 902-903 (The Pharmaceutical Press, Isolation and Identification of Drugs.2) London, 1975
- 11) (a) 原明宏ら：急性薬物中毒時における迅速スクリーニング法の改良(1). 救急医学 12: 733-739, 1988
- (b) 山本保博ら：緊急薬物分析としてのToxi-Lab法. 救急医学 12: 1755-1762, 1988
- (c) 手嶋大輔ら：TOXI-LABシステム(急性薬物中毒分析法)の評価. 病院薬学 17: 123-132, 1991
- 12) 寺田賢ら：最近の服毒物質分析法の進歩とその現状. 月刊薬事 31: 1539-1547, 1989
- 13) (a) 垣内祥宏ら：「局方製剤内容の再検討」トコン末およびトコンシロップについて. 病院薬学 9: 200-203, 1983
- (b) 鈴木良男ら：トコンシロップの品質評価及びその催吐剤としての臨床効果. 病院薬学 15: 1-4, 1989