

〈特集：意識障害時の救急検査〉

意識障害を引き起す中毒とその分析

福本 真理子

Toxicological analysis of chemicals that cause a disturbance of consciousness

Mariko Fukumoto

Summary A decreased level of consciousness is the most common serious complication of drug overdose or poisoning. It is most often secondary to global depression of the brain's reticular activating system, caused by anticholinergic agents, sympatholytic drugs, generalized central nervous system (CNS) depressants, or toxins that cause cellular hypoxia. Because several conditions could cause poisoning, it is necessary to develop a structured approach to rapidly diagnose and treat reversible causes of this condition. Toxicological analysis is useful to decide the cause of poisoning in emergency departments. The purpose of this article is to argue what we should make to develop the toxicological analysis in Japan.

Key words: Poisoning, toxicological analysis, disturbance of consciousness, toxidrome

I. はじめに

意識障害は、救命救急センターに搬送される重篤な急性中毒患者において最もよく見られる中毒症状のひとつである。意識障害を伴う急性中毒患者の診断、すなわち、起因物質の究明には、短時間で結果が判明する簡易検査が必要であり、さらに特定中毒においては、血中濃度を定量することにより、患者の予後や解毒薬投与の是非を推定することができる。定性、定量を含めた薬毒物検査は、中毒医療において必須の緊急検査であるが、全国医療施設の臨床検査部において、必ずしも日常的に実施されているわけではない。

今回、臨床検査技師を多く擁する生物試料分析科学会のワークショップの場を借りて、中毒医療に携わる医療関係者の集まりである社団法人日本中毒学会の立場で、中毒医療における薬毒物検査の成り立ちと必要性を強調し、その実施の拡大のために両学会の連携を提案させて頂きたい。

II. 本邦における急性中毒の現状

厚生労働統計協会編纂の人口動態統計をみると、中毒死亡者数は例年5000人～7000人を推移している (Fig. 1)。2014年度は4233人で、交通事故死亡者数より約100人多い。そのうち、火

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター
臨床薬学・中毒学研究室
〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
Tel & Fax : (03) 5791-6248
E-mail : fukumotom@pharm.kitasato-u.ac.jp

Clinical Toxicology, Center for Clinical Pharmacy and
Clinical Sciences, School of Pharmacy, Kitasato
University
5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

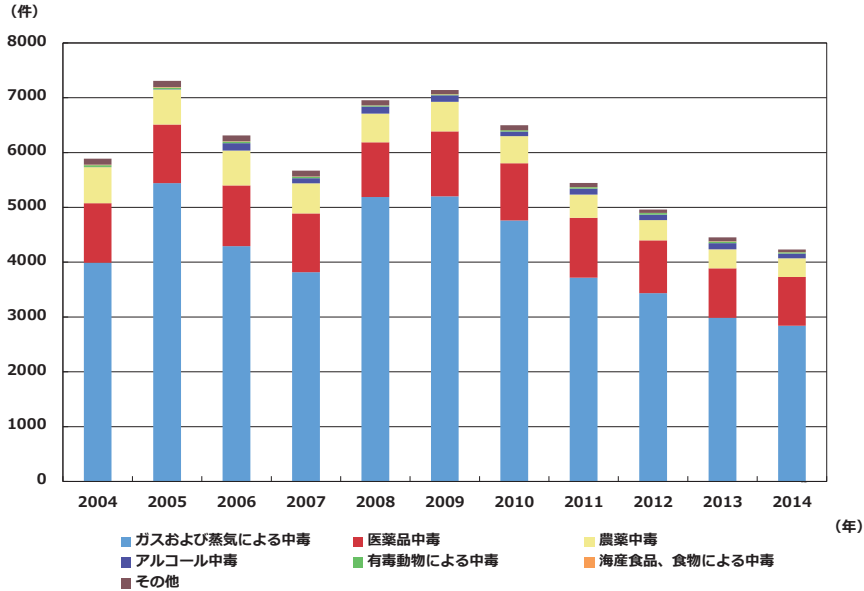


Fig. 1 本邦における急性中毒死亡者数の推移（人口動態統計より集計）

災などによる一酸化炭素や火山ガスの硫化水素などのガス中毒が2843人（67%）、医薬品が889人（21%）、農薬が339人（8%）、ヘビや蜂などの動物は20人、アルコールが89人、食物による中毒は5人である¹⁾。中毒の外因（不慮の事故、加害、自殺など）による分類で中毒死亡件数を見てみると、圧倒的に「故意の自傷および自殺」（故意の摂取：intentional exposure）が70～80%と多く、「不慮の事故」（accidental exposure）による死亡は15～20%にすぎない。

救命救急センターに搬入され、治療を必要とされる中毒患者の多くは、医薬品を多量摂取している。致死的な起因物質は農薬が多いが、症例数は年々減少している。医療施設に搬送される急性中毒患者数の正確な統計はないが、救命救急センターの年間受け入れ患者総数は年間27万人、その約10%が中毒患者であると推定すると、全国で救急搬送される重症中毒患者は少なくとも年間2万人～3万人と概算できる。

一方、家庭内で起こる中毒事故の一番の犠牲者は5歳以下の乳幼児である。（公財）日本中毒情報センターの年間電話受付件数（約33,000件）のうち、5歳以下の乳幼児に関する問い合わせが78%を占めている。5歳以下の乳幼児では99%以上が、65才以上の高齢者では89.7%が、誤飲・誤嚥、誤使用による不慮の事故である（2014年

度受信報告²⁾。また、日本では1歳未満の乳児の問い合わせが米国の3～4倍も多いのが特徴である。その原因となりやすい物質は、タバコ、防虫剤、乾燥剤、化粧品、洗剤などの家庭用品である。中でも単独の製品では圧倒的にタバコ製品が多いのは、日本の社会に特徴的な現象である。また、高齢化が進んでいる現在、次に心配なのは認知症の高齢者である。中毒の事故ではいつも、危険なものか否か、判断が出来ない弱者が被害を受ける。

Table 1 （公財）日本中毒情報センター*が受信した電話問い合わせの内訳

項目	2014年度受信報告
年間電話問い合わせ件数 (タバコ専用応答電話)	33,117 (5,539)
人口1000人に対する中毒発生件数	0.26
5歳以下の小児の中毒の割合(%)	77.8
5歳以下の小児の中毒起因物質 (家庭用品トップ5の割合(%))	
化粧品	17.3
タバコ	13.2
洗浄剤	12.3
乾燥剤、鮮度保持剤	10.4
文具・美術工芸用品	9.0
問い合わせ者の割合(%)	
一般市民	88.0
医療機関	9.3
その他	2.7

*施設概要:大阪と筑波に各一カ所の中毒110番(電話問い合わせ機関)があり、中毒情報担当者は薬剤師・獣医師である。

Ⅲ. 中毒医療における薬毒物分析

これら急性中毒患者の診断・治療に、原因となる中毒物質の分析が活用されるきっかけとなったのは、1998年7月25日に和歌山市内で発生した毒カレー事件である。夏祭り会場でカレーライスを食べた住民が吐き気や手足のしびれを訴え、小学生を含む4人が死亡、63人が中毒症状を訴え緊急搬送された。当時、医療施設や公的分析機関では、緊急時に薬毒物を分析する環境がなかった。初期の簡易検査では青酸の疑陽性が出た。その後、患者検体やカレー鍋から猛毒のヒ素化合物が検出され、亜ヒ酸が原因であると判明するまでに1週間を要した。この事件が発端となり全国で毒物混入事件が多発したことから、政府は関係10省庁の担当局長からなる「毒劇物対策会議」を1998年9月18日に設置し、総合的な対策について検討を行った。それを受けて、事件・事故が発生し中毒患者が救急センターに搬送された際、緊急に中毒起因物質を分析できる体制を整えるために、厚生省（当時）は21億円を計上し、1999年～2000年には、緊急分析用機器が8カ所の高度救命救急センターと47都道府県に各一カ所の救命救急センターに配

備された。

高度救命救急センターに配備された分析機器は、ガスクロマトグラフィー・質量分析器（GC/MS）、高速液体クロマトグラフィー・質量分析器（LC/MS）、誘導結合プラズマ分析・質量分析器（ICP/MS）および蛍光X線分析装置であった。また、救命救急センターに配備されたのは、吸光光度（UV）計付きHPLCおよび蛍光X線分析装置であった。中毒医療の最前線である救命救急センターに分析機器を配備することは、24時間体制で分析が行える、臨床症例と起因物質濃度を経時的に追跡出来る、検体の輸送などを含めた分析に要する時間と臨床現場へのフィードバックに要する時間を短縮できる、等のメリットがあった。こうして、地域ごとに中核となる救命救急センターを選定し、治療薬と共に分析機器を重点配備することにより、中毒医療の効率化が図られた。

Ⅳ. 分析すべき中毒物質

筆者が所属する一般社団法人日本中毒学会では、これに対して「分析のあり方検討委員会」を設け、分析が有用な中毒を調査し、死亡例が

Table 2 日本中毒学会が提言した分析対象中毒物質15品目

薬毒物名	簡易検査とキット名	特異的解毒薬・拮抗剤	定量分析が有用な中毒
三、四環系抗うつ薬	Triage ^①		
バルビタール類	Triage		○
ベンゾジアゼピン系	Triage	フルマゼニル	
プロモバレリル尿素*	有機リン系農薬検出キット ^②		
アセトアミノフェン	アセトアミノフェン検出キット ^③	アセチルシステイン	○
サリチル酸	呈色反応		○
テオフィリン	アキュメーター・テオフィリン ^④		○
有機リン系農薬	有機リン系農薬検出キット ^②	硫酸アトロピン、ヨウ化ブ ラリドキシム	
カーバメート系農薬	Agri-screen AT-10Ticket ^⑤	アトロピン	
グルホシネート	ペーパークロマトグラフィー		○
パラコート・ジクワット	呈色反応、パラコート検知管 ^⑥		○
メタノール	メタノール検知管 ^⑦	エタノール、ホメピゾール	○
ヒ素	メルコクアントヒ素テスト ^⑧	ジメルカプロール	○
青酸化合物	青酸検知管 ^⑨	ヒドロキソコバラミン、チ オ硫酸ナトリウム、亜硝酸 ナトリウム、亜硝酸アミル	
メタンフェタミン	Triage、スマートクリップ ^⑩		

上記キットの販売元は以下の通りである。

- 1) (株)シスメックス、2) (株)関東化学、3) (株)日研化学、4) (株)和光純薬、5) 光明理化学工業、6) (株)メルク、7) (株)セントラル科学貿易

*プロムワレリル尿素(別名)

多い中毒、解毒薬・拮抗薬がある中毒、定量値が治療法の選択基準になる中毒、予後推定が分析により可能な中毒の中から、1999年の時点で15品目の分析対象中毒を選定し、各救命救急センターに配備された分析機器と定性分析キット（簡易検査キット）で対応すべき中毒に関する提言をした。その後も、学会総会時に繰り返し分析講習会を開催し、中毒患者が搬入される救急センターを擁した医療施設では、中毒物質の分析業務体制が整ってきた。

これまで、急性中毒症例の起因物質推定のために、中毒物質の分析を行った場合、高度救命救急センターにのみ、診療報酬が加算されていたが、診療報酬改定により、2014年4月から「急性薬毒物中毒加算」が一般の救命救急センターにも認められた。急性薬毒物中毒加算1（機器分析）5000点の対象となるのは、Table 2の15品目の中から13品目（バルビツール系薬物、プロモバレリル尿素、三環系・四環系抗うつ薬、アセトアミノフェン、サリチル酸、有機リン系農薬、カーバメート系農薬、グルホシネート、パラコート、メタンフェタミン、メタノール、青酸化合物、ヒ素化合物）である。急性薬毒物中毒加算2（350点）については、上記の物質に対し機器分析以外の検査を当該保険医療機関において行い、必要な救命救急管理を実施した場合に算定される。

しかし、分析が有用な対象中毒が選定されてから既に20年近くが経過しており、その後多くの医薬品や農薬、化学物質が急性中毒の起因物

質として登場した。そのため、分析が有用な中毒を再評価し、このリストを更新するためには、急性中毒症例の起因物質を積極的に分析し、それらのデータを蓄積していかなければならない。

V. 意識障害を引き起こす中毒

救急センターに搬入される急性中毒患者は自殺企図で多種類の精神用薬を大量摂取しており、意識障害を呈している場合が多い。昏睡・意識障害を引き起こしやすい薬毒物をTable 3にまとめた³⁾。意識障害・昏睡は、抗コリン薬、交感神経遮断薬による脳の網様体賦活の全般的な抑制や、中枢神経抑制薬、細胞の低酸素を引き起こす薬毒物によって引き起こされる。特に頻度の高い起因物質としては、催眠導入薬、抗精神病薬、抗うつ薬があげられるが、多くの場合、多種類を同時摂取していることが多い。

ベンゾジアゼピン系化合物には、解毒薬としてフルマゼニルがあり、投与により急速に意識が回復するため診断には有効である。しかし、半減期が短いため、一旦覚醒してもすぐ意識が低下することが多い。三環系抗うつ薬を同時に大量摂取している患者では、フルマゼニル投与により三環系抗うつ薬による痙攣を惹起する恐れがあるので、注意が必要である。

バルビツール酸系薬剤や、フェノチアジン系薬剤は、深昏睡や低血圧を起こしやすい。プロモバレリル尿素は、市販薬として薬局で購入できる催眠鎮静薬である。胸腹部X線写真により

Table 3 意識障害・昏睡を引き起こす代表的な薬毒物

作用機序	薬毒物	作用機序	薬毒物
中枢神経抑制	抗コリン薬	細胞の低酸素状態	一酸化炭素
	抗ヒスタミン薬		シアン化合物
	バルビツール酸類		硫化水素
	ベンゾジアゼピン系化合物		メトヘモグロビン血症*
	カルバマゼピン		アジ化ナトリウム
	エタノール及びアルコール類		その他（作用機序不明）
	GHB (γ -hydroxybutyrate)	ジクワット	
	フェノチアジン系化合物	ジスルフィラム	
	催眠鎮静薬	血糖降下薬	
	三環系抗うつ薬	リチウム	
	バルプロ酸ナトリウム	NSAIDs	
	交感神経遮断	クロニジン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン	
		メチルドパ	
	オピオイド	サリチル酸化合物	

* メトヘモグロビン血症を引き起こす薬毒物：局所麻酔薬（リドカイン、ベンゾカイン）、亜硝酸塩類（亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム）、ニトログリセリン、フェナセチン等

Table 4 臨床的に重要なトキシドローム

	意識	呼吸数	血圧	心拍数	体温	瞳孔	その他
オピオイド	抑制	減少	低下	減少	低下	縮小	腸雑音低下
鎮静・催眠薬	抑制	減少	低下	減少	低下	軽度縮小	反射低下、腸雑音低下
交感神経興奮薬	興奮、幻覚	増加	上昇	増加	上昇	散大	痙攣、代謝性アシドーシス、腸雑音低下
コリン作動性薬	正常、昏睡	不定	不定	徐脈	不変	縮小	流涎、流涙、下痢、筋攣縮、喘鳴、腸雑音亢進
抗コリン薬	興奮、幻覚、昏睡	増加	上昇	増加	上昇	散大	口渇、皮膚紅潮、皮膚粘膜乾燥、尿閉、腸雑音低下

薬物塊を確認できることがある。

三環系・四環系抗うつ薬中毒では、意識障害とともに心筋伝導障害による心室性不整脈やQT延長、痙攣、代謝性アシドーシスが、特徴的な中毒症状としてあげられる。

アルコール類は中枢神経抑制の結果、意識障害、昏睡、呼吸抑制が起こる。血中エタノール濃度は急性アルコール中毒の指標として、日常的に検査されるが、測定不可能な場合は浸透圧gapを用いて血中濃度を概算できる。その他の有毒なメタノール、エチレングリコールは、日常的に血中濃度を測定されてこなかったが、2015年12月に新たに解毒薬であるホメピゾール®点滴注射薬が認可されてからは、積極的に測定する施設が増加した。

一酸化炭素、硫化水素などの有毒ガスや、シアン化合物は組織への酸素供給が不十分となり、細胞レベルでの神経傷害を引き起こす。一酸化炭素中毒では、血中COHb濃度の上昇により診断されるが、重症度は必ずしも相関していない。

このほか、原因が不明の場合、患者の症状や臨床検査値の異常からも推定できる場合がある。トキシドローム (toxidrome) とは、ある特定の毒物群が呈する症状や徴候のことをいう。原因不明の症候 (意識障害、瞳孔異常、痙攣、高体温、不整脈、高血圧、低血圧、酸塩基異常など) を認めた場合、中毒も鑑別診断として考慮しなければならない。毒物の種類や数は非常に多いため、固有の原因物質を確定できなくても、トキシドロームにより作用機序の類似した物質群を推定して治療を開始する必要がある。トキシドロームとして、バイタルサインである「意識」「呼吸数」「血圧」「心拍数」「体温」は必須項目であり、「瞳孔異常」「振戦・痙攣」「気道・消化管・尿路・涙管・汗の分泌増加・減少」「呼吸臭」などを考慮する (Table 4)。

VI. 初期診断に有用なスクリーニングキット

Triage DOA®は、8種類の尿中乱用薬物 (フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類および三環系抗うつ薬) の検出に用いるキットである (Fig. 2)。必要な尿試料は140 μLで、15分で結果が出る。原理は金コロイド粒子表面に化学的に標識した薬物と尿中に存在する薬物が試薬として加えた抗体の抗体結合部位を奪い合う競合的結合免疫学的測定法である (Table 5)。中毒症例の多い救命救急センターでは日常的なスクリーニングキットとして汎用されているが、1キット約4000円と高価である点が問題となる。それ以外にも免疫学的測定法を利用した初期スクリーニングキットが開発されており、頻度の高い原因物質は推定できるようになってきた。また、意識障害を引き起こす有毒ガス (一酸化炭素、シアン化水素) については、ガス検知管により半定量が可能となった。しかし、意識障害を引き起こす医薬品は益々増加しており、簡易検出法、スクリーニング方法の確立が追いついていないのが現状である。さらに、機器分析による定量が診断・治療に有用か否かが評価された中毒物質も限られている。



Fig. 2 Triage DOA® ((株) シスメックス)

Table 5 Triage DOA[®]で検出できる乱用薬物のカットオフ濃度

化合物	略名	カットオフ濃度 (ng/mL)
Phencyclidine	PCP	25
Benzodiazepines	BZO	300
Cocaine	COC	300
Amphetamines	AMP	1000
Tetrahydrocannabinol	THC	50
Opiates	OPI	300
Barbiturates	BAR	300
Tricyclic Antidepressants	TCA	1000

VII. 最後に—日本中毒学会との連携体制—

今後、新規医薬品も含めて、分析が有用な中毒物質の対象を拡大していくためには、分析専門家の協力が不可欠である。分析データの蓄積と分析業務の実績により、診療報酬の加算対象が増加し、ひいては各医療施設での薬毒物検査

の日常的实施へと結びついていくものと思われる。

日本中毒学会は、7割が救急医、2割が薬剤師からなり、臨床検査技師・法医学・科捜研など分析専門家の会員数が非常に少ない。臨床に有用な中毒物質の分析を発展させるために、生物試料分析の専門家からなる貴学会との交流を深め、両学会の密な連携体制が確立されることを切望するものである。

文献

- 1) 福本真理子：実践医薬品安全性学—薬剤性障害、副作用、薬物乱用と依存性、そして中毒—185-186, 京都廣川書店, 京都, 2016.
- 2) 公益財団法人日本中毒情報センター：2014年受信報告 28(3): 273-305, 2015.
- 3) Kent R.Olson Ed: Poisoning & Drug Overdose. 6th ed. 18-22, McGraw-Hill Co, New York, 2012.