

グルホシネート含有除草剤の服毒中毒における 血清グルホシネート濃度と重症化の関連

—多施設における前向き調査—

(課題番号 10672144)

平成10年度～平成12年度科学研究費補助金(基盤研究(c)(2))

研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 小山 完 二

(筑波大学臨床医学系 救急医学)

はしがき

バスタ[®]液剤(主成分のグルホシネート[18.5%]のほか界面活性剤[30%]を含有する)は、1984年に登録された含リンアミノ酸系の非選択性除草剤である。園芸店や量販店で広く販売され一般人でも制限なしに手軽に入手できるためか、自殺目的による服毒中毒が増加している。日本中毒情報センターが受信した本中毒の問い合わせは年間50件前後であり(1995年度は除草剤の中で第1位)、問い合わせされなかった症例を含めるとわが国で年間100~200名の患者が発生していると推定される¹⁾。この農薬はアメリカ合衆国やイギリス、フランスをはじめとする世界の80ヶ国あまりで広く使用されており、韓国、ドイツ、フランス、カナダではすでに患者が発生している。

バスタ[®]液剤を服毒した場合、服毒直後に嘔吐するが、その後は症状に乏しく一見軽症に見える。しかし服毒後6時間~40時間という長い潜伏期を経た後に昏睡、全身痙攣、呼吸停止といった重篤な症状が急激に発現する^{1, 2)}。死亡率は約20%に及び、死因はグルホシネートによる呼吸不全と、製剤中の界面活性剤による循環不全である^{2, 3)}。グルホシネートはグルタミン酸の類似化合物であり、植物体内でグルタミン合成酵素の活性を阻害することにより除草作用を発揮する⁴⁾。哺乳類では脳内の代謝調節型グルタミン酸受容体へ作用することや、グルタミン酸の代謝に影響を与えることが推測されているが詳しい作用機序は解明されていない^{5, 6)}。界面活性剤の循環系に対する作用としては心刺激作用、心抑制作用、一酸化窒素を介する血管弛緩作用が指摘されている^{3, 7)}。

この中毒に対しては有効な拮抗薬がなく、胃洗浄、活性炭投与、強制利尿、血液浄化法など、中毒の一般的な治療を行なっても重症化することが多い^{1, 2, 8, 9)}。従って呼吸管理や循環管理を中心とする的確な全身管理が重要であるが、症状が遅発性にかつ急激に増悪するので医師の対応が遅れ、患者が不幸な転帰をたどる場合がある。逆に、重症化するかもしれないという危惧から、軽症例に対して血液浄化法や機械的人工呼吸など過剰な診療が行なわれることもある。もしも、重症化するかどうかをあらかじめ予測できれば、より安全かつ適切に全身管理を行なうことが可能となる。

服毒量から重症化を推定することはある程度可能だが^{1, 2)}、服毒量の推定には誤差を伴い、嘔吐する量や消化管からの吸収率には個体差があるので重症化を正確に予測することは難しい。そこで我々は、血中のグルホシネート濃度([GLF]s)と患者の重症化との関連を検討することを計画した。これまでに行なった予備調査の結果では、重症例は、軽症例と比較し[GLF]sが高く推移する傾向が明瞭に認められ

た¹⁰⁾ (添付文献1参照)。しかし、この予備調査は後向き調査なので、個々の症例の所見のとり方やグルホシネートの定量法が統一されていなかった。そこで今回計画した研究では、多くの医療機関の協力を得られたので、あらかじめフォーマットを定めて前向き調査を行ない、定量法を統一した上で[GLF]sと重症化との関連をより正確に検討し、併せて服毒量と重症化との関連と比較することを目的とした。

文献

- 1) 小山完二: グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒. 日本病院薬剤師会雑誌 35: 67-69, 1999.
- 2) 小山完二: グルホシネート製剤中毒. 中毒研究 8: 391-398, 1995.
- 3) Koyama K et al: Cardiovascular effects of a herbicide containing glufosinate and a surfactant: *in vitro* and *in vivo* analysis in rats. Toxicol Appl Pharmacol 145: 409-414, 1997.
- 4) Ebert E et al: Summary of safety evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. Fd Chem Toxicol 28: 339-349, 1990.
- 5) Hack R et al: Glufosinate ammonium-Some aspects of its mode of action in mammals. Fd Chem Toxicol 32: 461-470, 1994.
- 6) 小山完二: グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒. 医学のあゆみ 185: 192-193, 1998.
- 7) Koyama K et al: Nitric oxide mediated vasorelaxation induced by polyoxyethylene laurylether sulfate. Toxicol Appl Pharmacol 145: 294-300, 1997.
- 8) Koyama K et al: Delayed and severe toxicities of a herbicide containing glufosinate and a surfactant. Vet Hum Toxicol 36: 17-18, 1994.
- 9) 広瀬保夫, 三井田 努, 本田 拓 他: グルホシネート中毒の1例. 日本救急医学会雑誌 3: 88-91, 1992.
- 10) 小山完二 他: グルホシネート含有除草剤 (バスタ[®]液剤) の服毒中毒における患者の重症化と血清グルホシネート濃度との関係. 日本救急医学会雑誌 8: 617-618, 1997.

研究組織

研究代表者	小山完二	筑波大学・臨床医学系・講師
研究分担者	阿久沢尚士	群馬県警察本部・科学捜査研究所・主任研究員
	幸田幸直	筑波大学・臨床医学系・教授
	後藤勝年	筑波大学・基礎医学系・教授

本研究のために『グルホシネート中毒研究グループ』（代表、小山完二）を結成し、研究協力者となっていた。これらの研究協力者に依頼し中毒の症例を収集した。

研究協力者（順不同）

田勢長一郎（福島県立医科大学）、松本幸夫（福島県立医科大学）、松宮直樹（土浦協同病院）、広瀬保夫（新潟市民病院）、堀 寧（新潟市民病院）、丸山正則（新潟県立中央病院）、小林弘之（白根健生病院）、森博美（大垣市民病院）、郡山一郎（産業医科大学）、奥田孝範（大手町病院）、飯盛恵美子（聖マリア病院）、柳田国夫（東京医科大学霞ヶ浦病院）、中村日出子（茨城西南医療センター）、飯塚正（茨城西南医療センター病院）、小野幸夫（埼玉医療生協羽生病院）、石井義孝（深谷赤十字病院内科）、高橋 宏（筑波大学臨床医学系）、大橋教良（筑波メディカルセンター病院）、後藤京子（日本中毒情報センター）、石沢淳子（日本中毒情報センター）、吉岡敏治（日本中毒情報センター）、遠藤容子（日本中毒情報センター）、石川晶子（日本中毒情報センター）、川名正徳（アベンテイス、クロップ、サイエンスジャパン）、赤羽正隆（アベンテイス、クロップ、サイエンスジャパン）

研究経費

平成10年度	1,900	千円
平成11年度	500	千円
平成12年度	900	千円
計	3,300	千円

研究発表

ア) 学会誌等

小山完二, 幸田幸直, 阿久沢尚士 他: グルホシネートの薬物動態—ウサギを用いた基礎的検討. 日本救急医学会誌 9 : 556~557, 1998.

小山完二: グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒. 医学のあゆみ 185 : 192-193, 1998

小山完二: グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒. 日本病院薬剤師会雑誌 35 : 67-69, 1999.

Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K et al: A Toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. Hum Exp Toxicol 18: 305-308, 1999.

Koyama K: Glufosinate and surfactant: which component produces effects on the central nervous system in acute oral BASTA poisoning? Vet Hum Toxicol 41: 341, 1999.

Takahashi H, Toya T, Matsumiya N, and Koyama K: A case of transient diabetes insipidus associated with poisoning by a herbicide containing glufosinate. Clinical Toxicology 38: 153-156, 2000.

小山完二: グルホシネート (バスタ[®]液剤). 救急医学 25 : 141-143, 2001.

イ) 学会発表

阿久沢尚士, 奥田孝範, Hans-Jurgen Werner, 川名正徳, 郡山一明, 田勢長一郎, 広瀬保夫, 小山完二: 血清中グルホシネートの定量—高速液体クロマトグラフィーとガスクロマトグラフィーの比較. 第20回日本中毒学会総会, 1998年7月11日, 宇部.

小山完二, 高橋 宏, 松宮直樹 他: HPLCによる血清グルホシネート濃度の迅速測定—バスタ[®]液剤の服毒中毒における有用性. 第13回日本中毒学会東日本部会, 1999年1月30日, 東京.

本田智靖, 中島光一, 東 治道, 飯盛恵美子, 小山完二 他: バスタ[®]液剤経口中毒症例におけるグルホシネート (GLF) 体内動態の解析. 第21回日本中毒学会総会. 1999年7月16日, 東京.

小山完二, 広瀬保夫, 田勢長一郎 他: グルホシネート含有除草剤を服毒した患者の重症化と血清グルホシネート濃度との関連. 第27回日本救急医学会総会, 1999年11月12日, 東京.

Koyama K, Hirose Y, Iimori E et al: Toxicokinetics of glufosinate-analysis in 2 patients with acute oral BASTA poisoning. 20th International Congress of European Association of poisons Centres and clinical Toxicologists. May 5, 2000, Amsterdam.

Koyama K, Hirose Y, Tase C et al: Serum glufosinate level predicts severity of poisoning caused by the herbicide containing glufosinate. 20th International Congress of European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. May 5, 2000, Amsterdam.

小山完二, 広瀬保夫, 田勢長一郎 他: バスタ[®]液剤服毒中毒の重症化—推定服毒量と血清グルホシネート濃度 ([GLF] s) の比較. 第22回日本中毒学会総会, 2000年7月8日, 広島.

ウ) 出版物

小山完二: グルホシネートと界面活性剤による中毒. 多賀須幸男, 戸田剛太郎 編, 今日の治療指針. 医学書院, 東京, 1999, pp 120—122.

Koyama K: Pesticides and agricultural chemicals. Webb AR, Shapiro MJ, Singer M, and Suter P ed., Oxford textbook of critical care. Oxford University Press, Oxford UK, 1999, pp657-659.

研究成果

【目的】

グルホシネート含有除草剤（バスタ[®]液剤）を服毒した患者は服毒直後には軽症に見えるが、服毒6時間以上経って昏睡、痙攣、呼吸停止など重篤な症状が発現する^{1) 2)}。これらの症状は急激に発現するため呼吸停止などに対する医師の対応が遅れ患者が不幸な転帰をたどる場合がある。また逆に、重症化するかもしれないという危惧から、軽症で経過する患者に血液浄化法や気管内挿管、機械的人工呼吸、抗痙攣剤の投与などの過剰な治療が行なわれる場合もある。もしも、あらかじめ重症化するかどうかを予測できれば安全かつ適切な患者管理が可能となる。

服毒中毒の重症化の指標として、一般的に知られているのが推定服毒量である。しかし服毒量の推定には必ず誤差を伴うことや、嘔吐する量や消化管からの吸収率に個体差があるなどの理由により、推定服毒量から重症度や患者の予後を正確に予測することは難しい。

推定服毒量よりも正確に重症度を反映する指標として、血中の薬物濃度が知られている。血中薬物濃度と患者の症度との関連を探る研究が、アセトアミノフェン³⁾やパラコート⁴⁾をはじめ多くの薬毒物で行なわれており、臨床上、広く応用されている。本研究では、患者来院時のグルホシネートの血清中濃度（[GLF]s）と重症化の関連について検討し、推定服毒量と重症化の関連と比較した。

【方法】

1) 研究組織

研究代表者

小山完二 筑波大学・臨床医学系・講師

計画の立案、検体の収集
[GLF]sの定量

研究分担者

阿久沢尚士 群馬県警察本部・科学捜査研究所

[GLF]s定量の指導

幸田幸直 筑波大学・臨床医学系・教授

患者調査と重症化の評価
薬物動態の解析

後藤勝年 筑波大学・基礎医学系・教授

重症化と[GLF]s定量結果の
関連性の評価

2) 患者調査と検体の収集

一つの医療機関でバスタ[®]液剤の中毒の症例を多数経験することは困難である。そこで本研究のために『グルホシネート中毒研究グループ』（以下、研究グループ。

代表、小山完二)を結成し、研究協力者となっただき、バスタ[®]液剤の服毒中毒の症例が搬入された場合に、あらかじめ配布した研究計画書(別紙1)に沿い、患者の診療ならびに検体の採取を行なった。

《症例収集のための研究協力者(順不同)》

広瀬保夫(新潟市民病院)、田勢長一郎(福島県立医科大学)、郡山一明(産業医科大学)、森 博美(大垣市民病院)、奥田孝範(大手町病院)、飯盛恵美子(聖マリア病院)、高橋 宏(筑波大学臨床医学系)、松本幸夫(福島県立医科大学)、松宮直樹(土浦協同病院)、堀 寧(新潟市民病院)、丸山正則(新潟県立中央病院)、小林弘之(白根健生病院)、中村日出子(茨城西南医療センター)、飯塚正(茨城西南医療センター病院)、小野幸夫(埼玉医療生協羽生病院)、石井義孝(深谷赤十字病院内科)、柳田国夫(東京医科大学霞ヶ浦病院)

また、上記と同一の研究計画に基づいて、(財)日本中毒情報センターの協力を仰ぎ、同センターへ問い合わせのあった症例について調査を行なった。その際、中毒情報センターはグルホシネート中毒連絡表(別紙2:受信時に中毒センターが記入)を研究グループ代表に直ちにFAXで送信し、患者調査表(別紙3:医療機関が記入し、後日回収)と研究計画(別紙4)を医療機関に郵送した。また電話等にて中毒情報センターと研究グループ代表、当該医療機関の3者が逐次連絡を取り合い研究を遂行した。

《日本中毒情報センターにおける研究協力者》

後藤京子、石沢淳子、遠藤容子、石川晶子、大橋教良、吉岡敏治

採取された検体は株式会社エスアールエルの病院間メールサービス、あるいは冷凍宅急便により、凍結したまま筑波大学臨床医学系に輸送し、グルホシネートの測定に供した。

3) 対象と重症化の評価

研究グループが収集し、[GLF]sを測定した99症例(表1)を対象に、来院時[GLF]sを服毒後の時間に対し片対数で表示した。血清濃度を重症化の指標にする際、服毒後の時間を考慮した理由は、薬物の濃度は一般的に時間の経過に従い変化するためである。また、片対数で表示した理由は、予備調査で我々が報告したように、それぞれの症例の[GLF]sの推移が服毒後の時間に対して片対数でプロットした場合、急性期にはほぼ直線的に低下しており、重症と軽症の判別ラインを直線で引く上で有用であると考えられたからである⁵⁾(添付文献1参照)。

重症化の指標としては昏睡、呼吸停止、全身痙攣の3つの所見を取り上げた。その理由はこれらの所見が患者管理上、気道の確保、人工呼吸、痙攣管理など患者の救命に直接結び付く重要な所見だからである。これら3つの所見の1つ以上を呈した症例を重症、いずれをも呈さなかった症例を軽症とした。

一方、服毒量を推定し得た105症例を対象に、服毒量と重症化との関連を検討した。また、『研究組織』の項に示したように、グルホシネートの定量、重症化の評価、定量結果と重症化の関連性の評価は、それぞれを異なる研究者が行なった。

4) 薬物動態の解析

重症と軽症の判別ラインの正合性を検討する目的で、[GLF]sの時間経過と尿中の排泄量を詳細に検討し得た2症例については、薬物動態の解析を行なった^{6, 7)}。薬物動態は、いくつかの仮定のもとに解析を行なった。それらの仮定は1) [GLF]sの推移が2-コンパートメントモデルに適合する、2) 得られた[GLF]sの推移曲線を服毒時刻まで外挿し曲線下面積を計算する、3) 動物実験の結果⁸⁾から、尿中総排泄量は吸収量の90%とする、の3点である。

5) グルホシネートの測定

生体試料中のグルホシネートは研究分担者の阿久沢らが開発した方法に準拠し、検体をアセトンで除蛋白した後、9-fluorenylmethyl chloroformateでラベル化し、蛍光検出器を用いて高速液体クロマトグラフィーにより定量した⁹⁾。この測定法による結果が従来行なわれていたガスクロマトグラフィーによる結果と良好な相関を示すことをあらかじめ検討しておいた¹⁰⁾。

5) 製剤についての情報

製剤に関する種々の情報を株式会社アベンテイス、クロップ、サイエンスジャパンの川名正徳、赤羽正隆の両氏に提供していただいた。

【結果】

各症例の来院時[GLF]sを服毒後の時間に対し片対数グラフにプロットしたところ、重症例は軽症例に比べ明らかに上方に位置していた(図1)。予備調査⁵⁾(添付文献参照)では各症例において急性期は片対数表示の[GLF]sが時間経過とともに直線的に低下していたため、重症と軽症の判別ラインには直線を用いることとした。しかし、一本の判別ラインで重症と軽症を明確に分けることはできなかつたため、判別ラインを2本設けた。すなわち、服毒2時間後70ppmを始点とし8時間後5ppmを終点とする直線(A)より下ではすべて軽症、服毒2時間後210ppmを始点とし服毒8時間15ppmを終点とする直線(B)より上ではすべて重症、2直線の間は重症と軽症

が約半数ずつ混在していた。軽症領域の症例では神経症状は認められなかったが、混在領域に存在する軽症例の中には失調や振戦などの神経症状が認められた症例があった。

推定服毒量と重症化の関係については軽症例グループと重症例グループに分け、各症例の推定服毒量をグループごとにプロットした(図2)。その結果、重症化の目安である推定服毒量100ml以上²⁾では64%が重症、100ml未満では76%が軽症であったが、服毒量によらず重症と軽症が広い範囲にわたり混在していた。従って、判別ラインあるいは混在領域をどのように設定しても、重症例と軽症例を明確に分けることは困難であった。

薬物動態を解析し得た2症例(表2-a)について、得られた薬物動態学的パラメーターを表2-bに示した^{6,7)}。予備調査の結果からも予想していたことであったが、これら2症例の分布半減期は図1における判別ラインの傾き(半減期にして約1.6時間)と類似の値となった。〔6〕については添付文献2参照]

【考察】

本研究の目的はバスタ[®]液剤中毒の患者管理を安全かつ適切に行なうためであるが、本研究の必要性について研究協力者の堀、広瀬らは二つの症例をもとに検討している¹¹⁾。第1例はバスタ[®]液剤をさかずき一杯(30~40ml)しか服毒していないため軽症のまま経過するだろうと思われたが、服毒30時間後に突然意識レベル低下と呼吸抑制が出現し、気管内挿管と人工呼吸が行なわれた症例である。第2例はバスタ[®]液剤を約180ml服毒したので重症化すると予測され、鎮静剤投与下に気管内挿管が行なわれた症例である。この症例は結局、呼吸抑制や痙攣が認められず軽快した。後日測定した[GLF]sは第1例が40.5 ppm(服毒6時間後)、第2例が0.5 ppm(服毒7時間後)であり、両症例とも[GLF]sにより重症化を予測していれば正しい結果が得られ、適切な患者管理が可能であったと考えられた。推定服毒量を重症化の指標として用いた場合には、重症化について誤った予測結果が出る可能性が少なからずあることは、今回の研究結果の図2をみれば明らかである。

臨床医学の立場からとは別に、法医学の立場からも本研究の必要性は高い。バスタ[®]液剤を服毒した患者の死亡の原因や犯罪のメカニズムを解明する上で[GLF]sが有力な手がかりとなる場合がある。特殊な例かもしれないが、夫が妻を殺害した後でバスタ[®]液剤を服毒し、妻は死亡し夫は救命されたが、犯行当時の状況を記憶していなかったという事例があった¹²⁾。重症のバスタ[®]液剤中毒では回復後、服毒前後の状況をまったく覚えていないのが普通だが、この事例ではバスタ[®]液剤中毒の

ために健忘症が出ているのか、それとも意図的に自供を拒んでいるのかが一つの問題であった。もしも早期の[GLF]sが測定できていればこの問題を解決する上で、きわめて有用であったのではないと思われる。

本研究で示した二つの判別ライン（図1）は、得られたデータから結果的に引かれたものである。この判別ラインの設定に際してはなんらかの理論が先にあったわけではない。これらのラインが論理的に正しいかどうかということは別の問題であり、A線とB線というラインを人為的に設定したならば重症例と軽症例が図のように分布したので、A線とB線は判別ラインとして臨床の現場で使えるだろうということなのである。しかしながら、我々が判別ラインを図1のように設定した経緯としては以下の諸点が挙げられる。

1) 判別ラインが直線であることとその傾きについて

予備調査の段階で得られた経時的な[GLF]sの変化は片対数グラフ上、直線的であり、判別ラインとして図1におけるA線と同じ直線（2時間70 ppmを始点とし8時間5 ppmを終点とする直線）が考案されていた⁵⁾（添付文献参照）。ある一つの症例について、経時的な[GLF]sの変化を示すラインが判別ラインと交叉した場合、同一の症例が測定のポイントにより重症領域と軽症領域の両方に存在することになる。このような判別結果がでてこないように、各症例の[GLF]sの経時的变化に併せて結果的に得られたのが固有の傾きを持ったA線という直線である。

今回、薬物動態を解析した2症例においては、40時間あまりの長時間にわたり[GLF]sを追跡したところ、[GLF]sの変化は片対数グラフ上、若干下に凸カーブを描いていたために2-compartment modelを用いて解析した^{6, 7)}。しかし、判別ラインがカバーする2-8時間にかけては明らかに直線的に[GLF]sが減少していた。A線とB線の傾きは半減期でいうと約1.6時間であるが、この値は2症例の解析で得られた分布半減期（表2-b）と大体同じレベルとなった。すなわち急性期の傾きの主役をなす分布相に沿って判別ラインの傾きは設定されたことになる。

2) 判別ラインが2時間を始点とし8時間を終点とすることについて

服毒中毒の場合、最高の血中濃度を示すまでにある程度の時間（Tmax）を要するため、A線B線の始点を服毒時刻に接近させすぎるとは大きな過誤の原因となる。今回の調査では、服毒30分後と60分後にほぼ同じ[GLF]sを示した症例があり、他の症例ではすべて60分以降は[GLF]sが減少していた。従って、Tmaxは服毒60分よりも若干早い時間ではないかと考えられた。依って、少々安全域を見越して服毒後2時間を判別ラインの始点とした。一方、服毒後8時間をすぎると[GLF]sの減少が緩やかとなる症例が散見されたため⁵⁾、1)に述べたように判別ラインが[GLF]sの経時的变化と交叉しないよう、判別ラインの終点を8時間とした。もしも、判別ラインをこれ以上延長しようとするならば、ラインは下に凸のカーブを描くの

ではないかと予測される。

[GLF]sの経時的変化とは別に、実際の臨床的な面からも2時間を始点とし8時間を終点とすることの意味がある。まず始点については、患者が来院するのは通常、服毒後1時間前後であるのでそれ以前の採血は困難であることが挙げられる。そして終点については、重症化は服毒8時間以降に起こりはじめ、ほとんどの症例で20時間以内に重症化する。従って、重症化の予測を目的とするならば重症化する以前に採血し測定しなければ意味がない。検体を患者が収容された病院から測定機関まで搬送する時間的なロスを考慮すると、服毒後あまり長い時間経過して採取された検体は重症化の判定に間に合わない。

予備調査⁵⁾では判別ラインは一本、すなわちA線のみであったが、本調査を進めていくにつれ、軽症であってもA線よりも若干上方に位置する症例が存在することが明かとなった。そこで、重症化を判別するという視点からA線よりも少し上方にA線と平行するB線(2時間210 ppmを始点とし8時間15 ppmを終点とする直線)を設定したところA線とB線に挟まれた領域では重症と軽症がほぼ同じ割合で混在し、B線よりも上の領域では全例が重症であった。一本のラインで重症例と軽症例がクリアに分けられなかった理由には、服毒時刻の推定についての誤差、脳に対するグルホシネートの毒性についての個体差、の二点が考えられた。服毒時刻の推定はこの判別ラインを臨床の現場で使用する際に最も注意すべき点であり、今回の研究においても、各症例についてさまざまな角度から服毒時刻の確認を行なった。

推定服毒量は重症化の指標として最も簡便な方法といえるが、[GLF]sと比べると正確性に劣ることが明らかであった。原因として服毒量の推定誤差や症例による嘔吐した量の違い、胃洗浄のやり方や胃洗浄施行までの時間、消化管からのグルホシネートの吸収率についての個体差などが絡んでいると考えられた。

図2に示した推定服毒量には重症群と軽症群の間に有意な差がある($P < .0001$ 正規分布を示していないのでMann-Whitney Uにより検定した)。また、従来言われてきたように、重症化する服毒量の目安を100 ml²⁾とした場合、100ml以上を服毒した症例($n=67$)と100 ml未満を服毒した症例($n=38$)では重症化する割合に有意な差が認められた($\chi^2 p=.00007$)。しかしながら、重症群においても軽症群においても推定服毒量が10 ml~500 mlの広い範囲に分布している。従って、重症化する服毒量の基準をどの量に設定し、あるいは重症と軽症の混在領域をどのように設定したとしても、重症化するかどうかを確実に予測することはできない。

【結語】

来院時[GLF]sはバスタ[®]液剤の服毒中毒の重症化を推定服毒量よりも明確に反映する。得られた[GLF]sによる予測結果にもとずき、確実に重症化が予測される症例には先手をうって、鎮静剤や抗痙攣剤の投与下に気管内挿管を行ない、さらに機械的人工呼吸を開始するなどの患者管理を行なうことができる。また、[GLF]sが重症と軽症の混在領域にある場合には、重症化に備えIUCベットや人工呼吸器を確保し、嚴重な患者モニターを行なうべきである。また、軽症のまま経過すると予測される症例には、血液透析や直接血液灌流などの不必要な治療を行わずに経過を観察していればよい。

高速液体クロマトグラフィーを用いれば、[GLF]sを3～4時間で定量し、重症化する前に結果を得ることが可能である¹⁰⁾。[GLF]sを迅速に測定する体制が充実することを望みたい。

【文献】

- 1) 小山完二: グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒. 日本病院薬剤師会雑誌 35: 67-69, 1999.
- 2) 小山完二: グルホシネート製剤中毒. 中毒研究 8: 391-398, 1995.
- 3) Rumack BH and Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 55: 871-876, 1995.
- 4) Proudfoot AT and Stewart MS: Paraquat poisoning: Significance of plasma-paraquat concentration. The Lancet (2): 330-332, 1979.
- 5) 小山完二 他: グルホシネート含有除草剤 (バスタ[®]液剤) の服毒中毒における患者の重症化と血清グルホシネート濃度との関係. 日本救急医学会雑誌 8: 617-618, 1997.
- 6) Hirose Y, Kobayashi M, Koyama K et al: A Toxicokinetic analysis in a patient with acute glufosinate poisoning. Hum Exp Toxicol 18: 305-308, 1999.
- 7) 本田智靖, 中島光一, 東 治道, 飯盛恵美子, 小山完二 他: バスタ[®]液剤経口中毒症例におけるグルホシネート (GLF) 体内動態の解析. 第21回日本中毒学会総会. 1999年7月16日, 東京.
- 8) Ebert E, Leist KH and Mayer D: Summary of safty evaluation toxicity studies of glufosinate ammonium. Fd Chem Toxicol 28: 339-349, 1990.
- 9) 阿久沢尚士, 赤岩英夫: 蛍光検出-高速液体クロマトグラフィーによるDL-ホモアラニン-4-イル (メチル) ホスフィン酸の検出. 分析化学 46: 69-74, 1997.
- 10) 阿久沢尚士, 奥田孝範, Hans-Jurgen Werner 他: 血清中グルホシネートの定量-高速液体クロマトグラフィーとガスクロマトグラフィーの比較. 第20回日本中毒学会総会, 1998年7月11日, 宇部.
- 11) 堀 寧, 広瀬保夫, 小山完二 他: 服毒量からは予想外の臨床経過, 血中濃度を呈したグルホシネート中毒の2例-血清グルホシネート濃度の緊急測定の必要性について. 第13回日本中毒学会東日本地方会, 1999年1月30日, 東京.
- 12) 渡辺敏明, 佐野琢也 両先生 私信.

表1 患者構成—[GLF]S 測定症例

	症例数	年齢	男	女
軽症例	48	20~89	28	20
重症例	51	21~86	21	30

来院時血清グルホシネート濃度 (ppm)

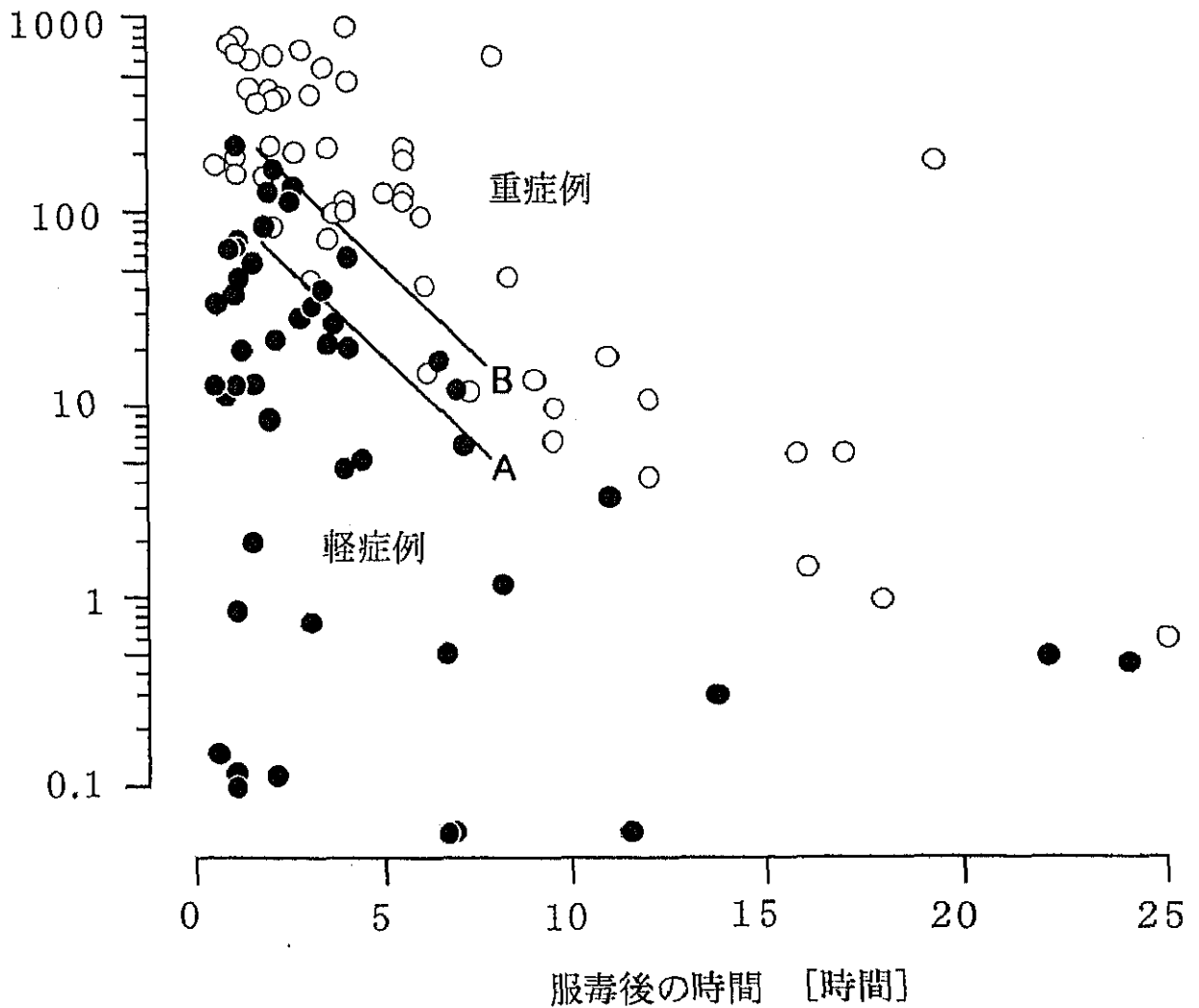


図1 来院時血清グルホシネート濃度と患者の重症化

昏睡、呼吸停止、全身痙攣のいずれかを呈した症例を重症、いずれをも呈さなかった症例を軽症とした。

A：服毒2時間70ppmを起点とし、8時間5ppmを終点とする直線

B：服毒2時間210ppmを起点とし、8時間15ppmを終点とする直線

Aより下ならば軽症、Bより上ならば重症、AとBの間は重症と軽症が混在していた。

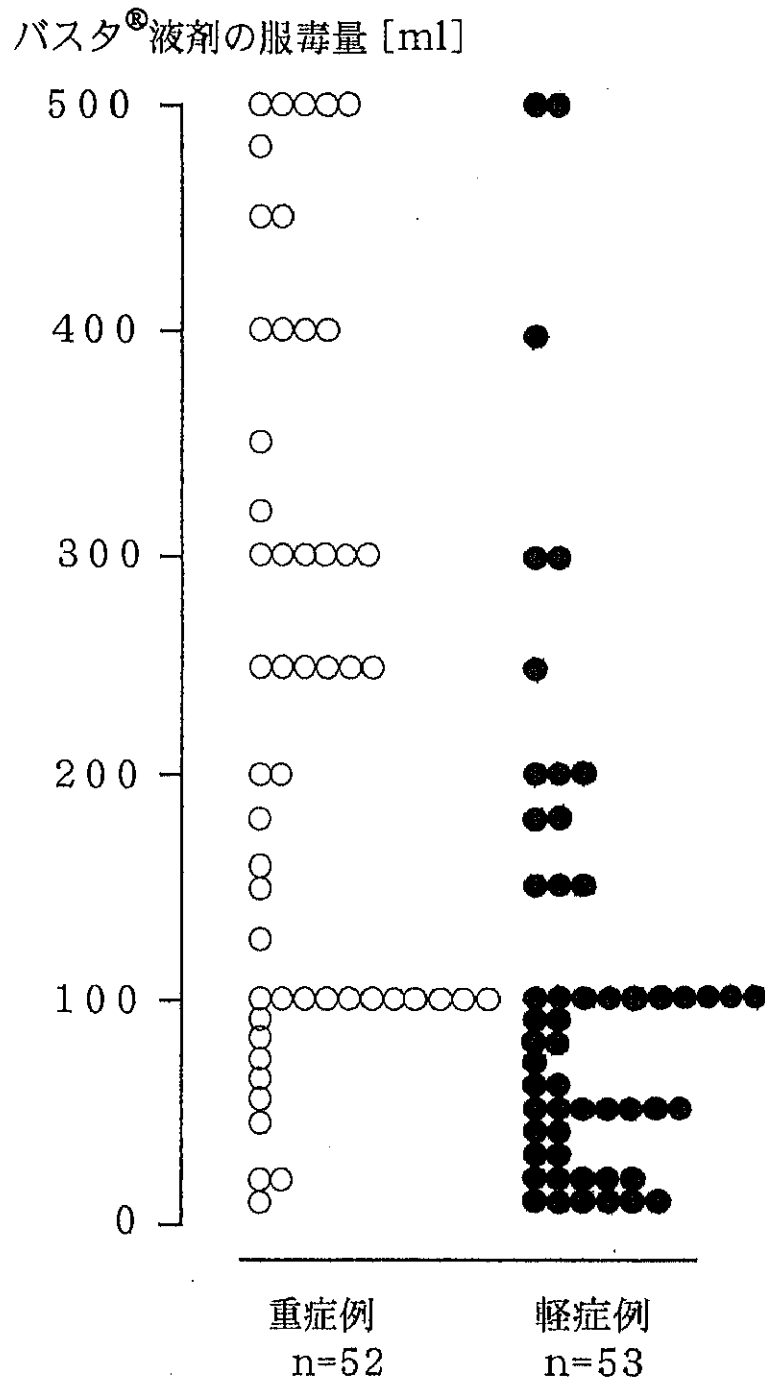


図2 バスタ[®]液剤の服毒量と患者の重症化

昏睡、呼吸停止、全身痙攣のいずれかを呈した症例を重症、いずれをも呈さなかった症例を軽症とした。

100ml未満の症例の76%が軽症、100ml以上の症例の64%が重症であったが、重症、軽症とも服毒量がほぼ全領域にわたり分布しているため、服毒量から重症化を正確に予測することは困難である。

表 2 - a 薬物動態の解析を行なった 2 症例

	症例 1 ⁶⁾ 65歳, 男, 50kg	症例 2 ⁷⁾ 46歳, 女, 42kg
推定服毒量	~300 ml	~200 ml
発症までの時間	?	14 時間
臨床症状		
昏睡	? ^{*)}	+
呼吸停止	? ^{*)}	+
全身痙攣	? ^{*)}	+
機械的人工呼吸	5 日間	10 日間
血液浄化法	—	—
合併症	—	—
予後	生	生

*) あらかじめ鎮静剤投与下に気管内挿管し人工呼吸器を装着したため臨床症状は不明であった。
(添付文献 2 参照)

表 2 - b 各症例の薬物動態学的パラメーター

	症例 1 ⁶⁾	症例 2 ⁷⁾
濃度曲線下面積 (h·mg/ml)	3657.6	1389.7
分布容量 (L/kg)	1.44	1.92
全クリアランス (L/kg/h)	0.103	0.144
分布半減期(h)	1.84	1.23
排泄半減期 (h)	9.59	9.22

《研究計画》

(980709、研究責任者：小山、広瀬、郡山、田勢)

グルホシネート含有除草剤の血清グルホシネート濃度と患者の重症化との関係

(1) 目的

グルホシネート含有除草剤中毒の患者において、血清グルホシネート濃度と患者の重症化との間に密接な関係が有ることが、retrospective studyで明らかになりつつある。今回の研究の目的は、症例数を増すとともに、重症例と軽症例の判別ラインがpharmakokineticsの面から妥当であるかどうかをprospective studyを行なうことにより検討する。

(2) 対象：研究協力病院に搬入された、グルホシネート含有除草剤の服毒中毒の患者。

(3) 方法

(ア) 治療

患者の治療は、胃洗浄、活性炭と下剤の投与、補液による多少の利尿（利尿薬は使用しない）など中毒の一般的な治療を行ない、服毒24時間以内に終了する。また、対症療法（昇圧薬の投与、抗痙攣薬の投与、人工呼吸など）などを必要に応じて行なう。

(イ) 試料の採取

a) 通常の試料の採取

来院時血清 採取量：2mlの血液を採取し、そこから得られた血清

b) 薬物動態について詳細な検討を行なう場合

血清：来院時、

～服毒12時間後まで：2時間ごと、

～服毒24時間後まで：3時間ごと、

～服毒72時間後まで：12時間ごと

第7病日（初日を第1病日とする）

尿：来院時（初尿）、

以降、1日蓄尿を第7病日まで連日 採取量：2ml

1日蓄尿の量を第7病日まで記載する

(ウ) 測定

各試料中のグルホシネート濃度をHPLCにより定量する。

(エ) 経過の記録

主治医は、患者の経過を調査表に記入する。

(オ) 判定

血清グルホシネート濃度と患者の重症化との関係について、測定、調査表の記入、結果判定はそれぞれ別の研究者が担当し、各症例のpharmacokineticsの解析結果と併せ、判別ラインを作成する。

グルホシネート中毒連絡表 (980721 小山)

筑波大学臨床医学系

小山完二 行

FAX : 0298-53-3039

〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

TEL : 0298-53-3210

グルホシネート関連中毒の発生を連絡します。(記入可能な項目を記入する)

相談者 _____ 職種： 医師、薬剤師、看護婦、その他 _____

担当医 _____

病院名 _____

所在地 _____

電話番号 _____ FAX番号 _____

1) 患者名 _____ 年齢 _____ 才

2) 推定服毒量 _____ ml

3) 服毒時刻 平成____年 ____月____日 (午前, 午後) ____時 ____分

4) 来院時刻 ____月____日 (午前, 午後) ____時 ____分

5) 受信時刻 ____月____日 (午前, 午後) ____時 ____分

6) 受信時の臨床所見

異常 (なし, あり: 意識, 呼吸, 血圧, その他 _____)

6) 中毒センターから担当医への説明 (各項目をチェックする)

ア) 調査への協力の了解を医師から得た。

イ) 患者と医師のプライバシーを守ることを説明した。

ウ) 検体の容器には、検体の種類と採取日時を明記するよう指示した。

エ) 検体の発送については研究グループ事務局からの指示を待つよう説明した。

オ) 調査表を送るので、患者が軽快した後、記入し返送するよう依頼した。

連絡表の作成日時 平成____年 ____月____日 (午前, 午後) ____時 ____分

日本中毒情報センター 担当 _____

患者調査表

整理番号 _____ (事務局記載)

この調査は、多くの症例を集計して結果を出すものであり、患者や医療機関のプライバシーに関わることは公表しないことを御約束致します。

この調査表は、患者が軽快した後に作成してください。

採取された検体の容器には、検体の種類（血清または尿）と採取日時を必ず明記してください。

*****下線部分 _____ を記入し、() 内は該当するものに○をつけていただきたく存じます*****

先生の御芳名 _____

医療機関名 _____

所在地 _____

電話番号 _____

FAX番号 _____

1) 患者名 _____ 年齢 _____ 才

2) 体重 _____ Kg

3) 推定服毒量 _____ ml 服毒物の商品名 _____

4) 上記の服毒量を推定した方法

例：500mlのびんを約半分服毒したので250mlと推定した。

コップ約半分なので90mlと推定した。

一口なので30ml程度と推定した。 など具体的に記載してください。

5) 服毒の理由 (自殺, その他 _____)

6) 服毒時刻 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (午前, 午後) _____ 時 _____ 分

7) 来院時刻 _____ 月 _____ 日 (午前, 午後) _____ 時 _____ 分

8) 来院時の臨床所見

異常 (なし, あり)

異常ありの場合、嘔気、嘔吐、腹痛、意識レベル、呼吸、血圧、心拍数 などについて
具体的に記載してください。

9) 臨床経過

初めて発生した日時、あるいは施行した時刻

意識レベル低下 (あり JCS____) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(なし)昏睡JCS100-300 (あり JCS____) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(なし)呼吸抑制 (あり) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(なし)呼吸停止 (あり) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(なし)気管内挿管 (行なった) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(行なわなかった)人工呼吸 (行なった) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
(行なわなかった)痙攣 全身 (なし, あり) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分
局所 (なし, あり: 部位____) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分

その他の所見 (振戦、38℃以上の発熱、失調、不随意運動、眼振、眼球運動不全、逆行性健忘、

その他 _____)

血液浄化法 (行なった、種類____) → ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分から
____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分まで
(行なわなかった)

10) 予後 ____ 月 ____ 日 (完治, 軽快, 不変, 死亡) - (退院, 転院)

[転院先] _____ 病院)

11) 後遺症 逆行性部分健忘 (なし, あり)

その他の後遺症 (なし, あり _____)

以上でございます。日本中毒情報センター (下記) 宛て返送していただきたく存じます。

〒565 大阪府吹田市山田丘2-2 大阪大学医学部銀杏会館内 日本中毒情報センター

TEL:06-878-8899, FAX:06-878-8866

御協力をいただき誠に有難うございました。

*****研究グループ事務局記載欄*****

グルホシネート濃度 ____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分 血清 () ppm

尿 () ppm

____ 月 ____ 日 (午前, 午後) ____ 時 ____ 分 血清 () ppm

尿 () ppm

受信者： _____

_____ 殿

FAX： — —

(財) 日本中毒情報センター

発信者：

〒565-0871 吹田市山田丘2-2

大阪大学医学部銀杏会館

TEL 06-878-8899 FAX 06-878-8866

グルホシネート含有除草剤中毒症例調査依頼の件

(財) 日本中毒情報センターでは、グルホシネート中毒研究グループ（事務局：筑波大学臨床医学系 小山完二）と合同で下記の目的において調査を行なっております。

記

目的) グルホシネートを含有する除草剤の中毒において服毒量ならびに血中グルホシネート濃度と患者の重症化との関連を検討する。

今回に調査につきまして、お忙しいところ誠に申し訳ありませんが、検体の保存、アンケート調査等次の3点につきまして、ご協力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

なお、後不明な点、詳細につきましては、筑波大学臨床医学系 小山 完二
(TEL 0298-53-3210 総合秘書室) まで、ご連絡下さい。

a) 血清の保存について

来院時の血液を2ml採取し、血清を分離し凍結保存してください。貴施設にて、その他の時間帯の血清を採取されている場合には、それらの保存もお願い致します。

* 検体には、患者名、採取日時、検体の種類を必ず明記して下さい。

血清を既に検査業者に委託されている場合には、お手数ですが試料が残っていましたら業者より回収し、保存して頂きますようよろしくお願い致します。

b) 検体の発送について

発送方法は後日、研究グループ事務局から連絡させていただきます。

検体発送の手続きは、すべて研究グループ事務局にてさせていただきます。

c) アンケート調査について

中毒センターから患者調査表を発送いたしますのでお答えいただき、患者が軽快した後、同封の返信用封筒にて中毒センター宛、返信して頂きますようよろしくお願い致します。