

医用中毒ブロック

対象学年:第3学年
主任:富田正文、副主任:なし

[G.I.O.]

薬物のみならず食中毒,様々な化学物質,金属類,気体など種々毒物の生体への影響,診療と治療,分析・同定法,予後また死体でみられる所見などを総合的に理解する。濫用薬物について関連法規,医学的知識の理解を深める。

[S.B.O.]

1. 中毒というのは何も特殊な病気ではなく,身の回りのどこにでもある,またいつでも起こりうるものであることを理解する。
2. 検査試料に対する基本的かつ実際的取り扱い方法を知る。
3. 毒物検査の特徴と意義ならびに検査方法の原理と実際を知る。
4. 薬毒物による急性中毒患者に施すべき応急処置の概略が説明できる。
5. 中毒発症の原理について例を挙げて説明できる。
6. 重要な薬毒物による急性中毒の特徴点および診断の基本を説明できる。
7. 食中毒について分類,原因,現状,症状,治療,予防を説明できる。
8. 自然毒の分類,原因,現状,症状,治療,予防を説明できる。
9. アルコールによる中毒について説明できる。
10. 薬物中毒の個人差を遺伝子レベルから例を挙げて説明できる。
11. 薬物濫用とはなにか。その社会医学的な意義を理解する。
12. 薬物濫用や依存に対して将来の医師としての心構えを自覚する。

[講義項目]

1. 中毒総論と一般原理
2. 検査試料の取り扱いと薬毒物検査
3. 診断と救急処置
4. 薬毒物の急性中毒各論
5. 食中毒
6. 自然毒
7. アルコールの毒性学
8. 化学兵器
9. トキシコゲノミクス
10. 濫用薬物と関連法規

[教科書]

とくに指定しない。プリントあり。

[参考図書]

とくに指定しない。

[試験]

期末に筆記または五肢選択で行う。

[連絡先]

toxicology@med.kawasaki-m.ac.jp

モデルコアカリキュラム(一部改変)

[I] 医学一般

A. 個体の反応

1. 生体と薬物

- (1) 薬物・毒物の用量反応曲線を描き、有効量・中毒量・致死量の関係を説明できる。
- (2) 薬物・毒物の吸収、分布、代謝と排泄を説明できる
- (3) 薬物・毒物の生体への作用について、個体・細胞・分子のレベルにおける作用機序と、生体と薬物分子との相互作用を理解できる。

2. 原因と病態

- (1) 下痢症、食中毒を起こす病原体を列挙し、診断と治療の基本を説明できる。
- (2) 中毒と環境要因によって生じる疾患の病態生理を理解し、症候、診断と治療を理解できる。
- (3) 中毒患者の検査と起因物質の分析を概説できる。
- (4) 細菌性食中毒の原因、症候と治療を説明できる。
- (5) 薬物アレルギーを概説できる。
- (6) 急性アルコール中毒の症候、診断と治療を説明できる。
- (7) 有機リン剤、有機塩素剤と有機溶剤による中毒の機序、診断と治療を説明できる。
- (8) 一酸化炭素中毒の発生機序、症候、診断と治療法を説明できる。
- (9) 睡眠薬、向精神薬と解熱・鎮痛薬による中毒の診断と治療を説明できる。
- (10) 麻薬・覚醒剤中毒の症候、依存、離脱症状と治療を説明できる。
- (11) 重金属中毒を概説できる。
- (12) フグとキノコ中毒を概説できる。
- (13) 中毒による異状死体の検案について理解する。

B. 個体の構成と機能

- (1) PCR の原理とその方法を説明できる。
- (2) ゲノム解析にもとづくDNA レベルの個人差を説明できる。

医用中毒ブロック第1回講義シラバス

講義テーマ	中毒総論・一般原理
到達目標	1. 中毒は身の回りのどこにでもある, いつでも起こりうるものであることを理解する。 2. 人での中毒作用の多様性について説明できる。 3. 毒物検査の原理と実際および試料の取り扱いについて理解する。
	日時: 5月15日(月) 2時限 担当者: 富田

- 2-5. アレルギー
- 2-6. 相加・相乗効果
- 2-7. 侵入経路
- 2-8. 他

- 3. 用量反応曲線 (dose-response curve)
- 4. 薬毒物の生体内運命
吸収・分布・代謝・排泄
- 5. 毒物検査

「ある物質が有毒であるかどうかは服用量によって決まる」とは、約400年前の中毒学者 Paracelsus の名言。

- 5-1. 検査試料の取り扱い
- 5-2. 薬毒物の分類
- 5-3. 分析の原理と実際
トライエージ
機器分析・・・化学的知識の応用

- 6. (財)日本中毒情報センター <http://www.j-poison-ic.or.jp/homepage.nsf>
大阪中毒 110 番
つくば中毒 110 番

受信件数(2002/1-12)

品 目	誤飲・誤食	自殺企図
家庭用品(たばこ、洗剤など)	22,631	293
医療用医薬品	3,856	563
一般用医薬品	3,287	389
農業用品	260	348
自然毒	633	4
工業用品	962	74

1. 中毒の歴史 -その変遷と現状について。

近代化学の発達しない近世以前においては、中毒は専ら自然界に存在する毒物に限られていたが、近代の有機合成化学の目覚ましい発達は、おびただしい数の新たな薬毒物を人間社会に送り出すことになった！

自然淘汰のメカニズムとして種の多様性に貢献

先史時代: 狩猟の道具

- 薬の副作用(医療過誤)
- 毒殺の道具
- 戦争兵器への道
- 地球環境への脅威(工業毒)
- 不特定多数の殺人兵器
- 薬物濫用(乱用)
- 自殺の道具

2. 中毒作用の種類と多様性

- 2-1. 急性・慢性中毒
- 2-2. 一時的作用と二次的作用
- 2-3. 遅延毒性
- 2-4. 催奇形性

医用中毒ブロック第2回講義シラバス

講義テーマ	中毒各論(1)医薬品の副作用
到達目標	1. 薬剤(とくに睡眠薬, 向精神薬, 解熱・鎮痛薬)の中毒作用について、その発生機序や特徴及びそれぞれの診断・治療を説明できる。 2. 薬剤に関係する医療事故の発生や予防について理解できる。
	日時:5月23日(火) 1時限 担当者:富田

1. 代表的各種薬剤における中毒作用

1-1. 解熱鎮痛剤 antipyretic analgesics

アセトアミノフェン

消化管から速やかに完全に吸収され、数時間以内に血中濃度は最高となる。中間代謝産物のN-アセチル-p-ベンゾキノイミンが細胞内高分子と結合して細胞壊死を起し、肝障害や腎障害を発現する。N-アセチルシステインが解毒薬として使われる。

1-2. 睡眠薬、抗不安薬 hypnotics,

プロムワレリル尿素とバルピツール酸系薬剤

安全投与量領域が比較的狭い。

バルピツール酸系薬剤は強い習慣性(依存形成) 規制

ベンゾジアゼピン系薬剤(多数の誘導体)

マイナートランキライザー

抗不安作用、催眠作用、抗けいれん、筋弛緩作用

向精神薬の濫用 1990.8「麻薬及び向精神薬取締法」

1-3. 抗てんかん薬 anticonvulsants

安全投与量領域が比較的狭い。

多くは催奇性がある

1-4. 抗精神病薬 antipsychotic agents(メジャー・ランキライザー)

フェノチアジン系薬剤(クロルプロマジン他)

ブチロフェノン系薬剤(ハロペリドール他)

悪性症候群 neuroleptic malignant syndrome, NMS

薬剤性パーキンソニズム

1-5. 環系抗うつ剤 cyclic antidepressants

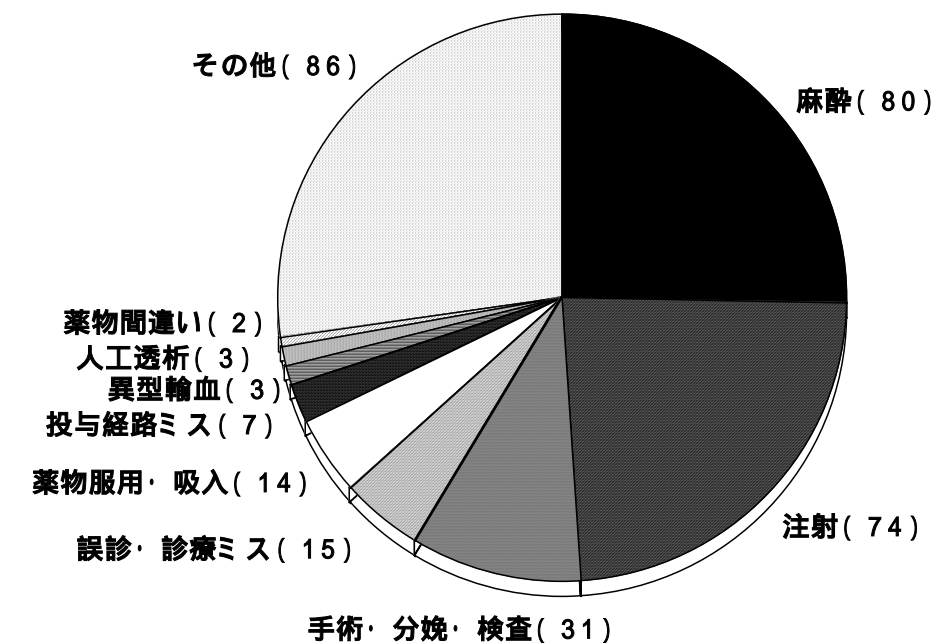
うつ病は本来自殺企図が症状といえる病気であり、投与された抗うつ剤を一度に服用することがよくある。

1-6. 局所麻酔剤

特異体質やアナフィラキシーショックにより死亡するケースが多い。

2. 医療事故による死亡例について分析する

医療事故死剖検例(315例)



3. 薬剤が関係する2, 3の医療過誤の判例について紹介し、一緒に考えてみ

たい。

医用中毒ブロック第3回講義シラバス

講義テーマ	中毒各論(2)アルコール, ガス中毒, タバコなど
到達目標	1. 急性アルコール中毒の症候, 診断と治療を説明できる。 2. ガス状毒物について発生機序, 症候, 診断および治療法について説明できる。また中毒死体の診断についても説明できる。 3. 揮発性毒物や身近に存在する毒性物質(家庭用品)について, その中毒症候および治療法について説明できる。
	日時:5月31日(水) 1時限 担当者:富田

1. 急性アルコール中毒

アルコール(エタノール)は消化管からよく吸収される。
急性アルコール中毒は血中濃度と相関する。

20 – 30 mg/dL	反応時間の遅れ, 細かな運動機能障害, 軽い酩酊
30 mg/ dL	酒気帯び運転
100 mg/ dL	ろれつが回らない, 足元のふらつきなど
150 mg/ dL	50% 以上に明らかな急性中毒症状
約 400 mg/ dL	死亡

症状:

昏睡, 代謝性アシドーシス, 低血糖, 血圧低下(心筋抑制, 血管拡張)

死因:呼吸麻痺

治療:

気道の確保, 呼吸管理, 血圧維持, 水分補給など

1-2. メタノール中毒

2. ガス状毒物

2-1. 一酸化炭素(CO)中毒

CO中毒は化学物質中毒の約半数で、最も頻度の多い中毒の1つ。

COは有機物の不完全燃焼により日常生活の身近で発生、猛毒で無色、無味、無臭、無刺激、常温では気体で、空気より軽い。

その存在に容易に気が付かない。

病理学的には心臓と大脳特にその白質が冒されやすく、大脳の症状が後遺症となる。その発生機序が特異で、一旦意識が覚めた後、数週間してから重篤な後遺症が出現する。その症状は歩行障害や言語障害は少なく、記憶障害に失行、失認の大脳の症状が見られる。

ヘモグロビンと結合(CO-Hb) 血液の色調変化 死体(外表)にみられる死斑色

治療: 100%酸素の吸入, 血圧維持, アシドーシスの補正

2-2. 硫化水素など

メトヘモグロビンと結合 血液の色調変化 死体での死斑色

3. 揮発性毒物・ほか

3-1. 青酸および青酸塩

青酸中毒の原因

シアン化 Na (K), シアン化水素, 体内でシアンを遊離するニトリル類, 燃焼生成ガス, 植物由来の青酸配糖体

中毒を起こすメカニズム・調べる方法は?・救急処置は?

メトヘモグロビンと結合 血液の色調変化 死体での死斑色

3-2. 身近に存在する毒性物質(家庭用品)

……常識としてどの程度理解しているでしょうか?

たばこの毒性

何故禁煙が叫ばれるのか!・たばこの煙の中には、約40種類の発がん物質を含む、数千種類の化学物質が存在する。たばこの煙は、主流煙と副流煙に分けられ、副流煙は燃焼温度が低いいため、主流煙に比べて有害物質が高い濃度で含まれる。

子供の事故のうちタバコの誤飲が大変多い。

他……漂白剤、ホウ酸団子、防虫剤、体温計の水銀……

医用中毒ブロック第4回講義シラバス

到達目標	1. 食中毒の概念をについて説明できる。 2. 食中毒の疫学について説明できる。 3. 食中毒の分類について説明できる。 4. 細菌性食中毒について説明できる。 5. ウィルス性食中毒について説明できる。
日時: 6月8日(木) 1時限 担当者:大槻	

- 1. 食中毒の概念
 - g. 動物性自然毒
 - h. その他
 - i. 不明
- 2. 食中毒
 - 4. 細菌性食中毒
 - a. 腸炎ビブリオ
 - b. サルモネラ
 - c. 病原大腸菌
 - d. カンピロバクター
 - e. 黄色ブドウ球菌
 - f. ウエルシュ菌
 - g. ボツリヌス菌
 - h. その他
 - 5. ウィルス性食中毒
 - a. ノロウィルス
 - b. その他のウィルス

の疫学

- a. 年次別発生状況
- b. 月別の発生状況
- c. 原因食品別の発生状況
- d. 病因物質別の発生状況
- e. 原因施設別の発生状況
- 3. 食中毒の分類
 - a. 細菌性
 - b. その他の最近
 - c. ノロウィルス
 - d. その他のウィルス
 - e. 化学物質
 - f. 植物性自然毒

医用中毒ブロック第5回講義シラバス

到達目標	1. 自然毒食中毒について説明できる。 2. 化学性食中毒について説明できる。 3. 発生に対する対応について説明できる。 4. 食品の衛生的取扱について説明できる。
日時: 6月9日(金) 1時限 担当者: 大槻	

- 1. 自然毒食中毒
 - a. 動物性
- 4. 食品の衛生的取扱
 - a. 食品安全衛生法
 - a. 食品安全委員会
 - b. HACCP
 - c. NOAEL
 - d. ADI
 - e. 遺伝子組み換え食品
 - f. その他

自然毒

- i. フグ
- ii. その他の魚類
- iii. 貝類
- b. 植物性自然毒
 - i. 毒キノコ中毒
 - ii. 馬鈴薯中毒
 - iii. その他
- 2. 化学性食中毒
 - a. 酸敗油脂による中毒
 - b. ヒスタミンによる中毒
 - c. 葉緑素変性物による中毒
- 3. 発生に対する対応

医用中毒ブロック第6,7回講義シラバス

講義テーマ	急性中毒 ー診断と救急処置
到達目標	1. 我が国における急性中毒治療の現状を知る。 2. 診断の流れを理解する。 3. 救急処置のポイントを理解する。
	日時:6月14日(水) 1時限 担当者:鈴木 日時:6月15日(木) 2時限 担当者:鈴木

1. 我が国における急性中毒治療の現状

中毒死者数

- ・年間約 4,000-6,000 名

急性中毒治療の3本柱

- ・情報センター:日本中毒情報センター
- ・分析センター:該当するもの無し
- ・治療施設(救命救急センター):高度救命救急センター

2. 診断の流れ

(1)全身状態の把握ーーーーすべての救急患者に共通

バイタルサインのチェック

- ・意識状態の推移
- ・呼吸状態の観察(呼吸数,リズム,深さ,気道閉塞の有無)
- ・循環状態(血圧,脈圧,脈拍数,静脈圧)
- ・体温(低体温,高体温)

特異な症状の把握

各種中毒にみられる特異な症状がないか

(例,縮瞳:有機リン系殺虫剤中毒)

- ・顔貌,発汗,流涎,縮瞳,散瞳
- ・皮膚・粘膜の状態(び爛,潰瘍,チアノーゼなど)
- ・排泄物の状態(吐物,尿,便)
- ・痙攣,疼痛

(2)病歴の聴取(中毒症かどうかの診断)

- ・発症の仕方,特異な中毒症状,現場の状況など
- ・発症経路

経口的に毒物が吸収されて発症するケースが多い。しかし,経気道的(有毒ガス)あるいは経皮的に吸収されて発症する場合もある。例えば,睡眠薬を飲んで排気ガスを引き込むような場合もあるので,決して1つの経路だけを考慮してはならない。また,経口摂取の場合にも中毒物質は1つとは限らないことを念頭に置く必要がある。

(3)合併症,合併損傷のチェック

(4)救命処置

バイタルサインの確認

- ・呼吸,血圧,脈拍数,意識,体温のチェック
- ・必要なら(心肺停止状態)CPRを行う。

呼吸・循環管理: 全ての処置に優先する。

・呼吸管理

舌根沈下, 気道閉塞に対する処置

呼吸抑制に対して気管挿管, 人工呼吸, 酸素投与

・循環管理

静脈路確保: 輸液と各種薬剤の投与

・排泄物の確認と保存

・毒物の摂取量の推定

(5) 緊急検査

一般検査

・胸部単純X線撮影, 腹部単純X線撮影

・CT (脳)

・心電図

・動脈血ガス分析 (pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, BE)

・血清電解質 (Na, K, Cl, Ca)

・血糖値

・末梢血検査 (CBC, WBC, Hb, Ht, Plt)

・血液生化学 (TP, GOT, GPT, LDH, CPK, Alp, BUN, Crn, Amy)

・血中アルコール濃度

・CO-Hb

・パラコート定性

・トキシラボ

(6) 急性中毒の治療原則

全身維持療法

未吸収物質の除去

胃洗浄, 腸洗浄, 皮膚・粘膜洗浄

既吸収物質の除去

強制利尿, 血液浄化法

拮抗薬の投与

医用中毒ブロック第8回講義シラバス

講義テーマ	中毒各論(3)農薬, 重金属, 自然毒など
到達目標	1. 農薬について種類や性状、毒性および処置法について説明できる。また中毒死体の診断等についても説明できる。 2. 重金属中毒その他中毒について説明できる。 3. 自然毒についてその種類や毒性を例を挙げて簡単に説明できる。 4. 化学兵器の種類や毒性について例を挙げて説明できる。
	日時:6月16日(金) 1時限 担当者:富田

1. 農薬

1-1. コリンエステラーゼ阻害の殺虫剤

有機リン系殺虫剤

カルバメート系殺虫剤

神経細胞と神経細胞間の伝達はどうして行われるの…?

(交感神経、副交感神経、運動神経の神経筋接合部などで考えてみよう)

中毒発生機序、検査方法および治療

中毒症状、死体に見られる特徴的な所見

さらに、こんな話が…有機リン剤による遅発性神経毒性。

神経毒エステラーゼ又は神経障害標的エステラーゼと呼ばれる

酵素の活性変化あるいは活性の減少だけで多動性障害など異常を引き起こす。

1-2. 除草剤…パラコート

パラコートの毒性発現機序 活性酸素の登場

検査方法および治療

1-3. その他の農薬

2. 重金属, 他

比重が4~5以上の金属元素(重金属)。一般的には鉄以上の比重を持つ金属の総称。生物に対して毒性の強いものが多く、しばしば公害の原因にもなる。ごく少量で生体必須元素として機能するものも多い。

2-1. ヒ素…平成10年7月に和歌山カレー事件が発生した。

[亜ヒ酸:三酸化ヒ素]ヒト経口最小致死量:約2mg/kg

急性中毒:…慢性中毒:…

中毒の本体、特徴や治療法(解毒薬)について…

2-2. 水銀

有機水銀…メチル水銀;血液脳関門を通過し易い 中枢神経障害

フェニール水銀

無機水銀…塩化第二水銀(昇汞 $HgCl_2$)

急性中毒:…亜急性中毒:…

金属水銀

慢性中毒:…

2-3. 鉛

抹消赤血球中 -アミノレブリン酸脱水素酵素 (ALAD)

赤血球プロトポルフィリン値

2-4. 酸類・アルカリ類

3. 自然毒

フグ

マムシ

トリカブト

他

4. 化学兵器

神経剤(治療薬;PAM)…タブン、サリン、ソマン、VX

びらん剤…マスタードガス、ルイサイト

窒息剤…ホスゲン、塩素ガス

その他・・・シアンガス(血液剤)、アダムサイト(催吐剤)など

覚醒剤		
抗不安薬		
バルビタール		
有機溶剤		

医用中毒ブロック第9回講義シラバス

講義テーマ	濫用薬物と関連法規
到達目標	<ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物を濫用するとはどのような現象であるか知り、その医学的および社会医学的な意義について理解する。 2. 濫用される可能性のある薬毒物にはどのようなものがあるかを理解する。さらにそれらの生体への影響について説明できる。 3. 薬物濫用や依存に対して将来の医師としての心構えを自覚する。
	日時:6月20日(火) 1時限 担当者:富田

1. 薬物濫用とはなにか。

drug abuse, substance abuse

薬物濫用の因子について

内的環境と外的環境、addiction-prone personality はあるのか？

薬物への依存

精神依存; psychic or psychological dependence

身体依存; physical dependence

withdrawal symptoms

2. 主な濫用薬物と規制法規

麻薬性鎮痛薬、中枢神経系抑制薬、中枢神経系興奮薬、幻覚剤

薬物名	依存	取締法による区分
アヘン類(アヘン、モルヒネコデイン、ヘロインなど)		
コカイン		
幻覚剤		
大麻		

3. 関連法規など

3-1. 麻薬及び向精神薬取締法

麻薬施用者:

都道府県知事の免許を受けて、疾病の治療の目的で麻薬を使う者
保管について

向精神薬取扱者は、滅失、盗取、所在不明などの事故が生じたときには……

医師は麻薬中毒者と診断した時は……

3-2. 覚醒剤取締法

医師の届け出義務はありません。 どうしますか？

3-3. 全体として中毒によって(中毒が原因で)死亡したときには、24時間以内に所轄警察署に届け出る義務がある。医師法第21条。

4. 薬物濫用の状況

医用中毒ブロック第 10 回講義シラバス

講義テーマ	トキシコゲノミクス・他
到達目標	1. 遺伝子多型について理解できる。 2. 薬物中毒の個人差がどうして起こるのか、その原理を説明できる。 3. 薬物中毒の個人差について例を挙げて説明できる。
	日時:6月23日(金) 1時限 担当者:富田

1. 多型 polymorphism とは？

表現型 (phenotype) と遺伝子型 (genotype) :

SNP: ヒト DNA の約 30 億塩基対のなかで平均的に数百 -1000 塩基対に 1 個の割合で存在する。

その他:

2. 薬物中毒 (薬理作用) の個人差がどうして起こるのか？

DNA 上の違い = SNPs による polymorphism

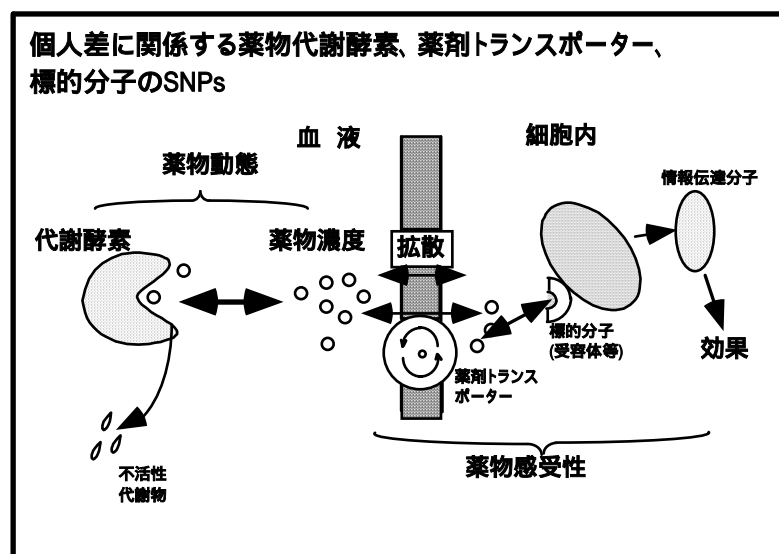
その DNA は何を支配している DNA でしょう？

薬物代謝酵素

トランスポーター蛋白

受容体蛋白

など



3. チトクローム P450 の話

チトクローム P450 とはどのようなものか？

チトクローム P450(CYP)は、主として肝細胞の粗面小胞体に存在し、ヒトが薬物として使用する化合物のおよそ8割の代謝不活化に関係していると言われる。最近では、肝以外にも小腸粘膜上皮や肺、腎などにも常在的に発現することがわかってきた。現在ではこのスーパーファミリーは塩基配列の相同性により分類されている。

その分子種と基質特異性

その活性の個人差と多型

「循環器医スミスは以前から患者に処方する降圧薬デブリソキンの応答性に個人差が大きく、常用量の投与で強度の起立性低血圧を生じる患者が 10-15 人に 1 人前後存在する原因を考えていた。」

「ドイツのアイヘルバウムは、スパルテインという子宮収縮剤を使って研究していたところ、被験者の 1 人に強い中枢毒性が生じ、薬物の血中濃度を測ったところ以上に高値であり、この副作用は単に感受性の異常体質ではなさそうだとされた。」

4. 日本人での「お酒に強いヒト」と「お酒に弱いヒト」は遺伝子上ではどこが違っているのでしょうか？ また一般に白人にくらべて東洋人はアルコールに弱くすぐに酔うと言われているが、このような人種間での違いはどこにあるのでしょうか？

「お酒に強い A さんと、お酒に弱くすぐ顔が赤くなる B さんに同じ量のお酒を飲ませて、静脈から一定時間間隔で採血して血液中のアルコールとアセトアルデヒド(アルコールの代謝物)を測定すると、アルコールは A さんも B さんも同じように 1 時間半後ぐらいに最大となり以後時間と共に低下しますが、アセトアルデヒドは、A さんより B さんの方が 20 倍高くなりました。」

