

山口県医師会警察医会 第 22 回研修会

と き 平成 30 年 2 月 10 日 (土) 16:20 ~

ところ ホテルニュータナカ 2 階「平安の間」

講演・本文監修：山口大学大学院医学系研究科

法医学講座教授 藤宮龍也 先生

報告：山口県医師会警察医会会長 天野 秀雄

平成 30 年 2 月 10 日 (土)、ホテルニュータナカ 2 階「平安の間」において「山口県医師会警察医会第 22 回研修会」が開催された。

講演

1. 死体検案特論－事例を中心に－ (8)

「中毒・環境異常 3」

山口大学大学院医学系研究科

法医学講座教授 藤宮 龍也

今回は、中毒・環境異常の 3 回目になるが、始めに死因究明・個人識別システム研究会についてお話しし、その後、前回のアルコール以外の中毒について、最後にアルコールに関する新しい知見を報告する。

死因究明・個人識別システム研究会

死因究明・個人識別システム研究会

研究会発足：H30, 1/14
会長：石原憲治 (千葉大法医学)

死因究明等推進法、死因身元調査法施行に至るまでの経過と、その意義等を講演。意見交換が行われた。

調査法解剖の実状報告がされ、地域差がとて大きいことがわかった。

死因身元調査法 施行前後

3種類の解剖の経年変化 (全国)

	司法解剖	調査法解剖	行政解剖	合計
24年	8,520	0	10,698	19,218
25年	8,356	1,418	9,262	19,036
26年	8,684	1,921	8,787	19,392
27年	8,424	2,395	9,302	20,121
28年	8,326	2,605	9,487	20,418

※右図は、研究会の講演スライドより

<https://news.yahoo.co.jp/byline/yasagiharamika/20180129-00080981/>

「死因究明・個人識別システム研究会」は、千葉大学法医学の石原先生が会長をされているもので、死因究明に興味のある先生方が集まって研究会が立ち上げられた。石原先生自身は、死因・身元調査法を成立させる上で、当時の民主党議員秘

書として働かれた人物である。平成 25 年に全国で司法解剖が 8,356 体、調査法解剖は 1,418 体であったが、平成 28 年には調査法解剖は約 2,600 体となった。東京などの都会では調査法解剖が多く、山口県のような地方では行政解剖、いわゆる承諾解剖が多く、調査法解剖に置き換わっている状況にある。地域によって、その扱い方が異なっていることや、一体当たりの料金も異なっていることを聞いて、驚いたところである。

死因身元調査法・死因究明等推進法の意義と課題

石原氏講演スライドより (1/14, 2018)

意義：

- 初めての死因究明制度全体を視野に入れた法律、かつ制度改革の起点となる法律
- 犯罪の可能性の低い死体を含め、死因調査を初めて警察の責務として法律に明記
- 身元確認業務、医師・歯科医師の立ち会い・協力を明文化
- 新しい制度による解剖数増加の可能性
- 侵襲行為の合法化によるグレーゾーンの解消

課題：

- 死因究明を行う専門的機関の全国的整備がどうなるか
- 新解剖制度による制度の複雑化をどう解消するか
- 災害・事故・自殺など公衆衛生目的の究明をどう充実させるか
- 大震災など緊急時の対策をどう進めるか
- 明治・大正以来不変の刑法にどう手を付けるか
- どう省庁縦割り行政を打破し、予算を確保するか

体系的死因究明制度の不存在；藤宮龍也、2004 より14年。課題は多く、抵抗勢力大きい。

「死因・身元調査法、死因究明等推進法」の意義は、この法律によって、死因究明制度全体が視野に入った法律となり、犯罪の可能性の低い死体を含めて、死因調査を初めて行うのが警察の責務であることが明示されたことにある。また、身元確認等の業務に、医師等が立ち会うことを明文化し、いろいろな侵襲行為を合法化し、いわゆる遺体からの採血が死体損壊になるのではないかといった懸念が解消されることになった。

課題としては、全国的に死因究明に関する専門的な機関の設置が、現在もあまり進んでいない状

況にあることである。解剖の種類が制度として増えたため、制度が複雑化してしまった。さらに、災害・事故・自殺等についての公衆衛生目的の究明をどのように充実させるかが課題である。大震災の際の緊急時の対策をどう進めるのか、刑法自体が今後どのように変化していくのか、省庁の縦割りをどのようにして打破して予算を確保していくかという点についても課題として残っている。

私は、2004 年に体系的死因究明制度の不存在という論文を書いた。当時、法医学者の中では、監察医制度を全国へ広めることが決まり文句であったが、厚労省には全くその気がなかった。私自身、コロンナ制度や世界の制度をみてきて、やはり警察が中心になっているため、そうした法律をつくらなくてはいけないことを主張していた。結果的に、それが実現される形で進んでいる。しかし、制度は始まったが、いろいろな難問が残っている。私は定年まで後 2 年間で、これからの若い先生方に引き継いで頑張ってもらいたいと考えている。

中毒・環境異常

① 法中毒学

中毒を疑うことが第 1 歩。異常行動。自殺・事故。
臭気、口・手・着衣等の付着物、吐物、瓶、薬包紙等注意。

アルコール(急性アルコール中毒)
医薬品(睡眠剤・精神安定剤など)
覚醒剤・麻薬などの乱用薬物
有機溶剤(シンナーなど)
農薬、青酸化合物、酸・アルカリ
有毒ガス(一酸化炭素、硫化水素など)
重金属、ニコチン
動植物毒(フグ、貝、毒蛇、毒キノコなど)

中毒の話に入る。中毒の場合、基本的には外表に変化がないことが多いため、頭の片隅に置いて疑うことが第一歩になる。アルコールや医薬品、覚醒剤、有機溶剤などいろいろな薬物があり、説明のつかない異常行動や、臭い、口・手・着衣などへの付着、遺体周辺の瓶・薬包紙等がないかがポイントになる。

① 中毒の診断

- 1) 中毒を疑う: 患者数・発症の速さ・病気で説明できない多彩症状、
原因不明の意識障害、異常な発熱状況、自殺企図
複数の患者が発生: cf. 帝銀事件、松本サリン事件、和歌山毒カレー事件
患者が単数でも急激に発症: 青酸ソーロン茶事件、青酸ソーラ事件
患者が単数でも緩徐に発症: 砒素や風邪薬による保険金殺人事件
発症を繰り返す場合: 天理市の母親による殺人事件(筋弛緩薬)
- 2) 中毒情報の入手:
中毒 110 番: 大阪 0990-50-2499、つくば 0990-52-9899
Internet:
- 3) 症状・症候診断
- 4) 臨床検査
- 5) 薬毒物分析結果の考慮

<遅発性の症状に注意すべき主な中毒>

アマトキシシン(毒キノコ)	肝障害
真リン	多臓器不全
タリウム	脱毛
メタノール	視力障害
アセトアミノフェン	肝障害
グルホシネート(除草剤)	虚寒・意識障害
パラコート・ジクワット(除草剤)	呼吸不全
刺激性ガス・金属フュームの吸入	呼吸不全・肺炎

中毒の診断は、疑うということが重要で、帝銀事件や松本サリン事件、和歌山毒カレー事件など、これまでもいろいろな事件が起きている。忘れた頃に起こる事例が多く、常に疑うことが重要になる。

① 中毒症状 1

1) 瞳孔異常

副交感神経	交感神経
縮瞳 瞳孔括約筋収縮: 興奮 有機リン、カーバメイト	瞳孔散大筋弛緩: 抑制 クロニジン、麻薬、モルヒネ、ニコチン
散瞳 瞳孔括約筋弛緩: 抑制 アトロピン、ボツリヌス毒	瞳孔散大筋収縮: 興奮 覚醒剤、コカイン、大麻

2) 脈拍異常(頻脈・徐脈)

頻脈	抗コリン、抗ヒスタミン、環系抗鬱薬、青酸、一酸化炭素、硫化水素、メヘモグロビン血症
徐脈・房室ブロック	有機リン、カーバメイト
QT延長・torsade de pointes	抗不整脈薬、環系抗うつ薬、
心室性不整脈	有機溶剤、覚醒剤、コカイン

3) 呼吸困難・呼吸抑制

呼吸筋麻痺	ボツリヌス、フグ毒、有機リン
中枢神経抑制	催眠鎮静薬、アルコール
低酸素状態・肺泡障害	刺激性ガス

中毒の症状について、まず瞳孔の異常は、縮瞳しているか散瞳しているかにより、副交感神経が興奮状態であるか抑制状態であるかが、薬物によって異なってくる。まだ生存している場合には、脈拍や呼吸の状況も重要になる。

腐食毒では、口の周りにびらんが起こったり、着色していたり、涎が出ているかが重要になる。痙攣や生化学的な検査に関して、よく国家試験のレベルで出てくるのが、シアン化合物はアーモンド臭、ヒ素はニンニク臭、硫化水素が腐敗臭、アセトンやクロロホルムがアセトン臭、といった臭いがあると言われている。しかし、実際に現場でそのような臭いを嗅ぎ取れるかは分からない。

㊦ 中毒症状 2

- 4) 口唇・口腔内びらん(腐食毒)や着色(バラコート剤)、流涎(有機リン、毒キノコ)
 - 5) 痙攣
 - 6) 代謝性アシドーシス: 乳酸蓄積、尿管管アシドーシス
 - 7) メトヘモグロビン血症: HbのFe2+をFe3+へと酸化: チョコレート色調血液
アニリン、ニトロベンゼン、亜硝酸塩、硝酸塩、塩素酸塩
 - 8) 臭気: アーモンド臭(シアン化合物)、ニンニク臭(ヒ素、タリウム)、
腐敗臭(硫化水素)、アセトン臭(アセトン、クロロホルム)、
クレゾール臭(石炭酸、クレゾール)、洋なし臭(抱水クロラール)、
靴スミ臭(ニトロベンゼン)
 - 9) 体温異常
- * 悪性症候群: 主要所見: 発熱・筋強剛・CPK上昇。
副所見: 頻脈・血圧異常・頻呼吸・意識障害・WBC増加
危険因子: ハリペリドール15mg/日以上、精神運動興奮、拒食、体重減少(1kg/week)

高体温	覚醒剤 悪性症候群: 抗精神病薬 悪性過高熱: 吸入麻酔薬
低体温	アルコール、鎮静催眠薬

体温では、直腸温が異常に高いといったことが重要で、覚醒剤や悪性症候群・悪性過高熱といった薬物が関係するときに、直腸温が非常に高くなる。アルコールや鎮静剤では低体温が起こる。

㊦ 臨床検査値の異常

3. 臨床検査値の異常
- 1) 血液ガス: 代謝性アシドーシス、メトヘモグロビン、低酸素
- 2) 血液一般: 溶血・貧血: 砒素等、凝固系異常
肝機能障害、腎機能障害、
血清コリンエステラーゼ低値(有機リン)
- 3) 画像診断:
CT: 被殻低吸収域: メタノール 淡蒼球低吸収域: 一酸化炭素
腹部単純: 砒素、ブロムワレリル尿素、金属類、カリウム薬、
炭酸Ca薬
- 4) 心電図異常: QT延長、torsade de pointes、不整脈等

画像診断では、ヒ素やブロムワレリル尿素などは、腹部単純撮影で見えてくることが言われている。CTで独特な病巣が見えてくるのが、メタノールや一酸化炭素窒素になる。

㊦ 一酸化炭素

COHb濃度	症状
～10%	無症状、ないし、軽度の視力障害や判断力低下
10～20%	皮膚血管拡張、前頭部頭重感・頭痛
20～40%	めまい、頭痛、脱力感、判断力低下、悪心・嘔吐、視力障害
40～60%	頻呼吸、頻脈、運動失調、失神、痙攣、仮死、ECG: ST変化、刺激伝導障害、 心房一心室性不整脈
60%～	昏睡、心停止 <60%致死COHb濃度>

③ 表1 一酸化炭素濃度と血中一酸化炭素ヘモグロビン飽和度および中毒症状

CO (%)	CO-Hb (%)	中毒症状
0.01～0.02	0～10	なし
0.03～0.05	10～20	1～2時間後で軽い頭痛
0.07～0.09	20～30	3～4時間後で頭痛、こめかみの膨満
0.14～0.06	30～40	4～5時間後で強い頭痛、目まい、吐き気、嘔吐、視力低下
0.07～0.10	40～50	3～4時間後で上記症状に加え、失神の傾向、頻脈、呼吸数の増加
0.11～0.15	50～60	1～3時間後で頭痛、呼吸が速くなり、けいれんを伴う昏睡
0.16～0.30	60～70	1～1.5時間後で意識消失
0.50～1.00	70～80	1～2分で死亡、呼吸の鼓動、死亡

(北川隆雄: 毒物学, p.326, 南江堂, 1982)

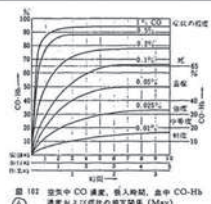


図 1 12 空気中 CO 濃度、吸入時間、血中 CO-Hb 濃度および症状の相関関係 (May)

一酸化炭素中毒は、アルコールの次に多い中毒になる。自殺の中でも半数以上が一酸化炭素中毒で亡くなっている。一酸化炭素がヘモグロビンと結合して、酸素の運搬を低下させることによって、低酸素症で心停止に陥る。濃度が上がっていくと、視力障害や頭痛が起こり、40%で仮死、50%以上で死の危険へと至る。病理所見は、鮮紅色調血液や鮮紅色死斑がある。CTで淡蒼球の萎縮と限局性低吸収域が見られる。

<症例提示>

一酸化炭素中毒死の症例である。同居人が同一居室内で都市ガスを放出して自殺していた。一方、75歳の女性の同居人は自宅トイレ内でほぼ仰臥位で死亡していた。一酸化炭素中毒で巻き添えになって死亡したものと推定された。

解剖すると、鮮紅色調の心臓血、筋肉や内臓は鮮紅色調であった。脳・心臓・肝臓は萎縮状であったが、これは老化による変化と思われた。COHb濃度75%が検出されている。

㊦ 一酸化炭素

- 1) 中毒死の約60%、自殺が半数以上。瞬間湯沸器の不完全燃焼、雪に埋れた自動車の排ガス、自動車の排気ガス吸引が多い。天然ガスはCO含まず(低酸素血症or爆発・火災)。
- 2) 無臭、比重0.967、Hbへの親和性は酸素の約240倍。
- 3) CO-Hbを形成し、酸素運搬能低下。酸素化Hbの解離曲線を左方移動。組織が低酸素状態となる。
- 4) 症状: 急性: COHb>5%で視力障害や判断力低下が始まる。
10%: 前頭部頭重感、40%で仮死、50%以上で死の危機
空気中約0.1%(1000ppm)でCOHb>40%、1時間以内に死亡。1%で短時間死
病理所見: 鮮紅色調血液、鮮紅色死斑(30%)
生存期間長いと: 対称性淡蒼球壊死、心筋低酸素性変化
<重症度> 1) 血中COHb濃度のみでなく、2) 暴露時間、3) 作業強度も影響
後遺症: 神経症状: Parkinson synd、小脳失調、失行・失認
精神症状: 失外套症候群、健忘症、人格変化等
- 5) 慢性: 中枢性視力障害: 視野狭窄、色覚障害、中心暗点
心筋障害: 狭心症、ST-T異常
- 6) 検査: 血中CO-Hb濃度測定。呼気中CO濃度測定
CT: 淡蒼球の萎縮と限局性低吸収域
- 7) 治療: 酸素吸入、高圧酸素療法

㊦ LPガスと炭酸ガス

成分ガス (LPG)	比重 (空気=1)	燃焼熱 (kcal/m³)
メタン	0.55	48.0
エタン	1.35	79.0
プロパン	1.50	93.0
ブタン	2.50	126.0

1) LPガス: エタン、プロパン、n-ブタン、イソブタン等を含む。

天然ガス(LNG)

- (1) 比重1.54。酸素欠乏。爆発・火災。
- (2) プロパンはイソプロパノールとアセトンに代謝される。
- (3) 副交感刺激症状(縮瞳、除脈、流涎(ゼン))、高濃度で麻酔作用、不整脈(心刺激)
- (4) 皮下脂肪、筋肉、心臓血、肝臓などを採取し、-20℃保存。
「液化石油ガス中毒」フローセン吸入麻酔に類似
ビニール袋かぶり、その中にガス放出＝酸素欠乏による窒息、「ガス」遊び

2) 炭酸ガス CO₂

- (1) 吸気中に1%以上含まれると、呼吸促進
- (2) 酸素欠乏。高濃度の場合、酸素があっても障害性あり。

最近、LP ガスと炭酸ガスで亡くなることは少なくなったが、いろいろなガス容器が存在しているため、亡くなることがある。

<症例提示>

25 歳男性が、午後 8 時 30 分ごろ入浴し、出てこないために見に行くと、亡くなっていた事案である。浴槽内にエアダスター缶が浮いていた。このガスを口に入れ、低酸素血症を楽しむ人がいるようであるが、そうしたことをしているうちに、間違えて溺死に至った。いわゆる、溺死の所見であり、血液や尿の中にジフルオロエタンが検出されていた。年齢が若いため、単純な溺死でも自殺でもなく、低酸素血症による意識障害から事故として亡くなった事案になる。

① 硫化水素
酸素欠乏+ガスの固有の中毒作用

- 1) 硫化水素 H_2S
- (1) し尿処理場、下水、火山地帯・温泉、
- (2) 腐敗卵様の臭気(腐敗臭)
- (3) 粘膜刺激症状(眼・鼻・喉): 300ppm で 5~8 分で、1000ppm で失神・呼吸麻痺・呼吸器障害、死亡。毒性は青酸ガスに匹敵。声門浮腫・咽頭痙攣・肺水腫。
- (4) チトクローム系電子伝達系を阻害。スルホヘモグロビン形成。
- (5) 病理所見: 腐敗臭、暗緑色調死斑、臓器の灰緑色調変色、腐敗の進行が早い。気管粘膜の化学的炎症。

⑥ 表 30 空気中硫化水素濃度と症状

濃度 (ppm)	症 状
0.025	人の臭覚
0.3	臭いを明瞭に感知
5 ~ 10	臭いが強くなる
20	6 時間で眼に炎症
70 ~ 150	数時間後に軽度の中毒症状 (粘膜刺激作用が中心)
200	嗅覚感度で臭気感知せず、粘膜に灼熱性疼痛、30分は耐えうる
400 ~ 700	30分 ~ 1 時間曝露で死亡することもある、呼吸器炎症重篤
700 ~ 800	30分後には死亡
1,000 ~ 1,500	直ちに失神、痙攣、呼吸停止し、死亡

硫化水素は、普通は火山地帯や温泉で腐敗臭の原因となっているガスであるが、これはシアン並の強力な毒物になっている。山口県では少ないが、東北地方など温泉のある地域では、硫化水素が自然に発生していて、そうした場所へ誤って入った人が亡くなることがある。

<症例提示>

2008 年頃に多かった、硫化水素自殺の一例である。死後約半日で、暗緑褐色調になっているのが、硫化水素の特徴になる。

シアンも強力な毒物で、帝銀事件、グリコ森永事件などでも使われていた。チトクロームオキシダーゼを阻害するガス体であり、急性では短時間

① シアン化水素(青酸)とその塩類(cyanide)

- 1) シアン化合物は意外に身近な中毒
K: 帝銀事件(S23), Na: グリコ森永(S59), 青酸コアラ(S52), 新宿駅青酸事件(H7)
青酸: 殺虫・殺鼠の目的で、船舶・倉庫等でくん蒸
青酸塩: メッキ工場、鋼の焼き入れ工場等。青酸Na、青酸K「青酸カリ」
火災時の新建材・アクリル・ウレタンで発生、
青梅中のアミグダリン、アオイ豆、小児が数十個食べた時、まれ。
2) シアンによるチトクロームオキシダーゼ阻害作用(3価鉄と結合)による毒性。
経気道の、経皮的吸収。HCNは吸入中毒、KCN, NaCNは経口多い。
強アルカリ。
3) シアン化水素吸入では、数秒で症状が現れ、数分で死亡。
青酸塩は胃酸により青酸ガスとなる。
電子伝達系のチトクローム酵素系阻害。内窒息。
4) 急性: 喘鳴、皮膚紅潮、静脈怒張、全身痙攣→死亡
急激に憎悪する呼吸促進、意識障害、代謝性アシドーシス。
呼気・吐物にアーモンド臭。10円玉試験(吐物で明るく変色)
病理: アーモンド臭、赤色血液、
口唇・口腔・上部消化管びらん出血、アルカリ腐蝕
慢性: 皮疹、鼻炎、神経症状
血中シアン定量、尿中チオシアン定量

で亡くなる。呼気や吐物にアーモンド臭があり、強いアルカリ性であるため、10 円玉を置くと明るく変色するのが、シアン化合物の特徴になる。

<症例提示>

青酸中毒の事案になる。最初はシアンとは疑っていなかったが、時間が経つ中で、解剖台がピカピカになり、後から気がついた事案になる。

① 農薬

- 1) 有機リン剤: 吐物が乳白色、有機溶剤臭、ニンニク臭。
Ach-Eと結合・阻害: コリンエステラーゼ値の低下。
病理: 縮瞳(初期)、肺水腫・窒息所見、異臭、血中コリンエステラーゼ値低下
cf. サリンなどの神経ガスは有機リン剤と共通の性質を示す。
- 2) アルキルジピリジリウム塩素系化合物: パラコート剤
パラコートラジカル(活性酸素)による臓器障害
服毒直後: 中枢性嘔吐、舌・口腔・食道粘膜びらん、副腎障害・ショック
2・3日: 肝腎障害
2週間: 肺水腫・間質性肺炎・肺線維症・呼吸不全
病理: 口周囲パラコート付着と腐蝕、異臭、肺病変
Rx: パラコート中毒には酸素投与は禁忌: 活性酸素発生を助長するため
農薬中毒では、吸収促進するため、牛乳は禁忌。

農薬も中毒で多く見られ、これも疑っていないといけない事案になる。典型的なものが有機リンで、縮瞳が見られ、サリンなどと同様な所見が重要で、ニンニク臭がするとされる。

農薬には、いろいろな種類があるが、重要なものがパラコートになる。パラコートの場合、すぐ亡くなる場合と、しばらく時間がかかる場合とがある。救急の現場では、約 2 週間かかって死に至る病になるため、悲惨な死であると聞く。つまり、2 週間後に進行していくのがわかっていながら、止められないケースが多いことになる。

一般的に、服毒直後に摩耗やびらんを起し、2、3日後に肝臓や腎臓障害が起こってくる。2週間で肺水腫や間質性肺炎・肺線維症を起し、呼吸不全を起して死に至る。酸素投与は禁忌である。

珍しい事案として、悪性症候群がある。抗精神病薬の投与中や中止時に、急に高熱などを起こして多臓器不全を起こす事案になる。発症機序としては、ドーパミンの機能不全などが起こって、骨格筋の異常も起こってくると言われる。

④ 農藥

	農薬名	作用機序	症状	治療
有機リン 剤	パラチオン、 マラソン、スミチ オン DDVP、EPN 殺虫剤	コリンエステラー ゼ阻害、アセチ ルコリン蓄積。	(1)ムスカリン様作用：除脈 (副交感神経刺激症状) (2)ニコチン様作用 (3)副交感神経症状[縮瞳] (4)中枢神経症状	アトロピン PAM
カーバメ ート剤	メソバール、ラン ネット	同上[拮抗阻害]	上記より軽症	アトロピン
有機塩素 剤	BHC、DDT、 エンドリン、 ペントエピン	中枢神経刺激作用	鬱滞、中枢神経刺激症状(痙 攣、錯乱、けい、腎障害、精神神 経障害)	鎮静剤
アルキル ジシリジリ ウム塩素 系化合物	バロコート グロウクソン 除草剤	皮膚粘膜直接刺 激、バロコート ジカル、NADP ⁺ 還元阻害	びらん、水泡形成。 角膜炎、肺水腫。 間質性肺炎。 肺線維症、肝、腎障害	血液透析 血液吸着 禁食、酸素 吸入
含燐アミ ノ酸系除 草剤	グリホシネート グリホサード	グルタミン酸成 酵素阻害、界面 活性剤	消化管刺激症状、口咽がん、 中枢神経症状、血管透過性亢 進：ショック	

農薬はいろいろな種類が存在していて、中毒を見分けるのが難しい。

〈病例提示〉

農薬でも、「含リンアミノ酸系農薬グリホサート」で亡くなった事案になる。肺水腫、胃粘膜びらん、内臓うっ血を認めた。検査結果が出るのに時間がかかり、農薬によっては分解されるものもあるため、現場の状況が非常に重要になる。これまでの経験では、プラスチック、ポリエチレンの容器が遠くで発見されることもある。現在は、農薬自体が着色されているので、口の中に着色があれば農薬を疑うことになる。

④ 恶性症候群 (neuroleptic malignant syndrome)

抗精神病薬の投与中や中止時に、高熱・自律神経症状・錐体外路症状等をきたす。

発症機序:ドパミンの機能不全・骨格筋の異常

危険因子:脱水、興奮、抗精神病薬の過剰投与など

誘因薬物：ハロペリドール、レボメプロマジン、クロルプロマジン、スルピリド、
プロペリシジン

- Levensonの診断基準:

病歴から悪性症候群が疑われ、以下の大症状のすべて、または「大症状2つ＋小症状4つ」が存在すれば、悪性症候群の可能性が高い

大症状

a. 発熱
b. 筋強直
c. CPK上昇

小症状

頻脈、異常高血圧、呼吸促迫、意識障害、発汗、白血球增多

国試禁忌技: 大量に抗パーキンソン病薬を内服しているパーキンソン病患者の内服を都合により一気に休薬した。(「悪性症候群」を発症し重体化する危険性がある)

〈病例提示〉

統合失調症で、最初は感染症を疑っていたが、あっという間に亡くなった事案で、投薬の薬が変わっており、急激な多臓器不全を起こしていた。

〈病例提示〉

珍しい中毒になるが、キシロカイン・ショック死になる。内視鏡検査のために、キシロカインピスカスという麻酔薬を口に含ませた数分後にすぐに救命処置をしたが、死亡した事案になる。進行がんがあり、肝臓にも転移していた患者であったが、おそらく薬物性の副作用で急死した事案になる。

進化医学

進化医学 ミスマッチ病

600万年前 直立二足歩行
直立の進化
猿の食料

250万年前 原人
狩猟採集民
肉食(生食)
肉食(煮食)

5,000年前 農耕革命
穀食(穀物)
穀食(雑穀民(昆虫+小麦)→農耕牧畜民(糧食)
産業革命後民(白砂糖・穀物量産)
戦後民(加工食品)

現代 自然治癒力
依約遺伝子説
DNAは狩猟採集民のまま説
システムエラー
symbiosis
GO WILD
Dysbiosis (腸内菌不足)

「自然の調和と科学的証明はない。死、絶滅がリア理論」

進化医学とは、進化の視点から医学を見つめるものである。我々人類は 600 万年前頃に生まれ、20 万年前にホモ・サピエンスになって現在に至る。この進化の過程で自然治癒力が備わると同時に、大半の時代を飢餓状態で過ごしていた中で、儉約遺伝子が進化してきた。ここ 200 年の間に、十分な食事を得られるようになり、生活習慣病といった現在の病気が発生してきた視点が進化医学になる。

過剰の悪循環や廃用性の病気、つまり食べ過ぎによって病気・がんになったり、運動をしなくなると、筋力が弱まり骨粗鬆症になったりする。消毒のしすぎにより、マイクロバイームといった常在菌を殺してしまい、結果的に自分を攻撃するようになる。菌は悪者という衛生仮説から、今では旧友仮説といって、善玉菌は我々の友達として扱わなければ、しっぺ返しを受けるという視点になる。



その進化医学の中で、創始者変異といって、いろいろな遺伝がある。ここから、アルコールの話へつながる。

西欧の人たちは牛乳を飲んでも下痢をしない。ラクトースを分解する酵素自体は乳児の時には持っているが、大人になると退化してなくなるために、我々は下痢をしてしまう。西欧で牧畜民の人たちには、大人になってもその酵素が残っているので、下痢をしなくてすむといった形で進化している。アジアでは、お酒を飲んで顔が赤くなる人がおり、フラッシャーと呼んでいる。これらが、遺伝の中でどのように変化してきたのかに注目する。

お酒の代謝酵素には、アルコール脱水素酵素(ADH1B)とアルデヒド脱水素酵素(ALDH2)とがあり、それぞれの多型が身体の中に存在している。日本人は、ADH1Bを持っている人が非常に多く、世界の中でもお酒が強い人が日本人の中には存在する。ALDH2は2型の欠損型が存在していて、お酒が飲めない人が存在している。

① ADH及びALDHの多型: 全身に分布

代謝酵素	クラス	遺伝子座	対立遺伝子変異	変異部位	サブユニット	K _m (mM)	V _{max} (U/mg)	
ADH	I	ADH1A			α α	5.2	0.24	
		ADH1B	ADH1B*1		β1 β1	0.016	0.18	
			ADH1B*2	Arg47His	β2 β2	1.9	4.8	
			ADH1B*3	Arg369Cys	β3 β3	53	3.2	
		ADH1C	ADH1C*1		γ1 γ1	0.11	0.81	
			ADH1C*2	Ile349Val	γ2 γ2	0.061	0.47	
			ADH1C*3	Pro351Thr	γ3 γ3	—	—	
	II	ADH2			π π	23	0.3	
	III	ADH3			κ κ	3400	0.83	
	IV	ADH4			μ μ (σ σ)	58	11	
	V	ADH5			—	—	—	
	ALDH	I	ALDH1A1			四量体	0.033	0.63
		II	ALDH2	ALDH2*1		四量体	0.0002	0.6
			ALDH2*2	Glu487Lys	四量体	0.0046	0.017	

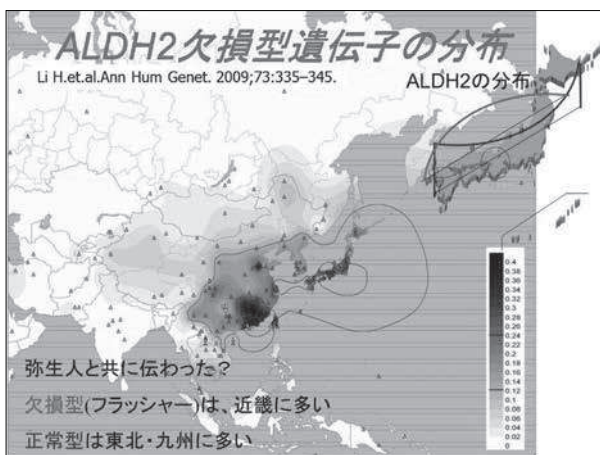
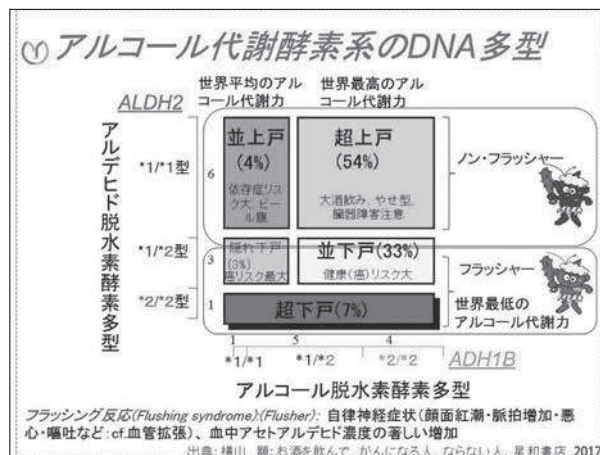
◆ アルコール脱水素酵素2 (ADH1B)アイソザイム

◆ アルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2)

NN型, ND型 (D: deficiency), 欠損は日本人・韓国朝鮮人・北部中国人などに特異的。

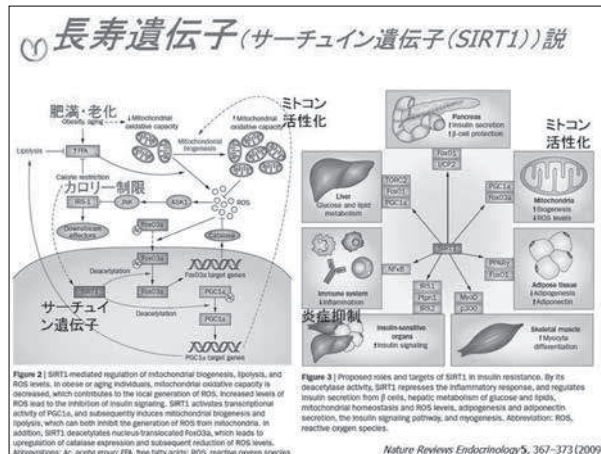
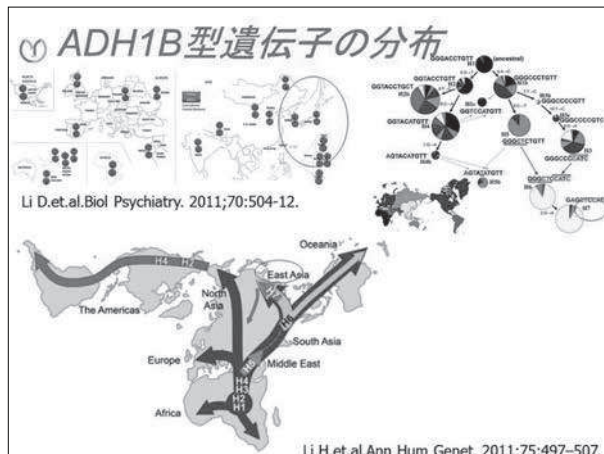
◆ フラッシング反応(Flushing syndrome)(Flusher)

自律神経症状(顔面紅潮・脈拍増加・悪心・嘔吐など)・cf.血管拡張、血中アセトアルデヒド濃度の著しい増加



ALDH2 欠損型遺伝子を分析してみるとスライドのとおり分布になる。日本の中では、近畿圏に多く欠損型が存在していて、東北や九州南部では、お酒が強い人が存在していると言われている。

お酒の強い遺伝子がADH1Bになる。この分布図のように、インドから中国の辺りで突然変異が起こり、最終的に日本にまでたどり着いて変化してきている。

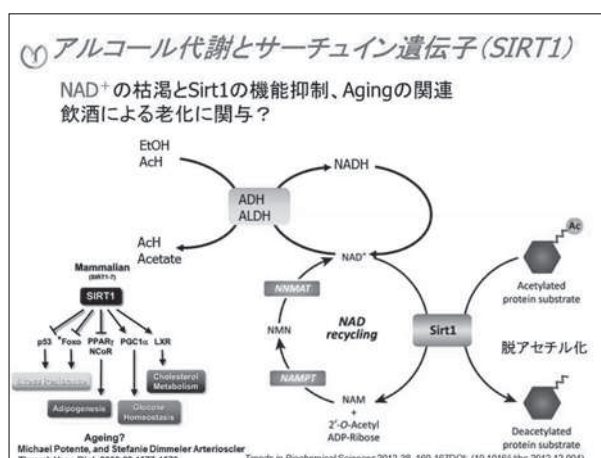


これが、先ほどのお酒に強い人達になる。我々ホモ・サピエンスは最初O型が生まれ、それからA型、その中でB型が生まれたと言われている。日本を中心に見ると、日本では、最初にO型が太平洋沿いに入り、A型が中国から渡ってきて、B型が北海道から渡ってきた分布になる。その後で、A型とB型が混ざった弥生時代の人たちが渡ってきたと言われている。

西欧にない東アジアの文化は、ALDH2欠損型が貢献しているのではないと思われる。

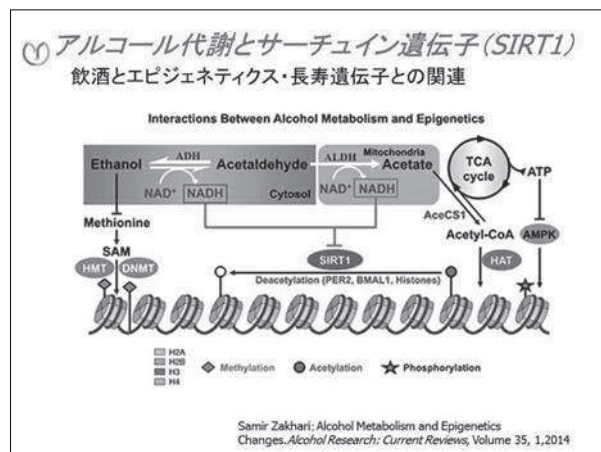
長寿遺伝子(サーチュイン遺伝子)が存在しており、この長寿遺伝子が働くと、ミトコンドリアが活性化し、長生きできるようになる。この活性化のためには、カロリー制限やいろいろな化合物を飲んだりすることが必要になる。

一般的には、細胞の中のミトコンドリアが活性化していき、長寿へ向かっていくが、この分子メ

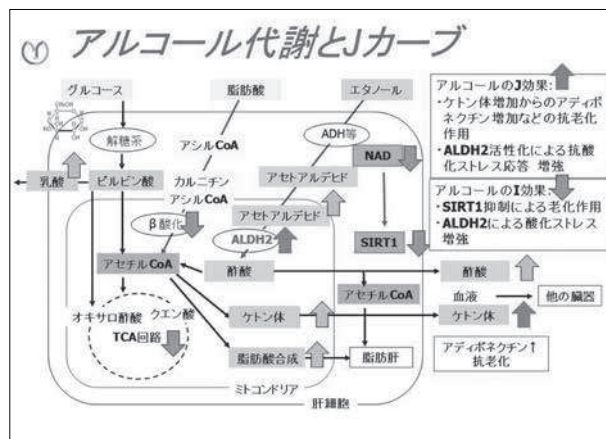


カニズムの中で重要なことは、サーチュイン遺伝子はNADを分解しながら、脱アセチル化を起こして長寿へ向かっていく点である。

ところが、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素は、アルコールやアセトアルデヒドを分解するときNADを使うことによって、NADの取り合いになる。お酒を飲んでいると、サーチュ



イン遺伝子を抑制する形になり、老化が進む可能性がある。ここに、サーチイン遺伝子がうまく働かないとエイジング（老化）へと進んでいくという関係性がある。



代謝を見ていくと、グルコースがピルビン酸になってからアセチル CoA になり、分解されていく。脂肪酸もアセチル CoA から β 酸化でアセチル CoA へ分解されていく。アルコールは、アセトアルデハイドができて、これがミトコンドリアの中に入って酢酸になっていく。この酢酸とアセチル CoA から出てくるケトン体は、身体にとって非常良いことをするので、アルコールはJカーブ効果といって、お酒を少しだけ飲むと、飲まない人よりも飲んだ人のほうが死亡率が低いとされている。但し、1 合以上になると急激に悪くなると言われる。

ALDH2 は非常に重要で、お酒を飲むために存在しているわけではなく、抗酸化ストレスを分解するために存在している。

なぜ、このように私が興味を持ったかというところ、私自身がフラッシュャーであるからで、遺伝の分野では、ALDH2に関する良い効果がない。ALDH2欠損型の人には悪性腫瘍が多く、食道がん・咽頭癌になりやすく、肺・肝臓がんになりやすい危険因子になる。日本の中に4割くらいはそのような人がいる。その他、骨粗鬆症になりやすい、お酒を飲むことによって心疾患系リスク（心筋梗塞など）が起りやすいといった疫学データが出て来る。ALDH2は何なのだろうかと思ってくる。

ALDH2 はアルコールやアセトアルデヒドを代

⑧ アセトアルデヒド・パラドックス

ALDH2欠損型遺伝は進化の中でなぜ淘汰されなかったのか？欠損の意義は？

ALDH2はアルコール・アセトアルデヒド代謝のためにあるのではない。

1. 毒性化学物質の解毒
2. 酸化ストレス防御(抗酸化ストレス応答)(少量飲酒によるALDH2活性化)
3. 心筋虚血再灌流障害時の心筋梗塞縮小効果
4. 酸化ストレス源としてのALDH2(cf.大量飲酒時)

欠損時:

1. ALDH2抑制・欠損時の生体防御機構の誘導の可能性
(ホルミシス効果)代償的な酸化ストレス応答機構
2. 糖代謝・脂質代謝に有利
3. 飲酒しなければ、血圧が比較的低値、心血管疾患に予防に有利
4. アルコール依存症のリスクは低い

ALDH2欠損と疾病

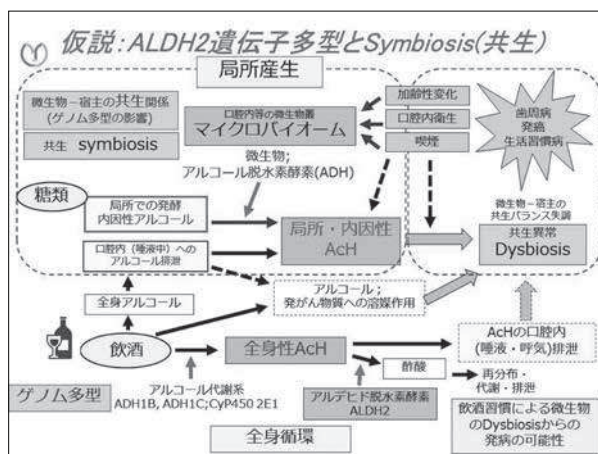
1. 悪性腫瘍: 消化管(特に食道・咽喉頭)・肝・肺の危険因子
2. 骨粗しょう症のリスク
3. 飲酒による心血管疾患のリスク増加

松本明子, 日衛誌, 71, 55-68, 2016

謝するためにあるのではなく、毒性化学物質を解毒して、酸化ストレスを防御するために存在している。心筋梗塞にも縮小効果がある。しかし、大量に飲みすぎると酸化ストレス源となる。

欠損型は悪い遺伝子であれば、淘汰されるはずであるが、我々日本人に 4 ～ 5 割存在するのはなぜか。それに対して、ALDH2 抑制・欠損時の生体防御として他の機能が活性化（ホルミシス効果）されるのではないか、糖代謝や脂質代謝に有利、お酒を飲まない場合は血圧が比較的低く、心血管系疾患の予防に良く、当然アルコール依存症のリスクが低いことが挙げられる。

なぜフラッシュが存在するのかについての疑問は、いまだ解決できない状況にある。



身体の中の常在細菌とのやり取りの中で、アセトアルデハイドを分解するのに強いマイクrobaiオームが、フラッシュの中にはいる。タバコや加齢性、口腔内の衛生面が悪くなると、生活習慣病へ結びついていくのではないかと考えられる。

このあたりに興味を持って、現在研究しているところである。

質問 キシロカインショック死の事例で、血中濃度がリドカイン $2.0 \mu\text{g/ml}$ とあったが、この値は高いのか。

藤宮教授 高くない。ショックのためで、気をつける必要がある。

2. カフェイン中毒および一酸化炭素中毒の解剖報告

山口大学大学院医学系研究科法医学講座

准教授 高瀬 泉

【事例 1】

(概要) 30 代半ばの男性。自室ベッド上で仰臥位で手を合掌し、多量に発汗した状態で死亡しているところを発見されたという。ゴミ箱内に市販の第 3 類医薬品である滋養強壮剤 160 錠が入っていた容器と赤褐色吐物等が、それぞれ発見された。特記すべき既往歴なし。

(解剖所見) 身長 170 cm、体重約 65 kg。栄養状態は常。皮膚の色はやや蒼白、頸部から上方でやや鬱血調。心嚢内液約 8 ml。心筋間質線維化・波状変性、右心室脂肪浸潤。肺水腫・気腫状変化、肺胞内出血。肝脾腫。‘ショック腎’。頭蓋骨内外板が灰緑褐色変色。脳浮腫、脳回萎縮状。‘急死の三徴’。特記すべき損傷認めず。その他諸臓器に特記すべき病変認めず。

(検査所見) Triage® 陰性。血中にアルコール検出せず。血液・胃内容物・尿中よりカフェイン検出、血液中の同濃度は $282 \mu\text{g/mL}$ 。

(結論) 血液中のカフェイン濃度は少なくとも中毒量で、ゴミ箱内の滋養強壮剤を過量服用した、カフェイン中毒 (11. その他及び不詳の外因) と鑑定した。

【事例 2】

(概要) 60 代後半の男性。台所流し台前の白色バケツに顔を突っ込んだ、うつ伏せの状態で見られたという。発電機 2 台のうち 1 台のガソリン残はほぼなく、スイッチ ON 状態で電子レンジに接続されていた。

(解剖所見) 身長 171 cm、体重約 66 kg。栄養状態ほぼ良好。死斑、心臓内血液・諸臓器紅色調。肺水腫。心肥大傾向、左心室線維化巣、左右心室脂肪浸潤、心筋間質線維化。心嚢内液約 14 ml。胸腔内貯留液の存在。肝腫大。脾萎縮状。左右副腎皮質過形成。脳浮腫。特記すべき損傷認めず。その他諸臓器に特記すべき病変認めず。

(検査所見) Triage® 陰性。血中にアルコール検出せず。血液中一酸化炭素ヘモグロビン濃度 59.1%。血液・胃内容物・尿中に特記すべき薬物検出せず。

(結論) 発電機の不完全燃焼 (推定) による一酸化炭素中毒 (11. その他及び不詳の外因) と鑑定した。

3. 睡眠薬と自動車運転～フルニトラゼパムの過量服用が疑われた交通事故の一例～

山口大学大学院医学系研究科法医学講座

学内講師 姫宮 彩子

芸能人による事故で話題になったが、睡眠作用をもつ薬剤の影響下にある運転手が交通事故を起こす事実は少なくない。有害事象を自発的に報告する医薬品の副作用のデータベースがあるが、この調査報告をされた先生が、2004 年から 2016 年の約 40 万件の総登録数の中で、交通事故の有害事象を検索すると、342 件に認められた。

一番多いのはパーキンソン病の治療薬で、次にゾルピデム系の睡眠薬となっている。症状、併発有害事象として報告されるが、突発的な睡眠や意識消失、傾眠や浮動性めまいなどが報告されている。この中で、併発有害事象として、過量投与が認められたのがこの睡眠薬だけであった。

平成 26 年に自動車の運転により人を死傷させる行為等の処罰に関する法律ができ、悪質性や危険性などの実態に応じた処罰が可能になった。主に飲酒運転による死亡者が多くあったことにより厳罰化に至っている。アルコール又は薬物の影響によって、その走行中に正常な運転に支障が生じる恐れがある状態で自動車を運転し、アルコール又は薬物の影響により正常な運転が困難な状態に陥って人を負傷或いは死亡させたと認定された場合に、この法律の下で厳罰化されるようになった。

自動車運転事故において、これらの薬の摂取の影響が認定されるためには、事故の時点にこれらが被疑者の体内に存在していたことの立証が必要になるが、これは必ずしも容易なことではない。薬物の関与が疑われて血液検査を実際にする場合には、逮捕や令状の取得にある程度の時間がかかり、その後に医師による採血が行われることになる。時間の経過とともに代謝されてしまうために、対象物質の濃度の低下や消失が起こる可能性もある。また、飲酒事案では、事故から検査実施の間に、被疑者が同じものを摂取して検査結果を攪乱する問題も少なくない。事故から時間が経過した後に血液などの検査が行われた場合には、事故時点の薬物濃度を推定する作業が重要となる。今回は、自動車運転事故から約 1 日後の検査で血中から睡眠薬が検出され、その薬の事故への影響について、意見を求められた事例を紹介する。

<事例>運転手のフルニトラゼパム過量服用が疑われた交通事故

40 代男性で、うつ病や高血圧、糖尿病で通院中であった。複数の抗うつ薬、降圧薬、血糖降下薬が処方されており、睡眠薬としてロヒプノール、プロチゾラム錠を飲んでいて。某日、午後 4 時半頃には職場から帰宅し、午後 7 時前に車で外出したが、自宅駐車場から出る際に、車両後部を公園フェンスに衝突させた。その後、交差点で中央分離帯に乗り上げたり、別の交差点内を一周したりした後、目的地と逆方向に走行した。その直後に、対向車線に侵入して停車中の車に衝突し、更に進行して停車中の車、続く 4 台の車に衝突した。

事故後に認められた症状として、ろれつが回っていない、ふらつき、歩行困難、意識障害などがあった。事故のことやその後のことも覚えていない、眠いという状況であった。

翌日午前 4 時過ぎ、事故から約 1 日経過後の採血検査の結果、フルニトラゼパム 54.1ng/ml が検出された。被疑者は取り調べ当初には外出前に睡眠薬を服用した旨を供述していたが、数日後には睡眠薬は服用していないと供述内容を変えたため、当該警察署より、事故前の薬剤服用の有無や異常運転および事故発生への薬剤への影響につ

いて意見を求められた。

検討の結果、薬物動態学的に、被疑者はフルニトラゼパムを過量服用したと疑われ、これにより運転操作能力が低下して事故発生に影響したものと判断された。検討では、フルニトラゼパムの添付文書にある薬物動態パラメーターを用いた血中濃度推移のシミュレーションを行ったが、薬物動態の厳密な推定は困難であった。

本件のように薬物動態学的な検討を行う場合、事故後の早期から経時的に複数回の検査を行うことが必要であると考えられる。過量服用の薬物動態においては不明な点が多く、吸収動態を中心とするより厳密な研究が求められる。

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店
看護学書

〒755-8566 宇部市南小串2丁目3-1(山口大学医学部横)

TEL 0836(34)3424 FAX 0836(34)3090

[ホームページアドレス] <http://www.mmm-inoue.co.jp/mb>

新刊の試覧・山銀の自動振替をご利用下さい。