

〔衛 生 化 学〕
EISEI KAGAKU
37 (1) 14-21 (1991)

化学発光検出高速液体クロマトグラフィを用いる ヒト尿中覚せい剤分析法

高山成明,^a 早川和一,^b 小林 博,^a 宮崎元一^b
石川県警察本部刑事部鑑識課科学捜査研究室,^a 金沢大学薬学部衛生化学教室^b

High-Performance Liquid Chromatographic Method with Chemiluminescence Detection for Methamphetamines in the Human Urine

NARIAKI TAKAYAMA,^a KAZUICHI HAYAKAWA,^b HIROSHI KOBAYASHI^a
and MOTOICHI MIYAZAKI^b

*Forensic Science Laboratory, Ishikawa Prefectural Police Headquarters,^a 2-1-1 Hirosaka, Kanazawa
920, Japan and Department of Hygienic Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Kanazawa University,^b 13-1 Takaramachi, Kanazawa 920, Japan*

(Received July 11, 1990)

High-performance liquid chromatographic method has been developed for the determination of trace levels of methamphetamine, amphetamine and piperidine in the human urine. Three compounds extracted into diethyl ether from alkaline urine were derivatized with dansyl chloride, and separated on a reversed-phase column and detected chemiluminescencely by using bis(2,4,6-trichlorophenyl) oxalate and hydrogen peroxide as post column reagents.

Methamphetamine as low as 2×10^{-10} M level in the urine was determined by the proposed method. The sensitivity of the proposed method was higher than that of gas-chromatography with flame ionization detection (FID-GC). The analytical results of methamphetamine in the urine samples of human who took methamphetamine by i.v. injection were in good agreement with those by FID-GC.

Keywords — HPLC; dansyl chloride; chemiluminescence detection; methamphetamine; amphetamine; piperidine; human urine

緒 言

尿中覚せい剤の鑑定業務は科学捜査研究所(室)の主要な業務の一つであり、しかも緊急性を要する業務である。

現在、科学捜査研究所(室)で用いられている尿中覚せい剤の検出法は、尿を有機溶媒で抽出したのち、シモン試薬による発色で確認する薄層クロマトグラフィ(TLC)、ガスクロマトグラフィ(GC)、ガスクロマトグラフ質量分析(GC-MS)の3種であり、これらすべての結果が陽性ならばその尿中に覚せい剤が存在すると断定している。以上3法を総合する現行の方法の検出限界は一番感度の低いTLCに制約され、塩酸メタンフェタミンとして絶対量で約1 μ g

(抽出尿量100 mlならば約 5×10^{-8} M)である。これら3法より高感度で特異性の高い尿中覚せい剤分析法を開発できれば、鑑定に用いるかどうかは将来の課題としても、現行の覚せい剤事犯の捜査上、極めて有用な参考情報を提供できると考えられる。

法科学分野における高速液体クロマトグラフィ(HPLC)の利用はまだ不十分で、尿中の覚せい剤分析に関しても、これまで数例の報告があるにすぎない。¹⁻⁵⁾ 著者らは先に尿10 mlを市販のODSカラムで抽出したのち、UV検出HPLCでメタンフェタミンを分析する方法を報告したが、検出限界は塩酸メタンフェタミンとして尿中の濃度で1 μ g/ml(5.4×10^{-6} M)であった。⁶⁾

今回、UV検出に代わり化学発光検出による高感

度で特異性の高い HPLC 分析法を開発し、覚せい剤事犯被疑者尿 46 検体について応用したところ、現行の 3 種分析法のいずれよりも高感度で、しかも同時分析できる化合物の種類も多い分析法を確立できたので報告する。併せて、本分析システムの中に蛍光検出器を組み込み、化学発光検出との比較も行った。

実験の部

1. 試薬 塩酸メタンフェタミン (MA) 及び硫酸アンフェタミン (A) は、それぞれ大日本製薬製、武田薬品工業製、またピペリジン (P) は、ナカライテスク製を用いた。その他の試薬は市販の試薬特級品を使用した。

2. 覚せい剤事犯被疑者尿 昭和 63 年度、石川県警で扱った覚せい剤事犯被疑者尿のうち 46 検体を用いた。本人の供述から推定された摂取量、摂取後の経過時間を Table I に示した。本人供述の摂取量とは、各種重量の覚せい剤類似の白色結晶物見本を被疑者に提示し、同人に判断させた量である。また、本人の供述では摂取方法はすべて静脈内注射であった。

なお、分析に供した 46 検体は次のように大別される。すなわち当科学捜査研究室において 3 種の分析法ですべて陽性であり、その尿中に覚せい剤が存在すると鑑定した 28 検体 (A 群)、GC 及び GC-MS 法で陽性であったが、TLC 法 (シモン試薬で発色) で確認できず、その尿中に覚せい剤が存在すると鑑定できなかった 2 検体 (B 群)、3 種分析法いずれでも陰性と判断され、その尿中に覚せい剤が存在しないと鑑定した検体のうち、状況証拠等から覚せい剤使用の疑いの高かった 16 検体 (C 群) である。以上の検体を今回の実験に用いた。

3. 分析装置及び条件 3-1) GC—GC, 島津製作所製 GC-14 A (水素炎イオン化検出器 (FID) 付); カラム, 2%OV-17 コーティング クロモソルブ W (AW DMCS, 80—100 メッシュ, 2.6 mm i.d. × 1.1 m); カラム温度, 130°C; 注入口温度, 160°C (ただし, P の分析ではカラム温度 90°C; 注入口温度, 120°C); キャリアガス, ヘリウム (30 ml/min); インテグレータ, 島津製作所製 C-R 5 A; 感度, Range 10¹ ATTEN 3.

3-2) TLC—薄層プレート, メルク製シリカゲ

TABLE I. Human Urine Samples Used for Analysis

Sample No.	Time after i.v. (h)	Dose (g)	Pre-analytical result	Sample No.	Time after i.v. (h)	Dose (g)	Pre-analytical result
1	42	0.04	A	24			C
2	128	0.03	A	25			C
3	53	0.03	A	26	143	0.045	A
4	37	0.07	A	27	84	0.025	A
5			B	28	18	0.02	A
6	27		A	29	14	0.03	A
7	35		A	30	63	0.03	A
8			C	31			C
9			B	32			C
10			C	33			C
11			C	34	8	0.11	A
12			C	35	17	0.05	A
13			C	36	47	0.05	A
14			C	37	47	0.02	A
15			C	38			C
16			C	39			C
17	42	0.04	A	40	19	0.02	A
18	135		A	41	20	0.06	A
19	144	0.03	A	42	15	0.03	A
20	111		A	43			C
21	160	0.04	A	44	4	0.04	A
22	154		A	45	3	0.3	A
23	59		A	46	8	0.03	A

A, MA was detected by all three methods (TLC, FID-GC and GC-MS); B, MA was detected by FID-GC and GC-MS but not detected by TLC; C, MA was not detected by any of three methods; blank space, unknown.

ル 60 F₂₅₄ ガラスプレート；展開溶剤，クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (90:10:1)；シモン試薬，20%炭酸ナトリウム溶液 (1液) 及びニトロプルシッドナトリウム-50%アセトアルデヒド (1:100) (2液)。

3-3) HPLC——送液ポンプ，日本分光製 880-PU 及び島津製作所製 LC-6 A；インジェクター，レオダイン製 7125 (ループ容量 20 μ l)；ガードカラム，ガスクロ工業製 Spheri-5 RP-18 (4.6 mm i.d. \times 30 mm)；分析カラム，ガスクロ工業製 Inertsil ODS-2 (4.6 mm i.d. \times 250 mm)；蛍光検出器，島津製作所製 RF-530；化学発光検出器，相馬光学製 S-3400；インテグレータ 2 台，いずれも島津製作所製 CR-3 A。

HPLC の移動相は，アセトニトリル-水 (7:3) の混合溶液に最終濃度で 1×10^{-3} M のイミダゾールを溶解し，pH を硝酸で 7.0 に調製した。次にメンブレンフィルター (富士フィルム FR-40，孔径 40 μ m) で濾過し，超音波脱気処理した。化学発光試薬溶液は 5×10^{-4} M のビス (2, 4, 6-トリクロロフェニル) オキサレート (TCPO) と 0.15 M 過酸化水素をアセトニトリルに溶解して調製した。移動相の流速は 1 ml/min とし，蛍光検出器の波長を Ex 470 nm，Em 530 nm として蛍光検出した。さらに，蛍光検出後の移動相中に化学発光試薬溶液を流速 1 ml/min で加えて化学発光検出を行った。他の条件は，前報と同じである。⁷⁾

4. 標準溶液の調製

4-1) FID-GC 分析——MA 1-50 μ g 及び A 1-20 μ g を蒸留水及び薬物を服用していない健康人から採取した尿各 1 ml に溶かしたものを標準溶液 (MA 5.4×10^{-6} - 2.7×10^{-4} M, A 5.4×10^{-6} - 1.1×10^{-4} M) とした。また，P については 1-20 μ g を蒸留水 1 ml に溶かしたものを標準溶液 (1.2×10^{-5} - 2.4×10^{-4} M) とした。これらについて下記の前処理を行い，検量線を作成した。

4-2) HPLC 分析——MA 及び A を蒸留水及び健康人から採取した尿に溶かし， 10^{-5} - 10^{-8} M の標準溶液とした。また，P は蒸留水に溶かし， 10^{-5} - 10^{-8} M の標準溶液とした。これらについて下記の前処理を行い，検量線を作成した。

5. 覚せい剤事犯被疑者尿の前処理

5-1) FID-GC 分析——尿 5 ml に 10%水酸化ナトリウム 0.5 ml を加え，ジエチルエーテル 5 ml で 2 回抽出した。抽出エーテル層に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水後，酢酸数滴を加えて窒素気流下で乾固した。得られた乾固物の一部又は全量に酢酸エチル 200

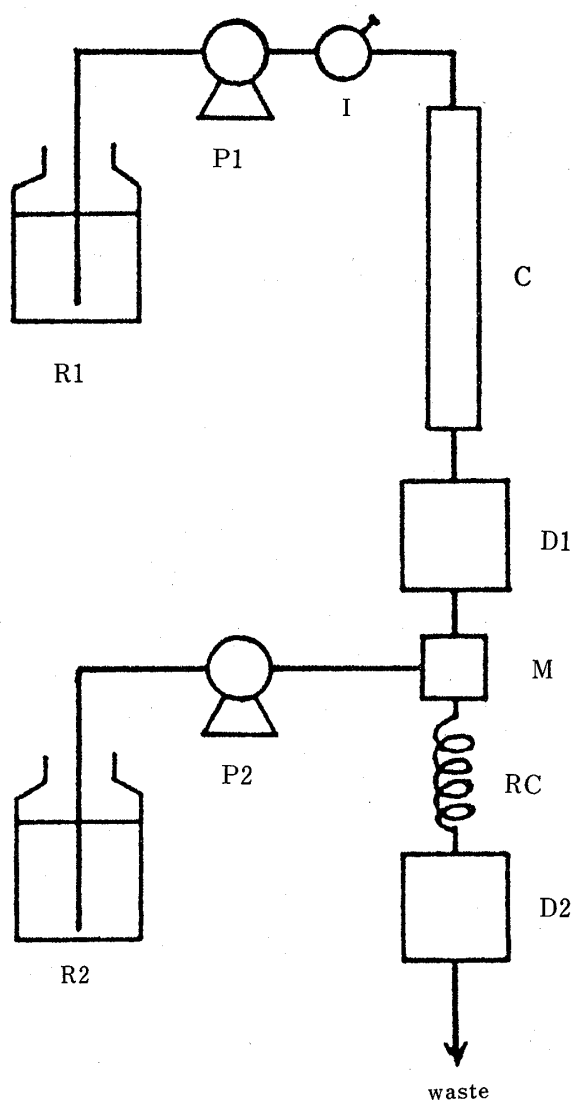


Fig. 1. HPLC System

R1, eluent (Imidazole buffer-acetonitrile); R2, chemiluminescence reagent (TCPO-H₂O₂ in acetonitrile); P1, pump for eluent; P2, pump for chemiluminescence reagent; I, injector; C, analytical column; D1, fluorescence monitor; D2, luminescence monitor; M, mixing device; RC, reaction coil.

μ l，無水トリフルオロ酢酸 200 μ l を加えて 55°C で 15 分間加温し，トリフルオロアセチル (TFA) 化を行った。溶媒を窒素気流下で乾固したのち，内部標準としてのジフェニルメタン 50 μ g/ml を含む酢酸エチル溶液 100 μ l に溶かして，その 1 μ l を GC に注入した。

5-2) TLC 分析——前記 FID-GC 分析の抽出方法で得られた乾固物の一部を薄層プレートに点着後，展開溶剤で 10 cm 展開し，風乾したのち，シモン試薬を噴霧した。

5-3) HPLC 分析——尿 2 ml に 10%水酸化ナトリウム 0.5 ml を加え，ジエチルエーテル 2 ml で

2回抽出した。濃縮が必要な場合は、抽出エーテル層に0.1M酢酸含有エーテル溶液1滴を加えて窒素気流下で乾固した。抽出エーテル層の0.1ml又は乾固物に10mm炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム緩衝液(pH9.0)1.0ml(乾固物の場合は1.1ml), 1.0mmダンシルクロリド(DNS·Cl)含有アセトン0.9mlを加えて45°Cで1時間加温し、ダンシル化を行った。反応終了後の液は直ちに氷水中に置き、その20 μ lをHPLCに注入した。

結果及び考察

1. 被疑者尿のHPLC法(本法及び蛍光検出法), FID-GC法及びTLC法の比較

被疑者尿(No.40, A群)の化学発光検出及び蛍光検出のHPLCのクロマトグラム(100倍希釈したもの)をFig.2に示した。このクロマトグラム上で確認されているMA, A, Pの各ダンシル化体ピークについては直接導入法による質量分析で同定を行った。⁸⁾これらのうち, AはMAの代謝物であり, Pは尿常成分の一つで, シモン反応陽性物質として被疑者尿中に確認されることがある。TFA誘導化を施した同じ検体のFID-GCのクロマトグラム(20倍希釈したもの)をFig.3に示した。MA及びAのTFA化体ピークは検出されたが, Pは確認できなかった。これは, Pのピークが溶剤(酢酸エチル)のピーク中に埋没しているためである。カラム温度を130°Cか

ら90°Cに低下させるとPの保持時間が2.1minとなり, 溶剤ピークと分離されたが, MA及びAの保持時間が極めて長くなった。したがってルーチン分析ではアイソクラティック条件でこれら3化合物を同時検出することは不可能と考えられた。これらの二法に対してシモン試薬は, 二級アミンに特異的であり, 本実験に用いたTLCではMAは R_f 値約0.5に青藍色のスポットが出現するが, Aの検出は不可能である。Pは R_f 値約0.1に検出されたが, テーリング状でMAに比較して検出感度は劣っていた。

2. 化学発光検出と蛍光検出の比較

著者らは, 既にMAの標準化合物のダンシル誘導体を用いたHPLCの検討で, 本法の検出下限($S/N=2$)が蛍光検出では約50fmol, 化学発光検出では約4fmolであり, 化学発光検出のほうが約12倍感度が良いことを報告している。⁷⁾Fig.2において, 同一試料を注入しても化学発光検出(A)の方が蛍光検出(B)よりも S/N 比が大きい結果は, この事実を反映している。

また, 7-クロロ-4-ニトロベンゾキサジアゾール(NBD·Cl)もMA, A及びPの誘導体化剤として使用できるが, MAの場合, DNS体の方がNBD体より蛍光検出で約600倍, 化学発光検出で約5000倍感度が良い。⁷⁾

3. 本法と他法の検出限界の比較

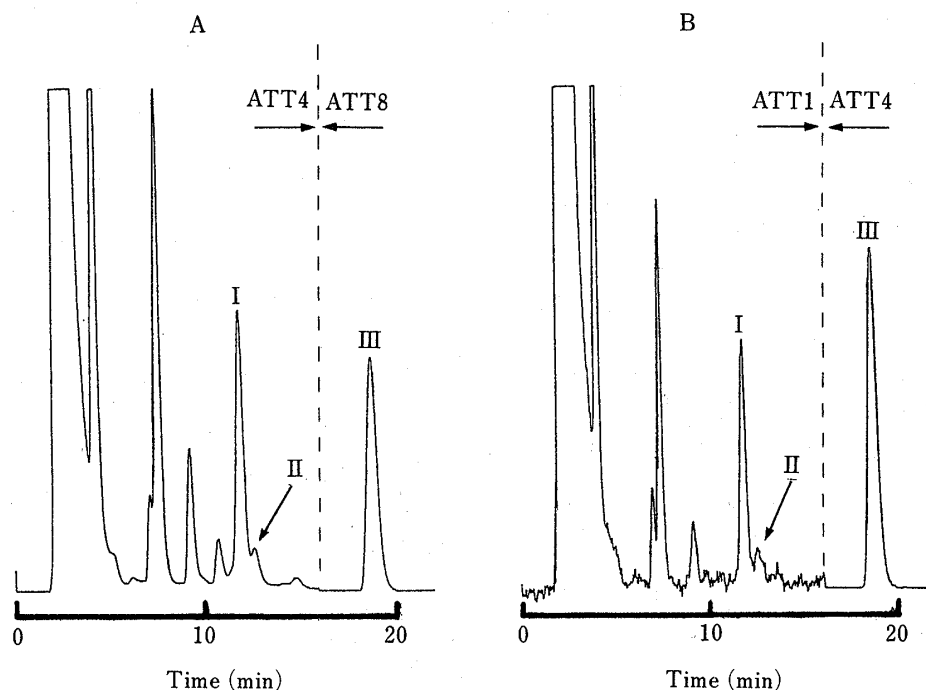


Fig. 2. Typical Chromatograms of Suspected Human Urine (No. 40) by HPLC with Chemiluminescence (A) and Fluorescence (B) Detections

Peak No.; I, DNS-A; II, DNS-P; III, DNS-MA.

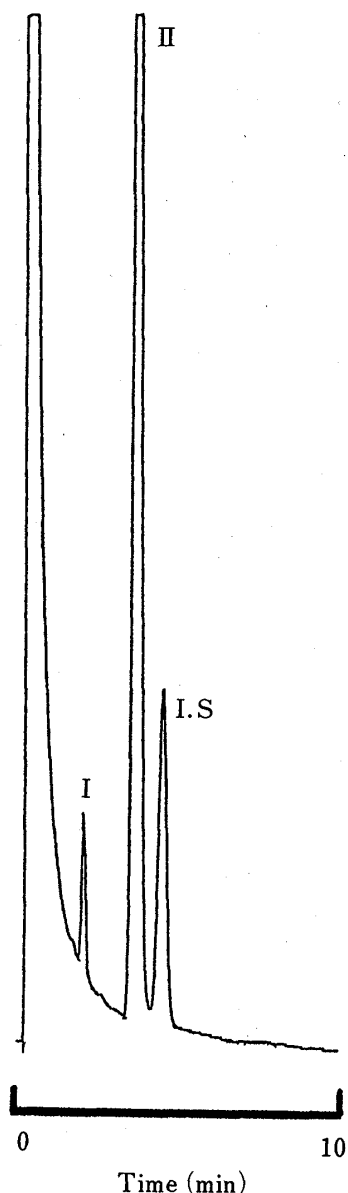


Fig. 3. Typical Chromatogram of Suspected Human Urine (No. 40) by Gas Chromatography (FID-GC).

Peak No. : I, TFA-A ; II, TFA-MA ; I.S, Diphenylmethane.

現在、覚せい剤分析で最も高感度分析が報告されている電子捕獲型検出器 (ECD) や熱イオン化検出器 (FTD) を用いる GC, マスフラグメントグラフィ (MF) を用いる GC-MS, 一般的な覚せい剤分析法である FID-GC 及び TLC 並びに本法 (HPLC) の MA の絶対検出限界の比較を Table II に示した。他法の中で最も感度の良いヘプタフルオロ酪酸 (HFB) 誘導体化 GC-MS (MF) の検出限界は, 5 pg (HFB 化体として 14 fmol, 塩酸塩として 27 fmol) である。¹²⁾ これに比較しても本法は数倍感度が良かった。また, 各都道府県警察科学捜査研究所 (室) でよく用いられている TFA 誘導体化の場合は, 最も感度の良い GC-MS (MF) でも 20 pg (塩酸塩として 108 fmol) であり,¹³⁾ 本法の方が約 27 倍感度が良かった。

4. 本法と従来法による被疑者尿分析の結果比較

被疑者尿 46 検体について本法と従来法を用いた MA, A 及び P の分析結果を Table III に示した。現行の 3 法のいずれでも MA を検出できた 28 検体 (A 群) は, いずれも本法で MA が検出できた (試料 No. 7 は, 尿量不足のため HPLC による定量分析ができなかったもの)。さらに, 現行の 3 法の少なくとも 1 法以上で MA が検出できなかった残り 18 検体 (B 群及び C 群) のいずれも本法で MA が検出でき, 本法の MA 検出の感度が現行の 3 法のいずれよりも高いことが実際試料の分析でも示された。

FID-GC 法による MA の検出限界は, 抽出尿量 5 ml で 10^{-7} M レベルである。GC-MS 法のうち, 科学捜査研究所 (室) で通常鑑定に用いている四重極型 GC-MS のマスキロマトグラフィ (MC) の検出限界は, FID-GC 法とほぼ同様と考えられる。これに対して, 本法では, S/N 比を 3 としたとき抽出尿量 2 ml で 8×10^{-9} M までの MA 検出が可能である。さらに, 抽出エーテル層を濃縮乾固した場合の本法の検出限界は 2×10^{-10} M に達し,⁸⁾ 本研究でも 6.3×10^{-9} M の

TABLE II. Detection Limits of Methamphetamine by the Present (HPLC with Chemiluminescence Detection) and Other Methods

	Method	Derivative	Detection Limit (fmol)	Reference
HPLC	chemiluminescence	DNS	4	7
	fluorescence	DNS	50	7
GC	FID	TFA	1.3×10^5	9
	FTD	HFB	670	10
	ECD	PFB	67	11
GCMS	MF	HFB	27	12
	MF	TFA	108	13
TLC			5.4×10^6	

DNS, dansyl; TFA, trifluoroacetyl; HFB, heptafluorobutyryl; PFB, pentafluorobenzyl.

TABLE III. The Analytical Results of Methamphetamine (MA), Amphetamine (A) and Piperidine (P) in Suspected Human Urine Samples by the Present (HPLC) and FID-GC Methods

Urine No.	MA		A		P	
	GC	HPLC	GC	HPLC	GC	HPLC
1	4.2×10^{-4}	3.5×10^{-4}	D	D	ND	D
2	6.9×10^{-6}	1.7×10^{-5}	D	D	ND	D
3	7.7×10^{-5}	6.2×10^{-5}	D	D	ND	ND
4	1.1×10^{-4}	1.8×10^{-4}	D	D	D	D
5	1.5×10^{-7}	8.9×10^{-8}	D	D	ND	D
6	3.9×10^{-5}	8.0×10^{-5}	D	D	ND	D
7	1.5×10^{-5}	D	D	D	D	D
8	ND	6.3×10^{-9}	ND	ND	D	D
9	1.2×10^{-7}	1.3×10^{-8}	ND	D	ND	D
10	ND	9.1×10^{-8}	ND	D	D	D
11	ND	2.1×10^{-7}	ND	D	D	D
12	ND	1.8×10^{-7}	ND	D	D	D
13	ND	6.7×10^{-7}	ND	D	D	D
14	ND	1.4×10^{-7}	ND	D	ND	D
15	ND	1.7×10^{-7}	ND	D	D	D
16	ND	3.8×10^{-7}	ND	D	D	D
17	4.8×10^{-4}	6.1×10^{-4}	D	D	ND	D
18	2.4×10^{-4}	3.1×10^{-4}	D	D	ND	D
19	2.4×10^{-4}	3.2×10^{-4}	D	D	ND	D
20	4.3×10^{-4}	3.7×10^{-4}	D	D	D	D
21	8.6×10^{-4}	4.8×10^{-4}	D	D	ND	D
22	5.7×10^{-7}	4.2×10^{-7}	D	D	ND	D
23	1.7×10^{-5}	4.1×10^{-5}	D	D	D	D
24	ND	7.5×10^{-8}	ND	D	D	D
25	ND	2.4×10^{-8}	ND	D	D	D
26	6.3×10^{-6}	8.1×10^{-6}	D	D	D	D
27	9.3×10^{-6}	8.4×10^{-6}	D	D	D	D
28	2.0×10^{-4}	2.3×10^{-4}	D	D	ND	D
29	3.9×10^{-4}	4.7×10^{-4}	D	D	ND	D
30	7.9×10^{-6}	7.4×10^{-6}	D	D	D	D
31	ND	8.2×10^{-8}	ND	D	D	D
32	ND	2.0×10^{-8}	ND	D	D	D
33	ND	5.3×10^{-8}	ND	D	D	D
34	4.7×10^{-5}	2.3×10^{-5}	D	D	D	D
35	7.2×10^{-6}	2.3×10^{-5}	D	D	ND	D
36	2.0×10^{-6}	8.1×10^{-6}	D	D	ND	D
37	3.3×10^{-5}	2.5×10^{-5}	D	D	D	D
38	ND	1.6×10^{-8}	ND	D	ND	D
39	ND	3.6×10^{-8}	ND	ND	D	D
40	1.2×10^{-3}	1.3×10^{-3}	D	D	ND	D
41	1.0×10^{-4}	9.9×10^{-5}	D	D	D	D
42	6.7×10^{-5}	8.3×10^{-5}	D	D	D	D
43	ND	4.2×10^{-8}	ND	ND	ND	D
44	1.9×10^{-4}	1.7×10^{-4}	D	D	ND	D
45	2.3×10^{-4}	2.1×10^{-4}	D	D	D	D
46	1.1×10^{-4}	1.3×10^{-4}	D	D	ND	D

Units of analytical results, mol/l; D, detected; ND, not detected.

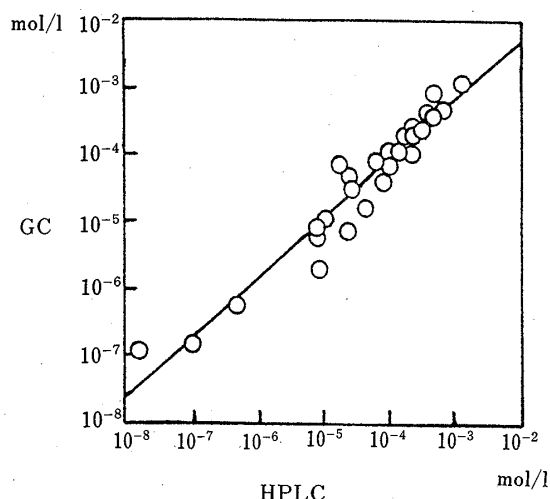


Fig. 4. Correlation of the Present Method (HPLC) with Gas Chromatography (FID-GC) for Methamphetamine (MA) Concentrations in Suspected Human Urine Samples ($n=29$)

MA 分析 (被疑者尿 No. 8, C 群) が可能であった。

FID-GC 法と本法のいずれからも MA が検出された 29 検体の両定量結果の相関性を Fig. 4 に示した。最小二乗法による両者の関係式は、 $y=0.886x+0.420$ (相関係数, $r=0.967$) であった。低濃度域 (10^{-4} M 以下) では若干バラツキが見られたが、その理由として FID-GC 法の前処理中の脱水操作で使用した無水硫酸ナトリウムへの MA の吸着、本法の内部標準を用いない絶対検量線法による定量等に原因があるものと考えられる。

なお、Table III に A 及び P の定性データを示した。本法の分析条件では、Fig. 2 に示したように A と P のピーク分離が必ずしも十分でなかったため、特に A が 10^{-6} M 以下の低濃度の場合に P のピークが定性・定量を妨害することが観察された。C 群中の 3 検体 (No. 8, 39, 43) からは A が検出できなかったが、これは試料中に A が存在しない可能性もあるが、存在量が微量のため P のピーク中に埋没した可能性も考えられた。A の定性・定量は、MA が体の中を通過して出てきたことの証明になり、尿中覚せい剤分析では重要であるので、他の代謝物と併せて、良好な分離条件を検討中である。

本法はヒト尿中の常成分である P も同時検出できることから、証拠能力は極めて高いと考えられる。著者らは、これまで尿中覚せい剤分析の前にパラ-ジメチルアミノシンナムアルデヒド試薬で尿素を検出して尿の証明を行っているが、本法で P を検出する

ことは、尿の証明の補助になり、さらにこれを定量し、ヒト尿中の P の平均的濃度¹⁴⁾と比較して、被疑者が尿を水などで薄めた場合などの証明に役立つと考えられる。FID-GC 法でも条件を一部変更すれば前述したように P の確認は可能であった。しかし、MA と A の分析時間が長くなるだけでなく、46 検体中 21 検体で P が検出できなかったことを考えると、P の検出で検体が尿である証明を FID-GC 法で行うことは、実用性が乏しいと思われる。

5. 本法の有用性

FID-GC 法及び GC-MS 法で陽性であったが、TLC 法で確認できず、その尿中に覚せい剤が存在すると鑑定できなかったもの 2 検体 (B 群) から本法で MA, A が確認できた。さらに 3 種分析法のいずれでも陰性と判断され、その尿中に覚せい剤が存在しないと鑑定した試料のうち、状況証拠等から覚せい剤使用の疑いが高かった 16 検体 (C 群) のすべてからも本法で MA と P が確認でき、このうち 13 検体から A も確認できた。

もし仮に本法のみで鑑定を行うならば、抽出尿量 100 ml で 10^{-11} — 10^{-12} M レベルまで MA を確認できる可能性があり、低濃度になるほどその有用性が高く、覚せい剤分布濃度の低いといわれている血液、毛髪などの分析への応用も可能と考えられる。

結 語

化学発光検出 HPLC による尿中覚せい剤の分析方法を開発し、従来法と比較した。

TLC (シモン試薬による発色で確認) 法, FID-GC 法, GC-MS 法の 3 種の分析法により陽性と判断した 28 検体のすべてについて、化学発光検出 HPLC 法で MA と A の存在が確認できた。TLC 法では MA を検出できなかったが他の 2 法で検出できた 2 検体についても本法で両者の存在が確認できた。また、3 種分析法のいずれでも MA の存在を確認できなかった 16 検体についても、本法ではすべて MA の存在を確認でき、その内 13 検体からは A も確認できた。本法の検出感度は、現在、科学捜査研究所 (室) で汎用されている TLC 法, FID-GC 法, GC-MS 法の 3 種の尿中覚せい剤分析法のみならず、現在、最も高感度分析が報告されている ECD-GC, FTD-GC 及び GC-MS (MF) いずれよりも優れていた。また、本法では尿常成分である P も同時分析できた。

引用文献

- 1) P.J. Cashhuman, J.I. Thornton, *J. Chromatogr. Sci.*, **11**, 7 (1974).
- 2) M.L. Chan, C. Whetsell, J.D. McCesney, *J. Chromatogr. Sci.*, **12**, 512 (1979).
- 3) 岡田遙樹, 井上正一, 科警研報告, **30**, 197 (1977).
- 4) 山本淑子, 福井有公, 近藤和子, 日法医誌, **33**, 105 (1979).
- 5) 神津 公, 細井要一, 衛生化学, **26**, 140 (1980).
- 6) 高山成明, 小林 博, 辻 彰, 衛生化学, **30**, 14 (1984).
- 7) K. Hayakawa, K. Hasegawa, N. Imaizumi, O.S. Wong, M. Miyazaki, *J. Chromatogr.*, **464**, 343 (1989).
- 8) K. Hayakawa, N. Imaizumi, H. Ishikura, E. Minogawa, N. Takayama, H. Kobayashi, M. Miyazaki, *J. Chromatogr.*, **512**, 459 (1990).
- 9) 寺田 賢, 吉村三郎, 山元俊憲, 吉田武美, 黒岩幸雄, 日本薬学会第 101 年会講演要旨集, 熊本, 1981 年 4 月, p.100.
- 10) 寺田 賢, 吉村三郎, 山元俊憲, 吉田 武美, 黒岩幸雄, 衛生化学, **29**, 143 (1983).
- 11) M. Terada, T. Yamamoto, T. Yoshida, Y. Kuroiwa, S. Yoshimura, *J. Chromatogr.*, **237**, 285 (1982).
- 12) 山元俊憲, 寺田 賢, 吉村三郎, 佐藤哲男, 北川晴雄, 吉田武美, 青木公子, 黒岩幸雄, 衛生化学, **27**, 331 (1981).
- 13) T. Niwaguchi, S. Suzuki, T. Inoue, *Arch. Toxicol.*, **52**, 157 (1983).
- 14) Y. Okano, T. Kadota, M. Naka, J. Nagata, S. Ijima, A. Matsuda, H. Iwamura, T. Hitoshi, K. Takahama, T. Miyata, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 487 (1985).