

Study on Emergency Screening for Illicit Drugs and Poisons

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8449

犯法的薬毒物の緊急スクリーニングに関する研究

金沢大学医学部法医学講座 (主任: 永野耐造教授)

高 安 達 典

犯法的薬毒物を含め、包括的薬毒物スクリーニングシステム確立のため、本研究ではトキシラボ[®]システムの導入について検索した。ところが、我が国ではこれら犯法的薬毒物の取扱は法的に厳しく規制されており、覚醒剤やコカイン等の標準物質を含浸させたトキシディスクを入手することは絶対に不可能である。従って、日本国内において、特別のトキシディスクを作製しなければ犯法的物質を含めた包括的分析システムを確立することは不可能である。このような難点があるため本研究では予備実験において、まず特殊トキシディスクの作製を試みた。すなわち、アドバンテック東洋クロマトグラフィー用濾紙 No.50 を用いたペーパークロマトグラフィーやワットマン PE SIL G 薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography, TLC) を用い、適用を試みたが好結果は得られなかった。次に、トキシディスクに標準覚醒剤やコカインを添加・乾燥させたのち、展開・発色させた。この場合は標準の薬物検索表と略同様の成績が得られ、覚醒剤およびコカインの検出限界は各々約 0.5 および 1.0 μ g まで明らかな反応を認めることができた。定量にあたっては、エキストレルート[®]カラム抽出/ガスクロマトグラフィー (gas chromatography, GC) - 質量分析 (mass spectrometry, MS) によりメタンフェタミン等 6 種類の関連した化合物が血液や尿から同時に分離同定できた。そして、それらの検出限界は約 20pg/ μ l であった。この方法による覚醒剤およびその関連物質の回収率は内部標準法を用い血液中で 90.3-101% および尿中で 89.0-101% であった。覚醒剤のウサギへの投与実験で、その血液および尿から前記のトキシディスクを用いて覚醒剤がスクリーニングでき、引き続き GC-MS で検出・定量することができた。これらの結果から、上記で試験されたトキシディスクを用いた薬毒物のための包括的スクリーニングシステムは犯法的な薬毒物の分析に有用であることが実験的に明かにされた。上記で確立されたこの TLC 緊急スクリーニングと GC-MS 分析システムは覚醒剤等だけでなく包括的な薬毒物の分析の一環として実際の試料に使用した。郵送された救急患者試料並びに法医学教室等からの剖検試料合計 548 例、1,164 検体を用いた。この緊急スクリーニングシステムで、向精神薬や睡眠薬等 44 種の薬毒物が検出された。それらの中でコカインが 1 例検出されたが、それ以外のモルヒネ等の麻薬は対象試料からは検出されなかった。メタンフェタミンは救急患者試料 3 例および剖検試料 15 例から検出された。以上の結果から、本研究の包括的緊急スクリーニングシステムは覚醒剤、向精神薬や麻薬等の犯法的な薬毒物の検出が可能で、且つ法医実務や救急医療などに極めて有用であることが示された。

Key words forensic toxicology, first-aid medical care, illicit drugs and poisons, emergency screening, TLC and GC-MS

近年非合法的すなわち“犯法的”な薬毒物の乱用が目立っている。我が国においては主に覚醒剤 [メタンフェタミン (methamphetamine, MA), アンフェタミン (amphetamine, A) およびそれらの塩類] や大麻が多く、その他ヘロインなどによるものであるが、最近、犯法的なコカインが大量に海外から我が国に入ってきているという報告がある¹⁾⁻³⁾。また青少年に特に多いシンナー (主成分トルエン)¹²⁾ および平成 2 年より追加指定された一部の向精神薬⁹⁾ による犯法的事例も報告されている²³⁾。

以上のような社会情勢にあって、今日の複雑且つ動的な社会構造の変化とともに、これらの薬毒物犯罪も複雑且つ巧妙になってきている¹²⁾。更に交通事情等の発展とともにこれらの取締にも迅速性が要求されている。このような社会の影響が及んでくることは必然であり、法医実務、特に法医学中毒学的な犯

法的薬毒物の緊急分析 (スクリーニング) は避けて通れない重要な課題の一つである。

また、救急医療においても現在公的な包括的緊急薬毒物分析センターのような施設は全くなく、各機関が独自であるいは民間に依頼して、対象と考えられる薬物のみを分析しているにすぎない。

以上のように、我が国では救急医療や法医学剖検例等を対象とした犯法的薬毒物の包括的緊急スクリーニングは、これまで行われて来なかったが、最近永野ら⁵⁾⁹⁾はこの重要なスクリーニングについての研究に着手した。

本報では上記の一連の研究の中で、犯法的薬毒物、覚醒剤、覚醒剤原料、麻薬、向精神薬および大麻に焦点をあて、薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography, TLC) およびガスクロマトグラフィー - 質量分析法 (gas chromatography-

平成 5 年 3 月 22 日受付, 平成 5 年 5 月 13 日受理

Abbreviations: A, amphetamine; CI, chemical ionization; DMA, dimethoxyamphetamine; EI, electron impact; EIA, enzyme immunoassay; EMIT, enzyme multiplied immunoassay; EPH, ephedrine; FPIA,

mass spectrometry, GC-MS) により、覚醒剤やその関連物質およびコカインのスクリーニングおよび定性・定量法の確立、並びに TLC と GC-MS 両者をシステムとして用いて実験的に覚醒剤を投与したウサギの試料で分析を試み、更に、救急患者および剖検試料からの犯法的薬物の緊急スクリーニングを行った。それらの結果から検査・スクリーニング方法の現状および救急患者や剖検試料から見た犯法的薬物の現状について考察する。

なお、我が国では覚醒剤取締法や麻薬および向精神薬取締法等でそれらの取扱は厳しく制限されているが、本研究室ではそれらの使用は許可されている。

材料および方法

1. 覚醒剤やその関連化合物およびコカインのスクリーニング並びに定性・定量分析

1. ペーパークロマトグラフィー (paper chromatography, PC) および TLC によるスクリーニング

塩酸 MA (大日本製薬, 大坂), 硫酸 A (昭和大学薬学部黒岩教授より恵与された), 塩酸エフェドリン (ephedrine, EPH) (大日本製薬), フェンテルミン (phentermine, PTR) (東京化成, 東京), 塩酸 2-フェニルエチアミン (2-phenylethylamine, PEA) (和光, 大坂) および 3-フェニル-1-プロピルアミン (3-phenyl-1-propylamine, PPA) (Aldrich Chemical, Milwaukee, U.S.A.) は蒸留水および予め薬物が混入していないことを確かめたヒト血漿「日赤」(石川県赤十字血液センター, 金沢) に添加して各々最終濃度 $2\mu\text{g/ml}$ に調製した。

濾紙はクロマトグラフィー用濾紙 No.50 (アドバンテック東洋, 東京) を用いた。展開液はトルエン, 氷酢酸, 水 (40:40:7) の上清液を用いた。オルトフタルアルデヒドおよび 7-クロロ-4-ニトロベンゾ-2-オキサ-1,3-ジアゾル (ナカライテスク, 京都) を用いて、アミン類の検出反応を行った。

薄層はワットマン PE SIL G (Whatman, Maidstone, England) を用いて、トキシラボ[®]システム (Toxi-lab Inc, Irvine, U.S.A.) の発色剤を使用した。

トキシラボ[®]システム⁷⁾により、前記標準溶液を 1ml 採取しトキンチューブ[®]A (中・塩基性用) で抽出後、それをトキンディスク[®]A に濃縮した。このディスクをトキングラム[®]A にはめ込み、各々展開後、呈色させた。各ステージにおける呈色および移動率 (relative flow rate, Rf) を基準に薬物検索表 (Drug compendium, Toxi-lab Inc) と照合し判定した。なお MA, A および EPH はアメリカ合衆国では標準品としてディスク中に含まれており、同時に展開し比較できるが、日本には輸入できない。薬物検索表には、MA, A, PTR および PEA は収載されているが、PPA は収載されていない。そこで標準品の Rf 値および呈色を観察した。

更に、MA, A, EPH, PTA, PEA, PPA の 1 および 10mg/ml エタノール溶液を作成し、これらの各溶液から 0.1, 0.25, 0.5, 1.0 および $2.0\mu\text{g}$ をトキンディスクに含浸させ、風乾後上記同様、展開、呈色させ、各物質の検出限界を調べた。

塩酸コカイン (武田薬品, 大坂) の 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 およ

び $5.0\mu\text{g/ml}$ のエタノール溶液を作製し、上記のトキシラボ[®]システムで同様の操作で分析した。

2. 覚醒剤やその関連化合物の GC-MS による精密分析法
覚醒剤等の抽出は宇根ら⁸⁾の方法および日本法医学会薬毒物検査マニュアル⁹⁾に準じて下記のように行った。

薬物が入っていないことを確認したヒト血液 1g に MA, A, EPH, PTR, PEA および PPA (最終濃度 $1\mu\text{g/ml}$) を添加した。回収率実験においては最終濃度 $1.5\mu\text{g/ml}$ になるように添加した。

血液 1g に 0.05N 塩酸 2.5ml を加え超音波破碎器 (ultra-disperser, ヤマト科学, 東京) で均質にした後、1N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5ml を加え再び超音波破碎器で均質にした。これを 0.6g 分取、並びに尿 0.3ml に 1N 水酸化ナトリウムを加え約 pH10 に調整後、各々をエキストレルート[®] (E. Merck, Darmstadt, F.R.G.) カラムに適用した。15~30分室温で放置後、酢酸エチルで抽出し、約 0.2ml まで濃縮した (乾固せず¹⁰⁾)。これに無水トリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid, TFA) (ナカライテスク) 0.1ml を加え、窒素ガスで置換・密封し、50℃で10分反応させた。窒素ガスで乾固後一定量の酢酸エチルに再溶解し GC-MS で分析した。

1) GC-MS の分析装置

GC-MS 装置は日本電子 (東京) DX303-DA5100 システムおよび島津 (京都) QP-1000 型を使用した。

2) GC 装置の分析条件

GC カラムは 2% OV-17 Shimalite W(AW-DMCS) (60-80 メッシュ), 2.6mm×2m を用いた。カラム温度は 150℃ 恒温で、キャリアーガス (He) 流量は 30ml/分の条件で行った。

または、GC カラム DB-17, 0.53mm×15m を用い、カラム温度 150℃ 恒温およびキャリアーガス (He) 15ml/分の条件も使用した。

3) MS 装置の分析条件

日本電子 DX303-DA5100 装置では加速電圧 3KV, イオン化電圧 70eV, イオン化電流 0.3mA およびコンバージョンダイノード電圧 -10KV の条件で、また島津 QP-1000 装置ではイオン化電圧 70eV, イオン化電流 $60\mu\text{A}$ で行った。いずれも電子衝撃 (electron impact, EI) および正イオン検出モードで行った。定性確認分析は通常のスキャンモード (multiple ion monitoring mode) で行い、定量分析は選択イオン検出 (selected ion monitoring, SIM) モードで行った。定量に使用した質量数, MA, EPA および PTR は質量/電荷 (mass/electric charge, M/Z) 154, A は M/Z 140, PEA は M/Z 104 および PPA は M/Z 118 を用いた。

3. 覚醒剤についての動物実験

白色日本ウサギ (約 2Kg) に塩酸 MA 水溶液 (10mg/ml) を体重 Kg 当り 50mg 皮下注射し約 2 時間後に血液および尿を採取した。

上記の血液および尿を前に記載した方法で、1) 血液 0.5ml および尿 1ml を用いて、トキシラボスクリーニング、2) 血液 1g および尿 0.3ml を用いてエキストレルートカラム抽出/GC-MS 分析を行った。

fluorescence polarization immunoassay; GC, gas chromatography; HPLC, high performance liquid chromatography; LSD, D-lysergic acid diethylamide; MA, methamphetamine; MDA, methylenedioxiamphetamine; MS, mass spectrometry; M/Z, mass/electric charge; PC, paper chromatography, PEA, 2-

II. 救急患者および剖検試料からの犯法的薬毒物の緊急スクリーニング

1. 対象試料

北陸および近畿地区17病院(高次救急5, 一次救急12)救急部等の患者240名分(538検体)の郵送されてきた血液, 尿, 胃洗浄液等を対象とした。この試料は, 男性128名(237検体)(53%), 女性105名(287検体)(44%), 男女記載無し7名(14検体)からであった(表1)。

関東以西の13の法医学教室等から上記同様郵送された剖検時採取された血液, 尿および胃内容等並びに本学剖検試料も含め計308例について分析した。男性201例(406検体)(65%), 女性106例(219検体)(34%)で1例の男女記載なしがあった。

2. 犯法的薬毒物の目録(分析対象薬毒物)

分析対象となる犯法的薬毒物の明細を以下の5項目に示した。

1) 覚醒剤⁽¹⁾

覚醒剤は覚醒剤取締法によりメタンフェタミン, アンフェタミンおよびそれらの塩類とされている。

2) 覚醒剤原料⁽²⁾

覚醒剤原料として, エフェドリン, メチルエフェドリン, クロロエフェドリン, クロロメチルエフェドリン, ジメチルプロパミン, フェニル酢酸, フェニルアセトアセトニトリル, フェニルアセトンが指定されている。

3) 麻薬⁽³⁾

麻薬として, ヘロイン, モルヒネ, ヒドロコドンおよびその誘導体, コカイン, メサドン, プロポキソフェン, メチレンジオキシアンフェタミン(methylenedioxyamphetamine, MDA), ジメトキシアンフェタミン(dimethoxyamphetamine, DMA), テトラヒドロカンナビノール類, フェンシクリジン, フェニタニル, リゼルギン酸ジエチルアミド(D-lysergic acid diethylamide, LSD)等133種の薬物およびその塩類が指定されている(麻薬・向精神薬・覚醒剤管理ハンドブック⁽⁴⁾参照)。

4) 向精神薬⁽⁵⁾

法律で指定された向精神薬は睡眠鎮静薬としてバルビタール, ペントバルビタール, ニトラゼパム, トリアゾラム等27種の薬物がある。精神安定剤としてジアゼパム, オキサゾラム, クロチアゼパム, クロルジアゼポキッド等23種の薬物が指定されている。鎮痛剤としてはペンタゾシン, プレノルフィンお

Table 1. Cases tested

Case	Sex*	Number of cases (number of specimens)			
		Blood	Urine	Stomach contents and others	Total
Emergency-medical	M	125 (138)	64 (79)	16 (20)	128 (237)
	F	102 (142)	66 (104)	27 (41)	105 (287)
	NI	6 (6)	4 (4)	2 (4)	7 (14)
Autopsy	M	191 (208)	141 (141)	50 (57)	201 (406)
	F	103 (118)	54 (56)	34 (45)	106 (219)
	NI	1 (1)	0	0	1 (1)

* M, male; F, female; NI, no information about sex.

Table 2. Separation and coloration of methamphetamine, amphetamine, ephedrine, phentermine, 2-phenylethylamine and 3-phenyl-1-propylamine by Toxi-Lab[®] system

Substance	Rf value detected A	Rf value by Toxi-Lab [®] durg compendium		A-B	Coloration			
		B	A-B		Coloration			
					Stage I	II	III	IV
Methamphetamine	0.25	0.22	0.03	Yellow (Center-brown)	(Pale greenish-gray)	Blue~purple fluorescence	Brown	
Amphetamine	0.33	0.32	0.01	"	(")	"	"	
Ephedrine	0.18	0.14	0.04	"	(")	"	"	
Phentermine	0.36	0.34	0.02	"	(")	"	(Pale brown)	
2-Phenylethylamine	0.26	0.22	0.04	"	(")	"	Brown	
3-Phenyl-1-propylamine	0.19	-	-	Brownish-yellow (Center-brown)	(")	"	"	

phenylethylamine; PPA, 3-phenyl-1-propylamine; PTR, phentermine; RIA, radioimmunoassay; Rf, relative flow rate; SIM, selected ion monitoring; TCA, tricyclic antidepressant; TFA, trifluoroacetic acid; TLC, thin-layer chromatography

よびレフェタミンが、並びに抗てんかん薬としてはフェノバルビタール、クロナゼパム、およびメチルフェノバルビタールが指定されている。精神賦活薬としてメチルフェニデート、ピブラドロール等17種の薬物が指定されている。

5) 大麻¹¹⁾

大麻取締法による「大麻」とは、大麻草(カンナビス, サテイバ, エル) およびその製品をいうが、大麻草の成熟した茎およびその製品(樹脂を除く)を除く。但しテトラヒドロカンナビノールの誘導体は麻薬として指定されている。

3. 分析方法・装置・条件および分析対象薬毒物

1) トキシラボ[®](薬毒物検査用TLC)システム⁷⁾による薬毒物スクリーニング

トキシラボ[®]システムは、対象薬毒物として約100種の医薬品等を約1時間でスクリーニングするシステムである。主な犯法的薬物の覚醒剤、コカイン、モルヒネ等が対象とされている。血清(血液)0.5~2ml および尿1~5ml を用いマニュアルに準じて、抽出・濃縮・展開・発色を行った。いずれの発色も附属の薬物検索表と照合し薬物の定性分析を行った。

2) GC-MS による覚醒剤、向精神薬等の定性および定量分析

覚醒剤等の抽出は字根ら[®]の方法および日本法医学会薬毒物検査マニュアル⁹⁾に準じて前記のように行った。向精神薬は酸

性または塩基性下エクストレルート[®]カラムを用いジクロロメタン-イソプロパノール混液(85:15)で抽出、窒素ガス気流化で濃縮乾固後一定量のエタノール等に溶解しGC-MS分析装置に導入した。GC-MS装置は島津QP-1000 および日本電子DX303 & DA5100を用いた。向精神薬およびその他の薬毒物の分析は下記の条件で行った。

i. GC装置の分析条件

カラムはCBP-1(0.2mm×25m)またはDB-1(0.53mm×15m)を用いた。カラム温度は100℃で1分保持の後16℃/分の

Table 3. Detection limit of methamphetamine, amphetamine, ephedrine, phentermine, 2-phenylethylamine and 3-phenyl-1-propylamine by Toxi-Lab[®] system

Substance	Content (μg/disc)				
	0.1	0.25	0.5	1.0	2.0
Methamphetamine	-*	±	+	+	+
Amphetamine	-	±	+	+	+
Ephedrine	-	±	±	+	+
Phentermine	-	±	±	+	+
2-Phenylethylamine	-	±	+	+	+
3-Phenyl-1-propylamine	-	±	+	+	+

* -, negative; ±, partially positive; +, positive.

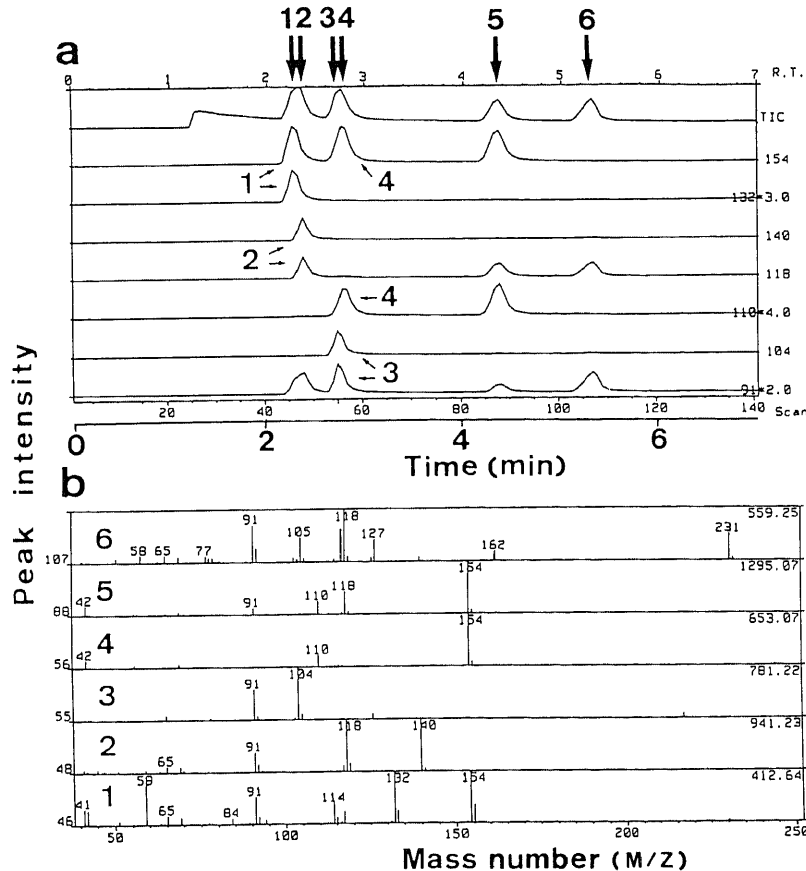


Fig. 1. Mass chromatogram and mass spectra of standard methamphetamine (MA) and MA-related compounds. MA and MA-related compounds were derivatized with anhydrous trifluoroacetic acid (TFA) and analyzed by gas chromatography (GC)-mass spectrometry (MS) using a DB-17 column on conditions of electron impact (EI) and positive mode. Mass chromatogram and mass spectra are shown a and b, respectively. 1, phentermine; 2, amphetamine; 3, 2-phenylethylamine; 4, ephedrine; 5, methamphetamine; 6, 3-phenyl-1-propylamine.

割合で260℃または300℃まで昇温させた。キャリアーガスはHeを用い、その流量は20ml/分で行った。

ii. MS装置の分析条件

MS装置の分析条件は前記Iの項に記載した条件と同様に行った。

3) TDx[®]システムによる向精神薬フェノバルビタールの定量

TDx[®]システム(ダイナボット, 東京)の測定原理は蛍光偏光免疫測定法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)であり、マニュアルに準じ、血清50μlを用いて自動的に分析された。

成 績

I. 覚醒剤やその関連化合物およびコカインのスクリーニング並びに定性・定量分析

1. PCおよびTLCによる予備試験

アドバンテック東洋クロマトグラフィー用濾紙No.50を用いた予備PCでは蛍光試薬を用いてもMAおよびAの検出限界は5~10μgであった。しかもスポットが広がり分離も非常に悪かった。

ワットマンPE SIL Gを使ってトキシラボ[®]発色システムで行ったとき、その薄層支持体は濃硫酸で酸化され、使用出来なかった。

2. TLC(トキシラボ[®]システム)によるスクリーニング

MA, A, EPH, PTR, PEA および PPA の Rf 値は各々 0.25, 0.33, 0.18, 0.36, 0.26 および 0.19 であった(表2)。呈色はいずれも第1ステージ黄色(中心部黄褐色)、第2ステージ淡帯緑灰色、第3ステージ青~淡赤紫色の蛍光および第4ステージは黄褐色であった。このMA, A および EPH の結果は薬物検索表の記載とほぼ同様(標準 Rf 値+0.04 以内)であり(表2)、再現性に問題はなかった。最小検出量は標準液をディスクに含浸させた方法で、MA, A, EPH, PTR, PEA および PPA で各々いずれも 0.25~0.5μg であった(表3)。

コカインの Rf 値は 0.80 で、その呈色は第1, 2 および 3 ステージとも発色せず、第4ステージは茶色の呈色を示した。検出限界は 1.0μg/ディスクであった。この結果は薬物検索表の記載とほぼ同様であった。

3. 覚醒剤やその関連化合物の GC-MS による精密分析

1) 定性分析

図1にMA, A, EPH, PTR, PEA および PPA の TFA 誘導体のマスクロマトグラフ(図1a)およびマススペクトル(図1

b)を示した。

その構造の類似性から共通のフラグメントイオンが見られる。例えば、M/Z 154 は MA, EPH および PTR で見られ各々いずれもベースイオンである。M/Z 118 は MA, A および PPA で検出され、A および PPA ではベースイオンおよび強いイオン強度を示している。M/Z 110 は MA と EPH で検出された。M/Z 91 は MA, A, PEA と PPA で検出された。これらのなかで MA と EPH は非常によく似たマススペクトルを示していた(図1b4と5)。また本分析条件では PTR, A, PEA および EPH は近接した溶出時間を示し、マススペクトルでの確

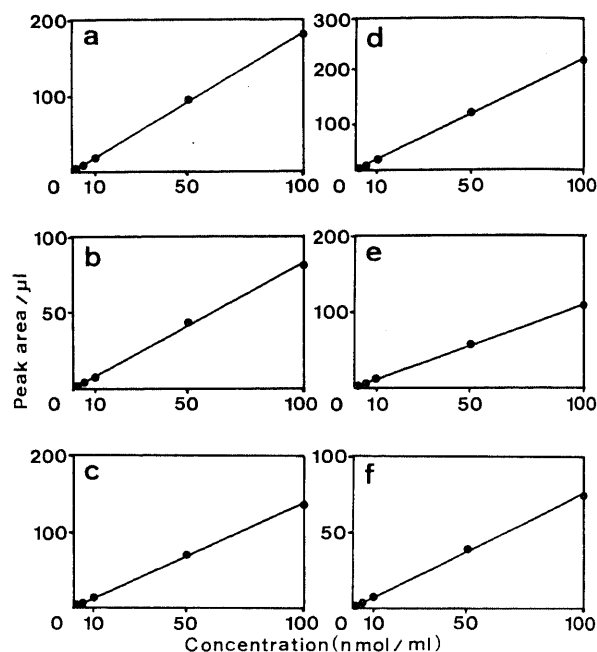


Fig. 2. Calibration curves for methamphetamine (MA) and MA-related compounds. MA and MA-related compounds derivatized with TFA were analyzed by GC-MS on conditions of EI-positive and selected ion monitoring (SIM) mode. Mass numbers used were M/Z 154 [MA, ephedrine (EPH) and phentermine (PTR)], M/Z 140 (amphetamine, A), M/Z 104 (2-phenylethylamine, PEA) and M/Z 118 (3-phenyl-1-propylamine, PPA). The concentrations (1~100 nmol/ml) of each substance are shown on the axis of abscissas. Peak area per 1μl of each substance is also shown on the axis of ordinates. a, MA; b, amphetamine (A); c, EPH; d, PTR; e, PEA; f, PPA.

Table 4. Regression line, correlation coefficient and coefficients of variation (CVs) for methamphetamine, amphetamine, ephedrine, phentermine, 2-phenylethylamine and 3-phenyl-1-propylamine

Substance	Absolute calibration method				Internal standard method			
	Regression line	Correlation coefficient	CVs (%) (n=5)		Regression line	Correlation coefficient	CVs (%) (n=5)	
			Mean	Range			Mean	Range
Methamphetamine	$Y=0.445+1.82X$	0.997	7.4	1.3~14.6	$Y=-0.017+0.485X$	0.996	5.6	1.8~9.3
Amphetamine	$Y=0.273+0.825X$	0.998	7.9	1.1~13.6	$Y=-3.25+0.217X$	0.996	6.0	2.2~10.6
Ephedrine	$Y=-0.224+1.38X$	0.997	7.3	3.4~12.0	$Y=-0.034+0.441X$	0.995	6.8	3.3~11.6
Phentermine	$Y=1.17+2.20X$	0.998	6.9	2.5~12.3	$Y=-0.042+0.655X$	0.995	6.2	0.8~11.7
2-Phenylethylamine	$Y=0.491+1.10X$	0.996	6.6	2.9~9.6	$Y=0.004+0.230X$	0.994	5.9	3.0~8.4
3-Phenyl-1-propylamine	$Y=-0.039+0.760X$	0.996	8.1	2.3~11.4				

Y, Square/μl (absolute calibration method) or ratio of square (internal standard method, internal standard substance, 3-phenyl-1-propylamine); X, concentration of substance (1~100nmol/ml).

Table 5. Recovery of methamphetamine, amphetamine, ephedrine, phentermine, 2-phenylethylamine and 3-phenyl-1-propylamine by GC-MS using Extrelut® column

Substance	Absolute calibration method		Internal standard method	
	Blood	Urine	Blood	Urine
Methamphetamine	89.5±9.7*	98.4±9.0	101±5.4	101±13.8
Amphetamine	81.8±7.6	94.7±8.4	99.4±11.6	97.7±12.8
Ephedrine	88.1±11.2	97.0±12.2	96.3±10.8	89.0±10.2
Phentermine	76.3±11.9	82.4±11.3	90.3±12.8	94.0±7.7
2-Phenylethylamine	87.6±9.4	88.0±8.3	91.9±5.4	93.1±7.1
3-Phenyl-1-propylamine	80.3±7.8	84.6±0.6		

*, Mean value (%)±SD, (n=6).

認が必要であった。これら各薬物での主要な分子およびフラグメントイオン (M/Z) を示すと A 140, 118, 91; PTR 154, 58, 91, 132; PEA 104, 91; EPH 154, 110; MA 154, 118, 110, 91; PPA 118, 117, 91 のようになる。

2) 定量分析

定量分析は SIM モードで絶対検量線法で行った。これら MA 等 6 種の薬物の検量線を図 2 に示した。また MA および A 等について PPA を内部標準物質として、内部標準法でも行った。いずれも 1~100pmol/μl (nmol/ml) の間でピークの面積値と絶対量との間に直線関係が認められた。絶対検量線において、その面積値と絶対量との相関係数は 0.996~0.998 でよい相関を示した (表 4)。このときのばらつきは平均で 6.6~8.1% の間であった。また内部標準法のそれも平均で 5.6~6.8% とほぼ同様の成績であった (表 4)。

検出限界は MA で約 0.1pmol (約 20pg)/μl であり、その他 5 種の薬物も同様であった。

回収率はあらかじめ薬物が混入していないことを確かめたヒト全血および尿に 1.5μg/ml になるように各薬物を添加し、前記の方法により抽出および分析を行った。その結果を表 5 に示した。絶対検量線法で血液中からの回収率は 76.3% (PTR)~89.5% (MA) の間であり、尿中からは 82.4%~98.4% であった。また内部標準法でも血中で 90.3%~101%、尿中 89.0%~101% の回収率であった (表 5)。これらの結果から前記の方法で 6 種の薬物が同時に定量分析できることが証明された。

4. ウサギ血液および尿からの覚醒剤の分析

1) トキシラポシステムによるスクリーニング

ウサギ血液および尿両者からトキシラポシステムで MA および A の明らかなスポットが検出された。

2) GC-MS による覚醒剤の定性・定量分析

ウサギ血液および尿両者から MA および A の特徴的なマススペクトルが得られた。また、定量分析では MA および A の濃度は血液中で各々 90.4 および 6.03nmol/g、尿中で各々 50.7 および 4.61nmol/g であった。

II. 救急患者および剖検試料からの犯法的薬毒物の緊急スクリーニング

前記の TLC スクリーニングおよび GC-MS 分析システムにより救急患者および剖検試料から計 44 種の薬毒物を検出したが、これらの中から犯法的薬毒物に関する成績について以下に述べる。

1. 麻薬、向精神薬および覚醒剤原料のスクリーニング

1) 救急患者試料からの分析

Table 6. Narcotic drugs, psychotropic drugs and primary products of methamphetamine detected in the blood and urine in emergency medical care

Drug detected	Number of cases
Narcotic drug	
Cocaine	1
Psychotropic drug*	
Phenobarbital	15
Amobarbital	6
Pentobarbital	2
Triazolam	4
Diazepam	2
Nitrazepam	1
Estazolam	1
Oxazepam	1
Primary products of methamphetamine	
Ephedrine	3

*, Psychotropic drugs permitted legally in Japan are presented.

救急患者 240 名からトキシラポ®システムおよび GC-MS 等で分析した成績を表 6 に示した。

麻薬のコカイン、フェノバルビタール等の法律で指定された向精神薬 9 種類および EPH (覚醒剤原料)(風邪薬や咳止め薬に含まれている)を検出した。

麻薬のコカインは 46 歳男性暴力団員の尿中からその代謝物であるエタゴニンメチルエステルと同時に検出された。これらは GC-MS で確認された。これは自殺企図で 9 階のビルから飛び降り受傷したもので、麻薬や覚醒剤の使用が疑われた例であった。

前記検出されたもののうち 18 例について定量した。その定量値の主な 10 例を表 7 に示した。

例 1 は 47 歳の女性例で指定向精神薬のフェノバルビタールが血液中に約 30μg/ml の濃度で測定され、単独では治療レベルに相当した。その他メジャー・トランキライザーのクロロプロマジンとプロメタジンが検出されたが、これらの薬を多量服用した自殺企図例であった。例 2 はアモバルビタールおよびペンバルビタールが各々血液中に 17.0 および 7.99μg/ml の濃度で測定され、さらに、低濃度のメジャー・トランキライザーが 2 種検出・測定された。自殺企図でこれらの薬を多量服用した 29 歳の男性からであった。例 3 はペンバルビタール、フェノバ

Table 7. Analysis of psychotropic drugs and primary products of methamphetamine detected in the blood and urine in emergency medical cases*

Case number	Sex	Age	Drug	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
				Blood	Urine
1.	F	47	Phenobarbital	29.8	
			Chlorpromazine-HCl	0.0486	
			Promethazine-HCl	0.0562	
2.	M	29	Amobarbital	17.0	
			Phenobarbital	7.99	
			Chlorpromazine-HCl	0.00056	
3.	F	29	Pentobarbital	6.90	18.7
			Phenobarbital	2.59	3.16
			Carbamazepine	2.05	1.46
4.	F	53	Levomepromazine-HCl	1.16	2.41
			Promethazine-HCl	1.04	3.69
			Phenobarbital	19.4	21.0
5.	M	50	Promethazine-HCl	0.236	3.28
			Chlorpromazine-HCl	0.0333	0.658
			Levomepromazine-HCl	0.0289	0.216
6.	F	27	Phenobarbital	27.2	28.3
			Carbamazepine	11.5	5.98
7.	F	38	Amobarbital	43.1	10.8
8.	M	21	Amobarbital	16.6	20.7
9.	M	24	Phentermine	13.0	6.40
10.	M	67	Ephedrine-HCl	0.0657	0.0091
				0.100	10.8

* Main 10 cases are presented out of 18 cases determined.

ルビタノール, カルバマゼピン, レボメプロマジンおよびプロメタジンが検出され, 各々血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) は 6.9, 2.6, 2.1, 1.2 および 1.0 であった。この例は母親とけんかをし, 薬を大量に服用した 29 歳女性からであった。例 4 は 53 歳の女性がフェノバルビタールやプロメタジン等計 4 種の薬を多量服用した自殺企図例であった。例 5 は 50 歳男性が投薬を受けていたフェノバルビタールやカルバマゼピンをやや多量服用した例であった。例 6 は自宅で昏睡状態で発見され, 当初ベンゾジアゼピン系の薬物を疑い血液吸着剤還流 (活性炭吸着, direct hemoperfusion) を行っていたが, トキシラボ[®]システムによる緊急スクリーニングでアモバルビタール中毒が判明し, 活性炭吸着に血液透析 (hemodialysis) を加えた, 両者の併用に切り替えた。この処理前の血液中のアモバルビタール濃度は $43.1\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, その後同 $8.2\mu\text{g}/\text{ml}$ まで急速に低下した。更に服用推定約 3 日後に血液中アモバルビタール濃度は $2.2\mu\text{g}/\text{ml}$, 約 4 日後 $1.2\mu\text{g}/\text{ml}$ に低下したことが確認され, 軽快転院した例であった。例 7 は睡眠薬を飲み過ぎたと推察された 38 歳の女性例で, 血液中および尿中アモバルビタール濃度が測定され各々 16.6 および $20.7\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。例 8 では自殺企図の 21 歳男性からアモバルビタールが血液中に $13.0\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で測定された。例 9 では痩せ薬を飲んで本当に痩せてきた患者試料からフェンテルミン (日本では市販されていない) が検出された。例 10 では 67 歳男性からエフェドリンが検出・定量された。

2) 剖検試料からの分析

Table 8. Psychotropic drugs and primary products of methamphetamine detected in the blood and urine in autopsy cases

Drug detected	Number of cases
Psychotropic drug*	
Phenobarbital	14
Amobarbital	3
Pentobarbital	1
Nitrazepam	2
Primary products of methamphetamine	
Ephedrine	2

*, Psychotropic drugs permitted legally in Japan are presented.

TLC や GC-MS 分析システムにより, コカインやモルヒネ, ヒドロコドン, ヘロイン, メサドン, プロポキシフェン, MDA, DMA, フェンシクリジン, フェンタニル等の麻薬についてスクリーニングした。しかし対象試料の中で, これらはいずれでも陰性であった。剖検試料から検出された薬物を表 8 に示した。

検出された薬物はフェノバルビタール等向精神薬 4 種と覚醒剤原料に指定されている EPH で計 5 種であった。これらの薬物を含む事例で定性的に検出された 19 例のうち定量 (複数の薬

物が検出された場合、一部の薬物を定量した例も含む)されたものは17例でその主要な9例について表9に示した。

表9の中で指定向精神薬はフェノバルビタールおよびアモバルビタールだけである。これら9例中で精神病または躁鬱病患者であることが明らかな例は第1, 2, 5, 6および7例の計5例数えられた。抗てんかん剤であるフェノバルビタールやカルバマゼピン, フェノチアジン系薬剤のクロルプロマジン, プロメタジンやレボメプロマジンおよび三環系抗うつ剤が例1~7までいずれからも検出され生前の状況と一致していた。その他睡眠剤のアモバルビタールやかぜ薬等の成分エフェドリンが検出された(例6~9)。

2. 覚醒剤のスクリーニングと定性・定量分析

覚醒剤のスクリーニングは前項I. で記載したように TLC

で行った。更に、これらのスクリーニングで覚醒剤ではないかと疑われる発色のみられた場合および依頼者から要請があった全例について GC-MS 法で精密分析を行った。

1) 救急患者試料からの分析

対象240名中覚醒剤陽性が疑われた例および検査を依頼された例、合計9例(18検体)について、GC-MS 分析を行った。その結果3例(男2, 女1)から覚醒剤が検出された(表10)。年齢は33, 40および43歳であった。定量分析では血液中 MA 濃度は0.123~0.0041 μ mol/100g (ml) といずれも低濃度で、永田の報告¹³⁾の分類では軽症レベルであった。

2) 剖検試料からの分析

対象308例中覚醒剤陽性が疑われた場合および依頼された例、合計60例(108検体)について GC-MS 分析を行った。その結果

Table 9. Analysis of psychotropic drugs and primary products of methamphetamine in the blood and urine in autopsy cases*¹

Case number	Sex	Age	Drug	Concentration (μ g/ml)	
				Blood	Urine
1.	M	25	Phenobarbital	37.0	27.0
			Chlorpromazine·HCl	0.357	0.457
			Promethazine·HCl	0.575	0.743
2.	F	70	Phenobarbital	20.2	30.8
			Phenothiazines	+ ^{*3}	+
3.	F	41	Phenobarbital	15.1	16.5
			Carbamazepine	21.4	38.7
4.	M	35	Phenobarbital	12.7	17.2
			Phenothiazines	+	+
5.	F	49	Phenobarbital	0.630	9.04
			TCA ^{*2} (desipramine)	0.883	0.913
			Phenothiazines	+	+
6.	F	47	Phenobarbital	3.66	4.42
			Amobarbital	24.8	10.5
			Levomepromazine·HCl	1.05	0.139
7.	F	31	Amobarbital	17.2	
			TCA (desipramine)	0.118	
8.	F	43	Amobarbital	11.4	15.1
9.	M	39	Ephedrine·HCl		2.87

*¹ Main 9 cases are presented out of 19 cases determined.

*² TCA, tricyclic antidepressant.

*³ +, positive qualitatively.

Table 10. Determination of methamphetamine and amphetamine in the blood and urine in emergency medical cases by GC-MS

Case number	Sex	Age	Profile	Specimen	Concentration (μ mol/100g(ml)) of	
					Methamphetamine	Amphetamine
1.	M	33	A gangster jumped off the 6th floor of a building after setting fire in his room.	Blood	0.123	0.0060
				Urine	12.5	0.696
2.	F	43	A female being accidentally administered i.v. by a man she met for the first time.	Blood	0.099	0.0032
				Urine	2.56	0.0371
3.	M	40	A drunk gangster jumped off the 5th floor of a building after a dispute.	Blood	0.0041	0.0003
				Urine	0.0085	0.0011

15例(男11, 女4)から覚醒剤が検出された(表11). 年齢は23~48歳の範囲で, 20歳代は7例(男5, 女2), 30歳代は5例(男4, 女1), 40歳代は3例(男2, 女1)であった. 定量分析により血液中 MA の濃度は $14.3\sim 0.123\mu\text{mol}/100\text{g}$ の範囲で, 永田の報告¹²⁾ の分類では致死レベル ($>3\mu\text{mol}/100\text{g}$) は6例(男4, 女2), 重症レベル ($2\sim 3\mu\text{mol}/100\text{g}$) は1例(男1), 中等度レベル ($0.2\sim 2\mu\text{mol}/100\text{g}$) は4例(男3, 女1) および軽症レベル ($0.01\sim 0.3\mu\text{mol}/100\text{g}$) は4例(男3, 女1)であった.

これら15例の中で, 暴力団員または元暴力団員と判明している例は3例であった. また, 覚醒剤の摂取方法は注射による経

静脈投与がよく用いられているが, 経口服用も考えられる. 上記の致死レベルの2例(表11, 例2および3)でその服用が明らかで, しかも胃内容 MA 濃度も例2では高かった(例3は測定していない). さらにその他2例(例1および4)の胃内容も高濃度であった.

考 察

覚醒剤は中枢神経興奮薬として知られている. その分析方法は歴史的に PC^{13)~15)} や TLC^{13)~17)} で展開・呈色させ検出しているが, その感度は PC で数 μg , TLC で $0.5\sim 1\mu\text{g}$ の感度であ

Table 11. Determination of methamphetamine and amphetamine in the blood, urine and stomach content in autopsy cases by GC-MS

Case number	Sex	Age	Profile	Specimen	Concentration ($\mu\text{mol}/100\text{g}(\text{ml})$) of	
					Methamphetamine	Amphetamine
1.	M	29	A MA* ¹ abuser found dead in a hotel room.	Blood	14.3	0.256
				Urine	76.8	1.99
				S.C.* ²	591	0.620
2.	F	23	An unexpectedly found dead in a hotel room.	Blood	13.7	0.244
				Urine	30.9	0.215
				S.C.	560	7.05
3.	M	24	A man got down white crystals. He said to his friend it was MA and then was dead.	Blood	10.0	0.123
				Urine	67.2	0.277
4.	M	44	A lodger found dead with high rectal temperature (39.7°C).	Blood	6.49	0.0497
				Urine	2.50	0.0944
				S.C.	226	0.432
5.	M	40	A MA abuser unexpectedly found death.	Blood	4.15	0.131
				Urine	72.5	1.95
6.	F	33	A female foreigner with an injection scar at cubital fossa.	Blood	3.24	0.0696
				Urine	110	3.27
				S.C.	21.4	0.431
7.	M	27	A painter with high rectal temperature (39°C).	Blood	2.38	0.0538
				Urine	9.66	0.189
8.	M	35	A cramp followed by a sudden death on a road (high rectal temperature, 40°C).	Blood	0.900	0.109
				Urine	6.59	0.136
9.	M	31	A gangster with the history of MA abuse.	Blood	0.869	0.0185
				Urine	8.96	0.188
				S.C.	3.78	0.135
10.	F	26	A MA abuser with an injection scar.	Blood	0.379	0.0566
				Urine	6.78	0.631
11.	M	30	Excitation at outdoor followed by a sudden death.	Blood	0.330	0.132
				Urine	20.5	1.14
				S.C.	0.440	0.0650
12.	M	23	An ex-gangster being dead from the bleeding from a femoral stab wound.	Blood	0.199	0.0087
				Urine	0.268	0.0495
				S.C.	0.111	0.0153
13.	F	48	A house-wife found dead of hypertensive cerebral hemorrhage.	Blood	0.142	0.0019
14.	M	39	A gangster being dead from the bleeding.	Blood	0.128	0.0039
				Urine	1.88	0.0540
15.	M	29	A MA abuser being suddenly dead during the transportation to a hospital.	Blood	0.123	0.0017

*¹ MA, methamphetamine.

*² S.C., stomach content.

る¹⁹。また、分析時間も PC では前処理一晚更に4~5時間を要し¹⁹、TLCでも3時間前後を要する。また、TLCの中でトキシラボ[®]システムは、比較的簡便で約1時間とやや短時間で分析できるシステムで、アメリカ合衆国等で包括的な薬毒物スクリーニングに用いられている⁷。また、覚醒剤は以前にはGCで分離され、水素炎検出器¹⁰¹⁹や電子捕獲検出器²⁰でも分析されていたが、いずれも特異性が劣るので、現在ではGC-MSが同定法として用いられている²¹²²。その他、高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC)²³²⁴、FPIA (TDx, ダイナポット)²⁵や酵素免疫法 (enzyme immunoassay, EIA)²⁶、放射性免疫検定法 (radioimmunoassay, RIA)²⁷²⁸および enzyme multiplied immunoassay (EMIT, 日本シンテックス-Syva, 東京)もスクリーニング等に使用されている。

本研究は予備試験として濾紙 (アドバンテック東洋クロマトグラフィー用濾紙 No.50)を用いたPCを試みたが、MA等のスポットが広がり分離が悪く検出感度も良くなかったこと等からこのPCの使用を断念した。しかし、TLC法は易操作、高価な機器が不必要および比較的広範囲の薬毒物に適用が可能で薬毒物のRf値も明らかにされているものが多い等の理由から現在でも良く使われている。

そこで本研究では、包括的な薬毒物分析用としてTLCを原理とするトキシラボ[®]薬物検出システムに着目した。分析システムの一環として覚醒剤等も同時に同様に分離分析できないかとの検討をまず試みた。しかし、我が国においては、覚醒剤取締法等により欧米での既存の試薬の入手は不可能であるため、標準覚醒剤等の入ったトキシディスクを開発する必要がある。本研究室では覚醒剤や麻薬の使用が許可されているので、トキシラボ[®]システムを用い種々の濃度のMAやコカイン等をトキシディスクに添加し、展開・発色させたところ標準の検索表と略同様のRf値および呈色で検出され、その限界は各々約0.5および1.0 μ gまで明らかな反応を認めることができた (表2および3)。このトキシラボ[®]システムは高価 (約3,500円/検体) という欠点があり、我が国では普及が遅れている。しかし比較的短時間 (50~60分) に分析が可能で覚醒剤等を含む広範囲な薬毒物のスクリーニングに適しており、有用であることが明らかになり、本研究の分析システムの一つとして使用した。

TLC法は前記の長所はあるが、分離能がまだ不十分で、検出感度も一般に約1 μ gとあまり高くないことから、他のクロマトグラフィーすなわちGCやHPLCにかわっている。HPLCが覚醒剤等の一連の薬毒物に多く使われないのは、特徴的な強い吸光度を示さないため²⁹とされているが、覚醒剤等を誘導体化し、感度を向上させた研究が行われている²⁹。Hayakawaら²⁴および高山ら²⁹の方法であれば4fmol (遊離塩基として0.6pg)の感度で検出可能とされ、またMA等の代謝物を同時に検出できる長所はあるものの、その特異性は十分とは言えない。一方、特異抗体を用いたEMIT、FPIAやRIAは抽出操作等の前処理が必要なく、現在では市販の専用の機器で自動分析できるシステムとなっている。更に、これら易操作性および数十分まで分析が可能であることから迅速スクリーニングとして、欧米では広く使用されている。しかし試薬が覚醒剤等を含むため輸入できないシステムもあり、我が国ではまだ広く一般的となっていない。この方法も抗体の特異性としての特徴、すなわち化学 (立体) 構造の類似した化合物と交差反応をすることから、もし

陽性の場合には他の方法での確認試験が必要となる。この確認試験として現在最も同定能を有する方法がGC-MSである。

このGC-MS法は1967年頃から始められ、1970年にはBonnichsenら²¹によって血液試料から覚醒剤の分析が始められた。我が国でも1973年にはKameiら³⁰の報告があり、その他永田ら³¹、Haraら³²、宇根ら⁸、Kojimaら³³およびSuzukiら³⁴等の多数の報告がある。

Choら²²およびHaraら³²は各々重水素標識AおよびMAを内部標準として使い分析した。また、Kojimaら³³は埋葬され5年たった骨の骨髄からGC-MS [化学イオン化 (chemical ionization, CI) 法, SIMモード] で分析できることを示した。Suzukiら³⁴はヒトの毛髪からGC/CIMS法で分析し、その検出感度は10pg/2 μ lと報告している。

本報でのGC-MS分析も基本的には宇根ら⁸のエキストレルート[®]カラムを用いた方法により抽出し、GC-MS (EI, 正イオン検出モード) 法により分析した。その検出限界は約0.1pmol (約20pg)/ μ lであり、また標準MA添加血液からの回収率は絶対検量線法で89.5%、内部標準法で101%と宇根ら⁸の結果96.5% (内部標準法) とほぼ同レベルであり、良い回収率を示した。宇根らはMAとAについて報告しているが、他の薬物については行っていない。本法によりEPH, PTR, PEAおよびPPAについてもMAやAと同時定性・定量分析できることが示され、MAやAと同レベルで検出された。よってEPH等についても十分実用になると考えられた。

以上のように、本報ではトキシラボ[®]システムによる迅速スクリーニングおよびGC-MSによる精密定性・定量分析を組み合わせたシステムを開発した。この方法は迅速性と並びに正確な定性・定量性を有する特徴を持っている。これが分析システムとして使用できるかどうかについて、覚醒剤を投与したウサギの試料で実験的に試みた。その結果トキシラボシステムおよびGC-MS両者でMAおよびAともに検出・定量され、実験的に分析可能であることが明らかになった。更にこの方法は覚醒剤およびその類似化合物だけではなく、詳細なデータは記載しなかったが向精神薬や麻薬等広範囲の薬毒物に適用が可能である。このようにこれまで、TLCまたはGC-MSそれぞれ個々に目的に合わせた分析法であったものを、本システムでは包括的に系統的に分析しようとしたところに特徴を有している。

分析システムとして、Heplerら³⁵は、救急医療における中毒学的緊急分析をEMIT, TLC (トキシラボ[®]システム) によるスクリーニングおよびGCとHPLCによる分析を組み合わせ、救急患者の血液や尿から分析した。スクリーニングは2~3時間で完了し、結果を報告する体制で行ったと報告している。

Lillsundeら³⁶は独自で開発した複数のTLC系およびGC-MSやHPLCをシステムとして用いて尿試料を対象としてアンフェタミン類、ベンゾジアゼピン類、テトラヒドロカンナビノール類、オピエート類、コカインおよびその代謝物、バルビツレート類等279種の薬毒物について分析システムを開発している。

Gibbら³⁷は法医剖検、臨床患者および工業従事者の尿試料からトキシラボAチューブで抽出後、トリメチルシリル化し、HP Ultra 2カラムを用いてGC-MS通常測定 (スキャンモード) で分析した。このスクリーニングはアンフェタミン類、オピエート類、バルビタール類等140の親物質を含む430の化合物

を対象に行っている。

以上の分析システムは、TLC や酵素免疫法による迅速スクリーニングおよび GC-MS や HPLC 法を同定・定量分析に用いたシステムとなっている。現在の技術では Gibb ら³⁷⁾ のように GC-MS 法だけでも可能であるが常在性の生体成分 (脂質やコレステロール等) と同じ溶出位置を示し妨害される場合もあり、異なった性質のカラムを同時併用するなどの工夫も必要である。また、林田ら³⁸⁾ は多波長 UV 検出器付 HPLC によって 47 種の医薬品を分析しているが、その分析時間が 1 回のクロマトグラフィーで 50 分を要し、同定のためのデータ処理にも時間が必要と記載している。更に極最近、カラムスイッチ HPLC を用いた薬物同定システム (日本バイオラッドラボラトリーズ、東京) も市販されているがその性能についてはまだ未知である。

本報においても、前記のように TLC と GC-MS を組み合わせたシステムとして分析を行い、救急患者および剖検試料からの包括的薬毒物の緊急スクリーニングに適用した。

犯法的薬毒物は昭和 26 年第二次世界大戦直後以降の覚醒剤の流行期 (昭和 29 年頂点) (第 I 期)、昭和 35~38 年を頂点とするヘロインを中心とする麻薬の流行期 (第 II 期)、および再度覚醒剤の激増期および大麻やコカイン等多様な薬物の乱用の流行する徴候も伺われる現在 (第 III 期) に分けられるという¹⁾。

現在、最も乱用されている覚醒剤は検挙人員と押収量ともに高いレベルにある¹²⁾。そして覚醒剤の密売価格は安定化しており、犯法的覚醒剤の流通状況に関し、「だぶつき気味」と回答 7.3% に対し、「品不足気味」と回答したものが 22.3%、「特に変化なし」と回答したものが 26.4% であり、覚醒剤犯が沈静化に向かっていているとは即断できる状況にはない³⁾ という報告もある。

一方、ヘロインやコカイン、大麻等の乱用も問題となりつつある。特にコカインの押収量は最近年々激増しており、平成 2 年には 68.8Kg にのぼっていると報告されている¹²⁾。これはコロンビア等南米の国際薬物犯罪組織が我が国を新たな市場として進出してきていることの現れと考えられると記載されている³⁾。

大麻に関する検挙人員もほぼ一貫して増加しており、タイ、フィリピン、香港等から密輸され、暴力団が覚醒剤に次ぐ第二の薬物として組織的な密売に乗り出していると報告されている³⁾。

有機溶剤の乱用は昭和 57 年に 2 万 9 千人で頂点に達した後、漸減傾向を示しているものの、ここ 3 年間では 2 万 3 千~4 千人で横ばいである¹²⁾。青少年のシンナー等有機溶剤の乱用は、他の犯罪や非行を誘発する原因ともなっており、更に、覚醒剤使用へ移行する者も見られると報告されている¹⁾。

このように犯法的薬物の乱用は暴力団や国際的薬物犯罪組織が深く関与していることから、その乱用の根絶は一層困難なものとなっている。しかし、この国際的な犯罪活動の取締りのための「麻薬および向精神薬の不正取引の防止に関する国際連合条約」が 1990 年 11 月に発効し、我が国も批准する見通しであると報告されている³⁾。

このような犯法的薬物氾濫の中で、法医学解剖における犯罪等に関わる薬物の使用、乱用の診断は非常に重要且つ包括的に、迅速に行わなければならない。本報では救急患者および剖検試料から犯法的薬毒物緊急分析として比較的簡単、容易で、且つ広範囲の薬毒物をカバーできる TLC でスクリーニング

し、疑わしい薬物について、GC-MS 法で精密分析を行った (表 6-11)。

このような犯法的薬物の分析はすでに乱用が及んでいる欧米では行われている^{39)~43)}。その幾つかの例を以下記載する。

Cimbura ら³⁹⁾ はカナダのオンタリオ州で運転者と歩行者 484 人の中毒学的な検査について報告している。それらの中でアルコールが 57%、その他の薬物も 26% の割合で見いだされた。その上位は、カンナビノイドおよびその代謝物、サリチル酸塩、テトラヒドロカンナビノール、ジアゼパム、ノルジアゼパム、コデイン、アセトアミノフェン等であったが、LSD 代謝物 2 例、ベンジルエコグニン (コカイン代謝物) 1 例、メタカロン 1 例等のいわゆる“乱用”薬物も少数みられた。単一薬物検出率は 81% で残りは多剤検出例であった。

Caplan ら⁴⁰⁾ はアメリカ合衆国メリーランド州で薬・化学物質関連死について、1975 年から 1980 年までの 6 年間の研究で 1,730 検体について報告している。アルコールは平均 9%、一酸化炭素は平均 37%、単剤例 21%、多剤例 20%、麻薬 13% に分類された。また麻薬に関する死亡例は 1971 年から 1978 年まで減少傾向であったが、1979 および 1980 年には再び増加していた。この 1979 および 1980 年の麻薬中毒ではモルヒネの増加が認められた。

特に薬物常用者に言及した Steentoft ら⁴¹⁾ は、1984 年と 1985 年にデンマークにおいて、15~34 歳の致死的中毒 315 例について調査・報告した。女性はすべての致死例の 28% に、そして常用者のその 24% を数えた。死亡の 90% 以上は薬物により、そのうち、約 40% からエタノールが検出された。死亡はヘロイン/モルヒネが多く、薬物常用者の死亡の 50% に達し、また、デキストロプロポキシフェン、メサドンやケトベミドンも、しばしば死亡の原因であった。

Crowe ら⁴²⁾ の報告は、1977 年から 1987 年間の 11 年間イギリス Leeds 大学法医学教室による調査であった。中毒に依存した全ての死亡記録で、422 例中男性 208 例および女性 214 例からなり、20% 以上の例で血中エタノールレベルは法的運転限界濃度 80mg/100ml 以上であった。この期間中の中毒死は、主にバルビツレート類および非ステロイド抗炎症薬等の減少により減ったとある。

Moody ら⁴³⁾ は 1987 年 4 月から 1989 年 3 月まで、アメリカ合衆国において発生した薬物やアルコールの影響による鉄道労働者の 175 件の事故を報告した。これら 175 件の事故のうち 42 件 (24%) で、最低 1 人以上の労働者が薬物またはアルコールについて陽性 (736 人中の 49 人、6.7% が陽性) であった。十分調査された 32 件の薬物やアルコール陽性事故のうち 11 件 (14 人の労働者を含む) で、使用した物質はおそらく事故の原因または関係した因子であると決定された。大麻、エタノール、コカインまたは多剤の使用はこれらの労働者の各々 5、3、3 および 3 例で見つかった。鉄道労働者の間で見られた薬物およびアルコールの使用は時には事故に帰着した、と報告している。

以上のように欧米では広く薬毒物スクリーニングが行われており、我が国でも広範な薬毒物に対応した迅速スクリーニング体制が取られなければならない⁵⁰⁾。

Nagano ら⁴⁾ はパルスヒーティング (pulse heating) 法によるシンナー成分のトルエンの分析を行い、乱用者からトルエンが検出された例を示した。更に自動車を運転していたことが明らかかな例からエタノールが血中 0.5mg/ml 以上証明された例を多

数示し、犯法的揮発性薬毒物の分析にパルスヒーティング法が有用であることを証明した。

本報においても、指定向精神薬や覚醒剤等の犯法的薬毒物に関して TLC による迅速スクリーニングおよび GC-MS による精密定性・定量分析システムを実施し、その結果(表6-11)からみると、前記アメリカ合衆国等のように多種多様の薬物の乱用は覚醒剤を除き現在のところまだ我が国では広く行き渡っていないことが推察された。しかし犯法的と推察されるコカインが救急患者1例(暴力団員)から検出された事実は十分に注意を要することと考えられる。そのため国際化²⁾が進んでいる中、犯法的薬物が陰で浸透していると推察され、このような薬毒物の緊急スクリーニングは早急に整備する必要があると考えられる。

向精神薬および MA 等の中毒および致死レベルは上記のような分析をした場合の評価として、考慮されなければならない。

向精神薬5種および覚醒剤原料の EPH の中毒および致死レベルは各々血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}(\text{ml})$) でフェノバルビタール(40~60, 80以上)⁴⁾、同(40以上, 78~116)⁴⁾、アモバルビタール(10~30, 13~96)⁴⁾、ペントバルビタール(5以上, 10~169)⁴⁾、同(資料なし, 10~51)⁴⁾、ニトラゼパム(資料なし, 1.2~9)⁴⁾、フェンテルミン(資料なし, 1.5~7.6)⁴⁾およびエフェドリン(資料なし, 5)⁴⁾である。

本報救急患者例において、表7に示されている測定値をもとに上記の基準を当てはめてみると、アモバルビタールが検出された4例(例2, 6, 7, 8)はいずれも血中アモバルビタール $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で致死性的または中毒レベルにあると推定された。それら以外の4例は上記の基準によるといづれも指定向精神薬の中毒レベルには達しておらず、それ以外の薬物が主因をなすものと推察された。本報においては定量はしなかったが、表6に示したように、麻薬に指定されているコカインが麻薬や覚醒剤の使用が疑われた暴力団員の1例から検出され、犯法的なものと推察された。またトリアゾラム(商品名ハルシオン[®])が4例から検出された。これらの例はいずれも、通院等で得られた治療薬を自殺企図などで一時に大量に服用したものであった。よって、犯法的な薬剤の使用には当たらないと考えられたが、この種の薬剤が犯法的なものか否かは関係者や捜査当局の情報によらなければならない。一方科学的に詳細な分析による犯法的な使用薬毒物同定を目的とする、いわゆる“薬物指紋”の研究もなされている。

表7例6では本スクリーニングにより試料が到着してから約1時間後に致死濃度のアモバルビタールの検出により、その中毒であることが判明し適切な処置が施され一命をとりとめた。本法が救急医療(治療方針や予後の判定)にも有用である事が証明された例である。

剖検例においても表9の例6および例7におけるアモバルビタール濃度も $13\mu\text{g}/\text{ml}$ を越え、致死レベルに達しており⁴⁾、その他の薬物の寄与を含めて薬物中毒と推定された。表9の他の例は前に記載した文献値と比較すると上記6種の指定薬物が主因をなすものとは考えられなかった。また、薬物の乱用は極最近ハルシオンが覚醒剤と同様暴力団によって犯法的に高値で売買されていると報道されているが、本報剖検例では検出されなかった。

覚醒剤の MA の治療、中毒、致死的血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) は各々

0.01~0.05, 0.6~5.0および10以上であると Winek⁴⁾は記載している。また、A のそれは同様に各々0.030以上, 0.50以上および1.0以上とされている⁴⁾。Baselt ら⁴⁾は9人の乱用者の死後の血中濃度は $1.4\sim 13\text{mg}/\text{l}$ (平均5.1) で、暴れたり、異常行動をしていた7人の乱用者の血中濃度は $0.15\sim 0.56\text{mg}/\text{l}$ であった報告している。また、A の致死的血中濃度は11例で $0.5\sim 41\text{mg}/\text{Kg}(\text{l})$ (平均8.6) であったと記載している。Moffat ら⁴⁾は A の中毒レベル血中濃度は $0.2\sim 3\mu\text{g}/\text{ml}$ 、致死的血中濃度は $0.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であると記載している。永田¹²⁾は MA の致死レベルは $3\mu\text{mol}/100\text{g}$ 以上(遊離塩基として $4.5\mu\text{g}/\text{g}$ 以上)、重症レベル $2\mu\text{mol}/100\text{g}$ 以上(同 $3.0\mu\text{g}/\text{g}$ 以上)、中等度レベル $0.3\sim 0.4\mu\text{mol}/100\text{g}$ 以上(同 $0.5\sim 0.6\mu\text{g}/\text{g}$ 以上)、軽症レベル $0.2\mu\text{mol}/100\text{g}$ 以下(同 $0.3\mu\text{g}/\text{g}$ 以下)、と記載している。

以上 MA の報告をまとめてみると、中毒レベルの血中 MA 濃度は $0.6\sim 5.0\mu\text{g}/\text{ml}$, $0.15\sim 0.56\mu\text{g}/\text{ml}$ または $0.5\sim 3\mu\text{g}/\text{ml}$ と大きな幅がある。致死レベルの血中 MA 濃度は $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, $1.4\sim 13\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均5.1) および $4.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上とこれもまた大きな幅があった。

この理由として、的場ら⁴⁾、溝井ら⁴⁾および内間ら⁴⁾は覚醒剤乱用者においてその心臓への影響や高体温および代謝性アシドーシスの関与を示唆している。すなわち、的場ら⁴⁾は、覚醒剤常用者13例を検査し、その血中 MA 濃度は $0\sim 14.6\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広く、心筋の肥大、錯綜配列、繊維化等の心臓病変が9例中8例にみられ、これらはカテコールアミンを介して生じた可能性を示唆した。溝井ら⁴⁾は間隔において MA が繰り返し投与された場合、心筋その他交感神経終末におけるノルエピネフリンの増加が起こると報告している。その場合に MA を再投与すると多量のノルエピネフリンの遊離による血漿中ノルエピネフリンの急激な増加が起こり、MA に対する感受性が亢進して、乱用者の急死の原因となる場合があることを示唆している。また、内間ら⁴⁾は中毒患者に時々見られる高熱の影響や代謝性アシドーシスが死因となる場合がある、と報告している。

以上のように乱用者においては急性の MA 中毒とは異なる理由で低血中 MA 濃度で死亡する場合があります。上記のように覚醒剤に因る死亡例の MA 血中濃度幅を広くしている原因と考えられた。

本報救急患者例において、覚醒剤が3例から検出されたが、その血中 MA 濃度は $0.123\sim 0.0041\mu\text{mol}/100\text{g}(\text{ml})$ と低く、それらは中毒濃度以下であると推定された。しかしその行動は表10の例1および3とともにビルの5または6階から飛び降りるという異常行動をしていることから、これらの行動は覚醒剤に因るものと推察された。

剖検例においては、表11例1~6までは血中 MA $3\mu\text{mol}/100\text{g}$ 以上で高い MA 濃度から急性 MA 中毒死と判断される。例7は血中および尿中 MA 濃度各々 2.38 および $9.66\mu\text{mol}/100\text{g}(\text{ml})$ で、死後約4~5時間後の直腸温度が 39C と高温であり、更に解剖所見も肺うっ血および肺水種のみであることから MA 中毒死と推察された。例8は路上で痙攣を起こし病院に搬送されるも死亡したもの、直腸温度 40C の高体温を示した例。例9は覚醒剤犯歴のある暴力団員が意識不明で発見された約1.5日後病院で死亡したもの。いずれも死因の明白な情報は得られていないが、血中 MA 濃度約 $0.9\mu\text{mol}/100\text{g}$ で、尿中 MA 濃度は $7\sim 9\mu\text{mol}/100\text{g}$ と高濃度であり更に各々の症状から覚醒剤中毒の状態にあったことが推察された。例10では覚醒

剤犯歴のある女性が以前より幻覚があり、幻覚抑制剤と睡眠剤を投与されていたとのこと、更に注射痕も認められた。これを裏付けるように、トキシラボ[®]スクリーニングによりフェノチアジン系薬物およびその代謝物が検出された。例11は屋外で暴れ病院に運ばれたが死亡した土木作業員からで、尿中 MA 濃度が 20.5 μmol/100g と高濃度であった。例12は元暴力団員が暴力団員風の男に左右大腿部を刺され死亡した例で死因は失血死であった。例13は48歳の主婦で、覚醒剤の前歴がありまた注射痕も認められ、死亡発見された。この主婦の死因は高血圧性脳出血であった。例14は暴力団員で、多数の刺切創があり死亡していた。死因は失血死であった。例15は覚醒剤中毒で入院歴のある無職男性で、暴れるため家人による保護願いにより保護されたが、病院に搬送中死亡したものの。

以上のように覚醒剤が死因の主体になる例が多くまた覚醒剤の乱用者が多くの例（明白なものだけで6例）をしめていることおよび覚醒剤によるものと推察される高体温、幻覚、暴れや異常行動等の症状が改めて明らかになった。

更に、覚醒剤が主婦から検出されるなど、広く社会問題化していることが改めて証明された。

最近青木ら³⁰⁾も1986年7月から1991年3月までの5年間の覚醒剤に関する分析を70例について報告しており、このうち常用者と考えられたのは33例（男26, 女7）であった。また死亡した覚醒剤常用者の血中 MA 濃度は（1~17.09 μg/ml が18検体, 0.2~1 μg/ml が8検体, 0.01~0.06 μg/ml が5検体）計31検体から測定され、広範囲な値を示し一定の傾向を見いだすことができなかつたと記載している。この分析結果は本報と略同様の傾向を示している。

以上、本報で行った犯法的薬毒物の緊急スクリーニングは、覚醒剤等の犯法的薬毒物の検出に十分に対応できる正確かつ迅速な分析システムであり、法医中毒学的実務並びに救急医療などの有力な手段と成り得ると考えられた。

結 論

1. 覚醒剤取縮法および麻薬取縮法によりトキシラボ[®]システムの覚醒剤やコカインの添加された薄層は入手することが不可能なため独自にこれを開発する必要があった。メタンフェタミンやコカイン等をトキシデスタに添加し、展開・発色させたところ、標準の薬物検索表と略同様の Rf 値および呈色で検出され、その限界は各々約0.5および1.0 μg まで明らかな反応を認めることができた。

2. メタンフェタミン、アンフェタミン、エフェドリン、フェンテルミン、2-フェニルエチルアミンおよび3-フェニル-1-プロピルアミン計6種をエキストレルト[®]カラム抽出/GC-MS法により血液や尿から同時的に分離同定し、その検出限界は約20 pg/μl であった。これらの回収率は内部標準法を用い血液中で90.3~101% および尿中で89.0~101% であった。

3. TLC および GC-MS 両者を分析システムとして覚醒剤を投与したウサギの試料に適用したところ、メタンフェタミン、アンフェタミン両者とも検出・定量され、システムとして分析できることが明らかになった。

4. 上記の包括的緊急薬毒物スクリーニングを救急患者および剖検試料（548例, 1,164検体）に適用した結果、次の点が明らかにされた。

計44種の薬毒物が検出されたが、それらの中で1) コカイン

が1例から検出された。2) コカインを除くモルヒネ等犯法的な麻薬や大麻は対象試料からは検出されなかった。3) 向精神薬や覚醒剤原料のエフェドリンを含む薬毒物は10種検出・定量された。4) 覚醒剤は救急患者3例（男2, 女1）および剖検例15例（男11, 女4）から検出・定量された。覚醒剤は主婦などからも検出され広く社会問題化していることが推察された。

以上の結果は本報における包括的緊急薬毒物スクリーニングが覚醒剤、麻薬や向精神薬等の犯法的な薬毒物の検出に有用であること、並びに法医中毒学的実務および救急医療等の有力な手段となりうることを示している。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました永野耐造教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に際し、御助言御協力頂きました田中宣幸教授（現、産業医科大学）、前田均教授（現、大阪市立大学）、大島徹助教授および西上潤修士はじめ本教室の教室員の各位に厚く御礼申し上げます。

更に本研究のために臨床試料の収集および研究協力を戴きました本学松原藤雄名誉教授、村上誠一名誉教授および市村藤雄教授、並びにアンフェタミンの恵与につきまして昭和大学薬学部黒岩幸雄教授に心からお礼申し上げます。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金一般研究A (No. 63440031) (研究代表者永野耐造教授) の助成を受けた。

文 献

- 1) 法務省法務総合研究所編：平成3年版犯罪白書，3-71頁，大蔵省印刷局，東京，1991。
- 2) 警察庁編：平成4年版警察白書，177-192頁，大蔵省印刷局，東京，1992。
- 3) 鎌原俊二：薬物汚染。ジュリスト，991，8-9 (1991)。
- 4) 厚生省薬務局麻薬課監修：麻薬・向精神薬・覚せい剤管理ハンドブック，第1版，1-571頁，薬業時報社，1990。
- 5) 永野耐造，高安達典：救急医療及び法医解剖試料からの緊急薬毒物スクリーニング—地域スクリーニング体制確立の必要性—。第18回BMS談話会（福井芦原，1991）講演要旨集，17-25頁，(1991)。
- 6) Nagano, T., Ohshima, T., Takayasu, T., Nishigami, J., Nakaya, T. & Sawaguchi, T.: A system of emergency toxicology screening for drugs and poisons. Proc. 30th Meeting The Int. Assoc. Forensic Toxicologists (Fukuoka, 1992), (in press).
- 7) Bonicamp, J. M., King, D. L., O'Brien, B. A. & Jones, D. W.: A simple procedure for separating drugs from interfering lipids on special thin layer chromatographic media. J. Anal. Toxicol., 5, 261-263 (1981).
- 8) 宇根伊津子，屋敷幹雄，山内淳子，小嶋 亨：Extrelut[®]カラムによる血液および尿中覚せい剤の抽出。日法医誌，37，63-66 (1983)。
- 9) 日本法医学会編：薬毒物検査マニュアル1989年，34-36頁，日本法医学会，東京，1989。
- 10) O'Brien, J. E., Zazulak, W., Abbey, V. & Hinsvark, O.: Determination of amphetamine and phentermine in biological fluids. J. Chromatogr. Sci., 10, 336-341 (1972)。
- 11) 厚生省監修：実務衛生行政六法 平成5年版，1967-2189頁，新日本法規出版，東京，1992。
- 12) 永田武明：シンポジウム：覚醒剤中毒に関する法医学上

の問題点 1. 体組織中覚せい剤検出の意味づけ. 日法医誌, 37, 513-518 (1983).

13) 藤川福二郎編: 最新裁判化学, 第4版, 175-188頁, 南山堂, 東京, 1986.

14) 犯罪科学試験法注解 昭和31年度協議会提出案: [1] 覚せい剤試験法 1. ペーパークロマトグラフィーによる法. 衛生化学, 4, 67-71 (1956).

15) 福井巴芳, 熊岡 熙, 伊東半次郎, 谷口春雄, 岡田 文: 裁判化学, 第1版, 188-193頁, 廣川書店, 東京, 1971.

16) 古村英敏編: 裁判化学, 第2版, 172-180頁, 南山堂, 東京, 1991.

17) 日本薬学会編: 薬毒物化学試験法と注解. 第4版, 283-306頁, 南山堂, 東京, 1992.

18) Brochmann-Hanssen, E. & Svendsen, A. B.: Separation and identification of sympathomimetic amines by gas-liquid chromatography. *J. Pharm. Sic.*, 51, 938-941 (1962).

19) Beckett, A. H. & Rowland, M.: Determination and identification of amphetamine in urine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 59-60 (1965).

20) Bruce, R. B. & Maynard, Jr. W. R.: Determination of amphetamine and related amines in blood by gas chromatography. *Anal. Chem.*, 41, 977-979 (1969).

21) Bonnichsen, R., Maehly, A. C., Mårde, Y., Ryhage R. & Schubert, B.: Determination and identification of sympathomimetic amines in blood samples from drivers by a combination of gas chromatography and mass spectrometry. *Z. Rechtsmed.*, 67, 19-26 (1970).

22) Cho, A. K., Lindeke, B., Hodshon, B. J. & Jenden, D. J.: Deuterium substituted amphetamine as an internal standard in a gas chromatographic/mass spectrometric (GC/MS) assay for amphetamine. *Anal. Chem.*, 45, 570-574 (1973).

23) Clark, C. R., Teague, J. D., Wells, M. M. & Ellis, J. H.: Gas and high pressure liquid chromatographic properties of some 4-nitrobenzamides of amphetamines and related arylalkylamines. *Anal. Chem.*, 49, 912-915 (1977).

24) Hayakawa, K., Imaizumi, N., Ishikura, H., Minogawa, E., Takayama, N., Kobayashi, H. & Miyazaki, M.: Determination of methamphetamine, amphetamine and piperidine in human urine by high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection. *J. Chromatogr.*, 515, 459-466 (1990).

25) Jolley, M. E.: Fluorescence polarization immunoassay for the determination of therapeutic drug levels in human plasma. *J. Anal. Toxicol.*, 5, 236-240 (1981).

26) Aoki, K. & Kuroiwa, Y.: A screening method for urinary methamphetamine-latex agglutination inhibition reaction test. *Forensic Sci. Int.*, 27, 49-56 (1985).

27) Cheng, L. T., Kim, S. Y., Chung, A. & Castro, A.: Amphetamines: new radioimmunoassay. *FEBS Letters*, 36, 339-342 (1973).

28) Inayama, S., Tokunaga, Y., Hosoya, E., Nakadate, T. & Niwaguchi, T.: The radioimmunoassay for methamphetamine. *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 840-842 (1977).

29) 高山成明, 早川和一, 小林 博, 宮崎元一: 化学発光検出高速液体クロマトグラフィーを用いるヒト尿中覚せい剤分析法. *衛生化学*, 37, 14-21 (1991).

30) Kamei, K., Murata, M., Ishi, K., Namekata, M. & Momose, A.: Detection of amphetamine and related amines in urine by gas chromatography and combined gas chromatography-mass spectrometry. *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1996-2003 (1973).

31) 永田武明, 原 健二, 影浦光義, 十時恵子, 高本睦夫: Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)による血中覚せいアミンの証明. *日法医誌*, 31, 146-150 (1977).

32) Hara, K., Nagata, T. & Kimura, K.: Forensic toxicologic analysis of methamphetamine and amphetamine in body materials by gas chromatography/mass spectrometry. *Z. Rechtsmed.*, 96, 93-104 (1986).

33) Kojima, T., Okamoto, I., Miyazaki, T., Chikasue, F., Yashiki, M. & Nakamura, K.: Detection of methamphetamine and amphetamine in a skeletonized body buried for 5 years. *Forensic Sci. Int.*, 31, 93-102 (1986).

34) Suzuki, O., Hattori, H. & Asano, M.: Detection of metamphetamine and amphetamine in a single human hair by gas chromatography/chemical ionization mass spectrometry. *J. Forensic Sci.* 29, 611-617 (1984).

35) Hepler, B. R., Sutheimer, C. A. & Sunshine, I.: The role of the toxicology laboratory in emergency medicine II: Study of an integrated approach. *Clinic. Toxicol.*, 22, 503-528 (1985).

36) Lillsunde, P. & Korte, T.: Comprehensive drug screening in urine using solid-phase extraction and combined TLC and GC/MS identification. *J. Anal. Toxicol.*, 15, 71-81 (1991).

37) Gibb, R. P., Cockerham, H., Goldfogel G. A., Lawson, G. M. & Raisys, V. A.: Substance abuse testing of urine by GC/MS in scanning mode evaluated by proficiency studies, TLC/GC, and EMIT. *J. Forensic Sci.*, 38, 124-133 (1993).

38) 林田真喜子, 仁平 信, 渡邊日章, 須崎紳一朗, 山本保博: 多波長UV検出器付HPLCによる急性中毒原因物質分析システムの開発—MULTI-HPLC薬物多剤同時検出システム—. *中毒研究*, 2, 49-60 (1989).

39) Cimbura, G., Lucas, D. M., Bennett, R. C., Warren, R. A. & Simpson, H. M.: Incidence and toxicological aspects of drugs detected in 484 fatally injured drivers and pedestrians in Ontario. *J. Forensic Sci.*, 27, 855-867 (1982).

40) Caplan, Y. H., Ottinger, W. E., Park, J. & Smith, T. D.: Drug and chemical related deaths: Incidence in the state of Maryland—1975 to 1980. *J. Forensic Sci.*, 30, 1012-1021 (1985).

41) Steentoft, A., Kaa, E. & Worm, K.: Fatal intoxications in the age group 15-34 years in Denmark in 1984 and 1985. *Z. Rechtsmed.*, 103, 93-100 (1989).

42) Crowe, M. T. I.: Trends in fatal Poisonings in Leeds, 1977 to 1987. *Med. Sci. Law*, 29, 124-129 (1989).

43) Moody, D. E., Crouch, D. J., Smith, R. P., Cresalia,

C. W., Francom, P., Wilkins, D. G. & Rollins, D. E.: Drug and alcohol involvement in railroad accidents. *J. Forensic Sci.*, **36**, 1471-1484 (1991).

44) Winek, C. L.: *Drug & Chemical Blood-level Data 1985*, p1-7, Fisher Scientific, Litho (U. S. A.), 1985.

45) Baselt, R. & Cravey, R. H.: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 3rd ed., p49-519, Year Book Medical Pub. Inc, Chicago·London·Boca Ratan·Litteton, 1985.

46) Moffat, A. C., Jackson, J. V., Moss, M. S. & Widdop, B.: *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, 2nd ed., p349-764, The Pharmaceutical Press, London, 1986.

47) 的場梁次, 大西俊造, 清水葉子, 四方一朗: 覚醒剤乱用者

の急死一心臓の組織学的研究. *日法医誌*, **38**, 199-205 (1984).

48) 溝井泰彦, 福永龍繁, 足立順子, 龍野嘉紹, 小亀正昭, 藤井忠史, 鳩野優子: シンポジウム: 覚醒剤中毒に関する法医学上の問題点 6. 覚醒剤連用による感受性亢進の可能性について. *日法医誌*, **37**, 537-541 (1983).

49) 内間栄行, 平賀葉子, 四方一朗: シンポジウム: 覚醒剤中毒に関する法医学上の問題点 5. 覚醒剤の循環器, 呼吸器および代謝に及ぼす影響について. *日法医誌*, **37**, 531-536 (1983).

50) 青木公子, 小黒多希子, 田中佐知子, 沼沢 聡, 吉田武美, 黒岩幸雄: 最近5年間における覚醒剤鑑定例の血中尿中濃度について. *法中毒*, **9**, 112-113 (1991).

Study on Emergency Screening for Illicit Drugs and Poisons Tatunori Takayasu, Department of Legal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med Soc.*, **102**, 376—390 (1993)

Key words forensic toxicology, first-aid medical care, illicit drugs and poisons, emergency screening, TLC and GC-MS

Abstract

In order to establish a comprehensive toxicology screening system including illicit drugs and poisons, application of the Toxi-Lab® system was proposed. Japanese law prohibits restrictively from obtaining Toxi-disc with standard illicit substances. Therefore, it is absolutely impossible to develop the above described screening system without preparing a special Toxi-disc for analysis of illicit substances. As a preliminary investigation, an application of paper chromatography using Advantec Toyo No. 50 filter paper and thin-layer chromatography (TLC) using whatman PE SIL G to the screening system was tested, but no successful results were obtained. After methamphetamine (MA), amphetamine and cocaine as standard were dropped on a Toxi-disc and dried; development and coloration of both of the standard substances and the samples to be tested were clearly noted. The lower detection limits of MA and cocaine were about 0.5 and 1.0 μg , respectively. By the gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) using Extrelut® column extraction from the blood and urine, MA and MA-related compounds (MAs) were separated and identified simultaneously. Detection limits of MAs were about 20 $\text{pg}/\mu\text{l}$. Recovery rates of the MAs were 90.3-101% in the blood and 89.0-101% in the urine with internal standard. After administration of MA to rabbits, the blood and urine were analyzed by the screening system using the above tested Toxi-disc. MA was consequently detected and quantitatively assayed by GC-MS. From these results, it was experimentally clarified that the comprehensive screening system for drugs and poisons using the above tested Toxi-discs was available for analysis of illicit substances. The above established system for MAs using TLC and GC-MS was also utilized in comprehensive toxicology screening in practice. The samples (548 cases, 1,164 specimens) were sent by post from first-aid medical care units and from institutes of legal medicine. The results obtained through the emergency screening system were as follows: 44 different kinds of drugs and poisons such as psychotropics and/or hypnotics were detected. Among them, cocaine was detected in the urine in 1 case. No narcotics, however, except for cocaine were detected in the samples tested. MA was detected from 3 patients in emergency medical care and from 15 autopsied cadavers. From these results, it was demonstrated that the emergency comprehensive screening system in the present study was able to detect such illicit substances as methamphetamines, psychotropics and narcotics, and that the system was very useful for forensic toxicological practices as well as emergency medical care.