

尿中の脱法ドラッグ未変化体の GC-MS による分析

高橋 美佐子*, 鈴木 仁*, 長嶋 真知子*, 瀬戸 隆子*, 安田 一郎*

Analysis of Non-Metabolism Uncontrolled Drugs in Human Urine using GC-MS

Misako TAKAHASHI*, Jin SUZUKI*, Machiko NAGASHIMA*, Takako SETO* and Ichiro YASUDA*

In recent years, a number of newer designer drugs have appeared on the uncontrolled drug market. We analyzed non-metabolism drugs in the urine of a poisoning patient from drug abuse. We established an analysis method using GC-MS for the screening and identification of four phenethylamines, four tryptamines and 1-(3-chlorophenyl)-piperazine. We also identified examples, which were detected in urine, using a reported method, including 1-(3-chlorophenyl)piperazine, *N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-methylpropan-2-amine and *N*-(2-propyl)-*N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-2-amine.

Keywords : 脱法ドラッグ uncontrolled drug, 尿 urine, 未変化薬物 non-metabolism drug, 知事指定薬物 governor-designated drug, ガスクロマトグラフィー/質量分析法 GC/MS, 5-MeO-DIPT *N*-(2-propyl)-*N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-2-amine, 5-MeO-MIPT *N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-methylpropan-2-amine, 3CPP 1-(3-chlorophenyl)piperazine

はじめに

最近、脱法ドラッグの乱用が疑われる意識障害、幻覚・妄想、運動障害で緊急入院する患者が増えているという医療機関からの情報がある。そこで、使用実態を明らかにするために、使用薬物の確認を迅速に行う必要があると考え、生体試料中に残存する薬物の分析法を検討した。医療現場では、違法薬物中毒のスクリーニング法として市販のキットを用いているが、脱法ドラッグに対応している簡易検査キットはまだ開発されていない。医薬品研究科では平成8年から脱法ドラッグ試買調査の成分検査¹⁻⁵⁾を実施してきたが、生体試料の分析は行なっていなかった。今回は尿中に排泄される薬物の未変化体を GC-MS で分析する方法を検討した。対象とした薬物は平成17年度から知事指定薬物^{2, 5)}に指定された、2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (以下 2C-I と略す)、*N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-methylpropan-2-amine (以下 5-MeO-MIPT と略す)、1-(3-chlorophenyl)piperazine (以下 3CPP と略す)、1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)propan-2-amine (以下 TMA-2 と略す)、2-(4-(ethylthio)-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (以下 2C-T-2 と略す) 及び 1-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)propan-2-amine (以下 5-MeO-AMT と略す) の4種類に加えて、麻薬に指定された 1-(3-chlorophenyl)piperazine (以下 3CPP と略す、平成18年10月指定)、1-(2,4,5-trimethoxyphenyl)propan-2-amine (以下 TMA-2 と略す、平成18年10月指定)、1-

(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-methylbutan-2-amine (以下 MBDB と略す、平成18年4月指定) と *N*-(2-propyl)-*N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)propan-2-amine (以下 5-MeO-DIPT と略す、平成17年4月指定) の4種及びトリプタミン系薬物 2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethylethanamine (以下 5-MeO-DMT と略す) の合わせて9種の薬物 (Fig.1) である。この確立した方法を用いて、都内の病院に緊急入院した患者の尿を分析したところ、良好な結果を得たので報告する。

実験方法

1. 標準品その他

- 1) 標準品及び標準溶液 標準品はいずれも試買した製品から精製し、MS 及び NMR で構造確認³⁾したものをを用いた。標準溶液は標準品を各々約 5mg 精秤しメタノール 5mL に溶解した。
- 2) 試料 インフォームド・コンセントを得た薬物服用患者の尿及びブランクとして市販の対外診断薬用の対照尿を用いた。試料として薬物服用後の早い時期の尿を約 10mL 用いた。対照尿: TS チェック 1 (シスメックス (株) 製) を試料と同様に操作した。
- 3) 試料溶液の調製 試料を、Meatherall らの方法⁷⁾を改良した Fig. 2 の方法に従い除タンパク処理後、液-液抽出して調製した。
- 4) 試薬及び試液 試薬は特級、試液は日局⁶⁾一般試験法

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

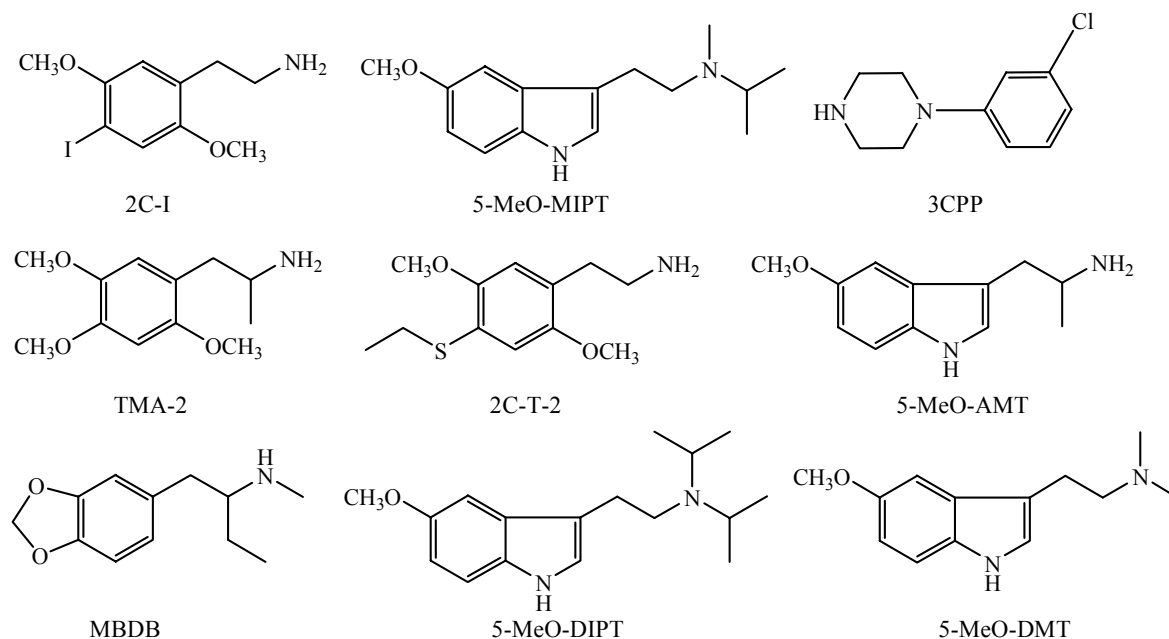


Fig. 1. Structures of Uncontrolled Drugs

及び日局通則により調製したものを用いた。前処理カラム：
 (A) ボンドエリート SCX (陽イオン交換カラム, バリアン (株) 製) (B) ボンドエリート サーティファイ (C8+陽イオン交換カラム, バリアン (株) 製), (A), (B)はメタノールと水でコンディショニングした後用いる。
 (C) Mini-uniPrep (除タンパクカラム, ワットマン (株) 製)

分析方法は「日局」一般試験法 2.02 に従った。

結果及び考察

1. GC/MS

1) 分析条件の検討 分析カラムは、無極性の HP-5MS と違法薬物用のカラム EVDX-5MS (J & W SCIENTIFIC (株) 製, 0.2 mm i.d.×25 m, 0.33 μm 膜厚) について検討した。後者を用いたとき, カラム温度が 150°C から 280°C の昇温条件では分析時間が 30 分であった。また, カラム温度を 250°C とすると分析時間は 4.2 分 (MBDB) から 15 分 (5-MeO-DIPT) と短時間で分離も十分であった。しかし MBDB や TMA-2, 2C-I, 2C-T-2 などのフェネチルアミン系の薬物は高温にすると分子イオンピーク (M⁺) が現れにくい。そこで HP-5MS を用いてフェネチルアミン系薬物に適した温度を初期温度とし, 昇温による同時分析条件を検討した。カラムの初期温度を 150°C とし, 280°C まで 10°C ずつ変化させて分析した結果, フェネチルアミン系 4 成分と 3CPP は 8.5 分までに, トリプタミン系の 5-MeO-AMT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-MIPT 及び 5-MeO-DIPT の 4 成分はその後 12 分までに検出できた。これらのトータルイオンクロマトグラムを Fig.3 に示した。

2) 確認試験 GC/MS 分析により得られた EI マスペクトルから, それぞれの指標としたイオン(%)は次のとおりである。

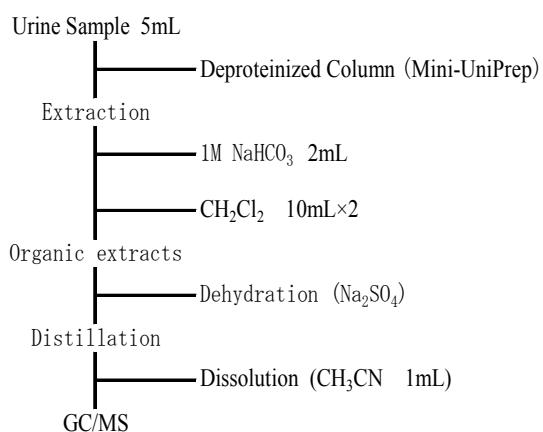


Fig. 2. Preparation of Drugs in Urine for GC/MS

2. GC/MS 装置及び測定条件

装置: Agilent (株) 製 6890N 型 GC, 5973N 型 MS,
 測定条件: カラム; HP-5MS (J & W SCIENTIFIC (株) 製, 0.25 mm i.d.×30 m, 0.25 μm 膜厚), 電子イオン化 (EI)法, イオン化電圧; 70 eV, SCAN モード, インジェクター温度; 230°C, カラム温度; 150°C(1 min.)→10°C/min.→280°C(5 min.), スプリットレス

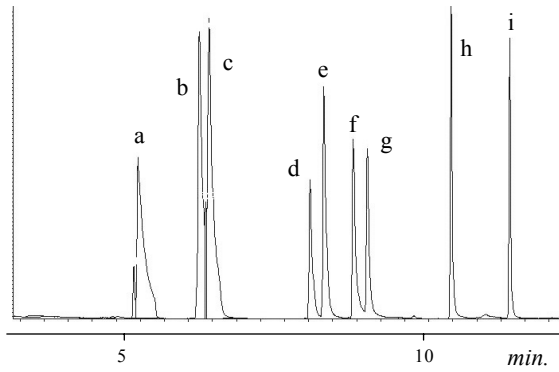


Fig. 3. Gas Chromatogram of Standard Mixture

a: MBDB b: TMA-2 c: 3CPP d: 2C-I e: 2C-T-2
f: 5-MeO-AMT g: 5-MeO-DMT h: 5-MeO-MIPT
i: 5-MeO-DIPT

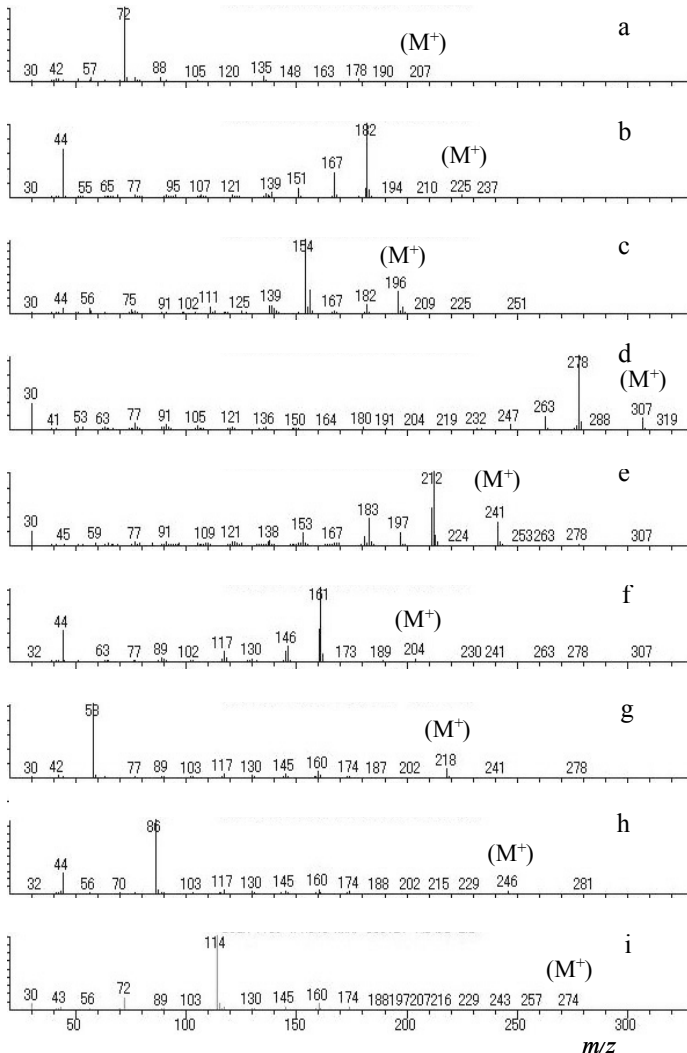


Fig. 4. EI Mass Spectra of Standards

a: MBDB b: TMA-2 c: 3CPP d: 2C-I e: 2C-T-2
f: 5-MeO-AMT g: 5-MeO-DMT h: 5-MeO-MIPT
i: 5-MeO-DIPT

a : MBDB m/z 207(M^+ , 1), 178(3), 135(8), 72(100),
b : TMA-2 m/z 225(M^+ , 2), 182(100), 167(34), 151(12),
139(7), 121(2), 44(80), c : 3CPP m/z 196(M^+ , 29),
154(100), 139(10), 111(8), d : 2C-I m/z 307(M^+ , 15),
278(100), 263(19), 247(6), 180(3), 105(5), e : 2C-T-2
 m/z , 241(M^+ , 29), 212(100), 197(18), 183(38), 153(16),
f : 5MeO-AMT m/z 204(M^+ , 3), 161(100), 146(22),
117(15), 44(48), g : 5MeO-DMT m/z 218(M^+ , 6), 174(2),
160(5), 58(100), h : 5MeO-MIPT m/z 246(M^+ , 5), 174(4),
160(6), 145(5), 86(100), 44(26), i : 5-MeO-DIPT m/z
274(M^+ , 1), 174(3), 160(8), 145(4), 114(100), 72(18). これ
らの M^+ とイオンピークの相対強度のパターン (Fig.4) か
ら薬物の確認を行った。

トリプタミン系, フェネチルアミン系いずれも側鎖の
窒素原子に隣接した箇所, α 開裂したフラグメントイ
オンが基準ピークとなっている。3CPP も同様にピペラ
ジン環の窒素原子の隣接箇所開裂が進み基準ピークとな
っている。

2. 添加回収試験及び検出限界

対照尿 4mL に各々 50ppm の標準溶液 1mL を添加し, 試料
溶液とする。この溶液について前処理カラム (A), (B),
(C) を用いた以下の抽出法を検討した。

(A) は強陽イオン交換基の固相カラム, (B) は強陽イ
オン交換基と無極性基 (C_{18}) の混合固相カラムである。

(A), (B) いずれもコンディショニングした後, 試料溶液
を通し, 薬物を保持させる。50%メタノール 3mL を流し
夾雑物を除くクリーンアップ操作を行う。溶出液には 3%
アンモニア水を含むメタノールとアセトニトリル/トリエ
チルアミン/水の混液について検討した。混液のアセトニ
トリル量を 60~90% に変えて検討したが, (A), (B)
いずれも 3%アンモニア水を含むメタノールが最適であ
った。この溶出液を減圧留去した後, 残渣をアセトニトリル
1mL に溶解し GC/MS で分析した。

(C) は除タンパクカラムである。Fig. 2 に示したとお
り, 試料溶液を除タンパクカラムに通した後, 液-液抽出
をして GC/MS で分析した。

Table 1. Recoveries and the Coefficient of Variation

Drugs	Recoveries (%), CV (%), n=5		
	A	B	C
5-MeO-AMT	73.5, 3.8	82.2, 3.7	93.8, 3.0
5-MeO-DMT	77.0, 3.2	87.0, 3.5	97.0, 2.9
5-MeO-MIPT	84.6, 2.6	84.5, 2.8	97.8, 2.5
5-MeO-DIPT	88.3, 2.7	88.3, 2.5	98.3, 2.6
3CPP	75.5, 3.1	85.2, 3.3	95.1, 2.4
2C-I	73.0, 3.4	83.0, 3.6	93.6, 2.7
2C-T-2	78.6, 3.6	83.5, 2.6	95.5, 2.8
TMA-2	75.3, 3.7	84.4, 3.1	94.7, 2.6
MBDB	81.3, 2.8	81.3, 2.5	94.3, 3.0

分析の結果は Table 1 に示した. 回収率が最も良かったのは, カラム (C) を用いた方法で 93.8~98.3%, CV 値 (n=5) はいずれも 3% 以下と良好であった. この抽出法の各薬物の検出限界は, Selected ion Monitor (SIM) 法により 5-MeO-AMT, 2C-I 及び MBDB は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ($S/N=3$), 他の薬物 6 種はいずれも 0.1 $\mu\text{g/mL}$ ($S/N=3$) であった.

3. 分析事例

平成17年に都内医療機関から搬入された中毒患者の事例を Table 2 に示した. 入院時は患者の意識が異常で, 服用した薬物の情報は得られない場合が殆どである. そこで, 患者の症状や, 所持していた脱法ドラッグの外観などの情報は, 出来る限り記録しておく必要がある. 7/11搬入の事例は, 交通事故を起こし重傷を負い救命救急センターに入院した患者の尿から, 3CPP, 5-MeO-MIPT 及び 5-MeO-DIPT の未変化体を同時に検出したものである.

Table 2. Cases of Drug Addiction (2005.1-12)

Carried Month/Day	Age Sex	Condition	Detected Drugs
1/6	23 Female	Unconscious Confusion	5-MeO-DIPT 5-MeO-MIPT
6/20	32 Man	Anxiety Excitation	5-MeO-DIPT
7/11	34 Man	Abraded palm etc.	3CPP, 5-MeO-DIPT 5-MeO-MIPT
7/29	31 Man	Contusion etc.	ND
7/29	23 Man	Fracture Dislocation etc.	Amphetamine Methamphetamine
9/7	Man		ND
9/28	Man	Unconscious	Flunitrazepam
10/18	Man		Flunitrazepam, Zotepi

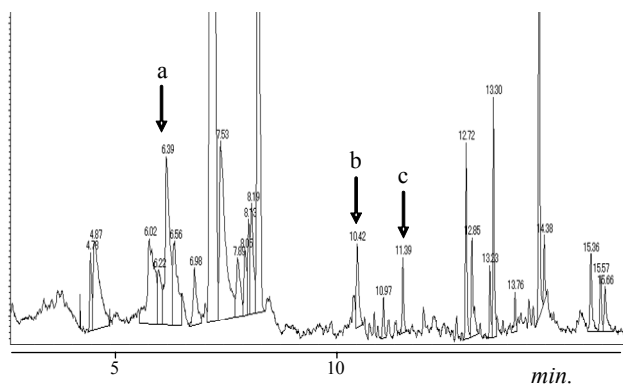


Fig. 5. Gas Chromatogram of Urine Sample
a: 3CPP b: 5-MeO-MIPT c: 5-MeO-DIPT

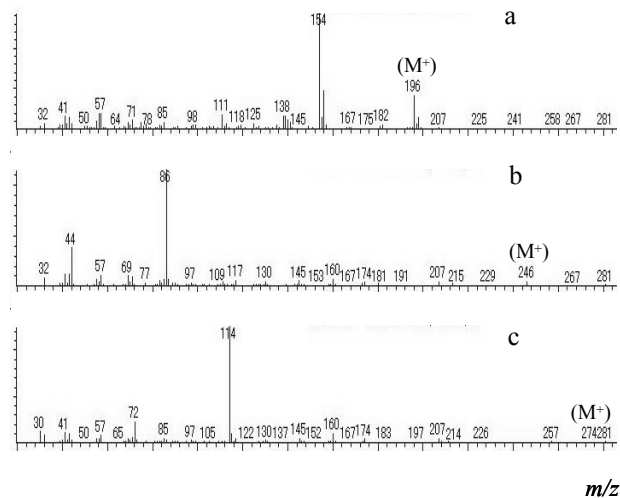


Fig. 6. EI Mass Spectra of Drugs in Urine Sample
a: 3CPP b: 5-MeO-MIPT c: 5-MeO-DIPT

そのガスクロマトグラムは Fig.5 に示すとおり, a, b, c の位置に, 3CPP, 5-MeO-MIPT 及び 5-MeO-DIPT とほぼ同じ保持時間のピークが検出された. このピークのマスペクトルはいずれも, それぞれの標準品のマスペクトルに一致した (Fig. 6) .

緊急入院患者の尿を迅速分析することにより, 使用薬物を確認し治療の場に情報を提供できる. また, 本法により分析したデータを集積し, 脱法ドラッグの使用実態を明らかにする資料が得られると考える.

まとめ

脱法ドラッグを服用した患者の尿中から, 薬物の未変化体を確認する方法を検討した. その結果, 除タンパクカラムで前処理をした後, 液-液抽出した溶液について GC/MS を用い, 9 種類の薬物の分析が精度良くできた.

文 献

- 1) 高橋美佐子, 三宅啓文, 長嶋真知子, 他: 東京健安研七周年報, **54**, 51-55, 2003
- 2) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研七周年報, **54**, 67-71, 2004
- 3) 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 長嶋真知子, 他: 東京健安研七周年報, **56**, 59-64, 2005
- 4) 鈴木 仁, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研七周年報, **56**, 69-74, 2005
- 5) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研七周年報, **57**, , 2006
- 6) 第十四改正日本薬局方解説書, 2001, 廣川書店, 東京
- 7) Meatherall, R. and Sharma, P.: *J. Anal. Toxicol.* **27**, 313-317, 2003