

日本薬学会第118年会  
公衆衛生協議会資料

(京都：平成10年3月31日)

この資料は、日本薬学会第118年会 公衆衛生協議会において使用しました。

日本薬学会  
衛生化学調査委員会

---

## 薬毒物化学試験法

本資料に掲載の試験法および注解についてのご意見は、試験法委員会委員長（中澤裕之・星薬大）または薬毒物化学試験法専門委員会委員長（山本郁男・北陸大薬）までお申し入れください（○は演者）。

幻覚薬試験法 .....○安藤 皓章（警視庁・科捜研），阿部 猛，宮本礼生奈，  
沼田 竜市，牧野由紀子（厚生省関東麻取）

解熱鎮痛薬試験法 .....○篠塚 達雄（慶大・医），中島 理加，  
寺田 賢（阪大・医）

筋弛緩薬試験法 .....○土橋 均（大阪府警・科捜研），西川 真弓，  
角田 紀子（科警研）

## XIV. 筋弛緩薬試験法

### 1. 序論

筋弛緩薬（骨格筋弛緩薬<sup>1)</sup>は、その薬理作用から末梢性筋弛緩薬<sup>2)</sup>と中枢性筋弛緩薬に分類されている。末梢性筋弛緩薬は、気管内挿管時の筋弛緩、外科手術時の筋弛緩などに使用され、中枢性筋弛緩薬は、運動器疾患に伴う有痛性痙縮、神経症における不安・緊張時に使用されている。筋弛緩薬の中でも末梢性筋弛緩薬は、その呼吸抑制作用から中毒事故が起こるが、一般の医療現場では人工呼吸器により危険が回避されるため、中毒事故のほとんどは故意による投与と考えられる。したがって、本試験法では末梢性筋弛緩薬を対象とする。

【注解】 1) 筋弛緩薬は、薬理作用と化学構造から表 I のように分類される。

2) わが国で臨床に使用されている、主な末梢性筋弛緩薬を表 II に示す。

アルカロイドである *d*-ツボクラリンは、アマゾン上流のブラジル、ペルー、エクアドル地方の原住民が使用していたクラレと呼ばれる矢毒から1897年に Boehm によって単離され、外科手術時の麻酔効果が認められた。その後、1906年に塩化スキ

サメトニウム、1964年に臭化パンクロニウム、1980年に臭化ベクロニウムが合成され、いずれも麻酔科領域で多用されている。

非脱分極型の塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウムは、骨格筋の神経筋接合部において、終板のアセチルコリン受容体にアセチルコリンと競合的に結合し脱分極を阻害することで筋弛緩作用を示す。脱分極型筋弛緩薬の塩化スキサメトニウムは、神経の終板において持続的脱分極を起こすことにより筋弛緩作用を示す。

表 I 筋弛緩薬の分類

筋弛緩薬	末梢性筋弛緩薬	非脱分極型筋弛緩薬	塩化ツボクラリン (アルカロイド系製剤) 臭化パンクロニウム、臭化ベクロニウム (その他)
		脱分極型筋弛緩薬	塩化スキサメトニウム (コリン系製剤)
	中枢性筋弛緩薬	カルバミン酸クロルフェネシン, フェンプロバメート, メトカルバモール (カルバメート系製剤) クロルゾキサゾン (クロルゾキサゾン製剤) クロルメザノン, ダントロレンナトリウム, メシル酸プリジノール, アフロクァロン, 塩化エベリゾン, 塩酸トルベリゾン, バクロフェン, 塩酸チザニジン (その他)	

### 2. 一般定性分析

#### (1) 薄層クロマトグラフィー

【試薬】 ① 薄層板<sup>1)</sup> : 蛍光剤入りシリカゲルプレート

② 展開溶媒 : i) 0.1mol/l 塩酸・アセトニトリル (1:1)

ii) メタノール・テトラヒドロフラン・5%ギ酸 (7:7:6)

iii) メタノール・クロロホルム・氷酢酸 (5:4:1)

③ 検出試薬 : i) ドラーゲンドルフ試液

ii) ヨウ化白金酸カリウム試液

【試験溶液の調製】 試料はメタノール溶液とする。

【試験操作】 常法により展開し、展開終了後風乾<sup>2)</sup>し、紫外線 (254 nm) 照射によりスポットを確認する。さらに検出試薬を噴霧し、*R<sub>f</sub>* 値と呈色を観察する<sup>3)</sup>。上記の操作で発色したスポットの呈色および *R<sub>f</sub>* 値を、標品と比較

表III 筋弛緩薬の  $R_f$  値および検出限界 ( $\mu\text{g}$ )

化合物	展開溶媒			UV	検出試薬	
	i)	ii)	iii)		i)	ii)
スキサメトニウム	0.25	0.15	0.02	—	0.1	0.1
パンクロニウム	0.47	0.38	0.10*	—	0.1	0.1
ベクロニウム	0.51	0.47	0.27*	—	0.1	0.1
ツボクラリン	0.59	0.52	0.20*	0.3	0.3	0.2

\* : テーリングを示す.

(2) 赤外吸収スペクトルの測定<sup>1)</sup> : 臭化カリウムまたは塩化ナトリウム錠剤法により測定する.

【注解】 1) 各標準品の赤外吸収スペクトルを図 I に示す。用いて錠剤を作成し、測定した。  
ただし、塩化物は塩化ナトリウムで、臭化物は臭化カリウムを

## (3) 質量分析

## a. 直接試料導入質量分析

【装置】 直接試料導入プローブ付質量分析計 (電子衝撃イオン化および化学イオン化法)

【試験溶液の調製】 粉末はメタノールに溶かし, 0.1~1 mg/ml 程度の溶液とする.

【試験操作】 試料溶液をサンプル管に入れ, 風乾後, 電子衝撃イオン化法およびイソブタンを試薬ガスとする化学イオン化法により質量分析を行う<sup>1)</sup>.

## b. フローインジェクション液体クロマトグラフィー質量分析

【装置】 液体クロマトグラフ質量分析計 (エレクトロスプレーイオン化法)

【試験溶液の調製】 粉末を水に溶かし, 10~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  程度の溶液とする.【試験操作】 試験溶液 1~5  $\mu\text{l}$  を, 液体クロマトグラフ質量分析装置にフローインジェクション法で導入する<sup>2)</sup>.

## 高速液体クロマトグラフィーの条件

移動相 : 0.1% ギ酸・アセトニトリル (1:1)<sup>3)</sup>

流速 : 0.1 ml/min

【注解】 1) 直接試料導入プローブの温度は, 30~350°C まで  
毎分 40°C の速度で昇温する。電子衝撃イオン化および化学イオン化により観察される各化合物のフラグメントイオンを表 IV に示す [Nisikawa, M. *et al.* : Forensic Sci.Int., 51, 131 (1991)].

2) 本法において観察されるフラグメントイオンを表 V に示す.

3) 移動相にギ酸を加えることで, 装置, 配管などへの吸着が軽減される.

表IV 筋弛緩薬の直接試料導入質量分析において観察される主なフラグメントイオン

化合物	m/z (相対強度, %)				
	電子衝撃イオン化		化学イオン化		
スキサメトニウム	58 (100)	71 (30)	191 (100)	261 (45)	
パンクロニウム	467 (100)	340 (40)	416 (100)	543 (70)	483 (30)
ベクロニウム	425 (100)	467 (50)	374 (100)	501 (75)	543 (20)
ツボクラリン	298 (100)	594 (25)	264 (100)	306 (40)	320 (35)

表V 筋弛緩薬のエレクトロスプレーイオン化質量分析において観察される主なフラグメントイオン

化合物	m/z (相対強度, %)	
スキサメトニウム	145 (100)	115 (20)
パンクロニウム	286 (100)	237 (40)
ベクロニウム	258 (100)	237 (85)
ツボクラリン	305 (100)	

### 3. 各論

#### A. スキサメトニウム<sup>1)</sup>

【注解】 1) スキサメトニウムはサクシニルコリン, サクシニルジコリンなどとも呼ばれる。脱分極型筋弛緩薬の塩化スキサメトニウムはアセチルコリンの二量体の構造を有し、1906年に合成されたが筋弛緩作用が発見されたのは1949年であり、以後、麻酔時の筋弛緩、気管内挿管時、骨折、脱臼の整復時・咽頭痙攣の筋弛緩、精神神経科における電撃療法の際の筋弛緩、腹部腫瘍診断時など多用されている。

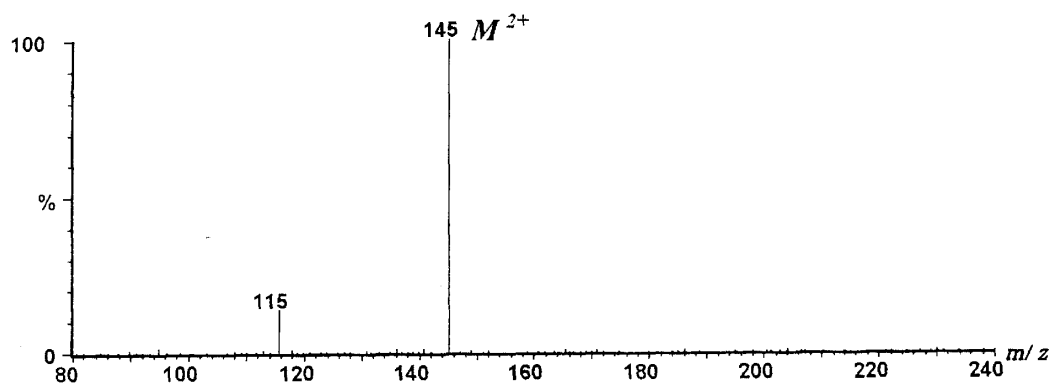
塩化スキサメトニウム・2水和物 ( $C_{14}H_{30}Cl_2N_2O_4 \cdot 2H_2O=397.3$ ) は、白色結晶性の粉末でにおいはなくわずかに苦みを有する。融点は159~164°C (未乾燥)である。これは水、メタノール、または氷酢酸に溶けやすく、エタノールに溶けにくく、無水酢酸に極めてとけにくく、エーテルにほとんど溶けない。この1%水溶液のpHは4.0~5.0である。

【薬理作用・代謝・毒性】 神経終板のアセチルコリン受容体に結合して持続的脱分極を起こすことにより、一過性の筋繊維束収縮に続いて筋弛緩作用を示す。投与量は通常0.8~1.0 mg/kgを静注し、1分ほどで筋弛緩が得られ数分で回復するが、呼吸停止を起こすことがほとんどである [森岡亨：麻酔, 2, 217 (1953)]。ヒトにスキサメトニウムを静注した時の、血漿中の半減期は3相性で、0.4, 1.2, 8分であったと報告されている [Lagerwerf, A.J. *et al.* : J.Chromatogr., 570, 390

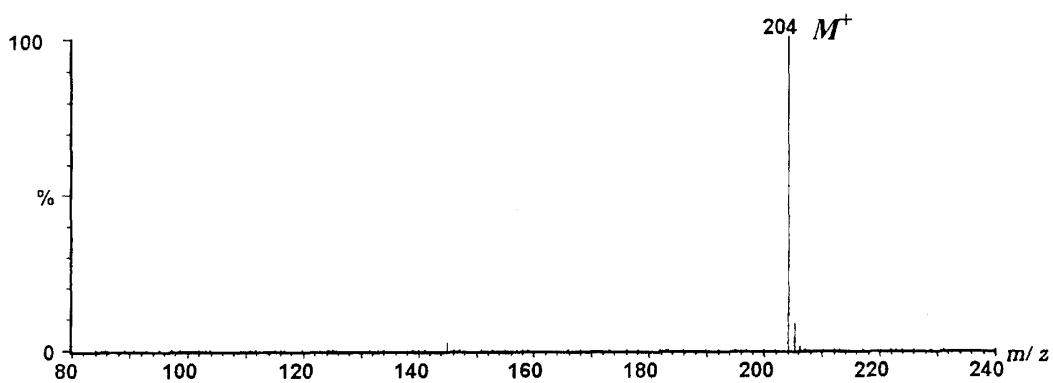
(1991)]。マウスの静脈内における急性毒性 ( $LD_{50}$  値) は0.43 mg/kg, 腹腔内では1.25 mg/kgである [山村秀夫：呼吸と循環, 3, 483 (1955) ; 永田良平：東京医科大学雑誌, 16, 295 (1958)]。スキサメトニウムは、体内では血漿コリンエステラーゼにより、速やかにコハク酸モノコリンを経てコハク酸とコリンに分解される (図II) が、尿への排泄は迅速で投与量の数%が未変化で排泄されるので、尿が分析には最適の試料である。

【安定性】 スキサメトニウムはアルカリ性下では容易に加水分解され、37°C, 10分間のインキュベーションにおいて、pH 7.5以上では迅速に分解する [Ikarashi, Y. *et al.* : J.Chromatogr., 533, 23 (1990)]。4°CでもpH 7以上では4ヶ月後には検出されないが、pH 5では4°Cで6~8週間保存しカビが生えた試料でも損失しなかったと報告されている

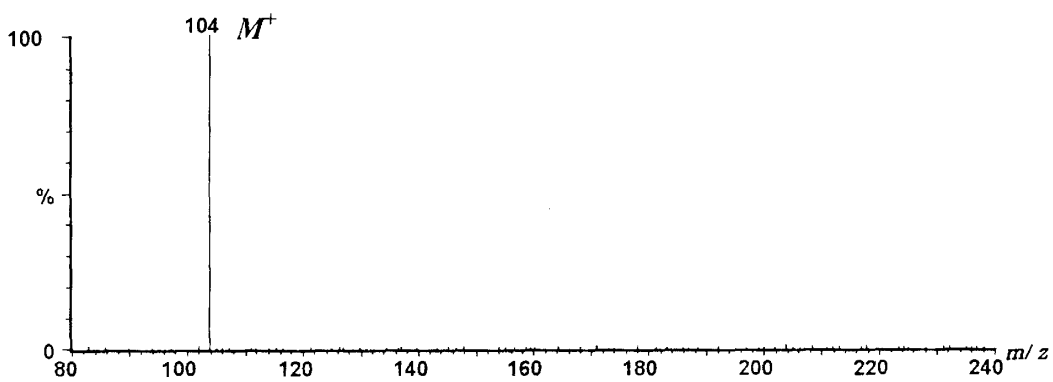
[Stevens, H.M. *et al.* : J.Forensic Sci.Soc., 14, 141 (1974)]。スキサメトニウム溶液は保存中に徐々に分解し、コハク酸モノコリン、コリンとなるため、分析に用いる標品は用事調製が望ましい。また、ラットに10 mg/kgのスキサメトニウムを腹腔内投与し、25°Cおよび0°Cで保存ののち、臓器中スキサメトニウムの分析を行ったところ、肝臓では25°Cで7日、0°Cで42日まで検出されている [土橋ら：衛生化学 43, 108 (1997)]。



図Ⅲ-1 スキサメトニウムのエレクトロスプレーによるマススペクトル



図Ⅲ-2 コハク酸モノコリンのエレクトロスプレーによるマススペクトル



図Ⅲ-3 コリンのエレクトロスプレーによるマススペクトル