
「GC/MS、LC/MSによる微量薬毒物の分析」

1. 書籍の名称：化学災害研修「毒劇物テロ対策セミナー」テキストブック
2. 発行年月日：2001年3月1日
3. 講演年月日：2001年3月7日及び同年同月21日

講師：大阪府警 科学捜査研究所 化学研究室
主席研究員 土 橋 均

司会：佐藤喜宣（杏林大学医学部法医学）（東京会場）
赤根 敦（関西医科大学法医学）（大阪会場）

GC/MS、LC/MSによる微量薬毒物の分析

大阪府警 科学捜査研究所 化学研究室

主任研究員 土橋 均

はじめに

中毒起因物質の証明において、GC/MS (ガスクロマトグラフィー/質量分析)、LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析)は、感度および定性能力の面において最も優れた装置といえる。GC/MSは、分析対象が揮発性を持つ成分に限定されるが、豊富なライブラリを有することから、未知試料の分析には不可欠な方法である。一方、LC/MSは、分析対象が広範で、特にGCが苦手とする高極性、難揮発性、熱不安定な化合物などが、より迅速、簡便、高感度に分析可能である。

法化学の分野では薬毒物の分析法を解説した成書^{1,2)}が出版されているが、このような分析法を参考に、一定の分析法に従って中毒起因物質が迅速に検索できるのが最も望ましい。とはいえ、実際の捜査現場、医療現場では中毒起因物質が不明である場合が多く、分析対象試料も血液、尿、臓器、吐しゃ物のような生体関連試料や、摂取したと思われる飲食物、薬物や農薬製剤、災害時の発生ガスなど、非常に広範にわたっているため、実務レベルではそれぞれに応じた分析法をその都度構築しなければならないのが実状である。

本講演では、睡眠剤、筋弛緩剤などのGC/MS、LC/MSによる分析法を中心に、最近話題になったアジ化合物、青酸、ヒ素の分析について紹介する。

薬毒物の種類

「薬毒物」という語は特に法化学の分野で日常的に使用されているが、どの薬物、化合物がそれに相当するかは厳密に規定されておらず、毒性面から法化学領域の対象となる化学物質を総称したものである。薬毒物分析の対象となる化合物を具体的に述べると、

医薬品 (睡眠剤、精神安定剤、麻酔剤、筋弛緩薬)

依存性薬物 (覚せい剤、麻薬、大麻、向精神薬など、法規制のあるもの)

農薬 (有機リン系、カルバメート系、含リンアミノ酸系、パラコート)

無機薬品 (青酸カリ、アジ化ナトリウム、強酸、強アルカリ)

有毒金属化合物 (ヒ素、水銀、クロム、タリウム、鉛)

有機溶媒 (アルコール、シンナー)

ガス体 (一酸化炭素、硫化水素)

化学兵器 (サリン、VX、催涙剤)

家庭用品 (洗剤、漂白剤)

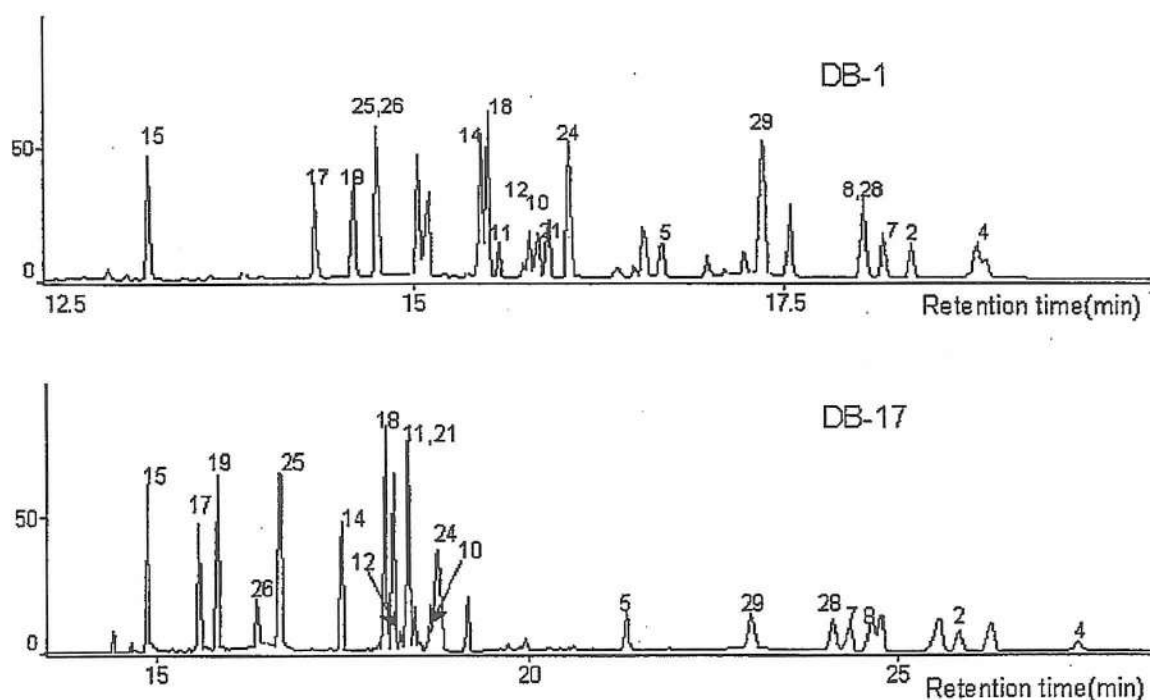


図6 ベンゾジアゼピン系催眠剤およびそれらの代謝物29種類の2種類のカラムにおける TMS 誘導体のトータルイオンクロマトグラム

- | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 : Brotizolam, | 2 : α -Hydroxybrotizolam, | 3 : Estazolam. |
| 4 : M-II, | 5 : M-IV, | 6 : Etizolam, |
| 7 : 1-Hydroxyetizolam, | 8 : α -Hydroxyetizolam, | 9 : Flunitrazepam, |
| 10 : 3-Hydroxyflunitrazepam, | 11 : 7-Aminoflunitrazepam, | 12 : 7-Acetamidoflunitrazepam, |
| 13 : Flurazepam, | 14 : 1-Ethanolflurazepam, | 15 : Desalkylflurazepam, |
| 16 : Haloxazolam, | 17 : RAZ-609, | 18 : Lormetazepam, |
| 19 : Lorazepam, | 20 : Midazolam, | 21 : α -Hydroxymidazolam, |
| 22 : Nimetazepam, | 23 : 7-Aminonimetazepam, | 24 : 7-Acetamidonimetazepam, |
| 25 : Nitrazepam, | 26 : 7-Aminonitrazepam, | 27 : Triazolam, |
| 28 : α -Hydroxytriazolam, | 29 : 4-Hydroxytriazolam | |

図7は、ベンゾジアゼピン系睡眠剤とその代謝物の LC/MS²⁰ であるが、これらの化合物は GC/MS より LC/MS の方が高感度に分析され、誘導体を作成する必要もない。また、図7のように装置をカラムスイッチングシステムにすると、血清や尿の前処理も不要となる。

睡眠剤の中には、常用量が非常に少なく、分析が困難なものも多い。特にトリアゾラムは常用量が0.125から0.5mgと非常に少なく、代謝も速やかなため、摂取証明は容易でない。演者らの投与実験では、0.5mg摂取の場合、LC/MS で24時間後の尿まで主代謝物の α -ヒドロキシトリアゾラムが検出可能であった¹⁰。

5 筋弛緩薬の分析

第四級アンモニウム塩系筋弛緩薬の塩化スキサメトニウム、臭化ベクロニウム、臭化パンクロニウムは、近年犯罪への使用が散見されている。これらは高極性で有機溶媒に抽出され難く、生体試料などからの分離、精製は非常に困難である。また、不揮発性であるために GC/MS も容易ではなく、実用的な分析機器はエレクトロスプレーイオン化 (ESI) の LC/MS のみと言っても過言

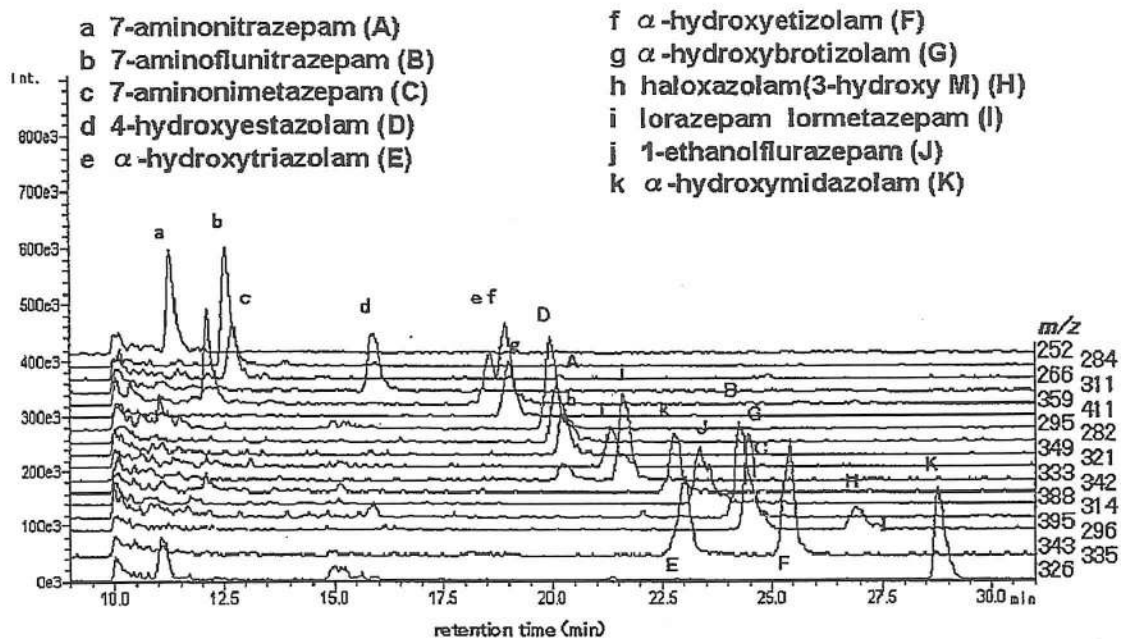
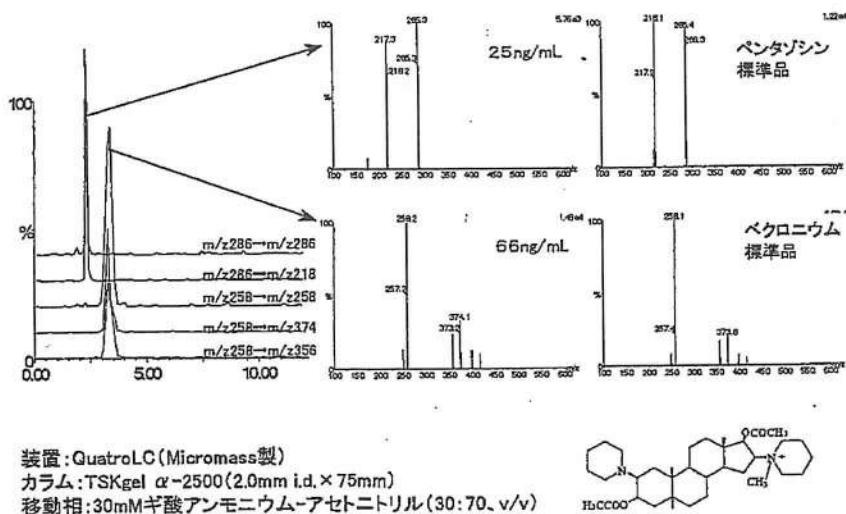


図7 ベンゾジアゼピン系睡眠剤およびそれらの代謝物22種類のカラムス
 イッチングESI-LC/MSによるマスクロマトグラム
 前処理カラム: MSpak PK-2A (2mm i.d.×10mm, 昭和電工製)
 分離カラム: CAPCELL PAC C 1 8 (1.5mm i.d.×150mm, 資生堂製)

ではない。ESIでは多価イオンが出現するが、スキサメトニウム、パンクロニウムのような2価イオンの化合物では2価の分子イオンピークが観察される。また、第四級アンモニウム塩のようなイオン性化合物は、ODSカラムでは保持されないか、基材のシリカゲルに吸着することが多いが、GPCカラムを用いることにより良好に分析される¹³⁾。

一般に、LC/MSにおけるマススペクトルは、プロトン化分子イオンなどの分子イオン種1本のみが出現するだけであり、低濃度になるとバックグラウンドイオンの影響で良好なスペクトルを



装置: QuatroLC (Micromass製)
 カラム: TSKgel α-2500 (2.0mm i.d.×75mm)
 移動相: 30mM 硝酸アンモニウム-アセトニトリル (30:70, v/v)

図8 ESI-LC/MS/MSによる変死者血清からのベクロニウムの検出

得ることは難しい。しかし、LC/MS/MSではバックグラウンドイオンの影響がなくなるため高感度分析が可能である。図8は、ベクロニウム摂取者の血清をLC/MS/MSで分析したものであるが、良好なプロダクトイオンスペクトルが得られている¹⁴⁾。

生体試料からのスキサメトニウムの証明には、酵素分解の可能性が低い尿が最適であるが、犯罪などで死後の経過日数が長くなれば尿を採取することは困難で、臓器を分析する必要がある。そこで、ラットに塩化スキサメトニウムを投与し、死亡後室温(約25℃)および冷蔵(約0℃)保存し、検出可能期間について考察したところ、室温放置した肝臓、腎臓、心臓からそれぞれ7、7、2日まで、冷蔵保存ではそれぞれ42、42、4日までスキサメトニウムが検出された¹⁵⁾。

6 有機リン化合物の分析

サリン、VXに代表される有機リン系神経ガスは、生体内で比較的容易に加水分解されメチルホスホン酸類となることから、摂取証明には分解物を検出するのが一般的である。メチルホスホン酸類は、t-BDMS誘導体などとしてGC/MSを行う¹⁶⁾ほか、高分子相間移動触媒を利用した抽出誘導体化GC/MS¹⁷⁾などで分析可能である。

VX殺人の被害者血清から、エチルメチルホスホン酸(EMPA)と共に2-(diisopropylaminoethyl)methyl sulfide(DAEMS)が検出された¹⁸⁾。VXは、図9に示すように、容易にエステル加水分解され、EMPAと2-(diisopropylamino)ethanethiol(DAET)となるが、DAETはS-アデノシル-L-メチオニンを補酵素とするチオールS-メチルトランスフェラーゼの働きによりメチル化されDAEMSになる¹⁹⁾。

有機リン系殺虫剤は、農産物のみならず公園、街路樹、施設内の防虫、一般家庭の園芸用など極

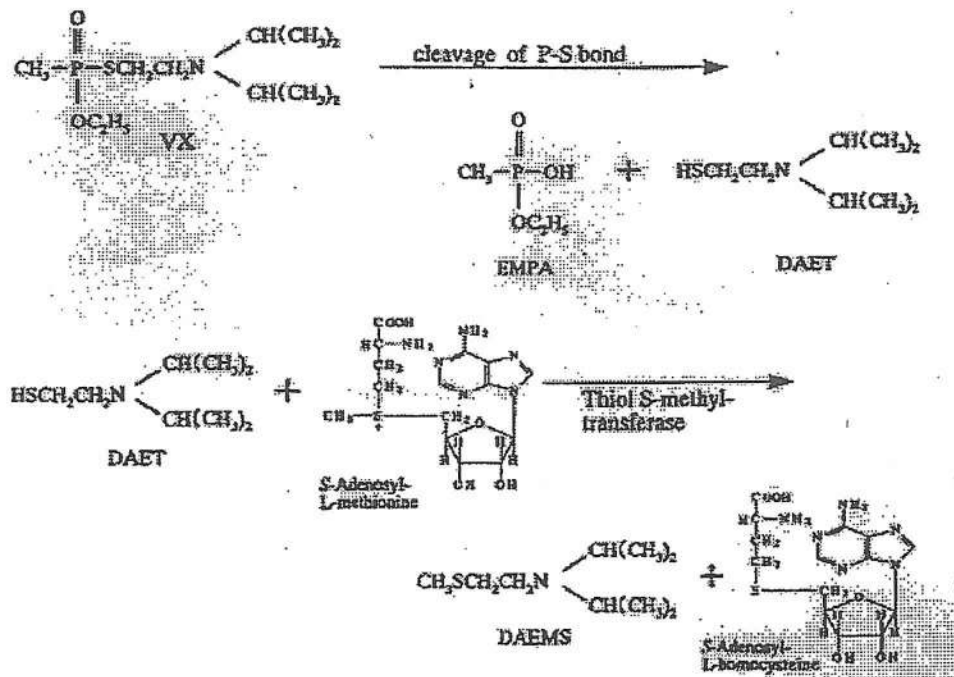


図9 VXの代謝経路