

第 11 回法医中毒研究会 総会・勉強会

日時：2023 年 6 月 7 日（水）

会場：小田原三の丸ホール 2 階 大ホール（A 会場）

主催：法医中毒研究会

第 11 回法医中毒研究会総会・勉強会 プログラム

2023 年 6 月 7 日 (水)

世話人：北里大学医学部法医学 佐々木 千寿子

法医中毒研究会総会

17 時 (日本法医学会評議員会終了後) ~

開会の挨拶

法医中毒研究会会長 久保 真一 (福岡大)

総会議事

事務局 矢島 大介 (国福大)

1. 活動報告
2. 会計報告
3. その他

法医中毒研究会勉強会

17 時 20 分頃 (総会終了後) ~ 18 時 30 分

テーマ：誤判定？ ~ライブラリー検索のみの判定で大丈夫？~

座長：小川 匡之 先生 (愛知医科大学)

吉留 敬 先生 (川崎医科大学)

1. フェキソフェナジン代謝物 (アレグラ®) について

斎藤 剛 先生 (東海大学)

2. トラマドールとベンラファキシン代謝物について

坂 幹樹 先生 (東京大学)

3. ダイエットサプリメント中の覚醒剤類似物質について

前橋 恒子 先生 (東京慈恵会医科大学)

情報交換会

19時00分～21時00分

場所：銀座ライオン 小田原トザンイースト店

<https://www.ginzalion.jp/shop/brand/lion/shop34.html>

神奈川県小田原市栄町 2-1-2 トザンイースト 2階
小田原三の丸ホールより 徒歩 約 11 分



小田原駅周辺拡大図



勉強会： 誤判定？～ライブラリー検索のみの判定で大丈夫？～

座長：小川 匠之 先生（愛知医科大学）
吉留 敬 先生（川崎医科大学）

近年、法医学領域では質量分析装置を用いた薬毒物一斉スクリーニングシステムの導入が進んでいる。これらは標準品を保有していないなくとも一定程度の確度で推定される含有物質を提示してくれる利点は大きい。ただし、原則としてはスクリーニングで含有が推定された物質に対しては標準品を用いた定性検査を行い確定する必要がある。しかしながら、日常業務において全ての事例で検出薬物を確定させることやそのために全ての標準品を入手することは現実的ではないため、中毒が推定される薬物に関してのみ、定性を含む定量を行っている機関が多いと思われる。

そのような状況の中、日常スクリーニングで結果に違和感を覚えたり、疑問に感じたりして、更なる確認を行った結果、当初推定していた物質と異なる物質が特定された事例について、それらの情報を共有することは重要と考え、今回の勉強会のテーマとした。

1. フェキソフェナジン代謝物（アレグラ®）について

斎藤 剛 先生（東海大学）

2. トラマドールとベンラファキシン代謝物について

坂 幹樹 先生（東京大学）

3. ダイエットサプリメント中の覚醒剤類似物質について

前橋 恒子 先生（東京慈恵会医科大学）

フェキソフェナジン代謝物(アレグラ®)について

東海大学医学部総合診療学系救命救急医学
斎藤 剛 先生

過日、花粉症などの治療薬として市販薬としても販売されているアレグラの代謝物であるアザシクロノールと位置異性体のピプラドロールを誤判定するがあることを知った。今回、その経過とそれら化合物の確認方法について報告する。

きっかけは、某警察から睡眠薬を使用した可能性のある以下の事案について相談を受けたことである。

女性から相談を受けた警察が、被害の約 30 時間後に提出された尿を鑑定したが睡眠薬成分は検出されなかった。

警察からの質問

- ① 服用 30 時間後の尿から睡眠薬成分が検出されないことはあるか？
- ② 仮に睡眠薬の服用とすればどのようなことが考えられるか？

鑑定結果では、フェキソフェナジンとピプラドロールが検出されていた。

ピプラドロールについて調べると、現在、日本国内では販売されていない中枢神経刺激剤であり、女性に渡航歴もないことから自ら摂取したとは考えにくい。フェキソフェナジンについて調べるとアザシクロノールが代謝物として尿中に排泄され、且つピプラドロールと位置異性体の化合物であることが判明した。

アザシクロノールとピプラドロールの標準品を用いて LC-MSMS による分離分析を試みた。一方、フェキソフェナジン服用者の尿から未変化体とアザシクロノールが検出されることを確認した。

1 ヶ月後に行った女性の尿鑑定では、同じくフェキソフェナジンとピプラドロールが検出された。

そこで、女性から毛髪の提供を受け薬物分析を行った結果、フェキソフェナジンとアザシクロノールが検出されたが、ピプラドロールは検出されなかった。

以上のことから 1 回目と 2 回目の鑑定結果は、アザシクロノールをピプラドロールと誤認した結果であることを確信した。

アザシクロノールとピプラドロールを LC-MSMS 分析すると、ほぼ同じプロダクトイオンが検出されるが、割合はやや異なるため区別は可能である。しかし、意図的に移動相の条件を変えないと綺麗に分離することは困難である。従って、位置異性体のような化合物に関しては、あらかじめ LC で綺麗に分離できる条件を探しておく必要がある。あるいは、代謝物に関しては親化合物の検出を試みることも効果的と思われる。

トラマドールとベンラファキシン代謝物について

東京大学大学院医学系研究科法医学
坂 幹樹 先生

法医解剖に伴う薬毒物スクリーニングは、近年、日本においてもルーチンで実施する機関が増えてきており、2023年に実施された法医中毒研究会ブラインドテストの報告によると、スクリーニングに LC-MS/MS（トリプル四重極）を使用した機関は約 82% (LC-MS/MS のみは約 42%) であり、最も利用されている分析機器といえる。一般的に、LC-MS/MS の化合物同定能力は高いと言えるが、この分析法において、ベンラファキシンの代謝物 *O*-デスマチルベンラファキシン (ODV) をトラマドールと誤って同定してしまう問題を紹介する。

トラマドールと ODV は異性体の関係にあり、構造式も類似していることからピークの保持時間は近く、分離カラムなどの条件にもよるが、クロマトグラフィーによる識別は比較的困難である。一方、質量分析においては、どちらもメインの MRM トランジッションが m/z 264 → 58 であり、かつ、トラマドールのプロダクトイオンは m/z 58 のみである。よって、トラマドールの MRM データとして現れる ODV はトラマドールと区別がつかない。

しかしながら、ODV は m/z 264 → 246 というトランジッションも持っているため、プロダクトイオンスキャン (PIS) を採っていれば、 m/z 246 の存在からトラマドールではないかも知れないとの疑いをいただくことはできる。この場合、トラマドールと ODV のデータが類似しているという知識を持っているか、PIS データのライブラリーに ODV が登録されているという状況でないと、“このピークはトラマドールではなく ODV である” という結論へ持っていくまでに膨大な時間を費やす可能性がある。

ODV をターゲットの薬物に含め、MRM トランジッションを登録しておいたとしても、トラマドールの MRM トランジッションにてピークが出現することに変わりはなく、やはりこれを否定しない限り、“ベンラファキシン服用者は必ずトラマドールも服用する” といった結果になりかねない。

迅速・正確に薬毒物スクリーニングを実施するためには、このような“間違って同定しやすい薬毒物”的情報を共有することは重要であると考える。LC-MS/MS のデータは使用している分析機器、メソッドに依存するため、まだ ODV を測定したことのない方は標準品を測定し、トラマドールのデータと比較しておくことをお勧めしたい。

ダイエットサプリメント中の覚醒剤類似物質について

東京慈恵会医科大学 法医学講座
前橋 恭子 先生

当講座で自殺目的によるダイエットサプリメント「Lipodrene（リポドリン）®」服用が疑われた法医解剖事例を経験した。このサプリメントに Methamphetamine と似た構造を持つ化合物が含まれており、覚醒剤使用と間違う恐れがあるので紹介する。

【事例概要】20代女性。駅構内の鍵のかかった女子トイレ個室内でうつぶせに倒れているところを発見された。救急隊到着時、すでに全身が硬直し死斑も出現していたため社会死認定となった。現場には Lipodrene®100 錠入りの空瓶があり黄土色状の吐瀉物が認められ、死亡者のスマートフォンの待ち受け画面に遺書めいた書き込みがあった。死後約 45 時間で法医解剖が施行された。

【主要所見】BMI : 20.3。胃内に淡茶色小顆粒を多量に含む茶色水様液 100mL を認め、胃粘膜表面に淡茶色粘稠物が付着していた。その他諸臓器に、肉眼的、組織学的に明らかな病巣は認められなかった。エタノール、青酸および農薬は検出されなかった。

【薬物スクリーニング結果】LC-MS/MS による薬物スクリーニングの結果、血液、尿および胃内容から Methamphetamine、Amphetamine および Caffeine などが検出された。同時に LC-MS/MS による NAGINATA 薬物スクリーニングでは、血液から Amphetamine、4-Fluoromethamphetamine、Phenethylamine、Caffeine が検出された。GC-MS では Methamphetamine が検出されなかったこと、LC-MS/MS で Methamphetamine と判断したピークの保持時間が標準品に比べるとややすっていたことから、Methamphetamine であると断定できなかった。死亡者が服用したという Lipodrene® (Hi-Tech Pharmaceuticals 社製) をネット業者から購入し、その錠剤を分析したが同様の結果であった。

【その後の分析結果】Q-TOF/MS で委託分析した結果、Methamphetamine と思われた化合物は少し構造の異なる別の化合物であることが判明した。精密質量から組成式を計算したところ、2種類の化合物が推測され、広島大学から恵与された標準品と比較したところ、そのうちの 1 つの Phenpromethamine と確定できた。あらためて GC-MS 分析したところ、Phenpromethamine が確認できた。

また、剖検試料からは Phenpromethamine の他にも Phenpromethamine の代謝物である β -Methylphenethylamine、Lipodrene®成分である N,N-Dimethylphenethylamine、N-Methylphenethylamine、Phenethylamine が検出され、死亡者が Lipodrene®を摂取したことが明らかとなった。

【まとめ】Phenpromethamine は LC-MS/MS で分析すると Methamphetamine と誤認する可能性が高いため、LC-MS/MS だけでなく GC-MS でも分析することが重要である。また、今回検出された Phenpromethamine はダイエットサプリメントに含まれる覚醒剤様成分として知られているが、Lipodrene®の成分情報には記載されていなかった。成分表示されていない化合物を含有するサプリメントが存在し、入手可能であることに留意する必要がある。