—ノート—

***d*体メタンフェタミン乱用者尿中濃度と摂取状況**石丸（飯尾）麗子¹, 岩室嘉晃¹, 地中 啓¹, 高山成明¹, 早川和—²¹石川県警察本部科学捜査研究所
〒920-8553 石川県金沢市鞍月 1-1²金沢大学医薬保健研究域薬学系
〒920-1192 石川県金沢市角間町**Concentrations of *d*-Methamphetamine and Its Metabolites
in Abuser's Urine and the Intake Situations**Reiko Iio-Ishimaru¹, Yoshiaki Iwamuro¹, Satoshi Chinaka¹,
Nariaki Takayama¹, and Kazuichi Hayakawa²¹*Forensic Science Laboratory, Ishikawa Prefectural Police H.Q.
1-1 Kuratsuki, Kanazawa, Ishikawa 920-8553, Japan*²*Institute of medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University
Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan**(Received 7 November 2012; accepted 1 March 2013)*

Chiral analyses of methamphetamine (MA) and its metabolites of urine samples from 250 *d*-MA abusers were done by capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE/MS) with direct injection of urine. We examined the relationships between the concentrations of unchanged MA and metabolites including the conjugates and the intake situations of MA (e.g. date, route) based on statements of abusers.

Key words: Methamphetamine, Urine, Intake situation, CE/MS**緒 言**

覚せい剤検挙人員は、2000年以降に減少傾向が見られたものの、2004年以降、横ばい状態が続いている。2011年12月31日現在で何らかの罪を犯し服役している者のうち、男性で23.0%、女性で37.1%が覚せい剤取締法違反者であり¹⁾、依然として覚せい剤の乱用は日本国内において大きな社会問題となっている。また、覚せい剤事犯検挙者中に占める再犯者

の割合は59.3%であり²⁾、これは覚せい剤が依存からの脱却が困難な薬物であることを示している。

覚せい剤乱用の抑止には、啓発活動や乱用者に対する治療などと共に、厳しい取締りが重要である。その一環として覚せい剤乱用者の検挙があるが、そのためには、乱用者の覚せい剤摂取を証明しなければならない。摂取の証明、すなわち生体試料からの覚せい剤の検出には、客観的証拠として認められる確実性・正確性が必須である。従って、科学捜査研

Fig. 1 Main metabolic pathways of MA.

究所における尿中覚せい剤の検査では、覚せい剤 methamphetamine (MA) の未変化体の検出に加え、MA 代謝物の一つである amphetamine (AP) の検出が行われている。石川県警察本部科学捜査研究所では AP 以外の代謝物として *p*-hydroxymethamphetamine (*p*OHMA) の検出も行っている。MA の代謝経路および構造式を Fig. 1 に示す。

尿中 MA, AP, *p*OHMA の定量値も重要な意味を持つ。近年、公判において被告人が供述する MA 摂取状況（摂取時期、摂取方法など）と尿中の MA および代謝物濃度との整合性、または尿中濃度から MA 摂取状況、特に摂取時期を問われるケースが増えている。摂取状況と尿中濃度との整合性の判断には人体実験から得られる MA の生体内挙動のデータを基準にすることが最適であるが、日本国内において MA をはじめとした法規制薬物の人体への投与実験は非常に難しい。しかしながら、これまでに海外における人体への MA 投与実験の報告はいくつか見られる。経口投与して MA および AP の尿中濃度を測定した実験では、Beckett ら³⁾、Gunne⁴⁾、Caldwell ら⁵⁾、Cook ら⁶⁾、Valentine ら⁷⁾、Oyler ら⁸⁾、Huestis ら⁹⁾による単回投与に関する論文、Cook ら⁶⁾、Oyler ら⁸⁾、Kim ら¹⁰⁾、

Huestis ら⁹⁾による連続投与に関する論文がある。また、静脈注射による単回投与実験については Cook ら¹¹⁾、Li ら¹²⁾の論文がある。一方、日本国内においては論文報告は無いが、清水ら¹³⁾、森田ら¹⁴⁾がそれぞれ経口および静脈注射による人体投与実験を行い、学会で報告している。これらの数少ない報告の中でも、特に代謝物 *p*OHMA に関するデータは Caldwell ら⁵⁾、Li ら¹²⁾らの報告しかない。

人体実験から得られる MA の生体内挙動のデータが得られない場合、MA 乱用者の尿中濃度に関する事例が参考になる。しかし、MA 乱用者の尿中濃度に関するまとまった数の事例報告はいくつかあるが¹⁵⁻¹⁸⁾、MA および代謝物の尿中濃度およびそれらの比と MA 摂取状況との相関性についての報告は無い。

著者らは、キャピラリー電気泳動法 (CE) ならびに CE/質量分析法 (CE/MS) による尿中 MA 類の一斉分析法の開発を行ってきた¹⁹⁻²⁴⁾。特に尿直接導入法^{21), 23), 24)}では、ろ過処理のみを行った尿の分析が可能であることから、迅速簡便に加え、抽出操作を行うことによる目的化合物の損失などの問題を排除することができ、特に抱合体も含めた定量に適していると考えられる。

そこで、CE/MS による尿直接導入法^{23), 24)}を用い

て MA 摂取者の尿328試料中の未変化体、代謝物およびその抱合体のキラル分離定量を行った。そして、最も多くの試料から検出された *d* 体の MA と代謝物およびその抱合体の定量値と、MA 摂取者本人の供述に基づく MA 摂取状況の情報（一部、関係者の証言など、より確度の高い情報も含む）との相関性について考察した。

材料および方法

1. 試薬および試液

MA は大日本製薬製の MA 塩酸塩、AP および覚せい剤原料 dimethylamphetamine (DMAP) は科学警察研究所より恵与された AP 硫酸塩および DMAP 塩酸塩を用いた。 *p*OHMA はシグマケミカル製を用いた。 *p*OHMA-glucuronide (*p*OHMA-Glu) および *p*OHMA-sulfate (*p*OHMA-Sul) は大阪府警察本部科学捜査研究所より恵与されたものを用いた。 heptakis-(2,3-diacetyl-6-sulfato)- β -cyclodextrin はレジステクノロジーズ製を用いた。内部標準物質には、東京化成工業製の *l*-1-phenylethylamine (*l*-1-PEA) および和光純薬工業製の *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) を用いた。これら標準品をミリポア製の Milli-RX12 α /Milli-Q SP システムにより製造した超純水に溶解して測定用試料とした。その他の試薬は、全て和光純薬工業製の特級あるいはそれ以上の試薬を用いた。

2. 装置および測定条件

分析装置は、アジレントテクノロジー製 CE/triple-QMS を用いた。CE/MS 装置用インターフェースに G1603A CE/MS アダプターキットおよび G1607A CE/ESI-MS スプレーキット、シース液の送液ポンプに 1200 series バイナリ HPLC ポンプ SL を用いた。シース液は HPLC ポンプにより 0.4 ml/min を送液し、スプリッターを用いることによりそのうちの 1/100 の 4 μ l/min を CE 装置で分離した試料成分と共に MS 装置側に導入した。その他の分析条件は、既報^{23),24)}と同じである。

3. 尿試料および前処理

石川県警察本部科学捜査研究所に鑑定嘱託された尿のうち、ガスクロマトグラフ法 (GC) および GC/質量分析法 (GC/MS) により MA および AP

が検出された（陽性）尿328試料について、引き続き本分析法により MA, AP, *p*OHMA, *p*OHMA-Glu, *p*OHMA-Sul, DMAP の定量分析を行った。尿試料は分析時まで 4°C で保存した。尿試料 0.1 ml に内部標準物質 *l*-1-PEA および DEET 各 10 μ g/ml を含む水溶液 0.1 ml を加えた後、孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターでろ過し、測定用試料とした。

結果および考察

1. MA 陽性尿の定量

GC および GC/MS により MA および AP 陽性を示した尿328試料をキラル分離定量した結果、*d* 体の MA が検出された尿 (*d* 体尿) は 250 試料、*d* 体、*l* 体いずれも検出された尿 (*d, l* 体尿) は 52 試料、*l* 体のみ検出された尿 (*l* 体尿) は 1 試料、MA に加え DMAP も検出された尿は 25 試料であった。

DMAP の代謝物に MA, AP, *p*OHMA があることから、DMAP が検出された尿 25 試料は以下の検討対象から外した。さらに AP と *p*OHMA への代謝割合が *d* 体、*l* 体で違いがあることから、*d, l* 体尿 52 試料と *l* 体尿 1 試料も以下の検討対象から外し、*d* 体尿 250 試料についてのみ以下の検討対象とした。なお、*d* 体尿 250 試料の MA および各代謝物の濃度範囲は、*d*-MA が 1.06–2300 μ M, *d*-AP は 0.49–214 μ M, 総 *p*OHMA (*d*-*p*OHMA, *p*OHMA-Glu および *p*OHMA-Sul のモル濃度の和) は 0.18–256 μ M であった。

2. MA の摂取状況

d 体尿 250 試料について MA 摂取状況（摂取時期、摂取方法など）を調査した。得られた情報のうち、「○月下旬に摂取した」、「○日～○日の間に摂取した」などのように明確な数値が得られず曖昧さを含むと判断された試料については「定量値と摂取状況との相関性」の検討には用いなかった。明確な数値情報が得られ、なおかつ本人の供述以外に関係者の証言などから、より確度が高いと判断される情報を含む 54 試料について以下の検討対象とした。

これら 54 試料について、MA 濃度 (μ M)、摂取後日数、摂取方法、摂取量、尿 pH、尿量、および MA を 100 とした AP、総 *p*OHMA のモル濃度比 ([MA] : [AP] : [総 *p*OHMA] 比) を Table 1 に

Table 1 Urinary concentrations of MA, intake situations, and [total pOHMA]/[AP]/[MA] ratios in urine samples from 54 d-MA abusers.

Day after MA No. (μM)			Route	Dose (g)	Urine pH	Urine volume (g)	[MA] : [AP] : [total pOHMA]						
							1 day (0–24 hr)	2 days (24–48 hr)	3 days (48–72 hr)	4 days (72–96 hr)	5 days (96–120 hr)	6 days (120–144 hr)	7 days (144–168 hr)
1	1870	2	I.V. ^{a)}	0.1	6	65		100 : 8 : 5					
2	1030	1	I.V.	0.03	5.5	7	100 : 7 : 9	ca. 41 hours later	100 : 28 : 25				
3	27.0	3		6	73								
4	711	6	I.V.	0.05	6.5	105						100 : 7 : 11	
5	482	6	I.V.	0.07	6	35						100 : 5 : 4	
6	442	1	I.V.	0.09	6.5	65	100 : 8 : 10						
7	424	2	I.V.	0.1	5.5	19		100 : 20 : 13					
8	394	1	I.V.	0.05	6	10	100 : 17 : 65						
9	352	1	I.V.	0.1	6	79	100 : 11 : 18						
10	352	2	I.V.	0.05	6	94		100 : 23 : 19					
11	337	1	I.V.	0.1	5.5	179	100 : 9 : 15						
12	288	1	I.V.	0.08	6	60	100 : 14 : 10						
13	263	1	I.V.	0.03	6.5	34	100 : 10 : 15			100 : 11 : 14			
14	255	3	I.V.	0.02	5.5	18		100 : 18 : 15					
15	218	2	I.V.	0.15	5.5	62							
16	208	2	I.V.	0.14	6	96		100 : 18 : 20					
17	186	1	I.V.	0.02	6.5	56	100 : 17 : 24			100 : 16 : 6			
18	173	4	I.V.	0.12	6.5	9						100 : 9 : 23	
19	169	6	I.V.	0.05	8	1							
20	165	2	I.V.	0.05	5.5	20		100 : 24 : 13					
21	165	2	I.V.	0.02	6	28		100 : 43 : 20					
22	156	2	I.V.	0.05	5.5	60		100 : 9 : 10					
23	135	2	I.V.	0.08	5.5	67		100 : 49 : 20					
24	127	3	I.V.	— ^{e)}	5.5	119			100 : 28 : 23				
25	123	1	I.V.	0.05	7	64	100 : 25 : 84						
26	109	2	I.V.	0.04	5.5	58		100 : 27 : 22					
27	108	1	I.V.	0.05	7	56	100 : 12 : 27						
28	92.2	3	I.V.	0.08	6.5	82				100 : 13 : 6			
29	91.4	3	I.V.	0.05	8	27				100 : 4 : 16			
30	87.2	1	I.V.	0.02	5.5	9	100 : 19 : 32						

Table 1 (Continued).

No.	MA (μ M)	Day after a final intake (day)	Route	Dose (g)	Urine pH	Urine volume (g)	[MA] : [AP] : [total pOHMA]						
							1 day (0-24 hr)	2 days (24-48 hr)	3 days (48-72 hr)	4 days (72-96 hr)	5 days (96-120 hr)	6 days (120-144 hr)	7 days (144-168 hr)
31	84.2	6	I.V.	0.025	6.5	36						100 : 23 : 13	
32	76.3	2	I.V.	—	7	64		100 : 11 : 79					
33	48.9	2	I.V.	0.02	6	68		100 : 27 : 16					
34	40.2	2	I.V.	0.1	5.5	82		100 : 34 : 6					
35	21.2	1	I.V.	0.05	8	4	100 : 18 : 134						
36	20.0	2	I.V.	—	6	125		100 : 68 : 35					
37	18.6	4	I.V.	0.05	6.5	98				100 : 27 : 27			
38	18.0	2	I.V.	0.04	7.5	33		100 : 20 : 49					
39	17.4	4	I.V.	0.15	5.5	20				100 : 88 : 36			
40	16.3	2	I.V.	0.1	6.5	40		100 : 54 : 56					
41	13.8	6	I.V.	0.3	5.5	66						100 : 13 : 5	
42	11.3	3	I.V.	0.08	5.5	64			100 : 14 : 4				
43	9.91	4	I.V.	0.03	7.5	4				100 : 31 : 36			
44	8.54	4	I.V.	0.06	6	148				100 : 40 : 15			
45	7.33	4	I.V.	0.04	5.5	50				100 : 18 : 9			
46	3.61	4	I.V.	0.05	6.5	110				100 : 21 : 6			
47	3.23	3	I.V.	0.02	6.5	50			100 : 355 : 124				
48	2.17	6	I.V.	0.1	7	37						100 : 214 : 112	
49	1130	2	Oral	0.04	5	74		100 : 10 : 12					
50	110	1	Oral	—	6	25	100 : 32 : 91						
51	1.06	7	Oral	0.1	6.5	22							100 : 49 : 43
52	74.1	3	Inhalation ^{b)}	0.06	7	48			100 : 35 : 21				
53	17.8	2	Inhalation ^{b)}	0.06	7.5	88		100 : 19 : 116					
54	20.9	1	Embrocation	—	7	126	100 : 11 : 85						

a) Intravenous injection.

b) Nasal inhalation by heating or burning.

c) Deposition was not obtained.

Fig. 2 Information of urine samples.

摂取方法ごとに MA 濃度が高い試料から順に並べて示す。また、*d* 体尿 250 試料における摂取状況についての供述の有無および摂取方法の種別を Fig. 2 に示す。

MA 摂取量は 0.02–0.30 g (平均 0.07 g)、摂取方法は静脈注射が最も多く 48 試料、経口 3 試料、吸入(炙り) 2 試料、塗布 1 試料であった。また、MA 摂取後日数 (MA 最終摂取から採尿までの日数) の最長は 7 日であった。

試料 No. 2 および 3 は同一人から採尿した試料である。試料 No. 2 の約 41 時間後に試料 No. 3 を採尿したものであり、約 41 時間の間に MA の摂取は無い。MA 濃度は摂取後 1 日 (0–24 時間) 以内の尿 (No. 2) では $1030\ \mu\text{M}$ 、その約 41 時間後の尿 (No. 3) では $27.0\ \mu\text{M}$ に減少している。MA と代謝物の濃度の比として [MA]:[AP]:[総 pOHMA] 比に着目すると、この値は摂取 1 日目の尿 (No. 2) では 100:7:9、その約 41 時間後の尿 (No. 3) では 100:28:25 であり、未変化体に対する代謝物の比率が増えていた。また、両代謝物の量を比較すると摂取 1 日目の尿 (No. 2) では総 pOHMA の方が多く、約 41 時間後の尿 (No. 3) では AP の方が多かった。

試料 No. 51 は MA の経口摂取後 7 日の尿から MA $1.06\ \mu\text{M}$ が検出され、54 試料中、摂取後日数が最長であり、また、MA は最も低濃度であった。[MA]:[AP]:[総 pOHMA] 比は 100:49:43 であった。MA 経口投与後の尿からの MA の検出の報告としては、Oyler ら⁸⁾の人体の MA 経口投与実験 ($n=4$) で、10 mg の MA を 4 回投与後、最終

投与から最長 169 時間後の尿で MA を検出した (検出下限: $0.02\ \mu\text{M}$) 例がある。

摂取方法として最も多かった静脈注射 (Fig. 2 A 群 48 試料) で、MA, AP および総 pOHMA がいずれも検出された摂取後日数の最長は 6 日であった。Cook ら¹¹⁾、Li ら¹²⁾の人体への MA 単回静脈注射実験においては、それぞれ 60 時間、48 時間までしか測定されておらず、最長検出時間の記述は無い。

なお、以下の 3–5 項の検討は、摂取方法の違いによる要因を排除するため、摂取方法として最も多い静脈注射 (Fig. 2 A 群 48 試料) に絞って行った。

3. MA 摂取後日数と未変化体および代謝物尿中濃度の相関

Fig. 2 の A 群 48 試料について、MA 摂取後日数と MA 濃度、AP および総 pOHMA それぞれの濃度との相関性について検討した。

Fig. 3 (1) において摂取後 2 日以内の尿試料では MA 濃度 $200\ \mu\text{M}$ ($29.8\ \mu\text{g}/\text{ml}$) 以上の試料も多くみられたが、摂取後日数が 3 日の尿試料では $200\ \mu\text{M}$ 以上の試料は 7 試料中 1 試料のみであり、4 日以降では点線で囲んだ 2 試料以外、すべて $200\ \mu\text{M}$ 以下であった。この 2 試料 (試料 No. 4 および 5, Table 1 参照) については、他の試料群から突出して MA 濃度が高く、摂取日についての虚偽あるいは代謝異常などの可能性が高いと判断される。一方、摂取後 2 日以内において MA 濃度が $1000\ \mu\text{M}$ ($149\ \mu\text{g}/\text{ml}$) を超える尿が 2 試料 (試料 No. 1 および 2, Table 1 参照) 見られた。MA 濃度が $1000\ \mu\text{M}$ を超える尿の場合、MA の摂取量が多い可能性が考えられるが、MA の致死量については約 1 g という値が通常用いられている一方で、常用者では 5 g/日摂取するとの報告もあり²⁵⁾、常習性の度合いによって、ヒトにおける尿中 MA の最高濃度の値は大きく変動すると思われる。

摂取後日数ごとの尿中濃度の平均値は、一部の外れ値に大きく影響される場合があることから、数値データを大小順に並べた場合の中央にあたる数値 (中央値) を用いて経日的な動向を検討したところ、試料 No. 4 および 5 を除いた、それぞれの摂取後日数における MA の中央値は摂取後 6 日を除き、経日的に減少していた (Fig. 3 (1) 参照)。試料 No.

Fig. 3 Correlation between urinary (1) MA, (2) AP, (3) total pOHMA concentrations in group A and day after the final MA intake.

4 および 5 を除いた、それぞれの摂取後日数における AP の中央値は摂取後 1 日および 6 日を除き、経日的に減少しており、総 pOHMA では摂取後 6 日を除き、経日的に減少していた (Fig. 3(2), (3) 参照)。

Fig. 3(2) および (3) においては、AP および総 pOHMA いずれも摂取後 2 日以内に 50 μM を超える試料が見られたが、摂取後 3 日以降では総 pOHMA 濃度が 50 μM を超えた 1 試料 (試料 No. 4) を除いてすべて 50 μM 以下であった。この試料 No. 4

は、上記の通り、摂取後6日の試料としては突出してMA濃度が高く、虚偽の摂取日あるいは代謝異常などの可能性が高いと判断される試料であるが、試料No. 4はAP濃度も摂取後6日の尿試料中で最も高濃度(46.9 μM)であった(Fig. 3(2)参照). また、同様にMA濃度が突出して高かった試料No. 5においても、AP濃度は試料No. 4に次いで高濃度(22.7 μM)であった(Fig. 3(2)参照). MA濃度が突出して高く1000 μM (149 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を超えていた試料No. 1および2のAP濃度および総pOHMA濃度がいずれもMA摂取後1日および2日においてそれぞれ最も高濃度(Fig. 3(2), (3)参照)であったことと併せ、他の試料の供述などと濃度から推察すると、試料No. 4および5は代謝異常よりも虚偽の摂取日の可能性(実際の摂取日より前に摂取したと供述した可能性)が高いと考えられた. いずれにしても、試料No. 4および5は異常値と判断し、尿中濃度と摂取状況との相関性の検討からは、除外することとした. 試料No. 4の摂取日が虚偽だとすると総pOHMA濃度が50 μM 以上であることから、摂取後2日以内の可能性が高いと考えられる.

4. MA摂取後日数と未変化体に対する代謝物濃度の相関

Fig. 2のA群48試料のうち、3項で異常値と判断した試料No. 4および5を除いた46試料について、MA摂取後日数と[MA]:[AP]比および[MA]:[総pOHMA]比との相関性について検討した.

それぞれの摂取後日数における[MA]:[AP]比の中央値と摂取後日数に相関性は見られなかった(Fig. 4(1)参照). AP濃度がMA濃度を超える試料として2試料(試料No. 47, 48, Table 1参照)があり、それぞれ[MA]:[AP]比が100:355および100:214と突出してAP濃度が高いことから、代謝異常, MAに加えAPそのものの摂取などの要因, もしくは連続摂取などを含めた複合的な要因の可能性が考えられる(Fig. 4(1)参照). APの乱用については、近年、日本国内においても錠剤などの乱用が散見されており、NagaiらのAP乱用者尿の分析例¹⁸⁾などの報告がある. Cookらの人体へのMA単

Fig. 4 Correlation between urinary (1) [AP]/[MA], (2) [total pOHMA]/[MA] ratio in group A and day after the final MA intake.

回静脈注射実験¹¹⁾においては、60時間までしか報告されていないが、この範囲内においてAP濃度がMA濃度を超えたデータはない. 一方、Oylerらの

人体への MA 連続経口投与実験 ($n = 4$)⁸⁾での *d*-MA 10 mg 4 回投与後の76時間後の尿と96時間後の尿において AP 濃度が MA 濃度を超過して100 : 112 および100 : 130の比率となっており, *d*-MA 20 mg 4 回投与後の76時間後の尿において100 : 100, 96時間後の尿において AP 濃度が MA 濃度を超過して100 : 120の比率と報告されている (いずれも著者らがグラフから読み取った比率)。

それぞれの摂取後日数における [MA] : [総 *p*OHMA] 比の中央値は100 : 15から100 : 21の範囲内にあり, 摂取後日数に依らずほぼ一定の比率であった (Fig. 4(2)参照). 総 *p*OHMA 濃度が MA 濃度を超過する試料として3試料 (試料 No. 35, 47, 48, Table 1 参照) あり, それぞれ [MA] : [総 *p*OHMA] 比が100 : 134, 100 : 124および100 : 112であった. これらについても前述の AP のように代謝異常や連続摂取などを含めた複合的な要因の可能性が考えられる. ただし, 日本国内において *p*OHMA そのものの乱用の報告は無い. *p*OHMA に関する既報では, Caldwell ら⁵⁾が, MA 20 mg を経口投与した後24時間の蓄尿について, 酸加水分解処理後の尿中濃度を測定した結果, 投与した MA の23%が MA として, 3%が AP として, 15%が *p*OHMA として排泄されたと報告している. Li ら¹²⁾は, *d*-MA 0.25 mg/kg を静脈注射により投与した後48時間の蓄尿中に, 投与した MA の45%が MA として, 7%が AP として, 10%が *p*OHMA として排泄されたと報告しているが, 時間ごとの尿中濃度データはない.

5. MA 摂取後日数と代謝物同士の比の相関

Fig. 2 の A 群48試料のうち, 3 項で異常値と判断した試料 No. 4 および5 を除いた46試料について, MA 摂取後日数と代謝物同士のモル濃度比 ([AP] : [総 *p*OHMA] 比) との相関性について検討した (Fig. 5 参照).

MA 摂取から1日 (0-24時間) 以内の12試料においては, 1 試料 (試料 No. 12, Table 1 参照) を除き, いずれも総 *p*OHMA 濃度が AP 濃度より高かった. AP 濃度と総 *p*OHMA 濃度については, 前述のとおり, Caldwell ら⁵⁾が MA 20 mg を経口投与した後24時間の蓄尿について, 酸加水分解処理後の

Fig. 5 Correlation between urinary [total *p*OHMA] / [AP] ratio in group A and day after the final MA intake.

尿中濃度を測定した結果, 投与した MA の3%が AP として, 15%が *p*OHMA として排泄されたと報告している. 一方, これまでに24時間以降の AP 濃度と総 *p*OHMA 濃度について経目的に比較検討された投与実験の報告は無いが, 本研究のデータにおいては, 摂取後2日以降の36試料中では AP 濃度が総 *p*OHMA 濃度を上回る試料は25試料, 総 *p*OHMA 濃度が AP 濃度を上回る試料は11試料であった. なお, それぞれの摂取後日数における [AP] : [総 *p*OHMA] 比の中央値は摂取後1日が最も高かったが, 2日から6日では中央値と摂取後日数に相関性は見られなかった.

結 語

日本国内においては, ヒトへの MA 投与実験は出来ないことから, 多検体の乱用者尿の定量結果を用い, 未変化体に対する各代謝物の濃度比および代

代謝物同士の濃度比などを求め、乱用者本人の供述に基づく MA の摂取状況(摂取時期、摂取方法など)との相関性について検討を行い、*d*-MA 摂取方法が静脈注射の場合において以下の知見を得た。

(1) 摂取後 2 日以内の尿試料では MA 濃度 200 μ M 以上の試料も多くみられたが、摂取後日数が 3 日の尿試料では 200 μ M 以上の試料は 7 試料中 1 試料であり、4 日以降では異常値と判断した 2 試料以外、すべて 200 μ M 以下であった (Fig. 3(1)参照)。

この結果より、摂取者が 3 日以上前に摂取したと供述している場合、MA 濃度が約 200 μ M 以上であれば、供述の信憑性は低いと判断できる。

(2) 摂取後 2 日以内の尿試料では AP および総 *p*OHMA それぞれ 50 μ M を超える試料が見られたが、摂取後 3 日以降では異常値と判断した 1 試料を除き、すべて 50 μ M 以下であった (Fig. 3(2), (3)参照)。

この結果より、摂取者が 3 日以上前に摂取したと供述している場合、代謝物 AP ならびに総 *p*OHMA の濃度がそれぞれ約 50 μ M 以上であれば、供述の信憑性は低いと判断できる。

(3) MA 摂取から 1 日 (0-24 時間) 以内の 12 試料においては、1 試料を除き、すべて総 *p*OHMA 濃度が AP 濃度より高かった (Fig. 5 参照)。

この結果より、摂取者が 1 日 (0-24 時間) 以内に摂取したと供述している場合、総 *p*OHMA 濃度が AP 濃度より高ければ、供述の信憑性は高いと判断できる。また、総 *p*OHMA 濃度がより AP 濃度低ければ、供述の信憑性は低いと判断できる。

一方、摂取後日数と未変化体に対する代謝物濃度比の相関 (Fig. 4 参照) については、摂取者の供述の信憑性の判断材料になりうる相関性は確認できなかった。

ヒト間での代謝には個人差があるため、「MA 投与実験のように管理された MA 摂取の条件下のデータではない、ある一人もしくは少人数の乱用者尿データ」の中から選び出した一つのデータに着目して考察するのではなく、多数のデータ群との比較により、定量値と供述との妥当性や明らかな異常値などの判断をすべきであると考ええる。

過去に著者らが経験した例では、弁護側が、採尿

1 時間前に、隠し持っていた MA を意図せずに口に含んだと主張し、検察側の主張する 2 週間～2 日前の MA の摂取とどちらであるかが争点になった。被告人の尿の MA : AP 比が 100 : 43 という事実に加え、MA 摂取後日数を示した吉良らの論文¹⁶⁾を弁護側が提示し、その論文中的のある一つのデータ、「摂取後 1 日 (0-24 時間) 以内採尿の試料の MA : AP 比が 100 : 37 (モル濃度比)」に近いと主張した。しかし、今回得た多数検体の統計的データで見ると、弁護側の主張する摂取後 1 日 (0-24 時間) 以内だけでなく、2～6 日後の尿でも充分有りうる比であることが分かる (Fig. 4(1)参照)。さらに、本論文で得られた AP : 総 *p*OHMA 比についての知見に当てはめると、被告人の尿は AP : 総 *p*OHMA 比が 100 : 58 であり、AP 濃度が総 *p*OHMA 濃度より高いことから、1 日 (0-24 時間) 以内に摂取した可能性は低く、2 日以上前に摂取した可能性が高いと言える (Fig. 5 参照)。

本研究では、信憑性が高いと判断できる供述が得られた乱用者の尿について定量を行い、MA 摂取状況との相関性を検討した。代謝能や生活様式などの個人差や尿量などを考慮せず、得られた尿中濃度と摂取状況の供述との関連性を調べたものであることから、MA 摂取時期の推定を行うことには無理がある。しかし、本研究は供述による MA 摂取状況と尿中濃度との整合性が有るか否かの一つの判断基準を提示するものであり、これを用いることで、乱用者の供述の信憑性を計る材料となればよいと考える。

文 献

- 1) 法務省編：2011年矯正統計，
http://www.moj.go.jp/housei/toukei/toukei_ichiran_kousei.html.
- 2) 警察庁編：平成23年版警察白書. pp. 116, 大蔵省印刷局，東京 (2011).
- 3) Beckett A. H. and Rowland M.: Urinary excretion kinetics of methylamphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 109S-114S (1965).
- 4) Gunne Lars-M.: The urinary output of *d*- and *l*-amphetamine in man. *Biochemical Pharmacolo-*

- gy, **16**, 863–869 (1967).
- 5) Caldwell J., Dring L. G. and Williams R. T.: Metabolism of [^{14}C]methamphetamine in man, the guinea pig and the rat. *Biochem. J.*, **129**, 11–22 (1972).
 - 6) Cook C. E., Jeffcoat A. R., Sadler B. M., Hill J. M., Voyksner R. D., Pugh D. E., White W. R. and Perez-Reyes M.: Pharmacokinetics of oral methamphetamine and effects of repeated daily dosing in humans. *Drug Metab. Dispos.*, **20**, 856–862 (1992).
 - 7) Valentine J. L., Kearns G. L., Sparks C., Letzig L. G., Valentine C. R., Shappell S. A., Neri D. F. and Dejohn C. A.: GC-MS detection of amphetamine and methamphetamine in human urine for 12 hours following oral administration of dextro-methamphetamine: Lack of evidence supporting the established forensic guidelines for methamphetamine confirmation. *J. Anal. Toxicol.*, **19**, 581–590 (1995).
 - 8) Oyler J. M., Cone E. J., Joseph R. E. Jr., Moolchan E. T. and Huestis M. A.: Duration of detectable methamphetamine and amphetamine excretion in urine after controlled oral administration of methamphetamine to humans. *Clinical Chemistry*, **48**, 1703–1714 (2002).
 - 9) Huestis M. A. and Cone E. J.: Methamphetamine disposition in oral fluid, plasma, and urine. *Ann N Y Acad. Sci.*, **1098**, 104–121 (2007).
 - 10) Kim I., Oyler J. M., Moolchan E. T., Cone E. J. and Huestis M. A.: Urinary pharmacokinetics of methamphetamine and its metabolite, amphetamine following controlled oral administration to humans. *Ther. Drug Monit.*, **26**, 664–672 (2004).
 - 11) Cook C. E., Jeffcoat A. R., Hill J. M., Pugh D. E., Patetta P. K., Sadler B. M., White W. R. and Perez-Reyes M.: Pharmacokinetics of methamphetamine self-administered to human subjects by smoking S-(+)-methamphetamine hydrochloride. *Drug Metab. Dispos.*, **21**, 717–723 (1993).
 - 12) Li L., Everhart T., Jacob P. III, Jones R. and Mendelson J.: Stereoselectivity in the human metabolism of methamphetamine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **69**, 187–192 (2010).
 - 13) 清水達造, 宮沢 正, 中島邦生: 尿中メタンフェタミンとその代謝物アンフェタミンの排出比率等について. 鑑識科学研究発表会講演要旨(化学部会), **6** (1975).
 - 14) 森田真理子, 安藤皓章, 清水英佑, 竹村望: メタンフェタミンおよびその代謝物のヒト尿中への排泄について. 日衛誌, **38**, 569 (1983).
 - 15) 吉田昭一郎, 猪口武典, 淵上孝幸, 岩下信興: メタンフェタミンのヒト尿中排泄期間について. 科警研報告, **29**, 279–281 (1976).
 - 16) 吉良清司, 清水正敏, 間瀬田千香暁, 岡本祐, 阪田薫雄, 小田秀雄, 山本和夫, 坂井紘治, 池田 博, 井上隼人, 福井有公: 覚せい剤の尿中排泄期間について. 科警研報告, **33**, 237–241 (1980).
 - 17) Shima N., Kamata H. T., Katagi M. and Tsuchihashi H.: Urinary excretion of the main metabolites of methamphetamine, including *p*-hydroxymethamphetamine-sulfate and *p*-hydroxymethamphetamine-glucuronide, in human and rats. *Xenobiotica*, **36**, 259–267 (2006).
 - 18) Nagai T., Kido M., Maseda J., Matsushima K., Okazaki T., Kurosu A., Hitosugi M. and Tokudome S.: Stereoisomeric identification of norephedrine derived from methamphetamine or amphetamine: urinalysis results of 33 methamphetamine abusers and 1 amphetamine abuser in Japan. *Anal. Chem.*, **79**, 4177–4181 (2007).
 - 19) Chinaka S., Iio R., Tanaka S., Takayama N., Komai K., Ohshima T. and Ueda K.: Simultaneous chiral determination of methamphetamine and its metabolites in urine by capillary electrophoresis using two internal standards, *Jpn. J. Forensic Toxicol.*, **21**, 29–37 (2003).
 - 20) Iio R., Chinaka S., Tanaka S., Takayama N. and Hayakawa K.: Simultaneous chiral determination of methamphetamine and its metabolites in

- urine by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Analyst*, **128**, 646–650 (2003).
- 21) 地中 啓, 飯尾麗子, 田中星司, 高山成明, 早川和一: キャピラリー電気泳動法による尿中覚せい剤およびその代謝物の光学異性体スクリーニング試験法の開発. 鑑識科学, **9**, 103–111 (2004).
- 22) Iio R., Chinaka S., Takayama N. and Hayakawa K.: Simultaneous chiral analysis of methamphetamine and related compounds by capillary electrophoresis/mass spectrometry using anionic cyclodextrin. *Anal. Sci.*, **21**, 15–19 (2005).
- 23) Iio R., Chinaka S., Takayama N. and Hayakawa K.: Simultaneous chiral analysis of methamphetamine and its metabolites by capillary electrophoresis/mass spectrometry with direct injection of urine. *J. Health Sci.*, **51**, 693–701 (2005).
- 24) 石丸(飯尾)麗子, 岩室嘉晃, 地中 啓, 高山成明, 早川和一: メタンフェタミン乱用者尿中濃度と摂取状況, 日本薬学会132年会, 31P1–pm068 (2012).
- 25) National Highway Traffic Safety Administration: Drugs and human performance fact sheets-methamphetamine, <http://www.nhtsa.gov/People/injury/research/job185drugs/methamphetamine.htm>.