〔衛 生 化 学〕
EISEI KAGAKU
25 (1) 1-12 (1979)

覚 せ い 剤 に つ い て

丹羽 瀨 肇

科学警察研究所*

Sympathomimetic Amine

TAKESHI NIWASE

National Research Institute of Police Science*

Increasing analytical routine tests for sympathomimetic amines (SMA) are now playing an important part for technical experts working in the prefectural police agencies, accompanying with the increased abuse of drugs like methamphetamine and amphetamine, since 1970.

In recent years, fine technical and methodological resolution are often claimed for the purity test of seized SMA or the material sources of the drugs, in the detection of SMA and their metabolites excreted in human urine. These established high levels of the analytical criteria may have a validity as an evidence in the court.

This article reviews recent methodological problems for the analyses of SMA and related compounds, the extraction and determination of the drugs, and their metabolites excreted in human urine.

Keywords—sympathomimetic amine ; amphetamine ; methamphetamine ; acute toxicity ; chronic toxicity ; metabolism ; metabolite ; excretion ; analytical method

緒 言

覚せい剤とは睡気をさまし、疲労を去る目的に使われるフェニルアルキルアミンに属する中枢興奮剤を総称するものである。薬理作用としては中枢神経系特に大脳皮質に作用して精神的機能を亢進し、疲労感および睡気を除去し、作業能率の一時的な向上が認められる。

しかし、乱用によって習慣性、たんでき性を生じ、不眠、不安、めまい、心悸亢進、幻覚、妄想、人格変化と不安定性格の習慣化となる弊害を生じるため、日本では覚せい剤取締法によりその使用や所持が禁止されているが、現在でも不法や製造、密輸が跡を絶たない。

本稿で述べる覚せい剤は、覚せい剤取締法（昭和26年6月30日、法律第252号）の第二条に定められている薬物であって法律用語ではフェニルアミノプロパン（一般名アンフェタミン）、フェニルメチルアミノプロパン（一般名メタンフェタミン）およびその塩類である。

日本で乱用が問題となっている覚せい剤は殆んどが後者である。本稿では以下一般名で記述することにする。

アンフェタミンは1887年 Edelemo¹⁾ によって合成されたものである。この薬理研究は1910年頃からイギリスにおいてすでに Barger, Dale によって簡単な研究は行わ

amphetamine

α -methylphenethylamine

C₉H₁₃N

MW=135.2

methamphetamine

N, α -dimethylphenethylamine

C₁₀H₁₅N

MW=185.7

図 1. 覚 せ い 剤

* Location : 6-Sanbancho, Chiyoda-ku, Tokyo (東京都千代田区三番町六)。

れていたが、ただ単に塩酸エピレチミン（アドレナリン）類似化合物としか考えられず、臨床的に応用されたのは、1935年アメリカにおいて、Prinzmetal, Blomberg がナルコレプシー発作の治療に作用して著効を発表してからである。翌年イギリスにおいて *dl*-アンフェタミン硫酸塩が Benzedrin の名称で発売され、次いで1937年ドイツにおいて Elaston, その他の国では Aktedrone, Mecodrine, Ortedrine などの名称で提供された。

メタンフェタミンは日本の長井長義博士が1888年頃エフェドリンの発見に次いで、麻黄研究物質第33号として製出され、1893年薬学雑誌第139号に発表された物質である。

1938年ドイツにおいて Hanschild, Schoen の系統的研究によって先のアンフェタミンに改善を加えた *d*-メタンフェタミン塩酸塩を Pervitin の名称で Temmler, Werke 会社から発売された。このものは前記長井博士発見の物質と同一のものであることがわかり、以来これについての諸種の研究が広く行われてきた。

Jacoben, Wollenstein, Christenson らはアンフェタミンとメタンフェタミンの比較実験を行い、その作用についてメタンフェタミンが強力であり、副作用が少いということで、ドイツを初め各国において広く臨床的に使用されるようになった。このような経過をたどって出現したこの両製剤は、交感神経作用に加えてその特異な中枢神経興奮作用を有するため覚せいアミンと称せられ、所謂覚せい剤の出現を見るに至った。

日本において覚せい剤として知られるようになったのは1941—1942年頃で、メタンフェタミンに属する製剤がヒロポン（大日本製薬）、ホスピタン（参天堂製薬）の名称で、次いでアンフェタミンに属するゼドリン（武田薬工）、サンドルマン（同仁製薬）、アゴチン（富山化学）などから発売され、当時は僅かに精神科の領域と、学生が勉学の際に使用する程度であったので大した弊害は認められなかった。しかし、戦時中の航空搭乗員や通信士あるいは一部工場の工員など深夜作業に従事する人々に対して睡気を催さない目的で半ば強制的に使用した悪習は終戦後も跡を絶たず、また当時の不安定な社会状況も原因となって、次第に乱用する傾向が漸次増大して習慣性、中毒症状を帯びた常習者が著しく増加し、その弊害は大きな社会問題となった。

このため昭和24年3月には従来1mg以下を含有する製剤は普通薬として取扱われていたものを、すべてこの薬品を含有するものは劇薬に指定し、さらに昭和26年に降覚せい剤取法が公布され、その輸出入、所持、製造、譲渡および使用をきびしく規制するようになった。また

昭和30年には、この取締法の一部を改正し、新たに合成原料および中間成積体である

- (1) 1-フェニル-2-メチルアミノプロパノール-1（エフェドリン）
- (2) 1-フェニル-1-クロロ-2-メチルアミノプロパン（クロロエフェドリン）
- (3) 1-フェニル-2-ジメチルアミノプロパノール-1（メチルエフェドリン）
- (4) 1-フェニル-1-クロロ-2-ジメチルアミノプロパン（クロロメチルエフェドリン）
- (5) 1-フェニル-2-ジメチルアミノプロパン（ジメチルプロパミン）
- (6) フェニル酢酸
- (7) フェニルアセトアセトニトリル
- (8) フェニルアセトン

の8種が取締り対象となり、さらに昭和48年に取締法の一部の再改正が行われ罰則強化の措置がとられ現在に至っている。この覚せい剤取締法ならびに同法の一部改正にともなう取締り強化により、昭和30年代に入ってから覚せい剤事犯は極度に減少したが、昭和40年代後半から再び増加の徴候をみせている。

性 状

(1) アンフェタミン 遊離塩基は無色透明なアミン臭を有する揮発性液体で bp 200—203°, エーテル, エタノールに溶け、水に難溶。

硫酸塩は無色無臭の粉末で苦味を有する。mp 300° (dec.), 水に易溶, エタノールに溶け, エーテルその他の有機溶媒に溶けない。

1:10の水溶液は pH 5—6。

製剤としては硫酸塩以外に、リン酸塩もある。mp 300° (dec.), 塩酸塩は吸湿性が高いので用いられない。mp 145—147°。

(2) メタンフェタミン 遊離塩基は無色透明なアミン臭を有する揮発性液体で bp 208—210°, エーテル, エタノール, クロロホルムに溶け、水に難溶。

塩酸塩は無色の板状もしくは粒状の結晶で苦味を有する。*d*体は mp 170—175°, $[\alpha]_D^{25} +14-20^\circ$, *l*体は mp 170—175°, *dl*体は mp 130—135°, 水溶液 (1→10) の pH は 5.0—6.0 である。水, エタノール, クロロホルムに溶け, ベンゼンに難溶, エーテルには溶けない。

薬理作用

主要な作用としては、いずれも中枢興奮作用と交換神経興奮作用を挙げることができる。

(1) 中枢興奮作用 大脳皮質および脳幹の両部位に作用するので、単に皮質のみに作用するカフェインより

も作用は強く特異的であり、この作用は l 体より d 体が効力大きい。精神的には気分が爽快となり、思考力、判断力の増進、連合意想が促進し、多弁的な傾向が強くなるとともに、肉体的には体力のこう揚と作業能力の亢進が認められる。また睡気を去り、疲労感を除き、精神的憂うつ状態を回復する。

運動能力に対する影響については、1959年 Beecker, Karpovich によって詳細に報告されている。競技の2—3時間前に 14 mg のアンフェタミンを内服して水泳、砲丸投げ、短・中距離競走の記録を取ったところ、被験者の70—90%に記録の向上が認められたが、耐久競技においては記録の向上した被験者はごくわずかであり、耐久競技の持続はむしろ短くなったと報告されている。大量を投与すると頭痛、目まい、妄想、抑うつ、疲労を生じ、興奮後に疲労、抑うつをきたすので習慣性に陥りやすい。呼吸中枢に対しても興奮作用をもたらすが、大量摂取によって作用はかえって弱められる。

今日ではオリンピックを始めとして各種競技に際し、選手はある種の薬物の使用が禁止されているが、覚せい剤も禁止薬物に指定されており、常に検査の対象となっている。

鎮静剤、催眠剤および中枢性麻酔剤に対しては拮抗作用を有する。麻酔が深くなると拮抗作用は急速に弱まり、大量の覚せい剤は麻酔薬と相乗的に作用することもある。

(2) 食欲減退作用 覚せい剤は食欲減退作用が強く、食欲減退薬として肥満症に応用されている。これは胃に対する直接作用は弱く、中枢性に食欲減退を生じると考えられている。また味覚や嗅覚を鈍麻することが知られ、これも食欲減退の一因と考えられている。

(3) 末梢作用 著明な血圧上昇作用を有する。その強度はほぼエフェドリンに匹敵するが、これに比較して血圧昇降の経過が急激でなく、また持続的である。作用機転は純末梢性であって、血管に対して直接作用である。

血液上昇作用は 6 mg 以上の適用から始めて認められるが、15 mg では 15—20 mm の上昇を示し、約2時間持続し、また 20 mg の皮下注射により 30—50 mm の上昇が見られる。血管に対する収縮作用はアドレナリンに比較して微弱であるが、併用すれば持続時間は著しく延長される。

適応症、用量——アメリカではナルコレプシー、パーキンソン症候群、急性・慢性アルコール中毒、心因性の抑うつ状態などに用いられ、またやせ薬としても用いられている。日本では現在、ナルコレプシー、パーキンソ

ン症候群、アルコール、モルヒネ、睡眠剤の急性、慢性中毒の治療の目的以外には使用を禁止されている。

用量はアンフェタミン、メタンフェタミンともにナルコレプシーなどに対しては 2.5—5.0 mg、1日 10—15 mg を内服または皮下注射をする。

急性中毒

中毒量は個人差が大きく、また症状の現われ方も多様で一定の傾向は見られない。軽度の場合には、口渇、食欲減退、嘔気、嘔吐、下痢などの胃腸症状のほか、頭痛、悪感、発汗、頻脈、血圧上昇、動悸、不整脈などの循環症状である。重度となると注意力散漫となり、不安、めまい、反射亢進、振顫、不眠、多弁、緊張、亢奮などの中枢興奮作用が現われ、錯乱、凶暴性、幻覚、譫言などを招く。特に精神病素因を持つものでは反社会的行動に出る妄想が出現する。さらに重症の場合には、徐脈、血圧降下、失神、昏睡、虚脱にいたる。

慢性中毒

摂取し始めてから中毒症状発現にいたる期間は個人差が大きく、一概に述べることは困難であるが、3カ月連用すると多くの人は慢性中毒特有の精神異常が出現するとされている。しかし、1日 30 mg のメタンフェタミンを皮下注射し、25日間連用したところ明らかな精神症状を起した例もある。また一方では同様な摂取を8カ月継続しても軽度の副作用程度の症状しか示さなかった例もある。

慢性中毒により、薬物欲求、習慣性を生じ、薬用量の10—30倍にも耐えられるようになる。また習慣性の生じたものには投与中止により強くはないが禁断症状が見られる。

この慢性中毒は精神分裂病にきわめて近似し、幻覚、妄想が現われ、凶暴性、緊張病性昏迷に近い状態となる。したがって中毒者は犯罪源となりやすい。

密造に関連する合成法

覚せい剤の製造については古く1887年 Edelemo によりアンフェタミンの合成が、さらに1893年に長井によりメタンフェタミンの合成が報告されて以来、数多くの合成法が知られている。近年の日本における覚せい剤事犯の大部分は国の内外で密造されたものである。

密造には文献に記載された合成法がそのまま悪用されている例もあるが、覚せい剤は比較的簡単な化学構造を有する化合物であるので、種々の変法や新しい方法も用いられている。特に密造の場合には特殊な器材や技術を必要とせず、原料薬品、補助薬品などが入手し易いものであること、収量が良い方法であることなどの条件を満足した便法が用いられる場合が多い。

1. **アンフェタミンの合成** 日本では乱用されることの少ない覚せい剤で密造の例も少ない。代表的な合成法としては次の方法が知られている。

1) フェニルアセトンの還元的アミノ化²⁾——フェニルアセトンをエタノール製アンモニアの存在下で Raney Ni 触媒を用いて接触還元を行う。

2) フェニルアセトンの Leuckart 反応——フェニルアセトンとホルムアミドと反応させて得られる N-formylamphetamine を硫酸で加水分解する。³⁾ Crossley ら⁴⁾ はギ酸アンモニウムを用いた方法で行っている。

3) フェニルアセトンオキシムの還元——フェニルアセトンをオキシム体として還元する方法である。還元剤としてはアルコール中 Na,⁵⁾ LiAlH₄,⁶⁾ Raney Ni が用いられている。

4) その他の方法——ベンツアルデヒドとニトロエタンの縮合体フェニルニトロプロパンを電解還元する方法も用いられている。

2. **メタンフェタミンの合成** 1) 直接還元する方法——エフェドリンを種々の触媒の存在下、加圧下で直接接触還元する方法である。触媒としては封管中 HI-P,⁷⁾ 酢酸中 Pd-H₂SO₄-HClO₄,⁸⁾ Pd-Black, H₂SO₄-Pd 綿、塩酸ガス飽和酢酸中 Pd などが用いられる。

2) クロル化後還元する方法——エフェドリンを塩化チオニルまたは五塩化リンでクロエフェドリンとしたのち還元する方法も繁用されている。触媒としては Pd-BaSO₄, PtO₂, Pd-AcOH, CaH₂-Pd-HCl, PtCl₄-C などが用いられている。この中間体とし得られるクロエフェドリンも、覚せい剤取締法で覚せい剤原料として規制を受けている。

3) フェニルアセトンの還元的アミノ化——フェニルアセトンをメチルアミンの存在において Raney Ni を触媒として接触還元する。触媒としてはこの他 PtO₂, Pd-Black が用いられている。

4) その他の方法——日本ではエフェドリンは覚せい剤原料として厳格な規制を受けているので、その多量を

入手することはできない。従ってエフェドリン以外のフェニル酢酸、フェニルアセトン、フェニルアセトアセトニトリル（以上はいずれも覚せい剤原料）ベンズアルデヒド、トルエンなどを原料として数工程におよぶ複雑な方法で密造し、検挙された例も散見される。

代謝、排泄

覚せい剤摂取後尿中への排泄期間が鑑定にあたって問題にされることがしばしばあり、覚せい剤を摂取した場合、その尿中への排泄がどのように行われるかを明らかにすることはきわめて重要な課題である。

1. **アンフェタミンの尿中への排泄** ¹⁴C ラベルのアンフェタミン硫酸塩 5 mg を 3 名,⁹⁾ 20 mg を 2 名¹⁰⁾ の被験者に経口投与した際の尿中排泄量について報告さ

表 1. ¹⁴C-アンフェタミン投与後の ¹⁴C の尿中への排泄

投与後の日数	投与量に対する排泄量の割合(%)	
	5 mg 投与	20 mg 投与
1	66 (61—73)	57, 64
2	20 (17—24)	25, 21
3	6.5, 7.6	
4	1.9	
合 計	91 (89—94)	82, 85

注: 5 mg 投与については 3 例の平均値を示し, () 内は範囲を示す。

表 2. アンフェタミンの尿中代謝産物

尿中代謝産物	投与量 ^{a)} に対する割合 (%)
アンフェタミン	19
p-ヒドロキシアmphetaミン	3.4
ノルエフェドリン	2.4
p-ヒドロキシノルエフェドリン	0.4
ベンジルメチルケトン前駆体	1.3
安息香酸	27.6
計	54.1

a) アンフェタミン硫酸塩 20 mg/kg を経口投与。

図 2. アンフェタミンの代謝経路

れている。5 mg の投与では4日目まで89—94%が排泄され、最初の2日間でその大部分が排泄される。4日目では1名のみが検出された。

20 mg 投与の場合は2日目までしか検討していないが、5 mg 投与の場合と同様に82—85%が2日間に排泄されている。

2. アンフェタミンの代謝経路 代謝経路はメタンフェタミンと同様であり、代謝産物としては安息香酸が最も多く、次いで未変化体である。

3. メタンフェタミンの尿中への排泄 メタンフェタミンの排泄は古くから検討されている。1938年, Ri-

表 3. 尿中メタンフェタミンの検出

注射 ^{a)} 後の採尿時間 (時間)	明確に反応陽性と判定 したもの(人) ^{b)}
1 — 15	6
20 — 21	3
24	2
27	1
30	1
33 以後	なし

a) 3 mg を皮下または筋注で投与。

b) 被験者総数 6 人。

表 4. メタンフェタミンの尿中への排泄

被 験 者		投与量 ^{a)} に対する排泄量の割合 (%)					
		未変化メタンフェタミン			代謝産物アンフェタミン		
		16時間	24時間	48時間	16時間	24時間	48時間
A	d	14.0	22.1	26.7	1.7	3.8	6.0
	l	17.3	27.3	38.3	0.8	1.7	3.1
B	d	15.3	21.3	28.9	2.5	4.5	9.2
	l	15.1	25.8	43.5	0.5	1.4	4.0
C	d	31.5	42.7	54.9	5.2	6.5	9.6
	l	30.6	48.5	67.5	1.0	2.0	3.6

a) 13.7 mg メタンフェタミン塩酸塩を経口投与。

表 5. ラット, モルモット, 人における ¹⁴C メタンフェタミン投与後の ¹⁴C の排泄

動 物 種	投 与 量	投与方法	投与後 の日数	投与量に対する排泄量の割合 (%)		
				尿	糞	計
ラット	45 mg/kg	経 口	1	47 (35—58)	0.6 (0.0—1.8)	48
			2	74 (68—79)	1.6 (0.7—3.0)	76
			3	81 (77—86)	1.9 (1.3—3.3)	83
			4	82 (78—87)	2.0 (1.4—3.5)	84
	45 mg/kg	腹腔内	1	76 (69—81)	1.9 (1.9—2.0)	78
			2	79 (74—83)	2.2 (2.1—2.3)	81
			3	81 (77—84)	2.9 (2.8—3.1)	84
			4	81 (77—84)	2.9 (2.8—3.1)	84
モルモット	45 mg/kg	腹腔内	1	65 (39—81)	18.1 (5.1—28)	83
			2	68 (43—86)	18.4 (5.5—29)	87
			3	69 (43—86)	18.4 (5.5—29)	87
			4	69 (44—87)	18.4 (5.5—29)	88
	10 mg/kg	腹腔内	1	81 (76—84)	2.7 (2.1—3.5)	84
			2	83 (77—87)	2.7 (2.1—3.5)	86
			3	83 (77—87)	2.7 (2.1—3.5)	86
			4	83 (77—87)	2.7 (2.1—3.5)	86
人	20 mg/人	経 口	1	69, 55	—	—
			2	90, 78	—	—
			3	94, 86	—	—
			4	96, 88	—	—

数値は平均値を示し, () 内は実際値の範囲を示す。
人については2例実験を行ないそれぞれの値を示す。

chter¹¹⁾ は *l* 体のメタンフェタミン 8 mg を人に経口投与した場合、24時間尿中に36%、48時間尿中に56%が、また、1955年 Utena ら¹²⁾ は *d* 体を用いてやはり48時間尿中に70—80%が排泄されると報告している。

米田ら¹³⁾ は6名の被験者にメタンフェタミン 3 mg 含有 1 ml 液を皮下または筋注したのち、尿中に排泄される未変化体の検出をペーパークロマトグラフィーにより検討した結果、15時間後まで全員明確に検出された。

Cartoni ら¹⁴⁾ は人がメタンフェタミンを摂取した場合、その約50%は未変化体として、約17%はN-脱メチル化体であるアンフェタミンとして排泄されると報告している。

Beckett ら¹⁵⁾ は3名の成人男子に 13.7 mg の *d* 体および *l* 体のメタンフェタミン塩酸塩を経口投与し、その排泄パターンを検討した。この結果を表4に示す。

d 体と *l* 体ではほぼ同様の排泄パターンを示したが、48時間尿中への排泄は被験者により、32.7—71.1%となり、かなりの相違が認められる。また尿の pH の変化によりメタンフェタミンの尿中排泄が異なることを認め、アルカリ尿の場合には、腎細尿管より再吸収され、体内にとどまり尿中への排泄が延長される。酸性尿の場合には速やかに排泄され、投与後16時間の排泄量は、アルカリ尿の場合の40倍も多いと報告している。

さらに Caldwell ら¹⁶⁾ はベンゼン核の隣の炭素を ¹⁴C ラベルした *dl* 体メタンフェタミン塩酸塩を用い、ラット、モルモット、人における排泄パターンを詳細に検討した。この結果を表5に示す。

ラット、モルモット、人いずれにおいても4日間で84—96%が尿および糞中に排泄され、特に最初の2日間で大部分が排泄される結果を得ている。以上の実験はあく

までも健康成年男子が一回経口摂取した場合の結果であって、乱用者が連日多量摂取した場合には排泄期間にも変動があると考えられる。われわれの研究室において実験動物としてラットを用いて実験した結果では、1回だけの投与では投与後3日目まで未変化体メタンフェタミンを検出確認することができたが、2週間連日投与した場合には最終投与後9日目までの尿まで、12週間連日投与した場合には10日目の尿まで検出確認することができた。

4. メタンフェタミンの代謝経路 現在明らかにされているメタンフェタミンの代謝経路は図3に示すように、ベンゼン核の水酸化、脱メチル化、β位の水酸化、脱アミノ化がおこっている。またそれぞれの代謝産物の割合は表6に示す。

表 6. メタンフェタミンの尿中代謝産物

尿中代謝産物	投与量 ^{a)} に対する代謝産物の割合 (%)			
	ラット	モルモット		人
		a	b	
メタンフェタミン	11	0.5	3	23
アンフェタミン	3	4	13	3
ノルエフェドリン	0	1	19	2
<i>p</i> -ヒドロキシメタンフェタミン	31	0	0	15
<i>p</i> -ヒドロキシアンフェタミン	6	0	0	1
<i>p</i> -ヒドロキシノルエフェドリン	16	0	0	2
安息香酸	4	63	31	5
ベンジルメチルケトン前駆体		11	2	1
計	71	79.5	68	52

a) ラット 45 mg/kg (経口).
 モルモット a 10 mg/kg (腹腔内).
 b 45 mg/kg (腹腔内).
 人 0.29 mg/kg (経口).

図 3. メタンフェタミンの代謝経路

ベンゼン核が水酸化を受けた3種の *p*-ヒドロキシ体はそれぞれの一部分がグルクロン酸抱合体として排泄されており、ここではそれらの量を含めた量である。フェニルアセトン遊離の形では検出されず、酸で加水分解したのち検出されたもので、どのような抱合体として排泄されているかについては明らかにされていない。また安息香酸はグリシン抱合を受けて馬尿酸として排泄されている。

人の代謝産物の中でも量的に最も多いのは未変化体であり、次いで *p*-ヒドロキシメタンフェタミン、フェニルアセトン、アンフェタミンの順である。ラットにおいては *p*-ヒドロキシメタンフェタミンが主代謝産物であり、ベンゼン核が水酸化を受けた3種の *p*-ヒドロキシ体が大部分であるのに対して、モルモットではそれらは認められない。またモルモットにおいては未変化体も少なく、安息香酸が主代謝物で、脱アミノ化、脱メチル化が主反応のようである。われわれの研究室において重水素化メタンフェタミンを用いてラットにおける尿中代謝産物を検討したところ、未変化メタンフェタミンの他にアンフェタミン、*p*-ヒドロキシメタンフェタミンを検出同定した。またメタンフェタミンおよびアンフェタミンの排泄量は表7に示す通りである。

分析法

覚せい剤およびその関連化合物の分析法については、他の薬毒物を分析する際と同様であり数多くの方法が考えられるが、特に分析の対象となる試料の種類が多いこと、微量であること、日常の業務として操作が迅速、簡便に行え、確実性の高い方法であることなどの理由から他の分析とは趣を異にする点もある。

今日、密売市場に出廻っている覚せい剤は、もともと非合法に密輸入または国内で密造されたものである。そ

の結果、不純物として合成原料、中間成積体、その他の補助に用いた薬品が混在していることがある。また取締の強化にともない覚せい剤を入手することが困難となったため、故意に種々の医薬品または他の偽和剤、増量剤が混入されている場合が多い。

覚せい剤原料関係の薬品としては、エフェドリン、メチルエフェドリン、クロロエフェドリン、クロロメチルエフェドリン、ジメチルプロパミン（以上いずれも法律で覚せい剤原料に指定されている）フェネチルアミンなど、医薬品としては、フェンテルミン、プロカイン、カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、カンファール、バルビツール酸系および非バルビツール酸系催眠剤、プロバリン、アンチピリン、アミノピリン、スルピリン、サルチル酸など、増量剤としては、しょ糖、ぶどう糖、乳糖、でんぷん、グルタミン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ほう砂、硫酸マグネシウム、明ばんなどである。

前処理

検査に当って前述したように不純物や偽和物が混入している試料が大部分であり、これらの不純物の多くは目的物と化学的諸性質が似通っているため、検査分析に際しては、抽出、精製の操作を繰返しても目的物を完全に分離することが困難な場合もある。

尿中覚せい剤の抽出

1. 溶媒抽出法 覚せい剤は有機性毒物の分離のためのスタスーオット法により、アルカリ性水溶液からエーテルに移行する毒物（第Ⅱ族）の分画に抽出される。また尿常成分が多く、これらを除く工夫が種々行われている。尿を2N-塩酸で pH 1—2 に調製したのち、クロロホルムまたはエーテルを用いて酸性尿成分を除去したのち、再び2N NaOH で pH 12—13 に再調製し再抽出する方法¹⁷⁾ 尿を NH₃ で pH 9—11 に調製したのち、酢酸イソアミルで抽出する。この酢酸イソアミル層に少量のギ酸を加えて再抽出し、減圧下蒸発乾固して分析用試料とする方法¹⁸⁾ が多く行われている。また尿を4倍量の水で稀釈したのち、iso-プロパノールで抽出する。この際大量の無水 (NH₄)₂CO₃ を加え、その塩析効果により有機溶媒層へ移行させる。

Iso-プロパノールの代りに酢酸エチル、二塩化エチレン、クロロホルム：iso-プロパノール（3：1 v/v%）なども用いられている。¹⁹⁾

2. 吸着クロマトグラフィー 主として Amberlite XAD-2 が用いられている。尿を10% NaOH で pH 8—9 に調製したのち、XAD-2 に吸着させ、塩酸酸性 MeOH で溶出させる方法²⁰⁾ 尿を XAD-2 カラムに注加

表 7. ラットにおけるメタンフェタミン、アンフェタミンの排泄

投与後の 日数	投与量 ^{a)} に対する排泄量の割合 (%)	
	メタンフェタミン	アンフェタミン
1	2.89—7.53	0.49—1.99
2	0.30—0.32	0.02—0.08
3	0.04—0.06	0.03—0.04
4	n. d. ^{b)} (0.03) ^{c)}	n. d.(0.03)
5—6	n. d.	n. d.
7—8	n. d.	n. d.
9—10	n. d.	n. d.

a) メタンフェタミン塩酸塩 10 mg/kg を経口投与。

b) 検出されず。

c) 3例中1例のみ検出。

したのち、クロロホルム:iso-プロパノール (3:1) で溶出させ、炭酸水素ナトリウム溶液で洗滌したのち有機溶媒を濃縮して試料とする。²¹⁾ これらの方法はいずれも微量物質を効率よく簡単にしかもスペシフィックに抽出分離する GC, GC-MS の試料のクリンアップ法として開発された方法である。われわれの研究室でも尿を NH_3 で pH 10-11 に調製したのち、XAD-2 を添加攪拌したのちカラムにつめる。これを尿の5倍量の水で洗滌したのち、0.1N HCl-MeOH (1:1) で溶出させる。減圧下 MeOH を留去し、得られた塩酸酸性溶液に NaOH 溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルム抽出する。これを脱水後、酢酸数滴を加えて揮散を防ぎ、減圧下クロロホルムを留去し、得られた残留物を分析用試料とする方法も試みられている。

3. 透析膜法 その他、尿からの溶媒抽出に際してはエマルジョンを形成し易く、抽出に長時間を要し、抽出率の低下をまねく原因となっているため、その改善法としてセルロース透析膜が用いられている。尿に尿量の10%量の NH_3 を加えてアルカリ性とし、セルロースチューブに封入し、クロロホルム-MeOH (1:1) または酢酸イソアミル-EtOH (1:1) を透析外液として透析する方法も検討されている。

予試験 (スクリーニングテスト)

1. 呈色反応 シモン試薬およびマルキス試薬が用いられている。シモン反応はメタンフェタミンが脂肪族第二級アミンの構造をもつことに着目したもので、メタンフェタミンに特有な反応ではない。しかし、第二級アミンの構造を有する医薬品であってもメタンフェタミンのように高感度で反応するものは数少く選択性の高い反応と考えられる。^{22,23)} 確認限度 5 μg 。現在日本で市販されている脂肪族第二級アミンの構造をもつ医薬のうちでは methoxyphenamine (確認限度 5 μg)、betahistine (10 μg)、piperazine (5 μg) および diethylamine 塩として存在する薬品は強い反応を示す。

その他確認限度は低下するが、methylphenidate, emetine, azacyclonol, trimethoquinol (20 μg) が反応陽性である。その他アミノ酸である proline, hydroxyproline は強い呈色を示す。マルキス試薬はアンフェタミン、メタンフェタミンいずれも陽性で確認限度は 0.5 μg である。phenethylamine 類, methoxyphenamine は類似の呈色を示す。

2. イムノアッセイ メタンフェタミン服用の疑いのあるものについて尿検査が行れるが、その際のスクリーニングテストとしてラジオイムノアッセイおよび赤血球凝集阻止反応が実用化されている。²⁴⁻²⁶⁾

この結果試料として 2 μl の尿を用いて 0.1 μg 以上のメタンフェタミンの検出が可能である。

薄層クロマトグラフィー

展開溶媒については数多くのものがあげられているが、A:メチルエチルケトン-DMF- NH_3 (13:1.9:0.1), B:iso-プロパノール- NH_3 (95:5), C:クロロホルム-MeOH (95:5) に NH_3 を飽和したもの, D:クロロホルム-ジオキサン-酢酸エチル- NH_3 (25:60:10:5), E:MeOH- NH_3 (100:1.5), F:クロロホルム-MeOH-酢酸 (15:4:1), G:EtOH-MeOH- NH_3 (1:1:18), H:ベンゼン-アセトン- NH_3 (1:2:0.1) などの溶媒が良好である。^{18,27)} 検出試薬としては1%ヨウ素・MeOH 溶液, ドラージェンドルフ試薬, 塩化白金・ヨウ化カリウム溶液, シモン試薬, フルオレスカミン試薬, *p*-ニトロベンゼンジアゾニウムクロライド試薬などが用いられている。シリカゲル GF を用いると紫外線下で感度よくスポットを確認できる。検出感度は 0.5-25 μg である。

ガスクロマトグラフィー¹⁸⁾

充てん剤については数多くのものがあげられるが、次の条件で良好な結果が得られる。

1. 遊離塩基 カラム: 2% PEG 20 M + 5% KOH, 80-100メッシュ, Chromosorb W, AW, DMCS,

表 8. 覚せい剤および関連化合物の保持時間

覚 せ い 剤	カ ラ ム			
	遊 離 塩 基		TFA 誘 導 体	
	2% PEG 20 M + 5% KOH	保持時間	2% OV-17	保持時間
アンフェタミン	1.3 分	0.15 μg	2.6 分	0.15 μg
メタンフェタミン	1.2	0.15	4.5	0.35
エフェドリン	11.3	1.00	3.2	0.05
メチルエフェドリン	9.1	0.60	1.9	—
ニコチン (内部標準品)	3.8			

窒素流量: 50 ml/分.

1m×3mm; カラム温度: 140—150°; キャリヤーガス: N₂, 50 ml/min.

2. TFA 誘導体 カラム: OV—17, 80—100 メッシュ, Chromosorb W, AW, DMCS, 4m×3mm; カラム温度: 140—150°; キャリヤーガス: N₂, 50 ml/min. 保持時間を表8に示す.

赤外吸収スペクトル

抽出物は分取用薄層クロマトグラフィーなどによって精製して赤外吸収スペクトルを測定するが, ピクリン酸複塩, 塩化白金酸複塩, 塩化第二水銀複塩, 塩化金酸複塩の結晶を用いて赤外吸収スペクトル測定も行われている. これらの複塩の mp は表9に示す通りである.

メタンフェタミン, エフェドリン, メチルエフェドリン塩酸塩の赤外吸収スペクトル測定に際しての KBr 錠剤は塩酸塩が HBr 塩に変化するため細かい点で違いが認められるので, NaCl を用いて錠剤を作製して測定する.²⁸⁾

けい光分析

けい光ラベル化剤としては Fluorescamine (4-phenyl-

spiro[furan-2(3H), 1'-phthalan]-3, 3'-dione),²⁹⁾ NBD-Cl (7-chloro-4-nitro benzo-2-oxo-1, 3-diazole),^{30, 31)} DNS-Cl (1-dimethylamino-5-naphthalen sulphonyl chloride)³²⁾ が用いられ, その特性けい光波長測定, 薄層クロマトグラフィーなどが報告されている.

質量分析

EI-MS ではこの種化合物は β -開裂が強くおこり, 親イオンを検出することが困難である. しかし, 機種によってはイオン化エネルギーを下げることにより親イオンを検出できるものもある. メタンガス, または iso-ブタンガスを反応ガスとして CI-MS の測定が行われている.³³⁻³⁶⁾ われわれの研究室での測定結果を表10, 図4, 5に示す.

最近では GC-MS コンピュータシステムの開発発展によりマスフラグメントグラフィー, マスクロマトグラフィーなどの手法が用いられ, 生体試料中の極微量の覚せい剤の分析が行われている.³⁷⁻⁴²⁾

以上の一般的な分析法以外に試料の流通経路の識別, 押収物件の出所, 譲渡証明の目的で, 微量混入物の種類, 密造時に混入する微量物を対象とした分析も試みられている.

即ち, 混入微量元素の種類については放射化分析⁴³⁾で Na, Br, I, Pd, Ba などの含有量の差異により, また微量有機性不純物 (1/10⁶ 程度) については, FID, ECD ダブルデテクターシステムによる高感度ガスクロマトグラフィーにより分析する方法⁴⁴⁾が行われている.

表 9. メタンフェタミンの各種複塩の mp

	d 体	dl 体
ピクリン酸複塩	146—149	125—128
塩化白金酸複塩	213—214	204—205
塩化第二水銀複塩	150—153	127—130
塩化金複塩	127—128	108—109

表10. 覚せい剤および覚せい剤関連化合物の化学イオン化スペクトル

薬 品 名	メタン—C I · MS				イソブタン—C I · MS		
	QM ⁺	(M+29) ⁺	(M+41) ⁺	フラグメント イオンピーク	QM ⁺	(M+57) ⁺	フラグメント イオンピーク
メタンフェタミン	150 (80)	178	190	119(40), 91(9), 58(100)	150 (100)	206	—
アンフェタミン	136 (84)	164	176	119(100), 91(9)	136 (100)	192	—
エフェドリン	166 (76)	194	206	148(56), 135(9), 107(8), 88(20), 58(100)	166 (100)	222	148(22), 107(6)
クロロエフェドリン	184 (32)	212	224	148(100), 58(88)	184 (100)	240	148(98)
メチルエフェドリン	180 (64)	208	220	162(26), 135(11), 107(20), 102(25), 72(100)	180 (100)	236	162(43), 72(10)
クロロメチルエフェドリン	198 (40)	226	238	162(100), 72(89)	198 (100)	254	162(64), 72(8)
ジメチルプロパミン	164 (38)	192	204	148(6), 119(13), 91(6), 86(6), 72(100)	164 (100)	220	72(20)

() はピークの相対強度を示す.

メタンガス: 1.0トル, イソブタンガス: 0.8トル, 試料室温度 100—120°, 直接試料導入法.

図 4. 覚せい剤および関連化合物のメタン化学イオン化質量スペクトル

図 5. 覚せい剤および関連化合物の iso-ブタン化学イオン化質量スペクトル

む す び

昭和45年以降年々増加しつつある覚せい剤事犯に関連して、全国警察関係の技術者の行う覚せい剤の分析検査はきわめて重要かつ膨大な業務となっている。特に最近では密造方法、摘発押収された覚せい剤および覚せい剤原料の純度分析、尿中に排泄される覚せい剤の分析など、技術的に複雑な手法を必要とする嘱託が多くなる傾向に

ある。さらにこれらの結果が法廷において証拠能力を十分に発揮するためには、統一された高い水準の分析経過が要求される。

現在行われている覚せい剤および関連化合物の分析検査法、尿中覚せい剤の抽出分析法、覚せい剤の密造方法、機器分析にあわせ内外の関連研究をも紹介した。

- 1) L. Edelemo, *Ber.*, **20**, 618 (1887).
- 2) L. Haskelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2811 (1948).
- 3) O. Y. Magidson, *J. Gen. Chem. (USSR)*, **11**, 339 (1941) [*C. A.*, **35**, 5868 (1941)].
- 4) F. S. Crossley, M. L. Moore, *J. Org. Chem.*, **9**, 529 (1944).
- 5) F. M. Jaeger, *Proc. Acad. Sci. Amsterdam.*, **44**, 26 (1941).
- 6) E. Larsson, *Svensk. Kem. Tid.*, **61**, 242 (1949).
- 7) 長井長義, 薬誌, **13**, 901 (1893).
- 8) K. W. Rosenmund, E. Karg, *Ber.*, **75**, 1850 (1942).
- 9) L. G. Dring, R. L. Smith, R. T. Williams, *Biochem. J.*, **116**, 425 (1970).
- 10) J. Caldwell, L. G. Dring, R. T. Williams, *Biochem. J.*, **129**, 23 (1972).
- 11) D. Richter, *Biochem. J.*, **32**, 1763 (1938).
- 12) H. Utena, T. Ezoe, N. Kato, *Psych. Neurol. Jap.*, **57**, 124 (1955).
- 13) 米田米吉, 西本一二, 清水達治, 科学と捜査, **8**, 382 (1955).
- 14) G. P. Carton, S. de Stefano, *Italian G. Biochem.*, **8**, 298 (1963).
- 15) A. H. Beckett, M. Rowland, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, Suppl., 109 S (1965).
- 16) J. Caldwell, L. G. Dring, R. T. Williams, *Biochem. J.*, **129**, 11 (1972).
- 17) 亀井克利, 村田政康, 百瀬 篤, 財団法人競走馬理化学研究所報告, 第2号, **9**, 1975.
- 18) 日本薬学会編, “薬毒物化学試験法注解,” 南山堂, 東京, 1974.
- 19) M. G. Horning, *Clinica. Chimica, Acta.*, **37**, 381 (1972).
- 20) M. L. Bastos, D. Jukofsky, S. J. Mulé, *J. Chromatogr.*, **81**, 93 (1973).
- 21) S. J. Mulé, M. L. Bastos, D. Jukofsky, E. Saffer, *J. Chromatogr.*, **63**, 289 (1971).
- 22) 青木 大, 岩山陽治, 薬学研究, **23**, 273 (1951).
- 23) 岸 徹, 狐塚 寛, 科学警察研究所報告, **27**, 22 (1974).
- 24) T. Nakadate, T. Niwaguchi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 837 (1977).
- 25) T. Nakadate, T. Niwaguchi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 840 (1977).
- 26) 神田征夫, 井上堯子, 岸 徹, 丹羽瀬鑒, 丹羽口徹吉, 秋学警察研究所報告, **31**, 158 (1978).
- 27) 井上堯子, 丹羽口徹吉, 丹羽瀬鑒, 松村芳子, 科学警察研究所報告, **31**, 41 (1978).
- 28) 岸 徹, 丹羽口徹吉, 西田祥一, 科学警察研究所報告, **31**, 162 (1978).
- 29) J. A. F. de Silva, N. Strojny, *Anal. Chem.*, **47**, 714 (1975).
- 30) F. V. Hoof, A. Heyndrickx, *Anal. Chem.*, **46**, 286 (1974).
- 31) T. J. Hoppen, R. C. Briner, H. G. Salder, R. L. Smith, *J. of Forensic Sciences*, **21**, 842 (1976).
- 32) 中原雄二, 丹羽口徹吉, 三井利幸, 科学警察研究所, **26**, 12 (1973).
- 33) C. W. A. Milne, H. M. Fale, T. Axeurod, *Anal. Chem.*, **43**, 1815 (1971).
- 34) F. V. Hoof, A. Heyndrickx, *Anal. Chem.*, **46**, 286 (1974).
- 35) J. A. F. de Silva, N. Strojny, *Anal. Chem.*, **47**, 714 (1975).
- 36) 丹羽瀬鑒, 坂井時靖, 丹羽口徹吉, 科学警察研究所, **29**, 26 (1976).
- 37) H. Brandenberger, *Pharm. Acta. Helv.*, **45**, 394 (1970).
- 38) B. S. Finkle, D. M. Taylor, E. J. Bonelli, *J. Chromatogr. Sci.*, **10**, 312 (1972).
- 39) C. D. Morgan, F. Cattabeni, E. Costa, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **180**, 127 (1970).
- 40) R. Saferstein, J. M. Chao, *J. of the A. O. A. C.*, **56**, 1234 (1973).
- 41) K. Kamei, M. Murata, K. Ishi, M. Namekata, A. Momose, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 1996 (1973).
- 42) R. Saferstein, J. M. Chao, J. Manura, *J. of Forensic Sci.*, **19**, 463 (1974).
- 43) 科学技術庁: 原子力平和利用研究成果報告書, **17**, 391 (1978).
- 44) L. Strömberg, *J. Chromatogr.*, **106**, 335 (1975).