衛生化学
EISEI KAGAKU
29(5) 318-322 (1983)

メタンフェタミン連用者の尿中に排泄される
メタンフェタミンおよびその代謝物の分析

森田眞理子, 安藤皓章
警視庁科学捜査研究所

Analysis of Methamphetamine and its Metabolites in
Urine from a Habitual User of the Stimulant.

MARIKO MORITA and HIROAKI ANDO
*Criminal Investigation Laboratory, Metropolitan
Police Department, 2-1-1, Kasumigaseki,
Chiyoda-ku, Tokyo 100, Japan*
(Received March 16, 1983)

For the identification and quantitative analysis of methamphetamine and its metabolites in the urine from a habitual user of the stimulant, the combined method of gas chromatography and mass fragmentgraphy was developed.

The proportion of methamphetamine and its metabolites to the excreted matter is as follows: amphetamine 7.5%, *p*-hydroxymethamphetamine 6.45%, *p*-hydroxyamphetamine 0.35%, and norephedrine 0.23% respectively.

Keywords—metabolism of methamphetamine; urinary excretion; mass fragmentgraphy; trifluoroacetyl derivative; habitual user of methamphetamine

緒 言

覚せい剤（メタンフェタミン）の代謝については既にいくつか報告されている。¹⁾しかし、それらのほとんどは動物実験であり、ヒトについての詳細な報告はほとんどない。Williams ら^{1a)}がわずかに1972年、ヒト尿から得られた抽出物をアセチル化し、ガスクロマトグラフィー（GC）およびガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）を行い、いくつかの代謝物を得たと報告しているにすぎない。今回、ヒト尿中に排泄されたメタンフェタミン（MA）およびその代謝物アンフェタミン（A）、*p*-ヒドロキシメタンフェタミン（*p*-OHMA）、*p*-ヒドロキシアンフェタミン（*p*-OHA）、ノルエフェドリン（NE）の確認、定量を行い、新たな知見を得たので報告する。

実 験

1. 試薬および標準品 MA, A, および *l*-エフェドリン（*l*-E）のトリフルオロ酢酸誘導体（TFA 体）は前報²⁾で合成したものをを用いた。今回 *p*-OHMA, *p*-

OHA, および NE の TFA 体を合成し、赤外吸収スペクトル（IR）、GC/MS、元素分析等により確認し使用した。なお、*p*-OHMA および *p*-OHA は、Buzas らの方法³⁾によって合成した。塩酸 MA, 硫酸 A, 塩酸 *l*-E, および塩酸 *d*-ブソイドエフェドリン（塩酸 *d*- ϕ -E）は大日本製薬製、塩酸 NE は住友化学工業製を使用した。有機溶媒、その他の試薬は市販特級品を使用した。

2. 分析方法 MA およびその代謝物の抽出、分離方法を Chart 1 に示す。

分画 I は GC により定量し、分画 II はマスフラグメントグラフィー（MF）により定量した。内部標準物質（I.S.）はメトキシフェナミン TFA 体²⁾（0.8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 酢酸エチル）を使用した。I.S. としてジフェニルメタン、フルオレン、ジフェニルエタン、*n*-ヘキサデカン、*n*-オクタデカン等を検討したが、尿の常成分に起因する妨害ピークや保持時間（RT）を考慮するとメトキシフェナミン TFA 体が最適であった。MF による定量は、それぞれ次のフラグメントイオンを用いた。すなわち、*p*-

Chart 1. Isolation of Metabolites of Methamphetamine from Human Urine

OHMA および E の TFA 体については *m/z* 154, *p*-OHA および NE の TFA 体については *m/z* 140, I. S. は *m/z* 154, 121 を用いて検量線を作成した。なお, 1-*E* の TFA 体は GC 上 2 ピークとなるため RT 4.2 分および 3.3 分の両ピークを合算して定量した。

3. 分析装置および条件 (1) GC——装置: Shimadzu GC-4CM (FID)

カラム: 2% OV-17, Chromosorb W-HP, 80—100 mesh, glass column (2 m × 3 mm i. d.)

カラム温度: 145°C

注入口温度: 190°C

検出器温度: 190°C

キャリアガス: N₂ 40 ml/min

(2) GC/MS——a) GC/MS: 装置; Shimadzu LKB 9000 (EI-MS)

カラム: 2% OV-17, Gaschrom Q, 80—100 mesh, glass column (3 m × 3 mm i. d.)

カラム温度: 130—190°C (4°C/min)

注入口温度: 220°C

セパレーター温度: 220°C

キャリアガス: He 30 ml/min

イオン源温度: 270°C

イオン化電圧: 70 eV

イオン化電流: 60 μA

b) MF: 装置; JMS D-300

カラム: 2% OV-17, Chromosorb W(AW-DMCS), 80—100 mesh, glass column (1.8 m × 2 mm i. d.)

カラム温度: 120—200°C (4°C/min)

注入口温度: 230°C

セパレーター温度: 250°C

キャリアガス: He 10 ml/min

イオン源温度: 200°C

イオン化電圧: 70 eV

イオン化電流: 300 μA

(3) IR——装置: 日本分光 A-202 型

測定法: 臭化カリウム錠剤法

4. 覚せい剤連用者の尿 37歳の男性で過去に覚せい剤 (塩酸メタンフェタミン) の使用前歴があり, 5ヶ月間の使用中断期間を経た後, 最初の1ヶ月間は1日1—2回, その後の約2ヶ月間は1日4—5回, いずれも1回約0.2 g (本人に重量見本を呈示して確認) ずつ注射使用した。最終使用時より16時間後に採取した尿 140 ml 中 100 ml について実験を行った。

結果および考察

1. 新たに合成した TFA 体

今回, 新たに合成した *p*-OHMA, *p*-OHA および NE の各 TFA 体の IR を Fig. 1 に, マススペクトル (MS) を Fig. 2 に, その他の諸性質を Table I に示す。

TABLE I. Trifluoroacetyl Derivatives of Amphetamine Analogs

	Compound			Mp (BP) °C	Yield (%)	Formula (m. w.)	Elemental analysis (%)		
	R ₁	R ₂	R ₃				Found	Calcd.	
1	OCCF ₃ O	H	CH ₃	155—160 /13 mmHg	84	C ₁₄ H ₁₃ ON ₃ F ₆ (357.25)	47.51 (47.21)	3.79 (3.66)	4.04 (3.91)
2	OCCF ₃ O	H	H	110—111	83	C ₁₃ H ₁₁ ON ₃ F ₆ (343.23)	45.37 (45.49)	3.21 (3.23)	4.03 (4.08)
3	H	OCCF ₃ O	H	104	91	C ₁₃ H ₁₁ ON ₃ F ₆ (343.23)	45.58 (45.49)	3.30 (3.23)	4.11 (4.08)

1 *p*-Hydroxymethamphetamine-(TFA)₂, 2 *p*-Hydroxyamphetamine-(TFA)₂, 3 Norephedrine-(TFA)₂.

Fig. 1. Infrared Spectra of TFA Derivatives

- 1 *p*-Hydroxymethamphetamine-(TFA)₂.
- 2 *p*-Hydroxyamphetamine-(TFA)₂.
- 3 Norephedrine-(TFA)₂.

Fig. 2. Mass Spectra of TFA Derivatives

- 1 *p*-Hydroxymethamphetamine-(TFA)₂.
- 2 *p*-Hydroxyamphetamine-(TFA)₂.
- 3 Norephedrine-(TFA)₂.

2. 覚せい剤連用者の尿から得た MA およびその代謝物の分析

MA およびその関連化合物のガスクロマトグラムを Fig. 3 に示したが、MA と *p*-OHA、そして A と NE

TABLE II. Concentration of Methamphetamine and Its Metabolites in Urine of Habitual User

	Excretion ($\mu\text{mol/ml}$)	Ratio $\frac{\text{metabolite}}{\text{methamphetamine}} \times 100$
Methamphetamine	1.208	100
Amphetamine	0.091	7.5
<i>p</i> -Hydroxymethamphetamine	0.078	6.45
Ephedrine	0.028	2.32
<i>p</i> -Hydroxyamphetamine	0.0042	0.35
Norephedrine	0.0028	0.23

Fig. 3. Typical Gas Chromatogram of TFA Derivatives of Methamphetamine and Related Compounds

- 1 Norephedrine-(TFA)₂.
- 2 Amphetamine-(TFA).
- 3 *l*-Ephedrine-(TFA)₂.
- 4 *d*- ϕ -Ephedrine-(TFA)₂.
- 5 Methamphetamine-(TFA).
- 6 *p*-Hydroxyamphetamine-(TFA)₂.
- 7 *p*-Hydroxymethamphetamine-(TFA)₂.

は RT が近接しており、かつ、MA、A の排泄量に比較して *p*-OHA、NE の排泄量は極めて微量であるため抽出物をそのまま GC で定量することは困難であった。今回、薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて *R_f* 値の高いグループ (MA、A) と *R_f* 値の低いグループ (*p*-OHMA、*p*-OHA、NE、E) を分離精製し定量を可能とした。このようにして得られた MA およびその代謝物の定量結果を Table II に示した。なお、表示した代謝物は、それぞれ MS により確認した。

Fig. 4. Mass Fragmentgram of TFA Derivatives of the Fraction II from Human Urine

- 1 Norephedrine-(TFA)₂.
- 2 *l*-Ephedrine-(TFA)₂.
- 3 *d*- ϕ -Ephedrine-(TFA)₂.
- 4 *p*-Hydroxyamphetamine-(TFA)₂.
- 5 *p*-Hydroxymethamphetamine-(TFA)₂.
- 6 *o*-Methoxymethamphetamine-TFA.

なお、試料尿から抽出した分画Ⅱのマスフラグメントグラムを Fig. 4 に示した。

3. *l*-E の TFA 化反応における異性化

1) 55°C で 5 分間加温, 2) 酸触媒として三フッ化ホウ素 エーテラートを加え 120°C で 30 分間加温, の条件下で *l*-E を TFA 化すると, いずれの場合も GC 上で 2 ピークとなった (Fig. 5 参照). MS は全く同一であり, また 1) と 2) から得られた成分の比旋光度を比較すると, それぞれ 1) $[\alpha]_D^{25} = -62.67$ (酢酸エチル, $c=1.77$), 2) $[\alpha]_D^{25} = +19.67$ (酢酸エチル, $c=1.8$) となった. このことから *l*-E は TFA 化の際に熱, 酸等により異性化し, ジアステレオマーが生成していると考

Fig. 5. Gas Chromatogram of Ephedrine-(TFA)₂

- 1 *l*-Ephedrine-(TFA)₂.
2 *d-ψ*-Ephedrine-(TFA)₂.

えられる。そこで TFA 体を塩酸塩とし,²⁾ クロロホルム易溶部分を抽出し、結晶させたところ、これは融点、IR共に塩酸 *d-ψ*-E に一致した。試料尿から得られた E の TFA 体も同様に 2 本のピークが観測される。このこ

とは *l*-E が TFA 化の際に異性化したと考えられるので、TFA 化はより緩和な条件下で行うのが望ましい。

結 語

今回はじめて覚せい剤連用者の尿中より MA, A の他に、*p*-OHMA, *p*-OHA, NE を抽出確認し、存在割合を測定した。これらの成分のうち GC 上近接する成分 (MA と *p*-OHA, A と NE) については TLC 処理によって分離することができ、微量な代謝物の定量が可能となった。なお、尿に見出された E は、使用した MA 中に不純物として含まれていた E が、そのまま尿中に排泄され、抽出されたものと考えられるが、一方、MA の代謝物としての E も考えられるので、今後、検討していく予定である。

謝辞 本研究に際し、MF 測定に格別のご配慮をいただいた競走馬理化学研究所の亀井克利、村田政康、武田明諸氏に厚く御礼申し上げます。

なお、本研究の研究費の一部は、文部省科学研究費によって行った。

引 用 文 献

- 1) a) J. Caldwell, L.G. Dring, R.T. Williams, *Biochem. J.*, **129**, 11 (1972); b) A.H. Beckett, M. Rowland, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 109s (1965); c) A.H. Beckett, G.T. Tucker, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 174 (1968).
- 2) 安藤皓章, 森田真理子, 宮田嘉彦, 科警研報告, **33**, 210 (1980).
- 3) A. Buzas, C. Dufour, *J. Soc. Chim. Frans.*, **1950**, 139.