覚せい剤含有吸入式鼻薬の吸入量推定に関する基礎的検討

安藤 皓章^{*1}, 清水 英佑^{*2}, 高橋 善一^{*1},
福本 正勝^{*2}, 小此木 英男^{*2}, 門倉 真人^{*2}

^{*1}警視庁科学捜査研究所 ^{*2}東京慈恵会医科大学環境保健医学教室

A Basic Study for Estimating the Level of Exposure to a Nasal Inhalant Containing a Stimulant

Hiroaki ANDO^{*1}, Hidesuke SHIMIZU^{*2}, Yoshikazu TAKAHASHI^{*1},
Masakatsu FUKUMOTO^{*2}, Hideo OKONOGI^{*2} and Makoto KADOKURA^{*2}

^{*1} *Criminal Investigation Laboratory, Metropolitan Police Department, Tokyo*

^{*2} *Department of Public Health and Environmental Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo*

Abstract Criminal cases involving stimulant abuse have increased since 1970 but have now leveled off. Some of the offenders claimed to have used the Vicks Inhaler containing a stimulant (1-methamphetamine) which is used for the treatment of nasal obstruction. The aim of this experiment was to measure the amount of 1-methamphetamine contained in the Vicks Inhaler by stimulating the human respiratory system. The results are as follows:

- 1) The data from the stimulation experiment showed that the inhalation level of 1-methamphetamine was estimated to be 320.4ng. From this value, the level of 1-methamphetamine absorbed per one respiration was calculated to be 21ng.
- 2) The data from quantitative and qualitative analysis by gaschromatography showed that menthol interfered with the methamphetamine.
- 3) A qualitative test for the stimulant in urine was negative when the subject inhaled the Vicks Inhaler only once. However, this test turned positive when the subject inhaled it more than 17 times.

Key words: Stimulant (覚せい剤), Vicks inhaler (ヴィックスインヘラー), Methamphetamine (メタンフェタミン)

緒 言

近年の薬物乱用者のうち覚せい剤取締法違反による検挙人員は約2万人であり、そのうちの約36%を20歳代が占めている^{1,2)}。また昨今の海外旅行ブームの主体をなすのもこの世代であり、その旅行先の多くは欧米である。このうち特にアメリカ旅行者の中に覚せい剤を含有する

アメリカ製大衆鼻薬を持ち込み、使用するケースが見られるようになってきている。

この鼻薬(商品名: ヴィックスインヘラー)は、*ℓ*-デオキシエフェドリン(*ℓ*-メタンフェタミン)(以下*ℓ*-MAと略す)を主成分とし、その他にメントール、カンファー、サリチル酸メチル、酢酸ボルニルが含まれ、これらの混合液をフィルター状の繊維束に浸潤させたものが円筒容

Reprint requests to: Hiroaki Ando, Criminal Investigation Laboratory, Metropolitan Police Department, 2-1-1, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100, Japan

器に収納されている。使用方法は、貼付ラベルの記載によれば、外蓋をはずし本体容器の先端部の吸入孔を外鼻口にあてて気化した薬物を吸入する。吸入された薬物は、鼻腔粘膜および肺胞より吸収され、含有薬物の血管収縮作用により充血を軽減させ、炎症を治療するものである。

この製剤の主成分である ℓ -MAには、光学異性体としてd-メタンフェタミン(d-MAと略)がある。d-MA, ℓ -MA(以下両者を区別しない場合はMAと略す)については、経口投与などによる排泄動態の報告がなされているが^{3~5)}、ヴィックスインヘラー1回の吸入により吸収される ℓ -MA量については明らかにされていない。

覚せい剤であるMAが日常生活環境中に安易に入り込み使用されることによる健康上の問題、あるいは社会医学の見地から危険性が予測される。我々はモデル実験として希塩酸を吸収溶液にして本剤の気化気散する含有薬物を吸収させ、その中に含まれる ℓ -MAの量を測定し、生体への摂取量を算定したので報告する。

実験方法

1. 実験材料および機器

1) 実験材料

ヴィックスインヘラー(アメリカ製)は米国Drug Enforcement Administration(麻薬取締局)より入手した。MA塩酸塩は大日本製薬より、また、その他の試薬は特級品をそれぞれ購入して使用した。

2) 暴露実験用機器

バブラー管、バブラー中管(メッシュNo.2)、差圧計(モデルD)、ミニポンプ(M-2, 2型)はいずれも柴田科学社製、流量計(ウエシマロタメーター)はウエシマ社製を用いた。

3) 測定装置および測定条件

(1) ガスクロマトグラフィー/質量分析装置(GC/MS): 島津 GCMS-QP2000A.

(2) カラム: Bonded型キャピラリーカラムHR-1(内径: 0.25mm ϕ , カラム長: 25m, 膜厚: 0.15 μ m): Chromato Packings Center 製

(3) 測定条件

注入方法: スプリットレス法

サンプリングタイム: 0.5分

カラム温度: 110~200 $^{\circ}$ C (10 $^{\circ}$ C/min, 但し110 $^{\circ}$ Cで2分間, 200 $^{\circ}$ Cで3分間持)

注入口温度: 250 $^{\circ}$ C

ヘリウム圧: 0.5Kg/cm²

2. 実験方法

1) 吸引暴露

Fig. 1に示すようにヴィックスインヘラー、バブラー管1、バブラー管2、差圧計、流量計、およびミニポンプをシリコンチューブで連結した。この時、ヴィックスインヘラーへのシリコンチューブの接続は、上部吸入孔に接着した。気中の希薄MAを捕集するには、一般的に希薄酸溶液が好ましいとされていること⁶⁾、およびMAは塩酸と安定な塩を形成することから組み立てた装置のバブラー管1に、 ℓ -MAの吸収溶液として0.1規定塩酸100mlを、また、バブラー管2にはバブラー管1で吸収しきれない可能性のある ℓ -MAを捕集するため同じく0.1規定塩酸100mlを入れた。暴露方法は、ミニポンプにより500ml/minの流速で15分間吸引し、吸収溶液に吸収させた。

2) MAの抽出及びGC/MS注入試料の作製

暴露終了後、バブラー管1の希塩酸溶液に10%水酸化ナトリウム溶液を加えてpH9~10に調整した後、クロロホルム-イソプロパノール(3:1v/v) 100mlで2回抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮して得られた残渣にメタノール100 μ lを加えて溶解し、この1 μ lを注入試料とした。また、バブラー管2についても同様の操作を行った。

Fig. 1 Exposure system

3) 検量線の作製

標準品MA塩酸塩で、30ng, 50ng, 100ngの標準液を作製し、選択的イオン測定法(SIM)によって、MAのマスペクトルのベースピークである m/z 58のピーク高を測定し、絶対検量線を作製した。

実験結果および考察

今回のGC/MSによる条件下でのMAの保持時間は、3.5分であった(Fig. 2)。この時のマスペクトルでは m/z 58が最も強く、 m/z 91および134にピークが認められた。 m/z 58のピーク強度を100%とした時の相対強度比は、 m/z 91は4.3%、134は0.6%であることから定量的に使用するには感度が低いため、 m/z 58の値を用いて検量線を作製した。

これにより作製された検量線は、30~100ngの範囲で相関係数0.998の直線となった(Fig. 3)。また、0.1規定塩酸100mlにMA塩酸塩を添加して回収実験を行ったところ、回収率は90%であった(以下本文中の値は回収率を考慮した値である)。

実験は5回行い、得られた値はこの検量線を用いて、バブラー管1の希塩酸溶液中に吸収された ℓ -MA量を測定した(Table 1)。バブラー管2の希塩酸溶液も同様に測定したが、 ℓ -MAは検出されなかったことから吸引により昇華した ℓ -MAはすべてバブラー管1の希塩酸溶液に吸収されたことが明らかとなった。一般的に、立体化学上d体、 ℓ 体はこの種の光学的要素を含まない測定方法においては、影響を受けないことが知られている⁷⁾。

Fig. 2 Mass chromatogram of standard methamphetamine

Fig. 3 Calibration curve of methamphetamine

Table 1 The amount of methamphetamine absorbed in 0.1N HCl

Experiment	Methamphetamine•HCl (ng)	(Free base)
1	416.50	(334.03)
2	382.75	(306.96)
3	399.0	(319.99)
4	410.25	(329.02)
5	389.02	(311.99)
M±S.D.	399.50±12.61	(320.39±10.11)

M±S.D. : mean±standard deviation

吸収された ℓ -MAは、塩酸塩として $399.5 \pm 12.61 \text{ ng}$ (平均値±標準偏差)であったが、これを遊離の ℓ -MAに換算すると $320.4 \pm 10.11 \text{ ng}$ と算定される。しかし、15分間吸引暴露終了後の試料の減量は約7 mgであったことから、menthol, camphor等の成分6.6mgが含まれると考えられる。

そこで他の成分が定量の妨害とならないかを検討したところ、保持時間3.4分にmenthol (以下MeTと略)のピークが出現した (Fig. 4)。しかし、MeTのマススペクトル[m/z 71 (100), 81 (77.4), 95 (53.2)]にm/z 58はほとんどなく、マスクロマトグラムによると ℓ -MAのm/z 58とは明らかに分離しているのが確認できた。したがって、定量に際してはピーク高を用いて比較すれば問題はないと考えられる。しかし、ガスクロマトグラフィーによる定性・定量では、Fig. 4のトータルイオンクロマトグラムからも明らかにようにMeTのピークが ℓ -MAのピークを包含してしまうためMeTを ℓ -MAと誤認する可能性が高く、また実際の ℓ -MAの量より多い定量結果が得られる危険性があり、キャピラリーカラムを用いる場合で

あってもガスクロマトグラフィーだけで判定することは避けなければならない。

成人の1回の呼吸量は約0.5 ℓ 、1分間の呼吸回数を約14回として算定すると1分間に約7 ℓ の空気を呼吸していることになる。そこで、今回の実験では15分間で合計約7.5 ℓ の空気を吸引したので換算すると、0.5 ℓ /minとなる。ヒトと比較して極めて緩徐な吸引速度となっているが、吸引速度をほぼヒトと同じにした場合には、吸引により昇華した薬物の通過速度が早く塩酸溶液に十分吸収されずに通り過ぎてしまう恐れがあることから、このような緩徐な吸引条件で実験を行った。吸収溶液中の ℓ -MA量320.4ngを1回の呼吸量0.5 ℓ として換算した場合の ℓ -MAの量は約21ngとなる。

覚せい剤使用者の尿中からMAが検出された際に、ウィックスインヘラーを使用したためであると弁解する被疑者がいる。Caldwellら³⁾は、被検者にMAを1回経口投与すると、その後24時間尿中に投与量の18~27%が未変化のMAとして排泄されると報告している。我々のモデル実験にこの結果を外挿した場合、1回の呼吸で吸収され

Fig. 4 Mass chromatogram for a mixture of methamphetamine and menthol

る ℓ -MA量が21ngであるから、3.78~5.67ngが未変化体として尿中に存在することになる。現在、行われている尿中覚せい剤の鑑定方法には薄層クロマトグラフィーによる試験方法があり⁸⁾、この試験の検出限界が0.1 μ gであることから、ヴィックスインヘラーの1回吸入使用では、覚せい剤使用者と同様な結果は得られないと考えられる。一方、Fitzgeraldら⁵⁾が、ヴィックスインヘラーを1時間に20分吸入し、それを6時間繰り返した被検者3人の24時間後の尿中 ℓ -MAを定量したところ、1.32~3.85 μ gであり、しかも3日目まで検出されると報告している。この実験で体内に吸収された ℓ -MA量は、Caldwellらの実験結果³⁾である24時間尿中の未変化体MAの排泄量18~27%から算定すると7.33~14.26 μ gとなる。このことは、我々のモデル実験でも17~45回の吸入を繰り返せば同じ量となり尿中から ℓ -MAの検出が可能となる。従って、ヴィックスインヘラーの常用者ならば、尿の鑑定検査で陽性を呈する量の ℓ -MAが尿中に含有されている可能性を示唆している。

MAには光学異性体の ℓ 体とd体があり、ヴィックスインヘラーは ℓ 体、国内で密売されているものはd体として知られている。しかし、微量のMAの場合に、両者の識別は光学的要素を手段とした分析方法を用いなければ不可能である。現在、日本の覚せい剤取締法では、 ℓ -MA、d-MAを区別せず、MAおよびその塩類として規制されている。また、日本国内ではヴィックスインヘラーの販売および国外からの持ち込みは一切禁止されている。ところが、覚せい剤取締法違反により検挙された被疑者尿中よりMAが検出され、しかもその理由としてヴィックスインヘラーを使用していたためと供述するものがある。MAが検出されても国外でのみ使用していたことが明らかとなれば、覚せい剤取締法違反による処罰の対象とならないからである。Fitzgeraldら⁵⁾の報告から3日以内の尿中よりMAが検出される可能性は十分ある。ただし、尿中覚せい剤の鑑定で陽性となるためには、吸入回数が多いか、吸入回数が少ない場合でも1回の呼吸量が多いことが前提条件となる。従って、我々の実験結果によると尿中から検出されたMAがヴィックスインヘラーによるものか、違反品の覚せい剤の使用によるものかを判断する場合には、帰国または国内での不法使用の状況および不法使用後の経過時間や日数を明らかにしなければならない。

覚せい剤取締法にもとづく検挙人員は、昭和29年にピークを示してから以後減少をたどったにもかかわらず、昭和45年には再上昇に転じ、現在第2の覚せい剤乱用期と

いわれている¹⁾。検挙人員は、低年齢化を示すのみならず家庭の主婦層にまで及んでいる。しかもMAの供給源は密輸入によるものがほとんどで潜在的中毒者と乱用経験者を合わせると約60万人といわれる¹⁾。MAの薬理作用から精神的依存性が強く逆耐性現象を示し、覚せい剤中毒者の中には錯乱状態に陥り凶悪犯罪に走る者もある。最近では、覚せい剤中毒者が注射器の回し打ちにより肝炎だけでなくAIDSの感染源としての危険性が高まり大きな社会問題となっている。さらに、MAは生体内で代謝を受けてニトロソ化され、突然変異原物質になる⁹⁾ことから、MAの使用は遺伝毒性の面でも注意を喚起しなければならない。

ま と め

覚せい剤取締法違反による検挙人員は、ここ数年横ばい状態ではほとんど変化がない。しかし、これらの被疑者の中にはヴィックスインヘラーを使用したと供述するものがある。そこで、我々は吸引暴露のモデル実験によりヴィックスインヘラーの使用で摂取される ℓ -MA量を測定し次の結果を得た。

- 1) モデル実験による吸引暴露により吸収された ℓ -MAは、 320.4 ± 10.11 ngであった。これをヒトの1回呼吸あたりの吸収量に換算すると約21ngである。
- 2) ガスクロマトグラフィーを用いた定性・定量分析では、メントールのピークがMAのピークを妨害するため注意する必要がある。
- 3) ヴィックスインヘラーの1回吸入では尿中覚せい剤の検査は陰性であるが、連続して17回以上の吸入をしている場合陽性となる可能性がある。

本研究は、第62回日本衛生学会総会において発表した。

文 献

- 1) 警察庁編：警察白書(平成2年版)，p.168-178，大蔵省印刷局，東京(1991)。
- 2) 法務省法務総合研究所編：犯罪白書(平成2年版)，p.30-38，大蔵省印刷局，東京(1991)。
- 3) Caldwell, J., Dring, L.G. and Willams, R.T.: Metabolism of [14 C] methamphetamine in man, the guinea pig and the rat, *Biochem. J.*, **129**, 11-22 (1972)。
- 4) Beckett, A.H. and Rowland, M.: Urinary excretion kinetics of methylamphetamine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17** (Suppl.), 109S-114S (1965)。
- 5) Fitzgerald, R.L., Ramos, J.M. Jr., Bogema, S.C.

- and Poklis, A.: Resolution of methamphetamine stereoisomer in urine drug testing: urinary excretion of R (–) methamphetamine following use of nasal inhalers, *J. Anal. Toxicol.*, **12**, 255-259 (1988).
- 6) 長久保邦治: 脂肪族化合物Ⅲ(小竹無二雄監修, 大有機化学4), p.63-64, 朝倉書店, 東京(1959).
- 7) 漆原義之: 立体化学(小竹無二雄監修, 大有機化学1総論), p.69, 朝倉書店, 東京(1958).
- 8) 日本薬学会編: 薬毒物化学試験法と注解第4版, p. 289, 南山堂, 東京(1992).
- 9) Shimizu, H., Takemura, N., Ando, H., Morita, M. and Machida, K.: Mutagenic activity of N-nitroso-methamphetamine and N-nitrosoephedrine, *Cancer Lett.*, **21**, 63-68 (1983).
- (受付 1992年9月14日 受理 1993年3月1日)