REVIEW

質量分析の法化学への応用

Application of Mass Spectrometry to Forensic Chemistry

安達 美和*

Yoshikazu ADACHI

(Received February 10, 2004; Accepted March 10, 2004)

This paper reviews applications of mass spectrometry (MS) to forensic chemistry. Forensic chemistries have to cover the wide range of substances, and a court requests more sensitive and more reliable proof without limit. Thus MS is one of the most dependable technology for forensic chemistry. One of the most important field of forensic chemistry is analysis of drugs and toxicological substances. Especially, analysis of no-information samples so called general unknown screening (GUS) or systematic toxicological analysis (STA) is a challenging task for forensic chemists. The first topic is GUS of biological samples such as whole blood, plasma, urine, and stomach contents using MS. Gas-chromatography (GC)-MS occupied a position of "golden standard" of GUS for a long time. There is no doubt that LC-MS is currently competing with GC-MS to forensic chemistry. Though, developments of GUS procedure by LC-MS have just reported recently. Developments of GUS procedure by LC-MS are discussed about following points of view: interface types (electrospray ionization, ESI and atmospheric pressure chemical ionization, APCI); mass spectrometer (single quadrupole-MS, triplequadrupole-MS, tandem-MS, ion trap-MS, and time-of-flight-MS); mass spectral libraries; and chromatographic systems. Of course sample preparation or extraction is also essential for development of GUS, it lies outside of the scope of this review. Other forensic toxicological applications are discussed about following topics: GC-negative ion chemical ionization (NICI)-MS of benzodiazepines; LC-MS of gamma-hydroxybutyric acid (GHB); LC-inductively coupled plasma (ICP)-MS of phosphorus-containing amino acid type herbicides; LC-MS of quaternary ammonium herbicides; enantioselective analysis of methamphetamine and related compounds by capillary-electrophoresis (CE)-MS; and single-dose detection of hypnotic sedatives. The other main field of forensic chemistry, analysis of industrial product, is also discussed as follows: ICP-MS of glass fragments, metal fragments of bullet, and dyes; LC-ICP-MS and ion chromatography-ICP-MS of arsenic compounds; pyrolysis-GC-MS of rubber and plastics; and explosive analysis by supercritical fluid chromatography-MS, GC-MS, and LC-MS. As mentioned above, application of MS to many scientific fields and development of analytical science helped forensic chemistry. Applications of MS for forensic chemistry, particularly GUS by LC-MS, might made contributions to other field such as environmental, pharmaceutical, and industrial chemistry.

"Every Contact Leaves a Trace."
—Edmund Locard, M. D., 1910, France
the First Forensic Scientist

1. はじめに

裁判で証拠となりうる物体の化学分析を行い、法を執行する際の判断材料を提供するのが法化学の役目である。

法化学の最終目標は大きく分けると物質同定と異同識別になる。物質同定とはその物質が何であるかを化学的に証明することであり、その結果がそのまま証拠となるような鑑定である。例えば、白色粉末が麻薬の塩酸コカインであることを証明したり、血液から睡眠薬を検出するなどが挙げられる。

一方、異同識別とは物質と物質の類似性・同一性を評価することである。冒頭に掲げた *Locard's Exchange Princi-*

ple が犯罪立証の基本であり、二つの物質の同一性を証明することで人と物、物と物の接触を証明するのが異同識別である。例えば、スコップに付着した土砂と遺体の埋められていた場所の土砂との異同識別や、侵入経路で割られたガラスと被疑者の衣服に付着したガラス片との異同識別などが行われる。逆に二つの物質が異なるという結果で供述の嘘を証明する場合もある。

このように法化学の対象となる物質は幅広く、裁判ではより少ない試料から、より正確な立証を求める傾向が強くなっている。したがって、物質同定・異同識別いずれの目的でも高感度で確実な分析法が必要であり、質量分析は最も有力な手法の一つである。

本論では筆者の行っている液体クロマトグラフィー—質量分析による生体試料の薬物・毒物分析法の開発を中心に、質量分析の法化学への応用例を紹介する。

質量分析と組み合わせる分離手法として液体クロマトグラフィー (liquid chromatography, LC), ガスクロマトグラフィー (gas chromatography, GC), キャピラリー電気泳動 (capillary electrophoresis, CE), イオンクロマトグ

* 北海道警察本部刑事部科学捜査研究所 (〒060-8520 札幌市中央区北2条西7丁目)
Forensic Science Laboratory, Hokkaido Police Headquarters (Kita 2, Nishi 7, Chuoh-ku, Sapporo 060-8520, Japan)

ラフィー (ion chromatography, IC), 超臨界流体クロマトグラフィー (supercritical fluid chromatography, SFC) を扱う。また、イオン化法として電子イオン化 (electron ionization, EI), 化学イオン化 (chemical ionization, CI), 負イオン化学イオン化 (negative ion chemical ionization, NCI), エレクトロスプレーイオン化 (electrospray ionization, ESI), 大気圧化学イオン化 (atmospheric pressure chemical ionization, APCI), および高周波誘導結合プラズマ (inductively coupled plasma, ICP) を扱い、質量分析法としてシングル四重極質量分析 (single quadrupole-MS, QMS), タンデム質量分析 (triple quadrupole-MS or tandem-MS, MS/MS), イオントラップ質量分析 (ion trap-MS, ITMS), および飛行時間型質量分析 (time-of-flight-MS, TOF-MS) を扱う。

2. 質量分析による生体試料の薬物・毒物分析

生体試料から薬物・毒物を分析することは法化学の主要業務の一つである。法化学における生体試料の分析には一般的な分析化学とは異なる次のような困難が付きものである。

(1) 検出すべき物質が不明

犯罪者は一般に犯罪が行われたことを隠そうとするものであり、その手口も同様である。したがって、犯罪に使用した物質が何であるかが事前にわからないまま分析を始めるなければならないことは法化学では日常的である。しかも、化学物質は何も使われていないかもしれない。

アルコールなどの高揮発性有機化合物、ヒ素や鉛などの金属毒、青酸やアジ化物などの低分子イオン、医療用薬物、乱用・違法薬物、農薬、植物毒、各種の化学薬品など、生体試料に絞っても法化学の対象となる物質は幅広い。また、試料の量も限られていることが多い。そのため、少ない試料からできるだけ幅広い分析を行う必要がある。

(2) 腐敗などで抽出や分析が困難

腐敗した血液や臓器では、製薬会社で開発した新鮮な血しょう中の薬物分析法をそのまま利用できないことが多い。また、異物の混入された食品や胃内容物など試料マトリクスが多様であり、その都度、手法開発が必要な場合もある。

(3) ブランク試料が入手できない

被害者の尿や血液が生前に採取して保存されていたという例を筆者は経験したことがない。医薬品開発のように投与前後の試料を直接比較できる場合であれば選択性の低い手法、例えば単一波長の紫外線検出器付き LC などでも検出・定量が可能である。一方、法化学は同一人からのブランク試料が入手できないため、より厳密な証明が必要となる。

(4) 法廷で証拠として活用されなければならない

裁判の精緻化が進んだため、証拠として活用されるためには、例えば GC 分析する物質によっては水素炎イオン化検出器よりも窒素・リン検出器 (NPD), NPD よりも MS, というようにより特異性・選択性の高い手法で分析した結

果が求められる。また、複数の分析手法を組み合わせる結果をクロスチェックすることも重要である。

2.1 生体試料の薬毒物分析—未知試料のスクリーニング

限られた量の試料からできるだけ幅広い分析を行うことは法化学的薬物・毒物分析 (General Unknown Screening, GUS または Systematic Toxicological Analysis) と呼ばれている。GUS には高感度で汎用性の高い分析手法が必要であり、イムノアッセイや呈色反応といった方法のほか、LC^{1)~3)} や GC^{4), 5)} またはその併用⁶⁾ による GUS も報告されている。これらの手法で陽性となった物質について、MS や赤外吸収スペクトル (IR) などの証明力の高い分析法で確認とクロスチェックを行う。

一方、MS を始めから用いるとスクリーニングを行いつつながら高精度の確認も行えるというメリットがあるため、GUS には MS を用いるのが現在の主流となりつつある。本項では質量分析による GUS について解説する。なお、GUS 開発では試料の抽出・精製法の最適化が分析法と同様に重要であるが、本総説の範囲を超えられるので割愛する。

2.1.1 GC-MS による GUS 現在最も完成度の高い質量分析装置は GC-MS であることに異論はあるまい。GC-MS は GC による高い分離能力と EI 質量スペクトルの高い再現性・互換性により GUS における Golden Standard の地位を確立⁷⁾している。

Pfleger らは法化学的試料について抽出条件や誘導体化条件の検討、質量スペクトルとリテンションインデックス (Retention Index, RI) データを蓄積し、成書⁸⁾にまとめている。さらに、スペクトルライブラリは各社の GC-MS 装置対応のものが市販されている。この一連の成果は法化学者にとってバイブルともいえるべきものであり、現在も Maurer を中心に^{9), 10)}精力的にデータが追加・更新されている。

2.1.2 LC-MS による GUS GC-MS が GUS において確固たる地位を築く一方で、法化学者たちは GC で分析できない物質との格闘に明け暮れたといっても過言ではない。薄層クロマトグラフィーや LC で分取した物質を直接導入の質量分析で証明した例もある。あるいは、誘導体化試薬と条件の詳細な検討により、GC 分析可能になった物質も数多く、現在もこの種の報告は法化学の論文としては最も一般的なアプローチの一つである。

しかし、「使い物になる LC-MS が開発されるまで棚上げ」されていた物質も少なくない。筆者の主観では LC-MS が法化学的要求に応えられる水準に達してから 10 年ほどであり、近年の LC-MS による分析法開発の報告は増加の一途である。しかし、LC-MS による GUS 法開発は GC-MS ほどには進んでおらず、発展途上である^{11)~18)}。これには質量スペクトルの再現性と機種依存性、物質による質量スペクトルの変化など、EI 質量スペクトルによるユニバーサルライブラリに比べると困難が大きいイメージが根強いためのようである。また、GC の RI に相当する

データの蓄積も不十分である。LC にはフォトダイオードアレイ、紫外線、蛍光、屈折率などの光学検出器による分析事例の蓄積という膨大な財産がある。しかし、多くの LC 条件は高濃度の不揮発性塩を溶離液に用いているため LC-MS にそのまま適用できるものは少ない。

そこで LC-MS による GUS 開発には以下のような八つの方針が考えられる。

これらの基本方針に基づいて筆者の開発した GUS 法について概説する。分析条件などの詳細は既報^{19)~22)}を参照されたい。

方針 (1) LC の溶離液条件を LC-MS 用インターフェースに適したものにす

溶離液は酢酸アンモニウム (10 mM, pH 6.8)/メタノール系とした。LC 用メタノールはアセトニトリルに劣る溶出力をもち、アセトニトリルよりも価格が安い。酢酸アンモニウムは一部のイオン化しにくい物質のイオン化を助ける働きがある。酢酸アンモニウムを添加すると ESI ポジティブモードでアルカリ金属イオン付加型の分子量関連イオンがほとんど検出されなくなり、プロトン付加型の分子量関連イオンのみになる例が多い。その結果スペクトルの無用な複雑化を防ぎ、検出感度の向上も期待できる。

方針 (2) LC の分析結果を RI に相当する指標に変換する

RI 用標準物質と目的物質を同一条件で LC 分析し、溶出時間を相対化して RI を算出した。これにより、カラムの交換や検出器の追加などによる溶出時間の変動に対応できるようになる。また、事前に RI 標準物質をさまざまな LC 条件で分析し、RI 値と溶出時間をグラフ化しておけば LC 条件の変更が容易になる²³⁾。

例えば、GUS で検出した物質をターゲットとして多検体を処理する場合、同じ条件で分析を繰り返すよりもターゲットに最適化した条件に切り替えた方がスループットを向上できる。あるいは、定量条件の検討を行う際にターゲットの RI 値を参考にしながら内部標準物質を選択できるなど、RI 値を算出しておくメリットは大きい。

方針 (3) できるだけ広い極性範囲を網羅できる LC 条件を設定する

広範囲な分析を行うためにオクタデシルシリカゲル系 (C₁₈) のカラムによる直線グラジエント (45 分でメタノール 10% から 90% まで) の LC 条件を選択した。LC-MS による分析法開発はハイスループット・高感度化を目指して極限まで最適化するのが現在の流行である。しかし、このような手法開発は広範囲な物質検索を目的とする法化学のニーズとは逆の観点であり、ハイスループット化にはある程度目をつぶることこそが「法化学への最適化」である。

方針 (4) できるだけ幅広い物質に適用できる MS インターフェースを選択すること

広い極性に対応可能な ESI を選択した。APCI は極性の

低い物質で ESI よりも感度がよいことが報告されているが、極性の低い物質には GC 分析で対応可能なものも多いことを考慮した。

方針 (5) できるだけ証明力の高い質量スペクトルの取得を目指す

できるだけ高い証明力を目指すため、QMS による分子量関連イオンの取得 (と溶出時間の一致) に加えて、構造情報を得るためにフラグメントイオンも同時に検出することとした。すなわち、コーン電圧 (+20 V, +60 V, -20 V, -60 V) を切り替えながら分子量関連イオンとインソースフラグメンテーションによるフラグメントイオンを検出する質量分析条件を設定した。ポジティブモードとネガティブモードで感度が大きく異なる物質にも対応可能であり、両モードで検出可能な物質では、より多くの情報で結果を補強することができる。ESI を選択したのは APCI よりも多くのフラグメントイオンが得られやすいことも理由の一つである。

MS/MS や ITMS による高選択の高感度定量も LC-MS の流行である。しかし、多チャンネルの選択反応モニタリング (multiple reaction monitoring, MRM) は特定イオンだけをモニターするため、仮に目的物質と同じ前駆イオン-生成イオンのペアが検出されても、同時に他の薬毒物由来のイオンが検出されないということを証明できない。また、プロダクトイオンスキャン法でも前駆イオンの指定数には限りがあるため、幅広い物質に対応するには複数回の分析が必要である。さらに、MRM、プロダクトイオンスキャンともに分析前に条件設定しなければならないため、想定外の物質には対応できない。スキャン分析であれば、たとえライブラリ登録外の物質でも何らかのイオンを捕らえて犯罪の手がかりをつかむことも可能である。そのため、GUS ではスキャン分析を避けることはできない。

方針 (6) 質量スペクトルの再現性を評価する

質量スペクトルの再現性はスペクトルライブラリ構築に欠かせない条件である。ESI で得られるスペクトルは溶離液条件や分析する物質の絶対量でフラグメントイオンの強度比が変動した。しかし、フラグメントイオンの組み合わせまでは変化しなかったため、溶出時間と複数のフラグメントイオンを確認することで物質の同定には支障はないものと判断した。これは、一つの物質から得られるフラグメントイオンの強度比を 100% と 50% の 2 種類に数値化することで機種やイオン化インターフェースの違いを超えて質量スペクトルの照合が可能であるという Kienhuis と Geerdink の報告²⁴⁾にも裏づけられている。

方針 (7) 質量スペクトルの互換性を評価する

質量スペクトルの互換性は重要な要素である。今回のスペクトルライブラリ作成は多くの科学捜査研究所・研究室で配備している装置を使用しており、同一機種 2 台 (札幌市と北見市に設置) の間でデータの交換・ライブラリの交

換をした結果、物質同定に支障は見られなかった。さらに、同型機を配備している他の県警科学捜査研究所に提供したスペクトルライブラリでも同様な結果が得られている。したがって、国内の法化学的用途には十分に利用可能と考えられる。

方針 (8) 同一条件下の分析事例を蓄積する

データの蓄積量は GUS の評価を決める最重要事項である。数種～数十種類の物質データでは手法の有効性をデモンストレーションするだけであり、実用的ライブラリを備えた GUS とは言えない。筆者のスペクトルライブラリには 400 以上の物質について 1100 点以上のスペクトルを登録してある。GC-MS 用に市販されている EI スペクトルライブラリには 10 万件以上の登録スペクトルを誇るものもある。これは物質を分類せず、GC 分析可能な物質であれば何でも登録してあるためであり、実際の業務で繰り返し参照するのはその一部に限られる。

筆者のライブラリは GUS という特定用途に絞り、過去の事例や薬効を考慮して物質を選択・登録してあるので活用効率は GC-MS 用の大規模ライブラリに遜色ないものとなっている。

筆者の調査した範囲では、現在国内で LC-MS による GUS を報告しているグループは見当たらないので海外の状況を紹介する。

2.1.3 QMS による GUS LC-MS による GUS で最も早く成果を報告したのは Marquet のグループ²⁵⁾と思われる。同グループは QMS によりインソースフラグメンテーション条件（オリフィス電圧）を 3 種類切り替えて一つの物質から複数のスペクトルを得、それを合算して再構築スペクトルを得ることを提唱した^{26), 27)}。再構築したスペクトルは分子量関連イオンと複数のフラグメントイオンを示し、ちょうど EI スペクトルと CI スペクトルを足し合わせたようなイメージになる。これをライブラリに登録して検索を行うのである。登録物質数は 1300 以上である。実際のデータ解析でスペクトルの合算を行う作業は一般の LC-MS 用ソフトウェアであれば煩雑な手作業になるはずであるが、専用ソフトウェアの開発により克服されている。再構築スペクトルライブラリによる検索は筆者の GUS の¹⁹⁾ような「ふるい落とし作業」を最小限に抑えることができる。さらにその再構築スペクトルによる GUS 法、GC-MS、および LC-フォトダイオードアレイ検出器による GUS 法の 3 手法で同一試料を分析し、結果の比較²⁸⁾を報告している。これによると 3 手法それぞれに得手不得手の物質があり、どれか一つですべてをカバーできるという方法はない。

Rittner ら²⁹⁾も QMS のインソースフラグメンテーション条件（スキマー電圧）を 2 種類切り替えて一つの物質から二つのスペクトルを得、スペクトルライブラリ構築を報告している。同報告では 70 種の精神活性物質について LC-MS による GUS を開発し、活用例も報告している。し

かし、ネガティブモードのデータを取得していないことは酸性薬物のスクリーニングに支障をきたすおそれがあり、登録薬物数を増やすことも必要であろう。

Lips ら³⁰⁾も QMS を用いたスペクトルライブラリを報告している。彼らはインソースフラグメンテーション条件（フラグメンター電圧）を各スキャン (m/z 50~500) ごとに直線的に上昇 (voltage-ramp) させてフラグメントイオンを生成させる手法で 40 種の薬物をライブラリ登録した。調べた限りではフラグメンター電圧を ramp させる手法を報告しているのは Lips のみであり、筆者を含めた他のグループは段階的に変化させる (step) 手法をとっている。他の機種で検討した結果、Marquet ら²⁶⁾は ramp 法よりも step 法の方がよい結果が得られたとしている。

Weinmann のグループ³¹⁾は QMS によるインソースフラグメンテーション条件（オリフィス電圧）を 3 段階に変化させてスペクトルを取得し、400 物質のライブラリを報告している。彼らの分析モードはポジティブのみであるので、バルビツール酸系睡眠薬や非ステロイド系消炎鎮痛剤などの重要な酸性薬物に対応が困難であるという難点があるのは本人たちも認めている。

このように QMS による GUS は最初に開発が始まったため、最も充実したライブラリを構築している。低用量薬物の中には QMS による GUS では感度が不足であるというものがあり、他法への拡張などの模索も始まっている。しかし、法廷での証明力や想定外物質への対応力を考慮すると、MS/MS の MRM 設定可能数がどれほど増大しても QMS（または MS/MS の QMS モード）によるスキャン分析を省略することはできない。

2.1.4 APCI による GUS GC-MS による GUS 開発の第一人者である Maurer のグループも LC-MS による GUS 開発に着手し、500 件以上登録した LC-MS 用スペクトルライブラリの実用化にこぎつづけている³²⁾。Maurer らは目的物質や分析条件によっては共存イオンによるイオン化抑制の少ない APCI 法が高感度分析を達成できるとし、特にハイスループット分析条件では効果的と報告している^{33), 34)}。

スペクトルの互換性については各イオン強度比が複数の標準物質の APCI スペクトルに合うように調整することで他機種でもライブラリの互換性を保てるとしている。報告に掲載された標準物質のスペクトルは分子量関連イオンが主で、フラグメントイオンの数は ESI スペクトルに比べると少ない傾向があり、フラグメントイオンの強度も小さいようである。

また、Maurer らの報告はいずれも特定薬物群ごとに LC 条件を 10 分程度に最適化しているため、厳密な意味でクロマトグラフィーも含めた GUS とは言い難い。

2.1.5 MS/MS による GUS Weinmann ら³⁵⁾は LC-MS/MS を用いて 500 以上の物質を登録したスペクトルライブラリを報告している。彼らはポジティブのプロダクトイオンスキャンモード下、四つのオリフィス電圧条件でプロダクトイオンを得て個別のライブラリに登録した。一

度に数種類の薬物を分析している。プロダクトイオンスキャンモードでの物質同定は高感度・高選択的という点で優れている。しかし、プリカーサーイオンは分析前に設定しておかねばならず、その設定数には限りがあるため、GUS という観点で分析を行うには多数回の分析を繰り返さねばならないという難点がある。

Gergov らは 400 物質の MS/MS ライブラリ³⁶⁾を構築している。同グループは次のような 2 段階の物質同定を行っている。1 回目の分析で QMS の選択イオンモニタリング (selected ion monitoring, SIM) モードで分析を行う。予想される溶出時間に目的物質の分子量関連イオンのピークが検出された場合に自動的にメソッドを生成し、2 回目の分析でプロダクトイオンスキャンモードに切り替えて同定する。これは Gergov らも煩雑なプロセスであることを認めている。1 回目の SIM 設定数には限りがあり、厳密な GUS とは言い難いが、Information-dependent analysis のさきがけとなる研究である。

Marquet らは自身の開発した QMS のスキャン分析による GUS では感度不足な物質への対応としてリニアイオントラップ型 MS/MS 装置を用いた Information-dependent analysis への拡張³⁷⁾を報告している。

Decaestecker ら³⁸⁾は QMS/TOF-MS 型の MS/MS を用いた GUS を報告している。QMS のスキャンモードでデータを取りつつ、一定以上のイオンを検出すると自動的に MS/MS モードに切り替えて TOF-MS によるプロダクトイオンスペクトルを得て物質を同定するという Information-dependent analysis の手法である。登録は 17 物質でライブラリと呼べる数ではなく、手法の条件設定と分析のデモンストレーションという意味合いの強い内容である。

Josefsson ら³⁹⁾は LC-MS/MS により 9 分という短時間の LC 設定で 61 物質について 70 以上の MRM を設定した GUS 例を報告している。

近年 MS/MS 装置の高性能化によりクロストーク現象 (設定した MRM が直前の MRM の干渉を受けること) を低く抑えることが可能になっている。Gergov のグループは LC-MS/MS の MRM で time window の分割なしで一度に 238 種の薬物をスクリーニングできると報告⁴⁰⁾している。これは MS/MS の MRM による高感度分析というメリットを損なうことなく広範囲な分析が可能になることを示すものであり、物質同定には再度の確認分析が必要ではあるものの、実用的な発展が期待される。

以上のように、MS/MS による GUS では分析対象物質の設定数に限りがあることよりも高感度分析を優先して MRM やプロダクトイオンスキャンを選択している。装置の高性能化で物質設定数の壁は低くなりつつあり、数回の分析で数百物質を MRM スクリーニングすることが現実味を帯びてきた。

Information-dependent analysis もこの分野で注目される技術であるが、要となる MS と MS/MS 切り替えのしきい値設定については検討の余地が多い。設定いかに

はノイズの多いデータだけが增大して QMS よりも検出下限が上がってしまう例もある。

Information-dependent-GUS の実用化には全体の標準的しきい値設定のほかに低用量睡眠導入剤などの特定物質ごとのしきい値設定も併用して重みづけを変える技術が必要になるであろう。

2.1.6 TOF-MS による GUS Gergov のグループは LC-TOF-MS による GUS (433 物質を登録) を報告している⁴¹⁾。この方法の利点としては、構造式から得られる精密質量を用いて標準品の入手できない物質でも高精度なスクリーニングを行えることが挙げられる。また、スキャン分析であるので想定外物質への対応も可能である。これらは TOF-MS の特長を活かした手法であるが、法化学的には標準品による最終確認が欠かせない。

さらに、精密質量による証明は分子量関連イオンの化学式までであり、法化学的最终確認としては不十分と考えられる。

2.1.7 ITMS による GUS Pihlainen のグループは ITMS で 14 種の薬物⁴²⁾を一斉分析する手法を報告している。登録薬物が少なく、手法の有効性の評価に重きを置いた報告となっている。検出と定量を同時に行うことを指向しているため、GUS として使うには 1 回の対象物質数をあまり増やせないという難点がある。

Baumann のグループ⁴³⁾は ITMS によるスペクトルライブラリで 600 物質以上の登録例を報告している。この報告は wideband excitation の有効性とスペクトルの再現性の評価に重きが置かれている。ライブラリはフローインジェクションで作成されており、LC について言及されているものの、分析例ではカラムに保持されなかった物質を MS/MS/MS 分析して同定しており、詳細は不明である。目的物質を MS/MS スペクトルまたは MS/MS/MS スペクトルにより同定しているため個別の分析のための基礎データとしては有効であると考えられるが、GUS としての利用は困難であろう。

2.1.8 GUS のクロマトグラフィー条件 ここまでに紹介した LC-MS による GUS の報告ではいずれも逆相モードのクロマトグラフィーを行い、ほとんどがアセトニトリルを溶離液に用いている。カラムは C₁₈、充填材の基材はシリカゲルが主で樹脂が基材のタイプを用いているのは少数である。pH は 3 程度の弱酸性が多い。溶出はシンプルな直線グラジエントが主流である。作業性や網羅性を考慮すると特殊な組成の溶離液や複雑なグラジエントは避けた方が賢明であろう。

興味深いのはゲル浸透クロマトグラフィー (gel permeation chromatography, GPC) 系の GUS を報告しているグループが見当たらないことである。シリカゲルに吸着しやすい陽イオン性の物質や C₁₈ カラムに保持されにくい高極性化合物は GPC による分離が有効な場合があり、GUS のための分離モードとして GPC は今後検討の価値があると考えられる。

2.2 生体試料の薬毒物分析—各論

法化学上特に重要な物質の分析法各論と今後法化学への応用が期待される分野の研究を紹介する。

2.2.1 ベンゾジアゼピン系化合物 (BZO) の質量分析

BZO は睡眠導入剤、精神安定剤、抗てんかん剤などの精神神経用剤として広く投与され、催眠鎮静作用を悪用した犯罪被害や中毒死などの例が多い。そのため BZO は法化学的に最も重要な医療用薬物群の一つであり、多数の報告や総説^{44), 45)}がある。BZO は従来のバルビツール酸系化合物よりも低用量で作用するため、より高感度な分析法が求められる。BZO にはハロゲンやニトロ基をもつものが多く、GC と組み合わせる質量分析には EI 法よりも NICI 法が有効⁴⁶⁾であることが知られている。Fitzgerald ら⁴⁷⁾は代表的な BZO の尿中代謝物についてイオン化法による感度の違いを比較し、EI・CI 法に比べて NICI 法は数倍から数千倍の高感度であることを報告している。Cairns らは全血と肝臓からアルプラゾラムとトリアゾラムを NICI で定量⁴⁸⁾する方法について報告している。

辰野ら⁴⁹⁾は BZO をサーモスプレーイオン化 (TSP) および APCI でイオン化し LC-MS で一斉分析する手法を開発している。Miki ら⁵⁰⁾は 22 種の BZO (代謝物を含む) についてカラムスイッチング LC-APCI/MS による一斉分析を報告している。この報告で検討した BZO では ESI よりも APCI の方が高感度であった。

筆者も BZO の分析は LC-MS 中心で行っており、今後 EI 法から LC-MS と GC-NICI-MS を中心にした方法に移行するであろう。

2.2.2 γ -ヒドロキシ酪酸 (γ -hydroxybutyric acid, GHB) の分析 GHB は 2001 年、麻薬に指定された乱用薬物である。生体試料の GHB 分析には以下のような困難がある。

γ -Butyrolactone (GBL) や 1,4-butanediol (BD) を摂取すると代謝により GHB を生成するにもかかわらず、GBL や BD は規制されていないため、摂取の判定には注意が必要である。GHB と GBL は pH によって相互変換するため、抽出法や分析条件には細心の注意が必要である。神経伝達物質の γ -アミノ酪酸も代謝により GHB を生成するため、定量分析が必要である。さらに、アルコール依存症や糖尿病患者は尿に高濃度の β -ヒドロキシ酪酸 (β -hydroxybutyric acid, BHB) を排泄する場合があるため、GHB との厳密な識別が必要であるが、従来の論文では十分に検討されていない。

従来生体試料の GHB 分析はトリメチルシリル化などの誘導体化をして GC-MS で分析する^{51), 52)}のが一般的であった。合田ら^{53), 54)}は GHB, GBL, BD, BHB について尿からの抽出条件を検討し、誘導体化なしで LC-MS による一斉分析を報告している。

2.2.3 覚せい剤と類似化合物の CE-MS CE は GC や LC に比べて開発から日が浅く、法化学への応用例⁵⁵⁾もまだまだ少ない。CE は試料消費が少なく、簡便な光学異性体分析や多検体のハイスループット分析などの利点があ

り、いずれの特長も法化学への応用が期待される。特に MS と組み合わせると高感度・高選択的な検出が可能となった CE-MS であれば、従来 GC-MS や LC-MS で行っていた分析の一部を CE-MS に置き換えることも可能となる。

Chinaka らは覚せい剤とその代謝物や構造類似化合物 (覚せい剤類) を CE で一斉分析する方法を開発し、各々の光学異性体分析へと拡張した^{56)~58)}。さらに、飯尾らは CE-MS による高感度・高選択的な覚せい剤類の一斉分析⁵⁹⁾と光学異性体の一斉分析⁶⁰⁾へと発展させた報告をしている。

2.2.4 農薬の分析 環境試料への残留試験という需要のため、農薬の微量分析法は早くから検討が繰り返されて多くの蓄積があり、GC, LC, および GC-MS⁶¹⁾で分析する手法が確立されている。

含リンアミノ酸系除草剤は一般用除草剤としても広く市販されているため、誤飲や自殺企図による分析機会が多い。この除草剤は熱に弱く、GC 分析・LC 分析いずれにも誘導体化が必要であるため、簡便な高感度分析法が求められている。磯部ら⁶²⁾はイオン交換クロマトグラフィーを ICP-MS に接続し、リンを選択的に検出して含リンアミノ酸系除草剤とその代謝物の高感度分析を報告している。

一方、4 級アンモニウム塩系除草剤のパラコート・ジクワットも含リンアミノ酸系除草剤と同様に法化学的需要は多く GC 分析が困難な農薬の一つである。従来この農薬は抽出物を還元してから GC-MS で分析⁶³⁾していた。近年揮発性イオンペア試薬を用いたイオンペアクロマトグラフィー-MS (ESI, APCI) による環境試料中の 4 級アンモニウム塩系除草剤の高感度分析法が相次いで報告^{64)~66)}され、今後法化学への応用が期待される。

2.2.5 ヒ素化合物の形態分析 ヒ素化合物は無機であればヒ酸 As(V)、亜ヒ酸 As(III)、有機ヒ素であればジメチルアルシン酸、モノメチルアルソン酸など多様な形態をとり、毒性や物性が大きく異なる。わが国の水質基準は全ヒ素の値であるため、ヒ素化合物の高感度分析の報告では全ヒ素の定量を志向している。ヒ素の検出と定量だけでなくその形態を明らかにすることは環境分野だけでなくヒ素化合物を悪用した犯罪を立証するためにも重要であり、注目される技術である。

ICP-MS による全ヒ素定量では塩化物イオンを多量に含む生体試料を分析すると分子イオン $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}$ が目的元素である ^{75}As に大きく干渉し、高感度分析が困難であるとされている。Inoue ら⁶⁷⁾は IC により分離した試料を ICP-MS に導入し ^{35}Cl の妨害を除去することと同時にヒ素化合物の形態を同時に分析することを報告している。また、LC で分離して ICP-MS に導入する手法^{68), 69)}や LC-MS (ESI) 法⁷⁰⁾も報告されている。

2.2.6 Single-Dose Detection への質量分析の応用 近年、対象物質の 1 回限りの摂取を証明する Single-Dose (または Single Exposure) Detection へ関心が寄せられている。というのは、薬物を悪用した性犯罪 (Drug Facil-

itated Sexual Assault, DFSA または Date-Rape などと呼ばれる) の証明法として注目されているからである。BZO は DFSA に使用される例が多く、GC-MS、特に NICI の応用対象として注目されている。

性犯罪の場合、犯行から事件通報まで時間が空くことが多く、被害者の血液はもちろんのこと尿からでも薬物を検出できない例がある。そこで“Alternative”試料として注目されるのが毛髪である。

Negrusz らはフルニトラセパム製剤⁷¹⁾やクロナゼパム製剤⁷²⁾を 1 回だけ摂取した被験者の毛髪から有効成分の原体とその代謝物を検出する方法について報告している。なお、NICI による分子量関連イオン(とその同位体イオン)の検出だけでは法化学的証明には不十分と考えられるため、重水素標識化合物を内部標準としている。

Kintz ら⁷³⁾はトリメチルシリル誘導体化後に GC-MS/MS を行うことにより毛髪中の GHB を検出・定量した事例を報告している。事件発生と思われる日から約 1 カ月を待って DFSA 被害者の毛髪を採取し、毛根から 3 mm ごとに切断して GHB を定量した結果、1 カ月前の部位だけ他の部位よりも GHB 濃度が高いことを確認して被害者がその時期だけ GHB を摂取したことを証明している。この場合も GHB の重水素化体を内部標準に用いている。

この分野は今後ますます重要性が高まるであろう。毛髪への薬物蓄積については従来乱用・違法薬物の摂取を証明するための研究が主体^{74), 75)}であったため、医療用である催眠鎮静剤などについてはどの程度蓄積されるか、また蓄積時の構造など十分なデータがないことが多い。今後は分析法の開発と基礎データの収集が必要である。LC-MS による毛髪分析の報告^{76)~78)}も徐々に始まっており、今後の発展が期待される。

3. その他の試料への質量分析の応用

薬毒物に限らず質量分析はさまざまな工業製品の分析にも応用されている。工業製品分析の場合には物質同定の結果だけではなく、他の分析手法との併用で異同識別の判断材料を提供するのが質量分析の目的となる。ここでは質量分析を応用して報告されたさまざまな工業製品の分析について紹介する。

工業製品は高度に品質管理されたものが多く、製品によっては主成分の分析による識別には限界がある。そのような場合には品質管理基準以下の微量な成分を分析することで原材料などのばらつきを評価し、異同識別の指標とする必要がある。あるいは、試料そのものが微細であるため、分析すべき成分の絶対量が少ない場合もある。このような場合には MS が重要な役割を担う。

3.1 ガラスの分析

フロントガラスやヘッドライトなどの自動車用ガラス、住宅の窓ガラス、ガラス瓶などの微細な破片は犯罪の重要な証拠である。ガラスは高度に品質管理された工業製品であるため、主成分を分析してもガラスの種類が判明するだけであり、十分な異同識別はできない。このような場合、

品質管理基準以下のごく微量の不純物を分析することが異同識別の重要な指標となる。この種の分析には従来原子吸光分析や ICP-発光分光分析が用いられてきた。より微細なガラス片試料に対応するには ICP-MS が有効と考えられる。鈴木ら^{79), 80)}は粉碎したガラス片をマイクロ波加熱により溶液化し、不純物として含まれる元素を ICP-MS で定量した。その結果、十数 mg 程度の微細ガラス片であっても異同識別可能であることを報告している。さらに Montero ら⁸¹⁾は 2 mg のガラス試料から ICP-MS で識別した事例を報告している。

3.2 金属弾丸の分析

金属弾丸の分析と言えば、発射時に弾丸に印象される腔せん痕(ライフルマーク)の比較による発射銃器の識別が映画などでもよく登場する。ライフルマークの対照が不可能な微細金属片の識別ではガラスの場合同様に微量不純物の分析が異同識別の重要な指標となる。

Keto⁸²⁾は弾丸に使用されている鉛中の微量成分を ICP-MS で定量する条件を検討し、8 元素を定量した。製造メーカーなどの比較を行った結果、微量成分分析が異同識別に有効であると報告している。Dufosse と Tournon⁸³⁾は ICP-MS で弾丸鉛片の分析を行い、微量成分分析だけでなく主成分である鉛の安定同位体比分析も異同識別の重要な指標となることを報告している。

3.3 染料・色素の分析

筆記具に使われるさまざまなインクの分析は従来薄相クロマトグラフィーや LC によって行われてきた。インクの発色成分は GC による分析の困難なものが多く、高感度分析を行うには LC-MS への拡張が必要である。大石⁸⁴⁾はボールペンインクの抽出物を LC-MS (ESI) で分析し、異同識別法を報告している。また、関本⁸⁵⁾は食品から筆記具まで幅広く使用されているタール色素について LC-MS (ESI) による分析法を報告している。

3.4 ゴム・プラスチックの分析

法化学でプラスチックなどの樹脂製品の鑑定に最も利用される分析法は IR である。しかし、一部のプラスチックには IR で判別困難なものがあり、そのような試料では急速加熱装置付きのガスクロマトグラフィー—質量分析(pyrolysis GC-MS, PyGC-MS)が利用される。また、ゴムのよう弾性があるカーボンブラックを多量に含む試料も IR 用の試料調製が困難である場合が多いため、PyGC-MS が利用される。

急速加熱装置で 500~600℃に熱するとプラスチック・ゴムなどは熱分解し、揮発性の分解物を生じる。この分解物を GC-MS に導入することで物質の定性を行うことが可能である。また、200℃程度に加熱することでプラスチック本体を破壊することなく揮発性の添加物だけを GC-MS に導入することも可能である。PyGC-MS は塗膜の異同識別⁸⁶⁾、タイヤゴムの異同識別⁸⁷⁾、粘着テープの異同識別^{88)~91)}など、さまざまな分野に応用されている。

3.5 火薬・爆薬の分析

爆発物の分析において、火薬・爆薬成分を特定すること

は重要である。しかし、爆発後の破片は微細であり、火薬・爆薬成分を検出するには高感度分析法が必須である。火薬・爆薬成分のうち、硝酸塩などの無機成分はICやX線回折などの分析法を用い、有機成分の分析はMSが中心になる。

従来ニトロ化合物などの有機爆薬成分の検出には電子捕獲検出器や窒素・リン検出器を接続したGCを用いていたが、証明力の点で現在は質量分析の利用が中心となっている。McAvoyら⁹²⁾はSFCをAPCI/MSに接続した装置でニトロ化合物の一斉分析を報告している。SigmanとMa⁹³⁾はEI, PCI, NICIの3種のイオン化法でトリニトロトルエン（TNT爆薬）などのベンゼン誘導体を一斉分析し、検出下限の比較結果を報告している。ZhaoとYinonは⁹⁴⁾ニトログリセリンなどの爆薬成分をLC-MSでESIとAPCIを併用して検出する手法を報告している。爆薬成分はそれ自身が熱に弱くて分解しやすいため、GC分析では注入口温度をぎりぎりまで下げ、カラムも通常より短く切断したものを使うなどの技術を用いて高感度分析を達成していた。今後は試料の熱負荷の点でGC、GC-MSよりも有利なLC-MSの応用が進むであろう。

3.6 界面活性剤の分析

界面活性剤は身近な化学製品であり、食品への異物混入や自殺企図など法化学的試料となりやすい。界面活性剤はGC-MSでの分析が困難なものが多く、LC-MSの応用が期待される。Nishikawaら⁹⁵⁾は家庭用に用いられる主な界面活性剤の抽出法と分析法について詳細な検討を行い、LC-MSおよびLC-MS/MSによる分析法を報告した。筆者ら⁹⁶⁾は食器用洗剤63点を入手して分析し、LC-MS単独で99%の異同識別が可能であることを報告している。

4. 結 語

機器分析法の開発・改良とともに裁判の精緻化も進んでいる。法化学者はより少ない証拠から、より確かな立証を求められる。従来不可能だった分析が可能になり、従来検出できなかった低濃度の物質が検出可能になった。その中心的役割を担ってきた技術の一つが質量分析である。質量分析が法化学にどれほど貢献しているか、筆者の把握している範囲でしか紹介できなかったが、このような世界があることをご理解いただく手助けになればと思う。本論で紹介してきた質量分析の応用はほんの一部に過ぎず、克服すべき課題も数多い。

法化学の適用範囲は広く、課題も多いが、環境、食品、工業製品、医療、製薬などの分析技術をそのまま適用できる例も少なくない。したがって、他の分野で完成度の高い手法が確立されていれば、法化学的な研究開発をやり直す必要性を最小限に抑えることができる。質量分析法の発展と分析「科学」の発展こそ法化学者が求めてやまないものであり、逆に法化学の発展が他の分野に恩返しをできるなら大きな喜びである。LC-MSによるGUS開発はまだ端緒についたばかりであり、決定的な手法の確立には至っていないものの、徐々に目指す方向は見えつつある。LC-MSに

よるGUSは環境、創薬、工業製品、ドーピングコントロールなどの分野への応用が可能であり、将来その手法が広く用いられるようになれば幸いである。

文 献

- 1) M. Bogusz and M. Wu, *J. Anal. Toxicol.*, **15**, 188 (1991).
- 2) D. W. Hill and A. J. Kind, *J. Anal. Toxicol.*, **18**, 233 (1994).
- 3) S. P. Elliott and K. A. Hale, *J. Anal. Toxicol.*, **22**, 279 (1998).
- 4) O. H. Drummer, S. Horomidis, S. Kourtis, M. L. Syrjanen, and P. Tippet, *J. Anal. Toxicol.*, **18**, 134 (1994).
- 5) I. Rasanen, I. Kontinen, J. Nokua, I. Ojanperä, and E. Vuori, *J. Chromatogr. B*, **788**, 243 (2003).
- 6) D. S. T. Lo, T. C. Chao, S. E. Ng-Ong, Y. J. Yao, and T. H. Koh, *Forensic Sci. Int.*, **90**, 205 (1997).
- 7) H. H. Maurer, *J. Chromatogr.*, **580**, 3 (1992).
- 8) K. Pfleger, H. H. Maurer, and A. Weber (Eds.), "Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites," Part 1-4, Wiley-VCH, Weinheim (2000).
- 9) D. Springer, G. Fritsch, and H. H. Maurer, *J. Chromatogr. B*, **793**, 331 (2003).
- 10) R. F. Staack, G. Fritsch, and H. H. Maurer, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 971 (2003).
- 11) H. Hoja, P. Marquet, B. Verneuil, H. Lotfi, B. Pénicaud, G. Lachâtre, *J. Anal. Toxicol.*, **21**, 116 (1997).
- 12) H. H. Maurer, *J. Chromatogr. B*, **713**, 3 (1998).
- 13) W. M. A. Niessen, *J. Chromatogr. A*, **794**, 407 (1998).
- 14) A. Poletti, *J. Chromatogr. B*, **733**, 47 (1999).
- 15) P. Marquet and G. Lachâtre, *J. Chromatogr. B*, **733**, 93 (1999).
- 16) P. Marquet, *Ther. Drug Monit.*, **24**, 125 (2002).
- 17) P. Marquet, *Ther. Drug Monit.*, **24**, 255 (2002).
- 18) D. Thieme and H. Sachs, *Anal. Chim. Acta*, **492**, 171 (2003).
- 19) 安達美和, 高橋知行, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **52**, 39 (2004).
- 20) 安達美和, 梅谷宏二郎, 高橋知行, *鑑識科学*, **6**(Suppl.), 48 (2001).
- 21) 安達美和, 富岡なおこ, 高橋知行, *鑑識科学*, **7**(Suppl.), 54 (2002).
- 22) 安達美和, "Abstracts of Biological Mass Spectrometry Conference 2003," 2003 July 6-9, Hyogo, Japan, p. 43 (2003).
- 23) 安達美和, 高橋知行, 日本分析化学会第52年会講演要旨集, p. 411 (2003).
- 24) P. G. M. Kienhuis and R. B. Geerdink, *J. Chromatogr. A*, **974**, 161 (2002).
- 25) P. Marquet, J. L. Dupuy, G. Lachâtre, B. Shushan, E. Duchoslav, C. Monasterios, P. Ilisieu, and J. Anacleto, American Society of Mass Spectrometry, WPI-345, 1998 June 1-3, Orlando, FL, U.S.A.
- 26) P. Marquet, N. Venisse, É. Lacassie, and G. Lachâtre, *Analisis*, **28**, 925 (2000).
- 27) N. Venisse, P. Marquet, E. Duchoslav, J. L. Dupuy, and G. Lachâtre, *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 7 (2003).
- 28) F. Saint-Marcoux, G. Lachâtre, and P. Marquet, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **14**, 14 (2003).
- 29) M. Rittner, F. Pragst, W.-R. Bork, and J. Neumann, *J. Anal. Toxicol.*, **25**, 115 (2001).
- 30) A. G. A. M. Lips, W. Lameijer, R. H. Fokkens, and N. M. M. Nibbering, *J. Chromatogr. B*, **759**, 191 (2001).
- 31) W. Weinmann, A. Wiedemann, B. Eppinger, M. Renz, and M. Svoboda, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **10**, 1028 (1999).
- 32) H. H. Maurer and A. Weber, "APCI and Electrospray

- LC-MS Library of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites," 1st rev., Agilent Technologies, Palo Alto (2003).
- 33) H. H. Maurer, C. Kratzsch, T. Kraemer, F. T. Peters, and A. A. Weber, *J. Chromatogr. B*, **773**, 63 (2002).
 - 34) C. Kratzsch, F. T. Peters, T. Kraemer, A. A. Weber, and H. H. Maurer, *J. Mass Spectrom.*, **38**, 283 (2003).
 - 35) W. Weinmann, N. Lehmann, M. Renz, A. Wiedemann, and M. Svoboda, *Problems of Forensic Sciences*, **42**, 202 (2000).
 - 36) M. Gergov, J. N. Robson, E. Duchoslav and I. Ojanperä, *J. Mass Spectrom.*, **35**, 912 (2000).
 - 37) P. Marquet, F. Saint-Marcoux, T. N. Gamble, and J. C. Y. Leblanc, *J. Chromatogr. B*, **789**, 9 (2003).
 - 38) T. N. Decaestecker, K. M. Clauwaert, J. F. Van Bocxlaer, W. E. Lambert, E. G. Van den Eeckhout, C. H. Van Peteghem, and A. P. De Leenheer, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **14**, 1787 (2000).
 - 39) M. Josefsson, R. Kronstrand, J. Andersson, and M. Roman, *J. Chromatogr. B*, **789**, 151 (2003).
 - 40) M. Gergov, I. Ojanperä, and E. Vuori, *J. Chromatogr. B*, **795**, 41 (2003).
 - 41) M. Gergov, B. Boucher, I. Ojanperä, and E. Vuori, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **15**, 521 (2001).
 - 42) K. Pihlainen, E. Sippola, and R. Kostianen, *J. Chromatogr. A*, **994**, 93 (2003).
 - 43) C. Baumann, M. A. Cintora, M. Eichler, E. Lifante, M. Cooke, A. Przyborowska, and J. M. Halket, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **14**, 349 (2000).
 - 44) O. H. Drummer, *J. Chromatogr. B*, **713**, 201 (1998).
 - 45) O. H. Drummer, *J. Chromatogr. B*, **733**, 27 (1999).
 - 46) H. H. Maurer, *Ther. Drug Monit.*, **24**, 247 (2002).
 - 47) R. L. Fitzgerald, D. A. Rexin, and D. A. Herold, *J. Anal. Toxicol.*, **17**, 342 (1993).
 - 48) E. R. Cairns, B. R. Dent, J. C. Ouwerkerk, and L. J. Porter, *J. Anal. Toxicol.*, **18**, 1 (1994).
 - 49) 辰野道昭, 西川眞弓, 土橋 均, 五十嵐一雄, 糟谷史代, 福井巳芳, *衛生化学*, **42**, 248 (1996).
 - 50) A. Miki, M. Tatsuno, M. Katagi, M. Nishikawa, and H. Tsuchihashi, *J. Anal. Toxicol.*, **26**, 87 (2002).
 - 51) R. R. McCusker, H. Paget-Wilkes, C. W. Chronister, B. A. Goldberger, and M. A. ElSohly, *J. Anal. Toxicol.*, **23**, 301 (1999).
 - 52) F. J. Couper and B. K. Logan, *J. Anal. Toxicol.*, **24**, 1 (2000).
 - 53) 合田明永, 福島 直, *鑑識科学*, **6**(Suppl.), 61 (2001).
 - 54) 合田明永, 福島 直, *鑑識科学*, **7**(Suppl.), 34 (2002).
 - 55) F. von Heeren and W. Thormann, *Electrophoresis*, **18**, 2415 (1997).
 - 56) S. Chinaka, S. Tanaka, N. Takayama, K. Komai, T. Ohshima, and K. Ueda, *J. Chromatogr. B*, **749**, 111 (2000).
 - 57) S. Chinaka, R. Iio, S. Tanaka, N. Takayama, K. Komai, T. Ohshima, and K. Ueda, *Jpn. J. Forensic. Toxicol.*, **21**, 29 (2003).
 - 58) 地中 啓, 飯尾麗子, 田中星司, 高山成明, 早川和一, *鑑識科学*, **9** (2004), in press.
 - 59) 飯尾麗子, 地中 啓, 田中星司, 高山成明, *鑑識科学*, **6**, 21 (2001).
 - 60) R. Iio, S. Chinaka, S. Tanaka, N. Takayama, and K. Hayakawa, *Analyst*, **128**, 646 (2003).
 - 61) T. Frenzel, H. Sochor, K. Speer, and M. Uihlein, *J. Anal. Toxicol.*, **24**, 365 (2000).
 - 62) 磯部優子, 東川佳靖, 渡邊誠也, 大津留修, 角田紀子, *鑑識科学*, **4**, A21 (2000).
 - 63) 角田紀子, 大津留修, *衛生化学*, **35**, 73 (1989).
 - 64) R. Castro, E. Moyano, and M. T. Galceran, *J. Chromatogr. A*, **830**, 145 (1999).
 - 65) M. Takino, S. Daishima, and K. Yamaguchi, *Anal. Sci.*, **16**, 707 (2000).
 - 66) R. Castro, E. Moyano, and M. T. Galceran, *J. Chromatogr. A*, **869**, 441 (2000).
 - 67) Y. Inoue, K. Kawabata, H. Takahashi, and G. Endo, *J. Chromatogr. A*, **675**, 149 (1994).
 - 68) 東川佳靖, 数井優子, 大津留修, *鑑識科学*, **6**(Suppl.), 41 (2001).
 - 69) Agilent Technologies, Technical Information, TI15F1D 2-008 (1998).
 - 70) N. Shimizu, Y. Inoue, S. Daishima, and K. Yamaguchi, *Anal. Sci.*, **15**, 685 (1999).
 - 71) A. Negrusz, C. Moore, D. Deitermann, D. Lewis, K. Kaleciak, R. Kronstrand, B. Feeley, and R. S. Niedbala, *J. Anal. Toxicol.*, **23**, 429 (1999).
 - 72) A. Negrusz, A. M. Bowen, C. M. Moore, S. M. Dowd, M. J. Strong, and P. G. Janicak, *J. Anal. Toxicol.*, **26**, 471 (2002).
 - 73) P. Kintz, V. Cirimele, C. Jamey, and B. Ludes, *J. Forensic Sci.*, **48**, 195 (2003).
 - 74) W. A. Baumgartner, V. A. Hill, and W. H. Blahd, *J. Forensic Sci.*, **34**, 1433 (1989).
 - 75) A. Miki, M. Katagi, and H. Tsuchihashi, *J. Health Sci.*, **49**, 325 (2003).
 - 76) T. Toyo'oka, M. Kanbori, Y. Kumaki, T. Oe, T. Miyahara, and Y. Nakahara, *J. Anal. Toxicol.*, **24**, 194 (2000).
 - 77) R. Kronstrand, I. Nyström, M. Josefsson, and S. Hodgins, *J. Anal. Toxicol.*, **26**, 479 (2002).
 - 78) A. Miki, M. Katagi, and H. Tsuchihashi, *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 95 (2003).
 - 79) 鈴木康弘, 杉田律子, 鈴木真一, 丸茂義輝, *分析化学*, **46**, 825 (1997).
 - 80) Y. Suzuki, R. Sugita, S. Suzuki, and Y. Marumo, *Anal. Sci.*, **16**, 1195 (2000).
 - 81) S. Montero, A. L. Hobbs, T. A. French, and J. R. Almirall, *J. Forensic Sci.*, **48**, 1101 (2003).
 - 82) R. O. Keto, *J. Forensic Sci.*, **44**, 1020 (1999).
 - 83) T. Dufosse and P. Tournon, *Forensic Sci. Int.*, **91**, 197 (1998).
 - 84) 大石正美, 日本鑑識科学技術学会第6回学術集会講演要旨集, p. 48 (2000).
 - 85) 関本 勇, 日本鑑識科学技術学会第6回学術集会講演要旨集, p. 49 (2000).
 - 86) B. K. Kochanowski and S. L. Morgan, *J. Chromatographic Sci.*, **38**, 100 (2000).
 - 87) 東川佳靖, 鈴木真一, 鈴木康弘, 丸茂義輝, 科学警察研究所報告法科学編, **45**, 96 (1992).
 - 88) 倉田正治, 伊與泉剛, 科学警察研究所報告法科学編, **46**, 55 (1993).
 - 89) 倉田正治, *分析化学*, **47**, 429 (1998).
 - 90) P. Maynard, K. Gates, C. Roux, and C. Lennard, *J. Forensic Sci.*, **46**, 280 (2001).
 - 91) M. Sakayanagi, Y. Konda, K. Watanabe, and Y. Horigaya, *J. Forensic Sci.*, **48**, 68 (2003).
 - 92) Y. McAvoy, K. Dost, D. C. Jones, M. D. Cole, M. W. George, and G. Davidson, *Forensic Sci. Int.*, **99**, 123 (1999).
 - 93) M. E. Sigman and C.-Y. Ma, *J. Forensic Sci.*, **46**, 6 (2001).
 - 94) X. Zhao and J. Yinon, *J. Chromatogr. A*, **977**, 59 (2002).
 - 95) M. Nishikawa, M. Katagi, A. Miki, and H. Tsuchihashi, *J. Health Sci.*, **49**, 138 (2003).
 - 96) 安達美和, 高橋知行, *鑑識科学*, 投稿中.

Keywords: Forensic toxicology, Forensic discrimination, General unknown screening, LC/MS, GC/MS