

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590664
 研究課題名（和文）デートレイプドラッグによる健忘状態の解明—医薬品を不正利用した犯罪の抑止—
 研究課題名（英文） Verification behavioral state under the anterograde amnesia caused by the involuntary intake of benzodiazepine as the date rape drug – For the prevention of the illicit use of remedy
 研究代表者
 清水 恵子（SHIMIZU KEIKO）
 旭川医科大学・医学部・教授
 研究者番号：90312462

研究成果の概要（和文）：

医薬品の犯罪への使用は、目的外使用であるから、刑事裁判の審理に必要な医薬品のデータは整備されてない。ベンゾジアゼピン系薬物が犯罪に使用される場合を想定した、薬剤の飲料への溶解試験と、投与後の一見大胆に見える被害者の行動解析を動物実験により検証した。

研究成果の概要（英文）：

Because the illicit use of medicine for the criminal purpose is the non-medical use, there are no available clinical data for the victim needed in the deliberation of the criminal court.

In this study, we have performed the solubility test of medical substances to beverage used in the putative abuse scene, and obtained behavioral data by the animal experiment to clarify why the victim of the date rape drug is seemingly bold after unwilling intake.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：犯罪精神医学・医薬品不正利用

1. 研究開始当初の背景

ヒトの疾病治療・健康回復において、医薬品は必須の化学物質であることは言うまでもない。しかし、近年では欧米を中心に、医薬品のもつ薬理作用を悪用するという、医薬品の犯罪への不正利用が世界的に激増している。その為米国政府をはじめ、多くの国家機関が警鐘を鳴らしている。そのひとつに、いわゆる”Date Rape Drug”と呼ばれるカテゴリーがある。主に乱用される医薬品は、ベンゾジアゼピン系薬物、非ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤、麻酔薬である。特に欧米での不正利用が顕著な医薬品として、(1)GHB(γ -hydroxybutyrate)、(2)ケタミンおよび(3)ベンゾジアゼピン系薬物があげられる。

日本での犯罪への不正利用は(1)および(2)に比べて、ベンゾジアゼピン系薬物が、現在のところ圧倒的に多く、(準)強姦事件や昏睡強盗事件等に使用されている。アルコール飲料に混入されることで、被害者が気がつかない間に摂取し、①眠気を催し、②一見、大胆な行動をとり、③動きにくくなり、さらに④服用後の記憶が無いか曖昧(前向健忘)となり、知らぬ間に服用させられた後に遭遇する犯罪に対して、無防備かつ記憶が曖昧という状態が招来され、その後の犯罪立証において困難な状況に陥る事になる。被害者は女性のみならず、裕福な老人、健康な青年も含めてあらゆる年齢層や性別が被害に遭っているのが現状である。

2. 研究の目的

医薬品が犯罪に使用された際、当然に刑事裁判の公判でその審理がなされることになる。現在これらの医薬品が不正利用された場合の、各種薬理作用及び副作用の客観的データが整備されているとはいえない。その為、裁判において、医学薬理学に不慣れな司法関係者を含む一般の人々に、被害者が被った状況が必ずしも正確に理解されず難しい場合も想定される。特に陪審員制度が平成21年より導入される為、犯罪時に起こるより具体的なデータの蓄積は有用であると考えられる。今回我々は、裁判等で使用可能な客観的データの集積を目的とし、ベンゾジアゼピン系薬物が犯罪に使用される場合を想定した、薬剤の飲料への溶解試験と、投与後の一見大胆に見える被害者の行動解析を動物実験により検証した。

3. 研究の方法

【溶出試験】

実際の事件では、ベンゾジアゼピン系薬物は、被疑者によってお茶やアルコール飲料に溶解され、被害者が気付かぬままに摂取するケースが多い。溶解試験では、一般に飲まれているお茶の温度としてお湯60度、アルコール飲料としてビールを想定した4%アルコール(エタノール)4度、日本酒やカクテルを想定した14%アルコール(エタノール)4度を、溶媒とした。溶出試験は、溶解の度合いを245nmの吸収波長の変化を分光光度計で評価した。同波長は、施行する薬品において、連続スペクトルを測定し、吸収波長の大きい領域であることを、確認している。薬物は、同一の薬効を持つ医薬品であっても、実際の市場では各

製薬会社から多様な商品名で販売されている。従って、複数の製剤に対して溶出試験を施行した。検討した薬剤は以下の通りである。トリアゾラム 0.125 mg (ハルシオン 0.125 mg錠, トリアゾラム錠 0.125 mg「EMEC」, ハルラック錠 0.125mg), ゾピクロン 7.5mg (アモバン錠 7.5, アモバンテス錠 7.5, ゾピクール錠 7.5), ゾルビデム酒石酸塩 5mg (マイスリー錠 5mg), トリクロホスナトリウム (トリクロールシロップ), エチゾラム 0.5mg (デパス錠 0.5mg, エチゾラム錠 0.5mg「EMEC」, アロファルム錠 0.5), リルマザホン 1mg (リスマー錠 1mg, 塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」), ブロチゾラム 0.25mg (レンドルミンD錠 0.25mg, グッドミン錠 0.25mg, ブロメトン錠 0.25mg), ロルメタゼパム 1mg (ロラメット錠 1.0, エバミール錠 1.0), フルニトラゼパム 1mg (ロヒプノール錠 1, サイレース錠 1mg, ビビットエース錠 1mg), エスタゾラム 2mg (ユーロジン 2mg錠, エスタゾラム錠 2mg「アメル」), ニトラゼパム 5mg (ベンザリン錠 5, ネルボン錠 5mg, ネルロレン錠「5」), ジアゼパム 2mg (2mg セルシン錠, ホリゾン錠 2mg, ジアゼパム錠 2「サワイ」), クアゼパム 15mg (ドラール錠 15, クアゼパム錠 15mg「日医工」, クアゼパム錠 15mg「YD」), ペントバルビタールカルシウム 50mg (ラボナ錠 50mg), フェノバルビタール 30mg (フェノバル錠 30mg), スルピリド 100mg (ドグマチール錠 100mg, アビリット錠 100mg, ベタマック錠 100mg), ジフェンヒドラミン塩酸塩 2mg (ベナ錠, レスタミンコーワ錠) d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg (ポララミン錠 2mg, ネオマレルミン錠 2mg), ヒドロキシジン塩酸塩 10mg (アタラックス錠 10mg, ジスロン錠), 臭化ブチルスコポラミン 10mg (C. B. スコポラ錠, ブスコパン錠), メチル硫酸 N-メチルスコポラミン 1mg (ダイピン錠 1mg),

ミタゾラム 10mg 2mL (ドルミカム注射液 10mg 2mL)。

【動物による行動実験】

トリアゾラム (商品名: ハルシオン錠 0.125mg) を粉碎後、生理食塩水に懸濁し、溶解されるまで超音波処理を行った (30 分)。その後濾過した液をトリアゾラム溶解液 (0.003 mg/mL) とした。

マウスは BAL B/c (雌、19~20 週齢) を使用し、不安水準の評価に汎用される高架式十字迷路 (MELQUEST 社) 試験を行った。生理食塩水 (saline) またはトリアゾラム溶解液 (0.01 mg/kg) を腹腔内投与 (i. p.) し、その後高架式十字迷路のニュートラルゾーンに置いて 10 分間のマウスの行動をモニタリングした。抗不安効果は、高架式十字迷路のオープンアームへの滞在時間で評価することができる。

なお、トリアゾラムの投与量 (0.01 mg/kg) は、通常成人 1 回投与量 (0.25 mg) の約 2 倍量である (ハルシオン錠添付文書より)。

4. 研究成果

【溶出試験】

同一の成分を含有していても、賦形剤等の製造方法元が異なると、不正使用した際の溶解度・溶解時間に差が認められ、各薬剤間には、不正使用条件下では溶解度に顕著な差が認められる場合があることが明らかとなった。錠剤よりも、粉末にして溶解の方が溶解速度も速く、外見から薬剤混入が解り難いことが明らかであった。被疑者らは、より溶解しやすい製剤を、予め粉末状にして用いることが想定される。加えて、アルコール飲料を想定した溶媒では、お茶を想定したお湯に対する溶解度よりも、一般に溶解しやすい傾向が認められた。いずれの溶媒に対しても、賦形剤は溶解しないで残存する為、犯行に用

いられる際には、着色された飲料が用いられる可能性が示唆された。

【動物による行動実験】

ヒト通常使用量の2倍を用いたところ、対照群に比較して運動量に著変は認められないが、トリアゾラム投与群はオープンアームへの露出程度が多く、抗不安作用により危険に対する無防備な行動が認められた。

図 高架式十字迷路試験におけるトリアゾラム(0.01 mg/kg, i. p.)の効果(BAL B/c マウス)。

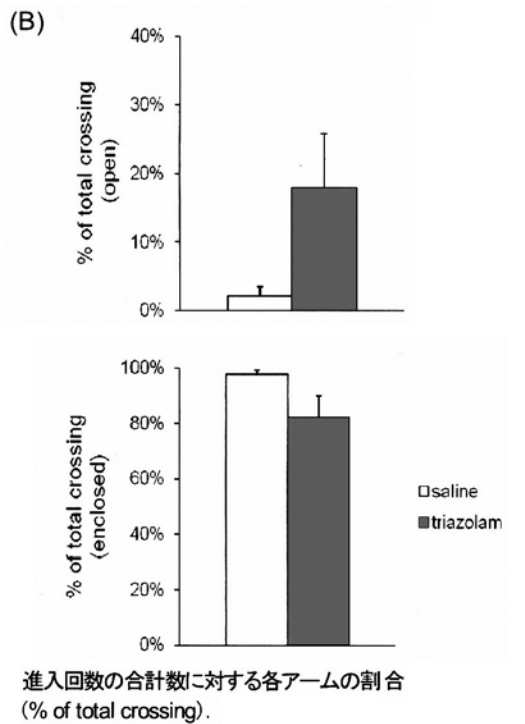
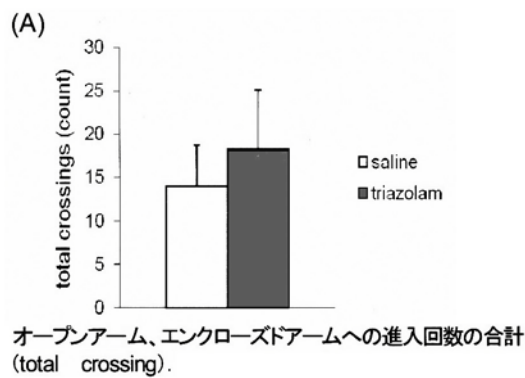
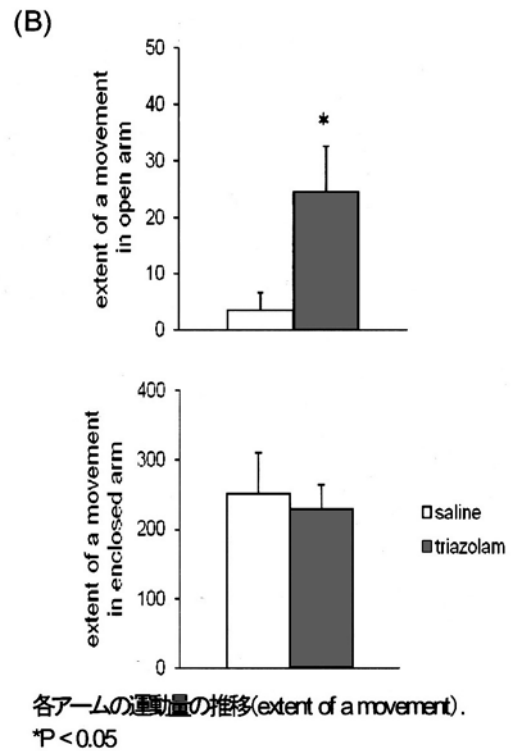
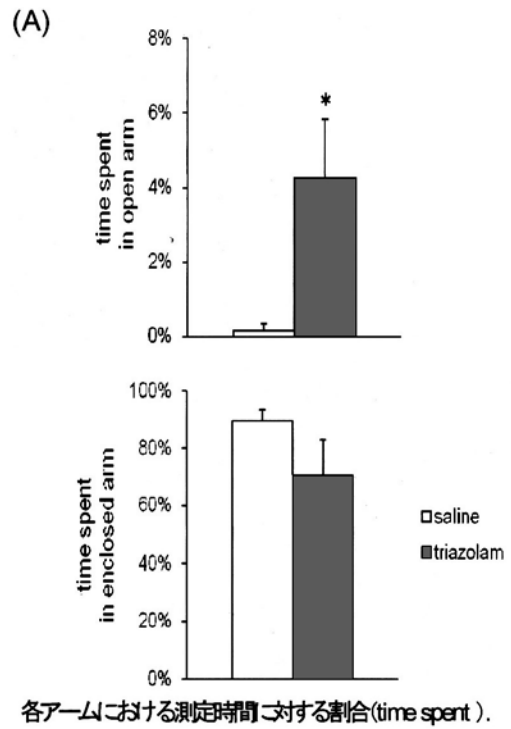


図 高架式十字迷路試験におけるトリアゾラム(0.01 mg/kg, i.p.)の効果(BAL B/c マウス)。



[雑誌論文] (計 10 件)

- ① 清水恵子、Date Rape Drugと健忘、旭川医科大学研究フォーラム 7 (1)、査読有、2007、2-11
- ② Asari M, Watanabe S, Matsubara K, Shiono H, Shimizu K. Single nucleotide polymorphism genotyping by mini-primer allele-specific amplification with universal reporter primers for identification of degraded DNA. Anal Biochem. 査読有. 2009; 386: 85-90.
- ③ Suno M, Kunisawa T, Yamagishi A, Ono T, Yamamoto J, Yamada T, Tasaki Y, Shimizu K, Iwasaki H, Matsubara K. Detection of landiolol using high-performance liquid chromatography/fluorescence: A blood esterase-sensitive ultra-short-acting β 1-receptor antagonist. J Chromatogr B. 査読有. 2009; 877: 1705-1708.
- ④ Noda T, Yamada T, Ohkubo T, Omura T, Ono T, Adachi T, Awaya T, Tasaki Y, Shimizu K, Matsubara K. Hot-water-extracts of *Polygonum Multiflorum* Do Not Induce Any Toxicity but Elicit Limited Beneficial Effects on the Liver in Mice. J Health Sci. 査読有. 2009; 55(5): 720-725.
- ⑤ Asari M, Azumi J, Shimizu K, Shiono H. Differences in tissue distribution of HV2 length heteroplasmy in mitochondrial DNA between mothers and children. Forensic Sci Int. 査読有. 2008; 175: 155-159.
- ⑥ Azumi J, Asari M, Shimizu K, Shiono H. Identification of four charred bodies by DNA parentage testing. Acta Crim Japon. 査読有. 2008; 74(2): 51-57.
- ⑦ Watanabe S, Terazawa K, Asari M, Matsubara K, Shiono H, Shimizu K.

An autopsy case of sudden death due to acute gastric dilatation without rupture. Forensic Sci Int. 査読有. 2008; 180: e6-e10.

- ⑧ Asari M, Umetsu K, Adachi N, Azumi J, Shimizu K, Shiono H. Utility of haplogroup determination for forensic mtDNA analysis in the Japanese population. Legal Med. 査読有. 2007; 9: 237-240.
- ⑨ Crane JW, Shimizu K, Carrasco GA, Garcia F, Jia C, Sullivan NR, D' Souza DN, Zhang Y, Van de Kar LD, Muma NA, Battaglia G. 5-HT_{1A} receptors mediate (+)8-OH-DPAT-stimulation of extracellular signal-regulated kinase (MAP kinase) *in vivo* in rat hypothalamus: Time dependence and regional differences. Brain Res. 査読有. 2007; 1183: 51-59.
- ⑩ Asari M, Tan Y, Watanabe S, Shimizu K, Shiono H. Effect of length variations at nucleotide positions 303-315 in human mitochondrial DNA on transcription termination. Biochem and Biophys Res Commun. 査読有. 2007; 361(3): 641-644.

[学会発表] (計 5 件)

- ① Tasaki Y, Okubo T, Yamada T, Omura T, Suno M, Iida S, Satomi M, Sakaguchi T, Asari M, Shimizu K, Matsubara K. Meloxicam protects against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cell death via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells. 39th Annual Meeting Society for Neuroscience. 2009, Chicago.

② 渡邊智, 清水恵子, 片田竜一, 水尾圭祐, 西谷陽子, 松本博志: 胸水および心臓血の生化学マーカーからの溺水診断. 第93次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2009; 63(1): p64, 大阪.

③ 浅利優, 大村友博, 間瀬田千香暎, 松原和夫, 塩野寛, 清水恵子: 15 座位のSTR解析により低い尤度比を示した身元確認のためのDNA鑑定事例. 第93次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2009; 63(1): p75, 大阪.

④ 山田ひろみ, 清水恵子, 浅利優, 広瀬保江, 松田都久美, 大村友博, 間瀬田千香暎, 松原和夫, 塩野寛, 坂上和弘: 大腿骨頭窩の形態を用いた年齢推定法の法医実務における有用性. 第93次日本法医学会学術全国集会. 日本法医学雑誌. 2009; 63(1): p95, 大阪.

⑤ 清水恵子, 浅利優, 間瀬田千香暎, 塩野寛, 郷一知, 大村友博, 松原和夫, 佐々木良, 角田康夫: 現行検死制度における問題点—ある虐待事件から—. 第10回日本法医学会学術北日本地方集会法医学談話会第96回例会. プログラム・抄録集 2009; p12, 旭川.

[図書] (計2件)

① 塩野寛, 清水恵子、南山堂、身近な法医学 改訂3版、2008、305

② 塩野寛, 清水恵子、南山堂、生命倫理への招待 改訂第3版、2007、210

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 恵子 (SHIMIZU KEIKO)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90312462

(2) 研究分担者

松原 和夫 (MATSUBARA KAZUO)
旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20127533

浅利 優 (ASARI MASARU)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 40360979