

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590864

研究課題名(和文) 剖検例の中毒学的検査を利用した静脈内投与薬物の胃内移行量の解明に関する研究

研究課題名(英文) Study on the Proportion of Intravenously Administered Drugs Excreted into the Stomach in Forensic Autopsy Cases

研究代表者

守屋 文夫 (MORIYA, Fumio)

川崎医療福祉大学・医療福祉学部・教授

研究者番号：40182274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円、(間接経費) 450,000円

研究成果の概要(和文)：救急医療処置時に静脈内投与された塩基性治療薬と静脈内に自己投与されたメタンフェタミンの双方において、それらの血中濃度と胃内容濃度との間に比較的良好な正の相関が認められた。平均胃内容/血中濃度比は、塩基性治療薬で9.59、酸性治療薬で0.38、メタンフェタミンで16.1であった。メタンフェタミンの胃内蓄積量は10 mg程度に達するものが認められた。また、メタンフェタミンの胃内容/血中濃度比は、死亡過程の影響を大きく受ける場合があることが判明した。塩基性薬物の胃内容/血中濃度比は、それらが経口投与されたのか静脈内投与されたのかを鑑別する際の判断基準となりうることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：I demonstrated that: (1) in both basic therapeutic agents that were intravenously administered during the course of unsuccessful medical treatments and intravenously self-administered methamphetamine, a relatively good positive correlation was observed between the levels of those substances in the blood and stomach contents; (2) the average stomach content-to-blood ratio was 9.59 for basic agents, 0.38 for acidic agents and 16.1 for methamphetamine; (3) up to 10 mg of methamphetamine can accumulate in the stomach; and (4) the stomach-to-blood methamphetamine ratio is significantly affected by the particular mechanism of death. The stomach content-to-blood ratio for basic drugs may serve as a criterion for discriminating whether a drug was administered orally or intravenously.

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：社会医学 法中毒学 静脈内投与薬物 塩基性薬物 メタンフェタミン 胃内分泌 ガスクロマトグラフィー ガスクロマトグラフ-質量分析法

1. 研究開始当初の背景

静脈内投与された薬物の一部は、胃壁を透過して胃内に分泌されうるのであろう。塩基性薬物は、pH が低い胃内ではそのほとんどが水溶性の塩酸塩を形成するため、非解離形（脂溶性）で存在する割合はきわめて小さい。そのため、血液中から胃内への薬物の移行が続き、その胃内蓄積量が増すことが予測される。したがって、法医学実務において、塩基性薬物を摂取後数時間あるいはそれ以上経過して死亡した事例では、投与経路の判断（経口か非経口かの判断）に際して十分に注意する必要があると思われる。血中濃度に比して胃内容濃度がある程度高いという分析データのみから、経口投与されたと拙速に判断することはできないと考えられるからである。投与経路が争点となるような事例では、特に慎重かつ客観的な判断が求められる。なお、塩基性薬物は唾液の中へも分泌されるため、唾液の嚥下による胃内蓄積も考慮されなければならないが、消化管腔への薬物の分泌と捉えれば、胃内への分泌と一体のものとして考えて差し支えないであろう。一方、酸性薬物は、胃内ではそのほとんどが非解離形（脂溶性）で存在するため、血液中から胃内への分泌が速やかに平衡に達するため、それらの胃内蓄積量はごくわずかと推定される。

ヒトにおける血中薬物の胃内への移行に関しては、教科書的な記載はあるものの、実際の胃内移行動態に関するデータはほとんど見受けられない。腸肝循環の顕著なモルヒネについて、ヘロインの形で静脈内投与された場合に、肝臓でモルヒネグルクロニドとなり胆汁中に濃縮され、その後十二指腸内に排泄された胆汁が胃内へ逆流することにより、その胃内蓄積量が増加する可能性が報告されている (Duflou J et al, J Forensic Sci 2009; 54: 1181-4) 程度である。

私は、塩基性薬物のうち、静脈内投与されることの多いメタンフェタミンの胃内への分泌量を明らかにするため、静脈内メタンフェタミン乱用者の剖検例について、メタンフェタミンの胃内容濃度、胃内蓄積量および血中濃度を測定・解析した。その結果、メタンフェタミンの胃内容濃度は全例で血中濃度よりもかなり高値を示し、その胃内容/血液濃度比は 2.97 ~ 26.8 であった。また、両者間には弱いながら正の相関が認められた。メタンフェタミンの胃内蓄積量または胃内容/血液濃度比と胃内容量、胃内容 pH またはメタンフェタミン静注後の経過時間との間に特に相関は認められなかった。メタンフェタミンの濃度は、胃内容で 0.816 ~ 43.4 µg/g (総量: 0.114 ~ 1.95 mg)、血液で 0.236 ~ 14.6 µg/ml であった。また、メタンフェタミンの胃内容/血液濃度比の平均値が 8.23±9.01 であったことから、平均値+3 SD に基づいて、同比を利用したメタンフェタミンの経口投与と静脈内投与を鑑別するための暫定的カットオフ値は 36 と算出された。メタンフェタミン

の胃内容/血液濃度比がカットオフ値未満の場合には両者の鑑別は困難であるが、それ以上であれば経口投与されたと判断できる可能性が示唆された。メタンフェタミンの摂取ルートが問題となる法医学解剖例などでは、注射痕の有無や代謝物のアンフェタミンの検出に加え、メタンフェタミンの胃内容/血液濃度比がその判断に役立つ可能性が高いと考えられた (Moriya F et al, Forensic Toxicol 2010; 28: 43-6)。

2. 研究の目的

塩基性薬物が非経口的に投与された法医学解剖例について、それらの胃内容濃度と胃内総排泄量、並びに血中濃度の測定データを集積・解析し、ヒトにおける血中塩基性薬物の胃内移行動態を解明することにより、法医学実務において薬物投与経路を判断する際の注意点と量的基準を明確化し、薬毒物関連事例の鑑定に資する法中毒学的情報を得る。

3. 研究の方法

(1) 研究対象: 研究期間に実施された法医学解剖 670 例のうち、医療機関において死亡が確認された事例および医療機関外で静脈内に薬物を投与したことが疑われる事例について、血液、胃内容および尿の薬物分析を実施した。

(2) 薬物使用情報の調査: 薬物使用情報は、捜査機関からインフォームド・コンセントの下に周辺情報の一つとして提供を受けた。当該情報を詳査し、薬物分析結果を評価した。

(3) 試料採取: 法医学実務における一般薬毒物検査の一環として行った。

血液試料: 基本的に大腿静脈血を用いたが、その採取が不可能な場合には右心室血を用いた。右心室血を第二候補試料として選択した理由は、その薬物濃度が大腿静脈血中濃度に近い値を示すからである (Moriya F et al, Legal Med 2000; 2: 143-51)。採取は、大腿静脈血の場合には、外腸骨静脈を鉗子で挟み、その末梢側からディスプレイプルシリンジを用いて穿刺により行った (5 ~ 10 ml)。右心室血の場合には、右心室を切開後、ディスプレイプルシリンジを挿入して実施した (5 ~ 10 ml)。

胃内容試料: 全量を容器に採り、重量と性状を記録し、ごく少量の液性部分を用いて pH を測定した。その後、容器中でよく攪拌し均一とした後に、20 ~ 50 g を採取した。

尿試料: ディスポーザブルシリリンジを用いて膀胱穿刺より行った (10 ~ 20 ml)。

(4) 分析方法

イムノアッセイ: 胃内容と尿について Triage DOA を用いて行った。

薬物抽出: 私がシステム化した液-液抽出法 (Moriya F et al, J Forensic Sci 1998; 43:

980-4) を応用して行った。

機器分析：水素炎熱イオン化検出器を装着したガスクロマトグラフおよび電子衝撃イオン化ガスクロマトグラフ-質量分析計を使用し、薬物のスクリーニング、確認および定量を行った。

4. 研究成果

(1) 医療機関で死亡し、そこでの治療過程で静脈内投与された治療薬が検出された事例は 8 例〔塩基性治療薬投与 7 例(男性 5 例：20～60 歳代；女性 2 例：50 歳代)、酸性治療薬投与 2 例(男性 1 例：60 歳代；女性 1 例：40 歳代)〕であった。死後経過時間は 9～60 時間であった。一方、静脈内自己投与されたメタンフェタミンが検出された事例が 5 例(男性 4 例：20～50 歳代；女性 1 例：40 歳代)認められ、死後経過時間は 48～168 時間〔そのうち冷蔵(4)保存時間は 38～68 時間〕であった。なお、医療機関を経た事例では、気管内挿管に由来するリドカインが検出されるものが多かった。非経口投与という点では静脈内投与と同類として扱うことができるが、口腔内や咽頭部に付着したりリドカインの嚥下の問題があり、静脈内から胃内への薬物排泄動態を評価することは困難であるので、気管内挿管に由来するリドカイン検出例は、本研究の対象から外した。

(2) 治療薬検出例：胃内容は全量が 30～500 g、pH が 4～5 であり、性状は液状から泥状のものまで様々であった。治療薬の濃度は、血液で、塩基性治療薬が 0.097～1.09 μg/ml、酸性治療薬が 1.66～4.79 μg/ml、胃内容で、塩基性治療薬が 0.427～15.5 μg/g (蓄積量：0.07～3.60 mg)、酸性治療薬が 0.537～2.10 μg/g (蓄積量：0.13～0.15 mg)であった(表 1)。塩基性治療薬では、それらの血中濃度と胃内容濃度との間に、比較的良好な正の相関 ($y=0.052x+0.225$, $r=0.778$) が認められた(図 1)。また、塩基性治療薬の pKa と胃内容/血液濃度比との間には、比較的良好な負の相関 ($y=-0.160x+9.423$, $r=0.687$) が認められた(図 2)。胃内容/血液濃度比(平均値±SD)は、塩基性治療薬で 3.70～18.1 (9.59±5.62)、酸性治療薬で 0.32～0.44 (0.38±0.09)であった。

表 1 塩基性治療薬の分析結果

No.	薬物	血中濃度 (μg/ml)	胃内容濃度 (μg/g)	濃度比 (胃内容/血液)
1	エフェドリン	0.099	0.427 (0.085)	4.31
2	エフェドリン	0.162	0.702 (0.351)	4.33
3	ミダゾラム	0.097	1.12 (0.067)	11.5
4	ジルチアゼム	0.480	5.04 (0.151)	11.0
5	ケタミン	0.795	14.4 (3.60)	18.1
6	ドキシプラム	1.09	15.5 (1.55)	14.2
7	リドカイン	1.00	3.70 (0.259)	3.70
7	フェニトイン	4.79	2.10 (0.147)	0.44
8	フェニトイン	1.66	0.527 (0.132)	0.32

カッコ内は総量 (mg)

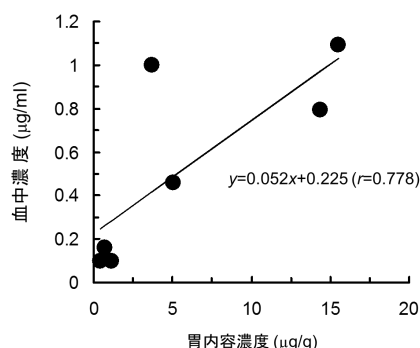


図 1 塩基性治療薬の胃内容濃度と血中濃度との関係

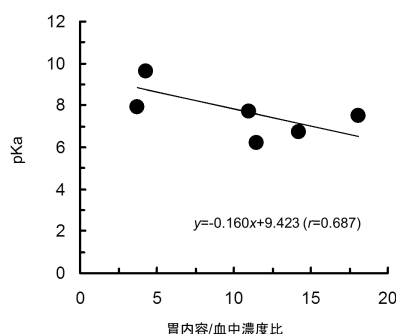


図 2 塩基性治療薬の胃内容/血中濃度比とpKaとの関係

(3) 覚せい剤検出例：胃内容は全事例で液状であり、全量は 70～400 ml であった。メタンフェタミンの胃内容濃度と血中濃度はそれぞれ 0.132～47.6 μg/ml (蓄積量：0.009～10.5 mg) および 0.105～4.18 μg/ml であった(表 2)。両者には、比較的良好な正の相関 ($y=0.065x+0.607$, $r=0.676$) が認められた(図 3)。胃内容/血液濃度比(平均値±SD)は、1.38～58.8 (16.1±24.1)と事例間の差が著しかった。胃内容/血液濃度比が最も小さかった事例では、多量に嚥下された水により、胃内に排泄されたメタンフェタミンが希釈されたと考えられた。一方、同比が最も大きかった事例では、遷延性の死亡過程をとったことにより、メタンフェタミンの胃内蓄積が顕著になったと考えられた。

表 2 メタンフェタミンの分析結果

No.	メタンフェタミン濃度 (μg/ml)		濃度比 (胃内容/血液)
	胃内容	血液	
1	0.132 (0.009)	0.027	4.89
2	4.28 (1.71)	3.11	1.38
3	20.0 (5.00)	0.340	58.8
4	0.441 (0.066)	0.105	4.20
5	47.6 (10.5)	4.18	11.4

カッコ内は総量 (mg)

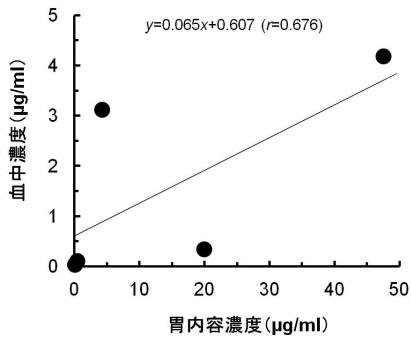


図3 メタンフェタミンの胃内容濃度と血中濃度との関係

(5)まとめ：救急医療処置時に静脈内投与された塩基性治療薬と静脈内に自己投与されたメタンフェタミンの双方において、それらの血中濃度と胃内容濃度との間に比較的良好な正の相関が認められることが明らかとなった。静脈内投与された薬物の胃内容/血中濃度比は、塩基性薬物で1を大きく上回る一方、酸性薬物で1未満となり、薬物の物理化学的性質により同比に明瞭な相違があることが実証された。また、メタンフェタミンについては、胃内蓄積量は10 mg程度に達する可能性があること、および胃内容/血中濃度比は死亡過程の影響を大きくける場合があることが判明した。

本研究により、胃内容は静脈内投与された薬物を検出する際の代替試料として有用であること、および塩基性薬物の胃内容/血中濃度比は、それらが経口投与されたのか静脈内投与されたのかを鑑別する際の判断基準となりうることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Fumio Moriya、Kei Yoshitome、Satoru Miyaishi、A large proportion of intravenously administered methamphetamine is excreted into the stomach, *Forensic Toxicology*、査読有、Vol. 32、No. 1、2014、186-188

〔学会発表〕(計4件)

守屋 文夫、吉留 敬、宮石 智、静脈内投与されたメタンフェタミンは胃内に多量に排泄される、日本法中毒学会第32年会、2013年7月5日、さわやかちば県民プラザ(千葉県柏市)

守屋 文夫、吉留 敬、宮石 智、死亡過程が静脈内投与されたメタンフェタミンの胃内容/血液濃度比に及ぼす影響、第97次日本法医学会学術全国集会、2013年6月28日、ロイトン札幌(北海道札幌市)

吉留 敬、宮石 智、守屋 文夫、剖検試料の薬毒物分析の特殊性、第37回日本医用マススペクトル学会年会、2012年10月26日、

愛知県産業労働センター(愛知県名古屋市)

Fumio Moriya、Excretion into the stomach of intravenously administered drugs used for medical treatment、The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists、2012年6月4日、アクトシティ浜松(静岡県浜松市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

守屋 文夫(MORIYA, Fumio)

川崎医療福祉大学・医療福祉学部・教授

研究者番号：40182274

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし