

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460893

研究課題名(和文) 静脈内投与薬物の胃内移行動態に関する法医中毒学的研究

研究課題名(英文) Forensic Toxicological Study on Excretion of Intravenously Administered Drugs into the Stomach

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) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：法医解剖例の薬物分析結果から、(1)未変化体として尿中に排泄される割合が高いメタンフェタミンとエフェドリンなどの塩基性薬物は胃内よりも尿中へ多く排泄される一方、その割合が低い塩基性薬物は尿中よりも胃内への排泄量が多いこと、および(2)代謝物のように血中濃度が徐々に上昇するものでも、塩基性の性質を維持していれば胃内に移行しやすいことが明らかとなった。一方、フレカイニドを塩基性薬物のモデルとして家兔に静脈内投与したところ、当該薬物が血液中から胃内に速やかに移行することが確認された。また、メタンフェタミンの胃内排泄動態解析のための動物実験モデルを、ラットを用いて構築した。

研究成果の概要(英文)：Our analytical findings on drugs in forensic autopsy cases demonstrated that: (1) basic drugs such as methamphetamine and ephedrine that are excreted into urine as unmetabolized form into urine at a large proportion appear at a higher concentration in urine than in the stomach when administered intravenously, and basic drugs that are mostly excreted into urine as metabolized form appear at a higher concentration in the stomach than in urine after intravenous administration; and (2) metabolites of a basic drug which increase gradually in blood are rapidly excreted into the stomach if they preserve basic character. An animal experiment using rabbits demonstrated that flecainide, a basic drug, is rapidly excreted into the stomach when it is intravenously administered. We established an animal model using rats for investigating excretion patterns of methamphetamine into the stomach.

研究分野：医歯薬学

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 胃内排泄 動物実験モデル
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は、胃壁を透過して胃内に分泌されうる。塩基性薬物は、pHが低い胃内ではそのほとんどが塩酸塩を形成するため、非解離形で存在する割合はきわめて小さい。したがって、薬物の血液中から胃内への移行が続き、胃内蓄積量が増すことが予測される。法医学中実務において、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、投与経路の鑑別に苦慮することがある。また、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されている場合もあるようで、投与経路が争点となるような事例では大きな問題である。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と思われる。一方、酸性薬物は、胃内ではそのほとんどが非解離形で存在するため、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考えられる。

ヒトにおける血中薬物の胃内への移行に関するデータはほとんど見受けられず、ヘロインの形で静脈内投与されたモルフィンが肝臓でモルフィングルクロナイ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程度である(Duflou J et al、J Forensic Sci 2009; 54: 1181-4)。

私は、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/血液比の平均値が8.23±9.01であったことから、平均値+3SD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/血液比がその判断に役立つ可能性が高いと考えられた(Moriya F、Forensic Toxicol 2010; 28: 43-6)。また、死亡経過がメタンフェタミンの胃内容/血液比に大きく影響し、その胃内蓄積量が10 mgに達する可能性があることを実証した(Moriya F et al、Forensic Toxicol 2014; 32: 186-8)。

救急医療処置時に静脈内投与された塩基性治療薬についても、静脈内自己投与されたメタンフェタミンと同様に、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を明らかにした。また、静脈内投与された薬物の胃内容/血液比は、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様に明瞭な相違があることを実証した(Moriya F、Program and Abstracts of TIAFT 2012: 34)。

2. 研究の目的

薬物投与経路が明らかな法医学解剖例について、薬物の胃内容濃度・胃内総量・血中濃度を測定し、それらデータと薬物の投与量・投与時期・物理化学的性質および胃内容の量・性状との関係を、死後経過時間を考慮しながら解析し、ヒトにおける血中薬物の胃内移行動態を解明する。また、動物実験により、ヒトのデータの検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 法医学解剖例を対象とした研究

対象事例：研究期間に実施された法医学解剖544例のうち、薬物の使用が疑われる事例について、血液(大腿静脈血または右心室)、胃内容および尿の薬物分析を実施した。

薬物使用情報の調査：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。

試料採取：法医学実務における一般薬物検査の一環として行った。

1) 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非常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ポーザブ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、ディスポーザブルシリンジを挿入して実施した(5-10 ml)。

2) 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。

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

薬物分析方法

1)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。

2)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。

3)薬物の確認および定量：電子衝撃イオン化ガスクロマトグラフ/質量分析計(GC/MS)、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液体クロマトグラフ(HPLC)を使用して行った。

(2)動物を用いた実験

フレカイニドの静脈内投与実験

フレカイニドを塩基性薬物のモデルとして使用した。ワルファリン前処理した雄性日本白色種家兔(約3 kg)に、酢酸フレカイニドの1 mg/ml生理食塩液を1 ml/kg静脈内投与し、その15分後に耳静脈より採血した。その後速やかにCO₂を吸入させて安楽死させ、直ちに左右心臓血と胃内容を採取した。血液と胃内容のフレカイニドの濃度の測定はHPLCを使用して行った。本実験は岡山大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

メタンフェタミンの胃内排泄動態解析のための動物実験モデルの構築

自由摂食・摂水させた雄性Wister/ST系ラット(9週齢、290-420 g)に、12.4 mg/ml塩酸メタンフェタミン生理食塩液1 ml/kg(メタンフェタミンとして10 mg/kg)を経口投与または皮下投与した。投与直後、3時間後、6時間後および12時間後にCO₂を吸入させて安楽死させ、心臓血および胃内容を採取した。また、ラットにメタンフェタミン10 mg/kgを皮下投与する15時間前および3時間前にそれぞれ胃酸分泌抑制薬のオメプラゾール1 mg/kgおよびファモチジン1 mg/kgを皮下投与し、メタンフェタミン投与の直後、3時間後、6時間後および12時間後にCO₂を吸入させて安楽死させ、心臓血および胃内容を採取した。両試料のメタンフェタミン濃度はGC/MSにより定量し、pHは突き刺し電極pH計(pH Spear)により測定した。本実験は川崎医科大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 法医解剖例

静脈内投与された塩基性薬物の胃内容濃度と尿濃度の関係

検出された塩基性薬物は、メタンフェタミン(2例)、エフェドリン(1例)、ミダゾラム(1例)、ジルチアゼム(1例)、ケタミン(1例)、ドキサプラム(1例)およびリドカイン(1例)であった。そのうち尿が採取可能であったものは、メタンフェタミン、エ

フェドリン、ミダゾラム、ジルチアゼムおよびリドカイン検出例であり、それらにおける薬物の投与量、投与後死亡するまでの時間、胃内容濃度、尿中濃度および血中濃度は以下のとおりであった。メタンフェタミン検出例1:15-20 mg、1-3時間、3,490 ng/g、7,650 ng/ml および1,010 ng/ml;メタンフェタミン検出例2:不詳、約26時間、441 ng/ml、6,620 ng/ml および105 ng/ml;エフェドリン検出例:不詳、3-6時間、702 ng/g、1,460 ng/ml および162 ng/ml;ミダゾラム検出例:不詳、72時間以下、1,120 ng/g、44 ng/ml および97 ng/ml;ジルチアゼム検出例:100 mg、38時間以下、5,040 ng/g、1,460 ng/ml および460 ng/ml;リドカイン検出例:100 mg、約1時間、3,700 ng/g、134 ng/ml および1,000 ng/ml。

これらの結果から、メタンフェタミンとエフェドリンは胃内よりも尿中への排泄量が多く、その他の薬物は尿中よりも胃内への排泄量が多いことが明らかになった(図1)。この原因については、薬物投与後死亡するまでの時間、食物摂取、死者の身体状況など、薬物動態に影響しうる様々な因子が個々の事例で異なることから、慎重に解明されなければならない。しかしながら、メタンフェタミンとエフェドリンは未変化体として尿中に排泄される割合が40%以上と高く、その他の薬物はその割合が3%以下と小さいことが、それら薬物の胃内と尿中への排泄動態の相違の要因と考えられた。

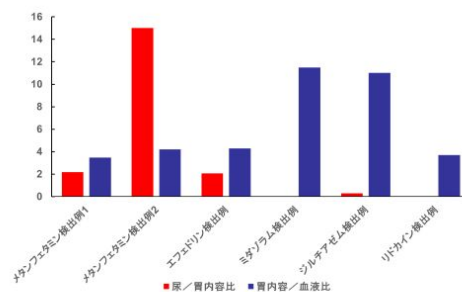


図1 塩基性薬物が検出された6事例における各薬物の尿/胃内容比および胃内容/血液比

薬物消失期における胃内容と血液の薬物濃度

カルバマゼピンを経口投与後数時間以上経過した2事例について、カルバマゼピンの胃内容と血液の濃度を検討した。1例のカルバマゼピン濃度は、右大腿静脈血、尿および胃内容においてそれぞれ4,100、1,360 および1,300 ng/mlであった。この事例からは同時にフェノバルビタールが検出され、その濃度は右大腿静脈血、尿および胃内容においてそれぞれ3,790、4,590 および2,370 ng/mlであった。カルバマゼピンおよびフェノバルビタールの胃内容/右大腿静脈血比はそれぞれ0.32 および0.63であった。他の1例のカルバマゼピン濃度は、右心血、尿および胃内

容においてそれぞれ 7,340、870 および 1,960 ng/ml であった。カルバマゼピンの胃内容 / 右心血比は 0.27 であった。両事例ともカルバマゼピンの胃内容 / 血液比が極めて小さい値を示したのは、カルバマゼピンが pH に関わり無く高い疎水性を有し、血中から胃内への分泌が制限されたためと考えられた。

なお、酸性薬物のフェノバルビタールは、胃内蓄積量がわずかであり、経口的に摂取された場合でも胃内容が腸管内へと移行した後は、血中より低い濃度になっていることが確認された。

代謝物の胃内分泌動態

アミトリプチリン経口摂取事例 2 例およびジアゼパム経口摂取事例 1 例について、各薬物の活性代謝物の胃内容と血液の濃度を検討した。アミトリプチリン服用事例の塩基性活性代謝物のノルトリプチリン（アミトリプチリン）の胃内容と血液の濃度は、1 例でそれぞれ 496 ng/g (24,300 ng/g) および 109 ng/ml (144 ng/ml)、他の例でそれぞれ 77 ng/g (117 ng/g) および 18 ng/ml (37 ng/ml) であった。ノルトリプチリンの胃内容 / 血液比はそれぞれ 4.6 および 4.3 であった。ジアゼパム服用事例の塩基性活性代謝物のノルジアゼパム（ジアゼパム）の胃内容と血液の濃度はそれぞれ 315 ng/g (45 ng/g) および 105 ng/ml (24 ng/ml) であり、ノルジアゼパムの胃内容 / 血液比は 3.0 であった。これらの結果を図 2、3 に示す。胃内容から検出された塩基性活性代謝物は血液から移行したものと考えてよく、それら代謝物も胃内に蓄積されることが確認された。

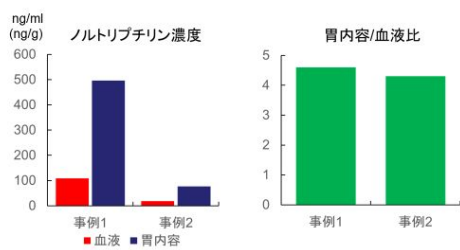


図 2 アミトリプチリン服用事例 1、2 におけるノルトリプチリンの血液および胃内容の濃度関係

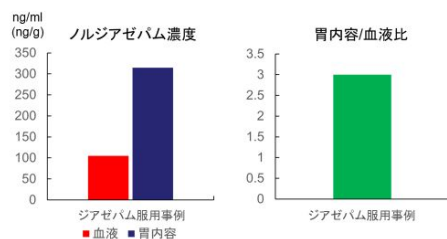


図 3 ジアゼパム服用事例におけるノルジアゼパムの血液および胃内容の濃度関係

(2) 動物実験

フレカイニドの静注実験

家兔を安楽死させた後に採取した左右心臓血のフレカイニド濃度は、死後再分布による濃度上昇が認められた。そこで、本実験では死亡直前に採取した血液のフレカイニド濃度を評価の対象とした。家兔のフレカイニドの血液および胃内容の濃度は、それぞれ 44.5-63.5 ng/ml (平均 54.0 ng/ml) および 283-356 ng/g (平均 320 ng/g) であり、胃内容 / 血液比は 5.6-6.4 (平均 6.0) であった (図 4、5)。本実験により、フレカイニドは静脈内投与後速やかに胃内に移行することが確認された。

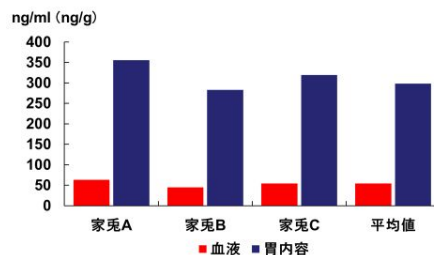


図 4 家兔に酢酸フレカイニドを静脈内投与した 15 分後のフレカイニドの血液および胃内容の濃度

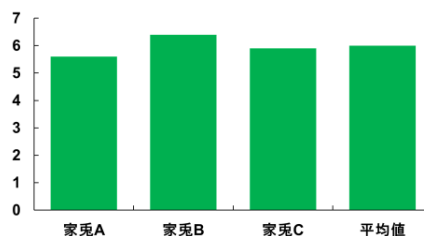


図 5 家兔に酢酸フレカイニドを静脈内投与した 15 分後のフレカイニドの胃内容/血液比

メタンフェタミンの胃内排泄動態解析のための動物実験モデルの構築

胃酸分泌抑制薬を前投与していないラットでは、メタンフェタミン皮下投与後 3 時間におけるメタンフェタミンの胃内容 / 血液比は、5.4-33.5 (平均 16.7) であり、法医解剖例と同様の値を示した。また、pH は、血液で 6.6-6.8、胃内容で 3.8-4.8 であり、やはり法医解剖例 (それぞれ 6.0-6.9 および 3.6-5.0) と同様の結果が得られた。

メタンフェタミンの胃内容 / 血液比の時間推移をみると、皮下投与時には 6 時間以内に 28-32 の最高値を示し、その後低下する傾向が認められた。一方、経口投与時には同比は急速に低下していくものの、投与の 12 時間後であっても 400-800 を示した。メタンフェタミンの胃内容 / 血液比を利用した経口投与と非経口投与の識別は、比較的長時間にわたり可能であることが示唆された。

ラットに胃酸分泌抑制薬を前投与後にメタンフェタミンを皮下投与しても、胃酸分泌抑制薬を前投与していない場合と同様の胃内容 pH およびメタンフェタミンの胃内容 / 血液比を示した。胃酸分泌抑制薬は皮下投与

されたメタンフェタミンの胃内移行動態に影響を及ぼさない可能性が考えられた。本動物実験モデルは、メタンフェタミンのみならず塩基性の性質を有する薬物の循環血から胃内への移行メカニズムの解明に有用と思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Fumio Moriya、Kei Yoshitome、Satoru Miyaishi、Gastric excretion of intravenously administered drugs in critical care patients、Legal Medicine、査読有、Vol.23、2016、77-78
DOI:10.1016/j.legalmed.2016.10.002

〔学会発表〕(計8件)

Fumio Moriya、Kei Yoshitome、Satoru Miyaishi、Characteristic of the manner of death in methamphetamine abusers who underwent forensic autopsy、9th International Symposium on Advances in Legal Medicine、2014年6月17日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)

守屋文夫、吉留敬、宮石智、静脈内投与された塩基性薬物の胃内容濃度と尿中濃度：剖検例での検討、第36回日本中毒学会総会・学術集会、2014年7月25日、帝京大学板橋キャンパス(東京都板橋区)

守屋文夫、吉留敬、宮石智、血中塩基性薬物の胃内出現態様、第99次日本法医学会学術全国集会、2015年6月11日、高知市文化プラザかるぼーと(高知県高知市)

吉留敬、守屋文夫、薬物消失期における胃内容と血液のカルバマゼピン濃度の関係 - 基礎実験による検証、第37回日本中毒学会総会・学術集会、2015年7月18日、和歌山県民文化会館(和歌山県和歌山市)

吉留敬、守屋文夫、宮石智、静脈内投与されたメタンフェタミンの胃内濃度に関する検討、第32回日本法医学会学術中四国地方集会、2015年10月31日、岡山大学医学部 Junko Fukutake-Hall(岡山県岡山市)

守屋文夫、吉留敬、宮石智、血中塩基性薬物の胃内移行程度に関する検討、第27回日本中毒学会中国四国地方学術集会、2015年11月28日、山口大学医学部霜仁会館(山口県宇部市)

吉留敬、守屋文夫、宮石智、血中メタンフェタミンの胃内移行メカニズムの解明に向けた動物実験モデルの構築、第100次日本法医学会学術全国集会、2016年6月17日、きゅりあん(東京都品川区)

吉留敬、守屋文夫、宮石智、血中メタンフェタミンの胃内移行メカニズムの解明、第33回日本法医学会学術中四国地方集会、2016年10月1日、広島大学霞キャンパス広仁会館(広島市南区)

〔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

宮石 智(MIYAISHI, Satoru)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：90239343

吉留 敬(YOSHITOME, Kei)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：40304307

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし