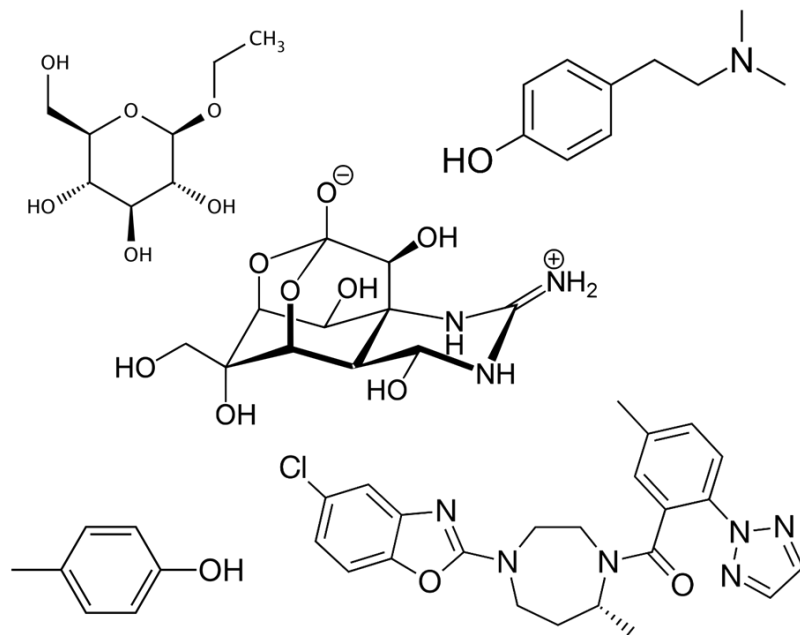


基盤研究機関

薬毒物探索解析研究所

2018 年度年報



福岡大学

平成 31 年 3 月

福岡大学薬毒物探索解析研究所

Fukuoka University Research Institute for Toxicological Detection and Monitoring
(FUTOX)

【研究所の設置目的】

本研究所は、中毒学に関する基礎的、臨床的研究を目的とする。薬物分析法の改良・新たな分析法の開発では、迅速かつ網羅的に薬毒物を分析可能にする技術の開発、薬物履歴診断のための毛髪中薬物の検出法の確立、また、アルコールに代わる飲酒マーカーの開発に取り組む。さらに、中毒発症に関わる遺伝的背景の解明、生物学的マーカー探索を行い、中毒の診断、治療、予防を目指す。薬物による自殺・乱用に関する研究では、実際の患者が使用した薬物を特定したうえで、患者背景を分析・研究し、自殺・乱用への対策を提案する。

【研究者および研究組織】

久保研究班

- 久保 真一 : 福岡大学・医学部・法医学教室・教授
- 柏木 正之 : 福岡大学・医学部・法医学教室・准教授
- 原 健二 : 福岡大学・医学部・法医学教室・講師
- 松末 綾 : 福岡大学・医学部・法医学教室・講師
- Brian Waters : 福岡大学・医学部・法医学教室・助教
- 高山 みお : 福岡大学・医学部・法医学教室・助教
- 藤井 広志 : 九州厚生局・麻薬取締部・鑑定官

川寄研究班

- 川寄 弘詔 : 福岡大学・医学部・精神医学教室・教授
- 衛藤 暢明 : 福岡大学・医学部・精神医学教室・講師
- 後藤 玲央 : 福岡大学・医学部・精神医学教室・助教

池松研究班

- 池松 和哉 : 長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・法医学分野・教授
- 山本 琢磨 : 兵庫医科大学・医学部・法医学教室・准教授
- 梅原 敬弘 : 長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・法医学分野・助教

久保研究班

1. 研究概要

1) 薬物スクリーニングのための試料調製に関する研究

法医解剖試料、臨床領域における中毒分析試料などから、薬物スクリーニングを行うため、試料調製は重要である。法医解剖試料では、死後変化などが加わり、試料調製が複雑である。また、臨床領域における中毒分析では、迅速な結果が求められる。このような状況の中、正確かつ迅速な薬物スクリーニングの結果を得るため、より良い試料調製法の開発に関する研究を行う。

2) 死因、病態究明を目的としたバイオマーカー探索に関する研究

生体内で生じる化学成分の大部分は、血液中を循環し、体内に分布されるが、肝臓で代謝され、尿中に排泄される。たとえば、腎臓に障害があれば、化学成分の血液中濃度、尿中濃度に異常がみられる。本研究では、法医解剖試料の薬物スクリーニングの時に検出される生体由来の化学成分の血液、尿、体組織中の濃度を測定することで、臓器障害のバイオマーカーを探索する。

3) アルコールに代わる飲酒マーカー探索に関する研究

4) 飲酒運転でひき逃げし、事故後数時間を経過して身柄を拘束される場合、エタノールが検出されない限り、飲酒を証明することはできない。我々は、エタノールに代わる新たな飲酒マーカーを探索する。

2. 研究成果

1) 薬物スクリーニングのための試料調製に関する研究

我々は剖検組織からの薬物スクリーニングのために、イオン交換・ポリマーミックスモード固相抽出カラムを使った試料調製法を開発している。試料調製のコンセプトは、GC-MS (/MS)、LC-MS/MS の両測定に使える試料を調製することにある。2017年度は、イオン交換・ポリマーミックスモード固相抽出カラムを使った試料調製法の条件をほぼ確立した。しかし、GC-MS 測定の再現性が劣ったことから、2018年度は、その改良に取り組んだ。試料調製の終了時に、塩基性薬物、酸性薬物スクリーニングの両調製試料に対して、やや過剰の酢酸を加えることで、GC-MS 測定の再現性が改善された。試料の腐敗の程度にもよるが、腐敗試料では、GC-MS において、パルミチン酸、ステアリン酸などの脂肪酸のピークが大きく、フェノバルビタール、リドカインなどの検出の障害になった。その脂肪酸による障害は、乾固した試料をアセトニトリルに溶かし、アンモニア水あるいは酢酸で

調製した後、ヘプタンで洗浄することで、多くの組織の GC-MS 分析が可能になった。

2017 年度の後半から、臨床領域における中毒分析のために使用される、脂質を特異的に吸着する EMR-Lipid を使って試料調製を検討した。この方法は、操作が簡単で LC-MS/MS に利用できたが、GC-MS では、脂肪酸の影響、あるいは大量に出現する不明な化合物ピークにより、あまり良好な結果が得られなかった。しかし、LC-MS/MS での測定には、影響はなかった。上記の方法は、親水性の高い化合物が水分に吸収され、酸性の強い化合物、糖の誘導體（エチルグルコシドなど）の検出が不安定になる。そこで、シリカベースのイオン交換カートリッジを使って、GC 分析の障害になる可能性のある電解質を除去する試料調製法を検討した。アセトニトリル抽出した液に酢酸を添加して、数種のカートリッジを検討したところ、弱陽イオン交換と強陰イオン交換を使用すると、酸性から塩基性化合物までの広範な化合物を GC-MS により、明瞭に検出することができた。この手法は、臨床領域における中毒分析の試料および死後 2 日ぐらいまでの剖検試料に有効であった。処理時間も、ウレアーゼ処理を加えても、1 時間以内と短縮できた。この方法は、酸性、塩基性の薬物に加え、生体内成分の 3-ヒドロキシ酪酸、フェニルアセチルグルタミンなどの強酸性物質の検出に期待が持たれる結果を得た。しかし、剖検試料の場合は、脂肪酸、アミノ酸が含まれるので、時間が経過したものでは LC-MS/MS では良好な結果が得られるが、GC-MS 測定に障害が生じてくる。2019 年度に、引き続き GC-MS 測定の改善を予定している。

2) 死因、病態究明を目的としたバイオマーカー探索に関する研究

p-cresol 濃度は、血液透析（HD）患者の血液の中で高いことは良く知られている。2017 年度、我々は、生前の病態究明を目的として、血中 *p*-cresol 濃度の診断意義について検討した。法医剖検の血液を対象に、GC-MS/MS の MRM モードで血中 *p*-cresol 濃度を測定し、そのデータ解析を行った。その結果、血中 *p*-cresol 濃度は、産生、吸収、代謝、循環、排泄の各段階における障害を反映しており、その血中濃度を測定することは、生前の病態を知るうえで、貴重な情報を提供するものと考えられた。

しかしながら、臓器分布はまだ詳細に調査されていない。そこで 2018 年度は、法医解剖症例における *p*-cresol の臓器分布の解明についての研究に取り組んだ。HD 症例 4 例と非 HD 症例 4 例について、血液、尿、肺、肝臓および腎臓中の *p*-cresol を測定した。試料に *p*-cresol-d8（内部標準）を添加したうえで、抽出し、GC-MS で分析した。尿中の総 *p*-cresol/Cr は、HD 症例で 79.73ng/mL であった。この濃度は、非 HD 症例より 16 倍高かった。血液と腎臓中の *p*-cresol 濃度は、それぞれ 11.92 と 13.08 μ g/mL (g) で、非 HD 症例の濃度の 30 倍であった。肝臓と肺中

の *p*-cresol 濃度は、それぞれ 4.82 と 9.99 μ g/g で、非 HD 症例より約 20 倍高かった。*p*-cresol は、血液だけではなく、HD 症例の尿と臓器でも顕著に増加していた。血液、尿、および臓器での *p*-cresol の分配は HD と非 HD の両症例群の間で異なっていた。HD 症例では、尿中の抱合型 (C) *p*-cresol の割合は 57%、蛋白結合抱合型 (PC) *p*-cresol は 41%であった。C と PC *p*-cresol は、それぞれ腎臓中で 66% と 25%であった、そして、肺も同様の結果を得た。

慢性腎臓病における *p*-cresol の診断意義は研究が進んでいるが、臓器内の *p*-cresol の分布と分画の割合に関する研究は、本研究が初めてと思われる。

3) アルコールに代わる飲酒マーカー探索に関する研究

3-1) エチルグルコシドに関する研究

2018 年 9 月には、呼気から検出されたエタノールが、入れ歯安定剤に由来する可能性があるとして、飲酒運転の判断が取り消されるという判決が出された。この判決は、我々のエタノール以外を標的とした飲酒証明法の研究の必要性を裏付けるものと考えられる。

2018 年度は、尿中エチルグルコシド (EG) 異性体の検出法を検討した。最初に、EG の分析法を検討した。EG の分析における課題は、EG の親水性が非常に高いことと、内部標準物質の選択であった。汎用性の高い分析法を目指し、できるだけ簡素な試料処理、そして GC-MS 測定法を検討した。前処理法は、脱水剤を使用しない方法として、塩を除くために、弱イオン交換の SupelClean PSA を利用した。EG の測定の再現性の向上のために、アセチル化で誘導体化をしたところ良好な結果が得られた。カラムは 2 種の Rtx-200 を繋いだタンデムカラムを使用し、MS 側のカラムは通常 4 m から 8 m とした。内部標準物質には、界面活性剤の n-octyl beta-D-glucoside を用いた。

次に、日本酒、ワイン、ビールについて、EG の分析を行った。日本酒の EG は α 異性体、ワインにも EG が存在し β 異性体であった。ビールでは、 α と β 異性体がほぼ同じ割合で検出された。

そこで、これらの酒類で飲酒実験を行った。日本酒 100 ml を飲酒 9 時間半後の尿中 EtOH 濃度は 0.005mg/ml 以下であった。この尿から EG α 異性体が明瞭に検出された。赤ワイン 200ml を飲酒 7 時間半後の尿中 EtOH 濃度は 0.022mg/ml であった。この尿から EG の β 異性体が主に検出され、 α 異性体も若干検出された。飲酒後時間が経過し、尿中 EtOH 濃度が低下した後でも、EG が検出できることが明らかとなった。

2018 年度は、尿試料に検出されるエチルグルコシド (EG) の分析について検討した。EG は α と β の異性体が存在することが、GC-MS 測定により確認できた。また、 α と β の異性体を良好に分離できた。EG の異性体分析により、日本酒、赤

ワイン、ビールの識別が可能と考えられた。飲酒後採取尿の EG の異性体分析は、飲酒した酒類推定に有用であると考ええる。

今後は、EG 分析の実務応用を図る。

3-2) ホルデニンに関する研究

私たちは、剖検試料からのホルデニンの検出方法と、ビール摂取の定性・定量的マーカーとしてのホルデニンの法医学的意義を検討した。

最初に、法医剖検例の血液と尿から、ホルデニンを簡単、迅速、高感度に分析する液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS)法の開発と有効性の検証に取り組んだ。血液と尿試料は、酵素処理を行った。この試料に、内部標準(IS)、ホルデニン-d6 を添加後、アセトニトリルで簡便な除蛋白を行った。クロマトグラフィーによる分離は、Waters Acquity HPLC システムで、カラムは Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (4.6mm×150mm、5 μm 径) を使用した。流量は、1.0 mL/min とした。定量は、Waters Quattro Premier TQ を用いて、エレクトロスプレーイオン化 (正イオン) 検出による、多重反応モニタリング (MRM) で行った。検量線は、血液で 5~500 ng/mL ($R^2>0.999$)、尿で 10~1,000 ng/mL ($R^2>0.998$) の範囲で直線性が確認された。

私たちは、これまでの研究で、生体において、ビール摂取量と血清ホルデニン濃度が相関していることを明らかにしている。また、ホルデニン濃度は、血中アルコール濃度と直線的相関を示すことも確認している。このようにホルデニンは、ビールの摂取量に高信頼の定性・定量的マーカーとして使用できるものと考ええる。しかし、剖検試料からのホルデニンの検出に関する報告は全くなかった。今回、確立された分析方法は、実際の法医剖検試料からのホルデニンの分析に、十分適用できるものと考ええる。

3. 研究業績

1) 原著論文

- [1] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. Tissue distribution of suvorexant in three forensic autopsy cases. *J Anal Toxcol.* 2018; 42 (4): 276–283.
- [2] Matsusue A, Ikeda T, Tani N, Waters B, Hara K, Kashiwagi M, Takayama M, Ikematsu N, Kubo S, Ishikawa T. Association between cytochrome P450 2D6 polymorphisms and body fluid methamphetamine concentrations in Japanese forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int.* 2018; 289: 33-39.
- [3] Matsusue A, Ishikawa T, Ikeda T, Tani N, Arima H, Waters B, Hara K, Kashiwagi M, Takayama M, Ikematsu N, Kubo S. DRD2/ANKK1 gene polymorphisms in forensic autopsies of methamphetamine intoxication fatalities. *Leg Med.* 2018; 33: 6-9.

- [4] Ikematsu N, Kashiwagi M, Hara K, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kubo S. Diagnostic meaning of blood *p*-cresol concentration in forensic autopsy cases. *Leg Med.* 2018; 34: 27-35.
- [5] Ikematsu N, Kashiwagi M, Hara K, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kubo S. Organ distribution of endogenous *p*-cresol in hemodialysis patients. *J Med Invest.* 2019; 66: 81-85.

2) 症例報告

- [1] Takayama M, Waters B, Fujii H, Hara K, Kashiwagi M, Matsusue A, Ikematsu N, Kubo S. Subarachnoid hemorrhage in a Japanese cocaine abuser: Cocaine-related sudden death. *Leg Med.* 2018; 32: 43-47.
- [2] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. An unusual case of suicide by methanol ingestion. *Forensic Sci Int.* 2018; 289: e9-e14.
- [3] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. Quantitation of tetrodotoxin in postmortem specimens using SPE and HILIC LC-MS/MS: Tissue distribution of a forensic autopsy case. *Jpn J Forensic Sci Tech.* 2018; 23(2): 125-131.

3) 総説・著書・その他

- [1] Fujii H, Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. A modified direct-heating headspace solid-phase microextraction method for drug screening with urine samples. *Forensic Toxicol.* 2018; 36(1): 225-228.

5) 国際学会発表

- [1] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. A comprehensive method for the screening of drugs in severely decomposed human tissues by fast gas chromatography/tandem mass spectrometry (Fast GC-MS/MS). 14th World Congress on Toxicology and Pharmacology. *Toxicol Open Access.* 2018; 4: p27, Singapore.
- [2] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. Tissue distribution of Suvorexant in three postmortem cases. 14th World Congress on Toxicology and Pharmacology. *Toxicol Open Access.* 2018; 4: p31, Singapore.
- [3] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. The analysis of organophosphate pesticides/herbicides and solvents using a tandem column and HS-SPME-GC/MS. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. *Jpn J Legal Med.* 2018; 72(1): p77-78, Fukuoka, Japan.
- [4] Matsusue A, Ishikawa T, Ikeda T, Michiue T, Waters B, Kashiwagi M, Takayama M, Hara K, Ikematsu N, Kubo S. DRD2/ANKK1 gene polymorphisms in forensic autopsies of fatal

- methamphetamine and psychotropic drug intoxication cases. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p107, Fukuoka, Japan.
- [5] Kubo S, Takayama M, Waters B, Fujii H, Hara K, Kashiwagi M, Matsusue A, Ikematsu N. Subarachnoid hemorrhage in a Japanese cocaine abuser: Cocaine-related sudden death. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal med. 2018; 72(1): p124-125, Fukuoka, Japan.
- [6] Hara K, Waters B, Ikematsu N, Matsusue A, Takayama M, Kashiwagi M, Kubo S. Sample preparation based on lipid elimination for GC-MS drug screening in postmortem putrid specimens. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p172-173, Fukuoka, Japan.
- [7] Fujii H, Yumura H, Waters B, Hara K, Kubo S. Analysis of volatile organic compounds from cannabis products using an SPME method coupled to GC-MS, and the preparation of aroma samples. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p173-174, Fukuoka, Japan.
- [8] Ishigami A, Imai T, Tokunaga I, Hara K, Waters B, Ikematsu N, Kashiwagi M, Matsusue A, Takayama M, Kubo S, Nishimura A. Immunohistochemical investigation of renal damage in drug ingestion cases. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p132-133, Fukuoka, Japan.
- [9] Ikematsu N, Kashiwagi M, Hara K, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kubo S. Organ distribution of *p*-cresol in hemodialysis patients from forensic autopsy cases. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p199-200, Fukuoka, Japan.
- [10] Ikematsu N, Kashiwagi M, Hara K, Waters B, Matsusue A, Takayama M, Kubo S. Diagnostic meaning of blood *p*-cresol concentration in forensic autopsy cases. The 24th Congress of International Academy of Legal Medicine. Jpn J Legal Med. 2018; 72(1): p257, Fukuoka, Japan.
- [11] Hara K, Waters B, Ikematsu N, Kashiwagi M, Matsusue A, Takayama M, Kubo S. Analysis of ethyl glucoside in urine by Gas chromatography / Mass spectrometry as a marker of drinking alcohol. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA2018). 要旨集. 2018; 22A, Kyoto, Japan.
- [12] Takayama M, Kashiwagi M, Matsusue A, Waters B, Hara K, Ikematsu N, Kubo S. An immunohistochemical study of central nervous system (CNS) damage in two drug abusers (synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, and phenethylamine derivatives). 71st AAFS Annual Scientific Meeting. Program. 2019; p187, Baltimore, USA.

[13] Waters B, Hara K, Ikematsu N, Takayama M, Matsusue A, Kashiwagi M, Kubo S. Double-suicide by gamma-butyrolactone (GBL) ingestion: an analysis by headspace/solid-phase microextraction coupled to gas chromatograph/mass spectrometer (HS/SPME/GC/MS) and tandem columns. 71st AAFS Annual Scientific Meeting. Program. 2019; p200, Baltimore, USA.

6) 国内学会発表

- [1] Brian Waters, 原 健二, 伊達岡要, 柏木正之, 松末 綾, 高山みお, 池松夏紀, 久保真一. タンデムカラム GC-MS による有機リン系殺虫剤アセフェートとその代謝物、溶媒の簡便な定量分析法の検討. 日本法中毒学会第 37 年会. 要旨集. P51, 2018.
- [2] 久保真一. シンポジウム・法医剖検診断における薬物分析の意義. 日本法中毒学会第 37 年会. 要旨集. P32, 2018.
- [3] Brian Waters, 原 健二, 徳安智子, 池松夏紀, 高山みお, 松末 綾, 柏木正之, 久保真一. 変死体中薬物分析と質量分析 – 精神作用薬服用症例. 第 43 回日本医用マススペクトル学会年会. 要旨集. 2018; p28, 札幌.
- [4] 原 健二, Brian Waters, 柏木正之, 松末 綾, 高山みお, 池松夏紀, 久保真一. 飲酒の証明としての尿中エチルグルコシド異性体の検出法について. 第 68 回日本法医学会学術九州地方集会. 要旨集. 2018; p14, 佐賀.
- [5] 辻 雅善, 今本 彩, Brian Waters, 原 健二, 久保真一, 尾崎米厚. 新生児毛髪からの Fatty Acid Ethyl Esters の測定方法の検討: 胎児のアルコール曝露の証明. 第 89 回日本衛生学会学術総会. 日本衛生学雑誌. 2019; 74 (sup): S149, 名古屋.

4. 科学研究費等、取得した外部資金

- 1) 原 健二 (代表), Brian Waters (分担), 久保真一 (分担), 柏木正之 (分担), 松末 綾 (分担), 高山みお (分担). 数時間前の飲酒の証明に挑戦する: 新たな飲酒マーカー・腸管を經由した酒類成分の探索. 科学研究費 挑戦的研究 (萌芽). 平成 29 年度~平成 30 年度 4,900,000 円

川寄研究班

1. 研究概要

1) 救命救急センターおよび2次救急（ER科）における自殺未遂者に関する研究

自殺未遂者が救命救急センターに入院後、精神科医（自殺予防担当医）および精神保健福祉士を中心とした当院に所属するケース・マネージャーが全例を把握・介入し、精神科医の診察、ケース・マネージャーによる心理教育および再企図予防に必要な情報収集を行う。また、特に中毒による自殺企図に関してこれまでの患者の実態調査を行う。

2) 化学物質が情動行動に与える影響に関する研究

精神疾患の病態研究では、症状を模したモデル動物が使用されることがある。うつ病モデル動物の一つである嗅球摘出（Olfactory bulbectomized：OB）ラットは、外科的手法により嗅球を除去することにより作成され、予測妥当性および表面妥当性に優れることから薬理学的研究において抗うつ薬のスクリーニングにも用いられている。OBラットでは、前頭葉の皮質－海馬－扁桃体間のドーパミン神経伝達系が障害されることが示唆されているが、中枢では、受容体間相互作用により、情報伝達系同士の複雑なネットワークが形成されており、一部における変化が様々な影響を与えることに繋がる。これら相互作用ネットワークの解明は、新たな中枢刺激薬の開発や化学物質が情動行動に与える影響を予測する際に必要な重要な知見である。

本研究ではモデル動物を使用し、モデルの示すうつ病用行動や神経伝達に関与するモノアミンの脳各部位における発現に対する、向精神作用をもつ薬物や化学物質の影響について調査し、そのメカニズムの解明を目指す。

2. 研究成果

本年度の主な研究成果を以下にまとめる。

1) 救命救急センターおよび2次救急（ER科）における自殺企図者に関する研究

当院に搬送された平成30年の年間の自殺未遂者が54人（3次救急：33人、2次救急：21人）、既遂者が15人であった。既遂16人（5%）、未遂者284人（95%）であった。

過去の調査では、平成18年4月～平成30年3月の期間に当院救命救急センターに搬送された自殺企図者のうち、主な自殺企図手段が中毒で搬送された者は300人で、自殺企図手段は、医用薬品中毒が195人（65%）、市販薬が9人（3%）、農薬・殺虫剤が29人（10%）、化学薬品が9人（3%）、家庭用品が21人（7%）、ガスが

36人(12%)、覚せい剤が1人(0.3%)であった。精神科的診断(ICD-10)は、F0(症状性を含む器質性精神障害)が9人(3%)、F1(精神作用物質使用による精神および行動の障害)が11人(4%)、F2(精神病圏)が37人(12%)、F3(気分障害)が98人(33%)、F4(神経症圏)が84人(28%)、F6(成人の人格及び行動障害)が26人(9%)、F7(精神遅滞)が6人(2%)、F8(発達障害)が9人(3%)、不明が20人(6%)であった。

今後、さらに解析を進め、前向きの実態調査から中毒患者の自殺予防に向けた具体的な対策を検討していく。

2) 化学物質が情動行動に与える影響に関する研究

我々はうつ病モデル動物OBラットを対象に、ストレスや不安に効果を示す柴胡加竜骨牡蠣湯(SRBT)が、OBラットの示す行動異常および中枢神経系、とくに視床下部-下垂体-副腎系(HPA系)におけるモノアミン発現に与える影響について調査した。OB手術後2週間の回復期間を置き、SRBT、生理食塩水またはイミプラミン(Imi)を2週間、連続投与した。その結果、OB手術は、外部刺激への応答の強さに関する行動指標である情動過多反応を有意に増加させ、SRBTまたはImiの投与はOB手術により強化された情動過多反応を抑制することが示唆された。行動解析後にサンプリングを行い、いくつかの脳部位から得られたホモジネートサンプルを用いて、HPLC法によりモノアミンの発現解析を行った。その結果、OB手術を受けた群での前頭皮質におけるバニリン酸の低下や、下垂体における5-ハイドロキシインドール酢酸の増加と、薬剤投与によるその抑制などが確認され、SRBTとImiでは異なる薬理作用を持つ可能性が示された。

今後はマイクロダイヤリシス等の異なる手法を導入し、より詳細な解析を進めていく予定である。

3. 研究業績

1) 原著論文

なし

2) 症例報告

なし

3) 総説・著書・その他

- [1] 衛藤暢明. 分担執筆 HOPEガイドブック, 救急医療から地域へつなげる自殺未遂者支援のエッセンス. 日本自殺予防学会 監修, 国立研究開発法人日本医療研究

開発機構 障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）「精神疾患に起因した自殺の予防法に関する研究」研究班 編集 2018年

- コラム3 一酸化炭素の使用による自殺企図後の注意点, p57.
- 第2章 自殺未遂者支援のためのケース・マネージメント IV ケース・マネージメントの具体例. 事例5, p80-83.
- 第3章 自殺未遂者支援のために必要な知識 II 自殺行動の心理プロセス,自殺未遂者支援のために必要な知識, p116-119.
- 第3章 自殺未遂者支援のために必要な知識 IV 自殺未遂の背景にあるもの; リスク因子と防御因子 6.自殺手段へのアクセス, p153-155.

- [2] 衛藤暢明. 分担執筆 救急現場における精神科的問題の初期対応 PEEC ガイドブック 多職種で切れ目のない標準的ケアを目指して. 日本臨床救急医学会 総監修, 日本臨床救急医学会「自殺企図者のケアに関する検討委員会」監修, PEEC ガイドブック改定第2版編集委員会 編集, II. 各論 11.医療従事者に対して トラブルを引き起こす患者への対応, p117-124.
- [3] 衛藤暢明. 自傷行為をしているところを目の当たりにした時に, どのように対応すれば良いですか? 精神科治療学 2018 : 33 増刊号 ; 198-199.
- [4] 畑中聡仁, 衛藤暢明, 川寄弘詔. 軽い意識障害を見分ける. 医療現場で求められるアセスメント. 臨床心理学 2018 : 18 (6) ; 671-673.

4) 国際学会発表

- [1] Ogushi Y, Gotoh L, Kira K, Kawaguchi T, Hatanaka A, Horinouchi K, Akasaki M, Kawasaki H. Effect of Saiko-ka-Ryukotsu-Borei-To on hyper-emotionality of olfactory bulbectomized rats. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, 2018. Kobe, Japan.
- [2] Eto N. Learning from my experiences and mistakes with suicidal patients. IPSO Panel Psychodynamic understanding in our modern society and training. The 2nd IPA Asia-Pacific Conference Tokyo, 2018. Tokyo, Japan.

5) 国内学会発表

- [1] 衛藤暢明, 原田康平, 松尾真裕子, 吉良健太郎, 大串祐馬, 畑中聡仁, 川寄弘詔. 総合病院精神科外来での自殺予防. 委員会シンポジウム8, 精神科一般外来での自殺予防について考える. 第117回日本精神神経学会. 2018, 神戸.
- [2] 衛藤暢明, 本田洋子, 原田康平, 吉良健太郎, 松尾真裕子, 大串祐馬, 川寄弘詔. 重症自殺企図後の妊娠・出産について. 第117回日本精神神経学会. 2018, 神戸.

- [3] 後藤玲央, 大串祐馬, 川口貴子, 畑中聡仁, 吉良健太郎, 川寄弘詔. うつ病モデル動物：嗅球摘出ラットの行動変化におけるアデノシン A1 受容体作動薬 N6-シクロペンチルアデノシンの作用. 第 15 回日本うつ病学会総会. 2018, 東京.
- [4] 後藤玲央, 大串祐馬, 川口貴子, 畑中聡仁, 赤崎真子, 堀之内浩介, 吉良健太郎, 川寄弘詔. 嗅球摘出ラットの示す情動過多反応におけるアデノシン A1 受容体賦活薬 N6-シクロペンチルアデノシンの作用. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会 合同年会. 2018, 神戸.
- [5] 衛藤暢明, 原田康平, 飯田仁志, 畑中聡仁, 松尾真裕子, 川寄弘詔. 思春期重症自殺未遂患者の長期フォローにおける患者ニーズの変化. 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [6] 畑中聡仁, 衛藤暢明, 田中由加, 原田康平, 吉良健太郎, 大串祐馬, 後藤玲央, 松尾真裕子, 川寄弘詔. 医薬品を用いた自殺未遂者の特徴と精神科治療継続の実態に関する調査. 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [7] 松尾真裕子, 衛藤暢明, 原田康平, 川寄弘詔. 2 次救急と 3 次救急での自殺未遂者の比較検討. 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [8] 衛藤暢明. 病院における自殺予防. 教育講演 3, 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [9] 和田拳太, 衛藤暢明, 後藤玲央, 志村翼, 原田康平, 松尾真裕子, 川寄弘詔. 都市部とその他の地域の比較からみた日本の自殺者減少に関する傾向分析の分析. 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [10] 増田将人, 衛藤暢明, 松尾真裕子, 田中由加, 原田康平, 後藤玲央, 大串祐馬, 畑中聡仁, 川寄弘詔. 救命救急センターに搬送された中毒による自殺既遂者に関する調査. 第 42 回日本自殺予防学会. 2018, 橿原.
- [11] 衛藤暢明. 治療過程における自殺未遂患者の家族・支援者とのあり様の変化. シンポジウム 集団から生まれるネガティブ思考とポジティブ思考をいかに活用すべきか. 第 7 回 ポジティブサイコロジー医学会. 2018, 福岡.
- [12] 衛藤暢明. 自殺未遂者・自死遺族. 医療問題委員会企画シンポジウム 臨床現場における精神分析的視点について考えるー力動精神医学の現在 その 1ー. 第 64 回日本精神分析学会. 2018, 京都.
- [13] 田中由加, 衛藤暢明, 松尾真裕子, 原田康平, 後藤玲央, 畑中聡仁, 吉良健太郎, 大串祐馬, 川寄弘詔. 中毒による自殺企図者の特徴と自殺企図歴に関する調査. 第 71 回九州精神神経学会. 2018, 福岡.
- [14] 衛藤暢明. シンポジウム指定討論 テーマ 死の臨床. 第 17 回日本精神分析的な精神医学会. 2019, 名古屋.

4. 科学研究費等、取得した外部資金

- [1] 衛藤暢明. 厚生労働省 自殺未遂者等支援拠点医療機関整備事業. 平成 31 年 1 月～平成 31 年 3 月.
- [2] 川寄弘詔 (代表). 衝動性制御不全マウスモデルの行動および脳内モノアミン動態解析. 科学研究費補助金 基盤研究 C. 平成 29 年度～平成 31 年度

池松研究班

1. 研究概要

本研究は、長崎県下で実施した全解剖事例及び検案・検視事例における薬毒物スクリーニングに取り組み、死因への薬毒物の関与を検討することを目的とした。

以下に、主な研究課題について紹介する。

1) 長崎県における薬毒物スクリーニングの現況に関する研究

法医学実務において、薬毒物の死因への関与を判断することは非常に難しい。解剖事例では、外部所見及び内部所見を慎重に観察し、血液・尿をはじめ諸臓器を採取した上で薬毒物検査を行い、得られた結果を踏まえて薬毒物の死因への関与の有無を総合的に判断する。しかし、特異的な所見を呈さない薬毒物も多く、また死後変化により試料中の薬毒物を検出することが困難となるため、死亡との因果関係を明確にすることは難しい。一方、検視事例では外部所見のみに頼らざるを得ず、現場の状況等で薬毒物の摂取が疑われない限り、死因への薬毒物の関与は見落とされる可能性がある。従って、薬毒物の死因への関与を明らかにするためには、比較的採取が容易で症状との相関性が高い血液や尿試料を用いて迅速かつ簡便な薬毒物スクリーニングを行うことが重要である。

そこで我々は、解剖事例において腐乱・白骨死体を除く全事例について、血液及び尿を採取、また検案・検視事例においては内因性急死・水中死体・焼死体・薬毒物の関与が疑われる事例にて同試料を採取し、NAGINATA-GC/MS 薬毒物スクリーニング (NAGINATA スクリーニング)、及び LC-MS/MS スクリーニングを並行して実施した。

2. 研究成果

本年度の主な研究成果を以下にまとめる。

1) 薬毒物スクリーニングに関する研究

本研究では、2018年1月から12月までの間に血液及び尿の NAGINATA スクリーニングを実施した 1191 例と、LC-MS/MS スクリーニングを実施した 428 例の結果を解析した。

NAGINATA スクリーニング実施例の 20.4%に、また LC-MS/MS スクリーニング実施例の 47.9%にカフェイン、ニコチン、ニコチン代謝物、腐敗アミンを除く何らかの薬毒物が検出され、それらは主に医薬品の有効成分や代謝物であった。

覚せい剤は、1191 例のうち解剖事例 1 例 (0.08%) で検出された。2017 年 1 月から 12 月までの間では、1390 例のうち解剖事例 4 例 (0.2%) で検出、2016 年 1 月か

ら12月までの間では、1457例のうち解剖事例1例(0.06%)で検出、2015年1月から12月までの間では、1223例のうち解剖事例1例(0.08%)で検出された。従って、長崎県下での覚せい剤の乱用は、2017年でわずかに増加したものの比較的低い水準で推移していることが推察される。

NAGINATAスクリーニング実施例では19種類の薬物が、またLC-MS/MSスクリーニング実施例では21種類の薬物が治療域以上の濃度で検出され、死因への関与が示唆された。両スクリーニングに共通して治療域以上の濃度で検出された薬物は7種類(覚せい剤等)であった。薬毒物の死因への関与の見落とし防止の観点から、両スクリーニングを併用することで、効果的なスクリーニングが可能であることが示唆された。

一方で、長崎で稼働しているスクリーニングシステムはFalse Positive例数も近年増加してきており、今後何らかの対策が必要と考える。

2) 法医学実務への貢献

NAGINATAおよびLC-MS/MSスクリーニング実施例で、上記の覚せい剤(メタンフェタミン)が検出された剖検例は、捜査では薬物の関与が全く疑われていない症例であったため、剖検後の捜査方針に大きな影響を与えるものであった。また、ベンゾジアゼピン系薬物が検出された2症例も捜査前情報では関与が疑われておらず、同様に捜査方針に影響を与えた。

中毒域濃度ではないベンゾジアゼピン系薬物とアルコールの同時検出例が多くなっており、GABAレセプターに対する相互作用による死亡と診断される例が増加している。この点は、予防可能と考えられるので、何らかの啓発活動が必要と思われる。

3. 研究業績

1) 原著論文

- [1] Hara S, Kobayashi M, Kuriwa F, Ikematsu K, Mizukami H. Hydroxyl radical production via NADPH oxidase in rat striatum due to carbon monoxide poisoning. *Toxicology*. 2018; 394: 63-71.

4. 科学研究費等、取得した外部資金

なし

薬毒物分析受託事業

2018 年度実績

- [1] 福岡県下K病院：血清より、caffeine と代謝物 theobromine 等を定量した。
- [2] 福岡県下F病院：尿と血清より、nortriptyline、mianserin、zolpidem、flunitrazepam、fentanyl 等を検出した。
- [3] 福岡県下F病院：尿と血清より、methamphetamine、amphetamine を定量した。
- [4] 福岡県下T病院：血清より、caffeine と代謝物 theobromine 等を定量した。
- [5] 福岡県下F病院：尿と血清より、ibuprofen、caffeine、ethenzamide、bromovalerylurea を検出し、定量した。
- [6] 福岡県下F病院：血清より、amphetamine、methamphetamine 等を検出し、定量した。
- [7] 福岡県下F病院：血清より、dextromethorphan、diazepam、flunitrazepam 等を検出し、定量した。
- [8] 福岡県下F病院：血清と尿より、methamphetamine、amphetamine 等を検出し、定量した。
- [9] 福岡県下F病院：血漿より、mirtazapine、midazolam 等を検出し、定量した。
- [10] 福岡県下O病院：尿より、tetrodotoxin 等を検出し、定量した。
- [11] 福岡県下F病院：血清より serotonin、尿より nicotine、cotinine、serotonin、胃洗浄液より nicotine 等を検出し、血清より nicotine、cotinine を定量した。
- [12] 福岡県下S病院：血清より、caffeine、paraxanthine を検出し、caffeine、theobromine、theophylline、paraxanthine を定量した。

<表紙の化学式>

本年度の業績を代表する化学式を表紙に飾りました。

Ethyl Glucoside, Hordenine, Tetrodotoxin, *p*-Cresol, Suvorexant

発行年月日： 令和元年 5 月

発 行 者： 久保真一

発 行 元： 福岡大学基盤研究機関 薬毒物探索解析研究所

〒814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1

福岡大学医学部法医学教室内 薬毒物探索解析研究所

電 話： 092-801-1011 (内線 3336)

F A X： 092-801-4266

U R L： <http://www.med.fukuoka-u.ac.jp/forensic/FUTOX/>

印刷・製本： 城島印刷株式会社

〒810-0012 福岡市中央区白金 2-9-6

電 話： 092-531-7102

F A X： 092-524-4411