

薬毒物検査における乱用薬物検査キット Triage の有用性

奈女良 昭, 屋敷 幹雄, 西田 まなみ, 木村 恒二郎

広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学：広島市南区霞 1-2-3 (〒734-8551)

Key Words Triage, 乱用薬物, スクリーニング

はじめに

救急医療現場等において適切な治療を行うには、原因が何であるかを迅速に判断する必要がある。また、患者の症状とともに、化学物質や薬毒物の関与が判明すれば、治療方針を決めるうえで有用な情報となることがある。一般の化学物質検査に使用されている機器分析からは、感度や精度の高い結果は得られるが、その結果が得られるまでには数時間を要し、結果を治療に生かすことは困難である。分析結果を治療に生かすには簡便で迅速な薬毒物検査が要求される。

乱用薬物検査キット Triage (Biosite, San Diego, California, USA) は、簡便かつ迅速で、特別な機器を必要としない尿中薬物スクリーニングキットであり、救命救急や法医学、裁判化学分野での薬毒物検査に汎用されている¹⁻¹³⁾ (図 1)。Triage では、「覚せい剤取締法」、「向精神薬及び麻薬取締法」、「大麻取締法」等の法律で規制されている薬物の検査が可能である。検出原理は抗原抗体反応を利用したものであり、8

種の薬物群(フェンシクリジン類(PCP)、ベンゾジアゼピン類(BZO)、コカイン系麻薬(COC)、覚せい剤(AMP)、大麻(THC)、モルヒネ系麻薬(OPI)、バルビツール酸類(BAR)、三環系抗うつ薬類(TCA))の検査が可能である。その反面、反応すべきでない薬物にも反応して擬陽性を示す場合があり、結果の解釈に注意を要することも指摘されている。本稿では我々が検討してきた Triage の有用性と注意点について触れる。



図 1 . Triage の検査パネル (テストデバイス)

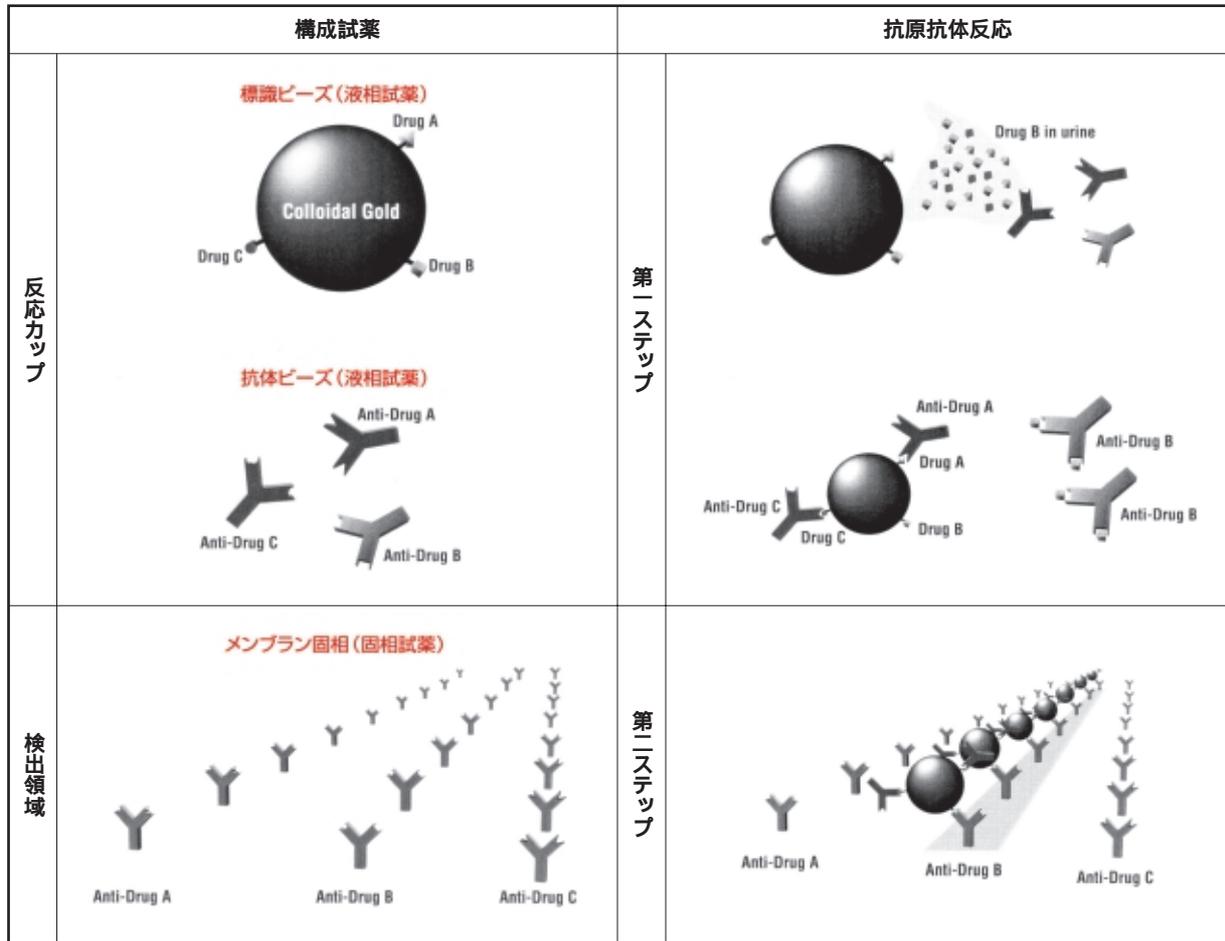


図2 . Triage に使用されている試薬及び抗原抗体反応の模式図

検出原理

金コロイド粒子免疫法に基づくイムノアッセイ法で、化学的に標識した薬物と尿中に存在する薬物との抗体に対する競合反応(競合的結合免疫学的測定: Ascend Multi Immnoassay)を使用したものである(図2)。現在販売されている Triage DOA(販売元: シスメックス社)で検査できる薬物群は、PCP, BZO, COC, AMP, THC, OPI, BAR, TCAの8種類(主要な代謝物を含む)である。

検査方法

具体的な操作はキット添付の使用説明書に記載されている。以下に要約を示す(図3)。

1. 検査パネル(テストデバイス)を袋から取り出し、分析試料を取り間違えないように被検体名やカルテ番号等を記入する。
2. 反応カップのカバーを外し、カップ内に白、紫、黄色の3つのビーズがあることを確認する。
3. 専用のピペットで尿 140μL を反応カップに入れる。

4. 室温で10分間反応(放置)させる。
5. ピペットで、反応カップ内の反応液全量を薬物検出領域のマーク位置(CTRL POSとPCPの間)からメンブラン上に移す。
6. 反応液を完全に吸収させる。
7. 洗浄液3滴を薬物検出ゾーンの中央部から滴下する。
8. 洗浄液が完全に浸み込んだ後、薬物検出ゾーンを観察し、各ゾーンに現れる赤紫色のバンドの有無を5分以内に読みとる。

判定方法

判定は、各薬物検出ゾーンに現れる赤紫色のバンドの有無で行う。CTRL POSゾーンにバンドがあり、CTRL NEGゾーンにバンドがないことを必ず確認する。CTRL POSゾーンにバンドが認められない場合やCTRL NEGゾーンにバンドが認められた場合は、新しいデバイスで再試験する。

バンドの現れる薬物濃度(カットオフ値)は、SAMHSA(米国乱用薬物・精神衛生サービス管理局)の指針に従っており、表1のとおりである。したがって、尿中に薬物が存在したとしてもカットオフ値以上の濃度でないとバンドは現れてこない。

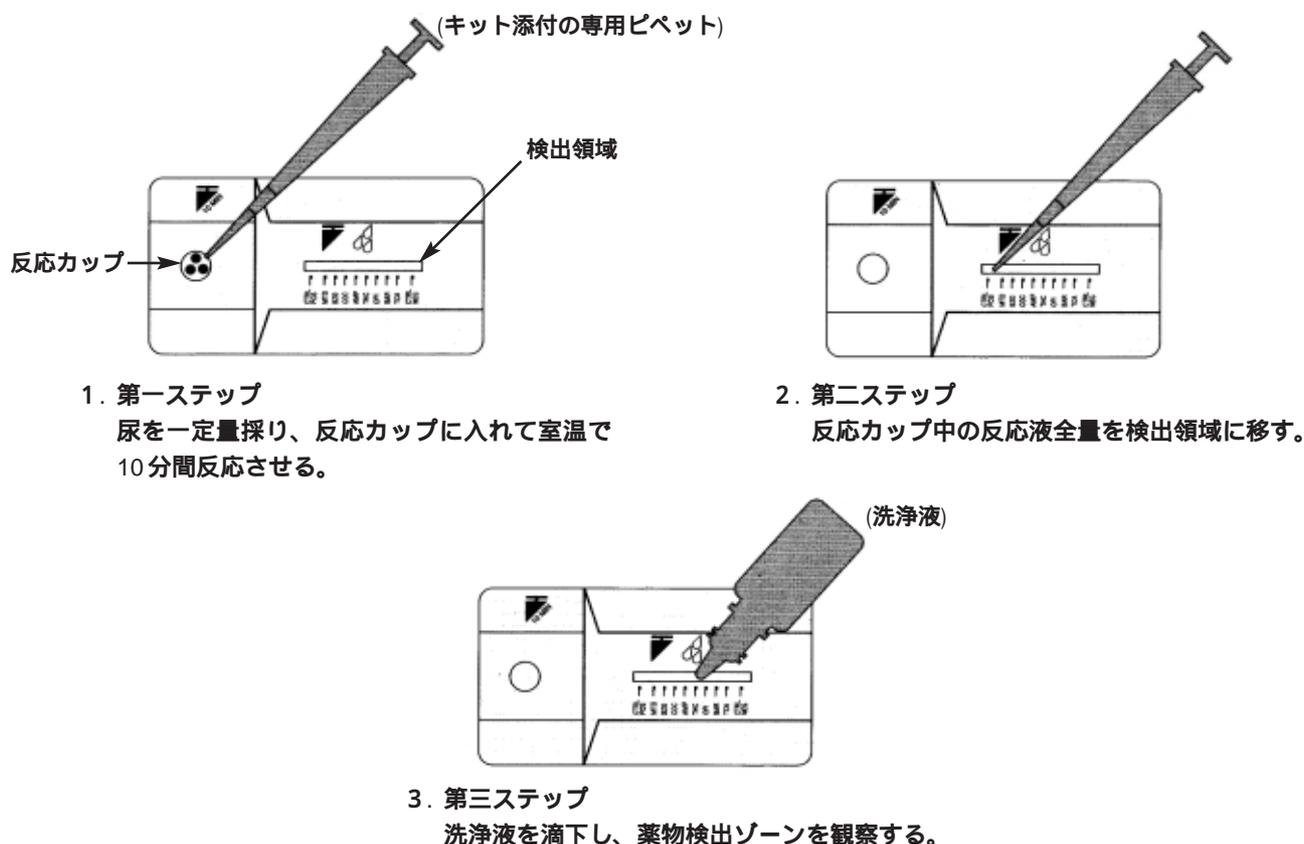


図3 . Triage による操作の模式図

表1 . Triage で検出できる薬物の最低検出濃度

検出薬物名	最低検出濃度	検出薬物名	最低検出濃度
フェンシクリジン類	25ng/mL	大麻	50ng/mL
ベンゾジアゼピン類	300ng/mL	モルヒネ系麻薬	300ng/mL
コカイン系麻薬	300ng/mL	バルビツール酸類	300ng/mL
覚せい剤	1000ng/mL	三環系抗うつ薬類	1000ng/mL

結果及び考察

1. Triage の評価

尿 331 検体を検査した結果、242 検体(重複有)が陽性となった⁵⁾。薬物群ごとでは、BZO189 検体、AMP22 検体、OPI36 検体、BAR90 検体、TCA12 検体で陽性となった。投薬記録のある検体について、各薬物をガスクロマトグラフ / 質量分析計(GC/MS)で分析し、その結果を Triage での結果と比較したところ、BZO181 検体、AMP3 検体、BAR15 検体、TCA 4 検体に擬陽性が疑われ、AMP1 検体と BAR1 検体に擬陰性が疑われた以外は良い一致を示した(図 4)。BZO で擬陽性の疑われた 181 検体については、酵素加水分解後に誘導体化して GC/MS で分析した結果、ベンゾジアゼピン系薬物由来の代謝物が検出され、擬陽性でないことが判明した。AMP で擬陽性の疑われた 3 検体については、陽性を示す化合物の特定はできなかった。また、AMP で擬陰性となった原因は、尿中の覚せい剤濃度が AMP のカットオフ値(1mg/mL)付近であったためと考えられた。BAR で擬陽性の疑われた 15 検体については、投薬された薬剤(親化合物)が検出されなかったが、代謝物が検出されており、この代謝物が反応したことによって BAR 陽性を示したと考えられる。また、BAR で擬陰性の疑われた 1 検体については、Triage における BAR のカットオフ値(0.3µg/mL)以下であった。さらに、TCA の擬陽性となった原因は、TCA の代謝物及びフェノチアジン系薬物の影響が考えられた。

2. カットオフ値と定量性

Triage の結果判定には、カットオフ値という概念が用いられており、尿中に薬物が存在したとしてもある一定値以上の濃度(表 1 に示した濃度)でないと陽性にはならない。つまり、バンドは現れてこない。トリアゾラム(ハルシオン(住友製薬))やアルプラゾラム等の微量で効果を示す薬物は、その薬物や代謝物濃度がカットオフ値以上になることは稀であり、服用した履歴があっても BZO が検出できないこと(陰性となる)もある。また、Triage は抗原抗体反応を利用した検査法であり、定量性も期待されるが、尿中の薬物濃度と検出ゾーンに現れるバンドの濃淡には

相関性はないといわれている。つまり、バンドの濃さによって定量できない。

3. 擬陽性

Triage は抗原抗体反応を利用しているため、化学構造の類似した化合物を誤認する危険性(擬陽性を示すこと)がある。比較的多く報告されている擬陽性例を以下に記載する。

1) フェネチルアミン

検査尿を採取後速やかに検査すれば問題ないが、室温で放置しておくとも腐敗が進行してフェネチルアミンが生成してくる。このフェネチルアミンは覚せい剤と類似の化学構造を有してお

BZO

	Triage (+)	Triage (-)
GC/MS (+)	8/189	0/23
GC/MS (-)	181*/189	23/23

* 加水分解処理を行うことで代謝物が検出された。

BAR

	Triage (+)	Triage (-)
GC/MS (+)	75/90	1*/241
GC/MS (-)	15**/90	240/241

* カットオフ値以下であった。

** 親化合物は検出されず、代謝物が検出された。

TCA

	Triage (+)	Triage (-)
GC/MS (+)	8/12	0/104
GC/MS (-)	4/12	104/104

AMP

	Triage (+)	Triage (-)
GC/MS (+)	19/22	1/26
GC/MS (-)	3/22	26/26

OPI

	Triage (+)	Triage (-)
GC/MS (+)	36/36	0/16
GC/MS (-)	0/36	16/16

図 4 . Triage と GC/MS での結果

り、一定濃度(1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$)以上になるとAMP陽性を示す。救急医療の現場で採取した尿では、フェネチルアミンによる擬陽性の可能性は低いですが、法医学の現場等腐敗試料を検査する場合には頻繁に経験する。

2) 麻黄製剤

覚せい剤を摂取していないにもかかわらず、AMP陽性になることが報告され、市販の風邪薬や漢方薬に含まれている麻黄製剤によってAMP陽性になることが判明した¹⁴⁾。近年、海外でも麻黄成分の含まれた健康食品が数多く流通しており、麻黄成分の交差反応によるAMPの誤判定が危惧されている。また、上記とは異なった事例であるが、麻黄成分のひとつであるノルエフェドリンも風邪薬に配合されている。ある検査機関から尿はAMP陰性であるが、胃内容物はAMP陽性になる原因を質問されたことがある。これは患者が服用した風邪薬中ノルエフェドリンが影響し、AMPのカットオフ値以上となったことであった。

3) コデイン類(風邪薬)

市販の風邪薬には、鎮咳成分としてリン酸コデイン等が配合されていることが多い。コデイ

ンは体内でジヒドロコデイン、ジヒドロコデインのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。ヘロイン(6-アセチルモルヒネ)やモルヒネを摂取していなくとも、これらリン酸コデイン等が配合されている風邪薬を服用していればOPI陽性になる。ノルエフェドリンの場合にもいえることであるが、風邪薬等患者が服用した薬の中にTriageで陽性を示す成分があるため、Triageで陽性となるのは当然のことである。したがって、Triageで陽性となったからといって覚せい剤や麻薬を服用していると即断せず、服用している薬等をチェックする必要がある。

4. 機器分析との相関性

Triageの検査結果を機器分析(GCやGC/MS)法にて確認する場合、単に液-液抽出等の前処理をするだけでは、ベンゾジアゼピン類やオピエート類は確認できない。これらの薬物は、体内で代謝されグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。したがって、グルクロン酸抱合体を加水分解した後、GCで検出できるように誘導体化(TMS誘導体化)する必要がある(図5)。

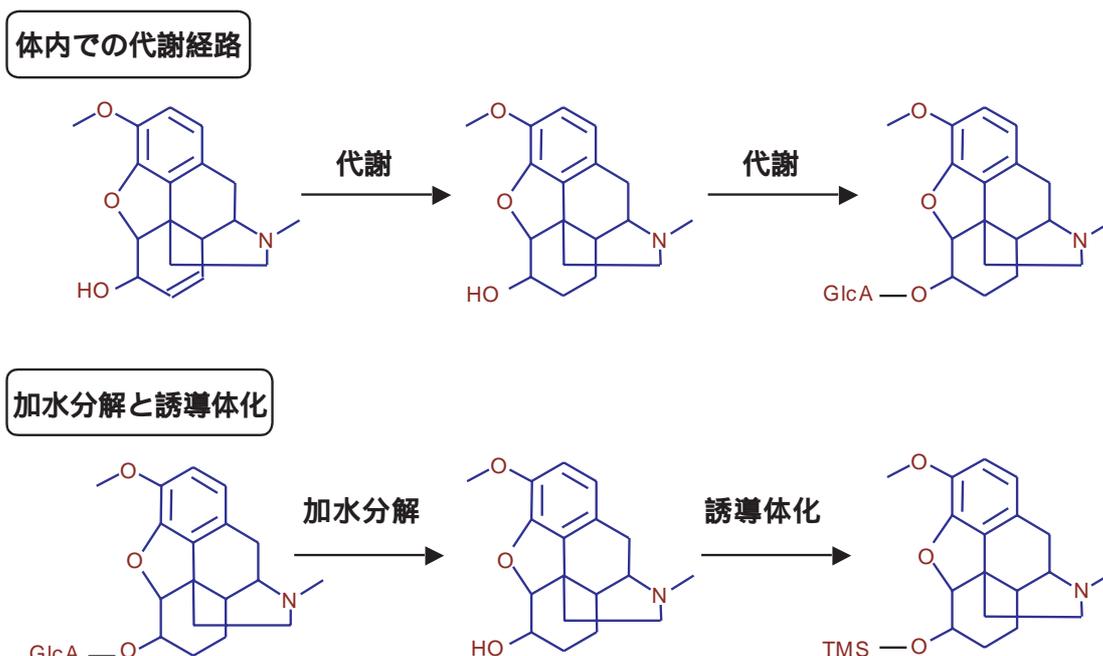


図5. ジヒドロコデインの代謝経路とGCで検出するための加水分解と誘導体化

5. 尿以外の検査試料への応用

尿以外の試料への適応も検討され、血清、全血に
応用できる報告がある^{15, 16)}。患者の症状は尿中薬物
濃度よりも血中薬物濃度に相関性があると期待され
るため、血液中薬物が検査できることは有用である。
しかし、Triageは尿中薬物検査用として販売されて
いるため、尿以外の試料を検査した結果についての
メーカー保証はない。

Triageはひとつの薬物群だけでなく、複数の薬物
群も同時に検出できるため、原因不明の中毒では薬
物が関与しているか否かの情報を得るうえで有用で
ある。また、関与の疑われた薬物群の確認にも有用
である。

参考文献

- 1) Wu AH, et al : Evaluation of the Triage system for emergency drugs of abuse testing in urine. J Anal Toxicol, 17 : 241 ~ 245, 1993.
- 2) 屋敷幹雄, 小嶋 亨 : 麻薬・覚せい剤分析. ぶんせき, 816 ~ 822, 1995.
- 3) 屋敷幹雄, 小嶋 亨 : 検査室でできる麻薬および覚せい剤の検査法. Medical Technology, 25 : 337 ~ 341, 1997.
- 4) 犬塚 祥, 他 : 救急医療施設における薬物使用の実態と迅速薬物スクリーニングの有用性についての検討. 日医大誌, 64 : 344 ~ 352, 1997.
- 5) 奈女良 昭, 他 : 乱用薬物スクリーニングキット Triage の臨床的有用性の評価. 医学と薬学, 37 : 723 ~ 731, 1997.
- 6) 仁平 信, 他 : 救急患者に対する簡易胸中薬物スクリーニングキット Triage 使用の評価. 機器・試薬, 20 : 519 ~ 525, 1997.
- 7) Moriya F, Hashimoto Y : Evaluation of Triage screening for drugs of abuse in postmortem blood and urine samples. Jpn J Legal Med, 51 : 214 ~ 219, 1997.
- 8) 渡辺友彦, 他 : Triageによるアンフェタミン類の検出における問題点について. 法医学の実際と研究, 40 : 99 ~ 102, 1997.
- 9) 奈女良 昭, 他 : 乱用薬物スクリーニングキット Triage の臨床的有用性の評価 - 第2報 -. 医学と薬学, 40 : 175 ~ 180, 1998.
- 10) 西川 隆, 他 : 尿中ベンゾジアゼピン系薬物検出法の評価 - 金コロイド標識イムノアッセイ (Triage) 法と他法との比較. TDM研究, XV : 243 ~ 250, 1998.
- 11) 奈女良 昭, 屋敷幹雄 : 薬物検査 - 2. 覚せい剤, 麻薬 -. Medical Technology, 27 : 1011 ~ 1015, 1999.
- 12) 奈女良 昭, 他 : 乱用薬物スクリーニングキット Triage の再評価. 医学と薬学, 47 : 669 ~ 672, 2002.
- 13) 吉岡敏治, 他 : 薬物スクリーニング検査キット「トライエージ」の有用性についての検討. 中毒研究, 16 : 63 ~ 71, 2003.
- 14) 西村美紀, 他 : 乱用薬物検査パネル Triageにおける麻黄含有漢方薬の偽陽性反応. 日本法医学雑誌, 55 : 331 ~ 338, 2001.
- 15) 屋敷幹雄, 他 : Triageによるバルビツレート療法中止後の血清中バルビツレートの簡易・迅速分析. 救急医療, 18 : 115 ~ 118, 1994.
- 16) Moriya F, Hashimoto Y : Application of the Triage panel for drugs of abuse to forensic blood samples. Jpn J Legal Med, 50 : 50 ~ 56, 1996.

Evaluation of Triage for Screening of Drugs

Akira NAMERA, Mikio YASHIKI, Manami NISHIDA, Kojiro KIMURA

Department of Legal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima 734-8551.

Key Words Triage, Illicit Drugs, Drug Screening