

総説

乱用薬物検査キット トライエージDOAの特異性

奈女良 昭, 西田 まなみ, 屋敷 幹雄, 木村 恒二郎

広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学: 広島市南区霞一丁目2番3号(〒734-8551)

Key Words トライエージDOA, 薬物スクリーニング, 特異性

はじめに

尿中乱用薬物検査キット「トライエージDOA」は、簡便かつ迅速に尿中薬物を検査するキットである。トライエージDOAは抗原抗体反応を利用し、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)、三環系抗うつ剤(TCA))の検出が可能である。特別な知識や技術がなくても検査できるため、救命救急や法医学分野での薬物検査に汎用されており、有用性は高く評価されている¹⁻¹³⁾。その反面、検査できる薬物の特異性や検出感度を充分理解して使用しないと誤った解釈をする恐れがある。とくに、目的とする薬物以外にも交差反応して偽陽性を示す場合があり、結果の判断には注意を要する。

本稿では、検出薬物の特異性や検出感度の参考となる知見を整理して解説する。操作法や有用性の評価については多くの報告があるので本稿では割愛する。

トライエージDOAの陽性と陰性の判断

陽性と陰性の判断は、薬物検出ゾーンに現れるバンドの有無によって行う。原則として、バンドの濃淡で判断せず、薄くても薬物検出ゾーンの端か

ら端までバンドが繋がって現れば陽性とする。トライエージDOAは、尿中に薬物が一定濃度(最低検出濃度)以上存在するとバンドが現れる(陽性になる)ように抗原や抗体量が調整されており、この濃度以下であればバンドは現れない(陰性となる)。したがって、陰性の場合、尿中に薬物がないのではなく、最低検出濃度以下という解釈になる。しかし、色の見え方には主観が入るため、客観的な色見本の添付などの工夫が望まれる。

また、トライエージDOAは定量用ではないので、陽性となったことが、致死域あるいは治療を要するということには結びつかない。機器分析により、陽性となった原因の薬物を同定、定量して判断すべきである。

トライエージDOAの特異性と最低検出濃度

特異性(Specificity)とは、試料中の分析対象薬物を誤りなく確認できる能力であり、尿中の薬物をどの程度正確に検出できるかである。トライエージDOAに使用しているモノクローナル抗体は、ひとつの薬物のみ反応するのではなく、同じ抗原認識部をもつ薬物に反応する。そのため、尿中薬物の同定はできず、薬物群としての推定になる。また、ベンゾジ

アゼピン類，コカイン系麻薬，大麻，モルヒネ系麻薬の多くは代謝物として尿へ排泄される。とくに，コカインは，尿中への未変化体排泄率が1～9%と少なく，ベンゾイルエクゴニン（35～54%），エクゴニンメチルエステル（32～49%）として排泄される¹⁴⁾。そのため，トライエージDOAは代謝物にも反応する抗体が使用されている。コカイン，ベンゾイルエクゴニン，エクゴニンメチルエステル，エクゴニンの最低検出濃度は，50,000ng/mL，300ng/mL，75,000ng/mL，15,000ng/mLであり，未変化体のコカインより尿中の主代謝物であるベンゾイルエクゴニンに対して高感度な抗体を使用している。トライエージDOAの特異性をガスクロマトグラフ/質量分析計（GC/MS）を使用して評価した結果，98%以上の特異性があり，他のイムノアッセイと比べても遜色ない結果が得られている¹⁾。

最低検出濃度とは，尿中に存在する分析対象薬物の検出可能な最低濃度のことである。トライエージDOAに使用している抗体は，検出する薬物の化学構造により反応性に差があるために，薬物ごとに最低検出濃度が異なる。キットに同封されている添付文書には，代表的な薬物の最低検出濃度が示されている。製造元のバイオサイト社は，約1000種類の薬物と代謝物を尿に添加試験して，個々の薬物に対する最低検出濃度を確認した。この結果は「特異性表（Specificity Tables，2005年9月にVer.Nに改定）」としてホームページに公開しているので参考となる

（<http://scientific.sysmex.co.jp/news/2005/1107.html> 2006年3月現在）

特異性表には，Trade name（商品名），Chemical name（化合物名），Drug class（薬物分類），添加試験した最高濃度，陽性を示す項目名と最低検出濃度，参考として血清中薬物濃度（治療域と中毒域）が記載されている（図1）。また，検索しやすいように商品名，化合物名，薬物群，ハーブ名ごとに各々アルファベット順に記載されている。

尿以外の検査試料への適用

血清や全血など尿以外の検査試料への応用例^{15-17,19)}も報告され，さらに他の試料でも検討されているようである。しかし，2001年に尿中薬物検査キットとして体外診断薬に承認されたため，尿試料の検査結果のみが患者の診断に用いられることとなった。

各 論

各薬物群の特異性，最低検出濃度について述べる。8種類の薬物群は順不同で記載する。薬物名の後のカッコ内に記載した濃度は，各薬物に対するトライエージDOAの最低検出濃度である。

1. AMP

AMP陽性となる薬物は，*d*-メタンフェタミン

TRADE NAME	CHEMICAL NAME	DRUG CLASS	Highest Conc. (ng/mL) tested	Concentration (ng/mL) giving			Serum concentration(ng/mL)	
				positive on Tri	MTD	TD	Therapeutic	Toxic
Amikin	Amikacin	Antibacterial	100,000				1,500-25,000	rough >10,000
Midamor	Amilorid	Diuretic	100,000				<50	
Survector	Amineptine	CNS Stimulant	100,000					
Cytradren	Amnogluthimide	Anticonvulsant	100,000	BAR	10,000		5,000-30,000	
Heptin	Amnoheptne, 2-	Adrenergic	1,000,000					
Amprone	Aminopyrine, 1-	Antipyretic	100,000					
Menocil	Aminorex	Anorexic	100,000					
Menocil metabolite (Euphoria)	Aminorex metab.(Methylaminorex, 4-)	Anorexic metabolite	100,000					
Cordarone	Amiodarone	Antiarrhythmic	100,000				1,000-3,000	>3000
Solian	Amisulpiride	Anipsychotic	1,000,000	OPI	1,000,000			
Elavil	Amtriptyline	Tricyclic antidepressant	1,000,000	TCA	1,000	MTD 150,000	50-150	>1,000

図1. 特異性表の一例

(1,000ng/mL), *d*-アンフェタミン(650ng/mL)以外にもクロルアンフェタミン(1,500ng/mL), エチルアンフェタミン (2,500ng/mL), ヒドロキシアンフェタミン (1,500 ng / mL), MDMA (2,000 ng / mL), MDA(1,200ng/mL), MDEA(2,500ng/mL), *p*-メトキシアンフェタミン(1,000ng/mL) などがある。しかし, メタンフェタミン濃度が1,000 ~ 1,500 μ g/mLの高濃度では偽陰性となり, 信頼性に欠けることが報告されている¹⁸⁾。覚せい剤原料であるエフェドリンとその代謝物*d*-ノルエフェドリンやメチルエフェドリン, メチルフェニデートとは高濃度でしか反応しない。

一方, チラミン³⁾や腐敗した血液, 尿中のフェネチルアミン, フェニルプロパノールアミン(1,000,000ng/mL)でAMP陽性となった報告や^{17,19)}、脂肪燃焼作用があるといわれる Bitter orange peel (漢方の“橙皮”に含まれるシネフリン(70,000ng/mL))でAMP陽性となる可能性など, 交差反応性は高いようである。

また, エフェドリンなどを含む生薬, 麻黄(*Ephedra sinica*)が配合されている風邪薬(カコナール®, ストナ®, コンタック®総合感冒薬, ルル®K錠など)服用者の尿を検査すると陽性になる²⁰⁾が, 陽性化合物は特定されていない。我々は, 麻黄に交差反応しない改良型を評価した²¹⁾が, バイオサイトの諸事情で改良品は市販されなかった。

パーキンソン病治療薬セレギリンは代謝物として *l*-メタンフェタミンを産生するので服用者尿でAMP陽性となることが懸念されたが, 光学異性体である *l*-メタンフェタミンの最低検出濃度は30,000ng/mLと高いため, 常用量では陽性となるほどの濃度にはならないとされている^{22,23)}。

2. BZO

ベンゾジアゼピン類の尿への未変化体排泄はわずかであり, 多くは代謝物(主にグルクロン酸抱合体)として排泄される。抗原抗体反応を利用した検査キットの多くは, 未変化体のみ検出できる抗体を使用しているため, BZOの検出率が低い。トライエージDOAは, BZO検出の感度をあげるため, 未変化体だけでなく, グルクロン酸抱合体も検出できる抗体を使用している^{24,25)}。それゆえ, トライエージ

DOAのベンゾジアゼピン類の判定結果を機器分析の測定結果と比較する場合, 機器分析に用いる尿試料は酸や酵素でグルクロン酸抱合体を加水分解するなどの前処理をしないと一致率が悪くなる²⁶⁻²⁸⁾。

薬物の化学構造によって最低検出濃度が大きく異なることを述べたが, エチゾラム(25,000ng/mL), クロチアゼパム, 7-アミノフルニトラゼパム(2,000ng/mL)などは, 構造が類似しているにも関わらず感度が悪い。デパス®(エチゾラム)などは精神科領域で汎用されており, 見逃す危険性が高いため最低検出濃度の改善が望まれる。

ベンゾジアゼピンと薬効が類似しているが構造の異なる睡眠薬マイスリー®(ゾルピデム), アモバン®(ゾピクロン)は, 100,000ng/mLでも検出できない。また, 投与量が微量なためハルシオン®(トリアゾラム)やソラナックス®(アルプラゾラム)が検出できなかった例²⁹⁾や, メダゼパムが検出できなかった例⁹⁾もある。さらに, 解熱鎮痛消炎剤(オキサプロジン(3,500ng/mL))服用患者の尿でBZO陽性となることが報告されている³⁰⁾。

3. BAR

アモバルビタールやセコバルビタールなど, 多くのバルビツール酸類の最低検出濃度は300 ~ 500 ng / mLであるが, ヘキソバルビタール(25,000ng/mL), メホバルビタール(2,500ng/mL), チアミラール(25,000 ng / mL), チオペンタール(25,000ng/mL)などは最低検出濃度が高い。抗てんかん薬エトスクシמיד(125,000ng/mL)や鎮静剤プロムワレリル尿素(2,500,000ng/mL)などでも反応することがある。トライエージDOAは, 種類の異なるバルビツール酸類の総量を検出するので, セコバルビタールとペントバルビタールの併用症例で, 個々の薬物濃度は最低検出濃度であったが, バルビツール酸類の総量で陽性となり, 体内のバルビツール酸濃度の判断に有用であった例もある¹⁵⁾。本報告は, 血清の薬物を検出した例であるが, 尿中薬物でも同様と考える。

4. COC

COC陽性となる薬物は, コカイン, ベンゾイルエ

クゴニン，エクゴニンメチルエステル，エクゴニンの他にコカエチレン (100,000ng/mL)，プロピルベンゾイルエクゴニン (40,000ng/mL)，ベンゾイルノルエクゴニン (5,000ng/mL) である。COC陽性尿19例をGC/MSで分析しても4例でコカイン類が検出されないとの報告³⁾があるが，陽性を示す薬物の同定は行われていない。

5. OPI

OPI陽性となる薬物は，コデイン (300ng/mL)，ヘロイン (ジアセチルモルヒネ，400ng/mL)，ヘロイン代謝物，ジヒドロコデイン (300ng/mL)，エチルモルヒネ (400ng/mL)，ヒドロコドン (300ng/mL)，モルヒネ (300ng/mL)，モルヒネ-3-β-グルクロニド (450ng/mL) などである。コデイン，ジヒドロコデインは市販の鎮咳薬に配合されているので，しばしば検出される^{5, 8, 9, 12)}。これらに反応することを認識していないと，麻薬及び向精神薬取締法で規制されている薬物 (モルヒネやヘロイン) が検出されたと間違ふことがある。臨床現場ではヘロインなどの検出例は少ないと考えられるが，法的な取り扱いの点からもGC/MSなどの機器分析による確認は必要である⁹⁾。

6. TCA

アミトリプチリンやイミプラミンなど，多くの三環系抗うつ薬類の最低検出濃度は1,000～3,500ng/mLである。三環系抗うつ薬ではないアモキサピンやネファザドン (10,000ng/mL)，向精神薬クロルプロマジン (50,000ng/mL) やペルフェナジン (4,000ng/mL)，プロマジン (10,000ng/mL) は，高濃度でないとも陽性にならない。他のイムノアッセイキットではTCAとして偽陽性を示すことがある向精神薬クエチアピンは，トライエージDOAでは治療域および中毒域でも偽陽性を示さない³¹⁾。一方，筋弛緩剤であるシクロベンザプリンが1,000ng/mLで交差反応する³²⁾との報告がある。

7. THC

大麻は肝で代謝され，未変化体の尿への排泄はほとんどない。このため，代謝物に対する特異性の異なる抗体を使用したイムノアッセイ法を用いると異

なった結果がでる。

大麻使用后，尿中へ排泄される主代謝物は ℓ -11-ノル-9-カルボキシ- Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (50ng/mL) であり，トライエージDOAがターゲット薬物としている化合物である。その他の代謝物である ℓ -11-ノル-9-カルボキシ- Δ^8 -テトラヒドロカンナビノール (40ng/mL)， ℓ -11-ノル-9-カルボキシ- Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールグルクロニド (100ng/mL)， ℓ -11ヒドロキシ- Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (150ng/mL) が陽性を示す。また，テトラヒドロカンナビノール (2,000ng/mL)， Δ^8 -テトラヒドロカンナビノール (2,000ng/mL)， Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (1,000ng/mL) とも反応する。Buechlerらの報告¹⁾では，偽陽性や偽陰性例はないとされているが，Ruhrichら³⁾は偽陽性例を報告している (化合物の特定はない)。

抗マラリア薬キナクリン (100,000ng/mL) や比較的新しい抗潰瘍薬プロトニクス[®] (パントプラゾール，100,000ng/mL) とも反応し，治療患者の尿を検査するとTHC陽性となることがある。シネフリン (Bitter orange peel；漢方の“橙皮”に含まれる) も70,000ng/mL以上で交差反応する。

8. PCP

PCP陽性となる薬物は，フェンシクリジン (25ng/mL)，n-エチルノ-フェニルシクロヘキシルアミン (500ng/mL)，1-フェニル-シクロヘキシルピロリジン (50ng/mL)，2-チエニル-シクロヘキシルピペリジン (25ng/mL)，2-チエニル-シクロヘキシルピロリジン (125ng/mL)，2-チエニル-シクロヘキシルモルホリン (5,000ng/mL) などである。米国では，職場での薬物検査項目に取り入れられているが，日本での症例は少ない⁹⁾。

市販抗ヒスタミン剤ドリエル[®] (ジフェンヒドラミン，500,000ng/mL)，向精神薬メソリダジン (400,000ng/mL)，鎮静剤プロムイソバリウム (2,500,000ng/mL)，抗潰瘍剤シメチジン (タガメット：1,000,000ng/mL)，鎮痛剤トラマドールの代謝物 (10,000,000ng/mL) が交差反応する。

まとめ

トライエージDOAは、薬物中毒や原因不明の意識障害などの症例の原因物質のスクリーニング検査には有用なキットである。正しい操作を行い、検出できる薬物の種類や検出濃度に限界があることを十分に理解して使用することを勧める。バイオサイトの提供する特異性表には多くの薬物情報が記載されているが、実試料でなく添加試験の結果であることを理解して参考として利用すべきである。

参考文献

- 1) Buechler KF, et al: Simultaneous detection of seven drugs of abuse by the Triage™ panel for drugs of abuse. *Clin Chem.* 38 : 1678 ~ 1684, 1992.
- 2) Wu AHB, et al: Evaluation of the Triage system for emergency drugs-of-abuse testing in urine. *J Anal Toxicol.* 17 : 241 ~ 245, 1993.
- 3) Rohrich J, et al: Application of the novel immunoassay TRIAGE to a rapid detection of antemortem drug abuse, *J Anal Toxicol.* 18 : 407 ~ 414, 1994.
- 4) Torre R, et al: Clinical evaluation of the Triage analytic device for drugs-of-abuse testing, *Clin Chem.* 42 : 1433 ~ 1438, 1996.
- 5) 屋敷幹雄, 他: 麻薬・覚せい剤分析, *ぶんせき*. 816 ~ 822, 1995.
- 6) 屋敷幹雄, 他: 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.
- 7) 大塚 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キットの有用性についての研究, *日医大誌*. 64 : 344 ~ 352, 1997.
- 8) 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.
- 9) 仁平 信, 他: 救急患者に対する簡易尿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.
- 10) 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.
- 11) 西川 隆: 尿試料による乱用薬物スクリーニング, *臨床科学.* 31 : 106 ~ 112, 2002.
- 12) 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.
- 13) 奈女良 昭, 他: 薬毒物検査における乱用薬物検査キット Triage の有用性, *Sysmex Journal.* 26 : 119 ~ 124, 2004.
- 14) Baselt R.C, et al: Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 6th Ed. : 247 ~ 253, 2002.
- 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, *救急医学.* 18 : 115 ~ 118, 1994.
- 16) Moriya F, et al: Application of the Triage™ panel for drugs of abuse to forensic blood samples, *Jpn J Legal Med.* 50 : 50 ~ 56, 1996.
- 17) Moriya F, et al: Evaluation of Triage™ screening for drugs of abuse in postmortem blood and urine samples, *Jpn J Legal Med.* 51 : 214 ~ 219, 1997.
- 18) 雨宮正欣, 長井辰男: トライエージを使用した覚せい剤乱用者尿のスクリーニングテストに関する一考察, *鑑識化学.* 4 : 95 ~ 98, 2000.
- 19) 渡邊友彦, 他: Triage™ によるアンフェタミン類の検出における問題点, *法医学の実際と研究.* 40 : 99 ~ 102, 1997.
- 20) 西口美紀, 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, *日法医誌.* 55 : 331 ~ 338, 2001.
- 21) 奈女良 昭, 他: 乱用薬物スクリーニング検査キット Triage® の再評価 - 麻黄成分による交差反応の改善 -, *医学と薬学.* 47 : 669 ~ 672, 2002.
- 22) 長谷川正紀, 他: セレギリン服用者と覚せい剤濫用者の識別: Triage によるスクリーニング試験の有用性, *法中毒.* 16 : 200 ~ 206, 1998.
- 23) 雨宮正欣, 長井辰男: 覚せい剤の免疫学的スクリーニングテストに関する一考察, *法中毒.* 19 : 20 ~ 28, 2001.
- 24) Koch TR, et al: Improved screening for benzodiazepine metabolites in urine using the Triage™ Panel for drugs of abuse, *J Anal Toxicol.* 18 : 168 ~ 172, 1994.

-
- 25) 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.
- 26) Fitzgerald RL, et al: Detecting benzodiazepines: immunoassays compared with negative chemical ionization gas chromatography/mass spectrometry, Clin Chem. 40, 373 ~ 380, 1994.
- 27) Edinboro LE, et al: Detection of benzodiazepines and tribenzazoloams by TRIAGE: confirmation by solid-phase extraction utilizing SPEC. 3ML. MP3 microcolumns and GC-MS, J Anal Toxicol. 18: 312 ~ 316, 1994.
- 28) Fraser AD, et al: Comparative evaluation of five immunoassays for the analysis of alprazolam and triazolam metabolites in urine: effect of lowering the screening and GC-MS cut-off values, J Anal Toxicol. 20: 217 ~ 223, 1996.
- 29) Kurisaki E, et al: Diagnostic performance of Triage™ for benzodiazepines: Urine analysis of the dose of therapeutic cases, J Anal Toxicol. 29: 539 ~ 543, 2005.
- 30) Camara PD, et al: False-positive immunoassay results for urine benzodiazepine in patients receiving oxaprozin (Daypro), Clin Chem. 41: 115 ~ 116, 1995.
- 31) Hendrickson RG, et al: Quetiapine cross-reactivity among three tricyclic antidepressant immunoassays, J Toxicol Clin Toxicol. 41: 105 ~ 108, 2003.
- 32) Pokins A, et al: Evaluation of a colloidal metal immunoassay device for the detection of tricyclic antidepressants in urine, Clin Toxicol. 35: 77 ~ 82, 1997.
-

Specificity of Triage® for Screening of Drug Abuses

Akira NAMERA, Manami NISHIDA, Mikio YASHIKI, and 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®, Screening of Drug Abuses, Specificity
