

症 例 報 告

Triage[®]DOA から眺めた メタンフェタミン類中毒の1例

足立 茂¹⁾, 高村 彰¹⁾, 海老原卓志²⁾, 鈴木 義彦²⁾
吉田 拓生³⁾, 鈴木 亮³⁾, 菊野 隆明³⁾

¹⁾明治薬科大学医療薬学センター

²⁾国立病院機構東京医療センター薬剤科

³⁾国立病院機構東京医療センター救命救急センター

原稿受付日 2012年2月3日, 原稿受領日 2013年3月8日

A case of methamphetamine and its analogue poisoning that viewed from Triage[®]DOA

Shigeru Adachi¹⁾, Akira Takamura¹⁾, Takashi Ebihara²⁾, Yoshihiko Suzuki²⁾,
Takuo Yoshida³⁾, Ryo Suzuki³⁾, Takaaki Kikuno³⁾

¹⁾Center for Medical Care Pharmacy, Meiji Pharmaceutical University

²⁾Division of Pharmacy, Tokyo Medical Center of National Hospital Organization

³⁾Emergency & Critical Care Center, Tokyo Medical Center of National Hospital Organization

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2013 ; 26 : 300-304)

〔Case report〕 A 20-year-old woman presented with the chest pain, nausea, respiratory strange feeling, and a large quantity of sweating. On the stimulant zone of 8 groups of drugs of Triage[®]DOA screening it showed an equivocal positivity while all of the other zones gave negative results. She denied taking drugs. No injection scar was found. And she was then hospitalized because little was known about her symptoms. When the unconscious patient was discovered at rest room inside hospital the next day, she was transferred to emergency and critical care center. In the same screening test positivity on the stimulant zone was observed, and furthermore both amphetamine and methamphetamine were detected by GCMS analysis. For 4 days positivity on the stimulant zone lasted. From the fact of disturbance of consciousness, restlessness, excitation and tachycardia, respiration disorder, and the pupil dilatation drug poisoning was deeply suspected.

〔Discussion〕 While the stimulant zone of Triage[®]DOA showed the equivocal positivity when 7 hours has elapsed until she became aware of abnormality and hospitalized, in the same screening of 30 hours later positivity was verified clearly. Several problems derived from the detection method, pharmacokinetic factors and pharmacodynamic aspect were discussed as for the difference of the results detected.

Key words : methamphetamine, Triage[®]DOA, taking

はじめに

救命救急や法医学の分野において、服用薬物を推

定する際に Triage[®]DOA が汎用されている。今回、筆者らは症状発現から7時間後の Triage[®]DOA 検査が覚せい剤ゾーン疑陽性であったにもかかわらず、

Table 1 Laboratory data on admission

<Blood and biochemistry>
WBC : 11,700/ μ L, Hb : 14.2 g/dL, Ht : 40.6 %, PLT : 50.3 \times 10 ⁴ / μ L
AST : 26 U/L, ALT : 13 U/L, LDH : 286 U/L, T-Bil : 1.08 mg/dL
Glc : 107 mg/dL, TP : 9.1 g/dL, BUN : 7.6 mg/dL, Cr : 0.67 mg/dL
Na : 141 mEq/L, K : 3.8 mEq/L, Cl : 104 mEq/L, Ca : 10.8 mg/dL
CK : 269 U/L, CRP : <0.1 mg/dL
pH : 7.560, PaCO ₂ : 24.1 mmHg, PaO ₂ : 29.9 mmHg, HCO ₃ : 21.1 mmol/L
SO ₂ : 66.7%, AG : 21.7 mmol/L
PT : 12.5 sec, PT% : 89.0%, PT-INR : 1.03, APTT : 35.3 sec
Fib : 278.8 mg/dL, D-dimer : 0.1 μ g/mL
<Simple urine examination>
pH : 8.0, Protein : \pm , Sugar : -, Ketone body : 3+,
Occult blood : -, Urobilinogen : \pm , WBC : -
Venous blood was used as the sample

30 時間後意識不明となり、同検査で覚せい剤ゾーン陽性、その後 4 日間覚せい剤ゾーン陽性が継続した症例を経験した。覚せい剤に対して Triage[®]DOA のような多くの免疫測定法は、特異性は高くはなく、偽陽性結果を生じることも知られている¹⁾。そこで、上記覚せい剤服用症例について、Triage[®]DOA 検査でどこまで推論できるか文献的考察を加え報告する。

I 症 例

患 者 : 20 歳, 女性。

既往歴 : 3 歳肺炎で入院, 18 歳甲状腺機能異常の疑い。手術歴なし, 常用薬なし。高血圧, 糖尿, 喘息, 緑内障いずれもなし。喫煙 1 日 2 本, 機会飲酒。

現病歴 : X 日夜間 3 時突然の胸痛, 嘔気があり 3~4 回嘔吐, 多量の冷汗が 1 時間続いた。腹痛, 呼吸違和感, 四肢のしびれもあった。眠れず, 朝になっても改善しないので, 自覚症状に気づいてから約 7 時間後に独歩で来院した。特別な薬剤は使用していないとの本人の申告であった。

来院時現症 : 意識清明であるが, 非常に多弁で話にまとまりがなく, 多動気味で落ち着きがない。故意に頻呼吸している感があった。血圧 129/87 mmHg, 脈拍 72 回/min, 呼吸数 26 回/min, 体温 36.7 $^{\circ}$ C, SpO₂ 99%。神経系は, 瞳孔が散大 (5/5) していたが, それ以外は異常なし。過剰心音, 雑音なし。深い呼吸, 呼吸音清。腹部は軟で圧痛を訴えるが再現性なく, 腫瘍なし。なお注射痕はなかった。

来院時検査 : 来院時の検査所見 (Table 1) では, 高カルシウム血症, 高蛋白質血症, 尿ケトン体 (3+)

から, 脱水を疑った。胸・腹部の X 線, 腹部造影 CT には異常がなかった。Triage[®]DOA で, 覚せい剤ゾーンにおいて呈色バンド形成の識別が不明確なため疑陽性と判定した以外, 他の 7 種の薬物群に対しては, すべて陰性であった。

入院後経過 : 精査および加療の目的で入院となったが, 入院後より, 落ち着きがなく興奮気味で, つじつまの合わない言動があった。

第 2 病日 18 時トイレ内で倒れているのを発見された。血圧 131/70 mmHg, 心拍数 104 回/min, SpO₂ 99%。瞳孔 4+/4+, 顔面蒼白で強い発汗を認めた。血液検査は来院時結果と大きな変化なし。頭部 CT で左前頭葉に低吸収域あり。意識障害が遷延するため救命救急センターへ転科した。当初は痛み刺激でも, 開眼, 顔しかめ, 発語がなかった (JCS III-200) が, 腰椎穿刺中に意識レベルが改善しはじめ, ベッドへ移動後, さらに改善 (JCS I-3) した。ただ, 会話は可能であるが, 名前や家族構成が言えない。何がみえるの問いに, 四角がみえると答えた。細菌性髄膜炎を疑う所見はなかったが, ウイルス性脳炎の疑いも残るのでピクロックス[®] 500 mg \times 3 回を静脈内投与した。頭部 MRI から多発性硬化症を疑うが, 造影される病巣はなかった。同日 20 時 Triage[®]DOA で覚せい剤ゾーン強陽性 (自覚症状に気づいてから約 30 時間が経過している)。以後, 経過観察した。

第 4 病日, 意識障害が改善。神経学的な所見なし。覚せい剤ゾーン陽性であった。

第 6 病日 Triage[®]DOA で覚せい剤ゾーン陰性化し

た。食欲が回復し、食事摂取も良好となった。

II 覚せい剤の機器分析

デバイスと装置：オンサイトイムノクロマトグラフ法には、Biosite Triage[®]DOA を使用した。GC/MS は Shimadzu QP5050A を使用した。GC 用分離カラムには内径 0.53 mm、長さ 30 m、膜厚 0.5 μ m の BPX50 カラム (SGE Analytical Science) を用い、オープン温度ははじめ 1.5 分間は 100 $^{\circ}$ C に保ち、25 $^{\circ}$ C/min の割合で 330 $^{\circ}$ C まで昇温し、以後 10 分間一定にした。キャリアガスに He を用いた。スプリットレス注入をした。インターフェイス温度は 280 $^{\circ}$ C に保った。MS は electron impact ionization 法を用い、スキャン範囲を 50~600 m/z に設定した。

試料調製：メタンフェタミン (MPA) の無水トリフルオロ酢酸 (TFA) による誘導体化は、『薬毒物分析実践ハンドブック』に掲載されている方法²⁾に準拠した。炭酸ナトリウムで pH11 にした患者尿からジクロロメタンにて抽出した液に、無水 TFA を加え、55 $^{\circ}$ C で 20 分間反応させた。

データベース：法薬毒物データライブラリー PMW-Drug を用いて同定した。

測定結果：GC/MS により、アンフェタミン (AMP) と MPA を検出した (Table 2)。

III 考察

本症例は、意識障害、不穏、興奮、頻脈、呼吸異常、瞳孔散大などの所見から、来院時より覚せい剤中毒を強く疑った。MRI にて偶発的に多発性硬化症が発見されたが、症状とは無関係と判断した。

MPA は気化による摂取では 2.5 時間、粉末の経鼻摂取でも 3.13~6.3 時間で最高血中濃度に達する¹⁾。本症例では患者が自覚症状に気づいてから来院まで 7 時間ほど経過しているため、来院時、MPA は高血中濃度付近にあったと考えられる。それにもかかわらず、来院時の Triage[®]DOA で覚せい剤ゾーンが疑陽性となった理由は何であろうか。

第一に吸収過程において薬物服用直後であったため、検出がはっきりしなかった可能性がある。しかし、症状を自覚してから 7 時間が経過しており、その推

Table 2 Qualitative selective ions in GCMS detection

	AMP-TFA	MPA-TFA
Retention time (min)	4.32	5.02
SIM (m/z) Qualitative	91, 118, 140	110, 118, 154

測には無理がある。ちなみに、注射痕はなかった。検査対象となる尿中の濃度像は血中の濃度像に遅れて現れる点からとも考えられる。30 歳女性が午前 2 時に粉で摂取し呼吸困難になり午前 11 時に独歩で病院を受診し Triage[®]DOA 検査において覚せい剤ゾーン陽性であったケース³⁾と本症例の吸収速度に関して比較すると、個体差間に起因する吸収遅延の可能性も考えられる。

第二に、徐放性製剤を服用した場合、Triage[®]DOA 検査で AMP や MPA を確認できるのは、服用後数日を要することが報告されている⁴⁾ため、服用してから来院するまでの時間が短いことから、疑陽性を示したと考えられる。

第三に、肝代謝機能の低下や腎排泄能力の減弱により、通常の MPA 血中濃度半減期 9~12 時間¹⁾が遅延したため、初回 Triage[®]DOA 検査で疑陽性を示したとも推測できるが、検査結果や臨床所見から肝・腎機能低下を認めなかった。

第四に、初回検査における疑陽性判定は抗原抗体反応のプロゾーン現象⁵⁾により生じた可能性もあるが、致死量²⁾⁶⁾をはるかに超える量を摂取しない限りこの抑制反応は起こらない。

さらに、キシロカイン[®]ゼリーを使用したカテーテル尿にて Triage[®]DOA 検査の異常反応が報告されている⁷⁾。しかし、初回検査は、受診時の自然排泄尿を用いているため、キシロカイン[®]ゼリーを使用していなかった。また、ゼリー成分が多量に含まれればクロマトグラフィーの泳動に影響があるかもしれないが、30 時間後の同検査でカテーテル尿を使用したイムノクロマトグラフィーに何ら異常は認められなかったため、ゼリー成分の影響は除外できると考える。

マオウエキス含有風邪薬が覚せい剤ゾーン偽陽性を示したり⁸⁾、また、クロルプロマジンの代謝物が共存すると覚せい剤ゾーン偽陰性を示す⁹⁾が、これらの点は状況証拠 (救急隊による現場の確認や家族

の証言)から考えにくかった。エフェドリン代謝物が想定されているが、筆者らはGC/MSの測定結果からAMPとMPAを検出しており、マオウエキス含有製剤由来の交差反応は考えにくい。

アルツハイマー病治療薬であるセレギリンは体内で代謝されて*l*-MPAになる⁸⁾¹⁰⁾が、セレギリン服用の可能性は病歴上否定的であった。Triage[®]DOAの添付文書によれば、覚せい剤ゾーン陽性の最低検出濃度は*d*-AMP、*l*-AMPそれぞれ650 ng/mL、40,000 ng/mLと記載されており、明確に光学異性体を識別している。同様に*d*-MPA、*l*-MPAでは1,000 ng/mL、30,000 ng/mLとなっている。セレギリンの常用量(最大1日10 mg)では、覚せい剤ゾーン陽性(*l*-MPAとして30,000 ng/mL)になるほどの代謝物濃度¹⁰⁾にはならない。

一方、第2病日に昏睡になった直後のTriage[®]DOA検査は、強く陽性反応を呈した。Triage[®]DOAの最低検出濃度(カットオフ値に対応)は1,000 ng/mLである。また、法医学検査尿8例について、Triage[®]DOA検査の覚せい剤ゾーン陽性はGC/MSでは3,150~81,800 ng/mLであったとの報告がある¹¹⁾。これらに加え、意識不明のときの血中濃度は5~7 μg/mL²⁾になることも紹介されている。自覚症状に気づいてから30時間後の時点で、患者は相当量のMPAやAMPを摂取していたことになる。しかしながら、最近の知見によれば、症状発現と血中や尿中濃度との関係ははっきりしていないので、急性期の診断におけるTriage[®]DOA検査結果は決定的ではないと指摘している¹⁾。入院後に再摂取した可能性は否定できないとしても、患者はいつどのようにMPA類を服用したか興味深い。したがって、薬力学的にみると本症例のように覚せい剤中毒による自覚症状の発現と7時間後のTriage[®]DOAの疑陽性という結果は起こり得ることになる。

以上のことより、自覚症状が出てから7時間後のTriage[®]DOAの判定が覚せい剤ゾーン疑陽性であった点について、Triage[®]DOAの測定自身から起こり得る異常性や偽陽性あるいは偽陰性の結果からとは考えられなかった。次に薬物速度論的には、代謝と

排泄系に問題はなく、吸収が遅延したあるいは尿中濃度像が血中濃度像に遅れることからと推論できる。加えて患者が入院後に再摂取した可能性も残る。最後に、薬力学的な観点から、覚せい剤中毒の場合、症状発現と血中や尿中濃度とは必ずしも一致しないからと推察できる。

覚せい剤中毒の場合、急性期の診断に際してはTriage[®]DOAの検査結果が陽性ではなく疑陽性であったとしても、患者背景、症状ならびに機器分析などから総合的に判断して、注意深く治療にあたる必要があることが改めて示唆された。

[謝辞] Triage[®]DOA検査における異常反応について貴重なご助言を賜った関西医科大学臨床検査医学講座・小宮山豊博士に深謝します。

【文 献】

- 1) Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DMG : The clinical toxicology of methamphetamine. *Clin Toxicol* 2010 ; 48 : 675-94.
- 2) 鈴木修, 屋敷幹雄編 : 覚せい剤と代謝物. 薬毒物分析実践ハンドブック : クロマトグラフィーを中心として, じほう, 東京, 2002, pp151-64.
- 3) 小延俊文, 奥地一夫, 福島英賢, 他 : 二次救急病院で経験した尿中アンフェタミン陽性例. *総合臨牀* 2005 ; 54 : 1480-3.
- 4) Kim I, Oyler JM, Moolchan ET, et al : Urinary pharmacokinetics of methamphetamine and its metabolite, amphetamine following controlled oral administration to humans. *Ther Drug Monit* 2004 ; 26 : 664-72.
- 5) 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* 2001 ; 19 : 20-8.
- 6) 西田まなみ, 奈女良昭 : 覚せい剤, マリファナ. *日本臨牀* 2010 ; 68 (S1) : 518-21.
- 7) 石田浩美, 久保田芽里, 小島義忠, 他 : トライエージで認められた異常反応の検証. *医療と検査機器・試薬* 2007 ; 30 : 545-9.
- 8) 奈女良昭, 西田まなみ, 屋敷幹雄, 他 : 乱用薬物検査キット, トライエージDOAの特異性. *System Journal Web* 2006 ; 7 (1).
- 9) Hikiji W, Kudo K, Sato S, et al : False negative result for amphetamines on the Triage Drug of Abuse panel? *Int J Legal Med* 2009 ; 123 : 247-52.
- 10) Fujita Y, Takahashi K, Takei M, et al : Detection of levorotatory methamphetamine and levorotatory amphetamine in urine after ingestion of an overdose of Selegiline. *Yakugaku Zasshi* 2008 ; 128 : 1507-12.
- 11) Moriya F : Urine levels of drugs for which Triage DOA screening was positive. *Leg Med* 2009 ; 11 : S434-6.

要旨

症例：20歳の女性が胸痛，嘔気，呼吸違和感，発汗多量を訴えて来院したが，Triage[®]DOA検査では8種類の薬物群のうち覚せい剤ゾーン疑陽性であった以外すべて陰性を示した。注射痕もなく，本人は特別な薬物服用を否定した。不明な点が多く入院になった。翌日院内トイレで意識不明の患者本人が発見され，救命救急センターに転科，同検査をしたところ覚せい剤ゾーン陽性を観察し，続いてGC/MS測定から，アンフェタミンとメタンフェタミンを

検出した。以後4日間覚せい剤ゾーン陽性が続いた。意識障害，不穏，興奮，頻脈，呼吸異常，瞳孔散大などから薬物中毒を強く疑った。

考察：本人が異常に気づいてから入院まで7時間が経過した初回Triage[®]DOA検査が疑陽性であったのに対して，30時間後の検査では明らかに陽性を確認した。この差異についてTriage[®]DOAを中心に，測定法に由来する因子，薬物速度論的な側面，および薬力学的な観点から考察した。