

## 覚せい剤乱用者における唾液中と 全血中の覚せい剤濃度の相関

岡 島 和 夫

広島大学大学院医歯薬学総合研究科展開医科学専攻病態情報医科学講座  
(主任：小嶋 亨教授)

受付：平成14年12月4日

受理：平成15年1月14日

覚せい剤乱用者における唾液中と全血中の覚せい剤濃度の相関を明らかにするために、51名の乱用者から経口的に唾液と血液を採取し、唾液 pH および唾液中・全血中の覚せい剤濃度を測定した。唾液と血液が同時に採取でき、覚せい剤が検出された71組の検体では、1組を除き全血中の覚せい剤濃度（全血中濃度）より唾液中の覚せい剤濃度（唾液中濃度）が高値であった。全血中濃度に対する唾液中濃度比（唾液/全血濃度比）は大きく変動するが、唾液 pH 値との間には相関があった。覚せい剤分析には、濃度の点で血液より唾液が優れていた。唾液の pH を測定することにより、唾液中濃度から全血中濃度を推定することが可能であり、中毒レベルを推定できた。

**Key words** : Amphetamines, Saliva, Whole blood, Correlation, GC-MS

日本における覚せい剤乱用の推移を検挙者数からみると、三期に分けることができる。第一次乱用期は1951年から1957年で、取締強化や啓発活動により乱用者は急激に減少し、1958年から1969年は年間1000人未満となった。第二次乱用期は1970年から1988年で、暴力団の関与による増加であり、1990年からは1万5千から1万6千人台の横ばい状態となった。1995年から再び増加に転じ、現在は第三次乱用期にある。特徴として未成年者など若年者の増加があげられ<sup>6)</sup>、2000年における検挙者数は19,156人であった<sup>17)</sup>。

覚せい剤は、覚せい剤取締法で規制された薬物であり、乱用は犯罪である。依存性が強い犯罪に絡むことも多く、さらに精神的および身体的障害を生じるため大きな社会問題となっている。乱用者の体液から覚せい剤を検出することは、乱用撲滅のために重要である。乱用者から血液、尿および唾液が採取可能であるが、メタンフェタミン (MA) およびアンフェタミン (AP) の中毒レベル評価は血液中濃度によってなされている<sup>8,11,25,32)</sup>。

覚せい剤の尿中濃度は膀胱内に一定期間貯留された平均濃度であり、尿の pH および量により変化を受けやすく<sup>19)</sup>、血液中濃度を推定することはできない。さらに、犯罪捜査での尿採取に捜査官が立会うため、プライバシーの侵害を伴う<sup>33)</sup>。

唾液採取は血液採取のように生体に侵襲を与えず、尿採取のようにプライバシーの侵害もなく、捜査官の面前で簡便に採取できる<sup>10,32,33)</sup>。覚せい剤は塩基性薬物であり、その解離定数 (pKa) は約10である。唾液中濃度と血液中の覚せい剤濃度（血液中濃度）を比べた場合、一般的に平均唾液 pH は、血漿 pH に比べて酸性側であることから、唾液中濃度が高い傾向があるという<sup>42)</sup>。また、唾液中濃度と血漿中の覚せい剤濃度（血漿中濃度）比は一定している<sup>5,20,32-34,42)</sup>とも、唾液 pH のわずかな変動で大きく変化するとも報告されている<sup>4,23,31)</sup>。その多くは、ボランテニアに覚せい剤を一定量投与した実験や、尿 pH を一定にした条件下での唾液中と血漿中の覚せい剤濃度の関係を調べたものである。乱用者から唾液が採取でき、覚せい剤の有無だけでなく、血液中濃度も推定できれば、乱用者の侵襲が少なく、不正も防止でき、乱用者の治療や犯罪捜査に大きな意義があると考えられる。

本研究は、覚せい剤乱用者における唾液中と全血中の覚せい剤濃度の相関を明らかにすることを目的とした。著者らは唾液中および全血中の覚せい剤濃度を簡便に精度よく検出できる方法を開発し<sup>26,27)</sup>、その方法を用いて乱用者の唾液中および全血中の MA とその代謝物である AP の濃度を測定するとともに唾液 pH を測定し、その相関について検討した。

## 材料と方法

### 被験者および試料採取と保存法

被験者は1999年1月から2002年1月にかけて瀬野川病院精神科に外来受診あるいは入院した覚せい剤関連障害患者の中で、本人が最近覚せい剤を摂取したことを告げ、唾液と血液の採取に同意した51名である。試料の唾液は被験者がバイアル瓶に直接自然流下した。血液は唾液採取と同時に肘静脈より採取した。試料採取の時刻は被験者の任意の時刻であった。被験者によっては唾液か血液しか採取できない場合もあった。試料採取は最終覚せい剤摂取日を0日として、1日目から11日目までであった。試料は分析時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存した。

### 唾液 pH 測定法

試験紙により測定した。当初は簡易試験紙 (WR pH 0-14 東洋濾紙社製) を使用した。唾液 pH と覚せい剤濃度との関連が重要であることが判明してからは、より精密度の高い標準変色表付き 8 セット用の試験紙 (ブック pH 試験紙 東洋濾紙社製) を使用した。

### MA および AP 分析法

著者らが開発した気化平衡-固相マイクロ抽出 (HS-SPME) 法と電子衝撃選択的イオン検出でのガスクロマトグラフ質量分析 (GC-MS-EI-SIM) 法を用い、MA と AP および内部標準として用いた重水素ラベル MA (MA- $d_5$ ) をペンタフルオロベンジル誘導体 (MA-PFB, AP-PFB および MA- $d_5$ -PFB) として分析した<sup>26,27</sup>。

試料 0.5 g を 12 ml バイアル瓶に入れ、内部標準として MA- $d_5$  250 ng, 0.1 M ホウ酸緩衝液 (pH9.0) 1.5 ml, tri-n-propylamine 30  $\mu\text{l}$ , ペンタフルオロベンジルブロマイド (PFBBBr) 30  $\mu\text{l}$  を添加し、ゴム栓とアルミキャップで密封し、攪拌しながら30分間加熱 (唾液は $80^{\circ}\text{C}$ , 全血は $90^{\circ}\text{C}$ ) する。次に、SPME 装置のファイバー部分をバイアル瓶の気相部に暴露し、引き続き30分間バイアル瓶を加熱して AP-PFB, MA-PFB および MA- $d_5$ -PFB を吸着させる。その後、ファイバー部分を GC の注入口に3分間挿入し、これらを脱離させる。

AP-PFB, MA-PFB および MA- $d_5$ -PFB の選択イオンをそれぞれ  $m/z$  224,  $m/z$  238 および  $m/z$  242 とし、GC-MS-EI-SIM で検出された AP-PFB と MA-PFB のピーク面積と MA- $d_5$ -PFB のピーク面積の比で AP および MA を定量した。

GC-MS は 5890 GC-5971A MSD (Hewlett Packard), カラムは PTE-5 (Supelco, 内径 0.25 mm,

長さ 30 m, 膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ ) を使用した。オープン温度は、 $60^{\circ}\text{C}$  で3分間保持し、その後毎分 $20^{\circ}\text{C}$  で  $280^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、 $280^{\circ}\text{C}$  で3分間保持した。注入口温度は  $250^{\circ}\text{C}$ , 検出部温度は  $230^{\circ}\text{C}$  とし、スプリットレスにより試料を注入した。キャリアーにはヘリウムガスを用い、毎分 0.4 ml 流した。

SPME ファイバーは polydimethylsiloxane (Supelco) を厚さ 100  $\mu\text{m}$  で被覆したものを使用した。検出限界は MA および AP とも唾液で 10 ng/g, 全血で 0.5 ng/g であった。唾液と全血での検出下限の違いについては、 $S/N=3$  で検出下限のカットオフとしたが、唾液で妨害ピークが出現したため全血に比較し唾液で検出下限が大きくなった。

統計処理に使用したソフトは StatView 5.0<sup>®</sup> で、検定法は2群比較では Mann-Whitney の U 検定を、3群比較では Kruskal-Wallis の検定を使用した。相関は Fisher の z 変換で検定した。

## 結 果

### 1. 被験者の全体像

被験者51名を男女別、年代別、乱用開始年齢、全期間 (覚せい剤を最初に摂取した時から最後に摂取した時までの乱用期間)、最終期間 (覚せい剤を最後に連続摂取した乱用期間)、急性中毒状態・依存状態・精神病状態に分けた病態、同時併用薬物、摂取方法で分類した。性差は、男性が多かった。年代別では、男性は20および30歳代が多く、女性は20歳代が多かった。乱用開始年齢は、10歳代が多く、全期間は、10年以上が多かった。最終期間は、6日以内と1月以上から1年未満が多かった。また病態は、急性中毒が多く、併用薬物は、アルコールが多かった。摂取方法は、静脈内摂取が多かった (Table 1)。

### 2. 唾液中と全血中の覚せい剤濃度の相関

#### 唾液中濃度と全血中濃度との相関

唾液の全検体数は86検体であり、全血の全検体数は109検体であった。

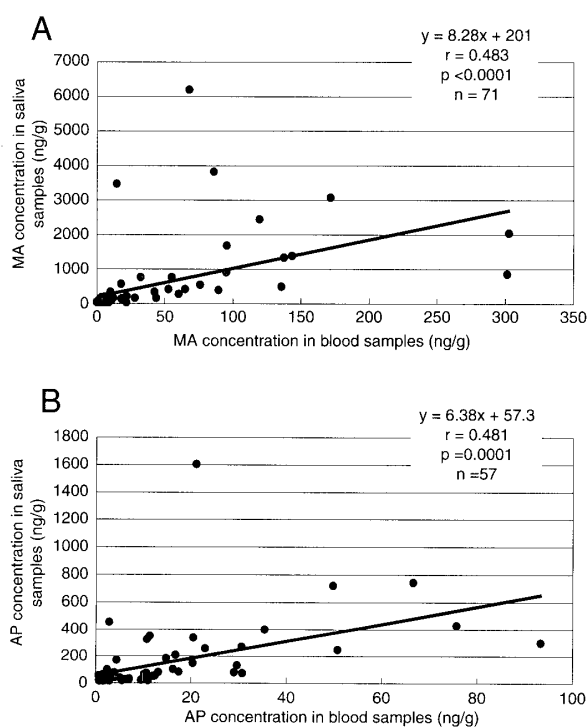
唾液と血液の両方を同時に採取し、覚せい剤が測定できた検体について唾液中濃度と全血中濃度について相関を調べた。MA は71組中70組において、唾液中濃度が全血中濃度より高値であった。線形回帰分析したところ相関係数が 0.483 で、危険率 0.0001 未満で正の相関があった。AP は57組でいずれも唾液中濃度が全血中濃度より高値であった。線形回帰分析したところ相関係数が 0.481 で、危険率 0.0001 で正の相関があった (Fig. 1)。

唾液/全血濃度比 (S/B) と唾液 pH との相関

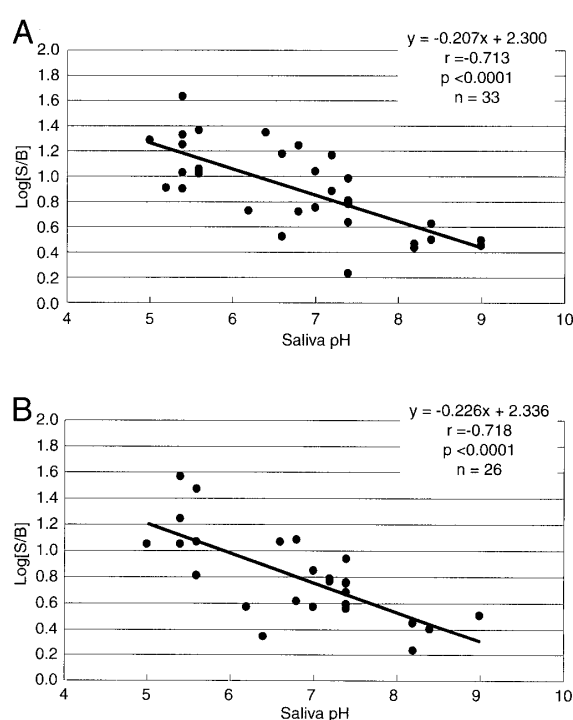
**Table 1.** Profiles of the methamphetamine abusers.

Age	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Total
Male	0	14	19	3	2	38
Female	1	11	1	0	0	13
Age of onset of abuse	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	unknown
Male	18	11	5	1	0	3
Female	8	5	0	0	0	0
Length of abuse	<1 year	1 year ≤ ~ <3 years	3 years ≤ ~ <10 years	10 years ≤	unknown	
No.	10	4	11	23	3	
Last intake	≤6 days	7 days ≤ ~ <1 month	1 month ≤ ~ <1 year	1 year ≤	unknown	
No.	20	8	19	1	3	
Condition	Acute toxication		Dependence		Psychosis	
No.	31		10		10	
Drugs combined with MA	Alcohol	Minor tranquilizers	Vegetamin <sup>® 2)</sup>	Thinner	Methylphnidate	
No. <sup>1)</sup>	27	2	1	1	1	
Intake method	I.V. <sup>3)</sup>	Smoking	Per os	I.V. + Per os	I.V. + Smoking	
No.	47	1	1	1	1	

1) Number contains other drugs. 2) Vegetamin contains chlorpromazine hydrochloride, promethazine hydrochloride and phenobarbital sodium. 3) I.V. : intravenous injection.



**Fig 1.** Correlation between saliva and whole blood MA(A) and AP(B) concentrations.



**Fig 2.** Correlation between log[S/B] and saliva pH in MA(A) and AP(B).

対象はブック pH 試験紙で pH を測定し、覚せい剤が検出できた唾液検体と、それに対応する血液検体とした。MA については、唾液中および全血中で検出できたものが33組で、S/B は 1.7~42.5 であった。AP については26組で、1.7~36.7 であった。S/B と常用対数 ( $\log[S/B]$ ) に変換した値について、唾液 pH との相関を線形回帰分析した。MA の S/B は相関係数が  $-0.610$  で、危険率 0.0001 で負の相関があった。AP の S/B は相関係数が  $-0.621$  で、危険率 0.0005 で負の相関があった。MA の  $\log[S/B]$  では相関係数が  $-0.713$  で、危険率 0.0001 未満で負の相関があった。AP の  $\log[S/B]$  では相関係数が  $-0.718$  で、危険率 0.0001 未満で負の相関があった (Fig. 2)。

### 3. MA 濃度に対する AP 濃度比 (AP/MA) の経日変化

唾液中または全血中で MA および AP を 2 点以上検出できた乱用者 (唾液15名, 全血30名) について、連続する 2 点間での AP/MA の増減は、唾液では20組あり増加したものが80%であった。全血では54組あり増加したものが87%であった。

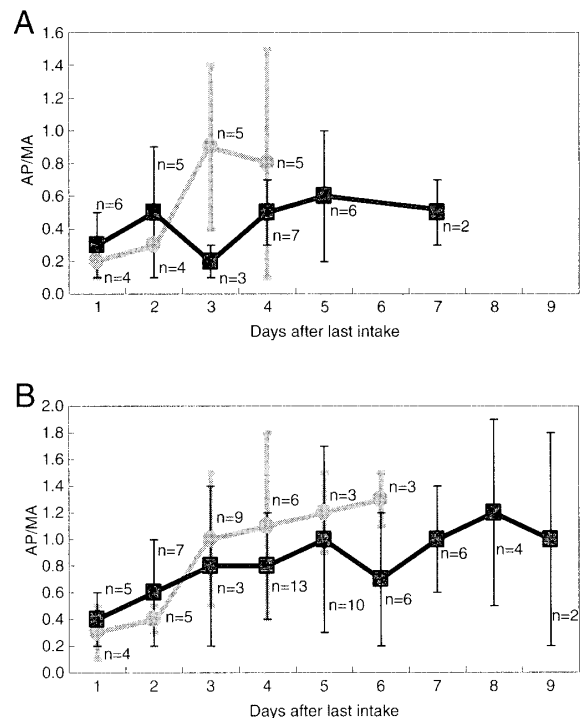
MA および AP が検出可能であった検体について、最終期間を 6 日以内と 7 日以上に分け AP/MA の経日変化を分析した。乱用期間が 6 日以内の群での平均値は、唾液では経日的に上昇し 0.9 となり、全血では上昇し 1.3 になった。一方 7 日以上は、唾液では 0.2~0.6 を変動し、全血では 0.8~1.2 まで上昇した (Fig. 3)。

### 4. 唾液からの覚せい剤検出期間と検出率について

唾液中における覚せい剤検出率を経日的にみると、1 日目で100%、2 日目で90%、3 日目で65%、4 日目で94%、5 日目で64%、6 日以降で50%であり、全体では73%であった (Table 2)。全血中における覚せい

剤検出率は、1 日目で100%、2 日目で100%、3 日目で100%、4 日目で95%、5 日目で100%、6 日以降で93%であり、全体では97%であった。

5 日目まで唾液中に検出されなかった13検体の唾液 pH は 5.8~10.4 と変動していた。pH が 6.0 以下の MA の全血中濃度は 1.42 ng/g 以下であり、その他の例でも全血中濃度は、MA では 4.02 ng/g 以下、AP では 3.14 ng/g 以下と唾液での検出下限以下であった。13名は急性中毒が大部分で、乱用期間が長期におよぶ者が多かった (Table 3)。



**Fig 3.** Change of AP/MA in Saliva(A) and Whole blood(B) over time of last intake. n : No. of samples. ● : ≤6 days, ■ : ≥7 days.

**Table 2.** The results of analysis of saliva samples and blood samples.

#### Saliva

Day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th and more	Sum
Detected	11	9	11	17	9	12	69
Not detected	0	1	6	1	5	12	25
Rate of detection	100%	90%	65%	94%	64%	50%	73%

#### Whole blood

Day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th and more	Sum
Detected	11	12	18	20	16	26	103
Not detected	0	0	0	1	0	2	3
Rate of detection	100%	100%	100%	95%	100%	93%	97%

The last day of MA use is 0 day. Detected : MA and AP or only MA were detected.

**Table 3.** Profiles of 13 cases where MA and AP were not detected in saliva samples from the 3rd day to the 5th day.

Concentrations in W.B.(ng/g)		Day	Condition	Drugs combined with MA	Length of abuse	Saliva pH
MA	AP					
3.59	3.09	2nd	Acute	Alcohol	11 years	8.4
1.42	1.35	3rd	Acute	(-)	unknown	6.0
1.17	2.60	3rd	Acute	(-)	15 years	8.4
1.82	1.62	3rd	Acute	Alcohol	13 years	
3.69	1.83	3rd	Acute	Alcohol	14 years	8.2
4.02	3.14	3rd	Acute	(-)	9 years	10.4
0.89	0.95	3rd	Acute	Alcohol/minor tranquilizer	3 months	
N.D.	N.D.	4th	Acute	Alcohol	14 years	7.8
1.01	1.38	5th	Psychosis	(-)	14 years	5.8
N.D.	0.71	5th	Acute	Alcohol	unknown	
1.54	2.36	5th	Acute	(-)	2 years	7.6
1.71	1.71	5th	Acute	(-)	23 days	7.2
N.D.	0.97	5th	Dependence	Alcohol	22 years	6.2

N.D. : not detected. W.B. : whole blood.

**Table 4.** Comparison of MA half lives between saliva and blood samples.

Case*	MA half life(hours)	
	Saliva	Whole blood
1	11.2	11.5
2	39.0	21.0
3	24.1	23.2
4	20.1	22.7
5	22.4	14.4
6	40.8	16.7
7	32.4	22.4
8	9.12	12.7
Mean±SD	24.9±11.8	18.1±4.8

\*Each of cases had MA detected more than 3 in blood and saliva samples.

#### 5. 覚せい剤の唾液中と全血中の半減期について

唾液中の MA 濃度が 3 点以上検出できた 8 名について、MA が一次速度消失モデルに当てはまると仮定<sup>3,21,38,42)</sup>し、半減期を算出したところ MA は 24.9±11.8 時間であった (Table 4)。

全血中の MA 濃度が 3 点以上測定できた 22 例での半減期は 19.0±5.9 時間であった。全血中の MA 半減期と性差、飲酒との併用の有無、病態、試料採取時年齢、乱用開始年齢、全期間、最終期間の各因子について有意差を検討したが、いずれにおいても危険率 0.05 以上で有意差はなかった。

## 考 察

### 1. 被験者の全体像

男女比は男性が75%で、年齢別では20および30歳代が大部分を占めた。これは、厚生労働省の資料である2000年の覚せい剤取締法違反による検挙人員での男女比で男性81%、20および30歳代が大半を占めるという状況と似ており<sup>17)</sup>、今回の被験者は、日本における覚せい剤乱用者と比べ、偏りは少ないと考えられる。

被験者の特徴として、長期乱用、急性中毒状態の治療、静脈摂取、アルコールとの併用<sup>29)</sup>があると考えられる (Table 1)。

### 2. 唾液中と全血中の覚せい剤濃度の相関

唾液中濃度と全血中濃度とを比較すると、MA では71組で1組を除き唾液中濃度が全血中濃度より高値であった。低値であった1組の理由は、pHなどの要因を検討したが、明らかでなかった。また、APでは57組とも唾液中濃度が全血中濃度より高値であった。このことから、唾液は血液より覚せい剤分析試料としては優れていた。

相関係数は MA では 0.483, AP では 0.481 であり、正の相関が得られたが、高濃度でのばらつきが大きかった<sup>3)</sup>。ばらつきの大きな検体の唾液 pH は、簡易および精密試験紙で 5 から 6 が多かった。唾液 pH の補正がないために MA の相関が低い相関にとどまり、回帰直線からのばらつきも大きくなったと考えられる。

S/B と唾液 pH との相関を検討した結果、S/B よりも log[S/B] と唾液 pH との間で良好な相関が認めら

れた。MA では相関係数が $-0.713$ , AP では相関係数が $-0.718$ であり, 強い負の相関があった。このことから, 唾液 pH と唾液中濃度から, 全血中濃度が推定可能であることが示唆された。実際例でみると, 唾液中濃度が MA  $3,050$  ng/g, AP  $394$  ng/g, 唾液 pH が  $5.4$  の場合は, 回帰式から MA は  $\log[3,050/B]=1.182$  となり,  $3,050/B=10^{1.182}=15.2$  である。よって,  $B=3,050/15.2=200$  ng/g となる。AP についても同様に  $30.3$  ng/g となる。実際の全血中濃度は, MA では  $172$  ng/g, AP では  $35.5$  ng/g であり, 近似していた。永田の分類<sup>8,25)</sup>では中等度レベルであり, 精神行動面の異常が認められる濃度であるが, この症例も幻覚妄想が出現していた。

覚せい剤は pKa 約10の塩基性物質で高脂溶性物質であり<sup>13)</sup>, 血液から唾液への輸送は細胞膜を介しての受動的拡散が主と考えられている<sup>15,34)</sup>。拡散が平衡に達した時は次の式が成り立つものとされている<sup>10,15,23,42)</sup>。

$$\frac{S}{P} = \frac{1 + 10^{(pKa - pHs)}}{1 + 10^{(pKa - pHp)}} \times \frac{fp}{fs} \quad (1)$$

ただし,

S: 唾液中濃度, P: 血漿中濃度, pKa: 覚せい剤の pKa, pHs: 唾液の pH, pHp: 血漿の pH, fp: 血漿中の非結合形分率, fs: 唾液中の非結合形分率であり, 正常時に変動するのは pHs のみとされている<sup>10,15,23)</sup>。

式(1)により血液から唾液への受動拡散は唾液 pH に依存し, わずかの変化で唾液中濃度は大きく変動する<sup>3,4,10,23)</sup>。

唾液 pH は  $6.92-7.09$  でほぼ一定で, AP の S/P はほぼ  $2.8$  で一定<sup>42)</sup>という報告がある。一方, 唾液 pH は唾液の流量速度に依存し<sup>23,34)</sup>,  $5.55-7.923)$ ,  $5.6-8.015)$ ,  $5.6-7.634)$ ,  $6.5-7.210)$ の範囲で変動するとの報告もある。また, MA の唾液/血漿濃度比(S/P)は  $7.76 \pm 0.513)$ ,  $6.0$  (ただし個人間の変動係数は  $50.8\%$ )<sup>4)</sup>, AP の S/P は  $5$  以上 ( $6.6-20.2$ )<sup>31)</sup>との報告もある。唾液中と全血中と関係での報告はないが, 今回の検査結果でも, 唾液 pH の変動で覚せい剤の S/B は大きく変動した。そして唾液 pH が小さくなる(酸性)につれ, S/B は大きくなった (Fig. 2)。なぜ唾液 pH の変化で全血中濃度が, 大きく変動するかは, いままで述べて来たように覚せい剤が, pKa 約10の塩基性物質で高脂溶性物質であり<sup>13)</sup>, 血液から唾液への輸送は細胞膜を介しての受動的拡散が主と考えられ血漿と唾液の間に理論式(1)式が成り立つためと考えられる。こ

の式において pKa は約10であり, pHp は  $7.4$  である。また唾液中は, 蛋白量が少なく fs は  $1$  と仮定でき, fp については  $0.84$  である<sup>10,42)</sup>。この数値を代入し, 唾液 pH が  $8.4, 7.4, 6.4, 5.4$  と変化したときの S/P を計算すると  $0.102, 0.840, 9.97, 99.7$  となる。つまり唾液 pH の変動にともない唾液中濃度は, 血漿中濃度に比べ大きく変動する。ただし, 血漿のことをそのまま全血に当てはめられないであろう。さらに, 能動輸送も報告されている<sup>3,4,13)</sup>。しかし, 血漿は血液の主成分であり, 唾液中濃度と血漿中濃度および唾液 pH との関係における傾向は, 唾液中濃度と全血中濃度および唾液 pH との関係についても言えると考えられる。

ばらつきの原因としては, 次のようなことが考えられる。今回採取された唾液は6つの3大唾液腺, 上皮細胞, 食物残渣, 歯肉からの浸出液等が混ざり合った混合唾液である<sup>10,15)</sup>。唾液腺流量は唾液 pH に影響を与えるが, 覚せい剤は唾液腺流量を減少させる<sup>2,5)</sup>。受動拡散だけでなく能動輸送も考えられ<sup>3,4,13)</sup>, 個人差が大きい<sup>4)</sup>。唾液中濃度は動脈血での濃度を反映し, 全血中濃度は静脈血での濃度であり, 覚せい剤に動静脈での濃度差があると<sup>22,24,34)</sup>ばらつきの原因となる。また, 唾液腺は覚せい剤の貯蔵器官の可能性も高い<sup>11,30)</sup>。したがって, 長期乱用者と短期乱用者で唾液中濃度が異なってくる可能性もある。赤血球と血漿での濃度差については, 赤血球中には覚せい剤濃度はわずか<sup>35)</sup>, という報告とほぼ均一で時間経過により違う<sup>27)</sup>という報告がある。血液(動脈血) pH は変動がない<sup>7)</sup>とされているが, 覚せい剤による代謝性アシドーシス<sup>39,40)</sup>や高体温<sup>16,39,40)</sup>による脱水も考えられる。以上の要因により実際の覚せい剤乱用者において S/B のばらつきが生じていると考えられる。

覚せい剤の S/B はほとんどの場合, MA の方が AP よりわずかに大きかったが, これは MA の pKa が AP の pKa より大きい<sup>2,37)</sup>ためと考えられる。

### 3. AP/MA の経日変化

尿中の AP/MA から最近の覚せい剤摂取を述べた報告<sup>4)</sup>, 唾液中の AP/MA についての時間経過を述べた報告<sup>33)</sup>, 全血中および尿中の AP/MA について最終覚せい剤摂取後の経過日数を述べた報告<sup>38)</sup>はあるが, 乱用者で最終期間を短期と長期に分け, 唾液と血液で経過をみた報告はない。長期乱用者と短期乱用者で MA の代謝が異なると言われているが, 実際に乱用者で分けて AP/MA で経過を分析した報告はないので, 実証できるかどうかを見る意義は大きいと考えられた。また, 比較する対象として今回の被験者においては, 最終期間で6日以内が20名, 1月以上から1年未満が19名で

あり、6日以内と7日以上に分けて分析を試みた (Fig. 3)。

唾液については、6日以内の群で比が1日目の0.2より急激に3日目の0.9へと上昇し、7日以上群では1日目の0.4より上昇するが0.6までであった。このことは、例数が少ないので有意差検定はできなかったが、両者に違いがある可能性がある。前述したように唾液腺が覚せい剤の貯蔵器官であることを示している可能性もある。

全血については、6日以内の群で比が1日目の0.3より急激に上昇し、3日目で1となり、その後も上昇する。7日以上群では1日目の0.4より上昇し、5日目で1を超えて、その後ほぼ一定している。これは、7日以上群で尿からの排泄が遅れる<sup>1,4,29)</sup>、あるいはMAからAPへの代謝阻害<sup>30,44)</sup>を示していると考えられる。

この上昇傾向は、唾液と全血で似ており、最終期間の長さで違いがあると考えられる。今回の結果によれば、唾液あるいは全血でAP/MAを経日的に分析できれば、6日以内の乱用か7日以上群の乱用かの目安になると考えられる。

#### 4. 唾液からの覚せい剤検出期間と検出率について

尿と比べた唾液の短所として、尿より濃度が低く、検出期間が短いことがあげられる<sup>32,41)</sup>。唾液からの検出期間は、12時間<sup>31,41)</sup>、31時間<sup>33)</sup>、48時間<sup>34)</sup>、50時間<sup>32)</sup>、2日<sup>36)</sup>という報告があるが、ほとんどが一定量の覚せい剤を摂取させたものである。唾液からの検出期間と検出率についてみると、検出率は全体で73%であるが、6日目以降は50%と低下した。最終使用日を0日とし5日目までは81%であり、2日目までは90%以上であった。したがって今回使用した検出法なら5日目までなら大多数で唾液中より覚せい剤が検出可能であると考えられる (Table 2)。

1-5日目まで唾液中から検出できなかった13検体は (Table 3)、同時採取した全血中ではMAが4.02 ng/g、APが3.14 ng/g以下と唾液の検出下限 (10 ng/g) 未満であった。

全血の検出下限を唾液と同じ10 ng/gとすれば検出率は、1日目で91%、2日目で75%、3日目で39%、4日目で24%、5日目で19%、6日以降で11%であり、全体では35%となる。すなわち、覚せい剤濃度は、唾液中が全血中より高値であり、唾液の検出下限を全血の検出下限と同じまで改良できれば、唾液は血液に勝る試料となる。

#### 5. 覚せい剤の血液中の半減期について

本研究で得られた全血中濃度の半減期は、MAで

19.0±5.9時間であり、報告されている10.1時間<sup>3)</sup>、12.2時間<sup>4)</sup>、16.8時間<sup>21)</sup>、18.2時間<sup>38)</sup>よりも長かった。乱用者およびアルカリ尿で長くなると報告されている<sup>1-3,11,20,32,38,42)</sup>。

乱用者では、一回の摂取量も多いと考えられ、腎からの排出速度はMA摂取量の増加で減少する<sup>1,4,30)</sup>こと、摂取後数日間の経過中に、尿のアルカリ性への変動<sup>2)</sup>も考えられる。肝機能異常<sup>14,20,38)</sup>、アルコールの影響<sup>12,29)</sup>、入院後の薬物治療の影響<sup>38)</sup>も考えられる。

ヒトにおけるMAの代謝の特徴は、未変化体として大半が尿中より排出されることである<sup>1,11)</sup>。また、脱メチル化やp-ヒドロキシ化はMAのヒトにおける主要代謝経路<sup>9)</sup>と考えられている。脱メチル化においては、N-ヒドロキシ化による代謝中間体であるN-ヒドロキシAPがP-450と結合し代謝阻害を起こす機構が推定されている。一方p-ヒドロキシ化においては、p-ヒドロキシAPがP-450と結合し代謝阻害をおこす機構やMAがP-450量を減少させる機構が考えられている<sup>1,42,43)</sup>。そしてP-450の分子種としては、両反応ともにCYP2D6が関与しておりその阻害が推定される<sup>18)</sup>。それ故、大量摂取者および長期乱用者では代謝阻害を受けていると考えられる。

MAの半減期について、被験者でいくつかの因子について検討したが有意差がでなかったのは、大量摂取者や長期乱用者が多いため有意差がでなかったものと考えられる。

唾液中濃度低下と血漿中濃度低下とは平行し、半減期はほぼ同じで唾液より推定できるという報告がある<sup>19,41)</sup>。しかし、唾液中における半減期は、全血中と比べ大きく異なった (Table 4)。唾液pHの変動で唾液中濃度は大きく異なるので、唾液pHでの補正が必要と考えられた。

## 結 語

覚せい剤乱用者から採取した唾液中と全血中の覚せい剤濃度および唾液pH値から、次の結論を得た。

1. 覚せい剤の唾液/全血濃度比 (S/B) は、唾液pHにより大きく変動した。
2. log[S/B] と唾液pHの間には強い負の相関があった。唾液中濃度と唾液pHを測定することで、全血中濃度を推定することが可能であった。
3. 乱用期間については、最終期間の長さで、唾液中および全血中のAP/MAの推移が異なる傾向にあると考えられた。
4. 覚せい剤最終摂取日を0日とし、11日目までに唾液と血液が同時に採取でき、覚せい剤が検出された

71組の検体では,1組を除き唾液中濃度は全血中濃度より高かった。

5. 全血中濃度の半減期は, 性差, 飲酒の有無, 病態, 年齢, 乱用期間で有意差はなかった。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み, 終始御指導, 御校閲を賜った恩師小嶋 亨教授に深甚なる謝意を捧げます。また貴重な症例および唾液・血液の検体採取に対して御協力頂きました瀬野川病院長津久江一郎博士に心より深謝致します。さらに教室員各位に対し深く感謝致します。

### 参 考 文 献

- 馬場隆彦, 吉村英敏 1988. 覚せい剤メタンフェタミンの代謝—その酵素化学的基盤—. 法中毒学ニュース 6: 7-17.
- Beckett, A. H. and Rowland, M. 1965. Urinary excretion kinetics of methylamphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 17, Suppl.: 109S-114S.
- Cook, C. E., Jeffcoat, A. R., Sadler, B. M., Hill, J. M., Voyksner, R. D., Pugh, D. E., White, W. R. and Perez-Reyes, M. 1992. Pharmacokinetics of oral methamphetamine and effects of repeated daily dosing in humans. *Drug Metab. Dispos.* 20: 856-862.
- Cook, C. E., Jeffcoat, A. R., Hill, J. M., Pugh, D. E., Patetta, P. K., Sadler, B. M., White, W. R. and Perez-Reyes, M. 1993. Pharmacokinetics of methamphetamine self-administered to human subjects by smoking s-(+)-methamphetamine hydrochloride. *Drug Metab. Dispos.* 21: 717-723.
- Digregorio, G. J. and Kniaz, E. K. 1976. Radioimmunoassay of amphetamines in rat parotid saliva. *Drug Alcohol Depend.* 1: 377-382.
- 福井 進 2002. II. 薬物事犯検挙者の統計資料, p. 2-8. 加藤伸勝 (編), わが国における薬物乱用・依存の疫学調査をめぐって. 厚生労働省医薬局 監視指導・麻薬対策課依存性薬物情報研究班.
- Guyton, C. and Hall, J. E. 1999. 酸塩基平衡の調節, p. 387-404. ガイトン臨床生理学. 医学書院, 東京.
- Hara, K., Nagata, T. and Kimura, K. 1986. Forensic toxicologic analysis of methamphetamine and amphetamine in body materials by gas chromatography/mass spectrometry. *Z. Rechtsmed.* 96: 93-104.
- Hara, K., Kashimura, S., Hieda, Y. and Kageura, M. 1997. Simple extractive derivatization of methamphetamine and its metabolites in biological materials with extrelut columns for their GC-MS determination. *J. Anal. Toxicol.* 21: 54-58.
- Idowu, O. R. and Caddy, B. 1982. A review of the use of saliva in the forensic detection of drugs and other chemicals. *J. Forens. Sci. Soc.* 22: 123-135.
- 石山昱夫, 長井敏明, 利田周太 1981. 覚醒剤の体内動態と検出法. *臨床精神医学* 10: 1189-1201.
- Jacob III, P., Tisdale, E. C., Panganiban, K., Cannon, D., Zabel, K., Mendelson, J. E. and Jones, R. T. 1995. Gas chromatographic determination of methamphetamine and its metabolite amphetamine in human plasma and urine following conversion to N-propyl derivatives. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 664: 449-457.
- Kajitani, A., Kaiho, M., Okada, Y. and Ishiyama, I. 1989. Immunohistochemical study on the excretion of a drug (methamphetamine) by salivary glands. *Jpn. J. Exp. Med.* 59: 197-202.
- Karch, S. B., Stephens, B. G. and Ho, C. 1999. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: Demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J. Forensic Sci.* 44: 359-369.
- Kidwell, D. A., Holland, J. C. and Athanasielis, S. 1998. Review Testing for drugs of abuse in saliva and sweat. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 713: 111-135.
- Kojima, T., Une, I., Yashiki, M., Noda, J., Sakai, K. and Yamamoto, K. 1984. A fatal methamphetamine poisoning associated with hyperpyrexia. *Forensic Sci. Int.* 24: 87-93.
- 厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課 2001. 麻薬・覚せい剤行政の概況. p. 82.
- Kraemer, T. and Maurer, H. H. 2002. Toxicokinetics of amphetamines: Metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther. Drug Monit.* 24: 277-289.
- Lebish, P., Finkle, B. S. and Brackett, J. W. 1970. Determination of amphetamine, methamphetamine, and related amines in blood and urine by gas chromatography with hydrogen-flame ionization detector. *Clin. Chem.* 16: 195-200.
- Matin, S. B., Wan, S. H. and Knight, J. B. 1977. Quantitative determination of enantiomeric compounds I—Simultaneous measurement of the optical isomers of amphetamine



- in human plasma and saliva using chemical ionization mass spectrometry. *Biomed. Mass Spectrom.* 4 : 118-121.
21. 宮崎哲次 1986. 覚せい剤濫用者における覚せい剤血中濃度と症状. *日法医誌* 40 : 132-139.
  22. Miyazaki, T., Kojima, T., Yashiki, M., Wakamoto, H., Iwasaki, Y. and Taniguchi, T. 1993. Site dependence of methamphetamine concentrations in blood samples collected from cadavers of people who had been methamphetamine abusers. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 14 : 121-124.
  23. Mucklow, J. C., Bending, M. R., Kahn, G. C. and Dollery, C. T. 1978. Drug concentration in saliva. *Clin. Pharmacol. Ther.* 4 : 564-570.
  24. Nagasawa, N., Yashiki, M., Iwasaki, Y., Hara, K. and Kojima, T. 1996. Rapid analysis of amphetamines in blood using head space-solid phase microextraction and selected ion monitoring. *Forensic Sci. Int.* 78 : 95-102.
  25. 永田武明 1983. シボジウム：覚せい剤中毒に関する法医学上の問題点 1. 体組織中覚せい剤検出値の意味づけ. *日法医誌* 37 : 513-518.
  26. Okajima, K., Namera, A., Yashiki, M., Tsukue, I. and Kojima, T. 2001. Highly sensitive analysis of methamphetamine and amphetamine in human whole blood using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.* 116 : 15-22.
  27. 岡島和夫, 奈女良 昭, 屋敷幹雄, 津久江一郎, 小嶋 亨 2001. 誘導化固相マイクロ抽出法を用いた唾液中の覚せい剤分析. *日法医誌* 55 : 408-409.
  28. Osselton, M. D., Hammond, M. D. and Moffat, A. C. 1980. Distribution of drugs and toxic chemicals in blood. *J. Forens. Sci. Soc.* 20 : 187-193.
  29. 落合敏秋 1992. 覚せい剤代謝に及ぼすエタノールの影響に関する研究. *日法医誌* 46 : 32-48.
  30. 坂井時靖, 丹羽瀬 賢, 木村良平, 村田敏郎 1986. 覚せい剤メタンフェタミン連続経口投与時のメタンフェタミンとその代謝物の尿中排泄および体内分布について. *科学警察研究所報告法科学編* 39 : 19-27.
  31. Samyn, N. and Haeren, C. V. 2000. On-site testing of saliva and sweat with drugwipe and determination of concentration of drugs of abuse in saliva, plasma and urine of suspected users. *Int. J. Legal Med.* 113 : 150-154.
  32. Schramm, W., Smith, R. H., Craig, P. A. and Kidwell, D. A. 1992. Drug of abuse in saliva: A review. *J. Anal. Toxicol.* 16 : 1-9.
  33. 関根 均, 中原雄二 1991.  $\beta$ -Naphtoquinone (BNQ) プレラベル化法による唾液中のメタンフェタミン及びその代謝物のHPLC分析. *衛生化学* 37 : 537-541.
  34. Skopp, G. and Pötsch, L. 1999. Review Perspiration versus saliva-basic aspects concerning their use in roadside drug testing. *Int. J. Legal Med.* 112 : 213-221.
  35. Smith, F. P. 1981. Detection of amphetamine in bloodstains, semen, seminal stains, saliva, and saliva stains. *J. Forensic Sci.* 17 : 225-228.
  36. Suzuki, S., Inoue, T., Hori, H. and Inayama, S. 1989. Analysis of methamphetamine in hair, nail, sweat, and saliva by mass fragmentography. *J. Anal. Toxicol.* 13 : 176-178.
  37. Ugland, H. G., Krogh, M. and Rasmussen, K. E. 1997. Aqueous alkylchloroformate derivatisation and solid-phase microextraction: determination of amphetamines in urine by capillary gas chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 701 : 29-38.
  38. 宇根伊津子 1983. 覚せい剤濫用者におけるメタンフェタミンの代謝. *日法医誌* 37 : 814-822.
  39. 内間栄行, 平賀葉子, 四方一郎 1983. シボジウム：覚せい剤中毒に関する法医学上の問題点 5. 覚せい剤の循環器、呼吸器および代謝に及ぼす影響について. *日法医誌* 37 : 531-536.
  40. 内間栄行 1984. 急性覚せい剤中毒に関する生理学的研究. *日法医誌* 38 : 814-826.
  41. Vapaatalo, H., Kärkkäinen, S. and Senius, K. E. O. 1984. Comparison of saliva and urine samples in thin-layer chromatographic detection of central nervous stimulants. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 4 : 5-8.
  42. Wan, S. H., Matin, S. B. and Azarnoff, D. L. 1978. Kinetics, salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23 : 585-590.
  43. 山田英之, 吉村英敏 1989. 覚せい剤及び関連化合物の代謝—その生化学的側面—. *衛生化学* 35 : 383-396.
  44. Yamamoto, T., Takano, R., Egashira, T., Yamanaka, Y. and Terada, M. 1989. Simultaneous determination of methamphetamine and its metabolites in monkey urine by gas chromatography/mass spectrometry with selected ion monitoring. *J. Anal. Toxicol.* 13 : 117-119.

## Correlation between Amphetamine Concentrations in Saliva and Whole Blood Collected from Methamphetamine Abusers

Kazuo OKAJIMA

Department of Legal Medicine, Graduate School of Hiroshima University, Hiroshima  
(Director: Prof. Tohru KOJIMA)

In order to know the correlation between amphetamine concentrations in saliva and whole blood, saliva and blood samples of 51 methamphetamine abusers were collected up to 11 days after the last intake of methamphetamine. Amphetamine concentrations in saliva were higher than those in whole blood in all but one 70 pair samples. Ratio of amphetamine concentrations in saliva to those in whole blood were highly varied depending on the pH of saliva, but ratio were correlated with the pH of saliva. These results suggest that saliva is better than blood for amphetamine analysis, and that amphetamine concentrations in whole blood and the intoxication level of a methamphetamine abuser can be estimated by the amphetamine concentration and the pH of saliva.