

分析化学総説

乱用薬物の毛髪分析

中島 憲一郎¹

薬物の乱用は世界中で大きな社会問題を引き起こしている。乱用によるリスクから人々の健康を予防し、守るためには乱用薬物の分析法の開発と応用が重要である。一方、薬物の摂取を証明するには、血液や尿などの生体試料の分析が不可欠であるが、その中で、毛髪は長期にわたる摂取情報を知ることでできる貴重な試料といえる。毛髪分析の歴史は比較的新しいが、分析機器の発展に伴って、実用的で有用な分析法が開発されるようになり、現在では法中毒学あるいは臨床化学などの分野で大いに利用されるようになってきている。本総説では、毛髪分析の歴史、意義などを解説するとともに、最近の分析例を紹介する。

1 はじめに

近年、薬物の乱用は、世界的なトレンドとなっており、深刻な社会問題を引き起こしている。中でも、覚醒剤は最も代表的な乱用薬物である。我が国においても例外ではなく常に覚醒剤に関連する事犯が最多を占めている。警察庁がまとめた2007年度版の事犯別検挙者の状況調査結果をFig. 1に示す¹⁾。一方、多種多様な違法(脱法)薬物が法の目を上手にくぐり抜け、当局の厳しい取り締りにもかかわらず、雨後の竹の子のように次々と出現し、乱用されている。また、薬物治療に用いられる正規の医薬品が不正使用により、重大な健康被害を引き起こしている現実もある。このような状況下において、薬物の摂取履歴を明らかにし、それを乱用により生じた疾病等の治療や社会生活の復帰に向けての更生などに役立てるためには、より実用的で簡便な分析法が不可欠である。薬物の摂取履歴を知るために最適な試料として、毛髪が知られている。一般に薬物の摂取を知るには、血液や尿試料が用いられるが、これらの試料が摂取したか否かを示すことができるのは、せいぜい数日間である。したがって、短期間の薬物摂取情報しか得ることができない。これに比べて毛髪試料はセグメント分析を利用することで数か月から数年の長期にわたる摂取履歴の情報を与えることができる。

本稿では毛髪分析について解説し、乱用薬物を中心とした最近の分析例について紹介する。

2 薬物の毛髪分析の歴史

薬物の毛髪分析は1954年にGoldblumらがモルモットの皮膚と毛髪中のバルビツール酸類の濃度を測定したのが

始まりである²⁾。以後、分析機器の高性能化も相まって、毛髪分析技術が飛躍的に高度化し、重金属をはじめとする薬毒物の高感度分析が可能となったため、毒性学や法医学あるいは法中毒学などの分野で毛髪分析が重要となってきた。免疫アッセイ法が開発されると、1979年Baumgartnerら³⁾はこれを利用して、毛髪中のモルヒネを定量し麻薬の摂取履歴を調べた。日本では1984年Suzukiら⁴⁾が毛髪1本中のメタンフェタミン及びアンフェタミンをガスクロマトグラフィー/化学イオン化質量分析法(GC/CI-MS)で分析することに成功した。これらの先駆者たちが切り開いた薬毒物の毛髪分析は現在、多くの研究者によって受け継がれている。

毛髪分析に関する詳細な総説^{5)~9)}や著書¹⁰⁾¹¹⁾が出版され

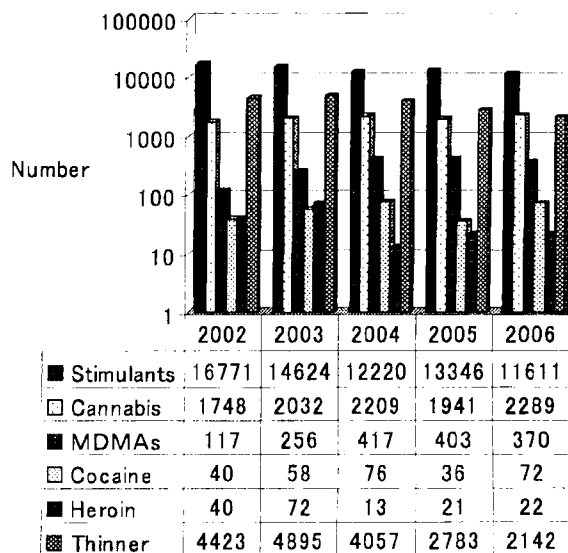


Fig. 1 Number of arrestees for representative drugs of abuse in Japan from 2002 to 2006

¹ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻: 852-8521
長崎県長崎市文教町 1-14

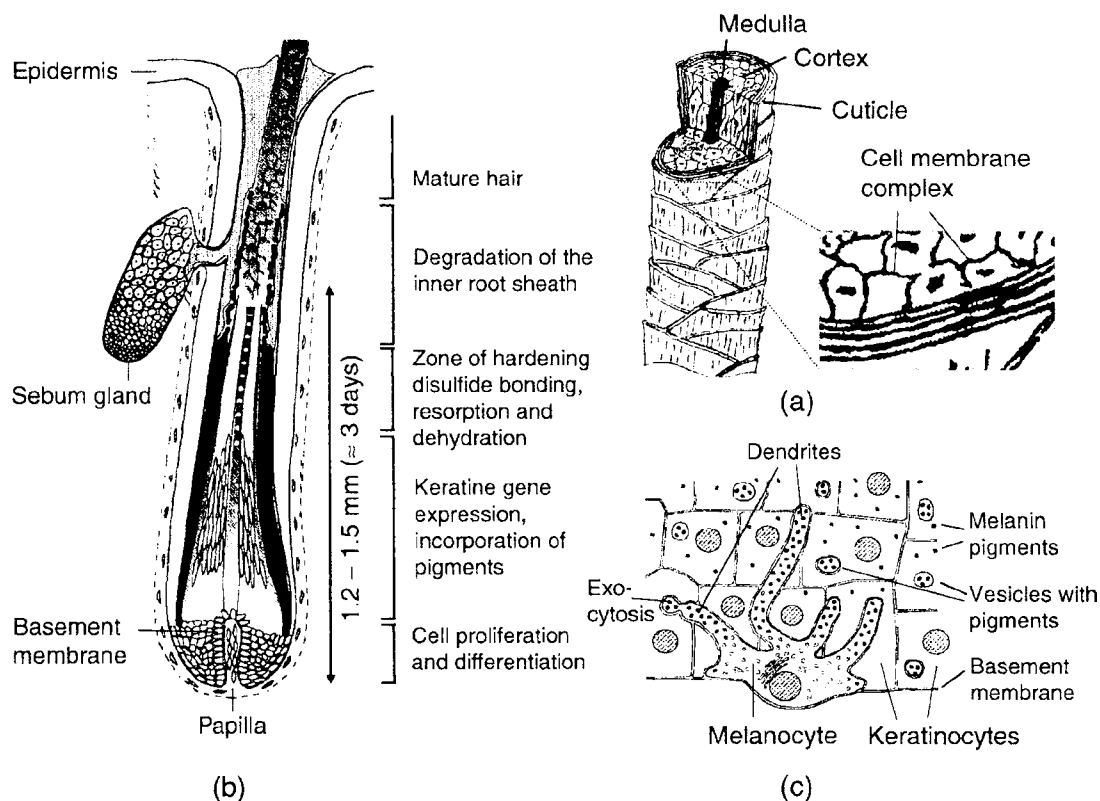


Fig. 2 a) Structure and constituents of the human hair shaft. b) Formation of hair in a follicle from matrix cells on the basement membrane to the mature hair shaft. Drug incorporation from blood should occur in a 1.2~1.5 mm zone before completion of keratinisation. c) Melanocytes on the basement membrane of the cortex synthesize melanine in melanosomes that are discharged in vesicles into keratinocytes by an exocytotic mechanism

There, the membranes of the vesicles and melanosoms are digested and remain the melanin pigments. Reprinted from Ref. 8 with permission of Elsevier Science B. V.

ているので参考にさせていただきたい。

3 薬物の毛髪へのとり込み

毛髪は Fig. 2 に示すように、皮膚の外部と内部に存在しているが、それぞれ毛幹、毛根といわれる。毛根部の下部は毛球と呼ばれ毛髪が成長する部分である。毛球の毛母細胞は毛乳頭部の毛細血管から栄養を吸収し成長しながら毛幹部を形成していくが、この形成に当たってはメラニン色素が必要とされる。

一方、体内にとり込まれた薬物は、体内循環の過程で毛根に接する毛細血管に運ばれ、ここから栄養素とともに吸収され毛根にとり込まれる。毛髪へのとり込みは生体から見ると排泄過程の一つであると考えることができる。薬物が毛髪へとり込まれる機構はこれまでの研究で、薬物とメラニン色素の親和性により化学的な結合でとり込まれると考えられているが、これ以外にも環境中の薬物が毛幹部表面のキューティクル（毛小皮）に付着して、ここから物理的にとり込まれたり、皮脂腺や汗腺等を介して毛細血管に入り、毛根にとり込まれることも考えられている。

毛髪はヒトの頭頂部で1日平均0.44 mm（男性）、0.45 mm（女性）伸びるとされている⁵⁾¹¹⁾。一般に頭毛全体としては日本人で1日平均0.35 mmの成長となる。したがって、1か月で平均1 cm 伸びることになる。薬物を摂取した後、毛根にとり込まれた薬物は毛幹の成長に合わせて先端へと移動していく。毛根部から毛幹部へ1 cm 刻みでセグメント分析することができれば、数か月あるいは数年間にわたり、1か月ごとの摂取量を測定することが可能である。尿や血液の分析が短期間の摂取情報を与えるのに対し、毛髪が長期間の摂取量を証明することができる理由はここにある。しかしながら、微量の薬物が含まれる少量の毛髪試料を用いて薬物濃度を測定するには、高感度な分析法が要求される。そこで、免疫アッセイ、GC/MS、液体クロマトグラフィー（LC）/MSあるいは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）-蛍光（FL）及び化学発光（CL）検出などの高感度な方法が開発されてきた⁵⁾¹⁰⁾。

4 毛髪分析

4.1 試料の前処理^{12)~15)}

毛髪試料には環境中の種々の物質が付着している可能性がある。毛髪中に存在する分析対象物を抽出する前に、表面に付着した物質を取り除く必要がある。一般にはメタノールやエタノールなどの有機溶媒あるいはsodium dodecyl sulfate (SDS) や Tween20 などの界面活性剤の水溶液で超音波洗浄などを行って取り除き、洗浄液をふき取った後、デシケーター中で乾燥させる。乾燥試料は、秤量後、細かく切断する。セグメント分析の場合は、セグメントに切断・秤量後、それぞれを更に細かく切断し抽出操作に供する。なお、過剰な洗浄は毛幹中の分析対象化合物に影響するので注意が必要である。

4.2 抽出^{16)~20)}

試料から目的成分を抽出するには、一般に酸抽出法、アルカリ可溶化法及び酵素処理法が用いられる。

4.2.1 酸抽出法 切断した毛髪試料を塩酸や硫酸中に1夜静置して分析対象物を浸出し、中和後に固相抽出する方法や、メタノール-塩酸溶液中で1時間ソニケーション後、24時間静置して抽出する方法などが一般に用いられる。メタンフェタミンでは1時間のソニケーションだけでも十分な抽出結果が得られている。

その他、対象化合物の性質に応じて、メタノール-トリフルオロ酢酸やメタノール-硫酸などが酸溶媒として用いられている。

抽出液は濃縮乾固後、適当な溶媒に再溶解させて試料溶液とするが、覚醒剤など、塩基性条件下の濃縮で揮発する性質があるものは、酸性とした後に濃縮乾固する必要がある。

4.2.2 アルカリ可溶化法 切断した毛髪試料を0.1~2.5 M 水酸化ナトリウム溶液に入れ1夜静置する。溶解液は化合物に応じて酸で適切なpHに調整後、固相抽出あるいは有機溶媒により液-液抽出する。メタンフェタミンや3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) などアルカリに安定な化合物に適用されるが、コカインやヘロインなどのエステル類には適用できない。

4.2.3 酵素処理法 酵素による毛髪の分解により分析対象物を抽出する方法が考案されている。酵素にはプロテイナーゼK、 β -グルクロニダーゼ/アリアルスルファターゼ、プロテアーゼEなどが用いられる。酵素分解後、目的物質を固相抽出する。コカインやヘロインのようなアルカリに不安定なエステル類にも適用することができる。

4.3 分析方法^{21)~27)}

毛髪分析では一般に微量な薬物が含まれた試料を取り扱

うことが多く、高感度な方法が要求される。また、試料中の多くの薬物を同時定量する場合、優れた分離分析手段が必要となる。これまで、法医学や法中毒学などの領域では主にGC/MSが用いられているが、中でもGC/電子イオン化質量分析法 (EI-MS) が高感度で一般的な方法として利用されている。また、HPLC-蛍光あるいは化学発光検出法も注目されており、GC/MSに匹敵する感度を有している。その他、ラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) や酵素免疫吸着測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) などのイムノアッセイを利用する分析法も有用なスクリーニング法として開発されている。

5 実試料の分析例

Fig. 3に代表的な違法薬物の化学構造式を示した。これらの化合物は、その物理化学的な性質を利用して各種の方法を用いて分析される。以下に最近の代表的な乱用薬物を中心とした毛髪分析について、それぞれの分析法に基づいて紹介する。これらに関する総説も参考にされたい^{8)9)25)28)~30)}。

5.1 麻薬類の分析

5.1.1 GC/MS及びGC/MS/MS GC/MSを用いてヒト毛髪中のモルヒネ、その代謝物の6-モノアセチルモルヒネ、コデイン等のアヘン成分、コカイン及びその代謝物であるベンゾイルエクゴニンの同時分析が検討された。毛髪試料の加水分解時のインキュベーション条件が詳細に検討され、リン酸塩緩衝液 (0.1 M, pH 5) を最適なインキュベーション溶媒として選択した。回収率は81%以上であり、検出下限 (LOD) は0.05~0.2 ng/mgであった。毛髪2~3 cmのセグメント分析により、6-アセチルモルヒネ/モルヒネの値が毛髪の基部から末端に向けて減少することや、中央部あるいは末端部ではこの値が1より小さいことから、毛髪中で分解が生じていると推定している³¹⁾。

2001年に毛髪試験協会 (Society of Hair Testing, SoHT) は、GC/MSの技術熟達度テストを18の施設で行った。薬物を含まない毛髪試料1本と薬物常用者の毛髪2本を各施設に送付する。これらは前もって3施設による試験で同一であると確認された短いセグメントの試料であり、常用者の毛髪には、アヘン成分、コカインとその代謝物、大麻成分及びアンフェタミン類が含まれる。RIA、ELISA又は酵素増幅イムノアッセイ法 (enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT) をスクリーニングに用いた。18施設のうち、アヘン成分、コカイン及びベンゾイルエクゴニンは全施設が分析できた。また、10施設がアンフェタミン類を、9施設が大麻成分を分析できた。8つの間違いを除くと、すべての化合物が定性・定量できている。

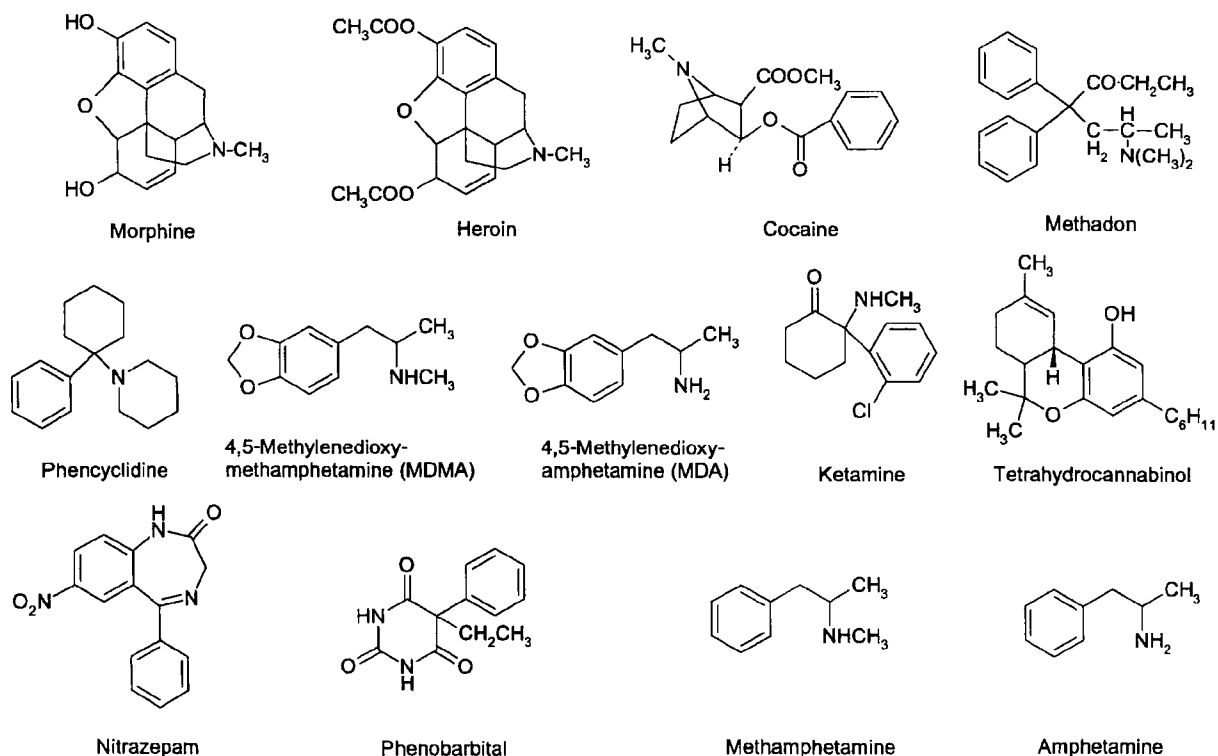


Fig. 3 Structures of the representative drugs of abuse

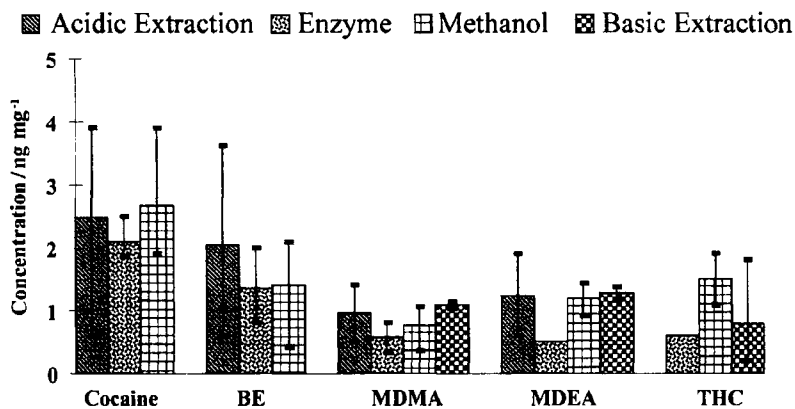


Fig. 4 Comparison of the effectiveness of the extraction methods in quantitative results in Sample 1

The bars are the mean concentrations of the laboratories using the method and the lines are the ranges (maximum and minimum concentrations). Reprinted from Ref. 32 with permission of Elsevier Science B. V.

Fig. 4は5種類の薬物を4種類の抽出法を用いて抽出した際の施設間の比較を行った結果を示しているが、いずれも一貫してばらつきが大きい結果となっている³²⁾。

薬物乱用者の頭髪、陰毛及び尿試料中のアヘン成分、コカイン及びその代謝物、アンフェタミン類、メサドン及び大麻成分が分析された。尿のイムノアッセイ結果と毛髪のGC/MSによる分析結果を患者から得られた薬物摂取に関

する自己申告データと比較した結果、異なる生体試料を用いて比較する場合は、測定環境の相違等が大きく、直接の比較は困難であることが示された³³⁾。

上述のように、GC/MSによる定量に先立って、ELISAのようなイムノアッセイ法を用いてスクリーニングが行われることが多い。アヘン成分やコカインがこの2段階法で分析されている。50 mgの毛髪を用いたELISAによるカ

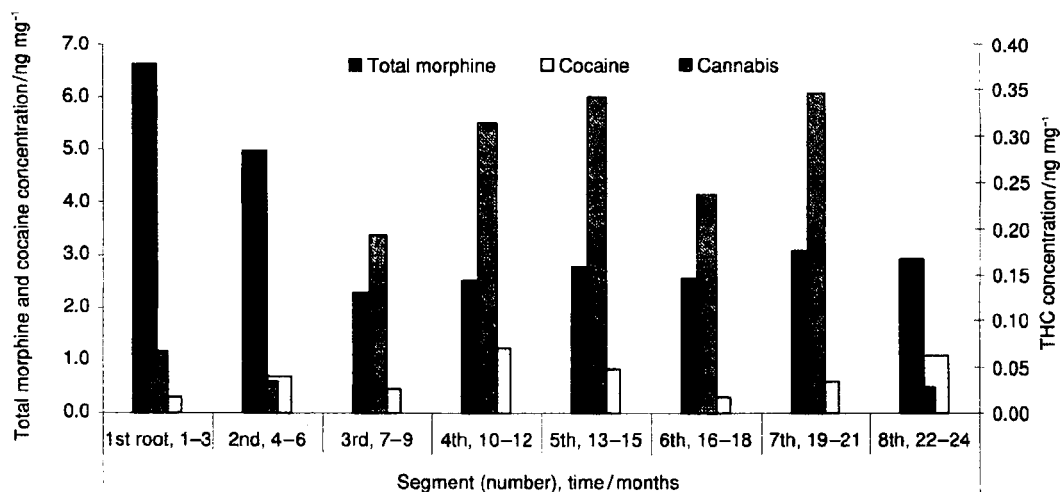


Fig. 5 Total morphine (morphine and 6-MAM), cocaine and THC hair profile of head hair sample (concentration of the drugs in 3-cm segment from the root to distal hair, in ng mg^{-1}) of an abuser

Each segment represents approximately a 3-month time period (case 1). Reprinted from Ref. 36 with permission of John Wiley & Sons, Ltd.

ットオフ値は 0.1 ng コカイン当量/ mg 及び 0.05 ng モルヒネ当量/ mg であった。GC/MSによる定量値は $0.04 \sim 5.20 \text{ ng/mg}$ (ヘロイン), $0.04 \sim 30.01 \text{ ng/mg}$ (6-アセチルモルヒネ), $0.03 \sim 11.87 \text{ ng/mg}$ (モルヒネ), $0.02 \sim 1.84 \text{ ng/mg}$ (コデイン), $0.02 \sim 2.48 \text{ ng/mg}$ (アセチルコデイン), $0.01 \sim 21.37 \text{ ng/mg}$ (コカイン), $0.03 \sim 10.51 \text{ ng/mg}$ (ベンゾイルエクゴニン), $0.05 \sim 1.26 \text{ ng/mg}$ (コカエチレン) であった。以上の結果から、ELISAとGC/MSの組み合わせによる分析法が法中毒の分野で望ましい方法であると提案している²⁴⁾。

高感度なGC/MSを用いて、新生児の毛髪分析を行い、これを臨床に役立てる試みがなされている。すなわち、妊娠中における薬物被曝のプロファイルを知ることや退薬症状を立証するのに毛髪分析を用いている。薬物依存の母親から生れた新生児は新生児退薬症候群 (neonatal withdrawal syndrome, NWS) であり、重症の場合モルヒネ処置が必要である。毛髪分析によりNWSの予見が可能であることが示された。大麻成分、アヘン成分、コカインとその代謝物及びメサドンを17組の母親/新生児から集めたマトリックス (尿、胎便、毛髪) で確認した。その結果、毛髪分析により胎児の薬物暴露の証明やNWSの診断を補強することが可能であった³⁴⁾。

GC/MSあるいはLC/MSでヒト毛髪中の乱用薬物を定量する場合に用いる2つの新しい標準物質 (standard reference materials, SRM) が作製され、その有用性が検討された。新しい標準物質はSRM2379とSRM2380である。前者はコカイン、ベンゾイルエクゴニン、コカエチレン、フェンシクラジン、アンフェタミン及びメタンフェタミンから成る。後者はコデイン、モルヒネ、モノアセチルモル

ヒネ、テトラヒドロカンナビノールから成っている。SRMの毛髪試料はヒトの毛髪を分析対象物のジメチルスルホキシド溶液に浸漬することで作製した。薬物はテトラヒドロカンナビノールを除き 0.1 M 塩酸で毛髪より抽出した。テトラヒドロカンナビノールは 1 M 水酸化ナトリウムで抽出した。GC/MSとLC/MSの定量結果はよく一致しており、平均差は $4 \sim 16\%$ であった。これらのSRMは乱用薬物の定量法を開発する場合の精度判定に有効であろうと考察している³⁵⁾。

ギリシャにおける乱用薬物に関連する犯罪や罪に対する法律や法律の制定及びそこでの毛髪試験の結果の解釈などが提供されている。ここでは、薬物依存性の評価に関する4つの代表的なケースを取り上げている。麻薬の常用に関して合法的なケースであるかどうかなどを毛髪のセグメント分析によって検討した結果、毛髪分析が薬物依存の診断に有用であることが示されている。Fig. 5にセグメント分析の例を示した³⁶⁾。

ヘッドスペース固相マイクロ抽出 (headspace solid-phase microextraction, HS-SPME) とGC/MSを利用する多数のレクリエーション薬物の分析法が検討されている。レクリエーション薬物は多種多様の合成化合物であり、イムノアッセイ法によるスクリーニングでは検出できない薬物も多く、臨床あるいは疫学的な目的でルーチンに用いることのできる分析法がほとんどない。そこで、HS-SPMEを利用するGC/MSによるコカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、3,4メチレンジオキシアンフェタミン (MDA)、MDMA、3,4メチレンジオキシエタンフェタミン (MDEA)、*N*-メチル-1-(1,3-ベンゾジオキソ-5-イル)-2-ブタナミン、ケタミン及びメサドンの同時定量が検討された。

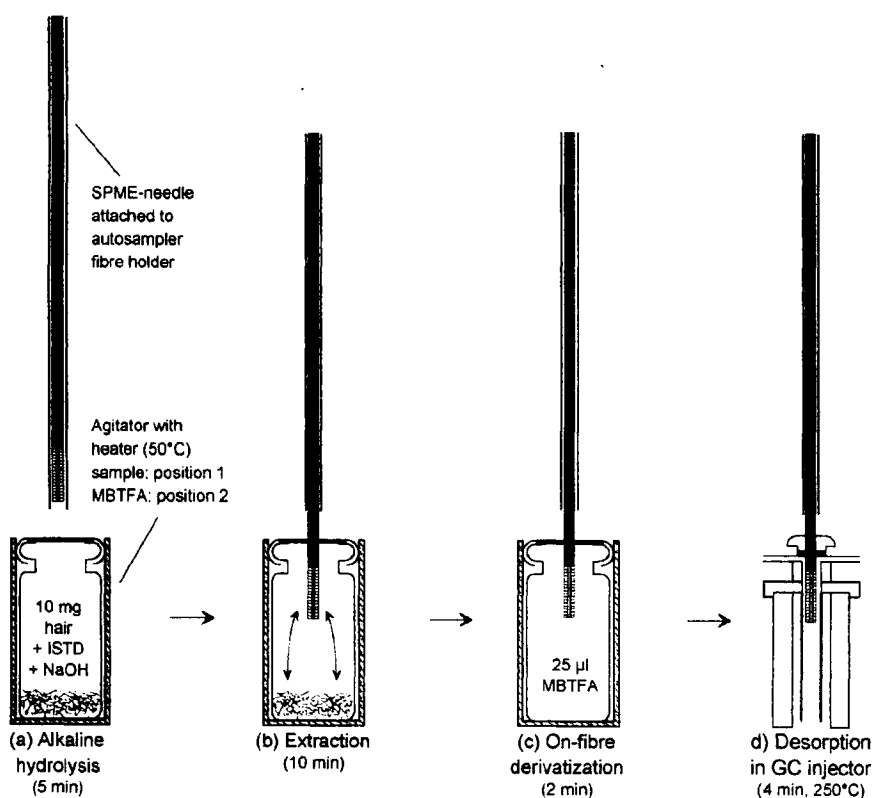


Fig. 6 Schematic description of the SPME technique for the determination of amphetamine and designer amphetamines in hair samples

The analytes in the headspace are directly absorbed by and concentrated on a fused-silica fibre with an outside coating of an appropriate stationary phase (for example PDMS). After on-fibre derivatization on the fibre can directly be injected into a GC injection port for thermal desorption. Reprinted from Ref. 6 with permission of Elsevier B. V.

HS-SPME の原理については Fig. 6 に示した⁶⁾。毛髪は水とアセトンで超音波洗浄し、1 M 塩酸による短時間の抽出を行うが、誘導体化は行わない。検量線は 0.1 ~ 20 ng/mg の範囲で直線となり、LOD は 0.7 ng/mg であった。183 人の若者のボランティアに適用し、55 名中、1 種類の化合物が検出されたのが 65%、2 種類の化合物が検出されたのが 35% であった³⁷⁾。

足指の爪と毛髪中のモルヒネ、6-アセチルモルヒネ及びコカインの同時定量が報告されている。18 人の薬物乱用による死者の剖検試料が対象になっている。毛髪を内標準存在下、37% 塩酸 1 mL で加水分解し液-液抽出する。プロピオン酸無水物で誘導体化後、選択イオンモニタリング (SIM) モードの GC/MS で分析する。LOD は注入量で 0.5 ng であった。コカインとモルヒネは足指の爪のほうが毛髪よりも濃縮されていた。コカインは足指の爪に 0.99 ng/mg、毛髪に 0.48 ng/mg、モルヒネは足指の爪では 1.27 ng/mg、毛髪では 0.79 ng/mg の定量値が得られた。なお、6-アセチルモルヒネの分布は両試料間で相違が見られなかった³⁸⁾。

性的な暴力を容易にしやすい薬物として知られているケタミンがフルニトラゼパム、クロナゼパム、オキサゼパム等のベンゾジゼピン類、 γ -ヒドロキシブチレート (GHB) 及びスコポレチン等とともに GC/MS/MS あるいは LC/MS/MS で分析されている³⁹⁾。また、同様な 6 例のケースレポートも紹介されている⁴⁰⁾。

死後の毒物学における毛髪分析の価値について検討されている。生物学的な液体試料を対象とした化学試験は一般に薬物使用の診断に用いられている。薬物が生体試料に見いだされるとその暴露を証明できる。剖検の薬物試験では一般に全血を用いて未知化合物のスクリーニングを行った後に、GC/MS で確認するのが標準的である。分析法の感度が格段に向上し、高感度化したことで毛髪のような特殊な試料も使用できるようになった。毛髪分析は試料の採取や取り扱いが容易であり、管理が厳密にできることや、試料に修正を加えることができにくいなど、他の生体試料に比べて利点が多い。また、セグメント分析を行うことで、週、月あるいは年単位での分析が可能であり、症例研究に有用であるなどの利点も挙げることができる⁴¹⁾。

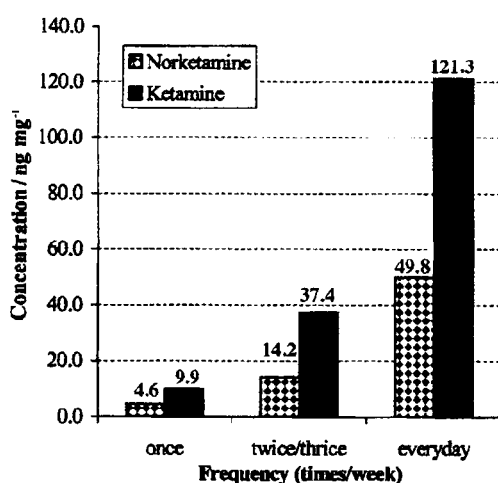


Fig. 7 Means concentrations of norketamine and ketamine (ng/mg) versus frequency of abuse

Reprinted from Re. 43 with permission of Preston Publication.

死後の毛髪等、組織中の麻薬等の分析に関する総説が報告されているので参考にされたい³⁰⁾。

作業記憶や執行機能をつかさどる前頭葉のドーパミン作用がレクリエーション薬であるケタミンの慢性的な使用により変化することが知られている。そこで、ポジトロンエミッショントモグラフィー (positron emission tomography, PET) を用いて、ドーパミン D1 レセプターの利用にかかわるケタミンの作用を評価した。また、ケタミン使用者の D1 選択性放射リガンド [¹¹C]NINC112 を評価した。その結果、ケタミンの慢性使用者の場合、D1 レセプター利用におけるアップレギュレーションが示されている⁴²⁾。

ケタミンの SIM モードの GC/MS を行った。毛髪試料 25 mg を洗浄後、破碎し、0.5 M 塩酸で分解後、固相抽出する。抽出液を GC/MS に注入する。ケタミン及び代謝物のノルケタミンの検量線は 120 ng/mg まで直線となり、LOD は 0.4 ng/mg、定量下限 (LOQ) は 0.6 ng/mg (ケタミン) 及び 0.8 ng/mg (ノルケタミン) であった。分析の結果、Fig. 7 に示すように、ケタミンの摂取回数と毛髪中濃度には相関性が見られている⁴³⁾。

ケタミンをモルモットに投与後のケタミン及びその代謝物デヒドロノルケタミンを定量した例が報告された。両者の定量下限は 0.05 ng/mg と高感度である。毛色と薬物濃度に関連性が認められ、薬物濃度は black > brown > white の順であった⁴⁴⁾。

ヒト毛髪中のフェンタニール誘導体 (フェンタニール、スルフエンタニール、アルフェンタニール) が GC/MS/MS で定量されている。LOQ は 1 pg/mg と非常に高感度である。本法を麻酔医あるいは看護師の毛髪試料 4 例に適用し、毛髪分析の結果が薬物乱用の証拠となり得ることを

示した⁴⁵⁾。

胎便及び毛髪中のコカイン、ベンゾイルエクゴニン、アヘン成分、大麻成分、ベンゾジアゼピン、メサドン及びバルビツール酸誘導体が GC/MS で一斉分析された。LOD は 0.2 ng/mg であり、分析には 2 mg の毛髪を使用した。胎便のほうが毛髪よりも高感度に分析することができ、また、生後 1~2 日から採取が可能である。なお、毛髪は 3 か月後から入手できる⁴⁶⁾。

毛髪中のアヘン成分の GC/MS が開発されたが、ここでは毛髪試料の前処理が詳細に検討されている。1) アルカリ可溶化でアセチル体が完全に分解される、2) 酸抽出では毛髪マトリックスの分解が不十分であり、また、アセチル体の 70~86% が分解される、3) Sørensen 緩衝液 (pH 7.4) で超音波抽出するとアセチル体の 7~18% が分解する、などを示した。アヘンに含まれる成分の LOD 及び LOQ (ng/mg) は次のようであった。モルヒネ (0.1/0.2)、コデイン (0.1/0.2)、ジヒドロコデイン (0.1/0.1)、ヒドロコドン (0.2/0.2)、6-アセチルモルヒネ (0.1/0.1)、アセチルコデイン (0.5/not quantified)⁴⁷⁾。同じくアヘンが GC/MS により、新生児の尿、便、毛髪及び母親の尿と毛髪中の 6-アセチルモルヒネ、モルヒネ及びコデインが定量された。ここでは、胎内での薬物暴露を知るのに、新生児の毛髪中の薬物濃度評価が有用であることが示された⁴⁸⁾。

メサドンの投与を受けている患者のうち、内服している者 50 人、静注を受けている者 2 名について、毛髪中のメサドンを GC/MS で分析した。LOQ は 0.4 ng/mg であった。用量と毛髪中濃度には関連性は見いだせなかった⁴⁹⁾。

また、メサドンとその代謝物が ELISA と GC/MS で比較されている。LOD は 0.1 ng/mg であり、毛髪 20 mg を使用して分析している。なお、ELISA のカットオフ値は 200 pg/mg としている²⁷⁾。

ヒト毛髪中のコカインの GC/MS が開発され、毛髪からのコカインの消失に関する検討に適用されている。毛根から 0~1.5 cm 及び 1.5~3 cm 部分を対象として測定した。コカイン摂取を中止してから 3 か月後の薬物濃度は、摂取中止直後の薬物濃度の 32% であった。また、毛髪の伸長に伴って薬物を含有するバンドが先端部に移動することを確認することができている⁵⁰⁾。

MDMA と MDA の GC/MS が提案された。毛髪試料 10 mg を使用して定量する。LOD は共に 0.125 ng/mg、回収率は 97% (MDMA) 及び 99% (MDA) である。韓国における乱用者の毛髪 791 例の試料中、MDMA 又は MDA を含む試料は 44 例であった。尿分析ではこの 44 例中、わずかに 9 例が陽性であった。分析の結果を基に薬物乱用のパターンを検討した。その結果、毛髪中の薬物が陽性でかつ尿中の薬物が陰性の試料の場合、MDA/MDMA 比は 0.03~1.10 (平均 0.15)、毛髪中の薬物が陽性でかつ尿中の薬

物も陽性の場合、MDA/MDMA比は0.03~0.35(平均0.09)となり、両者間に相違が認められた。また、毛髪中薬物が陽性の44例の年齢構成は20~37歳で、うち32例は20~29歳、12例は30~37歳であり、20歳代の乱用が高いことが示された⁵¹⁾。

MDMA, MDA, アンフェタミン, メタンフェタミン, ヘロイン, 6-アセチルモルヒネ, モルヒネ, コデイン, メサドン, コカイン, ベンゾイルエクゴニン, コカエチレン, エクゴニンメチルエステル, テトラヒドロカンナビノールカルボン酸及びテトラヒドロカンナビノールのGC/MSによる一斉分析法を用いて、外部品質管理プログラムに従ったバリデーション並びにカットオフ値の設定が23施設において検討されている⁵²⁾。

11か月の幼児の偶発的なMDMA摂取症例が報告された。GC/MSによる麻薬, コカイン類, MDMAとその代謝物及びテトラヒドロカンナビノールの最終代謝物を対象とする標準分析法が使用されている。尿分析では明らかにできなかったが、毛髪分析ではコカインの慢性投与が明らかとなり、それがMDMAの偶発的摂取に影響を及ぼすことが示されている⁵³⁾。

患者毛髪中のコデイン, モルヒネ, アセチルコデイン, モノアセチルモルヒネ, 及びヘロインのGC/MSが開発され、ヘロイン管理プログラム下において、ヘロイン塩酸塩を静注されている患者に適用された。本法のLOD及びLOQはそれぞれ0.02~0.04及び0.04~0.21 ng/mgであった。ヘロインは10~1000 mg/day投与されており、試料は投与1か月前から12か月後まで採取した。投与量と毛髪中の総アヘン成分濃度には相関性が見られた⁵⁴⁾。

コカインとその代謝物が詳細に分析されている。代謝物として、エクゴニンメチルエステル, エクゴニンエチルエステル, ノルコカイン, ベンゾイルエクゴニン及び*m*-ヒドロキシベンゾイルエクゴニンを分析対象としている。妊娠期のコカイン使用を検出するために有用な試料として、羊水, 臍帯血, 幼児の尿, 胎便, 母親の毛髪試料が検討されている⁵⁵⁾。

MDMA乱用者の毛髪中のセグメント分析により過去の薬物摂取量と毛髪中濃度の相関性が調べられた。カットオフ値は0.5 ng/mgとしている。その結果、1か月前の薬物摂取量及び6か月前の薬物摂取量(錠/日)と毛髪中の濃度には相関性が見られた。ただし、多量摂取では相関性が認められなかった。また、12か月前の薬物摂取量とは相関性が見られず、摂取量が5錠/日以下の少量であれば摂取と毛髪中濃度には相関性があることも明らかにしている⁵⁶⁾。

MDMAとMDAのGC/MSを毛髪, 尿, 胆汁, 胃内容物, 心臓血などの様々な生体試料に適用した例が報告された。また、尿及び毛髪試料の分析結果を用いて、生前と死後に

おけるMDA/MDMA比の関連性を評価した。生前では胃内容物は摂取薬物を反映し、尿, 胆汁, 胃内容物, 心臓血におけるMDA/MDMA比は類似していた。死後は毛髪試料で見られたMDA/MDMA比は他よりも高いことから毛髪へのとり込みはMDMA>MDAと考えられた。また、尿は生前と死後でMDA/MDMA比が同程度であった⁵⁷⁾。

アヘン成分及びコカインが大麻成分やアンフェタミンの存在下、GC/MSにより分析された。まずELISAによりスクリーニングの後、GC/MSで確認した。ここでは、50 mgの毛髪試料を使用した。毛髪試験協会(SoHT)が定めたカットオフ値として、コカイン0.5 ng/mg, アヘン成分0.2 ng/mg, アンフェタミン類0.2 ng/mg及びテトラヒドロカンナビノール0.1 ng/mgを用いた。なお、ELISAはpg/mg~ng/mgレベルで定量することができ、一度に4試料を2時間以内に分析可能である⁵⁸⁾。

単一毛髪中のアヘン成分, アンフェタミン類, コカイン及びその代謝物, ジアゼパムとその代謝物のGC/MSによる同時定量が報告された。洗髪剤, ジクロルメタン, イソプロパノール, アセトンによる洗浄後、0.1 M塩酸で抽出し、ミックスモードのカートリッジを用いた固相抽出でクリーンアップする。次いで*N*-メチルピストリフルオロアセタミド(MBTFA)及び*N*-メチル-*N*-トリメチルシリルトリフルオロアセタミド(MSTFA)に1%トリメチルクロロシラン(TCMS)を加えた試薬を用いて、2段階の誘導体化を行い、SIMモードのGC/MSを行う。14の化合物をモニターするのに4つの重水素化合物を内標準に用いた。定量下限は試料から検出された総薬物濃度で示した。アンフェタミン類は5 ng, 他の薬物は10 ngであるが、これは50 mgの試料を用いた場合、0.1~0.2 ng/mgに相当する。ここでは薬物治療した患者4人の毛髪試料や剖検で採取された頭髪, 陰毛, あごひげ等の6例を分析している²⁹⁾。

5・1・2 LC/MS及びLC/MS/MS LC/MSによるアヘン依存治療の予備検討として毛髪及び尿試料中のモニタリングが行われている。毛髪試料中のモルヒネ, 6-モノアセチルモルヒネ及びコデインが高感度に定量された。1 cmのセグメント試料(10本以上が必要)をアセトニトリル中1夜放置し、pH 9.0に調整後、*n*-ブチルクロリド/アセトニトリル(4:1, v/v)で抽出する。LODは20 pg/mg(コデイン), 20 pg/mg(6-モノアセチルモルヒネ)及び50 pg/mg(モルヒネ)である。ここでは尿試料と毛髪試料のモニタリングの結果が異なっていた。また、薬物摂取状況と毛髪試料のモニタリングから得られた結果も異なっていた。これらは恐らく毛色や化学的処置による影響であろうと考察している⁵⁹⁾。

コデインの毛髪中へのとり込みに及ぼす毛色の影響が報告されている。毛髪をアルカリ可溶化し、*n*-ブチルクロリ

ド/アセトニトリル (4:1, v/v) で液-液抽出し, LC/MS で分析する. LOQは20 pg/mgである. 毛髪中のコデイン濃度はメラニン濃度と相関性があったことから, とり込み量が毛色に依存するものと考察している⁶⁰⁾. また, ヒト毛髪中のコデイン, モルヒネ, モノアセチルモルヒネ及びテトラヒドロカンナビノールのLC/MSあるいはGC/MSが報告されている³⁵⁾.

毛髪試料処理が定量に及ぼす影響が検討されている. 試料にはモデル毛髪を用いているが, これは薬物を含有する溶液に毛髪を浸漬することで作製した. 1) 汗の影響を調べた結果, 汗により薬物がより毛髪中に保持されることを明らかにした. 対象薬物はモルヒネ, 6-アセチルモルヒネ, モルヒネ, コカイン, フェンシクリジン, メタンフェタミンである. 毛髪4~6 cm, 200 mgを薬物のクロロホルム溶液に15分間浸し, 乾燥後, 合成汗を2分ごとに6時間噴霧して検討している. 2) 保存及び洗髪の影響を調べた. 対象薬物にはコカイン, モルヒネ, フェンシクリジン, メタンフェタミンを用いている. これらの水溶液に毛髪を浸漬してモデル毛髪を作製した. 0, 3, 6, 8, 10, 14日に洗髪し, 1, 3, 8, 16日に分析した結果, シャンプーによる有意な影響はなかった. 3) 洗浄による外部汚染の影響を検討した. 毛髪12 mgをイソプロパノール, 次いで0.01 M リン酸緩衝液/0.01% ウシ血清アルブミン (BSA) (pH 6.0) で2~5回洗浄し, 酵素処理を施す. これをRIA, GC/MS及びLC/MSで分析した. カットオフ値はコカイン500 pg/mg, アヘン成分200 pg/mg, フェンシクリジン300 pg/mg, メタンフェタミン500 pg/mgである. もし洗浄前にはカットオフ値よりも大きな値を示した薬物が, 洗浄後, 陰性になる薬物は外部汚染と見なせる. また, *in vitro*で代謝物への変換が観測されている⁶¹⁾.

イオンスプレー型のLC/MS/MSがイムノアッセイスクリーニング法に代わるものとして開発された. 75例の検死解剖ケースで血液, 尿とともに毛髪が分析された. 対象薬物はニコチン, コチニン, モルヒネ, コデイン, 6-アセチルモルヒネ, エチルモルヒネ, アンフェタミン, メタンフェタミン, MDMA, MDA, ベンゾイルエクゴニン, コカイン, 7-アミノフルニトラゼパム及びジアゼパムである. 毛髪25~50 mgを溶離液 {アセトニトリル:メタノール:20 mM ギ酸塩緩衝液 pH 3.0 (=10:10:50)に内標25 µLを加える} で37°C, 18時間水浴上でインキュベーションして前処理した. 1 ng/mgのしきい値で, 16ケース中26が陽性, そのうち3がGC/MSで確認できなかった. 59の陰性ケースの中で1例だけ大腿血のモルヒネと6-アセチルモルヒネが0.01~0.07 µg/gであった. これから, 薬物禁断が耐性の低下あるいはヘロインの初回使用でも死に至ることを示していると考察している⁶²⁾.

コカイン及びその代謝物の親水性相互作用クロマトグラ

フィー/MS (hydrophilic interaction chromatography/MS, HILIC/MS) が報告された. コカイン乱用者の剖検で得た毛髪試料の分析に適用した. 毛髪試料20 mgをメタノール-リン酸緩衝液 (0.1 M, pH 6.0) で抽出し, 更に固相抽出したものをGC/MSで分析する. その他, 生体液や組織はLC/MSで分析した⁶³⁾.

カットオフ値の算出を目的にコカイン及びその代謝物がLC/MS/MSで分析されている. 対象者は薬物乱用厚生施設に入院中の患者で, 尿検査でコカインが陽性であった75名である. 毛髪試料 (7~9 mg) を2時間酵素処理し固相抽出後, LC/MS/MSで分析する. 毛髪分析の結果, コカイン濃度は650~227000 pg/mgであった. ベンゾイルエクゴニンはコカインに対する比で1.5~51%であった. コカエチレンは未検出~12790 pg/mgであり, 17名は未検出. ノルコカインは未検出~5560 pg/mgである. コカイン \leq 2000 pg/mgのうち, コカイン濃度 \geq 500 pg/mgかつ以下のいずれか一つを満たすものを陽性とした. ベンゾイルエクゴニンのコカインに対する比 \geq 5%, コカエチレン \geq 50 pg/mg, ノルコカイン \geq 50 pg/mg⁶⁴⁾.

セグメント分析によりヘロインの過剰投与死における禁断の役割を評価した. ヘロインは体内で6-アセチルモルヒネやモルヒネに代謝されるが, 低血中濃度のモルヒネでもヘロイン過剰投与死亡の被害者が現われる. 禁断による耐性の減少はこれを見いだすことで説明することができる. 毛髪分析により過去と現在の暴露を比較して薬物死における禁断の役割を検討した結果, 薬物の複合摂取が死亡にとって重要であることが分かった⁶⁵⁾.

5・1・3 HPLC ヒト毛髪中のモルヒネ, コデイン及びメサドンのHPLC-紫外 (UV) 定量が報告されている. 界面活性剤増強-液相マイクロ抽出法 (surfactant enhanced liquid-phase microextraction, SE-LPME) による抽出を利用している. 界面活性剤を利用して, 試料の濃縮効率を高める固相抽出法を提案している. 毛髪試料 (2~4 cm) をジクロロメタン, アセトン, メタノールの順に洗浄し, メタノール-リン酸緩衝液 (pH 7.4) で抽出 (50°C, 5時間) 後, 更にLPME抽出し, HPLC-UV定量する. モルヒネ, コデイン及びメサドンのLOD (LOQ) は, 20 (60), 5 (17), 5 (16) µg/L, 乱用者の実試料の濃度はそれぞれ64.43, 6.22, 33.21 µg/Lであった⁶⁶⁾.

5・1・4 免疫測定法など 毛髪中のコカイン, モルヒネのRIAによる定量や⁶¹⁾, RIA, ELISA又はEMITによるアヘン成分及びコカインのスクリーニング²⁴⁾あるいはモルヒネ, コカイン, 大麻成分のイムノアッセイ法による定量が報告されている³⁶⁾.

毛髪中のアヘン成分を定量するために, ELISAキット法とGC/MSを比較した. ELISAキットにはCozart[®]マイクロタイタープレートを使用した. 毛髪20~30 mgをメタ

ノール 2 mL に 60°C, 1 夜浸漬し, メタノール抽出液を乾固後, 再溶解し ELISA 分析に適用する. カットオフ値は 200 pg/mg とした. GC/MS ではモルヒネ, コデイン, ジヒドロコデイン, 6-アセチルモルヒネ, ヘロインの一斉分析を行った. ELISA 及び GC/MS の両者が陽性であったのは 106 例中 50 例, 両者共に陰性であったのは 51 例であった. ELISA 法では 4 例が擬陽性であった⁶⁷⁾.

同様に, Cozart[®] マイクロタイタープレート ELISA キットを用いるメサドンとその代謝物の定量が行われ, GC/MS と比較している²⁷⁾.

コカイン胎内暴露の影響評価が RIA で行われている. RIA のカットオフ値は 5 ng/10 mg (コカインと代謝物), 2 ng/10 mg (アヘン成分), 2 ng/mg (アンフェタミン), 3 ng/10 mg (フェンシクリジン) 及び 2 ng/10 mg (テトラヒドロカンナビノール) である. 薬物摂取歴の推定を母親の毛髪を使用したセグメント分析で行った. また, 母親の尿のカットオフ値は 50 ng/mL, 新生児の胎便 (出生後 24 時間以内に採取) のカットオフ値は 50 ng/g (コカイン及び代謝物), 50 ng/g (アヘン成分), 250 ng/g (アンフェタミン), 25 ng/g (フェンシクリジン) 及び 40 ng/g (テトラヒドロカンナビノール) とした. 毛髪分析の結果, コカイン代謝物の量から, 偶発的摂取: 検出不可 (<5 ng/10 mg), 低用量: ≤ 1.5 log ng/10 mg, 高用量: > 1.5 log ng/10 mg であり, 生後 6 か月の時点で母親のコカイン摂取に起因する心音異常や姿勢異常が見られると考察している⁶⁸⁾.

その他, キャピラリーゾーン電気泳動 (capillary zone electrophoresis, CZE)/MS によるモルヒネ, MDA 及び覚醒剤の定量も報告されている⁶⁹⁾.

5・2 覚醒剤の分析

5・2・1 GC/MS 及び GC/MS/MS

メタンフェタミン, アンフェタミン及びエフェドリンが GC/MS で定量され, メタンフェタミン摂取に起因する死亡例におけるメタンフェタミン類の定量値と心血管病変の関連性が調べられた. メタンフェタミン, アンフェタミン及びエフェドリンの LOD (LOQ) はそれぞれ 0.2 (0.4), 4 (10), 0.1 (0.4) ng/mg である. 毛髪試料は洗浄後, 0.1 M 塩酸で 55°C, 16 時間処理し, 酢酸エチルエステルで抽出後, GC/MS で定量している. 薬物投与後 1 時間で死亡した 31 歳男性のセグメント毛髪分析により, 約 8 か月前から薬物を摂取していることが判明した. この例では, メタンフェタミンの慢性投与により動脈硬化となり, 最終投与後に脳内出血を起こして死亡したと推定している⁷⁰⁾.

アンフェタミンのキラル分離定量が GC/MS で行われている. 成人多動性障害 (adult attention deficit hyperactivity disorder, A-ADHD) の治療薬 Metamina[®] |S-(+)-アン

フェタミン| 患者の血液及び毛髪を分析した. 毛髪試料はセグメント分析 (1 セグメント 15 mm) した. 毛髪 30 mg を 2 M 水酸化ナトリウムで 80°C, 10 分間, アルカリ可溶化しイソオクタンで抽出後, キラル試薬の S-(-)-N-トリフルオロアセチルプロリルクロリドで誘導体化し GC/MS で分析する. 本研究では, 血液や毛髪中の S-(+)-体の割合を算出し, 治療のコンプライアンスや乱用のチェックに利用している⁷¹⁾.

乱用者の毛髪中のメタンフェタミン, アンフェタミン, MDMA 及び MDA の GC/MS による一斉分析が行われ, 代謝物と親化合物の比を算出している. 毛髪 (頭髮, 陰毛, 腋毛) 5~19 mg を酸抽出 (メタノール-1% 塩酸, 20 時間) 後, GC/MS で分析した. 毛髪 10 mg を使用した場合の平均の LOD は 0.125 ng/mg, メタンフェタミン/アンフェタミン比は 0.04~1.16 (平均 0.09) であり, メタンフェタミンの摂取量が多くなるとこの比率は小さくなる. また, この比は性別や年齢の影響を受けることが示された. 一方, MDA/MDMA 比は 0.01~1.10 (平均 0.11) であり, この比は摂取量や年齢の影響を受けないことが分かった⁷²⁾.

ヒト毛髪中の精神作用薬であるフェニルアルキルアミン類 (アンフェタミン, フェンテルミン, メタンフェタミン, カチノン, メタカチノン, フェンフルラミン, デスマチルセレギリン, MDMA, MDA, MDEA, ノルケタミン, メスカリン, 2CB) の GC/MS による定量が報告された. 毛髪 20 mg を酸抽出 (メタノール-塩酸, 50°C, 1 時間) し, トリフルオロ酢酸 (TFAA) で誘導体化後, GC/MS で一斉分析する. LOQ は < 0.08 ng/mg と高感度である. 毛髪からの抽出法を検討し, 0.25 M 塩酸メタノール液 > 5 M 塩酸-メタノール (1:20) > 1 M 水酸化ナトリウム > 1 M 塩酸 > メタノールの順に抽出効率が低いという結果が得られた. Fig. 8 に代表的なクロマトグラムを示した⁷³⁾.

5・2・2 LC/MS 及び LC/MS/MS

メタンフェタミン乱用者の毛髪中のメタンフェタミンと代謝物 (アンフェタミン及び *p*-ヒドロキシメタンフェタミン) のカラムスイッチング LC/MS が報告された. 毛髪 10 mg を洗浄後, メタノール-5 M 塩酸 (20:1) で抽出 (50°C, 1 夜) し, 固相抽出後, GC/MS で分析する. 各化合物の LOD は SIM モードで 0.02 ng/mg, フルスキャンモードで 0.1~0.2 ng/mg である⁷⁴⁾.

ヒト毛髪中のメタンフェタミン, アンフェタミン, MDMA 及び MDA が RIA 及び LC/MS/MS で定量された. 毛髪 (7~9 mg) を酵素処理 (2 時間) 後, 液-液抽出し, LC/MS/MS で分析する. LOD は 25 pg/mg (メタンフェタミン), 100 pg/mg (アンフェタミン) 及び 10 pg/mg (MDMA 及び MDA) と高感度であった. カットオフ値は 500 pg/mg とした. 代謝物のアンフェタミンや MDA の濃

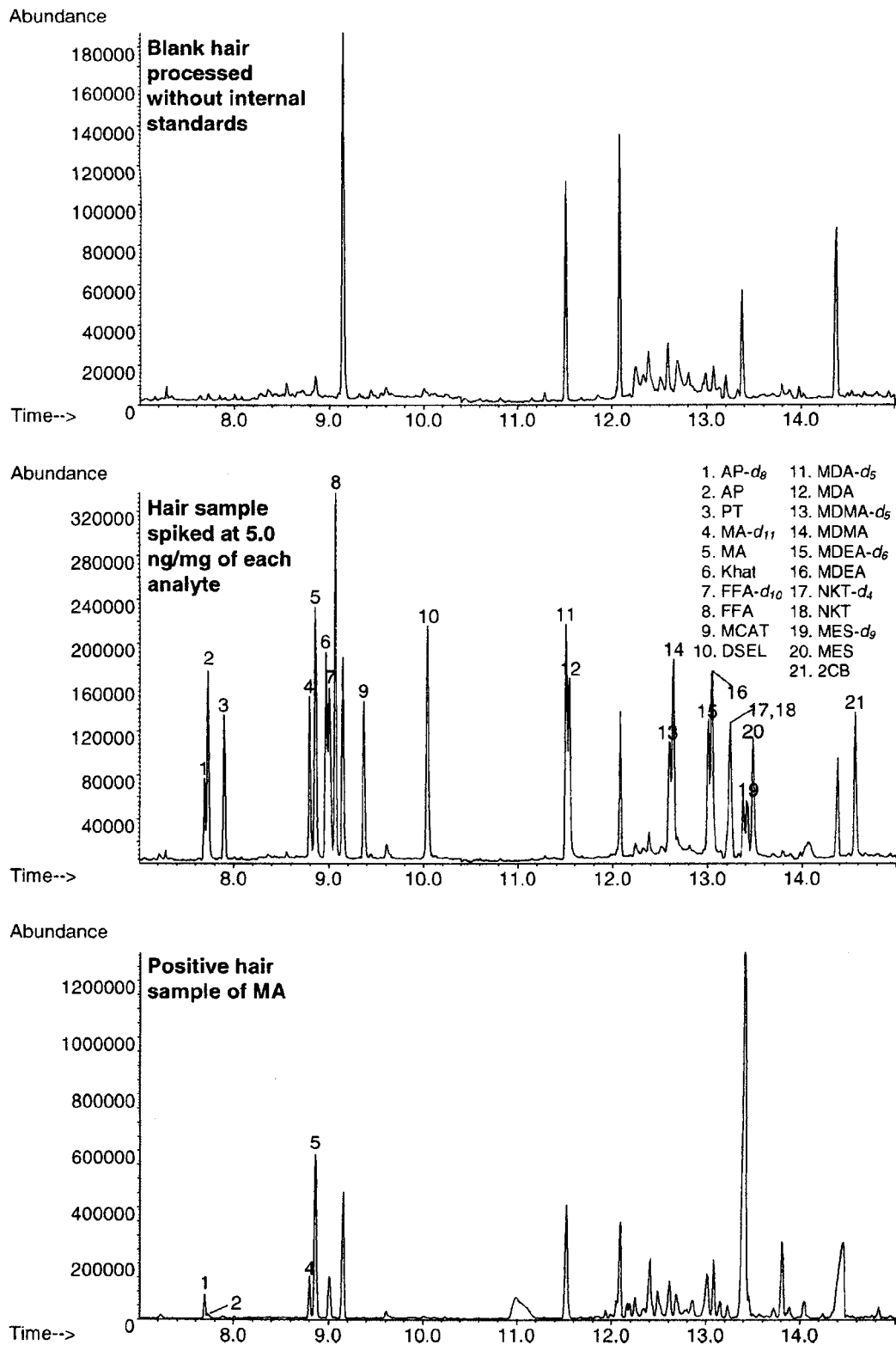


Fig. 8 GC/MS chromatograms for phenylalkylamine TFA derivatives including drug-free hair, drug-fortified hair at 5.0 ng/mg of each analyte, and drug-user hair samples
 Reprinted from Ref. 72 with permission of John Wiley & Sons. Ltd.

度は非常に幅広く分布した⁷⁵⁾。

乱用者もしくはパーキンソン病治療を受けている患者の毛髪中のメタンフェタミン、アンフェタミンエナンチオマー、デスメチルセレギリン、セレギリンの HPLC/MS による定量が報告された。パーキンソン治療薬の塩酸セレギリンは光学異性体であり、生体内で覚醒剤のメタンフェタミンやアンフェタミンに変化するため、体内動態を調べるにはキラル分離が必要となる。毛髪は洗浄後、アルカリ可溶化し、固相抽出処理を行い、誘導体化後 LC/MS で定量する。LOD は 0.01 ng/mg { (+)-メタンフェタミン, (-)-メタンフェタミン, セレギリン, デスメチルセレギリン } 及び 0.05 ng/mg { (+)-アンフェタミン, (-)-アンフェタミン } であった²⁶⁾。

5・2・3 HPLC ヒト毛髪中のアンフェタミン及びメタンフェタミンの HPLC-FL によるキラル分析が報告されている。毛髪 50 mg をメタノール-5 M 塩酸 (20:1) で処理し、固相抽出後、AccQFluor キット (6-アミノキノリル-N-ヒドロキシスクシイミジルカルバメート, AQC) で誘導体化し、励起波長 250 nm, 蛍光波長 396 nm で検出する⁷⁶⁾。

乱用者の毛髪中の MDMA, MDA, メタンフェタミン及びアンフェタミンのセミマイクロカラム HPLC-FL が開発された。毛髪試料を 0.1% SDS 溶液及び水で洗浄後、乾燥し、1 mm に裁断後、秤量する。5% TFA で 1 夜抽出後、窒素気流下で乾固し、4-(4,5-ジフェニル-1*H*-イミダゾ-2-イル)ベンゾイルクロリド (DIB-Cl) で蛍光誘導体化する。LOD は 0.25 (MDMA), 0.15 (MDA), 0.25 (メタンフェタミン) 及び 0.19 ng/mg (アンフェタミン) であった。乱用者の毛髪 6 例に適用した結果、MDMA が 1.80~4.27, MDA が 0.25~0.55 ng/mg であり、メタンフェタミン及びアンフェタミンは検出されなかった。1 例についてはセグメント分析を行い、約 6 か月にわたって MDMA を摂取していたことを明らかにしている⁷⁷⁾。

ラット毛髪中の鎮痛薬ベンタゾシンのモニタリングが報告されている。DIB-Cl による蛍光誘導体化を利用して、黒毛と白毛を有する Zucker ラットを利用して、ベンタゾシン投与後の血液及び毛髪中の濃度をモニタリングしている。また、黒毛と白毛へのとり込みの違いを検討し、黒毛が 8 倍ほど多量にとり込むことから、ベンタゾシンの毛髪へのとり込みにはメラニン色素が関与しているものと考察している⁷⁸⁾。MDMA 関連化合物のカラムスイッチングを利用したセミマイクロカラム HPLC-CL が報告されている。過シユウ酸エステル化学発光検出を利用した MDMA 類の最初の HPLC での分析例である。毛髪試料は 1 M 水酸化ナトリウムで可溶化し、*n*-ヘプタンで抽出する。DBD-F で蛍光誘導体化し、カラムスイッチングを利用して分離後、ビス(2,4,5-トリクロロ-6-カルボペントキシフェ

ニル)オキサレート (CPPO) と過酸化水素の混液をポストカラム化学発光試薬として検出する。LOD は 0.02~0.16 ng/mg であった。更生施設に入院中の患者の毛髪分析に適用している⁷⁹⁾。

5・3 大麻の分析

5・3・1 GC/MS 新生児の毛髪中のカンナビノイドがコカインやメサドンなどとともに GC/MS で高感度に定量され、臨床応用が試みられている³⁴⁾。

マリファナ乱用者の毛髪、唾液、尿中に含まれる大麻成分の GC/MS による分析が報告された。また、コチニンテストを用いて喫煙状況を調べた。ここでは喫煙やマリファナの摂取と本数の自己申告を比較し、過少申告の実態調査に利用している⁸⁰⁾。

ヒト毛髪中の大麻成分がメサドン、アンフェタミン、デザイナードラッグなどとともにヘッドスペース固相ダイナミック抽出 (headspace solid-phase dynamic extraction, SPDE) を用いる GC/MS/MS で定量された。毛髪試料 10 mg を 1 M 水酸化ナトリウムでアルカリ可溶化し、SPDE で抽出、誘導体化する。SPDE は誘導体化試薬がコーティングしてあり、これで抽出する際、誘導体化される。なお、メサドンや大麻成分はトリメチルシリル化、アンフェタミン類はトリフルオロアセチル化を行う。LOD は 0.006~0.052 ng/mg である⁸¹⁾。

大麻使用者の毛髪中カンナビノイドの ELISA 及び GC/MS/MS による分析が報告された。毛髪試料 20 mg を洗浄後アルカリ可溶化 (1 M 水酸化ナトリウム, 75°C, 30 分) し、固相抽出後、誘導体化 (TMSI/HFIP) し GC/MS/MS で定量する。LOQ は 1 pg/mg Δ⁹-テトラヒドロカンナビノール (THC), 0.1 pg/mg 11-ノル-9-カルボキシ-Δ⁹-テトラヒドロカンナビノール (THCCOOH) と非常に高感度である。ELISA は one-step ELISA THC キットを使用した。LOD は 2 pg THC equiv./mg, カットオフ値は 5 pg THC equiv./mg であった⁸²⁾。

同様に、one-stepTM ELISA テストを用いて、アンフェタミン、アヘン成分、コカイン及び大麻成分のスクリーニングを行った後に、それぞれを GC/MS で確認している⁵⁸⁾。

5・4 その他の薬物等

5・4・1 GC/MS 及び GC/MS/MS ボディビルダーのドーピング検査に関連して、毛髪中の同化ホルモン (ステロイド) 類の分析についての総説が報告されている。内因性のテストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、外因性のナンドロロン、スタノゾール、メスタノロン等が分析対象となっており、毛髪処理、抽出法、測定法がまとめられている⁹⁾。

ヒト毛髪中の内因性ステロイドのメタンジエノンの

GC/MS/MSによる定量が報告されている。毛髪試料 50 mg はアルカリ可溶化後中和し、固相抽出したものを更に液-液抽出し、MSTFAで誘導体化後GC/MS/MSで分析する。LODは2 pg/mg、LOQは5 pg/mgである⁸³⁾。

ヒト毛髪中のGHBのGC/MS/MSが報告された。毛髪試料 5 mg を洗浄後、アルカリ可溶化 (1 M 水酸化ナトリウム, 95°C, 15 分間) した後、酢酸エチルで液-液抽出し、TMS 化後、GC/MS/MSで分析する。GHBの平均値は1.22 ng/mgであった。カットオフ値はブロンド毛髪で1 ng/mgとした。GHB摂取後すぐの毛髪分析 (毛根部) を行ったところ、汗からの汚染が見られた。汚染の影響を防ぐために薬物の暴露前、暴露中及び暴露後のサンプリングと測定が必要であると提案している⁸⁴⁾。

ヒト毛髪中のGHB及び睡眠薬のセグメント分析がGC/MS/MS及びLC/MS/MSを用いて行われた。睡眠薬としてはゾピクロン、ゾルピデム、ロラゼパム、プロマゼパム、テマゼパム、クロナゼパム及びフルニトラゼパムを対象とした。GHBの分析では、毛髪試料をジクロルメタンで洗浄後3 mmのセグメントとした。0.01 M 水酸化ナトリウムで可溶化し、中和後、酢酸エチルで抽出する。誘導体化 (ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセタミド (BSTFA) + 1% クロロトリメチルシラン (TMCS)) 後、GC/MS/MSで分析する。睡眠薬の場合は、毛髪 20 mg (セグメントは2 cm) をリン酸塩緩衝液 (pH 8.4) 中で1夜放置後、ジエチルエーテル/ジクロルメタン (80/20) で液-液抽出し、LC/MS/MSで分析する⁴⁰⁾。

毛髪中のデートレイプ薬 (date-rape drug) として知られている、ベンゾジアゼピン類の定量が報告されている。フルニトラゼパムとその代謝物 (7-アミノフルニトラゼパム) 及びクロナゼパムとその代謝物 (7-アミノクロナゼパム) が対象化合物である。negative ion chromatography (NIC)/GC/MSで定量した結果、いずれも代謝物濃度が親化合物濃度よりも高い結果となった³⁹⁾。

ヒト毛髪中の鎮痛薬トラマドールがGC/MSで定量された。トラマドールは μ -オピオイド受容体作動薬として利用されている。毛髪試料を洗浄後、その20 mgを3 M 塩酸で60°C、1夜抽出し、中和後固相抽出してGC/MSで分析する。LODは0.2 ng/mgである⁸⁵⁾。

韓国における新規乱用薬物として注目されている中枢神経作用性の骨格筋弛緩薬カリソプロドール (carisoprodol, CSP) 及びその活性代謝物メプロバメート (meprobamate, MPB) のGC/MSによる定量が報告された。毛髪試料 30 mg を洗浄後、細断したものを酸抽出 (1.0 M 塩酸, 50°C, 1夜) する。抽出液を中和後、固相抽出し、TMS 化後GC/MSで分析する。LODは0.13 ng/mg (CSP), 0.12 ng/mg (MPB) である⁸⁶⁾。

子宮内のアルコール暴露を解析するために、新生児毛髪

中の脂肪酸エチルエステル類をGC/MS/MSで分析した。モルモットがモデル動物に用いられている。毛髪試料 20 mg をヘキサン-ジメチルスルホキシド溶液で25°C、16時間処理し、固相抽出後、GC/MS/MSで分析する。LODは<0.008~0.022 pg/mgである。また、LOQは0.055~0.219 (ラウリン酸エチルエステル), 0.010~0.049 (ミリスチン酸エチルエステル), 0.044~0.177 (パルミトレイン酸エチルエステル), 0.009~0.044 (パルミチン酸エチルエステル), 0.008~0.040 (オレイン酸エチルエステル) 及び0.008~0.040 (ステアリン酸エチルエステル) である。新生児アルコール症候群の早期診断に有用であろうと考察している⁸⁷⁾。

5.4.2 LC/MS 及び LC/MS/MS 鎮痛薬ブプレノルフィンの乱用に関する研究が毛髪分析で初めて報告された。LC/MSにより、毛髪、血液、尿中の薬物濃度を定量している。対象としているのは、ブプレノルフィンとノルブプレノルフィンである。毛髪試料 100 mg を洗浄し、酸抽出 (0.1 M 塩酸, 56°C, 1夜) 後、中和しHPLCで抽出した後、LC/MSで定量する。ノルブプレノルフィンのLODは10 pg/mgである⁸⁸⁾。

毛髪中のヒスタミンのカラムスイッチングLC/エレクトロスプレーイオン化 (ESI)-MSが開発され、ラット (Dark-Agouti) へ適用された。毛髪 50 mg を洗浄後、メタノール-塩酸で抽出し、4-(*N,N*-ジメチルアミノスルホニル)-7-フルオロ-2,1,3-ベンゾキサジアゾール (DBD-F) で蛍光誘導体化後、分析に供する。LODは0.167 pmolである⁸⁹⁾。

ヒト毛髪中の催眠剤ゾピクロンのLC/MS/MSが開発された。毛髪 20 mg をリン酸塩緩衝液で抽出し、更に液-液抽出後、LC/MS/MSで分析する。LODは0.3 pg/mgである。この方法を用いて、ゾピクロンを用いてレイプされた16歳の女性やゾピクロン中毒で緊急入院した50歳の女性の毛髪分析に適用している⁹⁰⁾。

仔牛の毛髪中の喘息薬クレンプテロールのultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS/MSが報告された。毛髪 100 mg を0.1 M 塩酸で、45°C、1夜抽出する。中和後、固相抽出して分析に供する。LODは0.1 pg/mg、LOQは0.5 pg/mgと非常に高感度である。本研究では筋肉増強を目的とした牛へのクレンプテロールの使用を検出するのに開発した方法が十分適用可能であるとしている⁹¹⁾。

毛髪中の外因性糖質コルチコイド (コルチゾールとコルチゾン) をLC/MSで定量した。毛髪 (30~100 mg) をSørensen 緩衝液 (pH 7.6) で抽出 (40°C, 16時間) し、固相抽出後、LC/MSで定量する。LODは1 pg/mg、LOQは5 pg/mgであり、生理的濃度の20 pg/mgを十分定量できる感度を有している⁹²⁾。

毛髪中のクロミプラミンとその代謝物 (ノルクロミプラミン) 及びエチルグルクロニドのLC/APCI/MSを利用し

た症例報告が行われた。前者の場合、4 cm セグメントの毛髪試料を酸抽出し、中和後、固相抽出し LC/MS に供する。LOD はクロミプラミン、ノルクロミプラミン共に 0.5 ng/mg である。後者の場合は毛髪を酸抽出、固相抽出後、LC/MS に供する。アルコールと薬物の相互作用による胎児への影響を見ている。また、エチルグルクロニドの定量はアルコール慢性摂取の指標となる⁹³⁾。

毛髪中のゾルピデムを LC/MS/MS で定量した症例報告がある。毛髪試料 (2 cm セグメント) をリン酸塩緩衝液で 1 夜抽出し、LC/MS/MS に供した⁹⁴⁾。

薬物の不正使用で検挙された 128 例の毛髪試料中の薬物を LC/ESI/MS/MS で分析した。毛髪は洗浄後細断しその 20 mg を Sørensen 緩衝液で抽出、更に液-液抽出して分析に供した。LOD は 0.5~10 pg/mg、LOQ は nd~10 pg/mg である。毛髪試料 128 例中にベンゾジアゼピン類が含まれていたのは、23 例であった。ゾルピデム、クロナゼパムの乱用例が多く、次いでプロマゼパム、ノルダゼパム、ミタゾラムが比較的多く含まれていた⁹⁵⁾。

毛髪及び尿中のプロマゼパムとその代謝物 (3-ヒドロキシプロマゼパム) 及びクロナゼパムとその代謝物 (7-アミノクロナゼパム) の LC/MS/MS が開発され、これらの薬物を催淫剤として使用した例に適用した。毛髪を Sørensen 緩衝液で抽出し、更に液-液抽出後、LC/MS/MS で定量する。LOD は 1~2 pg/mg (プロマゼパム)、2 pg (クロナゼパム)、2 pg/mg (7-アミノクロナゼパム) である⁹⁶⁾。

毛髪中のベンゾジアゼピン類や睡眠薬の 16 薬物の LC/MS/MS によるスクリーニングが報告された。毛髪は洗浄後、細断し、リン酸塩抽出及び液-液抽出で処理し、分析に供する。LOQ は 0.5~5 pg/mg である⁹⁷⁾。

セグメント分析 (2 cm 又は 1 cm) による毛髪中アルプラゾラムの LC/MS/MS による定量を利用する症例が報告された。毛髪はリン酸塩緩衝液抽出、液-液抽出の処理をして分析に供する。LOQ は 2 pg/mg、LOD は 0.4 pg/mg である。ここでは、2 例の症例が報告されている⁹⁸⁾。

抗ヒスタミン薬のトリメプラジンとアリメマジンの LC/MS/MS が開発された。薬物により鎮静させた小児の毛髪 2 例のセグメント (2~2.5 cm) 分析に適用された。検量線は 10~500 pg/mg の範囲で直線となる⁹⁹⁾。

毛髪中の糖尿病薬グリベンガラミドの LC/MS/MS が開発され、低血糖で緊急搬送された患者への適用例が示された。毛髪 20 mg を用いた場合の LOD は 5 pg/mg である。グリベンガラミドを 20 mg/day 摂取した場合、16 cm の毛髪試料中濃度は 650 pg/mg であった¹⁰⁰⁾。

牛の毛髪中のステロイドエステルの LC/MS/MS が開発された。対象となるステロイドエステルは 17- β -テストステロンエステル、17- β -ボルデノンエステルである。エス

テルはアセテート、プロピオネート、ベンゾエート、フェニルプロピオネート、イソカプロエート、エナンテート、シピオネート、デカノエート及びウンデカノエートである。LOD は 2~50 ng/g であった¹⁰¹⁾。

母親がマテ茶を飲用した場合に、その子に与える影響を解析している。マテ茶を飲用した母親の毛髪、臍帯血、胎盤、母乳及び新生児の尿、毛髪中のカフェインとテオプロミンを LC/MS で分析した。その結果、これらの胎盤透過及び母乳中への分泌が認められた。したがって、授乳中のマテ茶の飲用はカップ 2 杯までが好ましいと考察している¹⁰²⁾。

チョウセンアサガオを摂取した例で、スコボラミン、アトロピンの LC/MS/MS が報告された。毛髪のセグメント (3 cm) 分析を検討した。毛髪はリン酸塩緩衝液抽出後、液-液抽出して分析に供する。LOD は 2 pg/mg、LOQ は 5 pg/mg である。チョウセンアサガオ摂取 3 時間後の分析結果は、アトロピンが不検出、スコボラミンが 14~48 pg/mg であった¹⁰³⁾。

5.4.3 HPLC ヒト毛髪中のオフロキサシンの HPLC-FL が開発され、とり込みにおける毛色の影響が検討された。また、毛髪のセグメント (3 cm) 分析により、毛髪中濃度からコンプライアンスを確認するための基礎的検討が行われた。LOD は 0.5 ng/mg である。オフロキサチン 800 mg/day 投与 7 週間後の濃度は、黒毛 (30.6 ng/mg)、褐色毛 (6 ng/mg)、ブロンド毛 (3.1 ng/mg)、赤毛 (1.4 ng/mg) であった¹⁰⁴⁾。

メフェネシンによる死亡例の分析が HPLC-DAD 及び GC/MS で行われている。毛髪、胃内容物、心臓、胸水、血液を試料として用いている。毛髪は 15 mg を使用し、0.1 M 塩酸で 60°C、16 時間抽出、中和後固相抽出し、GC/MS により定量する。LOD は 1 ng/mg である¹⁰⁵⁾。

薬物ではないが、多環芳香族炭化水素 (PAHs) 11 種の HPLC-FL が開発され、PAHs 暴露のバイオマーカーに成り得るかが検討された。毛髪 50 mg を用いて、アルカリ可溶性、液-液抽出 (*n*-ヘキサン) 後、HPLC-FL に供する。LOD は注入量当たり 1.6~24 pg である¹⁰⁶⁾。

6 おわりに

毛髪分析は薬物の長期摂取を明らかにし、薬物乱用者の健康被害の治療や薬物依存からの厚生に役立てることが可能となっている。また、違法薬物の検出は、犯罪の防止や裁判における立証においても重要である。これから、高度な分析機器を駆使した更に高性能な分析法が開発され、乱用薬物の分析への応用が新たに展開されるものと予想されるが、中でも、小児への過剰投与など、医療過誤につながりかねない薬物療法を、毛髪分析で調べるなどの臨床応用はこれまでの臨床検査を補強する上でも重要になっていく

ものと考ええる。

文 献

- 1) 警察庁薬物対策課編：“けいさつのまど”，No. 136, p. 28 (2007).
- 2) R. W. Goldblum, L. R. Goldbaum, C. W. N. Piper : *J. Invest. Derm.*, **22**, 121 (1954).
- 3) A. M. Baumgartner, P. F. Jones, W. A. Baumgartner, C. T. Black : *J. Nucl. Med.*, **20**, 748 (1979).
- 4) O. Suzuki, H. Hattori, M. Asano : *J. Forensic Sci.*, **29**, 611 (1984).
- 5) Y. Nakahara : *J. Chromatogr. B*, **733**, 161 (1999).
- 6) F. Musshoff, B. Madea : *Forensic Sci. Int.*, **165**, 204 (2007).
- 7) P. Kintz, M. Villain, V. Cirimele : *Ther. Drug Monit.*, **28**, 442 (2006).
- 8) F. Pragst, M. A. Balikova : *Clin. Chim. Acta*, **370**, 17 (2006).
- 9) P. Kintz : *Legal Med.*, **5**, S29 (2003).
- 10) P. Kintz (Ed.) : “*Drug Testing in Hair*”, (1996), (CRC Press, New York).
- 11) 井上哲男, 八木原陽一：“毛髪科学と診断”(1998), (薬事日報社).
- 12) R. Martz, B. Donnelly, D. Fetterolf, L. Lasswell : *J. Anal. Toxicol.*, **15**, 279 (1991).
- 13) P. Kintz, V. Cirimele, C. Sengler, P. Mangin : *J. Anal. Toxicol.*, **19**, 479 (1995).
- 14) Y. Nakahara, T. Ochiai, R. Kikura : *Arch. Toxicol.*, **66**, 446 (1992).
- 15) Y. Gailard, G. Pepin : *Forensic Sci. Int.*, **86**, 49 (1997).
- 16) D. Wilkins, D. E. Rollins, R. E. Joseph, Jr., E. J. Cone : *J. Chromatogr. Sci.*, **36**, 125 (1998).
- 17) E. J. Cone : *J. Anal. Toxicol.*, **14**, 1 (1990).
- 18) S. Suzuki, T. Inoue, H. Hori, S. Inayama : *J. Anal. Toxicol.*, **13**, 176 (1989).
- 19) G. L. Henderson, M. R. Herkey, C. Zhou, R. T. Jones : *J. Anal. Toxicol.*, **16**, 199 (1992).
- 20) M. R. Moeller, P. Fey, R. Wennig : *Forensic Sci. Int.*, **63**, 185 (1993).
- 21) A. M. Baumgartner, C. T. Black, P. F. Jones, W. H. Blahd : *J. Nucl. Med.*, **23**, 790 (1982).
- 22) J. Klein, R. Forman, C. Eliopoulos, G. Koren : *Ther. Drug Monit.*, **16**, 67 (1994).
- 23) R. Cordero, S. Paterson : *J. Chromatogr. B*, **850**, 423 (2007).
- 24) K. Lachenmeier, F. Musshoff, B. Madea : *Forensic Sci. Int.*, **159**, 189 (2006).
- 25) M. Wada, K. Nakashima : *Anal. Bioanal. Chem.*, **385**, 413 (2006).
- 26) K. Nishida, S. Itoh, N. Inoue, K. Kudo, N. Ikeda : *J. Anal. Toxicol.*, **30**, 232 (2006).
- 27) G. Cooper, L. Wilson, C. Reid, D. Baldwin, C. Hand, V. Spiehler : *J. Anal. Toxicol.*, **29**, 678 (2005).
- 28) S. Levy, S. V. Hook, J. Knight : *Pediatrics*, **113**, 720 (2004).
- 29) A. G. Verstraete : *Ther. Drug Monit.*, **26**, 200 (2004).
- 30) O. H. Drummer : *Forensic Sci. Int.*, **142**, 101 (2004).
- 31) F. S. Romolo, M. C. Rotolo, I. Palmi, R. Pacifici, A. Lopez : *Forensic Sci. Int.*, **138**, 17 (2003).
- 32) C. Jurado, H. Sachs : *Forensic Sci. Int.*, **133**, 175 (2003).
- 33) F. Musshoff, F. Driever, K. Lachenmeier, D. W. Lachenmeier, M. Banger, B. Madea : *Forensic Sci. Int.*, **156**, 118 (2006).
- 34) E. Vinner, J. Vignau, D. Thibault, X. Codaccioni, C. Brassart, L. Humbert, M. Lhermitte : *Ther. Drug Monit.*, **25**, 421 (2003).
- 35) M. J. Welch, L. T. Sniegoski, S. Tai : *Anal. Bioanal. Chem.*, **376**, 1205 (2003).
- 36) M. A. Savvopoulos, E. Pallis, M. N. Tzatzarakis, I. A. Dialyna, G. N. Tzanakakis, A. M. Tsatsakis : *J. Appl. Toxicol.*, **25**, 143 (2005).
- 37) S. Gentili, M. Cornetta, T. Macchia : *J. Chromatogr. B*, **801**, 289 (2004).
- 38) M. Cingolani, S. Scavella, R. Mencarelli, D. Mirtella, R. Froidí, D. Rodriguez : *J. Anal. Toxicol.*, **28**, 128 (2004).
- 39) A. Negrusz, R. E. Gaensslen : *Anal. Bioanal. Chem.*, **376**, 1192 (2003).
- 40) P. Kintz, M. Villain, B. Ludes : *Ther. Drug Monit.*, **26**, 211 (2004).
- 41) P. Kintz : *Forensic Sci. Int.*, **142**, 127 (2004).
- 42) R. Narendran, W. G. Frankle, R. Keefe, R. Gil, D. Martinez, M. Slifstein, L. S. Kegeles, P. S. Talbot, Y. Huang, D. R. Hwang, L. Khenissi, T. B. Cooper, M. Laruelle, A. A. Dargham : *Am. J. Psychiatry*, **162**, 2352 (2005).
- 43) H. S. Leong, N. L. Tan, C. P. Lui, T. K. Lee : *J. Anal. Toxicol.*, **29**, 314 (2005).
- 44) P. Xiang, M. Shen, X. Zhou : *Forensic Sci. Int.*, **162**, 131 (2006).
- 45) P. Kintz, M. Villain, V. Dumestre, V. Cirimele : *Forensic Sci. Int.*, **153**, 81 (2005).
- 46) B. B. Oz, J. Klein, T. Karaskov, G. Koren : *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, **88**, F98 (2003).
- 47) M. A. Balíková, V. Habrdoová : *J. Chromatogr. B*, **789**, 93 (2003).
- 48) E. Vinner, J. Vignau, D. Thibault, X. Codaccioni, C. Brassart, L. Humbert, M. Lhermitte : *Forensic Sci. Int.*, **133**, 57 (2003).
- 49) E. Vinner, J. Vignau, D. Thibault, X. Codaccioni, C. Brassart, L. Humbert, M. Lhermitte : *Forensic Sci. Int.*, **133**, 57 (2003).
- 50) M. Felli, S. Martello, R. Marsili, M. Chiarotti : *Forensic Sci. Int.*, **154**, 96 (2005).
- 51) E. Han, W. Yang, J. Lee, Y. Park, E. Kim, M. Lim, H. Chung : *Forensic Sci. Int.*, **152**, 73 (2005).
- 52) S. Pichini, M. Ventura, M. Pujadas, R. Ventura, M. Pellegrini, P. Zuccaro, R. Pacifici, R. de la Torre : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 109 (2004).
- 53) O. G. Algar, N. López, M. Bonet, M. Pellegrini, E. Marchei, S. Pichini : *Ther. Drug Monit.*, **27**, 409 (2005).
- 54) F. Musshoff, K. Lachenmeier, H. Wollersen, D. Lichtermann, B. Madea : *J. Anal. Toxicol.*, **29**, 345 (2005).
- 55) F. D. Eyley, M. Behnke, W. Wobie, C. W. Garvan, I. Tebbett : *Neurotoxicol. Teratol.*, **27**, 677 (2005).
- 56) S. Pichini, S. Poudevida, M. Pujadas, E. Menoyo, R. Pacifici, M. Farré, R. de la Torre : *Ther. Drug Monit.*, **28**, 106 (2006).
- 57) R. H. Liu, H. C. Liu, D. L. Lin : *J. Anal. Toxicol.*, **30**, 545 (2006).
- 58) M. L. Pujol, V. Cirimele, P. J. Tritsch, M. Villain, P. Kintz : *Forensic Sci. Int.*, **170**, 189 (2007).
- 59) B. K. Charles, J. E. Day, D. E. Pollins, D. Andrenyak,

- W. Ling, D. G. Wilkins : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 412 (2003).
- 60) D. E. Pollins, D. G. Wilkins, G. G. Krueger, M. P. Augsburg, A. Mizuno, C. O'Neal, C. R. Borges, M. H. Slawson : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 545 (2003).
- 61) T. Cairns, V. Hill, M. Schaffer, W. Thistle : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 97 (2004).
- 62) R. Kronstrand, I. Nyström, J. Strandberg, H. Druid : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 183 (2004).
- 63) C. Giroud, K. Michaud, F. Sporkert, C. Eap, M. Augsburg, P. Cardinal, P. Mangin : *J. Anal. Toxicol.*, **28**, 464 (2004).
- 64) T. Cairns, V. Hill, M. Schaffer, W. Thistle : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 175 (2004).
- 65) H. Druid, J. J. Strandberg, K. Alkass, I. Nyström, F. C. Kugelberg, R. Kronstrand : *Forensic Sci. Int.*, **168**, 223 (2007).
- 66) A. S. Yazdi, Z. Es'haghi : *J. Chromatogr. A*, **1094**, 1 (2005).
- 67) G. Cooper, L. Wilson, C. Reid, D. Baldwin, C. Hand, V. Spiehler : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 581 (2003).
- 68) C. A. Chiriboga, L. Kuhn, G. A. Wasserman : *Neurotoxicol. Teratol.*, **29**, 323 (2007).
- 69) R. Gottardo, F. Bortolotti, G. De Paoli, J. P. Pascali, I. Mikšik, F. Tagliaro : *J. Chromatogr. A*, **1159**, 185 (2007).
- 70) K. Beránková, V. Habrdová, M. Balíková, P. Střejc : *Forensic Sci. Int.*, **153**, 93 (2005).
- 71) I. Nyström, T. Trygg, P. Woxler, J. Ahlner, R. Kronstrand : *J. Anal. Toxicol.*, **29**, 682 (2005).
- 72) E. Han, Y. Park, W. Yang, J. Lee, S. Lee, E. Kim, M. Lim, H. Chung : *Forensic Sci. Int.*, **161**, 124 (2006).
- 73) J. Y. Kim, K. S. Jung, M. K. Kim, J. I. Lee, M. K. In : *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **21**, 1705 (2007).
- 74) A. Miki, M. Katagi, H. Tsuchihashi : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 95 (2003).
- 75) T. Cairns, V. Hill, M. Schaffer, W. Thistle : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 137 (2004).
- 76) K. W. Phinney, L. C. Sander : *Anal. Bioanal. Chem.*, **378**, 144 (2004).
- 77) S. Nakamura, M. Tomita, M. Wada, H. Chung, N. Kuroda, K. Nakashima : *Biomed. Chromatogr.*, **20**, 622 (2006).
- 78) M. Wada, R. Kurogi, A. Kaddoumi, M. N. Nakashima, K. Nakashima : *Luminescence*, **22**, 157 (2007).
- 79) S. Nakamura, M. Wada, B. L. Crabtree, P. M. Reeves, J. H. Montgomery, H. J. Byrd, S. Harada, N. Kuroda, K. Nakashima : *Anal. Bioanal. Chem.*, **387**, 1983 (2007).
- 80) M. Fendrich, M. E. M. Amity, T. P. Johnson, A. Hubbell, J. S. Wislar : *Addict. Behav.*, **30**, 175 (2005).
- 81) D. W. Lachenmeier, L. Kroener, F. Musshoff, B. Madea : *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **17**, 472 (2003).
- 82) M. H. Huestis, R. A. Gustafson, E. T. Moolchan, A. Barnes, J. A. Bourland, S. A. Sweeney, E. F. Hayes, P. M. Carpenter, M. L. Smith : *Forensic Sci. Int.*, **169**, 129 (2007).
- 83) M. Bresson, V. Cirimele, M. Villain, P. Kintz : *J. Chromatogr. B*, **836**, 124 (2006).
- 84) J. P. Goullé, M. Chèze, G. Pépin : *J. Anal., Toxicol.*, **27**, 574 (2003).
- 85) K. A. Hadidi, J. K. Almasad, T. A. Nsour, S. A. Ragheib : *Forensic Sci. Int.*, **135**, 129 (2003).
- 86) J. Y. Kim, M. K. In, K. J. Paeng, B. C. Chung : *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **19**, 3056 (2005).
- 87) D. L. Caprara, J. F. Brien, U. Igbal, J. N. Reynolds, J. Klein, G. Koren : *Pediatric Res.*, **58**, 1158 (2005).
- 88) P. Kintz, M. Villain, A. Tracqui, V. Cirimele, B. Ludes : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 527 (2003).
- 89) T. Toyooka, A. Suzuki, T. Fukushima, M. Kato : *Anal. Biochem.*, **333**, 236 (2004).
- 90) M. Villain, M. Chèze, A. Tracqui, B. Ludes, P. Kintz : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 117 (2004).
- 91) G. Salquère, M. Bresson, M. Villain, V. Cirimele, P. Kintz : *J. Anal. Toxicol.*, **31**, 114 (2007).
- 92) J. S. Raul, V. Cirimele, B. Ludes, P. Kintz : *Clin. Biochem.*, **37**, 1105 (2004).
- 93) M. Klys, M. Scislowski, S. Rojek, J. Kolodziej : *Legal Med.*, **7**, 319 (2005).
- 94) P. Kintz, M. Villain, V. D. Toulet, B. Ludes : *J. Clin. Forensic Med.*, **12**, 36 (2005).
- 95) M. Chèze, G. Duffort, M. Deveaux, G. Pépin : *Forensic Sci. Int.*, **153**, 3 (2005).
- 96) M. Cheze, M. Villain, G. Pépin : *Forensic Sci. Int.*, **145**, 123 (2004).
- 97) M. Villain, M. Concheiro, V. Cirimele, P. Kintz : *J. Chromatogr. B*, **825**, 72 (2005).
- 98) P. Kintz, M. Villain, M. Chèze, G. Pépin : *Forensic Sci. Int.*, **153**, 222 (2005).
- 99) P. Kintz, M. Villain, V. Cirimele : *J. Anal. Toxicol.*, **30**, 400 (2006).
- 100) M. Villain, C. Tournoud, F. Flesch, V. Cirimele, P. Kintz : *J. Chromatogr. B*, **842**, 111 (2006).
- 101) M. W. F. Nielen, J. J. P. Lasaroms, P. P. J. Mulder, J. van Hende, J. A. van Rhijn, M. J. Groot : *J. Chromatogr. B*, **830**, 126 (2006).
- 102) I. Martin, M. Á. L. Vilchez, A. Mur, Ó. G. Alger, S. Rossi, E. Marchei, S. Pichini : *Ther. Drug Monit.*, **29**, 127 (2007).
- 103) P. Kintz, M. Villain, Y. Barguil, J. Y. Charlot, V. Cirimele : *J. Anal. Toxicol.*, **30**, 454 (2006).
- 104) D. G. Wilkins, A. Mizuno, C. R. Borges, M. H. Slawson, D. E. Rollins : *J. Anal. Toxicol.*, **27**, 149 (2003).
- 105) L. Fanton, F. Bévalot, P. Schoendorff, C. L. Meur, Y. Gaillard, D. Malicier : *J. Forensic Sci. Int.*, **52**, 221 (2007).
- 106) A. Toriba, Y. Kuramae, T. Chetiyankornkul, R. Kizu, T. Makino, H. Nakazawa, K. Hayakawa : *Biomed. Chromatogr.*, **17**, 126 (2003).

Hair Analysis of Drugs of Abuse

Kenichiro NAKASHIMA¹

¹ Division of Analytical Research for Pharmacoinformatics, Department of Clinical Pharmacy, Course of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, 1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8521

(Received 24 April 2008, Accepted 12 June 2008)

The abuse of drugs is increasing and causing serious social problems world wide. The development and application of analytical methods of drugs of abuse are very important for the prediction of and protection from the risk to human health. On the other hand, analyses of biological samples, such as blood and urine are requisite to elucidate the use of drugs. Among the biological matrices, hair is valuable and includes intake information of the drug for a long period. Because the history of hair analysis is relatively new, along with the development of analytical instruments, practical and valuable methods for analysis of drugs of abuse have been developed. Now, these methods have been utilized in such fields as forensic science and clinical chemistry. In this review, the history and significance of hair analysis are discussed, and recently reported application cases are introduced.

Keywords : drugs of abuse ; hair analysis ; GC/MS ; LC/MS ; immunoassay ; forensic science.