

【背景と目的】

ヒト臓器中の法医薬毒物分析は司法・行政解剖後すぐに、あるいは凍結保存した組織などで執り行われるのが通例であるが、剖検時に薬物使用が疑われず、その後の捜査により薬毒物の関与が判明し、剖検から数か月、数年が経過した後に薬物分析検査が求められることがある。そのような場合、分析対象はホルマリン固定で保存された状態の組織である場合が多く、分解・変性などホルマリンの作用を少なからず受けていると考えられる。

本研究の目的は、ホルマリン液と固定組織での薬物の分析法の確立、ホルマリン液中の薬物の安定性の検討、ホルマリン固定組織中および保存液中の薬物分析の実施により、ホルマリン固定後の薬物レベルの動向を明らかにし、分析値の解釈に関して新たなエビデンスを加えることである。

【材料と方法】

ホルマリン液と固定組織での薬物の分析法の検討：ホルマリン液(pH4.5-5.0、15%、緩衝なし)、ホルマリン固定肝および腎に薬物(クロルプロマジン・レボメプロマジン・プロメタジン・ブロマゼパム・ミルナシبران・メタンフェタミン・メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA))を一定量添加・抽出し、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)を行い、真度(Accuracy)、精度(Precision)、検出限界および回収率を求めた。

ホルマリン液中の薬物の安定性の検討：確立した分析法で、ホルマリン液に薬物を一定量添加し4℃で35日間あるいは室温で12か月間保存しその間の薬物濃度の変動を検査した。

固定組織中および保存液中の薬物分析：肝と腎を小片に分割し個別にポリチューブ内でホルマリン液に浸漬させ室温保存した。保存前と保存後1,3,6および13か月で同様に薬物分析を行った。臓器組織は司法解剖時に薬物検査目的で採取されGC-MSスクリーニングで薬物陽性のものを用いた。倫理的配慮については日本法医学会倫理綱領に従った。

【結果】

検討したホルマリン液および固定組織での分析法では、真度は15%未満、精度は腎のプロメタジンを除いて20%未満であった。検出下限はブロマゼパムとMDMAを除き0.03μg/mL、回収率は腎のレボメプロマジンを除き50%以上だった。

ホルマリン液中の薬物の安定性について、4℃ではいずれの薬物も35日後まで検出された。クロルプロマジン・レボメプロマジン・プロメタジン・メタンフェタミン・MDMAは35日後においても69-92%の濃度を維持した。ブロマゼパムは14日後に半減しミルナシبرانは期間中一定の傾向を示さなかった。室温ではいずれの薬物も3か月または12か月後まで検出された。メタンフェタミン濃度は12か月間安定だった。14日後にN-メチルメタンフェタミンと同様のマススペクトルをもつ化合物が検出された。MDMA濃度は1日後から顕著に減少した。ブロマゼパムとミルナシبران濃度は一定の傾向を示さず、これ以外の薬物の濃度は6週間までに32-47%に減少した。

ホルマリン固定により組織中の薬物濃度は減少したが13か月後までの保存期間中に必

ずしも経時的な減少傾向を示さなかった。肝ではクロルプロマジン、レボメプロマジンおよびプロメタジンは、1か月後に23–39%まで減少したがいずれの保存期間においても検出された。ブロマゼパムは13か月後には検出されず、ミルナシプランはいずれの期間でも検出されたが一定の傾向は示さなかった。腎では1か月後に、組織中より保存液中で薬物レベルは高値を示した。腎保存液ではいずれの薬物も肝保存液より速やかに薬物レベルが低下した。肝、腎ではメタンフェタミンとMDMAは検出されなかった。保存液中と組織中の薬物濃度の割合は、肝・腎で異なっていた。クロルプロマジンおよびレボメプロマジンのS-酸化物が3か月後以降の肝組織および肝保存液から検出された。

【考察】

ホルマリン液中のメタンフェタミンが12か月後まで検出されることが明らかになったが、保存液pHが酸性側であることに関連すると考えられた。MDMAの顕著な減少が保存液中でのメチル化によるものであれば保存温度が影響していると考えられた。

肝と腎ではそれぞれの薬物レベルに異なる傾向が見られた。保存液中の薬物濃度が組織中より高値を示す時期があることから保存液も重要な分析試料となり得ると考えられた。

S-酸化物はホルマリン保存期間の途中から肝のみに検出され、保存過程で薬物が分解したためと考えられた。薬物が検出されない場合にこれらの分解物が、生前の薬物摂取や曝露を反映する重要な分析対象となり得ると考えられた。

【結論】

ホルマリン液および固定組織での分析法を確立した。ホルマリン固定組織の薬物分析では、種々の臓器組織とその保存液について複数の保存時期での分解物を含めた薬物分析が行われることが重要と考えられた。