

臨床現場における薬毒物迅速検査システム（連載）

<その6> 15品目の簡便・迅速検査法の開発

技術センター 医学部等部門

医学科技術班 西田まなみ

1. はじめに

本シリーズの目的¹⁾で示したように、中毒の原因となる物質がわかれば適切な治療を施すことができるが、何を摂取（暴露）したのかわからないときには、患者の試料等から原因となる物質を分析する必要がある。迅速さが求められる医療現場では、簡便で迅速な検査法を用いて中毒原因物質の推定とある程度の量的な“あたり”をつけて、治療指針（診断）の一助とすることが求められている。これらの検査結果と治療法の積み重ねにより、同様な中毒が発生した際に有効な治療が可能となる。原因物質が推定できれば、確認試験と併せて定量を行い、時系列血液（血漿）濃度により適切な治療指針が得られる。治療薬物モニタリング（TDM）は歴史があるが、試料中の原因物質分析はまだ充分ではない。

中毒を起こす化学物質はわれわれの身の回りには数万とも言われているが、これらの物質をすべて分析することは不可能に近い。日本中毒学会分析委員会（旧分析のあり方検討委員会）では、1）死亡例が多い中毒、2）分析が治療に直結する中毒、3）臨床医から分析依頼の多い中毒の観点から、分析結果が治療に役立つとされる中毒原因物質15品目（1.メタノール、2.バルビタール系薬物、3.ベンゾジアゼピン系薬物、4.三・四環系抗うつ薬、5.メタンフェタミン、6.アセトアミノフェン、7.サリチル酸、8.ブロムワレリル尿素、9.有機リン系農薬、10.カーバメート系農薬、11.パラコート、12.グルホシネート、13.青酸化合物、14.ヒ素、15.テオフィリン）を提言²⁾した。この提言を受け、著者らは高額な分析機器を使用せず

に誰もが入手可能な市販の検査キットを組み合わせ、生体試料中の中毒原因物質15種が迅速に検査できるように工夫³⁾した（写真1）。



図1 中毒治療に役立つ迅速検査法

2. 迅速検査法

上記15品目を高価な分析機器を用いずに使用する器具類が簡単に入手できる迅速な検査法として、市販されている検査キット（環境用、生体試料用など）を利用する。15品目検査用の試料として血清（アセトアミノフェン、テオフィリン）、全血（青酸化合物）および尿（上記以外）を用いる。

(1) メタノール

・北川式検知管；光明理化学工業（株）

本検知管はメタノールが酸性条件下でクロムを還元する反応を利用したもので、黄色から淡青色へと変色することによって確認できる。この反応はメタノールに特異的な反応ではなく、他のアルコール類、エーテル類、エステル類などの還元作用を有する化合物によっても起こり、見かけ上の検査値が高くなる。従って、メタノールの特定にはガスクロ

マトグラフでの分析が必要となる。

- (2) バルビタール系薬物
- (3) ベンゾジアゼピン系薬物
- (4) 三・四環系抗うつ薬
- (5) メタンフェタミン

・トライエージ (Triage[®]) ; シスメックス(株)

Triage で検出できる薬物は、フェンシクリジン (PCP), ベンゾジアゼピン類 (BZO), コカイン類 (COC), アンフェタミン類 (AMP), 大麻類 (THC), オピエート類 (OPI), バルビツール酸類 (BAR), 三環系抗うつ薬類 (TCA) の8種である。金コロイド粒子免疫法に基づくイムノアッセイ法で、化学的に標識した薬物と尿中に存在する薬物との抗体に対する競合反応を利用している。

- (6) アセトアミノフェン

・アセトアミノフェン検出キット ; 関東化学(株)

血清中アセトアミノフェンの迅速検査キットがなかったことから、著者らが開発 (特願2002-154713) し、関東化学(株)から販売している (写真2)。試料中のアセトアミノフェンを酸加水分解して *o*-アミノフェノールとする。生成した *o*-アミノフェノールはアルカリ性下でフェノール系化合物と反応してインドフェノール (青色) を形成することが知られている。この反応を利用し、臨床現場において簡便な操作で検査できるようにキット化したものである。



図2 検出キットと反応結果
有機リン系農薬検出キット (上)
アセトアミノフェン検出キット (下)

- (7) サリチル酸

・塩化第二鉄反応

・北川式検知管 ; 光明理化学工業 (株)

フェノール性の水酸基は塩化第二鉄と反応して赤褐色になることが知られている。サリチル酸も分子内にフェノール性の水酸基を有していることから、同様に反応をして赤褐色となる。本反応はフェノール性の水酸基を有する化合物に起こり、サリチル酸に特異的なものではない。サリチル酸の検査には5%塩化第二鉄水溶液を用いるが、急ぎの検査にはその都度、試薬調整をしなくても良いように検知管とした。

- (8) ブロムワレリル尿素

- (9) 有機リン系農薬

・有機リン系農薬検査キット ; 関東化学(株)

尿中の有機リン系農薬の迅速検査キットについても、開発 (特許第2952359号) し、販売している (写真2)。4-(4-ニトロベンジル)ピリジン (NBP) は、薄層クロマトグラフィーでの有機リン系農薬の呈色試薬として利用されている。本キットは水溶液の状態では有機リン系農薬とNBPとが反応し、検査試料中に含まれている有機リン系農薬を検出できるように改良したものである。検査試料中に有機リン系農薬が含まれていると、ピンク色～赤紫色に変色するが、一部の有機リン系農薬では着色しないものもある。有機リン系農薬検査キットによってブロムワレリル尿素も同様に呈色するが、両者の区別はコリンエステラーゼ阻害活性の有無により判別する。

- (10) カーバメート系農薬

・コリンエステラーゼ阻害活性キット ; 和光(株), チッソ(株)

検査紙に含まれている基質が酵素 (コリンエステラーゼ) と反応して分解され、青色色素が生成する反応を利用したものである。検査試料中にカーバメート系農薬などのコリン

エステラーゼの阻害活性を有する化合物が存在すると、コリンエステラーゼの働きを抑えて基質が分解されなくなり、青色色素が生成されない。

(11) パラコート

- ・ハイドロサルファイトを用いる還元反応
- ・北川式検知管；光明理化学工業(株)

パラコートはアルカリ性の水溶液中でハイドロサルファイトなどの還元剤によって還元を受けると青色に変化する。この反応を利用し、尿などの検査試料にハイドロサルファイト含有の水酸化ナトリウム水溶液を加えると、尿中に存在するパラコートが確認できる。パラコートと類似の化合物であるジクワットも検出可能であるが、パラコートと異なり緑色に変色する。尿中のパラコートをアルカリ性としてハイドロサルファイトで青色に着色するが、試薬の酸化により呈色しないことがある。ガラス管に封入した検知管により空気を遮断し、いつでも安心して利用できるようにした。

(12) グルホシネート

- ・バスタ定性キット；アベンティス・クロップ・サイエンス・ジャパン
- ・薄層クロマトグラフ法（ニンヒドリン反応）

グルホシネートはその分子内にアミノ酸の構造を有しているため、アミノ酸特有の呈色反応であるニンヒドリンによって呈色する。これを利用して、ペーパークロマトグラフ法により生体成分と分離後、ニンヒドリンを噴霧することによってグルホシネートを検出できる。しかし、ペーパークロマトグラフ法では結果が判明するまでに2時間を要し、救急医療現場での検査には利用困難である。本検査ではより短時間で検査可能な薄層クロマトグラフ法を利用し、グルホシネートの検査を行う。

(13) 青酸化合物

- ・北川式検知管；光明理化学工業(株)

本検知管は血液中のシアンを検出する検知管である。分離管に注入された血液からシアン化水素を分離し、検知管に充填されているpH指示薬の変色によってシアンを検出するものである。検知管の変色域（長さ）は血液中のシアン濃度と相関性があることから、定量も可能である。

(14) ヒ素

- ・Mercoquant Arsen Tests；関東化学(株)

ヒ素は酸性条件下で加熱することによって銅に付着する。また、加熱することで気体となる（昇華）性質をもっている。本検査では試料中のヒ素を銅板に付着させて生体成分から分離し、銅板のヒ素を昇華させて再度分離する。再分離したヒ素を塩酸で溶解させてキットの検査試料とする。キット付属の試薬を加えることでヒ化水素（アルシン，AsH₃）が生成する。これが試験紙の反応部分に含まれている臭化水銀（Ⅱ）と反応し、黄茶色のハロゲン化ヒ素水銀錯体を形成することにより、ヒ素化合物の確認が可能となる。

(15) テオフィリン

- ・アキュメータ・テオフィリン；日研化学(株)
- アキュメータ・テオフィリンは酵素免疫クロマトグラフ法を利用しており、血中テオフィリン濃度を簡便に測定できる。

3. 検査結果の検証

前記の(1)メタノール検査では、試料を加熱して気化した物質をメタノール検知管で検知する方法であるが、エチルアルコールも同時に検出される。飲酒とメタノール中毒の区別はできず、検査試料中に揮発性物質があるという程度に留めておくことが必要である。迅速検査法で陽性結果が得られても必ず確認検査が必要である。

4. 確認および定量

一般に薬毒物を分析する際に、いわゆる生体

試料成分から中毒原因物質を抽出し、純化した後に分析機器で分析する。原因物質を正確に分析するためには特性に合った機器を用いる（図1）。紙面の関係で機器による分析法は省く。

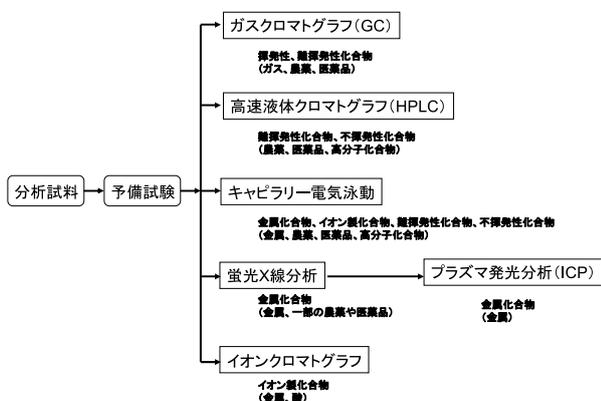


図3 薬毒物分析の流れ

5. 参考文献

- 1) 西田まなみ, 広島大学技術センター報告集, 1, 96-105, 2005.
- 2) 吉岡敏治, 郡山一明, 植木真琴他5名 薬毒物分析の指針に関する提言, 中毒研究, 12, 437-441, 1999.
- 3) 奈女良 昭, 西田まなみ, 屋敷幹雄他, 中毒治療に役立つ迅速検査法. じほう, 2005.

6. 謝辞

このシステムは広島大学大学院医歯薬学総合研究科法医学, 屋敷幹雄先生, 奈女良昭先生のご協力により構築したものであり, 深謝致します。