POSITIVE-AND NEGATIVE-ION MASS SPECTROMETRY AND RAPID CLEAN-UP OF 19 PHENOTHIAZINES

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石川, 安信 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1359

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第　８２号	学位授与年月日	平成　２年　２月　９日
氏　　名	石　川　安　信		
論文題目	POSITIVE-AND NEGATIVE-ION MASS SPECTROMETRY AND RAPID CLEAN-UP OF 19 PHENOTHIAZINES (19 種類のフェノチアジン系薬物の正イオン、負イオン質量分析と迅速分離法)		

医学博士　石川安信

論文題目

POSITIVE- AND NEGATIVE-ION MASS SPECTROMETRY AND RAPID CLEAN-UP OF 19 PHENOTHIAZINES

（19種類のフェノチアジン系薬物の正イオン、負イオン質量分析と迅速分離法）

論文の内容の要旨

法医実務上、精神神経用剤を検出同定しなくてはならないケースによく遭遇する。向精神薬等としてよく使用されるフェノチアジン類19種類について、正イオン電子衝撃（PIEI）法、正イオン化学イオン化(PICI)法および負イオン化学イオン化（NICI）法によってスペクトルを測定し比較検討を行った。さらに、生体試料からの抽出、ガスクロマトグラフィー（GC）の条件および選択イオン検出（SIM）法による感度試験についても検討を加えた。

〔方法〕質量分析法としてはJMS-D300による直接導入法を用いた。測定条件は加速電圧3kV、イオン化電流300μA、セパレーター温度280℃、イオン源温度220℃とし、PIEI法ではイオン化電圧70eV、PICI法およびNICI法では200eVである。化学イオン化法の反応ガスはメタンを用い、イオン化室圧力を1 Torrとした。GCはHP-17　10m×0.53mm(i.d.)ワイドボアキャピラリーカラムを用い昇温分析を行なった。

〔結果〕PIEI法ではフェノチアジン核（M-R_1）、M-R_1+1および側鎖（R_1）によるピークがみられ、特にR_1によるイオンはグループ特異性を示し、N基に対するβ位での開裂によるm/z 58、72、113、143に大きなピークを示した。PICI法では〔M+1〕$^+$が全てに現われ、側鎖に（N-methylpiperazinyl）propylを有するとm/z 99が特徴的であった。NICI法ではフェノチアジン核2位に塩素を持つと、m/z 35が大きなピークを示した。側鎖の（N-methylpiperazinyl）propylによるm/z 98、115もみられた。

生体試料からの抽出はSep-Pak C_{18}カートリッジを用い、ワイドボアキャピラリーカラムによる200℃から280℃までの昇温分析により13種類の化合物を検出した。側鎖に水酸基があると検出できなかった。無極性SPB-1カラムではSep-Pak C_{18}カートリッジ由来の妨害ピークが出現したが、中極性HP-17カラムを用いることにより分離よく検出できた。回収率は60％以上であった。SIM法によるクロルプロマジン、レボメプロマジンおよびペラジンの検出限界はPIEI法でそれぞれ注入量で50pg、100pgおよび2ngでありPICI、NICI法ではさらに感度は低下した。

〔考察〕19種類のフェノチアジン類についてPIEI法、PICIおよびNICI各法によりマススペクトルを測定し、そのフラグメンテーションの規則性についても解析を行なった。従来数種類のこれら薬品に関する報告はあるが、今回のように多種類を系統的に研究したものはない。しかもSep-Pak C_{18}カートリッジにより前処理を行ない、ワイドボアキャピラリーカラムを用いたものは本報告が最初である。

未知化合物の分析には操作の煩雑さを避けるために、誘導体化することなく同定することが望まれていた。ワイドボアキャピラリーカラムを使用することによって、フェノチアジン19種類中13種類が検出され、分離も良好であった。これはワイドボア法では流速が速く、吸着も少なく、保持時間が短いことによるものであろう。

法医学の領域では薬剤の同定、スクリーニングが重要である。フェノチアジン核によるm/z 198、232および塩素によるm/z 35はスクリーニングのよい指標となり得ると思われる。

論文審査の結果の要旨

近年使用される薬物の種類が著しく増加している状況から、法医実務上でも、極めて多数の可能性の中から試料中の薬物を迅速確実に特定することが要求される。申請者は、ヒダントインおよびその類似化合物（副論文）に続いて、フェノチアジン系薬物の迅速確実なスクリーニング法について検討を行った。

1. 17種のフェノチアジン誘導体およびそれらと類似化学構造を持つ薬物2種の質量分析におけるイオン化法を比較検討した。正イオン化学イオン化（PICI）法は全てにおいて擬分子イオンを与え、また側鎖に（N-methylpiperazinyl）propyl基を持つ場合には特徴的なm/z 99を与えた。正イオン電子衝撃（PIEI）法はフェノチアジン核および側鎖に由来するフラグメントイオンを与え、またフェノチアジン側鎖N基に対するβ位の開裂による顕著なピークを示した。負イオン化学イオン化（NICI）法では、フェノチアジン核2位に塩素を持つ薬物ではm/z 35を、また側鎖（N-methylpiperazinyl）propyl基由来のm/z 98, 115を示した。

2. 尿中または血漿を試料とする際の前処理法としてSep-Pak C_{18} を使用する簡便で迅速な方法を開発した。前処理操作を経た試料のガスクロマトグラフィーでの回収率は、尿中の薬物で90％以上、血漿中の薬物で60％以上であった。

3. 試料導入部のガスクロマトグラフィーのカラム選択と分析条件の検討を行った。無極性液相のSPB-1と中極性液相HP-17のワイドボアキャピラリーカラムにつき比較検討を行った。前者ではSep-Pak C_{18} より混入した妨害ピークが認められたが、後者ではその干渉がなく、比較的極性の高い6種類を除いた13種類の薬物のピークにつき良好な分離を得た。PIEIイオン化法で、選択的イオンモニタリングを行なった場合の検出限界は、クロルプロマジン50 pg、レボメプロマジン100 pg、およびペラジンで2 ngであった。

申請者の論文は、法医学の実際面を念頭におきつつ、一連の薬物についてスクリーニング法を組織立てて検討し、且つ、手技の迅速化、簡便化を企てて成果を上げた点で評価される。申請者による以上の成果の発表に際し審査員より以下の質疑が出された。

(1) 質量分析計で得られたピークパターンの再現性を検討する方法論
(2) 化学イオン化法でのクラスターイオン生成について
(3) 分析条件での熱分解についての配慮
(4) 生体試料からの回収実験における添加条件
(5) 異性体の分離同定について
(6) Sep-Pak C_{18} を使用する利点、使用時の前処理、流量等の配慮
(7) ガスクロマトグラフィーで検出されなかった薬物の性質とスクリーニング上の取り扱い。
(8) スクリーニング実施上の作業の流れ、所要時間等について

これらの質疑に対する回答は概ね的確で、研究に対する申請者のすぐれた力量と今後検討されるべき課題への深い洞察を示した。以上の審査の結果、本論文は学位授与にふさわしい内容を備えたものであると全員一致で判定した。

論文審査担当者　主査　教授　西村顯治
副査　教授　浅野稔　副査　教授　藤井喜一郎
副査　教授　藤瀬裕　副査　講師　松島肇