



法中毒学における負イオン化学イオン化質量分析の有用性

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本法中毒学会 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 修 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1671

招待講演 I - 1

法中毒学における負イオン化学イオン化質量分析の有用性

浜松医大 鈴木 修

USEFULNESS OF NEGATIVE ION CHEMICAL IONIZATION
MASS SPECTROMETRY IN FORENSIC TOXICOLOGY

OSAMU SUZUKI

Department of Legal Medicine
Hamamatsu University School of Medicine

1. はじめに

負イオン化学イオン化 (NICI) 質量分析 (MS) の歴史は特に新しいというわけではなく、1975年頃まで余り注目されなかった。その後少しずつNICI MSに関する論文が出始め、現在ではかなり多く見受けられるようになった。法中毒学における報告に関しては1978年RyhageとBrandenbergerによるphenothiazine類に関するもの¹⁾が最初である。私共の研究室でも1980年頃よりNICI MSの研究を開始したが、当初国産の機器に種々の問題があり、随分苦勞したものであるが、どうにかそれらを克服してかなりのデータを蓄積する事ができた。今回の報告では私共の得た成績を中心にNICI MSの法中毒学における利点と限界を論じてみたい。

2. barbiturats と hydantoin 類

barbituratesは法中毒学上最もよく問題となる薬剤である。本剤のNICI MSに関してJonesとWhitehouseの詳細な報告がある²⁾。彼等は30種類のbarbituratesを検討した結果、側鎖除去による共通ピークと、アミド基 $[\text{NCO}]^-$ による $m/z 42$ のピークが特徴的であり、従ってこのピークが検体中にbarbituratesが存在するかしないか検定するのに有用であるとしている。私共はbarbituratesと構造的に類似している7種類のhydantoin類につきNICI MSを試みたところ³⁾、phenytoinの場合 $m/z 44 [\text{H}_2\text{NCO}]^-$ に強い負イオンを認めた。7種類のhydantoin類のうち4種に $m/z 42$ 、3種に $m/z 44$ のピークを示した。従ってこれらもhydantoin類の見当づけに有用であるものと思われる。NICI MS法の感度を正イオン電子衝撃 (PEI) 法と正イオン化学イオン化 (PICI) 法と比較したところ、NICI法はむしろ感度が低かった。

3. benzodiazepine 類 と benzophenone 類

benzodiazepine類はマイナートランキライザーとして最も広く使用されており、世界のベストセラーといえる。私共は24種類のbenzodiazepine類を集め、NICIマスマスペクトルを測定し、PEIとPICI法と比較した⁴⁾。本薬剤構造中にはハロゲンもしくはニトロ基を有しているものが多いが、イオン化室1 Torrではニトロ基やFによるピークは出現せず、もっぱらC1やB1のハロゲンピークが出現した。特にB1については必ず基準ピークとなって現われた。その他 $[\text{M}+15]^-$ が多くの薬剤で認められたが、特に法中毒学上有用となるピークは出現せず、benzodiazepine類中の類似構造を示唆するピークはむしろPEIやPICIマスマスペクトル中に認められた。例えばPEI法では $m/z 56$ と 70 はそれぞれoxazolo-とmethyloxazo-benzodiazepinesに特徴的なピークであった。感度的にもNICI法ではPEI法より優れているということではなく、ほぼ同等であった。

benzodiazepine類は尿中には抱合体として排泄されるものが多い。従って抱合体やその他のbenzodiazepine代謝物を簡便に検出するには、塩酸中で熱し、加水分解し、生成するbenzophenone類

を検出する方法が広く行なわれている。そこで私共は14種類のbenzophenone類をbenzodiazepine類から合成し、各マススペクトルを測定し、比較検討を行った⁵⁾。イオン化室圧1 TorrにおいてNICIスペクトルは一般的に非常に単純であり、分子負イオンのみ出現するものが多く認められた。イオン化室圧0.01 Torrでは分子負イオンが多少小さくなり、その代わりハロゲンやニトロ基ピークが出現してくる。感度的にも分子負イオンを用いればPIEIやPICl法よりかなり優れていることが期待でき、定量的な感度試験を現在行っているところである

4. butyrophenone 類

butyrophenone 系薬剤はメージャートランキライザーとして主に精神分裂病治療薬としてよく用いられている。本剤についても10種類について検討を行った⁶⁾。イオン化室圧1 Torrでは一般にそのNICIスペクトルは単純で $[M-1]^-$ 擬分子負イオンが基準ピークとして出現するものが多かった。イオン化室圧0.01 Torrでは擬分子ピークがやはり小さくなり、F、Cl等のハロゲンピークが出現しやすくなった。感度的にはNICI法のそれは、PICl法とはほぼ同程度でありPIEIより多少優れているものと思われる。NICIスペクトルではbutyrophenone 類に特徴的なピークはさほど認められなかったが、イオン化室圧0.01 Torrにおいて、フッ化フェニル基に相当する m/z 95の負イオンが唯一特徴的であった。

5. phenothiazine 類と三環系抗うつ剤類

phenothiazine 類は精神分裂病治療薬として最も代表的な薬剤である。RyhageとBrandenberger¹⁾は8種類のphenothiazine 類のNICIマススペクトルを測定したが、私共は19種類の薬剤についてPIEI, PICl, NICIマススペクトルを測定し、その開裂様式を解析した⁷⁾。

NICIスペクトルでは分子から側鎖がはずされ、phenothiazine 核による負イオンが出現したが、同様のピークはPIEIスペクトルでも認められた。その他イオン化室圧1 Torrではphenothiazine 類に結合したハロゲンのうちFは出現せず、Clのみが出現した。分子負イオンや擬分子負イオンも出現したが、一般に小さかった。NICI法における感度も、PIEI, PICl法に比べて決して優れてはいなかった。

phenothiazine 類と比較的類似構造を有する三環系抗うつ剤8種類に関しても検討を行った⁸⁾。予期に反して、そのNICIマススペクトルはphenothiazine 類とは随分異なっていた。すなわち、強い $[M-1]^-$ ピークが多くの薬剤について認められたが、本薬剤のNICI法における感度はさほどよくなかった。

6. 有機リン剤

毒物劇物取締法により特定毒物に指定されている有機リン剤は現在禁止されているが、普通物に分類されている有機リン剤は広く使用されており、その種類も多く、これらを服用して自殺するケースがよく経験される。有機リン剤の検出にはNICI MSが最適と思われる。私共はマラチオン⁹⁾とPAAP¹⁰⁾の分析にNICI MSを利用し好成績を得ている。NICIマススペクトルで有機リン剤は群特異性の1本の強いピークを与え、他のピークは殆ど現われないことが多い。マラチオンもPAAPも同様にDimethylphosphorodithioatesの群に入るので一樣に m/z 157の負イオンピークが出現する。このピークはtotal ion currentの60%以上も占め、極めて強く、selected ion monitoring(SIM)で検出すると

注入量 30 ng でも十分に検出可能である。PIEIとPICI法におけるSIMと比較してもはるかに感度が高かった。但し、群特異的ピークは、それが有機リン剤である可能性を示唆し、どの群の有機リン剤であるかの情報を与えてくれるが、群に属するどの有機リン剤であるか、最終的な同定を行うことはできない。これにはPIEIマススペクトルによる同定が必要である。従って有機リン剤である可能性の強い場合には、まずNICIマススペクトルを測定し、可能性のある薬剤を絞り、PIEI法で同定するのが最もよいと思われる。表1にNICI法による群特異性ピークと、各群に属する各種の有機リン剤の分子量を示した。PIEIやPICIマススペクトルでは分子イオンがでる場合が多いので、群特異性負イオンピークと分子量で特定の有機リン剤の見当をつける事ができる。

Table 1. Identification of organophosphate pesticides with their group-specific anions and molecular weights

Group structure	Group specific anion (m/z)	Molecular weight: compound
Dimethylphosphates $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{P-O} \diagup \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	125	220: DDVP (dichlorvos), 330: dimethylvinphos 364: CVMP (tetrachlorvinphos) 378: BRP (naled)
Dimethylphosphorothionates $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{P-O} \diagup \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	141	243: CYAP (cyanophos), 260: ESP 277: MEP (fenitrothion), 278: MPP (fenthion) 287: vamidothion, 305: pyrimiphos methyl 321: chlorpyrifos methyl
Dimethylphosphorodithioates $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{P-S} \diagup \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	157	229: dimethoate, 246: thiometon 257: formothion, 260: isothiate 281: menazon, 302: DMTP (methidathion) 317: PMP (phosmet), 320: PAP (phenthoate) 330: malathion
Diethylphosphates $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \diagdown \text{P-O} \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	153	358: CVP (chlorfenvinphos)
Diethylphosphorothionates $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \diagdown \text{P-O} \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	169	304: diazinon, 313: isoxathion 314: ECP (dichlorfenthion) 340: pyridafenthion, 349: chlorpyrifos
Diethylphosphorodithioates $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \diagdown \text{P-S} \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	185	274: disulfoton, 329: mecarbam 367: phosalone, 384: ethion 393: dialifor
Others	—	183: acephate, 216: salithion 256: DEP (trichlorfon), 288: IBP 303: cyanofenphos, 304: propaphos 310: EDDP, 323: EPN 328: prothiophos, 346: EPBP 397: SAP

7.まとめ

NICI MS の利点は次の様である。1) フラグメンテーションが単純で解釈が容易な場合が多い。2) PEI や PICI スペクトルと異なった情報を与える。3) 高感度を得る場合がある。4) 類似物質に共通な subunit によるピーク、もしくは群特異性のピークを与える場合がある。5) ハロゲン基やニトロ基による強いピークが現われる事が多い。6) スペクトルや SIM においてバックグラウンドが低く、従って前処理操作を簡略化してさしつかえない場合がある。しかし、これらの利点は、対象とする薬毒物によって随分状況が変わってくる。私共の検討した各種向精神薬類において、NICI法における感度は一般に優れておらず、薬剤に特徴的な負イオンピークの出現もさほど多くなかった。ただハロゲンやニトロ基の検出にはNICI法は特に卓越しているといえる。有機リン剤においてはNICI法による感度が特に優れているが、最終的な同定はPEI法に頼る必要がある。最近の新しいGC/MS機種にはNICI検出器が装着されているものが多くなり、NICI法が一般的に使用されるようになりつつある。従って、各薬物、毒物検出において、PEI、PICI、NICI法の各々の特徴を把握し、各法を上手に駆使する事が大切であると思われる。

SUMMARY

Negative in chemical ionization (NICI) mass spectrometry (MS) was studied on neuropsychopharmaceuticals such as hydantoins, benzodiazepines, butyrophenones, phenothiazines and tricyclic antidepressants and on organophosphate pesticides. NICI MS was not so excellent in sensitivity and in the appearance of characteristic group-specific peaks; but excellent in detecting nitro- or halogen-groups, for the neuropsychopharmaceuticals. The sensitivity in the NICI mode was very high for the organophosphate pesticides, but final identification of the poison should be achieved by the positive electron impact MS. The screening and identification of each toxic substance should be made by understanding and utilizing advantages of each MS mode in forensic science practice.

8.文献

- 1) R. Ryhage and H. Brandenberger, *Biomed. Mass Spectrom.*, 5, 615 (1978).
- 2) L. V. Jones and M. J. Whitehouse, *Biomed. Mass Spectrom.*, 8, 231 (1981).
- 3) Y. Ishikawa, O. Suzuki, H. Hattori, T. Kumazawa and T. Takahashi, *Z. Rechtsmed.*, submitted.
- 4) H. Hattori, O. Suzuki, K. Sato, Y. Mizutani and T. Yamada, *Forensic Sci. Int.*, submitted.
- 5) O. Suzuki, H. Hattori, M. Asano, T. Takahashi and H. Brandenberger, *Z. Rechtsmed.*, in press (1987).
- 6) H. Hattori, O. Suzuki and H. Brandenberger, *J. Chromatogr.*, 382, 135 (1986).
- 7) Y. Ishikawa and O. Suzuki, in preparation.
- 8) O. Suzuki, H. Hattori, M. Asano and H. Brandenberger, *Z. Rechtsmed.*, 97, 239 (1986).
- 9) O. Suzuki, H. Hattori and M. Asano, *Z. Rechtsmed.*, 94, 137 (1985).
- 10) H. Hattori, O. Suzuki and M. Asano, *Med. Sci. Law*, 26, 263 (1986).