

1,4-ブタンジオール及びガンマブチロラク톤の ガスクロマトグラフ質量分析計による簡易測定法の検討

近藤 博文 浅井 紀夫

Examination of a Simplified Analytical Method to Identify 1,4-Butandiol and Gamma-Butyrolactone Using Gas Chromatograph-Mass Spectrometry

Hirofumi KONDOH Norio ASAI

1,4-ブタンジオール (1,4-BD) 及びガンマブチロラク톤 (GBL) は広く工業用途に用いられている。両化合物とも、大量に摂取すると、嘔吐、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の症状を呈し、死亡例も報告されている。規制薬物に指定している国もあり、我が国においても、濫用目的の使用による健康被害が懸念されている。そこで、本研究では1,4-BD及びGBLの簡易測定法開発を目的とし、シリカモノリス捕集剤及び高極性キャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) による測定法を検討したところ、1,4-BDについては0.1% (v/v) オーダーの、GBLについては0.01% (v/v) オーダーの測定が可能であることがわかった。開発したシリカモノリス捕集剤及び高極性キャピラリーカラムを用いた測定法は、危険ドラッグ等の濫用薬物の他、健康危機管理事象等における有害化学物質に対する簡易スクリーニング法として適応が期待できる。

キーワード：1,4-ブタンジオール、ガンマブチロラク톤、シリカモノリス捕集剤、高極性キャピラリーカラム、ガスクロマトグラフ質量分析計

Keywords：1,4-Butandiol, Gamma-butyrolactone, Silica monolithic absorbent, High polarity capillarycolumn, Gas chromatograph-mass spectrometry

はじめに

1,4-ブタンジオール (1,4-BD) は主にポリウレタン弾性繊維の原料等として、また、ガンマブチロラク톤 (GBL) は、接着剤や塗料の剥離剤として、いずれも広く工業用途に用いられている。1,4-BD 及び GBL は摂取すると麻薬指定されているガンマヒドロキシ酪酸 (GHB) に代謝され、中枢神経系に対し抑制作用を示す。大量に摂取すると、嘔吐、意識障害、呼吸抑制、昏睡等の症状を呈し、死亡例も報告されており、海外においては、規制薬物に指定されている^{1,2)}。

1,4-BD の GHB への代謝は、アルコール脱水素酵素 (ADH) 及びアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) が関与している³⁾。日本人は ADH 及び ALDH の活性が低い人の割合が高いことが知られている。また、1,4-BD 自身がアルコール様の薬理作用を有するとの報告がある^{4,5)}。そのため、日本人が1,4-BDを濫用目的で大量に摂取した場合、重篤な症状が現れるおそれがある。

1,4-BD 及び GBL は、オクタノール/水分係数がそれぞれ $\log P_{ow} = -0.83$ 、 $\log P_{ow} = -0.57$ と極性が高く、ジュースやアルコール飲料等に溶解し濫用されること^{1,2)} から、本研究では、1,4-BD 及び GBL の水溶液を対象とした簡易測定法の開発を目的とし、シリカモノリス捕集剤及び高極性キャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) による測定法を検討した。

シリカモノリス捕集剤は、シリカ骨格に細孔を持つ表面積の大きい高純度シリカゲルであり、このシリカモノリス捕集剤を使用する濃縮・抽出方法は Monolithic Material Sorptive Extraction (MMSE) 法とよばれ、ジーエルサイエンス株式会社から MonoTrap という商品名で市販されており、食品の香気成分分析等に用いられている^{6,7)}。

材料と方法

1. 標準品及び試薬

標準品は1,4-BD及びGBL (東京化成工業株式会社製、純度99%以上)を用いた。アセトンは残留農薬測定用 (和光純薬工業株式会社製)を用いた。塩化ナトリウムは試薬特級 (和光純薬工業株式会社製)を550℃、5時間前処理したものを用いた。

2. 試験溶液の調製

GC-MSの測定条件を検討するため、1,4-BD及びGBLをそれぞれアセトンに溶解し1000 mg/L及び10 mg/Lアセトン溶液を調製した。

また、実際の検体を想定し、1,4-BD 1 mLにGBL 1 mLを加え、超純水を用いて1% (v/v) 混合水溶液及び0.01% (v/v) 混合水溶液を調製した。

3. 試験溶液の前処理

MonoTrap キット (ジーエルサイエンス株式会社製)を用い、2. で調製した1% (v/v) 及び0.01% (v/v) 混合水溶液を

(平成29年12月18日受理)

以下のとおり前処理した。捕集用の 40 mL ガラス容器に 1% (v/v) 混合水溶液又は 0.01% (v/v) 混合水溶液を 20 mL 採取し、6g の塩化ナトリウムを加えた後、活性炭含有タイプの捕集剤である DCC18 を一枚加え密栓した後、振とう式恒温水槽で 60℃、1 時間振とうした。捕集剤を取り出し、セルロースティッシュで余分な水分を除去後、捕集剤を抽出専用容器中で、LC-MS 用メタノール（和光純薬工業株式会社製）約 0.3 mL、アセトン約 0.5 mL で、それぞれ 5 分間超音波抽出し、得られた抽出溶液をアセトンで 1 mL とした。

4. GC-MS による測定

2. 及び 3. で調製した試験溶液を、以下の条件にて GC-MS により測定を行った。ガスクロマトグラフはアジレント 6850N (アジレントテクノロジー製)、カラムは InertCap Pure-WAX (長さ: 30 m、内径: 0.25 mm、膜厚: 0.25 μ m、ジーエ

ルサイエンス株式会社製) を用いた。オープン温度は 50℃ で 2 分保持後、毎分 10℃ で 240℃ まで昇温し、2 分間保持した。キャリアガスはヘリウムを用い、毎分 1.0 mL のコンスタントフローとした。質量分析計は JMS-K9 (日本電子株式会社製) を用い、 $m/z = 30-150$ の範囲をスキャンし、イオン化電圧は 70eV であった。

結果及び考察

図 1 に 1,4-BD の 10 mg/L アセトン溶液の全イオン電流クロマトグラム (TICC) 及び保持時間 15.21 分におけるマススペクトルを示す。また、図 2 に GBL の 10 mg/L アセトン溶液の TICC 及び保持時間 12.11 分におけるマススペクトルを示す。1,4-BD 及び GBL は、良好な保持、分離及びピーク形状が得られ、GC-MS の測定が可能であることがわかった。

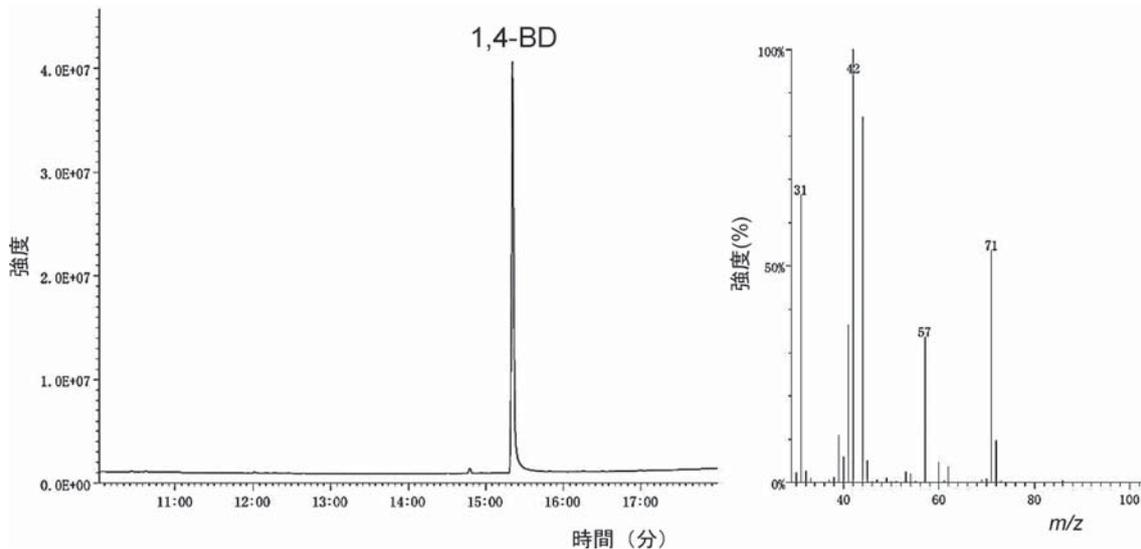


図 1. 1,4-ブタンジオール (1,4-BD) 10 mg/L (アセトン溶液) の全イオン電流クロマトグラム (スキャン範囲 $m/z = 30-150$) (左) 及び保持時間 15.21 分におけるマススペクトル ($m/z = 30-100$) (右)

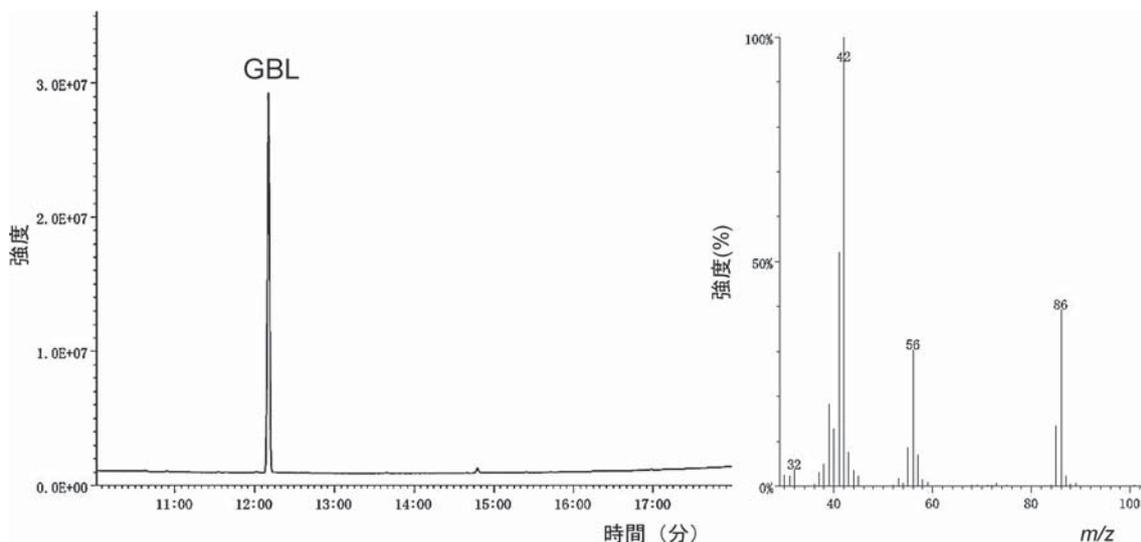


図 2. ガンマブチロラクトン (GBL) 10 mg/L (アセトン溶液) の全イオン電流クロマトグラム (スキャン範囲 $m/z = 30-150$) (左) 及び保持時間 12.11 分におけるマススペクトル ($m/z = 30-100$) (右)

図3に1% (v/v) 混合水溶液を、図4に0.01% (v/v) 混合水溶液をそれぞれ前処理した試験溶液の測定結果 (TICC) をそれぞれ示す。1,4-BD は、0.01% (v/v) 混合水溶液において感度が低く、夾雑物が混入した条件下では、正確な測定が困難と予想され、0.1% (v/v) オーダーの測定が現実的な測定範囲と判断した。一方、GBLは、0.01% (v/v) 混合水溶液において十分な感度が得られていることから、0.01% (v/v) オーダーの測定が可能であると判断した。GBLと比較し1,4-BDの回収率が低い要因は、極性の違いにより、捕集剤に対する吸着・抽出効率に差異が生じたためと推定した。

一般に、危険ドラッグの含有量は製品中に数パーセント程度含まれる場合が多いため⁸⁾、MMSE法及び高極性キャピラリーカラムを用いた測定法は、その他の高極性の危険ド

ラッグ等の濫用薬物の測定への応用に期待ができる。また、一般に、 $\log P_{ow}$ が1より小さい化合物は、親水性が高く、溶媒抽出、イオン交換以外の固相抽出による水からの抽出が困難で、分析法を確立するのが難しい化合物とされる⁹⁾。本報の結果から、高極性化合物の測定にMMSE法が適応可能であることが示唆された。

液体中のGBL及びGHBについては、ヘッドスペース法により前処理を行いGC-MSにより測定する方法が報告されている¹⁰⁾。また、GHBについては誘導体化後、GC-MSにより測定する方法が報告されている¹¹⁾。これらの測定法と比較し、MMSE法と高極性キャピラリーカラムを用いた測定法は、特別な装置や煩雑な操作を要しないため、迅速かつ簡便な測定法であり、密閉容器内で吸着・抽出を行うため、試

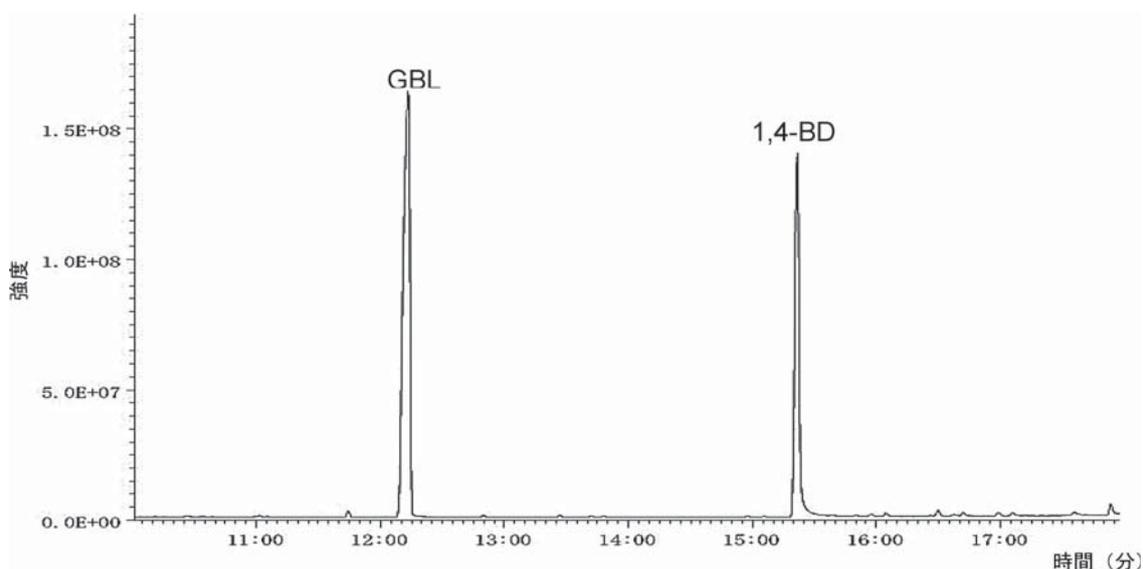


図3. 1,4-BD及びGBL各1% (v/v) 混合水溶液を前処理した試験溶液の全イオン電流クロマトグラム (スキャン範囲 $m/z = 30-150$)

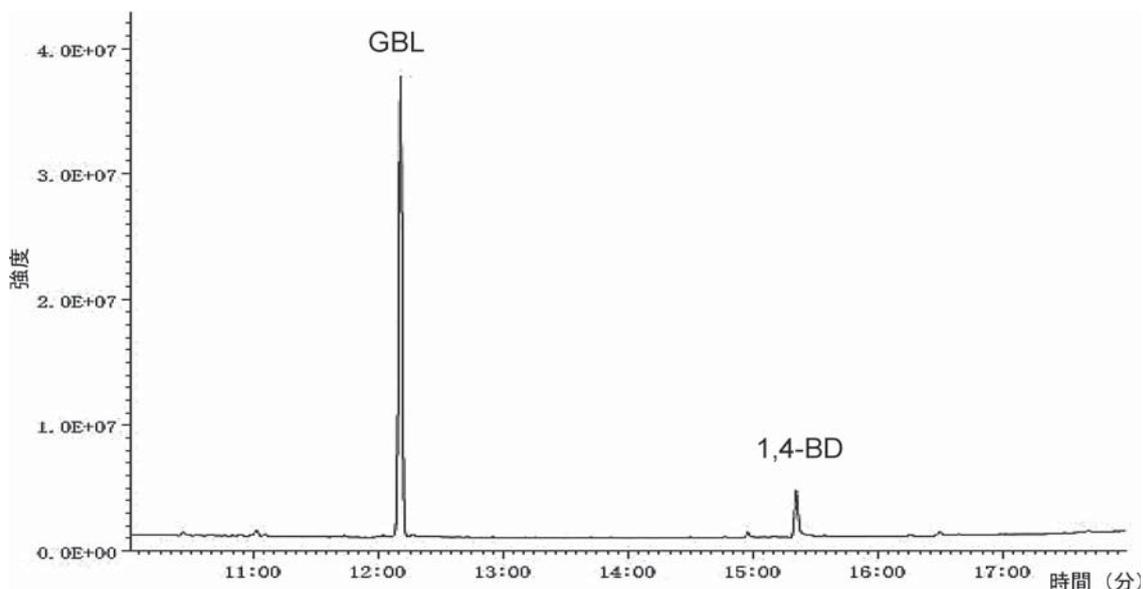


図4. 1,4-BD及びGBL各0.01% (v/v) 混合水溶液を前処理した試験溶液の全イオン電流クロマトグラム (スキャン範囲 $m/z = 30-150$)

験品の測定者への暴露が少なく安全な測定法である。

以上のことから、開発したMMSE法及び高極性キャピラリーカラムを用いた測定法は、危険ドラッグ等の濫用薬物の他、健康危機管理事象等における有害化学物質に対する簡易スクリーニング法として適応が期待できる。

引用文献

- 1) World Health Organization. 1,4-Butanediol (1,4-BD) Critical Review Report: Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. Report No.: 36th ECDD (2014) Agenda item 4.4
- 2) World Health Organization. Gamma-butyrolactone (GBL) Critical Review Report: Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting. Geneva: World Health Organization; 2014. Report No.: 36th ECDD (2014) Agenda item 4.3
- 3) Schep L.J., Knudsen K., Slaughter R.J., Vale J.A., Megarbane B. 2012. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clinical Toxicology*. 50, 458-470
- 4) Poldrugo F, Snead O. C. 1984. 1,4-Butanediol, gamma-hydroxybutyric acid and ethanol. *Neuropharmacology*, 59, 109-113.
- 5) Mycyk M. B., Wilemon C., Steaven E. A. 2001. Two cases of withdrawal from 1,4-butanediol use. *Annals of Emergency Medicine*, 38, 345-346.
- 6) Zhao L., Wu W., Tao N., Li Y., Wu N., Qin X., 2015. Characterization of important odorants in four steamed *Coilia ectenses* from China by gas chromatography-mass spectrometry-olfactometry. *Fish.Sci.* 81, 947-957
- 7) 田中福代, 岡崎圭毅, 樫村友子, 大脇良成, 立木美保, 澤田歩, 伊藤伝, 宮澤利男. 2016. リンゴみつ入り果の官能特性と香味成分プロファイルおよびその形成メカニズム, 63 (3), 101-116
- 8) 船田正彦. 2016. 危険ドラッグの基礎知識, pp82, 講談社サイエンティフィック, 東京
- 9) 鈴木茂, 石井善昭, 上堀美智子, 長谷川敦子, 吉田寧子. 2014. 有害物質分析ハンドブック, pp2-7, 朝倉書店, 東京
- 10) LeBeau M.A., Montgomery M.A., Miller L.M., Butmeister S.G. 2000. Analysis of Biofluids for Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) and Gamma-Butyrolactone (GBL) by Headspace GC-FID and GC-MS. *J. Anal. Toxicol.* 24, 421-428
- 11) Villain M., Cirimele V., Ludes B., Kintz P. 2003. Ultra-rapid procedure to test for μ -hydroxybutyric acid in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B.* 792, 83-87