

## 第10回 日本臨床薬理学会 1989年11月14~15日 九段会館

## 毛髪によるハロペリドールの TDM—ハロペリドールの毛髪内移行とメラニンとの関係について—

植松俊彦\* 佐藤玲子\*

松野浩之\* 中島光好\*

先回の日本臨床薬理学会において、毛髪が therapeutic drug monitoring (TDM) を行う上で有用な生体試料となりうることを報告した。すなわち、向精神薬ハロペリドールについて、1)ハロペリドールの一日投与量と毛髪内薬物量が相関すること、2)個人内で投与量を変更した時点が毛髪内の薬物量の分布を測定することによって特定できること、を示した。これらの結果は、薬物治療に最も重要な情報であり、いままでの方法では知りえなかった、患者の服薬状況 (patient compliance) という情報を、毛髪内の薬物濃度特にその分布を測定することによって知ることができるという可能性を示している。この方法を他の多くの薬物に応用するに当たって、「いかなる薬物が毛髪内へ取り込まれるのか」という点が検討されねばならないが、それはなかなか容易ではない。脂溶性が高い薬物ほど毛母細胞へ移行しやすいと考えられるが、それ以外に薬物の毛髪内移行を予測できる因子があれば、先の疑問にある程度答えうるものと考えられる。

われわれはハロペリドールの毛髪内濃度に関する研究を進めるうちに、同薬剤が黒髪に比し白髪中への移行が少ないことに注目して以下の実験を行った。

**方法：**ヒト試験：精神病院に入院し、ハロペリドールを同一用量で4カ月以上確実に服薬している20人の患者より、同意を得た後、2~3本の毛髪をなるべく頭皮に近いところで切ってもら

い、同時に、延びている爪も爪切りで切ってもらって採取した。また、白髪混じりの患者より黒髪と白髪を同時に各2~3本同じく頭皮に近いところで切ってもらい採取した。

**動物実験：**白色の Sprague-Dawley 系雄ラットと有色の Dark-Agouti 系雄ラットそれぞれの項部背側の一定部位より抜毛し、0.5 mg/kg, bid あるいは 1 mg/kg, bid のハロペリドールの腹腔内投与を2週間行った後に、抜毛した領域に生えてきた毛を採取した。同時に血液中のハロペリドールの trough level を測定する目的で採血を行った。抜毛後2週間では毛が完全には生え揃わないので、別の実験として白色および有色ラットそれぞれに抜毛後 0.5, 1.5 あるいは 5 mg/kg, bid のハロペリドールを3週間投与し同様に検討した。有色ラットでは背部毛より色調が白っぽい腹部の毛も同様に抜毛し生えてきた毛を採取した。

**薬物濃度測定：**毛および爪は 2 N の NaOH 溶液にて完全に溶解し、ハロペリドールを n-Hexane で抽出した。血液は NaOH を加えてアルカリ化した後、同様に抽出操作を行った。ハロペリドール濃度は Suzuki らの方法に従ってラジオイムノアッセイ法<sup>1)</sup>を用いて測定した。本方法の検出限界は 0.6 ng/ml 以下であった。

**結果：**同一の患者で爪内のハロペリドール濃度は毛髪内の濃度の 12% 以下、平均 4.3% であった。

2週間のハロペリドール投与を受けたラットの毛中濃度は白色・有色ラットともに用量に依存して増加したが、有色ラットは白色ラットの 15~

\* 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

19 倍であった。血中の薬物の trough level を比較すると両ラット間で差はなかった。3 週間の投与を受けたラットでは投与量と毛髪内薬物濃度は対数-対数で linear に相関し、背部毛を比較すると有色ラットは白色ラットの数十倍の毛中濃度を示した。また、有色ラットの背部毛と腹部毛とを同一個体で比較すると白っぽい腹部毛は常に背部毛より薬物含有量が少なく、また、白色ラットの背部毛より常に多かった。

白髪混じりの患者より得られた白髪内ハロペリドール濃度は黒髪のそれより極端に少なく、常に 1/10 以下であった。過去にハロペリドールの用量を変更している患者では黒髪の毛根よりの 1 cm ずつの segment 中に存在する薬物の相対的な量は、毛髪の生育を 1 cm/月<sup>2)</sup>と仮定するとその患者の投薬歴をよく反映しそれに比例して変化していた。しかし白髪を同様に毛根より 1 cm ずつの segment に分けて検討しても絶対量が少ないせいもあり、投薬歴を反映していなかった。

考察：今回の結果は、1) 同じ角化組織である毛髪と爪を比較するとそれらに取り込まれるハロペリドールの量は毛髪に圧倒的に多い、2) 有色ラットと白色ラットともに血中の薬物動態に大きい違いはないと思われ、ともに毛中へハロペリドールは取り込まれるが、有色毛へ圧倒的に多く取り込まれる、3) 同一個体より得られた黒髪と白髪ではハロペリドールは黒髪中へ圧倒的に多く取り込まれる、と要約できる。1)~3) のいずれも本質的には色素メラニンの有無がハロペリドール濃度の多寡を規定していることを示唆している。実際、ヒトの白髪は黒髪と同様に生長期、休止期、脱落期を有しておりその構造もまたメラニンを含有しない点を除いて同様であるとされる。有色ラットと

白色ラットとでは肝臓での薬物代謝機構が異なる等、事態はやや複雑ではあるが、今回、血中 trough level が両者でほぼ同一であった点を考えれば、やはりメラニンの有無が大きな決定因子であると考えて差し支えないと思われる。

実際、われわれはハロペリドール以外の多くの薬物について毛髪内への移行性について検討してきたが、メラニンへの親和性が高いものほど毛髪より検出される傾向が認められる。ハロペリドールの生体内での作用部位が淡蒼球・黒質等のメラニン含有細胞の多いところである点は大変興味深い。

毛髪により服薬歴・服薬状況がわかる可能性はおおいに期待されて良いと思われるが、一方、服薬歴・服薬状況の把握は服薬遵守が行われにくく、また、幾つもの疾患を抱えて診療科をかけ持ち受診する機会の多い老人においてより重要であると考えられる。しかし、毛髪は老齢になればなるほど、脱落した白髪化する傾向にあり、今回の結果は老人での毛髪内薬物濃度測定の一つの問題点を提起していると考えられる。

今後、多くの薬物についての同様な研究がなされ、毛髪内への薬物の移行の生理的意義等が解明されることが望まれる。

## 文 献

- 1) Suzuki, H., Minaki, Y., Iwaisaki, M. et al.: Determination of haloperidol in human serum by radioimmunoassay. *J. Pharm. Dyn.*, 3: 250-257 (1980).
- 2) Saitoh, M., Uzuka, M., Sakamoto, M. et al.: Rate of hair growth. Montagna, W. (Ed.): *Advances in Biology of Hair*, vol. 5, Pergamon Press, New York, (1967).