

TDM の新しい方法論としての毛髪内薬物濃度測定—薬物の胎盤移行性の指標としての新生児毛髪内薬物濃度測定の検討—

植松俊彦*¹ 松野浩之*¹ 山田堅一*²
佐藤玲子*¹ 中島光好*¹

われわれは、毛髪が血液や尿とは異なり、長期間にわたる過去の薬物への暴露の程度と期間を記録している TDM 上有用な生体試料であることを報告してきた。今回は、母体に投与された薬物が胎児へ移行し胎児の毛髪へ取り込まれ、したがって新生児の毛髪を分析することにより薬物の胎児への移行の有無とその程度・期間を知ることができるという、毛髪内薬物分析の新たな可能性を提示する。

方法: 1) ヒト試験: 精神分裂病にて薬物治療を受けていた既往があり、その後妊娠し出産を希望して向精神病薬ハロペリドール (HP) 投与を中断していたが、妊娠後期に精神症状が悪化し妊娠維持のため主治医の判断にてやむをえず HP の内服を再開された 3 名の患者で検討した。分娩直後ないし翌日に、同意を得た後母体と新生児より毛髪をそれぞれ数本~10 本程度頭皮に近い所で切り取って採取し試料とした。母親の毛髪は根元より 1 cm ずつに切り分け、新生児毛は全長 1.8~2.3 cm であったので半分に切断し、それぞれの segment に含まれる HP と活性代謝物 (還元体: RHP) を HPLC 法で測定した。

2) 動物実験: 3 匹の妊娠モルモットにて、出産 1~2 週前に背部毛をエーテル麻酔下に抜毛した後、HP デポ剤デカン酸ハロペリドール 10, 20, 40 mg/kg をそれぞれ大腿筋に注射した。出産

直後に新生児より毛を、出産 3 週後に親の抜毛部に生えてきた毛をそれぞれ採取し、試料とした。

3 匹の妊娠ラットにて、出産直後、親ラットの背部毛を同じく抜毛し、デカン酸ハロペリドール 10, 20, 40 mg/kg をそれぞれ大腿筋へ注射した。新生仔は親ラットの母乳にて飼育し、出産後 3 週にて仔に生えてきた毛と、母親の抜毛部に生えてきた毛とを採取し、試料とした。

毛中 HP 濃度は RIA 法にて測定した。

結果: ヒト母体の毛髪内 HP および RHP 濃度分布は毛髪の生長を 1 cm/月と仮定すると投薬歴によく一致した。妊娠 34 週で帝王切開にて分娩された新生児の毛髪の下半分には検出限界以下の HP のピークが認められたのみだが、他 2 例の満期産新生児毛髪の下半分で HP が検出された。そのうち 1 例では上半分でも検出され、さらに RHP も検出された。この症例では、母親の毛髪からも妊娠期間を通じて HP と RHP が検出されていた。したがって、例数は 3 例と少ないが新生児の毛髪より検出される HP および RHP の量・分布は母親の投与期間・投与量に依存する傾向を示した。

母モルモットの毛中には用量依存性に HP が検出された。新生児の毛中にも HP が検出されたが、HP 剤を投与してから出産までの妊娠期間が異なっていたため用量依存性は認められなかった。一方、死産で産まれた仔の毛よりは HP が検出されなかったことより、羊水等から付着した HP ではなく、毛中へ取り込まれた HP であるこ

*¹ 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 国立名古屋病院・精神科

とが示唆された。事実、HP 溶液中へ毛を長期間浸しておいても、洗浄することにより付着した HP は除去できることは確認済みである。

母ラットの毛中 HP 濃度はモルモットの場合と同様に用量依存的に増加した。授乳ラットの毛中には最高用量投与群にのみ HP が検出された。

考察：HP の催奇形性については、多指症等が報告されているが、催奇形性がないとの報告もあり議論の分かれるところである。しかし、妊娠に際しては一般に投与を避けるべきであると考えられるが、今回示した症例のように、妊娠後期に精神症状が悪化し母子の生命を維持するためには HP をやむをえず投与再開しなければならない場合があることもまた事実である。

薬物の胎盤移行性は通常、分娩時に母体の血液と臍帯動脈の血液とを採取し、両者の薬物濃度を比較する方法がとられるが、この方法では分娩時の一点での情報しか得られない。薬物の胎児への影響は薬物へ暴露した程度とその期間が重要であると考えられる。

胎児の毛髪の生長については、その生長がいつから始まるのか、妊娠期間を通じて一定なのか、など種々の疑問がありそれらに答えられる情報もないのが現状である。しかし、今回の結果より妊

娠後期に母体へ投与された HP が胎盤を通過して胎児の毛髪へ取り込まれ出産後に毛髪を分析することにより検出されることが判明した。また、例数が少ないので確信はできないが、母体への投与期間および量に依存する傾向を示した。

ラットは出生直後は無毛であり、胎盤を介した薬物の移行については、出生時より有毛のモルモットを用いて検討した。HP 投与後の在胎日数が比較的短く、しかも一定ではなかったため新生仔の毛中 HP 濃度は母体への投与量に比例しなかったが、HP が検出されたことから HP が経胎盤性に胎児に移行し、出産後も毛が HP を保持していることが証明された。

ラットでは母体へ投与した薬物が母乳を介して授乳中の仔へ移行することを仔の毛を分析することにより知りうるか否かを検討した。最高用量を投与したラットの母乳で飼育されたラットでは仔 9 匹中 8 匹で毛中より HP が検出されたことから、仔への母乳を介した毛中への HP の蓄積が示唆された。

以上、毛髪は薬物の胎盤移行性について有用な情報を提供してくれることが示唆されるとともに授乳に伴う母乳を介した薬物の移行に関する情報も得られることを示した。