# Using ofloxacin as a time marker in hair analysis for monitoring the dosage history of haloperidol


| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2014-10-30<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 中野, 真子<br>メールアドレス:<br>所属: |
| --- | --- |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/1045 |

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 | 医博第　１９２号 | 学位授与年月日 | 平成　７年　３月３１日 |
|---|---|---|---|
| 氏　　名 | 中　野　真　子 | | |
| 論文題目 | Using ofloxacin as a time marker in hair analysis for monitoring the dosage history of haloperidol<br>(オフロキサシンをタイムマーカーとして利用したハロペリドール服薬歴のモニタリング) | | |

博士(医学)　中 野 真 子

論文題目

Using ofloxacin as a time marker in hair analysis for monitoring the dosage history of haloperidol

（オフロキサシンをタイムマーカーとして利用したハロペリドール服薬歴のモニタリング）

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

毛髪分析は法医学、環境科学、毒物学ばかりではなく、臨床薬理の分野でも最近注目されるようになってきた。我々はすでに、服用された薬物が服薬量に相関して毛髪内に移行し、毛髪の生長とともに毛根から毛髪先端に向かって移動していくことを示した。毛髪は数ヵ月、場合によっては数年にわたって体内の薬物量を逐次記録する「テープレコーダー」にたとえることができる。体内の薬物量を知る生体試料としては通常、血液や尿が用いられている。しかし、これらの体液は薬物服用後せいぜい数日という短時間の体内薬物量しか反映していない。これらに比べて、毛髪内薬物量はもっと長期間にわたった体内薬物量を反映するため、患者の過去の服薬歴やコンプライアンスを知る材料として有用である。

ところが、この「テープレコーダー」には毛髪の１本１本の生長速度に相当するそれぞれの「テープ速度」があり、個人間及び個人内でもばらつきがある。その上、毛髪には毛周期があり、休止期（３から４ヵ月間）の毛髪が約15％存在するため、毛髪長軸方向の薬物量分布を解析する際に数ヵ月に相当するずれが生じる場合がある。そこで、抗菌薬オフロキサシンを利用して毛髪の生長速度を求める試みがなされた。本研究では毛髪分析においてオフロキサシンを実際にタイムマーカーとしてハロペリドールの服薬歴解析に利用した。

測定面では、臨床に役立つように内部標準物質を変更し、精製ステップを導入するなどハロペリドール測定法に改良を加え、限りある検体から最高量のハロペリドールを抽出すると同時に同一検体よりオフロキサシンを測定する方法を開発した。

ハロペリドール投与開始または投与量減量時にオフロキサシンを１または３日間服用した患者より、約５本の毛髪をオフロキサシン投与１から５ヵ月後に抜毛した。それぞれの毛髪を毛根側から２㎜または１㎝ごとに区切ってオフロキサシン、ハロペリドール及びその活性代謝体である還元体を２つのHPLC システム（オフロキサシン：蛍光検出器、ハロペリドール及びその還元体：電気化学検出器）にて測定し、毛髪１本ごとのこれら物質の毛髪長軸方向の分布を解析した。

ハロペリドール投与開始時にオフロキサシンを１または３日間服用した患者６人より得た毛髪ではハロペリドール及びその還元体が出現するのに一致してオフロキサシンが検出された。同じ患者から同時に採取した毛髪でもオフロキサシンが検出される毛髪片は異なった。これは同じ患者から同時に採取した毛髪でも生長速度が異なることを示唆している。オフロキサシン投与１ヵ月後及び４ヵ月後に同一患者より採取した毛髪での薬物の分布をみると、時間が経過するのにしたがってオフロキサシンが検出される部位がハロペリドール及びその還元体が出現する部位とともに毛髪先端に向かって移動していくのがわかる。この際、オフロキサシンが検出される毛髪片数が増加するわけではない。

ハロペリドール減量時にオフロキサシンを１日間服薬した患者２人より得た毛髪ではハロペリドール及びその還元体の毛髪内の量が減少するところに一致してオフロキサシンが検出された。

オフロキサシンをタイムマーカーとして利用して各毛髪の生長速度を求め、それにハロペリドール服薬歴の時間軸を合わせたところ、ハロペリドール及びその還元体の毛髪内の量の変化はハロペリドール

の投与量の増減によく一致した。

また、オフロキサシンを同時に測定することにより休止期の毛髪が同定できた。

これらの結果より、毛髪長軸上の薬物量分布により患者の過去の服薬歴やコンプライアンスを知る際に、オフロキサシンがタイムマーカーとして有用であることが証明された。オフロキサシンは他の薬物や物質の毛髪分析においてもタイムマーカーとして役立つであろう。

## 論文審査の結果の要旨

体内の薬物量を知る生体試料としては通常、血液や尿が用いられている。しかし、これらの体液は薬物服用後せいぜい数日という短時間の体内薬物量しか反映しない。これらに比べて、毛髪内薬物量はもっと長期間にわたった体内薬物量を反映しているため、検体採取を繰り返すことなく数ヵ月、場合によっては数年にわたった体内薬物量を知ることができる上、過去にさかのぼっての服薬歴もわかる。申請者らは患者の過去の服薬歴やコンプライアンスを知る材料として、毛髪に注目してきた。

申請者らはすでに向精神薬ハロペリドールなどが服薬量に相関して毛髪内に移行し、毛髪の生長とともに毛根から毛髪先端に向かって移動していくことを示した。また、短期間服用される抗菌薬オフロキサシンを利用して毛髪の生長速度を求める方法を確立した。

以前までは毛髪の生長速度を1㎝/月と仮定して服薬歴解析が行われてきた。ところが、1本1本の毛髪の生長速度は個人間、さらに同じ個人より採取した毛髪でもばらつきがある。その上、毛髪には毛周期があり、休止期（3から4ヵ月間）の毛髪が約15％存在するため、毛髪長軸方向の薬物量分布を解釈する際に数ヵ月に相当するずれが生じる恐れがある。そこで、毛髪分析による服薬歴解析がより正確にできるようにするため、オフロキサシンをタイムマーカーとしてハロペリドールの服薬歴解析に利用することを試みた。1本の毛髪内のオフロキサシンとハロペリドールの量を同一検体より測定する方法は確立されていなかったので、その方法を工夫、検討した。

対象はハロペリドール服薬開始時にオフロキサシンを1または3日間（300mg/day）服薬した患者6名、及び、ハロペリドール投薬量減量時にオフロキサシンを1日間服薬した患者2名で、オフロキサシン服薬1から5ヵ月後、約5本の毛髪を後頭部より抜毛した。毛髪洗浄後、1本ごとに毛髪を毛根側から2㎜または1㎝ごとに切断した。切断した各毛髪片を水酸化ナトリウムにて加温溶解し、ハロペリドール及びその還元体、続いてオフロキサシンを抽出することにより、ハロペリドールを失うことなく同一検体よりオフロキサシンを抽出する方法を開発した。また、固層カラムによる洗浄ステップを導入し、内部標準物質をクロロハロペリドールに変更するなどハロペリドール測定法に改良を加えた。各毛髪片中のオフロキサシン、ハロペリドール及びその活性代謝体である還元体は2つのHPLCシステム（オフロキサシン：蛍光検出器、ハロペリドール及びその還元体：電気化学検出器）にて測定された。

その結果、ハロペリドール及びその還元体の毛髪上分布が変化するところに一致してオフロキサシンが検出された。また、オフロキサシン測定によりそれぞれの毛髪上のどの部分がどの時期に相当するかがわかり、休止期の毛髪も同定することができた。

以上より、毛髪分析においてオフロキサシンを実際にタイムマーカーとしてハロペリドールの服薬歴解析に利用できることが証明され、これにより毛髪分析による服薬歴解析がより正確にできるようになった。毛髪分析におけるタイムマーカーの使用は服薬歴解析上有用であるのみならず、毛髪中カフェイン測定による肝機能の評価、法医学、環境科学、毒物学の分野でも応用が期待できるものとして高く評価された。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

1）毛髪採取部位を特定した理由

2）抽出の回収率はどれくらいか

3）HPLCの感度は上げられないか

4）ハロペリドールとオフロキサシンの毛髪内での安定性

5）ハロペリドールとオフロキサシンの毛髪内への移行性の違いとその理由

6）毛髪内への移行性について、他のキノロン系剤はオフロキサシンとどう異なるか

7）毛髪内分布に薬物のtailingはあるか

8）毛髪内の薬物濃度と血中濃度の相関

9）個々の毛髪について、その生長速度は一定か

10）毛髪生長速度と毛髪内薬物濃度の関係

これらの質問に対し申請者の解答はおおむね適切でり、問題も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　主査　教授　橋本久邦

副査　教授　鈴木修　副査　助教授　梅村和夫

副査　助教授　古川福実　副査　客員教授　大橋京一