

Human Scalp Hair as Evidence of Individual Dosage History of Haloperidol : Prospective Study

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 玲子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1411

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	医博論第 134号	学位授与年月日	平成 5年 1月 8日
氏名	佐藤玲子		
論文題目	Human Scalp Hair as Evidence of Individual Dosage History of Haloperidol : Prospective Study (向精神薬ハロペリドールの服薬歴指標としての毛髪分析—プロスペクティブスタディ)		

医学博士 佐藤玲子

論文題目

Human Scalp Hair as Evidence of Individual Dosage

History of Haloperidol: Prospective Study

(向精神薬ハロペリドールの服薬歴指標としての毛髪分析—プロスペクティブスタディ)

論文の内容の要旨

向精神薬ハロペリドール (haloperidol: HPD) は、その臨床薬理学的研究から、血中濃度と治療効果との関係が重要視されている薬物の一つである。一般に、処方通りに薬を飲まない患者が多いことも知られているが、血液、尿、唾液中の薬物濃度測定では、試料採取前数日の薬物治療を反映する情報しか得られず、患者の長期にわたるコンプライアンスを評価するのは困難である。近年、毛髪中の重金属濃度から、水銀、鉛などへの暴露とその程度を評価できることが報告されている。先の研究で我々は、毛髪分析の臨床薬理への応用として、毛髪中の HPD 量が服薬量に比例していることをすでに報告している。本研究では、毛髪中の HPD 量測定が、個人の服薬歴、服薬量の指標となり得るかどうかをプロスペクティブに検討した。

方法: HPD を 1 日 2~10mg、分 3 で 1 ヶ月以上服薬している患者 8 名を対象とした。年齢は 17~50 歳、体重は 44~72kg、男女比は 4 名/4 名であった。そのうち 5 名は HPD の服用を中止した患者で、3 名は服薬量を半分に減量した患者であった。患者の同意の下、できるだけ毛根近くで切断した毛髪を、服薬量を変更した時点、およびその 1 ヶ月後、2 ヶ月後に採取した。毛髪はよく洗浄した後、2~3 本をまとめて毛根側より 1 cm ずつに切り分け、各切片 (0.2~0.4mg) を 2.5N 水酸化ナトリウム溶液中で、80°C 30 分加熱して溶解させた。HPD 濃度はラジオイムノアッセイ法で測定した。

ラットは 8 週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラット (体重 250~270 g) を用い、A~I の 9 群 (1 群 6 匹) に分けた。HPD の投与に先立ち、背部の一部領域を抜毛しておいた。A~F は、0 または 1 mg/kg を 1 日 2 回、2 週間にわたり腹部内投与した後、さらに 2 週間、同量あるいは用量を変更して (0、0.5、1、2 mg/kg) 投与した。投与開始 2 週間後および 4 週間後に、背部の抜毛領域に成育した毛を採取しそれぞれ測定に供した。また、G~I 群は投与開始 2 週間後には抜毛せず、さらに 2 週間用量を変更して投与した後には毛を採取し、毛根側と先端側に半切し試料とした。採取した毛の 5~15mg をヒトの毛髪と同様に処理し HPD の濃度を測定した。

結果: HPD の服薬を中止した 5 名の患者では、採取した毛髪を毛根側より 1 cm ずつに区切り 4 cm まで測定した結果、処方変更して 1 ヶ月後には毛根に近い 1 cm の部分から HPD がほとんど検出されず、その区間は経時的に先端側へ移動した。毛髪の成長速度は多少の個人差が見られ、成長速度は 1~1.5 cm/月であったと推測される。また、HPD の服薬量を半減した 3 名の患者では、1 ヶ月後の毛髪内 HPD 濃度は、毛根側と先端側で顕著な差が見られなかったが、2 ヶ月後では毛根から 2 cm までの HPD 濃度がそれより先端

側の半分程度となっており、服薬量とその服薬期間をよく反映していた。

ラットでは、A～F群において、投与量を変更した群ではHPDの投与量に比例して毛中から検出でき、HPDを投与しなかった期間に成長した毛からはHPDは検出されなかった。G～I群では、同じ群で毛根側と先端側の毛中HPD濃度を比較すると、投与量の変化に応じた差が認められた。

考察：毛髪は、毒物学、法医学、環境医学の分野で、毒物や薬物への暴露を定性あるいは半定量的に評価するために利用されてきた。本研究では、毛髪はその成長に伴い個人の服薬歴を記録している生体試料であることを初めて定量的に示した。毛髪は、約1cm/月の速さで成長するので、毛髪を1cmごとに区切りそれぞれの区間の薬物濃度を測定すれば、毛髪を採取した時点から遡った月数ごとの服薬量を知ることができる。HPDの服薬量と薬効との関係についても、本法を用いて長期にわたる服薬状況が把握できれば、より正確な解析が可能となると考えられる。

論文審査の結果の要旨

向精神薬ハロペリドール (haloperidol : HPD) は、その臨床薬理学的研究から、血中濃度と治療効果との関係が重要視されている薬物の一つである。一般に、処方通りに薬を飲まない患者が多いことも知られているが、血液、尿、唾液中の薬物濃度測定では、試料採取前数日の薬物治療を反映する情報しか得られず、患者の長期にわたるコンプライアンスを評価するのは困難である。近年、毛髪中の重金属濃度から、水銀、鉛などへの暴露とその程度を評価できることや覚醒剤等の毛髪分析により、薬物使用歴を推定できることが報告されている。本研究では、毛髪分析の臨床薬理への応用として、毛髪中のHPD量測定が、個人の服薬歴、服薬量の指標となり得るかどうかをプロスペクティブに検討した。

(対象及び方法) HPDを1日2～10mg、分3で1ヵ月以上服薬している患者8名を対象とした。患者の同意の下、できるだけ毛根近くで切断した毛髪を、服薬量を変更した時点、およびその1ヵ月後、2ヵ月後に採取した。毛髪はよく洗浄した後、2～3本をまとめて毛根側より1cmずつに切り分け、各切片(0.2～0.4mg)を2.5N水酸化ナトリウム溶液中で、80℃30分加熱して溶解させた。HPD濃度はラジオイムノアッセイ法で測定した。Sprague-Dawley系雄性ラットを用いた動物実験でも、同様に検討を行った。HPDは1日2回腹腔内投与し、2週間ごとに用量を変更した。背部の、あらかじめ抜毛した領域に成育した毛を採取し、ヒトの毛髪と同様に処理してHPDの濃度を測定した。

(結果) HPDの服薬を中止した5名の患者では、採取した毛髪を毛根側より1cmずつに区切り4cmまで測定した結果、処方変更して1ヵ月後には毛根に近い1cmの部分からHPDがほとんど検出されず、その区間は経時的に先端側へ移動した。毛髪の成長速度は多少の個人差が見られ、成長速度は1～1.5cm/月であったと推測される。また、HPDの服薬量を半減した3名の患者では、1ヵ月後の毛髪内HPD濃度は、毛根側と先端側で顕著な差が見られなかった。しかし、2ヵ月後では毛根から2cmまでのHPD濃度がそれより先端側の半分程度となっており、服薬量とその服薬期間をよく反映していた。ラットにおいても、同一群内

ではHPDの投与量に比例して毛中から検出でき、HPDを投与しなかった期間に成長した毛からはHPDは検出されなかった。

(結論)本研究では、毛髪はその成長に伴い個人の服薬歴を記録している生体試料であることを、初めて定量的に示した。したがって、毛髪内薬物濃度を測定することは、服薬状況モニタリングに大変有効であると考えられる。

また、発表に際し、次のような質疑が行われた。

- 1) アルカリ分解と酸分解はどちらがより正確にHPDの濃度を測定できるか
- 2) addition testは行ったか
- 3) ラジオシムノアッセイ法を具体的に説明せよ。とくに交差反応する薬剤について
- 4) HPDは脂溶性であるが、水溶性薬剤はこの方法で測定できるか
- 5) 爪内濃度と毛髪内濃度あるいは血中濃度との間に相関があるか
- 6) 白髪と黒髪でHPD濃度が違うが、その理由は。メラニンとの結合様式について

以上の点について、申請者の応答は適切であった。

審議の結果、本審査委員会は本論文が博士(医学)の学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 瀧川 雅 浩

副査 教授 一瀬 典 夫 副査 教授 藤 井 喜一郎

副査 助教授 鈴木 修 副査 助教授 宮 里 勝 政