



Chloromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously measured haloperidol

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 博志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1490

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 213号	学位授与年月日	平成 7年 7月21日
氏名	佐藤博志		
論文題目	Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history : comparison with simultaneously measured haloperidol (服薬歴の指標としてのヒト毛髪内クロルプロマジン：同時定量したハロペリドールとの比較)		

博士(医学) 佐藤博志

論文題目

Chlorpromazine in human scalp hair as an index of dosage history: comparison with simultaneously measured haloperidol

(服薬歴の指標としてのヒト毛髪内クロルプロマジン：同時定量したハロペリドールとの比較)

論文の内容の要旨

【目的】適切な薬物治療のためには患者の服薬状況を正確に把握することが必要である。我々は抗精神病薬であるハロペリドール (HP) 等の治療に用いられる薬物は毛髪内に移行し、その濃度が服薬量に比例すること、また、毛髪内に取り込まれた薬物は毛髪の生長とともに先端側へ移動することを報告したが、このことは毛髪分析により個々の患者の過去の服薬歴やコンプライアンスを長期に渡りモニターできることを示唆している。クロルプロマジン (CPZ) はフェノチアジン系抗精神病薬の中でも良く使用され、重篤な副作用の発生は少なく、十分な薬理効果が得られる薬物の一つである。しかし、服薬量の変更等の適切な処方のためには、患者の服薬状況についての情報が必要である。それ故に毛髪内 CPZ 濃度の研究は TDM において価値あるものと考え、検討を行った。更に、CPZ はしばしば HP と併用されることから両薬物の同時定量法を開発して毛髪内濃度の比較を行い、毛髪内濃度に影響を与える要因についても若干の検討を行った。

【方法】1. 毛髪を 0.1% SDS 及び水で洗浄後、2 N 水酸化ナトリウムで加温下に溶解し、トリミブラミン (内標) を添加後、1.5% イソアミルアルコール含有 n-ヘキサンで抽出した。有機相を乾固後、移動相に溶解し、電気化学検出器を装備した HPLC により CPZ 及び HP を定量した。2. 有色毛ラットの背部の毛を抜毛し (3 X 4 cm)、CPZ を一日 1 回、3 週間腹腔内投与した後、新たに生育した毛を採取し、毛内 CPZ 濃度の測定及び毛内 CPZ の光 (紫外線照射: $I_{254, 360nm}$ 共に 3 mW / cm^2 ; 3 hr) に対する安定性を検討した。3. 4 ヶ月異常 CPZ を服薬している患者 23 名 (内 11 名は同時に HP を併用) を対象とし、服薬量と黒髪内濃度及びトラフ時の血漿中濃度との関係、服薬量に途中で変更のあった患者 5 名の黒髪内濃度と服薬量との関係、及び白髪のある患者 5 名の白髪及び黒髪内濃度について検討した。4. 日本人毛髪から調整したメラノプロテイン (MP: 乾重量: 0.4 及び 4 mg) に対する CPZ と HP の結合率を比較した。

【結果】1. 作成した検量線は良好な直線性を示し (CPZ: 0.5–25 ng / ml; $r=0.999$, HP: 2.5–50 ng / ml; $r=0.999$)、変動係数も CPZ で 3.8% 以下、HP で 6.2% 以下であった。2. 毛内の CPZ 濃度 (4.6, 8.5, 16.6 ng / mg hair) は投与量 (1.25, 2.5, 5 mg / kg / day) と相関し ($r=0.966$, $p<0.001$)、毛内 CPZ は光に対して安定であった。3. CPZ 服薬患者の服薬量 (30–300 mg / day) と黒髪内濃度 (1.6–27.5 ng / mg hair) とは相関し ($r=0.788$, $p<0.001$)、黒髪内濃度との定常状態でのトラフ時の血漿中濃度も相関した ($r=0.902$, $p<0.001$)。服薬量及びトラフ時の血漿中濃度当たりの黒髪内 CPZ 濃度は同時定量した黒髪内 HP 濃度よりかなり低かった (約 0.3–7.8%)。毛髪採取までに服薬量に変更のあった患者の黒髪の根本側から 1 cm 毎の CPZ 濃度の増減は、毛髪の生長速度を約 1 cm / 月と仮定すると全ての患者において CPZ 服薬量の増減時期と一致した。白髪のある患者の白髪内濃度は黒髪内濃度の 10% 以下であり、1 cm 毎の白髪内濃度の増減は服薬量との一致性に乏しかった。4. MP への親和性は両薬物とも高く、低濃度では大きな差は認められないものの、高濃度 ($10^{-3}M$) では明らかに CPZ の方が結合率が高かった。

【結論】 1. 毛髪内CPZとHPの同時定量法は信頼性のおけるものであった。2. ラットでの実験及び患者の服薬量と黒髪内濃度との関係からCPZにおいても個々の患者の服薬歴やコンプライアンスの把握のために黒髪内濃度を指標とできるものと判断され、HPとのTDMにおける同時モニタリングが可能となった。3. 白髪と黒髪内濃度の比較から毛髪へのCPZの移行にメラニンの関与が示唆された。4. CPZとHPの服薬量及び血漿中濃度当たりの黒髪内濃度の差にはメラニンとの親和性及び光安定性以外の要因が関与しているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

適切な薬物治療のためには患者の服薬状況を正確に把握することが必要である。申請者らは薬物の服薬状況を知る一つの方法として毛髪が利用できることに着目し、各種薬剤に関して研究を行い報告してきた。毛髪を試料として用いる利点としては、1) 毛髪内薬物はかなり長期間保存される。2) 毛髪の採取は容易であり被験者への侵襲も少ない。3) 毛髪のセグメント分析を行うことにより、服薬期間や服薬量を推定できることがあげられる。すでに、抗精神病薬ハロペリドール (HP) は服薬量に応じて毛髪に蓄積され、毛髪中の薬物濃度が服薬歴の指標として有用であることが確認されている。本研究はHPと同様に臨床的に汎用されるフェノチアジン系抗精神病薬クロルプロマジン (CPZ) について、毛髪を用いた服薬歴の推定が可能かどうか検討し、さらに両薬物の毛髪移行の違いについても検討したものである。

まず、毛髪からのCPZ及びHPの抽出法、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフによる高感度同時定量法を確立した。申請者の方法によれば、CPZは毛髪のアルカリ処理でも分解されず、0.5-25ng/mlの濃度範囲において良好な直線性と再現性を示した。クロマトグラムでも、分析に妨害となるようなピークの存在はなく、患者の少量の毛髪からCPZ及びHPの検出が可能であった。

以上の基礎実験をふまえた上で、4ヵ月以上CPZを服薬している患者23名(うち11名はHPを併用)を対象に、服薬量と毛髪内濃度及びトラフ時の血漿中濃度との関係、黒髪及び白髪への移行の違いについて検討した。その結果、毛髪内濃度は服薬量 ($r=0.788$)、及びトラフ時血漿中濃度 ($r=0.902$) とともによく相関したが、毛髪内濃度対血漿中濃度の比はCPZがHPより低い値を示した。服薬量に増減があった患者の毛髪(5-10本)を毛根側より1cm毎に切断し、セグメント分析を行ったところ、毛髪分析から推察された服薬状況と実際の服薬量増減時期はよく一致し、毛髪分析の信頼性を支持する結果が得られた。しかし、白髪内濃度は黒髪の10%程度であり、服薬量との関連は見られなかった。さらに申請者は両薬物の毛髪への移行の違いを明らかにするために、日本人毛髪より調整したメラノプロテインに対する両薬物の結合率を検討したが、移行の違いは結合率の差では説明できなかった。

以上の結果より、CPZ及びHPは服薬量に応じて毛髪内に蓄積され、数ヵ月後にも分解することなく該当毛髪部位に保持されたまま検出でき、さらに毛髪のセグメント分析をおこなうことで服薬状況の推定が比較的長期にさかのぼって行えることが明らかになった。また、毛髪への薬物の移行にはメラニン親和性以外の因子も大きくかかわっているものと思われた。毛髪内CPZを服薬歴の指標として定量的に解析した研究報告は本研究が最初のものであり、CPZ及びHPの毛髪分析は臨床薬理学上有用であるのみならず、精神神経医学の分野で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) この研究で用いたクロルプロマジンとハロペリドールの定量法では各々の回収率はどれだけか
- 2) この定量法は他の方法に比べて感度はどうか
- 3) 対象患者の併用薬は何があったか

- 4) 毛髪は頭部のどの部位より採取したか
- 5) 還元体のハロペリドールは測定したか
- 6) 血液中での薬物の蛋白質への結合は毛髪内移行に影響するか
- 7) クロルプロマジンのメラノプロテインへの結合はメラニンと蛋白質のどちらに結合しているのか
- 8) 毛髪中のクロルプロマジンの光安定性について
- 9) 年齢はクロルプロマジンの毛髪内移行に影響するか
- 10) 性別はクロルプロマジンの毛髪内移行に影響するか

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

論文審査担当者	主査	教授	橋本久邦		
	副査	教授	中原大一郎	副査	助教授 古川福実
	副査	講師	大原浩市	副査	客員教授 大橋京一