

## 第14回 日本臨床薬理学会 1993年9月21～22日 パシフィコ横浜

肝機能の指標としての唾液中および毛髪内  
カフェイン濃度測定

水 野 淳 宏\* 植 松 俊 彦\* 中 島 光 好\*

目的：カフェインは肝薬物代謝能、薬物代謝における薬剤多系を評価するための指標薬物として用いられている<sup>1-2)</sup>。一方、カフェインはコーヒー、お茶等の嗜好品をはじめ多くの飲食物に含まれており、大多数の人々は日常的に何らかの形で摂取する薬物である。我々はカフェイン摂取後の唾液中濃度の測定より、肝硬変患者におけるカフェインの体内からの消失は著しく遅延しており、また、前日よりカフェインの摂取を禁止しているにもかかわらず、カフェイン投与前の値が高値を示している事を観察した。我々はその点に注目し、日常カフェイン摂取下、オーバーナイトのカフェイン制限後の早朝空腹時における1点の血液中カフェイン濃度の測定から、カフェインが肝薬物代謝能の指標となりうるかについて検討した。また、毛髪内カフェイン濃度測定法を開発し、毛髪内カフェイン濃度が肝薬物代謝能の指標となるかについても検討した。

方法：健康成人6名を対象とし1日のカフェイン摂取量の測定を、日を変えて3回実施した。被験者より、お茶、コーヒー等を摂取ごとにその試料の一部を採取、濃度を測定し、濃度×容量×摂取回数より一日のカフェイン摂取量を算出、健康成人における一日平均摂取量、個人間、個人内の変動値を求めた。一方、肝炎患者11名、肝硬変患者4名、

計15名を対象とし、日常生活下での早朝空腹時カフェイン濃度を測定した。被験者は、夕食後より翌朝までカフェイン含有飲食物の摂取を禁止し、早朝空腹時において、1点の血中カフェイン濃度を測定し、その値と、インドシアニンググリーン静注後15分の停滯率(ICG-R)値とを比較した。血液カフェイン濃度の測定は高速液体クロマトグラフィーU/V法にて測定した。毛髪内カフェイン濃度の測定は健康成人6名、肝硬変患者6名を対象とした。毛髪は被験者より約10本採取し、頭皮側より3cmまでをサンプルとした。毛髪は酵素処理後、内部標準物質(I.S.)としてカフェイン-d3を加え、抽出した後、ガスクロマトグラフィー質量分析計(GC/MS, P.E.I.)にて測定した。GC/MSはカラムに DB-17, 0.25mm × 15mを用い、50℃から270℃まで20℃/分のスプリットレス昇温分析を行い、カフェイン：M/Z 194、I.S.：M/Z 197とし、選択的イオンモニタリング(SIM)を行った。また、I.S.は K. Y. Tserngの方法<sup>5)</sup>で合成した。

結果：健康人6名を対象とした1日平均カフェイン摂取量は $143.1 \pm 46.3$  mg/day: mean  $\pm$  s.d.、個人内変動は  $23.8 \pm 6.3\%$ 、個人間変動は  $30.4 \pm 13.0\%$ であった。肝炎患者、及び肝硬変患者の早朝空腹時血液中カフェイン濃度は  $0.66 \pm 0.45$ ,  $3.92 \pm 1.91 \mu\text{g/ml}$ であり、ICG-R値と  $r=0.609$ の有意な相関( $p<0.001$ )を示した。また、肝硬変患者の毛髪内カフェイン濃度( $26.54 \pm 5.04\text{ng/mg}$ )は健康人の濃度( $7.21 \pm 3.11\text{ng/mg}$ )よりも有意( $p<0.05$ )な高値を示した。

\* 浜松医科大学薬理

〒431-31 浜松市半田町 3600

考察：カフェインはコーヒー、お茶等の嗜好品をはじめ多くの飲食物に含まれており、大多数の人々は日常的に何らかの形で摂取している薬物である。また、カフェイン摂取後の血液、唾液中カフェイン濃度の測定は、従来のより行われているICG等の肝薬物代謝能負荷試験に代わる試験法として多くの実験がなされ、近年、注目を集めている<sup>1-4)</sup>。我々は肝硬変患者における唾液中カフェイン濃度の測定より、カフェイン摂取前の値が健常成人値と比較し、高値を示す事に注目し、患者において早朝空腹時における1点の血液中カフェイン濃度を測定によりある程度の肝薬物代謝能の推定が可能ではないかと考えた。この実験において、我々は肝炎患者、及び肝硬変患者15名より早朝空腹時の血液を採取し、カフェイン濃度を測定した。肝硬変患者の血液中カフェイン濃度は肝炎患者のそれと有意な違いはないが高い傾向にあり、事実、早朝空腹時血液中カフェイン濃度とICG-R値の間には有意な相関を示した。また、我々は薬物の排泄組織であり、過去数カ月間の体内薬物量を反映すると言われている毛髪に注目した。この実験において、健常成人と肝硬変患者より毛髪を採取し、毛髪内カフェイン濃度を測定したところ、肝硬変患者の毛髪内カフェイン濃度は健常成人より、有意に高値を示した。このことは、肝硬変患者は肝薬物代謝能の低下により、日常的に摂取している

カフェインの体内からの排泄速度が減少し、血液、唾液中カフェイン濃度と同様に毛髪内の濃度も上昇した。したがって、毛髪内カフェイン濃度の測定により、被験者の肝薬物代謝能のある程度の推測が可能であると思われる。

- 文献:1)E. Renner, H. Wietholtz, P. Huguenin et al.: Caffeine: a model compound for measuring liver function. *Hepatology*, 4:38-46(1984).  
 2)G. Jost, A. Wahllander, U. V. Mandach et al.: Overnight salivary caffeine clearance: a liver function test suitable for routine use. *Hepatology*, 7:338-344(1987).  
 3)M. E. Campbell, S. P. Spielberg, W. Kalow: A urinary metabolite ratio that reflects systemic caffeine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 42:157-165(1987).  
 4)B. K. Tang, D. Kadar, L. Qian et al.: Caffeine as a metabolic probe: Validation of its use for acetylator phenotyping. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 49:648-657(1991).  
 5)K. Y. Tserng: Gas chromatographic - Mass spectrometric quantitation of theophylline and its metabolites in biological fluids. *J. Pharm. Sci.*, 72(5)526-529(1983).