

第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日~4日 日本都市センター

毛髪内オフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシンの同時測定法の開発

水野淳宏* 植松俊彦* 中島光好*

目的：今日、患者個人の過去の服薬歴、または服薬状況を客観的に把握する方法の開発が望まれている。我々は、毛髪中薬物濃度が患者の過去の体内薬物量を反映し、ほぼ一定の速度で成長することより、毛髪の成長方向への薬物濃度分布を定量的に解析し、服薬状況の把握へ応用することを試みている。しかし、個人内、個人間での毛髪の成長速度の違いにより、毛髪内薬物濃度分布と服薬歴の間にズレが認められる場合がある。我々は、合成抗菌剤のオフロキサシン(OFLX)が短期間、少量の投与にもかかわらず、毛髪に移行し、毛髪一本からでも、その局在位置を正確に測定できることを見出し、毛髪分析におけるタイムマーカーになり得る可能性を報告した¹⁻²⁾。今回、OFLX以外の汎用されているキノロン剤であるノルフロキサシン(NFLX)、シプロフロキサシン(CPFX)の毛髪からのOFLXとの同時測定法を開発し、同様に検討した。

方法：①毛髪をよく洗浄した後、1Mの水酸化ナトリウム 0.5mlを加え80℃加温下に溶解させ、1M塩酸 0.5mlで中和し、0.1Mクエン酸緩衝液(pH 4.6) 1mlによりpHを調製した。その後、岡崎らの方法³⁾によりキノロン剤を固相抽出した。キノロン剤の測定は、蛍光検出器付きHPLCにより測定した。カラムはTOSOH TSKgel 80Ts(4.6x150mm)、

移動相は、acetonitrile / 0.025Mの磷酸をtetra-n-butylammonium hydroxide 溶液でpH 3.0に調製(5/95 v/v)、カラム温度40℃とした。各キノロン剤の検出波長をOFLXで励起290nm、蛍光490nm、NFLX、CPFXで励起280nm、蛍光445nmとし、波長のプログラミングにより、自動分析を行った。

②被験者は毛髪採取より数カ月前にこれらのキノロン剤の投与を受けた8名(年齢:25-65歳)とした。被験者より数本の毛髪を採取し、毛髪を毛根側より1cmずつのセグメントに切り分け、各セグメント内の濃度を測定し、被験者の服薬歴と比較した。

結果：①クロマトグラム上には測定上障害となるピークはなく、毛髪内キノロン濃度測定法は、直線性($r=0.99$)、再現性($CV<9.7\%$)共に良好な値を示し、その定量感度はOFLX、NFLXで0.2ng/ml、CPFXで0.3ng/mlであった。

②毛髪の成長方向へのキノロン濃度の分布は、毛髪の成長速度を1cm/monthと仮定したとき、被験者個人の服薬歴とほぼ一致した。NFLX、CPFXはOFLXと同様に1日300mg、3日間という短期間の投与であっても毛髪内より高感度に検出できた。

考察：毛髪は患者の過去の体内薬物量を反映し、また、ほぼ一定の速度で成長することより、我々は毛髪の成長方向への薬物濃度分布を定量的に解析することで、患者個人の過去数カ月間の服薬歴を把握した。しかし、毛髪は成長期と成長を止めている休止期に大別され、一般に全頭髪の10-15%

* 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

が休止期にあると言われている。また、毛髪成長スピードには個人差があり、同じ個人であっても毛髪1本ごとに異なっている可能性があり、その点が明らかにならないと、得られた結果の解釈に困難が生じる。そこで、短期間にパルス的に投与される薬剤である合成抗菌剤の OFLX が少量の投与にもかかわらず毛髪に移行し、たった一本からでも、その局在位置を正確に測定できることが判明したので、毛髪分析におけるタイムマーカーとなり得ることを報告した。今回、現在広く使用されている NFLX、CPFX ついて毛髪からの OFLX との同時高感度測定法を開発し、全てが毛髪分析におけるタイムマーカーとなり得るか否かを検討した。毛髪の成長方向へのキノロン濃度の分布は、毛髪の成長速度に一致して先端側に移動し、NFLX、CPFX は OFLX と同様に常用量を数日間投与するのみでも毛髪内より高感度に検出できた。また、毛髪を1 cmだけでなく2 mm のセグメントに切断することで、より正確な被験者個人の服薬時期の推定が可能であり毛髪分析におけるタイムマーカーとしての可能性が示唆された。

文献：1)N.Miyazawa,T.Uematsu,A.Mizuno et al.: Ofloxacin in human hair determined by high performance liquid chromatography. *Forensic Sci. Inter.*, 51: 65-77 (1991).
2)T.Uematsu,N.Miyazawa and M.Nakashima: The measurement of ofloxacin in hair as an index of exposure. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 40:581-584(1991).
3)O.Okazaki,H.Aoki and H.Hakisui : High performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid phase cleanup. *J. Chromatogr.* 563 : 313-322(1991).