

## 第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

# 生体試料による TDM の新しい方法論の提案— 毛髪によるハロペリドールの TDM—(その 1) Retrospective study

植松 俊彦\*<sup>1</sup> 佐藤 玲子\*<sup>1</sup> 鈴木 国文\*<sup>2</sup>  
佐藤 隆一\*<sup>1</sup> 山口 真\*<sup>3</sup> 中島 光好\*<sup>1</sup>

現在、生体試料中の薬物濃度を測定し、薬物治療の適正化を図ること (TDM) は広く行われている。その生体試料としては血液、唾液、尿が主に用いられているが、これらの試料からは半減期の長い薬物でも採取前数日の薬物治療を反映する情報しか得られない。一方、薬物治療は患者が医師の指示どおりに薬物を服用していることを前提としている。したがって TDM の情報として、患者の服薬状況 (コンプライアンス) を把握することが最も重要であり、そのためにはとくに慢性疾患の場合には、数カ月のタイムスケールで過去まで遡り体内の薬物量を反映する生体試料が必要とされる。

われわれは1カ月に約1cm伸びる<sup>1)</sup>とされる毛髪に注目した。毛髪中には重金属<sup>2)</sup>やアンフェタミン<sup>3)</sup>、バルビタール類<sup>4)</sup>などが取り込まれることはすでに知られている。もし毛髪が服薬量に応じた薬物量を含み、それが毛髪の成長に従って経時的に移動していくことが証明されれば、毛髪を用いて慢性疾患患者の薬物の服用歴を知ることができる。今回、向精神薬として長期に投与されるハロペリドール (HPD) を対象に選び、以下の検討を行ったので報告する。

**方法:** 精神病院に入院し HPD を 3~30 mg/day t. i. d. で投与され、服薬期間が5カ月以上にわた

る患者を対象とした。年齢は22~64歳、体重は35~84kg、男女比は15名/25名であった。定期的な TDM の一環として早朝服薬前に採血した血液を、さらに、患者の同意の下、髪をとかし自然に脱落した毛髪、あるいはできるだけ毛根に近いところで切断した毛髪数本を試料とした。毛髪は水と界面活性剤を用いてよく洗浄した後、その毛根側を約1cm (0.2~0.7mg相当) 切り取り、2.5N NaOH 溶液中で80°C、30分加熱して溶かし試料溶液とした。毛髪と同じ角化組織である爪についても同様に検討するため、上記40名の患者のうち20名を対象として爪を採取し、毛髪と同じ方法で溶かし試料溶液とした。Plasma は、2N NaOH を加え塩基性とした。各試料溶液は抽出した後に radioimmunoassay 法で測定した。本研究で使用した HPD 抗体は、HPD の代謝物およびブチロフェノン系以外の向精神薬とは交差反応を示さないが、チミペロンおよびブロムペリドールとは、それぞれ8、80%の交差反応を示した。したがって、ブロムペリドール併用者は対象より除外した。

一方、HPD の服用量を毛髪採取前2、3カ月以内に変更した患者10名 (男性4名、女性6名) を対象とし、毛髪を毛根側より0.5~1cm ずつに切り分け、それぞれの segment 中の薬物濃度を測定した。

**結果:** 1) 個人間変動: 毛髪中の薬物量 (ng/mg) (Y) (range: 2.33~245 ng/mg hair) は、1日の投薬量 ( $\mu\text{g/kg}$ ) (X) および、血中薬物量

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理学  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 京都大学保健診療所

\*<sup>3</sup> 医療法人一草会一ノ草病院

(ng/ml) (X) とはそれぞれ  $Y=0.150 X+12.61$  ( $r=0.555, P<0.001; n=40$ ),  $Y=1.38X+22.50$  ( $r=0.772, P<0.001; n=39$ ) とよく相関した。また、爪中の薬物量 (ng/mg) (Y) (range: 0.67~16.89 ng/mg nail) は、1日の投薬量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (X) とは  $Y=0.011X-1.35$  ( $r=0.525, p<0.05; n=20$ ) と有意な相関が認められたが、血中濃度および毛髪中の薬物量とでは認められなかった。毛髪と同じ角化組織である爪にも薬物が移行することが確認できたが、試料 1 mg あたりから検出される薬物量は毛髪に比べ非常に少なく、毛髪の  $4.32 \pm 3.17\%$  (mean  $\pm$  S.D.) であった。

2) 個人内変動: 対象とした患者は、a) 毛髪採取前 2 カ月以内に HPD の服用を始めた患者 5 名、b) 採取 1 カ月半前に HPD からチミペロンに処方変更された患者 1 名、c) HPD を 4 カ月以上服薬しており、かつ採取前から遡って 2 カ月ごとに服薬量が増加している患者 3 名、d) 7 カ月以上 HPD を服用しており、採取 4 カ月前から 3 カ月前の 1 カ月間服薬を中止した患者 1 名、であった。a) の 5 例のうち 4 例は、毛根側の segment からは HPD が検出され、先端側からは検出されず、その境界は毛髪の成長を 1 cm/月と仮定すると、過去の服薬歴をよく反映した。また、検出された HPD 濃度もほぼ服薬量に応じていた。b) の患者では、毛根側 1.5 cm の毛髪から検出された薬物量は、それより先端側から検出された薬物量の 5 分の 1 程度に減少していた。c) では、いずれも毛根側から 2 cm ごとに、各 segment 中の薬物濃度が服用量に応じて増加していた。d) では、1 cm ごとに区切られた各 segment 中の薬物濃度の中で、そのことを反映する部分が、1 cm/月と仮定した場合、2 カ月に相当する遅れが見られた。

**考察:** 毛髪は重金属等の排出器官と考えることができる。日本人の毛髪は約 10 万本あり、そのうち 10% は休止期にあたるため、約 9 万本の毛髪が成長期にあり、これら成長期の毛髪は月平均約 1 cm 伸びる<sup>1)</sup>とされている。そこで、HPD の投与量に対する、全毛髪中に排出される HPD

量を試算すると、服薬した HPD 量の 0.1% 以下にすぎなかった。一方、爪は約 3 mm/月の早さで成長<sup>1)</sup>、指の先端まで伸びた部分を採取するため、服薬量が爪中濃度に反映すると考えられるまでに、3, 4 カ月のラグタイムが存在する。

本研究では、5 カ月以上 HPD を服用し続けている患者を対象に毛髪中と爪中の HPD 濃度を測定したが、爪中濃度は、同じ患者の毛髪中濃度に比べると非常に低かった。また、毛髪中 HPD 濃度は血中濃度、および服用量と良好な相関が認められたにもかかわらず、爪中薬物濃度とは両者ともに有意な相関が認められなかった。したがって、長期にわたる薬物の服用状況を把握し、しかも、比較的採取や保存が容易である生体試料として、毛髪は爪と比較して、より有用な試料であることが示唆された。

さらに、個人的変動について検討した結果、毛髪の各 segment 中の HPD 濃度は、服薬量およびその服薬期間をよく反映した。b) の患者で HPD からチミペロンに処方変更したにも関わらず、毛根側から HPD が検出されたのは HPD 抗体とチミペロンの交差反応のためと考えられる。

以上のことは、毛髪が患者の長期にわたるコンプライアンスを知る有用な試料となりうることを示している。

## 文 献

- 1) Griffiths, W. A. D. and Reshad, H.: Hair and nail growth: an investigation of the role of left- and right-handedness. *Clin. Exp. Dermatol.*, **8**: 129-133 (1983).
- 2) Chattopadhyay, A., Roberts, T. M. and Jervis, R. E.: Scalp hair as a monitor of community exposure to lead. *Arch. Environ. Health*, **32**: 226-236 (1977).
- 3) Suzuki, O., Hattori, H. and Asano, M.: Detection of methamphetamine and amphetamine in a single human hair by gas chromatography/chemical ionization mass spectrometry. *J. Forensic Sci.*, **29**: 611-617 (1984).
- 4) Smith, F. P. and Pomposini, D. A.: Detection of phenobarbital in bloodstains, semen, seminal stains, saliva, saliva stains, perspiration stains, and hair. *J. Forensic Sci.*, **26**: 582-586 (1981).