

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 2)
Prospective study佐藤 玲子*¹ 植松 俊彦*¹ 佐藤 隆一*¹
山口 真*² 中島 光好*¹

向精神薬として広く用いられているハロペリドール (HPD) は、古くから薬物速度論的研究がなされ、その血中濃度と治療効果との関係が重要視されている¹⁾。しかし一方で、通院患者だけでなく、入院患者においても医師の指示どおり薬物を服用しない場合があり、適切な治療効果を得るためには、患者の服薬状況を把握する必要がある。長期にわたるコンプライアンスを把握するための生体試料として、われわれは毛髪に注目し、前の演題にて毛髪中の HPD 量が服薬量および血中濃度とよい相関を示し、さらに個人内では、服薬量をよく反映することを報告した。

本研究ではさらに進めて、HPD の服薬量を変更した患者で、毛髪の各 segment 中の HPD 濃度から変更した時点を特定できる否か、また、毛髪中 HPD 量が変化した部分が毛髪の成長とともに先端側へ移動するかどうか、prospective に検討した。また、ラットを用いて HPD の投与量と毛中の薬物量との関係についても検討を加えた。

方法: 精神病院に入院中で HPD を 2~10 mg/day, t. i. d. で 2 カ月以上服薬している患者の中で、担当医師の判断により服薬量を減量あるいは処方変更された患者 8 名を対象とした。年齢は 17~50 歳、体重は 44~72 kg、男女比は 4 名/4 名であった。服薬量を変更した際、患者の同意の下、髪をとかし自然に脱落した毛髪を採取した。

その後、患者の同意が得られれば 1 カ月後および 2 カ月後にも同様に採取した。毛髪は水と界面活性剤でよく洗浄した後、2~3 本をその毛根側より 1 cm ずつ切り分け、各 segment (0.2~0.4 mg) を 2.5 N NaOH 溶液中で 80°C, 30 分加熱して溶かした。抽出した後 HPD 濃度を radioimmunoassay 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 群に分け 1 群 6 匹とした。HPD の投与に先立ち、背部の 4×6 cm 程度の領域を抜毛しておいた。HPD は 1 日 2 回腹腔内に投与した。各群とも 2 週間後に用量を変更し、合計 4 週間の連続投与を行った。各群の 1 回の投与量は以下のとおりである (矢印は変更後)。A: 1 mg/kg→1 mg/kg, B: 1 mg/kg→0.5 mg/kg, C: 1 mg/kg→0 mg/kg, D: 0 mg/kg→1 mg/kg, E: 1 mg/kg→2 mg/kg, F: 0 mg/kg→0 mg/kg, G: 1 mg/kg→0 mg/kg, H: 1 mg/kg→0.5 mg/kg, I: 1 mg/kg→2 mg/kg。これらのうち、A~F 群は投与開始 2 週間後、および 4 週間後にラットの背部の抜毛領域に成育した毛を抜いて、それぞれ測定に供した。また、G~I 群は投与開始 2 週間後には毛を抜かず、4 週間後のみに毛を採取し、毛根側と先端側に切り分け試料とした。採取した毛の 5~15 mg をヒトの毛髪と同様に処理し HPD の濃度を測定した。

結果: 対象とした 8 名の患者のうち、5 名は HPD の服薬を中止あるいは他薬剤へ変更した患者であった。服薬量変更時およびその 1 カ月後、

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 医療法人一草会一ノ草病院

2カ月後に採取した毛髪2～3本を毛根側から1cmずつ区切り、4cmまで測定した結果、HPDがほとんど検出されないsegmentが、経時的に先端側へ移動しており、処方変更した時点を特定できた。毛髪の成長速度は多少の個人差がみられ、HPDがほとんど検出されない部分が2カ月後に毛根側から3cmに及んだ例もあり、この例の場合は毛髪の成長速度が1.5cm/月であったと推測される。また、HPDが検出されたsegment中のHPD濃度は、処方変更前の服薬量に応じていた。残りの3名は、HPDの服薬量が半分に減少した患者であった。1カ月後の毛髪内HPD濃度は、各segment間で顕著な差が見られなかったが、2カ月後では毛根側のHPD濃度が先端側のHPD濃度の半分程度となっており、処方変更時点をほぼ特定することができた。

ラットでは、A～F群において、採取された毛から検出されたHPD量は投与量をよく反映し、BおよびE群では投与量変更前の2週間と後の2週間の投与量に比例して毛中から検出できた。C、DおよびF群の、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量を比較すると、投与量の変化に応じた差が認められた。

考察：毛髪は-SH基に富み、重金属とよく結合するため、環境中の重金属にさらされた量のモニタリングに利用される²⁾など、医学領域では主として毒性、法医学、環境医学などの分野で研究が行われている。最近、老畑ら³⁾は、糖尿病患者においてnonenzymatic glycationの指標として毛髪furosineを測定すると、その毛髪内濃度の分布は過去の毎月の血糖コントロールの指標となると報告している。毛髪は、一定の成長速度(1.1±0.2cm/月)⁴⁾で伸びる組織であるため、臨床薬理の分野でも、数カ月過去まで遡って薬物治療モニタリングをするのに有用な生体試料になると期待できる。

今回、HPDの処方変更後経時的に採取した毛髪内で、処方変更時点を特定できるsegmentが先端側へ移動することがよく示された。また、ラッ

トを用いた研究でも、とくにA～F群で同様の現象が見られたため、HPDが毛中に排出されその量が投与量に応じていることがわかった。ラットの場合⁵⁾、ヒトと違う点は、毛周期が非常に短くとくに成長期が短い。また、ヒトの場合⁵⁾は、休止期が約3カ月なのに対し、成長期は数年とも数十年ともいわれており、ほとんどの毛髪が一定の速さで成長していると考えて差し支えない。しかし、全体の毛髪の10%は休止期にあたるため、採取した毛髪が休止期にあれば1～3カ月のずれを生ずる可能性もある。そこで、もし10本程度の毛髪が採取でき、まとめて測定を行えば、より正確な情報が得られると考えられ、今後検討を要する。

患者のコンプライアンスに関して、医師の指示どおり服薬していない患者は、通院患者の場合40～48%、day-hospitalの場合37%という報告もある⁶⁾。HPDは古くから服薬量と薬効との関係について研究されているが、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であろう。

文 献

- 1) Smith, R. C., Baumgartner, R., Mirsa, C. H. et al.: Haloperidol. Plasma levels and prolactin response as predictors of clinical improvement in schizophrenia: Chemical V Radioreceptor plasma level assays. *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**: 1044-1049 (1984).
- 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) 老畑宗忠, 松本真一郎, 前田裕一郎ほか: 糖尿病患者の毛髪蛋白 Nonenzymatic Glycation の臨床応用. *糖尿病*, **30**: 367-371 (1987).
- 4) 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).
- 5) 小堀辰治, Montagna, W.: 毛の医学, 文光堂, 東京, pp. 107-127 (1987).
- 6) Johnson, D. A. W.: Observations on the use of long-action depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, **45**: 13-25 (1984).