

第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

薬物の血中濃度と唾液中濃度との相関性—Multiple standard curve analysisの検討—

水野 淳 宏*¹ 鈴木 吉 成*² 植松 俊 彦*¹
 滝口 祥 令*¹ 藤井 喜 一 郎*² 中島 光 好*¹

TDM のための生体試料として、容易に採取でき、血漿非結合型濃度をよく反映すると考えられている唾液中薬物濃度の定量法には多くの報告がある^{1,2)}。しかし、その採取法によっては、薬物の吸着、コンタミネーション、希釈等、多くの問題が残されている。そこでわれわれは、濾紙に任意の量の唾液を吸着させる簡便な唾液採取法を考案し、カフェインの唾液中濃度の定量法について検討した。

方法：健康成人男子4名(年齢27~34歳、体重58~75kg)を対象とし、早朝空腹時にカフェイン230mgを含有したカプセルを投与し、投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12hrに血液と唾液を採取した。投与12hr前から試験終了時まで、キサンチン類含有の飲食物の摂取を禁止し、投薬後4hrまで絶食とした。唾液の採取は、濾紙法、化学的刺激法の順で行い、化学的刺激法は、クエン酸の結晶約10mgを舌の上のせ、分泌した唾液を採取した。また、肝硬変末期患者3名(男性:1名、女性:2名)を対象とし、早朝食後カフェイン150mgを含有したカプセルを投与し、投与後12hrまで経時的に、濾紙法により唾液中カフェイン濃度を定量し、健康人と比較した。分析条件は、日立ゲルカラム#3056(150mm×4.6mm id)を使用し、10% acetonitrile-0.1Mリン酸緩衝液(pH 5.3)を移動相として、流速0.8ml/min、波長270nmで測定し、Multiple Standard Curve Analysisにより、唾液中カフ

ェイン濃度を算出した。

結果：血漿、唾液中カフェイン濃度は投与後2hrで最高濃度に達し、その値は血漿で6.36、化学的刺激法で4.79、濾紙法で4.03 $\mu\text{g/ml}$ であった(Fig.)。化学的刺激法は濾紙法と比べ、平均15%低い値を示した。個人内での唾液/血漿濃度比は化学的刺激法:平均0.62、濾紙法:平均0.74であり、そのばらつきは、CV値で、化学的刺激法:平均8.7%、濾紙法:平均8.5%とほぼ同程度であった。肝硬変末期患者3名の早朝空腹時の唾液中カフェイン濃度は平均4.84 $\mu\text{g/ml}$ であり、健康人と比較し明らかな高値を示した。また、カフェイン投与後の唾液中濃度推移は、約2hrで定常状態に達し、その後も12hrまで持続し、カフェインクリアランスの低下が示唆され

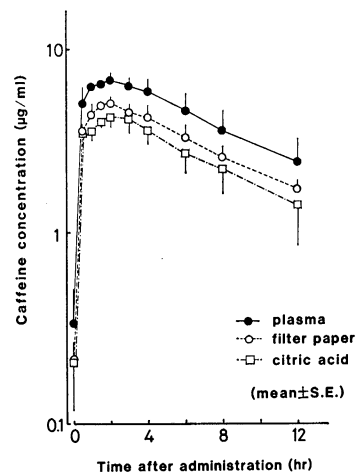


Fig. カフェイン230mg(カプセル)投与後の血漿中唾液中濃度. n=4.

*¹ 浜松医科大学薬理学講座

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 同 薬剤部

た。

また、他の薬物フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸の唾液からの定量法についても検討し、実用的であることが判明している。

考察：近年、TDM に利用できる生体試料のうちで、非侵襲的に容易に採取でき、なおかつ、血漿（血清）中非結合型薬物濃度をよく反映する唾液中薬物濃度の測定が注目されている。

通常、唾液試料としては主要唾液腺からの分別採取ではなく、物理的刺激¹⁾、化学的刺激²⁾などによる、混合唾液を採取する方法がとられている。しかし、刺激法の相違により、唾液組成の変化や希釈の可能性が考えられる。

そこで、われわれは濾紙に任意の量の唾液を吸着させることによる簡便な唾液採取法により、カフェインの唾液中濃度を健常人を対象として、化学的刺激と比較した。両方法による個人内での唾液/血漿濃度比は平均、濾紙法：0.76、化学的刺激法：0.64 であり、そのばらつきは CV 値で濾紙法：8.5%、化学的刺激法：8.7% とほぼ同等

の値を示した。カフェインの血漿蛋白結合率は約 10~30% と M. Bonati らは報告しており³⁾、これは、われわれの濾紙法の値に近似している。また、カフェインの pKa は 1 以下であり、pH-分配仮説によらない薬物であるので、唾液採取の簡便さを考慮すると、濾紙法による唾液中からの薬物血漿中濃度推定は、より実用的と思われる。

文 献

- 1) Chang, K. and Chiou, W.L.: Interactions between drugs and saliva-stimulating parafilm and their implications in measurements of saliva drug level. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **13**: 357-360 (1976).
- 2) Bacon, C.J., Mucklow, J.C., Saunders, A. et al.: A method for obtaining saliva samples from infants and young children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**: 89-90 (1978).
- 3) Bonati, M., Latini, R., Tognoni, G. et al.: Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man, monkey, rabbit, rat, and mouse. *Drug Metab. Rev.*, **15**: 1355-1383 (1985).