

## 第10回 臨床薬理学研究会総会 1979年8月27日 札幌

Haloperidol のヒト血清中濃度に関与  
する種々な要素の検討

平山太日子\* 橋本久邦\* 中島光好\*

〔目的〕 臨床において、向精神薬は長期連続投与される傾向にあり、経験と慣習によりその投与量、投与期間の決定がなされているといつてよい。しかし一般に、向精神薬は、投与量に幅があること、副作用（例えば錐体外路症状など）がしばしばみられることなどの問題をかかえている。

Haloperidol は、本邦において汎用されている向精神薬であり、また近年の体内薬物動態研究によればその代謝産物のいずれにも精神薬理活性がないとされ、従ってその血清中濃度と臨床効果の関連を研究するのに都合のよい向精神薬である。

今回我々は、haloperidol で治療中の患者の血清中 haloperidol 濃度について、いかなる要因が関与しうるか検討した。

〔対象〕 浜松市内の一精神病院に入院中の患者で、haloperidol を1ヵ月以上分3投与されているものとした。投与量については主治医の判断にまかされている。全例が他の向精神薬および抗パーキンソン剤を併用している。

〔方法〕 上記患者より最終服薬 3~3.5 hr 後（午前10時~10時30分）に採血、その血清を用いてラジオイムノアッセイによって測定した。このラジオイムノアッセイについては開発者により近く詳細が発表される予定である。

測定手順は次のとおりである。ヒトコントロール血清または被験血清 0.1 ml に assay buffer,  $^3\text{H}$ -haloperidol, haloperidol 標準液（9段階の濃

度）または assay buffer, 抗血清を順次加え、4°C 4 hr インキュベートする。Bound と free の分離を DCC solution の添加、遠心分離で行い、上清画分 (Bound) を scintillation cocktail を入れたバイアルにとり、その放射活性をカウントし、標準曲線を描き、被験血清の haloperidol 血清中濃度を求める。

〔結果〕 (1)多数例の血清中濃度について：89名の血清中濃度は、平均投与量  $8.94 \pm 5.09 \text{ mg/day}$  に対して、平均  $24.5 \pm 16.6 \text{ ng/ml}$  を示した。最高濃度は投与量  $20 \text{ mg/day}$  に対して  $86 \text{ ng/ml}$ 、最低濃度は投与量  $9 \text{ mg/day}$  に対して  $1.5 \text{ ng/ml}$  であった。同一投与量における最低濃度と最高濃度の比は1.6倍~40倍、概ね2倍~8倍であった。

(i)一日投与量と濃度との相関は  $r = 0.557$ 、体重あたりの一日投与量と濃度との相関は  $r = 0.558$  で正の相関がみられた (Fig. 1)。しかし、個体間のバラツキは大きい。

(ii)年齢について、比較的母集団の大きい  $4.5 \text{ mg/day}$  投与群 ( $n = 25$ ) と  $9 \text{ mg/day}$  ( $n = 20$ ) で比較したがいずれにおいても有意の相関は認められなかった。しかし、臨床的には、老人において少量投与で著明な効果を示すことはよく経験されるところであり、今後検討の必要があると考えられる。

(iii)体重、身長については、体重と標準体重の比（肥満度）によって検討したが、明確な相関は認められなかった。

(iv)性差については、 $4 \sim 4.5 \text{ mg/day}$  投与群において女子が高濃度を示す傾向がみられたが、例数

\* 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町 3600

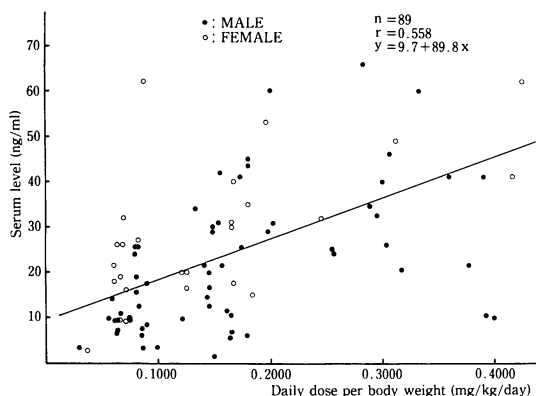


Fig. 1 Serum level and daily dose per body weight.

が少ないので今後更に検討を要すると思われる。

(2)剤型について：4.5 mg/day 投与群 (n = 10) と 9 mg/day 投与群 (n = 9) について比較した。すでに前述の投与量で錠剤を長期服用している患者について、同量の散剤に変更し、剤型変更前日と変更後 1 週目の血清中濃度を測定した。4.5 mg/day 投与量では濃度が上昇したもの 4 名、減少したもの 6 名、平均では減少、また 9 mg/day 投与群では濃度が上昇したもの 4 名、減少したもの 5 名、平均では減少している。しかしいずれの群の減少にも有意差は認められない (Fig. 2)。

(3)いわゆる定常状態における血清中濃度：投薬内容、方法が不変で、症状の安定した患者 10 名について、2.5 カ月から 4 カ月の間隔をおいて測定した。濃度の上昇したもの 2 名、不変のもの 1 名、減少したもの 7 名である。変動幅は -28.2% ~ 188.2%，平均 15.5% であった。測定誤差を見込んでも、定常状態において血清中濃度が変化すると考えられ、今後の縦断的観察の必要があろう。

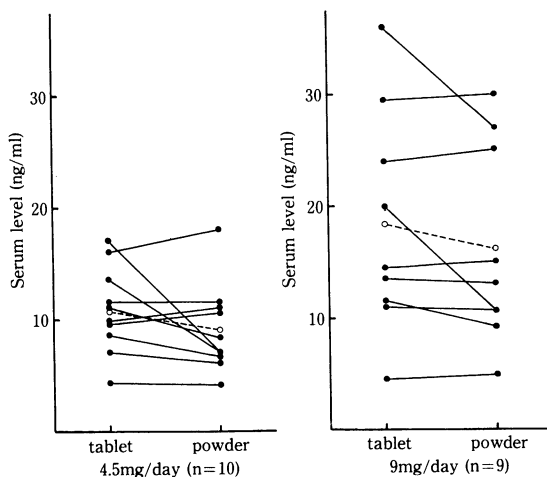


Fig. 2 Serum level and preparation form.

【結 論】 (1)一日投与量および体重あたりの一日投与量と haloperidol 血清中濃度とは有意の正の相関を認めるが、個体差は大きい。

(2)年齢、肥満度 (体重と身長) および性と haloperidol 血清中濃度とは、明確な相関は認め難い。

(3)剤型については、錠剤と散剤で haloperidol 血清中濃度に有意差は認められない。

(4)いわゆる定常状態においても、haloperidol 血清中濃度は変動すると思われるが、現段階では、その変動の程度、要因は明らかでない。

なお、このラジオイムノアッセイは比較的簡便であり、鋭敏度にもすぐれていると思われる。今後、RI 施設を有する研究施設で広くこの種の研究が行われることが望まれる。

最後に、本調査に御協力頂いた三方原病院渡辺庸一院長、中里均医長、および測定法、測定試料に関して多大な御援助を頂いた大日本製薬研究所に、記して謝意を表したい。