

氏 名 (本 籍) 廣 兼 元 太 (島根県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 2 4 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 9 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Interindividual variation of plasma haloperidol concentrations and the impact of concomitant medications: the analysis of therapeutic drug monitoring data
(ハロペリドール血漿濃度の個体差と併用薬物の影響：治療的薬物血中濃度モニタリングデータの分析)

審 査 委 員 主 査 教 授 山 路 昭
副 査 教 授 西 克 治
副 査 教 授 佐 藤 浩

論文内容要旨

※整理番号	327	(ふりがな) 氏名	ひろかね げんた 廣兼 元太
学位論文題目	Interindividual variation of plasma haloperidol concentrations and the impact of concomitant medications: the analysis of therapeutic drug monitoring data. (ハロペリドール血漿濃度の個体差と併用薬物の影響: 治療的薬物血中濃度モニタリングデータの分析)		
<p>【研究の目的】統合失調症治療に広く用いられる抗精神病薬ハロペリドール(HAL)の代謝には個体差が大きく、臨床効果や副作用出現の個体差の一因と考えられている。HAL 血漿濃度には、治療有効濃度域の存在が報告されており、1990 年より保険適用となっている HAL の治療的薬物血中濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring, TDM)でも 3~17ng/ml という基準値が利用されている。これまで、HAL 血漿濃度の個体差は 3~4 倍と報告されているが、実際の臨床の TDM データを用いて、HAL 血漿濃度の個体差や併用薬物の影響について検討した報告は見られない。そこで、臨床での HAL TDM データを用いて、個体差および併用薬物の影響を検討する目的で、以下の研究を行った。</p> <p>【方法】対象は、6 精神病院に入院中で治療のために HAL を服用中の 231 名(男性 137 名、女性 94 名)の統合失調症患者で、身体疾患を有するもの、HAL の非経口投与をうけているもの、70 歳以上のものは対象から除外した。調査項目は、年齢、性別、体重、身長、HAL の1日用量、用法、血清 AST 値、血清 ALT 値、血清 γ-GTP 値、血中 UN 値、血清クレアチニン値、併用薬物名と用量とした。HAL 血漿濃度は、HAL が 2 週間以上同一用量で継続的に服用されている場合を定常状態に達したとみなし、データとして採用した。採血は、4 病院では午前 10 時(朝食後薬の服用 2 時間後)、2 病院では午前 6 時(前日眠前薬服用の 10 時間後)に行われた。HAL 血漿濃度測定は、マーケット M ハロペリドールキット®を用いて EIA 法にて計 3 施設で行われた。施設間の変動は、同一の 10 サンプルを 3 施設で測定した結果、得られた回帰式を用いて補正した。採血時間の影響は、同意の得られた 6 名から、午前 6 時と午前 10 時の 2 回の採血を行い HAL 血漿濃度測定を行い、午前 10 時採血の結果が、午前 6 時採血の結果に比べ約 25% 高値を示したという結果を元に、補正を行った。以上の対象について、まず HAL の体重あたり用量と HAL 血漿濃度の関係について回帰分析を行い検討した。併用薬物の相互作用に関する検討では、併用薬物のうち、対象の 5% 以上が服用していた 32 種を分析の対象とし、HAL 血漿濃度に及ぼす影響を、段階的重回帰分析を用いて検討した。従属変数は、体重あたり用量で補正した HAL 血漿濃度(C/D)の対数値とし、独立変数は、用量、性別、年齢、血清 AST 値、血清 ALT 値、血清 γ-GTP 値、併用薬物の用量とした。段階的投入法の</p>			

(備考)1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字

程度でタイプ等で印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

基準値としては、偽陽性を減少させるため危険率 1%未満を採用した。統計解析には、SPSS 第 6 版を用いた。

【結果】対象の HAL1 日用量は、 14.9 ± 10.9 mg であった。HAL の体重あたり用量(mg/kg)と、HAL 血漿濃度(ng/ml)の間には、相関係数(r) = 0.75 と強い正の相関を認めたが、HALC/D は 16.7~190.8 と約 11 倍の個体差が認められた。HAL C/D に最も強い影響を及ぼす因子は、カルバマゼピン用量で、標準偏回帰係数(β)の値は、 -0.397 ($p < 0.01$)で、次にフェノバルビタール用量($\beta = -0.290$ ($p < 0.01$))、性別(女性) ($\beta = 0.223$ ($p < 0.01$))で、併用されるカルバマゼピンとフェノバルビタールの用量が高いほど HAL C/D が低下し、また女性では男性に比較して HAL C/D が高値を示すことが示された。HAL C/D に有意な影響を及ぼすカルバマゼピンとフェノバルビタールについて、併用群と非併用群で HAL C/D を比較したところ、カルバマゼピン併用群では、非併用群と比較し約 37%低く、またフェノバルビタール併用群では、非併用群と比較して約 22%低かった。

【考察】今回認めた個体差は、従来の HAL を単剤投与し早朝服薬前に採血し、測定した研究での個体差 3~4 倍に比し大きく、併用薬物や服薬採血スケジュールの影響が考えられる。HAL 血漿濃度の個体差が大きいことから、TDM データが低値のとき、ノンコンプライアンスによるものか、個体差によるものかの判定に注意が必要と考えられた。併用薬物では、カルバマゼピン、フェノバルビタールの併用群では HALC/D が低下するという結果であったが、カルバマゼピンは、HAL の代謝に関与する肝ミクロソームの cytochrome P450(CYP)3A4 や CYP2D6 を、フェノバルビタールは CYP2D6 をそれぞれ誘導することが報告されており、カルバマゼピン、フェノバルビタールの併用群での HALC/D の低下は CYP3A4、CYP2D6 の誘導により説明が可能と考えられた。

【結論】HAL の TDM データでは、同一用量でも血漿濃度に約 11 倍と大きな個体差が存在し、治療有効濃度域以下または予想外の高濃度から副作用出現の可能性がある。これらを予防するため、定期的な TDM の実施が必要である。TDM 結果が低値を示した場合、ノンコンプライアンスによるものか、個体差によるものかの判定には注意が必要である。併用薬物の中でも、カルバマゼピン、フェノバルビタールは HAL 血漿濃度を低下させるため、併用にあたっては TDM を行い、HAL 血漿濃度の低下による効果減弱に注意すべきと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	327	氏名	廣兼元太
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、統合失調症をはじめとする精神疾患の治療に広く用いられる抗精神病薬ハロペリドール (HAL) について、治療的薬物血中濃度モニタリング (TDM) データの分析から、HAL 血漿濃度の個体差やHAL 血漿濃度に影響を及ぼす要因を検討したものである。</p> <p>主な研究結果として次のことがあげられる。1) 231名の統合失調症患者のTDMデータの解析よりHAL 血漿濃度 (C/D) に約1.1倍の個体差が認められた。2) カルバマゼピンまたはフェノバルビタール併用群は非併用群に比べてHAL 血漿濃度が有意に低値であり、それら併用薬剤による cytochrome P450 3A4 の誘導の関与が示唆された。3) 女性は男性に比べて HAL 血漿濃度が有意に高値であった。</p> <p>本研究は HAL の TDM の重要性を明らかにした臨床研究であり、博士 (医学) の学位授与に値すると認められた。</p> <p style="text-align: right;">(平成16年8月31日)</p>			