[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
15(5) 365-367 (1989)

メキシレチン経口服用量と血中濃度の関係

上野和行, 河島修一, 上本清隆, 筏 偕子, 宮井一義
国立療養所千石荘病院薬剤科*

The Relationship of Dose of Mexiletine with Serum Concentration

KAZUYUKI UENO, SYUICHI KAWASHIMA, KIYOTAKA UEMOTO,
TOMOKO IKADA, and KAZUYOSHI MIYAI

Department of Pharmacy, National Sanatorium Sengokuso Hospital*

(Received March 13, 1989)

Keywords—dose; mexiletine; serum concentration; suitable dose

はじめに

メキシレチン(以下MXと略す)は、電気生理学的には Vaughan Williams の分類上¹⁾, リドカインと同様にクラス Ib に分類されている抗不整脈治療薬である。MX はリドカインのように肝において初回通過効果は受けにくく Bioavailability が約 85% であると報告されている²⁾。したがって、経口投与が可能で広く臨床で使用されている。しかし、MX の有効治療血中濃度域が狭く³⁻⁶⁾、血中濃度モニタリングの必要性がいわれている。

MX の体内動態に関して生物学的半減期は約 10 時間で⁷⁻⁸⁾、体内分布容積は 5~12L/kg^{2,7)}で比較的個人差があると報告されている。そして MX の維持投与量は 10~14mg/kg と述べられている⁹⁻¹⁰⁾。しかし、これらの報告はすべて外国人によるものであり、日本人における報告は少ない¹¹⁻¹³⁾。今回、当院入院中の MX 経口服用患者における服用量と血中濃度値との関係を検討したので報告する。

調査方法

1. 調査期間と対象

1987年4月から1988年12月までの間、当院に入院し、

MX を服用した患者を調査対象とした。今回は特に服用方法が1日3回毎食後すぐ服用の患者のみを対象とした。服用期間は全症例1週間以上であったので、血中濃度的には定常状態に達している患者であった。また、フェニトイン¹³⁾、リファンピシン¹⁴⁾はMXのクリアランスを大きくすると報告されているので、今回の測定対象はこれらの薬物を併用していなかった。

2. 試料

MX、および高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の内部標準として用いた 4-Methylmexiletine は、日本ベーリンガーインゲルハイム(川西市)から提供を受けた。アセトニトリルは HPLC 用、その他の試薬類は試薬特級品を用いた。

3. 血中濃度測定

採血時刻は全症例午前6時であった。したがって、血中濃度的には最低血中濃度(C_{min})であると考えられる。MX の血中濃度測定は HPLC (島津製作所 6A システム, 京都)を用いて行った。展開条件は Mastropalo ら¹⁵⁾の変法で、カラムは Shima-pack ODS 15cm, 移動相は 0.1MKH₂PO₄:CH₃CN (75:25)、流速 1.5ml/min, UV モニター 205nm, カラム温度 40°C で、内部標準は 4-Methylmexiletine を用いた。検体の前処理はエーテル抽出法によった (Fig. 1)。

* 大阪府貝塚市名越1191; 1191, Nagose, Kaizuka-shi, Osaka, 597 Japan

Fig. 1. Extraction Procedure for High-performance Liquid Chromatography Method

結 果

今回調査を行った対象の年齢、体重を Table 1 に、また服用量と血中濃度値の相関を Fig. 2 に示した。女性における回帰直線は $Y=0.167+0.110X$ 、男性では $Y=-0.0785+0.142X$ であった。両者共にほぼ原点を通る直

Table 1. Age and Weight of Subject

	N	Age (yr)		Weight (kg)	
		Mean	SD	Mean	SD
Female	14	71.3	10.6	49.7	12.0
Male	14	63.4	11.5	52.3	10.6
Total	28	68.7	11.3	51.0	11.2

Fig. 2. The Relationship of Dose and Serum Mexiletine Concentration
○; Female N=14, ●; Male N=14

The regression equation determined by the least squares method is $Y=-0.0244+0.125X$ ($r=0.814$, $n=28$) as shown with solid line. The dotted lines represent confidence limits (95 percent) for the regression line.

線で、相関係数もそれぞれ $r_1=0.851$, $r_2=0.818$ であった。全症例を用いて算出した回帰式は $Y=-0.244+0.125X$ で、相関係数は $r=0.814$ であった。

考 察

MX 服用量と血中濃度については、女性、男性、それぞれの回帰直線に大きな差を認めなかったので (Fig. 2), 性差が極めて小さいと解釈される。全例における MX の服用量と血中濃度との相関関係は、ほぼ原点を通る直線の関係として示される ($r=0.814$)。すなわち、MX の血中濃度は服用量に対して正の相関を示し、回帰式から、MX の体重あたりの至適投与量を推察することが可能であると考えられた。

MX の有効血中濃度域は、外国人のデータではあるが $0.5\sim 2.0\mu\text{g/ml}$ と報告されている³⁻⁶⁾。今回対象の採血時刻は午前6時であったため、血中濃度値としてはほぼ $C_{\min}$ と考えられる。そこで、至適投与量を求めるにあたり $C_{\min}$ が 0.5 以上であればよいと仮定し、回帰直線より求めると、その最少量 ($D_{\min}$) は 4.2mg/kg と算出される。

次に、至適投与量の最高量 ($D_{\max}$) を考える。今回対象の最終服用時刻は18時で、採血時刻は午前6時である。MX 経口時の体内動態は臨床的には1-compartment model に従うと報告され、外国人の最高血中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は約2時間で、半減期が約10時間⁷⁻⁹⁾であるので、最高血中濃度 ($C_{\max}$) は $C_{\min}$ の約2倍となる。したがって、 $C_{\min}$ の回帰直線と外国人における有効血中濃度域を使えば、 $D_{\max}$ は 8.2mg/kg と算出される。

したがって、本症例の (MX の1日3回毎食後すぐ服用時) 至適投与量は $4.2\sim 8.2\text{mg/kg}$ となる。外国人の至適投与量は $10\sim 14\text{mg/kg}$ と報告されているので、今回の結果は外国人の約半分程度となり興味深い。

引 用 文 献

- 1) EM. Vaughan Williams, *J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 129-147 (1972).
- 2) V. Haselbarth, JE. Doevendans and M. Wolf, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **29**, 729-736 (1981).
- 3) SP. Joseph and DW. Holt, *Eur. J. Cardiol.*, **11**, 115-121 (1980).
- 4) RL. Woosley, T. Wang and W. Stone, *Am. Heart J.*, **107**, 1058-1065 (1984).
- 5) BB. Leahy and JT. Bigger, *Am. Int. Med.*, **92**, 427-429 (1980).
- 6) NPS. Campbell, JF. Pantridge and AAJ., *Adgey Br. Heart J.*, **40**, 796-801 (1978).
- 7) LF. Prescott, A. Pottage and JA. Clements, *Postgrad. Med. J.*, **53**(Suppl. 1), 50-55(1977).
- 8) NPS. Campbell, JG. Kelly, AAJ. Adgey and RG. Shanks, *Br. J. Pharmacol.*, **6**, 103-108 (1978).
- 9) A. Pottage, *Postgrad. Med. J.*, **53**, 155-157 (1977).
- 10) BN. Singh, YW. Cho and HP. Kuemmerle, *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **19**, 185-199 (1981).
- 11) 加藤林也, 外畑岩夫, 林 博史, 都築実紀, 棚橋淑文, 横田充弘, 山内一信, 臨床薬理, **13**, 505-513 (1982).
- 12) K. Ohashi, A. Ebihara, T. Hashimoto, F. Hosoda, K. Kondo, and T. Oka, *Arzneimittelforsch.*, **34** (I), 503-507 (1984).
- 13) EJ. Begg, PM. Chinwah, C. Webb, and Wade Day & DN, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 219-223 (1982).
- 14) PJ. Pentikainen, TH. Koivula and HA. Hiltunen, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 261-266 (1982).
- 15) W. Mastropalo, DR. Holmes, MJ. Osborn, J. Rooke and TP. Moyer, *Clin. Chem.*, **30**, 319-322 (1984).