血中テオフィリン動態の解析^{*1}長谷川高明, 中埜末春, 須原清治^{*2}, 栗屋雅就^{*3}名古屋大学医学部附属病院薬剤部^{*2}名古屋大学医学部第2内科教室^{*3}Pharmacokinetic Analysis of Plasma Theophylline^{*1}TAKA AKI HASEGAWA, SUEHARU NAKANO^{*2}, KIYOHARU SUHARA
and MASANARI AWAYA^{*3}Pharmacy, Nagoya University Hospital^{*2}Second Department of Internal Medicine, Nagoya University^{*3}

(Received November 29, 1978)

Pharmacokinetics of theophylline was studied on 22 asthmatic patients. Aminophylline was administered in dose of 3.6–6.6 mg/kg by a single intravenous injection and by a constant-rate intravenous infusion for 2 hours. Plasma theophylline concentrations were determined by high-pressure liquid chromatography. In case of single intravenous injection, plasma concentration reached the highest level of $12.7 \pm 3.31 \mu\text{g/ml}$ immediately after the injection and, in case of a continuous intravenous infusion, plasma concentration reached the highest level of $9.1 \pm 1.60 \mu\text{g/ml}$ at the end of the infusion. The serial plasma concentration data were analyzed by assuming the 1- and 2-compartment model. In case of a single intravenous injection, the mean plasma theophylline clearance was $0.0517 \pm 0.01861 \text{ l/kg/hr}$ with k_{10} $0.047 \pm 0.076 \text{ hr}^{-1}$, α $6.689 \pm 4.313 \text{ hr}^{-1}$, β $0.104 \pm 0.036 \text{ hr}^{-1}$, and V $0.389 \pm 0.128 \text{ l/kg}$; in case of a continuous intravenous infusion, they were $K_0/VK (1-e^{-KT})$ $8.91 \pm 1.46 \mu\text{g/ml}$, K $0.120 \pm 0.0624 \text{ hr}^{-1}$, V $0.437 \pm 0.062 \text{ l/kg}$. These data should be useful in determining precise dosage requirements for theophylline therapy of asthma.

緒 言

テオフィリンの有効血中濃度は約 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ ^{1,2)}, 毒性を示す血中濃度も $20 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と報告されている^{3,4)}.

このようにテオフィリンは有効量と中毒量が接近し, しかも血中動態の個人差が大きい薬物である. 従って, 有効かつ安全な治療を行うためには, その血中濃度を至適範囲内に保持するよう投与量, 投与方法等を調節しなければならない. そのためにわれわれはすでに高速液体クロマトグラフ法による血中テオフィリンの測定法⁵⁾, およびその方法と最近開発された Homogeneous Enzyme Immunoassay 法との比較について報告した⁶⁾.

今回われわれは当院第2内科に入院中の喘息患者22名

を対象として, アミノフィリンを静注あるいは点滴静注した際の経時的血中テオフィリン濃度を測定し, 血中動態を検討したので報告する.

実験方法

1. 対象

当院第2内科においてアミノフィリン治療を受けている気管支喘息患者22名を対象とし, 採血前日からキサンチン系含有飲食物の摂取を禁じた. アミノフィリン(10ml 中アミノフィリンを250mg含有, テオフィリンとして85%含有; ネオフィリン注, ユーザイ)を3.6~6.6mg/kg静注(13症例), および点滴静注(9症例, 5%ブドウ糖 500ml と混合, 2時間)投与し, 経時的に採血分離した血漿についてテオフィリン濃度を測定し, 血中テオフィリン動態を解析した.

2. 測定方法

既報⁵⁾のごとく血漿 200 μl からメタノールで抽出, 遠

*1 本報告を「血中テオフィリン濃度に関する研究」第3報とする.

*2,3 名古屋市昭和区鶴舞町 65; 65, Tsurumaicho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

心分離で除蛋白したのち、日本分光FLC-350を用い、カラムとして強陽イオン交換樹脂 (JASCOPACK, CV-01-500), 波長 278 nm, 溶出液 0.01M 酢酸ナトリウム溶液 (pH 6.3), 流量 0.4ml/min の条件で操作し、得られたピーク面積より濃度を算出した。

3. Pharmacokinetic data の算出法

体内に入った薬物は、体内の血液あるいは組織に速やかに分布し、体の各部位は血液中の薬物と速やかに平衡に達すると考えられる。体全体を一つのコンパートメントと仮定すると静注後の薬物の血中濃度曲線は、

$$C = C_0 e^{-Kt} \dots\dots(1)$$

で表わされることになる。実際に静注したときには、薬物の血中濃度曲線は次式のような二つの指数項の和で表わされることが多いことから考えられたのが two-compartment model⁷⁾ である。

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \dots\dots(2)$$

Fig.1 に示されるように、二つの compartment に分けられる。静注された薬物は血中、細胞外液、および拡散率の高い臓器—Central に直ちに分布する。ついで分布速度係数 K_{12} で全身臓器—Peripheral に分布し、さらに K_{21} で central との間を交互している。一方、薬物は消失速度係数 K_{10} で代謝、排泄されていく。(2)式の A , B , α , β と Fig. 1 のパラメーターの間には次の関係がある。

$$\left. \begin{aligned} K_{12} + K_{21} + K_{10} &= \alpha + \beta \\ K_{21} \cdot K_{10} &= \alpha \beta \\ K_{21} &= \frac{A\beta + B\alpha}{A + B} \\ V &= \frac{\text{Dose}}{A + B} \end{aligned} \right\} \dots\dots(3)$$

その算出法は、静注時の血中濃度の片対数プロットを行い、直線部分の勾配と切片より β と B を求める。次いで、 $C - Be^{-\beta t}$ を片対数プロットして得られる直線から α と A を求める。これらを(3)式に代入することにより、 K_{12} , K_{21} , K_{10} , V を算出した。

Fig. 1. The Two-Compartment Pharmacokinetic Model

Table 1. Time-Course of Plasma Theophylline Concentrations by Intravenous Infusion

	0	15 ^{min}	30 ^{min}	1 ^{hr}	2 ^{hr}	4 ^{hr}	8 ^{hr}
A	16.6	13.5	10.8	10.3	5.4	5.3	3.4
B	15.8	12.6	9.3	8.7	5.9	5.7	3.1
C	15.4	8.8	7.9	6.9	6.4	6.5	4.6
D	14.7	12.0	10.2	6.6	5.5	5.3	3.2
E	13.3	6.8	6.1	5.2	5.8	3.7	1.9
F	13.8	9.5	8.8	8.5	7.3	6.3	5.0
G	17.0	9.0	9.8	9.0	7.0	6.3	5.3
H	6.8	8.5	9.1	8.2	6.8	5.8	2.8
I	11.0	10.1	9.2	8.5	8.0	7.8	5.5
J	8.0	8.6	9.0	7.7	7.5	6.7	3.4
K	13.3	8.5	9.1	8.6	8.1	6.3	4.0
L	9.6	9.1	9.9	9.3	8.0	6.6	4.3
M	10.3	10.4	9.1	8.8	8.3	7.6	6.1
Mean	12.7	9.8	9.1	8.2	6.9	6.1	4.0
S.D.	3.31	1.89	1.15	1.31	1.04	1.05	1.22
S.E.	0.92	0.52	0.32	0.36	0.29	0.29	0.34

Concentration: (ug/ml)

Fig. 2. Time-Course of Plasma Theophylline Concentrations by Intravenous Infusion

結果および考察

気管支喘息患者13名に、アミノフィリン3.6～6.6mg/kgを静注した際の経時的血中濃度を高速液体クロマトグラフ法で測定して Table 1 に、その減衰曲線を Fig. 2 に示した。これを見るとわかるように、血中濃度の推移は

静注直後最高血中濃度 $12.7 \pm 3.31 \mu\text{g/ml}$ を示した後急速に低下し、1時間後 $8.2 \pm 1.31 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後、 $6.9 \pm 1.04 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $6.1 \pm 1.05 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後 $4.0 \pm 1.22 \mu\text{g/ml}$ とゆっくり減衰する2相性のパターンを示し注射後1時間以内にほとんどの例で有効血中濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ 以下に減少した。

Table 2. Pharmacokinetic Data (Intravenous Infusion)

	A	α	B	β	A + B	V	K_{10}	K_{12}	K_{21}	$t_{1/2}$	V.K. ₁₀ Clearance
	($\mu\text{g/ml}$)	(hr^{-1})	($\mu\text{g/ml}$)	(hr^{-1})	($\mu\text{g/ml}$)	(l/Kg)	(hr^{-1})	(hr^{-1})	(hr^{-1})	(hr)	(l/Kg/hr)
A	6.99	3.045	10.09	0.146	17.08	0.319	0.239	1.093	1.859	4.75	0.0762
B	7.94	4.948	9.39	0.139	17.33	0.279	0.251	2.091	2.745	4.98	0.0700
C	7.69	8.717	8.07	0.070	15.76	0.300	0.136	4.153	4.498	9.90	0.0407
D	7.49	1.615	7.19	0.098	14.68	0.254	0.188	0.684	0.841	7.07	0.0477
E	6.52	13.937	6.87	0.158	13.39	0.230	0.305	6.562	7.228	4.39	0.0701
F	4.93	9.757	9.22	0.065	14.15	0.289	0.099	3.343	6.380	10.66	0.0286
G			9.22	0.076		0.480	0.076			9.12	0.0365
H			9.71	0.152		0.509	0.152			4.56	0.0772
I	2.03	4.808	9.34	0.063	11.67	0.337	0.076	0.834	3.961	11.00	0.0256
J			9.50	0.121		0.422	0.121			5.73	0.0511
K			9.43	0.105		0.644	0.105			6.60	0.0677
L			9.89	0.103		0.467	0.103			6.73	0.0480
M			9.81	0.062		0.528	0.062			11.18	0.0327
Mean	6.23	6.689	9.06	0.104	14.86	0.389	0.147	2.080	3.930	7.436	0.0517
S.D.	2.11	4.313	1.02	0.036	2.03	0.128	0.076	0.216	2.326	2.599	0.0186

Table 1 に示される静注時の経時的血中濃度の解析データを Table 2 に示した。これを見るとわかるように、13症例中 6 例は one-compartment のパターンを示した。全症例の平均 β 値は半減期 7.44 ± 2.599 hr に対応する $0.104 \pm 0.036 \text{ hr}^{-1}$ を示した。消失速度係数 K_{10} は $0.147 \pm 0.076 \text{ hr}^{-1}$ であり、central compartment における見かけの分布容積 V は $0.389 \pm 0.128 \text{ l/kg}$ であった。また、平均血漿クリアランス値 K_{10} , V は $0.0517 \pm 0.018 \text{ l/kg/hr}$ であった。

国内の患者を対象とした血中テオフィリン動態の報告は見られないが、外国においていくつかの報告がある。これらを比較した結果を Table 3 に示した。Table 3 を見るとわかるように、著者らの報告と Mitenko ら^{8,9)} の報告がやや近似した値を得たが、他の報告とはかけ離

れた値であった。われわれの得た β -phase 半減期は $6.66 \pm 2.31 \text{ hr}$ で比較的長かったが、Welling¹³⁾ および Jene¹⁴⁾ らの 6.0 および 7.2 hr に比較的近い。また、文献より半減期が 3.00~11.02 hr と大きな差が見られるのは、個々の代謝能力、症例数、採血時間、および測定方法等の相違が原因しているものと思われる。なお、本症例を検討した限りでは、すみやかに有効血中濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ を得るためには loading dose として $3.89 \pm 1.28 \text{ mg/kg}$ を投与し、さらに有効血中濃度を維持するためには $0.517 \pm 0.186 \text{ mg/kg/hr}$ を投与すれば良いことがわかった。このように投与モデルが組み立てられるが、個人差が大きく関与しているため、血中テオフィリン濃度をモニターしなければならないと思われる。

Table 3. Comparison of Pharmacokinetic Constants Obtained in This Study with Those Previously Reported

Reference	V (l/kg)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	K_{10} (hr ⁻¹)	$K_{10}V$ (l/kg/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
This study						
mean	0.389	6.689	0.104	0.147	0.0517	6.66
S.D.	0.128	4.313	0.036	0.076	0.0186	2.305
Mitenko & Ogilvie ^{8,9)}						
(1)						
mean	0.300	5.81	0.159	0.314	0.0719	4.36
S.D.	0.144	3.63	0.042	0.199	0.0179	1.152
(2)						
mean	0.145	7.11	0.156	0.555	0.0805	4.44
S.D.	0.044	2.41	0.037	0.263	0.0116	-
Levy & Koysoko ¹⁰⁾						
mean	0.242	5.75	0.231	0.386	0.0934	3.00
Chrzanowski etc. ¹¹⁾						
mean	0.231	1.51	0.0629	0.607	0.114	11.02
S.D.	0.080	0.91	0.0160	0.505	0.050	2.803
Ogilvie etc. ¹²⁾						
mean	0.25	5.33	0.205	0.49	0.100	3.38
S.D.	0.13	3.69	0.0673	0.30	0.036	1.11

点滴静注時の血中濃度と時間との関係は、one-compartment model を用いて解析した。すなわち、定常状態の濃度が一定になる前に点滴静注を終了したものと考えて、消失速度係数 K , 分布容積 V , 点滴終了時における見かけの血中濃度、および点滴静注後の血中濃度 C を次式により求めた。

$$X = k_0 / K (1 - e^{-Kt})$$

$$C = k_0 / VK (1 - e^{-Kt}) \cdot e^{-Kt}$$

こうして得られた本症例での点滴静注した際のテオフィリンの経時的血中濃度、および血中動態をそれぞれ Table 4, および Table 5 に示した。

Table 4 を見るとわかるように、アミノフィリン 3.6~6.6 mg/kg を 5% ブドウ糖 500 ml と混合して 2 時間点滴静注した後の血中テオフィリン濃度は 30 分後 $2.9 \pm 1.99 \mu\text{g/ml}$, 1 時間後 $4.8 \pm 1.77 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $9.1 \pm 1.60 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $6.9 \pm 1.61 \mu\text{g/ml}$, 8 時間後 $4.7 \pm 2.05 \mu\text{g/ml}$ であった。その推移を見ると、点滴開始後しだいに上昇し点滴終了時に最高血中濃度を示し、引き続きゆっくり低下するパターンをとり、点滴終了時の最高血中濃度は静注投与 30 分後の濃度に近似している。また、半減期も $8.1 \pm 5.89 \text{ hr}$ と静注時のそれと比較的近似した値を示した。

Maselli ら¹⁵⁾および河島の報告¹⁶⁾によると、著者らの報告同様、すみやかに治療効果を期待しうる有効血中濃度 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ を得られなかった。また、Table 5 に示されるように、消失速度係数 K 、および見かけの分布容積 V はそれぞれ $0.120 \pm 0.0624 \text{ hr}^{-1}$ 、および $0.437 \pm 0.062 \text{ l}/\text{kg}$ という値を得た。以上の結果から、アミノフィリンの静注、点滴静注による血中テオフィリン濃度がわかれば、それぞれの投与法を組み合わせることにより理論的に必要な投与法、投与量、および維持量を算出することが可能であると思われる。

Table 4. Time-Course of Plasma Theophylline Concentrations by Intravenous Infusion

	30 ^{min}	1 ^{hr}	2 ^{hr}	4 ^{hr}	8 ^{hr}
N	1.3	2.8	6.0	4.3	2.4
O	1.8	4.7	10.0	9.2	6.2
P	7.4	7.9	10.9	8.0	7.4
Q	3.2	5.9	8.6	7.4	4.6
R	4.5	6.0	10.9	7.5	4.8
S	1.3	2.5	7.7	5.5	2.8
T	1.6	5.2	9.1	8.0	7.5
U	2.6	3.0	8.4	5.1	2.0
V	2.0	5.0	10.0	7.5	5.0
Mean	2.9	4.8	9.1	6.9	4.7
S.D.	1.99	1.77	1.60	1.61	2.05
S.E.	0.66	0.59	0.53	0.54	0.68

Concentration: ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Table 5. Pharmacokinetic Data (Infusion)

	$\frac{ko}{VK}(1-e^{-KT})$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	K (hr^{-1})	$V=\frac{ko}{CK}(1-e^{-KT})$ (l/kg)	$t_{1/2}$ (hr)
N	5.93	0.1517	0.448	4.57
O	10.33	0.0824	0.412	8.41
P	10.09	0.0581	0.349	11.93
Q	8.82	0.1064	0.417	6.51
R	10.44	0.1331	0.372	5.21
S	7.70	0.1686	0.545	4.11
T	8.85	0.0299	0.432	23.18
U	8.33	0.2384	0.441	2.91
V	9.76	0.1135	0.513	6.11
Mean	8.92	0.1202	0.437	8.10
S.D.	1.46	0.0624	0.062	5.89

結 論

気管支喘息患者にアミノフィリン $3.6 \sim 6.6 \text{ mg}/\text{kg}$ を静注あるいは点滴静注した際の血中テオフィリン動態を解析し、以下の成績を得た。静注投与の場合、 $\alpha = 6.689 \pm 4.313 \text{ hr}^{-1}$ 、 $\beta = 0.104 \pm 0.036 \text{ hr}^{-1}$ 、 $K_{10} = 0.147 \pm 0.076 \text{ hr}^{-1}$ 、 $K_{12} = 2.080 \pm 0.216 \text{ hr}^{-1}$ 、 $K_{21} = 3.930 \pm 2.326 \text{ hr}^{-1}$ 、 $V = 0.389 \pm 0.128 \text{ l}/\text{kg}$ 、 $K_{10} \cdot V = 0.0517 \pm 0.0186 \text{ l}/\text{kg}/\text{hr}$ であった。一方、点滴静注の場合、 $K_0/V \cdot K(1 - e^{-Kt}) = 8.92 \pm 1.46 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $K = 0.120 \pm 0.0624 \text{ hr}^{-1}$ であった。すなわち、気管支喘息の治療に必要なテオフィリンの安全でかつ有効な投与量を決定するには、血中テオフィリン動態を解析するのが有用と思われる。

引 用 文 献

- 1) K. M. Pfafsky, R. I. Ogilvie: New Eng. J. of Med., **292**, 1218 (1975).
- 2) P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: New Eng. J. of Med., **289**, 600 (1973).
- 3) J. W. Jenne, E. Wyze, F. S. Rood, F. M. MacDonald: Clin. Pharmacol. Ther., **13**, 349 (1972).
- 4) M. H. Jacob: JAMA., **235**, 1983 (1976).
- 5) 長谷川高明, 中埜末春, 須原清治: 病院薬学, **4**, 12 (1978).
- 6) 中埜末春, 長谷川高明, 須原清治, 奥村一忠, 栗屋雅就: 病院薬学, **5**, 36 (1979).
- 7) G. Milo, P. Donald: Drugs and the Pharmacokinetical sciences, Pharmacokinetics, 1975.
- 8) P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: Clin. Pharmacol. Ther., **14**, 509 (1973).
- 9) P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: New Eng. J. of Med., **239**, 600 (1973).
- 10) G. Levy, G. Koysooko: J. Pediatr., **86**, 789 (1975).
- 11) F. A. Chrzanowski, P. J. Niebergall, R. L. Mayock: Clin. Pharmacol. Ther., **22**, 188 (1977).
- 12) P. M. Laughnan, D. S. Sitar, R. I. Ogilvie: The Journal of PEDIATRICS, **88**, 874 (1976).
- 13) P. G. Welling, L. L. Lyons, W. A. Craig, B. S. Trochta: Clin. Pharmacol. Ther., **17**, 475 (1975).
- 14) J. W. Jenne, H. Nagasawa, R. McHugh, F. MacDonald: Life Sci., **17**, 195 (1975).
- 15) R. Maselli, G. L. Gasal, E. F. Ellis: J. Pediatr., **75**, 777 (1970).
- 16) 河島弘文: アレルギー, **25**, 765 (1976).