SHORT COMMUNICATION

うっ血性心不全の改善に伴いテオフィリントラフ濃度の
上昇を認めた症例

中 村 敏 明*¹   平 木 優 子*¹   佐々木 逸 美*¹
政 田 幹 夫*¹   小 沢 洋 子*²   中 井 継 彦*²

(受付：1997 年 5 月 26 日)

Theophylline Serum Trough Levels Were Increased following
the Improvement of Congestive Heart Failure

Toshiaki NAKAMURA*¹   Yuko HIRAKI*¹   Itsumi SASAKI*¹
Mikio MASADA*¹   Yoko OZAWA*² and Tsuguhiko NAKAI*²

*¹ Department of Hospital Pharmacy, Fukui Medical School
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan

*² Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical School

はじめに

テオフィリン (TP) は日本アレルギー学会によるアレルギー治療ガイドライン¹⁾において、気管支喘息に対して軽症から重症までの幅広い段階に治療薬として位置づけられており、気管支喘息や閉塞性肺疾患に対して汎用されている薬剤である。しかし、有効血中濃度域が狭く²⁾、また種々の薬剤と相互作用を示す³⁾ことや、嗜好や病態、疾患などによって、その体内動態が異なる^{4,5)}ことが知られており、TDM が必要な薬剤とされている。当院においても日常業務として TP の TDM を行っているが、投与方法に変更がないにもかかわらず、入院後の病状の変化とともにその体内動態

が変化し、血中濃度が変動する場合が多々見られる。今回、うっ血性心不全と気管支喘息を併発している患者の TDM を行ったところ、うっ血状態の改善に伴い TP の血中濃度が上昇した症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

症例は 70 歳、男性、身長 153 cm、体重 58.4 kg。

基礎疾患：うっ血性心不全、肝機能障害、気管支喘息、心房細動。

経過：各種検査および経過観察の後、心不全に対し、メチルジゴキシン内服からジゴキシン (DIG) 注射によるコントロールに変更、TP 徐放錠は入院前より 1 日 200 mg 分 2、朝と寝る前に服用しており、気管支喘息のコントロールのため継続となる。治療方針の決定とともに、DIG の投与量設定の目的で TDM を依頼された。そこで、

*¹ 福井医科大学医学部附属病院薬剤部
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月 23

*² 福井医科大学医学部第三内科

併用薬の TP を含めて DIG の TDM を行った。

方 法

DIG および TP の血中濃度測定は FPIA 法 (TDX®, ダイナボット社) で行った。採血は朝の服薬前 (午前 7 時) とし、採血後速やかに血清を分離し、測定を行った。体内動態は各測定値をもとに YUHR-TDM⁶⁾ で解析した。

結果および考察

TDM 結果を体内動態解析も含めて、Fig. 1 に示した。1995 年 11 月 9 日の測定値 (×印) は DIG 投与開始前の値で、メチルジゴキシンおよびその代謝物濃度が、FPIA 法の交差反応⁷⁾ によって測定されたものと考えられる。11 月 10 日および 14 日の測定結果より、DIG の体内動態は安定しており、この 2 点を用いた解析結果から、DIG の血中濃度は 0.25 mg 1 錠の内服で良好にコントロールできるものと判断し、11 月 15 日より 0.25 mg 1 錠朝 1 回の内服に変更となった。変更後の 11 月 17 日に血中濃度確認のために行った測定結果は、Fig. 1 に示したように予測どおりの結果が得られたので、このまま投与継続となった。

DIG の結果とは異なり、TP トラフ濃度は経時的に増加した。この間、TP の服用量や併用薬剤および採血時刻などに体内動態を変動させると考えられる変更はなかった。また、TDM 開始前後の臨床検査値においても肝機能および腎機能の変化を示唆する変化は認められなかった。しかし、TP トラフ濃度が高値になっていることや心臓への負荷を考え 14 日より TP は投与中止にし、心房細動の治療を優先することになった。

11 月 9 日以降、DIG およびフロセミドによる治療効果が現れ、尿量が増加し、体水分量の減少によると考えられる体重の減少が認められた。そこで、この体重の減少と TP トラフ濃度との関連性を検討するために、横軸に 11 月 9 日を基準とした体重の減少量を取り、縦軸にはそれに対応した TP トラフ濃度をプロットしたところ、強い正の相関が認められ、体重の減少量と TP トラフ濃度の間に関連性が示唆された (Fig. 2)。

Fig. 1 TDM 解析結果

- a) ジゴキシン血中濃度推移
- b) テオフィリントラフ濃度の経時変化
各測定点における解析値を数値で示した。

TP は水溶性の薬物で脂肪組織にはほとんど移行しないが、細胞外液には移行する。この症例においては、治療開始当初はうっ血状態がひどく、細胞外液にかなりの量の TP が存在していたが、体水分量の減少とともに細胞外液に分布していた TP が徐々に血中に移行したため、血中濃度が上昇した可能性が考えられる。

また、TDM 実施期間を通した体内動態解析は TP トラフ濃度の変動が大きく、計算できないため、各測定点ごとの体内動態解析を行った。解析に用いた母集団パラメータおよび重み付けは YUHR-TDM に組み込まれている値をそのまま用いた。

一般的に発作増悪期を除いて TP の分布容積は他のパラメータに比べ変化は少ないため、ベイズ推定による今回の解析結果でも分布容積は 0.55 L/kg と、どの測定点においても一定の値で母集団パラメータと一致しており、クリアランスの変化

Fig. 2 体重減少量と TP トラフ濃度の関係
消失速度定数を一定 (0.022 hr^{-1}) と仮
定したときの Vd 値を数値で示した。

は消失速度の変化として計算されている (Fig. 1)。

しかし、この症例においては、分布容積の変化が TP の体内動態を著しく変化させていることは明らかであり、通常の解析方法では今回の症例の解析は行えないことが示唆された。

そこで、TP の消失速度定数はモニタリング期間を通して一定であり、分布容積の変化がクリアランスの変化として観察されている場合を仮定した。消失速度定数は TP 投与中止後の傾きから 0.022 hr^{-1} と求められた。この値は肝機能障害時の報告値 (0.0232 hr^{-1})⁸⁾ とほぼ同じであり、本症例は肝機能低下に伴う TP 代謝能の低下が存在していると考えられる。

このときの各測定点における分布容積の推定値を Fig. 2 に示したが、5 日間で 43.4% 減少と急激な低下が推定された。また、11 月 14 日の分布容積は 0.373 L/kg と計算されたが、高齢喘息における分布容積は 0.37 L/kg との報告があり⁸⁾、これと一致した結果が得られた。このことから本症例においては、もともとの分布容積は高齢喘息患者の 0.37 L/kg 程度であったものが、うつ血状態を伴ったことにより 0.659 L/kg まで増加していたものと考えられる。

本症例において TP の血中濃度を变化させる要因として、一般に報告されているうつ血状態の改善に伴う代謝能の改善^{4,5)} は認められなかった。これは肝機能障害による代謝能低下が原因と考えら

れる。逆に、急激な体水分量の減少に伴った、細胞外液からの TP の移行および分布容積の減少による影響が大きく、血中濃度が体重の減少に比例して上昇したものと推定される。

これに対して DIG の血中濃度は予測どおりの推移を示した。これは、DIG の分布容積が $5 \sim 10 \text{ L/kg}$ と TP の約 $10 \sim 20$ 倍大きく、全体で 5 L の体水分量の減少が血中濃度に与える影響は小さいためと考えられる。

現在 TDM の解析には、1 点からでも体内動態が予測可能な優秀なソフトが用いられており、ほとんどの場合、正確な解析結果を得ることができる。しかし、今回の症例のように、経時的にパラメータが変化したり、母集団パラメータから予測しにくい場合があり、このような場合には患者背景をよく考慮し、解析結果の妥当性を総合的に判断する必要性があるものと考えられる。

文 献

- 1) 牧野莊平 (監) : 日本アレルギー学会 アレルギー疾患治療ガイドライン 成人喘息の診断と治療, 95 年改訂版, 東京, ライフサイエンス・メディカ (1995)。
- 2) Jenne, J. W., Wyze, M. S., Rood, B. S., et al. : Pharmacokinetics of theophylline: application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13** : 349-360 (1972)。
- 3) Upton, R. A. : Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (part I). *Clin. Pharmacokinet.*, **20** : 66-80 (1991)。
- 4) Powell, J. R., Voseh, S., Hopewell, P., et al. : Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **118** : 229-238 (1978)。
- 5) Voseh, S., Powell, J. R., Riegelman, S., et al. : Changes in theophylline clearance during acute illness. *JAMA*, **240** : 1882-1884 (1978)。
- 6) 藤田俊生, 木本裕郎, 神谷 晃ほか : 種々のテオフィリン製剤投与時の動態解析, *臨床薬理*, **23** : 163-164 (1992)。
- 7) Nakashima, H., Tsutsumi, K., Hashiguchi, M., et al. : Determination of β -methylidigoxin and its metabolites by high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay. *J. Chromatogr.*, **489** : 425-431 (1989)。
- 8) 洞井由紀夫, 石崎高志 : テオフィリン製剤の臨床 1. テオフィリンの臨床薬理学, *Pharma Medica*, **5** : 7-13 (1987)。