

第7回 日本臨床薬理学会 1986年11月19日~20日 名古屋

Theophylline 体内動態の日内変動について
— 急性閉塞性肺疾患々々での検討 —植松俊彦*¹ Ferenc Follath*² Samuel Vozech*²

Theophylline (TP) は気管支拡張剤として、閉塞性肺疾患の急性期および寛解期の治療に広く用いられている。しかしその治療域とされる血中濃度域は狭く、また、大部分が肝臓で代謝され、クリアランス等薬物動態パラメーターの個人差が大きいため臨床薬理的に最も良く研究されている薬の一つである。従って有効で且つ安全な治療のためには薬物動態およびそれに影響を与える要因に関する知識が求められる。Lesko^らが、TP 徐放剤投与下小児において、投与前血中濃度が朝に高い事を報告して以来、TP の体内動態の日内変動についていくつかの報告がある²³⁾。しかし、それが徐放剤の吸収の差によるものなのか、肝クリアランスの日内変動によるものなのかは依然はっきりしていない。今回、我々は実際の投与対象である急性閉塞性肺疾患々々において、持続静注下および徐放剤経口投与下両期間の、しかも定常状態において、同一患者にて日内変動の有無につき検討した。

対象・方法：急性気管支喘息発作または慢性気管支炎の急性増悪にてパーゼル大学病院救急部に収容され、本試験と無関係な医師により aminophylline (AP) 持続静注を処方され、明らかな心不全・肝疾患を有しない患者で、口頭にて同意の得られた8名(男5名、女3名、年齢51~79歳)で試験を行った。急性症状の寛解の得られた時点

で、正確な volumetric pump に切り換え、AP (TP 換算量 750 mg/日) の持続注入を行い、少なくとも 36 hr 以上経過した 14:00 から翌日の 10:00 まで 4~6 hr 毎に採血した (期間 I)。担当医の判断で持続注入を中止した後、TP 徐放剤 (Xantivent,[®] Essex) 250 mg 1日3回 (正確に 6:00, 14:00, 22:00) に処方変更されてから 48 hr 以上経過した 14:00 から翌日 14:00 まで 1~4 hr 毎に採血した (期間 II)。血清に分離後 -20℃ に保存し、測定は enzyme immunoassay 法 (EMIT, Syva, Polo Alto) にて duplicate で行った。

結果：Fig. に持続静注時および徐放剤経口投与時の 24 hr の TP 血中濃度の日内変動を示す。持続静注下で、各患者共に血中濃度の変動は認められるが、その変動は小さく (CV: coefficient of variation = 3.7~11.1%)、一定の傾向を認めなかった。それに対して 14:00~22:00 までの AUC と 22:00~06:00 までの AUC とを比較すると、全ての患者で、前者の方が後者より有意に高く (86.4 ± 43.7 mg·h/l vs 78.1 ± 45.3 mg·h/l : mean ± S. D.), peak level も 14:00~22:00 の方が有意に高かった (12.0 ± 5.5 mg/l VS. 10.8 ± 5.5 mg/l)。逆に投与直前の濃度 (predose level) は 06:00 が 14:00, 22:00 より高かった。すなわち、夜間 22:00~06:00 において徐放剤の吸収率が低下し、また遷延していることが示唆された。本徐放剤 Xantivent[®] は日本では発売されていないが、持続静注下および Xantivent[®] 経口投与下の steady-state での一日の AUC を比較した結果本剤の bioavailability は 101.9 ± 13% と

*¹ 浜松医科大学薬理学教室
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² Division of Clinical Pharmacology,
Kantonsspital, Basel

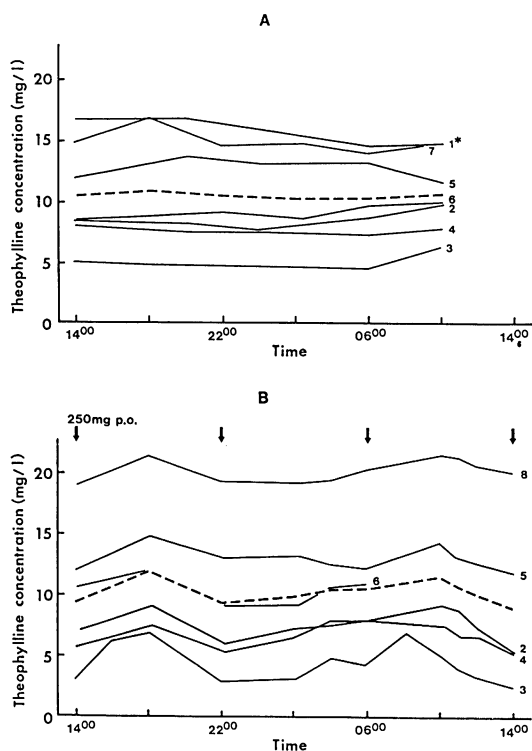


Fig. 恒常状態における TP 血清濃度の時間的推移。

A) 持続静注下 (750 ng/day), B) 徐放剤経口投与下 (250mg×3/day) 1~8 は患者 No. を示す。

良好であった。

考察：TP 体内動態の日内変動は最初，徐放剤経口投与下での predose level が昼より朝に高い事が報告されて以来，注目される事となり，その後いくつかの報告がなされてきた。しかしその多くは治療対象とは異なった健康成人で研究され，またその薬物動態が慎重に検討されたとは言い難いものがある。すなわち TP の terminal phase での半減期の変化を，単回静注で明らかにするためには少なくとも 18~24 hr 目までの採血を必要とするが，実際には昼夜を比較するため 12 hr 目までしか行っていない等である。今回の研究は，気管支閉塞の治療の一環として，TP 投与を受けている実際の患者でしかも消失半減期の評価を行わなくてすむ steady-state で行った。

今回の結果は，TP 治療を受けて患者における血中濃度の日内変動が，経口徐放剤の吸収動態の変化によるものであり，排泄率に一定の変化は認めない事を示した。その説明としてまず，夜間に gastric emptying が遅延するためと考えられる。徐放剤の吸収の rate-limiting step としてこの gastric emptying はいくつかの薬剤について知られており，胃と小腸での pH，吸収面積，血流の違いが原因と考えられる。特に pH に依存して放出される割合の強い TP 製剤で夕方より朝の trough level が高い事が示されている事もこの推測を裏づけるものである。勿論，有意な差とは言っても今回の日内変動自身可成り小さいものであり，pH にそれ程依存しないような type の徐放剤が一日 3 回 8 hr 毎に投与される限りにおいては臨床的意味は少ないと思われる。しかし，一日 2 回或いは極端な場合一日 1 回といった投与法がなされる場合或は半減期のより短く，吸収率の差が血中濃度変化に敏感に現れうる小児で投与される場合には更に大きな日内変動として観察される可能性があり，注意を喚起するものである。

なお，本研究は，植松が日本臨床薬理学会海外研修員としてスイス・バーゼル大学内科臨床薬理学教室に滞在中なされた。

文 献

- 1) Lesko, L. J., Brousseau, D., Canada, A. T. et al. : Temporal variations in trough serum theophylline concentration at steady-state. *J. Pharm. Sci.*, **69** : 358-359 (1980).
- 2) Taylor, D. R., Duffin, D., Kinney, C. D. et al. : Circadian variation in plasma theophylline concentration during maintenance therapy with a sustained-release preparation in patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18** : 27-30 (1984).
- 3) Jonkmann, J. H. G., von der Boon, W. J. V., Balant, L. P. et al. : Chronopharmacokinetics of theophylline after sustained-release and intravenous administration to adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26** : 215-222 (1984).