

テオフィリンの血中濃度測定

飯 吉 稔¹⁾・飯 高 真沙子¹⁾・藤 宮 弘 美¹⁾
 中 村 博¹⁾・奈良井 澄 雄¹⁾・緒 方 秀 夫¹⁾
 藤 島 暢²⁾・高 頭 正 長³⁾

表1 Patients and dosage methods

case	1	2	3
name	Y. S	H. T	M. H
disease	tumor emphysema bronchitis	bronchitis	bronchitis
sex	M	F	F
age	59	36	42
weight (kg)	44	37	55
dose (mg/kg/hr)	2.4	2.8	2.0
t	2	2.5	2

solita-T₃ 500ml

+

aminophylline 10ml
(theophylline 85%)

はじめに

テオフィリンは喘息症状や慢性気管支炎、肺気腫などの呼吸管理に際し最も有用な第一選択薬として古くから使用されている。しかし、有効血中濃度（成人 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 、小児 5~20 $\mu\text{g/ml}$ ）と中毒量（20 $\mu\text{g/ml}$ 以上）が接近していること、また血中動態の個人差が大きく、患者の病態によっても半減期が変動することなどから、有効で安全な治療を行うためには、個々の症例で血中濃度を測定し投与量の調節を行うことが必要である^{1~4)}。テオフィリンの重篤な副作用としては、心・呼吸停止、痙攣などが報告されており、特に小児は中毒作用に感受性が強く、重篤な副作用は過量投与された小児で報告されている。

今回、当院小児科及び内科でテオフィリンを投与されている患者10名について、EMIT法を用いて経時的に血中濃度を測定し、その血中動態を検討したのでその結果を報告する。

I 実験方法

1 対象

1) 内科。当院内科入院中でテオフィリンの投与を受けている患者3名（表1）について、ソリタ T3号500ml にネオフィリン1 A（10ml中アミノフィリン250mg含有、テオフィリンとして85%含有；エーザイ）を混合したものを点滴し、経時的に採血を行った。尚、採血前日からキサンチン含有飲食物の摂取を禁じた。対象とした患者には肝、あるいは腎に障害をもつものはいなかった。

2) 小児科。小児科外来で喘息発作の治療を受けた喘息患児7名を対象とした。男児6名、女児1名、年齢7~11才（平均9.3才）、体重21.5~33kg（平均26.9kg）。テオフィリン2.0~2.9mg/kgを静注し、更に1.6~2.3mg/kg・hrを維持量として、ソリタT3号500mlに混合し2時間点滴静注を行った。点滴中の4点について経時的に採血を行った。

2 EMIT法による血漿中テオフィリン濃度の測定

市販のEMIT®-aadキット（Syva社-第一化学薬品株式会社）を用いて Gilford Stasar III（Gilford Instruments, 米国）により測定した。

ピペッタ・ダイリュータを用いて血漿試料50 μl を採取し、緩衝液250 μl と共にディスポーザ

¹⁾長岡中央総合病院薬剤科 ²⁾同小児科 ³⁾同内科

ブルビーカー中に排出する(6倍希釈液)。ピペッタダイリュータにより6倍希釈液 50 μ l を採取し、緩衝液 250 μ l と共に別のディスポーザブルビーカー中に排出する(希釈試料)。ピペッタダイリュータにより抗体基質試薬 50 μ l を採取し、緩衝液 250 μ l と共に希釈試料に添加する。この混合液にピペッタダイリュータにより採取した酵素試薬 50 μ l を 250 μ l の緩衝液と共に添加する。添加後直ちにビーカー中の溶液を分光光度計のフローセルに吸引させる。30 $^{\circ}$ C の恒温中で吸引後15秒と45秒の 340nm の吸光度を測定し、その吸光度差を求め、検量線より薬物量を算出した。

II 結果と考察

1 定量精度

テオフィリンを含む血漿試料を用いてEMIT法による測定値の同時再現性と日間変動を検討した(表2)。変動係数はいずれも8%以下の良好な再現性を示した。

表2 Reproducibility of plasma theophylline concentrations determined by EMIT method within and between day

	mean plasma		C. V. (%)	n
	conc. (μ g/ml)	conc. (μ g/ml)		
within day	5	5.12	4.86	5
	10	10.50	7.82	5
	15	15.20	1.68	5
	*	7.52	5.43	5
day to day	15	15.30	2.36	3

* : patient serum

検量線の1例を図1に示した。

2 テオフィリンの血中濃度推移

1) 内科. 内科入院中の患者3名にアミノフィリン250mg(ソリタT3号500mlと混合)を点滴した際の経時的血中濃度推移を図2に示した。点滴

図 1

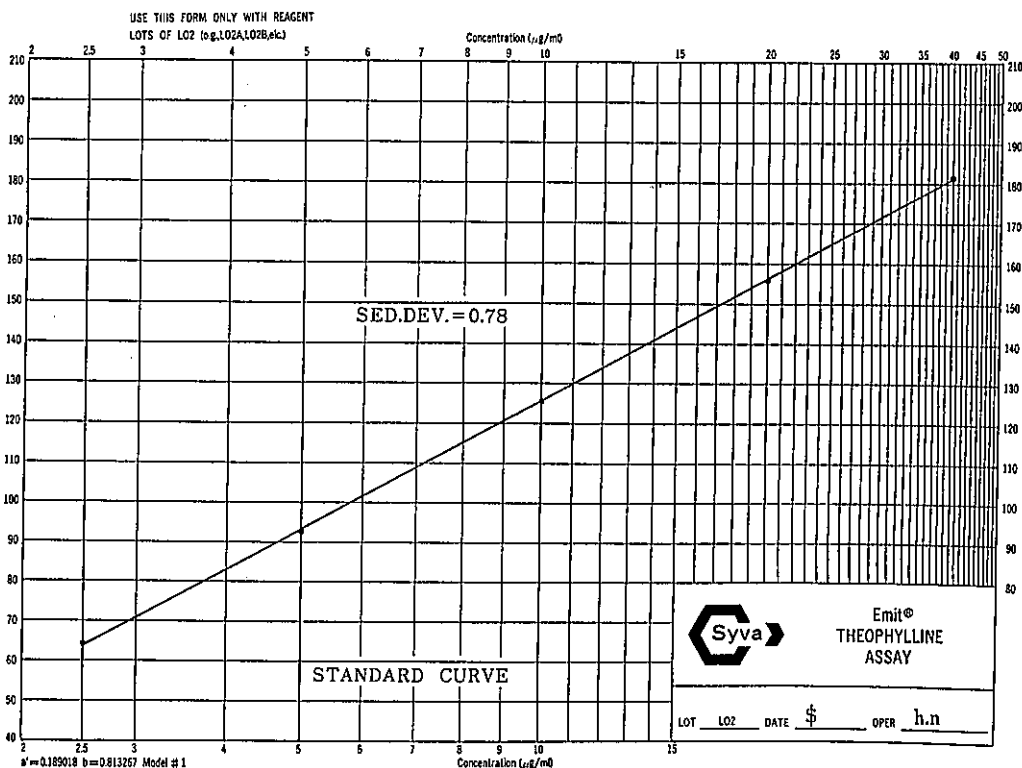
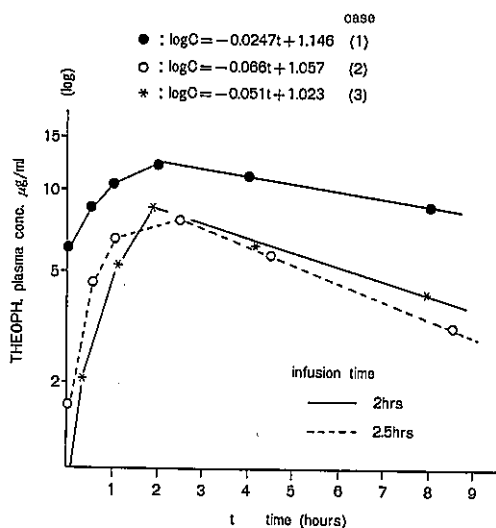


図 2



Plasma theophylline concentrations after drip infusion (212.5mg dose).

開始後血中濃度は上昇し、最高血中濃度(Cmax)はいずれも点滴終了時に現われ、以後ゆっくり減衰するパターンをとった。血中濃度と時間との関係は、one-compartment model を用いて解析した。直線の傾きは、直線部分の線型最小二乗法による回帰直線より求めた。表3に得られた薬動力学的パラメーターを示した。生物学的半減期

表 3

case	1	2	3	(mean)	
Cmax	12.5*	7.8*	6.5 ⁽¹⁾	8.2 ⁽²⁾	7.4
K (hr ⁻¹)	0.0569	0.152	0.115	0.117	0.116
t _{1/2} hrs	12.17	4.56	6.03	5.92	5.97
V (l/kg)	0.620	0.711	0.527	0.435	0.481
clt (1/hr)	1.551	4.042	3.335	2.796	3.074
R	2.14	1.19	—	—	1.07

* : C_{max}^{SS}, R: extent of accumulation

Reference : t_{1/2} 3 ~ 8 hrs

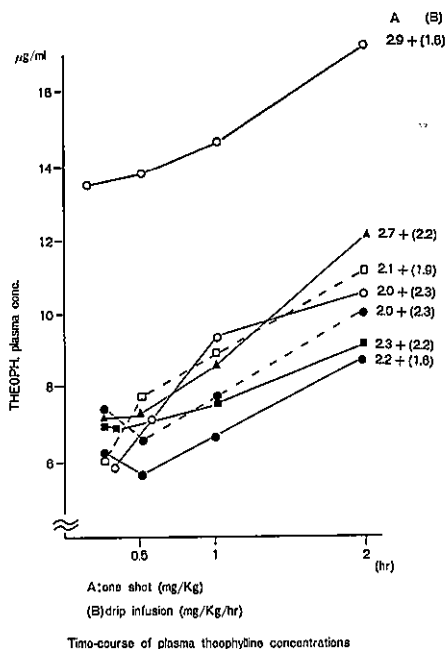
V (l/kg) 0.3 ~ 0.7

Theophylline pharmacokinetic parameters in patients

(t_{1/2}) 3 ~ 8 時間, 分布容積(V)0.3 ~ 0.7 l/kg という報告と比較すると, case 1 では t_{1/2}が長く, 又, case 2, 3 に比べてトータルクリアランス (clt) が 1/2 以下であり, これは年齢あるいは病態と関係している可能性がある。

2) 小児科。喘息患児 7 名にテオフィリン 2.0 ~ 2.9 mg/kg を静注し, 更に 1.6 ~ 2.3 mg/kg · hr を維持量 (ソリタ T 3 号 500 ml と混合) として点滴静注した際の経時的血中濃度推移を図 3 に示した。血中濃度は点滴開始 15 分で 5.9 ~ 13.4 µg/ml を示した後一時下降し, その後点滴終了時まで上昇, もしくは初めから徐々に上昇し, 終了時最高血中濃度となる 2 通りのパターンを示した。点滴終了時の血中濃度は 8.8 ~ 17.1 µg/ml を示した。

図 3



患児 7 名はいずれも点滴終了時迄には発作が治まっており, 得られた血中濃度が患児個々の有効血中濃度と考えられる。

テオフィリン投与直後から高い値を示した患児 1 名は重症例で, 点滴中ずっと 13 µg/ml 以上を維持しており, このような重症例では, 有効血中濃度として 13 µg/ml 以上を維持する必要があると考えられる。一方, 他の 6 例は軽症でいずれも点滴

中に発作が消失していることから、軽症では 6 µg/ml 以上が有効血中濃度と考えられる。また、今回測定した7例には副作用は全く認められなかった。

このように、投与量と血中濃度の関係、有効血中濃度の範囲などに患児間で大きな差がみられたことから、テオフィリンの血中濃度測定が気管支喘息の治療に有用であると考えられる。又、今回のように点滴静注と one shot を併用している外来患児について血中濃度推移を測定した報告は少く、今後の治療に際し貴重なデータが得られた。

次に小児科の患児7名について、得られた実測値4点から薬動学的パラメーターの解析が可能かどうか (two-compartment model を用い) 非線型最小二乗法を用いて検討した (表4)。まず各パラメーターが、すでに求められている長谷川らのデータ⁵⁾を用いて採血7点から求めたパラメーターと4点から求めたパラメーターに相関性があるかどうかを検討した。長谷川らのデータでは、採血は静注後0~8 hr までの7回行い、グラフ法により解析を行った結果が1に示すように報告されている。ここで、この7点をコンピューターを用い非線型最小二乗法で解析を行うと2に示すようなデータが得られ、ほぼ1と近似していることがわかる。ついで投与後2 hr 迄の4点を同様に非線型最小二乗法で解析すると3に示すような値が得られ、2と全く異なっていることがわかる。このことより、今回のように点滴投与中4回の採血からの値だけでは薬動学的パラメーターを求めることはかなり無理であるという結果を得、これらについては今後さらに検討していきたいと思う。

表4 Comparison of pharmacokinetic constants

case and method	dparameters				
	A	α	B	β	
A	1	7.94	4.95	9.39	0.139
	2	7.74	2.37	8.13	0.113
	3	3.09	4.30	12.70	0.384
B	1	7.49	1.62	7.19	0.098
	2	8.78	1.69	6.14	0.070
	3	11.30	0.28	-0.01	-0.289
C	1	4.93	9.76	9.22	0.065
	2	4.91	7.12	8.88	0.077
	3	3.90	115.1	9.0	0.152
D	1	2.03	4.81	9.34	0.063
	2	1.95	2.93	9.10	0.057
	3	6.26	0.779	4.74	-0.172
E	1	6.52	13.94	6.87	0.158
	2	6.71	10.99	6.59	0.140
	3	8.69	5.77	4.61	-0.114

* 1 NHPA
 2 nonlinear least squares method
 3 〃 (7 points)
 (4 points)
 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hr

Ⅲ 結 論

テオフィリンは有効血中濃度と中毒濃度が接近していること、また、血中動態の個人差が大きく病態によっても半減期が延長すること、有効濃度に個人差があることなどから、安全で有効な投与を行うには血中動態の解析が臨床上有用と考えられる。

参 考 文 献

1) 田村善藏：薬物血中濃度測定の実際。薬業事報社、1980。
 2) Levy, G. : Pharmacokinetics analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. J. Pediat., 86 : 789, 1975.
 3) Jacobs, M. H. : Clinical experience with theophylline. J. Am. Med. Assoc., 235 : 1893, 1976.
 4) Kordash, T. R. : Theophylline concentrations in asthmatic patients after administration of aminophylline. J. Am. Med. Assoc., 288 : 139, 1977.
 5) 長谷川高明：血中テオフィリン動態の解析。病院薬学, 5 : 41, 1979.