

質疑応答

抗不整脈薬の TDM について教えてください？

解答：上野和行*

1. TDM の必要性

抗不整脈薬の TDM (Therapeutic Drug Monitoring) の必要性に関しては、薬物の薬物動態の個人差の大きさと、有効治療濃度域の巾の狭さにある。

1-1 個人差

薬物は、一般に肝クリアランスに影響を受ける薬物と腎クリアランスに影響を受ける薬物に大別される。抗不整脈薬の多くは、肝クリアランスに影響を受ける薬物である。すなわち、肝において代謝を受け、尿中、あるいは胆汁中に排泄される薬物である。従って、肝における薬物代謝酵素系の capacity の個人差が、薬物の投与量の個人差、換言すれば、薬物の体内動態、薬効の個人差とな

って表われる。又、一般に、薬物は投与量の増減に応じて、血中濃度が直線的に増減すると考えられている(線形性)が、投与量の変化以上に血中濃度が変化し、直線性を示さない(非線形性)場合がある。例えば、抗不整脈薬においては、アプリンジンが通常投与量で非線形性を示す。また、通常投与量で線形性を示す抗不整脈薬においても、個人によっても、あるいは高用量、又感染時などにおいて非線形性を示す場合がある。図1¹⁾に、アプリンジンの投与量と血中濃度の関係を示したが、個人差の大きさとともに、非線形性が理解できる。

1-2 有効治療濃度域

抗不整脈薬の有効血中濃度域は非常に狭く(表1)、中毒域がすぐ近くにあることが、これらの薬物の使用上の難しさを表わしている。

以上、抗不整脈薬の個人差、有効域の巾の狭さについて書いたが、TDM の重要性が理解できると考える。しかし、TDM を実施し、血中濃度をモニタリングすることで、これらの薬物の使用が容易になり、副作用を出さずに、より有効に使用できると考える。

2. 測定法

抗不整脈薬の血中濃度の測定法は種々報告されているが、ここでは HPLC 法と FPIA 法を紹介する。

2-1 HPLC 法

W. Mastropalo ら²⁾の方法ではリドカイン、メキシレチン、キニジン、ジソピアミドが測定できる。また、アプリンジンは T. Kobari ら³⁾の方法、およびプロパフェノン R. Kannan ら⁴⁾の方法で測定できる。いずれの方法も、血清 1ml を採り、アルカリにしてエーテル抽出を行うが、

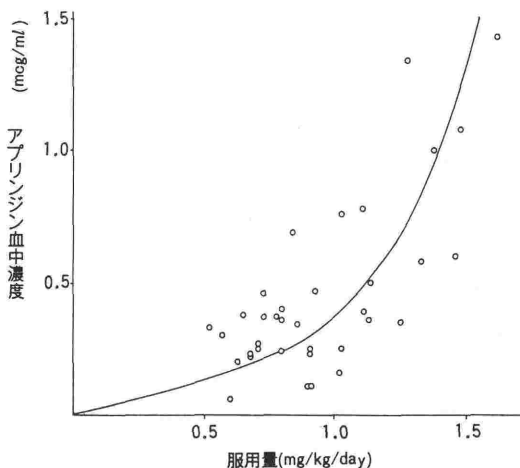


図1 アプリンジン服用量と血中濃度の関係
(n=37, 採血時刻: 06:00 AM)

*国立療養所千石荘病院薬剤科

表1 抗不整脈薬血中薬物濃度モニタリング時のワンポイント注意

薬物 (商品名)	半減期 (hr)	有効血中濃度域 (mcg/ml)	主な副作用	備考
アプリンジン (アスペノン)	— (約50)	0.25~1.25	肝障害, 白血球減少, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 振戦, めまい, 視力異常, 幻覚	投薬量の増加以上に血中濃度が増加する(非線形). 相互作用に注意
メキシレチン (メキシチール)	10~12	0.5~2.0	悪心・嘔吐, 食欲不振, 胃部不快感, 振戦, めまい	多めの水で服用させる事, 特に就寝直前. テオフィリンの血中濃度↑
ジソピラミド (リスモダン, ノルペース)	4.5~9	2~5	悪心・嘔吐, 下痢, 抗コリン (排尿困難), 心室頻拍, 房室ブロック, QT延長	腎障害時は半減期がのびる. 蛋白結合率が濃度依存, 個人差大 (10~65)
プロカインアミド (アマサリン)	3~5 NAPA:6~10	4~10 6~20	SLE 様症候群, 悪心・嘔吐, 洞停止, 徐脈, 房室ブロック, 心室性期外収縮	代謝物 (N-アセチルプロカインアミド) が同等の薬理活性がある. 日本人は一般に代謝能力が大.
リドカイン (キシロカイン)	70~200 min.	1.5~5	めまい, 痺れん, 振戦, 呼吸抑制, 低血圧, 不整脈, 筋肉のれん縮	肝障害時血中濃度↑ 直後の採血でよい.
キニジン	6~7	2~5	悪心・嘔吐, 下痢, 食欲不振, 失神, 徐脈, 低血圧, 心室細動, リエントリー不整脈	相互作用に注意: タカメット, 濃度↑, RFP, フェノバルビタール, フェニトイン↓ 肝障害, うっ血性心不全時は血中濃度↑, アセタソラミド, 制酸剤↑
プロパフェノン (プロノン)	2~10	0.5~(?) (クリアカットなデータなし)	味覚異常, 悪心・嘔吐, 食欲不振, めまい, 動悸, 徐脈, 洞房ブロック, 洞停止, 等	代謝物 (5-ヒドロキシプロパフェノン) が薬理活性がある. 初回通過効果がある (飽和がある). 非線形.

操作は比較的簡単である.

2-2 FPIA 法

TDX (ダイナボット) では, アプリンジン, ジソピラミド, キニジン, プロカインアミド, N-アセチルプロカインアミド, およびリドカインが測定できる. 血清 50 μ l で測定でき, 操作が非常に簡単で便利である.

3. 実際例

抗不整脈薬の TDM の実際について症例を提示して説明する.

3-1 TDM と効果

VPC, 55才, 男性. (図2)

入院時1時間約60発の VPC が認められた. メキシレチン 300 mg/day 投与, 約20発に減少したが, ときに胸部痛あり. その時の血中濃度は 0.76 μ g/ml であった. そこで 450 mg/day に増量. またアプリンジン 40 mg/day を併用した. 1週間後, 血中濃度は, メキシレチン 1.2 μ g/ml. アプリンジン 0.28 μ g/ml であった. VPC は5発以下に減少した. 胸部痛の訴えなし. また副作用も認められなかった. 1ヶ月後退院.

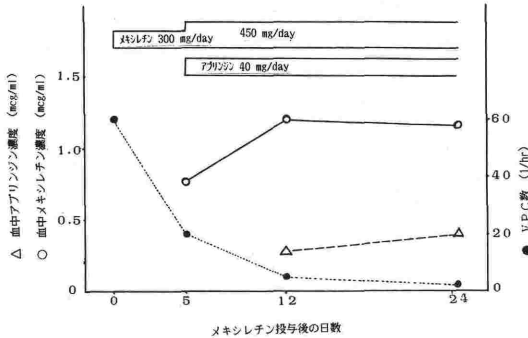


図2 効果とTDM

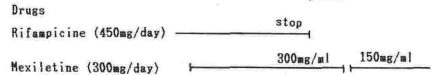
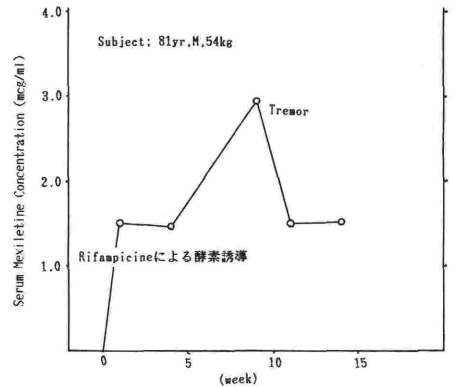


図4 相互作用とTDM

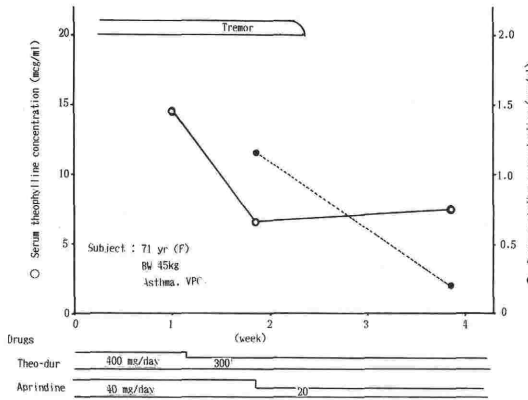


図3 副作用とTDM

この症例の場合、TDM を実施することで抗不整脈薬の増減等を可能にし、患者にとってより最適、かつ安全な投与量で薬物療法が実施できた。

3-2 副作用とTDM

喘息, VPC, 71才, 女性。(図3)

徐放性テオフィリン製剤(テオドール) 400 mg/day, アプリジン 40 mg/day を投与していた。この投与量で、喘息発作, VPC ともによくコントロールされていたが、振戦を訴えるようになった。そこで、テオフィリンを疑い血中濃度を測定した所、約 15 $\mu\text{g/ml}$ であった。有効域内であるが、300 mg/day に減量した。しかし振戦は消失しなかった。次に、アプリジンを測定した所、血中濃度は 1.17 $\mu\text{g/ml}$ であった。有効域内であるが、少し高いので 20 mg/day に減量した所、2日後に振戦の消失が確認できた。かつ、この投与量で、喘息発作, VPC ともによくコントロールされていた。この症例の場合、振戦はアプリジン

によるものと考えられた。この様に、TDM を実施することで、副作用の原因追求が容易にできることが理解できる。

3-3 相互作用とTDM

肺結核, VPC, 81才, 男性。(図4)

肺結核にて、リファンピジン 450 mg/day の治療を行っていた。VPC が認められ、メキシレチン 300 mg/day を投与。血中濃度は1および3週間後、それぞれ1.50、および 1.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。VPC は消失した。1ヶ月後、肺結核が寛解したのでリファンピジンを中止した。数日後、振戦を訴えた。血中濃度は2.97と急上昇していた。そこでメキシレチン 150 mg/day で再投与した。血中濃度は 1.50 $\mu\text{g/ml}$ であった。副作用も消失した。この症例の場合、300 mg/day で有効域に入っていたのは、リファンピジンによりメキシレチンの代謝が亢進していたためであった。従って、リファンピジン中止後、酵素誘導がなくなり、メキシレチンのクリアランスが小さくなり血中濃度が上昇したと考えられる。しかし、血中濃度をモニタリングすることで再投与が可能であり、より有効に薬物療法を実施できることが理解できる。

4. おわりに

抗不整脈薬の TDM の必要性和、測定法について書いた。かつ症例を提示して、TDM の有用性を示した。すなわち、TDM を実施することで、薬物の副作用で出さず、より有効に使用すること

が可能である.

最後に表 1 に抗不整脈薬の TDM のワンポイントを整理した.

文 献

1) 上野和行: アプリジンのモニタリングの実際. 医薬ジャーナル, 25: 2571-5, 1989.
 2) Mastropaolo, W., Holmes, D. R., Osborn, M. J., et al: Improved liquid-chromatographic determina-

tion of mexiletine, an antiarrhythmic drug in plasma. Clin. Chem. 30, 319-22, 1984.
 3) T. Kobari, H. Namekawa, T. Ito, et al.: High-performance liquid chromatographic determination of apriadive and its active desethyl metabolite in plasma. J. Chromatogr. 278:220-4, 1983.
 4) R. Kannan, D. Tidwell, and B. Singh: High-performance liquid chromatographic procedure for the quantitation of propafenone in serum and tissues. J. Chromatogr. 272, 428-431, 1983.

* * * * *

* * * * *

* * * * *