

メキシレチンのテオフィリン薬物動態に及ぼす影響

The effect of mexiletine on theophylline pharmacokinetics in patients with bronchial asthma

稲福 睦美
鈴木 健
大津 文雄
針谷 吉人
長澤 紘一
吉岡 優子*
中原 保裕*
早川 弘一**

Mutsumi INAFUKU
Takeshi SUZUKI
Fumio OHTSU
Yoshihito HARIYA
Koichi NAGASAWA
Yuko YOSHIOKA*
Yasuhiro NAKAHARA*
Hirokazu HAYAKAWA**

Summary

Reported side effects of mexiletine, a useful drug for managing premature ventricular contractions (PVC) and ventricular tachycardia (VT), are gastrointestinal symptoms including nausea and vomiting. Theophylline, a bronchodilator, also causes similar gastrointestinal symptoms with its frequency proportional to the increases in its serum concentration. The occurrence of gastrointestinal symptoms is known to increase in combination therapy of mexiletine and theophylline. However, the pharmacokinetic interaction between mexiletine and theophylline has not been clarified. We, therefore, investigated the effects of mexiletine on theophylline pharmacokinetics.

Three patients with bronchial asthma complicating PVC and/or VT (one male and 2 females, aged 70.0 ± 13.1 years) were studied. All patients were given prophylactic theophylline anticipatory for asthmatic attacks, which was followed by oral administration of mexiletine, 200-300 mg daily, for PVC and/or VT.

The serum theophylline concentrations in 3 cases were increased from 13.8 to 25.3 $\mu\text{g/ml}$, from 14.6 to 27.8 $\mu\text{g/ml}$, and from 10.4 to 15.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively, after the administration of mexiletine. However, significant decreases in theophylline clearance were observed after the administration of mexiletine by 46, 47 and 35%, respectively. ($p < 0.05$)

With a decrease in theophylline dosage, the serum theophylline concentrations decreased, and gastrointestinal symptoms resolved.

Theophylline is metabolized mainly in the liver through an oxidative reaction of p-450 enzyme, however, its metabolism is affected by many factors, such as medications and complications. The results

日本医科大学附属多摩永山病院 内科

*同 薬剤科

東京都多摩市永山 1-7-1 (〒206)

**日本医科大学附属病院 第一内科

Departments of Internal Medicine and *Pharmacy Services, Nippon Medical School, Tama Nagayama Hospital, Nagayama 1-7-1, Tama, Tokyo 206

**The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Received for publication November 28, 1990; accepted April 18, 1991 (Ref. No. 37-PS107)

of this study indicated that mexiletine decreases the theophylline clearance by inhibiting the p-450 oxidative reaction to theophylline.

Therefore, it is important to measure the serum concentrations of theophylline to prevent adverse effects when combination therapy of mexiletine and theophylline is used.

Key words

Mexiletine Theophylline Drug interaction Pharmacokinetics Ventricular arrhythmia

序 文

近年, 各種薬剤の至適有効血中濃度が明らかとなり, 臨床でも薬物血中濃度を測定しながら投与量, 投与法が選択され, 治療が行なわれている. しかし, 薬物血中濃度は投与量や投与法の違いだけでなく, 心不全, 肝機能障害, 腎機能障害などの各種疾患の存在, 各種薬剤の併用などによっても変化することが報告されている^{1,2)}. 一方, 各種疾患の治療には病態に応じ, 単剤でなく多剤が用いられることも多い. したがって, 多剤併用による薬物相互作用には一層の注意を要する.

メキシレチンは心室期外収縮(以下 PVC と略す)や心室頻拍(以下 VT と略す)に対し有効性の高い薬剤であるが³⁻⁶⁾, 副作用として悪心・嘔吐などの消化器症状が 17-18% に出現する⁷⁾. 一方, 気管支喘息治療薬として繁用されているキサンチン誘導体のテオフィリンも, 血中濃度の上昇に伴い, しばしば同様の消化器症状を生じる⁸⁾. したがって, 両者併用時には出現した消化器症状がどちらの薬剤に起因するのか鑑別困難であるだけでなく, いかなる機序で生じるのかについてもいまだ明らかではない. そこで, 薬物血中濃度の測定が簡便なテオフィリンを指標として, メキシレチン併用時のテオフィリン薬物動態について検討した.

対象および方法

テオフィリン治療中の気管支喘息患者で標準 12 誘導心電図, Holter 心電図, 運動負荷心電図により VT または PVC の頻発を認めた 3 例(男性 1 例, 女性 2 例, 平均年齢 70.0±13.1 歳)を対

象とした. うち 1 例は心筋梗塞の既往を有した. 肝機能および腎機能は全例異常なく, 心不全の合併もなかった. 喘息発作はテオフィリン服用で全例コントロールされ, 血清中濃度も有効範囲に安定していた. PVC, VT に対しメキシレチン 200-300 mg/日を経口投与した. テオフィリン血清中濃度は, テオフィリン服用直前に採血し, FPIA 法で測定した. テオフィリンクリアランスは平均血清中濃度を求めて, 以下の式に従って算出した.

$$\text{Clearance} = Dm / Cav \cdot \tau$$

Dm: 維持投与量

Cav: 平均血清中濃度

τ: 投与間隔

結 果

1. 各症例のメキシレチン投与前後におけるテオフィリン血清中濃度の推移

Fig. 1 は 55 歳, 女性のテオフィリン血清中濃度の推移を示したもので, テオフィリン 800 mg/日単剤使用にて喘息発作は消失し, 血清中濃度も 13.8 μg/ml であった. PVC, VT に対しメキシレチン 300 mg/日を経口投与したところ, 併用 5 日後, 悪心・嘔吐などの消化器症状が出現, テオフィリン血清中濃度も 25.3 μg/ml と有効域を越えて上昇した. テオフィリンを 400 mg/日に減量したところ, 消化器症状は消失し, テオフィリン血清中濃度も 10.0 μg/ml となった.

Fig. 2 は, 既往に心筋梗塞のある 75 歳の男性で, テオフィリン 600 mg/日単剤使用にて喘息発作は消失していた. 経過中, 嘔気などの消化器症状が出現, 血清中濃度も 21.3 μg/ml と上昇し

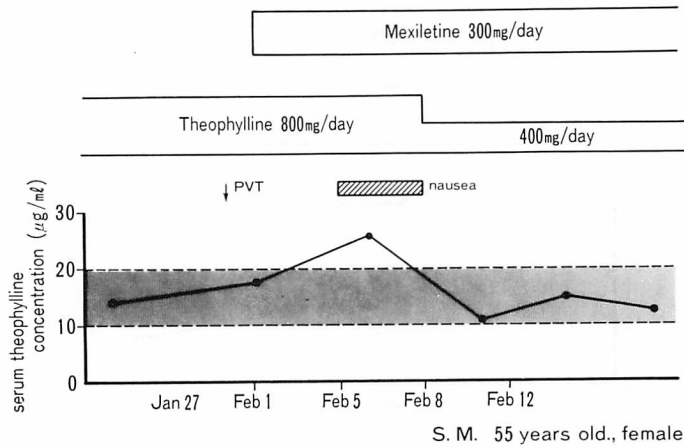


Fig. 1. Change in serum theophylline concentration following administration of mexiletine in Case 1.

Increase in serum theophylline concentration was observed after mexiletine administration. PVT=paroxysmal VT.

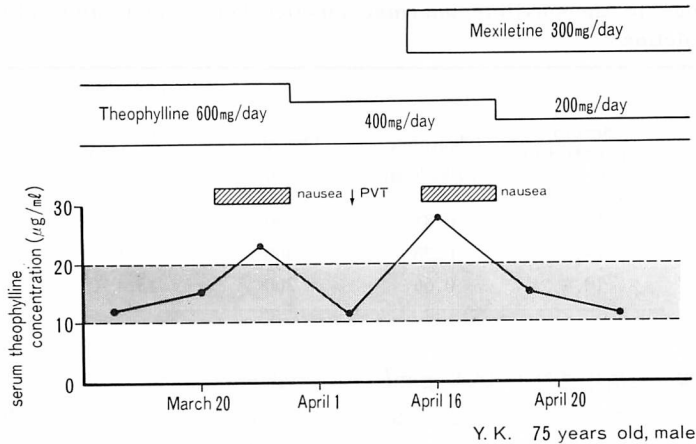


Fig. 2. Change in serum theophylline concentration following administration of mexiletine in Case 2.

Increase in serum theophylline concentration was observed after mexiletine administration.

たため、400 mg/日に減量したところ症状は消失、血清中濃度も 14.6 µg/ml と正常領域に復した。心予備力の評価のため運動負荷試験を施行したところ VT を認め、メキシレチン 300 mg/日を経口投与した。メキシレチン併用後、再度消化器症状が出現し、血清中濃度も 27.8 µg/ml に上昇した。テオフィリンを 200 mg/日に減量したところ、消

化器症状は消失し、テオフィリン血清中濃度も 11.8 µg/ml となった。

Fig. 3 は 88 歳の女性で、テオフィリン 400 mg/日の服用により喘息発作はコントロールされ、テオフィリン血清中濃度も 10.4 µg/ml であった。Holter 心電図にて VT が認められたため、メキシレチン 200 mg/日を投与した。メキシレチン併用

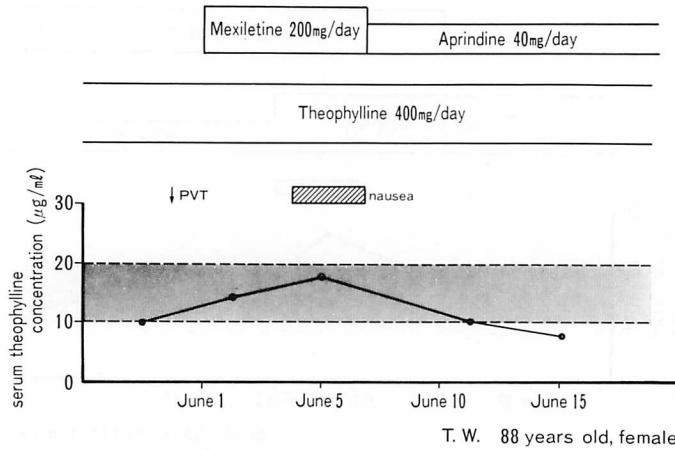


Fig. 3. Change in serum theophylline concentration following administration of mexiletine in Case 3.

Increase in serum theophylline concentration was observed after mexiletine administration.

Table 1. Change in theophylline pharmacokinetics before and after administration of mexiletine

Case	Theophylline dosage (mg/day)	Theophylline		Mexiletine			Clearance %
		Serum concentration (µg/ml)	Clearance (ml/kg/min)	Dosage (mg/day)	Serum concentration (µg/ml)	Clearance (ml/kg/min)	
1	800	13.8	0.81	300	25.3	0.44	46 ↓
2	400	14.6	0.38	300	27.8	0.20	47 ↓
3	400	10.4	0.66	200	15.4	0.43	35 ↓

後, 消化器症状が出現, 血清中濃度も 15.4 µg/ml と上昇したが, メキシレチンをアプリンジン 40 mg/日に変更したところ, 消化器症状は消失し, 血清中濃度も 8.9 µg/ml となった.

2. メキシレチンのテオフィリン濃度およびクリアランスに及ぼす影響

Table 1 はメキシレチン併用前後のテオフィリン体内動態の変化である. 症例1のテオフィリン 800 mg/日単独投与時の血清中濃度は 13.8 µg/ml で, クリアランスは 0.81 ml/kg/min であった. メキシレチン 300 mg/日併用後, テオフィリンの血清中濃度は 25.3 µg/ml と上昇し, クリアランスは 0.44 ml/kg/min と併用前に比べ約 46%

の低下を示した.

症例2のテオフィリン 400 mg/日単独投与時の血清中濃度は 14.6 µg/ml, クリアランスは 0.38 ml/kg/min であったが, メキシレチン 300 mg/日併用後, 血清中濃度は 27.8 µg/ml と上昇, 一方, クリアランスは 0.20 ml/kg/min と併用前に比べ約 47% の低下を示した.

症例3のテオフィリン 400 mg/日単独投与時の血清中濃度は 10.4 µg/ml で, クリアランスは 0.66 ml/kg/min であったが, メキシレチン 200 mg/日併用後, 血清中濃度は 15.4 µg/ml に上昇, クリアランスは 0.43 ml/kg/min と併用前に比べ約 35% の低下を示した.

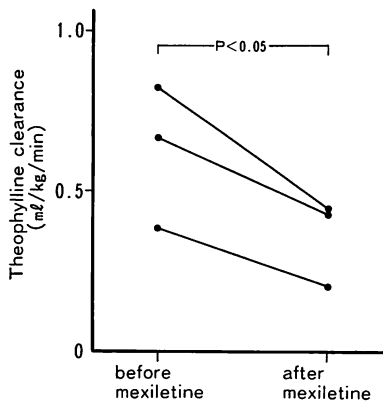


Fig. 4. Comparison of theophylline clearance before and after administration of mexiletine.

Fig. 4 は、メキシレチン併用前後におけるテオフィリンクリアランスの変化を比較したものである。症例数は少ないが、メキシレチン併用後のテオフィリンクリアランスは、併用前に比べ有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

考 按

テオフィリン使用中の気管支喘息患者 3 例にメキシレチンを併用したところ、全例に消化器症状が出現、テオフィリン血清中濃度も上昇した。

薬物血中濃度は腸管での吸収率や体内分布容積 (volume of distribution; VD) が不変ならば、薬物投与量と肝臓での薬物代謝速度に依存している⁹⁾。肝臓における薬物代謝様式には第 I 相反応、第 II 相反応、第 III 相反応があり²⁾、特に、第 I 相反応は各種薬剤の基質を代謝し易くする反応のため、共通性を有している。多くの薬剤における本反応は薬物代謝酵素のチトクローム p-450 との結合で、その後 NADPH より電子を受けて酸化され、一連の代謝経路に入る¹⁰⁾。この第 I 相反応には肝疾患や各種薬剤などが影響を及ぼし、かかる反応を促進する薬剤にはリファンピシン、フェニトイン、スルフィンピラゾンなどがあり、誘導剤と呼ぶ。一方、抑制する薬剤のシメチジン、アロプリノール、エリスロマイシン¹¹⁾などは

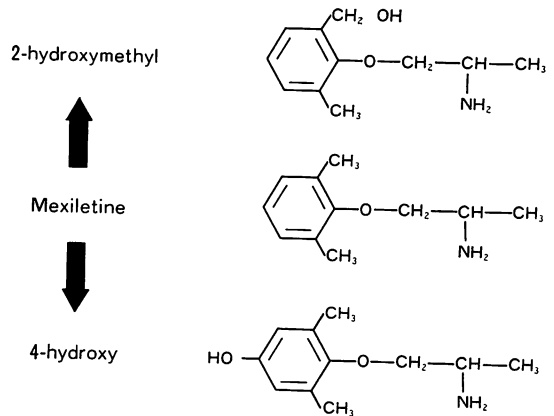


Fig. 5. The main metabolic process of mexiletine.

阻害剤と呼ばれ、体内の薬物代謝速度はこれら薬剤の併用によりそれぞれ促進または遅延する。つまり、薬剤を同量用いたにもかかわらず、薬剤の血清中濃度が低下したり上昇したりする。

メキシレチンの生体内での主なる代謝過程は Fig. 5 のごとく、酸化反応により 2-ヒドロキシメチル体および 4-ヒドロキシ体となり、大部分が尿中に排泄される。現在、メキシレチン酸化反応に肝チトクローム p-450 が関与しているか明らかではないが、テオフィリンの代謝は約 90% が肝チトクローム p-450 に依存しているため、テオフィリンは肝臓での薬物代謝の状況を示す最も良い指標とされている¹¹⁾。したがって、メキシレチン併用後のテオフィリン血清中濃度の上昇には、肝チトクローム p-450 によるテオフィリン代謝に対し、メキシレチンが阻害剤として作用しているものと推測された。

メキシレチンとテオフィリン併用による薬物代謝の変動については、1987 年、Katz らが¹²⁾テオフィリン治療中の患者にメキシレチンを併用し、数日後に消化器症状の発現をみた症例について報告しており、テオフィリンの血清中濃度の上昇がみられたことから、メキシレチンとの相互作用を検討し併用時にテオフィリンを減量する必要があると述べている。

さらに1989年, Kesslerらは¹³⁾テオフィリンとメキシレチンの併用によりVTが出現した症例を報告しているが, やはりテオフィリンの血清中濃度の上昇がみられている。これについて, 彼らはメキシレチン併用によりテオフィリンのクリアランスが変化することが相互作用に影響しているのではないかと述べている。

我々の報告においても, メキシレチン併用後, テオフィリンの血清中濃度は有意に上昇し, またクリアランスは低下していることから, メキシレチンのテオフィリン代謝に及ぼす影響が示唆される。

単剤では改善しない難治性の心室期外収縮に対し, 多剤を併用し, 経過中に予期せぬQT延長などを認めることが経験される。このことは先に述べたような薬物相互作用, 薬物代謝の各種機序により説明される。また, 近年の剤型多様化の一つに薬物のプロドラッグ化がある。プロドラッグには肝で代謝され, 初めて活性化されるものもある。したがって一般臨床において薬剤を併用する時には, 薬物代謝の重要性が一層注目される。

結 論

1. 気管支喘息の発作予防にテオフィリンを服用中VTを認め, メキシレチンを併用した症例のテオフィリン体内薬物動態を, メキシレチン併用前後で比較した。

2. メキシレチン併用後, テオフィリン血清中濃度は平均73.8%上昇し, テオフィリンクリアランスは平均42.6%減少した。

3. 多剤併用時には, 体内薬物動態が変化し, その代謝に相互作用による影響を及ぼすため一層の注意が必要である。

要 約

メキシレチンは心室期外収縮や心室頻拍に有効な不整脈治療薬であるが, 副作用として悪心・嘔吐などの消化器症状が報告されている。また, 気管支喘息治療薬のテオフィリンも血中濃度の上昇

に伴いしばしば同様の消化器症状を生じる。さらに, 両者併用時には消化器症状が出現し易くなることが知られている。しかし, この消化器症状発現の機序は明らかでない。そこで, メキシレチンのテオフィリン血中濃度へ及ぼす影響について検討した。

対象は喘息発作予防のためテオフィリンを投与中に, 心室期外収縮, 心室頻拍の認められた気管支喘息患者3例(男1例, 女2例, 平均年齢70.0±13.1歳)で, メキシレチン経口投与量は200-300mg/日である。メキシレチン併用後, 全例に悪心・嘔吐などの消化器症状が出現した。メキシレチン併用前のテオフィリン血清中濃度は, 症例1:13.8, 症例2:14.6, 症例3:10.4 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 併用後それぞれ25.3, 27.8, 15.4 $\mu\text{g/ml}$ へ上昇した。一方, テオフィリンクリアランスはメキシレチン併用後それぞれ46, 47, 35%低下し, 併用前に比べ有意に低値であった($p<0.05$)。テオフィリン減量後血清中濃度は低下し, 消化器症状も消失した。

テオフィリンは, 主に肝においてp-450酸化反応により代謝されるが, その代謝は種々の併用薬や各種疾患などにより影響を受ける。症例数は少ないが, 今回の成績より, メキシレチンはテオフィリンに対するp-450酸化反応を抑制することにより, そのクリアランスを低下させると考えられた。

以上の結果より, メキシレチンとテオフィリンの併用時には, テオフィリン血清中濃度の上昇に注意が必要である。

文 献

- 1) Vesell ES: Elucidation of the pharmacokinetic interaction between acutely administered ethanol and benzodiazepines. *J Lab Clin Med* **95**: 305-309, 1980
- 2) Hoyumpa AM Jr, Schenker S: Major drug interactions: Effect of liver disease, alcohol, and malnutrition. *Ann Rev Med* **33**: 113-149, 1982
- 3) Dimarco JP, Garan H, Ruskin JN: Mexiletine for refractory-ventricular arrhythmias: Results using

- serial electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* **47**: 131-138, 1981
- 4) Talbot RG, Julian DG, Prescott LF: Long-term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. *Am Heart J* **91**: 58-65, 1976
 - 5) Talbot RG, Clark RA, Nimmo J, Neilson JMM, Julian DG, Prescott LF: Treatment of ventricular arrhythmias with mexiletine (Kö 1173). *Lancet* **II**: 399-403, 1973
 - 6) Campbell NPS, Chaturvedi NC, Kelly JG, Strong JE, Shanks RG, Pantridge JF: Mexiletine (Kö 1173) in the management of ventricular dysrhythmias. *Lancet* **II**: 404-407, 1973
 - 7) 山田和生, 外山淳治, 小川宏一, 神戸 忠, 元田憲, 下村克朗, 杉本恒明, 外畑 巖, 竹沢英郎, 伊藤裕康, 藤浪隆夫, 水野 康, 村上暎二, 山崎 昇, 渡辺 務: 不整脈治療薬 mexiletine カプセルの効果と安全性の検討: 多施設 open study. *薬理と治療* **11**: 695-708, 1983
 - 8) Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical experience with theophylline. *JAMA* **235**: 1983-1986, 1976
 - 9) Evans WE: Theophylline. *in Applied Pharmacokinetics*. 2nd ed, Applied Therapeutics Inc, 1986, pp 1105-1188
 - 10) Davies DS, Thorgeirsson SS: Mechanism of hepatic drug oxidation and its relationship to individual differences in rates of oxidation in man. *Ann New York Acad Sci* **6**: 411-420, 1971
 - 11) Jonkman JHG, Upton RA: Pharmacokinetics drug interaction with theophylline. *Clin Pharmacokinetics* **9**: 309-334, 1984
 - 12) Katz A, Buskila D, Sukenik S: Oral mexiletine-theophylline interaction. *Int'l Cardiol* **17**: 227-228, 1987
 - 13) Kessler KM, Interian A Jr, Cox M, Topaz O, De Marchena EJ, Myerburg RJ: Proarrhythmia related to a kinetic and dynamic interaction of mexiletine and theophylline. *Am Heart J* **117**: 964-966, 1989