

# Propranolol の血中濃度測定 —頻拍性不整脈患児に対する検討—

(昭和61年7月1日受付)

(昭和62年1月14日受理)

横浜市立大学医学部小児科 (主任: 松山秀介教授)

真部 秀治 原口 寿夫 戸塚 武和 斉木 和夫  
横山 修三 牧 隆敏 新村 一郎

**key words:** propranolol 血中濃度, 頻拍性不整脈, 小児

## 要 旨

頻拍性不整脈患児に対して propranolol 経口療法を行い, 以下の知見を得た.

- 1) propranolol の最高血中濃度は経口投与後2時間から3時間の時点でみられた.
- 2) propranolol の経口投与量が多くなるに伴い血中濃度の個人格差が大となり, 最高で約5倍の格差がみられた.
- 3) propranolol の抗不整脈作用は血中濃度依存性 (20ng/ml 以上で出現する場合が多い) であったが, その効果発現には個人差も認められた.
- 4) 以上より, 不整脈患児を propranolol 療法で管理する際には, 血中濃度を指標とすべきと考えられた.

## 緒 言

小児領域での propranolol 療法は肥大型心筋症, フアロー四徴症の低酸素発作, 頻拍性不整脈, 川崎病罹患後の虚血性病変などの疾患に対し広く行われている. しかし, propranolol の投与量に対する血中濃度およびその治療成績に関する報告はほとんどみられないため, こうした治療の際, propranolol の投与量などに苦慮する場合が少なくない. そこで本稿では, 頻拍性不整脈患児を主とした propranolol の使用経験により, propranolol の投与量とその血中濃度および propranolol の血中濃度と治療成績について検討し, propranolol の抗不整脈作用についても考察を加えた.

## 対 象

対象は propranolol を1日量4分割で継続服用中の3歳より16歳 (平均9歳3カ月) までの患児22名 (男12, 女10) で, その疾患は上室性頻拍症11名 (発生機序別ではリエントリー6名, 異所性自動能亢進4名,

不明1名), 心室性頻拍症9名, 肥大型心筋症2名である.

## 方 法

propranolol の経口投与量により, 1mg/kg/day, 1.5mg/kg/day, 2mg/kg/day, 2.5mg/kg/day, 3mg/kg/day の5群に分けて, 各群における propranolol の血中濃度を投与直前, 投与後30分, 60分, 120分, 180分の時点で測定した. 頻拍性不整脈に対する propranolol の有効性の判定に際しては, 自覚症状, 通常12誘導心電図 (頻回に記録), 24時間心電図, 運動負荷心電図により, 頻拍発作の消失例を著効群, 頻拍発作の70%以上の減少例を有効群, その他の症例を無効群とした. 他剤併用例は著効群, 有効群より除外したが, 他剤の併用においても無効であった症例に対しては無効群として処理した. なお propranolol の血中濃度測定は服用開始後1カ月以上経た時点で行われ, 治療成績は6カ月以上観察しえた症例のみを対象とした.

propranolol の血中濃度測定は Bio-Science Laboratories に依頼し, high pressure liquid chromatography (HPLC) 法<sup>1)</sup>により測定した.

別刷請求先: (〒232) 横浜市南区浦舟町3-46

横浜市立大学医学部小児科 真部 秀治

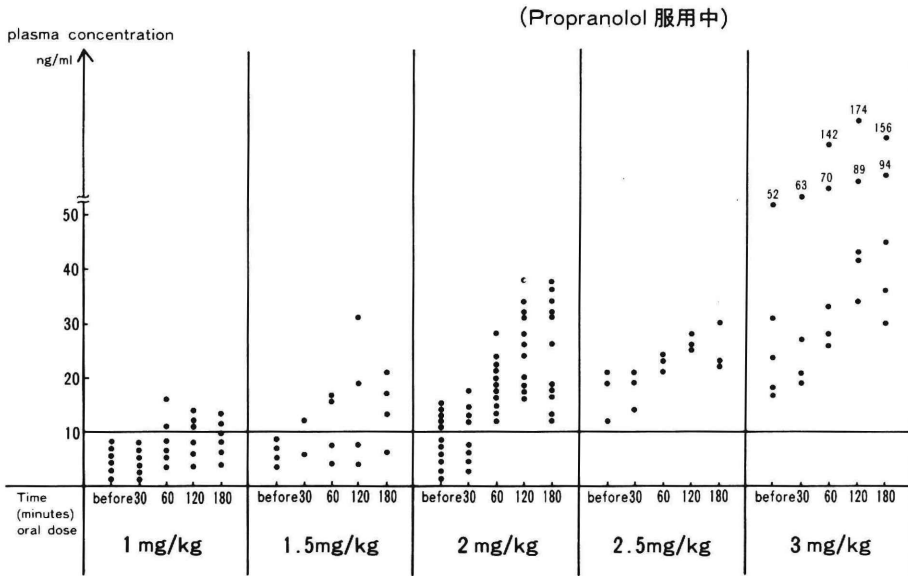


図1 Propranolol 経口投与量と血中濃度の経時的変動

結 果

1) propranolol の経口投与量と経時的な血中濃度変動 (図1)

経口投与量1mg/kg/day (6 症例) では、最高血中濃度は10ng/ml 前後に分布し、20ng/ml 以上を示した症例はみられなかった。

1.5mg/kg/day (4 症例) では、最高血中濃度が30ng/ml 以上を示した症例もみられたが、10ng/ml 以下を維持する症例も多く、全体として低値を示した。

2mg/kg/day (11 症例) では、最高血中濃度が20ng/ml 以上を示した症例は約73%、30ng/ml 以上は約45%であった。

2.5mg/kg/day (3 症例) では、全症例において20ng/ml 以上の最高血中濃度を示した。

3mg/kg/day (5 症例) では最高血中濃度が全症例30 ng/ml 以上を示し、最低血中濃度でも20ng/ml 以上の症例は約60%にみられた。

なお最高血中濃度は各群とも服用後2時間から3時間の時点でみられた。また投与量が多くなるに伴い血中濃度の個人格差が大となり、最高で約5倍の格差がみられた。

2) 頻拍性不整脈患児に対する propranolol の有効性とその血中濃度 (図2)

a) 無効群 (12 症例) : 8 例 (約67%) の最高血中濃度は20ng/ml 以下であった。しかし、30ng/ml 以上の

最高血中濃度を示したにもかかわらず無効であった例 (4 例) もみられた。

b) 有効群 (4 症例) : 最高血中濃度は18~42ng/ml の間に分布し、無効群で多くみられた10ng/ml 前後の血中濃度を維持した例は認められなかった。

c) 著効群 (6 症例) : 最高血中濃度は17~174ng/ml であり、有効群とほぼ同様の分布を示した。

3) propranolol の最高血中濃度からみた頻拍性不整脈に対する有効性

最高血中濃度が20ng/ml 以上の12例のうち頻拍性不整脈に有効であった症例は8例 (約67%) でみられた。疾患別では、上室性頻拍症7例中4例で有効、心室性頻拍症5例中4例で有効であった。上室性頻拍症の7例を発生機序別に分けると、リエントリー機序は4例中3例で有効性を示したが、異所性自動能亢進機序の有効例は3例中1例にすぎなかった。なおリエントリー機序で無効であった1例は基礎疾患として結節性硬化症を有し、ジコキシン、Ca<sup>++</sup>拮抗薬の併用にて再発を繰り返した。

最高血中濃度が10~20ng/ml を示した7例で有効性を示した症例は2例 (約29%) であった (上室性頻拍症2例中有効例なし、心室性頻拍症5例中2例有効)。

最高血中濃度が10ng/ml 以下の3例 (上室性頻拍症2例、心室性頻拍症1例) では、有効例はみられなかつ

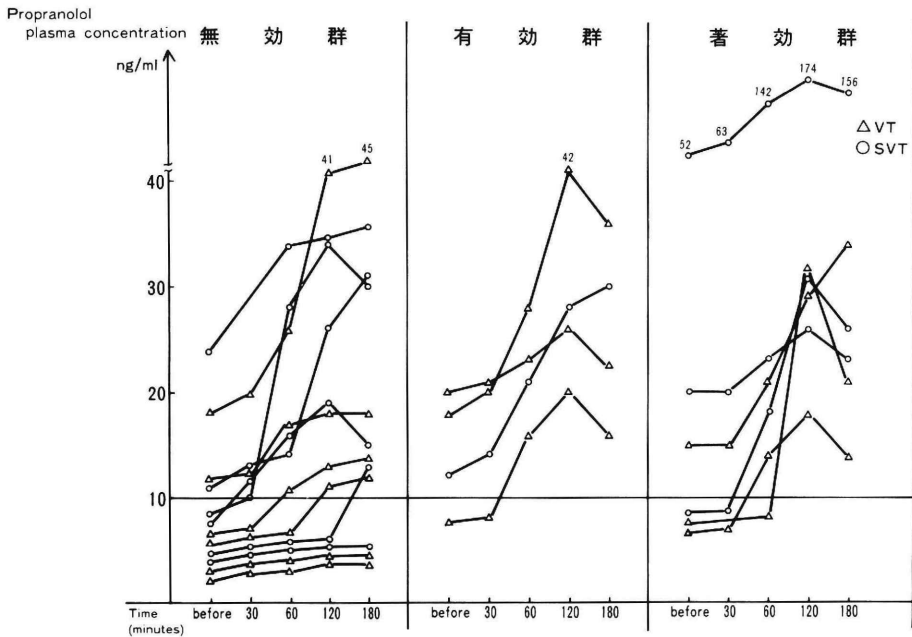


図 2

た。

考 察

1) propranolol の血中濃度

propranolol は交感神経β受容体遮断作用のみならず電気生理学的に膜安定作用を有するが、こうした薬理作用の出現に際しては、肝に存在する propranolol 親和性部位<sup>2)</sup>が propranolol によって飽和される過程を経なくてはならない。Shand ら<sup>3)</sup>の propranolol 1 回投与実験でみられた静脈投与では2倍、経口投与では実に7倍という血中濃度格差は propranolol のこうした複雑な代謝経路が一因となっているのかも知れない。本稿で示された propranolol の継続投与の成績においても、投与量が1mg/kg/day の場合は血中濃度が10ng/ml と低値を示し、個人差はみられないが、2mg/kg/day の投与量では血中濃度の上昇に伴って個人差も認められるようになり、3mg/kg/day の投与量においては血中濃度の個人差が一層著明となり、最高で約5倍の格差がみられている。すなわち、propranolol 服用後の血中濃度には大きな個人差がみられるとした Shand らの報告および著者らの成績から、propranolol の投与量のみで治療域の是非を推測するのは困難であると言えよう。

2) propranolol の血中濃度と抗不整脈作用

Coltart ら<sup>4)</sup>は心室性期外収縮が頻発してみられる

12例に propranolol 療法を行い、propranolol が有効であった8例の血中濃度は40~85ng/ml であり、無効であった4例の血中濃度は70~200ng/ml であったと報告している。また Woosley らの心室性期外収縮が頻発する32例の検討では<sup>5)</sup>、propranolol により期外収縮の70~100%の減少が認められた24例は12~1,100ng/ml の血中濃度を示し、心室性頻拍症をも有した8例は70%以上の期外収縮の減少をきたした投与量またはそれ以下の量で頻拍の消失をみている。これら成人を対象にした報告からは propranolol の抗不整脈作用とその血中濃度との相関性はあまりみられないが、小児の頻拍性不整脈例を対象とした今回の成績において、① propranolol の最高血中濃度が10~20ng/ml であっても頻拍性不整脈に有効性を示した症例もみられたが、20ng/ml 以上の血中濃度においては、より一層高い有効性が認められ、② propranolol の増量により、初めて有効性を示した例が4例（リエントリー機序の上室性頻拍症1例、心室性頻拍症3例）でみられ、③高濃度の血中濃度を維持した症例においても無効例が存在した事は、propranolol の抗不整脈作用は血中濃度依存性であり、その指標として20ng/ml の血中濃度が考えられるが、その効果発現に際しては個人差も考慮しなくてはならない事を示している。なお propranolol の抗不整脈作用でみられたこうした個人差は基礎心疾患

を有するか否か、または propranolol の血中濃度と心臓内組織濃度の相関性が不均一な事により生ずるのではないかと考えられた。

### 3) 小児不整脈に対する propranolol 療法

Gillette ら<sup>9)</sup>は上室性頻拍症を主とした不整脈患児に propranolol (0.5~4mg/kg/day) 療法を行い、約76%に有効であったとし、Pickoff ら<sup>7)</sup>はジギタリス剤が無効であった上室性頻拍症の5例に対して propranolol (7~14mg/kg/day) の大量療法を試みて成功し、またその際の血中濃度は118~250ng/ml という高値であったにもかかわらず心不全などの重篤な副作用はみられなかったと報告している。これらの報告などからも、不整脈患児に対する propranolol 療法は主に上室性頻拍症に対して行われており、その有効性も高い。しかし、心室性頻拍症に対しても propranolol が有効であった新村らの報告例<sup>9)</sup>や著者らの成績から、propranolol は成人のならず小児領域の運動時に発生する心室性頻拍症の治療薬としても推奨されるものと思われる。

### 4) 抗不整脈作用としての propranolol の作用機序

上室性頻拍症に対する propranolol の作用は、房室結節を回路の一部として含むリエントリー性上室性頻拍症においては房室結節での伝導を抑制する事により、また交感神経緊張により誘発される自動能亢進の上室性頻拍症に対しては自動能を低下させる事により、上室性頻拍症の停止を可能としている。上室性頻拍症に対するこうした propranolol の作用機序は  $\beta$  受容体遮断作用に基づくものと考えられるが、心室性頻拍症を含む心室性期外収縮に対する propranolol の抗不整脈作用機序は現在の所、1)  $\beta$  受容体遮断作用を介する機序、2) キニジン様膜安定化作用が考えられている。

Coltart ら<sup>9)</sup>は心室筋における propranolol の膜安定化作用発現には10 $\mu$ g/ml の濃度すなわち治療域の約100倍の濃度が必要であったと報告し、また dl-propranolol (血中濃度: 60~75ng/ml) が有効であった心室性期外収縮の4例は dl-propranolol と同程度の膜安定化作用を有するが、 $\beta$  受容体遮断作用の弱い d-propranolol (血中濃度: 180~310ng/ml) では無効であった事から、propranolol の抗不整脈作用は  $\beta$  受容体遮断作用を介するものと推測した<sup>4)</sup>。また膜安定化作用を有さない sotalol および atenolol がそれぞれ心室性頻拍症に有効であった報告<sup>10)</sup>や心室性期外収縮(単発性、2連発性、頻拍性)に有効であった報告<sup>11)</sup>

から、 $\beta$  遮断剤の抗不整脈作用は主として  $\beta$  受容体遮断作用を介する機序によるものと考えられる。

しかし、高濃度の d-propranolol (血中濃度: 980 $\pm$ 150ng/ml) と低濃度の dl-propranolol (34 $\pm$ 15ng/ml) すなわち両薬剤間の  $\beta$  受容体遮断作用は同程度であるが、膜安定化作用は高 d-propranolol  $\gg$  低 dl-propranolol の状態を基にした Duff らの成績では<sup>12)</sup>、高 d-propranolol で H-V 間隔の延長、QT 間隔の短縮、mAPD (monophasic action potential duration) の短縮がみられている。また Duff ら<sup>13)</sup>は電気生理学的検査によって得られた成績と血清の propranolol の濃度を比較検討し、低濃度 propranolol (104 $\pm$ 17ng/ml) でみられた有意な A-H 間隔および cycle length の延長は高濃度 (472 $\pm$ 68ng/ml) においても低濃度でみられた以上の変化をきたさなかったが、低濃度でみられた mAPD および QTc の有意な短縮は高濃度でさらに著明になったとし、propranolol は  $\beta$  受容体遮断作用のみならず他の機序による電気生理学的作用を有すると報告した。Pruett ら<sup>14)</sup>は in vitro の実験系で、抗不整脈作用としての治療域である100ng/ml の dl-propranolol および d-propranolol は同程度に Purkinje 線維の再分極時間を短縮すると報告し、この propranolol の電気生理学的作用は直接膜作用によるものであると推測した。

以上の報告で示されたように propranolol の心室性不整脈に対する抗不整脈作用機序は  $\beta$  受容体遮断作用を介する機序と直接膜作用による機序が唱えられている。

## 文 献

- 1) Simon, M., Babichaarmstrong, M. and Beardslee, R.: Propranolol in serum by high pressure liquid chromatography. In: 10th International congress of clinical chemistry, 1978, No. 123.
- 2) Evans, G.H. and Shand, D.G.: Disposition of propranolol. Clin. Pharmacol. Ther., 14: 487, 1973.
- 3) Shand, D.G., Nuckolls, E.H. and Oates, J.A.: Plasma propranolol levels in adults with observation in four children. Clin. Pharmacol. Ther., 11: 112, 1970.
- 4) Coltart, D.J., Gibson, D.G. and Shand, D.G.: Plasma propranolol levels associated with suppression of ventricular ectopic beat. Br. Med. J., 1: 490, 1971.
- 5) Woosley, R., Kirnhauser, D., Smith, R., Reeley, S., Higgins, S.B., Nies, A.S., Shand, D.G. and

- Oates, J.A.: Suppression of chronic ventricular arrhythmias with propranolol. *Circulation*, 60: 819, 1979.
- 6) Gillette, P., Garson, A., Eterovic, E., Neches, W., Mullins, C. and McNamard, D.G.: Oral proproanolol treatment in infants and children. *J. Pediatr.*, 92: 141, 1978.
- 7) Pickoff, A.S., Ferrer, P.L., Tamer, D., Wolff, G., Garcia, O. and Gelband, H.: High-dose proproanolol therapy in the management of supraventricular tachycardia. *J. Pediatr.*, 94: 144, 1979.
- 8) 新村一郎, 原口寿夫, 宮沢要一朗, 名倉賢治: 小児頻拍不整脈に対する propranolol 経口療法. *小児科診療*, 43: 2455, 1980.
- 9) Coltart, D.J. and Meldrum, S.J.: The effect of proproanolol on the human and canine transmembrane action potential. *Br. J. Pharmacol.*, 40: 148, 1970.(abstract).
- 10) Green, M., Brugada, B. and Wellens, H.: Effect of sotalol on tachycardia. *Circulation*, 66(Suppl. II): 372, 1982.
- 11) Heng, M.K. and Zimmer, I.: Reduction of ventricular arrhythmias by atenolol. *Am. Heart J.*, 109: 1273, 1985.
- 12) Duff, H.J., Wood, A.J.J., Dawson, A.K., Roden, D.M., Primm, R.K., Smith, R.F. and Woosley, R.L.: Non-adrenergically mediated electrophysiologic actions in man. *Circulation*, 66(Suppl. II): 372, 1982.
- 13) Duff, H.J., Roden, D.N., Bronson, L., Wood, A.J.J., Dawson, A.K., Prim, R.K., Oates, J.A., Smith, P.F. and Woosley, R.L.: Electrophysiologic actions of high plasma concentrations of propranolol in human subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2: 1134, 1983.
- 14) Pruett, J.K., Walle, T. and Walle, U.K.: Propranolol effect on membrane repolarization time in isolated canine Purkinje fibers: Threshold tissue content and the influence of exposure time. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 215: 539, 1980.

#### Plasma Propranolol Levels-Study in Children with Tachyarrhythmias—

Hideharu Manabe, Hisao Haraguchi, Takekazu Totsuka, Kazuo Saiki,  
Shuzou Yokoyama, Takatoshi Maki and Ichirou Niimura  
The Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine

We measured the plasma propranolol levels following oral administration in children with tachyarrhythmias and evaluated the antiarrhythmic effect of propranolol.

In this study, the following results were obtained.

- 1) The peak plasma propranolol levels were 2 or 3 hours after oral administration.
- 2) The variation degree of plasma propranolol levels following oral administration was proportional to the increase of propranolol dosage and was found maximally to be a fivefold variation.
- 3) The antiarrhythmic effect of propranolol was dependent on plasma propranolol levels, but there were considerable individual variations in its effective response.
- 4) From these results, we concluded that the measurement of plasma propranolol levels is important to control tachyarrhythmias in children.