

{ Jpn. J. Hosp. Pharm. }
 { 26(3) 304 — 308(2000) }

シベンゾリン投与患者における血清中シベンゾリン濃度と 空腹時血糖値の関係

上野和行*†¹, 森井 恵†^{1,2}, 石田茂伸†¹, 玉村 晃†¹, 松元加奈†²,
 小田あゆみ†¹, 高田充隆†¹, 鎌倉史郎†³, 柴川雅彦†^{1,2}

国立循環器病センター薬剤部†¹, 同心臓内科†³

大阪大学大学院薬学研究科†²

Relationship between Serum Trough Concentrations of Cibenzoline and Fasting Blood Glucose Levels in Inpatients Received Cibenzoline Therapy

KAZUYUKI UENO*†¹, MEGUMI MORII†^{1,2}, SHIGENOBU ISHIDA†¹, AKIRA TAMAMURA†¹,
 KANA MATSUMOTO†², AYUMI ODA†¹, MITSUTAKA TAKADA†¹, SHIRO KAMAKURA†³
 and MASAHIKO SHIBAKAWA†^{1,2}

Department of Pharmacy†¹ and Cardiovascular Internal Medicine†³

National Cardiovascular Center and Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University†²

(Received November 29, 1999)
 (Accepted February 24, 2000)

The relationship between the serum trough concentrations of cibenzoline and the fasting blood glucose (FBG) levels were evaluated in 78 inpatients received cibenzoline therapy. As a result, as the serum trough concentrations of cibenzoline increased, the FBG levels decreased in inverse proportion. The FBG levels after the administration of cibenzoline decreased significantly ($P < 0.01$) more than before administration. In addition, when the serum cibenzoline concentrations were higher the FBG levels also decreased significantly ($P < 0.01$) more than when the serum concentrations were lower. The mean serum concentration when the FBG levels were less than 80 mg/dL was higher than that when the FBG levels were lower 90 mg/dL (383 ± 273 vs 284 ± 189 ng/mL, $P < 0.071$). These results suggest that more careful monitoring of the side effects of cibenzoline caused by a decrease in the FBG is thus needed in patients receiving cibenzoline therapy.

Key words — cibenzoline, serum concentration of cibenzoline, fasting blood glucose (FBG), side effects, hypoglycemia

緒 言

シベンゾリンは1971年フランスで開発された

†¹⁻³ 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujishirodai,
 Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

Vaughan Williams の分類クラス Ia 群に分類される抗不整脈薬である。本邦では1993年より市販され、現在臨床で繁用されている抗不整脈薬の一つである。シベンゾリンは主として腎より未変化体で排泄される腎排泄型の薬物であり、その薬物体

内動態あるいは臨床に関する有用性など種々の報告がある¹⁻⁴⁾。一方シベンゾリンの副作用に関しては、PQ 延長、QRS 幅延長等の循環器系の他、ほてり、ふらつき、めまい、しびれなどが報告されている。一般に Ia 群の抗不整脈薬は抗コリン作用に基づく副作用が出現することが知られているが、シベンゾリンの抗コリン作用は低いといわれている^{4,5)}。またジソピラミドをはじめ低血糖を引き起こす場合もあることが知られている^{6,7)}。低血糖を引き起こす機序は ATP 感受性 K チャネルのブロックが、膵臓の β 細胞内の Ca 濃度を高め、インスリン分泌を促進するためといわれている⁸⁻¹⁰⁾。したがって、シベンゾリン投与時において低血糖に基づくめまい、ふらつき等の副作用に注意しなければならないといわれている。著者らはシベンゾリンの血中濃度をモニタリング時においてしばしば低血糖に基づく副作用を経験し、また血糖値が低下した患者を経験した。そこで、当センター入院中にてシベンゾリン投与患者で、血清中シベンゾリン濃度および血糖値をもモニターし得た患者を対象として、血清中シベンゾリン濃度と血糖値の関係について検討したのでその実態を報告する。

方 法

1. 試料および試薬

コハク酸シベンゾリンは藤沢薬品(株)、内標準物質 4-メチルメキシレチンはベーリンガーインゲルハイム(株)より提供していただいた。その他の試薬は高速液体クロマトグラフ(HPLC)用、または試薬特級品を用いた。

2. 期間および対象

調査期間1998年1月～1999年11月までの約2年間、当センター入院にてシベンゾリンを少なくとも4日以上投与患者で、かつ血清中シベンゾリン濃度を測定した患者を対象とした。対象(男性57例、女性21例)の年齢は 63.4 ± 11.7 歳、体重は 56.9 ± 12.3 kg、投与量は 215 ± 73.1 mg/dayであった。調査期間中血清中シベンゾリン濃度を測定した入

院患者は合計205名で、そのうち血糖値をも測定し得た患者数は82名であった。またそのうち糖尿病併発にてインスリン製剤、経口糖尿病剤、あるいは食後過血糖改善剤投与中の患者4名は今回の対象から除外した。したがって、対象患者数は78名であった。78名中5名においては投与前後の血糖値がモニターされており、78名中13名においては血清中シベンゾリン濃度の解析結果より投与量が変更となった。この13名においては投与量の変更前後で血糖値のモニターを実施した。

3. 採血方法

血清中シベンゾリン濃度は HPLC 法で測定した。採血はすべて肘静脈より採取した。採血時刻はすべて朝投与前であった。血糖値は同様に朝投与前(空腹時血糖; FBG)に採血し測定した。

4. 血清中シベンゾリン濃度測定方法

血清中のシベンゾリン濃度は HPLC 法により測定した。測定条件は既報の方法で測定した¹¹⁾。すなわち、装置は LC-7A システム(島津製作所、京都)を使用し、カラム条件は STR ODS-2 (4.6mmI.D. \times 25cm, 島津テクノリサーチ、京都)、移動相はアセトニトリル:0.5%トリエチルアミンを含む0.044M リン酸二ナトリウム水溶液を pH2.6 に調整した溶液(1:3)を用いた。カラム温度40°C、流速1.2mL/min、検出波長210nmであった。本測定法の測定限界は50ng/mLで、その時の変動係数は5%以内であった。

5. 抽出法

試料あるいはスパイク血清0.5mL(シベンゾリン500ng/mLに調製)に内標準物質4-メチルメキシレチン水溶液(20 μ g/mL)0.05mL、0.1N 水酸化ナトリウム1mLを添加し、ジエチルエーテル5mLを加え混和後、ジエチルエーテル相を分離し蒸発乾固した。残渣を移動相0.1mLに溶解し、その一部を HPLC に注入した。

6. データの解析

データはすべて平均 \pm 標準偏差で示した。有意差検討には student-t 検定、回帰分析(Excel 98)あるいは分散分析(Statview-J)を用いた。

結 果

対象78名の血清中シベンゾリントラフ濃度とFBGとの関係を Fig. 1 に示した。Fig. 1 よりシベンゾリン濃度の上昇に伴いFBGが低下する傾向が認められた。78名中4名においてFBG値が70 mg/dL未満であった。そのうち2名は血清中シベンゾリントラフ濃度が高値であったため(675および485ng/mL)減量(ともに投与量が300から150mg/day)となった。その結果血清中シベンゾリントラフ濃度の低下に伴いFBG値が上昇し正常値範囲内になった。1名では血清中シベンゾリントラフ濃度が390ng/mLであり不整脈抑制効果も十分であったが、低血糖に基づくふらつき、しびれなどの副作用出現のため投与中止となった。1名は有効域内で効果も十分であり、低血糖症状としての訴えがなかったのでそのまま継続投与となった。

78名中5名において投与前後のFBG値を比較した。また13名においては投与量の変化に伴う血清中シベンゾリントラフ濃度とFBG値を比較した。それぞれの結果を Table 1 および Fig. 2 に示した。その結果投与後および血清中シベンゾリ

ン濃度が高い場合のほうが有意にFBG値が低下することが認められた。またFBG値が70あるいは80mg/dL未満とそれ以上の場合において年齢、クレアチンクリアランス(Ccr)値および血清中シベンゾリントラフ濃度を比較検討した結果を Table 2 に示した。FBG値が80mg/dL未満では90mg/dL以上に比べて血清中シベンゾリントラフ濃度が高い傾向が認められた。なお、本調査中数例において軽いふらつきなどの副作用を訴えた症例は認められたが、シベンゾリンとの因果関係が明らかではないため継続投与となった。

考 察

Fig. 1 より、血清中シベンゾリントラフ濃度上昇に伴いFBG値が低下する傾向が認められた。また Table 1 および Fig. 2 よりシベンゾリン投与により有意にFBG値が低下し、また高用量投与時では低用量投与時より有意にFBG値が低下することが認められた。一般に抗不整脈薬Ia群の薬物は心臓および膵臓のATP感受性Kチャネルを抑制することが知られている。特にシベンゾリンの膵臓ATP感受性Kチャネルの抑制効果は

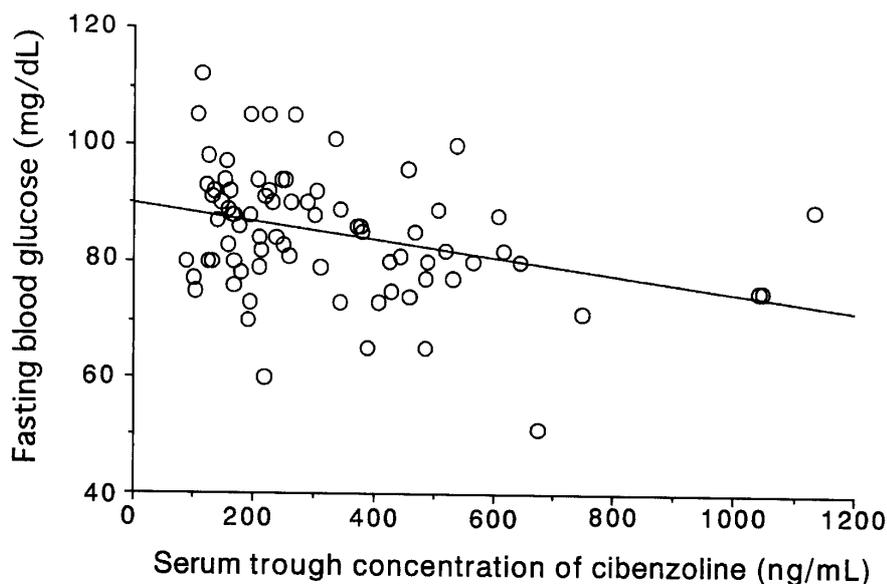


Fig. 1. Correlation between Serum Trough Concentrations of Cibenzoline and Fasting Blood Glucose Levels in Inpatients Receiving Cibenzoline Therapy
The regression equation is determined by the least-squares method, $Y = 89.8 - 0.0153 X$, $r = 0.316$, $P = 0.0048$ as shown with solid line.

非常に強く IC_{50} は $5 \mu M$ と報告されている¹²⁾。今回の結果より、明らかにシベンゾリン投与により有意に FBG 値が低下することが認められ、しかも濃度依存的にその効果も大きく現れる傾向が認められた。今回の調査期間中においても顕著な FBG 値の低下を引き起こした症例が認められ、低血糖により投与中止になった症例もあった。したがってシベンゾリン投与患者においては低血糖に基づくふらつきやめまい等の副作用の出現に対して特に注意しなければならないことが示唆された。一方糖尿病患者において血糖降下薬を投与時においては低血糖に対する患者教育は重要といわ

れている。したがってシベンゾリン投与時においても同様に低血糖に対する患者教育も重要であることが示唆された。

一般に FBG 値の正常値は $80-110 \text{ mg/dL}$ とされている。対象 78 名中 FBG 値が 80 mg/dL 未満の症例は 20 名で 25.6% に低血糖が示唆された。この数値は非常に高い数値であると考えられる。そのうち 5 例では有効治療濃度域 ($200-800 \text{ ng/mL}$) を考慮して減量となった。その結果血清中シベンゾリン濃度の低下に伴い血糖値が正常値範囲内 (80 mg/dL 以上) に改善した。したがって、血清中シベンゾリン濃度が有効濃度域内に維持されているにもかかわらず、15 例 (19.2%) において FBG 値として正常値範囲未満に低下していることが認められた。FBG 値が 80 mg/dL 未満の患者では 90 mg/dL 以上の患者よりシベンゾリントラフ濃度が高い傾向が認められたことより (Table 2)、シベンゾリン濃度が高い患者においてはより低血糖に注意しなければならないことが示唆される。シベンゾリンは腎排泄型の薬物であるので、腎機能の低下した患者あるいは高齢者ではシベンゾリンのクリアランスが小さくなる。このよ

Table 1. Comparison of Fasting Blood Glucose (FBG) Levels between Before and After Administration of Cibenzoline

	FBG (mg/dL)	
	Before	After
Mean	110.8	86.8*
CI (95%)	103.6~118.0	75.8~96.8

CI ; Confidence interval

* $P=0.0039$

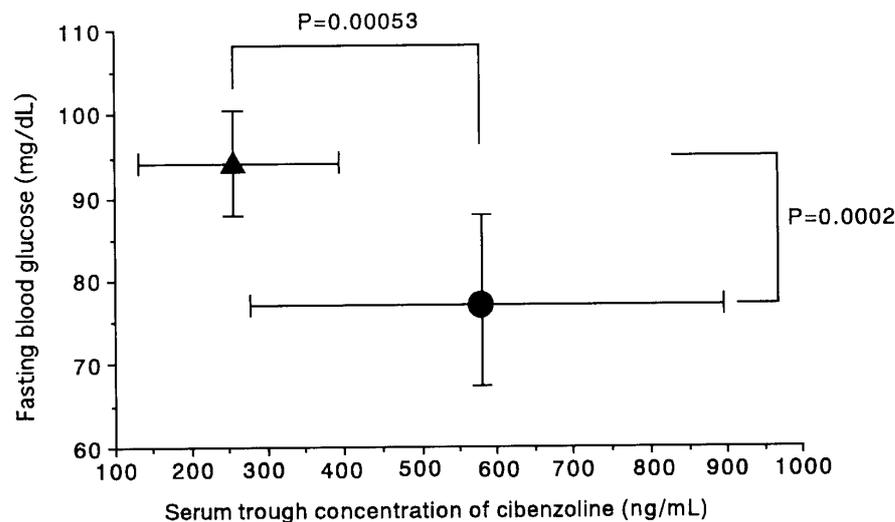


Fig. 2. Comparison of Serum Trough Concentrations of Cibenzoline and Fasting Blood Glucose Levels between When Higher Dose was Administered and When Lower Dose was Administered (N=13)

Closed circle, mean value when higher dose was administered. Closed triangle, mean value when lower dose was administered. Each bar is represented standard deviation.

Table 2. Relationship between Fasting Blood Glucose Levels and Serum Trough Concentrations of Cibenzoline in Inpatients Administered Cibenzoline

FBG (mg/dL)	N	Age (yr)	Ccr (mg/dL)	Concentration (ng/mL)
<70	4	78.3±9.1	60.6±15.3	443±190
<80	21	68.2±11.7	59.2±23.1	409±295*
≥80	57	61.6±11.3	72.4±32.2	344±220
≥90	25	64.0±12.1	68.3±30.0	223±105

FBS, fasting blood glucose ; Ccr, creatinine clearance ;
Concentration, serum trough concentration of cibenzoline;

*P=0.071 <80 versus ≥80

うな患者に対しては血清中シベンゾリン濃度の上昇に基づく低血糖に特に注意しなければならない。なお、相互作用により薬物の効果が増強する可能性があることが知られており、シベンゾリンの添付文書にはプロプラノロールは効果を増強すると記載されているが、今回の対象中にプロプラノロールが併用されている患者はいなかった。一方、今回の調査では血糖値モニターは早朝空腹時の血糖値を用いた。今回の対象はすべて入院患者で、投与時間は基本的には朝7:00、昼12:00、夕18:00であった。シベンゾリンの血清中濃度の経時変化および濃度依存的に血糖値が低下する結果を考慮すれば、夕投与前においては朝空腹時よりも血糖値が低下している可能性も考えられる。したがって、シベンゾリン投与患者においては今回の結果以上に血糖値が低下している可能性も考えられ、血中濃度のモニタリングとともにより慎重な投与量の設定が望まれる。

以上シベンゾリン投与患者における血清中シベンゾリン濃度とFBG値の関係を調査した結果、シベンゾリン投与時では血清中シベンゾリン濃度が有効濃度域内であっても低血糖を引き起こす可能性は非常に高く約20%に認められた。かつ血糖降下作用は濃度依存的であることが認められた。また本結果よりシベンゾリン投与患者においては低血糖に基づく副作用に関する患者教育も重要であることが示唆された。

引用文献

- 1) Canal M, Flouvat B, Tremblay D, Dufour A, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 509-515 (1983).
- 2) Brazzell RK, Aogaichi K, Heger JJ, Somberg JC, Carliner NH, Morganroth J. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 307-316 (1984).
- 3) Brazzell RK, Colburn WA, Aogaichi K, Szuna AJ, Somberg JC, Carliner N, Heger J, Morganroth J, Winkle RA, Block P. *Clin. Pharmacokint.*, **10**, 178-186 (1985).
- 4) 加藤林也, 外畑巖, 横田充弘, 宮垣仁実, 伊藤厚士, 伊藤昭男, 棚橋淑文, 都築実紀, 池田信男, 稲垣春夫, 都築雅人, 谷口直樹, *臨床薬理*, **22**, 363-372 (1989).
- 5) Klein RC, Horwitz LD, Rushforth NRN, *Am. J. Cardiol.*, **57**, 592-597 (1986).
- 6) Morady F, Scheinman MM, *Am. Int. Med.*, **96**, 339-349 (1982).
- 7) Moser C, Hehl S, Neumcke B, *Eur. J. Pharmacol.*, **284**, 35-41 (1995).
- 8) Horie M, Hayashi S, Yuzuki Y, sasayama S, *Cardiovasc. Res.*, **26**, 1087-1094 (1992).
- 9) Moser C, Hehl S, Neumcke, B. *Eur. J. Pharmacol.*, **284**, 35-41 (1995).
- 10) Mukai E, Ishida H, Kato S, Tsuura Y, Fujimoto S, Ishida-Takahashi A, Horie M, Tsuda K, Seino Y, *Am. Physiol. Soc.*, **274**, E 38-E 44 (1998).
- 11) 上野和行, *臨床医薬*, **12**, 351-358 (1996).
- 12) Sakura H, Okamoto K, Watanabe Y. *Br. J. Pharmacol.*, **109**, 866-872 (1993).