

小児科テオフィリン療法における TDM の 有用性に関する疫学的検証

今田愛也*†¹, 佐々木八重子†¹, 渡辺ひかる†¹, 金重啓子†¹, 岩井 崇†², 服部哲夫†²,
三浦正次†², 太田八千雄†², 島森美光†³, 早瀬幸俊†³, 大和田栄治†³
天使病院薬剤部†¹, 同小児科†²
北海道薬科大学†³

Epidemiological Study of the Usefulness of TDM in Pediatric Theophylline Therapy

Ainari Konda*†¹, Yaeko Sasaki†¹, Hikaru Watanabe†¹, Keiko Kaneshige†¹, Takashi Iwai†², Tetsuo Hattori†²,
Seiji Miura†², Yachio Ohta†², Yoshimitsu Shimamori†³, Yukitoshi Hayase†³ and Eiji Owada†³
Department of Pharmacy†¹ and Pediatric, Tenshi Hospital†²
Hokkaido College of Pharmacy†³

{ Received April 24, 2001
Accepted September 29, 2001 }

The Theophylline (TP) doses, blood TP concentrations and hospitalization duration of patients examined in our hospital due to asthmatic attacks were investigated to determine the usefulness of TDM. A high noncompliance rate was hypothesized in patients with blood TP concentrations of less than 10 μ g/mL at the time of asthmatic attacks. For such patients, it is important to increase the blood TP concentration to above 10 μ g/mL as soon as possible, and instructions on how to take the medicine should be given when they visit the outpatient clinic. For patients with blood TP concentrations of more than 10 μ g/mL at the time of asthmatic attacks, care should be taken not to prescribe an overdose of TP, and other treatment methods should also be consisted. These results show that hospitalization and TP intoxication can be avoided by appropriately performing TDM for asthmatic patients.

Keywords — TDM, Asthmatic attack, Theophylline

はじめに

気管支喘息患児の慢性期の治療にはテオフィリン(TP)が汎用されている¹⁾。近年、TPの抗炎症作用の発見等から、慢性期におけるTPの血中濃度は5~15 μ g/mLの範囲に設定されるようになってきている。TP療法患児の喘息発作に関しては、一般的にTPの血中濃度が低い症例と考えられている。しかし、外来通院TP療法患児

において発作時の緊急TP血中濃度を測定すると有効血中濃度域にある症例も散見する。また、TP血中濃度を指標とした治療を行う上で、こうした日常業務で得られたTDMデータを発作時のTP血中濃度の観点から疫学的に調査、検討した報告はない。そこで、われわれは、喘息発作で来院しTP血中濃度を測定した患児を対象に、発作入院時と入院治療中のTP血中濃度を比較し発作の原因が単にTP血中濃度不足によるものであるか否

†^{1,2} 札幌市東区北12条東3丁目31; Kita 12jo, Higashi, 3-31, Higashi-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 065-8611 Japan

†³ 小樽市桂岡町7番1号; 7-1, Katsuraoka-cho, Otaru-shi, Hokkaido, 047-0264 Japan

かを検証した。また、発作来院時の TP 血中濃度と入院期間との関連についても調査した。これらのことより日常業務における TP 療法患児への TP 血中濃度測定、それに伴う服薬指導の重要性を報告する。

対象と方法

対象は、1997年次に気管支喘息の症状が悪化し天使病院小児科に来院した64名の患児（男児38名、女児26名）である（表1）。これら患児は、来院時に気管支喘息発作と診断され TP 血中濃度測定と同時にアミノフィリン注射液（エーザイ（株））を電解質輸液に混合したものを定速ポンプにて持続注入された。また、入院中の併用薬剤としてベネトリン（三共（株））、アレバール（日本商事（株）、現）（株）アズウェル）の混合液の吸入治療を入院中のみ行っている。さらに、ステロイドを使用した患児は11名、エリスロシン投与は2名、抗てんかん投与患児は1名であった（表1）。対象患児の年齢と体重の平均と範囲は、それぞれ、4.0歳（0.3~11.5歳）、15.7kg（5.8~63.5kg）であった。喘息発作時に投与された TP 経口製剤は、テオドールドライシロップ（三菱・日研化学（株））57名、テオドール錠（三菱・日研化学（株））3名、その他の製剤4名であった。TP 血中濃度の測定法は、蛍光偏光免疫測定法（TDX システム、ダイナボット）で行った。調査検討した症例の TP 血中濃度測定点の数は、発作来院時64点、入院治療中64点の計128点である。入院治療中の血中濃度測定値は、持続注入開始後24時間以上経過したものを用いた。発作来院時の TP 血中濃度より、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満（A 群（14名））、5 ~

10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満（B 群（28名））、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上（C 群（22名））の3群に患児を分けて検討した。すなわち、それぞれについて入院中の TP 血中濃度に差があるか否か、その後、これらの患児の退院に要した期間についても患児群に差があるか否かを調査した。なお、TP 血中濃度を上昇させる要因として感染症や発熱が報告されているが²⁾今回の検討では該当患児はいなかった。統計解析は、対応のある t 検定およびウイリアムズの方法を用いた。

結果と考察

図1、表1に対象患児64名の発作来院時の TP 血中濃度を処方量との関係で示した。図から明らかのように TP の処方量と血中濃度には、ほとんど相関がなかった ($r = -0.0582$)。この原因は、ノンコンプライアンスや小児科領域における TP クリアランスの個体差が大きいたことがあげられる¹⁾。一方、来院時に5~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の血中濃度があるにもかかわらず、発作を起こしている例が50例（78%）あった。従来、TP の有効血中濃度は、呼吸機能の指標をもとに10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されてきた^{1,3)}。最近、TP の新たな作用として抗炎症作用が発見され、これにより、慢性気管支喘息患者においては、TP の有効血中濃度が5~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と従来の血中濃度範囲より低い濃度で発作のコントロールを行う報告もある^{4,6)}。しかしながら、本研究では、この血中濃度域で発作を起こす患児が78%もおり、発作時のテオフィリン療法について今後の指針を得る目的で、発作時 TP 血中濃度を3群に分けて検討した。

来院時に TP の血中濃度が5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満である A 群は14名であり、発作来院時の TP 血中濃度の平均は、2.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その平均処方量は、14.1mg/kg/day であった。入院治療中の TP 血中濃度は平均11.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、平均6.3日で治療が終了し退院となった（図2, 3, 4）。A 群においては発作来院時と入院中の TP 血中濃度には有意な差が認められた。B 群には、28名が

表1. 対象患児の背景

	A群	B群	C群	
性別	男児	9	17	12
	女児	5	11	10
年齢(year)	平均 \pm SD	3.4 \pm 3.2	4.3 \pm 2.9	4.7 \pm 3.5
	範囲	0.8~11.2	0.5~11.5	0.3~11.5
体重(kg)	平均 \pm SD	13.5 \pm 5.0	16.5 \pm 12.2	18.1 \pm 14.4
	範囲	9.0~28.0	6.5~61.0	5.8~63.5
テオフィリン投与量 (平均 \pm SD) (mg/kg/day)	入院時(経口)	14.1 \pm 3.1	15.2 \pm 3.1	13.9 \pm 2.8
	入院中(持続注入)	15.3 \pm 3.1	16.4 \pm 2.9	15.1 \pm 3.3
	退院時(経口)	14.5 \pm 3.6	15.8 \pm 3.1	14.0 \pm 2.9
	併用薬入院中(人)			
ソルコーテフ注射液	2	6	3	
エリスロシン経口剤	1	0	1	
抗てんかん薬	0	0	1	

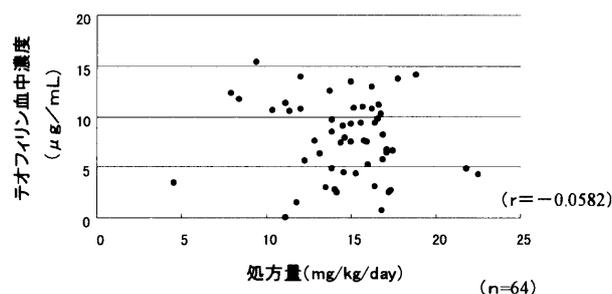


図1. 発作来院時の処方量と血中濃度の関係

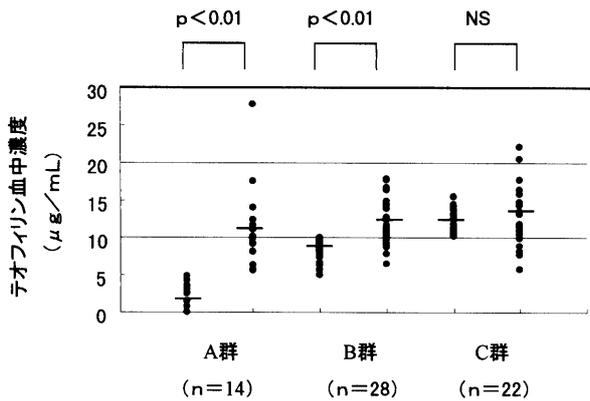


図2. 発作来院時と入院治療中のテオフィリン血中濃度
t検定を用いて統計学的処理を行った。

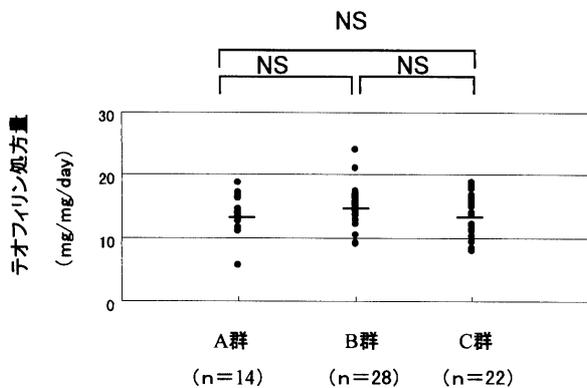


図3. 発作来院時のテオフィリン処方量
ウィリアムズの方法を用いて統計学的処理を行った。

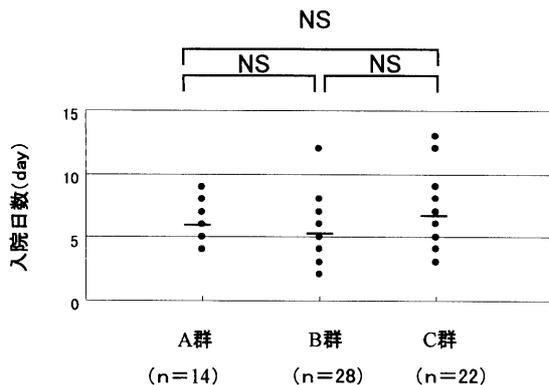


図4. 発作来院時の血中濃度を退院日数の関係
ウィリアムズの方法を用いて統計学的処理を行った。

含まれ、発作来院時のTP血中濃度の平均は、 $7.86 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、その平均処方量は、 $15.2 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ であった。入院中のTP血中濃度は平均 $12.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、

平均5.4日で治療が終了し退院となった(図2, 3, 4)。B群の患児においても発作来院時と入院中のTP血中濃度には有意な差が認められた。C群には、22名おり、発作来院時のTP血中濃度の平均は、 $12.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、その平均処方量は、 $13.9 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ であった。入院中のTP血中濃度は平均 $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、平均6.7日で治療が終了し退院となった(図2, 3, 4)。C群の患児においては発作来院時と入院中のTP血中濃度には有意な差が認められなかった。また、ステロイド併用治療患児は、A群、B群、C群にそれぞれ2名、6名、3名の投与症例があった。それぞれの群についてステロイド投与群とステロイド非投与群についてTP血中濃度、入院期間について解析を行ったが有意な差は認められなかった。

以上の結果より、A群の発作時のTP血中濃度は、有効血中濃度以下であり発作の原因が単にTPコントロールの不良によるものと考えられる。要因のひとつは、ノンコンプライアンスであり、もうひとつは、TPクリアランスの個体差が考えられる。しかしながら、図3よりA群の処方量は、他の2群の処方量と差がなく、また、退院時投与量も入院時と差がないことから(表1)、TP血中濃度が低いのはノンコンプライアンスの可能性が大きいと推察される。したがって、A群の患児に対しては、コンプライアンスの改善をはかるために外来受診時の服薬指導を徹底することが喘息発作を防ぐために必要な集団と考える。また、B群の患児は、発作来院時と入院中のTP血中濃度には有意な差が認められた(図2)。処方量、退院日数に関しては、A群とC群と差がないことから、B群のように発作時のTP血中濃度が $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲にある患児についてもTP負荷が必要と考える。したがって、今回の結果ではA群・B群とも喘息の発作治療においては、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のTP血中濃度が必要である。

一方、発作来院時にTP血中濃度が $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上あったC群の患児では、入院時の平均値($12.0 \mu\text{g}/\text{mL}$)と入院中の平均値($12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)との間には有意な差は認められなかった。また、処方量、入院日数とも、他の2群と比べて差がなかった。さらに、TP血中濃度を測定しTDMを行うことにより入院期間中テオフィリン中毒など副作用も認められず安全に治療が遂行された結果と考える。今回、発作の重症度は調査できなかったがC群のようにTP血中濃度が高い群においては、Raphaelら⁷⁾が報告しているように、重症喘息発作患児のTP投与に関して治療効果よりも副作用のリスクが高い場合も考えられる。しかしながら、発作時にTP血中濃度が $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上ある場合においてもこのTP血中濃度を維

持することによって発作をコントロールすることは可能であると考えられる。以上のことから、C群の患児のようにTP血中濃度が発作来院時に十分な血中濃度域にあるにもかかわらず、発作を起こしている患児については、単にTP療法の不備によるものとは考えにくい。中原らは⁸⁾、成人患者の喘息発作時に血中濃度の指標とした治療においては、必ずしも期待される効果が得られない場合があると報告している。さらに喘息発作時におけるTP療法の限界を指摘し、ただちに他の療法への移行や併用を選択しなければならないことを述べている。従来、発作来院時の患児に対する治療では、TPの投与を第一選択肢とするため、他の治療法への移行が遅れる場合もあった。すでに重症化した患児においてはTPによる抗炎症効果は認められず、喘息症状の改善が遅れた可能性も考えられる。来院時にTDMにより正確なTP血中濃度を把握し、その結果をもとに輸液療法など他の療法をただちに選択することは患児のQOLを改善できる可能性がある。したがって、喘息発作での来院時にはただちにTP血中濃度を測定し、その結果に基づいて治療方針を選択することが重要である。

以上の結果より、本研究では、78%もの患児がTPの血中濃度が有効血中濃度域(5~15 μ g/mL)にあるにもかかわらず発作を起こしていた。また、発作時のテオフィリン療法について今後の指針を得る目的で、発作時TP血中濃度を3群に分けて検討したところ、慢性気管支喘息患児におけるTP療法においては、発作来院時のTP血中濃度が10 μ g/mL未満の患児の場合、外来通院時において10 μ g/mL以上の血中濃度を維持するためにコンプライアンスの確認、投与量の増量などの対応が必要である。その一方で10 μ g/mL以上の血中濃度があるにもかかわらず発作入院する患児に対しては、ステロイド

吸入等の併用療法が必要と考えられる。しかし、年齢が低い患児への吸入剤等の使用にあたっては家族への教育や吸入する行為そのものが患児の負担になる場合もあり服薬指導の徹底が必須であると考えられる。

引用文献

- 1) M. Weinberger, The pharmacology and therapeutic use of theophylline, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 525-540(1984).
- 2) L. Hendeles, M. Weinberger, Theophylline, "a stste of art" review, *Pharmaco-therapy*, **3**, 2-44(1983).
- 3) L. Hendeles, L. Bighley, R. Richardson, C. Hepler, J. Carmichael, Frequent toxicity from IV aminophylline infusions incritically ill patients, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **11**, 12-18(1977).
- 4) R. Pauwels, New aspect of the therapeutic potential of theophylline in asthma *J. Allergy Clin. Immunol.*, **83**, 548-553(1989).
- 5) P. Sullivan, S. Bekir, Z. Jaffar, C. Page, P. Jeffery, J. Costello, Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma, *The Lancet*, **343**, 1006-1008(1994).
- 6) J. Kidney, M. Dominguez, P. Taylor, M. Rose, K. Chung, P. Barnes, Immunomodulation by Theophylline in asthma *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **151**, 1907-1914(1995).
- 7) R. Strauss, D. Wertheim, V. Bonagura, D. Valacer, Aminophylline therapy dose not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations, *Pediatrics*, **93**, 205-210(1994).
- 8) 中原保裕, 村田正弘, 鈴木健, 大津文雄, 長澤絃一, 生体リズムにあわせた Theophylline 投与方法と Round-The-Clock 療法の臨床効果の比較, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 15-23(1997).