

COPD における低用量テオフィリンの気道抵抗, 呼吸筋力および高感度 CRP への影響

清水圭子^{*1}, 岸本伸人¹, 大田加与¹, 山崎保寛¹, 北条聡子², 岡田宏基²,
河内康正², 多田慎也², 上田暢男², 藤田次郎², 亀井 雅²

高松市民病院薬局¹

北四国呼吸器疾患共同研究グループ²

Effect of Low-Dose Theophylline on Airway Resistance, Respiratory Muscle Strength, and High-Sensitivity C-reactive Protein in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Keiko Shimizu^{*1}, Nobuhito Kishimoto¹, Kayo Ohta¹, Yasuhiro Yamasaki¹, Satoko Houjo²,
Hiroki Okada², Yasumasa Kawauchi², Shinya Tada², Nobuo Ueda²,
Jiro Fujita² and Tadashi Kamei²

Division of Pharmacy, Takamatsu Municipal hospital¹

North Shikoku Respiratory Disease Cooperative Study Group²

[Received July 6, 2006
Accepted November 24, 2006]

The purpose of this study was to evaluate the effect of low-dose theophylline on airway resistance (Raw), respiratory muscle strength and high-sensitivity CRP in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The subjects were 11 patients with COPD (8 males ; 3 females). Raw and other pulmonary function parameters were measured by means of body plethysmography. Maximal expiratory pressure (MEP) and the maximal inspiratory pressure (MIP), the parameters of respiratory muscle strength, were measured after 4 weeks of administering low-dose theophylline when serum concentrations of theophylline were 4.7 ± 2.9 micro g/mL. The administration of theophylline decreased Raw, significantly increased FEV_{1.0}, decreased CRP levels and increased MEP. High-sensitivity CRP levels were negatively correlated with MEP and MIP ($R^2=0.474$, $R^2=0.657$ respectively). The results of the present study suggested that high-sensitivity CRP can be used as an indicator of respiratory muscle strength in patients with COPD.

Key words — low-dose theophylline, high sensitivity CRP, respiratory muscle, lung function

緒 言

COPD は好中球を中心とした炎症細胞による一部、慢性の炎症性疾患と認識されている。

一般的に臨床現場では炎症状態を把握するためのマーカーとしては、C 反応性蛋白 (CRP) を用いる。CRP は、細菌感染などによる急性の炎症時に IL-6 などのサイトカインが肝細胞を刺激して産生される急性相反応性物質である。そのため CRP の測定は従来炎症性疾患のモニタリングとして広く測定されてきた¹⁾。近年、慢性炎症

は動脈硬化症の進展の重要な因子であることから、CRP 濃度は血管内皮の機能障害の程度と相関していることが明らかとなり、狭心症発作や心筋梗塞発作などの危険因子として新たな臨床的意義が注目されている^{2,3)}。

COPD における呼吸筋については病態と深く関連しており、重症度が高くなるに従い呼吸筋力は低下することが知られている。最近では最大吸気および呼気口腔内圧を呼吸筋力の代用として測定することが臨床応用されている。

テオフィリンは気管支拡張作用²⁾に加えて以前より呼吸筋に対する作用が報告³⁾されている。最近では抗炎症

* 香川県高松市宮脇町 2-36-1 ; 2-36-1, Miyawaki-cho, Takamatsu-shi, Kagawa, 760-8538 Japan

作用が報^{4,5)}されており、その時のテオフィリン濃度は従来の濃度よりも低値であることが報告されている。

そこで今回、われわれは COPD 患者において低用量テオフィリン投与前後における気道抵抗を含む呼吸機能、呼吸筋力と高感度 CRP との関連を検討し、特に高感度 CRP の臨床的意義を検討したので報告する。

対象と方法

症状安定期の COPD 患者 11 例 (男性 8 例, 女性 3 例, 平均年齢 71.3 ± 8.3 歳) を対象とした。対象患者全例は試験開始前にテオフィリン治療は行われていない患者であった。本試験ではテオフィリンの未服用時をテオフィリン前と表現し、テオフィリン服用 4 週間後をテオフィリン後と表記する。その他の治療薬物は、全例に抗コリン剤、2 例に吸入ステロイド薬、5 例に頓用の β_2 刺激薬が投与されていた。なお、試験期間中の治療薬物は変更、増量は行わなかった。

また、対象者の喫煙状況に関しては、現喫煙者は 3 例、禁煙者は 8 例、非喫煙者は 0 例であった。平均 1 秒量は 1.16 ± 0.6 L, 平均 1 秒率は $53.2 \pm 11.6\%$ であった。これらの患者を対象にボディプレテイスモグラフ (ミナト医科学 (株) BX-9) を用いた呼吸機能、高感度 CRP さらには可能な症例にはスパイロシフト (フクダ電子 (株) SP 470) を用いた MIP (maximal inspiratory pressure) および MEP (maximal expiratory pressure) の測定を行った。その後、テオフィリン (ユニフィル® (大塚製薬 (株))) 200mg, 4 週間投与後にテオフィリン血中濃度、呼吸機能、高感度 CRP および呼吸筋力を測定した。呼吸筋力および呼吸機能はそれぞれ 3 回測定して、最大値を採択した。

なお、各検査の目的は以下の通りである。気道抵抗、FEV1.0 は中枢気道を反映するとされている。また気道抵抗は、FEV1.0 よりも鋭敏に変動するとされている。 $\dot{V}50$, $\dot{V}25$ は末梢気道を反映する。高感度 CRP は全身性の炎症マーカーとして測定を行った。呼吸筋とは主に吸気筋が肋間筋と斜角筋であり、呼気筋とは主に横隔膜である。COPD では痩せる疾患であり筋肉量を測定する目的で呼吸筋を測定した。近年では呼吸筋検査はスパイロシフトに代表されるように口腔内圧を代用することにより測定できる機器が開発されてきた。

テオフィリン濃度測定はエミット法にて測定をした。採血は全員、午前中の同一時間帯に行った。テオフィリンの測定濃度は高感度 CRP 検査、肺機能検査を行った時間に合わせるため計算値を用いず実測値を用いた。すなわち、テオフィリンの実測値と高感度 CRP 検査値、肺機能検査値との関連を検討した。

対象者は体温測定、血液検査 (WBC, 血糖, 尿酸, 動脈硬化指数), 血圧および自覚症状により明らかに代

謝・循環器・血管系の障害を合併していないことを確認した。

本試験は院内 IRB の承認を受け、対象者からは本研究に参加するための同意を得て行った。

有意差検定に関しては、テオフィリン投与前後の変動は paired t test, 相関については Spearman coefficient を用いて、有意差は $p < 0.05$ 以下の場合に有意差ありとした。

結 果

1. テオフィリン投与前後の呼吸機能、呼吸筋力および高感度 CRP の変動 (Fig. 1)

気道抵抗はテオフィリン投与前に 4.78 ± 3.84 cmH₂O/L/sec であったのが、テオフィリン投与後に 4.10 ± 2.78 cmH₂O/L/sec と有意ではないが低下した。

努力性肺活量はテオフィリン投与前に 2.5 ± 1.0 L であったのが、テオフィリン投与後に 2.6 ± 0.9 L と有意ではないが増加した。

FEV1.0 はテオフィリン投与前に 1.16 ± 0.60 L であったのが、テオフィリン投与後に 1.26 ± 0.58 L と有意 ($P = 0.0198$) に増加した。

$\dot{V}50$ はテオフィリン投与前に 0.67 ± 0.48 L/S であったのが、テオフィリン投与後に 0.75 ± 0.46 L/S と有意ではないが増加した。

$\dot{V}25$ はテオフィリン投与前に 0.26 ± 0.16 L/S であったのが、テオフィリン投与後に 0.29 ± 0.15 L/S と有意ではないが増加した。

MIP はテオフィリン投与前に 48.6 ± 20.0 cmH₂O であったのが、テオフィリン投与後に 48.7 ± 10.6 cmH₂O と変化しなかった。

MEP はテオフィリン投与前に 60.9 ± 27.9 cmH₂O であったのが、テオフィリン投与後に 67.7 ± 22.7 cmH₂O

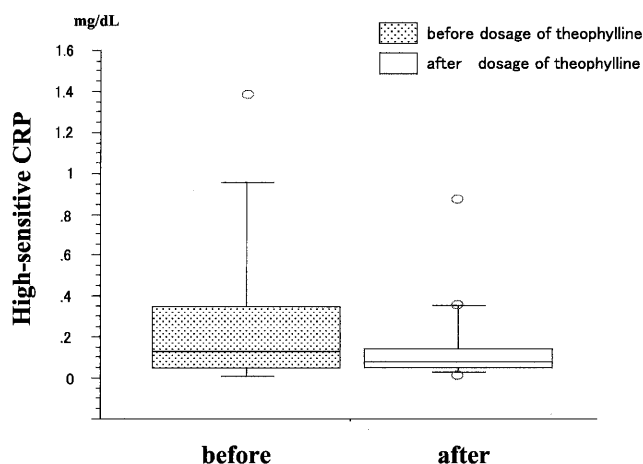


Fig. 1. High-sensitive CRP before and after Dosage of Theophylline. High-sensitive CRP Decreased after Dosage of Theophylline.

と有意ではないが増加した。

MIP, MEP の検査は11例中7例に行いえた。呼吸機能検査の順番は気道抵抗, FEV1.0などで最後がMIP, MEPの検査であった。呼吸機能検査は患者努力が必要な検査であるため患者により疲労を訴え検査協力が得られない場合があった。

高感度CRPはテオフィリン投与前に $0.32 \pm 0.41 \text{ mg/dL}$ であったのが、テオフィリン投与後に $0.20 \pm 0.18 \text{ mg/dL}$ と有意ではないが低下した(Fig. 1)。

2. テオフィリン血中濃度

症状安定期のCOPD患者11例のテオフィリン濃度は、平均 $4.2 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ であった。

3. テオフィリン投与前の高感度CRPと呼吸機能、呼吸筋力との相関(Fig. 2)

高感度CRPと呼吸筋力との関連を検討すると高感度CRPは吸気筋力、呼気筋力とも強い負の相関を示していた(決定係数MIP; $R^2 = 0.657$, $P = 0.0239$, MEP; $R^2 = 0.474$, $P = 0.091$)。

考 察

臨床現場での一般的な炎症マーカーにはCRPが以前より測定されており、最近では高感度CRP、すなわち従来のCRP測定に比し100倍以上の感度で 0.01 mg/dL 濃度の変動係数が5%以下であるCRPの測定が可能になった。

健常成人を対象に潜在異常値除外法により求めた高感度CRPの基準値は斗成らの報告⁶⁾では 0.15 mg/dL であるとしている。今回の検討の結果で得られたテオフィリン投与前の対象者の高感度CRPは平均 0.32 mg/dL であったので、これまでの報告と比較するとCOPD患者は健常者より高値の可能性が示唆された。

また、呼吸器領域における高感度CRPに関する報告は千葉ら⁷⁾によると高感度CRPは喘息およびアレルギー性炎症の病勢評価となる可能性が示唆されるとしている。

テオフィリンの作用機序はフォスフォジエステラーゼ阻害作用を介した細胞内cAMP濃度の上昇によると考えられている。そのサブタイプⅢにより気管支拡張作用を、サブタイプⅣにより抗炎症作用を発揮すると考えられている⁸⁾。

まず、今回のテオフィリンの使用量について、テオフィリンの使用量は成人の場合通常 400 mg から投与を開始するとなっており、このことからすると今回の使用量は半量の 200 mg であるので低用量と考えられる。また、血中濃度は通常濃度は約 $10\text{--}20 \mu\text{g/mL}$ であり、今回の検討では血中濃度は平均 $4.2 \mu\text{g/mL}$ であるのでテオフィリンの使用量は低用量と考えられた。

今回の結果では低用量テオフィリンが高感度CRPを低下させていた。この結果が抗炎症効果の現れと考えられるかどうかは、長期の観察を行い更なる追跡が必要であろうが、少なくとも短期間では高感度CRPを上昇させていないことから抗炎症作用が認められると思われた。

なお、COPDにおける治療には重症になるにつれステロイドを用いる。その場合高感度CRP値はステロイド

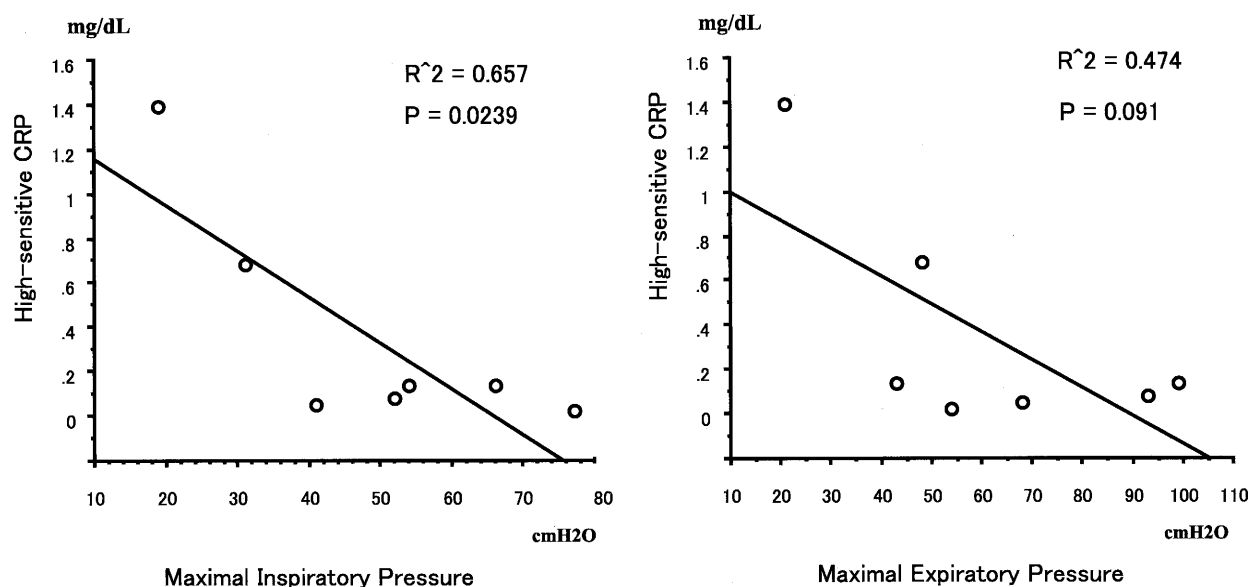


Fig. 2. Correlation between High-sensitive CRP and Respiratory Muscle
There is Strong Negative Correlation between High-sensitive
CRP and Respiratory Muscle.

の併用により影響を受ける可能性が考えられるが、今回の対象者のステロイドの併用例数は2例であること、試験期間以前より使用していること、試験期間中に増量などの加療は加えていないことによりデータ変動に大きな影響を及ぼしているとは考えられなかった。今後の検討課題と考えられた。

低用量テオフィリンに関する報告では、Sullivanらの報告⁹⁾では平均 $3.95\mu\text{g/mL}$ の濃度では気道粘膜の活性化好酸球数の減少がみられており、またAizawaら⁹⁾は、平均 $7.9\mu\text{g/mL}$ の濃度で血清中ECPが有意に減少したとの報告がある。

また、COPDにおける呼吸筋力に関する検討では寺本ら¹⁰⁾が呼吸筋力の測定を行っている。その結果、呼吸筋力はテオフィリン200mg投与前後で微増していた。これはわれわれの結果とほぼ同様と思われる。寺本らのテオフィリン濃度は平均 $5.8\mu\text{g/mL}$ とわれわれと比較するとやや高めであったが低用量のテオフィリンでも呼吸筋力を上昇させる可能性はあるということである。

さらに高感度CRPと筋力に関する最近の報告ではBroekhuizenらが以下の報告¹¹⁾を行っている。すなわちCOPD患者において高感度CRPが高値の群と正常値の群においてエクササイズ時間の比較を行うと、高感度CRPが高値の群はエクササイズ時間が短いとの報告であった。すなわち炎症マーカーである高感度CRPと筋力、筋量の表現であるエクササイズ時間に負の相関があることが示された。今回のわれわれの検討結果である高感度CRPと呼吸筋MIP、MEPの負の相関の結果を支持していることと考えられた。しかし今回の検討では、MIP、MEPが測定できたのは11名中7名であった。症例数が少ないので更なる症例集積が必要と考えられた。これらのことから低用量テオフィリンは肺機能にはさほど変化を与えないが、CRPを代表とする炎症に関与する可能性が示唆された。

テオフィリンの使用の有無による臨床での出来事について以下の報告がある。Sergio¹²⁾および海老原らの報告¹³⁾では喘息における日本人とフランス人の救急外来に搬送される患者の重症度が国により違っているとのことである。この国による違いを詳細に検討すると日本ではテオフィリンの使用頻度が高く、フランスでは低いことによる違いによると結論している。

なお、今回の検討中における消化器症状の腹部膨満感や振戦などテオフィリンに関連する副作用はみられなかった。

これらの事実も考慮して今後、COPDにおける高感度CRPを指標にした予後の評価も有用と考えられる。

高感度CRPが呼吸筋力に負の相関を示したことより高感度CRPは呼吸筋力の代用として用いることが出来るかどうかの更なる詳細な検討も必要である。また、各

種薬剤による高感度CRPに対する影響も検討すべき項目と思われる。

以上のように呼吸器内科、呼吸機能検査科との共同作業によりCOPD患者における低用量テオフィリンの気道抵抗、呼吸筋力および高感度CRPの関連に関する情報を得ることが出来た。さらにはこれらのデータを用いて今後は服薬管理指導業務などに活かしていきたい。

引用文献

- 1) J. Whicher, L. Biasucci, N. Rifai, Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **37**, 495-503 (1999).
- 2) P.M. Ridker, Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we better predict heart attacks?, *Ann. Intern. Med.*, **130**, 933-937 (1999).
- 3) P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring, C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women, *New Eng. J. Med.*, **342**, 836-843 (2000).
- 4) A.J. Ward, M. McKenniff, J.M. Evans, Theophylline—an immunomodulatory role in asthma?, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, 518-523 (1993).
- 5) P. Sullivan, S. Bekir, Z. Jaffar, Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma, *Lancet*, **343**, 1006-1008 (1994).
- 6) 斗成陽子, 千田美智代, 小山富子, 潜在異常値除外法による高感度CRP測定法のためのCRP基準値設定の試み, *臨床病理*, **49**, 178-182 (2001).
- 7) 千葉貴人, 藤田三好, 植木重治, 気管支喘息における高感度CRPに関する基礎的検討および他の病勢マーカーとの比較検討, *日本呼吸会誌*, **42**, suppl 239 (2004).
- 8) P.J. Barnes, R.A. Pauwels, Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal?, *Eur. Respir. J.*, **7**, 579-591 (1994).
- 9) H. Aizawa, T. Iwanaga, H. Inoue, Once-Daily Theophylline Reduces Serum Eosinophil Cationic Protein and Eosinophil Levels in Induced Sputum of Asthmatics, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **121**, 123-128 (2000).
- 10) 寺本信嗣, 高齢COPD患者における徐放性キサンチン製剤の呼吸生理学的効果, *日本老年医学会誌*, **39**, 414-418 (2002).
- 11) R. Broekhuizen, E.F.M. Wouters, E.C. Creutzberg, A. M.W. Schols, Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD, *Thorax*, **61**, 17-22 (2006).
- 12) S. Sergio, L. Renata, E. David, Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study, *LANCET*, **358**, 629-635 (2001).
- 13) S. Ebihara, E. Satoru, E. Takae, K. Akio K. Asthma severity and adequacy of management, *LANCET*, **359**, 75 (2002).