年齢群におけるテオフィリンクリアランスの違い

真鍋健一^{*1}, 村上直幸¹, 田中 誠¹, 牛尾友紀¹,黒木尚美², 小藪真紀子³国立病院機構福岡病院薬剤科¹国立病院機構東佐賀病院薬剤科²国立病院機構長崎医療センター薬剤科³

Age-Related Differences in Theophylline Clearance

Kenichi Manabe^{*1}, Naoyuki Murakami¹, Makoto Tanaka¹, Yuki Ushio¹,Naomi Kuroki² and Makiko Koyabu³National Hospital Organization Fukuoka Hospital Pharmacy Department¹National Hospital Organization Higashisaga- Hospital Pharmacy Department²National Hospital Organization Nagasaki Medical Center Pharmacy Department³[Received January 26, 2007]
[Accepted July 6, 2007]

Since it has frequently been observed that high serum levels of theophylline are difficult to control in children, we monitored serum theophylline concentrations in 868 patients, of which 322 received the drug as a continuous infusion. Generally, serum theophylline concentrations vary greatly among individuals and this is considered to be due to differences in clearance.

In this study, we investigated the relationship between age and serum theophylline concentration and theophylline clearance, finding that there was a weak association between dosage and serum concentration in all the age groups, which was not meaningful. Our results also suggested that theophylline clearance in children was greater than that in adolescents and adults, with the clearance in children in the 1-5 years (preschool) and 6-8 years age ranges being higher than that for patients in the 9-12 and 13-53 years age ranges. Our results suggested that the dosage should be determined based on theophylline clearance calculated with respect to age instead of on the standard value of 0.04 (L/kg/hr) given in textbooks.

Key words theophylline, clearance, age, serum concentration

緒 言

喘息治療ガイドラインの改訂¹⁾によりテオフィリンの位置づけに変更が生じたが、小児科入院の患児はRTC (round the clock)療法^{2,3)}に基づくテオフィリンの持続点滴や内服を受けることが多い。国立病院機構福岡病院において、2005年4月から2006年9月末日までのテオフィリン血中濃度測定件数は868件にも上っている。また、成人に比べて小児、学童児では発作のコントロールがうまくいかず、投与量の変更を余儀なくされることがしばしば見られ、その都度テオフィリン血中濃度を測定している。そこで今回、この測定結果を分析し、年齢

群によるテオフィリンクリアランスの差を見いだしたので報告する。

方 法

868件の測定件数のうち、パラメーター算出可能な持続点滴のデータを分析対象とし、テオフィリンの代謝に影響を与える併用薬物が記載されているデータは除外した。また、同一患児でも6カ月後の再入院や投与量が異なるものは別データとして取り扱った。さらに、入院初期の測定結果は、定常状態に達していないと考えられるために除外した。血中濃度は蛍光偏光免疫法(FPIA法)で測定し、薬物クリアランスは下記の式によって算出し

* 福岡市南区屋形原4-39-1; 4-39-1, Yakatabaru, Minami-ku, Fukuoka-shi, 811-1394 Japan

た．また統計処理は，一元配置分散分析と Tukey 法を用いて検定した．

薬物クリアランス = (塩基数) × (生物学的利用率) × (投与量 / 投与間隔) ÷ (定常状態の血中濃度)

投与量 / 投与間隔 = mg/kg/hr

テオフィリンの塩基数は 0.8 生物学的利用率は 1.0

上記の方法に基づくデータ 322 件について，投与量と血中濃度の関係および年齢別の投与量と血中濃度の関係，さらには年齢とテオフィリンクリアランスの関係について検討した．

結 果

テオフィリンの投与量と血中濃度の関係は図 1 のとおりであった．血中濃度は弱いながらも投与量に比例($P < 0.005$)していたが，グラフが示すように個体間の差が大きく見られた．そこでこの原因を検討するために，まず年齢別の投与量と血中濃度の関係を調べた．1～6 歳の乳幼児，7～12 歳の学童，13～53 歳の群に分けて血中濃度と投与量の関係をみたものが表 1 である．成人に比して乳幼児期および学童期の患児にやや強い相関が見られ，成人になると相関が弱くなる傾向を示していたが，それらの相関係数の間に有意差は見られなかった($\alpha = 0.05$)．

次にテオフィリンクリアランスに注目し，年齢毎のクリアランスを算出した(表 2)．クリアランスを検討する

上で乳幼児，学童，13 歳以上を考え，最近の身体の発達を考慮して 1～5 歳，6～8 歳，9～12 歳，13～53 歳の 4 つの群におけるそれぞれのクリアランス平均値を検討した(表 3)．1 歳以下は例数が 2 例であるために，検討対象から除外した．各群におけるテオフィリンクリアランスの平均値をみると，1～5 歳では 0.0717 ± 0.022 (L/kg/hr)，6～8 歳では 0.0811 ± 0.0307 (L/kg/hr)，9～12 歳では 0.0669 ± 0.0204 (L/kg/hr)，13～53 歳では 0.0557 ± 0.0394 (L/kg/hr)であった．これら 4 群について一元配置の分散分析を行うと，4 群間に平均値の差が認められた($P = 0.000176$)．そこで Tukey 法で群検定を行った結果(表 4)，6～8 歳は 9～12 歳および 13～53 歳と比してクリアランスが大きく($P = 0.005$ ， $P = 0.001$)，1～5 歳は 13～53 歳と比してクリアランスが大きく($P = 0.001$)になっていた．

考 察

薬物の脂溶性や蛋白結合率，および排泄速度は血中濃度に影響を与える⁴⁾とされ，理想体重の平均テオフィリンクリアランスは 0.04 L/hr/kg⁴⁾とテキストに記されている．テオフィリンの場合，多くの文献で血中濃度における個体間のばらつきが報告^{5,6)}されており，その要因としてテオフィリンクリアランスの違いが指摘⁷⁾されている．そこでテオフィリンクリアランスについて Pub Med およびメディカルオンラインにて検索を行うと，テオフィリンクリアランスと年齢との関係を論じたものが，2 報見出された．一つは 1982 年の M.J. Gardner らの報告⁸⁾であり，他は 1994 年の上野らの報告⁹⁾であった．

結果に示したように，1～5 歳および 6～8 歳の小児では 13～53 歳に比べて大きなクリアランス値を有し，若年者に比して年齢が増えるとともにクリアランスが減少するという M.J. Gardner らの報告内容と一致していた．上野らの報告においても 2 歳未満については 2 歳以上の小児とテオフィリンクリアランス値が異なることとされ，投与量の設定を年齢に応じたクリアランス値を用いるべきであるとしている．つまり，テオフィリンクリアランス値はテキストに示される平均値で投与量を設定するのではなく，年齢に応じたクリアランス値の設定が必要であると考えられる．一方，上野らの報告の中では 2 歳以上にテオフィリンクリアランスの変化は見られなるとされており，われわれの検討結果と異なるものであ

図 1．投与量と血中濃度

表 1．年齢群毎の投与量と血中濃度の相関

	X 値の係数	切片	R ²
1～6 歳	9.8722	1.3001	0.1417 (p<0.005)
7～12 歳	11.1771	0.7598	0.1117 (P<0.005)
13 歳～53 歳	11.9416	3.0375	0.1011 (p=0.06)

表2. 年齢別のテオフィリンクリアランス(L/kg/hr)

年齢	例数	クリアランス (L/kg・hr)	n
1歳	37	0.0719±0.0248	28
2歳	28	0.0755±0.0297	28
3歳	35	0.0703±0.0293	32
4歳	34	0.0703±0.0247	32
5歳	25	0.0707±0.0228	23
6歳	26	0.0865±0.0372	23
7歳	21	0.0749±0.0208	19
8歳	13	0.0803±0.0299	13
9歳	9	0.0684±0.0373	9
10歳	17	0.0639±0.0203	15
11歳	21	0.0650±0.0119	15
12歳	16	0.0718±0.0178	14
13歳～53歳	38	0.0557±0.0394	32

n: 患者数

表3. 各年齢群におけるテオフィリンクリアランス(L/kg/hr)

年齢群	クリアランス (L/kg・hr)	例数
1～5歳	0.0717±0.0262	159
6～8歳	0.0811±0.0307	60
9～12歳	0.0669±0.0204	63
13～53歳	0.0557±0.0394	38

表4. 分散分析および検定結果

グループ	標本数	平均	分散
1～5歳	159	0.071665	0.000686
6～8歳	60	0.081101	0.000943
9～12歳	63	0.066911	0.000418
13～53歳	38	0.055719	0.00155

**p=0.001 *P=0.005

変動要因	分散	観測された分散比	P-値
グループ間	0.005356	6.846189	0.000176
グループ内	0.000782		

た。これは上野らの報告における対象が14歳までであり、年齢区分の違いとt検定の結果によるものであると考えられる。今回の結果も含めて、いずれの報告においてもテオフィリンクリアランスは、テキストに記される0.04 L/hr/kgではなく年齢に応じた値を設定することにより、投与量の設定がより適切なものになると考えられる。われわれのところでは、テオフィリン解析ソフトとしてテオブレディクト^{TM10}を利用しているが、本ソフトは年齢毎のクリアランス値が組み込まれており、われわれの結果と近い数値が設定されているためにその利用価値を確認することもできた。

今回のわれわれの検討において年齢群を一般的な乳幼児、小児、学童の見方に併せて分類したが、これについてはもっと明確な方法が必要になってくると考えられ

る。われわれが利用しているテオブレディクト^{TM10}における母集団パラメーターにおいても、0～0.5歳、0.5～1歳、1～2歳、2～9歳、9～17歳、17～60歳、60歳以上の7群に分類され、それぞれにクリアランス値が設定¹⁰⁾されているが、各群の明確な分類根拠は示されていない。上野らの報告においても年齢群の設定根拠は不明であった。したがって、年齢群での検討ではなく各年齢における十分なデータ数を確保した上で、テオフィリンクリアランスと年齢との相関を見る必要があると考えている。

引用文献

- 1) 日本小児アレルギー学会“小児気管支治療管理ガイドライン 2005”，森川昭廣，西間三馨監修，協和企画，東京，2005，pp.66 137.
- 2) M.M. Weinberger, E.A. Bronsky, Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. Bronchodilators in asthmatic children, *The journal of pediatrics*, **84**, 421 427 (1974).
- 3) G. Hambleton, M. Weinberger, J. Taylor, M. Cavanaugh, E. Ginchansky, S. Godfrey, M. Tooley, T. Bell, S. Greenberg, Comparison of cromoglycate (cromolyn) and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma. A collaborative study, *Lancet*, Feb, **19**, 381 385 (1977).
- 4) M.E. winter, 樋口駿 監訳“ウインターの臨床薬物動態学の基礎”，テクノミクス，東京，1999，p.328.
- 5) 西間三馨，根本紀夫，和田博泰，山口淑子，村上理恵子，杉本日出雄，椿俊和，西牟田敏之，関根邦夫，渡辺博子，神谷斉，内田幸憲，駒田幹彦，平尾敏男，細井進，堀内康生，渡辺毅敏，西川清，浜口武士，教正院靖子，小田嶋博，宮島一郎，久田直樹，気管支喘息患児を対象としたテオフィリン徐放性シロップ剤の血中動態の検討，基礎と臨床，**25**，1431 1439 (1991).
- 6) 杉本日出雄，七条孝三郎，飯倉洋治，秋本憲一，気管支喘息患児における MCI 8019 DS の薬物体内動態の検討，小児科臨床，**47**，557 566 (1994).
- 7) E. Ginchansky, M. Weinberger, Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma, *The journal of pediatrics*, **91**, 655 660 (1977).
- 8) M.J. Gardner, W.J. Jusko, Effect of age and sex on theophylline clearance in young subjects, *Pediatric Pharmacology*, **2**, 157 169 (1982).
- 9) 上野和行，姜英普，植月重介，多田博史，乳幼児におけるテオフィリンクリアランスに及ぼす年齢の影響，および投与指針の検討，病院薬学，**20**，497 501 (1994).
- 10) 東京大学医学部附属病院薬剤部監修“THEOPRE-DICT for Windows リファレンス マニュアル”，三菱化学，東京，2003，pp.19 20.