乳幼児気管支喘息に対するアミノフィリン 持続点滴療法の実達薬理学的検討

同愛記念病院小児科

市川邦男	岩崎栄作	遠山 歡
山口公一	宮林容子	増田 敬
関根孝哉	山浦美砂	向山徳子
	馬場 實	

Key words: アミノフィリン持続点滴療法, テオフィリンクリアランス, 乳幼児, 気管支喘息

要 旨

乳幼児におけるテオフィリンクリアランスの実達を明らかにし, アミノフィリン持続点滴療法の実持投与量を検討するために, 満2カ月から満6歳までの乳幼児に対して行われた持続点滴療法につき検討を加えた。患児684例に対し350例(51.1%)に持続点滴が施行され, その施行頻度は低年齢児ほど高く, 1歳以下の乳児では72.9%に本療法が行われていた。テオフィリンクリアランスの算出できた161例につき検討すると, 2歳以下ではクリアランスが2歳から6歳以下の児に比較して低下しており, 特に6カ月以下の児では約2分の1 ($0.0371/\text{kg/h}$) であった。また6カ月から1歳以下の児ではクリアランスのばらつきが大きくその実達に個人差があることが示唆された。10名につき2歳までの個人内クリアランスの変化を検討したところ, 同様に乳児期におけるクリアランスの実達が認められた。以上の結果に基づきアミノフィリン維持投与量として6カ月以下 0.5mg/kg/h , 6カ月から1歳以下 0.6mg/kg/h , 1歳から2歳以下 0.8mg/kg/h , 2歳から6歳以下 0.9mg/kg/h が適当と考えられた。

I はじめに

テオフィリンは気管支喘息発作¹⁾および未熟児無呼吸発作²⁾に有効であることが報告されて以来その治療に使用され, 多くの薬理学的知見が集積されている。近年気管支喘息発作に対するアミノフィリン持続点滴療法(以下持続点滴と略す)はアミノフィリン間欠投与法に比較して効果的であることが報告され³⁾, 一般に行われている。しかしその投与基準は American Academy of Pediatrics (AAP)⁴⁾および American Food and Drug Administration (FDA)⁵⁾の勧告に基づいている文献が多く, また2つの勧告の間でも投与量および体内動態に差が認められる⁶⁾。

一方, 新生児期から乳児, 幼児期にかけて, テオフィリンクリアランスは急激に増加すると報告されているが, 多くは未熟児や新生児および比較的年長児における報告であり, 乳幼児期における検討はあっても症例数が少なく, 明確な投与基準が示されていない。そこで乳幼児に対し持続点滴を安全かつ効果的に行うために, 実際に行われた持続点滴におけるテオフィリン投与量と血中濃度から求めたクリアランスの年齢的実達

を検討するとともに, 至適維持投与量を検討したので報告する。

II 対象および方法

テオフィリンクリアランスの分布については, 1988年12月1日から1990年11月30日までの2年間に同愛記念病院小児科に気管支喘息および気管支喘息疑いにて入院した満6歳以下の患児延べ684例を対象とした。

加齢に伴う個人内クリアランスの変化については, 1986年7月から1991年6月30日までの5年間に入院した患児のうち, 満1歳未満で持続点滴を行いクリアランスの算出できた患児で, 再び満2歳までの間に本療法を行ってクリアランスの算出できた患児10名を対象とした。

なおいずれの場合もテオフィリンのクリアランスに影響を与えられ考えられる薬剤 (erythromycin, phenobarbital など)の投与を受けている患児は除外した。

テオフィリン血中濃度の測定は fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 法により行い, クリアランス ($1/\text{kg/h}$) は血中濃度が定常状態に至ったと考

図1 気管支喘息発作入院患者数およびアミノフィリン持続点滴療法施行者数 (1988.12.1~1990.11.30)

図2 気管支喘息発作入院患者数に占める持続点滴療法施行患者数の割合

えられ、さらに前投薬されているテオフィリン製剤の影響が消失したと考えられる持続点滴開始後24時間以降に測定した血中濃度($\mu\text{g/ml}$)でテオフィリン投与量(mg/kg/h)を除して算出した。なおアミノフィリン重量の80%をもってテオフィリン重量に換算した。

III 結 果

1 今回対象とした乳幼児684例は2年間に入院した気管支喘息発作入院患児1,177例の58.1%にあたり、うち350例(51.1%)に本療法が行われていた。年齢別に本療法施行頻度をみると、1歳から6歳以下のいわゆる幼児625例中307例(49.1%)に本療法が行われ、年齢が下がるにつれ増加し、1歳以下の乳児では59例中43

例(72.9%)に本療法が行われていた(図1, 2)。

2 アミノフィリン持続点滴療法を開始後24時間以内に測定したテオフィリン血中濃度と投与量との関係を年齢別に検討した(図3, 表1)。

その結果、6カ月以下の患児ではアミノフィリン持続投与量が $0.80 \pm 0.17 \text{mg/kg/h}$ と他の年齢層に比べて少ないにもかかわらず、20例中7例(35.0%)がいわゆる中毒域とされている $20 \mu\text{g/ml}$ 以上に達していた。

3 つぎに持続点滴開始後、アミノフィリンの投与量を変更せずに24時間以上持続し、血中濃度を測定して、テオフィリンクリアランスが算出できた161例について、年齢によるクリアランスの変化を検討した(図4, 表

図3 初回測定時テオフィリン血中濃度の年齢別分布

表1 年齢別にみた持続点滴開始後初回測定時血中濃度

年 令	人数	アミノフィリン 平均投与量 (mg/kg/h)	血中テオフィリン濃度		
			≤10 μg/ml	10< ≤20 μg/ml	20 μg/ml<
≤6ヵ月	20人	0.80±0.17	0(0.0%)	13(65.0%)	7(35.0%)
6ヵ月< ≤1歳	26	0.94±0.10	5(19.2)	19(73.1)	2(7.7)
1歳< ≤2	68	0.94±0.10	21(30.9)	44(64.7)	3(4.4)
2< ≤3	53	0.95±0.08	18(34.0)	34(64.1)	1(1.9)
3< ≤4	34	0.93±0.09	5(14.7)	27(79.4)	2(5.9)
4< ≤5	21	0.95±0.11	4(19.0)	16(76.2)	1(4.8)
5< ≤6	24	0.96±0.11	4(16.7)	18(75.0)	2(8.3)

表2 年齢別テオフィリンクリアランス

年 齢	人数	テオフィリンクリアランス(平均±SD)	
≤6ヵ月	18人	0.037±0.014 l/Kg/h	
6ヵ月< ≤1歳	17	0.058±0.026	* ***
1歳< ≤2	42	0.061±0.015	
2 < ≤3	36	0.072±0.016	**
3 < ≤4	21	0.072±0.018	
4 < ≤5	14	0.066±0.020	
5 < ≤6	13	0.076±0.021	

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

図4 年齢別テオフィリンクリアランスの分布 (n=161)

図5 テオフィリンクリアランスの経年的変動 (10例)

2). その結果, 2歳以上では平均クリアランス0.071/kg/h 前後とほぼ一定の値を示したのに対し, 1歳から2歳以下の場合平均クリアランス0.061±0.0151/kg/h, 6ヵ月から1歳以下0.058±0.0261/kg/hと次第に減少し, 特に6ヵ月以下では0.037±0.0141/kg/hと2歳以上の患児の約2分の1に減少していた。また6ヵ月以下の患児ではクリアランスがほぼ一様に低下していたのに対し, 6ヵ月から1歳以下の症例では個人によるばらつきが認められた。

4 1歳未満を含み2歳までに複数回本療法を施行しクリアランスの算出できた10名についてクリアランスの発達を検討した(図5)。その結果, 6ヵ月から1歳2ヵ月頃にかけてクリアランスは増加し, 以後ほぼ一定になる傾向が認められ, クリアランスは1歳2ヵ月前後に発達することが示唆された。

5 そこで今回の検討から得られた各年齢層におけるクリアランスの平均および分散から, 今後の維持投与

表3 安全に施行するためのアミノフィリン持続投与量

年 齢	アミノフィリン投与量		推奨投与量
	安全域に入れるための 投与量 (97.5%) 血中濃度 $\leq 20 \mu\text{g/ml}$	有効域に入れるための 投与量 (97.5%) 血中濃度 $\geq 10 \mu\text{g/ml}$	
2カ月 $\leq$ 6カ月	0.54mg/kg/h	0.57mg/kg/h	0.5mg/kg/h
6カ月 $<$ 1歳	0.56	0.87	0.6
1歳 $<$ 2歳	0.83	1.08	0.8
2歳 $<$ 6歳	0.90	1.38	0.9

量の目安としての推奨投与量を設定してみた(表3)。患児の97.5%で持続点滴開始24時間後の血中濃度が20 $\mu\text{g/ml}$ 以下になることが期待される値を安全投与量とし、同様に97.5%がいわゆる有効濃度である10 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達することが期待される値を有効投与量とした。

IV 考 案

満6歳以下のいわゆる乳幼児の51.5%に本療法が行われ、低年齢になるほど施行頻度は高い傾向にあった。年少児の場合テオフィリン徐放製剤の内服が困難な場合もあり、また散剤は味の点で服薬が充分にできない場合があることなどから、確実な気管支拡張効果を期待するために持続点滴の頻度が高くなっているものと考えられた。また本療法施行時には定量輸液ポンプを用いる必要があり日常の行動に制限が加わることから、年長児では本療法の適応が若干異なるものと考えている。

持続点滴開始後24時間以内に初めて測定した血中濃度を検討すると、6カ月以下の場合平均投与量が $0.80 \pm 0.17 \text{mg/kg/h}$ と6カ月より年長の児に比較して少量であるにもかかわらず、35%の児でいわゆる中毒域とされる20 $\mu\text{g/ml}$ を越えていた。このことはこの月齢の児に対しては投与量を減量する必要があることはもちろん、至適投与量の推測が困難であり、早期の濃度測定が重要であることを示唆している。

テオフィリンクリアランスを月齢毎に検討すると、個人差は認められるものの6カ月以下で $0.037 \pm 0.0141/\text{kg/h}$ と低値を示していた。また6カ月から1歳以下では $0.058 \pm 0.0261/\text{kg/h}$ とクリアランスは増加するがその分散が大きく、この時期のクリアランスの発達に個人差が認められた。さらにクリアランスの発達を個人別に検討すると、1歳2カ月頃まで増加し以後6歳まではほぼ一定の傾向を示していた。また同様の傾向が個人内の変動を検討した10例についても認められた。未熟児、新生児におけるクリアランスの検討では平均ク

リアランスが $0.0176^{7)}$ あるいは $0.0129^{8)}$ 、 $0.0168^{9)}$ 1/kg/hと報告されている。今回検討した乳児期から幼児期にかけてのクリアランスについて、Simons ら¹⁰⁾とRosen ら¹¹⁾はクリアランスを各々平均0.064(3から23月齢)、0.0871/kg/h(4から18月齢)と報告している。さらに乳児に対する維持量としてHendels ら¹²⁾と豊島ら¹³⁾はそれぞれ6から52週齢に対し $(0.21 + 0.008 \times \text{週齢}) \text{mg/kg/h}$ 、4から52週齢に対し $(0.3 + 0.01 \times \text{週齢}) \text{mg/kg/h}$ を投与することを推奨しており、豊島らの報告はHendels らの報告よりやや高めに設定されている。両者の報告によると6カ月児に対しそれぞれ0.402、0.540 mg/kg/h、1歳児に対し0.591、0.780mg/kg/hとなり、我々の示した維持投与量と比較して6カ月までは安全な、1歳前後の児に対しては多少高めの設定になっている。今回指摘したように6カ月から1歳までの期間では、クリアランスの発達にばらつきが認められる時期であるため、この時期はやはり安全に留意し、少量から開始する必要があると考えている。また渡辺ら¹⁴⁾(2から14歳)、Ellis ら¹⁵⁾(6から16歳)は幼児、学童のクリアランスを各々0.095、0.0871/kg/hと報告しており、今回の検討で得られた2歳以降のクリアランスより若干高値を示している。さらに千葉¹⁶⁾は21件の文献的集計から、テオフィリンクリアランスと年齢との関係を検討し、新生児期から急激に増加したクリアランスは1歳過ぎにピークを迎え、以後成人に至るまで減少していくことを報告している。しかし今回の検討ではクリアランスは1歳2カ月過ぎまで急激に発達し、幼児期はほぼ一定のクリアランスを示していた。一方Kolski ら¹⁷⁾は167名を4年間追跡調査し個人内クリアランスの発達を検討している。初回観察クリアランスが1歳以下の症例は1例にすぎず、今回の結果とは比較できないが、2歳から9歳にかけては大きな変化を認めなかったと報告していることから、乳児期に発達したクリアランスは以後幼児期を通してほぼ一定の値を示すものと考えられた。

テオフィリンは成人では肝臓のチトクロームP-450(p-450)によりその90%が3-メチルキサンチン(3MX)と1-メチル尿酸(1MU)およびジメチル尿酸(DMU)に代謝され、未変化のテオフィリンとともに腎臓から排泄され则认为られている。一方未熟児、新生児ではこのP-450の発達が未熟なため、上記3種類の代謝産物への変化はわずかで、カフェインへの代謝が行われるという点で異なった代謝経路を有すると考えられている。さらに新生児は腎臓からの排泄も未熟であり、

この両臓器の発達がクリアランスの発達を規定していると考えられる。Berdel ら¹⁸⁾は1歳すぎまでは両臓器のクリアランスが割合を変化させずに増加し、それ以降は肝臓の代謝能の変化よりも腎臓からのクリアランスの低下が総クリアランスの低下をひきおこす可能性を示唆しており、乳児期における総クリアランスの発達は肝臓腎臓両臓器の発達を示し、その後幼児期はほぼ一定にたもたれたクリアランスは以後腎臓の機能的変化とともに徐々に低下してくるものと考えられる。

初期投与量の設定には各種の報告があるが、AAP のガイドラインでは1 mg/kg のアミノフィリンを20分以上かけて静脈内投与することにより、血中濃度を2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 上昇させるとされている。さらに Loughnan¹⁹⁾、Ellis ら¹⁵⁾は目標血中濃度を10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ として、それぞれ5.6および6.0mg/kg と報告している。彼らの対象とした年齢が比較的年長児であるためそのまま乳幼児に適用できるか明らかではない。しかし初期投与量はクリアランスよりもむしろ分布容量に依存すると考えられ、この分布容量は新生児期では年長児に比較して高めとも報告されていることから^{7,20)}、初期投与量の減量は必要ではないと考えられるが、この点については今後検討を要すると考えている。

図6に実際に本療法を施行する際の手順をまとめた。まず開始時点での血中濃度を測定し、初期投与量（負荷投与量）を静注する。同時に表3に示した持続投与量で点滴を開始し、12時間前後に濃度を測定、必要ならば補正し、一定速度で持続後24時間以上経った時点でクリアランスを算出して投与量を修正する。この維持投与量の修正に際し、濃度が低すぎる場合には初期投与量を参考にして再び負荷投与量を静注することにより、早く有効な定常状態に到達させることができる。また同一個人における維持投与量と定常状態の血中濃度は線形性動態にはないため、維持投与量は少な目に増量し、修正を重ねる必要がある。また持続点滴開始後時間がたつにつれクリアランスが変化する場合もあるため、適切な定常状態に至っても、毎日もしくは2日に1度は濃度の測定をするべきであると考えている。

クリアランスを低下させる要因として、薬物以外にも発熱、感染、発作の程度などが挙げられているが、テオフィリンはけいれんの域値を低下させるといわれ、また髄液中へのテオフィリンの移行は血中の free のテオフィリン濃度を反映しているとの報告²¹⁾もあることから、発熱消耗時には注意を必要とする。しかしこれらの病態でクリアランスがどのように変化するかについ

図6 アミノフィリン持続点滴療法プロトコール

ては、より多数例を用いて比較検討する必要があると考えている。

また症状の改善に伴い持続点滴療法を中止し経口テオフィリン製剤に切り替える場合、一過性に症状が増悪することがある。この経口薬を投与するタイミングについては、徐放製剤の場合は持続中止と同時に内服を開始²²⁾あるいは中止前2時間以内²³⁾に内服することがすすめられている。乳児では顆粒状の徐放製剤よりも散剤を用いることが多く、この場合持続中止後2時間以内に内服することがすすめられている²³⁾。

V まとめ

当科における持続点滴療法施行状況を検討したところ、本療法は乳幼児に対する施行頻度が高く、重要な治療方法となっていると考えられた。

乳幼児に対して行われた本療法施行中に測定した血中濃度と投与量からテオフィリンクリアランスを月齢別に検討したところ、2歳以下では2歳から6歳以下の児に比較してクリアランスは低下しており、特に6カ月以下では約2分の1に低下していた。

さらに経過をおってクリアランスの算出できた児10例についてみると1歳2カ月頃までクリアランスの発達が認められた。

今回算出したクリアランスをもとに、乳幼児に対する維持投与量を年齢別に設定し、実際の持続点滴施行方法につき考察を加えた。

本論文の要旨は、第3回日本アレルギー学会春季臨床集会(1991. 5. 24. 福岡)、第28回小児アレルギー学会(1991. 11. 22. 大宮)において発表した。

文 献

- 1) Herrman, G., Aynesworth, M. B., and Martin, J. : Successful treatment of persistent extreme dyspnea "status asthmaticus": use of theophylline ethylene diamine (aminophylline, U.S.P.)

- intravenously. *J. Lab. Clin. Med.* 23, 135-148, 1937.
- 2) Kuzemko, J. A. and Paala, J. : Apnoeic attacks in the newborn treated with aminophylline. *Arch. Dis. Child.*, 48 : 404-406, 1973.
 - 3) Goldberg, P., Leffert, F., Gonzalez, M., Gogenola, L. and Zerbe, G. O. : Intravenous aminophylline therapy for asthma. A comparison of two methods of administration in children. *Am J Dis Child* 134, 596-599, 1980.
 - 4) Easton, J., Hilman, B., Shapiro, G., Weinberger, M., Anderson, J., Buckley, J., Eggleston, P. and Bierman, C. W. : American Academy of Pediatrics, Section on Allergy and Immunology : Management of asthma. *Pediatrics* 68, 874-879, 1981.
 - 5) FDA Drug Bull 10, 4-6, 1980.
 - 6) Levy, J. and Kolski, G. B. : The use of theophylline clearance in pediatric status asthmatics. II. The choice of appropriate dose for the intravenous theophylline infusion. *Am J Dis Child* 141, 288-291, 1987.
 - 7) Aranda, J. V., Sitar, D. S., Parsons, W. D., Loughnan, P. M. and Neims, A. H. : Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. *New Engl. J. Med.* 295, 413-416, 1976.
 - 8) Lattini, R., Assael, B. M., Bonati, M., Caccamo, M. L., Gerna, M., Mandelli, M., Marini, A., Serini, F. and Tognoni, G. : Kinetics and efficacy of theophylline in the treatment of apnea in the premature newborn. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 13, 203-207, 1978.
 - 9) Lönnerholm, G., Lindströme, B., Paalzow, L. and Sedin, G. : Plasma theophylline and caffeine and plasma clearance of theophylline during theophylline treatment in the first year of life. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24, 371-380, 1983.
 - 10) Simons F. E. R., and Simons, K. J. : Pharmacokinetics of theophylline in infancy. *J. Clin. Pharmacol.* 18, 472-476, 1978.
 - 11) Rosen, J. P., Danish, M., Ragni, M. C., Saccar, C. L., Yaffe, S. J. and Lecks, H. I. : Theophylline pharmacokinetics in the young infant. *Pediatrics* 64, 248-251, 1979.
 - 12) Hendeles, L. and Weinberger, M. : Theophylline. A "State of art" review. *Pharmacotherapy* 3, 2-44, 1983.
 - 13) 豊島協一郎, 林田道昭, 安浪 純, 土居 悟, 井上寿茂, 高松 勇 : キサンチン剤の功罪, アレルギーの臨床 9, 329-333, 1989.
 - 14) 渡辺 登, 後呂みゑ, 中嶋英彦 : 小児気管支喘息に対する Aminophylline 静注点滴療法とその臨床薬理的検討, 日児誌 84, 1235-1242, 1980.
 - 15) Ellis, E. F., Koysooko, R. and Levy, G. : Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics* 58, 542-547, 1976.
 - 16) 千葉 寛 : テオフィリンの発達薬理, 日児誌 95, 1738, 1991.
 - 17) Kolski, G. B., Levy, J. and Anolik, R. : The use of theophylline clearance in pediatric status asthmaticus. I. Interpatient and inpatient theophylline clearance variability. *Am J Dis Child* 141, 282-287, 1987.
 - 18) Berdel, D., Süverkrüp, G., v. Berg, A., Liappis, N. and Stühmer, A. : Total theophylline clearance in childhood : the influence of age-dependent changes in metabolism and elimination. *Pediatrics* 146, 41-43, 1987.
 - 19) Loughnan, P. M., Sitar, D. S., Ogilvie, R. I., Eisen, A., Fox, Z. and Neims, A. H. : Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children. *J. Pediatr* 88, 874-879, 1976.
 - 20) Giacoia G., Jusco, W. J., Menke, J. and Koup, J. R. : Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea. *J. Pediatr* 89, 829-832, 1976.
 - 21) Auritt, W. A., McGeady, S. J. and Mansmann, H. C. : The relationship of cerebrospinal fluid and plasma theophylline concentrations in children and adolescents taking theophylline. *J. Allergy Clin Immunol* 75, 731-735, 1985.
 - 22) Iafrate, R. P., Gotz, V. P., Robinson, J. D. and Lupkiewicz, S. M. : Computer-simulated conversion from intravenous to sustained-release oral theophylline. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 16, 19-25, 1982.
 - 23) 清水俊男, 堀 俊彦, アミノフィリン持続点滴中止直後の経口アミノフィリン製剤投与計画法の検討, 日小ア誌 4, 67-71, 1990.

EVALUATION OF DEVELOPMENTAL CHANGE OF THEOPHYLLINE
PHARMACOKINETICS IN YOUNG INFANTS GIVEN INTRAVENOUS
AMINOPHYLLINE BY CONTINUOUS INFUSION

Kunio Ichikawa, Eisaku Iwasaki, Kan Tohyama, Kouichi Yamaguchi,
Youko Miyabayashi, Kei Masuda, Takaya Sekine, Misa Yamaura,
Tokuko Mukouyama, Minoru Baba

Department of Pediatrics, Doai Fraternity Memorial Hospital

To evaluate the development of theophylline clearance in young infants and to determine the appropriate dose for intravenous theophylline infusion, we investigated 350 cases given intravenous aminophylline by continuous infusion.

The younger the infant was, the higher the frequency of this treatment was. 72.9% of infants in the first year of life were given this treatment, so we thought this method was very important for status asthmatics in these young children.

Next, we obtained the theophylline clearance rate which was calculated from the infusion dose divided by the serum concentration at steady state in the 161 cases. When the patient groups were studied according to their clearance rate, it became evident that clearance values of young infants were decreased. Especially the clearance rate in infants under 6 months old was 0.0371/kg/h which was about a half of that of elder infants'. These data suggested that theophylline is metabolized more slowly in young infants than in elder infants. We studied inpatient theophylline clearance variability in 10 patients and followed up for the first two years of life. Rapid increase of the clearance was noted in all patients by 1 year 2 months old. From these results we recommend that appropriate maintenance doses are 0.5mg/kg/h for under 6 month old, 0.6mg/kg/h for 6 month to 1 year old, 0.8mg/kg/h for 1 to 2 year old, and 0.9mg/kg/h for 2 to 6 year old infants respectively.

(Accepted : April 21, 1992)