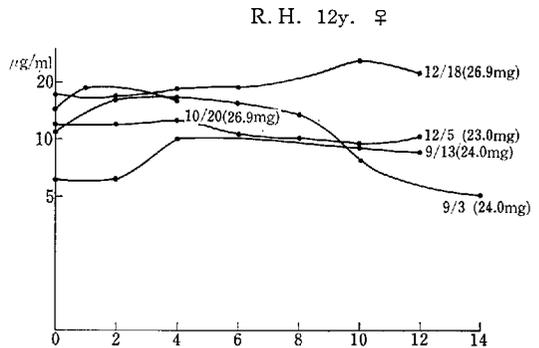


テオフィリンの継続経口投与による重症喘息児の 管理法についての 2, 3 の検討

神奈川県立こども医療センターアレルギー科 寺 道 由 晃
根 本 俊 彦
杉 内 政 己
栗 原 和 幸

気管支喘息児の大半は発作の間歇期には活動性は健康とまったく変わらないが、一部の重症児は頻発する発作の故に通園、通学を始め正常な日常生活を送れない。このためいわゆる原因療法としてアレルギー学的なアプローチや鍛練療法が進められているが、直面する頻発発作に対する薬剤による対症療法も不可欠である。米・英共同研究で慢性喘息に対するテオフィリンの連続与薬(Round the Clockwise-R. T. C.)が、予防薬剤として定評のある Disodium Cromoglycate に優れる効果のあることが示されている。われわれも運動誘発喘息の予防に本剤が D. S. C. G. より優れていることを経験している。しかしテオフィリンは安全有効血中濃度の幅が狭く、過量は極端な場合は死亡を含む重篤な副作用をおこすことが知られている。本剤の血中濃度の測定が可能になって、いかなる投薬法が合理的であるかの探索が進められている。われわれは今回重症～難治性喘息児の外來管理に際して、徐放性テオフィリン錠の1日2回経口与薬(R. T. C.)に際しての2, 3の問題点にアプローチを試みた。1回与薬後の血中動態は個人差が大きいが連続投与を続けると濃度曲線は比較的平坦となりピークを示す時間も2, 4, 6時間になった(6例)。喘息児の外來管理においては通常1～2週間隔で経過観察することが多い。また血中濃度測定も理論上は採血分離測定を1時間程度で可能(今回検討した酵素抗体法)だが現実的には週に測定日を決めて行う方法が一般的であろう。かような現状を踏まえた上で RTC の問題点として、①RTC 開始後薬剤の血中動態が時間の経過とともにいかに変化するか。図1は12才女子の血中濃度曲線で当初波打っていた曲線は日を追って水平に近付くが、その特性は一定せず動きを予測することは困難と思われる。3

年間 RTC を続けている難治性喘息7才女子の2カ月半間隔での濃度曲線は図2の左側のごとくであるし、スタート間近い8才女子での2カ月間隔でのそれは右側に示すごとくである。しかし長期間継続投与の割には意外に変動幅は少ないといえるかも知れない。②発作が十分コントロールできない場合 RTC の用量を増加させる必要があるが、この際増量に見合った血中濃度上昇を示すかどうかを図3に示した。各症例内では採血時間は内服



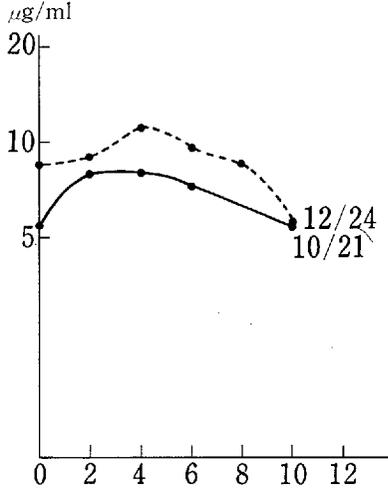
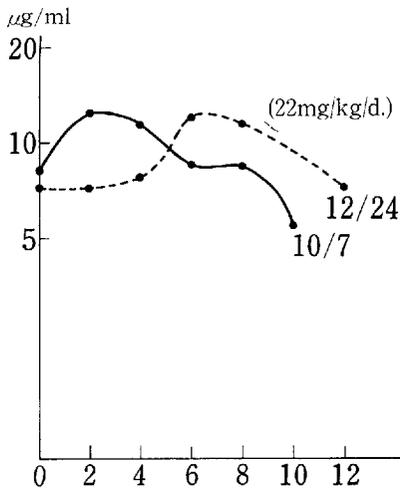
() : 1日体重(kg) 当り投与量

前	2°	4°	6°	8°	10°	12°	14°
17.5	17.0	18.5	18.5		26.0	22.0	
12.0	12.0	12.6	10.5	10.0	9.5	10.5	
14.5	18.5	16.0					
6.2	6.2	10.0			9.0	8.5	
11.0	16.5	16.5	15.5	13.5	7.6		5.0

図1 TheonaP® 2×/日 RTC 中のテオフィリン血中濃度

F.S. 7y. ♀ (3年間 RTC 継続)

M.E. 8y. ♀ (10/4 スタート)



	前	2°	4°	6°	8°	10°	12°
12/24	7.3	7.3	7.8	12.2	11.6		7.2
10/7	8.2	12.5	11.6	8.5	8.5	5.5	

	前	2°	4°	6°	8°	10°	12°	
	8.5	9.0	11.0	9.5	8.5	5.6		12/24
	5.5	8.0	8.0	7.3	(9.5)	5.7		10/21

図 2 TheonaP® 2×/日 RTC 中のテオフィリン血中濃度

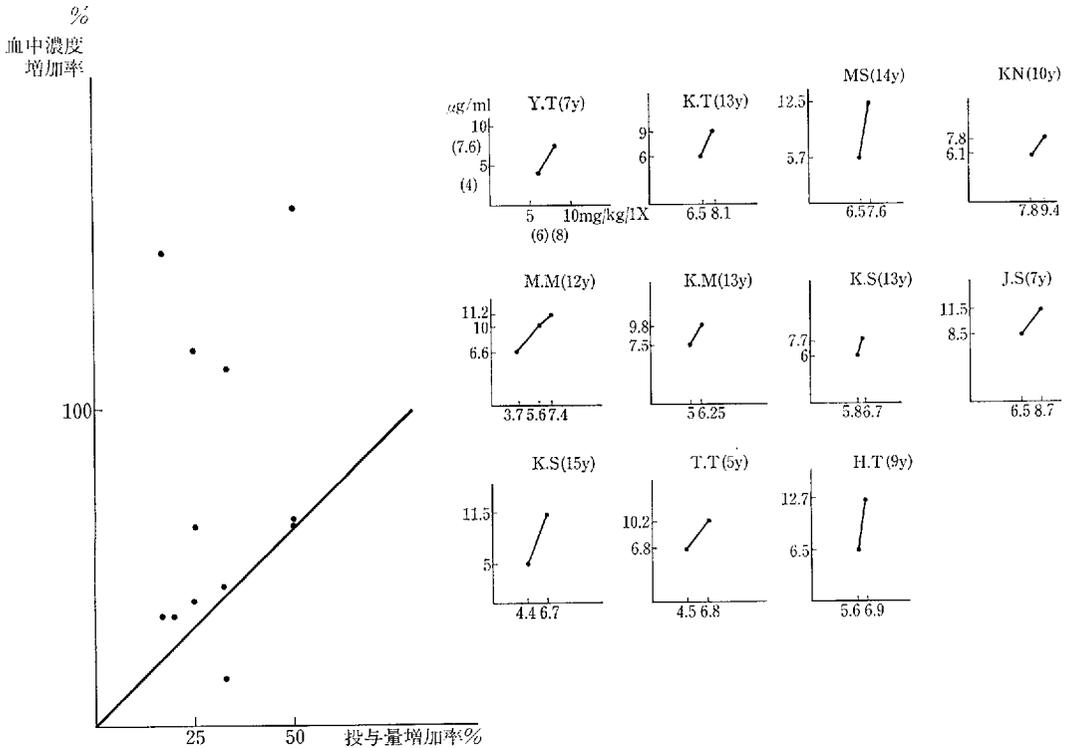
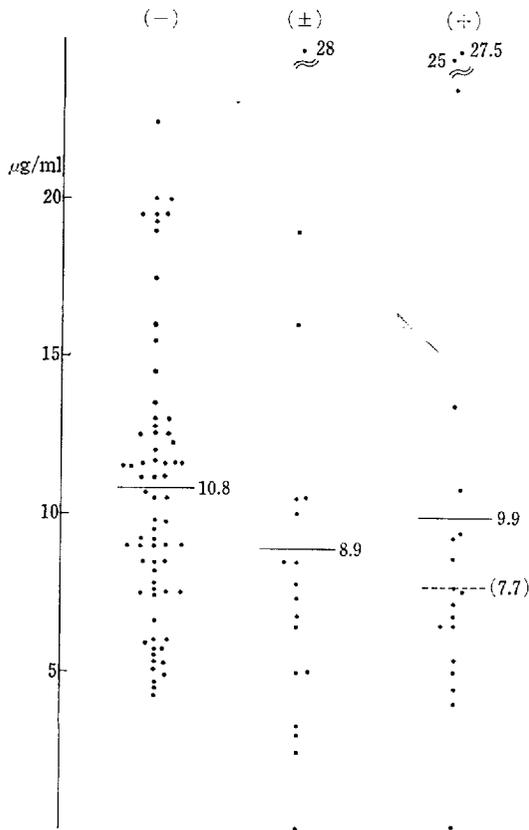


図 3 TheonaP® 2×/日 RTC 中の投与量増加と血中濃度

✓



後同一経過時間の時点で行った。半数例ではほぼ予測通りの血中濃度が得られ、45° 直線に近くプロットされるが他はおおむね予測より高い血中濃度を示すので、臨床
上注意を払わねばならない。増量後血中濃度が steady state になるとされる3日目以後早期に再確認が望ましいと思われる。③安全有効血中濃度を 10~20 $\mu\text{g/ml}$ とする意見が一般的であるが、RTC 中採血時の胸部所見とその際の血中濃度を図4に示した。胸部所見(+)で高濃度を示した場合は感染等を増悪因子とした喘息重積状態が主で、この3例を除いた平均値は点線で示した。図5は同一症例で血中濃度が高い時に胸部所見があり、より低い時に所見が無といういわば不合理な場合をB群、そうでない場合をA群としてまとめてみると、A群では血中濃度 5~10 $\mu\text{g/ml}$ では一部に有効な症例があるという意見を支持した。この検討は RTC 中の偶々の採血時での胸部所見を目安にしたもので、血中濃度と臨床効果の関係を目的にしたものではない。

図 4

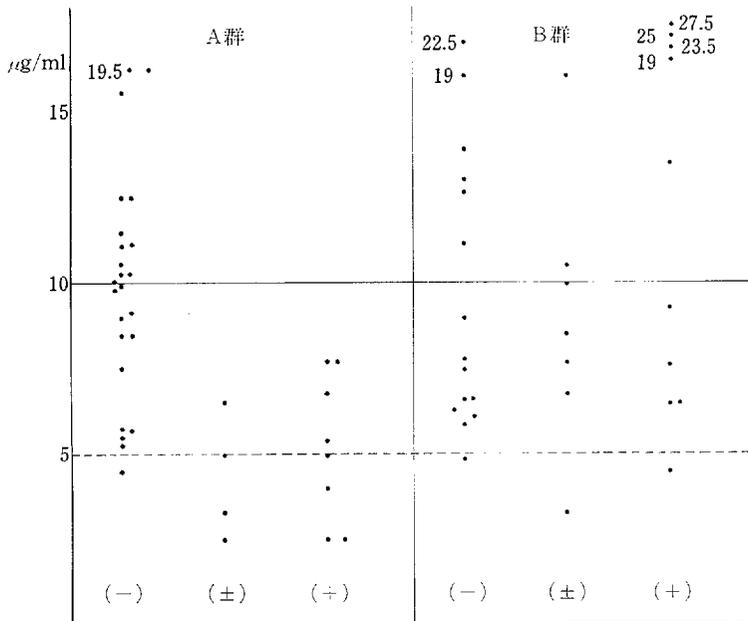


図 5



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



気管支喘息児の大半は発作の間歇期には活動性は健康とまったく変わらないが、一部の重症児は頻発する発作の故に通園、通学を始め正常な日常生活を送れない。このためいわゆる原因療法としてアレルギー学的なアプローチや鍛練療法が進められているが、直面する頻発発作に対する薬剤による対症療法も不可欠である。米・英共同研究で慢性喘息に対するテオフィリンの連続与薬(Round the Clockwise-R`T.C`)が、予防薬剤として定評のあるDisodium Cromoglycateに優れる効果のあることが示されている。われわれも運動誘発喘息の予防に本剤がD.S.C.G.より優れていることを経験している。しかしテオフィリンは安全有効血中濃度の幅が狭く、過量は極端な場合は死亡を含む重篤な副作用をおこすことが知られている。本剤の血中濃度の測定が可能になって、いかなる投薬法が合理的であるかの探索が進められている。われわれは今回重症～難治性喘息児の外来管理に際して、徐放性テオフィリン錠の1日2回経口与薬(R.T.C)に際しての2,3の問題点にアプローチを試みた。1回与薬後の血中動態は個人差が大きいと連続投与を続けると濃度曲線は比較的平坦となりピークを示す時間も2,4,6時間になった(6例)。喘息児の外来管理においては通常1~2週間隔で経過観察することが多い。また血中濃度測定も理論上は採血分離測定を1時間程度で可能(今回検討した酵素抗体法)だが現実的には週に測定日を決めて行う方法が一般的であろう。