

## 小児の喘息発作時のアミノフィリン静注量の検討

国立小児病院アレルギー科 飯 倉 洋 治  
 正 木 拓 郎  
 乾 宏 行  
 野 間 礼 子  
 宮 原 祐 子  
 坂 谷 優 子

### 〔はじめに〕

テオフィリンは1937年に気療支喘息の治療に使用されて以来、喘息発作の治療および予防に用いられてきた。近年テオフィリンの血中濃度をモニターし有効血中濃度といわれる  $10\sim 20\ \mu\text{g/ml}$  に維持し治療する<sup>1)2)</sup> ことが再度クローズアップされてきた。しかしながら現在テオフィリンモニターをしながら治療を行っている施設は少ないのが現状で、そのためテオフィリンの副作用を懸念し有効な量以下で用いられることが多く、そのためステロイド剤にたよってしまうことも少なくない。それ故、テオフィリンの使用量を再検討することは急務であり、小児に対する使用量の目安を作る必要がある。

今回我々は喘息児の喘息発作時のアミノフィリン静注を行うにあたってテオフィリン血中濃度が  $10\sim 20\ \mu\text{g/ml}$  に維持されるアミノフィリン初期静注量とそれに引き続く持続点滴量について検討を行ったので報告する。

### 〔方法〕

#### 1. 対象

昭和56年2月より昭和56年10月まで喘息発作のため国立小児病院アレルギー科に入院した喘息児71名(男50名、

女21名、年齢1~17才)で、これらの患児の10ヵ月間の入院のべ回数112回にアミノフィリン静注を行った。今回の対象からは肝障害のあるもの、ルミナル服用中のもの、マクロライド系抗生剤を使用したものは除外した。

#### 2. アミノフィリン静注量

表1に国立小児病院アレルギー科のアミノフィリンの静注量のガイドラインを示した。このガイドラインにそってアミノフィリン静注を行い、経時的にテオフィリンの血中濃度を測定した。

すなわち Bolus はテオフィリンを全く服用していない場合は  $6\ \text{mg/kg}$  を15分以上かけて静注し、入院前にテオフィリンを8時間以内に服用している場合は、主治医の判断で  $3\sim 5\ \text{mg/kg}$  を15分以上かけて静注する。

持続点滴量は1~9才と10~17才の速度をべつにし、1~9才49名はアミノフィリン  $1.2\sim 1.4\ \text{mg/kg/hr}$ 、10~17才29名はアミノフィリン  $0.9\sim 1.1\ \text{mg/kg/hr}$  を持続点滴した。

テオフィリンモニターは入院時、Bolus 後、持続点滴に移った1時間、4時間、24時間、48時間と原則的にモニターし、テオフィリンは可及的に高速液体クロマトグラフィーで測定した。テオフィリン血中濃度が  $10\sim 20\ \mu\text{g/ml}$  に入っていればその速度で治療し、もしその範囲外であれば  $10\sim 20\ \mu\text{g/ml}$  になるよう持続点滴の速度を修正した。

### 〔結果〕

#### 1) Bolus の結果

入院前にテオフィリンを服用していない8名はアミノフィリンを  $6\ \text{mg/kg}$  静注したが、その結果図1の左のごとく、静注後のテオフィリン血中濃度は  $8.7\sim 14.7\ \mu\text{g}$

表1 INTRAVENOUS AMINOPHYLLINE THERAPY FOR STATUS ASTHMATICUS

1) Loading dose	
a) $6\ \text{mg/kg}$ over 15 min (no prior theophylline)	
b) $3\sim 5\ \text{mg/kg}$ over 15 min (prior theophylline within 8 hr)	
2) Maintenance dose	
a) 1~9 yrs: $1.2\sim 1.4\ \text{mg/kg/hr}$	
b) 10~17 yrs: $0.9\sim 1.1\ \text{mg/kg/hr}$	

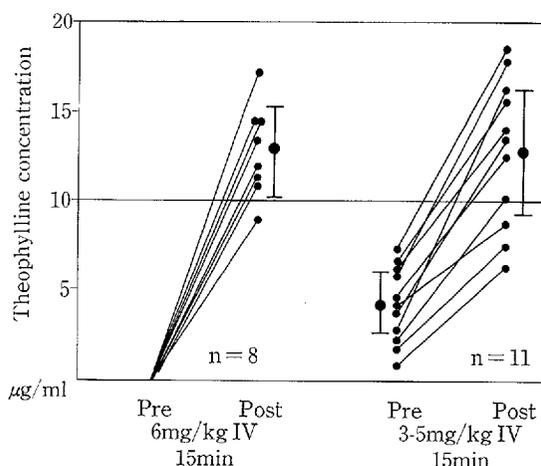


図1 Aminophylline bolus (6, 3~5 mg/kg) and theophylline concentration

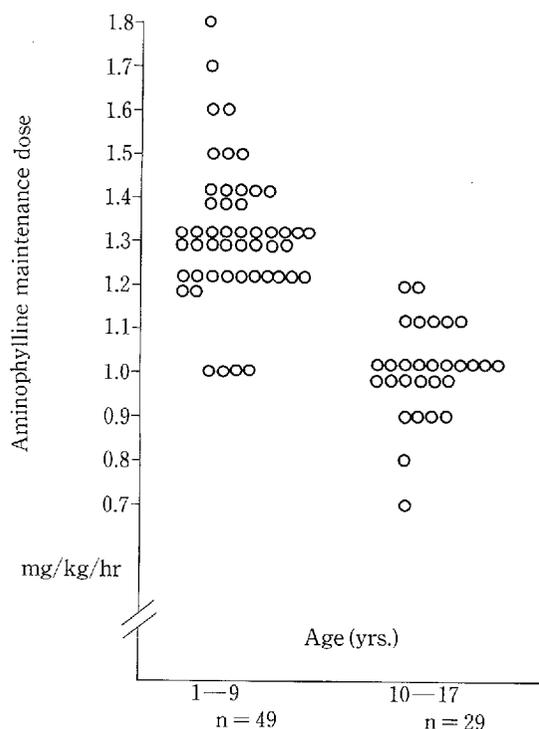


図2 Aminophylline maintenance dose at therapeutic range of 10~20 µg/ml.

/ml (平均 12.7 µg/ml) であった。

入院前にテオフィリンを服用している11名は図1右のごとく、アミノフィリン3~5 mg/kg 静注により、静注前の血中濃度 1.0~6.0 µg/ml (平均 4.3 µg/ml) がIV

表2 Aminophylline maintenance dose at therapeutic range of 10~20 µg/ml.

Age(yrs.)	Maintenance dose mg/kg/hr	Theophylline level µg/ml
1~9 n=49	1.31±0.16	14.4±3.2
10~17 n=29	1.00±0.10	14.5±3.2

mean±S. D.

表3 Theophylline clearance

age (Y)	ml/kg/hr
1~ 9 (n=49)	83.2±23.0
10~17 (n=29)	63.0±16.0

mean±S. D.

後は7.8~18.0 µg/ml (平均 12.8 µg/ml) となった。

#### 2) 持続点滴の結果

表1のガイドラインにそって持続点滴を行い、その後のテオフィリンモニターによりテオフィリン血中濃度が10~20 µg/ml に入るよう修正した結果を図2に示した。表2は年齢別の点滴速度の平均と、その時のテオフィリン血中濃度を示した。1~9才ではアミノフィリン持続点滴速度は平均 1.31±0.16 mg/kg/hr で血中濃度は平均14.4 µg/ml であった。10~17才では持続点滴速度平均 1.0±0.10 mg/kg/hr でそのときの血中濃度は平均 14.5 µg/ml の結果だった。

#### 〔考察〕

今回喘息児のアミノフィリン静注において表1のガイドラインにそって治療を行ったところ、71人中59人(83.1%)が10~20 µg/ml に入った。20 µg/ml を超えたものは2名いたが、20.1と20.9 µg/ml でありとくに副作用も認めなかった。

初期静注の結果から、テオフィリンの分布容量 (Vd) を求めると： $Vd = \frac{D}{CP^0}$  (D: 投与量, CP<sup>0</sup>: 血中濃度) の式より、Vd は 0.34~0.58 L/kg (平均 0.40 L/kg) であった。この分布容量は洞井<sup>3)</sup>らが報告した成人の Vd 0.40 L/kg と同じであり初期静注量は 6 mg/kg が妥当と思われた。入院前にテオフィリンを服用していなければアミノフィリン 6 mg/kg の静注で平均 12.7 µg/ml の血中濃度が得られるので 6 mg/kg の静注が勧められる。来院時すでにテオフィリンを服用している場合が問題になるが、テオフィリンの服用量と服用時間が確実に把握できており、テオフィリン血中濃度が10 µg/ml をこえていないと推測されかつ臨床症状が切迫していれば

Bolus が必要と思われる。我々はこのような場合 3~5 mg/kg を静注し 20  $\mu$ g/ml をこえた例はなかった。最も確実な静注量は入院時のテオフィリン血中濃度の測定結果により決定されるが、多くの場合は推測に頼っているのが現状であり、この際には 1 mg/kg の静注で血中濃度はおよそ 2  $\mu$ g/ml 上昇する<sup>4)</sup> ことを参考に静注量を考えるべきである。

テオフィリンクリアランスは個人差が大きく、とくに年齢による差が問題となる。図2の持続点滴で、steady state となった時点での血中濃度から： $Cl = \frac{Ro \times 0.85}{C_{pss}} \times 1,000^5$  (Cl: テオフィリンクリアランス ml/kg/hr, Ro: アミノフィリン点滴速度 mg/kg/hr, C<sub>pss</sub>: steady state の血中濃度 mg/L) により求めた結果が表3であり、Zaske<sup>6)</sup> が示したように1~9才と10~17才ではテオフィリンクリアランスに差を認め、クリアランスの値もZaske らの報告と近似していた。このクリアランスから計算するとテオフィリン血中濃度を平均 10  $\mu$ g/ml に持続するアミノフィリンの速度は1~9才では1.0mg/kg/hr, 10~17才では0.75mg/kg/hr である。テオフィリン血中濃度をモニターしないでアミノフィリン静注を行う場合は、血中濃度を 10  $\mu$ g/ml に目標におくほうが安全であるが、このアミノフィリン速度では 10  $\mu$ g/ml

に達しない例が約半数生ずることを念願に入れ治療すべきである。血中濃度を 10~20  $\mu$ g/ml にするためには表1のようなアミノフィリン量が必要であるが、この場合テオフィリンモニターが不可欠である。

#### 〔文 献〕

- 1) Piasky, K. M. and Ogilvie, R. I.: Dosage of theophylline in bronchial asthma. N. Engl. J. Med. **292**, 1218~1223, 1975.
- 2) Weinberger, M. W. et al: Intravenous aminophylline dosage, use of serum theophylline measurement for guidance. J. A. M. A. **235**, 2110~2113, 1976.
- 3) 洞井由紀夫他: テオフィリンの臨床薬理学的研究, 第2報, テオフィリンの Pharmacokinetics の臨床応用, アレルギー, **29**, 203~210, 1980.
- 4) Weinberger, M. W.: A review of theophylline. Differential Diagnosis and Treatment of Pediatric Allergy. p. 233~250, Little, Brown and Company, 1981.
- 5) Westerfield, B. T. et al: The relationship between arterial blood gases and serum theophylline clearance in critically ill patients. Am. Rev. Respir. Dis. **124**, 17~20, 1981.
- 6) Zaske, D. E. et al: Oral aminophylline therapy; increased dosage requirement in children. J. A. M. A. **237**, 1453~1455, 1977.

## 思春期、青春期における気管支喘息の 難治化要因の二、三の検討

同愛記念病院小児科 向 山 徳 子  
北 口 志 津 子  
森 田 美 愛  
小 田 嶋 博  
馬 場 実

#### 〔はじめに〕

小児における気管支喘息は多くの症例が思春期までに軽快するといわれているが、長期に予後を観察した場合成人へ移行する症例や再発する症例も少なくない。心身ともに成長過程にある小児において思春期に達しても喘息発作が持続した重症化する症例の要因を解析すること

は重要な課題であると考え。その問題点につき二、三の検討を試みた。

#### 〔調査対象〕

小児気管支喘息発症15~28年後の長期予後成績では治癒、略治癒年齢は平均15.5才であり、治癒、略治癒に達するまでの経過年数は平均13.2年を要していた。今回の



## 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



〔はじめに〕

テオフィリンは 1937 年に気療支喘息の治療に使用されて以来,喘息発作の治療および予防に用いられてきた。近年テオフィリンの血中濃度をモニターし有効血中濃度といわれる 10 ~ 20  $\mu\text{g/ml}$  に維持し治療することが再度クローズアップされてきた。しかしながら現在テオフィリンモニターをしながら治療を行っている施設は少ないのが現状で,そのためテオフィリンの副作用を懸念し有効な量以下で用いられることが多く,そのためステロイド剤にたよってしまうことも少なくない。それ故,テオフィリンの使用量を再検討することは急務であり,小児に対する使用量の目安を作る必要がある。

今回我々は喘息児の喘息発作時のアミノフィリン静注を行うにあたってテオフィリン血中濃度が 10 ~ 20  $\mu\text{g/mL}$  に維持されるアミノフィリン初期静注量とそれにひき続く持続点滴量について検討を行ったので報告する。