

Theophylline と Macrolide 系抗生物質との相互作用に関する実験的研究

鶴見 介登・久木 浩平・藤村 一

岐阜大学医学部薬理学教室

水 谷 明

愛知県立看護短期大学内科

(昭和 54 年 5 月 4 日受付)

macrolide 系抗生物質に関する研究の一環として, oleandomycin phosphate (OMP), triacetyloleandomycin (TAO), erythromycin (EM) および erythromycin stearate (EMS) と theophylline との薬物相互作用を実験的に検討した。マウスにおける theophylline の急性毒性は, いずれの macrolide 併用によっても 1 回投与 (500 mg/kg, p. o.) では影響されなかった。上記用量の macrolide を 5 日間連続経口投与した後は, TAO および EM によって theophylline 毒性は両性のマウスで減弱される傾向にあった。theophylline のラット血中濃度推移に対して macrolide (250 および 500 mg/kg/day, p. o.) を 14 日間連続投与した場合, 雄ラットではいずれの macrolide にも影響を認めなかったが, 雌ラットでは OMP, TAO および EM の高用量投与群に theophylline 血中濃度の有意な低下が認められた。これらの macrolide には hexobarbital-Na による雌ラットの睡眠持続時間を短縮させる傾向も認められた。なお macrolide 連投による肝障害の徴候は, いずれにも認められなかった。従って macrolide, とくに TAO や EM は肝における代謝酵素の誘導を惹起し, theophylline 代謝を促進する傾向のあることが示唆された。この結果は TAO や EM の投与時 theophylline の血中消失速度が遅延されるというヒトでの報告と矛盾する結果であるが, ヒトにおいても喫煙によって theophylline 代謝は促進されるとの報告もあり, それらに対して考察を加えた。

緒 言

気管支拡張剤として喘息の治療に用いられている theophylline は, その薬物動態に著明な個人差があり投与量の設定が困難で, 安全性の面から重要視されている。他方 macrolide 系抗生物質は気道感染に比較的良好な奏効すると共に, 気管支喘息の治療に theophylline と併用されることがある。この macrolide は単なる抗菌作用以外に喘息症状の緩解に役立ち, その作用機序として抗体産生の抑制, mast cell の減少および抗炎症作用のあることを著者らは報告してきた^{1,2)}。最近 WEINBERGER³⁾は慢性喘息患者で triacetyloleandomycin の連投後, theophylline の血中消失速度が遅延することを報告し, また CUMMINS⁴⁾は erythromycin にも同様の現象のあることを報告している。これが事実とすれば macrolide 系抗生物質は theophylline の薬効を増強するが, 反面毒性副作用の発現する危険性をも高め, 両薬物の併用に対して一そうの注意が喚起される。そこで数種の macrolide 系抗生物質を用いて, theophylline との相互作用を実験的に検討したので報告する。

実験材料ならびに実験方法

macrolide 系抗生物質としては oleandomycin phosphate (OMP と略, 力価 800~830 mg/g), triacetyloleandomycin (TAO と略, 力価 825~830 mg/g), erythromycin base (EM と略, 力価 955 mg/g) および erythromycin stearate (EMS と略, 力価 685 mg/g) を用い (いずれも台糖ファイザー株式会社から提供された原末), theophylline (和光純薬) と共に使用に当っては 0.5% tragacanth gum 液にて懸濁液とし, 化合物重量として動物に投与した。動物は dd 系マウスおよび Wistar 系ラットで, 北山ラベス株式会社から購入後空調室 (温度 22±1°C, 湿度 40~50%) にて 1 週間飼育観察後使用した。

I Theophylline のマウス急性毒性におよぼす macrolide 併用の影響

体重 18~20g のマウスを雌雄別々に用い, 各 macrolide の 500 mg/kg を 1 回経口投与直後に, また各 macrolide 500 mg/kg/day を 5 日間連続投与し, 最終投与直後に theophylline の各用量を経口投与した。theophylline は 5~6 段階の用量を用い, 各用量共 1 群

10匹のマウスを用いた。theophylline 投与後マウスの症状を観察すると共に、7日後まで毎日死亡動物数をかぞえ、7日後の致死率から LITCHFIELD and WILCOXON 法⁹⁾によって LD₅₀ (95% 信頼限界) を算出比較した。

II Theophylline のラット血中濃度推移におよぼす macrolide 併用の影響

体重 160~170g のラットを雌雄別々に 1群 8匹とし、各 macrolide の 250 および 500 mg/kg/day を朝 (10時)、夕 (17時) 2回に分けて経口投与した。毎日体重を測定すると共に、2週間 macrolide を連続投与し、最終投与翌日に theophylline 100 mg/kg を全動物に経口投与した。次いで 1, 3, 6, 9 時間目に採血し、血清中の theophylline 濃度を高速液体クロマトグラフィーにて定量した。9時間目の採血は大動脈から全血を採取し、血清中の GOT および GPT を共に HENRY 法によって測定し、肝重量と共に肝への影響を検討した。なお macrolide 投与期間中に、次の III に述べる hexobarbital-Na による睡眠効果をも試験した。

Theophylline 定量法：使用した高速液体クロマトグラフィー装置は日本分光製 FLC-A 700 で、gradient programmer として GP-A 300 ならびに空気除去のため DG-100 を装着し、LPI-300 の loop injection に連結したカラム SC-02 (長さ 25 cm) からなる。検体検出は UVIDEC-100 により 254 nm における吸光度をレコーダーに記録した。測定手技としては血清 0.25 ml に無水メタノール 2.5 ml (内部標準物質として caffeine 50 μg を含有) を加え、振とうかくはん 30 分後に遠心分離 (3,000 rpm, 10 分) によって除タンパクし、上澄液をメンブランフィルター (住友電気, FP-030) にて濾過し、その濾液を液クロ用検体とした。この検液 50 μl を injection loop に注入し、次いでバルブを開くと検体は移動相によってカラムに運ばれ分離される。移動相は蒸留水 (A) と、0.01M 酢酸ナトリウム (pH 4.0) 80% ならびにアセトニトリール 20% の混合液 (B) から成り、A と B との混合割合を 8 分間に B が 10% から

90% になるよう gradient された。検体は流速 1.3 ml/min, カラム圧 50 kg/cm² の移動相条件によって分離溶出され、吸光度 254 nm にて検出された。血清中濃度は caffeine に対する theophylline 量を吸光度ピーク高の割合から算出した。

III Hexobarbital-Na によるラット睡眠持続時間におよぼす macrolide 併用の影響

前記実験において初回の macrolide 投与後 1 時間ならびに 1 週間連続投与 1 時間目に、hexobarbital-Na 100 mg/kg を腹腔内注射した。次いで正向反射の消失を指標として、睡眠持続時間を測定比較した。

実験成績

I Theophylline のマウス急性毒性におよぼす macrolide 併用の影響

theophylline によるマウスの中毒症状はいずれの群でも同様で、macrolide 併用によって症状の変ることはなかった。すなわち致死量以上の大量経口投与では、数分から十数分後突然間代性痙攣を生じついで強直性痙攣を呈して死亡した。致死量付近の投与量では、投与後呼吸運動が僅かに亢進した他は明かな症状はなく、次第に自然運動が緩慢となり、数時間から十数時間後に一カ所ならずぐまっただまま死亡した。致死量以下の投与量では、外観上認むべき症状はなかった。この致死効果は用量依存性で、死亡するものはほとんど 24 時間以内に死亡し、それ以後に死亡するものはごく稀であった。用量致死直線はいずれの群においてもほとんど平行し、作用態度は同一であることが認められた。ただ効力において多少の差が認められ、それを LD₅₀ として Table 1 に示した。

無処置マウスにおける LD₅₀ は雄で 330~340, 雌で 255~270 mg/kg で、theophylline の毒性は雌のほうに僅かに強く現われたが、雌雄の間に有意差はなかった。先ず macrolide 1 回投与直後における theophylline の LD₅₀ であるが、vehicle のトラガント液だけでは雌雄のマウスにほとんど影響しなかった。またいずれの macrolide 併用でも、theophylline の LD₅₀ を有意にかえな

Table 1 Effect of macrolide antibiotics on acute toxicity of theophylline in mice

Combination macrolides	Dose mg/kg p. o.	LD ₅₀ (95% C. L.) of theophylline (mg/kg, p. o.)			
		Immediately after single administration of macrolide		After successive administration of macrolide for 5 days	
		♂	♀	♂	♀
Untreated control	—	330 (275~396)	255 (213~306)	340 (291~398)	270 (233~313)
Vehicle control	—	310 (263~366)	265 (225~313)	320 (276~371)	260 (217~312)
Oleandomycin phosphate	500	385 (326~454)	300 (254~354)	370 (324~422)	290 (242~348)
Triacetyloleandomycin	500	315 (272~365)	285 (246~331)	415 (349~494)	310 (263~366)
Erythromycin (Base)	500	300 (254~354)	290 (246~342)	440 (386~502)	380 (317~456)
Erythromycin stearate	500	355 (296~426)	320 (267~384)	315 (274~362)	300 (258~348)

Table 2 Effect of successive administration of macrolide antibiotics on serum level of theophylline in male rats

Combination macrolides	Dose mg/kg/day, p. o.	Body wt (g)		Serum level of theophylline ($\mu\text{g/ml}$)				Serum GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)
		Initial	Final	Gain	1	3	6	9 hr	GOT	
		171 \pm 3.0	238 \pm 10.4	67	67.2 \pm 6.2	66.2 \pm 7.5	45.9 \pm 3.0	39.2 \pm 4.7	62.0 \pm 6.7	
Oleandomycin phosphate	250	174 \pm 2.7	230 \pm 8.6	56	64.3 \pm 5.4	57.3 \pm 5.6	44.2 \pm 4.6	40.1 \pm 3.8	60.1 \pm 7.1	30.2 \pm 3.6
	500	172 \pm 2.6	229 \pm 9.2	57	61.8 \pm 3.1	49.9 \pm 3.8	40.8 \pm 8.8	34.7 \pm 5.1	68.2 \pm 6.2	34.6 \pm 3.7
Triacetyloleandomycin	250	175 \pm 3.0	240 \pm 8.3	75	63.7 \pm 3.8	60.1 \pm 6.6	40.9 \pm 5.4	37.4 \pm 3.6	61.4 \pm 5.8	30.7 \pm 2.8
	500	176 \pm 3.1	236 \pm 7.4	60	60.2 \pm 6.3	59.2 \pm 2.0	41.0 \pm 4.8	38.6 \pm 4.4	56.5 \pm 6.3	36.5 \pm 4.1
Erythromycin (Base)	250	172 \pm 2.3	228 \pm 8.1	56	66.2 \pm 4.8	59.4 \pm 5.4	44.9 \pm 6.2	38.7 \pm 4.5	58.3 \pm 6.4	26.6 \pm 3.2
	500	174 \pm 2.1	226 \pm 7.5	54	68.5 \pm 3.9	60.8 \pm 5.9	46.4 \pm 4.9	29.3 \pm 3.0	73.4 \pm 5.9	40.3 \pm 3.7
Erythromycin stearate	250	175 \pm 5.1	235 \pm 8.2	70	65.4 \pm 5.6	62.3 \pm 4.7	45.2 \pm 4.8	37.6 \pm 3.8	70.2 \pm 6.6	37.6 \pm 4.0
	500	170 \pm 2.2	227 \pm 7.8	57	68.2 \pm 3.0	64.6 \pm 4.0	53.1 \pm 3.7	36.0 \pm 2.4	53.4 \pm 5.8	33.5 \pm 4.2

Theophylline (100 mg/kg) was given orally 24 hr after successive administration of each macrolide for 14 days.

Table 3 Effect of successive administration of macrolide antibiotics on serum level of theophylline in female rats

Combination macrolides	Dose mg/kg/day, p. o.	Body wt (g)		Serum level of theophylline ($\mu\text{g/ml}$)				Serum GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)
		Initial	Final	Gain	1	3	6	9 hr	GOT	
		171 \pm 2.0	203 \pm 8.6	31	97.4 \pm 11.9	78.4 \pm 4.7	70.6 \pm 10.3	54.5 \pm 9.5	48.3 \pm 5.7	
Oleandomycin phosphate	250	177 \pm 2.2	210 \pm 6.2	33	65.3 \pm 10.6	67.4 \pm 8.3	70.4 \pm 7.3	48.6 \pm 7.2	46.5 \pm 6.2	23.5 \pm 3.7
	500	171 \pm 2.4	196 \pm 6.6	25	64.4 \pm 8.1*	57.3 \pm 7.1*	56.5 \pm 8.4	36.8 \pm 5.6	60.2 \pm 6.4	34.7 \pm 2.9
Triacetyloleandomycin	250	168 \pm 2.1	198 \pm 7.4	30	40.2 \pm 9.7*	58.3 \pm 6.6*	57.2 \pm 6.3	44.6 \pm 5.8	50.4 \pm 5.8	30.7 \pm 3.1
	500	169 \pm 2.4	190 \pm 6.9	21	57.3 \pm 10.2*	50.4 \pm 3.3**	48.8 \pm 10.6	37.6 \pm 7.2	55.3 \pm 6.3	32.4 \pm 2.8
Erythromycin (Base)	250	174 \pm 2.6	196 \pm 7.1	22	73.5 \pm 7.9	68.6 \pm 8.4	59.6 \pm 7.4	50.5 \pm 5.7	51.7 \pm 5.6	25.4 \pm 2.9
	500	169 \pm 2.4	189 \pm 6.8	20	64.0 \pm 8.2	60.2 \pm 4.9*	49.6 \pm 6.4	40.0 \pm 4.1	59.4 \pm 5.9	36.3 \pm 4.2
Erythromycin stearate	250	168 \pm 2.0	207 \pm 7.3	39	87.3 \pm 10.2	74.6 \pm 8.9	67.9 \pm 8.2	55.6 \pm 5.4	45.3 \pm 5.2	23.6 \pm 2.5
	500	171 \pm 2.5	195 \pm 6.5	24	75.5 \pm 6.8	65.9 \pm 3.6	54.0 \pm 4.4	50.7 \pm 5.3	57.8 \pm 5.4	34.7 \pm 3.1

Theophylline (100 mg/kg) was given orally 24 hr after successive administration of each macrolide for 14 days.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

かった。macrolide の5日間連続投与後における theophylline の LD_{50} は、vehicle では当然影響されなかった。macrolide では OMP および EMS の併用にほとんど影響を認めなかったが、TAO および EM の併用では theophylline の LD_{50} を上昇させる傾向が認められた。有意差の認められたのは EM だけであったが、EM と TAO は雌雄のマウスにおいて theophylline の毒性を減弱させることが認められた。

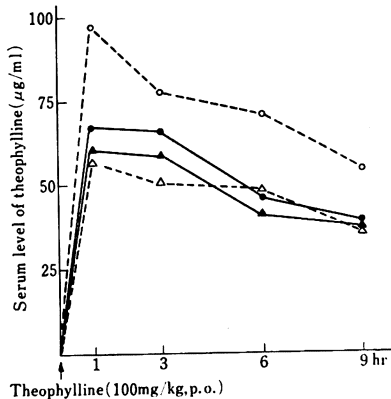
II Theophylline のラット血中濃度推移におよぼす macrolide 併用の影響

theophylline 100 mg/kg 経口投与によるラット血中濃度推移を、Table 2~3 に示した。

対照群では雄の場合投与後1時間で血中濃度は最高となり、3時間後もほぼ同程度の血中濃度が維持され、9時間後もなおかなりの theophylline 濃度が認められた。これに対して macrolide 系抗生物質を連続2週間前投与したラットでは、いずれの投与群のいずれの測定時間においても theophylline 濃度の有意な差は認められなかった。ただ明かな影響はないもののどちらかと言えば macrolide、とくに TAO などの前投与で theophylline 濃度は低くなる傾向を呈し、少くとも macrolide によって theophylline 濃度が高くなることは認められなかった。雌の場合、対照群で1時間目に最高の血中濃度が認められ、時間の経過と共に theophylline 濃度は順次低下したが、9時間後まで全体を通じて雄よりも明かに高い血中濃度が認められた。従ってラットにおいては、theophylline の血中濃度推移に有意な雌雄差のあることが認められた。これに対して macrolide の前投与は、雄の場合と異なり明かな影響の認められるものがあつた。すなわち EMS の前投与は theophylline の血中濃度推移にほとんど影響しなかったが、他の3薬物は各測定時

Fig. 1 Changes in serum level of theophylline in rats.

—=Male, ----=Female, ○, ●=Control, △, ▲=After successive administration of triacetyloleandomycin (500 mg/kg/day, p.o.) for 14 days.



間全体を通じて theophylline の血中濃度を低下させる傾向を示し、とくに高用量投与群の1ないし3時間目に有意な減少が認められた。その1例として雌雄ラットにおける対照群と TAO 投与群の theophylline 血中濃度推移を Fig. 1 に示した。図から明かのように、theophylline の血中濃度には雌雄差があり、それに対して TAO 前投与は雄ラットでは影響がないものの雌ラットでは theophylline 濃度の上昇が有意に抑制され、雄ラットと同等の血中濃度推移になった。なお実験中のラット体重変化は、いずれの群にも有意差はなく順調な体重増加が認められた。また対照群の肝重量は雄で 8.73 ± 0.24 g (4.12 \pm 0.07 g/100 g 体重) と雌で 7.93 ± 0.19 g (4.28 \pm 0.08 g/100 g 体重) であり、いずれの群にも肝重量に明かな

Table 4 Effect of macrolide antibiotics on sleeping time induced by hexobarbital-Na in rats

Combination macrolides	Dose mg/kg p. o.	Sleeping time (Mean \pm S. E. in min) by hexobarbital-Na (100 mg/kg, i. p.)			
		Immediately after single administration of macrolide		After successive administration of macrolide for 7 days	
		♂	♀	♂	♀
Vehicle control		24.4 \pm 2.1	73.5 \pm 4.8	40.5 \pm 4.1	121.1 \pm 8.9
Oleandomycin phosphate	250	20.7 \pm 1.8	70.5 \pm 4.8	43.2 \pm 6.4	113.5 \pm 9.9
	500	23.3 \pm 1.2	60.4 \pm 6.2	35.0 \pm 5.6	90.6 \pm 12.2*
Triacetyloleandomycin	250	20.4 \pm 1.4	72.0 \pm 5.7	37.4 \pm 4.4	93.3 \pm 11.6
	500	21.0 \pm 0.9	73.0 \pm 4.7	43.0 \pm 4.0	88.8 \pm 12.8*
Erythromycin (Base)	250	22.9 \pm 1.9	71.9 \pm 4.3	44.3 \pm 6.1	103.3 \pm 9.9
	500	22.1 \pm 1.8	79.0 \pm 4.0	46.0 \pm 4.4	94.2 \pm 8.6
Exythromycin stearate	250	23.2 \pm 0.5	71.7 \pm 3.0	37.6 \pm 3.5	131.3 \pm 11.1
	500	20.7 \pm 1.7	76.1 \pm 5.7	43.1 \pm 5.6	115.1 \pm 8.9

* $p < 0.05$

差は認められなかった。さらに血清中 GOT および GPT にも有意差はなく、いずれの macrolide 投与群にも肝障害の徴候は認められなかった。

III Hexobarbital-Na によるラット睡眠持続時間におよぼす macrolide 併用の影響

hexobarbital-Na によるラットの睡眠持続時間は、Table 4 に示したように無処置動物では雌のほうが有意に長く、顕著な雌雄差が認められた。これに対して macrolide の 1 回投与ではいずれの macrolide でも雌雄のラットに影響はなく、睡眠持続時間を有意に変えなかった。macrolide 7 日間連続投与後の hexobarbital-Na によるラットの睡眠時間は、雄ではいずれの macrolide 投与群においてもほとんど影響がなく無処置群とも差はなかった。しかし雌では OMP, TAO および EM 投与群に睡眠持続時間の短縮が認められ、hexobarbital-Na の作用が減弱される傾向にあった。

考 察

気管支拡張薬として喘息の治療に用いられている theophylline は、macrolide 系抗生物質、とくに TAO や EM の併用によってその血中半減期が遅延され、単独投与に比し有意に高い血中濃度を呈することがヒトで報告されている。このような薬物相互作用は theophylline の作用、とくに副作用の面から重視されねばならない。そこで著者らは macrolide 系抗生物質に関する研究の一環として、動物実験的にこの問題を検討した。

theophylline のマウス致死量 (LD_{50}) におよぼす macrolide 併用の影響をみたところ、抗生物質の 1 回投与ではいずれの macrolide にも有意な影響を認めなかった。macrolide の 5 日間連続経口投与後における theophylline の致死量は、OMP および EMS の併用ではほとんど影響をうけなかったが、TAO および EM の併用では毒性が減弱される傾向にあり、とくに EM 連投マウスでは有意な差が認められた。theophylline の毒性は雌に強く現われ、雄に比し致死量は低かったが、macrolide による影響は雌雄ほぼ同等で明かな性差は認められなかった。従ってマウスにおける theophylline の毒性は、予期に反して macrolide 系抗生物質の連続投与後減弱される傾向にあり、少くとも毒性の増強される成績は得られなかった。

毒性も含めて薬物作用は薬物の血中濃度に依存する場が多い。そこでヒトにおける報告と同様 theophylline の血中濃度推移におよぼす macrolide の影響を検することとしたが、マウスでは採血が困難のためラットで試験した。薬物の血中濃度を支配する要因としては吸収、分布、代謝、排泄などであるが、他の併用薬によって影響され易い因子は代謝である。血中濃度の高低は代謝速度

に依存し、代謝速度は酵素活性により、酵素活性は酵素量による。この酵素量は種々な薬物によって減少したり増量したりするが、macrolide 系抗生物質の肝代謝酵素活性に対する影響についてはほとんど報告がない。それ故この点についても検討するため血中濃度測定実験の始めと途中において、hexobarbital-Na による睡眠持続時間を測定した。ラットにおける hexobarbital の睡眠時間に性差のあることは既によく知られた事実であり、雌のほうが雄よりも明かに長い睡眠時間を呈した。macrolide の 1 回同時投与では雌雄のラットの睡眠時間に影響を与えなかったが、7 日間連投後では雄ラットに影響を認めなかったものの雌ラットでは、TAO および EM に hexobarbital-Na による睡眠時間を短縮する傾向が認められた。ついで macrolide を 14 日間連投した後のラットで、theophylline の血中濃度推移を測定した。雄ラットではいずれの macrolide 投与群においても対照群との間に血中濃度の有意差はなく、ほぼ同等の血中濃度推移が認められた。他方雌ラットでは TAO, EM の他に OMP の高用量投与群に、1~3 時間に亘り血中濃度の有意な減少が認められた。この場合、肝重量や血清 GOT および GPT に異常はなく、肝障害によるものとは思われない。たとえ肝障害があったとしてもその場合は普通代謝酵素も障害され、theophylline の血中濃度はむしろ高くなるはずである。しかし今回の結果は逆の低下であり、雌ラットでは macrolide のあるものによって、theophylline の代謝が促進されているように思われた。

theophylline のマウス急性毒性およびラット血中濃度が、無処置対照動物においても雌雄で異なっているため、この性差は hexobarbital-Na の睡眠効果などと同様代謝酵素活性の差によるものと思われる。それ故、酵素活性に影響する併用薬は、当然 theophylline の代謝に影響することが考えられる。macrolide 系抗生物質、とくに TAO および EM が、連続投与することによってマウスにおける theophylline 毒性を減弱し、ラット雌における theophylline 濃度を低下させたことも、hexobarbital による睡眠時間を短縮させたのと同様酵素誘導の結果と思われる。元来酵素活性の高い雄ラットでは、macrolide 連投によっても酵素量にほとんど影響をうけないが、酵素活性の低い雌ラットでは TAO や EM によって代謝酵素が増量されるものであろう。なおマウスでは代謝酵素の性差は僅かであり、誘導もかかりにくいので macrolide による影響も顕著なものではなかった。macrolide による酵素誘導は、いわゆる酵素誘導剤 phenobarbital などの効果に比較すれば軽度なものである。この著者らの成績は WEINBERGER ら⁹⁾ のヒトにおける成績とは全く逆で、興味ある結果ではあるが、現時

点ではその相違の理由を説明することは困難である。

薬物の代謝様式には種属差が著明で、とくにラットではヒトと大きく異なっている場合が多いと加藤⁶⁾は述べている。それ故、代謝様式の違いが逆の結果をもたらしたとも考えられるが、LOHMANNら⁷⁾によれば theophylline の代謝物は種属間で全く同一であり、ウサギ、ラット⁸⁾、犬⁹⁾、ヒト¹⁰⁾すべて 1,3-dimethyluric acid および 1-methyluric acid に代謝されるという。さらに彼らによれば theophylline を分解する酵素は同定されていないが、その酵素は肝の microsome にだけ局在し、ラットにおいては代表的な肝 microsome 酵素抑制剤 SKF-525 A によって theophylline 代謝は抑制され、phenobarbital や 3-methylcholanthrene のような酵素誘導剤によって代謝は促進されるという。従ってラットでは theophylline の代謝酵素が macrolide のあるものによって誘導をうけ、代謝が促進されることは当然考えられることで著者らの結果を支持するものである。一方、ヒトにおける theophylline の代謝速度には個人差が大きく、また小児では加齢と共に theophylline 代謝は速くなるといわれ¹¹⁾、これらの差はいずれも肝における theophylline 代謝酵素活性が大きく関与していると考えられている。HUNT ら¹²⁾によれば theophylline の代謝速度は喫煙によって促進されるという。さらに JUSKO ら¹³⁾によればタバコやマリファナの喫煙は theophylline の血清クリアランス速度を促進し、酵素誘導によるものと考えられるが、ヒトにおよる酵素の増量や変化の大きさについては不明であると述べている。またヒトにおいても著者らの結果に似た現象も報告されている。しかし、ラットの成績を直接ヒトに外挿するには問題もあり、ヒトにおける theophylline 代謝がさらに研究され、macrolide との薬物相互作用が明かにされることを期待したい。

文 献

- 1) 鶴見介登, 藤村一, 水谷 明: マクロライド系抗生物質, とくにエリスロマイシンの抗炎症作用に関する実験的研究. *Chemotherapy* 22: 1502~1510, 1974
- 2) 水谷 明, 鶴見介登, 小林瑞穂, 岩倉 盈, 水谷宣美, 上松治義, 金児恵子, 可部順三郎: 気管支喘息患者に対するマクロライド系抗生物質の臨床効果とくに Oleandomycin の非抗菌的作用について. *Jap. J. Antibiotics* 30: 285~294, 1977
- 3) WEINBERGER, M.; D. HUDGEL, S. SPECTOR & C. CHIDSEY: Inhibition of theophylline clearance by troleandomycin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59: 228~231, 1977
- 4) CUMMINS, L. H.; P. P. KOZAK & S. A. GILLMAM: Erythromycin's effect on theophylline blood level. *Ann. Allergy* 37: 450, 1976
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949
- 6) 加藤隆一: 臨床薬理学領域における Pharmacokinetics—動物のデータからヒトへの外挿を中心として—. *臨床薬理* 9: 107~110, 1978
- 7) LOHMANN, S. & R. MIECH: Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196: 213~225, 1975
- 8) WEINFELD, H. & A. A. CHRISTMAN: The metabolism of caffeine and theophylline. *J. Biol. Chem.* 200: 345~355, 1953
- 9) MYERS, V. C. & R. F. HANZAL: The metabolism of methylxanthines and their related methyluric acids. *J. Biol. Chem.* 162: 309~323, 1946
- 10) CORNISH, H. H. & A. A. CHRISTMAN: A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. *J. Biol. Chem.* 228: 315~323, 1957
- 11) SIMONS, F. E. R. & K. J. SIMONS: Pharmacokinetics of theophylline in infancy. *J. Clin. Pharmacol.* 18: 472~476, 1978
- 12) HUNT, S. N.; W. J. JUSKO & A. Y. MURCHAK: Effect of smoking on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 546~551, 1976
- 13) JUSKO, W. J.; J. J. SCHENTAG, J. H. CLARK, M. GARDNER & A. M. YURCHAK: Enhanced biotransformation of theophylline in marijuana and tobacco smokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24: 406~410, 1978

EXPERIMENTAL STUDY ON INTERACTION BETWEEN THEOPHYLLINE AND MACROLIDE ANTIBIOTICS

KAITO TSURUMI, KOHEI KYUKI, HAJIME FUJIMURA

Department of Pharmacology, Gifu University School of Medicine

and AKIRA MIZUTANI

Department of Internal Medicine, Aichi Nursing Junior College

It has been reported that clearance of theophylline from serum was reduced in patients receiving triacetyl-oleandomycin (TAO) or erythromycin (EM). This drug interaction includes clinically the important problems. The influence of macrolide antibiotics on acute toxicity and serum level of theophylline was experimentally investigated. Macrolides used were oleandomycin phosphate (OMP), TAO, EM and erythromycin stearate (EMS). Serum theophylline determination was performed by the technique of high-pressure liquid chromatography, using caffeine as internal standard. Acute toxicity of theophylline in mice was not influenced by single simultaneous administration of each macrolide (500 mg/kg, p. o.). After successive administration of macrolide for 5 days, the toxicity was slightly decreased in mice of both sexes given TAO and EM. Serum level (1, 3, 6, 9 hr) of theophylline (100 mg/kg, p. o.) was measured in rats given orally macrolide (250 and 500 mg/kg/day, p. o.) for 14 days. The level was not changed every hr in male rats given each macrolide, but was decreased significantly at 1~3 hr in female rats administered high dose of OMP, TAO and EM. On the other hand, sleeping times by hexobarbital-Na (100 mg/kg, i. p.) was also slightly reduced in female rats given TAO and EM for 7 days. These results indicate that theophylline metabolizing enzyme in liver microsomes may be induced by macrolide, especially TAO or EM. However these results disagree with the reports found in human, and the reason is discussed.