

マクロライド系抗生物質のテオフィリン代謝におよぼす影響

前田 昇三

群馬県立がんセンター東毛病院*

(平成5年1月28日受付・平成5年4月27日受理)

気管支喘息において theophylline 製剤が頻用されているが、有効血中濃度域が狭く、さまざまな併用薬剤によりその薬物動態が変化することが知られている。今回我々は、2種類のマクロライド系抗生物質が theophylline 代謝におよぼす影響を検討した。対象は入院中の気管支喘息児6名で、年齢は11~13歳。方法は、まず徐放性 theophylline 製剤 (theo-long®) 200 mg を1日2回経口投与し、8日目より erythromycin (EM) 300 mg を1日3回1週間併用し、その後再び Theo-long® 単独とし、22日目より roxithromycin (RXM) 150 mg を1日2回1週間併用し、EM および RXM 併用時に連日1日2回、また Theo-long® 単独7日目および抗生剤併用7日目に1日6回、theophylline 血中濃度を測定した。結果は、EM 併用4日目より theophylline 血中濃度が上昇し始め、7日目には併用前に比べ約30%の上昇を認めた。一方 RXM 併用では明らかな上昇は認められなかった。また Theo-long® 単独および、EM あるいは RXM 併用7日目の theophylline 血中濃度の測定結果を C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)、 T_{max} (h)、 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)、 $t_{1/2}$ (h) について Theo-long® 単独をコントロールとして比較すると、EM 併用において T_{max} 、 AUC は有意に高値を示し、また C_{max} 、 $t_{1/2}$ は有意差はみられなかったが高い傾向を認めた。一方 RXM 併用においてはいずれも有意差はなく、以上より RXM の theophylline 代謝におよぼす影響は EM と比較しわずかなものと考えられた。

Key words: theophylline, erythromycin, roxithromycin, interaction, bronchial asthma

近年、気管支喘息において theophylline 製剤が Round the clock (RTC) 療法に用いられているが、その有効・安全域は狭く、また年齢、肥満、心不全等の状態、喫煙の有無、さまざまな併用薬剤等によりその薬物動態が変化することが知られている¹⁾。気管支喘息治療時に併用する機会の多い抗生物質の中で、マクロライド系抗生物質である erythromycin (EM) や oleandomycin は、肝臓での theophylline 代謝に対し阻害的に働き、その血中濃度を上昇させることが古くから知られていた²⁾。今回我々は、同じマクロライド系抗生物質である roxithromycin (RXM) が theophylline 血中濃度におよぼす影響を、EM と比較検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

群馬県立がんセンター東毛病院小児科入院中の気管支喘息児で、症状の安定している6名を対象とし、本人および両親に検査の目的等を説明し、承諾を得て、今回の検討を行った。年齢は11歳から13歳、平均 12 ± 0.82 歳で、体重が30 kg 以上で肥満でない患児

であり、検討開始時の重症度は小児アレルギー学会重症度分類でいずれも軽症であった (Table 1)。なお、上気道炎等の感染症がみられたものは除外した。

2. 使用薬剤および用法用量

使用薬剤は徐放性 theophylline 製剤として Theo-long® を用い、マクロライド系抗生物質は、EM と、RXM を用いた。

用法用量として、Theo-long® は1回200 mg を1日2回12時間毎に投与し、また EM は1回300 mg 1日3回、RXM は1回150 mg を1日2回経口投与した。

なお、その他の併用薬剤については desodium cromoglicate の吸入のみで、他のものは使用していない。

3. 方法

方法は Fig. 1 に示すように、対象者に最初の7日間は Theo-long® 単独を投与し、8日目より EM を1週間併用した。つづいて15日目には再び Theo-long® 単独投与とし、22日目より RXM を1週間併用した。

* 群馬県太田市高林 617-1

Table 1. Background of asthmatic children

Subject	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Severity
1	M	12	33.5	141.0	mild
2	M	13	36.0	143.9	mild
3	M	13	54.5	166.4	mild
4	M	12	37.0	144.5	mild
5	M	11	30.0	127.4	mild
6	F	11	41.0	144.0	mild
Mean±SD		12±0.82	38.7±8.6	144.5±11.4	

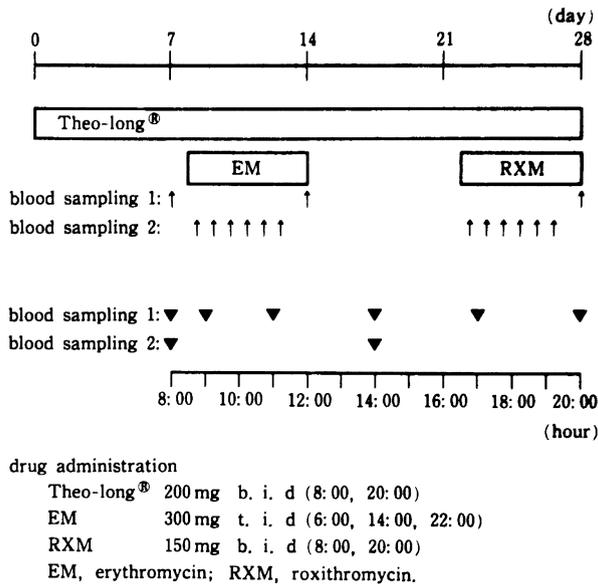


Fig. 1. Schedule of administration and blood sampling.

採血は sampling 1 として、血中濃度が安定したと考えられる Theo-long® 服用開始 7 日目と、EM 併用 7 日目 (14 日目)、RXM 併用 7 日目 (28 日目) の 3 日間、Theo-long® 投与前、投与 1, 3, 6, 9, 12 時間後の 6 回採血を行い、各血清についてテオフィリン血中濃度を測定し、その経時の変化を検討した。また sampling 2 として EM 併用開始より連日、Theo-long® 投与前と投与 6 時間後に採血を行い、また RXM も併用開始より連日同様に採血を行い、各血清についてテオフィリン血中濃度を測定し、その経日の変化を検討した。

なお、食事に関しては測定日の朝の食事内容はできるだけ同一とし、原則として試験期間中はキサンチンを含有する食物の摂取を禁止した。

Theophylline 血中濃度は、蛍光偏光免疫測定法を

用いた TDX アナライザー (ダイナポット社) にて測定した。

Theophylline 血中濃度の比較は、最高血中濃度 peak serum concentration (C_{max} , $\mu\text{g/ml}$)、最高血中濃度到達時間 peak concentration time (T_{max} , h)、濃度曲線下面積 area under the serum concentration time curve (AUC, $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)、血中半減期 half life period of serum concentration ($t_{1/2}$, h) の各パラメーターを用い、6 名の平均値で行った。

また各パラメーターの有意差検定は対応のある場合の Wilcoxon 検定 (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test) を用いて行った。

II. 結 果

まず、EM および RXM 併用時の theophylline 血中濃度の経日の変化をみると、EM は併用 4 日目より

血中濃度が上昇をはじめ、7日目には Theo-long® 投与6時間後の血中濃度は 15.38 ± 8.33 ($\mu\text{g/ml}$) と、併用前の 11.88 ± 4.09 ($\mu\text{g/ml}$) に比べ、およそ30%の上昇を認めた。また RXM は併用3日目より投与6時間後の血中濃度のわずかな上昇傾向を認めたが、EM に比べ上昇は軽度であり、投与前の値は併用後もほとんど変化しなかった (Fig. 2)。

次に、Theo-long® 単独投与7日目、EM 併用7日目、RXM 併用7日目の theophylline 血中濃度の経時的变化を、Theo-long® 単独をコントロールとして比較すると、コントロールでは前は 10.92 ± 5.27 ($\mu\text{g/ml}$)、ピークは3時間後で 12.14 ± 3.91 ($\mu\text{g/ml}$)、EM 併用では前は 12.80 ± 6.57 ($\mu\text{g/ml}$)、ピークは6時間後で 15.38 ± 8.33 ($\mu\text{g/ml}$)、RXM 併用では前は 10.54 ± 5.65 ($\mu\text{g/ml}$)、ピークは6時間後で 13.17 ± 6.44 ($\mu\text{g/ml}$) と、EM 併用において前・1時間後・12時間後でコントロールおよび RXM 併用と比較し $P <$

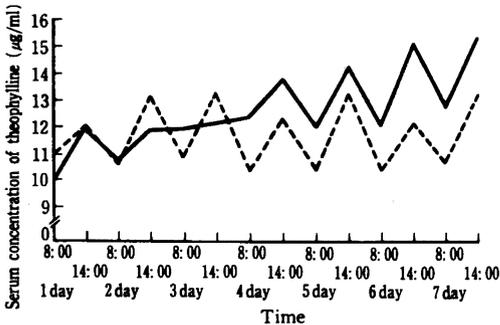


Fig. 2. Chronological change of serum theophylline concentration (STC).
 — co-prescribing erythromycin
 co-prescribing roxithromycin
 The STC started to increase from the 4th day after erythromycin co-prescription.

0.05 にて有意な上昇を認めた。しかし RXM 併用とコントロールとの間にはいずれも有意差は認められなかった (Fig. 3)。

次に Table 2 に Theo-long® 単独、EM 併用、RXM 併用各7日目のパラメーターの値を喘息児6名の平均値で示す。

C_{\max} についての検討では、RXM 併用と比較して EM 併用では約17%の上昇がみられ、両者の間に $P < 0.05$ で有意差を認めた。一方、コントロールと比較して EM 併用では C_{\max} は30%以上の上昇がみられたが、両者の間には統計学的有意差はみられず、またコントロールと RXM 併用の間にも有意差は認められなかった。

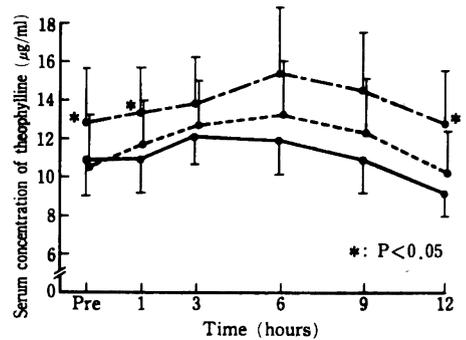


Fig. 3. Chronological change of serum theophylline concentration (STC) on the 7th day after starting Theo-long® administration in comparison with the STC on the 7th day after starting co-prescription.
 ●—● only Theo-long®
 ●- -● co-prescribing erythromycin
 ●.....● co-prescribing roxithromycin
 A significant increase in STC was observed during co-prescription of erythromycin.

Table 2. Comparison of C_{\max} , T_{\max} , AUC and $t_{1/2}$

	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{\max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$t_{1/2}$ (h)
only Theolong®	12.52 ± 4.66	2.67 ± 2.07	134.12 ± 49.12	13.94 ± 8.05
co-prescribing EM	15.54 ± 8.26	$5.67 \pm 2.58^*$	$169.67 \pm 87.11^*$	32.12 ± 37.69
co-prescribing RXM	$13.31 \pm 6.34^*$	5.00 ± 1.55	$146.27 \pm 72.32^*$	13.29 ± 6.02

* $P < 0.05$: Statistical significance when compared with "only Theo-long®".

* $P < 0.05$: Statistical significance when compared with "co-prescription of EM".

Serum concentrations of theophylline from six asthmatic children were measured on the 7th day after starting Theo-long® administration, and co-prescription of EM or RXM.

EM, erythromycin; RXM, roxithromycin.

T_{max} についての検討では、コントロールと比較して EM 併用および RXM 併用で T_{max} は延長しており、コントロールと EM 併用の間には $P < 0.05$ で有意差を認めた。しかし、コントロールと RXM 併用との間には有意差はみられず、また EM 併用と RXM 併用との間にも有意差は認められなかった。

AUC についての検討では、コントロールおよび RXM 併用と比較し EM 併用では AUC が著明に上昇しており、コントロールと EM 併用および RXM 併用と EM 併用の間に $P < 0.05$ で有意差を認めた。しかしコントロールと RXM 併用の間には有意差は認められなかった。

$t_{1/2}$ についての検討では、コントロールおよび RXM 併用と比較し EM 併用で $t_{1/2}$ が著明に延長していたが、ばらつきが大きく、3 者間にはそれぞれ有意差は認められなかった (Table 2)。

なお、今回の検討において、theophylline の中毒症状を呈した症例はなく、血液生化学的検査でも異常は認められなかった。

III. 考 察

Theophylline 製剤については、古くより、さまざまな併用薬剤がその代謝に影響を与えることが知られている。有効安全域が $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ と狭い theophylline で、特に問題となるのは血中濃度が上昇する場合で、 $20 \mu\text{g/ml}$ を越えると嘔吐、頭痛、痙攣、不整脈などの中毒症状を認めるケースがある³⁾。薬剤のうちで theophylline 血中濃度を上昇させることが知られているものは、古くは EM や oleandomycin などのマクロライド系抗生物質、イソプロテレノールが、最近では H₂ blocker, new quinolone 系合成抗菌剤の 1 部のもものが報告されている¹⁾。EM については 1976 年 Cumminis ら²⁾ により初めて theophylline との相互作用が報告されて以来、数多くの報告^{4,5)} がなされてきた。それらによると EM は肝臓での theophylline 代謝に対し阻害的に働き、クリアランスを低下させるため、theophylline 血中濃度を上昇させると考えられている。すなわち、theophylline が肝臓において脱メチル化あるいは酸化され 1-methyluric acid および 3-methylxanthine として尿中に排泄されるが、その肝薬物代謝酵素群のうち theophylline 代謝に主に関与すると考えられているチトクローム系酵素になんらかの影響を与えていると思われる。Sartori らはマクロライド抗生物質がラットのチトクローム P-450 III A 1 に特異的に結合することを⁶⁾、また水木らは、enoxacin がラットのチトクローム P-448 の活性を特異的に低下させ theophylline 代謝を抑制す

ることを⁷⁾報告しているが、いまだ不明な点が多く明確ではない。

Theophylline 製剤の併用薬として EM を長期投与する場合は、theophylline 製剤を減量する必要があると言われてきた。今回の我々の検討でも、喘息児において EM 併用 4 日目より theophylline 血中濃度は上昇傾向を認め、7 日目には C_{max} は併用前に比べ 30% 以上上昇し、また T_{max} 、AUC もコントロールと比較し有意に増加していた。

ところで同じマクロライド系抗生物質のうちで midecamycin⁸⁾、josamycin⁹⁾、rokitamycin¹⁰⁾ は theophylline 代謝にはほとんど影響を与えないと報告されてきた。これらのマクロライド系抗生物質は 16 員環構造を有し、一方 theophylline 代謝に影響を与えるるとされる EM や troleandomycin は 14 員環構造であり、構造上の差が重要であるようであるが、その詳細は不明である。さて今回 EM と比較検討した RXM は、EM より誘導されたマクロライド系抗生物質で、経口吸収性が優れており、1 日 2 回、1 回 150 mg という少量投与で高い血中濃度が得られる点が特徴であるが、化学構造が 14 員環構造を有しているため、theophylline に対する影響が懸念された。しかし今回の我々の検討で、RXM 併用においては、コントロールと比較し T_{max} 、 C_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ はいずれも有意差はなく、EM に比べ theophylline 代謝におよぼす影響は少ないものと考えられた。この結果は、Saint Salvi B ら¹¹⁾ の成人での検討結果と一致していたが、同じ 14 員環構造でありながらなぜ theophylline 代謝への影響が少ないかは、さらに検討が必要と思われる。

なお、EM や RXM の theophylline 代謝におよぼす影響は個人差が大きく、また血中濃度が高いケースほど影響を受けやすい傾向にあり、EM はもちろん RXM も theophylline 製剤とともに長期に投与する場合や、大量に投与する場合は十分な注意が必要であり、theophylline 血中濃度は可能な限りモニタリングし、中毒域に達しないように投与量の調整をすべきであると思われる。

文 献

- 1) Robert A U: Pharmacokinetic Interactions between theophylline and other medication (Part 1). Clin Pharmacokinet 20: 66~80, 1991
- 2) Cummins L H, Kozak P P, Gillmann S A: Erythromycin's effect on theophylline blood level. Pediatrics 59: 144~145, 1977
- 3) Hendeles L, Weinberger M, Johnson G: Monitoring serum theophylline levels. Clin. Pharmacol. 3:

- 294~312, 1978
- 4) Prince R A, Wing D S, Weinberger M M, Hendeles L S, Riegelman S: Effect of erythromycin on theophylline kinetics. *J Allergy Clin Immunol* 68: 427~431, 1981
 - 5) Iliopoulou A, Aldhous M E, Johnston A, Turner P: Pharmacokinetic interaction between theophylline and erythromycin. *Br J Clin Pharmacol* 14: 495~499, 1982
 - 6) Sartori E, Delaforge M: Specific drug binding to rat liver cytochrome p-450 isozymes induced by pregnenolone-16 α -carbonitrile and macrolide antibiotics for drug interactions. *Chem Biol Interactions* 73: 297~307, 1990
 - 7) 水木康之, 山口俊和, 関根 豊, 橋本昌久, 二木芳人, 副島林造: ラットにおける theophylline と enoxacin の相互作用. *Chemotherapy* 37: 1071~1078, 1989
 - 8) Lavarenne J, Paire M, Talon O: Influence d'un nouveau macrolide, la midécamycine, sur les taux sanguins de théophylline. *Thérapie* 36: 451~456, 1981
 - 9) Brazier J L, Kofman J, Faucon G, Perrin-Fayolle M, Lepape A, Lanoué R: Ratard de la délimination de la theophylline du à la troleand-mycine. Absence d'effet de la josamycin. *Thérapie* 35: 545~549, 1980
 - 10) Ishioka T: Effect of new macrolide antibiotics 3'-O-propinyl-Leuconycin A 5 (Rokitamycin) on serum concentration of theophylline and digoxin in the elderly. *Acta Therapeutica* 13: 17~24, 1987
 - 11) Saint S B, Tremblay D, Surjus A, Lefebvre M A: A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine. *J Antimicrob Chemother* 20 suppl B: 121~129, 1987

Effect of macrolide antibiotics on pharmacokinetics of theophylline

Shozo Maeda

Tomo Hospital, Gunma Prefectural Cancer Center,
617-1 Takabayashi, Ota, Gunma 373, Japan

Recently, theophylline products have been frequently used for bronchial asthma. However, their efficacy and safety are known to be restricted, and their pharmacokinetics change depending on what drugs they are co-prescribed with. We studied the effects of two macrolide antibiotics, erythromycin (EM) and roxithromycin (RXM), on serum theophylline concentration (STC). The subjects were 6 asthmatic children. A 200 mg dose of Theo-long[®] was administered twice a day for one week, 300 mg EM was concurrently administered three times a day from the 8th day for one week, and 150 mg RXM was concurrently administered twice a day from the 22nd day for one week. Blood sampling was conducted every day from the days EM and RXM were first co-prescribed. On the 7th day after starting Theo-long[®] administration and co-prescription of EM or RXM, we sampled blood and measured STC. The results indicated that STC started to increase from the 4th day after co-prescription of EM, and an approximately 30% increase was observed on the 7th day, compared to the values prior to co-prescription. On the other hand, STC did not increase after co-prescription of RXM. Significant increases of T_{max} and AUC were observed during the co-prescription period of EM compared with the period when only Theo-long[®] was administered. However, there were no significant differences in C_{max} , T_{max} , AUC and $t_{1/2}$ during the co-prescription period of RXM. In conclusion, the effect of RXM on theophylline metabolism was very small compared to that of EM.