

14員環マクロライド+テオフィリン剤+抗アレルギー剤療法の治療効果とテオフィリン血中濃度による相互作用評価および添付文書での検討

田 中 久 夫

厚生連長岡中央総合病院

Clinical Evaluation of 14-membered Ring Macrolide, Theophylline and an Anti-allergy Agent (Comparison with Drug Interactions as Judged from the Blood Concentration of Theophylline by the Package Inserts)

Hisao TANAKA

Nagaoka chuoh General Hospital

Long-term, low-dose administration of 14-membered ring macrolide antibiotics has been evaluated as a useful therapy not only for the treatment of chronic sinusitis, but also for chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. However, these drugs have the potential for interaction with other drugs because they suppress the activity of liver drugmetabolizing enzymes.

In patients with coughing and sputum accompanying allergic inflammation of the respiratory tract, a comparative study was carried out to compare the efficacy in a conventionally-treated group receiving an anti-allergy agent and the usual dosage of theophylline, and a group administered an anti-allergy agent and a half dosage of theophylline plus a half dosage of RXM (a 14-membered ring macrolide). In cases with infection-inducing type allergies, the results were better with the therapy consisting of an anti-allergy agent, a half dosage of theophylline and a half dosage of RXM. After 4 weeks of this therapy, there was on problem in terms of drug interactions as judged from the blood concentration of theophylline.

Next, a comparison was made of the effects of various 14-membered ring macrolides (EM, CAM and RXM) on the blood concentration of theophylline. A 200mg dose of theophylline was administered together with each of EM (100mg, 2X/day), CAM (50 mg, 2X/day) and RXM (150mg, 1X/day). After 4 weeks of these treatments, the concentration of theophylline in the blood was measured. The results indicated that the strength of interaction (i.e., increased blood theophylline level) was EM > CAM > RXM.

Finally, a comparison was made of the package inserts for anti-allergy agents (terfenadine and astemizole) and 14-membered ring macrolides with regard to the expressions used concerning drug interactions. The expressions differed regarding the effects of these drugs on the concentration of theophylline in the blood and were in agreement with the findings described here.

はじめに

14員環マクロライドは抗菌作用以外に感染防御能・繊毛運動賦活作用・局所免疫賦活作用により、慢性上下気道の炎症性疾患に効果があることが知られている。今回RXMを用い、感染誘発型気道過敏症に対する効果を検討したので報告する。

また、各種14員環マクロライド剤の相互作用に対しても若干の症例に添付文書上での考察を加えて報告する。

検 討 1

対象および方法

当院外来患者で咳・痰を主訴とする疾患を対象とし、便宜上次のとおり分類した。気管支喘息（臨床症状が典型的で、入院の既往のあるもの）23例、喘息様気管支炎（入院するほどではないが喘息と症状が似たもの）20例、誘発型気道過敏症（アレルギー検査ではっきりした抗原が証明されないが、風邪や気温の変化で咳・痰が長期継続するもの）46例。

対象患者を薬剤の投与方法により次の2群にわけ、4週間のクロスオーバー法にて投与し疾患別に臨床効果で評価を行った。A法：通常用量の抗アレルギー剤、半量のテオフィリン剤（200mg）、低用量14員環マクロライド剤（RXM 150mg） B法：通常用量の抗アレルギー剤、通常量のテオフィリン剤（400mg）。また、テオフィリンの血中濃度比較を行った症例は2週間の休薬期間をもうけた。

結果

気管支喘息ではA法が臨床効果が高かったとする症例は8.7%、B法が臨床効果が高かったとする症例は21.7%、A・B法とも同等であった症例は69.6%であった。喘息様気管支炎では同様に30.0%、15.0%、55.0%。気道過敏症では34.8%、8.7%、56.5%であった。（Table 1）

テオフィリン血中濃度はA法はB法より低値を示した。（Fig. 1）

Table 1 4週間クロスオーバーによる臨床効果

	気管支喘息	喘息様 気管支炎	気道過敏症
症例数	23	20	46
臨床効果			
A > B	2 (8.7%)	6 (30%)	16 (34.8%)
A < B	5 (21.7%)	3 (15%)	4 (8.7%)
A = B	16 (69.6%)	11 (55%)	26 (56.5%)

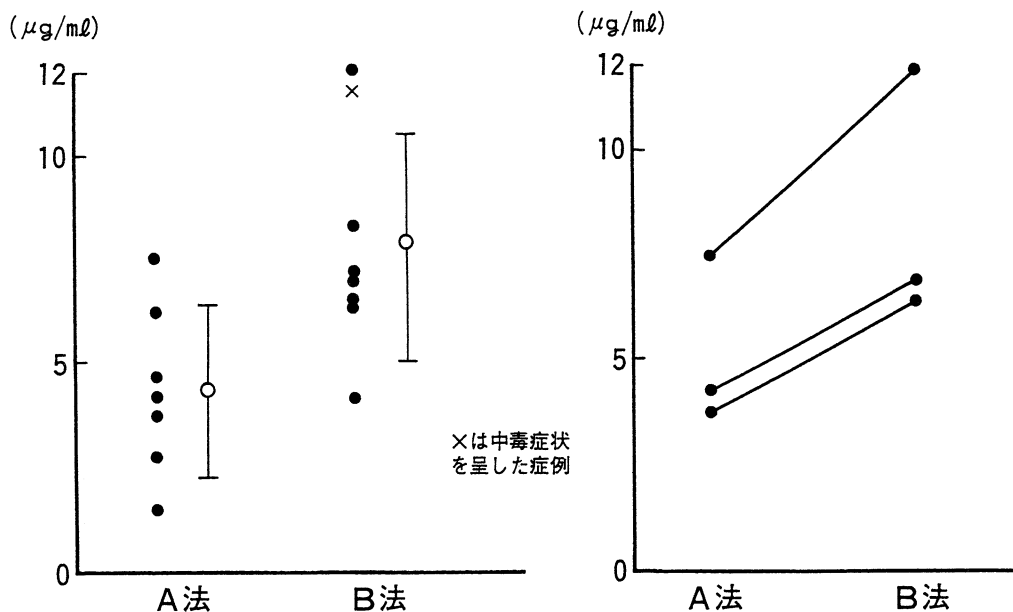


Fig. 1 テオフィリン血中濃度

検 討 2

対象および方法

テオフィリン剤 (200mg) と各種 14 員環マクロライド剤を次の順序で 4 週間併用投与しテオフィリンの血中濃度を測定した. 1: RXM (150mg). 2: CAM (50mg). 3: EM (200 mg). また, 薬剤変更後は 2 週間の休薬期間をもうけた.

結果

RXM, CAM, EM の順でテオフィリンの血中濃度は上昇した. (Fig. 2)

相互作用に関する添付文書の記載

平成 8 年 10 月現在の 14 員環マクロライドの添付文書で抗アレルギー剤・テオフィリンに対する相互作用に関する記載は次のとおりである. EM ではアステミゾール・テルフェナジンに対し「投与禁忌」, エバスチンは「併用に注意すること」, テオフィリンは「併用時には慎重投与」となっている. CAM では同様に「併用時には慎重投与」「記載なし」「併用時には慎重投

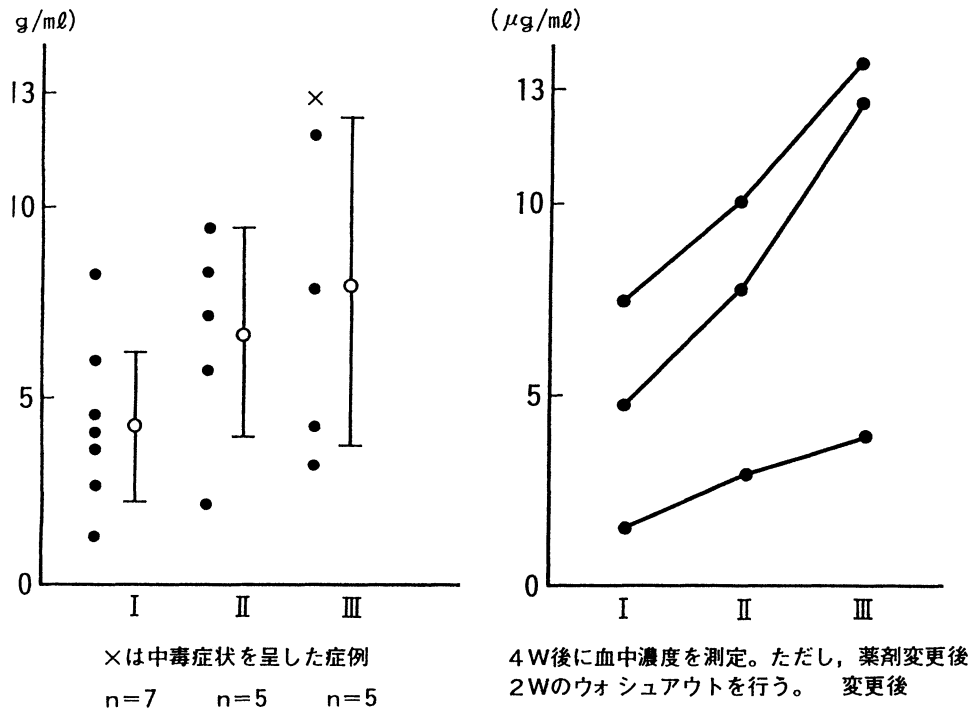
与」. RXM では「記載なし」「記載なし」「併用に注意すること」となっている. (Fig. 3)

考 察

半数以上は A 法 B 法に差はないが, アレルギー要素が強いと考えられる気管支喘息に対しては B 法に効果を示した症例が多かった. 一方, 感染の要素が高い病態になると A 法の意義が高くなり, アレルギーに対する直接的なアプローチよりも感染を予防し誘因を除去することの方が効果的であると考えられる.

テオフィリンや抗アレルギー剤に対する相互作用については RXM, CAM, EM の順相互作用が強いと見える. RXM は長期投与により有効性が高まるとともに相互作用が少なく, 14 員環マクロライドの特性を持つ薬剤の中では安全性が高いと考えられる. (Fig. 4)

急性疾患 (風邪に伴う急性上気道炎・マイコプラズマ感染症など) に対する薬剤の選択にはまず抗菌力の強さがあげられ, ついで組織移行性・効果発現時間, さらに半減期・コンプライ



— テオフィリン血中濃度への影響 —

- | | | |
|----------------|---------------|--------------------|
| I. | II. | III. |
| テオフィリン 200mg | テオフィリン 200mg | テオフィリン 200mg |
| RXM (150mg) 1T | CAM (50mg) 2T | EM (200mg) 2T |
| 通常投与量 (300mg) | 通常投与量 (400mg) | 通常投与量 (600~1500mg) |

Fig. 2 14員環マクロライド系抗菌剤とテオフィリンとの相互作用

	アステミゾール・ テルフェナジン	エバスチン	テオフィリン
EM	投与禁忌	併用に注意すること	併用時には慎重投与
CAM	併用時には慎重投与	記載なし	併用時には慎重投与
RXM	記載なし	記載なし	併用に注意すること

Fig. 3 抗アレルギー剤・テオフィリンと14員環マクロライドの相互作用
(添付文書の記載より)

(注. 平成9年2月より、テルフェナジンとCAMの併用は、禁忌となった。)

	急性疾患	慢性疾患
疾患名	カゼに伴う急性上気道炎 マイコプラズマ感染症 etc	慢性副鼻腔炎 慢性気管支炎 感染誘発型気道過敏症 DPB etc
薬剤選択基準	1. 抗菌力の強さ 2. 組織移行性 3. 効果発現時間 4. 半減期 5. コンプライアンス 6. 相互作用 7. 抗菌力以外の作用	1. 抗菌力以外の作用 (線毛運動亢進) (免疫賦活作用) 2. 相互作用 3. コンプライアンスの 悪化による効力低下 の予防 4. 半減期 5. 効果発現時間 6. 組織移行性 7. 抗菌力の強さ
適した薬剤	CAM EM	RXM

Fig. 4 急性疾患と慢性疾患における各種マクロライドの選択基準

アンス・相互作用・抗菌力以外の作用を基準に薬剤を選択する必要がある。これを考慮すると14員環マクロライドの中ではCAM・EMが適している。一方、慢性疾患（慢性副鼻腔炎・慢性気管支炎・感染誘発型気道過敏症・DPBなど）に対しては、まず纖毛運動亢進作用や免疫賦活作用などの抗菌力以外の作用や相互作用・コンプライアンスを考慮し、ついで半減期・効果発現時間・組織移行性・抗菌力を基準に薬剤を選択する必要がある。これを考慮すると14員環マクロライドの中ではとRXMが適

しているのではないかと考えられる。

ま と め

1. 14員環マクロライド剤+抗アレルギー剤+テオフィリン剤療法は誘発型気道過敏症に伴う咳・痰に従来の治療法より優れている。気管支喘息や喘息様気管支炎でも、本治療法が従来の治療法よりも有効な場合があった。
2. RXMは、CAMやEMと比較してテオフィリン血中濃度に対する相互作用は低く、添付文書でも抗アレルギー剤との相互作用で安全性が高い。

3. 対象疾患や慢性・急性の違いにより，抗菌力そのものや抗菌力以外の作用を考慮した使い分けが必要である。

文 献

- 1) 菊池茂，他：副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与．耳鼻科臨床 84：41-47, 1991
- 2) 玉置淳，他：気道粘膜上皮の線毛運動に対するロキシスロマイシンの効果とその作用機序に関する検討．呼と循 39：481-485, 1991
- 3) 林雅晴，他：各種抗生物質（ロキシスロマイシン，セファクロル，アズトレオナム，オフロキサシン）

の好中球機能賦活作用についての検討．診と薬 28：133-137, 1991

- 4) 赤松浩一，他：ロキシスロマイシンの好中球遊走能，貧食能に及ぼす影響．炎症 14：59-60, 1994
- 5) 前田昇三，他：マクロライド系抗生物質のテオフィリン代謝に及ぼす影響．日本化学療法学会雑誌 41(7)：765-769, 1993
- 6) 藤村保夫，他：ロキシスロマイシンのテオフィリン血中濃度へ及ぼす影響．TDM 研究 11(3)：209-210, 1994

質 疑 応 答

質問 馬場駿吉（名市大）

マクロライド少量長期投与療法はアレルギー性の背景があるものにはあまり効かないという報告が多いが，どう考えられるか。

応答 田中久夫（長岡中央総合病院）

私も全く同様に考えています。この研究の結果でも，アレルギー要素の高い気管支喘息の群では有効率が高く，同じ症状でも感染の要素の強い感染誘発型気道過敏症のせき・疾（CVA）では14員環マクロライドの効果が高くなっています。

（連絡先：田中久夫
〒940 新潟県長岡市福住 2-1-5
長岡中央総合病院耳鼻咽喉科）