

## テオフィリンとエリスロマイシン

今回は前回に続いて、COPD関連の話題になります。COPDでは**気管支拡張の吸入薬が第一選択**として利用されますが、ある程度COPDの症状が進んだ際には経口徐放性**テオフィリン製剤**を追加併用することでCOPD症状改善に**上乘せ効果**があるとされています(COPD治療ガイドライン)。実際の臨床の現場ではCOPDの初期段階から気管支拡張吸入薬とテオフィリンの併用例が見られるようですが……。さらにCOPDの炎症の鎮静化のために**マクロライド系抗生物質**(14員環および15員環)の少量長期投与が行われることもガイドラインでは推奨されています。相互作用の問題がなければ安価なエリスロマイシンが長期投与で利用されるケースが多いようですが、その際、**テオフィリン製剤とエリスロマイシンとの相互作用**が問題になってきます。今日は、その付近のお話になります。

### 1) テオフィリンの代謝

テオフィリンは主に**CYP1A2**によって代謝されます。テオフィリンの相互作用でよく話題となるのは**喫煙**でしょうか？喫煙は**CYP1A2**を**誘導**しますから、喘息患者にしるCOPD患者にしる、喫煙者の場合は最初から体内**CYP1A2**の**酵素量は多め**になっていると考えられます。現在のテオフィリン処方、副作用もせず症状が安定しているとしたら有効血中濃度域にあると判断できます。

ところが喫煙は喘息にしるCOPDにしるリスク因子になります。そこで一念発起した喫煙患者さんが**禁煙を決意して実行**したとします。すると今まで誘導されていた**CYP1A2の酵素量が徐々に少なくな**ってきます。つまり**テオフィリンの血中濃度が徐々に高くなり中毒域である20 $\mu$ g/mLを超える血中濃度**になると初期症状の**悪心・嘔吐、頭痛、興奮、痙攣、頻脈**などが出てきかねません。

ちなみにこれらの症状は禁煙してすぐには現れずCYP1A2が十分に少なくなってきた**1ヶ月後**くらいに現われるそうです。禁煙してすぐになら、出てきた症状も禁煙したせいかと思いますが、1ヶ月も間があいていると、一体何のせいなのだろうかと不思議に思ってしまうですね。

テオフィリンはCYP1A2による代謝が主たるものですが、**一部、CYP3A4やCYP2E1**によっても代謝を受けます。

### 2) エリスロマイシンの代謝酵素阻害作用

エリスロマイシンの他、同じく14員環のマクロライド系抗生物質である**クラリスロマイシン**もですが、CYP3A4によって代謝されると共に、**CYP3A4の強力な阻害剤**として知られています。その阻害作用たるや相手の薬剤の**AUCを10倍以上上昇**させる薬剤群に属しているくらいです。

一方で、他のCYPに対する阻害作用は知られていません(というか私が知らないだけかもしれませんが)。

### 3) テオフィリンとエリスロマイシンの相互作用

この2剤の添付文書を見ても、**エリスロマイシン**(同様にクラリスロマイシンも)が**テオフィリ**

ンの血中濃度を上昇させるため併用注意が喚起されています。

しかし、1)と2)で示したように、エリスロマイシンはCYP3A4の強力な阻害剤であっても、テオフィリンのメイン代謝酵素であるCYP1A2の阻害剤ではありません。なのに何故、相互作用で強調されているのでしょうか？次に各添付文書の相互作用での表現を示します。

テオロング®(テオフィリン)：エリスロマイシン等併用

⇒テオフィリン中毒が**現われる**ことがある。

エリスロシン®(エリスロマイシン)：テオフィリン併用

⇒テオフィリン血中濃度上昇に伴う悪心・嘔吐、不整脈等が**報告**。

クラリシッド®(クラリスロマイシン)：テオフィリン併用

⇒血中濃度上昇に伴う作用状況等の**可能性**がある。

あくまでも添付文書上の表現にこだわればの話ですが、マクロライドの内、エリスロマイシンは**臨床でも**実際にテオフィリンと併用した場合に**副作用が発生**したと分かります。ごくわずかな関与でしかないはずのCYP3A4の阻害が関係しているということなのでしょう。

#### 4) テオフィリンとエリスロマイシン併用によるテオフィリン中毒発生の可能性

テオフィリンの体内からの消失は個人差が大きく血中濃度の測定結果でもないかぎり単独時も併用時も血中濃度を予測するのは不可能に近いでしょう。そこで添付文書から次のように考察した成書がありました(堀美智子著「薬剤師の臨床判断」じほう/平成27年)。

・添付文書からテオフィリン1回200mgを12時間ごとに9回連続した時

健康非高齢者Cmax：8.7μg/mL、健康高齢者Cmax：10.3μg/mLである。

・エリスロマイシンによりテオフィリンの消失具合(クリアランス)が15%程度落ち込んだとしても1.0~1.2μg/mL、50%まで落ちこんでも1.7~2.6μg/mLとぎりぎりクリアとなります。またテオフィリンの主代謝酵素CYP1A2はエリスロマイシンで阻害されないので、予測される血中濃度まで上昇しない可能性が高いと考えられます(下線部は筆者の加筆)。

・成人でのテオフィリンの投与量が1日400mg程度で、肝障害、腎障害やうっ血性心不全がなく、痙攣性疾患や甲状腺機能亢進\*がなければ併用によるリスクはあまり心配するレベルではないかもしれませぬ。

上記の※については次のように考えられます。**肝障害**(テオフィリンは肝消失型薬のため血中濃度が上昇)、**腎障害**(腎機能悪化時投与で尿蛋白増加)、**うっ血性心不全**(肝血流量低下による薬物代謝抑制からの血中濃度上昇)、**痙攣性疾患**(興奮等の中枢神経刺激作用もあるため発作リスク上昇)、**甲状腺機能亢進**(カテコールアミンの作用増強)。エリスロマイシンとテオフィリンで相互作用の報告のあった例は上記※のような背景が患者にあったのかもしれない。

#### 5) テオフィリンとエリスロマイシン(またはクラリスロマイシン)が併用された時の対応

(1)リスクは低いかもしれませんが併用による**血中濃度リスク上昇の恐れは無いとは言えない**ので、テオフィリン中毒の初期症状を患者へ注意、そしてフォローの必要性。

(2)**薬の手帳**に『**血中濃度上昇の恐れ、患者への説明内容、血中濃度の測定結果**』などを記載してもらえるようなコメントを記載して、医師に手帳を確認してもらうよう患者に勧めるのもアドヒアランス向上につながり、これは**薬の手帳の有効活用の一つにもなる**でしょう。

終わり