

小児気管支喘息の薬物療法における 適正使用ガイドライン

主任研究者 西間 三馨	国立病院機構福岡病院 日本小児アレルギー学会	院長 (前)理事長
分担研究者 森川 昭廣	群馬大学医学部小児科 日本小児アレルギー学会	教授 理事長
海老澤元宏	日本小児アレルギー学会 GINA 担当 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター	理事 研究部長
小田嶋 博	日本小児アレルギー学会 国立病院機構福岡病院診療部	庶務担当理事 統括診療部長
小國 弘量	日本小児神経学会 東京女子医科大学小児科	教授
竹内 義博	日本小児神経学会 滋賀医科大学小児科	教授
森島 恒雄	インフルエンザ脳症厚労省研究班 岡山大学医学部小児科	班長 教授
西田 勝	枚方療育園 日本小児科学会	医療管理者 (元)理事長
市川光太郎	日本小児救急医学会 北九州市立八幡病院	理事長 副院長
大田 健	日本アレルギー学会喘息ガイドライン委員会 同・GINA 担当 帝京大学医学部内科	委員長 理事 教授
中村 好一	自治医科大学 公衆衛生学	教授
笠置 文善	財団法人放射線影響研究所 疫学部	副部長

(2006 年 3 月)

厚生労働省医薬食品局安全対策課
平成 17 年度研究

目 次

	頁
巻頭言	3
I.小児気管支喘息の急性発作における医療機関での治療	4
1.乳児（2歳未満）の発作時の治療	5
2.幼児、学童における発作時の薬物療法	8
II 小児気管支喘息の長期管理における薬物療法	11
1.乳児（2歳未満）の長期管理における薬物療法	12
2.幼児の長期管理の薬物治療	15
3.学童（6～15歳）における長期管理の薬物療法	16
参考資料	
1. 日本小児救急医学会の施設に対するいわゆる “テオフィリン関連痙攣”のアンケート調査	17
2. 副作用報告200例の内容分析（過去10年間、0～5歳）	22
3. 痙攣症例評価のチェックリスト．遵守例43例の分析	29
4. 薬物血中濃度測定に関する国立病院機構下施設の状況 （特にテオフィリン血中濃度測定）	42
5. テオフィリン血中濃度簡易測定器『アキュメータ・ テオフィリン』（体外診断用医薬品 血中テオフィリン 濃度測定用）に関するもの	43
6. 国内の小児科入院施設における発作時のテオフィリン， ステロイド使用状況	44
7. テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員 へのアンケート調査（2005年 夏）	48
8. アミノフィリン製剤の各種ガイドラインにおける位置づけ	56
9. テオフィリンの主な論文のEBMに関する評価一覧	57
10. 日本における抗喘息薬の売上高の推移	73
11. テオドールDS・錠剤 月別物量推移 -DS100g換算・ （50mg、100mg、200mg錠合算）1000錠換算-	74

12. World Wide Market XANTHINES 2004	75
13. インフルエンザ脳症時の注意	76
14. テオフィリン薬の適正使用のために ー小児気管支喘息治療・ 管理ガイドライン 2005 に基づいてー (エーザイ)	77
15. 使用上の注意改訂のお知らせ (日研化学, 三菱ウェルファーマ)	86
16. テオフィリン徐放製剤を小児に処方される先生方へ (日研化学、三菱ウェルファーマ)	95
17. テオフィリン徐放製剤 (シロップ, ドライシロップの 用法・用量新旧 対比表 (2006 年 6 月 21 日承認)	98
18. 小児のテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連を 明らかにする観察研究 (試案)	99
19. 小児におけるテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関係を 明らかにする企業報告 (5,876 例)」解析計画 (試案)	102

巻頭言

現在、我が国では気管支喘息(BA)の治療・管理ガイドライン(GL)が定期的に改訂されているが、その作成過程と改訂経過は以下のようになっている。

我が国のBA・GLは第5回日本アレルギー学会春季臨床大会特別シンポジウムとして企画され「アレルギー疾患治療ガイドライン」のタイトルで1993年に発刊されたが、その時の小児気管支喘息分野は委員18名、ページ数にして21頁であった。その後、1995年に改訂版(小児部分27頁)が出、1998年には喘息予防・管理ガイドライン(JGL1998)となり、このときは小児科の委員は8名で、小児期喘息部分は全体の中に組み込まれ単独章ではなくなった。このことは喘息を1つの疾患として生涯に渡ってみるには適していたものの、ともすれば成人喘息の中に小児の特殊性が埋没することにもなり、デメリットも生じた。そのため主に小児科医がみる気管支喘息を対象として2000年4月に日本小児アレルギー学会編「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2000(JPGL2000)」が作成委員数18名、全166頁で発刊された。その後2002年に改訂版(JPGL2002、委員数24名、全233頁)、2005年に最新のJPGL2005(委員数34名、全289頁)となっている。

近年、疫学的には小児気管支喘息(以下、喘息と略す)は増加の傾向にあり、また、その発症は低年齢化している。喘息の治療においては、各種薬剤が用いられているが、その中でテオフィリンは、発作時の治療薬、及び長期管理薬として長らく使用されてきたものである。また、小児では低年齢の発症の増加に伴い、低年齢での使用がドライシロップ剤のRTC療法を中心に増加していた。しかしテオフィリンはその有効域と中毒域が近く、副作用に注意しなければならないことが早くから知られているが、最近、テオフィリンの使用中に神経学的な合併症の認められる症例が特に非専門施設を中心に報告されている。この合併症の発現機序と発生頻度は明らかではなく、この内の一部は中毒と考えられる血中濃度が高値のもの、また一部は血中濃度が低い時点での痙攣の合併がみられるものなどが含まれている。これらを一括して、いわゆる“テオフィリン関連痙攣”と呼んで、テオフィリンを使用すべきでないとの意見もみられている。一方で近年、テオフィリンは単に気管支拡張作用のみならず、抗炎症作用も認められ、その作用が再評価され、海外の小児でも低用量長期使用が見直されている。本邦の現状では、テオフィリンは80%以上の喘息患者に使用されていることから、テオフィリン使用と神経学的合併症との関連を明らかにすることは急務であり、その結果を踏まえ現時点での小児気管支喘息患者でのテオフィリン使用の指針を修正または確認することが必要である。

最新のJPGL2005作成過程においていわゆる“テオフィリン関連痙攣”の問題がマスコミを巻き込んで浮上してきた。2005年11月に現在広く使用されている日本小児アレルギー学会編の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002」の改訂版(JPGL2005)が出される前に一定の合意を得なければならない喫緊の研究課題として厚生労働省医薬食品局平成17年度研究「小児気管支喘息に対するテオフィリンの適正使用等のガイドライン作成」研究班が立ち上げられ、その研究内容を加味してJPGL2005が作成された。

以下に、特に薬物療法における適正使用ガイドライン及びその根拠を示す。

I. 小児気管支喘息の急性発作における医療機関での治療

治療を的確に行うには発作の見分け方が重要であり、小、中、大発作、および呼吸不全の判定は表 1 に示すとおりである。

表 1 小児気管支喘息における発作程度の判定

		小発作	中発作	重症	呼吸不全
呼吸状態	喘鳴	軽度	明らか	著明	減少・消失
	陥没呼吸	なし～軽度	明らか	著明	著明
	呼気延長	なし	あり	明らか	著明
	起坐呼吸	横になれる	座位を好む	前かがみ	あり
	チアノーゼ	なし	なし	可能性あり	あり
呼吸数		軽度増加	増加	増加	不定
覚醒時における正常呼吸数の目安(/分) 2カ月未満: <60、2～12カ月: <50、1～5歳: <40、6～8歳: <30					
脈拍数(/分)					
奇脈					
呼吸困難 (感)	安静時	なし	あり	著明	著明
	歩行時	軽度	著明	歩行困難	歩行不能
生活の 状態	話し方	一文区切り	句で区切る	一語区切り	不能
	食事の仕方	ほぼ普通	やや困難	困難	不能
	睡眠	眠れる	目を覚ます	障害される	
意識障害 (状態)	興奮状況	正常	やや興奮	興奮	錯乱
	意識低下	なし	なし	ややあり	あり
PEF	吸入前	>60%	30～60%	<30%	測定不能
	吸入後	>80%	50～80%	<50%	測定不能
Spo ₂ (%, room air)		≥96%	92～95%	≤91%	<91%
Pao ₂ (mmHg)					
Paco ₂ (mmHg)		<41	<41	41～60	>60

また、乳児の重症発作のサインは年長児とかなり異なるので注意を要する(表 2)。

表 2 乳児喘息重症発作時の症状

1 咳嗽が激しい（嘔吐することがある）	9 チアノーゼ
2 喘鳴が著明（ときに減弱）	10 呻吟
3 胸骨上窩、鎖骨上窩、肋間の陥没	11 頻脈
4 頻呼吸	12 機嫌が悪い
5 鼻翼呼吸	13 泣き叫ぶ（興奮）
6 シーソー呼吸	14 意識レベルの低下
7 抱かれている方が楽（起坐呼吸）	
8 寝ない（または、眠れない）	

1. 乳児（2歳未満）の発作時の治療

乳児では表 3 に示す治療を行なう。

表 3 医療機関での乳児喘息発作に対する薬物療法プラン（2歳未満）

発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬吸入 （反復可 ^{*1} ） 酸素投与（ $\text{SpO}_2 < 95\%$ ）	入院 β_2 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注 ^{*2}	入院 イソプロテレノール 持続吸入 ^{*3} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注反復 ^{*4}
追加治療	β_2 刺激薬吸入反復 ^{*1}	（基本的に入院） ステロイド薬投与 ^{*2} （静注・経口） 輸液 アミノフィリン持続点滴 （考慮） ^{*5}	イソプロテレノール 持続吸入 ^{*3} ステロイド薬静注反復 ^{*4} アミノフィリン持続点滴 （考慮） ^{*5}	気管内挿管 人工呼吸管理 アミノフィリン持続 点滴（考慮） ^{*5} 麻酔薬（考慮）

長期管理でステップ3以上の治療を受けている患者の発作に対しては、1ランク上の治療を考慮する。

〔注意事項〕

^{*1} β_2 刺激薬吸入は 15～30 分後に効果判定し、20～30 分間隔で 3 回まで反復可能である。大発作以上では必要に応じ随時吸入する。

^{*2} ステロイド薬は注射薬を 10 分程度かけて静注または 30 分程度かけて点滴静注するか、内服薬を経口投与する。乳児では基本的に入院して行う治療である。全身性ステロイド薬の安易な投与は推奨されない。その使用は、1 ヶ月に 3 日間程度、1 年間に数回程度とする。これを超える場合は小児アレルギー専門医を紹介する。

^{*3} イソプロテレノールを持続的に吸入する。この治療が困難、または不可能な施設では、 β_2 刺激薬吸入を反復する。

^{*4} 症状に応じ、ヒドロコルチゾン 5mg/kg を 6～8 時間ごと、またはプレドニゾンやメチルプレドニゾン 0.5～1mg/kg を 6～12 時間ごとに使用。

^{*5} 過剰投与にならないように注意。生後 6 ヶ月未満、またはけいれん性疾患のある乳児への投与は原則として推奨されない。

発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する。

本治療は小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい。

その要点は下記のとおりである。

- *1 吸入の β_2 刺激薬は、①サルブタモール（ベネトリン[®]）②プロカテロール（メブチン[®]）、または③イソプロテレノール（アスプール[®]）が用いられる。①ベネトリン[®]は 0.5% 30mL の瓶に入っているのでスポイトでネブライザーの中に 0.1～0.3mL 入れ生理食塩水を 2mL 加えてコンプレッサーで吸入する。②メブチン[®]も同様であるが、最近 1 回 0.3mL の吸入法ユニットが発売されたので使いやすくなった。この薬剤は心刺激作用は少ないが、振戦を来しやすい。逆にこの副作用がブレーキとなり過剰な吸入が防げることもある。③アスプール[®]は 0.5% 50mL が用いられる。本剤は上記 2 薬剤に比べて心刺激作用が強く脈拍が上がりやすいのが欠点である。逆に作用持続時間が短く気管支拡張作用発現が早いことから、脈拍数を指標に吸入量を調整することができる。これが本邦でイソプロテレノール持続吸入が用いられる大きな理由となっている。

吸入機器としては電動式コンプレッサーが用いられる。超音波（ウルトソニック）ネブライザーは粒子が小さく咳嗽が出やすいことや残液濃度が変わることから推奨できない。

定量噴霧式可圧ネブライザー（pMDI）をマスク付きネブライザーを用いる方法もあり、サルブタモール（サルタノール[®]、アイロミール[®]）、プロカテロール（メブチンキッドエア[®]）などが使われる。

- *2 ステロイド薬の注射では、プレドニゾロン（プレドニン[®]）、メチルプレドニゾロン（ソルメドロール[®]）、ハイドロコチゾン（サクシゾン[®]、ソル・コステフ[®]）が、内服ではプレドニゾロン（プレドニン[®]）、ベタメタゾン（リンデロン[®]）、デキサメタゾン（デカドロン[®]）が用いられる。

1shot 静注、点滴静注が行われるが、小児では極めてまれであるが薬剤アレルギーがあるので初めて使用するときは点滴静注が望ましい。

内服薬は基本的に short acting なものがよいがプレドニゾロンは錠剤、粉剤しかなく苦みが強くて乳児では服用困難である。

デキサメタゾンエリキシル、ベタメタゾンシロップを使わざるを得ないが副作用に留意する。

- *3 イソプロテレノールの持続点滴療法は我が国の小児でよく用いられるが、心刺激作用が強いため、専門病院で行うことが望ましい。パルスオキシメーター、心電図モニター、 O_2 吸入を併用して注意深く行なう。詳細は表 4 を参照されたい。

- *5 本薬剤は過剰投与による副作用報告があることから、けいれん疾患のある乳児や 6 ヶ月未満児に用いる場合は小児喘息の治療に精通した医師の指導の下で行われることが望ましい。発熱時の使用には特に注意を払う。

表 4 イソプロテレノール持続吸入実施の要点

1. 吸入液の調整

アスプール[®] (0.5%) 2～5mL＋生理食塩水 500mL

(無効例や呼吸不全では増量も可；例えばアスプール[®] (0.5%) 10mL＋生理食塩水 500mL から開始)

*注射用製剤プロタノール-L[®] (0.2mg/1mL、1mg/5mL) は吸入薬としての使用は適応外使用である（保険適用はない）。

2. ネブライザーと接続

インスピロン[®]やジャイアントネブライザー内に調整した上記の液を入れる。

ネブライザーと接続したフェイスマスクを患児の口、鼻を覆うように固定するが、乳幼児やマスクを嫌がる患児は酸素テントに収容してテント内に噴霧する。

3. 方法

1) 酸素濃度 50%、噴霧量 10L/分で開始する。

2) 本療法は薬物の定量的な指標に乏しい。よって、発作の重症度と副作用の出現について詳細に観察して、適量の噴霧になるように薬液濃度や噴霧量を適宜調整する。

3) 吸入液の時間あたりの減り方からおよその使用量を把握する。

4) SpO₂ は 95%以上に維持する。

5) 発作の程度に応じて数時間から数日間の実施を行う。

6) イソプロテレノールを増量して持続吸入した場合は、症状軽快後、まずイソプロテレノールの濃度を通常量へ下げる。

7) 症状の改善がみられたら、噴霧量を漸減するか、吸入液濃度を落とし、徐々に中止にもっていく。その後は、β₂刺激薬の間欠的吸入へ変更する。

4. モニター

1) パルスオキシメーター、心拍数、呼吸数、心電図；連続的に必ず行う。

2) 血清電解質、心筋逸脱酵素、血圧；適宜

3) Paco₂ 上昇例では動脈カテーテルを留置すると血液ガス分析が容易に行える。

5. 効果判定

1) 喘鳴、陥没呼吸、チアノーゼなど臨床症状。

2) 吸入の効果が現れ始めると、上昇していた心拍数が減少してくることが多い。

3) 十分な噴霧を行っても SpO₂ が上昇しない場合や、SpO₂ が 95%以上でも心拍数が低下してこない場合には、効果が不十分である可能性がある。その際には、血液ガス分析や胸部 X 線撮影を行い、呼吸状態の再評価や合併症の確認を行う。

6. 注意点

1) 酸素テント内に噴霧するとエアロゾルの霧で患児の状態が観察しにくくなることに注意する。

2) 一定時間ごとに排痰、体位変換、体動を促す。

3) フェイスマスクの装着状態を定期的に確認する。

4) チューブの閉塞（折れ曲がり、液貯留、圧迫など）や噴霧の状況などに常に注意する。特に、インスピロン[®]で生理食塩水を用いると目詰まりしやすい。

5) 心電図上の変化、胸痛など心筋障害を疑う所見があったときにはイソプロテレノールの減量を早急に検討し、同時に心筋逸脱酵素を検査する。

6) 症状が悪化してイソプロテレノールを増量しても十分な反応がない場合は、人工呼吸管理ができる体制の準備を進める。

2. 幼児、学童における発作時の薬物療法

2歳～15歳までの幼児・学童のプランを表5に示す。

表5 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン（2～15歳）

2～15歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β_2 刺激薬吸入	β_2 刺激薬吸入反復* ¹ 酸素吸入 (Spo ₂ < 95% で考慮)	入院 β_2 刺激薬吸入反復* ¹ ステロイド薬静注* ² アミノフィリン持続点滴* ³	入院 イソプロテレンール持続 吸入* ⁴ 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注反復* ² アミノフィリン持続点滴* ³
追加治療	β_2 刺激薬吸入反復* ¹	ステロイド薬投与 (静注、経口)* ² and/or アミノフィリン点滴静注 ・持続点滴* ³ 上記治療に対する反応を 観察し、反応不十分な場 合は入院治療考慮	イソプロテレンール 持続吸入* ⁴ ステロイド薬静注反復* ²	イソプロテレンール持続 吸入(イソプロテレンール 増量考慮)* ⁴ アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬(考慮)
・発作を反復している症例では、発作の原因を検討し適切な生活指導を行い、長期管理薬の再検討を行う。 ・ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短時間で中止すべきであり、漫然と使用しないことが大切である。必要ならば小児アレルギーの専門医に紹介する。 ・幼児ではアミノフィリン治療は小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい。				
*1 β_2 刺激薬吸入は 15～30 分後に効果判定し、20～30 分間隔で3回まで反復可能である。 この年齢では β_2 刺激薬吸入は多くは pMDI で十分である。ただし幼児ではマスク付きスプレーの方が確実である。 *2 全身性ステロイド薬投与； 静注；ヒドロコルチゾン 5～7mg/kg、6 時間ごと。またはプレドニゾン初回 1～1.5mg/kg、以後、 0.5mg/kg、6 時間ごと。またはメチルプレドニゾン 1～1.5mg/kg を 4～6 時間ごと。 10 分程度かけて静注または 30 分程度かけて点滴静注する。 内服；プレドニゾン 0.5 ～1mg/kg/日(分 3)。プレドニゾンの内服が困難な場合はベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンエリキシル 0.05mg(0.5mL)/kg /日(分 2) ステロイド薬はプレドニンの内服が可能な年齢となる。また、中学生以上になるとアスピリン喘息やステロイド過敏症も稀に出てくるため、コハク酸エステルステロイド(ソル・コーテフ[®]、サクシゾン[®]、プレドニン[®]、ソル・メドロール[®]など)の使用は点滴静注を基本とする。 *3 アミノフィリン点滴静注：30 分以上かける。 アミノフィリン持続点滴：テオフィリン血中濃度；8～15 μg/mL アミノフィリン点滴静注は使用量を適切に守る。しかし 2～5 歳の幼児では発熱時の使用は注意する。 *4 イソプロテレンール持続吸入療法：アスプールの 0.5% 2～5 mL、またはプロタノール-L[®] 10～25 mL + 生理食塩水 500mL、無効の場合や呼吸不全では増量も可(例えばアスプールの 0.5% を 10 mL + 生理食塩水 500 mL から開始)				

テオフィリン製剤があらかじめ内服投与されていない時のアミノフィリンの初期投与量、維持投与量は表 6 に示すとおりである。また、乳児に使用する場合の注意事項は表 7 に示す。

表 6 小児の喘息発作時のアミノフィリン投与量の目安

年齢（歳）	投与量	
	初期投与量 (mg/kg)	維持量 (mg/kg/h)
1 歳未満	3～4	0.4
1～2 歳未満	3～4	0.8
2～15	4～5	0.8
15～	4～5	0.6

（但し、あらかじめテオフィリン製剤が経口投与されていない場合の無熱時）

表 7 乳児喘息発作時のアミノフィリン注射薬使用に関する注意事項

- ・ 大発作や呼吸不全に際し、 β_2 刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合には、テオフィリン薬に関する十分な知識を持った医師により使用が考慮されることが推奨される
- ・ 熱性けいれんやてんかんなどのけいれん性疾患がある場合には原則として推奨されない
- ・ 発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する
- ・ 血中濃度 $10 \mu\text{g/mL}$ を目安に設定し、必要に応じて適宜、血中濃度をモニタリングする。
必要に応じて $15 \mu\text{g/mL}$ 程度を上限として投与量を調節する
- ・ テオフィリンクリアランスは発熱、ウイルス感染、食事内容、併用薬などにより低下し、血中濃度が上昇することがある

pMDI の 1 本の噴霧回数は下記の表 8 のようになっており、残量の確認は重要である。

表 8 定量噴霧式吸入薬一覧

短期時間作用型吸入 β_2 刺激薬

製品名	メーカー名	噴霧回数 (添付文書参照)
サルタノールインヘラー	GSK	約 200 回
メプチン エアー10 μ g	大塚製薬	約 100 回
メプチン キッドエアー5 μ g	大塚製薬	約 100 回
ベロテックエロゾル 100	日本ベーリンガーインゲルハイム	約 200 回
アイロミール	大日本住友製薬	約 200 回

吸入ステロイド薬

フルタイド 50 エアー	GSK	120 回
フルタイド 100 エアー	GSK	60 回
キューバール	大日本住友製薬, シェリング・プラウ	100 回

抗アレルギー薬

インタール エアロゾル A	アステラス製薬	約 200 回
---------------	---------	---------

Ⅱ 小児気管支喘息の長期管理における薬物療法

長期管理ではその重症度を正確に把握することが大前提である。

JPGL2005 の喘息重症度は表 9 のようになっている。

表 9 治療前の臨床症状に基づく喘息重症度

型	症状程度ならびに頻度
間欠型	・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・ときに呼吸困難を伴うこともあるが、β_2 刺激薬の頓用で短期間で症状は改善し、持続しない
軽症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/月以上、1 回/週未満 ・ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常生活が障害されることは少ない
中等症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/週以上。毎日持続しない ・ときに中・大発作となり日常生活が障害されることがある
重症持続型	・咳嗽、軽度喘鳴が、毎日持続する ・週に 1～2 回、中・大発作となり日常生活や睡眠が障害される
重症持続型 (難治・最重症)	・重症持続型に相当する治療を行っていても中等症持続型以上の症状が持続する ・しばしば夜間の中・大発作で時間外受診し、入退院を繰り返し、日常生活が制限される

最終的に重症度を判定するときには、以下に述べる治療ステップの 4 つの段階を加味して行なうことになっている (表 10)。これは例えば吸入ステロイドを $400 \mu\text{g}$ /日吸入していてほぼ症状がコントロールできていたケースを例にとって考えれば、この場合は本人も周囲も軽症と勘違いしてしまい日常生活管理や投薬プランがおろそかになり急性増悪を来すことがよくあるからである。このような症例はたとえほとんど症状がなくても「重症持続型」として取り扱うべきである。

表 10 現在の治療ステップを考慮した喘息重症度の判断

患者の症状・頻度	現在の治療ステップ			
	ステップ 1	ステップ 2	ステップ 3	ステップ 4
間欠型 ・年に数回、季節性に咳嗽、軽度喘鳴が出現する ・ときに呼吸困難を伴うこともあるが、 β_2 刺激薬 頓用で短期間で症状は改善し、持続しない	間欠型	軽度持続型	中等症持続型	重症持続型
軽症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/月以上、1 回/週末未満 ・ときに呼吸困難を伴うが、持続は短く、日常 生活が障害されることは少ない	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型	重症持続型
中等症持続型 ・咳嗽、軽度喘鳴が 1 回/週以上。毎日持続しない ・ときに中・大発作となり日常生活や睡眠が障害され ることがある	中等症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型 (難治・最重症)
重症持続型 1 ・咳嗽、軽度喘鳴が、毎日持続する ・週に 1～2 回、中・大発作となり日常生活や睡眠が 障害される	重症持続型	重症持続型	重症持続型	重症持続型 (難治・最重症)

1. 乳児（2 歳未満）の長期管理における薬物療法

乳児におけるプランは表 11 に示すようになっている。要は間欠型（ステップ 1）では対症療法、軽症持続型（ステップ 2）では DSCG (disodium cromoglycate) や LTRA (leukotriene receptor antagonist) を含む抗アレルギー薬、中等症持続型（ステップ 3）では吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid ICS) $100 \mu\text{g}/\text{日}$ 、重症持続型（ステップ 4）では ICS $150\sim 200 \mu\text{g}/\text{日}$ に LTRA と（または）DSCG を併用するのを基本とする。テオフィリン徐放製剤使用時の留意点は表 12 に示す。

表 11 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型 ^{*7}	ステップ 4 重症持続型 ^{*7}
基本治療	なし (発作の程度に応じた急性発作時治療を行う)	抗アレルギー薬 ^{*1}	吸入ステロイド薬 ^{*4} (100 μ g/日)	吸入ステロイド薬 ^{*4} (150～200 μ g/日) 以下の 1 つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG 吸入 ^{*3} (2～4 回/日)
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	DSCG 吸入 ^{*2, *3} 吸入ステロイド薬 ^{*4} (50 μ g/日)	以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG 吸入 ^{*3} (2～4 回/日) ・ β_2 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口 2 回/日) ^{*5} ・テオフィリン徐放製剤 (考慮) ^{*6} (血中濃度 5～10 μ g/mL)	β_2 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口 2 回/日) ^{*5} テオフィリン徐放製剤 (考慮) ^{*6} (血中濃度 5～10 μ g/mL)

^{*1} 経口抗アレルギー薬:ロイコトリエン受容体拮抗薬、ヒスタミン H1 拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬、化学伝達物質遊離抑制薬。吸入抗アレルギー薬:DSCG 吸入液。
^{*2} 経口抗アレルギー薬を使用している場合。
^{*3} 吸入液をネブライザーで吸入する。必要に応じて少量 (0.05～0.1mL) の β_2 刺激薬と一緒に吸入する。 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする
DSCG 吸入は現在の市販の液は等張液になっているので咳嗽誘発は少なくなっている。開始時は β_2 刺激薬 (ペネトリン[®] かメプテン[®]) を少量 0.05～0.1ml 混ぜて吸入した方がコンプライアンスはよい。安定すれば β_2 刺激薬は抜いていく。
^{*4} BDP-pMDI、FP-pMDI はマスク付き吸入補助具を用いて吸入する。
ICS はスプレー付きマスクを用いればフルタイドエア[®]、キュパール[®] が十分に使える。
2006 年中にはパルミコート吸入懸濁液が上市される予定なのでここに入ってくるが力価が違い使用量が BDP、FP とは異なる。使用する吸入機器はジェット式ネブライザーで用いる。メッシュ式ネブライザーの使用の可否は今後の検討が必要である。
^{*5} β_2 刺激薬 (貼付・経口) は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする。
 β_2 刺激薬の貼付薬は頻用されている。現在、長期使用における長期管理薬としての安全性は証明されていないので、長期間作用性吸入 β_2 刺激薬のサルメテロールにおける注意と同様、長期間使用する時は必ず抗炎症薬、特に ICS との併用で用いなければならない。
^{*6} 6 カ月未満の児は原則として対象とならない。適用を慎重にし、けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には、一時減量あるいは中止するかどうか、あらかじめ指導しておくことが望ましい。
^{*7} ステップ 3 以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うことが望ましい。ステップ 4 の治療で喘息のコントロールが不十分な患者の治療は原則として専門医が行う。

表 12 乳児喘息長期管理におけるテオフィリン徐放製剤の
定期内服の位置づけと留意点

-
- ・ 中等症持続型（ステップ3）以上の患者において考慮される追加治療の1つである
 - ・ 6カ月未満の児は原則としてテオフィリン徐放製剤による長期管理の対象とならない
 - ・ 6カ月以上でも、てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患を有する児には、原則として推奨されない
 - ・ けいれん性疾患の家族歴を有する児への投与は注意が必要である
 - ・ 発熱出現時には、一時減量あるいは中止するのかをあらかじめ指導しておくことが望ましい
 - ・ テオフィリン徐放製剤投与中は、テオフィリンクリアランスを抑制して血中濃度を上昇させる薬物（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）の併用には十分な注意が必要である
 - ・ けいれん閾値を下げる可能性が報告されている中枢神経系への移行性の高いヒスタミンH1拮抗作用を主とする抗アレルギー薬との併用は、乳児喘息においては注意が必要であるかもしれない
 - ・ 定期内服中の坐薬の使用は推奨できない
-

2. 幼児の長期管理の薬物治療

2～5歳の幼児の治療は表13に示す。

間欠型（ステップ1）では対症療法、軽症持続型（ステップ2）はDSCG、LTRAを含む抗アレルギー薬、またはICS 50～100 μ g/日、中等症持続型（ステップ3）ではICS 100～150 μ g/日、重症持続型ではICS 150～300 μ g/日にLTRA、DSCG、テオフィリン徐放製剤（SRT）、LABA（long acting β_2 agonist）のいずれか複数となる。

表13 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（幼児 2～5歳）

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	抗アレルギー薬 ^{*1,*5} あるいは 吸入ステロイド薬 (考慮) ^{*2} (50～100 μ g/日)	吸入ステロイド薬 ^{*2} (100～150 μ g/日)	吸入ステロイド薬 ^{*2,*4} (150～300 μ g/日) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ^{*5,*6} ・テオフィリン徐放製剤 ^{*3} ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ^{*7}
追加治療	抗アレルギー薬 ^{*1}	テオフィリン徐放製剤 ^{*3}	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG ^{*5,*6} ・テオフィリン徐放製剤 ^{*3} ・ β_2 刺激薬(就寝前貼付 あるいは経口2回/日) ^{*6} ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ^{*7}	

*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミンH1拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、

Th2 サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCGと経口抗アレルギー薬を含む。

*2 吸入ステロイド薬：力価はFP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいはBDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。

*3 テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。

*4 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。

*5 DSCG吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量(0.05～0.1mL)の β_2 刺激薬と一緒に吸入する。

*6 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。

*7 DPIが吸入できる児

幼児でも4、5歳になるとサルメテロール（セレベント 25[®]）のドライパウダー吸入(DPI)ができるので

用いてもよいが必ずICSとの併用が必要である。

3. 学童（6～15 歳）における長期管理の薬物療法

学童におけるプランは表 14 に示す。

幼児と変わるところはステップ 2 で ICS が抗アレルギー薬より上にきており、ステップ 3、4 で吸入 LABA が併用薬の上位に上がっているところが主な点である。

表 14 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（学童 6～15 歳）

	ステップ 1 間欠型	ステップ 2 軽症持続型	ステップ 3 中等症持続型	ステップ 4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬*2 (100 μ g/日) あるいは 抗アレルギー薬*1	吸入ステロイド薬*2 (100～200 μ g/日)	吸入ステロイド薬*2*3 (200～400 μ g/日) 以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作動型吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤	以下の 1 つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作動型吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬	経口ステロイド薬*3 (短時間・間欠考慮) 施設入院療法 (考慮)
*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン H1 拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2 サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCG と経口抗アレルギー薬を含む。 *2 吸入ステロイド薬：力価は FP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいは BDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。 *3 ステップ 4 の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行なう。				

参考資料一覧

- 参考資料 1 日本小児救急医学会の施設に対するいわゆる“テオフィリン関連痙攣”のアンケート調査
- 参考資料 2 副作用報告 200 例の内容分析（過去 10 年間、0～5 歳）
- 参考資料 3 痙攣症例評価のチェックリスト、遵守例 43 例の分析
- 参考資料 4 薬物血中濃度測定に関する国立病院機構下施設の状況（特にテオフィリン血中濃度測定）
- 参考資料 5 テオフィリン血中濃度簡易測定器『アキュメータ・テオフィリン』（体外診断用医薬品 血中テオフィリン濃度測定用）に関するもの
- 参考資料 6 国内の小児科入院施設における発作時のテオフィリン、ステロイド使用状況
- 参考資料 7 テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員へのアンケート調査（2005 年 夏）
- 参考資料 8 アミノフィリン製剤の各種ガイドラインにおける位置づけ
- 参考資料 9 テオフィリンの主な論文の EBM に関する評価一覧
- 参考資料 10 日本における抗喘息薬の売上高の推移
- 参考資料 11 テオドール DS・錠剤 月別物量推移
-DS100g 換算・（50mg、100mg、200mg 錠合算）1000 錠換算-
- 参考資料 12 World Wide Market XANTHINES 2004
- 参考資料 13 インフルエンザ脳症時の注意
- 参考資料 14 テオフィリン薬の適正使用のために
-小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 に基づいて-
（エーザイ）
- 参考資料 15 使用上の注意改訂のお知らせ
（日研化学、三菱ウェルファーマ）
- 参考資料 16 テオフィリン徐放製剤を小児に処方される先生方へ
（日研化学、三菱ウェルファーマ）
- 参考資料 17 テオフィリン徐放製剤（シロップ、ドライシロップの用法・用量
新旧対比表（2006 年 6 月 21 日承認）
- 参考資料 18 小児のテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連を明らかにする観察研究（試案）
- 参考資料 19 小児におけるテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関係を明らかにする企業報告（5,876 例）解析計画（試案）

参考資料 1

日本小児救急医学会の施設に対するいわゆる「テオフィリン関連痙攣」のアンケート調査

2005 年 8 月～9 月に日本救急医学会参加の 53 施設にアンケート調査を行った。地域は北海道 1、岩手 1、宮城 1、茨城 3、埼玉 3、千葉 3、東京 5、神奈川 4、長野 2、石川 1、愛知 1、滋賀 1、京都 1、大坂 4、兵庫 4、和歌山 1、岡山 2、広島 1、山口 2、徳島 1、福岡 5、佐賀 1、熊本 1、大分 1、沖縄 1 である。

回答は 27 施設/50 施設（回答率 54%）であった。

全体調査のアンケート調査項目と結果は表 1、個別の調査項目と結果は表 2 のようになっている。

表 1. いわゆる「テオフィリン関連けいれん」重積症例の調査－Ⅰ（全体調査）

（全ての設問に、2004. 4. 1～2005. 3. 31 の 1 年間でのご経験で御回答ください）

（1）貴施設における小児（15 歳以下）救急患者数（初期～三次含む）の概数を教えてください

①10,000 未満、②10,000～15,000、③15,000～20,000、④20,000 以上

【集計】①=12 ②=6 ③=5 ④=5

（2）児救急入院患者数の概数を教えてください

①500 未満、②500～1,000、③1,000～1,500、④1,500～2,000、⑤2,000 以上

【集計】①=7 ②=15 ③=3 ④=2 ⑤=1

（3）有熱性けいれん重積の症例の治療方針は

①ほとんど（～全例）入院精査している

②症例により異なるが入院が多い

③症例により異なるが入院は少なく、外来診療が主である ④ほとんどの症例は外来対応している

【集計】①=19 ②=5 ③=3 ④=1

（4）有熱性けいれん重積での精査入院症例の概数を教えてください（ ）例←概数でも結構です

【集計】926 例

（5）-1 貴施設での抗ヒスタミン剤に起因すると思われる痙攣は増加している印象はありますか

①多いにある、②少しある、③変わらない、④余り感じない、⑤全くない

【集計】①=0 ②=1 ③=5 ④=16 ⑤=6

（5）-2 同じくテオフィリン徐放製剤はどうですか

①多いにある、②少しある、③変わらない、④余り感じない、⑤全くない

【集計】①=0 ②=5 ③=4 ④=14 ⑤=4 ④, ⑤=1

（5）-3 同じくアミノフィリン静注はどうですか

①多いにある、②少しある、③変わらない、④余り感じない、⑤全くない

【集計】①=0 ②=2 ③=5 ④=16 ⑤=4 ④, ⑤=1

（6）貴施設における、乳幼児への抗ヒスタミン剤・テオフィリン徐放製剤などの使用は？

①原則として使用していない ②テオフィリン徐放製剤のみ使用を控えている

③抗ヒスタミン剤・抗アレルギー剤・テオフィリン徐放製剤を併用しないようにしている

④症例に応じては使用している

⑤とくに注意せず通常量を使用している（熱発時量を少なめにするなどの配慮はする）

【集計】①=2 ②=7 ③=0 ④=14 ⑤=5

(7) いわゆる「テオフィリン関連けいれん」を無くすために、地域の医師会や小児科医会に向けて

①使用しないよう啓発している ②何かの折に、話題にする程度 ③特に何もしていない

【集計】①=5 ②=12 ③=11

(8) 設問(4)の症例の中でいわゆる「テオフィリン関連けいれん」を、

①経験した → () 例 → 次ページの個別調査に御回答ください

②経験していない → ありがとうございます、本紙のみ御返送ください

【集計】①=7 (合計経験例数 29例) ②=21

表2. いわゆる「テオフィリン関連けいれん」重積症例の調査－Ⅱ（個別調査）

(1)性別 ①男児 ②女児

【集計】①=17 ②=12

(2)月齢 ①6ヶ月未満、②6～12ヶ月、③12～18ヶ月、④18～24ヶ月、⑤24～30ヶ月、⑥30～36ヶ月、⑦36～42ヶ月、⑧42～48ヶ月、⑨48ヶ月以上

【集計】①=1 ②=4 ③=7 ④=2 ⑤=6 ⑥=3 ⑦=1 ⑧=2 ⑨=3

(3)痙攣発症時の発熱度 ①38℃以下、②38～39℃、③39～40℃、④40℃以上

【集計】①=8 ②=8 ③=7 ④=6

(4)搬入時痙攣の持続 ①なし

②あり→a. 頓挫しやすかった、b. しにくかった、c. どちらともいえなかった

【集計】①=2 ② a=12 b=13 c=2

(5)痙攣の型 ①全般発作→a. GTC、b. 脱力発作、c. ミオクロニー、d. 欠神、e. 點頭

②部分発作→a. 単純部分発作、b. 複雑部分発作、c. 二次性全般化発作

③その他 ()

【集計】① a=23, b=0, c=0 d=0, e=0 ①=1

② a=0 b=3 c=1 ③=1 (群発けいれん)

(6)痙攣持続時間 ①30分未満、②30～60分、③60～120分、④120分以上

【集計】①=7 ②=8 ③=8 ④=5 未記入=1

(7)酸素投与 ①なし、②あり→a. マスク、b. アンビュー加圧、c. 挿管

【集計】①=4 ② a=6 b=3 c=16

(8)発熱の主要原因 ①上気道炎、②下気道感染症、③消化器疾患、④その他 ()

【集計】①=15 ②=4 ③=0 ④=4 ②④=1 未記入=5

(9)テオフィリン血中濃度 ①測定なし ②測定あり () $\mu\text{g/ml}$ (内服__時間後)

【集計】①=5 ②=23 未記入=1

② 時間の記載有り=5例

内服5時間後 7.9 μ g/ml / 4時間後 12.2 μ g/ml / 12時間後 13 μ g/ml / 6時間後 4.5 μ g/ml
翌朝 9.3 μ g/ml

② 時間の記載無し=18例

11.5 / 3.9 / 8 / 15.9 / 9.5 / 3.5 / 14 / 13 / 10 / 13.8 / 5.7 / 21.8 / 5.9 / 53.2 / 6.8 / 6.4 / 70 / 50

(10) テオフィリン服用量

① 7.5mg/kg/d 以下 ② 7.5~10.0mg/kg/d ③ 10~15mg/kg/d、④ 15mg/kg/d 以上

【集計】 ①=2 ②=8 ③=7 ④=5 不明=3 未記入=4

(11) テオフィリン服薬状況 (痙攣発作まで)

① 服薬3日以内、② 3~5日、③ 5~7日、④ 7~10日、⑤ 10~14日、⑥ 14日以上

【集計】 ①=10 ②=1 ③=3 ④=2 ⑤=0 ⑥=11 未記入=2

(12) テオフィリンは常時使用していた? ① はい ② 今回始めて使用した

【集計】 ①=17 ②=10 未記入=2

(13) 抗ヒスタミン剤の併用 ① なし ② あり→ () ③ 不明

【集計】 ①=9 ②=9 (ペリアクチン、ザジテン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、セレスタミン) ③=10 未記入=1

(14) 抗アレルギー剤の併用 ① なし ② あり→ () ③ 不明

【集計】 ①=12 ②=5 (オノン、ザジテン、シングレア) ③=10 未記入=2

(15) マクロライド剤の併用 ① なし ② あり→ () ③ 不明

【集計】 ①=20 ②=0 ③=8 未記入=1

(16) 本人の熱性痙攣の既往 ① なし ② あり→ () 回目 ③ 不明

【集計】 ①=22 ②=4 (1回目、3回目、4回目、不明) ③=1 未記入=2

(17) 熱性痙攣の家族歴 ① なし ② あり→ a. 父、b. 母、c. 同胞、③ 不明

【集計】 ①=22 ② a=2 a, b=1 c=1 ③=2 未記入=1

(18) 本人の基礎疾患の有無 ① なし ② あり→ () ③ 不明

【集計】 ①=26 ②=2 (成長発達障害、発語のおくれ) 未記入=1

(19) 本人の喘息・喘息性気管支炎の程度 ① 軽症、② 中等症、③ 重症、④ 判定不能

【集計】 ①=22 ②=4 ③=0 ④=1 未記入=1 カフェイン中毒=1

(20) 経過中の頭部CT検査 ① 未施行 ② 異常なし ③ 異常あり ()

【集計】 ①=2 ②=9 ③=18 (部分的脳浮腫、軽度脳浮腫、脳浮腫、脳葉単位の浮腫、広範囲な萎縮、両側前頭左頭頂、左側頭葉の低吸収域、右基底核の軟化、ヘルニア、脳死拡散強調画像で白質に高信号その後強い白質萎縮)

(21) 神経学的予後 ① なし、② あり→ a. 軽度、b. 中等度、c. 重度

【集計】 ①=13 ② a=2 b=6 c=7 d=1

(22) 症例を経験して以後、テオフィリンの使用を控えていますか?

① 控えていたし、周囲にも啓発していく

② その後は控えている→ a. 1歳未満、b. 2歳未満、c. 3歳未満、d. 4歳未満

③ 特に控えていない

【集計】 ①=24 ② a=0 b=2 c=2 ③=1 ④=1

主な結果を表1と図1-1, 1-2に示す。

表 1. 日本小児救急医学会傘下 50 施設におけるいわゆる
“テオフィリン関連痙攣”重積症例の調査
(2004 年 4 月～2005 年 3 月の 1 年間)

1. 回収数	28 施設 (56%)
2. これら施設における小児救急患者数 同・入院数	372,500 例 23,250 例
3. 有熱性痙攣重積による精査入院例数	926 例
4. いわゆる“テオフィリン関連痙攣”の経験	7 施設 (25%)
5. その症例数 (1 例:2 施設、2 例:4 施設、19 例:1 施設)	1～19 例、計 29 例

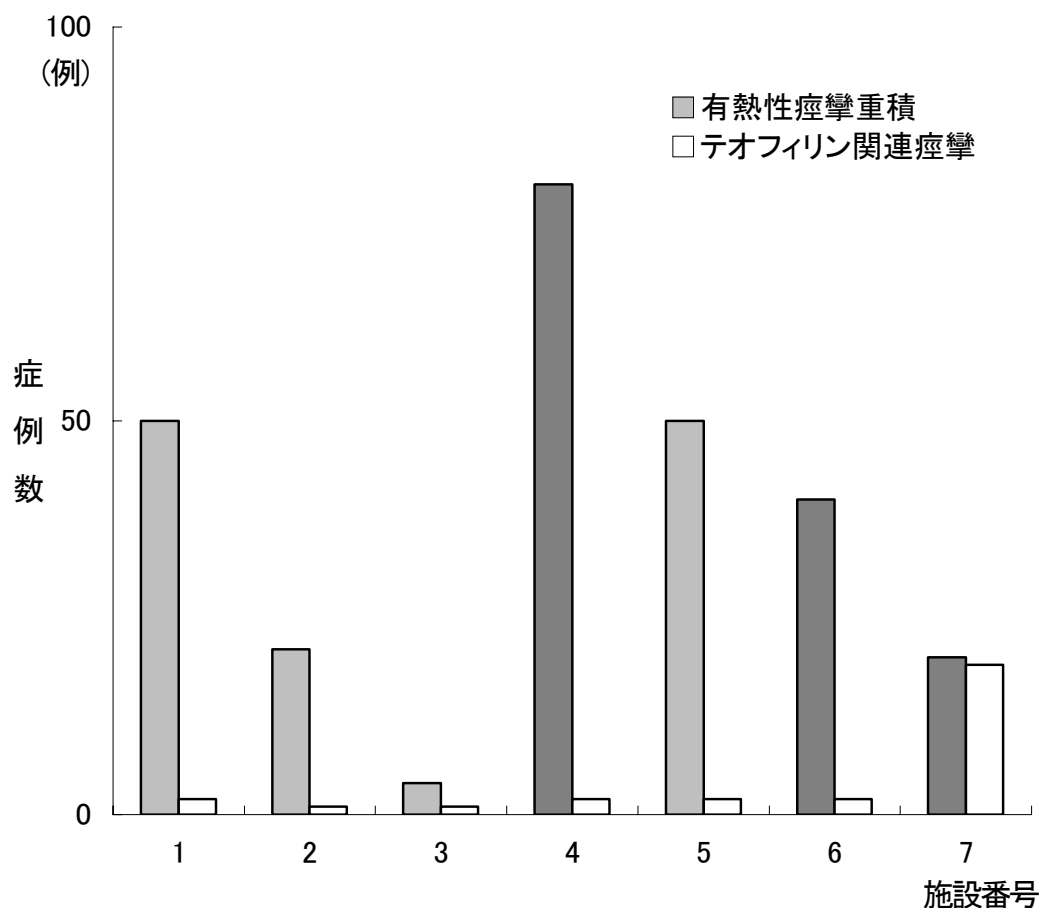


図 1-1. いわゆる“テオフィリン関連痙攣”を経験した 7 施設における
有熱性痙攣重積入院症例数 (265 例) と“テオフィリン関連痙攣”症例数 (n=29)
回答施設数 28 施設
(日本小児救急医学会・市川光太郎)

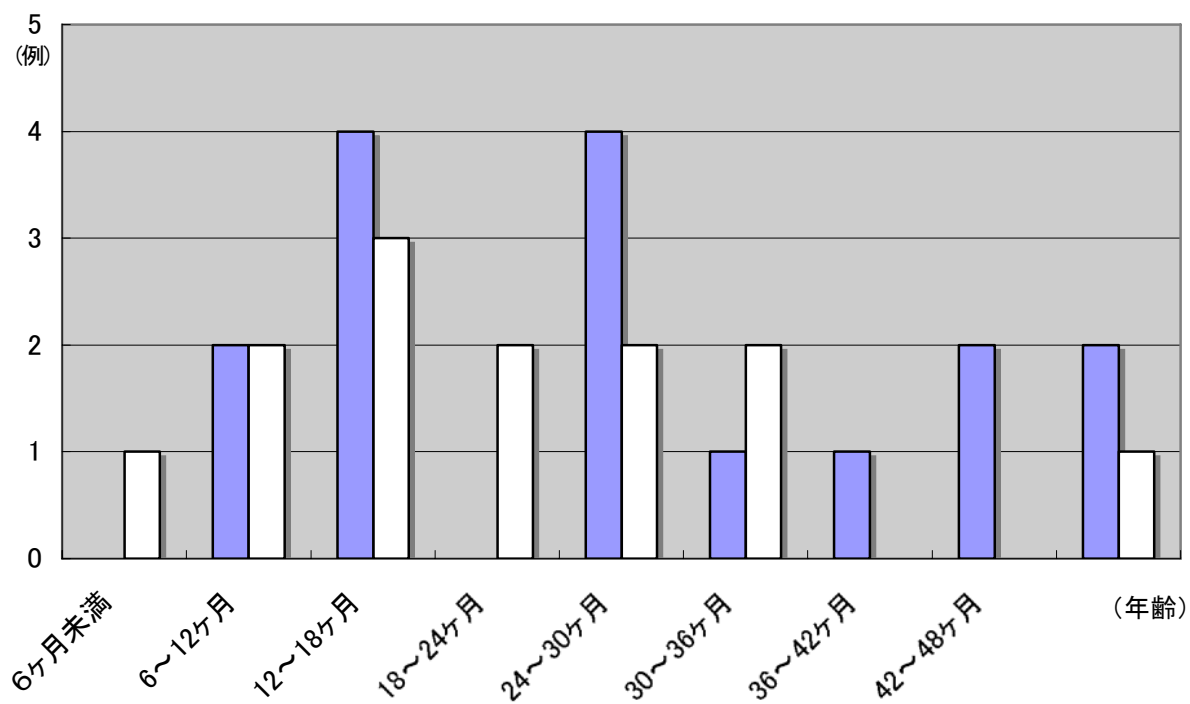
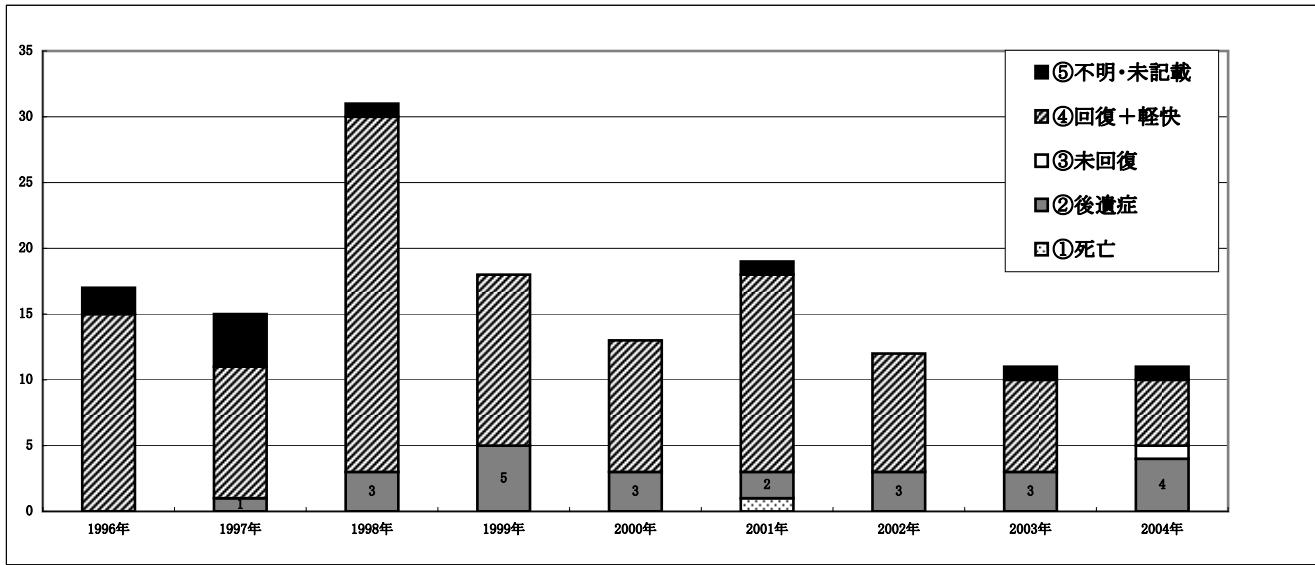


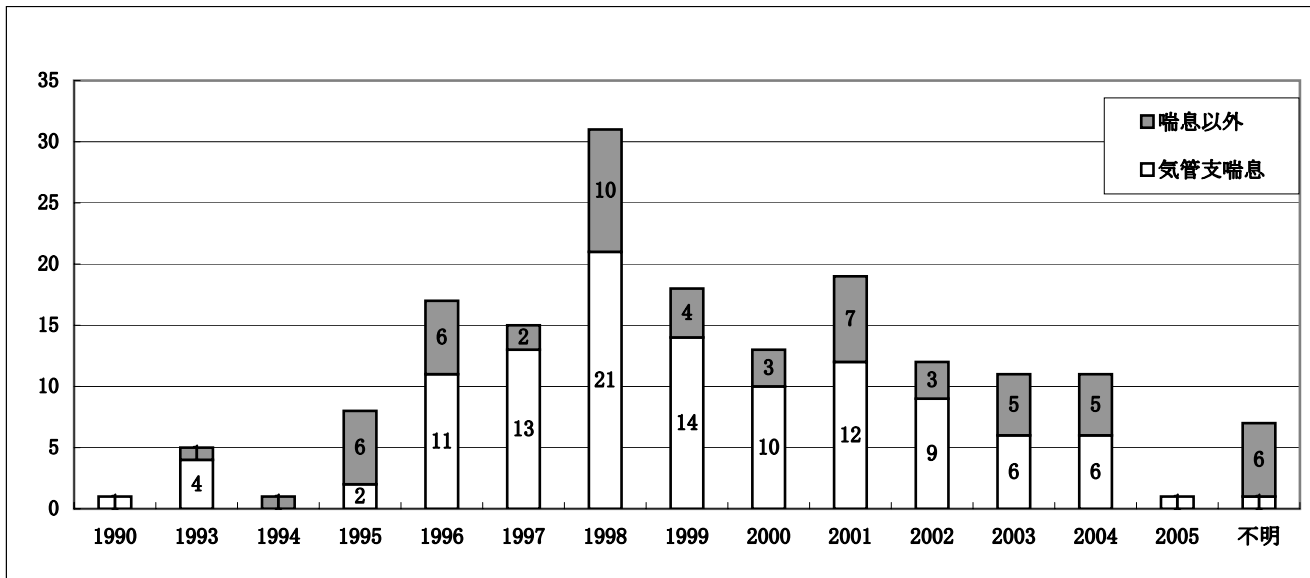
図1-2. いわゆる”テオフィリン関連けいれん”の年齢別神経学的予後

■ 後遺症あり □ 後遺症なし
 n=16 n=13

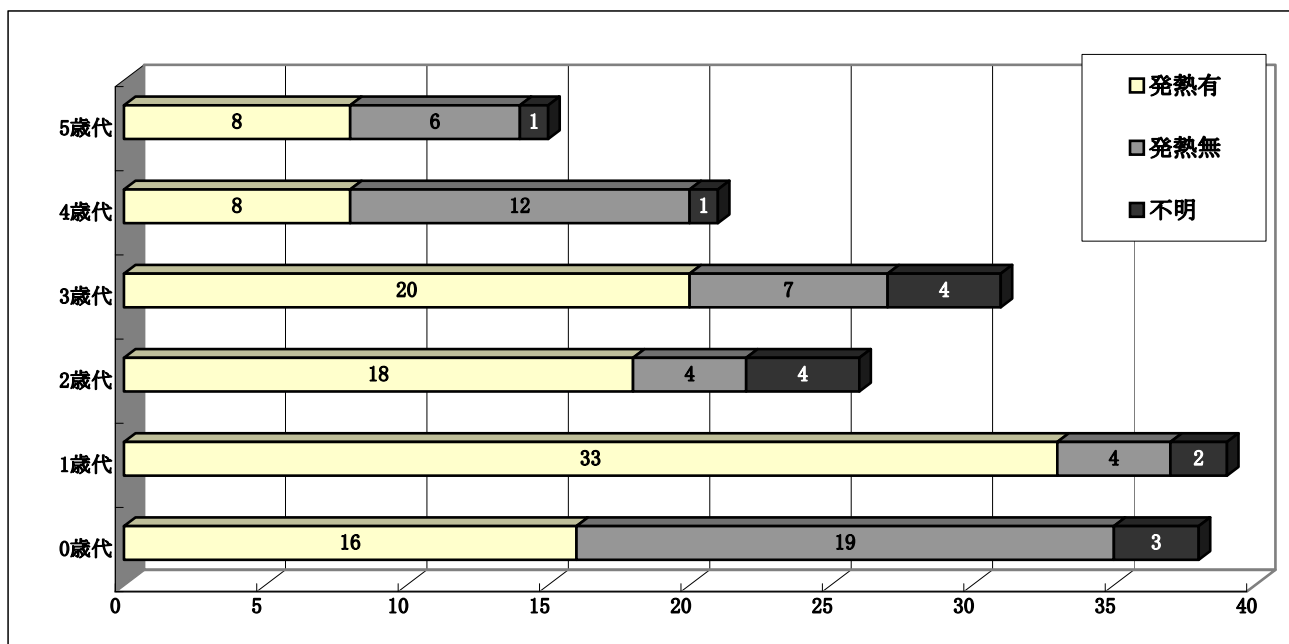
参考資料2 テオフィリン製剤の過去10年200例の0～5歳児の報告症例の分析



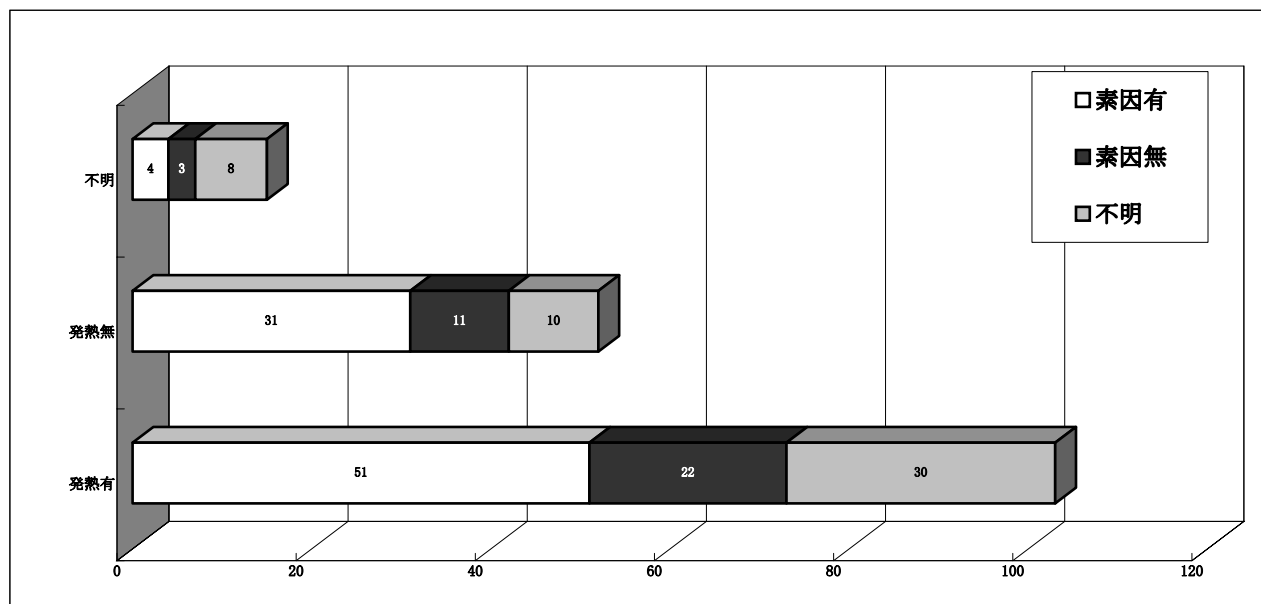
SRTドライシロップ、シロップによる副作用の発現年別転帰



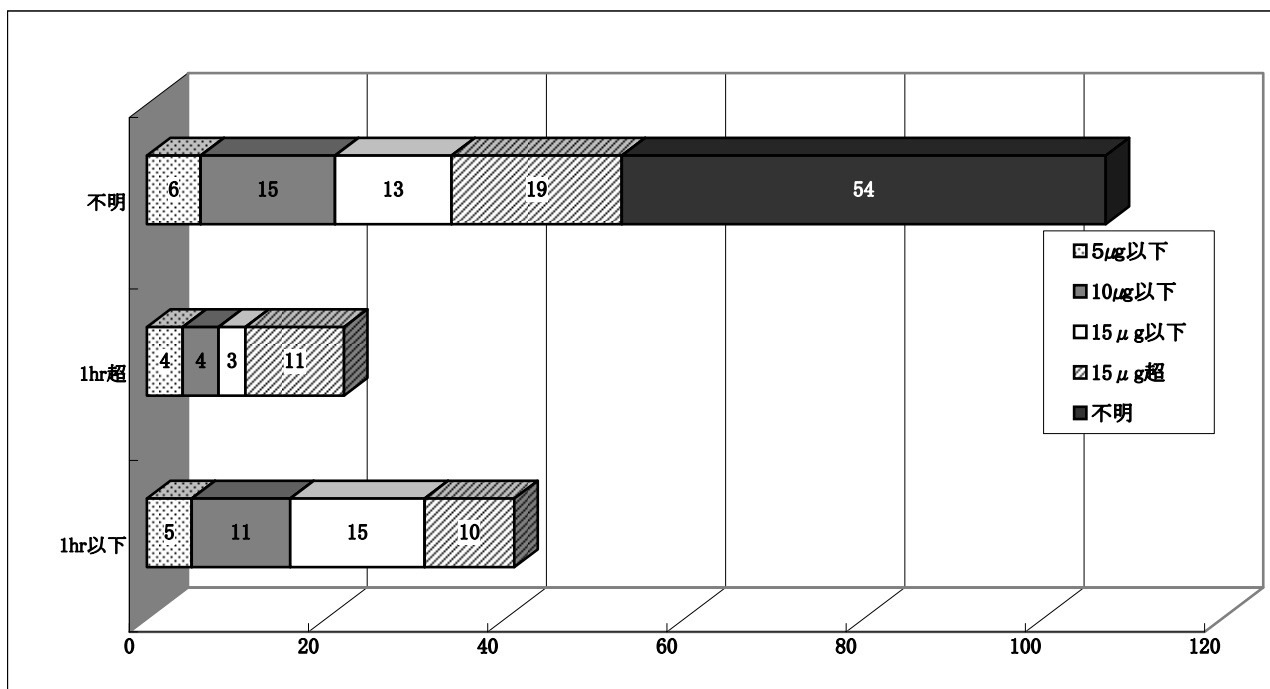
SRT(DS, S)による副作用の発現年別の使用理由



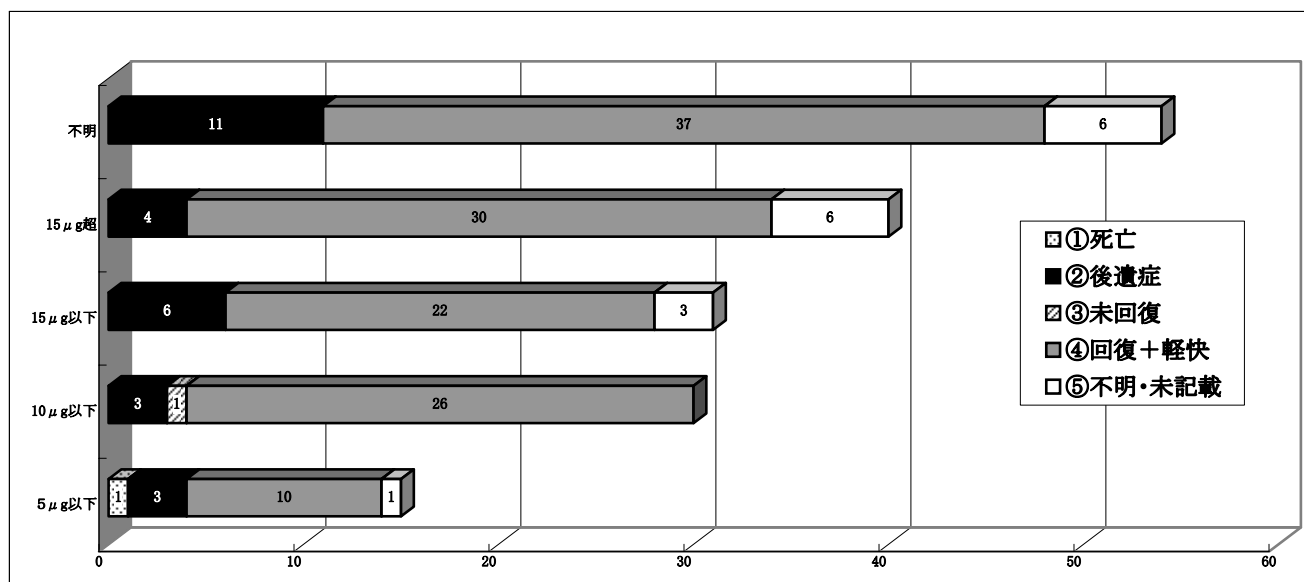
SRT(DS, S)による副作用の年齢別の発熱の有無分布



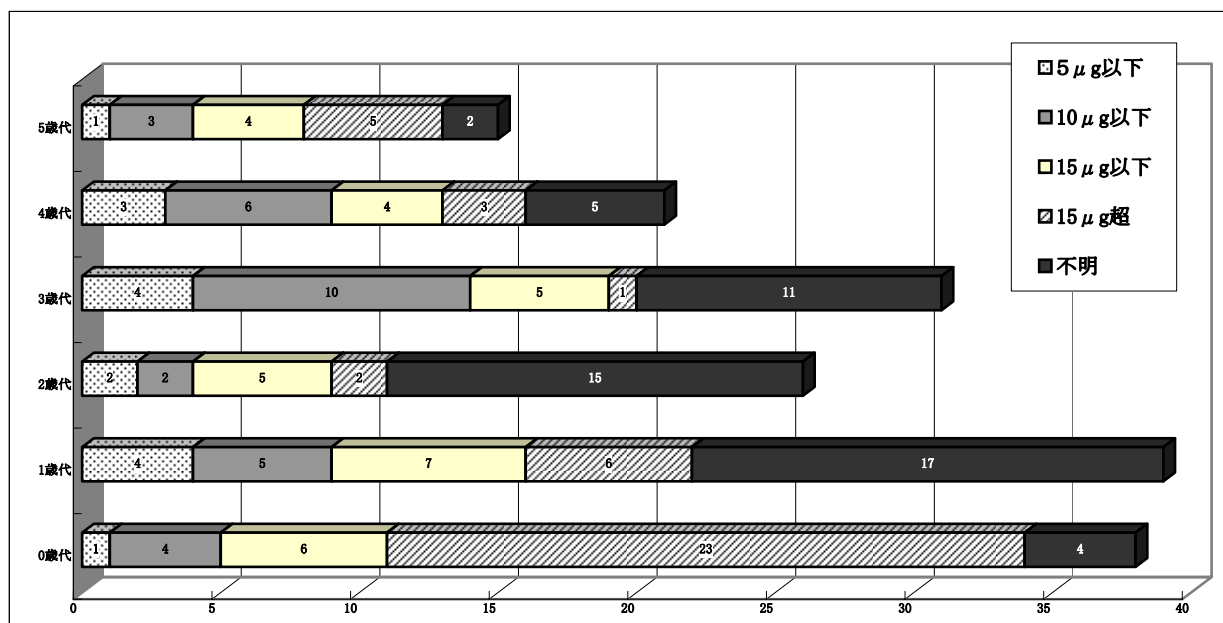
SRT(DS, S)による副作用報告のうち痙攣報告症例の発熱の有無別神経学的素因の有無分布



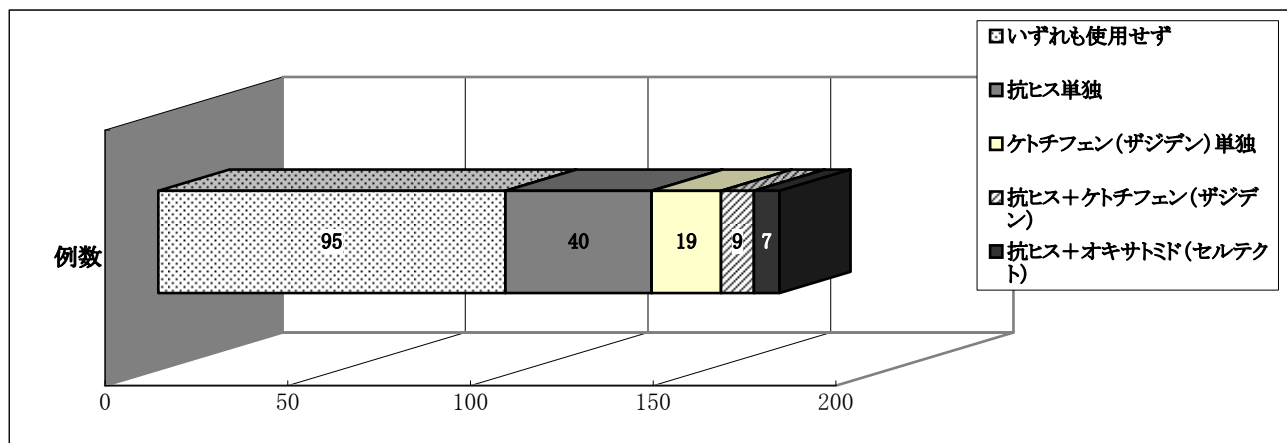
痙攣発現後の採血時間別の血中濃度分布 (SRTのDS, S服用例)



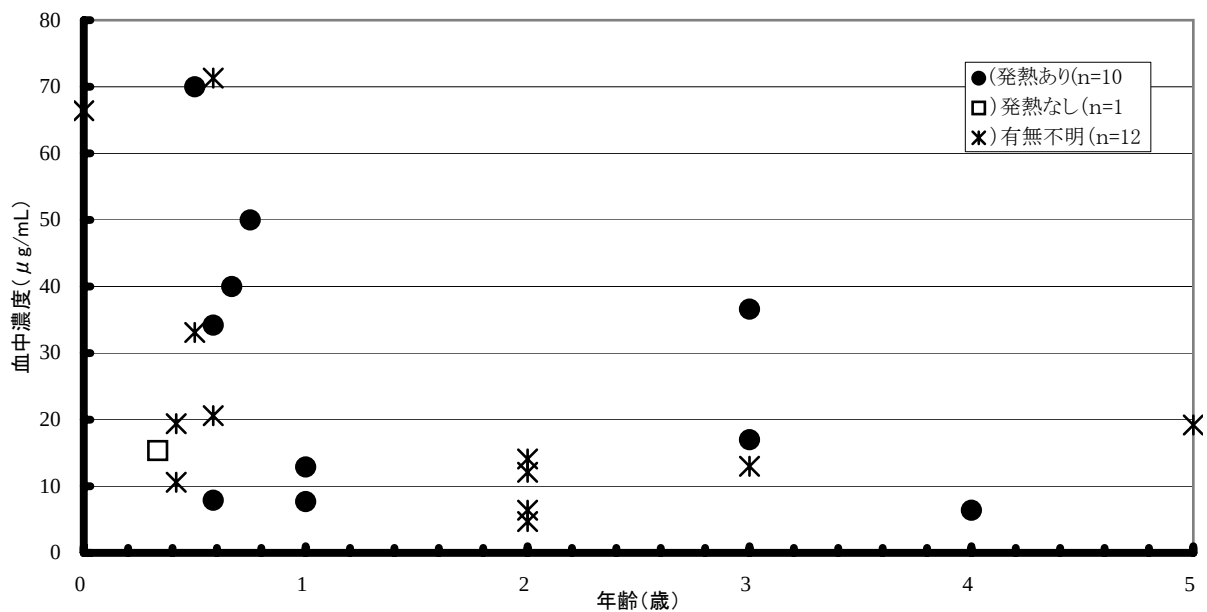
痙攣発作後の血中濃度別転帰 (SRTのDS, S服用例)



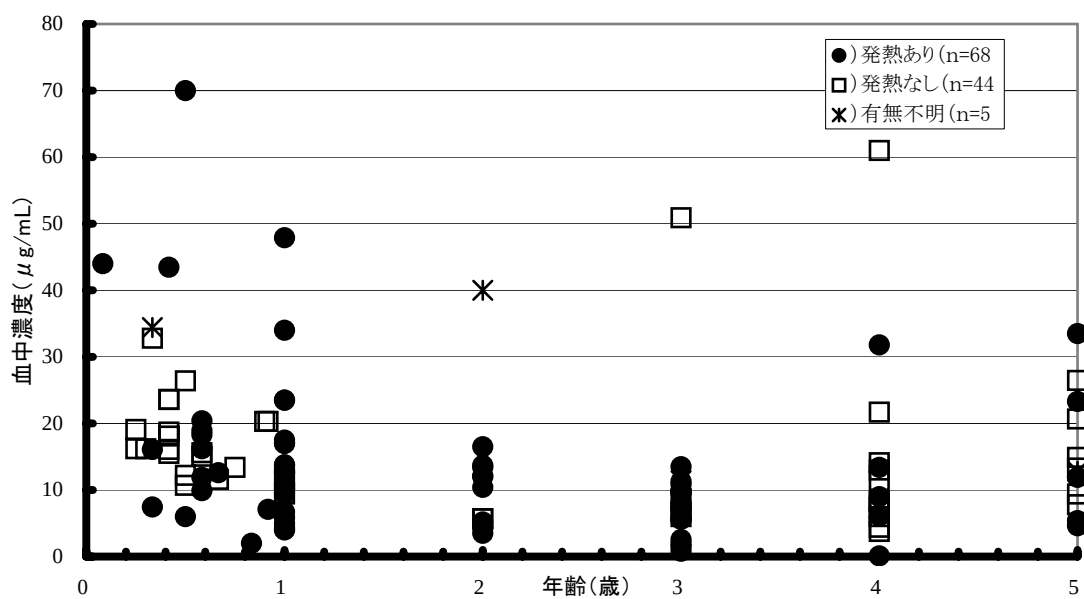
年齢別の痙攣発作後の血中濃度分布 (SRTのDS, S服用例)



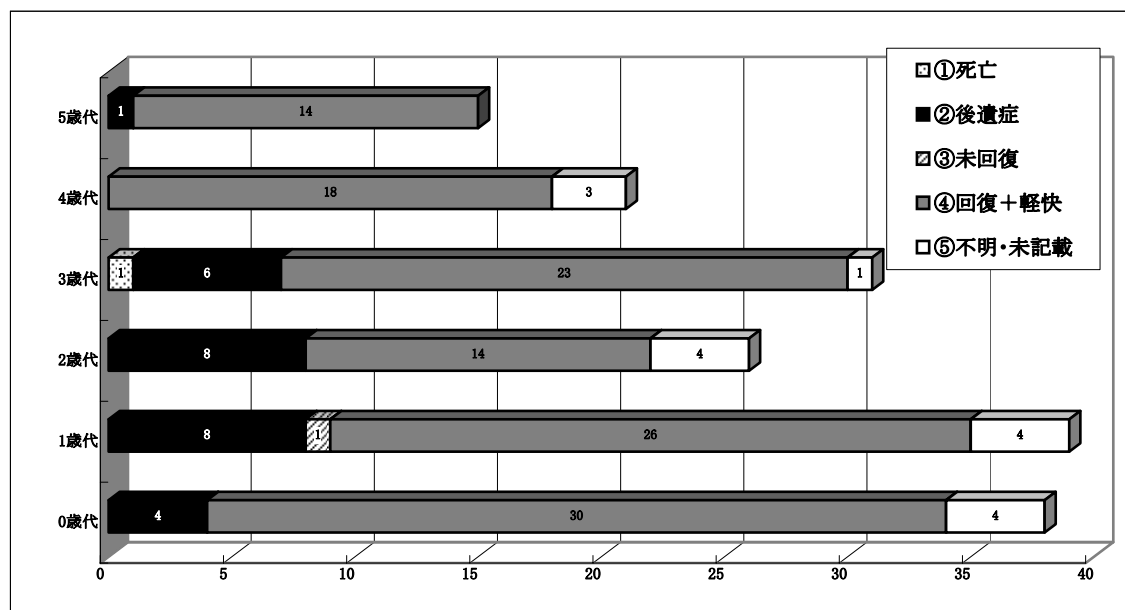
痙攣報告症例の抗ヒスタミン薬の使用状況 (SRTのDS, S服用例)



アミノフィリン注射による副作用症例の年齢別血中濃度と発熱の関係
(10年間 30例)

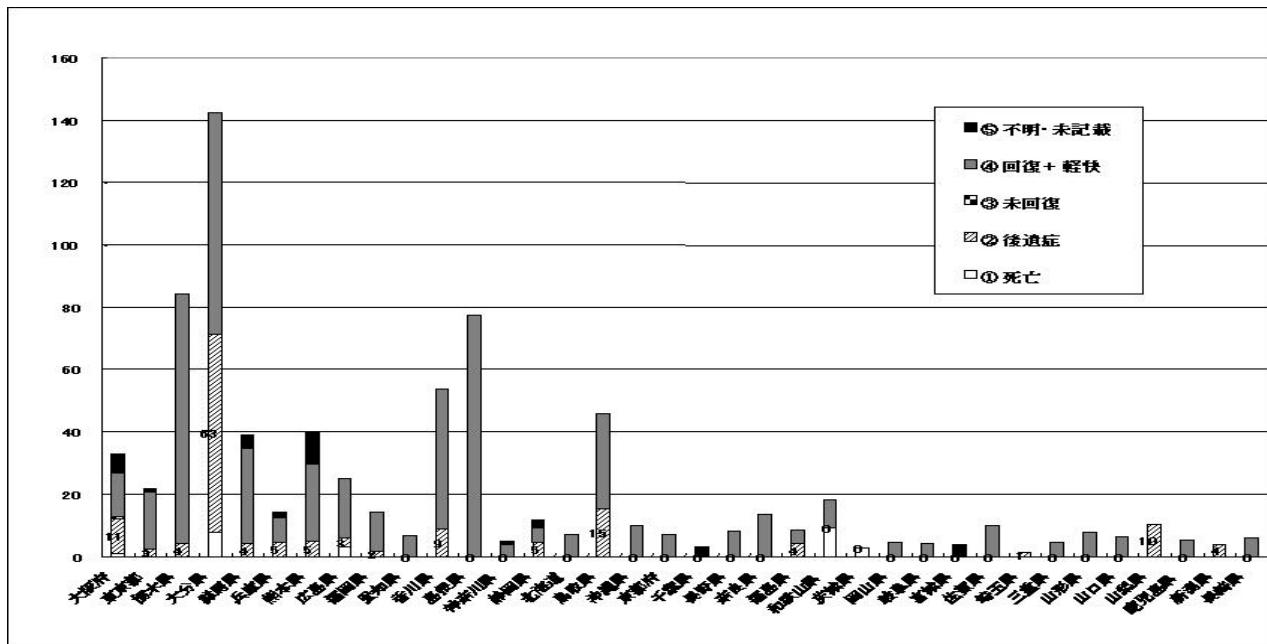


テオフィリン徐放製剤による副作用症例の年齢別血中濃度と発熱の関係
(10年間 n=170)



テオフィリン徐放製剤(DS,S)による副作用の年齢別転帰

テオフィリン徐放製剤(DS,S)、アミノフィリン注射による副作用の都道府県別の報告数と転帰



テオフィリン徐放製剤(DS,S)、アミノフィリン注射による副作用の都道府県別の報告数と転帰(4歳以下人口比率で補正)

参考資料 3

テオフィリン徐放製剤服用中の痙攣症例 170 例のチェックリスト、およびその中の喘息治療管理ガイドラインにおけるテオフィリン使用法を遵守していたと考えられる 43 症例の分析

この 43 症例は男：28 例、女：15 例、年齢は 0 歳児：6 例、1 歳児：9 例、2 歳児：7 例、3 歳児：12 例、4 歳児：7 例、5 歳児：2 例である。

小児アレルギー科医 2 名によるこの 43 例の痙攣とテオフィリンとの関係を検討したものでは、関連なさそう：21 例、関連ありそう：5 例、不明または判定不能：17 例であった。

同じく小児神経科医 2 名による検討では、関連なさそう：10 例、関連ありそう：23 例、不明または判定不能：10 例であった。

小児アレルギー科医が「関連ありそう」とした 5 例中 4 例は小児神経科医も同様の判断をし、小児アレルギー科医が「関連なさそう」とした 21 例中、12 例を小児神経科医は「関連ありそう」と判定していた。

判定がこのように小児アレルギー科医と小児神経科医でかなり異なった理由は、

- ・小児アレルギー科医の考えとしては、患者背景、薬剤使用状況が十分に把握できていないことと、併用薬（とくに抗ヒスタミン薬）と熱性けいれんの理解の仕方が異なることが大きかったためと考えている。今後はデータの揃った症例での検討比較が必要である。
- ・小児神経科医の考えとしては、小児神経科医では血中濃度の絶対値ではなくテオフィリン服薬自体を痙攣閾値を低下させうる関連要素にしている（まさしくテオフィリン関連けいれん）のに対し、小児アレルギー科医では血中濃度の絶対値（例えば $20\mu\text{ / ml}$ 以下では副作用はおきにくいという）そのものを基準に考えて判定したせいであろう。この問題はまさしく今まで副作用の出ないとされていたテオフィリンの有効濃度域で痙攣発作を惹起させうるかどうかという本研究課題そのものであるので今後の前向き・対照研究の実施結果が待たれる。

このように両分野の意見はデータ解釈にしても異なっている。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載 原疾患名	医師記載 副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day) 投与量	発熱の有無 (37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロン)	①気管支喘息 ②喘息以外	?判定不能 ×不遵守 ○遵守		関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
S-001	女	5		気管支喘息	痙攣	12.8	注射後3.5時間 内服後2.5時間	13.7	不明	注→内1時間	7.1	①	×	てんかんの家族歴あり。 過量 。アセトアミノフェンを併用しており、発熱による血中濃度上昇も考えられる。(ザジテン併用)	○				ザジテンの併用あるも、アミノフィリンの静注追加による過量により誘発された可能性。
S-002	男	1		気管支喘息	熱性痙攣、意識喪失	17	不明	140(体重不明)	有			①	×	過量 。高熱。エリスロマイシン、ケトチフェン併用。	○				ケトチフェン併用の問題はああるも、発作型より関連あり。
S-003	男	1		喘息性気管支炎	痙攣、意識障害	不明(治療域以下)	不明	11.4	不明			②	○	半身性けいれん。てんかんととの区別がつかない。	○				無熱性。他剤使用なく確実。
S-004	女	0	3	喘息様気管支炎	痙攣	16.2	4時間(8時間で1日量服用)	10.9	無			②	×	3ヵ月児への投与。過量。発熱。	○				血中濃度が高い。
S-005	女	0	11	気管支喘息	痙攣、嘔吐	20.3	6h	16.9	無			①	×	過量。	○				発熱なし。他剤使用なし。血中濃度が高い。
S-006	男	2		気管支喘息	痙攣	5.7	不明	12.8	無			①	○	熱性けいれんの既往あり。無熱性で、てんかんの初発の可能性。体の震えはホクナリン。ペリアクチン併用。テオフィリンの関与は不明。				○	40℃の発熱時痙攣の既往。精神運動発達遅延あり。ペリアクチンの併用。
S-007	男	3		気管支喘息	けいれん	9.6	痙攣寛解後	15	有			①	×	過量。高熱。熱性けいれんの既往があるのに、エリスロシン併用。	○				フェノバル投与にもかかわらず痙攣あり。
S-008	男	1		喘息性気管支炎	痙攣重積状態	23.5	内服後6時間	不明	有			②	×	過量。熱性けいれんの既往あり。		○			情報は少ないが(血中濃度が高く)疑いあり。
S-009	女	0	8	急性脳症	脳症(全身けいれん)	不明	不明	17.8	有			②	×	過量。高熱。(アリメジン併用)		○			発熱、抗ヒ剤の併用。
S-010	不明	2		不明	けいれん	不明	不明	不明(10倍量)	不明			②	×	過量 (処方ミスにより10倍量投与)。	○				10倍量投与、中毒と思われる。
DS-001	女	0	3	気管支喘息	痙攣発作、多呼吸	19.1	痙攣時	26.7	無			①	×	3ヵ月児への投与。過量。	○				
DS-002	男	2		気管支喘息	痙攣	不明	不明	14	無			①	×	てんかん(素因)。過量。ペリアクチン併用。				○	脳波異常(てんかん)あり、ペリアクチンの併用あり。
DS-003	男	1		肺炎	痙攣	34	5.5h	22.2	有	内十注不明	5.6	②	×	過量 。医療事故。	○				テオフィリン服用後に発熱。重積あり。
DS-004	男	0	7	喘息性気管支炎	痙攣、嘔吐	18.93	1h	14.0	有	注→内不明	15.7	②	×	過量(中毒量) 。訴訟もの。(クレ・ママレット併用)	○				副作用症例票には発熱の記載なし(※企業調査票に発現日の体温37.9℃の記載あり)。重積あり。
DS-005	男	0	5	大脳形成不全	痙攣発作、無呼吸、チアノーゼ	15.5	痙攣時	15.0→20.0に増量	無			②	×	5ヵ月児への投与。ベースに脳性麻痺。 過量 。		○			発熱なしで、3回起こしている。しかし、最初からepiがあるので疑い。
DS-006	女	0	6	喘息性気管支炎	痙攣発作	不明	不明	10.3	無			②	○	てんかんの可能性。発熱の可能性あり。(ペリアクチン併用)因果関係不明。		○			ペリアクチンの併用あり、疑い。
DS-007	女	4		下気道炎	急性脳症	0.1	翌日	12.1	有			②	○	関連なし 。他疾患。(ペリアクチン併用)		○			ペリアクチンの併用あり、疑い。副作用症例票には発熱の記載なし(※企業調査票に発現日の体温38.0℃の記載あり)。
DS-008	女	4		気管支喘息	痙攣	7.3	痙攣時	16.0	無			①	×	過量。 可能性あり 。	○				発熱なし。重積あり。フェノバルしか効いていない。
DS-009	男	1		気管支喘息	痙攣、呼吸抑制	4	痙攣時	12.3	有			①	○	可能性あり 。発熱。		○			発熱あり。熱誠痙攣の既往あり。2回起こっており、2回目は挿管、疑いあり。
DS-010	女	0	9	喘息様気管支炎	痙攣、無呼吸	13.4	3h	9.5	無			②	○	可能性あり 。	○				発熱なし。重積あり。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載 原疾患名	医師記載 副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day) 投与量	発熱の有無 (37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量 (ブロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外	？判定不能 ×不遵守 ○遵守		関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-011	男	0	7	喘息性気管支炎	痙攣、無呼吸	15.07	4h	19.8	無			②	×	過量。感染合併・セファメジン併用⇒発熱の可能性あり。 (ザジテン、ペリアクチン併用)		○			テオフィリンは過量、重積あるも、ペリアクチン、ザジテンの併用あり、疑い。
DS-012	女	0	8	気管支喘息	痙攣	12.6	1h	13.6	有			①	×	過量。発熱。感染(セフゾン)。		○			発熱あり。重積なし。
DS-013	男	2		気管支喘息	痙攣	不明	不明	不明	無			①	？	投与量、血中濃度が不明のため遵守状況判定不能。 因果関係判定不能(情報不足)。		○			重積あり。
DS-014	男	0	7	喘息様気管支炎	痙攣	20.4	痙攣時	12.3	有			②	×	過量。ペリアクチン併用。		○			無熱性の痙攣(※経過欄に体温36.5℃の記載。但し、企業調査票に発現日の体温38.0℃の記載あり)。ペリアクチンの併用あり。
DS-015	男	1		気管支喘息	痙攣重積症	10.1	痙攣時	15.0	有			①	×	過量。発熱。エリスロシン、ペリアクチン併用。		○			痙攣重症化も、ペリアクチンの併用あり、疑い。
DS-016	男	1		気管支喘息	熱性痙攣	4.98	2h	12	有			①	○	熱性けいれん。関連なし。 (ボラミン、ザジテン併用)			○		熱性痙攣の既往あり。ザジテンの併用あり。
DS-017	男	4		気管支喘息	けいれん発作	8.3(1回目)	痙攣時	17.7	無			①	×	再投与再発。1回目は過量、可能性あり。 その後も使用。薬剤なしで脳波異常⇒てんかん。可能性なし。	○				テオフィリン単剤で発現。
DS-018	女	1		喘息	けいれん	13.7	痙攣時	17.9	有	内→注不明	2.7	①	×	過量。発熱。ペリアクチン併用。内服のみに戻しているため、関連性は低い。			○		発熱。ペリアクチン併用。
DS-019	男	3		気管支喘息	熱性けいれん	1.5	痙攣時	16.1	有			①	×	血中濃度低いためノンコンプライアンスの可能性あり。 発熱。関連なし。		○			重積している。
DS-020	女	4		気管支喘息	けいれん	不明	不明	19.2	有			①	×	過量。発熱。セルテクト(アタラックス)併用。				○	セルテクト、アタラックス併用のため判定不能。
DS-021	男	1		気管支喘息	急性脳症	11	40min	17.3	有	内→注不明	0.82mg/kg/hr	①	×	過量。発熱。エリスロマイシン併用。 可能性あり。(ニボラジン併用)				○	重積、挿管しておりテオフィリンの関与ありと思われるが、ニボラジン併用、40℃の発熱あり判定不能。
DS-022	女	0	4	喘息様気管支炎	けいれん	7.45	痙攣時	不明	有			②	？	4ヵ月児への使用。 投与量、投与期間が不明のため遵守状況の判定不能。発熱。エリスロシン併用。中毒も含めて可能性あり。		○			発熱あり。単剤(抗ヒ剤なし)、重積あり。
DS-023	男	0	6	喘息様気管支炎	けいれん	12.2	痙攣時	15	無			②	×	過量。エリスロシン併用。発熱なし。	○				
DS-024	男	3		気管支喘息	てんかん発作	不明	RTC時10.4	18.7	無			①	×	過量。てんかん発作。 関連なし。(ザジテン併用)				○	ザジテンの併用あり。
DS-025	男	2		気管支喘息	てんかん	不明	不明	15.4	有			①	×	過量。発熱。てんかん。 関連なし。(アタラックスPの併用)				○	発熱、アタラックスPの併用あり。
DS-026	女	1		気管支喘息	熱性痙攣	不明	不明	17.4	有			①	×	セフゾン併用、発熱あり。熱性痙攣か？ 過量。				○	
DS-027	女	3		気管支喘息	けいれん	5.6	14h	不明	有			①	？	投与量、投与期間不明遵守状況判定不能。 三つ子で他の二人に熱性けいれん歴あり⇒発熱あり、熱性けいれん。				○	重積にテオフィリンが関与した可能性は考えられる。
DS-028	男	1		気管支喘息	熱性けいれん	不明	不明	13.9	有			①	×	過量。熱性けいれん。			○		

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN.	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロン)	①気管支喘息 ②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-029	男	0	4	気管支喘息	けいれん	16.1	24h	16.9	有	内→注射不明	不明	①	×	4ヵ月児への投与。過量。発熱。				○	情報不足。発熱あり。
DS-030	女	5		気管支喘息	けいれん発作	9.4	5h	25	無			①	×	過量。誤って1日3回服用。ペリアクチン併用。		○			1.5倍量の投与もペリアクチンの併用あり。
DS-031	男	0	1	気管支喘息	全身性間代性けいれん	44	入院時	26.3	有			②	×	1ヵ月児への投与。過量(中毒量)。クラリシッド併用。	○				1ヵ月児に使用することが問題、ペリアクチンでも使用することはない。
DS-032	男	2		気管支喘息	熱性けいれん	5.2(3回目)	1h	11.1	有			①	○	再投与再発。熱性けいれんの可能性あるも区別不明。因果関係ないとは言えない。(セルテクト併用)				○	発熱あり、セルテクトの併用を含めて使用薬剤が多すぎて判定できない。
DS-033	男	4		喘息	けいれん	9.1	テオフィリン中止後	9.4	有			①	○	インフルエンザによる発熱⇒熱性けいれん。ザジテン併用。				○	ケトチフェンの併用あり。
DS-034	男	2		急性肺炎	テオフィリン関連けいれん	12.1	痙攣時	11.9	有			①	○	熱性けいれんと考えられる。				○	ケトチフェンの併用あり。発熱あり。
DS-035	女	0	6	喘息様気管支炎	けいれん重積	10.7	痙攣時	不明	無			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。因果関係:疑わしい。		○			単剤。重積あり。部分発作である。
DS-036	女	0	5	喘息性気管支炎	痙攣、頻脈、高血糖、低K血症	23.6	2h	9.3	無			②	×	5ヵ月児への使用。過量。アルビナ坐剤併用。(アリメジン併用)	○				テオドール、アルビナ併用。発熱なし、重積あり、レスピレーター管理を要する。
DS-037	男	1		喘息性気管支炎	痙攣重積	4.06	痙攣時	11	有			①	○	インフルエンザ関与。(アタラックスP併用)				○	発熱あり、アタラックスPの併用あり。
DS-038	女	3		気管支喘息	テオフィリン関連けいれん	9.8	痙攣時	不明(430mg)	有			①	×	過量。インフルエンザ感染。発熱。(セルテクト、ペリアクチン併用)				○	セルテクト、ペリアクチン併用のため判定不能。
DS-039	男	1		気管支喘息	テオフィリン関連痙攣	不明	RTC時4.6	不明(180mg)	有			①	×	過量。インフルエンザ感染による痙攣。ペリアクチン併用。				○	発熱あり、ペリアクチンの併用あり。
DS-040	女	5		気管支喘息	けいれん重積	4	7h	5	有			①	?	テオフィリン、ネオフィリンM投与期間不明のため遵守状況判定不能。因果関係不明。専門家(小児神経)による評価が必要。	○				(肺炎併発は痙攣発現後)発熱なし。他剤(抗ヒ剤)なし、重積あり、挿管。
DS-041	男	5		喘息	けいれん	7.8	1h	不明	無			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。可能性は低いと考えられるが因果関係不明。(ザジテン併用)				○	ザジテンの併用あり。
DS-042	女	3		てんかん	けいれん	不明	不明	15.4	無			②	×	過量。てんかん(抗てんかん剤服用中の患者)。関連なし。(セルテクト併用)				○	てんかんのコントロール状況不明のため判定不能。
DS-043	男	4		てんかんの疑い	けいれん	8.2	痙攣時	7.6	無			②	○	基礎疾患のてんかんの疑い。	○				他剤なし。テオフィリン投与翌々日の発現で、重積化している。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-044	男	2		気管支喘息	右半身痙攣	不明	不明	不明(140mg)	有	内服中止後、喘息発作を抑えるため注射	0.5mg/kg/hr	①	○	発熱。 関連なし。		○			発熱あるも、重積あり、左右差あり。
DS-045	女	3		気管支喘息	けいれん、意識障害	不明	不明	12	有			①	○	熱性けいれんの既往。 てんかん疑い⇒関連なし。				○	痙攣に関する情報が不明のため、判定不能。
DS-046	女	3		気管支喘息	てんかん発作	不明	RTC時9	17.5	有			①	×	熱性けいれんの既往。 合併症のてんかん。過量。発			○		基礎疾患による。
DS-047	男	2		気管支喘息	意識障害	不明	不明	12.7	無			①	×	(ザジテン併用) 因果関係不明。				○	情報不足。ザジテンの併用あり。
DS-048	女	2		気管支喘息	発熱時痙攣	不明	不明	13.9	有			①	×	インフルエンザに伴う熱性けいれん。			○		
DS-049	女	0	11	気管支喘息	良性乳児けいれん	不明	不明	11	無			①	○	良性乳児けいれん。 関連なし。(ポララミン併用)			○		その後のテオドール服用時に痙攣の発現なし。ポララミンの併用あり。
DS-050	男	1		気管支喘息	熱性けいれん	不明	不明	14	有			①	×	過量。熱性けいれん或いはてんかんの可能性。 (テルギン、ペリアクチン併用)			○		テルギン、ペリアクチンの併用。発熱あり。
DS-051	男	3		気管支喘息	熱性けいれん	不明	不明	不明(160mg)	有			①	○	熱性けいれん。 (ザジテン併用)			○		熱誠痙攣、ザジテンの併用。
DS-052	男	2		気管支喘息	熱性痙攣	不明	不明	8.9	有			①	○	熱性けいれん>>テオフィリン。 発熱。ザジテン、ペリアクチン、テルギン併用。			○		40℃の発熱+抗ヒ剤3剤の併用>>テオフィリン。
DS-053	女	0	7	気管支喘息	けいれん重積症	16.2	痙攣時	10	有			①	×	アルビナの併用⇒誤用により、血中濃度上昇。 ペリアクチン併用。		○			ペリアクチン併用してるが、発熱の程度が低く、疑いあり。
DS-054	女	0	5	気管支喘息	けいれん重積	18.1	2h	19.2	無			①	×	5ヵ月児への使用。 アルビナの併用⇒誤用により、血中濃度上昇。	○				抗ヒ剤なし。挿管している。
DS-055	女	1		喘息	けいれん	11.73	痙攣時	17	無			①	×	誤用。 エリスロシン併用。				○	情報不足。
DS-056	女	0	7	気管支炎	けいれん重積症	15.6	2h	不明	無			②	×	過量投与の可能性。 (クレマスチン併用)		○			ラクレチン(フマル酸クレマスチン)併用。重積化している。
DS-057	男	2		喘息性気管支炎	けいれん	13.39	痙攣時	15	有			②	×	過量。発熱。ペリアクチン併用。				○	情報不足。ペリアクチン併用。
DS-058	男	1		気管支喘息	けいれん重積	不明	RTC時3.2	13.2	有			①	×	発熱。熱性痙攣。 ザジテン、エリスロシン併用。 発現時服用なし⇒関連なし。				○	RTC時の血中濃度低い。
DS-059	女	0	5	急性気管支肺炎	けいれん	23.6	不明	8.6	無			①	×	5ヵ月児への使用。 発熱。誤用の可能性。		○			
DS-060	女	1		急性気管支炎	熱性けいれん	不明	RTC時8.5	18.8	有			①	×	過量。 (ペリアクチン併用)				○	ペリアクチンの併用、40℃の発熱。
DS-061	女	1		急性気管支炎	熱性けいれん	不明	不明	12.7	有			①	×	熱性けいれん。 過量。(ペリアクチン併用)				○	ペリアクチンの併用、発熱あり、発作時間5分。
DS-062	女	2		急性咽頭炎	熱性けいれん	不明	RTC時10.07	14.2	有			①	×	熱性けいれん。 過量。(ザジテン、ペリアクチン併用)				○	ザジテン、ペリアクチン併用。発熱あり。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外	?判定不能 ×不遵守 ○遵守		関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-063	女	1		急性咽頭炎	熱性けいれん	不明	不明	16.2	有			①	×	熱性けいれん。過量。(ザジテン、ペリアクチン併用)				○	投与量多いが判定不能(ザジテン、ペリアクチンの併用)。
DS-064	男	2		気管支拡張目的	けいれん重積	40	痙攣時	不明(120mg)	不明	内一注不明	不明(198mg)	②	×	過量だが、痙攣発現はテオフィリン内服終了4日目(注射剤投与)。(ザジテン併用)		○			血中濃度高く、重積化あり(アミノフィリン関連あり)。ザジテン併用。
DS-065	女	2		喘息性気管支炎	痙攣重積症	3.5	痙攣時	11.8	有			②	×	過量。発熱。インフルエンザ⇒インフルエンザ脳症の可能性。(ポララミン併用)				○	ポララミン併用。発熱あり。
DS-066	女	1		喘息様気管支炎	けいれん重積	12.7	痙攣時	9.5	有			②	○	発熱。 多分テオフィリンと関連あり。		○			挿管あり、脳炎/脳症にしては回復が早い。
DS-067	男	2		気管支喘息	けいれん重積	10.4	痙攣時	12.5	有			①	×	過量。発熱。熱性けいれんの既往はあるが痙攣はやや重く、関連性は否定できない。		○			他剤なし。人工換気。急速な回復。
DS-068	男	3		喘息様気管支炎	けいれん	6.7	痙攣時	13.8	無			②	×	てんかんの可能性あり。非投与時は熱性けいれん。			○		てんかんの診断。
DS-069	女	1		気管支喘息	けいれん重積	7	痙攣時	10	不明			①	○	てんかん>熱性けいれん。関連なし。		○			痙攣120分持続。他に要因なし。脳炎ではない。
DS-070	女	5		気管支喘息	けいれん重積	11.9	痙攣時	不明	有			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。発熱。		○			発熱。併用薬なし。
DS-071	男	5		気管支喘息	けいれん重積	5.4	痙攣時	不明	有			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。発熱。熱性痙攣にしては重い/脳症では予後が良い。てんかんではない、判定不能。		○			既往歴あるも以前と症状が違う。重積あり。
DS-072	女	0	6	気管支喘息	けいれん重積、頻脈、心室性期外収縮	6	入院時	不明	有			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。発熱。熱性けいれん。		○			他剤なし。痙攣の遷延。
DS-073	女	0	5	感冒様症状	痙攣重積症	18.7	痙攣時	21.2	無			②	×	5ヵ月児への使用。過量。ペリアクチン、サジテン併用。		○			ペリアクチン、ザジテンの併用あるも、テオフィリンの投与量が多い。
DS-074	男	2		気管支喘息	急性脳症	16.5	痙攣時	16	有			①	×	過量。ザジテン併用。フロモックス使用、CRP上昇、感染あり。				○	ザジテンの併用あり。
DS-075	女	0	7	熱性けいれん複雑型	けいれん、肝機能障	9.9	5.5h	17.1	有			①	×	過量。感染。発熱。		○			抗ヒ剤の併用なし。典型的な熱性痙攣ではない。
DS-076	女	1		てんかん	けいれん	不明	不明	16.2	無			②	×	過量。ポララミン併用。てんかん⇒関連なし。				○	情報不足。てんかんの既往あり。ポララミン併用。
DS-077	女	3		喘息様気管支炎	けいれん	不明	不明	12.9	有			②	×	過量。ポララミン併用。発熱。熱性けいれん。		○			ポララミンの併用あるも、テオールを切った後に痙攣なし。
DS-078	男	4		てんかん	けいれん	不明	不明	11.1	無			②	○	てんかん(抗てんかん剤服用中の患者)。セフゾン併用、熱性痙攣の可能性。(ポララミン併用)				○	ポララミンの併用あり。Epiあるもコントロール状況不明のため、関連なしではなく、判定不能。
DS-079	女	2		インフルエンザ	意識障害	不明	不明	10	有			②	○	発熱。インフルエンザ脳症。(ペリアクチン併用)			○		インフルエンザ脳症。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載 原疾患名	医師記載 副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-080	男	3		低酸素性虚血性脳症	けいれん重積発作	1.9	痙攣時	12.2	有			①	○	発熱。良性の小児てんかん。(セルテクト、エリスロシン併			○		てんかん。
DS-081	男	2		気管支喘息	けいれん重積発作、逸脱酵素	不明	不明	不明	有			①	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。発熱。急性脳症。回復が遅い。		○			発熱あるも、他剤使用なし。
DS-082	女	2		気管支喘息	けいれん	不明	不明	12.3	有			①	×	急性脳症。過量。発現時のテオフィリンの服用は不明。(ザジテン併用)				○	もともと何か基礎疾患があるのではないか。ザジテン併用。
DS-083	男	1		気管支喘息	けいれん重積発作	不明	不明	14.7	有	内→注不明	0.5mg/kg/hr	①	×	過量。発熱(40.5℃)。急性脳症か？		○			他剤なし。発熱あるも誘因の可能性(アミノフィリン)あり。
DS-084	女	2		急性気管支炎	けいれん重積発作	12	痙攣時	14.5	有			②	×	過量。インフルエンザ感染。インフルエンザ脳症。脳浮腫。軽度徐波。		○			他剤なし。痙攣重積のコントロールが困難。
DS-085	男	1		ビタミンB6依存性痙攣	けいれん	不明	不明	10	有			①	○	熱性けいれん。基礎疾患にビタミンB6依存性けいれん。関連なし。		○			B6投与で痙攣緩解もテオフィリンの関与は否定できない。興味深い症例。
DS-086	男	0	4	咳嗽	テオフィリン関連けいれん重積症、口部ジスキネジー	32.8	搬送先受診時	19.4	無			②	×	4ヵ月児への投与。過量投与。(ザジテン、クラリス併用)		○			ザジテン併用も、挿管あり。
DS-087	男	1		感冒	けいれん	不明	不明	不明	有			②	?	再投与再発。投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。(1回目はボララミン併用)			○		以前は発作(痙攣)なし。今回(1回目)は、発熱あり、ボララミン併用あり。
DS-088	男	4		気管支喘息	けいれん重積症	13.4	痙攣時	16.7	有			①	×	過量。発熱。インフルエンザ感染。			○		インフルエンザがメイン。
DS-089	女	5		気管支喘息	テオフィリン関連けいれん(けいれん重積	13.3	痙攣時	11.8	無			①	○	因果関係:不明。	○				発熱なし。テオフィリンのみで重積している。
DS-090	女	3		感冒	けいれん、意識消失	11.3	50min	20	有			②	×	過量。発熱。セルテクト併用。		○			テオフィリンの投与量多いも、セルテクトを併用している。
DS-091	女	3		気管支喘息	けいれん発作	8.7	痙攣時	不明	無			①	?	投与量不明のため、遵守状況判定不能。関連なし。		○			他に原因なし。回復は早い。
DS-092	女	3		急性扁桃炎	けいれん発作	8	痙攣時	不明(160mg)	有			②	○	ザジテン併用。関連なし。				○	発熱あり。ザジテン併用。
DS-093	男	4		気管支喘息	痙攣重積	6	入院中	10	無			①	○	ザジテン併用。関連なし。		○			ザジテン併用も、ネオフィリン・テオドールで1回ずつ発現している。
DS-094	女	1		喘息	痙攣	不明	不明	不明	有			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。因果関係:判定不能。				○	情報不足。
DS-095	男	0	5	喘息様気管支炎	痙攣	43.47	痙攣時	14.3	有	内→注不明	7.1	②	×	5ヵ月児への投与。過量。アルピナ併用。⇒中毒。	○				中毒。
DS-096	男	1		急性気管支炎	全身強直性痙攣	17.5	4h	14.5	有			①	×	過量。	○				過量(但し、テオフィリンの投与量は確認を)

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通し N. .	性	年齢	月 齢	医師記載 原疾患名	医師記載 副作用名	発作後 テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg / kg / day) 投与量	発熱の有無 (37.5℃以上 を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの 因果関係判定 (小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射 までの時間	注射の投与量 (プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-097	女	1		喘息様気管支炎	急性小児片麻痺	不明	不明	14.0	有			①	×	過量。 発熱。てんかん(抗てんかん剤服用中の患者)。		○			てんかんのコントロール良好(主治医コメント)のため、疑いあり。
DS-098	女	5		ぜんそく	脳症	不明	不明	9.1	有			①	○	関連なし。				○	てんかんの治療に関する情報が不足している。
DS-099	女	4		気管支喘息	けいれん	31.8	1hr	26.7	有			①	×	過量投与。	○				
DS-100	女	0	8	喘息性気管支炎	けいれん重積発作	11.6	不明	6.2	無			②	○	後のフォローないため、判定不能。				○	
DS-101	男	3		気管支喘息	痙攣	2.56	0.5h後	10.0	有			①	○	急性脳症。 関連なし。			○		細菌性髄膜炎であり、血中濃度が低い。
DS-102	男	3		気管支喘息	急性脳症	10.8	痙攣時	不明	有			①	?	投与量、投与期間不明のため遵守状況判定不能。 関連なし。 (ペリアクチン併用)		○			高熱の難治性痙攣。血中濃度10.8は高くはない。
DS-103	女	4		気管支喘息	意識消失発作、複雑部分発作、全身強直発作、意識消失発作	4.4(4回目)	不明	16.0	無	内十注 不明	4	①	×	再投与再発。 過量。 可能性あり。		○			熱性痙攣の体質(既往)があるので、増悪させた可能性がある。
DS-104	男	3		インフルエンザ	痙攣	不明	不明	10.0	有			①	○	関連なし。			○		インフルエンザ脳症の可能性が強い。テオフィリンの服薬は短期間であり血中濃度の上昇も考えにくい。
DS-105	男	4		喘息様気管支炎	急性脳症、横紋筋融解症	13.0	約1h	14.1	無			②	×	過量。 急性脳症。		○			服薬2日後尿が褐色に変化し、何らかの原因で横紋筋融解症が起こったと考えられる。血中濃度は治療域であるが疑いは否定できない。
DS-106	男	0	4	鼻閉	嘔吐、興奮、けいれん様の動	34.4	救急部受診時	23.2	不明			②	×	4ヵ月児への投与。 過量投与。	○				血中濃度が高い。服薬後にテオフィリンの興奮作用も明らか。
DS-107	女	0	5	急性細気管支炎	急性脳症	16.1	痙攣発症直後	12.0	無			①	×	5ヵ月児への投与。 過量。低酸素性急性脳症(重篤)。 (ペリアクチン併用)		○			服薬後10日間で痙攣を繰り返している。その間、嘔吐、不眠症状が喘息発作かテオフィリンの中枢興奮作用が判然としないが、血中濃度は有効域やや高めであり可能性は否定できない。
DS-108	男	0	6	喘息性気管支炎	痙攣重積	26.4	4h	14.1	無			②	×	過量。	○				中毒濃度。
DS-109	男	5		気管支喘息	全身痙攣	20.67	内服後4.5h	10.7	無			①	×	過量(嘔吐、再内服)。	○				血中濃度が高い。
DS-110	男	0	7	喘息性気管支炎	けいれん重積	18.2	7-8h	11.2	有			②	×	過量。 (ザジテン併用)	○				中毒濃度に達していないが可能性が高い。
DS-111	女	5		気管支喘息	けいれん重積、急性脳症	14.9	2h	14.2	無			①	×	過量。 可能性あり。	○				もともと痙攣の素質があった患者で血中濃度が有効域やや高めであり、素因を悪化させた可能性が考えられる。
DS-112	男	0	10	気管支喘息	けいれん重積	2	入院時	7.5	有			①	○	関連なし。 (ザジテン併用)		○			ただし、血中濃度は非常に低く痙攣を止まりにくくした可能性がある。
DS-113	不明	4		不明	けいれん	不明	不明	不明	有			②	?	投与量、投与期間、血中濃度が不明のため遵守状況判定不能。 経過情報不足で因果関係の判定不能(処方医は否定的)。				○	
DS-114	女	3		気管支喘息	けいれん重積	50.9	痙攣時	不明(100mg)	無			①	×	過量(処方ミス)。	○				血中濃度が高い。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月 齢	医師記載 原疾患名	医師記載 副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg / kg / day) 投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外			判定不能 ×不遵守 ○遵守	関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	
DS-115	女	4		喘息	痙攣	21.7	4.5h後	12.9	無			①	×	過量。	○				血中濃度が高い。
DS-116	女	1		気管支炎	嘔吐、興奮、低カリウム血症、けいれん	47.9	75min	81.1(調剤ミス)	有	内→注不明	2.9	②	×	過量(調剤ミス)。	○				血中濃度が高い。
DS-117	女	4		喘息	痙攣	6.1	痙攣時	不明	有			①	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。 関連なし。			○		熱性痙攣の既往があり、熱性痙攣の再発と考えて問題ないであろう。
DS-118	男	3		インフルエンザ	痙攣	不明	不明	不明	無			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。 インフルエンザ。				○	血中濃度、投与量不明。
DS-119	男	4		Noonan症候群	痙攣	11.4	痙攣時	11.5	無			①	○	関連なし。 (ザジテン併用)			○		もともとてんかん波があり、発作の形もそれに準じる。ただし、悪化因子にはなりうるかもしれない。
DS-120	男	0	7	喘息	痙攣、硬膜下血腫	11.9	痙攣時	10.0	有			①	×	過量。 関連なし。			○		外傷性による可能性が強い(硬膜外血腫)。
DS-121	男	4		喘息	痙攣	14.1	痙攣時	不明	無			①	?	投与量不明のため、遵守状況判定不能。 関連なし。			○		もともとてんかん波があり、発作の形もローランドてんかんに準じる。
DS-122	男	1		喘息	痙攣	未測定	未測定	不明	無			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。 経過情報不足で因果関係の判定不能。			○		良性乳児てんかんは波に合致する。血中濃度不明のため断定はできない。
DS-123	男	1		インフルエンザ	痙攣	4.4	痙攣時	7.0	有			②	○	インフルエンザ。		○			血中濃度は低いがテオフィリンが悪化因子の可能性がある。
DS-124	女	4		喘息性(様)気管支炎	痙攣	不明	不明	11.0	不明			①	○	経過情報不足で因果関係の判定不能。		○			長時間の痙攣との関連性は否定できない。
DS-125	男	1		気管支喘息	熱性けいれん重積	9.5	痙攣時	15.7	有			①	×	過量。 インフルエンザ。		○			難治性痙攣重積、高熱、その他に明らかな要因がないため。
DS-126	男	1		不明	痙攣重積、意識障害	不明	不明	不明	有			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。 経過情報不足で因果関係の判定不能。				○	
DS-127	男	3		気管支喘息	けいれん	7.11	入院時	11.7	有			①	○	可能性あり。 高熱。生後の神経学的異常(精神運動発音発達遅滞)あり。		○			血中濃度は有効域であるが、アミノフィリン点滴中に起こった難治性の痙攣である。
DS-128	女	2		喘息	熱性けいれん重積症	不明	不明	13.3	有			①	×	過量。可能性あり。 熱性けいれんだけでは足りない。(ザジテン併用) 肺水腫は？		○			熱性痙攣の素質があり、それを悪化させた可能性、あるいは急性脳症の因子があり本疾患に貢献した可能性は否定できない。
DS-129	男	1		気管支喘息	熱性けいれん重積	13.8	処置医到着時	13.1	有			①	×	過量。 関連の疑いあり。		○			熱性痙攣を悪化させた可能性は否定できない。
DS-130	男	4		不明	けいれん重積	不明	不明	不明	有			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。 情報不足で因果関係の判定不能。				○	

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN。 ・	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(ブロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外	?判定不能 ×不遵守 ○遵守		関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-131	男	5		気管支喘息	けいれん	不明	不明	不明	有			①	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。情報不足で因果関係の判定不能。			○		痙攣後の脳波はてんかん波がありその可能性がある。ただし、血中濃度が不明のため断定できない。
DS-132	男	1		気管支喘息	けいれん	9.4	痙攣時	不明	無			①	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。情報不足で因果関係不明(報告医は否定的)。セルテクト併用。			○		痙攣後てんかん波が認められ、てんかん素因の可能性が高いと考えられる。
DS-133	男	3		気管支喘息	熱性痙攣重積	0.8以下	入院中	8.6	有			②	○	関連なし。(ボラミン併用)			○		血中濃度は非常に低く、急性脳症がそれだけで起こる可能性は低い。
DS-134	男	5		気管支喘息	けいれん	23.3	搬送先受診時	22	有			①	×	過量投与。	○				血中濃度が高い。
DS-135	男	2		気管支喘息	けいれん	13.7	痙攣時	14.3	有			①	×	過量。可能性あり。(ペリアクチン併用)		○			もともと熱性痙攣があるが、長時間の痙攣であり、テオフィリンは悪化因子と考えられる。
DS-136	男	1		熱性痙攣重積	けいれん重積	12.62	3h	11.7	有			②	×	過量。発熱時の注意が不足。		○			難治性熱性痙攣重積を起こす要因としてテオフィリンは否定できない。
DS-137	男	3		喘息性気管支炎	ひきつけ	不明	不明	16.3	不明			①	×	過量。因果関係不明(情報不足)。				○	
DS-138	男	3		気管支喘息	けいれん	6	8.5h	10.2	無			①	○	熱性けいれん。関連なし。		○			けいれんの素質はあるが、増悪させた可能性がある。
DS-139	女	1		喘息様気管支炎	けいれん重積	5.9	痙攣時	不明	有			②	?	投与量不明のため遵守状況判定不能。関連なし。		○			非定型な有熱性痙攣があり、他に原因がない。
DS-140	女	3		ウイルス性上気道炎	けいれん	11.4	痙攣時	不明	不明			②	?	投与量、投与期間不明のため遵守状況判定不能。因果関係判定不能(熱性けいれん?)。		○			良性の小児てんかん初発の可能性も否定できないが、テオフィリン以外の要因がないため疑いありとした。
DS-141	女	2		不明	急性脳症による体幹機能障害及び両上下肢機能障害	不明	不明	不明	不明			②	?	投与量、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。情報不足で因果関係の判定不能。				○	
DS-142	女	2		気管支喘息	熱性けいれん、重積症型急性	不明	不明	14.8	不明			①	×	過量。関連なし。(ペリアクチン併用)		○			熱性痙攣の素質がある上にテオフィリンが悪化させた可能性は否定できない。
DS-143	男	1		未熟児	けいれん	6.7	70min	7.6	有			②	○	関連なし。発熱。熱性けいれん。		○			素因を悪化させた可能性は否定できない。
DS-144	男	3		気管支喘息	けいれん重積型急性脳症	5.7	痙攣時	10	有			①	○	関連なし。		○			血中濃度は低いが関連性は否定できない。
DS-145	男	3		喘息様気管支炎	熱性けいれん	未測定	未測定	10	有			②	○	関連なし。熱性けいれん。(ペリアクチン併用)		○			初発の長時間の熱性痙攣より。
DS-146	女	0	11	気管支喘息	けいれん重積	7.1	発作時	不明(90mg)	有			①	○	関連なし。(ペリアクチン併用)		○			有熱性の痙攣重積であり、血中濃度が高なくても貢献した可能性は否定できない。
DS-147	女	5		気管支喘息	けいれん重積	33.5	15min	15	有			①	×	過量。発熱。(ザジテン併用)	○				血中濃度が高い。
DS-148	男	3		喘息性気管支炎	けいれん重積	13.5	発作時	不明	有			①	×	過量。発熱。	○				

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN.	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外	?判定不能 ○遵守 ×不遵守		関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
DS-149	男	4		気管支喘息	けいれん重積	3.77	2h	不明(250mg)	無			①	×	過量。 関連なし。			○	中止後も部分発作があると記載されており、てんかん発作偶発の可能性が考えられる。	
DS-150	女	2		気管支喘息	けいれん重積	4.34	入院時	7.1	有			①	○	関連なし。 (ザジテン併用)		○		血中濃度が低いが、再投与再発。	
T-1	男	5		小児喘息	全搬性強直性痙攣	MAX26.46	不明	600mg/日	無			①	×	過量。 (ザジテン併用)	○				
T-2	男	4		気管支喘息	痙攣重積	61.0	不明	450mg/日→ 2250mg/日	無			①	×	過量。	○				
T-3	男	3		喘息様気管支炎	痙攣	不明	不明	200mg/日	有			①	×	過量。			○	脳波にてんかん性異常の記載あり。良性の幼児てんかんの可能性あり。	
T-4	女	0	6	喘息様気管支炎	痙攣	70.0	不明	15mg/kg/日 (119mg/日)	有	不明	0.94→ 0.76mg/kg/hr	②	×	過量。	○				
D-1	男	3		喘息性気管支炎	けいれん重積	9.7	不明	240mg/日	不明			②	×	過量。 (ポララミン併用)		○		素因を悪化させた可能性あり。	
D-2	男	3		喘息発作	けいれん重積	10.1	不明	90mg/日	不明			①	○	(ポララミン併用)		○			
D-3	女	0	6	喘息性気管支炎	けいれん重積	不明	不明	160mg/日	不明			②	×	過量。		○		過量投与の可能性。	
D-4	男	5		喘息	痙攣	25.7	不明	16.7mg/kg/日	有			①	×	過量。 (ペリアクチン併用)	○				
D-5	男	0	3	喘息性気管支炎	痙攣	17.4	不明	6.3mg/kg/日	不明			②	×	3カ月児への投与。 過量。 (ザジテン併用)		○		血中濃度はやや高値。興奮状態が初期にあって痙攣を起こしたため。	
D-6	男	1		喘息	痙攣・脳症	21.8	不明	8.6mg/kg/日	有			①	×	過量。	○				
N-1	男	0	7	気管支喘息	痙攣	20.6	投与中	0.6mg/kg/hr	不明	不明	前12.5mg/kg/日 後7.5mg/kg/日	②	○	過量。	○				
N-2	女	5	11	気管支喘息	痙攣重積	19.2	1hr40min	3mg/kg/日	不明	1hr	14.3mg/kg/日	②	×	過量。	○				
N-3	女	3	11	喘鳴	痙攣重積(脳症)	36.6	不明	不明	有	併用	12.5mg/kg/日	②	?	過量。 熱性けいれんの既往あり。	○				
N-4	男	2		ウィルス性風邪	痙攣	不明	不明	不明	不明	不明	不明	②	?	投与量、血中濃度不明のため 遵守状況判定不能。				○	
N-5	男	3		喘息様気管支炎	痙攣	不明	不明	6mg/kg, 30分	有			②	?	過量。 熱性けいれんの既往あり。		○		素因を増悪した疑い。	
N-6	女	0	7	喘息様気管支炎	全身性痙攣	34.2	不明	4mg/kg/日、 0.78mg/kg/hr	有	不明	不明(坐薬)	②	×	過量。 アルビナ坐剤併用。	○				
N-7	女	3		気管支喘息発作	痙攣	17.0	不明	350mg/日	有			①	×	過量。 熱性けいれんの既往あり。		○		血中濃度が高め。止まりにくい有熱性のけいれん。	

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN.	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息 ②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
N-8	女	0	7	喘息様気管支炎	痙攣	7.9	不明	17.4mg/kg/日	有			②	×	過量。		○			初発の有熱性の痙攣であり他の要因がない。
N-9	女	2		気管支喘息	痙攣	14.1	不明	300mg/日	不明	併用	150mg/日(11.5mg/kg)	①	×	過量。 (ザジテン併用)		○			他の要因なく、長時間の痙攣のため。
N-10	男	1	5	気管支喘息	痙攣重積	7.7	不明	140	有	不明	不明	②	○	(ザジテン併用)		○			担当医の意見のとおり。
N-11	男	0	8	喘息様気管支炎	痙攣発作	40.0	87hr	不明	有	不明	不明	①	×	過量。 (ザジテン併用)	○				
N-12	男	0	7	喘息様気管支炎	痙攣・嘔吐	71.3	不明	55.7mg/kg	不明	併用	不明	②	×	過量。	○				
N-13	男	0	5	喘鳴	痙攣・不眠症・興奮	10.6	不明	170mg/日	不明			②	×	5か月児への投与。 過量。 (ペリアクチン併用)		○			担当医の意見のとおり。
N-14	女	2		喘息	不随意運動	6.4	不明	0.5mg/kg/hr*	不明	不明	10mg/kg/日	①	○	(塩酸ジプロヘプタジン、エリスロマイシン併用)	○				投与により発現。中止により消失。
N-15	男	0	3日	無呼吸発作	痙攣群発、難治てんかん	66.4	15hr	133mg/日	不明			②	×	生後3日の児への投与。 過量。	○				
N-16	男	0	4	喘息様気管支炎	痙攣	15.37	不明	100mg/日	無			②	×	4か月児への投与。 過量。		○			担当医の意見のとおり。
N-17	女	0	6	喘息様気管支炎	痙攣	70	不明	0.94mg/kg/hr	有	不明	15mg/kg/日(119mg/日)	②	×	過量。	○				
N-18	男	3		慢性気管支炎	痙攣重積	13.0	1hr	245mg/日	不明			②	○			○			経緯から。
N-19	女	0	6	気管支喘息	痙攣重積	33.1	不明	不明	不明			①	×	過量。	○				
N-20	男	2		気管支喘息発作	痙攣重積	12.1	投与中	0.89mg/kg/hr、0.8mg/kg/hr	不明	5hr		①	○			○			担当医の意見のとおり。
N-21	不明	1	3	喘息	痙攣	不明	不明	12mg/kg	有	併用	前(併用)140mg/日(14mg/日)後不明	①	○			○			テオフィリンにより止まりにくくなった可能性がある。
N-22	男	2		気管支喘息大発作	痙攣			0.72mg/kg/hr・207mg	有			①	○			○			血中濃度は不明であるが否定できない。
N-23	女	0	9	気管支炎	痙攣・脳症	通常量の3～5倍	不明	不明	有			②	×	過量。	○				
N-24	女	4	4	喘息発作	強直性痙攣	6.4	投与中	4mg/kg	有	連続	10mg/kg/日	①	○			○			担当医の意見のとおり。

参考資料3 痙攣症例評価のチェックリスト

通しN°	性	年齢	月齢	医師記載原疾患名	医師記載副作用名	発作後テオフィリン血中濃度	発作から採血までの時間	(mg/kg/day)投与量	発熱の有無(37.5℃以上を発熱ありとした)	注射併用	注射併用	使用理由	ガイドライン遵守状況	備考(小児アレルギー)	テオフィリンとの因果関係判定(小児神経)				備考(小児神経)
										内服投与から注射までの時間	注射の投与量(プロキロ)	①気管支喘息②喘息以外			関連ありそう	関連の疑いあり	関連なさそう	判定不能・不明	
N-25	女	0	5	気管支炎	痙攣重積	19.4	投与中	0.38mg/kg+0.38mg/kg/hr・24hr	不明			②	×	5ヵ月児への投与。過量。	○				
N-26	男	4		喘息発作	急性脳症	不明		1mg/kg/hr	無			①	○	熱性けいれんの既往あり。				○	何回か点滴を行うが何ら症状が出なかった。
N-27	男	2		喘息様気管支炎	急性脳症	4.7(3hr後)	3hr	3.4mg/kg	不明			②	?			○			担当医の意見のとおり。
N-28	女	1		気管支喘息	急性脳症	12.9	不明	0.8mg/kg/hr	有			①	×	過量。		○			担当医の意見のとおり。
N-29	男	1		喘息様気管支炎	急性脳症	不明		不明	不明			②	?	投与量、投与期間、血中濃度不明のため遵守状況判定不能。				○	
N-30	男	0	11	気管支喘息	脳症	不明		25mg/日	不明			①	○	関連なし。(エリスロマイシン併用)		○			担当医の意見のとおり。ただし、低出生体重児であり何らかの脳障害の器質の可能性もあり。

参考資料 4

薬物血中濃度測定に関する国立病院機構下施設の状況（特にテオフィリン血中濃度測定）

国立病院機構 福岡病院薬剤科長 真鍋 健一

薬物体液中濃度、特に薬物血中濃度測定の意義が臨床に認められ保険点数化されて、すでに 20 余年が経つ。今回、17 年度薬剤部業務報告およびアンケート調査に基づいて国立病院機構下の施設における薬物血中濃度測定の状況を検討したので報告する。

2006 年 4 月における施設数はハンセン等の国立施設を含めて 167 施設であり、このうち

表-1 薬物血中濃度測定状況

	施設数 (%)
薬物血中濃度測定実施施設	25 (15.0%)
薬剤部(科)での測定実施施設	154 (92.2%)

施設として薬物血中濃度測定を実施しているのは 92.2%の 154 施設である(表-1)。一方、薬物血中濃度測定を実施している施設の中で、薬剤部（科）で測定を行っているのは 15.0%の 25 施設である。

今回のアンケートでは呼吸器疾患と関係するテオフィリンの血中濃度測定状況を調査した(表-2)。アンケートの回収率は 69.5%であり、全国の 116 の施設から回答を得た。テオフィリンの血中濃度を測定している施設は 107 施設であり、そのうちの 74 施設（63.8%）が院内での測定を実施しており、呼吸器専門医師がいる施設では 96.3%がなんらかの形でテオフィリンの

表-2 テオフィリン血中濃度測定状況

テオフィリン血中濃度測定施設	107(92.2%)
テオフィリン血中濃度を院内で測定	74(63.8%)
テオフィリン血中濃度を薬剤科測定	13(11.2%)
呼吸器専門医師のいる施設	80(69.0%)

血中濃度を測定していた。

テオフィリンは中毒域が狭く、薬物血中濃度測定の迅速な対応が求められることが多い薬物である。院外での測定では 2～3 日を必要とすることが多く、今回のアンケート調査の結果では 6 割程度の施設のみが院内での測定となっており、今後の対応の検討が必要かと思われた。

なお現在、当院での測定所用時間はオーダーを受けて 20 分である。夜間はオンコール制のため小 1 時間を要する。

参考資料 5

テオフィリン血中濃度簡易測定器『アキュメータ・テオフィリン』（体外診断用医薬品 血中テオフィリン濃度測定用）に関するもの

『アキュメータ・テオフィリン』が普及しない理由としては下記が考えられる。

①製品の有効期間が短い（12 ヶ月）

『アキュメータ・テオフィリン』はアキュテック社(米国)で製造され、その後、(株)常光にて品質を確認後、日研化学(株)が販売している。有効期間については製造後 12 ヶ月である為、米国からの輸送、品質の確認などの工程を経ることにより、約 1～2 ヶ月のロスが生じ、実際、医療施設にて本製品を使用する時には、有効期間が短くなってしまっている現状がある。

②価格が高い

アキュメータ・テオフィリンの価格は各医薬品卸会社で設定されており、価格が若干異なるが、1 箱おおよそ 2 万円程度で販売されている。本品は 1 箱 5 包装なので、テオフィリン血中濃度 1 回の測定に際し、約 4,000 円のコストがかかる計算になる。①の有効期間の問題もあり、テオフィリン血中濃度測定の機会が少ない施設においては、特にコストの点が問題になってしまう。

③診療報酬点数について

テオフィリン血中濃度測定に際しては、“特定薬剤治療管理料”として下記の点数の請求が可能である。

初回月	750 点／月（470 点+280 点：1 回目加算）
2～3 ヶ月目	470 点／月
4 ヶ月目以降	235 点／月

（2006 年 3 月現在）

上記点数は、月 1 回に限り請求が可能であり、また 4 ヶ月目以降は請求可能な点数が半減してしまう。②で記載した通り、アキュメータ・テオフィリン 1 回の測定に際し、約 4,000 円のコストがかかる為、4 ヶ月目以降では、請求可能な点数が、実際にかかるコストを下回る結果となってしまう。

④医療スタッフの負担について

アキュメータ・テオフィリンは簡易のテオフィリン血中濃度測定キット製剤であり、簡便な操作で、かつ約 20 分程度の時間で測定を行うことが可能である。その一方、開業施設などの医療スタッフの数が限られる施設においては、簡便な操作といえども、その血中濃度測定の操作が負担になる事が考えられる。

以上のことからテオフィリン血中濃度測定については、より簡便に、かつ安価にできるキットの開発が求められる。

参考資料 6

独立行政法人国立病院機構における治験のための調査研究

研究事業項目 3－12 小児気管支喘息に関する研究

国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー性疾患研究部

海老澤 元宏

研究要旨

国立病院機構に所属する 148 施設において小児気管支喘息の急性発作で入院した患者の β_2 刺激薬吸入療法以外の薬物療法の実態を調査した。77 施設より回答があり全症例数は 4152 例で、中発作ではアミノフィリン点滴静注を基本としそれにステロイド療法を加えるか加えないかという治療が中心で、大発作においては両者の併用療法が大多数を占めた。さらに詳細な解析を年齢別・地域別・専門医の有無別に行ったところ、以下の点が明らかになった。1) 年齢別解析では 0 才台の乳児に対しても 65.3% の症例でアミノフィリンが用いられていた。2) 地域別のアミノフィリンの使用状況は東海北陸・近畿・中国四国でアミノフィリンの使用率が 70% 未満であったのに対して北海道・東北・関東甲信越・九州では 90% を越えており明らかな地域差が認められた。3) 専門医の有無で分類すると専門医施設においては大発作が入院例全体の 31.3% であったのに対して非専門医施設では 16.1% にしか過ぎず、専門医施設ではアミノフィリンの使用率が 89.5% であったのに対して非専門医施設では 73.9% であった。以上のデータより国立病院機構の小児喘息急性発作治療において 0 才台の中発作に対するアミノフィリンの使用に関してより慎重になるべきであると思われた。またアミノフィリンの使用状況に関しては東日本と九州に高率で地域差があり、発作強度の強い患者を扱う専門医でより多く用いられていることが明らかになった。

A. 研究目的

小児気管支喘息の急性発作の治療として β_2 刺激薬吸入で改善が得られない場合にはアミノフィリンの点滴静注・ステロイドが使用される。欧米ではステロイドが第 1 選択であるのに対してわが国での小児における急性発作時の薬剤使用状況はほとんど不明である。わが国での小児の中発作以上でのアミノフィリンとステロイドの使用状況に関して国立病院機構ネットワークにて調査し小児気管支喘息の急性発作の治療のエビデンスとすることを目的とした。ネットワーク各施設の小児喘息患者の症例規模を把握し小児気管支喘息に対する薬物療法の治験を国立病院機構ネットワークで行う際の基本データとして活用することも目的とした。

B. 研究方法

全国 148 施設に対して平成 16 年に気管支喘息発作で入院加療となった患者の調査を

行った。性別・年齢・発作強度・ β_2 刺激薬吸入以外の使用薬剤（アミノフィリン・ステロイド・両者併用）の調査を行った。

（倫理面への配慮）

患者情報を匿名化し個人を特定できないように配慮した。

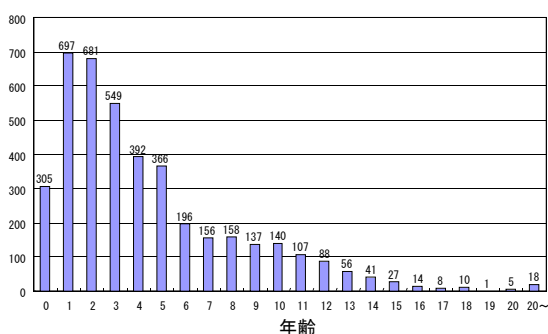
C. 研究結果

全国 148 施設中 77 施設 (52%) から回答を得た。総症例数 4152 名（平均年齢 4.4 歳、男 2604 名、女 1548 名）で喘息発作の入院患者の年齢は 1 歳台が最も多く 697 名であった。発作強度は中発作が 3117 名、大発作 1032 名であった。 β_2 刺激薬吸入以外の使用薬剤はアミノフィリンの持続点滴単独療法が 1437 名 (34.6%)、ステロイド単独療法 626 名 (15.1%)、両者併用が 2004 名 (48.3%) であった。発作強度別に分けると中発作ではアミノフィリン持続点滴単独療法が 1279 名 (41.0%)、ステロイド単独 507 名 (16.3%)、両者併用 1255 名 (40.3%) であった。大発作

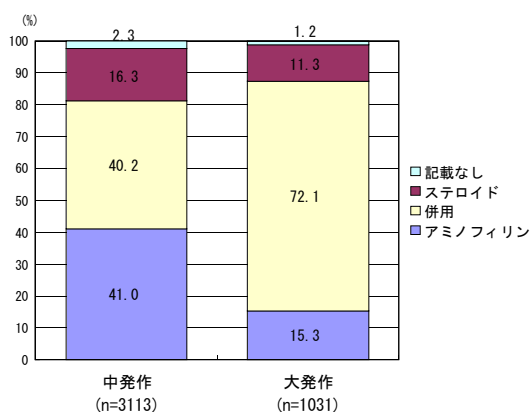
になるとアミノフィリン持続点滴単独療法が 158 名 (15.3%)、ステロイド単独 117 名 (11.3%)、両者併用 744 名 (72.2%)であった。次に年齢別・地域別・専門医の有無別の検討を行った。

図 1 年齢分布

図 2 発作強度と使用薬剤



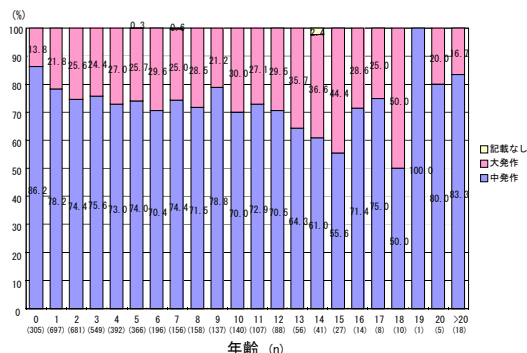
1) 年齢別検討



発作入院が 300 例以上の年齢は 0 歳から 5 歳で全体の発作入院の 72%を占めており、発作入院が最多であったのは 1 歳台で 697 例であった。0 歳台では大発作での入院が 13.8%であったが、1 歳以降 15 歳まではすべての年齢で 20%以上であった。

図 3 年齢別発作強度

ここで薬剤の使用状況に関して最も注目す



べきデータは 0 歳台のアミノフィリンの使

用率である。0 歳台でのアミノフィリンの持続点滴単独療法が 118 名 (38.7%)、ステロイド単独療法 97 名 (31.8%)、両者併用が 81 名 (26.6%)であった。すなわちアミノフィリンの使用率は 65.3%にも上っている点である。アミノフィリンの使用率は 1 歳台では 78.2%、2 歳台で 84.8%と上昇しそれ以降は 80~90%の間ではほぼ一定となる。

図 4 年齢別使用薬剤の比率

図 5 年齢別使用薬剤の比率 (中発作時)

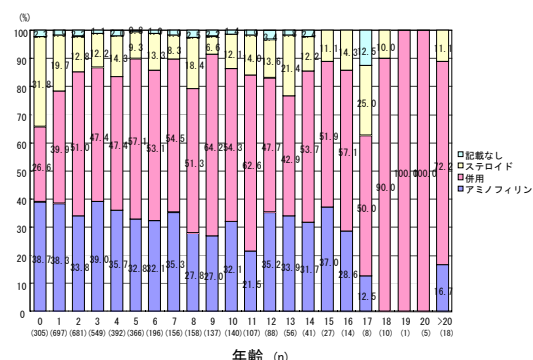
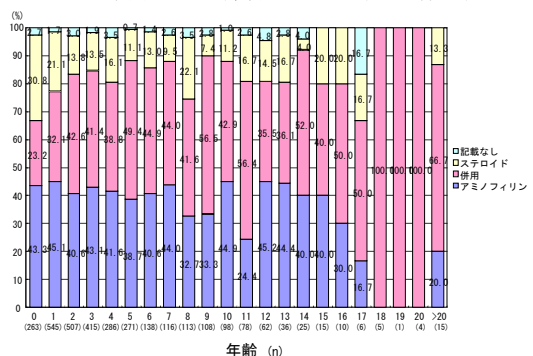
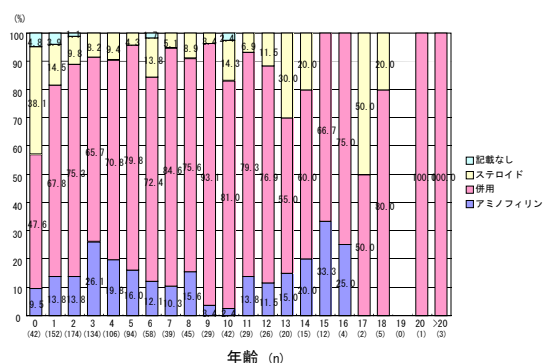


図 6 年齢別使用薬剤の比率 (大発作時)



発作別に見てみると中発作においては各年



齢相でアミノフィリン点滴単独療法が 40%程度であった。大発作においては 0 歳台でアミノフィリンとステロイドの併用が 47.6%と低いと 1 歳台以降はほとんどの年齢で 60~80%の症例で両者の併用療法が行

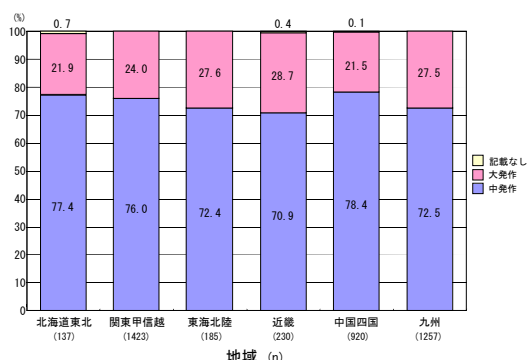
われていた。

2) 地域別検討

地域別に検討してみると発作強度に関してはすべての地域で大発作の割合は 20%台であった（最低は中国四国で 21.5%、最高は近畿の 28.7%）。

図 7 地域別発作強度

薬剤使用状況に関してはアミノフィリンの



使用率が 90%を越えているのは北海道東北、関東甲信越、九州で、東海北陸、近畿、中国四国は 70%を下回っていた。ステロイドの使用率から見ると関東甲信越は 52.6%と最低で東海北陸が 80%と最高で北海道東北は 78.8%が 2 番目であった。以上をまとめると急性発作の治療において関東甲信越はステロイドの使用が他の地域と比較して低く、アミノフィリンを治療のベースにした上で発作強度が強くなるとステロイドを加え、東海北陸はステロイドの使用率が高くステロイド治療をベースとして発作強度が強くなるとアミノフィリンを加えている状態である。北海道東北・九州はアミノフィリンもステロイドも使用率が高かった。大発作時にはどの地域においてもアミノフィリン・ステロイドの併用療法が中心であった。

図 8 地域別使用薬剤の比率

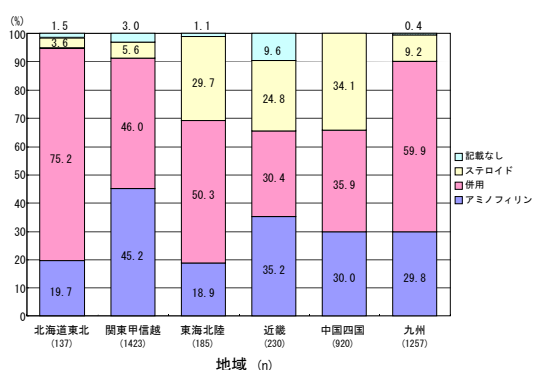
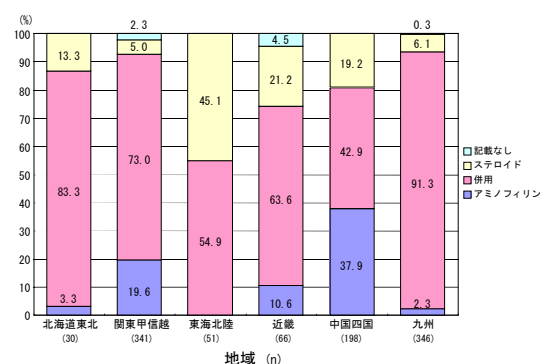
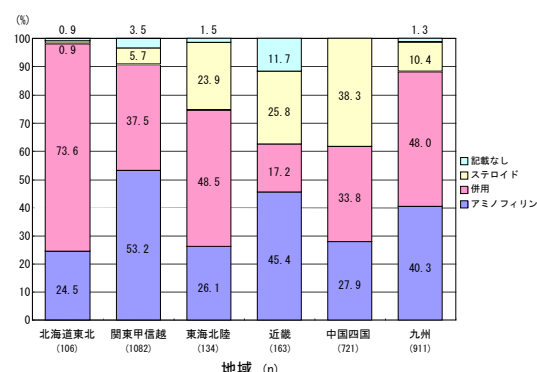


図 9 地域別使用薬剤の比率（中発作時）

図 10 地域別使用薬剤の比率（大発作時）

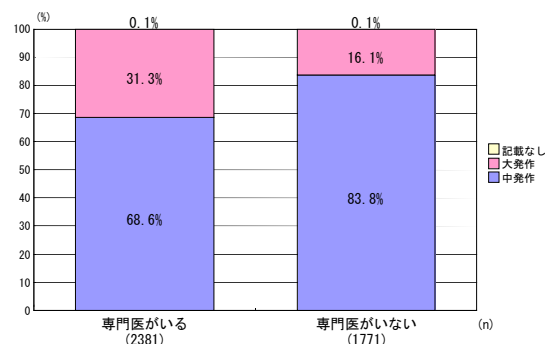


3) 専門医の有無別検討

日本アレルギー学会の専門医（小児科）のいる施設といない施設において発作強度の差や薬剤の使用状況に差があるかを検討した。その結果専門医施設では大発作が 31.3%に達していたのに対して非専門医施設では 16.1%にとどまり明らかに差を認めた。

図 11 医師の資格別発作強度

扱う発作重症度の差が影響しているためか

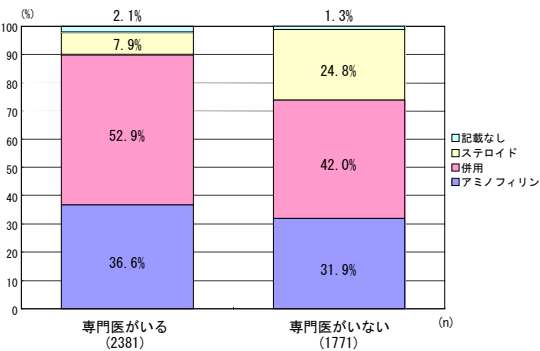


全体で見ると専門医施設においてアミノフィリンの使用率が 89.5%に達していたが、非専門医施設では 73.9%にすぎなかった。ステロイドの使用状況から見ると専門医施設

設では 60.8%に対して非専門医施設では 66.8%となっていた。両者併用療法が専門医施設では 52%に対して非専門医施設では 42%であった。中発作・大発作別で検討してもやはり専門医施設ではアミノフィリンの使用率が高く非専門医施設においては低い傾向が見られた。

図 12 医師の資格別発作強度

D. 考察



小児気管支喘息の急性発作の治療で大発作ではアミノフィリンとステロイドが併用されているケースが最も多かった。中発作への対応ではアミノフィリンの使用状況とステロイドの使用状況に関しては地域差が認められた。年齢別解析では 0 歳児に対してもアミノフィリンが用いられておりより安全な治療行為を推奨すべきと考えられた。

E. 結論

ネットワーク全体で小児気管支喘息患者の入院は 4000 名を越えており、発作時の吸入療法以外のわが国における薬剤の使用状況が明らかになった。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

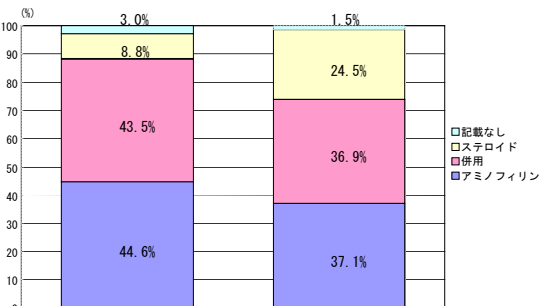


図 13 医師の資格別発作強度（中発作時）

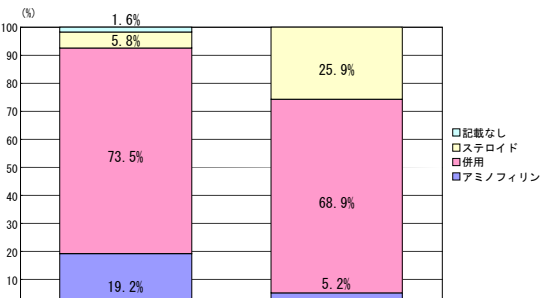


図 14 医師の資格別発作強度（大発作時）

参考資料 7

テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員への アンケート調査（2005 年 夏）

I. 内服薬（徐放製剤）について

1. テオフィリンの使用状況

1) 2 歳未満

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

2) 2 歳～5 歳

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

3) 6 歳以上

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

①②と答えた方は

2. 使用されているステップはどの程度ですか

① 間欠型（ステップ 1）から ②軽症持続型（ステップ 2）から

③中等症持続型（ステップ 3）から ④重症持続型（ステップ 4）から

3. 過去 10 年のうちにテオフィリン徐放製剤を使用し、そのためと考えられる痙攣を経験した ことがありましたか。

（ある・ ない） ある場合は（ ）例、血中濃度は（ ）

4. 新しいガイドライン（案）でのテオフィリン徐放製剤の位置づけについてはどうですか。

II. 注射薬について

1. テオフィリンの使用状況

1) 2 歳未満

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

2) 2 歳～5 歳

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

3) 6 歳以上

①よく使用する ②あまり使用しない ③全く使用しない ④その他（ ）

①②と答えた方は

2. 使用されている発作重症度はどの程度ですか

① 軽症発作から ②中等度発作から ③重症発作から ④呼吸不全から

3. 過去 10 年のうちにテオフィリン製剤の注射を使用し、そのためと考えられる痙攣を経験した ことがありましたか。

（ある・ ない） ある場合は（ ）例、血中濃度は（ ）

4. 新しいガイドライン（案）での発作時のテオフィリン注射の位置づけについてはどうです か。

I. テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 一内服薬(徐放製剤)についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験		血中濃度	JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数		
1	1	1	1	なし			副作用についての注意を喚起する内容には責任のある態度でうなづけるのですが、実際の診療で多く使われてきて、ガイドラインができてからも使われ続けるテオフィリン徐放製剤について慎重な取り扱いと希望します
2	1	1	2	なし			
1	1	1	2	なし			よいと思います。一般医療現場では喘息症状がない(例えば咳のみ)の症例においても安易に、しかも0歳児にテオフィリン徐放薬が使用されていることの方が問題であろうと考えております。
2	1	1	2	なし			適切であると考えます
2	2	2	3	なし			適切と考えます
2	2	2	4	なし			テオフィリン関連けいれんの報告は5歳以下に発生しているので、幼児の長期管理においても乳児と整合性をもたせた使い方がよいのではないかと。
2	2	1	3	なし			
2	2	2	3	あり	数例	高い例もあったし(中毒域)正常域でもあった	妥当
1	1	1	2	なし			
2	1	1	2	なし			1)テオフィリン内服によるトラブルはあまり経験がない。2)けいれん既往のある患者には処方しないようにしているが、服用している患者にインタビュアした限りでは服用している方がいいと言う意見も多い。3)この辺はガイドラインで統一するのは困難と思われる。考え方と併記する方がいいと思う。
2	1	1	2	なし			適当と考えます
3	3	3		あり	1	?	発作時に数日間テオフィリンを内服させる小児科の先生がおられます。発作時のテオフィリン内服の是非について述べていただくとありがたいです。
1	1	1	2	あり	1	10.1 μ g/ml(他院での処方例で、けいれん重積のため当院へ紹介された症例。A型インフルエンザ感染症であり、インフルエンザ関連けいれんの可能性も否定できない症例)	乳児喘息の軽症持続の追加治療にテオフィリン徐放製剤をオプションとして入れるべきと考えます。

I. テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 一内服薬(徐放製剤)についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験		血中濃度	JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数		
1	1	1	2	なし			
2	2	2	2	なし			現時点ではほぼ妥当
2	2	2	3(その他に個人の特性としてロイコトリエン拮抗薬があまり効果がないタイプには2でも使うときがあります)	なし			妥当な記載と考えます。
1	1	1	1	なし			個人的には5-8mg/1g/分2(例:12kgの体重の子では60mg-100mg/分2)で使っており、明らかな効果あり。(逆風の昨今でも又慎重に吟味しても「やっぱり」という感じですよ。)と実感しています。推奨用量を少なめにするというoptionを加えてはいかがでしょうか
3	2	2	3	なし			原則よいと思いますが、説明によって逆にあいまいになりすぎた印象があります。別にお送りした意見をみていただければ幸いに存じます。
2	1	1	2	なし			良い
2	1	1	2	あり	2	10-15	慎重にならざるを得ない面はある。しかし有効性が新たに評価されている面も記載すべき。テオフィリンが減ってステロイド(内服)が増えるようでは困る。
1	1	1	2	なし(発熱時のけいれん例はあります)	1	(体温:39° 7') 7.3 μg/ml	軽症持続型からで追加治療、乳児は中等症持続型で考慮でよいと存じます。
1	1	1	1	なし			乳児 軽症持続型では血中濃度をモニターし、発作時の併用薬の注意を行いながら、専門医のもとで使用可としてはどうでしょうか
1	1	1	いずれも屯用ないしはそれに引き続く数日間の内服です。	なし			新ガイドライン(案)では明記はされていないが、テオフィリン投与時にはけいれんをはじめとする副作用の出現に対して文書同意を必要とするという見地が示されている。科学的根拠の不足や代替薬・代替治療が明らかになっていない状況では、踏み込みすぎの印象をぬぐえない。
2	1	1		あり	4	10 μg/ml以下	概ね妥当である
4(原則として使用しない)	2(時折使用する30%くらい)	2(時折使用する30%くらい)	新しく使用する場合は、小さな子(2-5歳)ではステップ3-、年長児ではステップ2から使うこともあり	なし(但しFC時にテオフィリンを使用してあり、長く続いたcaseはあり)			特にありません
2	1	1	1	あり	1	6.6 μg/ml	賛成
1	1	1	2	なし			
2	1	1	6歳以上:1 2から5歳:2 2歳未満:3	なし			・2歳未満では2002GLと異なり、中等症持続型(ステップ3)で追加治療を。・2歳以上では従来の位置づけと同じ(ただし、投与量・使用法についての「より厳格な注意事項」要)
2	1	1	3	なし			賛成である
2	1	1	1	なし			適当と思われる。
3	2	2	2	なし			基本的な位置づけとしては新ガイドラインにおけるテオフィリンの使用には賛成である
3	2	2	3	なし			よいと思う(追加治療薬でよいと思う)
3	2	2	2	なし			
2	1	1	2	なし			以前に比較して低用量、低血中濃度で使用しているので十分有意義と思われる
2	1	1	1	なし		但しテオドール投与の熱性けいれんは8例 血中濃度は2.3-8.6 μg/d	今回の案でよいと思います
1	1	1	1	なし			JPGL2002に戻すべきである。現実の使い方とあまりにずれている
1	1	1	2	なし			2歳以上(少なくとも6-15歳)においてはステップ2では基本治療の一つとして加えても良いのではないかと思います。
2	1	1		あり	1	不明:ベースにてんかんあり-直性の因果関係は明確ではないと考えている	高用量を使用しなければ有用な薬剤と考えている
4(ときに使用する)	1	1	3	なし			良い
3	2	1	3	なし			特に異議ありません
4(1歳未満の場合あまり使用しない)	1	1	3	なし			
1	1	1	1	なし			喘息治療には必要という考えです。乳児喘息でも使用しますが、1歳未満と1歳以上では使用頻度は違います。乳児喘息の長期管理ステップ3におけるテオフィリン(考慮)ですが、1歳未満と1歳以上で分けて記載して頂けた方が使いやすくなります(1歳未満は考慮として)。
1	1	1	2	なし			図4の説明 *6「発作時には減量又は中止する」とした方が適切か?

I. テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 ー内服薬(徐放製剤)についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験			JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数	血中濃度	
1	1	1	2				内服薬の使用:最近ではてんかん、熱性けいれん重積の児には使用しない(家族歴がある場合も使用しない) テオフィリンの位置づけについて:妥当と思いますが、このガイドラインでは、今後、経口ステロイドの使用が増加すると思います。その使用上限などは設定できないのでしょうか。また、2-5歳もけいれんへの注意が必要だと思います。
2	2	2	6歳以上:2 2歳未満:3	なし			安全性に配慮する
3	3	2	3	あり	10	治療域	
2	2	1	3	なし			よいと思う
1	1	1	1	なし			テオフィリン(内服)の使用状況(2歳未満):喘鳴有のみでは使用してはませんが、短期間(3-4日)使用することはあります。この際も血中濃度は必ず(極力)チェックします
2	1	1	2	なし			常用量や低用量でもけいれんを誘発し、後遺症を残す可能性が否定できない以上、テオフィリンは厳しいと思います。したがってこの位置づけが妥当と考えます。
2	1	2	2	なし			適切と存じます
2	1	1	2	あり	1	8.7	
2	1	1	2	あり	2	10 μ g/ml前後	これでよいと考える
2	1	1	1	なし			ガイドラインとしてはこれで良いと考えます。
2	1	1	1,2,3,4	なし			2歳〜5歳の内服薬について:FCなどの痙攣歴(1回でも)あれば使用しない。またfirst lineとしては使用しない 位置づけについて:慎重使用でよい。カゼ等での安易使用をに禁止できるように記載を考えて欲しい。テオドールDSの服用のし易さ、テオフィリン徐放剤の発作抑制の強力は喘息児のQOL向上に役立っている事を考えると、禁止ではなく慎重使用を強調して欲しい。

II.テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 ー注射薬についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験			JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数	血中濃度	
1	1	1	3	なし			輸液とテオフィリン注射は発作時の治療として今後も残ると考えておます。血中濃度の測定や点滴速度、症状のモニター等を強調しておくべきではあります。
1	1	1	1	なし			
2	2	2	2	なし			ガイドラインとしてはこの程度の使用基準でよいと思います。入院施設を持たない開業医としてはガイドラインよりももう少し早い段階で、ワイルドの静注およびステロイド薬の静注に踏み切っているのが現状だと思います。
1	1	1	2	なし			使用状況について：発作のコントロールが良好となり、外来点滴年間数例となっている。発作で点滴する場合は1です。必ずテオフィリンは点滴に入れます。ガイドラインでの位置づけ：適切かと考えます。
3	3	3		なし			適切と考えます。（現在は入院患者はみておりません。外来における治療のみです）
3	2	2	3	あり	1	不明	乳児と幼児で使い方が統一した法がよいのでは
3	2	1	3	なし			
2	1	1	2	なし			妥当
1	1	1	2	なし			
3	3	2	2	なし			1)乳幼児に対するテオフィリンは経験的に使用しない場合と有差はないと思われる。2)中学生以上では発作時、ステロイドを使用せずテオフィリン注射でも発作の改善は得られると思う。3)テオフィリンの代わりにステロイドに移行するとステロイド依存性が多なる心配がある
2	1	1	2	なし			適当と考えます
3	2	2	3	なし			異議ありません
1	1	1	2	なし			乳児喘息の中発作以上にオプションとして使用出来るようにすべきです。
1	1	1	2	なし			
2	1	1	2	なし			現時点ではほぼ妥当
3	2	2	2	なし			妥当な記載と考えます。
1	1	1	2	なし			代替治療をしっかり示すべき。英国ではβivが行き詰まりアミノリンの回帰現象が起きています。さらにテオフィリン関連けいれんがよく報告される地域（大阪等）では喘息死も高いのです。何かいい方や喘息治療方針自体に問題のあることを示唆していませんか。
3	2	2	3	明確にテオフィリンと言いつけるものはありません			I.に同じです
2	1	1	2	あり	1	20mg/dl	良い

II.テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 ー注射薬についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験			JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数	血中濃度	
1	1	1	2	あり	4	8-30	他剤で改善が無い場合は積極的に使う。しかし起こりうる副作用については十分記載する。ステロイドの副作用は急性ではない、安易な使用に対して十分は警告が必要
3	2	1			1		現在のガイドライン(案)でよいと存じます
2	1	1	2	なし			発作時にはこれで良いと思います
1	1	1	2(発作治療の決め手とは考えていません。(一刺激薬吸入が決め手と考えています)	なし			テオフィリン注射に替わりうるものとしてステロイド静注・経口があげられているが、薬理効果を考えると、この文脈は誤りである。
3	2	1	2	なし			概ね妥当である
4(ほとんど使用しない)	2(時折使用する50%)	1	2	なし(静注によるけいれんの経験は全くない)			特にありません
2	2	1	2	なし			賛成
2	1	1	3	なし			
4	4	4		なし			テオフィリン使用状況について:症状がほぼコントロールされており、 β 2吸入療法で殆ど改善するのでテオフィリンを使用する状況は0に近い
1	1	1	2	なし			賛成である
2	1	1	1	なし			適当と思われる
3	2	2	3	なし			賛成である
3	2	2	3	なし			アミノフィリンとステロイドのいずれか第7章(P5)ではなくステロイド、効果が十分でない時にアミノフィリンを併用とすべきと考える
2	2	2	3	なし			
2	2	1	2	なし			いくつかの注意点を踏まえての使用であり、今後の使用にも十分有用と思う
2	1	1	3	あり	3	7.1-18.1 μ g いずれも熱性けいれん	今回の表現でよいと思います ※第9章乳児喘息のP10の上段10行目「テオフィリンの投与に・・・」は「アミノフィリンの投与に・・・」に直した方がよいのでは？
1	1	1	2	なし			JPGL2002に戻すべきである。注意して使えば有用な薬である。JGLとの整合性がとれない
1	1	1	2	なし			乳児(2歳未満)においても β 2吸入反復での反応が悪い段階で:応があることが望まれる。「少なくとも使用経験が豊富な施設(医師)においては」との但し書きをつけて位置づけを望む
3	2	1	2	なし			使用上の注意が明確に示されており、必要があれば使用すると記述であるので適切ではないかと思えます。我々は乳幼児に対しては使用しないようにしている。
3	3	2	2	なし			よい
2	2	1	2	なし			特に異議ありません

II.テオフィリン使用に関する日本小児アレルギー学会評議員に対するアンケート調査 ー注射薬についてー

テオフィリンの使用状況			使用ステップ	痙攣の経験			JPGL2005テオフィリンの位置づけについて
2歳未満	2-5歳	6歳以上		あり・なし	例数	血中濃度	
4（以前より体重当たりの量を少なくし状況により使用）	1	1	2	なし			
2	2	1	2	あり（過去15年では）	3	10-15	基本的に良いと思います
1	1	1	2	なし			1. 乳児）テオフィリン薬の使用条件が厳し過ぎる。テオフィリン薬に関する・・・を持った医師→削除が適当。（効果対リスクに配し、慎重に投与する程度でよい） 2. 幼児以上）表5についてさらに検討が必要と思われます。「推奨されていない」との表現は適切か。「血中濃度が迅速測定できない場合、使用してはいないか
1	1	1	2	なし			痙攣の経験：自分ではないが2例入院症例はあり。当科ではてんかんのある児には原則使用していません。熱性けいれんでも重症の児には使用しません。
3	2	2	3	なし			安全性に配慮する
3	3	3		あり	15	治療域	使用しない方針にすべきと思います
2	1	1	2	なし			良いと思う
1	1	1	2	なし			注射薬の使用状況（2歳未満）：症例を他の年齢よりは厳しく選択していますが、事実上は使用しています。必ず血中濃度は測定しています
2	1	1	2	なし			妥当と考えます
1	1	1	2	なし			表5が作成されましたのは画期的なことと存じますが、これほどの制約を行いながら中発作でアミノフィリン点滴静注を行う必要があるのか、言いかえれば中発作ではステロイド静注のみとしては作が問題があるのか疑問に思いました。
2	1	1	1	なし			
3	3	2	1	あり	2	20 μ g/ml $\uparrow$	5歳未満ではネオフィリンは必要ない考える。（しかし中発作のステロイド投与、 β 2少量持続吸入の治療をしていることを原則とする）。
2	1	1	2	なし			2歳未満に対するガイドラインでは、一般開業医ではほとんど用いることができず、 β 2吸入で改善がなければ入院ということになり小児のBedが不足すると思います。1-2歳ではもう少し使用条件緩くしても良いのではと思います。
3	3	3		なし			TDMなしの使用は原則禁止とすることで不用意な使用を制御し、過剰投与による事故は防止できる。一方でTDMへのサポート体制の整備が必要。

参考資料 8

アミノフィリン製剤の各種ガイドラインにおける位置づけ

GL 発作治療	GINA2005 (小児)	BTS2005 (2 歳以上)	JPGL2005 (2 歳未満)	JPGL2005 (2 歳以上)	(JGL2006) (成人)
小発作	—	—	—	—	△ (内服頓用)
中発作	—△	—	△	△	○
大発作	△	△	△	○	○
呼吸不全	△	△	△	○	○

GINA: Global initiative for asthma, BTS: British thoracic society,

JPGL: Japanese pediatric guideline, JGL: Japanese guideline

テオフィリン徐放製剤の各種ガイドラインにおける位置づけ

	GINA (小児)	JGL (成人)	JPGL 2005		
			乳児	幼児	学童
間欠型 (ステップ1)	—	△(od)	—	—	—
軽症持続型 (ステップ2)	△	○	—	△	△
中等症持続型 (ステップ3)	△	○	△	△	△
重症持続型 (ステップ4)	○	○	△	○	○

○：基本治療、△：追加治療（考慮）、—：記述なし

GINA: Global Initiative for Asthma 2002

JGL: 喘息予防・管理ガイドライン 2003 改訂版

JPGL: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005

参考資料 9 テオフィリンの主な論文の EBM に関する評価一覧

EBM に基づいた喘息治療ガイドライン 2004

(監修：宮本昭正、作成：厚生労働科学特別研究事業 診療ガイドラインのデータベース化に関する研究班、2004 年 9 月 20 日第 1 版第 1 刷発行) より抜粋したもの

評価の基準

エビデンスの質
I：システマティックレビュー・メタアナリシス
II：一つ以上のランダム化比較試験による
III：非ランダム化比較試験による
IV：分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究による）
V：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）による
VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見
推奨の強さ
A：行うことを強く推奨
B：行うことを推奨
C：推奨する根拠がはっきりしない
D：行わないよう勧められる

選択の基準：テオフィリンを推奨するものについては、エビデンスの質が I～III、推奨の強さは A を選択した。批判的なものについては、テオフィリン（アミノフィリン）による治療効果がはっきりせず、かつ頭痛などの副作用の頻度が高いため使用を支持しないと考えられるもの、推奨していても対照群（プラセボを含む）と効果等の差がないものや対照群の方が優れているものを中心に抜粋した。

2005 年の追加資料（新規文献）：EBM に基づいた喘息治療ガイドラインは 2004 年版のため、2005 年の文献も調査し、サマリーを添付した。なお、評価は、内容よりテオフィリンを推奨するものと判断した。

1) テオフィリンを推奨するもの

テオフィリンの抗炎症作用（EBMGL の引用ページ：p.62～63）

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間（導入＋試験） 3) その他（効果判定など）	結果・考案・副作用	評価
Aizawa ら 2000 ¹⁾	1) テオフィリン群 24 名、未使用群 24 名 2) 2～17 歳 3) 軽症～中等症	1) テオフィリン 200～600mg/日投与と非投与との比較無作為化オープン試験 2) 4 週 3) 血清 ECP、誘発痰、PEF、肺機能	1) テオフィリン投与で朝、夕の PEF が増加し、PEF 変動が改善、血清 ECP と喀痰中好酸球比率が低下	II A
Oliver ら 2001 ²⁾	1) 15 名 2) 30.5±7.85 (SD) 歳 3) 軽症ステロイド薬非使用患者	1) 低用量テオフィリンとプラセボの無作為化交差比較試験 2) 14 週 3) BAL および血中炎症細胞・サイトカイン	1) 肺泡マクロファージからの IL-10、GM-CSF、TNF-α 産生に変化なし。BAL 中好酸球はテオフィリン投与で有意に低下。血中 IL-10、IL-10 を発現している単球・T 細胞に変化なし 2) 抗炎症作用は認められるが IL-10 産生増強や GM-CSF、TNF-α 減弱に	II A

			よるものではない	
Lim ら 2001 ³⁾	1) 15 名 2) 30.5±7.85 (SD) 歳 3) 軽症吸入ステロイ ド非使用患者	1) テオフィリン 1 回 250mg 1 日 2 回と プラセボの無作為 化交差比較試験 2) 5 週 3) 呼 気 中 NO 、 BAL、気管支生 検、喀痰中好酸 球、肺機能、気道 過敏性	1) テオフィリン濃度 6.1 μ g/mL で喀痰・BAL・気管 支生検中好酸球が有意に 減少。NO 濃度、肺機能、 気道過敏性に变化なし 2) テオフィリン投与は呼気 中 NO や肺機能が変化し ない中で抗炎症作用を示 した	II A
Louis ら 2000 ⁴⁾	1) テオフィリン群 11 名 プラセボ群 10 名 2) 20～45 歳 3) 軽症～中等症ステ ロイド薬非使用患者	1) テオフィリン 600mg/日 2 週＋ 900mg/日 2 週と プラセボ無作為 化並行群間比較 2) 4 週 3) 誘発痰、肺機能	1) テオフィリン血中濃度 7.3 μ g/mL (600mg/ 日)、10.6 μ g/mL (900mg/日) で喀痰中 好酸球比率低下、喀痰 中好酸球遊走活性低下 (PAF 刺激)。FEV _{1.0} 改善 2) テオフィリンは喀痰中 の好酸球の活性を低下 させた	II A

テオフィリンと吸入ステロイド薬の併用 (EBMGL の引用ページ : p.63～64)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入＋ 試験) 3) その他 (効果判定 など)	結果・考案・副作用	評価
Lim ら 2000 ⁵⁾	1) 低用量ステロイド (LDS) 群 54 名、 低用量テオフィリ ン＋低用量ステロ イド (LDT) 群、 49 名 高用量ステロイド (HDS) 群 52 名 2) 18 歳～65 歳 3) 低用量吸入ステ ロイド薬使用喘息患 者	1) 下記 3 群の二重盲 検並行群間比較比 較 a) LDS : BDP400 μ g/日 b) LDT : テオフィ リン 400mg/日＋ BDP400 μ g/日 c) HDS : BDP1000 μ g/日 2) 6 カ月 3) PEF、β ₂ 使用回 数、症状スコア、 発作、QOL	1) LDT 群で朝および夕 の PEF 有意に改善。 HDS 群で朝のみ、LDS 群では有意差なし。β ₂ 刺激薬使用回数、症状点 数、QOL は 3 群とも改 善 (群間に有意差なし。) 2) 副作用は既知のもの のみ発現、群間に有意差な し 3) 低用量吸入ステロイ ド薬への低用量テオフィ リン追加は有益な可能 性あり	II A
Yurdakul ら 2002 ⁶⁾	1) LABA 群 25 名 LT 拮抗薬群 19 名 テオフィリン群 20 名 2) 37.7±7 歳 3) 中等症吸入ステ ロイド薬使用患者	1) ブデソニド 800 μ g/日に加えて以 下のいずれか a) LABA : フォルモ テロール 18 μ g/日 b) LT 拮抗薬: ザフィ ルルカスト 40mg/ 日 c) テオフィリン	1) LABA 群で他 2 群より早 期に有意な PEF 変化率、 症状スコア、β ₂ 刺激薬使 用回数の改善。しかし、試 験終了時には 3 群で治療 効果に有意差無し 副作用は LT 拮抗薬群で 31% と最大、LABA 群 20%、テオフィリン群	II A

		400mg/日 2) 3 ヶ月 3) PEF、FEV _{1.0} 、 症状スコア、 β_2 刺激薬使用回数、 喘息発作	20%。試験中止を要する副作用は発現せず 2) LABA、LT 拮抗薬、テオフィリンのいずれも吸入ステロイド薬の追加治療として有用	
Dempsey ら 2002 ⁷⁾	1) 24 名 (他脱落 4 名 二重盲検・対照・交差比較試験) 2) 39±3 歳 (SE) 3) 軽症～中等症	1) 下記 3 群で二重盲検交差比較 a)BDP-HFA100 μ g/日 2 週+400 μ g/日 2 週 b)BDP-HFA100 μ g/日 2 週+400 μ g/日 2 週とザフィルルカスト 20mg 1 日 2 回 4 週 c)BDP-HFA100 μ g/日 2 週+400 μ g/日 2 週とテオフィリン 200mg または 300mg (体重 80kg 超のみ) 1 日 2 回 4 週 (平均血中濃度 6.7mg/L) 2) 7～10 日 + 4 週を 3 回 3) メサコリン気道過敏性、炎症マーカー (呼気中 NO、血中好酸球、血清 E-セレクトイン・ICAM)、肺機能、自己記録 (PEF、 β_2 刺激薬使用回数、症状)	1) 気道過敏性、(PEF25～75 は BDP100 μ g+ザフィルルカスト群でベースラインおよび BDP100 μ g のみ群より有意に改善。BDP100 μ g+テオフィリンでベースラインより有意に改善、BDP100 μ g のみ群とは有意差なし 2) PEF、呼気中 NO は BDP100 μ g+ザフィルルカスト群でベースラインおよび BDP100 μ g のみ群より有意に改善。BDP100 μ g+テオフィリンでは有意差なし 3) 併用治療群はいずれも BDP400 μ g のみ群とは効果に有意差なし 4) 吸入ステロイド薬単独治療はファーストステップとして適切	II A

テオフィリン単独と吸入ステロイド薬単独との比較 (EBMGL の引用ページ : p.64～65)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入+試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Morali ら 2002 ⁸⁾	1) ブデソニド群 19 名 テオフィリン群 19 名 2) 18～45 歳 3) 軽症～中等症	1) ブデソニド 800 μ g/日とテオフィリン 400mg/日の二重盲検無作為化群間比較 2) 4 週 3) 炎症マーカー、PEF、FEV _{1.0} 、症状スコア	1) ブデソニド群で血中 IL-5 および血中、喀痰中、鼻汁中好酸球が有意に減少し、症状スコア・PEF および FEV _{1.0} が有意に改善 テオフィリン群で血中、鼻汁中好酸球および IL-5 が有意に減少し、症状スコア・PEF および FEV _{1.0} が有意に改善。 この改善はブデソニド群でより有意 2) テオフィリンの抗炎症作	II A

			用が示された。テオフィリン長期投与の利点について異なる検討が必要	
Yurdakul ら 2003 ⁹⁾	1) 吸入ステロイド薬群 25 名 LT 拮抗薬群 25 名 テオフィリン群 24 名 2) 34.6±5 歳 3) 軽症持続型	1) 下記の 3 群に無作為割付 a) ブデソニド 400 μ g/日 b) モンテルカスト 10mg/日 c) テオフィリン 400mg/日 2) 3 ヶ月 3) PEF、FEV _{1.0} 、症状スコア、 β_2 刺激薬使用回数	1) PEF、FEV _{1.0} 、は吸入ステロイド薬群で他 2 群より有意に改善。症状スコア、 β_2 刺激薬使用回数は 3 群とも改善し群間で有意差なし 試験中の喘息発作は LT 拮抗薬群 4 例、テオフィリン群 3 例、吸入ステロイド薬群 0 例 2) 副作用は吸入ステロイド薬群 12%、LT 拮抗薬群 16%、テオフィリン群 16.7% で報告。テオフィリン群で重い消化器症状により 1 例試験中止 3) 吸入ステロイド薬の治療が好ましいがテオフィリン、LT 拮抗薬も軽症持続型での選択可能なコントローラーである	II A

気管支喘息急性増悪におけるテオフィリンの検討 (EBMGL の引用ページ : p.97~100)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入 + 試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Carrier ら 1985 ¹⁰⁾	1) 19 名 2) 35±12 歳 (点滴) 30±12 歳 (経口) 3) 小～中発作	1) 喘息の小～中発作に対しテオフィリン点滴静注 (初期量 = 標準体表面積 15 μ g/mL を目標) あるいは経口テオフィリン (投与量 = $C_p \times V_d \times K_e \times \tau$)。エピネフリン (0.3mg) の皮下注を併用。テオフィリン血中濃度は最大で 15 μ g/mL で予測値に一致 2) 0+24 時間 3) %FVC、%FEV _{1.0} 、%PEF	1) 治療開始後 1 時間で %FVC、%FEV _{1.0} 、%PEF の改善を認めた 2) 血中濃度は静注で 2 時間では経口より高い (15 対 9 μ g/mL) がその後は有意差なし 3) 臨床効果は 24 時間後も持続する 4) 呼吸機能に統計的有意差なし 5) 副作用は経口の方が少ない 6) 点滴 (n=10) : 経口 (n=9) 頭痛 3:0 (30:0%) 嘔気 4:2 (40:22) 嘔吐 2:1 (20:11) 頻脈 (100/分以上) 6:4 (60:44)	II A
Wrenn ら 1991 ¹¹⁾	1) 135 名 2) 実薬群 31 歳 (20~39 歳)	1) メタプロテレノール (吸入) + メチルプレドニゾロ	1) FVC、FEV _{1.0} 、PEF に関してはアミノフィリンとプラセボ有意差なし。	II A

	プラセボ群 36 歳 (31~43 歳) 3) 喘息と COPD の急性増悪	ン+アミノフィリン (n=65) またはプラセボ (n=68) アミノフィリン投与法: アミノフィリン 5.6mg/kg を 20 分以上かけ loading (静注) し、0.9mg/kg/時 を維持量とする 2) 0+72 時間 3) 症状、FVC、FEV_{1.0}、PEF、入院とその期間	2) ただし入院がアミノフィリン 6% 対プラセボ群 21% でアミノフィリンが入院率を低下させ有効 (p=0.016) 3) アミノフィリン群のテオフィリン濃度: 54 μmol/L (9.7mg/L) (40~72 μmol/L、7.2 to 13mg/L) プラセボ群のテオフィリン濃度は 13 μmol/L (2.4mg/L) 4) 副作用 (%) プラセボ: アミノフィリン 嘔気 3:9 (p=0.13) 不安 8:9 (NS) 振戦 18:23 (NS) 痙攣 1.5:0 (NS) 頻脈 5:6 (NS)	
Greif ら 1985 ¹²⁾	1) 21 名 2) 38 歳 (15~68 歳) 3) 喘息の急性発作を対象	1) サルブタモール (静注) (4 μg/kg/20 分) とアミノフィリン (静注) (6mg/kg/20 分) にて治療。10 人は初日にアミノフィリン (静注) で 2 日目にサルブタモール (静注)、11 人はその逆の日程で投与 2) 0+2 時間 3) 症状、FVC、FEV_{1.0}	1) いずれも治療開始 15 分後には PEF が改善した 2) サルブタモール (静注) の方が 15 分から 45 分までは効果は高いが副作用も頻回となる。 3) アミノフィリンは副作用なし 4) サルブタモール (静注) では 28% に強い頻脈あり、血清カリウム低下も認めた	II A
Rossing ら 1981 ¹³⁾	1) 89 名 2) ①30$\pm$1 歳 ②30$\pm$1 歳 ③29$\pm$1 歳 3) 喘息の急性発作を対象	1) 治療プロトコルを 3 群に分け検討 ①エピネフリン (皮下注) (n=32) ②エピネフリン (皮下注) + アミノフィリン (静注) (n=29) ③イソプロテレノール (吸入) + アミノフィリン (静注) (n=28) アミノフィリン -5.6mg/kg (初期投与) 0.9mg/kg/時 (維持投与) もし 24 時間以内にキサンチン使	1) FEV_{1.0} 改善 ①50%②130%③130% でアミノフィリンの追加効果あり。 2) FEV_{1.0} < 1 L の重症喘息では①よりアミノフィリン併用の方が治療時間が 6 時間に対し 4 時間で明らかに短縮 3) 開始時のテオフィリン血中濃度が 10mg/L 以下なら①より②③は有意に FEV_{1.0} を改善する 4) 副作用①: ②: ③ = 振戦 18:12: 12 (NS) 嘔気 8:11: 7 (NS) 頻脈 21:10: 11 (p<0.05) 頭痛 1:2: 1 (NS) 5) テオフィリン濃度	II A

		用なら初期量を 25～50%に減量 2) 0+6 時間 3) 症状、FVC、 FEV _{1.0}	(mg/L) は、開始時は② 群 8.2±1.8、③群 8.4±1.8 でアミノフィリン点滴後 は両方の平均で 17.7±1.1 (点滴後に低値(4.2 と 6.4) の 2 症例は除外した値)	
Nakahara ら 1996 ¹⁴⁾	1) 27 名 2) 20～64 歳 3) 喘息発作かつテオ フィリン濃度<10 を対象	1) テオフィリン 濃度<10 を対象 に計算によりテ オフィリン濃度 17.5 を目標にア ミノフィリン点 滴し、前後に PEF、テオフィリ ン濃度測定[1 群] (7 例) 改善なければプ ロカテロール 50 μ g 吸入 [2 群](6)、それでも 改善なければヒ ドロコルチゾン 300～500mg 点 滴静注[3 群](7)、 さらに症状あれ ば入院[4 群](7) 2) 0+48 時間 3) PEF、臨床症 状、入院の有無	1) アミノフィリン投与量、 テオフィリン濃度には各 群に差なし 2) 治療開始時 PEF は 3 群 と 4 群が 1 群と 2 群より 有意に低かった 3) 1 群と 2 群の点滴終了後 PEF は前より有意に上昇 4) アミノフィリンは急性増 悪に有効であるが lowPEF 例に対しては単 独では十分な効果を期待 できない	II A
Montserrat ら 1995 ¹⁵⁾	1) 12 名 2) 21～62 歳 3) 喘息発作で入院中 の患者	1) プレドニゾロン 40～60mg+ サ ルブタモール neb. または MDIq6h±アミ ノフィリン点滴 静注 初期 6mg/kg→維持 (0.9mg/kg/時) 2) 0+48 時間 3) FVC、FEV _{1.0} 、 PEF、分時換気 量、Pao ₂ 、Paco ₂	1) アミノフィリン (Am) 6 例、プラセボ (P) 6 例 2) Am 群のテオフィリン 濃度 15.2 ± 3.6 (μ g/mL) 3) FVC、FEV _{1.0} の増加率 16±10%、17±12%と Am群がP群よりも有意 に高値 (p<0.01、 p<0.05) 4) Am 群では治療前後で 分時換気量の増加、 Paco ₂ の低下が有意 5) Am 群で有意に心拍数 ↑ (p<0.05)	II A
Mitenco ら 1978 ¹⁶⁾	1) 20 名 2) 16～65 歳 3) 喘息の患者	1) アミノフィリン 10mg/kg/日を中心 に用量を変化させ る 2) 24 時間 3) 臨床症状、 FEV _{1.0} 、	1) アミノフィリンは有効 2) FEV _{1.0} はアミノフィリ ンに対して用量依存的 に増加する	III A
Ohta ら 1996 ¹⁷⁾	1) 53 名 2) 50.1±2.4 歳 3) 喘息の急性増悪	1) アミノフィリン 6mg/kg/時あるい はサルブタモール	1) アミノフィリンは有効 2) アミノフィリン点滴と サルブタモール吸入は	II A

	患者	吸入による治療を最初の1時間行い、さらに改善がない場合には治療を交差する 2) 時間 3) 臨床症状、呼吸音、PEF、FEV _{1.0} 、Pao ₂ 、Paco ₂	相互に追加的な効果を認める 3) 単独での治療としてはサルブタモール吸入と比較してアミノフィリンは有意に追加の治療を必要としなかった	
--	----	--	---	--

キサンチン誘導体 (EBMGL の引用ページ: p.130~132)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入+試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
西間ら 1981 ¹⁸⁾	1) 181 名 2) 6~15 歳 3) 喘息患者	1) テオフィリン速放錠 (T 群) 3 回 (200~600mg) / 日とテオフィリン徐放製剤 (M 群) 2 回 (200 ~ 600mg) / 日とトリメトキノール 3 回 (1~3mg) / 日 (I 群) との比較試験 (二重盲検・プラセボ対照) 2) 1~2+3 週 3) 発作改善度、肺機能改善度、全般改善度、副作用、有用度、肺機能	1) 対象基準に適合した 72 例で、発作改善度、肺機能改善度、PEF、FEV _{1.0} 、全般改善度、有用度で M 群は I 群より有意に改善 2) 副作用は全例では M 群は I 群よりも有意に多いが重篤なものはなかった	I A
Hambleton ら 1977 ¹⁹⁾	1) 28 名 2) 6~15 歳 3) 薬物でコントロールされている症例 (1 ヶ月はステロイド薬の投与なし)	1) クロモグリク酸 4 回/日、テオフィリン 4 回/日、両薬併用の 3 群 (二重盲検・偽薬対照・交差) 2) 1+12 (=4 週×3) 週 3) 症状、%PEF、肺機能、副作用	1) 平均血中濃度は 16 μ g/mL (ピーク時)、全例 10~20 μ g/mL 内 2) 肺機能は 3 群間で有意差なし。無症状日数の割合: クロモグリク酸<テオフィリン群、併用群 3) 副作用は各群有意差なし。テオフィリンの副作用は消化器症状、中枢神経症状	I A
Tinkelman ら 1993 ²⁰⁾	1) 195 名 2) 6~16 歳 3) 軽症~中等症	1) テオフィリン徐放製剤 2 回/日 (血中濃度 8~15 μ g/mL に調整) と吸入ステロイド薬 84 μ g 4 回/日の比較 (二重盲検・プラセボ対照・多施設) 2) 4+52 週	1) テオフィリンと吸入ステロイド薬はともに軽症~中等症喘息治療に有用 2) 吸入ステロイド薬はテオフィリンより症状コントロールに要する追加気管支拡張薬・経口ステロイド薬が少ない 3) 副作用はテオフィリンが多い	I A

		3) 臨床症状、PEF、追加治療、医師・病院訪問回数、仕事・学校の欠席、副作用	4) 成長抑制が吸入ステロイド薬で見られる	
Yung ら 1998 ²¹⁾	1) 163 名 2) 1～9 歳 3) 重症重積喘息	1) アルブテロール、イプラトロピウム、メチルプレドニゾロン静注での治療にテオフィリン追加（目標血中濃度 14.5～20 μ g/mL）またはプラセボ追加で効果比較（二重盲検・プラセボ対照） 2) 重症重積喘息治療終了期間 3) 入院期間、FEV _{1.0} %（予測値）、PEF、症状スコア、MMEF（最大中央呼気流量）	1) アミノフィリン追加により 6 時間後の FEV _{1.0} %、PEF および症状スコアが有意に改善 2) アミノフィリン追加投与により最初の 30 時間、有意に高い酸素飽和度を示した。 3) 副作用による投与中止率はアミノフィリン投与群で 32%、プラセボ群で 5%であった。 4) 入院期間に有意差なし 5) ICU 治療期間に有意差はないが、アミノフィリン群で挿管例はなく、プラセボ群で 5 例認められた。	I A

引用文献)

- 1) Arizawa H, Iwanaga T, Inoue H, et al. Once-daily theophylline reduces serum eosinophil cationic protein and eosinophil levels in induced sputum of asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 121: 123-8. (評価 II-A)
- 2) Oliver B, Tomita K, Keller A, et al. Low-dose theophylline does not exert its anti-inflammatory effects in mild asthma through upregulation of interleukin-10 in alveolar macrophages. *Allergy.* 2001; 56:1087-90. (評価 II-A)
- 3) Lim S, Tomita K, Carramori G, et al. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Med.* 2001; 164:273-6. (評価 II-A)
- 4) Louis R, Bettiol J, Cataldo D, et al. Effect of a 4-week treatment with theophylline on sputum eosinophilia and sputum eosinophil chemotactic activity in steroid naive asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1151-60. (評価 II-A)
- 5) Lim S, Jatakanon A, Gordon D, et al. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax.* 2000; 55: 837-41. (評価 II-A)
- 6) Yurdakul AS, Calisir HC, Tuncton B, et al. Comparison second controller medications in addition to inhaled corticosteroid in patients with moderate asthma. *Respir Med.* 2002; 96: 322-9. (評価 II-A)
- 7) Dempsey OJ, Fowler SJ, Wilson A, et al. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or low-dose theophylline to low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Chest.* 2002; 122: 151-9. (評価 II-A)
- 8) Morali T, Yilmaz A, Erkan F, et al. Efficacy of inhaled budesonide and oral theophylline in asthmatic subjects. *J Asthma.* 2001; 38: 673-9. (評価 II-A)
- 9) Yurdakul AS, Taci N, Eren A, Sipit T, Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leukotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. *Respir. Med.* 2003; 97: 1313-9. (評価 II-A)
- 10) Carrier JA, Shaw RA, Porter RS, et al. Comparison of intravenous and oral routes of theophylline loading in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1985; 14: 1145-51. (評価 II-A)
- 11) Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, et al. Aminophylline therapy for acute bronchospastic

- disease in the emergency room. Ann Intern Med. 1991; 115: 241-7. (評価 II-A)
- 12) Greif J, Markovitz L, Topilsky M. Comparison of intravenous salbutamol (albuterol) and aminophylline in the treatment of acute asthmatic attacks. Ann Allergy. 1985; 55: 504-6. (評価 II-A)
- 13) Rossing TH, Fanta CH, Mcfadden ER Jr. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. Am Rev Respir Dis. 1981; 123: 190-4. (評価 II-A)
- 14) Nakahara Y, Murata M, Suzuki T, et al. Significance of the therapeutic range of serum theophylline concentration in the treatment of an attack of bronchial asthma. Biol Pharm Bull 1996; 19: 710-5. (評価 II-A)
- 15) Montserrat JM, Barbera JA, Viegas C, et al. Gas exchange response to intravenous aminophylline in patients with a severe exacerbation of asthma. Eur Respir J. 1995; 8: 28-33. (評価 II-A)
- 16) Mitenco PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. N Engl J Med 1973; 289: 600-3. (評価 III-A)
- 17) Ohta K, Nakagome K, Akiyama K, et al. Aminophylline is effective on acute exacerbations of asthma in adults-objective improvements in peak flow, spirometry, arterial blood gas measurements and lung sounds. Clin Exp Allergy. 1996; 26: 32-37. (評価 II-A)
- 18) 西間三馨, 小松俊次郎, 須田正智, 他. 気管支喘息に対する MCI 8019 錠の効果, 塩酸トリメトキソールおよびテオフィリンを対照とした多施設二重盲検法による検討. 薬理と治療. 1981; 9:5029-54. (評価 I-A)
- 19) Hambleton G, Weinberger M, Taylor J, et al. Comparison of cromoglycate and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma. Lancet. 1977; 1:381-5. (評価 I-A)
- 20) Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, et al. Aerosol beclomethazone dipropionate compared with theophylline a primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. Pediatrics. 1993; 92: 64-77. (評価 I-A)
- 21) Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. Arch Dis Child. 1998; 79: 405-10. (評価 I-A)

2) テオフィリン (アミノフィリン) による治療効果ははっきりせず、かつ頭痛などの副作用の頻度が高いため使用を支持しないと考えられるもの。推奨していても対照群 (プラセボを含む) と効果等の差がないものや対照群の方が優れているもの。

成人喘息の急性増悪 (発作) に対するアミノフィリン (テオフィリン)

(EBMGL の引用ページ : p.100~101)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察気管 (導入 + 試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Siegel ら 1985 ¹⁾	1) 40 名 (アミノフィリン群 20 名、プラセボ群 20 名) 2) 18~45 歳 (アミノフィリン群 31±7 歳、プラセボ群 29±7 歳) 3) 急性増悪	1) 二重盲検無作為化試験。救急室でメタプロテレノールを 1 時間毎に 3 回吸入した喘息の急性増悪患者に追加治療として、静注用アミノフィリン (AM 群) かそのプラセボ (P 群) のいずれかを投与 2) 症状寛解まで 3) FEV _{1.0} 、副作用 (吐き気、動悸、振戦、不安) の有無	1) 副作用は、AM 群の方が、P 群より有意に多かった。 2) 救急室入室時の FEV _{1.0} が 0.8L 未満の重症気道閉塞の患者や血中テオフィリン濃度が 10mg/L 未満の患者においてアミノフィリン投与の明確なベネフィットはなかった。 3) 静注用アミノフィリンは、喘息の急性増悪の治療において吸入メタプロテレノールに毒性を追加すが効果は追加しない。	II D

Strauss ら 1994 ²⁾	1) 31 名 (アミノフィリン群 14 名、プラセボ群 17 名) 2) 5~18 歳、(平均 11 ± 3 歳、アミノフィリン群 11.5 ± 2.7 歳、プラセボ群 10.7 ± 3.2 歳) 3) 急性増悪	1) 喘息発作治療に β_2 刺激薬吸入 + ステロイド薬静注を使用中の患者でアミノフィリン静注 (血中濃度 10~20 μ g/mL に調整) 群 (AM 群) またはプラセボ (P 群) の治療効果比較 (二重盲検・プラセボ対照) 2) 症状寛解まで 3) PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日、副作用	1) PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日数に有意差なし 2) 副作用発現件数が AM 群で有意に増加 3) 入院中の喘息小児患者にアミノフィリンの使用はベネフィットがなく副作用のリスクを考慮すべきものである。	II D
Rodrigo ら 1994 ³⁾	1) 94 名 (アミノフィリン群 45 名、プラセボ群 49 名) 2) 35.6 ± 11.2 歳 (アミノフィリン群 36.2 ± 9.4 歳、プラセボ群 35.0 ± 13.2 歳) 3) 中等度~重症の急性喘息	1) 二重盲検無作為化比較試験。吸入サルブタモールの高用量を投与された急性喘息患者をランダムに割付け、追加治療として静注用アミノフィリン (AM 群) かそのプラセボ (P 群) のいずれかを投与 2) 退院時または帰宅時 3) PEF、FEV _{1.0} 、FVC、副作用 (吐き気、動悸、振戦、頭痛、不安)	1) 入院時と治療の終了時における PEF、FEV _{1.0} 、FVC に両群間で有意差なし 2) 副作用は AM 群で有意に多かった。 3) 静注用アミノフィリンは喘息の急性増悪の治療において吸入サルブタモールに毒性を追加するが効果は追加しない。	II D

テオフィリン単独と吸入ステロイド薬単独との比較 (EBMGL の引用ページ : p.65)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入 + 試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Dahl ら 2002 ⁴⁾	1) ブデソニド (BUD) 1600 群 29 名、BUD400 群 29 名、テオフィリン群 27 名 2) 平均 45.1~46.7 歳 3) FEV _{1.0} 50% 以上	1) BUD1600 μ g/日、BUD400 μ g/日、テオフィリン 600mg/日の 3 群の二重盲検無作為並行群間比較 2) 9 ヶ月 3) FEV _{1.0} 、症状スコア、ヒスタミン PC ₂₀	1) テオフィリン群で発作による試験中止有意に多い。BUD1600 群で 1 ヶ月後、BUD400 群で 5 ヶ月後に FEV _{1.0} が有意に改善、テオフィリン群では改善なし。ヒスタミン PC ₂₀ は BUD 群では改善、テオフィリン群で改善なし。症状スコアは BUD 群で用量に従って改善。テオフィ	II B

			リン群ではわずかに改善。 2) 吸入ステロイド薬は経口 テオフィリンに優る	
--	--	--	---	--

吸入ステロイド薬

多剤との比較および併用薬の効果（EBMGL の引用ページ：p.74）

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間（導入 +試験） 3) その他（効果判 定など）	結果・考案・副作用	評価
Yurdakul ら 2003 ⁵⁾	1) 74 名 2) 23～45 歳 3) 軽症持続型喘息患 者	1) 無作為・並行試 験 2) ブデソニド 400 μg/日（1 日 1 回投 与）、モンテルカ スト 10mg/日（1 日 1 回投与）、テオフィ リン 徐放製剤 400mg/日（1 日 1 回投与）の 3 群に 割り付け 3 ヶ月投 与 3) PEF、FEV _{1.0} 、 日中・夜間症状、 吸入 β ₂ 刺激薬使 用回数を測定。	ブデソニド群はモンテルカ スト群およびテオフィリン 徐放製剤群に比べ、有意な呼 吸機能改善効果を示した。ま たブデソニド群では喘息増 悪が見られなかった。副作用 は 3 群とも同程度であった	I A

気管支喘息急性増悪におけるテオフィリンの検討（EBMGL の引用ページ：p.99）

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間（導入 +試験） 3) その他（効果判 定など）	結果・考案・副作用	評価
Rossing ら 1980 ⁶⁾	1) 48 名 2) ①29±2 歳 ②31±2 歳 ③31±2 歳 3) 喘息の急性発作を 対象	1) 急性増悪に対 する最初の 1 時 間の治療プロト コルを 3 群に 分け検討①エピ ネフリン（皮下 注）（n=16） ②イソプロテレ ノール（吸入） （n=15） ③アミノフィリ ン（静注）（n=17） アミノフィリン （静注）20 分以 上かけ 5.6mg/kg （または 24 時間 以内に経口キサ ンチン内服の場	1) FEV _{1.0} の増加（L）と救 急外来の終了時間（時）を 比較した。 ①:②:③=0.76:0.79:0.23 （L） 3.5:3.0:5.4（時） 単独ではエピネフリンと イソプロテレノールがア ミノフィリンより短時間 で強力な気管支拡張作用 を示した 2) 副作用では脈拍、血圧な どに関して各治療群で有 意な差は認めなかった 3) テオフィリン濃度 （mg/L）：開始時平均 11 ±6 で終了時平均 19±7 （8～34）、経口テオフィ	II B

		合 3.0mg/kg とする) 2) 0+6 時間 3) 症状、FVC、FEV _{1.0}	リン薬未使用の 7 人の終了時平均 14±3 (9~18)	
--	--	--	-------------------------------	--

キサンチン誘導体 (EBMGL の引用ページ: p.131~132)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入+試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Carter ら 1993 ⁷⁾	1) 21 名 2) 5~18 歳 3) 急性増悪	1) 喘息発作治療に β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬静注を使用中の患者でアミノフィリン静注 (血中濃度 10~20 μ g/mL に調整) 群 (AM 群) またはプラセボ群 (P 群) の治療効果比較 (二重盲検・プラセボ対照) 2) 36 時間 3) 症状スコア、FEV _{1.0} 、副作用	1) 症状スコア、FEV _{1.0} 、副作用に有意差なし	I A
Strauss ら 1994 ⁸⁾	1) 31 名 2) 5~18 歳 3) 急性増悪	1) 喘息発作治療に β_2 刺激薬吸入+ステロイド薬静注を使用中の患者でアミノフィリン静注 (血中濃度 10~20 μ g/mL に調整) 群 (AM 群) またはプラセボ (P 群) の治療効果比較 (二重盲検・プラセボ対照) 2) 症状寛解まで 3) PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日数、副作用	1) PEF、症状スコア、追加治療の頻度、入院日数に有意差なし 2) 副作用発現件数が AM 群で有意に増加	I A

長時間作動性 β_2 刺激薬吸入薬 (EBMGL の引用ページ: p.198)

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間 (導入+試験) 3) その他 (効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Laurel ら	1) 19 名	1) サルメテロール	サルメテロールはテオフィ	II A

1999 ⁹⁾	2) 18 歳以上（平均 35.6 歳） 3) 夜間症状を有する喘息患者	ル 84 μ g/日吸入 投与とテオフィリン経口投与の効果比較（二重盲検、プラセボ、クロスオーバー） 2) 2+8 週 3) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、PEF、夜間症状	リン（血中濃度 10～20 μ g/mL）やプラセボに対して有意に朝の PEF 値を増加させ、PSQI を改善させ、夜間症状を軽減させた	
--------------------	---	--	--	--

引用文献)

- 1) Siegel D, Sheppard D, Gelb A, et al. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 283-6. (評価 II-D)
- 2) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, et al. Aminophylline therapy does not improve outcome and increase adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. Pediatrics. 1994; 93: 205-10. (評価 II-D)
- 3) Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. Chest 1994; 106: 1071-6. (評価 II-D)
- 4) Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. Respir Med. 2002; 96: 432-8. (評価 II-B)
- 5) Yurdakul AS, Taci N, Eren A, et al. Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leukotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. Respir Med. 2003; 97: 1313-9. (評価 I-A)
- 6) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. Am Rev Respir Dis. 1980; 122: 354-71. (評価 II-B)
- 7) Carter E, Cruz M, Chesrown S, et al. Efficacy of intravenously administered theophylline in Children hospitalized with severe asthma. J Pediatr. 1993; 122: 470-6. (評価 I-A)
- 8) Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, et al. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. Pediatrics. 1994; 93: 205-10. (評価 I-A)
- 9) Laurel W, Cathy NM, Grazyna Z, et al. Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. Chest. 1999; 115: 1525-32. (評価 II-A)

3) テオフィリンを推奨すると考えられるもの（2005 年の追加資料（新規文献））

文献	対象 1) 例数 2) 年齢 3) 対象	試験デザイン 1) 方法 2) 観察期間(導入+試験) 3) その他(効果判定など)	結果・考案・副作用	評価
Nakano ら 2005 ¹⁾ (急性期:ケミカルメディエーターの抑制)	1) 18 名 2) 22～70 歳（平均 47.3 歳） 3) 軽症～中等症の急性増悪期	1) アミノフィリン (n=10) と吸入サルブタモール (n=8) をランダムに選択 2) 治療開始前と投与後 1 時間後 3) PEF、SpO ₂ 、ECP、Histamine、Serotonin	1) PEF や SpO ₂ は両群とも有意に上昇 2) ECP、histamine、serotonin はアミノフィリンで有意に低下。サルブタモールは有意な変化なし。 3) 重篤な副作用は両群ともなかった。振戦、頭痛、吐き気のような副作用はなかった。 4) アミノフィリンの治療が	II A

			肺機能の回復に関して吸入サルブタモールと同程度に有益であった。	
Vatrella ら 2005 ²⁾ (長期管理:サルメテロールとの比較)	1) 10 名 2) 36～59 歳 (平均 43.8±8.2) 3) 中等症～重症の喘息患者	1) 喘息治療に徐放性テオフィリン錠 600mg、50 μg サルメテロール吸入、各プラセボの無作為化単盲検交差比較試験 ・ 1 日目: プラセボ錠+プラセボ吸入 ・ 2 日目: テオフィリン錠+プラセボ吸入 ・ 3 日目: プラセボ錠+サルメテロール吸入 ・ 4 日目: テオフィリン錠+サルメテロール吸入 2) 4 日間 3) FEV _{1.0} 、テオフィリン血中濃度測定: 前、2、4、6、8、10、12h	1) 実薬群ではテオフィリン 2、12h を除く全ての時間で FEV _{1.0} の有意な改善が認められた。テオフィリンでは投与 4h 後 FEV _{1.0} 最大 13% 増加した。サルメテロールでは投与 2h 後 FEV _{1.0} 最大 26%増加し 12h まで有意な増加が認められた。この 2 剤併用では投与 4h 後 FEV _{1.0} 最大 30.4% 増加し、12h まで有意な気管支拡張効果が認められた。サルメテロール、テオフィリン+サルメテロールはテオフィリン単独より FEV _{1.0} の有意な増加を認めた。また、テオフィリン+サルメテロールはサルメテロール単独より 4、6、8h で FEV _{1.0} の有意な増加を認めた。テオフィリン 600mg で 4～10h 治療濃度を維持していた。 2) 試験期間中副作用の発現はなかった。 3) テオフィリンの作用は治療血中濃度の範囲内において、中等度～重症の気道狭窄の喘息患者に相加的な気管支拡張効果を発揮する。	II A
Wang ら 2005 ³⁾ (長期管理:ステロイドとの併用)	1) 38 名 (①SRT(徐放性テオフィリン) 0.2g+BDP(吸入ステロイド)250 μg 19 名、②BDP500 μg 19 名) 2) ①43.6±9.7 歳、②41.8±11.9 歳 3) 中等症～重症の喘息患者	1) 無作為化並行比較試験 2) 投与期間 6W 3) PEF (朝と夜)、FEV _{1.0} (朝と夜)、症状スコア、β ₂ 刺激剤の使用頻度、喀痰中好酸球、喀痰中 IL-5	1) 朝と夜の PEF、FEV _{1.0} は投与前と比較して有意に増加。症状スコアと β ₂ 刺激剤の使用頻度は有意に減少。喀痰中の好酸球%や IL-5 レベルは有意に低下した。 2) 群間でこれらのパラメータに差はなかった。 3) 副作用は、BDP 群で 8 名に主に嘔声、中咽頭不快、SRT+BDP 群で 13 名に動悸、胃腸症状、頭痛、不眠が発現した。 4) 吸入ステロイドと徐放性テオフィリンの組合せ療法と吸入ステロイド単独倍量の療法は、どちらも気道抗炎症効果	II A

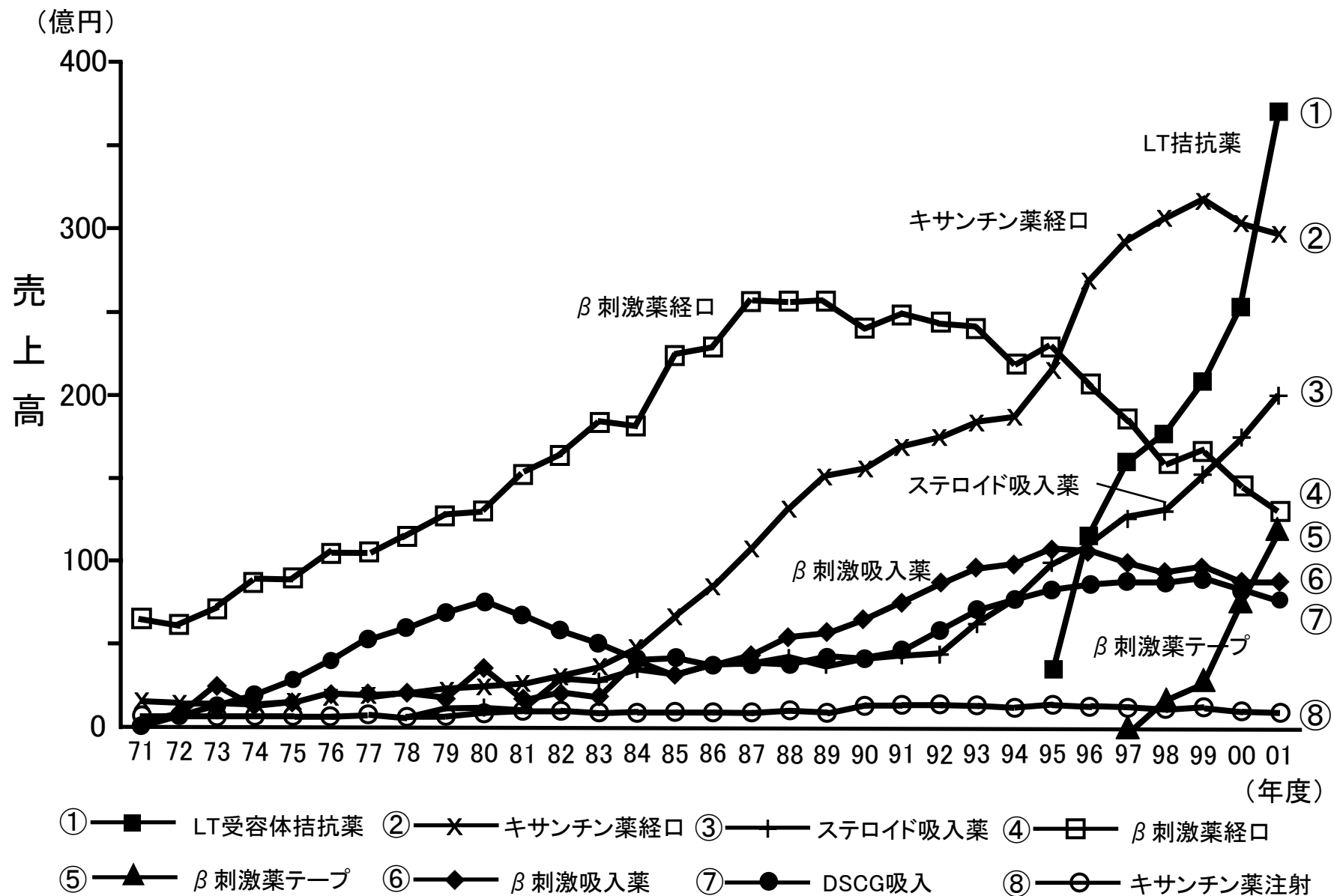
			と治療的な安全性がある。組合せ療法は喘息治療の際に吸入ステロイドを減らせるかもしれない。	
Tsuchida ら 2005 ⁴⁾ (長期管理: LT との比較(ステロイドとの併用))	1) 67名(①LT群(ブランルカスト) 33名、②Theo群(テオフィリン) 34名 2) ①51.9±11.1 歳、 ②52.4±18.2 歳 3) 中等量吸入コルチコステロイド使用のコントロール不良の喘息患者	1) 無作為多施設単盲検比較試験 2) 投与期間 4W 3) 呼吸困難、咳、喀痰、喘鳴、胸の息がつまるような感覚、夜間の症状、活動性の低下、症状のスコア、PEF、PEF の日内変動、 β_2 刺激剤の使用頻度	1) LT 群、Theo 群とも症状のスコア、 β_2 刺激剤の使用頻度、PEF の日内変動の有意な変化はなかった。 2) LT や Theo の追加で朝の PEF 値、朝と夜の PEF 予測値が有意に増加した。 3) PEF の直線的な変化では、朝の PEF は治療 4 週間後に両群とも有意に増加した。夜の PEF は治療 3 週間後に両群とも有意に増加した。 4) 本試験においては、有害事象は発現しなかった。 5) LTRA のデメリットは相対的にコストが高く、本治療に non-responder がいることである。 6) LTRA と Theo は、中等量吸入ステロイド使用の患者には add-on therapy として PEF の増加には有効と考えられるが、喘息に関連した症状のスコア、 β_2 刺激剤の緊急の使用頻度や PEF の日内変動に関しては有効ではなかった。	II A
Yamaguchi ら 2005 ⁵⁾ (長期管理:ステロイドとの併用)	1) 22 名 (①テオフィリン静注群 16 名、②生食静注群 6 名) 2) ①58.1±11.4 歳、 ②60.2±7.7 歳 3) 気管支喘息 (軽症～中等症の急性増悪患者)	1) ①テオフィリン 200mg 静注群②生食 200ml 静注群、各 2h 注 2) 2h 3) スパイロメータ: PEF、FEV ₁ 、FVC、SpO ₂ 症状: 喘鳴、咳、痰	1) PEF: 313±82→356±111 (L/min), FEV ₁ : 1.66±0.48→1.83±0.45(L) 投与前後で有意な改善がみられたが SpO ₂ 及び対照群では有意な変動が認められなかった。 2) 症状: 喘鳴、咳、痰による呼吸困難を改善した。 3) 有害事象は発現しなかったが、白血球増加を 1 例に認めた。この患者は、テオフィリン血中濃度が 16 μ g/mL で中毒症状はなかった。 4) 静注用テオフィリンは血清のテオフィリン濃度を測定されるなら軽症の急性増悪の気管支喘息の患者に有用であり、安全である。	II A

引用文献)

- 1) Nakano J, Yano T, Yamamura K, et al. Aminophylline suppress the release of chemical mediators in treatment of acute asthma. *Respir Med.* 2005; Article in press. (評価 II-A)
- 2) Vatrella A, Ponticiello A, Pelaia G, et al. Bronchodilating effects of salmeterol, theophylline and their combination in patients with moderate to severe asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutic.* 2005; 18: 89-92. (評価 II-A)
- 3) Wang Y, Wang CZ, Lin KX, et al. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. *Respirology.* 2005; 10: 189-95. (評価 II-A)
- 4) Tsuchida T, Matsuse H, Machida I, et al. Evaluation of theophylline or pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, as add-on therapy in uncontrolled asthmatic Patients with a medium dose of inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proc.* 2005; 26(4): 287-91. (評価 II-A)
- 5) Yamaguchi K, Kobayashi H, Tanifuji Y, et al. Efficacy and safety of intravenous theophylline administration for treatment of mild acute exacerbation of bronchial asthma. *Respirology.* 2005; 10: 491-6. (評価 II-A)

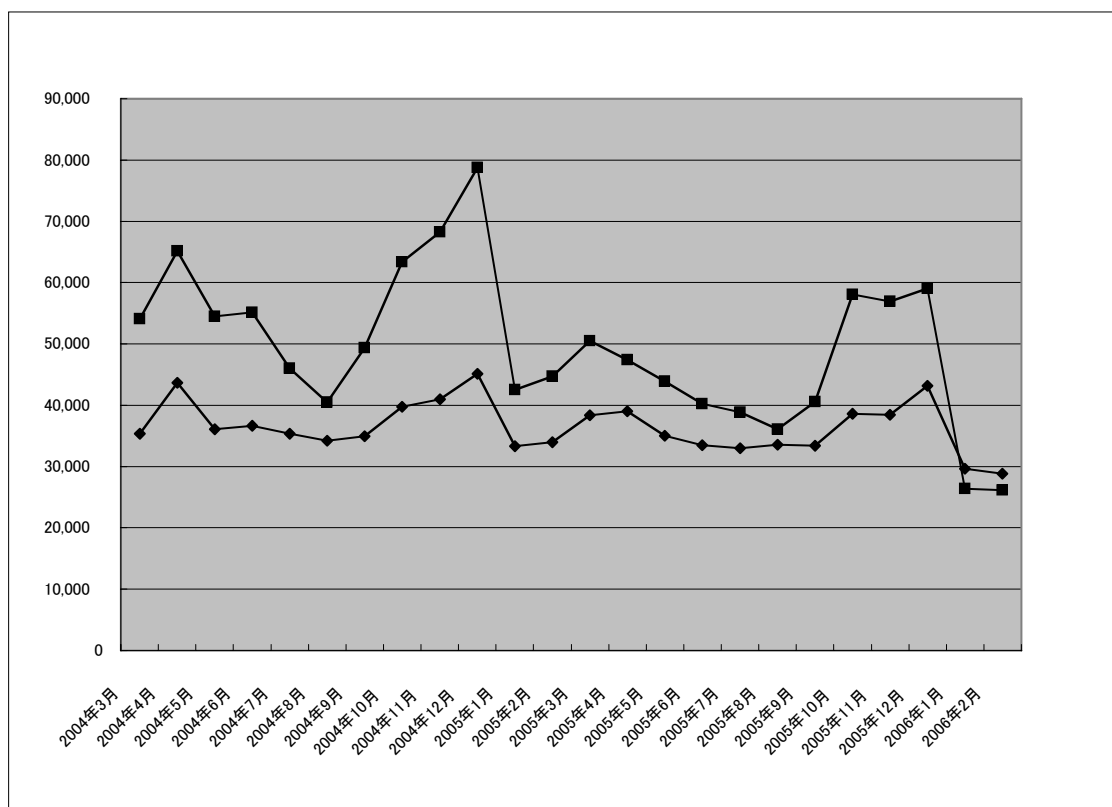
参考資料10

日本における抗喘息薬の売上高の推移



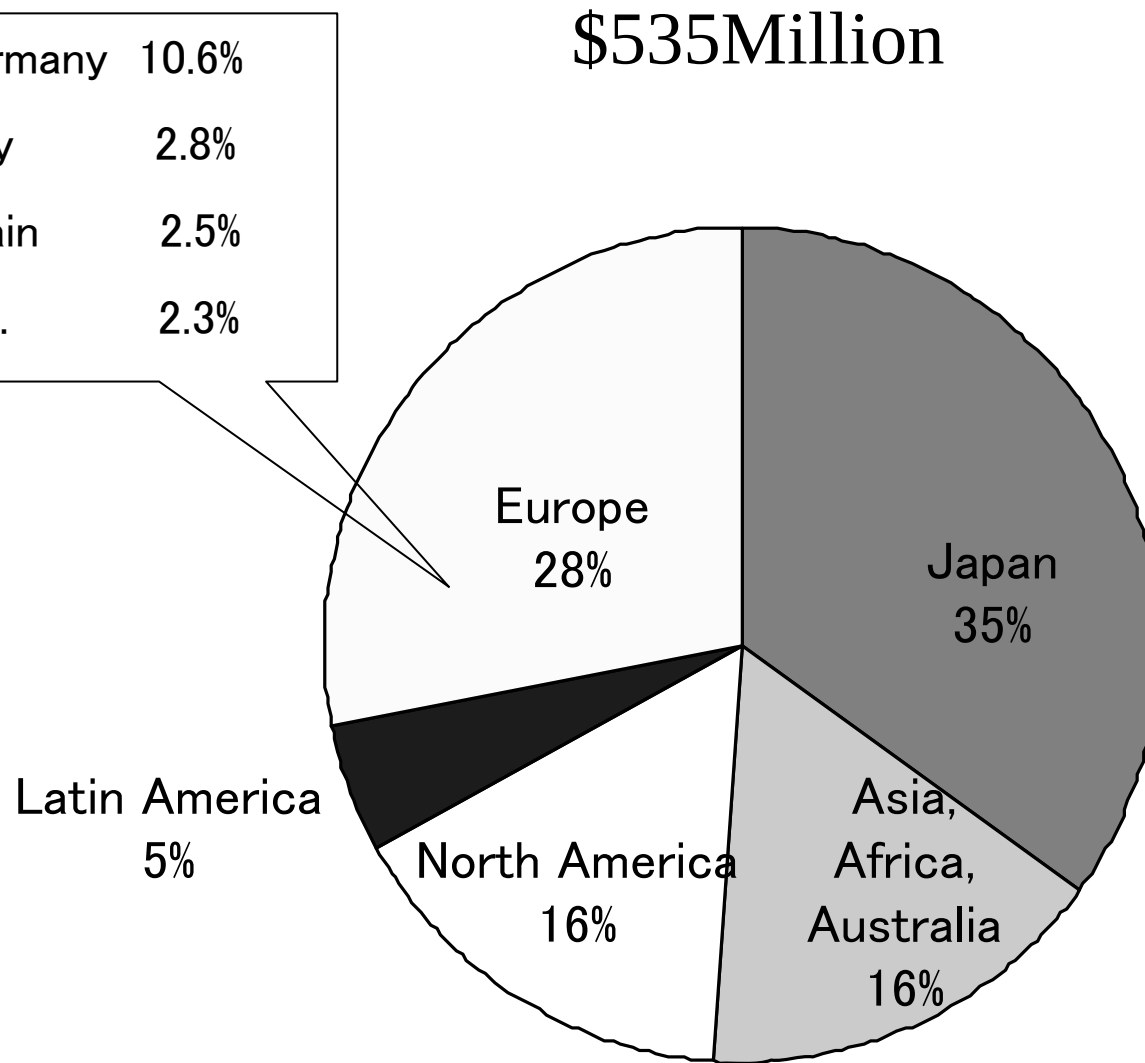
参考資料 11

テオドール DS・錠剤 月別物量推移
 -DS100g 換算・(50mg、100mg、200mg 錠合算) 1000 錠換算-



参考資料12

Germany	10.6%
Italy	2.8%
Spain	2.5%
U.K.	2.3%



QuickTimeý Ç²
TIFFÅiLZWÅj êLíËEvÇÉOÉâÉÄ
Ç™Ç±ÇÃÊsÉNE`ÉEÇ¾¼©ÇÈÇŽÇ½Ç...ÇÖïKónÇ-ÇlÅB

World Wide Market XANTHINES 2004

参考資料 13

インフルエンザ脳症時の注意 (インフルエンザ脳症研究班報告書より抜粋)

インフルエンザ脳症の特殊型

診療上特に注意を要すると考えられた症例群について、特徴型として記載した。

A. けいれん重積型

1) 臨床像

インフルエンザ罹患中に、持続型けいれん重積で発症し、けいれん重積後数日中間は比較的神経症状が軽微で、その後に反復する無熱性けいれんなどが出現し、神経症状が徐徐々に悪化する症例が報告されている。このような症例は、けいれん重積の翌日、覚醒はしているが反応性・活動性が低下していること（起きてはいるがずっとボーッとしているなど）が多い。けいれん重積の翌日の意識状態や患者の反応性・活動性については細心の注意を払う必要がある。

2) 検査所見

- ・ 血液検査: 発症 12～24 時間後の AST の軽度上昇がみられることがある。
- ・ 頭部 CT: 大脳皮質の局所性浮腫（典型的には脳葉性浮腫）が、発症から 1～7 日以降に出現し、第 2 病週頃にピークに達し、以降脳萎縮となるが正常化する。
- ・ 頭部 MRI: FLAIR 法や拡散強調画像で病変部が高信号域として抽出されることがあり、有用である。

3) 問題点

本型では、けいれん重積後の神経症状が比較的軽微であるため、脳症を疑うまでに時間を要する可能性があることが問題となる。また画像所見の異常も遅れて出現するため、発症時に脳症の診断は困難である。本型の生命予後は良好であるが、神経学的後遺症を残す可能性が高い。現時点では早期治療が本型の神経学的後遺症の軽減に有効であるといったエビデンスはない。

* テオフィリンの使用により、急性脳症の報告がある（添付文書）。けいれん重積及び、その重篤化も示されている。したがって、インフルエンザ脳症を疑う症例では、テオフィリンの使用を控える。

参考資料 14

テオフィリン薬の適正使用のために

—小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 に基づいて—

エーザイ株式会社（2006 年 2 月作成）

テオフィリン薬の適正使用のために

—小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005 に基づいて

監修：森川昭廣（群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学教授/日本小児アレルギー学会理事長）

西間三馨（国立病院機構福岡病院院長）

エーザイ株式会社

はじめに

昨年の 11 月、第 42 回日本小児アレルギー学会において、日本小児アレルギー学会・ガイドライン委員会による『小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2005』が刊行された。前回のガイドラインの発行から 3 年が経過し、長期管理として吸入ステロイドを中心とした抗炎症薬の普及・拡大が着実に進んでいる。

今回のガイドライン刊行にあたって、これらの治療の変遷に加え、長期管理におけるテオフィリン徐放製剤が通常の血中濃度で神経系の副作用が出るのではないかとの疑問提起が一部からなされた。この問題については、現在、日本小児アレルギー学会を中心としてレトロスペクティブな分析とプロスペクティブスタディの構築が進められているが、JPGL2005 では、一定の結論が出されていない。しかし、副作用報告の多くが「乳児の発熱時」で、かつ「血中濃度も比較的高い」ことから、JPGL2005 では JPGL2002 に比してテオフィリン徐放製剤の位置を若干下げ、特に乳児ではさらなる注意喚起をするように改訂がなされた。

また、急性期のアミノフィリン注射についても、長期管理と同様に、副作用報告で血中濃度の高い乳児が多いことが問題として挙げられた。そのため、特に 2 歳未満では「小児（乳児）喘息治療に精通した医師」、「入院での治療が望ましい」などの注釈が付記されることとなった。

このような状況を考慮して、より広く注意を喚起し、テオフィリン薬を適正に使用していただくために、JPGL2005 に基づいた「テオフィリン薬の適正使用のために」を作成した。本冊子が、より安全な小児喘息の治療・管理に役立てば幸いである。

※本文内での「ページ数」は、すべて JPGL2005 のページ数を表します。

目次

1. 小児喘息の急性発作に対する医療機関での対応（JPGL2005 第7章より）
 - 1-1) 小児喘息の中発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方
 - 1-2) 小児喘息の大発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方
 - 1-3) 小児喘息発作に対するアミノフィリン投与に関する留意点
2. 小児喘息の長期管理における薬物療法（JPGL2005 第8章より）
 - 2-1) 小児喘息の長期管理におけるテオフィリン薬
 - 2-2) テオフィリンの副作用
3. 乳児喘息の急性発作への医療機関での対応（JPGL2005 第9章より）
 - 3-1) 乳児喘息発作に対する医療機関での留意点
 - 3-2) 乳児喘息の大発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方
 - 3-3) 乳児喘息発作に対するアミノフィリン投与の留意点
4. 乳児喘息の長期管理における薬物療法（JPGL2005 第9章より）
 - 4-1) 乳児喘息の長期管理薬としてのテオフィリン薬
 - 4-2) 乳児喘息の長期管理
 - 4-3) 乳児喘息の中等症持続型(ステップ3)の治療におけるテオフィリン薬
 - 4-4) 乳児喘息の重症持続型(ステップ4)の治療におけるテオフィリン薬

1. 小児喘息の急性発作に対する医療機関での対応（JPGL2005 第7章より）

1-1) 小児喘息の中発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方（図 7-2, 表 7-1）

中発作に対する治療としては、初期治療が外来で行われることが多い。まず β_2 刺激薬をネブライザーで吸入させる。15～30 分後に効果の判定を行う。SpO₂ が 95%未満のときは、酸素吸入を考慮する。

初期治療を続けながら、ステロイド薬とアミノフィリンのいずれかあるいは両者を投与する。アミノフィリン投与中の副作用のリスクを下げるために、アミノフィリンは 30 分間以上かけて点滴静注する。その後、持続点滴静注を行う。その場合、必要に応じてテオフィリン血中濃度を測定し、8～15 $\mu\text{g/mL}$ を目安に投与量を調整する。なお、2～5 歳のアミノフィリンの投与は、小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい。

テオフィリン血中濃度が明らかなときの投与量の計算式を表 7-2 に示す。テオフィリン血中濃度が不明なときは、表 7-3 に示すようにテオフィリン徐放製剤の内服の有無で投与量を決める。

1-2) 小児喘息の大発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方

まず酸素投与下で β_2 刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保したうえで、ステロイド薬の静注、および表 7-2 と表 7-3 の用量を目安として、アミノフィリンの点滴を開始する。アミノフィリン投与量は、テオフィリン血中濃度が 8～15 $\mu\text{g/mL}$ となるように設定する。

呼吸不全に対する治療は表 7-1 を参照すること。

1-3) 小児喘息発作に対するアミノフィリン投与に関する留意点

テオフィリン薬は血中濃度に依存して気管支拡張効果が増強し、血中濃度 8～15 $\mu\text{g/mL}$ が有効濃度域とされている。しかしテオフィリン血中濃度が 18 $\mu\text{g/mL}$ を超えると、濃度依存性に各種の副作用（表 7-4）を発現する症例が増加する。

その代謝は個人差が大きく、さらに併用薬（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなどの抗菌薬）、発熱、感染、食事などの影響を受けるので、注意しながら使用することが望ましい。

中発作の治療で表 7-5 2) の場合は、テオフィリン中毒を起こす危険性があるので、テオフィリン血中濃度の迅速測定ができない状況下では、アミノフィリン投与を避け、ステロイド薬を考慮する。またはイソプロテレノール持続吸入の選択もあるが、この治療は入院して行われる。

さらに、テオフィリンの血中濃度が 15 $\mu\text{g/mL}$ 以下にもかかわらず、けいれん重積を誘発したという報告がある。その因果関係はまだ明らかではなく、頻度は非常に低い、5 歳以下の乳幼児、有熱者、けいれん既往者、中枢神経系疾患合併例にみられる傾向がある。したがって、表 7-5 に示すように、アミノフィ

リンの投与はけいれんの既往や中枢神経疾患を有する者には推奨されない。また、5歳以下の乳幼児へは慎重に投与する必要がある、2～5歳では小児喘息の治療に精通した医師のもとでの投与、2歳未満の乳幼児では大発作以上での投与が望ましい。

2. 小児喘息の長期管理に関する薬物療法（JPGL2005 第8章より）

2-1) 小児喘息の長期管理におけるテオフィリン薬

小児喘息の治療においても、成人と同様に、長期管理薬（コントローラー）は基本的に抗炎症作用を有することが必要である。抗炎症作用を有する薬物としては、ステロイド薬、各種の抗アレルギー薬、テオフィリン徐放製剤が挙げられる。

テオフィリン徐放製剤は、喘息症状の出現を持続的に抑制する目的で長期管理薬として使用されるようになった。最近は、弱いながらもヒスタミンやメサコリンの吸入試験での気道収縮を予防する、あるいは運動誘発で示される気道過敏性を低濃度で低下させることが報告されている。さらに重要なものとして、Tリンパ球や好酸球の気道への浸潤を抑制する、Tリンパ球の細胞増殖反応やサイトカイン産生能を抑制する、好酸球や好中球に対してアポトーシスを誘導する、などの抗炎症作用が報告されている。

テオフィリンは肝臓で代謝されるが、その速さは個人差、年齢による差が大きく、ときに血中テオフィリン濃度の上昇によって重篤な副作用を発現する場合がある。したがって、テオフィリンの round the clock (RTC) 療法に関しては、個人差、感染症などの合併症、食事内容、使用薬剤などテオフィリン代謝に影響を及ぼす因子について考慮し、投与量を設定する。特に、発熱時には内服を半量にするなどの具体的指示をする。

初めてテオフィリン徐放製剤を投与する場合は、その患者の特性を知るために開始後しばらくしてから血中濃度を測定することが望ましい。特に常用量で十分な効果が得られない場合や、副作用が疑われる場合には、血中濃度のモニタリングをする。通常は、8～10mg/kg/日より開始し臨床効果および血中濃度モニタリングを行いながら調節するのが望ましい。一般的には 5～15 μ g/mL の血中濃度を目標とする。抗炎症効果は血中濃度 10 μ g/mL 以下でも発揮される。

2-2) テオフィリンの副作用

小児におけるテオフィリンの副作用は悪心・嘔吐などの胃腸症状が最も多く、興奮、食欲不振、下痢および不眠などが報告されている。血中濃度が上昇する

と頻脈、不整脈があり、高度となるとけいれんが起きて死に至ることがある。テオフィリン使用中のけいれんは、5歳以下に発症することが多い。中枢神経症状の既往のある症例の中には、 $5\mu\text{g/mL}$ 未満の低濃度でもけいれんが起きる例があることが報告されており、今後の検討が必要である。喘息の確定診断のもと、長期管理（抗炎症薬の使用）の方針のもとに使用されるべきである（図 8-1、図 8-2 参照）。

3. 乳児喘息の急性発作への医療機関での対応（JPG2005 第 9 章より）

3-1) 乳児喘息発作に対する医療機関での留意点

- ・ 乳児喘息発作は短時間に重症化することがある。
- ・ 発作の程度を的確に判断し、それに応じた治療を選択する（図 9-2、9-3）。その際、今回の発作に対して家庭で行った治療を確認、考慮する。
- ・ 長期管理薬物治療の程度を考慮して、治療を選択する。ステップ 3 以上の治療を実施中の患者では、発作時治療を強めに行う。
- ・ アミノフィリン注射液の投与に際しては、その副作用に十分留意し、乳児喘息治療に精通した医師が行うことが望ましい。

3-2) 乳児喘息の大発作に対する治療におけるアミノフィリンの使い方

初期治療、追加治療によっても改善が十分でないときには、けいれん性疾患、発熱、テオフィリン薬の前投与の有無を確認し、表 9-5 の用量を参考にして血中濃度が $10\mu\text{g/mL}$ 前後になることを目処に、アミノフィリン注射液の初期投与とそれに引き続く持続点滴も考慮される。テオフィリンの代謝は発熱をはじめ種々の要因で変化することが多いため、できる限りテオフィリンの血中濃度を測定して投与量を調節することが望ましい。必要な場合には血中濃度が $15\mu\text{g/mL}$ 程度になるまで増量可能である。

テオフィリンは過剰投与になれば副作用の出現の危険性がある。また、乳児では治療濃度域でもけいれんとそれに基づく重篤な中枢神経障害を引き起こす可能性が否定できない。そのため使用にあたってはこれらの点に十分に注意する。熱性けいれんやてんかんなどのけいれん性疾患を有する患児への使用は原則として推奨されない。特に発熱時の使用は適用の有無を十分に考慮する。

3-3) 乳児喘息の発作に対するアミノフィリン投与の留意点

テオフィリン薬は気管支拡張作用、呼吸増強作用、覚醒作用などを有し、喘息の急性発作時の治療薬として有効であり、小児においてもこれまで広く用いられてきた。しかしながら、過剰投与により中枢神経系の重篤な障害を含む副作用が起きる可能性があり、特に乳幼児ではその危険性が高い可能性が否定できない。治療濃度域以下でもけいれんを起こして重篤な後遺症を残した例が報告されており、今後の検討分析が必要である。

乳児喘息ではテオフィリンクリアランスが低値でかつ個人差も大きい。テオフィリンクリアランスは乳児喘息の急性増悪時に認めることの多い発熱やウイルス感染や、食事内容、併用薬剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）によっても変動するため、その適切な使用には十分な知識が必要であると同時に、必要に応じて血中濃度を測定する。さらに、テオフィリン薬の気管支拡張作用は β_2 刺激薬に比べて弱く、また、一般的な喘息の急性発作では β_2 刺激薬と併用しても気管支拡張作用の上乗せ効果が期待できないという報告もある。一報、重篤な喘息発作でICUに収容されたような患者では、テオフィリン薬は β_2 刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合に、これらの薬剤との併用により効果を示す可能性が報告されている。

乳児喘息の急性増悪に対するアミノフィリン注射薬の使用は、その効果と潜在的副作用の危険性の両面から考え、適用の有無を慎重に考慮する必要がある。特に、坐薬は血中濃度を急速に上げることがあるので原則として使用しない。使用にあたっての注意事項を表 9-4 に、テオフィリン投与量の目安を表 9-5 に示す。

4. 乳児喘息の長期管理における薬物療法（JPGL2005 第 9 章より）

4-1) 乳児喘息の長期管理におけるテオフィリン薬

テオフィリン徐放製剤は喘息の長期管理薬として有用である。乳児喘息での報告ではないが、一定量の吸入ステロイド薬を使用しても喘息のコントロールが不良である場合、吸入ステロイド薬を増量するよりもテオフィリン徐放製剤を併用したほうが効果が高いとする報告がある。また、吸入ステロイド薬の減量効果も認められる。

テオフィリンは低用量でも抗炎症作用を示すと報告されている。テオフィリンの抗炎症作用は、*in vitro*の研究で、血中濃度が $5\mu\text{g/mL}$ 程度からみられると考えられている。

テオフィリンは高濃度になると中枢神経症状、心血管系障害、代謝障害、胃腸症状などの有害事象を引き起こす頻度が高くなる。けいれんなどの中枢神経系の有害事象は、テオフィリンが phosphodiesterase を阻害したり、adenosine receptor を介する刺激を阻害することにより起きると考えられている。テオフィリンは肝臓で代謝されるが、そのクリアランスは年齢差、個人差が大きく、特に 1 歳未満ではクリアランスが低い。したがって、テオフィリン血中濃度を適正な濃度域に保つためには、年齢や体重等を考慮して投与量を設定する必要がある。テオフィリンクリアランスは発熱、下痢、嘔吐、急性ウイルス感染症（特にインフルエンザウイルス）などによっても低下する。長期管理薬としての使用にあたっては、テオフィリンがけいれん閾値を下げる可能性があることから、テオフィリン血中濃度を 5~10 $\mu\text{g/mL}$ 程度に保持する。C/D 比〔血中濃度 (mg/L) / 1 日投与量 (mg)〕から設定されたテオフィリン徐放製剤の年齢別投与量の一応の目安を表 9-8 に示す。

近年、テオフィリン薬の投与を受けた乳幼児において、テオフィリン血中濃度が治療濃度域内にあった例も含めて、けいれんと重篤な中枢神経系後遺症の発生例が報告されており、乳児喘息に対するテオフィリン徐放製剤の投与に関しては慎重な投与が求められる。通常量のテオフィリン投与中に起きたけいれんに関しては、ウイルス感染症などによる発熱がテオフィリンのクリアランスを低下させて血中濃度がテオフィリン中毒レベルまで上昇した結果である可能性、テオフィリンが特に乳幼児では治療濃度域内であってもけいれん誘発作用を持つ可能性、テオフィリンではなくウイルス感染が原因である可能性、などが指摘されている。

テオフィリン徐放製剤を服用中の小児でのけいれん出現率は服用していない児におけるけいれん出現率と差がないとする報告もある一方で、テオフィリン使用中に起きたけいれんの中には、抗けいれん薬に極めて抵抗性なもの、重篤な後遺症を残したものがあることも報告されている。また、ヒスタミン H_1 拮抗作用を主とする抗アレルギー薬とテオフィリン徐放製剤の併用によりけいれんを起こす危険性が高まるか否かは今後の検討が必要である。

このように、治療濃度域内のテオフィリンがけいれんを誘発するかどうかに関しては明確な結論が得られていないが、乳児はさまざまな原因によりけいれんを起こしやすいので、乳児喘息に対するテオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、年長児に対する使用よりも一層の注意が必要であり、慎重に行われる

べきである。

乳児喘息の長期管理におけるテオフィリン徐放製剤の定期内服（RTC 療法）の位置づけと留意点を表 9-9 に示す。

4-2) 乳児喘息の長期管理

乳児喘息における各薬物の使用に関しては、テオフィリンクリアランスなどの問題がある。年齢による問題点を考慮に入れながら図 9-4 に沿って長期管理を進める。

4-3) 中等症持続型（ステップ 3）の治療におけるテオフィリン薬

基本治療、追加治療によっても症状の改善が不十分である場合は、テオフィリン徐放製剤の定期内服（RTC 療法）も考慮される。

テオフィリン徐放製剤の定期内服にあたっては、乳児喘息患者はテオフィリンのクリアランスが年長児に比して低いことがあることを考慮して、その投与量は 1 歳未満では 6mg/kg/日、1 歳では 8～10mg/kg/日を一応の目安とし（表 9-8）、血中濃度が 5～10 μ g/mL 程度になるように投与量を設定する。6 カ月未満の児は原則としてテオフィリン徐放製剤の RTC 療法の適用とならない。

テオフィリンは乳幼児ではけいれん閾値を下げる可能性が否定できないため、慎重な投与が求められ、熱性けいれんやてんかんなどのけいれん性疾患のある児への投与は原則として推奨されない。使用中の発熱出現時には、一時減量あるいは中止するのかをあらかじめ指導しておくことが望ましい。

4-4) 重症持続型（ステップ 4）の治療におけるテオフィリン薬

重症持続型喘息における追加治療として、必要に応じてテオフィリン徐放製剤の使用を考慮する。テオフィリン徐放製剤の使用にあたっての注意事項は上記中等症持続型（ステップ 3）の追加治療を参照すること。

使用上の注意改訂のお知らせ

キサンチン系気管支拡張剤

2005年12月

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]シロップ2%

劇薬^{注2)}
指定医薬品^{注2)}
処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]ドライシロップ20%

劇薬^{注3)}
指定医薬品^{注3)}
処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]G20%

処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]錠50mg

処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]錠100mg

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品^{注1)}

テオドール[®]錠200mg

(テオフィリン徐放性製剤)

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

注2) テオドールドライシロップ20%のうち、0.4g分包品を除く

注3) テオドールG20%のうち、0.5g分包品を除く

発 売：日 研 化 学 株 式 会 社

製造販売元：三菱ウェルファーマ株式会社

このたび、日本小児アレルギー学会の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」が発刊され、テオフィリン徐放製剤に関する記載が変更されました。これにあわせて「使用上の注意」を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂内容 (6～8頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。)

部：事務連絡、部：自主改訂

テオドールシロップ2%，ドライシロップ20%，G20%，錠50mg，錠100mg

(錠200mgは小児に対する用法・用量を有していない)

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前（破線部削除箇所）																		
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。 なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最新の情報を参考に投与すること。 *日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005 1. テオフィリン1回投与量の目安（通常の用法は、1日2回投与とされている） <table border="1"> <thead> <tr> <th>年 齢</th><th>テオフィリン1回投与量の目安</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月未満</td><td>原則として投与しない</td></tr> <tr> <td>6ヵ月～1歳未満</td><td>3mg/kg</td></tr> <tr> <td>1歳～2歳未満</td><td>4～5mg/kg</td></tr> <tr> <td>2歳～15歳</td><td>4～5mg/kg</td></tr> </tbody> </table> 2. 注意すべき投与対象等 2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。	年 齢	テオフィリン1回投与量の目安	6ヵ月未満	原則として投与しない	6ヵ月～1歳未満	3mg/kg	1歳～2歳未満	4～5mg/kg	2歳～15歳	4～5mg/kg	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。特に、乳幼児、発熱している小児、てんかん及び痙攣の既往歴のある小児等に投与する場合には、通常(8mg/kg/回)^{注)}よりも低用量(ガイドライン*参照)からの投与開始を考慮すること。（「慎重投与 小児」の項参照） *日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2002における1回の投与量の目安 <table border="1"> <thead> <tr> <th>年 齢</th><th>テオフィリン1回投与量の目安</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月～1歳未満</td><td>3～4mg/kg</td></tr> <tr> <td>1～2歳未満</td><td>4～5mg/kg</td></tr> <tr> <td>2歳以上</td><td>5mg/kg</td></tr> </tbody> </table> 注) シロップ2%、ドライシロップ20%の添付文書のみ記載	年 齢	テオフィリン1回投与量の目安	6ヵ月～1歳未満	3～4mg/kg	1～2歳未満	4～5mg/kg	2歳以上	5mg/kg
年 齢	テオフィリン1回投与量の目安																		
6ヵ月未満	原則として投与しない																		
6ヵ月～1歳未満	3mg/kg																		
1歳～2歳未満	4～5mg/kg																		
2歳～15歳	4～5mg/kg																		
年 齢	テオフィリン1回投与量の目安																		
6ヵ月～1歳未満	3～4mg/kg																		
1～2歳未満	4～5mg/kg																		
2歳以上	5mg/kg																		

テオドールシロップ2%, ドライシロップ20%, G20%, 錠50mg, 錠100mg, 錠200mg

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前
2. 重要な基本的注意 1) } 省略（変更なし） 2) } 3) 小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者等に対し、発熱時には一時減量あるいは中止するなどの対応を、あらかじめ指導しておくことが望ましい。 4) 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、患児の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡するなどの適切な対応をするように注意を与えること。	2. 重要な基本的注意 1)、2) 省略

テオドールシロップ2%, ドライシロップ20%

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前
8. 適用上の注意 1) 調剤時 (1) シロップ剤 ① 調剤する際には、よく振ること。 ② 他のシロップ剤、水、単シロップ等と混合しないこと。 〔本剤の徐放性が損なわれる。また、発熱時には一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることがある。〕 (2) ドライシロップ剤 ① 他の薬剤と配合しないことが望ましい。 〔発熱時には一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることがある。〕 ② 懸濁液剤として調剤しないこと。 2) 薬剤交付時 (1) シロップ剤 粘稠性が高いため、服用時にはよく振って正確に計量するよう指導すること。 (2) ドライシロップ剤 懸濁後は速やかに服用するよう指導すること。	8. 適用上の注意 1) 調剤時 (1) シロップ剤を調剤する際には、よく振ること。 (2) シロップ剤は粘稠性が高いため、服用時にはよく振って正確に計量するよう指導すること。 (3) シロップ剤は、他のシロップ剤、水、単シロップ等と混合しないこと。 (4) ドライシロップ剤は懸濁液剤として調剤しないこと。 2) 服用時 ドライシロップ剤は懸濁後は速やかに服用すること。

テオドールG20%, 錠50mg

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前
9. 適用上の注意 1) 調剤時 顆粒剤は、発熱時には一時減量あるいは中止する等、投与量の調整が必要となることがあるので、他の薬剤と配合しないことが望ましい。 2) 薬剤交付時 (1) 本剤は徐放性製剤なので、かまずに服用するよう指導すること。 (2) 水とともに経口投与するよう指導すること。 (3) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 3) その他 顆粒剤を投与すると便に白色粒子が排泄されることがあるが、これは賦形剤の一部である。	9. 適用上の注意 1) 服用時 (1) 本剤は徐放性製剤なのでかまずに服用するよう注意すること。 (2) 水とともに経口投与すること。 2) テオドールG20%を投与すると便に白色粒子が排泄されることがあるが、これは賦形剤の一部である。 3) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

改訂後（下線部改訂箇所）	改訂前
9. 適用上の注意 薬剤交付時 1) 本剤は徐放性製剤なので、かまずに服用するよう指導すること。 2) 水とともに経口投与するよう指導すること。 3) 本剤を飲みにくい場合には、割線で2分して服用するよう指導すること。 4) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	9. 適用上の注意 1) 服用時 (1) 本剤は徐放性製剤なのでかまずに服用するように注意すること。 (2) 水とともに経口投与すること。 (3) 本剤を飲みにくい場合には割線で2分して経口投与すること。 2) 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

■ ガイドライン2005年改訂版における本剤に関する記載の主な変更点

主な変更点は、次の3点です。

- ①乳児喘息（2歳未満）長期管理における留意点の記載
- ②発熱時の注意に関する記載の充実
- ③テオフィリン徐放製剤の位置づけの変更と1日投与量の目安の変更

※4～5頁に「使用上の注意」改訂の参考としたガイドライン2005年改訂版の記載箇所を掲載しておりますので、ご参照ください。

■ 改訂理由

1. 「用法・用量に関連する使用上の注意」（事務連絡，自主改訂）

小児の気管支喘息に投与する場合の注意を追記・変更しました。

これまで、「特に、乳幼児、発熱している小児、てんかん及び痙攣の既往歴のある小児等に投与する場合には、通常（8mg/kg/回）^{注）}よりも低用量からの投与開始を考慮すること」と記載していましたが、本剤をより安全にご使用いただくために、ガイドラインの記載にあわせて全ての小児を対象とする記載に改めました。

なお、テオフィリン1回投与量の目安は、ガイドライン2005年改訂版にあわせて変更しました。

「2. 注意すべき投与対象等」の項の「2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。」の記載は、ガイドライン2005年改訂版において「乳児喘息及び小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法」におけるテオフィリン徐放製剤の位置づけが、次のように変更されたことに基づいています。この改訂は、「乳幼児、発熱している小児、てんかん及び痙攣の既往歴のある小児等」における安全性を考慮したものです。

乳児喘息：中等症持続型（ステップ3）及び重症持続型（ステップ4）の追加治療（考慮）

小児気管支喘息：軽症持続型（ステップ2）及び中等症持続型（ステップ3）の追加治療、重症持続型（ステップ4）の基本治療

注）シロップ2%、ドライシロップ20%の添付文書のみ記載

2. 「重要な基本的注意」（事務連絡）

「本剤投与に際し、保護者等の方にご指導いただきたいこと」を追記しました。

ガイドライン2005年改訂版では、乳児喘息に対し「発熱時には、一時減量あるいは中止するかどうか、あらかじめ指導しておくことが望ましい」と記載されており、これを踏まえて改訂しました。

3. 「適用上の注意」（自主改訂）

テオドールシロップ2%、ドライシロップ20%、G20%（顆粒剤）について「他の薬剤等との配合あるいは混合に関する注意」等を追記するとともに、あわせて記載整備を行いました。

本剤を他剤と配合又は混合すると、発熱時に本剤を一時減量あるいは中止する場合に他の薬剤も同時に減量あるいは中止することになるため、他の薬剤と配合又は混合しないようお願いします。

日本小児アレルギー学会
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005

第9章 乳児喘息の急性発作への対応と長期管理

9. 長期管理

1) 長期管理薬

(3) テオフィリン徐放製剤 《128頁より抜粋》

表9-8 乳児に対するテオフィリン徐放製剤投与量の一応の目安

年 齢	投与量 (mg/kg/日)
6カ月～<1歳	<u>6</u>
1歳 ～<2歳	<u>8～10</u>

テオフィリンクリアランスは個人差が大きいので、必要に応じて適宜、血中濃度を測定し、投与量を調節する。

表9-9 乳児喘息長期管理におけるテオフィリン徐放製剤の定期内服の位置づけと留意点 《129頁より抜粋》

- ・中等症持続型（ステップ3）以上の患者において考慮される追加治療の一つである
- ・6カ月未満の児は原則としてテオフィリン徐放製剤による長期管理の対象とならない
- ・6カ月以上でも、てんかんや熱性けいれんなどのけいれん性疾患を有する児には、原則として推奨されない
- ・発熱出現時には、一時減量あるいは中止するかどうかをあらかじめ指導しておくことが望ましい
- ・テオフィリン徐放製剤投与中は、テオフィリンクリアランスを抑制して血中濃度を上昇させる薬物（エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）の併用には注意が必要である
- ・けいれん閾値を下げる可能性が報告されている中枢神経系への移行性の高いヒスタミンH₁拮抗作用を主とする抗アレルギー薬との併用は、乳児喘息においては注意が必要であるかもしれない
- ・定期内服中の坐薬の使用は推奨できない

図9-4 乳児喘息の長期管理に関する薬物療法 《131頁より抜粋》

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型 *7	ステップ4 重症持続型 *7
基本治療	なし (発作の程度に応じた急性発作時治療を行う)	抗アレルギー薬*1	吸入ステロイド薬*4 (100 μg/日)	吸入ステロイド薬*4 (150～200 μg/日) 以下の1つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG吸入*3 (2～4回/日)
追加治療	抗アレルギー薬*1	DSCG吸入*2, *3 吸入ステロイド薬*4 (50 μg/日)	以下の1つまたは両者の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG吸入*3 (2～4回/日) ・β ₂ 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口2回/日)*5 ・テオフィリン徐放製剤 (考慮)*6 (血中濃度5～10 μg/mL)	β ₂ 刺激薬 (就寝前貼付あるいは経口2回/日)*5 <u>テオフィリン徐放製剤 (考慮)*6</u> (血中濃度5～10 μg/mL)

[注意事項]

- *1 経口抗アレルギー薬：ロイコトリエン受容体拮抗薬、ヒスタミンH₁拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬、化学伝達物質遊離抑制薬。吸入抗アレルギー薬：DSCG吸入液
- *2 経口抗アレルギー薬を使用している場合
- *3 吸入液をネブライザーで吸入する。必要に応じて少量 (0.05～0.1mL) のβ₂刺激薬と一緒に吸入する。β₂刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする
- *4 BDP-pMDI、FP-pMDIはマスクつき吸入補助具を用いて吸入する。推奨量はBDP、FP換算
- *5 β₂刺激薬 (貼付・経口) は症状がコントロールされたら中止するのを基本とする
- *6 6カ月未満の児は原則として対象とならない。適用を慎重にし、けいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。発熱時には、一時減量あるいは中止するかどうか、あらかじめ指導しておくことが望ましい
- *7 ステップ3以上の治療は小児アレルギー専門医の指導・管理のもとで行うことが望ましい。ステップ4の治療で喘息のコントロールが不十分な患者の治療は原則として専門医が行う

第8章 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法

1. 長期管理薬（コントローラー）

3) テオフィリン徐放製剤 《96頁より抜粋》

初めてテオフィリン徐放製剤を投与する場合は、その患者の特性を知るために開始後しばらくしてから血中濃度を測定することが望ましい。特に常用量で十分な効果が得られない場合や、副作用が疑われる場合には、血中濃度のモニタリングをする。通常は、 $8\sim 10\text{mg/kg/日}$ より開始し、臨床効果および血中濃度モニタリングを行いながら調節する。一般的には $5\sim 15\text{ }\mu\text{g/mL}$ の血中濃度を目標とする。

図8-1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（幼児2～5歳）《98頁より抜粋》

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	抗アレルギー薬*1*5 あるいは 吸入ステロイド薬 (考慮)*2 ($50\sim 100\text{ }\mu\text{g/日}$)	吸入ステロイド薬*2 ($100\sim 150\text{ }\mu\text{g/日}$)	吸入ステロイド薬*2*4 ($150\sim 300\text{ }\mu\text{g/日}$) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG*5 ・テオフィリン徐放製剤*3 ・貼付 β_2 刺激薬 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬*6
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤*3	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・DSCG*5 ・テオフィリン徐放製剤*3 ・貼付 β_2 刺激薬 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬*6	

*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCGと経口抗アレルギー薬を含む。
 *2 吸入ステロイド薬：力価はFP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいはBDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。
 *3 テオフィリン徐放製剤の使用にあたっては、特に発熱時には血中濃度上昇に伴う副作用に注意する。
 *4 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。
 *5 DSCG吸入液をネブライザーで吸入する場合、必要に応じて少量（ $0.05\sim 0.1\text{mL}$ ）の β_2 刺激薬と一緒に吸入する。
 β_2 刺激薬は発作がコントロールされたら中止するのを基本とする。
 *6 DPIが吸入できる児

図8-2 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（年長児6～15歳）《99頁より抜粋》

	ステップ1 間欠型	ステップ2 軽症持続型	ステップ3 中等症持続型	ステップ4 重症持続型
基本治療	発作に応じた薬物療法	吸入ステロイド薬*2 ($100\text{ }\mu\text{g/日}$) あるいは 抗アレルギー薬*1	吸入ステロイド薬*2 ($100\sim 200\text{ }\mu\text{g/日}$)	吸入ステロイド薬*2*3 ($200\sim 400\text{ }\mu\text{g/日}$) 以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬
追加治療	抗アレルギー薬*1	テオフィリン徐放製剤	以下の1つまたは複数の併用 ・ロイコトリエン受容体拮抗薬 ・テオフィリン徐放製剤 ・長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 ・DSCG ・貼付 β_2 刺激薬	経口ステロイド薬 (短期間・間欠考慮)

*1 抗アレルギー薬：化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン H_1 拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬に分けられる。DSCGと経口抗アレルギー薬を含む。
 *2 吸入ステロイド薬：力価はFP（プロピオン酸フルチカゾン）あるいはBDP（プロピオン酸ベクロメタゾン）換算とする。
 *3 ステップ4の治療で症状のコントロールができないものについては、専門医の管理のもとで経口ステロイド薬の投与を含む治療を行う。

ネオフィリン注、ネオフィリン注点滴用バッグ250mg

[改訂箇所及び改訂理由抜粋（項目別）]

1.用法・用量に関連する使用上の注意

〔改訂部分抜粋〕

下線部分を改訂致しました。

改 訂 後				改 訂 前																					
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤を小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン[※]等、最新の情報を参考とすること。 ※日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005 1. アミノフィリン投与量の目安 <table><tr><th></th><th>年齢</th><th>テオフィリン等が経口投与されていない場合</th><th>テオフィリン等が既に経口投与されている場合</th></tr><tr><td rowspan="2">初期投与量^{注1)注2)}</td><td>6ヵ月～2歳未満</td><td>3～4 mg/kg を30分以上かけて点滴投与</td><td>3～4 mg/kg を30分以上かけて点滴投与。なお、テオフィリン等が投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の時間、投与量などを考慮して、適宜、減量する。</td></tr><tr><td>2歳～15歳未満</td><td>4～5 mg/kg を30分以上かけて点滴投与</td><td>3～4 mg/kg を30分以上かけて点滴投与</td></tr></table> <table><tr><th></th><th>年齢</th><th>投与量</th></tr><tr><td rowspan="3">維持投与量^{注2)}</td><td>6ヵ月～1歳未満</td><td>0.4mg/kg/時</td></tr><tr><td>1歳～2歳未満</td><td>0.8mg/kg/時</td></tr><tr><td>2歳～15歳未満</td><td>0.8mg/kg/時</td></tr></table> 注1）初期投与量は、250mg を上限とする。 注2）投与量は、標準体重で計算する。 2. 注意すべき投与対象等 2歳以上の大発作又は呼吸不全の患児を除き、他剤無効又は効果不十分な場合に、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与すること。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児への投与は原則として推奨されない。					年齢	テオフィリン等が経口投与されていない場合	テオフィリン等が既に経口投与されている場合	初期投与量 ^{注1)注2)}	6ヵ月～2歳未満	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与。なお、テオフィリン等が投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の時間、投与量などを考慮して、適宜、減量する。	2歳～15歳未満	4～5 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与		年齢	投与量	維持投与量 ^{注2)}	6ヵ月～1歳未満	0.4mg/kg/時	1歳～2歳未満	0.8mg/kg/時	2歳～15歳未満	0.8mg/kg/時	＜改訂前は記載なし。項目新設＞
	年齢	テオフィリン等が経口投与されていない場合	テオフィリン等が既に経口投与されている場合																						
初期投与量 ^{注1)注2)}	6ヵ月～2歳未満	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与。なお、テオフィリン等が投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の時間、投与量などを考慮して、適宜、減量する。																						
	2歳～15歳未満	4～5 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与	3～4 mg/kg を 30分以上かけて 点滴投与																						
	年齢	投与量																							
維持投与量 ^{注2)}	6ヵ月～1歳未満	0.4mg/kg/時																							
	1歳～2歳未満	0.8mg/kg/時																							
	2歳～15歳未満	0.8mg/kg/時																							

（）事務連絡による改訂、（）自主改訂

改訂理由

「用法・用量に関連する使用上の注意」を新設しました。（厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡及び自主改訂）

これまで、小児に本剤をご使用いただく際には、慎重に投与いただくようお願いしてまいりましたが、この度、本剤をより安全にご使用いただくため、「用法・用量に関連する使用上の注意」を新設し、「注意すべき投与対象等」として本剤の治療上の位置付けを記載致しました。

参考として、日本小児アレルギー学会の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005」におけるアミノフィリン注射剤の投与量の目安を記載致しましたので、小児に本剤を投与される際にはご考慮いただくようお願い致します。

〈参 考〉アミノフィリン注射液

日本小児アレルギー学会 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005

第9章 乳児喘息の急性発作への対応と長期管理

図9-2 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン（2歳未満）（118頁より抜粋）

発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入 (反復可 ^{*1}) 酸素投与 (SpO ₂ <95%)	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注 ^{*2}	入院 イソプロテノール持続吸入 ^{*3} 酸素投与 輸液 ステロイド薬静注反復 ^{*4}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1}	(基本的に入院) ステロイド薬投与 ^{*2} (静注・経口) 輸液 アミノフィリン持続点滴 (考慮) ^{*5*6}	イソプロテノール持続吸入 ^{*3} ステロイド薬静注反復 ^{*4} アミノフィリン持続点滴 (考慮) ^{*5*6}	気管内挿管 人工呼吸管理 アミノフィリン持続点滴 (考慮) ^{*5*6} 麻酔薬 (考慮)

長期管理でステップ3以上の治療を受けている患者の発作に対しては、1ランク上の治療を考慮する。

[注意事項]

- ※1 β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。大発作以上では必要に応じ随時吸入する。
- ※2 ステロイド薬は注射薬を10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注するか、内服薬を経口投与する。乳児では基本的に入院して行う治療である。全身性ステロイド薬の安易な投与は推奨されない。その使用は、1ヵ月に3日間程度、1年間に数回程度とする。これを超える場合は小児アレルギー専門医を紹介する。
- ※3 イソプロテノールを持続的に吸入する（82、125頁参照）。この治療が不可能な施設では、β₂刺激薬吸入を反復する。
- ※4 症状に応じ、ヒドロコルチゾン5mg/kgを6～8時間ごと、またはプレドニゾンやメチルプレドニゾンは0.5～1mg/kgを6～12時間ごとに使用。
- ※5 過剰投与にならないように注意。けいれん性疾患のある乳児への投与は原則として推奨されない。発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する。
- ※6 本治療は小児喘息の治療に精通した医師の下で行われることが望ましい。

(2)中発作に対する治療（図9-2参照）

(3)大発作に対する治療（122頁より抜粋）

追加治療

けいれん性疾患、発熱、テオフィリン薬の前投与の有無を確認し、表9-5の用量を参考にして血中濃度が10μg/mL前後になることを目処に、アミノフィリン注射液の初期投与とそれに引き続く持続点滴も考慮される。テオフィリンの代謝は発熱をはじめ種々の要因で変化することが多いため、できる限りテオフィリンの血中濃度を測定して投与量を調節することが望ましい。必要な場合には血中濃度が15μg/mL程度になるまで増量可能である。テオフィリンは過剰投与になれば副作用の出現の危険性がある。また、乳児では治療濃度域でもけいれんとそれに基づく重篤な中枢神経障害を引き起こす可能性が否定できない。そのため使用にあたってはこれらの点に十分に注意する。熱性けいれんやてんかんなどのけいれん性疾患を有する患児への使用は原則として推奨されない。特に発熱時の使用は適用の有無を十分に考慮する。

(4)呼吸不全に対する治療（図9-2参照）

表9-4 乳児喘息発作時のアミノフィリン注射薬使用に関する注意事項（124頁より抜粋）

- ・大発作や呼吸不全に際し、β₂刺激薬やステロイド薬の効果が十分でない場合には、テオフィリン薬に関する十分な知識を持った医師により使用が考慮されることが推奨される
- ・熱性けいれんやてんかんなどのけいれん性疾患がある場合には原則として推奨されない
- ・発熱時の使用は適用の有無を慎重に考慮する
- ・血中濃度10μg/mLを目安に設定し、必要に応じて適宜、血中濃度をモニタリングする。必要に応じて15μg/mL程度を上限として投与量を調節する
- ・テオフィリンクリアランスは発熱、ウイルス感染、食事内容、併用薬などにより低下し、血中濃度が上昇することがある

表9-5 乳児喘息発作時のアミノフィリン注射液初期投与量、維持点滴量の目安（125頁より抜粋）

年齢	テオフィリン投与量
初期療法 6ヵ月～＜2歳	3～4 mg/kg を30分程度かけて点滴投与
維持療法 6ヵ月～＜1歳 1歳～＜2歳	0.4mg/kg/時 0.8mg/kg/時

まず適用の有無を十分考慮する。持続点滴投与に際してはまず初期投与（3～4 mg/kg を30分程度かけて点滴投与）を行う。この初期投与量は、内服などですでにテオフィリンが投与されている場合は、その製剤の種類、投与後の時間、投与量などを考慮して、適宜、減量する。

第7章 小児気管支喘息の急性発作への対応

表7-1 医療機関での喘息発作に対する薬物療法プラン（2～15歳）（73頁より抜粋）

2～5歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素吸入（SpO ₂ <95%で考慮）	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注 ^{*2} アミノフィリン持続点滴 ^{*3}	入院 イソプロテノール持続吸入 ^{*4} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注反復 ^{*2} アミノフィリン持続点滴 ^{*3}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1}	ステロイド薬投与（静注・経口） ^{*2} and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴 ^{*3} （小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい） 外来で上記治療に対する反応を観察し、反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテノール持続吸入 ^{*4} ステロイド薬静注反復 ^{*2}	イソプロテノール持続吸入（イソプロテノール増量考慮） ^{*4} アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬（考慮）
6～15歳				
発作型	小発作	中発作	大発作	呼吸不全
初期治療	β ₂ 刺激薬吸入	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素吸入（SpO ₂ <95%で考慮）	入院 β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注 ^{*2} アミノフィリン持続点滴 ^{*3}	入院 イソプロテノール持続吸入 ^{*4} 酸素吸入、輸液 ステロイド薬静注反復 ^{*2} アミノフィリン持続点滴 ^{*3}
追加治療	β ₂ 刺激薬吸入反復 ^{*1}	ステロイド薬投与（静注・経口） ^{*2} and/or アミノフィリン点滴静注・持続点滴 ^{*3} 反応不十分な場合は入院治療考慮	イソプロテノール持続吸入 ^{*4} ステロイド薬静注反復 ^{*2}	イソプロテノール持続吸入（イソプロテノール増量考慮） ^{*4} アシドーシス補正 気管内挿管 人工呼吸管理 麻酔薬（考慮）
・発作を反復している症例では、発作の原因を検討し適切な生活指導を行い、長期管理薬の再検討を行う。 ・ステロイド薬の頻回あるいは持続的な全身投与は副作用の恐れがある。短期間で中止すべきであり、漫然とは使用しないことが大切である。必要ならば、小児アレルギーの専門医に紹介する。				
*1 β₂刺激薬吸入は15～30分後に効果判定し、20～30分間隔で3回まで反復可能である。 *2 全身性ステロイド薬投与； 静注；ヒドロコルチゾン5～7 mg/kg、6時間ごと。またはプレドニゾロン初回1～1.5mg/kg、以後、0.5mg/kg、6時間ごと。またはメチルプレドニゾロン1～1.5mg/kgを4～6時間ごと。 10分程度かけて静注または30分程度かけて点滴静注する 内服；プレドニゾロン0.5～1 mg/kg/日（分3）。プレドニゾロンの内服が困難な場合はベタメタゾンシロップあるいはデキサメタゾンエリキシル0.05mg（0.5mL）/kg/日（分2） *3 アミノフィリン点滴静注：30分以上かける（表7-2、7-3を参考にして行う） アミノフィリン持続点滴：テオフィリン血中濃度；8～15μg/mL *4 イソプロテノール持続吸入療法：アスプール®0.5% 2～5 mL、またはプロタノール-L®10～25mL＋生理食塩水500mL。無効の場合や呼吸不全では増量も可（例えばアスプール®0.5% 10mL＋生理食塩水500mLから開始）				

表7-2 アミノフィリン注射の投与量の目安（テオフィリン血中濃度が判明しているとき）（74頁より抜粋）

テオフィリンの拡散容量は0.3～0.7L/kgの幅はあるが平均的にはおよそ0.5L/kgであり、以下の式が成り立つ。 初期投与量（mg/kg）＝1/2×〔目標血中濃度－現在の血中濃度（μg/mL）〕 維持液などで希釈して30分以上かけて点滴静注する。 血中濃度が測定できないときは過去のデータや、その時点でのテオフィリン使用量から現在の血中濃度を予測して代入する。		
維持量（mg/kg/時）	2～15歳	0.8
	15歳以上	0.6

表7-3 喘息発作時のアミノフィリン投与量の目安（テオフィリン血中濃度が不明なとき）（74頁より抜粋）

	年齢（歳）	投与量	
		初期投与（mg/kg）	維持量（mg/kg/時）
あらかじめ経口投与されていない場合	2～15	4～5	0.8
	15以上	4～5	0.6
あらかじめ経口投与されている場合	2～15	3～4	0.8
	15以上	3～4	0.6

注）・2歳未満の乳幼児については、第9章「乳児喘息」参照

- ・初期投与量は250mgを上限とする
- ・投与量は標準体重で計算する

2) 中発作に対する治療

(3) 治療（74頁より抜粋）

初期治療

中発作に対する初期治療は外来で行われることが多い。まずβ₂刺激薬をネブライザーで吸入させる。15～30分後に効果の判定を行う。SpO₂が95%未満のときは、酸素吸入を考慮する。

追加治療

初期治療を続けながら、ステロイド薬とアミノフィリンのいずれかあるいは両者を投与する。アミノフィリン投与中の副作用のリスクを下げるために、アミノフィリンは30分間以上かけて点滴静注する。その後、持続点滴静注を行う。その場合、必要に応じてテオフィリン血中濃度を測定し、8～15μg/mLを目安に投与量を調整する。なお、2～5歳のアミノフィリンの投与は、小児喘息の治療に精通した医師のもとで行われることが望ましい。

テオフィリン血中濃度が明らかなきときの投与量の計算式を表7-2に示す。テオフィリン血中濃度が不明なときは、表7-3に示すようにテオフィリン徐放製剤の内服の有無で投与量を決める。

表7-5 中発作の治療でアミノフィリン投与を推奨されない患者（2～15歳）（76頁より抜粋）

1) けいれん既往者、中枢神経系疾患合併例
2) テオフィリン血中濃度の迅速測定ができない状況下における、下記の患者に対する治療
① アミノフィリンやテオフィリン製剤による副作用の既往がある患者。
② テオフィリン徐放製剤を定期的に内服中で、血中濃度が15μg/mL以上に維持されている患者。
③ 上記1)やテオフィリン製剤の使用状況を正確に把握できないため、アミノフィリン点滴静注が安全に実施できるか判断が困難な患者や、そのような状況下での治療。

3) 大発作に対する治療

(3) 治療（77頁より抜粋）

初期治療

まず酸素投与下でβ₂刺激薬吸入液をネブライザーで吸入させ、血管を確保したうえで、ステロイド薬の静注、および表7-2と表7-3の用量を目安として、アミノフィリンの点滴を開始する。アミノフィリン投与量は、テオフィリン血中濃度が8～15μg/mLとなるように設定する。

4) 呼吸不全に対する治療（表7-1参照）

テオフィリン徐放製剤を 小児に処方される先生方へ

〈 お願い 〉

本剤の使用上の注意に、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005の長期管理に関する薬物療法プランにおける本剤使用時の留意点等を反映しました。

- ・患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与すること
- ・2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されないこと
- ・保護者等に対し、発熱時の対応をあらかじめ指導しておくこと
- ・発熱時には、一時減量あるいは中止できるように、ドライシロップの調剤時（他の薬剤と配合しないことが望ましい）の注意を記載

痙攣等の重篤な副作用発現を防止し、本剤をより安全にご使用いただくために、裏面に記載の3点を必ずご確認ください。また、添付の指導箋を用いて、保護者の方に、特に発熱時の注意点をご指導いただきますよう、お願いいたします。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤投与中は、臨床症状等の観察や血中濃度のモニタリングを行うなど慎重に投与すること。

なお、小児の気管支喘息に投与する場合の投与量、投与方法等については、学会のガイドライン*等、最新の情報を参考に投与すること。

*日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005

1. テオフィリン1回投与量の目安（通常の用法は、1日2回投与とされている）

年 齢	テオフィリン1回投与量の目安
6ヵ月未満 6ヵ月～1歳未満 1歳～2歳未満 2歳～15歳	原則として投与しない 3mg/kg 4～5mg/kg 4～5mg/kg

2. 注意すべき投与対象等

2歳以上の重症持続型の患児を除き、他剤で効果不十分な場合などに、患児の状態（発熱、痙攣等）等を十分に観察するなど適用を慎重に検討し投与する。なお、2歳未満の熱性痙攣やてんかんなどのけいれん性疾患のある児には原則として推奨されない。



テオフィリン徐放製剤を処方される前に

保護者の方にご確認ください

- ◎ てんかん及び痙攣の既往歴
- ◎ 発熱の有無
- ◎ 服用中の薬剤（相互作用のある薬剤）

▶ てんかん及び痙攣の既往歴のある小児に関する注意

乳幼児（5歳以下）の場合は、他の抗喘息薬での治療の優先を考慮するなど注意してください。特に、2歳未満のけいれん性疾患のある児には、原則として本剤の使用は推奨されておりませんので、適用を慎重に検討してください。

▶ 発熱時の注意

発熱時にはテオフィリン血中濃度の上昇や痙攣等の症状があらわれることがあります。

発熱は痙攣のリスクファクターであり、小児、特に乳幼児は成人に比べて痙攣を惹起しやすく、また、テオフィリンクリアランスが変動しやすいことが知られています。処方時に発熱している場合や、本剤服用中に発熱した場合の注意は、下記の記載を参考に指導してください。

★ てんかん及び痙攣の既往歴のある小児

→ 発熱時には服用を中止し、解熱してから服用を再開する。

★ 乳幼児（5歳以下）

→ 発熱時には減量（1日の飲む量を減らす）を指導する。2歳未満の場合には中止も考慮すること。

また、注意深く観察するよう指導し、副作用があらわれたとき、いつもと違うなと感じたときには、服用を中止するよう指示する。

※1 インフルエンザの場合、発熱に伴いクリアランスが2分の1に低下し、解熱3日目に元に戻ったという報告があります。

※2 テオフィリンクリアランスに影響を及ぼす合併症や併用薬等も考慮の上、ご判断ください。

▶ 服用中の薬剤（相互作用のある薬剤）についての確認

テオフィリンと相互作用を示す薬剤がありますので、服用中の薬剤について確認してください。

テオフィリン徐放製剤をお飲みになる お子様の保護者の方へ

主な製品名
テオドル、
テオロングなど



確認してください！

◎このお薬でみられやすい好ましくない作用（副作用）について

お薬は人によって、目的とする作用以外に、好ましくない作用（副作用）があらわれることがあります。本剤でみられやすい副作用は、**はきけがする、食欲がない、興奮する、寝つきが悪くなる**などの症状です。

◎発熱したとき

発熱している状態で本剤を飲むと、副作用があらわれやすくなります。**発熱に気がついたら主治医の先生の指示に従ってください。**

- ☐ 発熱時には飲むのをやめて、熱が下がってからまた飲みはじめる。
☐ 発熱時には1日の飲む量を減らす。
☐ その他（

※主治医の先生から受けた指示を忘れないよう、□にチェックしてください。

◎ ほかの先生にお薬をだしていただくとき、薬局でお薬を買うとき

お薬の中には本剤の作用を強めたり、弱めたりするものがあります。飲み合わせにより、副作用があらわれることや、喘息発作を起こしやすくなる場合があります。

医師、薬剤師の先生に、お子様が本剤服用中であることをお伝えください。

◎このような飲ませ方は避けてください!

発作が治まらないから、飲み忘れたからといって**2回分を1度に飲ませないでください**。飲ませる間隔を短くするのも避けてください。副作用があらわれやすくなります。

※副作用があらわれたとき、お子様の様子がいつもと違うなと感じたときには、
主治医の先生に相談してください。

参考資料 17

テオフィリン徐放製剤（シロップ、ドライシロップ）の【用法・用量】新旧対比表

承認日：2006年6月21日

承認内容：①通常用量を幅記載とする。②適宜増減の内容を詳述する。③ドライシロップの体重別標準投与量を削除する。

詳細は下表の通り（下線部変更箇所）。

旧【用法・用量】	新【用法・用量】									
《シロップ2%》 通常小児にテオフィリンとして、1回 8mg/kg（本剤 0.4mL/kg）を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u>	《シロップ2%》 通常、小児にテオフィリンとして、1回 4～8mg/kg（本剤 0.2～0.4mL/kg）を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 <u>なお、開始用量は年齢、症状、合併症等を考慮のうえ決定し、臨床症状等を確認しながら適宜増減する。</u>									
《ドライシロップ20%》 通常、小児にテオフィリンとして、1回 8mg/kg（本剤 40mg/kg）を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 <u>なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> 本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。 <u>体重別の標準投与量は1回量として下記のとおりである。</u> <table><tr><td>8～14kg 未満</td><td>ドライシロップ</td><td>0.4g</td></tr><tr><td>14～22kg 未満</td><td>ドライシロップ</td><td>0.7g</td></tr><tr><td>22kg 以上</td><td>ドライシロップ</td><td>1g</td></tr></table>	8～14kg 未満	ドライシロップ	0.4g	14～22kg 未満	ドライシロップ	0.7g	22kg 以上	ドライシロップ	1g	《ドライシロップ20%》 通常、小児にテオフィリンとして、1回 4～8mg/kg（本剤 20～40mg/kg）を、1日2回、朝及び就寝前に経口投与する。 <u>なお、開始用量は年齢、症状、合併症等を考慮のうえ決定し、臨床症状等を確認しながら適宜増減する。</u> 本剤は通常、用時、水に懸濁して投与するが、顆粒のまま投与することもできる。
8～14kg 未満	ドライシロップ	0.4g								
14～22kg 未満	ドライシロップ	0.7g								
22kg 以上	ドライシロップ	1g								

※シロップ2%製剤のある製品はテオドールのみ

参考資料 18

小児のテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連を明らかにする観察研究（試案）

小児のテオフィリン製剤服用が重篤な痙攣発作の誘因となっているかどうかについてはいまだに議論があり、結論が出ていない。また、服用と痙攣発作の関連を示唆するデータ、あるいはこれを否定するデータは散見されるが、大規模で計画的な研究によって得られたものではなく、そのために議論を決定づけるものとなっていないのが現状である。

そこでここでは、テオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連の有無を明らかにする観察研究の案を提示する。

研究デザイン：前向き症例・対照研究（prospective case-control study）

具体的な方法

（１）データ収集

参加・協力が可能な小児救急医療センターを募る。実際に参加するセンターに特定の期間（さしあたって１年間）に受診する２歳未満（０歳児、１歳児）の小児全てを対象とする。

全ての対象者について、（Ａ）受診時の状況・診断・予後に関する調査、（Ｂ）発病前の既往歴（特に薬剤の服薬歴）に関する調査、の２種類の情報収集を行う。

（Ａ）受診時の状況・診断・予後に関する調査では、様式を定めた調査票により

- a. 患者及び保護者氏名、連絡先（追加調査が可能なように）
 - b. 主訴
 - c. 診断名
 - d. 痙攣発作の有無（ある場合にはその状況を詳細に）
 - e. 転帰
 - f. 診療を引き継いだ医療機関名・診療科（必要な場合の追跡が可能なように）
- を確実に把握する。

（Ｂ）発病前の既往歴は、今回の受診の状態以前の状況で、特にテオフィリン製剤の服用歴の有無が明らかになるように、様式を定めた調査票により

- a. 既往歴
 - a- 1. 一般的な既往歴
 - a- 2. 喘息の既往の有無
 - a- 3. 主治医から薬を処方された風邪の既往の有無
 - a- 4. 痙攣発作の既往の有無
- a- 2～4の１項目でも「あり」という場合には、詳細な情報（年月日、診療した医療機関・診療科、服用した薬の種類など）

を保護者から入手する。更に、a- 2またはa- 3が「あり」の場合には、処方した医療機関・医師に連絡をし、

- b. その時の診断名
 - c. 処方薬の確認（薬剤名、服用期間、など）
- を入手する。

（２）解析

症例・対照研究における症例群（case）の定義は収集したデータからいくつかの設定方法が可能である。例えば「痙攣発作があった者全て」、「痙攣発作により重篤な後遺症を残した者、あるいは死亡した者」などである。これに対して対照群（control）は「痙攣発作以外で受診した者」とし、症例群と対照群でテオフィリン製剤服用の既往の有無を比較する。なお、対照群からは「痙攣発作の既往がある者」を除く解析をオプションで行うことも可能である。

通常の症例・対照研究の解析法に倣い、オッズ比を計算して、これを「テオフィリン製剤服用による痙攣発作発症の相対危険」とする。多変量解析の１つである条件なしロジスティック回帰分析（unconditional logistic analyses）を行うことにより、性、年齢などの交絡因子として作用する可能性がある項目の調整を行うことも可能である。

本計画案の特徴

本計画の特徴は「参加する小児救急医療センターを特定の期間に受診した全ての患者を対象とする」という点にある。これにより対象者を選択する際の偏りが回避される。また、「薬物を処方した医療機関・医師に処方内容を確認する」作業により、テオフィリン製剤服薬の有無に関する情報の偏り（誤分類、実際には服用しなかったのに『服用した』として処理される、あるいはその逆）が回避される。

なお、本研究は疫学研究なので、得られたオッズ比が１に近く、その９５％信頼区間もある程度狭いものであれば、テオフィリン製剤と痙攣発作（あるいは重症の痙攣発作）との関連は完全に否定される。

本研究の問題点

症例・対照研究ではあるが、前向きに将来に向かって参加する小児救急医療センターの受診者全員を対象とするため、労力や経費が大きい。現実問題としては本研究のために情報収集するスタッフを参加施設に１日２４時間勤務させなければならず（小児救急医療センターの常勤のスタッフで対処できるとは思わないし、仮にそのようにすると情報収集に漏れが出る可能性が大きく、得られた結果の信頼性が劣ることになる）、人件費の負担は相当のものとなる。

症例・対照研究の手法を使用する理由

テオフィリン製剤が処方される喘息の有病率はそれほど高いものではない。しかしながら痙攣発作の罹患率は更に低いことが想定されるため、コホート研究で実施するとすれば相当大規模（数１０万人程度の小児の登録）のものとならざるを得ず、症例・対照研究を選択した。

前向き研究を行う理由

通常の症例・対照研究では、既に対象とする疾患に罹患した者を症例とし、これに対して適切な対照群を設定して過去の曝露情報を収集して、解析する。これは発生を待っていたのでは症例を集めるために相当の時間を要するような稀な疾患（状態）を対象とする研究ではよく用いられる手法である。一方、本研究の課題では痙攣発作で小児救急医療センターを受診する患者はある程度数が予想されるため、データ収集の悉皆性に鑑み、体制を整えた上で将来の受診患者全てをもれなく把握する方法を採用した。

追記

1. データ収集は特定の期間に受診する生後6ヶ月から2歳未満の小児すべてを対象とする方法も考えられる。その理由は、現在のガイドライン（JPGL2005）からいくと今後、生後6ヶ月未満児のテオフィリン製剤投与は禁忌に近い状態となることより、投与例が極めて少なくなる可能性がある。さらには、2歳未満のテオフィリン症例も今後製薬会社の注意喚起が行き渡ると非専門医や開業医レベルでの投与が少なくなり投与症例自体が極端に減少、統計学的判定ができにくくなる可能性が生じうるからである。

2. 小児救急医療センター受診以降の治療の情報、とくに薬剤の内容とその使用の理由等のデータも詳細な分析上は必要である。

参考資料 19.

小児におけるテオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連を明らかにする 「企業報告（200 例）」解析計画（試案）

自治医科大学公衆衛生学教室 中村好一
国立病院機構 福岡病院 西間三馨

小児のテオフィリン製剤服用が重篤な痙攣発作の誘因となっているかどうかについてはいまだに議論があり、結論が出ていない。また、服用と痙攣発作の関連を示唆するデータ、あるいはこれを否定するデータは散見されるが、大規模で計画的な研究によって得られたものではなく、そのために議論を決定づけるものとなっていないのが現状である。

そこで本稿では、テオフィリン製剤服用と痙攣発作の関連の有無を明らかにする解析計画の案を提示する。

使用するデータ：企業報告されたテオフィリンの関する痙攣症例のうち、三菱ウェルファーマ（株）、エーザイ（株）から提供を受けることのできる 200 例の小票に関する解析を行う。

具体的な方法

（1）データ選別

データには年長児も含まれるので、まず、2 歳未満（0 歳児と 1 歳児）を抽出する。

（2）問題例と対照群の設定

問題例を次の 3 種類設定する。

- （a）重症例（重症度のコードが「3＝重症」の者
- （b）脳性麻痺例（脳性麻痺のコードが「2＝あり」の者
- （c）（a）または（b）の少なくとも一方を満たす者

上記の問題例（a）～（c）それぞれに対して、対照例を次の 2 種類設定する。

- （α）問題例に該当しない者
- （β）問題例の（a）、（b）共に満たさない者（重症例ではなく、かつ脳性麻痺がない者、以下、非問題例」とする）

問題例（c）については（α）と（β）が一致するため、実際には次の 5 つの組み合わせの観察となる。

- （ア）重症例 対 重症例ではない者
- （イ）重症例 対 非問題例

- (ウ) 脳性麻痺例 対 脳性麻痺例ではない者
- (エ) 脳性麻痺例 対 非問題例
- (オ) 重症例または脳性麻痺例 対 非問題例

(3) 観察の実際

上記の5種類の組み合わせにより、各項目の比較を行う。月齢など数量データは2群間で平均を比較する。使用理由名は「気管支喘息」とそれ以外に区分し、2群間で出現割合を観察する。その他の2値データ（例えば、上気道炎の有無など）も2群間の出現頻度の比較を行う。更に、条件なしロジスティック回帰モデルを用いて各項目の問題例出現に対するオッズ比を計算し、危険因子としての程度の評価を行う。最後に全ての項目をモデルに投入して、相互の交絡の影響を除去した評価を行う。