

乳幼児・小児へのテオフィリン投与

副作用症例とガイドライン改訂からの 考察

新舎美貴

レモン薬局大谷田店

考察のポイント

- 平成18年4～5月の小児におけるテオフィリン副作用症例 3名 / 処方数82名 (3.6%)
- 副作用内容
3件とも「興奮」及び「寝付かない」
- 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2005」と、それに伴う添付文書改訂

症例

<患者> 2歳1ヶ月 男児 体重12.6kg
副作用歴:風疹ワクチンで感染様症状

<経緯>

2006.5.18

湿性咳、緑色の鼻汁で受診。熱発(-)。

Rp.) **テオドールDS20% 0.6g 分2 × 5日分** (テオフィリン4.76mg/kg/回)
オノンDS、ムコサールDS、アスベリン散、アレジオンDS、
ホクナリンテープ0.5mg

副作用歴があるため、母親が副作用に強く関心。嘔気、興奮、発熱、振戦、動悸などの副作用について説明。

2006.5.19 AM9:00

母親よりTEL「**昨晚、寝てはいるもののずっと動き回ったり、朝は叫んだりしていつもと様子が違う。** (けいれん(-)) 咳は相変わらず続いている」

テオドールの副作用と思われる旨説明。受診勧める。

2006.5.19 AM11:00

母親来局。Dr.に相談しテオドール中止の指示を受けたとの報告。
手帳に副作用歴の旨記載。

症例

< 患者 > 1歳1ヶ月 男児 体重:9.5kg

既往:耳鼻科通院中、鼻汁(+)にて吸引施行、ニポラジン、ムコダイン服用中
副作用歴:なし

< 経緯 >

2006.5.29

咳嗽(+)、「夜ゼコゼコしている」ため受診。熱発(-)。

Rp.)テオドールDS20% 0.4g 分2 × 3日分 (テオフィリン4.21mg/kg/回)

オノンDS、ホクナリンテープ0.5mg

他科処方との併用OKの指導。テオドール初めての服用。興奮状態、寝付き悪化など気になる症状があったら相談するよう指導。

2006.5.30

母親来局。昨日の処方薬服用後、**興奮状態、夜泣き**があったので本日受診、Dr.よりテオドールの副作用と言われたとの報告。

2006.6.7

別件にて来局。前回テオドールDS中止後、興奮状態、夜泣き消失したとのこと。

症例 - 1

< 患者 > 生後6ヶ月半 女児 体重7kg

既往: 以前より度々喘鳴、咳嗽にて受診。内服、吸入等施行。

副作用歴: なし

< 経緯 >

2006. 4.27

咳、喘鳴、鼻汁(+)にて受診。喘鳴あるため家でインターナル吸入、ひどい時はベネトリン吸入施行。

Rp.)テオドールDS20% 0.2g 分2 × 4日分 (テオフィリン2.86mg/kg/回)

オノンDS、ムコダインDS、アスベリン散、ペリアクチンシロップ、

ホクナリンテープ0.5mg(4/5にして使用)

今回よりテオドール開始。少量からの開始であるが 刺激剤との併用のため、要注意。動悸、食欲低下、興奮、寝付き悪化など、母親に様子観察するよう指導。

2006. 5.1

喘鳴改善するもテオドール開始後**寝付き悪化**、受診時にDr.に相談しテオドール中止の指示。

症例 - 2

2006.5.8

テオドール中止後、寝付き改善。咳嗽続くも症状軽減している。

2006.5.18

喘鳴、夜間の咳嗽治まらず受診。

Rp.) **テオドールDS20% 0.25mg 分2 × 5日** (テオフィリン3.5mg/kg/回)

オノンDS、ザジテンDS、ムコダインDS、アスベリン散、ホクナリンテープ
テオドール再開かつ増量。併用薬、ペリアクチンSy ザジテンDSに変更。

また寝付き悪化、興奮などあれば中止するよう指導。

2006.5.23

症状改善の傾向。**今回、寝付き悪化等の副作用見られず。**

テオドールDS続行。今後も様子観察指示。

テオフィリンの副作用の概要

初期症状 投与初期に発現する副作用で、嘔気、頭痛、不眠、胃部不快感等といったカフェイン様副作用といわれるものが中心であり、短期間で慣れてしまう。血中濃度に依存しない。

過量投与によるもの テオフィリン血中濃度が関係するもので、血中濃度が高くなるにしたがい、薬理作用に応じた副作用(中毒症状)が発現する。

不耐薬性のもの いわゆる体に合わないといったもので、血中濃度に関係なく、低い血中濃度でも発現する。

例外：小児におけるテオフィリンでの痙攣

小児におけるテオフィリンでの痙攣

テオフィリンの薬理作用と他の要因が重なって発現する。

小児は生理的に痙攣を起こしやすく、特に発熱時に発現しやすい。また、中枢神経症状の既往のある小児ではさらに発現しやすい。テオフィリンは痙攣閾値を下げることが知られており、痙攣を誘発するため注意が必要である。

また、小児における痙攣の副作用報告135例を検討したところ、テオフィリン血中濃度が中毒域になっていなくても痙攣の副作用が発現しており、中枢神経症状の既往がない症例では半分の症例が発熱していたとの報告がある。(北林耐, 他: 日本小児臨床薬理学会雑誌, 11, 11 (1998))

乳幼児・小児のテオフィリンクリアランス

- ・新生児ではクリアランスは最も低いが、成長に伴い急激に上昇し、3～6ヶ月で成人と同等になる。
- ・2歳前後までクリアランスは上昇し続け、ピーク時には成人の2倍近くまで達する。
- ・小児の発熱時はクリアランスが低下し血中濃度が上昇する可能性がある。米国の小児科学会では、「24時間以上発熱が続いている場合には投与量を半分にする」ことを推奨している。

Yamaguchi, A : J. Clin. Pharmacol, 40(3), 284 (2000).N-2384

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2005

- ・ 6ヶ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ヶ月以上でも、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いただくことが望ましい。

ガイドライン2005に伴った添付文書改訂

- ・ テオフィリン1回投与量の目安
(通常の投与は1日2回とされている)
6ヶ月未満・・・原則として投与しない
6ヶ月～1歳未満・・・3mg/kg
1歳～15歳未満・・・4～5mg/kg
- ・ 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。

ガイドライン2005に伴った添付文書改訂

- ・ 小児、特に乳幼児に投与する場合には、保護者に対し、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。
- ・ 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注意を与えること。
- ・ 【DS】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、投与量の調節が必要となることがある。)

- 発熱時の対応についてどう説明するのか？
- カフェイン様の副作用への対応は？
- 副作用についてどこまで説明するのか？
- 副作用歴に関してどこまで疑義照会するのか？
- 相互作用の多いくすりであるが、どこまで疑義照会するのか？
- 基礎疾患や既往についてどこまで疑義照会するのか？

発熱時の対応についての指導

- けいあいクリニックでは「中止してDr.に連絡」の指導
- Dr.から指導がなされている場合にはそれに準じる
- Dr.から指導がなされていない場合は、発熱時は副作用が出やすくなる旨、減量か中止が必要である旨を説明。もし発熱したら主治医に必ず連絡するよう指導

カフェイン様副作用についての説明

- 興奮する、寝付きが悪くなる、軽い吐き気がするなどはよく見られる副作用であるが、服用を続けるうちに慣れてきて消失することが多い旨を説明
- もしそのような副作用が見られたら主治医に相談するよう指導

その他の副作用について

- 発熱時は副作用が出やすい旨を説明
- 蕁麻疹が出る、強い掻痒感などのアレルギー症状、けいれん、強い消化器症状などの重篤と思われる副作用が出た際は服用を中止して主治医に連絡
- 内容に係らず、副作用歴があり、Dr.より「それでも服用」の指導が患者又は保護者にならない場合は疑義照会

相互作用について

- けいあいクリニックではクラリスの処方数が多いため、クラリス併用時は疑義照会(けいあいクリニックDr.の希望)
- 他施設で 刺激剤など気管支拡張剤の処方を受けていて、Dr.に併用の指示を受けていない場合は疑義照会
- その他の併用に関しては患者への説明、注意

既往・基礎疾患

- 次の既往、疾患がある場合はDr.に疑義照会

熱性痙攣(特に2歳未満の児)

てんかん

心疾患、甲状腺機能亢進、肝障害、腎障害があるが、それでも服用するようにと指導がない場合

テオドールDS分包に関して

- 原則、DSは他の散剤との配合不可とする。
処方箋にて他剤との配合となっている場合には疑義照会
- DS分包品には必ず「テオドール」と印字

まとめ

- 小児で一番よく見られる副作用は興奮、寝付きが悪くなる等のテオフィリン様作用であるが、短期間で慣れて消失することが多い。保護者にその旨を説明、不安を煽りすぎないように注意する。
- 副作用発現時、発熱時の対応を保護者に説明し、安心してテオフィリンを服用する環境を作ることが大事である。