

Theophylline と Clarithromycin の相互作用によると考えられた急性腎不全の1例

島田憲明 大室博之 坂伸二
海老原功 小出輝

A case of acute renal failure with rhabdomyolysis caused by the interaction of theophylline and clarithromycin

Noriaki SHIMADA, Hiroyuki OMURO, Shinji SAKA, Isao EBIHARA, and Hikaru KOIDE

Department of Medicine, Koto Hospital, Tokyo, Japan

Theophylline toxicity has been recognized since its introduction into clinical medicine. Clarithromycin is a new oral macrolide antibiotic with excellent antibacterial activity and rare adverse effect. Patients with upper respiratory infection are often treated with theophylline and clarithromycin concurrently. We report a case of acute renal failure due to acute rhabdomyolysis caused by the interaction of theophylline and clarithromycin.

A 72-year-old man visited our hospital because of coughing and a sore throat continuing for 1 week. He was diagnosed as having the common cold with a bronchial asthmatic symptom and was prescribed 200 mg/day of sustained-release theophylline for the treatment of asthma for 7 days. One week later, he visited our hospital again. Radiographic study of the chest revealed mild interstitial pneumonia and 200 mg/day of sustained-release theophylline and 400 mg/day of clarithromycin were administrated concomitantly. Five days after the second visit, the patient was admitted to our hospital because of generalized twitching, muscular weakness, high fever and serious general condition. He experienced generalized muscular twitching and tremor. Blood urea nitrogen was 106.1 mg/dl, serum creatinine was 7.4 mg/dl, serum creatine kinase(CK) was 36,000 IU/l (normal 15~130 IU/l), CK isozyme revealed the following ratio : BB 0%, MB 1% and MM 99%. He was diagnosed as having acute renal failure with rhabdomyolysis caused by the interaction of theophylline and clarithromycin. Hemodialysis therapy was started. After 5 weeks, his serum creatinine was markedly decreased.

It is well-known that clarithromycin enhances the serum concentration of theophylline by inhibition of the cytochrome P450-dependent pathway in hepatocytes. Theophylline toxicity may be enhanced when clarithromycin is administrated concomitantly, especially to elderly patients with dehydration.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 460-463.

Key words: acute renal failure, rhabdomyolysis, theophylline, clarithromycin, cytochrome P-450 dependent pathway

はじめに

Theophylline は気管支拡張薬として、気管支喘息だけでなく喘鳴を伴う急性上気道炎などにおいても広く使用されているが、重篤な副作用を伴うことが知られている。theophylline による急性横紋筋融解症の報告は、1985 年の

MacDonald ら¹⁾による急性横紋筋融解症に合併した急性腎不全の第 1 報以来 14 例が報告されている^{2~13)}。一方、clarithromycin は最近開発されたマクロライド系抗生物質で、抗菌スペクトラムがブドウ球菌からマイコプラズマまでと広いことから臨床的に広く使用されている。マクロライド系抗生剤は肝臓の cytochrome P-450 系代謝回路を抑

制することにより¹⁴⁾ theophylline の血中濃度を上昇させ、その毒性が増強される危険性がある。われわれは常用量の theophylline 徐放製剤と clarithromycin の併用が原因と考えられた急性横紋筋融解症と、それによる急性腎不全を呈した症例を経験したので文献的考察を含め報告する。

症 例

患 者：72 歳、男性

主訴：歩行不能

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：生来健康であったが 1 週間前から持続する咳と咽頭痛および発熱を主訴に平成 7 年 8 月 15 日当科外来を受診。咽頭部発赤と胸部聴診上乾性ラ音を認めたため、theophylline 徐放製剤(テオドール®)200 mg/日と ambroxol hydrochloride(ムコソルバーン®)45 mg/日を処方された。薬剤内服開始後症状は軽快傾向にあったものの、まだ咳が続くとのことで 8 月 22 日(初診より 7 日後)当科再診。胸部 X 線検査にて間質陰影の増強を認めたため細菌感染の合併を疑われ、テオドール® 200 mg/日、ムコソルバーン® 45 mg/日に加え clarithromycin(クラリス®)200 mg/日の投与を受けた。3 剤の内服を開始した翌日から 39°C の発熱と手の震え、呂律が回りにくくなり、8 月 25 日(再診より 3 日後)には全身の筋肉の小刻みな痙攣が出現したため、患者本人の判断で薬剤の内服をすべて中止した。しかしながら、全身倦怠感は次第に増悪し、8 月 27 日(再診より 5 日後)早朝、自宅トイレ前で動けなくなり当科へ緊急入院となった。

入院時現症：意識清明。脈拍 78/分、不整。血圧 138/98 mmHg。体温 39.8°C。眼球結膜黄疸なく、眼瞼結膜貧血を認めなかった。胸部理学所見では肺底部に捻髪音を聴取した。腹部は肝腫大なく、脾腫も認めなかった。明らかな腹水、腹部腫瘍も認めなかった。両上肢にしびれ感と細かい振戦を認めた。下肢を中心に MMT で 3~4 の筋力低下を認めたが、四肢麻痺、病的反射は認めなかった。

入院時検査成績：入院時血液検査所見を Table 1 に記す。WBC 10,180/ μ l, RBC 507 × 10 4 / μ l, Hb 15.9 g/dl と血液の濃縮が認められ、尿素窒素 106.1 mg/dl, クレアチニン 7.4 mg/dl, Na 154 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Ca 3.3 mEq/l, P 9.8 mg/dl と、腎不全を呈していた。また、空腹時血糖 208 mg/dl と血糖値の上昇を認めた。GOT 1,135 U, GPT 254 U, LDH 2,445 IU/l, CK 36,000 IU/l, aldolase 24.1 IU/l

Table 1. Laboratory findings on admission

WBC	10,180/ μ l	BUN	106.1 mg/dl
RBC	507 × 10 4 / μ l	creat	7.4 mg/dl
Hb	15.9 g/dl	UA	15.8 mg/dl
Ht	50.9%	Na	154 mEq/l
Plt	15.4 × 10 4 / μ l	K	4.4 mEq/l
T-bil	1.4 mg/dl	Cl	111 mEq/l
D-bil	0.6 mg/dl	Ca	3.3 mEq/l
GOT	1,135 U	P	9.8 mg/dl
GPT	254 U	CK	36,000 IU/l
LDH	2,445 IU/l	CK isozyme	
TP	6.9 g/dl	BB 0%, MB 1%, MM 99%	
CRP	2.8 mg/dl	FBS	208 mg/dl
ESR	47/85 mm		

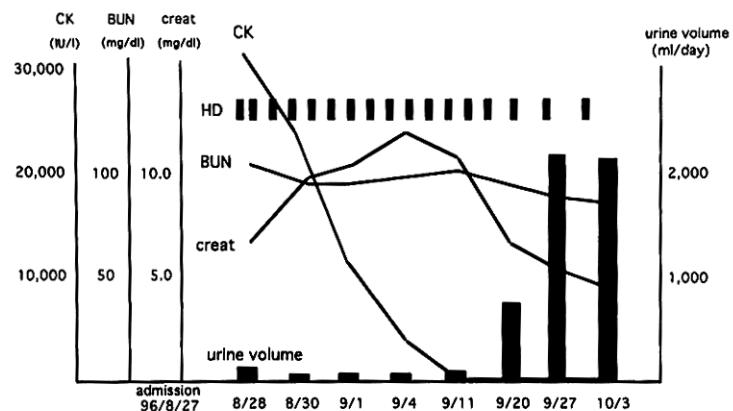


Fig. Clinical course

l, CK-isozyme MM 99 % と横紋筋由来の逸脱酵素の高値を認めた。入院時尿所見では尿比重 1.025, 蛋白 1,060 mg/dl, 糖 0.2 g/dl, 尿沈渣で赤血球各視野多数、白血球各視野多数を認めたが、円柱は認めなかった。

臨床経過：急性横紋筋融解症とそれに伴う急性腎不全と診断し、入院翌日より 1 回 3~4 時間、週 3~4 回の血液透析を開始、透析開始 4 週後には利尿がついていたため血液透析より離脱できた。入院後の経過を Fig. に記す。なお、入院 3 日後の血中 theophylline 濃度は 2.8 mg/l と低値であった。

急性横紋筋融解症の原因を特定するために各種感染症、ウイルス抗体価を検査した。アキヤミ、ワイル病、Canicola、EB、サイトメガロ、ヘルペスに対する抗体価はすべて陰性であった。筋疾患に関する自己抗体として RAPA、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗好中球細胞質抗体(P-ANCA)を検査したがすべて陰性であった。また、炎天下での運動の既往や明らかな外傷の既往は認めなかった。

考 察

Theophylline は、約 60 年以上にわたって気管支拡張薬として広く使用されているが、過量に投与された場合の副作用については一般臨床の場でも十分な注意が肝要である。Parr ら¹⁰⁾は 64 例の theophylline 中毒について報告しているが、64 例中 58 例に低カリウム血症を、39 例に低マグネシウム血症を、15 例に低リン血症を、46 例に高血糖を、55 例に白血球増加を、全例に洞性頻脈を認め、1 例は心室性期外収縮も認めたと報告している。theophylline の作用機序については以前より phosphodiesterase を阻害し、細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させるとされていたが、薬理量での効果が実際に *in vivo* でも認められるかについては明らかでなく、アデノシン拮抗作用や¹¹⁾ 細胞内カルシウムイオンの流入調節作用⁹⁾など他の作用機序も考えられている。

theophylline による急性横紋筋融解症の報告は 1985 年に第 1 例目が報告¹²⁾されて以来、青島ら⁹⁾によれば 1991 年の時点で世界で 10 例の報告があるにすぎないとのことであり、比較的稀であるとされている。Table 2 に報告例の一覧を示す。一方、Tsai ら¹³⁾は theophylline 血中濃度を測定した 1,748 検体中 170 検体で theophylline 血中濃度が 20 mg/l 以上の中毒域であり、そのうち 6 例で高 CK 血症を認めたと報告しており、軽症の急性横紋筋融解症は比較的見逃されている可能性がある。theophylline による急性横紋筋融解症の報告例はほとんどが自殺目的で非常に大量を内服した症例であり、血中濃度も中毒域とされる 20 mg/l をはるかに超えた症例がほとんどである。しかし、投与量が常用量で血中濃度が治療域での発症の報告⁹⁾もある。われわれの症例では、theophylline の血中濃度は 2.8 mg/dl と低値であったが、臨床経過より clarithromycin 投与開始後に theophylline の副作用と考えられる神経、筋症状が出現したことから、theophylline による急性横紋筋融解症が clarithromycin 投与後に発症したと診断した。本症例の theophylline 血中濃度が低値であった原因として、theophylline のクリアランスは $62.6 \pm 17.3 \text{ ml/kg} \cdot \text{hr}$ とされ¹⁷⁾、内服後 6 時間で最高値となり 48 時間後には 90 % 以上が代謝物として排泄される¹⁸⁾ことから、本症例では theophylline 内服中止後 7 日間経過後に血中濃度を測定したため血中の theophylline はすでに代謝されていた可能性が考えられる。他の報告例でも Stevens ら⁷⁾は 13,275 mg の aminophylline (theophylline 含有 84~86 %) 内服による急性横紋筋融解症において、7 日後の theophyl-

Table 2. Reported cases of acute renal failure due to rhabdomyolysis caused by theophylline

sex/age	Dose of theophylline (mg)	Concentration of serum theophylline (mg)/l	Time lag of blood sampling after theophylline intake	author
female/28	6,000	138	12 hr	Forwell MA ⁵⁾
female/19	unknown	16	several days	Forwell MA ⁵⁾
male/70	4,500	99	8 hr	Modi KB ⁴⁾
female/19	11,250	770	36 hr	MacDonald JB ¹¹⁾
female/22	38,500	40.5	1.5 hr	Rumpf KW ³⁾
female/26	9,000	56	few hr	Robertson NJ ²⁾
female/57	15,000	94	3 hr	ter Maaten IC ¹³⁾
male/24	8,000	162	few hr	Titley OG ¹²⁾
male/22	15,750	750	2 hr	Parr MJA ¹⁰⁾
male/81	600	18.6	24 hr	Aosima S ⁹⁾
female/41	unknown	165	12 hr	Lloyd DM ⁸⁾
male/25	13,275	1.5	7 days	Stevens PF ⁷⁾
female/16	unknown	960	11 hr	Wight JP ⁶⁾
male/3	60	21.1	few hr	Leakey TEB ¹¹⁾
male/72	200	2.6	7 days	our case

line 血中濃度は 1.5 mg/l と低値であったと報告しており、theophylline 血中濃度の測定までに時間が経過している場合や、内服量が常用量の場合は theophylline の血中濃度は高値を示さないことがあると考えられる。

theophylline の血中濃度に影響を及ぼす薬剤として erythromycin や新キノロン系抗菌薬が知られている^{14,19)}。本症例で theophylline の副作用に影響を及ぼしたと推定される clarithromycin はマクロライド系の比較的最近開発された経口抗生剤で、抗菌スペクトルが広いため臨床的に使用される頻度の高い薬剤である。マクロライド系抗生剤の中で最も使用頻度の高いと考えられる erythromycin と theophylline の相互作用について Periti ら¹⁴⁾は文献上 14 の報告例を集計しているが、このうち 9 報告で theophylline の血中濃度の有意な上昇を認め、統計学的に有意な上昇を認めなかつたと報告された 5 報告についても症例により血中濃度が上昇した症例を含んでいたと報告している。また、clarithromycin についても theophylline の血中濃度に影響を及ぼさないとの報告もあるが、theophylline の血中濃度を上昇させる危険性が高く、血中濃度を慎重にモニターしていく必要性があると述べている。erythromycin や clarithromycin は肝細胞の cytochrome P-450 系代謝回路を抑制することにより、theophylline や carbamazepine, digoxin, warfarin potassium, 経口避妊薬の代謝を遅延させ、これらの薬剤の血中濃度を上昇させると報告されている²⁰⁾。clarithromycin により theophylline の代謝が遅れることにより血中 theophylline 濃度が増加すると、カテコラ

ミンの分泌が増加し、細胞内 cyclic AMP 濃度が上昇し、高インスリン血症、高血糖、代謝性アルカローシスを起こすことが知られている¹³⁾。この結果、血中カリウム、リン、マグネシウムが低下するため筋肉の易刺激性が増加し、筋肉の痙攣、さらには急性横紋筋融解症を引き起こすと考えられる¹³⁾。融解した筋肉より大量に流出したミオグロビンは尿細管障害を起こし急性腎不全を発症すると考えられる。さらにアデノシンは tubuloglomerular feedback を調節し、尿細管圧と腎血流量のバランスを保っていると考えられているが²¹⁾、theophylline はアデノシンレセプターに結合しアデノシン拮抗作用を有するため²²⁾、アデノシンによる腎血流と尿細管圧のバランスが崩され腎不全が進行するとされる¹³⁾。しかしながら、Bidani ら¹⁵⁾は急性ミオグロビン尿症による急性腎不全の発症には腎におけるアデノシン産生增加が関与し、増加したアデノシンは腎虚血を増悪し腎不全を引き起こすが、theophylline はアデノシン拮抗作用により腎不全に保護的に作用すると報告しており、theophylline のアデノシン拮抗作用と腎不全発症の関連については異なる意見がある。

本症例においては来院時にすでに横紋筋融解症を発症した後で、しかも急性腎不全の状態であったため、低カリウム血症や低リン血症は腎排泄の低下により修飾され認めなかつたと考えられるが、theophylline と clarithromycin の相互作用による急性横紋筋融解症とそれによる急性腎不全発症の危険性を示唆する貴重な症例と考えられた。

結 語

Theophylline と clarithromycin の併用により発症したと考えられる急性横紋筋融解症を合併した急性腎不全を経験した。clarithromycin は肝細胞の cytochrome P-450 系代謝回路を抑制することにより theophylline の血中濃度を上昇させる可能性があり、高齢者においてはこのような薬剤との併用には十分な注意が必要と考える。

なお、本論文の要旨は第 26 回日本腎臓学会東部学術大会で発表した。

文 献

- MacDonald JB, Jones HM, Cown RA. Rhabdomyolysis and acute renal failure after theophylline overdose. Lancet 1985; I : 932-933.
- Robertson NJ. Fetal overdose from a sustained-release theophylline preparation. Ann Emerg Med 1985; 14 : 154-158.
- Rumpf KW, Wagner H, Criee CP. Rhabdomyolysis after theophylline overdose. Lancet 1985; I : 1451-1452.
- Modi KB, Horn EH, Bryson SM. Theophylline poisoning and rhabdomyolysis. Lancet 1985; II : 160-161.
- Forwell MA, Hallworth MJ. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. Scott Med J 1986; 31 : 246-249.
- Wight JP, Laurence S, Holt S, Forrest ARW. Rhabdomyolysis with hyperkalaemia after aminophylline overdose. Med Sci Law 1987; 27 : 103-105.
- Stevens PE, De Verteuil JA, Rainford DJ. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis following self-poisoning with aminophylline. J Roy Army Med Corps 1988; 134 : 79-80.
- Lloyd DM, Payne SPK, Tomson CRV, Barnes MR, Allen MJ. Acute compartment syndrome secondary to theophylline overdose. Lancet 1990; I : 312.
- 青島正大、亀山伸吉、村井容子、山崎峰雄、神谷達司、宮崎徳藏. 日胸疾会誌 1991; 29 : 1064-1069.
- Parr MJA, Willatts SM. Fatal theophylline poisoning with rhabdomyolysis. Anaest 1991; 46 : 557-559.
- Leakey TEB, Elias-Jones AC, Coates PE, Smith KJ. Pharmacokinetics of theophylline and its metabolites during acute renal failure. Clin Pharmacokinet 1991; 21 : 400-408.
- Titley OG, Williams N. Theophylline toxicity causing rhabdomyolysis and acute compartment syndrome. Intensive Care Med 1992; 18 : 129-130.
- ter Maaten JC, Hoornje SJ. Acute renal failure in theophylline poisoning. Netherlands J Med 1993; 42 : 61-64.
- Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetics drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23 : 106-131.
- Bidani AK, Churchill PC, Packer W. Theophylline-induced protection in myoglobinuric acute renal failure: further characterization. Can J Physiol Pharmacol 1987; 65 : 42-45.
- Tsai J, Chern TL, Hu SC, Lee CH, Wang Rb, Deng JF. The clinical implication of theophylline intoxication in the emergency department. Human Exp Toxicol 1994; 13 : 651-657.
- Bauer LA, Bauer SP, Blouin RA. The effect of acute and chronic renal failure on theophylline clearance. J Clin Pharmacol 1982; 22 : 65-68.
- 洞井由起夫、石崎高志. テオフィリンの bioavailability と pharmacokinetics. ファルマシア 1981; 17 : 624-627.
- Paton JH, Reeves DS. Clinical features and management of adverse effects of quinolone antibacterials. Drug Safety 1991; 6 : 8-27.
- Wood MJ. The tolerance and toxicity of clarithromycin. J Hospital Infect 1991; 19 : 39-46.
- Soejima H, Schnermann J. The effect of adenosine analogues on tubuloglomerular feedback. Kidney Int 1988; 33 : 413.
- Bruns RF. Adenosine antagonism by purines, pteridines and benzopteridines in human fibroblasts. Biochem Pharmacol 1981; 30 : 325-333.