

# Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children(II)Effect of Sustained Release Theophylline Administration on Pituitary-thyroid Axis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7741">http://hdl.handle.net/2297/7741</a>

# 小児気管支喘息に対する徐放性テオフィリン製剤の臨床的研究

## II. 下垂体-甲状腺系への影響

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)

伊 藤 茂

(昭和59年7月12日受付)

治療量のテオフィリンが下垂体-甲状腺系に与える影響を4人の正常成人とテオフィリン治療を受けている15人の喘息患児において検討した。4人の正常成人にテオフィリン徐放錠を12時間毎、60時間まで投与し、血中のテオフィリン, thyroxine ( $T_4$ ), triiodothyronine ( $T_3$ ), reverse triiodothyronine ( $rT_3$ ), thyroid stimulating hormone (TSH) および cAMP を測定した。全例に  $T_4$  の有意の増加(基礎値の  $134 \pm 4\%$ ) を認めた。更に、この増加は cAMP と相関した ( $r = 0.67, p < 0.05$ )。  $T_3$  と  $rT_3$  の変化は個々に異なり、弱い副作用を認めた1例では  $rT_3$  の増加を示したが、強い副作用を認めた1例では  $T_3$  が増加した。テオフィリン round the clock therapy (RTC 療法) を受けている15例の喘息患児では、治療1週後12例に  $T_4$  の増加、9例に  $T_3$  の低下を認めたが、4週後には前値に復した。これらの結果は、治療量のテオフィリンが一過性ではあるが明らかに  $T_4$  を増加させる事を示している。多くの例でこの  $T_4$  は、生物学的活性のない  $rT_3$  へと転換されるが、少数例では  $T_3$  へと転換され、これはテオフィリンの副作用を倍加させる可能性が示唆される。

**Key words** thyroid function, theophylline, cAMP

テオフィリンは phosphodiesterase 活性阻害により cAMP を増加させ、気管支攣縮の阻止と、化学伝達物質の遊離阻害をきたすとされ、気管支喘息の治療に用いられている。また、cAMP は多くのホルモン、薬剤の2次伝達物質としても知られている<sup>12)</sup>。従って経口テオフィリン剤も内分泌系に影響を与えると考えられるが、それに関する報告は未だ少ない。ヒトでは、アミノフィリン静脈投与における研究で、テオフィリンは甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) 放出因子に対する TSH の反応性を亢進させ<sup>3)</sup>、インシュリン誘発の低血糖に対する成長ホルモン (growth hormone, GH) 分泌を亢進させることが報告されている<sup>4-6)</sup>。また、Spindel や Kapitola らはラットの実験でカフェイン、テオフィリンの下垂体-甲状腺系への影響を報告している<sup>7,8)</sup>。 *in vitro* ではラット<sup>9)</sup>やヒト<sup>10)</sup>の摘出下垂体組織において、テオフィリンが GH 分泌を強く刺激することが示されている。

近年 Tulin-Silver らは治療量のテオフィリンを経口的に投与した時に、一過性ではあるが、明らかな cortisol 分泌の亢進が見られることを報告した<sup>11)</sup>。これらのテオフィリンの影響は、細胞内 cAMP の増加によると考えられている。

甲状腺において cAMP は TSH の細胞内の2次伝達物質としてホルモン活性に重要な役割を果たすと考えられている<sup>12)</sup>。加えて、甲状腺機能亢進症とテオフィリン中毒の臨床症状はよく似ており、両者とも交感神経系の緊張状態を有し<sup>13,14)</sup>、また、甲状腺機能亢進症が喘息発作を悪化させる事もよく知られている<sup>15)</sup>。しかし、治療量のテオフィリンが甲状腺に与える影響についての報告は少ない。

今回、治療量の経口テオフィリンが甲状腺機能に与える影響について、サイロキシン (thyroxine,  $T_4$ )、トリヨードサイロニン (triiodothyronine,  $T_3$ )、reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ) を指標として検討した。

Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children (II) Effect of Sustained Release Theophylline Administration on Pituitary-thyroid Axis. Shigeru Ito, Department of pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University.

## 対象および方法

健康成人4名に、徐放性テオフィリン錠(Theo-Dur © Key pharmaceutical Inc.) 300 mgを朝夕12時間毎に投与し、投与の12時間前、投与直前、投与後2, 4, 8, 12, 20, 24, 36, 40, 44, 48, 56, 60時間に採血し、テオフィリン、 $T_4$ 、 $T_3$ 、 $rT_3$ 、TSHとcAMPの血中濃度を測定した。投与12時間前値と投与直前の値を平均し、基礎値とした。採尿は投与前24時間、投与後は60時間まで12時間単位で蓄尿し、尿中cAMPを測定した。投与前24時間の蓄尿より12時間平均cAMP排泄値を求め、基礎値とした。cAMPの変化は基礎値に対する増加率(%)にて示した。

次に、テオフィリン round the clock therapy (RTC療法)を受けている15名の気管支喘息患者において検討した。対象は全て金沢大学付属病院小児科アレルギー外来受診中の患児で、年齢は5才から14才、男子11名、女子4名であった。ステロイド剤や他の気管支拡張剤の投与を受けている者はいなかった。採血は投与前、投与後1週、4週に行い、テオフィリン、 $T_4$ 、 $T_3$ 、 $rT_3$ の血中濃度を測定した。テオフィリン血中濃度はhomogenous enzyme immunoassay (EMIT法)<sup>16)</sup>、甲状腺ホルモンとTSHは市販のgamma coat radioimmunoassay (RIA) kit、cAMPはRIA kit (ヤマサ醤油工業)により測定した。

Orgiazziらの報告<sup>17)</sup>同様、テオフィリンがcAMPの測定値に影響を与えないことは予備実験にて確認した。また、 $T_4$ 、 $T_3$ においても影響は認めなかった。

## 成績

## I. 健康成人における短期投与実験

図1にテオフィリン投与後のテオフィリン血中濃度の経過を示す。40時間ではほぼ平衡に達し、その値は $11.9 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$  (平均値 $\pm 1$ 標準偏差)であった。1例は頻脈、不眠、嘔気のため48時間にて服薬を中止した。

図2に $T_4$ 、 $T_3$ と $rT_3$ の変化を示す。 $T_4$ 値は全例においてテオフィリン濃度と平行して増加し、ピーク時には明らかに正常域を超えていた。4例の間には有意の差を認めなかった。それに対して $T_3$ と $rT_3$ の変動には大きな個体差が認められた。強い副作用により服薬を中止した1例では $rT_3$ 値の変化なしに $T_3$ 値の著明な上昇(基礎値の250%)を認め、頻脈のみの弱い副作用を示した2例では $T_3$ 値の変化なしに、 $rT_3$ の著明な上昇(基礎値の233%と222%)を認めた。副作用を認めなかった1例では $T_3$ 値、 $rT_3$ 値共明らかな変化を示さなかった。

TSHの基礎値は各例で3.2, 1.7, 2.4および2.0

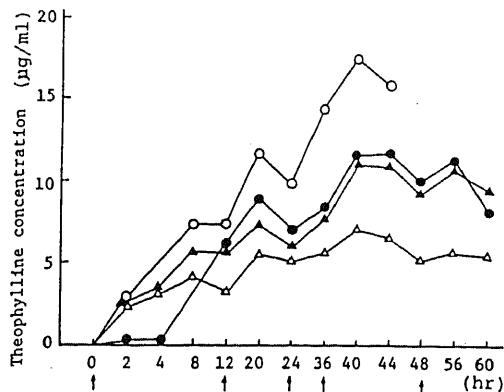


Fig. 1. Serum theophylline concentrations of four normal adults orally receiving 300 mg of theophylline every 12-hr for 60 hrs. Arrows indicate the time of administration. One subject (○) stopped theophylline 48 hr after beginning of drug administration, because severe side effects appeared.

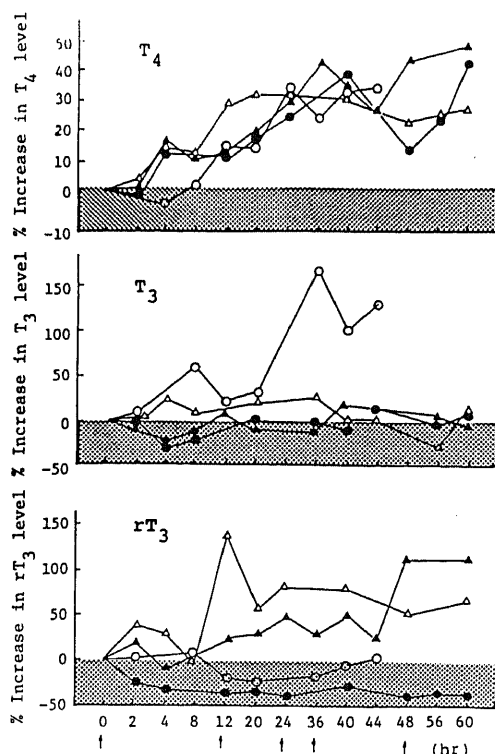


Fig. 2. Percent increase in plasma  $T_4$  (top),  $T_3$  (middle) and  $rT_3$  (bottom) levels of four normal subjects receiving 300 mg of theophylline every 12-hr for 60 hrs. Arrows indicate the time of administration. Basal levels of  $T_4$  ( $\mu\text{g/dl}$ ),  $T_3$  ( $\text{ng/dl}$ ) and  $rT_3$  ( $\text{ng/dl}$ ) of the four subjects are as follows: ○, 9.1, 50 and 41; ●, 9.0, 95 and 36; △, 11.5, 120 and 33; ▲, 9.7, 92 and 33.

$\mu\text{IU/ml}$ であり、4例の投与前、投与後12、24、36時間後の平均値(±1標準偏差)はそれぞれ $2.4 \pm 0.65$ ,  $2.4 \pm 0.39$ ,  $2.3 \pm 0.38$ ,  $1.7 \pm 0.60 \mu\text{IU/ml}$ となりほとんど変化はなかった。また、TSHと $T_4$ 値との間には有意の相関は認めなかった。

図3に血中、尿中のcAMP値を示した。両者共24時間以内にピークに達し、48時間後より徐々に低下を示した。

図4にテオフィリン血中濃度、 $T_4$ 値増加率と血中cAMP値増加率間の相関を示した。 $T_4$ とcAMPの相関を見るに当り、半減期がそれぞれ6~7日、30分以内<sup>10)</sup>と大きく異なり、投与初期には変動幅も小さく、またcAMP値が40時間後には低下するのに対し、 $T_4$ 値は60時間後まで変化しないことから、検討は両者が大きく変動する8時間から36時間の間の値について行った。その結果、 $r = 0.67$ ,  $Y = 0.24 X + 10.4$  ( $p < 0.05$ )と有意の相関を示した。次にテオフィリン血中濃度とcAMP値との相関を検討したが、図の如く、テオフィリンに対するcAMPの変動パターンは4例で大きく異なった。

## II. RTC療法患児の甲状腺ホルモン変動

図5に投与前、投与後1週と4週の $T_4$ 、 $T_3$ 、 $rT_3$ 値を示した。各測定値を平均(±1標準偏差)で表わすと $T_4$ の投与前、投与後1週間、4週間の値はそれぞれ $9.4 \pm 2.1$ ,  $10.7 \pm 1.3$ ,  $9.8 \pm 1.6 \mu\text{g/dl}$ ,  $T_3$ では $144 \pm 22$ ,  $131 \pm 18$ ,  $142 \pm 23 \mu\text{g/dl}$ ,  $rT_3$ は $337 \pm 115$ ,  $395 \pm 155$ ,  $322 \pm 61 \mu\text{g/dl}$ となり、テオフィリン投与1週間後には $T_4$ 値の軽度上昇、 $T_3$ 値の低下、 $rT_3$ 値の上昇が認められたが、これらの変動は有意ではなかった。しかし投与1週間においては15例中12例で $T_4$ 値の上昇( $p < 0.05$  by sign test)を示し、9例で $T_3$ 値の低

下を示した。4週後に測定し得た7例ではこれらの値は基礎値に復していた。対象患者の投与1週間後のテオフィリン血中濃度は平均(±1標準偏差) $7.9 > 2.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

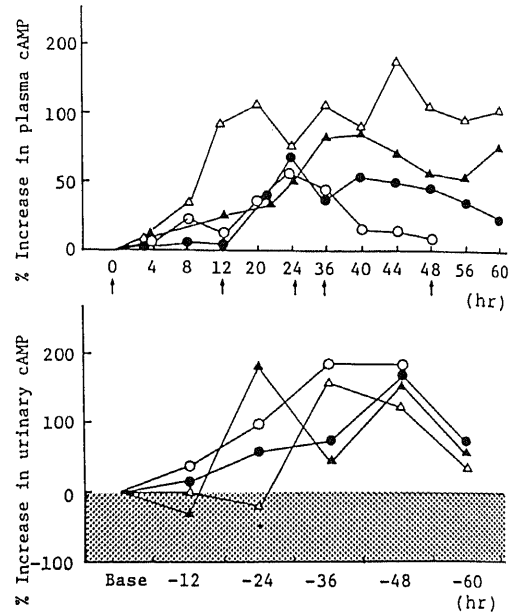


Fig. 3. Percent increase in plasma cAMP (top) and 12 hr urinary excretion (bottom). Arrows indicate the time of administration of theophylline. Basal levels of plasma cAMP concentrations (pmol/ml) and 12 hr urinary excretion ( $\mu\text{mol}/12\text{hr}$ ) of the four subjects are as follows:  $\circ$ , 28.7 and 10.3;  $\bullet$ , 31.5 and 8.3;  $\triangle$ , 19.4 and 9.5;  $\blacktriangle$ , 20.6 and 3.96.

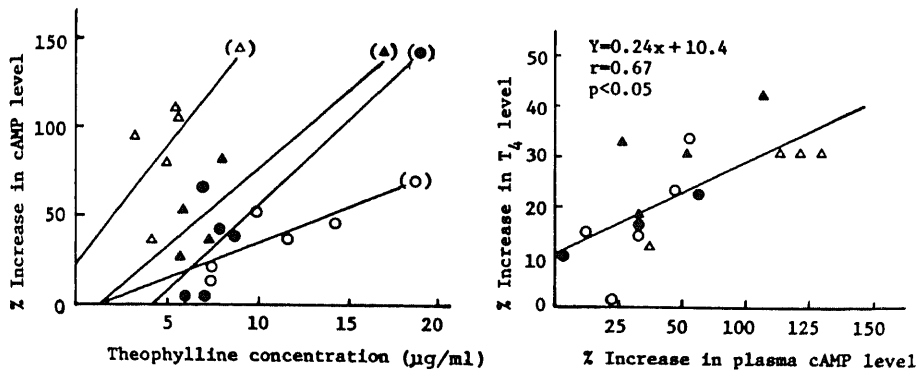


Fig. 4. Correlation between plasma theophylline,  $T_4$  and cAMP levels. only the results from 8 to 36 hr were compared. Left, regression coefficient of each subject between cAMP and theophylline are as follows (all of them are not significant):  $\circ$ ,  $Y = 3.9X - 5.6$ ,  $r = 0.79$ ;  $\bullet$ ,  $Y = 9.9X - 42.3$ ,  $r = 0.36$ ;  $\triangle$ ,  $Y = 13.4X + 21.9$ ,  $r = 0.45$ ;  $\blacktriangle$ ,  $Y = 8.8X - 12.2$ ,  $r = 0.80$ .

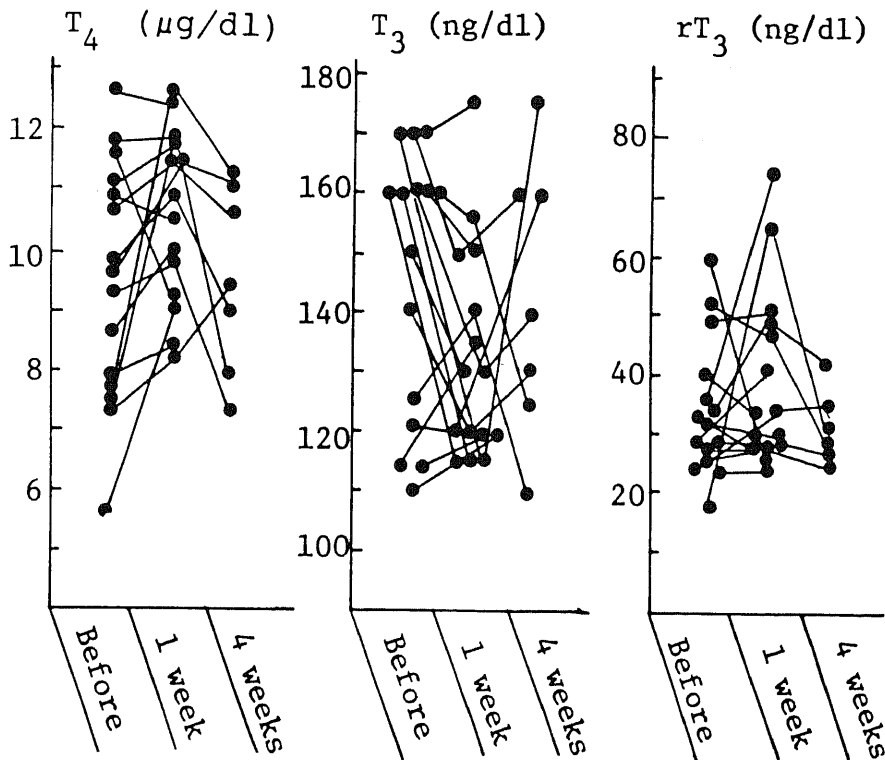


Fig. 5. Changes in plasma  $T_4$ ,  $T_3$  and  $rT_3$  levels of asthmatic children during prophylactic treatment with theophylline. Twelve had higher  $T_4$  levels ( $p < 0.05$  by sign test) while nine had lower  $T_3$  levels (not significant) at the 1st week of therapy, compared to their pre-treatment levels. These deviations dissipated at the 4th week.

#### 考 察

今回の実験で治療量のテオフィリンが $T_4$ 分泌を有意に増加させることを示した。同様に Tulin-Silver らは、治療量のテオフィリン投与がコルチゾール分泌とクリアランスを軽度増加させ、そして、3日以内にその変化が消失すると報告した<sup>11)</sup>。甲状腺において cAMP が TSH の細胞内伝達物質として重要な役割を果たすことは良く知られている。β-adrenergic agonist が、甲状腺の adenylyclase を活性化し甲状腺機能を刺激することも示されている<sup>12)</sup>。今回の結果では $T_4$ 値と cAMP 値の変化に有意の相関を認めなかったが、TSH と $T_4$ の間には平行する変動は認めなかった。これらの事は高い $T_4$ 産生が、テオフィリンによる cAMP 増加によりもたらされたことを示している。

しかしながら、 $T_4$ 値の上昇は甲状腺ホルモンと蛋白との結合の変化の反映かもしれないし、または肝臓と考えられる貯蔵場所からの遊離による変化とも考えら

れる。これらの可能性に対する検討は今後の研究課題であろう。

本実験において $T_4$ 値は成人の場合 60 時間においてもピーク値をとり、RTC 療法患児 15 例においては 1 週後に高く、4 週後に基礎値へ復するのが観察された。この結果より、テオフィリンの $T_4$ 分泌刺激作用は一過性であり、4 週までに消失することを確認した。Tulin-Silver らの結果よりこの作用が長いのは、多分 $T_4$ の半減期<sup>13)</sup>がコルチゾールの約 1.5 時間に対し<sup>10)</sup>、6~7 日と長いためと考えられる。一方、*in vivo*, *in vitro* において phosphodiesterase 活性を阻害するテオフィリン濃度は、ヒトにおける治療濃度よりはるかに高い<sup>20~22)</sup>、それ故、 $T_4$ への影響が直接 cAMP の作用とは考えられず、テオフィリン投与と cAMP の増加に別のメカニズムが考えられるかもしれないが<sup>22~25)</sup>、本実験において、治療量のテオフィリンが実際に cAMP の増加と、 $T_4$ 分泌を刺激するのが認められた。

$T_4$ の代謝経路としては、 $T_3$ と $rT_3$ への転換が重要な

ものの1つとして考えられている<sup>20)</sup>。そして、血清  $T_3$  の約 23.8%,  $rT_3$  の約 2.5% が甲状腺からの分泌と考えられる<sup>27)28)</sup> ため、今回は  $T_3$  と  $rT_3$  について測定した。強い副作用を認め、 $17.3 \mu\text{g/ml}$  という高いテオフィリン濃度を示した1例において、 $rT_3$  の変化なしに  $T_3$  のみが上昇したことは興味深い。また、対照的に  $T_3$  が変化せず、 $rT_3$  のみが明らかな上昇を示した2例では軽い副作用しか認めなかった。増山は  $T_4$  を甲状腺機能の正常な人に投与した時に、何例かはまず  $T_3$  が上昇し、次いで  $rT_3$  が上昇したが、残りは  $rT_3$  のみが上昇し、 $T_3$  は変化しなかったと報告している<sup>29)</sup>。  $T_3$  は  $T_4$  の4倍も生物活性が強いが、 $rT_3$  は生物活性がないか、むしろ  $T_4$  活性を阻害すると言われている<sup>15)</sup>。RTC療法を受けている喘息患児の多くが、治療1週後に  $T_4$  の上昇と、 $T_3$  の低下を示した。このことは  $T_4$  がテオフィリン投与により上昇するが、多くの例ではその  $T_4$  が生物活性のない  $rT_3$  に転換され、そのため、甲状腺機能亢進状態に至らないものと考えられる。

また、甲状腺機能亢進症が喘息を悪化させ、甲状腺機能のコントロールにより、喘息が軽快することも良く知られている。しかし、テオフィリンによる甲状腺機能亢進状態は軽度で、多分無症状であろう。加えてテオフィリン治療により喘息が悪化したという報告はない。それ故、我々はテオフィリン治療による  $T_4$  あるいは  $T_3$  の上昇は喘息の病態に影響を与えることはないと考え。

### 結 論

治療量のテオフィリンの経口投与が甲状腺機能に与える影響について検討した。

健康成人への短期投与では、血清 cAMP 濃度の上昇と相関する  $T_4$  の有意の増加を認めた。

RTC療法施行中の患児においては投与1週後に  $T_4$  の増加、 $T_3$  の低下、 $rT_3$  の軽度上昇を認め、4週後には全ての値が前値に復することが観察された。以上より治療量のテオフィリンは一過性ではあるが、有意に  $T_4$  を増加させ、この増加は cAMP の増加によると考えられた。更に、増加した  $T_4$  は、 $T_3$  よりはむしろ  $rT_3$  へと転換され、このことが甲状腺機能亢進状態へと至らない理由と考えられ、それ故、この治療法は甲状腺機能に関しては安全な方法であることを確認した。

### 謝 辞

明全稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師谷口昇教授に深甚の謝意を表します。また直接御指導、御教示下さいました佐藤保助教授をはじめ平谷美智夫博士並びに小児科アレルギーグループの諸先生に深く感謝いたします。

尚、本論文の要旨は第84回小児科学会総会にて発表した。

### 文 献

- 1) Greengard, P. & Robinson, G. A.: Advances in cyclic nucleotide research, vols. 1-8, Raven Press, New York, 1972-1977.
- 2) Robinson, G. A., Butcher, R. W. & Sutherland, E. W.: Cyclic AMP. Academic Press Inc., New York, 1971.
- 3) Faglia, G., Ambrosi, B., Beck-Peccoz, P., Travaglini, P. & Ferrari, C.: The effect of theophylline on plasma thyrotropin (HTSH) response to thyrotropin releasing factor (TRF) in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., **34**, 906-909 (1972).
- 4) Peracchi, M., Cavagnani, F., Pontiroli, A. E., Raggi, U., Malinverni, A. & Pinto, M.: Effect of aminophylline on growth hormone secretion in man. Acta Endocrinol., **76**, 488-494 (1974).
- 5) Arnman, K., Carlstrom, S. & Thorell, J. I.: The effect of norepinephrine and theophylline on blood glucose, plasma FFA, plasma glycerol and plasma insulin in normal subjects. Acta Med. Scand., **197**, 271-274 (1975).
- 6) Ensick, J. W., Stoll, R. W., Gale, C. C., Santen, R. J., Toubler, J. L. & Williams, R. H.: Effect of aminophylline on the secretion of insulin, glucagon, luteinizing hormone and growth hormone in man. J. Clin. Endocrinol., **31**, 153-161 (1970).
- 7) Spidel, E., Arnold, M., Cusack, B. & Wurtman, R. J.: Effect of caffeine on anterior pituitary and thyroid function in the rat. J. Pharm. Exp. Ther., **214**, 58-62 (1980).
- 8) Kapitola, J. & Vilimovska, D.: Influence of theophylline on circulatory actions of thyroid hormones. Endoklinologie, **77**, 375-376 (1981).
- 9) Lockhart-Ewart, R. B. & Taylor, K. W.: The regulation of growth hormone secretion from the isolated rat anterior pituitary in vitro. The role of adenosine 3'-5'cyclic monophosphate. Biochem. J., **124**, 815-826 (1971).
- 10) Adams, E. F., Brajkovich, I. E. & Mashiter, K.: Hormone secretion by dispersed cell culture of human pituitary adenomas: effect of theophylline, thyrotropin-releasing hormone, somatostatin, and 2-bromo- $\alpha$ -ergocryptin. J. Clin. Endocrinol. Metab., **49**, 120-126 (1979).
- 11) Tulin-Silver, J., Schteingart, D. E. &

- Mathews, K. P.** : Effect of theophylline on cortisol secretion. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **67**, 45-50 (1981).
- 12) **Greengard, P. & Robinson, G. A.** : Advances in cyclic nucleotide research, vol. 9, Raven Press, New York, 1978.
- 13) **Haynes, R. C. Jr. & Murad, F.** : Thyroid and antithyroid drugs, p1397-1419. In A. G. Gilman, J. S. Goodman & A. Gilman (ed.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 1980.
- 14) **Rall, T. W.** : Central nervous system stimulants: the xantines, p592-607. In A. G. Gilman, L. S. Goodman & A. Gilman (ed.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 1980.
- 15) **Bush R. K., Ehrlich, E. N. & Reed, C. E.** : Thyroid disease and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **59**, 398-401 (1977).
- 16) **Gushaw, J. B., Hu, M. W., Singh, P., Miller, J. G. & Schneider, R. S.** : Homogenous enzyme immunoassay for theophylline in serum. *Clin. Chem.*, **23**, 1144 (1977).
- 17) **Orgiazzi, J., Williams, D. E., Chopra, I. J. & Solomon, D. H.** : Human thyroid adenyl cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 341-354 (1976).
- 18) **Broadus, A. E., Kaminsky, N. I., Hardman, J. G., Sutherland, E. W. & Liddle, G. W.** : Kinetic parameters and renal clearances of plasma adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate. *J. Clin. Invest.*, **49**, 2222-2235 (1970).
- 19) **Haynes, R. C. Jr. & Murad, F.** : Adenocorticotrophic hormone: adenocorticosteroids and their synthetic analogs; inhibitors of adenocortical steroid biosynthesis, p1466-1496. In A. G. Gilman, L. S. Goodman & A. Gilman (ed.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 1980.
- 20) **Vernikos, D. J. & Haris, C. G.** : The effect of in vitro and in vivo caffeine and hydrocortisone on the phosphodiesterase activity of the pituitary, median eminence, heart and cerebral cortex of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **128**, 1016-1021 (1968).
- 21) **Kolbeck, R. C., Speir, W. A. Jr., Carrier, G. O. & Bronson, E. D. Jr.** : Apparent irrelevance of cyclic nucleotides to the relaxation of tracheal smooth muscle induced by theophylline. *Lung*, **156**, 178-183 (1979).
- 22) **Horrobin, D. F., Manku, M. S., Franks, D. J. & Hamet, P.** : Methyl xantine phosphodiesterase inhibitors behave as prostaglandin antagonists in a perfused rat mesenteric artery preparation. *Prostaglandins*, **13**, 33-40 (1979).
- 23) **Aunis, D., Mandel, P., Miras-Portugal, M. T., Coquillat, G., Rohmer, F. & Water, J. M.** : Changes of human plasma dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity after intravenous administration of theophylline. *Br. J. Pharmacol.*, **53**, 425-427 (1975).
- 24) **Atuck, N. O., Brayders, M. C., Westervelt, F. B. Jr. & Wood, J. E. Jr.** : Effect of aminophylline on urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in man. *Circulation*, **35**, 745-753 (1967).
- 25) **Higbee, M. D., Kumar, M. & Galant, S. P.** : Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline; a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **70**, 377-382 (1982).
- 26) **Westgren, U., Melander, A., Ingemansson, S. & Wahlin, E.** : Secretion of thyroxine, 3, 5, 3'-triiodothyronine and 3, 3', 5'-triiodothyronine in euthyroid man. *Acta Endocrinol.*, **84**, 281-289 (1977).
- 27) **Chopra, I. J.** : An assesment of daily production and significance of thyroid secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T<sub>3</sub>) in man. *J. Clin. Invest.*, **58**, 32-40 (1976).
- 28) **増山 毅** : 小児における下垂体前葉機能の検討. *十全医会誌*, **87**, 387-408 (1978).

**Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children (II) Effect of Sustained Release Theophylline Administration on Pituitary-thyroid Axis** Shigeru Ito Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. J. J. Med. Soc., 93, 580-586 (1984)

**Key words:** Thyroid function, Theophylline, cAMP

#### **Abstract**

The effect of therapeutic doses of theophylline on the pituitary-thyroid axis was studied in four normal adults and fifteen asthmatic children under theophyllin treatment. In the four normal adults, sustained-release theophylline was orally administered every 12 hr for 60 hrs, and a serial determination was made for the serum theophylline, thyroxine ( $T_4$ ), triiodothyronine ( $T_3$ ), reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ), thyrotropin (TSH) and cyclic AMP (cAMP). In all the cases, the serum  $T_4$  increased significantly ( $134 \pm 4\%$  vs basal level) with a significant correlation to plasma cAMP level ( $r=0.67$ ,  $p<0.05$ ). Changes in  $T_3$  and  $rT_3$  showed a marked individuality; an increase in  $T_3$  occurred in a subject with severe side effects, while an increase in  $rT_3$  was observed in a subject with mild side effects. Among the 15 asthmatic children, receiving the Round The Clock (RTC) therapy with theophylline, an increased  $T_4$  level and a decreased  $T_3$  level were found in 12 and 9 cases, respectively, one week after the beginning of therapy, but these levels returned to their basal levels at the 4th week. These results indicate that the therapeutic doses of theophylline significantly but transiently increased the serum  $T_4$  level. In most cases,  $T_4$  is metabolized to  $rT_3$  (an inactive metabolite of  $T_4$ ), but in a few cases it is metabolized to  $T_3$ , which might double the side effects of theophyllin.