



新キノロン薬の痙攣誘発作用の薬理学的研究 1)  
新規キノロン系抗菌薬レボフロキサシンと非ステロ  
イド系抗炎症薬の併用による中枢興奮作用 -  
他のキノロン薬との比較 - 2)  
新規抗炎症薬ZaltoprofenとNew  
Quinolone系抗菌薬の薬物相互作用：  
他の抗炎症薬との比較 3) Role of Nitric Oxide in  
the Convulsive Seizures Induced by  
Fluoroquinolones Coadministered with  
4-Biphenyl Acetic Acid

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河野, 健一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/15124">http://hdl.handle.net/20.500.12099/15124</a>

氏名 (本籍)	河野 健一 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 1140 号
学位授与日付	平成 10 年 1 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	新キノロン薬の痙攣誘発作用の薬理学的研究 1) 新規キノロン系抗菌薬レボフロキサシンと非ステロイド系抗炎症薬の併用による中枢興奮作用 - 他のキノロン薬との比較 - 2) 新規抗炎症薬 Zaltoprofen と New Quinolone 系抗菌薬の薬物相互作用 : 他の抗炎症薬との比較 3) Role of Nitric Oxide in the Convulsive Seizures Induced by Fluoroquinolones Coadministered with 4-Biphenyl Acetic Acid
審査委員	(主査) 教授 植松 俊彦 (副査) 教授 松波 謙一 教授 渡邊 邦友

### 論文内容の要旨

新キノロン薬は、抗菌スペクトルの拡大ならびに有害作用の軽減を計りつつ、現在多くの化合物が開発され広く臨床使用されている。従来のキノロン薬に比べ、特に中枢性の有害作用の軽減が評価されていたが、1986年に新キノロン薬 enoxacin と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の fenbufen との併用によって痙攣を誘発したとの報告以来、norfloxacin と fenbufen, ciprofloxacin と ketoprofen の併用による同様の症例が報告され、重篤な薬物相互作用として広く認識されている。この痙攣発現機構は、新キノロン薬が GABA<sub>A</sub> 受容体と相互作用し、GABA 結合が阻害され、さらにこの阻害作用が NSAID の共存下で著しく増感されることから、いわゆる GABA 仮説で説明されることが多い。しかし新キノロン薬の GABA<sub>A</sub> 受容体への親和性は非常に弱く、また GABA<sub>A</sub> 受容体阻害と痙攣誘発が必ずしも相関しないことなどから GABA 仮説のみでの説明には異論もある。また我々もこれまで種々の中枢神経作用薬を用いた新キノロン薬-NSAID 誘発痙攣に対する抑制試験の結果から、他の機序も関与する可能性を示唆してきた。

本研究では新キノロン薬-NSAID 誘発痙攣を詳細に検討し、その発現機構の解明を試みた。

#### 方法

1) 現在臨床で使用されている新キノロン薬の中で比較的安全とされ汎用されている ofloxacin は、2種類の光学異性体からなるラセミ体であるが、その抗菌活性の主体と考えられる S-(-) 体の levofloxacin が新規キノロン薬として開発された。そこで、中枢神経系の有害作用発現と光学活性との関連を明らかにする目的でこれら異性体と NSAID 併用による痙攣誘発作用を、他の汎用されている新キノロン薬も含めて、比較検討した。2) 新キノロン薬と NSAID 併用による痙攣誘発作用には NSAID の化学構造の重要性も示唆されており、フェニル酢酸構造とトロパ酸構造 (propionic acid 系) が注目されている。消化管障害作用が弱く、鎮痛作用が強いことを特徴として新規開発された NSAID である zaltoprofen は、化学構造上 propionic acid 系に分類される。そこで zaltoprofen と新キノロン薬併用による痙攣発現を他の NSAID と比較検討した。3) 生体内における多彩な生理活性が注目されている nitric oxide (NO) は、脳内で神経の興奮に強く関与していることが知られている。特に興奮性アミノ酸受容体の一つである NMDA 受容体については、その興奮により NO synthetase (NOS) が活性化され、NO が second messenger として作用していると報告されている。そこで新キノロン薬-NSAID 誘発痙攣における NO の関与を検討した。

#### 結果および考察

##### 1) levofloxacin 単独投与時の痙攣誘発

マウスに ofloxacin, levofloxacin および R-(+)-ofloxacin である DR-3354 を腹腔内投与し、急性中毒症状および致死症状を観察した。levofloxacin は ofloxacin や DR-3354 と同様に、単独で間代性痙攣を発現してマウスを死亡せしめたことから、中枢興奮作用をもつと考えられた。しかし痙攣発現必要量は DR-3354 が最も少なく、ついで ofloxacin, levofloxacin の順で、levofloxacin は ofloxacin と比較して中枢作用が軽減されていると認められた。

##### 2) levofloxacin と fenbufen の活性代謝物 BPAA を併用したときの痙攣誘発

マウスに ofloxacin, levofloxacin, DR-3354 および比較として用いた ciprofloxacin, enoxacin を、BPAA (ピ

フェニル酢酸)と同時に経口投与後、痙攣症状を観察した。levofloxacinとBPAAの併用は、間代性および強直性痙攣を引き起こしたことから、BPAAが何らかのメカニズムで新キノロン薬の中樞作用を増強した結果であると考えられた。しかしその必要投与量はofloxacinよりやや多く、DR-3354の2倍程度であった。また比較として用いたciprofloxacinは5分の1程度、enoxacinは10分の1程度の量で痙攣を発現した。

### 3) zaltoprofenおよび各種NSAIDと新キノロン薬併用投与による痙攣誘発

zaltoprofenの大量を新キノロン薬と併用すると、一部のマウスに痙攣が誘発され、基本的に新キノロン薬の中樞興奮作用を増感すると考えられたが、その程度はibuprofenやoxaprozinなどの痙攣誘発作用が弱いと考えられているNSAIDより有意に弱く、痙攣誘発が報告されたNSAIDであるketoprofenやnaproxenに比べ著しく軽度であった。この結果からzaltoprofenの新キノロン薬との相互作用は非常に弱く、他のNSAIDと比較すると安全性が高いと考えられた。

### 4) GABA<sub>A</sub>受容体結合に対する新キノロン薬ならびにNSAIDの影響

ラット脳粗シナプトソーム膜標本に対する<sup>3</sup>H-muscimolの特異的結合に対する新キノロン薬およびNSAID併用時の影響を検討した。levofloxacin、ofloxacinはGABA<sub>A</sub>受容体への結合に対し全く影響せず、BPAAとの併用においても無影響であった。一方enoxacinはBPAA併用で著しくGABA<sub>A</sub>受容体への結合を阻害した。ketoprofenおよびzaltoprofenは一定濃度のenoxacin存在下、濃度依存的なGABA<sub>A</sub>受容体への結合阻害作用を示した。比較として用いたnaproxen、ibuprofenは軽度に阻害したにすぎなかった。したがってGABA<sub>A</sub>受容体への結合阻害試験の成績は必ずしも痙攣誘発作用の程度を反映していなかった。

### 5) 新キノロン薬とBPAA併用誘発痙攣に対するNOS阻害薬の影響

NOS阻害薬であるL-NAMEをマウスに前投与し、新キノロン薬とBPAA併用時の痙攣発現を観察した。L-NAMEはenoxacinまたはciprofloxacinとBPAA併用時の間代性および強直性痙攣と致死を有意に抑制した。L-NAMEの光学異性体でありNOS阻害活性の認められないD-NAME前投与では抑制作用が認められなかった。

### 6) 新キノロン薬とBPAA併用時の脳内cGMP量の変化

NOSの活性化に伴い生成されるcGMP量を、マウス小脳で測定した。enoxacinまたはciprofloxacinをBPAAと併用した場合、小脳内cGMP量は有意に増加した。L-NAMEの前投与はenoxacinとBPAA併用による脳内cGMP量の増加を著しく減少させた。これらの結果より、新キノロン薬とBPAA併用による痙攣誘発には一部NOの関与の可能性が示唆された。

以上の成績より、新キノロン薬は基本的にNSAIDとの併用によって痙攣誘発の可能性があり、老人などで血中濃度上昇が推定される場合や、痙攣素因がある場合、あるいは新キノロン薬服用によって不眠、頭痛、ふらつきなどを起こす患者でのNSAID併用投与は慎重にすべきである。また、新キノロン薬とNSAIDによる痙攣誘発には、GABA受容体との相互作用のみならず、NOSの活性化も関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者河野健一は、新キノロン薬の痙攣誘発作用を薬理的に検討し、痙攣誘発は新キノロン薬が本来持つ性質であり、NSAIDとの併用により増感され、個々の薬物によって異なるものの、両者いずれの組み合わせでも惹起される可能性のあることを明らかにした。また痙攣誘発にはGABA機構に加え、NOの脳内における産生も関連のあることを新たに見出した。本研究は新キノロン薬などの薬物誘発性痙攣の発現機序および薬物相互作用に新知見を加えるもので、薬理学の発展ならびに新キノロン薬やNSAIDの今後の開発に少なからず寄与するものと認める。

### [主論文公表誌]

#### 新キノロン薬の痙攣誘発作用の薬理学的研究

- 1) 新規キノロン系抗菌薬レボフロキサシンと非ステロイド系抗炎症薬の併用による中枢興奮作用  
—他のキノロン薬との比較—  
平成6年4月発行 薬理と治療 22 (4) : 1811~1821
- 2) 新規抗炎症薬ZaltoprofenとNew Quinolone系抗菌薬の薬物相互作用：他の抗炎症薬との比較  
平成6年10月発行 応用薬理 48 (4) : 289~296
- 3) Role of Nitric Oxide in the Convulsive Seizures Induced by Fluoroquinolones  
Coadministered with 4-Biphenyl Acetic Acid  
平成9年11月発行 General Pharmacology 29 (5) : 767~770