

抗菌薬の副作用とその発現機序

濃度依存的な副作用を中心に

堀 誠治

東京慈恵会医科大学薬理学講座第1*

(平成16年5月6日受付・平成16年5月26日受理)

近年、多くの抗菌薬が臨床の場で用いられている。それらの多くは、何らかの副作用を有している。副作用は、発現様式から、濃度(投与量)依存的なものと、濃度(投与量)非依存的なものに大別できる。濃度依存的副作用の中で、その発現機序が確立している(しつつある)ものとして、アミノ配糖体系薬・グリコペプチド系薬の腎障害・耳障害、 β ラクタム系薬・キノロン系薬による痙攣、セフェム系薬によるアンタビユース様作用・出血傾向、キノロン系薬による低血糖などがあげられる。これらは、抗菌薬の有する構造、副作用発現のターゲットなどが明らかとなってきた。ここでは、これらの副作用発現機序をわれわれの成績を含め考察した。

Key words: antimicrobial agents, adverse effect, mechanism

近年、抗菌薬の発展には目覚ましいものがあり、感染症治療に大いに貢献している。これらの抗菌薬の第1のターゲットは、感染症原因菌である。したがって、薬物の抗菌活性が重要となる。外来からの侵入者である微生物がターゲットとなっているものの、ヒトの体内に投与され、その薬物効果(抗菌作用)を発揮する以上、宿主であるヒトにも何らかの作用を及ぼす可能性を常に含んでいる。抗菌薬の副作用については、古くから多くの報告がなされているにもかかわらず、その発現機序が明らかとなっているものはそれほど多くない。そこで、本稿では、抗菌薬の副作用をその発現様式、発現機序などの立場から見直すとともに、濃度(投与量)依存的に発現すると考えられる副作用発現機序について考察したい。

I. 抗菌薬による副作用

抗菌薬が感染部位でその抗菌力を発揮するためには、体内に吸収され、感染部位へ移行する必要がある。さらに抗菌薬は、排泄臓器から体外へ排泄される。その排泄経路は、個々の抗菌薬により特徴があるが、多くの抗菌薬は腎から尿中に排泄される。抗菌薬は、上述のようにターゲットが感染症の原因微生物であっても、体内で分布し、作用を発揮する以上、宿主の細胞・組織への影響は免れない。抗菌薬による主な副作用には、Table 1に示すようなものが報告されている^{1,2)}。抗菌薬の副作用は、軽微なものから重篤なものまで存在し、また、多くの組織・臓器を含む多彩なものとなっている。

II. 発現様式からみた抗菌薬副作用

前述のごとく多彩な抗菌薬による副作用を、その発現

様式からみると、抗菌薬の血中(厳密には組織内)濃度(投与量)に依存的に発現するものと、濃度(投与量)には依存しないものに大別することができる(Table 2)²⁾。濃度非依的に発現する副作用には、免疫学的機序の関与が考えられている。一方、濃度依的に発現する副作用の発現機序は、必ずしも十分に明らかとなっているとはいえない。その中で、発現機序が明らかとなっている(なりつつある)ものを、Table 3に示す。

本稿では、発現機序の明らかとなりつつある副作用および最近注目されている副作用について考察を加えることとする。

III. 抗菌薬による腎障害

抗菌薬投与に関連する腎障害が報告されていることは周知である。特に、アミノ配糖体系薬、グリコペプチド系薬による腎障害がよく知られている。

アミノ配糖体系薬による腎障害は、同薬の物性によるものと考えられる。アミノ配糖体系薬は、中性付近では陽性に荷電している。この陽性に荷電を有するアミノ配糖体系薬と、細胞膜の構成成分であり陰性荷電を有するリン脂質との結合と、アミノ配糖体系薬の副作用発現との関連性が考えられている。薬物の濃度と腎障害との関連性が指摘されており(Table 4)、特にトラフレベルの上昇と腎障害の発現との関連性が指摘されている³⁻⁸⁾。

また、vancomycinによる腎障害も濃度依的と考えられ、トラフレベルとの関連性が指摘されている⁶⁻¹⁰⁾。これらの副作用を防止するには、血中濃度(組織内濃度)

Table 1. Adverse effects of antimicrobial agents

Antimicrobial agents	Adverse effects	Antimicrobial agents	Adverse effects
penicillins	hypersensitivity, liver damage, renal damage, bleedeng tendency, central nervous system toxicities	aminoglycosides	renal damage, ototoxicities, neuro-muscular junction disorder
cephems	hypersensitivity, hepatic damage, renal damage, antabuse-like reaction, bleeding tendency, central nervous system toxicities	polypeptides	renal damage, peripheral nerve disorder, neuo-muscular junction disorder
carbapenems	hypersensitivity, liver damage, renal damage, central nervous system toxicities	glycopeptides	skin eruption (red neck syndrome), renal damage, hepatic damage, ototoxicity
macrolides	gastro-intestinal disorder, hepatic damage	chloramphenicols	bone marrow damage, hepatic damage, Gray syndrome
tetracyclines	hepatic damage, renal damage. phototoxicity	quinolones	gastro-intestinal disoreder, central nervous system toxicities, hepatic damage, hypersensitivity

From references 1 and 2 with minor modification

Table 2. Adverse effects of antimicrobial agents

Mode	Antimicrobial agents	Adverse effects
Concentration-independent	penicillins cephems carbapenems	hypersensitivity
	penicillins cephems	renal damage (interstitial nephritis)
Concentration-dependent	aminoglycosides	renal toxicities ototoxicities
	penicillines cephems carbapenems quinolones	convulsions
	glycopeptides	renal toxicities ototoxicities

From reference 1 with minor modification

を上昇させないようにコントロールする必要がある。これらの薬物は腎排泄性の薬物であり、腎機能に応じた投与法の設定が求められている。また、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の対象となっている (Table 5)¹¹⁾。

一方、セフェム系薬による間質性腎炎は、免疫学的機序の関与が考えられている¹²⁻¹⁴⁾。

IV. 抗菌薬による耳毒性

アミノ配糖体系薬による神経系副作用の中で、重要なものに腎毒性、耳毒性ならびに神経・筋ブロックがあげられる。その中で、耳毒性は、前庭神経障害と蝸牛神経障害とに分けられる。前庭神経障害としては、めまい、ふらつき、嘔気、運動失調などが出現する。また、蝸牛神経障害としては、耳鳴り、聴力障害が生ずる。前庭神経障害は、アミノ配糖体系薬が前庭器の有毛細胞に障害を与えることによる。また、聴力障害は、内耳のリンパ液または組織液に移行したアミノ配糖体系薬が、外有毛

細胞を傷害することから始まる。その後、内毛細胞に傷害が及び、さらには支持細胞も消失することが知られている¹⁵⁻¹⁷⁾。

アミノ配糖体系薬は陽性荷電をもつ化合物であり、陰性荷電を有するリン脂質と結合する可能性が考えられており、アミノ配糖体系薬による耳障害の機序となっている可能性がある¹⁵⁻¹⁷⁾。

これらの耳障害は、濃度依存的に出現する可能性が考えられており、アミノ配糖体系薬の累積投与量・投与期間に関連のあることが考えられている (Table 4)⁸⁾。したがって、これらの副作用を防止するためには、アミノ配糖体系薬の排泄臓器である腎の機能に応じた投与方法を取るとともに、短期投与を心がける必要があろう。

V. 抗菌薬による神経・筋接合部障害

アミノ配糖体系薬では、神経・筋接合部を阻害することが知られている。これは、カルシウムイオンの流入を抑制し、神経終末からのアセチルコリンの放出を阻害するためと考えられている。したがって、麻酔薬、筋弛緩薬との併用には注意を要する¹⁶⁾。

また、テトラサイクリン系薬は、カルシウムをキレートする作用があり、作用は弱いものの神経・筋接合部を阻害する可能性が考えられている。

VI. 抗菌薬による末梢神経障害

末梢神経障害をきたす抗菌薬には、抗結核薬であるisoniazidによる四肢末梢の感覚運動障害がよく知られている。これは、isoniazidがビタミンB6と結合し、ビタミンB6欠乏状態をつくり出し、アミノ酸代謝が障害されるためと考えられる。chloramphenicolによる下肢末梢の感覚障害、視力障害も認められている¹⁸⁾。

また、ethambutolによる視神経炎は重要な副作用であり、視力障害が出現してからの投与継続期間が長いほど障害度が高いといわれている。

Table 3. Mechanisms of adverse effect of antimicrobial agents

Antimicrobial agents	Adverse effect	mechanisms
penicillins cephems carbapenems quinolones	convulsions	Inhibition of GABA receptor binding in the central nervous system
cephems	antabuse-like effect	Inhibition of aldehyde dehydrogenase by thiomethyltetrazole group
	bleeding tendency	Inhibition of synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors by thiomethyltrazole group in cepheims
aminoglycosides	renal damage ototoxicities	Binding to phospholipids
vancomycin	red man (neck) syndrome	Histamine release

Table 4. Adverse effect of aminoglycosides and vancomycin and their pharmacokinetic parameters

Antimicrobial agents	Adverse effects	Related factor
aminoglycosides	renal damage	through level
	ototoxicities	accumulated dose duration
vancomycin	renal damage	through level
	ototoxicities	serum concentration

From references 6-8 with modification

Table 5. Antimicrobial agents and therapeutic drug monitoring

aminoglycosides	amikacin kanamycin streptomycin gentamicin cisomycin dibekamycin tobramycin netilmycin
glycopeptides	vancomycin teicoplanin

From reference 11

Table 6. Central nervous system toxicities of anti-microbial agents

Delirium
Extrapyramidal syndrome
Convulsions
Headache
Nausea
Double vision
Blightness
Vertigo
Dizziness
Loss of hearing
Sleep disturbance
Sensory disturbance
Drowsiness

VII. 抗菌薬による中枢神経副作用

抗菌薬の中枢神経系に対する副作用は、Table 6 に示すようにめまい、ふらつき、睡眠障害など軽微なものから、聴覚障害、痙攣などまで認められている。特に多彩な副作用を呈するキノロン薬の副作用発現頻度および中枢神経系副作用発現頻度を Table 7 および Table 8 に示す^{19,20)}。キノロン系薬の母体とも考えられる nalidixic acid で、すでに Table 9 に示すような多彩な中枢神経系副作用が報告されている²¹⁾。これらを考えると、キノロ

ン系薬にとって、中枢神経系副作用は宿命的な副作用と考えることができよう。これらの抗菌薬による中枢神経副作用の中で、その発現機序が明らかとなってきた痙攣誘発作用について考察する。

1. β ラクタム系薬と痙攣

β ラクタム系薬投与に関連する痙攣誘発作用は古くから認められており、penicillin G, cefazolin, cephaloridine などの投与時の痙攣がすでに報告されている²²⁻²⁶⁾。その他のペニシリン系薬、セフェム系薬でも痙攣誘発作用を有する可能性が示されている。また、カルバペネム系薬では、最初に臨床応用されたカルバペネム系薬であるイミペネムにおいて、その通常投与量(米国)を投与していた患者の 0.3% に痙攣が誘発されたとの臨床報告がある²⁷⁾。

β ラクタム系薬による痙攣誘発作用は、実験的にも認められている。これらの薬物を脳室内に投与することにより、マウスに投与量依存的に痙攣を誘発することができる (Fig. 1 A and C)²⁸⁾。これらの痙攣誘発作用は、中枢神経系における抑制性神経伝達物質である γ アミノ酪酸 (GABA) の受容体結合との関連で検討されている。これらの β ラクタム系薬は、GABA の受容体への結合を阻害することが見出されており (Fig. 1 B and D)^{28,29)}、この

Table 7. Adverse effects of quinolones

	norfloxacin	ofloxacin	enoxacin	ciprofloxacin	tosufloxacin	lomefloxacin	fleroxacin	sparfloxacin	levofloxacin	gatifloxacin
Gastro-intestinal	1.2%	2.8%	3.8%	2.1%	2.3%	1.7%	1.9%	2.0%	2.4%	3.0%
Central nervous system	0.2	0.6	0.2	0.4	0.4	0.8	1.9	0.6	0.5	0.6
Skin, allergic	0.2	0.7	0.7	0.4	0.8	0.3	0.5	1.6	0.5	0.2
Others	0.3	0.4	0.5	0.7	0.1	0.5	0.3	0.7	0.4	0.7
Total	1.6	3.5	4.7	3.0	3.6	3.1	4.5	4.8	3.9	4.5

References 19 and 20

Table 8. キノロン薬の中枢神経系副作用

	ピロミド酸	ビベミド酸	ノルフロキサシン	オフロキサシン	エノキサシン	シプロフロキサシン	トスフロキサシン	ロメフロキサシン	フレロキサシン	スパルフロキサシン	レボフロキサシン	ガチフロキサシン
例数	13,351	22,267	17,345	24,184	25,042	17,265	15,711	56,284	1,182	2,754	3,134	2,727
神経系副作用	53(0.4)	63(0.28)	41(0.24)	151(0.62)	103(0.41)	34(0.19)	29(0.18)	57(0.1)	24(2.0)	17(0.62)	21(0.67)	
しびれ	5(0.05)	5(0.02)	2(0.01)		11(0.04)	6(0.03)	1(0.006)	1(0.002)			1(0.03)	
めまい	14(0.1)	21(0.09)	16(0.12)	47(0.19)	24(0.10)	8(0.05)	7(0.04)	23(0.04)	9(0.76)	5(0.18)	3(0.1)	8(0.3)
頭痛・頭重感	22(0.16)	12(0.05)	8(0.06)	30(0.12)	23(0.09)	8(0.05)	9(0.06)	8(0.01)	3(0.25)	6(0.22)	7(0.22)	7(0.3)
振戦		1(0.004)		3(0.01)	2(0.01)	1(0.006)	1(0.006)	2(0.004)	1(0.08)	1(0.04)	1(0.03)	
ふらつき	7(0.05)		6(0.04)		11(0.04)	6(0.03)		10(0.01)		2(0.07)		
不眠	2(0.01)		4(0.03)	56(0.23)	13(0.05)		3(0.02)		7(0.59)	1(0.04)	1(0.03)	
ボーっとした感じ							1(0.006)					
眠気			2(0.01)	5(0.02)	9(0.04)	1(0.006)	1(0.006)			1(0.04)		
感覚異常			1(0.01)	10(0.04)		1(0.006)		1(0.002)		1(0.04)	2(0.06)	
羞明				1(0.004)	1(0.004)							
心悸亢進	3(0.02)		2(0.01)	4(0.02)	8(0.03)	1(0.006)		5(0.009)			1(0.03)	
失見当識						1(0.006)						
痙攣		1(0.004)			1(0.004)			2(0.004)				

From references 19 and 20

Table 9. Neurotoxicity of nalidixic acid

Visual disturbances	Overbrightness of lights
Excitement	Blurred vision
Depression	Difficulty in focusing
Confusion	Decreased visual acuity
Hallucinations	Diplopia
Headache	Alternation in color perception
Giddiness	
Insomnia	
Drowsiness	
Syncope	
Sensory changes	
Convulsions	
Acute reversible psychosis	
Paranoid state	

From reference 21

阻害作用がβラクタム系薬による痙攣誘発の機序と考えられている。この図より、セフェム系薬、また、カルバペネム系薬に属する薬物でも、痙攣誘発作用に差のあることが示唆されている。

2. キノロン系薬と痙攣

キノロン系薬投与に関連した痙攣が、enoxacin³⁰⁾、ciprofloxacin³¹⁾、norfloxacin³²⁾、ofloxacin³³⁾、lomefloxacin³⁴⁾などについて臨床的に報告されている。また、キノロン系薬をマウス脳室内³⁵⁾に、また腹腔内³⁶⁾に投与することにより痙攣を誘発できることが報告されており、キノロン系薬による痙攣は、実験的にも再現可能であることが示されている。キノロン系薬をマウス脳室内に投与した際には、Fig. 2 に示すように、投与量依存的に痙攣が誘発される³⁷⁾。さらに、キノロン系薬は濃度依存的にGABA受容体結合を阻害することが示されている (Fig.

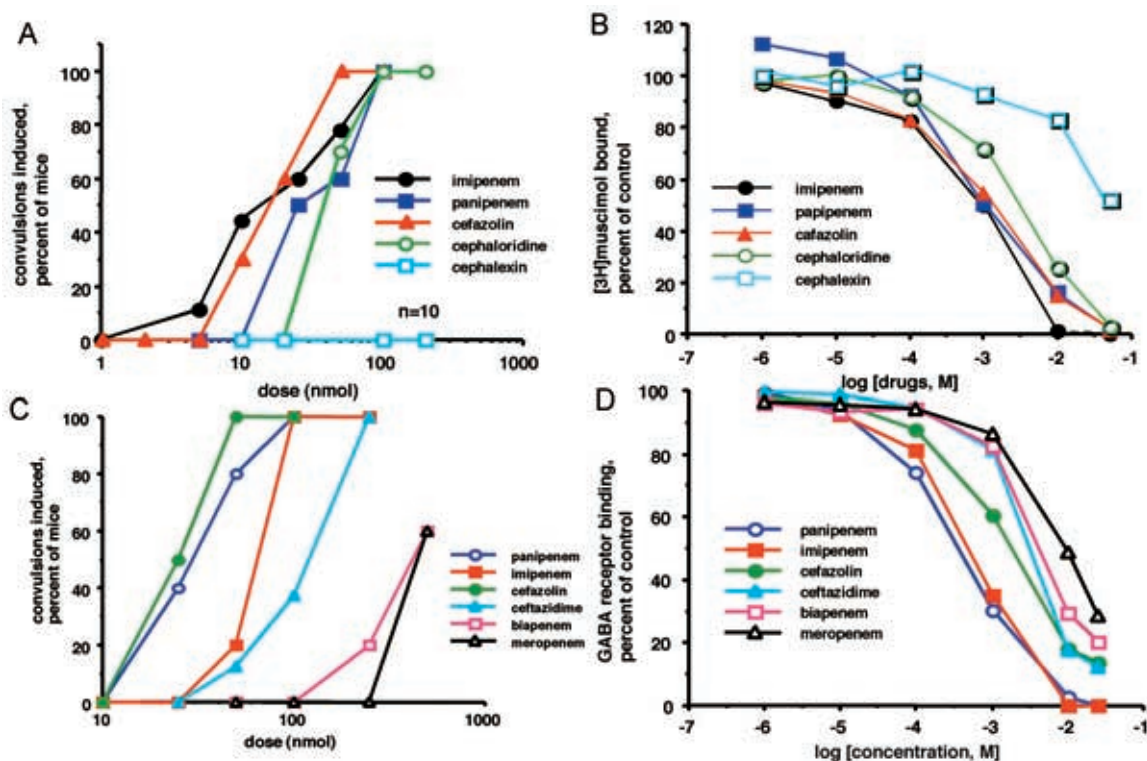


Fig. 1. Convulsant activity (A and C) of β -lactams and their inhibitory activity on GABA receptor binding (B and D) in mouse synaptic membranes.

A and B: from reference 28, C and D: Hori et al, unpublished data

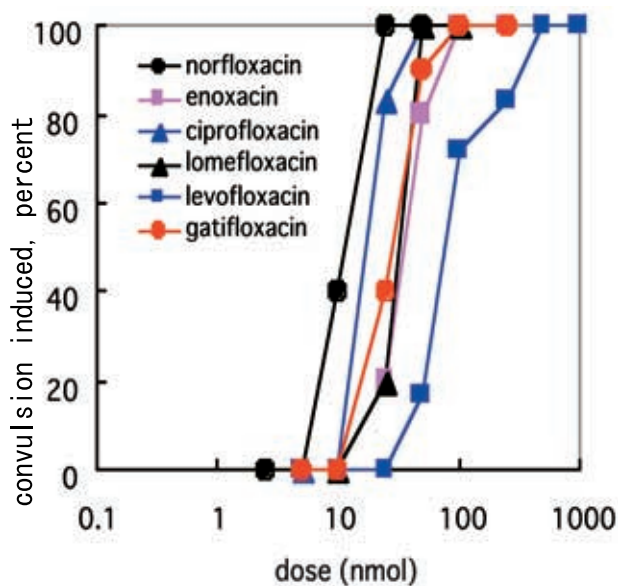


Fig. 2. Convulsant activity of quinolones.
(intraventricular injection in mouse brain)
From Reference 37

3)^{35,38,39)} キノロン薬による痙攣は、同薬が中枢神経系において GABA 受容体結合を阻害し、痙攣を誘発する可能性が考えられる。

3. キノロン系薬による痙攣誘発作用と薬物相互作用

前述のように、キノロン系薬に潜在的に痙攣誘発作用のあることが示されている。1986年、enoxacin と非ステロイド薬の fenbufen との併用時に痙攣が誘発されたとの報告⁴⁰⁾があり、キノロン系薬・非ステロイド薬の併用は、禁忌ないし注意となっているものが多い。キノロン系薬として enoxacin を用い、各種非ステロイド薬の enoxacin 誘発痙攣に及ぼす影響が検討されている。enoxacin をマウス脳室内に投与することにより、投与量依存的に痙攣を誘発することができる。biphenylacetic acid (fenbufen の活性代謝産物)、flurbiprofen など enoxacin と同時にマウス脳室内に投与すると、enoxacin の痙攣誘発作用が増強されることが明らかとなった。さらに、非ステロイド薬によって、痙攣誘発作用増強の程度の異なることが明らかとなった (Fig. 4) (堀ら, unpublished data)。

この痙攣誘発作用の機序が、GABA 受容体結合との関連で検討されている。GABA は、中枢神経系で抑制性に作用する伝達物質である。神経終末から放出された GABA は、シナプス後膜の GABA_A 受容体と結合すると、クロールチャンネルを開きクロールイオンを細胞内に流入させる。その結果、細胞内が過分極となり、抑制性に作用するものと考えられる。何らかの作用により、この GABA 作動性神経伝達 (抑制性) が阻害された際には、過分極の低下 (抑制性の低下) 興奮性の増大 (痙攣の一連の変

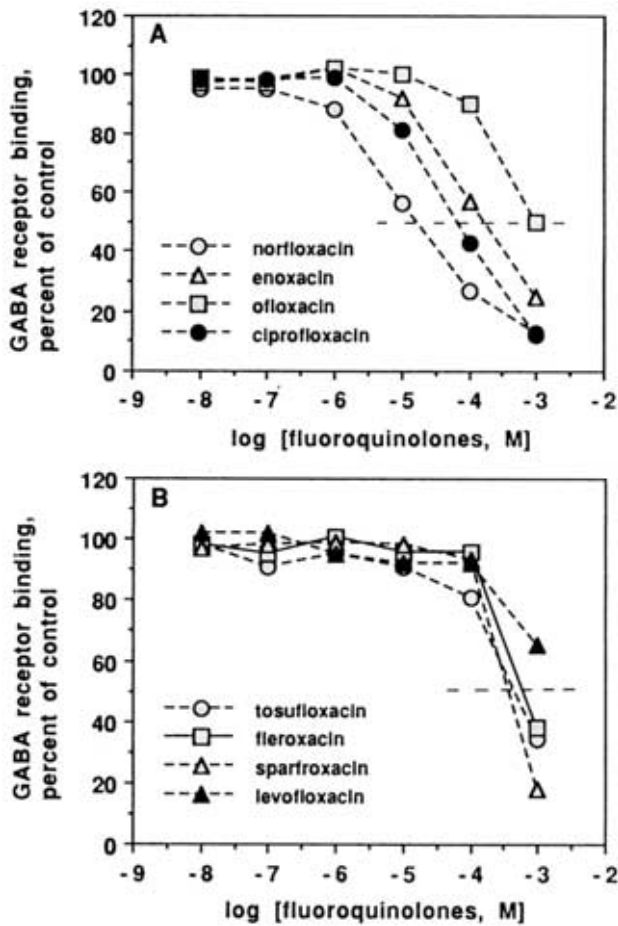


Fig. 3. Effect of quinolones on GABA receptor binding.
From reference 38

化が生じるものと考えられる。enoxacinは、単独でGABA受容体結合を濃度依存的に阻害するが、非ステロイド薬の共存により、その阻害作用は増強されている (Fig. 5) (unpublished data)。非ステロイド薬を同時に投与した際の enoxacin の痙攣誘発作用 (指標として ED₅₀ の log) と非ステロイド薬共存下における enoxacin の GABA 受容体阻害作用 (指標として IC₅₀ の log) の相関を検討すると、Fig. 6 に示すようにきわめてよい相関が得られている。このことから、キノロン系薬・非ステロイド薬併用による痙攣の発現には、これらの薬物による GABA 受容体結合阻害が強く関連していることが考えられる (Fig. 7) (堀ら, unpublished data)。また、最近、キノロン系薬による痙攣誘発作用および薬物相互作用の強さは、キノロン系薬により異なることが示されている^{37,41)}。さらに、同一系統に属する非ステロイド薬でも、キノロン系薬との薬物相互作用に差のあることが明らかとなっている (Table 10)³⁷⁾。

VIII. 抗菌薬による血液凝固障害

抗菌薬投与に関連する血液凝固障害が認められている^{42,43)}。その発現機序として、①抗菌薬投与により腸内細菌叢の変化に伴うビタミン K の産生低下、②一部のセフェム系薬が有するメチルテトラゾルチオール基が肝でのビタミン K 依存的な凝固因子の合成 (Fig. 8)⁴⁴⁾を阻害することが考えられている。これらの凝固障害は、特に食事の摂取不能の患者で発現の危険性が増大する。ビタミン K を補充することで改善可能である。これらは、特にメチルテトラゾルチオール基を有するセフェム系薬 (Fig. 9) で注意を要する^{42,43)}。

IX. 抗菌薬によるアンタビュース作用

一部のセフェム系薬に、アンタビュース様作用のある

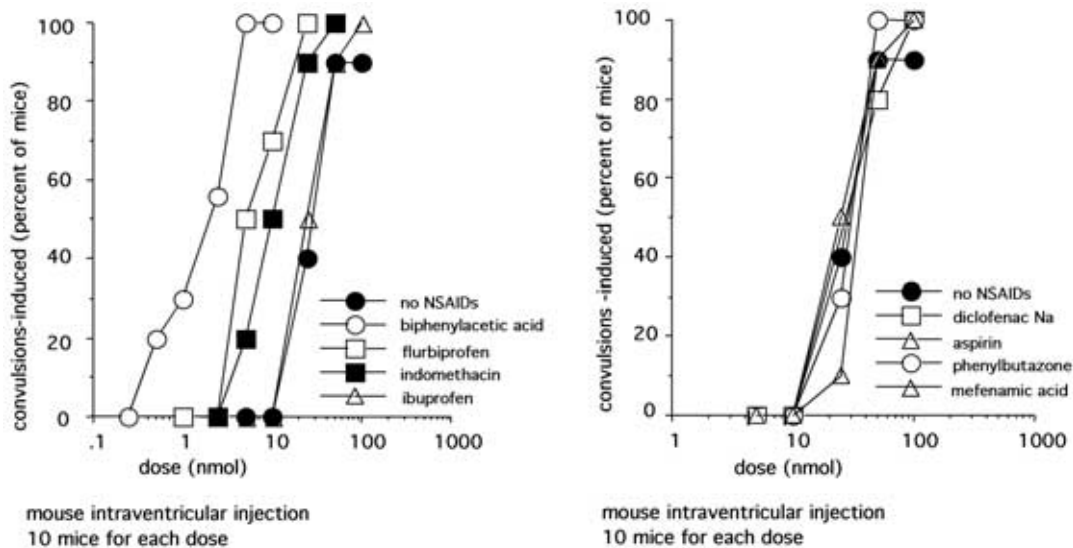


Fig. 4. Convulsant activity of enoxacin and drug interaction with anti-inflammatory drugs.
Hori et al, unpublished data

ことが知られている⁴⁴⁻⁴⁶⁾。この作用は、セフェム系薬の有するメチルテトラゾルチオル基が、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ(エタノールの分解によって生じたアセトアルデヒドを酢酸にする酵素)を阻害するために発現することが知られている(Table 11)⁵⁾。したがって、これらのメチルテトラゾルチオル基を有する薬物(Fig. 9)を投与した際には、投与終了後1週間くらいは飲酒を禁止したほうがよいであろう。

X. 抗菌薬による血糖調節障害

最近、キノロン系薬による低血糖が報告され問題と

なっている⁴⁷⁾。マウスを用いた検討では、Fig. 10に示すように、enoxacin, lomefloxacin, gatifloxacinでは血糖値の低下が認められている⁴⁸⁾。この機序としては、膵臓β細胞からのインスリンの放出増強が考えられている⁴⁹⁾。

XI. 濃度依存的に出現する副作用を予防法

抗菌薬依存的に出現する副作用を防止するには、その血中(組織内)濃度が上昇しないように投与方法を調節する必要がある。特に腎から排泄される薬物を投与する際には、腎機能低下患者において体内蓄積の危険性があ

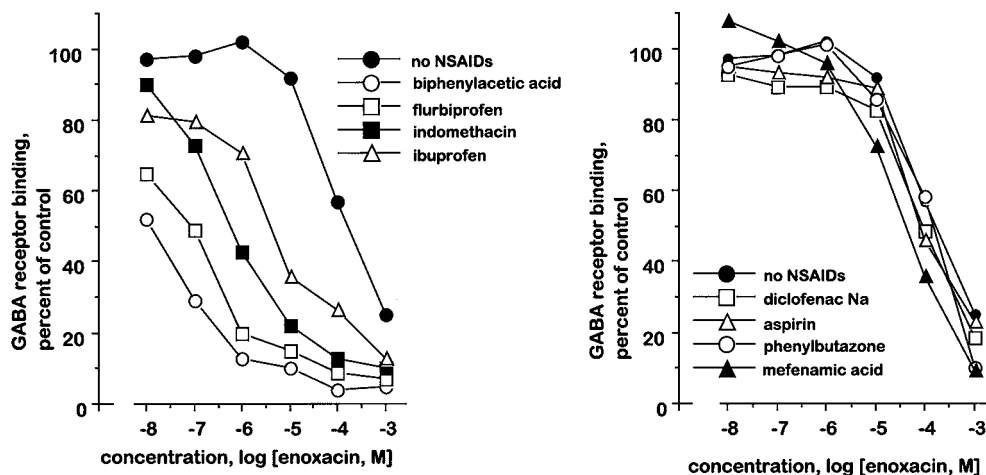


Fig. 5. Effect of enoxacin on GABA receptor binding and drug interaction with various anti-inflammatory drugs.

Hori et al, unpublished data

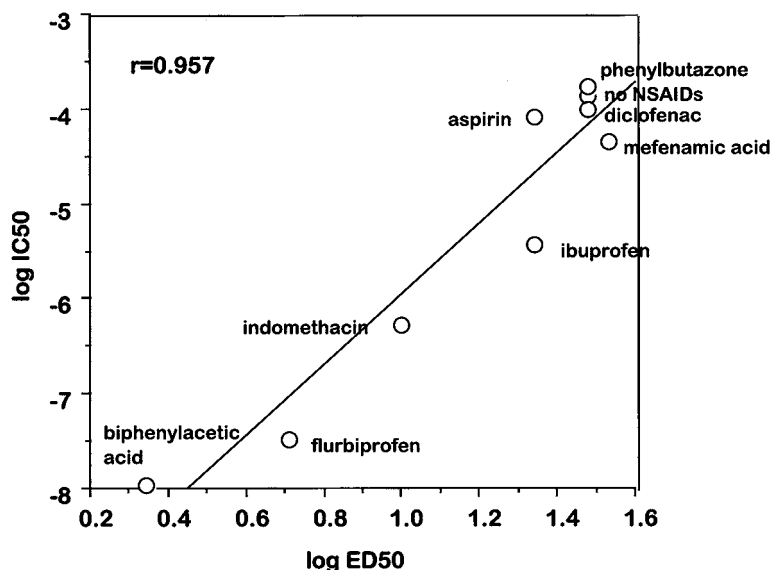


Fig. 6. Correlation between convulsant activity and inhibitory activity on GABA receptor binding of enoxacin with various anti-inflammatory drugs.

Hori et al, unpublished data

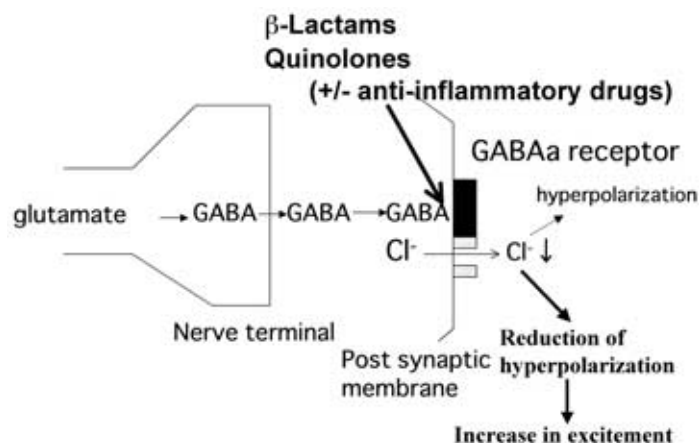


Fig. 7. GABA and antimicrobial agents in the central nervous system.

Table 10. Convulsant activity of quinolones (ED₅₀, nmol) and drug interaction with antiinflammatory drugs

		norfloxacin		enoxacin		ciprofloxacin		lomefloxacin		levofloxacin		gatifloxacin	
		ED ₅₀	DI	ED ₅₀	DI	ED ₅₀	DI	ED ₅₀	DI	ED ₅₀	DI	ED ₅₀	DI
no antiinflammatory drugs		12.9	1	36.1	1	17.0	1	30.8	1	75.2	1	27.5	1
salicylic acid	aspirin	9.8	1.3	24.7	1.5	29.0	0.6	22.9	1.3	83.1	0.9	25.2	1.1
	arylacetic acid												
arylacetic acid	biphenylacetic acid	0.5	26.3	2.4	15.0	5.0	3.4	5.5	5.6	62.7	1.2	17.3	1.6
	indometacin	4.2	3.1	8.6	4.2	18.2	0.9	19.0	1.6	79.4	0.9	25.2	1.1
	diclofenac	12.9	1.0	27.6	1.3	25.2	0.7	43.8	0.7	74.3	1.0	25.2	1.1
	etodolac	11.8	1.1	37.0	1.0	18.9	0.9	30.8	1.0	60.0	1.3	37.0	0.7
propionic acid	flurbiprofen	0.2	67.9	1.2	30.1	6.9	2.5	11.3	2.7	74.9	1.0	33.4	0.8
	ketoprofen	3.2	4.0	4.7	7.7	6.7	2.5	8.3	3.7	75.0	1.0	29.9	0.9
	ibuprofen	18.4	0.7	24.7	1.5	24.2	0.7	43.8	0.7	81.4	0.9	20.8	1.3
	loxoprofen	6.2	2.1	32.4	1.1	23.3	0.7	25.2	1.2	97.3	0.8	25.2	1.1
fenamic acid	mefenamic acid	21.8	0.6	65.3	0.6	20.8	0.8	43.8	0.7	83.6	0.9	20.8	1.3
oxicam	piroxicam	9.8	1.3	30.8	1.2	14.5	1.2	25.2	1.2	75.1	1.0	25.2	1.1
	tenoxicam	13.5	1.0	30.8	1.2	14.5	1.2	36.6	0.8	133.5	0.6	25.2	1.1
	meloxicam	17.0	0.8	53.4	0.7	17.3	1.0	53.4	0.6	64.2	1.2	36.6	0.8
pyrine	sulpyrine	12.9	1.0	53.4	0.7	37.0	0.5	30.8	1.0	83.1	0.9	20.8	1.3
	isopropylantipyrene	21.8	0.6	30.2	1.2	20.8	0.8	25.2	1.2	60.0	1.3	25.2	1.1
others	acetaminophen	14.9	0.9	43.8	0.8	30.8	0.6	25.2	1.2	67.1	1.1	34.6	0.8

DI: drug interaction (ED₅₀ with antiinflammatory drugs/ED₅₀ without antiinflammatory drugs)

From reference 37 with minor modification

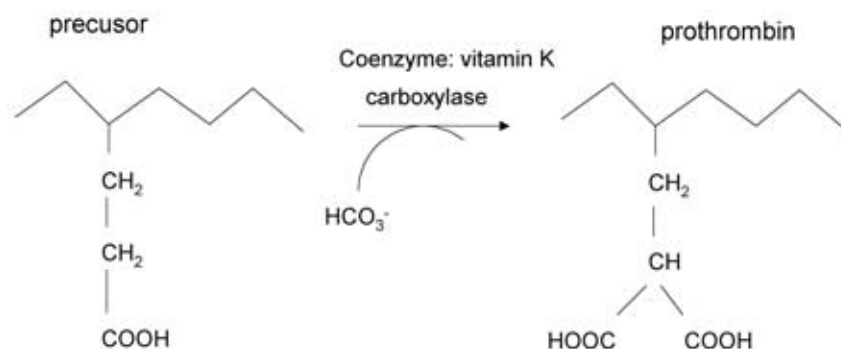


Fig. 8. γ -Carboxylation in prothrombine synthesis.

From reference 44

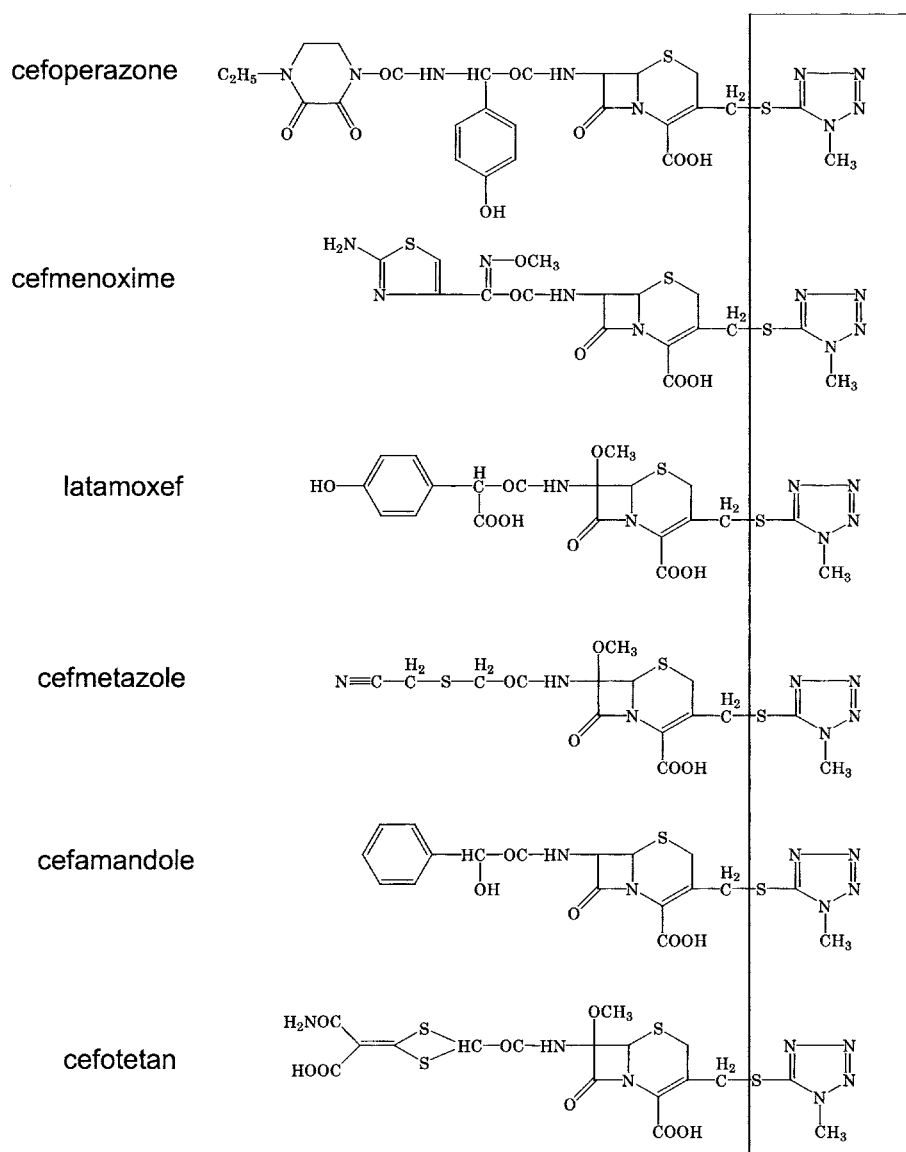


Fig. 9. Structures of cephems with methylthiazol thiol group.

Table 11. Effect of cephems on blood acetaldehyde concentration after oral administration of ethanol in rats

	Methyl- tetrazol thiol group	Dose (mg/kg) route	Pretreatment time (hour) before ethanol administration	Acetaldehyde concentration (% of control)*
Disulfiram		500, po	18	531
Latamoxef	yes	500, sc	18	260
Cephalothin	no	500, sc	3	100
Cefazolin	no	500, sc	3	86
Cefotaxime	no	500, sc	18	130
Cefamandole	yes	500, sc	18	286
Cefoperazone	yes	500, sc	18	235
Methyltetrazol thiol		125, sc	3	677

* 30 min after oral administration of ethanol (2 g/kg)

From reference 45

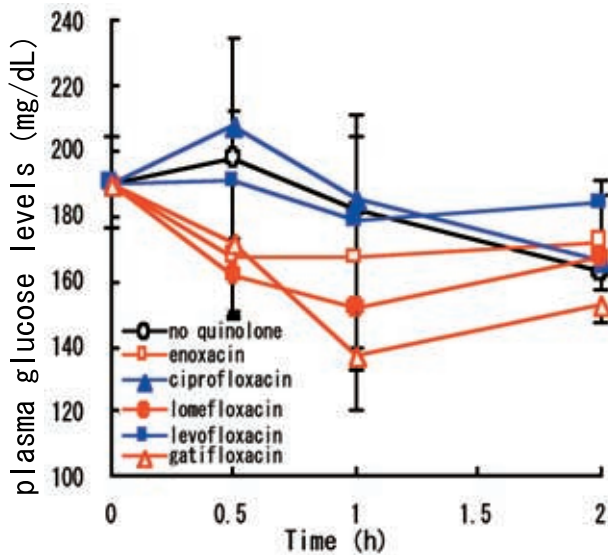


Fig. 10. Effect of quinolones on plasma glucose levels in mice. Quinolones (50 mg/kg) dissolved in saline were administered intraperitoneally in fasted mice. Plasma glucose levels were determined 0.5, 1 and 2 hours after quinolone administration.

Hori et al, submitted to J Infect Chemother

る。そこで腎機能に応じた投与方法が示唆されている。アミノ配糖体系薬, vancomycin などでは, 腎機能に応じた投与方法が必要であるとともに, TDM を実施し適正な血中濃度を保つようにすることが重要である。また, キノロン系薬についても, 腎より排泄される薬物であり, 腎機能低下患者に投与する際には, その投与量を調整する必要がある。

さらに, 安全域の広いと考えられている β ラクタム系薬であっても, 体内蓄積をきたせば, 投与量依存的な副作用, 特に痙攣などを起こす危険性を含んでいる。高度腎障害患者, 特に血液透析患者などでは, 注意を要する。

XII. おわりに

抗菌薬投与に伴う副作用は古くより報告されているが, その発現機序となると必ずしも十分な検討がなされているとはいえない。今後, 体内動態パラメーターなどとの関連を明らかとし, より安全な抗菌薬投与方法を確立していくことが必要となる。その際, 副作用の発現機序を知ることにより, より詳細な副作用防止法の検討がなされることが期待される。

文 献

- 堀 誠治: 副作用。抗菌薬投与の科学(砂川慶介, 戸塚恭一 編), pp. 58 ~ 72, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998
- 堀 誠治: 副作用と使い方。Mebio 17: 70 ~ 78, 2000
- 北本 清: アミノ配糖体系薬の副作用。医薬品の副作用(伊藤宗元, 風祭 元, 近藤芳子, 他 編), pp. 39 ~ 44, 中外医学社, 東京, 1992
- 斎藤 篤: 化学療法剤の副作用軽減に対する検討。ホ

- スホマイシン 新たなる展開(清水喜八郎 監), pp. 142 ~ 148, 中外医学社, 東京, 1995
- 土井邦雄: 臓器毒性。医薬品の安全性(長尾 拓 編), pp. 170 ~ 177, 南山堂, 東京, 2004
- Gilbert D N: Aminoglycosides. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases (Mandell G L, Bennett J E, Dolin R ed), pp. 307 ~ 336, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000
- Rahman H, Smith L: Glycopeptides. In Infectious Diseases (Armstrong D, Cohen J, Berkley S F, et al ed), pp. 101 ~ 106, Mosby, London, 1999
- Quintiliani R Jr, Quintiliani R, Nightingale C H: Aminoglycosides. In Infectious Diseases, 2nd ed (Cohen J, Powderly W G, Berkley S F, et al ed), pp. 1809 ~ 1818, Mosby, Edinburgh, 2004
- 松本文夫, 森田雅之, 佐藤康信: ポリペプチド系。抗菌薬投与の科学(砂川慶介, 戸塚恭一 編), pp. 221 ~ 229, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1998
- 館田一博: バンコマイシン。Modern Physician 18: 569 ~ 572, 1998
- 堀岡正義: 調剤学総論(第5版), 南山堂, 東京, 2001
- 酒井 紀: 薬物性腎障害の変貌。腎と透析 36: 17 ~ 19, 1994
- 斎藤 篤: 薬物性腎障害惹起物質 抗菌薬。腎と透析 36: 75 ~ 79, 1994
- 酒井 紀: 薬物性腎障害。日内誌 81: 1496 ~ 1501, 1992
- 秋吉正豊: 聴器毒性(耳障害)。アミノ配糖体系薬(上田泰 編), pp. 123 ~ 140, 南山堂, 東京, 1985
- 金光敬二, 嶋田甚五郎: 抗菌薬。別冊日本臨床領域別症候群シリーズ No. 27, 神経症候群 II, pp. 545 ~ 551, 日本臨床社, 大阪, 1999
- 鍋島俊隆, 長谷川雅哉, 稲垣聡美, 他: 臓器毒性。医薬品の安全性(長尾 拓 編), pp. 197 ~ 222, 南山堂, 東京, 2004
- 鍋島俊隆, 長谷川雅哉, 稲垣聡美, 他: 臓器毒性。医薬品の安全性(長尾 拓 編), pp. 177 ~ 197, 南山堂, 東京, 2004
- 厚生省医薬安全局安全対策研究会 監: 医薬品副作用要覧第2集, ミクス, 東京, 1998
- 日本化学療法学会新薬シンポジウムブックレット
- Kucers A, Crowe S M, Grayson M L, et al: The use of antibiotics (5th ed), Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997
- Raicle M E, Kutt H, Louis S, et al: Neurotoxicity of intravenously administered penicillin G. Arch Neurol 25: 232 ~ 239, 1971
- Curtis D R, Game C J A, Johnston G A, et al: Convulsive action of penicillin. Brain Res 43: 242, 1972
- Yost R L, Lee J D, O'Leary J P: Convulsions associated with sodium cefazolin: a case report. Am Surg 43: 417 ~ 420, 1977
- Bechtel T P, Slaughter R L, Moore T D: Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentration of cefazolin. Am J Pharm 37: 271 ~ 273, 1980
- Yoshida H, Nambu H, Fukita M, et al: Convulsion following intrathecal cephaloridine. Infection 3: 123 ~ 124, 1975
- Calandra G, Lyock E, Carrigan J, et al: Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients re-

- ceiving antibiotics. Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 84: 911, 1988
- 28) Shimada J, Hori S, Kanemitsu K, et al: A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. *Drugs Exptl Clin Res* 18: 377 ~ 381, 1992
- 29) Hori S, Kurioka S, Matsuda M, et al: Inhibitory effect of cephalosporins on γ -aminobutyric acid receptor binding in rat synaptic membranes. *Antimicrob Agents Chemother* 27: 650 ~ 651, 1985
- 30) Simpson K J, Brodie M J: Convulsions related to enoxacin. *Lancet* ii: 161, 1985
- 31) Arcieri G, Griffith E, Gruenwald G, et al: Ciprofloxacin; an update on clinical experience. *Am J Med* 82 (suppl 4A) 381 ~ 394, 1987
- 32) Anastasio G D, Mensder D, Little J M: Norfloxacin and seizures. *Ann Intern Med* 109: 169 ~ 170, 1988
- 33) 大沼菊夫, 蓮池美樹, 林 泉: OFLX 投与中に重い神経症状がみられた呼吸器感染症の 2 例 大発作様痙攣と幻視。日化療会誌 38: 270, 1990
- 34) 定光大海, 立石彰男, 副島由行, 他: 塩酸ロメフロキサシンを大量に服用した 1 例。第 2 回中国四国中毒研究会プログラム・抄録集 4, 1990
- 35) 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 他: Sparfloxacin の痙攣誘発作用に関する研究。Chemotherapy 39(S4) 161 ~ 166, 1991
- 36) 野崎正勝, 武田憲明, 田中和彦, 他: 新キノロン薬と抗炎症薬併用により誘発される痙攣。炎症 11: 343 ~ 348, 1991
- 37) Hori S, Kizu J, Kawamura M: Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. *J Infect Chemother* 9: 314 ~ 320, 2003
- 38) Hori S, Shimada J: Effects of quinolones on the central nervous system. *In Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed (Hooper D C, Wolfson J S ed), pp. 513 ~ 518, American Society for Microbiology, Washington DC, 1993
- 39) Shimada J, Hori S: Adverse effect of fluoroquinolones. *Prog Drug Res* 38: 133 ~ 143, 1992
- 40) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No. 81, 1998
- 41) 堀 誠治, 川村将弘: 非ステロイド薬からみたキノロン系薬との薬物相互作用 Gatifloxacin と norfloxacin の比較検討。日化療会誌 50: 460 ~ 463, 2002
- 42) 重野芳輝, 斉藤 厚: セフェム系抗生物質と出血性素因。医薬ジャーナル 20: 61 ~ 67, 1984
- 43) Neu H C: Adverse effects of new cephalosporins. *Ann Intern Med* 98: 415 ~ 416, 1983
- 44) Suttie J W, Jackson C M: Prothrombin structure, activation and biosynthesis. *Physiol Rev* 57: 1 ~ 70, 1977
- 45) Drummer S, Hauser W E Jr, Remington J S: Antabuse-like effect of β -lactam antibiotics. *New Engl J Med* 303: 1417 ~ 1418, 1980
- 46) Buening M K, Wold J S, Israel K S, et al: Disulfiram-like reaction to β -lactams. *JAMA* 245: 2027 ~ 2028, 1981
- 47) 中畑 久, 平井裕一, 熊坂善裕: Tetrazole 基を有する cephem 系抗生物質の disulfiram-like reaction について 特に肝 acetaldehyde dehydrogenase 活性の検討。Chemotherapy 33: 984 ~ 987, 1985
- 48) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No. 117, 1992
- 49) 厚生労働省: 医薬品副作用情報 No. 188, 2003
- 50) Hori S, Kizu J, Kawamura M: submitted to *J Infect Chemother*
- 51) Maeda N, Tamagawa T, Niki I, et al: Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *Br J Pharmacol* 117: 372 ~ 376, 1996

Adverse effects of antimicrobial agents The mechanisms of their concentration-dependent effects

Seiji Hori

Department of Pharmacology (I), Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishi-Shinbashi,
Minato-ku, Tokyo, Japan

Recently many antimicrobial agents are used for treatment of infectious diseases. These agents are known to potentially have adverse effects. The adverse effects of antimicrobial agents are classified to two major groups; 1) concentration-independent effects and 2) concentration-dependent effects. Large part of the mechanism of these adverse effects remains unclear. In this paper, we will discuss the mechanisms of aminoglycoside- and glycopeptide-induced nephropathy, aminoglycoside-induced ototoxicity, β -lactam- and quinolone-induced convulsions, cephem-induced bleeding tendency and antabuse-like effect, and quinolone-induced hypoglycemia.