

【速報】

非ステロイド性抗炎症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—

堀 誠 治・川 村 将 弘

東京慈恵会医科大学薬理学講座第1*

(平成14年6月3日受付・平成14年6月17日受理)

われわれは、非ステロイド薬 (NSAIDs) とキノロン薬の薬物相互作用の強さを、mouse 脳室内投与による norfloxacin (NFLX) および gatifloxacin (GFLX) の痙攣誘発作用を指標として検討した。NFLX および GFLX の脳室内投与により mouse に投与量依存的に痙攣が誘発され、その痙攣誘発作用は NFLX > GFLX であった。NFLX の痙攣誘発作用は、biphenylacetic acid (BPA), flurbiprofen の同時投与により増強された。Indomethacin, ketoprofen では中等度の、loxoprofen, (-)-naproxen では軽度の痙攣誘発作用増強が認められたが、ibuprofen, sodium diclofenac, mefenamic acid, tenoxicam, (+)-naproxen, aspirin および acetaminophen では変化が見られなかった。一方、GFLX の痙攣誘発作用は、BPA で軽度増強されたものの、他の NSAIDs では変化を認めなかった。以上の成績より、NSAIDs によりキノロン薬との薬物相互作用の強さに違いがあり、さらに、キノロン薬との組み合わせによっても差のあることが明らかとなった。

Key words: gatifloxacin, norfloxacin, 非ステロイド薬, 痙攣, 薬物相互作用

近年、多くのキノロン薬が開発され、臨床応用されている。これらのキノロン薬が、潜在的に痙攣誘発作用を有することはよく知られている¹⁾。キノロン薬による痙攣誘発の臨床報告は、enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LFLX) などで認められている^{1,2)}。1986年、キノロン薬のひとつである ENX と非ステロイド薬 (NSAIDs) のひとつである fenbufen との併用時に痙攣を誘発した症例の報告がなされた³⁾。さらに、ENX と fenbufen および flurbiprofen axetil, CPFX と ketoprofen, NFLX と fenbufen および sodium diclofenac, OFLX と piroxicam などの併用時に痙攣が誘発されたとの臨床報告がある^{2,4)}。これらから、キノロン薬の痙攣誘発作用は、NSAIDs の併用により増強される可能性が考えられてきた。われわれは、mouse 脳室内投与による検討で、biphenylacetic acid, flurbiprofen の同時投与によりキノロン薬の痙攣誘発作用が増強されることを示してきた^{5,6)}。また、野崎らは、mouse 腹腔内投与においても、biphenylacetic acid の同時投与によりキノロン薬の痙攣誘発作用が増強されることを報告している⁷⁾。これらの研究は、主として、キノロン薬から薬物相互作用を見たものであり、NSAIDs の立場から、相互作用の強さを系統的に比較・検討したものはない。広く臨床の場でキノロン薬が用いられている今日、NSAIDs をキノロン薬との薬物相互作用の強さから分類することは急務である。そこで、今回、われわれは、キノロン薬と

して NFLX, gatifloxacin (GFLX) を用い、各種 NSAIDs との薬物相互作用を mouse 脳室内投与による痙攣誘発作用を指標として検討した。

キノロン薬は、GFLX (杏林製薬株式会社, 東京) および NFLX (Sigma Chemical Co. MO, USA) を用いた。NSAIDs は、biphenylacetic acid, indomethacin, sodium diclofenac, flurbiprofen, ketoprofen, ibuprofen, (+)- および (-)-naproxen, mefenamic acid, acetaminophen (以上 Sigma Chemical Co. MO, USA), aspirin (Nacalai Tesque, 京都), loxoprofen (協和発酵株式会社, 東京) を用いた。Mouse (ddY 系, ♂, 5 週齢) は三協ラボサービス (東京) より購入した。

Mouse を無麻酔・非動下に、頭皮を切開し、microsyringe を用いて薬液を側脳室内に投与した⁸⁾。投与後、30 分間 mouse を観察し、痙攣の発現の有無を観察した。薬物は生理食塩水に溶解 (不溶の場合は 1 N NaOH にて溶解し、生理食塩水にて希釈) し、その 5 μ L を投与した。NSAIDs はキノロン薬と混合し、mouse 脳室内に投与した (投与量は 5 μ L とした)。NSAIDs の投与量は、5 nmol/head とするように調製した。

NFLX, GFLX の脳室内投与により、mouse に投与量依存的に痙攣が誘発された (Figs. 1, 2)。その誘発作用は、GFLX にくらべ NFLX の方が強かった (Table 1)。Mouse 脳室内投与による NFLX の痙攣誘発作用は、biphenylacetic acid, flurbiprofen の同時投与により増強された。Indomethacin, ketoprofen の同時投与では、

*東京都港区西新橋 3-25-8

NFLXの痙攣誘発作用は中等度増強されたが、loxoprofen, (-)-naproxenではその増強作用は弱かった。Sodium diclofenac, ibuprofen, mefenamic acid, aspirin, (+)-naproxen, さらにacetaminophenの同時投与では、NFLXの痙攣誘発作用は影響を受けなかった (Fig. 1, Table 1)。GFLXのmouse脳室内投与による痙攣誘発作用は、biphenylacetic acidの同時投与で軽度増強されたが、その他のNSAIDsでは変化は認められなかった (Fig. 2, Table 1)。

近年、多くのキノロン薬が開発され臨床応用されている。キノロン薬の母体ともいえるnalidixic acidにおいて痙攣を含む多彩な中枢神経系副作用が認められていた¹⁾。新しいキノロン薬においても、痙攣の報告^{1~4)}があ

り、キノロン薬にとって中枢神経系副作用、特に痙攣誘発作用は潜在的に有する作用と考えることができる。さらに、1986年ENXとfenbufenの併用時の痙攣が報告³⁾されてより、両系薬の併用によるキノロン薬の痙攣誘発作用の増強が問題となってきた。われわれは、キノロン薬をmouse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できることを示してきた^{5,6)}。また、fenbufenの活性代謝産物であるbiphenylacetic acid, flurbiprofenの同時投与により、キノロン薬の痙攣誘発作用が増強されることを示してきた^{5,6)}。野崎らは、mouse腹腔内投与でも、キノロン薬が痙攣を誘発し、biphenylacetic acidの併用によりキノロン薬の痙攣誘発作用が増強されることを報告している⁷⁾。しかし、こ

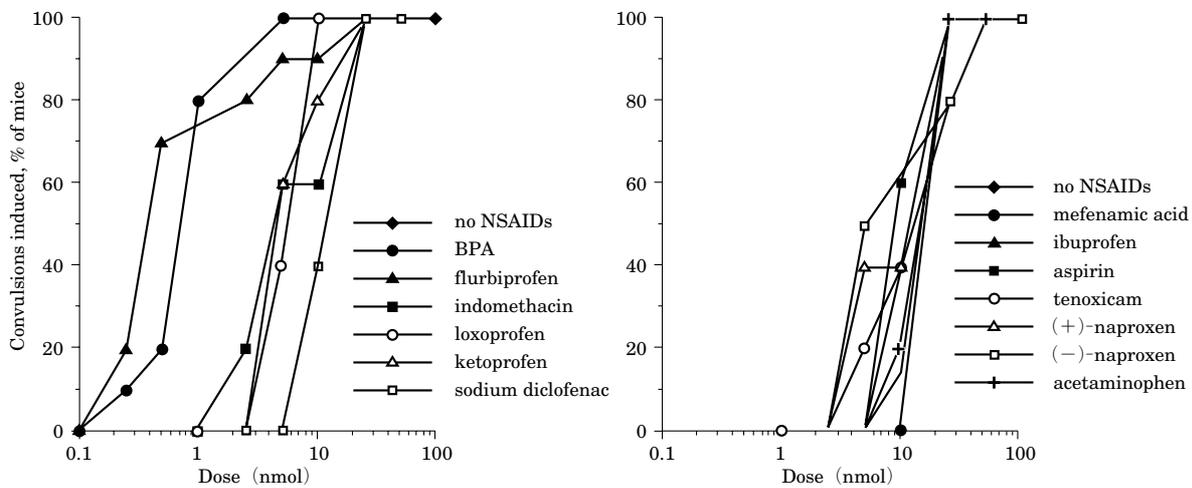


Fig. 1. Effect of antiinflammatory drugs on norfloxacin-induced convulsions in mice. Norfloxacin was injected intraventricularly in mice with or without antiinflammatory drugs (5 nmol/head).

N=5-10

BPA: biphenylacetic acid

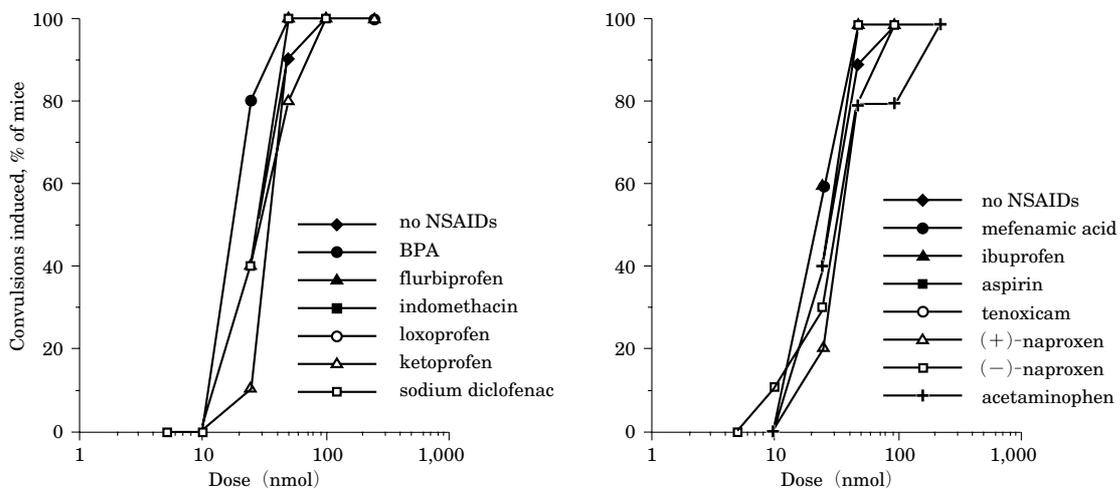


Fig. 2. Effect of antiinflammatory drugs on gatifloxacin-induced convulsions in mice. Gatifloxacin was injected intraventricularly in mice with or without antiinflammatory drugs (5 nmol/head).

N=5-10

BPA: biphenylacetic acid

Table 1. Chemical structures of anti-inflammatory drugs and interaction with norfloxacin and gatifloxacin

Antiinflammatory drugs (analgesic and antipyretic drug)		Norfloxacin		Gatifloxacin	
		ED 50 (nmol)	drug interaction	ED 50 (nmol)	drug interaction
No antiinflammatory drug		11.6		28.7	
Arylacetic acid	biphenylacetic acid	0.71	strong	17.7	weak
	indomethacin	4.2	intermediate	28.1	no
	sodium diclofenac	11.6	no	28.1	no
Propionic acid	flurbiprofen	0.38	strong	34.0	no
	ketoprofen	4.45	intermediate	29.7	no
	loxoprofen	5.61	weak	28.1	no
	ibuprofen	14.6	no	21.5	no
	(+)-naproxen	11.6	no	35.3	no
	(-)-naproxen	5.00	weak	25.7	no
Oxicam	tenoxicam	12.1	no	28.1	no
Fenamic acid	mefenamic acid	15.8	no	21.5	no
Salicylic acid	aspirin	8.91	no	28.1	no
Para-aminophenol	acetaminophen	14.1	no	29.7	no

Drug interaction strong: $5 \leq \text{ED 50 without antiinflammatory drugs} / \text{ED 50 with antiinflammatory drugs}$

intermediate: $2.5 \leq \text{ED 50 without antiinflammatory drugs} / \text{ED 50 with antiinflammatory drugs} < 5$

weak: $1.5 \leq \text{ED 50 without antiinflammatory drugs} / \text{ED 50 with antiinflammatory drugs} < 2.5$

これらの痙攣誘発作用および薬物相互作用に関する研究は、キノロン薬からみて検討されており、NSAIDsの側からその相互作用の差などについて検討したものはない。NSAIDsをキノロン薬との薬物相互作用の程度から分類することは、重要であり、また、感染症治療を念頭においても急務である。そこで、われわれは、キノロン薬としてNFLX, GFLXを用い、各種NSAIDsの薬物相互作用の強さを、mouseにおける痙攣誘発作用を指標として検討した。

NFLXは投与量依存的に痙攣を誘発したが、その痙攣誘発作用は、biphenylacetic acid, flurbiprofenの同時投与で強く増強された。一方、GFLXでは、NSAIDsとの相互作用により痙攣誘発作用が強く増強されることはなかった(Figs. 1, 2, Table 1)。この成績から、同じNSAIDを用いても、キノロン薬により薬物相互作用(痙攣誘発作用の増強)の発現が異なることが示唆された。

NSAIDsを系統別に分類⁹⁾し、NFLX, GFLXの痙攣誘発作用に対する影響を比較した(Table 1)。NFLXの痙攣誘発作用を強く増強したflurbiprofen, biphenylacetic acidは、それぞれpropionic acid系, arylacetic acid系に属している。これらの系に属するNSAIDsを比較すると、薬物相互作用の認められなかったsodium diclofenacがarylacetic acid系に、ibuprofen, (+)-naproxenがpropionic acid系に属している。同じ系統に属するNSAIDsでも、キノロン薬との薬物相互

作用の強さに差のあることが、言い換えれば、ある特定の系統に属するNSAIDsが、キノロン薬と強い薬物相互作用を示すわけではないことが示された。このNSAIDにより、さらに、キノロン薬との組み合わせにより、薬物相互作用の程度の異なることが明らかとなった。

以上の成績より、キノロン薬とNSAIDsによる薬物相互作用(痙攣誘発作用の増強)は、個々のキノロン薬とNSAIDsの組み合わせにより異なることが示され、NSAIDsの系統から相互作用の強さを推定することが困難であることが示唆された。また、キノロン薬においても、個々に相互作用の検討が必要であり、今回の成績からは、GFLXはNSAIDsの相互作用を受けにくい薬物であることが示唆された。

文 献

- 1) Kucers A, Crowe S M, Grayson M L, et al.: The use of antibiotics (5th ed.), Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997
- 2) 堀 誠治, 景山 茂: V中毒性疾患(薬物・化学物質)キノロン系抗菌薬。神経症候群II(別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ27), pp.552~557, 日本臨床社, 東京, 1999
- 3) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 No.81, 1986
- 4) 梅澤 修: ニューキノロン系抗菌剤と酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用—痙攣。医薬品の副作用 Annual Report 1990(伊藤宗元ほか編), pp.157~163, 中外医学社, 東京, 1991

- 5) 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 (S-4): 161~166, 1991
- 6) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, gatifloxacin の GABA 受容体結合に及ぼす影響と痙攣誘発作用。日本化療会誌 47 (S-2): 93~98, 1999
- 7) 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
- 8) 中島晋介: Vitamin B6拮抗体による痙攣とその抑制効果について。昭和医学会誌 32: 193~201, 1972
- 9) 水島 裕, 編: 今日の治療薬 2002。南江堂, 東京, 2002

Convulsant activity of norfloxacin and gatifloxacin and interaction with antiinflammatory drugs

Seiji Hori and Masahiro Kawamura

Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine,
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

Quinolones have potent convulsant activity and that the activity is enhanced by the concurrent administration of anti-inflammatory drugs. We studied the effect of antiinflammatory drugs on the convulsant activity of norfloxacin (NFLX) and gatifloxacin (GFLX) to classify antiinflammatory drugs based on drug interaction with quinolones. Intraventricular injection of NFLX induced convulsions dose-dependently in mice. The convulsant activity of NFLX was markedly enhanced by coadministration with biphenylacetic acid and flurbiprofen. Indomethacin and ketoprofen had intermediate enhancing activity, and loxiprofen and (-)-naproxen had weak activity. Mefenamic acid, sodium diclofenac, ibuprofen, tenoxicam, naproxen, aspirin and acetaminophen did not affect the activity. Intraventricular injection of GFLX induced convulsions dose-dependently in mice with weaker convulsant activity than NFLX. The convulsant activity of GFLX was weakly enhanced by coadministration of biphenylacetic acid. Other antiinflammatory drugs examined in this study did not affect the activity of GFLX. These results suggest that individual antiinflammatory drugs have different effects on drug interaction with quinolones.