

【市販後調査】

Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績

患者背景およびリスク要因の分析

玉山 俊行¹⁾・田中 逸²⁾・斎藤 篤³⁾¹⁾杏林製薬株式会社学術部*²⁾順天堂大学医学部代謝内分泌学講座³⁾東京慈恵会医科大学

(平成 16 年 7 月 8 日受付・平成 16 年 8 月 17 日受理)

ニューキノロン系薬 gatifloxacin (GFLX) を含有するガチフロ[®]錠は、2002 年 6 月に発売された。

ガチフロ[®]錠の発売後、数カ月間に低血糖あるいは高血糖の副作用が報告され、2003 年 3 月には緊急安全性情報が発出されて糖尿病患者への投与が禁忌となった。

今回、2003 年 3 月までに報告された重篤な血糖値異常報告症例 89 例についての調査を行い、得られた患者背景等のデータから血糖値異常のリスク要因を解析した。結果は次のとおりである。

① 89 例のうち低血糖症例が 75 例 (84.3%)、高血糖症例が 14 例 (15.7%) であった。

② 糖尿病合併例は低血糖症例で 58 例 (77.3%)、高血糖症例で 11 例 (78.6%) と高率であった。

③ 65 歳以上の患者は低血糖症例で 68 例 (90.7%)、高血糖症例で 10 例 (71.4%) であった。

④ 低血糖症例での腎機能異常は、腎機能を判定できた 55 例中 49 例 (89.1%)、高血糖症例でのそれは 8 例中 7 例 (87.5%) であった。

以上の結果から、GFLX による血糖値異常の主なリスク要因として、「糖尿病」、「加齢」、「腎機能異常」が推察された。GFLX による血糖値異常の副作用を防ぐためには、リスク要因を理解し、添付文書に従って適切に使用することが大切である。

Key words: gatifloxacin, hypoglycemia, hyperglycemia, diabetic, renal dysfunction

Gatifloxacin (GFLX) は、杏林製薬で開発されたニューキノロン系薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、さらにクラミジア属、マイコプラズマ属に及ぶ広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している。特に近年、臨床の場で問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) をはじめ呼吸器感染症の主要病原菌に有効性を発揮することから、レスピラトリーキノロンと呼称されている。GFLX を 100 mg 含有するガチフロ[®]錠は、2002 年 6 月に杏林製薬および大日本製薬から発売された。

米国で発売されている GFLX、Tequin[®] の添付文書は 2002 年 5 月に改訂され、糖尿病患者が「警告」となった。また、わが国でも発売後数カ月間に GFLX による血糖値異常 (低血糖あるいは高血糖) の副作用が報告されたため、2002 年 10 月に添付文書の一部を改訂した。すなわち「糖尿病の患者 [低血糖、高血糖があらわれることがあるので、血糖値に注意すること。]」を添付文書の使用上の注意「慎重投与」の項に記載し注意を喚起した。

その後、血糖値異常の副作用報告は一時的に減少したが、2003 年 2 月頃から再び増加し、2003 年 3 月には緊急安全性情

報²⁾が発出され、添付文書³⁾を再度改訂した。すなわち、糖尿病患者への投与は「禁忌」となり、糖尿病以外の患者に対しても「糖尿病でない患者においても重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので、これらの副作用の発現等について患者に十分な説明を行うこと。」と「警告」の項に記載し、注意を促すことになった。

本稿では、今後の GFLX 適正使用の一助とすべく、2003 年 3 月までに報告された重篤な血糖値異常報告症例 89 例について調査を行い、得られた患者背景等のデータを解析して、リスク要因の分析を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 調査方法

1. 対象患者

2003 年 3 月に発出された GFLX の緊急安全性情報²⁾で重篤な血糖値異常発現例とされた 89 例 (低血糖 75 例、高血糖 14 例) を解析対象とした。

「重篤」の基準は、主治医が重篤と判断した場合、副作用の重篤度分類基準において血糖異常のグレード 3 (随時血糖値 301 mg/dL 以上、糖尿病性昏睡、随時血糖値 50

Table 1. Number of cases classified by gender and complication

	Hypoglycemia			Hyperglycemia			Total (%)
	Diabetics	Non diabetics	Total (%)	Diabetics	Non diabetics	Total (%)	
Male	21	5	26 (34.7)	9	1	10 (71.4)	36 (40.4)
Female	37	12	49 (65.3)	2	2	4 (28.6)	53 (59.6)
Total (%)	58 (77.3)	17 (22.7)	75 (84.3)	11 (78.6)	3 (21.4)	14 (15.7)	89

Diabetics 69 (77.5)

Table 2. Blood glucose of hypoglycemia

Glucose level (mg/dL)	No. of patients (%)
-19	7 (9.3)
20-29	26 (34.7)
30-39	18 (24.0)
40-49	11 (14.7)
50-	3 (4.0)
Unknown	10 (13.3)
Total	75

62 (82.7)

Table 3. Blood glucose of hyperglycemia

Glucose level (mg/dL)	No. of patients (%)
100-199	2 (14.3)
200-299	2 (14.3)
300-399	2 (14.3)
400-499	5 (35.7)
600-699	2 (14.3)
900-	1 (7.1)
Total	14

10 (71.4)

mg/dL 以下, 低血糖性昏睡, 痙攣) の場合ならびに血糖値異常により入院した場合である。

血糖値異常の副作用で受診した医療機関が, GFLX を処方した医療機関と異なる場合には, 処方先からもデータを入手し, 解析対象に加えた。

2. 調査期間

2002年6月から2003年3月までに報告された重篤な血糖値異常症例について, 以下の調査項目につき追跡調査を行った。

3. 調査項目

調査項目は, 患者背景(性, 年齢, 体重, 身長, 原疾患, 基礎疾患・合併症, 患者の体質), 治療内容(本薬の投与期間, 投与回数, 投与量, 併用薬剤, 薬剤以外の治療), 血糖値異常の発現状況(血糖値, 重篤度, 発現時期, 持続期間, 処置, 転帰)ならびに本薬投与前後の臨床検査値とした。

基礎疾患・合併症に関しては, 糖尿病の有無, 腎機能異常, 肝機能異常, 心機能異常について調査を行った。

腎機能の指標としてはクレアチンクリアランス(Ccr)が用いられるが, 日常診療の場でCcrが実際に測定されることは比較的少なく, 通常は血清クレアチニン値(Scr), 体重, 年齢, 性別などをパラメーターとして求めた推定Ccrで代用されることが多い。今回は推定CcrをCockcroft-Gault法⁴⁾により算出し, 75 mL/min以下を腎機能異常例⁵⁾とした。また推定Ccrを算出することはできないが, ScrあるいはBUNが基準値を超える患者も腎機能異常例に加えた。

肝機能異常は合併症として報告された肝不全症例の他に肝機能関連検査値の異常症例を加え, 心機能異常は心

不全, 不整脈など心疾患合併症例とした。

II. 結 果

1. 血糖値異常の内訳および転帰

重篤な血糖値異常を発現した症例をTable 1に示す。対象患者89例のうち性別では男性36例(40.4%), 女性53例(59.6%)であり, 血糖値異常の内訳では, 低血糖を呈したのが75例(84.3%), 高血糖が14例(15.7%)であった。なお, 低血糖症例75例中58例(77.3%)が糖尿病患者, 17例(22.7%)が非糖尿病患者であった。一方, 高血糖症例14例中11例(78.6%)が糖尿病患者, 3例(21.4%)が非糖尿病患者であった。全体では89例中69例(77.5%)が糖尿病患者であり, 低血糖, 高血糖症例とも糖尿病合併例において高率に認められた。

血糖値異常発現時の血糖値をTable 2, 3に示す。低血糖症例は75例中62例(82.7%)が50 mg/dL未満であり, 高血糖症例は14例中10例(71.4%)が300 mg/dL以上であった。低血糖症例では, 血糖値が50 mg/dL未満で意識レベル低下等の症状が観察された。すなわち糖尿病患者において, 血糖値が20~29 mg/dLで3例, 30~39 mg/dLで1例, 40~49 mg/dLで1例, 不明の1例の計6例に低血糖性昏睡が認められ, 非糖尿病患者においては19 mg/dL未満の1例に低血糖性昏睡が認められた。高血糖症例では, 600~699 mg/dLの1例に幻覚が認められた。

低血糖症例の転帰は, 糖尿病患者で11例が軽快, 63例が回復, 低血糖性昏睡を発症した1例に後遺症として軽度の痴呆状態が認められた。高血糖症例では, 軽快2例, 回復10例, 未回復1例(調査時点), 不明1例であった。

2. 血糖値異常の発現日

低血糖および高血糖症例の副作用発現日を Fig. 1 に示す。低血糖症例は 75 例中 62 例(86.1%)が 4 日以内に、高血糖症例は 14 例中 12 例(85.7%)が 4 日以降に発現しており、低血糖、高血糖の発現日には明らかな差が認められた。

3. 血糖値異常の年齢および投与量別発現率

年齢別の血糖値異常発現率を Table 4 に示す。低血糖症例 75 例中 68 例(90.7%)、高血糖症例 14 例中 10 例(71.4%)が 65 歳以上であり、全体では 65 歳以上が 89 例中 78 例(87.6%)を占めた。

GFLX の投与量別血糖値異常発現率を Table 5 に示す。

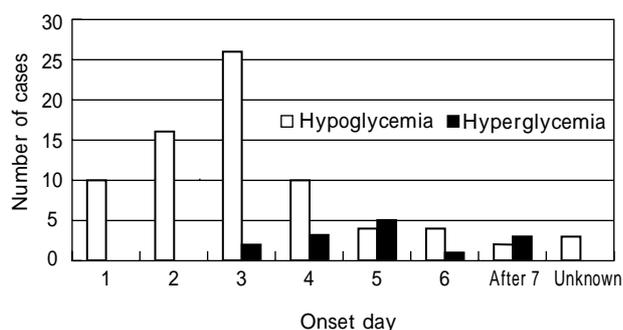


Fig. 1. Number of cases classified by side effect onset day.

低血糖症例は 75 例中 52 例(69.3%)、高血糖症例は 14 例中 12 例(85.7%)に 400 mg/日が投与され、全体では 89 例中 64 例(71.9%)が 400 mg/日投与症例で占められていた。

4. 糖尿病の治療状況

糖尿病患者において血糖値異常を発現した症例の糖尿病治療状況を Table 6, 7 に示す。

低血糖症例では、58 例中 57 例(98.3%)が糖尿病の治療歴を有していた。glibenclamide, gliclazide など sulfonylurea(SU)系の経口血糖降下薬を服用中の症例は 49 例(84.5%)であり、投与量は極量が 15 例(30.6%)、中等量が 26 例(53.1%)、少量が 8 例(16.3%)で、中等量以上が 49 例中 41 例(83.7%)であった。SU 以外の糖尿病治療薬としては、insulin が 6 例(10.3%)、acarbose が 2 例(3.4%)、voglibose が 13 例(22.4%)、pioglitazone hydrochloride が 2 例(3.4%)、metformin hydrochloride が 4 例(6.9%)、nateglinide が 3 例(5.2%)に処方されていた。

高血糖症例では、11 例中 8 例(72.7%)が糖尿病の治療歴を有していた。SU 使用症例は 6 例(54.5%)であり、投与量は、中等量 5 例(83.3%)、少量 1 例(16.7%)であった。SU 以外の糖尿病治療薬としては、voglibose が 3 例(27.3%)、metformin hydrochloride が 2 例(18.2%)、nateglinide が 1 例(9.1%)に処方されていた。

Table 4. Number of cases classified by age and complication

Age	Hypoglycemia			Hyperglycemia			Total (%)
	Diabetics	Non diabetics	Total	Diabetics	Non diabetics	Total	
35-44	0	1	1	0	1	1	2
45-54	1	0	1	0	0	0	1
55-64	4	0	4	3	0	3	7 (7.9)
65-74	12	4	16	2	0	2	18 (20.2)
75-84	29	7	36	5	0	5	41 (46.1)
85-94	11	4	15	1	2	3	18 (20.2)
95-	0	1	1	0	0	0	1
Unknown	1	0	1	0	0	0	1
Total	58	17	75	11	3	14	89
65 (%)	52 (89.7)	16 (94.1)	68 (90.7)	8 (72.7)	2 (66.7)	10 (71.4)	78 (87.6)

Table 5. Number of cases classified by daily dose of gatifloxacin and complication

Dose (mg/Day)	Hypoglycemia			Hyperglycemia			Total (%)
	Diabetics	Non diabetics	Total (%)	Diabetics	Non diabetics	Total (%)	
100	2		2				2
200	9	5	14	1		1	15 (16.8)
300	6		6	1		1	7 (7.9)
400	41 (70.7)	11 (64.7)	52 (69.3)	9 (81.8)	3	12 (85.7)	64 (71.9)
Unknown		1	1				1
Total	58	17	75	11	3	14	89

Table 6. Type of antidiabetes in diabetics

	No. of patients (%)	
	Hypoglycemia	Hyperglycemia
Treated	57 (98.3)	8 (72.7)
SU	34 (58.6)	4 (36.4)
SU + Insulin	2 (3.4)	6 (54.5)
SU + Other	13 (22.4)	
Insulin	1 (1.7)	
Insulin + Other	3 (5.2)	
Other	4 (6.9)	2 (18.2)
Not treated	1 (1.7)	3 (27.3)
Total	58	11

SU: sulfonylurea antidiabetes

Other: acarbose, voglibose, pioglitazone hydrochloride, metformin hydrochloride, nateglinide

Table 7. Dose of sulfonylurea antidiabetes

Dose	No. of patients (%)	
	Hypoglycemia	Hyperglycemia
Maximum	15 (30.6)	5 (83.3)
Intermediate	26 (53.1)	
Low	8 (16.3)	1 (16.7)
Total	49	6

5. 基礎疾患・合併症

血糖値異常発現例における腎機能異常，肝機能異常，心機能異常等の基礎疾患・合併症例数を Table 8 に示す。基礎疾患としての腎機能異常は，低血糖症例 75 例中 49 例 (65.3%)，高血糖症例 14 例中 7 例 (50.0%) であった。腎機能不明例を除くと腎機能異常は，前者では 55 例中 49 例 (89.1%)，後者では 8 例中 7 例 (87.5%) となり，血糖値異常発現例は腎機能異常例において高率に認められた。一方，肝機能異常例は，低血糖症例，高血糖症例それぞれ 75 例中 10 例 (13.3%)，14 例中 1 例 (7.1%)，心機能異常例は，それぞれ 75 例中 18 例 (24.0%)，14 例中 6 例 (42.9%) であった。

6. 腎機能

Cockcroft-Gault 法⁴⁾により推定 Ccr の算出が可能であった血糖値異常発現例を Table 9 に示す。低血糖を呈した糖尿病患者では腎機能の高度異常 (Ccr < 30) が 58 例中 15 例 (25.9%)，中等度異常 (30 < Ccr < 60) が 11 例 (19.0%)，軽度異常 (60 < Ccr < 75) が 4 例 (6.9%)，腎機能正常 (75 < Ccr) は 2 例 (3.4%) であり，推定 Ccr を算出できなかった 26 例を除くと，32 例中 30 例 (93.8%) が腎機能異常例によって占められていた。一方，非糖尿病患者では，17 例中 14 例 (82.4%) に腎機能異常がみられ，推定 Ccr が不明の 3 例を除くと 14 例中 14 例 (100%) が腎機能異常例で，しかも 13 例が中等度～高度異常であった。

高血糖症例での腎機能異常は，高度異常が 14 例中 3 例 (21.4%)，中等度異常が 3 例 (21.4%)，腎機能正常例は 1 例 (7.1%) であり，推定 Ccr が不明の 7 例を除くと 7 例中 6 例 (85.7%) が腎機能異常例であった。

血糖値異常発現例での GFLX 1 日投与量と推定 Ccr との関係を図 2 に示す。低血糖症例では，100 mg/日投与が 1 例 (2.2%)，200 mg/日投与が 9 例 (19.6%)，300 mg/日投与が 3 例 (6.5%)，400 mg/日投与が 33 例 (71.7%) であった。高血糖症例では，200 mg/日投与が 1 例 (14.3%)，400 mg/日投与が 6 例 (85.7%) であった。

推定 Ccr を算出できた 53 例では，3 例を除き，糖尿病罹患の有無にかかわらず腎機能が低下 (推定 Ccr が 75 mL/min 未満) していたことが判明した。また，腎機能が低下し，本来は減量すべき患者にも 400 mg/日が投与されている症例が多くみられた。

7. 血糖値異常症例の血中濃度

重篤な血糖値異常症例 4 例から採取された GFLX の血中濃度を Table 10 に示す。GFLX 服用 1.5～16 時間後の血中濃度は 4.21～5.80 $\mu\text{g/mL}$ であった。GFLX 200 mg を健康成人に単回経口投与した時の最高血清中濃度は，投与 1.4 時間後に 1.71 $\mu\text{g/mL}$ ⁶⁾ であり，血糖値異常症例から得られた GFLX の血中濃度は健康成人に比較して高値であった。なお，3 例の推定 Ccr は，11.0，30.6，39.4 mL/min であり，腎機能低下が血中濃度上昇の原因と考えられた。

III. 考 察

1. 血糖値異常の発現率およびリスク要因

2003 年 3 月までに報告された重篤な血糖値異常を発現した 89 例について解析を行った。この時点での GFLX の出荷数量から推定した処方患者数は約 420 万症例であり，重篤な血糖値異常症例 89 例の発現率は 0.002% と推定された。

血糖値異常を発現した 89 例中 69 例 (77.5%) が糖尿病を合併しており，明らかに糖尿病が血糖値異常のリスク

Table 8. Number of cases classified by complication

		Hypoglycemia (n=75)			Hyperglycemia (n=14)		
		No. of complications (%)			No. of complications (%)		
		YES	NO	Unknown	YES	NO	Unknown
Diabetics	Renal dysfunction	35 (60.3)	6	17	5 (45.5)	0	6
	Hepatic dysfunction	7 (12.1)	28	23	0	2	9
	Cardiovascular disease	11 (19.0)		47	5 (45.5)	6	0
Non Diabetics	Renal dysfunction	14 (82.4)	0	3	2 (66.7)	1	0
	Hepatic dysfunction	3 (17.6)	11	3	1 (33.3)	0	2
	Cardiovascular disease	7 (41.2)		10	1 (33.3)	0	2
Total	Renal dysfunction	49 (65.3)	6	20	7 (50.0)	1	6
	Hepatic dysfunction	10 (13.3)	39	26	1 (7.1)	2	11
	Cardiovascular disease	18 (24.0)		57	6 (42.9)	6	2

Table 9. Number of cases classified by renal function (Ccr)

	Hypoglycemia			Hyperglycemia		
	Diabetics (%)	Non diabetics (%)	Total (%)	Diabetics (%)	Non diabetics (%)	Total (%)
Severe (Ccr < 30)	15 (25.9)	9 (52.9)	24 (32.0)	2 (18.2)	1 (33.3)	3 (21.4)
Moderate (30 < Ccr < 60)	11 (19.0)	4 (23.5)	15 (20.0)	2 (18.2)	1 (33.3)	3 (21.4)
Mild (60 < Ccr < 75)	4 (6.9)	1 (5.9)	5 (6.7)	0	0	
Normal (Ccr > 75)	2 (3.4)	0	2 (2.7)	0	1 (33.3)	1 (7.1)
Unknown	26	3	29	7	0	7
Total	58	17	75	11	3	14
Renal dysfunction (%)	30 (51.7)	14 (82.4)	44 (58.7)	4 (36.4)	2 (66.7)	6 (42.9)

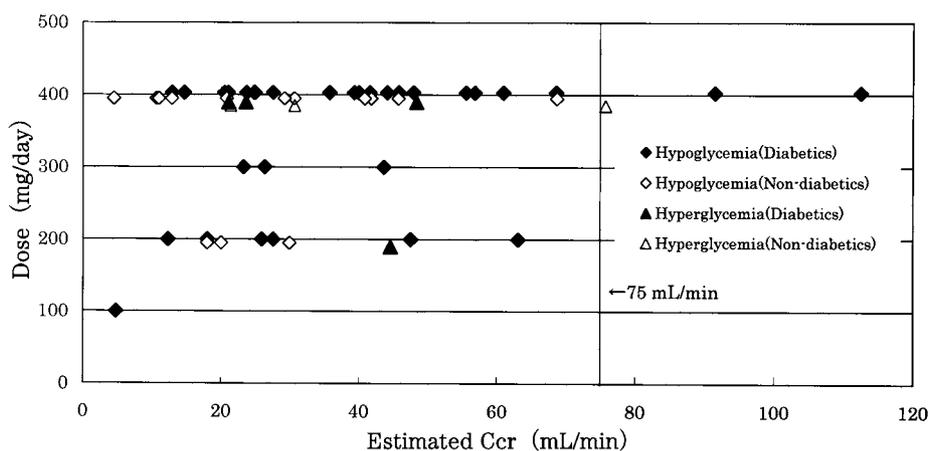


Fig. 2. Correlation between daily dose and estimated Ccr.

要因であると考えられた。このことから、2003年3月の緊急安全性情報²⁾により、GFLXは糖尿病患者への投与が禁忌となった。

年齢別では、低血糖症例、高血糖症例のそれぞれ75例中68例(90.7%)、14例中10例(71.4%)が65歳以上で占められていた。すなわち加齢も血糖値異常のリスク要因の一つであると考えられた。

血糖値異常の発現日は、低血糖症例、高血糖症例で明

らかに異なっており、低血糖症状は4日以内、高血糖症状は4日以降に発現した。米国で販売されているGFLX薬 Tequin[®]の添付文書¹⁾には、「市販後調査の結果、低血糖は初日に多く、投与3日以内、高血糖は投与後4~10日に発現する。」と記載されており、今回の調査結果はこれを支持するものであった。

GFLXの投与量別発現率では、血糖値異常を発現した89例中64例(71.9%)に常用量の400mg/日が投与され

Table 10. Serum concentration of gatifloxacin in patients

No	Adverse effect	Gender	Age	Primary disease	Complication	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)		Estimated Ccr
						Time after dosing (hr)	$\mu\text{g/mL}$	mL/min
1	Hypoglycemia	Female	80	UTI	Diabetic	1.5	5.42	39.4
2	Hypoglycemia	male	83	UTI	Acute renal dysfunction	4	4.21	30.6
3	Hypoglycemia	Female	81	Acute RTI	Cardiac disease	16	5.59	
4	Hypoglycemia	male	69	Infection	Hypertension	12	5.80	11.0

Dose: 200 mg \times 2

Table 11. Drug list of hypoglycemia in serious side effects in Japanese package inserts

Antimicrobials	Antiarrhythmics
gatifloxacin	disopyramide phosphate
levofloxacin	cibenzoline succinate
ciprofloxacin	Aminolevan
sparfloxacin	Indomethacin injection
ofloxacin	Antineoplastics
lomefloxacin	mitotane
enoxacin	
sulphamethoxazol/trimetoprim	

ていた。腎機能低下症例には減量の必要があったと思われる。

低血糖症状を発現した糖尿病患者の58例中57例(98.3%)に糖尿病治療薬が処方されていた。中でもSU系の経口血糖降下薬を服用していた患者が58例中49例(84.5%)であった。SUを投与量に応じて極量, 中等量, 少量に分類すると中等量以上が49例中41例(83.7%)を占めていた。SUの投与量から糖尿病の重症度を推定すると中等症以上の患者が大半を占めていたと思われる。一方, 高血糖症状を発現した糖尿病患者は, 11例中8例(72.3%)に糖尿病治療薬が処方され, その内訳は8例中6例(75.0%)がSUであった。

2003年7月現在, 添付文書の「重大な副作用」の項に「低血糖」が記載されている薬をTable 11に示した。ニューキノロン系薬以外では, 抗不整脈薬で低血糖が報告されている。GFLXにより低血糖を発現した非糖尿病患者の一部に抗不整脈薬であるdisopyramide phosphate, cibenzoline succinateが併用されていた。抗不整脈薬は, 単独でも重篤な低血糖の報告があり^{7,8)}, 両薬を併用した場合, 低血糖が増強される可能性も考えられる。血糖値異常をもたらす薬物相互作用については, 今後の検討を待ちたい。

基礎疾患・合併症としての腎機能異常, 肝機能異常, 心機能異常の有無についての検討では, 腎機能異常例の多いことが判明した。GFLX添付文書の腎機能別投与方法では, Ccrが90 mL/min以下を一括して腎機能障害として取り扱っているが, 一般に臨床の場では糸球体濾過率

(GFR)で75 mL/min以下を腎障害と判定していることより, 今回の解析にあたっては推定Ccrが75 mL/min以下を腎機能異常例とした。この腎機能分類に従い, また推定Ccrを算出できなかった症例を除くと低血糖症例は, 46例中44例(95.7%), 高血糖症例は7例中6例(85.7%)が腎機能障害者であった。なお, 解析対象の89例には透析患者は含まれていなかった。

須田ら⁹⁾は, lomefloxacin(LFLX)を投与した透析患者の低血糖について報告している。すなわち1995年までに報告された本邦のニューキノロン系薬による低血糖報告9例はすべて高齢者で, そのうち6例が透析患者であり, 腎機能低下による著しい血中濃度上昇が関わったと推論している。また松本ら¹⁰⁾は, ofloxacin(OFLX)で発現した低血糖性昏睡においてOFLX投与9時間後の血中濃度が1.81 $\mu\text{g/mL}$ と高値であったことを報告している。

腎機能は個人差が大きいものの一般に加齢とともに低下し, 70~80歳では30歳代に比べて糸球体濾過量が50%程度低下することが知られている¹¹⁾。腎排泄型であるGFLXは, 腎機能障害者¹²⁾や高齢者¹³⁾においては排泄が遅延し, 高い血中濃度が持続する。

今回, 血糖値異常が発現した症例の大半は腎機能が低下しており, また血糖値異常が発現した4例のGFLX服用1.5~16時間後の血中濃度は, 4.21~5.80 $\mu\text{g/mL}$ にあり, 健康成人200 mg単回投与時の最高血中濃度⁶⁾の1.71 $\mu\text{g/mL}$ を大きく上回っていた。

以上の結果から, 血糖値異常発現患者では, GFLXの濃度が上昇していた可能性があり, 腎機能異常による血中濃度上昇がリスク要因の一つであることが示唆された。

基礎疾患・合併症としての肝機能障害は低血糖症例で75例中10例(13.3%), 高血糖症例で14例中1例(7.1%)であり, 腎機能異常に比較してリスク要因となる可能性は低いと考えられた。しかし, 慢性活動性肝炎, 肝硬変患者では, 血糖値維持に必要な肝臓でのglucose産生が低下しており, 理論的に低血糖を発現しやすいことや, 低血糖からの回復機能が低下している可能性がある。したがって, 明確なリスク要因ではないが, 重篤な肝機能障害患者には, 低血糖の既往を確認するなど注意が必要であろう。

心機能異常は, 低血糖症例では75例中18例(24.0%),

高血糖症例では 14 例中 6 例 (42.9%) に認められた。しかも、心機能異常例のうち、それぞれ 18 例中 12 例 (66.7%)、6 例中 4 例 (66.7%) が同時に腎機能障害者であったことより、心機能異常は腎機能異常に比べリスク要因である可能性は低いと考えられた。

重篤な血糖値異常を発現した症例の解析より、低血糖症例、高血糖症例ともに「糖尿病」、「加齢」、「腎機能異常」が血糖値異常発現の主要なリスク要因であろうと推測された。

以上より GFLX 投与による血糖値異常発現を避けるためには、添付文書に記載されている次の事項を遵守することが重要である。

- ①糖尿病患者への投与は禁忌。
- ②腎機能障害患者には減量。

GFLX を処方するにあたっては、患者に糖尿病の治療歴あるいは合併の有無を確認し、糖尿病患者への投与は確実に避けるべきである。また腎機能障害患者には、Ccr に応じて投与量を減量することが添付文書³⁾に記載されている。腎機能に応じて投与量を調整することが GFLX の過度な血中濃度上昇を防ぎ、ひいては血糖値異常を防ぐうえにおいて重要である。特に高齢者においては加齢に伴い腎機能が低下していることが推測されるため、用量には配慮する必要がある。

2. 低血糖発症の機序

ニューキノロン系薬による低血糖は、国内外で多数報告されている^{9,10,14-17)}。一般に副作用としての低血糖の発現には 4 つの機序が考えられる。すなわち① insulin の分泌促進作用、② insulin 様作用、③ insulin 感受性増強作用、④肝臓における glycogen 分解あるいは糖新生抑制作用である。以下、ニューキノロン系薬に起因する低血糖に関する報告をもとに GFLX による低血糖発症の機序を考察する。

Maeda ら¹⁸⁾は、LFLX, enoxacin, sparfloxacin, tosfloxacin が 10 mM glucose 存在下で濃度依存的にラット摘出膵ランゲルハンス島の insulin 分泌を促進することを報告している。この insulin 分泌は、verapamil (Ca²⁺ channel blocker), diazoxide (K⁺-ATP channel opener) によって阻害されることから、これらニューキノロン系薬が K⁺-ATP channel をブロックすることにより細胞内への Ca²⁺ 流入を増加させ、insulin 分泌が促進されたものと推察している。

また、Gajjar ら¹⁹⁾は、食事および運動療法中の 2 型糖尿病患者に空腹時プラセボ、GFLX 400 mg/日および ciprofloxacin (CPFX) 500 mg/日を 10 日間経口投与し、初日と 10 日目の投与 6 時間後までの血糖値および insulin 量に及ぼす影響を検討した。その結果、統計学的有意差はないが、GFLX は、プラセボに比較して血糖値の AUC 幾何平均値をそれぞれ 27%、15% 低下、CPFX は、それぞれ 13%、11% 低下させ、insulin 量の AUC 幾何平均値を、

GFLX はそれぞれ 43%、6% 上昇、CPFX はそれぞれ 28%、53% 上昇させた。これらの事実より Gajjar らは、GFLX、CPFX の投与により、insulin の分泌量は増すが、その程度は軽く、かつ一過性であったと報告している。

建入ら²⁰⁾は、18 時間絶食した雄ラットに GFLX 100, 300, 1,000 mg/kg を経口投与し、30 分、1, 2, 4 時間後に尾静脈より採血して血中の glucose 量を測定した結果、300, 1,000 mg/kg では、投与 2 もしくは 4 時間後に血糖値が有意 ($p < 0.05$) に低下したと報告している。雄ラットに GFLX を 120, 240, 810 mg/kg 経口投与した時の C_{max} は、それぞれ 5.09, 7.79, 16.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ²¹⁾であり、血糖値が有意に低下した 300 mg 投与時のそれは 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であったと推測される。

Maeda ら¹⁸⁾は *in vitro* で LFLX 等のニューキノロン系薬が、Gajjar ら¹⁹⁾は臨床検討において GFLX により insulin 分泌量が増加することを報告している。また、GFLX により、低血糖のみならず高血糖も報告されていることから②の insulin 様作用、③の insulin 感受性増強作用、④の肝臓における glycogen 分解あるいは糖新生抑制作用の可能性は低いと考えられる。以上より、GFLX による血糖低下作用は、①の insulin 分泌促進作用によると推察される。

血糖値異常を発現した大半の患者の腎機能が低下していたこと、患者から得られた GFLX の血中濃度が上昇していたこと、また高用量でラットの血糖値が低下したことなどから、低血糖は GFLX の血中濃度が上昇することにより、膵 β 細胞から insulin 分泌が促進されて発症したと考えられる。

しかしながら、今回、低血糖を発現した糖尿病患者に血糖降下薬の SU が極量投与されているにもかかわらず血糖コントロール不良 (HbA_{1c} 8.0) 者が 1 例、中等量の投与例にも同様の不良者が 2 例含まれていた。一般に insulin 分泌を強力に刺激する SU を中等量以上服用しているにもかかわらず血糖コントロールが不良であるということは、本人の内因性インスリン分泌能が相当低下していることを示唆しており、このような症例では GFLX による insulin 分泌促進だけで低血糖の発現をすべて説明することはできない。低血糖の発症機序の解明には今後さらなる検討が必要であろう。

3. 高血糖発症の機序

ハムスターの培養株化膵 β 細胞 (HIT-T15 細胞) に GFLX を 1 週間暴露し、その後、glucose 刺激した時の培地中および細胞内 insulin 量に及ぼす影響を調べた試験において、細胞の形態学的変化は認められなかったが、12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で対照群に比較して有意に培地中および細胞内 insulin 量が低下することが報告されている²²⁾。

副作用としての高血糖は、そのほとんどが投与 4 日目以降に発症していることから、長期間にわたり高濃度の

GFLX に暴露されることにより、膵β細胞からの insulin 量が低下し高血糖が発症したと推察される。

4. 血糖値異常発生時の対処法

糖尿病患者およびその家族は、低血糖・高血糖の症状や対処法について教育を受けており、症状を伴う血糖値異常を経験しても迅速な対応が可能である。しかし、非糖尿病患者では、血糖値異常に関する知識が乏しく、重篤な低血糖・高血糖が発現した場合には糖尿病患者に比べ対応が遅れがちとなる。

糖尿病患者への本薬の使用禁忌を徹底するとともに、腎機能異常が疑われる患者および高齢者には、製薬会社が提供している「くすりのしおり」を用いて血糖値異常についての注意を促すことが望ましい。

血糖値異常の症状および発現時の対処法は、日本糖尿病学会編の糖尿病治療ガイド²³⁾に記載されている。特に危険性の高い「低血糖時の対応」の概略を抜粋する。

低血糖時の対応

経口摂取が可能な場合は、ブドウ糖(5~10g)またはブドウ糖を含む清涼飲料水(150~200mL)を飲ませる。ブドウ糖以外の糖類では効果発現は遅延する。約15分後、低血糖がなお持続するならば再度同一量を飲ませる。経口摂取が不可能な場合は砂糖を口唇と歯肉の間に塗りつけるのもよい。

医師が対応する場合は、まず直ちに血糖値を測定(簡易法)し、低血糖症であることを確かめ、50% グルコース注射液 20 mL 以上(20% グルコースならば 40 mL)を静脈内に投与する。その後、改めて血糖値を測定し意識の回復と血糖値の上昇を確認する。

Menzies ら¹⁷⁾は、GFLX により低血糖が発現した際に glucose を静注したが、低血糖からの回復が遅れた3症例を報告している。今回の対象の中にも glucose の静注にもかかわらず低血糖が1日程度持続した症例および glucose 静注により一旦は回復したものの、再度低血糖を来した症例が存在していた。低血糖を発現した患者の大半は腎機能障害を伴っており、GFLX の排泄が遅延している可能性が考えられる。低血糖が発現した場合には、低血糖が回復しても経時的に血糖値をモニタリングするなど、低血糖の遷延、再発に注意することが肝要である。

今回の GFLX による高血糖症例では経験されなかったが、一般に著明な高血糖を呈する患者では高血糖性高浸透圧性昏睡に注意する必要がある。これは急激な血糖上昇に伴って著しい脱水と血清浸透圧の著明な亢進を来し、最終的には昏睡に至る病態である。特異的な前駆症状に乏しく、倦怠感、頭痛、胃腸症状などで始まることがある。典型的な症状は麻痺、痙攣、振戦、意識低下などの中枢神経症状であり、脳卒中やてんかんと誤診される可能性がある。したがって、このような中枢神経症状が認められた場合には、直ちに血糖値を測定することが

望まれる。また高血糖性高浸透圧性昏睡を回避するためには、GFLX の糖尿病患者への禁忌を徹底させることが大切である。

GFLX による血糖値異常の発現機序に関しては、まだ完全には解明されておらず、今後に残された研究課題といえる。一方、今回の調査から臨床の場においては「糖尿病」、「腎機能異常」、「加齢」が血糖値異常発現のリスク要因と推察された。

これらのリスク要因を十分に理解し、添付文書に従って適切に GFLX を使用することが、血糖値異常の副作用を回避するうえで重要と考える。

謝辞

本薬の血糖値異常の解析にご協力いただき、貴重なデータを提供していただいた多数の先生方、患者の皆様には厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bristol-Myers Squibb: 「Tequin[®]」添付文書, 2002年6月改訂
- 2) 杏林製薬: 「ガチフロ[®]錠」緊急安全性情報, 2003年3月
- 3) 杏林製薬: 「ガチフロ[®]錠」添付文書, 2003年3月改訂
- 4) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31~41, 1976
- 5) 鈴木洋通: 慢性腎不全. 実践診断指針(日本医師会発行), S174~S177, 2002
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁: 新キノロン系抗菌薬 GFLX の臨床第 I 相試験, I. 単回経口投与. *日治療会誌* 47 (Suppl 2) 175~207, 1999
- 7) 中條光章: リスモダン(Disopyramide)低血糖発現症例の検討. *Progress in Medicine* 19: 181~183, 1999
- 8) 兼子 晋, 弘重壽一, 松井恒太郎: ジソピラミドにより低血糖発作をきたした2例. *日本救急医学会関東地方会雑誌* 21: 194~195, 2000
- 9) 須田道雄, 南 太郎, 青野秀史: ロメフロキサシン(LFLX)投与により著しい遷延性低血糖を来した透析患者の一例. *京都市立病院紀要* 20: 41~46, 2000
- 10) 松本光生, 佐藤信一郎: オフロキサシン(タリピッド)による低血糖昏睡の一例. *糖尿病* 44: 538, 2001
- 11) Willmore L J: The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 36: S14~S21, 1995
- 12) 河田幸道, 蟹本雄右, 高橋義人: 腎機能障害者における GFLX の体内動態の検討. *日治療会誌* 47 (Suppl 2) 238~239, 1999
- 13) 青木信樹, 柴 孝也: 新キノロン系抗菌薬 GFLX の高齢者における体内動態. *日治療会誌* 47 (Suppl 2) 230~237, 1999
- 14) 桜井 磐: キノロン薬の血糖値に及ぼす影響. *日治療会誌* 44: 798~803, 1996
- 15) 小林信行: 低血糖発作を合併した非糖尿病血液透析の3症例エノキサシン誘発低血糖症例を中心に. *透析会誌* 24: 951~956, 1991
- 16) Baker S E, Hangii M C: Possible GFLX-induced hypoglycemia. *Ann Pharmacother* 36: 1722~1726, 2002
- 17) Menzies D J, Dorsainvil P A, Cunha B A, et al: Severe and persistent hypoglycemia due to GFLX interaction

- with oral hypoglycemic agents. *Am J Med* 15: 113: 232 ~ 234, 2002
- 18) Maeda N, Tamagawa T, Niki I, et al: Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *British Journal of Pharmacology* 117: 372 ~ 376, 1996
- 19) Gajjar D A, Pharm B, et al: Effect of multiple-dose GFLX or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise. *Pharmacotherapy* 20: 76S ~ 86S, 2000
- 20) 建入徳栄, 中村幸司, 木下 修: Gatifloxacin の一般薬理作用。薬理と治療 26: 1827 ~ 1847, 1998
- 21) 日本薬剤師研修センター: 新薬承認情報集 ガチフロキサシン水和物 ガチフロ錠 100 mg 〕 p. 348 ,東京, 2003
- 22) 日本薬剤師研修センター: 新薬承認情報集 ガチフロキサシン水和物 ガチフロ錠 100 mg 〕 p. 216 ,東京, 2003
- 23) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病治療ガイド 2002 2003. p. 14, 文光堂, 東京, 2002

Analysis of patients with hypoglycemia and/or hyperglycemia induced by gatifloxacin Risk factors and patient profiles

Toshiyuki Tamayama¹⁾, Yasushi Tanaka²⁾ and Atsushi Saito³⁾

¹⁾Drug Information Department, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 2 5 Kanda Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

²⁾Department of Medicine, Metabolism and Endocrinology, Juntendo University School of Medicine

³⁾The Jikei University School of Medicine

GATIFLO[®] Tablets, containing gatifloxacin (GFLX), a synthetic fluoroquinolone antibacterial agent, were launched in Japan in June 2002.

For several months after GFLX were marketed, cases of hypoglycemia and/or hyperglycemia were reported as adverse drug reactions. Thus, Emergency Safety Information statement was issued in March 2003, stipulating the contraindication of GFLX in patients with diabetes mellitus.

Risk factors for inducing blood glucose change were estimated by analyzing data collected from 89 cases with severe blood glucose change reported by March 2003. The results were as follows:

1. Of 89 cases, hypoglycemia was noted in 75 (89%) and hyperglycemia in 14 (15.7%)
2. Patients with diabetes accounted for 58 (77.3%) of hypoglycemia and 11 (78.6%) of hyperglycemia.
3. Patients 65 years or older accounted for 68 cases (90.7%) of hypoglycemia and 10 (71.4%) of hyperglycemia.
4. Among 63 cases with records on renal function, dysfunction was found in 49 (89.1%) of 55 cases of hypoglycemia, and 7 (87.5%) out of 8 cases of hyperglycemia.

Based on the above findings, " diabetes mellitus, " aged person, " and " renal dysfunction " are estimated as major risk factors for blood glucose change induced by GFLX. To prevent adverse reactions related to blood glucose change, it is essential to recognize these risk factors and to administer GFLX appropriately based on statements in labeling on the package inserts.