

## 【症例報告】

## シプロフロキサシン併用によりフェニトインの血中濃度が低下した1症例

面田 恵<sup>1)</sup>・松田 翔平<sup>2)</sup>・山本 諭<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 独立行政法人 労働者健康福祉機構大阪労災病院薬剤部<sup>2)</sup> 独立行政法人 労働者健康福祉機構中国労災病院薬剤部

(平成 22 年 5 月 14 日受付・平成 22 年 9 月 29 日受理)

フェニトイン (PHT) 服用患者においてシプロフロキサシン (CPF) を併用したことによる相互作用と考えられる PHT の血中濃度低下を経験したので報告する。症例は 49 歳男性、けいれん重積発作に対して抗てんかん薬 PHT (250 mg/day) を服用中。血中濃度は 16.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で維持されていた。事故による緊急手術で脾上極の動脈に対して塞栓術施行。その後、感染症を発症し CPF が開始となった。経過は良好であったものの、10 日目に全身性痙攣が出現し、PHT の血中濃度を測定したところ 1.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。ただちに CPF を中止し痙攣コントロールを行った。CPF 中止により PHT 血中濃度は、5.75, 8.18, 10.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と上昇した。同検体の非結合型 PHT 濃度はいずれも 10% 前後であった。また、尿中の pH は 6 から 6.5 と若干上昇していた。

今回われわれが経験した症例と同様の事例が海外で報告されており CPF 併用により PHT 血中濃度の低下が起こった可能性は高い。臨床において CPF 併用の際には PHT 血中濃度をモニタリングし至適な濃度を得ることが必要である。

**Key words:** phenytoin, ciprofloxacin, side effect

キノロン系薬剤は細菌性および非定型病原体に有効であり、きわめて有用な抗菌薬である。一方、相互作用に関しては非ステロイド系消炎鎮痛薬との併用による痙攣誘発等の報告<sup>1,2)</sup>がある。今回、フェニトイン (PHT) 服用患者におけるシプロフロキサシン (CPF) の併用による相互作用と考えられる PHT の血中濃度低下を経験したので報告する。

**I. 症 例**

患者は 49 歳男性、体重 62 kg。転落事故による左胸部打撲で救急外来受診。緊急手術となり脾上極の動脈に対して塞栓術施行。既往歴は Wegener 肉芽腫症、けいれん重積。服用薬はネオーラル<sup>®</sup>、プレドニン<sup>®</sup>、ワンアルファ<sup>®</sup>、バクタ<sup>®</sup>、タケプロン<sup>®</sup>、リピトール<sup>®</sup>、ボナロン<sup>®</sup>、ボルタレン<sup>®</sup>、プロプレス<sup>®</sup>、アレビアチン<sup>®</sup>を服用していたがアレビアチン<sup>®</sup>を除くすべての薬剤は入院時中止となった。

術後しばらくして吸引痰より *Pseudomonas aeruginosa* が検出され、さらに、開放性膿、皮下より methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) が検出されたため CPF : 300 mg  $\times$  2/day, VCM : 1 g  $\times$  2/day の点滴が開始となった。CPF, VCM 投与により感染症状は改善傾向にあった。しかし、10 日目に全身性痙攣が出現し PHT 血中濃度を測定したところ、CPF 併用前の PHT はアレビアチン<sup>®</sup>散 10% 250 mg 分 3 毎食後でコント

ロールされ、血中濃度は 16.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で維持されていたにもかかわらず 1.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に低下していた (VCM 血中濃度測定に用いた検体を使用した PHT 再測定値 1.52, 1.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。原因を検索したところ海外で CPF と PHT の併用による同様の事例が報告<sup>3-7)</sup>されており、ただちに CPF を中止した。一方、VCM の投与は 1 g  $\times$  2/day で継続した。痙攣のコントロールはアレビアチン<sup>®</sup>注 250 mg  $\times$  2/day を 3 日間静脈内投与し、次に、アレビアチン散<sup>®</sup>10% 300 mg 分 3 毎食後に変更してコントロールを行った。また PHT は非線形性の薬物であることから頻回に血中濃度を測定し、モニタリングを行った。経過は良好で感染症状も陰性化し、PHT 血中濃度も CPF 中止により、5.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、8.18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と上昇した。その後、痙攣発作も認められず入院時中止となっていた治療薬も再開され退院された。退院前アレビアチン<sup>®</sup>散 10% は、入院前と同じ 250 mg 分 3 毎食後に変更され、退院後も PHT 血中濃度のモニタリングを継続的に行っている (Fig. 1)。

**II. 考 察**

この症例における患者は既往歴にけいれん重積があり、以前よりアレビアチン<sup>®</sup>散 10% を 250 mg 分 3 毎食後で服用していた。怠薬もなく定期的に血中濃度も確認され、血中濃度は平成 20 年 2 月 18.3、8 月 18.7、平成 21

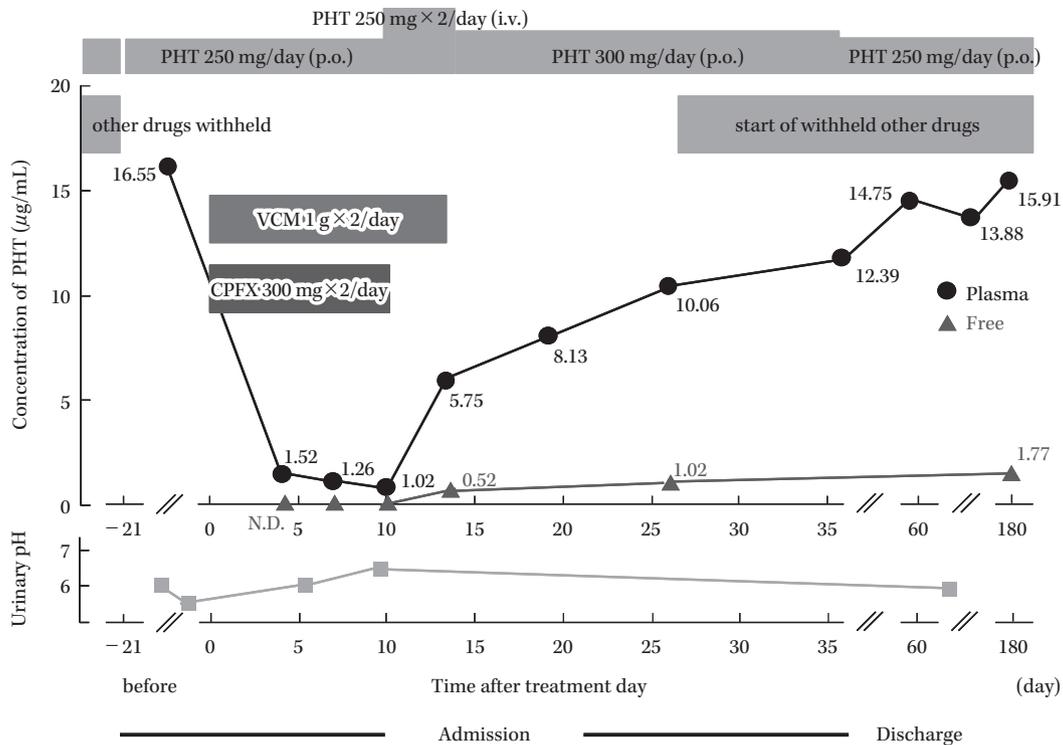


Fig. 1. Changes in plasma PHT (●), free (▲) vs. Urinary pH changes levels (■) before during, and after CPFX treatment in an epileptic subject receiving PHT. CPFX was administered by 30-min infusion at 300 mg each twice a day. Other drugs: Ciclosporin, Prednisolone, Alfacalcidol, Sulfamethoxazole/Trimethoprim, Lansoprazole, Atorvastatin, Alendronate, Diclofenac, Candesartan cilexetil.

年1月16.5 μg/mLで維持され、痙攣発作の出現も認められていなかった。しかし、今回PHTの内服は継続されていたにもかかわらず痙攣発作が出現し、PHT血中濃度は1.02 μg/mLに低下していた。この時の併用薬剤はCPFX、VCM、および1,500 mL/dayの補液で、これら併用薬の相互作用を検索したところCPFX併用による同様の事例が海外で報告されていた。一方、入院後使用した注射薬と入院時中止となった服用薬についても検索したところ、PHT服用患者において、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)併用によるPHTの肝代謝抑制によりPHT血中濃度が上昇するとの報告<sup>8)</sup>がされていた。この症例において定常状態に達していると考えられる300 mg/day (p.o.)におけるPHT濃度と、250 mg/day (p.o.)での維持濃度を比較した場合、PHT濃度に相違があり、PHTは非線形性の薬物であることから、300 mg/dayで12.4 μg/mL付近に到達しているのであれば、250 mg/day投与では有効域を下回っているはずである。また、退院前、250 mg/day (p.o.)に減量したにもかかわらず、PHT濃度が上昇している。これらの原因は、十分に定常状態に到達していなかった、または、CPFXとの相互作用を仮定すると、その影響が関与している可能性はある。また、PHT減量後の血中濃度上昇は、中止となっていたSTが再開され併用することにより

PHTの肝代謝抑制が惹起された可能性が考えられる。このことから、PHTの血中濃度が低下した原因はバクタ<sup>®</sup>を中止したことが要因となった可能性はある。しかし、入院前のST併用前後におけるPHT濃度を比較したところ併用により約14%程度上昇してはいるものの、併用を中止することでPHT濃度を約6%にまで低下させることは考えにくい。この他の併用薬剤に関してはPHT血中濃度に影響を及ぼす報告はわれわれが調べた範囲ではみあたらない。また、患者の肝機能、腎機能は問題なく、体重等にも大きな変動はなかった。これらのことから、今回PHT濃度が低下した要因の一つとして、CPFX中止により血中濃度が上昇したこと、また同様の事例が多く報告されていることから、今回経験した症例をもとにPHTとCPFXに着目し相互作用メカニズムを検証した。

PHTは主として薬物代謝酵素CYP2C9および一部CYP2C19で代謝される。フェニル基の一つが水酸化され、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH)が生成された後、大部分はグルクロン酸抱合され、投与後6日間における排泄率は、尿中に総HPPHとして96.9~99.0%、PHTとして0.4~0.7%、糞中に総HPPHとしてtrace~1.2%、PHTとして0.5%である。一方、CPFXは大部分が未変化体のまま尿中へ約40~50%、糞便中に約40%排泄される。また、代謝に関与する分子種はCYP

1A2である。

消化管での吸収過程における相互作用は、今回われわれが経験した症例と、これまでの報告によるといずれの薬剤も経口投与時、静脈内投与時に関係なくPHTの血中濃度の低下が起こっており、消化管での吸収・代謝過程にCPFAXが影響することは否定的である。

PHTの代謝過程における相互作用に関しては、CPFAXの代謝に関与する分子種はCYP1A2であり、PHTの薬物代謝酵素とは相違する。また、CPFAXの薬物代謝過程における相互作用は代謝酵素の阻害である。

また、血漿タンパク結合の阻害による影響を検証するため、非結合型PHT濃度を測定したところCPFAX併用時には測定限界以下で検証にはいたらなかったものの、併用直後からはいずれのポイントにおいても血中濃度の10%前後であり、さらに、CPFAXのタンパク結合率は20~40%程度と低く、血漿タンパク結合の阻害だけでは非結合型PHT濃度の高低に影響を与えらることも考えられない。

排泄過程において、PHTは主に尿細管から単純拡散で再吸収されるため、腎尿細管からの再吸収過程に影響すると考えられる尿中pHの変動を調べたところ、CPFAX併用時若干上昇している可能性はあるものの十分な検証にはいたらず、これまでCPFAXによる尿中pHの変動に関する報告はない。しかしPHTの腎尿細管からの再吸収阻害に関する動物実験における検討ではCPFAXの併用によりCmaxが約35.7%に、AUCが約37%に低下し、また、PHTの尿中濃度が2.2倍以上に増加したとの報告<sup>9)</sup>がある。今回、尿中のCPFAX併用時と非併用時のPHT代謝物量の測定比較はできなかったが、PHT代謝物のほとんどが尿中から排泄されることから、今後PHT尿中排泄量を検討することで何らかの解明にいたる可能性はある。さらにPHTは尿細管から単純拡散で再吸収されるものの、尿細管からの再吸収過程において特異的なトランスポーターが存在し、それをCPFAXが阻害する可能性も残されており、今後、基礎的研究と詳細な症例検討が必要である。

また、臨床においてニューキノロン系薬剤は、その有

用性から使用頻度も高くなっており、CPFAX以外のニューキノロン系薬剤の使用に関しても相互作用を惹起する可能性があり、併用の際にはPHT血中濃度をモニタリングし至適な濃度を得ることが必要であると考えられる。

謝 辞

独立行政法人労働者健康福祉機構中国労災病院在職中に、ご支援、ご指導をいただきました脳神経内科 寺澤英夫先生、片岡敏先生に心より深謝いたします。また、本論文執筆にあたりご指導くださいました独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院薬剤部長 前田頼伸先生に心より深謝いたします。

文 献

- 1) Hori S, Shimada J, Saito A, Matsuda M, Miyahara T: Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor binding in the presence of antiinflammatory drugs. *Rev Infect Dis* 1989; 11(suppl 5): S1397
- 2) 澤田康文, 伊賀立二: 薬の神経・精神に対する副作用, 南山堂, 東京, 1996; 29-66
- 3) Pollak P T, Slayter K L: Hazards of doubling phenytoin dose in the face of an unrecognized interaction with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 61-4
- 4) Brouwers P J, de Boer L E, Guchelaar H J: Ciprofloxacin-phenytoin interaction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 498
- 5) Mcleod R, Trinkle R: Comment-unexpectedly low phenytoin concentration in a patient receiving ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1110-1
- 6) Langlois C: Risk of seizures from concomitant use of ciprofloxacin and phenytoin in patients with epilepsy. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* 1998; 8: 2-3
- 7) Springuel P: Risk of seizures from concomitant use of ciprofloxacin and phenytoin in patients with epilepsy. *Can Med Assoc J* 1998; 158: 104-5, 108-9
- 8) Hansen J M, Kampmann J P, Siersbaek-Nielsen K, Lumholtz I B, Arrøe M, Abildgaard U, et al: The effect of different sulfonamides on phenytoin metabolism in man. *Acta Med Scand Suppl* 1979; 624: 106-10
- 9) Al-Humayyd M S: Ciprofloxacin decreases plasma phenytoin concentrations in the rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1997; 22: 35-9

## A case of decreased plasma phenytoin concentration following combined therapy with ciprofloxacin

Kei Omoda<sup>1)</sup>, Shohei Matsuda<sup>2)</sup> and Satoshi Yamamoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Japan Labour Health and Welfare Organization Osaka Rosai Hospital, 1179-3 Nagasone, Kita-ku, Sakai, Osaka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Japan Labour Health and Welfare Organization Chugoku Rosai Hospital

We report a case of decreased plasma phenytoin(PHT) concentration in PHT administration attributed to interaction from combined ciprofloxacin(CPFX) use.

A 49-year-old man administered the antiepileptic drug PHT (250 mg/day) for status epilepticus at 16.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  recently underwent artery embolization of the upper pole of the spleen during surgery, followed by an infection treated with CPFX. Despite steady progress, he had generalized convulsions on 10 day when the plasma PHT concentration was 1.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . We immediately discontinued CPFX and attempted to control convulsions. After discontinuation of CPFX, the plasma PHT concentration increased from 5.75 and 8.18  $\mu\text{g}/\text{mL}$  to 10.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The free PHT concentration was about 10% in all samples. Urinary pH increased slightly from 6 to 6.5.

Based on similar cases reported abroad, our subject very likely experienced decreased plasma PHT concentration due to combined CPFX use. This suggests the importance of monitoring plasma PHT and obtaining the optimal concentration during concomitant CPFX use in clinical settings.