

ニューキノロン系抗菌剤による痙攣の発症：  
症例報告と痙攣発症の実験的研究

竹尾 剛・渋谷 統寿・本村 政勝・金沢 一

国立療養所川棚病院神経内科\*

穴戸 春美

国立療養所川棚病院呼吸器科

(昭和 63 年 9 月 30 日受付)

ニューキノロン系抗菌剤と消炎鎮痛剤の併用により痙攣と高 CK 血症を来した症例を経験した。症例は 64 歳女性。膀胱炎のためエノキサシン (ENX) 300 mg/日とフェンブフェン (FBF) 1,200 mg/日を 4 日間服用中に突然意識消失し、痙攣を来した。強直性痙攣と不穏状態が間歇的に 3 回繰り返り起こったが、約 4 時間後には意識清明となった。入院時の心電図、頭部 CT スキャンは正常範囲であった。入院後著明な高 CK 血症 (第 5 病日に最高 17,712 IU/l と最高値) を認めたが第 13 病日には正常化した。CK アイソザイムはすべて MM 型であったが、針電極筋電図、筋生検に異常はなかった。

次に、マウスを用いてニューキノロン系抗菌剤による痙攣の発症に関する基礎実験を行なった。その結果 ENX のみならず、シプロフロキサシンも FBF との併用により痙攣を発症することがわかったが、オフロキサシンと FBF の併用では痙攣は発症しなかった。痙攣の予防に抗菌剤と FBF の投与前にあらかじめバルプロ酸ナトリウム、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、プロスタグランディン E<sub>2</sub>、ジアゼパム、およびフェノバルビタールを投与したがいずれも痙攣の発症を抑えることはできなかった。ENX と FBF の併用による痙攣は現在まで 7 例が報告され、その主因は ENX であろうと推定されているが、その機序は不詳である。

**Key words :** ニューキノロン剤, 痙攣, 高 CK 血症

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中樞神経系の副作用として頭痛、めまい、ふらつきなどの報告があるが<sup>1)</sup>、最近、消炎鎮痛剤との併用による痙攣の出現<sup>2)</sup>が注目されている。著者らは、エノキサシン (ENX) とフェンブフェン (FBF) の併用中に痙攣と高 CK 血症を呈した一例を経験したので報告する。

またニューキノロン系抗菌剤による痙攣発症についてマウスを用いて行なった実験成績について述べる。

### I. 症 例

患者：64 歳 女性

主 訴：痙攣，意識消失

家族歴：高血圧，脳卒中，糖尿病

既往歴：肺結核，胆石

現病歴：昭和 61 年 12 月 1 日より膀胱炎の為、ENX 300 mg/日、さらに 12 月 3 日より FBF 1,200 mg/日の投与を受けていたが、12 月 6 日午前 9 時 30 分頃、会話

中に突然意識が消失し痙攣が出現したため、当科へ緊急入院した。

入院時現症および臨床経過：一般内科的には身長 165 cm、体重 53 kg、血圧 116/70 mmHg、脈拍 102/分整、体温 35.2°C、呼吸整で他に特記すべき所見はなかった。

入院後も数十秒間持続する全身性強直性痙攣が 3 回繰り返された。痙攣の間歇期は激しい体動と叫び声を呈し不穏状態であった。意識レベルは 3-3-9 度方式で痙攣 300、不穏時 100 であった。瞳孔は直径 4 mm 大で<sup>3)</sup>散大していたが左右同大。対光反射は陽性。深部反射軽度亢進し、Babinski 徴候は疑陽性であった。入院後 4 時間で、意識は清明となり、その後に痙攣の再発はなかった。

検査所見：入院時の一般検査 (Table 1) では白血球数と軽度の LDH 上昇以外は著変なかった。動脈血

\* 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1

Table 1. Laboratory data on admission

RBC	385×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	TP	8.1g/dl
Hb	12.6g/dl	T.Bil	0.3mg/dl
Ht	37.8%	GOT	21K.U
WBC	16,600/mm <sup>3</sup>	GPT	7K.U
Baso	0%	LDH	480W.A
Eos	1%	ALP	7.0K.A
Stabs	4%	Amylase	277IU/l
Segs	31%	CK	57IU/l
Mono	5%	Na	143mEq/l
Lymph	59%	K	4.3mEq/l
Plts	32.9×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl	102mEq/l
		Ca	10.3mg/dl
CRP	(-)	BUN	16.2mg/dl
RA	(-)	Creatinine	1.13mg/dl
ASLO	×320	Blood sugar	167mg/dl

Table 2. Laboratory data

Blood gas analysis			
hospital day	1st	3rd	
PH	7.088	7.431	
PCO <sub>2</sub>	40.2	40.3	mmHg
PO <sub>2</sub>	74.2	83.1	mmHg
HCO <sub>3</sub>	11.8	25.8	mmol/l
BE	-18.0	+2.2	mmol/l
75g GTT (4th day)	forearm ischemic exercise test		
before	99mg/dl	before	10mg/dl
30min	154	5min	51
60min	210	8min	38
90min	131		
120min	68	Pyruvate	
180min	82	before	0.9mg/dl
		5min	1.1
		8min	1.2

分析 (Table 2) は、入院時は著明な代謝性アシドーシスを示したが第3病日には正常化した。75g GTT (第4病日) は境界型で、阻血下前腕運動試験 (第5病日) による乳酸値は、負荷前の約5倍に上昇し正常反応であった。心電図、頭部 CT スキャンに異常はなかった。

CK は Fig. 1 に示すごとく、第3病日に 5,253 IU/l と高値を示し、第5病日には 17,712 IU/l まで上昇した。その後、CK は次第に減少して、第13病日には正常化した。他の筋原性酵素 (LDH, GOT, アルドラーゼ, HBD) も同様の経過で推移した。CK アイソザイムは 100% MM 型であり、LDH アイソザイムは LDH-

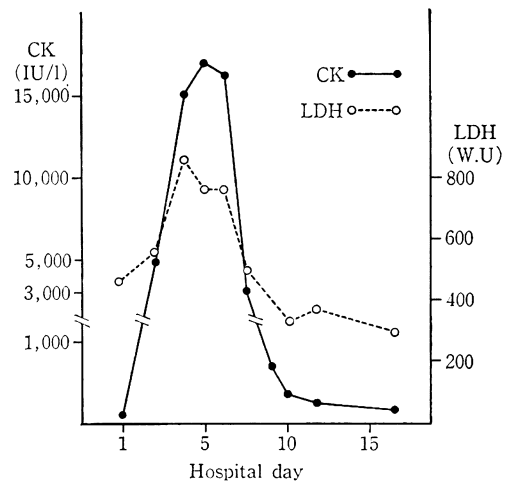


Fig. 1. Changes in CK and LDH values of the patient after admission

5 が 48.5% と CK, LDH のいずれもが骨格筋由来と考えられた。針電極筋電図 (第4病日) は異常なく、大腿四頭筋より行なった生検筋 (第5病日) の組織化学所見に異常はなかった。

## II. 痙攣の発症実験

### 1. 方法および対象

① ddy 系雄性マウス (5~10 週齢, 20~30g) を対象とし、ENX, オフロキサシン (OFLX), および、シプロフロキサシン (CPFX) のニューキノロン剤と FBF を単独および併用して投与した。マウスは投与前 24 時間は絶食にした。薬剤は 0.5% カルボキシメチルセルローズ溶液に溶解し、マウス用胃ゾンデを用いて経口投与

Table 3. Incidence of convulsion in mice following oral administration of ENX and FBF

ENX (mg/kg)	FBF (mg/kg)			
	0	50	100	200
0	0/6			0/6
50		4/7	1/4	5/5
100		0/5	3/5	3/3
200	0/5	2/7	3/3	7/7

convulsion/total

した。各マウスに対し死亡直後あるいは観察終了時に採血、筋生検を行ない、血中 CK 値を始めとする各種の筋原性酵素値の測定と筋標本の作成を行なった。

② ENX と FBF (各 200 mg/kg) の投与前に抗痙攣剤であるジアゼパム、フェノバルビタール (PB)、バルプロ酸ナトリウム (VA)、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸 (GABOB)、およびプロスタグランディン E<sub>2</sub> (PG-E<sub>2</sub>) を腹腔内投与 (LD<sub>50</sub> の 1/10 量) し、痙攣の抑制効果を観察した。

③ ENX と FBF (各 200 mg/kg) の投与により痙攣が発症したのちジアゼパム (LD<sub>50</sub> の 1/10 量) を腹腔内に投与し、痙攣の抑制効果を観察した。

## 2. 結果

### ① ENX と FBF の経口投与成績

ENX や FBF を単独に 200 mg/kg 投与しても痙攣は発症しなかった。両者の併用投与では ENX と FBF の各々 50 mg/kg で 7 匹中 4 匹 (57%) に痙攣が発症した (Table 3)。これはヒト臨床投与量の約 5 倍にあたる量であるが、さらに投与量を増し、各々 200 mg/kg の併用を行なうと 13~123 分 (44.1±40 分) で全例に痙攣が発症し、痙攣発症後は平均 9.3 分、遅くとも 28 分以内に全例死亡した。痙攣は初め間代性痙攣が間欠的に出現し、次第に四肢の運動が激しくなり疾走痙攣を呈し、つ

いで強直性痙攣に移行し死亡した。

### ② OFLX, CPFX と FBF の経口投与実験 (Table 4)

OFLX と FBF を各々 200 mg/kg で併用投与しても痙攣の発症はなかった。CPFX と FBF の併用では CPFX 100 mg/kg, FBF 200 mg/kg で 5 匹中 1 匹 (20%) に痙攣がみられ、各々 200 mg/kg の併用では 8 匹中 3 匹 (38%) に痙攣が発症した。

### ③ 血清酵素値、および筋生検所見

血中 CK 値を始めとする各種の筋原性酵素の値を測定したが痙攣の有無や薬剤間で CK 値に有意差は認めなかった。筋病理組織検査は HE 染色と Gomori-Trichrome 染色で行なったが、何ら異常を認めなかった。

### ④ 抗痙攣剤の痙攣抑制効果 (Table 5)

ENX と FBF の併用投与前にジアゼパムを投与した群ではジアゼパム未投与群に比べて痙攣発症から死亡に至る時間 (Table 5) が著明に延長したが、最終的には全例が痙攣を発症し死亡した。また、すでに生じた痙攣に対して行なったジアゼパムの腹腔内投与によっては痙攣を消失させることはできなかった。PB, VA, GABOB および PG-E<sub>2</sub> は痙攣の予防、死亡時間の延長に対しまったく無効であった。

Table 4. Number of convulsive mice induced by OFLX, CPFX, and FBF

FBF (mg/kg)	Newquinolones (mg/kg)		CPFX	
	100	200	100	200
100	0/6		0/5	0/5
200		0/7	1/5	3/8

convulsion/total

Table 5. Effects of anticonvulsants on convulsion induced in mice by ENX (200mg/kg) and FBF (200mg/kg)

	AC (-)	AC (+)*				
		DZP	FB	VA	GABOB	PG-E2
Number of mice	7	6	6	5	5	5
Time to convulsion (min)	44.1±39.6	85.5±52.0	41.3±14.0	21.8±8.79	17.8±3.87	25.6±16.3
Time to death after convulsion (min)	9.3±8.6 #	102.6±52.0 ##	44.3±17.0	6.8±2.71	5.6±0.80	6.8±1.17

AC: Anticonvulsant DZP: diazepam FB: phenobarbiturate VA: valproic acid  
\*: does=LD50×1/10 #: P<0.05 ##: P<0.01

Table 6. Case reports on convulsion in relation to ENX and FBF

Case no.	Age/Sex	Basic disease	Dose/Duration	Character and course of side effects
1	31/M	Chronic prostatitis	E: 200mg/2 times F: 200mg/2 times	Grand mal seizure (2~3min)
2	28/M	Acute URTI	E: 600mg/3 days F: 600mg/3 days	Clonic convulsion (2min) ~delirium (20min)
3	68/F	URTI	E: 600mg/3 days F: 600mg/3 days	Tic~unconsciousness Convulsion~recover (after 3 hours)
4	24/F	URTI	E: 400mg/4 days F: 1,200mg/4 days	Clonic convulsion (3 times, every 5 min)
5	38/F	URTI	E: 200mg/1 times F: 400mg/1 times	Clonic convulsion (5 min) ~Vertigo
6	38/F	Cystic kidney	E: 600mg/7 days F: 1,200mg/7 days	Convulsion (3 times, every 30 min)
7	29/F	Post operation of ovary	E: 600mg/4 days F: 600mg/4 days	Clonic convulsion (2 times, per 1 hour)

E: enoxacin, (ENX), F: fenbufen (FBF)

URTI: upper respiratory tract infection

### III. 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤はナリジクス酸 (NA) を出発点とする抗菌剤である。ピペミド酸 (PPA), ピロミド酸に続きノルフロキサシン, ENX, OFLX といったニューキノロン剤の登場によりグラム陰性桿菌に加えグラム陽性球菌にまで抗菌スペクトラムが広がり、適応症も拡大してきている。ニューキノロン剤は、従来の本系統の薬剤に比べ、消化器症状やアレルギー症状などの副作用は減少しているが、めまい、ふらつき、眠気、頭痛などの神経症状は減少しておらず今後の課題とされている。

ENX は FBF との併用でこれまでに 7 例に痙攣の発症が報告<sup>2)</sup>され (Table 6), 併用を避ける様に厚生省よ

り報告が出されている。これら 7 例は、原疾患、年齢とも様々で、投与開始から痙攣発症までの時間も数時間から数日までと幅がある。いずれにも投薬中止により痙攣は消失し再発はないが、1 例は本症例と同様に痙攣消失後に不穏状態が出現している (Table 6)。この 7 例のうち 3 例で臨床データを得たが、血清酵素の動きは不詳であった。

ENX, FBF のいずれが痙攣発症の主役であるかは不詳であるが、(1) ピリドンカルボン酸系抗菌剤は中枢神経系の副作用が知られており、NA<sup>3,4)</sup>や PPA<sup>5)</sup>などの本系統の薬剤は単独で痙攣を発症すること、(2) SIMPSON および BRODIE<sup>6)</sup>が痙攣発作の既往がある 18 歳の男性に 1 回 400 mg の ENX を 3 回 (計 1,200 mg) 投与

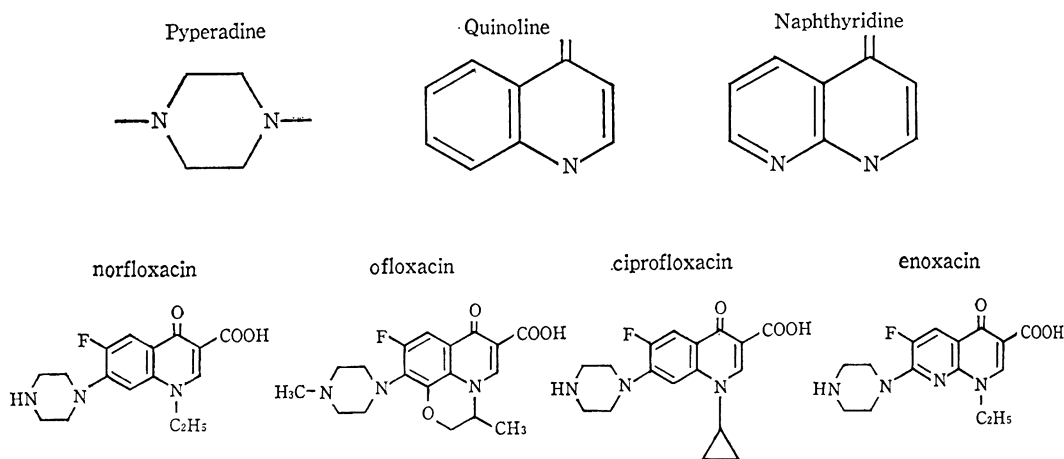


Fig. 2. Chemical structure of newquinolones

し、全身性のでんかん様痙攣を来した症例を報告していることなどから、ENX が痙攣発症の主役であろうと推察される。ニューキノロン系抗菌剤は Fig. 2 に示す様に、いずれもキノリン環あるいはナフチリジン環を基本構造とし、抗菌力増強のため6位にフッ素を、7位にピペラジン環を有するという極めて類似した化学構造を持っている。このため薬剤特性も大体は類似しているが、非ステロイド系消炎剤とニューキノロン系抗菌剤の併用では、ENX と FBF の併用以外には臨床的には、痙攣の発症は報告されていない。

痙攣発症には薬物の脳内移行が必要であるが、ENX の脳内への移行は一般に OFLX の約 1/3 とされており、なぜ OFLX では痙攣が発症しないのかは疑問である。FBF が、ENX の脳内への移行を促進する、あるいは、FBF により脳内の痙攣に対する閾値が下がるといったような相互作用が推察される。

痙攣は中枢神経系の抑制神経伝達物質である GABA との関係において考えられているが、我々の実験では脳内 GABA の誘導体の上昇を来すとされる VA、および、GABA の誘導体で、脳血液関門を比較的容易に通過するとされる GABOB はいずれも、痙攣発症を抑えることはできなかった。VA や GABOB は脳内の GABA 濃度を上昇させるが、ENX が GABA 受容体に対する GABA の結合を阻害すると推定した場合は当然これらの薬剤は無効である。ジアゼパムおよび PB 投与によって痙攣発症より死亡までの時間の延長が認められたことは、ベンゾジアゼピン受容体やバルビツール酸誘導体作用部位が GABA 受容体と Cl<sup>-</sup> イオンフォアを介して機能的に、また分子上の結合を有し、薬理作用発現に重要な関係を持っていることが示唆される。これらの抗菌剤

投与によっても最終的には全例が死亡しており ENX の作用時間とジアゼパム、PB の作用時間の関連についての検討が必要であろう。

高 CK 血症は、そのピークに達する時間が遅延していたので、当初は不顕性のミオパチーの存在を疑い、阻血下前腕運動試験、筋生検などを行なったが何の所見も得られなかった。一般的にはてんかんなどの全身痙攣後には、血中 CK 値が痙攣後 24~48 時間で 300~1,200 IU/l になるとされているが、稀には4日後にピークに達する例や、血中 CK レベルが 10,000 IU/l を越える例も報告されている<sup>7,9)</sup>。本症例の高 CK 血症が痙攣による筋強縮の結果生じたのか、あるいは、ENX、FBF が直接的に筋細胞膜を障害したためであるのかは不詳である。

ENX を始め、ピリドンカルボン酸系抗菌剤は、今後ますます使用頻度が増えると考えられるが、感染症の治療に際しては消炎鎮痛剤が併用される症例も多いと思われるので痙攣発現の機序の究明は重要である。

本論文の要旨は、第 97 回日本神経学会九州地方会、第 35 回日本化学療法学会総会、および第 5 回神経内科治療研究会において発表した。

#### 文 献

- 1) 重野秀明, 斉藤 厚: 躍進した経口合成抗菌剤—いわゆるニューキノロン—ニューキノロンと感染症, 副作用. 診断と治療, 74: 1397, 1986
- 2) 医薬品副作用情報 (No. 81), 日本医事新報 3263: 101, 1986
- 3) MOHAMMAD A, ISLAM. & THEKKEYIL SREEDHARAN: Convulsions, hyperglycemia, and glycosuria from overdose of nalidixic acid.

- JAMA, Vol. 192 No. 12 : 158, 1965
- 4) FRASER A G, HARROWER A D B : Convulsions and hyperglycemia associated with nalidixic acid. *Br. Med. J.*, 10 December : 1518, 1977
- 5) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 他 : Pipemidic acid に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 23 : 2798, 1975
- 6) SIMPSON K J, BRODIE M J : Convulsions related to enoxacin. *Lancet* 2, 161, 1985
- 7) GLOTZNER F L, PLANNER M, GAAB M : Creatine kinase in serum after grandmal seizures. *Eur. Neurol.*, 18 : 399, 1979
- 8) WYLLIE E, LUEDERS H, PIPPENGER C, et al. : Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Arch. Neurol.*, Vol. 142 : 123, 1985

## A NEW DNA GYRASE INHIBITOR INDUCES CONVULSIONS : A CASE REPORT AND ANIMAL EXPERIMENTS

GOU TAKEO<sup>1)</sup>, NORITOSHI SHIBUYA<sup>1)</sup>, MASAKATSU MOTOMURA<sup>1)</sup>,  
HAJIME KANAZAWA<sup>1)</sup> and HARUMI SHISHIDO<sup>2)</sup>

Department of Neurology<sup>1)</sup>, Department of Respiratory Diseases<sup>2)</sup>,  
National Kawatana Hospital, 2005-1 Shimokumi-go, Kawatana-cho,  
Higashi-sonogi-gun, Nagasaki-ken, Japan

A 64-year-old woman taking a 5-day course of 300 mg/day of enoxacin (ENX) and fenbufen (FBF) for acute cystitis had a generalized convulsion and loss of consciousness. There was no past history suggestive of epileptic seizure. During the first 2 hours after admission, she had three episodes of concurrent generalized tonic seizure and irritability. Four hours after admission, she regained consciousness, at which time the neurological findings were normal except for hyperreflexia. No abnormality was found in brain CT scan, EEG and ECG. Laboratory findings revealed mild leucocytosis and an abnormal increase in CK. The CK level rose to 17,712 IU/L on the 4th hospital day and normalized on the 13th hospital day. The CK isozyme showed 100% MM fraction. Needle EMG and muscle biopsy showed no abnormalities.

We carried out an animal experiment to examine convulsion in relation to new quinolone antimicrobial agents and FBF. We found that convulsions were induced in mice not only by ENX but also by ciprofloxacin when administered together with FBF.

On the other hand, ofloxacin together with FBF did not induce convulsions. Anti-convulsive agents such as valproic acid, GABOB, PG-E<sub>2</sub>, phenobarbiturate and diazepam failed to prevent these convulsions.

We suggest that ENX may cause convulsions by affecting the GABA receptor · Cl<sup>-</sup> ionophore complex.