

Fluoroquinolone 薬のヒト髄液中移行の検討

第3報 Levofloxacin (DR-3355) について

大井 好忠・後藤 俊弘・川原 和也

川原 元司・川畠 尚志・永山 一浩

鹿児島大学医学部泌尿器科*

(平成3年12月2日受付・平成4年1月13日受理)

Levofloxacin (LVFX, DR-3355) 群10例, ofloxacin (OFLX) 群12例について, ヒト髄液中移行を検討した。両薬剤200 mgを1回経口投与後3時間目に患者の同意が得られ, 中枢神経系疾患がなく, 泌尿器科的手術または生検を腰椎麻酔下に施行した患者から髄液と血液を採取した。測定にはHPLC法とbioassay法を用いた。LVFX 200 mg投与後の髄液中濃度は0.16~0.51 µg/ml(平均0.355±0.053 µg/ml), 対血清比は0.08~0.24(平均0.156±0.016)であった。OFLXの髄液中濃度は0.10~0.53 µg/ml(平均0.374±0.046 µg/ml), 対血清比は0.02~0.39(平均0.167±0.030)であった。これらの成績を norfloxacin, enoxacin (ENX), ciprofloxacin と比較検討した。しかし, これら5剤間の髄液中濃度の差を統計学的に検定できないことが判明したので, 髄液・血清濃度比を用いて検討した。その結果, LVFX と OFLX は ENX に比べて有意水準を 5% とすると有意 ($0.01 < P \leq 0.05$) に髄液中への移行が大きいことが示された。

Key words: levofloxacin (LVFX), ニューキノロン薬, ヒト髄液中移行

Nalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), cinoxacin (CINX) でも中枢神経症状が発現することが知られていた¹⁾。Norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と側鎖にFを有するニューキノロン薬が開発されてきたが, 新薬シンポジウムの集計では NFLX 0.9%, ENX 1.2%, OFLX 0.6%, CPFX 0.4%に中枢神経症状の発現が認められている²⁾。眩暈, 頭痛, ふらつき, 不眠, 眠気, 頭重感を主とする中枢神経症状の発現は投与3日以内に80%近くに達しており, 投与量にも比例して増加する傾向がある³⁾。また ENX をはじめニューキノロン薬と非ステロイド消炎鎮痛薬とりわけフェンブフェンとの併用において痙攣の誘発がみられることが開発時の動物実験でも実証されている。

ヒト, 動物において生理的状態ではペニシリン (PC), セフェム (CEP) 薬は髄液また脳組織中移行は不良であるが, 髄膜炎^{4~6)}, 脳の病的状態下⁷⁾では移行が認められている。しかし, アミノ配糖体薬の移行は不良である⁸⁾。血液・脳関門 (BBB), 血液・髄液関門は古くから知られている⁹⁾。また, 脳・中枢神経の伝達物質は解明され, 興奮と抑

制の機序も明らかである¹⁰⁾。ニューキノロン薬が抑制性神経伝達物質 (GABA) の受容体 (GABA_A受容体) に結合して, GABA結合が阻害されるGABA拮抗が痙攣誘発の原因と考えられ, しかも, ニューキノロン薬のGABA_A受容体相互作用は高濃度でのみ認められる¹⁰⁾。したがって, ニューキノロン薬が脳・中枢神経に移行することの証明の一手段として, ヒト髄液中移行を脳・中枢神経系疾患を有しない泌尿器科患者で腰椎麻酔を必要とする手術例について検討してきた^{3,11)}。

今回 levofloxacin (LVFX, DR-3355) と OFLX の髄液中移行を検討したので報告する。

I. 対象と方法

鹿児島大学泌尿器科ならびに関連病院に入院中の患者22名を対象とした。いずれも泌尿器科疾患のために腰椎麻酔下に生検または手術を必要とした症例である。患者の同意を得て, OFLX または LVFX 200 mg を経口投与3時間後に, 高比重腰麻時に捨て去る髄液を約1.5 ml採取し検体とした。LVFX投与群は10名(男性8例, 女性2例), 平均年齢は53.1±7.1歳, 体重平均は54.1±3.5 kgであった。OFLX投与群は

* 鹿児島市桜が丘8-35-1

12名（男性10例、女性2例）、平均年齢は70.9±3.7歳、体重平均は56.7±2.9kgであり、OFLX投与群が高齢であった。髄液採取後、ただちに肘静脈から採血した。遠沈し血清を分離し、ただちに髄液とともに-20°Cで保存した。

LVFXはラセミ体であるOFLXの一方の光学活性l体であるので、SRLにおいてHPLC法でLVFXとOFLXのl体、d体を分別定量測定を依頼した。検体が十分得られた髄液および血清はEscherichia coli Kp株を検定菌としてagar microwell法で測定した。要した試料量は500μlであり、測定限界は0.01μg/mlであった。

II. 成績

LVFX 200mg投与後3時間の血清中ならびに髄液中濃度と髄液・血清濃度比をTable 1に示した。血清中濃度は1.64μg/mlから2.98μg/mlに分布し、平均血清中濃度は2.310±0.165μg/mlであった。髄液中濃度は血清中濃度より低値で0.16~0.51μg/ml（平均0.355±0.039μg/ml）であり、髄液・血清濃度比は0.08~0.24（平均0.156±0.016）であった。一方OFLXの血清中濃度は1.21~4.71μg/ml（平均2.603±0.287μg/ml）、髄液中濃度は0.10~0.53μg/ml（平均0.374±0.046μg/ml）であり、髄液・血清濃度比は0.02~0.39（平均0.167±0.030）であった（Table 2）。OFLXのl体とd体の血清中濃度は平均1.007±0.077μg/ml、1.004±0.077μg/ml、髄液中濃度はそれぞれ平均0.212±0.026μg/ml、0.201±0.027μg/mlであり、髄液・血清濃度比は0.081で

あった。したがって、OFLX投与後のl体の血清中濃度は平均値で38.7%，髄液中濃度は平均で56.7%であり、OFLX中のl体が髄液中移行がよいことが示された。

LVFXおよびOFLXの髄液中移行をFig. 1に示した。2例はOFLXの髄液中移行が低値であった。

これらの成績をNFLX、ENX、CPFXと比較するとTable 3のよう、Bartlettの検定^{3,11)}ではNFLX、ENX、CPFXが分散において異なり、OFLXとLVFXのみが等分散であった。この点から髄液中濃度の実測値では、5剤間の髄液中移行の差を統計学的に検定できないことが判明した。

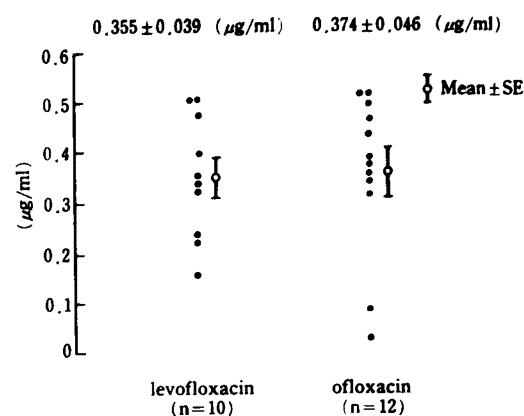


Fig. 1. Penetration of levofloxacin and ofloxacin into human spinal fluid.

Table 1. Serum and spinal fluid levels of levofloxacin (3 hours after 200 mg dose)

No.	Cases			Concentration (μg/ml)		CSF/Serum
	Sex	Age	B. W. (kg)	Serum	CSF	
1	F	19	41	2.84	0.23	0.08
2	M	32	56	1.88	0.35	0.19
3	M	58	52	1.82	0.24	0.13
4	M	70	52	2.94	0.51	0.17
5	M	53	53	1.64	0.40	0.24
6	M	73	74	1.88	0.33	0.18
7	F	77	42	2.98	0.48	0.16
8	M	82	42	2.77	0.51	0.18
9	M	35	63	2.07	0.16	0.08
10	M	32	66	2.28	0.34	0.15
Mean		53.1	54.1	2.310	0.355	0.156
SE		7.1	3.5	0.165	0.039	0.016

Table 2. Serum and spinal fluid levels of ofloxacin (3 hours after 200 mg dose)

No.	Cases			Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				CSF/Serum Rate		
	Sex	Age	B. W. (kg)	Serum	(I)	(d)	CSF	(I)	(d)	
1	M	63	53	1.21	(0.662)	(0.640)	0.37	(0.186)	(0.173)	0.31
2	M	76	50	3.55	(1.354)	(1.360)	0.10	(0.062)	(0.043)	0.03
3	F	75	56	2.93	(1.128)	(1.098)	0.53	(0.319)	(0.282)	0.18
4	F	79	56	2.17	(0.899)	(0.911)	0.04	(0.031)	(0.013)	0.02
5	M	77	64	2.49	(1.047)	(1.050)	0.45	(0.282)	(0.280)	0.18
6	M	75	58	2.33	(0.922)	(0.925)	0.40	(0.260)	(0.249)	0.17
7	M	75	52	4.71	(1.504)	(1.475)	0.48	(0.274)	(0.288)	0.10
8	M	65	76	2.29	(0.925)	(0.952)	0.33	(0.169)	(0.156)	0.14
9	M	81	41	3.45	(1.142)	(1.159)	0.53	(0.273)	(0.259)	0.15
10	M	68	—*	1.83	(0.796)	(0.784)	0.39	(0.192)	(0.187)	0.21
11	M	82	50	2.97	(1.114)	(1.110)	0.36	(0.204)	(0.202)	0.12
12	M	35	68	1.31	(0.595)	(0.579)	0.51	(0.295)	(0.283)	0.39
Mean		70.9	56.7	2.603	1.007	1.004	0.374	0.212	0.201	0.167
SE		3.7	2.9	0.287	0.077	0.077	0.046	0.026	0.027	0.030

*Unknown

Table 3. Fluoroquinolones 200 mg dose of each

	CSF levels ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	norfloxacin	enoxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	levofloxacin
N	11	12	17	12	10
Mean	0.05	0.109	0.059	0.374	0.355
MS	0.014	0.439	0.133	2.490	1.483
SD	0.0183	0.0663	0.0364	0.1578	0.1218
SE	0.0036	0.0191	0.0088	0.0456	0.0385

Table 4. Fluoroquinolones 200 mg dose of each

	CSF/Serum Rate				
	norfloxacin	enoxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	levofloxacin
N	11	12	17	12	10
Mean	0.070	0.089	0.067	0.167	0.163
MS	0.077	0.370	0.137	1.088	0.329
SD	0.0278	0.0608	0.0370	0.1043	0.0573
SE	0.0084	0.0178	0.0090	0.0301	0.0181

これらの5剤の髄液・血清中濃度比を用いて検定すると、Table 4 のようにNFLX, CPFXを除くと Bartlett の検定で等分散となり、一元配置分散分析が可能であったのでDuncan の多重比較検定を行った^{3,11)}。その結果、有意水準を5%とするとLVFXと

OFLX は ENX に比し有意に髄液中への移行が大きいことが示された ($0.01 < p \leq 0.05$) (Table 5)。

III. 考 察

教室の川原³⁾がすでにOFLXについて単回投与と3日連続投与後の髄液中移行ならびに単回投与後の

Table 5. Permeation of fluoroquinolones into spinal fluid after 200 mg single dose

Drugs	Cases	CSF	Serum	CSF/Serum Rate	Duncan's test
Levofloxacin	10	0.355±0.039	2.310±0.165	0.156±0.016	
Ofloxacin	12	0.374±0.046	2.603±0.287	0.167±0.030	**
Norfloxacin	11	0.050±0.004	0.788±0.068	0.070±0.008	
Enoxacin	12	0.109±0.019	1.382±0.128	0.089±0.018	
Ciprofloxacin	17	0.056±0.009	0.816±0.045	0.067±0.009	

CSF: cerebrospinal fluid

**0.01< p≤0.05

髄液中の薬動力学的検討を行っているので、LVFX が OFLX の 1 体であることから単回投与のみで、OFLX との比較を行い、前回までに検討した NFLX, ENX, CPFX とも比較検討した。その結果、統計学的には LVFX と OFLX の髄液中移行は ENX に比し有意 ($0.01 < p \leq 0.05$) に優れていることが判明した。また LVFX と OFLX の髄液中移行はほぼ同じことが示された。OFLX 1 回 200 mg 投与後の血清中濃度半減期が 3.9 時間であり、髄液中濃度は血清中濃度に比し緩やかに上昇をつづけ約 6 時間でピークに到達している³⁾。したがって LVFX の髄液中移行も単回投与では同様の推移を示すものと推定された。OFLX の髄液中濃度は単回投与よりも連続投与の場合有意 ($p < 0.01$) に上昇し、対血清比も同様である³⁾ので、LVFX も同様に考えた方がよいと思われる。今回までに教室で測定した成績では OFLX の髄液中移行は fleroxacin (FLRX) よりも低いが、CPFX, ENX, sparfloxacin (SPFX), NFLX よりも高いと考えられる。したがって LVFX も OFLX と同様と理解してよいと思われる。

ニューキノロン薬の副作用として中枢神経症状の発現は重要である。新薬シンポジウムでの発表後に原著として報告された Chemotherapy 誌特集号から川原が集計した中枢神経症状の発現頻度は ENX 0.7%, OFLX 0.6%, NFLX 0.5%, CPFX 0.4% である³⁾。これらの副作用は投薬 3 日以内に 79.8% 発現している。OFLX では眩暈、不眠、頭痛、ふらつき、頭重感、眠気、振戦、口渴などの順にみられている。投与量の増加と副作用の発現率は平行する。

国外でも中枢神経系の副作用の発現はニューキノロン薬で 0.9~1.8% に認められ、頭痛 1.8%, ふらつき 1.2% の発現率という¹²⁾。OFLX の中枢神経症状の発現は京都市における 1985 年の第 14 回国際化学療法学会において Workshop でまとめられた成績は 0.9% である。しかし、市販後の OFLX の中枢神経系副作用として幻覚 20 例、心因反応 12 例、視力障害 7 例、

味覚障害 5 例、嗅覚障害 4 例が認められている¹²⁾。この成績は市販後の OFLX 投与例 150 万件の調査結果であるので、発現率としては低いけれども、本邦でも注意すべきであり、OFLX の 1 体である LVFX についても十分な注意が必要であろう。

ニューキノロン薬が中枢神経症状を発現することは宿命的とされ、その発現機序も次第に明確にされている^{10,13)}。ニューキノロン薬の GABA_A 受容体相互作用は高濃度で認められている¹⁰⁾ので、髄液中移行は脳組織内移行の一つの指標であることから³⁾重要となる。動物では被膜下白内障も認められており¹²⁾、精神症状の発現¹²⁾とともに、ニューキノロン薬の中枢神経症状については注意深い観察が必要であると思われる。

文 献

- 1) 熊澤淨一: Cinoxacin の副作用、各種感染症 906 例の検討。Chemotherapy 28 (S-4): 368~375, 1980
- 2) 大井好忠: 経口抗菌剤の評価と問題点—特にニューキノロンについて、慢性複雑性尿路感染症。Progress in Medicine 7 (S): 2206~2211, 1987
- 3) 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38: 461~476, 1990
- 4) 小林 裕、春田恒和、阪田保隆: 脳膜炎、化学療法の領域 1: 806~812, 1985
- 5) 春日 修、谷 佳都、芝田和夫、石井信男、奥野哲、佐久間由光、前澤 功、岩崎 仁、山口東太郎: ラット肺炎球菌性脳膜炎モデルにおける aspoxicillin の治療効果および髄液移行。Chemotherapy 34: 422~425, 1988
- 6) Bakken J S, Brunn J N, Gaustad P, Tasker T C: Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. Antimicrob Agents Chemother 30: 481~484, 1986
- 7) 伊東始英、船木 昇、北村佳久、正印克夫、永谷等、山本信二郎: 抗生物質の髄液および脳組織内移行、Cefoperazone について。脳神経外科 12: 681~686, 1984
- 8) Briedis D J, Robson M G: Cerebrospinal penetration of amikacin. Antimicrob Agents Chemother 13: 1024~1043, 1978

- 9) 高垣玄吉郎, 永津俊治: 神経伝達物質, アミノ酸とアミン。講談社, 東京, 1990
- 10) 上田 泰編: 中枢神経系への影響。キノロン薬 (野崎正勝) p.336~343, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 11) 川原和也, 川原元司, 後藤俊弘, 大井好忠: Sparfloxacin のヒト髄液中移行について, 他のニューキノロン 5 例との比較において。Chemotherapy 39 (S-4) : 149~157, 1991
- 12) Andriole V T ed: The quinolones: history and overview, Safety overview: toxicity, adverse effects and drug interactions. The quinolones (Norris S, Maudell G L) 1-15, (Stahlmann R, Lode H) 201~224. Academic Press, New York, 19
- 13) 上田 泰他編: 非ステロイド性抗炎症薬の影響, キノロン薬 (山本研一, 吉村弘二), p.350~358, ライフサイエンス社, 東京, 1991

PENETRATION OF FLUOROQUINOLONES INTO HUMAN SPINAL FLUID

3 RD REPORT, LEVOFLOXACIN (DR-3355)

Yoshitada Ohi, Toshihiro Goto, Kazuya Kawahara,
Motoshi Kawahara, Takashi Kawabata
and Kazuhiro Nagayama

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,
8-35-1, Sakura-ga-oka, Kagoshima 890, Japan

Penetration of levofloxacin (LVFX) and ofloxacin (OFLX) into the human spinal fluid was examined. 200 mg of each drug was given to urological patients who required endourological surgery. Spinal fluid and serum were collected 3 hours after oral administration of the drugs. Samples were measured by HPLC and bioassay. Spinal fluid levels of LVFX were 0.16~0.51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean $0.355 \pm 0.053 \mu\text{g}/\text{ml}$) and the ratios of spinal fluid levels to serum levels were 0.08~0.24 (mean 0.156 ± 0.016), while those values for OFLX were 0.10~0.53 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean $0.374 \pm 0.046 \mu\text{g}/\text{ml}$) and 0.02~0.39 (mean 0.167 ± 0.03) respectively. These results were compared with those for norfloxacin, enoxacin (ENX) and ciprofloxacin. From a statistical point of view spinal fluid levels were not indicated for evaluation. In order to evaluate spinal fluid penetration the ratios of spinal fluid levels to serum levels were used for statistical analysis. LVFX and OFLX were proved to penetrate into the human spinal fluid better than ENX ($0.01 < P \leq 0.05$).