

ニューキノロン剤の中枢神経系副作用とヒト髄液内移行の検討

稲土 博右・増田愛一郎・在原 和夫

岡田 敬司・河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室*

(平成4年12月9日受付・平成5年3月16日受理)

ニューキノロン剤は、その強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルにより、幅広く臨床使用されている。一方、中枢神経系副作用が他系統の薬剤に比べ多く見られ、問題となっている。その原因解明の一端として、髄液内移行につき検討した。腰椎麻酔を要した泌尿器科入院患者で中枢神経系の疾患のない146名を対象とし、ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), fleroxacin (FLRX), tosufloxacin (TFLX), temafloxacin (TMFX) を単回・経口投与した後、髄液と血清を採取し、その濃度を経時的に測定し、髄液内移行性・残存性を比較した。髄液内へ移行しやすい順に各薬剤を並べると、SPFX・FLRX>OFLX・TMFX>TFLX の順となった。髄液内残存性を示したのは、FLRX・TMFX であった。

Key words: ニューキノロン剤, 髄液内移行, 髄液内残存, 中枢神経系副作用

現在広く臨床使用されているペニシリン系やセフェム系などの経口β-ラクタム抗生物質は、殺菌性は優れているものの、臓器移行性が悪い面もある。また、β-ラクタマーゼ産生を主とする耐性菌の増加によって、無効となる場合が少なくない。一方マクロライド系、ならびにテトラサイクリン系抗生物質は、マイコプラズマやクラミジア、レジオネラなど特殊な微生物に対する抗菌力が注目されているものの抗菌スペクトルは狭い¹⁾。これに反し、ニューキノロン剤は、強い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、薬剤の母核となるピリドンカルボン酸の6位にフッ素を、7位にピペラジニル基あるいはその置換基を導入している。疎水性のフッ素と親水性のピペラジニル基をあわせ持つことで中間的な分配係数を有することになり、腸管からの吸収も良くなり、生体内代謝も受けにくく組織移行も良いという特性をもっている²⁾。また、その抗菌活性はDNA合成に関与するトポイソメラーゼの一種であるDNAジャイレースの活性を阻害することによるとされており、特にDNAジャイレース subunit A を標的として、その活性を阻害することで細菌のDNA複製を中止させ、殺菌力を発揮すると考えられている。また、耐性獲得も subunit A の耐性変異に由来しており、染色体外遺伝子によるβ-ラクタム剤より低いといわれ、尿路感染症をはじめ、各種感染症に対し常用されている³⁾。

しかし、この系統の薬剤には、β-ラクタム系薬剤に比べ、中枢神経系への副作用が多く問題となってきた

る⁴⁻⁷⁾。

今回我々は、ニューキノロン剤の中枢神経系副作用発現の原因追求の一つの手段として、髄液内への薬剤移行量、移行率、残存等につき数種の薬剤で検討し、臨床上的中枢神経系副作用発現率との関係を検討してみた。

I. 対象と方法

1988年9月から1991年4月までの期間に、東海大学病院泌尿器科入院患者のうち脳・脊髄疾患を有さず、腰椎麻酔を要した146名(男性120名、女性26名)に対し、患者の同意を得たのち ofloxacin (OFLX) 200 mg, sparfloxacin (SPFX) 200 mg, fleroxacin (FLRX) 200 mg, tosufloxacin (TFLX) 150 mg, temafloxacin (TMFX) 150 mg を薬剤群別に腰椎麻酔開始2時間~24時間前に単回内服させ、腰椎麻酔時に髄液0.5 ml, 血液5 ml を採取し、OFLX・SPFX は Bioassay 法を、FLRX・TFLX・TMFX では HPLC 法を用い、それぞれの薬剤濃度を測定した。なお、群分けおよび投与時間は封筒法により行った。

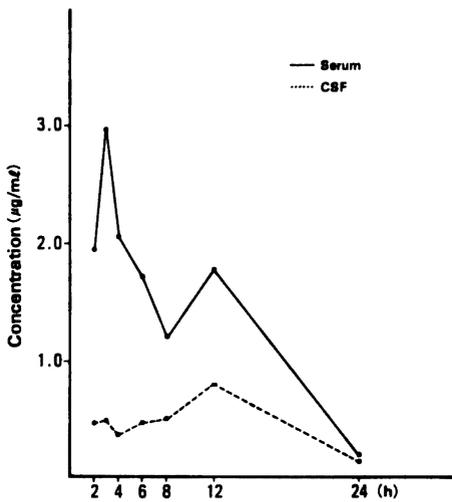
II. 結果

検討当初、内服薬の吸収と、我々が日常診療で経験するニューキノロン剤の中枢神経系副作用の多くが内服後3~4時間に認められていることより内服後4時間における血液と髄液を採取し比較した。さらに、経時的な濃度変化を知るために、その前後の時間における検討を行ったものである。また、髄液を採取する際

* 神奈川県伊勢原市望星台

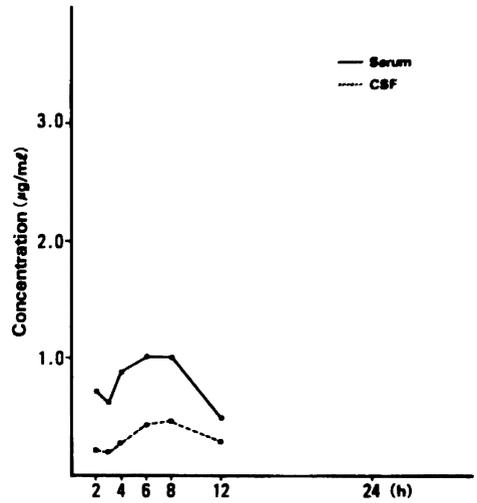
Table 1. Cases examined

	Ofloxacin	Sparfloxacin	Fleroxacin	Tosufloxacin	Temafloxacin
Cases (♂/♀)	40 (36/4)	41 (33/8)	20 (15/5)	20 (19/1)	25 (17/8)
Age (y)	56.73±19.46	63.44±16.47	58.35±20.41	61.10±18.70	60.68±18.09
Height (cm)	161.21± 6.74	160.88±10.13	159.02± 8.68	161.52± 9.11	157.84± 9.02
Body weight (kg)	57.86± 8.33	57.30±13.63	54.34± 8.96	54.18± 8.04	55.71±11.83



Time	2	3	4	6	8	12	24
Serum µg/ml ±SD	1.96 ±0.82	2.98 ±0.82	2.05 ±0.83	1.72 ±0.12	1.20 ±0.07	1.76 ±0.09	<0.19
CSF µg/ml ±SD	0.46 ±0.09	0.46 ±0.17	0.36 ±0.12	0.46 ±0.12	0.49 ±0.07	0.80 ±0.09	0.14 ±0.01
CSF/ Serum	0.235	0.156	0.175	0.270	0.41	0.45	—
n	1	2	23	4	4	3	3

Fig. 1. Serum and CSF levels in humans after single-dose ofloxacin (200 mg).
CSF: cerebrospinal fluid



Time	2	3	4	6	8	12	24
Serum µg/ml ±SD	0.71 ±0.02	0.82 ±0.03	0.87 ±0.43	1.01 ±0.18	1.03 ±0.32	0.48 ±0.12	—
CSF µg/ml ±SD	0.21 ±0.02	0.19 ±0.01	0.25 ±0.08	0.42 ±0.05	0.44 ±0.10	0.28 ±0.11	—
CSF/ Serum	0.29	0.306	0.284	0.421	0.424	0.575	—
n	2	2	24	4	4	5	—

Fig. 2. Serum and CSF levels in humans after single-dose sparfloxacin (200 mg).
CSF: cerebrospinal fluid

に、手技上の問題だが血液の混入が見られた例および採取時間に10分以上の誤差が見られた例は除外している。これらのことから、各薬剤・各時間の例数に差が見られているが、各薬剤群間で年齢、身長、体重に有意差は認められなかった (Table 1)。

Ofloxacin は、内服3時間後に血中濃度が2.98 µg/mlの最高値に達し以後漸減して行き、髄液中濃度は、内服12時間後に0.80 µg/mlの最高値となり24時間後には測定限界に達した (Fig. 1)。

Sparfloxacin は、内服4~8時間後まで血中濃度が1.0 µg/ml前後を示した。一方、髄液内濃度は、内服8時間後に0.436 µg/mlの最高値に達し内服12時間後には0.279 µg/mlと約半量に減少した (Fig. 2)。

Fleroxacin は、内服2時間後に血中濃度が3.50 µg/mlの最高値に達し以後漸減して行くが、髄液内濃度は、内服4時間後に0.7 µg/mlとなり以後減少は認められなかった (Fig. 3)。

Tosufloxacin は、内服3時間後に血中濃度は最高

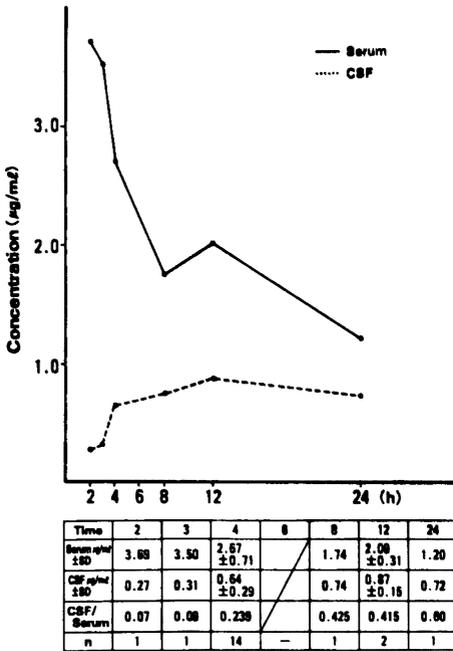


Fig. 3. Serum and CSF levels in humans after single-dose feroxacin (200 mg).
CSF: cerebrospinal fluid

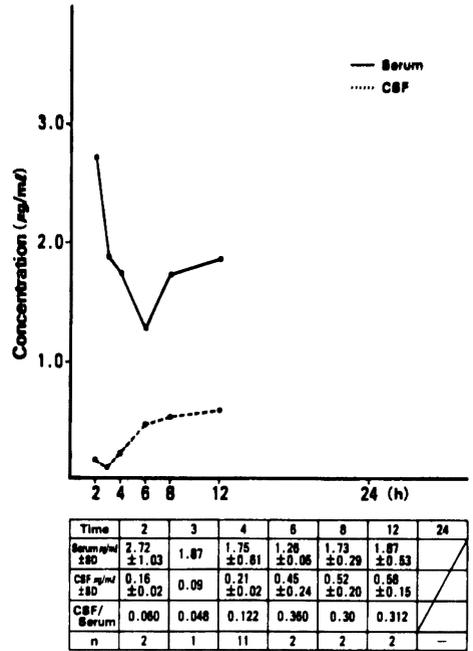


Fig. 5. Serum and CSF levels in humans after single-dose temafloxacin (150 mg).
CSF: cerebrospinal fluid

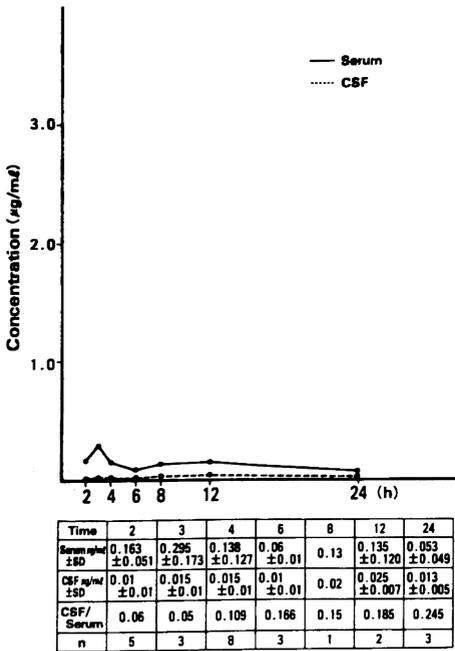


Fig. 4. Serum and CSF levels in humans after single-dose tosofloxacin (150 mg).
CSF: cerebrospinal fluid

値の0.38 $\mu\text{g/ml}$ に達した後漸減して行くが、髄液内濃度は常に低く0.01~0.03 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内であった (Fig. 4)。

Temafloxacin は、内服3時間後に血中濃度が最高値の2.72 $\mu\text{g/ml}$ に達するが、内服12時間後まで比較的高い濃度を示した。髄液内濃度は内服12時間後まで徐々に増加して行った (Fig. 5)。

内服4時間後の血中・髄中濃度比をscheffe検定を用い各薬剤間で比較したところ、SPFXとOFLX・TFLXの間に、FLRXとTMFXの間に、TMFXとTFLXの間に有意差が認められた。(P<0.05)

III. 考 察

ニューキノロン剤の中枢神経系への副作用は発現率が高く問題視されており^{3-5,9)}、その機構の解明に小動物を用い、ニューキノロン剤と非ステロイド系抗炎症薬であるfenbufen投与による痙攣発現の実験系を用い、様々な仮説がたてられている。Wijnands⁹⁾、二木ら¹⁰⁾は、ニューキノロン剤が血漿中のテオフィリン濃度を上昇させるためにニューキノロン剤とfenbufenの併用で痙攣が発生するのではないかという仮説をたてたが、痙攣を生じるlomefloxacinでは逆に血漿中のテオフィリン濃度が低下するとの報告により

否定的である¹¹⁾。また辻ら¹²⁾は脳内 GABA 受容体との関連を述べているが、原ら¹³⁾はこの痙攣がジアゼパムでの抑制効果が一過性で持続が短いことより、GABA 系のみで説明できないと否定的である。村上ら^{14,15)}はニューキノロン剤のピリドンカルボン酸の 1 位がエチル基の enoxacin, norfloxacin, lomefloxacin で痙攣が発現し、1, 8 位がオキサジン環で結ばれた ofloxacin で痙攣が発現が非常に少なく、1 位がシクロプロピル基の ciprofloxacin, ジフルオロフェニル基の tosufloxacin では痙攣が発現しなかったことよりピリドンカルボン酸の 1 位に分子量の大きな置換基がついた場合に中枢興奮作用の発現が少ないとしている。また、電気生理学的研究では、ニューキノロン剤と非ステロイド系抗炎症薬の併用で脊髄から脳幹下部までは抑制が、それより上位の中枢では興奮が起こることが認められている¹³⁾。一方、実験的にニューキノロン剤を脳室内に微量注入した場合、他の投与方法で見られる場合よりはるかに激しい痙攣をしめしており、痙攣発生の主役はニューキノロン剤自体であるとも考えられている⁴⁾。このように、ニューキノロン剤の中枢神経系への副作用の発現には十分解明されていない部分があると思われる^{4,15,19)}、髄液中への移行性・残存性も重要な要因の一つとして考えられている。我々同様に、中枢神経系への副作用の発現と髄液内移行に関する検討が種々の薬剤で行われており、川原らは、norfloxacin (NFLX)・enoxacin (ENX)・ciprofloxacin (CPF)・OFLX・FLRX・SPFX を用い、大井らは、levofloxacin (LVFX) を用い髄液中移行の良いニューキノロン剤ほど、中枢神経系に対する副作

用が発現する頻度が高まるという相関性を得ている¹⁶⁻¹⁸⁾。

今回我々は、OFLX・SPFX・FLRX・TFLX・TMFX の 5 薬剤について、単回内服後の髄液内移行と髄液内濃度の経時変化について検討してみた。

まず、髄液内に移行しやすい順に各薬剤をならべると SPFX・FLRX>OFLX・TMFX>TFLX となった。

次に、各薬剤の髄液内濃度の経時変化を見ると、OFLX は、血中濃度と比較的よく似た変化を示し髄液内からの排泄も良い印象を得た。SPFX は、血中濃度から見ると半減期は長く、これは本薬剤の特徴であるが、髄液内における半減期は比較的短いと思われた。FLRX は、血中濃度が減少しているにもかかわらず、内服 4 時間後から 24 時間後までほぼ同程度の髄液内濃度を示し、髄液内残存性を疑わせた。TFLX は、髄液内濃度が常に低く、髄液移行の少ない薬剤と言える。TMFX は、髄液内濃度が徐々に増加し、24 時間までの値は測定できていないが、傾向として FLRX と同様の印象を受け、髄液内残存性が疑われた。

まとめると、他薬剤に比べ FLRX と TMFX は、髄液内残存性を持つ薬剤であると考えられた。これは、川原ら¹⁷⁾の報告と同様の結果であるが、彼らも述べているようにその濃度が無限に上昇するわけではないと考えられる。

各薬剤の髄液内移行と中枢神経系副作用発現率 (Table 2) とを比較してみると、FLRX で他薬剤に比し高い副作用発現傾向を示し、髄液移行率が高く、また髄液内残存傾向の認められる薬剤で中枢神経系副

Table 2. CNS symptoms after treatment with new quinolones

	Ofloxacin 13,850	Sparfloxacin 2,754	Fleroxacin 1,182	Tosufloxacin 4,244	Temafloxacin 2,458
CSF max (μg/ml)	0.80	0.44	0.87	0.025	0.58
Vertigo	29 (0.21)	5 (0.18)	9 (0.8)	5 (0.12)	10 (0.41)
Sleeplessness	28 (0.2)	1 (0.04)	7 (0.6)	3 (0.07)	—
Sleepiness	2 (0.01)	1 (0.04)	—	1 (0.02)	3 (0.12)
Headache	13 (0.09)	5 (0.18)	3 (0.3)	8 (0.19)	—
Tremor	3 (0.02)	1 (0.04)	—	1 (0.02)	—
Others	5 (0.04)	1 (0.04)	2 (0.2)	—	—
Total	80 (0.58)	17 (0.61)	21 (1.8)	18 (0.42)	13 (0.53)

CNS: central nervous system

CSF: Cerebrospinal fluid

(%)

作用の出現する率が高くなると考えられた。さらに、中樞神経系副作用のうち、特に“めまい”について検討すると、その傾向が強く現れている。しかし、髄液移行と脳組織内移行は同じとは言えず、また中樞神経系副作用の出現には宿主側の域値の高低による個体差も大きく関与しているものと考えられ⁴⁾、今後の検討を要すると思われる。

以上より、ニューキノロン剤の中樞神経系副作用の発現は、実験的にも臨床的にも明らか^{6,7)}であり、ニューキノロン剤を日常診療に用いる場合その薬剤の血中動態はもちろんのこと、髄液中動態も考え、投与間隔・投与量を慎重に考慮し不必要な投与をさけ、必要最小限に投与していく必要があると考えられる。

なお、本論文の要旨は、第3回ニューキノロンシンポジウム(1990年7月、バンクーバー)、第39回日本化学療法学会(1991年6月、千葉)において発表した。

文 献

- 1) 副島林造, 二木芳人: 抗菌薬 b. セフェム系. 臨床医 13 (増刊号): 1276~1288, 1987
- 2) 松本純一: ニューキノロンの構造と薬理, 合成・構造活性. 診断と治療 74: 1316, 1986
- 3) 原 耕平, 編: ニューキノロン. ライフサイエンス社, 東京, 1989
- 4) 村山 智: ニューキノロン抗菌薬の特異な中枢作用. Progress in Medicin 7: 1053~1057, 1987
- 5) 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 Medicin 7 (S): 2206~2211, 1987
- 6) 上田 泰, 編: 中樞神経系への影響. キノロン薬(野崎正勝), 336~343, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 7) 上田 泰, 編: 非ステロイド性抗炎症薬の影響(山本健一, 吉村弘二), 350~358, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 8) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報. No. 98, 1989
- 9) Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentration. Lancet II 108~109, 1984
- 10) 二木芳人: New-quinolones と Theophylline. 感染症 17: 143~148, 1987
- 11) 二木芳人, 角 優, 繁山邦規, 副島林造: T-3262 の theophyllin 血中濃度に及ぼす影響の検討. Chemotherapy 36 (S-9): 201, 1988
- 12) Tsuji A, Sato H, Okazaki E, Nagata O, Kato H: Effect of the antiinflammatory agent fenbufen on the quinolone-induced inhibition of γ -aminobutyric acid binding to rat brain membranes in vitro. Biochem. Pharmacol. 37: 4408~4411, 1988
- 13) 原 幸男, 鈴木俊雄, 村山 智: New quinolon 抗菌薬と fenbufen 併用の脊髄・延髄・脊髄反射に及ぼす影響. 日薬理誌 90 (2): 13 P, 1987
- 14) 村山 智: ニューキノロン剤にみられる中枢作用. Kolben Medikall: 24~33, 1990
- 15) 村山 智, 原 幸男, Ahmmed Ally, 鈴木俊雄, 玉川正次: マウスにおけるニューキノロン抗菌薬と非ステロイド系抗炎症薬併用による中枢興奮作用. 日薬理誌 99: 13~18, 1992
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 川原元司, 川島尚志, 永山一浩: Fluoroquinolone 薬のヒト髄液中移行の検討. Chemotherapy 40: 469~473, 1992
- 19) 鈴木俊雄, 原 幸男, 玉川正次, 柿崎一志, 村山智: ウサギ脳波におよぼすニューキノロン抗菌薬と非ステロイド系抗炎症薬併用の効果. 日薬理誌 99: 45~54, 1992

Penetration of new quinolones into human cerebrospinal fluid

Hiroaki Inatsuchi, Aiichiro Masuda, Kazuo Arihara,
Keishi Okada and Nobuo Kawamura

Department of Urology, Tokai University School of Medicine, 1-1, Boseidai,
Isehara, Kanagawa 259-11, Japan

The penetration of ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), fleroxacin (FLRX), tosufloxacin (TFLX) and temafloxacin (TMFX) into human cerebrospinal fluid (CSF) was examined. OFLX, SPFX and FLRX (200 mg), and TFLX and TMFX (150 mg) were given to urological patients who required endourological surgery and examination under spinal anesthesia.

- 1) CSF/serum ratios were $SPFX \cdot FLRX > OFLX \cdot TMFX > TFLX$.
- 2) FLRX and TMFX remained in human cerebrospinal fluid 12–24 h after oral administration.
- 3) We suggest that central nerve system side effects might partially depend upon drug penetration and concentration in human cerebrospinal fluid.