

## キノロン薬の血糖値におよぼす影響

桜井 磐<sup>1)</sup>・吉田 正樹<sup>1)</sup>・石田裕一郎<sup>1)</sup>・松本 文夫<sup>1)</sup>  
 高橋 孝行<sup>2)</sup>・森田 雅之<sup>3)</sup>・上田 泰<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科\*、

<sup>2)</sup> 同 検査科, <sup>3)</sup> 同 薬剤科、

<sup>4)</sup> 東京慈恵会医科大学

(平成8年4月30日受付・平成8年8月7日受理)

ニューキノロン薬による低血糖症状の報告が、欧米はじめ本邦で散見されている<sup>1)</sup>。我々は、非糖尿病性慢性腎不全患者5例を対象に enoxacin 1回 200 mg 1日3回、3~5日使用し、使用前後に75g 経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行して、血糖値、血中インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、成長ホルモンおよびコルチゾール値の推移を検討した。これら症例のOGTT 空腹時血糖値は enoxacin 使用により有意の変動を認めなかったが、インスリン平均値は enoxacin 使用により 6.4  $\mu$ U/ml から 9.6  $\mu$ U/ml へと上昇傾向を認め、OGTT 30分のインスリン値は enoxacin 負荷により低下傾向を示した。これらの成績は enoxacin によるインスリン分泌亢進とともに、インスリンの末梢組織あるいは肝での感受性亢進の可能性を示唆するものである。

**Key words:** キノロン薬, enoxacin, 低血糖, insulin

ニューキノロン薬が臨床で広く使用されるにおよんで、副作用としての低血糖発症例が報告されている<sup>1)</sup>。本系薬は抗マラリア薬クロロキンの合成過程の副生成物であり、基本構造もクロロキンに類似し、しかもクロロキンの血糖低下作用を有することを考慮すると、キノロン薬の血糖低下作用の可能性は容易に想定される<sup>2,3)</sup>。

キノロン薬の低血糖発現については、米国ではすでに ofloxacin 使用により低血糖が1984例中18例0.91%に出現したと報告されており<sup>4)</sup>、さらに temafloxacin 使用約30万例において、301例(約0.1%)の副作用報告がなされ、そのうち約50例で低血糖、溶血性貧血、腎・肝機能障害、アレルギー反応などの重い副作用が出現し、特に腎機能障害を呈した高齢者で著しい血糖低下が数例みられたとしている<sup>5)</sup>。

一方、本邦では現在までに enoxacin 使用の6症例、lomefloxacin 使用の3症例、levofloxacin, ciprofloxacin 使用の各1症例、計11症例の低血糖発現の報告がみられる。これら11症例は高齢者および腎機能障害者に集中しており、6例は透析患者であり、糖尿病性腎症患者の1例が含まれている。血糖値は11~27 mg/dl を示し、血中インスリン値は170  $\mu$ U/ml と異常高値を示すものもあり、血中C-ペプチド値は4.7~30 <math>\text{ng/ml}</math>、血中グルカゴン値も680 pg/dl と高値の症例がみられている<sup>6,7)</sup>。また血中ニューキノロン薬濃度は enoxacin で16.7  $\mu$ g/ml と通常の血中濃度(1~2  $\mu$ g/ml)をはるかに越えている。これらの報告ではインスリンの過剰分泌が低血糖の原因であることを示唆する成績が多

いものの、詳細は不明のままである。

このことから今回我々は、腎不全患者のうち隣島B細胞予備能がある程度保たれていると考えられる非糖尿病性腎不全患者を対象に enoxacin 使用による血糖値、インスリン値、C-ペプチド値、成長ホルモン値、コルチゾール値など糖代謝に関連するパラメーターの変動を検討し、ニューキノロン薬における血糖低下作用の解析を試みた。

## I. 材料ならびに実験方法

### 1. 検討薬剤

検討薬剤には enoxacin (ENX: 大日本製薬株式会社)を用いた。

### 2. 対象症例

対象症例は我々の検討目的に賛同がえられた非糖尿病性慢性腎不全患者5例で、年齢は24~87歳、男性4例、女性1例である。血清クレアチニン値は2.4~11.3 mg/dl、血中尿素窒素値(BUN)は38.0~87.1 mg/dl を示した(Table 1)。

### 3. 検討薬の使用量および使用方法

Enoxacin 1回 200 mg, 1日3回、3~5日間経口使用した(Table 1)。

### 4. 検査項目および測定方法

Enoxacin 使用前後に75g OGTTを施行し、血糖値、血中インスリン値、C-ペプチド値、グルカゴン値、成長ホルモン値およびコルチゾール値を経時的に測定した。また enoxacin 使用後の血中 enoxacin 濃度も測定した。

Table 1. Clinical data

No.	Age	Sex	Diagnosis	Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Dose of ENX*	
1.	61	M	CRF**	11.3	85.7	600 mg	3
2.	63	M	CRF	5.1	54.2	600 mg	3
3.	87	F	CRF	2.4	38.0	600 mg	5
4.	61	M	CRF	4.4	87.1	600 mg	3
5.	24	M	CRF	6.6	42.8	600 mg	4

\*Daily dose and duration (days), \*\*CRF: chronic renal failure  
ENX: enoxacin

血糖値はグルコースオキシダーゼ法で測定し、血中インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、成長ホルモンおよびコルチゾール値の測定はスペシャル レファレンス ラボラトリー (SRL) および大塚アッセイ研究所に依頼した。また enoxacin 濃度は HPLC 法で測定した。なお統計処理は paired t-test によった。

## II. 成 績

各症例の 75 g OGTT 時における血糖、インスリン、成長ホルモン、エノキサシン血中濃度を以下に示す。

### 1. 症例 1

Enoxacin 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 3 日間連続使用した後の 75 g OGTT 時の血糖値およびインスリン値の推移を Table 2 に示す。血糖値は 2 時間値で 194 から 127 mg/dl と低下し、インスリン値は 30 分値で 184 から 138  $\mu$ U/ml と低下した。

### 2. 症例 2

Enoxacin 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 3 日間の使用により、OGTT 2 時間値の血糖値は、154 から 144 mg/dl に低下し、30 分値インスリン値は enoxacin 使用後 16.3 から 6.7  $\mu$ U/ml と低下した。

### 3. 症例 3

Enoxacin 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 5 日間の使用により、OGTT 2 時間値の血糖値は、146 から 119 mg/dl に低下したが、インスリン値は 30 分値で 66 から 47  $\mu$ U/ml に低反応を示した。

### 4. 症例 4

Enoxacin 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 3 日間の使用により、血糖値は 2 時間値で 117 から 172 mg/dl に上昇し、インスリン値は 30 分値で 80 から 37  $\mu$ U/ml に低下し、2 時間値は 29 から 78  $\mu$ U/ml と上昇した。

### 5. 症例 5

Enoxacin 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 4 日間の使用により、OGTT 30 分値で血糖値は 157, 151 mg/dl であってほとんど変動がなく、その他の時間帯における血糖値、インスリン値は共に上昇傾向を示した。

### 6. 非糖尿病性腎不全患者 5 例の平均 (Table 3)

非糖尿病性腎不全患者 5 例の 75 g OGTT 時の各時間における血糖値とインスリン値の平均を Fig. 1 に示す。

血糖値は enoxacin 使用により、大きな変動をみられ

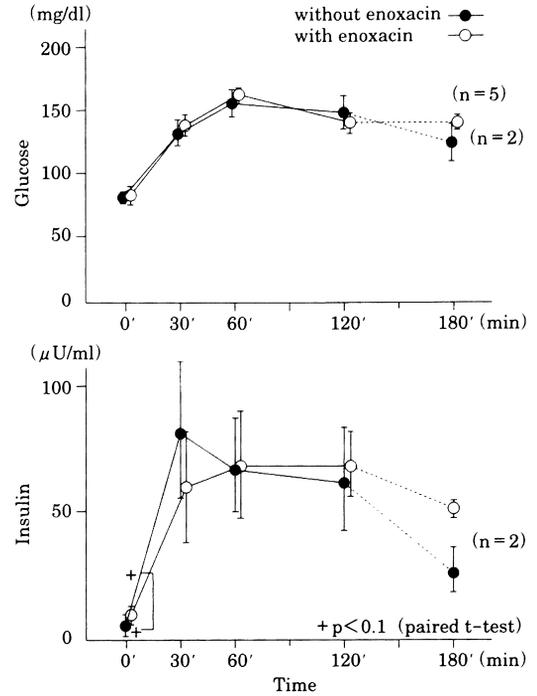


Fig. 1. The influences of enoxacin on glucose and insulin (75g OGTT). The means of 5 patients (at 180 min, n = 2) with chronic renal failure are shown.

なかったが、インスリン値は空腹時において 6.5 から 9.6  $\mu$ U/ml に上昇した。

一方、5 例の空腹時平均血糖値およびインスリン値を enoxacin 非使用時、enoxacin 使用時とも 100% とし、OGTT 時の各時点での数値を換算してみると、血糖値については使用前後で有意差がみられなかったものの、インスリン値は、30 分と 60 分値においてそれぞれ、1,186% と 558%, 1,033% と 687% と enoxacin 使用により、有意に低下した (Fig. 2)。

### 7. グルカゴン、成長ホルモン、コルチゾール値および C-ペプチド値

グルカゴン、成長ホルモン及びコルチゾール値については有意な変動はなかった。また、C-ペプチド値は 1 例のみ測定したが、インスリンと同様の動きを示した。

### 8. 血中 enoxacin 濃度

Enoxacin 使用終了後、12~26 時間の血中 enoxacin 濃度は 2.21 から 5.88  $\mu$ g/ml の範囲内であった。

## III. 考 察

キノロン薬は、抗マラリア薬であるクロロキンの製造研究過程で、副産物として分離されたクロロキノリン誘導体が抗菌作用を有することが見出されたのを契機として開発されるに至った。特に 1984 年に開発された norfloxacin をはじめとするニューキノロン薬は幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力により、臨床各科領域において広く使用されている。しかし、比較的安全であると思われていた本系薬も enoxacin, ofloxacin,

Table 2. Laboratory findings and serum concentrations of enoxacin with and without enoxacin treatment

Case no.	Without ENX With ENX	Time*					
		0'	30'	60'	120'	180'	
1	glucose (mg/dl)	82	135	183	194		
		87	159	170	127		
	insulin ( $\mu$ U/ml)	11.8	184.3	117.5	129.4		
		18.5	137.6	135.4	79.3		
	growth hormone (ng/dl)	0.3	0.1	0.2	0.2		
		0.2	0.3	0.3	0.2		
	cortisol ( $\mu$ g/dl)	15.4	17.4	15.1	13.9		
		14.6	14.8	16.7	25.2		
	enoxacin ( $\mu$ g/ml)	3.19			2.85		
		(24 h)			(26 h)		
2	glucose (mg/dl)	78	122	158	154		
		76	116	155	144		
	insulin ( $\mu$ U/ml)	4.2	16.3	22.5	24.3		
		4.6	6.7	13.7	21.0		
	glucagon (pg/dl)	60	69	57	68		
		80	65	79	79		
	enoxacin ( $\mu$ g/ml)	2.44			2.36		
		(12 h)			(14 h)		
	3	glucose (mg/dl)	89	111	149	146	
			89	150	172	119	
insulin ( $\mu$ U/ml)		6.9	66	98	86		
		8.0	47	87	91		
glucagon (pg/ml)		100	97	110	94		
		160	120	150	150		
growth hormone (ng/dl)		1.6	0.68	0.45	8.4		
		4.2	2.1	1.0	4.5		
cortisol ( $\mu$ g/dl)		11.4	13.9	16.3	13.1		
		11.0	13.7	14.0	13.7		
enoxacin ( $\mu$ g/ml)	5.88			5.52			
	(12 h)			(14 h)			
4	glucose (mg/dl)	71	141	147	117	140	
		72	134	166	172	143	
	insulin ( $\mu$ U/ml)	4.4	80	64	29	37	
		8.6	37	57	78	54	
	growth hormone (ng/ml)	1.1	0.46	0.53	0.30	0.41	
		0.85	0.76	1.5	0.24	0.27	
	enoxacin ( $\mu$ g/ml)	2.46	2.43	2.33	2.23	2.21	
		(12 h)	(12.5 h)	(13 h)	(14 h)	(15 h)	
	5	glucose (mg/dl)	87	157	141	133	109
			91	151	147	145	139
insulin ( $\mu$ U/ml)		5.4	65	41	50	20	
		8.4	74	55	80	52	
C-peptide (ng/ml)		3.2	11	12	17	16	
		4.6	13	16	19	17	
glucagon (pg/ml)		160	120	110	110	140	
		150	130	120	110	110	
growth hormone (ng/ml)		0.18	0.12	0.10	0.28	0.10	
		0.30	0.13	0.11	0.09	0.07	
enoxacin ( $\mu$ g/ml)	5.39	5.17	5.54	5.44	5.12		
	(12 h)	(12.5 h)	(13 h)	(14 h)	(15 h)		

\* time after the last administration of ENX

ENX: enoxacin

Table 3. Effect of enoxacin on the levels of glucose and insulin in 75 g OGTT

Without ENX With ENX	Time after 75 g OGTT				
	0'	30'	60'	120'	180' (n=2)
Mean glucose	81.4 ± 3.2	133 ± 8	156 ± 7	149 ± 13	125 ± 15
	83 ± 3.8	142 ± 8	162 ± 5	141 ± 9	141 ± 2
Mean insulin	6.54 ± 1.40*	82.3 ± 27.7	68.6 ± 17.6	63.7 ± 19.7	28.5 ± 8.5
	9.62 ± 2.34*	60.5 ± 22.1	69.6 ± 20.2	69.9 ± 12.4	53 ± 1
% change from basal Mean glucose	100 ± 0	165 ± 12	192 ± 12	183 ± 15	161 ± 36
	100 ± 0	171 ± 6	197 ± 11	173 ± 19	176 ± 23
% change from basal Mean insulin	100 ± 0	1,186 ± 248**	1,033 ± 180**	901 ± 127	606 ± 235
	100 ± 0	558 ± 128**	687 ± 126**	776 ± 142	624 ± 4

Each value represents the mean ± SD (N = 5 or 2)

\*Significant difference from control (p<0.1), \*\*Significant difference from control (p<0.05)

ENX: enoxacin

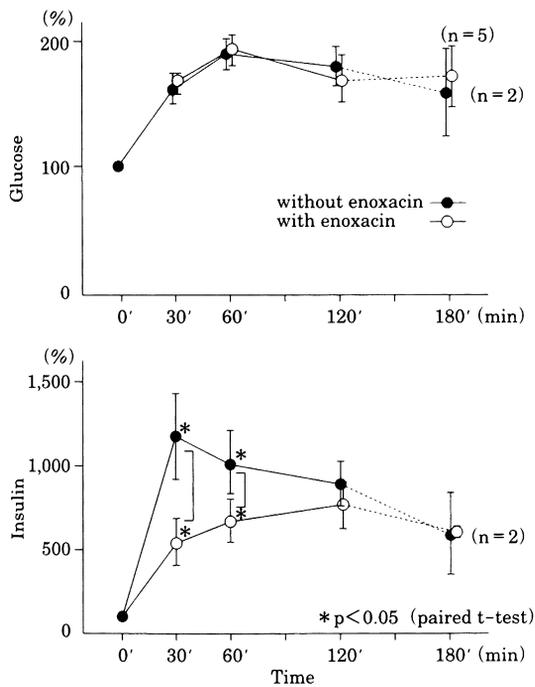


Fig. 2. The influences of enoxacin on glucose and insulin (75g OGTT). Percent changes from basal in the glucose and insulin means of 5 patients (at 180 min, n = 2) with chronic renal failure are shown.

temafloxacin, ciprofloxacin, および levofloxacin において低血糖値を発生したとの報告がなされている<sup>1,4-9)</sup>。

本邦での低血糖発症の報告はこれまでに 11 例あり、その内訳は enoxacin 6 例, lomefloxacin 3 例, ciprofloxacin, levofloxacin 各 1 例である<sup>1,6-9)</sup>。記載のある 9 例の年齢では 69~83 歳でいずれも高齢者であり、透析患者が 6 例含まれ、そのうち糖尿病の合併者は 1 例のみである。

膵島 B 細胞のインスリン分泌は自律神経系により調節を受け、 $\alpha$ -アドレナリン受容体の活性化により、その分泌は抑制され、 $\beta$ -アドレナリン受容体の選択的活

性化により賦活される。また、迷走神経刺激はインスリン分泌を高める。

一方、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断作用を有する nicergoline や bunazosin においてもインスリン分泌促進作用がみられる。この事実はこれら薬剤の  $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断作用が直接的または間接的に膵島のインスリン分泌に影響をおよぼすものとみなされている。キノロン薬はこの  $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断薬と化学構造上極めて類似しているため、キノロン薬での血糖低下作用はおそらく  $\alpha$ -アドレナリン受容体を介した作用であるものと推定される (Fig. 3)。

今回我々は非糖尿病性腎不全患者を対象に enoxacin を 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 3~5 日間使用し、血糖値におよぼす影響を検討したところ、慢性腎不全 5 例の平均値をみると、enoxacin 使用前後で血糖値にほとんど変動が認められなかったものの、インスリン値については enoxacin 非使用時空腹時インスリンの平均値は 6.5  $\mu$ U/ml であるのに対して、使用時のそれは 9.6  $\mu$ U/ml と上昇傾向を示し、インスリン基礎分泌の亢進傾向がみられた。

ただし OGTT 30 分インスリン値は enoxacin 非使用時の 82.3  $\mu$ U/ml から使用時の 60.5  $\mu$ U/ml に低下し、空腹時の血糖値およびインスリン値を enoxacin 非使用時、使用時ともそれぞれ、100% として、OGTT 時の変動率を換算すると、30 分値は血糖では変化は認められないものの、インスリン値は非使用時の 1,186% から使用時の 558% へと有意に低下した。この事実すなわち血糖値不変、インスリン値低下については、インスリンの必要量の低下を示唆するものであり、このインスリン必要量の低下はインスリンに対する末梢組織あるいは肝での感受性亢進によるものとみなされているため、enoxacin の低血糖効果は、インスリン分泌亢進のみならずインスリンに対する生体の感受性亢進も

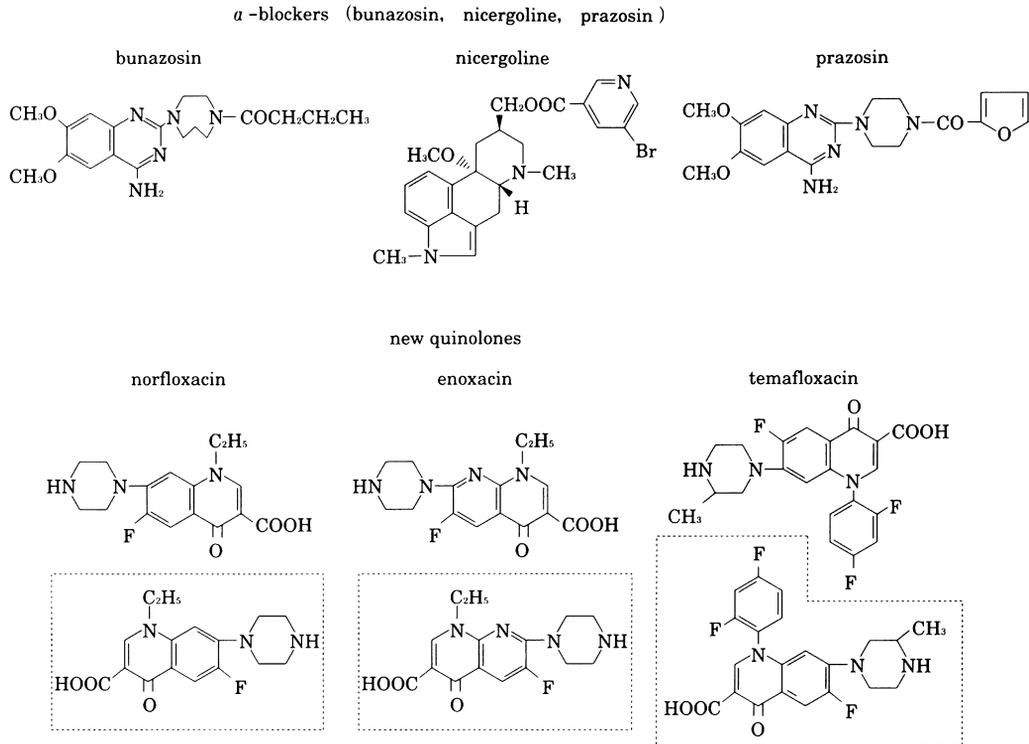


Fig. 3. Chemical structures of  $\alpha$ -blockers and new quinolones.

一因と考えられた。

以上の結果からキノロン薬にはインスリン基礎分泌亢進作用のみならず OGTT 時におけるインスリン分泌初期反応に対する抑制作用の存在も示唆されたが、現状での低血糖発症例からキノロン薬の低血糖効果は報告例からみて濃度依存性とも考えられるので腎不全患者、高齢者など薬剤の体内蓄積が生じやすい症例では、血中濃度上昇による作用亢進を想定した使用方法の設定が必要となる。

この論文の要旨は第 43 回日本化学療法学会総会（東京）において発表した。

#### 文 献

- 1) 医薬品副作用情報 No. 117 厚生省薬務局 日本医師会雑誌 108: 1649~1652, 1992
- 2) 島田 馨, 清水當尚, 横田 健, 小林宏行: 座談会 - ニューキノロンをめぐって -。治療学 22: 643~658, 1989
- 3) Smith G D, Amos T A S, Mahler R, Peters T J: Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Br Med J

294: 465~467, 1987

- 4) Tack K J, Smith J A: The Profile of Ofloxacin. Amer J Med 87 (suppl 6C): 78s~81s, 1989
- 5) Burton T M: Adverse patient reactions force abott to pull new antibiotic from market. The Wall Street Journal, June 8, 1992
- 6) 小林伸行, 津波古幸彦, 松山玲子, 藤永三千代, 中本雅彦: 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
- 7) 豊田高彰, 村松美樹子, 池田 洋, 岡本峰夫, 諫見康弘, 生間数博, 中村英一, 藤井正博: エノキサシンにて低血糖発作を伴った全身痙攣をきたした透析患者の 1 例。透析会誌 24: 1311~1314, 1991
- 8) セレスタ ギャヌ ラジャム, 山本繁樹, 岡 文俊: 非糖尿病性腎不全患者に新キノロン系抗菌剤投与中にみられた低血糖発作の 2 例。第 37 回日本透析療法学会総会 プログラム・抄録集 P. 318, 透析会誌 25: 1992
- 9) 松本 悟, 柳 光司, 佐伯尚哉, 永井義幸, 玉置俊治, 岸野文一郎, 土居 淳: ニューキノロン系抗菌剤投与中に遷延性低血糖発作をきたした 2 透析例。第 40 回日本透析学会総会特別号 P. 783, 透析会誌 28 (Suppl I): 1995

## The influence of new quinolones on blood glucose level

Iwao Sakurai<sup>1)</sup>, Masaki Yoshida<sup>1)</sup>, Yuichiro Ishida<sup>1)</sup>, Fumio Matsumoto<sup>1)</sup>,  
Takayuki Takahashi<sup>2)</sup>, Masayuki Morita<sup>3)</sup> and Yasushi Ueda<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Division of Clinical Laboratory, and <sup>3)</sup>Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital, 1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku Yokohama, Kanagawa 235, Japan

<sup>4)</sup>The Jikei University School of Medicine

Sporadic case reports concerning the hypoglycemia caused by new quinolones have appeared in western countries as well as in Japan<sup>1)</sup>. In this study, oral glucose tolerance tests (OGTT) with 75 g of glucose were conducted before and after the administration of enoxacin 200 mg tid. for 3-5 days to 5 subjects with non-diabetic chronic renal insufficiency; in addition transitions in the levels of blood glucose, insulin, C-peptide, glucagon, growth hormone and cortisol were estimated. The results of the OGTT and fasting blood glucose levels were not significantly altered in these subjects after treatment. The mean blood insulin level was, however, elevated from 6.4  $\mu$ U/ml to 9.6  $\mu$ U/ml, while the mean insulin level 30 minutes after the oral administration of glucose on the OGTTs revealed a lowering tendency with enoxacin treatment. These results suggest that enoxacin enhances insulin secretion. Further more, there is also a possibility that enoxacin potentiates responsiveness to insulin in peripheral tissues or in the liver.