

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590151

研究課題名（和文） ニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常の速度論解析

研究課題名（英文） Kinetics of Dysglycemia Induced by New Quinolone Antibiotics

研究代表者

安原 真人（YASUHARA MASATO）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00127151

研究成果の概要（和文）：ニューキノロン系抗菌薬のガチフロキサシンをラットに静脈内投与すると、インスリン分泌による低血糖を引き起こし、さらに高濃度のガチフロキサシンはヒスタミン分泌を促進することによりエピネフリン濃度の上昇を引き起こし、高血糖を生じることが明らかとなった。抗不整脈薬シベンゾリンは、用量に応じて、ラットの血清インスリン濃度の増加と血糖値の低下を引き起こし、シベンゾリンの体内動態と薬効に関する速度論モデルの構築により、シベンゾリン投与後の血糖値の経時変化を解析することが可能となった。

研究成果の概要（英文）：Gatifloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent, caused hypoglycemia in rats after i.v. administration by increasing the serum concentration of insulin. At higher serum concentration of gatifloxacin, it promoted histamine release, leading to an increased serum epinephrine concentration and hyperglycemia. Cibenzoline induced a rapid increase in the serum concentration of insulin. As the cibenzoline dose was increased, a greater hypoglycemic effect occurred. The time courses of serum concentrations of cibenzoline, insulin and glucose could be described by the pharmacokinetic and pharmacodynamic model developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：ニューキノロン系抗菌薬、ガチフロキサシン、シベンゾリン、血糖値異常、ファーマコキネティクス、ファーマコダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

(1) ニューキノロン系抗菌薬は強い抗菌活性と幅広い抗菌スペクトラムを示し、セフェム系抗生物質に比し高い組織移行性を有することから、レボフロキサシン、シプロフロキサシンなど 10 種類以上が感染症の治療に汎用されている。一方、これまでのニューキノロン系抗菌薬の開発の歴史をみると、痙攣、肝障害、光線過敏症など予期せぬ副作用のために使用が制限されたり、臨床から撤退した薬物も存在する。そのようなニューキノロン系抗菌薬の注意すべき副作用の一つに血糖値異常がある。

(2) 2003 年 3 月には、新薬として発売後 10 ヶ月のガチフロキサシンについて緊急安全性情報が出され、ガチフロキサシン投与による低血糖と高血糖に対する注意喚起がなされた。2006 年 3 月には、Park-Wyllie らがカナダのオンタリオ州在住の高齢者 140 万人を対象とする症例対照研究により、外来における高齢者へのガチフロキサシンの投与が低血糖、高血糖いずれものリスクファクターとなることを示した (N. Engl. J. Med., 354:1352 (2006))。この疫学研究がきっかけとなり、ブリストルマイヤーズ社は米国でのガチフロキサシンの販売を中止し、2008 年 9 月には安全性が担保できないとの理由から FDA がオレンジブックでのガチフロキサシンの登録を抹消し、同 10 月には日本国内での販売も中止となった。このように、ニューキノロン薬による血糖値異常は医薬品としての臨床的生命を左右する重大な副作用である。

(3) ニューキノロン系抗菌薬による血糖値の低下については、ニューキノロン薬が膵β細胞の ATP 感受性 K⁺チャンネルを阻害してインスリン分泌を促進することが報告されている (Maeda, et al., Br. J. Pharmacol., 117:372 (1996)、Saraya, et al., Eur. J. Pharmacol., 497:111 (2004))。一方、血糖値の上昇については、高血糖の症例報告が先行する形でそのメカニズムについては不明の点が多い。ブリストルマイヤーズ社の添付文書によると、ラット、イヌ、サルにガチフロキサシンを 1 ヶ月から 6 ヶ月間繰り返し投与すると、膵β細胞に空胞化などの構造変化を起こすことが認められている。単離したマウス膵島細胞 (Yamada, et al., Eur. J. Pharmacol., 553:67 (2006)) やハムスター

の膵島由来の培養細胞 (Tomita, et al., Biol. Pharm. Bull., 30:644 (2007)) を用いた *in vitro* の検討では、高濃度のガチフロキサシンで長時間処理することにより膵島細胞のインスリン生合成能が抑制され、インスリン分泌能が低下することが報告されている。

(4) 我々はこれまでに、ガチフロキサシンをラットに単回静脈投与すると、投与量に応じて低血糖と高血糖を呈し、ラットがニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常の動物モデルとして利用できることを報告した (Ishiwata, et al., Biol. Pharm. Bull., 29:527 (2006))。さらに、レボフロキサシンの投与によっても同様な血糖値変化が観察され、レボフロキサシンによる血中インシュリン濃度の増加が低血糖を引き起こし、レボフロキサシンによるヒスタミン分泌を介したエピネフリン濃度の上昇が高血糖を引き起こすことを報告した (Ishiwata, et al., Eur. J. Pharmacol., 551:168 (2007))。なお、2 種類のニューキノロン薬を比較すると、ガチフロキサシンがより低い薬物血中濃度で血糖値変化を引き起こしており、臨床における副作用発現頻度と対応する結果を得ている。

2. 研究の目的

(1) ニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常のメカニズムを明らかにし、薬物投与から血糖値の変動までの過程を表すことのできる薬物動態モデルと薬力学モデルを統合した速度論モデルの構築を目指す。

(2) ニューキノロン系抗菌薬以外の薬物による血糖値への影響を検討し、レボフロキサシンやガチフロキサシンの効果と比較することにより、ニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常にかかわるリスクファクターを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 実験動物にはラットを用い、エーテル麻酔下で頸静脈と頸動脈にカニューレを施し、覚醒後にガチフロキサシンを静脈内投与し、経時的に動脈血を採取した。血液中の薬物濃度、エピネフリン濃度、ヒスタミン濃度は HPLC 法にて測定し、血糖値はグルコースオキシダーゼ法、インスリン濃度は EMIT 法でそれぞれ測定した。

(2) 糖尿病モデルラットの作成は、一晩絶食したラットに、ニコチンアミド 110 mg/kg を腹腔内投与し、15 分後にストレプトゾトシン 65 mg/kg を腹腔内投与して作成した。ストレプトゾトシン投与後 7 日目に空腹時血糖値が 160 mg/dl 以上のラットを糖尿病モデルラットとして使用した。ガチフロキサシン 50 mg/kg もしくは生理食塩水を糖尿病モデルラットに静脈内投与し、(1) と同様な実験を行った。

(3) ニューキノロン系抗菌薬では血糖値の低下と上昇という相反する作用を示す可能性があることから、対照としてインスリンの分泌促進を介した血糖値の低下作用のみを示すと考えられる抗不整脈薬シベンゾリンを用いて (1) と同様な実験を行った。

(4) シベンゾリンによる血糖値の低下作用を速度論解析するために、シベンゾリンの体内動態モデルとしてクリアランス過程にミハエリス-メンテン式を導入した 2-コンパートメントモデルを用いた。シベンゾリンのファーマコダイナミクスについては、血中シベンゾリン濃度に比例してインスリン分泌が促進され、血中インスリン濃度に依存して E_{max} モデルに従い血中からのグルコースの消失が促進されるとする間接反応モデルを構築した (図 1)。血中のシベンゾリン濃度 (C_{CBZ})、インスリン濃度 (C_{ins}) とグルコース濃度 (C_{glu}) の経時変化データのモデルへのあてはめ計算は MULTI(RUNGE) により行った。

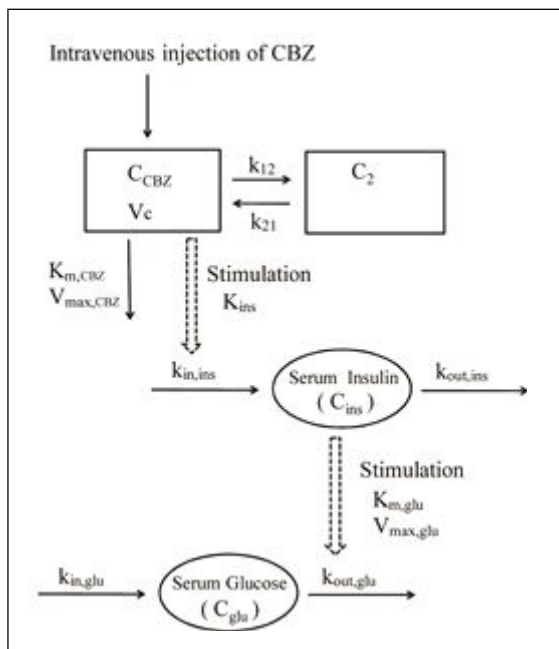


図 1. シベンゾリンの PK-PD モデル

4. 研究成果

(1) ガチフロキサシンによる血糖値異常
ラットにガチフロキサシンを 50 mg/kg 静注すると、投与後 1 時間で有意な血糖値の低下が認められた。一方、ガチフロキサシン 100 mg/kg を静脈内投与すると投与後 15 分から 30 分で有意な血糖値の上昇が認められた (図 2 上)。ガチフロキサシン投与により、血清インスリン濃度はガチフロキサシンの用量に応じた上昇を示し、ガチフロキサシン投与による血糖値の低下はインスリン濃度の上昇によることが確認された。一方、ガチフロキサシン 100 mg/kg 投与時には血清エピネフリン濃度の顕著な増大が認められ (図 2 中)、血糖値の上昇はエピネフリンを介したものと推察された。In vitro において、ガチフロキサシンを副腎髄質に添加してもエピネフリンの分泌は認められず、ガチフロキサシンによるエピネフリン濃度上昇を仲介する物質の存在が示唆された。そこで、血清中のヒスタミン濃度を測定したところ、ガチフロキサシン 100 mg/kg の投与後 5 分から 15 分で、著しいヒスタミン濃度の上昇が観察された (図 1 下)。さらに、抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン 1mg/kg を静注し 5 分後にガチフロキサシン 100 mg/kg を投与すると、ガチフロキサシンによるヒスタミン遊離は観察されたが、血清エピネフリンや血糖値の上昇は有意に抑制された。以上の結果から、ガチフロキサシンは 50 mg/kg をラットに静注した場合は、インスリン濃度の上昇を介した血糖値の低下を引き起こし、100 mg/kg の投与量では、ヒスタミン遊離によるエピネフリン濃度の上昇を介した高血糖を引き起こすことが明らかとなった。

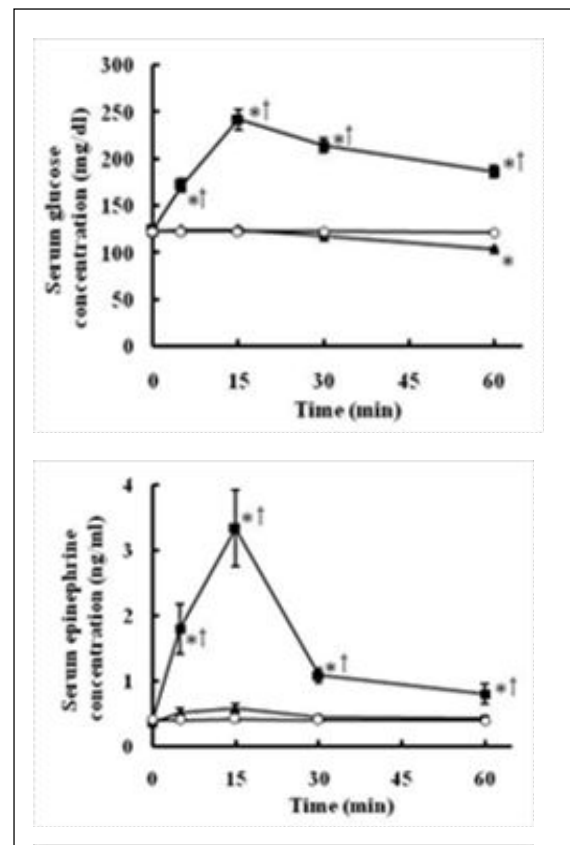


図 2. ガチフロキサシン 50 mg/kg (▲)、100 mg/kg (●) 静脈内投与後の血清グルコース (上)、エピネフリン (中)、ヒスタミン (下) 濃度変化。○：コントロール、*P<0.05 vs. コントロール、†P<0.05 vs. 50mg/kg.

(2) 糖尿病の影響

糖尿病モデルラットをニコチンアミド 110 mg/kg とストレプトゾトシン 65 mg/kg 腹腔内投与により作成した。糖尿病ラットにガチフロキサシン 50 mg/kg を静脈内投与すると、生理食塩水を投与された対照群の糖尿病ラットに比し有意な血糖値の上昇を認めた。正常ラットでは、ガチフロキサシン 50 mg/kg は血糖値の低下を引き起こしており、糖尿病によるインスリン分泌能力の低下がガチフロキサシンによる高血糖のリスクファクターとなることが示唆された。

(3) シベンゾリンによる低血糖

ラットにシベンゾリンを 5、10、20 mg/kg の投与量で静脈内投与すると、用量の増加につれて血清インスリン濃度は上昇し、最初の採血点である投与後 15 分で最大値を示し、その後速やかにベースラインのレベルに戻った (図 3)。血糖値の低下はシベンゾリン投与後 30 分から 1 時間でピークとなり、投与後 4 時間では対照群と同等のレベルに復帰した (図 4)。投与量を増加することにより、血

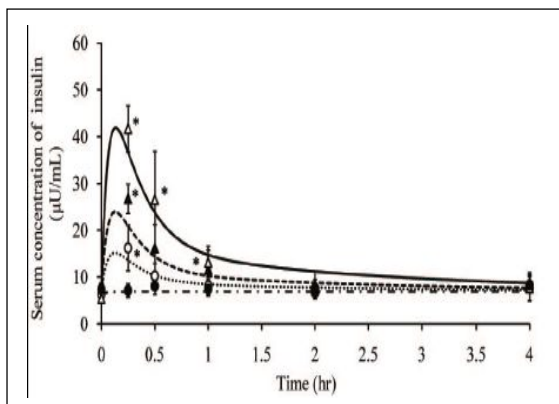


図 3. シベンゾリン 5 mg/kg (○)、10 mg/kg (▲)、20 mg/kg (△) 静脈内投与後の血清インスリン濃度変化。●：コントロール

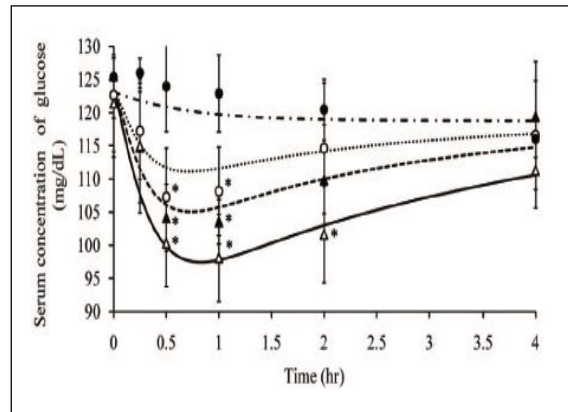


図 4. シベンゾリン 5 mg/kg (○)、10 mg/kg (▲)、20 mg/kg (△) 静脈内投与後の血清グルコース濃度変化。●：コントロール

清中薬物濃度は用量比を上回る増大を示し、クリアランスの非線形性が明らかとなった (図 5)。

(4) シベンゾリンの PK-PD モデル

図 1 に示したシベンゾリンの PK-PD モデルを用いて、3 種類の投与量でシベンゾリンをラットに静脈内投与後の薬物血中濃度、血清インスリン濃度、血糖値の経時変化について、同時当てはめを行った。求めた薬物動態パラメータ値を表 1、薬力学パラメータ値を表 2

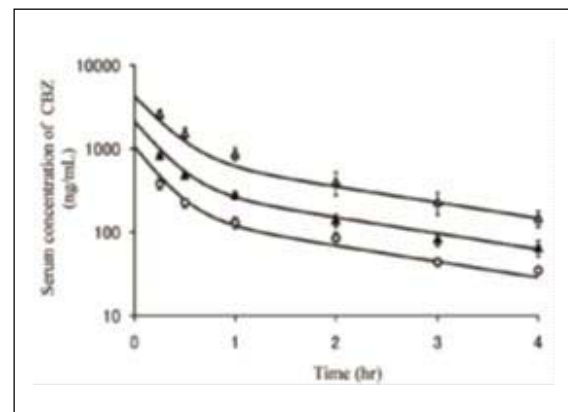


図 5. シベンゾリン 5 mg/kg (○)、10 mg/kg (▲)、20 mg/kg (△) 静脈内投与後の血清中シベンゾリン濃度変化。

表 1. シベンゾリンの薬物動態パラメータ

k_{12} (hr^{-1})	1.93 ± 0.44
k_{21} (hr^{-1})	1.01 ± 0.16
Vc (L/kg)	4.70 ± 0.76
$V_{\text{max,CBZ}}$ ($\mu\text{g/hr}$)	32391 ± 2150
$K_{\text{m,CBZ}}$ ($\mu\text{g/L}$)	3554 ± 266

表 2. シベンゾリンの薬力学パラメータ

$k_{in,ins}$	($\mu\text{U/mL/hr}$)	110	\pm	3
K_{ins}	(mL/ng)	0.0017	\pm	0.0002
$k_{out,ins}$	(hr^{-1})	16	\pm	1
$k_{in,glu}$	(mg/dL/hr)	180	\pm	3
$V_{max,glu}$		1.64	\pm	1.19
$K_{m,glu}$	($\mu\text{U/mL}$)	12	\pm	3
$k_{out,glu}$	(hr^{-1})	0.95	\pm	0.31

に示した。これらのパラメータ値を用いて算出した薬物血中濃度の経時変化を図 5 の実線で示し、血清インスリン濃度と血糖値のシミュレーションカーブを図 3 と図 4 にそれぞれ実測値と共に示した。

以上の結果より、シベンゾリン投与後の血清インスリンや血糖値の経時変化を図 1 に示した PK-PD モデルにより解析できることが明らかとなった。今後、本モデルをさらに改良することにより、薬物投与後の血糖値異常の予測や患者固有のリスクファクターを考慮した副作用回避のための処方設計等が可能になるものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Y. Takahashi, Y. Ishiwata, Y. Kojima, M. Yasuhara, Pharmacodynamics of cibenzoline-induced hypoglycemia in rats. Drug Metab. Pharmacokin., 36, 2011, 242-247 (査読有)
- ② Y. Ishiwata, M. Yasuhara, Gatifloxacin-induced histamine release and hyperglycemia in rats. Eur. J. Pharmacol., 645, 2010, 192-197 (査読有)
- ③ .A. Hoshino, T. Iimura, S. Ueha, S. Hanada, Y. Maruoka, M. Mayahara, K. Suzuki, T. Imai, M. Ito, Y. Manome, M. Yasuhara, T. Kirino, A. Yamaguchi, K. Matsuhima, K. Yamamoto, Deficiency of chemokine receptor CCR1 causes osteopenia due to impaired functions of osteoclasts and osteoblasts. J. Biol. Chem., 285, 2010, 28826-28837 (査読有)

- ④ Y. Nakauchi, H. Takase, S. Sugita, M. Mochizuki, S. Shibata, Y. Ishiwata, Y. Shibuya, M. Yasuhara, O. Miura, A. Arai, Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous system involvement. Int. J. Hematol., 92, 2010, 179-185 (査読有)
- ⑤ M. Nagasawa, N. Mitsuiki, T. Ono, M. Takagi, H. Oda, M. Yasuhara, S. Mizutani, Pharmacokinetic monitoring is still required for intravenous busulfan in SCT for small children. Int. J. Hematol., 91, 2010, 728-730 (査読有)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Y. Ishiwata, et al., Effects of experimental renal failure on the pharmacokinetics of cibenzoline in rats. 日本薬物動態学会第 24 年会、2009 年 11 月 27-29 日、京都。
- ② 高橋裕 他、ラットにおけるシベンゾリンの低血糖に関するファーマコダイナミックス。医療薬学フォーラム、2010 年 7 月 10-11 日、広島。
- ③ M. Yasuhara, Y. Ishiwata, Pharmacodynamics of gatifloxacin-induced dysglycemia in rats. 12th Buffalo Pharmaceuticals Symposium, 2010 年 7 月 29-31 日、Buffalo, New York.
- ④ 小坂貴子 他、クロルフェニラミンの痙攣に及ぼすレボフロキサシン及びカフェインの影響。日本薬剤学会第 26 年会、2011 年 5 月 29-31 日、東京。
- ⑤ S. Karakawa, et al., Effect of pentamidine on serum glucose concentration in rats. 第 5 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2011 年 11 月 26-27 日、名古屋。

[その他]

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/medhospital/medicine/framepage1.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安原 真人 (YASUHARA MASATO)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：00127151

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：