第17回 日本臨床薬理学会 1996年11月1～2日 東京・京王プラザホテル

GABA 受容体結合におけるキノロン薬と 非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究 —非ステロイド薬からみた構造活性相関—

堀 誠 治* 佐 藤 淳 子* 川 村 将 弘*

キノロン薬が潜在的に痙攣誘発作用を有することはよく知られている。さらに、キノロン薬の一つであるエノキサシン (ENX) と非ステロイド薬 (NSAIDs) の一つであるフェンブフェンとの併用時に痙攣が誘発されたという報告がなされてより、両薬物の併用によりキノロン薬の痙攣誘発作用が増強される可能性が示され注目されている。キノロン薬は、中枢神経系において抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体への結合を阻害することが明らかとなり、キノロン薬による痙攣誘発は GABA 受容体結合阻害によることが考えられている。NSAIDs、特にフェンブフェンの活性代謝産物であるピフェニル酢酸 (BPA) の共存によりキノロン薬の GABA 受容体阻害作用が増強されることが知られており、両薬物併用時の痙攣誘発増強の機序として注目されている⁽¹⁾。その中で、キノロン薬の構造活性相関は比較的良好に示されているが、構造活性相関を NSAIDs の立場からみたものは少ない。そこで、我々は、BPA、フェニルプロピオン酸系 NSAIDs およびそれらの構造類似体の ENX による GABA 受容体結合阻害作用に対する影響を検討し、キノロン薬の GABA 受容体結合阻害作用増強効果における NSAIDs の構造活性相関を検討した。

【方法】マウス能より Zukin らの方法⁽²⁾に従い、粗シナプス膜を調製した。粗シナプス膜における [^3H]muscimol の特異的結合を遠心法により測定し、GABA 受容体結合とした。この GABA 受容体結合に対する ENX の阻害効果を各種 NSAIDs およびその構造類似体 (10^{-4}M) 共存下にて測定した。

【結果】ENX は、単独で濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害した。BPA の共存により、ENX の GABA 受容体阻害作用は著しく増強された。ピフェニルカルボン酸では、この増強作用は殆どなかった。一方、フェニルプロピオン酸系 NSAIDs であるフルルビプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセンでは ENX の GABA 受容体阻害作用は増強された (Fig. 1)。しかし、2-フェニルプロピオン酸では、増強作用は認められなかった。さらに、フェニルプロピオン酸、p-トリル酢酸でも影響は認められなかった。

【考察】近年、多くのキノロン薬が開発され臨床の用に供されているが、それらの薬物が潜在的に痙攣誘発作用を有することはよく知られている。さらに、NSAIDs の併用により、キノロン薬の痙攣誘発作用が増強されることはよく知られている。キノロン薬により GABA 受容体結合阻害が阻害され、さらに、NSAIDs 共存によりその阻害作用が増強されることから、キノロン薬単独ならびに NSAIDs 併用時の痙攣発現に

* 東京慈恵会医科大学薬理学第一
〒105 東京都港区西新橋 3-25-8

Fig. 1 NSAIDs 存在下の ENX の GABA 受容体結合に及ぼす影響

GABA 受容体阻害が関与していることが強く示されている。キノロン薬における構造活性相関は知られているが、NSAIDs からみたものは少ない。そこで、今回、実験的・臨床的に単独および NSAIDs 併用時において痙攣の報告のある ENX を用い、その GABA 受容体結合阻害作用に及ぼす NSAIDs ならびにその構造類似体の影響を検討した。

BPA は従来報告されている^(1, 3)ように、ENX の GABA 受容体結合阻害作用を著しく増強したが、炭素数の 1 つ少ない側鎖を有するフェニルカルボン酸ではその増強作用が殆ど認められなかったことより、ENX の GABA 受容体結合阻害作用を増強するためには母核と側鎖のカルボキシル基との距離が重要な因子となる可能性が示された。フェニルプロピオン酸誘導体であるフルピプロフェン、ケトプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセンは、ENX の GABA 受容体結合阻害作用を増強した。これらの薬物に共通の構造として、2-フェニルプロピオン酸が考えられる。そこで、2-フェニルプロピオン酸の影響を検討した。しかし、この化合物は ENX の作用に影響を与えなかった。上記の ENX の GABA 受容体に対する作用を増強した薬物は、2-フェニル

ルプロピオン酸に疎水性の高い置換基を有している。このことより、2-フェニルプロピオン酸を構造に有する化合物が、ENX の GABA 受容体結合阻害作用を増強するためには、その疎水性も重要な因子となる可能性が示唆された。

以上より、NSAIDs、とくにフェニル酢酸および 2-フェニルプロピオン酸構造を含む薬物が、ENX の GABA 受容体結合阻害作用を増強するためには、フェニル基とカルボキシル基の距離ならびにフェニル基周囲の疎水性が重要な因子となる可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Seiji Hori and Jingoro Shimada: Effects of quinolones on the central nervous system. *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd ed., (ed. by D.C. Hooper and J.S. Wolfson), American Society for Microbiology, Washington DC., pp.513-518
- 2) Zukin, S.R., Young, A.B. and Snyder, S.H.: Gamma-aminobutyric acid binding to receptor sites in the rat central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71:4802-4807 (1974)
- 3) 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 柴 孝也: Sparfloxacin の痙攣誘発作用に関する研究, *Chemotherapy*, 39(S-4): 161-166 (1991)