薬剤性痙攣により肩関節の脱臼 骨折をきたした1症例

福岡大学整形外科

武 田 淳 也・柴 田 陽 三
緑 川 孝 二・伊 崎 輝 昌
蔵 重 芳 文・緒 方 公 介

福岡徳州会病院

安 里 潤

Fracture Dislocation of the Shoulder Joint due to Drug Caused Convulsive Seizure

by

Junya Takeda, Yozo Shibata, Koji Midorikawa,
Teruaki Izaki, Yoshifumi Kurashige
and Kosuke Ogata

Department of Orthopaedic Surgery,
Fukuoka university, Japan

Jun Asato

Department of Orthopaedic Surgery,
Fukuoka Tokushukai Hospital

Newquinolone is among the most frequently used drugs in antibacterial medicines. However, this drug has been reported to cause episodes of convulsive seizures. In one particular case, it was reported that the patient treated with the combination of antibacterial drug enoxacin and the nonsteroid anti-inflammatory drug fenbufen had convulsive seizures. The convulsion caused fracture dislocation of the shoulder joint. The patient was a 33-year-old male who was diagnosed with inflammation of upper respiratory tract. He was given orally a daily dose of 600mg of fenbufen and a daily dose of 600mg of enoxacin. Convulsive seizure occurred in the second day of this combination therapy and caused him to collapse at work. He was taken by ambulance to the hospital where he displayed signs of acute renal failure. His general condition improved after 4 weeks, 8 sessions, of hemodialysis therapy, after which he was surgically treated for osteosynthesis of fracture dislocation of the shoulder. In this paper, we reported precautions for this combination therapy.

Key words : Fracture Dislocation of the Shoulder (肩関節脱臼骨折), Convulsive Seizure (痙攣発作), Combination Therapy (併用療法)

はじめに

ニューキノロン系抗菌剤であるエノキサシンは経口剤でありながら、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を有しているため⁸⁾、広く日常臨床で用いられてきているが、一方で痙攣発作を誘発するという報告が散見する。今回我々は、エノキサシンと非ステロイド性消炎鎮痛剤フェンブフェンの併用により痙攣発作を生じ、右肩関節の脱臼骨折をきたした症例を経験したので、両剤併用の注意を提起し、文献的考察と共に報告する。

症 例

33歳男性、タクシー運転手。

主訴は右肩痛と右肩挙上困難である。

既往歴・家族歴には痙攣、その他の特記すべき事項はない。

1992年10月1日近医にて上気道炎の診断のもとに1日量としてエノキサシン 600mg とフェンブフェン 600mg の処方を受けている。内服開始2日目、勤務時間中口から泡を吹き、車のそばで倒れているのを発見され救急病院搬送。搬送中2回痙攣の出現。搬入時に右肩関節脱臼骨折を指摘されている。10月4日横

図1 前医臨床経過

腎不全進行し、計8回の血液透析を行った。

図2 術前単純レントゲン像

大結節転位を伴う骨頭の前方脱臼を認める。

図3 術前CT像

LT：小結節

脱臼した骨頭は関節窩に陥頓している。

紋筋融解による急性腎不全を発症し、計8回血液透析を施行された。全身状態の改善後肩関節脱臼骨折の治療目的にて11月9日当院紹介となった。

搬入後は痙攣発作は出現していないが、10月4日CPK214,032IU/IBUN33.2mg/dlクレアチニン4.0mg/dl血清ミオグロビン85,000ng/mlと横紋筋融解に伴う急性腎不全の状態となった。水分補給、強制利尿を

図4 術中所見 上腕二頭筋長頭脚が断裂している

図5 術後単純レントゲン像

骨移植を併用したプレートによる内固定術を施行した。

図6 痙攣発生メカニズム

行うも腎不全進行し、10月5日より合計8回の血液透析を行った(図1)。全身状態改善後、11月19日当科紹介入院。当科入院時、肩関節の自動運動はほとんど不能で単純レントゲンの肩関節前後像と、肩甲骨Y撮影において大結節の転位を伴う骨頭の前方脱臼を認めた(図2)。CTでは、脱臼した骨頭は関節窩に陥頓しており、その間隙には瘢痕組織と思われる中等度のCT値を示す組織が介在していた。小結節は骨頭と連続しており骨折は認めず、肩甲下筋腱を介した骨頭血流は温存されていると推測した(図3)。神経、血管系の合併損傷は認められなかった。

以上の所見から11月26日脱臼整復骨接合術を施行した。

手術所見：骨幹部近位端で上腕二頭筋長頭腱が断裂していた。前方脱臼していた骨頭には小結節と肩甲下筋が損傷なく連続しており、骨頭骨髄からの出血は良好であった(図4)。よって骨移植を併用したプレートによる内固定術を施行した。腱板欠損部には鳥口上腕靱帯によるパッチをあて長頭腱は骨幹部に固定した

表1 各種ニューキノロン剤のGABA 応答に対する
ビフェニル酢酸投与の効果

ニューキノロン剤	ビフェニル酢酸 非存在下	ビフェニル酢酸 存在下	増 強 比
	I C ₅₀ 値 (μM)		
ノルフロキサシン	44	0.32	138
エノキサシン	297	1.91	156
オフロキサシン	>1000	17.9	56
シプロフロキサシン	134	7.84	17

表2 ニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤で既に相互作用<痙攣>の臨床報告のあるものの組み合わせ

【フルマク錠】<エノキサシン>との組み合わせ

ナパノール錠<フェンブフェン>

メザート錠<フェンブフェン>

【バクシダール錠】<ノルフロキサシン>との組み合わせ

ナパノール錠<フェンブフェン>

メザート錠<フェンブフェン>

【シプロキサ錠】<塩酸シプロフロキサシン>との組み合わせ

カピステンカプセル<ケトプロフェン>

オルダスカプセル<ケトプロフェン>

オルダスSRカプセル<ケトプロフェン徐放剤>

メナミンカプセル<ケトプロフェン>

メナミンSRカプセル<ケトプロフェン徐放剤>

(図5)。術後経過：術後7ヶ月において関節可動域屈曲80度、外転80度、外旋-20度、内旋Th12と可動域制限を残しているものの骨癒合は良好である。

考 察

ニューキノロン剤の特徴は、経口剤であることによる易使用性、広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力、そして良好な生体内安定性と組織移行性であり¹²⁾多くの診療科において繁用されている。しかし、副作用の中で痙攣発作は重大な問題であり、これはニューキノロン剤によってGABAレセプターの結合が阻害される^{10) 11)}ことによると考えられる。患者の危険因子としては、腎機能の低下⁴⁾、薬剤の大量投与、痙攣素因等があげられる。また非ステロイド性消炎鎮痛剤には副作用として腎障害を呈する可能性があるものが多く⁶⁾、これらの併用によりニューキノロン剤の排泄が遅延すると痙攣を生じ易くなる(図6)^{1) 9)}。動物実験では、ピフェニル酢酸存在下で4種のニューキノロン剤とも10倍から100倍以上痙攣発作が増強されていることが示されている(表1)^{2) 3)}。臨床副作用報告では、1986年エノキサシンと非ステロイド性消炎鎮痛剤フェンブフェン併用投与により、痙攣が惹起された7症例が厚生省薬務局より報告され⁵⁾、両剤併用を避けるよう注意が喚起された。その後、1989年にはノフロキサシンとフェンブフェン併用、シプロフロキサシンとケトプロフェン併用時の痙攣誘発が追加報告された⁷⁾(表2)。我々の症例はニューキノロン剤の血中濃度測定は行っていないが、痙攣の既往歴家族歴がないこと、フェンブフェン、エノキサシン投与2日目に痙攣発作とそれに引き続く腎不全を生じていることと、これまでの副作用情報から推定して、2剤併用による痙攣発作と診断した。これまでも2剤併用による痙攣発作報告は散見されるが、肩関節脱臼骨折を合併した症例は我々の渉猟した範囲では見当たらなかった。

ま と め

1. ニューキノロン剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用により全身痙攣をきたし、それにより肩関節の脱臼骨折をきたした症例を経験したので報告した。
2. 抗菌剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用は一般臨床で上気道炎、外傷後などに処方されやすいが、ニューキノロン剤と非ステロイド剤の併用は避けるべきと考える。

参 考 文 献

- 1) Abe, M.: J. Nutr. Sci. Vitaminol, 24, 419-427, 1978.
- 2) Akaike, N., Shirasaki, T. and Yakushiji, T.: Quinolones and fenbufen interact with GABA receptor in dissociated hippo campal cells of rat. J. Neurophysiol, 66: 497-504, 1991.
- 3) 赤池紀夫, 白崎哲哉: キノロン剤によるけいれん性副作用の発現メカニズム, 医薬品相互作用研究, 15: 107-119, 1991.
- 4) Bechtel, T. P., Slaughter, R. L., & Moore, T. D.: Am. J. Hosp. Pharm., 37, 271-273, 1980.
- 5) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 (No. 81), 1283-1284, 1986.
- 6) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 (No. 106), 170-173, 1992.
- 7) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 (No. 98), 235-237, 1989.
- 8) 河野 薫ほか, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 AT-2266 の in vitro 及び in vivo 抗菌作用, Chemotherapy 32 (s-3): 1-17, 1984.
- 9) 松田 誠: ビタミン, 57, 1-15, 1983.
- 10) Meldrum, B. S.: GABA-Neurotransmitter, ed. by P. Krogsgaard-Larsen, J. Scheel-Kruger, & H. Kofod, Munksgaard, Copenhagen, pp. 390-405, 1979.
- 11) Meldrum, B. S.: Int. v. Neurobiol, 17, 1-36, 1975.
- 12) 澤田康文ほか: 薬物による中枢神経, 精神障害 (11), ニューキノロン剤とけいれん (1), 薬局, 43: 843-853, 1992.