

## 感染症に対する抗菌薬の使用法： 特に抗菌薬の組織浸透性と post antibiotic effect について

小久江 栄 一（東京農工大学農学部）

抗菌薬は試験管内で抗菌活性を示しても、動物に投薬して細菌の感染部位に到達しなければ、薬効は発揮できない。組織浸透性は抗菌薬を臨床使用する上での重要な属性といえる。post antibiotic effects (PAE) は 50 年以上以前から知られていた事実<sup>1)</sup>であるが、1980 年代になって再び注目され、現在ではこの特性を薬物投与計画への組み込む工夫がなされている。本稿ではこの二つの抗菌薬の属性について記述した。

### 1. 組織浸透性を決める要因

細菌感染はまず、気道、消化管、尿道、生殖器などの、外界に接している部位で起こる。これらの部位（粘膜）はいずれも血流が盛んであるから、循環系を介して薬を作用部位に配布すればよい。また初期病巣は外界に接した部位にあるから、局所投与も有効である。感染初期の病巣には、抗菌薬の組織浸透性はあまり要求されない。

感染が慢性化して病巣が血流の少ない、幾重もの生体膜に囲われた深部に拡がった場合、組織浸透性の良い薬物が要求される。またサルモネラ、ブドウ球菌のような細胞内に入って増殖する細菌感染症に対しては、組織浸透性が十分に高く、細胞内で抗菌活性を持つ薬物が要求される。この特徴を持つ抗菌薬は、クロラムフェニコール、クリンダマイシンなど多くない。

1) 組織浸透性を決める要因：分子サイズ（分子量）の大きさ、酸解離定数 (pKa)、分配係数の

三つの要因が挙げられる。

【分子サイズ】分子サイズは小さいほど組織浸透性はよい。抗菌薬の分子量は 180 から 1,000 の範囲で、そのうち分子量が小さい代表がホスホマイシンで、また大きい方の代表がマクロライド系抗菌薬である。マクロライドは pKa や分配係数の点では申し分ないが、分子サイズが大きいことが欠点で、そのため最近開発されたものは分子量が小さい。

【pKa】組織浸透性は薬が生体膜を透過する時の難易度である。慢性感染病巣は生体膜に幾重にも囲われている。生体膜はコリンとリン脂質でできており、コリンは親水性でリン脂質は親油性であるから、薬物分子は親水性であり、また親油性でなければ生体膜を透過できない。これが可能なのは非イオン型薬物分子である。

全身投与して有効な抗菌薬は弱電解質であるから、周囲環境の pH によって解離（イオン型）／非解離（非イオン型）の比率を変える。イオン型と非イオン型の比率は、以下の 1 式に示す様に、薬物固有の pKa 値によって決まる。イオン型は分子内に電荷を持ち水分子を帯同するため細胞膜のリン脂質を透過できない。

$$\text{酸性薬物：} \text{pKa} = \text{pH} + \log \left\{ \frac{\text{非イオン型薬物}}{\text{イオン型薬物}} \right\}$$

$$\text{塩基性薬物：} \text{pKa} = \text{pH} + \log \left\{ \frac{\text{イオン型薬物}}{\text{非イオン型薬物}} \right\}$$

[1式]

組織浸透性の良い薬物を並べると、酸性薬物なら pKa 値が5から6、アルカリ性薬物なら8から9の物が多い。生体環境（組織間質液）の pH は7.4であるから、そのような pKa 値を持つ薬物は、組織間質中で非イオン型の比率が多く、それらは細胞膜を透過できる状態にあるからである。

【分配係数】これは親油性の指標である。組織間質液を模して pH 7.4 にしたリン酸緩衝液中の非イオン型薬物を飽和溶解させ、その上にオクタノールを同容量重積する。オクタノールは、細胞膜成分と物理化学的性格が似る。十分に振盪した後静置し、それぞれの層の薬物濃度を測り、オクタノール層の濃度をリン酸緩衝液層の濃度で除した値が分配係数である。この値は脂溶性の指標であり、大きいほど細胞膜の透過速度が早いことを示す。しかしあまり大きいと、生体内で脂肪部分に多く分布し、肝心の感染部位へ移行する分が少なくなる。最近開発された抗菌薬を見ると、分配係数は10以下に抑えられている。表1に代表的な抗

菌薬の物理化学的数値と組織浸透性を示した。

2) 組織浸透性の指標・分布容：薬物の組織浸透性は一義的には分子量と pKa と分配係数で決まるが、動物体内では血漿蛋白質結合、特殊イオンとの結合、代謝・排泄などいろいろな要因に影響され、変わる。分布容はこれらの影響をすべて加味した、生体内での組織浸透性の指標である。分布容は生体内薬物量をその時点での血漿中薬物濃度で割った値である。実際には薬物が生体内で特定の組織に高濃度分布していたり、多量が腸肝循環を繰り返し、その分末梢循環への分布が少ない場合もあるが、大まかな組織浸透性の指標としては優れている。分布容と組織浸透性の関係を表2に示した。

分布容の数値を見て、以下のような組織浸透性であることを読む；

0.25 L/kg までの薬物：組織浸透性は悪い。経口投与できない。(アミノ糖系)

0.5 L/kg 以下の薬物：組織浸透性は限られる。経

表1 抗菌薬の pKa・分配係数と組織浸透性

薬物	pKa	分配係数	分子量	組織浸透性
ゲンタマイシン	8.2	0.0	340	poor
ペニシリン G	2.7	0.2	334	poor
アンピシリン	7.2	0.5	349	limited
テトラサイクリン	8.3	1.1	444	limited
スルファメサジジン	2.7	2.0	270	limited
スルファドキシシン	5.9	100	310	good
ホスホマイシン	6.2	unknown	183	good
タイロシン	7.1	>50	800	good
エンフロキサシン	6.3	3.2	359	good
クロラムニコール	5.5	13.8	323	good

これらの薬物のパラメータ値は Riviere らの書<sup>4)</sup>から引用した。

表2 抗菌薬の分布容と組織浸透性 (pKa, 分配係数)

薬物	分布容(L/kg)	浸透性	pKa	分配係数
ゲンタマイシン	0.14	poor	8.2	0.0
セファロチン	0.22	poor	5.0	0.2
ペニシリン G	0.48	limited	2.7	0.3
スルファメザシン	0.5-0.8	limited	2.7	2.0
オキシテトラサイクリン	0.8-2.5	limited	8.2	ap 1
リンコマイシ	1.2-1.6	good	7.6	3.6
タイロシン	1.1	good	7.1	ap 50
エンフロキサシン	0.8-2.9	good	6.3	3.2
クロラムフェニコール	0.9-2.6	good	5.5	13.8

これらの薬物のパラメータ値は Riviere らの書<sup>4)</sup>から引用した。

口投与後の吸収は余り良くない。

(ペニシリン, セファロスポリン)

0.5 L/kg 前後の薬物：組織浸透性はかなり良い。  
経口投与して吸収される。

(サルファ剤, アンピシリンなど)

0.5～1.0 L/kg の薬物：組織浸透性に優れる。細胞内分布も可能。

(クロラムフェニコール, マクロライド, テトラサイクリン)

1.0 L/kg 以上の薬物：組織浸透性に優れるが、脂肪など特定組織に固着・高濃度に局在する、または大量が腸肝循環している可能性もある。

## 2. PAE について

抗菌薬の薬効の指標として MIC や MBC に並んで、PAE (post antibiotic effects) という用語が一般的になってきた。この用語は抗菌薬の細菌への暴露が終了した後に、まだ抗菌活性が持続する現象のことである。ほとんどの抗菌薬が PAE を持つ性格で、*in vitro* でも *in vivo* でも検出可能である。類似用語に subMIC 効果がある。これは MIC 以下の濃度で細菌の増殖が抑制されたり殺菌効果が現れる現象で、*in vivo* でしか見られない。細菌は直接抗菌薬の作用では死なないが、抗菌薬の暴露により細菌の持つ貪食細胞に対する抵抗性が減弱したり、生体組織に定着する能力が減少するために現れる効果である。

抗菌製剤の投与計画は従来は、血漿中薬物濃度を一定期間対象細菌の MIC 値を超える様に設計されてきたが、最近になって PAE を考慮した投与計画が常識的になりつつある。PAE については 1975 年以降研究論文が増え<sup>3)</sup>、最近の論文で筆者にとって印象的であったのは、Parker によるアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) の 1 日 1 回投与療法の論文である<sup>2)</sup>。AGs は獣医領域でも繁用されている抗菌薬であること、1 日 1 回の投与は獣医師の手間をはぶくこと、薬効を損なうことなく休薬期間を短縮できることを記述している。

AGs は殺菌力が強く速いため、PAE の現象が劇的である。濃度依存的に菌体内へ取り込まれるため、高濃度投与すると菌体内へ多量に取り込ま

れ、血漿中から検出できなくなってからの殺菌効果持続時間が長続きする。AGs は宿命的に腎毒性を持つ。薬物が腎臓に蓄積することが原因であるが、この蓄積は尿細管内薬物濃度に依存せず、暴露時間に依存する。つまり高用量 one shot 投与では薬物は菌体内に大量取り込まれ、その PAE により薬効は長く続くが、腎臓と接触する時間が減り蓄積量が減少する。この新しい投与計画の改良は副作用軽減にも繋がり、獣医領域では休薬期間の短縮にもなる。

[PAE 時間の計測法] PAE を投与計画に組み込むため、PAE 時間測定法の研究が盛んである。生菌数法 (viable count method; 培地上で菌の生存を測定)、比濁度法 (生菌数増加による比濁度を測定)、インピーダンス法 (細菌が培地に出す生活産物による電気伝導度亢進を計測)、菌体蛍光検出法 (bioluminescence method; 菌体中の ATP 含量を計測)、形状変化観察法 (抗菌薬の暴露による菌体の形態的变化を計測) が今までに開発された代表的な測定法である。この中で、インピーダンス法と菌体蛍光検出法の組合せが、労力を節約でき、正確な測定が可能で、有力な測定法として実用され始めている。

[PAE の機序] 現在のところ以下の 3 つの説が有力である。①暴露を受けた菌体構造が回復し、再生するまでに時間がかかる、②薬物が菌体の抗菌活性受容体と付いて離れるまでに時間がかかる、③増殖を再開するための合成酵素の再生に時間がかかる。これらは特定の細菌菌種と抗菌薬の組合せで証明されている事実で、いずれの説も否定できない。PAE の機序は複数あってもおかしくない。こうして測定した抗菌薬の PAE 時間を表 3 に示した。菌体が能動的に取り込む抗菌薬は PAE が顕著な傾向がある。

表中で注目してほしいのは、アミノ配糖体系は

表 3 抗菌薬の *in vitro* で計測した PAE 時間

アミノ配糖体抗生物質	： 3 時間
テトラサイクリン	： 3 時間
フルオロキノロン	： 1～4 時間
リファンピン	： 1～5 時間
ペニシリン	： 1 時間以下

PAE時間が長く、ペニシリン系は短いことである。アミノ配糖体系抗生物質とペニシリンの配合剤が古くから獣医臨床で使われてきた。アミノ配糖体は水溶性が高いので溶液になっており、ペニシリンは懸濁液になっている。懸濁液は注射部位組織に長く留まり少しづつ体液に溶かされて吸収される。従ってペニシリンは血漿中で低濃度(MIC以上)を長く維持される。薬物水溶液は直ちに毛細管から吸収されるので、アミノ配糖体の血漿中濃度は一過性に高まり、その後急激に減少し検出されなくなる。つまりこの配合剤はPAEの理論を巧みに利用した製剤といえる。古い薬剤であるが、今だに人気を維持しているのは、その辺にも原因があるのではないかと思われる。

### 3. まとめ

以上述べたように組織浸透性やPAEは抗菌薬の臨床的な薬効に関連する重要な属性である。こ

れら以外に、細菌の組織付着性を弱める作用、貪食作用抵抗性を低下させる作用、細胞内殺菌作用を強める作用、化学遊走性促進作用など、臨床効果に直接関連のある属性を持つ抗菌薬もある。そうした属性を総合的に知ることが、抗菌薬の適正な使用に必要なことである。

### 文 献

- 1) Bigger, J. W.: The bacterial action of penicillin on *Staphylococcus pyogenes*. Irish J. Med. Sci., Sixth Series, No. 227, 533-568 (1944)
- 2) MacKenzie, F. M. and Gould, I. M.: Review. The post-antibiotic effect. J. Antimicrob. Chemother. 32, 519-537 (1993)
- 3) Parker, S. E.: Practicalities of once daily aminoglycoside dosing. J. Antimicrob. Chemother. 31, 4-8 (1993)
- 4) Riviere, J. E., Craigmill, A. L., and Sundlof, S. F.: Handbook of Comparative Pharmacokinetics and Residues of Veterinary Antimicrobials. CRC Press Inc. (1991)

## How to Use Antibiotics in Veterinary Clinics: On the Tissue Permeation of Antimicrobials and Post Antibiotic Effects

Eiichi KOKUE

*Tokyo University of Agriculture and Technology, Department of Veterinary Medicine  
3-5-8 Saiwai-chou, Fuchu-shi, Tokyo 193, Japan*

This article describes two topics on antimicrobials, tissue permeation and post antibiotic effects (PAE). They are involved in the clinical efficacy of antimicrobials.

### 1. Tissue permeation of antimicrobials

1) Factors involving in tissue permeation: Infectious sites or the sites, where bacteria are proliferating, are surrounded by a barrier, which is integrated by cell membranes. Antimicrobials have to breakthrough the barrier to demonstrate the antibiotic efficacy in body. There are three factors relating to the barrier permeation; molecular size, pKa and partition coefficient. Drugs with small size are easy to permeate the barrier (cell membrane). Cell membrane is made from choline (hydrophilic) and phospholipid (lipophilic). Only non-ionic drug molecules can permeate the membrane, because they are hydro/lipophilic. Ionic drug molecules, on the other hand, are hydrophilic, but not lipophilic and cannot permeate the barrier. Acidic drugs with higher pKa and basic drugs with lower pKa can serve much non-ionic molecules in interstitial fluid. Partition coefficient (PC) is the indicator of lipophilicity of drugs. Because cell membrane contains much lipid, drugs with

higher PC value can fastly permeate the memberane. Consequently the drugs with small size having a proper pKa and a higher PC value can permeate the barrier well.

2) Volume of Distribution (Vd): Vd is a pharmacokinetic parameter and an indicator of drug permeability in body. Each animal has an intrinsic Vd value for a drug. Reading the Vd value of drug, we can judge the drug permeability as follows;

Vd less than 0.25 L/kg: The drug permeability is poor. It distributes only interstitial fluid space. Oral bioavailability is bad. (aminoglycoside antibiotics: AGs)

Vd 0.25-0.5 L/kg: The permeability is limited. Drug molecules can partly permeate cell membrane. Oral bioavailability is also limited. ( $\beta$ -lactum antibiotics).

Vd more than 0.5-1.0 L/kg: The permeability is good or excellent. Oral bioavailability is good. Some drugs can distribute into cell and demonstrate the antibiotic effects within cells. (chloramphenicol, macrolide antibiotics)

Vd more than 1 L/kg: the permeability is good or excellent. Sometimes they may highly concentrated in a certain tissue or organ, or circulate between liver and intestine.

## 2. Post Antibiotic Effects (PAE)

1) Delayed regrowth of surviving bacteria after removal of the antimicrobials is referred to as post antibiotic effects. Pharmacodynamics involving in PAE are being applied increasingly to the design of antibiotic dosing regimens. Although PAE can be observed in many bacteria, the drugs with bactericidal properties, for example AGs, shows post antibiotic effects drastically. In particular the PAE of AGs persists so a long time that clinicians incorporate the PAE time in the design of their dosing regimen.

The AGs has a potent, bacteriocidal effects on gram-negative bacteria. At the same time they show severe toxicities on kidney and auditory organ, caused by the drug accumulation in their organs. Recent study shows that the efficacy of AGs is determined by the exposure concentration, not exposure time. The exposure by higher concentration causes a longer bactericidal effect. On the contrary, the severity of toxicities or the accumulation are determined by the exposure time of drugs to the organ. Accordingly, a high dose exposure by one shot in a day, for example, can demonstrate more efficacy on target bacteria and less adverse effects on the organs.

2) Determination of PAE time: The various laboratory methods are developed to measure the PAE time. The representatives are viable counting (standard), impedance measurement, bioluminescence assay of bacterial ATP, spectrophotometric method and electroparticle counting. They are evaluated and compared with the standard viable counting method, indicating that the combination of bioluminescence and impedance measurement appear to be the most suitable in terms of being the least labour-intensive and producing the reliable results.

There are many other properties of antimicrobials than tissue permeation and PAE, for examples the inhibition of bacterial adhesion, the facilitation of phagocytosis or bacterial killing effect, and chemotaxis. They are all involved in the clinical effects of antimicrobials. It will be necessary to understand these properties for proper clinical use of antimicrobials.

討 論 (座長: 高橋 勇, 日獣畜大名譽教授)

質問 (佐藤静夫, 全農科飼研)

気道粘膜組織中における抗菌剤濃度と(分泌された)粘液中の薬剤濃度は同じと考えて良いでしょうか。あるいは、薬剤の種類によって必ずしもそうはならないのでしょうか。

答 (小久江栄一)

アミノ糖系抗生物質のように組織浸透性の悪い薬剤は、気道粘液中の濃度はそんなに高くなりません。一方マクロライド系抗生物質のように組織浸透性の良い薬物は、気道粘液中の濃度は気道粘膜組織よりかなり高くなります。したがって、濃度プロファイルは薬剤の種類によって異なると思います。

マクロライド系の場合は、かなり気道粘液中に分布します。組織中では薬物は絶えず血流によって環流されているので、その場には溜まりにくいのにに対して、粘液中に出た薬物に対してはそのような環流媒体がないので、濃度が高くなるのだと思います。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

蛋白結合とも関連するが、抗菌薬の効果を論じるのにAUCは一つの要因であり、この値は血中濃度半減期の長短に影響される。血中濃度半減期の長短と、組織浸透性の関連をご教示願いたい。

答 (小久江栄一)

血中濃度半減期は薬物の体内からの除去(代謝・排泄)の指標です。組織浸透性は薬物の体内での分布の指標で

す。組織浸透性の良い薬物でも代謝されて物性が変われば半減期は短くなります。したがって、両者の関係は一概には言えません。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

1) PAE(用語)は、今後も合成抗菌剤にも使用されますか。

2) PAEは抗菌薬の治療的用量を投与時に限定されますか。慢性呼吸器病へのEMの低濃度長期持続投与(医薬)の統合は適用されないと考えてよろしいか。

答 (小久江栄一)

1) 使用されております。したがって、post antibiotic effectではなく、正しくはpost antimicrobial effectと呼ぶべきであると思います。

2) 治療用量を投与したときに限定されます。EMの低濃度長期持続投与における薬効は、PAEとは別の範疇の薬理効果であると思います。

質問 (小野浩臣, 日獣畜大)

抗菌剤の組織浸透性は、投与経路によって吸収に大差のあるものについてどう考えてよろしいか。

答 (小久江栄一)

組織浸透性は薬が循環系に入った後の薬の性格です。ただし組織浸透性の良い薬物は経口吸収は良好で、筋注や皮下注と経口投与で吸収動態の差は少ないと言えます。