

小動物臨床における抗菌薬の使い方

—基本的な考え方—

片岡 康

日本獣医生命科学大学獣医微生物学教室 (〒 180-8602 東京都武蔵野市境南町 1-7-1)

1. はじめに

小動物臨床の中で細菌感染症の症例に遭遇することは日常茶飯事と考えられるが、いったいどのように細菌感染症であるのかを確定診断し、原因菌に対して感受性のある抗菌薬を治療薬として処方しているのだろうか。

ここでは、細菌感染症をいかに的確に診断し、かつ感受性のある抗菌薬を選択でき、治療薬として抗菌薬を投与できるのか、ということを中心に返って考えてみたい。

2. 細菌感染症の確定診断

細菌感染症の確定診断は、どのように行っているのだろうか？症例に対して抗菌薬を処方するときが一番大事なことは、その症例が本当に細菌が感染した感染症であることを確定診断しなければならないことである。抗菌薬というのは「細菌」に対して選択的に働く治療薬であるから、ウイルス感染や真菌感染には全く無効である。そのため、これらの感染症に対して抗菌薬を処方することは、過剰な獣医療行為と判断されてしまう。

症例が細菌感染症であることを確定診断するために最も重要なことは、病変部に原因となる細菌が存在するか否かである。これを確認するためには、病変部の塗抹標本の顕微鏡検査が必要となる。単純に病変部の塗抹標本といっても、抗菌薬を選

択することを考えれば、塗抹標本のグラム染色を行い、グラム染色性、細菌の形態を観察し、症例の臨床症状と感染部位から、考えられる原因菌を推定することが重要となる。未染色標本(生標本)や単染色(デフクイック、ギムザなど)では、細菌の形態や判別ができるが、原因菌の推定が全くできないことを理解してほしい。

例えば、細菌性下痢の症例の場合、多くに臨床の先生方は下痢便または直腸便の生標本でカバーグラスを載せ400倍の倍率で標本を観察し、運動性の活発ならせん状の細菌が見えるとカンピロバクター腸炎であると診断するケースが多いと考えられる。しかしながら、未染色標本で、かつ400倍という倍率ではたして細菌を観察できるのだろうか？答えは簡単で、400倍の倍率では細菌の形態など判定できないのである。つまり、細菌を観察するためには1,000倍の倍率で観察しなければならないのである。

病変部の塗抹標本を作製しても、適切な顕微鏡検査をしなければ細菌感染症を的確に診断できないことを知ってほしい。

3. 抗菌薬の選択

病変部の塗抹標本のグラム染色を行うことで、抗菌薬の選択が「経験に基づく抗菌薬の選択」から「科学的根拠に基づく抗菌薬の選択」に近づくことができる。抗菌薬の中には、グラム陽性菌に特に効果が認められる抗菌薬とグラム陰性菌に対

して効果の認められる抗菌薬が存在することは、周知の事実である。したがって、グラム染色を行うだけでも、科学的根拠に基づいた効果的な抗菌薬治療が行えるのである。

抗菌薬は、細菌に対する作用点により以下のように分類されている。

(1) 細胞壁合成阻害薬

ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系、ホスホマイシン、バンコマイシン、バシトラシン

(2) 蛋白合成阻害薬

テトラサイクリン系、クロラムフェニコール系、マクロライド系、アミノグリコシド系、リンコマイシン系

(3) 核酸合成阻害薬

フルオロキノロン系

(4) 葉酸合成阻害薬

サルファ剤、トリメトプリム

(5) 細胞膜合成阻害薬

ペプチド系

さらに抗菌薬は、細菌に対する作用により殺菌

性抗菌薬（ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系、ホスホマイシン）と静菌性抗菌薬（マクロライド系、リンコマイシン系、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール系、サルファ剤、トリメトプリム）に分けられている。どちらを治療薬として用いるかは、症例の臨床症状により判断することになる。

もし第一次選択薬を投与したにもかかわらず効果が認められなかった場合には、抗菌薬を変更することになるが、この時、同じ作用点を持つ抗菌薬に変えても、作用点と同じであるため効果は同じであると判断すべきである。例えば、初期治療としてペニシリン系のアンピシリンを投与したが効果が現れないためにセファロスポリン系のセファレキシンに抗菌薬を変更した。これは正しいのか？と考えると、間違った抗菌薬の変更である。いずれの薬剤も β -ラクタム薬であるため、原因細菌の細胞壁合成阻害に働くのである。最初に投与したアンピシリンが効果がなければ、作用点の異なる抗菌薬に変更するべきである。したがって、

表1 塗抹標本による臨床的判別点

塗抹標本の処理	細菌の存在	感染の有無	原因菌の推定	抗菌薬の選択
無染色標本	ある程度 判定可能	判定できず	判定できず	判定できず
単染色標本	判定可能	判定可能	判定できず	判定できず
グラム染色標本	判定可能	判定可能	判定可能	判定可能

表2 細菌に対する作用点の違いによる抗菌薬の分類

作用点	系 統	代表的抗菌薬
細胞壁合成阻害	ペニシリン系	PCG, ABPC, AMPC
	セフェム系	CEZ, CEX
	ホスホマイシン系	FOM
蛋白合成阻害	アミノグリコシド系	SM, KM, GM, AMK
	クロラムフェニコール系	CP, TP
	テトラサイクリン系	TC, MINO, DOXY
	マクロライド系	EM, CAM
	リンコマイシン系	LCM
核酸合成阻害	フルオロキノロン系	ERFX, OTLX, OBFX
補酵素阻害剤	サルファ剤	SDMX
	その他	TMP
細胞膜阻害剤	ペプチド系	CL, PL-B

表 3 PK/PD パラメーターによる抗菌薬の分類

PK/PD パラメーター	抗菌効果	抗菌薬
C _{max} /MIC タイプ	濃度依存性殺菌作用	フルオロキノロン系 アミノグリコシド系
Time above MIC タイプ	時間依存性殺菌作用	ペニシリン系 セフェム系 カルバペネム系 マクロライド系
AUC/MIC タイプ	時間依存性殺菌作用と長い持続効果	テトラサイクリン系 フルオロキノロン系 グリコペプチド系

抗菌薬療法に一定の効果が見られない、あるいは長期間の抗菌薬治療を試みる場合には、原因菌への作用点をよく考えて抗菌薬を選択するべきである。

4. PK/PD パラメーター

抗菌薬を投与する場合には、薬物動態 (PK) と薬力学 (PD) を考えることにより、抗菌薬の最大効果を得るための適切な用量・用法の設定が可能となる。

抗菌薬は PK/PD パラメーターを考えたときに、血中濃度のピークが高いほど効果的なもの (C_{MAX}/MIC タイプ)、MIC 濃度を超える薬物暴露量を確保すると効果的なもの (AUC/MIC タイプ)、MIC を超える血中薬物濃度の時間を長くするほど効果的なもの (Time above MIC タイプ) の 3 種類に分類される。

C_{MAX}/MIC タイプの抗菌薬は、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系であり、これらのタイプの抗菌薬は、1 回の投与量を増やすことで最大の効果を得ることができる。AUC/MIC タイプに分類される抗菌薬は、フルオロキノロン系、テトラサイクリン系、ペプチド系などで、これらのタイプの抗菌薬は 1 回投与量を増やすとともに投与総量を増やすことで最大効果が得られる。一方、Time above MIC タイプの抗菌薬は、ペニシ

リン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、グリコペプチド系などで、これらの抗菌薬は投与間隔を短くすることで最大効果が得られるのである。

その他、抗菌薬の分布容により感染部位に分布するのかを考慮し、さらに排泄経路や代謝臓器、副作用などを考慮し、その症例に最も効果的な抗菌薬を選択し投与しなければならない。

5. おわりに

小動物臨床における抗菌薬の使用には、ヒトの医療や食用動物に対する抗菌薬の使用と同様に、今後は「科学的根拠に基づいた抗菌薬の処方」が望まれるであろう。その理由は、薬剤耐性菌の問題である。現状では難治性細菌感染症以外に、薬剤耐性菌による感染症は問題になっていないと考えられる。しかしながら、薬剤耐性菌による難治性細菌感染症の治療の難しさを経験すれば、近未来にはヒトの医療と同様に薬剤耐性菌の問題が大きな社会問題となることが理解できると思う。抗菌薬は、有効な細菌感染症の治療薬である。その唯一の特効薬が使えなくならないためにも、「薬剤耐性菌」のことを是非考え、抗菌薬の適正使用ということを一人一人の獣医師が目指してほしい。