

### 3. 小動物臨床における抗菌性物質投与の実際

鷲 巢 月 美 (日本獣医畜産大学 獣医臨床病理学教室)

抗生物質は、小動物臨床の現場で、おそらく最も多く使用されている薬剤であろう。いささか安易に使われ過ぎる傾向はあるが、やはり抗菌性物質は細菌感染症の治療における最大の武器である。そして、新しい抗生物質が次々に開発され、市場にでてくる。新しい薬が出ると使ってみたくなるのも事実であるが、これには注意が必要である。

通常、獣医師が抗生物質を使用する場合、原因菌の決定や感受性試験を行ってから投与を開始することはまずない。もし感受性試験を行うとしても、試験用サンプルを採取後、すぐに広域スペクトル抗生物質の投与を開始することがほとんどである。

#### 1. 抗菌性物質の選択と投与方法

抗菌性物質を選択するにあたって、臨床獣医師は次のような点を基準に薬剤の選択を行っている。1) 薬剤の効果、安全性、毒性の低さ、2) 感染部位により原因菌として可能性の高い細菌に対して効果が高い、3) 病巣部位への移行などを含む薬剤の特性、4) 宿主側の要因、5) 価格などである。

投与方法もその動物の状態によって選択される。たとえば、嘔吐している動物には経口投与は不可能であり、他のルートによる投与が必要となる。目的とする臓器への移行のよい抗生物質が選択されるわけであるが、宿主側の要因は、腎障害や肝障害などの基礎疾患のある動物に対して抗生物質を投与する場合に重要である。たとえば、アミノグリコシド系抗生物質は有用な薬剤であるが、腎毒性があるため、すでに腎障害のある動物での使用は極力避けたい。さらに、腎障害動物で

は、薬物の排泄が遅延し、体内に蓄積するため、副作用を起こしやすくなる。肝障害の場合は腎障害時に比べ、問題が少ないとされているが、肝から胆汁内への排泄の多い薬剤の場合は、血中濃度の上昇および半減期の延長が起こる。基礎疾患がない場合でも、宿主側の要因として薬物過敏症がある。これは比較的副作用が少なく繁用されているペニシリン系、セフェム系などの薬物で認められることもあり、臨床的には重要な問題である。

#### 2. 各抗菌性物質の特徴

ここでは小動物臨床の現場で多く使われている抗生物質の主な副作用、投与時の注意点などを中心にまとめてみる。

##### ペニシリン

最も基本的な抗生物質であるペニシリンは、グラム陽性菌に有効で、吸収性にすぐれ、脳脊髄液以外の臓器への移行の良好な薬剤である。ほとんどが腎臓から排泄され、副作用としては過敏症が知られている程度である。グラム陰性菌にも有効なアミノペニシリンにはアンピシリンおよびアモキシシリンがあるが、アンピシリンは経口投与する場合、食物と一緒に投与すると吸収が悪くなる。シュードモナスに有効なカルボキシベンジルペニシリン(カルペニシリン)の非経口投与剤は、出血時間の延長や低カリウム血症を引き起こすことがあるので、出血傾向のあるような動物への使用は注意を要する。

##### セフェム系

セフェム系抗生物質の抗菌スペクトルは第1世代から第3世代へと次第に広がるが、脳脊髄液

への移行が可能なのは一部の第3世代の薬剤だけである。ほとんどのセフェム系抗生物質は肝臓で不活化され、腎臓から排泄される。セフェム系抗生物質も食物の存在で吸収が減少する。セフェム系抗生物質の主要毒性は、免疫介在性溶血性貧血や血小板減少症などの免疫疾患を惹起させることであるが、腎障害が問題となる場合、利尿剤およびアミノグリコシド系抗生物質との併用は注意を要する。MRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌）の問題で有名な第3世代のセフェム系抗生物質は、通常、静脈内投与が必要であり、ビタミンK依存性血液凝固因子のビタミンKによる活性化を抑制するため、PT（プロトロンビン時間）およびPTT（部分トロンボプラスチン時間）の延長をきたすことがある。

#### アミノグリコシド系

アミノグリコシド系抗生物質も中域抗生物質であるが、多くの薬剤は静脈内投与を必要とする。アミノグリコシド系抗生物質の最も重要な毒性は腎毒性であるが、その他にも不可逆的な聴覚毒性および神経筋刺激伝達障害が知られている。腎毒性は近位尿管細胞への薬物の蓄積により起こり、治療期間に比例して増大する。脱水、発熱、他の腎毒性を有する薬物の同時投与および既存の腎疾患は毒性を増強させる。特に、フロセミドの同時投与により腎毒性が増悪する。また、猫はアミノ配糖体の聴覚毒性に極めて敏感であり、特にゲンタマイシンで重篤な毒性を見ることがある。

#### クロラムフェニコール

クロラムフェニコールは脳脊髄液へも移行し、抗菌スペクトルも広い抗生物質であるが、用量依存性に発現する骨髄抑制および用量非依存性に発現する再生不良性貧血があるため使用頻度は高くない。クロラムフェニコールはグルクロン酸抱合により不活化されるため、グルクロニダーゼ活性の低い猫では副作用が発現しやすい。クロラムフェニコールは吸収に先立ち、消化酵素による加水分解が必要なため、食物と同時に投与されると吸収が促進される。

#### テトラサイクリン系

テトラサイクリン系抗生物質は広域性であり、グラム陽性・陰性菌はもとよりマイコプラズマ、クラミジア、リケッチアにも有効であり、ドキシサイクリンは白血球への移行が最も良好である。テトラサイクリン系抗生物質は蛋白合成を阻害するため、肝臓に脂肪の蓄積が起こり、脂肪肝の発生をみることがある。テトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンは肝臓で代謝された後、腎臓から排泄される。

#### マクロライド系

マクロライド系抗生物質は静菌的に働き、主としてグラム陽性菌、マイコプラズマ、ブルセラに対して有効である。肝臓で代謝され、胆汁中に排泄される。悪心、嘔吐などの消化器症状をみることが多い。これはメトロプロラミド（プリンペラン）などを同時に投与することにより、防ぐことができる。マクロライド類似薬であるクリンダマイシンは、白血球への移行が極めて良好であるため、トキノプラズマなどにも有効である。クリンダマイシンもマクロライド系抗生物質と同様に、肝臓で代謝され、胆汁中に排泄される。主な副作用は偽膜性大腸炎である。

#### キノロン系

動物用キノロン系抗生物質としてエンロフロキサシンがある。この薬剤は、経口投与での吸収にすぐれ、また、脳脊髄液への移行も良好である。肝臓で代謝されるが、70%が活性型のまま腎臓から排泄される。主な副作用は、成長中の動物に投与された場合に骨端炎を起こすことである。また、ニューキノロン系抗生物質は尿をアルカリ化するのでFUS（猫泌尿器症候群）の猫に対する投与は好ましくない。

#### メトロニダゾール

抗原虫剤に分類されるメトロニダゾールは、嫌気性菌に対しても極めて有効である。小動物領域では、肝性脳症のコントロールのために用いられることも多い。副作用としては、食欲減退、嘔吐、好中球減少症などの比較的軽度のものから、

運動失調, 振せん, 眼震および発作の発現など重篤なものまで様々である。

### サルファ剤

サルファ剤は吸収も良く, 脳脊髄液への移行も良好な抗菌剤である。ほとんどが尿中に排泄されるので, 腎疾患動物への投与は注意を要する。主な副作用としては免疫介在性血小板減少症, 乾性角結膜炎, 多発性関節炎などの免疫介在性疾患の発現がある。サルファ剤とトリメトプリムの配合剤(トリメトプリム・サルファ)は1日1回の投与でよいことから臨床の現場では呼吸器系, 泌尿器系感染症を中心に比較的多用されている薬剤であるが, 高用量, 長期間投与により, 腸上皮細胞および骨髄細胞抑制がみられる。骨髄抑制は投与中止後, 2週間で回復する。猫では安全閾が狭く, 通常の投与量でも食欲不振がみられ, 高用量では重度の食欲不振, 白血球減少症, 貧血が起こる。錠剤を分割して投与すると, 苦味のために流涎がみられるので, 錠剤をつぶして投与することは禁忌である。犬, 猫にみられる副作用として, 運動失調が知られているが, これは投与中止後, 24-48時間で消失する。ヒトで報告されている肝内胆汁鬱滞, それにとまう黄疸, 食欲不振, 嘔吐が犬

でも報告されている。ドーベルマンピンシェルでは, 肝障害, 糸球体腎炎, 乾性角結膜炎の発生が多く, 使用は避けるべきである。2週間以上にわたりトリメトプリム・サルファの投与を行う場合, 動物の全身状態はもとより, 必ず血液検査および血液化学検査を行い, 異常がないかどうかモニターする必要がある。また, すでに, 貧血あるいは白血球減少症の動物に対してはこの薬剤の投与は控えるべきである。

### References

- Greene C. E., O'Neal, K. G., and Barsanti, J. A.: Antimicrobial chemotherapy. pp. 144-188. *In*: Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat (Grenn, C. E. ed.), W. B. Saunders Company, Philadelphia (1984)
- Stewart, A.: Logistical usage of antimicrobials. *In*: Proceedings of the twelfth annual veterinary medical forum: 254-261 (1994)
- Trepanier, L. A.: Avoiding adverse drug reaction: A review of clinical relevant drug interactions. *In*: Proceedings of the twelfth annual veterinary medical forum: 267-269 (1994)

## Usage of Antimicrobials in Small Animal Medicine

Tsukimi WASHIZU

*Nippon Veterinary and Animal Science University*

Antibiotics are the group of drugs which are used most commonly in veterinary medicine. When veterinarians choose an antibiotic the following points are always considered: 1) the efficacy, safety and low toxicity. 2) Site of the infection. 3) The absorption and distribution. 4) The condition of the animals. 5) Cost. The penicillins and cephalosporins are the most frequently used. The aminoglycosides, tetracyclines, macrolides, sulfonamides, fluoroquinolones are also commonly used in small animal medicine. Each antibiotic is metabolized differently and has unique toxic side effect. Here, the points which clinicians should be aware of are described.

討 論（座長：石田卓夫，日猷畜大）

質問（石田卓夫）

小動物の分野で院内感染の発生はありますか。

答（鷲巢月美）

ないようです。