

# 1. 第1～第3世代のセフェム系抗生物質の抗菌力の特徴

八木澤 守 正 (日本抗生物質学術協議会)

## 1. 緒 言

近年のセフェム系抗生物質の開発研究には極めて目覚ましいものがあり、医薬用として現用されている36品目のうち、28品目までが1980年代に入ってから臨床使用され始めたものである。これら既存の品目に加えて、現在臨床試験が進められつつあるものが14品目あり、数年のうちにはセフェム系（オキサセファマイシン及びカルバセファロスポリンを含む）だけで50品目に達することとなる。表1に示すように、現用の抗菌性抗生物質、抗真菌性抗生物質、合成抗菌薬を合わせて134品目、数年後の総数が164品目と予想しても、その約1/3をセフェム系抗生物質が占めることとなる。

今回のシンポジウムでは、既存及び開発中のセフェム系抗生物質50品目を表1の11グループに分類して、その化学構造を概観し、臨床上で重要な14種の病原菌に対する抗菌力と承認されている有効菌種を比較し、経口剤と注射剤との体内動態の相違を検討し、承認されている適応症を比較検討して概論を試みた。医薬用のセフェム系抗生物質の概論であるので、直接は家畜の化学療法に結び付かない内容ではあるが、医薬用のセファゾリンは既に動物での使用が承認されており、動物専用として開発されたセファロニウムは医薬用のセファロリジンと類似している。更に、動物用の第3世代セファロスポリン注射剤として、セフチオフルやセフキノムの開発が話題となりつつある。セフェム系抗生物質の動物に対する使用が、人畜共通の病原菌における耐性菌の淘汰と蔓延をおこすと懸念されている現在、家畜に対する化学療法の基礎知識として、医薬用のセフェム系抗生物質の概

表1 各種抗菌剤の臨床応用年代別一覧

抗菌剤のグループ	1980年 代まで	1990年 代以後
<b>ペニシリン系抗生物質 24品目</b>		
天然ペニシリン	2	0
半合成ペニシリン(経口吸収性)	2	0
// (耐性ブドウ球菌用)	4	0
// (広範囲スペクトル)	10	0
// (抗緑膿菌性)	6	0
<b>セフェム系抗生物質 50品目</b>		
第1世代セファロスポリン経口剤	7	1
第2世代 //	1	1
第3世代 //	3	5
カルバセファロスポリン経口剤	0	1
第1世代セファロスポリン注射剤	5	0
第2世代 //	3	0
第3世代 //	5	5
抗緑膿菌性セファロスポリン注射剤	5	1
第2世代セファマイシン注射剤	2	0
第3世代 //	3	0
オキサセファマイシン注射剤	2	0
<b>新規β-ラクタム系抗生物質 10品目</b>		
モノバクタム系注射剤	2	0
カルバペネム系注射剤	1	2
β-ラクタマーゼ阻害剤	3	2
<b>アミノグリコシド系抗生物質 17品目</b>		
天然アミノグリコシド	12	0
半合成アミノグリコシド(耐性菌用)	4	1
<b>マクロライド系抗生物質 10品目</b>		
天然マクロライド	5	0
半合成マクロライド(経口吸収性改善)	3	2
<b>テトラサイクリン系抗生物質 5品目</b>		
天然テトラサイクリン	3	0
半合成テトラサイクリン(強活性)	2	0
<b>合成抗菌薬 22品目</b>		
サルファ剤	8	0
キノロン系抗菌薬	8	6
<b>その他の抗菌性抗生物質 13品目</b>		
	12	1
<b>抗真菌薬 13品目</b>		
	11	2
合 計	134	30

況を把握することも必要かと思われる。

## 2. セフェム系抗生物質の分類と整理

セフェム系抗生物質のように、基本的な化学構造が類似している一群の医薬品がこのような膨大な数に達することは、歴史的にも始めてのことであろうし、表1中でグループにも分割して示せる程に作用対象や生体内での挙動が異なるのも、他の医薬品では類を見ない。余程の要領の良い分類・整理法を用いないと、品目毎の特徴を理解することは難しいが、幸いなことに総てのセフェム系抗生物質医薬品は、ヒトが合成手段を用いて作り出したものであるため、その着眼点を理解すれば比較的たやすく系統的に覚え込むことができる。

それら開発上の着眼点を解析してみると、

- 1) 化学合成では、素性の知れた置換基を導入する
  - 2) 抗菌スペクトルの拡張が計られる
  - 3) 临床上問題である特定の病原菌に対する活性強化が計られる
  - 4) 耐性菌および非感受性菌への有効性が追求される
  - 5) 患者での体内動態の改善が計られる
  - 6) 患者への投与法の拡大が計られる
- ことなどが挙げられるが、それぞれの着眼点を解析してみると、いずれもが知識の積み重ねに基づいていることに気が付く。完全に新規な置換基が導入されることは稀であり、それなりの理由がある。抗菌スペクトルの拡張も、無方向に行われて

表2 セフェム系抗生物質の分類

( ) は略号、太字は開発中の品目を示す

経口剤	
1. セファロスポリン系：18品目	
第1世代：セファログリシン (CEG), セファレキシン (CEX), セファクロル (CCL), セファドロキシル (CDX), セファトリジン (CFT), セフラジン (CED), セフロキサジン (CXD), [BMY-28100]	
第2世代：セフロキシム アキセチル (CXM-AX), セフォチアム ヘキセチル (CTM-HE)	
第3世代：セフテラム ピボキシル (CFTM-PI), セフィキシム (CFIX), セフポドキシム プロキセチル (CPDX-PR), [セフチブテン (7432-S)], [セフジニル (FK482)], [セフェタメット ピボキシル (Ro15-8075)], [ME-1207], [S-1108]	
2. カルバセファロスポリン系：1品目	
第1世代：[ロラカルベフ (KT-3777)]	
注射剤	
1. セファロスポリン系：24品目	
第1世代：セファロチン (CET), セファロリジン (CER), セファゾリン (CEZ), セフテゾール (CTZ), セファピリン (CEPR)	
第2世代：セフロキシム (CXM), セフォチアム (CTM), セファマンドール (CMD)	
第3世代：セフォタキシム (CTX), セフチゾキシム (CZX), セフメノキシム (CMX), セフトリアキソン (CTRX), セフゾナム (CZON), セフォジジム (CDZM), [セフピロム (HR-810)], [セフェピム (BMY-28142)], [DQ-2556], [SCE-2787]	
抗緑膿菌：セフスロジン (CFS), セフォペラゾン (CPZ), セフピラミド (CPM), セフピミゾール (CPIZ), セフタジジム (CAZ), [E-1040]	
2. セファマイシン系：5品目	
第2世代：セフォキシチン (CFX), セフメタゾール (CMZ)	
第3世代：セフォタタン (CTT), セフミノクス (CMNX), セフペラゾン (CBPZ)	
3. オキサセファマイシン系：2品目	
第3世代：ラタモキシム (LMOX), フロモキシム (FMOX)	

4 家畜抗菌会報 (1991)

きたのではなく、感染症の変貌に沿って行われてきている。感染症の変遷と、起因菌の推移や耐性化の傾向を知れば、50種にも及ぶセフェム系抗生物質は比較的合理的に整理して記憶することができると思われる。

表2にはセフェム系抗生物質の分類を記述したが、便宜上、一般に用いられている世代分類を取り入れている。しかし、経口剤と注射剤を区別し、更に注射剤では抗緑膿菌活性を有するものとセファマイシン系の物質を区別しているの、通常の世代分類とは大幅に異なる厳密な分類となっている。上述した開発上の着眼点を反映するためには、この程度の細かい分類法が必要かと思われる。

3. 各種セフェム系抗生物質の抗菌力

一般的に用いられているセフェム系抗生物質の世代分類の定義は、国内外や提案している研究者によって多少の相違があるために混乱を招いているが、下記のような定義が大方のコンセンサスの得られているところであると思われる。

第1世代：セフェム母核自体の性質による抗菌スペクトルと抗菌力に基づいており、主としてブドウ球菌と連鎖球菌などのグラム陽性球菌に対して作用し、グラム陰性桿菌では大腸菌と肺炎桿菌に対して作用するが、プロテウス属やインフルエンザ菌に対する作用は弱い

第2世代：7位または3位の置換基の効果により、グラム陽性球菌に対する抗菌力を保持したまま、グラム陰性桿菌のうちプロテウス・ミラビリスやインフルエンザ菌に対する抗菌力が強化されたもの

第3世代：第2世代の特徴に加えて、プロテウス・ブルガリス、エンテロバクター属、シトロバクター属、セラチア属などのグラム陰性桿菌やバクテロイデス・フラギリスなどの嫌気性菌に対しても作用する広い抗菌スペクトルと強い抗菌力が付与されたが、全般的にブドウ球菌に対する抗菌力の低下したものの

表3は、これらの抗菌スペクトルと抗菌力の特徴を示しているが、代表的な14種の病原菌に対するMIC<sub>80</sub>（臨床分離株の80%を生育阻害する最小濃度）に基づき強弱を判定している。ただし、

表3 セフェム系抗生物質の抗菌力

	グラム陽性球菌				グラム陰性桿菌									
	SAU	SPY	SPN	EFA	HIN	ECO	KPN	PMI	PVU	ECL	CFR	SMA	PAE	BFR
<b>経口剤</b>														
第1世代	+	++	+	±	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-
第2世代	++	+++	+++	-	+	++	++	+	-	±	-	-	-	-
第3世代	-/+	+++	+++	-	+++	++	+++	++	++	-	-	+	-	+
<b>注射剤</b>														
<b>セファロsporin系</b>														
第1世代	+++	+++	+++	±	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-
第2世代	++	+++	+++	-	+	+	+	±	-	-	±	-	-	-
第3世代	+	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	++	+	+	++	±	+
<b>抗緑膿菌性</b>														
	±	++	++	-	++	++	++	++	++	+	+	+	+	±
<b>セファマイシン系</b>														
第2世代	++	++	++	-	±	+	+	±	+	-	-	-	-	+
第3世代	+	+	+	-	++	+++	++	++	++	+	+	+	-	++

菌名略号: SAU *S. aureus*, SPY *S. pyogenes*, SPN *S. pneumoniae*, EFA *E. faecalis*, HIN *H. influenzae*  
 ECO *E. coli*, KPN *K. pneumoniae*, PMI *P. mirabilis*, PVU *P. vulgaris*, ECL *E. cloacae*,  
 CFR *C. freundii*, SMA *S. marcescens*, PAE *P. aeruginosa*, BFR *B. fragilis*

菌種によって、他の系統に属する有力な抗菌剤の有無を勘案しているの、同じ +++ 記号の表す最小阻止濃度は、菌種ごとに異なっている。即ち、この表の意味するところは、臨床において起因菌が判明した場合に、セフェム系抗生物質を用いるべきであるか否かの判断を行い、用いるならば、どのグループにすべきかの選択を行うための概念と考えられる。

#### 4. 生体内動態の勘案

同じ世代に分類されるセフェム系抗生物質であっても、置換基の性質によって各薬剤の生体内動態は大きく相違する。特に経口剤においてはその経口吸収性の相違は大きく、注射剤においては血中濃度半減期で大きな相違が認められる。

平均的な1回投与量をみると、経口剤では従来は250mgであったものが、最近では100mgにまで減量の傾向にある。これは、新しい経口剤の抗菌力が強められてきたことの反映であって、抗菌力が2倍になった場合、経口吸収性が同じであれば、当然のことながら投与量を半減して従来と同じ臨床効果が得られることとなる。注射剤では、投与量は1gであり変化はないが、筋注や静注から点滴投与に代わってきている。半減期の長

い物質を長時間の点滴で投与すれば、血中には常に高濃度の抗生物質が存在することとなり、臓器への良好な移行が期待できる上に、起因菌を徹底的に叩くことも可能である。更に、最近のセフェム系注射剤の抗菌力の増強は目覚ましいことから、数十 $\mu\text{g/ml}$ という血中濃度に達すれば、多くの起因菌に対する最小生育阻止濃度の100倍を超えることとなる。

ここで、投与時の最高血中濃度を表す  $C_{\max}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) と、血中濃度半減期を表す  $T^{1/2}$  (hr) 及びその両者を勘案できる  $\text{AUC}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) の3種のパラメーターを概観すると、表4に示すように、経口剤の  $C_{\max}$  は1~11,  $T^{1/2}$  は0.8~3.8,  $\text{AUC}$  は6~22となる。特に第1世代では  $C_{\max}$  が高く  $T^{1/2}$  の短いものが多く、第3世代では逆に  $C_{\max}$  が低く  $T^{1/2}$  の長いものが多い。一方、注射剤では  $C_{\max}$  は32~210,  $T^{1/2}$  は0.4~7.0,  $\text{AUC}$  は53~1,027となる。単純に計算すると、注射剤の投与により、経口剤と比較して  $C_{\max}$  では3~210倍、 $\text{AUC}$  では2~170倍の値が得られることとなる。当然のことながら、外来の軽症~中等症の治療には経口剤を投与し、入院の重症患者は注射剤による化学療法が行われることが理解できよう。

表4 セフェム系抗生物質の体内動態

	常用投与量		$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T^{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )	尿中排泄 (%)	蛋白結合 (%)
	1回量	回数					
経口剤							
第1世代	250~500mg	2~4	1.1~10.9	0.8~1.4	19~22	34~>90	6~62
第2世代	100~250mg	2~3	2.3~3.1	0.8~1.3	6~12	38~47	8~35
第3世代	50~250mg	2~3	1.1~4.1	1.0~3.8	6~22	20~71	25~79
注射剤							
セファロスポリン系							
第1世代	0.25~1g	1~6	32~210	0.5~1.9	340 (CEZ)	64~>90	30~87
第2世代	0.25~1g	2~4	32~65	0.4~1.1	53 (CTM)	77~100	35~71
第3世代	0.25~2g	1~4	46~156	0.9~7.0	83~1,027	47~80	31~93
抗緑膿菌性	0.25~1g	2~4	63~154	1.3~3.2	67~797	23~78	14~96
セファマイシン系							
第2世代	0.5~2g	2~3	35~76	0.5~1.2	108 (CMZ)	88~92	55~85
第3世代	0.5~1g	2	43~98	0.9~6.9	68~512	78~85	35~92

表 5 セフェム系抗生物質の臨床適用

	敗血症	髄膜炎	皮膚感 染	急性気 道感染	慢性気 道感染	肺 炎	尿路感 染	胆道感 染	外科感 染	腹膜炎	婦人科 感染	耳鼻 口腔 眼科
経口剤												
第 1 世代	±	-	+++	+++	++	+	++	±	+	±	+	++
第 2 世代	-	-	+++	+++	+++	+	++	+	+	-	-	++
第 3 世代	-	-	++	+++	+++	+	++	+	±	+	+	++
注射剤												
セファロsporin系												
第 1 世代	+	±	++	++	++	+++	+++	+	+	+	++	+
第 2 世代	+	+	±	+	++	+++	++	++	+	+	++	+
第 3 世代	+	+	±	++	+++	+++	++	+++	+	+	+++	+
抗緑膿菌性	+	+	±	++	+++	+++	++	++	+	+	+++	±
セファマイシン系												
第 2 世代	+	-	-	±	++	++	++	++	-	+	++	±
第 3 世代	+	±	-	++	+++	+++	++	++	±	+	+++	-

臨床適用： +++ 広範， ++ 中程度， + 限定， ± 極めて限定， - 適用外

## 5. 有効菌種と適応疾患

抗菌剤が他のカテゴリーの医薬品と区別される理由の1つとして、その臨床適用の限定されていることが挙げられる。抗菌剤においては、肺炎球菌による肺炎とか大腸菌による膀胱炎などと、起因菌と疾患が組み合わされて臨床適用が定められている。単に高血圧とか胃潰瘍などと規定されているものと異なる。更に、疾患の内容も詳しく規定されており、気管支炎や尿路感染症では急性の慢性の区別が行われており、皮膚・軟部感染症では組織病理的に15種類もの疾患名で区別されている。それぞれの抗菌剤の有効菌種と適応疾患は、臨床開発試験研究における有効性を基礎にして個別に定められるので、臨床試験の成績によっては、同一のカテゴリーに属すると考えられる2種の医薬品の適用範囲が異なることとなる。

各グループのセフェム系抗生物質の臨床適用は表5に要約した通りであるが、上述したような抗菌スペクトルと抗菌力や生体内動態の特徴に基づいて、当然対象と考えられる疾患であっても、適応疾患として定められていなければ当該抗菌剤を適用することはできない。必然的に、一般病院の

常備薬としては有効菌種が多く適応疾患の範囲の大きい抗菌剤を採用することとなり、そのようなものを汎用抗菌剤と考えがちである。しかし、留意しなければならないことは、広範囲の適用のあるものが必ずしも最良の抗菌剤であるとは言えない場合が多いことであり、無効症例の増加や耐性菌の蔓延を招いていることである。起因菌が証明され疾患が限定されたならば、抗菌力と生体内動態を勘案して最適な抗菌剤が処方されるべきであるが、必ずしも理想的な化学療法が行われていないのが実情である。

## 6. 結 語

最近の発展の目覚ましいセフェム系抗生物質について、その化学構造上の特徴、抗菌スペクトルと抗菌力、生体内動態、臨床適用について概観した。一般的に世代分類が行われているが、それぞれの医薬品には独自の性質があり、一般論として特徴を述べることは難しく誤解も招きやすい。特に臨床適用を考えると、女性の急性膀胱炎であれば起因菌としては大腸菌が絶対的に多いし、少数例では表皮ブドウ球菌とプロテウス・ミラピリスが考えられるので、経口剤として第1世代のセ

ファクロールを与えれば十分であろうし、多少とも症状が激しければ第2世代のセフォチアムヘキシテルで対応すれば良いであろう。ところが高齢の男性の慢性複雑性膀胱炎では起因菌として、まず緑膿菌、その他としてセラチア・マルセッセンス、大腸菌、インドール陽性プロテウス、エンテロバクター・クロアカを考えなければならず、当然ながら注射用のセフトジジムなどの適用とな

る。このように、対象患者と疾患に応じて選択される抗菌剤が大きく相違することを念頭に置きながら、各病院においては常備の抗菌剤を選定し臨床の現場からの要求に応えられることが望ましいし、臨床の現場で疾患を診断し抗菌剤を決定する医師も、常に新しいセフェム系抗生物質の個別の特徴と最適な使用法を習得していることが必要であろうと考える。

### 討 論（座長：春田三佐夫）

質問（小野浩臣，日獣大）

動物用セフェム系製剤のわが国における承認の将来について、個人的な御意見をお聞かせ下さい。

抗生物質の規制に厳しい英国では、泌乳成牛用の筋注用セファレキシンが市販されている。乳汁中に残留しない特性と泌乳牛用抗菌剤が極めて少ないためとされています。経口的に重点をおかれている医薬用を考慮しても、第一世代は動物用に考慮されてしかるべきと思われます。

答（八木澤守，正抗生物質学協）

医療用重要な抗菌剤を動物用に用いると耐性菌の増加による医療上の問題が起るとの意見があり、使用できない薬が多い。飼料添加とは違って、獣医師が用いる治療薬では乱用されることはなく、耐性菌増加は起らないと

思う。新しい薬が必要となるような畜獣の疾患も問題化しており、積極的に採用されるべきと思われる。ただ、残留の少ないものを検討すべきだろうと考える。

質問（佐藤静夫，全農家衛研）：多種類の薬剤が年代的に開発されているが、例えば1970年代以前の薬剤でも現在使用できる状況にありますか。

答（八木澤守正，抗生物質学協）：連鎖球菌感染症では、今でもベンジルペニシリンが最も有効的な場合が多く、好んで使用している臨床家もいる。ところが、薬価が安いために病院薬剤部や問屋に在庫していない場合が多く、他剤が使われることがある。日本では、比較的古い薬も薬価基準に残されているので、原則的には使えたと考えて良い。