抗菌薬を理解するために

小久江栄一

東京農工大学名誉教授（〒185-0022　東京都国分寺市東元町 1-14-8）

1．薬についての復習

(1) 薬の総論

ア．薬は生体組織や病原細菌と物理／化学的な相互作用を起こす。その結果として薬理作用が発揮される。

イ．薬の分子量は数百，有機弱電解質である。水には溶け難い。溶け難いから体に留まれ薬効を発揮する。薬を水に溶け易い形に変えて排泄を促進する作業が代謝である。

ウ．薬が作用する場所は細胞膜表面である。そこには受容体があり，細菌がそこで増殖する。細胞膜は組織間質液に潤されているから，薬は間質液に分布しなければならない。

エ．細胞膜は脂質流動体なので，脂溶性物質だけが細胞膜にアクセスでき薬効を発揮する。

オ．体液中で薬は分子型とイオン型として溶けている。分子型は脂溶性でイオン型は水様性なので，分子型だけが薬効をもつ。脂溶性で細胞膜と接触できるためである。

カ．体液中の分子型比率を決めるのが pKa である。酸性薬は酸性環境，塩基性薬は塩基性環境におくと分子型比率が高まり効率よく薬効を発揮する。

(2) 薬剤投与法ついて

ア．経口投与は最も安全な投与経路であるが，厳密な血中濃度のコントロールはできない。経口薬の吸収場所は小腸である。吸収速度は胃排出の速さにより決まる。投与後に腸管や肝臓でかなりの代謝を受ける薬もある。

イ．静脈内投与は確実に全身循環に薬を送達できる。厳密な血中濃度のコントロールが可能であるが，安全な投与経路ではない。急速な静脈注射は危険である。

ウ．筋注製剤はほとんどが水に溶けない。筋注剤の静注は危険である。静注剤の筋注は組織を傷めることがある。

エ．混合注射は基本的には間違いだが，どうしても混注しなければならない時には，事前に混ぜて濁りがないことを確かめて直ちに注射する。混合液剤の接触時間を短くすることは重要である。

オ．経皮投与剤（スポットオン剤）は投与が容易だが吸収率は低い。吸収が遅いため作用が長く続く。吸収の程度は動物種による差が大きいことを留意しておく必要がある。

2．抗菌薬の使い方

(1) 抗菌薬の正しい選択

ア．感染初期か慢性化した感染症かにより選択する抗菌薬が違う。感染初期には炎症部に血管が造成されるので，血中に入れば薬は細菌増殖部位に分布する。この場合は，第一世代のペニシリン系やセフェム系，アミノ配糖体系などの組織浸透性の低い抗菌薬が効率よく働く。

　感染が慢性化すると細菌増殖部が血管から遠く離れるので，浸透性の良い抗菌薬を使わなけ

本稿は第 4 回日本獣医内科学アカデミーおよび平成 19 年度日本中医師会学会年次大会における教育講演の要旨である。

ればならない。アモキシシリン，強化サルファ剤，セフチオフル，マクロライド系，フルオロキノロン系などが有用である。

イ．免疫能が健在なら静菌性抗菌薬と殺菌性抗菌薬の薬効に差はない。生体防御能が低下している場合はβラクタム系，アミノ配糖体系，フルオロキノロン系などの殺菌性抗菌薬を使わざるをえない。

ウ．抗菌薬の併用はスペクトルが拡張し基本的には相加作用を発揮する。教科書によっては「殺菌性同士は相乗／静菌性同士は相加／殺菌性と静菌性は拮抗」とあるが，これは試験管内薬理学の結論で，臨床薬理的な証明は乏しい。相乗作用が臨床的に確認されているのはサルファ剤／トリメトプリム（ST 合剤）だけである。

エ．抗菌薬の副作用には，クロラムフェニコールの非可逆的造血臓器毒性，アミノ配糖体系の腎毒性，マクロライド系の心毒性，βラクタム系の過敏症，フルオロキノロンの軟骨形成阻害などの直接的なものと，腸内細菌叢抑制による間接的なものがある。腸内細菌が抑制されると，栄養不良／消化管腔環境悪化／腸管免疫能低下などが起る。グラム陽性菌に抗菌活性を持つ抗菌薬の経口投与は盲腸の大きな動物では特に危険である。

(2) 抗菌薬の投与法

ア．1980 年代に抗菌薬投与法の革命が起った。それまでの薬理学書には「抗菌薬は絶えず MIC 値の倍以上の血中濃度を確保するように投与しなさい」と書かれていた。しかし，アミノ配糖体系抗生物質は血中濃度を絶えず MIC 以上に保つより，高用量を一度に投与する方が確実に薬効が高まることが判明し，濃度依存性抗菌薬と呼称されるようになった。その後の検討でフルオロキノロン系も同様であることが分った。これに対してβラクタム系などその他多くの抗菌薬は時間依存性抗菌薬である。

イ．抗菌薬の投与法についての検討がさらに進み，PK/PD 薬効指標が確立された。ここで PD は薬力学で PK は薬物動態学のことで，この指標は試験管内での薬効と実際の臨床効果を結び付けるもので，臨床薬理学的意義が高い。

濃度依存性抗菌薬（アミノ配糖体系とフルオロキノロン系）は Cmax（血漿中最高濃度）／MIC が体内増殖菌の殺滅効果と相関する。その後の研究で，フルオロキノロン系は AUC／MIC の方がさらに相関度が高いことが分かった。AUC は全身循環に吸収された薬物量の比例定数である。これに対して，βラクタム系などの時間依存性抗菌薬は，投与と投与の間で血中薬物濃度が MIC 以上になっている時間の割合が細菌除去効果と相関する。

(3) 耐性菌発現を防ぐ

耐性菌が社会問題として取り上げられ，抗菌剤療法成功の定義に「感染症からの解放」に加えて「耐性菌を出さないこと」が加わった。抗菌薬を使えば必ず耐性菌ができる。ペットには人体用抗菌薬を使うし，ペットとヒトとの居住環境が密接になっていることから，小動物臨床は社会的耐性菌問題の渦中にあるといえる。

ア．感受性を低濃度まで調べる。最近の臨床薬理学書には，病原菌の抗菌薬感受性は耐性濃度周辺だけではなく低濃度範囲も充分に測定し，より感受性の高い抗菌薬を選択できる情報を提供するべきことが繰り返し述べられている。米国臨床検査標準委員会の指針では，測定する濃度範囲は 0.0312 ～ 512mg/L，2 倍希釈 15 段階での感受性試験を検査機関に要求している。多種抗菌薬の低濃度範囲の感受性が分かると，病原菌に対して最も感受性の高い抗菌薬を選択できる。感受性の高い抗菌薬を使うことが適正使用の第一ということである。抗菌薬感受性試験の役割が一層重要になった。

イ．変異種選抜ウインドウ（MSW）。これまでは MIC 濃度を目標に抗菌薬を投与してきた。MIC は病原菌の感受性／抗菌薬濃度分布の中央値である。その菌群に感受性が極端に鈍い耐性変異種が出現すると，MIC 濃度の投与では変異種が生き残り，それを繰り返すと高度耐性菌が発現する。そこで MIC の代わりに耐性変異種を殺滅出来る濃度（MPC）を治療目標にしてはどうか，という新しい提案がでた。MIC

から MPC までの濃度範囲を「MSW」という。病原菌に対する MSW が狭いほど耐性菌が出難いから，将来的には MSW の広狭は個々の病原菌に対する MSW が抗菌薬選択の指針になるかもしれない。

3．まとめ

抗菌剤に限らないが，薬物投与に当っては適切な薬剤を，薬効を発揮しやすい形で，効率よく体の作用部位に送達させることが重要である。薬剤開発の過程ではその種のことは科学的に検討されており，薬剤添付書にはそれらが凝縮した形で記載されている。薬剤添付書を正確に読み，適正に抗菌薬を使用して欲しい。