教育講演

第77回日本内科学会講演会（1980年）

教育講演

内科診療の進歩 抗生物質の使い方*

東京厚生年金病院

真下 啓明

EDUCATIONAL LECTURE OF USAGE OF ANTIBIOTICS

Keimei MASHIMO, MD

Tokyo Kosei Nenkin Hospital, Tokyo

I. はじめに

抗生物質の歴史が1928年Fleming等のPenicillin G (PCG) の発見に始まることはよく知られているが、以来今日まで多数の抗生物質が発見され、さらにその誘導体の数も多い。1956年Waksmanは抗生物質を再定義し、微生物起源の物質で、微量で他の微生物の増殖を阻止あるいは殺滅するものとしている。すなわち、抗生物質の主作用は感染の原因である病原体に直接作用するのであるが、感染の場合は宿主生体であり、生体は投与された抗生物質の作用に無縁ではありえず、いわゆるhost-parasite-drug relationshipが問題になる。敵を知り己を知れば百戦危うからずという言葉があるが、この場合敵は病原体であり、己は抗生物質であるが、さらに戦場の条件、すなわち宿主生体の条件を考慮することも重要である。

II. 抗生物質選択の基本

抗生物質は原因菌に対し、直接作用するものであるから目標菌に抗菌力のすぐれたものを選択するのは当然である。そのため目標となる菌の分

離、同定、さらに薬物感受性試験結果が重要である。従つて原因菌の分離には最大の努力を払うべきで、これに成功すれば抗生物質療法に成功する可能性は極めて大となる。原因菌分離に不成功、あるいは原因菌不明な場合は抗生物質療法が不成功に終る危険は大となることは当然である。

単一の原因菌が証明された場合はそれに最も抗菌力の優れた抗生物質を選択するが、複数菌が分離された場合はそれらにすべて有効な広域スペクトル抗生物質を選択するか、止むをえない場合は併用を考えることになる。また原因菌不明で推定で抗生物質を選択する場合も同様である。

III. 抗菌作用機序の立場から

抗生物質の発見以来何故抗生物質が抗菌作用を発揮するのかという素朴な疑問はbacterial metabolism に関する研究を促し、今日多数の抗生物質の作用機序の悉くとはいえないが漸次明らかにされ、大要次の如く分類され理解されている。

- (1) 細菌細胞壁合成障害
- (2) 細菌細胞質膜透過性障害
- (3) 細菌細胞質内蛋白合成障害
- (4) 必須代謝物質障害

(1)の作用機序を発揮するものは β -lactam系、

* 本講演は1980年4月5日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテル鳳凰の間にて行なわれた。

すなわちpenicillin系(PCs), cephalosporin系(CEPs)で代表される。細菌の増殖期には細胞質の増殖と平行し、細胞壁も合成されて行くが、この最終段階でtranspeptidaseに作用し、peptidglycanのcross linkingを阻害するのが、 β -lactam系抗生物質の作用である。その結果は細胞壁の破壊から溶菌(plasmolysis)に來し殺菌作用(bactericidal action)となる。なお近年に至り6~8コが存在が知られているPBP(penicillin binding protein)の研究から前述のsingle target theoryが再検討され、 β -lactam剤はさらに複雑な機序により、autolytic enzymeであるmurein hydrolaseにより溶菌に至ることが考えられている。この β -lactam剤の作用が細胞壁合成障害であることは二つの重要な意義をもつ。一つはその作用の結果が溶菌から殺菌に至ることであり、他の一つは細菌細胞壁に相当する部分は哺乳動物の生体細胞には存在せず、従つて β -lactam剤は抗菌作用と同一機序によつて宿主生体細胞に影響を与えることは理論的にありえないということである。換言すれば選択毒性(selective toxicity)という観点からは極めて優れた薬物であり、近年の抗生物質開発の方向が専ら β -lactam剤に集中している大きな根拠となつている。

(2)の細胞質膜に作用し、膜透過性に変化を来すものはColistin(CL), Polymyxin B(PL-B)の如きpolypeptide系, amphotericin B(AMPH), nystatin(NYS)の如きpolyene系抗生物質であり、この作用の結果は殺菌作用となる。しかし、宿主生体細胞の一部には化学構造上類似した部分もあり、同一機序により障害を与え溶血、尿細管障害等の副作用の危険がある。

(3)の細胞質内蛋白合成障害作用を発揮するのはtetracycline系(TCs), chloramphenicol(CP), macrolide系(MLs), aminoglycoside系(AGs)等種類も多く、蛋白合成の種々の段階でこれを阻害する。しかし、抗生物質濃度の低下につれ、細菌は再び蛋白合成が可能となり再増殖(regrowth)が可能である。すなわち、この作用

は静菌作用(bacteriostatic action)である。蛋白合成の基本的パターンは宿主生体細胞においても同様であり、従つて大量長期投与では抗菌作用と同一機序により生体細胞に障害を与えることは避けられない。両細胞に対する親和性の差から薬物として存立していると考えられる。またAGsの作用は多面的であり、m-RNAの暗号解読のmisreadingのみではないと考えられる。

(4)の必須代謝物障害作用をもつものはSulfa剤、INH等が代表であり、この場合も静菌作用に止まる。

以上の抗菌作用機序の立場から考えると殺菌作用であり、選択毒性のすぐれた β -lactam系抗生物質の評価が高いことは当然である。またこの作用機序が殺菌性か静菌性かということは、次の投与理論にも根拠を与える。

IV. 抗生物質の投与法—量、間隔、期間

TCs, CPの如き静菌作用の抗生物質は当然一定期間必要有効濃度を炎症部位、すなわち、病原体所在部位で維持することが必要である。このためには $T_{1/2}$ ごとに一定量の投与を繰返せばよいことになる。投与回数をへらすためには1回投与量を増加すればよいことになるが、 C_{max} が高くなり、静菌性抗生物質では宿主細胞に影響が出やすくなる。一方殺菌性抗生物質ではたとえば1回の充分量の投与で生体内の感性菌はすべて殺滅されるはずであるから、1回投与でよいのではないかという疑問を生ずる。この問題については古くEagleの理論がある。グラム陽性球菌についての実験であるが、殺菌性抗生物質との接触により試験管内において生菌数は1/100に減少するが、1%の生残菌は抗生物質がなくなれば3時間後に再増殖がみられる。またPCと接触させた菌を動物大腿筋に接種した実験では、6時間後に再増殖が始まる。Eagleはこのin vitroとのずれは、生体の白血球その他の感染防衛力によるとしている。何故1%の菌が生き残るかについては、resting stateにある菌で代謝を営まず抗生物質をとり込まないためと説明している。すなわち、殺菌性抗生物質

であつても一定間隔での繰返し投与が必要であり、必要有効濃度を下廻る時間を6時間以内にする事が原則とされている。

さて実際に殺菌性抗生物質の投与法の原則が有意であることを証明しうる症例はすくないが、これは抗生物質の投与が厳密である必要がない証拠ではなく、宿主感染防衛力が感染治癒の主役であることを物語るものであろう。投与法が臨床効果を左右した症例を呈示する。

V. 病態における諸問題—薬動力学の立場から

(1) 炎症巣濃度について

炎症の急性滲出期には毛細血管の破綻からplasmastrittの状態にあり、抗生物質の炎症巣への移行も良好で、血中濃度の下降時には逆に血中濃度を上廻る濃度の保たれることもある。これに反し被包化の強い慢性炎症では病原体所在部位である炎症巣への抗生物質の移行は困難なことも多く、このため比較的用量を多く必要とし、投与期間も長期に亘り、逆に急性炎症では効果の発現が早く、投与期間は短くなる。

(2) 肝との関連

肝との関連において配慮すべき問題の一つは抗生物質の肝より胆汁への移行である。KM, CP, ABPCに対しほぼ同程度のMIC値を示すE. coli (NIH-J株) によるイヌ実験の胆嚢炎のこれら3薬による治療実験では胆汁移行性のよいABPCの効果がすぐれ、移行性のわるいKMの効果が劣った。すなわち、胆道系感染症には胆汁移行性の優れた抗生物質が有利である。

次に抗生物質のなかには肝において代謝され、不活化あるいは抗菌活性の低い代謝型に転換されるものがある。CCl₄肝障害動物におけるcephalothin (CET), rifampicin (RFP) の胆汁内移行をみる正常時に比して活性型が多く、代謝されたdesacetyl体がすくない。すなわち、肝障害時の胆汁の方が抗菌活性は強いことになる。なお、このCET, RFPを水解する酵素の肝細胞中での所在はaspirin-esteraseの所在部位とは異なる。例外的に代謝物の方が菌種によつては抗菌活性が強いこと

もある。例えば薬物代謝酵素を活性化するphenobarbital投与動物にclindamycinを投与し血中濃度を測定すると対照に比して高い血中濃度がえられる。これはclindamycinの代謝されたdes-N-methyl体が多く生産され、生物学的濃度測定に用いられたSarcina luteaに対する抗菌力がclindamycin自体より強いことによる。このような代謝による抗菌活性の変動が臨床効果に如何に影響するかは充分に明らかではないが配慮すべき問題であらう。

(3) 腎との関連

抗生物質に限らず薬動力学の立場からは、腎機能の良否は薬物の体内動態に大きな役割を演じ、効果、副作用の両面に影響する。抗生物質においても腎を主排泄路とするAGs, TCs等においては副作用と関連し、とくに重要である。AGsでは重篤な耳毒性、腎毒性があり、これを防ぐためcritical blood levelを越えないようにbed sideで血中濃度をmonitorすることが一部ですで行われている。

腎機能低下時の安全な投与法を求めるには、Wellingの示すごとく抗生物質の排泄速度がCcrと直線的に相関する場合、正常時と同一投与量で投与間隔を延長するか、投与間隔は同じとし投与量を減少するかなどの方法がある。なおAGsの半減期の算出についてもCcrを用いての簡易計算法も提唱されている。またその他の抗生物質をふくめてCcr値との相関において、投与間隔の目標として種々の表が発表されている。

腎機能の問題と関連し、今日高令化社会への変貌に伴い高齢者に対する薬物療法は小児薬物療法の特殊性同様改めて検討する必要に迫られている。抗生物質療法においても高齢者に存在する潜在的腎機能低下が薬物動態に大きく影響し、臨床効果、副作用両面に関係しうる。血中半減期の短いCETを2g/2hで、点滴した場合の血中濃度を健康成人とBUN, s-Crはほぼ正常の老年者とで比較すると老年者では、血中濃度は2倍に達する。このような老年者もCcrを測定するとその低下が明らかであり、血中濃度の上昇、血中半減期の延長は主として腎機能不全に起因すると考えられる。ま

たこれら老年者群の体重がすくなかつたことも影響していると思われる。同じくCEPsでも半減期の異なるcefamandol (CMD), 6059-Sについて同様の検討を行なうと半減期の長いほど両群の差はすくない。

同様の老年者群に対してAGsの tobramycin (TOB)あるいはaminodeoxy kanamycin (bekanamycin, AKM)を1mg/kg筋注時の血中濃度をみると血中半減期は共に老年者群で延長するが最高濃度は対照成人群よりむしろ低い。この傾向はTOB 1mg/kg/h点滴静注時でも同様である。two compartment modelからpharmakokinetic parameterを求めてみるとこの差はVd(distribution volum)が老年者で大きいことに帰せられるがなお検討を要する。従来AGsの静注は危険視されていたが、たとえばTOBでは1mg/kgの筋注時と1時間点滴静注時とでは最高血中濃度、AUC (area under curve)はほぼ同程度であった。

VI. 副作用の立場から

抗生物質療法に伴う副作用は、本来の抗菌作用に由来する副作用と抗菌作用とは無縁の副作用とに分けられる。

前者は耐性誘導、耐性選択、さらに菌交代現象の発生であり、抗菌作用が発揮された結果生ずるものであるから、いわば不可避免的、宿命的なものである。これに対しては β -lactam系、あるいはAGsで成功している如く、耐性機序の解明から耐性菌にも有効な薬物を開発することが極めて重要である。また消極的にはmisuse, abuseを慎み、不必要に長期間投与することを避けるべきであろう。

毒性と考えられる副作用については、当然薬物側から毒性の除去の努力が払われるべきであるが、たとえば、すぐれた抗生物質であるAGsでは抗菌作用と毒性との分離に未だ成功していない。各抗生物質によりそれぞれ異なる毒性がありうるが、临床上これらを知悉し用いることが大切である。

アレルギー性副作用は β -lactam系抗生物質が主流になるにつれ、この系統に頻度の高いことから

依然重要な問題である。とくにアナフィラキシー様ショックの問題は確実な予知法がなく、ABPC内服によるショック例も報告されており厄介な問題となつている。現時点では既往歴の確実な聴取、ショック発生時の早急な対応処置を常に心がけることが重要である。

VII. 併用療法について

抗生物質が臨床応用せられて以来、抗生物質の併用は魅力ある考え方として繰返し論議されて来た。各抗生物質の作用機序が漸次明らかにされ、抗菌力も強くなり、また抗菌スペクトルも拡大されるにつれ、今日併用療法の考え方も変つて来ている。しかし、原因菌が単一で明らかな場合、最もすぐれた1薬による治療が原則であることは変わりなく、併用が許される場合は以下の限られた場合であろう。

(1) 抗菌スペクトルの拡大

原因菌が複数である混合感染に対し、1薬で対応しえない場合、あるいは原因菌が不明である場合である。将来抗菌スペクトルがより拡大されればこの立場からの併用は当然すくなくなると考えられる。感染予防の立場は原因菌不明時と同様である。

(2) 協力～相乗効果の期待

最も魅力ある考え方であるが同時に最も実証のむづかしい問題である。それは各薬物ごとに体内動態が異なり、in vitroで証明された至適比を生体内で維持しうる保証はきわめて困難であるからである。作用機序の異なる2薬の併用の場合もin vitroにおける条件がin vivo生体内で成立するか否かは、慎重に考えねばならない。逆にin vitroでみられる拮抗現象が生体内で成立するか否かも同様であり、いずれも臨床的に効果の証明せられた場合にのみ併用は許されるべきであろう。

また近年 β -lactamase inhibitorとの併用も試みられつつある。併用による抗菌力の増強にしても、 β -lactamase inhibitor併用による耐性菌対策にしてそれぞれより抗菌力の強い、あるいはlact-

amaseに安定な新物質の出現があればその使命はなくなると考えられる。

(3) 耐性防止

結核症において2～3薬の併用により耐性菌出現率の低下したことはよく知られている。一般感染症においては投与期間の短いこともあり、この論拠からの併用療法は認められていない。

(4) 副作用防止

かつてSulfa薬において各薬の溶解度がそれぞれ独立であることからsulfacombinationとして併用が行なわれたが、溶解度のすぐれたSulfa薬の出現に及びこの用法は消滅した。

VIII. おわりに

以上抗生物質の使い方について配慮すべき諸問題について概括的に述べたのであるが、近年の抗生物質開発の動向をみると選択毒性においてすぐれている β -lactam系抗生物質が中心である。そしてその性格は抗菌力においてより強く、抗菌スペクトルにおいてより広くという方向が求められている。抗菌力がより強くということには異論はないが、抗菌スペクトルがより広くということは問題がないわけではない。あらゆる細菌にすべて強力な抗菌力を持つものが出現したと仮定すると薬物選択の重要性はなくなり、また細菌感染症と決定すればその抗菌薬を投与すればよく、原因菌の分離、同定、感受性試験等も重要性を失うことにな

らう。しかし、あらゆる微生物に有効でない限り、たとえばすべての細菌類を制圧しえたとしても真菌その他は残存することになり、真菌による菌交代現象が大きな問題となるであろう。

薬物は本来目的とする作用のみを持てばよく、その他の作用は副作用である。抗生物質においてもこの意味からは感染症原因菌にのみ作用するnarrow spectrumの性格が望ましく、宿主生体の生存がいわゆる常在菌叢とのhomeostasis維持を前提とするのであれば広域スペクトル抗生物質によるその攪乱は生体にとって必ずしも望ましいこととは言えないであろう。

また逆に将来原因菌にのみ選択的に有効なnarrow spectrumの抗生物質が開発され、細菌と抗生物質とが1:1に近い対応が成立するようになった場合、臨床上使用に当たっての隘路は原因菌の速やかなまた確実な決定が可能か否かであろう。この意味では臨床細菌学の飛躍的發展が前提である。

確かに20世紀の遺産と称せられる抗生物質が感染症治療に果たした役割は大きい。しかし抗生物質療法が完成されたものと評価されるためにはなお解決されるべきいくつかの問題が残されており、これらを熟知して臨床に用いることが重要であると考えられる。