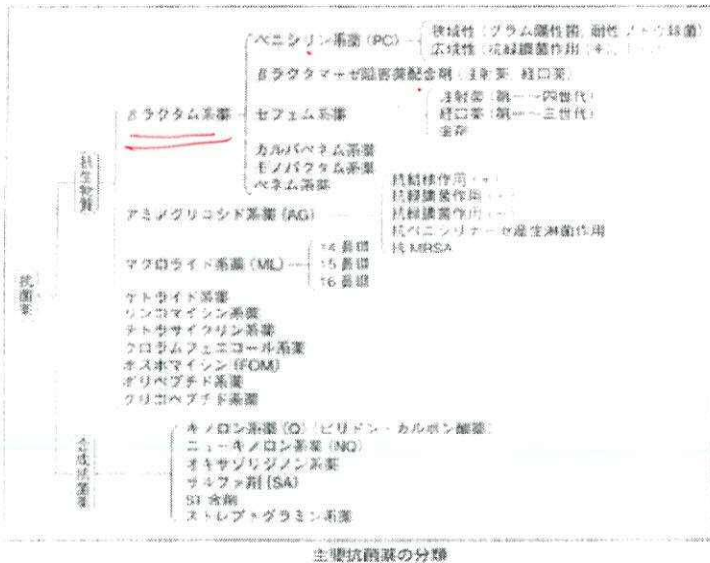


YAPCO! サラダチーズ お知らせ ページダイレクト! 買ったときは? ヘルプ
激安コンタクトレンズ 通販 www.yapco.com.jp
 処方箋なしで買える! セット商品すべて送料無料。《レンズダイレクト》
 インタレストナビチ 広告の掲載について

抗生剤基礎知識

A. 抗生剤(抗生物質)

抗生剤は病原体(細菌)に対して殺菌的または静菌的作用を持つ薬剤です。
 (微生物が生成する抗生剤、化学合成される抗生剤、純化学合成される合成抗菌薬とを含む)
 構造や系統によって分類され、それぞれ代謝や抗菌作用の特徴があります。以下に分類を記載します。



抗生剤分類	
1 βラクタム系薬剤	分子内にβラクタム環(下図)を持ち、これは細菌細胞特有の細胞壁合成を阻害する。4員環構造がβラクタム環。βラクタム系剤は殺菌的作用が強く、現在もとても頻用されています。 抗菌力は時間依存性で、必要な血中濃度は、MICの40%時間(MIC>0.4x24時間)以上が必要。チオメチルテトラゾール基(GPZ, CTT, LMOX, CBPZ, CMZ, CMD, CMX, CMNXなど)はビタミンK代謝を阻害するための肝臓でのプロトロンビン合成が低下して出血時間が延長する。
A) ペニシリン系(ペナム系)	広域ペニシリン系薬剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌、腸球菌属にも有効。PIPCやTIPCはMICは高いが緑膿菌にも有効である。ペニシリナーゼによる分解を防止するためにペニシリナーゼ阻害剤を配合することがある(TAZを入れたタゾシン)。
B) セフェム系(広義のセファロスポリン系)	便宜上第一から第四世代まで分類されている。 第一世代はグラム陰性菌には弱い陽性菌には強い。CEZが代表的。βラクタマーゼに分解されやすい。 第二世代は毒性の強いグラム陰性菌(大腸菌、肺炎桿菌など)やグラム陽性菌に抗菌力を持つ。βラクタマーゼに安定性が増している。CTM, FMOX, CMZなどが代表的。
①狭義のセファロスポリン系	第三世代はβラクタマーゼにさらに安定となり、それまで無効であったグラム陰性菌(緑膿菌、セラチアなど)にも抗菌活性を持つ。他方、グラム陽性菌に対しては第一、二世よりも弱い。
②セファマイシン系	第四世代(CPR, CZOP, CFPM)は黄色ブドウ球菌や緑膿菌にも抗菌活性を持つ。
③オキサセフェム系	
C) カルバペネム系	グラム陽性菌から陰性菌、嫌気性菌まで広範囲スペクトラムを持つ。広基質性βラクタマーゼ(Extended spectrum β-lactamase: ESBL)には安定であるが、メタロ・β・ラクタマーゼを持つ細菌(stenotrophomonas maltophilia, 多剤耐性緑膿菌 等)には抗菌活性を持たない。 MRSAに対しても抗菌力は低下しつつある。
D) モノバクタム系	グラム陰性菌のみに限定される抗菌スペクトラムを持つ。βラクタマーゼには安定で、またその誘導も少ない。
E) ヘナム系	経口薬(FRPM, ファロム)がある。βラクタマーゼには安定でグラム陰性菌、陽性菌に有効。
F) βラクタマーゼ阻害剤	βラクタマーゼで不安定になるβラクタム薬にβラクタマーゼ阻害剤を配合すると、βラクタム薬の効力が十分に発揮される。 ・クラブラン酸(CVA)(放線菌から発見) CVAとAMPC1:2のオグメンチン(CVA/AMPC)がある。 ・スルバクタム(SBT)(合成薬) SBTとCPZ1:1のスルベラゾン(SBT/CPZ)、ABPCとエステル結合したユナシン(SBT/PC)がある。 ・タゾバクタム(TAZ)(合成薬) TAZとPIPC1:4のタゾシン(TAZ/PIPC)はESBLにも活性を持つ。

2	アミノグロコシド系 (AG) (アミノ配糖体)	<p>蛋白合成阻害作用。グラム陽性菌、陰性菌までの広範囲スペクトラムを有す。嫌気性菌には取り込まれないために無効。</p> <p>抗結核菌作用 (SM, KM) と、抗緑膿菌作用 (GM, TOB, DKB, AMK, SISO, NTL, ISP, MCR)、いずれもない (FRM, PRM, RSM, ASTM) に分類される。</p> <p>PAE (postantibiotic effect) 効果を持つ。(PAE とは、MIC 以上の濃度の抗生剤に短時間接触するだけで細菌の増殖が一定期間抑制される効果) そのため、一日量一回投与でも分割投与と同等以上の効果が得られ、副作用が軽減されることが報告されている。</p> <p>血中の有効域と中毒域の濃度の幅が狭いため副作用には注意を要する。安全のためには点滴投与時間は 30~60 分以上かけて緩徐に行う必要がある。</p> <p>聴神経障害 (第 8 脳神経障害) は濃度依存で不可逆的である。</p> <p>腎障害は容量依存性であり、早期に投与中すると可逆的である。</p>
3	マクロライド系	<p>巨大ラクトン環を有する構造。静菌的に作用する。主にグラム陽性菌に有効だが耐性菌が多い。嫌気性菌にも有効であり歯科領域でも使用される。細胞内移行が良好で、血中濃度は低くても肺、肝感染症に有効である。難治性のびまん性汎細気管支炎に対する EM 少量長期投与の効果が評価されている。</p>
4	ケトライド系	<p>EM と共通のラクトン環を持つが、他の構造は異なる。呼吸器や耳鼻科のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や、EM 耐性肺炎球菌 (ERSP) にも抗菌活性を持つ。</p>
5	リンコマイシン系	<p>LCM, CLDMI は作用機序はマクロライド系と似ている。肺組織への移行が良好で、白血球の貪食殺菌能亢進作用もある。</p>
6	テトラサイクリン系	<p>抗菌スペクトラムは広範囲であるが耐性菌が多い。耐性の少ない DOXY, MINO の使用頻度が高い。髄液、上顎洞、気道、喀痰への移行が良好。半減期は長く (MINO 12 時間、DOXY 20 時間)、排泄は遅いので蓄積には注意を要する。Ca, Mg, Al, Fe を含む食品と併用すると吸収は低下する。</p>
7	クロラムフェニコール	<p>髄液への移行が良好で髄膜炎に適応がある。しかし、副作用に再生不良性貧血があり、第一選択剤にはならない。</p>
8	ホスホマイシン	<p>細胞壁合成の初期段階を抑制することから β ラクタム剤との交差耐性はない。体内で安定であり代謝されない。分子量が小さく血清蛋白との結合率が低く、体内分布濃度が高い。他の併用抗生剤に先行して使用すると併用抗生剤の効力を増強させ、また、腎毒性を軽減することが知られている。MRSA に対して他の β ラクタム剤と併用することがある。</p> <p>Na 含有量が 14.5 mEq/g と多いため心不全患者には注意を要する。</p>
9	ペプチド系	<p>ポリペプチド系とグリコポリペプチド系に分類される。</p> <p>いずれも経口では吸収されないため、腸管感染症では経口的に使用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ポリペプチド系は細胞質膜リン脂質に作用する。PL-B (ポリミキシン-B)、CL (コリスチン)、BC (バラムイシン) がある。腎臓と神経への毒性が強い。 ・グリコポリペプチド系には VCM (バンコマイシン)、TEIC (タゴシッド) などがある。MRSA に抗菌活性を持つ。
合成抗菌薬		
10	キノロン系	<p>NFLX 以降の誘導体はニューキノロン薬と言われ、抗菌力の増強、スペクトラムの拡張、組織移行性が改善されている。</p> <p>グラム陽性、陰性菌に対して PAE (post antibiotic effect) 作用を有している。</p> <p>副作用に注意を要する。</p> <p>テオフィリンとの併用でテオフィリン血中濃度が上昇する (PPA, ENX, CPMX, NFLX, TFLX)</p> <p>構造上の 6 と 8 位にフッ素 (F) を持つジフロロキノロン (FLRX, SPFX) は光毒性が強い。</p> <p>ニューキノロン薬と Al, Mg を含む制酸剤の併用では、ニューキノロン薬の吸収は阻害される。</p>
11	サルファ剤	<p>抗菌力が弱く耐性菌が増加しているためにほとんど使用されてない。</p>
12	ST 合剤	<p>サルファ剤のスルファメトキサゾール (シノミン) とトリメトプリム 5:1 の配合剤。細菌の葉酸合成の各段階に作用する。腎、肺への移行が良好。慢性呼吸器や尿路感染症への少量長期投与で予防的管理が可能である。</p>

☒ β ラクタム環の基本構造

救急マニュアル第3版 >> 22. 抗生物質の使用法 >> 3 抗生物質の分類

3 抗生物質の分類

通常使用される抗生物質は、大体次の8つの系統に分類される。

- ①ペニシリン系
- ②セフェム系
- ③アミノグリコシド系
- ④マクロライド系とその類似剤
- ⑤テトラサイクリン系
- ⑥ポリペプチド系
- ⑦クロラムフェニコール
- ⑧その他

おもな注射用抗生物質を表22-1 [表] に示す。

救急マニュアル 第3版 2005/09/15

今日の診療プレミアムVol.22 (C)2012 IGAKU-SHOIN

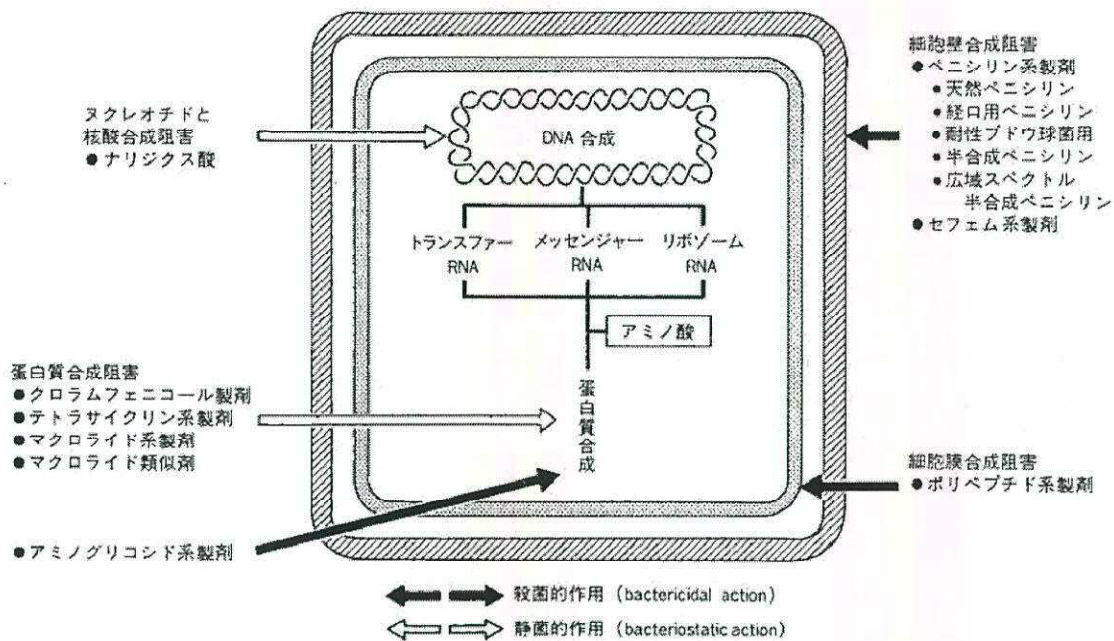


図 22-1 抗生物質の種類と作用機序

C 抗生剤の分類と作用機序

分類	作用機序	薬品名
I 核酸合成阻害薬	キノロン系	DNA高次螺旋構造を作成するDNAジャイレースの作用を抑えDNA合成を阻害する ノルフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン
	リファンピシン	RNAポリメラーゼを抑制し、RNA合成を阻害する リファンピシン
II 細胞壁合成阻害薬	βラクタム系	ムレイン架橋酵素群の作用を抑制し細胞壁合成を阻害する ペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、ベネム系、カルバベネム系
	その他	ムレイン単体合成を阻害する ホスホマイシン、バンコマイシン
III 蛋白質合成阻害薬	テトラサイクリン系	30Sリボソームサブユニットに作用し蛋白合成初期複合体の形成を阻害する テトラサイクリン
	マクロライド系	ペプチジルtRNAのA座からP座への転位を阻害する エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン
	アミノグリコシド系	30Sリボソームサブユニットに作用し蛋白合成初期複合体の形成を阻害する mRNA上の塩基配列を誤訳する ストレプトマイシン
	クロラムフェニコール	30S, 50Sリボソームサブユニットに作用する リボソーム上でのP座のペプチジルtRNAからA座のアミノアシルtRNAへのペプチド鎖移動を阻害する カナマイシン、ゲンタマイシン、ジベカシン、アミカシン、アルベカシン クロラムフェニコール

③ 肝、腎機能障害時の使用法

抗生剤の代謝は、主に肝臓で分解または腎臓から排泄されます。
腎障害時は抗生剤が体内に過剰に蓄積して副作用の発現の危険性が増すため、投与量の調整が重要です。
腎機能低下時(高齢者では特に)は、腎排泄型抗生剤は早期から減量が必要です。

腎障害と抗生剤	
腎機能の程度	該当抗生剤
0. 腎機能にかかわらず投与量変更不要	EM、CLDM、CP、DOXY、MINO、CPZ、 MCIPC、RFP、CTRX、CCL
1. 軽度～中等度の腎機能低下時に減量が必要	TIPC、CEZ、SM、KM、GM、TOB、AMK、 NTL、PL-B、CL、VCM、TEIC、IPM/CS、 OFLX
2. 高度腎機能低下時に減量が必要	PCG、ABPC、AMPC、CET、CEX、CMD、 CFX、CTX、CZX、PIPC、ST合剤、CTT、 CAZ、CXM-AX、NA、CPFX、NFLX、TEL

<http://www.geocities.jp/dogcat111122222/antibioticsknowledge.html>

A 抗生剤の臓器移行性

感染症に対して確実に効果をもたらすために、感染巣に移行しやすい抗生剤を選択する必要があります。

	移行しやすい抗生剤	移行しにくい抗生剤
呼吸器系	ニューキノロン系、克林ダマイシン、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系	β ラクタム系 (セフェム系、ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系)
胆道系	ニューキノロン系、克林ダマイシン、マクロライド系、テトラサイクリン系、セフェム系 (セフトリアキソン、フロモキシセフ、セフォペラゾン、セフピラミド、セフメノキシム、スルバクタム・セフォペラゾン)	アミノグリコシド系、カルバペネム系、セフェム系 (セファロチン、セファゾリン、セフトキシム、セフチゾキシム、セフトジジム)
尿路系	ニューキノロン系、アミノグリコシド系、 β ラクタム系 (セフェム系、ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系)	マクロライド系、克林ダマイシン、テトラサイクリン系
髄液	ニューキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファンピシン	アミノグリコシド系、 β ラクタム系(セフェム系、ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系)、克林ダマイシン
好中球、マクロファージ細胞内	ニューキノロン系、克林ダマイシン、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファンピシン	アミノグリコシド系、 β ラクタム系(セフェム系、ペニシリン系、モノバクタム系、カルバペネム系)

D 抗生剤の主な副作用

分類	重大な副作用	その他の副作用
キノロン系	<p>以下の症状が現れた場合は直ちに投与を中止し適切な処置をとること</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、掻痒感) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 けいれん、意識障害、口蓋弓腫脹、錯乱、せんもう、幻覚、抑鬱状態の精神症状、ギランバレー症候群、重症筋無力症の増悪、急性腎不全、間質性腎炎、肝機能障害(黄疸、吐き気、嘔吐、食欲不振、倦怠感、掻痒などを初期症状とする。劇症肝炎、肝壊死)。心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、QT延長、 無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感などを初期症状とする)、汎血球減少症、骨髓抑制、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少 間質性肺炎(発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多などを初期症状とする)、好酸球性肺炎、PIE症候群、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(腹痛、頻回の下痢など)</p>	<p>浮腫、蕁麻疹、熱感、光線過敏症、発赤、発疹、顔面浮腫、皮疹、発熱、紅斑、潮紅、結膜充血、振戦、しびれ感、視覚異常、耳鳴り、幻覚、眠気、不眠、めまい、頭痛、意識障害、ふらつき、頭重感、けいれん、不安、呼吸困難、 AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、 BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿 貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 悪心、嘔吐、腹痛、軟便、下痢、食欲不振、血便 口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘、口唇炎、口角炎、口内乾燥、味覚異常、胸焼け、胃腸障害</p>

<http://www.geocities.jp/dogcat1111122222/antibiotics-2.html>

2011/07/11



	<p>横紋筋融解症(筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中尿中ミオグロビン上昇。急激な腎機能低下) 低血糖(糖尿病患者、高齢者、腎機能障害で発現しやすい)、高血糖、アキレス腱炎、腱断裂などの障害、血管炎、過敏性血管炎(発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹)</p>	<p>倦怠感、動悸、頻脈、血圧上昇、関節痛、冷感、心悸亢進、胸痛、リンパ節腫脹、発汗、ほてり、熱感、感覚異常、違和感、結膜炎、筋肉痛、眼内異物感、投与部位の血管痛、静脈炎</p>
<p>ペニシリン系 βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、不快感、めまい、耳鳴り、発汗などの初期症状) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 けいれん(腎不全への大量投与時) 急性腎不全、間質性腎炎、 肝機能障害(AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感) 無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感などを初期症状とする)、汎血球減少症、骨髄抑制、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少 間質性肺炎(発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多などを初期症状とする)、好酸球性肺炎、PIE症候群、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(腹痛、頻回の下痢など) 横紋筋融解症(筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中尿中ミオグロビン上昇。急激な腎機能低下)</p>	<p>浮腫、蕁麻疹、熱感、光線過敏症、発赤、発疹、顔面浮腫、皮疹、発熱、紅斑、潮紅、結膜充血、リンパ節腫脹 AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、 BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿 貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 悪心、嘔吐、腹痛、軟便、下痢、食欲不振、血便 口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘、口唇炎、口角炎、口内乾燥、味覚異常、胸焼け、胃腸障害、胃食道逆流 菌交代症(口内炎、カンジダ症、大腸炎) ビタミンK欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向)、ビタミンB群欠乏症(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎など) 頭痛、めまい、全身倦怠感、眠気、不眠、うつ状態、しびれ感、 けいれん(腎不全への大量投与で起こる) 耳鳴り、悪寒、呼吸困難、熱感、顔面浮腫、筋肉痛 トリグリセリド、尿酸の上昇、総コレステロール上昇、低下、尿糖陽性、けいれんなどの神経症状(腎不全への大量投与で起こる)、QT延長</p>
<p>セフェム系 オキサセフェム系 カルバペネム系 モノバクタム系</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、不快感、めまい、耳鳴り、発汗などの初期症状) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 けいれん(腎不全への大量投与時) 急性腎不全、尿崩症、 肝機能障害(AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、劇症肝炎) 無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感などを初期症状とする)、汎血球減少症、骨髄抑制、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少、DIC 精神神経症状(脳症、昏睡、意識障害、けいれん、振戦、ミオクローヌス)、中枢神経症状、意識喪失、錯乱、不穏、呼吸停止、呼吸抑制(腎障害や中枢神経障害があると起こりやすい) 気管支けいれん、間質性肺炎、好酸球性肺炎、PIE症候群、 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(腹痛、頻回の下痢など) 横紋筋融解症(筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中尿中ミオグロビン上昇。急激な腎機能低下) 血栓性静脈炎、横紋筋融解症</p>	<p>浮腫、蕁麻疹、熱感、光線過敏症、発赤、発疹、顔面浮腫、皮疹、発熱、紅斑、潮紅、結膜充血、リンパ節腫脹 AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、コリエステラーゼ低下 BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿 貧血、白血球減少、血小板減少、血小板増多、好塩基球増多、白血球分画異常、異常プロトロンビン、プロトロンビン時間延長 好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 悪心、嘔吐、腹痛、軟便、下痢、食欲不振、血便 口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘、口唇炎、口角炎、口内乾燥、味覚異常、胸焼け、胃腸障害、胃食道逆流、血清カルニチン低下、アルドラーゼ上昇、四肢しびれ感、口唇乾燥、爪変色、血清アミラーゼ上昇、視力障害、呼吸困難、ふらつき、胆嚢内沈殿物、心室性期外収縮、血清カリウム低下・上昇、血圧上昇、低下、末梢冷感、尿道違和感、 菌交代症(口内炎、カンジダ症、大腸炎、血便) ビタミンK欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向)、 ビタミンB群欠乏症(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎など) 頭痛、めまい、全身倦怠感、眠気、不眠、うつ状態、しびれ感、 けいれん(腎不全への大量投与で起こる)、意識障害などの精神神経症状、振戦、幻覚、せんもう、ミオクローヌス 注射部位の発赤、腫脹、疼痛、硬結、血管痛、血栓性静脈炎</p>
<p>マクロライド系 ケトライド系 リンコマイシン クリンダマイシン</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、けいれん、喘息、発汗、喉頭浮腫) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 けいれん(強直性間代性、ミオクローヌス、意識消失発作) 急性腎不全、間質性腎炎、 心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心停止(リンコマイシン、クリンダマイシン急速静注時、QT延長) 無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感などを初期症状とする)、汎血球減少症、骨髄抑制、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少 間質性肺炎(発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多などを初期症状とする)、好酸球性肺炎、PIE症候群、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(腹痛、頻回の下痢など) 横紋筋融解症(筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中尿中ミオグロビン上昇。重症筋無力症発化) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、コリエステラーゼ低下</p>	<p>浮腫、蕁麻疹、熱感、光線過敏症、発赤、発疹、顔面浮腫、皮膚変色、発熱、紅斑、潮紅、結膜充血、 食欲不振、消化不良、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、鼓腸、軟便、下痢、膵炎、腹部膨満感、口渇、食道潰瘍、胃炎、 肝機能障害、AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、脱力感、 乏尿、BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿、血清K値上昇・低下 貧血、白血球減少、血小板減少、血小板増多、好塩基球増多、 好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 月経異常、口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘、口唇炎、口角炎、口内乾燥、味覚異常、胸焼け、胃腸障害、胃食道逆流、口唇乾燥、爪変色、 倦怠感、脱力感、疲労、めまい、振戦、無力症、不眠、動悸、幻覚、失見当識、せんもう、躁病、視覚異常、眼痛、肛門搔痒症、疼痛、関節痛、耳鳴り、難聴、聴力低下、陰炎、発熱、頭痛、脱水症状、結膜炎、ブドウ膜炎 菌交代症(口内炎、カンジダ症、大腸炎、血便) 静脈注射部位の発赤、腫脹、疼痛、硬結、血管痛、血栓性静脈炎 筋肉内投与による疼痛、硬結、壊死、無菌膿瘍</p>

<p>アミノグリコシド系</p>	<p>ショック(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、チアノーゼ、けいれん、喘息、発汗、喉頭浮腫) 急性腎不全 汎血球減少症 第8脳神経障害(めまい、耳鳴り、難聴、耳痛、耳閉塞感) けいれん 汎血球減少</p>	<p>発疹、発赤、紅斑、浮腫性紅斑、発熱、搔痒、蕁麻疹 肝機能障害、AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、黄疸 乏尿、BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿、血清K値上昇・低下 貧血、白血球減少、血小板減少 好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 電解質異常 耳閉塞感、難聴、口唇、四肢等しびれ感、頭痛、せんもう、見当識障害、悪寒 食欲不振、嘔吐、下痢、軟便、下血 ビタミンK欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向)、 ビタミンB群欠乏症(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎など) 注射部位の発赤、腫脹、疼痛、硬結、潰瘍</p>
<p>テトラサイクリン系</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、けいれん、喘息、発汗、喉頭浮腫) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 偽膜性腸炎(下痢、発熱、腹痛) SLE(全身性紅斑性狼瘡(SLE)様症状の増悪 肝炎、肝機能障害、黄疸、重篤な肝機能障害 けいれん(強直性間代性、ミオクローヌス、意識消失発作) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少 急性腎不全、間質性腎炎 間質性肺炎(発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多など。 PIE症候群、 肺炎 精神神経症状、けいれん</p>	<p>発疹、蕁麻疹、発熱、浮腫、潮紅、低血圧、心膜炎、頻脈、 光線過敏症、皮膚・粘膜への色素沈着、 AST、ALTの上昇、黄疸、BUN上昇 菌交代症(カンジダ症等) 頭蓋内圧亢進(嘔吐、頭痛、複視、うっ血乳頭) めまい、しびれ 食道潰瘍、食道炎、嚥下障害、食欲不振、腹痛、下痢、 舌炎、肛門周囲炎、味覚異常 ビタミンK欠乏症(低プロトロンビン血症、出血傾向)、 ビタミンB群欠乏症(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎など)、SLEの悪化 関節痛、筋肉痛、倦怠感 投与部位の血管痛、静脈炎</p>
<p>ホスホマイシン系</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、けいれん、喘息、発汗、喉頭浮腫) 偽膜性腸炎などの血便を伴う重篤な腸炎 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少</p>	<p>発疹、蕁麻疹、発熱、浮腫、潮紅、低血圧、心膜炎、頻脈、 光線過敏症、皮膚・粘膜への色素沈着、 AST、ALTの上昇、黄疸、BUN上昇 菌交代症、めまい、しびれ 食道潰瘍、食道炎、嚥下障害、食欲不振、腹痛、下痢、 舌炎、関節痛、筋肉痛、倦怠感 投与部位の血管痛、静脈炎</p>
<p>グリコペプチド系</p>	<p>ショック、アナフィラキシー様症状(紅斑、悪寒、呼吸困難、胸部苦悶、発赤、声門浮腫、蕁麻疹、潮紅、搔痒感、けいれん、喘息、発汗、喉頭浮腫) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、白血球減少 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎、 偽膜性腸炎(下痢、発熱、腹痛) 急性腎不全、間質性腎炎 第8脳神経障害(めまい、耳鳴り、難聴、耳痛、耳閉塞感) 肝機能異常</p>	<p>悪寒、発熱、発赤、蕁麻疹、顔面紅潮、 貧血、白血球減少、血小板減少 好酸球増多、赤血球減少、Hb減少、Ht減少 肝機能障害、AST、ALT、ALP、γGTP、ビリルビン、LDH、CPKなどの上昇、黄疸 乏尿、BUN、Cr上昇、血尿、蛋白尿、頻尿、血清K値上昇・低下 口内炎、舌炎、菌交代症 投与部位の血管痛、静脈炎</p>



[抗生剤その1](#) [真菌と抗真菌剤](#)

[目次ページに戻る](#)

[獣医師の医療ミス トップページに戻る](#)

ご意見、ご質問は管理人までお寄せ下さい。

2006/1/7 作成
(抗生剤その2)

B 経口抗生剤と他薬剤との相互作用

注)

【本剤↑or↓】: 該当抗生剤の作用や血中濃度の増加or低下

【併用↑or↓】: 併用薬の作用や血中濃度の増加or低下

分類	一般名	略号	商品名	併用禁忌薬と内容	併用注意と内容
	レボフロキサシン	LVFX	クラビッド		<ul style="list-style-type: none"> ●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑】●シクロスポリン→【併用↑】 ●ワーファリン→【併用↑ 出血プロトロンビン時間延長】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】 ●塩酸チザニジン→【併用↑チザニジンの副作用増強】 ●フェニル酢酸系(フェンブフェン)またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウムまたはマグネシウム含有制酸剤または鉄剤→【本剤↓】 ●クマリン系抗凝固剤(ワーファリン)→【併用↑、プロトロンビン時間延長】
	オフロキサシン	OFLX	タリビッド		
	ノルフロキサシン	NFX	バクシダール	●フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】	<ul style="list-style-type: none"> ●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑】●シクロスポリン→【併用↑】 ●ワーファリン→【併用↑ 出血プロトロンビン時間延長】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】 ●塩酸チザニジン→【併用↑チザニジンの副作用増強】 ●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤(ケトプロフェン、ロキソプロフェン、プラノプラフェン、ザルトプロフェン)→【けいれん】
	エノキサシン	ENX	フルマーク	●フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチル→【けいれん】	<ul style="list-style-type: none"> ●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤含有製剤→【本剤↓】
					<ul style="list-style-type: none"> ●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑】 ●シクロスポリン→【相互に腎障害などの副作用増強】 ●ワーファリン→【併用↑ 出血プロトロンビン時間延長】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】



キノロン系	シプロフロキサシン	CPFX	シプロキサ	ケトプロフェン→【けいれん】	↓ ●塩酸チザニジン→【併用↑チザニジンの副作用増強】 ●フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●シクロスポリン→【併用↑】●ワーファリン→【併用↑出血プロトロンビン時間延長】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】 ●カルシウムを多量に含有する飲料(牛乳)→【本剤↓】 ●グリベンクラミド→【併用↑低血糖】●メトトレキサート→【併用↑】
	ロメフロキサシン	LFLX	ロメバクト	●フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチル、フルルビプロフェン→【けいれん】●フェンブフェン→【けいれん類似化合物でけいれん】	●フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウム、マグネシウム含有製剤→【本剤↓】
	トスフロキサシン	TFLX	オゼックス トスキサシン		●テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン→【併用↑テオフィリンの中毒症状】 ●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】
	スバルフロキサシン	SPFX	スバラ	ジソピラミド、アミオダロン→【QT延長、心室性不整脈】	●QT延長を起こす薬剤(クラスⅠ、Ⅲ、抗不整脈剤、プロブコール)→【QT延長、心室性不整脈】 ●フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】
	ガチフロキサシン	GFLX	ガチフロ		●フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】 ●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】 ●プロベネシド→【本剤半減期延長、腎クリアランス低下】●ジゴキシン→【併用↑】
	プリルフロキサシン	PUFX	スオード	●フェンブフェン、フルルビプロフェンアキセチル、フルルビプロフェン→【けいれん】	●H2受容体拮抗剤(シメチジン等)、プロトンポンプ阻害剤(オメプラゾール等)→【本剤↓】●テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン→【併用↑テオフィリンの中毒症状】 ●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤→【けいれん】●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤、カルシウム含有製剤→【本剤↓】
セフェム系	セファクロル	GCL	ケフラール		
	セフロキサジン	CXD	オラスポア		
	セファドロキシニル	CDX	サマセフ		
	セフィキシム	CFIX	セフспан		●ワーファリンカリウム→【併用↑】
	セフテラムピボキシニル	CFTM-PI	トミロン		
	セフロキシムアキセチル	CXM-AX	オラセフ		
	セフボドキシムプロキセチル	CDP-PR	バナン		
	セフォチアムヘキセチル	CTM-HE	バンスポリンT		
	セフジニル	CFDN	セフゾン		●鉄剤→【本剤↓】 ●ワーファリンカリウム→【併用↑】●制酸剤(AlまたはMg)→【本剤↓】
	セフテブテン	CETB	セフテム		
	セフジトレンピボキシニル	CDTR-PI	メイアクト		
	セフカベンピボキシニル	CFPN-PI	フロモックス		
	ヘネム	FRPM	ファロム		●イミベネムシラスタチン→【本剤↑】●フロセミド→【本剤腎毒性増強】●バルプロ酸→【併用↓てんかん発作】
ペニシリン	アンピシリン	ABPC	ピクシリン		●経口避妊薬→【併用↓】
	タランピシリン	TAPC	ヤマシリン		
	バカンピシリン	BAPC	ベンゲッド		●経口避妊薬→【併用↓】

ン系	アモキシシリン	AMPC	パセトシン		●ワーファリンカリウム→【併用↑】●経口避妊薬→【併用↑】
	ピブメシリナム	PMPC	メリシン		
Bラクターマーゼ阻害	クラブラン酸アモキシシリン	CVA/AMPC	オーゲメンチン		●プロベネシド→【クラブラン酸の血中濃度上がらない】 ●ワーファリンカリウム→【併用↑】●経口避妊薬→【併用↑】
	スルタミシリン	SBTPG	ユナシン		●アロプリノール→【アンピシリンで発疹増加】●抗凝固剤→【併用↑出血傾向増加】●プロベネシド→【本剤↑】●メトトレキセート→【併用↑】
マクロライド系	エリスロマイシン	EM	エリスロシン	●エルゴタミン製剤→【併用↑四肢虚血、血管収縮】●ピモジド(クラリスロマイシン)、シサプリド→【併用↑QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointes含む)】	●ジソピラミド、キニジン→【併用↑QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointes含む)】●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑悪心、嘔吐不整脈、けいれん等】 ●シクロスポリン、タクロリムス水和剤→【併用↑腎障害】●ワーファリン→【併用↑出血傾向】 ●塩酸イリノテカン→【活性代謝物の血中濃度上昇と骨髄機能抑制】 ●ピンラスチン→【併用↑好中級減少等】●バルプロ酸→【併用↑傾眠、運動失調】●フェロジピン→【併用↑降圧】●ミダゾラム、トリアゾラム→【併用↑鎮静作用増強】●カルバマゼピン→【併用↑運動失調めまい】●コルヒチン→【併用↑下痢、腹痛、発熱、汎血球減少、呼吸困難】●シンバスタチン→【併用↑筋肉痛、CK上昇、血、尿中ミオグロビン上昇、横紋筋融解症】●プロモクリプチン、バルデナフィル水和剤、バクリタキセル、セレギリン、シルデナフィル、バルデナフィル、シロスタゾール→【併用↑】●副腎皮質ホルモン→【併用薬半減期延長】●ジゴキシン→【併用↑嘔吐、不整脈の中毒症状】●ザフィルルカスト→【併用↑】●シメチジン→【本剤↑難聴】●リトナビル→【本剤のAUC上昇】
	ロキタマイシン	RKM	リカマイシン		
	ジョサマイシン	JM	ジョサマイシン	エルゴタミン製剤→【併用↑四肢虚血、血管収縮】	免疫抑制剤(シクロスポリン等)→【併用↑腎障害】●トリアゾラム→【併用↑傾眠】●プロモクリプチン→【併用↑嗜眠、眩暈、運動失調等】
	ロキシスロマイシン	RXM	ルリッド	エルゴタミン製剤→【併用↑四肢虚血、血管収縮】	●テオフィリン→【併用↑中毒症状嘔吐など】●ワーファリン→【併用↑出血傾向】
	クラリスロマイシン	CAM	クラリスクラリシッド	●エルゴタミン製剤→【併用↑四肢虚血、血管収縮】●ピモジド(クラリスロマイシン)、シサプリド→【併用↑QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointes含む)】	●ジゴキシン→【併用↑嘔吐、不整脈の中毒症状】●ジソピラミド、キニジン→【併用↑QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointes含む)】 ●シクロスポリン→【併用↑腎障害】●クマリン系抗凝固剤(ワーファリン)→【併用↑出血傾向】 ●塩酸イリノテカン→【活性代謝物の血中濃度上昇と骨髄機能抑制】 ●ピンラスチン→【併用↑好中級減少等】●バルプロ酸→【併用↑傾眠、運動失調】●フェロジピン→【併用↑降圧】●ミダゾラム→【併用↑中枢神経抑制作用増強】●カルシウム拮抗剤(ニフェジピン、ベラパミル)→【併用↑血圧低下、頻脈、徐脈】●5-HT受容体作動薬→【併用↑】●リトナビル→【本剤↑】●イトラコナゾール→【本剤↑】●リファンピシン→【本剤↑】●リファブチン→【併用↑ブドウ膜炎の発現増加】●●カルバマゼピン→【併用↑運動失調めまい、眼振】●コルヒチン→【併用↑下痢、腹痛、発熱、汎血球減少、呼吸困難】●シンバスタチン→【併用↑筋肉痛、CK上昇、血、尿中ミオグロビン上昇、横紋筋融解症】●スルホニル尿素系血糖降下剤(グリベンクラミド)→【併用↑低血糖】
アジスロマイシン	AZM	ジスロマック		●アルミニウム、マグネシウム、鉄剤含有製剤→【本剤↑】 ●ワーファリンカリウム→【併用↑】●シクロスポリン等→【併用↑血中濃度半減期延長】●ネルフィナビル→【本剤のAUCおよび平均最高血中濃度増加】	
ケトライド	テリスロマイシン	TEL	ケテック	●ピモジド(クラリスロマイシン)、シサプリド→【併用↑QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointes含む)】	●シンバスタチン、アトルバスタチン→【併用↑ミオパシー発現、筋肉痛、CPK上昇】 ●CYP3A4で代謝されるベンゾジアゼピン類(ミダゾラム、イミダゾラム)→【併用↑AUC上昇】●テオフィリン→【併用↑中毒症状嘔吐など】●ワーファリン→【併用↑出血傾向】●リファンピシン→【本剤↑】 ●ソタロール→【併用↑】
リンコマイシン系	リンコマイシン	LCM	リンコシン	エリスロマイシン(本剤の効果が消失する)	●末梢性筋弛緩剤(塩化スキサメトニウム、塩化ツボクラリン)→【併用↑】
	クリンダマイシン	CLDM	ダラシン		
テトラサイクリン系	ドキシサイクリン	DOXY	ビブラマイシン		●カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄剤、ビスマス塩→【本剤↑】●ワーファリン→【併用↑出血傾向】●カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、バルビツール酸誘導体→【本剤の血中濃度半減期短縮】●スルホニル尿素系血糖降下剤(グリベンクラミド)→【併用↑低血糖】●経口避妊薬→【併用↑】
	ミノサイクリン	MINO	ミノマイシン		●カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄剤、ビスマス塩→【本剤↑】●ワーファリン→【併用↑出血傾向】●スルホニル尿素系血糖降下剤(グリベンクラミド)→【併用↑低血糖】●メトトレキセート→【併用↑】●プルフィマーナトリウム→【光線過敏症】●ジゴキシン→【併用↑】

					↑嘔吐、不整脈の中毒症状)●卵胞、黄体ホルモン配合剤(経口避妊薬)→【併用!不正性器出血増加】
その他	カナマイシン	KM	カナマイシン		●麻酔剤、筋弛緩剤(ツボクラリン、臭化バンクロニウム、臭化ベクロニウム、トルペリゾン、A型ボツリヌス毒素→【呼吸抑制】
	ホスホマイシン	FOM	ホスミシン		
	バンコマイシン	VCM	バンコマイシン		●コレステラミン→【本剤!】

C 注射抗生剤と他薬剤との相互作用

注)

【本剤↑or↓】: 該当抗生剤の作用や血中濃度の増加or低下

【併用↑or↓】: 併用薬の作用や血中濃度の増加or低下

分類	一般名	略号	商品名	併用禁忌薬	併用注意
キノロン系	シプロフロキサシン	CPFX	シプロキサ	●ケトプロフェン→【けいれん】	●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑】●シクロスポリン→【相互に腎障害などの副作用増強】●ワーファリン→【併用↑出血プロトロンビン時間延長】●シクロスポリン→【併用↑】●グリベンクラミド→【併用↑低血糖】●メトレキセート→【併用↑】●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系消炎鎮痛剤(ロキソプロフェン、プラノプラフェン、ザルトプロフェン)→【けいれん】
	パズフロキサシン	PZFX	パシル		●テオフィリン、アミノフィリン→【併用↑】●ワーファリン→【併用↑出血プロトロンビン時間延長】●フェニル酢酸系(ジクロフェナク、アンフェナク)またはプロピオン酸系消炎鎮痛剤(ロキソプロフェン、プラノプラフェン、ザルトプロフェン)→【けいれん】
セフェム系	セファゾリン	CEZ	セファメジン		●ワーファリン→【併用↑出血プロトロンビン時間延長】●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	セフォゾラン	CZOP	ファーストシン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	セフメタゾール	CMZ	セフメタゾン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】●アルコール→【ジスルフィラム様作用(顔面紅潮、心悸亢進、めまい、頭痛)】
	セフォチアム	CTM	パンスボリン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	セフスロジン	CFS	タケスリン		
	セフォペラゾン	CPZ	セフォペラジン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】●アルコール→【ジスルフィラム様作用(顔面紅潮、心悸亢進、めまい、頭痛)】
	セフォタキシム	CTX	クラフオラン セフォタックス		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	セフメノキシム	CMX	ベストコール		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】●アルコール→【ジスルフィラム様作用(顔面紅潮、心悸亢進、めまい、頭痛)】
	セフトリアキソン	CTRX	ロセフィン		
	セフトジジム セフトジジム	CAZ	モダシン		
	セフォジジム	CDZM	ノイセフ ケニセフ		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	セフピロム	CPR	ケイテン プロアクト		
	セフェピム	CFPM	マキシビーム		
	オキサセフェム	ラタモキシセフ	LMOX	シオマリン	
フロモキシセフ		FMOX	フルマリン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
カルバペネム	イミベネム・シラスタチン	IFM/CS	チエナム	バルプロ酸ナトリウム→【併用!てんかん発作再発】	●ガシククロピル→【けいれん】●ファロベネム→【併用↑】
	パニベネム・ベタミプロン	PAPM/BP	カルベニン		
	メロベネム	MEPM	メロペン		
	ピアベネム	B/IPM	オメガシン		
	スルバクタム・セフォバ	SBT/CPZ	スルペラゾン		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】●アルコール→【ジスルフィラム様作用(顔面紅潮、心悸亢進、めまい、

	ラゾン				頭痛)
βラクタマーゼ阻害	スルバクタム・アンピシリン	SBT/ABPC	ユナシンス		●アロプリノール→【発疹増強】●抗凝血剤→【ベニシリン注射液が血小板の凝集凝固に影響し出血傾向】●経口避妊薬→【アンピシリンとの併用で併用！】●プロベネシド→【本剤半減期延長、本剤の毒性増加】
	タゾバクタム・ピペラシリン	TAZ/PIPC	タゾシン		●プロベネシド→【本剤半減期延長、本剤の毒性増加】 ●メソトレキセート→【併用薬の排泄遅延】●ワーファリン→【併用！出血プロトロンビン時間延長】
ペニシリン系	アンピシリン	ABPC	ビクシリン		●経口避妊薬→【併用！】
	ピペラシリン	PIPC	ベントシリン		●メソトレキセート→【併用薬の排泄遅延、併用薬の毒性増強】
アミノグリコシド系	ジベカシン	DKB	パニマイシン		●腎障害を起こすおそれのある血液代用剤(デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン)→【腎障害悪化】●ループ利尿剤(エタクリン酸、フロセミド、アゼソミド)→【腎障害、聴覚器傷害発現】●腎毒性または聴覚器毒性を有する薬剤(バンコマイシン、エンピオマイシン、白金含有抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン等))→【腎障害または聴覚器傷害悪化】●麻酔剤、筋弛緩剤(ツボクラリン、臭化バンクロニウム、臭化ベクロニウム、トルペリゾン、A型ボツリヌス毒素→【呼吸抑制】)●腎毒性を有する薬剤(シクロスポリン、アンホテリシンB)→【腎障害発現】
	トブラマイシン	TOB	トブラシン		
	アミカシン	AMK	アミカシン		
	イセパマイシン	ISP	イセバシン エクサシン		
	ミクロノマイシン	MCR	サガミシン		
	アルベカシン	ABK	ハベカシン		
	リンコマイシン	LCM	リンコシン	●エリスロマイシン→【本剤の効果が現れない】	
その他	クリンダマイシン	CLDM	ダラシンス		
	スペクチノマイシン	SPCM	トロピシン		
	ミノサイクリン	MIINO	ミノマイシン		●抗凝固剤(ワーファリン)→【プロトロンビン活性低下】●スルホニル尿素系血糖降下剤→【併用！】●メソトレキセート→【併用！】●ボルフィマーナトリウム→【光線過敏症】●ジゴキシン→【併用！】●卵胞黄体ホルモン(経口避妊剤)→【併用！不正性器出血発現率増大】
	アズトレオナム	AZT	アザクタム		●利尿剤(フロセミド等)→【腎障害増強】
	ホスミシンス	FOM	ホスミシンス		
その他	バンコマイシン	VCM	バンコマイシン		●全身麻酔剤(チオベンタール等)→【紅斑、ヒスタミン様潮紅、アナフィラキシー反応等】●腎毒性および聴覚器毒性を有する抗悪性腫瘍剤(アミノグリコシド系抗生物質(アルベカシン、トブラマイシン等)、白金含有抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、ネダプラチン等))→【腎障害、聴覚障害発現悪化】●腎毒性を有する薬剤(シクロスポリン、アンホテリシンB)→【腎障害発現】
	テイコプラニン	TEIC	タゴシッド		●ループ利尿剤(エタクリン酸、フロセミド、アゼソミド)→【腎障害、聴覚器傷害発現】●腎毒性および聴覚器毒性を有する抗悪性腫瘍剤(アミノグリコシド系抗生物質、ペプチド系抗生物質、シクロスポリン、アンホテリシンB、白金含有抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、ネダプラチン等))→【腎障害、聴覚障害発現悪化】

2. 抗菌化学療法入門

中村茂樹* 宮崎義継*

はじめに

1928年のフレミングによるペニシリンの発見以後、新規抗菌薬が次々と開発され、その結果、感染症による死亡者数は激減し、人類の健康寿命は大きく向上した。しかし同時に、薬剤耐性菌との終わりなき戦いが幕（閉）じたともいえる。従来の臨床効果だけを重視した感染症治療から、現在は抗菌薬の特色を生かした適正使用が世界共通の課題となっている。さらに近年、動物用抗菌薬の使用状況等にも焦点が当てられるようになり、ヒト・動物の垣根を越えた「ワンヘルス・アプローチ」の考えのもと、国家レベルで薬剤耐性菌抑制に係る施策が行われるようになった。本邦でも平成28年に今後5年間で実施する対策事項をまとめた「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が決定され、その中の主要項目に「抗微生物薬の適正使用」が含ま

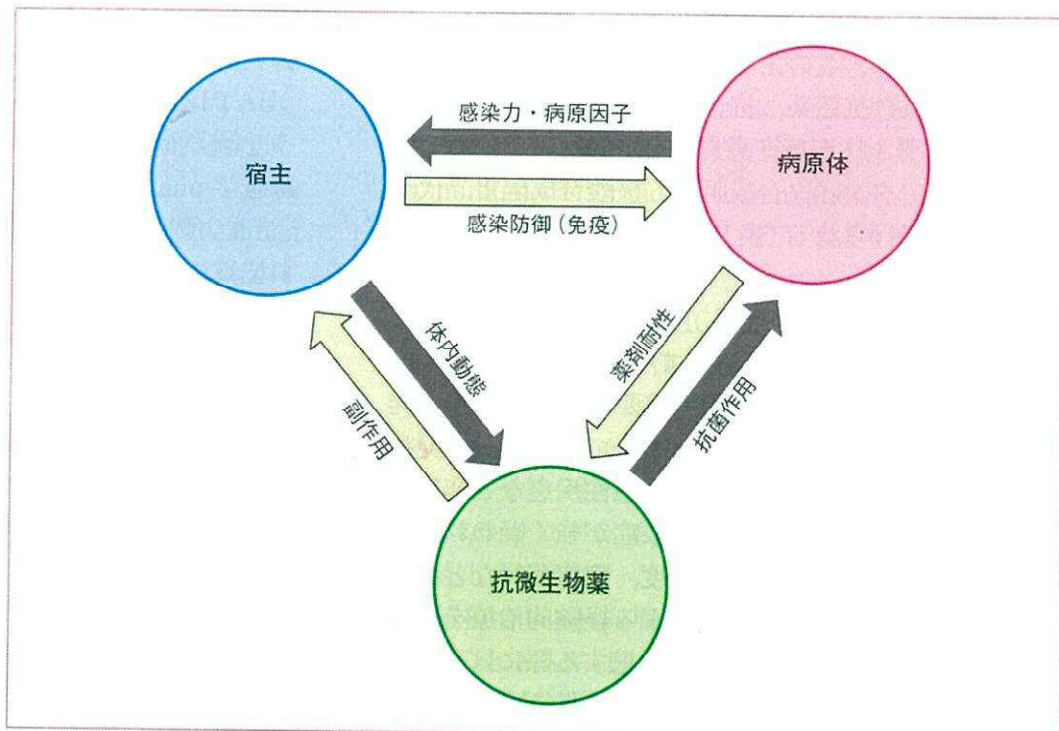
antimicrobial resistance

れている。本項では、抗微生物薬の作用機序やPK/PDに基づいた適正使用、各薬剤の特徴などについて概説する。

I. 総論

抗微生物薬の役割は、増殖した病原体数を抗菌力によって減少させ、宿主免疫による感染防御を補うものである。感染症は抗微生物薬単独で治癒せしめるものではなく、宿主-病原体-抗微生物薬間の相互バランスの上に成り立っている (図1)。抗微生物薬は、感染症を発症した場合に対してのみ投与されるべきものであり、特殊な状況を除き不要な投与は控えるのが大原則である。そのためには、感染症発症の有無について、発熱などの臨床症状や患者背景、血液・画像検査所見、微生物学的検査などを総合して判断する必要がある。

図1 宿主-病原体-抗微生物薬の相互関係



*国立感染症研究所 真菌部

表1 主な抗微生物薬の分類と作用機序

	抗微生物薬	作用機序
抗菌薬	・ペニシリン系 ・セフェム系 ・カルバペネム系	細胞壁合成阻害 (β -ラクタム系)
	・グリコペプチド系	細胞壁合成阻害 (抗 MRSA 薬)
	・アミノグリコシド系 ・マクロライド系 ・テトラサイクリン系	タンパク合成阻害
	・オキサゾリジノン系	タンパク合成阻害 (抗 MRSA 薬)
	・キノロン系	DNA 合成阻害
	・リファマイシン系	RNA 合成阻害
	・サルファ剤	葉酸合成阻害 (代謝拮抗薬)
	抗真菌薬	・ポリエンマクロライド系
・トリアゾール系		細胞膜合成阻害
・カンディン系		細胞壁合成阻害
・フルオロピリミジン系		核酸・タンパク合成阻害
抗結核薬		細胞壁合成阻害 (ミコール酸合成阻害) など
抗ウイルス薬		ノイラミニダーゼ阻害 (抗インフルエンザ薬) など

る。感染症と判断した場合、病原体の種類はもちろんのこと、投与する抗微生物薬の感受性や病巣臓器への移行性、重症度などを十分考慮して選択することを心がける。抗微生物薬の適正使用を行うことで、効果的な感染症治療による患者負担の軽減、耐性菌の抑制、さらには医療コストの削減なども可能となる。

抗微生物薬は抗菌薬、抗結核薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬に大別される。抗菌薬の作用機序は、主に細胞壁合成阻害、タンパク合成阻害、核酸合成阻害、代謝拮抗などが挙げられる(表1)。

1. 抗微生物薬の適正使用

a. 感染症治療において考慮すべき因子

表2に感染症治療を行う上で重要な因子を示す。発熱患者が受診した際に当然ながら全てが感染症を発症しているわけではなく、膠原病や悪性疾患など非感染性病態の鑑別が必要である。感染症が強く疑われた場合、細菌性か非細菌性か、重症度、臨床背景などの総合的情報に基づき広域抗菌薬による経験的治療を要する病態かを判断する。抗菌薬を選択する際には、後述するような抗菌薬それぞれの特性を十分理解した上で、各症例に最適な抗菌薬選択を実施する。抗菌薬治療開始後も漫然と投与継続することなく、有効性の評

価を行い、狭域抗菌薬への de-escalation や経口薬でのスイッチを考慮しながら中止時期を検討する。投与した抗菌薬が無効であった場合、非感染疾患の鑑別や薬剤による副作用の可能性、免疫不全や膿瘍など臨床効果が現れにくい病態の合併などについて、慎重に評価することが重要である。

b. PK/PD理論に基づく感染症治療(図2)

近年、抗菌薬適正使用の核となる考え方として薬物動態学 pharmacokinetics (PK) / 薬力学 pharmacodynamics (PD) 理論が急速に認知されるようになった。すなわち、薬物の吸収・分布・代謝・排泄を解析する PK と、生体内における各薬物の濃度・薬効の発現を検討する PD である。

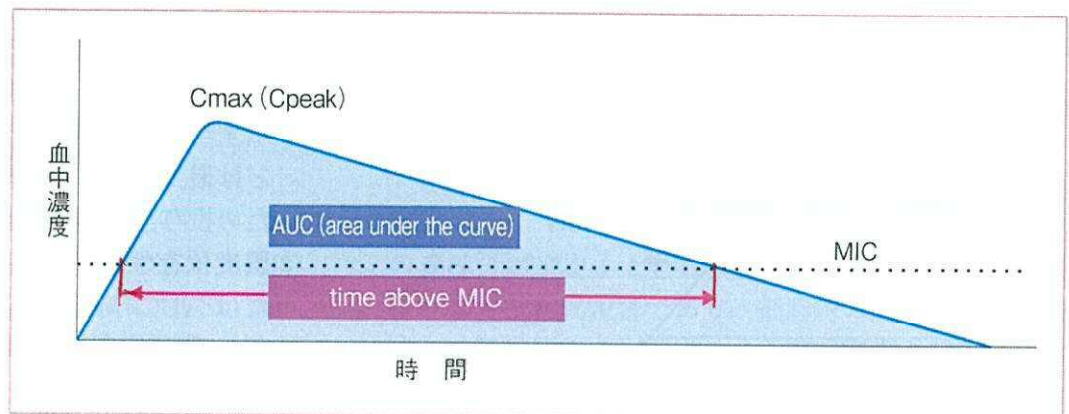
(1) PKパラメータ：抗菌薬は体内に吸収されると血中濃度が上昇しピークに達した後に、徐々に漸減していく。PKはその指標であり、薬剤濃度のピーク値 (C_{max} または C_{peak}) や濃度曲線の下面積である血中濃度曲線下面積 area under the curve (AUC)、消失半減期 half life ($t_{1/2}$) がパラメータとして重要である。

① C_{max} ：抗菌薬の点滴終了直後の最も高い血中濃度を C_{max} と呼ぶ。また組織への分布が完了し血液-組織間濃度が平衡状態になったと考えられる際の最高血中濃度を C_{peak} と呼ぶ。

表2 抗微生物薬治療の際に考慮すべき因子

標的治療か、経験的治療か	画像所見, 血液検査所見, 感染臓器などから原因菌を想定する. 多くの場合は経験的治療になることが多いが, 重症でなければできるだけ狭域抗菌薬を選択する. 培養, 薬剤感受性検査等が判明した場合は広域抗菌薬から速やかに狭域抗菌薬へ変更 (de-escalation)
抗菌スペクトラム	感染臓器 (呼吸器系・消化器系・中枢神経系など) や臨床背景 (耐性菌感染の可能性), 臨床症状や血液検査所見などから原因微生物を推定する. 細菌性であった場合, 耐性菌カバールの必要性の判断は, 病態や重症度, 各施設のアンチバイオグラムが参考となる
感染巣	膿瘍形成や人工物への感染など, 高用量かつ長期抗菌薬治療, 外科的介入を要する病態か迅速に判断する
抗菌薬の特性	臓器移行性, 殺菌的か静菌的か, 濃度依存性か時間依存性か, 肝・腎不全の際の投与方法, 副作用, 併用薬との相互作用など病態に適切な抗菌薬を選択
抗菌薬の投与期間	感染症の病態 (感染性心内膜炎や髄膜炎など), 原因菌 (非定型病原体や耐性菌感染症など) によっておおよその治療期間の目安が決まっているので参考に
有効性の評価	臨床症状, 検査所見の改善などを参考に治療効果を判定するが, 無効であった場合の評価が重要 (非感染性病態か, 薬剤の移行は十分か, スペクトラムは妥当か, 免疫不全状態による治療の遷延など)

図2 PK/PDの基礎知識



② AUC: 血中濃度の推移を経時的に作図した際, 時間軸と血中濃度曲線で囲まれた部分の面積は AUC と呼ばれ, 体内に取り込まれた薬剤量の指標であり, 1日投与量と比例する.

③ $t_{1/2}$: 血中濃度が半減するまでに要する時間であり, 薬剤濃度が定常状態へ到達するまでの時間の算出に用いられる.

(2) PDパラメータ: 組織に分布し作用部位に到達した薬剤がどのような薬理作用を発揮するかを示す指標が PD であり, 最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (MIC) や post antibiotic effect (PAE), mutant prevention concentration (MPC), mutant selection window (MSW) などがパラメータとして重要である.

① MIC: 抗菌力を示す指標の一つであり, 抗菌薬の2倍希釈系列を作製した培地に一定量の菌を接種して約一晚培養後, 菌の発育を肉眼で観察して, 菌の発育を認めない最小の抗菌薬濃度と定義されている.

一方, 菌の発育が阻止された培養液をその薬剤を含まない培地に再接種した際に, 菌の増殖が認められなかった場合の最小の抗菌薬濃度を, 最小発育濃度 minimum bactericidal concentration (MBC) と呼び, MIC と MBC の差が小さい薬剤はより殺菌的と考えられる.

② PAE: 薬剤濃度が MIC を下回っても菌の再増殖を抑制する作用を PAE と呼び, 抗菌薬の殺菌力の指標である. グラム陽性菌に対してはいずれの抗菌薬も PAE を示すが, グラム陰性菌に対する PAE はアミノグリコシド系薬やキノロン系薬には存在するが, β -ラクタム系薬ではカルバペネム系薬を除き存在しないため, このような薬剤では常に有効濃度を維持できる投与間隔を設定する必要がある.

③ MPC と MSW (図3): 通常抗菌薬は MIC を超える濃度に曝露すると菌の発育は阻止されるが, 病原体はヘテロな集団であり抗菌薬に低感受性を示す変異株が混在している可能性がある. これらは感受性株

表3 PK/PDパラメータに基づく各抗菌薬の投与法

	ペニシリン系	セフェム系	カルバペネム系	キノロン系	アミノグリコシド系
PK/PDパラメータ	Time above MIC (TAM)			AUC/MIC Cmax/MIC	AUC/MIC Cmax/MIC
有効性の目標値	≥30%で増殖抑制	≥40%で増殖抑制	≥20~30%で増殖抑制	AUC/MIC ≥30で肺炎球菌に有効	AUC/MIC ≥100, または Cmax/MIC 8~10でグラム陰性菌に有効
	≥50%で最大殺菌	≥60~70%で最大殺菌	≥40~50%で最大殺菌	AUC/MIC ≥100でグラム陰性菌に有効	
PAE	グラム陽性菌のみ	グラム陽性菌のみ	グラム陽性, 陰性菌ともにあり		
投与方法	投与回数を増やす(時間依存性抗菌薬)			1回投与量を増やす(濃度依存性抗菌薬)	

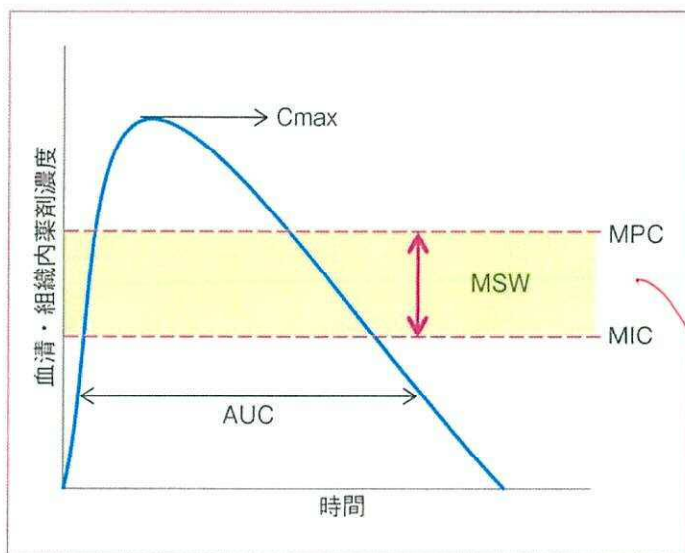


図3 MPCとMSW

が死滅した後も生存し、抗菌薬選択圧が消失した後に耐性株として増殖するおそれがある。一般的に 10^{10} 個の菌を死滅できればその中に薬剤耐性を有する変異株が含まれる可能性は消失すると考えられており、この濃度をMPCと呼ぶ。MPCとMICの間をMSWと呼ぶが、抗菌薬濃度がこのMSW内を推移すると薬剤耐性株の増殖を促す危険性がある。そのため、抗菌薬濃度がMPCを超える、またはMSWにある時間を短縮するような抗菌薬の投与設計、薬剤の開発が望ましい。

(3) PK/PDパラメータに基づく抗菌薬の分類(表3) :

①時間依存性抗菌薬：MICより高い薬剤濃度であれば菌の発育は阻止されるはずであり、薬剤濃度がMICより高い時間(time above MIC : TAM) が長

いほど効果が得られる薬剤を時間依存性抗菌薬と呼ぶ。このような薬剤は1日投与量と同じならば、投与回数を増やすことでTAMを長くすることができる。TAMによって増殖抑制作用と最大殺菌作用を示す至適濃度が異なり、免疫不全や重症例の場合などは最大殺菌作用が期待できるTAMが求められるため投与設計の際は注意する。

②濃度依存性抗菌薬：Cmax(またはCpeak)/MICまたはAUC/MICで抗菌薬の有効性が左右される薬剤を濃度依存性抗菌薬と呼ぶ。AUCは1回投与量で決まり、Cmaxは1日の投与量と同じであれば、1日1回投与のほうが高くなる。このような性質を有する薬剤は、投与回数を増やすよりも1回投与量を増やすことで高い有効性が得られる。

c. 抗菌薬感受性の評価

ある抗菌薬の薬剤感受性試験を行い、得られたMIC値によって臨床効果を推定する基準の一つにブレイクポイント break point (BP)がある。例えば、ある抗菌薬のBPが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ と設定された場合、薬剤感受性試験でその薬剤のMICが0.5と判定された病原体は感受性株と判定される。このようにBPは、細菌学的に感性/耐性を判定し、臨床的に有効/無効を判断する際の基準として臨床現場で活用されている。本邦では、米国のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) や欧州のEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)、あるいは日本化学療法学会によって設定されたBPが使用されているが、多くの施設でCLSIのものを採用されており、薬剤感受性試験の結果に基づき、感性 sensitive (S)、中間 intermediate (I)、耐性 resistant (R) に分類される。しかしこの基準は海外での用法用量に基

表4 緑膿菌に対する CLSI, EUCAST および日本化学療法学会のブレイクポイント

抗菌薬	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CLSI (M100-S25)			<i>Pseudomonas</i> spp. EUCAST (v7.1)		日本化学療法学会				
	S	I	R	S	R	敗血症	肺炎	慢性気道感染	複雑性膀胱炎	複雑性腎盂腎炎
PIPC	≤16	32~64	≥128	≤16	>16	1	2	2	16	8
TAZ/PIPC	≤16/4	32/4~64/4	≥128/4	≤16	>16	1	2	2	16	8
CAZ	≤8	16	≥32	≤8	>8	2	4	4	32	16
AZT	≤8	16	≥32	≤1	>16	2	4	4	NA	NA
IMP	≤2	4	≥8	≤4	>8	1	2	2	16	8
MEPM	≤2	4	≥8	≤2	>8	1	2	2	32	4
DRPM	≤2	4	≥8	≤1	>2	0.5	1	1	16	8
GM	≤4	8	≥16	≤4	>4	NA	2	2	NA	NA
AMK	≤16	32	≥64	≤8	>16	NA	4	4	8	4
TOB	≤4	8	≥16	≤4	>4	NA	2	2	NA	NA
CPFX	≤1	2	≥4	≤0.5	>0.5	1	4	2	4	2
LVFX	≤2	4	≥8	≤1	>1	NA	2	2	4	2

PIPC : piperacillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, IMP : imipenem, MEPM : meropenem, DRPM : doripenem, GM : gentamicin, AMK : amikacin, TOB : tobramycin, CPFX : ciprofloxacin, LVFX : levofloxacin, NA : not available.

づき策定されているため、国内独自に定められた日本化学療法学会のBPは有用である。表4にCLSI, EUCASTおよび日本化学療法学会のBPの違いを示す¹⁻⁵⁾。

d. 治療薬物モニタリング (TDM)

血中濃度の治療域と中毒域が狭い薬剤において、副作用を予防し、かつ最大限の臨床効果を得るために、治療薬物モニタリング therapeutic drug monitoring (TDM) を実施することが推奨されている。TDMは、薬物を反復投与した際の定常状態における最低血中濃度であるトラフ値と、上述のCpeakが重要なパラメータとなる。実際の投与設計に血中濃度の測定が求められる抗微生物薬として、グリコペプチド系薬やアミノグリコシド系薬、抗真菌薬のポリコナゾールなどが挙げられる。これら薬剤の至適トラフ値およびCpeakを表5に示す⁷⁾。

II. 各論

β-ラクタム系薬：いずれもβ-ラクタム環と呼ばれる共通の4員環構造を有し、隣接する環が5員環であればペニシリン系もしくはペネム系、6員環であればセフェム系薬に分類される。β-ラクタム環のみのも

のをモノバクタムと呼ぶ。β-ラクタム系薬の作用機序は細胞壁合成阻害であり、細胞内の高浸透圧性溶菌によって殺菌的に作用する。現在、临床上使用されるβ-ラクタム系薬は、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系である。β-ラクタム系薬はtime above MIC (TAM, 投与間隔に対し、MICを超える血中薬物濃度が維持される時間の比率) と関連しており、治療効果を最大限に引き出すためには投与回数を増やし、できるだけTAMを大きくすることが肝要である。ただし、TAMの特性を有するβ-ラクタム系薬であっても、髄膜炎のように抗菌薬の組織移行が重要となる場合や、膿瘍のように菌量が多い感染症を治療する際は1回投与量の増量が必要である。

1. ペニシリン系薬

半減期は約1時間程度であり、主要臓器への組織移行性は比較的良好である。一般的に、1) 古典的ペニシリン、2) ペニシリナーゼ耐性ペニシリン、3) アミノペニシリン、4) 抗緑膿菌ペニシリンに分類される⁸⁾ (表6)。

a. 古典的ペニシリン

ベンジルペニシリンは最も古いペニシリン系薬である。現在では多くの細菌が主にペニシリナーゼ産生による耐性を獲得している。肺炎球菌、レンサ球菌、髄

表5 腎機能正常患者における初期投与量と目標血中濃度

	初期投与量	測定ポイント	目標値	PK/PD パラメータ
バンコマイシン	15~20 mg/kg/回, 12時間毎	投与開始3日目(投与直前)	トラフ値10~20 µg/mL 菌血症・心内膜炎・肺炎・髄膜炎・重症皮膚軟部組織感染症: 15~20 µg/mL	AUC/MIC Time above MIC
テイコプラニン	1日目, 2日目: 400 mg (6 mg/kg/回) 12時間毎 3日目以降: 400 mg (6 mg/kg/回) 24時間毎	投与開始4日目(投与直前)	トラフ値15~30 µg/mL 重症・複雑性感染症では20 µg/mL以上	AUC/MIC Time above MIC
アルベカシン	300 mg/kg/回, 24時間毎	投与開始3日目(投与直前, 点滴開始1時間後)	ピーク値15~20 µg/mL トラフ値2 µg/mL未滿	Cpeak/MIC
アミカシン	15 mg/kg/回, 24時間毎	投与開始3日目(投与直前, 点滴開始1時間後)	ピーク値56~64 µg/mL トラフ値1 µg/mL未滿	Cpeak/MIC AUC/MIC
ゲンタマイシン	5~7 mg/kg/回, 24時間毎	投与開始3日目(投与直前, 点滴開始1時間後)	ピーク値15~25 µg/mL トラフ値1 µg/mL未滿	Cpeak/MIC AUC/MIC
ポリコナゾール	静脈内投与 1日目: 6 mg/kg/回 1日2回 2日目以降: 3~4 mg/kg/回, 1日2回	投与開始5~7日目以降(投与直前)	トラフ値1~2 µg/mL以上 安全面から4~5 µg/mLを超える場合は肝障害に注意	AUC/MIC

表6 代表的なペニシリン系注射薬の特徴

	古典的ペニシリン		アミノペニシリン		抗緑膿菌ペニシリン	
	ベンジルペニシリン	アンピシリン	スルバクタム/アンピシリン(β-ラクタマーゼ阻害薬配合)	ピペラシリン	タゾバクタム/ピペラシリン(β-ラクタマーゼ阻害薬配合)	
適応菌種	グラム陽性	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌, ジフテリア菌, 炭疽菌, 放線菌, 破傷風菌	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 炭疽菌, 放線菌, リステリア	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属
	グラム陰性	淋菌, 髄膜炎菌, ガス壊疽菌群, 回帰熱ボレリア, ワイル病レプトスピラ, 鼠咬症スピリルム, 梅毒トレポネーマ	淋菌, 髄膜炎菌, 大腸菌, 赤痢菌, プロテウス・ミラビリス, インフルエンザ菌	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, プロテウス属, インフルエンザ菌	大腸菌, シトロバクター属, 肺炎桿菌, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, バクテロイデス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, 嫌気性菌
1日最大投与量(g)	3,000万単位を超えない	4g(敗血症, 感染性心内膜炎, 化膿性髄膜炎については大量)	6g(重症例では12g)	4g(重症例では16g)	13.5g(重症例では18g)	
その他	基本的にはグラム陽性菌に対し使用	髄液移行が良好のため髄膜炎治療に使用される. 抗腸球菌活性が最も強い.	スルバクタムがアシネトバクターに対し有効, BLNARには無効	グラム陰性菌全般に抗菌活性あり, BLNARにも有効	①ESBLに対する安定性は確立されていない ②発熱性好中球減少症の適応あり ③TAZ: PIPCは1:8	

膜炎菌などはペニシリナーゼ産生菌が認められないため、強い抗菌活性を発揮することが可能である。

b. アミノペニシリン

アンピシリン ampicillin (ABPC), アモキシシリン amoxicillin (AMPC) が代表薬である。アミノペニシリンは主にグラム陽性菌に対し抗菌活性を有する従来のペニシリン系薬と比較し、一部のグラム陰性菌にまで抗菌スペクトラムを拡大した薬剤である。しかし現在では耐性化が進み、グラム陰性菌に対する第一選択薬とはならない。特に *Klebsiella pneumoniae* はアミノペニシリンに対し自然耐性であるため注意する。これらの薬剤には、スルバクタム/アンピシリン sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), アモキシシリン/クラバン酸 amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CV) といった、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬が存在しており、 β -ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌や嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis* など) をもカバーできるようになった。さらに SBT/ABPC は重症感染症に対し高用量投与 (12 g/日) が可能である。ただし、本邦では β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性菌 (BLNAR) の分離頻度が約 30% と高いため、インフルエンザ菌感染症が疑われ、かつ重症である場合には他剤を選択したほうがよい。多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* の治療薬として、コリスチンやチゲサイクリンなどに加え、SBT の大量投与が有効であるとの報告もある⁹⁾。

c. 抗緑膿菌ペニシリン

現在、抗緑膿菌ペニシリンはピペラシリン piperacillin (PIP) のみである。アンピシリンの有効菌種に加えて、緑膿菌、セラチア属、エンテロバクター属、バクテロイデス属にも有効である。また PIP は PBP3 (penicillin-binding protein-3) に高親和性であるが、高濃度下では PBP2 にも結合するため BLNAR に対しても感受性がある¹⁰⁾。また ABPC と比較しグラム陰性菌の β -ラクタマーゼに対し安定である。さらに PIP には β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬であるタゾバクタム/ピペラシリン tazobactam/piperacillin (TAZ/PIP) は、 β -ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌や嫌気性菌をもカバーできる広域抗菌薬が、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ extended spectrum β -lactamase (ESBL) に対する効果は定まっていない。

2. セフェム系薬

セフェム系薬はセファロスポリン系、セファマイシン系、オキサセフェム系の総称として用いられ、一般

に半減期は 1~2 時間程度であり、第 1~4 世代、および抗 MRSA 活性を有する第 5 世代 (本邦未承認) に分類される⁸⁾ (表 7)。第 1 世代はグラム陽性菌に対する抗菌力が強く、第 4 世代になるに従ってグラム陰性菌への抗菌スペクトラムを獲得するが、嫌気性菌活性は弱い。

a. 第 1 世代セフェム系薬

セファゾリン cefazolin (CEZ) に代表される第 1 世代セフェム系薬はグラム陽性菌に対し優れた抗菌活性を有し、ブドウ球菌やレンサ球菌に対する抗菌活性は高い。特にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌に対する臨床効果はバンコマイシンより優れている。術前の抗菌薬予防投与として使用頻度が高い。

b. 第 2 世代セフェム系薬

第 2 世代セファロスポリンとセファマイシンに分類される。セフォチアム cefotiam (CTM) に代表される第 2 世代セファロスポリンは第 1 世代と同等のグラム陽性菌活性を有する。 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陰性菌であるインフルエンザ菌やモラクセラ・カタラーリスに対しても有効である。しかし BLNAR に対しては CTM の臨床効果は期待できない。セフメタゾール cefmetazole (CMZ) に代表されるセファマイシン系は、第 2 世代セファロスポリン系薬よりグラム陽性菌活性は低下しているものの β -ラクタマーゼにさらに安定であるため、バクテロイデス属を含めた β -ラクタマーゼ産生嫌気性菌に対する抗菌力が向上している¹¹⁾。

c. 第 3 世代セフェム系薬

本薬剤は第 1, 2 世代よりグラム陰性菌に対する抗菌活性が強力である。 β -ラクタマーゼに対しても安定であり、インフルエンザ菌やモラクセラ・カタラーリス、ナイセリア属などに対しても有効である。また第 3 世代セフェム系薬は緑膿菌に対する抗菌活性の有無によって 2 群に分類可能である。セフトリアキソン ceftriaxone (CTRX) は血中半減期が 7~8 時間と長く、1 日 1 回投与が可能である。また抗肺炎球菌活性に優れ、髄液移行も良好であるため、化膿性髄膜炎治療に使用されるが、抗緑膿菌活性は乏しい。また肝排泄であるため腎不全例に対する用量調整の必要はない。一方、セフトジジム ceftazidime (CAZ) は緑膿菌に対し感受性を保っていることが多く、主に緑膿菌感染症に対し用いられる。しかし反面、グラム陽性菌に対する抗菌力は CTRX などに劣るため、通常は用いない。

d. 第 4 世代セフェム系薬

グラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌活性を示し、

表7 代表的なセファロスポリン系注射薬の特徴

	第1世代		第2世代		第3世代		第4世代
	セファゾリン	セフォチアム	セフトリアキソン	セフトラジジム	セフェピム		
適応菌種	グラム陽性	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 炭疽菌, 放線菌	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属	
適応菌種	グラム陰性	大腸菌, 肺炎桿菌, プロテウス・ミラビリス, プロビデンシア属	淋菌, 髄膜炎菌, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア・レットゲリ, インフルエンザ菌	淋菌, 大腸菌, インフルエンザ菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, インフルエンザ菌, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)	大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, セパシア, マルトフィリア, アシネトバクター属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, セパシア, マルトフィリア, アシネトバクター属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属(プレボテラ・ビビアを除く)	
	1日最大投与量(g)	3g(重症例には5g)	2g(敗血症には4g)	2g(重症例では4g)	2g(重症例には4g)	2g(重症例には4g)	2g(重症例には4g)
	その他	腎・肝への移行は良好, 髄液移行は不良, 抗ブドウ球菌, レンサ球菌活性が強力	胆汁への移行は良好, 髄液移行は不良, BLNARには感受性低下	BLNARにも有効, 抗肺炎球菌活性が強力, 髄液移行が良好, 半減期が約8時間と長く, 1日1回投与が可能	髄液移行が良好, 緑膿菌に対する感受性(+)	発熱性好中球減少症に適応あり	

β-ラクタマーゼにも安定である。グラム陰性菌の細胞外膜を容易に通過でき抗緑膿菌活性を有する。代表薬であるセフェピム cefepime (CFPM) は発熱性好中球減少症への適応がある唯一のセフェム系薬である。嫌気性菌活性は低く、膿瘍形成など嫌気性菌感染が疑われる場合の単剤投与は避ける。

3. カルバペネム系薬

β-ラクタム系薬の中では抗菌スペクトラムはグラム陽性・陰性菌, 嫌気性菌まで幅広く, 抗菌力も最強である。さらにセフェム系薬よりβ-ラクタマーゼに安定であり, AmpC β-ラクタマーゼやESBLに対しても安定である。このような特性からカルバペネム系薬は, 重症・難治性感染症に対する「最後の切り札」的位置づけ, もしくは重症感染症に対し経験的治療を行う際の「初期治療薬」として使用される。カルバペネム系薬が無効の場合, メタロβ-ラクタマーゼ産生菌(緑

膿菌, プロテウス属, セラチア属, セパシア属など), *Stenotrophomonas maltophilia*, MRSA, 細胞内寄生菌, 非細菌感染症(真菌, 抗酸菌)などが想定される。現在使用可能なカルバペネム系薬はイミペネム/シラスタチン, パニペネム/ベタミプロン, メロペネム, ビアペネム, ドリペネムの5剤である⁸⁾(表8)。

a. イミペネム/シラスタチン imipenem/cilastatin (IPM/CS)

我が国で最初に上市されたカルバペネム系薬である。IPM/CSは特にグラム陽性菌に対し強い抗菌力を示すが中枢毒性の問題は未解決であり, 使用時は痙攣などの中枢神経系の副作用に注意が必要である。グラム陰性菌のPBP2に優位に作用し菌体を球形化して殺菌するため, エンドトキシン遊離量が少ないといった報告も認められている¹²⁾。BLNARに対する抗菌力は低下しておりインフルエンザ菌感染症治療で用いる際には注意する¹³⁾。

表8 カルバペネム系注射薬の特徴

	イミペネム/シラスタチン	パニペネム/ベタミプロン	メロペネム	ピアペネム	ドリペネム
適応菌種					
グラム陽性	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)	感性ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属(エンテロコッカス・フェシウムを除く)
グラム陰性	大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, セパシア, アシネトバクター属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, セパシア, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, シュードモナス属, 緑膿菌, セパシア, バクテロイデス属, プレボテラ属	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属, フソバクテリウム属	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, バクテロイデス属, ペプトストレプトコッカス属, プレボテラ属
1日最大投与量(g)	1g(重症例には2g)	1g(重症例には2g)	1g(重症例では3g)化膿性髄膜炎では6g/日	0.6g(重症例には1.2g)	0.5~0.75g(重症例には1.5~3g/日まで可)
その他	DHP-Iで分解されるため, 阻害薬であるシラスタチンが配合されている. 中枢毒性(けいれん誘発作用)が強い	化膿性髄膜炎に適応あり	発熱性好中球減少症, 化膿性髄膜炎に適応あり	1日2回に分割	化膿性髄膜炎に適応あり

b. パニペネム/ベタミプロン panipenem/betamipron (PAPM/BP)

グラム陽性菌, 特に肺炎球菌に対する抗菌力はカルバペネム系薬の中で最も優れているが, 緑膿菌やBLNARなど一部のグラム陰性菌に対する抗菌力が低下している. 中枢毒性が軽減され髄液移行も良好であることから, 化膿性髄膜炎に適応がある.

c. メロペネム meropenem (MEPM)

MEPMは配合剤を添加することなく, 腎毒性, 中枢毒性の軽減, 生体内での安定性向上に成功し単剤使用が可能となった初めてのカルバペネム系薬である. 本薬剤の最大の特徴は, 1) グラム陰性菌のPBP3および4に対し強い親和性を有しているため, グラム陰性菌に対する抗菌作用が強力である, 2) 高用量投与が可能(重症感染症, 発熱性好中球減少症の場合は3g/日, 化膿性髄膜炎に対しては6g/日の投与が承認)である点である. BLNARに対する感受性も良好である.

d. ピアペネム biapenem (BIPM)

BIPMの抗菌力はIPM/CSおよびMEPMの中間に位置し, 中枢毒性, 腎毒性は低い. BIPMのPK/PDパラメータはTAMであるため, 臨床効果を向上させるためには投与回数を増やす必要があるが, 添付文書上, 1日2回と規定されており, 高用量投与も認められていない.

e. ドリペネム doripenem (DRPM)

グラム陰性菌の外膜透過性亢進を目的とし, 分子量の軽減や親水性の高い側鎖(3位にスルファモイルアミノメチル基)の導入が行われ, 抗緑膿菌作用を含む抗菌力の増強に成功した. 緑膿菌に対しMEPMと比較しDRPMのほうが若干感性側に分布しているとの報告が多い. MEPM同様, 重症・難治性感染症に対し高用量投与(3g/日)が承認されているが, 発熱性好中球減少症への適応承認はなされていない.

表9 代表的なマクロライド系薬の特徴

		エリスロマイシン	クラリスロマイシン	アジスロマイシン	ジョサマイシン
骨格		14員環		15員環	16員環
剤型		経口・静注	経口	経口・静注	経口
適応菌種	グラム陽性	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, ジフテリア菌, 破傷風菌	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, マイコバクテリウム属, ペプトストレプトコッカス属	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, ペプトストレプトコッカス属	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌
	グラム陰性	淋菌, 髄膜炎菌, 軟性下疳菌, 百日咳菌, 梅毒トレポネーマ, クラミドフィラ・トラコマチス	モラクセラ・カタラーリス, インフルエンザ菌, レジオネラ属, カンピロバクター属, クラミドフィラ属, ヘリコバクター・ピロリ	淋菌, インフルエンザ菌, モラクセラ・カタラーリス, レジオネラ・ニューモフィラ, プレボテラ属, クラミドフィラ属	赤痢菌
	その他	マイコプラズマ	マイコプラズマ	マイコプラズマ	マイコプラズマ
投与方法		経口: 200 mg/回, 4~6回/日 点滴静注: 300~500 mg/回, 2~3回/日	200 mg/回, 2回/日 非結核性抗酸菌症: 400 mg/回, 2回/日 ヘリコバクター・ピロリ感染症: 200 mg/回, 2回/日 (最大800 mg/日まで増量可)	500 mg/回, 1回/日, 3日間 SRドライシロップ: 2 g/回, 1回/日 点滴静注: 500 mg/回, 1回/日	800~1,200 mg/日, 3~4回に分割
その他		ニューマクロライドより, 胃酸に弱く血中濃度が不安定で組織移行性も低い	薬物代謝酵素 CYP3A4 と結合するため, 併用薬の血中濃度を増加させる危険性あり	血中・組織内の半減期が長い	耐性誘導がない

4. モノバクタム系薬

モノバクタム系薬は細胞壁合成阻害薬で殺菌的に作用するが, グラム陰性菌にしか抗菌活性を有しない。β-ラクタマーゼに安定であるが, ESBLには分解される。組織移行は髄液を除けば比較的良好であり, 主に腎排泄であるため, 腎機能に応じて用量調節が必要である。アズトレオナム aztreonam (AZT) およびカルモナムナトリウム carumonam sodium (CRMN) が現在市販されている。本薬剤はグラム陰性菌にしか有効ではないため, 原因菌不明で経験的治療を行う場合の第一選択薬とはなり得ず, アレルギーなどの理由で他薬剤は使用できない場合, もしくは緑膿菌等のグラム陰性菌治療の代替薬としての役割が大きいと考えられる。

5. マクロライド系薬

マクロライド系薬は, 1952年に McGuireらによってエリスロマイシン erythromycin (EM) が発見されて以降, その歴史は半世紀以上が経過している。基本骨格の巨大ラクトン環の構造から14員環, 15員環, 16員環の3種類に分類される(表9)。EMなどの初期のものと比較し, 胃酸に対する安定性や組織移行性, 抗菌活性などが改善されたものをニューマクロライド

と呼び, クラリスロマイシン clarithromycin (CAM) やアジスロマイシン azithromycin (AZM) などが該当する。また AZMは徐放性製剤の AZM-SRが登場し, 1回投与での治療完遂が可能となり, さらに注射薬も上市され, 病態に応じた剤型の選択が可能となった。マクロライド系薬は, 細菌のリボソーム 50Sサブユニットの 23S rRNA に結合し, タンパク合成を阻害することで静菌的に作用する。効果に相関する PK/PDパラメータは一般的に AUC/MIC (EMでは TAM) とされていることから, 1回投与量の増加が重要となる。適応菌種はグラム陽性・陰性菌感染症から細胞壁をもたないマイコプラズマや肺炎クラミドフィラや非結核性抗酸菌症・レジオネラなどの細胞内寄生菌感染症まで幅広い。さらにニューマクロライドは組織移行性(中枢神経系を除く)や細胞内移行性が良好である。ただし本邦における肺炎球菌やマイコプラズマのマクロライド耐性率が高く, 治療の際は十分注意する。またマクロライド系薬は, 過剰な炎症性サイトカイン産生の抑制や好中球遊走の制御などの抗炎症効果を中心とした免疫調整作用や病原因子の抑制など, 抗菌効果とは異なる特有の感染症制御機構を有しており, 重症市中肺炎に対する補助療法に有効との報告もある。14

表10 代表的なレスピラトリーキノロン系薬の特徴

	レボフロキサシン	ガレノキサシン	モキシフロキサシン	シタフロキサシン
	経口・注射	経口	経口	経口
適応菌種				
グラム陽性	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 結核菌, 炭疽菌, 放線菌, アクネ菌, ペプトストレプトコッカス属	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌 (ペニシリン耐性含)	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, アクネ菌	ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 腸球菌属, 結核菌, 炭疽菌, 放線菌, アクネ菌, ペプトストレプトコッカス属
グラム陰性	モラクセラ・カタラーリス, 淋菌, 髄膜炎菌, 大腸菌, 緑膿菌, アシネトバクター属, レジオネラ属, ブルセラ属, 野兎病菌, カンピロバクター属, 赤痢菌, チフス菌, パラチフス菌, サルモネラ属, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, ペスト菌, コレラ菌, インフルエンザ菌, Q熱リケッチャ, 肺炎クラミドフィラ, クラミドフィラ・トラコマチス	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, インフルエンザ菌, レジオネラ・ニューモフィラ, 肺炎クラミドフィラ	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, インフルエンザ菌, レジオネラ・ニューモフィラ, 肺炎クラミドフィラ	モラクセラ・カタラーリス, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, セラチア属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, インフルエンザ菌, 緑膿菌, レジオネラ・ニューモフィラ, プレボテラ属, ボルフィロモナス属, フソバクテリウム属, クラミドフィラ・トラコマチス, 肺炎クラミドフィラ
その他	マイコプラズマ	マイコプラズマ	マイコプラズマ	マイコプラズマ
投与法	500 mg/回, 1回/日	400 mg/回, 1回/日	400 mg/回, 1回/日	50 mg/回, 2回/日または100 mg/回, 1回/日 (効果不十分な場合, 100 mg/回, 2回/日)
特徴	適応菌種, 対象疾患が多彩, 安全性が比較的高い	多剤耐性肺炎球菌に対するエビデンスが豊富	腎不全時の用量調整が不要	嫌気性菌, キノロン耐性菌に対する抗菌活性が強い

員環マクロライド系薬であるEMやCAMは薬物代謝酵素CYP3A4や薬物排泄に関わるP-糖タンパクを阻害し、併用薬剤の血中濃度を上昇させることがあるため注意が必要である。

6. キノロン系薬

キノロン系抗菌薬は、1962年にナリジクス酸が開発されて以降、抗菌スペクトルや組織移行性の改良が著しく進み、現在ではカルバペネム系薬とともに広域抗菌薬に位置づけられている。その作用機序は細菌のDNA合成阻害であり、DNA複製に必要なDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVを阻害し、殺菌的に作用する。またマクロライド系薬と同様、グラム陽性・陰性菌のみならず、細胞壁をもたないマイコプラズマや肺炎クラミドフィラなどの細胞内寄生菌にも有効である。組織移行性は良好で適応疾患も様々な感染臓器に及ぶ。キノロン系薬は濃度依存性抗菌薬であり、投与薬剤の濃度に比例して殺菌効果が増加する。そのため、Cmax/MICやAUC/MICなどのPK/PDパラメ

ータが臨床効果と相関している。Cmax/MICが8~12より高い場合、またはAUC/MICが125より大きい場合(グラム陽性菌の場合はAUC/MICが30~50)で高い臨床効果が得られるといわれている。肺炎球菌など呼吸器感染症の原因菌に対し有効性の高い薬剤(トスフロキサシン, レボフロキサシン, モキシフロキサシン, ガレノキサシン, シタフロキサシン)は、レスピラトリーキノロンと呼ばれ(表10)、肺炎球菌などのグラム陽性菌に対する至適AUC/MIC値を常用量で十分上回るだけでなく、MSWが狭いなど薬剤耐性化の抑制も配慮した抗菌薬となっている。留意すべき点として、キノロン系薬が一般的に抗結核菌活性を有するため、肺炎治療において安易にキノロン系薬を用いることで、結核症診断の遅れやキノロン耐性菌の出現リスクが増加することがあり、キノロン系薬の使用を考慮する際には、結核症の鑑別を十分に行うことを忘れてはならない。

7. テトラサイクリン系薬

テトラサイクリン系薬は、4個(テトラ)の炭素6員環(サイクル)が連結した構造を有しており、その抗菌スペクトルは広域で、グラム陽性から陰性菌、さらにはマイコプラズマや肺炎クラミドフィラ・レジオネラなど細胞内寄生菌にまで及ぶ。作用機序は細菌のタンパク合成阻害であり、静菌的に作用する。臨床的にミノサイクリンやドキシサイクリンが全身投与可能であり使用頻度が高い。近年、テトラサイクリン耐性菌や臨床で問題となっている耐性菌(MRSA, バンコマイシン耐性腸球菌, 多剤耐性アシネトバクター, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌)による感染症に *in vitro*での抗菌活性を有するチゲサイクリンが発売された。しかしその有効性は限定的とされており、2012年に厚生労働省よりチゲサイクリン製剤の使用にあたっての留意事項として、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系およびアミノグリコシド系のうち2系統以上に耐性を示した菌株に対して使用するとされている。

テトラサイクリン系薬使用上の注意点として、胎児の骨形成不全や小児の歯牙黄染・エナメル質形成不全といった副作用のため、妊婦や授乳中、8歳以下の小児では使用しない。

8. アミノグリコシド系

アミノグリコシド系薬の開発は、約60年前にストレプトマイシンが発見されたことに遡り、ペニシリン系薬と並び歴史の古い抗菌薬の一つである。その作用機序はタンパク合成阻害であり殺菌的に作用する。PK/PDパラメータは一般的に C_{peak}/MIC および AUC/MIC とされ、その目標値はそれぞれ、8~10, 100以上とされている。薬剤ごとに抗菌スペクトルは異なり、抗結核薬として使用されるもの(ストレプトマイシン, カナマイシン)や、緑膿菌を含むグラム陰性菌に使用されるもの(トブラマイシン, アミカシンなど)、淋菌感染症のみに適応をもつもの(スペクチノマイシン)、MRSAのみに適応をもつもの(アルベカシン)など様々であるが、グラム陽性菌への適応は少なく嫌気性菌には無効である。組織移行性は腎・尿路系以外は不良である。グラム陰性菌に対するPAE効果を有しており、その持続時間は血中濃度に依存する。 β -ラクタム系薬との相乗効果が認められるため、これらの薬剤と併用されることが多い。アミノグリコシド系薬は高い血中濃度が持続した結果、不可逆性の聴覚障害や腎毒性が発現する可能性があるため、使用するには腎機能などを考慮した投与設計を行い、投

与開始後は可能な限りTDMを実施する。その他、ループ利尿薬や白金含有抗癌薬、抗真菌薬アムホテリシンBなど腎毒性を有する薬剤との併用による腎毒性の増強、麻酔薬や筋弛緩薬との併用による呼吸抑制などに注意が必要である。

9. 抗MRSA薬

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) はペニシリン系以外にも複数の抗菌薬に耐性を有する 경우가多く、その治療には抗MRSA薬が用いられる。現在、本邦で使用可能な抗MRSA薬はバンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)、アルベカシン(ABK)、リネゾリド(LZD)、ダプトマイシン(DAP)の5種類である。VCMおよびTEICはグリコペプチド系抗菌薬であり、 β -ラクタム系薬と同じく細菌の細胞壁合成を阻害し殺菌的に作用する。作用点が異なるため、 β -ラクタム系薬耐性菌に対しても有効であるが、グラム陰性菌には無効である。ABKは、アミノグリコシド系薬の一つであり、殺菌的に作用する。抗MRSA薬で唯一グラム陰性菌にも効果があり、他の抗MRSA薬との交差耐性も少ない。注意すべき点は、これら薬剤の有効域と中毒域は近いいため、投与する際はTDMによる適切な投与設計を行う。それぞれの薬剤の特徴について、表11に示す¹⁴⁾。

10. 抗真菌薬

真菌はヒトと同じく真核生物であり、構造がヒト細胞に類似しており選択毒性が低いため副作用出現の頻度が高く、使用できる薬剤の種類も抗菌薬より少ない。現在使用可能な抗真菌薬の主な標的は、真菌に特異的な構造である細胞膜のエルゴステロールと呼ばれる脂溶性物質とその合成酵素、および細胞壁を構成する β -D-グルカンの合成酵素である。作用機序の違いによってトリアゾール系、ポリエンマクロライド系、キャンディン系、フルオロピリミジン系の4系統に分類される。それぞれの抗真菌薬の特徴を表12に示す。使用上注意すべき点は、トリアゾール系薬は薬剤代謝に重要なチトクロムP450による酸化代謝やグルクロン酸抱合、膜輸送タンパク質などに影響することで、临床上重要な薬剤との間に様々な相互作用が存在する。そのためトリアゾール系薬を投与する際には、併用薬の代謝阻害と血中濃度上昇による重大な副作用の出現や、トリアゾール系薬の代謝亢進と血中濃度減少による臨床効果の減弱に注意が必要であり、可能で

表11 主な抗MRSA薬の比較

	グリコペプチド系		アミノグリコシド系	オキサゾリジノン系	環状ペプチド系
	バンコマイシン	テイコプラニン	アルベカシン	リネゾリド	ダプトマイシン
作用メカニズム	細胞壁合成阻害		タンパク合成阻害		細胞膜障害
作用形式	殺菌的			静菌的	殺菌的
分子量	1,485.7	1,564.2	552.6	337.3	1,620
タンパク結合率(%)	34	90	3~12	31	90
半減期(時間)	約6	約50	約2.5	約4.4	約8.5
PK/PD	AUC/MIC Time above MIC	AUC/MIC Time above MIC	Cmax/MIC AUC/MIC	AUC/MIC Time above MIC	Cmax/MIC AUC/MIC
TDM	要			原則不要	
代謝・排泄	腎臓	腎臓	腎臓	全身	腎臓
透析による除去	なし	なし	あり	あり	あり
組織移行	○	○	○	◎	○(肺ではサーファクタントで不活化)
副作用	腎障害, 第VIII脳神経障害, red neck症候群	肝障害, 腎障害, 第VIII脳神経障害	腎障害, 第VIII脳神経障害	骨髄抑制	骨格筋障害, CPK上昇

あればTDMを行い慎重に経過を観察することが望ましい。ポリエンマクロライド系薬は、リボソーム製剤の登場により副作用が軽減したとはいえ、腎毒性や低カリウム血症の出現に注意が必要である。

11. 抗結核薬

活動性結核の治療で重要な点は、(1)治療導入時は感受性薬剤を3剤以上併用する、(2)治療中は患者が確実に服用することを確認することであり、不十分な治療による再発や耐性化の誘導を抑制する。抗結核薬は、抗菌効果が強力で初回治療に使用する一次抗結核薬と、抗菌力は劣るが一次薬が副作用などで使用できない場合に用いる二次抗結核薬に分類される。一次抗結核薬は標準治療に使用する薬剤で、殺菌的薬剤〔イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、ピラジナミド(PZA)、ストレプトマイシン(SM)、リファブチン(RBT)]と静菌的薬剤〔エタンブトール(EB)]がある。初回標準治療はRFP+INH+PZA+SM(またはEB)の4剤併用で2ヵ月治療し、その後RFP+INHで4ヵ月(合計6ヵ月)治療を行うA法、RFP+INH+SM(またはEB)で2ヵ月治療し、その後RFP+INHで7ヵ月(合計9ヵ月)治療を行うB法がある。抗結核薬は副作用が薬剤特有であり、治療期間も長期に及ぶことから十分注意が必要である¹⁵⁾(表13)。また確実

な薬剤内服は耐性結核の出現を抑制する観点から極めて重要であり、患者が目の前で服薬することを確認するDOTS(directory observed treatment, short-course)などを行い、確実な治療完遂を目指す。

12. 抗インフルエンザ薬

抗インフルエンザ薬の早期投与(48時間以内)の予後改善・合併症抑制効果については、2009年のパンデミック時の解析を中心に、既に多くのエビデンスが存在する。現行の抗インフルエンザ薬は、その作用機序から大きく3つに分類される(表14)。オセルタミビルやザナミビルは1日2回投与5日間継続する必要があったが、ペラミビルやラニナミビルといった1日1回投与で治療完結型の薬剤が登場し、患者の治療コンプライアンスは格段に向上した。さらに静注薬であるペラミビルは、経口・吸入が困難な重症患者でも投与が可能であること、静注によって感染局所へ速やかに高濃度の薬剤が到達することが可能であるなどの特徴がある。ファビピラビルは選択的RNAポリメラーゼ阻害作用によって細胞内でのインフルエンザウイルス複製そのものを抑制し、その増殖を防ぐ新しい作用機序を有しており、感染動物実験では強力なウイルス価抑制作用やノイラミニダーゼ阻害薬との併用効果などが報告されているが、現在は国内備蓄薬としての位置づけ

表12 主な抗真菌薬の比較

	ポリエンマクロライド系	トリアゾール系			キャンディン系		フルオロピリミジン系
	アムホテリシンB リポソーム製剤	フルコナゾール	イトラコナゾール	ポリコナゾール	ミカファンギン	カスポファンギン	フルシトシン
作用機序	細胞膜の直接障害	細胞膜合成障害(エルゴステロール合成酵素阻害)			β-Dグルカン合成酵素阻害(細胞壁合成阻害)		DNA合成阻害, タンパク合成阻害
剤型	静注	経口・静注			静注		経口
分子量	1,485.7	1,564.2	552.6	337.3	1,620		
タンパク結合率(%)	> 95	10	99.8	58	99	97	4
半減期(時間)	100	31	24	6	15	30	3~6
PK/PD	Cmax/MIC AUC/MIC	AUC/MIC			Cmax/MIC AUC/MIC	Cmax/MIC AUC/MIC	TAM
代謝・排泄	なし	肝臓			肝臓	全身	ほとんどなし
殺菌性	殺菌	静菌			カンジダ属: 殺菌 アスペルギルス属: 静菌		静菌
髄液移行	×	◎	×	○	×	×	◎
副作用	発熱・嘔気・嘔吐, 腎障害, 低カリウム血症	腎障害	肝障害, 低カリウム血症, うっ血性心不全	腎障害, 肝障害, 羞明・霧視・視覚障害	肝障害	肝障害	骨髄抑制, 悪心・嘔吐, 腎障害
効果	カンジダ属	○	○	○	○	○	○
	アスペルギルス属	○	×	○	○	○	○
	クリプトコックス属	○	○	○	○	×	×
	ムーコル属	○	×	×	×	×	×
深在性真菌症予防の適応	×	○	○	○	○	×	×
発熱性好中球減少症の適応	○	×	×	×	×	○	×
TDMの必要性	×	×	△	○	×	×	×

表13 一次抗結核薬の特徴と副作用

	イソニアジド	リファンピシン	ピラジナミド	エタンブトール	ストレプトマイシン
作用機序	細胞壁合成阻害(ニコル酸合成阻害)	RNA合成阻害	不明(酸性環境にある菌に殺菌的)	核酸合成阻害, 細胞壁合成阻害	タンパク合成阻害
剤型	経口・注射	経口	経口	経口	注射
標準量(mg/kg/body)	5	10	25	15	15
最大量(mg/kg/body)	300	600	1,500	750	750(2回/週は1,000mgまで可)
Ccr 30 mL/min 以上	通常用量	通常用量	減量	減量	使用を避ける
Ccr 30 mL/min 未満	通常用量	通常用量	隔日または週3回	隔日または週3回	使用を避ける
副作用	肝障害(最も高頻度), 末梢神経障害, 発疹・発熱・アレルギー症状など	発疹・発熱・胃腸障害・肝障害・稀に血小板減少, 急性腎不全, チトクロムP450誘導のため薬物相互作用が多く併用薬の血中濃度を低下させる	肝障害, 高尿酸血症	球後視神経炎(投与量・投与期間に比例, 不可逆性の障害を起こす可能性がある)	腎障害, 第VIII脳神経障害

表14 抗インフルエンザ薬の特徴

	アマンタジン (シンメトレル [®])	オセルタミビル (タミフル [®])	ザナミビル (リレンザ [®])	ラニナミビル (イナビル [®])	ペラミビル (ラビアクタ [®])	ファビピラビル
発売年	1998年	2001年	2001年	2010年	2010年	未発売
作用機序	M2タンパク阻害薬	ノイラミニダーゼ阻害薬				RNAポリメラーゼ阻害薬
1日投与量	100 mg 2×/日	150 mg 2×/日	10 mg/回×2/日	成人：10歳以上の小児 40 mg/回×1/日， 小児：10歳未満 20 mg/回×1	①300 mg/回×1 (15分以上かけて)	1日目：1,600 mg 2×/日 2～5日目：1,200 mg 2×/日
投与期間	3～5日間	5日間	5日間	1日	1日(連日投与可)	5日間
予防投与	なし	75 mg 1×/日，7～10日間	10 mg/回×1/日，10日間	20 mg/回×1，2日間	なし	なし
投与方法	経口		吸入		静注	経口
有る型	A型	A型・B型				
その他	高頻度で耐性ウイルスが出現	10歳以上の未成年患者には原則使用禁止	小児においては，適切に吸入投与できると判断された場合のみに使用。ただし4歳以下に対する安全性は確立していない	オセルタミビル耐性ウイルスに対しても良好な感受性を示す	重症化の恐れがある場合は600 mg/回×1に増量可能。また症状に応じて連日投与も可能	ノイラミニダーゼ阻害薬との併用効果および48時間以降の投与における有効性などの報告あり

表15 WHOが公表した早急な新規抗菌薬の開発を要する耐性菌

緊急性「重大」	アシネトバクター・バウマニ 緑膿菌 腸内細菌科細菌	カルバペネム耐性 カルバペネム耐性 カルバペネム耐性
緊急性「高」	腸球菌 黄色ブドウ球菌 ヘリコバクター・ピロリ カンピロバクター サルモネラ菌 淋菌	バンコマイシン耐性 メチシリン耐性，バンコマイシン耐性 クラリスロマイシン耐性 フルオロキノロン耐性 フルオロキノロン耐性 セファロsporin耐性・フルオロキノロン耐性
緊急性「中」	肺炎球菌 インフルエンザ菌 赤痢菌	ペニシリン非感受性 アンピシリン耐性 フルオロキノロン耐性

になっており市販されていない。注意点として，因果関係は不明であるが，ノイラミニダーゼ阻害薬による異常行動の報告があり，特にオセルタミビルは10歳以上の未成年には原則使用しないことになっている。

Ⅲ. 薬剤耐性化の問題

現在，臨床現場でみられるほとんどの病原体において耐性菌が出現しているが，その最大の要因は抗菌薬

の不適切使用にほかならない。耐性菌の出現は感染症の死亡率を上昇させるだけでなく，医療コストへ与える影響も大きい。表15に，WHOが公表した早急に新規抗菌薬を要する病原体を示す¹⁶⁾。薬剤耐性化のメカニズムは主に次の3つに分類される(図4)。すなわち，①抗菌薬不活化酵素(β-ラクタマーゼ)の産生，②菌体内蓄積量の低下(ポーリン孔減少による細胞膜透過性の低下，薬剤排出ポンプの発現による排出の亢進)，③抗菌薬作用点の変化(点変異やアミノ酸変異)である。特に重要な耐性機構がβ-ラクタム系薬に存在す

表16 薬剤耐性 (AMR) 対策の6分野と目標

分野	目標
普及啓発・教育	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する
動向調査・監視	薬剤耐性および抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を的確に把握する
感染予防・管理	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する
抗微生物剤の適正使用	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する
研究開発・創薬	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する
国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する

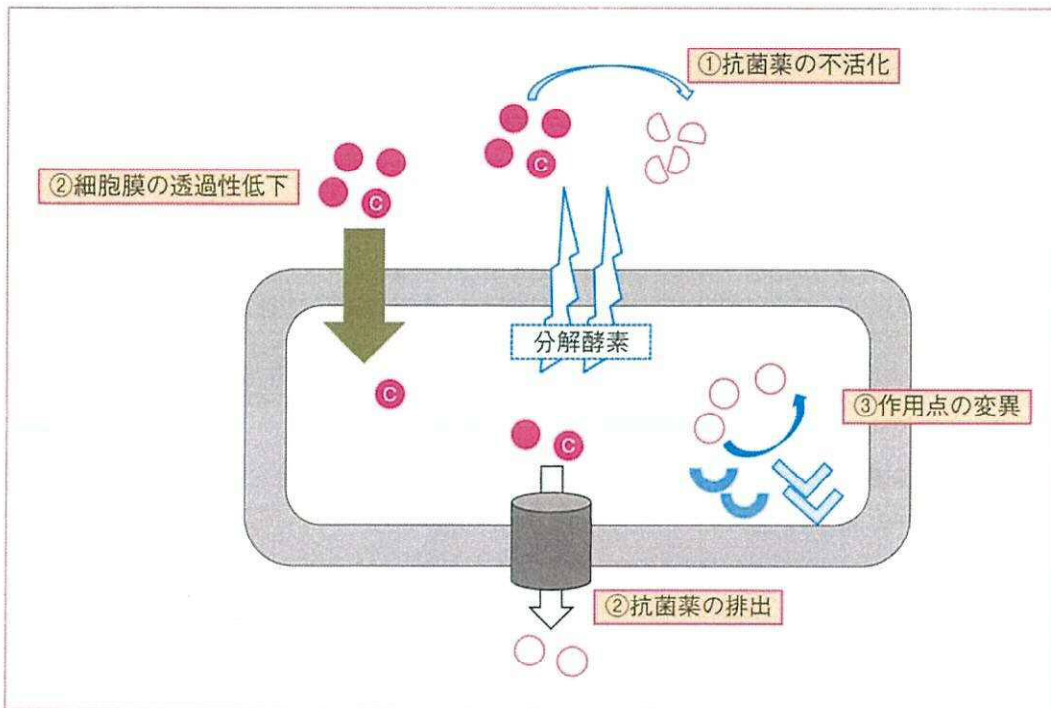


図4 抗微生物薬耐性の主なメカニズム

るβ-ラクタム環を加水分解するβ-ラクタマーゼによるものであり、ペニシリン系薬を分解するペニシリナーゼ、セフェム系薬を分解するセファロスポリナーゼ、カルバペネム系薬を分解するメタロβ-ラクタマーゼが存在する。またペニシリナーゼ産生遺伝子に点突然変異が生じ、基質特異性がセフェム系にまで拡張したものは、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) と呼ばれ、大腸菌や肺炎桿菌など腸内細菌科のグラム陰性桿菌において産生されることが多い。さらに近年、最も問題視されている耐性菌がカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) であり、本邦における分離率は低いものの、集団発生事例の報告が認められている。これらβ-ラクタマーゼをコードする遺伝子の多くが伝達性プラスミド上に存在しているため、菌種を越えて容易に伝播する。抗菌薬の選択圧が耐性菌の蔓延を助長すると考え

られるため、抗菌薬の適正使用は耐性菌制御において極めて重要である。耐性菌の増加は国際社会でも大きな課題となっており、2015年の世界保健総会において、薬剤耐性 antimicrobial resistance (AMR) に関するグローバル・アクションプランが採択され、2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することが求められた。本邦でも平成28年に今後5年間で実施する対策事項をまとめた「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」¹⁷⁾ が決定され (表16)、その中の主要項目に「抗微生物薬の適正使用」が含まれおり、現在、国家的な取り組みが進められている。

おわりに

抗微生物薬は狭域に標的治療として使用する薬剤が

ら、重症感染症に対する切り札として使用する薬剤に至るまで、その薬剤数は極めて豊富である。さらに同一系統であってもその抗菌力や適応症が異なることから、治療薬の選択に迷うことも少なくない。しかし逆にいえば、各薬剤の特徴や投与法を理解し疾患に応じて上手に使い分けることで、より効率の良い感染症治療を行うことが可能である。本邦はCREや多剤耐性緑膿菌など臨床上問題となる耐性菌の分離状況は諸外国より少ない状況ではあるが、耐性化の進行を抑止するために、常に適正使用を心がけることを忘れてはならない。

文 献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-Fifth Information Supplement. Vol.35. M100-S25. Wayne, Pennsylvania : CLSI, 2015
- 2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing : Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017
- 3) Saito, A. : Clinical breakpoints for antimicrobial agents in pulmonary infections and sepsis : report of the Committee for Japanese Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing for Bacteria. J Infect Chemother 1999, 1 : 83-88
- 4) Saito, A., Inamatsu, T., Okada, J. et al. : Clinical breakpoints in pulmonary infections and sepsis : new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. J Infect Chemother 1999, 5 : 223-226
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬ブレイクポイント委員会 : 呼吸器感染症、敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント : 新規抗菌薬の追加 (2009年). 日化療会誌 2009, 57 : 337-345
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会 : 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント : 新規抗菌薬の追加 (2005年). 日化療会誌 2005, 53 : 557-559
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会-抗菌薬領域- (編) : 抗菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会/日本 TDM 学会, 東京, 2012
- 8) 中村茂樹, 河野 茂 : β -ラクタム系/各種抗菌薬の特徴と選択のポイント. 臨と研 2015, 92 : 140-148
- 9) Fishbain, J., Peleg, A.Y. : Treatment of Acinetobacter infections. Clin Infect Dis 2010, 51 : 79-74
- 10) Morikawa, Y., Kitazato, M., Mitsuyama, J. et al. : In vitro activities of piperacillin against β -lactamase negative ampicillin resistant Haemophilus influenzae. Antimicrob Agents Chemother 2004, 48 : 1229-1234
- 11) Andes, D., Craig, W.A. : Cephalosporins. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia, 323-339, 2010
- 12) Horii, T., Kobayashi, M., Sato, K. et al. : An in-vitro study of carbapenem-induced morphological changes and endotoxin release in clinical isolates of Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother 1998, 41 : 435-442
- 13) 中村茂樹, 柳原克紀, 森永芳智 他 : 下気道由来検体から分離された β -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) の分離頻度と薬剤感受性. 日化療会誌 2009, 57 : 32-36
- 14) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成 (編) : MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版-2017, 日本化学療法学会・日本感染症学会, 東京, 2017
- 15) 日本結核病学会 (編) : 結核診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2012
- 16) Willyard, C. : The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. Nature 2017, 543 : 7643
- 17) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議 : 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020, 首相官邸ホームページ 2016



腫瘍病理鑑別診断アトラス

大腸癌

編集●八尾隆史・藤盛孝博

❖大腸癌の病理診断は、内視鏡治療や遺伝子解析の進歩で、質的变化を迫られている。また早期大腸癌の病理診断精度と追加治療の選択や、潰瘍性大腸炎をはじめとするIBD cancer/ dysplasia における病理診断も重要である。本書では大腸癌とその類似病変の病理鑑別診断を解説した。

●B5変型判・306頁・4色刷/定価(本体 15,000円+税) ISBN978-4-8306-2234-2