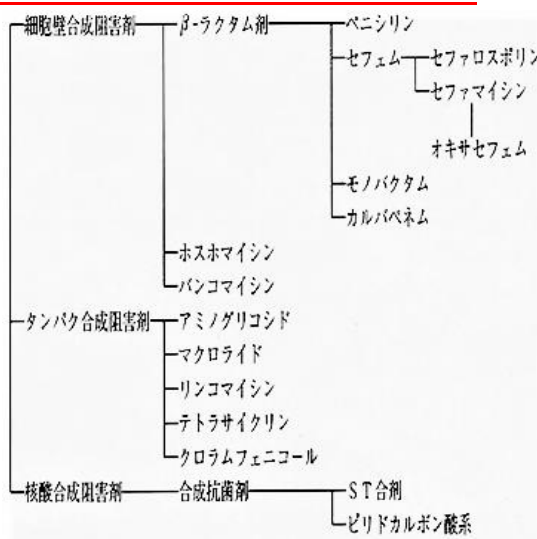


抗菌薬－1（抗生剤）

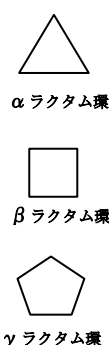
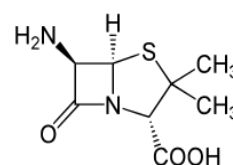
<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 6

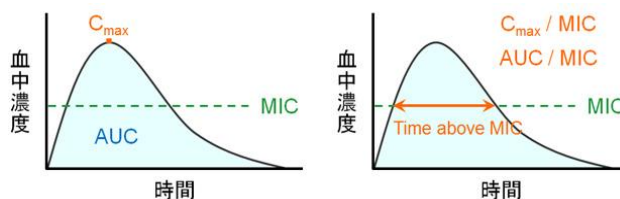
①細胞壁合成阻害^{*1} βラクタム剤、ホスホマイシン、グリコペプチド（バンコマイシン）②蛋白合成阻害 アミノグリコシド、マクロライド③核酸合成阻害 ST 合剤、ピリドカルボン酸（キノロン）④細胞膜機能阻害 リポペプチド（ダプトマイシン）、ポリペプチド（コリスチン）。細菌は休眠状態になれるので蛋白合成阻害剤は静菌的に、細胞壁合成阻害剤は殺菌的に作用。例外はアミノグリコシド、低濃度で mRNA によるコドン（塩基配列）誤読を起こしペプチド鎖に不適切なアミノ酸を挿入



して細胞を破壊（Davis model^{*2}）、βラクタム剤の併用で膜透過性を増加してシナジー（相乗）効果を発揮。誤読の少ないストマイは静菌的（ハリソン 5 版 p958）。アミノグリコシドはポーリンを通過するが細胞膜通過に O₂ が必要で嫌気的環境では失活。陽性極性分子で 6-



アミノペニシラン酸^{*3}や 7-アミノセファロスポラン酸は陰性荷電で複合体を形成し合剤不可。酸性で効果減弱のため膿瘍には不適。まずアミノグリコシド単独の出番はない。Katzung 9 版, p914 に殺菌・静菌抗生剤併用例としてペニシリンとテトラサイクリン併用時の細菌性髄膜炎の死亡率 79% の記録がある。PC 単剤では 21%。ニューキノロンは DNA ジャイレース酵素（DNA 読み取り時に DNA 鎖を一時的に切断して二重螺旋をほどく）とトポイソメラーゼ IV を阻害し低濃度で静菌的、高濃度で重合の壊れた DNA 固定化で殺菌的に作用（Golan, p692）。リファンピシンは RNA ポリメラーゼ阻害剤で殺菌的に作用、併用で INH の効果を増強（但し βラクタム剤と併用で拮抗作用あり）。結核では必ず多剤併用。



【投与方法】アミノグリコシドやキノロンは PAE（Post Antibiotic Effect）が長く

続くのでピーク濃度（Cmax）が重要、1 日 1 回投与。βラクタム系は Time Above MIC^{*4}（TAM）が重要で頻回投与が有利。グリコペプチド（バンコマイシン、VCM）の効果は AUC（Area Under MIC）に依存する（AUC はキノロンでも重要）。アミノグリコシドは第 8 脳神経や腎障害、神経筋遮断作用、ショックもあり短時間投与は危険（1 時間以上）。アミノグリコシドやキノロンは細胞壁を持たないマイコプラズマやミコール酸の WAX で被覆されたマイコバクテリウム（結核菌）にも有効だが、結核診断前のニューキノロン使用は結核による死亡率を倍増させる。診断後は非結核性抗酸菌症や結核の治療にも使用される。緑膿菌は耐性の出現が多く、CMDT（p1555）や Katzung（9ed. p817）ではシュードモナス・ペニシリン（PIPC）＋アミノグリコシド併用が第 1 選択。

^{*1}βラクタム環は細胞壁の d-Ala - d-Ala 構造に似ているので取り込まれた後に開環。FOM はペプチドグリカン単量体合成の初期段階を阻害、ポリペプチド（VCM）は原材料のペプチドグリカンの重合体の合成を阻害。^{*2}Bernard Davis, Golan 臨床薬理学 p694。^{*3}右の図が 6-aminopenicillanic acid の構造式、四角の部分が βラクタム環。図右上の S を C に置き換えるとカルバペネム。^{*4}Minimum Inhibitory Concentration 最小発育阻止濃度。