

βラクタム環：(ペニシリン類、セファロスポリン類、カルバペネム類) はグラム陽性菌感染に使われる抗菌薬で、殺菌的に作用する。細胞壁に取り込まれて作用するので**時間依存性**があり **MIC (最小発育阻止濃度)** 以上の濃度で細菌との**接触時間**が長くなるような投与法が良いとされる。初回循環時(肝、腎による)不活性化、組織への移行性、血清蛋白との結合など種々の条件で bio-availability (生物利用率) が変化する。毒性が低いものが多いので、血中濃度を上げて(痙攣などを除いては)問題は少ないが、接触時間を十分にとることは重要(点滴、分割投与が多い)。テトラサイクリンやマクロライド(ダラシン)等**静菌作用を持つ抗菌剤との併用は効果を相殺**し、肺炎球菌性髄膜炎の**死亡率を単独使用の 21%から併用の 79%へ4倍に増加させたデータ**がある。これに対しアミノグリコシド類(アミカシン、イセパシン、ハベカシン)との併用は相乗効果が見られ、肺炎や髄膜炎、敗血症などの重症感染症ではほとんど併用される。但しアミノグリコシドは極性が強く、高濃度になるとβラクタム環と複合体を形成、混注すると失活するので合剤は作られていない。**アミノグリコシド：**は多種のアミノ酸がグリコシド結合で6炭糖に結ばれた構造を持つ極性分子。細胞内に入って30s リボゾームの蛋白合成を阻害するので、細胞膜通過が必要だが、これは**酸素を必要とする能動輸送**なので、嫌気性菌には効果が期待できない。また組織移行性も高くなく、腎、聴神経、神経-筋接合部などに対する毒性も強いので、(結核菌以外には)単独で使用されることはなく、βラクタム環と併用される。細胞内で作用するので血中濃度低下後も抗菌作用が続くので(PAE: post antibiotic effect)、**ピーク血中濃度**を高めて細菌細胞内に送り込み、平均の血中濃度を低くして副作用を減らせるので、**一日一回大量投与**が効果と安全性が高いという知見が確立している。但し、あまり**急速に静注すると心停止、呼吸停止**を引き起こす。**ニューキノロン：**ナリジクス酸は尿路消毒薬として使用が開始された。フッ素を導入したもの(**レボフロキサシン**(クラビット))は吸収が良く広く使われ、細菌内に入り**DNA ジャイレーズ酵素阻害剤**として働く。DNA からリボゾームが塩基配列情報を読み取るためにはDNA 二重鎖を開く必要がある。二重鎖を開くとDNA ラセンは開いた場所の両側でねじりが強くなるので、一時的にDNA 鎖を切り離して回転させ、ねじれをゆるめ必要がある。ニューキノロンはDNA を切断してよりを戻す酵素(ジャイロのように回転させトポロジを等しくするので topoisomerase)を阻害、細菌はDNA を開けず、蛋白合成に必要なアミノ酸配列情報を読み取れない。このプロセスは生物に普遍的な機構でニューキノロンは**結核菌を含む広範な菌にスペクトラム**を持つ。一日一回投与はアミノグリコシドと同様。**ポリペプチド：****バンコマイシン**は細胞壁の d-Ala-d-Ala 末端に強く結合して細胞壁合成を阻害(βラクタム環に似ている)。濃度と接触時間の両方に依存するので、MIC 以上の**血中濃度の時間積分値(面積)**を最大にする投与が良いとされる。腎毒性も強い。60 分以内の**急速投与はヒスタミンを遊離させ redneck syndrome (血管拡張) を起こす**。テイコプラニンは FDA が不認可。