



## 化学療法 (抗菌薬)

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

2020.11

### 感染対策の基礎知識

#266

【歴史】産褥熱に対して 1847 年頃から手指消毒の有効性を提唱した **I ゼンメルワイス** は 1865 年精神科病棟職員の暴力で受傷し創傷感染で死亡。1866 年外科医 **J リスター** が消毒法 (無菌操作) 完成。**L パスツール** は 1885 年狂犬病ウイルスを犬の脳から脳へ継代培養するという荒業で狂犬病のワクチンを作成 (パスツールは液体培養を採用し細菌培養ではコッホに先を越された)。**R コッホ** は煮沸ブイヨン (肉汁) を寒天で固めた固体培地の表面に単一菌種のプラークを形成、無菌的に別の培地に移して炭疽菌や結核菌の**純粋培養**に成功。結核のワクチン (ツベルクリン) を作成 (効果は不十分でカルメットとゲランが 20 世紀初頭に牛型結核菌を継代培養した生ワクチン BCG<sup>1</sup> が初めて有効)。同時期に **P エールリッヒ** が組織切片中の細菌をアニリン色素が選択的に染色するのを見て 1906 年に化学療法の概念「**微生物細胞に親和性をもつ物質による治療**」を提出。【**抗菌薬**】最初の化学療法は 1935 年。医師 **G ドマーク** の娘、ヒルデガルドが針傷の連鎖球菌感染で死に瀕したとき、研究室で動物実験中の抗菌薬プロントジル (染色用の赤い色素) を投与し回復したのが始まり (1939 年ノーベル賞)。もちろん発色は重要でなく菌との特異的結合が重要でパスツール研がプロントジルが無色の**スルファニルアミド**に代謝されて作用するのを解明。その 7 年前の 1928 年には **A フレミング** が青カビが産生する物質の抗菌作用を発見していた。1939 年オクスフォード大の **H フローリー** と **E チェイン** がこれを単離、敗血症の警官に初めて使用し劇的な効果を収めたが製造が間に合わず患者は死亡<sup>2</sup> (3 名は 1945 年ノーベル賞)。抗菌薬の特徴は**選択的毒性**、つまり宿主の代謝に大きな影響を及ぼさず目標の生物の代謝を阻害すること。【**宿主と寄生物の代謝の違い**】は①細胞壁の有無 (βラクタム環) ②プリン、ピリミジン合成に必要な葉酸を、細菌は自己合成、宿主は外部から摂取する (サルファ剤) ③DNA 複製時に 2 重ラセンをほどくトポイソメラーゼの違い (ニューキノロン) ④30s、50s リボゾーム阻害 (マクロライド、アミノグリコシド) ⑤RNA ポリメラーゼ阻害 (リファンピシン) など。①は高選択性だが細胞壁を持たない菌も多い ③の選択性も？で第 4 世代のトロバフロキサシン (トロバン<sup>®</sup>) の悲劇は映画「ナイロビの蜂」にある (#155 参照)。④のテトラサイクリン等マクロライドの多くは細菌での薬剤濃縮特性を利用。②も高選択性とは言えず ST 合剤 (バクタ<sup>®</sup>) の経口 LD<sub>50</sub> は 7000 mg/kg、ED<sub>50</sub> は 400 (S) と 80 (T) mg で 480/50 ≒ 10 mg/kg、TI は 700 程度。アミノグリコシドのイセパマイシン (エクサシン<sup>®</sup>) の静注 LD<sub>50</sub> は 350mg/kg で 1 回投与量 200mg/50kg ≒ 4 mg/kg で TI は 350/4 ≒ 90 でサルファ剤の安全域は 10 倍広い。しかも ②葉酸合成阻害は適用範囲が広く、ロイコボリン<sup>®</sup>・レスキューという葉酸合成阻害剤 (メソトレキセート) 投与数時間後に葉酸 (ホリナート) を投与する方法で抗癌剤としても使用され、細菌以外の寄生虫などにも適用範囲は広い。【**治療指数 (TI, Therapeutic Index)**】は 50%致死量を LD<sub>50</sub> (Lethal Dose 50)、有効性が 50%に観察される薬物量を ED<sub>50</sub> (Effective Dose 50) として LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> の値。TI が大きい薬物が安全域が広い。最近では動物愛護から LD<sub>50</sub> でなく、望ましくない反応が半数に出現する量を分母とする。アモキシリン AMPC (サワシリン<sup>®</sup>) の interview form<sup>2</sup>によると実験時最大投与量は 4000 mg/kg ~1000 mg/kg (小~大動物) で電気痙攣閾値、麻酔、血圧、尿量、電解質排泄に影響なく、通常投与量は 5 mg/kg でこの βラクタム剤の TI は 800~200 (LD<sub>50</sub> は小動物の経口で 20000 mg/kg<sup>3</sup> で TI は 4000)。ペニシリン (βラクタム環) のように宿主に存在しない細胞壁のペプチドグリカン (ムレイン) を標的とする薬品は高い選択毒性を持つ。対照的に急性心筋梗塞に t-PA とヘパリンを使用する場合はヘパリンが致命的出血を起こす量は治療量の 2 倍以下、このためヘパリン使用時は数時間おきに aPTT を監視する必要がある (D Golan「臨床薬理学」p30)。ジゴキシンの TI も齧歯類では 10 程度だがヒトでは 2~3 と安全域が狭く最近では使用されない (齧歯類は血清 K<sup>+</sup>値が 4~7mEq/L でジギタリスに対する反応が哺乳類とは大分異なる?<sup>4</sup>)。

<sup>1</sup> Bacille de Calmette et Guérin、カルメット・ゲラン桿菌。<sup>2</sup> LTL ファーマ、2019,11。<sup>3</sup> W チャーチルの肺炎が PC で回復したというのは都市伝説。実際はサルファ剤がで回復。<sup>4</sup> 在米中、長尾拓先生から聞いた (長瀬すみ:「実験動物の臨床生化学的正常値に関する諸問題」Exp Anim 25:149-210, 1976) <sup>4</sup> LD50 が 30mg/kg 以下は毒物。