
 話 題

抗生物質の開発と外科医

谷 村 弘

第14回国際化学療法学会議は本年6月23日より1週間にわたって京都国際会館において開催された。本会議は1959年、スイス・ジュネーブにおいて第1回の会合がもたれて以来、2年に1度世界各地で開催され、日本における開催は1969年、第6回会議が東京で行われて以来、16年ぶり2回目である。化学療法の進歩は目覚ましく、起炎菌の変遷に対応した薬剤の開発は枚挙に暇がないほどであり、2年毎に開催される本会議においてさえ、これらすべてを包含するためには膨大な時間と会場数が要求され、今回も諸外国より6000名を越す盛会であり、「外科疾患における予防的化学療法」や「癌化学療法における臨床薬理学の役割」など現在化学療法が当面している切実な問題について数多くの成果が得られ、かつ日本の化学療法研究の主導性を世界に強く印象付けることができた。とくに薬剤の体内動態と臨床効果との関係、適正な投与方法の確立と薬剤の選択、また経済面に対する検討など、日常臨床において軽視されがちな問題についても真剣な論議が交された。

近年、悪性腫瘍の化学療法や外科的操作の大きな進歩により、従来は救命し得なかった免疫能の低下した compromised host や基礎疾患を持つ高齢の外科患者が増加し、外科病棟の入院患者にみられる感染症の様相が著しく変貌した。例えば、従来なら菌量が一番多く検出されたものが感染の主角を演じる起炎菌と考えて差支えなかったが、複数菌感染では菌数ばかりでは判断できず、一定の広域抗菌スペクトルが必要であると考えられ、抗生物質の開発がより強力な抗菌スペクトルがより拡大した方向へ向っている。しかしこのことは、外科領域感染症の治療の面から果して望ましい方向と言えるであろうか。

特に β -lactam 環構造を中心とした抗生物質の進歩により、外科に限らず、あらゆる感染症に新しい cephem が選択され繁用されることが多くなってきたことから生じる腸内細菌叢の変化が胆汁を始め各感染巣からの検出菌にも次々と反映し、従来は無害と考えられていた菌が重症患者における病原菌となってきた。なかでも、*E. faecalis* の重篤な複数菌感染を起こしてしまったり耐性 *P. aeruginosa* が異常に繁殖するなど、*E. faecalis* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌がますます増加しつつある。それら複数菌感染の対策として抗生物質“併用”が再び盛んに論じられているが、考え方として逆ではないだろうか。

極端に広い抗菌活性を持つことが患者にとって一体有利なのか不利なのかについて、本来抗生物質といえども「薬」として考えるならば、必要な作用のみを発揮すればよいはずであり、生体内環境を乱すことは望ましくない。その意味から、むしろ抗菌スペクトルの狭い抗生物質でよいことになる。しかし、現実には病原菌の検索とその感受性試験結果がよほど迅速に行われない限り、臨床

HIROSHI TANIMURA: Development of Antibiotics and Surgeons.

Assistant Professor of the 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

Key words: Choice of antibiotics, Polimicrobial infection, Broad antibacterial spectrum, Tissue concentration, Pharmacokinetics.

索引語: 抗生物質の選択, 複数菌感染, 広域抗菌スペクトル, 組織内濃度, 体内動態.

医は常にこれら複数菌に対する治療を考慮して抗生物質の“経験的選択”を当分は続けると考えられる。

その際、臨床医が戸惑うほど多種類の抗生物質の中で β -lactam 剤が日本の抗生物質使用量の3/4を占めているが、その理由はその優れた有効性と格段の安全性のためであって、今後とも β -lactam 剤を選択しないわけには行かないが、次々と開発される新しい抗生物質がすべて傑出した特徴を備えているとは限らず、一面の有利は多面の不利に連なり、従来製の製剤の範疇を抜け出したものとは言えないものが続出している。最近、医療費の高騰が問題になっており、薬剤費の主要部分であるとされる抗生物質は1g当たりの薬価からその経済性を充分に考えて同じ効果が期待できるのであれば、さらに安全で安価な薬剤を選択するのが正しい行き方であり、慎重に選択すべき時代となった。

そこで外科医の抗生物質に対する関心が問題となる。京都大学外科学教室で研鑽された医師が勤務している西日本46施設の外科医99名に対して行ったアンケート調査では、外科領域における術後感染予防に70数%の外科医がまず cephem 剤と解答し、“cephem 信仰”的な考え方が現存する。しかし各職責別にみた術後感染予防として第1選択の抗生物質は、大学病院では全部 cephem 剤と答えているが、一般病院では PC 剤を第1選択に選ぶ医師が、最初に cephem 剤で教育を受けた現在の医長は11.1%であるのに反し、昔 PC 剤が開始した時代に PC 剤に馴染んでいた現管理職は15.8%、また新しい広域 PC 剤を直接経験した外科医は23%となっている。これは、以前に施行された北海道医師会の調査でも、その時代時代の大学医局時代に経験した薬剤を長期間好んで使用するという結果であったことと一致し、その選択には“使用経験”が重視されている。

これら外科医の意識調査では、PC 剤がグラム陽性球菌に有効なことや肝・腎障害がないという“安全性”が高く評価されたが、胆汁中移行の良好なことなど“薬剤の体内動態”に関しては充分認識されていない。すなわち、抗生物質を選択する際に抗菌力の成績を誇張して表示する傾向が強くなってきたが、それと同時に抗生物質の体内動態を知って薬剤を使用することが臨床成績の向上に絡るし、安全に薬剤を投与することにもなる。従来、抗生物質の体内濃度は抗菌力そのものを測定しているという細菌学的意義から bioassay 法で測定されてきたが、同一人でも日々病態により異なり、その胆汁中移行も肝機能の良否により左右される。それ故、臨床例における正確で合目的な比較試験の成績が要求される。例えば、薬剤の胆汁中移行を比較する際など、患者の背景因子を完全に除外するためには、薬剤を同時に静脈内投与し HPLC などの特異性の高い測定法でそれら薬剤濃度を同時に分離定量することが最も良い方法であると私達は考えた。現在まで、血中は言うに及ばず胆汁中濃度や胆嚢組織内濃度について、HPLC による β -lactam 剤同時投与・同時測定比較試験法による分析例を多数報告してきたが、今回の国際化学療法学会議で海外でも試みられ始めたことが判明した。

また新しい抗生物質の出現は新しい副作用を生じる。胆汁中移行の良好な cephem 剤は3位側鎖に tetrazol thiomethyl 基を有し副作用として disulfiram 様作用があり、また胆汁中移行の良好な薬剤は活性のある薬剤未変化体が高濃度に腸管内へ流入して下痢を起すことが懸念される。さらに胆道系の手術に際して重要な潜在性ビタミンK欠乏症や凝固障害、hypoprothrombin 血症、血小板の凝固阻害を起す可能性も指摘され、問題となっている。したがって、培養検査により細菌の種類が判明するまでには数日を要する現状では、入院直後から薬剤の投与を開始しなければならないことが多いとはいえ、①検出菌に対して強い抗菌力を有するという条件のほか、②患者に不利益にならないように副作用も考慮し、③目的臓器への移行が期待できるか否かについても注意を払うべきであり、しかも“あくまでも極く短期間で投与中止する”という外科医の努力と姿勢が問われているといえよう。