

薬物相互作用 (33—抗菌薬の薬物相互作用)

田坂 健, 白石奈緒子, 北村佳久, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (33. Combination with antimicrobial agents)

Ken Tasaka, Naoko Shiraishi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo*
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

1928年, イギリス細菌学者のアレクサンダー・フレミングによって世界初の抗生物質であるペニシリンが発見された。実用化までに時間がかかったが, アメリカで1942年頃, 第二次世界大戦で負傷した兵士などに使用され, ペニシリンは20世紀最大の発明と言われた。そこからストレプトマイシン, クロラムフェニコール, エリスロマイシン, テトラサイクリンなど続々と抗菌薬が臨床で使用されるようになった。しかし, その後ペニシリン耐性ブドウ球菌が出現し, ペニシリン耐性ブドウ球菌用のペニシリンが開発されるなど, 「抗菌薬」と「微生物」のいたちごっこが続いている。近年, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA), バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE), 多剤耐性緑膿菌 (MDRP), 多剤耐性アシネトバクター (MDRA), カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) などの耐性菌の出現やこれらによるアウトブレイクが社会問題になっている。2014年には日本化学療法学会が中心

となり「新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言」が厚生労働省, 文部科学省, 経済産業省に提出され, 新規抗菌薬の開発は強く望まれている。また, 米国では2020年までに耐性菌に有効な抗菌薬を10薬剤開発することを目標に掲げ, 新規抗菌薬の開発に取り組んでおり, 今後も新規抗菌薬の開発は続くものと予測される。

感染症診療では, 「感染部位」, 「原因微生物」を推定または確定した上で, 最適な抗菌薬が選択される。さらに, その抗菌薬を十分効果的に使うためには投与経路や投与量・投与間隔, 薬物相互作用を確認して投与することが必須となる。抗菌薬の薬物相互作用には, 吸収・分布・代謝・排泄を中心とした薬物動態学的な薬物相互作用と薬力学的な薬物相互作用の2つに分類することが可能である。

本稿では, 数多くある抗菌薬を系統別に分類し, それぞれの抗菌薬の特徴や使用方法と代表的な薬物相互作用について概説する。

ペニシリン系

細胞壁合成を阻害することで殺菌的に働く抗菌薬である。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に分類される。古典的ペニシリンのペニシリンGは溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌に対す

る使用が主である。そのほか, 神経梅毒の第一選択薬でもある。アミノペニシリンでは腸球菌や大腸菌など腸内細菌のカバーが可能となった。 β ラクタマーゼ阻害剤を配合したアンピシリン/スルバクタムではアンピシリンでカバーできる微生物に加え, メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA), グラム陰性菌, 嫌気性菌をカバーすることが可能である。抗緑膿菌ペニシリンであるピペラシリン, ピペラシリン/タゾバクタムはともに緑膿菌に対して抗菌活性があるため, 医療関連感染によるエンピリック治療や発熱性好中球減少症に対して使用される。

ペニシリン系抗菌薬は半減期が1時間程度と短い。また, 時間依存性の抗菌薬であるため, 1日3~6回の頻回投与が必要である。代表的な副作用としてI型アレルギーを起こすことが多いため, アレルギー歴の確認が重要になる。また, ペニシリンGを静注で使用する場合, 高カリウム血症を起こすことがあるため, 電解質のモニタリングが重要である¹⁾。

セフェム系

細胞壁合成を阻害することで殺菌的に働く抗菌薬である。時間依存性の薬剤であるため, 通常1日2~3回の頻回投与が必要である。開発された順に第1世代から第4世代に分

平成27年4月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

類される。抗菌スペクトルは第1世代がグラム陽性菌に強く、世代が進むにつれグラム陰性菌へとスペクトルが移動する。ただし、第4世代はグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方にスペクトルを有する。第1世代のセファゾリンは手術部位感染予防抗菌薬の標準薬である。第3世代のセフトリアキソンは半減期が長く、1日1回投与が可能である。また肝代謝型の薬剤であるため腎機能による用量調節が不要である。

セフメタゾール、ラタモキシフ、セフォペラゾンなどはアルコール摂取により、アセトアルデヒドによる症状が出現するジスルフィラム様作用を有するため生活指導が重要である。

カルバペネム系

細胞壁合成を阻害することで殺菌的に働く抗菌薬である。βラクタム系抗菌薬の中で最も広いスペクトルを有する。緑膿菌を含むグラム陰性桿菌、MRSA以外のグラム陽性球菌、バクテロイデスなどの嫌気性菌に抗菌活性を有する。また extended spectrum β lactamase (ESBL：基質特異性拡張型βラクタマーゼ)産生菌に対しては最も有効とされる²⁾。

集中治療室など重症患者に対してエンピリック治療に用いられることが多いが、耐性化の懸念があるため漫然と長期投与することは避けなければならない。

カルバペネム系薬とバルプロ酸の間には薬物相互作用が知られており、バルプロ酸を服用しているてんかん患者へ投与するとバルプロ酸の血中濃度が下がり、痙攣を誘発することがあるため禁忌とされている³⁾(表1)。

アミノグリコシド系

30S リボソーム RNA に結合し、タンパク質合成を阻害することで殺菌的作用を示す。主にグラム陰性菌に対して使用されるが、アルベカシンはMRSAへの適応がある。アミノグリコシド系抗菌薬は濃度依存性の抗菌薬であるため、十分な効果を得るには1回投与量を十分に確保し、ピーク濃度を上げる必要がある。また、副作用防止のためにトラフ濃度をしっかり下げることが必要である。アミノグリコシド系抗菌薬の代表的な副作用に腎障害と聴力障害がある。腎障害は濃度依存性の副作用であり、治療薬物モニタリング (therapeutic

drug monitoring ; TDM) を行い厳密にモニタリングする必要がある。また、バンコマイシンなど腎障害を来す薬剤との併用には十分に注意が必要である⁴⁾(表2)。聴力障害は不可逆的な副作用であるのため、2週間以上使用する場合は聴力検査を行う⁵⁾。

キノロン系

DNA ジャイレーズ、トポイソメラーゼを阻害し、抗菌活性を示す。シプロフロキサシンは緑膿菌などのグラム陰性桿菌に強い。レボフロキサシン以降に開発されたキノロンはレスピラトリーキノロンと呼ばれ、肺炎球菌への抗菌活性が強化されたが、グラム陰性菌には活性が下がった。また、バイオアベイラビリティが良いため、注射薬から経口薬へのスイッチも可能である。キノロン系抗菌薬は種類が多岐に渡るため、相互作用をチェックする際は各薬剤の添付文書を参考にされたい。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用で痙攣誘発を起こす事が知られている。また、QT延長作用を持つため、そのような作用を持つ薬剤との併用にも注意が必要である(表

表1 薬物動態学的な相互作用

発現機序	薬剤A	薬剤B	併用	起こりうる結果	対処法
キレート形成	キノロン系抗菌薬	Al, Mg, Fe, Zn 含有製剤 (酸化マグネシウム, スクラルファート, ポラプレジックなど)	同時服用禁忌	薬剤Aの血中濃度低下	2時間以上空けて服用
	テトラサイクリン系抗菌薬				
CYP 阻害	マクロライド系抗菌薬 (アジスロマイシンを除く)	ピモジド	禁忌	薬剤Bの代謝阻害, 作用減弱	
		トルパブタン	原則禁忌		
		エルゴタミン製剤	禁忌		
		タダラフィル	禁忌		
CYP 誘導	リファンピシン	テラプレビル, アタザナビル, ポリコナゾール, タダラフィル	禁忌	薬剤Bの代謝促進, 作用減弱	
		トルパブタン, イリノテカン	原則禁忌		
その他	カルバペネム系抗菌薬	バルプロ酸	禁忌	バルプロ酸の血中濃度低下による痙攣発作の再発	

表2 薬力学的な相互作用

発現機序	薬剤A	薬剤B	併用	起こりうる結果
QT 延長の誘発	モキシフロキサシン	クラスI a群（プロカインアミド、ジソピラミドなど）、クラスIII群（アミオダロン、ニフェカランなど）の抗不整脈薬	禁忌	QT 延長、心室性不整脈
	エリスロマイシン	アミオダロン注射剤		
拮抗作用	エリスロマイシン	クリンダマイシン	禁忌	薬剤Bの作用減弱（リボソーム結合部位への親和性が薬剤Aの方が強い）
腎障害誘発	バンコマイシン、白金系悪性腫瘍剤、ループ系利尿剤	アミノグリコシド系抗菌薬	原則禁忌	腎毒性の増強

2). 他にもマグネシウム、アルミニウム、亜鉛などの金属とキレートを形成し、吸収が低下するため、キノロン系抗菌薬の効果が減弱することが知られている⁶⁾。これらの薬剤は併用される頻度が高いため注意を要する。併用する場合には2時間程度間隔をあけることで回避することが可能であるため、服薬指導の際には十分な説明が必要である（表1）。

マクロライド系

50S リボソーム RNA を阻害することで、タンパク質合成を阻害し、静菌的作用を示す。マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラなどの細胞内寄生菌、リケッチア、抗酸菌に抗菌活性がある。市中肺炎の治療によく使われる。バイオフィーム形成阻害作用があるため、びまん性汎細気管支炎などの慢性呼吸器感染症に対して、少量長期投与が行われる。エリスロマイシン、クラリスロマイシンは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) の阻害作用を有するため、CYP で代謝を受ける薬剤の血中濃度を上昇させる（表1）。また、リンコマイシンとの併用によりリンコマイシンの効果を消失させるため禁忌とされている⁷⁾（表2）。

ホスホマイシン系

細胞壁の合成を阻害し、殺菌的に

作用する。グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌活性を有する。βラクタム系薬へアレルギーがある場合、代用薬として使用される。古くからある薬剤であるが、グラム陰性菌に対する難治性感染症に対して併用薬としての有用性が報告されている⁸⁾。ナトリウム塩であるのでナトリウム過剰摂取を防ぐため蒸留水で溶解する。

リンコマイシン系

50S リボソーム RNA に結合し、タンパク質合成阻害作用を示す。代表的な薬剤にクリンダマイシンがある。グラム陽性菌、嫌気性菌に活性があるが、近年バクテロイデス・フラジリスのクリンダマイシン耐性率が上昇しているため、嫌気性菌感染＝クリンダマイシンという選択には注意を要する。マクロライド系との併用は抗菌活性が減弱するため禁忌である（表2）。急速静注により心停止が報告されている。

テトラサイクリン系

70S リボソーム RNA に作用してタンパク質合成を阻害する。マイコプラズマ、リケッチア、クラミジア感染症の第一選択となる。乳製品、マグネシウムを含む製剤との併用でキレートを形成し、吸収が低下する（表1）。歯牙形成期に投与すると、

歯牙の黄変を生じるため小児への投与は避ける。

メトロニダゾール

合成の阻害、DNA の切断により抗菌活性を示す。バクテロイデス属、クロストリジウム属などの嫌気性菌のほか、赤痢アメーバに有効である。本邦においても静注薬剤が使用可能となったが、経口薬でもバイオアベイラビリティが良好であるため静注薬と同等の血中濃度が得られる。第3世代セフェムと同様、ジスルフィラム作用を有するため禁酒の指導が必要である。

リファンピシン

DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用し、RNA 合成を阻害することにより抗菌作用を示す。主に結核、非結核性抗酸菌症の治療に用いられる。MRSA に対しての使用も可能であるが、耐性化を獲得しやすいので必ず他剤との併用で用いる。CYP の誘導作用を有するため薬剤相互作用には特に注意が必要な薬剤である⁹⁾（表1）。

グリコペプチド系

細胞壁合成阻害により殺菌的效果を示す。グラム陽性菌に広い抗菌活性がある。MRSA、メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌

(MRCNS), ペニシリン耐性腸球菌に有効である。効果は血中濃度曲線下面積 (area under the curve; AUC) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (AUC/MIC) に相関するが、臨床的にはトラフ濃度で評価を行う。急速投与によりヒスタミン遊離をおこし RedMan 症候群を来すため、1 g あたり 1 時間以上かけて投与する。副作用はバンコマイシンによる腎障害が重要であり、TDM でモニタリングを行いながら投与を行う。利尿薬による血管内脱水、NSAIDs、アミノグリコシド系抗菌薬の併用などは腎障害を惹起することがあり、注意が必要である¹⁰⁾ (表 2)。

オキサゾリジノン系

グラム陽性菌にのみ抗菌活性を有し、MRSA, VRE に適応を有する。肺組織へは移行が良いため呼吸器感染症においては特に有用である。バイオアベイラビリティが高く、経口投与でも注射薬と同等の血中濃度が得られるが、外来での不適切な投与は避けなければならない。2 週間以上の投与で血小板減少、貧血を認めるがいずれも可逆的な副作用である。腎機能低下例では副作用の発現が早いとの報告もある。

おわりに

本稿では、各系統の抗菌薬について、特徴と相互作用について概説した。相互作用は系統が同じでも各薬剤により異なることがあるため (たとえば、マクロライド系抗菌薬は一般的に CYP 阻害作用を有するが、アジスロマイシンでは CYP 阻害作用はないとの報告がある)、最終的には各薬剤の添付文書を確認されたい。また、本稿では取り上げなかったが、抗真菌薬、抗ウイルス薬などにおいても、薬物相互作用は非常に重要である。薬剤師は臨床現場において、抗菌薬使用時に副作用の発現や効果不十分な場合などは、薬物相互作用の可能性もあり、常にチェックしておくことが重要である。

文 献

- 1) 注射用ペニシリン G カリウム[®]100 万単位医薬品インタビューフォーム (第 8 版), Meiji Seika ファルマ株式会社, 東京 (2013)。
- 2) デパケン[®]錠 100mg 医薬品インタビューフォーム (第 21 版), 協和発酵キリン株式会社, 東京 (2014)。
- 3) 中嶋一彦, 竹末法政: 抗菌薬の概説: 抗菌化学療法認定薬剤師テキスト, 日本化学療法学会/抗菌化学療法認

定薬剤師認定委員会編, 日本化学療法学会, 東京 (2010) pp149-150。

- 4) アミカシン[®]硫酸塩注 100mg [NP] 医薬品インタビューフォーム (第 6 版), ニプロ株式会社, 大阪 (2012)。
- 5) 西 圭史, 五十嵐正博, 岡田賢二, 竹末芳生: アミカシン・ゲンタマイシン・トブラマイシン: 抗菌薬 TDM ガイドライン, 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, 日本化学療法学会, 東京 (2012) p57-68。
- 6) クラビット[®]錠 500mg 医薬品インタビューフォーム (第 11 版), 第一三共株式会社, 東京 (2014)。
- 7) グラシン[®]S 注射液 600mg 医薬品インタビューフォーム (第 7 版), ファイザー株式会社, 東京 (2014)。
- 8) 中嶋一彦, 竹末芳生: 抗菌薬の概説: 抗菌化学療法認定薬剤師テキスト, 日本化学療法学会/抗菌化学療法認定薬剤師認定委員会編, 日本化学療法学会, 東京 (2010) p153-154。
- 9) リファジン[®]カプセル 150mg 医薬品インタビューフォーム (第 12 版), 第一三共株式会社, 東京 (2014)。
- 10) 松本一明, 竹末芳生, 大曲貴夫, 望月敬浩: バンコマイシン: 抗菌薬 TDM ガイドライン, 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, 日本化学療法学会, 東京 (2012) p19-35。