

特別講演

「化学療法の新しいみかた」

東京女子医科大学内科

清水 喜八郎

化学療法に関する成書あるいは添付文書をもてみると、投与量については記載内容は理解されうるが、投与回数に関しての記載は必ずしも明確ではない。

わが国においては Eagle の理論が広く知られており、投与方法の基礎理論になっている。しかしこの当時の成績はグラム陽性球菌感染症へのペニシリン剤を中心としての検討であり、グラム陰性桿菌感染への指標にはならなかった。グラム陰性桿菌による感染症が増加傾向にあり、これらに関する検討はこの6-7年来のものである。Pharmacokinetic parameter と臨床効果の関係、Postantibiotic effect (PAE) など近年の新しい考え方が注目されている。以下抗菌薬の体内動態と臨床の関係のべてみる。

- 1) 抗菌薬は血中でタンパク結合をするものと free のものとがあり、後者の free のものは組織間液を通して作用部位に到達し抗菌性を発揮するのである。このことは血中の抗菌薬の遊離濃度と組織間液つまり作用部位での濃度とは略平衡することを意味する。つまり抗菌薬の体内動態からその有効性を考える場合、遊離濃度の動きを知ることが大切である。
- 2) 抗菌薬の臨床効果の parameter となる臨床薬理学的因子は、peak 濃度、MIC を超える濃度の持続 (Time above MIC)、AUC (Area under the curve) があり、これらが薬剤の臨床効果や病巣での time course を決める。

β -ラクタム剤は時間依存的に効果があ

り、薬剤有効性の parameter は Time above MIC であり、アミノ配糖体、キノロン系抗菌薬は用量依存性 つまり AUC が効果と関係がある。

- 3) 細菌に抗菌薬を短時間作用させた後までも持続する増殖抑制効果を Postantibiotic effect (PAE) とよび、この作用はグラム陽性菌にはどの抗菌薬ももっているが、グラム陰性菌には β -ラクタム剤にその作用がなく、アミノ配糖体、キノロン系薬剤にその作用がある。したがってこれらの薬剤は投与量を増やすことにより PAE も延長するので、その投与間隔はあけて投与してもよい。しかし β -ラクタム剤のように PAE のないものは Time above MIC を維持するために頻回の投与が必要であり、アミノ配糖体のように PAE のある薬剤は投与する方法、つまり1日1回投与方法が、副作用の面でも腎や耳に対する影響もなく注目されている。このような投与方法は compromised host の感染に要求される方法になりうる。
- 4) β -ラクタム剤とアミノ配糖体の併用の際には、アミノ配糖体 \rightarrow β -ラクタム剤の順に投与した方が試験管内での殺菌性はつよく、今後抗菌薬の用量、用法、投与間隔についてはより有効な投与方法が示されるべき見直しが必要と思われる。

なお参考文献として次のようなものがある。

- 1) 清水喜八郎 他：化学療法の今後への展望
臨床と研究 65：1-9, 1988
- 2) 清水喜八郎：天草医学会 2：1-4, 1988

- 3) 清水喜八郎 : 日本医事新報 3338 : 3-11,
1988
- 4) 清水喜八郎 : 日本医師会雑誌 100 : 52-53,
1988
- 5) 清水喜八郎 : Current Therapy 6 : 96-97,
1988
- 6) 清水喜八郎 : 感染症—抗生物質療法の新
しい考え方 medicina 25 : 1344-1349, 1988