

学 術

抗菌薬の基礎

木村 祐哉

ヤマザキ動物看護大学・動物外科看護学研究室

はじめに

抗菌薬が実用化されて以来、耐性菌（Antimicrobial Resistance：AMR）の出現は切っても切れない関係で、新たな薬の開発とのイタチごっこの歴史であった。しかし、近年では新規抗菌薬の開発は困難なものとなっており、2016年のO'Neillレポート¹⁾では、AMRによる世界の死者が当時で年間70万人であったものが、無対策であれば、2050年には腫瘍による死者を超える1000万人に上ると推測されている。このような危機的な状況に対し、世界保健機構（WHO）を中心に、対策が求められることとなった。日本でも伊勢志摩サミットを契機にアクションプランが策定され、様々な取り組みが実施されている（表1）²⁾。

従来、抗菌薬を使用する際には適正使用（正しく使う）が求められてきたが、動物においてはさらに踏み込んだ慎重使用（なるべく控える）が求められるようになってきた。特に人医療で重要視されている抗菌薬については、極力避けるべき状況である。

また、予防可能な疾患は予防することも大切である。

感染症の診断

感染症を診断する際には、「どのような患者で、どの臓器に生じた、何の病原体による感染症なのか」を意識する。まずは患者を生じる素因となる背景として、解剖学的な異常（垂れ耳、異所性尿管など）、年齢（高齢・若齢、妊娠）、基礎疾患（FIV／FeLV、糖尿病、副腎皮質機能亢進症など）により易感染性宿主（状態）であるか評価する。各種検査により感染臓器を特定し、局所感染なのか全身感染（すなわち敗血症）なのかを決定する。また、その上で急性か慢性か評価する。

これらはすなわち、治療の対象部位を明確にし、治療する際に時間の猶予があるかどうかの確認である。つまり、易感染性の動物や、急性の全身感染、局所であっても急性のものは治療を急がねば命に関わる可能性がある。一方で、全身状態が比較的良好で、慢性経過を辿っている局所疾患であれば、培養

表1 動物に関するアクションプランの概要

分野	目標（2023～2027）
普及啓発・教育	卒前・卒後教育での抗微生物剤の適正使用に関する教育。 獣医療における感染症の適切な管理を行う資格認定機関等による認定資格の創設の検討。
動向調査・監査	農場ごとに動物用抗菌剤の使用量を把握する体制確立。 水産・愛玩動物でもAMR動向調査を充実。
感染予防・管理	ワクチンや免疫賦活剤の開発・実用化推進。
抗微生物剤の適正使用	「愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き」 ³⁾ のようなガイドの充実。
研究開発・創薬	抗菌薬に頼らない飼養管理法、適切な検査方法の確立。
国際協力	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進。

*薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）²⁾に基づき作成

による病原菌の同定および薬剤感受性試験の結果を待つ猶予があるため、それにより初期治療の立て方が変わってくる。

de-escalation戦略

慎重使用の観点からは、細菌同定・薬剤感受性試験（culture and sensitivity testing: C&S）の結果に基づいて有効な抗菌薬を選択するべきで、それまでは抗菌薬を使用しないことが望ましい。しかし、急性経過を辿り、命に関わるような状態で、1週間程度かかる検査の結果を待つことはできない。そのような場合には、過去の自施設あるいは周辺地域の過去の統計を踏まえ、想定される病原細菌を広くカバーできる広域スペクトラムの抗菌薬を投与し始めることが正当化される（経験的治療 empiric therapy）。

経験的治療を開始したとしても、漫然とその抗菌薬を継続するのではなく、C&Sの結果に従って感性のある狭域スペクトラムの抗菌薬に変更する（確定的治療 definitive therapy）。このように広域スペクトラムの抗菌薬から、狭域スペクトラムの抗菌薬に切り替えていくことを de-escalation 戦略という。広域スペクトラムの抗菌薬はカバーできる細菌の種類が多いものの、それゆえに病原性を発揮しているのとは別の、常在細菌も含めて殺滅してしまい、菌交代症や耐性菌の発生をもたらす恐れがあるためである。狭域スペクトラムのほうが狙った細菌だけを殺滅でき、悪影響は最小限となる。

細菌同定・薬剤感受性試験

感染を疑うような状況であれば、なるべく早い段階でC&Sを実施するのが理想であるが、種々のコストとの兼ね合いからも、実際に実施するタイミングは疾患ごとに様々である。いずれのタイミングで検査するにせよ、C&Sの検体は抗菌薬を投与する前に採取するのが原則である。というのも、抗菌薬の投与後に採取した検体には既に相当量の抗菌薬が含まれ、検査対象となるべき細菌が輸送中に死滅、あるいは増殖困難になってしまう可能性があるためである。既に抗菌薬を投与しており、十分な休薬期間を

挟むことも難しい場合には、血中濃度が最も低くなる次回投与の直前に採材すると良い。

C&Sのために採材する際の手技的な注意として、極力、衛生的に扱う必要がある。手指衛生を行い、グローブを装着するのが基本となる。皮膚であれば痂皮の下部、尿であれば膀胱穿刺などが汚染の少ない採材方法である。なお、尿は定量培養を行うことにより、起因菌か汚染かの判断も可能となる。尿沈渣では定量ができないため、採取した尿は一部を遠心分離していない段階で冷蔵保存するよう、習慣づけておくと良い。

C&Sは基本的に外注で実施することになるであろう。院内で培地に検体を播種し、薬剤感受性ディスクを置くことで、簡易的に感受性試験を実施することも可能だが、病原菌の同定までは実施していない場合がほとんどと思われる。ある種の細菌では、培地上で阻止円が形成されても、体内で使用した際に臨床的な効果を発揮しないような抗菌薬も存在する。したがって、これはあくまで迅速あるいは安価に結果を得るため正確性に目を瞑った簡易法であると、認識しながら実施すべきである。外注を請け負っている検査機関では、厳密な検査基準ののっとり培養同定と薬剤感受性試験を実施している。国内では主にアメリカのCLSI（臨床・検査標準協会 The Clinical & Laboratory Standards Institute）⁴⁾の基準が採用されているようであるが、ヨーロッパにはEUCAST（抗菌薬感受性試験に関する欧州委員会 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing）⁵⁾があり、学術的にはいずれも認められる。

なお、人検体を専門とする検査機関で採用する判定方法は動物と異なっており、検査基準を遵守していても、誤った結果が返ってくる恐れがある。具体的な例で言うと、人では主たる病原菌として *Staphylococcus aureus* が挙げられるのに対し、犬で検出される *S. pseudintermedius* はあまり危険視されていなかったため、同定されたとしても雑菌扱いされて陰性で報告される場合がある。

アンチバイオグラム

耐性菌の全国統計としてJVARM（動物由来薬剤耐性菌モニタリング Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）⁶⁾や、論文上での様々な施設の感性傾向も存在しているが、これらはあくまで他施設・他地域のデータであって、このような感性傾向は施設ごとに大きくばらつきがあるため、各々の施設で使用するには十分ではない。経験的治療では、その施設において一定期間で分離された細菌の、各抗菌薬に対する感性率を示した統計（アンチバイオグラム）を参照することが大切である。なお、これにはCLSIなどに準拠した正確な結果を用いなければならない。前述の簡易検査のようなデータを用いると、誤った傾向が示されてしまうことになり、有用性が損なわれてしまう。

アンチバイオグラムを用いるには、「疑わしい細菌」を考え、その細菌に対する有用性の高そうな抗菌薬を選択する。そのためには単純に菌種と感性を示すだけでなく、表にいくつかの工夫を加えると良い。まず、検体の検出部位（皮膚や尿、脳脊髄液など）ごとにまとめておく。さらに細菌は菌名でまとめるだけでなく、形態学的性質（グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌など）の単位でも集計しておく（表2）。このようにまとめておけば、グラム染色の結果しかない時点でも抗菌薬を絞り込みやすくなる。表2の例であれば、尿沈渣でグラム陰性桿菌が検出された場合、90%以上の感性率が保たれている抗菌薬はアモキシシリン・クラバン酸、ピペラシリ

ン・タゾバクタム、セフメタゾール、セフトジジムの4剤であり、このうちより狭域な内服薬となると、アモキシシリン・クラバン酸を選択することになる。

とはいえ、アンチバイオグラムで集計すべき菌株の数は、単年度ごとに1菌種につき30株以上が必要とも言われており、これを獣医療で達成することは極めて難しいであろう。そこで次善策として、複数年で集計したり、地域の複数施設で集計したりといった工夫も許容される（ローカルアンチバイオグラム）。この点は地方獣医師会などのリーダーシップに期待したい。

薬物動態／薬力学（PK／PD）

細菌にも様々な種類があり、すべての菌種の特徴を把握することは困難であろう。C&Sの結果がまだ得られていない経験的治療の段階では、耐性傾向や検出されやすい部位から、大きくグラム陽性球菌（GPC）、グラム陰性桿菌（GNR）、緑膿菌、嫌気性菌、その他の細菌（マイコプラズマやクラミジア類）の5種類に分けて考えると良い。皮膚の感染を起こす主たる病原体が、グラム陽性球菌であるブドウ球菌だということは周知のことであろうし、教科書的には「グラム陽性菌に有効な薬剤、陰性菌に有効な薬剤」などというような記載も多いので、グラム染色の結果に基づいて選択するイメージは持ちやすいであろう。緑膿菌もグラム陰性桿菌であるが、一部の抗緑膿菌β-ラクタム系（セフトジジム、ピ

表2 アンチバイオグラムの例（仮想データ）

〇〇動物病院 2024年1月～12月 アンチバイオグラム

（犬・尿）

グループ	菌名	解析 株数	A B P C	A M P C / C V A	P I P / T A Z	C E Z	C M Z	C P D X	C A Z	G M	E R F X	E M	C L D M	D O X	M I N O	S T	C P		
グラム陽性球菌	Staphylococcus pseudintermedius	358	21	34	37	32	41	38	—	74	21	23	26	84	97	68	34		
	Enterococcus spp	51	86	100	100	—	—	—	—	87	64	53	44	42	64	—	45		
	Streptococcus spp	48	100	100	100	96	100	100	—	—	84	32	51	—	—	—	—		
	小計	503	44	51	59	42	46	48	—	81	42	35	40	77	91	71	38		
グラム陰性桿菌	Escherichia coli	235	75	96	98	30	86	38	—	33	48	—	—	17	20	28	76		
	Klebsiella spp	186	14	61	84	43	100	75	—	81	34	—	—	31	54	80	84		
	Pseudomonas aeruginosa	61	—	—	100	—	—	—	95	91	75	—	—	—	—	—	—		
	小計	556	46	92	98	51	93	66	95	42	52	—	—	21	33	50	81		
*検査数30件以下のものは非表示																	感性率 (%)		
																	80%	80~89%	90%*

ペラシリンなど), アミノグリコシド系, フルオロキノロン系, カルバペネム系以外の抗菌薬がもともと無効であるのに加え, バイオフィルムを形成してさらに治療困難となりやすい特徴を持つことから, 治療戦略を立てる上では特別扱いを要する. 嫌気性菌は酸素の乏しい膿瘍や消化管内で頻繁に認められ, これらの菌は β -ラクタマーゼを産生する株が多いことから, β -ラクタマーゼ阻害薬を含んだ β -ラクタム系 (アモキシシリン・クラバン酸など), セフメタゾール, クリンダマイシン, メトロニダゾールなどが主戦力となる. 呼吸器でみられるマイコプラズマやクラミジア類は作用機序となる細胞壁をもたないことから, β -ラクタム系が奏功せず, テトラサイクリン系やマクロライド系が好まれる. これだけでも特徴をおさえておけば, 選択しやすくなるであろう.

こうした細菌ごとの感受性に従いさえすれば良いかということ, 臨床医の方々からも「感性のある抗菌薬のうち, どれを選べば良いか」という相談が寄せられるように, そう単純な話でもない. 効くかどうか以前の問題として, 病原菌に届かなければ効果を発揮しようもないため, 感染臓器への薬物分布の観点も考慮しなければならない. 呼吸器や泌尿器, 胆道などのように分けて考えるが, 特に脳神経や前立腺は抗菌薬が分布しにくい部位で, 選択に注意を要する (表3). 感染臓器に十分量が分布するもののうち, 感性のある抗菌薬が使用可能であり, 選択肢が複数あった場合にはより狭域の抗菌薬を用いる.

皮膚や眼など, 直接にアプローチ可能な部位であれば, 外用薬で高濃度の抗菌薬を細菌に接触させられるため, 内服よりも優先される. 消毒薬や洗浄による物理的な細菌の除去も, 可能であれば同様に有効な手段となる. 特に膿瘍では, 主に想定される嫌気性菌に対応するために, 切開・洗浄やドレナージ

による物理的な除去と酸素曝露も行うことが望ましい.

用量・用法の調整

薬用量・用法は規定に従うのが基本である. グラム陰性桿菌に対しては比較的高用量が必要とされているが, たとえグラム陽性球菌であっても, 使用可能な最大用量・頻度で投与するのが望ましい. 軽症だからといって低用量にしてしまったり, 休薬前に漸減してしまったりという中途半端なことを行くと, 耐性菌の発生を助長してしまう.

薬用量を調整する場面は, 腎機能障害の症例に対して腎排泄の抗菌薬を用いる場合にほぼ限られる. 人医療では血中のクレアチニン値から糸球体濾過量 (GFR) を算出できる簡易式があるのに対し, 動物ではそのように腎機能を推定できず, 調整するための明確な基準に欠けるものの, 時間依存性の抗菌薬と濃度依存性の抗菌薬とで異なる調整方法をとる. β -ラクタム系を中心とした時間依存性の抗菌薬では, 体内への過剰な蓄積を避けるために投与量を減らしつつも, 血中濃度が最小発育阻止濃度 (MIC) を超えている時間を長くできるように, 少量・頻回投与とする (例えば, 12時間ごとに投与していたものを, 8時間ごとに半量投与にする). フルオロキノロン系やアミノグリコシド系のように濃度依存性の抗菌薬では, 最高血中濃度と増殖阻止効果が相関しており, 血中濃度の低下後にも増殖阻止効果がしばらく持続するPAE (post antibiotic effect) の恩恵もあって, 用量は変えずに投与間隔を広げる (例えば, 24時間ごとの投与だったものを, 用量そのまま48時間ごとにする).

肝機能障害の症例に肝代謝の抗菌薬を投与する際にも, 代謝の遅延が生じる恐れがある. しかし, 肝

表3 各部位に臓器移行する主な抗菌薬

部位	脳神経	呼吸器	胆道	泌尿器	マクロファージ
抗菌薬	クロラムフェニコール	β -ラクタム	β -ラクタム	β -ラクタム	β -ラクタム
	フルオロキノロン	アミノグリコシド	アミノグリコシド	アミノグリコシド	アミノグリコシド
	ホスホマイシン	テトラサイクリン	クリンダマイシン	フルオロキノロン	クリンダマイシン
	マクロライド	フルオロキノロン	テトラサイクリン	ST合剤	クロラムフェニコール
	ミノサイクリン	マクロライド	フルオロキノロン		テトラサイクリン
	メトロニダゾール		ホスホマイシン		フルオロキノロン
	ST合剤		マクロライド		マクロライド

予備能には個体差も大きく、調整する基準はさらに不明瞭であるため、調整を行うよりは、腎排泄の抗菌薬への変更を検討するほうが現実的である。

まとめ

実際の感染症例が来院した際には、全身状態の把握やC&Sを含む各検査を参考として、「どのような患者で、どの臓器に生じた、何の病原体による感染症なのか」を明確にすることを目指す。細菌感染と判断されたならば、各抗菌薬の特徴や疑われる病原体を踏まえ、「どこにいる、どのような原因菌を狙って選んだ抗菌薬なのか」を意識しながら治療方針を立てる習慣をつけると良い。

耐性菌への世界的な懸念が増す中で、自身の飼う動物が耐性菌を保菌あるいは感染していた場合に強い不安を抱く飼い主も多い。本稿では抗菌薬の使用法にフォーカスを当てて解説してきたが、診療を進める中で、各家庭での清掃・消毒の実施方法などを含め、動物との適切な接し方についても忘れずに伝えるようにしていただきたい。

文 献

- 1) Jim O'Neill: Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations The Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim O'Neill May 2016. UK. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf (最終アクセス: 2024年5月1日)
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策の強化のための国際連携等関係閣僚会議: 薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2023-2027). Available at: https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/index.html (最終アクセス: 2024年5月1日)
- 3) 農林水産省: 愛玩動物における抗菌薬の慎重使用の手引き 2020. Available at: <https://www.maff.go.jp/j/syoutan/tikusui/yakuzai/attach/pdf/amr3pets-11.pdf> (最終アクセス: 2024年5月1日)
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI VET01S. Available at: <https://clsi.org/standards/products/veterinary-medicine/documents/vet01s/> (最終アクセス: 2024年5月1日)
- 5) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Veterinary Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (VetCAST). Available at: https://www.eucast.org/ast_of_veterinary_pathogens (最終アクセス: 2024年5月1日)

日)

- 6) 動物医薬品検査所: 薬剤耐性菌のモニタリング Monitoring of AMR. Available at: https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (最終アクセス: 2024年5月1日)

プロフィール

木村祐哉

経歴

- ・2022年4月～現在: ヤマザキ動物看護大学動物看護学部動物看護学科, 准教授
- ・2014年11月～2022年3月: 北里大学獣医学部獣医学科, 講師
- ・2011年4月～2014年10月: 関東で複数の1次診療施設に勤務

学歴

- ・2007年4月～2011年3月: 北海道大学大学院医学研究科, 博士課程
- ・2001年4月～2007年3月: 岩手大学農学部獣医学科

委員歴

- ・2023年4月～現在: 動物看護師統一認定機構, 動物看護師試験委員
- ・2019年1月～2022年3月: 青森県, 動物愛護推進協議会
- ・2016年11月～現在: 獣医系大学間獣医学教育支援機構, 共用試験センター vetOSCE委員会

受賞歴

- ・2023年3月: 獣医疫学会, 獣医疫学雑誌優秀論文賞