

トピックス

II. 多剤耐性菌時代の各種抗菌薬のポジショニングとその適切な使い方
7. テトラサイクリン薬

永武 毅

要 旨

テトラサイクリン薬は、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌までの種々の病原細菌から、マイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどの多種類の病原体に対するファースト・チョイスの化学療法治療薬である。長い臨床使用の歴史があり、多くの院外発症細菌感染症でのテトラサイクリン耐性菌が増加している一方で、院内弱毒菌感染症の起炎菌に対する抗菌力を有していることがある。β-ラクタム系無効の感染症治療で、今日なお有用性の高い抗菌薬の一つである。〔日内会誌 92:2141~2148, 2003〕

Key words : テトラサイクリン, ミノサイクリン, マイコプラズマ感染症, クラミジア感染症, リケッチア感染症

はじめに

テトラサイクリン系抗菌薬の臨床使用の歴史は古く、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌までの種々の病原細菌からマイコプラズマ、クラミジア、リケッチア、さらにはマラリアにまで幅広く一定の抗微生物作用を有する点でも臨床評価の高い抗菌薬として代表的なものである。特に、病原診断が十分出来ない開発途上国における発熱性疾患に対して、今日なお頻用されている。しかるに、多種類の病原体に対して種々の抗微生物薬が開発される中で、これらを自由に使用出来る先進国においてはテトラサイクリン系を第一選択薬とする感染症は先述のマイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどにしぼられてきている。ここでは、長い臨床使用の歴史の中で増加してきた耐性菌の状況と、弱毒菌や一部の院内感染菌に抗菌力を保持しているこ

とからこれらの感染症への適応について、今日的視点から論じてみたい。

1. 薬理作用と抗菌スペクトル

テトラサイクリン (TC) 系抗菌薬の作用点は微生物の蛋白合成阻害であり、細菌細胞内の 70 S リボゾームの 30S サブユニットと結合することで、aminoacyl t-RNA と m-RNA・リボゾーム複合物の結合を妨げ、ペプチド鎖の伸長反応を阻害する。一般的には静菌的に作用するが、高濃度では殺菌的作用を示す。ヒト細胞の真核細胞質膜を透過し難いことやヒトの 80S リボゾームには作用し難い性質を有するので、ヒトへの選択毒性は高いとされている。TC 系抗菌薬の最大の特徴は抗菌スペクトラムがきわめて広いことにある。グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌までの幅広い細菌類に抗菌力を有し、長い臨床使用の歴史の中で本系統薬への耐性菌が大半を占める菌種もあるが、多剤耐性菌で本系統薬に感受性の菌種もみられる。しかるに、今日なお TC 系抗

ながたけ つよし：長崎大学熱研内科

表 1²⁾. テトラサイクリン系薬の体内動態

半減期 (T _{1/2})	<ul style="list-style-type: none"> ・ TC は 6 ~ 9hr のため、1 日 4 回投与が必要 ・ DMCTC は 12 ~ 16hr ・ DOXY は 11 ~ 12hr, MINO は 13 ~ 18hr のため、1 日 1 ~ 2 回投与でよい
蛋白結合率	<ul style="list-style-type: none"> ・ TC 55 ~ 90%, DOXY 80 ~ 90%, MINO 70 ~ 75%, DMCTC データなし
吸収	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経口使用時、消化管からの吸収率は、TC, DMCTC 60 ~ 80%, DOXY, MINO 95 ~ 100% ・ 制酸薬との併用など、pH 上昇により吸収低下 ・ 金属イオン (Al³⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Fe²⁺) とキレートを形成し、吸収低下 ・ TC, DMCTC は食事により影響を受けるが、DOXY, MINO は食事による影響は少ない
分布	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脂溶性のため組織移行は良好で特に呼吸器系、胆道系、髄液、胸腹腔に良好な移行を示す ・ 食細胞 (好中球・マクロファージ) に良好な移行を示す
代謝・排泄	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿中排泄率: TC 約 50%, DMCTC 25%, DOXY 約 15%, MINO 約 5 ~ 7% ・ TC は肝臓、腎臓両方から排泄、DMCTC, DOXY は主に胆汁排泄、MINO はほとんど胆汁排泄

菌薬が第一の適応となるのは、細胞壁を持たず、かつ細胞内寄生であることからβ-ラクタム系が無効なマイコプラズマ、クラミジア、リケッチアなどによる感染症である。

2. 体内動態^{1,2)} (表 1)

現在使用可能な TC 系抗菌薬として、経口薬ではテトラサイクリン (TC), デメチルクロルテトラサイクリン (DMCTC), ドキシサイクリン (DOXY), ミノサイクリン (MINO) の 4 剤で、注射薬は MINO のみである。TC は血中半減期が短いことから、1 日 4 回投与が必要である。一方、DOXY と MINO は血中半減期が長く、投与回数も 1 日 1 ~ 2 回でよい薬剤である。DOXY と MINO は消化管からの吸収が良く、食事による血中濃度への影響も少ない。しかし、アルミニウム、マグネシウム、カルシウムを含む制酸薬、鉄剤、ミルク、乳製品などとの同時服用では、キレート形成により吸収が低下することに注意が求められる。

TC 系抗菌薬は脂溶性であることから組織への移行性にすぐれ、呼吸器、髄液、肝胆道系、母乳、羊水などへも良く移行する。特に、肝臓、腎臓、肺、脾臓などへは血中濃度よりも高い組織内濃度が得られる。TC は肝臓と腎臓の両方か

ら排泄されるが、DMCTC, DOXY, MINO は主に肝臓からの排泄であり、特に肝臓の機能低下が予想される患者への投与量の設定に注意が必要となる。

3. 副作用と使用上の注意

TC 系抗菌薬は比較的安全な薬剤と考えてよいが、発疹やアナフィラキシーショックなどの過敏反応、消化器症状、肝障害などをみる。妊婦への投与では母体での肝障害のほか、胎児への影響として骨発育不全、歯牙の着色、エナメル質の形成不全を起こすことがあり、8 歳未満の小児を含めて原則的に禁忌である。

本系統薬で内服時に食道停留での食道潰瘍の報告があり、就寝前の服用は避け十分量の水での服用をするように患者指導を行う。MINO は点滴静注時の血管痛がよく知られており、血栓性静脈炎もみられることから、少し多めの補液に溶かしてゆっくりと投与する。

4. 適応症^{3~5)}

TC 系抗菌薬が適応となる感染症は先述したごとく幅広い (表 2)。ここでは代表的な適応症をとりあげる。

表 2-1 テトラサイクリン系抗菌薬の適応症 (病原体)

〈第一選択薬となるもの〉	
マイコプラズマ感染症	
・マイコプラズマ肺炎	(<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)
・非淋菌性尿道炎	(<i>Ureaplasma urealyticum</i>) (<i>M. hominis</i>)
クラミジア感染症	
・オウム病	(<i>Chlamydia psittaci</i>)
・クラミジア・トラコマーティス感染症	(トラコーマ、非淋菌性尿道炎、鼠径リンパ肉芽腫症など; <i>C. trachomatis</i>)
・クラミジア・ニューモニエ肺炎	(<i>C. pneumoniae</i>)
リケッチア感染症	
・ツツガムシ病	(<i>Orientia tsutsugamushi</i>)
・発疹チフス	(<i>Rickettsia prowazekii</i>)
・発疹熱	(<i>R. typhi</i>)
・日本紅斑熱	(<i>R. japonica</i>)
・Q 熱	(<i>Coxiella burnetii</i>)
・エーリキア症	(<i>Ehrlichia sennetsu</i> など)
スピロヘータ感染症	
・Lyme 病	(<i>Borrelia burgdorferi</i>)
・回帰熱	(<i>B. recurrentis</i>)
細菌感染症	
・ブルセラ症	(<i>Brucella melitensis</i> など)
・ペスト	(<i>Yersinia pestis</i>)
・コレラ	(<i>Vibrio cholerae</i> O1)
・ビブリオ・バルニフィカス感染症	(<i>V. vulnificus</i>)

表 2-2 第一選択薬が使用できない場合の TC 系の適応

・ブドウ球菌感染症	(MSSA, MRSA, CNS)
・尋常性座瘡	(<i>Propionibacterium acnes</i>)
・レジオネラ肺炎	(<i>Legionella pneumophila</i>)
・ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染症 (緑膿菌を除く)	(<i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> など)
・メリオイドーシス	(<i>Burkholderia pseudomallei</i>)
・野兔病	(<i>Francisella tularensis</i>)
・ネコひっかき病	(<i>Bartonella henselae</i> など)
・非定型抗酸菌症	(<i>Mycobacterium marinum</i> など)
・放線菌症	(<i>Actinomyces israelii</i> など)
・ノカルジア症	(<i>Nocardia asteroides</i> など)
・梅毒	(<i>Treponema pallidum</i>)
・Weil 病	(<i>Leptospira interrogans</i> など)
など	

1) マイコプラズマ感染症

マイコプラズマ感染症の代表的なものとして *Mycoplasma pneumoniae* によるマイコプラズマ肺炎と *Ureaplasma urealyticum* や *M. hominis* による非淋菌性尿道炎がある。マイコプラズマは一般

細菌にみられる細胞壁を欠くことからβ-ラクタム系抗菌薬が無効で、TC系やマクロライド (ML) 系の抗菌薬が第一選択薬となる。マイコプラズマ肺炎に対する臨床効果はTC系がML系に比べて細菌学的効果がやや優れているといわれている

る¹⁾。

2) クラミジア感染症

クラミジアでヒトへの病原性が特に問題となるのは *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci* および *C. pneumoniae* である。

C. trachomatis はトラコーマ, 封入体性結膜炎, 非淋菌性尿道炎, 骨盤内感染症, 鼠径リンパ肉芽腫症などの病原体として知られている。わが国における最近 10 年間の本菌による若年層(中・高校生を含む)での性感染症の激増が問題であり, このままでは 20 年前のウガンダなどのアフリカ諸国および 10 年前のタイなどのアジアで HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染者が若者を中心に激増してゆく直前の状況にわが国が置かれていることをすべての医療関係者が認識することが求められる。本菌は尿路・性器感染症として症状に乏しく, 無自覚で他人に感染させることも問題であるが, オーラルセックスによる咽頭炎, 扁桃炎が増加していることは十分知っておくべきである。女性の不妊の原因としても認知されているが, 産道感染での新生児肺炎の原因としても重要である。

C. psittaci によるオウム病は, 病鳥の排泄物に含まれる本菌の吸入により発症する人獣共通感染症である。臨床症状では“かぜ症候群”や気管支炎・肺炎まで種々の病態がみられるが, 時に重症肺炎をみることがあり, 初期診断・治療の失敗による重症化で, 多臓器障害やショックによる死亡もみられるので注意する必要がある。院外発症の肺炎症例の問診で鳥との接触歴について問診することを忘れてはならない。

C. pneumoniae は長期に遷延する乾性咳嗽を特徴として急性上気道・下気道感染症から肺炎までの急性呼吸器感染症 (acute respiratory infection; ARI) および慢性下気道感染症の急性増悪の原因として重要であることが知られてきた。本菌はヒトからヒトへの感染がみられるクラミジア感染症であり, 市中肺炎の 10% 前後を占めると考えられている。

これら上記 3 種のクラミジアの種々の感染症に対しては抗菌薬の抗菌力がほぼ同じである。従来からクラミジア感染症の第一選択薬は TC 系抗菌薬とされてきた。年長児から成人の症例に対しては MINO, DOXY が用いられ, 次いで ML 系とされてきた。新生児から幼児のクラミジア感染と妊婦の症例では ML 系抗菌薬が第一選択薬である。明らかにオウム病と考えられる症例では注射薬の MINO を点滴静注で用いる。

3) リケッチア感染症

リケッチア症は種々の昆虫によって媒介される風土病としてみられることが知られている発熱性疾患である。

つつが虫病は日本国内のみならずアジア各地域からの報告もみられるもので *Orientia tsutsugamushi* がツツガムシの幼虫の刺咬で感染し発症する。潜伏期は 1~2 週間で, 高熱, 頭痛, 全身倦怠感で発症し, 刺し口, リンパ節腫脹, 発疹などを主徴とする。診断が遅れると *O. tsutsugamushi* が血管内皮細胞に感染することから DIC (disseminated intravascular coagulation) 症状を呈し重症化する症例がある。TC 系抗菌薬が著効を示し, ほぼ 1~2 日で大多数の症例が解熱する。

日本紅斑熱はマダニのもつ *Rickettsia japonica* による感染で, 潜伏期は 4~6 日である。発熱, 発疹, 刺し口を認めるが, リンパ節腫脹はみられないことが多い。

腺熱は *Ehrlichia sennetsu* (*R. sennetsu*) に感染することで発症する風土病であり, 発熱, 悪寒戦慄, 全身倦怠感のみ。圧痛を伴う全身のリンパ節腫脹を特徴とする。

Q 熱は *Coxiella burnetti* による感染症であり, 本邦における症例はまれなものでない。発熱, 頭痛, 筋肉痛を主徴とする。

リケッチア感染症は TC 系が第一選択薬であり著効を示すが, 再燃する症例をみることから少なくとも 7 日間の治療を行う。

4) スピロヘータ感染症

Borrelia burgdorferi による Lyme 病に対してはペ

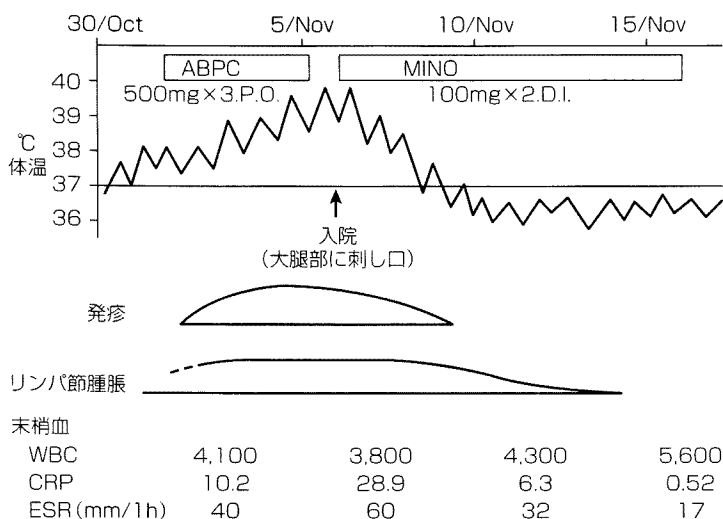


図1. つつが虫病 (43歳, 男)

ニシリン系と共にTC系抗菌薬が有効で、*B. recurrentis*による回帰熱にはCT系が第一選択薬である。また、*Treponema pallidum*による梅毒、レプトスピラ症のWeil病、秋疫などにはペニシリン系が第一選択薬であるが、これが使用できない場合にTC系は二次選択薬となり得る。

5) 細菌感染症

TC系抗菌薬使用の長い歴史から日常臨床で検出頻度の高い病原細菌である肺炎球菌、連鎖球菌、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌や大腸菌、肺炎桿菌、赤痢菌などのグラム陰性桿菌に対してほぼ半数以上の耐性菌が認められる。1980年代に入り急増してきたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対して、当初MINOが高い抗菌力を有しており臨床使用が増大した結果1990年代にはMINO耐性のMRSAが増加した事は記憶に新しい事である。

今は、TC系抗菌薬が第一選択薬となっている細菌感染症としては *Vibrio cholerae* O1, O139 によるコレラや *V. vulnificus* によるビブリオ感染症、*Brucella melitensis* によるブルセラ症、*Yersinia pestis* によるペストなどがある。ただし、これらの病原体の多くにニューキノロン系抗菌

薬などの新しい抗菌薬が有用であるので、抗菌薬選択の幅は広がっている。

また、*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Burkholderia cepacia* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌はβ-ラクタム系やアミノグリコシド系に耐性を示すものの、TC系に感受性を有しているものが多い。これらの菌種は弱毒菌であり、単なる菌交代現象でみられることも多いので、起炎性の有無の判断が求められることになる。

東南アジアの風土病としてもみられるメリオイドーシスの病原体である *Burkholderia pseudomallei* に対してもTC系は抗菌力が比較的良好であり、軽症例に対する治療薬の一つとされている。

5. 代表的症例とTC系抗菌薬

1) つつが虫病 (43歳, 男性) (図1)

平成4年10月30日、発熱、全身倦怠感、頭痛出現。11月1日、かかりつけA医を受診し、総合感冒薬とampicillin (ABPC) を4日間服用した。この間、38~39°C台の高熱、頭痛も強くなった為、A医の紹介にて当科を11月5日受診

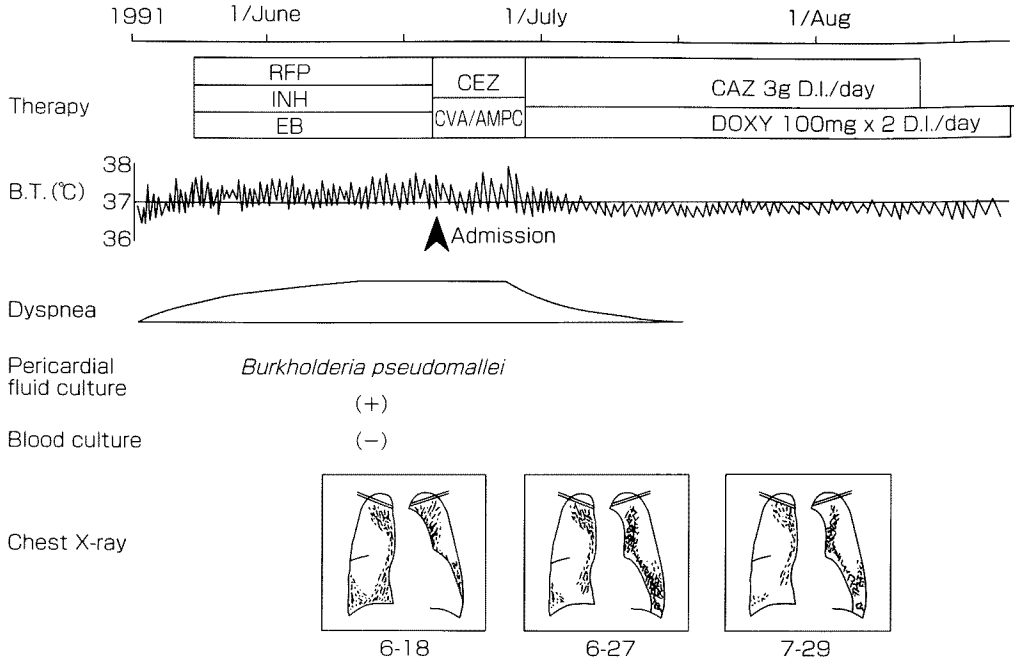


図2. メリオイドーシス (タイ人男性, 60歳)

した. 39.8°C 発熱, 全身倦怠感強く, 全身の発疹, リンパ節腫脹をみとめた為直ちに入院とした. 末梢血での白血球数はやや低値であるが, CRP (C-reactive protein) 強陽性, 赤沈値亢進をみとめた. β -ラクタム系無効であり, 大腿部に刺し口を認め, 10月21日に多良岳に登山していたことから, つつが虫病を疑いMINO 100mgを1日2回で点滴静注を開始した. 点滴開始翌日には徐々に解熱し, 全身症状も著明に改善した. 入院時に認めた肝機能異常, 血小板減少などの検査値異常も徐々に改善した. MINOは10日間の点滴静注で終了とした. 炎症反応(CRP, 赤沈値)も改善した. 最終診断はペア血清によるつつが虫抗体価の上昇をもって行った.

2) メリオイドーシス (60歳, タイ人男性) (図2)
 生来健康であった. 1991年5月中旬頃より, 熱感と労作時呼吸困難出現. 近医受診し, 胸部X線上心拡大, 心エコーにて心のう液貯留を指摘され5月18日入院した. 医師は胸部X線で右下肺に胸水と浸潤影もみとめたことから結核性と

考え抗結核薬 (INH, EB, RFP) の投与を開始した. しかるに, 全く解熱せず, 血圧低下傾向をみせたことから, 6月18日, 心膜切開術を目的にラジビチ病院に紹介入院となった. 入院時, 体温 38.2°C, 脈拍 90/分整, 呼吸数 26/分, 血圧 110/80, 意識清明, 心雑音(-), 両側下肺野に湿性ラ音聴取, 肝脾腫(-), 浮腫(-). 末梢血検査で白血球増加と核左方移動, 肝・腎機能異常が指摘された. 心膜切開により膿性心のう液が採取され, グラム陰性桿菌と白血球を多数認めたことから細菌性と考え, 抗結核薬を中止し, セファロsporin系とペニシリン系(β -ラクタマーゼ阻害薬との合剤)の併用療法が開始された. しかるに, 6月27日に起炎菌が*Burkholderia pseudomallei*と同定され, メリオイドーシスと診断された. 直ちに, 本菌に比較的抗菌力の強い第3世代セフェム系のceftazidime (CAZ)とDOXYを併用にて治療が行われ, 以後すみやかに解熱し, 全身症状の改善をみた. 本症例は長年, 本菌の病原因子の解析についてチェンマイ

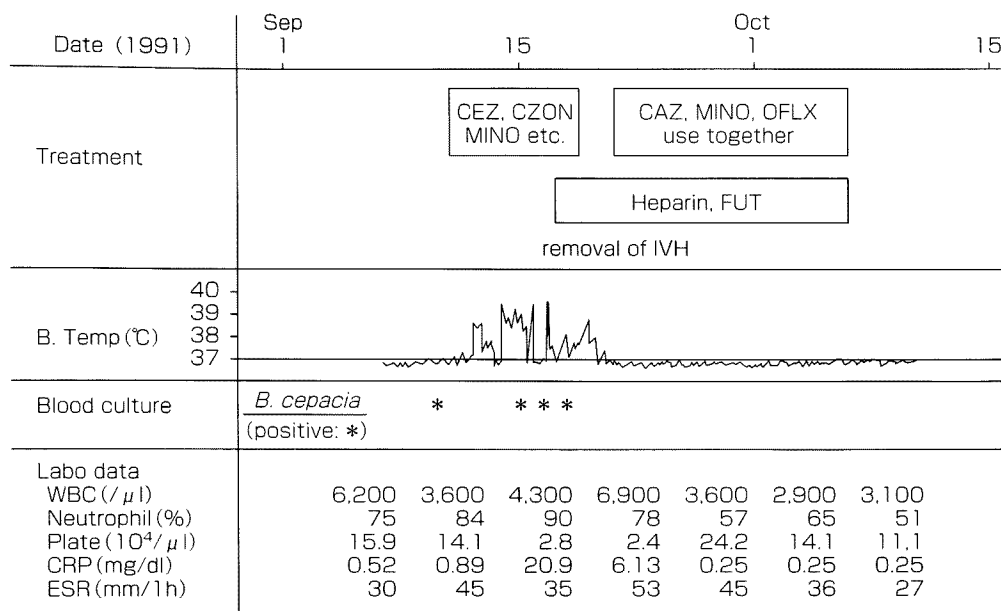


図3. カテーテル菌血症, 脳血管障害 (50歳, 女性)

大学医学部と共同研究を展開中にラジビチ病院において経験したメリオイドーシス症例の一つである。後日、チェンマイ大学と共同で実施した本菌の薬剤感受性成績 (MIC) でCAZに対して0.78μg/ml, DOXYに対して1.56μg/mlで両治療薬共に比較的良好な抗菌力を有していた。

3) カテーテル菌血症 (50歳, 女性) (図3)

1991年9月6日、友人と会話中に気分不良を訴え、救急車でJ病院搬送入院。この時点で意識障害と右片麻痺を認めた。頭部CT (computed tomography) 上に被殻出血を認めた。中心静脈栄養 (IVH) ルート確保され、治療が開始された。第5病日より発熱、6病日には前日に施行していた血液培養からグラム陰性桿菌が検出された。胸部X線上異常影を認めず、同日実施された喀痰培養と尿培養で病原菌は検出されなかった。第6病日に検出されたグラム陰性桿菌は *Burkholderia cepacia* と同定された。cefazolin (CEZ), cefuzonam (CZON), MINOなどが併用投与され抗菌薬変更により一時的な解熱をみてもすぐに再発熱をくり返し、血液培養でも菌陰性化せず、12

病日には血小板減少をみとめた。DICなどへの病態の悪化が疑われたことから、メシル酸ナフアモスタット (FUT) やヘパリン投与が開始され、この時点で長崎大学熱研内科紹介入院となった。まず、IVHカテーテルを抜去すると共に *B. cepacia* に抗菌力が期待できる ceftazidime (CAZ), MINO およびニューキノロン系の ofloxacin (OFLX) の3者併用で除菌を試みた所、翌日の血液培養から菌陰性化した。本症例は *B. cepacia* によるカテーテル菌血症の症例であり、治療開始後すみやかに血小板数も回復し、炎症反応も改善した。

おわりに

TC系抗菌薬はβ-ラクタム系が無効の感染症に対してまず試みるべき薬剤の代表的なものであり、多くの抗菌薬を有する現代においても有用性の高い抗菌薬である。しかるに非常に広域な感染症に有用であり、長い臨床使用の歴史の中で日常臨床での検出頻度の高い代表的病原菌での耐性が目立つ一方で、多くの抗菌薬に耐性の

院内感染菌の一部には抗菌力を保持しているものがある。従って薬剤感受性成績がどんな病原菌に対しても求められる抗菌薬であり続けている。

文 献

- 1) Richard ER, et al: Tetracyclines. Richard ER, Robert FB, eds. Handbook of Antibiotics, 3rd ed. A wolters Kluwer Co, Philadelphia, 2000, 493-502.
- 2) 吉川晃司：抗菌薬の作用と特徴 4. テトラサイクリン, 総合臨牀（増刊）52:1304-1309, 2003.
- 3) 原永修作, 斎藤 厚：抗生物質・抗菌薬の特徴と使いかたのコツとポイント. テトラサイクリン系抗菌薬. Medical Practice 20:136-140, 2003.
- 4) 岸本寿男：感染病態からみた抗生物質の投与方法と投与期間. テトラサイクリン, 感染症と抗生物質の使いかた. 島田 馨監, 斎藤 厚編. 第3版, 文光堂, 東京, 1999, 58-61.
- 5) 永武 毅：抗菌薬, 往診・在宅・外来における感染症診断・治療ガイド. 永武 毅編. 初版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1999, 115-129.