

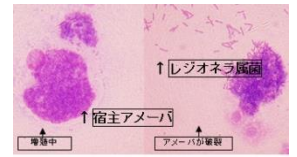


化学療法（抗菌薬） - 3

ーグラム陰性の菌抗菌剤ー

<https://l-hospitalier.github.io>

2020.12



感染対策の基礎知識

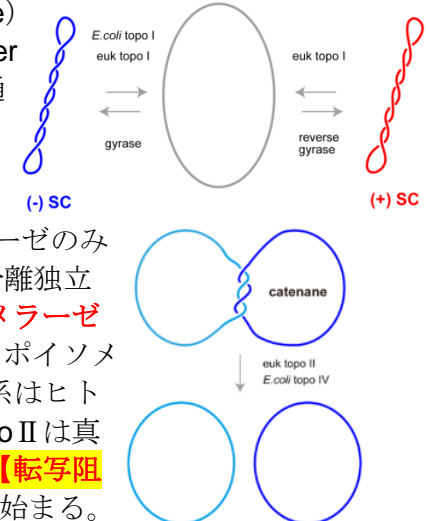
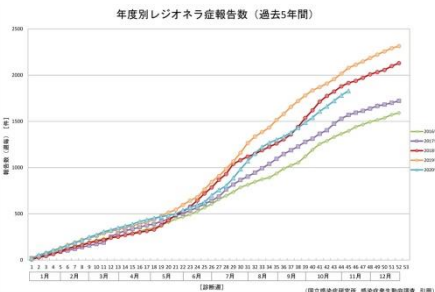
#268

1976年フィラデルフィアのホテルで退役軍人会（米ではVeteran^{*1}）が開かれ、180名の重症肺炎が発生、29名死亡、生物兵器によるテロが疑われた。数か月後CDCは好気性グラム陰性菌を同定、空調で繁殖した菌の感染が原因でエリスロマイシン、テトラサイクリンを投与された例で予後が良く**レジオネラ病**

（在郷軍人病）と命名。Legionella pneumophilaはグラム陰性桿菌でペプチドグリカンの細胞壁を欠きペニシリン、セファロスポリン系（βラクタム）抗生剤が無効。浴場で水を濾過循環させると配管内壁にバイオフィルムができて微生物が繁殖、日本でも高齢者施設の増加もあって感染例が急増（右）。レジオネラに有効な抗菌薬は細胞壁合成阻害以外の抗菌作用薬。現在の主要抗菌剤は①**トポイソメラーゼ**：DNA複製阻害 ②**RNAポリメラーゼ**：DNAをRNAに転写する ③**リボソーム**：mRNAを蛋白に翻訳、を標的とする。

【DNA複製阻害】細菌が増殖するには親のDNAから遺伝情報複製が必須。哺乳類のDNAは線状だが細菌のDNAは環状。下の図では青、赤の線は2重鎖を表す。読み取るとき2重ラセンの結合を開くのがトポイソメラーゼ。細菌にはI型とII型がある（右図中E coli topo Iは大腸菌、euk topo Iは真核細胞（eukaryote）のトポイソメラーゼI）。(+) SC^{*2} は正の、(-)scは負の超ラセン super coil。I型はDNA鎖の1本を切断、切れ目の間をもう1本の鎖が通過すると1つ捩じりが戻る。II型は2本を同時に切断するので細菌の環状DNAで見られる**カテナン**（連結環）と呼ばれる2つの輪が絡まったものを離すことができる（図中euk topo IIは真核細胞のII型、E coli topo IVは大腸菌IV型トポイソメラーゼ）。II型トポイソメラーゼのみがATPを消費、複製された娘DNAと親DNAの絡まりをほぐして分離独立させることができる。II型には細菌が持つ**DNA gyrase**（トポイソメラーゼII）と**トポイソメラーゼIV**の2種類。キノロン系抗生剤は細菌のトポイソメラーゼIIを阻害、アントラサイクリン系とエピポドフィロトキシン系はヒトのトポイソメラーゼIIを阻害し抗ガン剤として使用（右図のeuk topo IIは真核細胞のII型、E coli topo IVは大腸菌のIV型トポイソメラーゼ）。【転写阻害】蛋白合成はDNAからmRNAがアミノ酸配列を読み取るところから始まる。細菌ではRNAポリメラーゼは1種類（プライマーを読むプライマーゼを除く）。真核生物では3種のRNAポリメラーゼがあり構造も異なる。リファマイシン系は細菌のRNAポリメラーゼのβサブユニットと安定な結合を作り、転写を開始させるが伸長を阻害。ミトコンドリアは細胞内の細菌と類似するが、哺乳類のミトコンドリアのRNAポリメラーゼはかなり高濃度にならないと阻害しない。【翻訳阻害】mRNAが合成されるとリボソームで蛋白に翻訳される。細菌の70Sリボソームは30Sと50Sのサブユニットからなり、30Sは16SリボソームRNA（rRNA）と蛋白から、50Sは2分子の23S rRNAと蛋白から構成。アミノグリコシド系は30Sの16S rRNAに結合し低濃度で誤翻訳を起こし、高濃度では蛋白合成を停止^{*3}。テトラサイクリン系も30Sの16S rRNAに可逆的に結合して蛋白合成を阻害するが、細菌に対する高い選択性は原核細胞での能動的取り込みによる濃縮作用によると考えられる。テトラサイクリン耐性は細菌の濃縮機構や排泄機構の変化により容易に発生。マクロライド系は50Sの23S rRNAに結合し合成されたポリペプチドのリボソームの出口をふさぐ。耐性はマクロライドを分解する酵素をプラスミドが伝播することによる。クロラムフェニコール系も23S rRNAと結合、蛋白合成時ペプチド結合形成を阻害。耐性はプラスミド伝播のアセチルトランスフェラーゼによる不活性化。毒性はヒトのミトコンドリアのリボソーム阻害（蛋白合成阻害）でグレイ症候群や再生不良性貧血で使われなくなった。

細菌にはI型とII型がある（右図中E coli topo Iは大腸菌、euk topo Iは真核細胞（eukaryote）のトポイソメラーゼI）。(+) SC^{*2} は正の、(-)scは負の超ラセン super coil。I型はDNA鎖の1本を切断、切れ目の間をもう1本の鎖が通過すると1つ捩じりが戻る。II型は2本を同時に切断するので細菌の環状DNAで見られる**カテナン**（連結環）と呼ばれる2つの輪が絡まったものを離すことができる（図中euk topo IIは真核細胞のII型、E coli topo IVは大腸菌IV型トポイソメラーゼ）。II型トポイソメラーゼのみがATPを消費、複製された娘DNAと親DNAの絡まりをほぐして分離独立させることができる。II型には細菌が持つ**DNA gyrase**（トポイソメラーゼII）と**トポイソメラーゼIV**の2種類。キノロン系抗生剤は細菌のトポイソメラーゼIIを阻害、アントラサイクリン系とエピポドフィロトキシン系はヒトのトポイソメラーゼIIを阻害し抗ガン剤として使用（右図のeuk topo IIは真核細胞のII型、E coli topo IVは大腸菌のIV型トポイソメラーゼ）。【転写阻害】蛋白合成はDNAからmRNAがアミノ酸配列を読み取るところから始まる。細菌ではRNAポリメラーゼは1種類（プライマーを読むプライマーゼを除く）。真核生物では3種のRNAポリメラーゼがあり構造も異なる。リファマイシン系は細菌のRNAポリメラーゼのβサブユニットと安定な結合を作り、転写を開始させるが伸長を阻害。ミトコンドリアは細胞内の細菌と類似するが、哺乳類のミトコンドリアのRNAポリメラーゼはかなり高濃度にならないと阻害しない。【翻訳阻害】mRNAが合成されるとリボソームで蛋白に翻訳される。細菌の70Sリボソームは30Sと50Sのサブユニットからなり、30Sは16SリボソームRNA（rRNA）と蛋白から、50Sは2分子の23S rRNAと蛋白から構成。アミノグリコシド系は30Sの16S rRNAに結合し低濃度で誤翻訳を起こし、高濃度では蛋白合成を停止^{*3}。テトラサイクリン系も30Sの16S rRNAに可逆的に結合して蛋白合成を阻害するが、細菌に対する高い選択性は原核細胞での能動的取り込みによる濃縮作用によると考えられる。テトラサイクリン耐性は細菌の濃縮機構や排泄機構の変化により容易に発生。マクロライド系は50Sの23S rRNAに結合し合成されたポリペプチドのリボソームの出口をふさぐ。耐性はマクロライドを分解する酵素をプラスミドが伝播することによる。クロラムフェニコール系も23S rRNAと結合、蛋白合成時ペプチド結合形成を阻害。耐性はプラスミド伝播のアセチルトランスフェラーゼによる不活性化。毒性はヒトのミトコンドリアのリボソーム阻害（蛋白合成阻害）でグレイ症候群や再生不良性貧血で使われなくなった。



^{*1} 退役軍人援護局（Veterans's Administration）が運営する病院、VA Hospital が全米にある。Legion の語源はローマの軍団で、Legion d'Honneur はナポレオンが制定、米の the Legion of Merit は陸軍勲章。^{*2} 1 次の巻き方と同方向に巻く 2 次の超ラセンが正 (+) の超ラセン。^{*3} アミノグリコシドの聴力障害はミトコンドリアの RNA 阻害による。