

抗菌薬—2 細胞壁に作用する抗菌剤（静菌的と殺菌的）

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

2017. 7

【細胞壁に作用する抗菌剤の作用機序】は細菌の細胞壁合成を3段階にわけて考える。細胞壁を構成する①ペプチドグリカン（ムレイン）単量体の合成：細胞壁の材料の2糖類は細胞質で合成開始。基質のホスホエノールピルビン酸類似体のホスホマイシンはこの段階で阻害。哺乳類はL-アラニンなので細菌はこれをd-アラニンに変換して単量体を合成する。できた単量体は細胞膜の内側から外側に輸送される（機序未解明）。②重合体の形成：単量体は細胞膜の外表面で重合（polymerization）と糖鎖の添加を受け長いグリカン鎖となる。③最終段階はトランスペプチダーゼ（TP）による反応。初めの活性化段階でペニシリンはTP活性化部位に結合してこれを不活性化、架橋強度は低下して細胞融解を起こす。ホスミシン（とサイクロセリン）は①ムレイン単量体の合成阻害薬でアミノグリコシド、キノロンと相乗効果^{*1}を発揮する。②ムレイン重合体合成阻害薬はバンコマイシン、テイコプラニンなどのグリコペプチドでMRSAに有効。バシトラシンは脂質を標的とする独自の作用機序の抗生剤だが、腎毒性、神経毒性、骨髄抑制のため局所使用のみ。C.デフィシルに対してVCMの代替経口薬として期待される。③ムレイン重合体架橋形成阻害薬：βラクタム環。細胞が成長状態にあるならばTP阻害によりTPはdead-end complexを形成、これは不可逆反応で自己融解酵素が細胞壁のリモデリング蛋白（ペニシリン入り）を検出して融解、自殺基質阻害（suicide substrate inhibition）で殺菌的（bactericidal）に作用する。【殺／静菌的抗菌剤】^{*2} 静菌／殺菌的抗生剤の併用で死亡率が4倍上昇したレポート以降、抗菌薬の併用療法の研究が進んだ。最小発育阻止濃度（MIC: minimum inhibitory concentration）は18~24時間培養後の増殖阻止濃度、最小殺菌濃度（MBC: minimum bactericidal concentration）は99.9%を死滅させる濃度と定義。MICとMBCは特定の培養条件と薬物－微生物の組み合わせでの値、培地が異なれば静菌薬も殺菌的になる。実務上は治療濃度での効果で判定。一般的には静菌的感染治療が成功するのは、宿主免疫システムが保たれているときに限る。E. faecalisは細胞壁が厚いことからアミノグリコシドに対し殆ど感受性がない。しかしVCMやβラクタムと併用すると標的の30sリボゾームに到達し、効果的に死滅できる。これを相乗効果（synergy）という。単純に2つの薬剤の効果が加わるだけの場合は相加効果（additivity）。2種の殺菌的抗菌剤は相乗的、2種の静菌的抗菌剤の併用は相加的效果を示すことが多いが、この一般論の例外としてRifampicinがある。殺菌的なリファンピシンはRNAポリメラーゼを阻害し、細胞増殖を妨げるので、他の殺菌性抗菌剤（βラクタム剤）とは拮抗作用。【相乗効果】βラクタム剤＋アミノグリコシド、アンホテリシンB＋フルシトシン、ST合剤：Sulfonamide＋trimethoprimなど【回避すべき組み合わせ】テトラサイクリン（エリスロマイシン）＋ペニシリン、イミダゾール（トリアゾール）＋アンホテリシンB、クロラムフェニコール＋バンコマイシン（ペニシリン）、膿瘍でアミノグリコシド＋クリンダマイシン（メトロニダゾール^{*3}）は相加（拮抗^{*3}）作用だが好／嫌気性菌をカバーするので時に併用も（E. coli＋Bacteroides fragilis等）。

^{*1}Golan 薬理学 p725 ^{*2} 殺菌／静菌の違いは作用機序にもよるが、高濃度では殺菌的になる抗菌剤が多いため治療域で達成できる濃度に依存。^{*3}ニトロソ化合物になりDNAを切断、殺菌的に作用。^{*4} ほぼすべてのマクロライドと一部キノロン（アベロックス、ジェニナック、クラビット）はQT延長とアキレス腱断裂に注意

殺菌性抗菌薬		
濃度依存性	時間依存性	静菌性抗菌薬
アミノグリコシド系	βラクタム系 イソニアジド	クロラムフェニコール クリンダマイシン
バシトラシン	メトロニダゾール	エタナブトール
キノロン系	ピラジナミド	マクロライド系
	リファンピシン (別名: rifampin)	スルホンアミド系
	バンコマイシン	テトラサイクリン系 トリメトプリム