

ニューキノロン系抗生剤と第4世代ニューキノロン

(キノロンの世代分類は混乱、あまり使用されない)

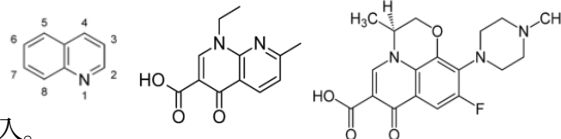
<https://l-hospitalier.github.io>

2018.9

感染対策の基礎知識

#155

【**ニューキノロン系抗生剤**】細菌が DNA 複製時、2 重鎖を開こうとすると上下の撚りが強くなってある程度以上開かない。増殖時には一時的に DNA を切断し撚りを戻す DNA ジャイレース酵素/IV型トポイソメラーゼが働く^{*1}。キノロンはこの酵素を阻害、細菌の DNA 複製時の読み取りを阻害する。キノロンは細胞壁をもたないマイコプラズマやグラム陰性菌に有効。注意点は**ピーク濃度を上げるため1日1回投与** ①NSAID と同時投与で痙攣 ②テオフィリン、ワーファリン濃度を上昇 ③関節炎、中枢神経症状、QT 延長 ④軟骨発達阻害があるので妊婦/小児には禁忌！ ⑤不活化するので MgO や胃粘膜保護剤と同時服用しない。一般に**起炎菌が判明した場合はキノロンの使用を避け**他の抗生剤を優先（結核菌や緑膿菌にも有効のため^{*2}）。【**第I世代：オールドキノロン**】キノロン第1号はグラム陰性菌に対して開発されたナリジクス酸 NA（ウイントマイロン：尿路感染用）でグラム陽性菌に無効、現在は検査室でグラム陽性菌培養に使用。【**第II世代：ニューキノロン**】は6位にフッ素導入後の（フルオロ）キノロン、グラム陽性菌と緑膿菌に有効でシプロフロキサシン（シプロキサシ：耐性菌多い）CPFX、オフロキサシン（タリビット）OFLX、レボフロキサシン LVFX。感染症で打つ手がなくなった時に頼る**パズフロキサシン注射薬（パシル）**は痙攣などの副作用が少ない第II世代キノロンでレボフロキサシンに類似、腎排泄で嫌気性菌にほとんど抗菌力はない。【**第III世代**】はガチフロキサシン GFLX とスパルフロキサシン SPFX。国内の小児用トスフロキサシン TFLX は小児にも OK？ GFLX は血糖異常が、SPFX は光線過敏症が多く全市場から撤退。【**第IV世代**】トロバフロキサシン（トロバン）は開発のファイザー社がナイジェリアのカノ州で1996年4月、麻疹、コレラ、髄膜炎で3000人が犠牲になったアウトブレイクで約300人の小児髄膜炎患者にナイジェリア政府保健当局に通告なく、親の同意なしに人体実験を行い小児11名が死亡、189人に障害が残った。トロバンは完全に肝臓代謝で、嫌気性菌にもスペクトラムをもつ。この件に関するファイザーのメール通信がウイキ・リークスにより暴露されたのが2007年。リーク前の2005年にスパイ小説のジョン・ルカレの書いた小説が「**ナイロビの蜂**（原題 Constant Gardener）」という題で映画化され、その中でアフリカ住民に対する製薬会社（作中では Three Bee（3匹の蜂）社）による人体実験が描かれた作品がアカデミー助演女優賞を受賞、この件は「リアル・ナイロビの蜂」と呼ばれた。ナイジェリア政府のファイザーに対する請求は65億ドル（6370億円）とされる（AFP 通信 2009/2/26）。英紙 Guardian によればファイザーは賠償支払い回避のためナイジェリア司法長官の汚職の証拠を探す捜査員を雇った^{*3}。トロバンは第IV世代キノロンとして欧米で発売されたが、肝機能障害の副作用により市場から撤退。第IV世代はグラム陰性菌、陽性菌、嫌気性菌、肺炎球菌、レジオネラにも抗菌力を示すが、副作用が強く日本では発売されていない？ 現在のところレボフロキサシン（第II世代オフロキサシンの左旋性のもの）とパズフロキサシンが主力。【**FDA の警告**】FDA は2008/7に腱炎と腱断裂、2011/2に重症筋無力症、2013/8に不可逆性末梢神経障害について安全性情報を発出。第II世代の後にオゼックス（トスフロキサシン TFLX）、アベロックス（モキシフロキサシン MFLX）、ジェニナック（ガレノキサシン GRNX）、グレースビット（シタフロキサシン STFX）などが市場投入されたが^{*4}、FDA は2016年に**副鼻腔/気管支炎、合併症のない尿路感染症にフルオロキノロンの全身投与を行うべきでない**^{*5}と警告。2018/7には譫妄、記憶障害、重篤な低血糖を追加した。【**化学構造式**】は左がキノリン。カルボニル基 -C(=O)- を左側に導入したのがナリジクス酸 NA（中）。右がレボフロキサシン（クラビット^{*6}）でフッ素導入。



^{*1} 真核生物はII型。^{*2} 診断前のニューキノロン使用は結核死亡率を倍増。^{*3} WikiLeaks cables: Pfizer 'used dirty tricks to avoid clinical trial payout' Dec 9, 2010. ^{*4} 嫌気性菌に有効？ 第IIIあるいは第IV世代という人もある。^{*5} 外来でニューキノロンを投与するな、入院で使えということか。^{*6} クラビットは crave（英）「切望する」から命名。