

抗菌薬－４（他の抗生剤の耐性獲得）

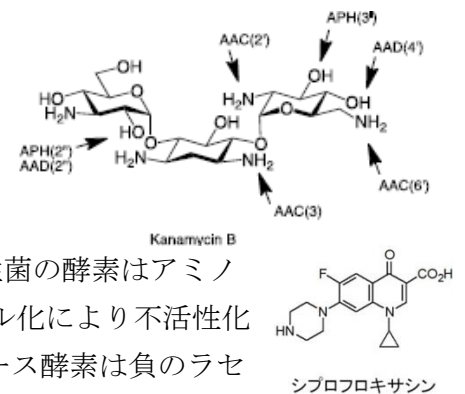
<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 7

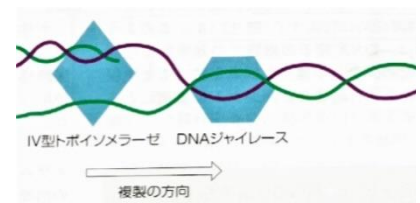
細胞壁合成阻害剤：【グリコペプチド（バンコマイシン）耐性】 例

例えばグラム陰性菌は外膜を持ちグリコペプチド（VCM）はこれを通するのには大きすぎるため、自然耐性がある（ミムス p460）。1986年バンコマイシン耐性腸球菌が報告され、遺伝子 *vanA*, *vanB*, *vanD* が同定されてペプチド末端に *d*アラニン-*d*アラニンではなく *d*アラニン-*d*乳酸を作る酵素（リガーゼ）をコードしているのが判明した（他に *d*アラニン-*d*セリンの末端を持つペプチドを作る耐性菌もある）。*vanA*, *vanB* はプラスミド性、染色体性の両方あり耐性を伝達可能であるが、*vanD* は染色体上にあり恒常的に高度 VCM 耐性を示し伝達不可。VCM はグラム陽性菌にのみ使用されるが、表皮ブドウ球菌と溶血性ブドウ球菌は未知の機序により VCM 耐性を持つ傾向にある（ミムス p461）。グリコペプチドは内耳神経毒性が高く、腎機能障害の場合毒性濃度まで蓄積されることから **TDM**（Therapeutic Drug Monitoring）でトラフ濃度（最低濃度）が十分下がっていることを確認する。急速投与はヒスタミン遊離によるレッドマン（ネック）症候群を起こす。人工弁心内膜炎（コアグラゼ陰性菌（CNS）が主原因）は感受性が明らかになるまで **β ラクタム剤を使うべきでなく**（腎機能障害が強いが救命的に）**バンコマイシン±リファンピシン±ゲンタマイシン（あるいはハベカシン）**を8時間おきに2週間投与する（CMDT p1410、p1289）。VCM 内服は *C. デフィシル* 偽膜性大腸炎の有効な治療法だが、VCM 耐性腸球菌の出現を促進するとされる。 **蛋白質合成阻害剤：**

【アミノ配糖体の耐性】 原核生物の 70S リボゾーム（50S + 30S サブユニット、真核生物は 80S で 40S + 60S サブユニット）の 30S サブユニットに結合して蛋白合成の開始複合体形成を妨げる。さらに mRNA コドンの読み間違いを起こす。耐性は 30S の標的蛋白質 P12 のアミノ酸の変異や細胞膜透過性の変化による。プラスミド性に伝達される耐性菌の酵素はアミノ配糖体の水酸基とアミノ基をリン酸化、アデニル化、アセチル化により不活性化（図）。 **核酸合成阻害剤：【キノロンの耐性】** DNA ジャイレース酵素は負のラセン



ンを与え（解き）IV型トポイソメラーゼは娘 DNA の絡まり（カテナン^{*1}）を解く。キノロンは両者を阻害し DNA 複製を阻害。耐性はジャイレース酵素の **キノロン耐性決定領域**（Quinolone-resistant determinant region, QRDR）アミノ酸の変異とポーリンの通過性低下、排泄強化による。軟骨発育毒性あり、原則 **小児、妊婦に禁忌^{*2}**。 **【リファンピシン, RFP】** 巨大分子だが脳血液関門を通過。RFP は *rpoB* 遺伝子のコードする RNA polymerase の β subunit に結合するが、耐性菌の 95%は *rpoB* 遺伝子の変異。アシネトバクターやインフルエンザ菌髄膜炎にも使われるが耐性出現が極めて早い。



^{*1} catenane、鎖のように繋がる（絡み合う）分子構造。7 連まで合成されている。

^{*2} 第4世代のキノロン（トロバン）は1996年ファイザーがナイジェリアで国境なき医師団の近隣で髄膜炎の子供200人に無告知でトロバンを投与した人体実験事件がある。11人が死亡し189人に障害が残った。2010年ナイジェリア政府高官に対するもみ消し賄賂工作をウイキリークスが暴露。 **小児用キノロン**にオゼックス、パキシダールがあるが要注意。

