

# 抗菌薬開発の歴史

—キノロンとサルファ剤—

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

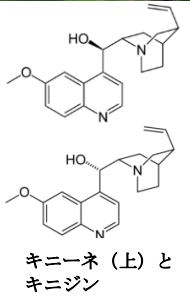
2019.7



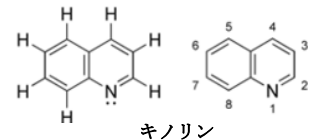
## 感染対策の基礎知識

#198

【**抗菌薬**】パスツールとコッホによる「微生物が感染症を起こす」という説に基づき各種化学物質の抗菌性が研究された。微生物は ①真正細菌（原核生物） ②ウイルス ③真菌（真核生物） ④寄生虫の 4 種。作用機序は ①細胞壁合成阻害 ②細胞膜合成阻害 ③リボゾーム（蛋白合成）阻害 ④核酸代謝阻害の 4 種。各種抗菌薬のうち生物由来のものは抗生物質と呼ぶが定義は不明確。世界初の合成抗菌薬は 1910 年エールリッヒの弟子、泰佐八郎により合成された有機ヒ素製剤の抗梅毒薬サルバルサン 606 号でアニリン色素とヒ素から合成。2005 年にヒ素の 3~5 量体構造が確認された（生体内では単量体で作用）【**キノーネ、キノロン**】400 年前からキナ<sup>1</sup>の樹皮、キノーネによるマラリアの治療開始。これがキノリン系抗菌剤の元祖（左旋性のキノーネはクロロキン耐性マラリア用として FDA が認可、1995 年不認可？）。右旋性の**キニジン**はキノーネの鏡像異性体（光学異性体）で同一化学式、抗マラリア作用は弱い、抗不整脈作用はキノーネの 2 倍。現在でも Ia 群抗不整脈剤として市販（ファイザー）。1891 年エールリッヒはメチレンブルー色素の抗マラリア作用を発見、これをきっかけに抗マラリア薬としてキノリン骨格を持つプリマキンやクロロキンが合成された。最初のキノロン剤である**ナリジクス酸**（NA、現在もウイントマイロンとして市販）はクロロキン合成の副産物として単離<sup>2</sup>。**レボフロキサシン**等キノロン環の 6 位（赤丸）にフッ素導入したのは**ニューキノロン**と呼ばれ各種感染症に用いられる。しかし稀だが致命的な副作用があり**ガチフロキサシン、スパルフロキサシン、ロメフロキサシン、トロバフロキサシン**<sup>3</sup>など多くのニューキノロンが市販後調査で重大な副作用が発見され市場から撤退した。これらキノロン薬の作用機序は DNA ジャイレース酵素とトポイソメラーゼ IV を標的とする DNA 複製阻害剤（2005 年、Hooper ら）。【**サルファ剤、ST 合剤**】膀胱炎に日本では抗生剤を使うが、米国ではニトロフラントイン（マクロビット）か ST 合剤が第一選択。ニトロフラントインの食品使用は日本では厳しく規制されているが、1970 年代には類似のニトロフラン、フリルフラマイド（AF2）が豆腐の防腐に**トフロン**という名で広範に（ソーセージにも）使用され、発癌性が社会問題となり 1974 年禁止された（阪大のものとされた安全性データは製造元の上野製薬のもの）。1932 年にドーマクが染料のプロントジルの抗菌作用を発見、自分の娘の敗血症の治療に成功した（1947 年ノーベル賞）。1935 年パスツール研究所は橙色のプロントジルが無色のスルファニルアミドに代謝されてから作用し、プロントジルはプロドラッグであると解明、独バイエルが発売。米国では 1935 年にジョンズ・ホプキンス大が大規模臨床実験で有効性を確認し大量に使用された。ヒトは核酸の代謝に必要な葉酸の合成ができず食物から摂取する。一方細菌は葉酸を摂取せず自分で合成する。細菌に取り込まれたサルファ剤は葉酸合成経路の基質のパラアミノ安息香酸（PABA）に構造が似ており、葉酸とプリン体の合成を阻害して DNA 複製を阻害して抗菌力を発揮。このように**スルファニルアミド**は葉酸（＝プテロイルグルタミン酸）の直接の前駆体であるジヒドロプテロイン酸に PABA を取り込むジヒドロプテロイン酸合成酵素を競合的に阻害する。ST は**スルファメトキサゾール**と**トリメトプリム**の合剤。後者は微生物のジヒドロ葉酸還元酵素の競合的阻害剤で代謝に必要な還元型葉酸（テトラヒドロ葉酸）生成を阻害しサルファ剤と相乗的な抗菌効果を発揮するのがわかり 1970 年代に ST 合剤として臨床使用が開始された。しかしサルファ剤には**顆粒球減少症、再生不良性貧血、血小板減少症**など**造血機能障害**の副作用があり、AIDS におけるカリニ肺炎（ニューモシスチス・ジロベシ感染）など以外には副作用の少ない新規抗生物質にとって換わられた。



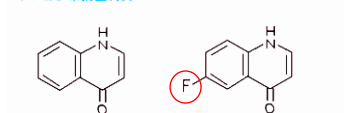
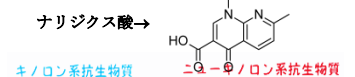
キノーネ（上）とキニジン



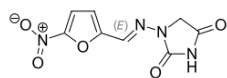
キノリン



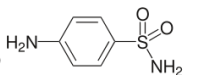
ナリジクス酸→キノロン系抗生物質



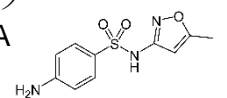
キノロン系抗生物質を一部フッ素化した骨格を持つものがニューキノロン系抗生物質



ニトロフラントイン



スルファニルアミド



スルファメトキサゾール



トリメトプリム  
ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) に結合

<sup>1</sup>右上図はアカ（赤）キナの木、似た名前のストリキニーネはマチンの木の種からとる別物。上がキノーネ（L-form）、下キニジン（D-form）。OH 基の方向が異なる鏡像（光学）異性体（エナンチオマー）。エナンチオマー以外の構造異性体はジオステレオマーと呼び、不斉原子が 2 以上あるので異性体も多い。<sup>2</sup>Goodman & Gilman 12<sup>th</sup> ed. p1891。

<sup>3</sup>映画「ナイロビの蜂」参照。