

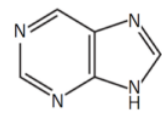


## 化学療法（抗菌薬）－ 2

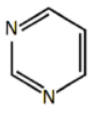
### －サルファ剤の生物種選択性－

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

2020.12



プリン環



ピリミジン環

## 感染対策の基礎知識

#267

【葉酸 folic acid】（プテロイルグルタミン酸、ビタミン M）は核酸の構成分子

のプリンとピリミジン合成の必須補酵素（ビタミン B 群）で 1941

年に乳酸菌発育物質としてほうれん草の葉から発見された

のでこの名がある。右の葉酸の化学構造で NH を境に左端

はプテリジン、中はパラアミノ安息香酸（PABA）、右端は

グルタミン酸。【サルファ剤】植物や細菌はプテリジンと

PABA から①ジヒドロプテロイン酸合成酵素（スルホン

アミドが阻害）によりジヒドロプテロイン酸に合成、これ

にグルタミン酸が結合してジヒドロ葉酸（DHF）となる。

DHF は②ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）が活性型のテト

ラヒドロ葉酸（THF）に変換。哺乳類では細胞膜に葉酸受

容体と葉酸担体があり、外部からジヒドロ葉酸 DHF を細

胞内に取り込むことができるのでジヒドロプテロイン酸合

成酵素はない。このためジヒドロプテロイン酸合成酵素

は抗菌薬の理想的な標的になる。DHFR はトリメトプリ

ムやメトトレキセート（MTX）が阻害。THF（とその同

族）は DNA、RNA、蛋白の合成において 1 炭素原子供与体として作用。この反応で

THF は酸化されて DHF になり再度 DHFR で還元されて THF となる（葉酸サイクル）。

若年者では①ジヒドロプテロイン酸合成酵素と②DHFR を連続遮断（sequential

blockade）するスルファメトキサゾールとトリメトプリム併用（ST 合剤）や類似のス

ルファドキシムとピリメタミン併用は相乗効果を発揮、耐性発生を防ぐ。但し高齢者、

アルコール中毒では葉酸欠乏状態で葉酸代謝阻害薬は効果が期待できず、致命的な副作用

を起こすことがある。またスルホンアミドの血清アルブミン結合部位はビリルビン

と同一で競合し遊離ビリルビン濃度を上昇。新生児では核黄疸を起こすので禁忌。【サ

ルファ剤の新しい展開】細菌、植物に有効なサルファ剤はスルホンアミドとスルホンが

あるが差は少ない。スルホンのジアフェニルスルホン（ダブソン）はハンセン病やカ

リニ肺炎の治療に使用。5%にメトヘモグロビン血症がみられ、これはグルコース 6 リ

ン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損<sup>1</sup>による。投与前 G6PD 測定が必要。併用のトリ

メトプリムは DHFR 阻害剤で葉酸の還元（代謝）を阻害。メトトレキセート（MTX）

も強力な DHFR 阻害剤だが MTX の作用には生物種による活性差がみられない（表<sup>2</sup>で

DHFR 阻害濃度は大腸菌、マラリア原虫、哺乳類でそれぞれ 0.1、0.7、0.2 nM/L）。MTX

の構造は葉酸とよく似ているがトリメトプリムとピリメタミンの構造は葉酸と少し異

なる。トリメトプリムの哺乳類の DHFR 阻害作用は MTX の 175 万分の 1。最近の研究

で DHFR 酵素のアミノ酸配列が詳細に調査され、細菌、原虫、哺乳類では配列が大

きく異なることが判明（酵素のアイソフォーム）。一方 DHFR が処理する基質の DHF

（ジヒドロ葉酸）や還元に必要な NADPH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ

ン酸）は進化の過程で変化していない。それにもかかわらず DHFR アイソフォームは

各種の生物で葉酸を有効に還元、代謝する。これらの知見から葉酸還元という目的は

多様な構造の酵素で可能なはずで、より細菌の DHFR に選択性の高い新しい構造の

DHFR 酵素阻害剤の抗菌薬開発が期待される。【トリメトプリム】は細菌の DHFR を

選択的に阻害し DHF→THF を阻止。そのままの形で尿に排泄。抗アルドステロン剤

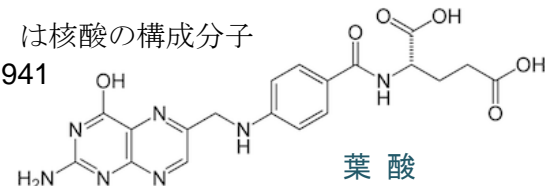
トリウムテレンと構造が類似し ST 合剤投与の入院患者の半分以上は K<sup>+</sup>が 5 meq/L を

超え 20%は 5.5 meq/L を越す<sup>3</sup>。無顆粒球症に注意。【ピリメタミン】はマラリアに

有効だが近年はトキソプラズマ症にスルファジアジンと併用。【メトトレキセート】は

細胞周期回転の速い細胞に対する毒性が高いため、致死量の MTX 投与後フォリン酸（ロ

イコボリン<sup>®</sup>）を投与する抗癌療法や、流産誘導薬として使用される。



葉酸

DHFR 阻害薬	DHFR アイソフォーム		
	大腸菌の DHFR	マラリアの DHFR	哺乳類の DHFR
トリメトプリム	7	1800	350000
pyrimethamine	2500	0.5	1800
MTX	0.1	0.7	0.2

値は nM (10<sup>-9</sup> M) 単位で表示。トリメトプリムと pyrimethamine は、それぞれ大腸菌 *Escherichia coli*、マラリアのジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）アイソフォームに選択的である。対照的に、メトトレキセート（MTX）は 3 種の DHFR アイソフォームに対し選択的な阻害薬ではない。IC<sub>50</sub>：50% の酵素を阻害するのに必要な薬物濃度。

<sup>1</sup> ヒトの酵素欠損症としては最も多く、世界人口 75 億のうち 4 億人（≒5%）。日本では 0.1%？ <sup>2</sup> D Golan「臨床薬理学」p679。 <sup>3</sup> CMDT p871 2004 年