

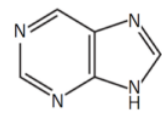


化学療法（抗菌薬） - 2

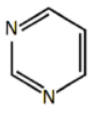
—サルファ剤の生物種選択性—

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

2020.12



プリン環



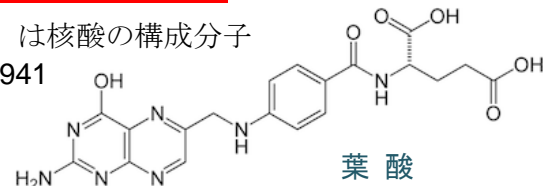
ピリミジン環

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 を①ジヒドロプロテイン酸合成酵素（スルホンアミドが阻害）によりジヒドロプロテイン酸を合成、これにグルタミン酸が結合してジヒドロ葉酸（DHF）を合成。DHF は②ジヒドロ葉酸還元酵素（DHFR）で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ロテイン酸合成酵素を持たない。このためジヒドロプロテ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サート（MTX）が阻害。THF（とその同族）は DNA、RNA、蛋白の合成で 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）。細胞内で若年者では ①ジヒドロプロテイン酸合成酵素と 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ないだけでなく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。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グルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損^{*1}による。投与前 G6PD 測定。併用のトリメトプリムは DHFR 阻害剤で哺乳類細胞で葉酸の還元（代謝）を阻害。メトトレキサート（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^{*2}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 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、代謝している。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アムテレンと構造が類似し ST 合剤投与入院患者の半分以上は K⁺が 5 meq/L を超え 20%は 5.5 meq/L を越す^{*3}。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。【メトトレキサート】細胞周期回転の速い細胞への毒性が高いため、致死量の MTX 投与後、フォリン酸（ロイコボリン[®]）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 (10⁻⁹ 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、メトトレキサート（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。IC₅₀：50% の酵素を阻害するのに必要な薬物濃度。

^{*1} ヒトの酵素欠損としては最も多く、世界人口 75 億の内 4 億人（≒5%）。日本では 0.1%？ ^{*2} D Golani「臨床薬理学」p679。 ^{*3} CMDT p871 2004 年