



# 化学療法（抗菌薬） - 3

## ーグラム陰性の菌抗菌剤ー

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

2020.12

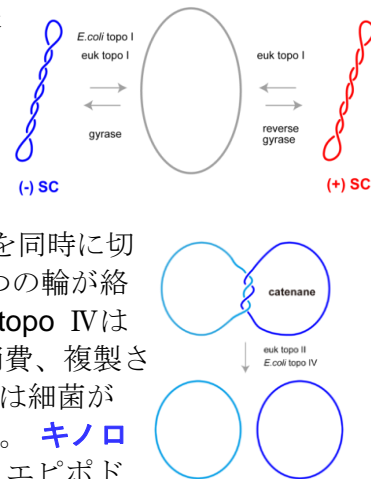
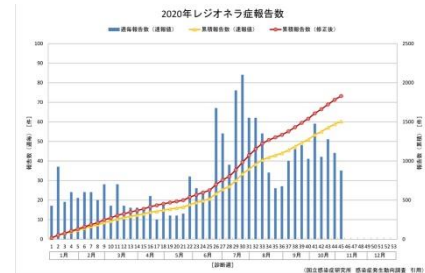


### 感染対策の基礎知識

#268

1976年フィラデルフィアのホテルで退役軍人会（米では **Veteran<sup>\*1</sup>**）が開かれ、180名の重症肺炎が発生、29名死亡、生物兵器によるテロが疑われた。数か月後CDCは好気性グラム陰性菌を同定、空調内で繁殖した菌の感染が原因でエリスロマイシン、テトラサイクリン投与例で予後が良く**レジオネラ病（在郷軍人病）**と命名。 *Legionella pneumophila* はグラム陰性桿菌でペプチドグリカンの細胞壁を欠きペニシリンやセファロスポリン系（βラクタム環）抗生剤無効。浴場で水を濾過循環させる配管内壁にバイオフィルムができ、微生物内で繁殖しエアロゾル感染。高齢者施設の増加で感染例増加（右図、**4類<sup>\*2</sup>全数、即**）。レジオネラに有効な抗菌薬は細胞壁合成阻害剤以外の抗菌薬。現在のPC系以外の主要抗菌剤は**①トポイソメラーゼ**：DNA複製阻害 **②RNAポリメラーゼ**：DNAをRNAに転写する **③リボゾーム**：mRNAを蛋白に翻訳、を標的とする。

【DNA複製阻害】細菌が増殖するには親のDNAから遺伝情報複製が必須。哺乳類のDNAは線状だが細菌のDNAは環状。図で青、赤の線は2重鎖を表す。読取時2重ラセンの結合を開くのがトポイソメラーゼ。細菌にはI型とII型がある（右図中 *E. coli* topo I は大腸菌、euk topo I は真核細胞（eukaryote）のトポイソメラーゼI）。**(+)SC<sup>\*3</sup>**は正の、**(-)SC**は負の超ラセン super coil。I型はDNA鎖の片側1本を切断、切れ目の間をもう1本の鎖が通過すると1つ捩じりが戻る。II型は2本を同時に切断するので細菌の環状DNAで見られる**カテナン（連結環）**と呼ばれる2つの輪が絡まったものを離すことができる（図中 *euk* topo II は真核細胞II型、*E. coli* topo IV は大腸菌IV型トポイソメラーゼ）。II型トポイソメラーゼのみがATPを消費、複製された娘DNAと親DNAの絡まりをほぐして分離独立を可能にする。II型は細菌が持つ**DNA gyrase（トポイソメラーゼII）**と**トポイソメラーゼIV**の2種類。**キノロン系**抗生剤は細菌のトポイソメラーゼIIを阻害、アントラサイクリン系とエピポドフィロトキシン系はヒトのトポイソメラーゼIIを阻害し抗ガン剤として使用。右図の *euk* topo II は真核細胞II型、*E. coli* topo IV は大腸菌IV型トポイソメラーゼ。【転写阻害】蛋白合成はDNAからmRNAがアミノ酸配列情報を読み取るところから始まる。細菌ではRNAポリメラーゼは1種類（プライマーを読むプライマーゼを除く）。真核生物では3種のRNAポリメラーゼがあり構造も異なる。**リファマイシン系**は細菌のRNAポリメラーゼのβサブユニットと安定な結合を作り、転写を開始させるが伸長を阻害。ミトコンドリアは細胞内の細菌と類似するが哺乳類のミトコンドリアのRNAポリメラーゼはかなり高濃度にならないと阻害されない。【翻訳阻害】mRNAが合成されるとリボゾームで蛋白に翻訳される。細菌の70Sリボゾームは30Sと50Sのサブユニットで構成、30Sは16SリボゾームRNA（rRNA）と蛋白、50Sは2分子の23S rRNAと蛋白から構成。**アミノグリコシド系**は30Sの16S rRNAに結合し低濃度で誤翻訳を起こし、高濃度では蛋白合成を阻止<sup>\*4</sup>。**テトラサイクリン系**も30Sの16S rRNAに可逆的に結合して蛋白合成を阻害するが、細菌に対する高い選択性は原核細胞（細菌）での能動的取り込みによる濃縮作用によると考えられる。テトラサイクリン耐性は細菌の濃縮機構や排泄機構の変化で容易に発生。**マクロライド系**は50Sの23S rRNAに結合し合成されたポリペプチドのリボゾーム出口をふさぐ。耐性はマクロライドを分解する酵素をプラスミドが伝播。**クロラムフェニコール系**も23S rRNAに結合、ペプチド結合形成を阻害。耐性はプラスミド伝播のアセチルトランスフェラーゼによる不活性化。毒性はヒトのミトコンドリアのリボゾーム阻害（蛋白合成阻害）でグレイ症候群や再生不良性貧血で市場撤退。**リンコマイシン系**も類似機序だが副作用は少ない。



<sup>\*1</sup> 退役軍人援護局（Veterans's Administration）が運営する病院、VA Hospital が全米の都市にある。Legion の語源はローマの「軍団」で仏の Legion d'Honneur 勲章はナポレオンが制定、米の the Legion of Merit は陸軍勲功章。<sup>\*2</sup> 軽症のポンティアック型も報告。<sup>\*3</sup> 1 次の巻き方と同方向に巻く 2 次の超ラセンが正（+）、逆が負（-）の超ラセン。<sup>\*4</sup> アミノグリコシドの聴力障害はミトコンドリアの RNA 阻害による。