



化学療法（抗菌薬） - 4

—新規の菌抗菌剤—

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

2020.12

感染対策の基礎知識

#269

【ペプチドグリカン合成阻害でないもの】メチシリン耐性黄色ブドウ菌（MRSA）は1960年代には確認されていたが、1999年米でCA-MRSA（community-acquired MRSA）による死者が確認されてから多剤耐性菌に有効な抗菌剤の開発が緊急の問題となり、新規抗菌薬の開発が求められた。MRSAは β -ラクタム剤が結合できないペプチドグリカン合成酵素（細胞壁ペニシリン結合蛋白PBP2'、penicillin binding protein 2'）がmecA遺伝子で合成される変異株でグリコペプチド系のバンコマシンやリポグリコペプチド系のテラバンシン（ヴィバティブ®、2012/10腎機能障害で撤退^{*1}）、ダルババンシン、オリタバンシンが有効だが1990年代以降発売され、現在も流通している新規抗生剤は多くはない。FDAは1999年いままでの抗菌薬とは全く異なるメカニズムの**ストレプトグラミン系**の**キヌプリスチン**、**ダルホプリスチン**（の2剤混合、シナシッド®）を認可。ダルホプリスチンが細菌の50Sリボゾームに結合すると立体構造（conformation）が変化してキヌプリスチンが結合できるようになる。この結合でアミノアシル tRNA の結合を阻害、ペプチド鎖の延長阻害が殺菌的に作用する。ほとんどのグラム陰性菌は複雑な外膜とペリプラスム間隙を持ち、この薬剤を通過させないが、レジオネラやマイコプラズマには有効。Enterococcus faecalis は耐性だが、E. faecium は感受性あり。2000年には**オキサゾリジノン系**の**リネゾリド**（ザイボックス®）と**テジゾリド**（シベクトロ®）を認可。細菌の50Sリボゾームに結合し tRNA、mRNA、リボゾームサブユニットの複合体形成を阻害するという、今までにない新しい機序の抗菌薬。ほとんどのグラム陽性菌に静菌性に、肺炎球菌には殺菌性に作用しMRSAに有効。ほとんどのグラム陰性菌は菌細胞膜が排泄能を持つので無効だが、偏性嫌気性菌には有効。第1選択ではなく他剤で効果がない時に考慮。MRSAに使用（高価）。FDAはマクロライド耐性に対応した**ケトライド系**の**テリスロマイシン**（ケテック®）を（重篤な肝機能障害のため前年には不認可としていたが、同一データで）2004年認可。日本では2003/10に認可されたが、自動車運転中の意識消失などで2005/12販売中止（#247参照）。**グリシルサイクリン系**の**チゲサイクリン**（タイガシル®）は2005年FDA認可。化学構造は4環構造でテトラサイクリン類似で多剤耐性アシネトバクター・バウマニに有効。静菌的だが高濃度では殺菌的？非常に広範なスペクトラムを持ち、耐性菌に有効とされるが奏効率や死亡率の成績は不良。日本での適応は大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、アシネトバクターで2系統以上の他剤に耐性を示したものに限定。**耐性菌に対する抗菌剤選択が困難な時、新規抗生剤を無分別に使用すべきではない**。一方全ての新規薬を用心のため使用しないという態度は新薬開発を抑え込み、救命的な治療機会を失うことになる。結論は科学的な知見に基づいて行われるべきで、**無条件の制限や製薬企業の過剰な宣伝に基づいてはならない**。【**その他の β ラクタム系**】MRSAに有効な**第5世代セファロsporin**、セフトロリン（Zinforo®）とセフトピブロールは国内未承認。なぜか2014年密かに開発中止？（欧米は2010年承認）。2019年新規セファロsporin**セフトロザン**とタゾバクタムの合剤（ザバクサ®）国内承認（FDAは2014年、EMAは2015年）で緑膿菌に有効。シデロフォア・セファロsporinの**セフィデロコル**（FETROJA/ FECTROJA®）は細菌の Fe^{2+} を取り込む鉄トランスポーターを利用してグラム陰性菌のペリプラスム空間に入り細胞壁合成を阻害する塩野義のセファロsporinで緑膿菌、アシネトバクターにも有効でFDA 2019/11、EMA2020/3承認（国内未承認）。【**その他**】**環状リポペプチド系**の**ダプトマイシン**（キュビシン®）は細菌細胞膜に融合して孔を形成、 K^+ が流出して脱分極、細胞死をもたらすイオノフォア（ionophore）。副作用に筋障害と好酸球性肺炎。適応は**右心系の敗血症**で肺のサーファクタントで不活性化されるため**肺炎の適応はない**（国内2011年承認）。人工弁のMRSA感染性心内膜炎に期待されたが、肺循環で不活性化されるため、海外でも左心系の僧帽弁、大動脈弁には有効性が認められなかった。

^{*1} FDAは2009年テラバンシンを認可、米で発売されたがEMAは有効性と安全性のバランスが不適切と却下。2012年アステラスはテラバンス社とのライセンスを解約。VCMと有効性は変わらないが深刻な腎機能障害のため？