



化学療法（抗菌薬） - 6

- チール・ネールゼン染色と抗酸菌 -

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

2020.12

感染対策の基礎知識

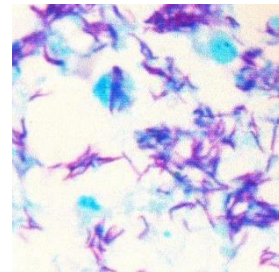
#271

肺炎に画期的効果を示したサルファ剤やペニシリンは結核に無効。 シャッツとワクスマンが 1943 年に発見した最初のアミノグリコシド、ストレプトマイシンが結核に有効。 【チール・ネールゼン (Ziel-Neelsen) 染色】は石炭酸^{*1}とフクシンによる抗酸菌 (acid-fast bacillus) 染色法。 結核菌を代表とする抗酸菌はミコール酸やリン脂質の外膜を持ち疎水性で通常の水溶性色素が浸潤しにくい。 結核の診断は PCR や LAMP 法に代わったが (血痰などで) PCR 阻害があるのに注意。 Z-N 染色は石炭酸 (phenol) を媒染剤として使う。 フェノールはコールタールから分離されベンゼン核に

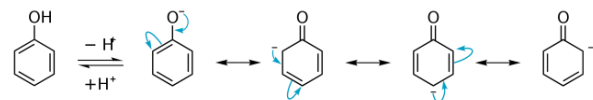
水酸基という単純な構造でリスターが最初の消毒薬として使用。 水に難溶性の有機酸 (化学構造はアルコールだが右図のように H⁺供与体でローリー一定義のルイス酸) で酸性度はアルコールとカルボン酸 (-COOH を持つ酢酸など) の中間。 皮膚浸食 (腐食) 性が強く 1 g 服用は致死的 (ヒトで LD₅₀=20mg/Kg) の毒物。 マイコバクテリアの細胞壁に入った色素は酸やアルコール脱色されないの、1 %塩酸と 70 %エタノールで洗浄後メチレン青で後染色 (ここから抗酸菌の名称)。 結核菌の同定には高度の技術が必要で、通常は抗酸菌 (Tbc 菌) を研究施設から分与してもらい control として同時に染色。 塗抹染色での菌の検出は喀痰 1 mL 中に 10⁴~10⁵ CFU (Colony Forming Unit : コロニー形成単位) の菌が必要^{*2}。 抗酸菌^{*3}は (難染色性) グラム陽性桿菌の結核菌、非定型抗酸菌 (トリ型結核菌 *Mycobacterium avium*、牛型結核菌 *Mycobacterium bovis*) を含むマイコバクテリウム属の細菌を指す用語だが不明確。 ノカルジア属、コリネバクテリウム属、アクチノミセス属、ロドコッカス属の細菌は Z-N 染色陽性で抗酸性。 しかし抗酸菌というと Tbc 菌、非定型抗酸菌、癩菌を指すことも。 βラクタムはグラム陽性菌に有効だが抗酸菌は特殊と思い込むとペニシリン系は無視してしまう。 ほぼ全てのマイコバクテリアは基質特異性拡張型 βラクタマーゼ (Extended spectrum

β-lactamases : ESBL) を持つ耐性菌。 しかしメロペネムとクラブラン酸併用が多剤耐性結核菌に有効^{*4} (マクロライドやキノロンも)。 FDA はメロペネムとクラブラン酸を承認、両剤とも副作用が少ないので小児の結核治療に静脈投与。 但し結核菌の特徴は極めて成長が遅いことで、このため抗菌剤の効果は大幅に減弱。 【ミコール酸生成阻害薬】ミコール酸やアラビノガラクトランの代謝は不明な点が多いが、脂質であるミコール酸や可溶性リン脂質の材料はアセチル CoA で右図のように脂肪酸合成酵素 (fatty acid synthetase 1 : FAS1) が脂肪酸に変換し、FAS2 がミコール酸を合成。 FAS1 はピラジナジドが阻害し、FAS2 はイソニアジド (INH) が阻害。 【ポリペプチド系】はポリミキシン B やポリミキシン E (コリスチン)、バシトラシン等。 カチオン (陽電荷) 性の界面活性剤で負に帯電している細菌細胞膜に結合、外膜を破壊 (結核には適応無し)。 コリスチン (とそのプロドラッグ) 以外は吸収が悪く、高毒性で外用薬として使用。 コリスチンは 1950 年ライオン製薬が開発、かつて尿路感染症などに経口で全身投与された (コリマイ S[®])。 好気性の多剤耐性グラム陰性桿菌に殺菌性の効果があるのと耐性発生が少ないので再使用の機運が高まり 2015 年静注用コリスチン (オールドレブ[®]) が多剤耐性菌感染症用に認可。 構造は新規薬のダプトマイシンに類似? バシトラシンはポリペプチド系だが細胞壁の脂質を標的にする点で特異な抗生剤。 バシラス属の菌から同定されたのでこの名がある。 バクトプレニル 2 リン酸の脱リン酸化を阻害してムレイン単量体の生成を阻害。 腎、神経、骨髄毒性が強く全身投与は不可。 消化管から吸収されないの経口投与でクロストリジウム・デフィシルやバンコマイシン耐性腸球菌の消化管の除菌に使用。

^{*1} 学部生のポリクリで鳥飼龍生教授は石炭酸水溶液 (or 昇汞) で手洗い、ハンドクリームを塗っておられた。^{*2} 若い女医さんが「ガフキーが 3 日連続 (一) だから Tbc の隔離解除」というのを聞いて絶句。 一方「菌 1 個でもうつりますよ!」と力説する若い Dr も? 病原体 1 個の感染実験は実験が成立していない (病原体 1 個の生存と感染性が検証できていない)。 ノロウイルスで 50~100 コピーの感染成立データがある。^{*3} かつて仙台に抗酸菌研究所があつて Tbc を研究、今野淳先生のナイアシンテストは抗酸菌がヒト型か非定型 (トリ型、牛型) か判別する検査で有名。^{*4} 結核診断以前のニューキノロン投与は検査偽陰性で死亡率が倍増。 風邪症状に安易な抗生剤の投与は危険。



赤紫が Z-N 染色の結核菌 (肺 100 倍)



phenol (石炭酸)

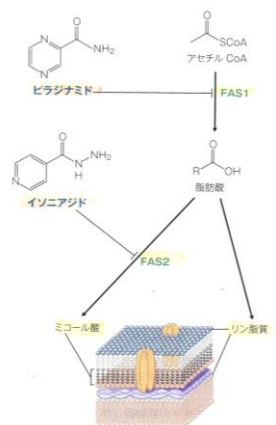
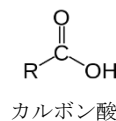


図 34-4 ミコール酸合成に対する抗マイコバクテリア薬の作用
ミコール酸は、アセチル CoA (アセチル CoA) 由来の脂肪酸の脂肪酸合成により作られる。この脂肪酸の合成は、合成における複数の段階を示している。脂肪酸合成酵素 (FAS1 および FAS2) は薬物標的として重要である。注目すべき点である。最終的には、FAS1 はピラジナジドにより阻害され、FAS2 はイソニアジドにより阻害される。