

XDR（超薬剤抵抗性）結核菌と抗生物質の標的部位

2016.4

1970年代の抗生剤の進歩は目覚ましく、重大な細菌感染症はやがて克服されるであろうと考えられたこともあった。しかし1963年以降開発された新しいクラスの抗生剤はわずかに2-3種にとどまる（リネゾリド、ダプトマイシン等）。原因は製薬工業が新抗生剤の開発資金を極端に削減したこと。製薬業界にとって①抗生剤は他の生活習慣病治療薬などに比べ短期間しか使用されない ②耐性の出現により抗生剤の市場における寿命が極めて短い ③医療現場では有効な抗生剤は広範な使用を控えるよう政府機関から勧告される、等から抗生剤開発のincentiveは極めて低く、糖尿病や抑うつ、高血圧の薬品開発が優先されているのが現状。新規耐性菌は増加し、2005年以降でも実質的に治療不可能なXDR-TBが出現した。もともとINHとリファンピシン(RFP)耐性結核菌を多剤耐性菌（MDR-TB）といい、治療は困難であった。**超多剤耐性結核菌(Extensively Drug Resistant Tuberculosis)**は以下の特徴を持つ。

XDR-TB：初出はMMWR(2006.3)で全世界25施設の結核研究施設対して耐性結核アンケートの結果として報告された*。WHOは2006/10、多剤耐性に加えてフルオロキノロンとカプレオマイシン、アミカシン、カナマイシンの少なくとも一つに耐性をもつ結核菌をXDR-TBと定義した。XDR-TBは、臨床的な定義ではない。

以下に抗菌薬の標的となる細胞の構造（G. Karp「分子細胞生物学7版」）を示す。

- ① **細菌の細胞壁の合成にかかわる酵素**：バンコマイシンは細胞壁を最後に架橋するトランスペプチダーゼの基質（基質となるのは細菌の細胞壁のD-アラニン—D-アラニンのジペプチド構造）ペプチドに結合してペプチド転移反応による架橋を阻害する。ペニシリン（β-ラクタム環）はトランスペプチダーゼに構造が似ており、この架橋酵素を不可逆的に阻害する。ホスミシンは細胞壁合成の初期にUDP-N-アセチルグルコサミン→UDP-N-アセチルグルコサミンエノールピルビルエーテルの反応を阻害するユニークな抗生剤で、分子量が小さくアレルギーが少ない（経口は呼吸器感染に適応がないので注意、殺菌的でセファロスポリンと併用可）。ダプトマイシンは細胞膜にイオンを通過させる穴をあける。
- ② **細菌の遺伝情報の複製するシステム**：ストマイとテトラサイクリンは原核細胞の70sリボゾーム（30sと50sのサブユニットを持つ）に結合するが、ヒトの80sのそれ（40sと60sのサブユニットを持つ）には結合しない。アミノグリコシドは極性分子で細胞膜通過に酸素が必要、嫌気性菌には無効なので注意。リンコサミド、リネゾリド、ストレプトグラミンも50sに結合する。リファンピシンは細菌のRNAポリメラーゼを直接阻害（ただし耐性がしやすい）。キノロンは細菌がDNAを複製するときに必要な2重らせんを切り離すDNAジャイレース酵素（細菌はDNAトポイソメラーゼⅡとⅣ）を阻害し塩基配列の読取りを阻害、完全合成された抗菌薬である。細菌と真核生物ではトポラーゼⅡの構造が異なる。
- ③ **細菌に特異的な代謝経路の酵素**：細菌はp-アミノ安息香酸（PABA）を必須補酵素の葉酸に変換する。サルファ剤はPABAによく似るが細菌はサルファ剤から葉酸はつぐれない。ヒトは葉酸合成酵素を持たず、食物から摂取する。

* Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs - Worldwide, 2000-2004