



## 化学療法（抗菌薬） - 3

—グラム陰性菌の抗菌剤—

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

2020.12



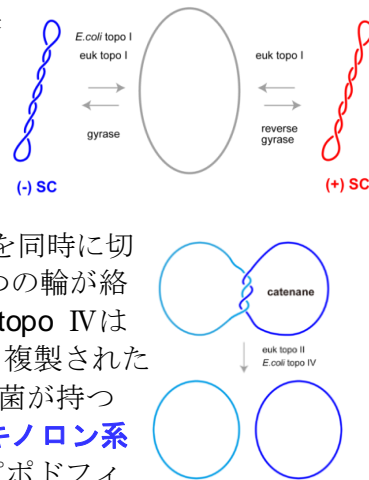
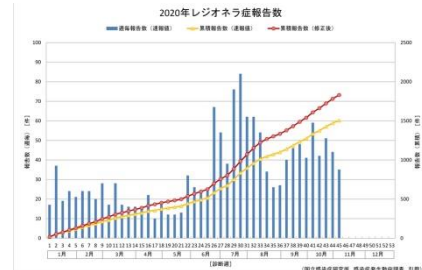
### 感染対策の基礎知識

#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）抗菌剤無効。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の標的は①**トポイソメラーゼ**：DNA 複製阻害 ②**RNA ポリメラーゼ**：DNA→RNA の転写阻害 ③**リボソーム**：mRNA→蛋白の翻訳阻害。

【DNA 複製阻害】細菌が増殖するには親の DNA からの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は 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** 抗菌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ことから始まる。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は阻害。細胞内**ミトコンドリア**は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でないと阻害されない。【翻訳阻害】mRNA が合成されるとリボソームで蛋白に翻訳される。細菌の 70S リボソームは 30S と 50S のサブユニットで構成、30S は 16S リボソーム 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）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ソーム出口をふさぐ。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で不活性化。毒性はミトコンドリアのリボソーム蛋白合成阻害で新生児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** は 23S rRNA 結合だがマクロライド類似で交差耐性もある。→



<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。