

化学療法(抗菌薬)-5



https://l-hospitalier.github.io

2020.12

OH

識

【アゾール系】は窒素を含む複素5員環(炭素以外を含む環状化合物)で抗真菌薬、抗 蠕虫薬が多いが、偏性嫌気性菌に対するメトロニダゾール(アネメトロ®、フラジール®) がある。 抗生剤使用で起きる偽膜性大腸炎の起炎菌、クロストリジウム・デフィシル に有効。本薬は偏性好気性菌に取り込まれるとニトロ基が還元されて活性型になる(通 性嫌気性菌にも取り込まれるが活性化しない)。 活性型は DNA に結合、核酸合成を阻 害し静菌的に働く。 生理機能の低下している高齢者や妊婦は吸収されないため副作用 メトロニダゾール が圧倒的に少ない経口バンコマイシンが第一選択。【ステロイド系】フシジン酸ナトリ ウム (フシジンレオ®) は 1960 年代から軟膏、点眼薬として使用されている抗生剤。 細 菌の翻訳延長因子 G (EF-G, elongation factor G) をリボゾームから分離できなくして ペプチド延長阻止する蛋白合成阻害剤でコリネバクテリアを含むグラム陽性菌に有効。 経口可能で 2010 年頃より米で Taksta®名で開発中。 コリネバクテリアはグラム陽性 だが独特のエンベロープ(外膜)を持つ菌で結核菌や癩菌のマイコバクテリウム を含むグラム陰性菌の外膜に類似した構造を持つグラム陽性菌。【グラム陽性菌 <mark>(図左)】</mark>は細胞膜の外側に厚いムレイン(=ペプチドグリカン)の層を持ち、この層 はタイコ酸やリポタイコ酸の長い分子で貫かれて細胞膜に係留されている(図示せず、 **#93** の図参照)。 クリスタル紫はムレインに結合、アルコールで脱色されない。 グラ

COOL

#270

グラム陰性菌 グラム陽性菌 マイコバクテリア 可溶性 リン脂質 ミコール酸 **グ**アラビノ ペリプラズムー ガラクタン 細胞膜 細胞膜

ム陰性菌はムレイン層の外に外膜とポーリンという穴を持ち抗菌剤や紫色素の排出や 栄養の取り込みをする。 紫の色素と結合が弱く脱色され、後染色のサフラニンで<mark>赤</mark>く 染まる。 マイコバクテリアはグラム染色で**紫**に染まるがグラム陰性菌と類似のアラビ

ノガラクタンとミコール酸の外膜を持つ。<mark>【ペプチドグリカン(ムレイン)】</mark>はマイコ プラズマやクラミドフィラ(クラミジア)を除くほぼ全ての細菌に保存された構成要素

で抗菌薬の標的となる。 ムレインは ①細菌細胞内でアミノ酸と糖から 2 糖類のムレイ ン単量体が合成され②細胞膜直下に輸送されてから細胞膜表面に転送、直鎖状のム レイン重合体となり3重合体が架橋されて細胞壁となる。 ①を標的とするのはホ スホマイシン (ホスミシン®)。 ホスホマイシンはホスホエノールピルビン酸アナ ログでペプチド合成の最初のステップを阻害。 ペプチド形成は d-Ala (d-アラニン) の 結合を延長して作るが、通常は宿主のアミノ酸は I-Ala なのでラセマーゼが変換、リガ ーゼで結合。 サイクロセリン (セロマイシン®) は d-Ala のアナログで上記 2 酵素を阻 害する抗結核薬。【(リポ)グリコペプチド系】のバンコマイシン、テイコプラニン(タ ゴシッド®) *1、テラバンシンは d-Ala-d-Ala 多量体の末端に強く結合、d-Ala 重合によ る延長(glycopeptide polymerization)を阻止する②の重合阻害薬。 d-Ala が d-乳酸で 置換されると耐性菌。 細菌細胞膜内で合成されたムレインがどのように細胞膜表面に 転送されるのかよくわかっていない。<mark>【β ラクタム系】</mark>ペニシリン、セファロスポリン、 モノバクタム、カルバペネムは細胞膜表面で<mark>③</mark>のムレイン<mark>架橋</mark>を行うトランスペプチダ ーゼ (TP) 阻害薬。 耐性は β ラクタマ―ゼや β ラクタム薬と親和性の低い TP による 架橋 (MRSA)。 β ラクタム環は極性を持つものが多くウレイドペニシリン (ピペラ シリン等)を除きグラム陰性菌のペリプラズム空間に入りにくく、排泄されやすい。

ÓН

ホスホマイシ

アラニン

サイクロセリン

^{**} FDA はテイコプラニンを認可せず。 明治のインタビューフェーム(2016)の p28「主な外国での発売状況」は「該 当しない。」で日本国内専用薬。