

抗菌薬－４（耐性の獲得）

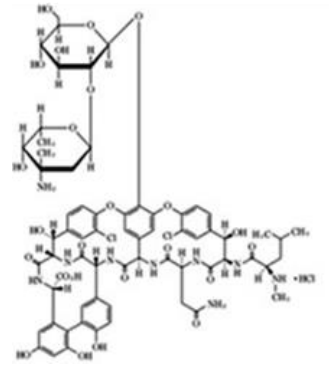
<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 6

細胞壁合成阻害剤：【グリコペプチド（バンコマイシン）耐性】

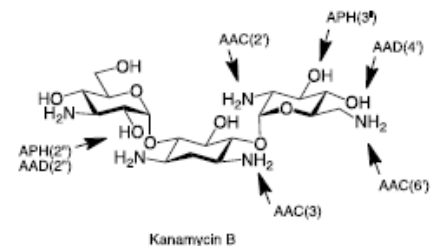
例

例えばグラム陰性菌は外膜を持ちグリコペプチド（VCM）はこれを通するのには大きすぎるため、自然耐性がある（ミムス p460）。1986年バンコマイシン耐性腸球菌が報告され、遺伝子 *vanA*, *vanB*, *vanD* が同定され、ペプチド末端に d アラニン-d アラニンではなく d アラニン-d 乳酸を作る酵素（リガーゼ）をコードしているのが判明した（他に d アラニン-d セリンの末端を持つペプチドを作る耐性菌もある）。*vanA*, *vanB* はプラスミド性、染色体性の両方あり耐性を伝達可能であるが、*vanD* は染色体上にあり恒常的に高度 VCM 耐性を示し伝達不可。VCM はグラム陽性菌にのみ使用されるが、表皮ブドウ球菌と溶血性ブドウ球菌は未知の機序により VCM 耐性を持つ傾向にある（ミムス p461）。糖ペプチドは内耳神経毒性が高いので、腎機能障害の場合毒性濃度まで蓄積されることが多く、TDM（Therapeutic Drug Monitoring）でトラフ濃度（最低濃度）が十分下がっていることを確認する。急速投与はヒスタミン遊離によるレッドマン（ネック）症候群を起こす。人工弁心内膜炎（コアグララーゼ陰性菌（CNS）が主原因）は感受性が明らかになるまで **βラクタム剤を使うべきでなく**（腎機能障害が強いが救命的に!）**バンコマイシン±リファンピシン±ゲンタマイシン（あるいはハベカシン）** を 8 時間おきに 2 週間投与する（CMDT p1410、p1289）。VCM 内服は C. デフィシル偽膜性大腸炎の有効な治療法だが、VCM 耐性腸球菌の出現を促進するとされる。蛋白質合成阻



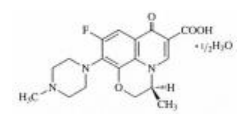
害剤：【アミノ配糖体の耐性】原核生物の 70S リボゾーム

（50S+30S サブユニット、真核生物は 80S で 40S+60S サブユニット）の 30S サブユニットに結合して蛋白合成の開始複合体形成を妨げる。さらに mRNA コドンの読み間違いを起こす。耐性は 30S の標的蛋白質 P12 のアミノ酸の変異や細胞膜透過性の変化による。プラスミド性に伝達さ

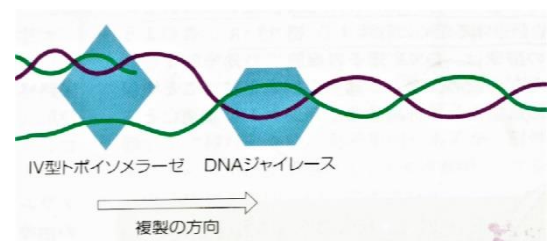


れる耐性菌の酵素はアミノ配糖体の水酸基とアミノ基をリン酸化、アデニル

化、アセチル化により不活性化（図）。核酸合成阻害剤：【キノロン】→



は DNA 複製阻害、リファンピシンは RNA ポリメラーゼ阻害。DNA ジャイレース酵素（Ⅱ型トポイソメラーゼ）は負のラセンを与え（つまり解き）Ⅳ型は娘 DNA の絡まり（カタナニ^{*1}）を解消する。キノロンはこれらを阻害し DNA 複製を阻害。軟骨（コラーゲン）発育毒性あり、小児、妊婦には禁忌^{*2}。【リファンピシン】は



巨大分子だが脳血液関門を通過する。プラスチックに親和性があるとされ留置デバス感染に期待される。インフルエンザ菌髄膜炎に使われるが耐性出現が早く、48 時間で終了。代謝産物は赤色で尿、唾液が橙色に着色。

^{*1} catenane、鎖のように繋がる（絡み合う）分子構造。7 連まで合成されている。

^{*2} 第 4 世代フルオロキノロン（トロバン）にはファイザーがナイジェリアで 200 人の子供で人体実験をした黒歴史がある。11 人が死亡し 189 人に障害が残った。ファイザー がもみ消しのためナイジェリア政府高官に行ったわいり工がウイキリークスにより暴露された。

リファンピシン→

