化学療法（抗菌薬）－ 5

－ グラム染色と抗生剤 －

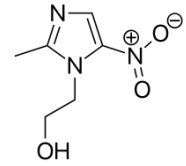
https://l-hospitalier.github.io　　2020.12

マイコバクテリア

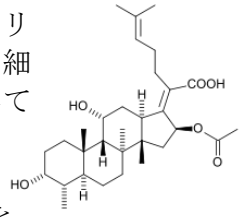
感染対策の基礎知識

#270

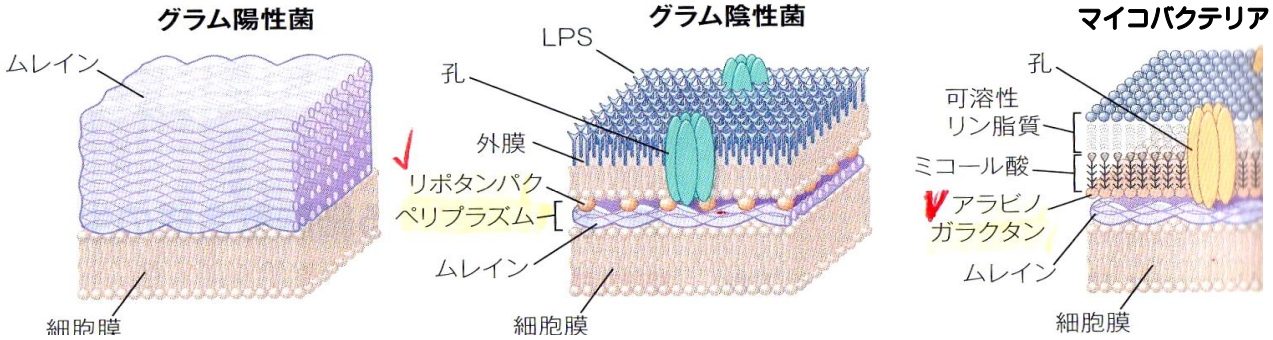
【アゾール系】は窒素を含む複素 5 員環（炭素以外を含む環状化合物）で抗真菌薬、抗蠕虫薬が多いが、偏性嫌気性菌に対するメトロニダゾール（アネメトロ®、フラジール®）がある。 抗生剤使用で起きる偽膜性大腸炎の起炎菌、クロストリジウム・デフィシルに有効。本薬は**偏性嫌気性菌**に取り込まれるとニトロ基が還元されて活性型になる（通性嫌気性菌にも取り込まれるが還元されず不活性）。 活性型は DNA に結合、核酸合成阻害で静菌的に作用。 生理機能低下のある高齢者や妊婦には経口バンコマイシンが吸収されないため副作用が圧倒的に少なく第一選択。【ステロイド系】フシジン酸ナトリウム（フシジンレオ®）は 1960 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, **e**longation **f**actor **G**）が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アを含む**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（図左）】は細胞膜の外側に厚いペプチドグリカン（=ムレイン）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細胞膜に係留される（図示せず、#93 の図参照）。 クリスタル紫はムレインに結合しエタノールで脱色されない。 グラ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（図中）。 紫色素との結合が弱く脱色され、後染色のサフラニンで赤く染まる。 マイコバクテリアはグラム陽性（紫）だがグラム陰性菌に似たアラビノガラクタンとミコール酸の外膜を持つ（図右端）。【ペプチドグリカン（ムレイン）】はマイコプラズマ



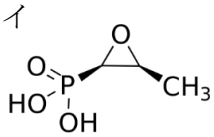
メトロニダゾール



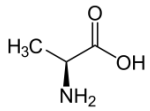
フシジン酸



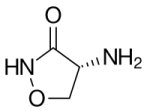
やクラミドフィラ（クラミジア）を除くほぼ全ての細菌に保存されている構成要素で抗菌薬の良い標的となる。 ムレインは①細菌細胞内でアミノ酸と糖から 2 糖類のムレイン**単量体**が合成され②細胞膜直下に輸送されてから細胞膜表面に転送、直鎖状のムレイン**重合体**となり③重合体が**架橋**されて細胞壁となる。 ①を標的とするホスホマイシン（ホスミシン®）はホスホエノールピルビン酸のアナログでペプチド合成の最初のステップを阻害。 ペプチド形成は d-Ala（d -アラニン）結合を延長して作るが、通常は宿主のアミノ酸は l-Ala なのでラセマーゼが変換し、リガーゼで結合する。サイクロセリン（セロマイシン®）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[*1]（タゴシッド®）、テラバンシンは d-Ala － d-Ala 多量体の末端に強く結合し d-Ala 重合による延長（glycopeptide polymerization）を阻止する②の**重合**阻害薬。 耐性菌では d-Ala が d-乳酸に置換。 細菌細胞内で合成されたムレインが細胞膜表面に転送される機構はよくわかっていない。【β ラクタム系】ペニシリン[*2]、セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム etc.は細胞膜表面で③のムレイン重合体の**架橋**を行う**トランスペプチダーゼ（TP）**の阻害薬。 耐性はβラクタマーゼやβラクタム薬と低親和性の TP 産生による架橋（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もされやすい。



ホスホマイシ



アラニン



サイクロセリン

[*1] FDA はテイコプラニンを認可せず。 明治のインタビューフォーム（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。 [*2] βラクタムは分子量が小さくアレルギーの原因にはならないが、ヒト蛋白のアミノ基と結合してハプテンを作りアナフィラキシーや、赤血球蛋白と結合して自己免疫性溶血性貧血の原因となる。