



抗菌薬－４（他の抗生剤の耐性獲得）

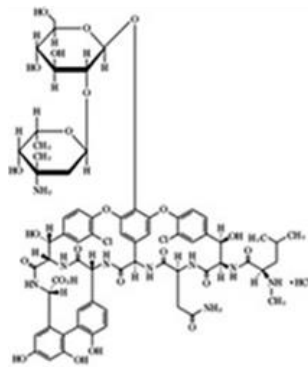
バンコマイシン→

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

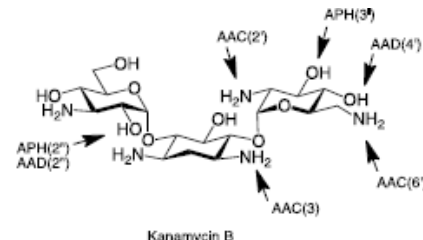
2017.7

細胞壁合成阻害剤：【グリコペプチド（バンコマイシン）耐性】 グラム陰

性菌は外膜を持ちグリコペプチド（VCM）はこれを通過するのには大きすぎ、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* が同定されてペプチド末端に 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、表皮ブドウ状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）。グリコペプチドは内耳神経毒性が高く、腎機能障害では毒性濃度まで蓄積されるので **TDM**（Therapeutic Drug Monitoring）で濃度を確認する（トラフで $10\sim15\mu\text{g/mL}$ を維持、Thomson 2009）。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 コドンの誤読を起こす。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



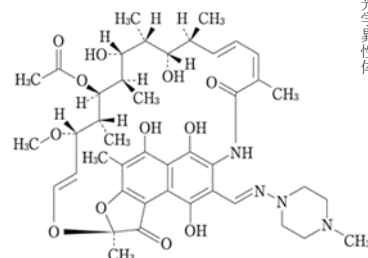
ノグリコシドの水酸基とアミノ基をリン酸化、アデニル化、アセチル化により不活性化（図）。**核酸合成阻害剤：【キノロンの耐性】** DNA ジャイレース酵素は負のラセンを与え（ラセンを解き）IV型トポイソメラーゼは娘 DNA の絡まり（カ

テナン^{*1}）を解く。キノロンは両者を阻害し DNA 複製を阻害。耐性はジャイレース酵素の**キノロン耐性決定領域**

（Quinolone-resistant determinant region, QRDR）のアミノ酸の変異とポーリンの通過性低下、排泄強化による。キノロンは**軟骨発育毒性あり**、原則**小児、妊婦は禁忌**^{*2}。【リファ

ンピシン, RFP】巨大分子だが脳血液関門を通過。RFP は *rpoB* 遺伝子のコードする RNA polymerase の β subunit に結合するが、耐性菌の 95%は *rpoB* 遺伝子の変異。アシネトバクターやインフルエンザ菌髄膜炎にも使われるが耐性出現が極めて早い。

リファンピシン→



^{*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 世代のキノロン（トロバン）は 1996 年ファイザーがナイジェリアで国境なき医師団の近隣で髄膜炎の子供 200 人に無告知でトロバンを投与した人体実験事件がある。11 人が死亡し 189 人に障害が残った。2010 年ナイジェリア政府高官に対するもみ消し賄賂工作をウイキリークスが暴露。小児用キノロンにオゼックス、パキシダールがあるが要注意。

← レボフロキサシン（トラビット）はオフロキサシンの左旋性光学異性体