

細菌学総論 4 抗菌化学療法

1. [抗菌薬総論](#)
2. [抗菌薬各論のオーバービュー](#)
3. [抗菌薬各論](#)
 - 1) [β-ラクタム系薬](#)
 - 2) [キノロン](#)
 - 3) [マクロライド系薬 \(ケトライドを含む\)](#)
 - 4) [アミノグリコシド系薬](#)
 - 5) [テトラサイクリン系薬 \(グリシルサイクリン系薬を含む\)](#)
 - 6) [グリコペプチド系薬](#)
 - 7) [オキサゾリジノン系薬](#)
 - 8) [ポリペプチド系薬](#)
 - 9) [リポペプチド系薬](#)
 - 10) [その他](#)
4. [抗菌化学療法の原則](#)
5. [薬剤耐性菌](#)
6. [抗菌化学療法の実際](#)

表 1 [細菌学でよく使われる略語シリーズ \(治療関係\)](#)

表 2 [抗菌スペクトラム早見表](#)

表 3 [β-ラクタマーゼの分類](#)

表 4 [細菌学でよく使われる略語シリーズ \(耐性菌等\)](#)

表 5 [細菌学でよく使われる略語シリーズ \(疾患\)](#)

コラム

- [セフェム系抗菌薬の構造と分類](#)
- [競合阻害と非競合阻害](#)
- [レスピラトリーキノロン](#)
- [DNA ジャイレースと DNA トポイソメラーゼ IV](#)
- [抗菌薬と耐性菌の歴史 1 : ペニシリンと MRSA](#)
- [抗菌薬と耐性菌の歴史 2 : ESBL と MBL](#)

- [サイキン作り話 1 MRSA 帝国物語](#)
- [サイキン作り話 2 ブルナー王朝物語](#)

[復習ミニテスト](#)

1. 抗菌薬総論

抗菌薬の作用機序は大きく分けて、**細胞壁合成阻害、細胞膜に対する効果、蛋白合成阻害、核酸合成阻害**、その他に分けられる。また、特殊な分類法として、標的とする菌種による分類があり、**抗 MRSA 薬**と**抗結核薬**が代表である。抗緑膿菌薬を分類することもある。

1) 抗菌薬の種類

<作用機序による分類> ⇒p37 図 1

- a. **細胞壁合成阻害** : β -ラクタム系薬 (ペニシリンなど多数)、グリコペプチド系薬 (バンコマイシンとテイコプラニンのみ、いずれも抗 MRSA 薬)
- b. **細胞膜に対する効果** : リポペプチド系薬 (ダプトマイシンのみ)
- c. **蛋白合成阻害** : アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬など。
- d. **核酸合成阻害** : ニューキノロン系薬など。
- e. その他 : ポリミキシン、コリスチンなど。

<標的とする菌種による分類>

- a. **抗 MRSA 薬** : バンコマイシン VCM、テイコプラニン TEIC、アルベカシン ABK、リネゾリド LZD、ダプトマイシン DAP
- b. **抗結核薬** : イソニアジド INH、リファンピシン RFP、ストレプトマイシン SM、エタンブトール EB、ピラジナマイド PZA など
- c. 抗緑膿菌薬 : ピペラシリン PIPC、セフトジジム CAZ など

2) 殺菌性・静菌性、濃度依存性・時間依存性、細胞内移行性、バイオアベイラビリティ

- a. 殺菌的 : β -ラクタム、グリコペプチド、アミノグリコシド、ニューキノロンなど
- b. 静菌的 : アミノグリコシド系を除く蛋白合成阻害剤 (マクロライド、テトラサイクリンなど)

- c. 濃度依存性 : アミノグリコシド、ニューキノロンなど
- d. 時間依存性 : β -ラクタム、グリコペプチド
- e. 細胞内移行性良好 : ニューキノロン、マクロライド、テトラサイクリン
- f. 細胞内移行性不良 : β -ラクタム、アミノグリコシド
- g. バイオアベイラビリティ良好 : ニューキノロン、マクロライド
- h. バイオアベイラビリティ不良 : β -ラクタム、アミノグリコシド、グリコペプチド

3) 耐性機序

- a. 標的の変異 : MRSA、PRSP、BLNAR における PBP の変異など。
- b. 薬剤の分解・修飾 : 特に β -ラクタマーゼ、アミノグリコシドの修飾酵素など
- c. 排出ポンプ : MexA-MexB-OprM など
- d. 取り込みの減少 : ポーリン OprD の閉鎖、減少・消失。

4) 抗菌スペクトラム (スペクトルとも)

抗菌薬は、種類によって得意とする菌種が異なる。得意とする菌種の範囲のことを、抗菌スペクトラムと呼ぶ。多様な菌種を広くカバーする場合、広域 (ブロードスペクトラム、単にブロードとも) といい、守備範囲が狭い場合を狭域 (ナロースペクトラム、単にナローとも) という。

5) 選択毒性

抗菌薬は、菌に対して毒性 (効果として現れる) を示すが、ヒトにも多少なりとも毒性 (副作用として現れる) を示す。概念として、菌に対する毒性とヒトに対する毒性の比を選択毒性と呼ぶ。菌に対する毒性が高く、ヒトに対する毒性が低い場合、選択毒性が高いと表現する。

6) 薬剤感受性

抗菌薬の有効性を調べる方法が、薬剤感受性検査であり、主な方法は以下 4 つである。a、b、d は定量的、c は定性的である。

- a. 微量液体希釈法
- b. 寒天平板法
- c. ディスク拡散法
- d. E-test

MIC、MBC、MPC および MSW

MIC は、菌の増殖を抑制するのに必要な抗菌薬の最小濃度を指す。厳密には、連続値を取るはずだが、通常は、2 倍希釈系列で測定するため、 2^n の値 (n は整数) をとる。CBP は、耐性・感受性の基準となる値で、90-60 ルール¹⁾ によって決められている。例えば、抗菌薬 A の菌種 B に対する耐性の CBP が $1 \mu\text{g/mL}$ の場合、B に属する菌種の臨床分離株 X の MIC が $0.5 \mu\text{g/mL}$ であれば感受性

(S)、 $1 \mu\text{g/mL}$ 以上では耐性 (R) と判断される。なお、非感受性もしくは中間耐性 (I) という判定もある。MIC 以上であれば、ほとんどの菌の増殖は抑制されるが、特に菌量が多い場合、一部の菌は生き残りかつ変異をして耐性を獲得することがある。MPC は、このような変異による耐性獲得の可能性をも阻止する濃度を指し、MIC と MPC の間では、変異株を選択しうる濃度の範囲という意味で、MSW と呼ばれる。

- 1 Rex J, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? Clin Infect Dis. 2002 Oct 15;35(8):982-9.

7) PK-PD 理論

PD (Pharmacodynamics) とは、in vitro での薬の作用、すなわち菌と薬との関係を指す指標の総称であり、通常は MIC を指す。一方、生体内で薬が効くかどうかは、薬の移行性や代謝とも大きく関係する。このような生体内での薬の動態を、PK と総称する。PD と異なり、

通常複数の指標が使用される。代表的な指標は、 C_{max} 、AUC である。PK を PD で除した値 (一部例外あり) を、PK/PD と呼ぶ。薬の種類によって用いる指標と基準値が異なる。効能のみの観点から考えると PK/PD が高いほどよい。つまり、PK は高いほどよく、PD は小さいほど良い。

C_{max} とは、最高血中濃度であり、投与後もっとも高くなりうる抗菌薬の濃度であり、ピークと呼ばれることもある。この反対語が、トラフであり、投与直前に測定した最低血中濃度である。ピークとトラフは、薬の効能に関連するだけでなく、副作用にも関連するのでぜひ覚えておいてほしい。

AUC は、理論的には、血中濃度と時間との積分値であるが、通常は、台形法などによって推定値として求められる。

8) 経験的治療と標的治療

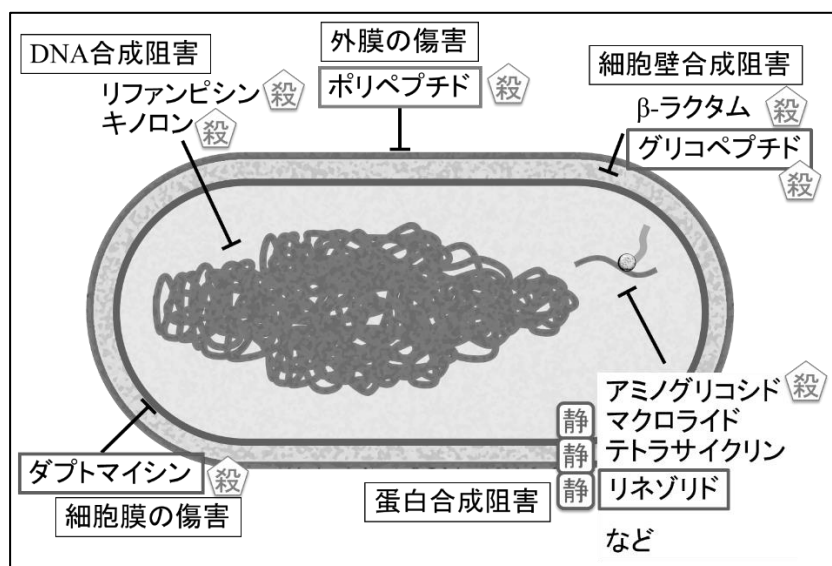
経験的治療は英語で empiric therapy、標的治療は definitive therapy (以前は target therapy と呼ばれていた) と呼ばれる。経験的治療とは、原因菌判明前に、病態等の情報から原因菌を推測し、可能性のある推定菌をカバーするように抗菌薬を選択する治療法である。標的治療とは、原因菌や感受性等が判明した後に、原因菌を狙って抗菌薬を選択する治療法である。

また、狭域抗菌薬から広域抗菌薬に変更することをエスカレーション (escalation)、逆に、広域抗菌薬から狭域抗菌薬に変更することをデエスカレーション (de-escalation) と呼ぶ。エスカレーションは、狭域抗菌薬が無効な場合や、カバーする範囲を広げたい時に実施する。デエスカレーションは、原因菌が判明し、狭域抗菌薬で十分にカバーできる場合に実施する。経験的治療を広域抗菌薬で開始した後、標的治療に切り替える時にデエスカレーションすることが多い。

表1 細菌学でよく使われる略語シリーズ（治療関係）

MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
CBP	Clinical break point	
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MPC	Mutation prevention concentration	
MSW	Mutation selection window	
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK/PD	Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics	
C _{max}		最高血中濃度
AUC	Area under the blood concentration- time curve	血中濃度-時間曲線化面積
T. _{>MIC}	Time above MIC	
T _{1/2}	T half	半減期
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	治療薬物モニタリング (≒血中薬物濃度測定)
S, I, R	Sensitive (or Susceptible), Intermediate, Resistant	感受性（または感性）、中間耐性（ま たは非感受性）、耐性

図1 抗菌薬の作用機序



2. 抗菌薬各論のオーバービュー

β-ラクタム系、キノロン系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系が重要である。β-ラクタム系とキノロン系は種類が多い。

β-ラクタム系は、種類によって狭域～広域までであるが、非定型菌には無効。キノロン系薬は、全般的にスペクトルが広く、非定型菌にも有効性が期待できる一方、嫌気性菌には若干弱い。

その他の3系統は、比較的広域ではあるが、事実上は用途が限られ、マクロライド系が第一選択となるのは、非定型菌（特にマイコプラズ

マ）、カンピロバクターとピロリ菌、MAC 症、びまん性汎細気管支炎（DPB）である。テトラサイクリン系は、主にリケッチアおよびその類縁種に対する第一選択である。アミノグリコシド系は、各薬剤でスペクトルが明瞭に分かれる特異的な薬剤で、I～V 群に 5 つに分類されるが、3 つに分類した方がより現実的で、抗結核薬、抗緑膿菌薬、抗 MRSA 薬の 3 つに分類した方がより現実的で理解しやすい。

上記以外に、抗 MRSA 薬と抗結核薬についての知識が必要である。

表 2 抗菌スペクトラム早見表*1

	G(+)	G(-)	嫌気	細胞内寄生
ペニシリン	○	△	/	/
第一世代セフェム	○	△		
第二世代セフェム*2	○	△		
第三世代セフェム	△	○		
第四世代セフェム	○	○		
カルバペネム	○	○	○	
グリコペプチド	◎		◎ (CD 可)	
アミノグリコシド*3	抗 MRSA (ABK)	抗緑膿菌 (TOB, AMK, GM)		
フルオロキノロン	△～○	○	△	◎
マクロライド				◎特にマイコプラズマ
テトラサイクリン				◎特にリケッチア
クリンダマイシン	○		◎ (CD 不可)	
リネゾリド	◎ (抗 MRSA)		/	
ダプトマイシン	◎ (抗 MRSA)			
コリスチン		◎特に MDRP	/	
メトロニダゾール				
フィダキソマイシン			CD 可のみ	

*1 原則のみを示す（例外がある部分は別途覚える）。

*2 第二世代セフェムの中には、嫌気性菌に有効な抗菌薬もある。

*3 抗結核薬として SM と KM がある。

MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MDRP：多剤耐性緑膿菌

3. 抗菌薬各論

1) β -ラクタム系薬**概要**

細胞壁合成阻害剤で、殺菌的に作用する。副作用も少なく、選択毒性が高い。細胞壁のないマイコプラズマには無効である。また、細胞内移行は極めて不良であり、細胞内増殖菌には有効性が期待できない。抗菌薬の中で最も種類が多く、優に 50 を越える。

分類としては、**ペニシリン系**、**セフェム系**、**カルバペネム系**等に大別される。スペクトルは、大雑把に説明すると、ペニシリン系<セフェム系<カルバペネム系の順に拡大している。 β -ラクタマーゼに対する安定性も概ねこの順に高くなる。

ペニシリン系は、元々主にグラム陽性菌に対する抗菌力が強いが、半合成のアミノペニシリンが開発され、グラム陰性菌の一部にも有効になった（ただし、緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌は一次耐性）。その他、ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌にも有効なメチシリンや、緑膿菌にも有効なピペラシリンが開発された。

セフェム系*は、ペニシリナーゼに安定な β -ラクタムとして開発され、スペクトルは、第一世代がグラム陽性菌、第三世代はグラム陰性菌よりに傾いている。第二世代は第一世代と第三世代の中間的なスペクトルを有する。また、第三世代は、抗緑膿菌作用の有無によっても大きく分類される。第四世代は、グラム陽性・陰性まで広くカバーし、発熱性好中球減少症に対する第一選択として位置づけられる**。第五世代として、MRSA に有効なセフェムも登場したが、日本では未承認である。

*セフェム系は大きくセファロスポリン系とセファマイシン系に分類されるが、第二世代にのみセファロスポリン系とセファマイシン系がある。その他は全てセファロスポリン系と考えてよい。

**かなり大雑把に説明すると、第一世代は陽性菌、第三世代は陰性菌、第二世代は一と三を足して 2 で割

ったようなスペクトル、第四世代は一と三を足して嫌気性菌にも効く、という程度で覚えれば、現時点では十分。

カルバペネム系は、注射用 5 剤、経口 1 剤がある。初期のイミペネムとパニペネムは、腎毒性の軽減等の目的で、それぞれ、シラスタチンとベタミプロンとの合剤となっている。スペクトルは、グラム陽性・陰性+嫌気性菌をカバーし、広域抗菌薬の代表格である。個別に見ると、イミペネムとパニペネムは、グラム陽性菌>グラム陰性菌、メロペネム、ビアペネム、ドリペネムは、グラム陽性菌<グラム陰性菌といった傾向がある。

a. ペニシリン系薬 (β -ラクタマーゼ阻害剤配合剤を含む)

① 古典的ペニシリン

■ ペニシリン G penicillin G、PCG

最も原始的なペニシリン。ほぼグラム陽性菌に適応が限られるが、例外的に梅毒（グラム陰性、スピロヘータ）には有効性が期待できる。

② 広域ペニシリン（アミノペニシリン）

■ アンピシリン ampicillin、ABPC：別名アミノベンジルペニシリン aminobenzylpenicillin

半合成の経口および注射用広域ペニシリン。 β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤は、注射用はスルバクタム/アンピシリン sulbactam/ampicillin ABPC/SBT、経口はトシル酸スルタミシリン sultamicillin SBTPC で、経口薬は吸収後に ABPC と SBT に分解される。

グラム陰性菌の一部には有効性が期待できる（ブドウ糖非発酵菌は一次耐性）。

■ アモキシシリン amoxicillin、AMPC

半合成の注射用広域ペニシリンで、ABPC とほぼ同様。 β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤は、

アモキシシリン/クラバン酸
amoxicillin/clavulanate AMPC/CVA。

③ ペニシリン耐性ペニシリン

ペニシリン耐性産生ブドウ球菌用注射用ペニシリンである。黄色ブドウ球菌の半数以上はペニシリン耐性を産生するため、通常のペニシリンは無効である。そこで開発されたのが、メチシリンなどのペニシリン耐性のペニシリンで、MSSAに対する第一選択薬であるが、日本では未承認のため、第一世代セフェムが代用される。

- メチシリン methicillin、DMPPC：欧米では MSSA に対する第一選択。
- オキサシリン oxacillin、MPIPC：MRSA の判定に使用される
- ナフシリン nafcillin、NFPC

④ 抗緑膿菌作用のあるペニシリン

■ ピペラシリン piperacillin、PIPC

抗緑膿菌作用のある注射用ペニシリンである。β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) にも有効性が期待できる。β-ラクタマーゼ阻害剤との合剤は、タゾバクタム/ピペラシリン tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) である。現在使用されている合剤は、TAZ : PIPC=1 : 8 となっている。

b. セフェム系薬 (オキサセフェム、β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤を含む)

① 第一世代セフェム

黄色ブドウ球菌の産生する staphylococcal β-ラクタマーゼ (クラス A の β-ラクタマーゼ、ペニシリン耐性) に抵抗性を示すため、日本では、MSSA に対する第一選択薬。

連鎖球菌、ペニシリン感受性肺炎球菌、PEK (*Proteus mirabilis*、*Escherichia coli*、*Klebsiella* spp.) および横隔膜上嫌気性菌にも

有効性が期待できる。PRSP には無効。

多くのグラム陰性菌由来の β-ラクタマーゼによって加水分解される。半減期は約 100 分と比較的長い。多くの術後感染予防薬 (特に無菌的な手術の場合) として用いられる。

② 第二世代セフェム

真の第二世代セファロスポリン (CTM、CXM、CCL) とセファマイシン (CMZ) の 2 群に分類される。

真の第二世代セファロスポリンのグラム陽性菌に対する効果は、第一世代と同様。

Moraxella catarrhalis、BLNAS、BLPAR には有効だが、BLNAR、BLPACR には無効。半減期は 1.1 時間とやや短い。

セファマイシンは、真の第二世代セファロスポリンと同様のスペクトルを持ち、かつ、*Bacteroides fragilis* などの横隔膜下嫌気性菌にも有効性が期待できる。ただし、グラム陽性菌に対する効果は、真の第二世代セファロスポリンに比べてやや劣る。ESBL 産生菌にも *in vitro* では良好な抗菌活性を有しており、重症度によっては適応となりうる。また、下部消化管手術 (腸内細菌による汚染の可能性のある手術) の感染予防薬として用いられる。半減期は 1.1 時間とやや短い。

■ セフォチアム cefotiam、CTM

注射用。経口薬はセフォチアム-ヘキサセチル cefotiam-hexetil、CTM-HE。

■ セフロキシム cefuroxim、CXM

注射用。経口薬はセフロキシム-アキシセチル cefuroxim-axetil、CXM-AX。

■ セファクロル cefaclor、CCL

経口用。

■ セフメタゾール cefmetazole、CMZ

日本で唯一使用可能なセファマイシン。

③ 第三世代セフェム

全体としては、グラム陰性菌に対する抗菌ス

ペクトルが拡大しているが、個別にスペクトルが異なる。

■ セフトアキシム cefotaxime、CTX

注射用。グラム陽性菌に対して、第一世代とほぼ同等の抗菌力が期待できる。

■ セフトリアキソン ceftriaxone、CTRX

注射用。グラム陽性菌に対しては CTX とほぼ同様。non-PEK であるグラム陰性腸内細菌にも有効（ただし、緑膿菌には無効）。BLNAR にも有効。髄液移行率は約 10%と比較的良好。肝臓で代謝されるため、腎不全患者でも用量調節が不要。半減期が長く（約 8 時間）、1 日 1 回投与も可能。Ca イオンと反応し凝集物を生じるため、Ca 含有製薬と同時に投与してはならない。

■ セフトアジジム ceftazidim、CAZ

注射用。緑膿菌を初めとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌力が向上しているが、グラム陽性菌に対する抗菌力は CTRX などに比べて明らかに劣る。

■ セフジトレンピボキシール cefditrenepivoxil、CDTR-PI

経口。BLNAR、BLPACR にも有効。外来では、インフルエンザ菌が疑われる際に使用。

その他の経口の第三世代として、セフジニール cefdinir (CFDN)、セフカペン-ピボキシール cefcapene-pivoxil (CFPN-PI)、セフポドキシム・プロキセチル cefpodoxime-proxetil (CPDX-PR)、セフテラム-ピボキシール ceftoram-pivoxil (CFTM-PI) がある。

■ セフォペラゾン cefoperazone、CPZ

注射用。グラム陽性菌に対する抗菌力は CTRX に比べて明らかに劣り、CAZ と同様。緑膿菌を初めとする多くのグラム陰性菌に対して抗菌活性を有するが、緑膿菌に対する抗菌力は CAZ よりも弱い。β-ラクタマーゼ阻害剤との合剤は、スルバクタム/セフォペラゾン sulbactam/cefoperazone、SBT/CPZ であり、β-ラクタマーゼを産生する嫌気性菌にも抗菌

力が期待できる。ただし、SBT は AmpC 型セファロスポリナーゼを阻害することはできない。Bacteroides spp.にも有効。スペクトルのイメージは、CAZ+横隔膜下嫌気性菌。胆道系への移行が良好であり、胆道感染症では適応。髄液移行率は 10%。半減期は 2.4 時間。

■ フロモキセフ flomoxef、FMOX

注射用。オキサセフェムに属する合成抗菌薬であり、グラム陽性菌に対して、第一世代セフェムとほぼ同等の抗菌力が期待できる。スペクトルのイメージは、CTRX+横隔膜下嫌気性菌。ただし、non-fragilis Bacteroides の耐性化が進行している。緑膿菌には無効。肺炎への適応はない。半減期は 0.8 時間と短い。

④ 第四世代セフェム

グラム陽性菌には第一世代と同等。ブドウ糖非発酵菌の緑膿菌やアシネトバクターにも有効。AmpC 型セファロスポリナーゼ産生菌にも有効。横隔膜上嫌気性菌にも有効。スペクトルのイメージは、CTRX+CAZ。発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia、FN) に対する経験的治療 (empiric therapy) に対する第一選択薬としての位置づけ。いずれも注射用。

■ セフェピム cefepim、CFPM

■ セフォゾプラン cefozopran、CZOP

■ セフピロム cefpirom、CPR

世代	セファロスポリン	セファマイシン
1	セファゾリン	
2	セフォチアム	セフメタゾール
3	セフトリアキソン セフトアジジム	
4	セフェピム	

⑤ 第五世代セフェム

現時点では、日本で承認されていないため省略。

c. カルバペネム系薬、ペネム系薬

注射用のカルバペネムの覚え方：「意味もなく、ピアードパパにメロメロだ（平成 26 年度 3 回生の区）」。

■ イミペネム / シラスタチン
imipenem/cilastatin、IPM/CS

注射用。世界初のカルバペネム系薬。CS は、腎臓に多く存在する分解酵素デヒドロペプチダーゼ（DHP-1）の阻害作用および腎毒性（IPM が腎尿細管に蓄積）の軽減作用を有する。陽性菌に強い。

■ パニペネム / ベタミプロン
panipenem/betamipron、PAPM/BP

注射用。BP は腎毒性（PAPM が腎尿細管に蓄積）の軽減作用を有するが、DHP-1 阻害作

コラム セフェム系抗菌薬の構造と分類

セフェム系は、セファロスポリン系、セファマイシン系、オキサセフェム系に大別される。セファロスポリンは、元々 *Cephalosporium* 属のカビから発見された化合物であり、β-ラクタム環に硫黄原子 S を含むヘテロ六員環がつながった複素環を有する。多くは β-ラクタム環の 7 位から伸びる側鎖上にオキシミノ基 (>C=N-O-R) を持つ。それに対し、セファマイシンは、*Streptomyces* 属放線菌が産生するセファマイシン C から派生した抗菌薬であり、オキシミノ基を持たず、β-ラクタム環の 7 位にメトキシ基 (-O-CH₃) を有する。オキサセフェムはセファマイシンと類似した構造を持つが、六員環の S が酸素原子 O に置換しているという特徴を持つ。セファマイシンの代表が第二世代セフェムのセフメタゾール、オキサセフェムの代表が第三世代セフェムのフロモキシセフである。なお、臨床的には、このような構造上の系統よりも、世代で分類されることが多い。

コラム 競合阻害と非競合阻害

競合阻害とは、標的となる酵素の基質結合部位に本来の基質が結合できなくすることで阻害する機構である。最も端的な例では、酵素の基質結合部位（活性部位）に阻害剤が結合することで基質の結合を阻害するが、必ずしも活性部位に結合する必要はなく、アロステリックな部位（活性部位以外の場所）に結合することで、基質が結合できなくなる場合も含んでいる。

非競合阻害とは、酵素への基質の結合に影響を与えることなく、酵素の活性を阻害する機構である。この場合、阻害剤は必ずアロステリックな部位に結合する。

なお、β-ラクタム系は、PBP の D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala) 結合部位に競合的に結合することで作用を発現する。

用はない。グラム陽性菌に強い。

■ メロペネム meropenem、MEPM：注射用。
グラム陰性菌に強い。

■ ビアペネム biapenem、BIPM：注射用。
グラム陰性菌に強い。

■ ドリペネム doripenem、DRPM：注射用。
グラム陰性菌に強い。

■ テビペネム・ピボキシル tebipenem-pivoxil、TBPM-PI：経口

■ ファロペネム faropenem、FRPM（ペネム系）：経口

d. モノバクタム系薬

■ アズトレオナム aztreonam、AZT：メタロ β-ラクタマーゼに対して比較的安定

2) キノロン系薬

概要

キノロン骨格(ピリドンとピリジンもしくはベンゼン環がつながった環状構造)を有する抗菌薬。スペクトルが広く、殺菌性に優れ、バイオアベイラビリティも高い。ただし、嫌気性菌に弱いこと、点突然変異による耐性化があることが問題。標的は、**DNA ジャイレース**と**DNA トポイソメラーゼ IV**。

a. 第一世代

- ナリジクス酸 nalidixic acid、NA：経口

b. 第二世代

- ノルフロキサシン norfloxacin、NFLX：経口
- エノキサシン enoxacin、ENX：経口
- オフロキサシン ofloxacin、OFLX：経口
- シプロフロキサシン ciprofloxacin、CPFX：経口/非経口
- ロメフロキサシン lomefloxacin、LFLX：経口
- パズフロキサシン pazufloxacin、PZFX：非経口

c. 第三世代

- レボフロキサシン levofloxacin、LVFX：経口/非経口。注射用のみレスピラトリーキノロン。
- トスフロキサシン tosufloxacin、TFLX：

経口

- モキシフロキサシン moxifloxacin、MFLX：経口。
- ガレノキサシン garenoxacin、GRNX：経口
- シタフロキサシン sitafloxacin、STFX：経口
- ジェミフロキサシン gemifloxacin、GMFX：経口 日本未承認

第二世代以降は、キノロン骨格のベンゼン環上に**フルオロ基 (-F)**を有し、**フルオロキノロン**と総称され、また、新しいキノロンの意味で、**ニューキノロン**とも呼ばれる。また、モキシフロキサシン以降のキノロンは、嫌気性菌にもやや強く、耐性菌の出現頻度も低い。なお、ガレノキサシンのみフルオロ基の位置が異なるため、厳密には他のフルオロキノロンとはタイプの異なる抗菌薬であるが、通常は同等に扱われる。

世代の分類は、著者により異なることがあるが、一般的と思われる分類を採用した^{1,2)}。

- 1 Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? J Antimicrob Chemother. Suppl T1: 17-24, 2000.
- 2 斎藤厚. レスピラトリーキノロンの適切な使い方-ガチフロキサシンを中心に医学のあゆみ. 209(9): 659-64, 2004.

コラム レスピラトリーキノロン

元来、キノロンはグラム陽性菌と嫌気性菌に弱いという欠点があった。しかし、レボフロキサシン以降のキノロンは、肺炎球菌をターゲットにして改良され、レスピラトリーキノロンという肺炎球菌性肺炎に強いキノロンになって

きた。一般的には、肺炎球菌に対するMICが0.5 µg/mL以下の抗菌活性を有する第II世代以降の薬剤を指し、具体的には、レボフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、パズフロキサシン、モキシフロキサシン、シタ

フロキサシン、ガレノキサシン、ジェミフロキサシンを指す。レボフロキサシンは、MIC の観点からは肺炎球菌に対する効果が高いとはいえないが、高用量の注射薬に限ってレスピラトリーキノロンに位置付けられている。

コラム DNA ジャイレースと DNA トポイソメラーゼ IV

DNA ジャイレースは、DNA トポイソメラーゼ II とも呼ばれる。DNA は、二重らせん構造をしており、環状の場合は一定のねじれ数を持つ（環を切断・再結合しない限り、ねじれ数の変化は起こらない）。ねじれ数の異なる DNA をトポアイソマーと呼ぶ。ちなみに、トポアイソマーのトポはトポロジー（位相幾何学）、アイソマーは異性体の意味である。トポイソメラーゼは、ねじれ数の異なるトポアイソマーに変換する酵素であり、具体的には、ねじれを解消するために、DNA を切断・再結合させる作用を持つ。

また、大腸菌の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV は、それぞれ 2 種のサブユニット 2 組の四量体で形成されており、ジャイ

レースのサブユニットはそれぞれ遺伝子 *gyrA* と *gyrB* に、トポイソメラーゼ IV のサブユニットはそれぞれ遺伝子 *parC*（または *grlA*）と *parE*（または *grlB*）にコードされている。なお、*gyrA* は、DNA 鎖の切断・再結合作用を、*gyrB* は ATPase 活性をもちエネルギー変換を担っている。

- 1 平井敬二. キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史. 日本化学療法学会雑誌. 53(6):349-56.
- 2 Shen L L, Mitscher L A, Sharma P N, et al: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials : a cooperative drug–DNA binding model. Biochemistry 28: 3886~3894, 1989

3) マクロライド系薬（ケトライドを含む）

概要

12 以上の原子から成る大きなラクトン環を有する抗菌薬。リボソームの 50S サブユニットを標的とする蛋白合成阻害薬で、マイコプラズマに対する第一選択。細胞内移行性が良好で、細胞内寄生菌にも有効である。バイオアベイラビリティがよいので、内服が可能。副作用は比較的少ないが、主なものとして肝障害、消化器症状などが挙げられる。主な耐性機序は、排出ポンプ、標的変化などがある。比較的広域だが、静菌的であり、また、肺炎球菌などはすでに耐性菌が多く、非定型菌以外では第一選択になりにくい。一般的に使用されるのは、14 員環の EM、CAM および 15 員環の AZM である。主な使用用途は、**マイコプラズマ**、レジオネラ、**MAC 症**、***Campylobacter jejuni/coli***、***Helicobacter pylori***、DPB など。ケトライドはラクトン環の 8 位にケトン基を有する抗菌薬で、現在では使用できない。

- a. 14 員環
 - エリスロマイシン erythromycin、EM：経口/非経口
 - クラリスロマイシン clarithromycin、CAM：経口
 - ロキシスロマイシン roxithromycin、RXM：経口
- b. 15 員環
 - アジスロマイシン azithromycin、AZM：経口/非経口
- c. 16 員環
 - ジョサマイシン josamycin、JM：経口
 - ロキタマイシン rokitamycin、RKM：経口
- d. ケトライド
 - テリスロマイシン telithromycin、TEL：経口

4) アミノグリコシド系薬

概要

リボソームの 30S サブユニットを標的とする蛋白合成阻害薬であるが、LPS にも結合することが知られている。蛋白合成阻害剤の中では例外的に殺菌的であり、また、濃度依存性のため、原則、一日一回投与である。細胞内移行性が不良で細胞内寄生菌に無効、また嫌気性菌にも原理的に無効。薬剤によりスペクトルが異なるため、I~V 群に分類される（臨床的には、主要な群である I、III、V を覚えれば十分）。代表的な副作用は第 8 脳神経障害と腎障害である。バイオアベイラビリティが低く、内服は不可。耐性機序は、修飾酵素による不活性化などである。

a. 第 I 群

抗結核薬

- ストレプトマイシン streptomycin、SM：非経口
- カナマイシン kanamycin、KM：非経口

b. 第 II 群

グラム陰性菌に有効（ただし緑膿菌に無効）：
覚えるべき抗菌薬はない。

c. 第 III 群

抗緑膿菌作用

- トブラマイシン tobramycin、TOB：非経口
- アミカシン amikacin AMK：非経口
- ゲンタマイシン gentamicin、GM：非経口

d. 第 IV 群

淋菌のみに適応

- スペクチノマイシン spectinomycin、SPCM：非経口

e. 第 V 群

抗 MRSA 薬

- アルベカシン arbekacin、ABK：非経口

5) テトラサイクリン系薬（グリシルサイクリン系薬を含む）

概要

4 つ (tetra) の六員環 (cycle) が横並びにつながった構造を有する。リボソームの 30S サブユニットを標的とする蛋白合成阻害薬で、静菌的。スペクトルは比較的広いが、実際にはリケッチア属 (+近縁種) に第一選択。ドキシサイクリンは、マラリアの予防に使用されることがある。グリシルサイクリンは、環の一つにグリシルアミド基が付いた構造を有しており、30S サブユニットへの結合様式が異なるため、他のテトラサイクリン系と区別される。

テトラサイクリン系薬は全般に細胞内移行性が良好で、細胞内寄生菌に有効。主な副作用は小児（特に乳児）の歯牙異常。また、妊婦・授乳婦にも注意が必要。黄色で光に弱い。キレート作用があり、Ca を含む牛乳などと一緒に内服すると、難吸収性の錯体となるため、効果が弱まる。溶解度を高めるため低 pH（つまり酸性）に調整されている。そのため、注射する際、血管痛、血管炎を起こすことがある。バイオアベイラビリティは比較的良好。

a. テトラサイクリン系薬

- テトラサイクリン tetracycline、TC：経口、非経口
- ミノサイクリン minocycline、MINO：経口、非経口
- ドキシサイクリン doxycycline、DOXY：経口、非経口。マラリア予防薬としても。

b. グリシルサイクリン系薬

- チゲサイクリン tigecyclin、TGC：非経口。多剤耐性緑膿菌やアシネトバクターなどに使用することがある。

6) グリコペプチド系薬

概要

作用機序は、細胞壁合成阻害で、グラム陽性菌にのみ有効。現時点では、VCMとTEICのみで、両者とも抗MRSA薬の一つである。主な副作用は、第8脳神経障害と腎障害であるが、red man症候群も有名。バイオアベイラビリティは低く、原則として非経口であるが、偽膜性腸炎やMRSA腸炎ではVCMの内服が行われることがある。

*細胞壁のペプチドグリカン構成する本来の要素であるD-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala)に特異的に結合し、細胞壁ペプチドグリカンの合成を阻害することで作用を發揮する。

- バンコマイシン vancomycin、VCM：経口/非経口
- テイコプラニン teicoplanin、TEIC：非経口

主要な対象菌または用途

MRSA、偽膜性腸炎に対して使用される。

主要な耐性菌

- VISA : Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*
- VRSA : Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*
- VRE : Vancomycin resistant *Enterococcus*

耐性機序

バンコマイシン耐性の分子メカニズムは、主にVREで重点的に解析されている。耐性因子として、現在までに、*vanA*、*vanB*、*vanC1*、*vanC2*、*vanC3*、*vanD*、*vanE*など、系統の異なる多くの遺伝子が確認されている。それらはいずれも、転写調節因子等の他の複数の遺伝子とクラスターを形成しており、プラスミドやトランスポゾンによって他の菌に伝播する。

*vanA*はD-alanineとD-lactate分子の結合反応を触媒する酵素であるVanAをコードし、細胞質内でD-alanine-D-lactate (D-Ala-D-Lac)を合成する機能を持つ。したがって、本遺伝子が発現すると、バンコマイシンの作用点であるムレインモノマーのペプチド側鎖末端が、D-Ala-D-AlaからD-Ala-D-Lacに変化するため、D-Ala-D-Lacへの親和性が低いバンコマイシンが結合できず、グリコペプチド系全般に対して高度耐性化する。なお、VanAはバンコマイシンやテイコプラニンが存在するときのみ産出される誘導型の酵素である。

*vanB*のコードするVanBは、VanAと同様にD-alanineとD-lactate分子の結合反応を触媒する酵素である。VanAとは異なり、バンコマイシンでのみ誘導される。したがって、VanB型の耐性菌は、テイコプラニンには感受性を示す。

*vanC1*にコードされるVanC1は、D-alanineとD-serineを結合してD-Ala-D-Serを合成する酵素である。

7) オキサゾリジノン系薬

リボソームの50Sサブユニットに結合することで蛋白合成を阻害する。グラム陽性菌に強いが、ほぼ抗MRSA薬としてのみ使用される。リネゾリドに加えて、2018年からテジゾリドが利用可能となった。リネゾリドの主な副作用は、骨髄抑制で、特に**血小板減少**が重要である。テジゾリドには骨髄抑制の副作用が知られていない。バイオアベイラビリティが高く、内服も可能である。耐性は比較的少ないといわれているが、耐性機序として、リボソーム結合部位の突然変異(例えば、23S rRNAのG2576U変異)が知られている。

- リネゾリド linezolid、LZD：経口/非経口
- テジゾリド tedizolid、TZD：経口/非経口

8) ポリペプチド系薬

作用機序は LPS への結合による外膜の傷害であり、グラム陰性菌にのみ有効。使用用途は限られており、主に多剤耐性の緑膿菌やアシネトバクターに使用される。コリスチンは日本未承認。

- コリスチン colistin、CL：非経口
- ポリミキシン B polymixin B、PL-B：経口/非経口

9) リポペプチド系薬

作用機序は細胞膜の傷害で、グラム陽性菌にのみ有効。原則として、MRSA にのみ使用される。現時点で最も新しい系統の抗 MRSA 薬である。

- ダプトマイシン daptomycin、DAP：非経口

10) その他

a. サルファ剤

作用機序は、葉酸拮抗で、DNA の合成を阻害する。抗菌薬としての使用は少なく、もっぱらニューモシスチス肺炎の治療薬として用いられる。副作用として、アレルギーと肝障害がある。

- ST 合剤 trimethoprim/sufamethoxazole、TMP/SMX：経口/非経口

b. ホスホマイシン

感染性胃腸炎に使用される。

- ホスホマイシン fosfomycin、FOM

c. ストレプトグラミン

- キヌプリスチン/ダルフォプリスチン quinupristin/dalfopristin、QPR/DPR：非経口

d. クロラムフェニコール

- クロラムフェニコール chloramphenicol、CP：経口/非経口

e. リファンピシン

原則として、抗結核薬として使用される。

- リファンピシン rifampicin、RFP
- リファブチン rifabutin、RBT

f. フィダキソマイシン

2018 年に日本で承認された ***Clostridium difficile* 関連下痢症**に対する抗菌薬である。18 員環マクロライド系薬に分類されるが、通常のマクロライド系薬とは作用機序が異なり、細菌の RNA ポリメラーゼを阻害する。*C. difficile* に対する抗菌活性は高いが、抗菌スペクトルが極めて狭く、ほとんどのグラム陰性菌には抗菌活性を示さない。バイオアベイラビリティも低い。

- フィダキソマイシン fidaxomicin、FDX

g. メトロニダゾール

原虫性疾患の膣トリコモナス症の第一選択。抗菌薬としての用途は限られ、偽膜性腸炎または CD 腸炎に対する第一選択になっている。また、2014 年 7 月に注射用のメトロニダゾールが日本でも認可され、主に嫌気性菌感染症とアメーバ赤痢を対象として使用が可能となった¹⁾。

- メトロニダゾール metronidazole、MNZ

1 http://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2014/2014_07_04.html

4. 抗菌化学療法の原則

感染症を治療するだけでなく、耐性菌を発生させないことも重要

抗菌薬を選択する上での留意点

- 原因菌に対する抗菌力
- 副作用（選択毒性）
- 抗菌スペクトル（可能な限り狭域を選択）
- 殺菌的>静菌的
- 対象臓器への移行性

- 投与量、投与回数、投与期間
- 代謝・排泄

5. 薬剤耐性菌

- 1) MRSA
- 2) VRSA と VRE
- 3) PRSP
- 4) BLNAR
- 5) MDRP と MDRA
- 6) MDRTb と XDRTb
- 7) β-ラクタマーゼ：ESBL と MBL

PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌

MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

BLNAS：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性

BLPAR：β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性

BLNAR：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性

BLPCAR：β-ラクタマーゼ非産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性

- ESBL：基質拡張型 β-ラクタマーゼ
- CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科
- MBL：メタロ β-ラクタマーゼ
- MDRP：多剤耐性緑膿菌

β-ラクタマーゼの分類 (Ambler 分類)

β-ラクタマーゼのアミノ酸一次配列やコードする遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた系統発生的根拠による、分子生物学的な分類法。

A~D の 4 つのクラスに分類される。クラス A、C、D は酵素の活性中心にセリン残基を持っているので、セリン-β-ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素の活性中心にセリン残基を持たず、金属イオンである Zn²⁺を必要とし、メタロ β-ラクタマーゼと呼ばれる。

染色体上に有する場合と、プラスミド上に有する場合がある。また、基質等の存在により発現が誘導されるものと、構成的に発現しているものがある。

表 3 β-ラクタマーゼの分類

クラス A	ペニシリナーゼ	ペニシリン系及び第 1 世代セフェムを分解する。staphylococcal β-ラクタマーゼ、TEM 型、SHV 型、KPC 等などがある。ESBL は、ペニシリナーゼの塩基の変異により、基質がセフェムにまで拡張している。プラスミド性（一部染色体性）
クラス C	セファロスポリナーゼ AmpC	腸内細菌、 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 等のグラム陰性桿菌桿菌が産生し、主にセファロスポリン系抗菌薬を分解する。誘導型と構成型がある。染色体性。
クラス D	OXA 型	オキサシリンを分解する。プラスミド性。
クラス B	メタロ β-ラクタマーゼ	カルバペネマーゼで、イミペネムを効率よく分解し、更にその他のカルバペネム系抗菌薬（パニペネム、メロペネム）に対しても、中もしくは高度の耐性を示す。IMP や VIM などがある。プラスミド性。

ESBL には、クラス A と D のものがある。

6. 抗菌化学療法の実際

化学療法⇨抗菌薬の使い方。本講義では、抗菌薬の作用機序など、化学療法の基本的な事項について概説する。具体的な使用法は、各論や上級学年の感染症で再度学んでほしい。また、細菌学では、細菌と抗菌薬との関連を中心に説

明し、まず、抗菌薬の細菌に対する作用機序と細菌の抗菌薬に対する耐性機序をしっかりと理解することを目指す。抗菌薬は重要なので、複数回の機会を設ける。

コラム 抗菌薬と耐性菌の歴史 1：ペニシリンと MRSA

世界初の抗生物質は、1928年に英国のアレクサンダー・フレミングによって発見された、「ペニシリン」であることは有名である。ペニシリンの名称は、産生する真菌の菌名であるペニシリウム属真菌（いわゆるアオカビ）に由来する。生育には必須でない二次代謝産物の一つである。その後、ペニシリンと同様の作用、類似の化学構造をもつ物質が分離もしくは合成されるようになった。これらの一群をβ-ラクタム薬と呼ぶ。β-ラクタム薬の作用標的は、ペプチドグリカン合成酵素、別名ペニシリン結合蛋白（PBP）である。黄色ブドウ球菌ではPBP1～4が知られている。

耐性を獲得するようになる。初期に出現した耐性菌はペニシリン分解酵素（ペニシリナーゼ）産生菌である。現在、黄色ブドウ球菌のほとんどはペニシリナーゼ産生であるため、通常のペニシリンは無効である。ペニシリナーゼに安定なメチシリンというペニシリンが開発され、使用されるようになると、次に出現したのがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、いわゆる MRSA である。この耐性機序は、分解酵素によるものではなく、ペニシリンが結合する蛋白 PBP2 の変異によるもので、ペニシリンとの結合能が弱く（=親和性が低く）、PBP2' と呼ばれている。また、PBP2' は、*mecA* 遺伝子にコードされている。

ペニシリンの普及に従い、菌も生存をかけて、

コラム 抗菌薬と耐性菌の歴史 2：ESBL と MBL

初期に開発されたペニシリンは、グラム陽性菌には強いが、グラム陰性菌に弱いという欠点があった。また、ペニシリナーゼを含むβ-ラクタマーゼの出現により、分解酵素に安定で、グラム陰性菌にも効果のある抗菌薬の開発が行われた。まず、ペニシリンとはやや骨格の異なるセフェム系抗菌薬が開発された。グラム陰性菌には弱い、β-ラクタマーゼには比較的安定である。これを第一世代セフェムと呼ぶ。その後、新たな抗菌薬の開発が進み、第二、第三と世代を経るごとに、グラム陰性菌に対する抗菌力が向上したが、グラム陽性菌に対する抗菌力が低下した。第四世代では、グラム陽性と陰性

の双方に、有効となった。さらに、カルバペネムという、セフェムとは骨格の異なるβ-ラクタム薬が開発された。カルバペネムは、グラム陽性・陰性に広く、かつ強力に作用する、いわゆる広域抗菌薬として知られる。しかしながら、近年、セフェム系を広く分解する基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）を産生する菌や、カルバペネム系薬も分解するメタロβ-ラクタマーゼ（MBL）を産生する菌が問題となっている。

ESBL の主な産生菌は、大腸菌であるが、クレブシエラやプロテウスなどの腸内細菌科には容易にプラスミドによって伝達され、ESBL

の伝播が問題視されている。

MBL は、緑膿菌をはじめとするブドウ糖非発酵菌が主な保有菌である。なお、2007 年に発見され、話題となった NDM-1 (New Delhi Metallo β -ラクタマーゼ。当初、メディアでは

スーパー細菌などという過大な名称?が与えられていた!) は、ブドウ糖非発酵菌ではなく、腸内細菌科で多く見つかることから、警戒されるようになった。カルバペネム耐性腸内細菌科 (CRE) の一つである。

表4 細菌学でよく使われる略語シリーズ（耐性菌等）

MRSA	Methicillin resistant <i>S. aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
VRSA	Vancomycin resistant <i>S. aureus</i>	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌
MRCNS	Methicillin resistant coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
VRE	Vancomycin resistant <i>Enterococcus</i>	バンコマイシン耐性腸球菌
MDRP	Multiple drug resistant <i>P. aeruginosa</i>	多剤耐性緑膿菌 カルバペネム、ニューキノロン、アミノグリコシド系の3系統以上に耐性。
PRSP	Penicillin resistant <i>S. pneumonia</i>	ペニシリン耐性肺炎球菌
CRE	Carbapenem resistant <i>Enterobacteriaceae</i>	カルバペネム耐性腸内細菌科
MDR-TB	Multiple drug resistant <i>M. tuberculosis</i>	多剤耐性結核菌 INH と RFP 両方に耐性
XDR-TB	Extended drug resistant <i>M. tuberculosis</i>	超多剤耐性結核菌 INH と RFP に加え、二次結核薬にも耐性
ESBL	Extended spectrum beta-lactamase	基質拡張型（または基質特異性拡張型）β-ラクタマーゼ
MBL	Metallo beta-lactamase	メタロ β-ラクタマーゼ カルバペネムも分解する。活性中心に金属（主に亜鉛）を持つので、メタロと名付けられている。
PEK	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	尿路感染症の原因菌上位3菌種
HEM	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	
HACEK	<i>Haemophilus</i> spp.*、 <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella</i> spp.	主に心内膜炎を引き起こす毒性の弱いグラム陰性菌。 * <i>H. aphrophilus</i> , <i>H. paraphrophilus</i>
SPACE	<i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i>	院内感染で問題となる菌種 <i>Pseudomonas</i> と <i>Acinetobacter</i> はブドウ糖非発酵菌で、その他は腸内細菌科。

表5 細菌学でよく使われる略語シリーズ（疾患）

UTI	urinary tract infection	尿路感染症
CAUTI	catheter associated urinary tract infection	カテーテル関連尿路感染症
CAP	community acquired pneumonia	市中肺炎
NHCAP	nursing and healthcare associated pneumonia	医療介護関連肺炎
HAP	hospital acquired pneumonia	院内肺炎
VAP	ventilator associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎

ADVANCE

β-ラクタム薬とセリン

PBP やセリン-β-ラクタマーゼは、活性中心に**セリン (serine)** *1 残基を有する。セリンは、側鎖として、ヒドロキシメチル基を持つ (-CH₃-OH) アミノ酸で、略号は Ser あるいは S である。セリンは、β-ラクタム、β-ラクタマーゼおよびβ-ラクタマーゼ阻害剤の作用を理解する上で重要で、PBP やβ-ラクタマーゼの活性中心において、セリンの側鎖の水酸基 (OH) が、β-ラクタム環やβ-ラクタマーゼ阻害剤のカルボニル炭素*2 を求核攻撃*3 し、アシル化*4 を起こすことが作用機序の基本となっている。

□ β-ラクタムの作用

β-ラクタム薬は、PBP の活性中心に結合し、セリン残基と反応して、安定なアシル-酵素中間体を形成するため、PBP の酵素活性が失われる。

□ セリン-β-ラクタマーゼの作用

β-ラクタム薬は、β-ラクタム環の開裂とともに、セリン-β-ラクタマーゼのセリン残基に結合し、一過性にアシル-酵素中間体を形成す

る。その後、活性中心内部に存在する水分子が、セリンと結合しているアシル基のカルボニル炭素を求核攻撃し、脱アシル化され、分解産物が遊離する。

□ β-ラクタマーゼ阻害剤の作用

β-ラクタマーゼ阻害剤は、β-ラクタマーゼのセリン残基に結合し、安定なアシル-酵素中間体を形成するため、β-ラクタマーゼの酵素活性が失われる。

*1 絹糸に含まれる蛋白質の一種セリシンの加水分解物から単離されたアミノ酸で、ラテン語で絹を意味する *sericum* に由来。

*2 カルボニル炭素：カルボニル基-C(=O)-の炭素

*3 求核攻撃：電子を豊富に持つ官能基 (A) と、電子不足の官能基 (B) の間に起こる反応で、A が B を「攻撃」すると捉えられている。PBP やβ-ラクタマーゼのセリン残基の水酸基が A に相当し、β-ラクタム薬およびβ-ラクタマーゼ阻害剤のカルボニル基が B に相当する。

*4 アシル化：アシル基-C(=O) R R-CO-を導入する反応。

サイキン作り話 1 MRSA 帝国物語

時代は MSSA 帝国の時代。バイキングム宮殿では、サイ防壁の建設が始まりました。サイ防壁の建築をおおせつかった PBP2 の職人たちは、毎日毎日、一生懸命働いていました。

ある日、サイ防壁の建設に反対するニンゲン界から、使者が送り込まれます。かの有名な、「ペニシリン姫」です。あまりのかわいさに、PBP2 の職人たちはついつい手を止めて見とれてしまいました。これを、ニンゲン界では、「β-ラクタム攻撃」と呼んでいます

困った王様は、ペニシリナーゼに助けを求めました。ペニシリナーゼは、ペニシリンを石に変えてしまう魔法使いです。ニンゲン界から送り込まれたペニシリンは、ついに石に変えられてしまいました。PBP2 の職人たちは、再び目

サイキン作り話 2 ブルナー王朝物語

時代はインフルエンザキン XV 世女王、ブルナス王朝時代。バイキングム宮殿では、サイ防壁の建設が始まりました。サイ防壁の建築をおおせつかった職人たちは、毎日毎日、一生懸命働いていました。

ある日、サイ防壁の建設に反対するニンゲン界から、使者が送り込まれます。かの有名な、「ペニシリン姫」です。あまりのかわいさに、職人たちはついつい手を止めて、ついにサイ防壁の建築が疎かになってしまいました。

困った女王は、ペニシリナーゼに助けを求めました。ペニシリナーゼは、ペニシリンを石に変えてしまう魔法使いです。ニンゲン界から送り込まれたペニシリンは、ついに石に変えられてしまいました。職人たちは、再び目を覚まし、一生懸命働きました。これを、後世のニンゲンたちは、ブルパー王朝と呼びました。

ところが、ニンゲン界も黙っていません。ペニシリン姫を助け出すために、フェアリー・ク

を覚まし、一生懸命働きました。

ニンゲン界も黙っていません。今度はメチシリン姫を送り込みます。メチシリン姫は、ペニシリナーゼの魔法を受けますが、石に変わりません。職人たちは手を止めて、またまたサイ防壁の建築が疎かになってしまいました。

王様は、「そうだ、見えなくしてしまえばよいのだ」。王様は、まばゆい魅惑的なスペクトルを放つメチシリンが気にならないよう、メカクシ、通称 *mecA* を職人に配りました。以後、新しい職人集団は PBP2' と呼ばれ、ニンゲン界が送り込む全ての β-ラクタム攻撃から帝国を守り続けました。

こうしてできたのが、MRSA 帝国と呼ばれ、現代にいたっています。

ラブランさんを送り込みました。石に変わったペニシリン姫は再び元の姿に戻ります。職人たちは手を止めて、またまたサイ防壁の建築が疎かになってしまいました。

「これではいけない」、そう思った女王は、「そうだ、見えなくしてしまえばよいのだ」。女王は職人にサングラス (PBP3 グラス) をかけるよう命じました。これでようやく、サイ防壁の建築が再開されました。これを、後世のニンゲンたちは、ブルナー王朝と呼びました。

ブルナー王朝時代も長くは続きません。ニンゲン界の逆襲です。まず、サングラスをしても、職人を惑わす、強力なスペクトルを放つセフトリ・アキ尊姫を送り込みます。さらに、女王の側近、格さんの警護に当たる、DNA ポリスを攻撃します。これが、「くノー、貴の論」です。

こうして、ニンゲン界の攻撃にあい、ブルナー王朝はあえなく滅亡しましたとき。

復習ミニテスト

問題 1

抗菌薬に関する説明に関して、() 内に適切な言葉を入れよ。

(1) の合成を阻害する抗菌薬として、(2) 系薬とグリコペプチド系薬がある。(2) 系薬は、世界初の抗生物質である (3) を祖とする抗菌薬であり、現在最大のクラスである。

DNA 合成を阻害する抗菌薬としては、(4) 系薬がある。現在使用されている主たる (4) 系薬は、母骨格にフルオロ基を有するため、フルオロ (4) と称される。また、フルオロ基を持たない初期の (4) であるナリジスク酸をオールド (4) と呼ぶのに対し、ニュー (4) ということもある。フルオロ (4) は、もともとグラム陰性菌に対する抗菌力が強かったが、肺炎球菌に対する抗菌力を高め、肺への移行性が良好な薬剤もある。ニュー (4) は、グラム陽性菌から陰性菌までスペクトルがあることから、広域抗菌薬に含まれるが、嫌気性菌に対する抗菌力が弱い。しかしながら、嫌気性菌もある程度カバーする薬剤もあり、モキシフロキサシン、ガレノキサシン、シタフロキサシンが相当する。

蛋白合成阻害剤は、(5) 系薬、(6) 系薬、(7) 系薬などがある。(5) 系薬の代表的な薬剤として、14 員環のエリスロマイシン、(8)、15 員環のアジスロマイシンがある。

(6) 系薬は、3 つに分類すると理解しやすく、抗結核薬、抗 MRSA 薬、抗緑膿菌薬に大別できる。抗結核薬の代表は (9) とカナマイシン、抗 MRSA 薬は (10)、抗緑膿菌は、トブラマイシン、ゲンタマイシン、アミカシンである。(6) 系薬の主な副作用は、第 (11) 脳神経障害と腎障害である。(7) 系薬は、主にリケッチアやクラミジアなどの感染症に対する第一選択薬である。

その他の抗菌薬として、LPS に作用するコリスチンや細胞膜に作用する (12) などがある。

また、作用機序による分類のほかに、標的となる菌種による分類として抗 MRSA 薬があり、グリコペプチド系の (13) とテイコプラニン、アミノグリコシド系の (10)、オキサゾリジノン系の (14) とテジゾリド、リポペプチド系の (12) がある。グリコペプチド系の有名な副作用として (15) 症候群がある。(14) の主な副作用は骨髄抑制で、特に (16) 減少が問題となる。(12) は、肺の (17) によって不活化されるため、呼吸器系の感染症、特に、肺炎の適応がない。

Clostridium difficile 関連下痢症に対する抗菌薬も特殊で、(13) とメトロニダゾールが用いられる、2018 年にフィダキソマイシンも使えるようになった。フィダキソマイシンは 18 員環マクロライド系薬に分類されるが、通常のマクロライド系薬とは作用機序が異なり、細菌の RNA ポリメラーゼを阻害する。

問題 2 抗菌薬に関する説明に関して、() 内に適切な言葉を入れよ。

β -ラクタム系薬は、(1) の合成を阻害する抗菌薬であり、世界初の抗生物質である (2) を祖とする現在最大のクラスである。大別すると (2) 系、(3) 系、(4) 系に分類される。その他に、モノバクタム系とペネム系がある。

初期の (2) 系である (2) G は、天然化合物で、適応菌種は、ほぼグラム陽性菌に限られる。例外的に、梅毒にも使用されることがある。その後、半合成のアミノペニシリンである (5) や (6) が開発され、グラム陰性菌の一部にもスペクトルが拡大した。また、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合剤として、(5) はであるスルバクタムと、(6) はクラブラン酸との合剤があり、 β -ラクタマーゼ産生菌に対しても有効性が期待できる。黄色ブドウ球菌に対する (2) 系として、ペニシリナーゼに安定な (7) が開発され、海外では使用されているが、日本では発売されていない。なお、(7) に対する耐性を獲得した黄色ブドウ球菌が MRSA である。また、緑膿菌に対する抗菌作用を持つ (2) 系として、(8) があり、(9) との合剤もある。

ESBL とは、(10) 特異性拡張型 β -ラクタマーゼの略で、元々ペニシリンを分解していた酵素が点変異によって (10) の特異性が拡張し、セフェム系抗菌薬を分解するようになったものである。大腸菌などの腸内細菌科が主な産生菌である。ESBL 産生菌に対しては、通常、(4) 系薬が有効なことが多い。

MBL は、(11) β -ラクタマーゼの略で、(4) 系薬をはじめとする、ほとんど全ての β -ラクタム系薬を分解する。緑膿菌などのブドウ糖 (12) 菌が主な産生菌である。モノバクタム系の (13) が、比較的 MBL に安定であるが、単独での効果は弱い。近年、(4) 系薬、(14) 系薬、ニューキノロン系薬の 3 薬剤に対する多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が問題となっている。MDRP に単剤で有効性が期待できる薬剤として、ポリペプチド系の (15) やグリシルサイクリン系の (16) が知られている。

問題3 以下の抗菌薬の略語、一般名（和名）で記し、系統名を記せ（空欄部分のみ）。

系統名は以下の中から選択すること

ペニシリン、ペニシリン（ペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌用）、ペニシリン（抗緑膿菌作用有り）、第一世代セフェム、第二世代セフェム、第三世代セフェム、第三世代セフェム（抗緑膿菌作用有り）、第四世代セフェム、カルバペネム、モノバクタム、ペネム、ニューキノロン、マクロライド、テトラサイクリン、アミノグリコシド、グリコペプチド、ポリペプチド、リポペプチド。尚、（ペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌用）は（抗黄ブ）と省略、（抗緑膿菌作用有り）は（抗緑）と省略すること。

略語	一般名（和）	系統
PCG		
ABPC		
AMPC		
DMPPC		
PIPC		
SBT/ABPC	スルバクタム/	
TAZ/PIPC	タゾバクタム/	
AMPC/CVA	/クラブラン酸	
CEZ	セファゾリン	
CTM		
CXM	セフロキシム	
CTX	セフォタキシム	
CTRX		
CAZ		
CDTR-PI	セフジトレン-ピボキシム	
CPZ	セフォペラゾン	
CFPM	セフェピム	
CZOP	セフォゾプラン	
CPR	セフピロム	
SBT/CPZ	スルバクタム/	
TAZ/CTLZ	タゾバクタム/セフトロザン	セフェム（世代未分類）
IPM/CS	/シラスタチン	
PAPM/BP	/ベタミプロン	
MEPM		
BIPM		
DRPM		
TBPM-PI	-ピボキシム	
AZT	アズトレオナム	
FRPM	ファロペネム	

OFLX	オフロキサシン	
CPFX		
TFLX	トスフロキサシン	
LVFX		
PZFX	パズフロキサシン	
MFLX	モキシフロキサシン	
GRNX	ガレノキサシン	
STFX	シタフロキサシン	
EM	エリスロマイシン	
CAM		
AZM		
SM		
KM		
TOB		
AMK		
GM		
ABK		
VCM		
TEIC		
LZD		
TZD	テジゾリド	オキサゾリジノン
TC	テトラサイクリン	
MINO		
DOXY		
CL		ポリペプチド
DAP		
FDX	フィダキソマイシン	マクロライド

問題1の解答例

- 1 細胞壁（または、ペプチドグリカンでも可）
- 2 β-ラクタム
- 3 ペニシリン
- 4 キノロン
- 5 マクロライド
- 6 アミノグリコシド
- 7 テトラサイクリン
- 8 クラリスロマイシン
- 9 ストレプトマイシン
- 10 アルベカシン
- 11 8（または、VIII）
- 12 ダプトマイシン
- 13 バンコマイシン
- 14 リネゾリド
- 15 Red man
- 16 血小板
- 17 サーファクタント

問題2の解答例

- 1 細胞壁
- 2 ペニシリン
- 3 セフェム
- 4 カルバペネム
- 5 アンピシリン
- 6 アモキシシリン
- 7 メチシリン
- 8 ピペラシリン
- 9 タゾバクタム
- 10 基質
- 11 メタロ
- 12 非発酵
- 13 アズトレオナム
- 14 アミノグリコシド
- 15 コリスチン

問題3の解答例

略語	一般名 (和)	系統
PCG	ペニシリン G	ペニシリン
ABPC	アンピシリン	ペニシリン
AMPC	アモキシシリン	ペニシリン
DMPPC	メチシリン	ペニシリン (抗黄ブ)
PIPC	ピペラシリン	ペニシリン (抗緑)
SBT/ABPC	スルバクタム/アンピシリン	ペニシリン
TAZ/PIPC	タゾバクタム/ピペラシリン	ペニシリン (抗緑)
AMPC/CVA	アモキシシリン /クラブラン酸	ペニシリン
CEZ	セファゾリン	第一世代セフェム
CTM	セフォチアム	第二世代セフェム
CXM	セフロキシム	第二世代セフェム
CTX	セフォタキシム	第三世代セフェム
CTRX	セフトリアキソン	第三世代セフェム
CAZ	セフトジジム	第三世代セフェム (抗緑)
CDTR-PI	セフジトレン-ピボキシル	第三世代セフェム
CPZ	セフォペラゾン	第三世代セフェム
CFPM	セフェピム	第四世代セフェム
CZOP	セフォゾプラン	第四世代セフェム
CPR	セフピロム	第四世代セフェム
SBT/CPZ	スルバクタム/セフォペラゾン	第三世代セフェム
TAZ/CTLZ	タゾバクタム/セフトロザン	セフェム (世代未分類)
IPM/CS	イミペネム /シラスタチン	カルバペネム
PAPM/BP	パニペネム /ベタミプロン	カルバペネム
MEPM	メロペネム	カルバペネム
BIPM	ビアペネム	カルバペネム
DRPM	ドリペネム	カルバペネム
TBPM-PI	テビペネム -ピボキシル	カルバペネム
AZT	アズトレオナム	モノバクタム
FRPM	ファロペネム	ペネム
OFLX	オフロキサシン	ニューキノロン
CPFX	シプロフロキサシン	ニューキノロン
TFLX	トスフロキサシン	ニューキノロン
LVFX	レボフロキサシン	ニューキノロン
PZFX	パズフロキサシン	ニューキノロン
MFLX	モキシフロキサシン	ニューキノロン
GRNX	ガレノキサシン	ニューキノロン

STFX	シタフロキサシン	ニューキノロン
EM	エリスロマイシン	マクロライド
CAM	クラリスロマイシン	マクロライド
AZM	アジスロマイシン	マクロライド
SM	ストレプトマイシン	アミノグリコシド
KM	カナマイシン	アミノグリコシド
TOB	トブラマイシン	アミノグリコシド
AMK	アミカシン	アミノグリコシド
GM	ゲンタマイシン	アミノグリコシド
ABK	アルベカシン	アミノグリコシド
VCM	バンコマイシン	グリコペプチド
TEIC	テイコプラニン	グリコペプチド
LZD	リネゾリド	オキサゾリジノン
TZD	テジゾリド	オキサゾリジノン
TC	テトラサイクリン	テトラサイクリン
MINO	ミノサイクリン	テトラサイクリン
DOXY	ドキシサイクリン	テトラサイクリン
CL	コリスチン	ポリペプチド
DAP	ダプトマイシン	リポペプチド
FDX	フィダキソマイシン	マクロライド

2015年1月20日 初版 ver1.00

2020年3月26日 最終改訂 ver2.06