

## 講義レジュメ

## 細菌学総論

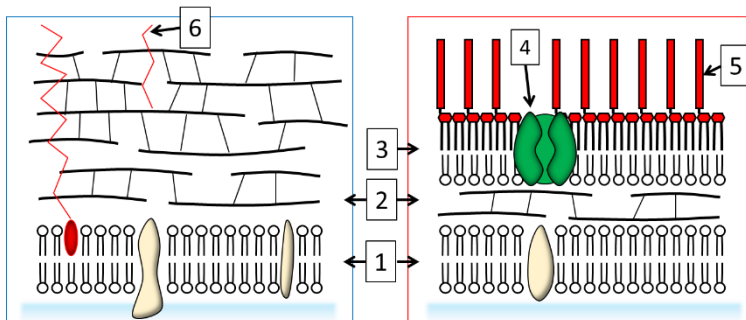
1. 感染症の理解に必要な要素について理解し、それぞれの関係性を説明できる。
2. 細菌の構造を図示し、各部の名称と機能を説明できる。

## 細菌の構造

- 基本構造：染色体、細胞質、細胞膜、細胞壁。
- グラム陽性菌は、分厚い細胞壁を持つ。リポ<sup>テ</sup>タイコ酸・タイコ酸を持つ。
- グラム陰性菌の細胞壁は薄いのが、**外膜**を持つ。リポ<sup>テ</sup>多糖 (LPS) を持つ。LPS は、**O**抗原、**内毒素** (endotoxin) とも。
- 細胞壁は多糖 (ペプチド**グリカン**) で構成 ⇒ グラム染色の染色性に影響
- **線**毛は短くて細い「毛」で主に付着と関連  
特殊な線毛として、**性線**毛 → **プラスミド**などの遺伝子伝達に関与
- **鞭**毛は太くて長い「毛」で、菌の運動性に寄与
- 最外層に、多糖体と蛋白から構成される**莢**膜を持つ菌もいる (肺炎球菌や肺炎桿菌、クリプトコックスなど)。宿主の免疫認識を回避する役割など。
- **ポーリン**：外来物質の取り込みに関与。抗菌薬に対する耐性にも寄与。
- 染色体：遺伝子をコードする DNA とヒストン様蛋白など。核膜はなし。
- **プラスミド**：染色体外の環状 DNA。菌が元来有する基本的な機能に、+ $\alpha$ の機能 (耐性など) を付与
- 形質**転換**：プラスミドのような裸の DNA による形質の変化
- 形質**導入**：ファージによる形質の変化

## グラム陽性菌

## グラム陰性菌



1	細胞膜
2	細胞壁 (もしくはペプチドグリカンでも可)
3	外膜
4	ポーリン
5	LPS (またはリポ多糖、リポポリサッカライドでも可)
6	タイコ酸 (またはテイコ酸でも可)

3. 細菌と他の生物との相違、および、細菌の種類による構造の相違を説明できる。

- 細菌は、単細胞の微生物で、**原核**生物 (**prokaryote**) の一つ。
- 英語では、bacteria と呼ばれる。
- 真正細菌 (eubacteria) と古細菌 (archaea) に分類されるが、一般的には、真正細菌を指す。
- 真菌は、ヒト等の高等生物と同様、**真核**生物 (**eukaryote**) である。

4. グラム染色の原理と手順を説明し、グラム染色の有用性と限界を説明できる。

グラム染色の原理と手順

検体をスライドガラスに塗布する ⇒ 乾燥 ⇒ **火炎**固定

⇒ **クリスタルバイオレット**で染色 ⇒ 水洗 ⇒ **ルゴール**液で媒染 ⇒ 水洗

⇒ アルコールで脱色 ⇒ 水洗

⇒ **サフラニン**で染色 ⇒ 水洗 ⇒ 乾燥 ⇒ 観察

陽性菌は、厚い**細胞壁**を有するため脱色されにくい。

➔ 青で染まると**陽**性菌、赤で染まると**陰**性菌

5. グラム陽性球菌、グラム陰性球菌、グラム陽性桿菌、グラム陰性桿菌、抗酸菌、非定型菌などに分類できる (テキスト p73~復習ミニテスト)。

6. 細菌の病原性と細菌に対する宿主の免疫応答を説明できる。

液性免疫、細胞性免疫

PAMPs=**pathogen associated molecular patterns**

PRR=**pattern recognition receptor**

7. 培養検査等の細菌学的診断法を説明できる。

培地

血液寒天培地

チョコレート寒天培地 (**Haemophilus influenzae** の培養)

PPLO 培地 (**Mycoplasma pneumoniae** の培養)

BCYE- $\alpha$  培地 (**Legionella pneumophila** の培養)

8. 抗菌薬の種類を列挙し、それぞれの作用機序、耐性機序を細菌学的観点で説明できる (テキスト p55~復習ミニテスト)。

## その他の重要事項

以下についてはそれぞれ教科書に対応しているので各自調べて記入する。

## 異化過程（≒酸素条件）による分類

- **好気**性菌：酸素がないと増殖できない（もしくは、酸素がないと極めて増殖遅い）。←酸素を用いて**ブドウ**糖を分解する。グラム陰性桿菌の場合、ブドウ糖非発酵菌とも呼ばれる。  
例：レジオネラ、結核菌、緑膿菌等。
- 通性菌（=通性嫌気性菌）：酸素があってもなくても増殖できる。←酸素がある時には酸素を用いてブドウ糖を分解し、ない時には発酵的にブドウ糖を分解する。グラム陰性桿菌の場合、ブドウ糖発酵菌とも呼ばれる。  
例：大腸菌等の腸内細菌科細菌、ビブリオ科等。
- **嫌気**性菌（=偏性嫌気性）：酸素があると増殖できない（もしくは死滅する）  
←活性酸素を回避する能力がない。  
例：クロストリジウム

## その他の分類

- 芽胞形成による分類  
例：好気性の **Bacillus** 属と嫌気性の **Clostridium** 属
- 抗酸菌  
例：結核菌、非結核性抗酸菌、らい菌
- 放線菌  
例：好気性の **Nocardia** 属と、嫌気性の **Actinomyces**
- 細胞内増殖菌（細胞内寄生菌とも）  
例：通性細胞内増殖菌の **Mycoplasma pneumoniae**、**Legionella pneumophilla**  
偏性細胞内増殖菌の **Chlamydomphila** と **Chlamydia**、**Rickettsia** など

## 細菌の生理

## 増殖過程

誘導期⇒**対数**増殖期⇒定常期⇒死滅期

菌の集落＝**コロニー**

菌数の指標：colony forming unit (**CFU**)

以下の説明を読んだ上で、グラム染色の表を完成させよ（学名のみ）。

- 1 肺炎球菌 5 黄色ブドウ球菌 10 髄膜炎菌 14 ボツリヌス菌 15 破傷風菌  
17 炭疽菌 18 ジフテリア菌 23 インフルエンザ菌 26 百日咳菌 30 大腸菌  
31 肺炎桿菌 33 チフス菌 36 ペスト菌 38 コレラ菌 40 緑膿菌

	グラム陽性	グラム陰性
球菌	1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 2 <i>Streptococcus pyogenes</i> (A群) 3 <i>Streptococcus agalactiae</i> (B群) 4 <i>Enterococcus faecium</i> 5 <i>Staphylococcus aureus</i> 6 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 7 <i>Peptococcus spp.</i> 嫌気 8 <i>Peptostreptococcus spp.</i> 嫌気	9 <i>Moraxella catarrhalis</i> 10 <i>Neisseria meningitidis</i> 11 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
桿菌	12 <i>Clostridium perfringens</i> 13 <i>Clostridium difficile</i> 14 <i>Clostridium botulinum</i> 15 <i>Clostridium tetani</i> 16 <i>Bacillus cereus</i> 17 <i>Bacillus anthracis</i> 18 <i>Corynebacterium diphtheriae</i> 19 <i>Listeria monocytogenes</i> 20 <i>Actinomyces spp.</i> 狭義の放線菌 21 <i>Nocardia spp.</i> 放線菌の一種 22 <i>Streptomyces spp.</i> 放線菌の一種	23 <i>Haemophilus influenzae</i> 24 <i>Haemophilus ducreyi</i> 25 <i>Pasteurella multocida</i> 26 <i>Bordetella pertussis</i> 27 <i>Brucella melitensis</i> 28 <i>Francisella tularensis</i> 29 <i>Bartonella henselae</i> 30 <i>Escherichia coli</i> 31 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 32 <i>Klebsiella oxytoca</i> 33 <i>Salmonella Typhi</i> 34 <i>Salmonella Paratyphi A</i> 35 <i>Shigella dysenteriae</i> 36 <i>Yersinia pestis</i> 37 <i>Yersinia enterocolitica</i> 38 <i>Vibrio cholerae</i> 39 <i>Vibrio parahaemolyticus</i> 40 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 41 <i>Acinetobacter baumannii</i> 42 <i>Bacteroides fragilis</i>

解答はこちらで確認できます <http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/doc/ocumb-20170615wakayama.pdf>



## 抗菌薬

1. 抗菌薬の分類 ( $\beta$ -ラクタム、キノロンなど) について説明できる。
  - 作用機序による分類 (≒化学構造の違いによる分類)
    - ① 細胞壁合成阻害
      - $\beta$ -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)
    - ② 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)
    - ③ 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。
    - ④ 核酸合成: ニュー**キノロン**系薬など
    - ⑤ 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
    - ① 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)
    - ② 抗結核薬: イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB)、  
ストレプトマイシン (SM)、ピラジナマイド (PZA) など
    - ③ 抗緑膿菌薬: ピペラシリン (PIPC) など
2. 抗菌薬の作用機序と耐性機序を説明できる。
  - 作用機序は 1 を参照
  - 耐性機序
    - ① 標的の変異: MRSA、PRSP、BLNAR における PBP の変異など。
    - ② 薬剤の分解・修飾による不活化: 特に  **$\beta$ -ラクタマーゼ**、アミノグリコシドの修飾酵素など
    - ③ 排出ポンプ: MexA-MexB-OprM
    - ④ 取り込みの減少: **ポーリン** (OprD) の閉鎖、減少・消失。
3. 主要な抗 MRSA 薬と抗結核薬を列挙できる。⇒1 を参照
4.  $\beta$ -ラクタムを分類し、具体例を列挙できる。
 

分類としては、**ペニシリン系**、**セフェム系**、**カルバペネム系**等到大別される。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。 **$\beta$ -ラクタマーゼ**に対する安定性も概ねこの順に高くなる。

3 回生では、これほど詳しい内容を覚える必要はないが、将来的には必要になる。

  - 1)  $\beta$ -ラクタム系薬
 

細胞壁合成阻害である (⇒細胞壁を持たない**マイコプラズマ**に無効)。殺菌的+比較的  
安全である (⇒頻用される、種類が多い)。時間依存性+半減期短い (⇒複数回投与が有効)。  
細胞内移行性が極めて悪い (⇒細胞内寄生菌に無効)、腎排泄が多い (⇒腎不全、腎障害に  
注意)。

    - a. ペニシリン系薬 ( $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤配合剤)

- 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。
  - **アンピシリン** (ABPC) 別名アミノベンジルペニシリン  
半合成の広域ペニシリン。β-ラクタマーゼ阻害剤との合剤は、アンピシリン/スルバクタム (ABPC/SBT)。グラム陰性菌の一部に有効（ブドウ糖非発酵菌は一次耐性）。
  - アモキシシリン (AMPC)  
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/**クラブラン酸** (AMPC/CVA)。
  - **メチシリン** (DMPPC)  
耐ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌用注射用ペニシリン。ただし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) には無効。
  - ピペラシリン PIPC  
抗緑膿菌作用のある注射用ペニシリン。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 (TAZ/PIPC)。
- 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)
- 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+嫌気性菌と広域で、発熱性好中球減少症に対する第一選択である。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。
- ① 第一世代セフェム
    - セファゾリン (CEZ)、セファレキシン (CEX) など  
**メチシリン**感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する第一選択
  - ② 第二世代セフェム
    - セフォチアム (CTM)、セフメタゾール (CMZ) など
  - ③ 第三世代セフェム
    - セフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) など：抗緑膿菌作用はない
    - セフトジジム (CAZ) など：抗緑膿菌作用を有する
  - ④ 第四世代セフェム
    - セフェピム (CFPM)、セフォゾプララン (CZOP)、セフピロム (CPR) など
- c. カルバペネム系薬、ペネム系薬
- イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)
  - パニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP)
  - メロペネム (MEPM)
  - ビアペネム (BIPM)
  - ドリペネム (DRPM)

## 2) キノロン系薬

DNA の合成を阻害する (⇒小児への適応に難)。殺菌的・濃度依存性 (⇒原則、一日一回投与)。細胞内移行性が良好 (⇒細胞内寄生菌に有効)。広域 (ただし嫌気性菌に弱い) である。バイオアベイラビリティがよい (⇒内服が可能)。副作用として中枢神経障害など (GABA 受容体への親和性のためと考えられる) がある (特に NSAIDs とは原則として併用しない)。点変異による耐性の危険。

- a. 第一世代
- b. 第二世代
- c. 第三世代
- d. 第四世代：嫌気性菌にもやや強くなっている

## 3) マクロライド系薬

**蛋白**合成阻害 (50S サブユニット)。細胞内移行性が良好 (⇒細胞内寄生菌に有効)。バイオアベイラビリティがよい (⇒内服が可能)。副作用は肝障害など。耐性機構として、排出ポンプ、標的変化などが知られる。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。マイコプラズマに対する第一選択。その他、MAC 症、カンピロバクターとピロリ菌、DPB などに使用。代表的な抗菌薬は、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン等。

## 4) アミノグリコシド系薬

蛋白合成阻害 (30S サブユニット)。殺菌的・濃度依存性 (⇒原則、一日一回投与)。細胞内移行性が不良 (⇒細胞内寄生菌に無効)。

有名な副作用としては、第 **8** 脳神経障害 (実際には内耳障害) と腎障害。バイオアベイラビリティは不良 (⇒内服不可)。耐性機序は薬剤の修飾酵素など。薬剤によりスペクトルが異なる (下記参照)。5 群に分類されるが、I、III、V 群が重要。

## 第 I 群：抗結核薬

ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM)

## 第 II 群：グラム陰性菌に有効 (ただし緑膿菌に無効)

## 第 III 群：抗緑膿菌作用

トブラマイシン (TOB)、アミカシン (AMK)、ゲンタマイシン (GM)

## 第 IV 群：淋菌のみに適応

スペクチノマイシン (SPCM)

## 第 V 群：抗 MRSA 薬

アルベカシン (ABK)

## 5) テトラサイクリン系薬

蛋白合成阻害 (30S サブユニット)。静菌的。スペクトルは比較的広いが、実際にはリケッチアおよび類縁種に第一選択。細胞内移行性は良好 (⇒細胞内寄生菌に有効)。小児 (特に乳児) の **歯牙** 異常、妊婦・授乳婦に注意。バイオアベイラビリティは比較的良好。

テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン。



## 6) その他

グリコペプチド系のバンコマイシンとテイコプラニン、オキサゾリジノン系のリネゾリド、リポペプチド系のダプトマイシンが重要である。

## 5. 抗菌薬のスペクトルを説明できる。(p38を参照)

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、抗菌薬スペクトル(またはスペクトラム)と呼ぶ。多様な菌種を広くカバーする場合、広域(ブロードスペクトル、単にブロードとも)といい、守備範囲が狭い場合を狭域(ナロースペクトル、単にナローとも)という。

- $\beta$ -ラクタム系：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、一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。
- マクロライドおよびテトラサイクリン

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(前述)、特に、抗結核薬、抗緑膿菌薬、抗MRSA薬の3つが重要。

## 6. 抗菌化学療法に関する用語(MIC、PK/PDなど)を説明できる。

MIC	Minimum inhibitory concentration	<b>最小発育阻止</b> 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	<b>薬物動態</b>
PD	Pharmacodynamics	<b>薬力学</b>
PK/PD	Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
C <sub>max</sub>		最高血中濃度
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度—時間曲線下面積
T>MIC	Time above MIC	
T <sub>1/2</sub>	T half	半減期
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

- バイオアベイラビリティ
- 選択毒性
- 殺菌的・静菌的