

第10章

細菌感染症と化学療法



KEY POINTS

- 化学療法とは、疾患の原因となる病原微生物や腫瘍細胞などに対して選択毒性を持った化学物質を用いて、それらの発育・増殖を阻害したり殺滅する治療法である。
- 抗菌薬は、殺菌性抗菌薬と静菌性抗菌薬に分類される。
- 薬物動態学(PK)と薬力学(PD)とを組み合わせた理論を考慮した抗菌薬の投与が推奨される。
- 抗菌薬には、抗菌活性が薬物の濃度に依存して増加する濃度依存性抗菌薬と、作用時間の長さに依存して抗菌活性が増加する時間依存性抗菌薬がある。
- 抗菌薬の効果を担保し副作用を最小化するために、血液中の薬剤濃度を定期的に測定することを薬物血中濃度モニタリングという。
- 抗菌薬治療では、臨床診断に基づく経験的治療と微生物学的検査結果に基づく確定的治療の2段階で考える。
- 抗菌薬には、その作用機序から細胞壁合成阻害薬、細胞膜障害薬、タンパク質合成阻害薬、核酸合成阻害薬などがある。
- 細胞壁合成阻害薬の代表はβ-ラクタム系抗菌薬で、ペニシリン結合タンパク質に結合して、細胞壁のペプチドグリカン合成を阻害する。
- β-ラクタム系抗菌薬は、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、モノバクタム系などに分けられる。
- セファロスポリン系抗菌薬は、その抗菌活性の特徴から、第一世代から第四世代に分類されている。
- 細胞膜障害薬には、ポリミキシンやダプトマイシンが含まれる。
- タンパク質合成阻害薬には、アミノグリコシド系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬などがある。
- アミノグリコシド系抗菌薬は、主として細菌のタンパク質合成装置であるリボソームの30Sサブユニットを構成する16S rRNAのA部位に結合し、ペプチド鎖の伸長反応を阻害する。
- マクロライド系抗菌薬は、細菌のリボソームの50Sサブユニットを構成する23S rRNAのドメインVなどに結合することで、ペプチド鎖の伸長反応を阻害する。
- テトラサイクリン系抗菌薬は、細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合し、アミノアシル tRNAの結合を妨げ、タンパク質合成を阻害する。
- 核酸合成阻害薬には、キノロン系抗菌薬やリファンピシン、ST合剤が含まれる。
- キノロン系抗菌薬は、細菌のDNAの複製に不可欠な酵素であるDNAジャイレースやDNAトポイソメラーゼに結合し、それらの機能を阻害する。
- リファンピシンは、細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼに作用してRNA合成を阻害する。
- ST合剤は、サルファ剤の一種であるスルファメトキサゾールと非サルファ剤であるトリメトプリムを5:1の割合で混合した薬剤である。

- 結核菌に対して最も効果の高い薬剤を一次抗結核薬といい、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンプトール、ストレプトマイシンが含まれる。
- メトロニダゾールは、偏性嫌気性菌や *Clostridioides difficile*、*Helicobacter pylori* 感染症の治療に用いられるとともにトリコモナス症や赤痢アメーバ症などの原虫感染症の治療薬としても用いられる。
- 薬剤耐性遺伝子の獲得には、プラスミドやトランスポゾン、インテグロンなどの可動性遺伝因子が関与している。
- 抗菌薬を加水分解して不活化する酵素としては β -ラクタマーゼが代表的で、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) やカルバペネマーゼなどがある。
- 抗菌薬を修飾して不活化する酵素として、アミノグリコシド系抗菌薬のアセチル基転移酵素、リン酸基転移酵素、アデニリル基転移酵素や、ホスホマイシンのグルタチオン転移酵素などがある。
- 抗菌薬の標的分子の変化による耐性機序として、DNA ジャイレースや DNA トポイソメラーゼの変異によるキノロン系抗菌薬耐性、腸球菌のバンコマイシン耐性、rRNA の変異によるマクロライド系抗菌薬耐性などがある。
- 薬剤排出ポンプや細胞膜の透過性低下による薬剤耐性もある。
- 世界的に多剤耐性菌の蔓延が問題となっており、薬剤耐性対策アクションプランが策定された。
- ワンヘルスの考え方に基づいて抗菌薬の適正使用を推進していくことが重要である。

化学療法 chemotherapy とは、感染症やがんの原因となる病原微生物や腫瘍細胞などに対して**選択毒性** selective toxicity を持った化学物質を用いて、それらの発育・増殖を阻害したり殺滅することで疾患の改善を図る治療法である。選択毒性とは特定の種類の生物・対象にのみ選択的に毒性を発揮する性質のことをいう。ヒト細胞と同じ真核細胞である真菌や、ヒト細胞内に侵入してその増殖機構を利用するウイルスに対しては、選択毒性の高い化学物質を開発することは難しいが、原核細胞である細菌と真核細胞であるヒト細胞の違いは大きく、選択毒性を発揮させやすい。そのため、これまで様々な構造の**抗菌薬** antibacterial agent が発見・開発され、細菌感染症の治療に利用されている。

細菌感染症に対する化学療法(**抗菌化学療法** antimicrobial chemotherapy)は、1910年に梅毒の治療薬として Paul Ehrlich と秦佐八郎により合成されたサルバルサンに始まる。その後、1928年に Alexandar Fleming によりペニシリンが発見され、1940年代に実用化されたことで、抗菌化学療法は大きく発展することとなった。しかし、ペニシリンの実用化からわずか数年後には、ペニシリンを加水分解して分解する酵素である**ペニシリナーゼ**を産生するペニシリン耐性菌が臨床から分離さ

れるようになり、今日に至るまで抗菌化学療法における**薬剤耐性菌** drug-resistant bacteria、特に**多剤耐性菌** multidrug-resistant bacteria の出現は医療上の大きな問題となっている。

「抗菌薬」とは細菌感染症の治療に用いられる化学物質を総称した名称であり、ペニシリンやストレプトマイシンのようにアオカビや放線菌などの微生物に由来する**抗生物質** antibiotics と、サルバルサンやサルファ剤、フルオロキノロン系抗菌薬、オキサゾリジノン系抗菌薬などのように人工的に合成された**合成抗菌薬** synthetic antibacterial agents に大きく分けられる*。抗生物質を精製したのちに化学的に修飾したり構造を改変することで効果を高めた、半合成抗菌薬もある。

また抗菌薬は、分裂増殖中の菌を殺滅する作用を持つ**殺菌性抗菌薬**と、分裂増殖中の菌の発育速度を抑える作用を持つ**静菌性抗菌薬**に分類される。前者には β -ラクタム系、アミノグリコシド系、フルオロキノロン系抗菌薬などがあり、後者にはマクロライド系やテトラサイクリン系抗菌薬などが含まれる。

優れた抗菌薬とは、低い濃度で病原細菌には効果を示し、逆に宿主に対しては害を及ぼしにくい

*実際には「抗菌薬」と「抗生物質(抗生剤)」が区別されず同義語として用いられていることもしばしばある。

選択毒性の高い薬のことをいう。実際には、抗菌薬の多くは $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度の低濃度で病原細菌の増殖を強く抑制する効果がある。しかし、使用する抗菌薬の濃度や体内動態などによっては、宿主の特定の臓器などに一定の有害な影響を与えるものがあるので、その使用時には副作用の出現に十分注意する必要がある。

A 抗菌薬投与の考えかた

抗菌薬の抗菌作用や副作用は、抗菌薬の投与経路、血中濃度や体内での滞留時間、組織移行性、体外への排出速度などに大きく影響される。

1 抗菌薬の投与経路と剤形

抗菌薬の投与経路としては、経口的に投与する方法、軟膏やクリームなど皮膚に塗布したり点眼したりする外用法や、筋肉注射で投与する方法、経静脈的投与方法がある。経口の薬剤は、シロップなどの液体や細粒など、内服しやすく投与量の調節がしやすいように剤形が工夫されている。また、経口のセファロスポリン薬の一部には、薬剤の吸収性を促進するための分子を結合させ、腸管壁のエステラーゼで加水分解されることで腸管からの吸収を向上させるようなプロドラッグ製剤が開発されている(セフカペン-ピボキシル、セフトレン-ピボキシル、セフポドキシム-プロキセチルなど)。

また、細菌が産生する β -ラクタマーゼに対抗するため、 β -ラクタマーゼ阻害薬との合剤が開発されている。経口薬ではスルタミシリンやアモキシシリン/クラバン酸、注射薬では、アンピシリン/スルバクタム、セフォペラゾン/スルバクタム、ピペラシリン/タゾバクタム、セフトロザン/タゾバクタムなどがある。他にもカルバペネム系抗菌薬であるイミペネムは、腎臓のデヒドロペプチダーゼ I により分解されて抗菌活性が低下するため、デヒドロペプチダーゼ I 阻害薬であるシラスタチンとの合剤として製剤化されている。パニペネムは、腎毒性を軽減するために有機アニオン輸送系阻害薬であるベタミプロンとの合剤として製剤化され、使用されている。

2 抗菌薬の代謝と排出

多くの抗菌薬は体内で代謝・修飾されずに、未変化体として尿中や胆汁中に排出される。しかし、マクロライド系抗菌薬の一部や、トリアゾール系抗真菌薬などは肝臓でチトクローム P450 (CYP3A4 など)により代謝を受けるため、同じ肝薬物代謝酵素による修飾を受ける薬剤と代謝が競合することになり、それらの薬剤の血中の濃度が上昇してしまう相互作用がある。一方リファンピシンは、肝薬物代謝酵素誘導作用があり、肝薬物代謝酵素で代謝を受ける他の薬剤の代謝を促進し、血中濃度を下げる相互作用がある。

3 薬物動態学/薬力学的考え方

抗菌薬は抗菌活性とともに多かれ少なかれ毒性も示すため、抗菌活性を最大化し、副作用の発生を最小化するためには、投与された抗菌薬がどのように吸収され、組織に分布し、代謝され排泄されるかという薬物動態や、組織に分布し作用部位に到達した抗菌薬がどのような時間的経過で生体の機能を修飾し薬理作用を発揮するかを理解して使用することが重要となる。つまり、**薬物動態学 pharmacokinetics (PK)**と**薬力学 pharmacodynamics (PD)**を組み合わせた**PK/PD 理論**に沿った投与方法が推奨される。この観点からみると、抗菌薬は抗菌活性が薬物の濃度に依存して増加するタイプと、作用時間の長さとともに抗菌活性が増加するタイプに分類される。前者を**濃度依存性抗菌薬**といい、アミノグリコシド系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬がそれにあたる。後者は**時間依存性抗菌薬**と呼ばれ、 β -ラクタム系抗菌薬がその代表例である。

抗菌薬を経静脈的投与した場合の血中濃度の推移を示すグラフ(図 10-1)において、PK のパラメータには、**最高血中濃度 (C_{\max})**や血中濃度-時間曲線下面積 area under the curve (**AUC**)などがあり、PD のパラメータには、病原菌に対する抗菌薬の**最小発育阻止濃度 minimum inhibitory concentration (MIC)**などがある。濃度依存性抗菌薬では、一般的に血中濃度が MIC を下回っても抗菌効果が持続する post antibiotic effect (**PAE**)がある。こうしたパラメータと抗菌活性との関係に

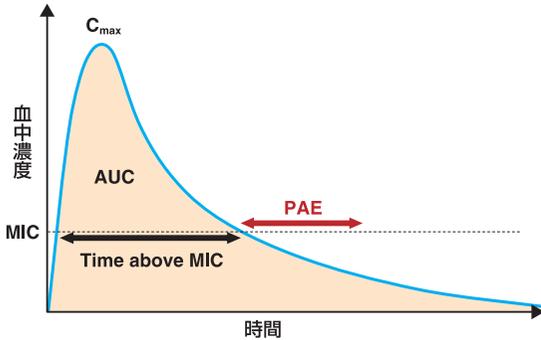


図 10-1 抗菌薬の血中濃度の推移

AUC：血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve)。
MIC：最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration)。
PAE：post antibiotic effect.

については、

- ① 濃度依存性抗菌薬の場合は、 C_{max}/MIC または AUC/MIC の値が薬効と相関する
- ② 時間依存性抗菌薬の場合には、血中濃度が MIC を上回っている時間 (time above MIC；**TAM**) の 24 時間中の割合 $T > MIC$ (%) が薬効に相関する

とされる。すなわち、濃度依存性抗菌薬では一回投与量を増やして C_{max} を高くするほうが高い抗菌活性が得られる。一方、時間依存性抗菌薬では、抗菌薬の血中濃度が定常状態に達したのちに血中濃度が MIC を超えている時間を長くとするほうが高い効果を得られる。そのためには一回投与量を増やすより投与回数を増やすほうが効果的であるため、時間依存性抗菌薬においては、その半減期に合わせて 1 日に数回分割投与するとより高い抗菌活性を得ることが期待できる。

4 薬物血中濃度モニタリング (TDM)

抗菌活性が C_{max} や AUC/MIC に相関するような濃度依存性抗菌薬においては、1 回投与量を増やすほうが高い薬効を期待できる反面、副作用や毒性が強くなる可能性があり、投与量をコントロールする必要がある。抗菌薬の血中濃度をモニタリングすること〔**薬物血中濃度モニタリング** therapeutic drug monitoring (TDM)〕により、効果を担保し副作用を防止することが可能になる場合がある。アミノグリコシド系抗菌薬やグリコペプチド系抗菌薬のバンコマイシンとテイコプラニ

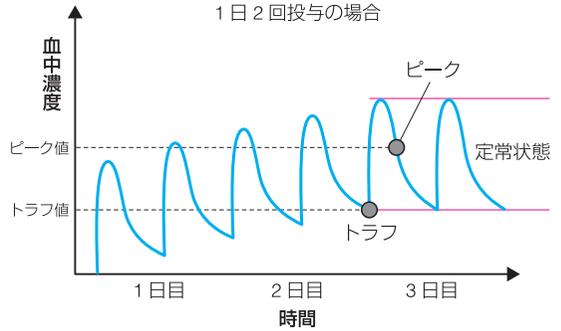


図 10-2 薬物血中濃度モニタリング (TDM)

トラフ値：抗菌薬を繰り返し投与する投与直前の血中濃度。

ピーク値：投与開始から 1 時間後の血液-組織間濃度が平衡状態となったときの濃度。

定常状態：抗菌薬の投与量と排泄量が等しくなり、血中濃度の蓄積がなくなった状態。

ン、抗真菌薬のボリコナゾールでは、こうした TDM が有効である。アミノグリコシド系抗菌薬では、抗菌薬を繰り返し投与する投与直前の血中濃度 (**トラフ値**) と投与開始から 1 時間後のピーク濃度 (C_{peak} ：点滴静注終了後血液-組織間濃度が平衡状態となったときの濃度) を測定する (図 10-2)。トラフ値はアミノグリコシド系抗菌薬の腎障害を予測し、 C_{peak} は期待される効果の指標となる。腎毒性については血中濃度より総投与量の関連するため、投与期間に注意すべきである。バンコマイシンでは、日本化学療法学会『抗菌薬臨床実践 TDM ガイドライン 2022』でこれまでの TDM の指標がトラフ値から AUC に変更となり、目標 $AUC=400\sim 600\ \mu\text{g}/\text{mL}$ が示されている。成人症例では、 $25\sim 30\ \text{mg}/\text{kg}$ の負荷投与が推奨され、AUC 評価のため投与前 30 分以内のトラフ値と点滴終了 1~2 時間後の C_{peak} の 2 点採血が推奨されるようになっている。

5 抗菌薬濃度と菌の耐性化

図 10-3 に抗菌薬濃度と接種した菌のうち抗菌薬に曝されたあとに生き残った菌量のグラフを示す。抗菌薬の濃度が上がると菌の増殖は抑制され、接種量が少なければ MIC 以上の濃度になれば菌は発育しなくなる。一方で、接種菌量が多かった場合には、MIC で発育は抑制されるが、確率的にも代謝の変化や遺伝子の変異で生き延び

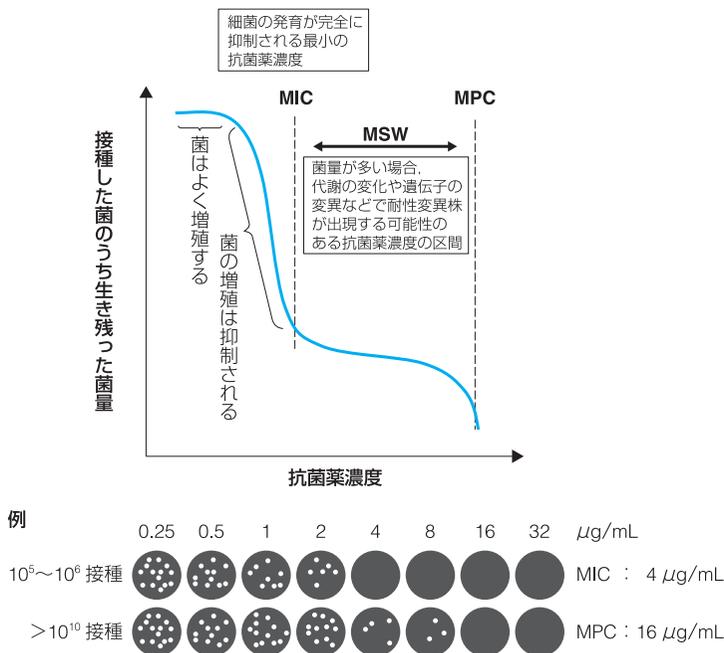


図 10-3 MIC, MSW, MPC の値の概念

MIC : minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)。

MPC : mutant prevention concentration (これ以上の濃度では耐性株が出現しない)。

MSW : mutant selection window (この区間の濃度では耐性株が出現する可能性あり)。

菌が少数ながら出現する可能性がある。さらに抗菌薬濃度が高くなると、そのような変異株も出現しなくなる。この抗菌薬濃度を mutant prevention concentration (MPC) と呼び、MIC と MPC の間を mutant selection window (MSW) と呼ぶ。こうした現象が最もよく知られている抗菌薬はフルオロキノロン系抗菌薬であり、感染巣における菌量が多い場合にフルオロキノロン系抗菌薬を単独で使用すると、感染巣局所での抗菌薬濃度が十分に確保できないと、耐性の変異株が出現する確率が高くなる。

6 経験的治療と確定的治療

感染症患者に対する抗菌薬治療を考える場合、その時間的経過を見てみると、微生物学的検査結果(菌同定や薬剤感受性検査など)が得られる前と後の二段階で考える必要がある(図 10-4)。微生物学的検査結果が出る前の臨床診断に基づいた**経験的治療** empiric therapy と菌同定や薬剤感受性検査結果に基づいて行う**確定的治療** definitive thera-

py である。経験的治療では、

- ① 患者情報や画像所見などをもとに臨床診断(感染臓器診断)し、推定原因菌に対して抗菌薬投与を行う(この場合治療の失敗が患者予後に大きく影響する場合もあり、広域スペクトルの抗菌薬 broad spectrum antibiotics を使用することが特に重症の患者では許容される)
- ② 抗菌薬投与を開始する前に、細菌培養検査のための検体を感染源から採取することがポイントになる。一方で確定的治療においては、同定検査や薬剤感受性検査結果に基づき、原因菌に対して、そして宿主や常在細菌叢に対して最も悪影響の少ない薬剤の選択を行うことが重要となる。特に広域抗菌スペクトルの薬剤に対する耐性菌選択圧を低下させるために、抗菌スペクトルの狭い薬剤に変更することが重要である。これを **de-escalation** と呼ぶ。経験的治療および確定的治療のいずれにおいても、PK/PD 理論に基づいた投与スケジュールで、腎機能に合った十分量を投与することが大前提である。

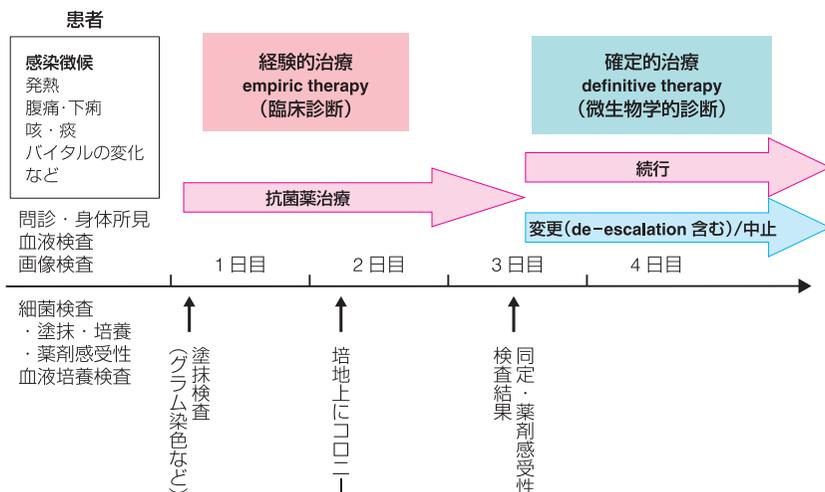


図 10-4 感染症診療のタイムフロー

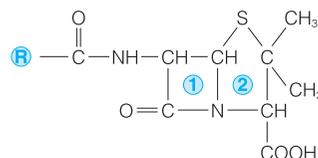
B 抗菌薬の種類と作用機序

現在使用されている抗菌薬は、その作用機序によって①細胞壁合成阻害薬、②細胞膜障害薬、③タンパク質合成阻害薬、④核酸合成阻害薬などに分けられる。

1 細胞壁合成阻害薬(表 10-1 → 次頁)

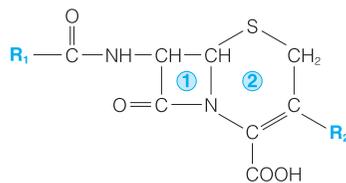
A β-ラクタム系抗菌薬

β-ラクタム系抗菌薬は、構造的に1つの窒素と3つの炭素からなる4員環のβ-ラクタム環構造を持つ抗菌薬の総称である。このβ-ラクタム環の隣に硫黄を含む5員環構造(チアゾリジン環)を持つものがペニシリン系抗菌薬(図 10-5)、硫黄を含む6員環構造(ジヒドロチアジン環)を持つものがセファロスポリン系抗菌薬(図 10-6)、炭素と窒素の5員環構造を持つものがカルバペネム系抗菌薬(図 10-7)、β-ラクタム環の隣に他の構造の環がついておらずβ-ラクタム環が単独である構造のものがモノバクタム系抗菌薬(図 10-8)である。β-ラクタム系抗菌薬の標的は、細胞壁の構成成分であるペプチドグリカン合成機能を持つペニシリン結合タンパク質 penicillin binding protein (PBP)であり、その糖転移活性やトランスペプチダーゼ活性を阻害し、ペプチドグリカ



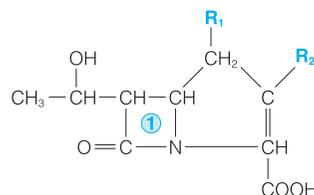
- ① : β-ラクタム環
- ② : チアゾリジン環
- R : 側鎖

図 10-5 ペニシリン系抗菌薬の基本骨格



- ① : β-ラクタム環
- ② : ジヒドロチアジン環
- R₁ : β-ラクタム環の側鎖
- R₂ : ジヒドロチアジン環の側鎖

図 10-6 セファロスポリン系抗菌薬の基本骨格

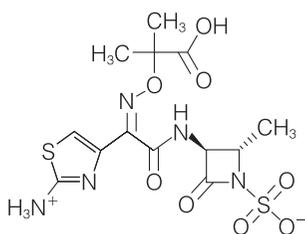


- ① : β-ラクタム環

図 10-7 カルバペネム系抗菌薬の基本骨格

表 10-1 細胞壁合成阻害薬

薬剤の系統名 1	薬剤の系統名 2	薬剤の系統名 3	特徴	主な抗菌薬名
β-ラクタム系	ペニシリン系		古典的ペニシリン	ベンジルペニシリン
			ペニシリナーゼ抵抗性ペニシリン	メチシリン, ナフシリンなど(日本で使用できる薬剤はない)
			半合成ペニシリン(グラム陽性菌と一部のグラム陰性菌に有効)	アンピシリン, アモキシシリン
			抗緑膿菌活性のあるペニシリン	ピペラシリン
			β-ラクタマーゼ阻害薬との合剤	アモキシシリン/クラバン酸, スルタミシリン, ピペラシリン/タゾバクタムなど
	セフェム系	セファロスポリン系	第一世代セファロスポリン系	セファゾリン, セファロチン, セファレキシンなど
			第二世代セファロスポリン	セファクロル, セフォチアム, セフロキシムなど
			第三世代セファロスポリン	セフォタキシム, セフトリアキソン, セフトジジム, セフォペラゾンなど
			第四世代セファロスポリン	セフピロム, セフォゾプラン, セフェビム
		β-ラクタマーゼ阻害薬との合剤	セフォペラゾン/スルバクタム, セフトロザン/タゾバクタム	
セファマイシン系	ESBL に対し安定. ESBL 産生菌感染症に使用できる可能性. 嫌気性菌にも有効	セフメタゾール, セフミノキシムなど		
オキサセフェム系		フロモキシフ, ラタモキシフ		
カルバペネム系		各種 β-ラクタマーゼに安定だが, 近年カルバペネマーゼ産生菌が出現, 拡散している	イミペネム/シラスタチン, メロペネム, ドリペネムなど	
モノバクタム系		グラム陰性菌のみに有効. ペニシリンアレルギー患者でも使用可能	アズトレオナム	
その他(ペネム系)		—	ファロペネム	
グリコペプチド系			MRSA など耐性グラム陽性菌感染症に使用	バンコマイシン, テイコブラニンなど
ホスホマイシン			—	ホスホマイシン



アズトレオナム

図 10-8 モノバクタム系抗菌薬の構造

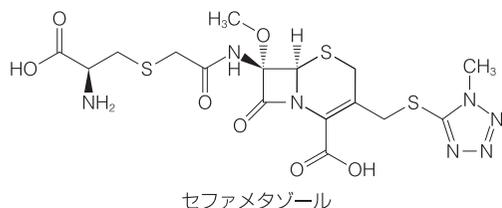
ン生合成を阻害することで殺菌効果を示す。PBP には分子量の大きいものと小さなものがあるが、β-ラクタム系抗菌薬の構造の違いにより PBP への親和性が変化するため、各抗菌薬の抗菌スペク

トルの差が出てくることになる。

1 ● ペニシリン系抗菌薬

ペニシリン系抗菌薬には、表 10-1 に示すような種類の薬剤がある。歴史的に見てみると、初期のペニシリンはペニシリン G (ベンジルペニシリン) などであり、感受性のあるブドウ球菌属(スタフィロコッカス属)、レンサ球菌属(ストレプトコッカス属)、肺炎球菌、腸球菌属(エンテロコッカス属)、淋菌、髄膜炎菌や梅毒トレポネーマなどに効果がある。2021 年にはベンジルペニシリン持続性筋注剤であるステイルズ® 水性懸濁筋注剤が承認されている。

ペニシリンは黄色ブドウ球菌のペニシリナーゼ



セファメタゾール

図 10-9 セファマイシン系抗菌薬の構造



フロモキシセフ

図 10-10 オキサセフェム系抗菌薬の構造

に分解されるため、それに抵抗性のペニシリンが開発された。メチシリンやナフシリンはブドウ球菌の持つペニシリナーゼに安定なペニシリンであるが、現在わが国で使用できる製剤はない。アンピシリンやアモキシシリンは半合成ペニシリンと呼ばれるが、抗菌スペクトルが一部のグラム陰性菌まで拡大された。さらに緑膿菌まで抗菌スペクトルが拡大されたものがピペラシリンである。その後グラム陰性菌が産生する基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)に安定化させるため、 β -ラクタマーゼ阻害薬を配合したピペラシリン/タゾバクタムやアンピシリン/スルバクタムなどが開発され使用されている。

一般的にペニシリン系抗菌薬は、経口剤も bioavailability (生物学的利用能)がよく、嫌気性菌にも活性を持つ。

2 ● セファロスポリン系抗菌薬

セファロスポリン系抗菌薬には、第一世代から第四世代まで種類がある。世代が進むにつれてグラム陰性菌に対する抗菌活性が強くなり、第三世代セファロスポリンの一部と第四世代セファロスポリンは、緑膿菌に活性を持つ。

第一世代セファロスポリンの代表格であるセファゾリンは、わが国で黄色ブドウ球菌感染症に使用できる、最も信頼できる治療薬の1つである。

第二世代セファロスポリンは、グラム陰性菌へのスペクトルが拡大されている。セファロスポリン骨格の7位の炭素についている水素がメトキシ基(-OCH₃)に置換された構造を持つ薬剤を**セファマイシン系**抗菌薬といい、セフメタゾール(図 10-9)などがこれに属する。セファロスポリン骨格の硫黄(S)が酸素(O)に置換した構造を持つのが**オキサセフェム系**の薬剤であるが、同時に

7位にメトキシ基を持っておりセファマイシン系にも分類される(図 10-10)。これらの薬剤は嫌気性菌にも活性があることが特徴であり、またESBLにも比較的安定で、ESBL産生菌でも比較的低い濃度で抗菌活性を示し、感染症治療に使用できる場合がある。

第三世代セファロスポリンに属するセフォタキシム、セフトリアキソンは抗緑膿菌活性はないが、セフトジジムは抗緑膿菌活性を持つ。

第四世代セファロスポリンは、セフェピムやセフォゾプランなどがあり、どれも抗緑膿菌を保ちつつ、黄色ブドウ球菌への活性を第三世代セファロスポリンよりも高めている。また、第四世代セファロスポリンはグラム陰性菌が産生するAmpC型セファロスポリナーゼに安定で、AmpC産生菌でも感受性が保たれる場合が多い。

セファロスポリン系抗菌薬と β -ラクタマーゼ阻害薬との合剤もあり、セフォペラゾン/スルバクタムや、近年承認されたセフトロザン/タゾバクタムなどがある。

セファロスポリン系抗菌薬は経口薬の bioavailability があまりよくなく、セファマイシン系抗菌薬を除いて一般的に嫌気性菌には活性が弱い。

3 ● カルバペネム系抗菌薬

カルバペネム系抗菌薬には、イミペネム/シラスタチン、メロペネム、ピアペネム、ドリペネムなどがあり、いずれもグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌まで広域な抗菌スペクトルを持つ。ESBL産生菌やAmpC産生菌にも広く有効であるが、近年カルバペネム系抗菌薬を分解する**カルバペネマーゼ**を産生する菌が増加してきており、問題となっている。

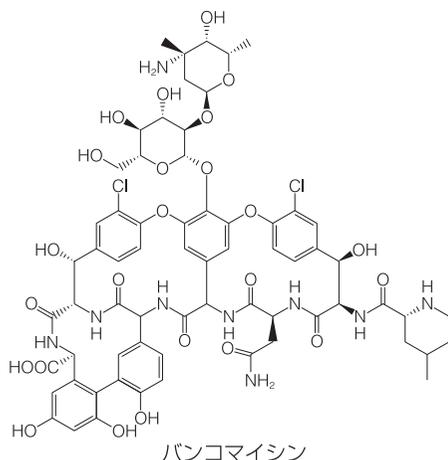


図 10-11 グリコペプチド系抗菌薬の構造

4 ● モノバクタム系抗菌薬

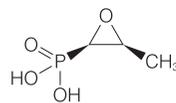
モノバクタム系に属する抗菌薬として、アズトレオナムがある。この薬剤はグラム陰性菌しか抗菌活性を持たない。基本骨格がペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系抗菌薬と異なるため、ペニシリンアレルギーのある患者での代替治療薬として選択されることがある(例外として側鎖構造が類似するセフトジジムとは交差アレルギーがある)。

5 ● 副作用

β -ラクタム系抗菌薬は一般的に安全性が高いといわれるが、副作用としてはアナフィラキシーを含むアレルギー症状、腎毒性、悪心・嘔吐、下痢などの消化器系副作用、痙攣などの中枢神経系副作用がある。

B グリコペプチド系抗菌薬

グリコペプチド系抗菌薬は、細胞壁の主要構成成分であるペプチドグリカンの生合成過程を阻害して効果を発揮する薬剤である。わが国では**バンコマイシン**(図 10-11)と**ティコプラニン**が使用されている。その作用機序は、ペプチドグリカンの前駆体であるムラミルペプチドの D-アラニル-D-アラニン末端に結合して、PBP のトランスペプチダーゼ活性を阻害することである。グリコペプチド系抗菌薬は、経口摂取しても腸管から吸収されにくいことが特徴で、逆にこの特徴を活か



ホスホマイシン

図 10-12 ホスホマイシンの構造

して、*Clostridioides difficile* 感染症の治療薬として内服で用いられる。経静脈的に使用される場合には、有効血中濃度と毒性が出現する濃度との差が小さいため、臨床効果を担保し、主な副作用である腎障害を防ぐために薬物血中濃度をモニタリングする必要がある。前述のように抗菌薬 TDM ガイドラインが 2022 年に改訂され、バンコマイシンはこれまでのトラフ値を参考に管理する方法から、AUC に基づいて管理がされるようになった。

グリコペプチド系抗菌薬の副作用としては、聴力低下、腎障害、肝障害、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少症などの血液障害、過敏症としての皮膚障害、red neck 症候群などがある。聴力障害や腎障害は、他の腎障害・聴力障害の副作用のある薬剤との併用で発生頻度が増加するため、なるべく併用を避けるのがよい。近年特にバンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用により腎障害が起こる頻度が高くなることが報告されており、注意が必要である。red neck 症候群は、バンコマイシンを急速に経静脈投与したときに生じやすく、投与に伴うヒスタミン遊離作用によるものである。バンコマイシン 1g を 1 時間以上かけてゆっくり投与することで予防することが可能である。

C ホスホマイシン

ホスホマイシン(図 10-12)は、ペプチドグリカン合成経路の最初の段階で、ウリジン二リン酸-N-アセチルグルコサミン(UDP-GlcNAc)から、ウリジン二リン酸-N-アセチルムラミン酸(UDP-MurNAc)を合成する反応に関与する酵素に結合することにより、ペプチドグリカン合成を阻害することで効果を発揮する。

副作用としては、AST や ALT の上昇などの肝障害、発疹、蕁麻疹などの皮膚障害、下痢、嘔気、嘔吐などの消化管障害などがある。

表 10-2 細胞膜障害薬

薬剤の系統名	主な抗菌薬名	特徴
ポリミキシン系	ポリミキシン B, コリスチン	薬剤表面にプラスに荷電したアミノ酸が複数あり、それらが細菌の細胞膜成分の陰性荷電分子と相互作用することで、細菌の細胞膜機能を抑制する
リポペプチド系	ダプトマイシン	

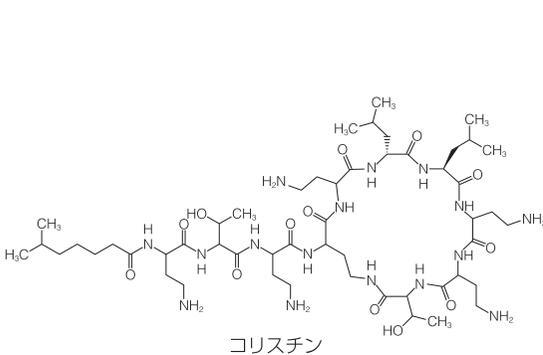


図 10-13 ポリミキシン系抗菌薬の構造

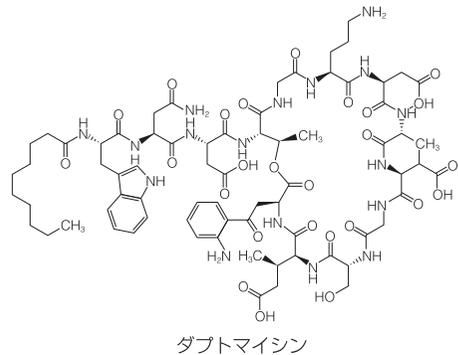


図 10-14 リポペプチド系抗菌薬の構造

2 細胞膜障害薬

細胞膜に作用してそのエネルギー産生や物質輸送機能を障害して抗菌活性を示す薬剤として、**ポリミキシン系抗菌薬**と**リポペプチド系抗菌薬**がある(表 10-2)。前者にはポリミキシン B やコリスチン(ポリミキシン E)(図 10-13)があり、後者にはダプトマイシン(図 10-14)がある。これらの薬剤は表面にプラスに荷電したアミノ酸が複数あり、それらが細菌の細胞膜成分の陰性荷電分子(リポ多糖や脂質のリン酸基など)と相互作用することで、細菌の細胞膜機能を抑制する。

副作用としては、ポリミキシン系抗菌薬のコリスチンでは、腎障害、神経系障害に注意が必要で、リポペプチド系抗菌薬のダプトマイシンでは、下痢などの消化器障害に加え、CPK の上昇(横紋筋融解)や好酸球増多(好酸球性肺炎など)がみられることがある。ダプトマイシンは肺のサーファクタントにより失活されるので、肺炎には使用できない。

3 タンパク質合成阻害薬(表 10-3)

A アミノグリコシド系抗菌薬

アミノグリコシド系抗菌薬は、細菌のタンパク

質合成装置であるリボソームの 30S サブユニットを構成する 16S rRNA の A 部位に結合することにより、ペプチド鎖の伸長反応を阻害することで抗菌効果を発揮する。抗菌作用は殺菌的である。アミノグリコシド系抗菌薬は、その構造的特徴から、**ゲンタマイシン系**(ゲンタマイシン、イセパマイシンなど)、**カナマイシン系**(カナマイシン、アミカシン、アルベカシン、トブラマイシン、ジベカシンなど)、その他(ストレプトマイシン、フラジオマイシン、パロモマイシンなど)に分類される(図 10-15)。また、その抗菌活性の特徴からは、以下の 4 種類に分類される：

- ① 緑膿菌を含むグラム陰性菌に活性あり：ゲンタマイシン、アミカシン、トブラシジンなど
- ② 結核菌に活性あり：ストレプトマイシン、カナマイシンなど
- ③ 淋菌に活性あり：スペクチノマイシン
- ④ メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)にも活性あり：アルベカシン

アミノグリコシド系抗菌薬は、経口では腸管から吸収されにくく経静脈投与、筋注、外用薬として使用される。膿瘍などの酸性状態では抗菌活性が落ちる。

副作用としては、腎障害や第Ⅷ脳神経障害による聴覚障害や平衡感覚障害などがみられる。

表 10-3 タンパク質合成阻害薬

薬剤の系統名	主な抗菌薬名	特徴
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン, アミカシン, トブラシンなど	緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し活性あり
	ストレプトマイシン, カナマイシンなど	結核菌に対し活性あり
	スペクチノマイシン	淋菌に対し活性あり
	アルベカシン	MRSA に対して活性あり
マクロライド系	エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ロキシスロマイシンなど	14 員環構造を持つ
	アジスロマイシン	15 員環構造を持つ
	ジョサマイシン, アセチルスピラマイシンなど	16 員環構造を持つ
ケトライド系	ソリスロマイシン	既存のマクロライド耐性菌にも有効な場合がある
リンコサミド系 (リンコマイシン系)	リンコマイシン, クリンダマイシン	クリンダマイシンは, 感受性のあるグラム陽性菌, および横隔膜より上(主に口腔内)の嫌気性菌に感受性がある
クロラムフェニコール	クロラムフェニコールなど	副作用の面から現在あまり使用されない
テトラサイクリン系	テトラサイクリン, ドキシサイクリン, ミノサイクリンなど	歯牙の着色などの副作用があり, 妊婦・8歳以下の小児には推奨できない
グリシルサイクリン系	チゲサイクリン	多剤耐性グラム陰性桿菌感染症で用いられる
オキサゾリジノン系	リネゾリド, テジゾリド	経口薬のある抗 MRSA 薬. 骨髄抑制などの副作用に注意
ムピロシン	ムピロシン	MRSA 保菌者の除菌で用いられる

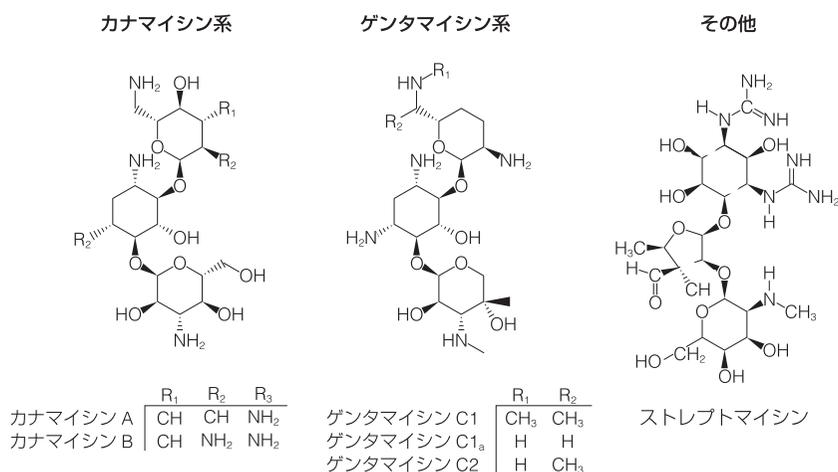


図 10-15 アミノグリコシド系抗菌薬の構造

B マクロライド系, ケトライド系抗菌薬

マクロライド系抗菌薬は, 細菌のリボソームの 50S サブユニットを構成する 23S rRNA のドメイン V などに結合することにより, ペプチド鎖の合成反応を阻害する. このため, 細菌は発育に必

要な各種のタンパク質合成ができなくなり, 死滅する. 抗菌作用は静菌的である. マクロライド系抗菌薬は, その構造から①**14 員環マクロライド**, ②**15 員環マクロライド**, ③**16 員環マクロライド**に分類される(図 10-16). 14 員環マクロライドにはエリスロマイシン, クラリスロマイシ

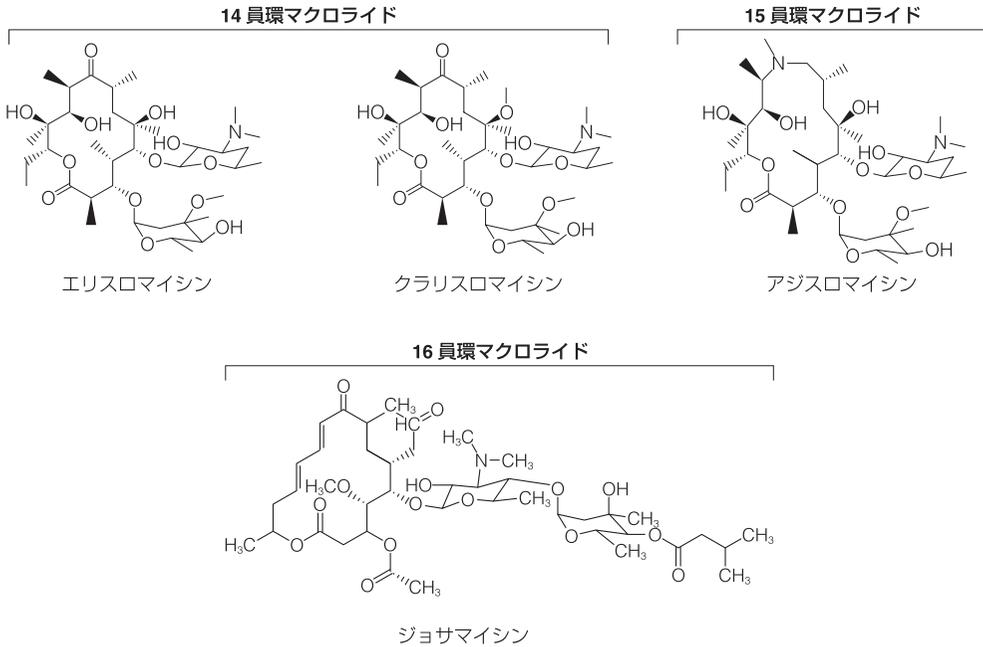


図 10-16 マクロライド系抗菌薬の構造

ン、ロキシスロマイシンなどが含まれ、15員環マクロライドにはアジスロマイシン、16員環マクロライドにはジョサマイシン、アセチルスピライマイシンなどがある。エリスロマイシンとアジスロマイシンには注射剤があるが、他は経口剤である。マクロライド系抗菌薬は一般に内服時の消化管での吸収はあまりよくなく、エリスロマイシンで約55%、アジスロマイシンで約37%程度である。一方で髄液以外の組織移行性はよく、細胞内にも移行するため、一部の細胞内寄生菌にも有効性がある。14員環と15員環マクロライドには抗菌活性に加えて、抗炎症作用が認められる。

副作用としては、悪心・嘔吐や下痢などの消化器症状や心電図のQT延長、肝障害、血小板減少などの血液障害に注意が必要である。また、肝代謝酵素である**CYP3A4阻害作用**があるので、他の薬剤との併用時に注意が必要である(エリスロマイシン>クラリスロマイシン>アジスロマイシンの順に相互作用、副作用が強い)。

マクロライド系抗菌薬と構造が類似したケトライド系抗菌薬として、以前にテリスロマイシンが国内で認可されていたが、意識消失等の副作用などのため2005年に販売中止となった。その後ソリスロマイシン(図10-17)などが新たに開発さ

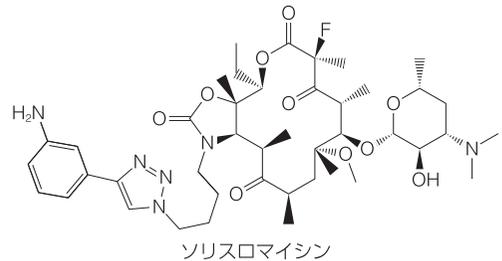


図 10-17 ケトライド系抗菌薬の構造

れ認可されている。

◆ テトラサイクリン系、グリシルサイクリン系抗菌薬

テトラサイクリン系抗菌薬は、細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合することで、アミノアシルtRNAとリボソームの30Sサブユニットの結合を妨げ、タンパク質合成を阻害する。この系統に属する薬剤としては、ミノサイクリン(図10-18)、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリンなどがあり、前2者は内服薬や静注薬として、後者は軟膏など外用薬に使用されている。テトラサイクリン系抗菌薬は脂溶性が高く、副作用としては、胃腸障害、光線過敏症などがあ



図 10-18 テトラサイクリン系抗菌薬の構造



図 10-19 グリシルサイクリン系抗菌薬の構造



図 10-20 クロラムフェニコールの構造

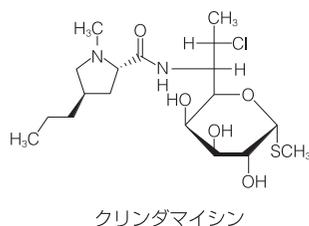


図 10-21 クリンダマイシンの構造

る。永久歯が生えそろうていない小児では**歯牙や骨の黄染や着色**が問題となるため、投与を控えたほうがよい。

テトラサイクリン系抗菌薬と構造が類似したグリシルサイクリン系抗菌薬として、チゲサイクリン(図 10-19)がある。主な副作用として悪心・嘔吐などの消化器障害があるが、緑膿菌を除く多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の治療に用いられる。

D その他のタンパク質合成阻害薬

1 ● クロラムフェニコール

クロラムフェニコール(図 10-20)は、細菌のリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合して、ペプチド鎖転移酵素 peptidyl transferase のはたらきを阻害することによりタンパク質合成を抑制し、抗菌効果を発揮する。グラム陽性菌やグラム陰性菌に広範囲に抗菌作用を示すが、**再生不良性貧血**やグレイ症候群(灰白症候群 gray syndrome)などの重篤な副作用がみられる場合があり、現在ではあまり使用されていない。

2 ● リンコマイシン、クリンダマイシン

リンコマイシンとクリンダマイシン(図 10-21)はリンコサミド系抗菌薬に属する薬剤である。クリンダマイシンには経口薬と注射薬があり、嫌気性菌感染症や感受性のあるブドウ球菌感

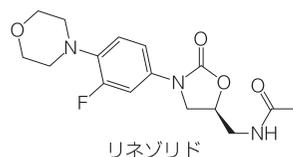


図 10-22 リネゾリドの構造

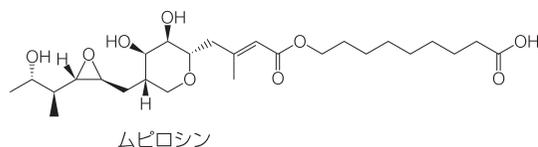
染症などによく使用されている。作用機序は、エリスロマイシン系抗菌薬と同じである。経口薬の消化管からの吸収はよい。

注意すべき副作用としては、投与経路に関係なく、*Clostridioides difficile* 関連下痢症が挙げられる。

3 ● リネゾリド、テジゾリド

リネゾリド(図 10-22)、テジゾリドはオキサゾリジノン系抗菌薬に属する薬剤である。細菌のリボソームの 50S サブユニット内の 23S rRNA に結合してタンパク質合成を阻害することにより、抗菌活性を発揮する。グラム陽性菌、特にバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による感染症治療に使用される。

注意すべき副作用としては、血小板減少症、貧血、白血球減少症などの骨髄抑制がある。また、モノアミン酸化酵素阻害薬やアドレナリン作動薬、セロトニン作動薬などとの相互作用にも注意



ムピロシン

図 10-23 ムピロシンの構造

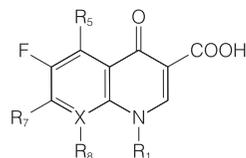


図 10-24 フルオロキノロンの基本骨格

表 10-4 核酸合成阻害薬

薬剤の系統名	剤形	主な抗菌薬名	特徴
キノロン系			
オールドキノロン	注射，経口 (一部は経口のみ)	ナリジクス酸，ピペミド酸	—
ニューキノロン (フルオロキノロン系)		ノルフロキサシン，オフロキサシン，シプロフロキサシン	—
		レボフロキサシン，スパルフロキサシン，トスフロキサシンなど	レスピラトリーキノロン+尿路，腸管
		モキシフロキサシン，ガレノキサシン，シタフロキサシン，ラスクフロキサシン	レスピラトリーキノロン+嫌気性菌(尿への移行はよくない)
リファンピシン	経口	リファンピシン	バイオフィルムの透過性がよい，薬物相互作用に注意
ST 合剤	注射，経口	スルファメトキサゾール+トリメトプリム	ニューモシスチス肺炎や <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 感染症で使用される

が必要である。

4 ● ムピロシン

ムピロシン(図 10-23)は，細菌のタンパク質合成の初期段階において，イソロイシル tRNA 合成酵素-イソロイシン-AMP 複合体の生成を阻害することにより抗菌活性を發揮する。外用剤として使用されるが，ブドウ球菌やβ溶血性レンサ球菌には殺菌的に作用する。外用として用いた場合の全身吸収量は，無視できるほど非常に少ない。鼻腔内に保菌された MRSA の除菌に用いられる。

4 核酸合成阻害薬(表 10-4)

A キノロン系抗菌薬

キノロン系抗菌薬は，細菌の DNA の複製に不可欠な DNA ジャイレースや DNA トポイソメラーゼに結合し，それらの機能を阻害することで抗菌活性を示す。細菌は細胞分裂の過程で DNA

の複製ができなくなり死滅する。キノロン系抗菌薬には，ナリジクス酸やピペミド酸など構造上フッ素(F)を持たない古いキノロン(オールドキノロン)と，構造上フッ素を持ち抗菌活性が改善された新しいキノロン系抗菌薬(ニューキノロンまたは**フルオロキノロン**)(図 10-24)に分けられる。近年では呼吸器感染症の主要な原因菌である肺炎球菌に対して抗菌活性のあるフルオロキノロンが登場し，**レスピラトリーキノロン**と総称されている。

フルオロキノロン系薬には，中枢神経障害(頭痛，めまい，痙攣など)，光線過敏症などの皮膚障害，関節・軟骨や腱への障害，不整脈(心電図上の QT 延長)などの副作用があり，注意を要する。特に関節や軟骨の成長障害があり小児への使用は限られ，小児に適応があるのはトスフロキサシンのみである。

B リファンピシン

リファンピシン(図 10-25)は，細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用し，RNA 合成を

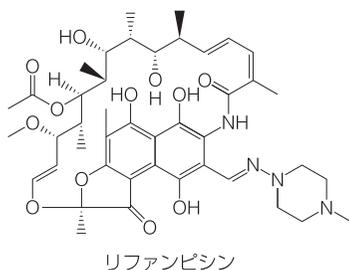


図 10-25 リファンピシンの構造

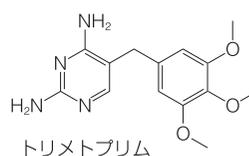
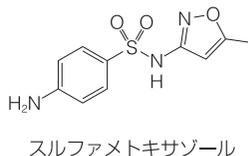


図 10-26 ST 合剤の構造

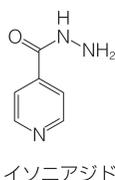


図 10-27 イソニアジドの構造

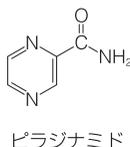


図 10-28 ピラジナミドの構造

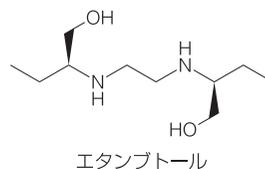


図 10-29 エタンブトールの構造

阻害することにより抗菌活性を示す。一次抗結核薬の1つであり、分裂期・分裂静止期の結核菌に効果があるとされる。同様の抗結核薬としてリファンピシンと構造の類似したリファブチンがある。グラム陽性菌には広く活性を認め、バイオフィームへの移行がよいので、人工物感染症の治療において併用薬として使用されることもある。

副作用としては、アレルギー反応(発熱, 発疹, 間欠/大量投与で高率), 胃腸障害, 肝障害(一過性のことが多く, 再投与可能)がある。肝薬物代謝酵素である **CYP3A4 の誘導作用**があり, 薬物相互作用を示す薬剤が多いので注意を要する。

④ ST 合剤

ST 合剤(図 10-26)は, サルファ剤の一種であるスルファメトキサゾールと非サルファ剤であるトリメトプリムを 5:1 の割合で混合した薬剤である。スルファメトキサゾールは葉酸合成経路にある, ジヒドロプテロイン酸合成酵素を阻害し, トリメトプリムはジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する。これにより, 細菌細胞内での核酸合成が抑制され, DNA や RNA 合成が障害されることで抗菌活性を発揮する。抗菌薬としてだけでなく, *Pneumocystis jirovecii* 感染症の治療薬としても用いられる。

副作用としては, 葉酸欠乏に起因する好中球減

少症などの血液障害や, 腎障害, 皮膚・粘膜障害, 肝障害などがある。

5 抗結核薬

代表的な抗結核薬を表 10-5 (→次頁)に示す。結核菌に対し最も効果の高い薬剤を一次抗結核薬といい, **イソニアジド**(図 10-27), **リファンピシン**, **ピラジナミド**(図 10-28), **エタンブトール**(図 10-29), **ストレプトマイシン**が含まれる。今日, この一次抗結核薬を多剤併用して治療することが, 結核治療の標準療法となっている。

二次抗結核薬は結核菌には効果はあるが一次抗結核薬には劣るもので, 一次抗結核薬に耐性がある場合, 感受性のある薬剤を併用で使用する。フルオロキノロンのレボフロキサシンなどが入る。**デラマニド**(図 10-30), **ベダキリン**(図 10-31)は多剤耐性結核の治療に使用されるが, 「製造販売業者が行う RAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において, 登録患者に対して行うこと」とされている。各薬剤の作用機序や副反応は表 10-5 を参考にされたい。

他にらい菌に対する抗菌活性のある薬剤として, ジアフェニルスルホン(ダブソン)(図 10-32)がある。

表 10-5 抗結核薬

主な抗菌薬名	剤形	備考	作用機序	副作用
一次抗結核薬 (a)				
リファンピシン (RFP)	経口	最も抗菌力が強い	RNA 合成阻害	アレルギー反応、肝障害、胃腸障害など、薬物相互作用あり
ピラジナミド (PZA)	経口		現在のところ不明(ピラジナミダーゼの活性と相関)	肝障害、腎障害、尿酸値上昇、関節痛など
イソニアジド (INH)	経口、注射		ミコール酸合成障害、核酸合成障害、糖・アミノ酸合成障害	肝障害、皮膚障害、腎障害、血液障害、末梢神経障害
一次抗結核薬 (b)				
ストレプトマイシン (SM)	注射	上記の3薬剤と併用で用いる	タンパク質合成阻害	聴神経障害、腎障害
エタンブトール (EB)	経口			視神経障害、肝障害
二次抗結核薬				
レボフロキサシン	経口、注射	フルオロキノロン系	DNA 複製阻害	痙攣などの神経症状、QT 延長、皮膚障害、アキレス腱炎・断裂
カナマイシン、エンピオマイシン	注射		タンパク質合成阻害	聴神経障害、腎障害
エチオナミド	経口	その他	ミコール酸合成障害	胃腸障害(悪心・嘔吐)、肝障害、脱毛、女性化乳房など
パラアミノサリチル酸	経口		SM や INH との併用で効果増強	無顆粒球症、溶血性貧血、肝障害、低リン血症
サイクロセリン	経口		ペプチドグリカン合成阻害	痙攣、精神錯乱、めまい、頭痛、過敏症
デラマニド	経口	新薬	細胞壁のミコール酸合成阻害	QT 延長、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、不眠症など
ベダキリン	経口		結核菌の ATP 合成酵素阻害	QT 延長、肝障害、頭痛、めまい、悪心・嘔吐、関節痛など
らい菌に対する薬剤				
ジアフェニルスルホン (ダブゾン)	経口	—	活性型の葉酸合成阻害	アレルギー反応、無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少症などの血液障害、腎障害、薬剤性ループスなど

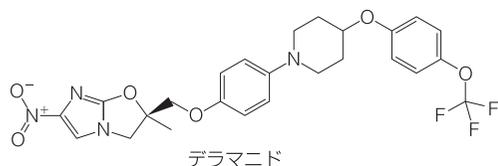


図 10-30 デラマニドの構造

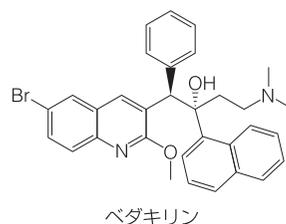


図 10-31 ベダキリンの構造

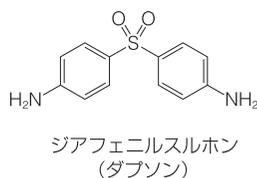
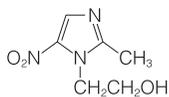


図 10-32 ジアフェニルスルホン(ダブゾン)の構造

6 その他の抗菌薬

A メトロニダゾール

メトロニダゾール([図 10-33](#))は、ニトロイミダゾール系の抗菌薬であり、原虫や菌体内に取り込まれたのち、酸化還元反応にて生じるニトロソ化合物が抗菌活性を示すとともに、反応途中で生



メトロニダゾール

図 10-33 メトロニダゾールの構造

成したヒドロキシラジカルが DNA 鎖を傷害することにより活性を示す。偏性嫌気性菌や *Clostridioides difficile*, *Helicobacter pylori* 感染症の治療に用いられるほか、トリコモナス症や赤痢アメーバ症などの原虫感染症の治療薬としても使用される。副作用は、悪心や胃部不快感などの消化器症状の発生頻度が高いが、中枢神経障害や末梢神経障害などの神経障害もみられ、後者は特に長期投与例で注意が必要である。その他アルコール代謝を阻害しアルデヒドが体内に蓄積するため顔面紅潮や悪心嘔吐などのジスルフィラム様作用を示したり、ワーファリンの代謝を阻害して血中濃度の上昇をきたし、出血傾向が出現することもあるので注意を要する。

抗菌薬に対する耐性

細菌が抗菌薬に対して示す耐性には、**自然耐性**と**獲得耐性**がある。また、複数の抗菌薬に対して耐性を示す**多剤耐性菌**の出現が、臨床的にも公衆衛生学的にも大きな問題となっている。

1 自然耐性

細菌の持つ抗菌薬耐性のうちで、細菌のもともと持つ構造や機能から抗菌薬が効かないものを使う。緑膿菌のβ-ラクタム系抗菌薬耐性や腸球菌のβ-ラクタム系抗菌薬耐性、アミノグリコシド系抗菌薬耐性などがそれにあたる。

2 獲得耐性

薬剤耐性菌の増加において問題となるのは獲得耐性である(図 10-34)。獲得耐性には大きく分けて2つのメカニズムがあり、1つは薬剤耐性遺伝子を他の菌から獲得することで、この機序には**プラスミド**や**トランスポゾン**、**インサージョン**

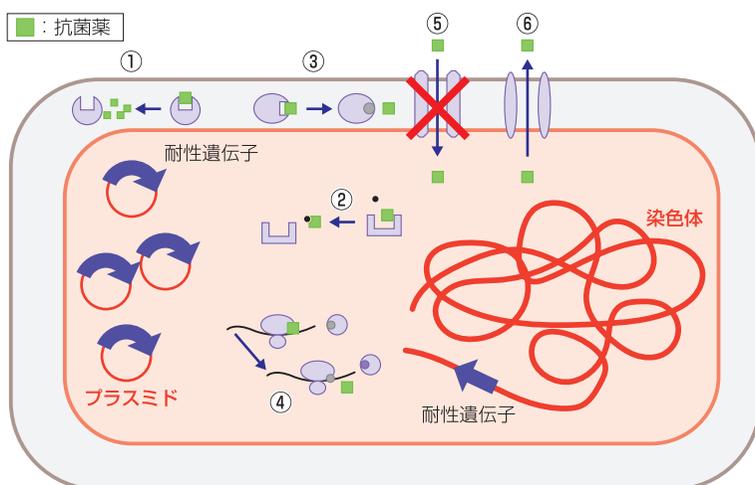


図 10-34 細菌の薬剤耐性獲得機序

- ① 酵素による抗菌薬の分解(例: ESBL, メタロβ-ラクタマーゼ産生菌など)。
 - ② 酵素による抗菌薬の修飾(例: アミノグリコシド修飾酵素など)。
 - ③ 抗菌薬の標的の変異(例: PBP の変異など)。
 - ④ 抗菌薬の標的の修飾・保護(例: マクロライド耐性など)。
 - ⑤ 薬剤の透過性の減少(例: 緑膿菌のカルバペネム耐性など)。
 - ⑥ ポンプによる薬剤の排出(例: マクロライド耐性など)。
- ESBL: 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ, PBP: ペニシリン結合タンパク質。

シークエンス、**インテグロン**などの可動性遺伝因子の関与が大きい。

もう1つは、元々菌が持つ遺伝子に変異が生じ、それにより抗菌薬耐性にかかわる因子の産生量に変化したり、抗菌薬の標的となる分子構造が変化することで、薬剤耐性を獲得するものである。前者の代表例は、 β -ラクタマーゼ遺伝子やアミノグリコシド修飾酵素遺伝子の獲得などが挙げられ、後者にはDNA ジャイレースやDNA トポイソメラーゼの変異によるキノロン系抗菌薬耐性、腸球菌のバンコマイシン耐性、rRNA の変異によるマクロライド系抗菌薬耐性などが挙げられる。

A 抗菌薬の不活化(表 10-6)

1 ● 分解酵素による不活化

この機序による薬剤耐性の代表例は **β -ラクタマーゼ**である。 β -ラクタマーゼとは、 β -ラクタム系抗菌薬の持つ β -ラクタム環を開裂させて失活させる酵素である。 β -ラクタマーゼは、その構造上クラスA~Dの4つに分類される(Amblerの分類)。

クラスAには、各種の**ペニシリナーゼ**に加えて、**基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ** extended-spectrum β -lactamase (**ESBL**)も入る。さらに近年世界的に拡散が報告されている**KPC型カルバペネマーゼ**もこのグループの中に入る。

クラスBは活性中心に2価金属イオンを持つもので、**メタロ- β -ラクタマーゼ**と呼ばれる。IMP型、VIM型、NDM型などがあり、いずれもカルバペネマーゼ活性を持つ。

クラスCは**セファロスポリナーゼ**で、エンテロバクター属菌、シトロバクター属菌などの腸内細菌目細菌や緑膿菌の染色体上にあるAmpC型や、プラスミド性のCMY型、DHA型などがある。

クラスDはオキサシリンを効率よく分解する**オキサシリナーゼ**であり、一部のもの(OXA-23, 48, 51など)にはカルバペネマーゼ活性があり、腸内細菌目細菌やアシネトバクター属菌などにみられる。

クラスA, C, Dの β -ラクタマーゼは活性中心にセリン残基を持つもので、活性中心に金属イオンを持つクラスBの β -ラクタマーゼとは、その

表 10-6 抗菌薬に対する耐性機序①：抗菌薬の不活化

酵素の種類	遺伝子の存在部位	備考	
分解酵素			
β-ラクタマーゼ			
クラスA	ペニシリナーゼ (活性中心：セリン残基)	染色体性、 プラスミド性	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(TEM型、SHV型、CTX-M型など)、KPC型カルバペネマーゼ
クラスB	メタロ- β -ラクタマーゼ (活性中心：金属イオン)	染色体性、 プラスミド性	IMP型、VIM型、NDM型など
クラスC	セファロスポリナーゼ (活性中心：セリン残基)	染色体性、 プラスミド性	AmpC型(エンテロバクター属菌、シトロバクター属菌、緑膿菌などが染色体上に持つ)、CMY型、DHA型など(プラスミド性)
クラスD	オキサシリナーゼ (活性中心：セリン残基)	染色体性、 プラスミド性	OXA-1~多数あり、OXA-23, 48, 51などはカルバペネマーゼ活性あり
その他の抗菌薬分解酵素	エリスロマイシン・エラスターゼ	プラスミド性	グラム陽性菌、大腸菌など
修飾酵素			
アミノグリコシド修飾酵素	アセチル基転移酵素	染色体性、 プラスミド性	主にグラム陰性菌
	リン酸基転移酵素		
	アデニル基転移酵素		
クロラムフェニコール修飾酵素	アセチル基転移酵素	染色体性、 プラスミド性	ブドウ球菌などのグラム陽性菌、大腸菌などのグラム陰性菌
ホスホマイシン修飾酵素	グルタチオン転移酵素	染色体性、 プラスミド性	グラム陰性菌

表 10-7 抗菌薬に対する耐性機序②：抗菌薬の標的の変化

機序	種類	遺伝子の存在部位	備考
標的分子のアミノ酸変化	DNA ジャイレース (GyrA, GyrB), DNA トポイソメラーゼIV (ParC, ParE) のアミノ酸変異	染色体性	キノロン系抗菌薬耐性 アミノ酸変異は QRDR に集約 グラム陰性菌は GyrA, GyrB の変異が主 グラム陽性菌は ParC, ParE の変異が主
	ペニシリン結合タンパク質 (PBP) の変異, 組み換え	染色体性	インフルエンザ菌の β -ラクタマーゼ産生によらないアンピシリン耐性 肺炎球菌のペニシリン耐性 B 群レンサ球菌のペニシリン低感受性
	rRNA の変異	染色体性	マイコプラズマや百日咳菌のマクロライド耐性 (23S rRNA ドメイン V の塩基配列変化) など
標的分子の抗菌薬結合部位の変化	細胞壁前駆物質であるムラムイルペプチドの変化	プラスミド性	腸球菌のバンコマイシン耐性 (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM, VanN)
	rRNA のメチル化	プラスミド性	グラム陽性菌 (ストレプトコッカス属菌など) やグラム陰性菌 (大腸菌など) にみられる erm や rlmA などによるマクロライド耐性 緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌にみられる 16S rRNA の A 部位のメチル化による広範囲アミノグリコシド高度耐性 (RmtA, ArmA, RmtB, RmtC, NpmA など) 黄色ブドウ球菌やエンテロコッカス属菌における Cfr (23S rRNA メチル基転移酵素) による 23S rRNA のメチル化によるリネゾリド耐性
標的分子の保護	Qnr ペプチド (QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS)	プラスミド性	GyrA, ParC の活性部位近傍に結合して, キノロン系抗菌薬の作用から保護 (キノロン系抗菌薬耐性)
	TetM, TetO	プラスミド性	グラム陽性菌, グラム陰性菌に広く分布 30S rRNA の A 部位近傍に結合して, テトラサイクリンから保護

β -ラクタム環を開裂させる機序も大きく異なる。

β -ラクタマーゼ以外の分解酵素として、大腸菌などがプラスミド上に持つ **エリスロマイシン・エラスターゼ** (EreA, EreB) がある。これはエリスロマイシンの環状構造の中にあるエステル結合部位を加水分解する酵素である。

2 ● 修飾酵素による不活化

また、抗菌薬の不活化には、抗菌薬の構造的修飾による耐性化の機序もある。アミノグリコシド修飾酵素がその一例である。アミノグリコシド修飾酵素には、**アセチル基転移酵素**、**リン酸基転移酵素**、**アデニリル基転移酵素**がある。アセチル基転移酵素の中には、クロラムフェニコールをアセチル化して失活させるものもある。AAC (6')-Ib-cr という酵素はアミノグリコシドの (6') 位の炭素に結合したアミノ基をアセチル化するとともに、シプロキササンやノフロキサシンのピペラジニル基をアセチル化することで抗菌活性を減

弱させる。

その他には、ホスホマイシンにグルタチオンを転移して失活させる、グルタチオン転移酵素がある。

B 抗菌薬の標的の変化 (表 10-7)

抗菌薬は細菌細胞内の分子を標的にしており、その機能を阻害することによって抗菌効果を発揮する。標的分子の構造が変化したり保護されると、抗菌薬との相互作用が生じにくくなり抗菌薬の効果が減弱することになる。この薬剤耐性機序は、大きく分けると3つの機序に分類できる。それぞれについていくつかの例を挙げる。

1 ● 抗菌薬の標的分子のアミノ酸変化

この機序によるものの代表例は、キノロン系抗菌薬の標的分子である **DNA ジャイレース** (GyrA, GyrB) や **トポイソメラーゼ IV** (ParC, ParE) のアミノ酸変異によるキノロン系抗菌薬耐

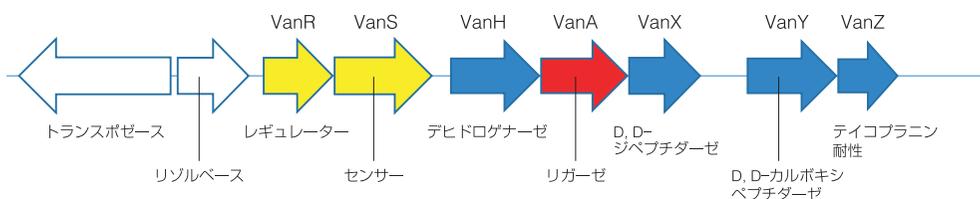


図 10-35 VanA 遺伝子クラスター

表 10-8 抗菌薬に対する耐性機序③：抗菌薬の細胞内への透過性の低下と細胞外への排出

機序	種類	遺伝子の存在部位	備考
抗菌薬の細胞内への透過性の低下			
外膜タンパク質ポーリンの欠失	カルバペネムの MIC 上昇 (AmpC 型 β -ラクタマーゼの産生増加とあわせて)	染色体性	緑膿菌, アシネトバクテリウム属菌, 肺炎桿菌, エンテロバクテリウム属菌などのグラム陰性菌
バイオフィルムの形成	特に分子内に荷電のある抗菌薬耐性	染色体性	グラム陽性菌, グラム陰性菌
抗菌薬の細胞外への排出			
薬剤排出ポンプ	ABC 型, MATE 型, MFS 型, RND 型, SMR 型	染色体性	グラム陽性菌, グラム陰性菌

性機序である。耐性をもたらす GyrA の変異部位は集積する傾向があり、**キノロン耐性決定領域** (quinolone resistance determining region (QRDR)) と呼ばれる、GyrA タンパク質の N 末端から 67～106 番目のアミノ酸に集中している。

2 ● 標的分子の抗菌薬結合部位の変化

バンコマイシン耐性腸球菌のバンコマイシン耐性がこの機序にあたる。ペプチドグリカン前駆体であるムラミルペプチドの D-アラニル-D-アラニン末端が、D-アラニル-D-ラクテートや、D-アラニル-D-セリンに変化することで、バンコマイシンが結合できなくなり耐性となる。このバンコマイシン耐性は複数の遺伝子産物の働きによるものであり、それらの遺伝子はクラスターを形成しており(図 10-35)、プラスミドやトランスポゾンによって外因性に獲得される。耐性型としては、VanA～E, VanG, VanL～N が報告されている。この中で、バンコマイシンに高度耐性を示すのは、VanA 型, VanB 型, VanD 型, VanM 型(末端が D-アラニル-D-ラクテートの型)である。

また緑膿菌や肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌における広範囲アミノグリコシド高度耐性はプラスミド性の 16S rRNA メチル基転移酵素(RmtA, RmtB, RmtC, ArmA, NpmA

など)による 16SrRNA の A 部位のメチル化によることが知られている。

3 ● 標的分子の保護

グラム陰性菌が産生する **Qnr ペプチド** は、類似した 5 つのアミノ酸配列が繰り返す構造を持ったポリペプチドで、DNA の二重らせん構造と似た立体構造をとり、GyrA や ParC の活性部位の近傍に結合することによって、キノロン系抗菌薬の結合を阻害する。Qnr ペプチドは、プラスミドによって媒介されており、QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS などが知られている。

C 抗菌薬の細胞内への透過性の低下 (表 10-8)

この機序による薬剤耐性には、もともと AmpC 型セファロスポリナーゼ過剰産生があるところに、外膜タンパク質の**ポーリンの減少/欠失**が加わることでカルバペネム系抗菌薬であるイミペネムに対して耐性になる例が挙げられる。こうした耐性機序は、緑膿菌でよくみられるが、肺炎桿菌, エンテロバクテリウム属菌やアシネトバクテリウム属菌でもみられる。

また、多くの細菌は荷電した糖やタンパク質や核酸からなる**バイオフィルム**を産生するが、この

バイオフィルムも種々の抗菌薬が細菌細胞内に入る障壁としてはたらく。

D 抗菌薬の細胞外への排出(表 10-8)

薬剤排出ポンプは、抗菌薬をはじめとする分子を細菌の細胞内から細胞外へ汲み出す、内膜から外膜にあるタンパク質の多量体からなるシステムである。細菌の染色体上にコードされている薬剤排出ポンプは、その構造の違いから ABC 型、MATE 型、MFS 型、RND 型、SMR 型の 5 種類がある。一方で、プラスミドに媒介されるタイプの薬剤排出ポンプもあり、テトラサイクリンを排出するタンパク質(TetA など)、マクロライド系抗菌薬を排出するタンパク質(MefA など)、さらにはフルオロキノロン系抗菌薬を排出するタンパク質(QepA など)などがある。

3 抗菌薬の適正使用

近年、**バンコマイシン耐性腸球菌** vancomycin-resistant enterococci (VRE)や**カルバペネム耐性腸内細菌目細菌** carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE) (特にカルバペネマーゼを産生する大腸菌や肺炎桿菌, *Enterobacter cloacae* complex など)、**多剤耐性緑膿菌** multidrug-resistant *Pseudo-*

monas aeruginosa (MDRP), **多剤耐性アシネトバクター** multi-drug resistant *Acinetobacter* (MDRA) (カルバペネム系, アミノグリコシド系, フルオロキノロン系抗菌薬に耐性)などの多剤耐性菌の蔓延が問題となっている。何も対策がなされなければ多剤耐性菌の感染症によって、2050年には2014年時点でのがんによる死亡者数を上回る1,000万人もの命が失われるという警告がなされ、WHOの勧告に基づいて各国で薬剤耐性菌に対する対策のアクションプランが策定された。わが国でも2016年に**薬剤耐性 antimicrobial resistance (AMR)対策アクションプラン**が策定され、国を挙げて対策に取り組んでいる。アクションプランは①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物薬の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6つの柱からなり、抗菌薬適正使用も重要な柱の1つである。ここでいう抗微生物薬の適正使用の中には、医療分野だけでなく畜産、水産や農業、獣医学的分野での抗菌薬使用を含んでおり、より広い視野に立った**ワンヘルス One-Health**の考え方に基づいて適正使用することが求められる。今後もAMR対策の取り組みの1つとして、抗菌薬の適正使用を継続的に推進していくことが重要である。

(八木哲也)