

Antiinfective drugs (1) (抗感染薬(1))

I. Antibacterial agents (抗細菌薬)

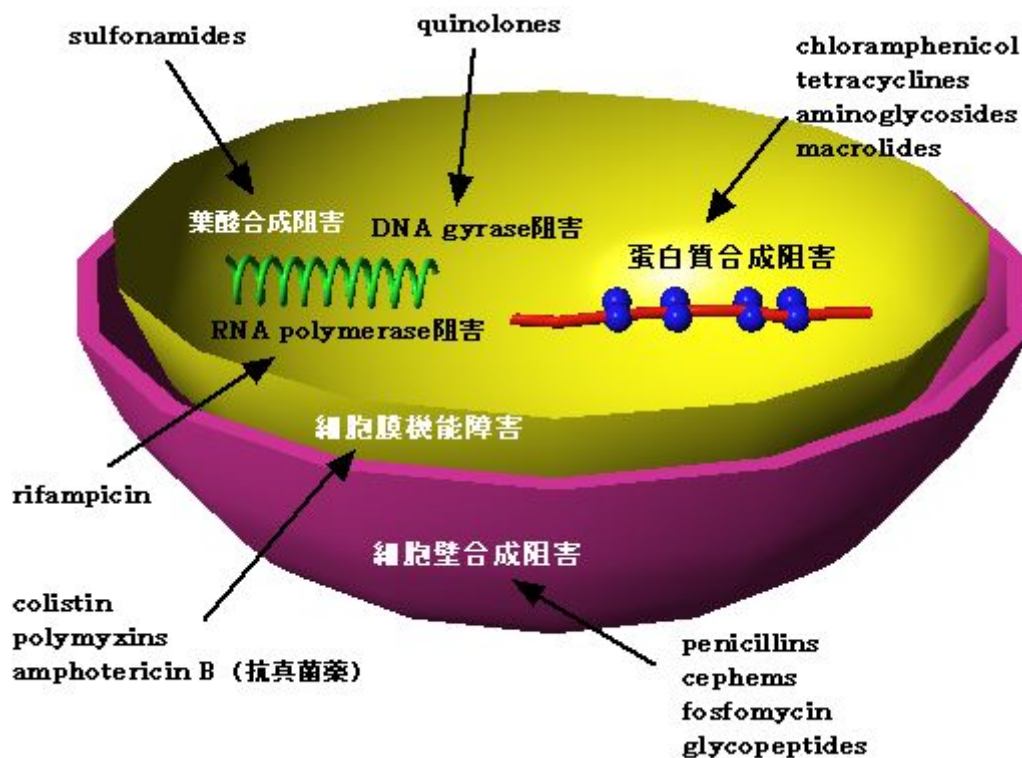
1899年、P. Ehrlich は、殺菌作用をもつ化学物質は、微生物と親和性を持ち、かつ固有の作用を示す必要があると考えた。つまり、抗生物質は、結合グループ (haptophore) と活性グループ (toxophore) を持つ必要がある。この考えから、生体成分と親和性のある色素に注目した。1935年、G. Domagk が赤色 prontosil の殺菌効果より sulfonamide を見出した。1929年、A. Fleming が penicillin の記載をして以来、本格的な抗生物質の開発が始まった。細菌性肺炎の死亡率が30%あったものが、サルファ薬により10%になり、ペニシリンにより5%に減少した。

1、総論

1) 抗菌スペクトル

ある抗細菌薬が、増殖阻止作用を示す微生物の範囲を抗菌スペクトルといい、最小発育阻止濃度 (MIC) により決められる。疾患の原因細菌が分かれば、どのような抗細菌薬が有効かを、抗菌スペクトル表を見れば見当がつく。さらに、感受性検査により、どの抗細菌薬が最適かを選択できる。

2) 作用点および作用様式



抗細菌薬の作用点は、菌細胞特有の代謝系を阻害するので、動物細胞にはほとんど作用しない。

抗細菌薬には、静菌的作用と殺菌的作用がある。

静菌的作用: macrolides, tetracyclines, chloramphenicol

殺菌的作用: β -lactams, aminoglycosides, sulfonamides

3) 耐性菌形成機構

耐性機構	薬物	解説
不活性化酵素の誘導産生		
	β -lactams	β -lactamase による分解
	chloramphenicol	CATase (-OH 基をアセチル化)、アセチル化されると細胞膜の透過性が低下する。
	aminoglycosides	AAC (-NH ₂ 基をアセチル化)、APH (-OH 基をリン酸化) AAD (-OH 基をアデニル化)
細胞膜透過性の変化		
	tetracyclines	細胞膜の透過性の変化により、tetracycline の流入を抑制する。
	fosfomycin	能動輸送系の変化
作用点の変化		
	macrolides	50S リボソームの変化
	aminoglycosides	30S リボソームの変化
	quinolones	DNA gyrase の変化
	rifampicin	RNA polymerase の変化
	sulfonamides	DHP synthase の点変異
	methicillin	代替酵素の誘導産生 (PBP-2')

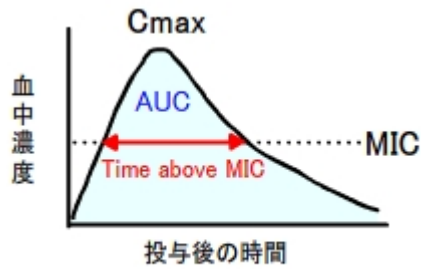
4) 菌交代現象

広域抗菌薬を用いたときに起こりやすい。それまで少数であった生き残り細菌(緑膿菌、耐性菌、真菌など)が増殖すること。

5) 抗菌薬の効果に関与するパラメーター(PK-PD 理論)

抗菌薬の効果を調べるために、薬物の体内動態(Pharmacokinetics)と抗菌活性(Pharmacodynamics)のパラメーターを知ることが大切である。

前者のパラメータは、最高血中濃度(C_{max})と血中濃度時間曲線下面積(AUC)で、後者のパラメータは、最小発育阻止濃度(MIC)である。



実際には、抗菌薬の効果は、「Cmax/MIC」、「AUC/MIC」、「Time above MIC」で決まるので、各抗生物質の添付書類に記載されているパラメータを用いて計算をするとよい。

抗菌効果	パラメーター	理想的な投与方法	抗菌薬
濃度依存性殺菌作用と長い持続効果	Cmax/MIC AUC/MIC	1回の投与量を増やす。	キノロン系、 アミノ配糖体系
時間依存性殺菌作用と短い持続効果	Time above MIC (T>MIC)	投与回数を増やす。 ゆっくりと点滴する。	ペニシリン系、セフェム系、 モノバクタム系、 カルバペネム系
時間依存性殺菌作用と長い持続効果	24-hour AUC/MIC	1回の投与量を増やす。	マクロライド系、 テトラサイクリン系、 バンコマイシン

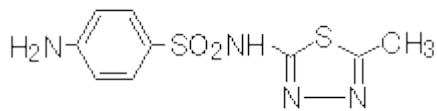
参考文献:Craig,WA, Clin. Infect. Dis., 26, 1-12, 1998, Nikkei Medical 2008.11, 61.

2、核酸合成を阻害する薬物

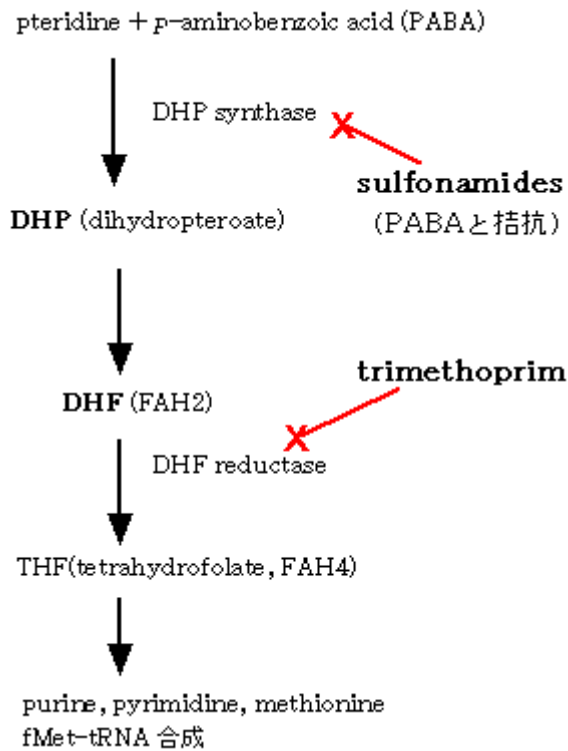
1) sulfonamides (サルファ薬)

抗生物質の出現まで広く使用されてきたが、最近では適用範囲は尿路感染症などに制限されている。耐性菌も高率に検出されている。

分類	薬物	作用機作	副作用
sulfonamides	sulfamethoxazole sulfamethiazole	dihydropteroate synthase の阻害により葉酸合成を阻害する。動物では、葉酸を食餌から摂取するので、サルファ薬は作用しない。	血液障害。過敏症。酸性尿下での析出による腎および尿路障害。新生児では、アルブミンが少ないので、高ビリルビン血症を引き起こす。皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)。
サルファ剤との併用薬	trimethoprim	dihydrofolate reductase を阻害する。サルファ薬との併用により相乗的に働く。	



sulfamethiazole



2) quinolones (キノロン類)

1962年に合成された nalidixic acid は、緑膿菌以外のグラム陰性杆菌に有効であったが、ニューキノロンが合成され、抗菌力が強くなり、緑膿菌やグラム陽性菌にも有効となる。

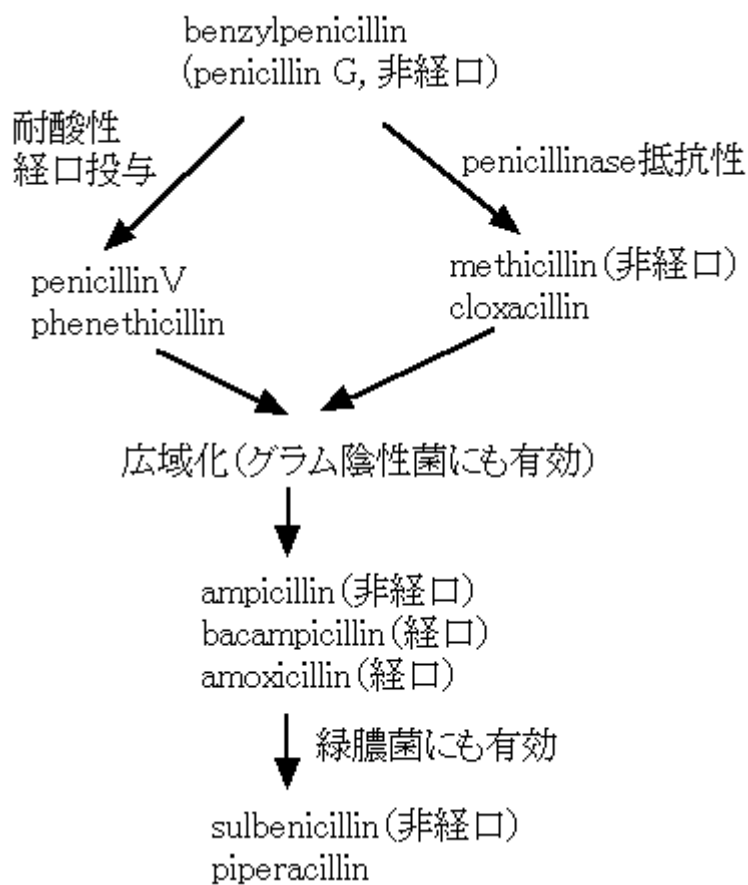
薬物	作用機作	副作用
norfloxacin enoxacin ofloxacin levofloxacin	DNA gyrase 阻害により DNA 複製を阻害する。 動物細胞での topoisomerase II にはほとんど作用しない。	胃腸障害、過敏症、精神神経症状など。 GABA-A 受容体阻害作用が NSAID により増強され、痙攣が誘発される。
moxifloxacin	moxifloxacin は respiratory quinolone と呼ばれ、肺炎球菌に感受性が高い。	
sitafloxacin	sitafloxacin は呼吸器および尿路感染症に有効で、他のキノロン系薬の耐性菌にも働く。	

transpeptidase (1の反応) である。架橋の際に、末端の D-Alanine がはずれる。これを仲介する酵素が carboxypeptidase (2の反応) である。

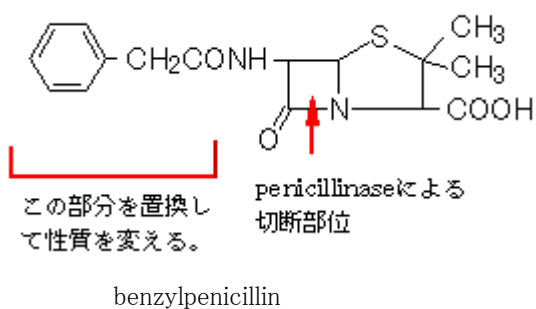
penicillin は、この両酵素を阻害するが、前者の酵素阻害が、抗菌作用に重要である。

NAM のペプチド末端の D-Ala-D-Ala の立体構造が、penicillin と類似しているため、penicillin が transpeptidase に結合し、不活性化 (acyl 化) する。これにより細胞壁の合成が阻害され、細菌内部の高浸透圧により細菌の破壊が起こる (殺菌的作用)。

2) penicillins の開発



β -lactamase 阻害薬である tazobactam と piperacillin の配合比 1:8 の製剤が発売され、院内肺炎などの重症感染症に用いられている。



3) penicillin 耐性菌

通常の耐性獲得は、 β -lactamase によるペニシリンの分解による。

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)は、耐性黄色ブドウ球菌用ペニシリンとして開発された methicillin に対して耐性を獲得した菌をいう。この菌は、抗黄色ブドウ球菌用ペニシリンだけでなく、抗緑膿菌用のペニシリンにも耐性を持つ。さらに、多くのセフェム系薬に対しても耐性を示す。耐性菌の持つ、メチシリン耐性遺伝子(mec A)は、ペニシリン結合蛋白質-2(PBP-2')を産生する。これは細胞壁合成の酵素の一種で、本来の細胞壁合成酵素の代替酵素である。

PBP-1A, PBP-1B	transpeptidase
PBP-2	methicillin に親和性あり。
PBP-2'	MRSA で誘導産生される。
PBP-3	隔壁形成
PBP-4	carboxypeptidase

4) 副作用

過敏反応(発疹、血管浮腫、気管支痙攣、アナフィラキシーショックなど)は、0.7-1.0%に見られる。

経口投与では過敏反応は少ない。

b)cephems

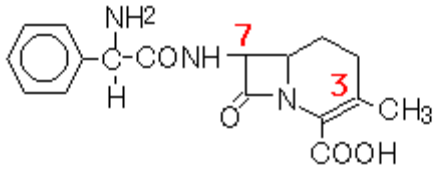
1)cephalosporins

β -lactam 環を持ち、作用機序はペニシリンと同じである。cephalosporinase で分解される。

広い抗菌スペクトルを持ち、全抗生物質の 50%以上使用されている。

副作用は少ないが、ペニシリンと同じく、過敏反応を引き起こす。菌交代症に注意が必要である。

分類	薬物	特徴
第一世代	cephaloridine cefazolin cephalexin	penicillinase に安定、cephalosporinase に不安定 グラム陽性菌、グラム陰性菌にも効く
第二世代	cefotiam	cephalosporinase に安定、グラム陰性菌に対する抗菌力増強、 陰性桿菌にも有効
第三世代	cefotaxime cefoperazone	高い安定性、抗菌力増強、緑膿菌やセラチアにも有効。逆に グラム陽性菌への抗菌力が弱くなる。髄液にも入る。 cefoperazone は antabuse 作用をもつ。
第四世代	ceftiprome	黄色ブドウ球菌や、緑膿菌にも有効



7位の置換基は、抗菌活性とβ-lactamase感受性に関係
 3位の置換基は、体内動態と菌への透過性に関係

cephalexin

2)cephamycins

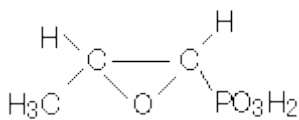
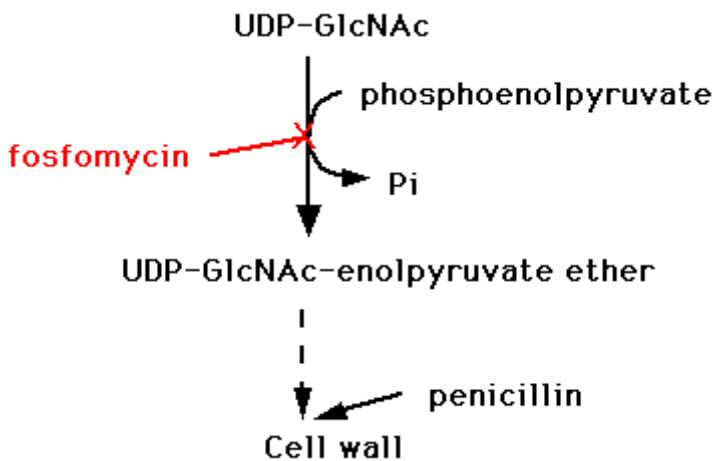
β-lactamase に対して安定。cefbuterazon、cefmetazole、latamoxef などがある。

c)monobactams

グラム陰性菌に対して強い効果を持つ。β-lactamase に対して安定。
 aztreonam、carumonam などがある。

4、fosfomycin

単純で、特異的(C-P結合をもつ)な構造をしている。細胞壁合成の初期段階で、pyruvate transferase を阻害する。グラム陽性、陰性菌に有効で、広いスペクトルをもつ。



fosfomycin

5、glycopeptides

vancomycin が代表的な薬物である。ペプチドグリカンポリマーのペントペプチドのC末端の D-Ala-D-Ala に結合し、細胞壁の合成を阻害する。高分子 (MW1500) であるため、グラム陰性菌を通過できない。従ってグラム陽性菌にのみ有効である。MRSA に対する第一選択薬である。

6、cyclic lipopeptides

daptomycin は、Ca イオン依存的にグラム陽性菌の細胞膜に結合し膜中に挿入され、オリゴマーを形成してイオン透過性ポアー を形成する。このポアーを通して K イオンが流出することにより、RNA や DNA や蛋白質の合成が阻害され、細胞融解を引き起こすことなく細胞死が起こる。daptomycin は、グラム陽性球菌 (MRSA を含む)、腸球菌 (vancomycin 耐性菌)、肺炎球菌などの多剤耐性菌に有効である。非経口投与する。副作用は骨格筋障害。

7、Fleming のペニシリン発見の論文(1929)

On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. Influenzae*. Alexander Fleming, Br. J. Exper. Path., 5, 226-236, 1929.

SUMMARY

1. A certain type of penicillium produces in culture a powerful antibacterial substance. The antibacterial power of the culture reaches its maximum in about 7 days at 20°C and after 10 days diminishes until it has almost disappeared in 4 weeks
2. The best medium found for the production of the antibacterial substance has been ordinary nutrient broth.
3. The active agent is readily filterable and the name "penicillin" has been given to filtrates of broth cultures of the mould.
4. Penicillin loses most of its power after 10 to 14 days at room temperature but can be preserved longer by neutralization.
5. The active agent is not destroyed by boiling for a few minutes but in alkaline solution boiling for 1 hour markedly reduces the power. Autoclaving for 20 minutes at 115 °C practically destroys it. It is soluble in alcohol but insoluble in ether or chloroform.
6. The actions very marked on the pyogenic cocci and the diphtheria group of bacilli. Many bacteria are quite insensitive, e.g. the coli-typhoid group, the influenza-bacillus group, and the enterococcus.
7. Penicillin is non-toxic to animals in enormous doses and is non-irritant. It does not interfere with leucocytic function to a greater degree than does ordinary broth.
8. It is suggested that it may be an efficient antiseptic for application to, or injection into, areas infected with penicillin-sensitive microbes.
9. The use of penicillin on culture plates renders obvious many bacterial inhibitions which are not very evident in ordinary cultures.
10. Its value as an aid to the isolation of *B. influenzae* has been demonstrated.

8、話題

β -lactam 系の抗生物質は、これまで中枢神経系に無害といわれてきたが、グルタミン酸トランスポータ GLT1 の発現を増加させることが報告された。その結果としてグルタミン酸による神経毒を抑制することが分かった。

ALS モデル動物に、ceftriaxone を投与すると細胞死を遅延させた。

J.D.Rothstein et al, Nature, 433, 73, 2005.

(2011/7/19)