最近のトピックス

β-lactam 剤と耐性菌の問題

新潟大学歯学部口腔細菌学教室
桶　谷　修　三

Penicillin (PC) や Cephalosporin (CEP) は，ともに分子構造中に β-lactam 環を持ち，それが抗菌活性の中心をなしているので，β-lactam 剤と呼ばれている。その作用機序は，細菌細胞壁の peptidoglycan 生合成の最終過程を阻害するもので，動物細胞にはその作用点がないため，選択毒性が非常に高く，アレルギーの問題を除けば，最も毒性の低い，安全な抗生物質と考えられている。近年，β-lactam 剤の研究開発の進歩は目覚ましく，PC の場合は，6-Aminopenicillanic acid の6位の側鎖を，CEP の場合は，7-Amino cephalo sporanic acid の3位，または7位の側鎖を修飾することにより，Cloxacillin (MCIPC) や Ampicillin (AB-PC) Carbenicillin (CB-PC) および各種半合成 CEP 等，多くの有用な β-lactam 剤が開発され，抗菌 spectrum もグラム陽性菌から陰性菌に向って拡大の方向をたどって来た。以上のような理由から，今日 β-lactam 剤が我が国で使用される抗生剤の主流を占めるに至ったが，広域化した本剤が，大量，長期に亘り使用されるに伴い，グラム陽性球菌による疾患が減少した代りに，本剤耐性の腸内細菌科に属する菌種や，ブドウ糖非醗酵菌その他グラム陰性桿菌で，元来，低病原性と見做されていた菌による，日和見感染が目立つようになり，しかも，これが難治性という，感染症の変貌と，治療面での新たな問題が起って来た。

ところで，β-lactam 剤に対する耐性機構には，1) β-lactamase 産生，2) 薬剤透過性の低下，3) 薬剤作用点 (Penicillin 結合性蛋白) の変化，等が挙げられているが，β-lactamase 産生によるものが最も多い。ちなみに，β-lactamase とは，Penicillin / Cephalosporin amino-β-lactam hydrolase の常用名で，PC または CEP の β-lactam 環を開裂して，抗菌作用を失わせる，分子量3万前後の加水分解酵素である。本酵素は，グラム陽性菌，陰性菌（嫌気性菌を含む），放線菌等広範囲の菌種により産生されるが，基質特異性等，酵素化学的性状は，産生菌種により異なり，種類が多い。通常，主に PC 類に作用するものを Penicillinase (PC ase), CEP に作用するものを Cephalosporinase (CEP ase) と呼んでいるが，両者に作用する中間的なものもある。グラム陽性菌の β-lactamase は菌体外酵素で，ブドウ球菌では PC ase 型で，miniplasmid に支配されている。グラム陰性菌の β-lactamase は多種多様で，Richmond は I～V型に大別している。うち I 型は CEP ase 型で，日和見菌に多く，染色体上の遺伝子により支配されている。II～V 型は PC ase 型で，うち III, V 型は R-plasmid により支配されている。III 型は TEM 型とも呼ばれ，我が国の AB-PC 耐性菌の大部分は，この型の R-plasmid によっている。尚，この plasmid 上の遺伝子は transposon で，plasmid より離れて，染色体や他の plasmid に転位または組み込まれる。従って，この型の遺伝子は，R-plasmid と transposon の，二重の移動機構により，菌種を超えて菌より菌へと拡がるため，耐性菌は増加する。また，染色体性の産生菌が，R-plasmid の伝達を受け，二重の機構により産生する例も検出されている。

上述の理由から，β-lactam 剤耐性菌への対策は，β-lactamase に対する対策とも云えよう。実際，これ迄，β-lactamase により水解され難い，PC や CEP 誘導体 (MCI-PC や Cephamycin 系薬剤等) が開発され，実用に供されているが，それとは別方向に β-lactamase を不活化する薬剤 (β-lactamase inhibitor) を併用して，現存の，AB-PC 等の優れた薬剤の作用を復活させようとの研究も進められ，実用例もあるので，代表的な物質2つを御紹介する。

1. クラブラン酸，Clavulanic acid (CVA). これは streptomyces clavuligens より得られた β-lactam 抗生物質で，PC の thiazolidine 環に代る，oxazolidine 環を持っている。抗菌作用は弱いが，特徴は PC ase 型の β-lactamase，特に，III 型を不活化する点にあり，CVA が自らの β-lactam 環を開裂して，β-lactamase の活性中心部に結合し，分子中の hydroxyethylidene の作用で，アルキル化により，非可逆性の不活化を起すと云われる。CVA の微量 (1～5μg/ml) を AB-PC または Cephaloridine (CER) と併用することにより，PC ase 型 β-lactamase による耐性のブドウ球菌・大腸菌・Proteus mirabilis, Klebsiella, Bacteroides fragilis および淋菌に対し，著明な相乗効果（すなわち抗菌作用

の復活）を示している。併し，CEP ase 型 β-lactamase に対する作用は弱い。（同様な物質CP-45,899については省略する）。

2. PS-5　本剤は某酒造会社の開発した β-lactam 抗生物質で，グラム陽性菌・陰性菌に亙る広域 spectrum と，強い抗菌作用を有し，β-lactamase にも安定である。CEP ase 型 β-lactamase 産生菌にも優れた抗菌力を示し，殊に，Cephamycin 系に抵抗性の Enterobacter, Citrobacter に 6.25 μg/ml 以下で発育を阻止する。CEP ase 型 β-lactamase (Richmond 1 型) の不活化作用を有し，AB-PC, CER と相乗作用を示す点が注目され，今後の発展が望まれている。

現在 β-lactamase inhibitor は，臨床上，腎機能障害を持つ患者に利用が考えられている。すなわち，該患者では，Kanamycin 系や Gentamicin 等の Aminoglycosid 剤は適用されないので，耐性菌の多い尿路または肺感染症に，本剤の適用が期待される。已に，AB-PC 耐性大腸菌による尿路感染症で，AB-PC を CVA との併用療法が行なわれ，有効成績を得たとの報告もあり，今後，更に本剤の開発進展が期待される。