

信州大学 医学部 細菌学・ウイルス学講義

講義ノート

この講義ノートは、あえて教科書のような構成を取っておりません。
すなわち、不完全な形で提示しています。
この不完全さは学生諸君によって訂正されることを希望します。

= この講義ノートの主な引用・参考書籍等 =

戸田新細菌学	南山堂
医科細菌学	南江堂
医科ウイルス学	南江堂
医科ウイルス学	近代出版
病原微生物学	東京化学同人
免疫生物学	南江堂
エッセンシャル免疫学	メディカル・サイエンス・インターナショナル
医系免疫学	中外医学社
レーニンジャーの新生化学	廣川書店
細胞の分子生物学	Newton Press
STEP 内科 2 (感染症・血液)	海馬書房
国立感染症研究所感染症情報センターホームページ	

著作権の問題があるので、この講義ノートを他の Web に移して公開してはならない

目次

- ◇細菌学序論◇
- ◎微生物学をなぜ学ぶのか? 8
- ◎感染症法
- ◎細菌の構造
 - 細菌の形
 - 細菌の大きさ
 - 細菌の表層構造
- ◎細菌の分類学 10
 - 細菌の種の定義は?
 - 系統樹
 - 衝撃の系統樹
 - 進化の度合いはヒトが最高?
 - Bacteria と我々は永遠に敵対するのか。
 - 真核生物と原核生物を分けたものは何?
 - DNA 量は多いほど高等か?
- ◎細胞壁◎
- ◎ peptidoglycan
- ◎グラム陽性菌細胞表層構造
- ◎グラム陰性菌細胞表層構造
 - グラム陰性菌外膜
 - ポリーン
 - ヘリプラスム
 - リポ蛋白
- ◎莢膜
- ◎鞭毛
- ◎線毛
- ◎芽胞
- ◎ポーリン
 - Omp A
 - General porin
- ◎タンパクの分泌
 - シグナルペプチドを含むタンパク
 - シグナルペプチドを含まないタンパク

◆細菌の生理 15

- ◎細胞質膜
 - 能動輸送
 - 薬剤排出系
- ◎細菌の代謝
 - 好気性菌
 - 嫌気性菌
 - 通性 (嫌気性菌)
- 菌体成分の合成
 - CO₂ の同化
 - NH₃ の同化
 - SO₄ の同化
- ◎ヌクレオチドの生合成
 - salvage pathway
 - de novo pathway
 - 葉酸代謝阻害

◆Chemotherapy 19

- ◎化学療法剤
- ◇細胞壁合成阻害剤 20
 - Penicillin 系
 - 菌交代症
 - Allergy
- ◎抗菌薬耐性機序
 - β-lactamase
 - アセチル化
 - MRSA の MecA 遺伝子
 - ペニシリン耐性肺炎球菌
 - Postantibiotic effect
- ◎ Cephem
 - 第1世代セフェム
 - 第2世代セフェム
 - 第3世代セフェム
 - 第4世代セフェム
- ◎カルバペネム
- ◎モノバクタム

◎ β-lactam でない細胞壁合成阻害剤

- Fosfomicin
- Bacitracin
- Vancomycin
- Vancomycin resistant enterococci
- Vancomycin resistant staphylococcus aureus

◇ 蛋白合成阻害剤 28

- Aminoglycoside
- Streptomycin
- Tetracycline
- Macrolide
- Chloramphenicol
 - gray baby syndrome
 - 再生不良性貧血
- Metronidazol
- Lincomycin と Clindamycin

◇ 核酸合成阻害薬 32

- Quinolone
- New quinolone

◇ 細菌学各論◇ 34

◎ グラム陽性球菌

- ブドウ球菌 Staphylococcus 35
 - enterotoxin
 - 食中毒
 - Toxic shock syndrome
 - hemolysin
 - α 毒素
 - β 毒素
 - δ 毒素
 - γ 毒素
 - ロイコシジン
 - exfoliative toxin
 - 毛囊炎とその進展膿皮症
 - 化膿症
 - 肺炎

- 心内膜炎 Endocarditis
- 伝染性膿痂疹 Impetigo contagiosa
- レンサ球菌 Streptococcus 40

溶血性

群抗原

Mタンパク

Bacitracin test

Tタンパク

- Streptococcus pyogenes 41

劇症型A群レンサ球菌感染症

産褥熱 Puerperal fever

猩紅熱 scarlet fever

丹毒 erysipelas

蜂窩織炎 phlegmone

外毒素と菌体外毒素

スーパー抗原 superantigen

発熱毒素と Dick 反応

A群レンサ球菌感染症による続発症

B群レンサ球菌

肺炎レンサ球菌 Streptococcus pneumonia

口腔レンサ球菌

腸球菌 Enterococcus

川崎病 Kawasaki disease

◎ グラム陰性球菌 46

- 淋菌 Neisseria gonorrhoeae
- 髄膜炎菌 Neisseria meningitidis

◎ グラム陽性桿菌 49

- Bacillus 属
 - 炭疽菌 Bacillus anthracis
 - Bacillus cereus
 - リステリア Listeria monocytogenes
- Clostridium 属
 - 破傷風菌 Clostridium tetani
 - ボツリヌス菌 Clostridium botulinum
 - ウェルシュ菌 Clostridium perfringens
 - Clostridium difficile

ジフテリア菌 *Corynebacterium diphtheriae*

diphtheria toxin

○ 発熱

◇グラム陰性通性嫌気性細菌◇ 58

◆腸内細菌科 enterobacteriaceae

◎大腸菌 *Escherichia coli*

○ 腸管出血性大腸菌

溶血性尿毒症症候群

中枢神経症状

○ Verotoxin

○ 毒素原性大腸菌

易熱性毒素

耐熱性毒素

○ 腸管侵入性大腸菌

○ 腸管凝集付着性大腸菌

◎ 赤痢菌 *Shigella* 60

◎ サルモネラ属 Genus *Salmonella*

Type III secretion system

○ 腸チフス、パラチフス *S.typhi, S.paratyphi A*

○ サルモネラ症 (サルモネラ食中毒)

◎ エルシニア属 Genus *Yersinia*

○ ペスト菌 *Yersinia pestis*

○ 偽結核菌 *Yersinia pseudotuberculosis*

○ 腸炎エルシニア *Yersinia enterocolitica*

◎ クレブシエラ属 Genus *Klebsiella*

○ 肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*

◎ プロテウス属 Genus *Proteus*

◎ セラチア属 Genus *Serratia*

○ *Serratia marcescens*

◆ビブリオ科 Vibrionaceae 69

◎ ビブリオ属 Genus *Vibrio*

○ コレラ菌 *Vibrio cholerae*

○ 腸炎ビブリオ *Vibrio parahaemolyticus*

○ ビブリオ・バルニフィカス

◎ エロモナス属 Genus *Aeromonas*

◎ プレジオモナス属 Genus *Plesiomonas*

◆パストツレラ科 Pasteurellaceae 73

◎ ヘモフィルス属 Genus *Haemophilus*

○ インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae*

○ 軟性下疳菌 *Haemophilus ducreyi*

◎ パストツレラ属 Genus *Pasteurella*

○ *Pasteurella multocida*

◎ ストレプトバシラス属 Genus *Streptobacillus*

○ *Streptobacillus moniliformis*

◆フラボバクテリウム科 Flavobacteriaceae 75

◎ キャプノサイトファーガ属 *Capnocytophaga*

○ *Capnocytophaga canimorsus*

◆ ナイセリア科 Neisseriaceae

◎ エイケネラ属 *Eikenella*

○ *Eikenella corrodens*

◇グラム陰性好気性桿菌◇ 76

◆ 緑膿菌およびその関連菌

◎ シュードモナス属 Genus *Pseudomonas*

○ 緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*

びまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis

◎ パークホルデリア属 Genus *Burkholderia*

○ *Burkholderia cepacia*

○ *Burkholderia mallei*

○ *Burkholderia pseudomallei*

◎ *Stenotrophomonas maltophilia*

◎ アシネトバクター属 *Acinetobacter*

◎ モラクセラ属 *Moraxella catarrhalis*

◎ レジオネラ属 Genus *Legionella*

○ *Legionella pneumophila*

◎ ボルデテラ属 Genus *Bordetella*

○ *Bordetella pertussis*

◎ ブルセラ属 Genus *Brucella*

◎ フランシスセラ属 Genus *Francisella*

○ 野兔病菌 *Francisella tularensis*

◇Mycoplasma◇ 81

- Mycoplasma pneumoniae

◇Chlamydia◇ 83

- Chlamydia psittaci
- Chlamydia trachomatis
- Chlamydia pneumoniae

◇Rickettsia◇ 87

- 発疹チフス epidemic typhus
- Brill-Zinsser disease
- 発疹熱 murine typhus
- ロッキー山紅斑熱
- 日本紅斑熱 Japanese spotted fever
- 恙虫病 tsutsugamushi fever disease
- ネコひっかき病
- Q 熱

◇グラム陰性微好気性らせん菌◇ 91

- ◎カンピロバクター属 Genus Campylobacter
- 食中毒
- Guillain-Barré症候群
- ◎ヘリコバクター属 Genus Helicobacter
- Helicobacter pylori

◇スピロヘータ◇ 93

- ◎スピロヘータ科
- トレポネーマ属 Genus Treponema
- 梅毒トレポネーマ
- 非特異的反応 STS
- 特異的反応
- 先天性梅毒
- ボレリア属 Genus Borrelia
- 回帰熱ボレリア Borrelia recurrentis
- ライム病ボレリア Borrelia burgdorferi
- ◎レプトスピラ科

○レプトスピラ属 Genus Leptospira

- ワイル病レプトスピラ

◇アクチノミセス目 Actinomycetales ◇ 96

- Actinomyces israelii
- Nocardia asteroides

◇結核菌 Mycobacterium tuberculosis ◇ 97

- 集団感染
- コッホ現象
- tuberculin
- 既感染でも陰性
- 経皮接種法
- BCG 評価
- BCG の副反応
- 非結核性抗酸菌 nontuberculous mycobacteria
- ハンセン病 Hansen's disease 106

◇ウイルス学総論◇ 107

- 【ウイルスの特性】
- 【ウイルスの分類】
- 【ウイルスは核酸の形状によって大きく分けられる】
- 【ウイルスが細胞に感染したら】
- 【ウイルスは特定の細胞、または組織に感染する】
- 【ウイルスの複製 replication】
- 【assembly and release】

◆干渉 interference ◆ 112

- ◎ワクチン vaccine 114
- 生ワクチン
- polio vaccine
- MMR vaccine
- 不活化ワクチン
- 狂犬病ワクチン
- 日本脳炎ワクチン Japanese encephalitis virus
- B型肝炎ワクチン Hepatitis B virus

A型肝炎ワクチン Hepatitis A virus

◎化学療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・117

◎遺伝子治療・・・・・・・・・・・・・・・・・・119

【遺伝子治療に用いられた遺伝子】

《retrovirus vector を用いた例》

《adenovirus vector を用いた例》

◇ウイルス学各論◇

◎DNAウイルス・・・・・・・・・・・・・・・・・・120

○パルボウイルス Parvovirus

○パポバウイルス Papovavirus

○アデノウイルス Adenovirus

○ヘルペスウイルス Herpesvirus

単純ヘルペスウイルス 1,2

水痘—帯状疱疹ウイルス

EBウイルス

サイトメガロウイルス

human herpes virus 6

human herpes virus 7

human herpes virus 8

ポックスウイルス Poxvirus

へパドナウイルス

◎RNAウイルス・・・・・・・・・・・・・・・・・・125

○ピコナウイルス Picornavirus

Enterovirus 属

Rhinovirus 属

Hepatovirus 属

○カリシウイルス Caliciviridae

急性胃腸炎ウイルス

小型球形ウイルス

○アストロウイルス Astroviridae

急性胃腸炎ウイルス

小型球形ウイルス

○レオウイルス Reoviridae

Rotavirus

○トガウイルス Togaviridae

アルファウイルス属 Alphavirus

ルビウイルス Rubivirus

○コロナウイルス Coronaviridae

SARS; severe acute respiratory syndrome

◎ウイルス発癌・・・・・・・・・・・・・・・・・・128

○ヒトがんウイルス

○Adenovirus

○Papillomavirus

◎RNA腫瘍ウイルス・・・・・・・・・・・・・・・・・・128

○Oncogene

○tumor suppressor gene

◎DNA腫瘍ウイルス・・・・・・・・・・・・・・・・・・129

○Adenovirus E 1 AとE 1 B

○p 53 とE 1 B

RNA腫瘍ウイルス

DNA腫瘍ウイルス

◎ Retroviridae (科)・・・・・・・・・・・・・・・・・・131

HTLV-1

[Adult T cell leukemia;ATL の特徴]

[HTLV-1 の感染ルート]

[HTLV-1 遺伝子]

[HTLV-1 によるがん化メカニズム]

[HTLV-1 による ATL 以外の疾患]

HIV・・・・・・・・・・・・・・・・・・133

AIDS(acquired immunodeficiency syndrome)

体内リンパ球

体内でのウイルス全体量

感染白血球

感染後

HAARTの長期毒性

急性期の治療をどうするか

HAART

未治療者の治療

◎ Orthomyxoviridae 科 138

- InfluenzavirusA,B 属
- InfluenzavirusC 属
- Thogoto-like virus 属
- インフルエンザ脳炎・脳症
- ギラン・バレー症候群 Guillain-Barré syndrome

弛緩性の運動麻痺

- インフルエンザレセプター
- HAの開裂と病原性
- neuraminidase;NA
- antigenic drift 抗原連続変異
- antigenic shift 抗原不連続変異

◎ Paramyxoviridae 科 143

- Orthomyxovirus との違い
- human parainfluenza virus
- mumps virus 流行性耳下腺炎
- RS virus
- measles virus 145

麻疹後脳炎

亜急性麻疹脳炎 subacute measles encephalitis

麻疹封入体脳炎

measles inclusion body encephalitis

亜急性硬化性全脳炎

subacute sclerosing panencephalitis;SSPE

◎出血熱

○Arenaviridae アレナウイルス科 146

- ラッサ熱
- リンパ球性脈絡髄膜炎
lymphocytic choriomeningitis
- ボリビア出血熱 Bolivian hemorrhagic fever

◎Filoviridae フィロウイルス科 148

- エボラ出血熱 Ebola hemorrhagic fever
- マールブルグ病 Marburg virus disease

◎Bunyaviridae ブニヤウイルス科

Hantavirus ハンタウイルス属

- ハンターウイルス群 Hantaan virus

- ソウルウイルス群 Seoul virus
- プーマウイルス群 Puumala virus
- 肺症候性ハンタウイルス

hantavirus pulmonary syndrome

Nairovirus ナイロウイルス属

- クリミア・コンゴ出血熱
Crimean-Congo hemorrhagic fever ; CCHF

Phlebovirus フレボウイルス族

- リフトバレー熱 Rift valley fever
- スナバエ熱 sandfly fever

Bunyavirus ブニヤウイルス属

- ラ・クロッセウイルス脳炎

○Flaviviridae フラビウイルス科 152

dengue virus デングウイルス

- デング熱 dengue fever
- デング出血熱

Zika virus ジカウイルス

yellow fever virus 黄熱ウイルス

Japanese encephalitis virus 日本脳炎ウイルス

West Nile virus

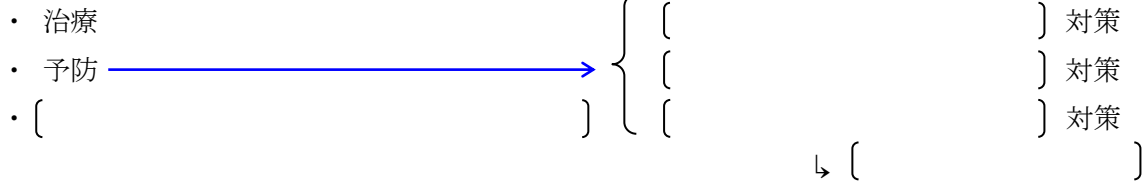
Hepatitis C virus

◆Prion プリオン◆ 155

◇細菌学序論◇

◎ 微生物学を何故学ぶのか？

微生物感染症に対応するため



◎ 感染症法

平成 11 (1999) 年 4 月 1 日 感染症 (新) 法 施行

「伝染病予防法」	1897 (明治 30) 年 4 月 1 日公布	… 100 年間見直しなし
「結核予防法」	1951 (昭和 26) 年 3 月 31 日公布	← これは残された
「性病予防法」	1948 (昭和 23) 年 7 月 15 日公布	
「エイズ予防法」	1989 (平成元) 年 1 月 17 日公布	

2003 年 11 月 5 日 感染症法改正

⇒ 感染症は変革期を迎えている。

WHO	{	infection	新興感染症
	{	infection	再興感染症
		drug-resistant infection	

2007 年 6 月 1 日 感染症法改正 (2007 年 4 月一部施行)

※ 入院措置の義務付けは一類感染症のみ

- 指定感染症 既知の感染症の中で一類、二類、三類感染症に分類されていない感染症において一類、二類、三類感染症に準じた対応の必要が生じた感染症 (1 年に限定して指定)

2014 年 7 月 鳥インフルエンザ (H7N9) と中東呼吸器症候群 コロナウイルス属 MERS ウイルス

2015 年 1 月 2 類感染症へ移行

2016 年 4 月 感染症に対する情報の収集体制の強化 知事は医療機関等に検体の提出を要請できる

- 新感染症 未知の感染症で危険性が極めて高い感染症
- 新型インフルエンザ等感染症 新型インフルエンザおよび再興型インフルエンザを含む

新型インフルエンザ等対策特別措置法 (2013 年 4 月施行)

この特別措置法に基づいて新型コロナウイルスの「緊急事態宣言」が出された。

◎ 細菌の分類学 Taxonomy of bacteria

分類の基盤は「種」である

「種」とは交配により繁殖力を持つ子孫を作ることができる一群の生物。

1942年 Ernst Mayr 「種とは遺伝子プールであり、その中では互いに交配するが他の集団とはうまく交配できないような個体群の集まり」

種は二名法で記載する。

{ 属名 種名 }

○ 細菌の種の定義は？

「染色体 DNA の定量的 DNA-DNA ハイブリット形成実験で 70 % 以上の類似度があり、ハイブリッドの安定度 (ΔT_m) が 5 °C 以内に収まる菌株の集団を種 Species とする」



遺伝学的に同一種と考えられる病原細菌

赤痢菌 *Shigella* と大腸菌 *Escherichia coli*

ペスト菌 *Yersinia pestis* と偽結核菌 *Y. pseudotuberculosis*

大腸菌の K12 株は非病原菌で 4.5×10^6 bp の DNA を持つ、一方、O157H7 は 5.5×10^6 bp の DNA を持つ。

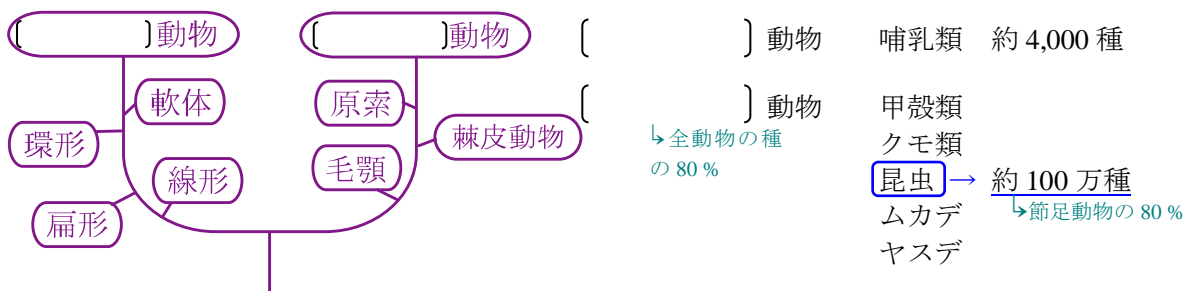
ヒトとチンパンジーの DNA の差は？

○ 系統樹 phylogenetic tree

動物界のことから考えてみよう。ヒトは何動物門？

動物界の中で繁栄している生物は？

16S リボソーム RNA による系統樹を考える前に



○ 衝撃の系統樹

16S リボソームで系統樹を組み立ててみると生物は 3 つの domain に分かっている。

domain Eucarya

domain Bacteria グラム陽性菌とグラム陰性菌

domain Archaea



地球上で多様性を持ち、かつ繁栄している生物は Bacteria ？

↳ 動物界はほんの一枝にしか過ぎない。

○ 進化の度合いはヒトが最高？

経た時間の分、進化している。すなわち、全ての生物は均しく進化した。

※ 進化 evolution という言葉は正確な表現ではない。

地球誕生は 46 億年前

最初のバクテリア化石は 35 億年前

らん藻が酸素を出し始めたのは 20 億年前

最初の真核生物は 10 億年前？

35 億年の間に
大絶滅を経て
現在に至る。

カンブリア紀の大爆発 5 億 7000 万年前
35 億年の歴史を持つヒト ←→ 35 億年の歴史を持つ細菌

○ Bacteria と我々は永遠に敵対するのか。

体内の内、例えば、腸では共生が成立している。

真核生物細胞のミトコンドリアと葉緑体は細菌と同じ大きさで、環状のプラスミドを持つ。

植物ミトコンドリアの 16S リボソーム解析より、ミトコンドリアは何と、系統樹の中の細菌のドメイン中に位置した。そしてそれは、根粒細菌やリケッチアに近く、その子孫であるらしい。

○ 真核生物と原核生物を分けたものは何？

原核生物 → たくさん増える戦略（最小限の DNA）… E.coli は 20 分で 2 つに分裂。

真核生物 → 余分の DNA を持つ (intron) … 増殖は遅くなるが多様性の幅が広がる。

古細菌には intron がある？！

機能の単位（ドメイン）が重複や他の部位間で組換えを起こした場合、intron があるとフレームのずれが生じない。

地球上への誕生は、初めに古細菌と真正細菌？、そのさらに後に真核生物と考えられている？。

○ DNA 量は多いほど高等か？

大腸菌の遺伝子は 約 4,000 4.5 × 10⁶ bp

ヒトの遺伝子は 20,000 ~ 25,000 2.85 × 10⁹ bp

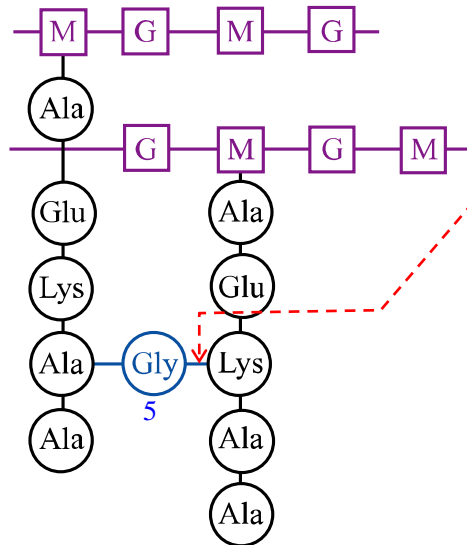
◎ 細胞壁 cell wall ◎

◎ peptidoglycan

グラム陰性菌：cell wall 全体の 数% を占める。 細胞質の浸透圧 5 気圧

グラム陽性菌： " 70 % " 。 " 20 気圧

peptidoglycan とは糖鎖、N-acetylglucosamine と N-acetylmuramic acid にペプチドが結合した構造。



この架橋は streptococcus では 100 % であるが、E. coli では 50 % である。

この反応に関わる最後の酵素はトランスペプチダーゼと呼ばれ、D-Ala-D-Ala 構造を確認して結合する。

一方、ペニシリンは D-Ala-D-Ala 構造と構造的に似ているため、トランスペプチターゼと結合し、不可逆的に不活化する。

トランスペプチターゼは penicillin binding protein (PBP) とも呼ばれる。

PBP とは transpeptidase
 alanine carboxypeptidase
 transglycosidase } 等の総称

◎ グラム陽性菌細胞表層構造

タイコ酸と M タンパク → 宿主細胞のフィブロネクチンに結合

レンサ球菌の virulence factor

◎ グラム陰性菌細胞表層構造

○ グラム陰性菌外膜

{ } ; LPS

lipid A: 内毒素(endotoxin) → 全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome : SIRS
敗血症の評価基準は SIRS から SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (呼吸、肝臓、腎臓、循環、凝固、意識を点数化して表す) へ (2016年現在)

R core: 糖質、菌種間での構成成分の違いは少ない。

O 側鎖: 糖質、O 抗原、フェージ受容体

O 側鎖欠損変異菌 : R (rough) 型コロニーとなる。
野生型 : S (smooth) 型コロニーとなる。

○ ペリプラスム periplasm

外膜と内膜の間隙。
多くの加水分解酵素が存在する。

○ リポ蛋白 murein lipoprotein

外膜とペプチドグリカンを連結するタンパク分子

◎ 莢膜 capsule

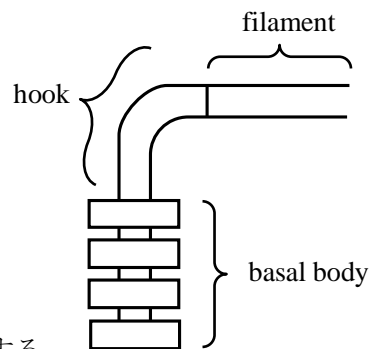
グラム陽性菌、グラム陰性菌どちらの菌にもあるが、どの菌も産生するわけではない。
化学組織は一定していない。 { 糖タンパク
微細繊維
virulence factor としての機能もある。

◎ 鞭毛 flagella

運動を担う器官。

atricha (無鞭毛)	赤痢菌	Shigella
↳ atrichia (無毛)		
monotricha (単鞭毛)	コレラ菌	Vibrio cholerae
peritricha (周鞭毛)	チフス菌	Salmonella

H 抗原 : { 曇り } となる。
O 抗原 : { 形成する } に由来する。



◎ 線毛 pili

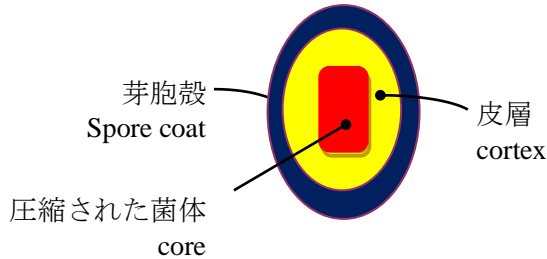
線毛は大きく分けて2つに分けられる。 { 性線毛 sex pili
付着線毛*

* 線毛の主成分 ピリン pilin + アドヘジン adhesin

◎ 芽胞 spore

Clostridium 属 tetani (破傷風菌)

Bacillus 属 anthracis (炭疽菌)



100 °C - 数時間に耐える。滅菌は 121 °C - 15 分
間欠滅菌法 Tyndallization

germinant 発芽誘導物質 : L-Alanine, glucose

◎ ポーリン porin

外膜の約50% 程はタンパク質によって占められている。その outer membrane protein の約60% を porin と呼ばれる outer membrane protein (omp) が占める。そして omp は6つの family に大別される。

○ Omp A

E. coli で細胞当たり 10^5 分子存在する。

菌の形態維持に働く。

○ General porin (Omp F)

3量体を形成し、分子量 600 以下の透過孔を形成する。

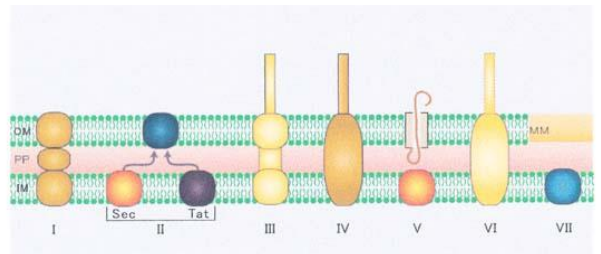
◎ タンパクの分泌

○ シグナルペプチドを含むタンパク

E.coli の場合 ; タンパクの分泌はヘテロ 3 量体

Sec Y, Sec E, Sec G

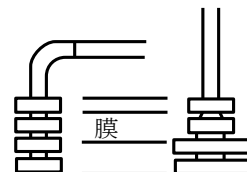
と ATPase を持つ Sec A によって行われる。



○ シグナルペプチドを含まないタンパク

タイプIII分泌機構 type III secretion system

エフェクター分子の分泌には ATP を使用。



タイプIからII, III, IV, V, VI, VII の7つあり必ずしもシグナルペプチドの無いタンパクを分泌するのみではない。

タイプIの外膜にある TolC は毒素分泌と異物排出の両方に機能している。

◆細菌の生理

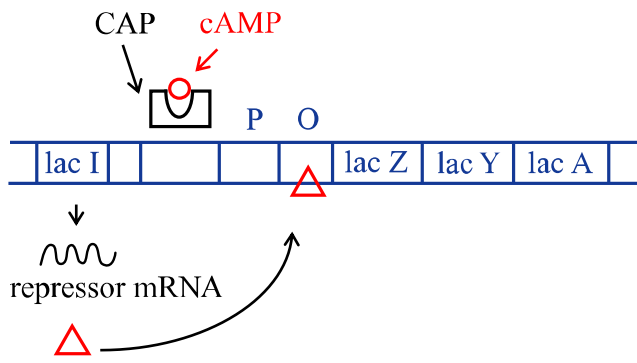
◎ 細胞質膜

○ 能動輸送 Active Transport

① [
 ヒスチジン、マルトース 等]

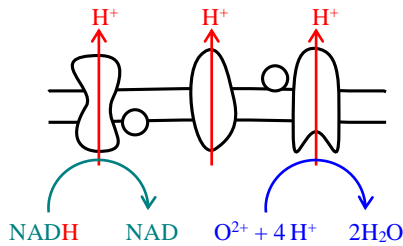
② [
 グルコース、マンノース 等]
 この系を phosphotransferase system (PTS) という。

phosphotransferase system と lac operon (catabolite repression)



CAP ; catabolite gene activator protein
 lac Z ; β-galactosidase
 lac Y ; galactoside permease
 lac A ; galactoside transacetylase

③ [
] (プロトン駆動力 : proton-motive force)
 ラクトース、ガラクトース、アラビノース、グルタミン酸 等



○ 薬剤排出系

例えば、大腸菌では 37 個の薬剤排出タンパク質 (ポンプ) の存在が分っている。この内 20 個* は機能を持つが、17 個については不明である。

* 20 個の内 10 個はデオキシコール酸の排出に
 関与する。

薬剤排出タンパク質はの 5 つの family に分けられている

<div style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</div>	ATP を使用するもの 1 つ	ABC (ATP-binding cassette)
	H ⁺ と共役するもの 3 つ	SMR (small multidrug resistance)
	Na ⁺ と共役するもの 1 つ	MFS (major facilitator superfamily)
		RND (resistance nodulation-cell division)
		MATE (multidrug and toxic compound extrusion)

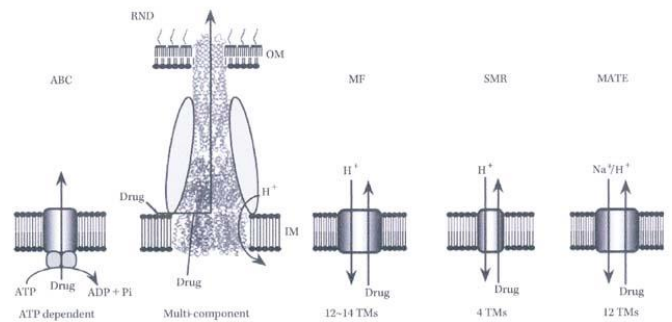


Fig. 2. Classification of drug efflux systems.
 Drug efflux systems can be classified into five categories based on their structure and coupling energies.
 ABC: ATP binding cassette, RND: resistance nodulation cell-division, MF: major facilitator, SMR: small multidrug resistance, MATE: multidrug and toxic compound extrusion

◎ 細菌の代謝

医学で扱うのは従属栄養細菌 heterotrophic bacteria

酸素を必要としない異化 catabolism の過程を発酵 fermentation と言い、酸素を用いた異化の過程を呼吸 respiration と言う。

○ 好気性菌 aerobe

結核菌 mycobacterium tuberculosis

緑膿菌 Pseudomonas aeruginosa

○ 嫌気性菌 anaerobe

Clostridium 属

Bacteroides 属

○ 通性（嫌気性）菌 facultative (anaerobe)

大腸菌 E. coli

◎ 菌体成分の合成

ほとんどの菌は C を除き N, S, H, O を無機物より利用できる。

○ CO₂ の同化

ほとんどの菌は有機化合物（グルコース等）より C を取り入れるが、わずかではあるが CO₂ の同化（固定）を行う。

ある種の細菌培養に CO₂ が必要なのはこのためである。

○ NH₃ の同化

グルタミン酸 + NH₃ + ATP → グルタミン + ADP + Pi

○ SO₄²⁻ の同化

SO₄²⁻ は先ず H₂S に還元されなければ利用できない。

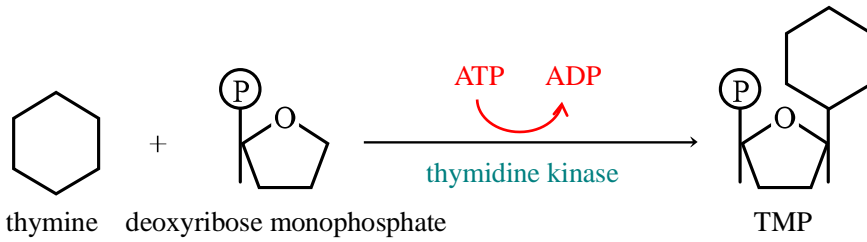
◎ 滅菌と消毒

- 滅菌 sterilization 全ての微生物を完全に死滅させること
- 消毒 disinfection 病原微生物の感染力 infectivity または毒力 virulence を消滅させること
- 防腐 antisepsis 防腐菌や発酵菌の増殖の阻止

◎ ヌクレオチドの生合成

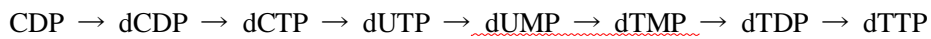
○ Salvage pathway (再生経路)

例えば培地に thymine を加えると

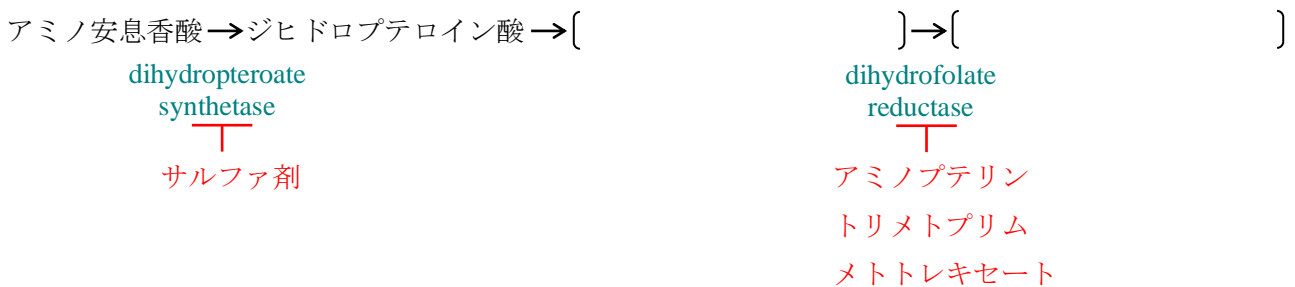
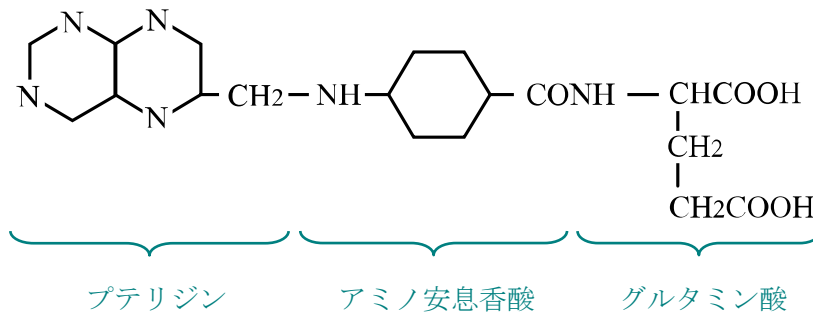


○ De novo pathway (新生経路)

先ずピリジン合成により CDP が作られる。



thymidylate synthase



○ 葉酸代謝阻害

* **Sulfonamide** サルファ剤

Sulfamethoxazole ↔ p-aminobenzoic acid

* **p-aminosalicylic acid; PAS**

* **Trimethoprim**

Sulfamethoxazole + Trimethoprim = ST 合剤 ニューモシスチス肺炎 *Pneumocystis jiroveci*

* **Diamio-diphenylsulfone; DDS** ハンセン病治療剤

[作用機序]

葉酸合成阻害

* **ST 合剤**

抗菌スペクトラム **ceftriaxone** とほぼ同等、嫌気性菌には活性なし

グラム陽性球菌 { ()
 ()

グラム陽性桿菌 { ()
 ()

グラム陰性菌 { ()
 ()
 ()

βラクタム剤がアレルギーで使用できない場合の第2選択になる。

【副作用】

消化器症状（下痢、嘔吐）

発疹 → **Stevens-Johnson syndrome**

骨髄抑制（再生不良性貧血）

高K血症 トリメトプリムが遠位尿細管からのKの排泄を妨げるため。

他薬剤との相互作用：**ワルファリン**

Shigella や *Salmonella* に有効だが、東南アジアではST合剤耐性菌の割合が高く、旅行者下痢には **New quinolone**

◆ Chemotherapy 化学療法

(魔法の弾丸 magic bullet)

化学療法剤

合成化学療法剤

1884年 Gram グラム染色法

P. Ehrlich 色素剤

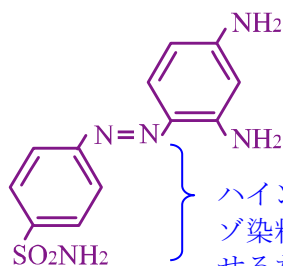
1904年 トリパン トリパノソーマ

1910年 サルバルサン 梅毒

細菌に対するものは梅毒以外見つからなかった。

G. Domagk 1935年

○ サルファ剤 sulfonamide



ハインリヒ・ヘルラインがアゾ染料の染色耐久性を向上させるために 1909年付け加えた。: *p*-aminobenzylsulfonamide

赤色色素 Prontosil rubrum

↓

生体内 *p*-aminobenzylsulfonamide

グラム陽性菌

5400種の誘導体のうち、実用価値のあるものは20種足らず



○ キノロン剤 1960年

マラリアの Chloroquine

↓

Quinolone : nalidixic acid

↓

New quinolone

抗生物質 antibiotics

1929年 Fleming

Penicillin G

↓

1940年 実用化

Florey, Chain, Abraham

↓

1957年 化学合成

J. Sheehan

β -lactam antibiotics

◎ 化学療法剤

- { * { } 阻害剤
- { * { } 阻害剤
- { * { } 阻害剤

◇ 細胞壁合成阻害剤

[β-lactam antibiotics]

β-ラクタム剤は殺菌的に働く、ただし休止状態の菌には効果なし。

[選択毒性]

ヒトの細胞は細胞壁を持たない。

○Penicillin 系

Penicillin G; PCG 天然ペニシリン PCG 1 単位= 0.27ug

- { } 肺炎レンサ球菌 } グラム陽性
- { } 化膿レンサ球菌 } グラム陽性
- { } 髄膜炎菌 } グラム陰性
- { } 梅毒トレポネーマ } グラム陰性

phenethicillin; PEPC 耐酸性ペニシリン

methicillin; DMPPC, oxacillin; MIPIC ペニシリナーゼ抵抗性

methicillin resistant S. aureus; MRSA

以上のペニシリンはグラム陰性桿菌には無効である。

Ampicillin; ABPC 広域ペニシリン

E. coli アミノ基の導入 → 外膜透過性亢進

Salmonella

Shigella

Proteus

⋮

Carbenicillin ; CBPC, Piperacillin ; PIPC

カルボキシル基の導入 → 緑膿菌外膜透過性

○ 菌交代現象 []

菌交代現象により発症する臨床症状を菌交代症という。

抗菌域の広い薬剤の使用

↓

口腔、腸管、膣の正常細菌叢 normal flora の抑制

↓

口内炎、腸炎、膣炎

偽膜性大腸炎 []

clindamycin の投与により、[]が増殖、

1 ~ 数 mm、白～黄白色の偽膜を形成。

水溶性下痢となる。

↓

抗生物質の中止

↓

Vancomycin

○ Allergy … allos 変わった + ergo 働き

Anaphylactic Shock

発疹からアナフィラキシーショックまで

保 護

Prophylaxis → Anaphylaxis

◎ 抗菌薬耐性機序

- 1) 薬剤の不活性化酵素 {
 - β -lactamase
 - アセチル化転移酵素など
- 2) 抗菌薬作用部位の変化 (遺伝子の変異) {
 - PBP の変異
 - リボソーム RNA の突然変異
 - DNA ジャイレースの突然変異
 - ポーリンの変異
- 3) 薬剤の排出

○ β -lactamase

- { penicillinase
- { cephalosporinase

A 型 → 変異 : Extended-Spectrum β -Lactamases; ESBLs

↳ 基質特異性拡大

○ β -lactamase 阻害剤

- clavulanic acid clavulanate/ amoxicillin
- sulbactam sulbactam/ampicillin
- Tazobactam Tazobactam/piperacillin

β -lactam 環を持つが、それ自身は抗菌活性を持たない。

○ アセチル化 (クロラムフェニコール、アミノグリコシド系薬剤)

抗菌薬の OH 基 } → { アセチル化
NH₂ 基 } { リン酸化

○ MRSA の MecA 遺伝子

○ ペニシリン耐性肺炎球菌 **Streptococcus Pneumoniae**

Minimum Inhibitory Concentration; **MIC** 最小発育阻止濃度

Minimum Bactericidal Concentration; **MBC** 最小殺菌濃度

MIC

0.06 μ g/ ml 以下 penicillin susceptible SP; PSSP

0.1 – 1.0 μ g/ ml penicillin insensitive SP; PISP

2.0 μ g/ ml 以上 penicillin resistant SP; PRSP

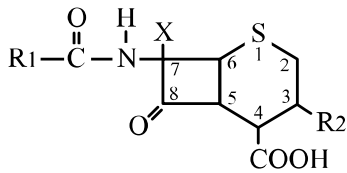
○ Postantibiotic effect; PAE

○ Bioavailability 生体内利用率

○ MIC breakpoint clinical な性格を持ち、80%以上の有効率が期待できるか否かを区別する

◎ **Cephem** セフェム

1955年 **cephalosporin C**



3位 (R2) と7位 (R1)に置換基を導入できる。
 7位の Xに -OCH₃ (メトキシ基) を有するものが、**cephamycin** 系
 - H を有するものが、**cephalosporin** 系

○ **第1世代セフェム** 1962年～ **cefazolin** セファメジン(商品名)

- 1) penicillinase に安定
- 2) 広い抗菌域

グラム陽性菌、グラム陰性菌に有効

Gram (+) { { } }

Gram (-) { { } }

ペニシリン耐性で菌交代現象で出現することもある。
 ⇒ β-ラクタマーゼ extended-spectrum β-lactamase 増加

尿路感染症、多剤耐性菌が多い。ペニシリン G 耐性

無効な菌は

{ }
 多剤耐性 (ペニシリン系、第1世代・第2世代セフェム系、高度耐性)、cephalosporinase 産生

{ }
 第1世代セフェムに耐性

{ }
 β-ラクタマーゼ産生 (cephalosporinase)

○ **第2世代セフェム** 1972年～ **cefotiam** パンスポリン(商品名)

- 1) Cephalosporinase に安定 ⇒ 抗菌域の拡大

もしくは

- 2) 膜透過性の向上 ⇒ $\left. \begin{matrix} \text{Haemophilus influenzae} \\ \text{Enterobacter cloacae} \end{matrix} \right\}$ に有効となる。

cephamycin 系 cefmetazole セフメタゾン(商品名)

両 β ラクタマーゼに対して安定、嫌気性菌に活性を有する。

嫌気性グラム陰性桿菌の第2選択薬

○ 第3世代セフェム 1977年～ ceftriaxone ロセフィンと ceftazidime モダシン

- 1) Cephalosporinase に安定 }
2) 膜透過性の向上 } を兼ね備えたもの。⇒ 抗菌域のさらなる拡大

欠点；グラム陽性菌に対する抗菌力が弱い。

↓ 広い抗菌スペクトルにより常在菌を幅広く死滅させ、一方グラム陽性菌への抗菌力減弱
MRSA の発生を促進した。

○ 第4世代セフェム 1995年～ cefepime マキシピームと ceftiprome ブロアクト

S. aureus }
P. aeruginosa } に抗菌力

抗菌薬の選択

- ① 原因菌に対する有効薬剤（使用頻度）
- ② 原因菌の薬剤耐性頻度
- ③ 感染部位への薬剤移行性、MIC 以上の濃度の保持時間
- ④ 使用薬剤の副反応（腎排泄型薬剤、胆汁排泄型薬剤）

↳ ペニシリン・セフェム系の主な排泄経路は腎。胆汁中も比較的よい。骨髄液移行は低い。

◎ カルバペネム

5員環の1位が炭素「C」

グラム陽性からグラム陰性菌までの広範囲の抗菌スペクトル

○ imipenem / cilastatin

imipenem → 分解

dehydropeptidase- I
(腎尿細管冊子縁膜)

cilastatin

imipenem } 有機アニオン輸送 → 腎毒性
その分解産物 }

○ panipenem / betamipron

panipenem → 腎毒性

有機アニオン輸送

betamipron

○ meropenem

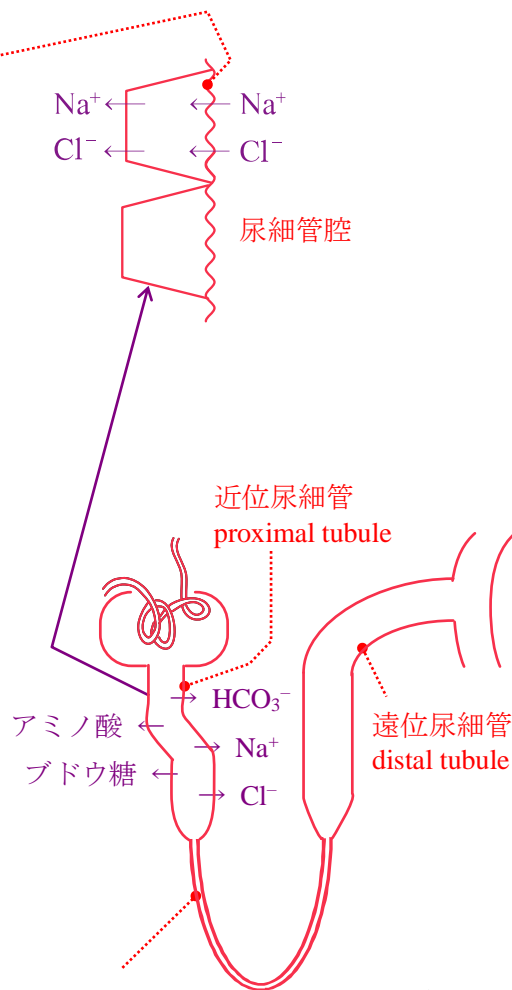
単剤 腎毒性は弱いとされている。

DHP- I で分解されない。

カルバペネムの適応は中等以上の感染症

- ① 基礎疾患を有する患者や compromised host
- ② 他の抗生剤に反応しない重症感染症
- ③ 敗血症

{ }



◎ モノバクタム monobactam

信州大ではほとんど使用されていなかったが、近年使われ始めている。

Aztreonam; AZT

carumonam; CRMN

好気性グラム陰性桿菌のみ有効。

グラム陽性菌

嫌気性菌

} には、ほとんど無効。正常細菌叢への影響は少ない。

緑膿菌に対する抗菌活性強い。

複雑性尿路感染症に適応。

経口ではほとんど吸収されない。