

Part1 同一問題:しっかり復習して次に備えよう。

問1 インフルエンザの増殖メカニズムについて以下の語を用いて説明せよ。

シアル酸糖鎖 RNAポリメラーゼ エンベロープ

問2 B型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

問3 C型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

Part2 関連問題:一緒に学ぼう。

問4 アマンタジンについて作用機序や適応種、体内動態等について説明しなさい。【H28 年度】

問5 A型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

Part3 独自問題:練習してどうぞ。

問6 以下の文章を読んで各設問に答えよ。

薬剤耐性菌にはもともと抗菌薬への感受性の低い自然耐性菌と遺伝的变化によって感受性の低くなった獲得耐性菌がある。前者の例として有名なのは(1)であり、薬剤排泄システムにより多くの抗菌薬に自然耐性を持っている。後者の例としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が挙げられる。これら耐性菌の出現の抑制が臨床現場に求められている。

Q1. (1)に当てはまる細菌は次のうちどれか。【2018 総合演習Ⅱ】

- A. *Streptococcus pneumoniae*
- B. *Bacillus subtilis*
- C. *Clostridium botulinum*
- D. *Pseudomonas aeruginosa*
- E. *Staphylococcus aureus*

Q2. Q1 で選んだ細菌に有効な抗菌薬をすべて選びなさい。

バカンピシリン イミペネム ファロペネム クラブラン酸 セファゾリン セフトジジム ナリジクス酸 レボフロキサシン クリンダマイシン ゲンタマイシン ホスホマイシン

Q3. Q2 で選んだ抗菌薬から 1つ 選び、その抗菌薬の特徴、作用機作、抗菌スペクトル、体内動態、薬物相互作用などについて説明しなさい。

Q4. 下線部 2 の細菌について薬剤耐性メカニズム、治療に用いる抗菌薬などを説明せよ。

解答編

Part1 同一問題:しっかり復習して次に備えよう。

問1 インフルエンザの増殖メカニズムについて以下の語を用いて説明せよ。

シアル酸糖鎖 RNAポリメラーゼ エンベロープ

インフルエンザウイルスは、ウイルス表面にある糖タンパク質(スパイク)が細胞膜のウイルスレセプターであるシアル酸糖鎖に結合することで吸着し、その後細胞内に侵入する。

侵入したウイルスは、イオンチャネルであるM2 タンパクによってH⁺をとりこみ、裏打ちしているM1 タンパクを外して脱殻し、ウイルスRNAのみになる。

インフルエンザのRNAはマイナス鎖RNAとよばれ、そのままではRNAとして作用しない、そこで自身の持つRNAポリメラーゼを用いて相補的なRNAを作る。このRNAはプラス鎖とよばれ、タンパクやRNA合成に用いれる。

合成されたタンパクやRNAは細胞膜上に集合してヌクレオカプシドをくみ上げ、その後出芽してウイルス粒子になる。インフルエンザは出芽の際に細胞膜を奪って自身のエンベロープにすることが知られている。

問2 B型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

B型肝炎はB型肝炎ウイルス(HBV)によって引き起こされる。

成人が感染すると一過性の急性肝炎をおこし、1%は劇症肝炎を引き起こす。免疫不全の成人や乳児が感染すると持続感染し、HBVキャリアとなる。この場合はやがて慢性肝炎となり、10%は肝硬変、原発性肝がんと移行する。

感染経路は 1) 血液、輸血。2) 性交渉。3) 母子感染。であるが近年の日本では 3) がほとんど。予防としてHBs抗原を用いたHBワクチンがある。

治療ではインターフェロンや逆転写阻害薬(エンテカビル、テノホビル)を用いる。

インターフェロンは免疫賦活剤であり、リボヌクレアーゼの働きを高めウイルスmRNAを分解したり、プロテインキナーゼを活性化させウイルスタンパク質合成を阻害したり、2'-ホスホジエステラーゼを活性化してtRNAを切断したりする作用を持つ。

エンテカビルはエンテカビル三リン酸に代謝され、デオキシグアノジン三リン酸と競合してHBVのDNAポリメラーゼを強力に阻害する。

テノホビルはテノホビル三リン酸に代謝され、デオキシグアニジン三リン酸類似化合物として逆転写酵素を阻害する。

問3 C型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

C型肝炎はC型肝炎ウイルス(HCV)によって引き起こされる。

感染すると 1~3 か月の潜伏期を経て肝炎を発症するが、75%以上は無症状で終わる。A、B型肝炎より軽症であるが、免疫が正常でも 50~80%が慢性化し、肝硬変、肝がんに進展する。ウイルス性肝がんの 80%を占める。

感染経路は血液、輸血によるものがほとんど。

ワクチンはなく、治療はインターフェロン、リバビリン併用などによって治療される。

インターフェロンは免疫賦活剤であり、リボヌクレアーゼの働きを高めウイルスmRNAを分解したり、プロテインキナーゼを活性化させウイルスタンパク質合成を阻害したり、2'-ホスホジエステラーゼを活性化してtRNAを切断したりする作用を持つ。

リバビリンはヌクレオチド類似体であり、リン酸化リバビリンはイノシンーリン酸脱水素酵素を阻害してGTPをへらしHCVの増殖を抑える。また、リバビリンから作られたRNAは複製の際に突然変異を誘導して感染能を抑える。

Part2 関連問題:一緒に学ぼう。

問4 アマンタジンについて作用機序や適応種、体内動態等について説明しなさい。【H28 年度】

アマンタジン(シンメトレル®)は脱殻阻害薬である。

脱殻とは、細胞内に侵入したウイルスのカプシドをライソソームが分解してRNAを取り出す過程である。しかし、脱殻にはカプシドの裏打ちをするM1タンパクを解離する必要があり、そのためにH⁺を要する。インフルエンザウイルスはイオンチャネルであるM2タンパクを用いてH⁺を取り入れている。

アマンタジンはイオンチャネルであるM2タンパクを阻害することで裏打ちタンパクの解離を抑え、脱殻が防がれて、インフルエンザの増殖を止める。

アマンタジンはA型インフルエンザにしか有効でない。

副作用として消化器症状、中枢神経系副作用があり、催奇性が疑われている。

問5 A型肝炎の症状、感染経路、治療薬、治療薬のメカニズムに触れて説明せよ。

A型肝炎はA型肝炎ウイルス(HAV)によって引き起こされる。

感染すると4週間の潜伏期後、全身倦怠、食欲不振から始まり、発熱、嘔吐さらに黄疸が認められる。通常は1~2か月で治癒し慢性化しない。小児では不顕性感染が多く、成人では発症率が高いがこれは成人の免疫応答が強いためである。

感染経路は糞口感染のため、発展途上国での感染が多い。

公衆衛生の改善やワクチンで予防される。

自然治癒するため治療に抗ウイルス薬を用いない。

Part3 独自問題:練習してどうぞ。

問6 以下の文章を読んで各設問に答えよ。

薬剤耐性菌にはもともと抗菌薬への感受性の低い自然耐性菌と遺伝的变化によって感受性の低くなった獲得耐性菌がある。前者の例として有名なのは(1)であり、薬剤排泄システムにより多くの抗菌薬に自然耐性を持っている。後者の例としては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が挙げられる。これら耐性菌の出現の抑制が臨床現場に求められている。

Q1. (1)に当てはまる細菌は次のうちどれか。【2018 総合演習Ⅱ】

- A. *Streptococcus pneumoniae*
- B. *Bacillus subtilis*
- C. *Clostridium botulinum*
- D. *Pseudomonas aeruginosa*
- E. *Staphylococcus aureus*

Q2. Q1 で選んだ細菌に有効な抗菌薬をすべて選びなさい。

バカンピシリン	<input checked="" type="checkbox"/> イミペネム	ファロペネム	クラブラン酸	セファゾリン	<input checked="" type="checkbox"/> セフトジジム	ナリジクス酸
<input checked="" type="checkbox"/> レボフロキサシ	クリンダマイシン	<input checked="" type="checkbox"/> ゲンタマイシン	<input checked="" type="checkbox"/> ホスホマイシン			

Q3. Q2 で選んだ抗菌薬から 1つ 選び、その抗菌薬の特徴、作用機作、抗菌スペクトル、体内動態、薬物相互作用などについて説明しなさい。

イミペネム: カルバペネム系薬で作用点はPBP。グラム陽性菌やクラスB β ラクタマーゼ非産生陰性菌に有効。腎臓のDHP-1 に分解されて、腎毒性を示すのでシラスタチンと合剤で使われる。

レボフロキサシン: ニューキノロン系薬で作用点はDNAジャイレース、トポイソメラーゼIV。吸収・組織移行性に優れ、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマに高い有効性を持つ。嫌気性を除くグラム陰性菌、陽性菌に有効。NSAIDsと併用でけいれんが増強、二価金属イオンとキレート形成する。副作用としてQT延長、光線過敏症、CYP1A2 阻害がある。

セフトジジム: 第3世代セフェム系薬で作用点はPBP。グラム陰性菌、陽性菌に有効。第二世代以前に比べると緑膿菌、セラチアに有効で β ラクタマーゼへの安定性が高いが、陽性菌への抗菌力は低くなっている。まれに薬物アレルギーがおこる。

ゲンタマイシン: アミノグリコシド系薬で作用点は30Sリボソームサブユニット。緑膿菌やプロテウス菌などのグラム陰性桿菌の重症感染症にペニシリン系と併用する。カナマイシン耐性菌にも使われる。腎毒性が強く、TDM対象である。副作用として第8脳神経障害がある。妊婦に禁忌。

ホスホマイシン: 作用点はUDP-GlcNAcエノールピルビン酸トランスフェラーゼ。グラム陽性菌、陰性菌に広く有効。 β ラクタム系薬と交叉耐性を示さず、相乗効果を見込める。アレルギーの可能性は低い。

Q4. 下線部 2 の細菌について薬剤耐性メカニズム、治療に用いる抗菌薬などを説明せよ。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)はPBP2'を産生する遺伝子 *mecA* を持つ黄色ブドウ球菌である。

通常の黄色ブドウ球菌は細胞壁であるペプチドグリカンの合成をペニシリン結合タンパク(PBP)によって行っているが、MRSAは β ラクタム系薬との親和性が低いPBPであるPBP2'を産生して細胞壁を合成している。そのため β ラクタマーゼに対する安定性の高い抗菌薬であるメチシリンにも耐性を持つことができる。

MRSAの治療にはグリコペプチド系薬のバンコマイシンやテイコプラニン、アミノグリコシド系薬のアルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンが用いられる。

グリコペプチド系薬のバンコマイシンやテイコプラニンはD-Ala-D-Ala構造を作用点とする。TDM対象で、腎毒性や聴覚障害、レッドネック症候群の副作用を持つ。

アミノグリコシド系薬のアルベカシンの作用点は30Sリボソームサブユニットである。腎毒性をもち、TDM対象である。副作用として第8脳神経障害がある。妊婦に禁忌。

リネゾリドは50Sリボソームサブユニットに結合して70S複合体の形成を阻害する。移行性がよくバイオアベイラビリティが約100%。骨髄抑制作用とMAO阻害作用を持つ。

ダプトマイシンはグラム陽性菌の細胞膜に孔を開け K^+ を流出し脱分極させる。またDNA、RNA、タンパク質の合成を阻害して細菌を死滅させる。