

18員環マクロライド系抗菌剤

今回は、私のニュースを読んで頂いている知人から最近質問があり、それに回答すべく調べていた途中に出てきた薬の話になります。

1) マクロライド系抗生物質の構造とは

この系統の抗生物質にはエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどがあり、分子構造としては**巨大なラクトン環**をもち、**ラクトン環構造と糖のグルコシド結合**が特徴になります。

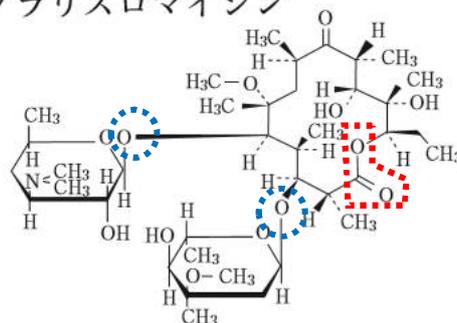
ラクトン環とは**環状エステル**で、OH基とCOOH基が脱水縮合(-O-CO-)して環状になったもので、右図のクラリスロマイシンでいえば**赤い点線**部分になります。

さらに**青色点線**で示したように二つの糖と**グルコシド結合**をしています。

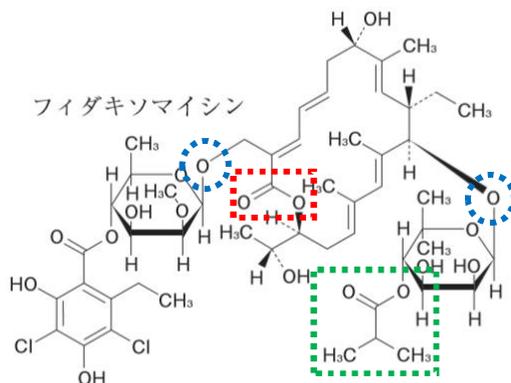
従来から知られているマクロライド系抗生物質にはラクトン環を構成する炭素数で分類され、14個の炭素で構成される**14員環**にはエリスロマイシンやクラリスロマイシン、**15員環**はアジスロマイシン、**16員環**はジョサマイシンがあります。今回、紹介するのは**18員環**構造をもつ**フィダキソマイシン(ダフクリア錠®)**になります(右図)。

ご存じの方も多いとは思いますが、クラリスロマイシンより構造が複雑な感じで、**18個の炭素**で構成された**ラクトン環(赤点線)**と**2個の糖**が**グルコシド結合(青点線)**しているのが分かります。

クラリスロマイシン



フィダキソマイシン



2) 一般のマクロライド系抗生物質の作用機序

釈迦に説法、薬剤師に今さらのマクロライド系の作用機序説明になりますが、復習のつもりで見てください。マクロライド系抗生物質は**主にグラム陽性菌**に抗菌作用を示します。何故、**グラム陰性菌に効かないか**かというと、グラム陰性菌が特徴的にもつ**外膜**には内部へ通じる穴があり、マクロライド系は**分子自体が大きすぎて、その穴を通ることができず**、作用部位に到達できないためでした。そのため**ヘリコバクターピロリ菌**などごく限られたグラム陰性菌にしか効果がありません。

作用部位は細菌の**蛋白合成の場**である70Sリボソームの中の**50Sサブユニット**部分で、そこに結合して**ペプチド転移を阻害**して細菌に必要な**蛋白質の合成を阻害**します。その結果、細菌に対して**静菌的に作用**するとされています。高濃度では殺菌的に作用します。さらに**細胞壁のないマイコプラズマ**や**クラミジア**にも有効なのが特徴です。

3) フィダキソマイシンの作用機序や特徴

18員環のフィダキソマイシンは実は**バイオアペラビリティー**が犬で**3%未満**、人でもほとんど**吸収されない**とされています(1回投与量200mgに対してCmaxは未変化体で8ng/mL、活性代謝物で18ng/mLとngオーダーとなっていますから、吸収の悪いことが分かります)。

従ってフィダキソマイシンは**腸内で有効な薬**となります。腸内の**エステラーゼ**で**イソ酪酸**部分(前図の緑色部分)が外れた**活性代謝物**が主に抗菌作用をもつとされています。一般のマクロライドと同様にグラム陽性菌に選択的に作用し、かつ**クロストリジウム・デフィシル**などごく限られた菌種にしか効果のない**ナロースペクトルの抗生剤**で腸内細菌叢の攪乱を起こしにくいと考えられています。

その作用機序は一般のマクロライド系抗生物質と違い、細菌の**RNAポリメラーゼの阻害**にあります。一般のマクロライド系は細菌のmRNAの合成を許容し、そのmRNAを鋳型として蛋白質を合成する場所を阻害するのに対して、フィダキソマイシンはmRNA自体を合成させないという作用を持ちます。

また14員環マクロライドのクラリスロマイシンで問題となるCYP阻害作用関連では、インビトロ実験でCYP2C9を阻害するものの、**他のCYPへの阻害作用は弱い**とされています。**ほとんど吸収されない薬**なので、この阻害作用もほぼ問題にはならないレベルだと思われ、添付文書でも**相互作用の項目が略**されています。

最後になりましたが、フィダキソマイシンの適応、用法用量を紹介します。

適応菌種：本剤に感性のクロストリジウム・デフィシル

適応症：(偽膜性大腸炎を含む)感染性腸炎

用法・用量：1回200mgを1日2回経口投与(耐性菌の発現を防ぐため、原則感受性を確認し、投与期間は原則として10日間とする)

本剤は2018年9月に発売開始された比較的新しい薬剤で、それまで**偽膜性大腸炎**へ適応のある薬は**バンコマイシン**経口剤と**メトロニダゾール**製剤の2剤しかなかったのですが、それなりの価値はありそうですが、バンコマイシンとの比較試験では、今のところバンコマイシンを上回る効果は期待できないようです。

4) 今回のニュースは単なる新薬紹介だったのか？

確かに私の知識不足で、このフィダキソマイシン自体は、今回の知人からの質問がらみで調べるまでその存在すら知らず、マクロライドなのに作用機序が違うので紹介してみたくなったのも事実なのですが、調べるきっかけになったのが、この薬がプロドラッグでエステラーゼによって外れるのが**イソ酪酸**であるという点です。イソ酪酸は $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOH}$ の構造をもった単なる**短鎖脂肪酸の1種**です。

イソブチリルとも呼ばれますが・・・今、コロナウイルス感染症が流行し、その治療薬がやたらと騒がれ、その中の一つに**シクレソニド(オルベスコ吸入®)**が出てきました。シクレソニドはプロドラッグで活性体となる際に離れるのが実は**イソ酪酸**なのです。知人はこれが何か抗ウイルス的に作用しているのではないかと質問してきたわけです。

簡単に文献検索してもイソ酪酸自体に抗ウイルス作用があるとは思えなかったのと、オルベスコの吸入は他の吸入薬と比べると粒子径が小さくより肺胞まで届きやすいという話もありますので、他のステロイド吸入薬より抗炎症効果が強く出たのがコロナ肺炎改善効果につながったのではないかと思ひ、彼には、多分イソ酪酸説は無いのではないかと答えたのですが、もし抗ウイルス作用があったとしたら・・・彼の発想に脱帽です。

(終わり)