

〈ベーシック薬学教科書シリーズ 15〉『微生物学・感染症学』
章末問題解答

第1章

1. 微生物とは顕微鏡なしでは見ることのできない小さな生物を指し、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、古細菌などに分別される。
2. 以前は細菌の遺伝子ライブラリーから目的の遺伝子の一つ一つ単離していたが、微生物ゲノムプロジェクトの完了後は、コンピューターとゲノムプロジェクトから得られた情報を使って目的の遺伝子候補を検索し、次にその遺伝子を評価し選択するという研究戦略が可能になった。
3. 遺伝子（タンパク質）の機能を明らかにするためは、遺伝学的解析、例えばその遺伝子の変異株を作成しその機能を調べる解析と、生化学的解析、その遺伝子の変異株を作成しその機能を調べる解析。
4. ペプチドグリカン構造の安定性は、縦糸と横糸と呼ばれる結合による網目構造に依存している。即ち、 β 1・4-glucosaminoglycan 結合（糖間の結合）を縦糸とし、これにL型アミノ酸とD型アミノ酸が交互に結合したペプチド結合を横糸としている。
5. ペニシリンは、transpeptidation(架橋反応)を阻害することにより、生育途中の細菌を溶菌させる。
6. 新しい環境に適応する適応期、細胞増殖（細胞分裂）を繰り返す対数増殖期、増殖を停止する静止期・定常期、菌が死滅する死滅期に分かれている。
7. 増殖に酸素を必要としないか、あるいは微量しか必要としないのが偏性嫌気性菌、酸素の有無で嫌気性発酵、呼吸の両方を使い分けるのが通性嫌気性菌、増殖に酸素を必要とするのが偏性好気性菌である。

第2章

1. 微生物の感染経路には、経口感染、経気道感染、経皮感染、経粘膜感染および垂直感染がある。
感染から発症に至るまでの基本的な経過として、次の(1)～(4)に示す過程を経る。すなわち、(1) 体内に侵入した微生物の適所への接着、(2) 適所に接着した微生物の定着、(3) 定着した微生物の遺伝子の複製および増殖、(4) 微生物の複製、増殖および病原因子の産生などにもなう病態の形成、の過程を経る。
2. 感染症成立要因のうち、病原体側の要因として、宿主細胞への定着性、病原体自身の組織内への侵襲性や生体防御反応に対する抵抗性、あるいは毒素産生性などが挙げられる。
具体的には、次のようなものが挙げられる。宿主細胞への定着性を成立させる因子として、病原体表層の接着因子があり、細菌表層の線毛、多糖体粘液

層やグラム陽性菌のリポタイコ酸などが挙げられる。生体防御反応に対する抵抗因子として、莢膜などの多糖体成分があり、病原体によっては細胞内寄生性を発揮することで生体防御反応から自己を防御して感染を成立させている。また、病原細菌においては、タンパク質性の外毒素を産生して病態を形成するものや、グラム陰性菌においては外膜成分であるリポ多糖（毒性本体はリポドA）が内毒素として働き、敗血症時のショックの発症と密接に関係している。

3. ヒトの生体防御システムは、先天的な防御システムとしての自然免疫と後天的な特異的生体防御システムがある。前者では、微生物の侵入を防ぐ皮膚や粘膜などの表層構造物、リゾチームや補体（別経路による作用）、インターフェロンなどの液性の自然防御因子、貪食細胞やナチュラルキラー(NK)細胞による細胞性の自然防御因子が機能している。一方、後者では、免疫記憶に基づく抗体産生や抗原抗体反応に付随する補体の活性化（古典経路による作用）などが関係している。
4. 一般的な細菌感染症の診断法としては、まず適当な培地を用いての病原体の分離、純培養が行われ、引き続き単離された菌の形態学的な観察とともに生化学的な性状解析が行われて原因菌を同定する。より特異的な方法として、16S リボソーム RNA の遺伝子解析による細菌種の同定法もある。一方で、病原体が産生する抗原物質（表層成分や毒素など）に対する免疫学的な検出や病原体の遺伝子の検出などを診断に利用するほか、患者の血清中の病原体に対する抗体価も診断材料として用いられる。
5. 近年における感染症の問題点として、菌交代症の発生、日和見感染や院内感染の増加、新興・再興感染症の増加、輸出入感染症に対する管理などが挙げられる。

様々な抗菌薬が使用されるにつれて、その適正使用が敢行されないと正常細菌叢にまで影響が及び、薬剤に耐性な菌が優勢になる菌交代現象が生じる。それが永続した結果、病態が形成されて菌交代症が発症する。医学・薬学の進歩によって現れたマイナスの局面である。

一方、入院患者や免疫不全症の患者あるいは高齢者においては、免疫力が低下しているために微生物病原体に対して易感染者となっている。そのような対象者に対しては、適切な衛生環境が与えられないと、日和見感染や院内感染が起こりやすい状況となっている。特に病院内での衛生管理は、そのような感染の制御にとって重要な項目となっている。

また、技術が進歩し生活も豊かになるにつれて、海外渡航が安価で容易に行えるようになった。その結果、今まで一部の地域に限られていた感染症あるいは世界的にほとんど知られていなかったような感染症が世界的に広がる形となり、それが輸出・輸入感染症や新興感染症を引き起こし、各国で感染者が増加の一途をたどっている。一方で、既に制圧したとされる病原体も薬剤耐性化を含む種々の変異を獲得し、再興感染症として猛威を奮い始めている。結核やマラリアなどはその典型的な例である。また、マラリアを媒介

する病原体は熱帯や亜熱帯に生息するハマダラ蚊であるが、地球温暖化が進むにつれてその生息域も広がりつつある新たな局面も出ている。これらの感染症に対する国の衛生管理体制の充実も、国民の保健衛生上、大きな課題となっている。

6. 感染症法は、正式には「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」という名称であり、新興感染症や再興感染症をも視野に入れ、微生物感染症の予防はもとより感染症に対する国民への適切な医療を提供することを目的として制定されている。特に最近では、生物テロ対策をも視野に入れた改正が行われ、施行されている。
7. (a) 正しい。対義語として、病原体が外界から宿主へと伝播される「外因感染」がある。
(b) 正しい。これに対して、感染していても臨床症状が発現していない感染状態を不顕性感染という。
(c) 誤り。肝炎ウイルスの中でも、B型やC型の肝炎ウイルスは、粘膜感染やウイルスを含んだ血液の輸血あるいは汚染された注射針を介して引き起こされる。
(d) 誤り。媒介動物が介在しているので、間接接触感染である。
(e) 正しい。
(f) 誤り。インフルエンザウイルスが標的細胞に吸着する際には、表層に存在する赤血球凝集素(HA)が機能する。ノイラミニダーゼ(NA)は、増殖した子ウイルスが感染細胞から放出される際に必須となる酵素である。
(g) 誤り。エルシニア属、サルモネラ属や赤痢菌属などの細菌は、エンドサイトーシスによって細胞内へと侵攻する特徴を持った細菌であるが、ビブリオ属の細菌は、そのような特徴を持っていない。
(h) 誤り。毒素非産生菌の中にも、病原細菌が含まれている。
(i) 誤り。LPSの毒素本体は、リピドAと呼ばれる脂質成分である。
(j) 誤り。リゾチームは、細菌細胞壁を構成するペプチドグリカンの糖鎖結合、すなわちN-アセチルグルコサミンとN-アセチルムラミン酸との間の β (1→4)グリコシド結合を加水分解する酵素である。
(k) 正しい。
(l) 誤り。抗体は成熟したBリンパ球から放出される液性因子である。
(m) 正しい。
(n) 正しい。
(o) 誤り。ヘルパーT細胞の表層に特異的なマーカー抗原は、CD4である。CD8は、細胞傷害性(キラー)T細胞の表面マーカーとして特異的に発現している。
(p) 誤り。主要組織適合遺伝子複合体II(MHCクラスII複合体)は、外来抗原の提示に使われるタンパク質複合体のことである。自己の細胞質由来の成分の提示に使われるタンパク質複合体は、主要組織適合遺伝子複合体I(MHCクラスI複合体)である。

(q) 誤り. ヘルパーT細胞(Th0)から分化し, 抗体産生細胞に分化を促す細胞は, ヘルパーT細胞(Th2)である. ヘルパーT細胞(Th1)は, 新たなマクロファージの活性化によって, 貪食・抗原提示作用をさらに強化する働きがある.

(r) 誤り. ノザンハイブリダイゼーション法は, DNAプローブを用いて, 目的とする遺伝子の転写産物(mRNA)を検出する方法のことである. DNAプローブを用いて, 目的とする遺伝子DNAを検出する方法は, サザンハイブリダイゼーション法である.

(s) 正しい. コンプロマイズド宿主とは, 易感染性宿主のことである.

(t) 誤り. AIDS, ウイルス性出血熱, および SARS は, 新興感染症であるが, マラリアは, 再興感染症である.

第4章

1. d

2. 空気感染 (結核菌, 麻疹ウイルス, 水痘ウイルス)

飛沫感染 (レジオネラ菌, マイコプラズマ, インフルエンザウイルス, 風疹ウイルス等)

接触感染 (MRSA, VRE, 緑膿菌等)

3. 細胞壁合成阻害薬である. β ラクタム環の部分の立体構造がペプチドグリカン前駆体末端の D-Ala-D-Ala と類似していることから, 細胞壁ペプチドグリカン合成酵素であるトランスペプチダーゼと結合する. これにより, ペプチドグリカンの架橋反応が阻害されて, 増殖中の細菌は溶菌する.

4. d

5. グリコペプチド系抗菌薬, アミノグリコシド系抗菌薬

6. ウイルスは偏性細胞内寄生性であり, 宿主細胞の代謝系を利用して増殖する. したがって, ウイルスにのみ選択的に毒性を持つ薬剤の開発は難しい.

7. c

8. アシクロビルはウイルス感染細胞にて, まずウイルスのチミジンキナーゼでリン酸化され, 次に感染細胞のキナーゼでリン酸化されて活性型のアシクロビル三リン酸となる. 感染細胞のみで活性型になる点が選択毒性になる.

9. 逆転写酵素 (ジドブジン等), プロテアーゼ (リトナビル等)

10. *mecA* 遺伝子を獲得することにより, β -ラクタム薬への親和性が低下した細胞壁ペプチドグリカン合成酵素の代替酵素 PBP2'を産生する. 他の PBP が β -ラクタム薬で阻害されてもトランスペプチダーゼ活性をもつ PBP2' が細胞壁合成を続行するため MRSA は β -ラクタム薬存在下で生育可能である.

6 章

1. 真菌細胞の特徴を細菌細胞と比較して一覧表で示す。

	真菌細胞	細菌細胞
細胞	真核細胞	原核細胞
核	複数の染色体 核膜に包まれた DNA	染色体 DNA は通常 1 本 核膜はない
リボゾーム	80S (40S + 60S)	70S (30S + 50S)
細胞小器官 [ミトコンドリア、小胞体、液胞 (リソゾーム)、ゴルジ嚢、微小管系]	あり	なし
細胞壁	β -D-グルカン、キチン、マンナン、ガラクトマンナン	ペプチドグリカン
細胞膜	エルゴステロールを含む	ステロールをもたない
栄養型	菌糸 (酵母のみ単細胞)	単細胞 (放線菌のみ菌糸)
増殖様式	無性生殖、有性生殖 (一部の真菌)	無性生殖のみ
繁殖体	無性孢子または栄養型細胞 (一部の真菌)	栄養型細胞

2. 真菌症は病変の部位により、表在性真菌症、深在性真菌症に分けられる。代表的な深在性 (全身性) 真菌症には、カンジダ症、アスペルギルス症、クリプトコッカス症がある。

深在性真菌症は、易感染性宿主に発症しやすい。易感染性宿主には次の基礎疾患または治療のときになりやすい。

1. がん、白血病などの悪性腫瘍
2. AIDS などの後天性免疫不全症候群
3. 再生不良性貧血などの血液疾患、肺炎、腎炎などの全身性消耗性疾患
4. 抗生物質、化学療法剤、あるいは腎移植時などで免疫抑制薬の多用による免疫不全、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患

1) カンジダ症

深在性真菌症の中では最も多い。

[原因菌] 口腔内・消化管などに常在する *Candida albicans* が最も多く、*C. tropicalis*、*C. parapsilosis*、*C. glabrata* などもある。

[症状] カンジダ血症、肺カンジダ症、その他内臓カンジダ症を起こす。

[治療薬] アムホテリシン B (静注)、ミカファンギンナトリウム (点滴静注)、

ミコナゾール、フルコナゾール（経口、静注）、フルシトシン（内服）

2) アスペルギルス症

〔原因菌〕 土壌、空中、穀物など自然界に広く分布している。主な原因菌は *Aspergillus fumigatus* で、*A. flavus*、*A. nidulans* などもある。

〔症状〕 大部分は呼吸器アスペルギルス症で肺アスペルギルス症が多く、症状は咳や痰である。

〔治療〕 アムホテリシン B（静注）、ミカファンギンナトリウム（静注）、ミコナゾール、フルコナゾール（経口、静注）

3) クリプトコッカス症

〔原因菌〕 土壌あるいは鳩の糞中に存在する *Cryptococcus neoformans* である。

〔症状〕 経気道感染により肺に散在し、肺炎（肺クリプトコッカス症）を、また、血行性に中枢に移行しやすく、髄膜炎（クリプトコッカス髄膜炎）を起こす。

〔治療〕 アムホテリシン B（点滴静注）とフルシトシン（経口）を併用する。アムホテリシン B は髄膜移行性が悪いので、必要に応じて髄液移行性のよいフルコナゾールを用いる。

1) カリニ肺炎

〔原因菌〕 かつては原虫とされたが、真菌と近縁であることが明らかにされた *Pneumocystis carinii* である。

〔症状〕 咳、呼吸困難などで、肺炎を起こす。

〔治療〕 第一選択薬の ST 合剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム）とペンタミジン

3. 表在性疾患で、皮膚糸状菌症ともいう。表在性真菌症には、白癬、表在性カンジダ症、皮膚マラセチアがある。

1) 白癬 日常、最も多くみられる真菌症である。

〔原因菌〕 *Trichophyton rubrum*、*T. mentagrophytes cans* によるものが多い。

〔症状〕 侵される部位と症状により手足白癬（ミズムシ） 頭部白癬（シラクモ） 頑癬（インキンタムシ） などとよばれる。真皮や皮下に炎症が波及したケルズス禿そうもある。

〔治療薬〕 外用：ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾールなど。内用：グリセオフルビン、イトラコナゾールなど。

2) 表在性カンジダ症

〔症状〕 皮膚、爪および周囲組織、口腔咽頭粘膜（がこうそう症：口腔粘膜白斑）、膣粘膜（膣カンジダ症）に限局性の表在性真菌症を引き起こす。

〔治療薬〕 アムホテリシン B（外用）、ミコナゾール、クロトリマゾールなど。

3) 皮膚マラセチア

〔原因菌〕 *Malassezia furfur* 群菌種

〔症状〕 澱風、脂漏性皮膚炎など。

〔治療薬〕 イミダゾール系のアゾール薬（ミコナゾール、ケトコナゾール等）

4.

	薬物	作用機序
ポリエン系	アムホテリシン B ナイスタチン トリコマイシン	真菌細胞膜構成成分のエルゴステロールと結合し、膜機能を障害する。
アゾール系	ミコナゾール ケトコナゾール クロトリマゾール フルコナゾール イトラコナゾール	エルゴステロール生合成酵素（本体はチトクローム P450 で、ラノステロールの C-14 のメチル基を脱メチル化する酵素）を阻害し、真菌細胞膜成分のエルゴステロールの生合成を阻害する。
キャンディン系	ミカファンギン	真菌細胞壁の主要構成成分であるβ-1,3-グルカンの生合成を触媒するβ-1,3-グルカン合成酵素を非特異的に阻害する。
その他	グリセオフルビン	真菌細胞の細胞分裂を阻害する。
	フルシトシン	真菌細胞内に取り込まれフルオロウラシルとなり、核酸合成を阻害する。
	ブテナフィン テルビナフィン	スクアレンエポキシダーゼを阻害し、エルゴステロール生合成を阻害する。

5. 深在性真菌症の治療および予防にアゾール系抗真菌薬が長期または繰り返して使用され、近年、耐性化した *Candida albicans* が報告されるようになった。その耐性機構として次のものが知られている。
- (1) 標的酵素 (P450_{14DM}) 量の増加 (過剰発現)
 - (2) P450_{14DM} のアミノ酸変異によるアゾール薬の親和性の低下
 - (3) P450_{14DM} やその他のエルゴステロール合成経路の酵素 (Sterol delta 5,6 desaturase) の欠損または活性低下
 - (4) アゾール薬の細胞膜透過性の低下
 - (5) ポンプ機構によるアゾール薬の細胞外排出の促進

7 章

1.

- a. 「比較的軽症である。」

フィラリアは日本では犬への寄生がよく知られているが、アジア・アフリカには蔓延している地域が多く存在し、1 億人以上の罹患者がいる。マラリア、住血吸虫症とともに三大寄生虫症になっており、感染者数、症状ともに重大な寄生虫症である。特に、リンパ系糸状虫による象皮病は重篤な寄生虫症として知られており、治療も困難である。

- b. 「包虫が媒介されることが多く」

エキノコックスには多包条虫と単包条虫とがある。多包条虫はキタキツ

ネ等を終宿主とするため、北海道に多く見られる。単包条虫はイヌやオオカミ等イヌ科の動物を終宿主としている。いずれもヒトは固有宿主ではなく、中間宿主となる。従って、ヒトは虫卵を経口接種したときのみ感染し、包虫（哺乳動物の内臓に寄生している幼虫）で感染することはない。

c. 「回虫である」

現在日本で最も感染率が高い寄生虫は蟯虫である。ほとんど症状がでないため感染しても気づかない場合が多く、幼稚園や小学校の集団検診で見つかる場合が多い。子供に感染が見つかった場合には家族内感染が疑われるので家族も検診・駆虫を行うことが望ましい。

d. 「下痢を起こす」

アニサキスは腸壁や胃壁に穿入して過敏症を起こし、激しい腹痛と嘔吐をもたらす。下痢を伴わない点が食中毒と異なる特徴である。

e. 「垂直感染する」

トリコモナスは妊娠中の母体から胎児に感染することはない。膣が炎症を起こして早産や流産の危険性が高くなるが、直接感染する訳ではない。また、主に性交によって感染するが、公共浴場の浴槽・下着・便座などからの感染もあり、「性交によって感染する」も正確な表現ではない。

2. a. パモ酸ピランテル（コンバントリン®）

b. プラジカンテル

c. メトロニダゾール

d. スルファドキシシン・ピリメタミン合剤（ファンシダール®）

e. アンチモン製剤

3. b, d

a. マラリア予防のワクチンは未だ確立されていないためワクチンによる予防はできない。

b. 三大感染症はマラリア、結核、AIDS

c. 三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアにはクロロキンも第一選択薬として用いられるが、最も重篤な症状を起こす熱帯熱マラリア原虫ではクロロキン耐性を示すものが多数出現しており、現在はメフロキンやファンシダール®、アルテミシニン系薬剤の合剤などが第一選択薬として用いられている。

d. ヒトに感染するマラリア原虫は熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) の四種である。