

Ⅲ. 主要疾患の歴史

2. 耐性菌感染症

永武 毅

Key words：耐性菌， β -ラクタマーゼ，MRSA，PRSP

はじめに

耐性菌は抗菌薬（自然界に存在する抗菌物質を含む）の登場に伴い，必然的に菌側の生き残り戦略として生じるものであり，すでに抗菌薬登場前から自然耐性を有している場合と抗菌薬使用によってはじめて獲得されてゆく耐性メカニズムによるものの両者がある。抗菌薬の開発において，すぐれた抗菌力を持つ，新しい治療薬の登場は同時に病原菌側にも新しい耐性メカニズムの登場をうながすものとなってきた。また，学問の進歩によって耐性菌検出が遺伝子レベルでも行えるようになり，耐性菌情報が病原診断の早期に得られるようになった。一方では，今日の耐性菌の増加が抗菌薬臨床使用の増大に一致するものであることから，いかなる臨床使用が耐性菌増加につながったかの歴史的検証が求められている。ここでは，主たる抗菌薬の登場とその耐性菌出現の歴史をたどることで将来の耐性菌防止に向けた医療者側への提言を探ってみたい。

1. 抗菌薬と耐性菌の定義

わが国においては，1945年前後に合成抗菌薬としてサルファ剤，抗生物質としてベンジルペニシリンが感染症治療に使われ始めた。すなわち，当初は化学療法薬としての合成抗菌薬と微生物由来の抗微生物作用を有する抗生物質は区別されていたのであるが，1960年代後半になり，抗生物質を人工的に化学修飾することで抗微生物作用の強いあるいは広域の薬物を開発する手法が発展した。今日ではほとんど新しく登場する医薬品は合成化学によって生産される時代となり，先述の合成抗菌薬（化学療法薬）と抗生物質の区別がつき難くなってきた。むしろ，今日的にはそれぞれの病原体別に抗菌薬，抗ウイルス薬，抗真菌薬，抗結核薬などによぶのが一般的である。

しかるに，抗菌薬がある種の細菌に対してどの程度有効であるかを評価する手法として細菌の発育増殖を抑制する濃度を調べる方法を薬剤感受性試験(susceptibility test)という。抗菌薬の有する抗菌力の評価には，菌株の発育を抑制する最小発育阻止濃度minimum inhibitory concentration (MIC) と菌を殺菌する最小殺菌濃度

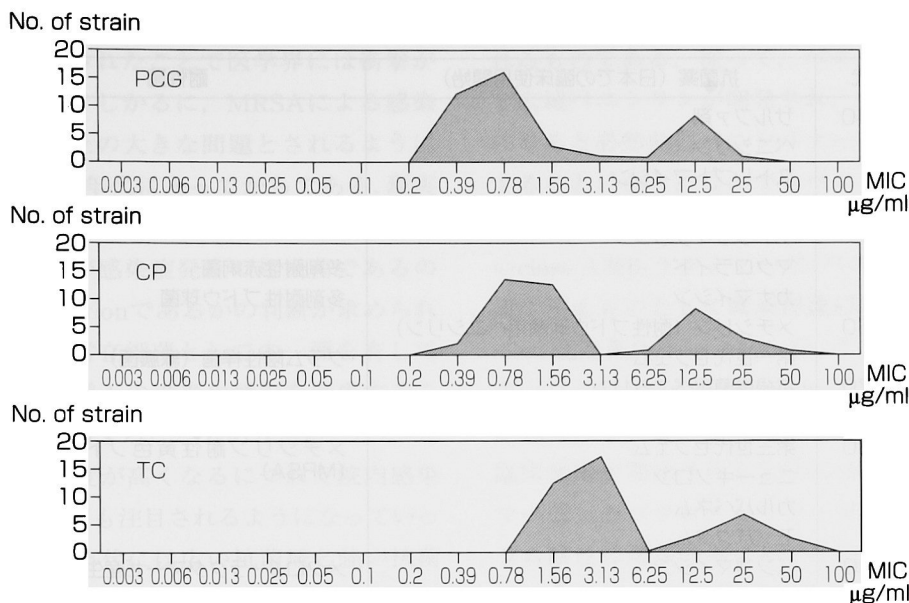


図. インフルエンザ菌に対するペニシリン(PCG), クロラムフェニコール(CP) およびテトラサイクリン (TC) のMIC分布
(長崎大学熱研内科, バングラデシュ小児病院)

minimum bactericidal concentration (MBC) が用いられ, $\mu\text{g/ml}$ や mg/l で表示される. 通常はMICが抗菌力表示として用いられるが, 多くの菌株に対する感受性試験成績で正規分布を示す. この際に抗菌薬の体内動態から病巣中濃度がこれらの正規分布をカバーするものであれば, それらの菌種は感受性菌として治療対象となる. しかるに, 今日ではほとんどの菌種について, あらゆる種類の抗菌薬でMICの低い感受性菌の集団と, そこから外れてより高濃度のMIC値を示す集団がみられるようになっており, これを耐性菌と呼んでいる. ここでは薬剤の病巣移行濃度が高いものと低いものでは臨床的な有効性に大きな差異がみられることになる. 図に示すバングラディシュの小児髄膜炎患者の髄液から得られたインフルエンザ菌 (ほとんどtype b) のMIC分布では 1/3 の菌株でペニシリン(PC), クロラムフェニコール (CP), テトラサイクリン (TC) の3薬剤に耐性であり, 現実にはペニシリンとクロラムフェニコールとの併用治療でイン

フルエンザ菌性髄膜炎の患児の 1/3 は死亡, 1/3 に後遺症が残る, 1/3 がほぼ完治する状況にある. しかるに, 同地域の小児の肺炎の原因菌として分離されるインフルエンザ菌 (大半がnon-typable) でも同様に 1/3 の菌株がペニシリン耐性であるが, 髄液移行に比べて肺病巣中移行は10倍以上良いことから, 私共がきっちりと病原診断して広域ペニシリンを用いた肺炎症例での死亡率は低率であった. しかし, この耐性側に位置する感受性分布が今後さらに右側(耐性側)へシフトしてゆくものと考えられており, 現実には不十分な投与量の設定や抗菌薬の選択の誤りによっての肺炎死亡が途上国では日常的にみられている. また, 多くの抗菌薬の排泄が腎臓で行われ, 尿中移行が高濃度であることから, 通常の抗菌化学療法で他臓器感染症に比べても尿路感染症は殺菌しやすいはずである. しかるに, 泌尿器, 性器感染症の病原細菌の多くが抗菌薬の影響を受けて耐性化し易い腸管常在細菌や自然耐性の環境菌などであり, しかもすべて

表. 抗菌薬開発と臨床問題となった耐性菌出現の歴史

年代	抗菌薬（日本での臨床使用開始）	耐性菌
1940	サルファ剤 ペニシリン	
1950	ストレプトマイシン クロラムフェニコール テトラサイクリン マクロライド カナマイシン	サルファ剤耐性赤痢菌 多剤耐性赤痢菌 多剤耐性ブドウ球菌
1960	メチシリン（耐性ブドウ球菌用ペニシリン） 第一世代セフェム	グラム陰性桿菌（緑膿菌）
1970	抗緑膿菌用ペニシリン 第二世代セフェム	
1980	第三世代セフェム ニューキノロン カルバペネム モノバクタム	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
1990	バンコマイシン	メタロβ-ラクタマーゼ産生菌 ESBL ペニシリン耐性肺炎球菌 耐性インフルエンザ菌（BLNAR） ニューキノロン耐性淋菌
2000		バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）

の抗菌薬の治療では各感染臓器で有効濃度以下に低下する薬剤移行濃度のダイナミズムが存在することから、繰り返し投与や長期投与の中では耐性菌増加や菌交代の機会とは必然的に増加することになる。従って、これまで人類の歴史上登場したあらゆる抗菌薬のすべてにおいて耐性菌は出現していると考えてよいのであるが、臨床問題となるのは難治化や致死性感染症の要因として重要であることによる。いずれにしても、抗菌薬が次々と開発され選択の幅は広がってきたにもかかわらず、抗菌化学療法が耐性菌激増によって益々困難なものになっている日本の医療現場で、抗菌薬の使われ方に問題があることは多くの専門家によって指摘されてきた。表には今日までの日本における抗菌薬の臨床使用開始の時期と代表的な耐性菌出現について概説した。以下に、今日までに医療上の大きな問題とされた代表的な耐性菌について歴史的に検証してみたい。

2. 代表的な耐性菌感染症の歴史

1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

グラム陽性菌に強い抗菌力を有するペニシリンの出現により、それまで難治疾患とされていた黄色ブドウ球菌感染症は劇的に治癒するようになった。しかるに、この1940年代半ばに開始されたペニシリン治療は数年後にはもうペニシリンを分解する酵素（ペニシリナーゼ）産生の黄色ブドウ球菌によって治療無効症例をみるようになった。1940年代後半にペニシリナーゼ産生菌の割合は増加し始め、急速にブドウ球菌感染症に対するペニシリンの有効性は低下した。そこで、ペニシリナーゼによって分解されない半合成ペニシリン誘導体の研究が開始され、最初に登場したのがメチシリン（methicillin）であり1960年に臨床使用されるようになった。しかし、1年後にはもうメチシリン耐性黄色ブドウ球菌

菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) が分離されたことで医学界には衝撃が走ったのである。しかるに、MRSAによる感染症の増加が臨床上の大きな問題とされるようになったのは1980年代に入ってからである。現実には臨床材料から分離された黄色ブドウ球菌 (MRSAを含む) が感染症発症の起炎菌であるのか単なるcolonizationであるかの判断が求められる皮膚や粘膜の常在細菌としての一面を有していると同時に、種々の毒素や酵素を産生することで病原性を発揮することもあり得ることから、MRSAの検出頻度が高くなるにつれて院内感染での起炎菌としても注目されるようになっていった。特に、1980年代には広い抗菌域と強い抗菌力を有する第3世代セフェム系抗菌薬の開発と臨床使用が増加するにつれて、これらの多くの薬剤が黄色ブドウ球菌には抗菌力が弱かったことからMRSA増加の一つの要因とされたのであった。現実には1980年代後半から今日まで院内感染の種々の感染症の原因菌の代表としてMRSAと緑膿菌が2大起炎菌として認識される時代が続いている。しかるに、MRSA感染症対策が院内感染予防策の中心に位置付けられるようになり、抗菌薬の使用制限、患者・保菌者対策、医療従事者や介護者への徹底した耐性菌の伝播防止に向けた教育、さらにはMRSA感染症治療薬の臨床使用などのマニュアル化によって、一時期医療現場でみられたMRSAの感染患者・保菌者の取り扱いに関する社会的混乱は今日では終息しているかに見える。また、MRSAの耐性メカニズムの研究にも進展がみられ、ペニシリン結合蛋白 (PBP) の変位によるものであることが明らかになり、耐性遺伝子の解明もなされている。

2) β -ラクタマーゼ産生菌の歴史

ペニシリナーゼは先述したごとく1940年にはすでにその存在が知られていた。ペニシリナーゼ産生は放射菌、黄色ブドウ球菌、*Bacillus subtilis*などのグラム陽性菌、腸内細菌やブドウ糖非

発酵菌のようなグラム陰性菌に幅広くみとめられるものである。従って、ペニシリン系のなかで広域ペニシリンが開発され、多用される時代になると必然的にペニシリナーゼ産生菌が増加することになり、なかでもペニシリンは分解するがほとんどのセファロsporinを分解出来ないclass A型 β -ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ) を産生するものとして肺炎桿菌*Klebsiella pneumoniae*, 変形菌*Proteus mirabilis*, モラクセラ・カタラーリス*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*などが知られている。その後、セフェム系の開発と臨床使用が開始されると共にclass C型 β -ラクタマーゼ (セファロsporinaゼ) を産生するグラム陰性桿菌類の感染症が目立ってみられるようになった。特に緑膿菌に対して1970年前後に抗緑膿菌用アミノグリコシド系や抗緑膿菌用ペニシリン系の抗菌薬が臨床使用されるようにはなったものの、実際の臨床の現場でペニシリン系やセフェム系の β -ラクタム抗菌薬が多用される中で緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌感染症は1980年代後半まで増加し続けてきた。1980年代にはこれらのグラム陰性菌 (緑膿菌を含む) に強い抗菌力を有する抗菌薬として第3世代セフェム系、ニューキノロン系、カルバペネム系、モノバクタム系などが次々と登場し、臨床使用も拡大してきた。かかる中で、 β -ラクタマーゼ産生にも菌側の変化がみられるようになりclass A型 β -ラクタマーゼ産生菌の中にその構造遺伝子の変異によってセファロsporinが効かないA型変異酵素 (extended-spectrum β -lactamase; ESBL) を出すものがみられるようになってきた。さらには、ペニシリナーゼやセファロsporinaゼ、さらにはカルバペネムにも耐性のclass B型 β -ラクタマーゼ産生株が*Bacillus cereus*, *Aeromonas hydrophilia*から分離され、次いで緑膿菌、セラチア (*Serratia marcescens*) などの腸内細菌からも見出されるようになり、メタロ型 β -ラクタマーゼと呼ばれている。これらの β -ラクタマーゼ産生によって失われた抗菌力を取り戻すべく工夫され

たのが、 β -ラクタマーゼを阻害する β -ラクタム環化合物であり、実際にクラバン酸clavulanic acid (CVA)、スルバクタムsulbactam (SBT)、タゾバクタムtazobactam (TAZ) がペニシリン系やセファロスポリン系抗菌薬との合剤として臨床使用されている。

3) ペニシリン耐性肺炎球菌

ペニシリン耐性肺炎球菌が歴史上に登場したのは、古いものでは1967年のオーストラリアと1971年のニューギニアにおいて共に感染予防にペニシリンが投与されていた患者からの分離例であった。その後、1970年代に欧米、南アフリカ、日本でもペニシリン耐性肺炎球菌分離の報告がなされたが、ペニシリンの最小発育阻止濃度(MIC)は0.1~1.0 μ g/mlの間にあるペニシリン中等度耐性株(PISP)であり、ほとんどがペニシリン大量投与で対応可能な耐性菌として認識されていた。しかるに、MIC値2.0 μ g/ml以上を示す高度ペニシリン耐性(PRSP)肺炎球菌株が1980年代後半になると世界各地域から報告されるようになった。これらの中にマクロライド、テトラサイクリン、ST合剤などにも多剤耐性である株の存在も指摘されていた。さらに、1990年代に入るとペニシリン耐性菌による髄膜炎の治療に推奨された第3世代セフェムにも高度耐性を示す株が分離されるようになり、日本の医療現場では1990年代後半にかけて成人の呼吸器感染症から分離されるペニシリン耐性肺炎球菌(PISPとPRSAを合せた)の肺炎球菌に占める割合が50%を越す施設が増加してきた。特に、小児で耳鼻科領域感染症の起炎菌として分離されるペニシリン耐性菌の割合は低年齢児ほど高率という現象がみられ、しかも、ペニシリン耐性よりもむしろセフェム耐性の度合いがより深刻であることから、小児に対する経口抗菌薬の使用がこれらの耐性菌激増の背景にあることが指摘されてきた。ペニシリン耐性肺炎球菌が高率に分離されているスペイン、日本、韓国などいずれの国をとっても抗菌薬の使われ方に問題が

あることが指摘されている。多くの呼吸器病原体のキャリアーとなっている小児で、同時に耐性菌のキャリアーとなっている現実を臨床の現場では深刻に受け止める必要がある。

4) バンコマイシン耐性腸球菌

抗菌薬が多用される中で、多くの抗菌薬に自然耐性を有する腸球菌感染症は院内感染の起炎菌として問題となってきた。一般にはペニシリンに感受性の本菌感染症であるが、一部ペニシリン耐性株やアレルギー患者に海外ではバンコマイシンが用いられるようになっていた。1986年英国で腎透析患者でのバンコマイシン耐性腸球菌による院内感染が報告されて以後、その増加が欧米で指摘され始めた。その後、1990年代になり米国ではペニシリン、アミノ配糖体、バンコマイシンの3剤耐性菌による院内感染の増加によって治療上の大きな問題となった。日本ではバンコマイシンがMRSA感染症の治療薬として導入されたのが1991年であり、以後使用量増加と共にバンコマイシン耐性菌増加が常に懸念されてきた。バンコマイシン耐性腸球菌が1990年代後半になり日本でも臨床材料から分離されるようになり、欧米と同様に院内感染起炎菌としての注意が求められるようになってきた。

5) ペニシリン耐性インフルエンザ菌

今日における抗菌薬の使われ方が耐性メカニズムに変化を及ぼしたと考えられるものの一つにインフルエンザ菌のペニシリン耐性があげられる。まず、1990年以前にはインフルエンザ菌の10~30%が β -ラクタマーゼ産生でのペニシリン耐性であったが、1990年代後半になりセフェム系抗菌薬に耐性でペニシリンにはむしろやや感受性を増した β -ラクタム耐性インフルエンザ菌が増加してきた。これらの1990年代に増加してきた β -ラクタム耐性株はペニシリナーゼを産生せず、PBPの変化による耐性株であり β -lactamase-negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) と呼ばれ、セフェム系抗菌薬の多用の中で増加してきたものと考えられている。現

在, BLNARの臨床分離の頻度は施設による差異はみられるものの着実に増加し続けており, インフルエンザ菌の中の10~30%にみられるとの報告が多い。

6) キノロン耐性淋菌

淋菌はこれまで抗菌薬開発と臨床使用の歴史の中でペニシリン, テトラサイクリン, セフェムなどに耐性を次々と獲得してきた。

1980年以後にはキノロン系抗菌薬が数多く開発され, グラム陰性菌に強い抗菌力を有することから腸管感染症や性行為感染症に多用されるようになり, キノロン耐性淋菌が特に1990年代後半になり激増している。

おわりに

ここで取り上げた耐性菌は今日の臨床現場で私共が抗菌薬の使用について反省し, 教訓とすべきものばかりである。抗菌薬はよい臨床評価が得られているものほど耐性化し易いという宿命を背負っているものではあるが, 今日の耐性菌の激増の背景として抗菌薬の安易な使用が見

られることも事実である。小児に対して病巣移行の悪い甘い経口抗菌薬を繰り返し投与することによって考えられる呼吸器病原菌のすべてにおいてみられる耐性菌増加も, 消化器や泌尿器感染症に最初よく効いたことを理由にニューキノロン系抗菌薬をワンパターンで使用してきたことによるグラム陰性菌に対するキノロン耐性菌の増加も全ては医療上の付けとして臨床家自身が負うべきものとなるのである。

文 献

- 1) 松本慶蔵：現時点でのMRSA感染症—その対策と進歩。総論。化学療法の領域 13(8)：1477-1479, 1997
- 2) 紺野昌俊：感染症の変化—変貌, 変容, 変遷。臨床成人病 24(11)：1523-1528, 1994
- 3) 井上松久：A細菌学総論 2) 抗菌薬耐性機構。微生物学。畑中正一, 嶋田甚五郎編 初版, 文光堂, 東京, 1999, 94-103
- 4) 平松啓一：1. 耐性菌の時代の化学療法。耐性菌感染症の理論と実践。平松啓一編。第2版。医薬ジャーナル社, 大阪, 2002, 3-11
- 5) 永武 毅：8. 抗菌薬。呼吸器疾患最新の治療 2001-2003。工藤翔二, 他編。南江堂, 東京, 2001, 88-94